



(10) 授权公告号 CN 112979631 B

(45) 授权公告日 2024. 09. 20

(21) 申请号 202110213641.5

(22) 申请日 2015.12.17

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 112979631 A

(43) 申请公布日 2021.06.18

(30) 优先权数据

1422771.4 2014.12.19 GB

(62) 分案原申请数据

201580075709.0 2015.12.17

(73) 专利权人 癌症研究科技有限公司

地址 英国伦敦

(72) 发明人 A·E·麦格纳格尔 A·M·乔丹

B·瓦尔兹科兹 C·P·赫顿

I·D·沃德尔 J·R·希钦

K·M·史密斯 N·M·汉密尔顿

(74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司

公司 31266

专利代理师 马莉华 徐迅

(51) Int.Cl.

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 101374808 A, 2009.02.25

CN 102089302 A, 2011.06.08

审查员 韩卫祥

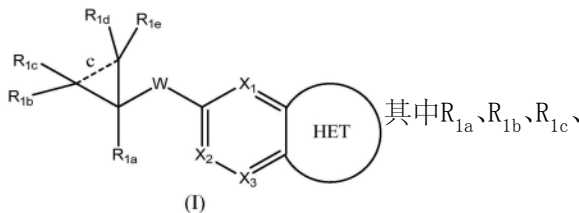
权利要求书2页 说明书190页

(54) 发明名称

PARG抑制化合物

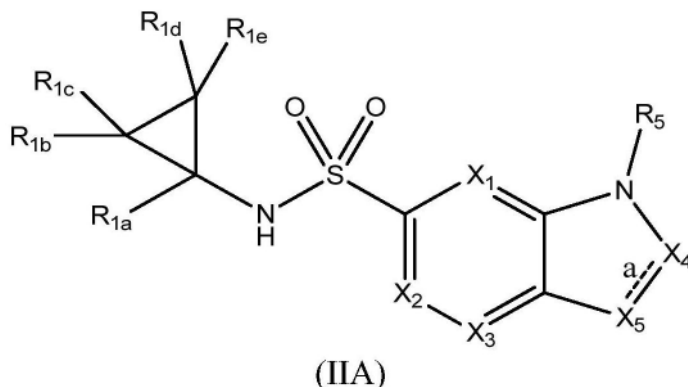
(57) 摘要

本发明涉及用作PARG (聚ADP-核糖糖水解酶) 酶活性的抑制剂的具有化学式I化合物:



R_{1d}、R_{1e}、W、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇、c是如上在本文中所定义的。本发明还涉及用于制备这些化合物的方法, 涉及包含它们的药物组合物, 并且涉及它们在治疗增殖性疾病如癌症以及其中涉及PARG活性的其他疾病或病症中的用途。

1. 具有以下结构式 (IIA) 的化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

R_{1a} 选自氰基、(1-2C) 烷基、或 (1-2C) 卤代烷基;

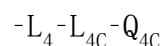
R_{1b} 、 R_{1c} 、 R_{1d} 和 R_{1e} 各自独立地选自 H;

X_1 选自 CR_2 ; 其中 R_2 是 H 或氟;

X_2 选自 CR_3 ; 其中 R_3 是 H 或氟;

X_3 选自 CR_4 ; 其中 R_4 为 H、卤素、氰基、(1-2C) 烷基、(1-2C) 卤代烷基、(1-2C) 烷氧基、(1-2C) 卤代烷氧基或 (2C) 炔基; 或者

R_4 选自具有如下化学式的基团:



其中

L_4 不存在或为任选地被 (1-2C) 烷基或氧代基取代的 (1-3C) 亚烷基;

L_{4c} 不存在或选自 O、S、SO、SO₂、N(R_{4b})、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_{4b})、N(R_{4b})C(O)、N(R_{4b})C(O)N(R_{4c})、S(O)₂N(R_{4b})、或 N(R_{4b})SO₂, 其中 R_{4b} 和 R_{4c} 各自独立地选自氢或 (1-2C) 烷基; 以及

Q_{4c} 是氢、(1-6C) 烷基、(3-6C) 环烷基、芳基、杂环基或杂芳基; 并且其中 Q_{4c} 任选地被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(1-4C) 烷基、或 C(O) R_{4d} 的取代基取代, 其中 R_{4d} 和 R_{4e} 各自独立地选自 H 或 (1-4C) 烷基;

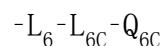
键 a 任选是双键;

R_5 是 5-6 元杂芳基, 任选被一个或多个选自 (1-2C) 烷基、卤素、卤代烷基、氨基、氰基、羧基、氨基甲酰基、CF₃、NR_cR_d、OR_c 或 C(O)R_c 的取代基取代, 其中 R_c 和 R_d 各自独立地选自 H 或 (1-2C) 烷基;

当键 a 为单键时, X_4 选自 C(=O), 或当键 a 为双键时 X_4 选自 CR_{6c} 或 N;

其中

R_{6c} 选自氢、氰基、卤素或具有如下化学式的基团:



其中

L_6 不存在或 (1-3C) 亚烷基;

L_{6c} 不存在或选自 N(R_g)、C(O)N(R_g)、N(R_g)C(O), 其中 R_g 选自氢或 (1-2C) 烷基; 以及

Q_{6c} 是氢、(1-4C) 烷基或杂芳基, 其各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:

(1-4C) 烷基、或卤素；

当键a为单键时， X_5 选自 CHR_{7c} ，或当键a为双键时 X_5 选自 CR_{7c} 或N；

其中

R_{7c} 选自氢、氰基、卤素或(1-6C)烷基S。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其中 R_{1a} 选自氰基或(1-2C)烷基。

3. 根据权利要求1所述的化合物，其中 R_5 是5-6元杂芳基，任选被一个或多个选自(1-2C)烷基、卤素、氨基、氰基、羧基、氨基甲酰基、 CF_3 、 CHF_2 、 NR_cR_d 、 OR_c 或 $C(O)R_c$ 的取代基取代，其中 R_c 和 R_d 各自独立地选自H或(1-2C)烷基。

4. 一种药物组合物，其包含根据权利要求1至3任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，与药学上可接受的稀释剂或载体混合。

5. 根据权利要求1至3任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求4所述的药物组合物的用途，用于制备治疗增殖性疾病的药物。

6. 根据权利要求5所述的用途，其中所述增殖性病症是癌症。

PARG抑制化合物

[0001] 本申请是申请日为2015年12月17日、申请号为201580075709.0、发明名称为“PARG抑制化合物”的中国发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及用作PARG (聚ADP-核糖糖水解酶 (glycohydrolase)) 酶活性的抑制剂的某些化合物。本发明还涉及用于制备这些化合物的方法,涉及包含它们的药物组合物,并且涉及它们在治疗增殖性疾病如癌症以及其中涉及PARG活性的其他疾病或病症中的用途。

背景技术

[0003] 癌症是由不受控制和不受调节的细胞增殖引起的。这种通常快速增殖的结果是肿瘤内高水平的氧化应激,其损害DNA并导致突变率的大幅提高。因此,肿瘤细胞参与并严重依赖DNA损害修复机制。

[0004] 单链断裂 (SSB) 是细胞中产生的最常见的病变类型,并且PARG (聚ADP-核糖糖水解酶) 和PARP以及许多其他蛋白质一起在单链断裂修复 (SSBR) 以及称为碱基切除修复 (BER) 的其他修复机制中涉及。

[0005] 单链DNA修复期间最早的事件之一是PARP (聚ADP-核糖聚合酶) 结合的断裂以及PARP本身的聚ADP-核糖 (PAR) 的快速合成。该分子结构充当募集其他DNA修复蛋白 (首先是XRCC1) 的信号,其然后修复断裂 (Mortusewicz, Fouquerel等人2011)。由这些PAR链引发的信号是短暂的,因为它们被PAR糖水解酶 (PARG) 快速降解。当PARP结合到PAR上时,其催化活性降低,并且因此PARG活性有助于将PARP恢复至其催化活性形式 (Curtin和Szabo 2013)。

[0006] PARG作为具有存在于细胞核、线粒体和胞质溶胶中的同种型的单个基因存在。唯一其他已知的具有糖水解酶活性的蛋白质是定位于线粒体的ARH3 (Mashimo, Kato等人2014)。虽然已知主要由于其在DNA修复中的直接作用, PARG会影响剪接, 转录和表观遗传途径中的PAR信号传输 (Ji和Tulin 2009) (Le May, Iltis等人2012) (Dahl, Maturi等人2014) (Guastafierro, Catizone等人2013) (Caiafa, Guastafierro等人2009)。

[0007] 当DNA修复的其他机制不起作用时,癌细胞可能会依赖于特定的DNA修复途径。携带在双链断裂修复中所涉及的蛋白质中的突变的肿瘤通常对SSBR的PARP抑制剂更敏感。已经存在一些PARG消耗抑制SSBR并降低BRCA2缺陷细胞的存活 (Fathers, Drayton等人2012) 的证据。然而,其他肿瘤突变可能引起双链DNA修复机制的缺陷 (所谓的“BRCA化”),从而使肿瘤细胞对PARG抑制敏感。

[0008] 已经在许多鼠类和人类模型系统中研究了PARG消耗。对PARG无效或缺乏的鼠细胞对实验和临床DNA损害剂的敏感性增加。然而,由于PARG的缺乏对所有药物 (例如吉西他滨、喜树碱) 都不敏感,这表明对于具有某些DNA损害修复和化疗和放射治疗途径的PARG功能的特异性 (Fujihara, Ogino等人2009) (Shirai, Fujimori等人2013) (Zhou, Feng等人2010) (Zhou, Feng等人2011)。

[0009] 在人类中, PARG消耗使肺、子宫颈和胰腺癌细胞对 γ -辐射或实验DNA损害剂 (例如

过氧化氢、甲基甲磺酸盐)敏感(Ame,Fouquerel等人2009)(Nakadate,Kodera等人2013)(Shirai,Poetsch等人2013)。

[0010] PARP抑制剂目前正在进行一系列临床试验,其中正在探索合成致死性或化学敏化的概念。已经描述了对PARP抑制剂的临床抗性(Drost和Jonkers 2014)(Barber,Sandhu等人2013),并且因此存在目标是DNA损害修复机制的替代性抑制剂的要求。由于PARG消耗导致SSBR的速率降低至与PARP1的消耗相同程度,PARG抑制可以在PARP抑制剂抗性细胞中提供治疗优势(Fisher,Hochegger等人2007)。此外,据报道PARG的消耗导致与乳腺癌细胞中PARP消耗的基因表达模式显著不同的基因表达模式(Frizzell,Gamble等人2009)。

[0011] 尽管目前的模型显示,PARG消耗导致对DNA修复的PARP依赖性影响,但是近来的研究已经显示出与PARP抑制的机械差异。在PARG的遗传毒性刺激之后,与PARP消耗相反,PARG消耗导致NAD水平下降。这导致肺癌细胞死亡,其可能是能量衰竭的结果(Erdelyi,Bai等人2009)。

[0012] 细胞可渗透的PARG抑制剂被限制为化合物如鞣酸或五倍子鞣质,其具有对于PARG的可疑的特异性和有限的生物利用度(Sun,Zhang等人2012)(Fathers,Drayton等人2012)(Blenn,Wyrsh等人2011)。

[0013] 本发明的目的是提供PARG的特异性细胞可渗透抑制剂。

发明内容

[0014] 在一方面,本发明提供了如本文所定义的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0015] 在另一方面,本发明提供了如本文所定义的药物组合物,该药物组合物包括如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物、和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0016] 在另一方面,本发明提供了如本文定义的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或如本文定义的药物组合物,用于在疗法中使用。

[0017] 在另一方面,本发明提供了如本文定义的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或如本文定义的药物组合物,用于治疗增殖性病症。

[0018] 在另一方面,本发明提供了如本文定义的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或如本文定义的药物组合物,用于治疗癌症。在具体的实施例中,该癌症是人类癌症。

[0019] 在另一方面,本发明提供了如本文定义的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或如本文定义的药物组合物,用于产生PARG抑制作用。

[0020] 在另一方面,本发明提供了如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制造用于治疗增殖性病症的药物中的用途。

[0021] 在另一方面,本发明提供了如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制造用于治疗癌症的药物中的用途。适当地,该药物用于治疗人类癌症。

[0022] 在另一方面,本发明提供了如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制造用于产生PARG抑制作用的药物中的用途。

[0023] 在另一方面,本发明提供了体外或体内抑制PARG的方法,所述方法包括将细胞与有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物接触。

[0024] 在另一方面,本发明提供了体外或体内抑制细胞增殖的方法,所述方法包括将细胞与有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物接触。

[0025] 在另一方面,本发明提供了治疗对此类治疗有需要的患者中的增殖性疾病的方法,所述方法包括向所述患者给予治疗有效量如本文所定义的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物。

[0026] 在另一方面,本发明提供了治疗对此类治疗有需要的患者中的癌症的方法,所述方法包括向所述患者给予治疗有效量如本文所定义的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物。

[0027] 本发明还提供了合成如本文所定义的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法。

[0028] 在另一方面,本发明提供了可通过、或通过、或直接通过如本文定义的合成方法获得的如本文所定义的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0029] 在另一方面,本发明提供了适用于本文陈述的合成方法中任一种的如本文所定义的新颖中间体。

[0030] 本发明的任何一个特定方面的优选的、合适的和任选的特征也是任何其他方面的优选的、合适的和任选的特征。

发明详细描述

[0031] 定义

[0032] 除非另有说明,说明书和权利要求书中使用的下列术语具有下文陈述的以下含义。

[0033] 应当理解,提及“进行治疗(treating)”或“治疗(treatment)”包括预防以及缓解一种病症的已确定的症状。因此,状态、障碍或病症的“进行治疗”或“治疗”包括:(1)预防或延迟在人类中发展的状态、障碍或病症的临床症状的出现,所述人类可以是患有或易患所述状态、障碍或病症但是还没有经历或显示所述状态、障碍或病症的临床或亚临床症状;(2)抑制所述状态、障碍或病症,即阻止、降低或延迟所述疾病的发展或其复发(在维持治疗的情况下)或其至少一种临床或亚临床症状的发展;或(3)减轻或减缓所述种疾病,即,引起所述状态、障碍或病症或其至少一种临床或亚临床症状的消退。

[0034] “治疗有效量”意指当向哺乳动物给予来用于治疗一种疾病时,足以影响该疾病的此类治疗的化合物的量。“治疗有效量”将根据化合物、疾病及其严重性以及待治疗的哺乳动物的年龄、体重等而变化。

[0035] 在本说明书中,术语“烷基”包括直链和支链烷基基团。提及单个烷基基团如“丙基”仅对直链型是特定的,并且提及单个支链烷基基团如“异丙基”仅对支链形式是特定的。例如,“(1-6C)烷基”包括(1-4C)烷基、(1-3C)烷基、丙基、异丙基和叔丁基。类似的惯例适用于其他基团,例如“苯基(1-6C)烷基”包括苯基(1-4C)烷基、苄基、1-苯基乙基和2-苯基乙基。

[0036] 单独使用或作为前缀使用的术语“(m-nC)”或“(m-nC)基团”是指具有m至n个碳原子的任何基团。

[0037] “亚烷基”、“亚烯基”或“亚炔基”基团是位于两个其他化学基团之间并用于连接这

两个其他化学基团的烷基、烯基或炔基。因此,“(1-6C)亚烷基”是指具有一个至六个碳原子的直链的饱和的二价烃基或具有三个至六个碳原子的支链的饱和的二价烃基,例如,亚甲基、亚乙基、亚丙基、2-甲基亚丙基、亚戊基等。

[0038] “(2-6C)亚烯基”是指包含至少一个双键的、具有两个至六个碳原子的直链的二价烃基或三个至六个碳原子的支链的二价烃基,例如,亚乙烯基、2,4-亚戊二烯基等。

[0039] “(2-6C)亚炔基”是指包含至少一个三键的、具有两个至六个碳原子的直链的二价烃基或三个至六个碳原子的支链的二价烃基,例如,亚乙炔基、亚丙炔基、和亚丁炔基等。

[0040] “(3-8C)环烷基”意指包含从3至8个碳原子的烃环,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或双环[2.2.1]庚基。

[0041] “(3-8C)环烯基”意指包含至少一个双键的烃环,例如环丁烯基、环戊烯基、环己烯基或环庚烯基、例如3-环己烯-1-基或环辛烯基。

[0042] “(3-8C)环烷基-(1-6C)亚烷基”意指共价附接到(1-6C)亚烷基基团的(3-8C)环烷基基团,两者都在本文中进行了定义。

[0043] 术语“卤素(halo)”或“卤素(halogen)”是指氟、氯、溴、以及碘。

[0044] 术语“杂环基”、“杂环的”或“杂环”意指一个或多个非芳族的、饱和或部分饱和的单环的、稠合的、桥接的或螺双环的杂环系统。术语杂环基包括单价物质和二价物质两者。单环杂环包含从约3至12(适当地从3至7个)环原子,在环中具有从1至5(合适地1、2或3)个选自氮、氧或硫的杂原子。双环杂环在环中包含从7至17个成员原子,合适地为7至12个成员原子。双环杂环包含从约7至约17个(适当地从7至12个)环原子。一个或多个双环杂环可以是稠合的、螺环的或桥接的环系统。杂环基团的实例包括环醚,如环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、二噁烷基和经取代的环醚。含氮的杂环包括,例如,氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、四氢三嗪基、四氢吡唑基等。典型的含硫杂环包括四氢噻吩基、二氢-1,3-二硫醇、四氢-2H-噻喃和六氢硫杂卓(hexahydrothiepine)。其他杂环包括二氢-氧杂硫醇基(dihydrooxathioly1)、四氢-噁唑基、四氢噁二唑基、四氢二噁唑基、四氢-氧杂噻唑基(tetrahydrooxathiazolyl)、六氢三嗪基、四氢-噁嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢嘧啶基、二噁喹酸基(dioxoliny1)、八氢苯并呋喃基、八氢苯并咪唑基和八氢苯并噻唑基。对于含硫的杂环,也包括包含S0或SO₂基团的氧化的硫杂环。实例包括亚砷和砷形式的四氢噻吩基和硫代吗啉基,如四氢噻吩1,1-二氧化物和硫代吗啉基1,1-二氧化物。带有1或2个氧代基(=O)或硫代基(=S)取代基的杂环基基团的合适的值是,例如,2-氧代吡咯烷基、2-硫代吡咯烷基、2-氧代咪唑烷基、2-硫代咪唑烷基、2-氧代哌啶基、2,5-二氧代吡咯烷基、2,5-二氧代咪唑烷基或2,6-二氧代哌啶基。特定的杂环基基团是包含1、2或3个选自氮、氧或硫的杂原子的饱和单环3至7元杂环基,例如氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吗啉基、四氢噻吩基、四氢噻吩基1,1-二氧化物、硫代吗啉基、硫代吗啉基1,1-二氧化物、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基或高哌嗪基。如技术人员将理解的,任何杂环可以经由任何合适的原子,如经由碳或氮原子,连接到另一个基团。然而,本文中提及哌啶基或吗啉基是指通过环氮连接的哌啶-1-基或吗啉-4-基环。

[0045] “桥接的环系统”意指两个环共享多于两个原子的环系统,参见例如Advanced Organic Chemistry, Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992[高等有机化学,由Jerry March编辑,第4版,威利国际科学公司,第131-133页,1992]。

桥接的杂环环系统的实例包括氮杂-双环并[2.2.1]庚烷、2-氧杂-5-氮杂双环并[2.2.1]庚烷、氮杂-双环并[2.2.2]辛烷、氮杂-双环并[3.2.1]辛烷和奎宁环。

[0046] “杂环基(1-6C)烷基”意指共价附接到(1-6C)亚烷基基团的杂环基基团,两者都在本文中进行了定义。

[0047] 术语“杂芳基”或“杂芳族”意指并有一个或多个(例如1-4个,特别是1、2或3个)选自氮、氧或硫的杂原子的芳族的单环-、双环-或多环。术语杂芳基包括单价物质和二价物质两者。杂芳基基团的实例是包含从五至十二个环成员,并且更通常是从5至10个环成员的单环和双环基团。杂芳基基团可以是,例如,5-或6元单环或9-或10元双环,例如由稠合的五元和六元环或两个稠合的六元环形成的双环结构。每个环可以包含至多约四个通常选自氮、硫和氧的杂原子。通常,杂芳基环将包含至多3个杂原子,更通常至多2个,例如单个杂原子。在一个实施例中,杂芳基环包含至少一个环氮原子。杂芳基环中的氮原子可以是碱性的,如在咪唑或吡啶的情况下那样,或基本上非碱性的,如在吡咯或吡咯氮的情况下那样。通常,存在于杂芳基基团(包括环的任何氨基基团取代基)中的碱性氮原子的数目将小于五。

[0048] 杂芳基的实例包括:呋喃基、吡咯基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基、苯并呋喃基、吡咯基、异吡咯基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、吡唑基、嘌呤基、苯并呋喃基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、噌啉基、蝶啶基、茶啶基、呋唑基、吩嗪基、苯并异喹啉基、吡啶并吡嗪基、噻吩并[2,3-b]呋喃基、2H-呋喃并[3,2-b]-吡喃基、5H-吡啶并[2,3-d]-噁-嗪基、1H-吡唑并[4,3-d]-噁唑基、4H-咪唑并[4,5-d]噻唑基、吡嗪并[2,3-d]哒嗪基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪基。“杂芳基”还涵盖部分芳族的双环或多环系统,其中至少一个环是芳环,并且一个或多个其他环是非芳族的、饱和或部分饱和的环,条件是至少一个环包含一个或多个选自氮、氧或硫的杂原子。部分芳族杂芳基基团的实例包括,例如,四氢异喹啉基、四氢喹啉基、2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、2,2-二氧代-1,3-二氢-2-苯并噻吩基、4,5,6,7-四氢苯并呋喃基、二氢吡咯基、1,2,3,4四氢1,8萘啶基、1,2,3,4四氢吡啶并[2,3b]吡嗪基、和3,4二氢2H吡啶并[3,2b][1,4]噁嗪基。

[0049] 五元杂芳基基团的实例包括但不限于:吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、呋喃基、噁唑基、噁二唑基、氧杂三唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、三唑基、和四唑基基团。

[0050] 六元杂芳基基团的实例包括但不限于:吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、和三嗪基。

[0051] 双环杂芳基基团可以是例如选自以下的基团:

[0052] 与包含1、2或3个环杂原子的5元或6元环稠合的苯环;

[0053] 与包含1、2或3个环杂原子的5元或6元环稠合的吡啶环;

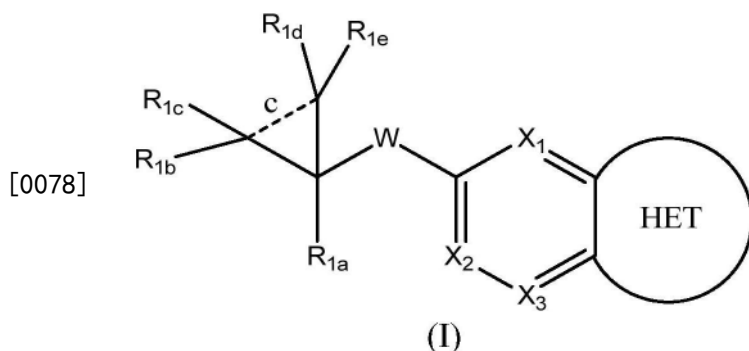
[0054] 与包含1或2个环杂原子的5元或6元环稠合的嘧啶环;

[0055] 与包含1、2或3个环杂原子的5元或6元环稠合的吡咯环;

[0056] 与包含1或2个环杂原子的5元或6元环稠合的吡唑环;

[0057] 与包含1或2个环杂原子的5元或6元环稠合的吡嗪环;

- [0058] 与包含1或2个环杂原子的5元或6元环稠合的咪唑环；
- [0059] 与包含1或2个环杂原子的5元或6元环稠合的噁唑环；
- [0060] 与包含1或2个环杂原子的5元或6元环稠合的异噁唑环；
- [0061] 与包含1或2个环杂原子的5元或6元环稠合的噻唑环；
- [0062] 与包含1或2个环杂原子的5元或6元环稠合的异噻唑环；
- [0063] 与包含1、2或3个环杂原子的5元或6元环稠合的噻吩环；
- [0064] 与包含1、2或3个环杂原子的5元或6元环稠合的呋喃环；
- [0065] 与包含1、2或3个环杂原子的5元或6元杂芳香族环稠合的环己基环；和
- [0066] 与包含1、2或3个环杂原子的5元或6元杂芳香族环稠合的环戊基环。
- [0067] 包含与五元环稠合的六元环的双环杂芳基基团的具体实例包括但不限于：苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、异苯并呋喃基、吲哚基、异吲哚基、吲嗪基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、嘌呤基（例如，腺嘌呤基、鸟嘌呤基）、吡唑基、苯并二氧杂环戊烯基（benzodioxolyl）、和吡唑并吡啶基基团。
- [0068] 包含两个稠合六元环的双环杂芳基基团的具体实例包括但不限于：喹啉基、异喹啉基、色满基、硫代色满基、色烯基、异色烯基、色满基、异色满基、苯并二噁烷基、喹啉基、苯并噻吩基、苯并二噻吩基、吡啶并吡啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、萘啶基、和蝶啶基基团。
- [0069] “杂芳基 (1-6C) 烷基”意指共价附接到 (1-6C) 亚烷基基团的杂芳基基团，两者都在本文中进行了定义。杂芳烷基的实例包括吡啶-3-基甲基、3- (苯并呋喃-2-基) 丙基等。
- [0070] 术语“芳基”意指具有从5至12个碳原子的环或多环芳香族环。术语芳基包括单价物质和二价物质两者。芳基基团的实例包括但不限于苯基、联苯基、萘基等。在具体实施例中，芳基是苯基。
- [0071] 术语“芳基 (1-6C) 烷基”意指与 (1-6C) 亚烷基基团共价附接的芳基基团，两者均在本文中进行了定义。芳基- (1-6C) 烷基基团的实例包括苄基、苯基乙基等。
- [0072] 本说明书还使用若干复合术语来描述包括多于一个官能度的基团。这些术语将被本领域技术人员理解。例如杂环基 (m-nC) 烷基包括被杂环基取代的 (m-nC) 烷基。
- [0073] 术语“任选取代的”是指被取代的基团、结构或分子以及未被取代的基团、结构或分子。术语“其中R¹基团中的一个/任何CH、CH₂、CH₃基团或杂原子（即，NH）是任选地被取代的”是指R¹基团的（任何）一个氢基被相关的规定基团取代。
- [0074] 当任选的取代基选自“一个或多个”基团时，应当理解，该定义包括选自指定基团之一的所有取代基或选自两个或更多个指定基团的取代基。
- [0075] 短语“本发明的化合物”意指本文中总体上和具体地公开的那些化合物。
- [0076] 本发明的化合物
- [0077] 在一个方面中，本发明涉及如下所示具有化学式 (I) 的化合物：



[0079] 其中：

[0080] 键c不存在或为单键；

[0081] R_{1a} 选自氢、氟、氯、氰基、甲酰基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(2C)烯基或(2C)炔基；

[0082] R_{1b} 、 R_{1c} 、 R_{1d} 和 R_{1e} 各自独立地选自H、氟或甲基；

[0083] W选自 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_y-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_y-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})(\text{NH})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})-\text{NH}-$ ，其中y是0、1或2；

[0084] X_1 选自 CR_2 或者N；其中 R_2 是H或氟；

[0085] X_2 选自 CR_3 或者N；其中 R_3 是H或氟；

[0086] X_3 选自 CR_4 或者N；其中 R_4 为H、卤素、氰基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)烷氧基、(1-2C)卤代烷氧基或(2C)炔基；或者

[0087] R_4 选自具有如下化学式的基团：

[0088] $-\text{L}_4-\text{L}_{4C}-\text{Q}_{4C}$

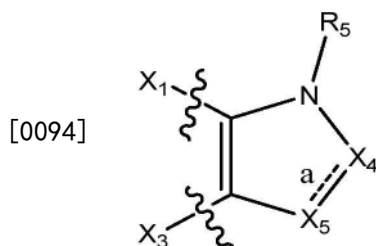
[0089] 其中

[0090] L_4 不存在或为任选地被(1-2C)烷基或氧代基取代的(1-3C)亚烷基；

[0091] L_{4C} 不存在或选自O、S、SO、SO₂、N(R_{4b})、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_{4b})、N(R_{4b})C(O)、N(R_{4b})C(O)N(R_{4c})、S(O)₂N(R_{4b})、或N(R_{4b})SO₂，其中 R_{4b} 和 R_{4c} 各自独立地选自氢或(1-2C)烷基；并且

[0092] Q_{4C} 是氢、(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基、芳基、杂环基或杂芳基；并且其中 Q_{6C} 任选地被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(1-4C)烷基、NR_{4d}R_{4e}、OR_{4d}、C(O)R_{4d}、C(O)OR_{4d}、OC(O)R_{4d}、C(O)N(R_{4e})R_{4d}、N(R_{4e})C(O)R_{4d}、S(O)_yR_{4d}（其中y是0、1或2）、SO₂N(R_{4e})R_{4d}、N(R_{4e})SO₂R_{4d}或(CH₂)_zNR_{4e}R_{4d}（其中z是1、2或3）的取代基取代，其中 R_{4d} 和 R_{4e} 各自独立地选自H或(1-4C)烷基；

[0093] HET是具有下式的稠合的5元饱和、部分饱和或不饱和的杂环：



[0095] 其中

[0096] 键a任选是双键；

[0097] R_5 是H、(1-4C)烷基或具有如下化学式的基团：

[0098] $-L_1-L_5-Q_5$

[0099] 其中

[0100] L_1 不存在或选自任选地被(1-2C)烷基或氧代基取代的(1-3C)亚烷基或任选地被(1-2C)烷基取代的(2-3C)亚烯基或(2-3C)亚炔基连接体；

[0101] L_5 不存在或选自C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_a)、N(R_a)C(O)、N(R_a)C(O)N(R_b)、S(O)₂N(R_a)、N(R_a)SO₂，其中 R_a 和 R_b 各自独立地选自氢或(1-2C)烷基；并且

[0102] Q_5 选自氢、(1-4C)烷基、芳基、5-6元杂芳基、(4-6C)环烷基、(4-6C)环烯基、(2C)烯基或5-6元杂环基；

[0103] 并且其中 Q_5 任选被一个或多个选自(1-4C)烷基、卤素、氨基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、三氟甲氧基、卤代烷基、NR_cR_d、OR_c、C(O)R_c、C(O)OR_c、OC(O)R_c、C(O)N(R_c)R_d、N(R_c)C(O)R_d、S(O)_yR_c (其中y是0、1或2)SO₂N(R_c)R_d、N(R_c)SO₂R_d或(CH₂)_zNR_cR_d (其中z是1、2或3)的取代基取代，其中R_c和R_d各自独立地选自H或(1-4C)烷基；

[0104] 或 Q_5 任选地被具有如下化学式的基团取代：

[0105] $-W_5-Y_5-Z_5$

[0106] 其中

[0107] W_5 不存在或选自任选地被(1-2C)烷基或氧代基取代的(1-3C)亚烷基或任选地被(1-2C)烷基取代的(2-3C)亚烯基或(2-3C)亚炔基连接体；

[0108] Y_5 不存在或选自C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_e)、N(R_e)C(O)、N(R_e)C(O)N(R_f)、S(O)₂N(R_e)、N(R_e)SO₂，其中 R_e 和 R_f 各自独立地选自氢或(1-2C)烷基；并且

[0109] Z_5 选自氢、(1-4C)烷基、苯基、5或6元杂环基或5-6元杂芳基；并且其中 Z_5 任选地被一个或多个选自(1-4C)烷基、卤素、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基或氨磺酰基的取代基取代；

[0110] 当键a为单键时， X_4 选自C(=O)、C(=NH)、C(=S)、CHR_{6c}或N-R_{6N}，或当键a为双键时 X_4 选自CR_{6c}或N；

[0111] 其中

[0112] R_{6c} 选自氢、氰基、卤素或具有如下化学式的基团：

[0113] $-L_6-L_{6C}-Q_{6C}$

[0114] 其中

[0115] L_6 不存在或为任选地被(1-2C)烷基或氧代基取代的(1-3C)亚烷基；

[0116] L_{6C} 不存在或选自O、S、SO、SO₂、N(R_g)、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_g)、N(R_g)C(O)、N(R_g)C(O)N(R_h)、S(O)₂N(R_g)或N(R_g)SO₂，其中 R_g 和 R_h 各自独立地选自氢或(1-2C)烷基；并且

[0117] Q_{6C} 是氢、(1-4C)烷基、(3-6C)环烷基、芳基、杂环基或杂芳基，其各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：(1-4C)烷基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、NR_iR_j、OR_i、C(O)R_i、C(O)OR_i、OC(O)R_i、C(O)N(R_i)R_j、N(R_i)C(O)R_j、S(O)_yR_i (其中y为0、1或2)、SO₂N(R_i)R_j、N(R_i)SO₂R_j或(CH₂)_zNR_iR_j (其中z为1、2或3)，其中R_i和R_j各自独立地选自H或(1-4C)烷基；

[0118] R_{6N} 选自氢或具有如下化学式的基团：

[0119] $-L_6-L_{6N}-Q_{6N}$

[0120] 其中

[0121] L_6 不存在或为任选地被(1-2C)烷基或氧代基取代的(1-3C)亚烷基;

[0122] L_{6N} 不存在或选自O、S、SO、SO₂、N(R_k)、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_k)、N(R_k)C(O)、N(R_k)C(O)N(R_l)、S(O)₂N(R_k)或N(R_k)SO₂,其中R_k和R_l各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0123] Q_{6N} 是氢、氰基、(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基、芳基、杂环基或杂芳基,其各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:(1-4C)烷基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、NR_mR_n、OR_m、C(O)R_m、C(O)OR_m、OC(O)R_m、C(O)N(R_m)R_n、N(R_m)C(O)R_n、S(O)_yR_m(其中y为0、1或2)、SO₂N(R_m)R_n、N(R_m)SO₂R_n或(CH₂)_zNR_mR_n(其中z为1、2或3),其中R_m和R_n各自独立地选自H或(1-4C)烷基;

[0124] 当键a为单键时,X₅选自C(=O)、C(=NH)、C(=S)、CHR_{7c}或N-R_{7N},或当键a为双键时X₄选自CR_{7c}或N;

[0125] 其中

[0126] R_{7c}选自氢、氰基、卤素或具有如下化学式的基团:

[0127] -L₇-L_{7c}-Q_{7c}

[0128] 其中

[0129] L_7 不存在或为任选地被(1-2C)烷基或氧代基取代的(1-3C)亚烷基;

[0130] L_{7c} 不存在或选自O、S、SO、SO₂、N(R_o)、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_o)、N(R_o)C(O)、N(R_o)C(O)N(R_p)、S(O)₂N(R_o)或N(R_o)SO₂,其中R_o和R_p各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0131] Q_{7c} 是氢、氰基、(1-6C)烷基、(2C)炔基、(2-3C)烯基、(3-6C)环烷基、芳基、杂环基或杂芳基;并且其中 Q_{8c} 任选地被一个或多个选自(1-4C)烷基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、NR_qR_r、OR_q、C(O)R_q、C(O)OR_q、OC(O)R_q、C(O)N(R_q)R_r、N(R_q)C(O)R_r、S(O)_yR_q(其中y是0、1或2)、SO₂N(R_q)R_r、N(R_q)SO₂R_r或(CH₂)_zNR_qR_r(其中z是1、2或3)的取代基取代,其中R_q和R_r各自独立地选自H或(1-4C)烷基;或者

[0132] Q_{7c} 任选被具有如下化学式的基团取代:

[0133] -W_{7c}-L₇-Z_{7c}

[0134] 其中

[0135] W_{7c} 不存在或为被(1-2C)烷基或氧代基取代的(1-3C)亚烷基;

[0136] L_7 不存在或选自C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_s)、N(R_s)C(O)、N(R_s)C(O)N(R_t)、S(O)₂N(R_s)、N(R_s)SO₂,其中R_s和R_t各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0137] Z_{7c} 是苯基或5-6元杂芳基;其中每一个任选地被一个或多个选自(1-4C)烷基、卤素、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基或氨基磺酰基的取代基取代;

[0138] R_{7N}选自氢或具有如下化学式的基团:

[0139] -L₇-L_{7N}-Q_{7N}

[0140] 其中

[0141] L_7 不存在或为任选地被(1-2C)烷基取代的(1-3C)亚烷基;

[0142] L_{7N} 不存在或选自O、S、SO、SO₂、N(R_u)、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_u)、N(R_u)C(O)、N(R_u)C(O)N(R_v)、S(O)₂N(R_u)或N(R_u)SO₂,其中R_u和R_v各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0143] Q_{7N} 是氢、氰基、(1-6C)烷基、(2C)炔基、(2-3C)烯基、(3-6C)环烷基、芳基、杂环基或

杂芳基,其各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:(1-4C)烷基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、 NR_wR_x 、 OR_w 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_w$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_w$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_w$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_w)\text{R}_x$ 、 $\text{N}(\text{R}_w)\text{C}(\text{O})\text{R}_x$ 、 $\text{S}(\text{O})_y\text{R}_w$ (其中y为0、1或2)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_w)\text{R}_x$ 、 $\text{N}(\text{R}_w)\text{SO}_2\text{R}_x$ 或 $(\text{CH}_2)_z\text{NR}_w\text{R}_x$ (其中z为1、2或3),其中 R_w 和 R_x 各自独立地选自H或(1-4C)烷基;或者

[0144] Q_{7N} 任选被具有如下化学式的基团取代:

[0145] $-\text{W}_{7N}-\text{L}_{7'}-\text{Z}_{7N}$

[0146] 其中

[0147] W_{7N} 不存在或为任选地被(1-3C)烷基取代的(1-3C)亚烷基;

[0148] $\text{L}_{7'}$ 不存在或选自 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_y)$ 、 $\text{N}(\text{R}_y)\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{N}(\text{R}_y)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_z)$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_y)$ 、 $\text{N}(\text{R}_y)\text{SO}_2$,其中 R_y 和 R_z 各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0149] Z_{7N} 是苯基或5-6元杂芳基;其中每一个任选地被一个或多个选自(1-4C)烷基、卤素、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基或氨基磺酰基的取代基取代;

[0150] 其前提是:

[0151] (i) R_{1b-e} 中的仅一个或两个可以选自H以外的任何取代基;

[0152] (ii) X_1 、 X_2 或 X_3 中仅一个或两个可以是N;

[0153] (iii) Het可以仅包含多达2个环氮原子;并且

[0154] (iv) X_4 或 X_5 中的仅一个可以选自 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{C}(=\text{NH})$ 或 $\text{C}(=\text{S})$ 。

[0155] 本发明的具体化合物包括例如具有化学式I化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物,其中除非另有说明,c、 R_{1a} 、 R_{1b} 、 R_{1c} 、 R_{1d} 、 R_{1e} 、W、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 R_5 和任何相关的取代基具有上文或下文(1)至(55)段中任一段定义的任何含义:

[0156] (1) c是单键;

[0157] (2) R_{1a} 选自氢、氟、氰基、甲酰基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、或(2C)炔基;

[0158] (3) R_{1a} 选自氢、氰基、甲酰基、(1-2C)烷基、或(1-2C)卤代烷基;

[0159] (4) R_{1a} 选自氢、氰基、甲基、或 CF_3 ;

[0160] (5) R_{1a} 选自氢、氰基、甲基、或氟甲基;

[0161] (6) R_{1a} 选自氰基、甲基、或氟甲基;

[0162] (7) R_{1a} 选自甲基、或氟甲基;

[0163] (8) R_{1a} 是甲基;

[0164] (9) R_{1b} 、 R_{1c} 、 R_{1d} 和 R_{1e} 独立地选自H、氟;

[0165] (10) R_{1b} 、 R_{1c} 、 R_{1d} 和 R_{1e} 是H;

[0166] (11) W选自 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_y-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_y-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 或 $-\text{NHC}(\text{O})-$,其中y是0、1或2;

[0167] (12) W选自 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 或 $-\text{NHC}(\text{O})-$;

[0168] (13) W选自 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-$;

[0169] (14) W是 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-$;

[0170] (15) X_1 是N或 CR_2 ,其中 R_2 是H或氟;

[0171] (16) X_1 是N或CH;

[0172] (17) X_1 是CH;

[0173] (18) X_2 是N或 CR_3 ,其中 R_3 是H或氟;

- [0174] (19) X_2 是 N 或 CH;
- [0175] (20) X_2 是 CH 或 CF;
- [0176] (21) X_2 是 CH;
- [0177] (22) X_3 选自 CR_4 或者 N; 其中 R_4 为 H、卤素、氰基、(1-2C) 烷基、(1-2C) 卤代烷基、(1-2C) 烷氧基、(1-2C) 卤代烷氧基或 (2C) 炔基; 或者
- [0178] R_4 选自具有如下化学式的基团:
- [0179] $-L_4-L_{4C}-Q_{4C}$
- [0180] 其中
- [0181] L_4 不存在或为任选地被 (1-2C) 烷基或氧代基取代的 (1-3C) 亚烷基;
- [0182] L_{4C} 不存在或选自 O、S、SO、SO₂、N(R_{4b})、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_{4b})、N(R_{4b})C(O)、N(R_{4b})C(O)N(R_{4c})、S(O)₂N(R_{4b})、或 N(R_{4b})SO₂, 其中 R_{4b} 和 R_{4c} 各自独立地选自氢或 (1-2C) 烷基; 并且
- [0183] Q_{4C} 是氢、(1-6C) 烷基、(3-6C) 环烷基、芳基、杂环基或杂芳基; 并且其中 Q_{6C} 任选地被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(1-4C) 烷基、NR_{4d}R_{4e}、OR_{4d}、C(O)R_{4d}、C(O)OR_{4d}、OC(O)R_{4d}、C(O)N(R_{4e})R_{4d}、N(R_{4e})C(O)R_{4d}、S(O)_yR_{4d} (其中 y 是 0、1 或 2)、SO₂N(R_{4e})R_{4d}、N(R_{4e})SO₂R_{4d} 或 (CH₂)_zNR_{4e}R_{4d} (其中 z 是 1、2 或 3) 的取代基取代, 其中 R_{4d} 和 R_{4e} 各自独立地选自 H 或 (1-4C) 烷基;
- [0184] (23) X_3 选自 CR_4 或者 N; 其中 R_4 为 H、卤素、氰基、(1-2C) 烷基、(1-2C) 卤代烷基、(1-2C) 烷氧基、(1-2C) 卤代烷氧基或 (2C) 炔基; 或者
- [0185] R_4 选自具有如下化学式的基团:
- [0186] $-L_4-L_{4C}-Q_{4C}$
- [0187] 其中
- [0188] L_4 不存在或为任选地被 (1-2C) 烷基或氧代基取代的 (1-3C) 亚烷基;
- [0189] L_{4C} 不存在或选自 O、S、SO、SO₂、N(R_{4b})、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_{4b})、N(R_{4b})C(O)、N(R_{4b})C(O)N(R_{4c})、S(O)₂N(R_{4b})、或 N(R_{4b})SO₂, 其中 R_{4b} 和 R_{4c} 各自独立地选自氢或 (1-2C) 烷基; 并且
- [0190] Q_{4C} 是氢、(1-6C) 烷基、(3-6C) 环烷基、芳基、杂环基或杂芳基; 并且其中 Q_{6C} 任选地被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基或氨磺酰基的取代基取代;
- [0191] (24) X_3 选自 CR_4 或者 N; 其中 R_4 为 H、卤素、氰基、(1-2C) 烷基、(1-2C) 卤代烷基、(1-2C) 烷氧基、(1-2C) 卤代烷氧基或 (2C) 炔基; 或者
- [0192] R_4 选自具有如下化学式的基团:
- [0193] $-L_4-L_{4C}-Q_{4C}$
- [0194] 其中
- [0195] L_4 不存在或为任选地被 (1-2C) 烷基或氧代基取代的 (1-3C) 亚烷基;
- [0196] L_{4C} 不存在或选自 SO₂、N(R_{4b})、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_{4b})、N(R_{4b})C(O), 其中 R_{4b} 选自氢或 (1-2C) 烷基; 并且
- [0197] Q_{4C} 是氢、(1-6C) 烷基、(3-6C) 环烷基、芳基、杂环基或杂芳基; 并且其中 Q_{6C} 任选地被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、

氨磺酰基、(1-4C)烷基、 $\text{NR}_{4d}\text{R}_{4e}$ 、 OR_{4d} 、 $\text{C(O)}\text{R}_{4d}$ 、 $\text{C(O)}\text{OR}_{4d}$ 、 $\text{OC(O)}\text{R}_{4d}$ 、 $\text{C(O)}\text{N(R}_{4e})\text{R}_{4d}$ 、 $\text{N(R}_{4e})\text{C(O)}\text{R}_{4d}$ 、 $\text{S(O)}_y\text{R}_{4d}$ (其中y是0、1或2)、 $\text{SO}_2\text{N(R}_{4e})\text{R}_{4d}$ 、 $\text{N(R}_{4e})\text{SO}_2\text{R}_{4d}$ 或 $(\text{CH}_2)_z\text{NR}_{4e}\text{R}_{4d}$ (其中z是1、2或3)的取代基取代,其中 R_{4d} 和 R_{4e} 各自独立地选自H或(1-4C)烷基;

[0198] (25) X_3 选自 CR_4 或者N;其中 R_4 为H、卤素、氰基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)烷氧基、(1-2C)卤代烷氧基或(2C)炔基;或者

[0199] R_4 选自具有如下化学式的基团:

[0200] $-\text{L}_4-\text{L}_{4C}-\text{Q}_{4C}$

[0201] 其中

[0202] L_4 不存在或为任选地被(1-2C)烷基或氧代基取代的(1-3C)亚烷基;

[0203] L_{4C} 不存在或选自 SO_2 、 $\text{N(R}_{4b})$ 、 C(O) 、 C(O)O 、 OC(O) 、 $\text{C(O)N(R}_{4b})$ 、 $\text{N(R}_{4b})\text{C(O)}$,其中 R_{4b} 选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0204] Q_{4C} 是氢、(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基、芳基、杂环基或杂芳基;并且其中 Q_{6C} 任选被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基或氨磺酰基的取代基取代;

[0205] (26) X_3 选自 CR_4 或者N;其中 R_4 为H、卤素、氰基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)烷氧基、(1-2C)卤代烷氧基或(2C)炔基;或者

[0206] R_4 选自具有如下化学式的基团:

[0207] $-\text{L}_4-\text{L}_{4C}-\text{Q}_{4C}$

[0208] 其中

[0209] L_4 不存在或为任选地被(1-2C)烷基或氧代基取代的(1-2C)亚烷基;

[0210] L_{4C} 不存在或选自 C(O)O 、 OC(O) 、 $\text{C(O)N(R}_{4b})$ 、 $\text{N(R}_{4b})\text{C(O)}$,其中 R_{4b} 选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0211] Q_{4C} 是氢、(1-4C)烷基、(3-6C)环烷基、芳基、杂环基或杂芳基;并且其中 Q_{6C} 任选被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基或氨磺酰基的取代基取代;

[0212] (27) X_3 选自 CR_4 或者N;其中 R_4 为H、卤素、氰基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)烷氧基、(1-2C)卤代烷氧基或(2C)炔基;或者

[0213] R_4 选自具有如下化学式的基团:

[0214] $-\text{L}_{4C}-\text{Q}_{4C}$

[0215] 其中

[0216] L_{4C} 不存在或选自 $\text{C(O)N(R}_{4b})$,其中 R_{4b} 选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0217] Q_{4C} 是氢、(1-4C)烷基、(3-6C)环烷基、芳基、杂环基或杂芳基;并且其中 Q_{6C} 任选被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基或氨磺酰基的取代基取代;

[0218] (28) X_3 选自 CR_4 或者N;其中 R_4 为H、卤素、氰基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、或(2C)炔基;

[0219] (29) X_3 选自 CR_4 或者N;其中 R_4 是H、卤素、(1-2C)烷基或(1-2C)卤代烷基;

[0220] (30) X_3 选自 CR_4 或者N;其中 R_4 是H、氟、甲基或 CF_3 ;

[0221] (31) X_3 选自 CR_4 或者N;其中 R_4 是H或氟;

[0222] (32) X_3 是 CH 或 CF;

[0223] (33) 当键 a 为单键时, X_4 选自 C(=O)、C(=NH)、C(=S)、CHR_{6c} 或 N-R_{6N}, 或当键 a 为双键时 X_4 选自 CHR_{6c} 或 N;

[0224] 其中

[0225] R_{6c} 选自氢、氰基、卤素或具有如下化学式的基团:

[0226] -L₆-L_{6c}-Q_{6c}

[0227] 其中

[0228] L₆ 不存在或为任选地被 (1-2C) 烷基或氧代基取代的 (1-3C) 亚烷基;

[0229] L_{6c} 不存在或选自 O、S、SO、SO₂、N(R_g)、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_g)、N(R_g)C(O)、N(R_g)C(O)N(R_h)、S(O)2N(R_g) 或 N(R_g)SO₂, 其中 R_g 和 R_h 各自独立地选自氢或 (1-2C) 烷基; 并且

[0230] Q_{6c} 是氢、(1-4C) 烷基、(3-6C) 环烷基、芳基、杂环基或杂芳基, 其各自任选被一个或多个选自 (1-4C) 烷基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基或 NR_iR_j (其中 R_i 和 R_j 各自独立地选自 H 或 (1-4C) 烷基) 的取代基取代;

[0231] R_{6N} 选自氢或具有如下化学式的基团:

[0232] -L₆-L_{6N}-Q_{6N}

[0233] 其中

[0234] L₆ 不存在或为任选地被 (1-2C) 烷基或氧代基取代的 (1-3C) 亚烷基;

[0235] L_{6N} 不存在或选自 O、S、SO、SO₂、N(R_k)、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_k)、N(R_k)C(O)、N(R_k)C(O)N(R_l)、S(O)2N(R_k) 或 N(R_k)SO₂, 其中 R_k 和 R_l 各自独立地选自氢或 (1-2C) 烷基; 并且

[0236] Q_{6N} 是氢、氰基、(1-6C) 烷基、(3-6C) 环烷基、芳基、杂环基或杂芳基, 其各自任选被一个或多个选自 (1-4C) 烷基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基或 NR_mR_n (其中 R_m 和 R_n 各自独立地选自 H 或 (1-4C) 烷基) 的取代基取代;

[0237] (34) 当键 a 为单键时, X_4 选自 C(=O)、C(=NH)、C(=S)、CHR_{6c} 或 N-R_{6N}, 或当键 a 为双键时 X_4 选自 CHR_{6c} 或 N;

[0238] 其中

[0239] R_{6c} 选自氢、氰基、卤素或具有如下化学式的基团:

[0240] -L₆-L_{6c}-Q_{6c}

[0241] 其中

[0242] L₆ 不存在或为任选地被 (1-2C) 烷基或氧代基取代的 (1-3C) 亚烷基; L_{6c} 不存在或选自 O、S、SO、SO₂、N(R_g)、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_g)、N(R_g)C(O)、N(R_g)C(O)N(R_h)、S(O)2N(R_g) 或 N(R_g)SO₂, 其中 R_g 和 R_h 各自独立地选自氢或 (1-2C) 烷基; 并且

[0243] Q_{6c} 是氢、(1-4C) 烷基、(3-6C) 环烷基、芳基、杂环基或杂芳基, 其各自任选被一个或多个选自 (1-4C) 烷基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基或 NR_iR_j (其中 R_i 和 R_j 各自独立地选自 H 或 (1-4C) 烷基) 的取代基取代;

[0244] R_{6N} 选自氢或具有如下化学式的基团:

[0245] -L₆-Q_{6N}

[0246] 其中

[0247] L₆ 不存在或为任选地被 (1-2C) 烷基或氧代基取代的 (1-3C) 亚烷基;

[0248] Q_{6N} 是氢、氰基、(1-4C) 烷基、(3-6C) 环烷基、芳基、杂环基或 5- 或 6- 元杂芳基, 其各

自任选地被一个或多个选自 (1-4C) 烷基、卤素、三氟甲基、氨基或氰基的取代基取代;

[0249] (35) 当键a为单键时, X_4 选自 $C(=O)$ 、 $C(=NH)$ 、 $C(=S)$ 、 CHR_{6c} 或 $N-R_{6N}$, 或当键a为双键时 X_4 选自 CHR_{6c} 或 N ;

[0250] 其中

[0251] R_{6c} 选自氢、氰基、卤素或具有如下化学式的基团:

[0252] $-L_6-L_{6c}-Q_{6c}$

[0253] 其中

[0254] L_6 不存在或为任选地被 (1-2C) 烷基或氧代基取代的 (1-3C) 亚烷基;

[0255] L_{6c} 不存在或选自 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $N(R_g)$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $C(O)N(R_g)$ 、 $N(R_g)C(O)$ 、 $N(R_g)C(O)N(R_h)$ 、 $S(O)_2N(R_g)$ 或 $N(R_g)SO_2$, 其中 R_g 和 R_h 各自独立地选自氢或 (1-2C) 烷基; 并且

[0256] Q_{6c} 是氢、(1-4C) 烷基、(3-6C) 环烷基、芳基、杂环基或杂芳基, 其各自任选被一个或多个选自 (1-4C) 烷基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基或 NR_iR_j (其中 R_i 和 R_j 各自独立地选自 H 或 (1-4C) 烷基) 的取代基取代;

[0257] (36) 当键a为单键时, X_4 选自 $C(=O)$ 、 $C(=NH)$ 、 $C(=S)$ 、 CHR_{6c} 或 $N-R_{6N}$, 或当键a为双键时 X_4 选自 CHR_{6c} 或 N ;

[0258] 其中

[0259] R_{6c} 选自氢或具有如下化学式的基团:

[0260] $-L_6-L_{6c}-Q_{6c}$

[0261] 其中

[0262] L_6 不存在或为任选地被 (1-2C) 烷基或氧代基取代的 (1-3C) 亚烷基; L_{6c} 不存在或选自 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $N(R_g)$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $C(O)N(R_g)$ 或 $N(R_g)C(O)$, 其中 R_g 选自氢或 (1-2C) 烷基; 并且

[0263] Q_{6c} 是氢、(1-4C) 烷基、(3-6C) 环烷基、芳基、(3-6C) 杂环基或 5-或 6-元杂芳基, 其各自任选被一个或多个选自 (1-4C) 烷基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基或 NR_iR_j (其中 R_i 和 R_j 各自独立地选自 H 或 (1-2C) 烷基) 的取代基取代;

[0264] (37) 当键a为单键时, X_4 选自 $C(=O)$ 、 $C(=NH)$ 、 CHR_{6c} 或 $N-R_{6N}$, 或当键a为双键时 X_4 选自 CR_{6c} 或 N ;

[0265] 其中

[0266] R_{6c} 选自氢或具有如下化学式的基团:

[0267] $-L_6-L_{6c}-Q_{6c}$

[0268] 其中

[0269] L_6 不存在或为任选地被 (1-2C) 烷基或氧代基取代的 (1-3C) 亚烷基;

[0270] L_{6c} 不存在或选自 O 、 S 、 SO_2 、 $N(R_g)$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)N(R_g)$ 或 $N(R_g)C(O)$, 其中 R_g 选自氢或 (1-2C) 烷基; 并且

[0271] Q_{6c} 是氢、(1-4C) 烷基、(3-6C) 环烷基、芳基、(3-6C) 杂环基或 5-或 6-元杂芳基, 其各自任选地被一个或多个选自 (1-4C) 烷基、卤代、三氟甲基、氨基或氰基的取代基取代;

[0272] (38) 当键a为单键时, X_4 选自 $C(=O)$ 或 CHR_{6c} , 或当键a为双键时 X_4 选自 CR_{6c} ;

[0273] 其中

- [0274] R_{6c} 选自氢或具有如下化学式的基团：
- [0275] $-L_6-L_{6c}-Q_{6c}$
- [0276] 其中
- [0277] L_6 不存在或为任选地被(1-2C)烷基取代的(1-2C)亚烷基；
- [0278] L_{6c} 不存在或选自C(O)O或C(O)N(R_g)，其中 R_g 选自氢或(1-2C)烷基；并且
- [0279] Q_{6c} 是氢、(1-4C)烷基、苯基或5-或6-元杂芳基，其各自任选被一个或多个选自(1-4C)烷基、卤素、三氟甲基、氨基或氰基的取代基取代；
- [0280] (39) 当a为单键时， X_4 选自C(=O)，或当键a为双键时 X_4 选自 CR_{6c} ；
- [0281] 其中
- [0282] R_{6c} 选自氢或具有如下化学式的基团：
- [0283] $-L_6-L_{6c}-Q_{6c}$
- [0284] 其中
- [0285] L_6 不存在或为(1-2C)亚烷基；
- [0286] L_{6c} 不存在或选自C(O)O或C(O)N(R_g)，其中 R_g 选自氢或甲基；并且
- [0287] Q_{6c} 是氢、(1-4C)烷基、苯基或5-或6-元杂芳基，其各自任选被一个或多个选自(1-2C)烷基、卤素、三氟甲基、氨基或氰基的取代基取代；
- [0288] (40) 当键a为单键时， X_5 选自C(=O)、C(=NH)、C(=S)、 CHR_{7c} 或 $N-R_{7N}$ ，或当键a为双键时 X_5 选自 CR_{7c} 或N；
- [0289] 其中
- [0290] R_{7c} 选自氢、氰基、卤素或具有如下化学式的基团：
- [0291] $-L_7-L_{7c}-Q_{7c}$
- [0292] 其中
- [0293] L_7 不存在或为任选地被(1-2C)烷基或氧代基取代的(1-3C)亚烷基；
- [0294] L_{7c} 不存在或选自O、S、SO、SO₂、N(R_o)、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_o)或N(R_o)C(O)，其中 R_o 选自氢或(1-2C)烷基；并且
- [0295] Q_{7c} 是氢、氰基、(1-6C)烷基、(2C)炔基、(2-3C)烯基、(3-6C)环烷基、芳基、杂环基或杂芳基；并且其中 Q_{8c} 任选被一个或多个选自(1-4C)烷基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、 NR_qR_r 、 OR_q 的取代基取代，其中 R_q 和 R_r 各自独立地选自H或(1-4C)烷基；或者
- [0296] Q_{7c} 任选被具有如下化学式的基团取代：
- [0297] $-W_{7c}-L_{7'}-Z_{7c}$
- [0298] 其中
- [0299] W_{7c} 不存在或为被(1-2C)烷基或氧代基取代的(1-3C)亚烷基；
- [0300] $L_{7'}$ 不存在或选自C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_s)、N(R_s)C(O)，其中 R_s 选自氢或(1-2C)烷基；并且
- [0301] Z_{7c} 是苯基或5-6元杂芳基；其中每一个任选被一个或多个选自(1-4C)烷基或卤素的取代基取代；
- [0302] R_{7N} 选自氢或具有如下化学式的基团：
- [0303] $-L_7-L_{7N}-Q_{7N}$

[0304] 其中

[0305] L_7 不存在或为任选地被(1-2C)烷基取代的(1-3C)亚烷基;

[0306] L_{7N} 不存在或选自O、S、SO、SO₂、N(R_U)、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_U)或N(R_U)C(O), 其中R_U选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0307] Q_{7N} 是氢、氰基、(1-6C)烷基、(2C)炔基、(2-3C)烯基、(3-6C)环烷基、芳基、杂环基或杂芳基,其各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:(1-4C)烷基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、NR_WR_X、OR_W、C(O)R_W、C(O)OR_W、OC(O)R_W、C(O)N(R_W)R_X、N(R_W)C(O)R_X、S(O)_yR_W(其中y为0、1或2)、SO₂N(R_W)R_X、N(R_W)SO₂R_X或(CH₂)_zNR_WR_X(其中z为1、2或3),其中R_W和R_X各自独立地选自H或(1-4C)烷基;或者

[0308] Q_{7N} 任选被具有如下化学式的基团取代:

[0309] $-W_{7N}-L_7-Z_{7N}$

[0310] 其中

[0311] W_{7N} 不存在或为任选地被(1-3C)烷基取代的(1-3C)亚烷基;

[0312] L_7 不存在或选自C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_y)、N(R_y)C(O), 其中R_y选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0313] Z_{7N} 是苯基或5-6元杂芳基;其中每一个任选地被一个或多个选自(1-4C)烷基、卤素、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基或氨基磺酰基的取代基取代;

[0314] (41) 当键a为单键时, X₅选自C(=O)、C(=NH)、C(=S)、CHR_{7c}或N-R_{7N}, 或当键a为双键时X₅选自CR_{7c}或N;

[0315] 其中

[0316] R_{7c}选自氢、氰基、卤素或具有如下化学式的基团:

[0317] $-L_7-L_{7C}-Q_{7C}$

[0318] 其中

[0319] L_7 不存在或为任选地被(1-2C)烷基或氧代基取代的(1-3C)亚烷基;

[0320] L_{7C} 不存在或选自O、S、SO、SO₂、N(R_O)、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_O)或N(R_O)C(O), 其中R_O选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0321] Q_{7C} 是氢、氰基、(1-6C)烷基、(2C)炔基、(2-3C)烯基、(3-6C)环烷基、芳基、杂环基或杂芳基;并且其中Q_{8c}任选被一个或多个选自(1-4C)烷基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基或氰基的取代基取代;或者

[0322] Q_{7C} 任选被具有如下化学式的基团取代:

[0323] $-W_{7C}-Z_{7C}$

[0324] 其中

[0325] W_{7C} 不存在或为被(1-2C)烷基或氧代基取代的(1-3C)亚烷基;

[0326] Z_{7C} 是苯基或5-6元杂芳基;其中每一个任选被一个或多个选自(1-4C)烷基或卤素的取代基取代;

[0327] R_{7N}选自氢或具有如下化学式的基团:

[0328] $-L_7-L_{7N}-Q_{7N}$

[0329] 其中

[0330] L_7 不存在或为任选地被(1-2C)烷基取代的(1-3C)亚烷基;

[0331] L_{7N} 不存在或选自O、S、SO、SO₂、N(R_u)、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_u)或N(R_u)C(O), 其中R_u选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0332] Q_{7N} 是氢、氰基、(1-6C)烷基、(2C)炔基、(2-3C)烯基、(3-6C)环烷基、芳基、杂环基或杂芳基,其各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:(1-4C)烷基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、NR_wR_x、OR_w、C(O)R_w、C(O)OR_w、OC(O)R_w、C(O)N(R_w)R_x、N(R_w)C(O)R_x,其中R_w和R_x各自独立地选自H或(1-4C)烷基;或者

[0333] Q_{7N} 任选被具有如下化学式的基团取代:

[0334] $-W_{7N'}-Z_{7N}$

[0335] 其中

[0336] W_{7N} 不存在或为任选地被(1-3C)烷基取代的(1-3C)亚烷基;

[0337] Z_{7N} 是苯基或5-6元杂芳基;其中每一个任选地被一个或多个选自(1-4C)烷基、卤素、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基或氨磺酰基的取代基取代;

[0338] (42)当键a为单键时,X₅选自C(=O)、C(=NH)、CHR_{7c}或N-R_{7N},或当键a为双键时X₅选自CR_{7c}或N;

[0339] 其中

[0340] R_{7c}选自氢、卤素或具有如下化学式的基团:

[0341] $-L_7-L_{7C}-Q_{7C}$

[0342] 其中

[0343] L_7 不存在或为任选地被(1-2C)烷基或氧代基取代的(1-3C)亚烷基;

[0344] L_{7C} 不存在或选自O、S、N(R_o)、C(O)、C(O)O、C(O)N(R_o)、N(R_o)C(O),其中R_o选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0345] Q_{7C} 是氢、氰基、(1-6C)烷基、(2C)炔基、(2-3C)烯基、(3-6C)环烷基、芳基、杂环基或杂芳基;并且其中 Q_{8C} 任选被一个或多个选自(1-4C)烷基、卤素、三氟甲基、氨基或氰基的取代基取代;

[0346] R_{7N}选自氢或具有如下化学式的基团:

[0347] $-L_7-L_{7N}-Q_{7N}$

[0348] 其中

[0349] L_7 不存在或为任选地被(1-2C)烷基取代的(1-3C)亚烷基;

[0350] L_{7N} 不存在或选自O、S、N(R_u)、C(O)、C(O)O、C(O)N(R_u)或N(R_u)C(O),其中R_u选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0351] Q_{7N} 是氢、氰基、(1-6C)烷基、(2C)炔基、(2-3C)烯基、(3-6C)环烷基、芳基、杂环基或杂芳基,其各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:(1-4C)烷基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、NR_wR_x、OR_w、C(O)R_w、C(O)OR_w、OC(O)R_w、C(O)N(R_w)R_x、N(R_w)C(O)R_x,其中R_w和R_x各自独立地选自H或(1-4C)烷基;

[0352] (43)当键a为单键时,X₅选自C(=O)、CHR_{7c}或N-R_{7N},或当键a为双键时,X₅选自CR_{7c}或N;

[0353] 其中

[0354] R_{7c} 选自氢、卤素或具有如下化学式的基团：

[0355] $-L_7-L_{7C}-Q_{7C}$

[0356] 其中

[0357] L_7 不存在或为任选地被(1-2C)烷基或氧代基取代的(1-3C)亚烷基；

[0358] L_{7C} 不存在或选自O、 $N(R_o)$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)N(R_o)$ 、 $N(R_o)C(O)$ ，其中 R_o 选自氢或(1-2C)烷基；并且

[0359] Q_{7C} 是氢、氰基、(1-4C)烷基、(2C)炔基、(2-3C)烯基、(3-6C)环烷基、芳基、(3-6C)杂环基或5-或6元杂芳基；并且其中 Q_{8c} 任选被一个或多个选自(1-2C)烷基、卤素、三氟甲基、氨基或氰基的取代基取代；

[0360] R_{7N} 选自氢或具有如下化学式的基团：

[0361] $-L_7-Q_{7N}$

[0362] 其中

[0363] L_7 不存在或为任选地被(1-2C)烷基取代的(1-3C)亚烷基；

[0364] Q_{7N} 是氢、氰基、(1-6C)烷基、(2C)炔基、(2-3C)烯基、(3-6C)环烷基、芳基、杂环基或杂芳基，其各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：(1-4C)烷基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、 NR_wR_x 、 OR_w 、 $C(O)R_w$ 、 $C(O)OR_w$ 、 $OC(O)R_w$ 、 $C(O)N(R_w)R_x$ 、 $N(R_w)C(O)R_x$ ，其中 R_w 和 R_x 各自独立地选自H或(1-2C)烷基；

[0365] (44) 当键a为单键时， X_5 选自 $C(=O)$ 、 CHR_{7c} 或 $N-R_{7N}$ ，或当键a为双键时， X_5 选自 CR_{7c} 或N；

[0366] 其中

[0367] R_{7c} 选自氢或具有如下化学式的基团：

[0368] $-L_7-L_{7C}-Q_{7C}$

[0369] 其中

[0370] L_7 不存在或为任选地被甲基或氧代基取代的(1-3C)亚烷基；

[0371] L_{7C} 不存在或选自 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)N(R_o)$ 、 $N(R_o)C(O)$ ，其中 R_o 选自氢或(1-2C)烷基；并且

[0372] Q_{7C} 是氢、氰基、(1-4C)烷基、(2C)炔基、(2-3C)烯基、(3-6C)环烷基、芳基、(3-6C)杂环基或5-或6元杂芳基；并且其中 Q_{8c} 任选被一个或多个选自(1-2C)烷基、卤素、三氟甲基、氨基或氰基的取代基取代；

[0373] R_{7N} 选自氢或具有如下化学式的基团：

[0374] $-L_7-Q_{7N}$

[0375] 其中

[0376] L_7 不存在或为任选地被(1-2C)烷基取代的(1-3C)亚烷基；

[0377] Q_{7N} 是氢、氰基、(1-6C)烷基、(2C)炔基、(2-3C)烯基、(3-6C)环烷基、芳基、杂环基或杂芳基，其各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：(1-2C)烷基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、 NR_wR_x 、 OR_w 、 $C(O)R_w$ 、 $C(O)OR_w$ 、 $C(O)N(R_w)R_x$ 、 $N(R_w)C(O)R_x$ ，其中 R_w 和 R_x 各自独立地选自H或(1-2C)烷基；

[0378] (45) 当键a为单键时， X_5 为 $N-R_{7N}$ ，或当键a为双键时， X_5 为 CR_{7c} 或N；

[0379] 其中

[0380] R_{7c} 选自氢或具有如下化学式的基团:

[0381] $-L_7-L_{7C}-Q_{7C}$

[0382] 其中

[0383] L_7 不存在或为任选地被甲基或氧代基取代的(1-2C)亚烷基;

[0384] L_{7C} 不存在或选自C(O)、C(O)O、C(O)N(R_o)、N(R_o)C(O),其中R_o选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0385] Q_{7C} 是氢、(1-4C)烷基、(2C)炔基、(3-6C)环烷基、苯基、(3-6C)杂环基或5-或6元杂芳基;并且其中 Q_{8C} 任选被一个或多个选自(1-2C)烷基、卤素、三氟甲基、氨基或氰基的取代基取代;

[0386] R_{7N} 选自氢或具有如下化学式的基团:

[0387] $-L_7-Q_{7N}$

[0388] 其中

[0389] L_7 不存在或为任选地被(1-2C)烷基取代的(1-2C)亚烷基;

[0390] Q_{7N} 是氢、(1-6C)烷基、(2C)炔基、(3-6C)环烷基、苯基或5-或6-元杂芳基,其各自任选被一个或多个选自(1-2C)烷基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氰基、羟基、NR_wR_x或OR_w的取代基取代,其中R_w和R_x各自独立地选自H或(1-2C)烷基;

[0391] (46) 当键a为单键时,X5为N-R_{7N},或当键a为双键时,X5为CR_{7c}或N;

[0392] 其中

[0393] R_{7c} 选自氢或具有如下化学式的基团:

[0394] $-L_7-L_{7C}-Q_{7C}$

[0395] 其中

[0396] L_7 不存在或为任选地被甲基或氧代基取代的(1-2C)亚烷基;

[0397] L_{7C} 不存在或选自C(O)、C(O)O、C(O)N(R_o)、N(R_o)C(O),其中R_o选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0398] Q_{7C} 是氢、(1-4C)烷基、(2C)炔基、(3-6C)环烷基、苯基、(4-6C)杂环基或5-或6元杂芳基;并且其中 Q_{8C} 任选被一个或多个选自(1-2C)烷基、卤素、三氟甲基、氨基或氰基的取代基取代;

[0399] R_{7N} 选自氢或具有如下化学式的基团:

[0400] $-L_7-Q_{7N}$

[0401] 其中

[0402] L_7 不存在或为(1-2C)亚烷基;

[0403] Q_{7N} 是(1-4C)烷基、(2C)炔基、(3-6C)环烷基、苯基或5-或6-元杂芳基,其各自任选被一个或多个选自(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基或氨基的取代基取代;

[0404] (47) 当键a为单键时,X5为N-R_{7N},或当键a为双键时,X5为CR_{7c}或N;

[0405] 其中

[0406] R_{7c} 选自氢或具有如下化学式的基团:

[0407] $-L_7-L_{7C}-Q_{7C}$

[0408] 其中

- [0409] L_7 不存在或为任选地被甲基或氧代基取代的(1-2C)亚烷基;
- [0410] L_{7C} 不存在或选自C(O)、C(O)O或C(O)N(R_o),其中R_o选自氢或(1-2C)烷基;并且
- [0411] Q_{7C} 是氢、(1-4C)烷基、(3-6C)环烷基、苯基、(4-6C)杂环基或5-或6元杂芳基;并且其中 Q_{8C} 任选被一个或多个选自(1-2C)烷基、卤素、三氟甲基、氨基或氰基的取代基取代;
- [0412] R_{7N} 选自氢或具有如下化学式的基团:
- [0413] $-L_7-Q_{7N}$
- [0414] 其中
- [0415] L_7 不存在或为(1-2C)亚烷基;
- [0416] Q_{7N} 是(1-4C)烷基、(2C)炔基、(3-6C)环烷基、苯基或5-或6-元杂芳基,其各自任选被一个或多个选自(1-2C)烷基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基或氨基的取代基取代;
- [0417] (48)R₅是H、(1-4C)烷基或具有如下化学式的基团:
- [0418] $-L_1-L_5-Q_5$
- [0419] 其中
- [0420] L_1 不存在或选自任选地被(1-2C)烷基或氧代基取代的(1-3C)亚烷基;
- [0421] L_5 不存在或选自C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_a)、N(R_a)C(O),其中R_a和R_b各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;并且
- [0422] Q_5 选自氢、(1-4C)烷基、芳基、5-6元杂芳基、(4-6C)环烷基、(4-6C)环烯基、(2C)烯基或5-6元杂环基;
- [0423] 并且其中 Q_5 任选被一个或多个选自(1-4C)烷基、卤素、氨基、氰基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、三氟甲氧基、卤代烷基、NR_cR_d、OR_c、C(O)R_c、C(O)OR_c、OC(O)R_c、C(O)N(R_c)R_d、N(R_c)C(O)R_d的取代基取代,其中R_c和R_d各自独立地选自H或(1-4C)烷基;
- [0424] 或 Q_5 任选地被具有如下化学式的基团取代;
- [0425] $-W_5-Y_5-Z_5$
- [0426] 其中
- [0427] W_5 不存在或选自任选地被(1-2C)烷基或氧代基取代的(1-3C)亚烷基;
- [0428] Y_5 不存在或选自C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_e)、N(R_e)C(O),其中R_e选自氢或(1-2C)烷基;并且
- [0429] Z_5 选自氢、(1-4C)烷基、苯基、5或6元杂环基或5-6元杂芳基;并且其中 Z_5 任选地被一个或多个选自(1-4C)烷基、卤素、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基或氨磺酰基的取代基取代;
- [0430] (49)R₅是H、(1-4C)烷基或具有如下化学式的基团:
- [0431] $-L_1-L_5-Q_5$
- [0432] 其中
- [0433] L_1 不存在或选自任选地被(1-2C)烷基或氧代基取代的(1-3C)亚烷基;
- [0434] L_5 不存在或选自C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_a)、N(R_a)C(O),其中R_a和R_b各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;并且
- [0435] Q_5 选自氢、(1-4C)烷基、芳基、5-6元杂芳基、(4-6C)环烷基、(4-6C)环烯基、(2C)烯基或5-6元杂环基;
- [0436] 并且其中 Q_5 任选被一个或多个选自(1-4C)烷基、卤素、氨基、氰基、羧基、氨基甲酰

基、氨磺酰基、三氟甲氧基、卤代烷基、 NR_cR_d 、 OR_c 或 $\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 的取代基取代,其中 R_c 和 R_d 各自独立地选自H或(1-2C)烷基;

[0437] 或 Q_5 任选地被具有如下化学式的基团取代;

[0438] $-\text{W}_5-\text{Y}_5-\text{Z}_5$

[0439] 其中

[0440] W_5 不存在或选自任选地被(1-2C)烷基或氧代基取代的(1-3C)亚烷基;

[0441] Y_5 不存在或选自 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_e)$ 、 $\text{N}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})$,其中 R_e 选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0442] Z_5 选自氢、(1-4C)烷基、苯基、5或6元杂环基或5-6元杂芳基;并且其中 Z_5 任选地被一个或多个选自(1-2C)烷基、卤素、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)卤代烷氧基、(1-2C)烷氧基、(1-2C)烷基氨基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基或氨磺酰基的取代基取代;

[0443] $(50)\text{R}_5$ 是H、(1-4C)烷基或具有如下化学式的基团:

[0444] $-\text{L}_1-\text{L}_5-\text{Q}_5$

[0445] 其中

[0446] L_1 不存在或选自任选地被(1-2C)烷基或氧代基取代的(1-3C)亚烷基;

[0447] L_5 不存在或选自 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_a)$ 、 $\text{N}(\text{R}_a)\text{C}(\text{O})$,其中 R_a 和 R_b 各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0448] Q_5 选自氢、(1-4C)烷基、芳基、5-6元杂芳基、(4-6C)环烷基、(2C)烯基或5-6元杂环基;

[0449] 并且其中 Q_5 任选被一个或多个选自(1-2C)烷基、卤素、氨基、氰基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、三氟甲氧基、卤代烷基、 NR_cR_d 、 OR_c 或 $\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 的取代基取代,其中 R_c 和 R_d 各自独立地选自H或(1-2C)烷基;

[0450] 或 Q_5 任选地被具有如下化学式的基团取代;

[0451] $-\text{W}_5-\text{Y}_5-\text{Z}_5$

[0452] 其中

[0453] W_5 不存在或选自任选地被(1-2C)烷基或氧代基取代的(1-3C)亚烷基;

[0454] Y_5 不存在或选自 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_e)$ 、 $\text{N}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})$,其中 R_e 选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0455] Z_5 选自氢、(1-4C)烷基、苯基、5或6元杂环基或5-6元杂芳基;并且其中 Z_5 任选地被一个或多个选自(1-2C)烷基、卤素、 CF_3 、(1-2C)烷氧基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基或氨磺酰基的取代基取代;

[0456] $(51)\text{R}_5$ 是H、(1-4C)烷基或具有如下化学式的基团:

[0457] $-\text{L}_1-\text{L}_5-\text{Q}_5$

[0458] 其中

[0459] L_1 不存在或选自任选地被(1-2C)烷基或氧代基取代的(1-3C)亚烷基;

[0460] L_5 不存在或选自 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_a)$ 、 $\text{N}(\text{R}_a)\text{C}(\text{O})$,其中 R_a 和 R_b 各自独立地选自氢或甲基;并且

[0461] Q_5 选自氢、(1-4C)烷基、芳基、5-6元杂芳基、(4-6C)环烷基、(2C)烯基或5-6元杂环基;

[0462] 并且其中 Q_5 任选被一个或多个选自(1-2C)烷基、卤素、卤代烷基、氨基、氰基、羧基、氨基甲酰基、 CF_3 、 NR_cR_d 、 OR_c 或 $C(O)R_c$ 的取代基取代,其中 R_c 和 R_d 各自独立地选自H或(1-2C)烷基;

[0463] 或 Q_5 任选地被具有如下化学式的基团取代;

[0464] $-W_5-Y_5-Z_5$

[0465] 其中

[0466] W_5 不存在或选自任选地被(1-2C)烷基或氧代基取代的(1-3C)亚烷基;

[0467] Y_5 不存在或选自 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)N(R_e)$ 、 $N(R_e)C(O)$,其中 R_e 选自氢或(1-2C)烷基;

并且

[0468] Z_5 选自氢、(1-4C)烷基、苯基、5或6元杂环基或5-6元杂芳基;并且其中 Z_5 任选地被一个或多个选自(1-2C)烷基、卤素或 CF_3 的取代基取代。

[0469] (52) R_5 是H、(1-4C)烷基或具有如下化学式的基团:

[0470] $-L_1-L_5-Q_5$

[0471] 其中

[0472] L_1 不存在或选自任选地被(1-2C)烷基或氧代基取代的(1-2C)亚烷基;

[0473] L_5 不存在或选自 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)N(R_a)$ 、 $N(R_a)C(O)$,其中 R_a 和 R_b 各自独立地选自氢或甲基;并且

[0474] Q_5 选自氢、(1-4C)烷基、苯基、5-6元杂芳基、(4-6C)环烷基、(2C)烯基或5-6元杂环基;

[0475] 并且其中 Q_5 任选被一个或多个选自(1-2C)烷基、卤素、氨基、氰基、羧基、氨基甲酰基、 CF_3 、 NR_cR_d 、 OR_c 或 $C(O)R_c$ 的取代基取代,其中 R_c 和 R_d 各自独立地选自H或(1-2C)烷基;

[0476] (53) R_5 是5-6元杂芳基,任选被一个或多个选自(1-2C)烷基、卤素、卤代烷基、氨基、氰基、羧基、氨基甲酰基、 CF_3 、 NR_cR_d 、 OR_c 或 $C(O)R_c$ 的取代基取代,其中 R_c 和 R_d 各自独立地选自H或(1-2C)烷基;

[0477] 或所述杂芳基任选地被具有如下化学式的基团取代:

[0478] $-W_5-Y_5-Z_5$

[0479] 其中

[0480] W_5 不存在或选自任选地被(1-2C)烷基或氧代基取代的(1-2C)亚烷基;

[0481] Y_5 不存在或选自 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)N(R_e)$ 、 $N(R_e)C(O)$,其中 R_e 选自氢或(1-2C)烷基;

并且

[0482] Z_5 选自氢、(1-4C)烷基、苯基、5或6元杂环基或5-6元杂芳基;并且其中 Z_5 任选地被一个或多个选自(1-2C)烷基、卤素或 CF_3 的取代基取代;

[0483] (54) R_5 是5-或6-元杂芳基,任选被一个或多个选自(1-2C)烷基、卤素、氨基、氰基、羧基、氨基甲酰基、 CF_3 、 CHF_2 、 NR_cR_d 、 OR_c 或 $C(O)R_c$ 的取代基取代,其中 R_c 和 R_d 各自独立地选自H或(1-2C)烷基;

[0484] (55) R_5 是噻二唑或噁二唑,任选被一个或多个选自(1-2C)烷基、卤素、氨基、氰基、羧基、氨基甲酰基、 CF_3 、 CHF_2 、 NR_cR_d 、 OR_c 或 $C(O)R_c$ 的取代基取代,其中 R_c 和 R_d 各自独立地选自H或(1-2C)烷基。

[0485] 适当地,如本文所定义的杂芳基或杂环基的基团是包含一个、两个或三个选自N、O

或S的杂原子的单环杂芳基或杂环基的基团。

[0486] 适当地,杂芳基是包含一个、两个或三个选自N、O或S的杂原子的5-或6-元杂芳基环。

[0487] 适当地,杂环基基团是包含一个、两个或三个选自N、O或S的杂原子的4-、5-或6-元杂环基。最适当地,杂环基基团是包含一个、两个或三个选自N、O或S的杂原子的5-或6-元环[例如吗啉基(例如4-吗啉基)、氧杂环丁烷、甲基氧杂环丁烷(例如3-甲基氧杂环丁烷)、吡咯烷酮(例如吡咯烷-2-酮)]。

[0488] 芳基基团适当地为苯基。

[0489] 适当地, R_{1a} 是如上文第(2)至(8)段中任一段所定义的。最适当地, R_{1a} 是甲基。

[0490] 适当地, R_{1b} 、 R_{1c} 、 R_{1d} 和 R_{1e} 是如上文第(9)和(10)段中所定义的。最适合地, R_{1b} 、 R_{1c} 、 R_{1d} 和 R_{1e} 是H。

[0491] 适当地,W是如上文第(11)至(14)段中任一段所定义的。最优选地,W是如第(14)段中所定义的。

[0492] 适当地, X_1 是如上文第(15)至(17)段中任一段所定义的。最优选地, X_1 是如第(17)段中所定义的。

[0493] 适当地, X_2 是如上文第(18)至(21)段中任一段所定义的。最优选地, X_2 是如第(21)段中所定义的。

[0494] 适当地, X_3 是如上文第(22)至(32)段中任一段所定义的。最优选地, X_3 是如第(32)段中所定义的。

[0495] 适当地, X_4 是如上文第(33)至(39)段中任一段所定义的。最优选地, X_4 是如第(39)段中所定义的。

[0496] 适当地, X_5 是如上文第(40)至(47)段中任一段所定义的。最优选地, X_5 是如第(47)段中所定义的。

[0497] 适当地, X_6 是如上文第(48)至(55)段中任一段所定义的。最优选地, X_6 是如第(55)段中所定义的。

[0498] 在实施例中,本发明的化合物不是以下化合物之一:

[0499] 6-[(环丙基氨基)磺酰基]-2,3-二氢-2-甲基-N-[4-(1-吡咯烷基)苯基]-1H-吡啶-1-甲酰胺;

[0500] 6-[(环丙基氨基)磺酰基]-2,3-二氢-N-(4-甲氧基苯酚)-2-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺;

[0501] N-[1,1'-联苯基]-4-基-6-[(环丙基氨基)磺酰基]-2,3-二氢-2-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺;

[0502] 6-[(环丙基氨基)磺酰基]-2,3-二氢-2-甲基-N-[4-(4-吗啉基)苯基]-1H-吡啶-1-甲酰胺;

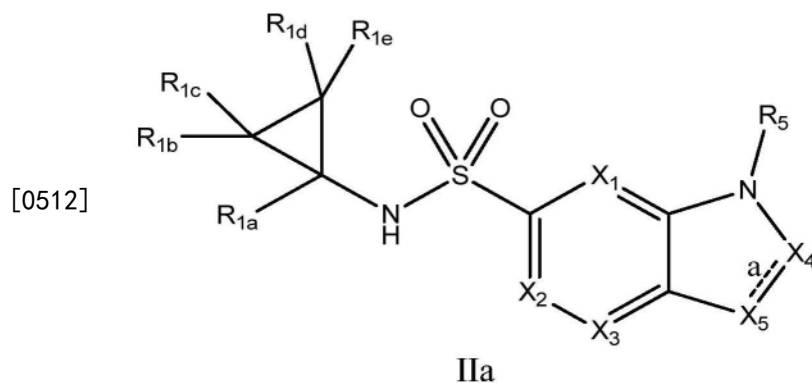
[0503] 6-[(环丙基氨基)磺酰基]-2,3-二氢-N-(4-乙氧基苯酚)-2-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺;

[0504] N-(1,1-二甲基乙基)-1H-吡啶-6-磺酰胺;

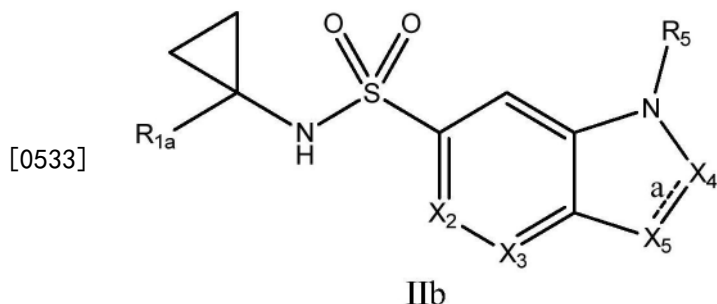
[0505] 3-(1-环己烯-1-基)-N-(1,1-二甲基乙基)-1H-吡啶-6-磺酰胺;

[0506] 3-环己基-N-(1,1-二甲基乙基)-1H-吡啶-6-磺酰胺;

- [0507] 2-溴-3-环己基-N-(1,1-二甲基乙基)-1H-吡啶-6-磺酰胺；
 [0508] 2-(2-氨基-4-甲基苯基)-3-环己基-N-(1,1-二甲基乙基)-1H-吡啶-6-磺酰胺；
 [0509] 6-[(环丙基氨基)磺酰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶-4-甲酸甲酯；或者
 [0510] 6-[(环丙基氨基)磺酰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶-4-甲酸。
 [0511] 在本发明的化合物的具体基团中，c是单键且W是-NH-S(O)₂，即化合物具有如下所示的结构式IIa(式I的子定义)：



- [0513] 其中a、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、R₅、R_{1a}、R_{1b}、R_{1c}、R_{1d}和R_{1e}各自具有本文定义的任何一含义；或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物。
 [0514] 在具有化学式IIa的化合物的实施例中：
 [0515] R_{1a}是如第(2)至(8)段中任一段所定义的；
 [0516] R_{1b}、R_{1c}、R_{1d}和R_{1e}是如第(9)和(10)段中任一段所定义的；
 [0517] X₁是如上文第(15)至(17)段中任一段所定义的；
 [0518] X₂是如上文第(18)至(21)段中任一段所定义的；
 [0519] X₃是如上文第(22)至(32)段中任一段所定义的；
 [0520] X₄是如上文第(33)至(39)段中任一段所定义的；
 [0521] X₅是如上文第(40)至(47)段中任一段所定义的；并且
 [0522] R₅是如第(48)至(55)段中任一段所定义的。
 [0523] 在具有化学式IIa的化合物的实施例中：
 [0524] R_{1a}是如上文第(8)段所定义的；
 [0525] R_{1b}、R_{1c}、R_{1d}和R_{1e}是如上文第(10)段中所定义的；
 [0526] X₁是如上文第(17)段所定义的；
 [0527] X₂是如上文第(21)段所定义的；
 [0528] X₃是如上文第(32)段所定义的；
 [0529] X₄是如上文第(39)段所定义的；
 [0530] X₅是如上文第(47)段所定义的；并且
 [0531] R₅是如第(55)段所定义的。
 [0532] 在本发明的化合物的具体基团中，c是单键，W是-NH-S(O)₂、R_{1b}、R_{1c}、R_{1d}和R_{1e}是H，且X₁是H，即化合物具有如下所示的结构式IIb(式I的子定义)：



[0534] 其中a、X₂、X₃、X₄、X₅、R₅和R_{1a}各自具有本文定义的任何一个含义；或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物。

[0535] 在具有化学式IIa的化合物的实施例中：

[0536] R_{1a}是如第(2)至(8)段中任一段所定义的；

[0537] X₂是如上文第(18)至(21)段中任一段所定义的；

[0538] X₃是如上文第(22)至(32)段中任一段所定义的；

[0539] X₄是如上文第(33)至(39)段中任一段所定义的；

[0540] X₅是如上文第(40)至(47)段中任一段所定义的；并且

[0541] R₅是如第(48)至(55)段中任一段所定义的。

[0542] 在具有化学式IIa的化合物的实施例中：

[0543] R_{1a}是如上文第(8)段所定义的；

[0544] X₂是如上文第(21)段所定义的；

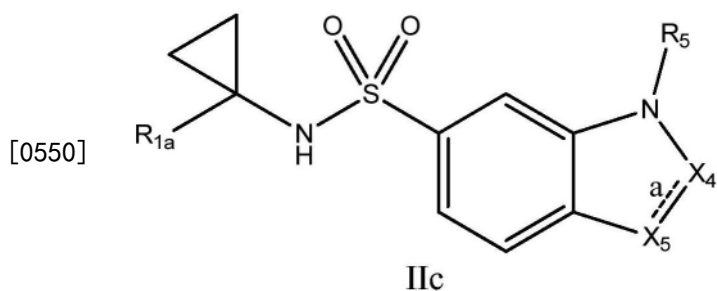
[0545] X₃是如上文第(32)段所定义的；

[0546] X₄是如上文第(39)段所定义的；

[0547] X₅是如上文第(47)段所定义的；并且

[0548] R₅是如第(55)段所定义的。

[0549] 在本发明的化合物的具体基团中，c是单键，W是-NH-S(O)₂-、R_{1b}、R_{1c}、R_{1d}和R_{1e}是H，且X₁、X₂和X₃是H，即化合物具有如下所示的结构式IIc(式I的子定义)：



[0551] 其中a、X₄、X₅、R₅和R_{1a}各自具有本文定义的任何一个含义；或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物。

[0552] 在具有化学式IIa的化合物的实施例中：

[0553] R_{1a}是如第(2)至(8)段中任一段所定义的；

[0554] X₄是如上文第(33)至(39)段中任一段所定义的；

[0555] X₅是如上文第(40)至(47)段中任一段所定义的；并且

[0556] R₅是如第(48)至(55)段中任一段所定义的。

[0557] 在具有化学式IIa的化合物的实施例中：

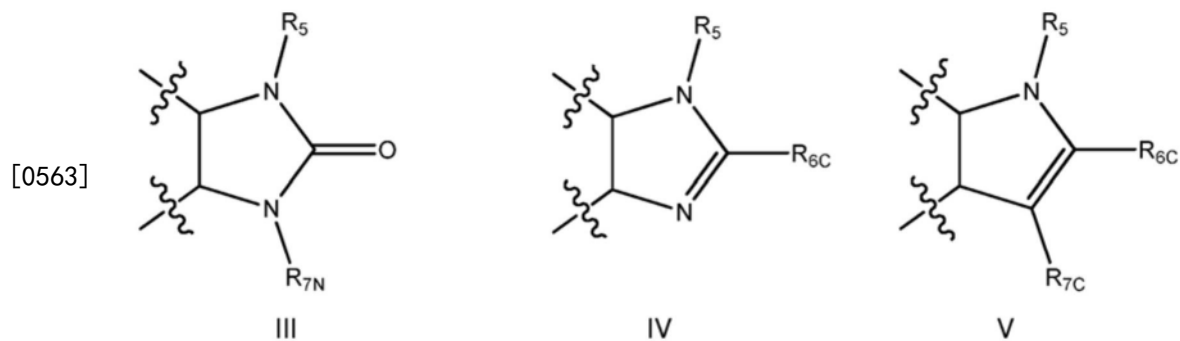
[0558] R_{1a} 是如上文第(8)段所定义的;

[0559] X_4 是如上文第(39)段所定义的;

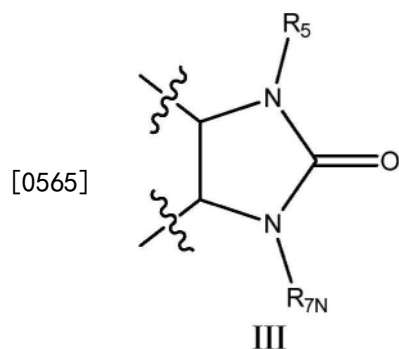
[0560] X_5 是如上文第(47)段所定义的;并且

[0561] R_5 是如第(55)段所定义的。

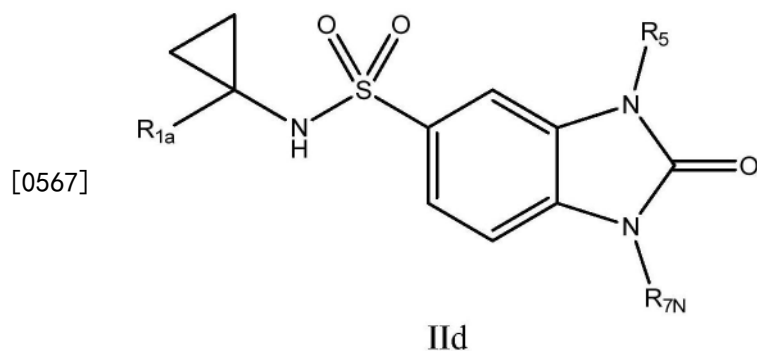
[0562] 在另一个具体组的本发明的化合物中,HET是具有化学式(III)、(IV)或(V)的化合物:



[0564] 在另一个具体组的本发明的化合物中,HET是具有化学式(III)的化合物:



[0566] 在本发明的化合物的具体基团中,c是单键,W是 $-NH-S(O)_2-$ 、 R_{1b} 、 R_{1c} 、 R_{1d} 和 R_{1e} 是H、 X_1 、 X_2 和 X_3 是H,a是单键, X_4 是C=O和 X_5 是N- R_{7N} 即化合物具有如下所示的结构式IIId(式I的子定义):



[0568] 其中 R_5 、 R_{7N} 和 R_{1a} 各自具有本文定义的任何一个含义;或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物。

[0569] 在具有化学式IIa的化合物的实施例中:

[0570] R_{1a} 是如第(2)至(8)段中任一段所定义的;

[0571] R_{7N} 是如上文第(40)至(47)段中任一段所定义的;并且

[0572] R_5 是如第(48)至(55)段中任一段所定义的。

[0573] 在具有化学式IIa的化合物的实施例中:

[0574] R_{1a} 是如上文第(8)段所定义的;

[0575] R_{7N} 是如上文第(47)段所定义的;并且

[0576] R_5 是如第(55)段所定义的。

[0577] 本发明的具体化合物包括本申请中举例说明的任何化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,并且特别是以下的任何一种:

[0578] 1-[(2,6-二氯苯基)甲基]-3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0579] 1-(环丙基甲基)-3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0580] 1-苄基-3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0581] 1-(环丙基甲基)-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-3-苯基-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0582] 3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-1-(3-吡啶基甲基)苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0583] 1-[(2,2-二氟环丙基)甲基]-3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0584] 1-异丁基-3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0585] 3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-1-[(2-甲基环丙基)甲基]-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0586] 3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-1-[(1-甲基环丙基)甲基]-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0587] 3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-1-[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基]-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0588] 1-(环丁基甲基)-3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0589] 1-(环己基甲基)-3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0590] 3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-1-(4-吡啶基甲基)苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0591] N-(1-甲基环丙基)-1-[2-(2-氧代噁唑烷-3-基)乙酰基]二氢吡咯-6-磺酰胺;

[0592] 1-(2,2-二甲基丙基)-3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0593] 1-(环戊基甲基)-3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0594] 3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-1-丙-2-炔基-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0595] 1-烯丙基-3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0596] 1-(2-环丙基乙基)-3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0597] 3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-1-[(5-甲基-2-呋喃基)甲基]-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0598] N-(1-甲基环丙基)-1-[2-(2-氧代咪唑烷-1-基)乙酰基]二氢吡咯-6-磺酰胺;

[0599] 2-[3-甲基-5-[(1-甲基环丙基)氨磺酰基]-2-氧代-苯并咪唑-1-基]乙酸乙酯;

[0600] 3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-1-[(1-甲基吡唑-3-基)甲基]-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0601] 3-乙酰基-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0602] N-(1-甲基环丙基)-1-[2-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)乙酰基]二氢吡咯-6-磺酰胺;

- [0603] 1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-3-(3-噻吩基)苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0604] 3-苯甲酰基-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0605] 3-(环己烷羰基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0606] 1-甲基-3-(4-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0607] 1-甲基-3-(3-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0608] 1-甲基-3-(2-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0609] N-乙基-3-甲基-6-[(1-甲基环丙基)氨磺酰基]-2-氧代-苯并咪唑-1-甲酰胺;
- [0610] 3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-1-(间甲苯基甲基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0611] 3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-1-(对-甲苯基甲基)苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0612] 1-[(2-甲氧基苯基)甲基]-3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0613] 1-[(3-甲氧基苯基)甲基]-3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0614] 1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0615] 1-[(3-氯苯基)甲基]-3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0616] 1-[(4-氯苯基)甲基]-3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0617] 1-[(2-氟苯基)甲基]-3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0618] 1-[(3-氟苯基)甲基]-3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0619] 1-[(4-氟苯基)甲基]-3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0620] 1-[(2-氰基苯基)甲基]-3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0621] 1-[(3-氰基苯基)甲基]-3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0622] 1-[(4-氰基苯基)甲基]-3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0623] 3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-1-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0624] 1-[(2,6-二氟苯基)甲基]-3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0625] 1-[(3,5-二氯苯基)甲基]-3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0626] 1-[(3,5-二甲基苯基)甲基]-3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0627] 1-[(3,5-二甲氧基苯基)甲基]-3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0628] 1-[(3,5-二氟苯基)甲基]-3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0629] 3-(2-呋喃基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

- [0630] 1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-3-噻唑-2-基-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0631] 3-(5-甲酰基-2-噻吩基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0632] N,3-二甲基-6-[(1-甲基环丙基)氨磺酰基]-2-氧代-苯并咪唑-1-甲酰胺;
- [0633] 6-氟-1,3-二甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0634] 3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-1-苯基-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0635] 1-[(4-氰基-3-氟-苯基)甲基]-3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0636] 4-[[3-甲基-5-[(1-甲基环丙基)氨磺酰基]-2-氧代-苯并咪唑-1-基]甲基]苯甲酰胺;
- [0637] N-甲基-5-[[3-甲基-5-[(1-甲基环丙基)氨磺酰基]-2-氧代-苯并咪唑-1-基]甲基]-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺;
- [0638] 3-[[3-甲基-5-[(1-甲基环丙基)氨磺酰基]-2-氧代-苯并咪唑-1-基]甲基]苯甲酰胺;
- [0639] 3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-1-[(5-硝基-2-呋喃基)甲基]-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0640] N-[4-[[3-甲基-5-[(1-甲基环丙基)氨磺酰基]-2-氧代-苯并咪唑-1-基]甲基]苯基]乙酰胺;
- [0641] 3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-1-[(2-甲基吡唑-3-基)甲基]-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0642] 3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-1-[(2-甲基噻唑-5-基)甲基]-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0643] 3-甲基-6-[(1-甲基环丙基)氨磺酰基]-2-氧代-苯并咪唑-1-甲酸乙酯;
- [0644] (E)-3-[5-[3-甲基-6-[(1-甲基环丙基)氨磺酰基]-2-氧代-苯并咪唑-1-基]-2-呋喃基]丙-2-烯酸;
- [0645] 1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0646] (E)-3-[2-[3-甲基-6-[(1-甲基环丙基)氨磺酰基]-2-氧代-苯并咪唑-1-基]噻唑-5-基]丙-2-烯酸;
- [0647] 3-[2-[3-甲基-6-[(1-甲基环丙基)氨磺酰基]-2-氧代-苯并咪唑-1-基]噻唑-5-基]丙酸;
- [0648] N,N-二甲基-3-[2-[3-甲基-6-[(1-甲基环丙基)氨磺酰基]-2-氧代-苯并咪唑-1-基]噻唑-5-基]丙酰胺;
- [0649] 1-[(4-氟苯基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-3H-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0650] 1-[(4-氟苯基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0651] N-甲基-3-[2-[3-甲基-6-[(1-甲基环丙基)氨磺酰基]-2-氧代-苯并咪唑-1-基]噻唑-5-基]丙酰胺;
- [0652] 3-[(4-氟苯基)甲基]-6-[(1-甲基环丙基)氨磺酰基]-2-氧代-苯并咪唑-1-甲酸

乙酯;

[0653] 1-[(4-氟苯基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-3-噻唑-2-基-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0654] 1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-3-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0655] 1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-3-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0656] 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0657] N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-1H-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0658] 3-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0659] 1-(环丙基甲基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0660] N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-[(2-甲基噻唑-5-基)甲基]-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0661] 1-[(2,5-二甲基吡唑-3-基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0662] 1-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0663] 1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0664] 1-[(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0665] 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-[(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0666] 1-[(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-3H-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0667] 1-[(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-3-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0668] 1-[(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基]-3-(1H-咪唑-5-基)-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0669] 1-[(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-3-(1H-吡唑-4-基)苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0670] 1-[(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基]-3-异噻唑-4-基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0671] N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-1H-苯并咪唑-5-磺酰胺;

- [0672] 1-[(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-3-噻唑-4-基-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0673] 1-[(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-3-(1-甲基吡唑-3-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0674] 1-[(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-3-噻唑-5-基-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0675] 1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-3-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0676] 1-[(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0677] N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-1-丙-2-炔基-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0678] N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-(噻唑-2-基甲基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0679] N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-1-(1H-吡唑-4-基甲基)苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0680] N-(1-甲基环丙基)-1-[(5-甲基-2-咪唑基)甲基]-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0681] N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-[(5-甲基-2-噻吩基)甲基]-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0682] 1-[(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基]-3-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0683] 1-[(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-3-(4-甲基噻唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0684] 1-[(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0685] 3-(3-溴-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-[(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0686] 1-[(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-3-哒嗪-3-基-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0687] 1-[(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-3-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0688] 1-[(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-3-噻唑-2-基-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0689] 3-[(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基]-6-[(1-甲基环丙基)氮磺酰基]-2-氧代-苯并咪唑-1-甲酸乙酯;
- [0690] 3-(环戊烯-1-基)-1-[(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0691] 7-氟-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并

咪唑-5-磺酰胺;

[0692] N-(1-甲基环丙基)-1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-6-磺酰胺;

[0693] 6-氟-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0694] N-甲基-5-[[5-[(1-甲基环丙基)氨基磺酰基]-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-1-基]甲基]-1,2,4-噻二唑-3-甲酰胺;

[0695] N-(1-甲基环丙基)-2-[(3-甲基异噻唑-5-基)甲基]-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0696] N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0697] N-(1-甲基环丙基)-2-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0698] N-(1-甲基环丙基)-2-[2-(1-甲基吡唑-4-基)乙基]-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0699] 2-甲基-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0700] 1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-7-(三氟甲基)苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0701] N-[[6-[(1-甲基环丙基)氨基磺酰基]-1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯并咪唑-2-基]甲基]乙酰胺;

[0702] 2-(2-氨基乙基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0703] 3-苄基-N-(1-甲基环丙基)-1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-6-磺酰胺;

[0704] 3-[(4-氟苯基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-6-磺酰胺;

[0705] 3-(环丙基甲基)-N-(1-甲基环丙基)-1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-6-磺酰胺;

[0706] 3-[(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-6-磺酰胺;

[0707] 3-(环丙烷羰基)-N-(1-甲基环丙基)-1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-6-磺酰胺;

[0708] 3-(4-氟苯甲酰基)-N-(1-甲基环丙基)-1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-6-磺酰胺;

[0709] 3-[(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基]-6-[(1-甲基环丙基)氨基磺酰基]吡啶-1-甲酸乙酯;

[0710] 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0711] 1-(2-甲氧基乙基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0712] 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-

2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0713] N-(1-甲基环丙基)-1-[(1-甲基-3-哌啶基)甲基]-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0714] 1-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0715] N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-[(1-甲基-2-哌啶基)甲基]-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0716] N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-[(1-甲基-3-哌啶基)甲基]-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0717] N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-1-[2-(1-哌啶基)乙基]苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0718] N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-(2-吗啉代乙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0719] N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-1-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0720] N-(1-甲基环丙基)-1-[(1-甲基-2-哌啶基)甲基]-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0721] 3-乙酰基-N-(1-甲基环丙基)-1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-6-磺酰胺;

[0722] 3-(环丙烷羰基)-1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-N-(1-甲基环丙基)吡啶-6-磺酰胺;

[0723] 3-[(4-氟苯基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-6-磺酰胺;

[0724] 1-(2-甲氧基乙基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0725] 1-(3-甲氧基丙基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0726] N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-1-[2-(1-哌啶基)乙基]苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0727] 1-(3-甲氧基丙基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0728] 3-[5-[(1-甲基环丙基)氨基磺酰基]-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-1-基]丙酰胺;

[0729] N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-(2-吗啉代乙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0730] N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-1-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0731] 3-[5-[(1-甲基环丙基)氨基磺酰基]-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-1-基]丙酰胺;

[0732] N-(1-甲基环丙基)-1-[(1-甲基吡咯烷-2-基)甲基]-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-

2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0733] N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-甲基-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0734] N-(1-氰基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-1H-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0735] N-(1-氰基环丙基)-1-乙基-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0736] 1-乙基-N-[1-(氟甲基)环丙基]-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0737] N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-(2-甲氧基乙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0738] N-(1-氰基环丙基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0739] N-(1-氰基环丙基)-3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-(2-甲氧基乙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0740] 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-(2-甲氧基乙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0741] 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-[(2,5-二甲基吡唑-3-基)甲基]-N-[1-(氟甲基)环丙基]-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0742] N-(1-氰基环丙基)-3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-[(2,5-二甲基吡唑-3-基)甲基]-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0743] 1-(氰基甲基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0744] 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-(2-甲氧基乙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0745] 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-1-(2-甲氧基乙基)-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0746] 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-(2-甲氧基乙基)-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0747] 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-[3-(二甲基氨基)丙基]-N-[1-(氟甲基)环丙基]-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0748] 6-氟-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0749] 6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0750] 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0751] 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-甲基-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

- [0752] N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-甲基-2-氧代-3-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0753] 1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0754] N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0755] 1-(氰基甲基)-N-[1-(氟甲基)环丙基]-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0756] 1-(氰基甲基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0757] 1-(氰基甲基)-N-[1-(氟甲基)环丙基]-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0758] 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-甲基-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0759] 1-(2-甲氧基乙基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0760] N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-(2-甲氧基乙基)-2-氧代-3-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0761] N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-(2-甲氧基乙基)-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0762] N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-(3-甲氧基丙基)-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0763] 1-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-[1-(氟甲基)环丙基]-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0764] N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-(3-甲氧基丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0765] 1-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-[1-(氟甲基)环丙基]-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0766] 1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0767] 1-乙基-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0768] 1-(2-氟乙基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0769] 6-氟-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-1H-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0770] 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-N-[1-(氟甲基)环丙基]-2-氧代-1-丙-2-炔基-苯并咪唑-5-磺酰胺;
- [0771] 6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-1H-苯并

咪唑-5-磺酰胺;

[0772] 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0773] 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-甲基-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0774] 6-氟-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0775] 6-氟-1-(2-氟乙基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0776] 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-乙基-6-氟-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0777] 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-乙基-6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0778] 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-乙基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0779] 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-乙基-N-[1-(氟甲基)环丙基]-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0780] 6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-(2-甲氧基乙基)-3-(6-甲基哒嗪-3-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0781] 6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-甲基-3-(6-甲基哒嗪-3-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0782] 6-氟-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-3-(6-甲基哒嗪-3-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0783] 6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-甲基-2-氧代-3-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0784] 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-乙基-6-氟-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0785] 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-乙基-6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0786] 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-6-氟-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0787] 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-甲基-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0788] 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0789] 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-N-[1-(氟甲基)环丙基]-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0790] 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-2-氧代-1-丙-2-炔基-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0791] 2-[3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-5-[[1-(氟甲基)环丙基]氨磺酰基]-2-氧代-苯并咪唑-1-基]乙酰胺;

[0792] 1-(氰基甲基)-3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0793] 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-N-[1-(氟甲基)环丙基]-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0794] 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺;

[0795] 3-甲基-5-[(1-甲基环丙基)氨磺酰基]苯并呋喃-2-甲酸乙酯;

[0796] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0797] 通常选择构成具有化学式I的化合物的各种官能团和取代基,这样使得具有化学式I的化合物的分子量不超过1000。更通常地,化合物的分子量将小于900,例如小于800,或小于750,或小于700,或小于650。更优选地,分子量小于600,并且例如为550或以下。

[0798] 本发明化合物的合适的药学上可接受的盐是例如为足够碱性的本发明化合物的酸-加成盐,例如,具有例如无机酸或有机酸的酸-加成盐,该酸是例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、甲酸、柠檬甲烷磺酸或马来酸。此外,足够酸性的本发明化合物的合适的药学上可接受的盐是碱金属盐,例如钠或钾盐,碱土金属盐,例如钙或镁盐,铵盐或与提供药学上可接受的阳离子的有机碱形成的盐,例如与甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、吗啉或三-(2-羟基乙基)胺形成的盐。

[0799] 具有相同分子式但其原子键合的性质或顺序或者其原子在空间中的排列不同的化合物称为“异构体”。术语“立体异构体”是其原子在空间排列上不同的异构体。彼此不成镜像的立体异构体称为“非对映异构体”并且彼此是不能-重叠的镜像的立体异构体称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心,例如,它被键合到四个不同的基团时,一对对映异构体是可能的。对映体以其不对称中心的绝对构型为特征并且通过Cahn和Prelog的R-和S-测序规则,或通过分子旋转偏振光的平面的方法被描述并指定作为右旋的或左旋的(即,分别作为(+)-或(-)-异构体)。手性化合物可以作为单一的对映体或其混合物存在。包含对映体的相等比例的混合物称作“外消旋混合物”。

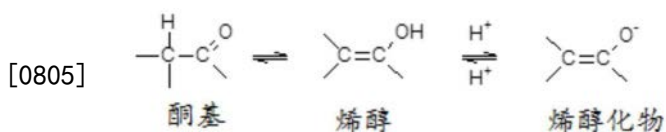
[0800] 本发明的化合物可以具有一个或多个不对称中心;因此,这样的化合物可以作为单独的(R)-或(S)-立体异构体或其混合物而产生。除非另有说明,说明书和权利要求书中具体化合物的描述或命名旨在包括两种单独的对映异构体及其外消旋混合物或其他混合物。用于立体化学测定和立体异构体分离的方法在本领域中是众所周知的(参见discussion in Chapter 4 of “Advanced Organic Chemistry”, 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001[“高等有机化学”中第4章的讨论,第4版, J. March, 约翰威利父子出版公司, 纽约, 2001]) 例如通过从光学活性起始材料合成或通过拆分外消旋形式。本发明的一些化合物可具有几何异构中心(E-和Z-异构体)。应当理解,本发明涵盖具有抗恶性细胞增殖的活性的所有光学、非对映异构体和几何异构体及其混合物。

[0801] 本发明还涵盖如本文定义的包括一个或多个同位素取代的本发明化合物。例如,H可以是任何同位素形式,包括¹H、²H(D)和³H(T);C可以是任何同位素形式,包括¹²C、¹³C和¹⁴C;并且O可以是任何同位素形式,包括¹⁶O和¹⁸O;等等。

[0802] 还应当理解,具有化学式I的某些化合物能以溶剂化形式以及非溶剂化形式存在,例如像水合形式。应当理解,本发明涵盖具有抗恶性细胞增殖的活性的所有这些溶剂化形式。

[0803] 还应当理解,具有化学式I的某些化合物可以表现出多态性,并且本发明涵盖具有抗恶性细胞增殖的活性的所有这些形式。

[0804] 具有化学式I的化合物能以许多不同的互变异构形式存在,并且提及的具有化学式I的化合物包括所有这些形式。为了避免疑问,当化合物能以若干种互变异构体形式之一存在,并且只有一种被具体描述或显示时,具有化学式I的化合物仍然包含所有其他形式。互变异构形式的实例包括酮、烯醇和烯醇化物形式,如在例如以下互变异构对中:酮/烯醇(如下所示)、亚胺/烯胺、酰胺/亚氨基醇、脒/脒、亚硝基/𩰪、硫酮/烯硫醇和硝基/酸硝基。



[0806] 包含胺官能团的具有化学式I的化合物还可以形成N-氧化物。本文提及的包含胺官能团的具有化学式I的化合物还包括N-氧化物。当化合物包含若干个胺官能团时,可以将一个或多于一个氮原子氧化形成N-氧化物。N-氧化物的具体实例是含氮杂环的叔胺或氮原子的N-氧化物。N-氧化物可以通过用氧化剂如过氧化氢或过酸(例如,过氧羧酸)处理相应的胺来形成,参见例如Advanced Organic Chemistry, Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages[高等有机化学, Jerry March编辑, 第4版, 威利国际科学公司, 页]。更具体地, N-氧化物可以通过L.W.Deady的程序(Syn. Comm. 1977, 7, 509-514[合成通讯, 1977, 7, 509-514])来制备, 其中例如在惰性溶剂如二氯甲烷中, 将胺化合物与间氯过氧苯甲酸(mCPBA)反应。

[0807] 具有化学式I的化合物能以前-药的形式来给予, 该前药在人或动物体中分解以释放本发明化合物。可以使用前药来改变本发明化合物的物理性质和/或药代动力学性质。当本发明的化合物包含改性基团(property-modifying group)可以附着的合适的基团或取代基时, 可以形成前药。前药的实例包括可以在具有化学式I的化合物中的羧基基团或羟基基团处形成的可体内切割的酯衍生物和可以在具有化学式I的化合物中的羧基基团或氨基基团处形成的可体内切割的酰胺衍生物。

[0808] 因此, 本发明包括当可通过有机合成获得时以及当可通过裂解其前药的方式在人或动物体内获得时如上文定义的具有化学式I的那些化合物。因此, 本发明包括通过有机合成手段生产的那些具有化学式I的化合物, 以及还有通过代谢前体化合物的方式在人或动物体中产生的这些化合物, 即可以是合成产生的化合物或代谢产生的化合物的具有化学式I的化合物。

[0809] 具有化学式I的化合物的合适的药学上可接受的前药是基于合理的医学判断作为适合于向人或动物体给予而没有不希望的药理学活性并且没有异常毒性的药学上可接受的前药。

[0810] 例如, 在以下文件中, 已经描述了各种形式的前药:-

[0811] a) Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, 等人 (Academic Press, 1985); [酶学方法, 第42卷, 第309-396页, K. Widder等人编辑, 学术出版

社,1985年]

[0812] b) Design of Pro-drugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985); [前药设计, 由H. Bundgaard编辑, 爱思唯尔公司, 1985年]

[0813] c) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991); [药物设计与发展教科书, 由Krogsgaard-Larsen和H. Bundgaard编辑, 第5章, "前药的设计和应用", 由H. Bundgaard编辑, 第113-191页, 1991年]

[0814] d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992); [H. Bundgaard, 高级药物递送评论, 8, 1-38, 1992年]

[0815] e) H. Bundgaard, 等人, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); [H. Bundgaard等人, 药学科学杂志, 77, 285, 1988年]

[0816] f) N. Kakeya, 等人, Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984); [N. Kakeya等人, 化学与药学通报, 32, 692, 1984年]

[0817] g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14; [T. Higuchi和V. Stella, "前药作为新颖递送系统", A.C.S. 研讨会系列, 第14卷]; 以及

[0818] h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987. [E. Roche编辑, "药物设计中的生物可逆性载体", 培格曼出版社, 1987年]。

[0819] 具有化学式I的化合物的合适的药学上可接受的前药(该前药具有羧基基团)是例如其可体内裂解的酯。包含羧基基团的具有化学式I的化合物的可体内裂解的酯是例如在人或动物体中切割以产生母体酸的药学上可接受的酯。羧基的合适的药学上可接受的酯包括C₁₋₆烷基酯如甲基、乙基和叔丁基, C₁₋₆烷氧基甲基酯如甲氧基甲基酯, C₁₋₆烷酰基氧基甲基酯如新戊酰氧基甲基酯、3-酞基酯, C₃₋₈环烷基羰基氧基-C₁₋₆烷基酯如环戊基羰基氧基甲基酯和1-环己基羰基氧基乙基酯, 2-氧代-1,3-二氧戊环烯基(dioxolenyl)甲基酯如5-甲基-2-氧代-1,3-二氧戊环烯-4-基甲基酯和C₁₋₆烷氧基羰基氧基-C₁₋₆烷基酯如甲氧基羰基氧基甲基酯和1-甲氧基羰基氧基乙基酯。

[0820] 具有化学式I的化合物的合适的药学上可接受的前药(该前药具有羟基基团)是例如其可体内裂解的酯或醚。包含羟基基团的具有化学式I的化合物的可体内裂解的酯或醚是例如在人或动物体中切割以产生母体羟基化合物的药学上可接受的酯或醚。羟基基团的合适的药学上可接受的酯形成基团包括无机酯如磷酸酯(包括磷酰胺环酯)。羟基基团的其他合适的药学上可接受的酯形成基团包括: C₁₋₁₀烷酰基基团如乙酰基、苯甲酰基、苯基乙酰基和经取代的苯甲酰基和苯基乙酰基基团、C₁₋₁₀烷氧基羰基基团如乙氧基羰基、N,N-(C₁₋₆)₂氨基酰基、2-二烷基氨基乙酰基和2-羧基乙酰基基团。苯乙酰基和苯甲酰基上的环取代基的实例包括: 氨基甲基、N-烷基氨基甲基、N,N-二烷基氨基甲基、吗啉代甲基、哌嗪-1-基甲基和4-(C₁₋₄烷基)哌嗪-1-基甲基。羟基的合适的药学上可接受的醚形成基团包括: α -酰氧基烷基基团如乙酰氧基甲基和新戊酰氧基甲基基团。

[0821] 具有化学式I化合物的合适的药学上可接受的前药(该前药具有羧基基团)是例如, 其可体内切割的酰胺, 例如由胺(如氨、C₁₋₄烷基胺如甲胺、(C₁₋₄烷基)₂胺如二甲胺、N-乙

基-N-甲胺或二乙胺、C₁₋₄烷氧基-C₂₋₄烷基胺如2-甲氧基乙胺、苯基-C₁₋₄烷基胺如苄基胺和氨基酸如甘氨酸或其酯形成的酰胺。

[0822] 具有化学式I的化合物的合适的药学上可接受的前药(该前药具有氨基基团)是例如其可体内裂解的酰胺衍生物。来自氨基基团的合适的药学上可接受的酰胺包括例如用C₁₋₁₀烷酰基基团形成的酰胺,如乙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基以及经取代的苯甲酰基和苯乙酰基基团。苯乙酰基和苯甲酰基上的环取代基的实例包括:氨基甲基、N-烷基氨基甲基、N,N-二烷基氨基甲基、吗啉代甲基、哌嗪-1-基甲基和4-(C₁₋₄烷基)哌嗪-1-基甲基。

[0823] 具有化学式I化合物的体内作用可以部分地通过在施用具有化学式I化合物之后在人类或动物体内形成的一种或多种代谢物起效。如上所述,具有化学式I的化合物的体内作用也可以通过前体化合物(前药)的代谢的方式起效。

[0824] 尽管本发明可以涉及通过任选的、优选的或适当的特征或以其他方式就具体实施例而言定义的任何化合物或具体组的化合物,但是本发明也可以涉及确切地排除所述任选的、优选的或适当的特征或具体实施例的任何化合物或具体组的化合物。

[0825] 适当地,本发明排除了不具有本文定义的生物活性的任何单独化合物。

[0826] 合成

[0827] 本发明的化合物可以通过本领域已知的任何适当的技术制备。在所附实例中进一步描述了制备这些化合物的具体方法。

[0828] 在本文描述的合成方法的描述中以及在用于制备起始材料的任何参考合成方法中,应当理解,本领域技术人员可以选择所有提出的反应条件,包括溶剂、反应气氛、反应温度、实验持续时间和后处理程序的选择。

[0829] 有机合成领域的技术人员应当理解,存在于分子各部分上的官能度必须与所用试剂和反应条件相容。

[0830] 应当理解,在本文定义的过程中合成本发明化合物期间,或在某些起始材料的合成期间,可能需要保护某些取代基基团以防止其不希望的反应。熟练的化学家将会理解,何时需要这种保护,以及怎样才能将这些保护基团置于合适的位置并且随后移除。

[0831] 关于保护基团的实例,参见关于该主题的许多一般文本之一,例如西奥多拉格林(Theodora Green)的“有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis)”(出版者:约翰威立国际出版公司(John Wiley&Sons))。保护基团可以通过文献中描述的或熟练的化学家已知的任何方便的、适合于去除所讨论的保护基团的方法除去,选择这些方法以便在分子中其他地方的基团的最小扰动的情况下实现保护基团的去除。

[0832] 因此,如果反应物包括例如基团,如氨基、羧基或羟基,则可能需要在本文提及的一些反应中保护该基团。

[0833] 举例来说,氨基或烷基氨基基团的合适的保护基团是例如酰基基团,例如烷酰基基团如乙酰基,烷氧基羰基基团,例如甲氧基羰基、乙氧基羰基或叔-丁氧基羰基基团,芳基甲氧基羰基基团,例如苄氧基羰基,或芳酰基基团,例如苯甲酰基。上述保护基团的去保护条件必然随保护基团的选择而变化。因此,例如,可以通过用适合的碱如碱金属氢氧化物例如氢氧化锂或氢氧化钠等进行水解来除去酰基基团如烷酰基或烷氧基羰基基团或芳酰基基团。可替代地,可以例如通过用合适的酸如盐酸,硫酸或磷酸或三氟乙酸的处理来去除酰

基基团如叔-丁氧基羰基基团,并且可以例如通过经催化剂如钯-碳-的加氢,或通过用路易斯酸例如硼三(三氟醋酸盐)的处理来除去芳基甲氧基羰基基团如苄氧基羰基基团。伯氨基基团的合适的可替代保护基团是例如邻苯二甲酰基基团,其可以通过用烷基胺(例如二甲基氨基丙胺)或用肼处理而除去。

[0834] 羟基基团的适当的保护基团是例如酰基基团,例如烷酰基基团如乙酰基、芳酰基基团,例如苯甲酰基,或芳甲基基团例如苄基。上述保护基团的去保护条件必然随保护基团的选择而变化。因此,例如,可以通过用适合的碱如碱金属氢氧化物例如氢氧化锂、氢氧化钠或氨等进行水解来除去酰基基团如烷酰基或芳酰基基团。可替代地,可以例如通过经催化剂如钯-碳-的加氢来除去芳基甲基基团如苄基基团。

[0835] 羧基的合适的保护基团是例如酯化基团,例如可以被去除的甲基或乙基基团,例如通过用碱如氢氧化钠水解除去,或例如可以被去除的叔-丁基基团,例如通过用酸处理除去,例如三氟乙酸等有机酸,或者例如可以被去除的苄基基团,例如通过经催化剂如钯-碳-的加氢来除去。

[0836] 树脂也可以用作保护基团。

[0837] 用于合成具有化学式I的化合物的方法将根据 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、W、 R_5 、 R_{1a} 、 R_{1b} 、 R_{1c} 、 R_{1d} 和 R_{1e} 以及与其相关的任何取代基的性质的变化而变化。在所附实例中进一步描述了它们的合适的制备方法。

[0838] 一旦具有化学式I的化合物通过本文定义的任何一种方法合成,则该方法然后可以进一步包括另外的步骤:

[0839] (i) 去除任何存在的保护基团;

[0840] (ii) 将该具有化学式I的化合物转化成另一种具有化学式I的化合物;

[0841] (iii) 形成其药学上可接受的盐,水合物或溶剂化物;和/或

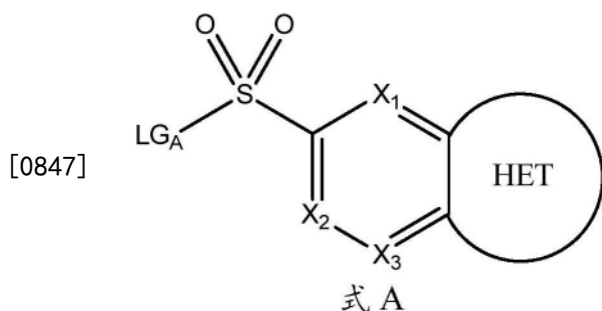
[0842] (iv) 形成其前药。

[0843] 上述(ii)的实例是当合成具有化学式I的化合物,并且然后 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、W、 R_5 、 R_{1a} 、 R_{1b} 、 R_{1c} 、 R_{1d} 和 R_{1e} 的一个或多个基团可以进一步反应以改变基团的性质并提供具有化学式I的可替代的化合物。例如,可以将化合物反应以将 R_1 转化成除氢以外的取代基。

[0844] 所得到的具有化学式I的化合物可以使用本领域熟知的技术分离和纯化。

[0845] 在本发明的一个方面,具有化学式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物可以通过以下任一方法合成:

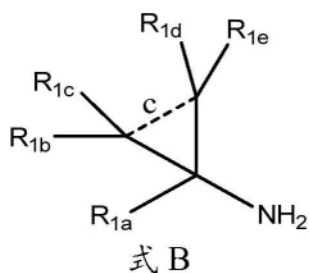
[0846] a) 使具有化学式A的化合物:



[0848] 其中 X_1 、 X_2 、 X_3 和HET是如上所定义的,且 LG_A 是合适的离去基团;

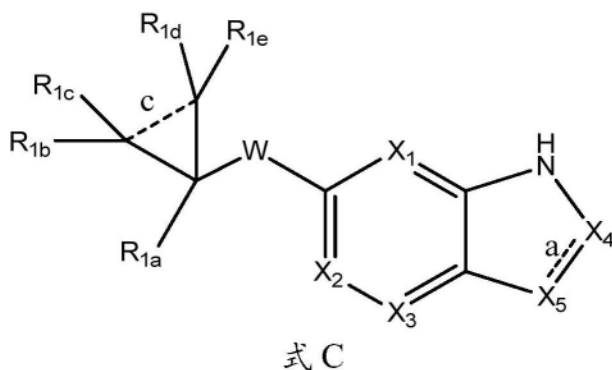
[0849] 与具有化学式B的化合物的反应:

[0850]

[0851] 其中 R_{1a} 、 R_{1b} 、 R_{1c} 、 R_{1d} 、 R_{1e} 和 c 是如上所定义的；

[0852] b) 使具有化学式C的化合物：

[0853]

[0854] 其中 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 W 、 R_{1a} 、 R_{1b} 、 R_{1c} 、 R_{1d} 、 R_{1e} 、 a 和 c 是如上所定义的；

[0855] 与具有化学式D的化合物的反应：

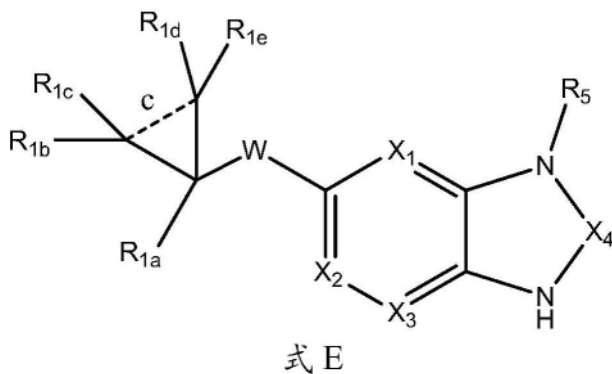
[0856] R_5-L

[0857] 式D

[0858] 其中 R_5 是如上所定义的,且 L 是合适的离去基团(例如,卤素、OMs)或合适的偶联基团(例如 CO_2H)；

[0859] c) 使具有化学式E的化合物：

[0860]

[0861] 其中 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 W 、 R_5 、 R_{1a} 、 R_{1b} 、 R_{1c} 、 R_{1d} 、 R_{1e} 、 a 和 c 是如上所定义的；

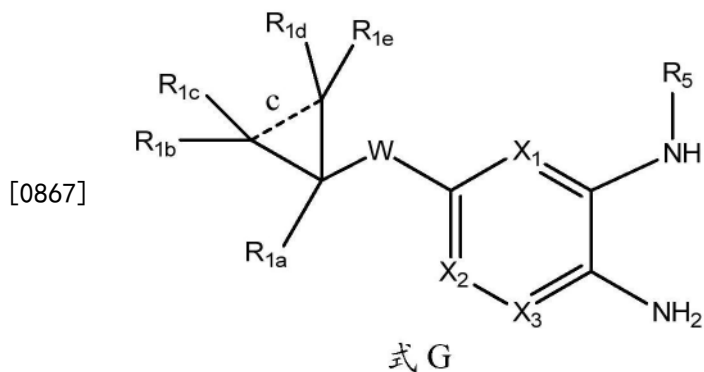
[0862] 与具有化学式F的化合物的反应：

[0863] $R_{7N}-LG$

[0864] 式F

[0865] 其中 R_{7N} 是如上所定义的,且 LG 是合适的离去基团(例如,卤素、OMs)；

[0866] d) 使具有化学式G的化合物：



[0868] 其中 X_1 、 X_2 、 X_3 、W、 R_5 、 R_{1a} 、 R_{1b} 、 R_{1c} 、 R_{1d} 、 R_{1e} 和c是如上所定义的；

[0869] 与具有化学式H的化合物的反应：

[0870] $R_{6c}-Q$

[0871] 式H

[0872] 其中 R_{6c} 是如上文所定义，且Q是用于缩合反应的合适的试剂（例如 CO_2H ）；

[0873] e) 任选地，如果需要：

[0874] i) 去除任何存在的保护基团；

[0875] ii) 将该具有化学式I的化合物转化成另一种具有化学式I的化合物；和/或

[0876] iii) 形成其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0877] 生物学活性

[0878] 所附实例部分中描述的PARG酶和细胞测定可用于测量本发明的化合物的药理作用。

[0879] 虽然具有化学式I的化合物的药理学性质随着结构变化而变化，如预期的那样，发现本发明的化合物在这些PARG测定中是活性的。

[0880] 总体而言，本发明的化合物在本文所述的PARG酶测定中显示出 $10\mu M$ 或更低的 IC_{50} ，本发明的优选的化合物表现出 $1000nM$ 或更低或 $500nM$ 或更低的 IC_{50} ，并且本发明的最优选的化合物表现出 $200nM$ 或更低的 IC_{50} 。

[0881] 总体而言，本发明的化合物在本文所述的PARG细胞测定中显示出 $1\mu M$ 或更低的 IC_{50} ，本发明的优选的化合物表现出 $500nM$ 或更低的 IC_{50} ，并且本发明的最优选的化合物表现出 $200nM$ 或更低的 IC_{50} 。

[0882] 药物组合物

[0883] 根据本发明的另一方面，提供了一种药物组合物，该药物组合物包括与药学上可接受的稀释剂或载体联合的、上文所定义的本发明化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0884] 本发明的组合物可以处于适合于以下使用的形式：口服使用（例如作为片剂、锭剂、硬胶囊或软胶囊、水性或油性悬浮液、乳剂、可分散粉末或颗粒剂、糖浆或酏剂），局部使用（例如作为乳膏、软膏、凝胶、或水性或油性溶液或悬浮液），通过吸入给予（例如作为细分的粉末或液体气溶胶），通过吹气给予（例如作为细分的粉末）或肠胃外给予（例如作为静脉内、皮下、肌肉内、腹膜内或肌肉内给药的无菌水性或油性溶液或作为直肠给药的栓剂）。

[0885] 本发明的组合物可以通过使用常规药物赋形剂的、本领域熟知的常规程序获得。因此，旨在口服使用的组合物可以包含例如一种或多种着色剂、甜味剂、调味剂和/或防腐

剂。

[0886] 用于在治疗中使用的本发明的化合物的有效量是足以治疗或预防本文所提及的增殖性病症,减缓其进展和/或减轻与该病症相关的症状的量。

[0887] 与一种或多种赋形剂组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的个体和具体给予途径而变化。例如,旨在向人类口服给予的配制品将通常包含,例如,与适量的和便利量的赋形剂(该赋形剂的量按总组合物的重量计可以从5%到98%不等)复合的从0.5mg至0.5g(更合适地从0.5至100mg,例如从1至30mg)的活性剂。

[0888] 根据众所周知的医学原理,针对治疗或预防目的,具有化学式I的化合物的剂量大小将自然根据病症的性质和严重性、动物或患者的年龄和性别以及给予途径而变化。

[0889] 在使用本发明化合物用于治疗或预防目的时,通常将其给予,这样使得如果需要分剂量,则接受例如0.1mg/kg至75mg/kg体重范围内的每日剂量。一般来说,当使用肠胃外途径时,将给予较低剂量。因此,例如,对于静脉内或腹膜内给予,将通常使用例如0.1mg/kg至30mg/kg体重范围内的剂量。类似地,对于通过吸入给予,将使用例如0.05mg/kg至25mg/kg体重范围内的剂量。口服给予也可以是合适的,特别是以片剂形式。通常,单位剂型将包含约0.5mg至0.5g本发明化合物。

[0890] 治疗性用途及应用

[0891] 本发明提供了用作PARG抑制剂的化合物。

[0892] 因此,本发明提供了一种在体外或体内抑制PARG酶活性的方法,所述方法包括使细胞与有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物接触。

[0893] 本发明还提供了一种在体外或体内超过PARP1或ARH3酶活性选择性抑制PARG酶活性的方法,所述方法包括使细胞与有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物接触。

[0894] 本发明还提供了治疗对此类治疗有需要的患者中涉及PARG活性的疾病或障碍的方法,所述方法包括向所述患者给予治疗有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或其溶剂化物,或药物组合物。

[0895] 本发明提供在体外或体内抑制细胞增殖的方法,所述方法包括使细胞与有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物接触。

[0896] 本发明提供了治疗对此类治疗有需要的患者中的增殖性疾病的方法,所述方法包括向所述患者给予治疗有效量如本文所定义的化合物、或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或药物组合物。

[0897] 本发明提供了治疗对此类治疗有需要的患者中的癌症的方法,所述方法包括向所述患者给予治疗有效量如本文所定义的化合物、或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或药物组合物。

[0898] 本发明提供了如本文定义的化合物、或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物、或药物组合物,用于在疗法中使用。

[0899] 本发明提供了如本文定义的化合物、或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物、或药物组合物,用于在治疗增殖性病症中使用。

[0900] 本发明提供了如本文定义的化合物、或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物、或药物组合物,用于在治疗癌症中使用。在具体的实施例中,该癌症是人类癌症。

[0901] 本发明提供了如本文定义的化合物、或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，用于在抑制PARG酶活性中使用。

[0902] 本发明提供了如本文定义的化合物、或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，用于在治疗涉及PARG活性的疾病或障碍中使用。

[0903] 本发明提供了如在本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，在制备用于治疗增殖性病症的药物中的用途。

[0904] 本发明提供了如在本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，在制备用于治疗癌症的药物中的用途。适当地，该药物用于治疗人类癌症。

[0905] 本发明提供了如在本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，在制备用于抑制PARG酶活性的药物中的用途。

[0906] 本发明提供了如在本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，在制备用于超过PARP1或ARH3酶活性选择性抑制PARG酶活性的药物中的用途。

[0907] 本发明提供了如在本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，在制备用于治疗涉及PARG活性的疾病或障碍的药物中的用途。

[0908] 术语“增殖性疾病”在本文中可互换使用，并且涉及不希望的过量或异常细胞的不想要的或不受控制的细胞增殖，例如不论是体外或体内的肿瘤性或增殖性生长。增殖病症的实例包括但不限于癌前和恶性细胞增殖，包括但不限于恶性肿瘤和肿瘤、癌症、白血病、牛皮癣、骨病、纤维增殖性疾病（例如结缔组织）、和动脉粥样硬化。可以治疗任何类型的细胞，包括但不限于肺、结肠、乳房、卵巢、前列腺、肝脏、胰腺、脑和皮肤。

[0909] 本发明化合物的抗增殖作用特别适用于治疗人类癌症（由于其对PARG酶活性的抑制）。

[0910] 抗癌作用可以通过一种或多种机制产生，包括但不限于细胞增殖的调节、血管生成的抑制（新血管的形成）、转移的抑制（肿瘤从其起源扩散）、侵袭的抑制（肿瘤细胞扩散到相邻的正常结构中）或促进凋亡（程序性细胞死亡）。

[0911] 在本发明的具体实施例中，待治疗的增殖病症是癌症。

[0912] 给予途径

[0913] 可以将本发明的化合物或包括这些化合物的药物组合物通过任何方便的给予途径给予至受试者，无论是全身/外周还是局部（即在所希望作用的部位）。

[0914] 给予途径包括但不限于口服（例如通过咽下）；颊部；舌下；经皮（包括，例如，通过贴剂、硬膏剂等）；经粘膜（包括，例如，通过贴剂、硬膏剂等）；鼻内（例如，通过鼻腔喷雾）；眼部（例如，通过眼药水）；肺部（例如，通过吸入或吹入疗法，使用，例如，经由气溶胶，例如，通过嘴或鼻子）；直肠（例如，通过栓剂或灌肠）；阴道（例如，通过子宫托）；胃肠外，例如，通过注射，包括皮下、真皮内、肌肉内、静脉内、动脉内、心内、鞘内、脊柱内、囊内、囊下、眼眶内、腹膜内、气管内、角质层下、关节内、蛛网膜下、和胸骨内；通过植入存储器或储器，例如，经皮下或经肌肉内。

[0915] 联合疗法

[0916] 上文定义的抗增殖治疗可以作为唯一疗法来施用，或者除了本发明的化合物之外，还可以涉及常规的外科手术或放射疗法或化学疗法。此类化疗可以包括一种或多种以下类别的抗肿瘤剂：-

[0917] (i) 如在内科肿瘤学中使用的其他抗增殖/抗肿瘤药物及其组合,如烷基化剂(例如顺-铂、奥沙利铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、替莫唑胺和亚硝基脲);抗代谢物(例如吉西他滨和抗叶酸剂如氟嘧啶,像5-氟尿嘧啶和替加氟、雷替曲塞、甲氨喋呤、阿糖胞苷和羟基脲);抗肿瘤抗生素(例如蒽环类,像阿霉素、博来霉素、多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素-C、放线菌素D和光辉霉素);抗有丝分裂剂(例如长春花生物碱,像长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨以及紫杉烷(像紫杉醇和泰索帝和polokine抑制剂));以及拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼臼毒素,像依托泊苷和替尼泊苷、安吡啶、拓扑替康和喜树碱);

[0918] (ii) 细胞生长抑制剂,如抗雌激素药(例如他莫昔芬、氟维司群、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬及吲哚昔芬(iodoxyfene)),抗雄激素药(例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特及醋酸环丙孕酮),LHRH拮抗剂或LHRH激动剂(例如戈舍瑞林、亮丙瑞林和布舍瑞林),孕激素(例如醋酸甲地孕酮),芳香酶抑制剂(例如,如阿那曲唑、来曲唑、伏氯唑(vorazole)及依西美坦)以及5 α -还原剂的抑制剂(如非那雄胺);

[0919] (iii) 抗侵袭剂[例如c-Src激酶家族抑制剂如4-(6-氯-2,3-亚甲基二氧苯胺基)-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-5-四氢吡喃-4-基氧喹唑啉(AZD0530;国际专利申请W0 01/94341),N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-{6-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基嘧啶-4-基氨基}噻唑-5-甲酰胺(达沙替尼,BMS-354825;J. Med. Chem. [《医药化学杂志》]2004, 47, 6658-6661)和博舒替尼(SKI-606),以及金属蛋白酶抑制剂如马马司他,尿激酶纤溶酶原激活受体功能抑制剂或类肝素酶抗体];

[0920] (iv) 生长因子功能的抑制剂:例如像此类抑制剂包括生长因子抗体和生长因子受体抗体(例如,抗-erbB2抗体曲妥珠单抗[HerceptinTM],抗EGFR抗体帕尼单抗,抗-erbB1抗体西妥昔单抗[爱必妥,C225]和Stern等人披露的任何生长因子或生长因子受体抗体(Critical reviews in oncology/hematology,2005,Vol.54,pp11-29)[肿瘤学/血液学关键评论,2005年,第54卷,第11-29页];这样的抑制剂还包括酪氨酸激酶抑制剂,例如表皮生长因子家族的抑制剂(例如EGFR家族酪氨酸激酶抑制剂,如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼,ZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(厄洛替尼,OSI-774)和6-丙烯酰胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-喹唑啉-4-胺(CI 1033)、erbB2酪氨酸激酶抑制剂如拉帕替尼);肝细胞生长因子家族的抑制剂;胰岛素生长因子家族的抑制剂;血小板衍生生长因子家族的抑制剂,如伊马替尼和/或尼洛替尼(AMN107);丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂(例如Ras/Raf信号传导抑制剂,例如法呢基转移酶抑制剂,例如索拉非尼(BAY 43-9006),替吡法尼(R115777)和洛那法尼(SCH66336)),通过MEK和/或AKT激酶细胞信号传导抑制剂、c-kit抑制剂、abl激酶抑制剂、PI3激酶抑制剂、Plt3激酶抑制剂、CSF-1R激酶抑制剂、IGF受体(胰岛素样生长因子)激酶抑制剂;极光激酶抑制剂(例如AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528和AX39459)和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂如CDK2和/或CDK4抑制剂;

[0921] (v) 抗血管生成剂,如抑制血管内皮生长因子的作用的那些,[例如抗-血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗(AvastinTM)和例如VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂如凡德他尼(ZD6474)、瓦塔立尼(PTK787)、舒尼替尼(SU11248)、阿西替尼(AG-013736)、帕唑帕尼(GW 786034)和4-(4-氟-2-甲基吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹唑啉

(AZD2171; WO 00/47212中的实例240), 诸如在国际专利申请WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856和WO 98/13354中披露的那些以及通过其他机制起作用的化合物(例如利诺胺、整合素 $\alpha v \beta 3$ 功能的抑制剂和血管抑素)];

[0922] (vi) 血管损伤剂如考布他汀A4和在国际专利申请WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434和WO 02/08213中披露的化合物;

[0923] (vii) 内皮素受体拮抗剂, 例如齐泊腾坦(ZD4054)或阿曲生坦;

[0924] (viii) 反义疗法, 例如针对上文列出的靶标的那些, 如ISIS 2503、抗-ras反义疗法;

[0925] (ix) 基因疗法, 包括例如替代异常基因(如异常p53或异常BRCA1或BRCA2)的方法, GDEPT(基因-导向的酶前-药疗法)方法, 例如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的那些方法和增加患者对于化疗或放疗耐受性的方法, 如多-药耐药基因疗法; 以及

[0926] (x) 免疫疗法途径, 包括例如用于增加患者肿瘤细胞的免疫原性的离体和体内途径, 如用细胞因子(如白介素2、白介素4或粒细胞巨噬细胞集落刺激因子)进行转染, 用于降低T细胞失能的途径, 使用转染的免疫细胞(如细胞因子转染的树突细胞)的途径, 使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的途径和使用抗个体基因型抗体的途径。

[0927] 在具体的实施例中, 除了本发明的化合物之外, 上文定义的抗增殖治疗可以涉及常规手术或放射治疗或化疗。

[0928] 这种结合治疗可以通过同时、顺序或单独的给药治疗的各个组分的方式来实现。此类组合产品使用在上文所述的剂量范围内的本发明的化合物, 及在其批准的剂量范围内的其他药物活性剂。

[0929] 根据本发明的这一方面, 提供了用于治疗癌症(例如涉及实体肿瘤的癌症)的组合, 该组合包括如上文定义的本发明的化合物、或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物, 和另一抗肿瘤剂。

[0930] 根据本发明的这一方面, 提供了用于治疗增殖性病症, 例如癌症(例如涉及实体肿瘤的癌症)的组合, 该组合包括如上文定义的本发明的化合物、或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物, 和上文所列出的抗肿瘤药物中任一种。

[0931] 在本发明的另一方面, 提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物, 其用于与另外一种抗肿瘤药物组合治疗癌症, 所述另一种抗肿瘤剂任选地选自上文列出的一种。

[0932] 本文中, 在使用术语“组合”的情况下, 应当理解, 这是指同时、单独或顺序给予。在本发明的一方面, “组合”是指同时给予。在本发明的另一方面, “组合”是指单独给予。在本发明的另一方面, “组合”是指顺序给予。在给予是顺序或单独时, 延迟给予第二个组分不应导致该组合的有益作用的丧失。

[0933] 根据本发明的另一方面, 提供了一种药物组合物, 该药物组合物包括与药学上可接受的稀释剂或载体联合的、组合了抗肿瘤药物(任选地选自上文列出的一种)治疗剂的、本发明化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0934] 实例

[0935] 材料、设备和一般实验细节

[0936] 一般实验

[0937] 使用预先装好的硅胶柱的卡套(KP-Sil SNAP, Biotage, Hengoed UK或RediSep Rf, Isco)进行快速色谱法。薄层色谱用Merck型60F₂₅₄硅胶涂覆至0.25mm厚度的5×10cm的板进行。从商业来源获得的所有试剂不经进一步纯化即可使用。无水溶剂获得自西格玛-奥德里奇有限公司(Sigma-Aldrich Chemical Company Ltd.)或费舍尔化工有限公司(Fisher Chemicals Ltd.),不经进一步干燥即可使用。HPLC级溶剂获得自费舍尔化工有限公司或罗米尔有限公司(Romil Ltd.)。

[0938] 除非另有说明,所有化合物都通过LC-MS和¹H NMR光谱两者的检测确定纯度>90%。当Cl或Br存在时,观察到预期的同位素分布模式。

[0939] ¹H NMR

[0940] 在300MHz或400MHz的Bruker光谱仪或ECX 300MHz或ECX 400MHz JEOL光谱仪上记录质子(¹H)NMR光谱。溶液通常以氘代氯仿(CDCl₃)或氘代二甲亚砜(DMSO-d₆)制备,其中化学位移参考作为内标的四甲基硅烷(TMS)或氘化溶剂。报告¹H NMR数据,其表明化学位移(δ),积分(如1H),多重性(s,单峰;d,二重峰;t,三重峰;q,四重峰;m,多重峰;br,宽峰;dd,二重二重峰等)和耦合常数(J)(Hz)(app.意味着在宽峰信号的明显耦合)。氘代溶剂获得自西格玛-奥德里奇有限公司、戈斯公司(Goss)或者弗洛化学公司(Fluorochem)。

[0941] LC-MS分析

[0942] 使用以下方法之一进行LC-MS分析(表2中表示):

[0943] LC-MS方法A

[0944] 配备有BEH C18 1.7μm色谱柱(2.1×50mm)和UV二极管阵列检测(210-400nm)的沃特斯Acquity UPLC系统。使用沃特斯SQD检测器进行正负离子质量检测。使用缓冲的酸性或碱性溶剂以及如下所述梯度进行分析:

[0945] 低pH:

[0946] 溶剂A-水+10mM甲酸铵+0.1%甲酸溶剂B-乙腈+5%水+0.1%甲酸

[0947] 高pH:

[0948] 溶剂A-水+10mM碳酸氢铵+0.1%氨溶液溶剂B-乙腈+0.1%氨溶液

[0949] 梯度:

[0950]	时间	流速 (mL/min)	%溶剂 A	%溶剂 B
	0	0.6	95	5
	1.2	0.6	5	95
	1.7	0.6	5	95
	1.8	0.6	95	5

[0951] LC-MS方法

[0952] 配备有XBridge C18 2.1×50mm, 2.5μm或等效物和UV二极管阵列检测(215-350nm)的沃特斯Acquity ZQD(ESI)UPLC系统

[0953] 低pH:

[0954] 溶剂A-MeCN

[0955] 溶剂B-0.1%甲酸(pH 3)

[0956] 高pH:

[0957] 溶剂A-MeCN

[0958] 溶剂B-10mM NH_4HCO_3 (pH 10)

[0959] 梯度:

[0960]	时间	流速 (mL/min)	%溶剂 A	%溶剂 B
	0	0.8	98	2
	0.8	0.8	2	98
	1.2	0.8	2	98
	1.25	0.8	98	2

[0961] LC-MS方法C

[0962] 沃特斯X Bridge C18:50mm×4.6mm,3.5 μm 柱,UV二极管阵列检测 (214-350nm)

[0963] 高pH:

[0964] 溶剂A-水 (0.01mol/L NH_4HCO_3)

[0965] 溶剂B-MeCN

[0966] 梯度:

[0967]	时间	流速 (mL/min)	%溶剂 A	%溶剂 B
	0	2	95	5
	1.6	2	5	95
	3	2	95	95

[0968] 制备型HPLC

[0969] 一些化合物使用以下系统通过制备型HPLC纯化。沃特斯FractionLynx MS自动渗透系统,具有沃特斯XBridge 5 μm C18,100mm×19mm (内径) 柱,使用UV二极管阵列检测 (210-400nm) 以20mL/min的流速运行,并且使用正负离子质量检测进行质量定向收集。

[0970] 使用适当的缓冲酸性或碱性溶剂系统进行纯化。使用30-50 μL 测试注射和标准梯度常规评估系统上的化合物保留时间,并且然后基于观察到的保留时间,使用适当选择的如下所述的集中梯度进行纯化。

[0971] 低pH:

[0972] 溶剂A-水+10mM甲酸铵+0.1%甲酸溶剂B-乙腈+5%水+0.1%甲酸

[0973] 高pH:

[0974] 溶剂A-水+10mM甲酸铵+0.1%氨溶液溶剂B-乙腈+5%水+0.1%氨溶液

[0975] 标准梯度:

	时间	流速 (mL/min)	%溶剂 A	%溶剂 B
[0976]	0	20	90	10
	0.3	20	90	10
	8.5	20	2	98
	12	20	2	98
	12.5	0	2	98

[0977] 集中梯度:

		%溶剂 B				
		标准梯度保留时间 (分钟)				
[0978]	时间	流速 (mL/min)	0 - 5.2	4.9 - 6.6	6.3 - 7.5	7.3 - 9.5
	0	20	10	10	10	10
	0.25	20	10	10	10	10

[0979]	0.35	20	10	20	35	45	60
	10	20	45	55	65	75	98
	12	20	98	98	98	98	98
	12.5	0	98	98	98	98	98

[0980] 吉尔森-GX281自动纯化系统,具有沃特斯XBridge 5 μ m C18,100mm \times 30mm (内径)或沃特斯XSelect 5 μ m C18,150mm \times 19mm (内径),以20mL/min的流速运行,使用UV检测(214nm,254nm)。使用适当的缓冲碱性溶剂系统进行纯化。系统上的化合物保留时间使用LC-MS分析测试作为标准梯度常规评估,然后基于观察到的保留时间,使用适当选择的如下所述的集中梯度进行纯化。

[0981] 柱:沃特斯X-Bridge C18:100mm \times 30mm 5 μ m

[0982] 流动相:A:水(0.05%氨) B₂:甲醇

[0983] 集中梯度:

[0984]	流速: (mL/min)	溶剂 B ₂ (制备型-HPLC) 参考梯度 (%)				
		0 (分钟)	8 (分钟)	8.2 (分钟)	9 (分钟)	12 (分钟)
	20	45	65	95	95	95
	20	50	70	95	95	95
	20	55	75	95	95	95

[0985] 柱:沃特斯X-Select 5 μ m C18,150mm \times 19mm

[0986] 流动相:A:水(0.05%氨) B₂:甲醇

[0987] 集中梯度:

[0988]

流速: (mL/min)	溶剂 B ₂ (制备型-HPLC) 参考梯度 (%)				
	0 (分 钟)	8 (分 钟)	8.2 (分 钟)	9 (分 钟)	12 (分 钟)
20	45	65	95	95	95
20	50	70	95	95	95
20	55	75	95	95	95

[0989] 柱:沃特斯X-Select 5 μ m C18,150mm \times 19mm[0990] 流动相:A:水(10mmol NH₄HCO₃) B₁:乙腈

[0991] 集中梯度:

[0992]

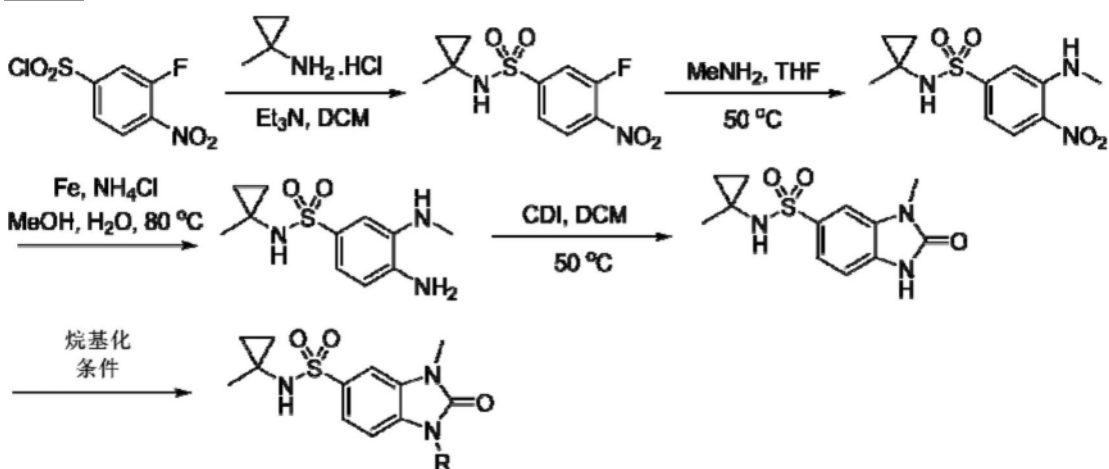
流速: (mL/min)	溶剂 B ₁ (制备型-HPLC) 参考梯度 (%)				
-----------------	--	--	--	--	--

[0993]

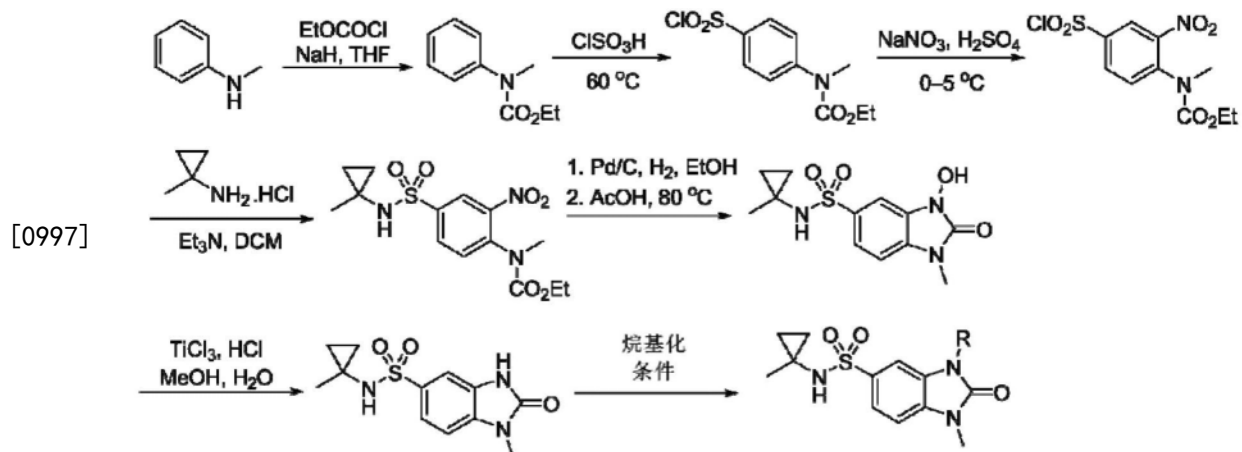
	0 (分 钟)	8 (分 钟)	8.2 (分 钟)	9 (分 钟)	12 (分 钟)
20	30	50	95	95	95
20	35	55	95	95	95
20	40	60	95	95	95

[0994] 方案1

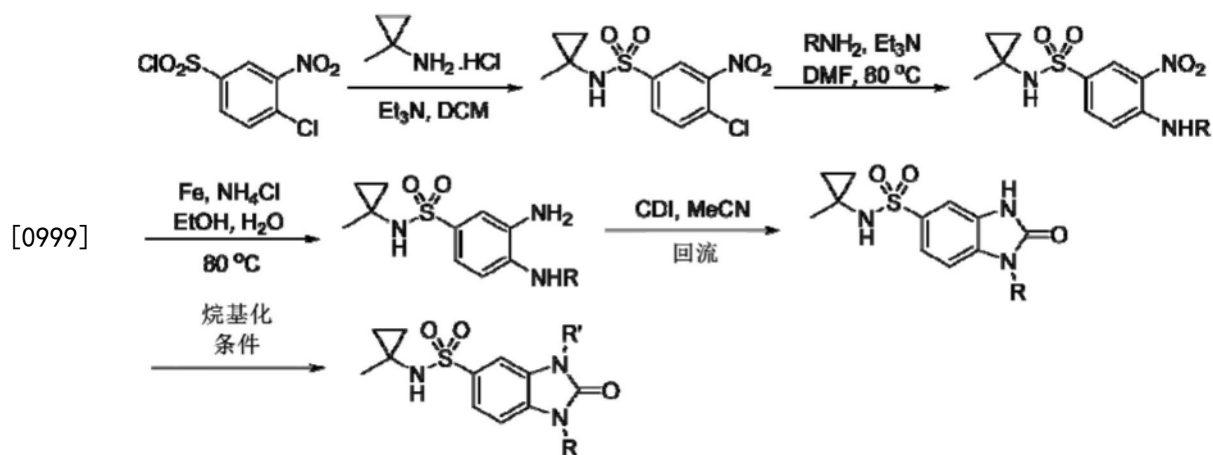
[0995]



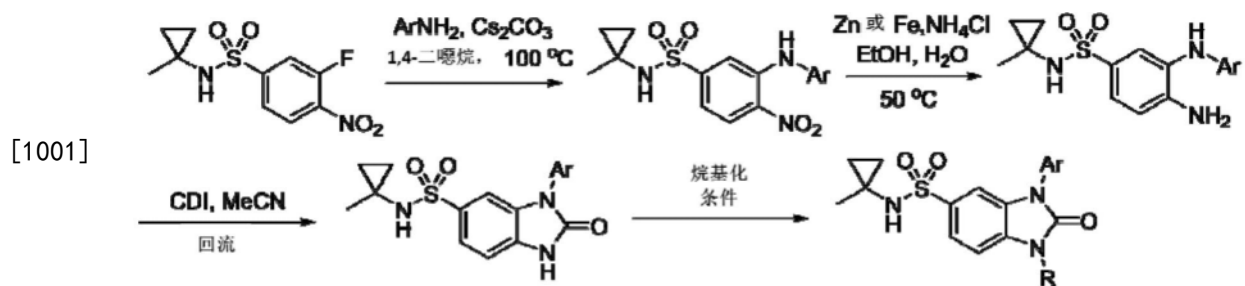
[0996] 方案2



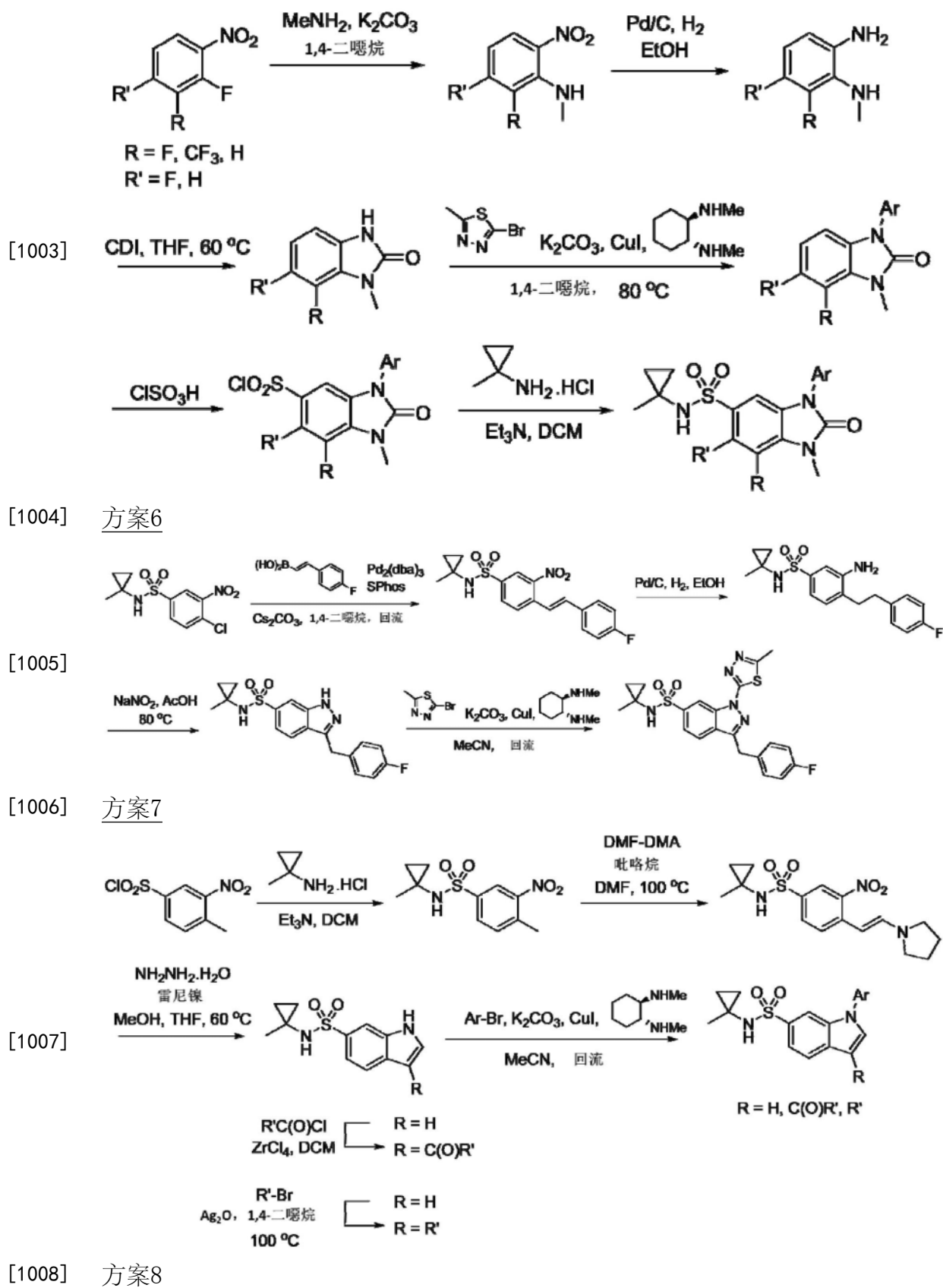
[0998] 方案3



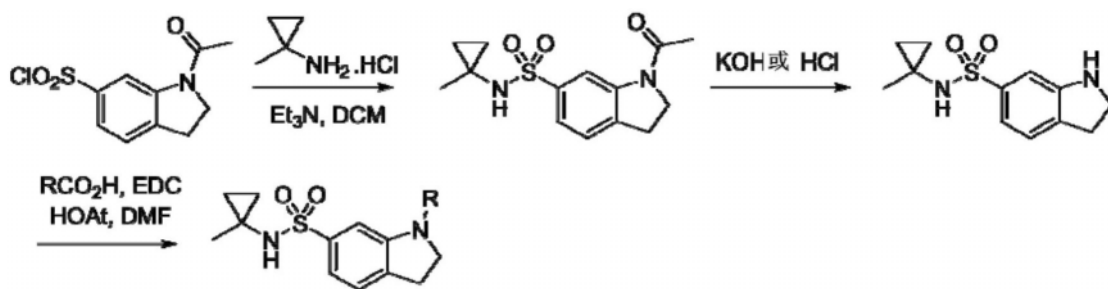
[1000] 方案4



[1002] 方案5

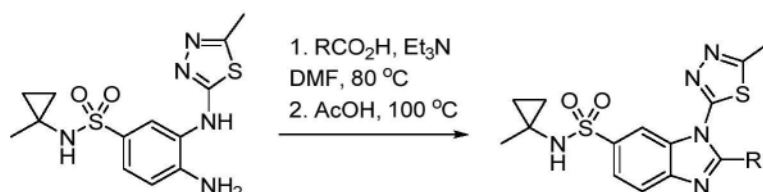


[1009]

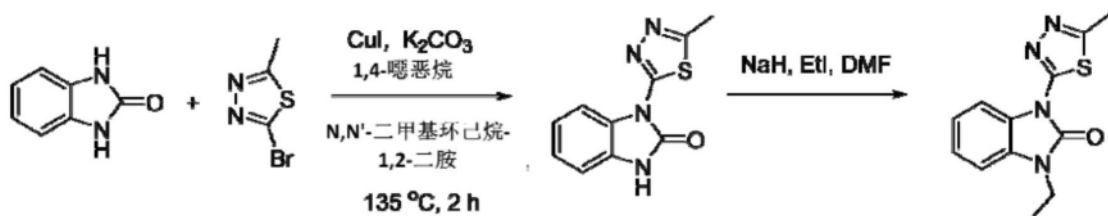


[1010] 方案9

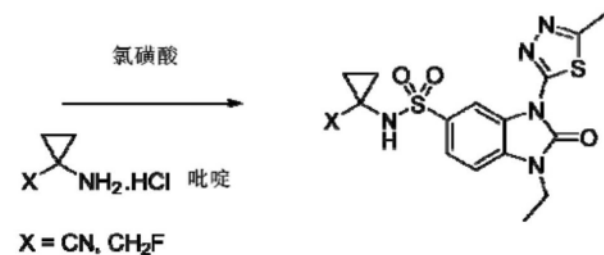
[1011]



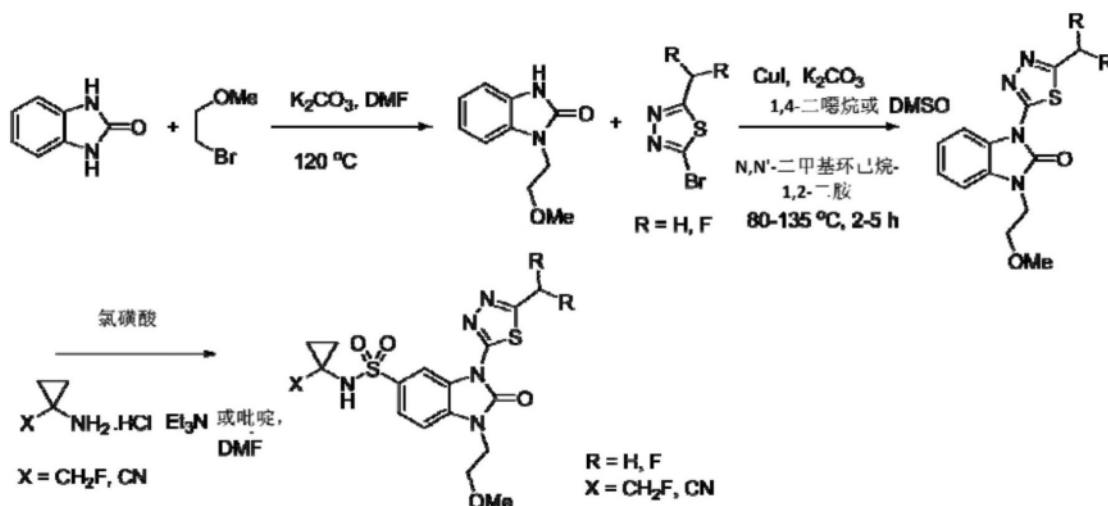
[1012] 方案10



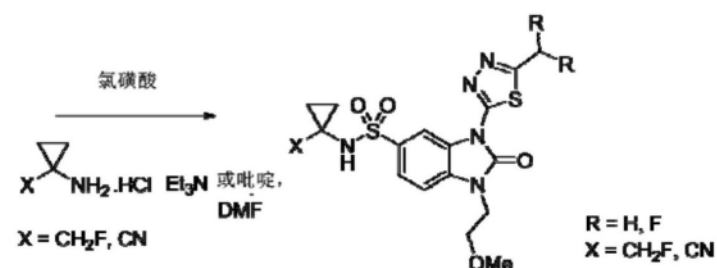
[1013]



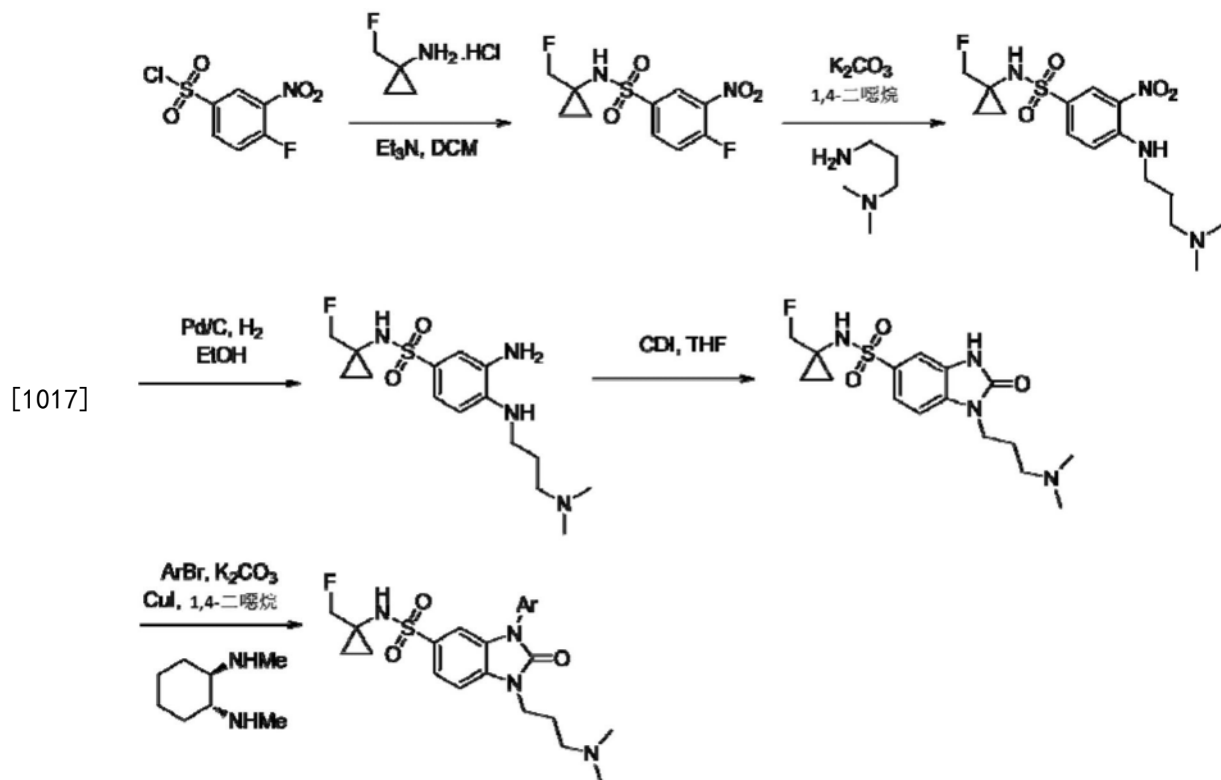
[1014] 方案11



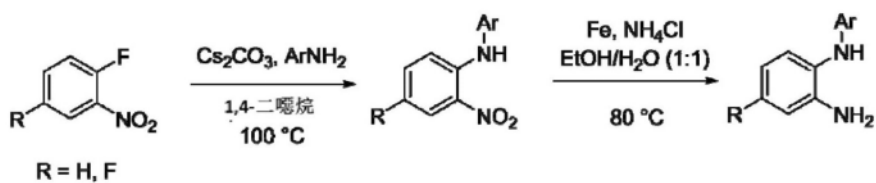
[1015]



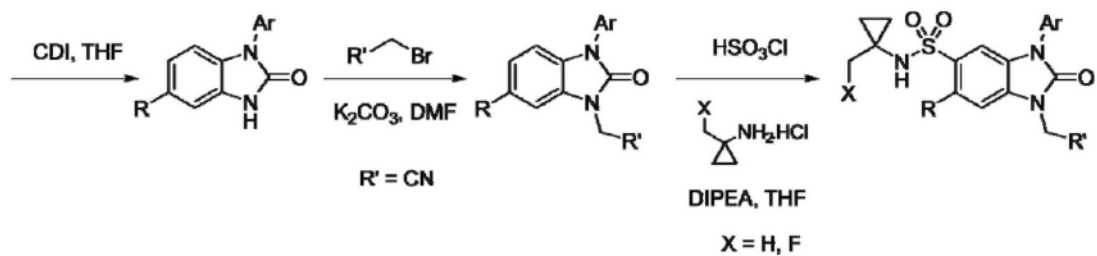
[1016] 方案12



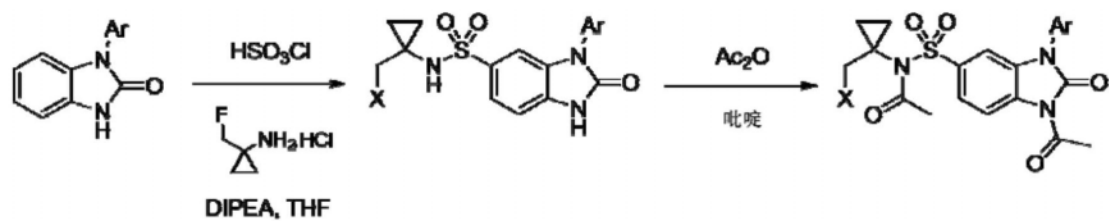
[1018] 方案13



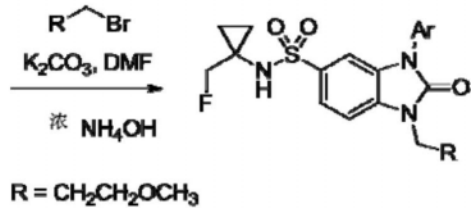
[1019]



[1020] 方案14



[1021]



[1022] 一般方法

[1023] 1-甲基环丙胺盐酸盐

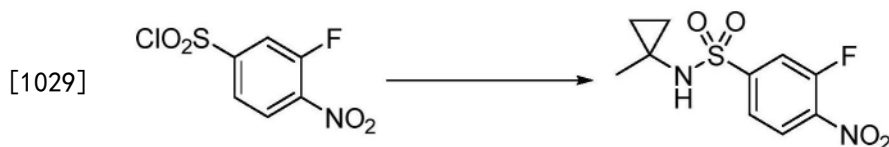


[1025] 将1-甲基环丙烷羧酸(73.3g, 0.73mol)、二苯基磷酰基叠氮化物(221.7g, 0.81mol)和三乙胺(148.1g, 1.46mol)在叔丁醇(330mL)中搅拌,并在75℃下加热过夜。将反应混合物冷却至室温,倒入乙酸乙酯(750mL)和水(1500mL)的混合物中并搅拌15分钟。通过过滤除去所得沉淀物,并分离各相。水层用乙酸乙酯(2x 750mL)萃取,并将合并的有机萃取液用水(750mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并浓缩,以给出浅棕色固体(88g)。将固体悬浮于二噁烷(295mL)中,添加4M盐酸(366mL)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。添加乙醚,将混合物在甲醇/冰浴中冷冻15分钟。通过过滤收集沉淀物,用乙醚(2220mL)洗涤,然后干燥滤饼10分钟,以给出1-甲基环丙胺盐酸盐,其为闪亮白色固体(40.5g, 0.38mol, 51%)。

[1026] ¹H NMR(CDCl₃) δ=1.32(s, 3H), 0.75-0.68(m, 2H), 0.60-0.51(m, 2H)

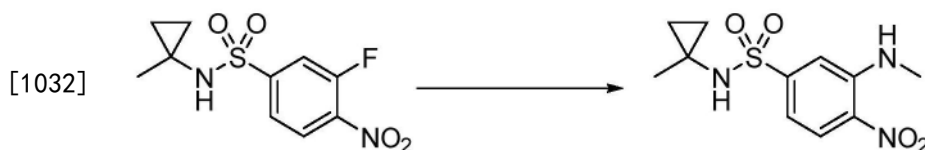
[1027] 有关方案1的通用程序:

[1028] 中间体S1-A 3-氟-N-(1-甲基环丙基)-4-硝基苯磺酰胺



[1030] 经15分钟,将1-甲基环丙胺盐酸盐(9.58g, 89.1mmol)添加到3-氟-4-硝基苯-1-磺酰氯(19.4g, 81.0mmol)和三乙胺(22.6mL, 161.9mmol)在DCM(400mL)中的搅拌溶液中;放热反应至30℃。将反应混合物搅拌1小时,并且然后浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯(400mL)中,用1M盐酸(2×400mL)、水(400mL)和盐水(400mL)洗涤,干燥并浓缩,以产出3-氟-N-(1-甲基环丙基)-4-硝基苯磺酰胺(19g, 69.3mmol, 86%)。

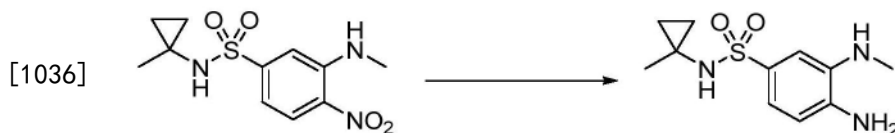
[1031] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ=8.19(dd, J=7.0, 8.7Hz, 1H), 7.88-7.78(m, 2H), 5.09(s, 1H), 1.30(s, 3H), 0.92-0.72(m, 2H), 0.68-0.50(m, 2H) 中间体S1-B 3-(甲基氨基)-N-(1-甲基环丙基)-4-硝基苯磺酰胺



[1033] 经15分钟,将甲基胺(2M在THF中)(100mL, 200mmol)添加到3-氟-N-(1-甲基环丙基)-4-硝基苯磺酰胺(17.3g, 66.7mmol)和三乙胺(14mL, 100mmol)在DCM(183mL)中的搅拌溶液中;放热反应至30℃。一旦添加完成,将反应混合物加热至50℃持续2小时。添加DCM(400mL)和水(400mL),分离各层,并且将水相用DCM(2×200mL)再萃取。将合并的有机层用盐水(400mL)洗涤并浓缩,得到3-(甲基氨基)-N-(1-甲基环丙基)-4-硝基苯磺酰胺(19g, 66.6mmol, 定量)。

[1034] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ=8.30(d, J=8.9Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 7.43(d, J=2.0Hz, 1H), 7.05(dd, J=1.9, 8.9Hz, 1H), 5.00(s, 1H), 3.11(d, J=4.2Hz, 3H), 1.29(s, 3H), 0.92-0.77(m, 2H), 0.63-0.48(m, 2H)

[1035] 中间体S1-C 4-氨基-3-(甲基氨基)-N-(1-甲基环丙基)苯磺酰胺



[1037] 将氯化铵(19.3g,361mmol)溶于水(350mL)中,并添加到3-(甲基氨基)-N-(1-甲基环丙基)-4-硝基苯磺酰胺(20.6g,72.2mmol)在工业甲基化酒精(350mL)中的溶液中。添加铁粉(20.2g,361mmol),并将反应混合物加热至80℃。将反应混合物通过硅藻土过滤并浓缩,以产出4-氨基-3-(甲基氨基)-N-(1-甲基环丙基)苯磺酰胺(14.0g,54.8mmol,76%)。

[1038] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ =7.25 (dd, J =2.1, 8.1Hz, 1H), 7.13 (d, J =2.1Hz, 1H), 6.72 (d, J =8.1Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.73 (br. s., 2H), 2.89 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.89-0.71 (m, 2H), 0.51-0.34 (m, 2H)

[1039] 中间体S1-D 3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-磺酰胺

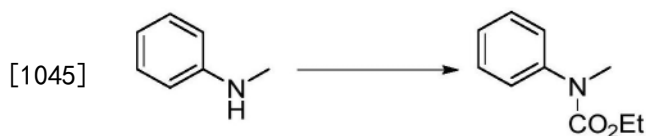


[1041] 将4-氨基-3-(甲基氨基)-N-(1-甲基环丙基)苯磺酰胺(14.0g,54.8mmol)溶于MeCN(420mL)中,并加热至50℃。添加1,2-羰基二咪唑(17.8g,110mmol),并在50℃下搅拌3小时。将反应混合物冷却并浓缩。将残余物溶于2M HCl(500mL)中,并用DCM(2×250mL)中5%的MeOH萃取。将合并的有机层浓缩并通过硅胶快速柱色谱,洗脱液:在DCM中5%的MeOH纯化,以给出3-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-磺酰胺(12.5g,44.4mmol,81%)。

[1042] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ =12.31 (br. s., 1H), 8.05 (s, 1H), 7.64 (d, J =1.8Hz, 1H), 7.59 (dd, J =1.9, 8.3Hz, 1H), 7.29 (d, J =8.3Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.65-0.59 (m, 2H), 0.42-0.35 (m, 2H)

[1043] 有关方案2的通用程序:

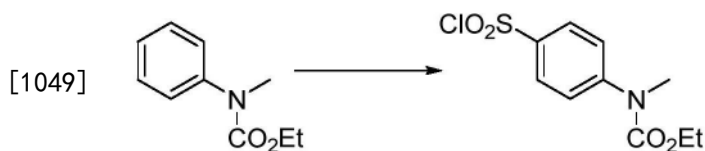
[1044] 中间体S2-A乙基甲基(苯基)氨基甲酸酯



[1046] 用三乙胺(45mL,0.33mol)处理N-甲基苯胺(30g,0.28mol)在DCM(100mL)中的溶液并搅拌20分钟。经25分钟,在冰浴冷却下添加氯甲酸乙酯(32mL,0.33mol),保持温度在<25℃。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后倒入水(400mL)中,用2M HCl酸化,并且用EtOAc(700mL)萃取。将有机层分离并用盐水(400mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并蒸发至干,以产出乙基甲基(苯基)氨基甲酸酯(44g,0.25mol,88%)。

[1047] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ =7.40-7.32 (m, 2H), 7.30-7.19 (m, 3H), 4.19 (q, J =7.1Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.25 (t, J =7.1Hz, 3H)

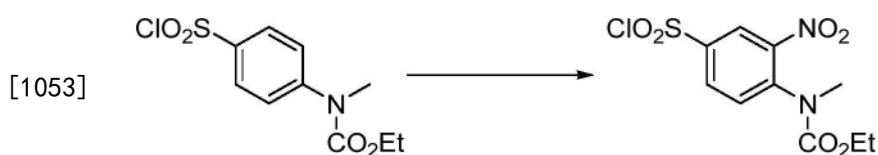
[1048] 中间体S2-B乙基(4-(氯磺酰基)苯基)(甲基)氨基甲酸酯



[1050] 将乙基甲基(苯基)氨基甲酸酯(22g, 0.12mol)在冷却下滴加到氯磺酸(80mL, 1.20mol)中, 保持温度<20℃。将反应混合物加热至60℃并搅拌3小时, 然后允许其冷却过夜。经30分钟将反应混合物小心地添加到冰(400mL)中。将所得沉淀物搅拌30分钟, 通过过滤收集并用水洗涤。将产物在真空烘箱中干燥, 以产出乙基(4-(氯磺酰基)苯基)(甲基)氨基甲酸酯(31.7g, 0.11mol, 93%)。

[1051] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ =8.01 (d, J =9.0Hz, 2H), 7.58 (d, J =9.0Hz, 2H), 4.27 (q, J =7.1Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 1.33 (t, J =7.2Hz, 3H)

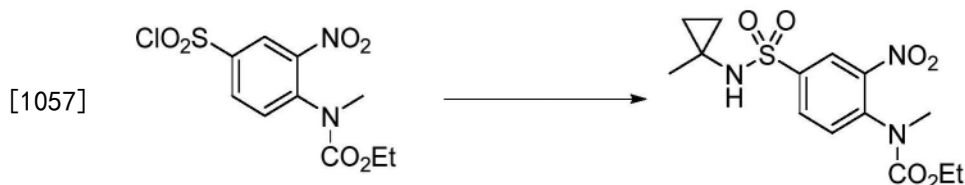
[1052] 中间体S2-C乙基(4-(氯磺酰基)-2-硝基苯基)(甲基)氨基甲酸酯



[1054] 经30分钟, 将硝酸钠(9.73g, 0.114mol)在硫酸(80mL)中的溶液添加到冷却的(0-5℃)(4-(氯磺酰基)苯基)(甲基)氨基甲酸乙酯(30g, 0.108mol)在硫酸(100mL)中的搅拌溶液中。将混合物在0-5℃下搅拌2小时, 然后在搅拌下倒入冰(500mL)中。产物用DCM(2×400mL)萃取, 并将合并的萃取液干燥(Na_2SO_4), 并通过硅胶塞, 用DCM洗涤。将DCM溶液蒸发至干, 以产出(4-(氯磺酰基)-2-硝基苯基)(甲基)氨基甲酸乙酯(31.4g, 0.097mol, 90%)。

[1055] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ =8.57 (d, J =2.3Hz, 1H), 8.25 (dd, J =2.3, 8.6Hz, 1H), 7.63 (d, J =8.7Hz, 1H), 4.18 (br. s, 2H), 3.48-3.44 (m, 3H), 1.26 (br. s., 3H)

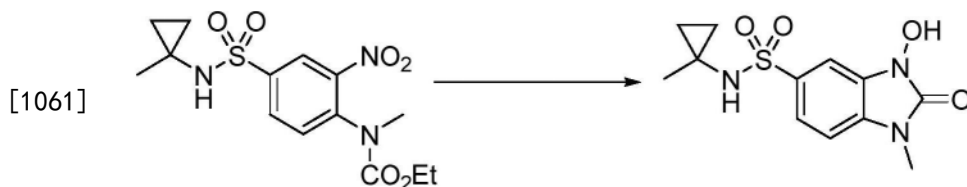
[1056] 中间体S2-D甲基(4-(N-(1-甲基环丙基)氨磺酰基)-2-硝基苯基)氨基甲酸乙酯



[1058] 在20℃下, 将三乙胺(19.5mL, 141.0mmol)添加到(4-(氯磺酰基)-2-硝基苯基)(甲基)氨基甲酸乙酯(15g, 46.5mmol)的DCM(450mL)溶液中。经5分钟, 分批添加1-甲基环丙烷胺盐酸盐(5.1g, 47.2mmol)。将反应物搅拌30分钟并倒入1M HCl(150mL)中。分离有机层, 用盐水洗涤, 并蒸发至橙色, 以产出甲基(4-(N-(1-甲基环丙基)氨磺酰基)-2-硝基苯基)氨基甲酸乙酯(17.2g, 48.1mmol, 定量)。

[1059] LCMS (高pH): RT 1.10min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 358.5, 100%纯度

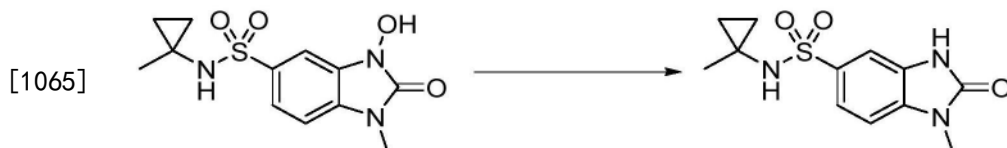
[1060] 中间体S2-E 3-羟基-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-磺酰胺



[1062] 将甲基(4-(N-(1-甲基环丙基)氨磺酰基)-2-硝基苯基)氨基甲酸乙酯(17.2g, 48.1mmol)在EtOH(350mL)中的溶液添加到1L高压釜中。用甲苯将5%Pd/C(1.7g)润湿,并添加到高压釜中。将容器密封并充入氢气至14巴的压力,并以300rpm搅拌3小时。将容器排空,并将过滤的内容物用EtOH洗涤。除去溶剂以留下部分还原的中间体。将部分还原的中间体(10g,约77%纯度,23.5mmol)在AcOH(150mL)中的溶液加热至80℃持续2小时,然后允许冷却过夜。将沉淀物过滤,用乙酸洗涤并干燥,以产出3-羟基-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-磺酰胺(4.1g,13.8mmol,51%)。

[1063] LCMS(高pH):RT 1.02min,[M+H]⁺298.1,93%纯度

[1064] 中间体S2-F 1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-磺酰胺



[1066] 将3-羟基-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-磺酰胺(9.75g,32.8mmol)和乙酸铵(63.2g,820mmol)在MeOH(250mL)和水(200mL)中的溶液在室温下搅拌。一次性添加TiCl₃(30%在2M HCl中)(70mL,164mmol)的溶液,并且将混合物搅拌36小时。在减压下除去MeOH,并将所得悬浮液用饱和NaHCO₃水溶液碱化pH 8。将悬浮液在真空下过滤,并将所得固体置于加热盘中,使其干燥三天。将灰白色粉末状固体置于Soxhlet套管中,用MeOH萃取24小时。将MeOH浓缩至约100mL,在冰中冷却,通过抽滤收集所得固体并空气干燥,以给出2.40g产物。

[1067] Soxhlet套管剩余材料的LCMS分析表明,它仍然包含大部分所希望的产物。将固体在DMSO(25mL)中搅拌,并且添加2M NaOH(25mL)。将混合物加热至100℃,并且热过滤,用冷水冲洗固体。随着滤液冷却,白色固体开始结晶。滤液用2M HCl(25mL)酸化,以给出浓的白色悬浮液。将其在冰水中冷却,并且通过抽滤收集固体,以给出进一步的产物。用上述DMSO和NaOH水溶液处理来自过滤的残余固体,在酸化后给出第二批目标物。将两批次合并,以给出5.73g产物,通过¹H NMR与上述完全相同。1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-磺酰胺总产率(8.13g,28.9mmol,88%)。

[1068] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ=11.23(s,1H),7.88(s,1H),7.49(dd,J=1.8,8.3Hz,1H),7.35(d,J=1.8Hz,1H),7.25(d,J=8.3Hz,1H),3.32(s,3H),1.01(s,3H),0.66-0.51(m,2H),0.42-0.26(m,2H)

[1069] 有关方案3的通用程序:

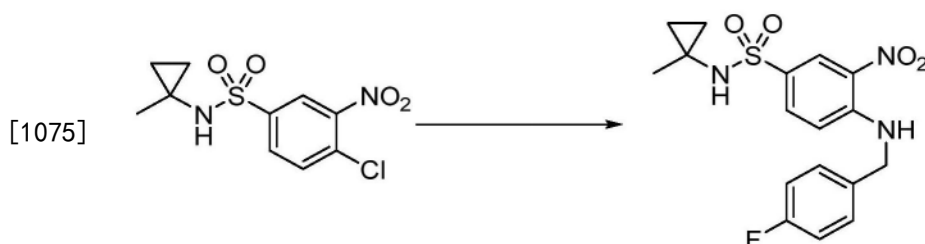
[1070] 中间体S3-A 4-氯-N-(1-甲基环丙基)-3-硝基-苯磺酰胺



[1072] 将三乙胺 (1.63mL, 11.72mmol) 逐滴添加到4-氯-3-硝基苯磺酰氯 (1.g, 3.91mmol) 和1-甲基环丙烷胺盐酸盐 (0.46g, 4.3mmol) 在DCM (20mL) 中的搅拌溶液中。2小时后, 添加NaHCO₃饱和水溶液 (20mL) 并将混合物搅拌5分钟。通过穿过疏水玻璃料分离DCM层, 并且水层用DCM洗涤。将合并的DCM提取物减压浓缩, 并通过自动柱色谱, SiO₂, 洗脱剂为在异己烷中的0-100% EtOAc纯化, 以产出4-氯-N-(1-甲基环丙基)-3-硝基-苯磺酰胺 (1.07g, 3.68mmol, 94%)。

[1073] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ=8.39 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.03 (dd, J=2.2, 8.5Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 1.29 (s, 3H), 0.82-0.72 (m, 2H), 0.65-0.49 (m, 2H)

[1074] 中间体S3-B1 4-[(4-氟苯基)甲基氨基]-N-(1-甲基环丙基)-3-硝基-苯磺酰胺

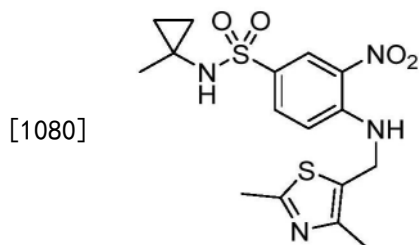


[1076] 将4-氟苄基胺 (1.87mL, 16.4mmol) 滴加到4-氯-N-(1-甲基环丙基)-3-硝基苯磺酰胺 (3.97g, 13.67mmol) 和三乙胺 (2.85mL, 20.5mmol) 的DMF (80mL) 的搅拌溶液中。将反应混合物在80℃下加热2小时。添加水 (20mL) 和DCM (20mL), 将混合物搅拌5分钟。通过穿过疏水玻璃料分离DCM层, 水层用DCM (2×10mL) 洗涤。将合并的有机物蒸发至干, 并且粗产物通过自动柱色谱, SiO₂, 洗脱剂为在DCM中的0-10.0% MeOH纯化, 以产出4-[(4-氟苯基)甲基氨基]-N-(1-甲基环丙基)-3-硝基苯磺酰胺 (4.3g, 11.3mmol, 83%)。

[1077] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ=8.75 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.68 (t, J=5.6Hz, 1H), 7.82 (dd, J=2.3, 9.0Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.15-7.04 (m, 2H), 6.90 (d, J=9.1Hz, 1H), 4.58 (d, J=5.8Hz, 2H), 1.27 (s, 3H), 0.88-0.70 (m, 2H), 0.60-0.42 (m, 2H)

[1078] 以类似的方式制备以下中间体:

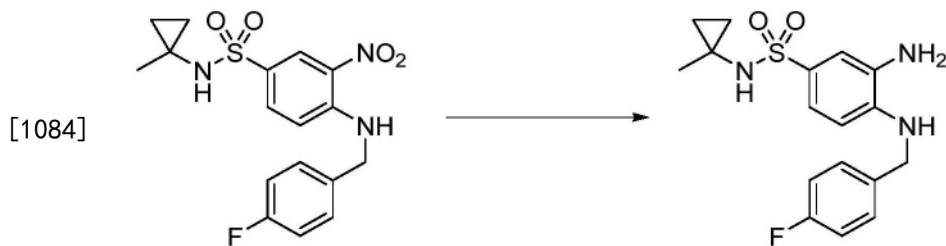
[1079] 中间体S3-B2 4-[(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基氨基]-N-(1-甲基环丙基)-3-硝基-苯磺酰胺



[1081] 由4-氯-N-(1-甲基环丙基)-3-硝基苯磺酰胺、(二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲胺和三乙胺制备。

[1082] LCMS (低pH): RT 1.07min, [M+H]⁺ 397.5, >95% 纯度

[1083] 中间体S3-C1 3-氨基-4-[(4-氟苯基)甲基氨基]-N-(1-甲基环丙基)苯磺酰胺

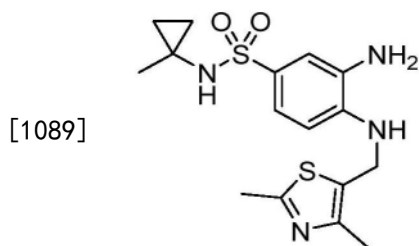


[1085] 向铁 (5.01g, 89.73mmol) 在 EtOH (25mL) 中的搅拌的悬浮液中添加 4-[(4-氟苯基)甲基氨基]-N-(1-甲基环丙基)-3-硝基苯磺酰胺 (6.81g, 17.95mmol)、氯化铵 (4.8g, 89.73mmol) 和水 (25mL)。将混合物在 80℃ 下搅拌 2 小时, 并且然后通过硅藻土过滤, 用热的 EtOH 洗涤。将滤液在真空下浓缩至浆液, 并添加水 (80mL) 和 DCM (80mL)。分离有机层, 水层用 DCM (2×30mL) 萃取。将合并的有机物通过疏水玻璃料并在真空下浓缩。粗产物通过自动柱色谱, SiO₂, 洗脱液为在 DCM 中的 0-10.0% MeOH 纯化, 以产出 3-氨基-4-[(4-氟苯基)甲基氨基]-N-(1-甲基环丙基)苯磺酰胺 (3.34g, 9.56mmol, 53%)。

[1086] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ = 7.42-7.30 (m, 4H), 7.09-6.98 (m, 2H), 6.60 (d, J = 8.3Hz, 1H), 5.08 (br. s., 1H), 4.36 (s, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.81-0.72 (m, 2H), 0.46-0.37 (m, 2H)

[1087] 以类似的方式制备以下中间体:

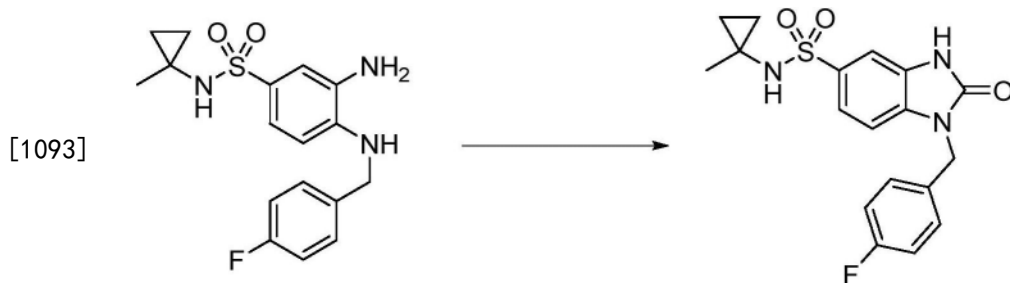
[1088] 中间体 S3-C2 3-氨基-4-[(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基氨基]-N-(1-甲基环丙基)苯磺酰胺



[1090] 由 4-[(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基氨基]-N-(1-甲基环丙基)-3-硝基苯磺酰胺、铁和氯化铵制备。

[1091] LCMS (低 pH): RT 0.88min, [M+H]⁺ 367.6, 90% 纯度

[1092] 实例 72 1-[(4-氟苯基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-3H-苯并咪唑-5-磺酰胺



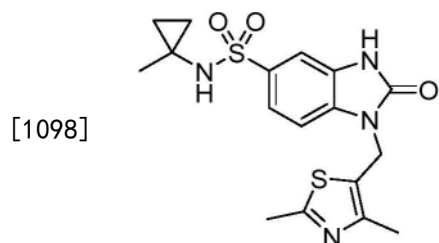
[1094] 将在 MeCN (40mL) 中的 3-氨基-4-[(4-氟苯基)甲基氨基]-N-(1-甲基环丙基)苯磺酰胺 (3.g, 8.59mmol) 和 1,1'-羰基二咪唑 (1.81g, 11.16mmol) 在氮气下加热回流 4 小时。将反应混合物冷却至环境温度, 形成沉淀。将反应混合物在搅拌下冷却至 0℃, 并且过滤沉淀物, 并且用乙醚洗涤, 以产出 1-[(4-氟苯基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-3H-苯并咪唑

唑-5-磺酰胺 (2.94g, 7.83mmol, 91%)。

[1095] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ =11.38 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.44 (dd, J =1.7, 8.2Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 3H), 7.26 (d, J =8.3Hz, 1H), 7.24-7.12 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.65-0.50 (m, 2H), 0.41-0.26 (m, 2H)

[1096] 以类似的方式制备以下中间体:

[1097] 实例89 1-[(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-3H-苯并咪唑-5-磺酰胺

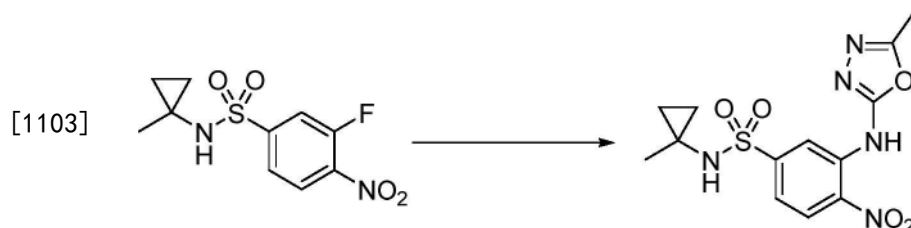


[1099] 由3-氨基-4-[(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基氨基]-N-(1-甲基环丙基)苯磺酰胺和1,1'-羰基二咪唑制备。

[1100] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ =11.36 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.49 (dd, J =1.8, 8.3Hz, 1H), 7.36 (d, J =1.8Hz, 1H), 7.26 (d, J =8.3Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.66-0.50 (m, 2H), 0.40-0.29 (m, 2H)

[1101] 有关方案4的通用程序:

[1102] 中间体S4-A1 N-(1-甲基环丙基)-3-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)氨基]-4-硝基-苯磺酰胺



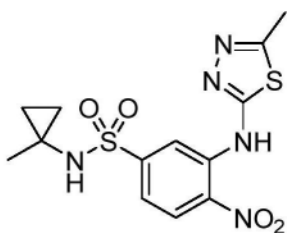
[1104] 将在1,4-二噁烷 (60mL) 中的3-氟-N-(1-甲基环丙基)-4-硝基苯磺酰胺 (6.65g, 25.5mmol)、5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-胺 (38.25mmol) 和碳酸铯 (24.9g, 76.5mmol) 加热至100℃持续4小时。冷却后,减压下除去溶剂,并将残余物用水 (300mL) 和DCM (300mL) 稀释。分离DCM层,并将水层用DCM萃取 (3×50mL)。将合并的DCM萃取液干燥并减压浓缩,得到粗化合物,将其通过自动柱色谱, SiO_2 , 洗脱剂为在己烷中0-100% EtOAc 纯化,以产出N-(1-甲基环丙基)-3-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)氨基]-4-硝基苯磺酰胺 (4mg, 11.3mmol, 44% 产率)。

[1105] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ =9.27 (d, J =1.9Hz, 1H), 8.43 (d, J =8.9Hz, 1H), 7.66 (dd, J =2.0, 8.8Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 0.91 (s, 2H), 0.61-0.56 (m, 2H)

[1106] 通过类似的方式制备以下中间体:

[1107] 中间体S4-A2 N-(1-甲基环丙基)-3-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)氨基]-4-硝基-苯磺酰胺

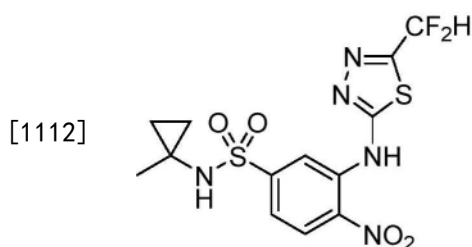
[1108]



[1109] 由3-氟-N-(1-甲基环丙基)-4-硝基苯磺酰胺、2-氨基-5-甲基-1,3,4-噻二唑和碳酸铯制备。

[1110] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ = 9.24 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 1.8, 8.8Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 0.95-0.87 (m, 2H), 0.62-0.55 (m, 2H)

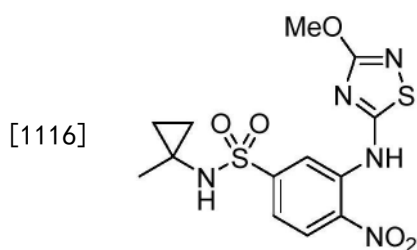
[1111] 中间体S4-A3 3-[[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]氨基]-N-(1-甲基环丙基)-4-硝基-苯磺酰胺



[1113] 由3-氟-N-(1-甲基环丙基)-4-硝基苯磺酰胺、5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-胺和碳酸铯制备。

[1114] LCMS (高pH): RT 1.00min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406.5, 80%纯度

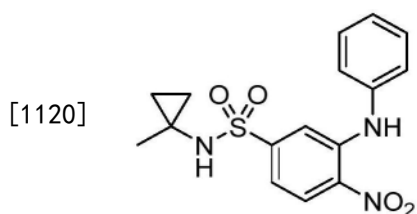
[1115] 中间体S4-A4 3-[(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基]-N-(1-甲基环丙基)-4-硝基-苯磺酰胺



[1117] 由3-氟-N-(1-甲基环丙基)-4-硝基苯磺酰胺、3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-胺和碳酸铯制备。

[1118] LCMS (高pH): RT 1.05min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 386.6, 82%纯度

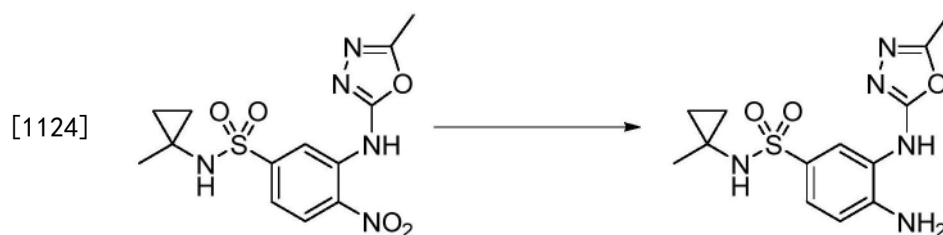
[1119] 中间体S4-A5 3-苯胺基-N-(1-甲基环丙基)-4-硝基-苯磺酰胺



[1121] 由3-氟-N-(1-甲基环丙基)-4-硝基苯磺酰胺、苯胺和三乙胺制备,将反应混合物在80℃下加热过夜。

[1122] LCMS (高pH): RT 1.1min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 348.5, >95%纯度

[1123] 中间体S4-B1 4-氨基-N-(1-甲基环丙基)-3-[(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基]苯磺酰胺

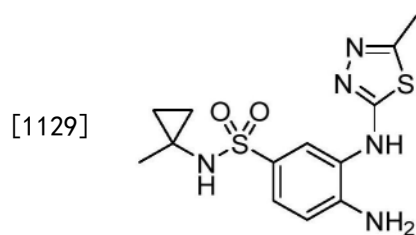


[1125] 向锌(1g, 15.6mmol)的EtOH(25mL)搅拌的悬浮液中添加N-(1-甲基环丙基)-3-[(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基]-4-硝基苯磺酰胺(1.1g, 3.1mmol)、氯化铵(1.7g, 31.2mmol)和水(25mL)。将混合物在50℃下搅拌过夜,并且通过硅藻土过滤,用热乙醇洗涤。将滤液在真空下浓缩,并将残余物用水(80mL)和DCM(80mL)稀释。分离有机层,并将水层用DCM(2×30mL)萃取。将合并的有机层干燥并浓缩,以给出粗化合物,将其通过快速柱色谱, SiO₂, 洗脱剂为在DCM中0-10%MeOH纯化,以产出4-氨基-N-(1-甲基环丙基)-3-[(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基]苯磺酰胺(920mg, 2.84mmol, 92%产率)。

[1126] LCMS(高pH): RT 0.76min, [M+H]⁺324.5, 73%纯度

[1127] 通过类似的方式制备以下中间体:

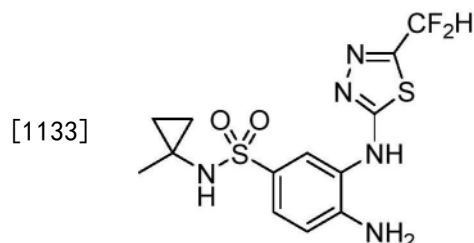
[1128] 中间体S4-B2 4-氨基-N-(1-甲基环丙基)-3-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)氨基]苯磺酰胺



[1130] 由N-(1-甲基环丙基)-3-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)氨基]-4-硝基苯磺酰胺、氯化铵和铁制备。

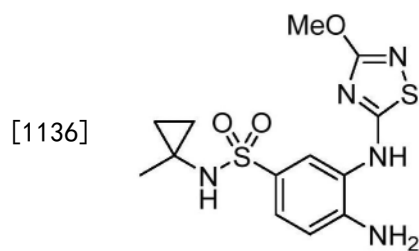
[1131] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ=7.38(dd, J=2.2, 8.4Hz, 1H), 7.23(d, J=2.2Hz, 1H), 6.68(d, J=8.3Hz, 1H), 4.73(s, 1H), 4.42(d, J=5.5Hz, 2H), 4.13-4.04(m, 1H), 2.65(s, 1H), 1.21(s, 3H), 0.93-0.73(m, 2H), 0.53-0.38(m, 2H)

[1132] 中间体S4-B3 4-氨基-3-[[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]氨基]-N-(1-甲基环丙基)苯磺酰胺



[1134] 由3-[[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]氨基]-N-(1-甲基环丙基)-4-硝基苯磺酰胺、氯化铵和铁制备。直接用于合成3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-1H-苯并咪唑-5-磺酰胺作为粗产物。

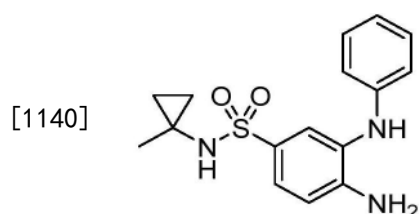
[1135] 中间体S4-B4 4-氨基-3-[(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基]-N-(1-甲基环丙基)苯磺酰胺



[1137] 由3-[(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基]-N-(1-甲基环丙基)-4-硝基苯磺酰胺、氯化铵和铁制备。

[1138] LCMS(高pH):RT 0.93min, $[M+H]^+$ 356.5, >90%纯度

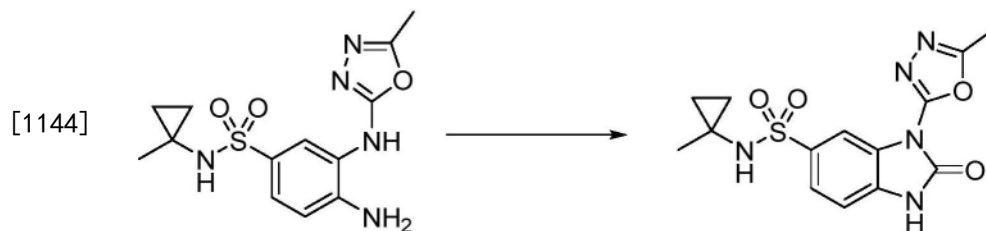
[1139] 中间体S4-B5 4-氨基-3-苯胺基-N-(1-甲基环丙基)苯磺酰胺



[1141] 由3-苯胺基-N-(1-甲基环丙基)-4-硝基苯磺酰胺、氯化铵和铁制备。

[1142] LCMS(低pH):RT 1.06min, $[M-H]^-$ 316.5, >95%纯度

[1143] 实例94 N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-1H-苯并咪唑-5-磺酰胺



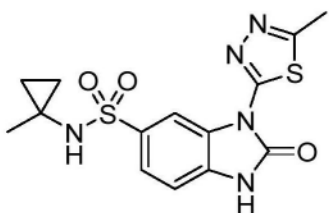
[1145] 将1,1'-羰基二咪唑(1.41g, 8.54mmol)和4-氨基-N-(1-甲基环丙基)-3-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)氨基]苯磺酰胺(920mg, 2.84mmol)的MeCN(20mL)溶液加热回流2小时。将溶剂蒸发至约10mL,并冷却至环境温度。形成沉淀,将其过滤并在1M HCl中搅拌。过滤后,将固体干燥,以得到N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-1H-苯并咪唑-5-磺酰胺(527mg, 1.51mmol, 62%)。

[1146] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ = 12.06(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.68-7.66(m, 1H), 7.28(d, J=8.4Hz, 1H), 2.59(s, 3H), 1.06(s, 3H), 0.61-0.58(m, 2H), 0.38-0.35(m, 2H)

[1147] 通过类似的方式制备以下中间体:

[1148] 实例80 N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-1H-苯并咪唑-5-磺酰胺

[1149]

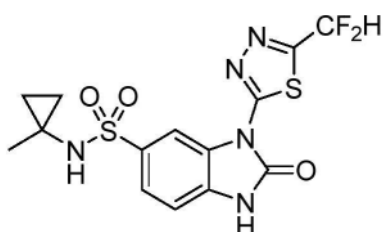


[1150] 由4-氨基-N-(1-甲基环丙基)-3-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)氨基]苯磺酰胺和1,1'-羰基二咪唑制备。

[1151] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 12.31 (s, 1H), 8.73 (d, J = 1.6Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.72-7.7 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.4Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.62-0.59 (m, 2H), 0.38-0.34 (m, 2H)

[1152] 中间体S4-C3 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-1H-苯并咪唑-5-磺酰胺

[1153]

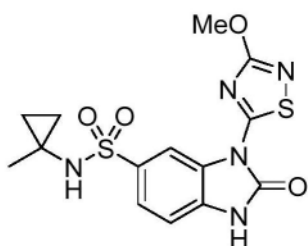


[1154] 由粗4-氨基-3-[[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]氨基]-N-(1-甲基环丙基)苯磺酰胺和1,1'-羰基二咪唑制备。

[1155] LCMS (高pH): RT 0.99min, $[M+H]^+$ 402.4, 83%纯度

[1156] 中间体S4-C4 3-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-1H-苯并咪唑-5-磺酰胺

[1157]

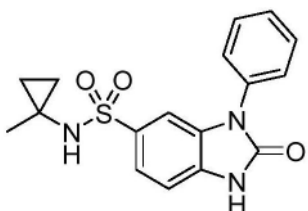


[1158] 由4-氨基-3-[(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基]-N-(1-甲基环丙基)苯磺酰胺和1,1'-羰基二咪唑制备。

[1159] LCMS (高pH): RT 0.81min, $[M+H]^+$ 382.5, 70%纯度

[1160] 中间体S4-C5 N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-3-苯基-1H-苯并咪唑-5-磺酰胺

[1161]



[1162] 由4-氨基-3-苯胺基-N-(1-甲基环丙基)苯磺酰胺和1,1'-羰基二咪唑制备。

[1163] LCMS (高pH): RT 0.95min, $[M+H]^+$ 344.5, >95%纯度

[1164] 2-氧代-1H-苯并咪唑的烷基化

[1165] 方法A1

[1166] 将氢化钠 (60 % w/w) (1 当量) 添加到2-氧代-1H-苯并咪唑中间体 (中间体S1-D) (1 当量) 在DMF中的搅拌溶液中。5分钟后, 添加烷基卤 (1 当量), 并将反应混合物在环境温度下搅拌1小时。

[1167] 方法A2

[1168] 将氢化钠 (60 % w/w) (1.1 当量) 添加到2-氧代-1H-苯并咪唑中间体 (中间体S1-D、S2-F、S4-C5) (1 当量) 的DMF搅拌溶液中。5分钟后, 添加烷基卤、酰氯或异氰酸烷基酯 (1.1 当量), 并且将反应混合物在环境温度下搅拌1小时。

[1169] 对于实例4、11和12, 将反应混合物在环境温度下搅拌过夜。

[1170] 方法A3

[1171] 将氢化钠 (60 % w/w) (1.2 当量) 添加到2-氧代-1H-苯并咪唑中间体 (中间体S2-F、S3-D1、S3-D2、S4-C1) (1 当量) 在DMF中的搅拌溶液中。20分钟后, 添加烷基或芳基氯甲酸酯, 或添加烷基卤 (1.2 当量), 并且将反应混合物在环境温度下搅拌2小时。

[1172] 对于实例55, 使用4-硝基苯基氯甲酸酯, 在环境温度下2小时后, 添加甲基胺 (2M在THF中) (4 当量), 并将反应混合物在环境温度下搅拌1小时, 以产出想希望的碳氢化合物产物。

[1173] 对于实例117, 将反应混合物在80℃下加热3小时。

[1174] 方法A4

[1175] 将氢化钠 (60 % w/w) (1.02 当量) 添加到2-氧代-1H-苯并咪唑中间体 (中间体S1-D) (1 当量) 在DMF中的搅拌溶液中。5分钟后, 添加烷基卤或甲磺酸酯 (1.05 当量) (当使用甲磺酸酯时, 添加碘化钠 (0.2 当量)), 并将反应混合物在环境温度下搅拌过夜。

[1176] 方法A5

[1177] 将在DMF中的2-氧代-1H-苯并咪唑中间体 (中间体S4-C2) (1 当量)、碳酸钾 (4 当量)、烷基卤 (1.4-1.5 当量) 在50℃下加热0.5-1小时。当使用烷基氯时, 将碘化钾 (1 当量) 添加到反应混合物中。

[1178] 对于实例89和100, 将反应混合物在环境温度下搅拌过夜。

[1179] 方法A6

[1180] 将在DMF中的2-氧代-1H-苯并咪唑中间体 (中间体S4-C1、S4-C2) (1 当量)、碳酸铯 (3 当量)、烷基卤或甲磺酸酯 (1.1 当量)、碘化钾 (1.2 当量) 溶液通过微波照射在100℃下加热1小时。

[1181] 方法A7

[1182] 将在DMF中的2-氧代-1H-苯并咪唑中间体 (中间体S4-C1、S4-C2) (1 当量)、叔丁醇钾 (3 当量)、烷基卤或甲磺酸酯 (1.1 当量)、碘化钾 (1.2 当量) 通过微波照射在100℃下加热1小时。

[1183] 方法A8

[1184] 将在DMF中的2-氧代-1H-苯并咪唑中间体 (中间体S4-C1、S4-C2) (1 当量)、碳酸钾 (3 当量)、烷基卤或甲磺酸酯 (1 当量)、碘化钾 (1 当量) 在环境温度下搅拌48小时。

[1185] 方法A9

[1186] 将在DMF中的2-氧代-1H-苯并咪唑中间体 (中间体S4-C2) (1 当量)、碳酸钾 (2.2 当

量)、烷基卤或甲磺酸酯(1.2当量)、碘化钾(1当量)通过微波照射在80℃下加热15分钟。

[1187] 方法A10

[1188] 将在CHCl₃中的2-氧代-1H-苯并咪唑中间体(中间体S1-D)(1当量)、偶氮二甲酸二异丙酯(2当量)、烷基醇(2当量)、PS-PPh₃(2当量)加热至40℃1小时。

[1189] 方法A11

[1190] 将在DMF中的2-氧代-1H-苯并咪唑中间体(中间体S4-C1、S4-C2、S4-C3)(1当量)、偶氮二甲酸二异丙酯(2当量)、烷基醇(2当量)、PS-PPh₃(2当量)在80℃下加热2小时。

[1191] 方法A12

[1192] 将在DMF中的2-氧代-1H-苯并咪唑中间体(中间体S4-C2、S4-C4、S2-C5)(1当量)、偶氮二甲酸二异丙酯(3当量)、烷基醇(3当量)、PS-PPh₃(4当量)在80℃下加热2小时。

[1193] 对于实例105,使用二异丙基偶氮二羧酸酯(1.5当量)。

[1194] 方法A13

[1195] 将三乙胺(5当量)连同4 Å分子筛添加到2-氧代-3H-苯并咪唑中间体(中间体S2-F、S3-D2)(1当量)、芳基硼酸(2当量)和乙酸铜(II)(2当量)在DCM(10mL)中的混合物中,将反应混合物在环境温度下搅拌过夜。

[1196] 方法A13的后处理:将DCM添加到反应混合物中,然后将其通过硅藻土过滤,将有机物减压浓缩并通过制备型HPLC纯化。

[1197] 方法A14

[1198] 将2-氧代-3H-苯并咪唑中间体(中间体S2-F、S3-D1)(1当量)、碘化铜(I)(0.1当量)、芳基溴(2当量)和碳酸钾(2当量)在1,4-二噁烷中的混合物用氮气脱气5分钟。滴加反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.2当量),并将反应混合物在氮气下加热回流4小时。

[1199] 方法A15

[1200] 将2-氧代-3H-苯并咪唑中间体(中间体S2-F、S3-D2)(1当量)、碘化铜(I)(0.2当量)、芳基溴化物或碘化物(4当量)和碳酸钾(4当量)在1,4-二噁烷中的混合物用氮气脱气5分钟。滴加反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.4当量),将反应混合物在氮气下加热回流4小时。

[1201] 对于实例107、108和109,将反应混合物在60℃下加热4小时。

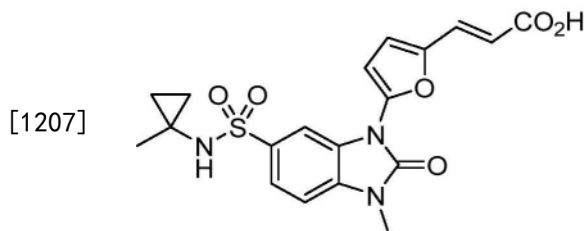
[1202] 对于实例90,使用芳基溴(2当量)。

[1203] 方法A1-A3、A5、A10-A12、A14和A15的后处理:将DCM和水或NaHCO₃饱和水溶液添加到反应混合物中,使用疏水玻璃料分离有机相,并用DCM洗涤水相。将合并的有机物减压浓缩并通过质量指导制备型HPLC或自动柱色谱, SiO₂纯化。

[1204] 方法A4、A6-9的后处理:将混合物在真空中浓缩并直接纯化或经过以下后处理,加入水和乙酸乙酯,并且分层。将有机层用水洗涤并在减压下浓缩。通过质量定向的制备型HPLC或自动柱色谱法净化,给出所希望产物。

[1205] 维蒂希反应和酸脱保护

[1206] 实例67(E)-3-[5-[3-甲基-6-[(1-甲基环丙基)氨磺酰基]-2-氧代-苯并咪唑-1-基]-2-呋喃基]丙-2-烯酸



[1208] 步骤1

[1209] 使用方法A14,由1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-3H-苯并咪唑-5-磺酰胺和5-溴-2-糠醛合成3-(5-甲酰基-2-呋喃基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺的合成。

[1210] LCMS(高pH):RT 0.97min, $[M+H]^+$ 376.5, >95纯度

[1211] 步骤2

[1212] 将在THF (20mL) 中的3-(5-甲酰基-2-呋喃基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺(500mg, 1.33mmol) 和(乙氧甲酰基亚甲基)三苯基磷(464mg, 1.33mmol) 在氮气下加热回流4小时。将反应混合物冷却并减压浓缩,并且添加DCM(20mL) 和NaHCO₃饱和水溶液(20mL),并且将混合物搅拌5分钟。通过穿过疏水玻璃料分离DCM层,用DCM(2×3mL) 洗涤水层。将合并的DCM层减压浓缩,残余物通过自动柱色谱(SiO₂),洗脱剂为在DCM中的0-10%MeOH纯化。将被三苯基氧化膦污染的产品在二乙醚(100mL) 中搅拌3小时,并且然后过滤,以产出(E)-3-[5-[3-甲基-6-[(1-甲基环丙基)氨基]磺酰基]-2-氧代-苯并咪唑-1-基]-2-呋喃基]丙-2-烯酸乙酯(242mg, 0.53mmol, 40%)。

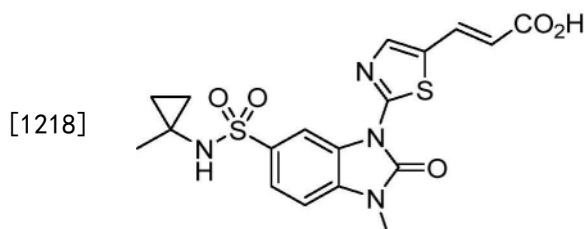
[1213] LCMS(高pH):RT 1.16min, $[M-H]^-$ 444.5, >95纯度

[1214] 步骤3

[1215] 将在在THF (1mL) 只不过的(E)-3-[5-[3-甲基-6-[(1-甲基环丙基)氨基]磺酰基]-2-氧代-苯并咪唑-1-基]-2-呋喃基]-2-烯酸乙酯(31.86mg, 0.070mmol) 和氢氧化锂(6.85mg, 0.29mmol) 以及水(1mL) 在环境温度下搅拌2小时。加入DCM(5mL),然后用2M HCl酸化至pH 1。通过穿过疏水玻璃料分离DCM层,并且水层用DCM(2×3mL) 洗涤。将合并的DCM提取物减压浓缩,并通过制备型HPLC(低pH) 纯化,以产出(E)-3-[5-[3-甲基-6-[(1-甲基环丙基)氨基]磺酰基]-2-氧代-苯并咪唑-1-基]-2-呋喃基]丙-2-烯酸(8mg, 0.0192mmol, 27%)。

[1216] 以类似的方式制备以下实例:

[1217] 实例69(E)-3-[2-[3-甲基-6-[(1-甲基环丙基)氨基]磺酰基]-2-氧代-苯并咪唑-1-基]噻唑-5-基]丙-2-烯酸

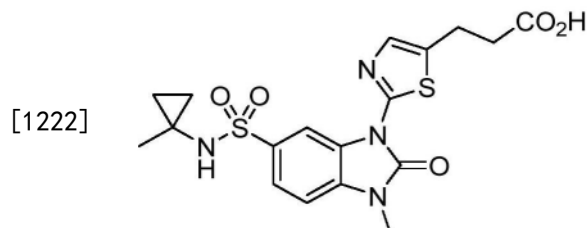


[1219] 步骤1,使用方法A14,由1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-3H-苯并咪唑-5-磺酰胺和2-溴噻唑-5-甲醛制备。随后是步骤2和3。

[1220] 氢化

[1221] 实例70 3-[2-[3-甲基-6-[(1-甲基环丙基)氨基]磺酰基]-2-氧代-苯并咪唑-1-基]

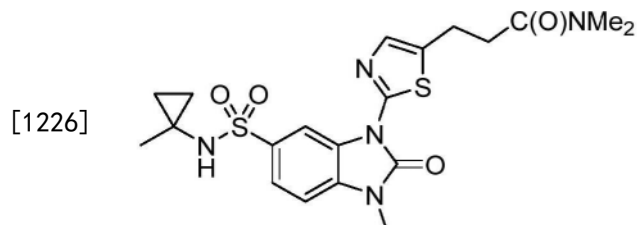
噻唑-5-基]丙酸



[1223] 将在EtOH(4mL)中的(E)-3-[2-[3-甲基-6-[(1-甲基环丙基)氨基磺酰基]-2-氧代-苯并咪唑-1-基]噻唑-5-基]丙-2-烯酸(97.54mg,0.22mmol)和载钯活性炭(100.mg,0.32mmol)在真空下吹扫并在氢气氛下在环境温度下搅拌4小时。添加EtOH(20mL),并且将混合物搅拌5分钟,然后通过硅藻土过滤,用EtOH和DCM洗涤。将合并的有机物减压浓缩并通过制备型HPLC(高pH)纯化,以产出3-[2-[3-甲基-6-[(1-甲基环丙基)氨基磺酰基]-2-氧代-苯并咪唑-1-基]噻唑-5-基]丙酸(12mg,0.0275mmol,12%)作为铵盐。

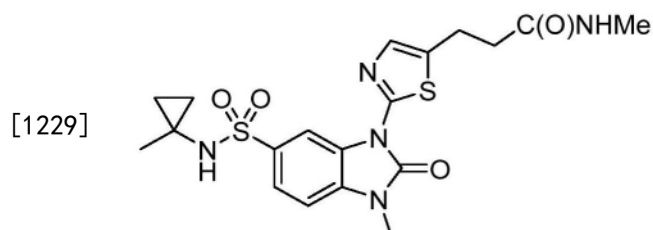
[1224] 酰胺形成

[1225] 实例71 N,N-二甲基-3-[2-[3-甲基-6-[(1-甲基环丙基)氨基磺酰基]-2-氧代-苯并咪唑-1-基]噻唑-5-基]丙酰胺



[1227] 将3-[2-[3-甲基-6-[(1-甲基环丙基)氨基磺酰基]-2-氧代-苯并咪唑-1-基]噻唑-5-基]丙酸锂(100.mg,0.23mmol)悬浮于磷酰氯(3.mL,32.19mmol)中,并在120℃下加热1小时。在减压下除去过量的POCl₃,并且将残余物溶于DCM(5mL)中。添加二甲基胺溶液(2M在THF中)(0.1mL,2mmol),并且将反应混合物在环境温度下搅拌3小时。添加NaHCO₃饱和水溶液(5mL),并且将混合物搅拌5分钟。通过穿过疏水玻璃料分离DCM层,减压浓缩并通过制备型HPLC(高pH)纯化,以产出N,N-二甲基-3-[2-[3-甲基-6-[(1-甲基环丙基)氨基磺酰基]-2-氧代-苯并咪唑-1-基]噻唑-5-基]丙酰胺(6mg,0.0124mmol,5%)。

[1228] 实例74 N-甲基-3-[2-[3-甲基-6-[(1-甲基环丙基)氨基磺酰基]-2-氧代-苯并咪唑-1-基]噻唑-5-基]丙酰胺

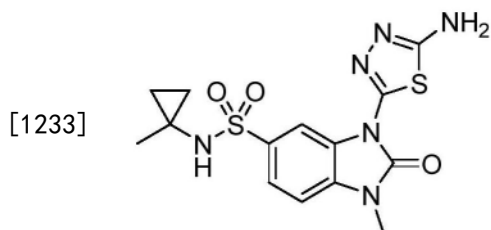


[1230] 将HATU(61.88mg,0.16mmol)添加到3-[2-[3-甲基-6-[(1-甲基环丙基)氨基磺酰基]-2-氧代-苯并咪唑-1-基]噻唑-5-基]丙酸锂(60.mg,0.1400mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.07mL,0.41mmol)的DMF(5mL)溶液中。10分钟后,添加甲基胺溶液(2M在THF中)(0.2mL,0.41mmol),并且将反应混合物在环境温度下搅拌过夜。添加DCM(10mL)和饱和NaHCO₃水溶液(10mL),将混合物搅拌5分钟。通过穿过疏水玻璃料分离DCM层,并且水层用DCM(2×5mL)

萃取。将合并的有机物减压浓缩,并且残余物用制备型HPLC(高pH)纯化,以产出N-甲基-3-[2-[3-甲基-6-[(1-甲基环丙基)氨基磺酰基]-2-氧代-苯并咪唑-1-基]噻唑-5-基]丙酰胺(9mg,0.020mmol,15%)。

[1231] 胺的脱保护

[1232] 实例81 3-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺



[1234] 步骤1

[1235] 使用方法A15,由1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-磺酰胺和2-溴-5-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-1,3,4-噻二唑(1.1当量)合成3-[5-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺。

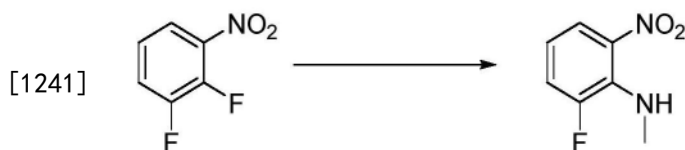
[1236] LCMS(高pH):RT 1.28min, $[M+H]^+$ 459.5, >95纯度

[1237] 步骤2

[1238] 将在EtOH(4mL)和水(4mL)中的3-[5-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺(30mg,0.070mmol)、羟基胺盐酸盐(68.17mg,0.98mmol)和氢氧化钠(26.16mg,0.65mmol)加热回流3天。将混合物冷却并减压浓缩。向残余物中添加DCM(10mL),饱和NaHCO₃水溶液(10mL)和水(5mL),并且将混合物搅拌5分钟。将混合物通过疏水玻璃料并用DCM洗涤水层,合并的DCM提取物在减压下浓缩并通过制备型HPLC(高pH)纯化,以产出3-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺(4.2mg,0.0104mmol,16%)。

[1239] 有关方案5的通用程序:

[1240] 中间体S5-A1 2-氟-N-甲基-6-硝基苯胺

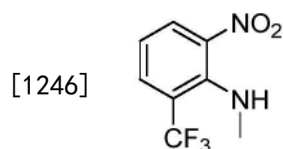


[1242] 在氮气下,向2,3-二氟硝基苯(3.45mL,31.43mmol)和碳酸钾(8.69g,62.86mmol)在1,4-二噁烷(50mL)中的搅拌溶液中添加甲基胺溶液(33%w/w在EtOH中)(6.87mL,62.86mmol),并将所得混合物在环境温度下搅拌过夜。将反应混合物倒入EtOAc(250mL)和水(250mL)中。收集有机相,并且水层用EtOAc(250mL)萃取。将合并的有机物用水(200mL)洗涤,用硫酸钠干燥并蒸发至干,以产出2-氟-N-甲基-6-硝基-苯胺(5.40g,31.7mmol,定量)。

[1243] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ=7.86(dt,J=1.6,8.7Hz,1H),7.75(br.s.,1H),7.44(dddd,J=0.8,1.6,7.9,14.5Hz,1H),6.70-6.62(m,1H),3.11(dd,J=5.4,7.7Hz,3H)

[1244] 通过类似的方式制备以下中间体:

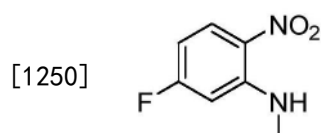
[1245] 中间体S5-A2 2-(三氟甲基)-N-甲基-6-硝基苯胺



[1247] 由2-氟-1-硝基-3-(三氟甲基)苯和甲基胺(33%w/w,在EtOH中)制备。

[1248] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ =8.01 (dd, J =1.7, 8.3Hz, 1H), 7.80 (dd, J =1.7, 7.7Hz, 1H), 6.86 (app. t, J =7.8Hz, 1H), 6.65 (q, J =5.5Hz, 1H), 2.71 (dd, J =0.8, 5.3Hz, 3H)

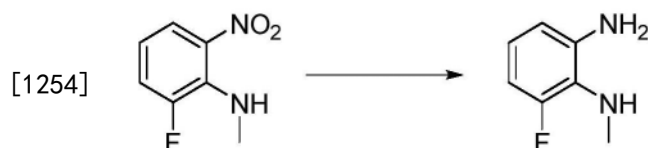
[1249] 中间体S5-A3 5-氟-N-甲基-2-硝基苯胺



[1251] 由2,4-二氟硝基苯和甲基胺(40%w/w在水中)制备。

[1252] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ =8.33 (br. s., 1H), 8.16 (dd, J =6.3, 9.5Hz, 1H), 6.78 (dd, J =2.7, 12.3Hz, 1H), 6.53 (ddd, J =2.7, 7.6, 9.5Hz, 1H), 2.93 (d, J =4.9Hz, 3H)

[1253] 中间体S5-B1 3-氟-N2-甲基-苯-1,2-二胺

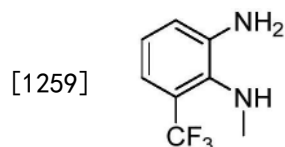


[1255] 将2-氟-N-甲基-6-硝基苯胺(5.40g, 31.7mmol)溶于EtOH(150mL)中,然后将混合物用氮气真空吹扫3次。然后将载钯活性炭(3.38g, 31.7mmol)添加到反应混合物中,并将所得悬浮液用氮气真空下吹扫3次。然后将反应混合物用氢气真空下吹扫3次,并在氢气的正压下搅拌4小时。将反应混合物用氮气真空下吹扫并通过硅藻土垫过滤。滤饼用EtOH洗涤,并且合并滤液。真空除去溶剂,以产出3-氟-N2-甲基-苯-1,2-二胺(4.15g, 29.6mmol, 93%)。

[1256] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ =6.65-6.46 (m, 1H), 6.40 (td, J =1.3, 7.7Hz, 1H), 6.30 (ddd, J =1.5, 8.1, 11.7Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.92 (br. s., 1H), 2.70 (dd, J =2.5, 5.7Hz, 3H)

[1257] 通过类似的方式制备以下中间体:

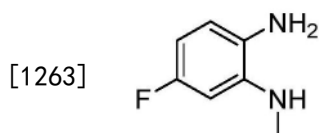
[1258] 中间体S5-B2 N2-甲基-3-(三氟甲基)苯-1,2-二胺



[1260] 由N-甲基-2-硝基-6-(三氟甲基)苯胺、钯碳和氢制备。

[1261] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ =6.94-6.85 (m, 2H), 6.79-6.72 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.63 (q, J =5.8Hz, 1H), 2.59 (d, J =5.9Hz, 3H)

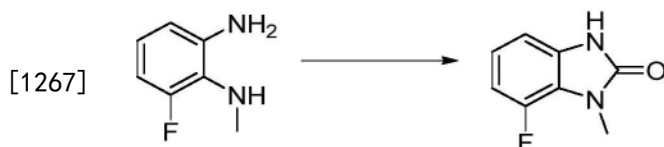
[1262] 中间体S5-B3 4-氟-N2-甲基-苯-1,2-二胺



[1264] 由5-氟-N-甲基-2-硝基-苯胺、钯碳和氢制备。

[1265] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ =6.52-6.41 (m, 1H), 6.20-6.11 (m, 2H), 4.90 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.69 (d, J=5.0Hz, 3H)

[1266] 中间体S5-C1 4-氟-3-甲基-1H-苯并咪唑-2-酮

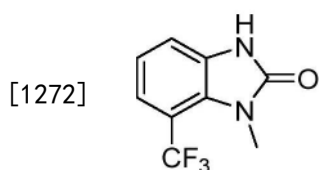


[1268] 在氮气下向3-氟-N2-甲基-苯-1,2-二胺(4.20g, 29.97mmol)在THF(50mL)中的搅拌溶液中加入1,1'-羰基二咪唑(5.34g, 32.96mmol),并且将反应混合物在60℃下搅拌过夜。真空除去溶剂,并且将残余物悬浮于DCM(50mL)中。将混合物搅拌15分钟,并且然后过滤。滤饼用DCM(2×10mL)洗涤并收集,以产出4-氟-3-甲基-1H-苯并咪唑-2-酮(2.90g, 17.5mmol, 58%)。

[1269] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ =11.10 (br. s., 1H), 7.00-6.80 (m, 3H), 3.42 (d, J=1.8Hz, 3H)

[1270] 通过类似的方式制备以下中间体:

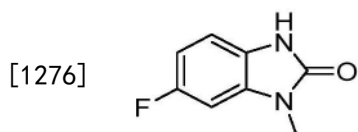
[1271] 中间体S5-C2 3-甲基-4-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-酮



[1273] 由N2-甲基-3-(三氟甲基)苯-1,2-二胺和1,1'-羰基二咪唑制备。

[1274] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ =11.47 (br. s., 1H), 7.35 (dd, J=1.4, 8.1Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.16 (app. td, J=0.8, 8.0Hz, 1H), 3.40 (q, J=2.4Hz, 3H)

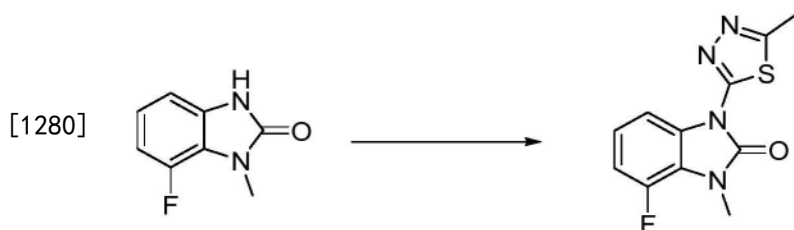
[1275] 中间体S5-C3 5-氟-3-甲基-1H-苯并咪唑-2-酮



[1277] 由4-氟-N2-甲基-苯-1,2-二胺和1,1'-羰基二咪唑制备。

[1278] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ =10.86 (br. s., 1H), 7.06 (dd, J=2.6, 9.2Hz, 1H), 6.93 (dd, J=4.6, 8.5Hz, 1H), 6.78 (ddd, J=2.5, 8.5, 10.0Hz, 1H), 3.26 (s, 3H)

[1279] 中间体S5-D1 4-氟-3-甲基-1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯并咪唑-2-酮

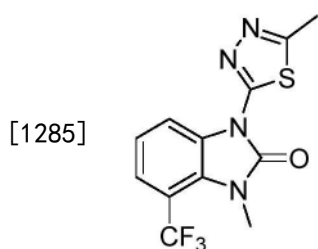


[1281] 将4-氟-3-甲基-1H-苯并咪唑-2-酮(200mg, 1.2mmol)、2-溴-5-甲基-1,3,4-噻二唑(646.6mg, 3.61mmol)、碳酸钾(499.1mg, 3.61mmol)和碘化铜(I)(45.85mg, 0.24mmol)的1,4-二噁烷(8mL)溶液用氮气吹扫5分钟。然后将反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(94.91uL, 0.60mmol)添加到反应混合物中,并且然后在氮气下在80℃下加热16小时。将反应混合物通过硅藻土过滤(热),并且滤饼用1,4-二噁烷(2×5mL)洗涤。将合并的滤液蒸馏至干,粗产物通过自动柱色谱, SiO₂ (RediSep 24g) 洗脱剂为在异己烷中的0-100% EtOAc纯化,以产出4-氟-3-甲基-1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯并咪唑-2-酮(130mg, 0.49mmol, 41%)。

[1282] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ=8.17 (dd, J=1.5, 7.4Hz, 1H), 7.31-7.18 (m, 2H), 3.58 (d, J=2.1Hz, 3H), 2.73 (s, 3H)

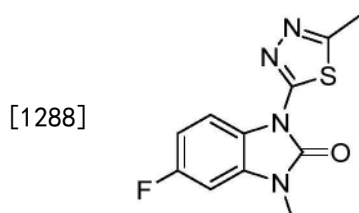
[1283] 通过类似的方式制备以下中间体:

[1284] 中间体S5-D2 3-甲基-1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(三氟甲基)苯并咪唑-2-酮



[1286] 由3-甲基-4-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-酮和2-溴-5-甲基-1,3,4-噻二唑制备。

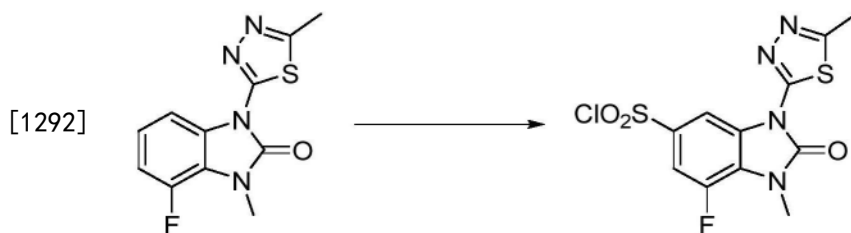
[1287] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ=8.73 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.47 (app. t, J=8.1Hz, 1H), 3.55 (q, J=2.4Hz, 3H), 2.75 (s, 3H) 中间体S5-D3 5-氟-3-甲基-1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯并咪唑-2-酮



[1289] 由5-氟-3-甲基-1H-苯并咪唑-2-酮和2-溴-5-甲基-1,3,4-噻二唑制备。

[1290] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ=8.27 (dd, J=4.9, 8.8Hz, 1H), 7.40 (dd, J=2.5, 8.9Hz, 1H), 7.10 (ddd, J=2.6, 8.8, 10.0Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.73 (s, 3H)

[1291] 中间体S5-E1 7-氟-1-甲基-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰氯

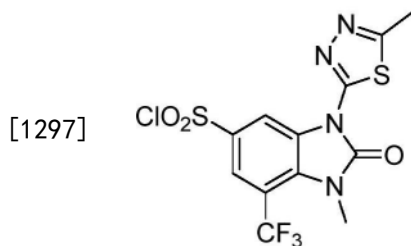


[1293] 将氯磺酸 (6. mL, 90.1 mmol) 在搅拌下添加到在冰浴中固体 4-氟-3-甲基-1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基) 苯并咪唑-2-酮 (110. mg, 0.42 mmol), 并将所得混合物在环境温度下搅拌 2 小时。将反应混合物倒入冰 (60 g) 中并搅拌 15 分钟, 然后过滤。将所得固体在 40℃ 下真空干燥 2 小时, 以产出 7-氟-1-甲基-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰氯 (125 mg, 0.345 mmol, 83%)。

[1294] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.47 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 1.3, 11.3 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.24 (s, 1H)

[1295] 通过类似的方式制备以下中间体:

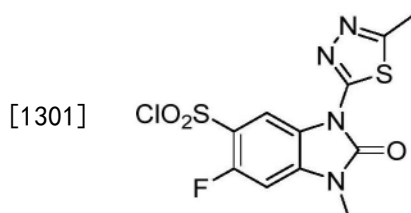
[1296] 中间体 S5-E2 1-甲基-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-7-(三氟甲基) 苯并咪唑-5-磺酰氯



[1298] 由 3-甲基-1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(三氟甲基) 苯并咪唑-2-酮和氯磺酸制备。

[1299] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.97 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.55 (q, J = 2.4 Hz, 3H), 2.76 (s, 3H)

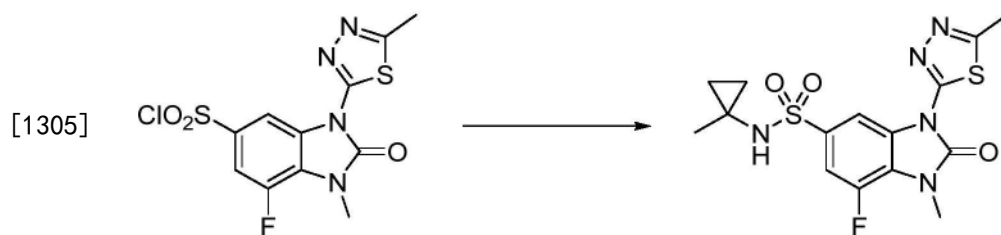
[1300] 中间体 S5-E3 6-氟-1-甲基-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰氯



[1302] 由 5-氟-3-甲基-1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基) 苯并咪唑-2-酮和氯磺酸制备。

[1303] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.63 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.23 (s, 1H)

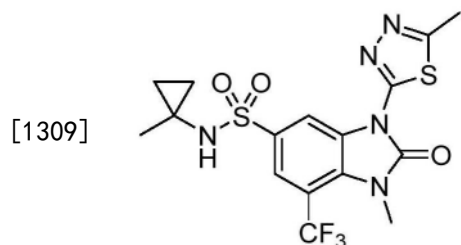
[1304] 实例 114 7-氟-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺



[1306] 向7-氟-1-甲基-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰氯(50mg, 0.14mmol)和1-甲基环丙烷胺盐酸盐(14.83mg, 0.14mmol)在DCM(4mL)中的搅拌溶液中加入三乙胺(38.31 μ l, 0.28mmol),将反应混合物在环境温度过夜。真空下除去溶剂,所得粗产物通过制备型HPLC,低pH纯化,以产出7-氟-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺(40mg, 0.10mmol, 73%)。

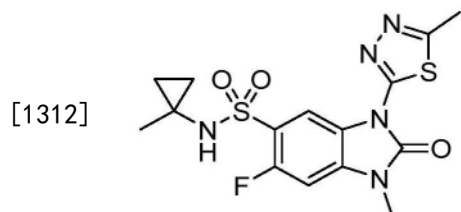
[1307] 通过类似的方式制备以下实例:

[1308] 实例123 1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-7-(三氟甲基)苯并咪唑-5-磺酰胺



[1310] 由1-甲基-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-7-(三氟甲基)苯并咪唑-5-磺酰氯和1-甲基环丙烷胺盐酸盐制备。

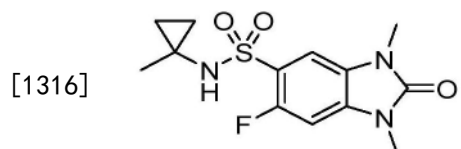
[1311] 实例116 6-氟-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺



[1313] 由6-氟-1-甲基-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰氯和1-甲基环丙烷胺盐酸盐制备。

[1314] 一锅法磺酰氯形成/磺酰胺合成

[1315] 实例56 6-氟-1,3-二甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺



[1317] 步骤1

[1318] 将碘甲烷(0.82mL, 13.15mmol)添加到5-氟-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮(500mg, 3.29mmol)和碳酸钾(1.81g, 13.15mmol)在DMF(25mL)中的混合物中,并且将反应混合物在环境温度下搅拌16小时。添加DCM(30mL)和水(60mL),并将混合物搅拌5分钟。通过穿过疏水

玻璃料分离DCM层,并用DCM (2×50mL) 洗涤水层。将合并的DCM萃取液减压浓缩,以产出5-氟-1,3-二甲基-苯并咪唑-2-酮(556mg, 2.99mmol, 91%)。

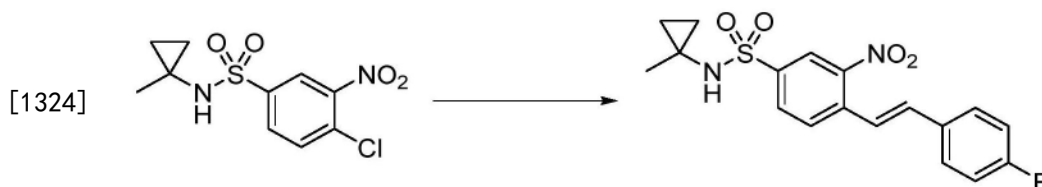
[1319] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ =6.91-6.71 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.41 (s, 3H)

[1320] 步骤2

[1321] 将氯磺酸 (3.33mL, 50.06mmol) 滴加到5-氟-1,3-二甲基-苯并咪唑-2-酮 (250mg, 1.39mmol) 中,并在环境温度下搅拌2小时。将反应混合物滴加到搅拌的冰/水浆液 (约30mL) 中。添加完后,添加DCM (20mL), 并且将混合物搅拌5分钟。通过穿过疏水玻璃料分离DCM层,水相用DCM (2×4mL) 洗涤。合并DCM萃取液,并且搅拌下滴加1-甲基环丙烷胺盐酸盐 (179.12mg, 1.67mmol) 和三乙胺 (0.77mL, 5.55mmol) 在DCM (5mL) 中的混合物。在环境温度下1小时后,添加水 (30mL), 并将混合物搅拌5分钟。通过穿过疏水玻璃料分离DCM层,水层用DCM (2×4mL) 洗涤。将合并的DCM萃取液减压浓缩,并且残余物用制备型HPLC (高pH) 纯化,以产出6-氟-1,3-二甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺 (25mg, 0.0798mmol, 6%)。

[1322] 有关方案6的通用程序:

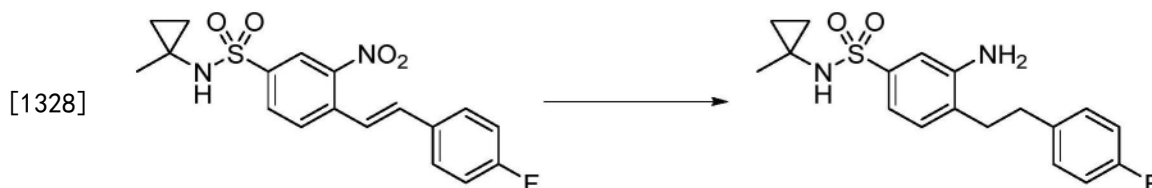
[1323] 中间体S6-A 4-[(E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-N-(1-甲基环丙基)-3-硝基-苯磺酰胺



[1325] 将4-氯-N-(1-甲基环丙基)-3-硝基苯磺酰胺 (400mg, 1.38mmol)、反式-2-(4-氟苯基)乙烯基硼酸 (342.52mg, 2.06mmol)、碳酸铯 (896.59mg, 2.75mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (63. mg, 0.07mmol) 在1,4-二噁烷 (15mL) 中的混合物用氮气脱气。然后添加二环己基(2',6'-二甲氧基二苯基-2-基)膦 (56.49mg, 0.14mmol), 将反应混合物加热回流5小时。将混合物冷却并减压浓缩。添加EtOAc (20mL) 和饱和 NaHCO_3 水溶液 (20mL), 将混合物搅拌5分钟。分离出EtOAc层,并且水层用EtOAc洗涤。将合并的EtOAc萃取液通过疏水玻璃料并减压浓缩,并通过自动柱色谱法, SiO_2 , 洗脱液为在异己烷中0-100% EtOAc, 以产出4-[(E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-N-(1-甲基环丙基)-3-硝基苯磺酰胺 (436mg, 1.16mmol, 84%)。

[1326] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ =8.46 (d, J =2.0Hz, 1H), 8.07 (dd, J =2.5, 8.3Hz, 1H), 7.91 (d, J =8.4Hz, 1H), 7.62-7.49 (m, 3H), 7.18-7.06 (m, 3H), 5.09 (s, 1H), 1.30 (s, 3H), 0.85-0.79 (m, 2H), 0.60-0.53 (m, 2H)

[1327] 中间体S6-B 3-氨基-4-[2-(4-氟苯基)乙基]-N-(1-甲基环丙基)苯磺酰胺

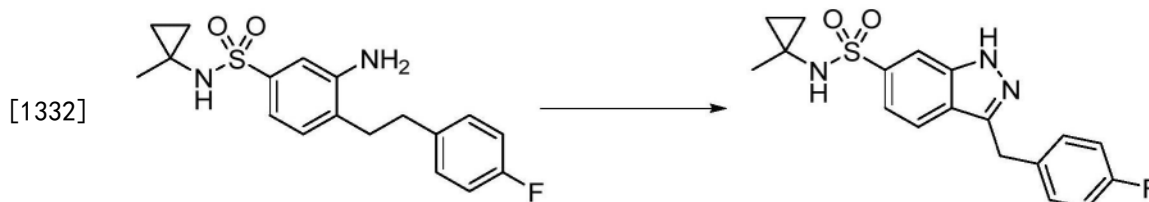


[1329] 将在EtOH (10mL) 中的4-[(E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-N-(1-甲基环丙基)-3-硝基苯磺酰胺 (270mg, 0.72mmol) 和5%载钯活性炭 (100. mg, 0.94mmol) 在氢气氛下加热至60℃

过夜。将反应混合物通过硅藻土过滤,并且滤饼用MeOH、DCM和EtOAc洗涤。将合并的有机物减压浓缩。添加EtOAc (15mL) 和饱和NaHCO₃水溶液 (15mL), 并且将混合物搅拌5分钟。分离出EtOAc层,水层用EtOAc洗涤。将合并的EtOAc萃取液减压浓缩,并通过自动柱色谱法,SiO₂,洗脱剂为在异己烷中0-100%EtOAc纯化,以产出3-氨基-4-[2-(4-氟苯基)乙基]-N-(1-甲基环丙基)苯磺酰胺 (213mg,0.61mmol,85%)。

[1330] LCMS(高pH):RT 1.18min,[M+H]⁺349.3,>90%纯度

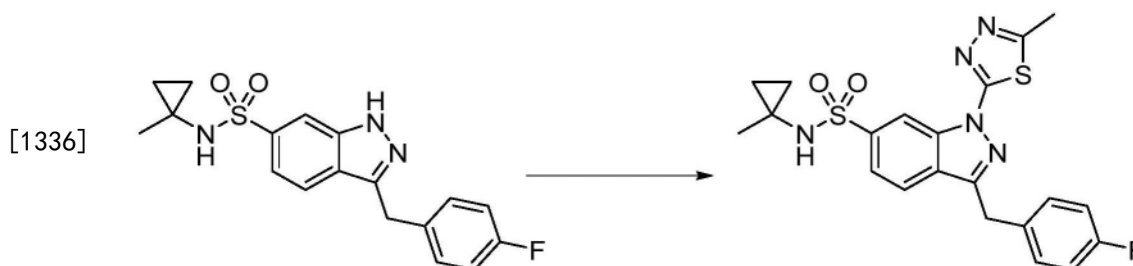
[1331] 中间体S6-C 3-[(4-氟苯基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-1H-吡唑-6-磺酰胺



[1333] 将亚硝酸钠 (0.06g,0.9200mmol) 分批添加到3-氨基-4-[2-(4-氟苯基)乙基]-N-(1-甲基环丙基)苯磺酰胺 (213.mg,0.61mmol) 的AcOH(100mL) 搅拌溶液中。添加完后,将反应混合物加热至80℃3小时。使反应混合物冷却并减压浓缩。添加EtOAc (150mL) 和水 (100mL), 并将混合物搅拌5分钟。分离出EtOAc层,并且水层用EtOAc洗涤。使合并的EtOAc萃取液通过疏水玻璃料并减压浓缩。将残余物在冷的二乙基醚中超声处理,引起沉淀,过滤固体,以产出3-[(4-氟苯基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-1H-吡唑-6-磺酰胺 (110mg,0.31mmol,50%)。

[1334] ¹H NMR (300MHz,CDCl₃) δ=8.19-8.15 (m,1H), 7.65-7.58 (m,1H), 7.58-7.50 (m,1H), 7.32-7.24 (m,2H), 7.04-6.94 (m,2H), 5.37 (br.s.,1H), 4.38 (s,2H), 1.19 (s,3H), 0.80-0.73 (m,2H), 0.49-0.42 (m,2H)

[1335] 实例146 3-[(4-氟苯基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡唑-6-磺酰胺



[1337] 将3-[(4-氟苯基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-1H-吡唑-6-磺酰胺 (45.mg,0.13mmol)、2-溴-5-甲基-1,3,4-噻二唑 (0.04mL,0.31mmol)、碘化铜(I) (2.38mg,0.01mmol) 和碳酸钾 (43.26mg,0.31mmol) 在MeCN(2mL) 中的混合物用氮气脱气。添加(+/-)-反式,1,2-二氨基环己烷 (3.0μL,0.03mmol), 并将反应混合物加热回流2小时。将反应混合物冷却,添加DCM (5mL) 和饱和NaHCO₃水溶液,并将混合物搅拌5分钟。分离出DCM层,并且水层用DCM洗涤。将合并的DCM提取物减压浓缩,并通过自动柱色谱法,SiO₂,洗脱剂为在异己烷中0-100%EtOAc纯化,然后通过制备型HPLC(高pH),以产出3-[(4-氟苯基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡唑-6-磺酰胺 (4mg,0.0078mmol,6%)。

[1338] 有关方案7的通用程序:

[1339] 中间体S7-A 4-甲基-N-(1-甲基环丙基)-3-硝基-苯磺酰胺



[1341] 在0℃下,将三乙胺(2.36mL,16.98mmol)滴加到4-甲基-3-硝基苯磺酰氯(1.g,4.24mmol)和1-甲基环丙烷胺盐酸盐(547.85mg,5.09mmol)在DCM(20mL)中的溶液中。添加完后,移除冰浴,并且将混合物在环境温度下搅拌3小时。添加DCM(30mL)和饱和NaHCO₃水溶液(50mL),并且将混合物搅拌5分钟。通过穿过疏水玻璃料分离DCM层,用DCM洗涤水层。将合并的DCM层减压浓缩,残余物通过自动柱色谱法SiO₂,洗脱剂为在异己烷中0-100%EtOAc纯化,以产出4-甲基-N-(1-甲基环丙基)-3-硝基-苯磺酰胺(1.09g,4.03mmol,95%)。

[1342] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ=8.47 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.00 (dd, J=2.0, 8.1Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.02 (br. s, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.82-0.76 (m, 2H), 0.58-0.51 (m, 2H)

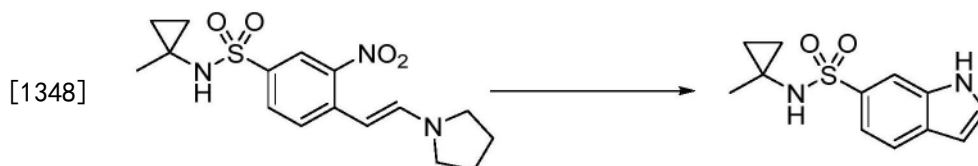
[1343] 中间体S7-B N-(1-甲基环丙基)-3-硝基-4-[(E)-2-吡咯烷-1-基乙烯基]苯磺酰胺



[1345] 将1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(0.18mL,1.33mmol)添加到4-甲基-N-(1-甲基环丙基)-3-硝基苯磺酰胺(300.mg,1.11mmol)和吡咯烷(0.11mL,1.33mmol)的DMF(5mL)溶液中,将反应混合物在氮气下在100℃下加热3小时。使反应混合物冷却并减压浓缩。将残余物在冷的二乙醚中超声处理,并且形成沉淀,过滤固体,以产出N-(1-甲基环丙基)-3-硝基-4-[(E)-2-吡咯烷-1-基乙烯基]苯磺酰胺(331mg,0.94mmol,85%)。

[1346] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ=8.36 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.68 (dd, J=2.0, 8.5Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.48 (d, J=13.6Hz, 1H), 5.94 (d, J=13.1Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.51-3.32 (m, 4H), 2.07-1.91 (m, 4H), 1.26 (s, 3H), 0.85-0.78 (m, 2H), 0.55-0.47 (m, 2H)

[1347] 中间体S7-C N-(1-甲基环丙基)-1H-吲哚-6-磺酰胺

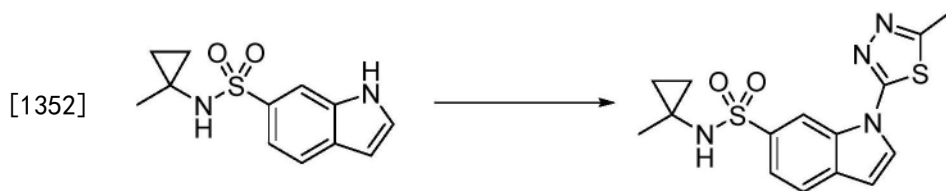


[1349] 将水合肼(1.88mL,51.36mmol)添加到N-(1-甲基环丙基)-3-硝基-4-[(E)-2-吡咯烷-1-基乙烯基]苯磺酰胺(3.61g,10.27mmol)和雷尼镍(2.13mL,323.64mmol)在MeOH(25mL)和THF(25mL)中的搅拌混合物中,并在60℃下加热3小时。将反应混合物冷却并添加DCM(10mL)。将混合物搅拌5分钟,并且然后通过硅藻土用MeOH和DCM洗涤过滤。将合并的滤液在减压下浓缩,并且残余物通过自动柱色谱法,在异己烷中0-100%EtOAc纯化,以产出N-(1-甲基环丙基)-1H-吲哚-6-磺酰胺(2.17g,8.15mmol,79%)。

[1350] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ=11.56 (br. s., 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.82 (s, 1H),

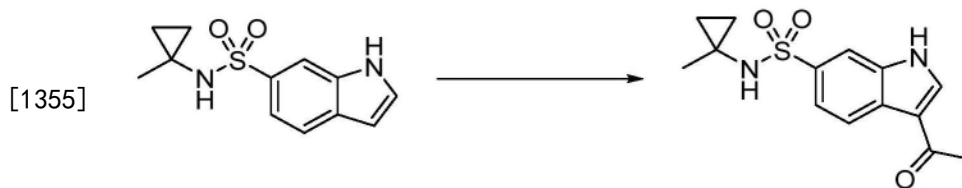
7.70 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.61 (dd, $J=2.1, 3.1\text{Hz}$, 1H), 7.40 (dd, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.57-6.53 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.61-0.54 (m, 2H), 0.36-0.25 (m, 2H)

[1351] 实例115 N-(1-甲基环丙基)-1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吲哚-6-磺酰胺

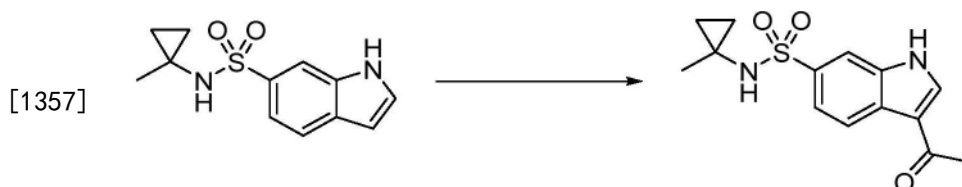


[1353] 将N-(1-甲基环丙基)-1H-吲哚-6-磺酰胺(40.mg, 0.16mmol)、2-溴-5-甲基-1,3,4-噻二唑(57.22mg, 0.32mmol)、碘化铜(I)(3.04mg, 0.02mmol)和碳酸钾(55.21mg, 0.40mmol)的MeCN(2mL)中溶液用氮气脱气。添加(+/-)-反-1,2-二氨基环己烷(3.8 μ L, 0.03mmol),并且将反应混合物加热回流2小时。将反应混合物冷却,添加DCM(5mL)和饱和NaHCO₃水溶液,并将混合物搅拌5分钟。分离出DCM层,并且水层用DCM洗涤。将合并的DCM提取物减压浓缩,残余物通过自动柱色谱SiO₂,洗脱剂为在异己烷中0-100%EtOAc纯化,然后通过制备型HPLC(高pH),以产出N-(1-甲基环丙基)-1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吲哚-6-磺酰胺(6mg, 0.017mmol, 11%)。

[1354] 中间体S7-D1 3-乙酰基-N-(1-甲基环丙基)-1H-吲哚-6-磺酰胺



[1356] 中间体S7-D1 3-乙酰基-N-(1-甲基环丙基)-1H-吲哚-6-磺酰胺

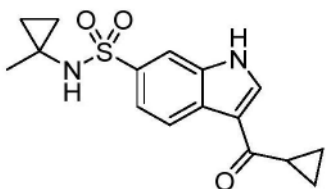


[1358] 将四氯化锆(139.65mg, 0.60mmol)添加到N-(1-甲基环丙基)-1H-吲哚-6-磺酰胺(100.mg, 0.40mmol)和乙酰氯(0.03mL, 0.40mmol)在DCM(4mL)中的溶液中。在环境温度下搅拌3小时后,添加EtOAc(10mL)和水(10mL),并且将混合物搅拌5分钟。分离出EtOAc层,并且水层用EtOAc萃取。将合并的萃取物在减压下浓缩,残余物通过自动柱色谱法, SiO₂,洗脱剂为在异己烷中0-100%EtOAc纯化,以产出3-乙酰基-N-(1-甲基环丙基)-1H-吲哚-6-磺酰胺(60mg, 0.18mmol, 46%)。

[1359] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ =12.32 (br. s., 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.93 (dd, $J=0.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.60 (dd, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.62-0.53 (m, 2H), 0.36-0.29 (m, 2H) 通过类似的方式制备以下中间体:

[1360] 中间体S7-D2 3-(环丙烷羰基)-N-(1-甲基环丙基)-1H-吲哚-6-磺酰胺

[1361]

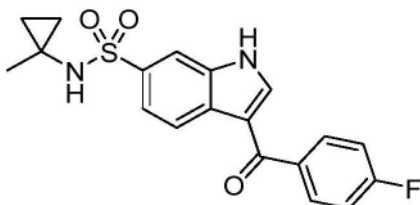


[1362] 由N-(1-甲基环丙基)-1H-吲哚-6-磺酰胺和环丙烷羰基氯制备。

[1363] LCMS(高pH):RT 0.98min, $[M+H]^+$ 319.3, 93%纯度

[1364] 中间体S7-D3 3-(4-氟苯甲酰基)-N-(1-甲基环丙基)-1H-吲哚-6-磺酰胺

[1365]

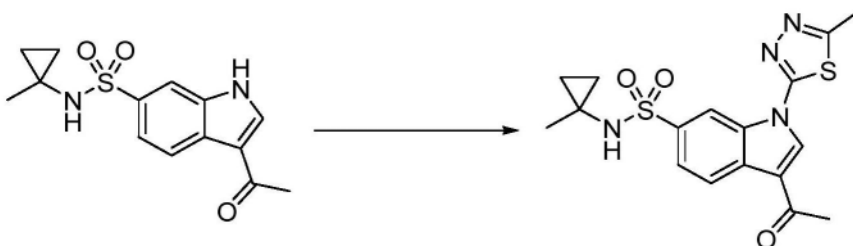


[1366] 由N-(1-甲基环丙基)-1H-吲哚-6-磺酰胺和4-氟苯甲酰氯制备。

[1367] LCMS(高pH):RT 1.09min, $[M+H]^+$ 373.3, 100%纯度

[1368] 实例144 3-乙酰基-N-(1-甲基环丙基)-1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吲哚-6-磺酰胺

[1369]

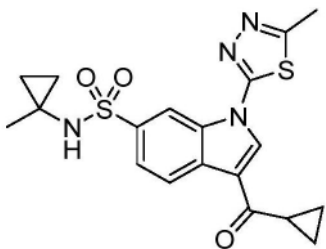


[1370] 将3-乙酰基-N-(1-甲基环丙基)-1H-吲哚-6-磺酰胺(60.mg, 0.21mmol)、2-溴-5-甲基-1,3,4-噻二唑(0.04mL, 0.41mmol)、碘化铜(I)(3.91mg, 0.02mmol)和碳酸钾(85.1mg, 0.62mmol)的MeCN(4mL)搅拌混合物用氮气脱气。添加(+/-)-反式,1,2-二氨基环己烷(4.9μL, 0.040mmol),并且将混合物加热回流2小时。将反应混合物冷却,添加DCM(5mL)和饱和NaHCO₃水溶液并将混合物搅拌5分钟。分离出DCM层,水层用DCM洗涤。将合并的DCM萃取物减压浓缩,并且残余物通过自动柱色谱法, SiO₂, 在异己烷中0-100%EtOAc纯化,然后通过制备型HPLC(高pH)纯化,以产出3-乙酰基-N-(1-甲基环丙基)-1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吲哚-6-磺酰胺(4.4mg, 0.0108mmol, 5%)。

[1371] 通过类似的方式制备以下实例:

[1372] 实例130 3-(环丙烷羰基)-N-(1-甲基环丙基)-1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吲哚-6-磺酰胺

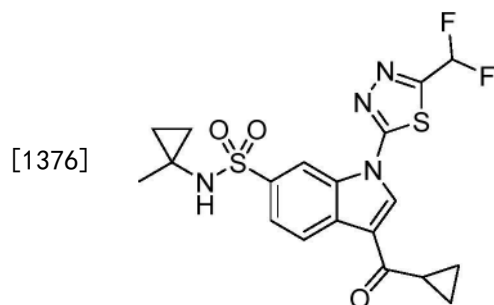
[1373]



[1374] 由3-(环丙烷羰基)-N-(1-甲基环丙基)-1H-吲哚-6-磺酰胺和2-溴-5-甲基-1,3,

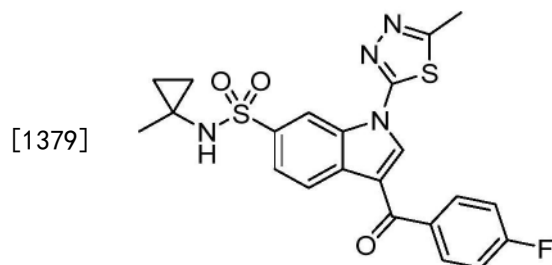
4-噻二唑制备。

[1375] 实例145 3-(环丙烷羰基)-1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-N-(1-甲基环丙基)吡啶-6-磺酰胺



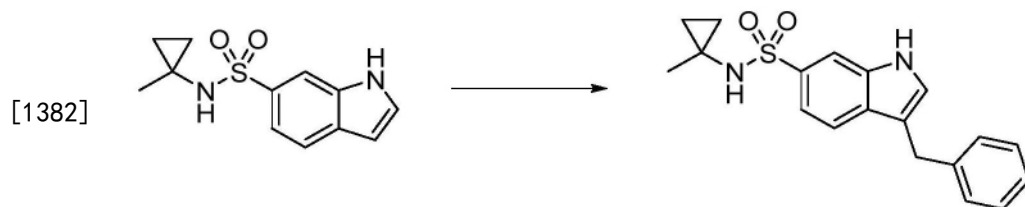
[1377] 由3-(环丙烷羰基)-N-(1-甲基环丙基)-1H-吡啶-6-磺酰胺和2-溴-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑制备。

[1378] 实例131 3-(4-氟苯甲酰基)-N-(1-甲基环丙基)-1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-6-磺酰胺



[1380] 由3-(4-氟苯甲酰基)-N-(1-甲基环丙基)-1H-吡啶-6-磺酰胺和2-溴-5-甲基-1,3,4-噻二唑制备。

[1381] 中间体S7-E1 3-苄基-N-(1-甲基环丙基)-1H-吡啶-6-磺酰胺



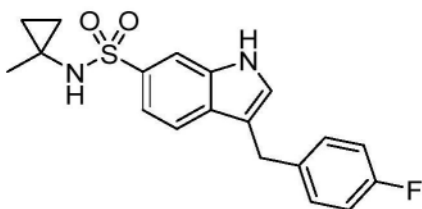
[1383] 将N-(1-甲基环丙基)-1H-吡啶-6-磺酰胺 (200 mg, 0.80 mmol)、苄基溴 (0.19 mL, 1.6 mmol) 和氧化银 (370.3 mg, 1.6 mmol) 在1,4-二噁烷 (6 mL) 中的溶液在100℃下加热6小时。使反应混合物冷却并减压浓缩。添加DCM (10 mL) 和饱和NaHCO₃水溶液 (10 mL), 并且将混合物搅拌5分钟。通过穿过疏水玻璃料分离DCM层, 并且水层用DCM洗涤。将合并的DCM萃取液减压浓缩, 并且粗产物通过制备型HPLC (高pH) 纯化, 以产出3-苄基-N-(1-甲基环丙基)-1H-吡啶-6-磺酰胺 (109 mg, 0.32 mmol, 40%)。

[1384] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.37 (br. s., 1H), 7.83 (br. s., 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 1.8, 8.5 Hz, 1H), 7.32-7.13 (m, 5H), 4.07 (s, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.59-0.45 (m, 2H), 0.33-0.25 (m, 2H)

[1385] 通过类似的方式制备以下中间体:

[1386] 中间体S7-E2 3-[(4-氟苯基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-1H-吡啶-6-磺酰胺

[1387]

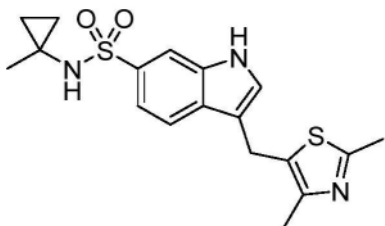


[1388] 由N-(1-甲基环丙基)-1H-吡咯-6-磺酰胺和4-氟苄基溴制备。

[1389] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 11.38 (br. s., 1H), 7.89-7.79 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.41-7.29 (m, 3H), 7.13-7.05 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.59-0.51 (m, 2H), 0.33-0.27 (m, 2H)

[1390] 中间体S7-E3 3-[(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-1H-吡咯-6-磺酰胺

[1391]

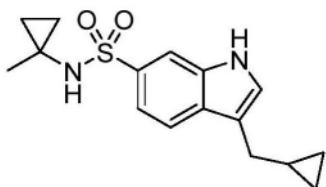


[1392] 由N-(1-甲基环丙基)-1H-吡咯-6-磺酰胺和5-(氯甲基)-2,4-二甲基-噻唑盐酸盐制备。

[1393] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 11.40 (br. s, 1H), 7.84 (d, J = 1.0Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.43 (br. s, 1H), 7.38 (dd, J = 1.6, 8.4Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.05-0.94 (m, 3H), 0.66-0.50 (m, 2H), 0.35-0.28 (m, 2H)

[1394] 中间体S7-E4 3-(环丙基甲基)-N-(1-甲基环丙基)-1H-吡咯-6-磺酰胺

[1395]

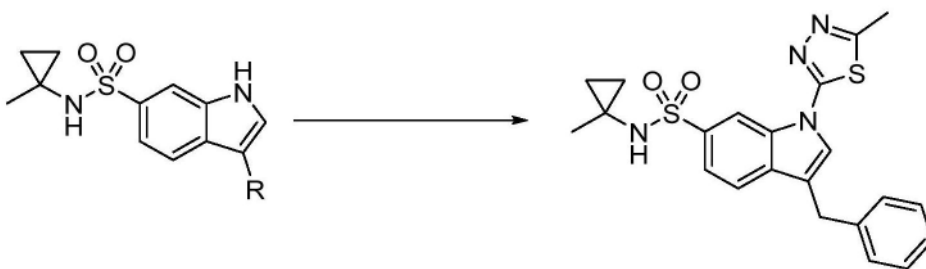


[1396] 由N-(1-甲基环丙基)-1H-吡咯-6-磺酰胺和1-(溴甲基)环丙烷制备。粗产品进入下一反应。

[1397] LCMS (高pH): RT 1.19min, $[M+H]^+$ 305.3, 65% 纯度

[1398] 实例126 3-苄基-N-(1-甲基环丙基)-1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡咯-6-磺酰胺

[1399]

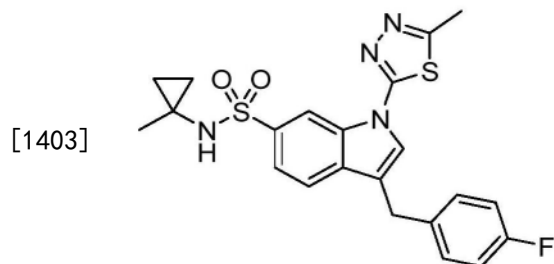


[1400] 将3-苄基-N-(1-甲基环丙基)-1H-吡咯-6-磺酰胺 (80. mg, 0.23mmol)、2-溴-5-甲基-1,3,4-噻二唑 (84.15mg, 0.47mmol)、碘化铜(I) (4.48mg, 0.02mmol) 和碳酸钾 (81.19mg,

0.59mmol)的MeCN (3mL) 混悬液用氮气脱气。添加(+/-)-反式,1,2-二氨基环己烷(0.01mL, 0.05mmol),将反应混合物加热回流2小时。将反应混合物冷却,并且添加DCM(5mL)和饱和NaHCO₃水溶液并将混合物搅拌5分钟。分离出DCM层,并且水层用DCM洗涤。将合并的DCM萃取物减压浓缩,残余物通过自动柱色谱法,SiO₂,在异己烷中0-100%EtOAc纯化,然后通过制备型HPLC(高pH)纯化,以产出3-苄基-N-(1-甲基环丙基)-1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-6-磺酰胺(26mg,0.059mmol,25%)。

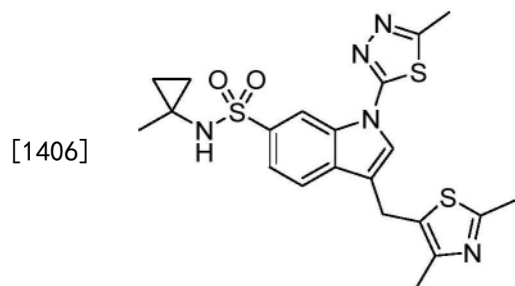
[1401] 通过类似的方式制备以下实例:

[1402] 实例127 3-[(4-氟苯基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-6-磺酰胺



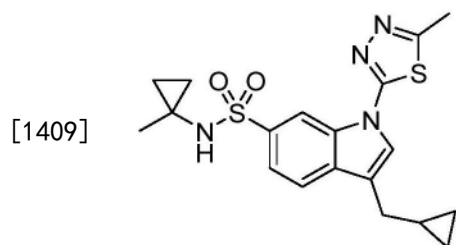
[1404] 由3-[(4-氟苯基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-1H-吡啶-6-磺酰胺和2-溴-5-甲基-1,3,4-噻二唑制备。

[1405] 实例129 3-[(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-6-磺酰胺



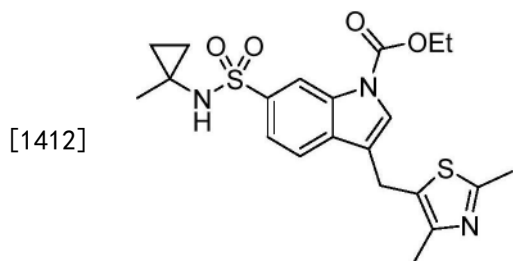
[1407] 由3-[(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-1H-吡啶-6-磺酰胺和2-溴-5-甲基-1,3,4-噻二唑制备。

[1408] 实例128 3-(环丙基甲基)-N-(1-甲基环丙基)-1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-6-磺酰胺



[1410] 由3-(环丙基甲基)-N-(1-甲基环丙基)-1H-吡啶-6-磺酰胺和2-溴-5-甲基-1,3,4-噻二唑制备。

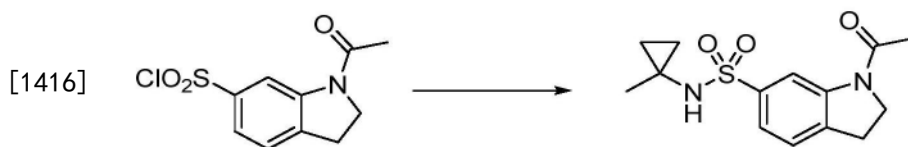
[1411] 实例132 3-[(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基]-6-[(1-甲基环丙基)氨磺酰基]吡啶-1-甲酸乙酯



[1413] 将氢化钠 (60% w/w) (5.9mg, 0.15mmol) 添加到乙基氯甲酸酯食盐水 (0.02mL, 0.16mmol) 在DMF (2mL) 中的搅拌溶液中。5分钟后, 添加3-[(2,4-二甲基噻唑-5-基) 甲基]-N-(1-甲基环丙基)-1H-吡啶-6-磺酰胺 (50.mg, 0.13mmol), 并且将反应混合物在环境温度下搅拌1小时。添加水 (1mL) 并将混合物减压浓缩。添加DCM (5mL) 和饱和NaHCO₃水溶液 (5mL), 将混合物搅拌5分钟。通过穿过疏水玻璃料分离DCM层, 并且水层用DCM (2×2mL) 洗涤。将合并的DCM萃取液减压浓缩, 残余物用制备型HPLC (低pH) 纯化, 以产出3-[(2,4-二甲基噻唑-5-基) 甲基]-6-[(1-甲基环丙基) 氨磺酰基] 吡啶-1-甲酸乙酯 (12mg, 0.024mmol, 18%)。

[1414] 有关方案8的通用程序:

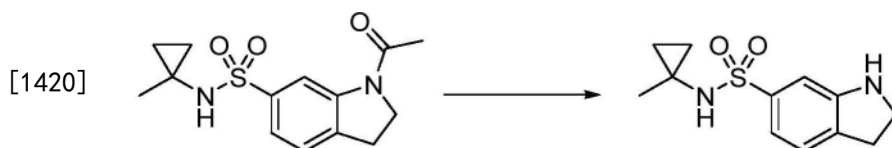
[1415] 中间体S8-A 1-乙酰基-N-(1-甲基环丙基) 二氢吡啶-6-磺酰胺



[1417] 将1-乙酰基-2,3-二氢-1H-吡啶-6-磺酰氯 (烯胺) (3.g, 9.82mmol) 在DCM (60mL) 中的悬浮液用1-甲基环丙烷胺盐酸盐 (1.58g, 14.73mmol) 和三乙胺 (4.09mL, 29.46mmol) 处理, 并且将反应混合物在环境温度下搅拌1小时。将反应混合物用2M HCl (60mL) 稀释, 剧烈搅拌20分钟, 分离各层。将水相用DCM (60mL) 再萃取, 合并的有机物用MgSO₄干燥并浓缩至干, 以产出1-乙酰基-N-(1-甲基环丙基) 二氢吡啶-6-磺酰胺 (1.7g, 5.78mmol, 56%)。

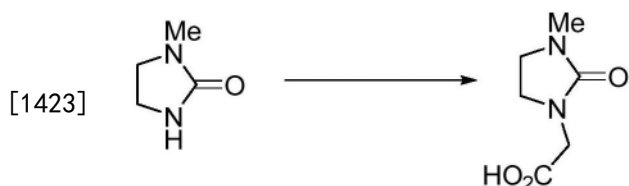
[1418] LCMS (高pH): RT 0.92min, [M+H]⁺ 295.5, 96% 纯度

[1419] 中间体S8-B N-(1-甲基环丙基) 二氢吡啶-6-磺酰胺



[1421] 将1-乙酰基-N-(1-甲基环丙基) 二氢吡啶-6-磺酰胺 (356.mg, 1.21mmol) 在THF (4mL) 和水 (2mL) 中的溶液用氢氧化钾 (678.52mg, 12.09mmol) 处理, 并且将反应混合物在100℃下通过微波照射加热30分钟。在真空下除去THF, 并在搅拌和冷却下, 用2M HCl小心地将所得水溶液调至pH7。将中性混合物在冰浴中搅拌20分钟, 并且然后通过过滤收集沉淀物, 用冷水 (2×3mL) 洗涤并烘箱干燥, 以产出N-(1-甲基环丙基) 二氢吡啶-6-磺酰胺 (203mg, 0.81mmol, 67%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ=7.78 (s, 1H), 7.14 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.94 (dd, J=1.7, 7.5Hz, 1H), 6.82 (d, J=1.7Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.48 (dt, J=1.9, 8.8Hz, 2H), 2.97 (t, J=8.7Hz, 2H), 1.07 (s, 3H), 0.71-0.54 (m, 2H), 0.43-0.26 (m, 2H)

[1422] 中间体S8-C1 2-(3-甲基-2-氧代-咪唑烷-1-基) 乙酸



[1424] 步骤1

[1425] 向1-咪唑烷-2-酮(1g, 9.99mmol)的悬浮液中添加氢化钠(60%w/w)(439.47mg, 10.99mmol), 并将反应混合物在环境温度下搅拌1小时, 并且然后在40℃下搅拌2小时。添加溴乙酸叔丁酯(1.47mL, 9.99mmol), 并将混合物在环境温度下搅拌16小时。添加水, 并且用乙酸乙酯萃取混合物(3×200mL)。将有机溶液用水洗涤, 用MgSO₄干燥并真空蒸发至干。残余物通过自动柱色谱, SiO₂, 洗脱剂为在异己烷中0-100%EtOAc纯化, 以产出基2-(3-甲基-2-氧代-咪唑烷-1-基)乙酸叔丁酯(0.86g, 4.01mmol, 40%)。

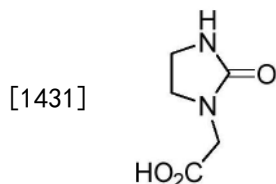
[1426] 步骤2

[1427] 将在HCl(4M, 在二噁烷中)(15.mL, 60mmol)中的2-(3-甲基-2-氧代-咪唑烷-1-基)乙酸叔丁酯(800mg, 3.73mmol)在环境温度下搅拌4小时。真空除去过量的溶剂, 并且将残余物吸收于1,4-二噁烷(20mL)中。将溶液真空蒸发至干, 以产出2-(3-甲基-2-氧代-咪唑烷-1-基)乙酸(600mg, 3.79mmol, 定量)

[1428] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ=12.65(br.s., 1H), 3.78(s, 2H), 3.38-3.21(m, 4H), 2.65(s, 3H)

[1429] 通过类似的方式制备以下中间体:

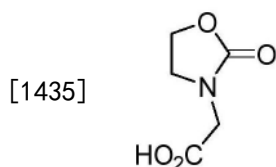
[1430] 中间体S8-C2 2-(2-氧代咪唑烷-1-基)乙酸



[1432] 由2-咪唑烷酮、溴乙酸叔丁酯和HCl(4M, 在1,4-二噁烷中)制备。

[1433] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ=12.62(br.s., 1H), 6.42(br.s., 1H), 3.76(s, 2H), 3.44-3.36(m, 2H), 3.31-3.19(m, 2H)

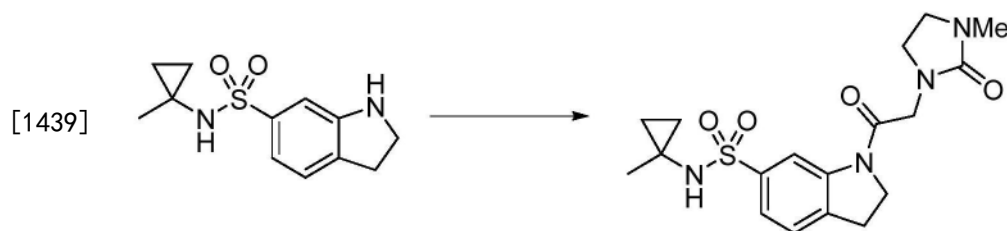
[1434] 中间体S8-C3 2-(2-氧代噁唑烷-3-基)乙酸



[1436] 由噁唑烷酮、溴乙酸叔丁酯和HCl(4M, 在1,4-二噁烷中)制备。

[1437] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ=12.95(br.s., 1H), 4.34-4.26(m, 2H), 3.90(s, 2H), 3.71-3.49(m, 2H)

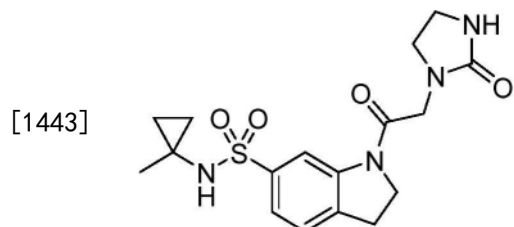
[1438] 实例25 N-(1-甲基环丙基)-1-[2-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)乙酰基]二氢吡啶-6-磺酰胺



[1440] 向2-(3-甲基-2-氧代-咪唑烷-1-基)乙酸(125.39mg, 0.79mmol)的DMF(4mL)溶液中添加1-羟基-7-氮杂苯并三唑(107.91mg, 0.79mmol)和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(151.98mg, 0.79mmol)。将反应混合物搅拌30分钟。将2mL上述溶液添加到N-(1-甲基环丙基)二氢吡啶-6-磺酰胺(50. mg, 0.20mmol)中,并将混合物在环境温度下搅拌2小时。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取,用MgSO₄干燥并蒸发至干。粗产物通过制备型HPLC纯化,以产出N-(1-甲基环丙基)-1-[2-(3-甲基-2-氧代-咪唑烷-1-基)乙酰基]二氢吡啶-6-磺酰胺(10.01mg, 0.0255mmol, 13%)。

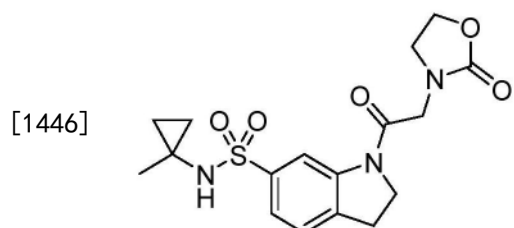
[1441] 通过类似的方式制备以下实例:

[1442] 实例21 N-(1-甲基环丙基)-1-[2-(2-氧代咪唑烷-1-基)乙酰基]二氢吡啶-6-磺酰胺



[1444] 由N-(1-甲基环丙基)二氢吡啶-6-磺酰胺和2-(2-氧代咪唑烷-1-基)乙酸制备。

[1445] 实例14 N-(1-甲基环丙基)-1-[2-(2-氧代噁唑烷-3-基)乙酰基]二氢吡啶-6-磺酰胺



[1447] 由N-(1-甲基环丙基)二氢吡啶-6-磺酰胺和2-(2-氧代噁唑烷-3-基)乙酸制备。

[1448] 有关方案9的通用程序:



[1450] 步骤1

[1451] 将1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(2.5当量)添加到取代羧酸(2.5当量)和三乙胺(6当量)在DMF(8mL)中的溶液中。10分钟后,在环境温度下添加4-氨基-

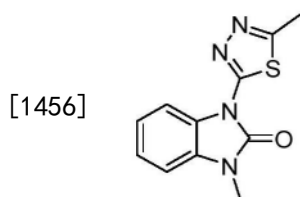
N-(1-甲基环丙基)-3-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)氨基]苯磺酰胺(1当量),并且将反应混合物在80℃下加热2小时。使反应混合物冷却,添加DCM(10mL)和饱和NaHCO₃水溶液(10mL),并且将混合物搅拌5分钟。通过穿过疏水玻璃料分离DCM层,并且水层用DCM洗涤。将合并的DCM萃取液减压浓缩,并通过制备型HPLC(高pH)纯化,以产出中间体酰胺。

[1452] 步骤2

[1453] 将中间体酰胺吸收在AcOH(4mL)中,并在100℃下加热1小时。使反应混合物冷却并减压浓缩。添加DCM(8mL)和饱和NaHCO₃水溶液(8mL),并且将混合物搅拌5分钟。通过穿过疏水玻璃料分离DCM层,并且水层用DCM洗涤。将合并的DCM萃取液减压浓缩,并通过自动柱色谱法,SiO₂,洗脱剂为在DCM中0-5%MeOH纯化,以产出所希望的苯并咪唑产物。

[1454] 对于实例119,使用甲酸作为溶剂和试剂,并加热回流3小时,得到完全转化为所希望的苯并咪唑。

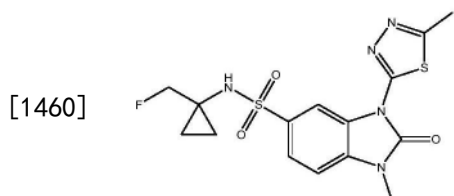
[1455] 中间体S5-D4 3-甲基-1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯并咪唑-2-酮



[1457] 由3-甲基-1H-苯并咪唑-2-酮和2-溴-5-甲基-1,3,4-噻二唑制备。

[1458] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ=8.28-8.33 (m, 1H), 7.24-7.40 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.73 (s, 3H)

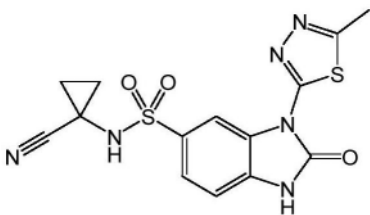
[1459] 实例156 N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-甲基-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺



[1461] 将1-甲基-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯并咪唑-2-酮(75mg,0.30mmol)搅拌下分批添加至氯磺酸(35.5mg,0.300mmol)中。添加完后,将混合物再搅拌3小时,并且然后小心地加入搅拌的冰(约10g)和10%MeOH/DCM(10mL)的浆液中。搅拌5分钟后,分离出DCM层,并且水层用10%MeOH/DCM(10mL)萃取。将合并的DCM层通过疏水玻璃料,并浓缩至干。将所得白色固体添加到1-(氟甲基)环丙烷-1-胺盐酸盐(38mg,0.30mmol)和N,N-二异丙基乙胺(39mg,0.30mmol)在DMF(3mL)中的搅拌混合物中。搅拌3小时后,将混合物添加到10%MeOH/DCM(10mL)和饱和氯化铵水溶液(10mL)的搅拌混合物中。搅拌5分钟后,分离出DCM层,并且水层用10%MeOH/DCM(10mL)萃取。将合并的DCM萃取液通过疏水玻璃料,并通过制备型HPLC(低pH)纯化,产出N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-甲基-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺(5mg,0.013mmol,4.1%),其为白色固体。

[1462] 实例157 N-(1-氰基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-1H-苯并咪唑-5-磺酰胺

[1463]

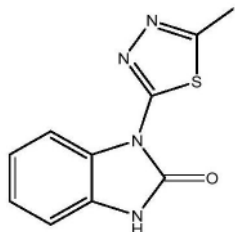


[1464] 分部分添加3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-酮(75mg, 0.300mmol)至搅拌的氯磺酸(35.5mg, 0.30mmol)中。搅拌2小时后,将溶液小心滴加到搅拌的冰(约10mL)和10%MeOH/DCM(10mL)的浆液中。搅拌5分钟后,分离DCM层,并且水层用10%MeOH/DCM(10mL)萃取。将合并的DCM萃取液通过疏水玻璃料并浓缩至干,留下白色粉末。将该粉末添加到1-氨基-1-环丙烷脒盐酸盐(36mg, 0.30mmol)在吡啶(3mL)的混合物中并搅拌16小时。将反应混合物添加到搅拌的约10%MeOH/DCM(30mL)和1N HCl(水溶液)(30mL)的混合物中。5分钟后,分离DCM层,并且水层用10%MeOH/DCM(20mL)萃取。将合并的DCM萃取液通过疏水玻璃料,浓缩至干,并通过柱色谱(Hex->EtOAc)纯化,产出N-(1-氰基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-1H-苯并咪唑-5-磺酰胺(60mg, 0.159mmol, 52.3%),其为白色固体。

[1465] 实例158 N-(1-氰基环丙基)-1-乙基-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺

[1466] 中间体S10-A1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1467]

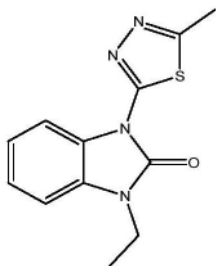


[1468] 将2-羟基苯并咪唑(500mg, 3.73mmol)、2-溴-5-甲基-1,3,4-噻二唑(801mg, 4.47mmol)、碘化铜(71mg, 0.37mmol)和碳酸钾(1030mg, 7.46mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的搅拌混合物通过氮鼓泡通过混合物脱气5分钟。添加反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(118μL, 0.745mmol),并且将混合物在微波加热至135℃2小时。将混合物添加到10%MeOH/DCM(200mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(200mL)中,并且将混合物搅拌5分钟。分离出DCM层,并且水层用10%MeOH/DCM(100mL)萃取。将合并的DCM萃取液减压浓缩,并通过柱色谱(DCM->10%MeOH/DCM)纯化,得到3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-酮(612mg, 2.64mmol, 70.7%),其为白色固体。

[1469] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ =11.98-11.67(m, 1H), 8.26(s, 1H), 7.29-7.13(m, 3H), 2.72(s, 3H)

[1470] 中间体S10-B 1-乙基-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯并咪唑-2-酮

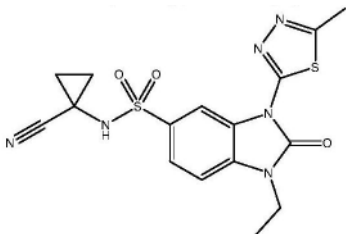
[1471]



[1472] 将氢化钠在矿物油中的60%分散体(103mg, 2.58mmol)分批添加到3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-酮(0.3g, 1.29mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液。30分钟后,添加乙醇(0.21mL, 2.58mmol)。16小时后,添加饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)和EtOAc(10mL),并且将混合物搅拌5分钟。分离EtOAc层,水层用EtOAc(10mL)萃取。将合并的EtOAc萃取液通过疏水玻璃料并减压浓缩,并通过柱色谱(Hex-→EtOAc)纯化,产出1-乙基-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯并咪唑-2-酮(261mg, 1.00mmol, 77.6%),其为黄色固体。

[1473] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ =7.19 (dd, J =3.2, 5.8Hz, 2H), 7.05 (dd, J =3.2, 5.7Hz, 2H), 4.01 (q, J =7.2Hz, 2H), 2.73 (s, 2H), 1.29 (t, J =7.2Hz, 3H)

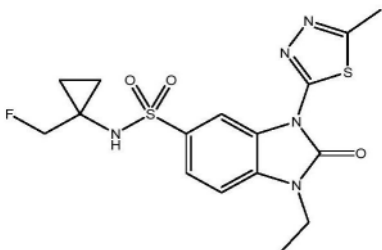
[1474]



[1475] 将1-乙基-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯并咪唑-2-酮(100mg, 0.38mmol)在搅拌下分批加入到氯磺酸(45mg, 0.38mmol)中。3小时后,将溶液添加到冰(约10mL)的搅拌浆液中,形成沉淀。将沉淀物过滤并在玻璃料上干燥,并且然后添加到1-氨基-1-环丙烷脒盐酸盐(46mg, 0.38mmol)在吡啶(4mL)中的搅拌混合物中。将其搅拌3小时,然后添加EtOAc(10mL)和1M HCl溶液(水溶液)(10mL),并且将混合物搅拌5分钟。分离EtOAc层,并且水层用EtOAc(10mL)萃取。将合并的EtOAc萃取液通过疏水玻璃料,浓缩至干,并通过制备型HPLC(低pH)纯化,得到N-(1-氰基环丙基)-1-乙基-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺(12mg, 0.030mmol, 7.7%),其为白色固体。

[1476] 实例159 1-乙基-N-[1-(氟甲基)环丙基]-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺

[1477]

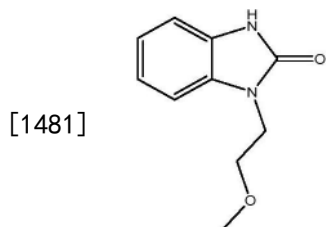


[1478] 将1-甲基-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯并咪唑-2-酮(75mg, 0.30mmol)在搅拌下分批添加到氯磺酸(45mg, 0.380mmol)。3小时后,将溶液加入到冰(10g)的搅拌浆液中,形成沉淀。将沉淀物滤出并在玻璃料上干燥,并且然后加入到1-(氟甲基)环丙烷-1-胺盐酸盐(48mg, 0.38mmol)在吡啶(3mL)中的搅拌混合物中。将其搅拌3小时,并且然后添加EtOAc

(10mL) 和 1M HCL 溶液 (水溶液) (10mL), 并且将混合物搅拌 5 分钟。分离 EtOAc 层, 并且水层用 EtOAc (10mL) 萃取。将合并的 EtOAc 萃取液通过疏水玻璃料, 浓缩至干, 并通过制备型 HPLC (低 pH) 纯化, 得到 1-乙基-N-[1-(氟甲基)环丙基]-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代苯并咪唑-5-磺酰胺 (10mg, 0.024mmol, 6.3%), 其为白色固体。

[1479] 实例 160 N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-(2-甲氧基乙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺

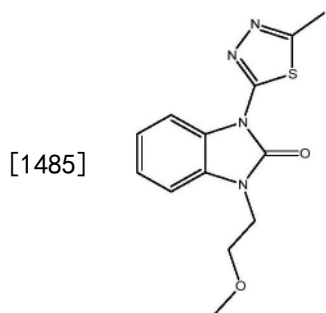
[1480] 中间体 S11-A1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮



[1482] 将 2-溴乙基甲基醚 (2.52mL, 26.84mmol) 添加到 2-羟基苯并咪唑 (3.0g, 22.4mmol) 和碳酸钾 (6.18g, 44.7mmol) 在 DMF (10mL) 中的搅拌混合物中, 并在微波中加热至 120°C 1 小时。将混合物冷却, 并添加到 DCM (300mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (200mL) 和水 (100mL) 中, 并且将混合物搅拌 5 分钟。通过穿过疏水玻璃料分离 DCM 层, 并且水层用 DCM 萃取。将合并的 DCM 萃取物减压浓缩, 并通过柱色谱 (Hex->EtOAc) 纯化, 得到 3-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-酮 (951mg, 4.95mmol, 22.1%), 其为白色固体。

[1483] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 10.99-10.65 (m, 1H), 7.13 (d, J = 4.3Hz, 1H), 7.05-6.92 (m, 3H), 3.94 (t, J = 5.6Hz, 2H), 3.58 (t, J = 5.6Hz, 2H), 3.23 (s, 3H)

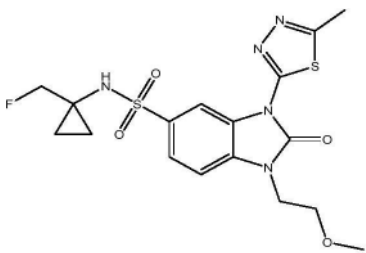
[1484] 中间体 S11-B1 1-(2-甲氧基乙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮



[1486] 将 3-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-酮 (0.2g, 1.04mmol)、2-溴-5-甲基-1,3,4-噻二唑 (466mg, 2.6mmol)、碘化铜 (20mg, 0.100mmol) 和碳酸钾 (575mg, 4.16mmol) 在 1,4-二噁烷 (10mL) 中的搅拌混合物通过将氮气鼓泡通过混合物脱气 5 分钟。添加反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺 (0.03mL, 0.21mmol), 并且将混合物在微波加热至 135°C 2 小时。将混合物添加到 10% MeOH/DCM (200mL) 中, 并添加饱和碳酸氢钠水溶液 (200mL), 并且将混合物搅拌 5 分钟。分离出 DCM 层, 并且水层用 10% MeOH/DCM (100mL) 萃取。将合并的 DCM 提取液通过疏水玻璃料, 减压浓缩, 并通过柱色谱 (Hex->EtOAc) 纯化, 产出 1-(2-甲氧基乙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基) 苯并咪唑-2-酮 (107mg, 0.369mmol, 35.4%), 其为白色固体。

[1487] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 8.38-8.28 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 4.14 (t, J = 5.3Hz, 2H), 3.68 (t, J = 5.3Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.73 (s, 3H)

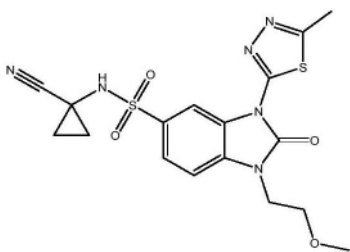
[1488]



[1489] 在搅拌下分批添加1-(2-甲氧基乙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯并咪唑-2-酮(70mg,0.240mmol)至氯磺酸(28mg,0.240mmol)中。3小时后,将溶液添加到冰(10g)和10%MeOH/DCM(10mL)的搅拌浆液中。搅拌5分钟后,分离出DCM层,并且水层用10%MeOH/DCM(10mL)萃取。使合并的DCM萃取液通过疏水玻璃料并减压浓缩。将所得白色固体添加到1-(氟甲基)环丙烷-1-胺盐酸盐(30mg,0.240mmol)和三乙胺(24.4mg,0.240mmol)在DMF(3mL)中的搅拌混合物中。3小时后,添加10%MeOH/DCM(30mL)和2M HCl溶液(水溶液)(30mL),并将混合物搅拌5分钟。分离出DCM层,并且水层用10%MeOH/DCM(10mL)萃取。将合并的DCM层通过疏水玻璃料,浓缩至干,并通过制备型HPLC(低pH)纯化,得到N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-(2-甲氧基乙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺(8mg,0.018mmol,7.5%),其为白色固体。

[1490] 实例161 N-(1-氰基环丙基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺

[1491]

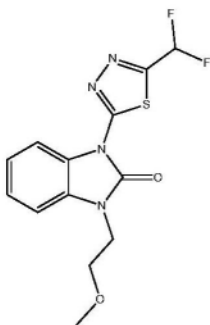


[1492] 在搅拌下分部分添加1-(2-甲氧基乙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯并咪唑-2-酮(112mg,0.380mmol)至氯磺酸(45mg,0.380mmol)中。3小时后,将溶液添加到冰(10g)和10%MeOH/DCM(10mL)的搅拌浆液中。分离出DCM层,并且水层用10%MeOH/DCM(10mL)萃取。将合并的DCM萃取液通过疏水玻璃料并浓缩至干,并添加到1-氨基-1-环丙烷脒盐酸盐(46mg,0.380mmol)在吡啶(4mL)中的搅拌混合物中。3小时后,添加10%MeOH/DCM(30mL)和2M HCl溶液(水溶液)(30mL),并将混合物搅拌5分钟。分离出DCM层,水层用10%MeOH/DCM(20mL)萃取。将合并的DCM萃取液通过疏水玻璃料,浓缩至干,并通过柱色谱(DCM>10%MeOH/DCM)纯化,得到N-(1-氰基环丙基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代苯并咪唑-5-磺酰胺(15mg,0.0345mmol,9.0%),其为白色固体。

[1493] 实例162 N-(1-氰基环丙基)-3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-(2-甲氧基乙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺

[1494] 中间体S11-B2 1-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

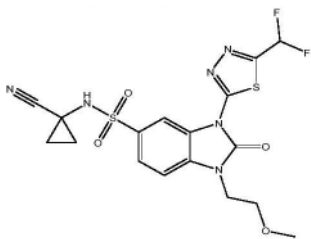
[1495]



[1496] 将3-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-酮(0.22g,1.14mmol)、2-溴-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑(0.27g,1.25mmol)、碘化铜(22mg,0.110mmol)和碳酸钾(0.47g,3.41mmol)在DMSO(5mL)中的搅拌混合物通过使氮气鼓泡通过混合物脱气5分钟。添加反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.04mL,0.230mmol),并且将混合物加热至80℃5h。如对于中间体S11-B1所述的类似后处理,得到1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-(2-甲氧基乙基)苯并咪唑-2-酮(0.211g,0.647mmol,57.0%),其为白色固体。

[1497] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ =8.41-8.30 (m, 1H), 7.82-7.30 (m, 4H), 4.17 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.25 (s, 3H)

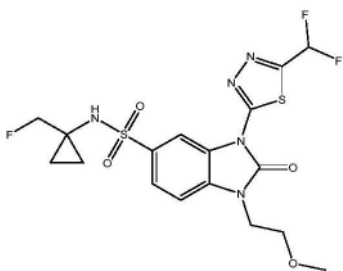
[1498]



[1499] 使用实例161中所述的方法,1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-(2-甲氧基乙基)酮(125mg,0.380mmol)产出N-(1-氰基环丙基)-3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-(2-甲氧基乙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺(20mg,0.0412mmol,10.7%),其为白色固体。

[1500] 实例163 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-(2-甲氧基乙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺

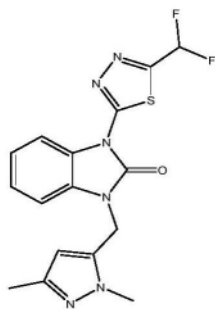
[1501]



[1502] 使用实例160中所述的方法,1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-(2-甲氧基乙基)苯并咪唑-2-酮(79mg,0.240mmol)产出3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-(2-甲氧基乙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺(5mg,0.0105mmol,4.3%),其为白色固体。

[1503] 实例164 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-[(2,5-二甲基吡唑-3-基)甲基]-N-[1-(氟甲基)环丙基]-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺

[1504]

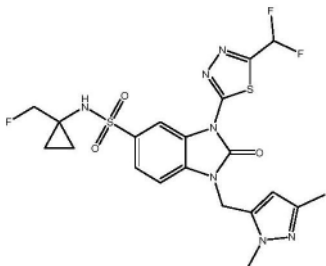


[1505] 将在DMF (70mL) 中的2-羟基苯并咪唑 (3.0g, 22.4mmol)、5-(氯甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑 (1.82mL, 24.6mmol) 和碳酸钾 (9.3g, 67mmol) 在100℃下加热3小时。将混合物加入饱和碳酸氢钠水溶液 (500mL) 和EtOAc (500mL) 中, 并将混合物搅拌5分钟。分离出EtOAc层并且, 水层用EtOAc (100mL) 萃取。将合并的EtOAc萃取液通过疏水玻璃料并减压浓缩, 并通过柱色谱法 (Hex-→EtOAc) 纯化, 得到3-[(2,5-二甲基吡唑-3-基) 甲基] 苯并咪唑-2-酮 (3.1g, 12.8mmol, 57.2%), 其为黄色固体。

[1506] 使用中间体S11-B2所述的方法, (3-[(2,5-二甲基吡唑-3-基) 甲基]-1H-苯并咪唑-2-酮) (0.4g, 1.65mmol) 和2-溴-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑 (0.36g, 1.65mmol) 产出1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-[(2,5-二甲基吡唑-3-基) 甲基]-1H-苯并咪唑-2-酮 (141mg, 0.375mmol, 22.7%), 为白色固体。

[1507] ^1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ =8.70-8.44 (m, 1H), 7.41-7.29 (m, 3H), 7.26-6.87 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.03-3.78 (m, 3H), 2.30-2.11 (m, 3H)

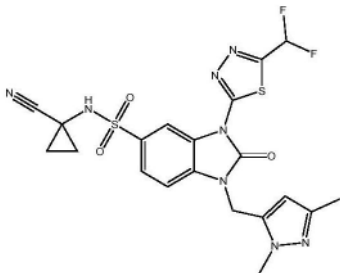
[1508]



[1509] 使用实例160中描述的方法, 1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-[(2,5-二甲基吡唑-3-基) 甲基] 苯并咪唑-2-酮 (70mg, 0.1900mmol) 产出3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-[(2,5-二甲基吡唑-3-基) 甲基]-N-[1-(氟甲基) 环丙基]-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺 (20mg, 0.038mmol, 20.4%), 其为白色固体。

[1510] 实例165 N-(1-氰基环丙基)-3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-[(2,5-二甲基吡唑-3-基) 甲基]-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺

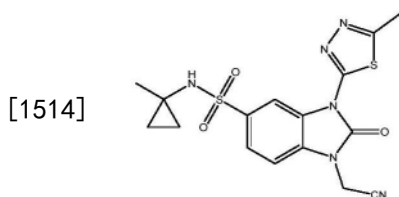
[1511]



[1512] 在搅拌下分批添加1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-[(2,5-二甲基吡唑-3-基) 甲基] 苯并咪唑-2-酮 (145mg, 0.380mmol) 到氯磺酸 (2.0mL, 0.380mmol) 中。搅拌3

小时后,将溶液加入到冰(约10g)和10%MeOH/DCM(10mL)的搅拌浆液中。分离出DCM层,并且水层用10%MeOH/DCM(10mL)萃取。将合并的DCM萃取液通过疏水玻璃料并浓缩至干,并添加到1-氨基-1-环丙烷脒盐酸盐(91mg,0.77mmol)在吡啶(4mL)中的搅拌混合物中。将其搅拌3小时,然后添加10%MeOH/DCM(30mL)和2M HCl溶液(水溶液)(30mL),并将混合物搅拌5分钟。分离出DCM层,并且水层用10%MeOH/DCM(10mL)萃取。将合并的DCM层通过疏水玻璃料,浓缩至干,并通过柱色谱(DCM->10%MeOH/DCM)纯化,得到N-(1-氰基环丙基)-3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-[(2,5-二甲基吡唑-3-基)甲基]-2-氧代苯并咪唑-5-磺酰胺(10mg,0.0192mmol,5.0%),其为白色固体。

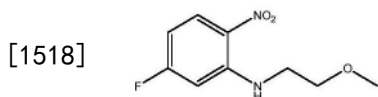
[1513] 实例166 1-(氰基甲基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺



[1515] 在20℃下,在氮气下,向3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-磺酰胺(150mg,0.41mmol)和碳酸钾(226.9mg,1.64mmol)在DMF(4mL)中的磁力搅拌溶液中加入溴乙腈(0.03mL,0.41mmol)并将所得混合物在环境温度下搅拌12小时。真空除去溶剂,所得残留物用制备型HPLC(高pH)纯化,以给出所希望产物,其为白色固体(30mg;18%)

[1516] 实例167 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-(2-甲氧基乙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺

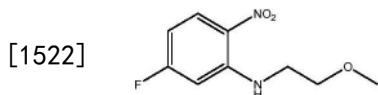
[1517] 中间体S5 A6 5-氟-N-(2-甲氧基乙基)-2-硝基-苯胺



[1519] 将甲氧基乙基胺(2.88mL,13.2mmol)添加到2,4-二氟硝基苯(2.0g,12.6mmol)和碳酸钾(3.64g,26.4mmol)在1,4-二噁烷(40mL)中的磁力搅拌溶液中,并将所得混合物在5℃下搅拌2小时。将混合物倒入冰/水(40mL)中,并将所得黄色悬浮液搅拌15分钟,然后过滤。将滤饼用水(2×20mL)洗涤,并在40℃下真空干燥12小时,以给出所希望产物,其为黄色固体(2.78g,12.97mmol,103%)。

[1520] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 位移=8.39-8.27(m, 1H), 8.17(dd, $J=6.2, 9.5\text{Hz}$, 1H), 6.93(dd, $J=2.6, 12.3\text{Hz}$, 1H), 6.55(ddd, $J=2.6, 7.4, 9.7\text{Hz}$, 1H), 3.62-3.46(m, 4H), 3.31(s, 3H)。

[1521] 中间体S5 B6 4-氟-N2-(2-甲氧基乙基)苯-1,2-二胺

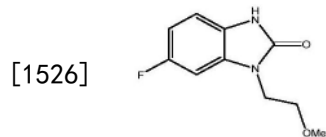


[1523] 将5-氟-N-(2-甲氧基乙基)-2-硝基苯胺(2.6g,12.14mmol)在乙醇(40mL)中的溶液用氮气真空吹扫3次。然后将载钯活性炭(260mg)添加到反应混合物中,并将所得悬浮液用氮气真空下吹扫3次。然后将反应混合物用氢气真空下吹扫3次,并在氢气的正压下搅动2

小时。将混合物用氮气真空下吹扫并通过硅藻土垫过滤。滤饼用乙醇(2×10mL)洗涤,并且将合并的滤液蒸发至干,以给出产物,其为淡紫色油状物(2.25g,12.2mmol,100%)。

[1524] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 位移=6.49(dd, $J=6.1, 8.3\text{Hz}$, 1H), 6.25(dd, $J=2.8, 11.7\text{Hz}$, 1H), 6.16(dt, $J=2.8, 8.6\text{Hz}$, 1H), 4.71(t, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 4.34(br. s., 2H), 3.52(t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.29(s, 3H), 3.19(q, $J=5.6\text{Hz}$, 2H)。

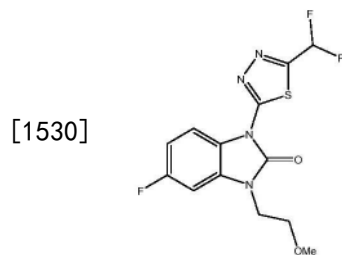
[1525] 中间体S5 C6 5-氟-3-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-酮



[1527] 在20℃下,在氮气下,向4-氟-N2-(2-甲氧基乙基)苯-1,2-二胺(2.3g,12.49mmol)在THF(60mL)中的磁力搅拌溶液中添加1,1'-羰基二咪唑(2.22g,13.73mmol),并将所得混合物在环境温度下搅拌2小时。真空除去溶剂,得到残余物,将其搅拌下悬浮在乙醚(40mL)中,持续10分钟。然后过滤混合物,并且滤饼用乙醚(3×20mL)洗涤,以给出固体,将其在40℃真空干燥4小时,以给出所希望产物,其为灰色固体(1.04g,4.95mmol,39.6%)。

[1528] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 位移=10.88(s, 1H), 7.14-7.06(m, 1H), 6.93(dd, $J=4.7, 8.5\text{Hz}$, 1H), 6.83-6.73(m, 1H), 3.94(t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.57(t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.23(s, 3H)

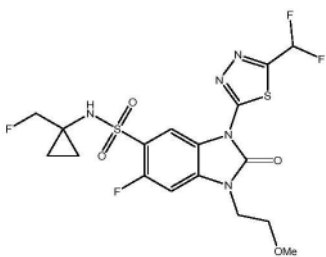
[1529] 中间体S5 D6 1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-氟-3-(2-甲氧基乙基)苯并咪唑-2-酮



[1531] 将5-氟-3-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-酮(140mg,0.67mmol)、2-溴-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑(157.5mg,0.73mmol)、碘化铜(12.7mg,0.07mmol)和碳酸钾(276.1mg,2.0mmol)在DMSO(5mL)中的搅拌混合物用氮气脱气5分钟。添加反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(21.0μL,0.13mmol),并且所得混合物在80℃下加热16小时。将反应物冷却至室温并在DCM(30mL)和饱和碳酸氢钠溶液(30mL)之间分配。将所得的两相混合物搅拌5分钟并收集DCM层。用DCM(30mL)反萃取水相,并将合并的DCM萃取液减压浓缩,以给出残余物,将其通过自动柱色谱(SiO_2 ; RediSep-12g; 在己烷中0至40% EtOAc)纯化,以产出所希望产物,其为白色固体(130mg,0.37mmol,56.7%)。

[1532] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 位移=8.33(dd, $J=4.8, 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.81-7.41(m, 2H), 7.15(ddd, $J=2.6, 8.9, 9.8\text{Hz}$, 1H), 4.16(t, $J=5.3\text{Hz}$, 2H), 3.67(t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 3.25(s, 3H)。

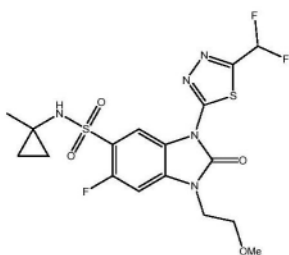
[1533]



[1534] 使用实例160中描述的方法,1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-氟-3-(2-甲氧基乙基)苯并咪唑-2-酮(120mg,0.34mmol)产出3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-(2-甲氧基乙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(80mg,0.16mmol,47%)。

[1535] 实例168 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-1-(2-甲氧基乙基)-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺

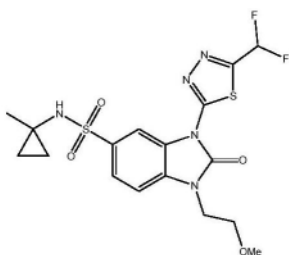
[1536]



[1537] 使用实例160中描述的方法,1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-氟-3-(2-甲氧基乙基)苯并咪唑-2-酮(120mg,0.34mmol)产出3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-1-(2-甲氧基乙基)-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(82mg,0.17mmol,50%)。

[1538] 实例169 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-(2-甲氧基乙基)-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺

[1539]

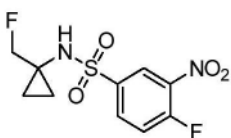


[1540] 使用实例160中描述的方法,1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-(2-甲氧基乙基)苯并咪唑-2-酮(100mg,0.31mmol)产出3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-(2-甲氧基乙基)-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(80mg,0.17mmol,55%)。

[1541] 实例170 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-[3-(二甲基氨基)丙基]-N-[1-(氟甲基)环丙基]-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺

[1542] 中间体S12 A1 4-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-3-硝基-苯磺酰胺

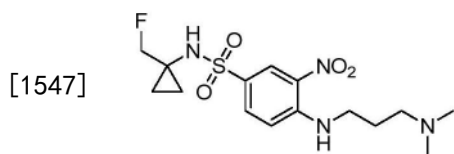
[1543]



[1544] 在-78℃,氮气下向4-氟-3-硝基苯磺酰氯(2.97mL,20.87mmol)和N,N-二异丙基乙胺(11.14mL,62.6mmol)在THF(60mL)中的磁力搅拌溶液中,添加1-(氟甲基)环丙烷-1-胺盐酸盐(2.75g,21.91mmol),并且所得混合物在-78℃搅拌15分钟,然后-10℃搅拌30分钟,并且然后温热至环境温度并搅拌过夜。将该混合物在EtOAc(60mL)和水(40mL)之间分配。收集有机相,水用EtOAc(40mL)反萃取。将合并的有机物干燥(NaSO_4)并蒸馏至干,以给出粗产物,将其通过自动柱色谱(SiO_2 ;RediSep-80g;在己烷中0至20%EtOAc)纯化,以得到所希望产物,其为黄色固体(1.2g,4.11mmol,19.7%)。

[1545] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) 位移=8.83 (s, 1H), 8.47 (dd, $J=2.4, 7.0\text{Hz}$, 1H), 8.17 (ddd, $J=2.4, 4.1, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.83 (dd, $J=8.8, 11.1\text{Hz}$, 1H), 4.32-4.09 (m, 2H), 0.81-0.73 (m, 4H)

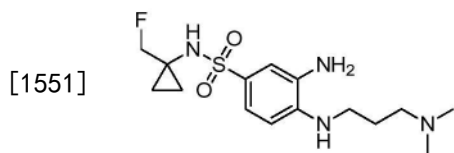
[1546] 中间体S12 B1 4-[2-(二甲基氨基)乙基氨基]-N-[1-(氟甲基)环丙基]-3-硝基-苯磺酰胺



[1548] 将3-(二甲基氨基)-1-丙基胺(0.38mL,3.01mmol)添加到4-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-3-硝基-苯磺酰胺(800mg,2.74mmol)和碳酸钾(832.3mg,6.02mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的搅拌溶液中,将所得混合物在40℃加热。将混合物在EtOAc(50mL)和饱和碳酸氢钾(50mL)之间分配,并且收集有机相并蒸发至干,以给出所希望的产物,其为橙色固体(800mg,2.14mmol,78.1%)。

[1549] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) 位移=9.08 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.43 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.36 (br. s., 1H), 7.76 (dd, $J=2.1, 9.1\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 4.34-4.08 (m, 2H), 3.51-3.41 (m, 2H), 2.36 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.77 (quin, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 0.72 (s, 4H)

[1550] 中间体S12 C1 3-氨基-4-[3-(二甲基氨基)丙基氨基]-N-[1-(氟甲基)环丙基]苯磺酰胺

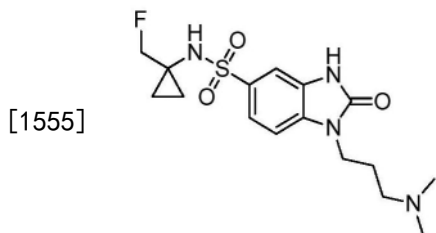


[1552] 在20℃下,向4-[3-(二甲基氨基)丙基氨基]-N-[1-(氟甲基)环丙基]-3-硝基-苯磺酰胺(1.0g,2.67mmol)和氯化铵(714mg,13.35mmol)在1:1乙醇(25mL)和水(25mL)的1:1 (v/v)中的磁力搅拌溶液中,添加铁粉(745.8mg,13.35mmol)并将所得混合物在80℃下搅拌1小时。将混合物通过硅藻土热过滤,并且滤饼用热乙醇(2×20mL)洗涤。将合并的滤液蒸发至干,并且所得残余物在DCM(50mL)和饱和碳酸氢钾(50mL)之间分配。收集有机相,并且水相用DCM(50mL)反萃取。将合并的有机物干燥并蒸发至干,以给出所希望产物,其为灰色泡沫(700mg,2.03mmol,76.1%)。

[1553] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) 位移=7.83-7.77 (m, 1H), 7.00-6.87 (m, 2H), 6.45 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.29-4.04 (m, 2H), 3.18-3.05 (m, 2H), 2.31 (t, $J=$

7.0Hz, 2H), 2.14(s, 6H), 1.73(quin, J=7.0Hz, 2H), 0.73-0.54(m, 5H)

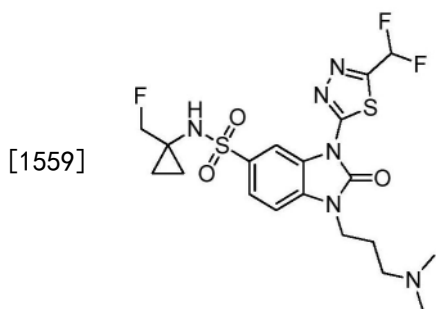
[1554] 中间体S12 D1 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-N-[1-(氟甲基)环丙基]-2-氧代-3H-苯并咪唑-5-磺酰胺



[1556] 在20℃下,在氮气下,向3-氨基-4-[3-(二甲基氨基)丙基氨基]-N-[1-(氟甲基)环丙基]苯磺酰胺(500mg, 1.45mmol)在THF(20mL)的磁力搅拌溶液中,添加1,1'-羰基二咪唑(282.4mg, 1.74mmol),并将所得混合物在环境温度下搅拌过夜。将混合物蒸馏至干,并且残余物通过自动柱色谱(SiO₂; SNAP-10g; 在DCM中0至20% MeOH),得到所希望的产物,为白色固体(320mg, 0.86mmol, 59.5%)。

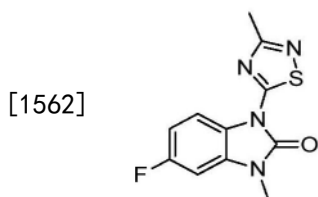
[1557] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 位移=11.23(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.47(dd, J=1.7, 8.2Hz, 1H), 7.34(d, J=1.6Hz, 1H), 7.30(d, J=8.4Hz, 1H), 4.26-4.05(m, 2H), 3.85(t, J=7.1Hz, 2H), 2.22(t, J=6.9Hz, 2H), 2.12(s, 6H), 1.77(quin, J=6.9Hz, 2H)

[1558] 将氮气鼓泡通过1-[3-(二甲基氨基)丙基]-N-[1-(氟甲基)环丙基]-2-氧代-3H-苯并咪唑-5-磺酰胺(100mg, 0.27mmol)、2-溴-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑(63.8mg, 0.30mmol)、碘化铜(5.14mg, 0.03mmol)和碳酸钾(111.9mg, 0.81mmol)在DMSO(5mL)中的混合物持续5分钟。然后向反应中添加反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(8.51μL, 0.05mmol),并且将所得混合物在80℃下搅拌2小时。将反应物冷却至环境温度并通过硅藻土塞过滤。然后通过制备型HPLC(高pH)纯化DMSO溶液,以给出所希望产物,其为白色固体(30mg, 0.060mmol, 22%)。



[1560] 实例171 6-氟-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺

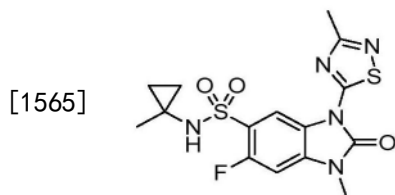
[1561] 中间体S5 D7 5-氟-3-甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)苯并咪唑-2-酮



[1563] 通过5-氟-3-甲基-1H-苯并咪唑-2-酮(100mg, 0.60mmol)与5-溴-3-甲基-1,2,4-噻二唑(118.5mg, 0.66mmol)制备,以给出所希望的中间体,其为白色固体(90mg,

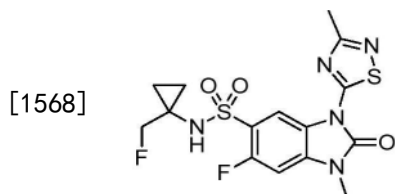
0.34mmol, 56%)。

[1564] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 位移=8.26 (dd, $J=4.9, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.44 (dd, $J=2.5, 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.13 (ddd, $J=2.5, 8.8, 10.0\text{Hz}$, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)。



[1566] 使用实例160中描述的方法,用5-氟-3-甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)苯并咪唑-2-酮(80mg, 0.303mmol)制备,以产出6-氟-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(30mg, 0.075mmol, 24%)。

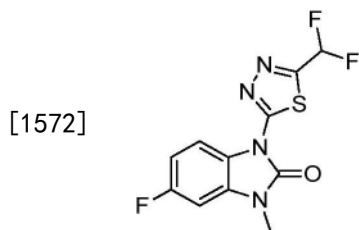
[1567] 实例172 6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺



[1569] 使用实例160中描述的方法,用5-氟-3-甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)苯并咪唑-2-酮(80mg, 0.303mmol)制备,以产出6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(30mg, 0.072mmol, 24%)。

[1570] 实例173 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺

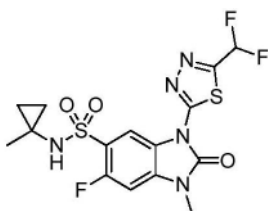
[1571] 中间体S5 D8 1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-氟-3-甲基-苯并咪唑-2-酮



[1573] 通过5-氟-3-甲基-1H-苯并咪唑-2-酮(3.0g, 18.01mmol)与2-溴-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑(4.27g, 19.9mmol)反应制备,以给出所希望的中间体,其为白色固体(3.33g, 12.0mmol, 66%)。

[1574] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 位移=8.27 (dd, $J=4.8, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.80-7.36 (m, 2H), 7.11 (ddd, $J=2.5, 8.9, 9.9\text{Hz}$, 1H), 3.43 (s, 3H)

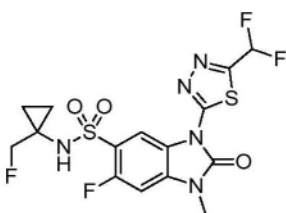
[1575]



[1576] 使用实例160中描述的方法,用1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-氟-3-甲基-苯并咪唑-2-酮(140mg,0.46mmol),以产出3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(50mg,0.115mmol,25%)。

[1577] 实例174 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-甲基-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺

[1578]

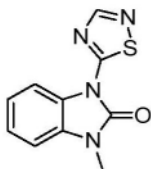


[1579] 使用实例160中描述的方法,用1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-氟-3-甲基-苯并咪唑-2-酮(140mg,0.46mmol),以产出3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-甲基-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(40mg,0.089mmol,19%)。

[1580] 实例175 N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-甲基-2-氧代-3-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯并咪唑-5-磺酰胺

[1581] 中间体S5 D9 1-甲基-3-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯并咪唑-2-酮

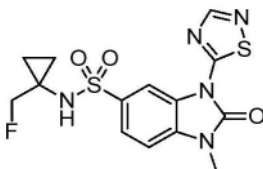
[1582]



[1583] 通过3-甲基-1H-苯并咪唑-2-酮(150mg,1.01mmol)与5-溴-1,2,4-噻二唑(234mg,1.41mmol)的反应制备,以给出所希望的中间体,其为白色固体(190mg,0.81mmol,80%)。

[1584] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 位移=8.77-8.70 (m, 1H), 8.35-8.28 (m, 1H), 7.47-7.25 (m, 3H), 3.48 (s, 3H)

[1585]

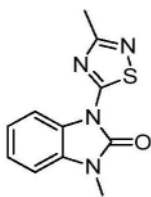


[1586] 使用实例160中描述的方法,用1-甲基-3-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯并咪唑-2-酮(20mg,0.086mmol)制备,以产出N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-甲基-2-氧代-3-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(15mg,0.039mmol,45%)。

[1587] 实例176 1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺

[1588] 中间体S5 D10 1-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)苯并咪唑-2-酮

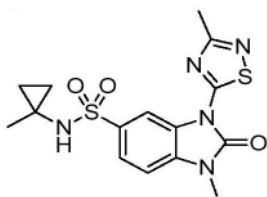
[1589]



[1590] 通过3-甲基-1H-苯并咪唑-2-酮(150mg,1.01mmol)与5-溴-3-甲基-1,2,4-噻二唑(217mg,1.21mmol)反应制备,以给出所希望的中间体,其为白色固体(150mg,0.60mmol,60%)。

[1591] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 位移=8.34-8.27 (m, 1H), 7.44-7.27 (m, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)

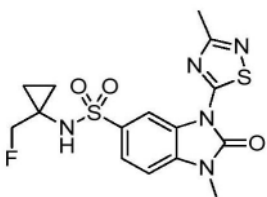
[1592]



[1593] 使用实例160中描述的方法用1-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)苯并咪唑-2-酮(95mg,0.386mmol)制备,以产出N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-甲基-2-氧代-3-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(4mg,0.01mmol,3%)。

[1594] 实例177 1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺

[1595]

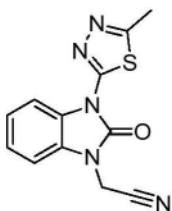


[1596] 使用实例160中描述的方法用1-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)苯并咪唑-2-酮(95mg,0.386mmol)制备,以产出1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(20mg,0.05mmol,16%)。

[1597] 实例178 1-(氰基甲基)-N-[1-(氟甲基)环丙基]-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺

[1598] 中间体S10 B3 2-[3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-1-基]乙腈

[1599]

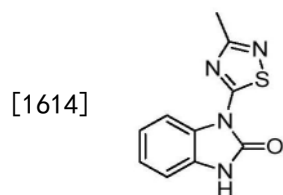


[1600] 通过3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-酮(100mg,0.43mmol)与溴乙腈(72mg,0.603mmol)的反应制备,以给出所希望的中间体,其为白色固体(100mg,0.369mmol,86%)。

[1601] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 位移=8.39-8.33 (m, 1H) , 7.55 (dd, $J=1.6, 7.3\text{Hz}$, 1H) , 7.44-7.32 (m, 2H) , 5.29 (s, 2H) , 2.75 (s, 3H)

[1612] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 位移=9.75 (br.s., 1H), 7.30 (dd, $J=1.3, 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.00-6.89 (m, 1H), 6.77 (dd, $J=1.2, 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.60 (dt, $J=1.4, 7.5\text{Hz}$, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.31 (s, 3H)

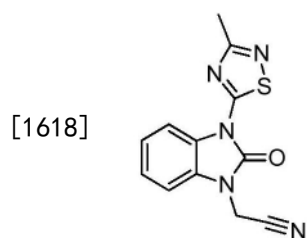
[1613] 中间体S13 C1 3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-酮



[1615] 在20℃下,在氮气下,向的N2-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)苯-1,2-二胺(2.90g, 14.1mmol)的DMF (60mL) 磁力搅拌溶液中添加1,1'-羰基二咪唑(2.73g, 16.9mmol),并且将所得混合物在室温下搅拌过夜。真空除去溶剂,以给出白色固体,将其悬浮于乙醚(40mL)中。将混合物搅拌30分钟并过滤,以给出所希望产物,其为白色固体(2.20g, 9.47mmol, 67.4%)。

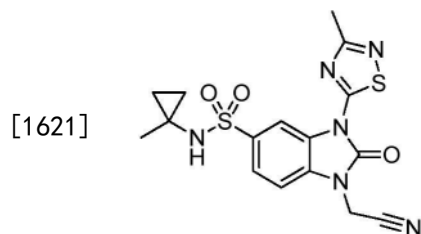
[1616] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 位移=11.99 (br.s., 1H), 8.40-8.20 (m, 1H), 7.30-7.18 (m, 3H), 2.61 (s, 3H)

[1617] 中间体S13 D1 2-[3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-苯并咪唑-1-基]乙腈



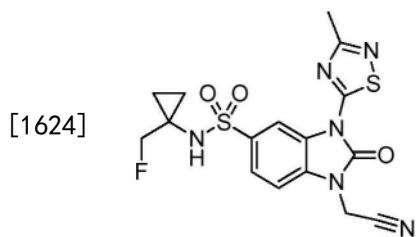
[1619] 将溴乙腈(0.04mL, 0.60mmol)添加到3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-酮(100mg, 0.43mmol)和碳酸钾(178.52mg, 1.29mmol)在DMF (2mL) 中的磁力搅拌溶液中,并且将所得溶液搅拌过夜。真空除去溶剂,以给出黄色固体,将其通过自动柱色谱(SiO_2 ; RediSep-4g; 在己烷中0至80% EtOAc)纯化,以得到所希望产物,其为白色固体(105mg, 0.38mmol, 90%)。

[1620] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 位移=8.40-8.33 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.48-7.30 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 2.63 (s, 3H)



[1622] 使用实例160中所述的方法,用2-[3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-苯并咪唑-1-基]乙腈(60mg, 0.221mmol),以得到1-(氰基甲基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(20mg, 0.049mmol, 22%)。

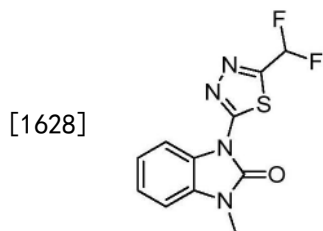
[1623] 实例180 1-(氰基甲基)-N-[1-(氟甲基)环丙基]-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺



[1625] 使用实例160中所述的方法,用2-[3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-苯并咪唑-1-基]乙腈(60mg,0.221mmol),以产出1-(氰基甲基)-N-[1-(氟甲基)环丙基]-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(20mg,0.047mmol,21%)。

[1626] 实例181 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-甲基-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺

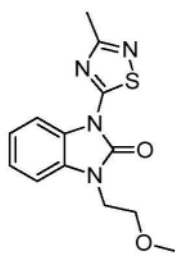
[1627] 中间体S5 D11 1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-甲基-苯并咪唑-2-酮



[1629] 通过3-甲基-1H-苯并咪唑-2-酮(150mg, 1.01mmol)与2-溴-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑(240mg, 1.11mmol)反应,以给出所希望的中间体,其为白色固体(130mg, 0.46mmol, 46%)。

[1630] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 位移=8.38-8.31 (m, 1H) , 7.83-7.29 (m, 4H) , 3.49 (s, 3H)

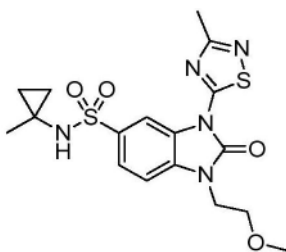
[1635]



[1636] 将氮气鼓泡通过1-[3-(二甲基氨基)丙基]-N-[1-(氟甲基)环丙基]-2-氧代-3H-苯并咪唑-5-磺酰胺(100mg, 0.27mmol)、2-溴-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑(63.84mg, 0.30mmol)、碘化铜(5.14mg, 0.03mmol)和碳酸钾(111.91mg, 0.81mmol)在1,4-二噁烷(4mL)中的混合物持续5分钟。然后向反应中添加反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(24.6μL, 0.16mmol), 并且将所得混合物在80℃下搅拌2小时。将反应物冷却至室温并在EtOAc(20mL)和饱和碳酸钾(20mL)之间分配。收集有机相并蒸馏至干, 以给出粗产物, 将其通过自动柱色谱(SiO_2 ; SNAP-10g; 在己烷中0至80% EtOAc)纯化, 以得到所希望产物, 其为白色固体(120mg, 0.41mmol, 52.9%)。

[1637] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 位移=8.36-8.30(m, 1H), 7.51-7.44(m, 1H), 7.39-7.28(m, 2H), 4.15(t, $J=5.3\text{Hz}$, 2H), 3.69(t, $J=5.3\text{Hz}$, 2H), 3.25(s, 3H), 2.62(s, 3H)

[1638]

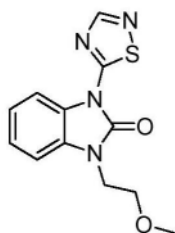


[1639] 使用实例160中所述的方法, 用1-(2-甲氧基乙基)-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)苯并咪唑-2-酮(50mg, 0.189mmol), 以产出1-(2-甲氧基乙基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺, 其为白色固体(20mg, 0.047mmol, 25%)。

[1640] 实例183 N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-(2-甲氧基乙基)-2-氧代-3-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯并咪唑-5-磺酰胺

[1641] 中间体S11 B5 1-(2-甲氧基乙基)-3-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯并咪唑-2-酮

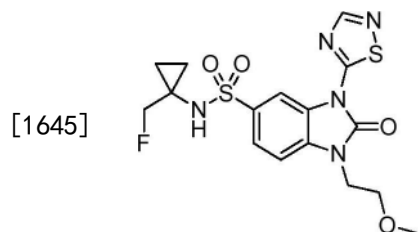
[1642]



[1643] 将氮气鼓泡通过1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(100mg, 0.78mmol)、5-溴-1,2,4-噻二唑(180mg, 1.09mmol)、碘化铜(14.8mg, 0.078mmol)和碳酸钾(324mg, 2.34mmol)在1,4-二噁烷(6mL)中的混合物持续5分钟。然后将反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(24μL, 0.16mmol)添加到反应中, 并且将所得混合物在80℃下搅拌2小时。将反应物冷却至室温并在EtOAc(20mL)和饱和碳酸钾(20mL)之间分配。收集有机相并蒸馏至干, 以给出粗产物, 将其通过自动柱色谱(SiO_2 ; SNAP-10g; 在己烷中0至80% EtOAc)纯化, 以

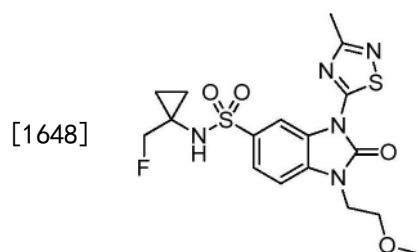
得到所希望产物,其为白色固体(150mg,0.55mmol,69%)。

[1644] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 位移=8.75 (s, 1H), 8.38-8.30 (m, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.41-7.27 (m, 2H), 4.17 (t, $J=5.3\text{Hz}$, 2H), 3.69 (t, $J=5.3\text{Hz}$, 2H), 3.25 (s, 3H)



[1646] 使用实例160中描述的方法,用1-(2-甲氧基乙基)-3-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯并咪唑-2-酮(25mg,0.091mmol)制备,以产出N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-(2-甲氧基乙基)-2-氧代-3-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(10mg,0.023mmol,26%)。

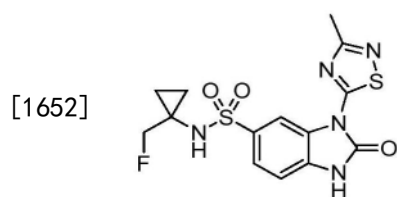
[1647] 实例184 N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-(2-甲氧基乙基)-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺



[1649] 使用实例160中所述的方法,用1-(2-甲氧基乙基)-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)苯并咪唑-2-酮(50mg,0.189mmol)制备,以产出N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-(2-甲氧基乙基)-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(20mg,0.045mmol,23%)。

[1650] 实例185 N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-(3-甲氧基丙基)-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺

[1651] 中间体S14 A1 N-[1-(氟甲基)环丙基]-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-1H-苯并咪唑-5-磺酰胺



[1653] 使用实例160中描述的方法用3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-酮(600mg,2.58mmol)制备,以产出N-[1-(氟甲基)环丙基]-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-1H-苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(400mg,1.043mmol,40%)。

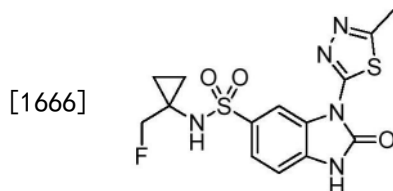
[1654] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 位移=12.44 (br. s., 1H), 8.66 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.72 (dd, $J=1.8, 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.36-4.10 (m, 2H), 2.68-2.60 (m, 4H), 0.71 (s, 4H)

[1655] 中间体S14 B1 N-[1-乙酰基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-苯并咪

钾(28.4mg, 0.17mmol)制备,以给出1-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-[1-(氟甲基)环丙基]-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(10mg, 0.02mmol, 12%)。

[1664] 实例187 N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-(3-甲氧基丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺

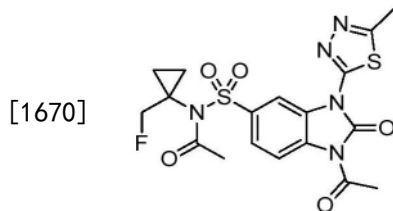
[1665] 中间体S14 A2 N-[1-(氟甲基)环丙基]-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-1H-苯并咪唑-5-磺酰胺



[1667] 使用实例160中描述的方法用3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-1H-苯并咪唑-5-磺酰氯(650mg, 1.97mmol)和1-(氟甲基)环丙烷-1-胺盐酸盐(296mg, 2.36mmol)制备,以产出N-[1-(氟甲基)环丙基]-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-1H-苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(400mg, 1.043mmol, 53%)。

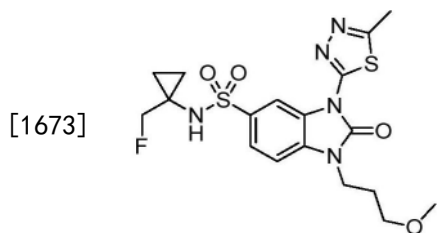
[1668] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 位移=12.35-12.20 (m, 1H), 8.72 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.74-8.70 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 (dd, $J=1.8, 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.34-4.06 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.74 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 6H), 0.68 (s, 4H)

[1669] 中间体S14 B2 N-[1-乙酰基-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-基]磺酰基-N-[1-(氟甲基)环丙基]乙酰胺



[1671] 向N-[1-(氟甲基)环丙基]-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-1H-苯并咪唑-5-磺酰胺(400mg, 1.04mmol)在吡啶(10mL)中的磁力搅拌溶液中加入乙酸酐(0.49mL, 5.22mmol),并且将所得混合物搅拌过夜。将物质倒入水(40mL)中,并且将所得混合物搅拌30分钟,然后过滤。将滤饼用水(2×10mL)洗涤,并在40℃下真空干燥,以给出所希望的白色固体(310mg, 0.66mmol, 63.6%)。

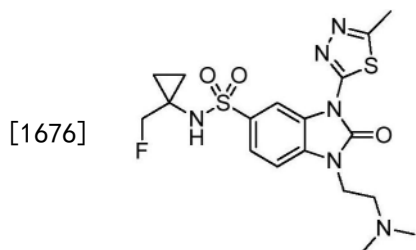
[1672] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 位移=9.02 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.37 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.97 (dd, $J=2.1, 8.7\text{Hz}$, 1H), 5.16-4.87 (m, 1H), 4.46-4.22 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.41 (br. s., 4H)



[1674] 根据实例185中描述的方法,用在DMF(2mL)中的N-[1-乙酰基-3-(5-甲基-1,3,4-

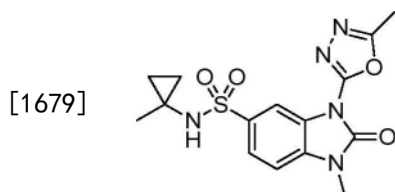
噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-基]磺酰基-N-[1-(氟甲基)环丙基]乙酰胺(100mg, 0.21mmol)、碳酸钾(89mg, 0.64mmol)和1-溴-3-甲氧基丙烷(47.8 μ L, 0.43mmol)制备,以给出所希望产物N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-(3-甲氧基丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(35mg, 0.077mmol, 36%)。

[1675] 实例188 1-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-[1-(氟甲基)环丙基]-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺



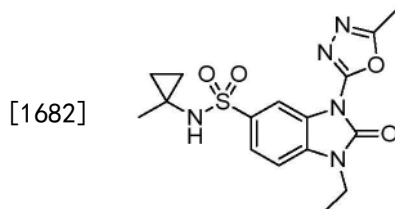
[1677] 根据实例185中描述的方法,用在DMF(3mL)中的N-[1-乙酰基-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-基]磺酰基-N-[1-(氟甲基)环丙基]乙酰胺(100mg, 0.21mmol)、碳酸钾(89mg, 0.64mmol)和(2-溴乙基)二甲基氢溴酸(100mg, 0.43mmol)制备,以给出所希望产物1-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-[1-(氟甲基)环丙基]-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(40mg, 0.088mmol, 41%)。

[1678] 实例189 1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺



[1680] 通过在80℃下在微波照射下,将3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-磺酰胺(150mg, 0.43mmol)用碳酸钾(119mg, 0.86mmol)和碘甲烷(26.7 μ L, 0.43mmol)烷基化30分钟制备。将混合物在DCM(10mL)和水(10mL)之间分配,并收集有机相。真空除去溶剂,以给出残余物,将其通过自动柱色谱(SiO₂; RediSep-4g; 在己烷中0至100% EtOAc)纯化,以得到所希望产物,其为白色固体(50mg, 0.138mmol, 32%)。

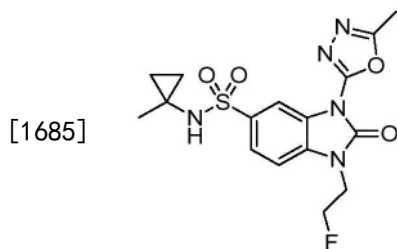
[1681] 实例190 1-乙基-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺



[1683] 通过在80℃下在微波照射下,将3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-磺酰胺(150mg, 0.43mmol)用碳酸钾(119mg, 0.86mmol)和碘乙烷(0.03mL, 0.43mmol)在DMF(2mL)中烷基化30分钟制备。以给出所希望产

物,其为白色固体(40mg,0.106mmol,25%)。

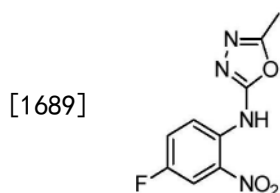
[1684] 实例191 1-(2-氟乙基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺



[1686] 通过在80℃下在微波照射下,将3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-磺酰胺(150mg,0.43mmol)用碳酸钾(119mg,0.86mmol)和1-溴-2-氟乙烷(0.03mL,0.43mmol)在DMF(2mL)中烷基化30分钟制备。以给出所希望产物,其为白色固体(30mg,0.076mmol,18%)。

[1687] 实例192 6-氟-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氧代-1H-苯并咪唑-5-磺酰胺

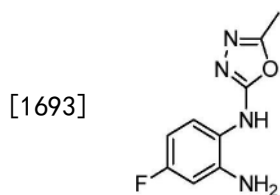
[1688] 中间体S13 A2 N-(4-氟-2-硝基-苯基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-胺



[1690] 将2,5-二氟硝基苯(1.36mL,12.57mmol)、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-胺(1.25g,12.57mmol)和碳酸铯(8.19g,25.14mmol)在1,4-二噁烷(40mL)中的磁力搅拌溶液在80℃加热过夜。将混合物冷却至室温并倒入水(100mL)中,以给出黄色沉淀,将其通过过滤收集。将固体用水(2×20mL)洗涤,并在40℃下真空干燥,以给出所希望产物N-(4-氟-2-硝基-苯基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-胺,其为黄色固体(2.10g,8.82mmol,70%)。

[1691] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) 位移=10.30(br.s.,1H),8.18(br.s.,1H),8.02(dd,J=2.8,8.5Hz,1H),7.83-7.63(m,1H),2.42(s,3H)

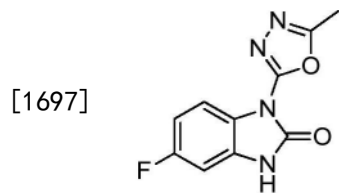
[1692] 中间体S13 B2 4-氟-N1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯-1,2-二胺



[1694] 将铁粉(2.46g,44.08mmol)和氯化铵(2.36g,44.08mmol)添加到N-(4-氟-2-硝基-苯基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-胺(2.10g,8.82mmol)在乙醇(80mL)和水(80mL)中的搅拌悬浮液中,并且将所得混合物在60℃下搅拌1小时。将混合物通过硅藻土(热)过滤,并且滤饼用EtOH(2×40mL)洗涤。将合并的滤液真空浓缩至约80mL,以给出沉淀。将混合物冷却至0℃1小时,并且然后过滤,以给出固体,将其用冷水(2×10mL)洗涤。将固体在40℃下真空干燥,以给出所希望产物4-氟-N1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯-1,2-二胺(1.2g,5.76mmol,65%),其为浅棕色固体。

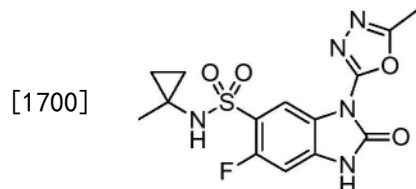
[1695] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 位移=8.92 (br.s., 1H), 7.35 (dd, $J=6.1, 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.50 (dd, $J=2.9, 11.1\text{Hz}$, 1H), 6.33 (dt, $J=3.0, 8.6\text{Hz}$, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.34 (s, 3H)

[1696] 中间体S13 C2 6-氟-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-酮



[1698] 在20℃下,向4-氟-N1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯-1,2-二胺(1.20g, 5.76mmol)在DMF(20mL)中的磁力搅拌溶液中添加1,1'-羰基二咪唑(1.12g, 6.92mmol),并将所得混合物在环境温度下搅拌过夜。将混合物倒入水(80mL)中,以给出沉淀物,将其通过过滤收集,用水(2×10mL)洗涤,并且真空干燥,以给出到所希望产物6-氟-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-酮,其为浅棕色固体(1.25g, 5.34mmol, 93%)。

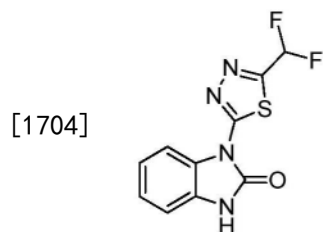
[1699] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 位移=11.78 (s, 1H), 7.72 (dd, $J=4.8, 9.5\text{Hz}$, 1H), 7.06-6.93 (m, 2H), 2.57 (s, 3H)



[1701] 使用实例160中所述的方法,用6-氟-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-酮(300mg, 1.33mmol)和1-甲基环丙烷胺盐酸盐(145.5mg, 1.35mmol)制备,以产出6-氟-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氧代-1H-苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(210mg, 0.572mmol, 43%)。

[1702] 实例193 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-N-[1-(氟甲基)环丙基]-2-氧代-1-丙-2-炔基-苯并咪唑-5-磺酰胺

[1703] 中间体S10-A4 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-酮



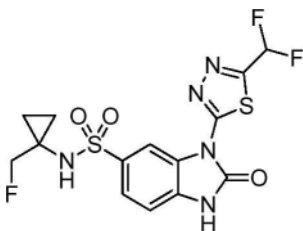
[1705] 通过2-羟基苯并咪唑(100mg, 0.75mmol)与2-溴-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑(176mg, 0.82mmol)、氧化铜(I)(16mg, 0.11mmol)、碳酸铯(729mg, 2.24mmol)和N,N-二甲基甘氨酸盐酸盐(15.61mg, 0.11mmol)在DMSO(2mL)中的溶液在90℃下反应16小时制备该化合物。分离所希望产物3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-酮,其为棕褐色固体(100mg, 0.372mmol, 50%)。

[1706] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 位移=12.02 (s, 1H), 8.32 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.83-7.39 (m, 1H), 7.35-7.17 (m, 3H)

[1707] 中间体S14 A2-3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-N-[1-(氟甲基)环丙基]-

2-氧代-1H-苯并咪唑-5-磺酰胺

[1708]

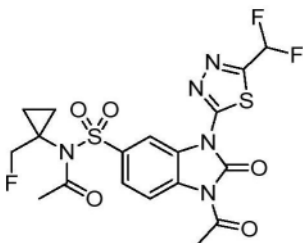


[1709] 根据实例160中所述的方法,使用3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-酮(600mg,2.24mmol)和1-(氟甲基)环丙烷-1-胺盐酸盐(309mg,2.46mmol)制备,以得到3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-N-[1-(氟甲基)环丙基]-2-氧代-1H-苯并咪唑-5-磺酰胺,其为黄色固体(377mg,0.899mmol,40%)。

[1710] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 位移=12.47 (br. s., 1H), 8.74 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.84-7.44 (m, 2H), 7.38 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.37-4.09 (m, 2H), 0.76-0.64 (m, 4H)

[1711] 中间体S14 B2-N-[1-乙酰基-3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-2-氧代-苯并咪唑-5-基]磺酰基-N-[1-(氟甲基)环丙基]乙酰胺

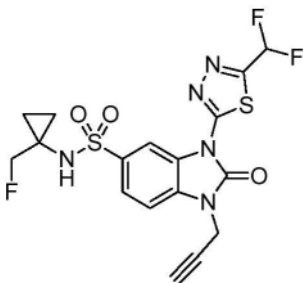
[1712]



[1713] 在氮气下,在20℃下,向3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-N-[1-(氟甲基)环丙基]-2-氧代-1H-苯并咪唑-5-磺酰胺(377mg,0.90mmol)在吡啶(5ml)中的磁力搅拌溶液中添加乙酸酐(0.42mL,4.49mmol),并将所得混合物搅拌过夜。将物质倒入水(40mL)中,将所得混合物搅拌30分钟,然后过滤。滤饼用水(2×10mL)洗涤,并且在40℃下真空干燥,以给出所希望产物N-[1-乙酰基-3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-2-氧代-苯并咪唑-5-基]磺酰基-N-[1-(氟甲基)环丙基]乙酰胺,其为黄色固体(146mg,0.29mmol,32%)。

[1714] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 位移=8.74 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.84-7.44 (m, 2H), 7.38 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.11 (m, 1H), 5.00-4.87 (m, 1H), 4.48-4.12 (m, 4H), 2.76 (s, 6H), 0.77-0.66 (m, 4H)

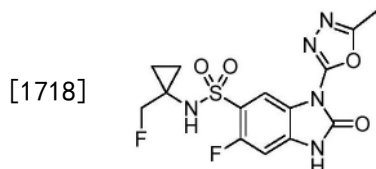
[1715]



[1716] 向N-[1-乙酰基-3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-2-氧代-苯并咪唑-5-基]磺酰基-N-[1-(氟甲基)环丙基]乙酰胺(73mg,0.14mmol)和碳酸钾(60.12mg,0.43mmol)在DMF(2mL)中的磁力搅拌溶液中添加3-溴丙炔(25.2μL,0.29mmol),并且将所得混合物在50℃下搅拌16小时。将混合物冷却至环境温度,用4mL氨水处理并搅拌过夜。真空除去溶剂,

以给出残余物, 将其在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。收集有机层并蒸发至干, 以给出作为残余物的粗产物, 将其通过制备型HPLC (高pH) 纯化, 以给出所希望产物3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-N-[1-(氟甲基)环丙基]-2-氧代-1-丙-2-炔基-苯并咪唑-5-磺酰胺, 其为黄色固体 (3mg, 0.0066mmol, 4.5%)。

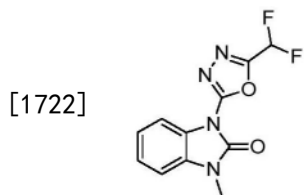
[1717] 实例194 6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氧代-1H-苯并咪唑-5-磺酰胺



[1719] 使用实例160中描述的方法, 用6-氟-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-酮 (937mg, 4.00mmol) 和1-(氟甲基)环丙烷-1-胺盐酸盐 (556.1mg, 4.51mmol), 以产出6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氧代-1H-苯并咪唑-5-磺酰胺, 其为白色固体 (450mg, 1.17mmol, 29%)。

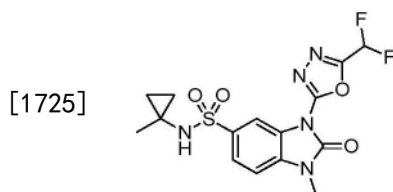
[1720] 实例195 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代苯并咪唑-5-磺酰胺

[1721] 中间体S5 D12 1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-甲基-苯并咪唑-2-酮



[1723] 由1-甲基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮 (100mg, 0.67mmol)、2-溴-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑 (134.3mg, 0.67mmol)、碳酸钾 (280mg, 2.02mmol)、碘化铜 (12.9mg, 0.07mmol) 和反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺 (0.02mL, 0.1400mmol) 在1,4-二噁烷 (5mL) 中, 在80℃下持续2小时制备。得到产物为白色固体 (65mg, 0.24mmol, 36%)。

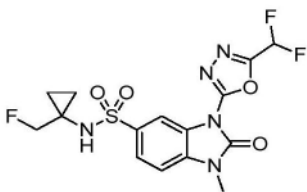
[1724] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 位移=7.88 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.76-7.38 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.31-7.22 (m, 1H), 3.41 (s, 3H)



[1726] 使用实例160中描述的方法, 用1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-甲基-苯并咪唑-2-酮 (60mg, 0.225mmol) 和1-甲基环丙烷胺盐酸盐 (21.2mg, 0.20mmol) 制备, 以给出3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺, 其为白色固体 (20mg, 0.05mmol, 22%)。

[1727] 实例196 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-甲基-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺

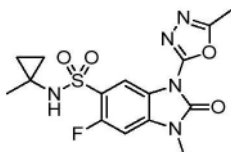
[1728]



[1729] 使用实例160中描述的方法,用1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-甲基-苯并咪唑-2-酮(60mg,0.225mmol)和1-(氟甲基)环丙烷-1-胺盐酸盐(24mg,0.20mmol)制备,以给出3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-甲基-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(21mg,0.05mmol,22%)。

[1730] 实例197 6-氟-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺

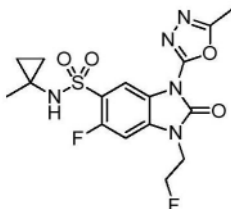
[1731]



[1732] 通过在80℃,微波照射45分钟,将6-氟-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氧代-1H-苯并咪唑-5-磺酰胺(40mg,0.11mmol)、碘甲烷(6.78μL,0.11mmol)和碳酸钾(30.1mg,0.22mmol)在DMF(2mL)中烷基化制备。分离所希望产物6-氟-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(10mg,0.026mmol,24%)。

[1733] 实例198 6-氟-1-(2-氟乙基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺

[1734]

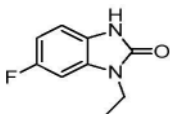


[1735] 通过在80℃在微波照射下,将6-氟-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氧代-1H-苯并咪唑-5-磺酰胺(80mg,0.22mmol),用1-溴-2-氟乙烷(16.2μL,0.22mmol)和碳酸钾(60.2mg,0.44mmol)在DMF(2mL)中烷基化45分钟制备。分离所希望产物6-氟-1-(2-氟乙基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(25mg,0.061mmol,28%)。

[1736] 实例199 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-乙基-6-氟-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺

[1737] 中间体S5 C13 3-乙基-5-氟-1H-苯并咪唑-2-酮

[1738]

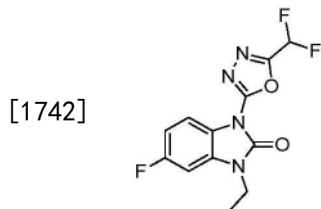


[1739] 在20℃下,通过1-N-乙基-5-氟苯-1,2-二胺(2.50g,16.21mmol)与1,1'-羰基二咪唑(3.15g,19.46mmol)在DMF(40mL)中的反应制备。得到所希望产物3-乙基-5-氟-1H-苯并

咪唑-2-酮,其为浅棕色固体(1.4g,7.77mmol,47.9%)。

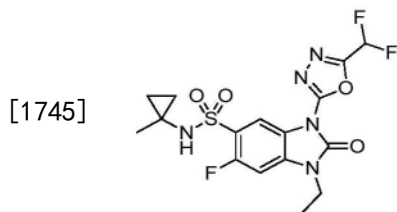
[1740] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 位移=10.98-10.72 (m, 1H), 7.13 (dd, $J=2.5, 9.3\text{Hz}$, 1H), 6.93 (dd, $J=4.7, 8.5\text{Hz}$, 1H), 6.83-6.73 (m, 1H), 3.80 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.18 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[1741] 中间体S5 D13 1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-乙基-5-氟-苯并咪唑-2-酮



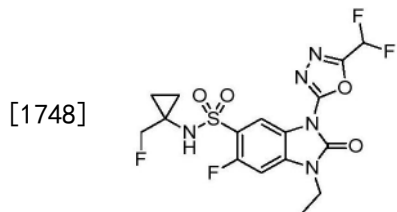
[1743] 通过在80℃下,将3-乙基-5-氟-1H-苯并咪唑-2-酮(200mg,1.11mmol)与2-溴-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(265mg,1.33mmol)、碳酸钾(460mg,3.33mmol)、碘化铜(I)(21.1mg,0.11mmol)和反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.04mL,0.22mmol)在1,4-二噁烷(6mL)中搅拌2小时制备。得到所希望产物1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-乙基-5-氟-苯并咪唑-2-酮,其为白色固体(200mg,0.67mmol,60%)。

[1744] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 位移=7.88 (dd, $J=4.8, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.76-7.37 (m, 2H), 7.09 (ddd, $J=2.5, 8.9, 9.9\text{Hz}$, 1H), 3.95 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.26 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。



[1746] 使用实例160中所述的方法,使用1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-乙基-5-氟-苯并咪唑-2-酮(100mg,0.335mmol)和1-甲基环丙烷-1-胺盐酸盐(46mg,0.363mmol)制备,以给出所希望产物3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-乙基-6-氟-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(40mg,0.089mmol,26%)。

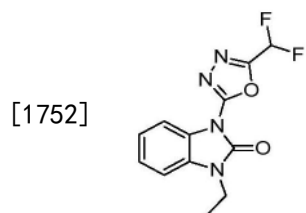
[1747] 实例200 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-乙基-6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺



[1749] 使用实例160中所述的方法,使用1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-乙基-5-氟-苯并咪唑-2-酮(100mg,0.335mmol)和1-(氟甲基)环丙烷-1-胺盐酸盐(40mg,0.362mmol)制备,以给出所希望产物3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-乙基-6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺,白色固体(30mg,0.07mmol,21%)。

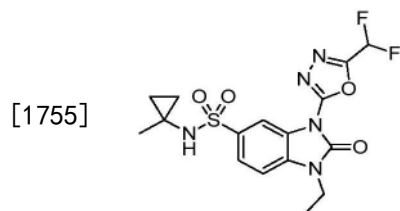
[1750] 实例201 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-乙基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代苯并咪唑-5-磺酰胺

[1751] 中间体S5 D14 1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-乙基-苯并咪唑-2-酮



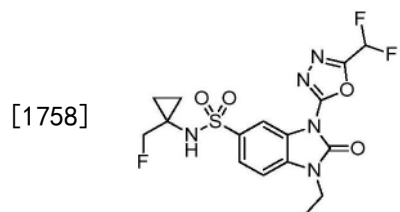
[1753] 通过将1-乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮(200mg,1.23mmol)与2-溴-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(245mg,1.23mmol)、碳酸钾(511mg,3.7mmol)、碘化铜(23.5mg,0.12mmol)和反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.04mL,0.2500mmol)在1,4-二噁烷(8mL)中在80℃下反应2小时制备。得到所希望产物1-[5-(二氟甲基)噁二唑-2-基]-3-乙基-苯并咪唑-2-酮,其为白色固体(200mg,0.714mmol,58%)。

[1754] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 位移=7.94-7.87(m, 1H), 7.77-7.38(m, 2H), 7.37-7.20(m, 2H), 3.96(q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.28(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)



[1756] 使用实例160中所述的方法,使用1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-乙基-苯并咪唑-2-酮(100mg,0.357mmol)和1-甲基环丙烷-1-胺盐酸盐(46mg,0.363mmol)制备,以给出所希望产物3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-乙基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺,白色固体(40mg,0.089mmol,25%)。

[1757] 实例202 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-乙基-N-[1-(氟甲基)环丙基]-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺

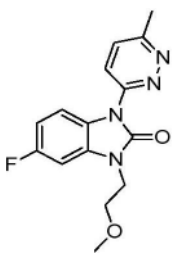


[1759] 使用实例160中所述的方法,使用1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-乙基-5-氟-苯并咪唑-2-酮(100mg,0.357mmol)和1-(氟甲基)环丙烷-1-胺盐酸盐(28mg,0.222mmol)制备,以给出所希望产物3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1-乙基-N-[1-(氟甲基)环丙基]-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(30mg,0.07mmol,20%)。

[1760] 实例203 6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-(2-甲氧基乙基)-3-(6-甲基哒嗪-3-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺

[1761] 中间体S5 D15 5-氟-3-(2-甲氧基乙基)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)苯并咪唑-2-酮

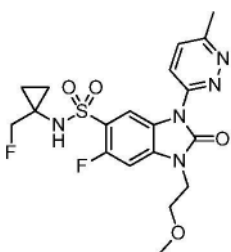
[1762]



[1763] 通过将5-氟-3-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-酮(100mg, 0.48mmol)与3-溴-6-甲基吡嗪(90.54mg, 0.52mmol)、碳酸钾(197mg, 1.43mmol)、碘化铜(9.1mg, 0.05mmol)和反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.02mL, 0.10mmol)在DMSO(2.5mL)中在80℃下反应3小时制备。分离所希望产物5-氟-3-(2-甲氧基乙基)-1-(6-甲基吡嗪-3-基)苯并咪唑-2-酮, 其为白色固体(41mg, 0.136mmol, 28%)。

[1764] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 位移=8.29(d, J=9.0Hz, 1H), 7.97(dd, J=4.9, 8.9Hz, 1H), 7.79(d, J=9.0Hz, 1H), 7.35(dd, J=2.5, 9.1Hz, 1H), 6.98(ddd, J=2.6, 8.9, 9.9Hz, 1H), 4.11(t, J=5.3Hz, 2H), 3.67(t, J=5.3Hz, 2H), 3.26(s, 3H), 2.68(s, 3H)

[1765]

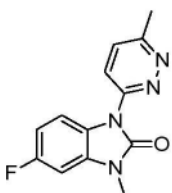


[1766] 使用实例160中所述的方法,用5-氟-3-(2-甲氧基乙基)-1-(6-甲基吡嗪-3-基)苯并咪唑-2-酮(120mg, 0.397mmol)和1-(氟甲基)环丙烷-1-胺盐酸盐(55.2mg, 0.439mmol)制备,以给出所希望产物6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-2-甲氧基乙基-3-(6-甲基吡嗪-3-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(24mg, 0.053mmol, 13%)。

[1767] 实例204 6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-甲基-3-(6-甲基吡嗪-3-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺

[1768] 中间体S5 D16 5-氟-3-甲基-1-(6-甲基吡嗪-3-基)苯并咪唑-2-酮

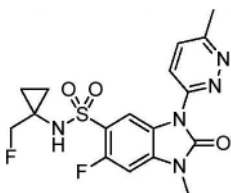
[1769]



[1770] 通过将5-氟-3-甲基-1H-苯并咪唑-2-酮(150mg, 0.90mmol)与3-溴-6-甲基吡嗪(172mg, 0.99mmol)、碳酸钾(374mg, 2.71mmol)、碘化铜(17mg, 0.09mmol)和反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.03mL, 0.18mmol)在1,4-二噁烷(2.5mL)中在80℃下反应16小时制备。分离所希望产物5-氟-3-甲基-1-(6-甲基吡嗪-3-基)苯并咪唑-2-酮,其为黄色固体(180mg, 0.697mmol, 77%)。

[1771] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 位移=8.30(d, J=9.0Hz, 1H), 7.99(dd, J=4.9, 8.9Hz, 1H), 7.78(d, J=9.1Hz, 1H), 7.31(dd, J=2.5, 8.9Hz, 1H), 6.98(ddd, J=2.6, 8.9, 10.0Hz, 1H), 3.41(s, 3H), 2.67(s, 3H)

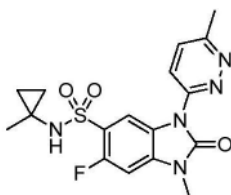
[1772]



[1773] 使用实例160中所述的方法,用5-氟-3-甲基-1-(6-甲基咪嗪-3-基)苯并咪唑-2-酮(125mg,0.35mmol)和1-(氟甲基)环丙基-1-胺盐酸盐(48.4mg,0.385mmol)制备,以给出所希望产物6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-甲基-3-(6-甲基咪嗪-3-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(14mg,0.034mmol,10%)。

[1774] 实例205 6-氟-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-3-(6-甲基咪嗪-3-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺

[1775]

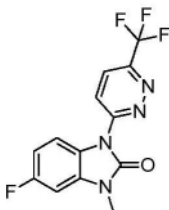


[1776] 使用实例160中描述的方法,用5-氟-3-甲基-1-(6-甲基咪嗪-3-基)苯并咪唑-2-酮(125mg,0.35mmol)和1-甲基环丙烷胺盐酸盐(41.4mg,0.385mmol)制备,以给出所希望产物6-氟-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-3-(6-甲基咪嗪-3-基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(20mg,0.052mmol,15%)。

[1777] 实例206 6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-甲基-2-氧代-3-[6-(三氟甲基)咪嗪-3-基]苯并咪唑-5-磺酰胺

[1778] 中间体S5 D17 5-氟-3-甲基-1-(6-(三氟甲基)咪嗪-3-基)-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

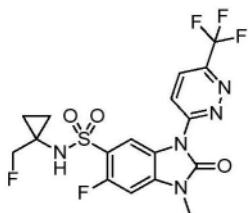
[1779]



[1780] 通过将5-氟-3-甲基-1H-苯并咪唑-2-酮(50mg,0.30mmol)与3-溴-6-甲基咪嗪(57mg,0.33mmol)、碳酸钾(125mg,0.90mmol)、碘化铜(5.7mg,0.03mmol)和反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.01mL,0.06mmol)在1,4-二噁烷(1mL)中,在80℃下反应2小时制备。分离所希望产物5-氟-3-甲基-1-(6-(三氟甲基)咪嗪-3-基)-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮,其为白色固体(40mg,0.128mmol,43%)。

[1781] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 位移=8.82(d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 8.45(d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 8.24(dd, $J=4.9, 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.36(dd, $J=2.6, 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.04(ddd, $J=2.6, 8.9, 9.8\text{Hz}$, 1H), 3.43(s, 3H)

[1782]

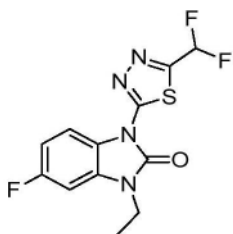


[1783] 使用实例160中所述的方法,用5-氟-3-甲基-1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(90mg,0.288mmol)和1-(氟甲基)环丙烷-1-胺盐酸盐(40mg,0.321mmol)制备,以给出所希望产物6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-甲基-2-氧代-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(4.7mg,0.01mmol,3.5%)。

[1784] 实例207 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-乙基-6-氟-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺

[1785] 中间体S5 D18 1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-乙基-5-氟-苯并咪唑-2-酮

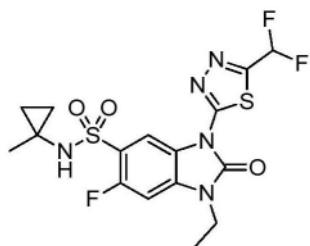
[1786]



[1787] 通过将3-乙基-5-氟-1H-苯并咪唑-2-酮(200mg,1.11mmol)与2-溴-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑(265mg,1.33mmol)、碳酸钾(414mg,3.33mmol)、碘化铜(I)(19mg,0.10mmol)和反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.03mL,0.20mmol)在DMSO(6mL)中在80℃下反应2小时制备。分离所希望产物1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-乙基-5-氟-苯并咪唑-2-酮,其为白色固体(200mg,0.636mmol,64%)。

[1788] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 位移=8.32(dd, $J=4.8, 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.84-7.40(m, 2H), 7.15(ddd, $J=2.6, 8.9, 9.8\text{Hz}$, 1H), 4.02(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.30(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)

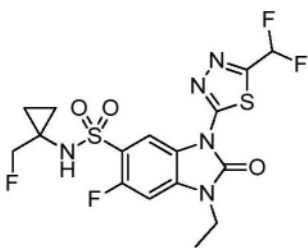
[1789]



[1790] 使用实例160中所述的方法,使用1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-乙基-5-氟-苯并咪唑-2-酮(100mg,0.318mmol)和1-甲基环丙烷胺盐酸盐(25mg,0.233mmol)制备,以给出所希望产物3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-乙基-6-氟-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(40mg,0.089mmol,28%)。

[1791] 实例208 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-乙基-6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺

[1792]

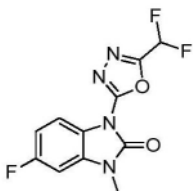


[1793] 使用实例160中所述的方法,使用1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-乙基-5-氟-苯并咪唑-2-酮(100mg,0.318mmol)和1-(氟甲基)环丙烷-1-胺盐酸盐(36mg,0.291mmol)制备,以给出所希望产物3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-乙基-6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(55mg,0.118mmol,37%)。

[1794] 实例209 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺

[1795] 中间体S5 D19 1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-氟-3-甲基-苯并咪唑-2-酮

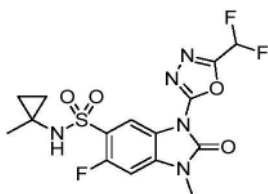
[1796]



[1797] 通过将5-氟-3-甲基-1H-苯并咪唑-2-酮(204mg,1.23mmol)与2-溴-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑(244mg,1.23mmol)、碳酸钾(509mg,3.68mmol)、碘化铜(23mg,0.12mmol)和反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.04mL,0.25mmol)在1,4-二噁烷(8mL)中在80℃下反应2小时制备。得到所希望产物1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-氟-3-甲基-苯并咪唑-2-酮,其为白色固体(80mg,0.283mmol,23%)。

[1798] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) 位移=7.86(dd,J=4.7,8.8Hz,1H),7.75-7.35(m,2H),7.09(ddd,J=2.5,8.9,9.8Hz,1H),3.40(s,3H)

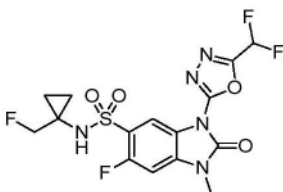
[1799]



[1800] 使用实例160中所述的方法,用1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-氟-3-甲基-苯并咪唑-2-酮(40mg,0.141mmol)和1-甲基环丙烷胺盐酸盐(17mg,0.157mmol)制备,以给出所希望产物3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(10mg,0.024mmol,17%)。

[1801] 实例210 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-甲基-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺

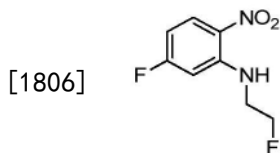
[1802]



[1803] 使用实例160中所述的方法,用1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-氟-3-甲基-苯并咪唑-2-酮(40mg,0.141mmol)和1-(氟甲基)环丙烷-1-胺盐酸盐(26mg,0.209mmol)制备,以给出所希望产物3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-1-甲基-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(15mg,0.044mmol,24%)。

[1804] 实例211 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺

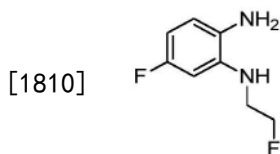
[1805] 中间体S5 A20 5-氟-N-(2-氟乙基)-2-硝基-苯胺



[1807] 在氮气下,在0℃下,向2,4-二氟硝基苯(2.17mL,19.8mmol)和2-氟乙基胺盐酸盐(1.97g,19.8mmol)在乙醇(40mL)中的磁力搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙基胺(6.54mL,39.6mmol),并将所得混合物在环境温度下搅拌过夜。将混合物倒入水(200mL)中,以给出悬浮液,将其搅拌30分钟并过滤。将固体用水(2×20mL)洗涤,并在40℃下真空干燥3小时,以给出所希望产物5-氟-N-(2-氟乙基)-2-硝基-苯胺,其为黄色固体(3.4g,16.82mmol,84.9%)。

[1808] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 位移=8.39(br.s.,1H),8.23-8.13(m,1H),6.98(dd,J=2.6,12.3Hz,1H),6.57(ddd,J=2.6,7.4,9.7Hz,1H),4.73(t,J=4.9Hz,1H),4.57(t,J=4.9Hz,1H),3.81-3.72(m,1H),3.71-3.63(m,1H)。

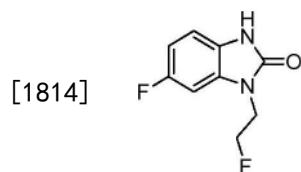
[1809] 中间体S5 B20 4-氟-N2-(2-氟乙基)苯-1,2-二胺



[1811] 加入在20℃下向5-氟-N-(2-氟乙基)-2-硝基-苯胺(3.3g,16.32mmol)在乙醇(60mL)和水(60mL)中的磁力搅拌悬浮液中添加铁粉(4.5mg,81mmol)和氯化铵(4.4g,81.62mmol),并将所得混合物在60℃下搅拌2小时。将混合物通过硅藻土垫热过滤,并将滤饼用温热的乙醇(2×20mL)洗涤。然后将合并的滤液蒸发至干,以给出残余物,将其在DCM(50mL)和水(50mL)之间分配。收集DCM层并蒸发至干,以给出所希望产物4-氟-N2-(2-氟乙基)苯-1,2-二胺,其为深紫色泡沫(2.50g,14.52mmol,89%)。

[1812] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 位移=6.50(dd,J=6.0,8.4Hz,1H),6.29(dd,J=2.8,11.7Hz,1H),6.19(dt,J=2.8,8.5Hz,1H),4.94(t,J=5.1Hz,1H),4.67(t,J=5.0Hz,1H),4.51(t,J=5.0Hz,1H),4.38(s,2H),3.41(q,J=5.2Hz,1H),3.31(q,J=5.2Hz,1H)。

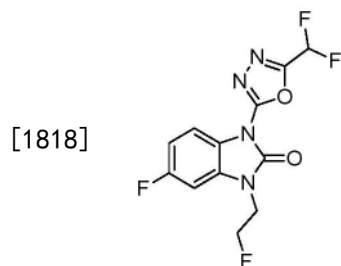
[1813] 中间体S5 C20 5-氟-3-(2-氟乙基)-1H-苯并咪唑-2-酮



[1815] 在氮气下,在20℃,向4-氟-N2-(2-氟乙基)苯-1,2-二胺(3.0g,17.4mmol)在THF(80mL)中的磁力搅拌溶液中添加1,1'-羰基二咪唑(3.39g,20.91mmol),并将所得混合物在环境温度下搅拌2小时。真空除去溶剂,得到残余物,将其在DCM(100mL)和水(50mL)之间分配。收集有机相并蒸馏至干,以给出残余物,将其通过自动柱色谱纯化(SiO₂;RediSep-40g;0至100%EtOAcEtOAc在己烷中),以得到所希望产物5-氟-3-(2-氟乙基)-1H-苯并咪唑-2-酮,其为浅粉红色固体(2.0g,10.09mmol,58%)。

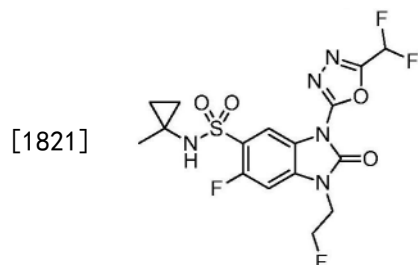
[1816] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)位移=11.12-10.84(m,1H),7.13(dd,J=2.4,9.3Hz,1H),6.95(dd,J=4.8,8.5Hz,1H),6.81(ddd,J=2.4,8.3,10.4Hz,1H),4.74(t,J=4.9Hz,1H),4.58(t,J=4.8Hz,1H),4.15(t,J=4.8Hz,1H),4.07(t,J=4.8Hz,1H)

[1817] 中间体S5 D20 1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-氟-3-(2-氟乙基)苯并咪唑-2-酮



[1819] 通过将5-氟-3-(2-氟乙基)-1H-苯并咪唑-2-酮(200mg,1.01mmol)与碳酸钾(418.46mg,3.03mmol)、碘化铜(I)(19mg,0.10mmol)、2-溴-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(241mg,1.21mmol)和反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.03mL,0.20mmol)在1,4-二噁烷(6mL)中在80℃下反应2小时制备,分离所希望化合物1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-氟-3-(2-氟乙基)苯并咪唑-2-酮,其为白色固体(200mg,0.633mmol,63%)。

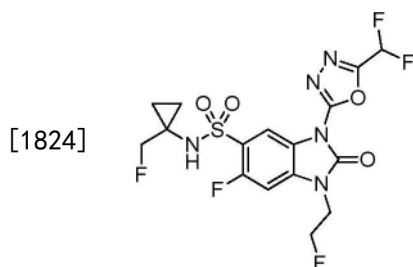
[1820] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)位移=7.89(dd,J=4.7,8.9Hz,1H),7.80-7.36(m,2H),7.11(ddd,J=2.6,8.9,9.8Hz,1H),4.82(t,J=4.7Hz,1H),4.66(t,J=4.7Hz,1H),4.32(t,J=4.7Hz,1H),4.23(t,J=4.7Hz,1H)



[1822] 使用实例160中所述的方法,用1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-氟-3-(2-氟乙基)苯并咪唑-2-酮(100mg,0.316mmol)和1-甲基环丙烷-1-胺盐酸盐(25mg,0.232mmol)制备,以给出所希望产物3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-6-氟-1-(2-

氟乙基)-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(30mg,0.067mmol,21%)。

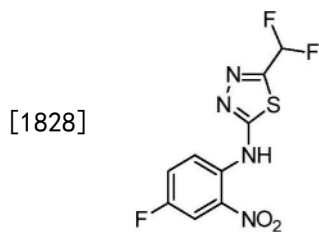
[1823] 实例212 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-N-[1-(氟甲基)环丙基]-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺



[1825] 使用实例160中所述的方法,用1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-氟-3-(2-氟乙基)苯并咪唑-2-酮(100mg,0.316mmol)和1-(氟甲基)环丙烷-1-胺盐酸盐(29mg,0.232mmol)制备,以给出所希望产物3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-N-[1-(氟甲基)环丙基]-2-氧代苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(30mg,0.064mmol,20%)。

[1826] 实例213 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-2-氧代-1-丙-2-炔基-苯并咪唑-5-磺酰胺

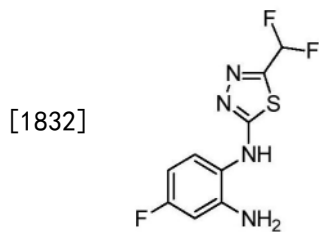
[1827] 中间体S13 A3-5-(二氟甲基)-N-(4-氟-2-硝基-苯基)-1,3,4-噁二唑-2-胺



[1829] 在氮气下,向2,5-二氟硝基苯(1.87mL,15.7mmol)和碳酸铯(15.36g,47.1mmol)在DMSO(50mL)中的磁力搅拌溶液中添加5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺(2.49g,16.5mmol),并将所得混合物在65℃下搅拌4小时。将混合物冷却至环境温度,并在水(250mL)和EtOAc(100mL)之间分配。将有机相蒸馏至干,并且所得残留物通过自动柱色谱法纯化(100g SNAP-0-100%EtOAc在己烷中),以得到5-(二氟甲基)-N-(4-氟-2-硝基-苯基)-1,3,4-噁二唑-2-胺,其为黄色固体(1.15g,3.95mmol,25%)。

[1830] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6)位移=10.77(s,1H),8.35-8.16(m,1H),8.09-7.99(m,1H),7.72(ddd,J=3.0,7.7,9.2Hz,1H),7.61-7.20(m,1H)

[1831] 中间体S13 B3-N1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-4-氟-苯-1,2-二胺

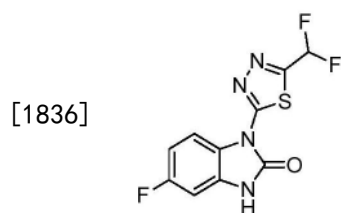


[1833] 将铁粉(1.10g,19.73mmol)和氯化铵(1.05g,19.7mmol)添加到5-(二氟甲基)-N-(4-氟-2-硝基-苯基)-1,3,4-噁二唑-2-胺(1.14g,3.95mmol)在乙醇(40mL)和水(40mL)中

的搅拌悬浮液中,并将所得混合物在60℃下搅拌1小时。将混合物通过硅藻土过滤(热),滤饼用EtOH (2×40mL)洗涤。将合并的滤液真空浓缩至约20mL。然后将水溶液用EtOAc (3×50mL)萃取。将合并的有机层用MgSO₄干燥并蒸发,以得到残余物,将其通过自动柱色谱(40g SNAP-在己烷中0至100%EtOAc)纯化,以得到N1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-4-氟-苯-1,2-二胺,其为棕褐色固体(727mg,2.79mmol,71%)。

[1834] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 位移=9.56 (s, 1H), 7.52-6.89 (m, 2H), 6.45 (dd, J=2.9, 11.2Hz, 1H), 6.26 (dt, J=2.9, 8.5Hz, 1H), 5.35 (s, 2H)

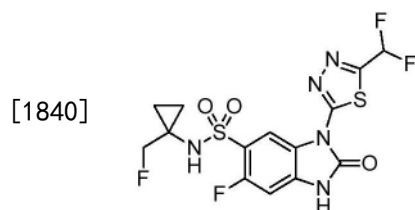
[1835] 中间体S13 C3-3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-1H-苯并咪唑-2-酮



[1837] 在20℃下,在氮气下,向N1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-4-氟-苯-1,2-二胺(727mg,2.79mmol)在DMF (8mL)中的磁力搅拌溶液中,添加1,1'-羰基二咪唑(543mg,3.35mmol),并将所得混合物在环境温度下搅拌2小时。真空除去溶剂,并且向所得的棕色残余物中添加水(40mL)。形成米色沉淀,收集并用水洗涤,以得到3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-1H-苯并咪唑-2-酮,其为浅棕色固体(671mg,2.34mmol,84%)。

[1838] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 位移=12.18 (br. s., 1H), 8.26 (dd, J=4.8, 9.5Hz, 1H), 7.92-7.30 (m, 1H), 7.22-6.94 (m, 2H)

[1839] 中间体S14 A3-3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-2-氧代-1H-苯并咪唑-5-磺酰胺

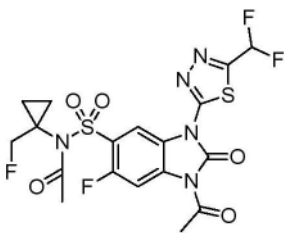


[1841] 根据实例160中所述的方法,使用3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-1H-苯并咪唑-2-酮(671mg,2.34mmol)和1-(氟甲基)环丙烷-1-胺盐酸盐(170mg,1.35mmol)制备,以得到3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-2-氧代-1H-苯并咪唑-5-磺酰胺,其为橙色固体(250mg,0.572mmol,24%)。

[1842] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 位移=12.81-12.38 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.68 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.33 (d, J=9.8Hz, 1H), 4.41-4.00 (m, 2H), 0.76 (d, J=4.1Hz, 4H)。

[1843] 中间体S14 B3-N-[1-乙酰基-3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-2-氧代-苯并咪唑-5-基]磺酰基-N-[1-(氟甲基)环丙基]乙酰胺

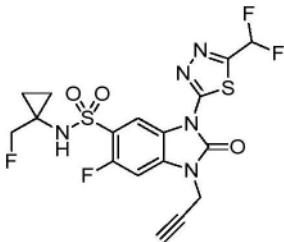
[1844]



[1845] 在氮气下,在20℃下向3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-2-氧代-1H-苯并咪唑-5-磺酰胺(250mg,0.57mmol)在吡啶(3ml)中的磁力搅拌溶液中添加乙酸酐(0.27mL,2.86mmol),并将所得混合物搅拌过夜。将物质倒入水(25mL)中,并且水溶液用DCM(2×50mL)萃取。将DCM通过疏水玻璃料并浓缩至干。将所得固体溶解在最小量的DCM中,并通过加入己烷沉淀。通过抽滤收集固体,并用己烷洗涤。将固体空气干燥,以得到N-[1-乙酰基-3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-2-氧代-苯并咪唑-5-基]磺酰基-N-[1-(氟甲基)环丙基]乙酰胺,其为棕色固体(150mg,0.28mmol,50%)。

[1846] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 位移=8.78(d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.83-7.45(m, 1H), 7.36(d, $J=10.5\text{Hz}$, 1H), 5.22-5.06(m, 1H), 5.03-4.89(m, 1H), 4.37-4.26(m, 1H), 4.20-4.09(m, 3H), 2.32-2.25(m, 6H), 0.89-0.69(m, 4H)

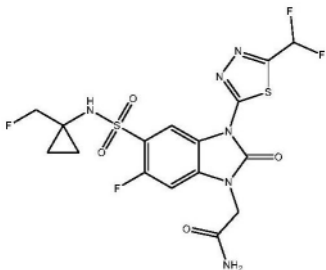
[1847]



[1848] 在20℃下,在氮气下,向N-[1-乙酰基-3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-2-氧代-苯并咪唑-5-基]磺酰基-N-[1-(氟甲基)环丙基]乙酰胺(70mg,0.13mmol)和碳酸钾(55.6mg,0.40mmol)在DMF(2mL)中的磁力搅拌溶液中添加3-溴丙炔(23.3μL,0.27mmol),并且将所得混合物在50℃下搅拌16小时。将混合物冷却至环境温度,并用4mL氨水处理。将混合物用水稀释以诱导沉淀。将混合物搅拌过夜,然后收集固体并通过制备型HPLC(高pH)纯化,以给出所希望产物3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-N-[1-(氟甲基)环丙基]-2-氧代-1-丙-2-炔基-苯并咪唑-5-磺酰胺,其为黄色固体(7.4mg,0.016mmol,12%)。

[1849] 实例214 2-[3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-5-[[1-(氟甲基)环丙基]氨磺酰基]-2-氧代-苯并咪唑-1-基]乙酰胺

[1850]

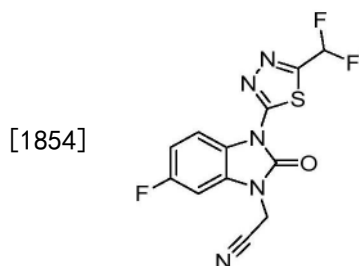


[1851] 在制备实例215期间作为杂质分离。

[1852] 实例215 1-(氰基甲基)-3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-N-[1-(氟

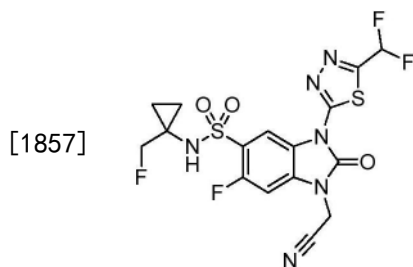
甲基) 环丙基]-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺

[1853] 中间体S10 B5-2-[3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-2-氧代-苯并咪唑-1-基]乙腈



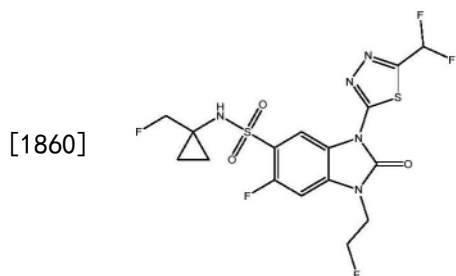
[1855] 向3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-1H-苯并咪唑-2-酮(168mg, 0.59mmol)和碳酸钾(243mg, 1.76mmol)在DMF(4mL)中的磁力搅拌溶液中添加溴乙腈(81.7μL, 1.17mmol),并将所得混合物在50℃下搅拌1小时。添加水(50mL),这引起沉淀,将其通过抽滤收集。将固体溶解在EtOAc中,用MgSO₄干燥并蒸发,得到2-[3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-2-氧代-苯并咪唑-1-基]乙腈,为浅棕色固体(147mg, 0.452mmol, 77%)。

[1856] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 位移=8.41-8.31 (m, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.30-7.18 (m, 1H), 5.30 (s, 2H)



[1858] 根据实例160中所述的方法,使用2-[3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-2-氧代-苯并咪唑-1-基]乙腈(148mg, 0.455mmol)和1-(氟甲基)环丙烷-1-胺盐酸盐(112mg, 0.897mmol)制备,以给出所希望的2-[3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-2-氧代-苯并咪唑-1-基]乙腈(2.6mg, 0.005mmol, 1%)

[1859] 实例216 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-N-[1-(氟甲基)环丙基]-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺



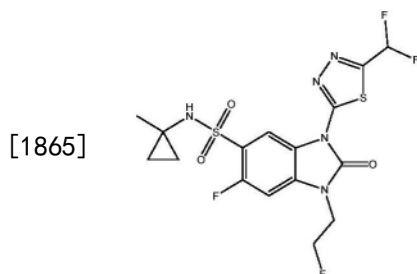
[1861] 通过将5-氟-3-(2-氟乙基)-1H-苯并咪唑-2-酮(250mg, 1.26mmol)与碳酸钾(523mg, 3.79mmol)、碘化铜(I)(24mg, 0.13mmol)、2-溴-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑(298mg, 1.21mmol)和反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.04mL, 0.25mmol)在DMSO(3mL)中在80℃下反应2小时制备1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-氟-3-(2-氟乙基)苯

并咪唑-2-酮。将混合物冷却至环境温度,并通过硅藻土过滤,用EtOAc(100mL)洗涤。收集有机相并用水(3×50mL)洗涤,用MgSO₄干燥并蒸馏至干。所得残余物通过自动柱色谱(12g SNAP-在己烷中0-100%EtOAc)纯化,以得到所希望化合物1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-氟-3-(2-氟乙基)苯并咪唑-2-酮,其为浅绿色固体(241mg,0.725mmol,57%)。

[1862] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) 位移=8.34(dd,J=4.9,8.9Hz,1H),7.82-7.42(m,2H),7.17(ddd,J=2.6,9.3,10.6Hz,1H),4.85(t,J=4.6Hz,1H),4.69(t,J=4.7Hz,1H),4.38(t,J=4.7Hz,1H),4.29(t,J=4.7Hz,1H)

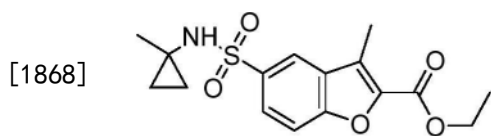
[1863] 使用实例160中所述的方法,用1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-氟-3-(2-氟乙基)苯并咪唑-2-酮(120mg,0.363mmol)和1-(氟甲基)环丙烷-1-胺盐酸盐(73mg,0.58mmol)制备,以给出所希望产物3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-N-[1-(氟甲基)环丙基]-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(24mg,0.05mmol,17%)。

[1864] 实例217 3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺



[1866] 使用实例160中所述的方法,用1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-氟-3-(2-氟乙基)苯并咪唑-2-酮(120mg,0.363mmol)(其如实例216中描述的方法制备)和1-甲基环丙基-1-胺盐酸盐(62mg,0.58mmol)制备,以给出所希望的产物3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代-苯并咪唑-5-磺酰胺,其为白色固体(42mg,0.09mmol,31%)。

[1867] 实例218 3-甲基-5-[(1-甲基环丙基)氨磺酰基]苯并呋喃-2-甲酸乙酯



[1869] 向在冰浴中冷却的N,N-二异丙基乙基胺(0.12mL,0.70mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加在DCM(3mL)中的1-甲基环丙胺盐酸盐(0.04mL,0.34mmol)和5-(氯磺酰基)-3-甲基-1-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(100mg,0.33mmol),并将混合物在环境温度下搅拌过夜。将该混合物用水稀释,并用DCM萃取两次。将该萃取物蒸发至干,并将粗产物混合物通过预备型HPLC(高pH)纯化,以给出所希望产物(47mg,0.14mmol,42%),其为白色固体。

[1870] PARG测定(生物活性)

[1871] PARG测定

[1872] PARG体外测定在总体积为15ul的标准384孔板格式中进行。将在测定缓冲液(50mM Tris pH 7.4、0.1mg/ml BSA、3mM EDTA、0.4mM EGTA、1mM DTT、0.01%吐温20、50mM KCl)中以80pM最终反应浓度使用的5μl人全长PARG(由生产商阿斯特捷利康制药公司内部制造)添

加到4.5nM最终反应浓度的5 μ l Ribosylated PARP底物(也由生产商阿斯特捷利康制药公司内部制造)中。将反应物在室温下温育10分钟,并且然后添加5 μ l检测试剂。检测试剂由在50mM Tris pH 7.4,BSA为0.1mg/ml,KF为100mM的检测缓冲液中42nM MAb抗-6HIS XL665 (CisBio:61HISXLB)和2.25nM链霉亲和素穴状化合物(Cryptate)钨(CisBio:610SAKLB)组成,二者均在3X工作原料浓度(终浓度分别为14nM和0.75nM)。在室温下在暗处孵育60分钟后,在Ex 340和Em 665和Em 620处测量TR-FRET信号。每个孔的比例计算为Em665/Em620x104,用于计算测试化合物的抑制百分比。

[1873] PARG细胞测定

[1874] 该方法基于使用间接免疫荧光检测存在于HeLa细胞系核中的聚(ADP)核糖链的内源水平。MMS刺激增加PAR链长持续高达25分钟。此后,PARG活化并分解PAR链,直到刺激后1小时,没有检测到PAR链。PARG的抑制维持PAR链。

[1875] 简言之,在用DNA损伤剂甲基甲磺酸酯(MMS)进行复合处理和处理后,固定细胞单层,然后透化并与针对聚(ADP)核糖多聚体的小鼠单克隆抗体一起温育。过夜孵育后,通过洗涤除去过量的抗体,并且与核染色剂(Hoechst 33342)一起添加识别小鼠单克隆抗体的Alexafluor 488连接的二抗。然后在高含量筛选平台上捕获并分析细胞的图像,并定量在488nm的核荧光信号的总强度。荧光增加表明存在更多的PAR链,并且因此存在PARG抑制的强度。

[1876] 将在补充有10%FBS和2mM Glutamax的30 μ LRPMI 1640培养基中以4000/孔接种于384孔板中的HeLa细胞在37℃下,5%CO₂下孵育过夜。

[1877] 第二天,用化合物(10点剂量反应)将细胞一式四份给药,并在37℃,5%CO₂下孵育1小时。

[1878] 在1小时给药期结束时,将MMS以最终浓度为50 μ g/mL的复制品添加持续另外1小时。

[1879] 将介质倒出,并且将细胞在-20℃下用50 μ L冰冷的95%MeOH/PBS固定15分钟。PBS洗涤后,将50 μ LPBS/0.1%Triton添加到细胞中持续20分钟。在另一PBS洗涤之后,将抗PAR抗体(Calbiochem AM80)在缓冲液(PBS+0.5%FBS+0.05%吐温20)中以1:4000稀释,并添加到细胞中并在4℃下温育过夜。

[1880] 第二天,用PBS洗涤细胞三次,并且然后用1:1000稀释的第二抗体(Alexa Fluor® 488山羊抗小鼠IgG(H+L))和以缓冲液(5%PBS中的FBS+0.05%吐温20)1:5000稀释的Hoechst孵育1小时。

[1881] 用PBS洗涤细胞三次并且将板用不透光密封件进行密封。

[1882] 在赛默飞世尔公司CellInsight上捕获细胞的图像并且报告了在核中在485nm的荧光斑点的平均总强度。

[1883] 表1-合成方法和PARG活性(生物化学和细胞活性)

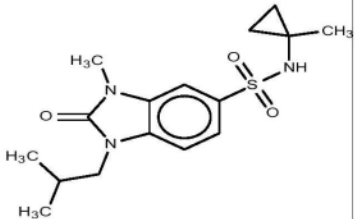
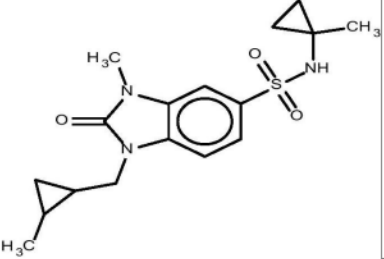
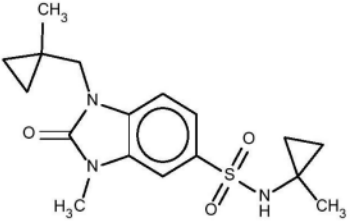
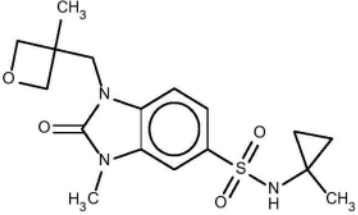
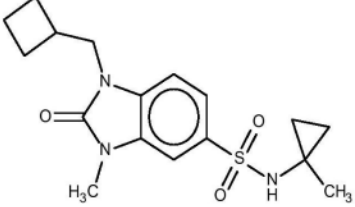
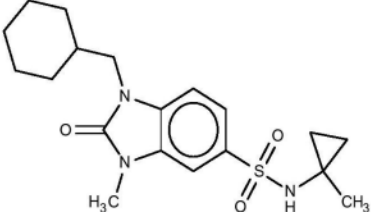
[1884]

实例	化合物	方法	PARG_E C50 _酶	PARG 细胞 IC50 几何平 均值 (μM)
----	-----	----	---------------------	--------------------------------

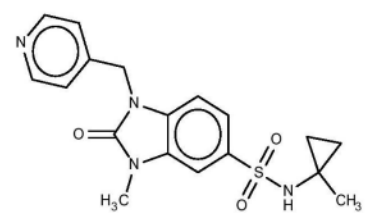
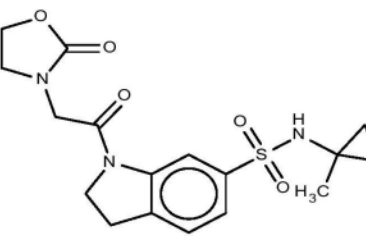
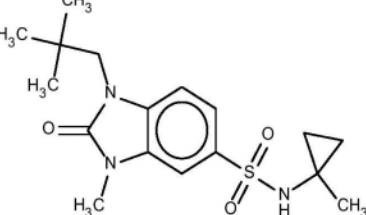
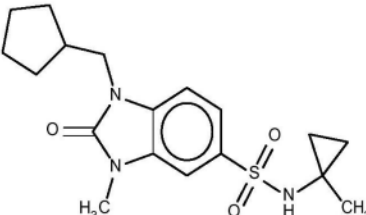
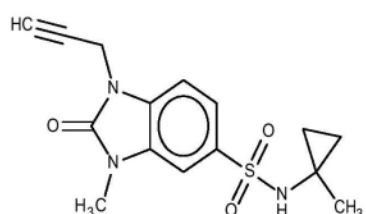
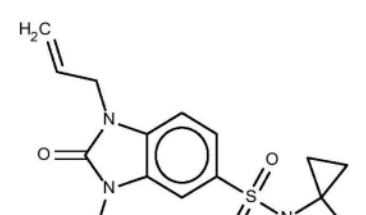
[1885]

实例 1		A1	9.410	
实例 2		A1	4.995	
实例 3		A2	8.283	
实例 4		A2	2.906	
实例 5		A2	6.761	
实例 6		A10	8.319	

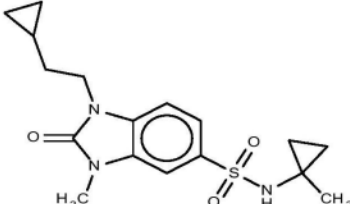
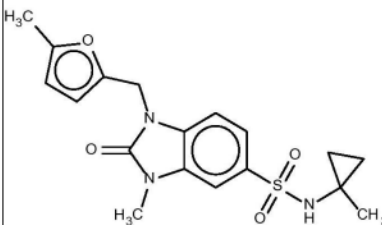
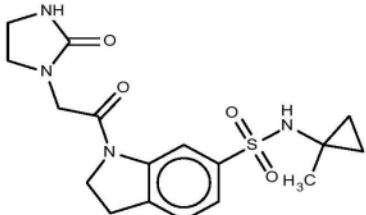
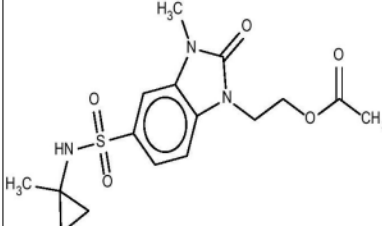
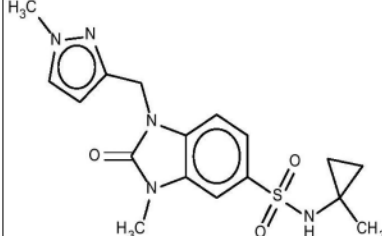
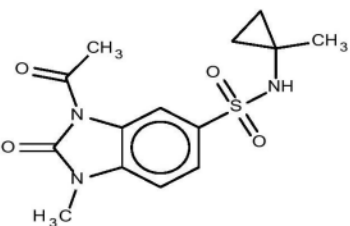
[1886]

实例 7		A10	9.787	
实例 8		A10	4.506	
实例 9		A10	4.040	
实例 10		A10	8.418	
实例 11		A2	4.672	
实例 12		A2	8.294	

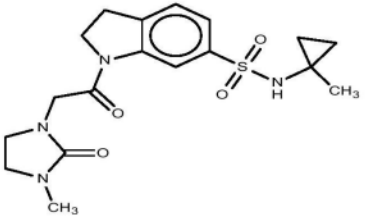
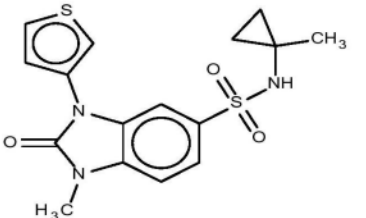
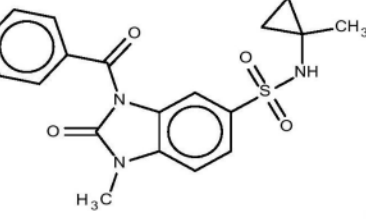
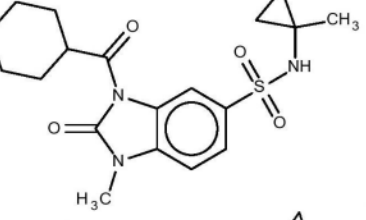
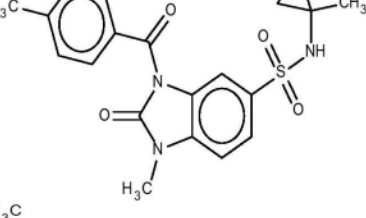
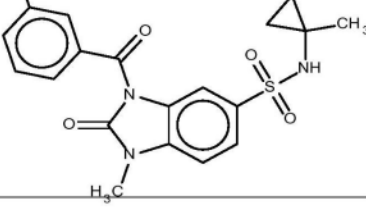
[1887]

实例 13		A2	7.117	
实例 14		方案8	4.278	
实例 15		A10	6.593	
实例 16		A10	3.385	
实例 17		A10	4.781	
实例 18		A10	7.560	

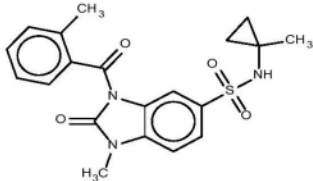
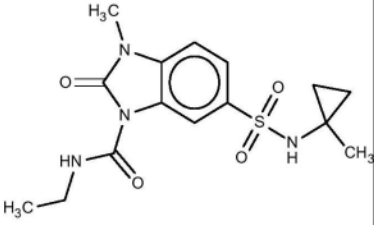
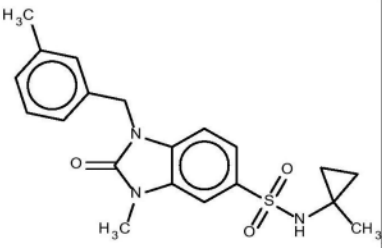
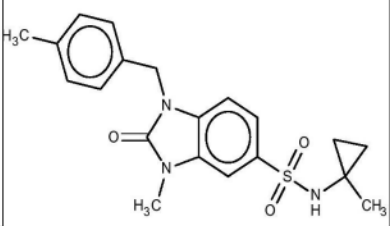
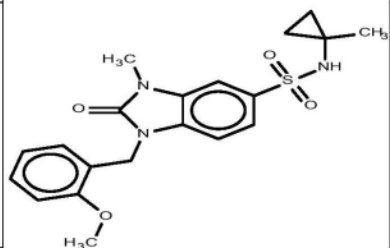
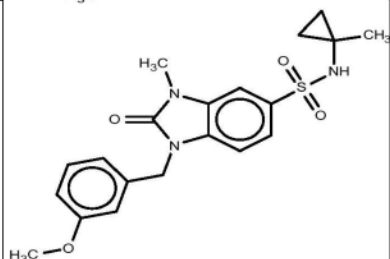
[1888]

实例 19		A10	5.358	
实例 20		A10	3.500	
实例 21		方案8	5.233	
实例 22		A10	9.181	
实例 23		A10	8.832	
实例 24		A2	2.797	

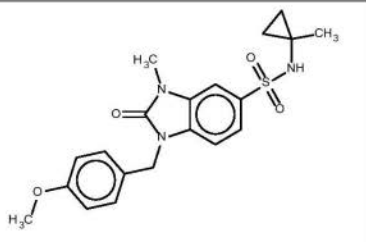
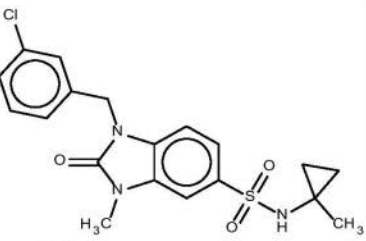
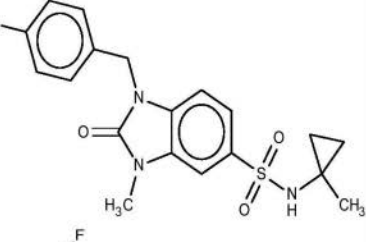
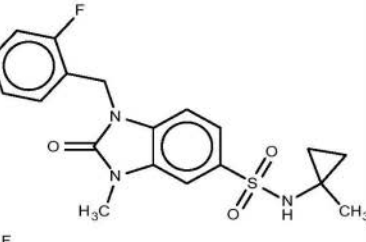
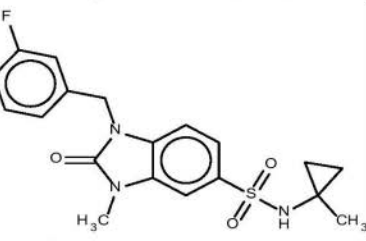
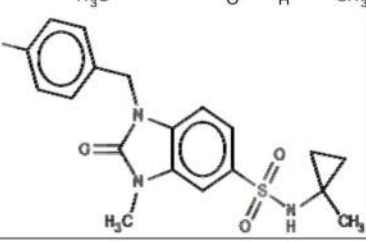
[1889]

实例 25		方案8	8.918	
实例 26		A13	6.991	
实例 27		A2	0.925	
实例 28		A2	0.352	
实例 29		A2	4.456	
实例 30		A2	9.568	

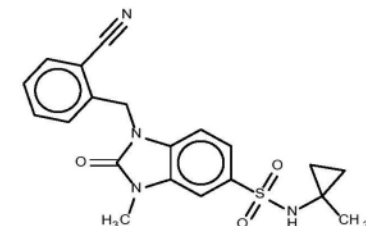
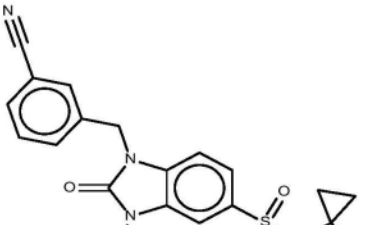
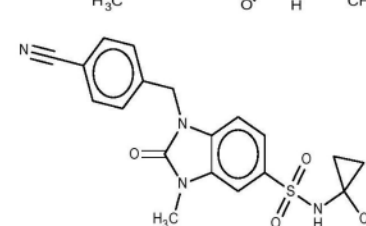
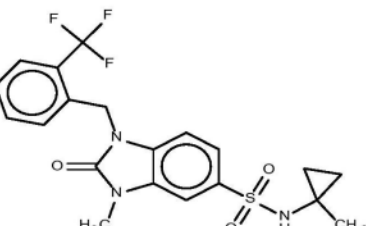
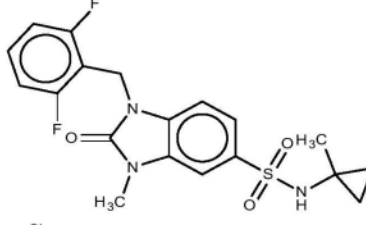
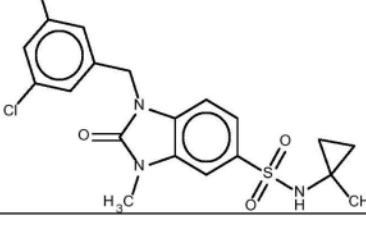
[1890]

实例 31		A2	4.912	
实例 32		A2	6.859	
实例 33		A4	6.312	
实例 34		A4	6.205	
实例 35		A4	7.694	
实例 36		A4	6.166	

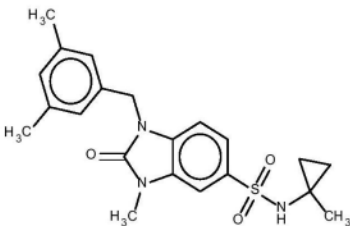
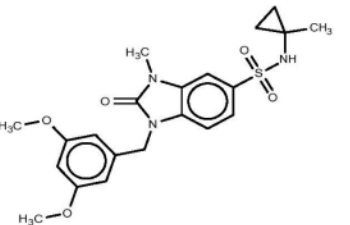
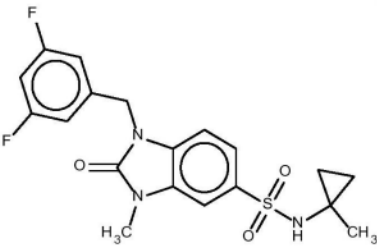
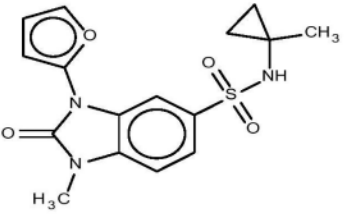
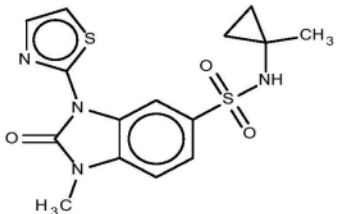
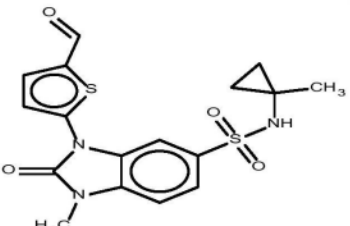
[1891]

实例 37		A4	3.145	
实例 38		A4	5.715	
实例 39		A4	3.737	
实例 40		A4	6.303	
实例 41		A4	5.769	
实例 42		A4	2.347	

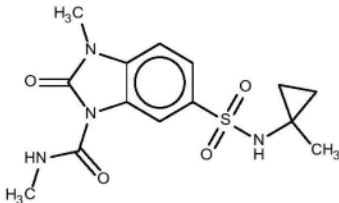
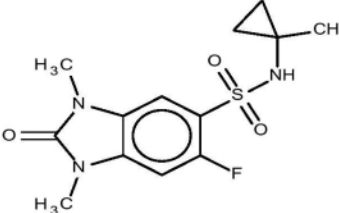
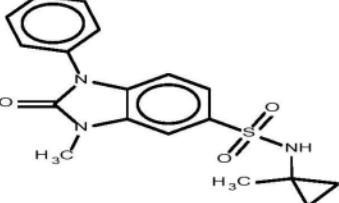
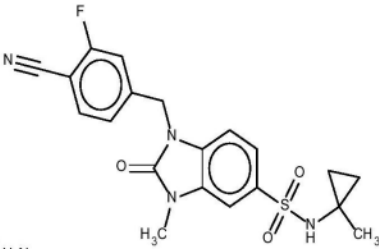
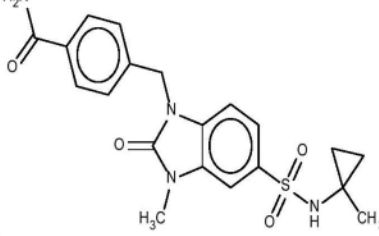
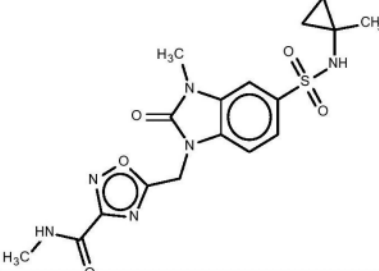
[1892]

实例 43		A4	5.245	
实例 44		A4	3.354	
实例 45		A4	3.204	
实例 46		A4	9.747	
实例 47		A4	5.718	
实例 48		A4	7.833	

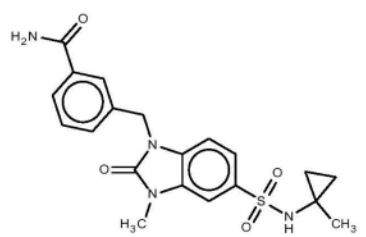
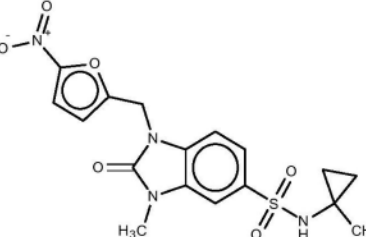
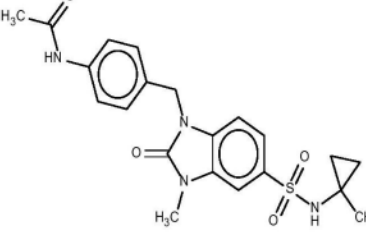
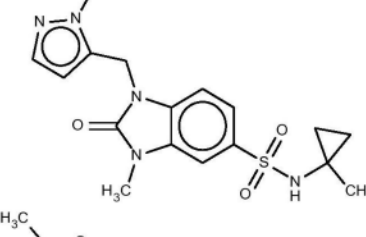
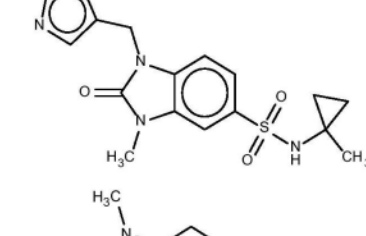
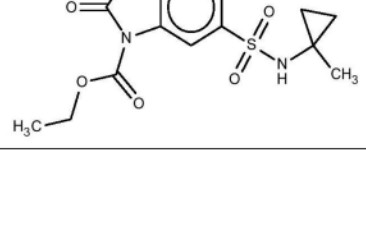
[1893]

实例 49		A4	5.071	
实例 50		A4	4.913	
实例 51		A4	5.262	
实例 52		A14	5.158	
实例 53		A14	2.857	
实例 54		A14	9.071	

[1894]

实例 55		A3	7.047	
实例 56		一锅法磺酰 氯形成/磺胺 合成	8.296	
实例 57		A13	5.634	
实例 58		A4	4.645	
实例 59		A4	2.656	
实例 60		A4	5.962	

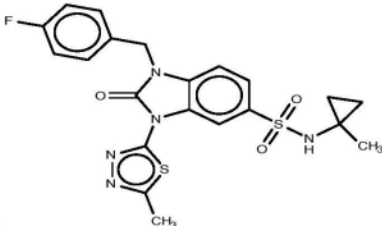
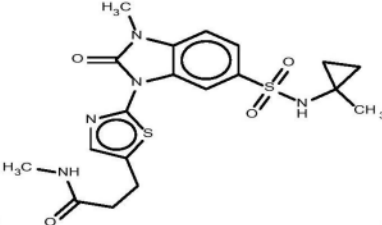
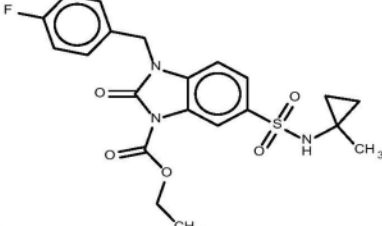
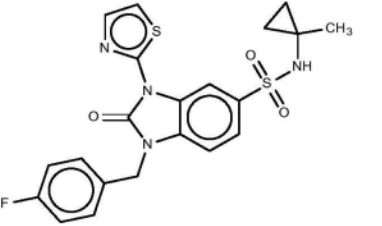
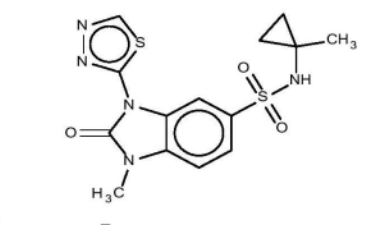
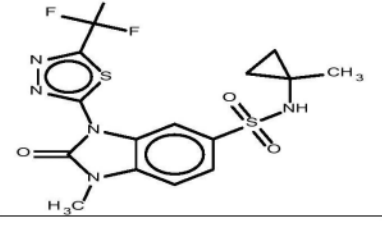
[1895]

实例 61		A4	6.062	
实例 62		A4	5.901	
实例 63		A4	4.172	
实例 64		A4	8.501	
实例 65		A4	9.799	
实例 66		A3	1.349	

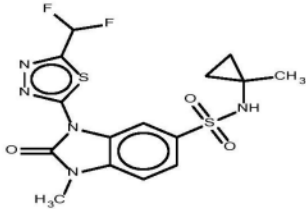
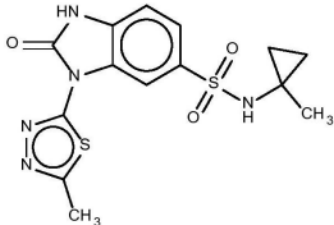
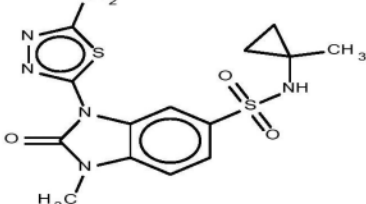
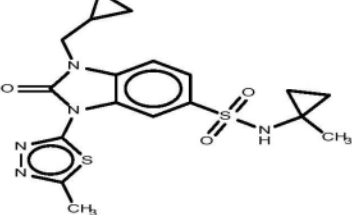
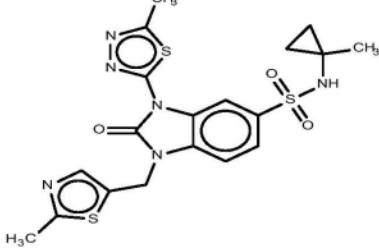
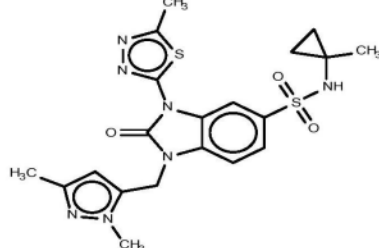
[1896]

实例 67		维蒂希反应 和酸脱保护	4.454	
实例 68		A14	0.902	
实例 69		维蒂希反应 和酸脱保护	3.214	
实例 70		氢化	0.804	
实例 71		酰胺形成	7.053	
实例 72		中间体S3- D1	8.300	

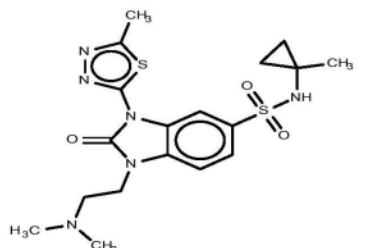
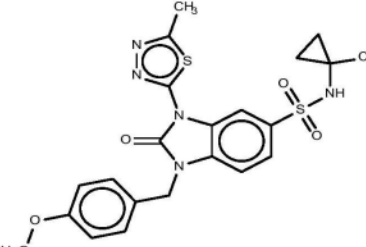
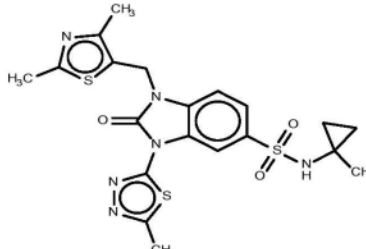
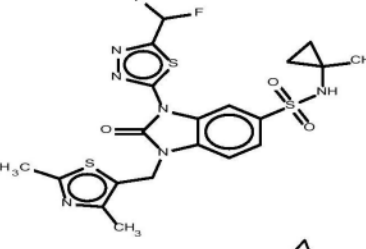
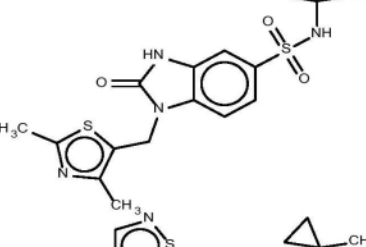
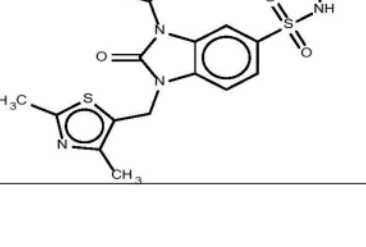
[1897]

实例 73		A14	0.636	0.107
实例 74		酰胺形成	9.731	
实例 75		A3	0.925	
实例 76		A14	2.714	
实例 77		A14	5.002	
实例 78		A14	0.717	

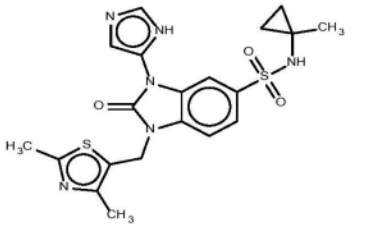
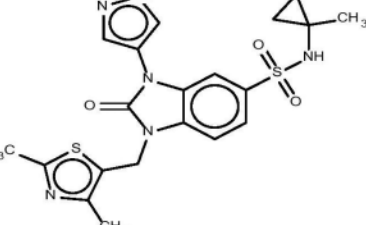
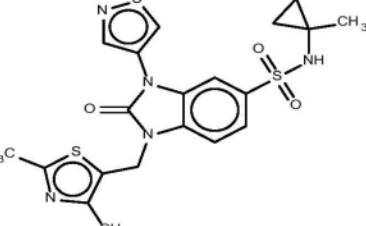
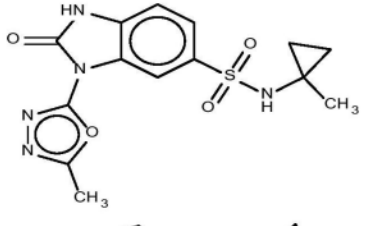
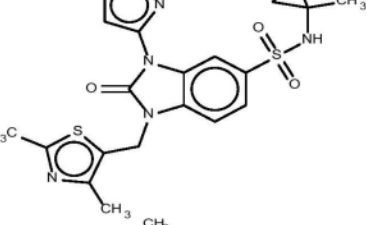
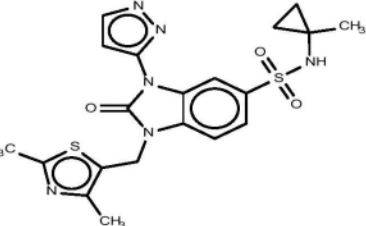
[1898]

实例 79		A14	0.652	
实例 80		中间体S4-C2	0.732	
实例 81		胺的脱保护	1.552	
实例 82		A5	0.155	0.193
实例 83		A11	0.151	0.127
实例 84		A11	0.359	0.271

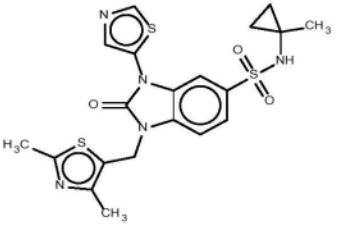
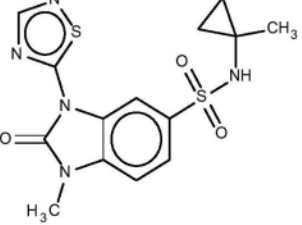
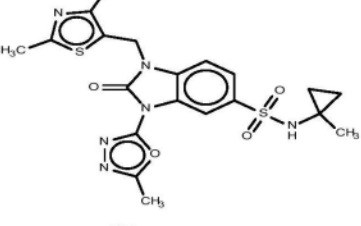
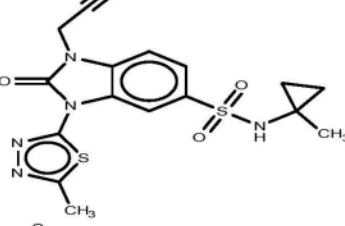
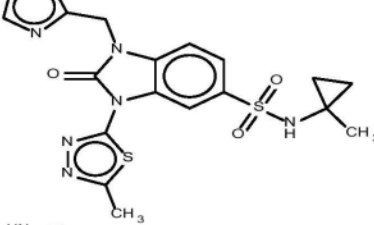
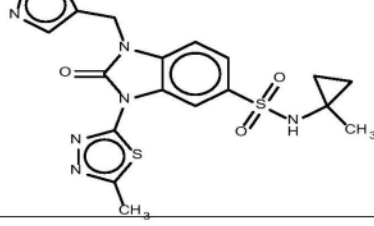
[1899]

实例 85		A5	0.684	
实例 86		A5	0.403	0.277
实例 87		A11	0.068	0.109
实例 88		A11	0.053	0.038
实例 89		中间体S3-D2	9.266	
实例 90		A15	0.040	0.063

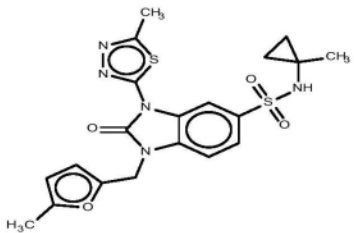
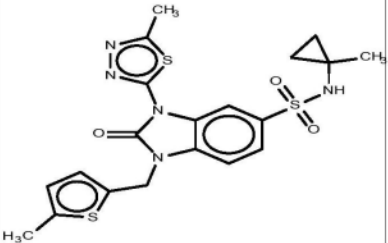
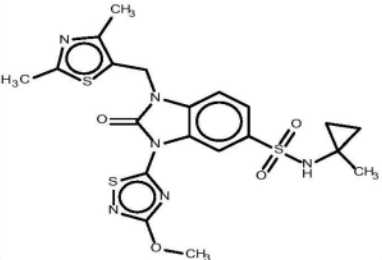
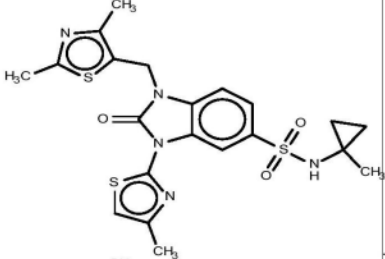
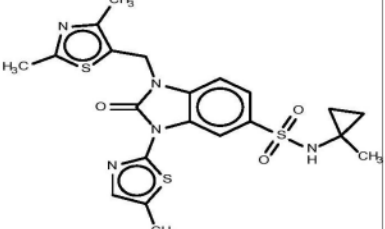
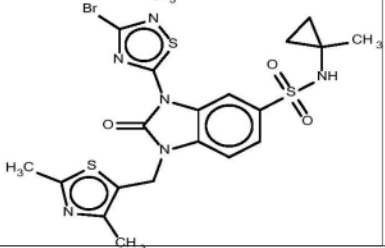
[1900]

实例 91		A15	3.041	
实例 92		A15	3.315	
实例 93		A15	1.340	
实例 94		中间体S4-C1	1.455	
实例 95		A15	0.740	
实例 96		A15	7.029	

[1901]

实例 97		A15	0.816	
实例 98		A15	0.359	0.694
实例 99		A11	0.202	0.342
实例 100		A5	0.265	0.194
实例 101		A12	0.246	0.390
实例 102		A12	0.212	0.508

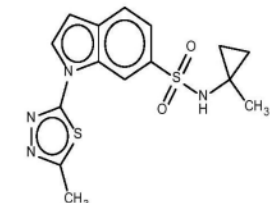
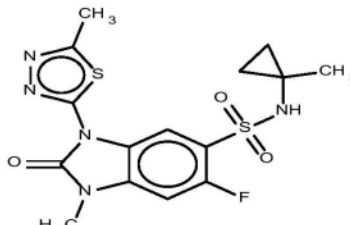
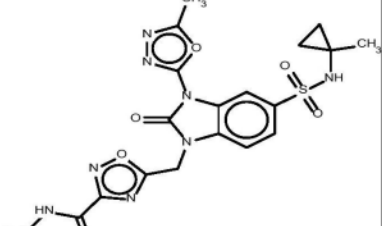
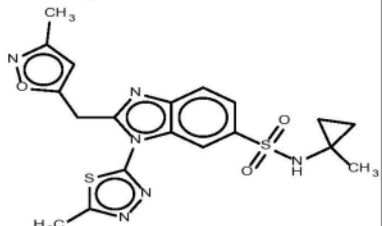
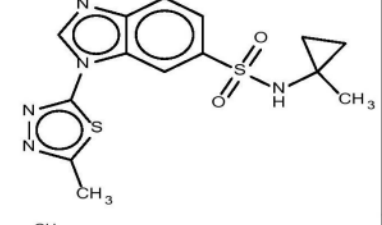
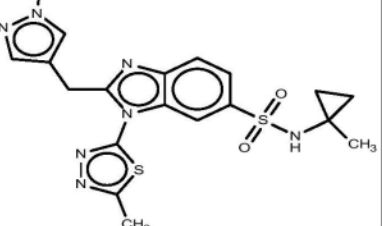
[1902]

实例 103		A12	0.284	0.221
实例 104		A12	0.280	0.245
实例 105		A12	0.269	0.246
实例 106		A15	1.516	
实例 107		A15	0.086	0.159
实例 108		A15	0.069	0.067

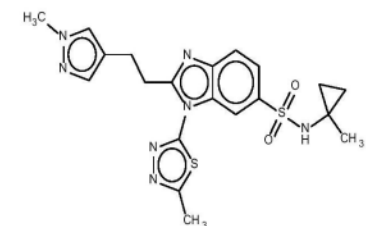
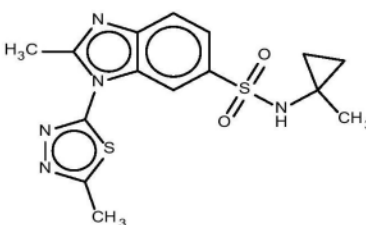
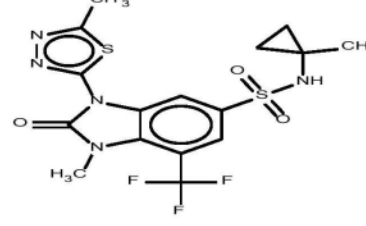
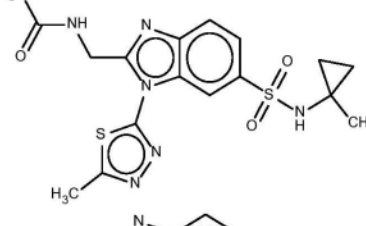
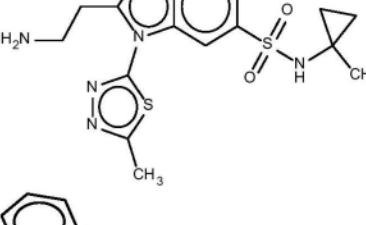
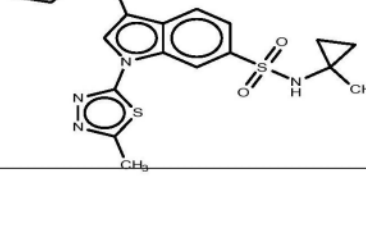
[1903]

实例 109		A15	0.878	
实例 110		A15	0.234	
实例 111		A15	0.147	0.507
实例 112		A3	0.140	0.850
实例 113		A13	0.632	
实例 114		方案5	0.679	

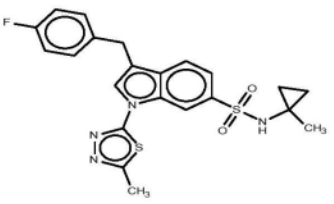
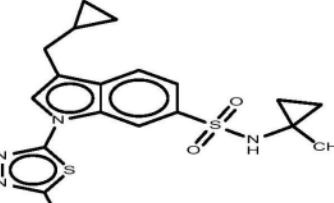
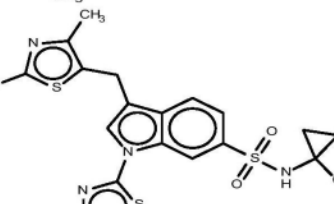
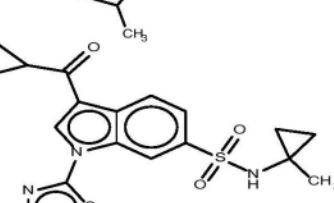
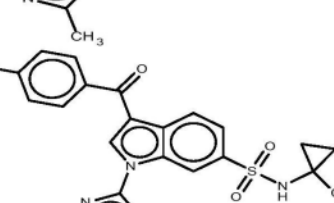
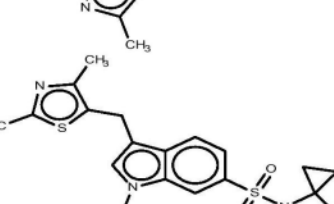
[1904]

实例 115		方案7	2.320	
实例 116		方案5	0.245	0.197
实例 117		A3	0.275	24.670
实例 118		方案9	0.671	
实例 119		方案9	1.034	
实例 120		方案9	0.867	

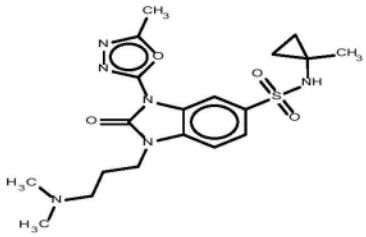
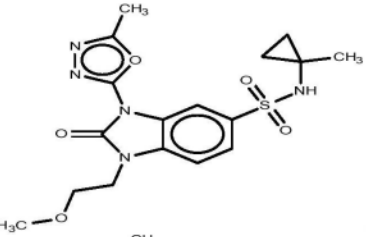
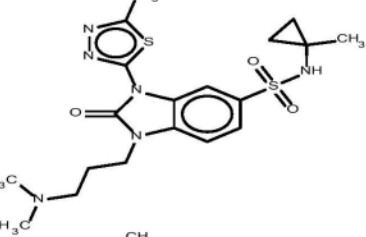
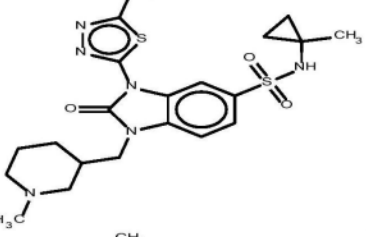
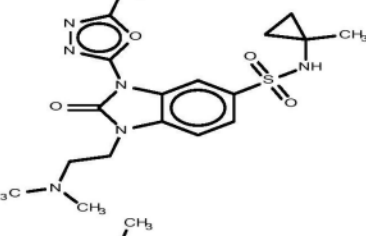
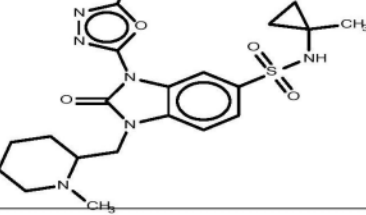
[1905]

实例 121		方案9	1.018	
实例 122		方案9	1.529	
实例 123		方案5	0.734	
实例 124		方案9	7.677	
实例 125		方案9	2.556	
实例 126		方案7	4.275	

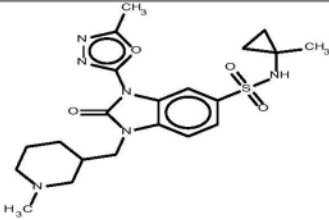
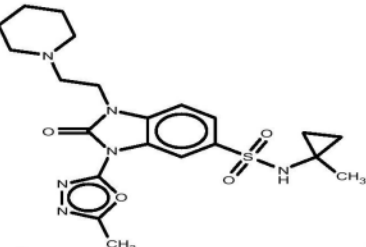
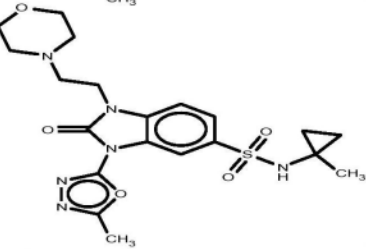
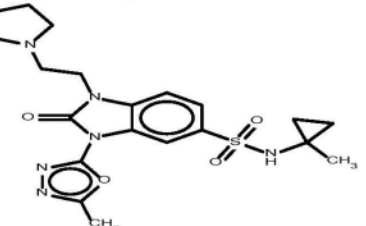
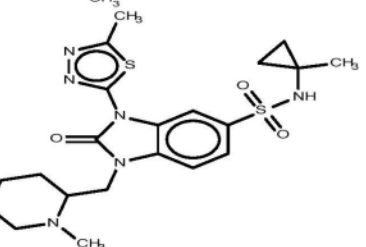
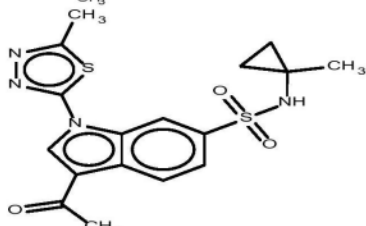
[1906]

实例 127		方案7	6.046	
实例 128		方案7	2.108	
实例 129		方案7	0.371	0.251
实例 130		方案7	0.218	0.1352
实例 131		方案7	0.261	0.2284
实例 132		方案7	7.422	

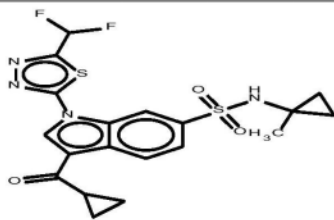
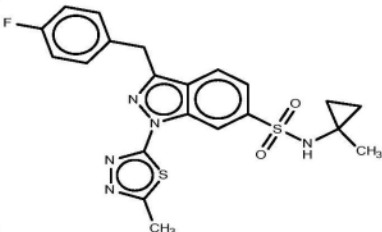
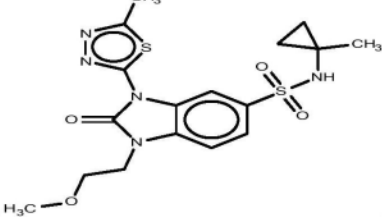
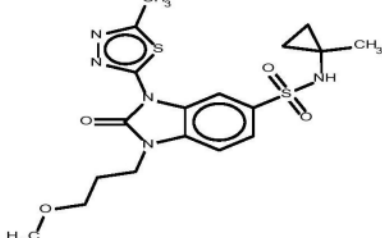
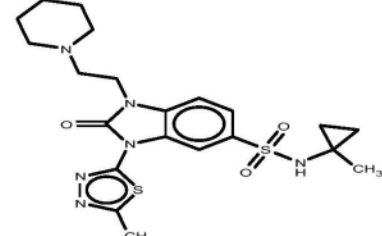
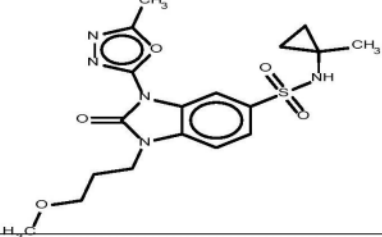
[1907]

实例 133		A6	1.135	
实例 134		A6	0.910	
实例 135		A7	0.512	0.371
实例 136		A7	0.567	
实例 137		A6	2.284	
实例 138		A7	1.020	

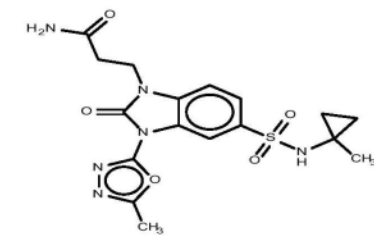
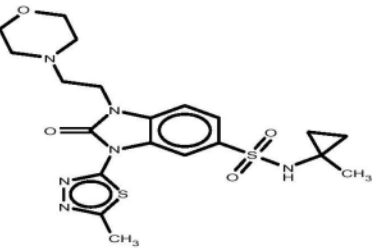
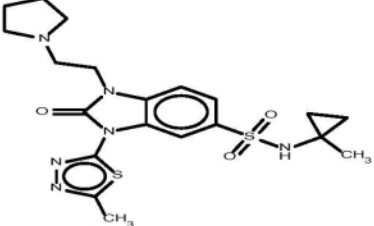
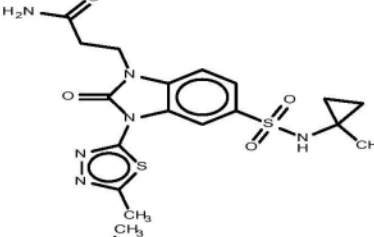
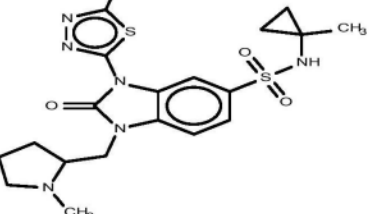
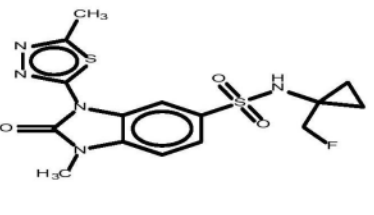
[1908]

实例 139		A6	1.154	
实例 140		A7	1.969	
实例 141		A7	1.116	
实例 142		A7	3.800	
实例 143		A7	0.441	0.343
实例 144		方案7	0.595	

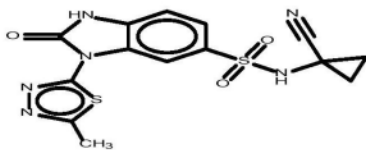
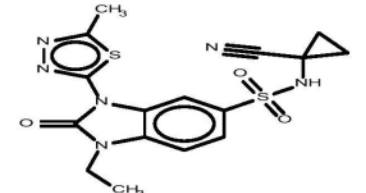
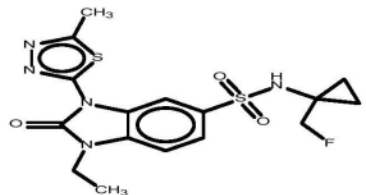
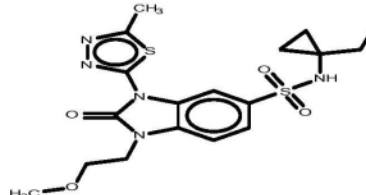
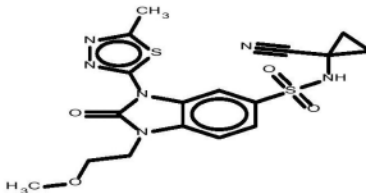
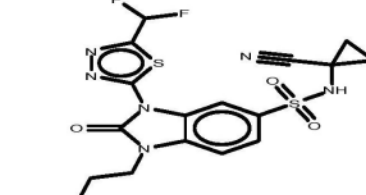
[1909]

实例 145		方案7	0.134	0.0466
实例 146		方案6	1.192	
实例 147		A6	0.461	0.437
实例 148		A7	0.373	0.238
实例 149		A7	0.735	
实例 150		A8	0.904	

[1910]

实例 151		A8	1.156	
实例 152		A8	0.275	0.194
实例 153		A8	1.121	
实例 154		A8	0.614	9.082
实例 155		A9	0.464	0.166
实例 156		方案5	0.686	0.589

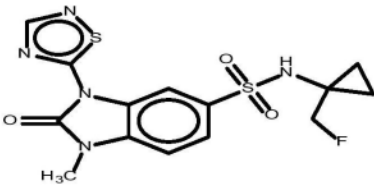
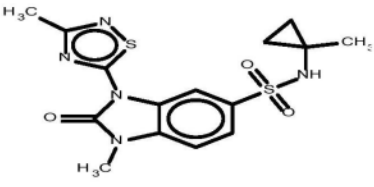
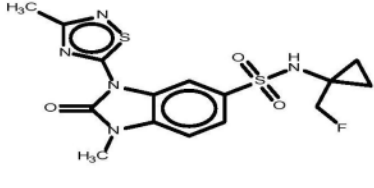
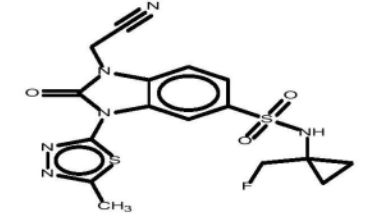
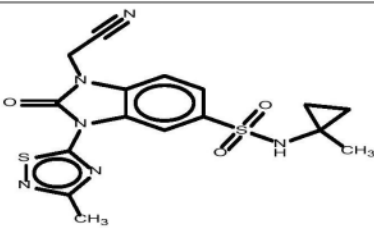
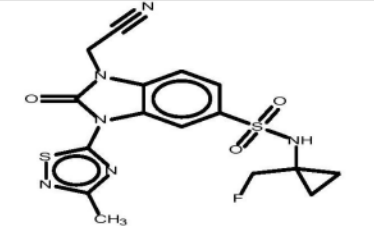
[1911]

实例 157		方案10	1.166	3.495
实例 158		方案10	1.037	0.486
实例 159		方案10	0.590	0.349
实例 160		方案11	0.616	0.453
实例 161		方案11	0.616	0.491
实例 162		方案11	0.260	0.176

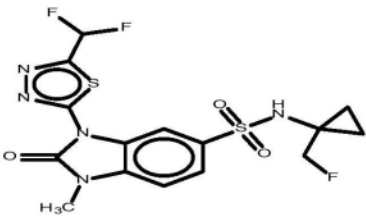
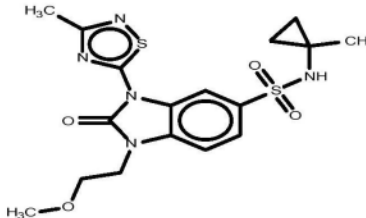
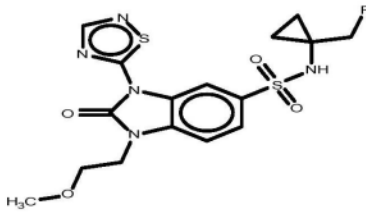
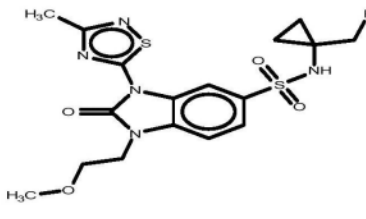
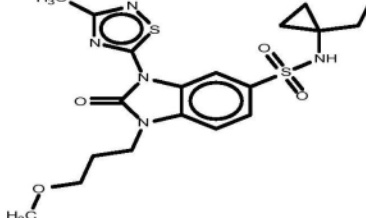
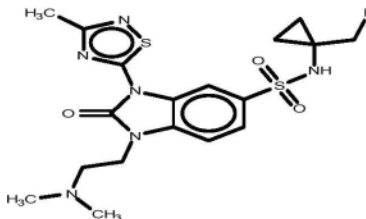
[1912]

实例 163		方案11	0.090	0.104
实例 164		方案11	0.203	0.109
实例 165		方案11	0.234	0.127
实例 166		磺酰氯形成/ 磺酰胺合成	0.784	0.291
实例 167		苯并咪唑酮 N1-烷基化	0.074	0.046
实例 168		实例160	0.099	0.032

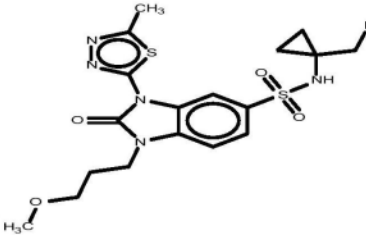
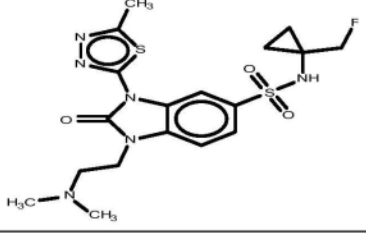
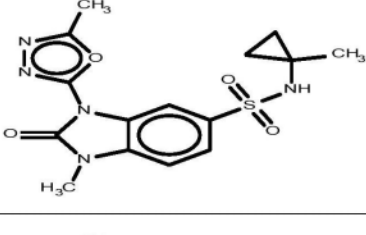
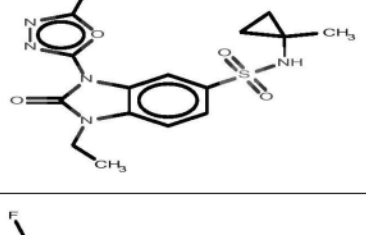
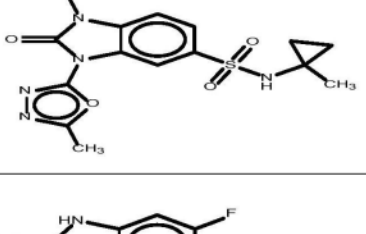
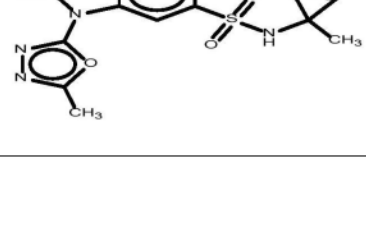
[1914]

实例 175		实例160	0.250	0.551
实例 176		实例160	6.021	1.787
实例 177		实例160	12.160	2.539
实例 178		实例160	0.682	0.903
实例 179		实例160	1.147	1.162
实例 180		实例160	1.130	1.935

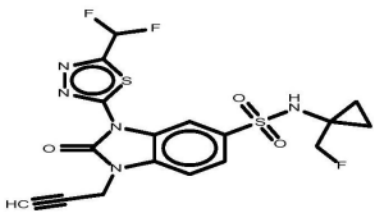
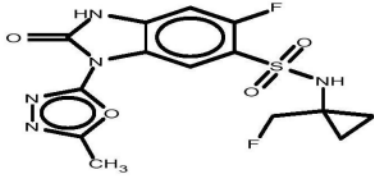
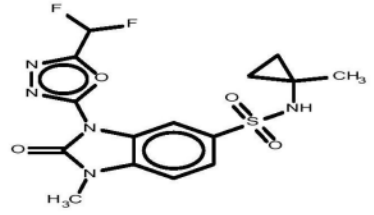
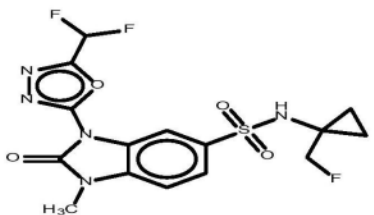
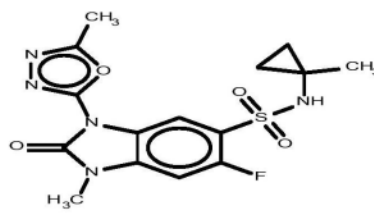
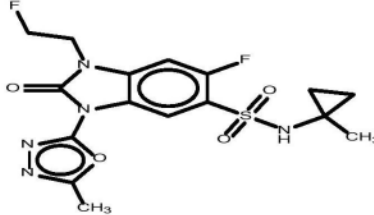
[1915]

实例 181		实例160	0.291	0.109
实例 182		实例160	0.309	0.537
实例 183		实例160	0.549	0.376
实例 184		实例160	1.394	0.701
实例 185		苯并咪唑酮 N1-烷基化	3.780	0.740
实例 186		实例185	4.228	3.118

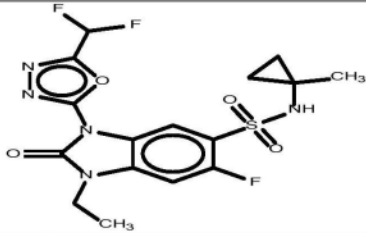
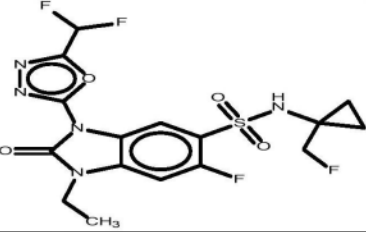
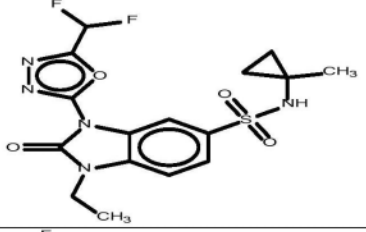
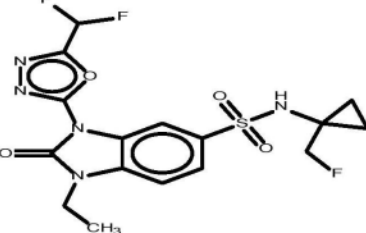
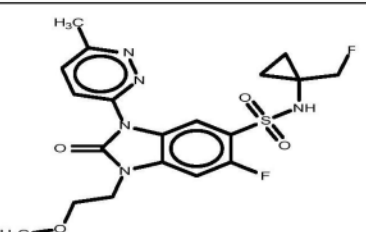
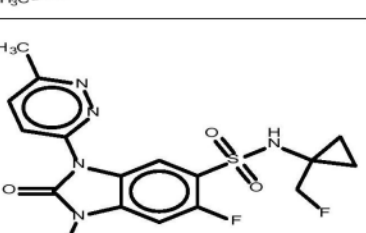
[1916]

实例 187		实例185	0.427	0.201
实例 188		实例185	0.610	0.347
实例 189		苯并咪唑酮 N1-烷基化	1.793	1.226
实例 190		苯并咪唑酮 N1-烷基化	0.934	0.404
实例 191		苯并咪唑酮 N1-烷基化	0.967	0.807
实例 192		实例160	1.455	11.680

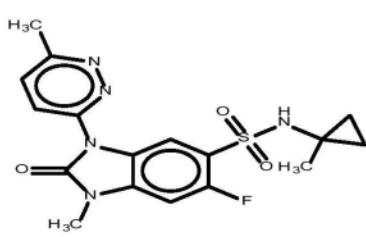
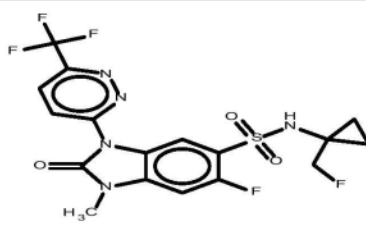
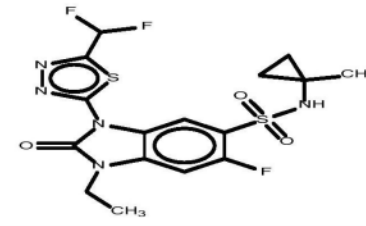
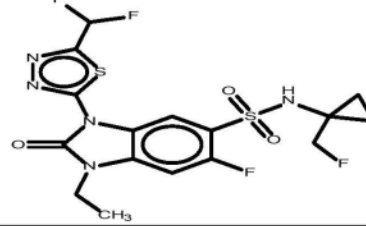
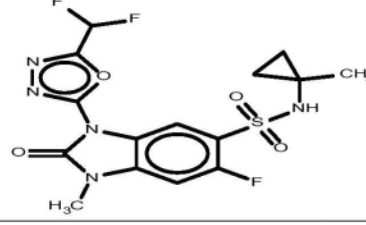
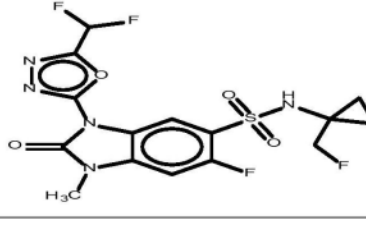
[1917]

实例 193		苯并咪唑酮 N1-烷基化	0.153	0.040
实例 194		实例160	1.240	>30
实例 195		实例160	1.009	0.457
实例 196		实例160	0.789	0.469
实例 197		苯并咪唑酮 N1-烷基化	0.759	0.538
实例 198		苯并咪唑酮 N1-烷基化	0.419	0.297

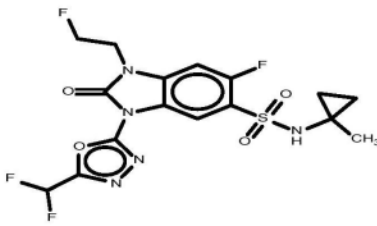
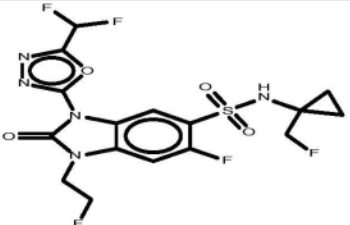
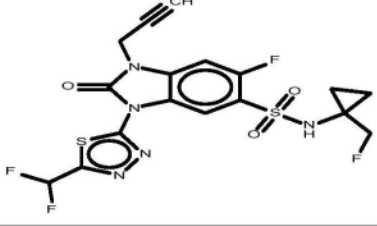
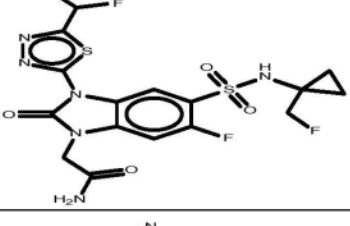
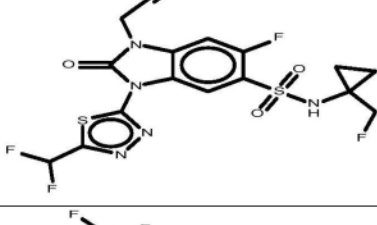
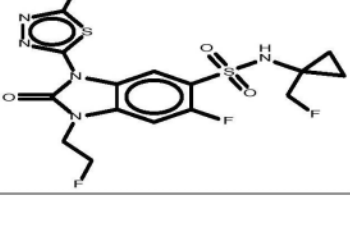
[1918]

实例 199		实例160	0.314	0.145
实例 200		实例160	0.112	0.126
实例 201		实例160	0.759	0.189
实例 202		实例160	0.421	0.240
实例 203		实例160	4.833	3.704
实例 204		实例160	6.190	4.229

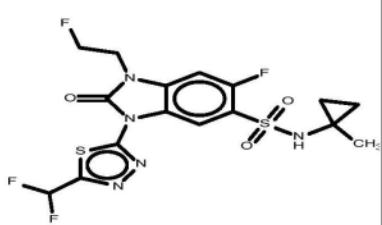
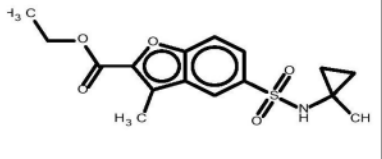
[1919]

实例 205		实例160	6.687	5.756
实例 206		实例160	3.974	0.970
实例 207		实例160	0.133	0.024
实例 208		实例160	0.054	0.029
实例 209		实例160	0.930	0.219
实例 210		实例160	0.349	0.224

[1920]

实例 211		实例160	0.401	0.135
实例 212		实例160	0.129	0.110
实例 213		苯并咪唑酮 N1-烷基化	0.029	0.016
实例 214		实例215	0.165	1.525
实例 215		实例160	0.170	0.086
实例 216		实例160	0.051	0.033

[1921]

实例 217		实例160	0.156	0.036
实例 218		磺酰胺合成	15.82	2.810

[1922] 表2-LCMS数据

[1923]

	高 pH					低 pH				
实例	LC-MS 方法	LC-MS 纯度	加合物	观测 MW	RT (min)	LC-MS 方法	LC-MS 纯度	加合物	观测 MW	RT (min)
实例 1	B	> 95	[M+H] ⁺	440.0	0.80	B	> 95	[M+H] ⁺	439.9	0.80
实例 2	A	> 95	[M+H] ⁺	336.6	0.96	A	> 95	[M+H] ⁺	336.6	1.02
实例 3	A	> 95	[M+H] ⁺	372.6	1.08	A	> 95	[M+H] ⁺	372.6	1.09
实例 4	A	85-90	[M+H] ⁺	398.6	1.17	A	90-95	[M+H] ⁺	398.6	1.19
实例 5	B	> 95	[M+H] ⁺	373.0	0.60	B	> 95	[M+H] ⁺	373.0	0.62
实例 6	A	90-95	[M-H] ⁻	370.5	1.02	A	90-95	[M+H] ⁺	372.5	1.01
实例 7	A	90-95	[M+H] ⁺	338.6	1.06	A	90-95	[M+H] ⁺	338.6	1.05
实例 8	A	> 95	[M+H] ⁺	350.6	1.09	A	> 95	[M+H] ⁺	350.6	1.09

[1924]

实例 9	A	> 95	[M+H] ⁺	350.5	1.08	A	> 95	[M+H] ⁺	350.5	1.08
实例 10	A	> 95	[M+H] ⁺	366.6	0.89	A	> 95	[M+H] ⁺	366.6	0.86
实例 11	A	90-95	[M+H] ⁺	350.6	1.09	A	90-95	[M+H] ⁺	350.6	1.10
实例 12	A	> 95	[M+H] ⁺	378.6	1.22	A	> 95	[M+H] ⁺	378.6	1.22
实例 13	B	> 95	[M+H] ⁺	373.0	0.59	B	> 95	[M+H] ⁺	373.0	0.64
实例 14	A	> 95	[M+H] ⁺	380.6	0.87	A	> 95	[M+H] ⁺	380.6	0.86
实例 15	A	90-95	[M+H] ⁺	352.6	1.12	A	90-95	[M-H] ⁻	350.5	1.13
实例 16	A	> 95	[M+H] ⁺	364.6	1.15	A	> 95	[M+H] ⁺	364.6	1.16
实例 17	A	> 95	[M+H] ⁺	320.5	0.93	A	> 95	[M+H] ⁺	320.6	0.92
实例 18	A	90-95	[M+H] ⁺	322.6	0.95	A	> 95	[M+H] ⁺	322.6	0.95
实例 19	A	> 95	[M-H] ⁻	348.6	1.06	A	> 95	[M+H] ⁺	350.6	1.06
实例 20	A	90-95	[M-H] ⁻	374.6	1.07	A	< 85	[M-H] ⁻	374.6	1.09
实例 21	A	> 95	[M-H] ⁻	377.5	0.78	A	> 95	[M-H] ⁻	377.5	0.82
实例 22	A	90-95	[M+H] ⁺	368.5	0.89	A	90-95	[M-H] ⁻	366.5	0.88
实例 23	A	90-95	[M+H] ⁺	376.5	0.88	A	90-95	[M-H] ⁻	374.5	0.85
实例 24	A	85-90	[M-H] ⁻	322.5	0.97	A	85-90	[M-H] ⁻	322.5	0.97
实例 25	A	> 95	[M-H] ⁻	391.5	0.88	A	> 95	[M-H] ⁻	391.5	0.87
实例 26	A	> 95	[M+H] ⁺	364.4	1.02	A	90-95	[M+H] ⁺	364.4	1.02
实例 27	A	90-95	[M+H] ⁺	386.5	1.09	A	> 95	[M-H] ⁻	384.5	1.10
实例 28	A	> 95	[M+H] ⁺	392.6	1.28	A	> 95	[M+H] ⁺	392.6	1.30

[1925]

实例 29	A	> 95	[M+H] ⁺	400.5	1.15	A	> 95	[M+H] ⁺	400.5	1.16
实例 30	A	> 95	[M+H] ⁺	400.5	1.15	A	> 95	[M+H] ⁺	400.5	1.16
实例 31	A	> 95	[M+H] ⁺	400.4	1.14	A	> 95	[M+H] ⁺	400.5	1.15
实例 32	A	> 95	[M+H] ⁺	353.5	1.03	A	> 95	[M+H] ⁺	353.5	1.03
实例 33	B	> 95	[M+H] ⁺	386.1	0.78	B	> 95	[M+H] ⁺	386.1	0.78
实例 34	B	> 95	[M+H] ⁺	386.1	0.78	B	> 95	[M+H] ⁺	386.0	0.78
实例 35	B	> 95	[M+H] ⁺	402.1	0.76	B	> 95	[M+H] ⁺	402.1	0.76
实例 36	B	> 95	[M+H] ⁺	402.1	0.74	B	> 95	[M+H] ⁺	402.0	0.74
实例 37	B	> 95	[M+H] ⁺	402.1	0.74	B	> 95	[M+H] ⁺	402.1	0.74
实例 38	B	> 95	[M+H] ⁺	406.0	0.79	B	> 95	[M+H] ⁺	406.0	0.79
实例 39	B	> 95	[M+H] ⁺	406.0	0.79	B	> 95	[M+H] ⁺	406.0	0.79
实例 40	B	> 95	[M+H] ⁺	390.0	0.75	B	> 95	[M+H] ⁺	390.0	0.75
实例 41	B	> 95	[M+H] ⁺	390.0	0.75	B	> 95	[M+H] ⁺	390.0	0.75
实例 42	B	> 95	[M+H] ⁺	390.0	0.75	B	> 95	[M+H] ⁺	390.0	0.75
实例 43	B	> 95	[M+H] ⁺	397.0	0.71	B	> 95	[M+H] ⁺	397.0	0.71
实例 44	B	> 95	[M-H] ⁻	395.0	0.70	B	> 95	[M+H] ⁺	414.1	0.71
实例 45	B	> 95	[M+H] ⁺	397.0	0.70	B	> 95	[M+H] ⁺	397.1	0.70
实例 46	B	> 95	[M+H] ⁺	440.0	0.82	B	> 95	[M+H] ⁺	440.0	0.82
实例 47	B	> 95	[M+H] ⁺	408.0	0.74	B	> 95	[M+H] ⁺	408.0	0.74
实例 48	B	> 95	[M+H] ⁺	440.0	0.85	B	> 95	[M+H] ⁺	440.0	0.85

[1926]

实例 49	B	> 95	[M+H] ⁺	400.1	0.82	B	> 95	[M+H] ⁺	400.1	0.82
实例 50	B	> 95	[M+H] ⁺	432.1	0.75	B	> 95	[M+H] ⁺	432.1	0.75
实例 51	B	> 95	[M+H] ⁺	408.0	0.77	B	> 95	[M-H] ⁻	406.0	0.77
实例 52	A	90- 95	[M+H] ⁺	348.4	1.00	A	> 95	[M+H] ⁺	384.5	1.00
实例 53	A	> 95	[M-H] ⁻	363.5	1.10	A	> 95	[M+H] ⁺	365.5	1.08
实例 54	A	> 95	[M+H] ⁺	392.5	1.00	A	> 95	[M+H] ⁺	392.5	1.01
实例 55	A	> 95	[M+H] ⁺	339.5	0.95	A	> 95	[M+H] ⁺	339.5	0.94
实例 56	A	> 95	[M+H] ⁺	314.5	0.88	A	> 95	[M+H] ⁺	314.4	0.87
实例 57	A	> 95	[M+H] ⁺	358.5	1.07	A	> 95	[M+H] ⁺	358.5	1.06
实例 58	B	> 95	[M+H] ⁺	415.0	0.72	B	> 95	[M+H] ⁺	415.0	0.72
实例 59	B	> 95	[M-H] ⁻	413.0	0.58	B	> 95	[M+H] ⁺	415.0	0.58
实例 60	B	> 95	[M-H] ⁻	419.0	0.57	B	> 95	[M-H] ⁻	419.0	0.57
实例 61	B	> 95	[M+H] ⁺	432.1	0.59	B	> 95	[M+H] ⁺	432.1	0.59
实例 62	B	> 95	[M-H] ⁻	404.9	0.70	B	90- 95	[M-H] ⁻	404.9	0.69
实例 63	B	> 95	[M+H] ⁺	446.0	0.61	B	> 95	[M+H] ⁺	446.1	0.61
实例 64	B	> 95	[M+H] ⁺	376.0	0.60	B	> 95	[M+H] ⁺	376.0	0.60
实例 65	B	> 95	[M+H] ⁺	392.9	0.62	B	> 95	[M+H] ⁺	393.0	0.63
实例 66	A	> 95	[M-H] ⁻	416.5	0.95	A	> 95	[M-H] ⁻	416.5	0.93
实例 67	A	> 95	[M-H] ⁻	416.5	0.71	A	> 95	[M-H] ⁻	416.5	0.95
实例 68	A	> 95	[M+H] ⁺	380.4	0.99	A	> 95	[M+H] ⁺	380.4	0.99

[1927]

实例 69	A	> 95	[M-H]-	433.4	0.74	A	> 95	[M-H]-	433.4	1.00
实例 70	A	> 95	[M-H]-	435.4	0.72	A	> 95	[M-H]-	435.4	0.98
实例 71	A	> 95	[M+H]+	464.5	1.01	A	> 95	[M+H]+	464.5	1.01
实例 72	A	> 95	[M+H]+	376.4	1.02	A	> 95	[M+H]+	376.4	0.99
实例 73	A	> 95	[M+H]+	474.4	1.21	A	> 95	[M+H]+	474.4	1.22
实例 74	A	> 95	[M+H]+	450.5	0.93	A	> 95	[M+H]+	450.5	0.94
实例 75	A	> 95	[M+H]+	448.5	1.17	A	> 95	[M+H]+	448.5	1.18
实例 76	A	90-95	[M-H]-	457.5	1.27	A	> 95	[M-H]-	457.5	1.28
实例 77	A	> 95	[M+H]+	366.4	0.95	A	> 95	[M+H]+	366.4	0.95
实例 78	A	> 95	[M+H]+	434.4	1.21	A	> 95	[M+H]+	434.4	1.22
实例 79	A	> 95	[M+H]+	416.4	1.12	A	> 95	[M+H]+	416.4	1.13
实例 80	A	> 95	[M+H]+	366.5	0.73	A	> 95	[M+H]+	366.5	0.89
实例 81	A	90-95	[M+H]+	381.5	0.85	A	90-95	[M+H]+	381.5	0.86
实例 82	A	> 95	[M+H]+	420.5	1.14	A	> 95	[M+H]+	420.5	1.15
实例 83	A	> 95	[M+H]+	477.5	1.04	A	> 95	[M+H]+	477.5	1.00
实例 84	A	> 95	[M+H]+	474.6	0.99	A	> 95	[M+H]+	474.6	1.00
实例 85	A	> 95	[M+H]+	437.6	1.00	A	> 95	[M+H]+	437.3	0.72
实例 86	A	> 95	[M+H]+	486.6	1.17	A	> 95	[M+H]+	486.6	1.19
实例 87	A	> 95	[M+H]+	491.6	1.04	A	> 95	[M+H]+	491.6	1.03
实例 88	A	> 95	[M+H]+	527.5	1.14	A	> 95	[M+H]+	527.5	1.17

[1928]

实例 89	A	90-95	[M+H] ⁺	393.5	0.86	A	90-95	[M+H] ⁺	393.5	0.86
实例 90	A	> 95	[M+H] ⁺	477.5	1.10	A	> 95	[M+H] ⁺	477.5	1.12
实例 91	A	> 95	[M-H] ⁻	457.5	0.88	A	> 95	[M-H] ⁻	457.6	0.90
实例 92	A	> 95	[M+H] ⁺	459.5	0.89	A	> 95	[M+H] ⁺	459.4	0.91
实例 93	A	> 95	[M-H] ⁻	474.6	1.06	A	90-95	[M-H] ⁻	474.6	1.09
实例 94	A	> 95	[M+H] ⁺	350.6	0.67	A	85-90	[M+H] ⁺	350.6	0.82
实例 95	A	> 95	[M+H] ⁺	476.6	1.07	A	> 95	[M+H] ⁺	476.6	1.10
实例 96	A	> 95	[M+H] ⁺	473.6	1.01	A	> 95	[M+H] ⁺	473.6	1.04
实例 97	A	> 95	[M+H] ⁺	476.6	0.97	A	> 95	[M+H] ⁺	476.6	1.00
实例 98	A	> 95	[M+H] ⁺	366.5	1.05	A	> 95	[M+H] ⁺	366.5	1.08
实例 99	A	90-95	[M+H] ⁺	475.6	0.96	A	90-95	[M+H] ⁺	475.6	0.98
实例 100	A	> 95	[M+H] ⁺	404.5	1.05	A	> 95	[M+H] ⁺	404.5	1.08
实例 101	A	> 95	[M+H] ⁺	447.6	0.98	A	> 95	[M+H] ⁺	447.6	0.98
实例 102	A	> 95	[M+H] ⁺	446.6	0.92	A	> 95	[M+H] ⁺	446.6	0.91
实例 103	A	> 95	[M+H] ⁺	460.6	1.18	A	> 95	[M+H] ⁺	460.6	1.19
实例 104	A	> 95	[M+H] ⁺	476.6	1.23	A	> 95	[M+H] ⁺	476.6	1.24
实例 105	A	90-95	[M+H] ⁺	507.4	1.15	A	> 95	[M+H] ⁺	507.4	1.18
实例 106	A	> 95	[M+H] ⁺	490.3	1.18	A	> 95	[M+H] ⁺	490.3	1.20
实例 107	A	> 95	[M+H] ⁺	490.4	1.19	A	> 95	[M+H] ⁺	490.4	1.21
实例 108	A	> 95	[M+H] ⁺	555.3	1.21	A	> 95	[M+H] ⁺	555.3	1.23

[1929]

实例 109	A	> 95	[M+H] ⁺	471.4	0.97	A	> 95	[M+H] ⁺	471.4	0.98
实例 110	A	90-95	[M+H] ⁺	477.3	1.01	A	> 95	[M+H] ⁺	477.4	1.02
实例 111	A	> 95	[M+H] ⁺	476.3	1.12	A	> 95	[M+H] ⁺	476.4	1.14
实例 112	A	> 95	[M+H] ⁺	465.4	1.03	A	> 95	[M+H] ⁺	465.4	1.03
实例 113	A	> 95	[M] ⁺	459.4	1.14	A	> 95	[M] ⁺	459.4	1.15
实例 114	A	> 95	[M+H] ⁺	398.3	1.07	A	> 95	[M+H] ⁺	398.3	1.08
实例 115	A	> 95	[M+H] ⁺	349.3	1.05	A	> 95	[M+H] ⁺	349.3	1.07
实例 116	A	> 95	[M+H] ⁺	398.3	1.00	A	> 95	[M+H] ⁺	398.3	1.01
实例 117	A	> 95	[M+H] ⁺	489.4	0.84	A	> 95	[M+H] ⁺	489.4	0.84
实例 118	A	> 95	[M+H] ⁺	445.3	0.96	A	> 95	[M+H] ⁺	445.3	0.97
实例 119	A	> 95	[M] ⁺	350.3	0.89	A	> 95	[M] ⁺	350.3	0.90
实例 120	A	> 95	[M+H] ⁺	444.3	0.88	A	> 95	[M+H] ⁺	444.3	0.89
实例 121	A	> 95	[M+H] ⁺	458.3	0.91	A	> 95	[M+H] ⁺	458.4	0.92
实例 122	A	> 95	[M+H] ⁺	364.3	0.90	A	> 95	[M+H] ⁺	364.3	0.90
实例 123	A	> 95	[M+H] ⁺	448.2	1.18	A	90-95	[M+H] ⁺	448.2	1.20
实例 124	A	> 95	[M+H] ⁺	421.3	0.79	A	90-95	[M+H] ⁺	421.3	0.77
实例 125	A	> 95	[M+H] ⁺	394.3	0.81	A	> 95	[M+H] ⁺	394.3	0.66
实例 126	A	> 95	[M+H] ⁺	439.3	1.27	A	> 95	[M+H] ⁺	439.3	1.30
实例 127	A	> 95	[M+H] ⁺	457.3	1.26	A	> 95	[M+H] ⁺	457.3	1.29
实例 128	A	> 95	[M+H] ⁺	403.3	1.26	A	> 95	[M+H] ⁺	403.3	1.29

[1930]

实例 129	A	> 95	[M+H] ⁺	474.3	1.11	A	> 95	[M+H] ⁺	474.3	1.12
实例 130	A	> 95	[M+H] ⁺	417.2	1.11	A	> 95	[M+H] ⁺	417.2	1.13
实例 131	A	> 95	[M+H] ⁺	471.3	1.20	A	> 95	[M+H] ⁺	471.3	1.23
实例 132	A	> 95	[M+H] ⁺	448.3	1.20	A	> 95	[M+H] ⁺	448.3	1.22
实例 133	C	> 95	[M+H] ⁺	435.2	1.45	A	> 95	[M+H] ⁺	435.3	0.67
实例 134	C	> 95	[M+H] ⁺	408.3	1.54	A	> 95	[M+H] ⁺	408.3	0.92
实例 135	C	> 95	[M+H] ⁺	451.3	1.01	A	> 95	[M+H] ⁺	451.3	0.74
实例 136	C	90-95	[M+H] ⁺	477.3	1.63	A	90-95	[M+H] ⁺	477.4	0.77
实例 137	C	90-95	[M+H] ⁺	421.3	1.51	A	> 95	[M+H] ⁺	421.3	0.65
实例 138	C	90-95	[M+H] ⁺	461.4	1.58	A	> 95	[M+H] ⁺	461.4	0.70
实例 139	C	90-95	[M+H] ⁺	461.4	1.49	A	> 95	[M+H] ⁺	461.4	0.70
实例 140	C	90-95	[M+H] ⁺	461.4	1.70	A	> 95	[M+H] ⁺	461.4	0.70
实例 141	C	> 95	[M+H] ⁺	463.4	1.48	A	> 95	[M+H] ⁺	463.4	0.68
实例 142	C	> 95	[M+H] ⁺	447.4	0.96	A	> 95	[M+H] ⁺	447.4	0.68
实例 143	C	> 95	[M+H] ⁺	477.3	1.70	A	> 95	[M+H] ⁺	477.3	0.77
实例 144	A	> 95	[M+H] ⁺	391.3	1.00	A	> 95	[M+H] ⁺	391.3	1.02
实例 145	A	90-95	[M+H] ⁺	453.3	1.19	A	> 95	[M+H] ⁺	453.3	1.22
实例 146	A	85-90	[M+H] ⁺	458.3	1.29	A	> 95	[M+H] ⁺	458.3	1.32
实例 147	C	> 95	[M+H] ⁺	424.2	1.58	A	> 95	[M+H] ⁺	424.3	1.03
实例 148	C	90-95	[M+H] ⁺	438.3	1.70	A	> 95	[M+H] ⁺	438.3	1.07

[1931]

实例 149	C	> 95	[M+H] ⁺	476.8	1.69	A	90- 95	[M+H] ⁺	477.3	0.77
实例 150	C	> 95	[M+H] ⁺	422.3	1.58	A	> 95	[M+H] ⁺	422.2	0.94
实例 151	C	> 95	[M+H] ⁺	421.2	1.35	A	> 95	[M+H] ⁺	421.1	0.75
实例 152	C	> 95	[M+H] ⁺	479.2	1.60	A	> 95	[M+H] ⁺	479.2	0.77
实例 153	C	> 95	[M+H] ⁺	463.2	1.94	A	> 95	[M+H] ⁺	463.2	0.74
实例 154	C	> 95	[M+H] ⁺	437.2	1.45	A	> 95	[M+H] ⁺	437.1	0.83
实例 155	C	> 95	[M+H] ⁺	463.2	1.72	A	> 95	[M+H] ⁺	463.3	0.74
实例 156	A	> 95	[M+H] ⁺	398.1	0.95	A	> 95	[M+H] ⁺	398.1	0.95
实例 157	A	> 95	[M+H] ⁺	377.0	0.60	A	> 95	[M+H] ⁺	377.0	0.82
实例 158	A	> 95	[M+H] ⁺	405.0	0.91	A	> 95	[M+H] ⁺	405.0	0.96
实例 159	A	> 95	[M+H] ⁺	412.1	1.02	A	> 95	[M+H] ⁺	412.1	1.01
实例 160	A	> 95	[M+H] ⁺	442.1	0.99	A	> 95	[M+H] ⁺	442.1	0.98
实例 161	A	> 95	[M+H] ⁺	435.1	0.87	A	> 95	[M+H] ⁺	435.1	0.94
实例 162	A	> 95	[M+H] ⁺	471.1	1.01	A	> 95	[M+H] ⁺	471.1	1.07
实例 163	A	> 95	[M+H] ⁺	378.1	1.12	A	> 95	[M+H] ⁺	378.1	1.05
实例 164	A	> 95	[M+H] ⁺	528.1	1.08	A	> 95	[M+H] ⁺	528.1	1.08
实例 165	A	> 95	[M+H] ⁺	521.1	0.98	A	> 95	[M+H] ⁺	521.1	1.04
实例 166	A	> 95	[M+H] ⁺	405.0	0.98	A	> 95	[M+H] ⁺	405.0	0.98
实例 167	A	> 95	[M+H] ⁺	496.4	1.13	A	> 95	[M+H] ⁺	496.1	1.13
实例 168	A	90- 95	[M+H] ⁺	478.1	1.16	A	90- 95	[M+H] ⁺	478.1	1.17

[1932]

实例 169	A	> 95	[M+H] ⁺	460.1	1.14	A	> 95	[M+H] ⁺	460.1	1.15
实例 170	A	> 95	[M+H] ⁺	505.2	1.10	A	> 95	[M+H] ⁺	505.2	0.82
实例 171	A	90- 95	[M+H] ⁺	460.1	1.14	A	> 95	[M+H] ⁺	460.1	1.15
实例 172	A	90- 95	[M+H] ⁺	416.1	1.05	A	90- 95	[M+H] ⁺	416.1	1.06
实例 173	A	> 95	[M+H] ⁺	434.1	1.12	A	> 95	[M+H] ⁺	434.1	1.09
实例 174	A	> 95	[M+H] ⁺	452.1	1.08	A	> 95	[M+H] ⁺	452.1	1.09
实例 175	A	> 95	[M+H] ⁺	384.0	1.00	A	> 95	[M+H] ⁺	384.0	1.00
实例 176	A	> 95	[M+H] ⁺	380.2	1.08	A	> 95	[M+H] ⁺	380.1	1.08
实例 177	A	85- 90	[M+H] ⁺	398.1	1.03	A	85- 90	[M+H] ⁺	398.2	1.03
实例 178	A	90- 95	[M+H] ⁺	423.1	0.94	A	90- 95	[M+H] ⁺	423.1	0.94
实例 179	A	> 95	[M+H] ⁺	405.1	1.06	A	> 95	[M+H] ⁺	405.1	1.06
实例 180	A	> 95	[M+H] ⁺	423.1	1.02	A	> 95	[M+H] ⁺	423.1	1.02
实例 181	A	90- 95	[M+H] ⁺	434.1	1.10	A	90- 95	[M+H] ⁺	434.1	1.07
实例 182	A	> 95	[M+H] ⁺	424.2	1.10	A	> 95	[M+H] ⁺	424.2	1.11
实例 183	A	> 95	[M+H] ⁺	428.2	1.03	A	> 95	[M+H] ⁺	428.2	1.03
实例 184	A	90- 95	[M+H] ⁺	442.2	1.06	A	90- 95	[M+H] ⁺	442.1	1.06
实例 185	A	> 95	[M+H] ⁺	456.3	1.09	A	> 95	[M+H] ⁺	456.2	1.10
实例 186	A	> 95	[M+H] ⁺	455.0	1.04	A	> 95	[M+H] ⁺	455.2	0.75
实例 187	A	> 95	[M+H] ⁺	456.2	1.01	A	> 95	[M+H] ⁺	456.2	1.02
实例 188	A	> 95	[M+H] ⁺	455.2	0.96	A	> 95	[M+H] ⁺	455.2	0.69

[1933]

实例 189	A	> 95	[M+H] ⁺	364.2	0.89	A	> 95	[M+H] ⁺	364.2	0.86
实例 190	A	90-95	[M+H] ⁺	378.2	0.95	A	90-95	[M+H] ⁺	378.2	0.93
实例 191	A	90-95	[M+H] ⁺	396.2	0.92	A	90-95	[M+H] ⁺	396.2	0.90
实例 192	A	> 95	[M+H] ⁺	368.1	0.68	A	> 95	[M+H] ⁺	368.1	0.81
实例 193	A	> 95	[M-H] ⁻	456.1	1.14	A	> 95	[M+H] ⁺	458.1	1.12
实例 194	A	90-95	[M+H] ⁺	386.1	0.65	A	90-95	[M+H] ⁺	386.1	0.76
实例 195	A	85-90	[M+H] ⁺	400.2	1.01	A	90-95	[M+H] ⁺	400.2	1.00
实例 196	A	90-95	[M+H] ⁺	418.1	0.98	A	90-95	[M+H] ⁺	418.1	0.95
实例 197	A	> 95	[M+H] ⁺	382.1	0.90	A	> 95	[M+H] ⁺	382.1	0.88
实例 198	A	> 95	[M+H] ⁺	414.2	0.94	A	> 95	[M+H] ⁺	414.2	0.91
实例 199	A	> 95	[M+H] ⁺	432.1	1.07	A	90-95	[M+H] ⁺	432.1	1.07
实例 200	A	> 95	[M+H] ⁺	450.1	1.03	A	> 95	[M+H] ⁺	450.1	1.03
实例 201	A	90-95	[M+H] ⁺	414.1	1.06	A	90-95	[M+H] ⁺	414.1	1.05
实例 202	A	> 95	[M+H] ⁺	432.2	1.02	A	> 95	[M+H] ⁺	432.2	1.00
实例 203	A	> 95	[M-H] ⁻	452.2	0.95	A	> 95	[M+H] ⁺	454.2	0.95
实例 204	A	> 95	[M-H] ⁻	408.2	0.91	A	> 95	[M+H] ⁺	410.2	0.91
实例 205	A	> 95	[M-H] ⁻	390.2	0.95	A	> 95	[M+H] ⁺	392.2	0.95
实例 206	A	> 95	[M-H] ⁻	462.2	1.12	A	> 95	[M+H] ⁺	464.2	1.12
实例 207	A	> 95	[M+H] ⁺	448.2	1.20	A	> 95	[M+H] ⁺	448.2	1.20
实例 208	A	> 95	[M+H] ⁺	466.1	1.16	A	> 95	[M+H] ⁺	466.1	1.15

[1934]

实例 209	A	> 95	[M+H] ⁺	418.1	1.01	A	> 95	[M+H] ⁺	418.1	1.01
实例 210	A	90-95	[M+H] ⁺	436.1	0.98	A	90-95	[M+H] ⁺	436.1	0.97
实例 211	A	> 95	[M+H] ⁺	450.2	1.04	A	> 95	[M+H] ⁺	450.1	1.04
实例 212	A	> 95	[M-H] ⁻	468.1	1.00	A	> 95	[M+H] ⁺	468.2	1.00
实例 213	A	> 95	[M-H] ⁻	474.1	1.13	A	> 95	[M+H] ⁺	476.1	1.12
实例 214	A	> 95	[M-H] ⁻	493.1	0.93	A	> 95	[M+H] ⁺	495.1	0.93
实例 215	A	> 95	[M-H] ⁻	475.1	1.07	A	> 95	[M-H] ⁻	475.1	1.06
实例 216	A	> 95	[M-H] ⁻	482.1	1.12	A	> 95	[M+H] ⁺	484.2	1.11
实例 217	A	> 95	[M-H] ⁻	464.1	1.13	A	> 95	[M+H] ⁺	466.1	1.14
实例 218	A	> 95	[M+H] ⁺	338.1	1.21	A	> 95	[M+H] ⁺	338.2	1.20

[1935] 表3-¹H NMR数据

[1936]

实例	NMR 纯度	¹ H NMR
实例 73	> 95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ = 9.03 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.12 - 7.03 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 5.04 (s, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 0.85 - 0.77 (m, 2H), 0.56 - 0.42 (m, 2H)
实例 82	> 95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ = 9.04 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.93 (dd, <i>J</i> = 2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.90 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.34 - 1.28 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.88 - 0.81 (m, 2H), 0.69 - 0.60 (m, 2H), 0.57 - 0.47 (m, 4H)
实例 83	> 95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ = 9.03 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 1.9, 8.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 0.82 (s, 2H), 0.55 - 0.45 (m, 2H)
实例 84	> 95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ = 9.04 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.6 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.02 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 0.87 - 0.76 (m, 2H), 0.55 - 0.45 (m, 2H)

[1937]

实例 86	> 95	^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ = 9.02 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 1.6, 8.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.87 - 0.76 (m, 2H), 0.54 - 0.43 (m, 2H)
实例 87	> 95	^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ = 9.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.99 (s, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 0.86 - 0.79 (m, 2H), 0.54 - 0.48 (m, 2H)
实例 88	> 95	^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ = 9.05 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 53.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.06 (br. s., 1H), 2.62 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 0.82 (br. s., 2H), 0.56 - 0.46 (m, 2H)
实例 90	> 95	^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ = 9.02 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.99 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.84 - 0.78 (m, 2H), 0.55 - 0.47 (m, 2H)
实例 98	> 95	^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ = 9.01 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 0.87 - 0.79 (m, 2H), 0.56 - 0.48 (m, 2H)
实例 99	> 95	^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ = 8.46 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.04 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 0.85 - 0.75 (m, 2H), 0.56 - 0.45 (m, 2H)
实例 100	> 95	^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ = 9.05 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.82 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.42 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 1.26 (s, 4H), 0.87 - 0.81 (m, 3H), 0.54 - 0.48 (m, 3H)
实例 101	> 95	^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ = 9.05 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.00 (s, 1H), 2.82 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 0.87 - 0.78 (m, 2H), 0.53 - 0.47 (m, 2H)
实例 102	> 95	^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12.84 (br. s, 1H), 8.77 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 1H), 7.83 (br. s, 1H), 7.74 (dd, J = 1.9, 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.70 - 0.52 (m, 2H), 0.44 - 0.28 (m, 2H)
实例 103	> 95	^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ = 9.01 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.93 (br. s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.97 (br. s, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 0.89 - 0.78 (m, 2H), 0.55 - 0.43 (m, 2H)
实例 104	> 95	^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ = 9.01 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 1.9, 8.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 0.86 - 0.78 (m, 2H), 0.53 - 0.45 (m, 2H)
实例 105	90-95	^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ = 8.87 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.02 (s, 1H), 4.15 (s, 3H),

[1938]

		2.62 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 0.85 - 0.77 (m, 2H), 0.54 - 0.46 (m, 2H)
实例 107	> 95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ = 9.04 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 0.87 - 0.78 (m, 2H), 0.54 - 0.46 (m, 2H)
实例 108	> 95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ = 8.85 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.02 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.90 - 0.80 (m, 2H), 0.61 - 0.50 (m, 2H)
实例 111	> 95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ = 9.13 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 1.9, 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.96 - 4.88 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 0.83 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 2H), 0.51 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 2H)
实例 112	> 95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ = 8.42 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.57 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.51 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.24 (s, 3H), 0.83 - 0.75 (m, 2H), 0.54 - 0.45 (m, 2H)
实例 116	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.71 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 8.37 (br. s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.78 - 0.55 (m, 2H), 0.49 - 0.34 (m, 2H)
实例 117	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.90 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 2.74 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.62 (br. s., 2H), 0.39 (br. s., 2H)
实例 129	> 95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ = 8.76 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 1.4, 8.6 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 0.87 - 0.78 (m, 2H), 0.52 - 0.46 (m, 2H)
实例 130	> 95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ = 8.67 (br. s., 1H), 8.64 - 8.55 (m, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 5.08 - 4.95 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.53 (br. s., 1H), 1.37 - 1.27 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.08 (dd, <i>J</i> = 3.5, 7.8 Hz, 2H), 0.85 - 0.75 (m, 2H), 0.53 - 0.42 (m, 2H)
实例 131	> 95	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ = 8.70 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.04 - 7.87 (m, 3H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 5.06 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.86 - 0.77 (m, 2H), 0.54 - 0.46 (m, 2H)
实例 135	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.76 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.99 (br. s., 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.02 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.76 - 2.73 (m, 3H), 2.29 - 2.23 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 0.64 - 0.56 (m, 2H), 0.38 - 0.30 (m, 2H)

[1939]

实例 143	> 95	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 9.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.28 (br. s., 1H), 4.33 (dd, J = 4.3, 14.2 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 9.4, 14.2 Hz, 1H), 2.91 (td, J = 4.1, 11.8 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.55 - 2.46 (m, 4H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 1.77 - 1.53 (m, 5H), 1.43 - 1.30 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 0.89 - 0.76 (m, 2H), 0.56 - 0.43 (m, 2H)
实例 145	> 95	^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ = 8.77 (s, 1H), 8.68 - 8.58 (m, 2H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 5.01 (br. s., 1H), 2.62 - 2.43 (m, 1H), 1.35 (td, J = 3.9, 7.7 Hz, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.11 (qd, J = 3.8, 7.6 Hz, 2H), 0.86 - 0.77 (m, 2H), 0.55 - 0.46 (m, 2H)
实例 147	> 95	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 9.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.19 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.75 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 0.91 - 0.80 (m, 2H), 0.53 - 0.48 (m, 2H)
实例 148	90-95	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 9.03 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.13 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.09 (quin, J = 6.1 Hz, 2H), 1.26 - 1.20 (m, 3H), 0.86 - 0.80 (m, 2H), 0.54 - 0.46 (m, 2H)
实例 152	> 95	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 9.02 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 1.9, 8.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.13 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.75 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 1.23 (s, 3H), 0.88 - 0.78 (m, 2H), 0.55 - 0.44 (m, 2H)
实例 154	> 95	^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.76 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 1.9, 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (br. s., 1H), 6.94 (br. s., 1H), 4.18 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.58 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.64 - 0.57 (m, 2H), 0.42 - 0.32 (m, 2H)
实例 155	> 95	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 9.02 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 1.9, 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.05 (dd, J = 4.8, 14.3 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 7.2, 14.3 Hz, 1H), 3.10 (ddd, J = 2.6, 7.0, 9.5 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.79 - 2.73 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 1H), 1.85 - 1.71 (m, 3H), 1.24 (s, 3H), 0.89 - 0.78 (m, 2H), 0.55 - 0.44 (m, 2H)
实例 156	> 95	^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 位移 = 8.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.63 - 8.39 (m, 1H), 7.84 - 7.73 (m, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 0.69 (br s, 4H)
实例 157	> 95	^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 位移 = 12.36 (br s, 1H), 9.18 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.78 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.75 (br s, 3H), 1.39 (br s, 2H), 1.24 (br s, 2H)
实例 158	> 95	^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 位移 = 8.85 - 8.77 (m, 1H), 8.42 - 8.37 (m, 1H), 8.45 - 8.37 (m, 2H), 7.90 - 7.77 (m, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 1H), 4.06 (br d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.38 (br s, 2H), 1.33

[1940]

		- 1.28 (m, 2H), 1.25 - 1.20 (m, 2H)
实例 159	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) 位移 = 8.76 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 7.81 - 7.73 (m, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.09 - 3.97 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 0.69 (s, 4H)
实例 160	> 95	¹ H NMR (300MHz, CDCL3) 位移 = 9.10 - 9.02 (m, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 5.50 - 5.36 (m, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.24 - 4.16 (m, 2H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 3.76 (br s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.82 (br s, 3H), 1.04 (br s, 2H), 0.80 (br s, 2H)
实例 161	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) 位移 = 9.25 - 9.18 (m, 1H), 8.81 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.20 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.68 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.41 (s, 2H), 1.27 - 1.21 (m, 2H)
实例 162	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) 位移 = 9.26 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.94 - 7.61 (m, 3H), 4.23 (br s, 2H), 3.70 (br s, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.42 (br s, 2H), 1.24 (br s, 2H)
实例 163	> 95	¹ H NMR (300MHz, CDCL3) 位移 = 9.08 (s, 1H), 8.00 - 7.88 (m, 1H), 7.40 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.26 - 6.88 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.23 (br t, J=4.8 Hz, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.78 (br t, J=4.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.05 (br s, 2H), 0.81 (br s, 2H)
实例 164	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) 位移 = 8.80 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.87 - 7.43 (m, 3H), 6.13 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 0.70 (br s, 4H)
实例 165	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) 位移 = 8.85 (s, 1H), 8.45 - 8.25 (m, 1H), 7.91 - 7.80 (m, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 1H), 7.92 - 7.38 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.44 - 1.35 (m, 2H), 1.23 (br s, 2H)
实例 166	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) 位移 = 8.55 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.60 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.42 - 0.31 (m, 2H), 0.18 - 0.07 (m, 2H)
实例 167	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) 位移 = 8.81 (s, 1H), 8.72 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.86 - 7.43 (m, 2H), 4.41 - 4.09 (m, 4H), 3.68 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 0.83 - 0.69 (m, 4H)
实例 168	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) 位移 = 8.75 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.90 - 7.40 (m, 2H), 4.19 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.68 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.73 - 0.63 (m, 2H), 0.49 - 0.38 (m, 2H)
实例 169	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) 位移 = 8.79 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.86 - 7.43 (m, 3H), 4.20 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.69 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.68 - 0.56 (m, 2H), 0.45 - 0.33 (m, 2H)

[1941]

实例 170	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) 位移 = 8.78 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.86 - 7.45 (m, 3H), 4.34 - 4.13 (m, 4H), 4.06 (t, J=6.6 Hz, 3H), 2.30 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.88 (t, J=6.6 Hz, 2H), 0.70 (s, 4H)
实例 171	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) 位移 = 8.65 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.67 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.73 - 0.61 (m, 2H), 0.48 - 0.37 (m, 2H)
实例 172	90-95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) 位移 = 8.79 (s, 1H), 8.63 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.24 (d, J=49.0 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 0.81 - 0.73 (m, 4H)
实例 173	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) 位移 = 8.72 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.85 - 7.43 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.73 - 0.61 (m, 2H), 0.48 - 0.37 (m, 2H)
实例 174	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ = 8.82 (s, 1H), 8.70 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.85 - 7.46 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 0.80 - 0.71 (m, 4H)
实例 175	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) 位移 = 8.82 (s, 1H), 8.74 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.81 (dd, J=1.9, 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.21 (d, J=49.3 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 0.73 - 0.64 (m, 4H)
实例 176	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) 位移 = 8.71 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.81 (dd, J=1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.70 - 0.59 (m, 2H), 0.46 - 0.35 (m, 2H)
实例 177	90-95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) 位移 = 8.69 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.80 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.34 - 4.12 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 0.71 (s, 4H)
实例 178	90-95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) 位移 = 8.78 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.32 - 4.13 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 0.74 - 0.67 (m, 4H)
实例 179	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) 位移 = 8.75 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.88 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.71 - 0.59 (m, 2H), 0.47 - 0.36 (m, 2H)
实例 180	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) 位移 = 8.74 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.87 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.35 - 4.14 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 0.74 (s, 4H)
实例 181	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) 位移 = 8.76 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.85 - 7.44 (m, 3H), 4.35 - 4.08 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 0.74 - 0.64 (m, 4H)
实例 182	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) 位移 = 8.73 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.79 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.19 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.70 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.65 (s, 3H),

[1942]

		1.12 (s, 3H), 0.70 - 0.60 (m, 2H), 0.46 - 0.36 (m, 2H)
实例 183	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 8.82 (s, 1H), 8.76 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.79 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.33 - 4.10 (m, 4H), 3.70 (t, J=5.3 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 0.70 (s, 4H)
实例 184	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 8.72 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.79 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.37 - 4.13 (m, 4H), 3.70 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 0.73 (s, 4H)
实例 185	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 8.71 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.80 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.35 - 4.12 (m, 2H), 4.06 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.38 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.97 (quin, J=6.4 Hz, 2H), 0.72 (s, 4H)
实例 186	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 8.72 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=1.7, 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.35 - 4.14 (m, 2H), 4.11 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 5H), 2.20 (s, 6H), 0.73 (s, 4H)
实例 187	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 8.76 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.77 (dd, J=1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.33 - 4.11 (m, 2H), 4.05 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.38 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.96 (quin, J=6.3 Hz, 2H), 0.69 (s, 4H)
实例 188	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 8.76 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.76 (dd, J=1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.33 - 4.13 (m, 2H), 4.10 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.66 - 2.59 (m, 3H), 2.20 (s, 6H), 0.70 (s, 4H)
实例 189	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 8.24 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.75 (dd, J=1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.3 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.65 - 0.56 (m, 2H), 0.41 - 0.32 (m, 2H)
实例 190	90-95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 8.25 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.73 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.3 Hz, 1H), 3.97 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.27 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.64 - 0.56 (m, 2H), 0.41 - 0.32 (m, 2H)
实例 191	90-95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 8.27 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.74 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.84 (t, J=4.7 Hz, 1H), 4.72 - 4.64 (m, 1H), 4.35 (t, J=4.6 Hz, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.61 (s, 2H), 0.43 - 0.34 (m, 2H)
实例 192	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 12.20 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.19 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.21 (d, J=9.8 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.71 - 0.60 (m, 2H), 0.45 - 0.35 (m, 2H)
实例 193	85-90	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 8.80 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.90 - 7.45 (m, 3H), 4.94 (d, J=2.3 Hz, 2H), 4.31 (s, 1H),

[1943]

		4.15 (s, 1H), 3.51 (t, J=2.4 Hz, 1H), 0.75 - 0.66 (m, 4H)。
实例 194	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 12.22 (br. s., 1H), 8.72 (s, 1H), 8.16 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.22 (d, J=9.8 Hz, 1H), 4.35 - 4.02 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 0.78 - 0.66 (m, 4H)
实例 195	90-95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 8.34 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.82 - 7.41 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.66 - 0.56 (m, 2H), 0.43 - 0.33 (m, 2H)
实例 196	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 8.54 (s, 1H), 8.32 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.82 - 7.40 (m, 3H), 4.32 - 4.12 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 0.74 - 0.64 (m, 4H)
实例 197	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 8.36 (s, 1H), 8.21 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J=10.2 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.71 - 0.59 (m, 2H), 0.45 - 0.37 (m, 2H)
实例 198	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 8.24 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J=10.2 Hz, 1H), 4.82 (t, J=4.5 Hz, 1H), 4.66 (t, J=4.5 Hz, 1H), 4.36 - 4.30 (m, 1H), 4.24 (t, J=4.6 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.69 - 0.62 (m, 2H), 0.45 - 0.38 (m, 2H)
实例 199	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 8.42 (s, 1H), 8.31 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.80 - 7.40 (m, 2H), 3.97 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.28 (t, J=7.1 Hz, 4H), 1.14 (s, 3H), 0.71 - 0.62 (m, 2H), 0.46 - 0.38 (m, 2H)
实例 200	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 8.28 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.78 - 7.40 (m, 2H), 4.33 - 4.11 (m, 2H), 3.98 (d, J=7.1 Hz, 2H), 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.75 (br. s., 4H)
实例 201	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 8.35 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 - 7.41 (m, 3H), 4.00 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.29 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.66 - 0.57 (m, 2H), 0.42 - 0.34 (m, 2H)
实例 202	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 8.54 (s, 1H), 8.34 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.80 - 7.41 (m, 3H), 4.35 - 4.11 (m, 2H), 4.00 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.29 (t, J=7.2 Hz, 4H), 0.70 (br. s., 4H)
实例 203	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 8.68 (s, 1H), 8.45 (d, J=6.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 3H), 3.68 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 0.81 - 0.65 (m, 4H)。
实例 204	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 8.67 (s, 1H), 8.46 (d, J=6.6 Hz, 1H), 8.34 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J=10.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 0.79 - 0.69 (m, 4H)。
实例 205	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 8.48 (d, J=6.7 Hz, 1H), 8.38 - 8.27 (m, 2H), 7.82 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.66 (dd, J=5.0, 7.8 Hz, 2H), 0.40

[1944]

		(dd, J=4.8, 7.8 Hz, 2H).
实例 206	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 8.84 (d, J=9.5 Hz, 1H), 8.76 - 8.66 (m, 2H), 8.49 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J=10.2 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 0.80 - 0.71 (m, 4H)。
实例 207	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 8.74 (d, J=6.5 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.85 - 7.44 (m, 2H), 4.04 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.31 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.72 - 0.63 (m, 2H), 0.47 - 0.39 (m, 2H)
实例 208	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 8.82 (s, 1H), 8.72 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.84 - 7.44 (m, 2H), 4.34 - 4.13 (m, 2H), 4.04 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.09 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.76 (br. s., 4H)
实例 209	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 8.41 (s, 1H), 8.29 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.79 - 7.41 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.71 - 0.62 (m, 2H), 0.46 - 0.38 (m, 2H)
实例 210	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 8.41 (s, 1H), 8.29 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.79 - 7.41 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.71 - 0.62 (m, 2H), 0.46 - 0.38 (m, 2H)
实例 211	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 8.47 - 8.41 (m, 1H), 8.35 - 8.28 (m, 1H), 7.60 (s, 2H), 4.83 (t, J=4.6 Hz, 1H), 4.68 (t, J=4.5 Hz, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 1.16 - 1.12 (m, 3H), 0.71 - 0.62 (m, 2H), 0.46 - 0.38 (m, 2H)
实例 212	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 8.81 (s, 1H), 8.30 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.79 - 7.41 (m, 2H), 4.83 (t, J=4.6 Hz, 1H), 4.68 (t, J=4.6 Hz, 1H), 4.41 - 4.11 (m, 4H), 0.76 (br. s., 4H)
实例 213	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 8.87 (s, 1H), 8.74 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.85 - 7.45 (m, 2H), 4.92 (d, J=2.5 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.52 (t, J=2.4 Hz, 1H), 0.82 - 0.70 (m, 4H)。
实例 214	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 8.84 (br. s, 1H), 8.74 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.85 - 7.43 (m, 4H), 4.66 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 0.81 - 0.70 (m, 4H)。
实例 215	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 8.89 (br. s, 1H), 8.75 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.90 - 7.46 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 0.85 - 0.69 (m, 4H)。
实例 216	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 8.84 (s, 1H), 8.74 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.85 - 7.44 (m, 2H), 4.86 (t, J=4.5 Hz, 1H), 4.70 (t, J=4.5 Hz, 1H), 4.41 (t, J=4.5 Hz, 1H), 4.36-4.37 (m, 2H), 4.15 (s, 1H), 0.82 - 0.72 (m, 4H)。
实例 217	> 95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 8.76 (d, J=6.5 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.85 - 7.44 (m, 2H), 4.86 (t, J=4.5 Hz, 1H), 4.70 (t, J=4.5 Hz, 1H), 4.41 (t, J=4.5 Hz, 1H), 4.32 (t, J=4.5 Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.68 (dd, J=4.8, 7.8 Hz, 2H) , 0.43 (dd, J=4.8, 8.0 Hz, 2H)。
实例 218	90-95	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) 位移 = 8.26-8.24 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 - 7.90 (m, 2H), 4.39 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.36 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.62 -0.57 (m, 2H) , 0.40 - 0.35 (m, 2H)。

[1945]

[1946] ARH3和PARP1测定 (选择性数据)

[1947] ARH3测定

[1948] ARH3体外选择性测定在总体积为15u1的标准384孔板格式中进行。将最终反应浓度为17.5nM使用的5μl人全长ARH3 (恩佐生命科学公司:ALX-201-292) 添加到5u1 Ribosylated PARP底物 (也由生产商阿斯特捷利康制药公司内部制造), 最终反应浓度为在测定缓冲液中4.5nM (50mM Tris pH 7.4、0.1mg/ml BSA、3mM EDTA、0.4mM EGTA、1mM DTT、0.01%吐温20、50mM KCl)。将反应物在室温下温育30分钟, 然后添加5μl检测试剂。检测试剂由在50mM Tris pH 7.4, BSA为0.1mg/ml, KF为100mM的检测缓冲液中42nM MAb抗-6HIS XL665 (CisBio:61HISXLB) 和2.25nM链霉亲和素穴状化合物 (Cryptate) 钨 (CisBio:610SAKLB) 组成, 二者均在3X工作储备浓度 (终浓度分别为14nM和0.75nM)。在室温下在暗处孵育60分钟后, 在Ex 340和Em 665和Em 620处测量TR-FRET信号。每个孔的比例计算为Em665/Em620x104, 用于计算测试化合物的抑制百分比。

[1949] PARP1测定

[1950] PARP1体外选择性测定在用内部预包被组蛋白的NUNC Maxisorp 384孔测定板中作为10μl反应体积进行的。使用最终反应浓度为在1X PARP缓冲液和5μl的1X PARP混合物的0.02单位/ml使用的5μl人高特异性活性PARP1 (Trevigen:4668-100-01), 所述的1X PARP混合物为10X PARP混合物 (Trevigen:4671-096-03), 10X活性DNA (Trevigen:4671-096-06) 和20X PARP缓冲液 (如上所述) 的混合物。将反应物在室温下温育60分钟, 以使涂覆的板上的组蛋白变成PAR化。然后用PBS/0.1% Triton X100洗涤孔。然后通过测量PAR化的程度来检测PARP1活性。首先, 在每个孔中添加10μl的1:250稀释的1X PARP测定缓冲液 (Trevigen:4680-096-02) 中的链霉亲和素-HRP (Trevigen:4800-30-06), 并在室温下孵育60分钟。其次, 在PBS/0.1% Triton X100的另一次洗涤之后, 使用前将等量混合过氧化荧光试剂A和B (Trevigen:4675-096-01和4675-096-02), 并将100u1添加到每个孔中。然后立即测量发光信号。

[1951] 表4-ARH3和PARP1活性数据 (选择性数据)

[1952]	实例	ARH3 生物化学 IC50 (μM)	PARP1 生物化学 IC50 (μM)
	实例 73	> 100	> 150

[1953]	实例79	> 100	> 150
	实例82	> 100	> 150
	实例83	> 100	> 150
	实例87	76.7	> 150
	实例88	> 100	> 150
	实例90	> 100	> 150
	实例14	> 150	> 150
	实例118	> 150	> 150
	实施例119	> 150	> 150
	实施例129	> 16.7 (在最高浓度为 150 uM时显示干扰)	> 150
	实例145	> 150	> 150
	实例146	> 16.7 (在最高浓度为 150 uM时显示干扰)	> 150
	实例174	> 50	> 150
	实例200	> 150	
	实例208	> 150	> 150
	实例211	> 150	
	实例212	> 150	
	实例213	> 150	
	实例216	> 150	

[1954] 参考文献

[1955] [1] Ame、J.C.、E.Fouquerel、L.R.Gauthier、D.Biard、F.D.Boussin、F.Dantzer、G.de Murcia和V.Schreiber(2009)。“Radiation-induced mitotic catastrophe in PARC-deficient cells.”[“PARC缺陷细胞中的辐射诱导的有丝分裂灾难”。]J Cell Sci 122(Pt 12):1990-2002。[细胞学杂志122(Pt 12):1990-2002。]

[1956] [2] Barber、L.J.、S.Sandhu、L.Chen、J.Campbell、I.Kozarewa、K.Fenwick、I.Assiotis、D.N.Rodrigues、J.S.Reis Filho、V.Moreno、J.Mateo、L.R.Molife、J.De Bono、S.Kaye、C.J.Lord和A.Ashworth(2013)。“Secondary mutations in BRCA2 associated with clinical resistance to a PARP inhibitor.”[“与PARP抑制剂的临床抗性相关的BRCA2的二级突变”。]J Pathol 229(3):422-429。[病理学杂志229(3):422-429。]

[1957] [3] Blenn、C.、P.Wyrsch和F.R.Althaus(2011)。“The ups and downs of tannins as inhibitors of poly(ADP-ribose)glycohydrolase.”[“单宁作为聚(ADP-核糖)糖水解酶抑制剂的起伏”。]Molecules 16(2):1854-1877。[分子16(2):1854-1877。]

[1958] [4] Caiafa、P.、T.Guastafierro和M.Zampieri(2009)。“Epigenetics:poly(ADP-

ribosyl)ation of PARP-1 regulates genomic methylation patterns.”[“表观遗传学: PARP-1的聚(ADP-核糖基)调节基因组甲基化模式”。]FASEB J 23(3):672-678。[FASEB杂志 23(3):672-678。]

[1959] [5] Curtin、N.J.和C.Szabo(2013)。“Therapeutic applications of PARP inhibitors: anticancer therapy and beyond.”[“PARP抑制剂的治疗应用: 抗癌治疗和超越”。]Mol Aspects Med 34(6):1217-1256。[医学分子方面34(6):1217-1256。]

[1960] [6] Dahl、M.、V.Maturi、P.Lonn、P.Papoutsoglou、A.Zieba、M.Vanlandewijck、L.P.van der Heide、Y.Watanabe、O.Soderberg、M.O.Tigtiger、C.H.Heldin和A.Moustakas(2014)。“Fine-tuning of Smad protein function by poly(ADP-ribose) polymerases and poly(ADP-ribose) glycohydrolase during transforming growth factor beta signaling.”[“通过聚(ADP-核糖)聚合酶和聚(ADP-核糖)糖水解酶在生长因子 β 信号转导中Smad蛋白功能的微调”。]PLoS One 9(8):e103651。[公共科学图书馆期刊9(8): e103651。]

[1961] [7] Drost、R.和J.Jonkers(2014)。“Opportunities and hurdles in the treatment of BRCA1-related breast cancer.”[“治疗BRCA1相关乳腺癌的机会和障碍”。]Oncogene 33(29):3753-3763。[致癌基因33(29):3753-3763。]

[1962] [8] Erdelyi、K.、P.Bai、I.Kovacs、E.Szabo、G.Mocsar、A.Kakuk、C.Szabo、P.Gergely和L.Virag(2009)。“Dual role of poly(ADP-ribose) glycohydrolase in the regulation of cell death in oxidatively stressed A549 cells.”[“聚(ADP-核糖)糖水解酶在调节氧化应激的A549细胞中的细胞死亡的双重作用”。]FASEB J 23(10):3553-3563。[FASEB杂志23(10):3553-3563。]

[1963] [9] Fathers、C.、R.D.Drayton、S.Slolovieva和H.E.Bryant(2012)。“Inhibition of poly(ADP-ribose) glycohydrolase (PARG) specifically kills BRCA2-deficient tumor cells.”[“抑制聚(ADP-核糖)糖水解酶(PARG)特异性杀死BRCA2缺陷型肿瘤细胞”。]Cell Cycle 11(5):990-997。[细胞周期11(5):990-997。]

[1964] [10] Fisher、A.E.、H.Hochegger、S.Takeda和K.W.Carddecott(2007)。“Poly(ADP-ribose) polymerase accelerates single-strand break repair in concert with poly(ADP-ribose) glycohydrolase.”[“聚(ADP-核糖)聚合酶1加速了与poly(ADP-核糖)糖水解酶一致的单链断裂修复”。]Mol Cell Biol 27(15):5597-5605。[分子细胞生物学27(15):5597-5605。]

[1965] [11] Frizzell、K.M.、M.J.Gamble、J.G.Brorocal、T.Zhang、R.Krishnakumar、Y.Cen、A.A.Save和W.L.Kraus(2009)。“Global analysis of transcriptional regulation by poly(ADP-ribose) polymerase-1 and poly(ADP-ribose) glycohydrolase in MCF-7 human breast cancer cells.”[“通过聚(ADP-核糖)聚合酶-1和聚(ADP-核糖)糖水解酶在MCF-7人乳腺癌细胞中的转录调控的全球分析”。]J Biol Chem 284(49):33926-33938。[生物化学杂志284(49):33926-33938。]

[1966] [12] Fujihara、H.、H.Ogino、D.Maeda、H.Shirai、T.Nozaki、N.Kamada、K.Jishage、S.Tanuma、T.Takato、T.Ochiya、T.Sugimura和M.Matutani(2009)。“Poly(ADP-ribose) Glycohydrolase deficiency sensitizes mouse ES cells to DNA damaging agents.”

[“聚(ADP-核糖)糖基水解酶缺陷使小鼠ES细胞对DNA损伤剂敏感”。]Curr Cancer Drug Targets 9(8):953-962。[目前癌症药物靶标9(8):953-962。]

[1967] [13]Guastafierro,T.、A.Catizone、R.Calabrese、M.Zampieri、O.Martella、MG Bacalini、A.Reale、M.DiGrolamo、M.Michcheli、D.Farrar、E.Klenova、F.Ciccarone和P Caiafa(2013)。“ADP-ribose polymer depletion leads to nuclear Ctcf re-localization and chromatin rearrangement(1)。”[“ADP-核糖聚合物耗尽导致核Ctcf重定位和染色质重排(1)”。]Biochem J 449(3):623-630。[生物化学杂志449(3):623-630。]

[1968] [14]Ji、Y.和A.V.Tulin(2009)。“Poly(ADP-ribosyl)ation of heterogeneous nuclear ribonucleoproteins modulates splicing。”[“异源核糖核蛋白的聚(ADP-核糖基)调节剪接”。]Nucleic Acids Res 37(11):3501-3513。[核酸研究39(11):3501-3513。]

[1969] [15]Le May、N.、I.Iltis、J.C.Ame、A.Zhovmer、D.Biard、J.M.Egly、V.Schreiber和F.Coin(2012)。“Poly(ADP-ribose)glycohydrolase regulates retinoic acid receptor-mediated gene expression。”[“聚(ADP-核糖)糖水解酶调节视黄酸受体介导的基因表达”。]Mol Cell 48(5):785-798。[分子细胞48(5):785-798。]

[1970] [16]Mashimo、M.、J.Kato和J.Moss(2014)。“Structure and function of the ARH family of ADP-ribosyl-acceptor hydrolases。”[“ADP-核糖基-受体水解酶的ARH家族的结构和功能”。]DNA Repair(Amst)。[DNA修复(Amst)。]

[1971] [17]Mortusewicz、O.、E.Fouquerel、J.C.Ame、H.Leonhardt和V.Schreiber(2011)。“PARG is recruited to DNA damage sites through poly(ADP-ribose)-and PCNA-dependent mechanisms。”[“通过聚(ADP-核糖)和PCNA依赖机制将PARG引入DNA损伤位点”。]Nucleic Acids Res 39(12):5045-5056。[核酸研究39(12):5045-5056。]

[1972] [18]Nakadate、Y.、Y.Kodera、Y.Kitamura、T.Tachibana、T.Tamura和F.Koizumi(2013)。“Silencing of poly(ADP-ribose)glycohydrolase sensitizes lung cancer cells to radiation through the abrogation of DNA damage checkpoint。”[“聚(ADP-核糖)糖水解酶的沉默通过废除DNA损伤检查点使肺癌细胞对辐射敏感”。]Biochem Biophys Res Commun 441(4):793-798。[生物化学与生物物理学研究通讯441(4):793-798。]

[1973] [19]Shirai、H.、H.Fujimori、A.Gunji、D.Maeda、T.Hirai、A.R.Poetsch、H.Harada、T.Yoshida、K.Sasai、R.Okayasu和M.Masutani(2013)。“Parg deficiency confers radio-sensitization through enhanced cell death in mouse ES cells exposed to various forms of ionizing radiation。”[“Parg缺乏通过暴露于各种形式的电离辐射的小鼠ES细胞中增强的细胞死亡赋予放射敏感性”。]Biochem Biophys Res Commun 435(1):100-106。[生物化学与生物物理学研究通讯435(1):100-106。]

[1974] [20]Shirai、H.、A.R.Poetsch、A.Gunji、D.Maeda、H.Fujimori、H.Fujihara、T.Yoshida、H.Ogino和M.Masutani(2013)。“PARG dysfunction enhances DNA double strand break formation in S-phase after alkylation DNA damage and augments different cell death pathways。”[“PARG功能障碍增强在烷基化DNA损伤和增加不同的细胞死亡途径后S期DNA双链断裂形成”。]Cell Death Dis 4:e656。[细胞死亡和疾病4:e656。]

[1975] [21]Sun、Y.、T.Zhang、B.Wang、H.Li和P.Li(2012)。“Tannic acid,an inhibitor of poly(ADP-ribose)glycohydrolase,sensitizes ovarian carcinoma cells to cisplatin.”[“单宁酸(ADP-核糖)糖水解酶抑制剂,使卵巢癌细胞对顺铂敏感。”]Anticancer Drugs 23(9):979-990。[抗癌药物23(9):979-990。]

[1976] [22]Zhou、Y.、X.Feng和D.W.Koh(2010)。“Enhanced DNA accessibility and increased DNA damage induced by the absence of poly(ADP-ribose)hydrolysis.”[“增强的DNA可利用性和由不存在聚(ADP-核糖)水解引起的DNA损伤增加。”]Biochemistry 49(34):7360-7366。[生物化学49(34):7360-7366。]

[1977] [23]Zhou、Y.、X.Feng和D.W.Koh(2011)。“Synergistic cytotoxicity of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine and absence of poly(ADP-ribose)glycohydrolase involves chromatin decondensation.”[“N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍和不含聚(ADP-核糖)糖水解酶的协同细胞毒性涉及染色质解链”。]Int J Oncol 39(1):121-127。[国际肿瘤学杂志39(1):121-127。]