(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118434417 A
(43)申请公布日 2024.08.02

(21)申请号 202280075394.X
(22)申请日 2022.09.15
(30)优先权数据
63/245,718 2021.09.17 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.05.11
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/043660 2022.09.15
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/043923 EN 2023.03.23
(71)申请人 无界生物公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 安东尼·B·平克顿
贾克斯·懋格 彦·范·鸿·张
瑞奇尔·珍奈特·埃尔顿
史蒂芬·陶德·梅尔
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 徐爱文 武晶晶
(51)Int.Cl.
A61K 31/425(2006.01)
A61K 31/5415(2006.01)
A61K 31/554(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
C07D 417/06(2006.01)
C07D 513/04(2006.01)

权利要求书10页 说明书98页

(54)发明名称

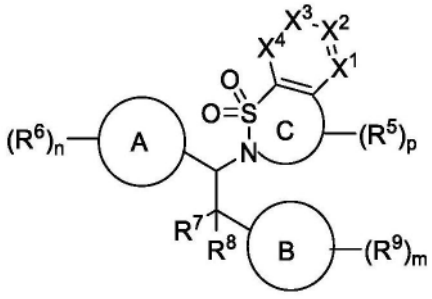
环状磺酰胺核糖核苷酸还原酶(RNR)抑制剂及其用途

(57)摘要

本文提供了用于治疗癌症的化合物和方法。所述方法包括向有需要的对象施用治疗有效量的本文公开的环状磺酰胺RNR抑制剂。

CN 118434417 A

1.一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体：



式(I)，

其中：

X^1是N或CR^1；

X^2是N或CR^2；

X^3是N或CR^3；

X^4是N或CR^4；

R^1、R^2、R^3和R^4独立地是氢、氘、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

环C是任选地包含1或2个选自O、S和N的额外杂原子的4元至8元杂环烷基；

每个R^5独立地是氘、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基或C_1-C_6氨基烷基；

或在同一碳上的2个R^5一起形成氧代基；

p是0-4；

环A是包含1-4个选自O、S和N的杂原子的5元环；

每个R^6独立地是氘、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

或在同一原子上的两个R^6一起形成氧代基；

n是0-3；

R^7是氢、氘、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R^8是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基；

环B是环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

每个R^9独立地是氘、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔

基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个R^{9a}取代;

或在同一原子上的两个R^{9}一起形成氧代基;

每个R^{9a}独立地是氘、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、-SH、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被以下中的一者或多者取代:氘、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基;

或在同一原子上的两个R^{9a}一起形成氧代基;

m是0-5;

每个R^a独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基(环烷基)、C_1-C_6烷基(杂环烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6烷基(杂芳基);其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基是氧代基、卤素、

-CN、-OH、$-OCH_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2NH_2$、

$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)_2N(CH_3)_2$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、

$-C(=O)CH_3$、$-C(=O)OH$、$-C(=O)OCH_3$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基;

每个R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基(环烷基)、C_1-C_6烷基(杂环烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6烷基(杂芳基);其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基是氧代基、卤素、-CN、-OH、$-OCH_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、

$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)_2N(CH_3)_2$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、

$-N(CH_3)_2$、$-C(=O)CH_3$、$-C(=O)OH$、$-C(=O)OCH_3$、C_1-C_6烷基、

C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基;并且

每个R^c和R^d独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基(环烷基)、C_1-C_6烷基(杂环烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6烷基(杂芳基);其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基是氧代基、卤素、-CN、-OH、$-OCH_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)_2N(CH_3)_2$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-C(=O)CH_3$、$-C(=O)OH$、$-C(=O)OCH_3$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基;

或R^c和R^d与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个取代基取代的杂环烷基,所述取代基是氧代基、卤素、-CN、-OH、$-OCH_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)_2N(CH_3)_2$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-C(=O)CH_3$、$-C(=O)OH$、$-C(=O)OCH_3$、

C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基。

2.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

环A是包含2-4个选自O、S和N的杂原子的5元环。

3.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

环A是包含3或4个选自O、S和N的杂原子的5元环。

4.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

环A是包含3个选自O、S和N的杂原子的5元环。

5.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

环A是包含3个选自O和N的杂原子的5元环。

6.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

环A是三唑或四唑。

7.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

环A是三唑。

8.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

环A是四唑。

9.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

环A是2,3-二氢-1,3,4-噁二唑。

10.如权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

每个R^6独立地是氘、卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6氘代烷基;或在同一原子上的两个R^6一起形成氧代基。

11.如权利要求1-10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

每个R^6独立地是氘、卤素或C_1-C_6烷基;或在同一原子上的两个R^6一起形成氧代基。

12.如权利要求1-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

在同一原子上的两个R^6一起形成氧代基。

13.如权利要求1-12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

n是0。

14.如权利要求1-12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异

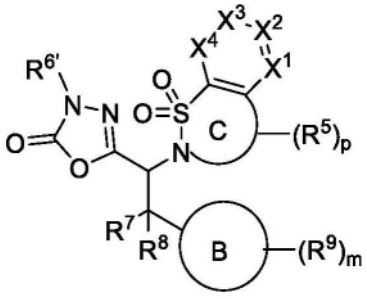
构体或立体异构体,其中:

n是1。

15.如权利要求1-12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

n是2。

16.如权利要求1-5或9-15中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中所述式(I)的化合物具有式(Ia):



式(Ia);

其中

$R^{6'}$是氢或C_1-C_6烷基。

17.如权利要求16所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

$R^{6'}$是氢。

18.如权利要求1-17中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

X^1是N。

19.如权利要求1-17中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

X^1是CR^1。

20.如权利要求1-19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

X^2是N。

21.如权利要求1-19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

X^2是CR^2。

22.如权利要求1-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

X^3是N。

23.如权利要求1-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

X^3是CR^3。

24.如权利要求1-23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异

构体或立体异构体,其中:

X^4是N。

25.如权利要求1-23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

X^4是CR^4。

26.如权利要求1-25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

环C是任选地包含1或2个选自O、S和N的额外杂原子的5元至7元杂环烷基。

27.如权利要求1-25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

环C是任选地包含1或2个选自O、S和N的额外杂原子的5元至6元杂环烷基。

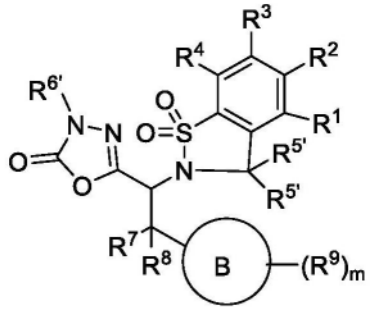
28.如权利要求1-25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

环C是任选地包含1或2个选自O、S和N的额外杂原子的5元杂环烷基。

29.如权利要求1-25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

环C是任选地包含1或2个选自O、S和N的额外杂原子的6元杂环烷基。

30.如任何前述权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中所述式(I)或(Ia)的化合物具有式(Ib):



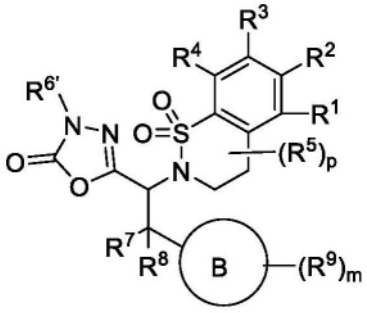
式(Ib);

其中

$R^{6'}$是氢或C_1-C_6烷基;并且

每个$R^{5'}$独立地是氢或R^5。

31.如任何前述权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中所述式(I)或(Ia)的化合物具有式(Ic):

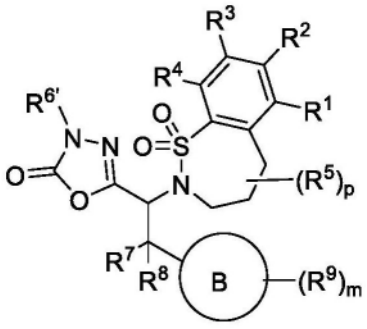


式(Ic)；

其中

$R^{6'}$是氢或C_1-C_6烷基。

32.如任何前述权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中所述式(I)或(Ia)的化合物具有式(Id)：



式(Id)；

其中

$R^{6'}$是氢或C_1-C_6烷基。

33.如权利要求16-32中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中：

$R^{6'}$是氢。

34.如权利要求1-33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中：

每个R^5独立地是氘、卤素、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;或在同一碳上的2个R^5一起形成氧代基。

35.如权利要求1-34中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中：

每个R^5独立地是氘、卤素或C_1-C_6烷基。

36.如权利要求1-35中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中：

p是0。

37.如权利要求1-36中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中：

p是1或2。

38.如权利要求1-37中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

p是1。

39.如权利要求1-37中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

p是2。

40.如权利要求1-39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

R^1是氢、氘、卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。

41.如权利要求1-40中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

R^1是氢、氘、卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

42.如权利要求1-41中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

R^1是氢、卤素、-OH、$-OR^a$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

43.如权利要求1-42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

R^2是氢、氘、卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。

44.如权利要求1-43中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

R^2是氢、氘、卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

45.如权利要求1-44中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

R^2是氢、卤素、-OH、$-OR^a$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

46.如权利要求1-45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

R^3是氢、氘、卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。

47.如权利要求1-46中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

R^3是氢、氘、卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

48.如权利要求1-47中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

R^3是氢、卤素、-OH、$-OR^a$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

49.如权利要求1-48中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

R^4是氢、氘、卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷

基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。

50.如权利要求1-49中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

R^4是氢、氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

51.如权利要求1-50中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

R^4是氢、卤素、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

52.如权利要求1-51中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

R^7是氢、氘、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、环烷基或杂环烷基。

53.如权利要求1-52中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

R^7是氢、氘、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6氘代烷基。

54.如权利要求1-53中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

R^7是C_1-C_6烷基。

55.如权利要求1-54中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

R^8是氢或C_1-C_6烷基。

56.如权利要求1-55中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

R^8是氢。

57.如权利要求1-56中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

环B是芳基或杂芳基。

58.如权利要求1-57中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

环B是苯基。

59.如权利要求1-58中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

每个R^9独立地是氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个R^{9a}取代;或在同一原子上的两个R^9一起形成氧代基。

60.如权利要求1-59中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

每个R^9独立地是氘、卤素、-CN、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选

地且独立地被一个或多个R^{9a}取代。

61.如权利要求1-60中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

每个R^{9}独立地是卤素或C_1-C_6烷基。

62.如权利要求1-61中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

每个R^{9a}独立地是氘、卤素、-CN、-OH、-OR^{a}、-$NR^{c}R^{d}$、-C(=O)R^{a}、-C(=O)OR^{b}、-C(=O)$NR^{c}R^{d}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。

63.如权利要求1-62中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

m是1-3。

64.如权利要求1-62中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中:

m是1或2。

65.一种化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,所述化合物选自表1。

66.一种药物组合物,包含权利要求1-65中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,以及药学上可接受的赋形剂。

67.一种治疗对象的癌症的方法,包括向所述对象施用权利要求1-65中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,或权利要求66所述的药物组合物。

68.一种抑制对象中的核糖核苷酸还原酶的方法,包括向所述对象施用权利要求1-65中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,或权利要求66所述的药物组合物。

69.如权利要求68所述的方法,其中核糖核苷酸还原酶的所述抑制发生在有需要的所述对象中的肿瘤细胞中。

70.一种用于治疗对象的肿瘤或肿瘤细胞的方法,所述方法包括以足以诱导所述肿瘤或肿瘤细胞中的复制应激的量施用权利要求1-65中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体;以及施用癌症靶向治疗剂;其中所述肿瘤或肿瘤细胞具有ecDNA特征;并且其中所述肿瘤的生长或大小或肿瘤细胞的生长或数目减少。

71.一种治疗ecDNA相关肿瘤或肿瘤细胞的方法,包括将权利要求1-65中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体施用至鉴定为具有含有ecDNA的肿瘤或肿瘤细胞的对象,其中所述肿瘤的生长或大小或所述肿瘤细胞的生长或数目由于治疗而降低。

72.如权利要求71所述的方法,其中所述方法还包括施用癌症靶向治疗剂。

73.如权利要求72所述的方法,其中所述癌症靶向治疗剂抑制所述肿瘤或肿瘤细胞中的ecDNA上包含的基因或基因产物。

74.一种用于治疗对象的肿瘤或肿瘤细胞的方法,所述方法包括以足以诱导所述肿瘤

或肿瘤细胞中的复制应激的量施用权利要求1-65中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中所述肿瘤或肿瘤细胞包含ecDNA或具有ecDNA特征;并且其中所述肿瘤的生长或大小或肿瘤细胞的生长或数目减少。

环状磺酰胺核糖核苷酸还原酶(RNR)抑制剂及其用途

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求于2021年9月17日提交的美国临时申请序列号63/245,718的权益,所述美国临时申请在此通过引用以其全文并入本文。

技术领域

[0003] 本文描述了化合物、制备此类化合物的方法、包含此类化合物的药物组合物和药剂以及使用此类化合物抑制核糖核苷酸还原酶(RNR)的方法。

背景技术

[0004] 核糖核苷酸还原酶(RNR),也被称为核糖核苷酸二磷酸还原酶(rNDP),由大亚基M1和小亚基M2的异寡聚体组成,并且两种亚基的表达均为酶活性所需。RNR是脱氧核糖核苷酸合成途径中的一种受到高度调节的酶,其普遍存在于人、细菌、酵母和其他生物体中。RNR负责使核糖核苷酸二磷酸从头转化成2'-脱氧核糖核苷酸二磷酸,这是一种为DNA合成和修复所必需的过程。RNR直接涉及于DNA合成和修复、肿瘤生长、转移和药物抗性中。在各种类型的实体肿瘤和血液癌症中,已报道M2的过度表达和它们的预后的众多关联。此外,已报道在源于若干癌症类型的细胞系中以及在非临床模型中通过抑制RNR达成的细胞生长抑制以及体内抗肿瘤作用。

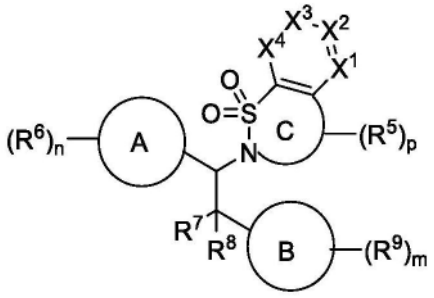
[0005] 癌细胞的增殖需要过量的脱氧核糖核苷酸三磷酸(dNTP)用于DNA合成。因此,RNR活性的增加是必需的,因为这帮助提供额外的dNTP用于原发性和转移性癌细胞中的DNA复制。由于在DNA合成中的这个关键作用,RNR代表一种重要的癌症治疗靶标。然而,靶向RNR的现有化学疗法是基于核苷的类似物。因此,它们是混杂的,从而导致与其他核苷结合蛋白的非特异性结合,这会引起非所要的副作用。因此,在癌症的治疗中需要用于特异性靶向和抑制赘生性细胞中的RNR活性的组合物和方法。

发明内容

[0006] 本文描述了可用于治疗癌症的RNR抑制剂。

[0007] 本文公开了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体:

[0008]



式(I),

[0009] 其中：

[0010] X^1是N或CR^1；

[0011] X^2是N或CR^2；

[0012] X^3是N或CR^3；

[0013] X^4是N或CR^4；

[0014] R^1、R^2、R^3和R^4独立地是氢、氘、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0015] 环C是任选地包含1或2个选自O、S和N的额外杂原子的4元至8元杂环烷基；

[0016] 每个R^5独立地是氘、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基或C_1-C_6氨基烷基；

[0017] 或在同一碳上的2个R^5一起形成氧代基；

[0018] p是0-4；

[0019] 环A是包含1-4个选自O、S和N的杂原子的5元环；

[0020] 每个R^6独立地是氘、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0021] 或在同一原子上的两个R^6一起形成氧代基；

[0022] n是0-3；

[0023] R^7是氢、氘、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0024] R^8是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基；

[0025] 环B是环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0026] 每个R^9独立地是氘、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个R^{9a}取代；

[0027] 或在同一原子上的两个R^9一起形成氧代基；

[0028] 每个R^{9a}独立地是氘、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被以下中的一者或多者取代：氘、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-

NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基；

[0029] 或在同一原子上的两个R^{9a}一起形成氧代基；

[0030] m是0-5；

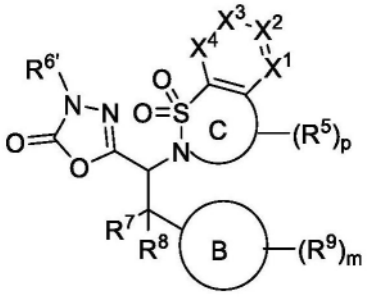
[0031] 每个R^a独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基(环烷基)、C_1-C_6烷基(杂环烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6烷基(杂芳基)；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基是氧代基、卤素、-CN、-OH、$-OCH_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)_2N(CH_3)_2$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-C(=O)CH_3$、-C(=O)OH、$-C(=O)OCH_3$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基；

[0032] 每个R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基(环烷基)、C_1-C_6烷基(杂环烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6烷基(杂芳基)；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基是氧代基、卤素、-CN、-OH、$-OCH_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)_2N(CH_3)_2$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-C(=O)CH_3$、-C(=O)OH、$-C(=O)OCH_3$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基；并且

[0033] 每个R^c和R^d独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基(环烷基)、C_1-C_6烷基(杂环烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6烷基(杂芳基)；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基是氧代基、卤素、-CN、-OH、$-OCH_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)_2N(CH_3)_2$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-C(=O)CH_3$、-C(=O)OH、$-C(=O)OCH_3$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基；

[0034] 或R^c和R^d与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个取代基取代的杂环烷基，所述取代基是氧代基、卤素、-CN、-OH、$-OCH_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)_2N(CH_3)_2$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-C(=O)CH_3$、-C(=O)OH、$-C(=O)OCH_3$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基。

[0035] 本文还公开了一种式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体：

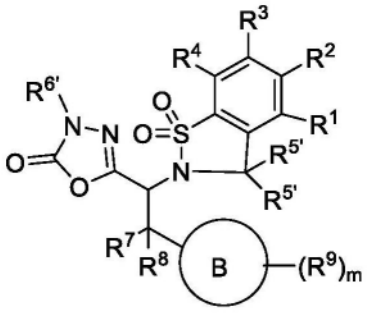
[0036] 

式(Ia)；

[0037] 其中

[0038] $R^{6'}$是氢或C_1-C_6烷基。

[0039] 本文还公开了一种式(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体：

[0040] 

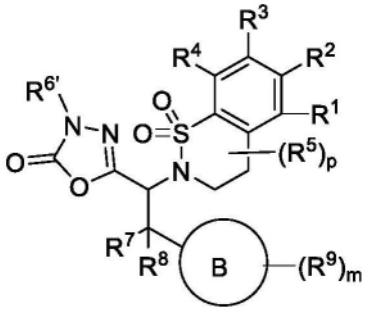
式(Ib)；

[0041] 其中

[0042] $R^{6'}$是氢或C_1-C_6烷基；并且

[0043] 每个$R^{5'}$独立地是氢或R^5。

[0044] 本文还公开了一种式(Ic)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体：

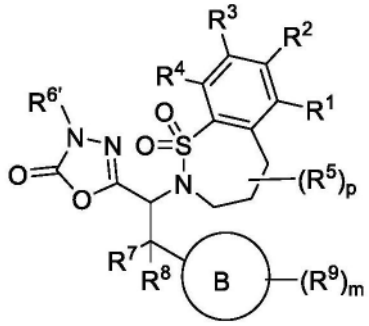
[0045] 

式(Ic)；

[0046] 其中

[0047] $R^{6'}$是氢或C_1-C_6烷基。

[0048] 本文还公开了一种式(Id)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体：

[0049] 

式(Id);

[0050] 其中

[0051] $R^{6'}$是氢或C_1-C_6烷基。

[0052] 本文还公开了一种药物组合物,包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,以及药学上可接受的赋形剂。

[0053] 本文还公开了一种治疗对象的癌症的方法,包括向所述对象施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,或本文公开的药物组合物。

[0054] 本文还公开了一种抑制对象中的核糖核苷酸还原酶的方法,包括向所述对象施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,或本文公开的药物组合物。

[0055] 在一些实施方案中,核糖核苷酸还原酶的抑制发生在有需要的对象中的肿瘤细胞中。

[0056] 本文还公开了一种用于治疗对象的肿瘤或肿瘤细胞的方法,所述方法包括以足以诱导所述肿瘤或肿瘤细胞中的复制应激的量施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体;以及施用癌症靶向治疗剂;其中所述肿瘤或肿瘤细胞具有ecDNA特征;并且其中所述肿瘤的生长或大小或肿瘤细胞的生长或数目减少。

[0057] 本文还公开了一种治疗ecDNA相关肿瘤或肿瘤细胞的方法,包括将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体施用至鉴定为具有含有ecDNA的肿瘤或肿瘤细胞的对象,其中所述肿瘤的生长或大小或所述肿瘤细胞的生长或数目由于治疗而降低。

[0058] 在一些实施方案中,所述方法还包括施用癌症靶向治疗剂。

[0059] 在一些实施方案中,所述癌症靶向治疗剂抑制肿瘤或肿瘤细胞中的ecDNA上包含的基因或基因产物。

[0060] 本文还公开了一种用于治疗对象的肿瘤或肿瘤细胞的方法,所述方法包括以足以诱导所述肿瘤或肿瘤细胞中的复制应激的量施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,其中所述肿瘤或肿瘤细胞包含ecDNA或具有ecDNA特征;并且其中所述肿瘤的生长或大小或肿瘤细胞的生长或数目减少。

[0061] 援引并入

[0062] 本说明书中提及的所有出版物、专利和专利申请都出于本文确定的具体目的通过引用并入本文。

具体实施方式

[0063] 定义

[0064] 除非上下文另外明确规定,否则如本文中以及随附权利要求中所用,单数形式“一个(种)(a/an)”和“这个(种)(the)”包括复数个(种)指示物。因此,举例来说,提及“一种剂”包括复数种此类剂,并且提及“这个(种)细胞”包括提及一个(种)或多个(种)细胞(或复数个(种)细胞)及其为本领域技术人员所知的等效物,以此类推。当在本文中将范围用于物理性质诸如分子量或化学性质诸如化学式时,意图包括范围及其中具体实施方案的所有组合和子组合。术语“约”在涉及数值或数值范围时意指提及的所述数值或数值范围是在实验变异性内(或在统计实验误差内)的近似值,因此,在一些情况下,所述数值或数值范围将在所陈述数值或数值范围的1%与15%之间变化。术语“包含(comprising)”(以及相关术语诸如“包含(comprise/comprises)”或“具有(having)”或“包括(including)”)不意图排除在其他某些实施方案,例如本文所述的任何物质的组合物、组合物、方法或工艺等的实施方案中,“由所描述特征组成”或“基本上由所描述特征组成”的情况。

[0065] 如说明书和随附权利要求中所用,除非另有说明,否则以下术语具有以下指示的含义。

[0066] “氧代基”是指=O。

[0067] “烷基”是指具有一个至约十个碳原子,或一个至六个碳原子的任选地被取代的直链或任选地被取代的支链饱和烃单价基团。实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基和己基,以及更长的烷基,诸如庚基、辛基等。每当在本文中出现时,数值范围诸如“C_1-C_6烷基”意指烷基由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成,但本定义还涵盖其中未指定数值范围的术语“烷基”的出现。在一些实施方案中,烷基是C_1-C_{10}烷基、C_1-C_9烷基、C_1-C_8烷基、C_1-C_7烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_5烷基、C_1-C_4烷基、C_1-C_3烷基、C_1-C_2烷基或C_1烷基。除非在说明书中另外具体陈述,否则烷基任选地被取代,例如被氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,烷基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中,烷基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,烷基任选地被卤素取代。在一些实施方案中,烷基任选地被-COOH、-COOMe、-$CONH_2$、-CONHMe或-$CONMe_2$取代。

[0068] “烯基”是指具有一个或多个碳-碳双键,并且具有两个至约十个碳原子,更优选是两个至约六个碳原子的任选地被取代的直链或任选地被取代的支链烃单价基团。基团可呈关于一个或多个双键的顺式或反式构象,并且应被理解为包括两种异构体。实例包括但不限于乙烯基(-CH=CH_2)、1-丙烯基(-CH_2CH=CH_2)、异丙烯基[-C(CH_3)=CH_2]、丁烯基、1,3-丁二烯基等。每当在本文中出现时,数值范围诸如“C_2-C_6烯基”意指烯基可由2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成,但本定义还涵盖其中未指定数值范围的术语“烯基”的出现。在一些实施方案中,烯基是C_2-C_{10}烯基、C_2-C_9烯基、C_2-C_8烯基、C_2-C_7烯基、C_2-C_6烯基、C_2-C_5烯基、C_2-C_4烯基、C_2-C_3烯基或C_2烯基。除非在说明书中另外具体陈述,否则

烯基任选地被取代,例如被氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,烯基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中,烯基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,烯基任选地被卤素取代。在一些实施方案中,烯基任选地被-COOH、-COOMe、-$CONH_2$、-CONHMe或-$CONMe_2$取代。

[0069] “炔基”是指具有一个或多个碳-碳三键,并且具有两个至约十个碳原子,更优选是两个至约六个碳原子的任选地被取代的直链或任选地被取代的支链烃单价基团。实例包括但不限于乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基等。每当在本文中出现时,数值范围诸如“C_2-C_6炔基”意指炔基可由2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成,但本定义还涵盖炔基是C_2-C_{10}炔基、C_2-C_9炔基、C_2-C_8炔基、C_2-C_7炔基、C_2-C_6炔基、C_2-C_5炔基、C_2-C_4炔基、C_2-C_3炔基或C_2炔基。除非在说明书中另外具体陈述,否则炔基任选地被取代,例如被氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,炔基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中,炔基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,炔基任选地被卤素取代。在一些实施方案中,炔基任选地被-COOH、-COOMe、-$CONH_2$、-CONHMe或-$CONMe_2$取代。

[0070] “亚烷基”是指直链或支链二价烃链。除非在说明书中另外具体陈述,否则亚烷基可任选地被取代,例如被氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,亚烷基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中,亚烷基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,亚烷基任选地被卤素取代。在一些实施方案中,亚烷基任选地被-COOH、-COOMe、-$CONH_2$、-CONHMe或-$CONMe_2$取代。

[0071] “烷氧基”是指具有式-O烷基的基团,其中烷基如所定义。除非在说明书中另外具体陈述,否则烷氧基可任选地被取代,例如被氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,烷氧基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中,烷氧基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,烷氧基任选地被卤素取代。在一些实施方案中,烷氧基任选地被-COOH、-COOMe、-$CONH_2$、-CONHMe或-$CONMe_2$取代。

[0072] “氨基烷基”是指被一个或多个胺取代的如上定义的烷基。在一些实施方案中,烷基被一个胺取代。在一些实施方案中,烷基被一个、两个或三个胺取代。氨基烷基包括例如氨基甲基、氨基乙基、氨基丙基、氨基丁基或氨基戊基。在一些实施方案中,氨基烷基是氨基甲基。

[0073] “芳基”是指衍生自包含氢、6至30个碳原子和至少一个芳族环的烃环系统的基团。芳基可为单环、双环、三环或四环环系统,其可包括稠合(当与环烷基或杂环烷基环稠合时,芳基通过芳族环原子键合)或桥接环系统。在一些实施方案中,芳基是6元至10元芳基。在一些实施方案中,芳基是6元芳基。芳基包括但不限于衍生自亚蒽基、亚萘基、亚菲基、蒽、蒽、苯、䓛、荧蒽、芴、不对称引达省、对称引达省、茚满、茚、萘、非那烯、菲、七曜烯、苊和三亚苯的烃环系统的芳基。在一些实施方案中,芳基是苯基。除非在说明书中另外具体陈述,否则芳基可任选地被取代,例如被卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧

基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,芳基任选地被卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中,芳基任选地被卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,芳基任选地被卤素取代。在一些实施方案中,芳基任选地被-COOH、-COOMe、-$CONH_2$、-CONHMe或-$CONMe_2$取代。

[0074] “环烷基”是指部分或完全饱和单环或多环碳环,其可包括稠合(当与芳基或杂芳基环稠合时,环烷基通过非芳族环原子键合)或桥接环系统。代表性环烷基包括但不限于具有三个至十五个碳原子(C_3-C_{15}环烷基)、三个至十个碳原子(C_3-C_{10}环烷基)、三个至八个碳原子(C_3-C_8环烷基)、三个至六个碳原子(C_3-C_6环烷基)、三个至五个碳原子(C_3-C_5环烷基)或三个至四个碳原子(C_3-C_4环烷基)的环烷基。在一些实施方案中,环烷基是3元至6元环烷基。在一些实施方案中,环烷基是5元至6元环烷基。单环环烷基包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环已基、环庚基和环辛基。多环环烷基或碳环包括例如金刚烷基、降冰片基、十氢萘基、双环[3.3.0]辛烷、双环[4.3.0]壬烷、顺式-十氢化萘、反式-十氢化萘、双环[2.1.1]己烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷以及双环[3.3.2]癸烷和7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚烷基。部分饱和的环烷基包括例如环戊烯基、环已烯基、环庚烯基和环辛烯基。除非在说明书中另外具体陈述,否则环烷基任选地被取代,例如被氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,环烷基任选地被氧代基、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中,环烷基任选地被氧代基、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,环烷基任选地被卤素取代。在一些实施方案中,环烷基任选地被-COOH、-COOMe、-$CONH_2$、-CONHMe或-$CONMe_2$取代。

[0075] “氘代烷基”是指被一个或多个氘原子取代的如上定义的烷基。在一些实施方案中,烷基被一个氘原子取代。在一些实施方案中,烷基被一个、两个或三个氘原子取代。在一些实施方案中,烷基被一个、两个、三个、四个、五个或六个氘原子取代。氘代烷基包括例如CD_3、CH_2D、CHD_2、CH_2CD_3、CD_2CD_3、$CHDCD_3$、CH_2CH_2D或CH_2CHD_2。在一些实施方案中,氘代烷基是CD_3。

[0076] “卤代烷基”是指被一个或多个卤素原子取代的如上定义的烷基。在一些实施方案中,烷基被一个、两个或三个卤素原子取代。在一些实施方案中,烷基被一个、两个、三个、四个、五个或六个卤素卤素取代。卤代烷基包括例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基等。在一些实施方案中,卤代烷基是三氟甲基。

[0077] “卤代基”或“卤素”是指溴基、氯基、氟基或碘基。在一些实施方案中,卤素是氟基或氯基。在一些实施方案中,卤素是氟基。在一些实施方案中,卤素是氯基。在一些实施方案中,卤素是溴基。在一些实施方案中,卤素是碘基。

[0078] “杂烷基”是指其中烷基的一个或多个骨架原子选自除碳以外的原子例如氧、氮(例如-NH-、-N(烷基)-)、硫、磷或它们的组合的烷基。杂烷基在所述杂烷基的碳原子处连接于分子的其余部分。在一个方面,杂烷基是C_1-C_6杂烷基,其中所述杂烷基包含1至6个碳原子和一个或多个除碳以外的原子,例如氧、氮(例如-NH-、-N(烷基)-)、硫、磷或它们的组合,其中所述杂烷基在所述杂烷基的碳原子处连接于分子的其余部分。这种杂烷基的实例是例如-CH_2OCH_3、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$或-$CH(CH_3)OCH_3$。除非在说明书中另外具体陈

述,否则杂烷基任选地例如被氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,杂烷基任选地被氧代基、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中,杂烷基任选地被氧代基、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,杂烷基任选地被卤素取代。在一些实施方案中,杂烷基任选地被-COOH、-COOMe、-$CONH_2$、-CONHMe或-$CONMe_2$取代。

[0079] “羟基烷基”是指被一个或多个羟基取代的如上定义的烷基。在一些实施方案中,烷基被一个羟基取代。在一些实施方案中,烷基被一个、两个或三个羟基取代。羟基烷基包括例如羟基甲基、羟基乙基、羟基丙基、羟基丁基或羟基戊基。在一些实施方案中,羟基烷基是羟基甲基。

[0080] “杂环烷基”是指包含2至23个碳原子和1至8个选自氮、氧、磷和硫的杂原子的3元至24元部分或完全饱和的非完全芳族环基团。在一些实施方案中,杂环烷基包含1或2个选自氮和氧的杂原子。除非在说明书中另外具体陈述,否则杂环烷基可为单环、双环、三环或四环环系统,其可包括稠合(当与芳基或杂芳基环稠合时,杂环烷基通过非芳族环原子键合)或桥接环系统;并且杂环烷基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化;氮原子可任选地被季铵化。代表性杂环烷基包括但不限于具有两个至十五个碳原子(C_2-C_{15}杂环烷基)、两个至十个碳原子(C_2-C_{10}杂环烷基)、两个至八个碳原子(C_2-C_8杂环烷基)、两个至六个碳原子(C_2-C_6杂环烷基)、两个至五个碳原子(C_2-C_5杂环烷基)或两个至四个碳原子(C_2-C_4杂环烷基)的杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基是3至6元杂环烷基。在一些实施方案中,环烷基是5至6元杂环烷基。此类杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、二氧杂环戊烷基、噻吩基[1,3]二硫杂环己烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三硫杂环己烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、噻吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基、1,1-二氧代-硫代吗啉基、1,3-二氢异苯并呋喃-1-基、3-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基、甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基和2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基。术语杂环烷基还包括碳水化合物的所有环形式,所述碳水化合物包括但不限于单糖、二糖和寡糖。应了解,当提及杂环烷基中碳原子的数目时,所述杂环烷基中碳原子的数目与构成所述杂环烷基的原子(即杂环烷基环的骨架原子)(包括杂原子)的总数不相同。除非在说明书中另外具体陈述,否则杂环烷基任选地被取代,例如被氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,杂环烷基任选地被氧代基、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中,杂环烷基任选地被氧代基、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,杂环烷基任选地被卤素取代。在一些实施方案中,杂环烷基任选地被-COOH、-COOMe、-$CONH_2$、-CONHMe或-$CONMe_2$取代。

[0081] “杂芳基”是指包含氢原子、一个至十三个碳原子、一个至六个选自氮、氧、磷和硫的杂原子和至少一个包含至少一个杂原子的芳族环的5元至14元环系统基团。杂芳基可为单环、双环、三环或四环环系统,其可包括稠合(当与环烷基或杂环烷基环稠合时,杂芳基通过芳族环原子键合)或桥接环系统;并且杂芳基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化;氮原

子可任选地被季铵化。在一些实施方案中,杂芳基是5元至10元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是5元至6元杂芳基。实例包括但不限于氮杂䓬基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吲哚基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂环庚二烯基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己二烯基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothienyl/benzothiophenyl)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咔唑基、噌啉基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、异吲哚基、吲哚啉基、异吲哚啉基、异喹啉基、吲哚嗪基、异噁唑基、萘啶基、噁二唑基、2-氧代氮杂䓬基、噁唑基、氧杂环丙烷基、1-氧化吡啶基、1-氧化嘧啶基、1-氧化吡嗪基、1-氧化哒嗪基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、奎宁环基、异喹啉基、四氢喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基和噻吩基(thiophenyl)(即噻吩基(thienyl))。除非在说明书中另外具体陈述,否则杂芳基任选地被取代,例如被卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,杂芳基任选地被卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中,杂芳基任选地被卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,杂芳基任选地被卤素取代。在一些实施方案中,杂芳基任选地被-COOH、-COOMe、-$CONH_2$、-CONHMe或-$CONMe_2$取代。

[0082] 术语“一个或多个”在涉及任选的取代基时意指主题基团任选地被一个、两个、三个、四个或更多个取代基取代。在一些实施方案中,主题基团任选地被一个、两个、三个或四个取代基取代。在一些实施方案中,主题基团任选地被一个、两个或三个取代基取代。在一些实施方案中,主题基团任选地被一个或两个取代基取代。在一些实施方案中,主题基团任选地被一个取代基取代。在一些实施方案中,主题基团任选地被两个取代基取代。

[0083] 如本文所用的术语“治疗(treat/treated/treatment/treating)”是指治疗性治疗,其中目的是预防或减缓(减轻)非所需的生理病状、病症或疾病,或获得有益的或所需的临床结果。出于本文所述的目的,有益的或所需的临床结果包括但不限于症状的缓和;病状、病症或疾病的程度的减弱;病状、病症或疾病的状态的稳定化(即不恶化);病状、病症或疾病的发作延迟或进展减缓;病状、病症或疾病状态的改善;以及病状、病症或疾病的可检测或不可检测的缓解(无论是部分的还是全部的)或改善或好转。治疗包括在无过度水平的副作用下引发临床显著响应。治疗还包括相较于如果不接受治疗的预期生存期,使生存期延长。如本文所用的术语“治疗(treat/treated/treatment/treating)”以及源于它们的词语未必意指100%或完全治疗。而是,存在本领域普通技术人员认定为具有潜在益处或治疗作用的不同程度的治疗。在此方面,所公开的方法可提供任何量或任何水平的对哺乳动物的病症的治疗。举例来说,病症,包括其症状或病状,可减轻例如约100%、约90%、约80%、约70%、约60%、约50%、约40%、约30%、约20%或约10%。

[0084] 如本文所用的术语“有效量”或“治疗有效量”是指所施用的本文公开的化合物的足够量,所述足够量将在一定程度上缓解所治疗的疾病或病状例如癌症或炎症性疾病的一种或多种症状。在一些实施方案中,结果是疾病的体征、症状或病因的减轻和/或缓和,或生

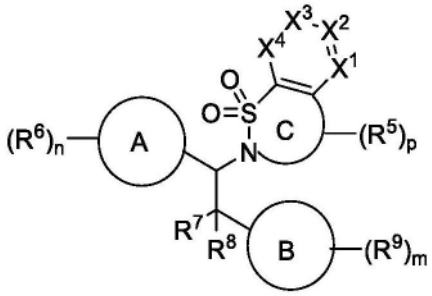
物系统的任何其他所需改变。举例来说,用于治疗用途的“有效量”是包含本文公开的化合物的组合物的为提供疾病症状的临床显著减轻所需的量。在一些实施方案中,使用技术诸如剂量递增研究确定在任何单个情况下的适当“有效”量。

[0085] 如本文所用的术语“ecDNA特征”通常是指一种或多种为ecDNA+(含有染色体外DNA(ecDNA))的肿瘤或肿瘤细胞所共有的特征。在一些情况下,ecDNA特征选自基因扩增;p53功能丧失突变;微卫星不稳定性(MSI-H)的缺失;低水平的PD-L1表达;低水平的肿瘤炎症特征(TIS);低水平的肿瘤突变负荷(TMB);等位基因取代、插入或缺失(插入缺失突变(indel))的频率增加;及其任何组合。在一些情况下,ecDNA特征包括使用成像技术对ecDNA的检测或鉴定。在一些情况下,ecDNA特征不包括对ecDNA的任何成像或直接检测。

[0086] 化合物

[0087] 本文描述了可用于治疗癌症的环状磺酰胺RNR抑制剂。

[0088] 本文公开了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体:

[0089] 

式(I),

[0090] 其中:

[0091] X^1是N或CR^1;

[0092] X^2是N或CR^2;

[0093] X^3是N或CR^3;

[0094] X^4是N或CR^4;

[0095] R^1、R^2、R^3和R^4独立地是氢、氘、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0096] 环C是任选地包含1或2个选自O、S和N的额外杂原子的4元至8元杂环烷基;

[0097] 每个R^5独立地是氘、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基或C_1-C_6氨基烷基;

[0098] 或在同一碳上的2个R^5一起形成氧代基;

[0099] p是0-4;

[0100] 环A是包含1-4个选自O、S和N的杂原子的5元环;

[0101] 每个R^6独立地是氘、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6

杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0102] 或在同一原子上的两个R^6一起形成氧代基；

[0103] n是0-3；

[0104] R^7是氢、氘、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0105] R^8是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基；

[0106] 环B是环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0107] 每个R^9独立地是氘、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个R^{9a}取代；

[0108] 或在同一原子上的两个R^9一起形成氧代基；

[0109] 每个R^{9a}独立地是氘、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被以下中的一者或多者取代：氘、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基；

[0110] 或在同一原子上的两个R^{9a}一起形成氧代基；

[0111] m是0-5；

[0112] 每个R^a独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基

[0113] 、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基(环烷基)、C_1-C_6烷基(杂环烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6烷基(杂芳基)；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基是氧代基、卤素、-CN、-OH、-OCH_3、-S(=O)CH_3、-S(=O)$_2CH_3$、-S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2NHCH_3$、-S(=O)$_2N(CH_3)_2$、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-C(=O)CH_3、-C(=O)OH、-C(=O)OCH_3、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基；

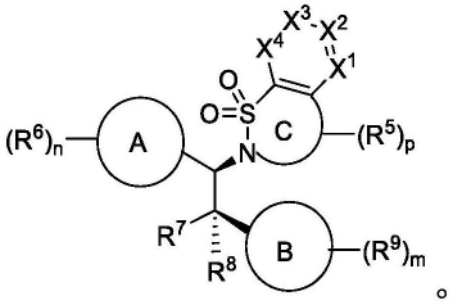
[0114] 每个R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基(环烷基)、C_1-C_6烷基(杂环烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6烷基(杂芳基)；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基是氧代基、卤素、-CN、-OH、-OCH_3、-S(=O)CH_3、-S(=O)$_2CH_3$、-S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2NHCH_3$、-S(=O)$_2N(CH_3)_2$、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-C(=O)CH_3、-C(=O)OH、-C(=O)OCH_3、C_1-

C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基;并且

[0115] 每个R^c和R^d独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基(环烷基)、C_1-C_6烷基(杂环烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6烷基(杂芳基);其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基是氧代基、卤素、-CN、-OH、-OCH_3、-S(=O)CH_3、-S(=O)$_2CH_3$、-S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2NHCH_3$、-S(=O)$_2N(CH_3)_2$、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-C(=O)CH_3、-C(=O)OH、-C(=O)OCH_3、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基;

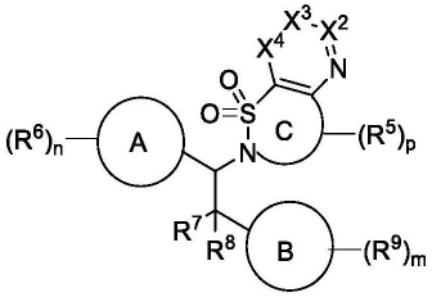
[0116] 或R^c和R^d与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个取代基取代的杂环烷基,所述取代基是氧代基、卤素、-CN、-OH、-OCH_3、-S(=O)CH_3、-S(=O)$_2CH_3$、-S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2NHCH_3$、-S(=O)$_2N(CH_3)_2$、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-C(=O)CH_3、-C(=O)OH、-C(=O)OCH_3、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。

[0117] 在式(I)的化合物的一些实施方案中,所述化合物具有下式:

[0118] 

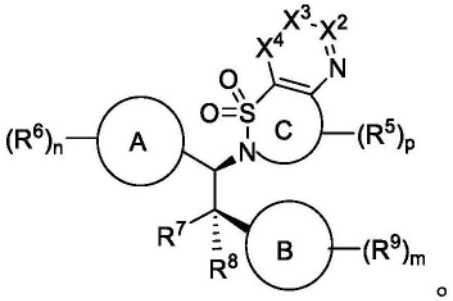
。

[0119] 本文还公开了一种式(I-1)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体:

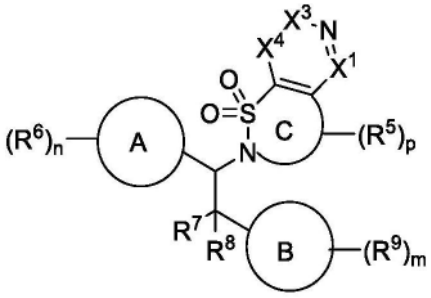
[0120] 

式(I-1)。

[0121] 在式(I-1)的化合物的一些实施方案中,所述化合物具有下式:

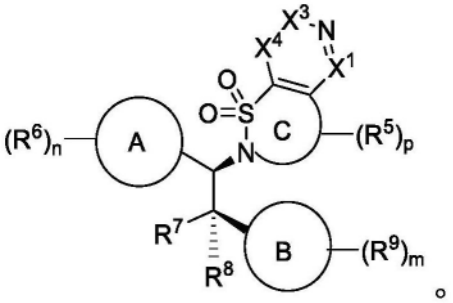
[0122] 

[0123] 本文还公开了一种式(I-2)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体：

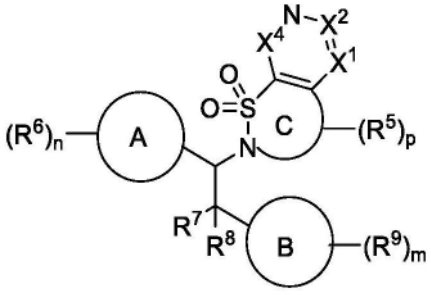
[0124] 

式(I-2)。

[0125] 在式(I-2)的化合物的一些实施方案中,所述化合物具有下式：

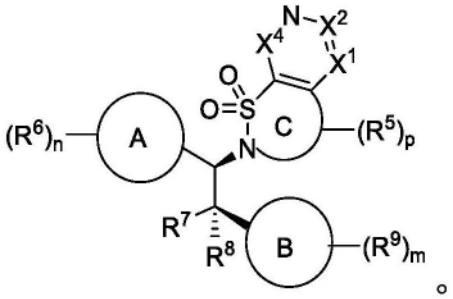
[0126] 

[0127] 本文还公开了一种式(I-3)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体：

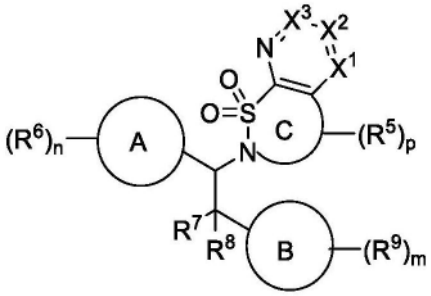
[0128] 

式(I-3)。

[0129] 在式(I-3)的化合物的一些实施方案中,所述化合物具有下式：

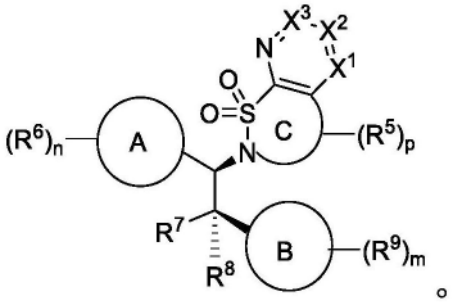
[0130] 

[0131] 本文还公开了一种式(I-4)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体：

[0132] 

式(I-4)。

[0133] 在式(I-4)的化合物的一些实施方案中,所述化合物具有下式：

[0134] 

[0135] 在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环A是包含1或2个选自O、S和N的杂原子的5元环。在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环A是包含2或3个选自O、S和N的杂原子的5元环。在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环A是包含2-4个选自O、S和N的杂原子的5元环。在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环A是包含1-3个选自O、S和N的杂原子的5元环。在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环A是包含3或4个选自O、S和N的杂原子的5元环。

[0136] 在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环A是包含1个选自O、S和N的杂原子的5元环。在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环A是包含2个选自O、S和N的杂原子的5元环。在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环A是包含3个选自O、S和N的杂原子的5元环。在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环A是包含4个选自O、S和N的杂原子的5元环。

[0137] 在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环A是包含1或2个选自O和N的杂原子的5元环。在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环A是包含2或3个选自O和N的杂原子的5元环。在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环A是包含2-4个选自O和N的杂原子的5元环。在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,

环A是包含1-3个选自O和N的杂原子的5元环。在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环A是包含3或4个选自O和N的杂原子的5元环。

[0138] 在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环A是包含1个选自O和N的杂原子的5元环。在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环A是包含2个选自O和N的杂原子的5元环。

[0139] 在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环A是包含3个选自O和N的杂原子的5元环。在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环A是包含4个选自O和N的杂原子的5元环。

[0140] 在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环A是5元杂环烷基或5元杂芳基。在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环A是5元杂环烷基。在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环A是包含一个至四个选自O、S和N的杂原子的5元杂环烷基。在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环A是包含两个至四个选自O、S和N的杂原子的5元杂环烷基。在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环A是包含三个至四个选自O、S和N的杂原子的5元杂环烷基。在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环A是5元杂芳基。在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环A是包含一个至四个选自O、S和N的杂原子的5元杂芳基。在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环A是包含两个至四个选自O、S和N的杂原子的5元杂芳基。在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环A是包含三个至四个选自O、S和N的杂原子的5元杂芳基。

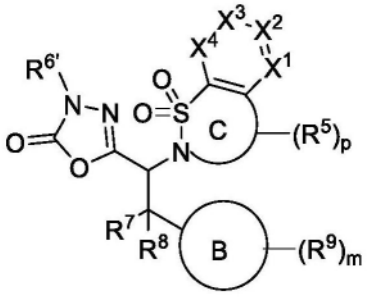
[0141] 在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环A是三唑或四唑。在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环A是三唑。在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环A是四唑。在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环A是2,3-二氢-1,3,4-噁二唑。

[0142] 在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,每个R^6独立地是氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6氘代烷基;或在同一原子上的两个R^6一起形成氧代基。在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,每个R^6独立地是氘、卤素或C_1-C_6烷基;或在同一原子上的两个R^6一起形成氧代基。在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,每个R^6独立地是C_1-C_6烷基;或在同一原子上的两个R^6一起形成氧代基。在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,每个R^6独立地是C_1-C_6烷基。

[0143] 在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,在同一原子上的两个R^6一起形成氧代基。

[0144] 在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,n是0-2。在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,n是0或1。在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,n是1或2。在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,n是2或3。在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,n是0。在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,n是1。在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,n是2。在式(I)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,n是3。

[0145] 在式(I)的化合物的一些实施方案中,所述化合物具有式(Ia):

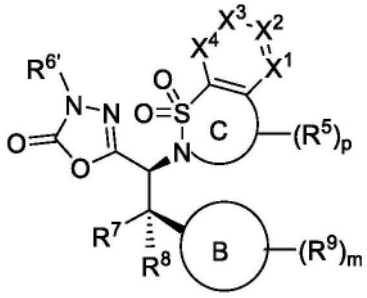
[0146] 

式(Ia);

[0147] 其中

[0148] $R^{6'}$是氢或C_1-C_6烷基。

[0149] 在式(Ia)的化合物的一些实施方案中,所述化合物具有下式:

[0150] 

。

[0151] 在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,X^1是N。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,X^1是CR^1。

[0152] 在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,X^2是N。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,X^2是CR^2。

[0153] 在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,X^3是N。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,X^3是CR^3。

[0154] 在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,X^4是N。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,X^4是CR^4。

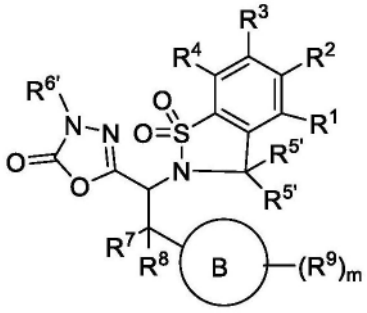
[0155] 在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环C是任选地包含1或2个选自O、S和N的额外杂原子的5元至7元杂环烷基。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环C是任选地包含1或2个选自O、S和N的额外杂原子的6元至7元杂环烷基。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环C是任选地包含1或2个选自O、S和N的额外杂原子的5元至6元杂环烷基。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环C是任选地包含1或2个选自O、S和N的额外杂原子的5元杂环烷基。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环C是任选地包含1或2个选自O、S和N的额外杂原子的6元杂环烷基。

[0156] 在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环C是包含1个选自O、S和N的额外杂原子的5元至7元杂环烷基。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环C是包含1个选自O、S和N的额外杂原子的6元至7元杂环烷基。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环C是包含1个选自O、S和N的额外杂原子的5元至6元杂环烷基。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环C是包含1个选自O、

S和N的额外杂原子的5元杂环烷基。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环C是包含1个选自O、S和N的额外杂原子的6元杂环烷基。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环C是包含1个选自O、S和N的额外杂原子的7元杂环烷基。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环C是包含1个选自O、S和N的额外杂原子的8元杂环烷基。

[0157] 在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环C是5元至7元杂环烷基。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环C是6元至7元杂环烷基。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环C是5元至6元杂环烷基。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环C是5元杂环烷基。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环C是6元杂环烷基。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环C是7元杂环烷基。

[0158] 在式(I)或(Ia)的化合物的一些实施方案中,所述化合物具有式(Ib):

[0159] 

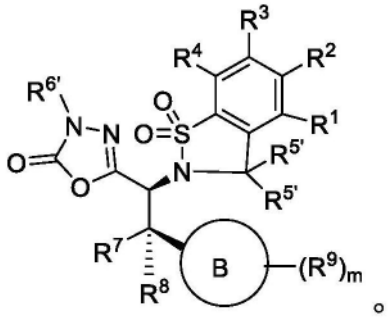
式(Ib);

[0160] 其中

[0161] $R^{6'}$是氢或C_1-C_6烷基;并且

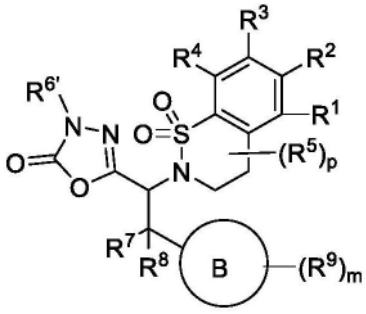
[0162] 每个$R^{5'}$独立地是氢或R^5。

[0163] 在式(Ib)的化合物的一些实施方案中,所述化合物具有下式:

[0164] 

[0165] 在式(Ib)的化合物的一些实施方案中,每个$R^{5'}$独立地是氢、氘、卤素、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;或在同一碳上的2个R^5一起形成氧代基。在式(Ib)的化合物的一些实施方案中,每个$R^{5'}$独立地是氢、氘、卤素或C_1-C_6烷基。在式(Ib)的化合物的一些实施方案中,每个$R^{5'}$独立地是氢或C_1-C_6烷基。在式(Ib)的化合物的一些实施方案中,每个$R^{5'}$是氢。在式(Ib)的化合物的一些实施方案中,每个$R^{5'}$独立地是氢或氘。

[0166] 在式(I)或(Ia)的化合物的一些实施方案中,所述化合物具有式(Ic):

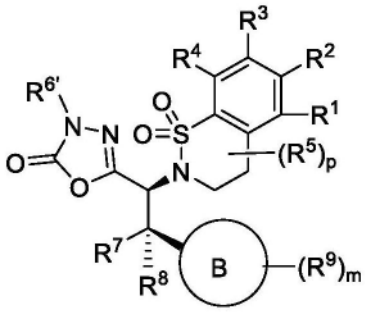
[0167] 

[0168] 式(Ic)；

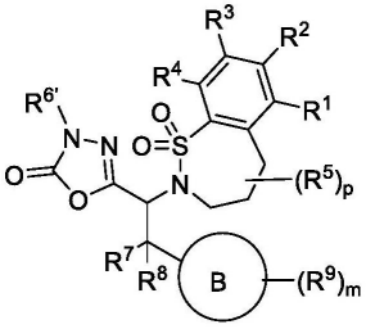
[0169] 其中

[0170] $R^{6'}$是氢或C_1-C_6烷基。

[0171] 在式(Ic)的化合物的一些实施方案中,所述化合物具有下式：

[0172] 。

[0173] 在式(I)或(Ia)的化合物的一些实施方案中,所述化合物具有式(Id)：

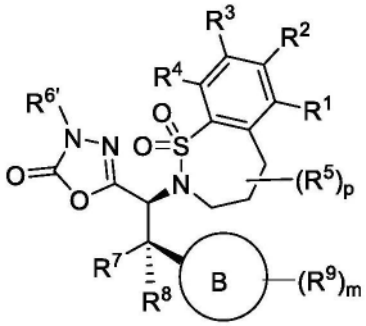
[0174] 

式(Id)；

[0175] 其中

[0176] $R^{6'}$是氢或C_1-C_6烷基。

[0177] 在式(Id)的化合物的一些实施方案中,所述化合物具有下式：

[0178] 。

[0179] 在式(Ia)-(Id)的化合物的一些实施方案中,$R^{6'}$是氢。

[0180] 在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,每个R^5独立地是氘、卤素、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;或在同一碳上的2个R^5一起形成氧代基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,每个R^5独立地是氘、卤素或C_1-C_6烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,每个R^5独立地是氘。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,每个R^5独立地是C_1-C_6烷基。

[0181] 在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,p是0或1。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,p是1或2。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,p是0。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,p是1。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,p是2。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,p是3。

[0182] 在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^1、R^2、R^3和R^4独立地是氢、氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^1、R^2、R^3和R^4独立地是氢、氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^1、R^2、R^3和R^4独立地是氢、氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6氘代烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^1、R^2、R^3和R^4独立地是氢或卤素、-OR^a。

[0183] 在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^1是氢、氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^1是氢、氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^1是氢、卤素、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^1是氢、卤素或C_1-C_6烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^1是氢或卤素。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^1是氢、卤素或-OR^a。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^1是卤素。

[0184] 在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^2是氢、氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^2是氢、氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^2是氢、卤素、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^2是氢、卤素或C_1-C_6烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^2是氢或卤素。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方

案中,R^2是氢、卤素或-OR^a。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^2是卤素。

[0185] 在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^3是氢、氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^3是氢、氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^3是氢、卤素、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^3是氢、卤素或C_1-C_6烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^3是氢或卤素。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^3是氢、卤素或-OR^a。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^3是卤素。

[0186] 在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^4是氢、氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^4是氢、氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^4是氢、卤素、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^4是氢、卤素或C_1-C_6烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^4是氢或卤素。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^4是氢、卤素或-OR^a。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^4是卤素。

[0187] 在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^7是氘、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^7是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^7是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基或C_1-C_6氨基烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^7是C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^7是氢、氘、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^7是氢、氘、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6氘代烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^7是C_1-C_6烷基或环烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^7是C_1-C_6烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^7是甲基。

[0188] 在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^8是氢或C_1-C_6烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,R^8是氢。

[0189] 在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环B是芳基或杂芳基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环B是苯基。在式

(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环B是芳基或杂芳基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环B是5元或6元杂芳基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环B是5元杂芳基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,环B是6元杂芳基。

[0190] 在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,每个R^9独立地是氘、卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个R^{9a}取代;或在同一原子上的两个R^9一起形成氧代基。

[0191] 在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,每个R^9独立地是氘、卤素、-CN、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个R^{9a}取代。

[0192] 在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,每个R^9独立地是卤素或C_1-C_6烷基。

[0193] 在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,每个R^{9a}独立地是氘、卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中所述烷基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被以下中的一者或多者取代:氘、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。

[0194] 在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,每个R^{9a}独立地是氘、卤素、$-OR^a$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_2-C_6炔基、环烷基或杂环烷基;其中所述烷基、炔基、环烷基和杂环烷基任选地且独立地被以下中的一者或多者取代:氘、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基。

[0195] 在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,m是1-3。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,m是0或1。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,m是1-3。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,m是0-2。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,m是1-3。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,m是1或2。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,m是0-3。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,m是1。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,m是2。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,m是3。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)的化合物的一些实施方案中,m是4。

[0196] 在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^a独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基是氧代基、卤素、-CN、-OH、$-OCH_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)_2N(CH_3)_2$、$-NH_2$、-

$NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-C(=O)CH_3$、$-C(=O)OH$、$-C(=O)OCH_3$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基或C_1-C_6氨基烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^a独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、环烷基或杂环烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^a独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基或C_1-C_6氨基烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^a独立地是C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^a独立地是C_1-C_6烷基。

[0197] 在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基是氧代基、卤素、-CN、-OH、$-OCH_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)_2N(CH_3)_2$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-C(=O)CH_3$、$-C(=O)OH$、$-C(=O)OCH_3$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基或C_1-C_6氨基烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、环烷基或杂环烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基或C_1-C_6氨基烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^b独立地是氢或C_1-C_6烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^b独立地是C_1-C_6烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^a是氢。

[0198] 在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^c和R^d独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基是氧代基、卤素、-CN、-OH、$-OCH_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)_2N(CH_3)_2$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-C(=O)CH_3$、$-C(=O)OH$、$-C(=O)OCH_3$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基或C_1-C_6氨基烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^c和R^d独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、环烷基或杂环烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^c和R^d独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基或C_1-C_6氨基烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^c和R^d独立地是C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^c和R^d独立地是氢或C_1-C_6烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^c和R^d独立地是C_1-C_6烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^c和R^d是氢。

[0199] 在本文公开的化合物的一些实施方案中,R^c和R^d与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个取代基取代的杂环烷基,所述取代基是氧代基、卤素、-CN、-OH、$-OCH_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)_2N(CH_3)_2$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-C(=O)CH_3$、$-C(=O)OH$、$-C(=O)OCH_3$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基或C_1-C_6氨基烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,R^c和R^d与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个取代基取代的杂环烷基,所述取代基是氧代基、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)_2N(CH_3)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷

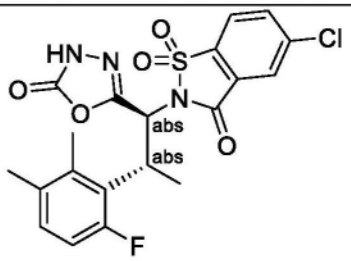
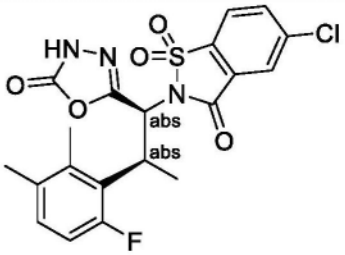
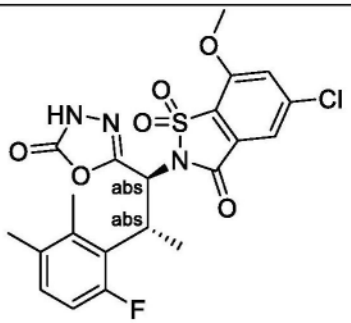
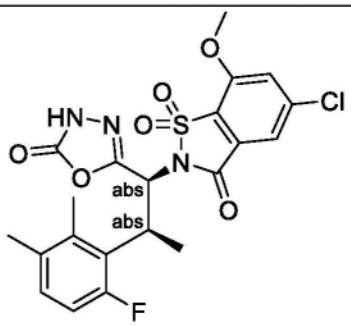
基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基或C_1-C_6氨基烷基。

[0200] 在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^9、R^{9a}、R^a、R^b、R^c、R^d和当R^c和R^d合在一起时形成的杂环烷基独立地被一个、两个、三个或四个如本文定义的取代基取代。在本文公开的化合物的一些实施方案中,R^9、R^{9a}、R^a、R^b、R^c、R^d和当R^c和R^d合在一起时形成的杂环烷基独立地被一个、两个或三个如本文定义的取代基取代。在本文公开的化合物的一些实施方案中,R^9、R^{9a}、R^a、R^b、R^c、R^d和当R^c和R^d合在一起时形成的杂环烷基独立地被一个或两个如本文定义的取代基取代。在本文公开的化合物的一些实施方案中,R^9、R^{9a}、R^a、R^b、R^c、R^d和当R^c和R^d合在一起时形成的杂环烷基独立地被一个如本文定义的取代基取代。在本文公开的化合物的一些实施方案中,R^9、R^{9a}、R^a、R^b、R^c、R^d和当R^c和R^d合在一起时形成的杂环烷基独立地被两个如本文定义的取代基取代。在本文公开的化合物的一些实施方案中,R^9、R^{9a}、R^a、R^b、R^c、R^d和当R^c和R^d合在一起时形成的杂环烷基独立地被三个如本文定义的取代基取代。

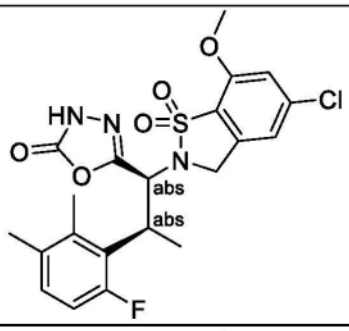
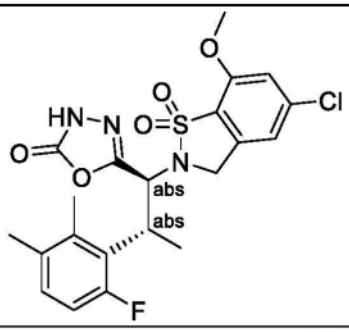
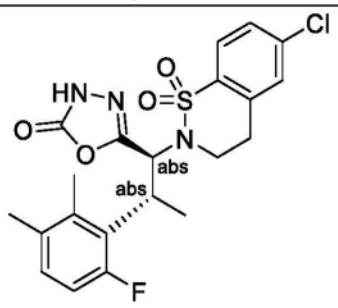
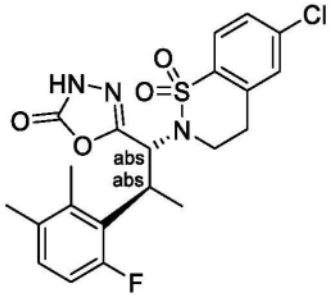
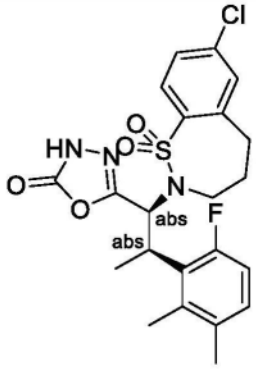
[0201] 在式(I)或(Ia)-(Id)的化合物的一些实施方案中,所述化合物选自表1的化合物:

[0202] 表1

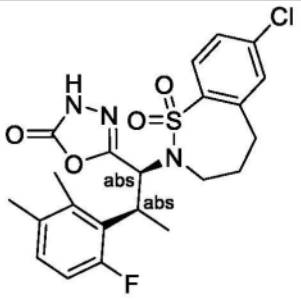
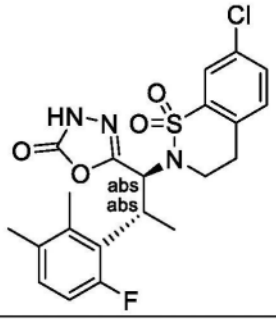
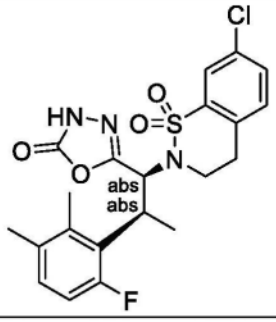
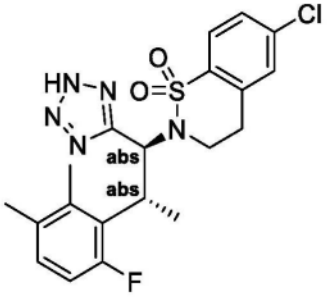
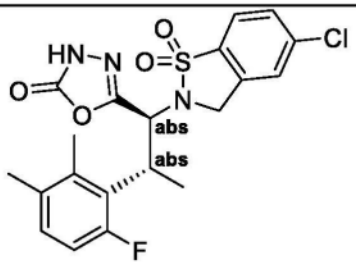
[0203]

实施例	名称	结构
1	5-((1S,2R)-1-(5-氯-1,1-二氧化-3-氧代苯并[d]异噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
2	5-((1S,2S)-1-(5-氯-1,1-二氧化-3-氧代苯并[d]异噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
3	5-((1R,2S)-1-(5-氯-7-甲氧基-1,1-二氧化-3-氧代苯并[d]异噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
4	5-((1R,2R)-1-(5-氯-7-甲氧基-1,1-二氧化-3-氧代苯并[d]异噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	

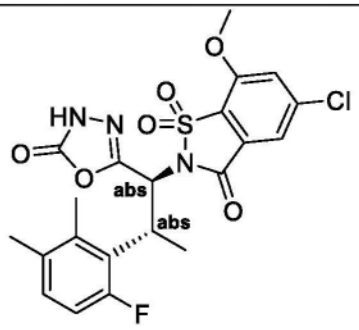
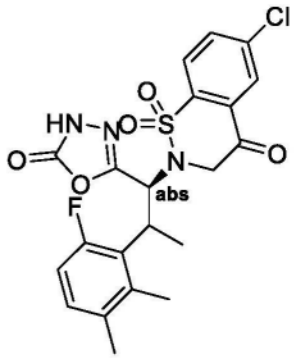
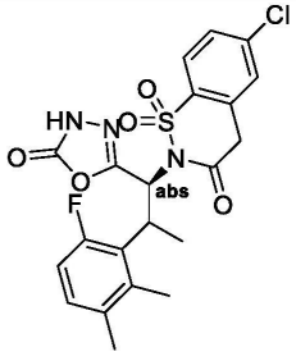
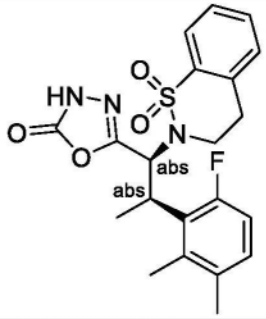
[0204]

实施例	名称	结构
5	5-((1S,2S)-1-(5-氯-7-甲氧基-1,1-二氧化苯并[d]异噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
6	5-((1S,2R)-1-(5-氯-7-甲氧基-1,1-二氧化苯并[d]异噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
7	5-((1S,2R)-1-(6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
8	5-((1R,2S)-1-(6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
9	5-((1S,2R)-1-(7-氯-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]噻氮杂䓬-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	

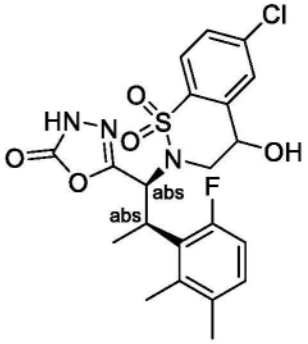
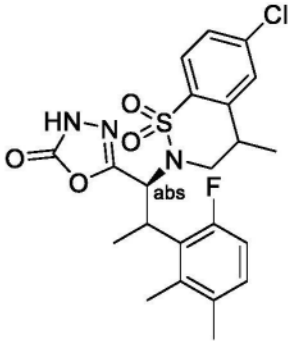
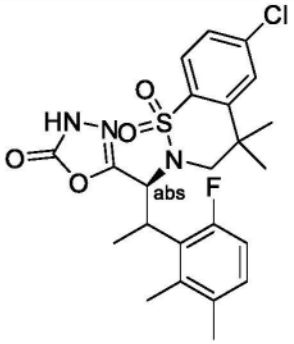
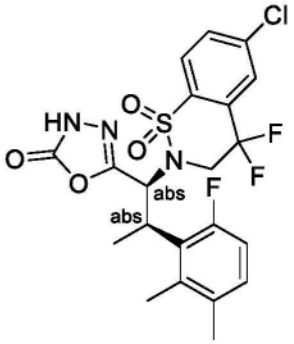
[0205]

实施例	名称	结构
10	5-((1S,2S)-1-(7-氯-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]噻氮杂䓬-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
11	5-((1S,2R)-1-(7-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
12	5-((1S,2s)-1-(7-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
13	6-氯-2-((1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-四唑-5-基)丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪1,1-二氧化物	
14	5-((1S,2R)-1-(5-氯-1,1-二氧化苯并[d]异噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	

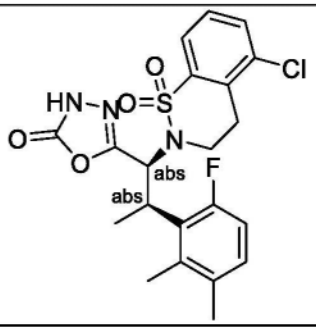
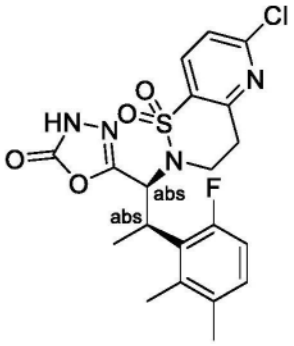
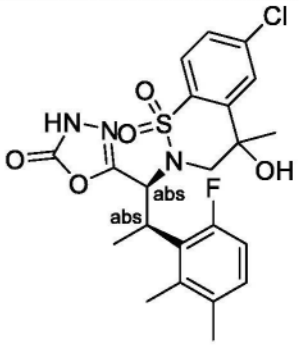
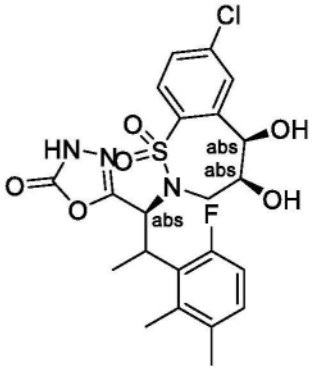
[0206]

实施例	名称	结构
15	5-((1R,2S)-1-(5-氯-7-甲氧基-1,1-二氧化-3-氧代苯并[d]异噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
16	5-((1S)-1-(6-氯-1,1-二氧化-4-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
17	5-((1S)-1-(6-氯-1,1-二氧化-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
18	5-((1S,2R)-1-(1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	

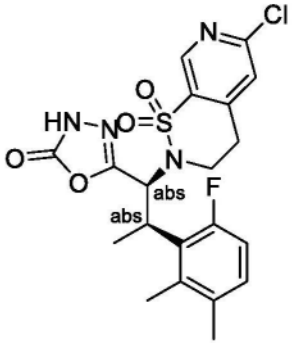
[0207]

实施例	名称	结构
19	5-((1S,2R)-1-(6-氯-4-羟基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
20	5-((1S)-1-(6-氯-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
21	5-((1S)-1-(6-氯-4,4-二甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
22	5-((1S,2R)-1-(6-氯-4,4-二氟-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	

[0208]

实施例	名称	结构
23	5-((1S,2R)-1-(5-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
24	5-((1S,2R)-1-(6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
25	5-((1S,2R)-1-(6-氯-4-羟基-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
26	5-((1S)-1-((4S,5R)-7-氯-4,5-二羟基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫氮杂䓬-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	

[0209]

实施例	名称	结构
27	5-((1S,2R)-1-(6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	

[0210] 绝对标记(abs)添加至手性中心中以表示它明确地是所绘制的立体异构体的纯样品。

[0211] 本文公开的化合物的其他形式

[0212] 异构体/立体异构体

[0213] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以几何异构体形式存在。在一些实施方案中,本文所述的化合物具有一个或多个双键。本文提供的化合物包括所有顺式(cis)、反式(trans)、顺(syn)、反(anti)、entgegen(E)和zusammen(Z)异构体以及它们的相应混合物。在一些情况下,本文所述的化合物具有一个或多个手性中心,并且每个中心以R构型或S构型存在。本文所述的化合物包括所有非对映体、对映体和差向异构体形式以及它们的相应混合物。在本文提供的化合物和方法的额外实施方案中,由单一制备步骤、组合或互相转化产生的对映体和/或非对映异构体的混合物可用于本文所述的应用。在一些实施方案中,本文所述的化合物通过以下方式制备成它们的单个立体异构体:使化合物的外消旋混合物与光学活性拆分剂反应以形成一对非对映异构化合物,分离非对映体,以及回收光学纯对映体。在一些实施方案中,可离解的络合物是优选的。在一些实施方案中,非对映体具有不同物理性质(例如熔点、沸点、溶解性、反应性等),并且通过利用这些不相似性来分离。在一些实施方案中,通过手性色谱法,或优选地,通过基于溶解性差异的分离/拆分技术分离非对映体。在一些实施方案中,接着回收光学纯对映体以及拆分剂。

[0214] 标记的化合物

[0215] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以它们的同位素标记的形式存在。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过施用此类同位素标记的化合物来治疗疾病的方法。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过以药物组合物形式施用此类同位素标记的化合物来治疗疾病的方法。因此,在一些实施方案中,本文公开的化合物包括同位素标记的化合物,所述同位素标记的化合物与本文叙述的那些化合物相同,例外之处是一个或多个原子被原子质量或质量数不同于通常在自然界中所见的原子质量或质量数的原子替换。可掺入本文所述的化合物或其溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,分别诸如^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F和^{36}Cl。含有以上提及的同位素和/或其他原子的其他同位素的本文所述的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体在本公开的范围内。某些同位素标记的化合物,例如放射性同位素诸如^{3}H和^{14}C掺入其中的那些,可用于药物和/或底物组织分布测定中。氚化(即

^{3}H)和碳-14(即^{14}C)同位素由于它们易于制备和可检测而是特别优选的。此外,用重同位素诸如氘(即^{2}H)进行取代会产生由较大代谢稳定性所致的某些治疗优势,例如体内半衰期增加或剂量需求降低。在一些实施方案中,同位素标记的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体通过任何适合方法制备。

[0216] 在一些实施方案中,本文所述的化合物通过其他手段标记,包括但不限于使用发色团或荧光部分、生物发光标记或化学发光标记。

[0217] 药学上可接受的盐

[0218] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以它们的药学上可接受的盐形式存在。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过施用此类药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过以药物组合物形式施用此类药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。

[0219] 在一些实施方案中,本文所述的化合物具有酸性或碱性基团,因此与许多无机或有机碱以及无机和有机酸中的任一者反应,以形成药学上可接受的盐。在一些实施方案中,这些盐在最终分离和纯化本文公开的化合物期间原位制备,或通过单独使呈它的游离形式的纯化化合物与适合酸或碱反应,以及分离由此形成的盐来制备。

[0220] 药学上可接受的盐的实例包括通过本文所述的化合物与矿物质、有机酸或无机碱的反应制备的那些盐,此类盐包括乙酸盐、丙烯酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、溴盐、丁酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、己酸盐、辛酸盐、氯苯甲酸盐、氯盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、癸酸盐、二葡萄糖酸盐、磷酸二氢盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡萄糖庚酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、己炔-1,6-二酸盐、羟基苯甲酸盐、γ-羟基丁酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙烷磺酸盐、碘盐、异丁酸盐、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、扁桃酸盐、偏磷酸盐、甲烷磺酸盐、甲氧基苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、磷酸一氢盐、1-萘磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、棕榈酸盐(palmoate)、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、焦硫酸盐、焦磷酸盐、丙炔酸盐、邻苯二甲酸盐、苯基乙酸盐、苯基丁酸盐、丙烷磺酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、磺酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一烷酸盐和二甲苯磺酸盐。

[0221] 此外,本文所述的化合物可制备成通过使化合物的游离碱形式与药学上可接受的无机或有机酸反应形成的药学上可接受的盐,所述药学上可接受的无机或有机酸包括但不限于无机酸,诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸等;以及有机酸,诸如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、对甲苯磺酸、酒石酸、三氟乙酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、芳基磺酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羟基乙烷磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基双环-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸和黏康酸(muconic acid)。

[0222] 在一些实施方案中,包含游离酸基团的本文所述的那些化合物与合适的碱(诸如药学上可接受的金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐或硫酸盐)、与氨或与药学上可

接受的有机伯胺、仲胺、叔胺或季胺反应。代表性盐包括碱金属盐或碱土金属盐,如锂盐、钠盐、钾盐、钙盐和镁盐,以及铝盐等。碱的说明性实例包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化胆碱、碳酸钠、$N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$等。代表性盐包括碱金属盐或碱土金属盐,如四唑的锂盐、钠盐、钾盐、钙盐和镁盐,以及铝盐等。

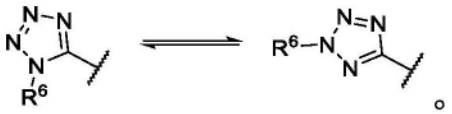
[0223] 可用于形成碱加成盐的代表性有机胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等。应了解,本文所述的化合物还包括它们含有的任何碱性含氮基团的季铵化。在一些实施方案中,通过这种季铵化获得水可溶性或油可溶性或可分散性产物。

[0224] 溶剂化物

[0225] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以溶剂化物形式存在。本公开提供了通过施用此类溶剂化物来治疗疾病的方法。本公开还提供了通过以药物组合物形式施用此类溶剂化物来治疗疾病的方法。

[0226] 溶剂化物含有化学计算量或非化学计算量的溶剂,诸如水、乙醇等。当溶剂是水时,形成水合物,或当溶剂是醇时,形成醇化物。本文所述的化合物的溶剂化物可在本文所述的过程期间方便地制备或形成。此外,本文提供的化合物可以未溶剂化形式以及溶剂化形式存在。一般来说,出于本文提供的化合物和方法的目的,溶剂化形式被视为等效于未溶剂化形式。

[0227] 互变异构体

[0228] 在一些情况下,化合物以互变异构体形式存在。本文所述的化合物包括在本文所述的式内的所有可能的互变异构体。互变异构体是可通过氢原子的迁移来互相转化的化合物,所述迁移伴有单键和相邻双键的转换。在其中有可能发生互变异构的键合排列中,将存在互变异构体的化学平衡。考虑本文公开的化合物的所有互变异构形式。互变异构体的精确比率取决于若干因素,包括温度、溶剂和pH。在一些实施方案中,本文公开的四唑以它的互变异构体中的任一者形式存在:。

[0229] 化合物的制备

[0230] 本文所述的反应中使用的化合物根据为本领域技术人员所知的有机合成技术,从可商购获得的化学品和/或从化学文献中所述的化合物起始来制备。“可商购获得的化学品”从标准商业来源获得,所述来源包括Acros Organics(Pittsburgh,PA)、Aldrich Chemical(Milwaukee,WI,包括Sigma Chemical和Fluka)、Apin Chemicals Ltd.(Milton Park,UK)、Avocado Research(Lancashire,U.K.)、BDH Inc.(Toronto,Canada)、Bionet(Cornwall,U.K.)、Chem Service Inc.(West Chester,PA)、Crescent Chemical Co.(Hauppauge,NY)、Eastman Organic Chemicals,Eastman Kodak Company(Rochester,NY)、Fisher Scientific Co.(Pittsburgh,PA)、Fisons Chemicals(Leicestershire,UK)、Frontier Scientific(Logan,UT)、ICN Biomedicals,Inc.(Costa Mesa,CA)、Key Organics(Cornwall,U.K.)、Lancaster Synthesis(Windham,NH)、Maybridge Chemical Co.Ltd.(Cornwall,U.K.)、Parish Chemical Co.(Orem,UT)、Pfaltz&Bauer,Inc.(Waterbury,CN)、Polyorganix(Houston,TX)、Pierce Chemical Co.(Rockford,IL)、Riedel de Haen AG(Hanover,Germany)、Spectrum Quality Product,Inc.(New

Brunswick,NJ)、TCI America(Portland,OR)、Trans World Chemicals,Inc.(Rockville,MD)和Wako Chemicals USA,Inc.(Richmond,VA)。

[0231] 详述可用于制备本文所述的化合物的反应物的合成,或提供对描述制备的文章的引用的合适的参考书籍和专著包括例如“Synthetic Organic Chemistry”,John Wiley&Sons,Inc.,New York;S.R.Sandler等人,“Organic Functional Group Preparations,”第2版,Academic Press,New York,1983;H.O.House,“Modern Synthetic Reactions”,第2版,W.A.Benjamin,Inc.Menlo Park,Calif.1972;T.L.Gilchrist,“Heterocyclic Chemistry”,第2版,John Wiley&Sons,New York,1992;J.March,“Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms and Structure”,第4版,Wiley-Interscience,New York,1992。详述可用于制备本文所述的化合物的反应物的合成,或提供对描述制备的文章的引用的其他合适的参考书籍和专著包括例如Fuhrhop,J.和Penzlin G.“Organic Synthesis:Concepts,Methods,Starting Materials”,第二修订增补版(1994)John Wiley&Sons ISBN:3-527-29074-5;Hoffman,R.V.“Organic Chemistry,An Intermediate Text”(1996)Oxford University Press,ISBN 0-19-509618-5;Larock,R.C.“Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations”第2版(1999)Wiley-VCH,ISBN:0-471-19031-4;March,J.“Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure”第4版(1992)John Wiley&Sons,ISBN:0-471-60180-2;Otera,J.(编者)“Modern Carbonyl Chemistry”(2000)Wiley-VCH,ISBN:3-527-29871-1;Patai,S.“Patai’s 1992Guide to the Chemistry of Functional Groups”(1992)Interscience ISBN:0-471-93022-9;Solomons,T.W.G.“Organic Chemistry”第7版(2000)John Wiley&Sons,ISBN:0-471-19095-0;Stowell,J.C.,“Intermediate Organic Chemistry”第2版(1993)Wiley-Interscience,ISBN:0-471-57456-2;“Industrial Organic Chemicals:Starting Materials and Intermediates:An Ullmann’s Encyclopedia”(1999)John Wiley&Sons,ISBN:3-527-29645-X,在8卷中;“Organic Reactions”(1942-2000)John Wiley&Sons,在超过55卷中;以及“Chemistry of Functional Groups”John Wiley&Sons,在73卷中。

[0232] 具体的和类似的反应物任选地通过由美国化学学会的化学文摘服务社(Chemical Abstract Service of the American Chemical Society)编制的已知化学品索引来确定,所述索引可在大多数公共图书馆和大学图书馆中获得,以及可在线获得。目录中的已知但不可商购获得的化学品任选地通过定制化学合成机构来制备,其中许多标准化学品供应机构(例如以上所列的那些)提供定制合成服务。关于制备和选择本文所述的化合物的药物盐的一参考文献是P.H.Stahl和C.G.Wermuth“Handbook of Pharmaceutical Salts”,Verlag Helvetica Chimica Acta,Zurich,2002。

[0233] 药物组合物

[0234] 在某些实施方案中,本文所述的化合物以纯化学品形式施用。在一些实施方案中,本文所述的化合物与药学上合适的或可接受的载体(在本文中也被称为药学上合适的(或可接受的)赋形剂、生理上合适的(或可接受的)赋形剂、或生理上合适的(或可接受的)载体)组合,所述药学上合适的或可接受的载体基于所选施用途径和标准药物实践来选择,如例如在Remington:The Science and Practice of Pharmacy(Gennaro,第21版Mack

Pub.Co.,Easton,PA(2005))中所述。

[0235] 因此,本文提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,以及药学上可接受的赋形剂。

[0236] 在某些实施方案中,本文提供的化合物是基本上纯的,因为它含有少于约5%或少于约1%或少于约0.1%的其他有机小分子,诸如未反应的中间体或例如在合成方法的一个或多个步骤中产生的合成副产物。

[0237] 药物组合物以适合于待治疗(或预防)的疾病的方式施用。适当剂量以及合适的施用持续时间和频率将由诸如患者的病状、患者的疾病的类型和严重性、活性成分的特定形式和施用方法的因素决定。一般来说,适当剂量和治疗方案以足以提供治疗和/或预防益处(例如改善的临床结局,诸如更频繁的完全或部分缓解、或更长久的无疾病和/或总生存期、或症状严重性的减轻)的量提供一种或多种组合物。最优剂量通常使用实验模型和/或临床试验确定。最优剂量取决于患者的身体质量、体重或血容量。

[0238] 在一些实施方案中,药物组合物被配制用于口服、局部(包括经颊和舌下)、经直肠、经阴道、经皮、胃肠外、肺内、真皮内、鞘内以及硬膜外和鼻内施用。胃肠外施用包括肌肉内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。在一些实施方案中,药物组合物被配制用于静脉内注射、口服施用、吸入、经鼻施用、局部施用或经眼施用。在一些实施方案中,药物组合物被配制用于口服施用。在一些实施方案中,药物组合物被配制用于静脉内注射。在一些实施方案中,药物组合物被配制成片剂、丸剂、胶囊、液体、吸入剂、鼻喷雾溶液、栓剂、混悬剂、凝胶剂、胶体、分散体、溶液、乳剂、软膏剂、洗剂、滴眼剂或滴耳剂。在一些实施方案中,药物组合物被配制成片剂。

[0239] 适合剂量和剂量方案通过为本领域普通技术人员所知的常规范围探索技术来确定。通常,治疗以小于本文公开的化合物的最优剂量的较小剂量启动。此后,以小增量增加剂量直至达到在所处情况下的最优效果。在一些实施方案中,本发明的方法涉及施用每kg对象体重约0.1μg至约50mg的至少一种本文所述的化合物。对于70kg患者,取决于对象的生理响应,将更通常使用约10μg至约200mg剂量的本文公开的化合物。

[0240] 仅举例来说,用于治疗如本文所述的疾病的方法的本文所述的化合物的剂量是每天每kg对象体重约0.001至约1mg,例如每天每kg体重约0.001mg、约0.002mg、约0.005mg、约0.010mg、0.015mg、约0.020mg、约0.025mg、约0.050mg、约0.075mg、约0.1mg、约0.15mg、约0.2mg、约0.25mg、约0.5mg、约0.75mg或约1mg。在一些实施方案中,用于所描述的方法的本文所述的化合物的剂量是每天每kg所治疗对象体重约1至约1000mg,例如每天约1mg、约2mg、约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约500mg、约750mg或约1000mg。

[0241] 治疗方法

[0242] 本文公开了用于治疗有需要的对象的癌症的方法,所述方法包括向所述对象施用治疗有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体。本文公开了用于治疗有需要的对象的RNR相关癌症的方法,所述方法包括向所述对象施用治疗有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体。

[0243] 在一些实施方案中,RNR相关癌症包括通过缺失或阻抑和/或抑制RNR的功能,其发

病率可降低,或其症状处于缓解中或缓和和/或完全治愈的恶性肿瘤。目标恶性肿瘤是但不限于头颈癌、胃肠癌(食管癌、胃癌、十二指肠癌、肝癌、胆道癌(胆囊癌、胆管癌等)、胰腺癌、结直肠癌(结肠癌、直肠癌等)等)、肺癌(非小细胞肺癌、小细胞肺癌、间皮瘤等)、乳腺癌、生殖器癌(卵巢癌、子宫癌、子宫颈癌、子宫内膜癌等)、尿路癌(肾癌、膀胱癌、前列腺癌、睾丸肿瘤等)、造血系统肿瘤(白血病、恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤等)、骨和软组织肿瘤、皮肤癌、脑肿瘤等。

[0244] 在一些实施方案中,术语癌症根据本公开依照它的平常普通含义使用,并且是指见于哺乳动物中的所有类型的癌症、赘生物或恶性肿瘤,包括白血病、淋巴瘤、黑素瘤、神经内分泌肿瘤、上皮癌和肉瘤。可用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体、药物组合物治疗的示例性癌症包括淋巴瘤(例如套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma))、肉瘤、膀胱癌、骨癌、脑肿瘤、子宫颈癌、结肠癌、食管癌、胃癌、头颈癌、肾癌、骨髓瘤、甲状腺癌、白血病、前列腺癌、乳腺癌(例如三阴性、ER阳性、ER阴性、化学疗法抗性、赫赛汀(Herceptin)(曲妥珠单抗(trastuzumab))抗性、HER2阳性、多柔比星(doxorubicin)抗性、他莫昔芬(tamoxifen)抗性、导管癌、小叶癌、原发性、转移性)、卵巢癌、胰腺癌、肝癌(例如肝细胞癌)、肺癌(例如非小细胞肺癌、鳞状细胞肺癌、腺癌、大细胞肺癌、小细胞肺癌、类癌、肉瘤)、多形性胶质母细胞瘤、胶质瘤、黑素瘤、前列腺癌、去势抵抗性前列腺癌、乳腺癌、三阴性乳腺癌、胶质母细胞瘤、卵巢癌、肺癌、鳞状细胞癌(例如头、颈或食管)、结直肠癌、白血病(例如淋巴母细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、毛细胞白血病)、急性髓样白血病、淋巴瘤、B细胞淋巴瘤或多发性骨髓瘤。额外实例包括甲状腺癌、内分泌系统癌症、脑癌、乳腺癌、子宫颈癌、结肠癌、头颈癌、食管癌、肝癌、肾癌、肺癌、非小细胞肺癌、黑素瘤、间皮瘤、卵巢癌、肉瘤、胃癌、子宫癌、髓母细胞瘤、霍奇金氏病(Hodgkin's Disease)、非霍奇金氏淋巴瘤、多发性骨髓瘤、神经母细胞瘤、胶质瘤、多形性胶质母细胞瘤、卵巢癌、横纹肌肉瘤、原发性血小板增多、原发性巨球蛋白血症、原发性脑肿瘤、癌症、恶性胰腺胰岛素瘤、恶性类癌、膀胱癌、恶变前皮肤病变、睾丸癌、淋巴瘤、甲状腺癌、神经母细胞瘤、食管癌、泌尿生殖道癌、恶性高钙血症、子宫内膜癌、肾上腺皮质癌、内分泌或外分泌胰腺赘生物、甲状腺髓样癌、甲状腺髓样上皮癌、黑素瘤、结直肠癌、乳头状甲状腺癌、肝细胞癌、乳头佩吉特氏病(Paget's Disease of the Nipple)、叶状肿瘤、小叶癌、导管癌、胰腺星形细胞癌、肝星形细胞癌或前列腺癌。在实施方案中,癌症选自卵巢癌、前列腺癌、食管癌、唾液腺癌、乳腺癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、肺癌、膀胱癌、结肠癌和子宫癌。在实施方案中,癌症选自肌肉癌、脑癌、淋巴结癌、甲状腺癌、肾癌和肾上腺癌。

[0245] ecDNA介导对靶向疗法的抗性的重要的和在临床上独特的机制。一种或多种本文所述的RNR抑制剂作为单一剂或与其他疗法组合使用具有即时的治疗机会。在一些实施方案中,一种或多种本文所述的RNR抑制剂可用于治疗ecDNA+癌症、ecDNA+肿瘤或ecDNA+肿瘤细胞。一种或多种本文所述的RNR抑制剂可用于治疗诸如具有一种或多种扩增的癌基因(例如FGFR、EGFR、MET、KRAS、MDM2扩增)的肿瘤,在一些情况下,所述一种或多种扩增的癌基因包括癌基因的非突变形式,并且在一些情况下,扩增的癌基因包括癌基因的突变形式。在一些情况下,肿瘤包含一种或多种存在于ecDNA上的扩增的癌基因,并且一种或多种本文所述的RNR抑制剂用于与靶向所述ecDNA上的所述一种或多种扩增的癌基因的治疗剂(例如所述

一种或多种扩增的癌基因的抑制剂)组合治疗肿瘤。一种或多种本文所述的RNR抑制剂可用于治疗针对其没有批准的靶向疗法或针对其缺乏高度有效的疗法的肿瘤。一种或多种本文所述的RNR抑制剂可用于治疗已显现对另一疗法的抗性诸如对靶向剂的抗性的肿瘤。在一些情况下,用一种或多种靶向剂治疗的肿瘤(或肿瘤细胞)显现对靶向剂,诸如针对癌基因的靶向剂或直接抑制某些致癌蛋白(例如KRAS、BRAF、EGFR)的活化性突变形式的靶向剂的抗性,或由于局灶性扩增诸如靶标基因自身的基于ecDNA的扩增而显现抗性,并且一种或多种本文所述的RNR抑制剂可单独或与额外治疗剂组合用于治疗此类肿瘤或肿瘤细胞。

[0246] 本文提供了其中通过一种或多种本文所述的RNR抑制剂抑制RNR展现与癌症靶向剂的合成致死性的方法。在一些实施方案中,合成致死性在一种或多种本文所述的RNR抑制剂与癌症靶向剂组合的情况下产生。在一些情况下,肿瘤背景被鉴定为对RNR抑制剂高度敏感,并且允许足够的治疗指数以使得能够实现有效的耐受剂量。在一些实施方案中,合成致死性在一种或多种本文所述的RNR抑制剂与癌症靶向剂组合的情况下产生,其中肿瘤或肿瘤细胞呈ecDNA+。在一些情况下,RNR抑制导致ecDNA拷贝数降低。在一些情况下,RNR抑制导致对ecDNA+细胞的细胞毒性增强。在一些情况下,细胞毒性增强由RNR抑制和对癌症靶标诸如癌基因(例如在ecDNA上扩增的癌基因)的抑制的组合所致。

[0247] 在本文中的方法的一方面,待治疗的肿瘤或肿瘤细胞呈ecDNA+。在一些情况下,此类肿瘤或肿瘤细胞被确定具有ecDNA特征。在一些情况下,当肿瘤或肿瘤细胞具有一种或多种与ecDNA+肿瘤或肿瘤细胞相关的特征时,所述肿瘤或肿瘤细胞被确定具有ecDNA特征。举例来说,在一些情况下,ecDNA特征选自基因扩增;p53功能丧失突变;微卫星不稳定性(MSI-H)的缺失;低水平的PD-L1表达;低水平的肿瘤炎症特征(TIS);低水平的肿瘤突变负荷(TMB);等位基因取代、插入或缺失(插入缺失突变)的频率增加;及其任何组合。

[0248] 组合疗法

[0249] 在某些情况下,本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体与第二治疗剂或癌症靶向剂组合施用。

[0250] 在本文中的方法的一方面,方法还包括施用针对靶标基因的蛋白产物的活性的癌症靶向治疗剂。在一些情况下,用癌症靶向治疗剂和本文公开的RNR抑制剂进行的治疗会减少肿瘤或肿瘤细胞中靶标基因的扩增或表达。在一些情况下,癌症靶向治疗剂在RNR抑制剂之前施用。在一些情况下,癌症靶向治疗剂与RNR抑制剂同时施用。

[0251] 在本文中的方法的一方面,肿瘤或肿瘤细胞具有ecDNA特征。在一些情况下,肿瘤或肿瘤细胞在施用癌症靶向治疗剂之后显现ecDNA特征。在一些情况下,肿瘤或肿瘤细胞在治疗之前显现ecDNA特征。在一些情况下,方法防止肿瘤或肿瘤细胞中ecDNA的增加。

[0252] 在一些实施方案中,第二治疗剂包括抗代谢物、铂药物、植物生物碱药物和分子靶向药物。

[0253] 在一些实施方案中,抗代谢物包括5-氟尿嘧啶、5-氟-2'-脱氧尿苷、替加氟(tegafur)、替加氟-尿嘧啶(tegafur-uracil)、替加氟-吉美拉西-奥替拉西(tegafur-gimeracil-oteracil)、培美曲塞(pemetrexed)、曲氟尿苷(trifluridine)、曲氟尿苷-盐酸替匹嘧啶(trifluridine-tipiracil hydrochloride)、氟达拉滨(fludarabine)(或活性代谢物氟达拉滨核苷)、阿糖胞苷(cytarabine)、吉西他滨(gemcitabine)、卡培他滨(capecitabine)、奈拉滨(nelarabine)、氯法拉滨(clofarabine)和DNA甲基化抑制剂(地西

他滨(decitabine)、瓜地西他滨(guadecitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)等)。

[0254] 在一些实施方案中,铂药物包括顺铂(cisplatin)、奥沙利铂(oxaliplatin)、卡铂(carboplatin)和奈达铂(nedaplatin)。

[0255] 在一些实施方案中,植物生物碱药物包括微管抑制药物诸如太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多西他赛(docetaxel)、长春花碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春地辛(vindesine)、长春瑞滨(vinorelbine)和艾日布林(eribulin),以及拓扑异构酶抑制药物诸如伊立替康(irinotecan)(或活性代谢物SN-38)、诺吉替康(nogitecan)和依托泊苷(etoposide)。

[0256] 在一些实施方案中,分子靶向药物包括ATR(共济失调毛细血管扩张症和Rad3相关蛋白)抑制剂、Chk1(检查点激酶1)抑制剂、HSP(热激蛋白)90抑制剂、PARP(聚ADP核糖聚合酶)抑制剂、EGFR(表皮生长因子受体)抑制剂、Her2抑制剂、VEGFR(血管内皮生长因子受体)抑制剂、PDGFR(血小板源性生长因子受体)抑制剂、MET抑制剂、AXL抑制剂、RET抑制剂、FLT3(fms相关酪氨酸激酶3)抑制剂、KIT抑制剂、CSF1R(集落刺激因子1受体)抑制剂、TIE2(内膜内皮细胞激酶2)抑制剂、TRKB抑制剂和CDK4/6抑制剂。在一些实施方案中,ATR抑制剂包括AZD6738、柏唑色替(berzosertib)、BAY1895344和VX-803。在一些实施方案中,Chk1抑制剂包括普瑞色替(prexasertib)、SCH900776、GDC-0575和CCT245737。在一些实施方案中,HSP90抑制剂包括芦米司匹(luminespib)、甘特司匹(ganetespib)和奥那司匹(onalespib)。在一些实施方案中,PARP抑制剂包括奥拉帕尼(olaparib)、瑞卡帕尼(rucaparib)、尼拉帕尼(niraparib)、维利帕尼(veliparib)和塔佐帕尼(talazoparib)。在一些实施方案中,EGFR抑制剂包括小分子抑制剂诸如拉帕替尼(lapatinib)、吉非替尼(gefitinib)、厄洛替尼(erlotinib)、阿法替尼(afatinib)和凡德他尼(vandetanib),以及抗EGFR抗体诸如西妥昔单抗(cetuximab)和帕尼单抗(panitumumab)。在一些实施方案中,Her2抑制剂包括小分子抑制剂诸如拉帕替尼,以及抗Her2抗体诸如曲妥珠单抗、帕妥珠单抗(pertuzumab)和恩美曲妥珠单抗(trastuzumab emtansine)。在一些实施方案中,VEGFR抑制剂是VEGFR1、VEGFR2和VEGFR3中的至少一者的抑制剂,并且包括小分子抑制剂诸如舒尼替尼(sunitinib)、卡博替尼(cabozantinib)、米哚妥林(midostaurin)、索拉非尼(sorafenib)、凡德他尼、帕唑帕尼(pazopanib)、乐伐替尼(lenvatinib)和阿西替尼(axitinib),以及抗VEGFR抗体诸如雷莫西尤单抗(ramucirumab)。在一些实施方案中,PDGFR抑制剂是PDGFRα和/或PDGFRβ抑制剂,并且包括舒尼替尼、米哚妥林、帕唑帕尼、乐伐替尼和索拉非尼。在一些实施方案中,MET抑制剂包括卡博替尼、克唑替尼(crizotinib)和特泊替尼(tepotinib)。在一些实施方案中,AXL抑制剂包括卡博替尼和吉瑞替尼(gilteritinib)。在一些实施方案中,RET抑制剂包括舒尼替尼、卡博替尼、索拉非尼、乐伐替尼和凡德他尼。在一些实施方案中,FLT3抑制剂包括舒尼替尼、卡博替尼、米哚妥林、吉瑞替尼和索拉非尼。在一些实施方案中,KIT抑制剂包括舒尼替尼、米哚妥林、帕唑帕尼、乐伐替尼和索拉非尼。在一些实施方案中,CSF1R抑制剂包括舒尼替尼、BLZ-945和ARRY-382。在一些实施方案中,TIE2抑制剂包括卡博替尼。在一些实施方案中,TRKB抑制剂包括卡博替尼和恩曲替尼(entrectinib)。在一些实施方案中,CDK4/6抑制剂包括帕博西尼(palbociclib)、瑞博西尼(ribociclib)和阿贝西尼(abemaciclib)。

[0257] 在一些实施方案中,由患者经历的益处通过将本文所述的化合物之一与同样具有

治疗益处的第二治疗剂(其也包括治疗方案)一起施用而增加。

[0258] 在一个具体实施方案中,本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体与第二治疗剂联合施用,其中本文所述的所述化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体和所述第二治疗剂调节所治疗的疾病、病症或病状的不同方面,由此提供与单独施用任一治疗剂相比更大的总体益处。

[0259] 在任何情况下,无论所治疗的疾病、病症或病状如何,由患者经历的总体益处仅仅是两种治疗剂的累加,或患者经历协同益处。

[0260] 在某些实施方案中,当本文公开的化合物与第二治疗剂组合施用时,不同治疗有效剂量的本文公开的化合物将用于配制药物组合物,并且/或者用于治疗方案中。用于组合治疗方案中的药物和其他剂的治疗有效剂量任选地通过与上文对于活性物自身所阐述的手段类似的手段确定。此外,本文所述的预防/治疗方法涵盖使用节拍式给药,即提供更频繁的较低剂量以使毒性副作用最小化。在一些实施方案中,组合治疗方案涵盖以下治疗方案:其中本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体的施用在用本文所述的第二剂治疗之前、期间或之后启动,并且继续直至在用所述第二剂治疗期间或在终止用所述第二剂治疗之后的任何时间。它还包括以下治疗:其中本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体和用于组合中的第二剂在治疗时期期间同时或在不同时间以及/或者在递减或递增间隔下施用。组合治疗还包括在各种时间开始和停止以协助对患者的临床管理的周期性治疗。

[0261] 应了解,用以治疗、预防或改善寻求缓解的一种或多种病状的剂量方案根据多种因素(例如对象罹患的疾病、病症或病状;对象的年龄、体重、性别、膳食和医疗状况)进行修改。因此,在一些情况下,实际采用的剂量方案会有变化,并且在一些实施方案中,偏离本文阐述的剂量方案。

[0262] 对于本文所述的组合疗法,联合施用的化合物的剂量视采用的共同药物的类型、采用的具体药物、所治疗的疾病或病状等而变化。在额外实施方案中,当与第二治疗剂联合施用时,本文提供的化合物与所述第二治疗剂同时或依序施用。

[0263] 在组合疗法中,多种治疗剂(其中的一者是本文所述的化合物中的一者)以任何顺序或甚至同时施用。如果施用是同时的,那么仅举例来说,多种治疗剂以单一联合形式或以多个形式(例如以单一丸剂形式或以两个单独丸剂形式)提供。

[0264] 本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体以及组合疗法在疾病或病状发生之前、期间或之后施用,并且施用含有化合物的组合物的时间选择会有变化。因此,在一个实施方案中,本文所述的化合物用作预防剂,并且连续施用至具有显现病状或疾病的倾向的对象,以防止疾病或病状发生。在另一实施方案中,化合物和组合物在症状发作期间或在症状发作之后尽可能快地施用至对象。在具体实施方案中,本文所述的化合物在检测到或怀疑疾病或病状作之后一旦可实行即加以施用,并且持续为治疗所述疾病所必需的时长。在一些实施方案中,为治疗所需的时长会有变化,并且调整治疗时长以适合每个对象的特定需要。举例来说,在具体实施方案中,持续至少2周、约1个月至约5年施用本文所述的化合物或含有所述化合物的制剂。

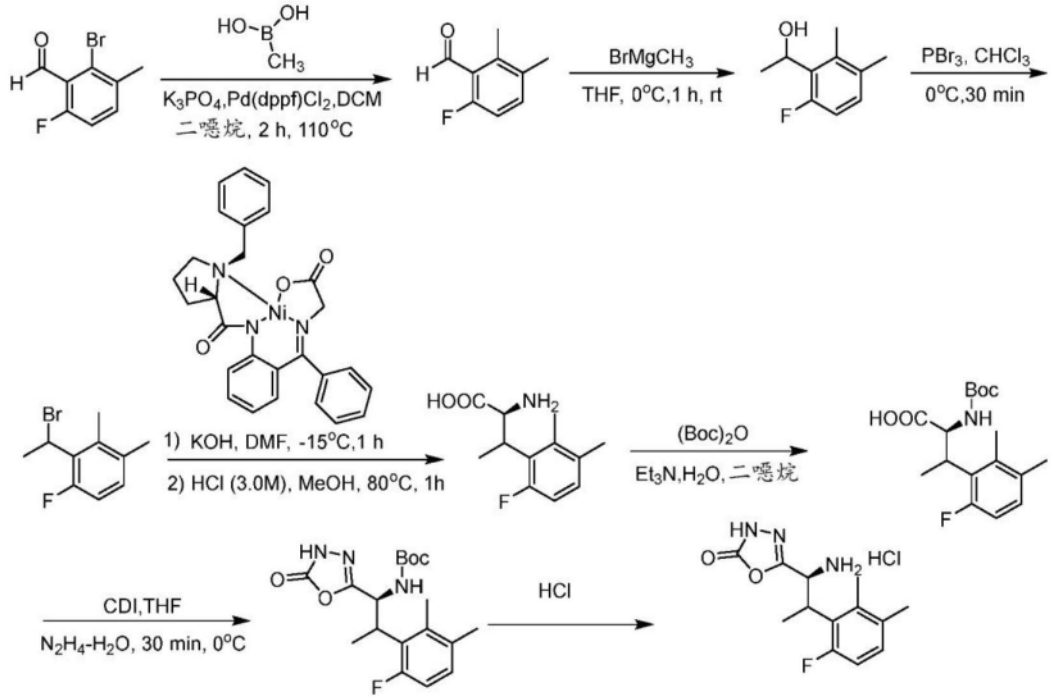
[0265] 在一些实施方案中,本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体与佐剂组合施用。在一个实施方案中,本文所述的化合物中的一者的治

疗有效性通过施用佐剂而增强(即单独佐剂具有最小治疗益处,但与另一治疗剂组合时,对患者的总体治疗益处得到增强)。

[0266] 实施例

[0267] 共同中间体I:5-((1S)-1-氨基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮的合成

[0268]



[0269] 步骤1. 6-氟-2,3-二甲基苯甲醛的合成

[0270] 向用惰性氮气氛围吹扫和维持的1L圆底烧瓶中放置2-溴-6-氟-3-甲基苯甲醛(50g,230mmol,1.0当量)、甲基硼酸(23.4g,392mmol,1.7当量)、K_3PO_4(117.4g,553mmol,2.4当量)、Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2(5.63g,6.91mmol,0.03当量)、H_2O(50mL)、二噁烷(450mL)。在110℃下将所得溶液搅拌2h。接着将反应通过添加200mL盐水来淬灭。将所得溶液用3×50mL乙酸乙酯萃取,并且将有机层合并。将残余物施加于硅胶柱上,采用乙酸乙酯/石油醚(1:3)。这产生了6-氟-2,3-二甲基苯甲醛(30g,85%)。

[0271] 步骤2. 1-(6-氟-2,3-二甲基苯基)乙-1-醇

[0272] 在0℃下,在氮气氛围下,在1L3颈圆底烧瓶中,向6-氟-2,3-二甲基苯甲醛(27g,177.4mmol,1当量)在THF中的混合物中逐滴添加溴(甲基)镁(42.3g,355mmol,2当量)。在室温下将所得混合物搅拌2h。在室温下将反应用饱和NH_4Cl(水溶液)淬灭。将所得混合物用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×20mL)洗涤,经无水$MgSO_4$干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩以提供1-(6-氟-2,3-二甲基苯基)乙醇(27g,90.5%)。

[0273] 步骤3. 2-(1-溴乙基)-1-氟-3,4-二甲基苯

[0274] 在室温下,向500mL3颈圆底烧瓶中添加1-(6-氟-2,3-二甲基苯基)乙醇(25g,148.6mmol,1.0当量)和$CHCl_3$(250mL)。在0℃下,向以上混合物中逐滴添加PBr3(63.5mL,668.8mmol,4.5当量)。在0℃下将所得混合物再搅拌30min。在0℃下,将反应通过添加NaHCO3(水溶液)(100mL)来淬灭。将所得混合物用CH_2Cl_2(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×30mL)洗涤,经无水$MgSO_4$干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩以提供2-(1-溴乙

基)-1-氟-3,4-二甲基苯(29g,84.4%)。

[0275] 步骤4.(2S)-2-氨基-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸

[0276] 在室温下,在氮气氛围下,在500mL 3颈圆底烧瓶中,向Ni-(S)-BPB-Gly(5.39g,10.8mmol,0.5当量)在DMF(42.4mL)中的混合物中逐滴添加2-(1-溴乙基)-1-氟-3,4-二甲基苯(5g,21.6mmol,1.0当量)。在-15℃下,在氮气氛围下,向所得混合物中分批添加KOH(6.07g,108.2mmol,5.0当量),在-15℃下,在氮气氛围下搅拌1h。在室温下,将反应通过添加饱和NH_4Cl(水溶液)(100mL)来淬灭,用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩,通过硅胶柱色谱法来纯化。在室温下,向混合物中添加MeOH(42mL)和HCl(50mL)。在80℃下将所得混合物搅拌1h,接着通过反相快速色谱法来纯化以提供(2S)-2-氨基-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸(3.05g,63%)。

[0277] 步骤5.(2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸

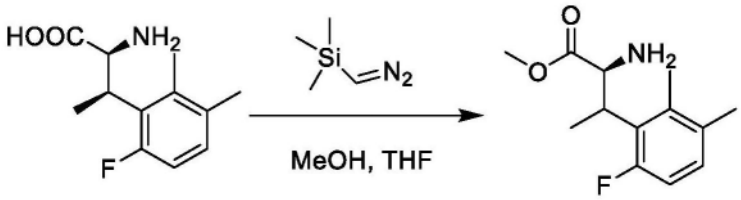
[0278] 在室温下,向250mL圆底烧瓶中添加(2S)-2-氨基-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸(5g,22.2mmol,1.0当量)、Et_3N(6.74g,66.6mmol,3.0当量)、H_2O(25mL)和二噁烷(25mL)。在0℃下,向所得混合物中分批添加二碳酸二叔丁酯(7.27g,33.3mmol,1.5当量)。在室温下将所得混合物搅拌2h。将粗产物通过反相快速色谱法来纯化以提供(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸(3.5g,48.5%)。

[0279] 步骤6:5-((1S)-1-氨基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮盐酸盐的合成

[0280] 在室温下,向250mL圆底烧瓶中添加(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸(9g,27.7mmol,1.0当量)、CDI(11.2g,69.2mmol,2.5当量)和THF(60mL),在室温下将所得混合物搅拌30min。在0℃下,向混合物中逐滴添加肼(4.15mL,82.901mmol,3.0当量)。在0℃下将所得混合物搅拌30min。在室温下将反应用水淬灭。将所得混合物用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。在室温下,向粗混合物中添加二噁烷(60mL)和CDI(11.2g,69.2mmol,2.5当量)。在室温下将所得混合物搅拌30min。将所得混合物用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩,通过硅胶柱色谱法来纯化以提供N-[(1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]氨基甲酸叔丁酯(3g,29.7%)。

[0281] 将产物溶解在2ml THF中并用2ml的在THF中的4N HCl处理。将反应在室温下放置过夜并真空浓缩,从而产生5-((1S)-1-氨基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮盐酸盐(2.4g,产率100%)。

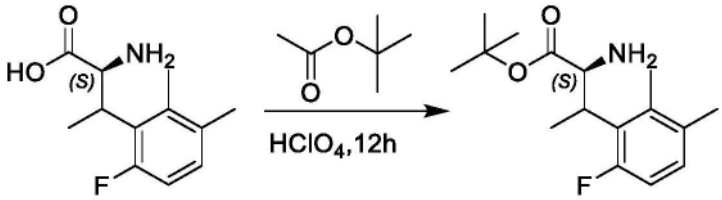
[0282] 共同中间体II:(2S)-2-氨基-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯的合成

[0283] 

[0284] 在室温下,向500mL3颈圆底烧瓶中添加(2S)-2-氨基-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)

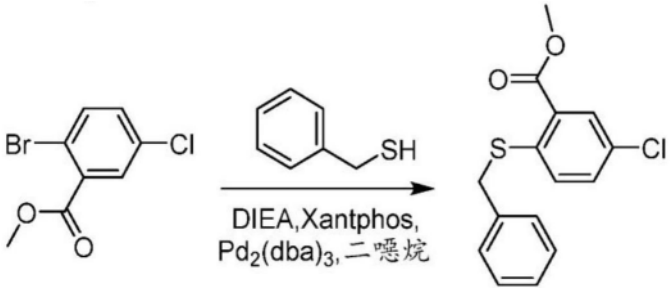
丁酸(12.8g,56.8mmol,1.00当量)、三甲基甲硅烷基重氮甲烷(56.8mL,113.6mmol,2.0当量)、MeOH(130mL)和THF(380mL)。在室温下,在氮气氛围下,将所得混合物搅拌3h。将所得混合物浓缩以提供(2S)-2-氨基-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(9.9g,72.8%)。

[0285] 共同中间体III:(2S)-2-氨基-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸叔丁酯的合成

[0286] 

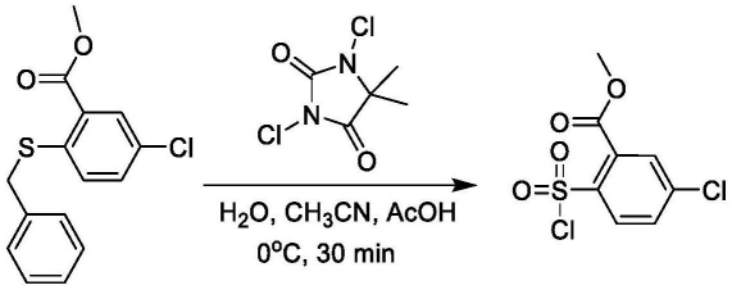
[0287] 在室温下,向250mL圆底烧瓶中添加(2S)-2-氨基-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸(15g,67mmol,1当量)和乙酸叔丁酯(160mL)。在0℃下,向以上混合物中逐滴添加$HClO_4$(21mL,366mmol,5.50当量)。在室温下将所得混合物再搅拌1h。在室温下,将反应通过添加HCl(1M)(240mL)来淬灭。用Na_2CO_3(固体)(300mL)将混合物碱化至pH9。将所得混合物用EtOAc(3×300mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×300mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化,以提供(2S)-2-氨基-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸叔丁酯(12g,68.6%)。

[0288] 实施例1和2:5-((1S,2R)-1-(5-氯-1,1-二氧化-3-氧代苯并[d]异噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮和5-((1S,2S)-1-(5-氯-1,1-二氧化-3-氧代苯并[d]异噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮步骤1.2-(苄基硫烷基)-5-氯苯甲酸甲酯

[0289] 

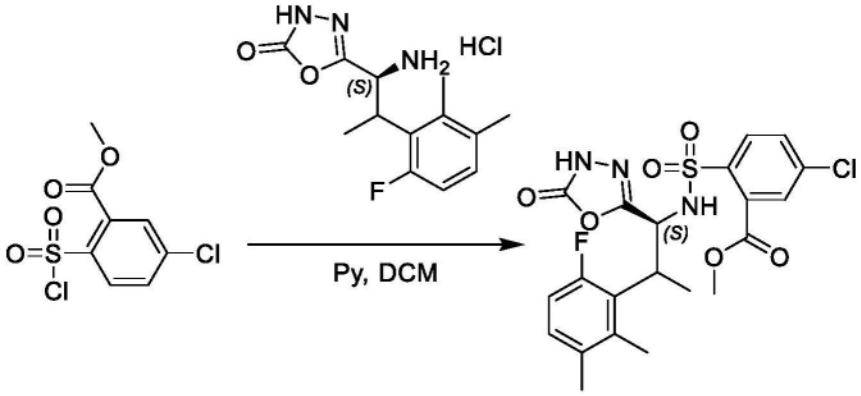
[0290] 在室温下,向100mL圆底烧瓶中添加在二噁烷(10mL)中的2-溴-5-氯苯甲酸甲酯(1g,4.01mmol,1.00当量)。向以上混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(367.0mg,0.40mmol,0.1当量)、XantPhos(463mg,0.80mmol,0.2当量)、DIEA(1.99mL,12.0mmol,3当量)和苄硫醇(564.6uL,4.81mmol,1.2当量)。在100℃下,在氮气氛围下,将所得混合物搅拌过夜。使混合物冷却至室温。将所得混合物用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-(苄基硫烷基)-5-氯苯甲酸甲酯(1.08g,92.03%)。

[0291] 步骤2. 5-氯-2-(氯磺酰基)苯甲酸甲酯

[0292] 

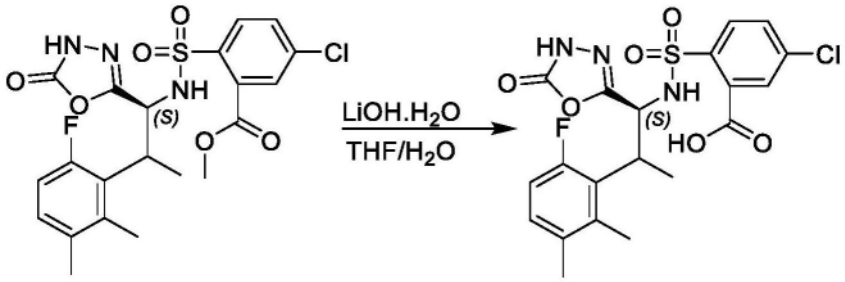
[0293] 向50mL3颈圆底烧瓶中添加2-(苄基硫烷基)-5-氯苯甲酸甲酯(500mg,1.708mmol,1.00当量)、CH_3CN(0.3ml)。在这之后在0℃下逐滴添加H_2O(0.3ml)、AcOH(5mL,87.258mmol,51.09当量)、1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(672.93mg,3.416mmol,2当量)。在0℃下,在氮气氛围下,将所得混合物搅拌30min。将反应用水淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液浓缩。这产生了5-氯-2-(氯磺酰基)苯甲酸甲酯(400mg,87%)。

[0294] 步骤3. 5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)氨磺酰基)苯甲酸甲酯

[0295] 

[0296] 向50mL圆底烧瓶中添加在Py(3mL)中的5-[(1S)-1-氨基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基]-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮(168.21mg,0.557mmol,1当量)。在0℃下,向混合物中逐滴添加在DCM中的5-氯-2-(氯磺酰基)苯甲酸甲酯(150mg,0.557mmol,1.00当量)。在室温下将所得混合物搅拌过夜。将反应用水淬灭。将所得混合物用CH_2Cl_2萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水$MgSO_4$干燥。在过滤之后,将滤液浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)氨磺酰基)苯甲酸甲酯(150mg,54%)。

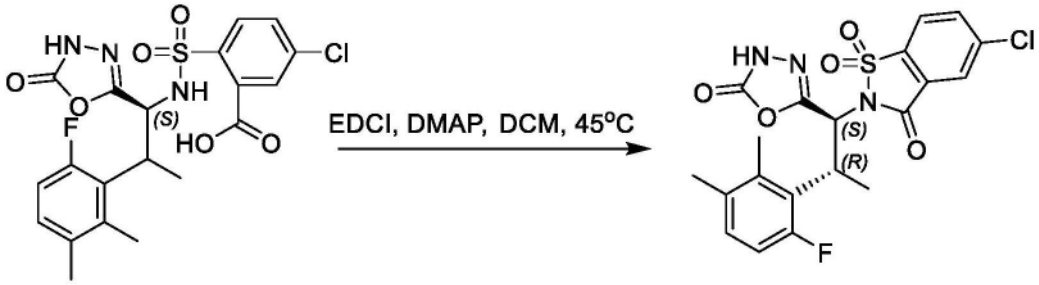
[0297] 步骤4. 5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)氨磺酰基)苯甲酸

[0298] 

[0299] 在室温下,向8mL小瓶中添加5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-

氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)氨磺酰基)苯甲酸(50mg,0.100mmol,1当量)、THF(3mL)和LiOH.H_2O(16.85mg,0.400mmol,4当量)。在室温下将所得混合物搅拌2h。用HCl(水溶液)将混合物酸化至pH 7。将所得混合物真空浓缩。这产生了5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)氨磺酰基)苯甲酸(40mg,82%)。

[0300] 步骤5. 5-((1S,2R)-1-(5-氯-1,1-二氧化-3-氧代苯并[d]异噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

[0301] 

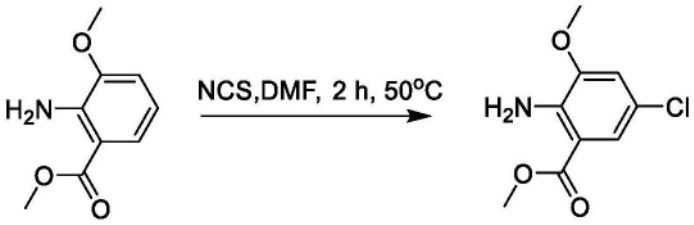
[0302] 向20mL小瓶中添加5-((1S,2R)-1-(5-氯-1,1-二氧化-3-氧代苯并[d]异噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(300mg,0.620mmol,1.00当量)、DCM(6mL)、EDCI(118.85mg,0.620mmol,1当量)和DMAP(227.22mg,1.860mmol,3当量)。在45℃下将所得混合物搅拌2h。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。将粗产物通过手性制备型HPLC来纯化。

[0303] 第一异构体:(20.4mg,7%)。LC-MS:(ES,m/z):[M+H]:466.00。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.48-12.35(m,1H),8.46(d,J=8.3Hz,1H),8.33-8.14(m,2H),7.11(dd,J=8.4,5.9Hz,1H),6.94(dd,J=12.2,8.4Hz,1H),5.79(d,J=11.6Hz,1H),4.48(dd,J=12.0,7.0Hz,1H),2.32(s,3H),2.23(s,3H),1.31(d,J=6.9Hz,3H)。

[0304] 第二异构体:(7.9mg,2.7%)。LC-MS(ES,m/z):[M+H]:466.00。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ12.62(s,1H),8.28(d,J=8.3Hz,1H),8.18-8.05(m,2H),7.00(dd,J=8.4,5.8Hz,1H),6.83(dd,J=12.0,8.3Hz,1H),5.72(d,J=11.4Hz,1H),4.49(s,1H),2.18(d,J=26.8Hz,6H),1.43(d,J=6.9Hz,3H)。

[0305] 实施例3和4:5-((1S,2R)-1-(5-氯-7-甲氧基-1,1-二氧化-3-氧代苯并[d]异噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮和5-((1S,2S)-1-(5-氯-7-甲氧基-1,1-二氧化-3-氧代苯并[d]异噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

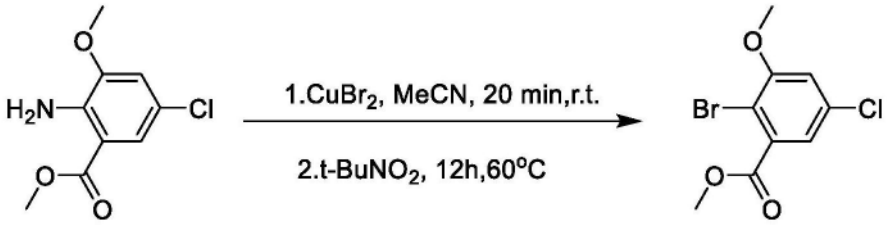
[0306] 步骤1. 2-氨基-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯

[0307] 

[0308] 在室温下,向100mL圆底烧瓶中添加在DMF(20mL)中的2-氨基-3-甲氧基苯甲酸甲酯(2g,11.038mmol,1.00当量)以及N-氯琥珀酰亚胺(1.62g,12.142mmol,1.1当量)。在50℃下将所得混合物搅拌2h。将所得混合物用EtOAc(3×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2

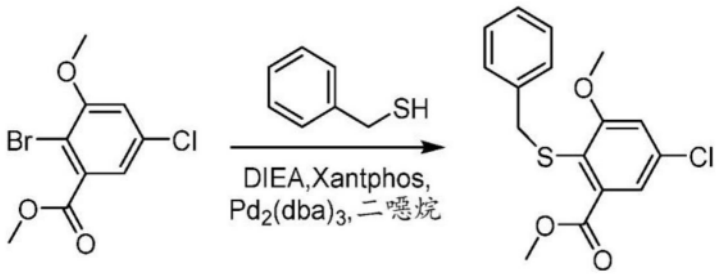
×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-氨基-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯(2g,84%)。

[0309] 步骤2. 2-溴-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯

[0310] 

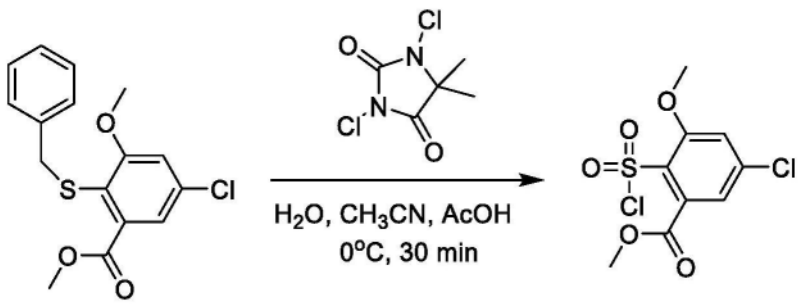
[0311] 在室温下,向100mL圆底烧瓶中添加2-氨基-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯(1g,4.638mmol,1.00当量)、$CuBr_2$(2.07g,9.276mmol,2.0当量)和CH_3CN(10.00mL)。在室温下将所得混合物搅拌20min。接着添加亚硝酸叔丁酯(0.86g,8.348mmol,1.8当量)。在60℃下将所得混合物搅拌过夜。在室温下,将反应通过添加水(10mL)来淬灭。将所得混合物用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-溴-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯(0.8g,61.72%)。

[0312] 步骤3. 2-(苄基硫烷基)-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯

[0313] 

[0314] 向100mL圆底烧瓶中放置2-溴-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯(1.6g,5.724mmol,1.00当量)、苄硫醇(0.85g,6.869mmol,1.2当量)、DIEA(2.22g,17.172mmol,3.0当量)、Xantphos(0.66g,1.145mmol,0.2当量)、$Pd_2(dba)_3$(0.52g,0.572mmol,0.1当量)、二噁烷(15mL)。在100℃下,在氮气氛围下,将所得混合物搅拌过夜。将所得混合物用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-(苄基硫烷基)-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯(1.2g,64%)。

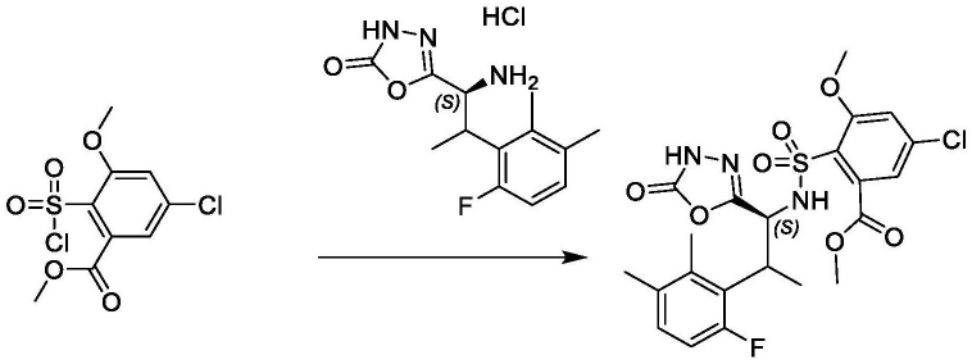
[0315] 步骤4. 5-氯-2-(氯磺酰基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯

[0316] 

[0317] 在0℃下,在250mL圆底烧瓶中,向2-(苄基硫烷基)-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯(1.3g,4.027mmol,1.00当量)在MeCN中的混合物中分批添加1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(1.59g,8.054mmol,2.0当量)、AcOH(0.90mL,15.705mmol,3.90当量)和H_2O

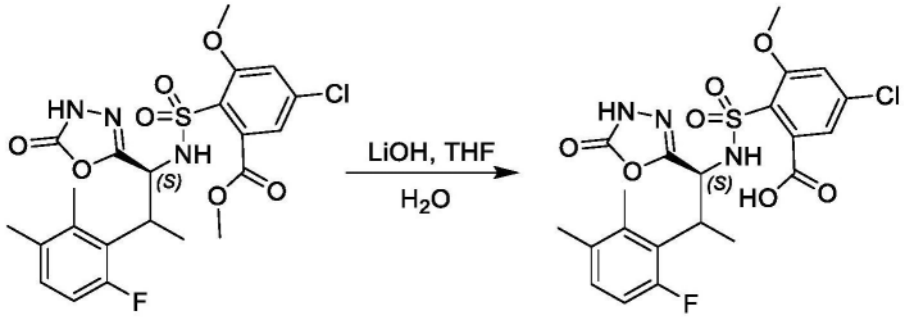
(0.70mL,38.861mmol,9.65当量)。在0℃下将所得混合物搅拌30min。将所得混合物用EtOAc(3×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩以提供5-氯-2-(氯磺酰基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯(1g,83.01%)。

[0318] 步骤5. 5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)氨磺酰基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯

[0319] 

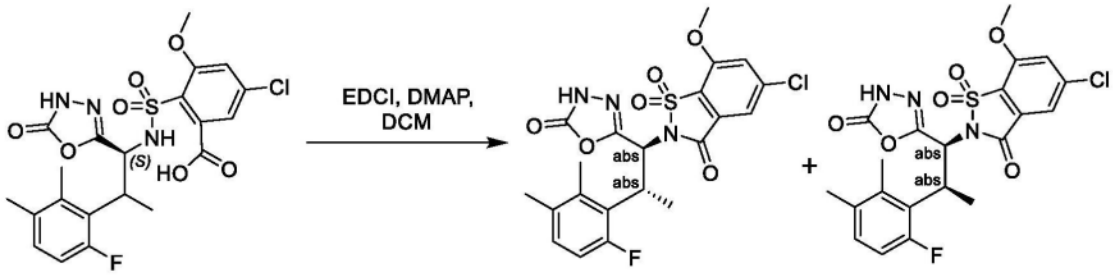
[0320] 在0℃下,在100mL圆底烧瓶中,向5-[(1S,2R)-1-氨基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基]-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮(200mg,0.664mmol,1.00当量)在C_5H_5N(5mL)中的混合物中逐滴添加5-氯-2-(氯磺酰基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯(397.50mg,1.328mmol,2.0当量)。在室温下将所得混合物搅拌过夜。将所得混合物用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)氨磺酰基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯(100mg,28%)。

[0321] 步骤6. 5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)氨磺酰基)-3-甲氧基苯甲酸

[0322] 

[0323] 在室温下,向8mL圆底烧瓶中添加在THF(3mL)中的5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)氨磺酰基)-3-甲氧基苯甲酸酯(100mg,0.189mmol,1.00当量)、水(1mL)和$LiOH.H_2O$(15.90mg,0.378mmol,2.0当量)。在60℃下将所得混合物搅拌2h。将混合物酸化至pH 5。将残余物通过反相快速色谱法来纯化以提供5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)氨磺酰基)-3-甲氧基苯甲酸(70mg,71.91%)。

[0324] 步骤7. 5-((1S,2S)-1-(5-氯-7-甲氧基-1,1-二氧化-3-氧代苯并[d]异噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮和5-((1S,2R)-1-(5-氯-7-甲氧基-1,1-二氧化-3-氧代苯并[d]异噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

[0325] 

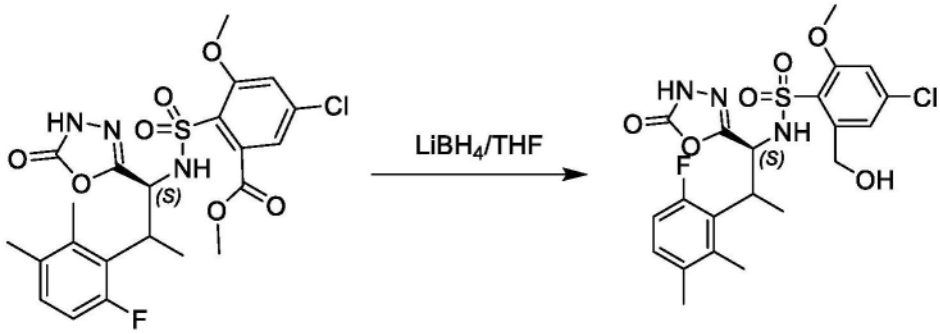
[0326] 在室温下,向20mL圆底烧瓶中添加5-氯-2-{[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]氨磺酰基}-3-甲氧基苯甲酸(120mg,0.233mmol,1.00当量)、EDCI(89.52mg,0.466mmol,2.0当量)、DMAP(2.85mg,0.023mmol,0.1当量)和DCM(3mL)。在室温下将所得混合物搅拌2h。将所得混合物用CH_2Cl_2(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×10mL)洗涤,经无水$MgSO_4$干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。将粗产物通过手性制备型HPLC来纯化以提供:

[0327] 第一异构体(9.4mg,8%)。LC-MS-(ES,m/z):[M+H]:496.10。1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ7.79-7.67(m,2H),7.15-7.04(m,1H),6.83(dd,J=12.1,8.4Hz,1H),6.01-5.89(m,1H),4.61(dd,J=12.1,6.9Hz,1H),4.12(s,3H),2.34(d,J=36.4Hz,6H),1.38(d,J=7.0Hz,3H)。

[0328] 第二异构体:(1.1mg,5.7%)。LC-MS:(ES,m/z):[M+H]:496.10。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ7.73(d,J=4.7Hz,2H),7.13-7.02(m,1H),6.83(dd,J=12.0,8.5Hz,1H),5.95(d,J=11.7Hz,1H),4.61(s,1H),4.12(s,3H),2.40(s,3H),2.28(s,3H),1.37(d,J=6.9Hz,3H)。

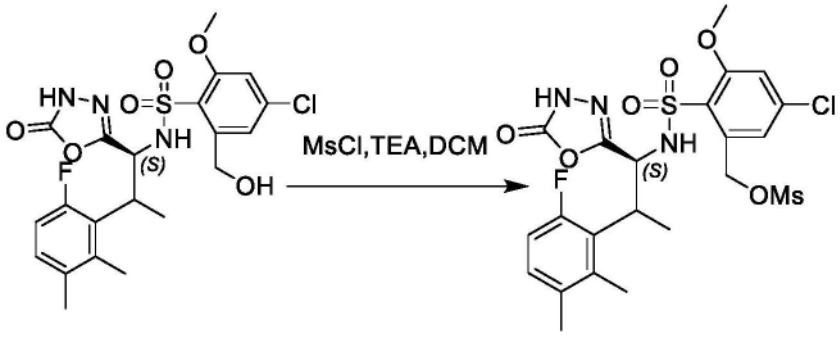
[0329] 实施例5和6:5-((1S,2S)-1-(5-氯-7-甲氧基-1,1-二氧化苯并[d]异噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮和5-((1S,2R)-1-(5-氯-7-甲氧基-1,1-二氧化苯并[d]异噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

[0330] 步骤1. 4-氯-N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)-2-(羟基甲基)-6-甲氧基苯磺酰胺

[0331] 

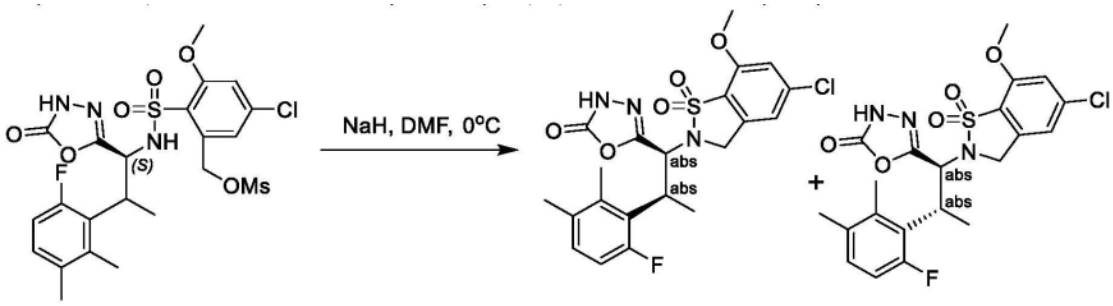
[0332] 在0℃下,向50mL圆底烧瓶中添加5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)氨磺酰基)-3-甲氧基苯甲酸酯(200mg,0.379mmol,1.00当量)、THF(3mL)和在THF中的2M $LiBH_4$(284.12uL,0.569mmol,1.5当量)。在室温下将所得混合物搅拌2h。将反应用水淬灭。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-2-(羟基甲基)-6-甲氧基苯磺酰胺(50mg,26.40%)。

[0333] 步骤2.甲烷磺酸5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)氨磺酰基)-3-甲氧基苄酯

[0334] 

[0335] 向8mL小瓶中添加4-氯-N-[(1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-2-(羟基甲基)-6-甲氧基苯磺酰胺(100mg,0.200mmol,1.00当量)、DCM(3mL)和TEA(83.41uL,0.600mmol,3当量)。在这之后在0℃下逐滴添加MsCl(600.07uL,0.600mmol,3当量)。在室温下将所得混合物搅拌过夜。将残余物通过制备型TLC来纯化以提供甲烷磺酸5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)氨磺酰基)-3-甲氧基苄酯(50mg,43.25%)。

[0336] 步骤3. 5-((1S,2S)-1-(5-氯-7-甲氧基-1,1-二氧化苯并[d]异噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮和5-((1S,2R)-1-(5-氯-7-甲氧基-1,1-二氧化苯并[d]异噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

[0337] 

[0338] 向25mL圆底烧瓶中添加甲烷磺酸5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)氨磺酰基)-3-甲氧基苄酯(50mg,0.087mmol,1.00当量)和DMF(2mL)。在这之后在0℃下逐滴添加NaH(11mg,0.46mmol,5.30当量)。在室温下,在氮气氛围下,将所得混合物搅拌1h。将反应用水淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液浓缩。将残余物通过制备型TLC来纯化。将粗产物通过手性制备型HPLC来纯化。这产生了:

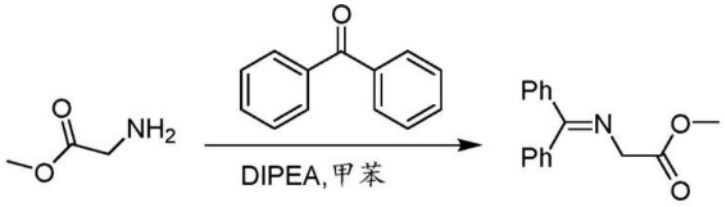
[0339] 第一异构体:(2.7mg,6.5%)。LC-MS:(ES,m/z):[M-H]:480.05。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ7.15-6.94(m,3H),6.81(dd,J=12.0,8.4Hz,1H),5.37(d,J=11.4Hz,1H),4.70(d,J=14.7Hz,1H),4.13(d,J=14.6Hz,1H),3.92(d,J=9.3Hz,4H),3.79(s,1H),2.40(s,3H),2.26(s,3H),1.35(d,J=6.9Hz,3H)。

[0340] 第二异构体:(9.1mg,21.8%)。LC-MS:(ES,m/z):[M+H]:482.10。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ7.24(d,J=3.9Hz,2H),7.06(dd,J=8.4,5.8Hz,1H),6.83(dd,J=12.1,8.4Hz,1H),5.29(d,J=11.6Hz,1H),4.83-4.69(m,2H),4.03(s,4H),2.34(s,3H),2.25(s,3H),

1.44(dd,J＝7.0,1.2Hz,3H)。

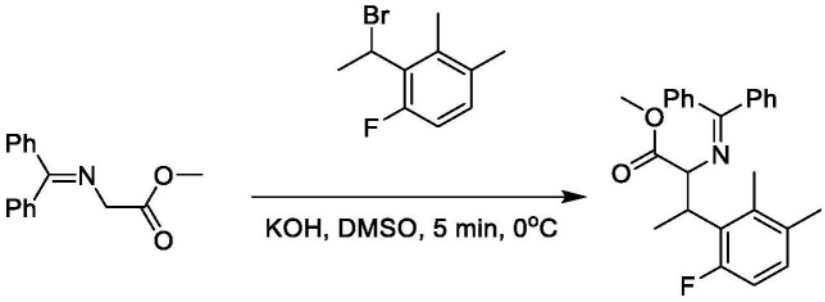
[0341] 实施例7和8:5-((1S,2S)-1-(6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮和5-((1S,2R)-1-(6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮的合成

[0342] 步骤1. 2-[(二苯基甲叉基)氨基]乙酸甲酯

[0343] 

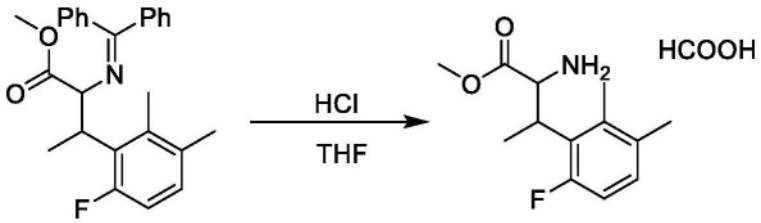
[0344] 在室温下,向2-氨基乙酸甲酯盐酸盐(12.6g,100.358mmol,1当量)在甲苯中的搅拌混合物中添加二苯甲酮(36.58g,200.716mmol,2当量)。在120℃下将所得混合物搅拌30min。在120℃下,经3h,向以上混合物中逐滴添加DIPEA(25.94g,200.716mmol,2当量)。在120℃下将所得混合物再搅拌3h。将所得混合物真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-[(二苯基甲叉基)氨基]乙酸甲酯(8g,31.47%)。

[0345] 步骤2. 2-((二苯基甲叉基)氨基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯

[0346] 

[0347] 在25℃下,向2-[(二苯基甲叉基)氨基]乙酸甲酯(8g,31.583mmol,1当量)在DMSO中的搅拌混合物中分批添加KOH(5.32g,94.821mmol,3.00当量)。在25℃下将所得混合物搅拌5min。在25℃下,向以上混合物中逐滴添加2-(1-溴乙基)-1-氟-3,4-二甲基苯(7.30g,31.587mmol,1.00当量)。在室温下将所得混合物再搅拌2h。用HCl(2M)将混合物酸化至pH 7。将所得混合物用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

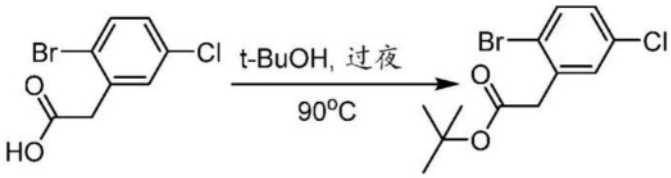
[0348] 步骤3. 2-氨基-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯甲酸盐

[0349] 

[0350] 在室温下,向2-[(二苯基甲叉基)氨基]-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(8g,19.827mmol,1当量)在THF中的搅拌混合物中逐滴添加氯化氢(5mL,137.137mmol,6.92当量)。在室温下将所得混合物搅拌10min。用NaOH(1N)将混合物碱化至pH 7。将所得混合物用EtOAc(3×25mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之

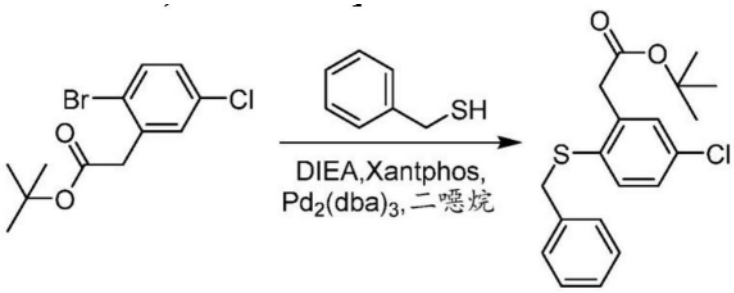
后,将滤液减压浓缩。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了2-氨基-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯甲酸盐(2.5g,44.19%)。

[0351] 步骤4. 2-(2-溴-5-氯苯基)乙酸叔丁酯

[0352] 

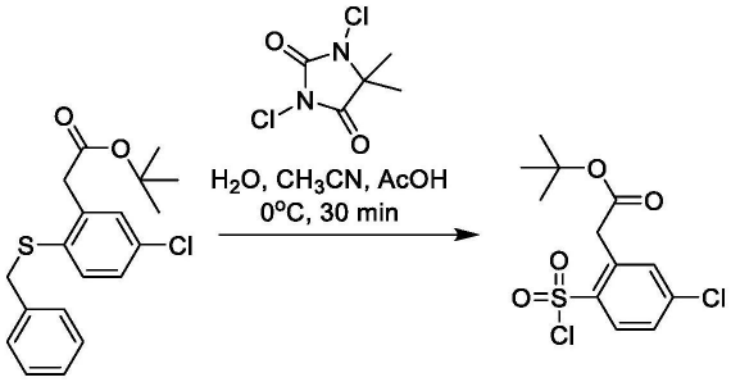
[0353] 在室温下,向250mL圆底烧瓶中添加(2-溴-5-氯苯基)乙酸(5g,20.041mmol,1.00当量)和t-BuOH(50mL)。向混合物中添加$(Boc)_20$(25g,114.6mmol,5.72当量)。在90℃下将所得混合物搅拌过夜。将反应用水淬灭。将所得混合物用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-(2-溴-5-氯苯基)乙酸叔丁酯(5g,81.64%)。

[0354] 步骤5. 2-[2-(苄基硫烷基)-5-氯苯基]乙酸叔丁酯

[0355] 

[0356] 向40mL小瓶中添加2-(2-溴-5-氯苯基)乙酸叔丁酯(2g,6.545mmol,1.00当量)和二噁烷(6mL,82.636mmol)、DIEA(2.54g,19.635mmol,3当量)、苄硫醇(0.98g,7.854mmol,1.2当量)、XantPhos(378.68mg,0.655mmol,0.1当量)、$Pd_2(dba)_3$(299.65mg,0.327mmol,0.05当量)。在100℃下,在氮气氛围下,将所得混合物搅拌过夜。将反应用水淬灭。将所得混合物用EtOAc(3×25mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-[2-(苄基硫烷基)-5-氯苯基]乙酸叔丁酯(1.5g,65.7%)。

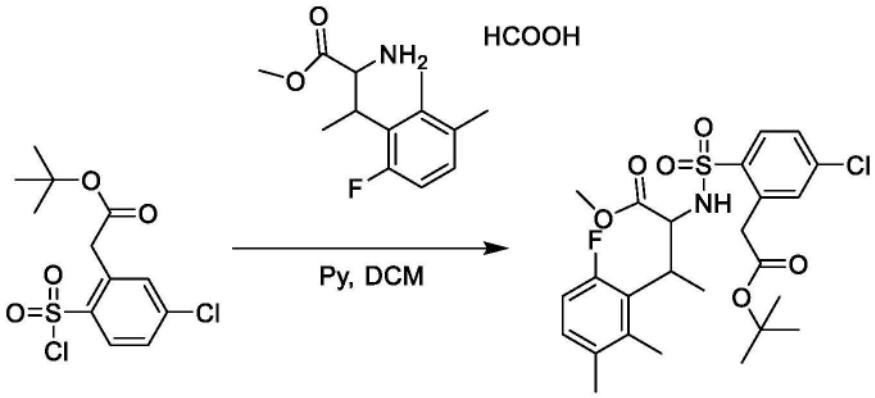
[0357] 步骤6. 2-[5-氯-2-(氯磺酰基)苯基]乙酸叔丁酯

[0358] 

[0359] 向50mL圆底烧瓶中添加2-[2-(苄基硫烷基)-5-氯苯基]乙酸叔丁酯(5.5g,15.850mmol,1.00当量)、MECN(30mL,76.099mmol)、CH_3COOH(3.6mL,21.093mmol)、H_2O(1.8mL,21.093mmol)。在0℃下,向以上混合物中添加1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二

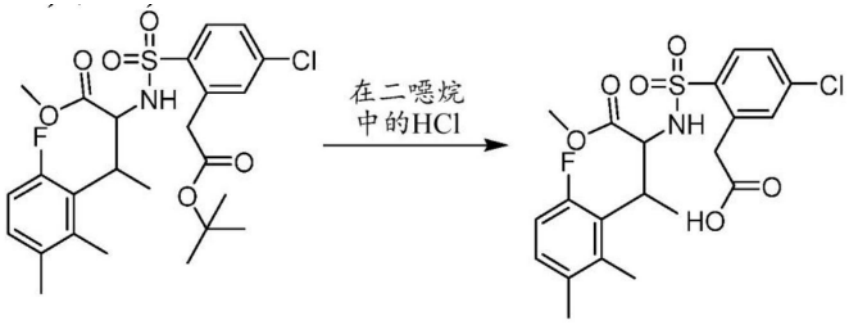
酮(6.25g,31.700mmol,2当量)。在℃下将所得混合物再搅拌30min。将反应用水淬灭。将所得混合物用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-[5-氯-2-(氯磺酰基)苯基]乙酸叔丁酯(3.65g,70.8%)。

[0360] 步骤7. 2-((2-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-4-氯苯基)磺酰氨基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯

[0361] 

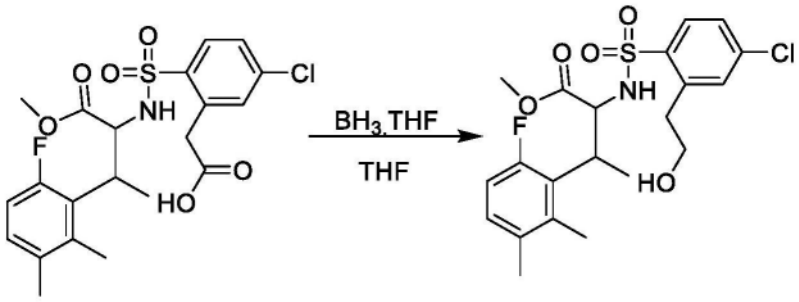
[0362] 在0℃下,向2-氨基-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(2g,8.358mmol,1当量)在吡啶中的搅拌混合物中逐滴添加2-[5-氯-2-(氯磺酰基)苯基]乙酸叔丁酯(3.67g,11.283mmol,1.35当量)。在室温下将所得混合物搅拌60min。将所得混合物真空浓缩。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了2-((2-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-4-氯苯基)磺酰氨基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(4.2g,95.1%)。

[0363] 步骤8. 2-(5-氯-2-(N-(3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-甲氧基-1-氧代丁烷-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酸

[0364] 

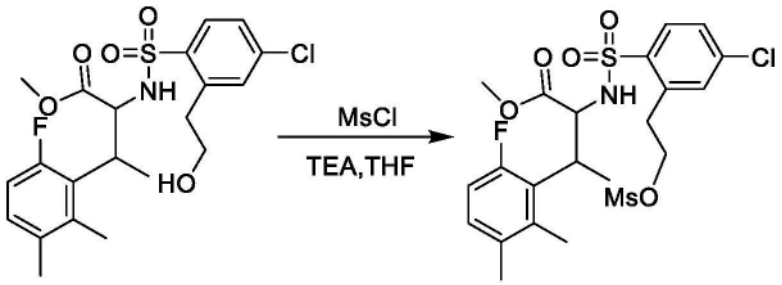
[0365] 在室温下,向2-((2-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-4-氯苯基)磺酰氨基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(4.3g,8.143mmol,1当量)的搅拌混合物中添加在1,4-二噁烷中的4N HCl(40mL,819.919mmol,100.69当量)。在45℃下,在空气氛围下,将所得混合物搅拌1h。将所得混合物真空浓缩。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了2-(5-氯-2-(N-(3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-甲氧基-1-氧代丁烷-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酸(2.4g,62.5%)。

[0366] 步骤9. 2-[4-氯-2-(2-羟基乙基)苯磺酰氨基]-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸酯

[0367] 

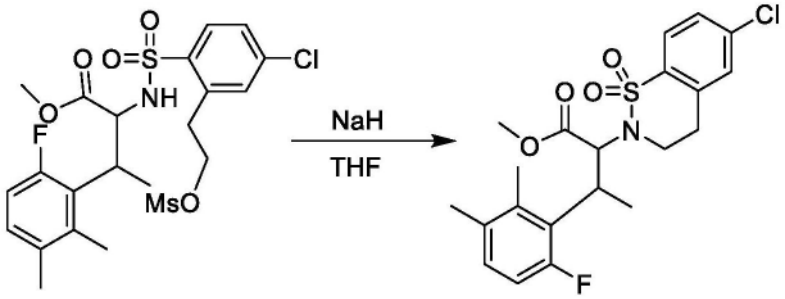
[0368] 在室温下,在氮气氛围下,向BH_3.THF(2.92mL,2.924mmol,1.2当量)的搅拌混合物中逐滴添加在THF(10ml)中的2-(5-氯-2-(N-(3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-甲氧基-1-氧代丁烷-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酸(1.15g,2.437mmol,1当量)。在室温下将所得混合物搅拌10min。在室温下,将反应通过添加MeOH(0.5mL)来淬灭。将所得混合物减压浓缩。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了2-[4-氯-2-(2-羟基乙基)苯磺酰氨基]-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(770mg,63.5%)。

[0369] 步骤10. 2-((4-氯-2-(2-((甲基磺酰基)氧基)乙基)苯基)磺酰氨基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯

[0370] 

[0371] 向100mL圆底烧瓶中添加2-[4-氯-2-(2-羟基乙基)苯磺酰氨基]-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(770mg,1.681mmol,1当量)和DCM(4mL)。在0℃下,向以上混合物中逐滴添加在DCM中的2M MsCl(1.68mL,3.844mmol,2当量)。在室温下将所得混合物再搅拌1h。将反应用水淬灭。将所得混合物用CH_2Cl_2(3×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×25mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-((4-氯-2-(2-((甲基磺酰基)氧基)乙基)苯基)磺酰氨基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(745mg,82.66%)。

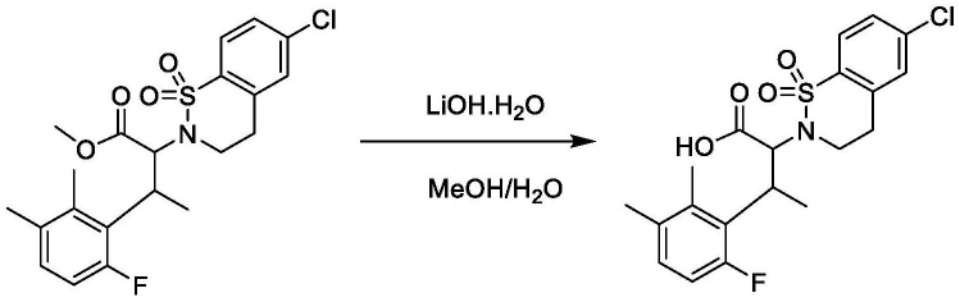
[0372] 步骤11. 2-(6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯

[0373] 

[0374] 向100mL3颈圆底烧瓶中添加2-((4-氯-2-(2-((甲基磺酰基)氧基)乙基)苯基)磺酰氨基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(740mg,1.381mmol,1当量)和四氢呋喃(7.73mL,107.202mmol,77.65当量)。在0℃下,向以上混合物中添加氢化钠(83mg,

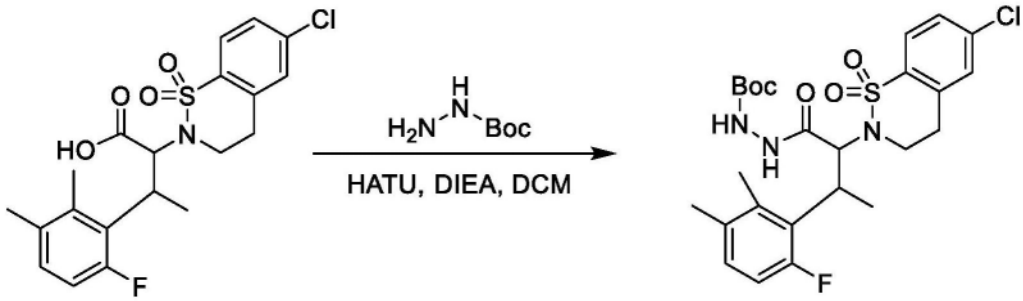
3.459mmol,2.51当量)。在室温下,在氮气氛围下,将所得混合物搅拌过夜。将反应用水淬灭。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了2-(6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(600mg,98.79%)。

[0375] 步骤12. 2-(6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸

[0376] 

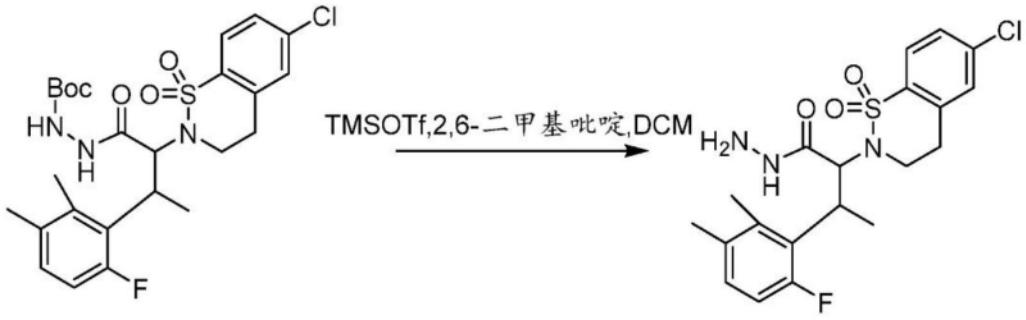
[0377] 在室温下,向2-(6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(600mg,1.364mmol,1当量)和MeOH(5mL,123.495mmol,90.55当量)在水中的搅拌混合物中分批添加氢氧化锂(181.22mg,4.320mmol,5当量)。在60℃下将所得混合物搅拌4h。使混合物冷却至室温。用HCl(2M)将混合物酸化至pH 6。将所得混合物真空浓缩。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了2-(6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸(404mg,69.6%)。

[0378] 步骤13. 2-(2-(6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酰基)肼-1-甲酸叔丁酯

[0379] 

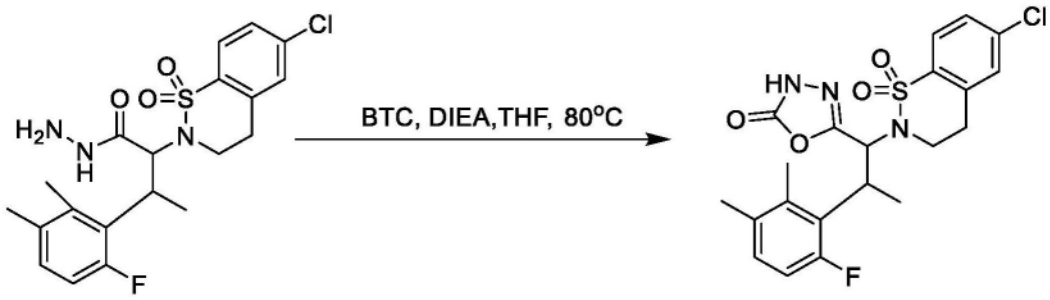
[0380] 在室温下,向2-(6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸(460mg,1.080mmol,1当量)和HATU(616.01mg,1.620mmol,1.5当量)在DCM中的搅拌混合物中分批添加叔丁氧基甲酰肼(214.12mg,1.620mmol,1.5当量)。在0℃下,向以上混合物中逐滴添加DIEA(564.38μL,3.240mmol,3当量)。在室温下将所得混合物再搅拌20min。将所得混合物真空浓缩。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了2-(2-(6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酰基)肼-1-甲酸叔丁酯(583mg,99.9%)。

[0381] 步骤14. 2-(6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁烷酰肼

[0382] 

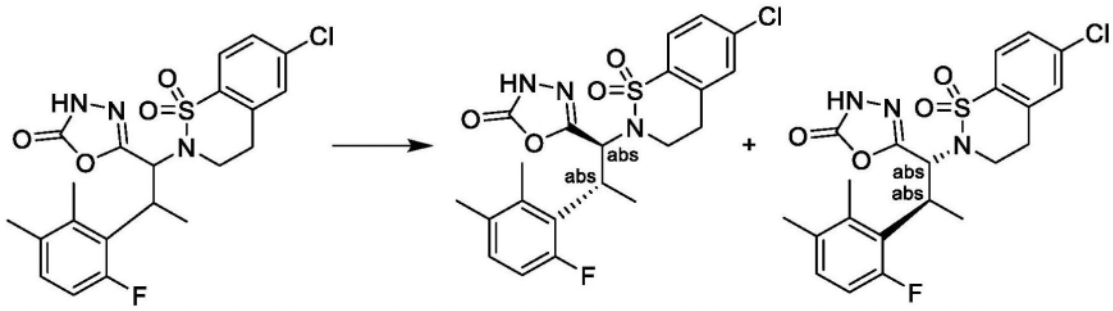
[0383] 向100mL圆底烧瓶中添加2-(2-(6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酰基)肼-1-甲酸叔丁酯(550mg,1.018mmol,1当量)和2,6-二甲基吡啶(2372.33μL,20.360mmol,20当量)。在0℃下,向以上混合物中添加TMSOTf(3621.65mg,16.288mmol,16当量)。在室温下将所得混合物再搅拌1h。将所得混合物真空浓缩。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了2-(6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁烷酰肼(430mg,95.97%)。

[0384] 步骤15. 5-(1-(6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

[0385] 

[0386] 向20mL小瓶中添加在THF中的2-(6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁烷酰肼(430mg,0.341mmol,1当量)、DIEA(392.96μL,2.255mmol,2.5当量)和碳酸二(三氯甲基)酯(133.90mg,0.451mmol,0.5当量)。在80℃下将所得混合物搅拌1h。将所得混合物真空浓缩。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了5-(1-(6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(375mg,89.19%)。

[0387] 步骤16. 5-((1S,2S)-1-(6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

[0388] 

[0389] 将粗产物通过手性制备型HPLC来纯化。这产生了2种主要产物:

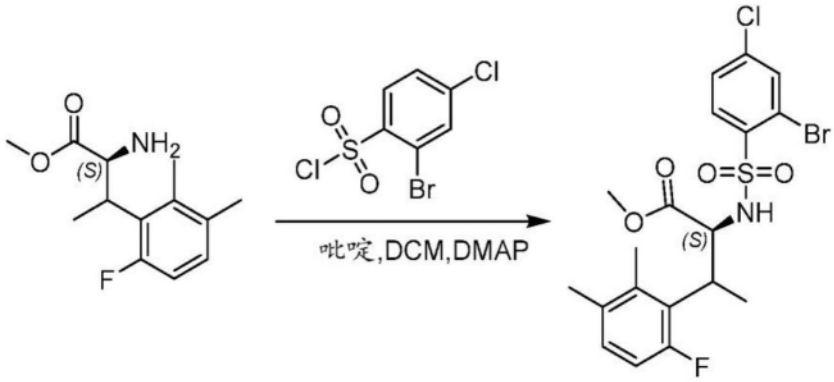
[0390] 第一异构体:(21.6mg,4.29%)。LC-MS:(ES,m/z):[M-H]:464.00。H-NMR(CD_3OD,

ppm):1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ7.72(d,J＝8.4Hz,1H),7.44-7.36(m,2H),7.02-6.97(dd,J＝8.4,5.8Hz,1H),6.77-6.70(dd,J＝12.1,8.4Hz,1H),5.53-5.48(dd,J＝11.7,1.5Hz,1H),4.09-3.80(m,3H),3.21-2.94(m,2H),2.30(s,3H),2.20(s,3H),1.43-1.40(dd,J＝6.9,1.2Hz,3H)。

[0391] 第二异构体:(28.7mg,17.94%)。LC-MS m/z:464(M-1)。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ7.56(d,J＝8.4Hz,1H),7.33(dd,J＝8.4,2.1Hz,1H),7.22(d,J＝2.0Hz,1H),7.00(dd,J＝8.4,5.7Hz,1H),6.72(dd,J＝12.0,8.4Hz,1H),5.45(d,J＝11.3Hz,1H),3.91(dq,J＝13.6,6.9Hz,1H),3.71(dt,J＝14.0,7.2Hz,1H),3.60-3.45(m,1H),2.92-2.64(m,2H),2.39-2.15(m,6H),1.25(d,J＝6.8Hz,3H)。

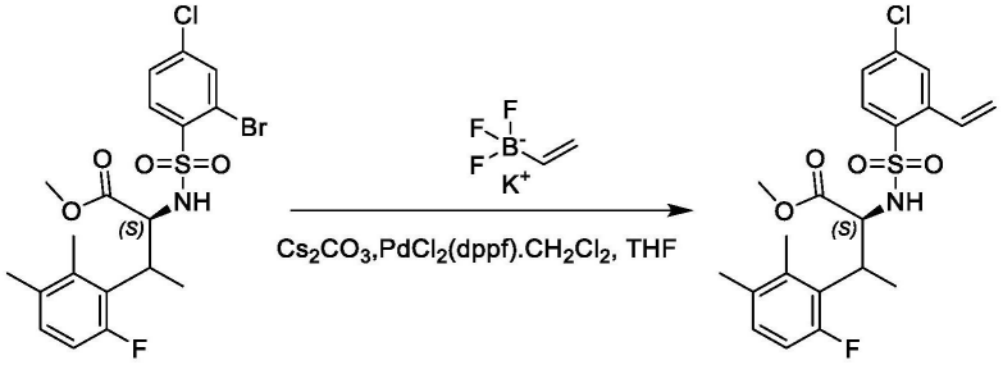
[0392] 实施例9和10:5-((1S,2S)-1-(7-氯-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫氮杂䓬-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮和5-((1S,2R)-1-(7-氯-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫氮杂䓬-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

[0393] 步骤1.(2S)-2-(2-溴-4-氯苯磺酰氨基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯

[0394] 

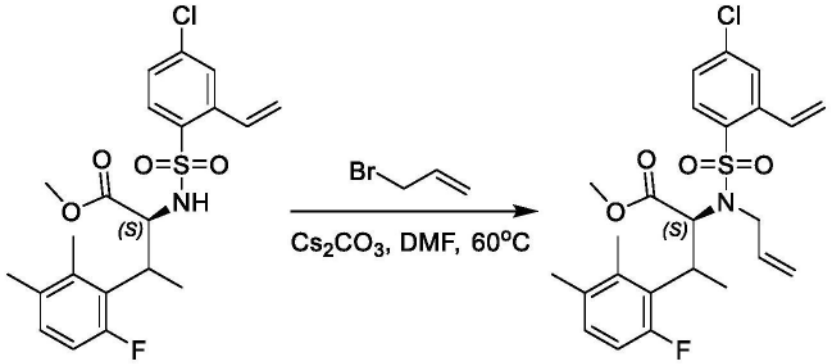
[0395] 在室温下,向100mL圆底烧瓶中添加(2S)-2-氨基-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(1g,4.179mmol,1.00当量)、DMAP(51.05mg,0.418mmol,0.1当量)、吡啶(10mL)。在0℃下,向以上混合物中逐滴添加在DCM(10mL)中的2-溴-4-氯苯磺酰氯(1.82g,6.269mmol,1.5当量)。在室温下将所得混合物再搅拌2h。将所得混合物用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供(2S)-2-(2-溴-4-氯苯磺酰氨基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(1.75g,84.98%)。

[0396] 步骤2.(2S)-2-(4-氯-2-乙烯基苯磺酰氨基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯

[0397] 

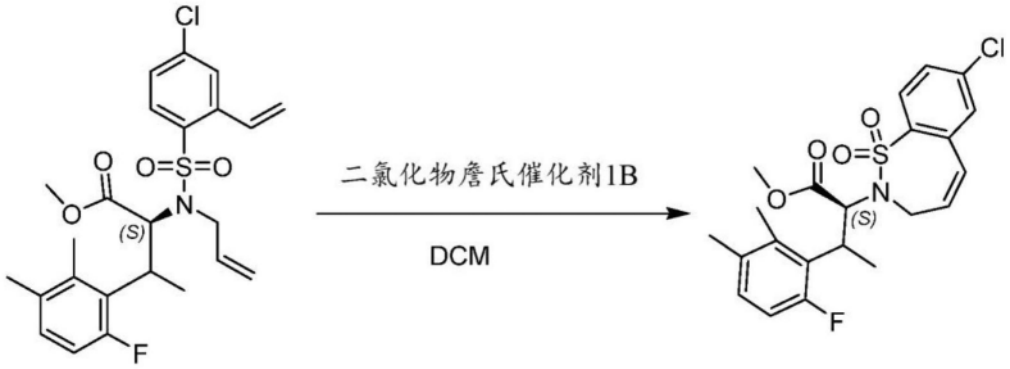
[0398] 在室温下,向20mL密封管中添加(2S)-2-(2-溴-4-氯苯磺酰氨基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(1g,2.029mmol,1当量)、乙烯基三氟硼酸钾(299.01mg,2.232mmol,1.1当量)、Cs_2CO_3(1.98g,6.087mmol,3当量)、THF(5mL)、H_2O(5mL)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(142.44mg,0.203mmol,0.1当量)。在90℃下,在氮气氛围下,将所得混合物搅拌1.5h。将所得混合物用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供(2S)-2-(4-氯-2-乙烯基苯磺酰氨基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(780mg,87.4%)。

[0399] 步骤3.(2S)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-2-[N-(丙-2-烯-1-基)4-氯-2-乙烯基苯磺酰氨基]丁酸酯

[0400] 

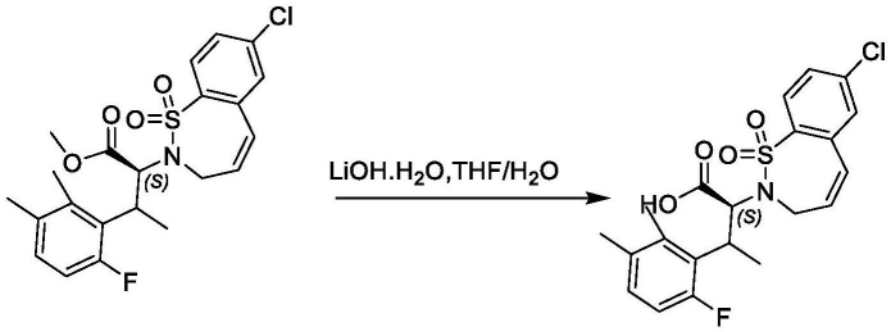
[0401] 在室温下,向100mL圆底烧瓶中添加(2S)-2-(4-氯-2-乙烯基苯磺酰氨基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(1.5g,3.410mmol,1当量)、烯丙基溴(412.49mg,3.410mmol,1当量)、Cs_2CO_3(3.33g,10.230mmol,3当量)和DMF(15mL)。在60℃下,在空气氛围下,将所得混合物搅拌1h。将所得混合物用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供(2S)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-2-[N-(丙-2-烯-1-基)4-氯-2-乙烯基苯磺酰氨基]丁酸甲酯(1.4g,85.54%)。

[0402] 步骤4.(2S)-2-(7-氯-1,1-二氧化苯并[f][1,2]硫氮杂䓬-2(3H)-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯

[0403] 

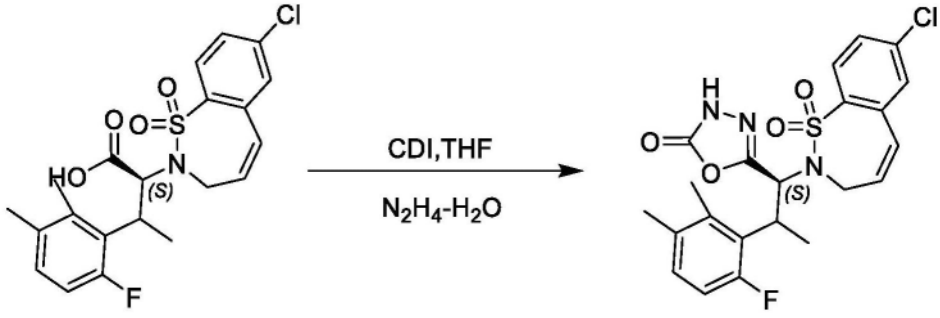
[0404] 在室温下,向100mL圆底烧瓶中添加(2S)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-2-[N-(丙-2-烯-1-基)4-氯-2-乙烯基苯磺酰氨基]丁酸甲酯(1.68g,3.500mmol,1当量)、[1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)咪唑烷-2-亚基]({[5-(二甲基氨磺酰基)-2-异丙氧基苯基]甲叉基})二氯化钌(128.41mg,0.175mmol,0.05当量)和DCM(20mL)。在室温下,在空气氛围下,将所得混合物搅拌过夜。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供(2S)-2-(7-氯-1,1-二氧化苯并[f][1,2]硫氮杂䓬-2(3H)-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(1.36g,86.0%)。

[0405] 步骤5.(2S)-2-(7-氯-1,1-二氧化苯并[f][1,2]硫氮杂䓬-2(3H)-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸

[0406] 

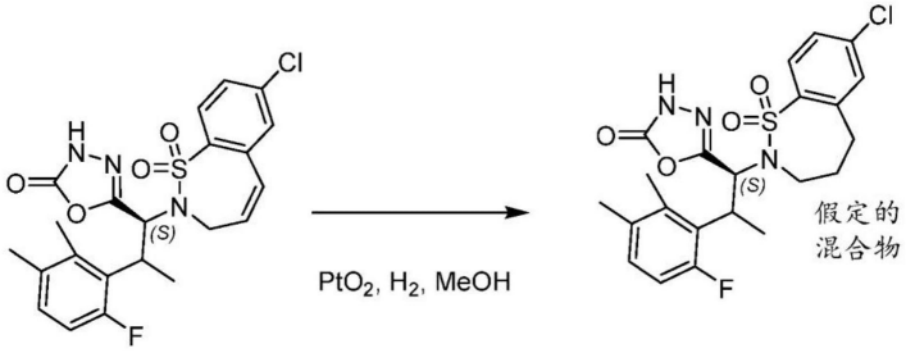
[0407] 在室温下,向20mL小瓶中添加(2S)-2-(7-氯-1,1-二氧化苯并[f][1,2]硫氮杂䓬-2(3H)-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(300mg,0.664mmol,1当量)、$LiOH.H_2O$(278.56mg,6.639mmol,3当量)、THF(9mL)和H_2O(3mL)。在室温下,在空气氛围下,将所得混合物搅拌过夜。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了(2S)-2-(7-氯-1,1-二氧化苯并[f][1,2]硫氮杂䓬-2(3H)-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸(315mg,32.51%)。

[0408] 步骤6. 5-((1S)-1-(7-氯-1,1-二氧化苯并[f][1,2]硫氮杂䓬-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

[0409] 

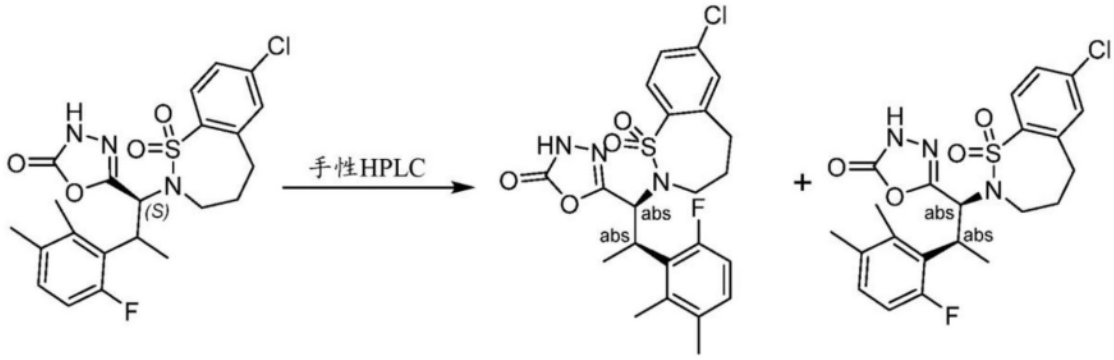
[0410] 在室温下,向10mL小瓶中添加(2S)-2-(7-氯-1,1-二氧化苯并[f][1,2]硫氮杂䓬-2(3H)-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸(380mg,0.868mmol,1当量)、CDI(365.84mg,2.257mmol,2.6当量)和THF(7.6mL)。在室温下,在空气氛围下,将所得混合物搅拌0.5h。在0℃下,向以上混合物中分批添加水合肼(130.32mg,2.604mmol,3当量)。在0℃下将所得混合物再搅拌1h。将所得混合物用EtOAc(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。在室温下,向25mL圆底烧瓶中添加在二噁烷(0.5mL)中的以上粗产物和CDI(365.84mg,2.257mmol,2.6当量)。在室温下,在空气氛围下,将所得混合物搅拌0.5h。将所得混合物减压浓缩。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了5-((1S)-1-(7-氯-1,1-二氧化苯并[f][1,2]硫氮杂䓬-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(340mg,82%)。

[0411] 步骤7. 5-((1S)-1-(7-氯-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫氮杂䓬-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

[0412] 

[0413] 在室温下,在氢气氛围下,向5-((1S)-1-(7-氯-1,1-二氧化苯并[f][1,2]硫氮杂䓬-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(280mg,0.586mmol,1当量)和MeOH(25mL)的搅拌溶液/混合物中添加PtO_2(200mg,0.881mmol,1.50当量)。在室温下,在氢气氛围下,将所得混合物搅拌2h。将所得混合物过滤,将滤饼用MeOH(2×5mL)洗涤。将滤液减压浓缩。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了5-((1S)-1-(7-氯-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫氮杂䓬-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(34mg,11.9%)。

[0414] 步骤8. 5-((1S,2R)-1-(7-氯-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫氮杂䓬-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮和5-((1S,2S)-1-(7-氯-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫氮杂䓬-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

[0415] 

[0416] 通过手性色谱法来纯化5-((1S)-1-(7-氯-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫氮杂䓬-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(95mg)的纯化合物。这产生了:

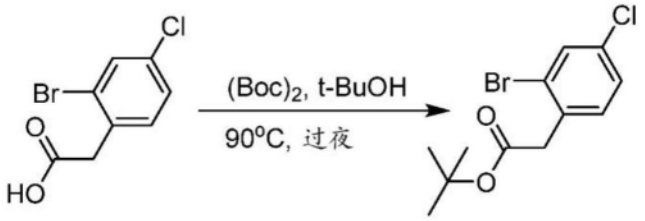
[0417] 第一异构体(40.7mg)。

[0418] LC-MS:(ES,m/z):[M-H]+=478.00。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.32(s,1H),7.64(d,J=8.4Hz,1H),7.49-7.31(m,2H),6.94(dd,J=8.3,5.8Hz,1H),6.53(s,1H),5.21(d,J=11.1Hz,1H),3.83(dd,J=11.5,6.8Hz,1H),3.50(d,J=8.2Hz,2H),3.02(d,J=10.6Hz,1H),2.95(s,1H),2.22(d,J=15.8Hz,6H),1.52-1.07(m,5H)。

[0419] 第二异构体(5.9mg)。LC-MS(ES,m/z):$[M-H]^+$=478.05。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.32(s,1H),7.64(d,J=8.3Hz,1H),7.43(dd,J=8.3,2.2Hz,1H),7.36(d,J=2.2Hz,1H),6.94(t,J=7.0Hz,1H),6.53(s,1H),5.20(d,J=11.1Hz,1H),3.82(s,1H),3.53(d,J=16.6Hz,2H),2.98(dd,J=20.6,7.5Hz,2H),2.21(d,J=15.8Hz,6H),1.55-1.08(m,5H)。

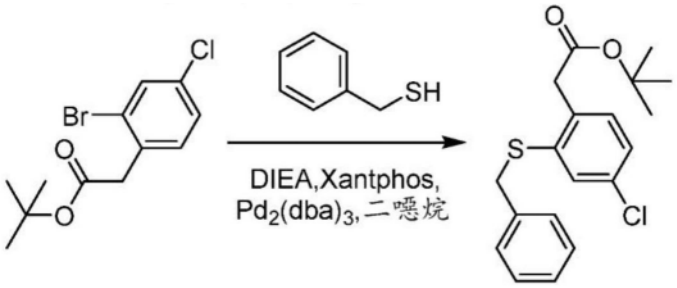
[0420] 实施例11和12:5-((1S,2S)-1-(7-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮和5-((1S,2R)-1-(7-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮的合成

[0421] 步骤1. 2-(2-溴-4-氯苯基)乙酸叔丁酯

[0422] 

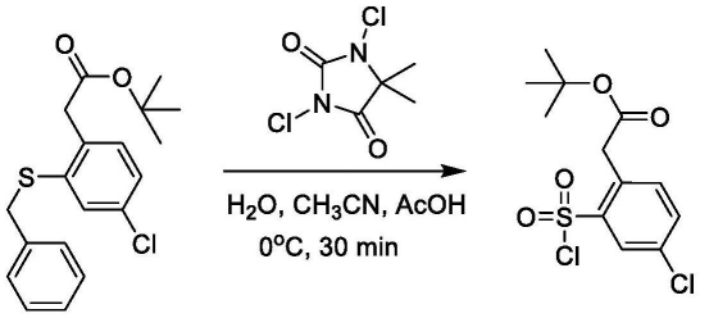
[0423] 在室温下,向250mL圆底烧瓶中添加(2-溴-4-氯苯基)乙酸(5g,20.041mmol,1当量)和t-BuOH(50mL,526.152mmol)。在室温下,向以上混合物中分批添加$(Boc)_2O$(20g,91.638mmol)。在90℃下将所得混合物再搅拌过夜。将反应用水淬灭。将所得混合物用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-(2-溴-4-氯苯基)乙酸叔丁酯(6.7g,98.46%)。

[0424] 步骤2. 2-[2-(苄基硫烷基)-4-氯苯基]乙酸叔丁酯

[0425] 

[0426] 在室温下,向250mL圆底烧瓶中添加2-(2-溴-4-氯苯基)乙酸叔丁酯(6g,19.634mmol,1当量)和二噁烷(50mL,590.198mmol)。在室温下,向以上混合物中分批添加DIEA(10.26mL,58.902mmol,3当量)、Xantphos(1.14g,1.963mmol,0.1当量)、$Pd_2(dba)_3$(898.95mg,0.982mmol,0.05当量)、苄硫醇(2.77mL,23.561mmol,1.2当量)。在100℃下,在氮气氛围下,将所得混合物再搅拌3h。将反应用水淬灭。将所得混合物用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×500mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-[2-(苄基硫烷基)-4-氯苯基]乙酸叔丁酯(7.3g,95.91%)。

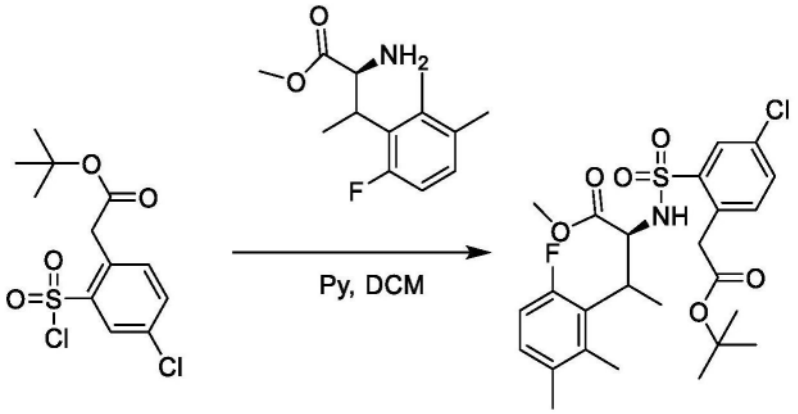
[0427] 步骤3. 2-[4-氯-2-(氯磺酰基)苯基]乙酸叔丁酯

[0428] 

[0429] 在室温下,向50mL3颈圆底烧瓶中添加2-[2-(苄基硫烷基)-4-氯苯基]乙酸叔丁酯(3g,8.599mmol,1当量)和CH_3CN(20mL)。在0℃下,在氮气氛围下,向以上混合物中分批添加H_2O(2mL)、AcOH(3mL)和1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(3.39g,17.198mmol,2当量)。在0℃下将所得混合物再搅拌30min。在0℃下,将反应通过添加水来淬灭。将所得混合物用EtOAc(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-[4-氯-2-(氯磺酰基)苯基]乙酸叔丁酯(2.24g,80.1%)。

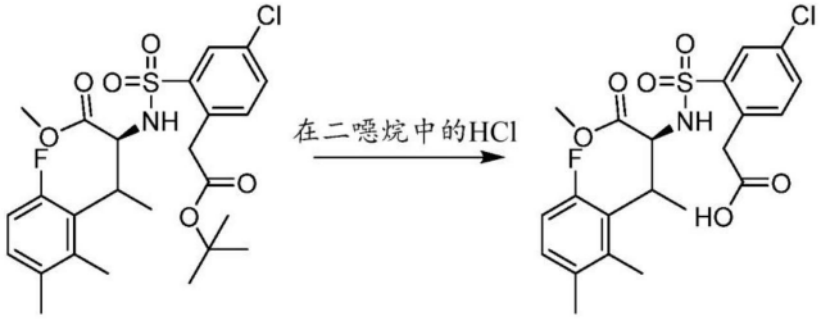
[0430] 步骤4.(2S)-2-((2-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-5-氯苯基)磺酰氨基

[0431])-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯

[0432] 

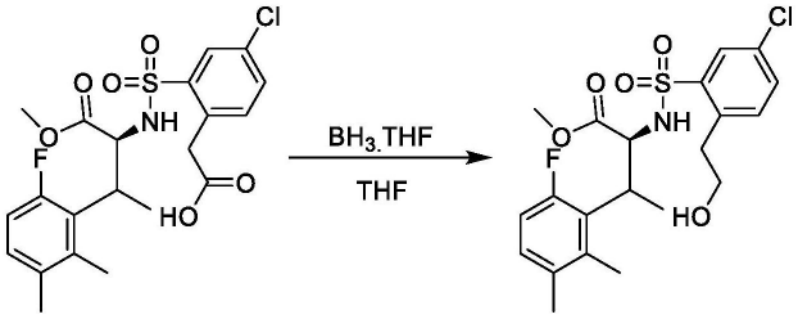
[0433] 在室温下,向50mL圆底烧瓶中添加(2S)-2-氨基-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(1.4g,5.851mmol,1.00当量)和DCM(20mL)。在0℃下,向以上混合物中逐滴添加吡啶(1.39mL,17.553mmol,3当量)和2-[4-氯-2-(氯磺酰基)苯基]乙酸叔丁酯(2.28g,7.021mmol,1.2当量)。在室温下将所得混合物再搅拌2h。将所得混合物真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供(2S)-2-((2-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-5-氯苯基)磺酰氨基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(2.64g,85.46%)。

[0434] 步骤5. 2-(4-氯-2-(N-((2S)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-甲氧基-1-氧代丁烷-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酸

[0435] 

[0436] 在室温下,向100mL圆底烧瓶中添加(2S)-2-{2-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]-5-氯苯磺酰氨基}-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(2.64g,5.000mmol,1当量)和在1,4-二噁烷中的4N HCl(5mL)。在50℃下将所得混合物搅拌2h。将所得混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-(4-氯-2-(N-((2S)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-甲氧基-1-氧代丁烷-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酸(2.25g,95.36%)。

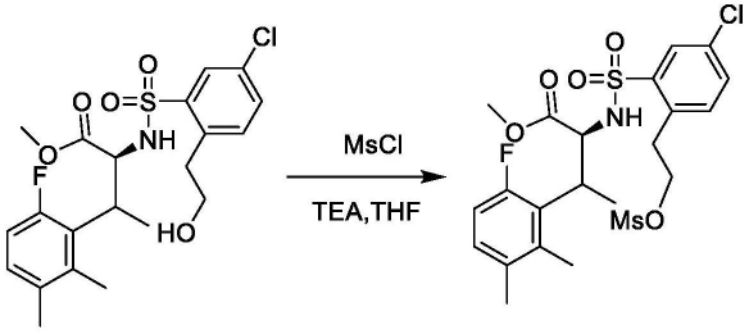
[0437] 步骤6.(2S)-2-[5-氯-2-(2-羟基乙基)苯磺酰氨基]-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯

[0438] 

[0439] 在室温下,在氮气氛围下,经10min,向BH_3.THF(10.17mL,10.172mmol,2当量)的搅

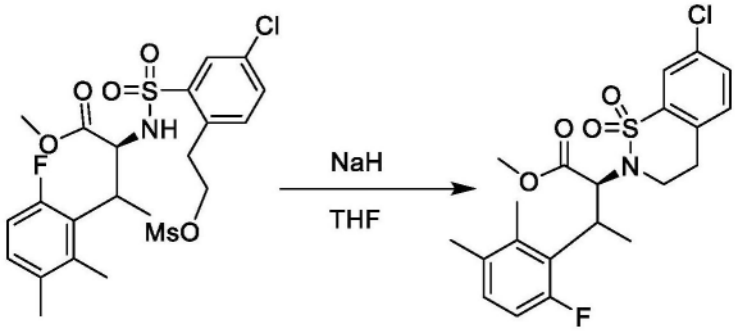
拌溶液中逐滴添加在四氢呋喃(20mL)中的2-(4-氯-2-(N-((2S)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-甲氧基-1-氧代丁烷-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酸(2.4g,5.086mmol,1当量)。在室温下将反应用MeOH淬灭。将所得混合物真空浓缩。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了(2S)-2-[5-氯-2-(2-羟基乙基)苯磺酰氨基]-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(1.18g,50.67%)。

[0440] 步骤7.(2S)-2-((5-氯-2-(2-((甲基磺酰基)氧基)乙基)苯基)磺酰氨基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯

[0441] 

[0442] 在室温下,向100mL圆底烧瓶中添加(2S)-2-[5-氯-2-(2-羟基乙基)苯磺酰氨基]-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(1.18g,2.577mmol,1当量)和DCM(10mL)。在0℃下,向以上混合物中逐滴添加TEA(2.15mL,15.462mmol,6当量)和甲烷磺酰氯(2.58mL,5.154mmol,2当量)。在0℃下将所得混合物再搅拌1h。在室温下将反应用水淬灭。将所得混合物用CH_2Cl_2(2×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×60mL)洗涤,经无水$MgSO_4$干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供(2S)-2-{5-氯-2-[2-(甲烷磺酰基氧基)乙基]苯磺酰氨基}-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(870mg,63%)。

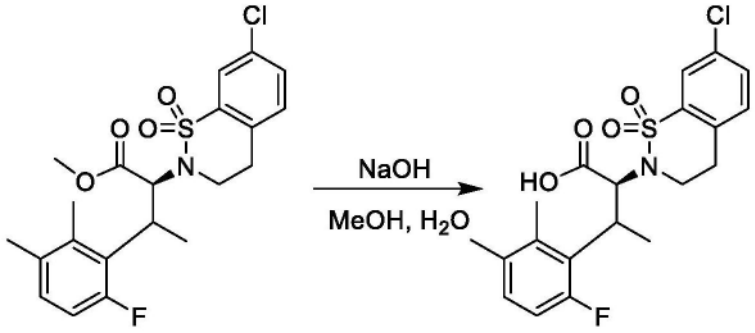
[0443] 步骤8.(2S)-2-(7-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯

[0444] 

[0445] 在室温下,向50mL3颈圆底烧瓶中添加(2S)-2-{5-氯-2-[2-(甲烷磺酰基氧基)乙基]苯磺酰氨基}-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(870mg,1.623mmol,1当量)和四氢呋喃(10mL)。在0℃下,向以上混合物中分批添加NaH(58.42mg,2.434mmol,1.5当量)。在室温下将所得混合物再搅拌过夜。在室温下,将反应通过添加饱和NH_4Cl(水溶液)(10mL)来淬灭。将所得混合物用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×60mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供(2S)-2-(7-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)

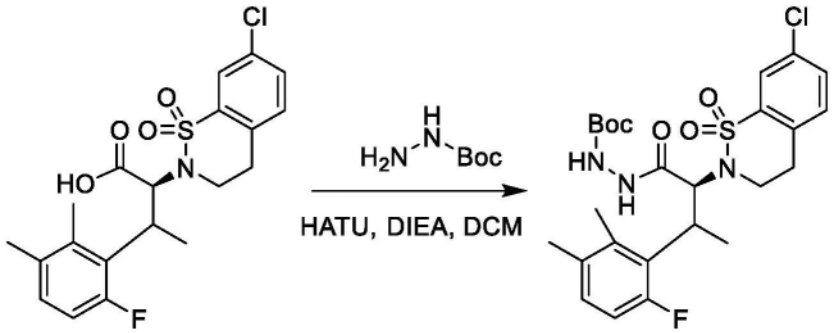
丁酸甲酯(560mg,78.4%)。

[0446] 步骤9.(2S)-2-(7-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸

[0447] 

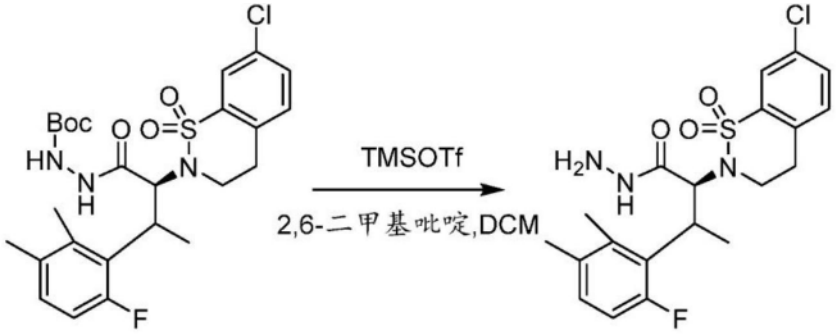
[0448] 在室温下,向(2S)-2-(7-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(550mg,1.250mmol,1当量)在MeOH(10mL,24.699mmol)中的搅拌混合物中逐滴添加NaOH(100.01mg,2.500mmol,2当量)和H_2O(2mL,11.102mmol)。在60℃下将所得混合物搅拌过夜。用HCl(2M)将混合物酸化至pH6。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了(2S)-2-(7-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸(510mg,95.78%)。

[0449] 步骤10. 2-((2S)-2-(7-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酰基)肼-1-甲酸叔丁酯

[0450] 

[0451] 在室温下,向50mL圆底烧瓶中添加(2S)-2-(7-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸(500mg,1.174mmol,1当量)和DCM(5mL)。在室温下,向以上混合物中分批添加HATU(669.58mg,1.761mmol,1.5当量)、DIEA(613.48μL,3.522mmol,3当量)和叔丁氧基甲酰肼(232.74mg,1.761mmol,1.5当量)。在室温下将所得混合物再搅拌1h。将所得混合物真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-((2S)-2-(7-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酰基)肼-1-甲酸叔丁酯(520mg,82.0%)。

[0452] 步骤11.(2S)-2-(7-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁烷酰肼

[0453] 

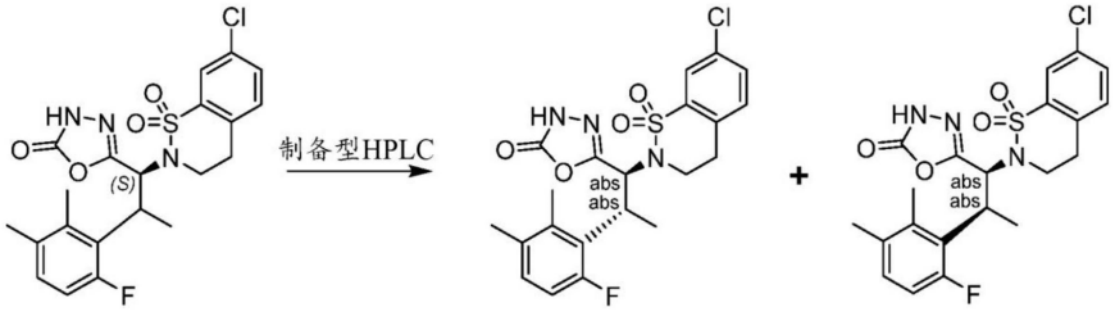
[0454] 在室温下,向50mL圆底烧瓶中添加2-((2S)-2-(7-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酰基)肼-1-甲酸叔丁酯(520mg,0.963mmol,1当量)和DCM(20mL)。向以上混合物中添加2,6-二甲基吡啶(2063.55mg,19.260mmol,20当量)。在0℃下,向混合物中逐滴添加三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(3423.98mg,15.408mmol,16当量)。在室温下将所得混合物再搅拌1h。将所得混合物减压浓缩。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了(2S)-2-(7-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁烷酰肼(290mg,68.5%)。

[0455] 步骤12. 5-((1S)-1-(7-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

[0456] 

[0457] 在室温下,向(2S)-2-(7-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁烷酰肼(280mg,0.636mmol,1当量)在THF(3mL)中的搅拌混合物中逐滴添加DIEA(277.16μL,1.590mmol,2.5当量)和三光气(94.43mg,0.318mmol,0.5当量)。在80℃下将所得混合物搅拌1h。将所得混合物减压浓缩。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了5-((1S)-1-(7-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(270mg,91.05%)。

[0458] 步骤13. 5-((1S,2S)-1-(7-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮和5-((1S,2R)-1-(7-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

[0459] 

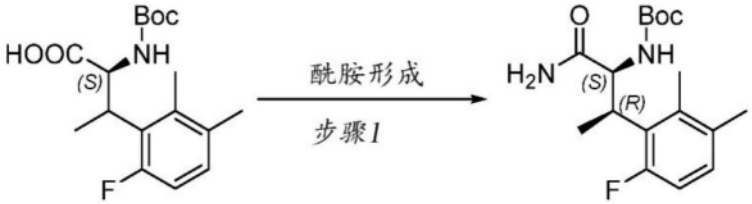
[0460] 将粗产物(270mg)通过制备型HPLC来纯化以提供：

[0461] 第一异构体：(39.7mg,14.56％)。LC-MS(ES,m/z)：M-H＝464.05。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ7.51(d,J＝2.2Hz,1H),7.44(dd,J＝8.2,2.2Hz,1H),7.18(d,J＝8.3Hz,1H),7.00(dd,J＝8.4,5.7Hz,1H),6.73(dd,J＝11.9,8.3Hz,1H),5.46(d,J＝11.3Hz,1H),3.90(dq,J＝13.1,6.7Hz,1H),3.69(dt,J＝14.0,7.2Hz,1H),3.52(ddd,J＝13.4,7.6,5.8Hz,1H),2.88(dt,J＝16.8,6.5Hz,1H),2.82-2.66(m,1H),2.29(s,3H),2.22(s,3H),1.40-1.19(m,3H)。

[0462] 第二异构体：(32.4mg,12.01％)。LC-MS(ES,m/z)：M-H＝464.05。1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ7.74(d,J＝2.2Hz,1H),7.51(dd,J＝8.3,2.2Hz,1H),7.30(d,J＝8.3Hz,1H),7.00(dd,J＝8.5,5.8Hz,1H),6.74(dd,J＝12.0,8.4Hz,1H),5.52(dd,J＝11.7,1.7Hz,1H),4.18-3.75(m,3H),3.23-2.87(m,2),2.31(s,3H),2.21(s,3H),1.42(dd,J＝6.9,1.2Hz,3H)。

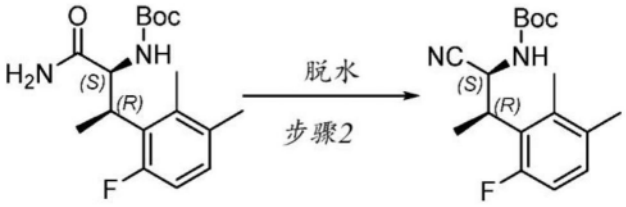
[0463] 实施例13：6-氯-2-((1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-四唑-5-基)丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪1,1-二氧化物

[0464] 步骤1.N-[(1S,2R)-1-氨基甲酰基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基]氨基甲酸叔丁酯

[0465] 

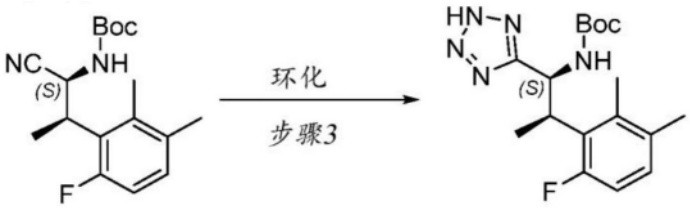
[0466] 将(2S)-2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸(1.0g,3.073mmol,1.0当量)、三乙胺(471μL,3.379mmol,1.1当量)和氯甲酸乙酯(323μL,3.378mmol,1.099当量)在THF(50mL)中的溶液冷却至-10℃。在1h之后,逐滴添加氨溶液(25％,在H_2O中,25mL)并使反应持续过夜。在真空中去除溶剂并将残余物溶解于EtOAc中。将有机层用1M Na_2HPO_4、水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物通过FCC来纯化以提供呈单一非对映异构体形式的N-[(1S,2R)-1-氨基甲酰基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基]氨基甲酸叔丁酯(550mg,1.695mmol,产率52％)。LC-MS:m/z＝325.0[M+H]$^+$。1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)7.02-6.91(m,3H),6.80(dd,J＝11.6,8.3Hz,1H),6.70(s,1H),4.32(t,J＝9.9Hz,1H),3.42(t,J＝8.5Hz,1H),2.18(s,6H),1.40(s,9H),1.22-1.14(m,3H)。

[0467] 步骤2.N-[(1S,2R)-1-氰基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基]氨基甲酸叔丁酯

[0468] 

[0469] 在0℃下,将三氟乙酸酐(354μL,2.547mmol,1.502当量)逐滴添加至N-[(1S,2R)-1-氨基甲酰基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基]氨基甲酸叔丁酯(550mg,1.695mmol,1.0当量)在吡啶(16.5mL)中的溶液中。在室温下使反应持续过夜。在真空中去除溶剂。将残余物通过FCC来纯化以提供N-[(1S,2R)-1-氰基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基]氨基甲酸叔丁酯(400mg,1.306mmol,产率76%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)7.94(d,J=8.8Hz,1H),7.14(dd,J=8.4,5.9Hz,1H),6.95(dd,J=12.0,8.4Hz,1H),4.78(t,J=10.1Hz,1H),3.63(dd,J=11.7,7.0Hz,1H),2.25(s,6H),1.44(s,9H),1.21(d,J=6.9Hz,3H)。

[0470] 步骤3.N-[(1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)丙基]氨基甲酸叔丁酯

[0471] 

[0472] 向N-[(1S,2R)-1-氰基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基]氨基甲酸叔丁酯(400mg,1.306mmol,1.0当量)在DMF(20.0mL)中的溶液中添加叠氮化钠(127mg,1.954mmol,4当量),随后添加NH_4Cl(279mg,5.216mmol,4当量)。在110℃下过夜进行反应。将混合物冷却,用EtOAc稀释,并且用水、10%NaH_2PO_4溶液、盐水洗涤两次,干燥,过滤并浓缩以提供N-[(1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)丙基]氨基甲酸叔丁酯(360mg,1.03mmol,产率75%)。LC-MS:m/z=349.95$[M+H]^+$。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)7.79(d,J=8.6Hz,1H),6.91(dd,J=8.4,5.8Hz,1H),6.75(dd,J=11.8,8.4Hz,1H),5.41(t,J=9.9Hz,1H),3.82(q,J=8.1,6.6Hz,1H),2.09(d,J=5.5Hz,6H),1.36(d,J=9.2Hz,12H)。

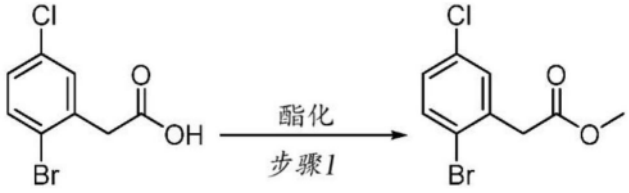
[0473] 步骤4.(1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)丙-1-胺

[0474] 

[0475] 在室温下将N-[(1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)丙基]氨基甲酸叔丁酯(360mg,1.03mmol,1.0当量)和在二噁烷中的4M HCl(5.152mL,20.608mmol,20当量)的混合物搅拌2h,直至观察到完全转化。在真空中去除溶剂,接着将残余物与甲苯一起共蒸发两次并在高真空下干燥以提供呈盐酸盐形式的(1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)丙-1-胺(290mg,1.02mmol,产率100%)。LC-MS:m/z=349.95$[M+H]^+$。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)9.16(s,3H),6.97(dd,J=8.4,5.9Hz,1H),6.82(dd,J=11.8,8.4Hz,1H),5.06(d,J=10.8Hz,1H),3.99(d,J=18.4Hz,1H),2.05

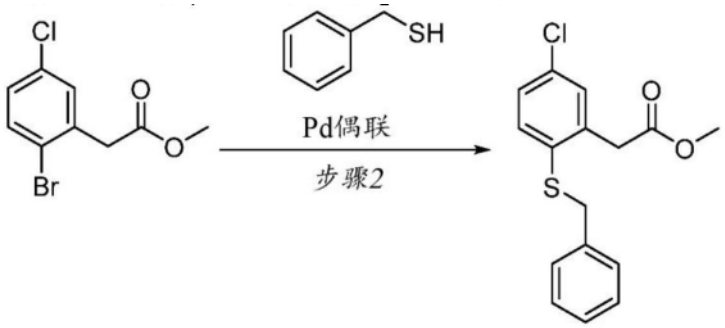
(d,J＝10.5Hz,6H),1.55-1.42(m,3H)。

[0476] 步骤5. 2-(2-溴-5-氯苯基)乙酸甲酯

[0477] 

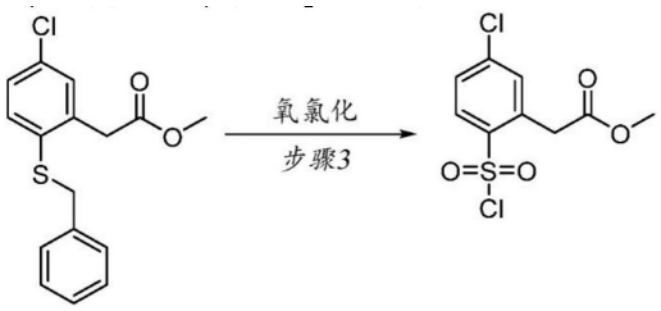
[0478] 向2-溴-5-氯苯基乙酸(2.0g,8.016mmol,1.0当量)在MeOH(40mL)中的冷却溶液中逐滴添加亚硫酰氯(2.339mL,32.069mmol,4.0当量)。使混合物升温至室温并搅拌2h。在反应完成之后,减压去除挥发物。将残余物悬浮在饱和$NaHCO_3$中并用DCM萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且减压蒸发以提供呈无色液体的2-(2-溴-5-氯苯基)乙酸甲酯(2.11g,产率100%)。1H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.49(d,J＝8.5Hz,1H),7.29(d,J＝2.5Hz,1H),7.14(dd,J＝8.5,2.5Hz,1H),3.76(s,2H),3.73(s,3H)。

[0479] 步骤6.2-[2-(苄基硫烷基)-5-氯苯基]乙酸甲酯

[0480] 

[0481] 向2-(2-溴-5-氯苯基)乙酸甲酯(1.91g,7.248mmol,1.0当量)在二噁烷(19mL)中的溶液中添加DIPEA(2.525mL,14.497mmol,2.0当量)、三(二苄叉基丙酮)二钯(0)[Pd2(dba)3](332mg,0.363mmol,0.05当量)和Xantphos(294mg,0.508mmol,0.07当量)。将混合物充分脱气并在恒定搅拌下用氩气吹扫15min。之后,将反应容器浸入预加热的油浴中以达到110℃,并且通过注射器添加苄硫醇(0.817mL,6.96mmol,0.96当量)。将反应容器密封,并且使反应持续20h。在完成后,使混合物冷却至室温。在真空中去除挥发物。将残余物再溶解在EtOAc中并经硅胶垫过滤。将滤液浓缩并通过FCC来纯化以产生2-[2-(苄基硫烷基)-5-氯苯基]乙酸甲酯(2.18g,7.106mmol,产率98%)。1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ7.44(d,J＝8.4Hz,1H),7.38(d,J＝2.3Hz,1H),7.34-7.20(m,6H),4.16(s,2H),3.72(s,2H),3.60(s,3H)。

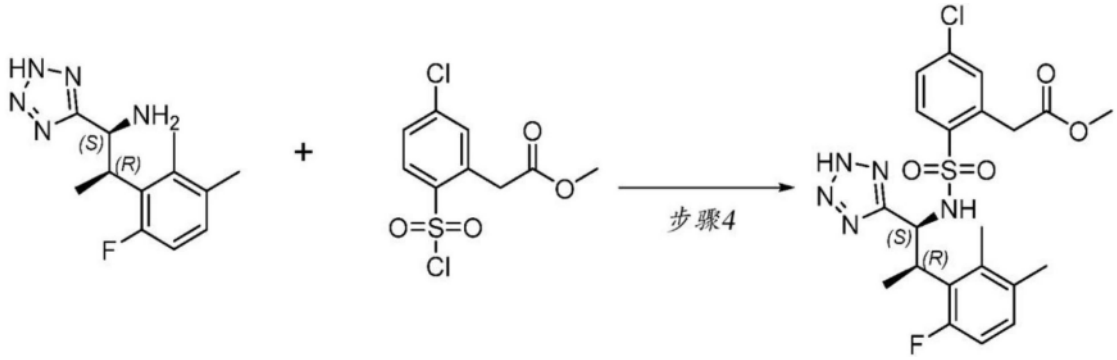
[0482] 步骤7. 2-[5-氯-2-(氯磺酰基)苯基]乙酸甲酯

[0483] 

[0484] 向2-[2-(苄基硫烷基)-5-氯苯基]乙酸甲酯(530mg,1.728mmol,1.0当量)在冰乙

酸(7.95mL)和水(1.6mL)中的冷却溶液中逐份添加N-氯琥珀酰亚胺(923mg,6.912mmol,4.0当量)。在0℃下将混合物搅拌20min,移除冷却浴,并且在室温下使反应持续30min。在完成后,将反应混合物用Et2O稀释并用水洗涤六次。将有机层干燥,过滤,并且浓缩。将残余物通过FCC来纯化以产生2-[5-氯-2-(氯磺酰基)苯基]乙酸甲酯(488mg,1.724mmol,产率100%)。1H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.06(d,J=8.4Hz,1H),7.56-7.45(m,2H),4.15(s,2H),3.75(s,3H)。

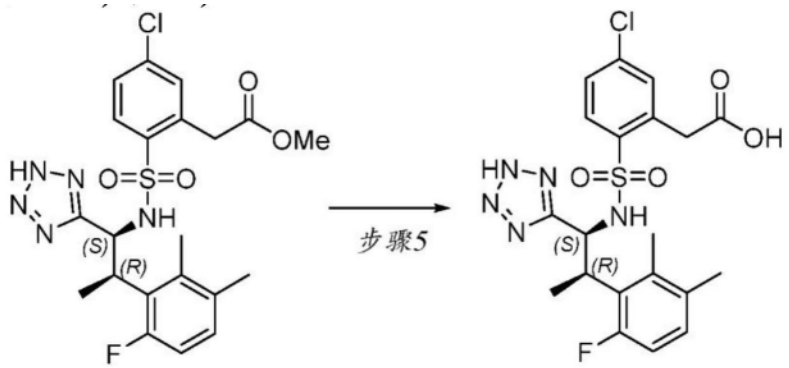
[0485] 步骤8. 2-(5-氯-2-(N-((1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-四唑-5-基)丙基)氨磺酰基)苯基)乙酸甲酯

[0486] 

[0487] 向(1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)丙-1-胺(493mg,1.725mmol,1.0当量)在吡啶(5mL)中的溶液中逐滴添加呈DCM溶液(5mL)形式的2-[5-氯-2-(氯磺酰基)苯基]乙酸甲酯(0.488g,1.724mmol,1.0当量),并且在室温下将混合物搅拌过夜。减压去除吡啶,并且将固体残余物通过FCC来纯化以产生2-(5-氯-2-(N-((1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-四唑-5-基)丙基)氨磺酰基)苯基)乙酸甲酯(655mg,1.321mmol,产率77%)。

[0488] LC-MS:m/z=494.08[M-H]-。1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ8.38(s,1H),7.50(d,J=8.5Hz,1H),7.36(d,J=2.2Hz,1H),7.28(dd,J=8.5,2.2Hz,1H),6.80(dd,J=8.4,5.7Hz,1H),6.63(dd,J=11.8,8.3Hz,1H),5.02(d,J=10.9Hz,1H),3.96(d,J=3.3Hz,2H),3.79-3.64(m,1H),3.59(s,3H),2.03(s,3H),2.02(s,3H),1.19(d,J=7.0Hz,3H)。

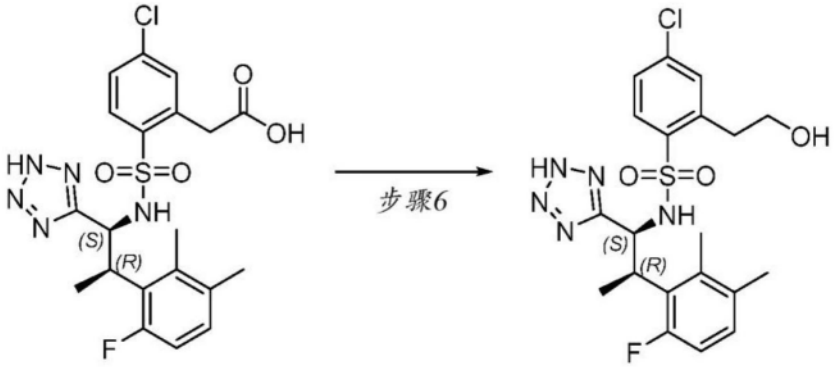
[0489] 步骤9. 2-(5-氯-2-(N-((1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-四唑-5-基)丙基)氨磺酰基)苯基)乙酸

[0490] 

[0491] 向2-(5-氯-2-(N-((1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-四唑-5-基)丙基)氨磺酰基)苯基)乙酸甲酯(350mg,0.706mmol,1.0当量)在THF(7.0mL)和水(1.75mL)中的搅拌溶液中添加氢氧化锂一水合物(65mg,1.549mmol,2.2当量)。在室温下过夜进行反应。将

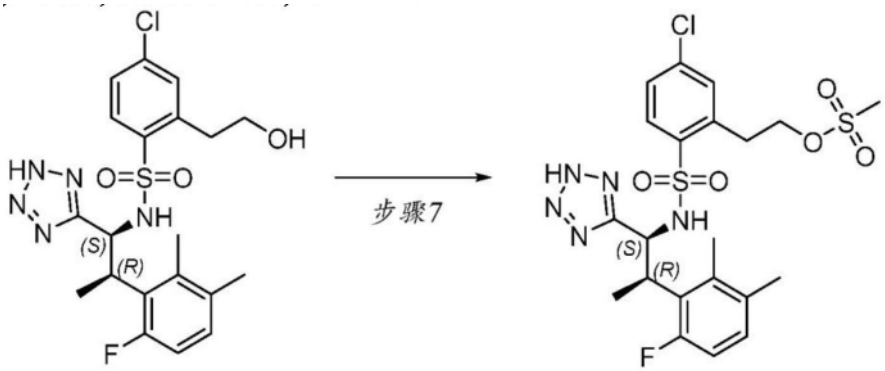
混合物用1M HCl酸化至pH 1-2并用DCM萃取。将有机层合并,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且真空浓缩。2-(5-氯-2-(N-((1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-四唑-5-基)丙基)氨磺酰基)苯基)乙酸(340mg,产率100%)不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS:m/z=480.12[M-H]-。1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ8.32(s,1H),7.45(d,J=8.5Hz,1H),7.29(d,J=2.2Hz,1H),7.15(dd,J=8.5,2.2Hz,1H),6.80(dd,J=8.4,5.6Hz,1H),6.65(dd,J=11.7,8.2Hz,1H),5.15(d,J=11.1Hz,1H),3.93(d,J=15.5Hz,1H),3.76-3.65(m,2H),2.01(s,3H),2.00(s,3H),1.30(d,J=6.9Hz,3H)。

[0492] 步骤10. 4-氯-N-[(1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)丙基]-2-(2-羟基乙基)苯-1-磺酰胺

[0493] 

[0494] 向2-(5-氯-2-(N-((1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-四唑-5-基)丙基)氨磺酰基)苯基)乙酸(125mg,0.259mmol,1.0当量)在THF(6.25mL)中的溶液中添加硼烷二甲基硫醚络合物(0.246mL,2.594mmol,10当量)。在室温下使反应持续过夜。在完成后,将混合物冷却至0℃并用MeOH缓慢淬灭。减压去除挥发物并将残余物通过FCC来纯化以产生4-氯-N-[(1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)丙基]-2-(2-羟基乙基)苯-1-磺酰胺(80mg,0.171mmol,产率66%)。LC-MS:m/z=468.3,470.2[M+H]+;466.4,468.4[M-H]-

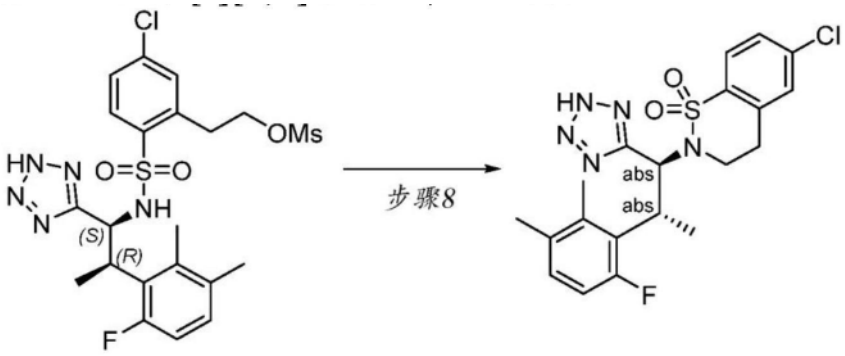
[0495] 步骤11.甲烷磺酸5-氯-2-(N-((1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-四唑-5-基)丙基)氨磺酰基)苯乙酯

[0496] 

[0497] 在0℃下,向4-氯-N-[(1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)丙基]-2-(2-羟基乙基)苯-1-磺酰胺(80mg,0.171mmol,1.0当量)在DCM(4.8mL)中的溶液中添加三乙胺(0.071mL,0.509mmol,3当量)和甲烷磺酰氯(0.026mL,0.336mmol,1.965当量)。在0℃下将混合物搅拌2h,接着移除冷却浴并在室温下使反应持续2h。将反应用水淬灭并用DCM萃取。将有机层合并,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且真空浓缩至干燥。粗制甲烷磺酸5-

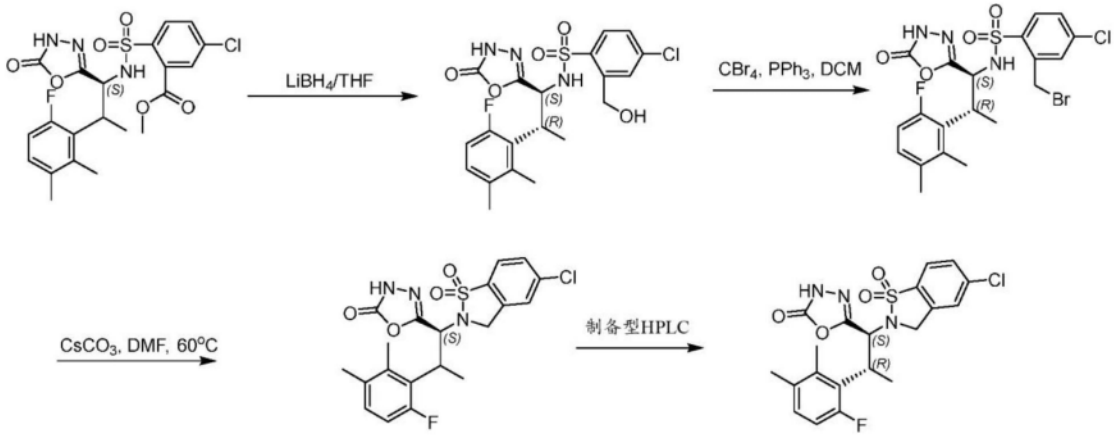
氯-2-(N-((1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-四唑-5-基)丙基)氨磺酰基)苯乙酯(96mg,产率100%)不经纯化即用于下一步骤中。LC-MS:m/z=546.4,548.3[M+H]+

[0498] 步骤12. 6-氯-2-((1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-四唑-5-基)丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪1,1-二氧化物

[0499] 

[0500] 向甲烷磺酸5-氯-2-(N-((1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-四唑-5-基)丙基)氨磺酰基)苯乙酯(96mg,0.176mmol,1.0当量)在THF(9.6mL)中的溶液中添加氢化钠(60%,在矿物油中,15mg,0.352mmol,2当量)。在室温下使反应持续2h。将混合物倾倒至10%NaH_2PO_4水溶液中并用DCM萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过pHPLC来纯化以提供6-氯-2-((1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-四唑-5-基)丙基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪1,1-二氧化物(10mg,0.023mmol,产率13%)。LC-MS:m/z=448.16,450.19[M+H]+;1x-Cl模式。1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.67(d,J=8.4Hz,1H),7.33(dd,J=8.4,2.1Hz,1H),7.16(d,J=2.1Hz,1H),6.86(dd,J=8.4,5.7Hz,1H),6.63(dd,J=12.1,8.4Hz,1H),6.05(d,J=11.6Hz,1H),4.14(t,J=6.8Hz,2H),4.05(dq,J=13.3,6.9Hz,1H),3.03(dt,J=15.4,7.1Hz,1H),2.69(dt,J=16.9,6.4Hz,1H),2.29(s,3H),2.11(s,3H),1.50(dd,J=6.9,1.2Hz,3H)。

[0501] 实施例14:5-((1S,2R)-1-(5-氯-1,1-二氧化苯并[d]异噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮的合成

[0502] 

[0503] 步骤1:4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-2-(羟基甲基)苯磺酰胺的合成

[0504] 向50mL圆底烧瓶中添加在THF(2mL)中的5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)氨磺酰基)苯甲酸甲酯(222mg,0.45mmol,1当量)。在0℃下,向以上混合物中逐滴添加1M $LiBH_4$的THF溶液(0.54mL,

0.54mmol,1.2当量)。在室温下将所得混合物搅拌1h。在室温下将反应用水淬灭。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-2-(羟基甲基)苯磺酰胺(127mg,60.6%)。

[0505] 步骤2:2-(溴甲基)-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺酰胺的合成

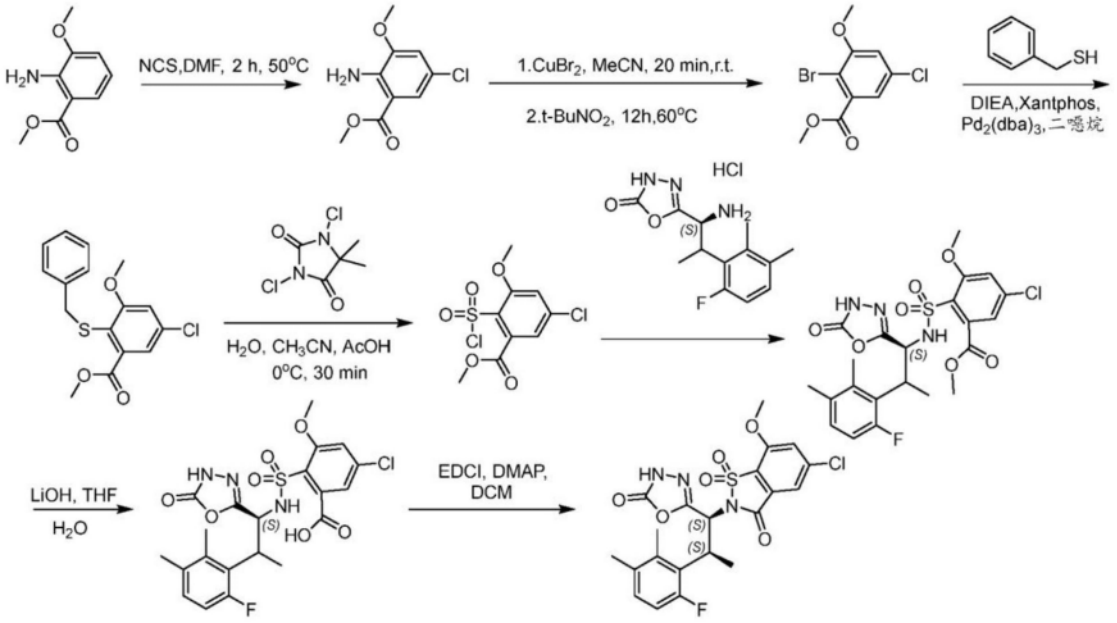
[0506] 在0℃下,向4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-2-(羟基甲基)苯磺酰胺(128mg,0.27mmol,1当量)和四溴化碳(135mg,0.41mmol,1.5当量)在DCM中的搅拌溶液中分批添加三苯基膦(143mg,0.54mmol,2当量)。在40℃下将所得混合物搅拌过夜。将所得混合物真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(PE/EtOAc 1:1)来纯化以提供2-(溴甲基)-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺酰胺(87mg,60%)。

[0507] 步骤3:5-((1S)-1-(5-氯-1,1-二氧化苯并[d]异噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮的合成在室温下,向2-(溴甲基)-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺酰胺(87mg,0.16mmol,1当量)在DMF中的搅拌溶液中分批添加Cs_2CO_3(106.4mg,0.33mmol,2当量)。在60℃下将所得混合物搅拌60min。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了5-((1S)-1-(5-氯-1,1-二氧化苯并[d]异噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(50mg,67.76%)。

[0508] 步骤4:5-((1S,2R)-1-(5-氯-1,1-二氧化苯并[d]异噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮的合成

[0509] 将粗产物(50mg)通过手性制备型HPLC来纯化。这产生了5-氯-2-[(1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-3H-1λ6,2-苯并噻唑-1,1-二酮(25.1mg,45.8%)。LCMS:(ES,m/z):(M-H)=450.05。1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 7.91-7.81(d,J=8.3Hz,1H),7.70-7.66(m,1H),7.65-7.63(m,1H),7.06-6.97(dd,J=8.4,5.8Hz,1H),6.84-6.79(dd,J=12.0,8.3Hz,1H),5.30-5.27(dd,J=11.5,1.5Hz,1H),4.89-4.66(d,J=14.6Hz,2H),4.00-3.92(d,J=14.6Hz,1H),2.39-2.36(s,3H),2.33-2.17(s,3H),1.43-1.37(d,J=6.9Hz,3H)。

[0510] 实施例15:5-((1R,2S)-1-(5-氯-7-甲氧基-1,1-二氧化-3-氧代苯并[d]异噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

[0511] 

[0512] 步骤1:2-氨基-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯的合成

[0513] 在室温下,向100mL圆底烧瓶中添加在DMF(20mL)中的2-氨基-3-甲氧基苯甲酸甲酯(2g,11mmol,1当量),以及NCS(1.62g,12.1mmol,1.1当量)。在50℃下将所得混合物搅拌2h。将所得混合物用EtOAc(3×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-氨基-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯(2g,84%)。

[0514] 步骤2:2-溴-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯的合成

[0515] 在室温下,向100mL圆底烧瓶中添加2-氨基-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯(1g,4.6mmol,1当量)、$CuBr_2$(2.07g,9.3mmol,2当量)和CH_3CN(10mL)。在室温下将所得混合物搅拌20min。接着添加t-$BuNO_2$(0.86g,8.3mmol,1.8当量)。在室温下将所得混合物搅拌30min,接着在60℃下将所得混合物搅拌过夜。在室温下,将反应通过添加水(10mL)来淬灭。将所得混合物用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-溴-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯(0.8g,61.7%)。

[0516] 步骤3:2-(苄基硫烷基)-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯的合成

[0517] 向100mL圆底烧瓶中放置2-溴-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯(1.6g,5.7mmol,1当量)、苄硫醇(0.85g,6.9mmol,1.2当量)、DIEA(2.2g,17.2mmol,3当量)、Xantphos(0.66g,1.15mmol,0.2当量)、$Pd_2(dba)_3$(0.52g,0.57mmol,0.1当量)、二噁烷(15mL)。在100℃下,在氮气氛围下,将所得混合物搅拌过夜。将所得混合物用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-(苄基硫烷基)-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯(1.2g,65%)。

[0518] 步骤4:5-氯-2-(氯磺酰基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯的合成

[0519] 在0℃下,在250mL圆底烧瓶中,向2-(苄基硫烷基)-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯(1.3g,4mmol,1当量)在MeCN中的混合物中分批添加1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(1.6g,8mmol,2当量)、AcOH(0.90mL,15.7mmol,3.9当量)和H_2O(0.70mL)。在0℃下将所得混合物搅拌30min。将所得混合物用EtOAc(3×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×

10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩以提供5-氯-2-(氯磺酰基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯(1g,83.1%)。

[0520] 步骤5:5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)氨磺酰基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯的合成

[0521] 在0℃下,在100mL圆底烧瓶中,向5-[(1S)-1-氨基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基]-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮盐酸盐(200mg,0.66mmol,1当量)在吡啶(5mL)中的混合物中逐滴添加5-氯-2-(氯磺酰基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯(400mg,1.33mmol,2当量)。在室温下将所得混合物搅拌过夜。将混合物用水淬灭。将所得混合物用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)氨磺酰基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯(100mg,28.5%)。

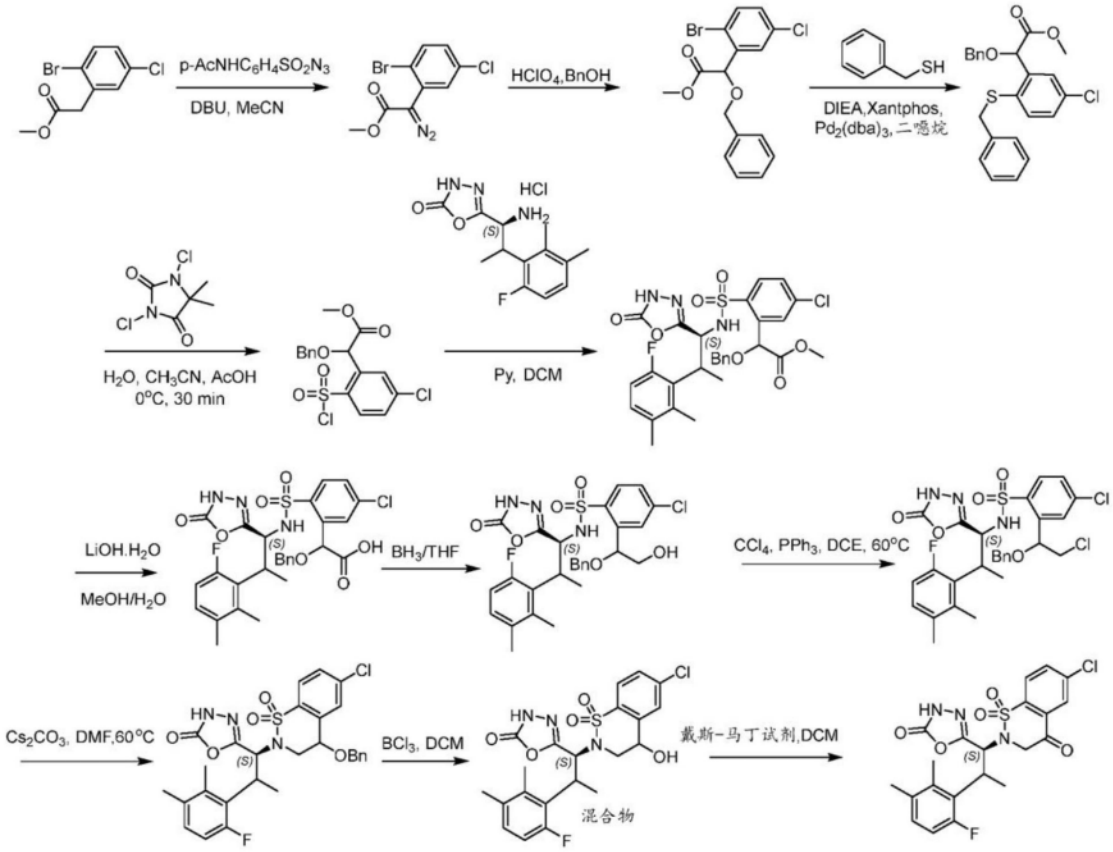
[0522] 步骤6:5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)氨磺酰基)-3-甲氧基苯甲酸的合成

[0523] 在室温下,向8mL圆底烧瓶中添加在THF(3mL)中的5-氯-2-{[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]氨磺酰基}-3-甲氧基苯甲酸甲酯(100mg,0.19mmol,1当量)、水(1mL)和$LiOH.H_2O$(15.9mg,0.38mmol,2.0当量)。在60℃下将所得混合物搅拌2h。将混合物酸化至pH 5。将残余物通过反相快速色谱法来纯化以提供5-氯-2-{[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]氨磺酰基}-3-甲氧基苯甲酸(70mg,71.9%)。

[0524] 步骤7:5-((1S,2R)-1-(5-氯-7-甲氧基-1,1-二氧化-3-氧代苯并[d]异噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮的合成

[0525] 在室温下,向20mL圆底烧瓶中添加5-氯-2-{[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]氨磺酰基}-3-甲氧基苯甲酸(120mg,0.23mmol,1.00当量)、EDCI(89.5mg,0.47mmol,2.0当量)、DMAP(2.85mg,0.023mmol,0.1当量)和DCM(3mL)。在室温下将所得混合物搅拌2h。将所得混合物用CH_2Cl_2(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×10mL)洗涤,经无水$MgSO_4$干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。将粗产物通过手性制备型HPLC来纯化以提供5-((1S,2R)-1-(5-氯-7-甲氧基-1,1-二氧化-3-氧代苯并[d]异噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(9.4mg,8.12%)。LC-MS(ES,m/z):[M+H]:496.101H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.73(d,J=5.8Hz,2H),7.08(dd,J=8.4,5.8Hz,1H),6.83(dd,J=12.1,8.4Hz,1H),5.95(dd,J=11.9,2.9Hz,1H),4.61(dq,J=13.4,7.0Hz,1H),4.12(s,3H),2.40(s,3H),2.28(s,3H),1.38(d,J=7.0Hz,3H)。

[0526] 实施例16:5-((1S)-1-(6-氯-1,1-二氧化-4-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

[0527] 

[0528] 步骤1:2-(2-溴-5-氯苯基)-2-重氮基乙酸甲酯的合成

[0529] 在0℃下,向2-(2-溴-5-氯苯基)乙酸甲酯(10g,37.9mmol,1当量)在ACN(100mL)中的搅拌溶液/混合物中逐滴添加4-乙酰氨基苯-1-磺酰叠氮化物(13.7g,56.9mmol,1.5当量)、DBU(9.98mL,66.8mmol,1.8当量)。在室温下将所得混合物搅拌过夜。在室温下,将反应通过添加饱和NH_4Cl(水溶液)(100mL)来淬灭。将所得混合物用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-(2-溴-5-氯苯基)-2-重氮基乙酸甲酯(10g,91%)。

[0530] 步骤2:2-(苄基氧基)-2-(2-溴-5-氯苯基)乙酸甲酯2-(苄基氧基)-2-(2-溴-5-氯苯基)乙酸甲酯的合成

[0531] 在0℃下,向2-(2-溴-5-氯苯基)-2-重氮基乙酸甲酯(11g,38mmol,1当量)和苯基甲醇(41.1g,380mmol,10当量)的搅拌溶液中逐滴添加$HClO_4$(700μL,12.2mmol,0.32当量)。在室温下将所得混合物搅拌3h。将所得混合物真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-(苄基氧基)-2-(2-溴-5-氯苯基)乙酸甲酯(9.3g,66.2%)。

[0532] 步骤3:2-(苄基氧基)-2-[2-(苄基硫烷基)-5-氯苯基]乙酸甲酯的合成

[0533] 在室温下,向2-(苄基氧基)-2-(2-溴-5-氯苯基)乙酸甲酯(9.3g,25.2mmol,1当量)在二噁烷(162mL)中的搅拌混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(2.3g,2.52mmol,0.1当量)、XantPhos(2.54g,4.38mmol,0.2当量)和DIEA(9.76g,75.5mmol,3当量)、苄硫醇(3.75g,30.2mmol,1.2当量)。在100℃下,在氮气氛围下,将所得混合物搅拌3天。将所得混合物用EtOAc(200mL)稀释。将所得混合物过滤,将滤饼用EtOAc(2×100mL)洗涤。将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-(苄基氧基)-2-[2-(苄基硫烷基)-5-氯苯基]乙酸甲酯(7g,60.6%)。

[0534] 步骤4:合成提供2-(苄基氧基)-2-[5-氯-2-(氯磺酰基)苯基]乙酸甲酯在0℃下,向2-(苄基氧基)-2-[2-(苄基硫烷基)-5-氯苯基]乙酸甲酯(8.83g,21.4mmol,1当量)和H_2O(3.47mL)在乙腈中的搅拌溶液/混合物中添加AcOH(6mL)。在0℃下,向以上混合物中分批添加1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(8.43g,42.8mmol,2当量)。在0℃下将所得混合物再搅拌30min。在0℃下,将反应通过添加水/冰(25mL)来淬灭。将所得混合物用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×400mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-(苄基氧基)-2-[5-氯-2-(氯磺酰基)苯基]乙酸甲酯(8.2g,98.5%)。

[0535] 步骤5:2-(苄基氧基)-2-(5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)氨磺酰基)苯基)乙酸甲酯的合成

[0536] 在0℃下,向5-[(1S)-1-氨基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基]-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮盐酸盐(5.75g,19.1mmol,0.9当量)在吡啶(25ml)中的搅拌溶液中逐滴添加在DCM(100ml)中的2-(苄基氧基)-2-[5-氯-2-(氯磺酰基)苯基]乙酸甲酯(8.2g,21.1mmol,1当量)。在室温下将所得混合物搅拌过夜。将所得混合物用DCM(100mL)稀释。将所得混合物用1×250mL盐水洗涤。将所得混合物真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-(苄基氧基)-2-(5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)氨磺酰基)苯基)乙酸甲酯(7.1g,65.03%)。

[0537] 步骤6:2-(苄基氧基)-2-(5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)氨磺酰基)苯基)乙酸的合成

[0538] 在室温下,向2-(苄基氧基)-2-(5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)氨磺酰基)苯基)乙酸甲酯(6.4g,10.4mmol,1当量)和H_2O(32mL)在MeOH(32mL)中的搅拌溶液/混合物中分批添加$LiOH.H_2O$(2172mg,51.8mmol,5当量)。在室温下将所得混合物搅拌1h。将所得混合物用水(20mL)稀释。用HCl(2M)将混合物酸化至pH 6。将所得混合物用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。所得粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[0539] 步骤7:2-[1-(苄基氧基)-2-羟基乙基]-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺酰胺的合成

[0540] 在0℃下,向2-(苄基氧基)-2-(5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)氨磺酰基)苯基)乙酸(6.2g,10.3mmol,1当量)在THF(62mL)中的搅拌溶液中逐滴添加1M BH_3-THF(62mL,62mmol,6当量)。在室温下将所得混合物搅拌5h。在室温下,将反应通过添加MeOH(2mL)来淬灭。将所得混合物真空浓缩。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了2-[1-(苄基氧基)-2-羟基乙基]-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺酰胺(2.4g,39.63%)。

[0541] 步骤8:2-[1-(苄基氧基)-2-氯乙基]-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺酰胺的合成

[0542] 在0℃下,向2-[1-(苄基氧基)-2-羟基乙基]-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺酰胺(1.32g,0.053mmol,1当量)和

PPh_3(1173mg,4.47mmol,2当量)在DCE中的搅拌溶液中添加CCl_4(619mg,4.03mmol,1.8当量)。在60℃下将所得混合物搅拌15min。将所得混合物真空浓缩。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了2-[1-(苄基氧基)-2-氯乙基]-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺酰胺(615mg,45.2%)。

[0543] 步骤9:5-((1S)-1-(4-(苄基氧基)-6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮的合成

[0544] 在室温下,向2-[1-(苄基氧基)-2-氯乙基]-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺酰胺(325mg,0.53mmol,1当量)在DMF中的搅拌混合物中分批添加Cs_2CO_3(522mg,1.60mmol,3当量)。在60℃下将所得混合物搅拌60min。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了5-((1S)-1-(4-(苄基氧基)-6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(225mg,73.6%)。

[0545] 步骤10:5-((1S)-1-(6-氯-4-羟基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮的合成

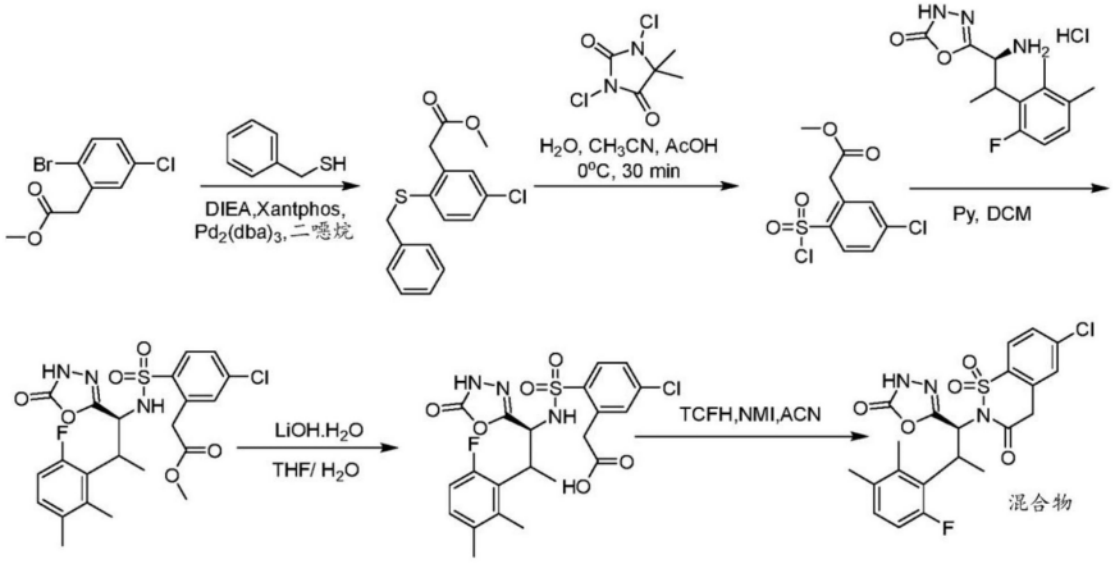
[0546] 在0℃下,在氮气氛围下,向5-((1S)-1-(4-(苄基氧基)-6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(225mg,0.39mmol,1当量)在DCM(1.9mL)中的搅拌溶液/混合物中逐滴添加三氯化硼(1.57mL,1.57mmol,4当量)。在室温下将所得混合物搅拌1h。在0℃下将反应用水淬灭。将所得混合物用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。将残余物通过制备型TLC来纯化以提供5-((1S)-1-(6-氯-4-羟基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(130mg,68.58%)。

[0547] 步骤11:5-((1S)-1-(6-氯-1,1-二氧化-4-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮的合成

[0548] 在室温下,向5-((1S)-1-(6-氯-4-羟基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(130mg,0.27mmol,1当量)在DCM中的搅拌溶液/混合物中分批添加戴斯-马丁试剂(Dess-Martin)(228mg,0.54mmol,2当量)。在室温下将所得混合物搅拌60min。将所得混合物过滤,将滤饼用DCM(2×10mL)洗涤。将滤液减压浓缩。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了5-((1S)-1-(6-氯-4-羟基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(55.8mg,42.4%)。

[0549] LC-MS(ES,m/z):M-H=477.95。1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.87-7.61(m,3H),7.02-6.99(dd,J=8.4,5.7Hz,1H),6.77-6.72(dd,J=12.1,8.3Hz,1H),5.61-5.50(dd,J=11.9,1.9Hz,1H),4.67-4.62(d,1H),3.92-3.86(m,1H),2.34-2.03(m,6H),1.47-1.45(dd,J=6.9,1.2Hz,2H),1.29-1.27(dd,J=21.6,6.8Hz,1H)。

[0550] 实施例17:5-((1S)-1-(6-氯-1,1-二氧化-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

[0551] 

[0552] 步骤1:2-[2-(苄基硫烷基)-5-氯苯基]乙酸甲酯的合成

[0553] 向100mL圆底烧瓶中添加2-(2-溴-5-氯苯基)乙酸甲酯(1g,3.80mmol,1当量)、二噁烷(10mL,118mmol)和苄硫醇(0.57g,4.55mmol,1.2当量)、DIEA(1.47g,11.4mmol,3当量)。向以上混合物中添加XantPhos(0.22g,0.38mmol,0.1当量)、$Pd_2(dba)_3$(0.17g,0.19mmol,0.05当量)。在100℃下,在氮气氛围下,将所得混合物搅拌过夜。将反应用水淬灭。将所得混合物用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×35mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将所得混合物真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-[2-(苄基硫烷基)-5-氯苯基]乙酸甲酯(1g,85.9%)。

[0554] 步骤2:2-[5-氯-2-(氯磺酰基)苯基]乙酸甲酯的合成

[0555] 向50mL3颈圆底烧瓶中添加2-[2-(苄基硫烷基)-5-氯苯基]乙酸甲酯(400mg,1.30mmol,1当量)和CH_3CN(4mL)。在这之后在0℃下逐滴添加H_2O(244μL,13.5mmol,10当量)、AcOH(280μL,4.9mmol,3.8当量)、1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(513mg,2.6mmol,2当量)。在0℃下,在氮气氛围下,将所得混合物搅拌30min。将反应用水淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液浓缩。这产生了2-[5-氯-2-(氯磺酰基)苯基]乙酸甲酯(300mg,81.3%)。

[0556] 步骤3:2-(5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)氨磺酰基)苯基)乙酸甲酯的合成

[0557] 向8mL小瓶中添加5-[(1S)-1-氨基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基]-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮盐酸盐(50mg,0.17mmol,1当量)和吡啶(2mL,25mmol,152当量)。在这之后在0℃下逐滴添加在DCM中的2-[5-氯-2-(氯磺酰基)苯基]乙酸甲酯(141mg,0.5mmol,3当量)。在室温下将所得混合物搅拌过夜。将所得混合物真空浓缩。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了2-(5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)氨磺酰基)苯基)乙酸甲酯(80mg,94.3%)。

[0558] 步骤4:2-(5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)氨磺酰基)苯基)乙酸的合成

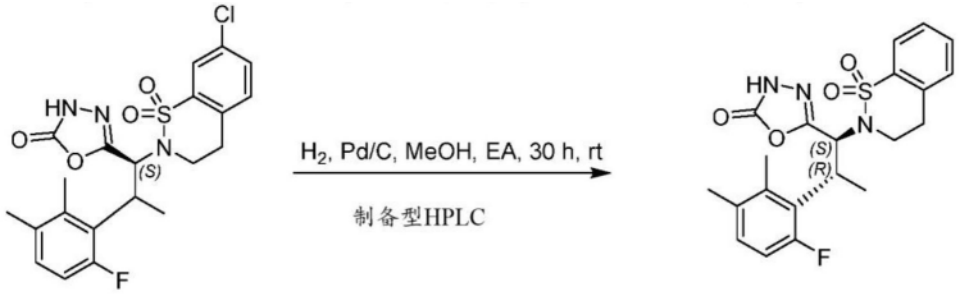
[0559] 向8mL小瓶中添加2-(5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)氨磺酰基)苯基)乙酸甲酯(20mg,0.039mmol,1当量)、

THF(1mL)、氢氧化锂水合物(4.92mg,0.12mmol,3当量)、H_2O(0.3mL)。在60℃下将所得混合物再搅拌2h。将所得混合物真空浓缩。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[0560] 步骤5:5-((1S)-1-(6-氯-1,1-二氧化-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮的合成

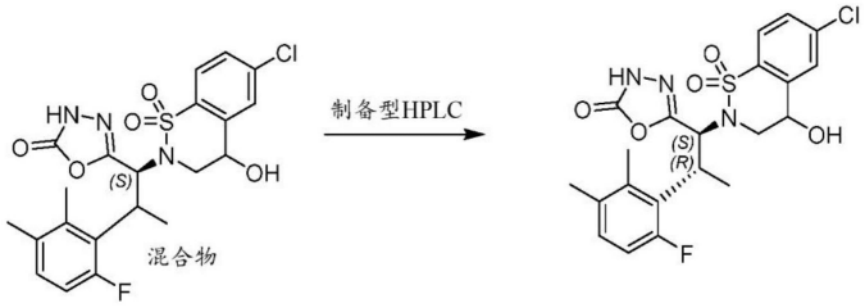
[0561] 向8mL小瓶中添加2-(5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)氨磺酰基)苯基)乙酸(40mg,0.080mmol,1当量)、ACN(2mL)、氯-N,N,N′,N′-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(27mg,0.096mmol,1.2当量)和N-甲基咪唑(23μL,0.28mmol,3.5当量)。在60℃下将所得混合物搅拌过夜。将所得混合物真空浓缩。将残余物通过制备型TLC来纯化以提供5-((1S)-1-(6-氯-1,1-二氧化-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮。(0.6mg,1.56%)。LC-MS(ES,m/z):[M-H]:479.00。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ7.57(d,J=8.3Hz,1H),7.47(dd,J=8.3,2.0Hz,1H),7.38(d,J=1.9Hz,1H),6.69(dd,J=8.3,5.7Hz,1H),6.38(dd,J=11.8,8.4Hz,1H),5.86(s,1H),4.62(s,3H),4.48-4.35(m,1H),2.08(d,J=15.7Hz,6H),1.52-1.42(m,3H),1.31(s,3H)。

[0562] 实施例18:5-((1S,2R)-1-(1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

[0563] 

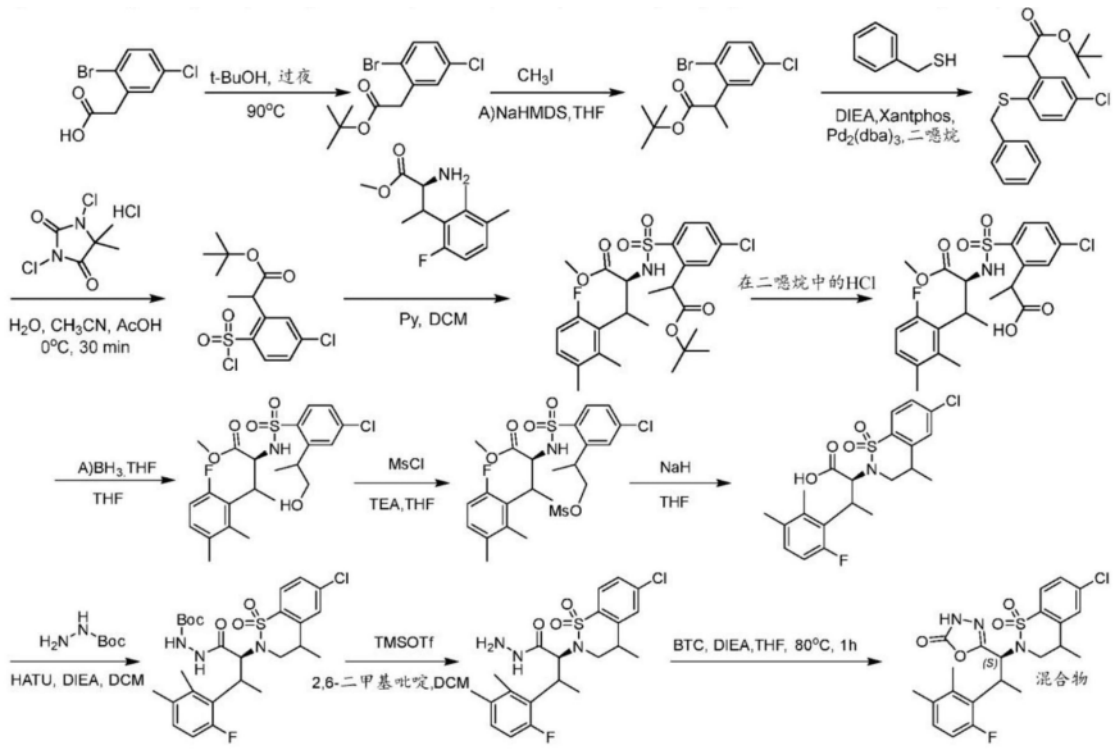
[0564] 在室温下,向50mL圆底烧瓶中添加5-((1S)-1-(7-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(120mg,0.26mmol,1当量)和MeOH(5mL)、EtOAc(5mL)。在室温下,向以上混合物中分批添加Pd/C(10%)(274mg,2.6mmol,10当量)。在室温下,在氢气氛围下,将所得混合物搅拌过夜。将所得混合物过滤,将滤饼用MeOH(3×10mL)洗涤。将滤液减压浓缩。将粗产物(100mg)通过制备型HPLC来纯化以提供5-((1S,2R)-1-(1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(22.2mg,21.56%)。LC-MS(ES,m/z):M-H=430.10。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ7.74(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.56-7.30(m,2H),7.26(d,J=7.6Hz,1H),6.95(dd,J=8.4,5.7Hz,1H),6.70(dd,J=12.1,8.4Hz,1H),5.57(dd,J=11.8,1.2Hz,1H),4.24-3.71(m,3H),3.19-3.01(m,1H),2.89(dt,J=17.2,7.0Hz,1H),2.33(s,3H),2.19(s,3H),1.42(dd,J=7.0,1.2Hz,3H)。

[0565] 实施例19:5-((1S,2R)-1-(6-氯-4-羟基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

[0566] 

[0567] 将来自实施例16(步骤11)的粗产物(90mg)通过手性制备型HPLC来纯化。这产生了5-((1S,2R)-1-(6-氯-4-羟基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮。(19.7mg,21.9%)。LC-MS(ES,m/z):M-H=480.08。1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.77-7.31(m,3H),6.99-6.63(m,1H),5.55-5.51(dd,J=11.9,1.9Hz,1H),4.87-4.60(m,1H),3.96-3.74(m,2H),3.28-3.25(m,1H),2.33-2.13(m,6H),1.45-1.26(m.2H)。

[0568] 实施例20:5-((1S)-1-(6-氯-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

[0569] 

[0570] 步骤1:2-(2-溴-5-氯苯基)丙酸叔丁酯的合成

[0571] 在室温下,向250mL3颈圆底烧瓶中添加2-(2-溴-5-氯苯基)乙酸叔丁酯(4g,13mmol,1当量)和THF(40mL)。在0℃下,向以上混合物中逐滴添加NaHMDS(3.60g,19.6mmol,1.5当量)。在室温下将所得混合物再搅拌45min。在0℃下,向以上混合物中逐滴添加碘代甲烷(2.79g,19.6mmol,1.5当量)。在室温下将所得混合物再搅拌3h。在0℃下将反应用饱和NH_4Cl(水溶液)淬灭。将所得混合物用EtOAc(3×35mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了2-(2-溴-5-氯苯基)丙酸叔丁酯(3g,71.7%)。

[0572] 步骤2:2-[2-(苄基硫烷基)-5-氯苯基]丙酸叔丁酯的合成

[0573] 在室温下,向40mL小瓶中添加2-(2-溴-5-氯苯基)丙酸叔丁酯(2g,6.3mmol,1当量)、二噁烷(7mL)、DIEA(2426mg,18.8mmol,3当量)和苄硫醇(933mg,7.5mmol,1.2当量)、$Pd_2(dba)_3$(286mg,0.31mmol,0.05当量)、XantPhos(362mg,0.63mmol,0.10当量)。在100℃下,在氮气氛围下,将所得混合物搅拌过夜。在室温下将反应用水淬灭。将所得混合物用EtOAc(3×25mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×35mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-[2-(苄基硫烷基)-5-氯苯基]丙酸叔丁酯(1g,44%)。

[0574] 步骤3:2-[5-氯-2-(氯磺酰基)苯基]丙酸叔丁酯的合成

[0575] 在室温下,向100mL圆底烧瓶中添加2-[2-(苄基硫烷基)-5-氯苯基]丙酸叔丁酯(1.3g,3.6mmol,1当量)和ACN(20mL)。在0℃下,向以上混合物中逐滴添加AcOH(3mL)、H_2O(2mL)、1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(1.4g,7.2mmol,2当量)。在0℃下将所得混合物搅拌30min。在室温下将反应用水淬灭。将所得混合物用EtOAc(3×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×25mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-[5-氯-2-(氯磺酰基)苯基]丙酸叔丁酯(1.1g,90.2%)。

[0576] 步骤4:(2S)-2-((2-(1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-氯苯基)磺酰氨基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯的合成

[0577] 在室温下,向40mL小瓶中添加(2S)-2-氨基-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(500mg,2.1mmol,1当量)和吡啶(5mL,0.44mmol)。在0℃下,向以上混合物中逐滴添加在DCM中的2-[5-氯-2-(氯磺酰基)苯基]丙酸叔丁酯(1.1g,3.2mmol,1.6当量)。在室温下将所得混合物搅拌1h。将所得混合物真空浓缩。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了(2S)-2-((2-(1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-氯苯基)磺酰氨基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(900mg,79.5%)。

[0578] 步骤5:2-(5-氯-2-(N-((2S)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-甲氧基-1-氧代丁烷-2-基)氨磺酰基)苯基)丙酸的合成

[0579] 在室温下,向100mL圆底烧瓶中添加(2S)-2-{2-[1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]-4-氯苯磺酰氨基}-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(500mg,0.92mmol,1当量)和HCl(气体)的1,4-二噁烷溶液(5mL)、DCM(2mL)。在室温下将所得混合物搅拌1h。将所得混合物真空浓缩。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了2-(5-氯-2-(N-((2S)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-甲氧基-1-氧代丁烷-2-基)氨磺酰基)苯基)丙酸(300mg,67%)。

[0580] 步骤6:(2S)-2-((4-氯-2-(1-羟基丙烷-2-基)苯基)磺酰氨基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯的合成

[0581] 在室温下,向20mL小瓶中添加在四氢呋喃(3mL)中的BH_3-THF(1.23mL,1.2mmol,2当量)和2-(5-氯-2-(N-((2S)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-甲氧基-1-氧代丁烷-2-基)氨磺酰基)苯基)丙酸(300mg,0.62mmol,1当量)。在室温下将所得混合物搅拌20min。在0℃下将反应用MeOH淬灭。将所得混合物真空浓缩。将残余物通过制备型TLC来纯化以提供(2S)-2-[4-氯-2-(1-羟基丙烷-2-基)苯磺酰氨基]-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(40mg,41.2%)。

[0582] 步骤7:(2S)-2-((4-氯-2-(1-((甲基磺酰基)氧基)丙烷-2-基)苯基)磺酰氨基)-

3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯的合成

[0583] 在室温下,向50mL圆底烧瓶中添加(2S)-2-[4-氯-2-(1-羟基丙烷-2-基)苯磺酰氨基]-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(120mg,0.25mmol,1当量)和DCM(5mL)、TEA(212μL,1.5mmol,6当量)。在0℃下,向以上混合物中逐滴添加在DCM中的2M甲烷磺酰氯(254μL,0.51mmol,2当量)。在室温下将所得混合物搅拌1h。在室温下将反应用水淬灭。将所得混合物用DCM(3×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过制备型TLC来纯化以提供(2S)-2-{4-氯-2-[1-(甲烷磺酰基氧基)丙烷-2-基]苯磺酰氨基}-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(40mg,85.8%)。

[0584] 步骤8:(2S)-2-(6-氯-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸的合成

[0585] 在室温下,向50mL3颈圆底烧瓶中添加(2S)-2-{4-氯-2-[1-(甲烷磺酰基氧基)丙烷-2-基]苯磺酰氨基}-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(100mg,0.18mmol,1当量)和四氢呋喃(10mL)。在0℃下,向以上混合物中逐滴添加氢化钠(60%)(65.4mg,2.73mmol,15当量)。在室温下将所得混合物搅拌过夜。用1M HCl将混合物酸化至pH 6。将所得混合物真空浓缩。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了(2S)-2-(6-氯-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸(60mg,75.0%)。

[0586] 步骤9:2-((2S)-2-(6-氯-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酰基)肼-1-甲酸叔丁酯的合成

[0587] 在室温下,向50mL圆底烧瓶中添加(2S)-2-(6-氯-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸(20mg,0.045mmol,1当量)、DCM(3mL)、叔丁氧基甲酰肼(7.81mg,0.06mmol,1.3当量)、DIEA(17.6mg,0.14mmol,3当量)和HATU(25.9mg,0.07mmol,1.5当量)。在室温下将所得混合物搅拌1h。将所得混合物用DCM(3×25mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×35mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过制备型TLC来纯化以提供2-((2S)-2-(6-氯-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酰基)肼-1-甲酸叔丁酯(20mg,79.40%)。

[0588] 步骤10:(2S)-2-(6-氯-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁烷酰肼的合成

[0589] 在室温下,向20mL小瓶中添加2-((2S)-2-(6-氯-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酰基)肼-1-甲酸叔丁酯(20mg,0.04mmol,1当量)和DCM(2mL)、2,6-二甲基吡啶(77.4mg,0.72mmol,20当量)。在0℃下,向以上混合物中逐滴添加三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(128mg,0.58mmol,16当量)。在室温下将所得混合物搅拌1h。将所得混合物真空浓缩。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了(2S)-2-(6-氯-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁烷酰肼(10mg,61.03%)

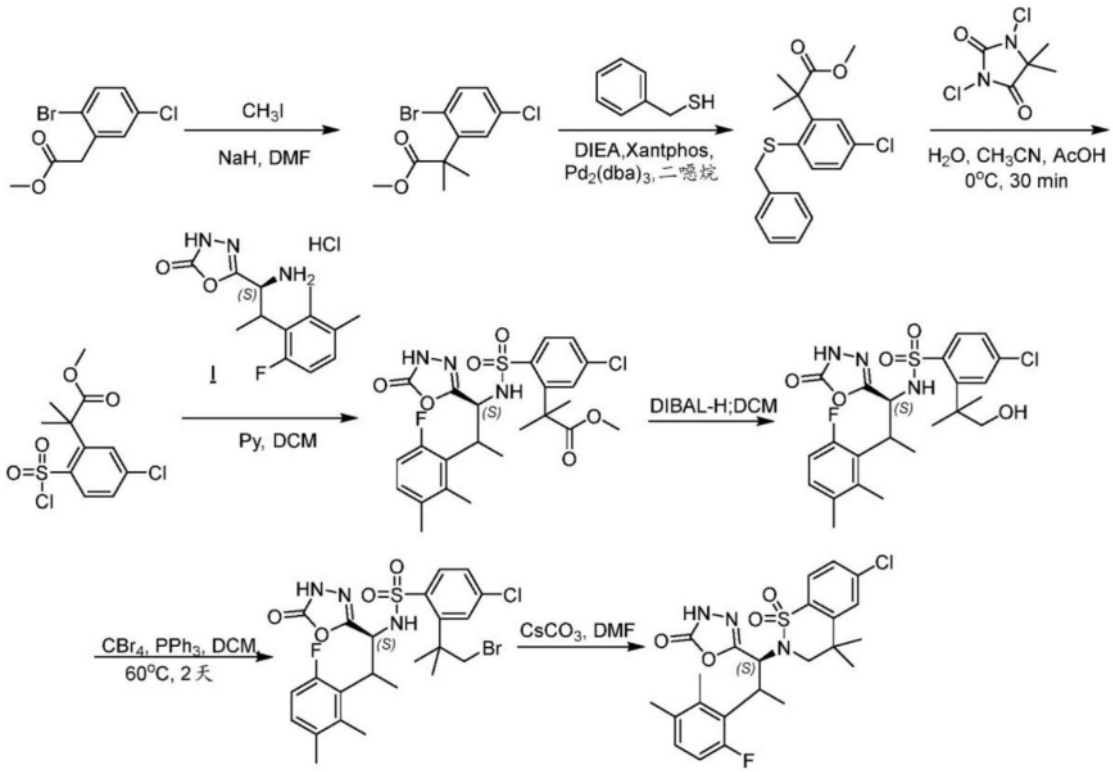
[0590] 步骤11:5-((1S)-1-(6-氯-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮的合成

[0591] 在室温下,向8mL小瓶中添加在THF(1mL)中的(2S)-2-(6-氯-4-甲基-1,1-二氧化-

3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁烷酰肼(10mg,0.022mmol,1当量)、DIEA(7.1mg,0.055mmol,2.5当量)和碳酸二(三氯甲基)酯(3.3mg,0.011mmol,0.5当量)。在80℃下将所得混合物搅拌1h。将所得混合物真空浓缩。将粗产物通过手性制备型HPLC来纯化。这产生了6-氯-2-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-4-甲基-3,4-二氢-1λ6,2-苯并噻嗪-1,1-二酮(4.6mg,43.4%)。LC-MS m/z:478(M-1)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ11.98(s,1H),7.77(dd,J=8.4,3.6Hz,1H),7.61-7.48(m,2H),7.03(dd,J=8.6,6.0Hz,1H),6.84(ddd,J=12.5,8.4,4.3Hz,1H),5.41(dd,J=11.7,2.0Hz,1H),4.08-3.94(m,1H),3.81(q,J=8.7,8.2Hz,1H),3.71-3.55(m,1H),3.38(s,1H),2.27(d,J=8.6Hz,3H),2.17(d,J=2.2Hz,3H),1.30(td,J=13.3,12.5,6.9Hz,6H)。

[0592] 实施例21:5-((1S)-1-(6-氯-4,4-二甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

[0593]



[0594] 步骤1:2-(2-溴-5-氯苯基)-2-甲基丙酸甲酯的合成

[0595] 在0℃下,向2-(2-溴-5-氯苯基)乙酸甲酯(5g,18.9mmol,1当量)在DMF中的溶液中添加氢化钠(60%,在油中,3g)。将混合物搅拌1h。添加CH_3I(3.5mL,57mmol,3当量),并且使混合物升温至室温并搅拌过夜。在室温下将反应用饱和NH_4Cl(水溶液)淬灭。将所得混合物用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-(2-溴-5-氯苯基)-2-甲基丙酸甲酯(4.2g,75.9%)。

[0596] 步骤2:2-[2-(苄基硫烷基)-5-氯苯基]-2-甲基丙酸甲酯的合成

[0597] 在室温下,在50mL圆底烧瓶中添加2-(2-溴-5-氯苯基)-2-甲基丙酸甲酯(2.54g,8.7mmol,1当量)和二噁烷(25mL)。在室温下,向以上混合物中逐滴添加DIEA(4.6mL,

26.3mmol,3当量)、Xantphos(1.01g,1.74mmol,0.2当量)、$Pd_2(dba)_3$(0.80g,0.87mmol,0.1当量)、苄硫醇(1.23mL,10.4mmol,1.2当量)。在110℃下,在氮气氛围下,将所得混合物再搅拌过夜。将所得混合物用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-[2-(苄基硫烷基)-5-氯苯基]-2-甲基丙酸甲酯(900mg,30.85%)。

[0598] 步骤3:2-[5-氯-2-(氯磺酰基)苯基]-2-甲基丙酸甲酯的合成

[0599] 在0℃下,向2-[2-(苄基硫烷基)-5-氯苯基]-2-甲基丙酸甲酯(900mg,2.7mmol,1当量)在CH_3CN(10mL)中的搅拌溶液中分批添加AcOH(1.5mL)、H_2O(1mL)和1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(1060mg,5.4mmol,2.0当量)。在0℃下将所得混合物搅拌30min。将所得混合物用EtOAc(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-[5-氯-2-(氯磺酰基)苯基]-2-甲基丙酸甲酯(620mg,74.1%)。

[0600] 步骤4:2-(5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)氨磺酰基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯的合成

[0601] 在0℃下,向5-[(1S)-1-氨基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基]-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮盐酸盐(620mg,2.06mmol,1当量)在DCM(5mL,78.7mmol)中的搅拌溶液中分批添加吡啶(500μL,6.2mmol,3当量)和2-[5-氯-2-(氯磺酰基)苯基]-2-甲基丙酸甲酯(767mg,2.47mmol,1.2当量)。在室温下将所得混合物搅拌过夜。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-(5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)氨磺酰基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(764mg,69%)。

[0602] 步骤5:4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-2-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)苯磺酰胺的合成

[0603] 在0℃下,在氮气氛围下,向2-(5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)氨磺酰基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(210mg,0.39mmol,1当量)在DCM中的搅拌溶液中逐滴添加DIBAL-H(780μL,1.2mmol,3当量)。在室温下,在氮气氛围下,将所得混合物搅拌30min。在0℃下,向以上混合物中逐滴添加DIBAl-H(390μL,0.58mmol,1.5当量)。在室温下将所得混合物再搅拌30min。在0℃下将反应用水淬灭。将所得混合物真空浓缩。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-2-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)苯磺酰胺(70mg,35.2%)。

[0604] 步骤6:-(1-溴-2-甲基丙烷-2-基)-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺酰胺的合成

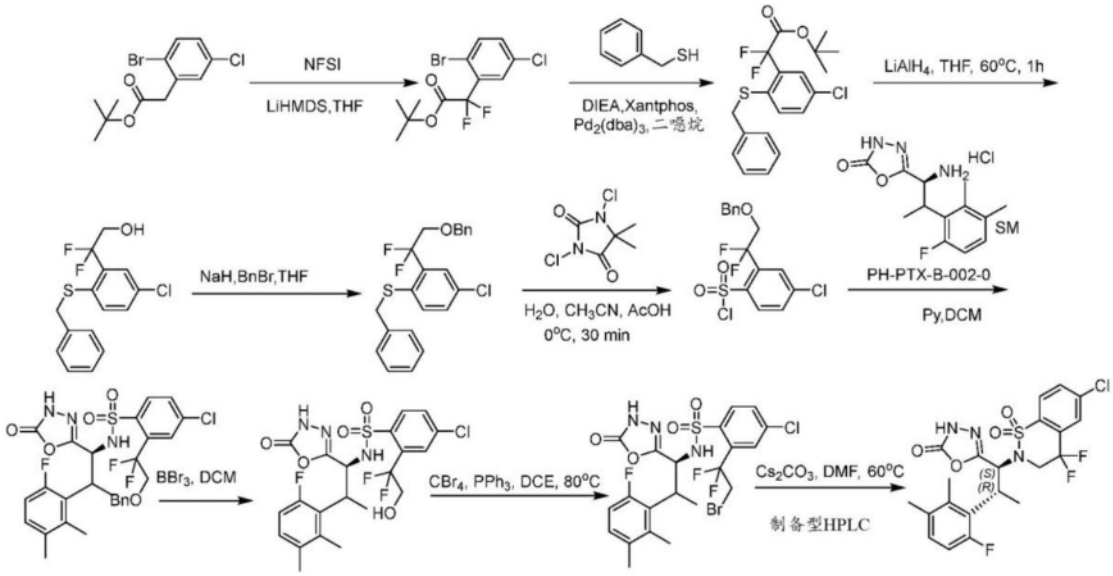
[0605] 在室温下,向4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-2-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)苯磺酰胺(50mg,0.098mmol,1当量)和PPh_3(51mg,0.2mmol,2当量)在DCM中的搅拌溶液中分批添加CBr_4(49mg,0.15mmol,1.5当量)。在40℃下将所得混合物搅拌2天。将残余物通过制备型TLC(PE/EtOAc1:1)来纯化以提供2-(1-溴-2-甲基丙烷-2-基)-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺酰胺(35mg,62.3%)。

[0606] 步骤7:5-((1S)-1-(6-氯-4,4-二甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]

噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮的合成

[0607] 在室温下,在25mL圆底烧瓶中添加2-(1-溴-2-甲基丙烷-2-基)-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺酰胺(30mg,0.052mmol,1当量)和DMF(500μL)。在室温下,向以上混合物中添加Cs_2CO_3(34mg,0.10mmol,2当量)。在60℃下将所得混合物搅拌1h。将粗产物(25mg)通过制备型HPLC来纯化以提供5-((1S)-1-(6-氯-4,4-二甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(4.0mg,15.5%)。LC-MS:(ES,m/z):$[M-H]^+$=492.05。1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.81(d,J=8.5Hz,1H),7.62(d,J=2.0Hz,1H),7.49(dd,J=8.5,2.1Hz,1H),7.04-7.02(dd,J=8.4,5.8Hz,1H),6.80-6.75(dd,J=12.0,8.4Hz,1H),5.68-5.65(m,1H),3.92-3.64(m,3H),2.37(s,3H),2.24(s,3H),1.50-1.45(m,3H),1.29(s,3H)。

[0608] 实施例22:5-((1S,2R)-1-(6-氯-4,4-二氟-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

[0609] 

[0610] 步骤1:2-(2-溴-5-氯苯基)-2,2-二氟乙酸叔丁酯的合成

[0611] 在-78℃下,在N_2氛围下,在250mL圆底烧瓶中,向2-(2-溴-5-氯苯基)乙酸叔丁酯(10g,32.7mmol,1当量)在THF(100mL)中的溶液中逐滴添加LiHMDS(1M,在THF中,163mL)。在-78℃下将反应混合物搅拌10min。接着逐滴添加N-氟苯磺酰亚胺(31g,98.2mmol,3当量)在3mLTHF中的溶液并将混合物搅拌10h。将反应用水/饱和NH_4Cl(10mL)淬灭,接着将混合物用EtOAc(2×150mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(300mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并且真空浓缩以产生粗产物,将其直接通过快速色谱法(PE)来纯化。这产生了2-(2-溴-5-氯苯基)-2,2-二氟乙酸叔丁酯(7g,62.6%)。

[0612] 步骤2:2-[2-(苄基硫烷基)-5-氯苯基]-2,2-二氟乙酸叔丁酯的合成

[0613] 在室温下,向250mL圆底烧瓶中添加在二噁烷(112mL)中的2-(2-溴-5-氯苯基)-2,2-二氟乙酸叔丁酯(7g,20.5mmol,1当量)、苄硫醇(3050mg,24.6mmol,1.2当量)、DIEA(7950mg,61.5mmol,3当量)、Xantphos(2372mg,4.1mmol,0.2当量)和$Pd_2(dba)_3$(1877mg,2.1mmol,0.1当量)。在110℃下,在氮气氛围下,将所得混合物搅拌2h。在室温下将反应用水淬灭。将所得混合物用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×10mL)洗涤,经无

水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-[2-(苄基硫烷基)-5-氯苯基]-2,2-二氟乙酸叔丁酯(4.9g,59.0%)。

[0614] 步骤3:2-[2-(苄基硫烷基)-5-氯苯基]-2,2-二氟乙醇的合成

[0615] 在室温下,向100mL3颈圆底烧瓶中添加2-[2-(苄基硫烷基)-5-氯苯基]-2,2-二氟乙酸叔丁酯(3800mg,9.9mmol,1当量)在THF中的溶液,随后逐滴添加$LiAlH_4$(2mol/L,在THF中)(10mL,20mmol,2.0当量)。在60℃下,在空气氛围下,将所得混合物搅拌30min。在室温下将反应用水淬灭。将所得混合物用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过反相快速色谱法来纯化以提供2-[2-(苄基硫烷基)-5-氯苯基]-2,2-二氟乙醇(1033mg,33.2%)。

[0616] 步骤4:2-[2-(苄基氧基)-1,1-二氟乙基]-1-(苄基硫烷基)-4-氯苯的合成

[0617] 向50mL圆底烧瓶中添加2-[2-(苄基硫烷基)-5-氯苯基]-2,2-二氟乙醇(1033mg,3.3mmol,1当量)在THF中的溶液,并且在0℃下,在氮气氛围下用60%NaH(118mg,4.9mmol,1.5当量)处理30min,随后在0℃下逐滴添加(溴甲基)苯(674mg,3.94mmol,1.2当量)。在室温下,在空气氛围下,将所得混合物搅拌过夜。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-[2-(苄基氧基)-1,1-二氟乙基]-1-(苄基硫烷基)-4-氯苯(1069mg,80.5%)。

[0618] 步骤5:2-[2-(苄基氧基)-1,1-二氟乙基]-4-氯苯磺酰氯的合成

[0619] 向50mL圆底烧瓶中添加2-[2-(苄基氧基)-1,1-二氟乙基]-1-(苄基硫烷基)-4-氯苯(1069mg,2.6mmol,1当量)在MeCN中的溶液。在0℃下,向混合物中添加H_2O(590μL)和AcOH(855μL),随后在0℃下分批添加1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(1040mg,5.3mmol,2.0当量)。在0℃下,在空气氛围下,将所得混合物搅拌30min。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-[2-(苄基氧基)-1,1-二氟乙基]-4-氯苯磺酰氯(800mg,79.5%)。

[0620] 步骤6:2-[2-(苄基氧基)-1,1-二氟乙基]-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺酰胺的合成

[0621] 在0℃下,向5-[(1S)-1-氨基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基]-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮盐酸盐(237mg,0.79mmol,1当量)和吡啶(3mL)的搅拌溶液中逐滴添加在DCM中的2-[2-(苄基氧基)-1,1-二氟乙基]-4-氯苯磺酰氯(300mg,0.79mmol,1当量)。将所得混合物用EtOAc(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-[2-(苄基氧基)-1,1-二氟乙基]-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺酰胺(300mg,62.5%)。

[0622] 步骤7:4-氯-2-(1,1-二氟-2-羟基乙基)-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺酰胺的合成

[0623] 在0℃下,向25mL圆底烧瓶中添加在DCM(2mL)中的2-[2-(苄基氧基)-1,1-二氟乙基]-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺酰胺(587mg,0.96mmol,1当量),随后逐滴添加BBr_3(2900μL,2.9mmol,3.0当量)。在0℃下,在空气氛围下,将所得混合物搅拌30min。接着在室温下,在空气氛围下,将所得混合物搅拌2h。在0℃下将反应用水淬灭。将所得混合物用DCM(2×5mL)萃取。将合并的有机层经无水$MgSO_4$干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供4-氯-2-(1,1-二氟-2-羟基乙基)-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,

4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺酰胺(300mg,60%)。

[0624] 步骤8:2-(2-溴-1,1-二氟乙基)-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺酰胺的合成

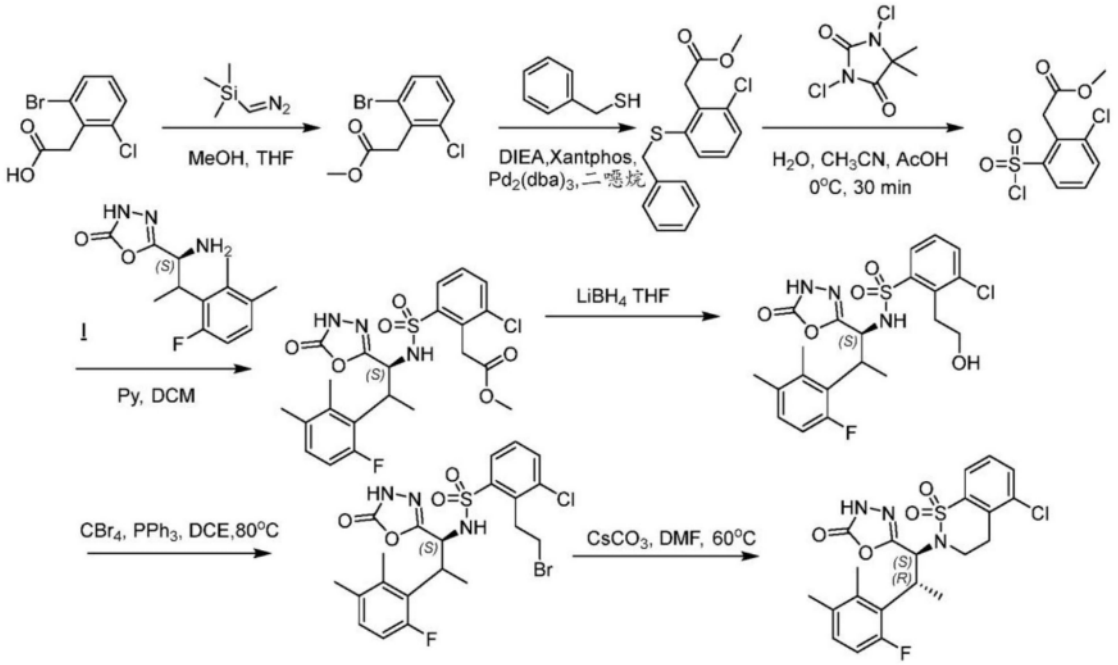
[0625] 在25mL圆底烧瓶中添加4-氯-2-(1,1-二氟-2-羟基乙基)-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺酰胺(232mg,0.45mmol,1当量)在DCE(3mL)中的溶液和CBr_4(222mg,0.67mmol,1.5当量)。在室温下,向混合物中分批添加PPh_3(234mg,0.89mmol,2当量)。在80℃下,在空气氛围下,将所得混合物搅拌过夜。将残余物通过制备型TLC来纯化以提供2-(2-溴-1,1-二氟乙基)-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺酰胺(184mg,70.8%)。

[0626] 步骤9:5-((1S,2R)-1-(6-氯-4,4-二氟-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮的合成

[0627] 在室温下,向2-(2-溴-1,1-二氟乙基)-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺酰胺(185mg,0.32mmol,1当量)在DMF(2mL,1.29mmol)中的搅拌溶液中分批添加Cs_2CO_3(207mg,0.63mmol,2当量)。在60℃下将所得混合物搅拌1h。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了5-((1S)-1-(6-氯-4,4-二氟-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(75mg,47.1%)。

[0628] 将产物(75mg)通过制备型HPLC来进一步纯化以提供6-氯-4,4-二氟-2-[(1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-3H-1λ6,2-苯并噻嗪-1,1-二酮(17.7mg,23.4%)。LC-MS(ES,m/z):$[M/2+H]^+$=251.90。1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.28(s,1H),8.05-8.00(m,2H),7.95-7.92(dd,J=8.5,2.1Hz,1H),7.08-7.03(dd,J=8.4,5.8Hz,1H),6.91-6.84(dd,J=12.3,8.4Hz,1H),5.65-5.60(m,1H),4.62-4.54(m,2H),3.95-3.88(tt,J=13.5,6.3Hz,1H),2.32(s,3H),2.19(s,3H),1.33-1.24(m,3H)。

[0629] 实施例23:5-((1S,2R)-1-(5-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

[0630] 

[0631] 步骤1:2-(2-溴-6-氯苯基)乙酸甲酯的合成

[0632] 在室温下,在40mL圆底烧瓶中添加(2-溴-6-氯苯基)乙酸(3g,12.mmol,1当量)、三甲基甲硅烷基重氮甲烷(2.75g,24mmol,2.0当量)、THF(30mL)和MeOH(10mL)。接着在0℃下添加三甲基甲硅烷基重氮甲烷(2.75g,24mmol,2.0当量)。在室温下,在氮气氛围下,将所得混合物搅拌3h。将所得混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-(2-溴-6-氯苯基)乙酸甲酯(3g,94.7%)。

[0633] 步骤2:2-[2-(苄基硫烷基)-6-氯苯基]乙酸甲酯的合成

[0634] 在室温下,在40mL圆底烧瓶中添加2-(2-溴-6-氯苯基)乙酸甲酯(3.2g,12.1mmol,1当量)、苄硫醇(1809mg,14.6mmol,1.2当量)、DIEA(4708mg,36mmol,3.0当量)、Xantphos(1405mg,2.4mmol,0.2当量)、$Pd_2(dba)_3$(1112mg,1.2mmol,0.1当量)和二噁烷(20mL)。在100℃下,在氮气氛围下,将所得混合物搅拌过夜。将所得混合物用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将所得混合物过滤,将滤饼用DCM(3×10mL)洗涤。将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-[2-(苄基硫烷基)-6-氯苯基]乙酸甲酯(3g,80.5%)。

[0635] 步骤3:2-[2-氯-6-(氯磺酰基)苯基]乙酸甲酯的合成在室温下,在8mL小瓶中添加2-[2-(苄基硫烷基)-6-氯苯基]乙酸甲酯(1000mg,3.26mmol,1当量)和CH_3CN(10mL)。在0℃下,向以上混合物中添加H_20(500μL)和AcOH(700μL),随后逐滴添加1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(1284mg,6.5mmol,2当量)。在0℃下将所得混合物再搅拌30min。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。这产生了2-[2-氯-6-(氯磺酰基)苯基]乙酸甲酯(800mg,86.7%)。

[0636] 步骤4:2-(2-氯-6-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)氨磺酰基)苯基)乙酸甲酯的合成

[0637] 在40mL小瓶中添加2-[2-氯-6-(氯磺酰基)苯基]乙酸甲酯(1000mg,3.5mmol,1当量)、吡啶(2mL)和DCM(10mL)。在0℃下,向混合物中添加5-[(1S)-1-氨基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基]-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮(937mg,3.53mmol,1当量)。在室温下将所得混合物搅拌2h。将所得混合物用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水$MgSO_4$干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了2-(2-氯-6-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)氨磺酰基)苯基)乙酸甲酯(500mg,27.7%)。

[0638] 步骤5:3-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-2-(2-羟基乙基)苯磺酰胺的合成

[0639] 在20mL小瓶中添加2-(2-氯-6-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)氨磺酰基)苯基)乙酸酯(600mg,1.17mmol,1当量)、THF(3mL),随后逐滴添加1M $LiBH_4$(879μL,1.76mmol,1.5当量)。在室温下将所得混合物搅拌2h。将所得混合物真空浓缩。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了3-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-2-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(200mg,35.3%)。

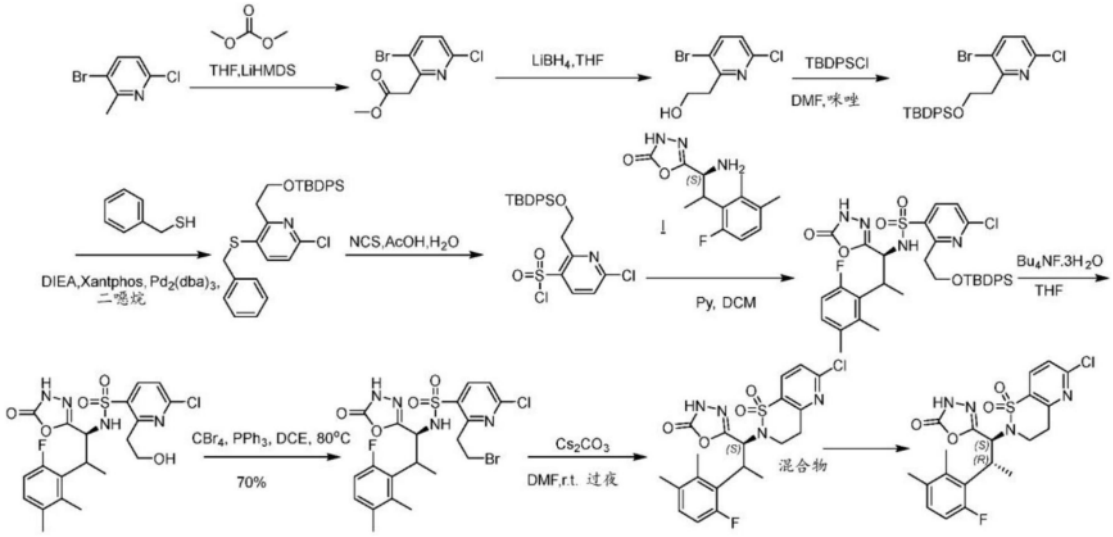
[0640] 步骤6:2-(2-溴乙基)-3-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺酰胺的合成

[0641] 在40mL小瓶中添加3-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-2-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(400mg,0.83mmol,1当量)、DCE(10mL)、PPh_3(433mg,1.65mmol,2.0当量)和CBr_4(411mg,1.24mmol,1.5当量)。在80℃下将所得混合物搅拌过夜。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-(2-溴乙基)-3-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺酰胺(90mg,19.9%)

[0642] 步骤7:5-((1S,2R)-1-(5-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮的合成

[0643] 在室温下,在8mL小瓶中添加2-(2-溴乙基)-3-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺酰胺(80mg,0.15mmol,1当量)、DMF(2mL)和Cs_2CO_3(95.3mg,0.29mmol,2当量)。在60℃下将所得混合物搅拌30min。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。将粗产物通过手性制备型HPLC来纯化。这产生了5-氯-2-[(1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-3,4-二氢-1λ6,2-苯并噻嗪-1,1-二酮(18.1mg,26.5%)。LCMS(ES,m/z):M-H=464.10。1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ7.77(dd,J=7.9,1.2Hz,1H),7.62(dd,J=8.1,1.3Hz,1H),7.48-7.37(m,1H),7.00(dd,J=8.5,5.8Hz,1H),6.74(dd,J=12.1,8.4Hz,1H),5.52(dd,J=11.8,1.7Hz,1H),4.19(dt,J=14.3,7.0Hz,1H),4.04(dt,J=14.8,6.5Hz,1H),3.94-3.84(m,1H),3.03(td,J=6.8,2.4Hz,2H),2.33(s,3H),2.21(s,3H),1.43(dd,J=6.9,1.2Hz,3H)。

[0644] 实施例24:5-((1S,2R)-1-(6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

[0645] 

[0646] 步骤1:2-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)乙酸甲酯的合成

[0647] 在0℃下,在氮气氛围下,将3-溴-6-氯-2-甲基吡啶(5g,24.2mmol,1当量)和LiHMDS(36.3mL,36.3mmol,1.5当量)在THF中的溶液搅拌1h。在0℃下,向以上混合物中分批添加碳酸二甲酯(3.06mL,36.3mmol,1.5当量)。在0℃下将所得混合物搅拌1h。在室温下,将反应通过添加饱和NH_4Cl(水溶液)(200mL)来淬灭。将所得混合物用EtOAc(2×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)乙酸甲酯(5.54g,

86.5%)。

[0648] 步骤2:2-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)乙醇的合成

[0649] 在室温下,在50mL圆底烧瓶中添加2-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)乙酸甲酯(5.54g,20.9mmol,1当量)和THF(55mL)。在0℃下,向以上混合物中逐滴添加$LiBH_4$(15.7mL,31.4mmol,1.5当量)。在35℃下将反应混合物搅拌过夜。将所得混合物用EtOAc(30mL)稀释。将溶液用1×90mLHCl(0.5M)洗涤。将水相用EtOAc(2×30mL)再萃取。将合并的有机层用盐水(1×30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)乙醇(3.36g,67.8%)。

[0650] 步骤3:3-溴-2-{2-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]乙基}-6-氯吡啶的合成

[0651] 在室温下,向20mL小瓶中添加2-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)乙醇(3.36g,14.2mmol,1当量)、DMF(33mL)、咪唑(3.87g,56.8mmol,4当量)和TBDPSCl(5.54mL,21.3mmol,1.5当量)。在室温下,在空气氛围下,将所得混合物搅拌1h。将所得混合物用水淬灭并用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过制备型TLC来纯化以提供3-溴-2-{2-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]乙基}-6-氯吡啶(6.69g,99.2%)。

[0652] 步骤4:3-(苄基硫烷基)-2-{2-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]乙基}-6-氯吡啶的合成

[0653] 在室温下,在10mL小瓶中添加3-溴-2-{2-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]乙基}-6-氯吡啶(520mg,1.1mmol,1当量)、二噁烷(3mL)、DIEA(381μL,2.19mmol,2当量)、xantphos(63mg,0.11mmol,0.1当量)、$Pd_2(dba)_3$(50mg,0.06mmol,0.05当量)和苄硫醇(166μL,1.42mmol,1.3当量)。在85℃下,在氮气氛围下,将所得混合物搅拌3h。将所得混合物过滤,将滤饼用EtOAc(3×10mL)洗涤。将滤液减压浓缩。将残余物通过制备型TLC来纯化以提供3-(苄基硫烷基)-2-{2-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]乙基}-6-氯吡啶(210mg,37%)。

[0654] 步骤5:2-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-6-氯吡啶-3-磺酰氯的合成

[0655] 在室温下,向25mL圆底烧瓶中添加3-(苄基硫烷基)-2-{2-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]乙基}-6-氯吡啶(1.5g,2.90mmol,1当量)、AcOH(13.5mL)和H_2O(4.50mL)。在0℃下,向以上混合物中分批添加NCS(1.16g,8.69mmol,3当量)。在室温下将反应混合物再搅拌2h。将所得混合物用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供2-[2-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]乙基]-6-氯吡啶-3-磺酰氯(950mg,66.4%)。

[0656] 步骤6:2-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-6-氯-N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)吡啶-3-磺酰胺的合成

[0657] 在室温下,在20mL小瓶中添加2-[2-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]乙基]-6-氯吡啶-3-磺酰氯(0.93g,1.89mmol,1当量)和吡啶(3mL)。在0℃下,向以上混合物中逐滴添加在DCM(3mL)中的5-[(1S)-1-氨基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基]-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮(500mg,1.89mmol,1当量)。在室温下将所得混合物再搅拌1h。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了2-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-6-氯-N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)吡啶-3-磺酰胺(840mg,61.6%)。

[0658] 步骤7:6-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-2-(2-羟基乙基)吡啶-3-磺酰胺的合成

[0659] 在室温下,在50mL圆底烧瓶中添加在THF(17mL)中的2-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-6-氯-N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)吡啶-3-磺酰胺(848mg,1.17mmol,1当量),以及TBAF(367mg,1.41mmol,1.2当量)。在室温下,在空气氛围下,将所得混合物搅拌过夜。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了6-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-2-(2-羟基乙基)吡啶-3-磺酰胺(464mg,81.6%)。

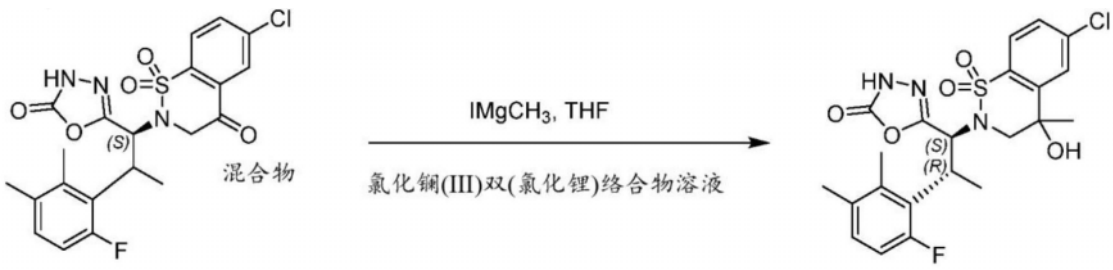
[0660] 步骤8:6-氯-2-(2-氯乙基)-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]吡啶-3-磺酰胺的合成

[0661] 在室温下,在10mL圆底烧瓶中添加6-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-2-(2-羟基乙基)吡啶-3-磺酰胺(464mg,0.96mmol,1当量)、DCE(2mL)、CBr_4(470mg,1.44mmol,1.5当量)和PPh_3(501mg,1.91mmol,2当量)。在70℃下,在空气氛围下,将反应混合物搅拌1h。将所得混合物减压浓缩。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了6-氯-2-(2-氯乙基)-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]吡啶-3-磺酰胺(278mg,57.7%)。

[0662] 步骤9:5-((1S,2R)-1-(6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮的合成

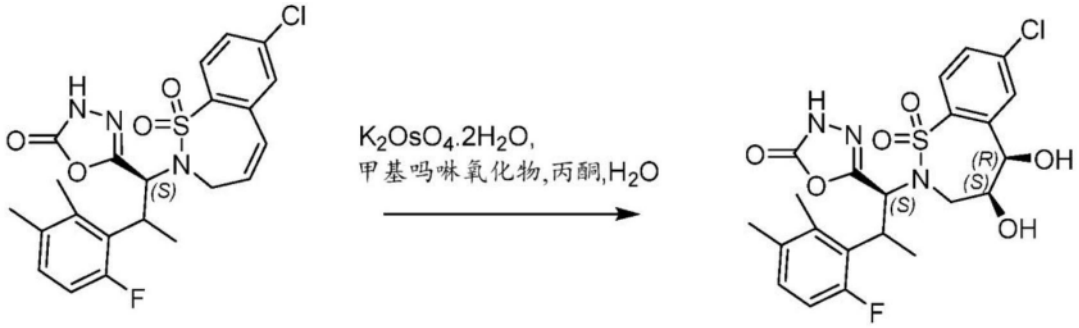
[0663] 在室温下,在10mL小瓶中添加2-(2-溴乙基)-6-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]吡啶-3-磺酰胺(136mg,0.25mmol,1当量)、Cs_2CO_3(360mg,1.10mmol,2当量)、DMF(4.1mL)。在室温下,在空气氛围下,将所得混合物搅拌过夜。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了5-((1S)-1-(6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(150mg,58.2%)。将产物通过反相快速色谱法来进一步纯化。这产生了5-((1S,2R)-1-(6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(33.4mg,60.42%)。LCMS(ES,m/z):$[M+H]^+$=467.05。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.17(d,J=8.3Hz,1H),7.50(d,J=8.4Hz,1H),7.01(dd,J=8.5,5.7Hz,1H),6.75(dd,J=12.1,8.4Hz,1H),5.55(dd,J=11.7,1.9Hz,1H),4.19(dt,J=14.7,7.2Hz,1H),4.05(ddd,J=15.1,6.9,5.6Hz,1H),3.90(dtd,J=12.7,7.6,6.1Hz,1H),3.21(dt,J=18.6,6.3Hz,1H),2.94(dt,J=18.6,7.2Hz,1H),2.34(s,3H),2.22(s,3H),1.43(dd,J=7.0,1.2Hz,3H)。

[0664] 实施例25:5-((1S,2R)-1-(6-氯-4-羟基-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

[0665] 

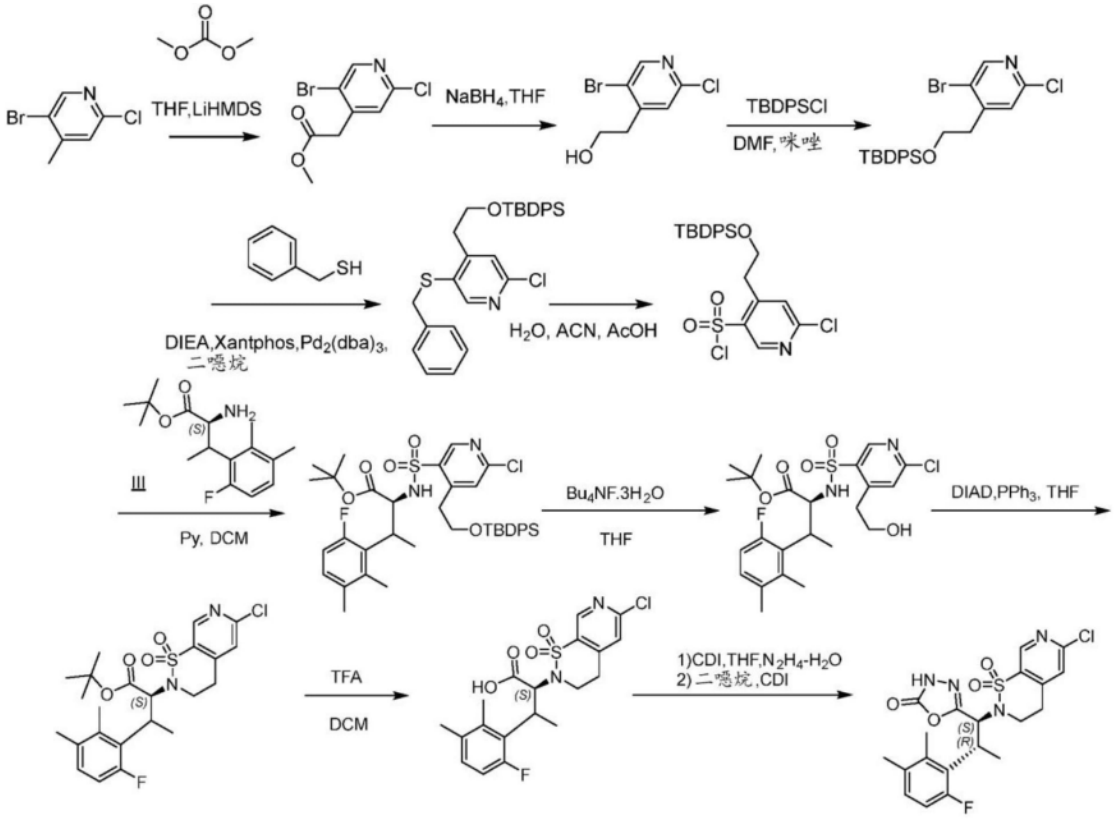
[0666] 在0℃下,在氮气氛围下,向实施例16(20mg,0.042mmol,1当量)和氯化镧(III)双(氯化锂)络合物溶液(81uL,0.042mmol,1当量)在THF(0.80mL)中的搅拌混合物中逐滴添加碘(甲基)镁(417μL,0.42mmol,10当量)。在室温下,在氮气氛围下,将所得混合物搅拌1h。在0℃下,将反应通过添加饱和NH_4Cl(水溶液)(2mL)来淬灭。将所得混合物用EtOAc(3×3mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。这产生了5-((1S,2R)-1-(6-氯-4-羟基-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(20mg,97%)。将粗产物(20mg)通过手性制备型HPLC来纯化。这产生了6-氯-2-[(1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-氧代-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-4-羟基-4-甲基-3H-1λ6,2-苯并噻嗪-1,1-二酮(3.4mg,16.5%)。LC-MS(ES,m/z):M-H=494.05。1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.75-7.71(d,J=8.4Hz,1H),7.71-7.70(d,J=2.2Hz,1H),7.51-7.49(dd,J=8.5,2.1Hz,1H),7.00-6.96(dd,J=8.4,5.7Hz,1H),6.75-6.70(dd,J=11.9,8.4Hz,1H),5.63-5.60(d,J=11.4Hz,1H),3.95(d,J=14.6Hz,1H),3.97-3.83(d,J=14.7Hz,1H),3.78-3.63(d,J=9.0Hz,2H),2.35(s,3H),2.22(s,3H),1.64(s,3H),1.45-1.44(d,J=6.8Hz,3H)。

[0667] 实施例26:5-((1S)-1-((4S,5R)-7-氯-4,5-二羟基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫氮杂䓬-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

[0668] 

[0669] 在室温下,向100mL圆底烧瓶中添加5-((1S)-1-(7-氯-1,1-二氧化苯并[f][1,2]硫氮杂䓬-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(100mg,0.21mmol,1当量)、丙酮(2mL、NMO(73.5mg,0.63mmol,3当量)、$K_2OsO_4.2H_2O$(38.6mg,0.10mmol,0.5当量)和H_2O(2mL)。在室温下将所得混合物搅拌过夜。将所得混合物过滤,将滤饼用EtOAc(2×10mL)洗涤。将滤液减压浓缩。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了(5-((1S)-1-((4S,5R)-7-氯-4,5-二羟基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫氮杂䓬-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(4.0mg,3.7%)。LCMS(ES,m/z):$[M-H]^+$=510.10。^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ7.96(s,1H),7.82(dd,J=16.9,8.3Hz,1H),7.43(d,J=8.9Hz,1H),7.15-6.86(m,1H),6.70(dd,J=12.0,8.4Hz,1H),5.74-5.59(m,2H),4.23-3.96(m,2H),3.89-3.51(m,2H),2.25(d,J=24.2Hz,6H),1.39-1.28(m,1H),0.90(s,2H)。

[0670] 实施例27:5-((1S,2R)-1-(6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

[0671] 

[0672] 步骤1:2-(5-溴-2-氯吡啶-4-基)乙酸甲酯的合成

[0673] 在0℃下,在氮气氛围下,将3-溴-6-氯-2-甲基吡啶(5g,24.2mmol,1当量)和LiHMDS(51mL,51mmol,1.5当量)在THF中的溶液搅拌1h。在0℃下,向以上混合物中分批添加碳酸二甲酯(4.3mL,51mmol,1.5当量)。在0℃下将所得混合物搅拌1h。在室温下,将反应通过添加饱和NH_4Cl(水溶液)(200mL)来淬灭。将所得混合物用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×150mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了2-(5-溴-2-氯吡啶-4-基)乙酸甲酯(4.2g,46.3%)。

[0674] 步骤2:5-溴-4-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-2-氯吡啶的合成

[0675] 在室温下,向40mL小瓶中添加2-(5-溴-2-氯吡啶-4-基)乙醇(1.91g,8.1mmol,1当量)、DMF(38mL)、咪唑(2.20g,32.3mmol,4当量)和TBDPSCl(4.20mL,16.2mmol,2当量)。在35℃下,在空气氛围下,将所得混合物搅拌2h。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了5-溴-4-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-2-氯吡啶(3.66g,95.4%)。

[0676] 步骤3:5-(苄基硫基)-4-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-2-氯吡啶的合成

[0677] 在室温下,向20mL小瓶中添加5-溴-4-{2-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]乙基}-2-氯吡啶(3.7g,7.8mmol,1当量)、二噁烷(37mL)、Xantphos(450mg,0.8mmol,0.1当量)、$Pd_2(dba)_3$(356mg,0.39mmol,0.05当量)和苄硫醇(1.1mL,9.3mmol,1.2当量)。在80℃下,在氮气氛围下,将所得混合物搅拌过夜。将所得混合物过滤,将滤饼用EtOAc(2×30mL)洗涤。将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供5-(苄基硫基)-4-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-2-氯吡啶(1.6g,38.5%)。

[0678] 步骤4:4-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-6-氯吡啶-3-磺酰氯的合成

[0679] 在室温下,向100mL圆底烧瓶中添加5-(苄基硫基)-4-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-2-氯吡啶(1.55g,3mmol,1当量)、AcOH(15mL)和H_2O(5mL)。在0℃下,向以上混合物中分批添加N-氯琥珀酰亚胺(1.2g,9mmol,3当量)。在室温下将所得混合物再搅拌2h。将所得混合物用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。这产生了4-{2-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]乙基}-6-氯吡啶-3-磺酰氯(1.5g,100%)。

[0680] 步骤5:(2S)-2-((4-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-6-氯吡啶)-3-磺酰氨基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸叔丁酯的合成

[0681] 在室温下,向8mL小瓶中添加中间体III 5-[(1S)-1-氨基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基]-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮(500mg,1.8mmol,1.00当量)和吡啶(719μL,8.9mmol,5当量)。在0℃下,向以上混合物中逐滴添加在DCM(2mL)中的4-{2-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]乙基}-6-氯吡啶-3-磺酰氯(1255mg,1.8mmol,1当量,70%)。在室温下将所得混合物搅拌过夜。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供(2S)-2-((4-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-6-氯吡啶)-3-磺酰氨基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸叔丁酯(540mg,41%)。

[0682] 步骤6:(2S)-2-[6-氯-4-(2-羟基乙基)吡啶-3-磺酰氨基]-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸叔丁酯的合成

[0683] 在室温下,向100mL圆底烧瓶中添加(2S)-2-(4-{2-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]乙基}-6-氯吡啶-3-磺酰氨基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸叔丁酯(530mg,0.72mmol,1当量)、THF(10.mL)和TBAF(281mg,1.08mmol,1.5当量)。在室温下,在空气氛围下,将所得混合物搅拌1h。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了(2S)-2-[6-氯-4-(2-羟基乙基)吡啶-3-磺酰氨基]-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸叔丁酯(200mg,55.7%)。

[0684] 步骤7:(2S)-2-(6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸叔丁酯的合成

[0685] 在室温下,向10mL小瓶中添加(2S)-2-[6-氯-4-(2-羟基乙基)吡啶-3-磺酰氨基]-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸叔丁酯(20mg,0.04mmol,1当量)、THF(1.6mL)和PPh_3(83.8mg,0.32mmol,2当量)。在室温下,在氮气氛围下,将所得混合物搅拌20min。在室温下,向以上混合物中逐滴添加DIAD(63.3μL,0.32mmol,2.00当量)。在室温下将所得混合物再搅拌1h。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了(2S)-2-(6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸叔丁酯(40mg,51.9%)。

[0686] 步骤8:(2S)-2-(6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸的合成

[0687] 在室温下,向25mL圆底烧瓶中添加(2S)-2-(6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸叔丁酯(100mg,0.02mmol,1当量)、DCM(0.9mL)和TFA(0.3mL)。在室温下,在空气氛围下,将所得混合物搅拌2h。将所得混合物减压浓缩。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了(2S)-2-(6-氯-1,1-二氧

化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸(80mg,90.5%)。

[0688] 步骤9:5-((1S,2R)-1-(6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮的合成

[0689] 在室温下,向10mL小瓶中添加2S)-2-(6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e][1,2]噻嗪-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸(70mg,0.16mmol,1当量)、CDI(79.8mg,0.49mmol,3当量)和THF(1.4mL)。在室温下,在空气氛围下,将混合物搅拌30min。在0℃下,向以上混合物中逐滴添加$NH_2NH_2.H_2O$(23.9μL,0.49mmol,3当量)。在0℃下将混合物再搅拌30min。将混合物用EtOAc(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液减压浓缩。在室温下,向10mL小瓶中添加以上粗产物、CDI(79.8mg,0.49mmol,3当量)和二噁烷(0.2mL)。在室温下,在空气氛围下,将混合物搅拌1h。将所得混合物倾倒至水中并用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并蒸发。将残余物通过反相快速色谱法来纯化。这产生了5-((1S,2R)-1-(6-氯-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(21.8mg,25.9%)。LCMS(ES,m/z):$[M-H]^+$=465.05。^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.72(s,1H),7.72(s,1H),7.47(s,1H),7.08(s,1H),7.02(dd,J=8.4,5.7Hz,1H),6.76(dd,J=12.1,8.4Hz,1H),5.57(dd,J=11.8,1.8Hz,1H),4.19(dt,J=14.2,7.1Hz,1H),4.03(dt,J=14.2,6.4Hz,1H),3.88(dq,J=13.3,7.4,6.8Hz,1H),3.18(dt,J=18.2,6.6Hz,1H),2.95(dt,J=18.1,6.9Hz,1H),2.35(s,3H),2.23(s,3H),1.45(d,J=6.8Hz,3H)。

[0690] 实施例A:RNR酶活性

[0691] 利用384孔板和机器人平台,使用rapid-fire质谱法(RF/MS)测定来评估RNR酶活性。

[0692] 板布局包括两种经验证的参考化合物(曲平(Triapine)(3-AP)和羟基脲(HU));

[0693] •剂量响应,一式两份;最高浓度:5μM(3-AP)和250μM

[0694] (HU),半对数

[0695] •稀释。

[0696] •掺入物孔,一式三份,以四种浓度随机点样:

[0697] o对于HU为250μM、100μM、30μM和2μM

[0698] o对于3-AP为5μM、2μM、0.6μM和0.04μM

[0699] 首先,用酶溶液使多点管道饱和30分钟。接着将30μL终止溶液分配在第24列中。然后,将15μL酶分配在第1至24列中。然后,在室温下进行15分钟的预温育步骤,随后分配15μL底物溶液(第1至24列)。然后,在37℃下将板温育45分钟。将30μL终止溶液分配至第1至23列中。

[0700] 酶反应的最终参数是:

[0701] •温育:37℃,45min

[0702] •[CDP]:5μM;[ATP]:1mM;[NADPH]:无

[0703] •[RNR]最终:50nM,1:1(RNR1:RNR2)比率

[0704] •最终体积:30μL

[0705] • 终止溶液:含有2μM 15的6%HCOOH

[0706] 在至多50μM浓度的浓度下筛选化合物,并且结果显示于表2中。

[0707] 表2

实施例	RF/MS - IC_{50}
1	D
2	C
3	D
4	D
5	D
6	C
7	A
8	D
9	A
10	D
11	B
12	D
13	A
14	C
15	D
16	B
17	D
18	B

[0708]

[0709]

实施例	RF/MS - IC_{50}
19	B
20	A
21	C
22	B
23	B
24	A
25	A
26	A
27	B

[0710] A:IC_{50}≤100nM;

[0711] B:100nM<IC_{50}≤1μM

[0712] C:1μM<IC_{50}≤10μM

[0713] D:10μM<IC_{50}≤100μM

[0714] NT:未测试

[0715] 实施例B:Alphalisa测定

[0716] 将Colo320 DM细胞(ATCC#CCL-220,源于杜克斯C型(Dukes'type C)人结直肠腺癌)于200μL的补充有10%胎牛血清的RPMI-1640培养基中以50,000个细胞/孔的密度接种在96孔细胞培养经处理测定板上,并且在37℃下温育过夜。次日,通过Tecan数字分配器将测试化合物稀释液直接添加至铺板的细胞中以达到<0.5%的最终DMSO浓度,并且在37℃下温育过夜(约16小时)。次日,从细胞去除所有细胞培养基。将75μL1×AlphaLisa溶解缓冲液添加至每个孔中,并且在室温下在振荡器上将板摇动30分钟。根据制造商的说明书,用AlphaLisa Sure Fire测定试剂盒(Perkin Elmer#ALSU-PCHK1-A)内含有的试剂进行细胞的溶解和pCHK1(S345)的检测。接着将10μL的每种溶解产物转移至白色384孔测定板(Perkin Elmer#6008280)中。接着将5μL受体混合物(Acceptor mix)添加至白色384孔测定板中的具有溶解产物的每个孔中,并且在室温下在黑暗中温育60分钟。接着在暗光下将5μL供体混合物(Donor mix)添加至白色384孔测定板的每个孔中,并且在室温下温育60分钟。在兼容Alpha技术的板读取器上使用标准AlphaLisa设置对板进行读取。

[0717] 结果显示于表3中。

[0718] 表3

[0719]

实施例	Alphalisa IC_{50}
1	D
2	D
3	D
4	D
5	D
6	D
7	A
8	D
9	A
10	D
11	D
12	D
13	B
14	D
15	D
16	B
17	D
18	C
19	C
20	A
21	D

[0720]

22	B
23	C
24	A
25	C
26	C
27	D

[0721] A:IC_{50}≤5μM;

[0722] B:5μM<IC_{50}≤10μM

[0723] C:10μM<IC_{50}≤50μM

[0724] D:50μM<IC_{50}

[0725] NT:未测试

[0726] 实施例C:药物组合物

[0727] 实施例C1:胃肠外组合物

[0728] 为制备适于通过注射施用的胃肠外药物组合物,将本文所述的化合物的100mg水溶性盐溶解在DMSO中,接着与10mL0.9%无菌盐水混合。将混合物并入适于通过注射施用的剂量单位形式中。

[0729] 实施例C2:口服组合物

[0730] 为制备用于口服递送的药物组合物,将100mg本文所述的化合物与750mg淀粉混合。将混合物并入适于口服施用的口服剂量单位诸如硬明胶胶囊中。

[0731] 实施例C3:舌下(硬锭剂)组合物

[0732] 为制备用于经颊递送的药物组合物诸如硬锭剂,将100mg本文所述的化合物与混合了1.6mL淡玉米糖浆、2.4mL蒸馏水和0.42mL薄荷提取物的420mg糖粉混合。将混合物轻轻地掺合并倾倒至模具中以形成适于经颊施用的锭剂。

[0733] 本文所述的实施例和实施方案仅出于说明目的,并且在一些实施方案中,各种修改或变化将包括在本公开的界限以及随附权利要求的范围内。