



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104628654 A

(43) 申请公布日 2015. 05. 20

(21) 申请号 201410657922. X

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(22) 申请日 2008. 09. 17

代理人 刘健 李炳爱

(30) 优先权数据

60/972881 2007. 09. 17 US

61/096792 2008. 09. 13 US

(51) Int. Cl.

C07D 239/52(2006. 01)

A61K 31/513(2006. 01)

A61P 31/14(2006. 01)

(62) 分案原申请数据

200880113534. 8 2008. 09. 17

(71) 申请人 艾伯维巴哈马有限公司

地址 巴哈马拿骚

(72) 发明人 C. A. 弗伦特奇 D. K. 赫琴森

D. A. 贝特本纳 D. A. 德戈伊

P. L. 唐纳 W. M. 卡蒂 A. C. 克鲁格

D. 刘 Y. 刘 K. L. 朗格尼克

C. J. 马林 C. E. 莫特 J. K. 普拉特

J. T. 兰多尔夫 T. W. 罗克威

K. D. 斯特沃特 R. 瓦格纳

D. M. 巴恩斯 S. 陈

T. S. 弗兰齐克二世 Y. 高

A. R. 海格特 J. E. 亨格维尔德

B. J. 科德基 X. 楼 G. G. Z. 张

权利要求书3页 说明书158页 附图12页

(54) 发明名称

抗感染嘧啶及其用途

(57) 摘要

抗感染嘧啶及其用途。本发明涉及 (a) 抑制 HCV 的化合物和其盐 ;(b) 用于制备这种化合物和盐的中间体 ;(c) 包含这种化合物和盐的组合物 ;(d) 制备这种中间体、化合物、盐和组合物的方法 ;(e) 使用这种化合物、盐和组合物的方法 ;和 (f) 包含这种化合物、盐和组合物的试剂盒。

1. 化合物或其盐的溶剂化物或水合物, 其中该化合物是 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺。

2. 如权利要求 1 所述的溶剂化物或水合物, 其中该盐是 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺酸钠盐。

3. 如权利要求 1 所述的溶剂化物或水合物, 其中该盐是 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺单钠盐。

4. 如权利要求 1 所述的溶剂化物或水合物, 其中该盐是 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺二钠盐。

5. 一种组合物, 其含有 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺或其盐或权利要求 1-4 任意一项所述的一种或多种溶剂化物或水合物, 和一种或多种额外治疗剂, 其中所述额外治疗剂选自利巴韦林、HCV 抑制剂、HCV 蛋白酶抑制剂和 HIV 抑制剂。

6. 如权利要求 1 所述的组合物, 进一步包含一种或多种赋形剂。

7. N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺或其盐或权利要求 1-4 任意一项所述的一种或多种溶剂化物或水合物在制备用于可选地联合一种或多种额外治疗剂抑制 HCV 聚合酶的药物中的用途。

8. 如权利要求 7 所述的用途, 其中所述 HCV 聚合酶是 HCV 基因型 1A 聚合物。

9. 如权利要求 7 所述的用途, 其中所述 HCV 聚合酶是 HCV 基因型 1B 聚合物。

10. 如权利要求 7、8 或 9 所述的用途, 其中所述 HCV 聚合酶由 NS5B 基因编码。

11. N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺或其盐或权利要求 1-4 任意一项所述的一种或多种溶剂化物或水合物在制备用于可选地联合一种或多种额外治疗剂抑制 HCV 复制的药物中的用途。

12. 如权利要求 11 所述的用途, 其中所述 HCV 是基因型 1HCV。

13. N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺或其盐或权利要求 1-4 任意一项所述的一种或多种溶剂化物或水合物在制备用于可选地联合一种或多种额外治疗剂治疗对象的 HCV 的药物中的用途。

14. 如权利要求 13 所述的用途, 其中所述 HCV 是基因型 1HCV。

15. 如权利要求 7-14 任意一项所述的用途, 其中所述额外治疗剂选自利巴韦林、HCV 抑制剂、HCV 蛋白酶抑制剂和 HIV 抑制剂。

16. 一种制备模式 A 晶型 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺单钠盐的方法, 其中所述方法包如下步骤:

向 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺添加 1M NaOH 水溶液;

用晶体 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺二钠盐作为晶种加到生成的悬浮液;

在环境条件下平衡生成的悬浮液。

17. 如权利要求 16 所述的方法, 其中所述晶体 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺二钠盐通过包括如下步骤

的方法制备：

将化合物 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺在 1M NaOH 水溶液中悬浮,化合物与 NaOH 的摩尔比为 1 : 10 ;
将悬浮液加热至 36℃,得到溶液 ;和

将溶液冷却至环境温度,形成晶体 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺二钠盐。

18. 如权利要求 16 所述的方法,其中所述晶体 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺二钠盐通过包括如下步骤的方法制备：

将化合物 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺悬浮在乙醇中；

向该悬浮液添加含于 5 : 1v/v 乙醇 /H₂O 的 2.1 摩尔当量 NaOH；

浓缩反应混合物 ;和

添加乙腈以诱导 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺二钠盐结晶。

19. 一种制备模式 B 晶型 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺单钠盐的方法,其中所述方法包如下步骤：

将模式 A N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺单钠盐悬浮在室温下的有机溶剂中,该有机溶剂选自乙腈、乙醇、1-丙醇或 2-丙醇,从而形成模式 B 晶型 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺单钠盐。

20. 如权利要求 19 所述的方法,其中所述模式 A N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺单钠盐通过权利要求 16-18 任意一项所述的方法制备得到。

21. 一种制备模式 B 晶型 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺单钠盐的方法,其中所述方法包如下步骤：

将模式 B 晶型 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺单钠盐作为晶种加到 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺溶液中。

22. 如权利要求 21 所述的方法,其包括如下步骤：

将 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺溶解在 ~ 68℃ 的 DMSO (37.5ml) 中；

加入溶解在 1 : 1V/V 2-丙醇 / 水中的约 0.08 当量的 NaOH 和约等体积的 35.2 : 1v/v 2-丙醇 / 水；

将在 35.2 : 1v/v 2-丙醇 / 水中形成浆液的 0.01 当量模式 B 晶型 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺单钠盐作为晶种加到溶液中；

将结晶化浆液在约 68°C 下孵育约 1.5 小时；
在约 7h 内加入约 68°C 下的 35.2 : 1v/v 2- 丙醇 / 水；
在不小于 7h 内将结晶化浆液冷却到约 0°C ;和
过滤分离出晶体。

23. 如权利要求 22 所述的方法,还包括在约 50°C 和大约 3 英寸汞柱真空中干燥晶体。

抗感染嘧啶及其用途

[0001] 本申请是申请日为 2008 年 09 月 17 日、申请号为 200880113534.8、名称为“抗感染嘧啶及其用途”的中国发明专利申请的分案。

[0002] 相关专利申请的交叉参考

[0003] 本专利申请要求美国临时专利申请 No. 60/972,881 (2007 年 9 月 17 日提交) 和美国临时专利申请 No. 61/096,792 (2008 年 9 月 13 日提交) 的优先权。本申请中引入这两件临时专利申请的全部内容作为参考。

技术领域

[0004] 本发明涉及：(a) 尤其是可用作丙型肝炎病毒 (HCV) 抑制剂的化合物和其盐；(b) 用于制备所述化合物和盐的中间体；(c) 含有所述化合物和盐的组合物；(d) 用于制备所述中间体、化合物、盐和组合物的方法；(e) 所述化合物、盐和组合物的使用方法；和 (f) 包括所述化合物、盐和组合物的试剂盒。

背景技术

[0005] 丙型肝炎是一种血源性、传染性的病毒性疾病，由被称为 HCV 的嗜肝病毒所引起。至今已知至少 6 种不同 HCV 基因型（每种基因型具有几种亚型）。在北美，HCV 基因型 1a 为主，其次为 HCV 基因型 1b、2a、2b 和 3a。在美国，HCV 基因型 1、2 和 3 是最常见的，大约 80% 的丙型肝炎患者带有 HCV 基因型 1。在欧洲，HCV 基因型 1b 为主，其次是 HCV 基因型 2a、2b、2c 和 3a。HCV 基因型 4 和 5 被发现几乎仅在非洲。如下文所讨论的，患者的 HCV 基因型在临床上对于确定患者对治疗的潜在反应以及这种治疗所需的时间很重要。

[0006] HCV 感染可导致肝脏炎症（肝炎），通常无症状，但随之而来的慢性肝炎可导致肝硬化（肝纤维化的疤痕）、肝癌和 / 或肝功能衰竭。据世界卫生组织估计，全世界约有 170,000,000 人长期感染 HCV，全球每年约 3,000,000 至约 4,000,000 人新感染 HCV。据美国疾病控制和预防中心报道，在美国大约有 4,000,000 人感染 HCV。与人类免疫缺陷病毒 (HIV) 共同感染是常见现象，在 HIV 阳性人群中，HCV 感染率较高。

[0007] 自发清除病毒的可能性很小，但患有慢性丙型肝炎的大部分患者未经治疗时并不能清除该病毒。治疗的指征通常包括 HCV 感染得到证实和肝功能检查持续异常。有两种主要用于治疗丙型肝炎的治疗方案：单药治疗（使用干扰素剂 - “常规的”或长效聚乙二醇干扰素）和联合治疗（使用干扰素剂和利巴韦林 (ribavirin)）。注射进血液的干扰素通过加强对 HCV 的免疫反应而起作用；口服的利巴韦林被认为通过防止 HCV 复制而起作用。单独服用利巴韦林不能有效抑制 HCV 的水平，但干扰素 / 利巴韦林联合比单独使用干扰素更有效。通常，根据 HCV 基因型，使用聚乙二醇干扰素 α 和利巴韦林的组合来治疗丙型肝炎 24 或 48 周。

[0008] 治疗的目的是持续病毒应答，即治疗完成后血液中没有可测量的 HCV。在使用聚乙二醇干扰素 α 和利巴韦林的组合治疗后，对于 HCV 基因型 2 和 3 人群的 24 周治疗，持续治愈率（持续病毒应答）为约 75% 或更高，对于 HCV 基因型 1 人群的 48 周治疗，为约 50%，

对于 HCV 基因型 4 人群的 48 周治疗,为约 65%。

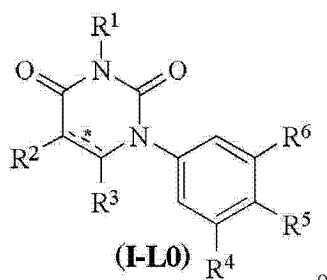
[0009] 治疗可以根据实际要求进行,特别是对于具有吸毒或酗酒之前历史的患者,因为干扰素和利巴韦林均有许多副作用。常见的干扰素相关副作用包括类似感冒的症状、极度疲劳、恶心、食欲不振、甲状腺疾病、高血糖、脱发和注射部位的皮肤反应。可能的严重干扰素相关副作用包括精神病(例如,自杀行为)、心脏病(例如,心脏病发作、低血压)、其他内部器官损伤、血液病(例如,血液计数下降至危险水平)以及新的或恶化性自身免疫性疾病(例如,类风湿关节炎)。利巴韦林相关的副作用包括贫血、疲劳、烦躁、皮疹、鼻塞、鼻窦炎和咳嗽。利巴韦林也可能导致出生缺陷,所以在治疗期间及之后 6 个月内必须避免女性患者和男性患者的女性伴侣怀孕。

[0010] 一些患者由于以上讨论的严重副作用而没有完成治疗;另一些患者(非应答者)虽经治疗但持续具有可测量的 HCV 水平;还有一些患者(复发者)在治疗期间“清除”病毒,但在完成治疗方案后的某一时间反复。因此,仍然需要替代化合物、组合物和治疗方案(与干扰素剂和/或利巴韦林组合使用或代替它们),以减轻丙型肝炎的症状,从而提供部分或全部的缓解。本发明提供了一般地能满足这种需要的化合物(包括其盐)、组合物和治疗方案。

发明内容

[0011] 本发明涉及结构上相应于式 I-L0 的化合物:

[0012]



[0013] 在式 I-L0 中:

[0014] $\text{---}^*\text{---}$ 选自碳-碳单键和碳-碳双键;

[0015] R¹选自氢、甲基和氮保护基;

[0016] R²选自氢、卤素、羟基、甲基、环丙基和环丁基;

[0017] R³选自氢、卤素、氧代和甲基;

[0018] R⁴选自卤素、烷基、烯基、炔基、硝基、氰基、叠氮基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、氨基、氨基羰基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、碳环基和杂环基,其中:

[0019] (a) 氨基、氨基羰基和氨基磺酰基任选地被以下基团取代:

[0020] (1) 独立地选自烷基、烯基、炔基和烷基磺酰基的一个或两个取代基,或

[0021] (2) 与氨基氮一起形成单环杂环基的两个取代基,和

[0022] (b) 烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基和烷基磺酰基任选地被独立地选自卤素、氧代、硝基、氰基、叠氮基、羟基、氨基、烷氧基、三甲基甲硅烷基、碳环基和杂环基的一个或多个取代基取代,其中:

[0023] 氨基任选地被以下基团取代:

[0024] (1) 独立地选自烷基、烯基、炔基、烷基羰基、烷基磺酰基、烷氧基羰基、碳环基、杂环基、碳环基烷基和杂环基烷基的一个或两个取代基, 或

[0025] (2) 与氨基氮一起形成单环杂环基的两个取代基, 和

[0026] (c) 碳环基和杂环基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、卤素、氧代、硝基、氰基、叠氮基、羟基、氨基、烷氧基、三甲基甲硅烷基、碳环基和杂环基的最多三个取代基取代, 其中:

[0027] 氨基任选地被以下基团取代:

[0028] (1) 独立地选自烷基、烯基、炔基、烷基羰基、烷基磺酰基、烷氧基羰基、碳环基、杂环基、碳环基烷基和杂环基烷基的一个或两个取代基, 或

[0029] (2) 与氨基氮一起形成单环杂环基的两个取代基;

[0030] R^5 选自氢、羟基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、烷基磺酰氧基、碳环基磺酰氧基、卤代烷基磺酰氧基和卤素;

[0031] R^6 选自稠合二环碳环基和稠合二环杂环基, 其中每个这种取代基任选地被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的一个或多个取代基取代;

[0032] 每个 R^E 独立地选自卤素、硝基、羟基、氧代、羧基、氰基、氨基、亚氨基、叠氮基和醛基, 其中:

[0033] 氨基任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代;

[0034] 每个 R^F 独立地选自烷基、烯基和炔基, 其中:

[0035] 每个所述取代基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、亚氨基、硝基、叠氮基、氧代、氨基磺酰基、烷基磺酰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷基羰氧基、烯基羰氧基、炔基羰氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或多个取代基取代, 其中:

[0036] 氨基、亚氨基、氨基磺酰基、氨基羰基、碳环基和杂环基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、烷基磺酰基、烯基磺酰基、炔基磺酰基、烷基磺酰基氨基、羟基和烷氧基的一个或两个取代基取代, 其中:

[0037] 烷基磺酰基氨基的氨基部分任选地被选自烷基、烯基和炔基的取代基取代;

[0038] 每个 R^G 独立地选自碳环基和杂环基, 其中:

[0039] 每个所述取代基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、叠氮基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷基羰氧基、烯基羰氧基、炔基羰氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或多个取代基取代, 其中:

[0040] 氨基、氨基磺酰基和氨基羰基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、烷基磺酰基、烯基磺酰基和炔基磺酰基的一个或两个取代基取代;

[0041] 每个 R^H 独立地选自烷氧基、烯氧基、炔氧基、烷基磺酰氧基、烯基磺酰氧基和炔基磺酰氧基, 其中:

[0042] 每个所述取代基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、叠氮基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷基羰氧基、烯基羰氧基、炔基羰氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或多个取代基取代, 其中:

[0043] 氨基、氨基磺酰基和氨基羰基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、烷基磺酰基、烯基磺酰基和炔基磺酰基的一个或两个取代基取代；

[0044] 每个 R^1 独立地选自烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基、氨基羰基、烷氧基羰基、碳环基羰基和杂环基羰基，其中：

[0045] (a) 烷基羰基、烯基羰基和炔基羰基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、叠氮基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷基羰氧基、烯基羰氧基、炔基羰氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或多个取代基取代，和

[0046] (b) 氨基羰基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基烷基、碳环基、杂环基、烷基磺酰基和烷基磺酰基氨基的一个或两个取代基取代，其中：

[0047] 碳环基和杂环基任选地被独立地选自卤素、烷基和氧代的一个或两个取代基取代；

[0048] 每个 R^1 独立地选自碳环基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、烷基羰基氨基、烯基羰基氨基、炔基羰基氨基、烷氧基羰基氨基、烯氧基羰基氨基、炔氧基羰基氨基、烷基磺酰基氨基、烯基磺酰基氨基、炔基磺酰基氨基、氨基羰基氨基、烷氧基羰基氨基亚氨基、烷基磺酰基氨基亚氨基、烯基磺酰基氨基亚氨基和炔基磺酰基氨基亚氨基，其中：

[0049] (a) 所述取代基的氨基部分任选地被独立地选自碳环基烷基、杂环基烷基、烷基羰氧基、氨基羰基烷基、烷基、烯基、炔基、烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷基羰基、烷基羰氧基烷基和烷基磺酰基的取代基取代，其中：

[0050] (1) 碳环基烷基的碳环基部分和杂环基烷基的杂环基部分任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、羧基、羟基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、卤素、硝基、氰基、叠氮基、氧代和氨基的一个或多个取代基取代，和

[0051] (2) 氨基羰基烷基的氨基部分任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代，

[0052] (b) 所述取代基的烷基、烯基和炔基部分任选地被独立地选自羧基、卤素、氧代、氨基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、羟基、烷氧基、碳环基、杂环基和氰基的一个或多个取代基取代，其中：

[0053] 氨基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基和炔氧基的一个或两个取代基取代，其中：

[0054] 烷基任选地被一个或多个羟基取代；

[0055] (c) 所述取代基的碳环基和杂环基部分任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、羧基、羟基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、卤素、硝基、氰基、叠氮基和氨基的一个或多个取代基取代，其中：

[0056] 氨基任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代；和

[0057] 每个 R^k 独立地选自氨基磺酰基、烷基磺酰基、烯基磺酰基和炔基磺酰基，其中：

[0058] (a) 烷基磺酰基、烯基磺酰基和炔基磺酰基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、叠氮基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷基羰氧基、烯基羰氧基、炔基羰氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或多个取代基取代，其中：

[0059] 氨基、氨基磺酰基和氨基羰基任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代；和

[0060] (b) 氨基磺酰基任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代。

[0061] 本发明还涉及本发明化合物的盐（包括药物可接受的盐）。

[0062] 本发明还涉及含有一种或多种本发明的化合物和 / 或盐以及任选地含有一种或多种额外治疗剂的组合物（包括药物组合物）。

[0063] 本发明还涉及含有一种或多种本发明的化合物和 / 或盐以及任选地含有一种或多种额外治疗剂的试剂盒。

[0064] 本发明还涉及使用本发明的化合物、盐、组合物和 / 或试剂盒来例如抑制 RNA 病毒（包括 HCV）的复制、治疗通过抑制 HCV 核糖核酸（RNA）聚合酶可治疗的疾病（包括丙型肝炎）的方法。

[0065] 本发明还涉及本发明的一种或多种化合物和 / 或盐用于制备药物的用途。所述药物任选地可以含有一种或多种额外治疗剂。在一些实施方案中，所述药物可用于治疗丙型肝炎。

[0066] 本领域技术人员从本专利申请中可以清楚本发明的进一步的优点。

附图说明

[0067] 图 1 示出化合物 IB-L0-2.3 的乙醇溶剂化物的示意性 PXRD 图。

[0068] 图 2 示出化合物 IB-L0-2.3 的乙醇溶剂化物的示意性 TGA 分布图。

[0069] 图 3 示出化合物 IB-L0-2.3 的乙腈溶剂化物的示意性 PXRD 图。

[0070] 图 4 示出化合物 IB-L0-2.3 的乙酸乙酯溶剂化物的示意性 PXRD 图。

[0071] 图 5 示出化合物 IB-L0-2.3 的 2- 丙醇溶剂化物的示意性 PXRD 图。

[0072] 图 6 示出化合物 IB-L0-2.3 的甲醇溶剂化物的示意性 PXRD 图。

[0073] 图 7 示出化合物 IB-L0-2.3 的 1- 丙醇溶剂化物的示意性 PXRD 图。

[0074] 图 8 示出无溶剂晶体化合物 IB-L0-2.3 的示意性 PXRD 图。

[0075] 图 9 示出化合物 IB-L0-2.3 的水合物的示意性 PXRD 图。

[0076] 图 10 示出化合物 IB-L0-2.3 的模式 A 单钠盐的示意性 PXRD 图。

[0077] 图 11 示出化合物 IB-L0-2.3 的模式 A 单钠盐的示意性 TGA 分布图。

[0078] 图 12 示出化合物 IB-L0-2.3 的模式 B 单钠盐的示意性 PXRD 图。

[0079] 图 13 示出化合物 IB-L0-2.3 的模式 B 单钠盐的示意性 TGA 分布图。

[0080] 图 14 示出化合物 IB-L0-2.3 的模式 C 单钠盐的示意性 PXRD 图。

[0081] 图 15 示出化合物 IB-L0-2.3 的二钠盐的示意性 PXRD 图。

[0082] 图 16 示出化合物 IB-L0-2.3 的二钠盐的示意性 TGA 分布图。

[0083] 图 17 示出化合物 IB-L0-2.3 的单钾盐的示意性 PXRD 图。

[0084] 图 18 示出化合物 IB-L0-2.3 的单钾盐的示意性 TGA 分布图。

[0085] 图 19 示出化合物 IB-L0-2.3 的模式 A 单胆碱盐的示意性 PXRD 图。

[0086] 图 20 示出化合物 IB-L0-2.3 的模式 A 单胆碱盐的示意性 TGA 分布图。

[0087] 图 21 示出化合物 IB-L0-2.3 的模式 B 单胆碱盐的示意性 PXRD 图。

[0088] 图 22 示出化合物 IB-L0-2.3 的模式 B 单胆碱盐的示意性 TGA 分布图。

[0089] 图 23 示出化合物 IB-L0-2.3 的二胆碱盐的示意性 PXRD 图。

具体实施方式

[0090] 以下详细说明的目的只是使本领域技术人员能够理解本发明、其原理和其实际应用,使本领域技术人员可以以许多形式改变和应用本发明,从而使得本发明最适于特定用途的要求。本说明书及其具体例子仅用于说明的目的。因此,本发明不限于在本专利申请中所描述的实施方案,可以有各种变化。

[0091] A. 定义

[0092] 术语“烷基”(单独或与其他术语组合)指通常含有 1~约 20 个碳原子、更通常 1~约 8 个碳原子、再更通常 1~约 6 个碳原子的直链或支链的饱和的烃基取代基。这种取代基的例子包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基和己基。在该定义中,在整个详细说明内,本申请人提供了示例性例子。提供这些示例性例子不应被解释为所提供的示例性例子是本领域技术人员可以使用的唯一选择。

[0093] 术语“烯基”(单独或与其他术语组合)指含有一个或多个双键和通常 2~约 20 个碳原子、更通常约 2~约 8 个碳原子、再更通常约 2~约 6 个碳原子的直链或支链的烃基取代基。这种取代基的例子包括乙烯基(乙烯基)、2-丙烯基、3-丙烯基、1,4-戊二烯基、1,4-丁二烯基、1-丁烯基、2-丁烯基和 3-丁烯基。

[0094] 术语“炔基”(单独或与其他术语组合)指含有一个或多个三键和通常 2~约 20 个碳原子、更通常约 2~约 8 个碳原子、再更通常约 2~约 6 个碳原子的直链或支链的烃基取代基。这种取代基的例子包括乙炔基、2-丙炔基、3-丙炔基、2-丁炔基和 3-丁炔基。

[0095] 术语“碳环基”(单独或与其他术语组合)指含有 3~14 个碳环原子(“环原子”是键合到一起形成环形取代基的环的原子)的饱和的环形(即,“环烷基”)、部分饱和的环形(即,“环烯基”)或完全不饱和的(即,“芳基”)烃基取代基。碳环基可以是单环,通常含有 3~6 个环原子。这种单环碳环基的例子包括环丙基(环丙烷基)、环丁基(环丁烷基)、环戊基(环戊烷基)、环戊烯基、环戊二烯基、环己基(环己烷基)、环己烯基、环己二烯基和苯基。碳环基可选择地可以是稠合到一起的 2 或 3 环,如萘基、四氢萘基(tetralinyl)、茛基、茛满基(二氢茛基)、蒽基、菲基和十氢萘基。

[0096] 术语“环烷基”(单独或与其他术语组合)指含有 3~14 个碳环原子的饱和环形烃基取代基。环烷基可以是单碳环,通常含有 3~6 个碳环原子。单环环烷基的例子包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。环烷基可选择地可以是稠合到一起的 2 或 3 碳环,如十氢萘基。

[0097] 术语“芳基”(单独或与其他术语组合)指含有 6~14 个碳环原子的芳香族碳环基。芳基的例子包括苯基、萘基和茛基。

[0098] 在一些情况下,烃基取代基(例如,烷基、烯基、炔基或环烷基)中的碳原子数量由前缀“C_x-C_y-”指示,其中 x 是取代基中碳原子数量的最小值, y 是最大值。因此,例如,“C₁-C₆-烷基”指含有 1~6 个碳原子的烷基取代基。进一步举例来说,C₃-C₆-环烷基指含有 3~6 个碳环原子的饱和的烃基环。

[0099] 术语“氢”(单独或与其他术语组合)指氢基团,可以表示为 -H。

[0100] 术语“羟基”(单独或与其他术语组合)指 -OH。

- [0101] 术语“硝基”(单独或与其他术语组合)指 $-\text{NO}_2$ 。
- [0102] 术语“氰基”(单独或与其他术语组合)指 $-\text{CN}$,也可以表示为 $-\text{C} \equiv \text{N}$ 。
- [0103] 术语“酮基”(单独或与其他术语组合)指氧基团,可以表示为 $=\text{O}$ 。
- [0104] 术语“羧基”(单独或与其他术语组合)指 $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 。
- [0105] 术语“氨基”(单独或与其他术语组合)指 $-\text{NH}_2$ 。
- [0106] 术语“亚氨基”(单独或与其他术语组合)指 $=\text{NH}$ 。
- [0107] 术语“氨基亚氨基”(单独或与其他术语组合)指 $=\text{NNH}_2$ 。
- [0108] 术语“卤素”或“卤代”(单独或与其他术语组合)指氟基团(可以表示为 $-\text{F}$)、氯基团(可以表示为 $-\text{Cl}$)、溴基团(可以表示为 $-\text{Br}$)或碘基团(可以表示为 $-\text{I}$)。
- [0109] 如果取代基包括至少一个与一个或多个氢原子键合的碳或氮原子,则该取代基是“可取代的”。因此,例如,氢、卤素和氰基未落入该定义内。此外,含有硫原子的杂环基中的硫原子可用一个或两个氧取代基取代。
- [0110] 如果取代基被描述作“被取代”,则非氢基团代替取代基的碳或氮上的氢基团。因此,例如,取代的烷基取代基是其中至少一个非氢基团代替该烷基取代基上的氢基团的烷基取代基。举例来说,单氟烷基是用氟基团取代的烷基,二氟烷基是用两个氟基团取代的烷基。应该认识到,如果在取代基上存在多个取代基,则每个非氢基团可以相同或不同(除非另有说明)。
- [0111] 如果取代基被描述作“任选地被取代”,则取代基可以是(1)未被取代的或(2)被取代的。如果取代基被描述为被最多特定数量的非氢基团任选地取代,则取代基可以是(1)未被取代的;或(2)被最多特定数量的非氢基团取代或被取代基上比最大数量的可取代位置少的位置取代。因此,例如,如果取代基被描述为任选地被最多3个非氢基团取代的杂芳基,则具有少于3个可取代位置的任何杂芳基将任选地被最多与该杂芳基所具有的可取代位置同样多的非氢基团取代。举例来说,四唑基(仅具有一个可取代位置)任选地被一个非氢基团取代。进一步举例来说,如果氨基氮被描述为任选地被最多2个非氢基团取代,则伯氨基氮任选地被最多2个非氢基团取代,而仲氨基氮任选地仅被1个非氢基团取代。
- [0112] 本专利申请中可互换地使用术语“取代基”和“基团”。
- [0113] 前缀“卤代”指该前缀所连接的取代基被一个或多个独立地选择的卤素基团取代。例如,卤代烷基指其中至少一个氢基团被卤素基团代替的烷基取代基。卤代烷基的例子包括氯甲基、1-溴乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基和1,1,1-三氟乙基。应该认识到,如果取代基被多个卤素基团取代,则这些卤素基团可以相同或不同(除非另有说明)。
- [0114] 前缀“全卤代”指该前缀所连接的取代基上的每个氢基团被独立地选择的卤素基团取代,即取代基上的每个氢基团用卤素基团代替。如果全部卤素基团相同,则该前缀通常确定卤素基团。因此,例如,术语“全氟”指该前缀所连接的取代基上的每个氢基团用氟基团取代。举例来说,术语“全氟烷基”指其中氟基团代替每个氢基团的烷基取代基。
- [0115] 术语“羰基”(单独或与其他术语组合)指 $-\text{C}(\text{O})-$ 。
- [0116] 术语“氨基羰基”(单独或与其他术语组合)指 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 。
- [0117] 术语“氧基”(单独或与其他术语组合)指可以表示为 $-\text{O}-$ 的醚取代基。
- [0118] 术语“烷氧基”(单独或与其他术语组合)指烷基醚取代基,即 $-\text{O}-$ 烷基。这种取代基的例子包括甲氧基($-\text{O}-\text{CH}_3$)、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁

氧基和叔丁氧基。

[0119] 术语“烷基羰基”(单独或与其他术语组合)指 $-C(O)-$ 烷基。

[0120] 术语“氨基烷基羰基”(单独或与其他术语组合)指 $-C(O)-$ 烷基 $-NH_2$ 。

[0121] 术语“烷氧基羰基”(单独或与其他术语组合)指 $-C(O)-O-$ 烷基。

[0122] 术语“碳环基羰基”(单独或与其他术语组合)指 $-C(O)-$ 碳环基。

[0123] 相似地,术语“杂环基羰基”(单独或与其他术语组合)指 $-C(O)-$ 杂环基。

[0124] 术语“碳环基烷基羰基”(单独或与其他术语组合)指 $-C(O)-$ 烷基-碳环基。

[0125] 相似地,术语“杂环基烷基羰基”(单独或与其他术语组合)指 $-C(O)-$ 烷基-杂环基。

[0126] 术语“碳环氧基羰基”(单独或与其他术语组合)指 $-C(O)-O-$ 碳环基。

[0127] 术语“碳环基烷氧基羰基”(单独或与其他术语组合)指 $-C(O)-O-$ 烷基-碳环基。

[0128] 术语“硫代”或“硫杂”(单独或与其他术语组合)指硫杂醚取代基,即其中二价硫原子代替醚氧原子的醚取代基。这种取代基可以表示为 $-S-$ 。例如,“烷基-硫-烷基”指烷基 $-S-$ 烷基(烷基-硫烷基-烷基)。

[0129] 术语“硫醇”或“硫氢基”(单独或与其他术语组合)指可以表示为 $-SH$ 的硫氢基取代基。

[0130] 术语“(硫代羰基)”(单独或与其他术语组合)指其中氧原子被硫代替的羰基。这种取代基可以表示为 $-C(S)-$ 。

[0131] 术语“磺酰基”(单独或与其他术语组合)指 $-S(O)_2-$ 。

[0132] 术语“氨基磺酰基”(单独或与其他术语组合)指 $-S(O)_2-NH_2$ 。

[0133] 术语“亚磺酰基”或“亚磺基”(单独或与其他术语组合)指 $-S(O)-$ 。

[0134] 术语“杂环基”(单独或与其他术语组合)指含有总计 3~14 个环原子的饱和的(即,“杂环烷基”)、部分饱和的(即,“杂环烯基”)或完全不饱和的(即,“杂芳基”)环结构。至少一个环原子是杂原子(即,氧、氮或硫),其余环原子独立地选自碳、氧、氮和硫。

[0135] 杂环基可以是单环,通常含有 3~7 个环原子,更通常 3~6 个环原子,再更通常 5~6 个环原子。单环杂环基的例子包括呋喃基、二氢呋喃基、四氢呋喃基、硫代苯基(硫代呋喃基)、二氢硫代苯基、四氢硫代苯基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、三唑基、四唑基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑烷基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻唑啉基、异噻唑啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噻二唑基、噻二唑基(包括 1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基(呋呋基)或 1,3,4-噻二唑基)、噻三唑基(包括 1,2,3,4-噻三唑基或 1,2,3,5-噻三唑基)、二噻唑基(包括 1,2,3-二噻唑基、1,2,4-二噻唑基、1,3,2-二噻唑基或 1,3,4-二噻唑基)、噻噻唑基、氧硫杂环戊二烯基(oxathioly)、氧硫杂环戊基、吡喃基、二氢吡喃基、硫代吡喃基、四氢硫代吡喃基、吡啶基(aziny)、哌啶基、二嗪基(包括哒嗪基(1,2-二嗪基)、嘧啶基(1,3-二嗪基)或吡嗪基(1,4-二嗪基))、哌嗪基、三嗪基(包括 1,3,5-三嗪基、1,2,4-三嗪基和 1,2,3-三嗪基)、噁嗪基(包括 1,2-噁嗪基、1,3-噁嗪基或 1,4-噁嗪基)、噁噻嗪基(包括 1,2,3-噁噻嗪基、1,2,4-噁噻嗪基、1,2,5-噁噻嗪基或 1,2,6-噁噻嗪基)、噁二嗪基

(包括 1,2,3-噁二嗪基、1,2,4-噁二嗪基、1,4,2-噁二嗪基或 1,3,5-噁二嗪基))、吗啉基、azepinyl、oxepinyl、thiepinyl 和 diazepinyl。

[0136] 杂环基可选择地可以是稠合到一起的 2 或 3 环,例如,吡啶基、吡喃并吡咯基、4H-喹啉基、嘌呤基、萘啶基、吡啶并吡啶基(包括吡啶并[3,4-b]-吡啶基、吡啶并[3,2-b]-吡啶基或吡啶并[4,3-b]-吡啶基)和蝶啶基。稠环杂环基的其他例子包括苯并稠环杂环基,如吡啶基、异吡啶基(isobenzazoly)、假异吡啶基、indoleninyl(假吡啶基)、异吡啶基(苯并吡啶基)、苯并噻基(包括喹啉基(1-苯并噻基)或异喹啉基(2-苯并噻基))、酞嗪基、喹啉基、喹唑啉基、苯并二噻基(包括噌啉基(1,2-苯并二噻基)或喹唑啉基(1,3-苯并二噻基))、苯并吡喃基(包括苯并二氢吡喃基或异苯并二氢吡喃基)、苯并噻基(包括 1,3,2-苯并噻基、1,4,2-苯并噻基、2,3,1-苯并噻基或 3,1,4-苯并噻基)和苯并异噻基(包括 1,2-苯并异噻基或 1,4-苯并异噻基)。

[0137] 术语“2-稠环”杂环基(单独或与其他术语组合)指含有 2 个稠环的饱和的、部分饱和的或芳基杂环基。2-稠环杂环基的例子包括吡啶基、喹啉基、嘌呤基、萘啶基、蝶啶基、吡啶基、异吡啶基、indoleninyl、异吡啶基、酞嗪基、喹啉基、喹唑啉基、苯并二噻基、苯并吡喃基、苯并硫代吡喃基、苯并噻基、萘基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二噻基、苯并噻二基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻基、苯并噻二基、苯并咪唑基、苯并三唑基、苯并噻基和四氢异喹啉基。

[0138] 术语“杂芳基”(单独或与其他术语组合)指含有 5~14 个环原子的芳香族杂环基。杂芳基可以是单环或 2 或 3 稠环。杂芳基取代基的例子包括 6 元环取代基,如吡啶基、吡唑基、嘧啶基、哒嗪基和 1,3,5-、1,2,4-或 1,2,3-三嗪基;5 元环取代基,如咪唑基、呋喃基、硫代苯基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噻唑基、1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-或 1,3,4-噁二唑基和异噻唑基;6/5 元稠环取代基,如苯并硫代呋喃基、苯并异噻唑基、苯并噻唑基、嘌呤基和萘基;和 6/6 元稠环,如苯并吡喃基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹唑啉基和苯并噻基。

[0139] 与多组分取代基连接的前缀仅适用于第一组分。举例来说,术语“烷基环烷基”含有两个组分:烷基和环烷基。因此,C₁-C₆-烷基环烷基的 C₁-C₆-前缀指烷基环烷基的烷基组分含有 1~6 个碳原子;C₁-C₆-前缀不用于描述环烷基组分。进一步举例来说,卤代烷氧基烷基上的前缀“卤代”仅指烷氧基烷基取代基的烷氧基组分用一个或多个卤素基团取代。如果卤素取代可选择地或额外地出现在烷基组分上,则该取代基应被描述为“卤素-取代的烷氧基烷基”而不是“卤代烷氧基烷基”,最后,如果卤素取代仅出现在烷基组分上,则取代基应被描述为“烷氧基卤代烷基”。

[0140] 如果取代基被描述作“独立地选自”基团,则每个取代基彼此独立地选择。因此,每个取代基可以彼此相同或不同。

[0141] 当用词语描述取代基时,取代基的最右边组分是具有自由价态的组分。

[0142] 当用化学式描述取代基时,化学式左侧的破折号指具有自由价态的取代基部分。

[0143] 当用化学式描述所示化学结构的两个其他部分的连接部分时,取代基的最左破折号指与所示结构的左部分键合的取代基部分。另一方面,最右破折号指与所示结构的右部分键合的取代基部分。举例来说,如果所示化学结构是 X-L-Y 并且 L 被描述作 -C(O)-N(H)-,

则化学式为 $X-C(O)-N(H)-Y$ 。

[0144] 当在本专利申请（包括权利要求书）中使用措辞“包括”或其等同措辞时，本申请人的意思是，除非上下文另有要求，这些措辞应被理解为开放式的含义，而不是封闭式的含义，并且在本专利申请（包括权利要求书）中这些措辞均应作如此解释。

[0145] 在本专利申请中使用 ChemDraw 软件产生化合物名称。

[0146] 针对化合物的术语“非结晶的”指其中化合物分子无序排列并且没有形成可识别的晶格或晶胞的固体状态。当进行 X-射线粉末衍射时，非结晶的化合物不会产生任何特征晶体峰。

[0147] 针对化合物的术语“晶型”指其中化合物分子排列形成可识别的晶格 (i) 包括可识别的晶胞和 (ii) 在进行 X-射线辐射时产生衍射图案峰的固体状态。

[0148] 除非另有所指，术语“纯度”指根据常规 HPLC 分析的化合物的化学纯度。

[0149] 术语“相纯度”指根据 X-射线粉末衍射分析法测量的化合物相对于特定晶型或非晶型化合物的固相纯度。

[0150] 术语“相纯的”指相对于化合物的其他固态型的纯度，并且不必须指相对于其他化合物的高度化学纯度。

[0151] 术语“PXRD”指 X-射线粉末衍射。

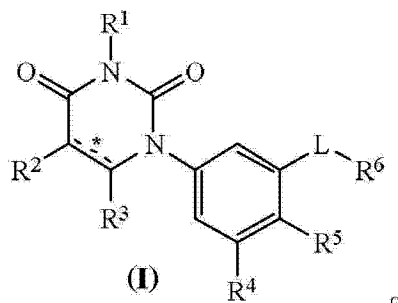
[0152] 术语“TGA”指热重分析。

[0153] 术语“DSC”指差示扫描量热。

[0154] B. 化合物

[0155] 本发明部分地涉及结构上相应于式 I 的苯基-尿嘧啶衍生物的化合物：

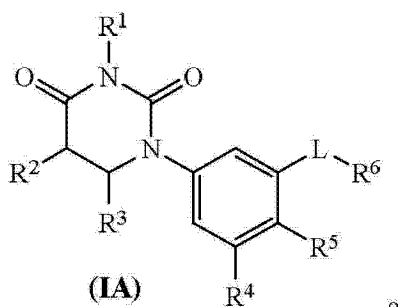
[0156]



[0157] 在这些化合物中， $\text{---}^*\text{---}$ 选自碳-碳单键和碳-碳双键。

[0158] 在一些实施方案中， $\text{---}^*\text{---}$ 是碳-碳单键。在这些实施方案中，式 I 化合物结构上相应于下式（即，式 IA）：

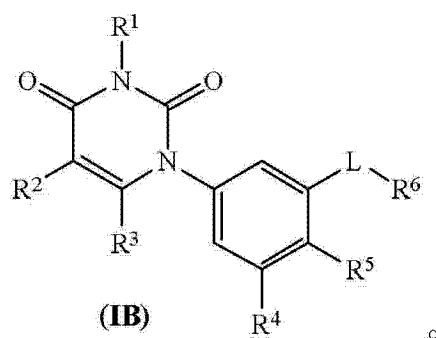
[0159]



[0160] 在其他实施方案中， $\text{---}^*\text{---}$ 是碳-碳双键。在这些实施方案中，式 I 的化合物结构上

相应于下式 (即, 式 IB) :

[0161]



。

[0162] B1. 取代基 R^1

[0163] R^1 选自氢、甲基和氮保护基。

[0164] 在一些实施方案中, R^1 是氢。

[0165] 在一些实施方案中, R^1 是甲基。

[0166] 在一些实施方案中, R^1 选自氢和甲基。

[0167] 在一些实施方案中, R^1 是氮保护基。在这些实施方案中, 该化合物用作用于制备式 I 的化合物的中间体。适于制备式 I 化合物的氮保护基对于本领域技术人员是已知的。

[0168] B2. 取代基 R^2

[0169] R^2 选自氢、卤素、羟基、甲基、环丙基和环丁基。

[0170] 在一些实施方案中, R^2 是氢。

[0171] 在一些实施方案中, R^2 是卤素。在一些这样的实施方案中, R^2 选自氟和氯。在另一些这样的实施方案中, R^2 是氟。在另一些这样的实施方案中, R^2 是氯。在另一些这样的实施方案中, R^2 是溴。在另一些这样的实施方案中, R^2 是碘。

[0172] 在一些实施方案中, R^2 是羟基。

[0173] 在一些实施方案中, R^2 是甲基。

[0174] 在一些实施方案中, R^2 是环丙基。

[0175] 在一些实施方案中, R^2 是环丁基。

[0176] 在一些实施方案中, R^2 选自氢、甲基、羟基和卤素。在一些这样的实施方案中, R^2 选自氢、甲基、羟基、氟和氯。在另一些这样的实施方案中, R^2 选自氢、甲基、羟基和氟。在另一些这样的实施方案中, R^2 选自氢、甲基、羟基和氯。在另一些这样的实施方案中, R^2 选自氢、甲基、羟基和溴。在另一些这样的实施方案中, R^2 选自氢、甲基、羟基和碘。

[0177] 在一些实施方案中, R^2 选自氢、甲基和卤素。在一些这样的实施方案中, R^2 选自氢、甲基、氟和氯。在另一些这样的实施方案中, R^2 选自氢、甲基和氟。在另一些这样的实施方案中, R^2 选自氢、甲基和氯。在另一些这样的实施方案中, R^2 选自氢、甲基和溴。在另一些这样的实施方案中, R^2 选自氢、甲基和碘。

[0178] 在一些实施方案中, R^2 选自氢和卤素。在一些这样的实施方案中, R^2 选自氢、氟和氯。在另一些这样的实施方案中, R^2 选自氢和氟。在另一些这样的实施方案中, R^2 选自氢和氯。在另一些这样的实施方案中, R^2 选自氢和溴。在另一些这样的实施方案中, R^2 选自氢和碘。

[0179] B3. 取代基 R^3

[0180] R^3 选自氢、卤素、氧代和甲基。在一些这样的实施方案中， R^3 选自氢、氟、氧代和甲基。在另一些这样的实施方案中， R^3 选自氢、氯、氧代和甲基。在另一些这样的实施方案中， R^3 选自氢、溴、氧代和甲基。在另一些这样的实施方案中， R^3 选自氢、碘、氧代和甲基。

[0181] 在一些实施方案中， R^3 选自氢、卤素和氧代。在一些这样的实施方案中， R^3 选自氢、氟和氧代。在另一些这样的实施方案中， R^3 选自氢、氯和氧代。在另一些这样的实施方案中， R^3 选自氢、溴和氧代。在另一些这样的实施方案中， R^3 选自氢、碘和氧代。

[0182] 在一些实施方案中， R^3 选自氢和甲基。

[0183] 在一些实施方案中， R^3 是氢。

[0184] 在一些实施方案中， R^3 是甲基。

[0185] 在一些实施方案中， R^3 是氧代。

[0186] 在一些实施方案中， R^3 是卤素。在一些这样的实施方案中， R^3 是氟。在另一些这样的实施方案中， R^3 是氯。在另一些这样的实施方案中， R^3 是溴。在另一些这样的实施方案中， R^3 是碘。

[0187] B4. 取代基 R^4

[0188] R^4 选自卤素、烷基、烯基、炔基、硝基、氰基、叠氮基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、氨基、氨基羰基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、碳环基和杂环基，其中：

[0189] (a) 氨基、氨基羰基和氨基磺酰基任选地被以下基团取代：

[0190] (1) 独立地选自烷基、烯基、炔基和烷基磺酰基的一个或两个取代基，或

[0191] (2) 与氨基氮一起形成单环杂环基的两个取代基，

[0192] (b) 烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基和烷基磺酰基任选地被独立地选自卤素、氧代、硝基、氰基、叠氮基、羟基、氨基、烷氧基、三甲基甲硅烷基、碳环基和杂环基的一个或多个取代基取代，其中：

[0193] 氨基任选地被以下基团取代：

[0194] (1) 独立地选自烷基、烯基、炔基、烷基羰基、烷基磺酰基、烷氧基羰基、碳环基、杂环基、碳环基烷基和杂环基烷基的一个或两个取代基，或

[0195] (2) 与氨基氮一起形成单环杂环基的两个取代基，和

[0196] (c) 碳环基和杂环基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、卤素、氧代、硝基、氰基、叠氮基、羟基、氨基、烷氧基、三甲基甲硅烷基、碳环基和杂环基的最多三个取代基取代，其中：

[0197] 氨基任选地被以下基团取代：

[0198] (1) 独立地选自烷基、烯基、炔基、烷基羰基、烷基磺酰基、烷氧基羰基、碳环基、杂环基、碳环基烷基和杂环基烷基的一个或两个取代基，或

[0199] (2) 与氨基氮一起形成单环杂环基的两个取代基。

[0200] 在一些实施方案中， R^4 选自卤素、烷基、烯基、炔基、硝基、氰基、叠氮基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、氨基、氨基羰基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、碳环基和杂环基，其中：

[0201] 氨基、氨基羰基和氨基磺酰基任选地被以下基团取代：

[0202] (1) 独立地选自烷基、烯基、炔基和烷基磺酰基的一个或两个取代基，或

[0203] (2) 与氨基氮一起形成单环杂环基的两个取代基。

[0204] 在一些实施方案中， R^4 选自卤素、烷基、烯基、炔基、硝基、氰基、叠氮基、烷氧基、烯

氧基、炔氧基、氨基、氨基羰基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、碳环基和杂环基,其中:

[0205] 烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基和烷基磺酰基任选地被独立地选自卤素、氧代、硝基、氰基、叠氮基、羟基、氨基、烷氧基、三甲基甲硅烷基、碳环基和杂环基的一个或多个取代基取代,其中:

[0206] 氨基任选地被以下基团取代:

[0207] (1) 独立地选自烷基、烯基、炔基、烷基羰基、烷基磺酰基、烷氧基羰基、碳环基、杂环基、碳环基烷基和杂环基烷基的一个或两个取代基,或

[0208] (2) 与氨基氮一起形成单环杂环基的两个取代基。

[0209] 在一些实施方案中, R^4 选自卤素、烷基、烯基、炔基、硝基、氰基、叠氮基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、氨基、氨基羰基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、碳环基和杂环基,其中:

[0210] 碳环基和杂环基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、卤素、氧代、硝基、氰基、叠氮基、羟基、氨基、烷氧基、三甲基甲硅烷基、碳环基和杂环基的最多三个取代基取代,其中:

[0211] 氨基任选地被以下基团取代:

[0212] (1) 独立地选自烷基、烯基、炔基、烷基羰基、烷基磺酰基、烷氧基羰基、碳环基、杂环基、碳环基烷基和杂环基烷基的一个或两个取代基,或

[0213] (2) 与氨基氮一起形成单环杂环基的两个取代基。

[0214] 在一些实施方案中, R^4 选自卤素、烷基、烯基、炔基、硝基、氰基、叠氮基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、氨基、氨基羰基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、碳环基和杂环基,其中:

[0215] (a) 氨基、氨基羰基和氨基磺酰基任选地被以下基团取代:

[0216] (1) 独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基,或,

[0217] (2) 与氨基氮一起形成单环杂环基的两个取代基;和

[0218] (b) 烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、烷基磺酰基、碳环基和杂环基任选地被独立地选自卤素、氧代、硝基、氰基、叠氮基、羟基、氨基、烷氧基、碳环基和杂环基的最多三个取代基取代,其中氨基任选地被以下基团取代:

[0219] (1) 独立地选自烷基、烯基、炔基、烷基羰基、烷基磺酰基、烷氧基羰基、碳环基、杂环基、碳环基烷基和杂环基烷基的一个或两个取代基,或,

[0220] (2) 与氨基氮一起形成单环杂环基的两个取代基。

[0221] 在一些实施方案中, R^4 选自卤素、烷基、烯基、炔基、硝基、氰基、叠氮基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、氨基、氨基羰基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、碳环基和杂环基,其中:

[0222] 氨基、氨基羰基和氨基磺酰基任选地被以下基团取代:

[0223] (1) 独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基,或,

[0224] (2) 与氨基氮一起形成单环杂环基的两个取代基。

[0225] 在一些实施方案中, R^4 选自卤素、烷基、烯基、炔基、硝基、氰基、叠氮基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、氨基、氨基羰基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、碳环基和杂环基,其中:

[0226] 烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、烷基磺酰基、碳环基和杂环基任选地被独立地选自卤素、氧代、硝基、氰基、叠氮基、羟基、氨基、烷氧基、碳环基和杂环基的最多三个取代基取代,其中氨基任选地被以下基团取代:

[0227] (1) 独立地选自烷基、烯基、炔基、烷基羰基、烷基磺酰基、烷氧基羰基、碳环基、杂

环基、碳环基烷基和杂环基烷基的一个或两个取代基,或,

[0228] (2) 与氨基氮一起形成单环杂环基的两个取代基。

[0229] 在一些实施方案中, R^4 选自卤素、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基、氨基、 C_1-C_4 -烷基磺酰基、 C_3-C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基, 其中:

[0230] (a) 氨基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基和烷基磺酰基的一个或两个取代基取代,

[0231] (b) C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基和 C_2-C_4 -炔基任选地被独立地选自卤素、氧代、羟基、烷氧基和三甲基甲硅烷基的一个或多个取代基取代, 和

[0232] (c) C_3-C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、卤素和氮的最多三个取代基取代基, 其中:

[0233] 氨基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基和烷基磺酰基的一个或两个取代基取代。

[0234] 在一些实施方案中, R^4 选自 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基、氨基、 C_1-C_4 -烷基磺酰基、 C_3-C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基, 其中:

[0235] (a) 氨基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基和烷基磺酰基的一个或两个取代基取代,

[0236] (b) C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基和 C_2-C_4 -炔基任选地被独立地选自卤素、氧代、羟基、烷氧基和三甲基甲硅烷基的一个或多个取代基取代, 和

[0237] (c) C_3-C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、卤素和氮的最多三个取代基取代基, 其中:

[0238] 氨基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基和烷基磺酰基的一个或两个取代基取代。

[0239] 在一些实施方案中, R^4 选自卤素、 C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基, 其中:

[0240] (a) C_1-C_4 -烷基任选地被独立地选自卤素、氧代、羟基、烷氧基和三甲基甲硅烷基的最多三个取代基取代, 和

[0241] (b) C_3-C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基任选地被独立地选自烷基、卤素和烷基磺酰基氨基的一个或两个取代基取代。

[0242] 在一些实施方案中, R^4 选自卤素、 C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基, 其中:

[0243] (a) C_1-C_4 -烷基任选地被独立地选自卤素、氧代、羟基、烷氧基和三甲基甲硅烷基的一个或两个取代基取代, 和

[0244] (b) C_3-C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基任选地被选自烷基、卤素和烷基磺酰基氨基的取代基取代。

[0245] 在一些实施方案中, R^4 选自 C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基, 其中:

[0246] (a) C_1-C_4 -烷基任选地被独立地选自卤素、氧代、羟基、烷氧基和三甲基甲硅烷基的最多三个取代基取代, 和

[0247] (b) C_3-C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基任选地被独立地选自烷基、卤素和烷基磺酰基氨基的一个或两个取代基取代。

- [0248] 在一些实施方案中, R^4 选自卤素、叔丁基、 C_3-C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基, 其中:
- [0249] C_3-C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基任选地被选自烷基、卤素和烷基磺酰基氨基的取代基取代。
- [0250] 在一些实施方案中, R^4 选自叔丁基、 C_3-C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基, 其中:
- [0251] C_3-C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基任选地被选自烷基、卤素和烷基磺酰基氨基的取代基取代。
- [0252] 在一些实施方案中, R^4 选自卤素、烷基、卤代烷基、羧基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、三甲基甲硅烷基炔基、烷基碳环基、碳环基、烷基杂环基、杂环基、卤代碳环基、烷基磺酰基氨基和烷基磺酰基。
- [0253] 在一些实施方案中, R^4 选自卤素、烷基、烯基、炔基、硝基、氰基、叠氮基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、氨基、氨基羰基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、碳环基和杂环基。
- [0254] 在一些实施方案中, R^4 选自卤素、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基、氨基、 C_1-C_4 -烷基磺酰基、 C_3-C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基。在一些这样的实施方案中, R^4 选自卤素、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基、氨基、 C_1-C_4 -烷基磺酰基、 C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基。在另一些这样的实施方案中, R^4 选自卤素、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基、氨基、 C_1-C_4 -烷基磺酰基、苯基和 5-6 元杂芳基。
- [0255] 在一些实施方案中, R^4 选自 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基、氨基、 C_1-C_4 -烷基磺酰基、 C_3-C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基。在一些这样的实施方案中, R^4 选自 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基、氨基、 C_1-C_4 -烷基磺酰基、 C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基。在另一些这样的实施方案中, R^4 选自 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基、氨基、 C_1-C_4 -烷基磺酰基、苯基和 5-6 元杂芳基。
- [0256] 在一些实施方案中, R^4 选自卤素、 C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基。在一些这样的实施方案中, R^4 选自卤素、 C_1-C_4 -烷基、 C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基。在另一些这样的实施方案中, R^4 选自卤素、 C_1-C_4 -烷基、苯基和 5-6 元杂芳基。
- [0257] 在一些实施方案中, R^4 选自 C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基。在一些这样的实施方案中, R^4 选自 C_1-C_4 -烷基、 C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基。在另一些这样的实施方案中, R^4 选自 C_1-C_4 -烷基、苯基和 5-6 元杂芳基。
- [0258] 在一些实施方案中, R^4 选自卤素、叔丁基、 C_3-C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基。在一些这样的实施方案中, R^4 选自卤素、叔丁基、 C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基。在另一些这样的实施方案中, R^4 选自卤素、叔丁基、苯基和 5-6 元杂芳基。
- [0259] 在一些实施方案中, R^4 选自叔丁基、 C_3-C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基。在一些这样的实施方案中, R^4 选自叔丁基、 C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基。在另一些这样的实施方案中, R^4 选自叔丁基、苯基和 5-6 元杂芳基。
- [0260] 在一些实施方案中, R^4 选自 C_3-C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基。在一些这样的实施方案中, R^4 选自 C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基。在另一些这样的实施方案中, R^4 选自苯基和 5-6 元杂芳基。
- [0261] 上述实施方案的适合的碳环基包括例如环丙基和苯基。
- [0262] 上述实施方案的适合的杂环基包括例如呋喃基、噻吩基和吡啶基。
- [0263] 在一些实施方案中, R^4 选自卤素、烷基和烷氧基。

[0264] 在一些实施方案中, R^4 是烷基。

[0265] 在一些实施方案中, R^4 是叔丁基。

[0266] B5. 取代基 R^5

[0267] R^5 选自氢、羟基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、烷基磺酰氧基、碳环基磺酰氧基、卤代烷基磺酰氧基和卤素。

[0268] 在一些实施方案中, R^5 选自氢、羟基、烷氧基和卤素。在一些这样的实施方案中, R^5 选自氢、羟基、烷氧基和氟。在另一些这样的实施方案中, R^5 选自氢、羟基、烷氧基和氯。在另一些这样的实施方案中, R^5 选自氢、羟基、烷氧基和溴。在另一些这样的实施方案中, R^5 选自氢、羟基、烷氧基和碘。

[0269] 在一些实施方案中, R^5 选自氢、羟基、甲氧基和卤素。在一些这样的实施方案中, R^5 选自氢、羟基、甲氧基和氟。在另一些这样的实施方案中, R^5 选自氢、羟基、甲氧基和氯。在另一些这样的实施方案中, R^5 选自氢、羟基、甲氧基和溴。在另一些这样的实施方案中, R^5 选自氢、羟基、甲氧基和碘。

[0270] 在一些实施方案中, R^5 选自氢、羟基和烷氧基。在一些这样的实施方案中, R^5 选自氢、羟基、甲氧基和乙氧基。

[0271] 在一些实施方案中, R^5 是氢。

[0272] 在一些实施方案中, R^5 是羟基。

[0273] 在一些实施方案中, R^5 是烷氧基。

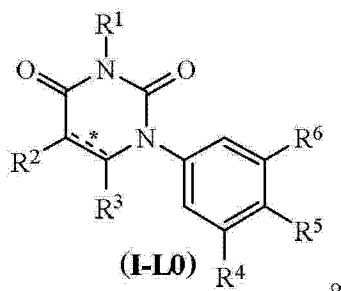
[0274] 在一些实施方案中, R^5 是甲氧基。

[0275] 在一些实施方案中, R^5 是乙氧基。

[0276] B6. 取代基 L

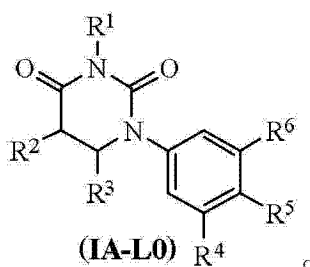
[0277] L 是键, 且式 I 的化合物结构上相应于式 I-L0 :

[0278]



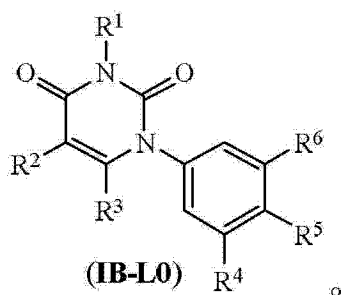
[0279] 在一些这样的实施方案中, 该化合物结构上相应于下式 (即, 式 IA-L0) :

[0280]



[0281] 在另一些这样的实施方案中, 该化合物结构上相应于下式 (即, 式 IB-L0) :

[0282]



[0283] B7. 取代基 R^6

[0284] 在一些实施方案中, R^6 选自稠合二环碳环基和稠合二环杂环基, 其中每个这种取代基任选地被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的一个或多个取代基取代。

[0285] 在一些这样的实施方案中, 稠合二环碳环基和稠合二环杂环基不是取代的。

[0286] 在另一些这样的实施方案中, 稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的取代基取代。在一些这样的实施方案中, 稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被选自 R^E 、 R^F 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的取代基取代。在另一些这样的实施方案中, 稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被选自 R^E 、 R^F 和 R^J 的取代基取代。在另一些这样的实施方案中, 稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被选自 R^F 和 R^J 的取代基取代。在另一些这样的实施方案中, 稠合二环碳环基和稠合二环杂环基用 R^J 取代。

[0287] 在另一些这样的实施方案中, 稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的两个取代基取代。在一些这样的实施方案中, 稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的两个取代基取代。在另一些这样的实施方案中, 稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被独立地选自 R^E 、 R^F 和 R^J 的两个取代基取代。在另一些这样的实施方案中, 稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被独立地选自 R^F 和 R^J 的两个取代基取代。

[0288] 在另一些这样的实施方案中, 稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的三个取代基取代。在一些这样的实施方案中, 稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的三个取代基取代。在另一些这样的实施方案中, 稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被独立地选自 R^E 、 R^F 和 R^J 的三个取代基取代。在另一些这样的实施方案中, 稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被独立地选自 R^F 和 R^J 的三个取代基取代。

[0289] 在另一些这样的实施方案中, 稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的一个、两个或三个取代基取代。在一些这样的实施方案中, 稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的一个、两个或三个取代基取代。在另一些这样的实施方案中, 稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被独立地选自 R^E 、 R^F 和 R^J 的一个、两个或三个取代基取代。在另一些这样的实施方案中, 稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被独立地选自 R^F 和 R^J 的一个、两个或三个取代基取代。

[0290] 在一些实施方案中, R^6 是任选地被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的一个或多个取代基取代的稠合二环碳环基。在一些这样的实施方案中, 稠合二环碳环基不是取代的。在另一些这样的实施方案中, 稠合二环碳环基被选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的取代基取代。在另一些这样的实施方案中, 稠合二环碳环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的两个取代基取代。在另一些这样的实施方案中, 稠合二环碳环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、

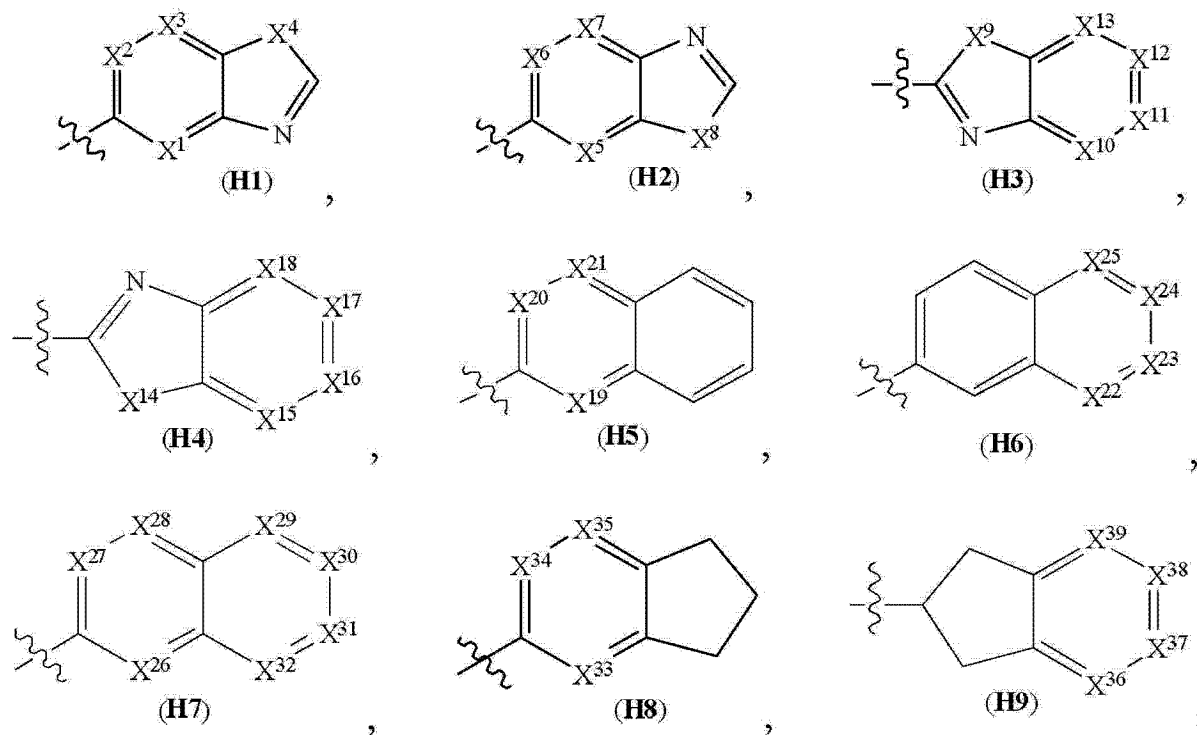
R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的三个取代基取代。在另一些这样的实施方案中,稠合二环碳环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的一个、两个或三个取代基取代。

[0291] 在一些实施方案中, R^6 是任选地被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的一个或多个取代基取代的稠合二环杂环基。在一些这样的实施方案中,稠合二环杂环基不是取代的。在另一些这样的实施方案中,稠合二环杂环基被选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的取代基取代。在另一些这样的实施方案中,稠合二环杂环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的两个取代基取代。在另一些这样的实施方案中,稠合二环杂环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的三个取代基取代。在另一些这样的实施方案中,稠合二环杂环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的一个、两个或三个取代基取代。

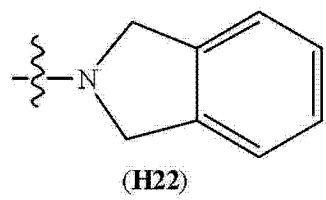
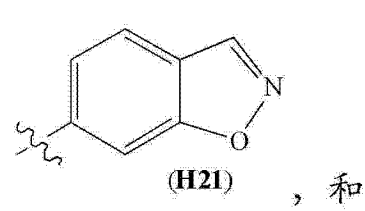
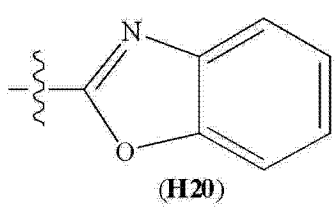
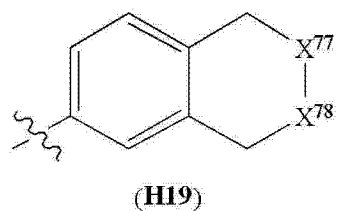
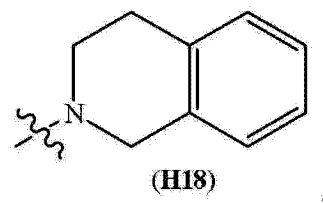
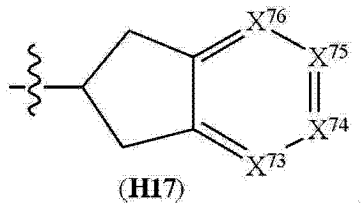
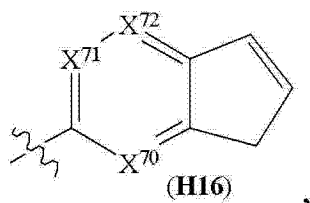
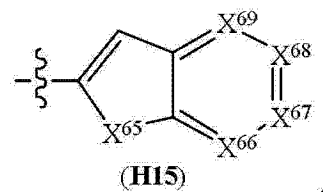
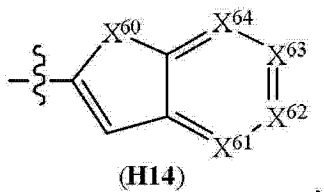
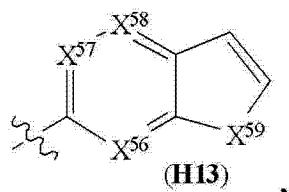
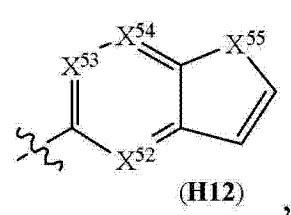
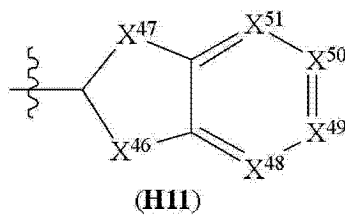
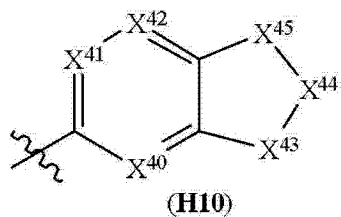
[0292] 在上述实施方案的一些中,任选地取代的稠合二环碳环基选自萘基、二氢萘基、四氢萘基、六氢萘基、八氢萘基、十氢萘基、茚基、二氢茚基、六氢茚基、八氢茚基、并环戊二烯基、八氢并环戊二烯基和六氢并环戊二烯基。在一些这样的实施方案中,任选地取代的稠合二环碳环基选自萘基和二氢茚基。在一些这样的实施方案中,任选地取代的稠合二环碳环基是萘基。在另一些这样的实施方案中,任选地取代的稠合二环碳环基是二氢茚基。在另一些这样的实施方案中,任选地取代的稠合二环碳环基是茚基。

[0293] 在上述实施方案的一些中,任选地取代的稠合二环杂环基选自

[0294]



[0295]



[0296] X^1 、 X^2 和 X^3 独立地选自 N 和 C(H)；

[0297] X^4 选自 N(H)、O 和 S；

[0298] X^5 、 X^6 和 X^7 独立地选自 N 和 C(H)；

[0299] X^8 选自 N(H)、O 和 S；

[0300] X^9 选自 N(H)、O 和 S；

[0301] X^{10} 、 X^{11} 、 X^{12} 和 X^{13} 独立地选自 N 和 C(H)；

[0302] X^{14} 选自 N(H)、O 和 S；

[0303] X^{15} 、 X^{16} 、 X^{17} 和 X^{18} 独立地选自 N 和 C(H)；

[0304] X^{19} 、 X^{20} 和 X^{21} 中的一个或多个是 N,其余的是 C(H)；

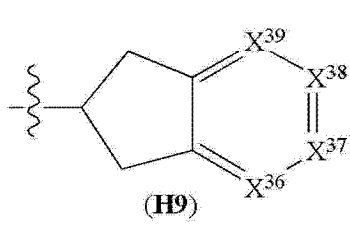
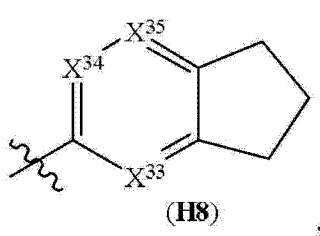
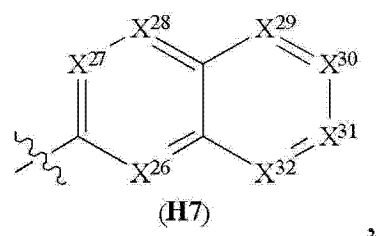
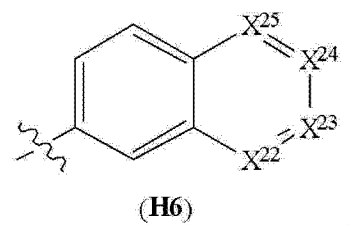
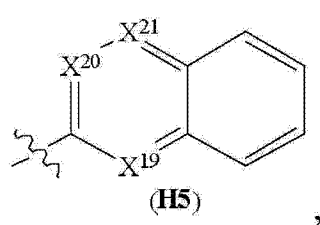
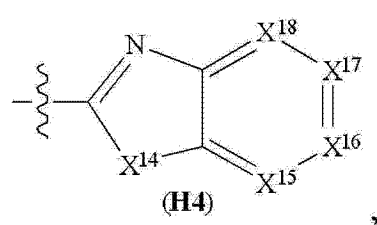
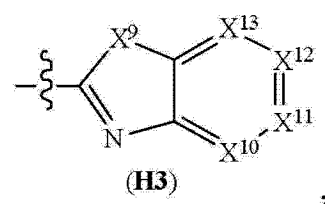
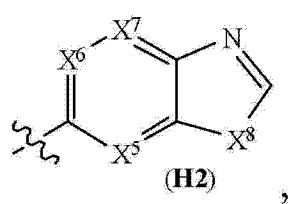
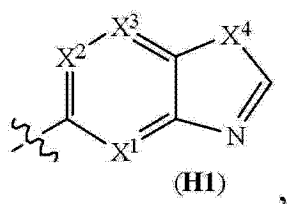
[0305] X^{22} 、 X^{23} 、 X^{24} 和 X^{25} 中的一个或多个是 N,其余的是 C(H)；

[0306] X^{26} 、 X^{27} 和 X^{28} 中的一个或多个是 N,其余的是 C(H)；

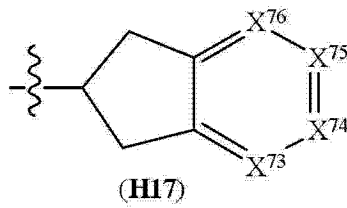
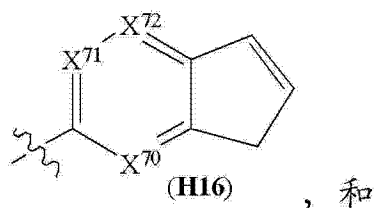
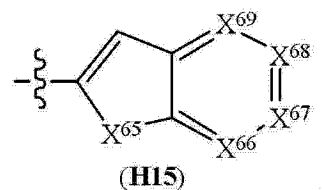
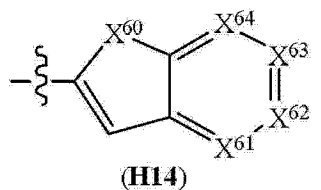
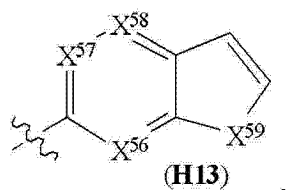
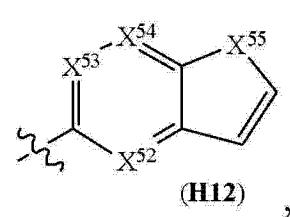
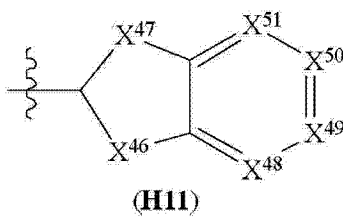
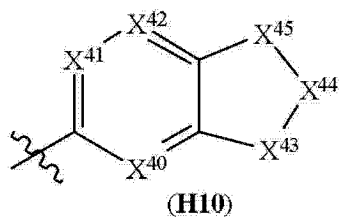
[0307] X^{29} 、 X^{30} 、 X^{31} 和 X^{32} 中的一个或多个是 N,其余的是 C(H)；

[0308] X^{33} 、 X^{34} 和 X^{35} 中的一个或多个是 N,其余的是 C(H)；

- [0309] X^{36} 、 X^{37} 、 X^{38} 和 X^{39} 中的一个或多个是 N,其余的是 C(H) ;
- [0310] X^{40} 、 X^{41} 和 X^{42} 独立地选自 N 和 C(H) ;
- [0311] X^{43} 、 X^{44} 和 X^{45} 之一选自 N(H)、O 和 S,其余两个是 C(H)₂;
- [0312] X^{46} 和 X^{47} 之一选自 N(H)、O 和 S,另一个是 C(H)₂;
- [0313] X^{48} 、 X^{49} 、 X^{50} 和 X^{51} 独立地选自 N 和 C(H) ;
- [0314] X^{52} 、 X^{53} 和 X^{54} 独立地选自 N 和 C(H) ;
- [0315] X^{55} 选自 N(H)、O 和 S ;
- [0316] X^{56} 、 X^{57} 和 X^{58} 独立地选自 N 和 C(H) ;
- [0317] X^{59} 选自 N(H)、O 和 S ;
- [0318] X^{60} 选自 N(H)、O 和 S ;
- [0319] X^{61} 、 X^{62} 、 X^{63} 和 X^{64} 独立地选自 N 和 C(H) ;
- [0320] X^{65} 选自 N(H)、O 和 S ;
- [0321] X^{66} 、 X^{67} 、 X^{68} 和 X^{69} 独立地选自 N 和 C(H) ;
- [0322] X^{70} 、 X^{71} 和 X^{72} 中的一个或多个是 N,其余的是 C(H) ;
- [0323] X^{73} 、 X^{74} 、 X^{75} 和 X^{76} 中的一个或多个是 N,其余的是 C(H) ;和
- [0324] X^{77} 和 X^{78} 之一是 N(H),另一个是 C(H)₂。
- [0325] 在上述实施方案的一些中,任选地取代的稠合二环杂环基选自
- [0326]

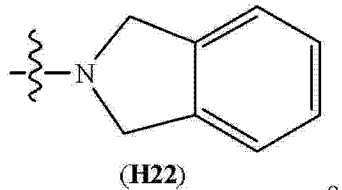
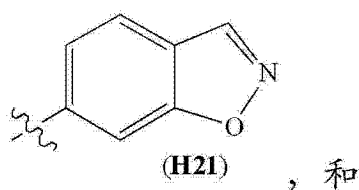
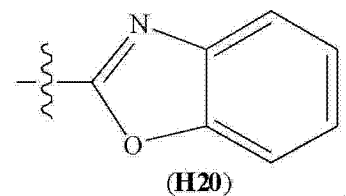
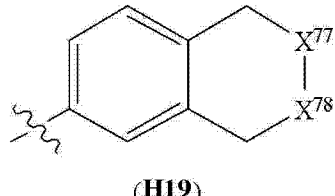
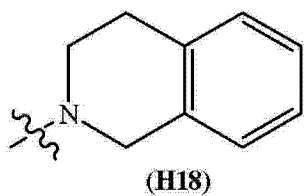
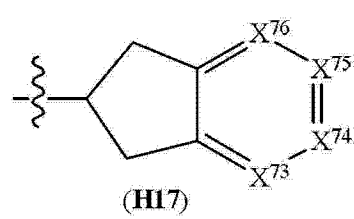
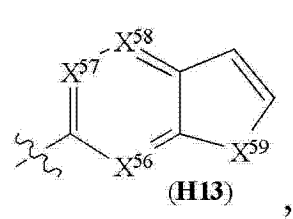
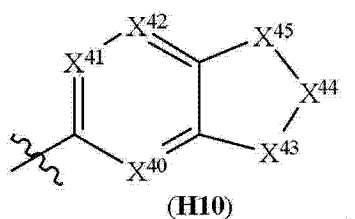
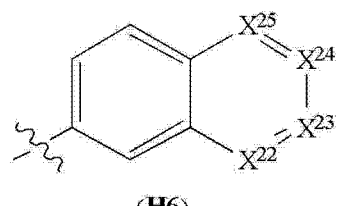
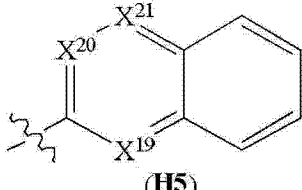
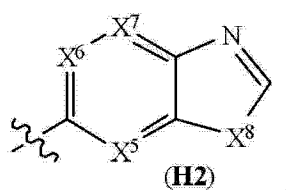


[0327]



[0328] 在上述实施方案的一些中,任选地取代的稠合二环杂环基选自:

[0329]



- [0330] 在上述实施方案的一些中, X^1 、 X^2 和 X^3 是C(H)。
- [0331] 在上述实施方案的一些中, X^5 、 X^6 和 X^7 是C(H)。
- [0332] 在上述实施方案的一些中, X^{10} 、 X^{11} 、 X^{12} 和 X^{13} 是C(H)。
- [0333] 在上述实施方案的一些中, X^{15} 、 X^{16} 、 X^{17} 和 X^{18} 是C(H)。
- [0334] 在上述实施方案的一些中, X^{19} 、 X^{20} 和 X^{21} 之一是N。
- [0335] 在上述实施方案的一些中, X^{22} 、 X^{23} 、 X^{24} 和 X^{25} 之一是N。
- [0336] 在上述实施方案的一些中, X^{26} 、 X^{27} 和 X^{28} 之一是N, X^{29} 、 X^{30} 、 X^{31} 和 X^{32} 之一是N。
- [0337] 在上述实施方案的一些中, X^{40} 、 X^{41} 和 X^{42} 是C(H)。
- [0338] 在上述实施方案的一些中, X^{48} 、 X^{49} 、 X^{50} 和 X^{51} 是C(H)。
- [0339] 在上述实施方案的一些中, X^{52} 、 X^{53} 和 X^{54} 是C(H)。
- [0340] 在上述实施方案的一些中, X^{56} 、 X^{57} 和 X^{58} 是C(H)。
- [0341] 在上述实施方案的一些中, X^{61} 、 X^{62} 、 X^{63} 和 X^{64} 是C(H)。
- [0342] 在上述实施方案的一些中, X^{66} 、 X^{67} 、 X^{68} 和 X^{69} 是C(H)。
- [0343] 在上述实施方案的一些中, X^{70} 、 X^{71} 和 X^{72} 中的一个或多个是N, 其余的是C(H)。
- [0344] 在上述实施方案的一些中, X^{73} 、 X^{74} 、 X^{75} 和 X^{76} 中的一个或多个是N, 其余的是C(H)。
- [0345] B8. 取代基 R^E
- [0346] 每个 R^E 独立地选自卤素、硝基、羟基、氧代、羧基、氰基、氨基、亚氨基、叠氮基和醛基, 其中氨基任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代。
- [0347] 在一些实施方案中, 每个 R^E 独立地选自卤素、硝基、羟基、氧代、羧基、氨基、亚氨基和醛基, 其中氨基任选地用一个或两个独立地选择的烷基取代。
- [0348] 在一些实施方案中, 每个 R^E 独立地选自卤素、硝基、羟基、氧代、羧基、氨基、亚氨基、醛基和烷基氨基。
- [0349] 在一些实施方案中, 每个 R^E 独立地选自氯、氟、硝基、羟基、氧代、羧基、氨基、亚氨基、醛基和烷基氨基。
- [0350] 在一些实施方案中, 每个 R^E 独立地选自卤素、硝基、羟基、氧代、羧基、氰基、氨基、亚氨基和叠氮基。在一些这样的实施方案中, 每个 R^E 是卤素。在另一些这样的实施方案中, 每个 R^E 是硝基。在另一些这样的实施方案中, 每个 R^E 是羟基。在另一些这样的实施方案中, 每个 R^E 是氧代。在另一些这样的实施方案中, 每个 R^E 是羧基。在另一些这样的实施方案中, 每个 R^E 是氰基。在另一些这样的实施方案中, 每个 R^E 是氨基。在另一些这样的实施方案中, 每个 R^E 是亚氨基。在另一些这样的实施方案中, 每个 R^E 是叠氮基。
- [0351] 在一些实施方案中, 每个 R^E 独立地选自卤素、硝基、羟基、氧代、羧基、氰基、氨基和亚氨基。
- [0352] B9. 取代基 R^F
- [0353] 每个 R^F 独立地选自烷基、烯基和炔基, 其中:
- [0354] 每个所述取代基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、亚氨基、硝基、叠氮基、氧代、氨基磺酰基、烷基磺酰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷基羰氧基、烯基羰氧基、炔基羰氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或多个取代基取代, 其中:
- [0355] 氨基、亚氨基、氨基磺酰基、氨基羰基、碳环基和杂环基任选地被独立地选自烷基、

烯基、炔基、烷基磺酰基、烯基磺酰基、炔基磺酰基、烷基磺酰基氨基、羟基和烷氧基的一个或两个取代基取代，

[0356] 其中：

[0357] 烷基磺酰基氨基的氨基部分任选地被选自烷基、烯基和炔基的取代基取代。

[0358] 在一些实施方案中，每个 R^f 独立地选自烷基、烯基和炔基，其中：

[0359] 每个所述取代基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、亚氨基、硝基、叠氮基、氧代、氨基磺酰基、烷基磺酰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷基羰氧基、烯基羰氧基、炔基羰氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或多个取代基取代，其中：

[0360] 氨基、亚氨基、氨基磺酰基和氨基羰基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、烷基磺酰基、烯基磺酰基、炔基磺酰基和烷基磺酰基氨基的一个或两个取代基取代，

[0361] 其中：

[0362] 烷基磺酰基氨基的氨基部分任选地被选自烷基、烯基和炔基的取代基取代。

[0363] 在上述实施方案的一些中，每个 R^f 独立地选自烷基、炔基和炔基，其中所述取代基不是取代的。

[0364] 在一些实施方案中，每个 R^f 独立地选自烷基、烯基和炔基，其中：

[0365] 每个所述取代基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、亚氨基、硝基、氧代、氨基磺酰基、烷基磺酰基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或两个取代基取代，其中：

[0366] 氨基、亚氨基、氨基磺酰基和氨基羰基任选地被独立地选自烷基、烷基磺酰基和烷基磺酰基氨基的一个或两个取代基取代，

[0367] 其中：

[0368] 烷基磺酰基氨基的氨基部分任选地被烷基取代。

[0369] 在一些实施方案中，每个 R^f 是任选地被选自羧基、羟基、卤素、氨基、亚氨基、硝基、氧代、氨基磺酰基、烷基磺酰基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的取代基取代的独立地选择的烷基，其中：

[0370] 氨基、亚氨基、氨基磺酰基和氨基羰基任选地被独立地选自烷基、烷基磺酰基和烷基磺酰基氨基的一个或两个取代基取代，其中：

[0371] 烷基磺酰基氨基的氨基部分任选地被烷基取代。

[0372] 在一些实施方案中，每个 R^f 是任选地被选自羧基、卤素、氨基、亚氨基和氨基磺酰基的取代基取代的独立地选择的烷基，其中：

[0373] 氨基、亚氨基和氨基磺酰基任选地被独立地选自烷基、烷基磺酰基和烷基磺酰基氨基的一个或两个取代基取代。

[0374] 在一些实施方案中，每个 R^f 是任选地被氨基取代的独立地选择的烷基，其中氨基任选地被烷基磺酰基取代。

[0375] 在一些实施方案中，每个 R^f 是用氨基取代的独立地选择的烷基，其中氨基用烷基磺酰基取代。在一些这样的实施方案中，每个 R^f 是甲基磺酰基氨基甲基。

[0376] 在一些实施方案中，每个 R^f 独立地选自烷基、烯基和炔基，其中：

[0377] 每个所述取代基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、亚氨基、硝基、叠氮

基、氧代、氨基磺酰基、烷基磺酰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷基羰氧基、烯基羰氧基、炔基羰氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的

[0378] 一个、两个或三个取代基取代。

[0379] 在一些实施方案中,每个 R^f 是被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、亚氨基、硝基、叠氮基、氧代、氨基磺酰基、烷基磺酰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷基羰氧基、烯基羰氧基、炔基羰氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或多个取代基取代的独立地选择的烷基。

[0380] B10. 取代基 R^g

[0381] 每个 R^g 独立地选自碳环基和杂环基,其中:

[0382] 每个所述取代基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、叠氮基、氧代、氨基磺酰基、烷基磺酰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷基羰氧基、烯基羰氧基、炔基羰氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或多个取代基取代,其中:

[0383] 氨基、氨基磺酰基和氨基羰基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、烷基磺酰基、烯基磺酰基和炔基磺酰基的一个或两个取代基取代。

[0384] 在上述实施方案的一些中,每个 R^g 独立地选自碳环基和杂环基,其中所述取代基不是取代的。

[0385] 在一些实施方案中,每个 R^g 独立地选自碳环基和杂环基,其中:

[0386] 每个所述取代基任选地被独立地选自烷基、羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或两个取代基取代,其中:

[0387] 氨基、氨基磺酰基和氨基羰基任选地被独立地选自烷基和烷基磺酰基的一个或两个取代基取代。

[0388] 在上述实施方案的一些中,碳环基是 C_3-C_6 - 碳环基。

[0389] 在上述实施方案的一些中,杂环基是 5-6 元杂环基。

[0390] B11. 取代基 R^h

[0391] 每个 R^h 独立地选自烷氧基、烯氧基、炔氧基、烷基磺酰氧基、烯基磺酰氧基和炔基磺酰氧基,其中:

[0392] 每个所述取代基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、叠氮基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷基羰氧基、烯基羰氧基、炔基羰氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或多个取代基取代,其中:

[0393] 氨基、氨基磺酰基和氨基羰基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、烷基磺酰基、烯基磺酰基和炔基磺酰基的一个或两个取代基取代。

[0394] 在上述实施方案的一些中,每个 R^h 独立地选自烷氧基、烯氧基、炔氧基、烷基磺酰氧基、烯基磺酰氧基和炔基磺酰氧基,其中所述取代基不是取代的。

[0395] 在一些实施方案中,每个 R^h 独立地选自烷氧基和烷基磺酰氧基,其中:

[0396] 每个所述取代基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或两个取

代基取代,其中:

[0397] 氨基、氨基磺酰基和氨基羰基任选地被独立地选自烷基和烷基磺酰基的一个或两个取代基取代。

[0398] 在一些实施方案中,每个 R^d 独立地选自烷氧基和烷基磺酰氧基,其中:

[0399] 每个所述取代基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基、氰基和氨基羰基的一个或两个取代基取代,其中:

[0400] 氨基、氨基磺酰基和氨基羰基任选地被独立地选自烷基和烷基磺酰基的一个或两个取代基取代。

[0401] 在一些实施方案中,每个 R^d 独立地选自烷氧基和烷基磺酰氧基,其中:

[0402] 每个所述取代基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基、氰基和氨基羰基的一个或两个取代基取代。

[0403] 在一些实施方案中,每个 R^d 是独立地选择的烷氧基。

[0404] 在一些实施方案中,每个 R^d 是独立地选择的烷基磺酰氧基。

[0405] B12. 取代基 R^I

[0406] 每个 R^I 独立地选自烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基、氨基羰基、烷氧基羰基、碳环基羰基和杂环基羰基,其中:

[0407] (a) 烷基羰基、烯基羰基和炔基羰基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、叠氮基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷基羰氧基、烯基羰氧基、炔基羰氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或多个取代基取代,和

[0408] (b) 氨基羰基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基烷基、碳环基、杂环基、烷基磺酰基和烷基磺酰基氨基的一个或两个取代基取代,其中:

[0409] 碳环基和杂环基任选地被独立地选自卤素、烷基和氧代的一个或两个取代基取代。

[0410] 在一些实施方案中,每个 R^I 独立地选自烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基、氨基羰基、烷氧基羰基、碳环基羰基和杂环基羰基,其中所述取代基不是取代的。

[0411] 在一些实施方案中,每个 R^I 独立地选自烷基羰基、氨基羰基、烷氧基羰基、碳环基羰基和杂环基羰基,其中:

[0412] (a) 烷基羰基任选地被选自羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基和氨基羰基的取代基取代,和

[0413] (b) 氨基羰基任选地被选自烷基、烷氧基烷基、烷基磺酰基和烷基磺酰基氨基的取代基取代。

[0414] 在一些实施方案中,每个 R^I 独立地选自烷基羰基和氨基羰基,其中:

[0415] 氨基羰基任选地被选自烷基、烷氧基烷基、烷基磺酰基和烷基磺酰基氨基的取代基取代。

[0416] 在一些实施方案中,每个 R^I 独立地选自烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基和氨基羰基,其中:

[0417] (a) 烷基羰基、烯基羰基和炔基羰基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、叠氮基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷基羰氧基、烯基

羰氧基、炔基羰氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或多个取代基取代,和

[0418] (b) 氨基羰基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基和烷基磺酰基氨基的一个或两个取代基取代。

[0419] 在上述实施方案的一些中,每个 R^I 独立地选自烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基和氨基羰基,其中所述取代基不是取代的。

[0420] 在一些实施方案中,每个 R^I 独立地选自烷基羰基和氨基羰基,其中:

[0421] (a) 烷基羰基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、叠氮基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或两个取代基取代,和

[0422] (b) 氨基羰基任选地被独立地选自烷基和烷基磺酰基氨基的一个或两个取代基取代。

[0423] 在一些实施方案中,每个 R^I 独立地选自烷基羰基和氨基羰基,其中:

[0424] (a) 烷基羰基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基、氰基和氨基羰基的一个或两个取代基取代,和

[0425] (b) 氨基羰基任选地被独立地选自烷基和烷基磺酰基氨基的一个或两个取代基取代。

[0426] 在一些实施方案中,每个 R^I 独立地选自烷基羰基和氨基羰基,其中:

[0427] 烷基羰基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、叠氮基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或两个取代基取代。

[0428] 在一些实施方案中,每个 R^I 是独立地选择的烷基羰基。

[0429] 在一些实施方案中,每个 R^I 是独立地选择的氨基羰基。

[0430] B13. 取代基 R^J

[0431] 每个 R^J 独立地选自碳环基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、烷基羰基氨基、烯基羰基氨基、炔基羰基氨基、烷氧基羰基氨基、烯氧基羰基氨基、炔氧基羰基氨基、烷基磺酰基氨基、烯基磺酰基氨基、炔基磺酰基氨基、氨基羰基氨基、烷氧基羰基氨基亚氨基、烷基磺酰基氨基亚氨基、烯基磺酰基氨基亚氨基和炔基磺酰基氨基亚氨基,其中:

[0432] (a) 所述取代基的氨基部分任选地被独立地选自碳环基烷基、杂环基烷基、烷基羰氧基、氨基羰基烷基、烷基、烯基、炔基、烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷基羰基、烷基羰氧基烷基和烷基磺酰基的取代基取代,其中:

[0433] (1) 碳环基烷基的碳环基部分和杂环基烷基的杂环基部分任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、羧基、羟基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、卤素、硝基、氰基、叠氮基、氧代和氨基的一个或多个取代基取代,和

[0434] (2) 氨基羰基烷基的氨基部分任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代,

[0435] (b) 所述取代基的烷基、烯基和炔基部分任选地被独立地选自羧基、卤素、氧代、氨基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、羟基、烷氧基、碳环基、杂环基和氰基的一个或多个取代基取代,其中:

[0436] 氨基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基和炔氧基的一个或两个取代基取代,其中:

[0437] 烷基任选地用一个或多个羟基取代;

[0438] (c) 所述取代基的碳环基和杂环基部分任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、羧基、羟基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、卤素、硝基、氰基、叠氮基和氨基的一个或多个取代基取代,其中:

[0439] 氨基任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代。

[0440] 在一些实施方案中,每个 R^f 独立地选自碳环基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、烷基羰基氨基、烯基羰基氨基、炔基羰基氨基、烷氧基羰基氨基、烯氧基羰基氨基、炔氧基羰基氨基、烷基磺酰基氨基、烯基磺酰基氨基、炔基磺酰基氨基、氨基羰基氨基、烷基磺酰基氨基亚氨基、烯基磺酰基氨基亚氨基和炔基磺酰基氨基亚氨基,其中:

[0441] (a) 所述取代基的氨基部分任选地被独立地选自碳环基烷基、杂环基烷基、烷基羰氧基、氨基羰基烷基、烷基、烯基、炔基、烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷氧基羰基、烷基羰氧基烷基和烷基磺酰基的取代基取代,其中:

[0442] (1) 碳环基烷基的碳环基部分和杂环基烷基的杂环基部分任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、羧基、羟基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、卤素、硝基、氰基、叠氮基、氧代和氨基的一个或多个取代基取代,和

[0443] (2) 氨基羰基烷基的氨基部分任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代,

[0444] (b) 所述取代基的烷基、烯基和炔基部分任选地被独立地选自羧基、卤素、氧代、氨基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、羟基、烷氧基、碳环基、杂环基和氰基的一个或多个取代基取代,其中:

[0445] 氨基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基和炔氧基的一个或两个取代基取代,其中:

[0446] 烷基任选地用一个或多个羟基取代;

[0447] (c) 所述取代基的碳环基和杂环基部分任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、羧基、羟基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、卤素、硝基、氰基、叠氮基和氨基的一个或多个取代基取代,其中:

[0448] 氨基任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代;和

[0449] 在上述实施方案的一些中,每个 R^f 独立地选自碳环基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、烷基羰基氨基、烯基羰基氨基、炔基羰基氨基、烷氧基羰基氨基、烯氧基羰基氨基、炔氧基羰基氨基、烷基磺酰基氨基、烯基磺酰基氨基、炔基磺酰基氨基、氨基羰基氨基、烷基磺酰基氨基亚氨基、烯基磺酰基氨基亚氨基和炔基磺酰基氨基亚氨基,其中所述取代基不是取代的。

[0450] 在一些实施方案中,每个 R^f 独立地选自碳环基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、烷基羰基氨基、烷氧基羰基氨基、烷基磺酰基氨基、氨基羰基氨基和烷基磺酰基氨基亚氨基,其中:

[0451] (a) 所述取代基的氨基部分任选地被独立地选自碳环基烷基、杂环基烷基、烷基羰氧基、氨基羰基烷基、烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷氧基羰基、烷基羰氧基烷基和

烷基磺酰基的取代基取代,其中:

[0452] (1) 碳环基烷基的碳环基部分和杂环基烷基的杂环基部分任选地被独立地选自烷基、羧基、羟基、烷氧基、卤素、硝基、氰基、氧代和氨基的一个或两个取代基取代,和

[0453] (2) 氨基羰基烷基的氨基部分任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代,

[0454] (b) 所述取代基的烷基部分任选地被独立地选自羧基、卤素、氧代、氨基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、羟基、烷氧基、碳环基、杂环基和氰基的一个或两个取代基取代,其中:

[0455] 氨基任选地被独立地选自烷基和烷氧基的一个或两个取代基取代,其中:

[0456] 烷基任选地用一个或多个羟基取代;

[0457] (c) 所述取代基的碳环基和杂环基部分任选地被独立地选自烷基、羧基、羟基、烷氧基、卤素、硝基、氰基和氨基的一个或两个取代基取代,其中:

[0458] 氨基任选地用一个或两个独立地选择的烷基取代。

[0459] 在一些实施方案中,每个 R^f 独立地选自碳环基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、烷基磺酰基氨基和烷基磺酰基氨基亚氨基,其中:

[0460] (a) 所述取代基的氨基部分任选地被独立地选自碳环基烷基、杂环基烷基、烷基羰氧基、氨基羰基烷基、烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷氧基羰基、烷基羰氧基烷基和烷基磺酰基的取代基取代,其中:

[0461] (1) 碳环基烷基的碳环基部分和杂环基烷基的杂环基部分任选地被独立地选自烷基、羧基、羟基、烷氧基、卤素、硝基、氰基、氧代和氨基的一个或两个取代基取代,和

[0462] (2) 氨基羰基烷基的氨基部分任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代,

[0463] (b) 所述取代基的烷基部分任选地被独立地选自羧基、卤素、氧代、氨基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、羟基、烷氧基、碳环基、杂环基和氰基的一个或两个取代基取代,其中:

[0464] 氨基任选地被独立地选自烷基和烷氧基的一个或两个取代基取代,其中:

[0465] 烷基任选地用一个或多个羟基取代;

[0466] (c) 所述取代基的碳环基和杂环基部分任选地被独立地选自烷基、羧基、羟基、烷氧基、卤素、硝基、氰基和氨基的一个或两个取代基取代,其中:

[0467] 氨基任选地用一个或两个独立地选择的烷基取代。

[0468] 在一些实施方案中,每个 R^f 独立地选自碳环基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、烷基磺酰基氨基和烷基磺酰基氨基亚氨基,其中:

[0469] 所述取代基的氨基部分任选地被独立地选自碳环基烷基、杂环基烷基、烷基羰氧基、氨基羰基烷基、烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷氧基羰基、烷基羰氧基烷基和烷基磺酰基的取代基取代,其中:

[0470] (1) 碳环基烷基的碳环基部分和杂环基烷基的杂环基部分任选地被独立地选自烷基、羧基、羟基、烷氧基、卤素、硝基、氰基、氧代和氨基的一个或两个取代基取代,和

[0471] (2) 氨基羰基烷基的氨基部分任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代。

[0472] 在一些实施方案中,每个 R^f 独立地选自碳环基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、烷基磺酰基氨基和烷基磺酰基氨基亚氨基,其中:

[0473] 烷基磺酰基氨基和烷基磺酰基氨基亚氨基的烷基部分任选地被独立地选自羧基、卤素、氧代、氨基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、羟基、烷氧基、碳环基、杂环基和氰基的一个或两个取代基取代,其中:

[0474] 氨基任选地被独立地选自烷基和烷氧基的一个或两个取代基取代,其中:

[0475] 烷基任选地用一个或多个羟基取代。

[0476] 在一些实施方案中,每个 R^J 独立地选自碳环基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、烷基磺酰基氨基和烷基磺酰基氨基亚氨基,其中:

[0477] 所述取代基的碳环基和杂环基部分任选地被独立地选自烷基、羧基、羟基、烷氧基、卤素、硝基、氰基和氨基的一个或两个取代基取代。

[0478] 在一些实施方案中,每个 R^J 独立地选自碳环基磺酰基氨基和杂环基磺酰基氨基,其中:

[0479] 所述取代基的碳环基和杂环基部分任选地被独立地选自烷基、羧基、羟基、烷氧基、卤素、硝基、氰基和氨基的一个或两个取代基取代。

[0480] 在一些实施方案中,每个 R^J 独立地选自烷基磺酰基氨基、烯基磺酰基氨基、炔基磺酰基氨基和烷基磺酰基氨基亚氨基,其中:

[0481] (a) 所述取代基的氨基部分任选地被独立地选自碳环基烷基、杂环基烷基、烷基羰氧基、氨基羰基烷基、烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷氧基羰基、烷基羰氧基烷基和烷基磺酰基的取代基取代,其中:

[0482] (1) 碳环基烷基的碳环基部分和杂环基烷基的杂环基部分任选地被独立地选自烷基、羧基、羟基、烷氧基、卤素、硝基、氰基、氧代和氨基的一个或两个取代基取代,和

[0483] (2) 氨基羰基烷基的氨基部分任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代,

[0484] (b) 所述取代基的烷基、烯基和炔基部分任选地被独立地选自羧基、卤素、氧代、氨基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、羟基、烷氧基、碳环基、杂环基和氰基的一个或两个取代基取代,其中:

[0485] 氨基任选地被独立地选自烷基和烷氧基的一个或两个取代基取代,其中:

[0486] 烷基任选地用一个或多个羟基取代。

[0487] 在一些实施方案中,每个 R^J 是独立地选择的烷基磺酰基氨基,其中:

[0488] (a) 烷基磺酰基氨基的氨基部分任选地被独立地选自碳环基烷基、杂环基烷基、烷基羰氧基、氨基羰基烷基、烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷氧基羰基、烷基羰氧基烷基和烷基磺酰基的取代基取代,其中:

[0489] (1) 碳环基烷基的碳环基部分和杂环基烷基的杂环基部分任选地被独立地选自烷基、羧基、羟基、烷氧基、卤素、硝基、氰基、氧代和氨基的一个或两个取代基取代,和

[0490] (2) 氨基羰基烷基的氨基部分任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代,

[0491] (b) 烷基磺酰基氨基的烷基部分任选地被独立地选自羧基、卤素、氧代、氨基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、羟基、烷氧基、碳环基、杂环基和氰基的一个或两个取代基取代,其中:

[0492] 氨基任选地被独立地选自烷基和烷氧基的一个或两个取代基取代,其中:

[0493] 烷基任选地用一个或多个羟基取代。

[0494] 在一些实施方案中,每个 R^J 是独立地选择的烷基磺酰基氨基,其中:

[0495] 烷基磺酰基氨基的氨基部分任选地被独立地选自碳环基烷基、杂环基烷基、烷基羰氧基、氨基羰基烷基、烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷氧基羰基、烷基羰氧基烷基和烷基磺酰基的取代基取代,其中:

[0496] (1) 碳环基烷基的碳环基部分和杂环基烷基的杂环基部分任选地被独立地选自烷基、羧基、羟基、烷氧基、卤素、硝基、氰基、氧代和氨基的一个或两个取代基取代,和

[0497] (2) 氨基羰基烷基的氨基部分任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代。

[0498] 在一些实施方案中,每个 R^J 是独立地选择的烷基磺酰基氨基,其中:

[0499] 烷基磺酰基氨基的氨基部分任选地被独立地选自碳环基烷基、杂环基烷基、烷基羰氧基、氨基羰基烷基、烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷氧基羰基、烷基羰氧基烷基和烷基磺酰基的取代基取代。

[0500] 在一些实施方案中,每个 R^J 是独立地选择的烷基磺酰基氨基,其中:

[0501] 烷基磺酰基氨基的烷基部分任选地被独立地选自羧基、卤素、氧代、氨基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、羟基、烷氧基、碳环基、杂环基和氰基的一个或两个取代基取代,其中:

[0502] 氨基任选地被独立地选自烷基和烷氧基的一个或两个取代基取代,其中:

[0503] 烷基任选地用一个或多个羟基取代。

[0504] 在一些实施方案中,每个 R^J 是独立地选择的烷基磺酰基氨基,其中:

[0505] 烷基磺酰基氨基的烷基部分任选地被独立地选自羧基、卤素、氧代、氨基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、羟基、烷氧基、碳环基、杂环基和氰基的一个或两个取代基取代。

[0506] 在一些实施方案中,每个 R^J 是独立地选择的烷基磺酰基氨基。在一些这样的实施方案中,每个 R^J 是甲基磺酰基氨基。

[0507] 在一些实施方案中,每个 R^J 是独立地选择的烷基磺酰基氨基亚氨基,其中:

[0508] (a) 烷基磺酰基氨基亚氨基的氨基部分任选地被独立地选自碳环基烷基、杂环基烷基、烷基羰氧基、氨基羰基烷基、烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷氧基羰基、烷基羰氧基烷基和烷基磺酰基的取代基取代,其中:

[0509] (1) 碳环基烷基的碳环基部分和杂环基烷基的杂环基部分任选地被独立地选自烷基、羧基、羟基、烷氧基、卤素、硝基、氰基、氧代和氨基的一个或两个取代基取代,和

[0510] (2) 氨基羰基烷基的氨基部分任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代,

[0511] (b) 烷基磺酰基氨基亚氨基的烷基部分任选地被独立地选自羧基、卤素、氧代、氨基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、羟基、烷氧基、碳环基、杂环基和氰基的一个或两个取代基取代,其中:

[0512] 氨基任选地被独立地选自烷基和烷氧基的一个或两个取代基取代,其中:

[0513] 烷基任选地用一个或多个羟基取代。

[0514] 在一些实施方案中,每个 R^J 是独立地选择的烷基磺酰基氨基亚氨基,其中:

[0515] 烷基磺酰基氨基亚氨基的氨基部分任选地被独立地选自碳环基烷基、杂环基烷基、烷基羰氧基、氨基羰基烷基、烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷氧基羰基、烷基羰氧基

基烷基和烷基磺酰基的取代基取代,其中:

[0516] (1) 碳环基烷基的碳环基部分和杂环基烷基的杂环基部分任选地被独立地选自烷基、羧基、羟基、烷氧基、卤素、硝基、氰基、氧代和氨基的一个或两个取代基取代,和

[0517] (2) 氨基羰基烷基的氨基部分任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代。

[0518] 在一些实施方案中,每个 R^J 是独立地选择的烷基磺酰基氨基亚氨基,其中:

[0519] 烷基磺酰基氨基亚氨基的氨基部分任选地被独立地选自碳环基烷基、杂环基烷基、烷基羰氧基、氨基羰基烷基、烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷氧基羰基、烷基羰氧基烷基和烷基磺酰基的取代基取代。

[0520] 在一些实施方案中,每个 R^J 是独立地选择的烷基磺酰基氨基亚氨基,其中:

[0521] 烷基磺酰基氨基亚氨基的烷基部分任选地被独立地选自羧基、卤素、氧代、氨基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、羟基、烷氧基、碳环基、杂环基和氰基的一个或两个取代基取代,其中:

[0522] 氨基任选地被独立地选自烷基和烷氧基的一个或两个取代基取代,其中:

[0523] 烷基任选地用一个或多个羟基取代。

[0524] 在一些实施方案中,每个 R^J 是独立地选择的烷基磺酰基氨基亚氨基,其中:

[0525] 烷基磺酰基氨基亚氨基的烷基部分任选地被独立地选自羧基、卤素、氧代、氨基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、羟基、烷氧基、碳环基、杂环基和氰基的一个或两个取代基取代。

[0526] 在一些实施方案中,每个 R^J 是独立地选择的烷基磺酰基氨基亚氨基。在一些这样的实施方案中,每个 R^J 是甲基磺酰基氨基亚氨基。

[0527] 在一些实施方案中,每个 R^J 独立地选自烷基羰基氨基和烷氧基羰基氨基,其中:

[0528] 所述取代基的烷基部分任选地被独立地选自羧基、卤素、氧代、氨基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、羟基、烷氧基、碳环基、杂环基和氰基的一个或两个取代基取代。

[0529] B14. 取代基 R^K

[0530] 每个 R^K 独立地选自氨基磺酰基、烷基磺酰基、烯基磺酰基和炔基磺酰基,其中:

[0531] (a) 烷基磺酰基、烯基磺酰基和炔基磺酰基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、叠氮基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷基羰氧基、烯基羰氧基、炔基羰氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或多个取代基取代,其中:

[0532] 氨基、氨基磺酰基和氨基羰基任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代;和

[0533] (b) 氨基磺酰基任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代。

[0534] 在上述实施方案的一些中,每个 R^K 独立地选自氨基磺酰基、烷基磺酰基、烯基磺酰基和炔基磺酰基,其中所述取代基不是取代的。

[0535] 在一些实施方案中,每个 R^K 独立地选自氨基磺酰基和烷基磺酰基,其中:

[0536] (a) 烷基磺酰基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或两个取代基取代;和

[0537] (b) 氨基磺酰基任选地用一个或两个独立地选择的烷基取代。在一些实施方案中,

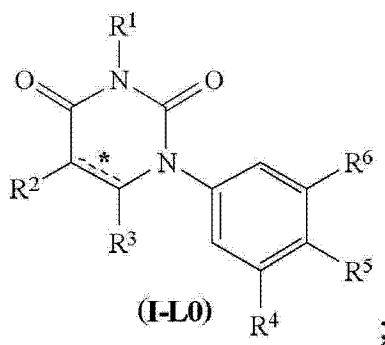
每个 R^k 独立地选自氨基磺酰基和烷基磺酰基。

[0538] C. 式 I 的化合物实施方案

[0539] 上面讨论了取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 L 、 R^A 、 R^B 、 R^C 、 R^D 、 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的各种实施方案。这些取代基实施方案可以组合而形成式 I 化合物的各种实施方案。通过组合上述取代基实施方案形成的式 I 化合物的所有实施方案均在本发明的范围内, 下面提供式 I 化合物的一些例示性实施方案。

[0540] 在一些实施方案中, 式 I 的化合物结构上相应于式 I-L0:

[0541]



[0542] $\text{---}^*\text{---}$ 选自碳-碳单键和碳-碳双键;

[0543] R^1 选自氢和甲基;

[0544] R^4 选自氢和卤素;

[0545] R^3 选自氢和卤素;

[0546] R^4 选自 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基, 其中:

[0547] (a) C_1 - C_4 -烷基任选地被独立地选自卤素、氧代、羟基、烷氧基和三甲基甲硅烷基的最多三个取代基取代, 和

[0548] (b) C_3 - C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基任选地被独立地选自烷基、卤素和烷基磺酰基氨基的一个或两个取代基取代;

[0549] R^5 选自氢、羟基、烷氧基和卤素;

[0550] R^6 选自稠合二环杂环基和稠合二环碳环基, 其中每个取代基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的一个、两个或三个取代基取代;

[0551] 每个 R^E 独立地选自氯、氟、硝基、羟基、氧代、羧基、氨基、亚氨基、醛基和烷基氨基;

[0552] 每个 R^F 是任选地被选自羧基、卤素、氨基、亚氨基和氨基磺酰基的取代基取代的独立地选择的烷基, 其中:

[0553] 氨基、亚氨基和氨基磺酰基任选地被独立地选自烷基、烷基磺酰基和烷基磺酰基氨基的一个或两个取代基取代;

[0554] 每个 R^I 独立地选自烷基羰基和氨基羰基, 其中:

[0555] 氨基羰基任选地被选自烷基、烷氧基烷基、烷基磺酰基和烷基磺酰基氨基的取代基取代;

[0556] 每个 R^J 独立地选自烷基磺酰基氨基、烯基磺酰基氨基、炔基磺酰基氨基和烷基磺酰基氨基亚氨基, 其中:

[0557] (a) 所述取代基的氨基部分任选地被独立地选自碳环基烷基、杂环基烷基、烷基羰

氧基、氨基羰基烷基、烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷氧基羰基、烷基羰氧基烷基和烷基磺酰基的取代基取代,其中:

[0558] (1) 碳环基烷基的碳环基部分和杂环基烷基的杂环基部分任选地被独立地选自烷基、羧基、羟基、烷氧基、卤素、硝基、氰基、氧代和氨基的一个或两个取代基取代,和

[0559] (2) 氨基羰基烷基的氨基部分任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代,

[0560] (b) 所述取代基的烷基、烯基和炔基部分任选地被独立地选自羧基、卤素、氧代、氨基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、羟基、烷氧基、碳环基、杂环基和氰基的一个或两个取代基取代,其中:

[0561] 氨基任选地被独立地选自烷基和烷氧基的一个或两个取代基取代,其中:

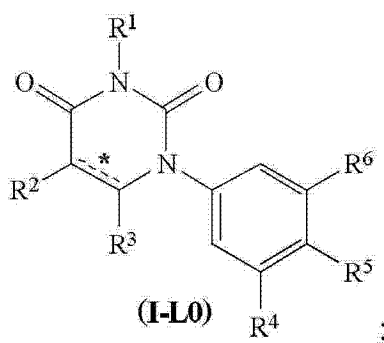
[0562] 烷基任选地用一个或多个羟基取代;和

[0563] 每个 R^k 独立地选自氨基磺酰基和烷基磺酰基,其中:

[0564] (a) 烷基磺酰基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或两个取代基取代;和

[0565] (b) 氨基磺酰基任选地用一个或两个独立地选择的烷基取代。在一些实施方案中,式 I 的化合物结构上相应于式 I-L0:

[0566]



[0567] $\text{---}^*\text{---}$ 选自碳-碳单键和碳-碳双键;

[0568] R^1 是氢;

[0569] R^2 选自氢和卤素;

[0570] R^3 是氢;

[0571] R^4 是叔丁基;

[0572] R^5 选自氢、羟基、甲氧基和卤素;

[0573] R^6 是选自萘基、二氢萘基、四氢萘基、六氢萘基、八氢萘基、十氢萘基、茚基、二氢茚基、六氢茚基、八氢茚基、并环戊二烯基、八氢并环戊二烯基和六氢并环戊二烯基的稠合二环碳环基,其中每个取代基被选自 R^F 和 R^J 的取代基取代;

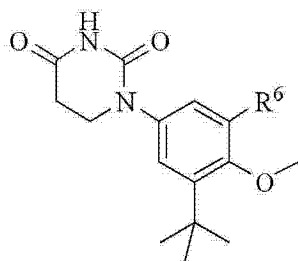
[0574] R^F 是烷基磺酰基氨基烷基;和

[0575] R^J 是烷基磺酰基氨基。

[0576] 式 I 化合物 (和其盐) 的例子示于下表 1 ~ 9。下面的合成举例提供了逐步合成这些化合物中的一些的教导。其余化合物利用一般制备方法、下面的具体合成举例和 / 或本申请中的讨论来制备。

[0577] 表 1

[0578]



[0579]

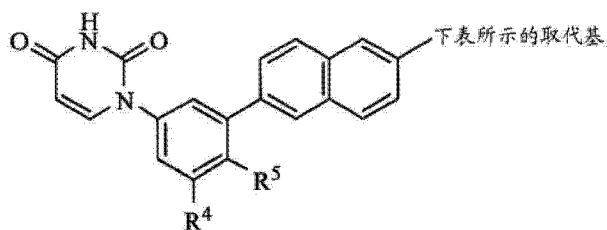
化合物	R ⁶	
	环/环结构	取代基
IA-L0-2.1	苯并咪唑-2-基	-5-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L0-2.2	苯并噻唑-2-基	-6-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L0-2.3	苯并噻唑-2-基	---
IA-L0-2.4	苯并噻唑-2-基	-5-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L0-2.5	苯并噻唑-2-基	-6-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L0-2.6	苯并噻唑-2-基	-6-NO ₂
IA-L0-2.7	苯并噻唑-2-基	-5-NO ₂
IA-L0-2.8	苯并噻唑-2-基	-5-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L0-2.9	萘-2-基	-6-N(H)S(O) ₂ CH ₃

[0580]

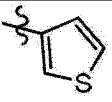
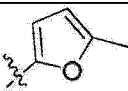
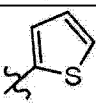
化合物	R ⁶	
	环/环结构	取代基
IA-L0-2.10	苯并咪唑-2-基	-5-N[S(O) ₂ CH ₃] ₂

[0581] 表 2

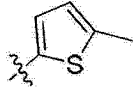
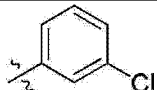
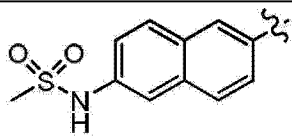
[0582]



[0583]

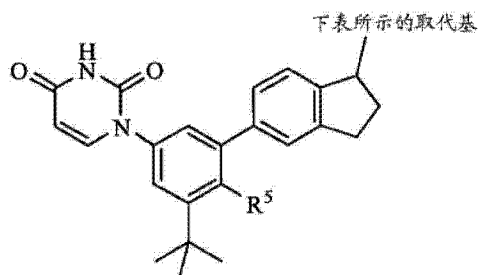
化合物	R ⁴	R ⁵	取代基
IB-L0-2.1	-C(CH ₃) ₃	-OCH ₃	-H
IB-L0-2.2	-C(CH ₃) ₃	-OCH ₃	-OCH ₃
IB-L0-2.3	-C(CH ₃) ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.8	-C(CH ₃) ₃	-H	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.14	-C(CH ₃) ₃	-Cl	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.23	-C(CH ₃) ₃	-OC(H) ₂ CH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.52	-C(CH ₃) ₂ C(H) ₂ C(H) ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.53		-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.54	-C(CH ₃) ₂ C(H) ₂ OH	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.56	-CF ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.57	-I	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.58		-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.59	呋喃-2-基	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.60	-C(F) ₂ CF ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.61		-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.64	呋喃-3-基	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.66	-C(CH ₃) ₂ C(H) ₂ OCH ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.68	-S(O) ₂ CH ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.69	-Br	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃

[0584]

化合物	R ⁴	R ⁵	取代基
IB-L0-2.70	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$	$-\text{OCH}_3$	$-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$
IB-L0-2.71	苯基	$-\text{OCH}_3$	$-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$
IB-L0-2.72	$-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$	$-\text{OCH}_3$	$-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$
IB-L0-2.73		$-\text{OCH}_3$	$-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$
IB-L0-2.74		$-\text{OCH}_3$	$-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$
IB-L0-2.75	$-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$	$-\text{OCH}_3$	$-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$
IB-L0-2.76		$-\text{OCH}_3$	$-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$
IB-L0-2.77	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$	$-\text{OCH}_3$	$-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$
IB-L0-2.78	$-\text{C}\equiv\text{CSi}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{OCH}_3$	$-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$

[0585] 表 3

[0586]



[0587]

化合物	R ⁵	取代基
IB-L0-2.4	$-\text{OCH}_3$	$= \text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$
IB-L0-2.7	$-\text{H}$	$= \text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$
IB-L0-2.9	$-\text{OCH}_3$	$(\text{S})-\text{C}(\text{H})_2\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$
IB-L0-2.10	$-\text{OCH}_3$	$(\text{R})-\text{F}$ 和 $-\text{C}(\text{H})_2\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$
IB-L0-2.12	$-\text{OCH}_3$	$-\text{F}$ 和 $-\text{C}(\text{H})_2\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$
IB-L0-2.15	$-\text{OCH}_3$	$(\text{R})-\text{C}(\text{H})_2\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$
IB-L0-2.17	$-\text{OCH}_3$	$-\text{C}(\text{H})_2\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$

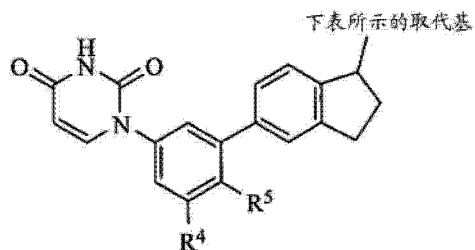
IB-L0-2. 20	-OCH ₃	(S)-F 和 -C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2. 22	-OCH ₃	(S)-C(CH ₃) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2. 24	-OCH ₃	= NN(H)C(O)OCH ₃

[0588]

IB-L0-2. 25	-OCH ₃	-CH ₃ 和 -C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2. 29	-OCH ₃	-C(CH ₃) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2. 31	-OCH ₃	-N(H)N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2. 34	-OCH ₃	-C(O)N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2. 36	-OCH ₃	-OH
IB-L0-2. 37	-OCH ₃	(R)-C(CH ₃) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2. 44	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2. 50	-OCH ₃	= O

[0589] 表 4

[0590]

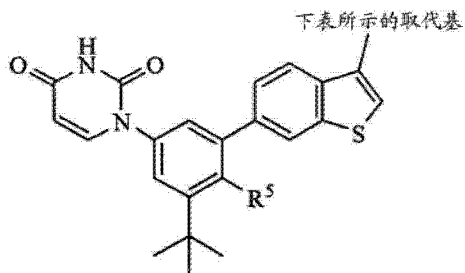


[0591]

化合物	R ⁴	R ⁵	取代基
IB-L0-2.51		-OCH ₃	=NN(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.55	呋喃-2-基	-OCH ₃	=NN(H)S(O) ₂ CH ₃

[0592] 表 5

[0593]

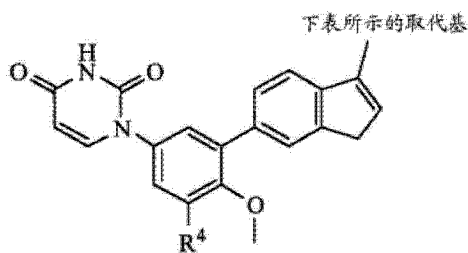


[0594]

化合物	R ⁵	取代基
IB-L0-2. 11	-OCH ₃	C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2. 21	-OCH ₃	-C(H) ₂ N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2. 35	-Cl	-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃

[0595] 表 6

[0596]

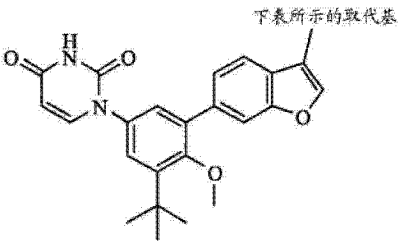


[0597]

化合物	R ⁴	取代基
IB-L0-2.13	-C(CH ₃) ₃	-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.16	-C(CH ₃) ₃	-C(H) ₂ N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.41	-C(CH ₃) ₃	-C(CH ₃) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.62		-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.63		-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.65	呋喃-2-基	-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.67	呋喃-3-基	-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃

[0598] 表 7

[0599]

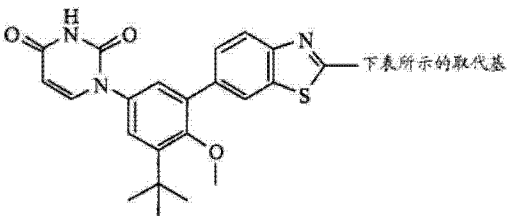


[0600]

化合物	取代基
IB-L0-2. 18	-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2. 42	-CH ₃

[0601] 表 8

[0602]

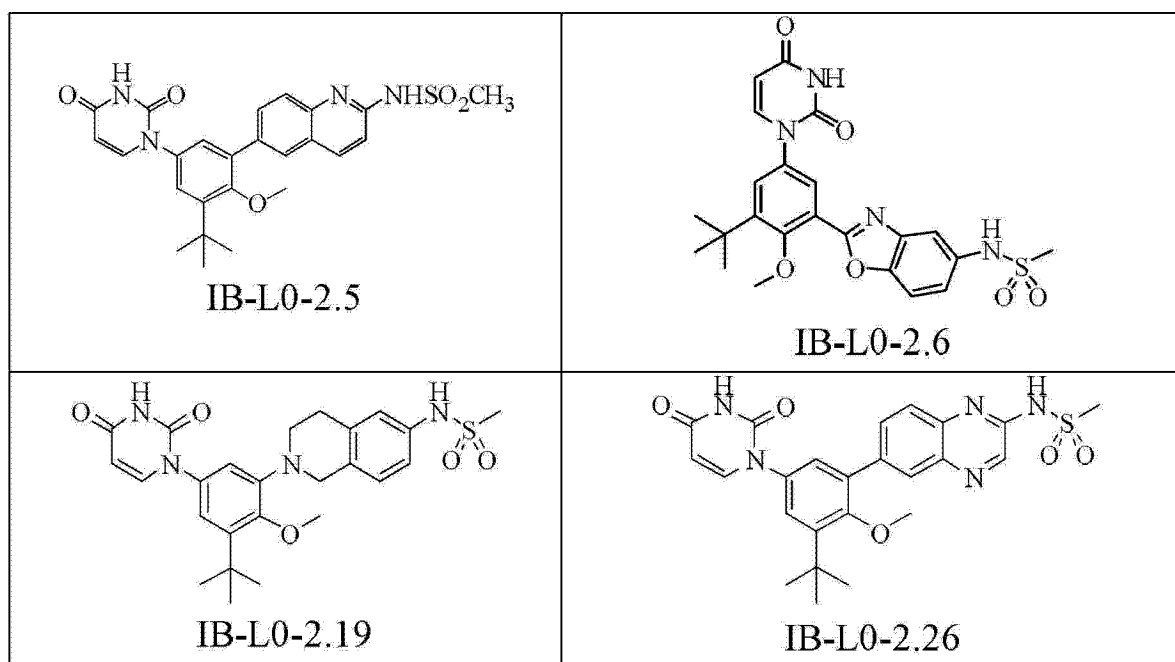


[0603]

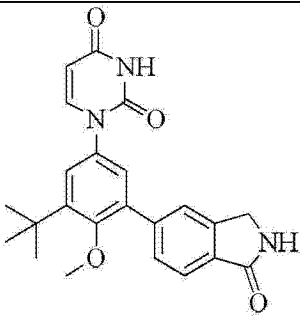
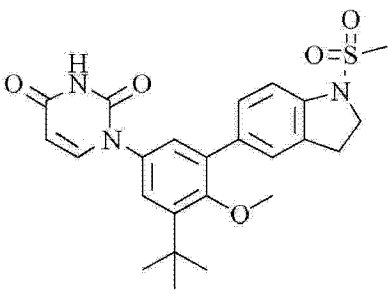
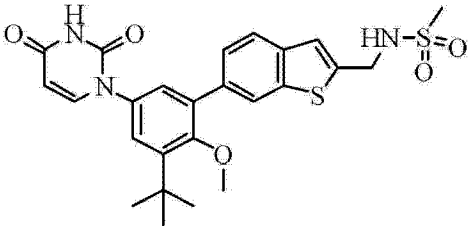
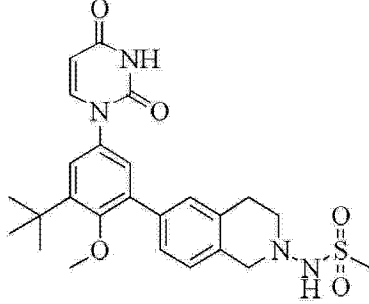
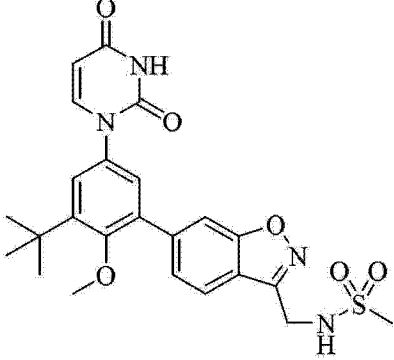
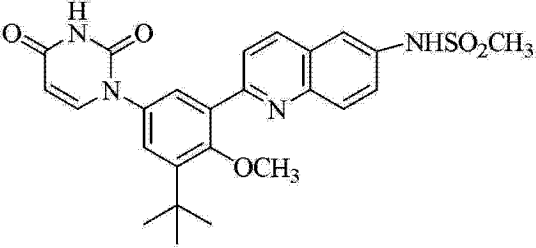
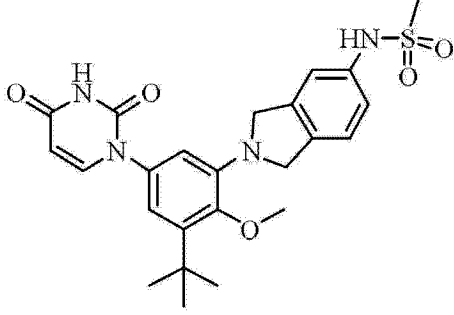
化合物	取代基
IB-L0-2.27	-NH ₂
IB-L0-2.28	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.33	-H
IB-L0-2.38	-Cl
IB-L0-2.39	-NH ₂
IB-L0-2.46	-N(H)C(H) ₂ C(H) ₂ CH ₃
IB-L0-2.47	
IB-L0-2.49	-N(H)C(O)CH ₃

[0604] 表 9

[0605]



[0606]

 IB-L0-2.30	 IB-L0-2.32
 IB-L0-2.40	 IB-L0-2.43
 IB-L0-2.45	 IB-L0-2.48
 IB-L0-2.79	

[0607] D. 异构体

[0608] 本发明也部分地涉及式 I 化合物（和其盐）的所有异构体（即，结构和立体异构体）。结构异构体包括链和位置异构体。立体异构体包括 E/Z 异构体（即，关于一个或多个双键的异构体）、对映体（即，在所有立体中心具有相反构型的立体异构体）和非对映异构体（即，在一个或多个立体中心具有相同构型的立体异构体，但是在其他立体中心不同）。

[0609] E. 盐

[0610] 本发明也部分地涉及式 I 化合物的所有盐。由于盐的一种或多种性能,因而化合物的盐可能是有利的,例如,在不同温度和湿度下的药物稳定性增强,或在水或其他溶剂中具有所需的溶解性。如果意图将盐给予至患者(例如,与体外使用相对),盐优选是药物可接受的和/或生理可相容的。术语“药物可接受的”在本专利申请中作为形容词,是指被修饰的名词适于作为药物或作为药物的一部分。药物可接受的盐包括常用于形成碱金属盐和形成游离酸或游离碱的加成盐的盐。一般而言,例如,通常可以通过适宜的酸或碱与本发明的化合物反应的常规方式来制备这些盐。

[0611] 式 I 化合物的药物可接受的酸加成盐可以用无机酸或有机酸制备。通常适合的无机酸的例子包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸和磷酸。适合的有机酸一般包括例如脂肪族、环脂肪族、芳香族、芳香脂肪族、杂环、羧基和磺酸类有机酸。通常适合的有机酸盐的具体例子包括乙酸盐、三氟乙酸盐、甲酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、乙醇酸盐、葡糖酸盐、二葡糖酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、葡糖醛酸盐、马来酸盐、富马酸盐、丙酮酸盐、天门冬氨酸盐、谷氨酸盐、苯甲酸盐、邻氨基苯甲酸盐、甲磺酸盐、硬脂酸盐、水杨酸盐、对羟基苯甲酸盐、苯基乙酸盐、扁桃酸盐、双羟萘酸盐(巴莫酸盐)、乙烷磺酸盐、苯磺酸盐、泛酸盐、2-羟基乙烷磺酸盐、磺胺酸盐、环己基氨基磺酸盐、藻朊酸、 β -羟基丁酸盐、半乳糖二酸盐、半乳糖醛酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、十二烷基硫酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、庚酸盐、己酸盐、烟酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、果胶酸盐、2-萘磺酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、三甲基乙酸盐、硫代氰酸盐、对甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。

[0612] 式 I 化合物的药物可接受的碱加成盐包括例如金属盐和有机盐。优选的金属盐包括碱金属(第 Ia 族)盐、碱土金属(第 IIa 族)盐和其他生理可相容的金属盐。这些盐可由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制成。优选的有机盐可由胺如三羟甲基甲胺、二乙胺、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、甲葡胺(N-甲基葡糖胺)和普鲁卡因制成。碱性含氮基团能够用试剂季铵化,如低级烷基(C_1 - C_6)卤化物(例如,甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物)、二烷基硫酸盐(例如,二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸盐)、长链卤化物(例如,癸基、十二烷基、十四烷基和硬脂基氯化物、溴化物和碘化物)、芳基烷基卤化物(例如,苄基和苯乙基溴化物)等。

[0613] 在一些实施方案中,所述盐是 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢-嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺的钠盐。

[0614] 在一些实施方案中,所述盐是 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺的单钠盐。

[0615] 在一些实施方案中,所述盐是 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢-嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺的二钠盐。

[0616] 在一些实施方案中,所述盐是 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢-嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺的钾盐。

[0617] 在一些实施方案中,所述盐是 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺的单钾盐。

[0618] 在一些实施方案中,所述盐是 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢-嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺的胆碱盐。

[0619] 在一些实施方案中,所述盐是N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺的单胆碱盐。

[0620] F. 纯度

[0621] 任何纯度水平的(包括纯的和基本纯的)式I化合物(和其盐)均在本发明的范围内。针对化合物/盐/异构体的术语“基本纯的”是指含有所述化合物/盐/异构体的制剂/组合物含有大于约85重量%的所述化合物/盐/异构体,优选大于约90重量%的所述化合物/盐/异构体,优选大于约95重量%的所述化合物/盐/异构体,优选大于约97重量%的所述化合物/盐/异构体,优选大于约99重量%的所述化合物/盐/异构体。

[0622] G. 本发明的一些具体化合物和盐的晶型

[0623] G1. N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺(化合物IB-L0-2.3)的晶型。

[0624] 本发明也部分地涉及N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺(化合物IB-L0-2.3)的晶型,即下述的溶剂化物、水合物和无溶剂晶型。

[0625] G1A. IB-L0-2.3 溶剂化物

[0626] 本发明也部分地涉及化合物IB-L0-2.3的乙醇溶剂化物。

[0627] 在一些实施方案中,乙醇溶剂化物的X-射线粉末衍射图包括选自 8.3 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 10.6 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 26.9 ± 0.2 和 29.4 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,乙醇溶剂化物的X-射线粉末衍射图包括选自 8.3 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 10.6 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 26.9 ± 0.2 和 29.4 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,乙醇溶剂化物的X-射线粉末衍射图包括选自 8.3 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 10.6 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 26.9 ± 0.2 和 29.4 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0628] 在一些实施方案中,乙醇溶剂化物的X-射线粉末衍射图包括选自 8.3 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 10.0 ± 0.2 、 10.6 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 26.9 ± 0.2 和 29.4 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,乙醇溶剂化物的X-射线粉末衍射图包括选自 8.3 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 10.0 ± 0.2 、 10.6 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 26.9 ± 0.2 和 29.4 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的三个或更多个峰。在其他实施方案中,乙醇溶剂化物的X-射线粉末衍射图包括选自 8.3 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 10.0 ± 0.2 、 10.6 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 26.9 ± 0.2 和 29.4 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0629] 在一些实施方案中,乙醇溶剂化物的X-射线粉末衍射图基本如图1所示。图1中峰的 2θ 值(和其强度)如下: $8.25(54)$ 、 $9.67(74)$ 、 $9.92(63)$ 、 $10.59(21)$ 、 $13.64(49)$ 、 $17.25(40)$ 、 $17.51(20)$ 、 $19.19(66)$ 、 $19.43(100)$ 、 $22.75(19)$ 、 $26.92(25)$ 和 $29.39(18)$ 。

[0630] 本发明也部分地涉及化合物IB-L0-2.3的乙腈溶剂化物。

[0631] 在一些实施方案中,乙腈溶剂化物的X-射线粉末衍射图包括选自 5.3 ± 0.2 、 8.3 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 10.5 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 和 19.5 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 。

的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,乙腈溶剂化物的 X-射线粉末衍射图包括选自 5.3 ± 0.2 、 8.3 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 10.5 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 和 19.5 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,乙腈溶剂化物的 X-射线粉末衍射图包括选自 5.3 ± 0.2 、 8.3 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 10.5 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 和 19.5 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0632] 在一些实施方案中,乙腈溶剂化物的 X-射线粉末衍射图包括选自 5.3 ± 0.2 、 8.3 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 10.5 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 22.0 ± 0.2 、 22.8 ± 0.2 和 27.2 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,乙腈溶剂化物的 X-射线粉末衍射图包括选自 5.3 ± 0.2 、 8.3 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 10.5 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 22.0 ± 0.2 、 22.8 ± 0.2 和 27.2 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,乙腈溶剂化物的 X-射线粉末衍射图包括选自 5.3 ± 0.2 、 8.3 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 10.5 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 22.0 ± 0.2 、 22.8 ± 0.2 和 27.2 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0633] 在一些实施方案中,乙腈溶剂化物的 X-射线粉末衍射图基本如图 3 所示。图 3 中峰的 2θ 值(和其强度)如下: $5.27(14)$ 、 $8.29(33)$ 、 $9.72(100)$ 、 $10.53(20)$ 、 $13.77(67)$ 、 $17.25(38)$ 、 $17.69(17)$ 、 $19.05(63)$ 、 $19.47(58)$ 、 $22.05(19)$ 、 $22.75(16)$ 和 $27.17(21)$ 。

[0634] 本发明也部分地涉及化合物 IB-L0-2.3 的乙酸乙酯溶剂化物。

[0635] 在一些实施方案中,乙酸乙酯溶剂化物的 X-射线粉末衍射图包括选自 7.9 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 10.6 ± 0.2 、 18.7 ± 0.2 、 38.5 ± 0.2 和 44.7 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,乙酸乙酯溶剂化物的 X-射线粉末衍射图包括选自 7.9 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 10.6 ± 0.2 、 18.7 ± 0.2 、 38.5 ± 0.2 和 44.7 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,乙酸乙酯溶剂化物的 X-射线粉末衍射图包括选自 7.9 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 10.6 ± 0.2 、 18.7 ± 0.2 、 38.5 ± 0.2 和 44.7 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0636] 在一些实施方案中,乙酸乙酯溶剂化物的 X-射线粉末衍射图包括选自 7.9 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 10.6 ± 0.2 、 13.7 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 18.7 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 22.0 ± 0.2 、 28.2 ± 0.2 、 38.5 ± 0.2 和 44.7 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,乙酸乙酯溶剂化物的 X-射线粉末衍射图包括选自 7.9 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 10.6 ± 0.2 、 13.7 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 18.7 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 22.0 ± 0.2 、 28.2 ± 0.2 、 38.5 ± 0.2 和 44.7 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,乙酸乙酯溶剂化物的 X-射线粉末衍射图包括选自 7.9 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 10.6 ± 0.2 、 13.7 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 18.7 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 22.0 ± 0.2 、 28.2 ± 0.2 、 38.5 ± 0.2 和 44.7 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0637] 在一些实施方案中,乙酸乙酯的 X-射线粉末衍射图基本如图 4 所示。图 4 中峰的 2θ 值(和其强度)如下: $7.94(24)$ 、 $9.33(26)$ 、 $9.72(13)$ 、 $10.58(23)$ 、 $13.71(19)$ 、 $17.40(28)$ 、 $18.72(44)$ 、 $21.69(8)$ 、 $22.04(10)$ 、 $28.23(8)$ 、 $38.45(100)$ 和 $44.66(95)$ 。

[0638] 本发明也部分地涉及化合物 IB-L0-2.3 的 2-丙醇溶剂化物。

[0639] 在一些实施方案中,2-丙醇溶剂化物的 X-射线粉末衍射图包括选自 8.2 ± 0.2 、

9.3±0.2、10.1±0.2、16.3±0.2、18.1±0.2、18.6±0.2、19.4±0.2、21.6±0.2 和 22.5±0.2 2 θ ° 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,2-丙醇溶剂化物的 X-射线粉末衍射图包括选自 8.2±0.2、9.3±0.2、10.1±0.2、16.3±0.2、18.1±0.2、18.6±0.2、19.4±0.2、21.6±0.2 和 22.5±0.2 2 θ ° 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,2-丙醇溶剂化物的 X-射线粉末衍射图包括选自 8.2±0.2、9.3±0.2、10.1±0.2、16.3±0.2、18.1±0.2、18.6±0.2、19.4±0.2、21.6±0.2 和 22.5±0.2 2 θ ° 的五个或更多个峰。

[0640] 在一些实施方案中,2-丙醇溶剂化物的 X-射线粉末衍射图包括选自 8.2±0.2、9.3±0.2、10.1±0.2、16.3±0.2、18.1±0.2、18.6±0.2、19.4±0.2、21.6±0.2、22.5±0.2、23.8±0.2、26.0±0.2 和 28.0±0.2 2 θ ° 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,2-丙醇溶剂化物的 X-射线粉末衍射图包括选自 8.2±0.2、9.3±0.2、10.1±0.2、16.3±0.2、18.1±0.2、18.6±0.2、19.4±0.2、21.6±0.2、22.5±0.2、23.8±0.2、26.0±0.2 和 28.0±0.2 2 θ ° 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,2-丙醇溶剂化物的 X-射线粉末衍射图包括选自 8.2±0.2、9.3±0.2、10.1±0.2、16.3±0.2、18.1±0.2、18.6±0.2、19.4±0.2、21.6±0.2、22.5±0.2、23.8±0.2、26.0±0.2 和 28.0±0.2 2 θ ° 的五个或更多个峰。

[0641] 在一些实施方案中,2-丙醇溶剂化物的 X-射线粉末衍射图基本如图 5 所示。图 5 中峰的 2 θ 值(和其强度)如下:8.18(32)、9.26(100)、10.12(81)、16.28(93)、18.11(30)、18.59(63)、19.40(67)、21.57(60)、22.51(31)、23.82(29)、25.94(24) 和 28.05(29)。

[0642] 本发明也部分地涉及化合物 IB-L0-2.3 的甲醇溶剂化物。

[0643] 在一些实施方案中,甲醇溶剂化物的 X-射线粉末衍射图包括选自 8.4±0.2、9.7±0.2、10.1±0.2、13.8±0.2、17.4±0.2、19.3±0.2 和 19.6±0.2 2 θ ° 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,甲醇溶剂化物的 X-射线粉末衍射图包括选自 8.4±0.2、9.7±0.2、10.1±0.2、13.8±0.2、17.4±0.2、19.3±0.2 和 19.6±0.2 2 θ ° 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,甲醇溶剂化物的 X-射线粉末衍射图包括选自 8.4±0.2、9.7±0.2、10.1±0.2、13.8±0.2、17.4±0.2、19.3±0.2 和 19.6±0.2 2 θ ° 的五个或更多个峰。

[0644] 在一些实施方案中,甲醇溶剂化物的 X-射线粉末衍射图包括选自 8.4±0.2、9.7±0.2、10.1±0.2、13.5±0.2、13.8±0.2、17.4±0.2、19.3±0.2、19.6±0.2 和 27.1±0.2 2 θ ° 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,甲醇溶剂化物的 X-射线粉末衍射图包括选自 8.4±0.2、9.7±0.2、10.1±0.2、13.5±0.2、13.8±0.2、17.4±0.2、19.3±0.2、19.6±0.2 和 27.1±0.2 2 θ ° 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,甲醇溶剂化物的 X-射线粉末衍射图包括选自 8.4±0.2、9.7±0.2、10.1±0.2、13.5±0.2、13.8±0.2、17.4±0.2、19.3±0.2、19.6±0.2 和 27.1±0.2 2 θ ° 的五个或更多个峰。

[0645] 在一些实施方案中,甲醇溶剂化物的 X-射线粉末衍射图基本如图 6 所示。图 6 中峰的 2 θ 值(和其强度)如下:8.36(48)、9.74(65)、10.05(74)、13.55(24)、13.79(69)、17.40(32)、19.30(80)、19.58(100) 和 27.08(24)。

[0646] 本发明也部分地涉及化合物 IB-L0-2.3 的 1-丙醇溶剂化物。

[0647] 在一些实施方案中,1-丙醇溶剂化物的X-射线粉末衍射图包括选自 8.2 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、 15.7 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 和 22.8 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,1-丙醇溶剂化物的X-射线粉末衍射图包括选自 8.2 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、 15.7 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 和 22.8 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,1-丙醇溶剂化物的X-射线粉末衍射图包括选自 8.2 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、 15.7 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 和 22.8 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0648] 在一些实施方案中,1-丙醇溶剂化物的X-射线粉末衍射图包括选自 8.2 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、 10.5 ± 0.2 、 15.7 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 和 22.8 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,1-丙醇溶剂化物的X-射线粉末衍射图包括选自 8.2 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、 10.5 ± 0.2 、 15.7 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 和 22.8 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,1-丙醇溶剂化物的X-射线粉末衍射图包括选自 8.2 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、 10.5 ± 0.2 、 15.7 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 和 22.8 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0649] 在一些实施方案中,1-丙醇溶剂化物的X-射线粉末衍射图基本如图7所示。图7中峰的 2θ 值(和其强度)如下:8.15(27)、9.26(87)、10.08(84)、10.47(62)、15.73(40)、16.24(100)、18.37(41)、18.59(49)、19.33(50)、20.97(28)、21.65(71)和22.81(44)。

[0650] 本发明也部分地涉及通过将化合物IB-L0-2.3悬浮在相应溶剂中来制备上述溶剂化物的方法。

[0651] G1B. 无溶剂IB-L0-2.3

[0652] 本发明也部分地涉及化合物IB-L0-2.3的无溶剂晶型。

[0653] 在一些实施方案中,无溶剂化合物IB-L0-2.3的X-射线粉末衍射图包括选自 6.2 ± 0.2 、 7.9 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 和 18.3 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,无溶剂化合物IB-L0-2.3的X-射线粉末衍射图包括选自 6.2 ± 0.2 、 7.9 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 和 18.3 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,无溶剂化合物IB-L0-2.3的X-射线粉末衍射图包括选自 6.2 ± 0.2 、 7.9 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 和 18.3 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0654] 在一些实施方案中,无溶剂化合物IB-L0-2.3的X-射线粉末衍射图包括选自 6.2 ± 0.2 、 7.9 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 和 26.5 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,无溶剂化合物IB-L0-2.3的X-射线粉末衍射图包括选自 6.2 ± 0.2 、 7.9 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 和 26.5 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,无溶剂化合物IB-L0-2.3的X-射线粉末衍射图包括选自 6.2 ± 0.2 、 7.9 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 和 26.5 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的五个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,无溶剂化合物IB-L0-2.3的X-射线粉末衍射图包括选自 6.2 ± 0.2 、 7.9 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、

14.9±0.2、16.2±0.2、18.3±0.2、19.8±0.2 和 26.5±0.2 $2\theta^\circ$ 的八个或更多个峰。

[0655] 在一些实施方案中,无溶剂化合物 IB-L0-2.3 的 X-射线粉末衍射图基本如图 8 所示。图 8 中峰的 2θ 值(和其强度)如下:6.20(36)、7.85(66)、9.89(61)、10.12(75)、14.87(27)、16.19(89)、18.32(100)、19.82(77) 和 26.53(34)。

[0656] 本发明也部分地涉及通过使上述 IB-L0-2.3 溶剂化物的一种去溶剂化来制备化合物 IB-L0-2.3 的无溶剂晶型的方法。通过在 $\sim 125^\circ\text{C}$ 下加热溶剂化物固体约 10min 可以使溶剂化物去溶剂化。

[0657] G1C. IB-L0-2.3 水合物

[0658] 本发明也部分地涉及化合物 IB-L0-2.3 的水合物。

[0659] 在一些实施方案中,水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 6.4±0.2、12.9±0.2、17.9±0.2 和 18.9±0.2 $2\theta^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 6.4±0.2、12.9±0.2、17.9±0.2 和 18.9±0.2 $2\theta^\circ$ 的三个或更多个峰。

[0660] 在一些实施方案中,水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 6.4±0.2、12.9±0.2、17.5±0.2、17.9±0.2、18.9±0.2 和 24.4±0.2 $2\theta^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 6.4±0.2、12.9±0.2、17.5±0.2、17.9±0.2、18.9±0.2 和 24.4±0.2 $2\theta^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 6.4±0.2、12.9±0.2、17.5±0.2、17.9±0.2、18.9±0.2 和 24.4±0.2 $2\theta^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0661] 在一些实施方案中,水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 6.4±0.2、12.7±0.2、12.9±0.2、14.1±0.2、15.7±0.2、17.2±0.2、17.5±0.2、17.9±0.2、18.9±0.2、21.2±0.2、24.4±0.2 和 25.0±0.2 $2\theta^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 6.4±0.2、12.7±0.2、12.9±0.2、14.1±0.2、15.7±0.2、17.2±0.2、17.5±0.2、17.9±0.2、18.9±0.2、21.2±0.2、24.4±0.2 和 25.0±0.2 $2\theta^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 6.4±0.2、12.7±0.2、12.9±0.2、14.1±0.2、15.7±0.2、17.2±0.2、17.5±0.2、17.9±0.2、18.9±0.2、21.2±0.2、24.4±0.2 和 25.0±0.2 $2\theta^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0662] 在一些实施方案中,水合物的 X-射线粉末衍射图基本如图 9 所示。图 9 中峰的 2θ 值(和其强度)如下:6.42(60)、12.71(33)、12.89(58)、14.05(17)、15.68(18)、17.22(44)、17.53(100)、17.86(51)、18.87(77)、21.25(17)、24.35(28) 和 24.95(20)。

[0663] 本发明也部分地涉及通过将上述无溶剂晶体化合物悬浮在水中来制备水合物的方法。通过将 300mg 无溶剂晶体化合物在 2ml 水中于 45°C 下悬浮 4 天来制备水合物。

[0664] G2. N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基))-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺单钠盐的晶型

[0665] 本发明也部分地涉及 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基))-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺单钠盐的晶型,即下述模式 A、模式 B 和模式 C 晶型。

[0666] 本发明部分地涉及模式 A 晶体单钠盐。

[0667] 在一些实施方案中,模式 A 单钠盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.6 ± 0.2 、 10.4 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 22.8 ± 0.2 和 23.9 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,模式 A 单钠盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.6 ± 0.2 、 10.4 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 22.8 ± 0.2 和 23.9 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,模式 A 单钠盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.6 ± 0.2 、 10.4 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 22.8 ± 0.2 和 23.9 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0668] 在一些实施方案中,模式 A 单钠盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.6 ± 0.2 、 10.4 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 22.8 ± 0.2 、 23.3 ± 0.2 和 23.9 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,模式 A 单钠盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.6 ± 0.2 、 10.4 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 22.8 ± 0.2 、 23.3 ± 0.2 和 23.9 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,模式 A 单钠盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.6 ± 0.2 、 10.4 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 22.8 ± 0.2 、 23.3 ± 0.2 和 23.9 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0669] 在一些实施方案中,模式 A 单钠盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.6 ± 0.2 、 10.4 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 22.8 ± 0.2 、 23.3 ± 0.2 、 23.9 ± 0.2 和 28.3 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,模式 A 单钠盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.6 ± 0.2 、 10.4 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 22.8 ± 0.2 、 23.3 ± 0.2 、 23.9 ± 0.2 和 28.3 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,模式 A 单钠盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.6 ± 0.2 、 10.4 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 22.8 ± 0.2 、 23.3 ± 0.2 、 23.9 ± 0.2 和 28.3 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的五个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,模式 A 单钠盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.6 ± 0.2 、 10.4 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 22.8 ± 0.2 、 23.3 ± 0.2 、 23.9 ± 0.2 和 28.3 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的八个或更多个峰。

[0670] 在一些实施方案中,模式 A 单钠盐的 X-射线粉末衍射图基本如图 10 所示。图 10 中峰的 2θ 值(和其强度)如下: $4.64(62)$ 、 $10.41(38)$ 、 $12.04(38)$ 、 $15.62(44)$ 、 $15.99(44)$ 、 $18.63(49)$ 、 $22.77(60)$ 、 $23.29(40)$ 、 $23.93(100)$ 和 $28.31(56)$ 。

[0671] 本发明也部分地涉及制备模式 A 单钠盐的方法。通过将 1M NaOH 水溶液 (0.548ml) 加到化合物 IB-L0-2.3 (225.72mg) 中,用晶体 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基))-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺二钠盐(按下述制备)作为晶种加到生成的悬浮液中并在环境条件下平衡生成的悬浮液,从而制备模式 A 单钠盐。在第二天,通过溶液介导的过程形成模式 A 单钠盐。基于结晶过程,盐的化学计量量被假设为 1 : 1。

[0672] 本发明也部分地涉及模式 B 晶体单钠盐。

[0673] 在一些实施方案中,模式 B 单钠盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 5.4 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 14.4 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 和 23.7 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,模式 B 单钠盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 5.4 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 14.4 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 和

23.7±0.2 2θ° 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,模式B单钠盐的X-射线粉末衍射图包括选自 5.4±0.2、10.8±0.2、14.4±0.2、16.3±0.2、17.0±0.2、21.6±0.2、22.1±0.2 和 23.7±0.2 2θ° 的五个或更多个峰。

[0674] 在一些实施方案中,模式B单钠盐的X-射线粉末衍射图包括选自 5.4±0.2、10.8±0.2、14.4±0.2、16.3±0.2、17.0±0.2、18.8±0.2、19.2±0.2、19.6±0.2、21.6±0.2、22.1±0.2、23.7±0.2、28.8±0.2、29.1±0.2 和 31.8±0.2 2θ° 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,模式B单钠盐的X-射线粉末衍射图包括选自 5.4±0.2、10.8±0.2、14.4±0.2、16.3±0.2、17.0±0.2、18.8±0.2、19.2±0.2、19.6±0.2、21.6±0.2、22.1±0.2、23.7±0.2、28.8±0.2、29.1±0.2 和 31.8±0.2 2θ° 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,模式B单钠盐的X-射线粉末衍射图包括选自 5.4±0.2、10.8±0.2、14.4±0.2、16.3±0.2、17.0±0.2、18.8±0.2、19.2±0.2、19.6±0.2、21.6±0.2、22.1±0.2、23.7±0.2、28.8±0.2、29.1±0.2 和 31.8±0.2 2θ° 的五个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,模式B单钠盐的X-射线粉末衍射图包括选自 5.4±0.2、10.8±0.2、14.4±0.2、16.3±0.2、17.0±0.2、18.8±0.2、19.2±0.2、19.6±0.2、21.6±0.2、22.1±0.2、23.7±0.2、28.8±0.2、29.1±0.2 和 31.8±0.2 2θ° 的八个或更多个峰。

[0675] 在一些实施方案中,模式B单钠盐的X-射线粉末衍射图包括选自 5.4±0.2、10.8±0.2、14.4±0.2、16.3±0.2、17.0±0.2、18.8±0.2、19.2±0.2、19.6±0.2、21.6±0.2、22.1±0.2、23.7±0.2、28.8±0.2、29.1±0.2 和 31.8±0.2 2θ° 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,模式B单钠盐的X-射线粉末衍射图包括选自 5.4±0.2、10.8±0.2、14.4±0.2、16.3±0.2、17.0±0.2、18.8±0.2、19.2±0.2、19.6±0.2、21.6±0.2、22.1±0.2、23.7±0.2、29.1±0.2 和 31.8±0.2 2θ° 的两个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,模式B单钠盐的X-射线粉末衍射图包括选自 5.4±0.2、10.8±0.2、14.4±0.2、16.3±0.2、17.0±0.2、18.8±0.2、19.2±0.2、19.6±0.2、21.6±0.2、22.1±0.2、23.7±0.2 和 31.8±0.2 2θ° 的两个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,模式B单钠盐的X-射线粉末衍射图包括选自 5.4±0.2、10.8±0.2、14.4±0.2、16.3±0.2、17.0±0.2、18.8±0.2、19.2±0.2、19.6±0.2、21.6±0.2、22.1±0.2、23.7±0.2 和 31.8±0.2 2θ° 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,模式B单钠盐的X-射线粉末衍射图包括选自 5.4±0.2、10.8±0.2、14.4±0.2、16.3±0.2、17.0±0.2、18.8±0.2、19.2±0.2、21.6±0.2、22.1±0.2 和 23.7±0.2 2θ° 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,模式B单钠盐的X-射线粉末衍射图包括选自 5.4±0.2、10.8±0.2、14.4±0.2、16.3±0.2、17.0±0.2、21.6±0.2、22.1±0.2 和 23.7±0.2 2θ° 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,模式B单钠盐的X-射线粉末衍射图包括选自 5.4±0.2、10.8±0.2、14.4±0.2、16.3±0.2、17.0±0.2、21.6±0.2、22.1±0.2 和 23.7±0.2 2θ° 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,模式B单钠盐的X-射线粉末衍射图包括选自 5.4±0.2、10.8±0.2、16.3±0.2、22.1±0.2 和 23.7±0.2 2θ°

的三个或更多个峰。

[0676] 在一些实施方案中,模式 B 单钠盐的 X-射线粉末衍射图包括在 5.4 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 和 16.3 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的峰。在一些这样的实施方案中,模式 B 单钠盐的 X-射线粉末衍射图包括在 5.4 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 和 22.1 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的峰。在另一些这样的实施方案中,模式 B 单钠盐的 X-射线粉末衍射图包括在 5.4 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 和 23.7 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的峰。在另一些这样的实施方案中,模式 B 单钠盐的 X-射线粉末衍射图包括在 5.4 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 14.4 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 和 23.7 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的峰。在另一些这样的实施方案中,模式 B 单钠盐的 X-射线粉末衍射图包括在 5.4 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 14.4 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 和 23.7 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的峰。在另一些这样的实施方案中,模式 B 单钠盐的 X-射线粉末衍射图包括在 5.4 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 14.4 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 和 23.7 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的峰。在另一些这样的实施方案中,模式 B 单钠盐的 X-射线粉末衍射图包括在 5.4 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 14.4 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 19.6 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 、 23.7 ± 0.2 和 31.8 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的峰。在另一些这样的实施方案中,模式 B 单钠盐的 X-射线粉末衍射图包括在 5.4 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 14.4 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 19.6 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 、 23.7 ± 0.2 、 28.8 ± 0.2 和 31.8 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的峰。在另一些这样的实施方案中,模式 B 单钠盐的 X-射线粉末衍射图包括在 5.4 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 14.4 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 19.6 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 、 23.7 ± 0.2 、 29.1 ± 0.2 和 31.8 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的峰。在另一些这样的实施方案中,模式 B 单钠盐的 X-射线粉末衍射图包括在 5.4 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 14.4 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 19.6 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 、 23.7 ± 0.2 、 28.8 ± 0.2 、 29.1 ± 0.2 和 31.8 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的峰。

[0677] 在一些实施方案中,模式 B 单钠盐的 X-射线粉末衍射图基本如图 12 所示。图 12 中峰的 2θ 值 (和其强度) 如下: $5.36(100)$ 、 $10.75(42)$ 、 $14.43(20)$ 、 $16.34(60)$ 、 $17.00(25)$ 、 $18.83(18)$ 、 $19.24(18)$ 、 $19.66(12)$ 、 $21.64(29)$ 、 $22.12(41)$ 、 $23.73(32)$ 、 $28.83(9)$ 、 $29.10(9)$ 和 $31.78(10)$ 。

[0678] 本发明也部分地涉及制备模式 B 单钠盐的方法。通过将模式 A 单钠盐 (例如, $\sim 30\text{mg}$) 悬浮在室温下的各种有机溶剂 (例如, $\sim 125\mu\text{l}$ 乙腈、乙醇、1-丙醇或 2-丙醇) 中可以制备模式 B 单钠盐。通过将模式 B 单钠盐作为晶种加到溶液中可以制备模式 B 单钠盐。将化合物 IB-L0-2.3 (12.5g) 溶解在 $\sim 68^\circ\text{C}$ 的 DMSO (37.5ml) 中。加入溶解在 6.3ml 水中的 1.04g NaOH 、 6.3ml 2-丙醇和 12.5ml $35.2:1\text{v/v}$ 2-丙醇/水。将在 12.5ml $35.2:1\text{v/v}$ 2-丙醇/水中形成浆液的 125mg 模式 B 晶种接种溶液,将结晶化浆液在 $\sim 68^\circ\text{C}$ 下孵育 $\sim 1.5\text{h}$ 。在 $\sim 7\text{h}$ 内加入 $\sim 68^\circ\text{C}$ 下的 175ml $35.2:1\text{v/v}$ 2-丙醇/水,在 $\geq 7\text{h}$ 内将结晶化浆液冷却到 $\sim 0^\circ\text{C}$ 。过滤分离出晶体,并通过 PXRD 分析。然后晶体在 $\sim 50^\circ\text{C}$ 下真空干燥 (大约 3 英寸汞柱)。通过 PXRD 分析干燥的晶体,与干燥前的样品相比,没有表现出变化。通过离子色谱证实模式 B 单钠盐的化学计量量。

[0679] 本发明也部分地涉及模式 C 晶体单钠盐。

[0680] 在一些实施方案中,模式 C 单钠盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 5.0 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 和 22.7 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,模式 C 单钠盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 5.0 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 和 22.7 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的三个或更多个峰。

[0681] 在一些实施方案中,模式 C 单钠盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 5.0 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 和 22.7 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,模式 A 单钠盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 5.0 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 和 22.7 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,模式 A 单钠盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 5.0 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 和 22.7 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0682] 在一些实施方案中,模式 C 单钠盐的 X-射线粉末衍射图基本如图 14 所示。图 14 中峰的 2θ 值(和其强度)如下: $4.97(100)$ 、 $12.03(24)$ 、 $17.55(32)$ 、 $17.80(77)$ 、 $18.79(23)$ 和 $22.74(33)$ 。

[0683] 本发明也部分地涉及制备模式 C 单钠盐的方法。模式 C 单钠盐制备如下。将模式 B 单钠盐(100mg)溶解在 70°C 的 $400\mu\text{l}$ DMSO 和 2ml $12:1\text{v/v}$ 2-丙醇/ H_2O 中。将模式 B 单钠盐晶种加到溶液中,然后在 20min 内将溶液冷却到环境温度。过滤生成模式 C 单钠盐的晶体。

[0684] G3. N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺二钠盐的晶型

[0685] 本发明也部分地涉及 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺二钠盐的晶型。

[0686] 在一些实施方案中,二钠盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.8 ± 0.2 、 9.6 ± 0.2 、 10.5 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 16.8 ± 0.2 和 23.0 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,二钠盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.8 ± 0.2 、 9.6 ± 0.2 、 10.5 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 16.8 ± 0.2 和 23.0 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,二钠盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.8 ± 0.2 、 9.6 ± 0.2 、 10.5 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 16.8 ± 0.2 和 23.0 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0687] 在一些实施方案中,二钠盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.8 ± 0.2 、 9.6 ± 0.2 、 10.5 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 16.8 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 23.0 ± 0.2 和 23.3 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,二钠盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.8 ± 0.2 、 9.6 ± 0.2 、 10.5 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 16.8 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 23.0 ± 0.2 和 23.3 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,二钠盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.8 ± 0.2 、 9.6 ± 0.2 、 10.5 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 16.8 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 23.0 ± 0.2 和 23.3 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0688] 在一些实施方案中,二钠盐的 X-射线粉末衍射图基本如图 15 所示。图 15 中峰的 2θ 值(和其强度)如下: $4.80(100)$ 、 $9.59(10)$ 、 $10.51(13)$ 、 $12.98(11)$ 、 $14.56(8)$ 、

15.38(12)、16.84(6)、22.68(10)、23.04(6) 和 23.33(4)。

[0689] 本发明也部分地涉及制备二钠盐的方法。通过将化合物 IB-L0-2.3(52.83mg) 悬浮在 1M NaOH 水溶液 (1.1ml) 中 (摩尔比化合物:NaOH 为 1 : 10) 来制备二钠盐。将溶液加热到 36℃, 固体完全溶解生成透明溶液。将溶液自然冷却到环境温度, 盐在 24h 内结晶化。可选择地, 通过将化合物 IB-L0-2.3(51mg) 悬浮在 EtOH(1ml) 中来制备二钠盐。加入 1.2ml 5 : 1v/v EtOH/H₂O 中的 NaOH(2.1 摩尔当量)。浓缩反应混合物, 加入 2ml 乙腈以诱发结晶化。通过离子色谱确定该固体的化学计量量。

[0690] G4. N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺单钾盐的晶型。

[0691] 本发明也部分地涉及 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺单钾盐的晶型。

[0692] 在一些实施方案中, 单钾盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 5.0±0.2、9.9±0.2、11.3±0.2、13.3±0.2、16.9±0.2、18.1±0.2、19.1±0.2、20.0±0.2、21.1±0.2、23.5±0.2、24.8±0.2 和 25.7±0.2 2θ° 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中, 单钾盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 5.0±0.2、9.9±0.2、11.3±0.2、13.3±0.2、16.9±0.2、18.1±0.2、19.1±0.2、20.0±0.2、21.1±0.2、23.5±0.2、24.8±0.2 和 25.7±0.2 2θ° 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中, 单钾盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 5.0±0.2、9.9±0.2、11.3±0.2、13.3±0.2、16.9±0.2、18.1±0.2、19.1±0.2、20.0±0.2、21.1±0.2、23.5±0.2、24.8±0.2 和 25.7±0.2 2θ° 的五个或更多个峰。

[0693] 在一些实施方案中, 单钾盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 5.0±0.2、9.9±0.2、11.3±0.2、13.3±0.2、16.9±0.2、18.1±0.2、19.1±0.2、20.0±0.2、21.1±0.2、21.5±0.2、23.5±0.2、24.8±0.2 和 25.7±0.2 2θ° 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中, 单钾盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 5.0±0.2、9.9±0.2、11.3±0.2、13.3±0.2、16.9±0.2、18.1±0.2、19.1±0.2、20.0±0.2、21.1±0.2、21.5±0.2、23.5±0.2、24.8±0.2 和 25.7±0.2 2θ° 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中, 单钾盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 5.0±0.2、9.9±0.2、11.3±0.2、13.3±0.2、16.9±0.2、18.1±0.2、19.1±0.2、20.0±0.2、21.1±0.2、21.5±0.2、23.5±0.2、24.8±0.2 和 25.7±0.2 2θ° 的五个或更多个峰。

[0694] 在一些实施方案中, 单钾盐的 X-射线粉末衍射图基本如图 17 所示。图 17 中峰的 2θ 值 (和其强度) 如下: 4.97(100)、9.94(7)、11.33(15)、13.28(7)、16.91(5)、18.13(7)、19.14(4)、20.00(4)、21.13(4)、21.45(4)、23.54(4)、24.84(3) 和 25.67(6)。

[0695] 本发明也部分地涉及制备单钾盐的方法。在水性介质中制备单钾盐。将 0.366ml 1M KOH 水溶液加到 150.56mg 化合物 IB-L0-2.3 (摩尔比 1 : 1.2) 中。生成的悬浮液在环境条件下平衡。在第二天, 通过溶液介导的过程形成单钾盐。可选择地, 通过将化合物 IB-L0-2.3(300mg) 悬浮在 3ml 乙腈中来制备单钾盐。加入 1.3mL H₂O 中的 KOH(2.1 摩尔当量)。加入额外的 1ml H₂O 以溶解所有固体。然后, 加入 12ml 乙腈以诱发结晶化。通过离子色谱证实盐的化学计量量。

[0696] G5. N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯

基)萘-2-基)甲烷磺胺单胆碱盐的晶型

[0697] 本发明也部分地涉及 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺单胆碱盐的晶型,即下述的模式 A 和模式 B 晶型。

[0698] 本发明部分地涉及模式 A 晶体单胆碱盐。

[0699] 在一些实施方案中,模式 A 单胆碱盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 10.9 ± 0.2 、 12.1 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 和 21.9 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,模式 A 单胆碱盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 10.9 ± 0.2 、 12.1 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 和 21.9 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,模式 A 单胆碱盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 10.9 ± 0.2 、 12.1 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 和 21.9 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0700] 在一些实施方案中,模式 A 单胆碱盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 10.9 ± 0.2 、 12.1 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 和 21.9 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,模式 A 单胆碱盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 10.9 ± 0.2 、 12.1 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 和 21.9 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,模式 A 单胆碱盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 10.9 ± 0.2 、 12.1 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 和 21.9 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0701] 在一些实施方案中,模式 A 单胆碱盐的 X-射线粉末衍射图基本如图 19 所示。图 19 中峰的 2θ 值(和其强度)如下:10.94(42)、12.06(20)、12.96(26)、13.42(64)、13.64(27)、15.51(18)、16.98(78)、17.81(26)、18.32(100)、19.49(48)、19.70(33) 和 21.91(22)。

[0702] 本发明也部分地涉及制备模式 A 单胆碱盐的方法。在四氢呋喃(THF)和甲醇的溶剂混合物中进行制备。将化合物 IB-L0-2.3(56.79mg)溶解在 60°C 的 THF 中,加入 40.01mg 氢氧化胆碱溶液(45wt%,甲醇中),使得摩尔比为 1 : 1.2。经自然冷却到环境温度形成晶体。

[0703] 本发明也部分地涉及模式 B 晶体单胆碱盐。

[0704] 在一些实施方案中,模式 B 单胆碱盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 8.0 ± 0.2 、 9.4 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 13.7 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 和 22.1 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,模式 B 单胆碱盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 8.0 ± 0.2 、 9.4 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 13.7 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 和 22.1 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,模式 B 单胆碱盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 8.0 ± 0.2 、 9.4 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 13.7 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 和 22.1 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0705] 在一些实施方案中,模式 B 单胆碱盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 8.0 ± 0.2 、 9.4 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 13.7 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 和 22.1 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,模式 B 单胆碱盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 8.0 ± 0.2 、 9.4 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 13.7 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 和 22.1 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,模式 B 单胆碱盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 8.0 ± 0.2 、 9.4 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 13.7 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 和 22.1 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0706] 在一些实施方案中,模式 B 单胆碱盐的 X-射线粉末衍射图基本如图 21 所示。图 21 中峰的 2θ 值(和其强度)如下:7.96(41)、9.38(34)、10.96(24)、12.98(76)、13.34(33)、13.72(37)、15.90(100)、17.03(60)、17.42(37)、18.30(31)、18.85(93)、19.82(90)、21.76(38) 和 22.06(46)。

[0707] 本发明也部分地涉及制备模式 B 单胆碱盐的方法。通过在乙酸乙酯中使非晶胆碱盐悬浮 7 天进行制备。

[0708] G6. N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺二胆碱盐的晶型

[0709] 本发明也部分地涉及 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺二胆碱盐的晶型。

[0710] 在一些实施方案中,二胆碱盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 8.6 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 12.9 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 和 21.9 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,二胆碱盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 8.6 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 12.9 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 和 21.9 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,二胆碱盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 8.6 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 12.9 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 和 21.9 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0711] 在一些实施方案中,二胆碱盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 8.6 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 12.9 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 、 21.9 ± 0.2 和 22.1 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,二胆碱盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 8.6 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 12.9 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 、 21.9 ± 0.2 和 22.1 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,二胆碱盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 8.6 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 12.9 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 、 21.9 ± 0.2 和 22.1 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0712] 在一些实施方案中,二胆碱盐的 X-射线粉末衍射图基本如图 23 所示。图 23 中峰的 2θ 值(和其强度)如下:8.62(28)、10.98(29)、12.93(50)、15.88(100)、17.03(42)、17.47(29)、18.88(66)、19.82(57)、21.89(42)、2.07(41)。

[0713] 本发明也部分地涉及制备二胆碱盐的方法。通过将化合物 IB-L0-2.3(200mg) 悬浮在 0.75ml MeOH 中进行制备。加入 MeOH 中的氢氧化胆碱(210ml,45wt%,2.10 摩尔当

量)。浓缩反应混合物,加入 4ml 乙腈和 6ml 乙酸异丙酯。然后将痕量的化合物 IB-L0-2.3 单钾盐晶种(如上所述)接种到反应混合物中。反应混合物不久后开始结晶化。通过溶液¹H NMR 确定盐的化学计量量。

[0714] H. 组合物

[0715] 本发明也部分地涉及含有一种或多种本发明的化合物和/或盐(包括上面部分 G 中所述的晶体化合物和盐)的组合物。在一些实施方案中,所述组合物含有上面部分 G 中所述的一种或多种基本上相纯的晶型(化合物/盐/溶剂化物/水合物)。所述组合物可以是药物组合物。

[0716] 在一些实施方案中,组合物还含有一种或多种额外治疗剂。所述治疗剂可以但不必须是额外的 HCV 抑制剂。

[0717] 优选的组合物取决于给予方法,通常含有一种或多种常规的药物可接受的载体、佐剂和/或运载体(统称为“赋型剂”)。药物配方一般在例如 Hoover, J., Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., 1975) 和 Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Lippincott Williams & Wilkins, 2005) 中有讨论。

[0718] 口服给予的固体剂型包括例如胶囊、片剂、丸剂、粉末和颗粒。在这种固体剂型中,化合物或盐通常与一种或多种赋型剂组合。如果通过口服给予,则化合物或盐可以与例如乳糖、蔗糖、淀粉粉末、烷酸的纤维素酯、纤维素烷基酯、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸和硫酸的钠和钙盐、明胶、洋槐树胶、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和/或聚乙烯醇混合,然后压片或封装,以方便给予。这种胶囊或片剂可以含有控制释放的配方,例如,可以以化合物或盐在羟基丙基甲基纤维素中的分散体提供。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可以含有缓冲剂,如柠檬酸钠、碳酸或碳酸氢镁或钙。另外,片剂和丸剂还可以具有肠溶包衣。

[0719] 口服给予的液剂剂型包括例如药物可接受的乳液(包括水包油型和油包水乳液)、溶液(包括水和非水溶液)、悬浮液(包括水和非水悬浮液)、糖浆和含有本领域中常用的惰性稀释剂(例如,水)的西也剂。这种组合物还可以含有例如润湿剂、乳化剂、悬浮剂、调味剂(例如,增甜剂)和/或芳香剂。

[0720] 胃肠外给予包括皮下注射、静脉注射、肌肉注射、胸骨内注射和输液。可注射的制剂(例如,无菌可注射的水或油悬浮液)可以使用适合的分散剂、润湿剂和/或悬浮剂根据已知技术配制。可接受的运载体和溶剂包括例如水、1,3-丁二醇、林格氏溶液、等渗氯化钠溶液、刺激性少的非挥发性油(例如,合成的单-或二甘油酯)、脂肪酸(例如,油酸)、二甲基乙酰胺、表面活性剂(例如,离子和非离子型洗涤剂)和/或聚乙二醇。

[0721] 胃肠外给予给予制剂可以例如用具有口服给予制剂中使用的一种或多种赋型剂的无菌粉末或颗粒制备。本发明的化合物或盐可溶于水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苧基醇、氯化钠和/或各种缓冲剂。如有必要,可以用适合的酸、碱或缓冲剂调节 pH 值。

[0722] 直肠给予的栓剂可以例如通过将本发明的化合物或盐与在普通温度下是固体但在直肠温度下是液体并因此在直肠中融化而释放药物的适合无刺激赋型剂混合来制备。适合的赋型剂包括例如可可脂、合成的甘油单、二或三酸脂、脂肪酸和/或聚乙二醇。

[0723] 局部给予包括透皮给予的使用,如贴剂或离子电渗装置。

[0724] 还可以使用药物领域中已知的其他赋型剂和给予模式。

[0725] 化合物或盐的优选的总日剂量（单或分次给予）通常约 0.001 ~ 约 100mg/kg, 更优选约 0.001 ~ 约 30mg/kg, 再更优选约 0.01 ~ 约 10mg/kg (即, mg 化合物或盐 / kg 体重)。剂量单位组合物可以含有这种量或其次倍量以构成日剂量。在许多情况下, 化合物或盐的给予会反复多次。如果需要, 多剂量 / 天通常可以用来增加日总剂量。

[0726] 影响优选的剂量方案的因素包括患者的类型、年龄、体重、性别、饮食和病情; 病理病情的严重程度; 给予路线; 药理考虑, 如使用的特定化合物或盐的活性、功效、药代动力学和毒理学; 是否利用药物输送系统; 和化合物或盐是否作为药物组合的一部分进行给予。因此, 实际使用的剂量方案可以有很大的不同, 因此, 可以从上述优选的剂量方案中选择。

[0727] I. 试剂盒

[0728] 本发明也部分地涉及含有一种或多种本发明的化合物和 / 或盐的试剂盒。所述试剂盒可以任选地含有一种或多种额外治疗剂和 / 或例如使用所述试剂盒的指示。

[0729] J. 使用方法

[0730] 本发明也部分地涉及抑制 RNA 病毒复制的方法。所述方法包括将所述病毒暴露于一种或多种本发明的化合物和 / 或盐。在一些实施方案中, 体外抑制 RNA 病毒的复制。在其他实施方案中, 体内抑制 RNA 病毒的复制。在一些实施方案中, 复制受抑制的 RNA 病毒是单链的正义 RNA 病毒。在一些这样的实施方案中, 复制受抑制的 RNA 病毒是源于 Flaviviridae 家族的病毒。在一些这样的实施方案中, 复制受抑制的 RNA 病毒是 HCV。

[0731] 本发明也部分地涉及抑制 HCV RNA 聚合酶的方法。所述方法包括将所述聚合酶暴露于一种或多种本发明的化合物和 / 或盐。在一些实施方案中, 体外抑制 HCV RNA 聚合酶活性。在其他实施方案中, 体内抑制 HCV RNA 聚合酶活性。

[0732] 术语“抑制”指体外或体内降低 RNA 病毒复制 / HCV 聚合酶活性的水平。例如, 如果与病毒暴露于化合物 / 盐之前的 RNA 病毒复制水平相比, 本发明的化合物 / 盐降低 RNA 病毒复制水平至少约 10%, 那么所述化合物 / 盐抑制 RNA 病毒复制。在一些实施方案中, 化合物 / 盐可以抑制 RNA 病毒复制至少约 20%、至少约 30%、至少约 40%、至少约 50%、至少约 60%、至少约 70%、至少约 80%、至少约 90% 或至少约 95%。

[0733] 本发明也部分地涉及治疗可以通过抑制 HCV RNA 聚合酶而治疗的疾病的方法。因此, 本发明也部分地涉及在需要这种治疗的动物中治疗丙型肝炎的方法。这些方法包括给予所述动物一种或多种本发明的化合物和 / 或盐, 以及任选地一种或多种额外治疗剂。在一些实施方案中, 将治疗有效量的化合物和 / 或盐给予至动物。“治疗”是指正在接受治疗的疾病被缓解、抑制、消除、预防、减少风险和 / 或延迟发病。本申请人具体使用术语“治疗”包括将本发明的化合物和 / 或盐给予至作为器官移植候选者的 HCV- 阴性患者。所述治疗方法特别适合于人类, 但也可用于其他动物, 特别是哺乳动物。“治疗有效量”或“有效量”是指实现治疗靶向病症目标的量。

[0734] 在一些实施方案中, 所述方法包括组合治疗, 其中本发明的化合物和 / 或盐与第二种 (或者甚至第三种、第四种等) 化合物, 例如用于治疗丙型肝炎的另一种治疗剂 (例如, 干扰素或干扰素 / 利巴韦林组合, 或 HCV 抑制剂, 例如, HCV 聚合酶抑制剂或 HCV 蛋白酶抑制剂) 共同给予。本发明的化合物和 / 或盐还可与用于治疗丙型肝炎的治疗剂之外的治

疗剂（例如，抗-HIV 剂）共同给予。在这些共同给予实施方案中，本发明的化合物和 / 或盐和第二种等治疗剂可以基本上同时的方式给予（例如，在约 5 分钟内）、以相继方式给予或二者兼有。预期这种组合治疗可以包括在给予另一种治疗之间给予一种治疗剂多次。每种药剂给予之间的时间可以为几秒钟（或更少）至几个小时或几天，并且取决于例如每种组合物和活性成分的性能（例如，效价、溶解性、生物利用度、半衰期和动力学），以及患者的病情。本发明的化合物和 / 或盐和第二种等治疗剂还可以在一个制剂中给予。

[0735] 本发明也部分地涉及一种或多种本发明的化合物和 / 或盐和任选的一种或多种额外治疗剂用于制备药物的用途。在一些实施方案中，所述药物与一种或多种额外治疗剂共同给予。

[0736] 在一些实施方案中，所述药物用于抑制 RNA 病毒的复制。

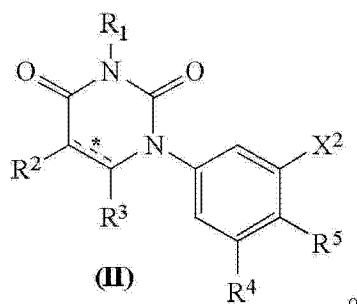
[0737] 在一些实施方案中，所述药物用于治疗丙型肝炎。

[0738] 本发明也部分地涉及一种或多种本发明的化合物和 / 或盐和任选地一种或多种额外治疗剂用作药物的用途。在一些实施方案中，所述药物用于抑制 RNA 病毒的复制。在其他实施方案中，所述药物用于治疗丙型肝炎。

[0739] K. 中间体化合物

[0740] 本发明也部分地涉及结构上相应于式 II 并可用于制备式 I 的化合物（和其盐）（尽管一些中间体象式 I 的化合物那样还可以用作 HCV 抑制剂，且本领域技术人员通过利用例如下述方法可以确定式 II 的化合物的能力）的中间体：

[0741]



[0742] 在式 II 中：

[0743] $\text{---}^*\text{---}$ ，R¹、R²、R³、R⁴和 R⁵如上面对式 I 的化合物的描述；和

[0744] X²是卤素。

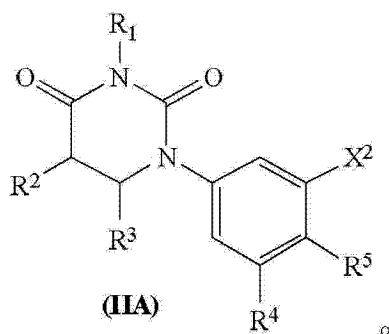
[0745] $\text{---}^*\text{---}$ 、R¹、R²、R³、R⁴和 R⁵的上述各实施方案（及其组合）适用于式 II 的化合物。

关于 X²，在一些实施方案中，X²选自氯、溴和碘。在其他实施方案中，X²选自氯和溴。在其他实施方案中，X²选自氯和碘。在其他实施方案中，X²选自碘和溴。在其他实施方案中，X²是氟。在其他实施方案中，X²是氯。在其他实施方案中，X²是溴。在其他实施方案中，X²是碘。

[0746] $\text{---}^*\text{---}$ 、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和 X²的上述各实施方案可以组合而形成式 II 的化合物的各实施方案，并且这样形成的式 II 的化合物的所有实施方案均在本发明的范围内。式 II 的化合物（和其盐）的一些示例性实施方案如下所示。

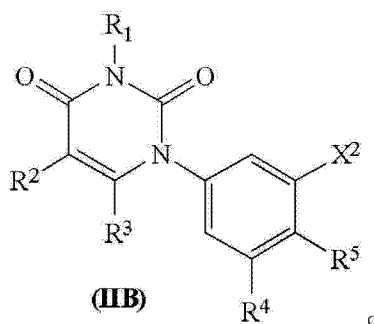
[0747] 在一些实施方案中，式 II 的化合物结构上相应于式 IIA：

[0748]



[0749] 在其他实施方案中,式 II 的化合物结构上相应于式 IIB:

[0750]



[0751] 在式 II 的化合物的一些实施方案中:

[0752] R^1 选自氢、甲基和氮保护基;[0753] R^2 选自氢和卤素;[0754] R^3 选自氢和卤素;[0755] R^4 选自 C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基,其中:[0756] (a) C_1-C_4 -烷基任选地被独立地选自卤素、氧代、羟基、烷氧基和三甲基甲硅烷基的最多三个取代基取代,和[0757] (b) C_3-C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基任选地被独立地选自烷基、卤素和烷基磺酰基氨基的一个或两个取代基取代;[0758] R^5 选自氢、羟基、烷氧基和卤素;和[0759] X^2 选自氯、溴和碘。

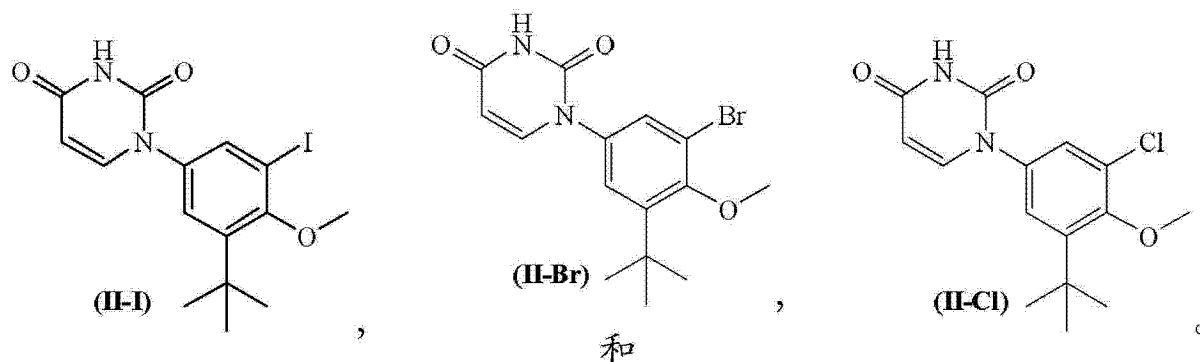
[0760] 在式 II 的化合物的一些实施方案中:

[0761] $\text{--}^*\text{--}$ 是碳-碳双键;[0762] R^1 是氢;[0763] R^2 选自氢和卤素;[0764] R^3 是氢;[0765] R^4 是叔丁基;[0766] R^5 选自氢、羟基和甲氧基;和[0767] X^2 选自溴和碘。

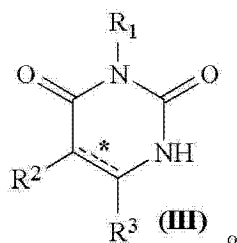
[0768] 在式 II 的化合物的一些实施方案中:

[0769] R^1 选自氢和甲基;[0770] R^2 选自氢和甲基;

- [0771] R^3 选自氢和甲基；
 [0772] R^4 是叔丁基；
 [0773] R^5 选自羟基和甲氧基；和
 [0774] X^2 选自氯、溴和碘。
 [0775] 在式 II 的化合物的一些实施方案中：
 [0776] $\text{--}^*\text{--}$ 是碳 - 碳双键；
 [0777] R^1 是氢；
 [0778] R^2 是氢；
 [0779] R^3 是氢；
 [0780] R^4 是叔丁基；
 [0781] R^5 选自羟基和甲氧基；和
 [0782] X^2 选自氯、溴和碘。
 [0783] 在一些实施方案中，式 II 的化合物选自
 [0784]



- [0785] 以下讨论内容提供了用于制备中间体式 II 的化合物（和其盐）的指示。
 [0786] L. 起始化合物
 [0787] 本发明也部分地涉及结构上相应于式 III 并可用于制备式 II 和 I 的化合物（和其盐）的起始化合物：
 [0788]



- [0789] 在式 III 中， $\text{--}^*\text{--}$ 、 R^1 、 R^2 和 R^3 如上面对式 I 和 II 的化合物的描述。 $\text{--}^*\text{--}$ 、 R^1 、 R^2 和 R^3 的上述各实施方案（及其组合）适用于式 III 的化合物。 $\text{--}^*\text{--}$ 、 R^1 、 R^2 和 R^3 的上述各实施方案可以组合而形成式 III 的化合物的各实施方案，并且这样形成的式 III 的化合物的所有实施方案均在本发明的范围内。式 III 化合物（和其盐）的一些示例性实施方案如下所示。

- [0790] 在式 III 的化合物的一些实施方案中：

[0791] R^1 选自氢、甲基和氮保护基；

[0792] R^2 选自氢和卤素；和

[0793] R^3 选自氢和卤素。

[0794] 在式 III 的化合物的一些实施方案中：

[0795] $\text{--}\overset{*}{\text{C}}\text{--}$ 是碳-碳双键；

[0796] R^1 选自氢；

[0797] R^2 选自氢和卤素；和

[0798] R^3 选自氢。

[0799] 在式 III 的化合物的一些实施方案中：

[0800] R^1 选自氢和甲基；

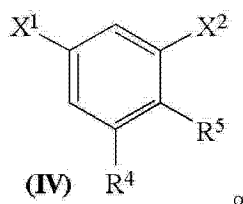
[0801] R^2 选自氢和甲基；和

[0802] R^3 选自氢和甲基。

[0803] 在一些实施方案中，式 III 的化合物是尿嘧啶。

[0804] 本发明也部分地涉及结构上相应于式 IV 并可用于制备式 II 和 I 的化合物（和其盐）的起始化合物：

[0805]



[0806] 在式 IV 中：

[0807] R^4 , R^5 和 X^2 如上面对式 I 和 II 的化合物的描述；和

[0808] X^1 是卤素。

[0809] R^4 , R^5 和 X^2 的上述各实施方案（及其组合）适用于式 IV 的化合物。关于 X^1 ，在一些实施方案中， X^1 选自氯、溴和碘。在其他实施方案中， X^1 选自氯和溴。在其他实施方案中， X^1 选自氯和碘。在其他实施方案中， X^1 选自碘和溴。在其他实施方案中， X^1 是氟。在其他实施方案中， X^1 是氯。在其他实施方案中， X^1 是溴。在其他实施方案中， X^1 是碘。关于 X^1 和 X^2 ，在一些实施方案中， X^1 和 X^2 相同。

[0810] R^4 , R^5 , X^1 和 X^2 的上述各实施方案可以组合而形成式 IV 的化合物的各实施方案，并且这样形成的式 IV 的化合物的所有实施方案均在本发明的范围内。式 IV 的化合物（和其盐）的一些示例性实施方案如下所示。

[0811] 在式 IV 的化合物的一些实施方案中：

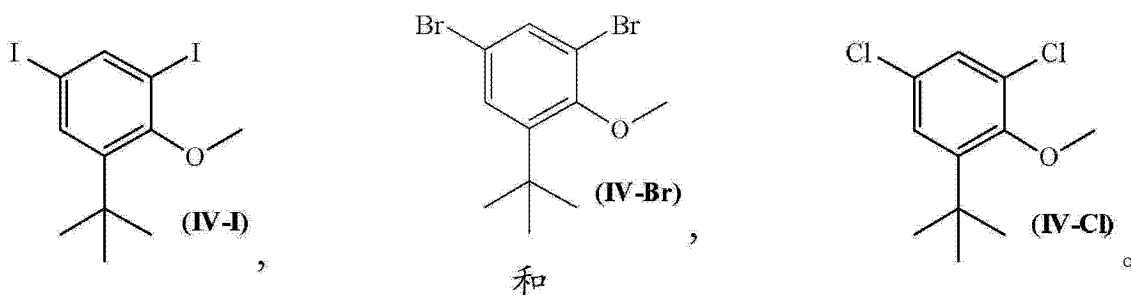
[0812] R^4 选自 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基，其中：

[0813] (a) C_1 - C_4 -烷基任选地被独立地选自卤素、氧代、羟基、烷氧基和三甲基甲硅烷基的最多三个取代基取代，和

[0814] (b) C_3 - C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基任选地被独立地选自烷基、卤素和烷基磺酰基氨基的一个或两个取代基取代；

[0815] R^5 选自氢、羟基和烷氧基；

- [0816] X^1 选自氯、溴和碘 ;和
 [0817] X^2 选自氯、溴和碘。
 [0818] 在式 IV 的化合物的一些实施方案中 :
 [0819] R^4 选自叔丁基 ;
 [0820] R^5 选自氢、羟基和甲氧基 ;
 [0821] X^1 选自溴和碘 ;和
 [0822] X^2 选自溴和碘。
 [0823] 在式 IV 的化合物的一些实施方案中 :
 [0824] R^4 选自叔丁基 ;
 [0825] R^5 选自羟基和甲氧基 ;
 [0826] X^1 选自氯、溴和碘 ;和
 [0827] X^2 选自氯、溴和碘。
 [0828] 在式 IV 的化合物的一些实施方案中 :
 [0829] R^4 是叔丁基 ;
 [0830] R^5 选自羟基和甲氧基 ;
 [0831] X^1 选自氯、溴和碘 ;和
 [0832] X^2 选自氯、溴和碘。
 [0833] 在一些实施方案中,式 IV 的化合物选自
 [0834]

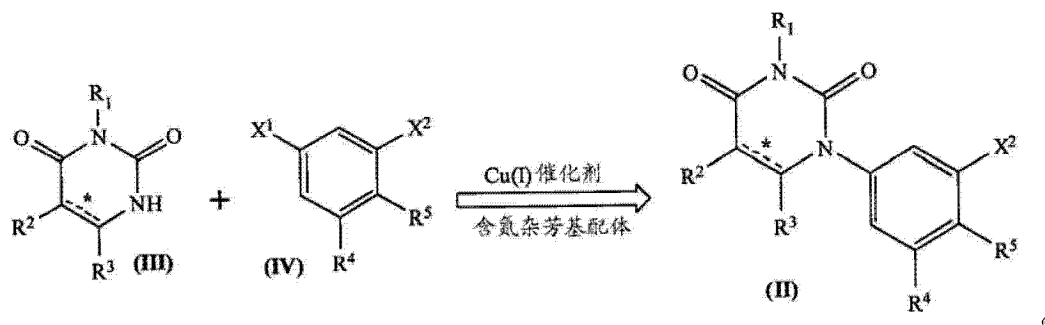


[0835] 以下讨论内容提供用于制备式 IV 的起始化合物 (和其盐) 的指示。

[0836] L. 制备方法

[0837] 本发明也部分地涉及制备式 II 化合物的方法。所述方法包括在 (i) 铜 (I) 盐催化剂和 (ii) 含氮杂芳基配体的存在下,使式 III 的化合物与式 IV 的化合物反应 :

[0838]



[0839] 在上述方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X^1 和 X^2 如上文所述。

[0840] 本申请人已经发现,所述方法一般使得尿嘧啶衍生物化合物 III 的 N1 氢被取代,

从而得到中间体化合物 II。当中间体化合物 II 中的 X^2 是氯、溴或碘时, 化合物 II 适于后续反应 (例如, 与适宜的硼酸或硼酸酯发生 Suzuki 偶联) 以提供式 I 的化合物。换句话说, 当中间体化合物 II 中的 X^2 是氯、溴或碘时, 上述方法也适于制备式 I 的化合物。

[0841] 在一些实施方案中, 化合物 III 是尿嘧啶, 化合物 IV 结构上相应于选自化合物 IV-I、IV-Br 和 IV-Cl 的化合物, 化合物 IV-I 和 IV-Br 通常产生比化合物 IV-Cl 更好的产率。

[0842] 适合的 Cu(I) 催化剂包括例如 CuI、CuBr、CuCl、Cu₂O 和 CH₃C(O)OCu。在一些实施方案中, 催化剂选自 CuI 和 CuBr。在一些这样的实施方案中, 催化剂是 CuI。在另一些这样的实施方案中, 催化剂是 CuBr。

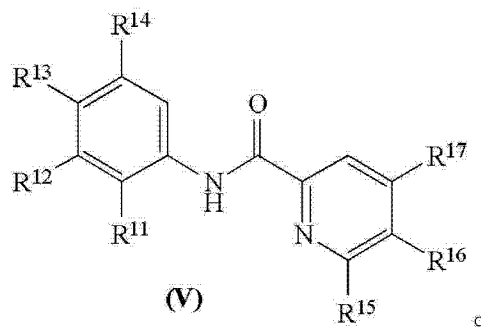
[0843] 在一些实施方案中, 所述方法在碱的存在下进行。在一些这样的实施方案中, 碱是无机碱。适合的无机碱包括例如钾、钠和铯盐 (例如, K₂CO₃、K₃PO₄、Cs₂CO₃、Na₂CO₃)。在一些实施方案中, 碱选自钾盐和铯盐。在一些这样的实施方案中, 盐选自 K₃PO₄ 和 Cs₂CO₃。在一些实施方案中, 碱包括钾盐。在一些这样的实施方案中, 钾盐是 K₂CO₃。在另一些这样的实施方案中, 钾盐是 K₃PO₄。在一些实施方案中, 碱包括铯盐。在一些这样的实施方案中, 铯盐是 Cs₂CO₃。

[0844] 通常, 所述方法在溶剂的存在下进行。适合的溶剂包括例如二甲亚砜 (DMSO)、二甲基甲酰胺 (DMF) 和乙腈 (MeCN)。在一些实施方案中, 溶剂是 DMSO。

[0845] 通常, 所述方法在约 40 ~ 约 130°C 的温度下进行。

[0846] 在一些实施方案中, 含氮杂芳基配体包括 8-羟基喹啉。在其他实施方案中, 所述配体包括 2-(2-吡啶基)-苯并咪唑。在其他实施方案中, 所述配体包括结构上相应于式 V 的吡啶酰胺化合物:

[0847]

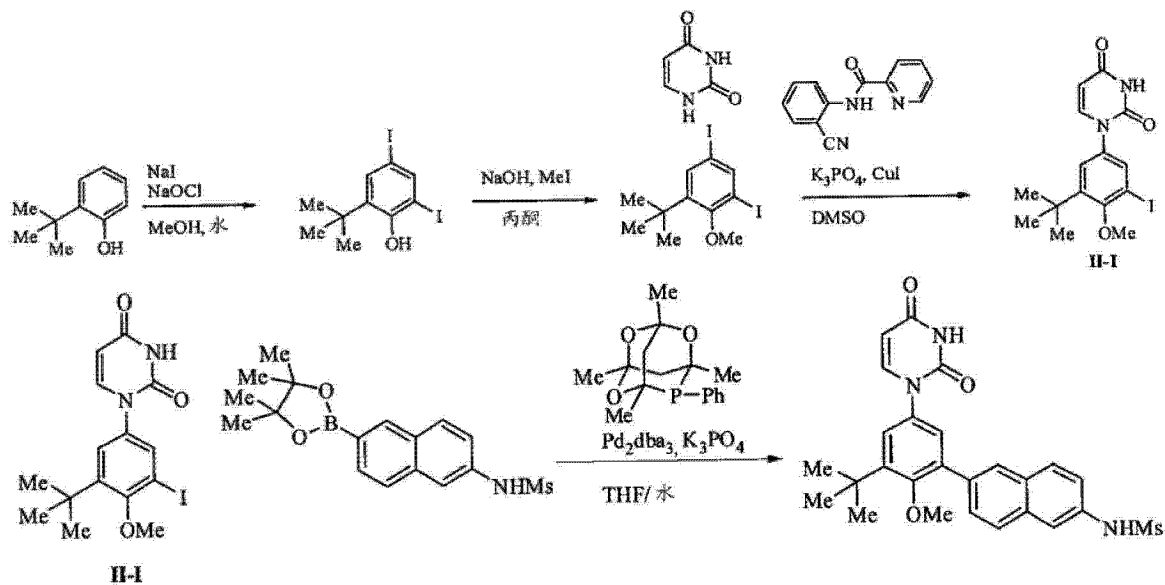


[0848] 在式 V 中, R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶ 和 R¹⁷ 独立地选自氢、C₁₋₄-全氟烷基、C₁₋₄-烷氧基、C₁₋₄-卤代烷基、氯或氰基。在一些实施方案中, R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶ 和 R¹⁷ 独立地选自氢、甲基、甲氧基、三氟甲基、氯和氰基。在一些实施方案中, 式 V 的配体包括 N-(4-氰基苯基)吡啶酰胺。在其他实施方案中, 式 V 的配体包括 N-(2-氰基苯基)吡啶酰胺。

[0849] 在一些实施方案中, 所述方法包括 (a) 制备式 IV 的化合物; 和 (b) 在 (i) 铜(I) 盐催化剂和 (ii) 含氮杂芳基配体的存在下, 任选地在无机碱的存在下, 使式 III 的化合物与式 IV 的化合物反应。

[0850] 通过例如使 2-叔丁基苯酚转换成 2-叔丁基-4,6-二碘苯酚 (例如, 通过使其与 NaI 和 NaOCl 反应), 然后使 2-叔丁基-4,6-二碘苯酚转换成 1-叔丁基-3,5-二碘-2-甲氧基苯 (例如, 通过在碱 (例如, NaOH) 的存在下用 CH₃I 处理), 可以制备式 IV-I 的化合物。

[0851]

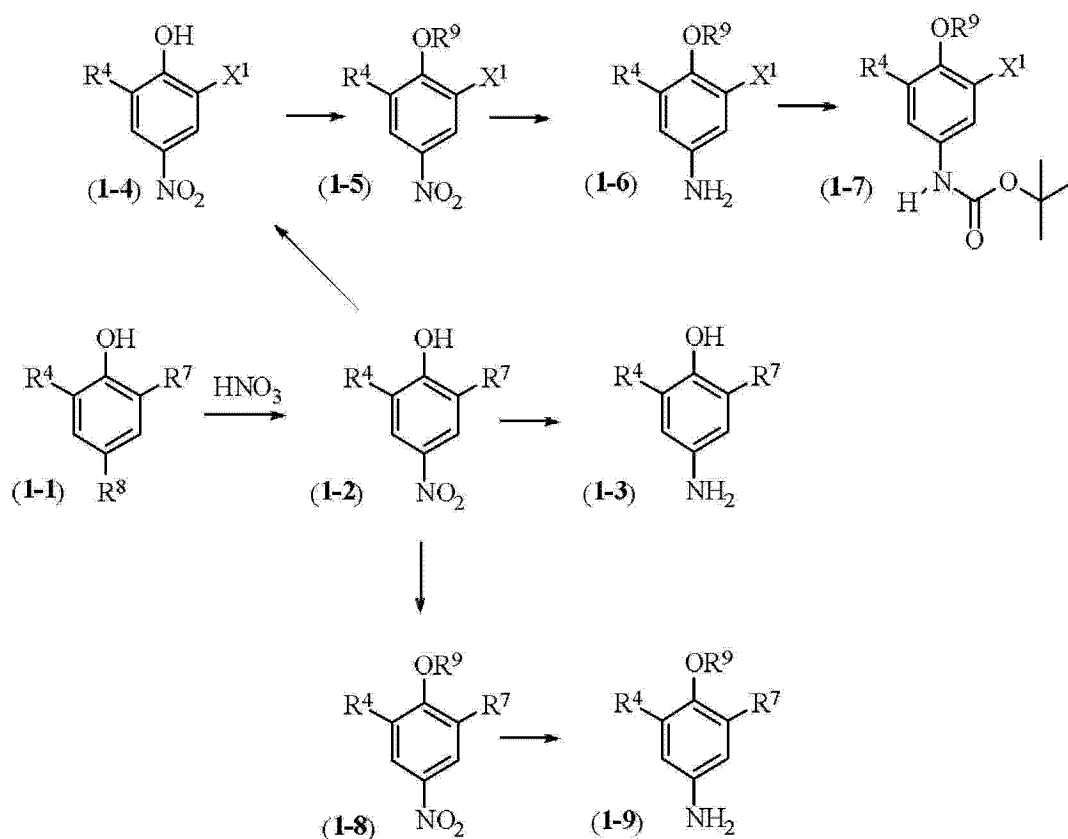


[0852] 通过例如使 2-叔丁基苯酚转换成 2,4-二溴-6-叔丁基苯酚（例如，通过使其与 1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮反应），然后使 2,4-二溴-6-叔丁基苯酚转换成 1,5-二溴-3-叔丁基-2-甲氧基苯（例如，通过在 K₂OtBu 的存在下用 CH₃I 处理），可以制备式 IV-Br 的化合物。

[0853] 关于制备式 I 和 II 化合物（和其盐）的其他信息在以下的一般讨论和 / 或具体合成例中提供。在以下讨论中，除非另有说明、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、L、R^A、R^B、R^C、R^D、R^E、R^F、R^G、R^H、R^I、R^J、R^K、X¹和 X²具有如上所述的含义。

[0854] 方案 1

[0855]



[0856] 化合物 (1-1), 其中 R⁷ 是例如氢或 -CO₂Me 和 R⁸ 是例如氢或叔丁基, 可以在约 0 ~ 约 35°C 的温度下用在溶剂例如乙酸或水中的硝酸处理约 1 ~ 约 5h, 以提供化合物 (1-2)。然后, 可以使用本领域技术人员已知的条件还原化合物 (1-2), 以提供相应的苯胺 (1-3)。还原的典型条件包括在催化剂例如炭载钨或铂的存在下, 在溶剂例如四氢呋喃、乙酸乙酯、乙醇或己烷中, 在或接近环境温度下, 使用约 1 ~ 约 5 大气压的氢约 1 ~ 约 12h。取决于存在的官能团, 可选的还原过程可能是更适宜的, 例如, 在温和酸例如氯化铵或稀盐酸的存在下, 在含有例如甲醇、水和 / 或四氢呋喃的溶剂混合物中回流温度下使用铁粉约 1 ~ 约 12h。另一组还原条件包括在例如水和四氢呋喃的溶剂混合物中使用硼氢化钠。另一组还原条件包括在盐酸的存在下, 在例如水和甲醇或其混合物的溶剂中使用氯化亚锡 (II)。

[0857] 化合物 (1-2) 在还原之前可以被修饰。例如, 在或接近环境温度下, 在甲醇和水混合物中, 用碘单氯化物处理其中 R⁷ 是氢的化合物 (1-2) 约 8 ~ 约 24h, 提供化合物 (1-4), 其中 X¹ 是碘。可选择地, 在或接近环境温度下, 可以用在溶剂例如乙酸中的三溴化吡啶处理化合物 (1-2) 约 2 ~ 约 16h, 以提供化合物 (1-4), 其中 X¹ 是溴。可以在化合物 (1-4) 的苯酚部分引入修饰。例如, 可以在碱例如丙酮中的碳酸钾、二甲基甲酰胺中的氢化钠或四氢呋喃中的叔丁醇钾的存在下, 在约 0 ~ 约 35°C 的温度下, 用烷基卤化物 (例如, 碘甲烷)、硫酸烷基酯 (例如, 硫酸甲酯)、烯基卤化物 (例如, 烯丙基溴)、炔基卤化物 (例如, 炔丙基溴) 使苯酚烷基化约 1 ~ 约 24h, 以提供化合物 (1-5), 其中 R⁹ 例如是烷基、烯基或炔基。可选择地, 通过在密封管中, 在或接近室温下, 使用在溶剂例如甲醇或叔丁基甲基醚或其混合物中的试剂如 (三甲基甲硅烷基) 重氮甲烷约 8 ~ 约 24h, 可以实现烷基化。然后, 可以使用上述铁粉或氯化亚锡 (II) 条件将化合物 (1-5) 还原成化合物 (1-6)。可选的还原过程是利用在溶剂如甲醇中的催化剂如 5% 的硫化碳载铂在大约 1 大气压下氢化。通过在约 50 ~

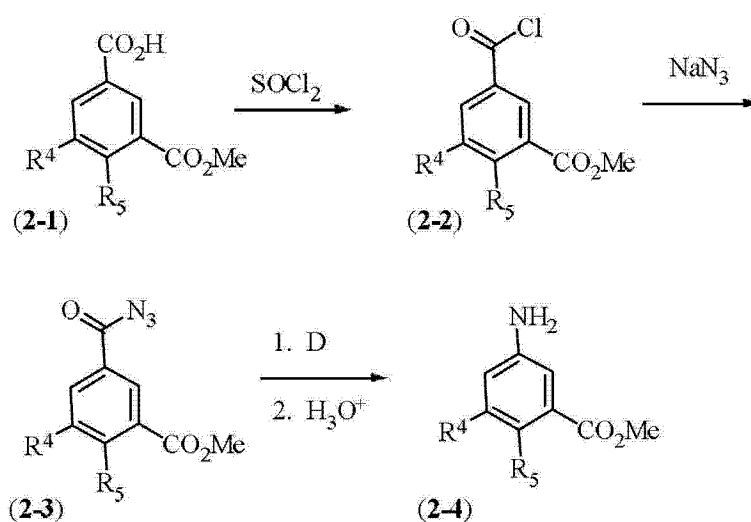
约 65°C 的温度下,用在溶剂例如四氢呋喃或二噁烷中的二碳酸二叔丁酯处理约 1 ~ 约 8h,可以实现例如用氨基甲酸叔丁酯保护生成的苯胺化合物 (1-6),以提供化合物 (1-7)。

[0858] 修饰也可以在化合物 (1-2) 的苯酚部分发生。本领域技术人员可以使用例如上述条件烷基化苯酚化合物 (1-2),以得到化合物 (1-8)。使用例如上述适宜的还原条件中的一个或多个将化合物 (1-8) 转化成化合物 (1-9)。

[0859] 化合物 (1-2) 中的苯酚基团的另一种修饰是磺酰化,以提供化合物 (1-8),其中 R⁹ 是烷基磺酰基、碳环基磺酰基或卤代烷基磺酰基。这种化合物可以通过在碱例如三乙胺、二异丙基乙基胺或吡啶的存在下,在溶剂例如二氯甲烷中,在或接近环境温度下,使化合物 (1-2) 暴露于磺酰氯例如甲烷磺酰氯、环己烷磺酰氯、苯磺酰氯或 3- 氯丙烷磺酰氯约 1 ~ 约 24h 来制备。然后,本领域技术人员可以使用适宜的还原条件将化合物 (1-8) 转化成化合物 (1-9)。

[0860] 方案 2

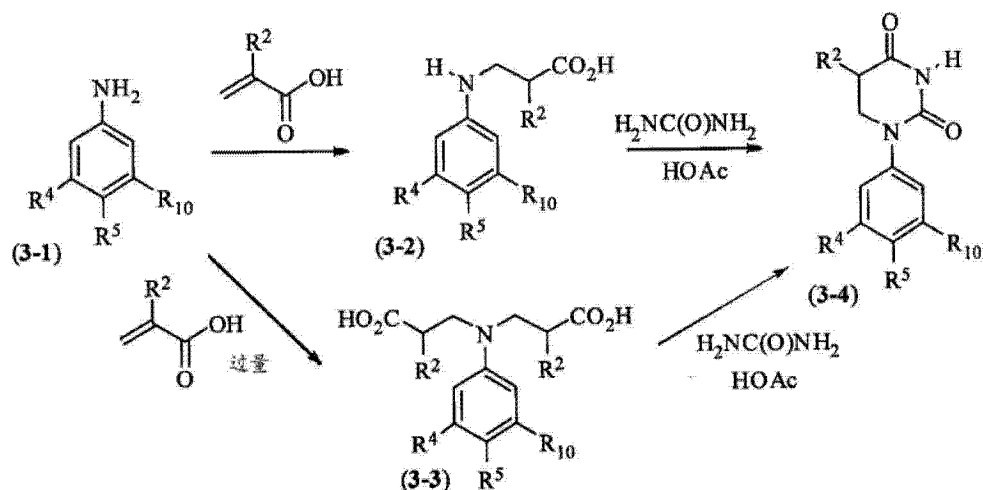
[0861]



[0862] 可以通过使用 Curtius 重排来制备苯胺 (2-4)。为此,可以用催化量的二甲基甲酰胺在回流的亚硫酸氯中处理其中 R⁴不是氨基的化合物 (2-1) 约 1 ~ 约 4h,以得到酰氯 (2-2)。在溶剂例如氯仿或甲苯中在回流温度下用亚硫酸氯处理也提供化合物 (2-2)。化合物 (2-2) 可以在溶剂例如丙酮中与叠氮化钠的水溶液反应约 1 ~ 约 8h,以提供酰基叠氮 (2-3)。然后,化合物 (2-3) 可以在回流的溶剂如二噁烷或甲苯中发生 Curtius 重排。用水性酸如稀盐酸在溶剂如二甲氧基乙烷中使中间体异氰酸酯水解,以提供化合物 (2-4)。

[0863] 方案 3

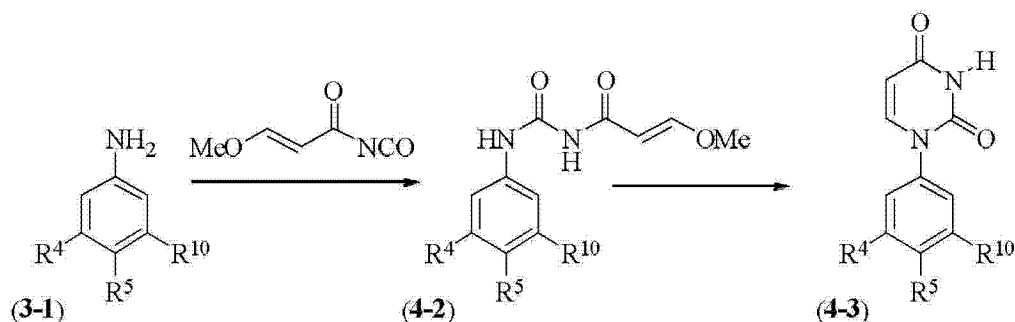
[0864]



[0865] 化合物 (3-1), 其中 R¹⁰ 例如是氢、溴、碘或 -CO₂Me, 可以在或接近环境温度下, 在溶剂例如甲苯中, 用丙烯酸处理, 并加热回流约 15 ~ 约 48h, 以提供化合物 (3-2)。当使用丙烯酸时, 生成化合物 (3-3)。可以在溶剂例如乙酸中, 在约 100 ~ 约 120℃ 下, 用脲处理化合物 (3-2) 或 (3-3) 约 2 ~ 约 48h, 以提供化合物 (3-4)。

[0866] 方案 4

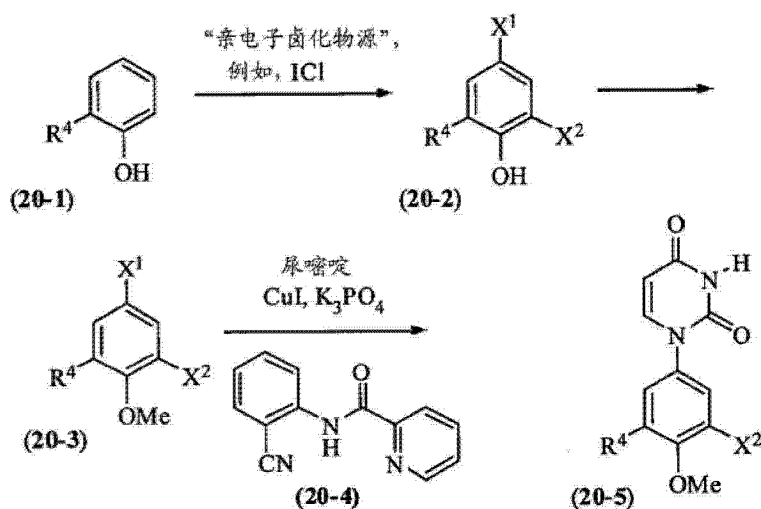
[0867]



[0868] 在约 -40 ~ 约 -15℃ 的温度下, 在惰性气氛中, 可以用溶解在溶剂例如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺中的化合物 (3-1) 通过加入 (E)-3-甲氧基丙烯酰基异氰酸酯的苯溶液 (根据 Santana, L. 等人, J. Heterocyclic Chem. 1999, 36, 293-295. 制备), 然后升到环境温度保持约 30min 到约 4h, 来制备化合物 (4-2)。在水和乙醇的混合物中, 在约 90 ~ 约 110℃ 的温度下, 用酸例如硫酸处理化合物 (4-2) 约 1 ~ 约 8h, 以提供化合物 (4-3)。可选择地, 化合物 (4-2) 可以在 Ueno, Y. 等人, J. Org. Chem. 70 :7925-7935 (2005) 所述的碱性条件下环化成尿嘧啶 (4-3)。

[0869] 方案 5

[0870]

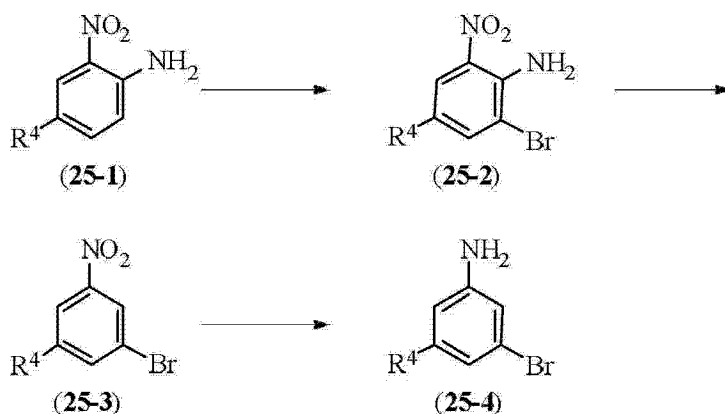


[0871] 用亲电子卤化物源例如碘单氯化物处理其中 R⁴ 不是氨基的苯酚 (20-1), 以提供二卤化的化合物 (20-2), 其中 X¹ 和 X² 独立地是溴或碘。通过烷基化剂例如硫酸甲酯在回流的丙酮中与碱例如碳酸钾的反应, 化合物 (20-2) 转化成化合物 (20-3)。可选择地, 在碱例如叔丁醇钾的存在下, 在溶剂例如四氢呋喃或二甲基甲酰胺中, 碘甲烷也提供化合物 (20-3)。在另一种选择中, 可以在溶剂例如叔丁基甲基醚中, 用 (三甲基甲硅烷基) 重氮甲烷使化合物 (20-2) 甲基化。在二甲亚砜中, 在约 40℃ ~ 约 100℃ 下, 化合物 (20-3) 可以与尿嘧啶配体 (20-4)、碘化亚铜 (I) 和磷酸钾反应以提供化合物 (20-5)。

[0872] 例如, 当化合物 (20-3) 中 R⁴ 是叔丁基、X¹ 是碘和 X² 是碘或溴时, 化合物 (20-3) 可以在 CuI 和 K₃PO₄ 的存在下在 DMSO 中与尿嘧啶和化合物 (20-4) 一起于约 60℃ 下搅拌约 15 ~ 约 24h, 以提供化合物 (20-5)。制备 (20-5) 用的配体 (20-4) 的其他选择是 8-羟基喹啉和 2-(2-吡啶基)-苯并咪唑。

[0873] 方案 6

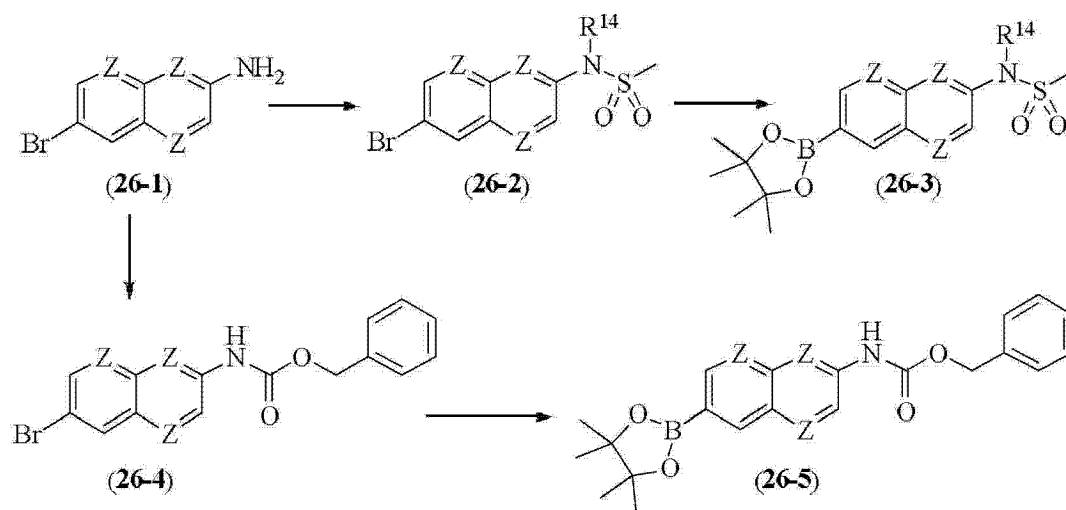
[0874]



[0875] 在溶剂例如乙酸中, 在或接近环境温度下, 通过用例如三溴化吡啶处理约 1 ~ 约 8h, 使化合物 (25-1) 溴化, 以得到化合物 (25-2)。通过在溶剂例如二甲基甲酰胺中, 在初始是环境温度、然后升高到约 50 ~ 约 65℃ 的温度下, 暴露于亚硝酸叔丁酯而去除化合物 (25-2) 的氨基, 以得到化合物 (25-3)。在环境温度下, 加入额外份量的亚硝酸叔丁酯, 然后加热, 直到转化完成。通过例如用铁和氯化铵处理, 化合物 (25-3) 可以还原成化合物 (25-4)。

[0876] 方案 7

[0877]



[0878] 化合物 (26-1), 其中每个 Z 独立地是 N 或 CH, 可以转化成 Suzuki 反应中使用的硼酸酯。例如, 通过在吡啶中, 在大约环境温度下, 用甲烷磺酰氯处理约 1 ~ 约 8h, 式 (26-1) 的化合物可以转化成化合物 (26-2), 其中 R¹⁴ 是氢或甲烷磺酰基 (当使用过量的甲烷磺酰氯时)。

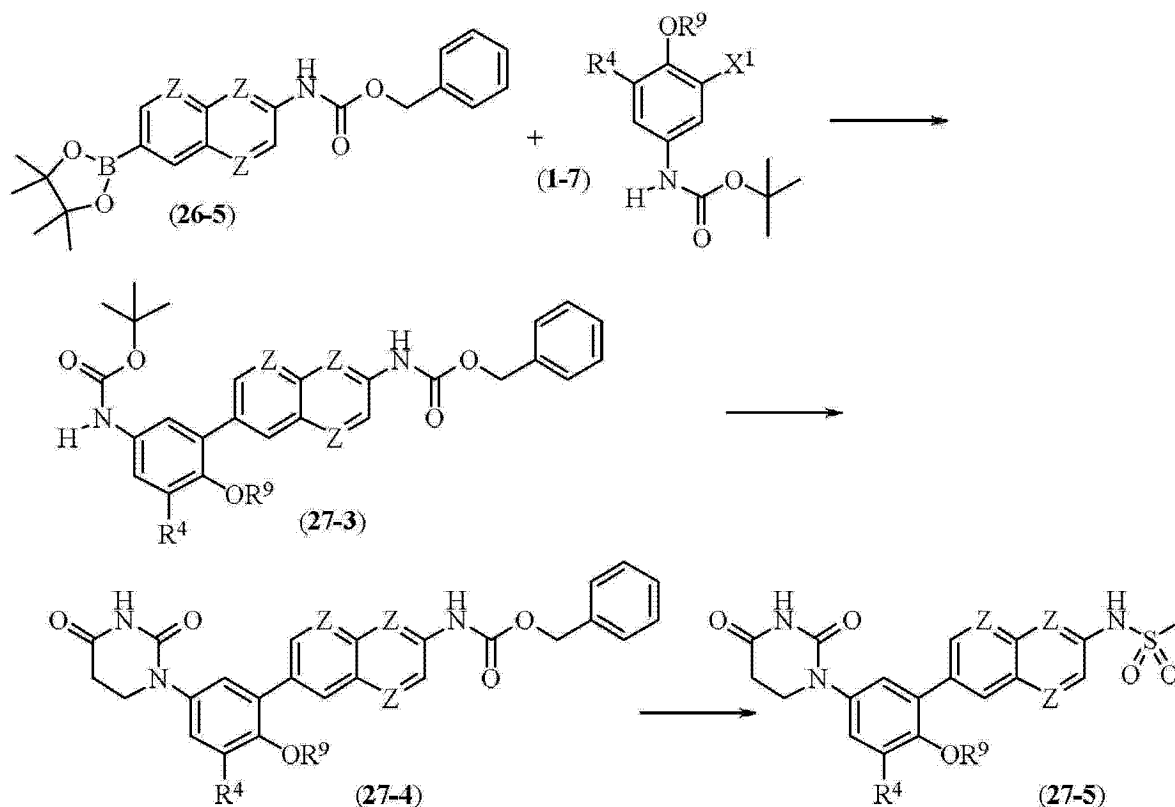
[0879] 在催化剂例如三 (二苄叉丙酮) 二钯 (0)、配体例如三叔丁基膦和碱如三乙胺的存在下, 在溶剂例如四氢呋喃、二噁烷或甲苯中, 在环境到约 130℃ 的温度下, 通过用频哪醇-硼烷处理, 化合物 (26-2) 可以转化成式 (26-3) 的化合物。

[0880] 可选择地, 在催化剂例如 **Combiphos®** Pd6、二氯 [1,1' - 双 (二苯基膦基) 二茂铁] 钯 (II) 二氯甲烷加成物或醋酸钯的存在下, 在配体例如 2-二环己基膦基 -2',4',6' -三异丙基联苯 (XPhos) 和碱例如醋酸钾的存在下, 在溶剂例如甲苯、二噁烷、四氢呋喃、二甲基甲酰胺或二甲亚砜中, 在约 60 ~ 约 130℃ 的温度下, 化合物 (26-2) 可以与双 (频哪醇基) 二硼反应, 以得到化合物 (26-3)。

[0881] 在饱和的水性碳酸氢钠的存在下, 在丙酮和水的混合物中, 通过用初始约 0℃ 的氯甲酸苄酯处理, 化合物 (26-3) 可以转化成受保护的化合物 (26-4)。然后, 可以升到环境温度, 并在该温度下保持约 12 ~ 约 24h。然后, 使用上述反应条件, 化合物 (26-4) 可以转化成硼酸频哪醇酯 (26-5)。

[0882] 方案 9

[0883]



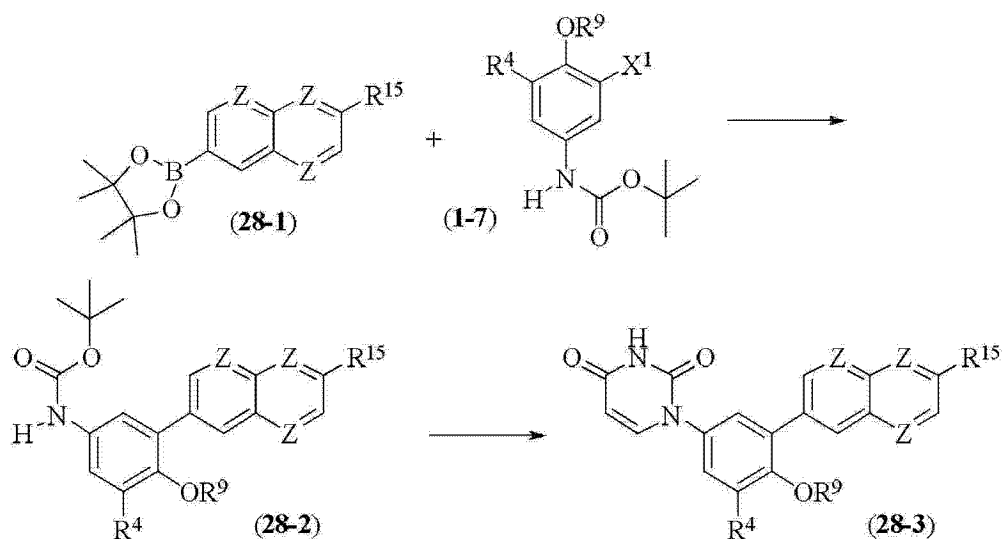
[0884] 化合物 (26-5), 其中每个 Z 独立地是 N 或 CH, 可以在 Suzuki 反应条件下与化合物 (1-7) 偶联, 以提供化合物 (27-3)。这种条件包括例如使用钯催化剂, 例如三(二苄叉丙酮)钯(0)、醋酸钯、双(三苯基膦)氯化钯(II)、四(三苯基膦)钯或二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷加成物; 碱, 例如碳酸钾、磷酸钾、叔丁醇钾、碳酸钠、碳酸铯或氟化铯; 和溶剂, 例如甲苯、乙醇、水或四氢呋喃, 或其在约 40 ~ 约 130°C 的温度下加热的混合物。

[0885] 化合物 (27-3) 可以在三步过程中转化成化合物 (27-4)。第一步包括在溶剂例如二氯甲烷或二氯乙烷中的盐酸中, 在室温下, 用酸例如三氟乙酸处理约 1 ~ 约 24h, 去除叔丁氧基羰基保护基。然后, 可以按方案 3 引入二氢嘧啶二酮。

[0886] 化合物 (27-5) 可以在两步过程中从化合物 (27-4) 得到。首先, 在还原性条件下从氨基胺去除保护基。通常, 在催化剂例如 10% 炭载钯的存在下, 在溶剂例如乙酸乙酯中, 在或接近环境温度下, 氢化 (~ 1 大气压) 约 8 ~ 约 24h。其次, 在碱如三乙胺的存在下, 在溶剂(例如, 二氯甲烷)中, 在室温下, 通过用甲烷磺酰氯处理约 20min 至约 4h, 可以使氨基胺磺酰化。

[0887] 方案 10

[0888]

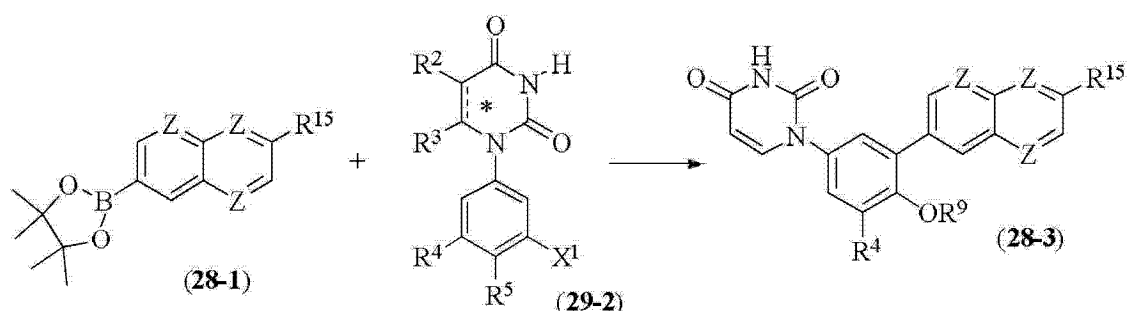


[0889] 化合物 (28-1), 其中每个 Z 独立地是 N 或 CH , R^{15} 例如是氢、 $-NHSO_2Me$ 、 $-N(SO_2Me)_2$ 或甲氧基, 可以在 Suzuki 反应条件下与化合物 (1-7) 偶联, 以提供化合物 (28-2)。这种条件包括例如使用钯催化剂, 例如三(二苄叉丙酮)钯(0)、醋酸钯、双(三苯基膦)氯化钯(II)、四(三苯基膦)钯或二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷加成物; 碱, 例如碳酸钾、磷酸钾、叔丁醇钾、碳酸钠、碳酸铯或氟化铯; 和溶剂, 例如甲苯、乙醇、水或四氢呋喃, 或其在约 $40 \sim 130^\circ C$ 的温度下加热的混合物。反应通常在加热前用惰性气体, 如氮气脱氧。加热可以在常规玻璃器具、密封管或微波反应器中进行约 $1 \sim 24h$ 。

[0890] 化合物 (28-2) 可以在三步过程中转化成化合物 (28-3)。第一步包括在溶剂例如二氯甲烷或二噁烷中的盐酸中, 在室温下, 用酸例如三氟乙酸处理约 $1 \sim 24h$, 去除叔丁氧基羰基保护基。然后, 可以按方案 4 引入尿嘧啶。

[0891] 方案 11

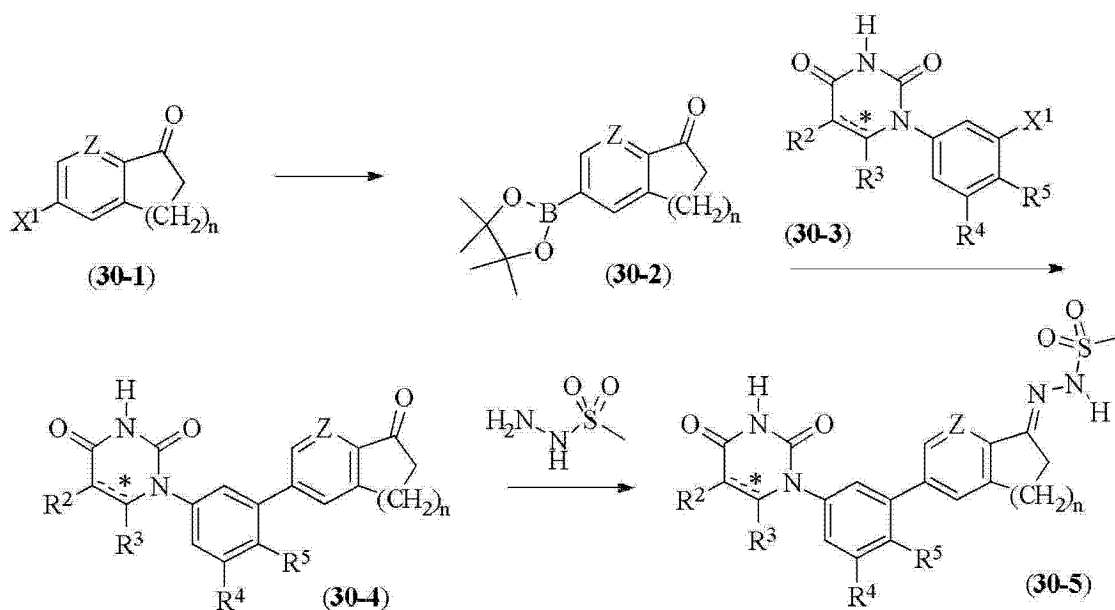
[0892]



[0893] 化合物 (28-1), 其中每个 Z 独立地是 N 或 CH , R^{15} 例如是氢、 $-NHSO_2Me$ 、 $-N(SO_2Me)_2$ 或甲氧基, 可以在 Suzuki 反应条件下与式 (29-2) 的化合物偶联, 其中 X^1 例如是溴或碘, 以提供式 (28-3) 的化合物。这种条件包括例如使用钯催化剂例如三(二苄叉丙酮)钯(0)、醋酸钯、双(三苯基膦)氯化钯(II)、四(三苯基膦)钯、二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷加成物或双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷; 碱, 例如碳酸钾、磷酸钾、叔丁醇钾、碳酸钠、碳酸铯或氟化铯; 和溶剂, 例如甲苯、乙醇、水或四氢呋喃, 或其在约 $40 \sim 130^\circ C$ 的温度下加热的混合物。反应通常在加热前用惰性气体, 如氮气脱氧。加热可以在常规玻璃器具、密封管或微波反应器中进行约 $1 \sim 24h$ 。

[0894] 方案 12

[0895]

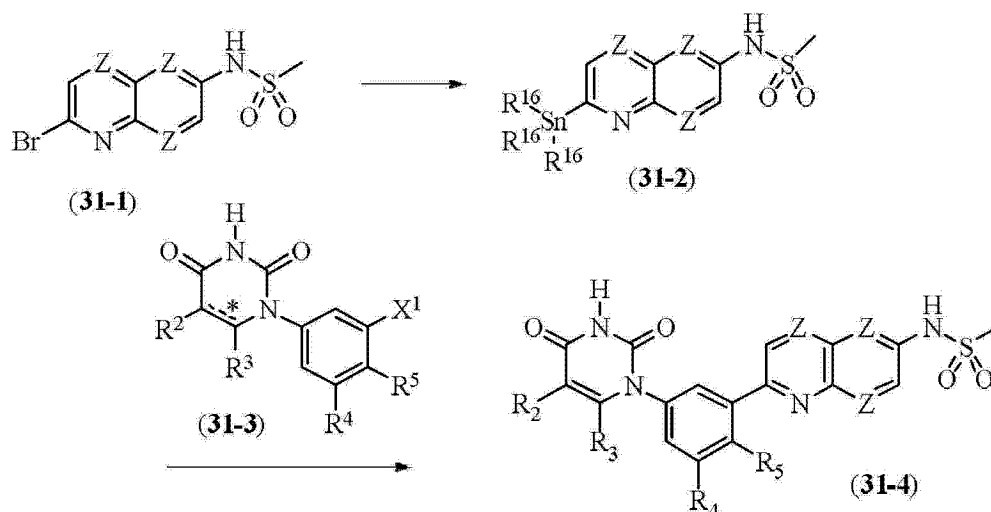


[0896] 在催化剂例如 **Combiphos®** Pd6、二氯 [1,1' - 双 (二苯基膦基) 二茂铁] 钯 (II) 二氯甲烷加成物或醋酸钯的存在下, 在配体如 2- 二环己基膦基 -2', 4', 6' - 三异丙基联苯 (XPhos) 和碱如醋酸钾的存在下, 在溶剂例如甲苯、二噁烷、四氢呋喃、二甲基甲酰胺或二甲亚砜中, 在 60-130°C 的温度下, 化合物 (30-1), 其中 X^1 是溴或碘, n 是 1 或 2, Z 是 CH 或 N, 可以与双 (频哪醇基) 二硼反应, 以得到化合物 (30-2)。反应通常在加热前用惰性气体, 如氮气脱氧。加热可以在常规玻璃器具、密封管或微波反应器中进行 1 ~ 24h。化合物 (30-3) 可以利用方案 11 中所述的条件与化合物 (30-2) 反应, 以得到化合物 (30-4)。

[0897] 在溶剂例如四氢呋喃、甲醇或乙醇或其混合物中, 在环境温度到约 100°C 下, 用甲烷磺酰基肼处理化合物 (30-4) 8 ~ 48h, 提供化合物 (30-5)。

[0898] 方案 13

[0899]

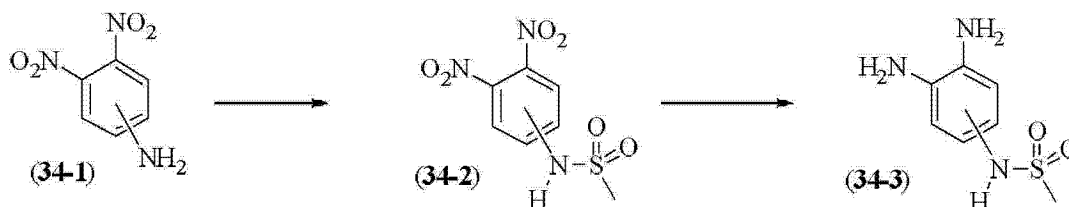


[0900] 可以在催化剂例如双 (三苯基膦) 氯化钯 (II) 的存在下, 在加热到约 50 ~ 约

130℃的溶剂例如甲苯或二噁烷中,用六甲基二锡或六丁基二锡处理化合物(31-1),以提供化合物(31-2)。可以在催化剂例如三(二苄叉丙酮)钯(0)和配体如三(2-呋喃基)膦的存在下,在加热到约40~约130℃的溶剂例如甲苯、二噁烷或四氢呋喃中,用化合物(31-3)处理化合物(31-2),以得到化合物(31-4)。

[0901] 方案14

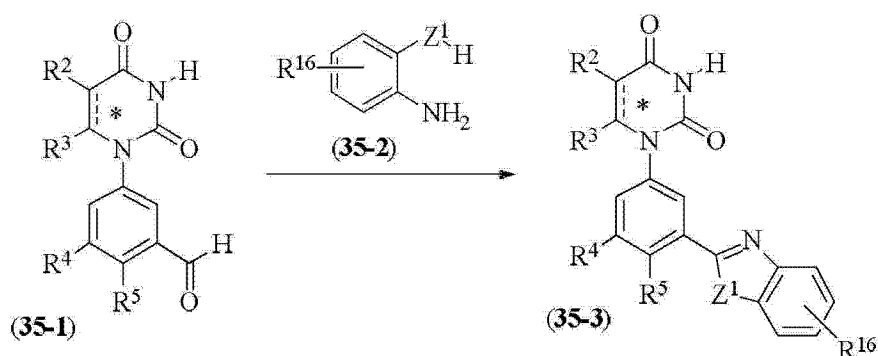
[0902]



[0903] 在碱例如吡啶的存在下,在溶剂例如二氯甲烷中,在室温下,用甲烷磺酰氯处理约8~约36h,使二硝基苯胺(34-1)磺酰化,以得到化合物(34-2)。在温和酸例如氯化铵或稀盐酸的存在下,在例如甲醇、水和四氢呋喃的溶剂混合物中在回流温度下使用铁粉约1~约12h,化合物(34-2)可以转化成化合物(34-3)。

[0904] 方案15

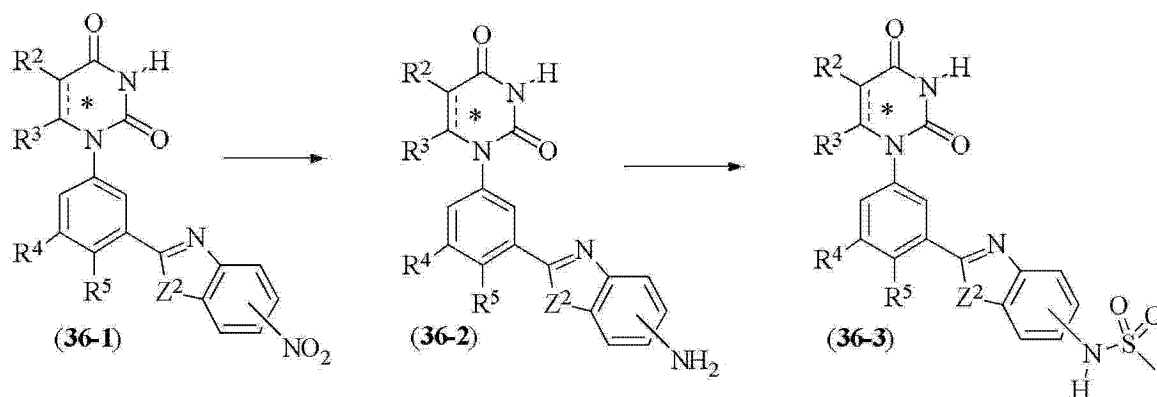
[0905]



[0906] 化合物(35-1)可以在暴露于空气的木炭的存在下,在从约90加热到约110℃的溶剂例如甲苯中,与化合物(35-2)反应约24~约72h,其中Z¹是O、S或NH,R¹⁶是氢、-NHSO₂Me或NO₂,以得到化合物(35-3)。

[0907] 方案16

[0908]

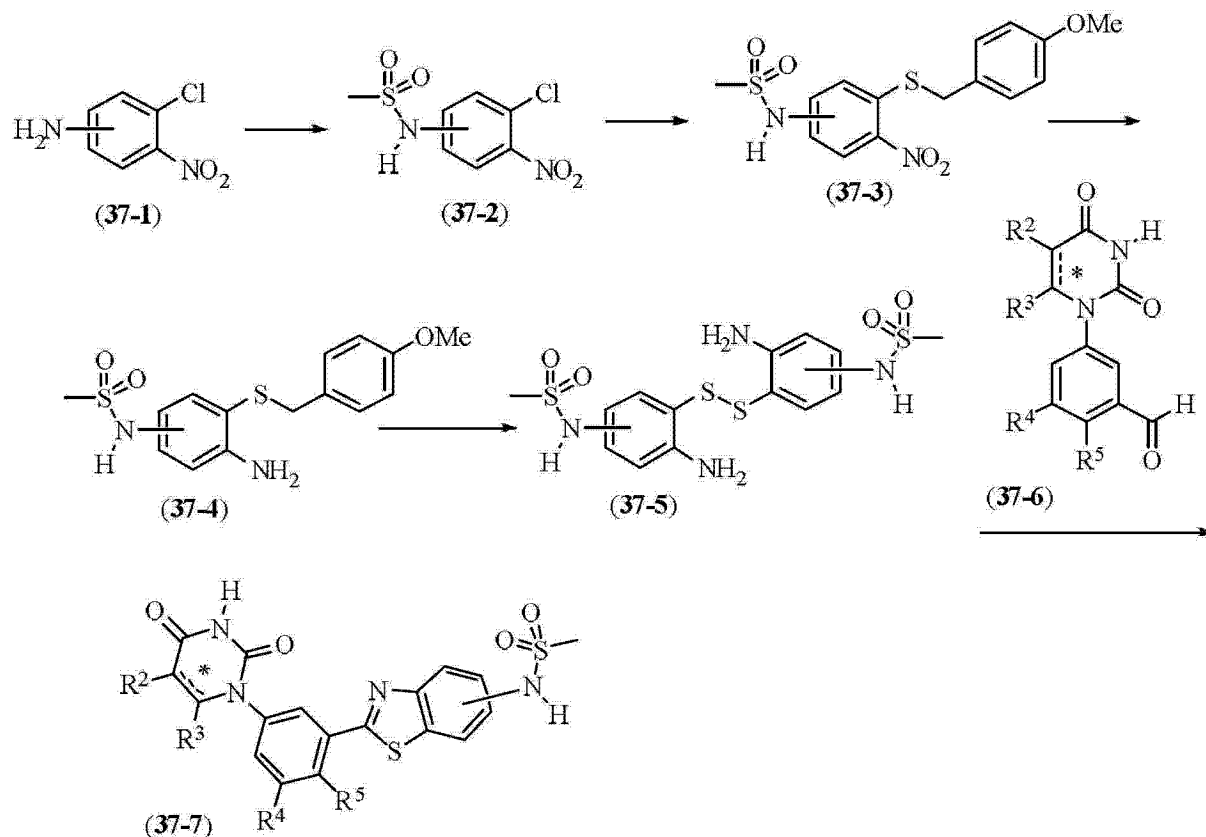


[0909] 在温和酸例如氯化铵或稀盐酸的存在下,在溶剂例如甲醇、乙醇、水和四氢呋喃或

其混合物中,在约 60 ~ 约 90℃ 的温度下,使用铁粉约 30min 至约 12h,化合物 (36-1),其中 Z^2 是 O 或 S,可以被还原成化合物 (36-2)。在碱例如吡啶的存在下,在溶剂例如二氯甲烷中,在室温下,用甲烷磺酰氯处理约 8 ~ 约 36h,可以使化合物 (39-2) 磺酰化。

[0910] 方案 17

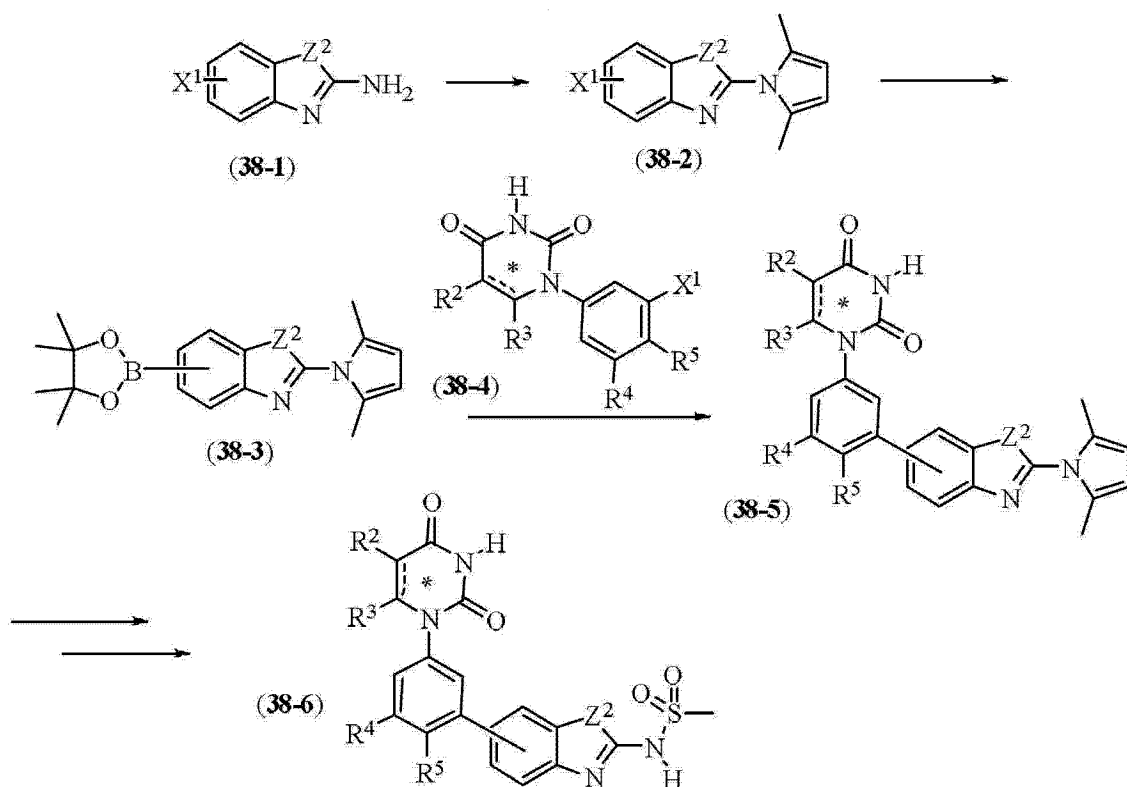
[0911]



[0912] 在碱例如吡啶的存在下,在溶剂例如二氯甲烷中,在室温下,用甲烷磺酰氯处理约 8 ~ 约 36h,可以使化合物 (37-1) 磺酰化,以得到化合物 (37-2)。在碱例如碳酸钾的存在下,在加热到约 90 ~ 约 110℃ 的溶剂例如二甲基甲酰胺中,化合物 (37-2) 可以与 (4-甲氧基苯基) 甲烷硫醇反应约 8 ~ 约 24h,以得到化合物 (37-3)。在温和酸例如氯化铵或稀盐酸的存在下,在溶剂例如甲醇、乙醇、水和四氢呋喃或其混合物中,在约 60 ~ 约 90℃ 的温度下,使用铁粉约 30min 至约 12h,化合物 (37-3) 可以被还原成化合物 (37-4)。在醋酸汞(II)、苯甲醚和三氟乙酸的存在下,在约 0℃ 下持续约 30 ~ 约 90min,然后硫化氢鼓泡通过混合物,化合物 (37-4) 可以转化成化合物 (37-5)。在 p- 甲苯磺酸和三苯基膦的存在下,在加热到回流的溶剂例如甲苯中,用化合物 (37-6) 处理化合物 (37-5) 约 2 ~ 约 16h,以提供化合物 (37-7)。

[0913] 方案 18

[0914]



[0915] 在苯中加热的 p- 甲苯磺酸和吡啶的存在下, 化合物 (38-1), 其中 X^1 是溴或碘和 Z^2 是 O 或 S, 可以与 2,5- 己烷二酮反应, 以得到式 (38-2) 的化合物。在催化剂例如 **Combiphos®** Pd6、二氯 [1,1' - 双 (二苯基膦基) 二茂铁] 钯 (II) 二氯甲烷加成物或醋酸钯的存在下, 在配体例如 2- 二环己基膦基 -2', 4', 6' - 三异丙基联苯 (XPhos) 和碱例如醋酸钾的存在下, 在溶剂例如甲苯、二噁烷、四氢呋喃、二甲基甲酰胺或二甲亚砜中, 在约 60 ~ 约 130°C 的温度下, 化合物 (38-2) 可以与反应双 (频哪醇基) 二硼反应, 以得到化合物 (38-3)。化合物 (38-3) 可以在 Suzuki 反应条件下与化合物 (38-4) 反应, 以得到化合物 (38-5)。这种条件包括例如使用钯催化剂, 例如二氢二氯双 (二叔丁基 phosphinito-KP) palladate (2-), 三 (二苄叉丙酮) 钯 (0)、醋酸钯、双 (三苯基膦) 氯化钯 (II)、四 (三苯基膦) 钯或二氯 [1,1' - 双 (二苯基膦基) 二茂铁] 钯 (II) 二氯甲烷加成物; 碱, 例如醋酸钾、碳酸钾、磷酸钾、叔丁醇钾、碳酸钠、碳酸铯或氟化铯; 和溶剂, 例如甲苯、乙醇、水或四氢呋喃, 或其在约 40 ~ 约 130°C 的温度下加热的混合物。

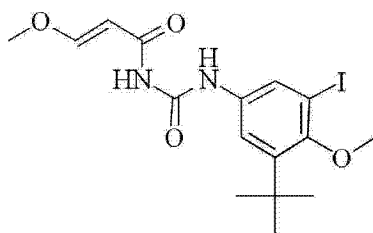
[0916] 可以在加热的乙醇中用羟基胺盐酸盐处理化合物 (38-5), 以去除吡咯 - 保护基。然后, 在碱例如吡啶的存在下, 在溶剂例如二氯甲烷中, 在或接近环境温度下, 用甲烷磺酰氯处理, 以提供化合物 (38-6)。

[0917] 实施例

[0918] 以下实施例仅是说明性的, 不以任何方式限制本发明。

[0919] 实施例 A. 制备 (E)-N-(3- 叔丁基 -5- 碘 -4- 甲氧基苯基氨基甲酰基)-3- 甲氧基丙烯酸酰胺。

[0920]



[0921] 部分 A. 制备 2-叔丁基-4-硝基苯酚。

[0922] 向 2-叔丁基苯酚 (10g, 66.6mmol) 的庚烷 (67ml) 的剧烈搅拌的溶液中快速滴加水 (4.25ml) 稀释的 70% 硝酸 (4.25ml, 66.6mmol) 溶液。得到的深红色 / 棕色混合物剧烈搅拌 2h。过滤收集悬浮的固体, 用己烷 (300mL)、水 (200mL) 洗涤, 并再次用己烷 (200mL) 洗涤, 得到可可色粉末, 干燥至恒重 (4.65g, 35.6%)。

[0923] 部分 B. 制备 2-叔丁基-6-碘-4-硝基苯酚。

[0924] 向溶解在 MeOH (120ml) 和水 (30ml) 中的部分 A 的产物 (4.5g, 23.05mmol) 中 10min 内滴加碘单氯化物 (1.155ml, 23.05mmol)。混合物搅拌 2h, 稀释到 1L 水中, 并放置过夜。过滤收集固体物质, 用 3×50mL 水洗涤, 真空下干燥过夜, 得到褐色固体 (7.14g, 96%)。

[0925] 部分 C. 制备 1-叔丁基-3-碘-2-甲氧基-5-硝基苯。

[0926] 向在 50mL 加压容器中的部分 B 的产物 (5.5g, 17.13mmol) 的 MTBE (15ml) 冰浴冷却的溶液中加入 2.0M TMS 重氮甲烷 (12.85ml, 25.7mmol), 然后滴加甲醇 (1.0mL), 使气泡平静。密封容器, 在室温下搅拌 16h, 冷却并释放压力。溶液在 EtOAc 和水之间分配。有机层用 1.0M HCl、饱和碳酸钾溶液和饱和 NaCl 洗涤。有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到红色油, 未经纯化使用 (5.4g, 84%)。

[0927] 部分 D. 制备 3-叔丁基-5-碘-4-甲氧基苯胺。

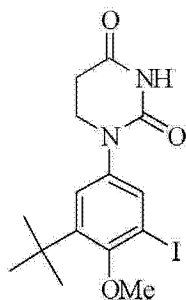
[0928] 将部分 C 的产物 (5.80g, 17.31mmol)、氯化铵 (1.389g, 26.0mmol) 和铁 (4.83g, 87mmol) 的 THF/MeOH/水 (200mL 总, 2/2/1) 混合物回流 2h, 冷却, 通过 Celite 过滤。蒸发滤液, 残余物在水和 EtOAc 之间分配。有机层用饱和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发, 得到棕色油 (5.28g, 100% 产率)。

[0929] 部分 E. 制备 (E)-N-(3-叔丁基-5-碘-4-甲氧基苯基氨基甲酰基)-3-甲氧基丙烯酰胺。

[0930] 向氮气中的 -20℃ 下的部分 E 的产物 (3.05g, 10mmol) 的 DMF (50ml) 溶液中快速滴加 (E)-3-甲氧基丙烯酰基异氰酸酯 (50.0ml, 20.00mmol, 根据 Santana 等人, J. Heterocyclic Chem. 36:293(1999) 的方法制备) 的 0.4M 苯溶液。溶液在 -20℃ 下搅拌 15min, 升至室温, 保持 45min, 并稀释到 EtOAc 中。EtOAc 层用水 4×300mL 洗涤, 用盐水 2×100mL 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 浓缩成棕色固体。残余物在 Et₂O/己烷中研磨, 得到细粉末, 过滤收集和干燥, 得到褐色粉末 (2.46g, 57%)。

[0931] 实施例 B. 制备 1-(3-叔丁基-5-碘-4-甲氧基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

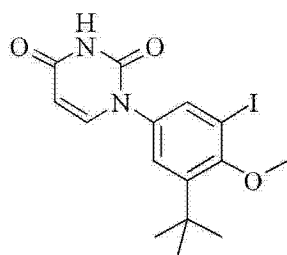
[0932]



[0933] 向实施例 A 的产物 (2.46g, 5.69mmol) 的乙醇 (50mL) 悬浮液中加入 5.5mL H_2SO_4 的 50mL 水溶液, 混合物在 110°C 下加热 2.5h, 得到透明溶液。溶液冷却, 搅拌下用 50mL 水稀释, 得到灰白色固体, 过滤收集, 用水洗涤, 干燥 (2.06g, 90%)。

[0934] 实施例 C. 制备 1-(3-叔丁基-5-碘-4-甲氧基苯基) 嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[0935]



[0936] 部分 A. 制备 2-叔丁基-4,6-二碘苯酚。

[0937] 用氢氧化钠小球 (6.39g, 160mmol) 处理 2-叔丁基苯酚 (20.0g, 133mmol) 的甲醇 (266mL) 溶液。搅拌混合物, 直到所有的氢氧化钠溶解, 然后在冰盐浴中冷却到 -2°C 。碘化钠 (15.0g, 100mmol) 加入, 然后, 以溶液温度升至不高于 1.3°C 的速率滴加 10% 的次氯酸钠溶液 (45mL, 73.3mmol)。重复该过程 (3 $\times$), 直到总共加入 60g (400mmol) 的碘化钠, 并且加入次氯酸钠溶液, 直到溶液颜色从浅绿-黄色颜色变为淡冰茶颜色。这样要求 180mL 总次氯酸钠溶液中的 16mL 定量配给。继续在约 2°C 下冷却, 20min 内滴加硫代硫酸钠五水合物 (20g) 的水 (100mL) 溶液。加入后, 通过滴加浓盐酸 (需要加入漏斗中 40mL 中的约 35mL) 将溶液酸化到 pH 3。过滤收集沉淀, 用 >1 升水洗涤。尽可能抽干橙红色固体, 在真空烘箱中于 50°C 下干燥 18h。这些过程提供产物 (49.61g, 93%), 褐色固体。

[0938] 部分 B. 制备 1-叔丁基-3,5-二碘-2-甲氧基苯。

[0939] 用碘甲烷 (3.9mL, 8.83g, 62.2mmol) 和 50% (w/w) 氢氧化钠溶液 (3.02mL, 4.58g, 57.2mmol) 处理部分 A 的产物 (20.0g, 49.7mmol) 的丙酮 (140mL) 溶液, 然后在环境温度下搅拌 48h。混合物真空浓缩至体积约 50-60mL, 然后用庚烷 (80mL) 和水 (50mL) 稀释。分离各层, 有机层用饱和氯化钠溶液萃取。干燥 (Na_2SO_4) 和真空浓缩提供产物 (20.59g, 99%), 为浅黄色油。

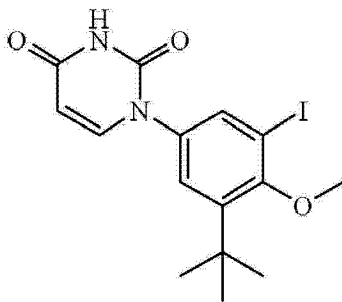
[0940] 部分 C. 制备 1-(3-叔丁基-5-碘-4-甲氧基苯基) 嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[0941] 通过氮气喷射 1h, 使部分 B 的产物 (12.04g, 28.9mmol)、尿嘧啶 (3.89g, 34.7mmol)、N-(2-氰基苯基) 吡啶酰胺 (1.29g, 5.79mmol) 和磷酸三钾 (12.9g, 60.8mmol) 的 DMSO (181mL) 悬浮液脱气。然后, 用碘化亚铜 (I) (551mg, 2.89mmol) 处理混合物, 脱气再继续进行 10min。然后, 混合物在 60°C 下升温 18h。然后, 混合物倒进水 (600mL) 中, 通过加入 4N 盐酸溶液酸化到 pH 3。混合物用乙酸乙酯稀释, 有机层用水 (3 $\times$)、饱和氯化铵溶液

(1×) 和饱和氯化钠溶液萃取。干燥溶液,用(3-巯基丙基)硅胶处理,然后搅拌 2h。过滤混合物,真空浓缩。得到的固体用醚-乙酸乙酯(>10:1)研磨,过滤收集用醚洗涤。在真空烘箱中于 50℃ 下干燥 2h 后,这些过程提供产物(2.75g),为白色固体。真空浓缩母液,提供琥珀色固体。该物质在 Flash 65 硅胶柱上色谱分离,用己烷中的 20-100% 乙酸乙酯洗脱。这些过程提供接近白色固体,用醚-己烷研磨,过滤收集。在真空烘箱中干燥 3h 后,这些过程再提供 4.31g 产物,白色固体。总产率:7.06g(61%)。

[0942] 实施例 D. 制备 1-(3-叔丁基-5-碘-4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[0943]



[0944] 部分 A. 制备 2-叔丁基-4,6-二碘苯酚。

[0945] 2-叔丁基苯酚(99.95g,665.36mmol)溶解在 1250mL 甲醇中,通过在室温下搅拌氢氧化钠小球,用 31.96g(799.0mmol,1.2 当量)的氢氧化钠转化成相应的酚盐,然后,在冰/盐浴中冷却反应混合物。将碘化钠(299.34g,1997.07mmol,3.0 当量)和 8.3% 漂白剂(1265.83g,1411.39mmol,2.1 当量)分四等份加到冷的反应溶液中,加入漂白剂的同时保持反应混合物在<0℃。18-分钟内加入 500mL 20% (w/w) 硫代硫酸钠溶液,温度从 -0.6℃ 升到 2.5℃。通过在 97min 内加入 197.5mL 浓 HCl 将反应混合物的 pH 调节到大约 3,反应温度从 1.2℃ 升到 4.1℃。过滤得到的浆液,用~2L 水洗涤湿滤饼。湿滤饼在布氏漏斗上放置,真空过夜(大约 15h),得到 289.33g(有效的调节产率=254.61g)的标题产物。

[0946] 部分 B. 制备 1-叔丁基-3,5-二碘-2-甲氧基苯。

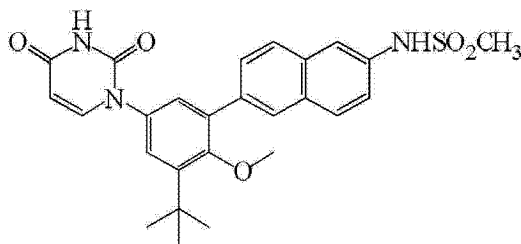
[0947] 部分 A 的产物(93% 分析,21.6g,50mmol)溶解在 140mL 丙酮中。加入碘甲烷(4.2mL,67.5mmol,1.35 当量),然后加入 50% 水性氢氧化钠(5.0g,62.5mmol,1.25 当量)。反应搅拌过夜,然后浓缩到大约 50-60mL。加入 80mL 庚烷,然后加入 50mL 水,摇动各层并分离,水层用 20mL 庚烷反萃取。合并有机层,用 50mL(每次)的 10% 水性 NaCl 洗涤两次,提供 91.1 克庚烷溶液,分析为 19.1g 的标题化合物。

[0948] 部分 C. 制备 1-(3-叔丁基-5-碘-4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[0949] 将尿嘧啶(33.3g,297mmol,1.2 当量)、K₃PO₄(106g,500mmol,2.1 当量)、CuI(4.6g,24.2mmol,0.1 当量)和 N-(2-氰基苯基)吡啶酰胺(6.4g,28.7mmol,0.12 当量)加到烧瓶中,用氩气惰化。将 1-叔丁基-3,5-二碘-2-甲氧基苯溶剂转换为 MeCN,溶解在 1L DMSO 中,用氩气喷射,加到固体中。反应加热到 60℃,保持 16h。冷却后,反应用 2L EtOAc 稀释,用 2.6L 水洗涤(用 3×1L EtOAc 反萃取)。合并有机层,用 2×1L 的 0.25M(CuOAc)₂、然后用 2×830mL 15% NH₄Cl、然后用 800mL 盐水洗涤。然后,浓缩有机层,加入 1L 庚烷,然后用回流的 85:15(v/v) 庚烷:iPrOAc 研磨 4h。冷却后,过滤收集产物,用额外的 330mL 85:15v/v 庚烷:EtOAc 洗涤,干燥后得到 66.9g(70% 产率)的产物,为白色固体。

[0950] 实施例 E. 制备 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺。

[0951]



[0952] 将 100mL 水和 300mL THF 的溶液用氮气喷射,然后,通过导管和氮气压力转移到含有 19.9965g (49.96mmol) 的实施例 D 产物、20.8234g (59.97mmol, 1.20 当量) N-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)萘-2-基)甲烷磺胺和 21.8711g (103.03mmol, 2.06 当量) 的磷酸钾的已经用氮气冲洗的烧瓶中。得到的溶液再次用氮气喷射。

[0953] 将 THF (100mL) 用氮气喷射,然后,通过导管和氮气压力转移到含有 462.8mg (0.51mmol, 0.01 当量) Pd₂dba₃和 735.8mg (2.52mmol, 0.05 当量) 1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷代金刚烷的已经用氮气冲洗的烧瓶中。得到的溶液再次用氮气喷射。

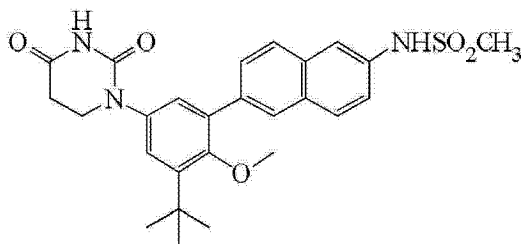
[0954] 初始 THF/水溶液通过导管和氮气压力转移到含有催化剂和配体的 THF 溶液的烧瓶中。反应升至 50℃,在正氮气压力下搅拌过夜。第二天早上采取反应样品。样品的 HPLC 表明 0.28PA% 碘尿嘧啶原料、76.8PA% 产物和 5.2PA% 硼酸酯。

[0955] 反应冷却到室温,用已经用氮气喷射的 5.84g L-半胱氨酸和 81.4g 氯化钠的 550mL 水溶液分三次洗涤。通过 Celite 垫过滤 THF 溶液。用 100mL THF 淋洗垫,与初始 THF 溶液混合。在旋转蒸发仪上将 THF 溶液浓缩到 136g。向白色浆液中充分搅拌下加入 405mL 乙酸乙酯。搅拌过夜后过滤浆液。用 2×50mL 乙酸乙酯洗涤湿滤饼。在真空烘箱中于 50℃ 下干燥固体,乙酸乙酯溶剂化物。重量 25.49g。

[0956] 将固体和 8.7g 3-巯基丙基衍生的硅胶在 500mL THF 中搅拌,然后通过 Celite 垫过滤。在旋转蒸发仪上浓缩滤液,得到 13.08g 白色固体。在 Celite 垫上过滤出的固体用 500mL THF 在 60℃ 下萃取。THF 溶液浓缩到 66g,用 206mL 乙酸乙酯处理。过滤析出的固体,干燥,得到 9.13g 产物。该固体与初始固体混合,在 100mL 200proof 3A 乙醇中形成浆液。过滤,在真空烘箱中于 50℃ 下干燥,得到 20.74g 产物。

[0957] 实施例 1. 制备 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺 (化合物 IA-L0-2.9)。

[0958]



[0959] 部分 A. 制备 6-溴-2-萘甲酸。

[0960] 用氢氧化锂水合物 (2.44g, 58.1mmol) 处理 6-溴-2-萘甲酸甲酯 (7.70g, 29.0mmol) 的 2 : 1 THF : 水 (150mL) 溶液, 然后在室温下搅拌 48h。真空浓缩, 用水稀释, 冷却到 0℃。用 4N HCl 酸化到 pH 3。过滤收集固体, 溶解在甲苯-EtOAc (约 2L) 中, 用盐水洗涤。用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩。棕色固体用醚研磨, 过滤收集, 真空干燥, 得到标题化合物, 接近白色固体 (5.07g, 70%)。

[0961] 部分 B. 制备 6-溴萘-2-胺。

[0962] 用二苯基磷酰叠氮化物 (6.55mL, 8.34g, 30.3mmol) 处理部分 A 产物 (5.07g, 20.19mmol) 和三乙胺 (4.22mL, 3.07g, 30.3mmol) 的干 DMF (155mL) 溶液, 然后在室温下搅拌 3h。然后, 用水 (20mL) 处理溶液, 然后在 100℃ 下加热 1h。冷却溶液, 烧瓶安上短径蒸馏头, 通过高真空蒸馏去除 DMF。固体残余物溶解在 EtOAc 中, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。通过 Celite 过滤, 滤液用水 (3×) 洗涤, 然后, 用盐水洗涤。用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩, 得到标题化合物, 米色固体 (4.48g, 100%)。

[0963] 部分 C. 制备 6-溴萘-2-基氨基甲酸苄丁酯。

[0964] 用滴加的氯甲酸苄丁酯处理 0℃ 下的部分 B 的产物 (1.79g, 8.06mmol) 和饱和碳酸氢钠溶液 (18mL) 的丙酮 (40mL) 混合物。在 0℃ 下搅拌混合物 1h, 然后, 逐渐升到室温, 保持 18h。混合物用 EtOAc 和水稀释, 分离各层。有机层用水萃取, 用盐水洗涤。用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化, 用 EtOAc/己烷洗脱, 得到标题化合物, 粉红色固体 (1.5g, 52%)。

[0965] 部分 D. 制备 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)萘-2-基氨基甲酸苄丁酯。

[0966] 通过三个冷冻-解冻循环使含有部分 C 的产物 (1.42g, 3.99mmol)、双(频哪醇基)二硼 (1.11g, 4.39mmol) 和醋酸钾 (1.17g, 11.96mmol) 的 DMF (28mL) 溶液的可再密封的 Schlenk 管脱气。溶液用 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁氯化钯 (II) 二氯甲烷络合物 (98mg, 0.12mmol) 处理, 然后通过两个额外的冷冻-解冻循环脱气。然后密封 Schlenk 管, 混合物在 80℃ 下加热 18h。冷却, 用乙酸乙酯和水稀释。混合物用 Darco G-60 处理, 然后, 通过 Celite 过滤。滤液用水 (4×) 和饱和氯化钠溶液萃取。用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩提供浅棕色油。通过硅胶柱色谱纯化, 用 EtOAc/己烷洗脱, 得到标题化合物, 无色油 (910mg, 57%)。

[0967] 部分 E. 制备 2-叔丁基-4-硝基苯酚。

[0968] 向 2-叔丁基苯酚 (10g, 66.6mmol) 的庚烷 (67mL) 的剧烈搅拌的溶液中快速滴加用水 (4.25mL) 稀释的 70% 硝酸 (4.25mL, 66.6mmol) 溶液。得到的深红色/棕色混合物剧烈搅拌 2h。过滤收集悬浮的固体, 用己烷 (300mL)、水 (200mL) 洗涤, 并再次用己烷 (200mL) 洗涤, 得到可可色粉末, 干燥至恒重 (4.65g, 35.6%)。

[0969] 部分 F. 制备 2-溴-6-叔丁基-4-硝基苯酚。

[0970] 分次用三溴化吡啶鎓 (1.80g, 5.63mmol) 处理部分 E 的产物 (1.0g, 5.12mmol) 的冰乙酸 (10.25mL) 溶液, 然后在室温下搅拌 2h。分两次加入额外的三溴化吡啶鎓 (3.6g), 再搅拌 3h 后, 反应完成。混合物倒进冰水中, 用少量的亚硫酸钠处理混合物。过滤得到的固体, 真空干燥, 得到标题化合物, 为棕色固体 (1.40g, 100%)。

[0971] 部分 G. 制备 1-溴-3-叔丁基-2-甲氧基-5-硝基苯。

[0972] 用 2.0M 三甲基甲硅烷基重氮甲烷的醚 (5.1mL, 10.21mmol) 溶液处理部分 F 的产物 (1.40g, 5.11mmol) 的 10 : 1 叔丁基甲基醚 - 甲醇 (25.5mL) 溶液, 然后在室温下搅拌 18h。真空浓缩混合物, 提供黄色油, 通过硅胶柱色谱纯化, 用 EtOAc/ 己烷洗脱, 得到标题化合物, 为黄色油 (1.36g, 92%)。

[0973] 部分 H. 制备 3- 溴 -5- 叔丁基 -4- 甲氧基苯基氨基甲酸叔丁酯。

[0974] 用 5% 硫化碳载铂 (100mg) 处理部分 G 的产物 (960mg, 3.33mmol) 的甲醇 (17mL) 溶液, 然后在气囊压力下氢化 3h, 然后, 通过 Celite 过滤, 真空浓缩, 提供 3- 溴 -5- 叔丁基 -4- 甲氧基苯胺, 为黄色油 (860mg, 3.33mmol, 100%)。用二碳酸二叔丁酯 (800mg, 3.66mmol) 处理该物质的 THF (17mL) 溶液, 然后在回流下加热 2h。真空浓缩提供米色固体, 通过硅胶柱色谱纯化, 用 EtOAc/ 己烷洗脱。固体用己烷研磨, 过滤收集, 真空干燥, 得到标题化合物, 接近白色固体 (890mg, 75%)。

[0975] 部分 I. 制备 6-(3- 叔丁基 -5-(叔丁基氨基甲酰基)-2- 甲氧基苯基) 萘 -2- 基氨基甲酸苄丁酯。

[0976] 将甲苯 (928 μ l) 和 EtOH (928 μ l) 与部分 H 的产物 (133mg, 0.37mmol)、部分 D 的产物 (299mg, 0.74mmol) 和 1M 碳酸钠 (371 μ l, 0.37mmol) 混合, 并用氮气脱气 20min。加入四 (三苯基膦) 钯 (0) (8.6mg, 7.4 μ mol), 继续脱气 5-10min。在 85-90°C 下加热 18h, 冷却, 真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化, 用 EtOAc/ 己烷洗脱, 得到标题化合物 (102mg, 49%)。

[0977] 部分 J. 制备 6-(3- 叔丁基 -5-(2,4- 二氧代四氢嘧啶 -1(2H)- 基)-2- 甲氧基苯基) 萘 -2- 基氨基甲酸苄丁酯。

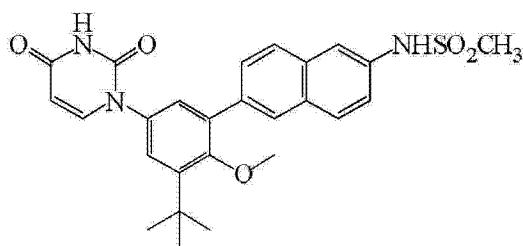
[0978] 在室温下用三氟乙酸 (0.5mL, 6.5mmol) 处理部分 I 的产物 (100mg, 0.18mmol) 的 CH_2Cl_2 (1.0mL) 溶液 1h。真空浓缩。溶解在乙酸乙酯中, 用 10% NaHCO_3 、盐水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩。溶解在甲苯 (1.0mL) 中, 加入 Et_3N (25 μ l, 0.18mmol) 和丙烯酸 (13 μ l, 0.19mmol), 混合物回流 16h。真空浓缩。溶解在乙酸 (1.0mL, 17.5mmol) 中, 加入脲 (11.9mg, 0.20mmol), 回流 72h。冷却, 倒进冰水中, 用 CHCl_3 萃取三次, 合并萃取物, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化, 用 EtOAc/ 己烷洗脱, 得到标题化合物 (57.5mg, 58%)。

[0979] 部分 K. 制备 N-(6-(3- 叔丁基 -5-(2,4- 二氧代四氢嘧啶 -1(2H)- 基)-2- 甲氧基苯基) 萘 -2- 基) 甲烷磺胺。

[0980] 混合部分 J 的产物 (56mg, 0.10mmol) 和 EtOAc (1.0mL), 加入 10% 炭载钯 (10mg)。在氢气囊中搅拌 16h。通过 Celite 过滤, 真空浓缩。溶解在 CH_2Cl_2 (1.0mL) 中, 加入 Et_3N (16 μ l, 0.115mmol) 和甲烷磺酰氯 (8.7 μ l, 0.112mmol), 在室温下搅拌 30min。真空浓缩, 通过硅胶柱色谱纯化, 用 EtOAc/ 己烷洗脱, 得到标题化合物 (10mg, 20%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.34-1.48 (m, 9H) 2.71 (t, J = 6.62Hz, 2H) 3.08 (s, 3H) 3.21 (s, 3H) 3.82 (t, J = 6.62Hz, 2H) 7.26 (s, 2H) 7.41 (dd, J = 8.82, 1.84Hz, 1H) 7.59-7.76 (m, 2H) 7.89-8.04 (m, 3H) 10.03 (s, 1H) 10.34 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 496 (M+H) $^+$; (ESI-) m/z 494 (M-H) $^-$ 。

[0981] 实施例 2A. 制备 N-(6-(3- 叔丁基 -5-(2,4- 二氧代 -3,4- 二氢嘧啶 -1(2H)- 基)-2- 甲氧基苯基) 萘 -2- 基) 甲烷磺胺 (化合物 IB-L0-2.3)。

[0982]



[0983] 部分 A. 制备 N-(6-溴萘-2-基) 甲烷磺胺。

[0984] 用滴加的甲烷磺酰氯 (1.97mL, 2.89g, 25.2mmol) 处理实施例 1, 部分 B 的产物 (4.48g, 20.17mmol) 的吡啶 (100mL) 溶液, 然后在室温下搅拌 1h。用甲苯稀释, 真空浓缩两次。残余物用 EtOAc 萃取, 用水、1M 柠檬酸和盐水洗涤。用 Darco G-60 处理, 用 Na₂SO₄ 干燥, 通过 Celite 过滤, 真空浓缩。固体用醚-己烷研磨, 过滤收集, 真空干燥, 得到标题化合物, 为淡粉红色固体 (3.32g, 55%)。

[0985] 部分 B. 制备 N-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基) 萘-2-基) 甲烷磺胺。

[0986] 将部分 A 的产物 (1.00g, 3.33mmol)、双(频哪醇基)二硼 (1.27g, 5.00mmol)、醋酸钾 (0.98g, 9.99mmol) 和 Combiphos Pd6 (84mg, 0.17mmol) 的甲苯 (22mL) 混合物回流下加热 3h。冷却, 用乙酸乙酯和水稀释。混合物用 Darco G-60 处理, 通过 Celite 过滤。滤液用水和盐水洗涤。用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩。油溶解在醚中, 通过加入己烷沉淀。过滤收集产物, 用己烷洗涤。蒸发滤液, 通过硅胶柱色谱纯化, 用 EtOAc/己烷洗脱。通过结晶和色谱得到标题化合物, 白色固体 (927mg, 80%)。

[0987] 部分 C. 制备 3-叔丁基-4-甲氧基-5-(6-(甲基磺酰氨基) 萘-2-基) 苯基氨基甲酸叔丁酯。

[0988] 将实施例 1, 部分 H 的产物 (87mg, 0.243mmol)、部分 B 的产物 (169mg, 0.486mmol)、甲苯 (1.0mL)、乙醇 (1.0mL) 和碳酸钠 (0.243mL, 0.243mmol) 在密封管中混合, 并用氮气脱气 20min。加入四(三苯基膦) 钯 (0) (5.61mg, 4.86 μmol), 继续脱气 5-10min。在 90-95°C 下加热 16h。冷却, 真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化, 用 EtOAc/己烷洗脱, 得到标题化合物 (92.2mg, 76%)。

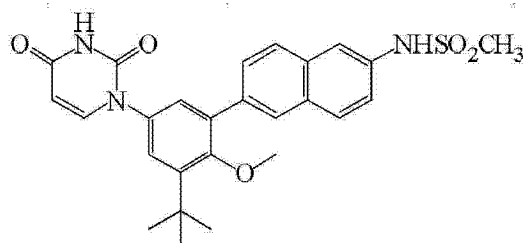
[0989] 部分 D. 制备 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基) 萘-2-基) 甲烷磺胺。

[0990] 在室温下用三氟乙酸 (1.0mL, 12.98mmol) 处理部分 C 的产物 (90mg, 0.180mmol) 的 CH₂Cl₂ (2.0mL) 溶液 1h。真空浓缩, 残余物溶解在 EtOAc 中, 用 10% NaHCO₃ 和盐水洗涤。用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩。溶解在 DMF (1.4mL) 中, 冷却到 -25°C, 滴加 (E)-3-甲氧基-丙烯酰基异氰酸酯 (0.633mL, 0.361mmol), 同时保持温度低于 -10°C。升至室温, 搅拌 2h。倒进醚中, 用水和盐水洗涤。用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩。加入 H₂SO₄ (0.1mL, 1.876mmol)、水 (1.0mL) 和 EtOH (1.0mL) 的混合物, 在 100°C 下搅拌 16h。冷却, 真空浓缩。倒进水中, 用 EtOAc 萃取, 合并萃取物, 用盐水洗涤。用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化, 用 MeOH/CHCl₃ 洗脱, 得到标题化合物 (53mg, 59%)。¹H NMR (300MHz DMSO-d₆) δ 1.42 (s, 9H) 3.08 (s, 3H) 3.25 (s, 3H) 5.65 (d, J = 7.72Hz, 1H) 7.34 (dd, J = 15.81, 2.57Hz, 2H) 7.42 (dd, J = 8.82, 1.84Hz, 1H) 7.65-7.76 (m, 2H) 7.80 (d, J = 8.09Hz, 1H) 7.96 (t, J

= 8.27Hz, 2H) 8.02 (s, 1H) 10.04 (s, 1H) 11.41 (s, 1H) ;MS (ESI+) m/z 494 (M+H)⁺; (ESI-) m/z 492 (M-H)⁻。

[0991] 实施例 2B. 制备 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺(化合物 IB-L0-2.3)。

[0992]



[0993] 部分 A. 制备 2-叔丁基-6-碘-4-硝基苯酚。

[0994] 向溶解在 MeOH(120ml) 和水 (30mL) 中的实施例 1, 部分 E 的产物 (4.5g, 23.05mmol) 中 10min 内滴加碘单氯化物 (1.155ml, 23.05mmol)。混合物搅拌 2h, 稀释到 1L 水中, 并放置过夜。过滤收集固体物质, 用 3×50mL 水洗涤, 真空下干燥过夜, 得到褐色固体 (7.14g, 96%)。

[0995] 部分 B. 制备 1-叔丁基-3-碘-2-甲氧基-5-硝基苯。

[0996] 向在 50mL 加压容器中的部分 A 的产物 (5.5g, 17.13mmol) 的 MTBE(15ml) 冰浴冷却的溶液中加入 2.0M 三甲基甲硅烷基重氮甲烷 (12.85ml, 25.7mmol), 然后滴加甲醇 (1.0mL), 使气泡平静。密封容器, 在室温下搅拌 16h, 冷却并释放压力。溶液在 EtOAc 和水之间分配。有机层用 1.0M HCl、饱和碳酸钾溶液和饱和 NaCl 洗涤。有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到红色油, 未经纯化使用 (5.4g, 84%)。

[0997] 部分 C. 制备 3-叔丁基-5-碘-4-甲氧基苯胺。

[0998] 将部分 B 的产物 (5.80g, 17.31mmol)、氯化铵 (1.389g, 26.0mmol) 和铁 (4.83g, 87mmol) 的 THF/MeOH/水 (200mL 总, 2/2/1) 混合物回流 2h, 冷却, 通过 Celite 过滤。蒸发滤液, 残余物在水和 EtOAc 之间分配。有机层用饱和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发, 得到棕色油 (5.28g, 100% 产率)。

[0999] 部分 D. 制备 (E)-N-(3-叔丁基-5-碘-4-甲氧基苯基氨基甲酰基)-3-甲氧基丙烯酰胺。

[1000] 向氮气中的 -20℃ 下的部分 C 的产物 (3.05g, 10mmol) 的 DMF(50ml) 溶液中快速滴加 (E)-3-甲氧基丙烯酰基异氰酸酯 (50.0ml, 20.00mmol, 根据 Santana 等人, J. Heterocyclic Chem. 36:293(1999) 的方法制备) 的 0.4M 苯溶液。溶液在 -20℃ 下搅拌 15min, 升至室温, 保持 45min, 用 EtOAc 稀释。用水和盐水洗涤有机物。用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩成棕色固体。残余物在中研磨 Et₂O/己烷, 得到细粉末, 过滤收集, 真空干燥, 得到标题化合物, 为褐色粉末 (2.46g, 57%)。

[1001] 部分 E. 制备 1-(3-叔丁基-5-碘-4-甲氧基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[1002] 向部分 D 的产物 (2.46g, 5.69mmol) 的乙醇 (50ml) 悬浮液中加入 5.5mL H₂SO₄ 的 50mL 水溶液, 混合物在 110℃ 下加热 2.5h, 得到透明溶液。冷却, 搅拌下用 50mL 水稀释, 得到灰白色固体, 过滤收集, 用水洗涤, 真空干燥, 得到标题化合物 (2.06g, 90%)。

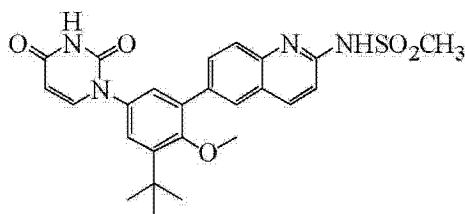
[1003] 部分 F. 制备 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲

氧基苯基) 萘-2-基) 甲烷磺胺。

[1004] 在微波管中,通过氮气喷射使部分 E 的产物 (104mg, 0.26mmol)、实施例 2A, 部分 B 的产物 (108mg, 0.31mmol) 和 1.0M 碳酸钠溶液 (312 μ L, 0.31mmol) 的 1 : 1 乙醇-甲苯 (1.7mL) 溶液脱气 15min。加入 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁氯化钯 (II) 二氯甲烷络合物 (9mg, 0.011mmol), 脱气再继续进行 5min。密封管, 于 100℃ 下微波加热 1h。用二氯甲烷稀释, 用 1M 柠檬酸溶液和盐水洗涤。然后, 有机层与 (3-巯基丙基) 硅胶搅拌 1h。通过 Celite 过滤, 真空浓缩。用醚、甲醇研磨, 然后再次用醚研磨, 得到标题化合物, 为接近白色的固体 (32mg, 25%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 11.41 (d, J = 1.84Hz, 1H) 10.04 (s, 1H) 8.03 (s, 1H) 7.96 (t, J = 8.09Hz, 2H) 7.80 (d, J = 8.09Hz, 1H) 7.63-7.79 (m, 2H) 7.35-7.45 (m, 1H) 7.37 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.32 (d, J = 2.57Hz, 1H) 5.65 (dd, J = 8.09, 2.21Hz, 1H) 3.25 (s, 3H) 3.09 (s, 3H) 1.43 (s, 9H)。MS (+ESI) m/z (相对富集): 494 (100, M+H), 511 (90, M+NH₄), 987 (20, 2M+H), 1009 (8, 2M+Na)。

[1005] 实施例 3. 制备 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)喹啉-2-基)甲烷磺胺 (化合物 IB-L0-2.5)。

[1006]



[1007] 部分 A. 制备 (E)-N-(4-溴苯基)-3-甲氧基丙烯酰胺。

[1008] 混合 4-溴苯胺 (285mg, 1.659mmol)、CH₂Cl₂ (2.0ml) 和吡啶 (0.25ml, 3.09mmol), 缓慢加入 (E)-3-甲氧基丙烯酰基氯化物 (200mg, 1.659mmol), 在室温下搅拌 2h。过滤出得到的黄色固体, 用水洗涤。固体真空干燥, 得到标题化合物 (406mg, 96%)。

[1009] 部分 B. 制备 6-溴喹啉-2(1H)-酮。

[1010] 部分 A 的产物 (395mg, 1.542mmol) 分次加到 H₂SO₄ (4.5ml) 中。在室温下搅拌 3h, 倒在碎冰上。固体过滤, 用水洗涤, 真空干燥, 得到标题化合物 (203mg, 59%)。

[1011] 部分 C. 制备 6-溴-2-氯喹啉。

[1012] 向三氯氧磷 (2.5ml, 26.8mmol) 中分次加入部分 B 的产物 (200mg, 0.893mmol)。回流 1h, 冷却到室温, 倒在碎冰上。用 CHCl₃ 萃取, 合并萃取物, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩, 得到标题化合物 (173mg, 80%)。

[1013] 部分 D. 制备 6-溴-2-氨基喹啉。

[1014] 将部分 C 的产物 (173mg, 0.713mmol)、乙酰胺 (843mg, 14.27mmol) 和碳酸钾 (493mg, 3.57mmol) 混合, 在 200℃ 下加热 2h。冷却到室温, 固化。溶解在 CHCl₃ 和水的混合物中。水层用 CHCl₃ 萃取两次以上, 合并萃取物, 用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化, 用 MeOH/CHCl₃ 洗脱, 得到标题化合物 (92mg, 58%)。

[1015] 部分 E. 制备 N-(6-溴喹啉-2-基)-N-(甲基磺酰基)甲烷磺胺。

[1016] 将部分 D 的产物 (90mg, 0.403mmol) 和 CH₂Cl₂ (2.0ml) 混合, 加入三乙胺 (0.062ml, 0.444mmol) 和甲烷磺酰氯 (0.035ml, 0.444mmol)。在室温下搅拌 16h。加入三乙胺

(0.062ml, 0.444mmol) 和甲烷磺酰氯 (0.035ml, 0.444mmol), 在室温下搅拌 1h。用 EtOAc 稀释, 用 10% 柠檬酸、10% NaHCO₃ 和盐水洗涤。用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩。溶解在 EtOAc 中, 倒进过量己烷中。固体过滤收集, 得到标题化合物 (94mg, 61%)。

[1017] 部分 F. 制备 N-(甲基磺酰基)-N-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)喹啉-2-基)甲烷磺胺。

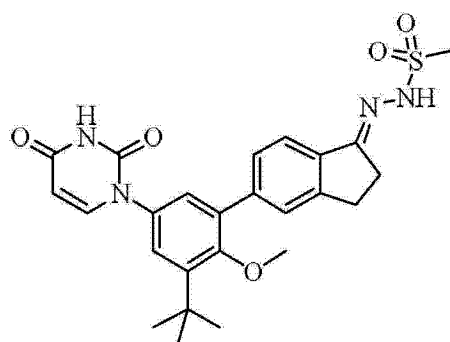
[1018] 将部分 E 的产物 (94mg, 0.248mmol)、双(频哪醇基)二硼 (94mg, 0.372mmol)、醋酸钾 (73.0mg, 0.744mmol)、Combi-Phos® PD6 (6.22mg, 0.012mmol) 和甲苯 (1.5ml) 混合, 回流 18h。冷却到室温, 用 EtOAc 和水稀释, 通过 Celite 过滤, 分离各相, 有机相用盐水洗涤。用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化, 用 EtOAc/己烷洗脱, 得到标题化合物 (67mg, 63%)。

[1019] 部分 G. 制备 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)喹啉-2-基)甲烷磺胺。

[1020] 在微波管中将实施例 2B, 部分 E 的产物 (27mg, 0.067mmol)、部分 F 的产物 (37.4mg, 0.088mmol)、乙醇 (1.0ml)、甲苯 (1.0ml) 和 1M 碳酸钠 (0.067ml, 0.067mmol) 混合, 溶液使用氮气脱气 20min。加入四(三苯基-膦)钯 (0) (1.559mg, 1.349 μmol), 溶液脱气额外的 5min。密封管, 在 100℃ 下微波加热 45min。冷却溶液, 用 1:1 EtOAc:水稀释, 通过 Celite 过滤。水层用 EtOAc 萃取两次以上, 合并有机萃取物, 用盐水洗涤。用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化, 用 MeOH/CHCl₃ 洗脱, 得到标题化合物 (13.7mg, 41%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.45 (s, 9H) 3.18 (s, 3H) 3.30 (s, 3H) 5.83 (dd, J = 7.91, 2.02Hz, 1H) 6.99 (d, J = 8.82Hz, 1H) 7.21 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.36 (d, J = 7.72Hz, 1H) 7.52 (d, J = 8.46Hz, 1H) 7.82-7.91 (m, 2H) 7.98 (d, J = 9.19Hz, 1H) 8.29 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 495 (M+H)⁺; (ESI-) m/z 493 (M-H)⁻。

[1021] 实施例 4. 制备 (E)-N'-(5-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)甲烷磺酰肼 (化合物 IB-L0-2.4)。

[1022]



[1023] 部分 A. 制备 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-酮。

[1024] 将 5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-酮 (2.50g, 11.85mmol)、双(频哪醇基)二硼 (3.61g, 14.21mmol)、醋酸钾 (3.49g, 35.5mmol) 和 Combiphos Pd6 (178mg, 0.36mmol) 的甲苯 (60mL) 混合物回流下加热 8h。冷却, 用 EtOAc 稀释, 用水萃取 (2×), 用盐水洗涤。用

Na_2SO_4 干燥,与(3-巯基丙基)硅胶搅拌 1h。过滤,真空浓缩,提供黄色固体。通过硅胶柱色谱纯化,用 EtOAc/己烷洗脱,得到黄色固体。用冷己烷研磨,过滤,真空干燥,得到标题化合物,为接近白色的固体(1.99g,65%)。从母液得到第二批晶体(140mg),使产率为 70%。

[1025] 部分 B. 制备 1-(3-叔丁基-4-甲氧基-5-(1-氧代-2,3-二氢-1H-茚-5-基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

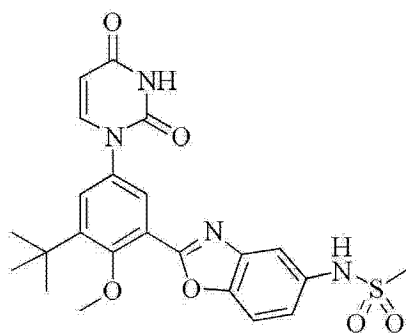
[1026] 在微波管中,通过氮气喷射使实施例 2B,部分 E 的产物(130mg,0.33mmol)、部分 A 的产物(101mg,0.39mmol)和 1.0M 碳酸钠溶液(390 μL ,0.39mmol)的 1:1 乙醇-甲苯(1.20mL)悬浮液脱气 15min。混合物用 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁氯化钯(II)二氯甲烷络合物(13mg,0.016mmol)处理,脱气再继续进行 5min,在 100℃下微波加热 1h。冷却,用 EtOAc 稀释,用 1M 柠檬酸溶液和盐水萃取。然后,有机层与(3-巯基丙基)硅胶搅拌 1h。过滤,真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化,用 EtOAc/己烷洗脱,得到标题化合物,白色固体(80mg,61%)。

[1027] 部分 C. 制备 (E)-N'-(5-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-叉)甲烷磺酰肼。

[1028] 将部分 B 的产物(77mg,0.19mmol)和甲烷磺酰基酰肼(22mg,0.20mmol)的 3:1 THF:MeOH(1.9mL)的悬浮液在 60℃下加热 24h。真空浓缩混合物,残余物通过硅胶柱色谱纯化,用 EtOAc/己烷洗脱,得到标题化合物,为白色固体(62mg,66%)。 ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.40(d, $J = 1.84\text{Hz}$, 1H) 9.94(s, 1H) 7.76(dd, $J = 13.97, 8.09\text{Hz}$, 2H) 7.52-7.59(m, 1H) 7.51(d, $J = 8.46\text{Hz}$, 1H) 7.11-7.40(m, 2H) 3.28(s, 3H) 2.96-3.19(m, 5H), 2.85(m, 2H), 1.40(s, 9H)。MS(+ESI)m/z(相对富集):497(100, M+H), 1015(5, 2M+Na)。

[1029] 实施例 5. 制备 N-(2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)苯并[d]噻唑-5-基)甲烷磺胺(化合物 IB-L0-2.6)。

[1030]



[1031] 部分 A. 制备 3-叔丁基-2-羟基-5-硝基苯甲酸甲酯。

[1032] 搅拌下将 3,5-二叔丁基-2-羟基苯甲酸甲酯(28.66g,108.4mmol)溶解在 430mL 冰乙酸中,得到的混合物用滴加的发烟硝酸(90%,179.26mL)处理。加入完成时,得到的混合物搅拌 2.5h。反应混合物倒进 2.0L 碎冰中,并放置 30min。然后,加入 1.0L 水,使冰水混合物融化。然后,过滤混合物,用水洗涤,干燥,提供标题化合物(24.57g,89%)。

[1033] 部分 B. 制备 3-叔丁基-2-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯。

[1034] 一起加入 3-叔丁基-2-羟基-5-硝基苯甲酸甲酯(11.41g,45.0mmol)、碳酸钾(9.34g,67.6mmol)、丙酮(200mL)和二硫酸甲酯(6.46g,67.6mmol)。然后,得到的混合物加热回流 16h。然后,过滤混合物,固体用乙酸乙酯洗涤。然后,将得到的有机液体真空浓

缩成油,再次溶解在乙酸乙酯中(600mL)。然后,有机溶液用水洗涤,干燥,过滤,真空浓缩成油,然后通过柱色谱纯化(5%~40% EtOAc/己烷梯度),得到标题化合物,为油(10.42, 87%)。

[1035] 部分 C. 制备 5-氨基-3-叔丁基-2-甲氧基苯甲酸甲酯。

[1036] 一起加入 3-叔丁基-2-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯(10.42g, 39.0mmol)、铁粉(325 目, 10.89g, 195mmol)、氯化铵(3.13g, 58.5mmol)、水(30mL)和甲醇(150mL)。然后,得到的混合物回流 1h。然后,混合物冷却到室温,通过 Celite 过滤,用甲醇洗涤 Celite。然后,真空浓缩滤液,溶解在乙酸乙酯(600mL)中。然后,得到的溶液用水和盐水洗涤。然后,干燥有机萃取物,过滤,真空浓缩,得到标题化合物,为油(9.25g, 100%)。

[1037] 部分 D. 制备 (E)-3-叔丁基-2-甲氧基-5-(3-(3-甲氧基丙烯酰基)酰脲基)苯甲酸甲酯。

[1038] 将部分 C 中得到的产物(2.0g, 8.43mmol)溶解在 30mL N,N-二甲基乙酰胺中,冷却到 -25℃。滴加 0.5M E-3-甲氧基丙烯酰基异氰酸酯的苯(21.9mL, 10.96mmol)溶液,得到的溶液在环境温度下搅拌 4h,然后,倒进水中。产物萃取进二氯甲烷中,用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,真空下蒸发,得到 100%产率。

[1039] 部分 E. 制备 3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯。

[1040] 将部分 D 的产物(3.1g, 8.51mmol)溶解在乙醇(60mL)中。将硫酸(6mL)加到水(60mL)中,然后该溶液一次性加到乙醇中。不均匀混合物在 100℃下加热 3h。真空下除去乙醇,然后,水溶液用二氯甲烷萃取蒸发至干。通过快速色谱纯化残余物,用 1%甲醇/二氯甲烷洗脱,得到 1.23g(44%)。

[1041] 部分 F. 制备 3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲酸。

[1042] 在乙醇(5mL)和 1M 氢氧化钠溶液(10mL)中处理部分 E 的产物(1.23g, 3.7mmol),在环境温度下搅拌 18h。溶液用 1M HCl 稀释,过滤得到的固体,干燥,得到 0.945g(80%)。

[1043] 部分 G. 制备 3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲醛。

[1044] 在亚硫酸氯(4.5mL)中处理部分 F 的产物(0.945g, 2.97mmol),混合物在 80℃下加热 40min。蒸发至干后,酰氯溶解在干 THF(8mL)中,冷却到 -78℃。滴加 1M 的三叔丁氧基氢化铝锂的 THF(3.0mL, 3.0mmol)溶液。45min 后,用 1M HCl(5mL)猝灭冷的反应,萃取进乙酸乙酯中,通过快速柱纯化,用二氯甲烷洗脱,然后用 1%甲醇/二氯甲烷洗脱,得到 0.635g(71%)。

[1045] 部分 H. 制备 1-(3-叔丁基-4-甲氧基-5-(5-硝基苯并[d]噻唑-2-基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[1046] 将部分 G 的产物(400mg, 1.323mmol)、2-氨基-4-硝基苯酚(204mg, 1.323mmol)、木炭(Darco KB, 191mg, 15.88mmol)和甲苯(50mL)加到烧瓶中,混合物加热到 120℃,在空气中搅拌 48h。通过 Celite 过滤,真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化,用 CH₂Cl₂/MeOH 洗脱,得到标题化合物(300mg, 52%)。

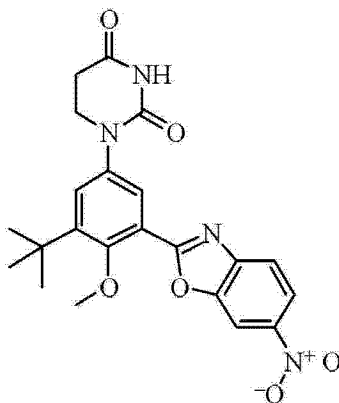
[1047] 部分 I. 制备 N-(2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲

氧基苯基) 苯并 [d] 噻唑 -5- 基) 甲烷磺胺。

[1048] 向部分 H 的产物 (300mg, 0.687mmol)、铁 (192mg, 3.44mmol) 和氯化铵 (55mg, 1.031mmol) 中加入 THF (15mL)、EtOH (15mL) 和水 (4.5mL) 的混合物。得到的溶液加热到 90°C, 保持 45min, 冷却。通过 Celite 过滤, 用乙醇洗涤, 真空浓缩。固体溶解在乙酸乙酯中, 用水洗涤。用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化, 用 CH₂Cl₂/MeOH 洗脱, 提供苯胺。固体 (75mg, 0.185mmol) 溶解在 CH₂Cl₂ (5mL) 中, 加入吡啶 (0.045mL, 0.554mmol) 和甲烷磺酰氯 (0.025mL, 0.323mmol), 在室温下搅拌 16h。加入 CH₂Cl₂, 然后用 1N HCl 洗涤。用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化, 用 CH₂Cl₂/MeOH 洗脱, 提供标题化合物, 为固体 (9.8mg, 3%, 两步)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 11.46 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 9.9, 8.8Hz, 2H), 7.68 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.8, 1.8Hz, 1H), 5.68 (d, J = 7.7Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)。MS: m/z 485 (M+H)⁺。

[1049] 实施例 6. 制备 1-(3-叔丁基-4-甲氧基-5-(6-硝基苯并 [d] 噻唑-2-基) 苯基) 二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (化合物 IA-L0-2.6)。

[1050]



[1051] 部分 A. 制备 3-(3-叔丁基-4-甲氧基-5-(甲氧基羰基)苯基氨基)丙酸。

[1052] 将实施例 5, 部分 C 的产物 (16.44g, 69.3mmol) 溶解在甲苯 (200mL) 中。该混合物加热到回流, 分次加入丙烯酸 (每隔 3h 加入 1mL 丙烯酸, 总共 5.23mL, 76.2mmol)。然后, 混合物回流 24h。然后, 冷却混合物, 真空浓缩至干, 得到油, 粗标题化合物, 直接用于下一反应中。

[1053] 部分 B. 制备 3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯。

[1054] 一起加入部分 A 的产物 (21.43g, 69.3mmol)、脲 (10.4g, 173mmol) 和乙酸 (冰, 200mL)。然后, 混合物加热到 120°C, 保持 18.5h, 然后真空浓缩至干成油。向油中加入甲醇 (13mL) 和乙酸乙酯 (350mL)。得到的混合物放置 24-48h, 形成沉淀。过滤出得到的固体, 用少量的甲醇 (10mL) 洗涤, 然后, 风干, 得到标题化合物, 为固体 (15.26g, 66%)。

[1055] 部分 C. 制备 3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲酸。

[1056] 一起加入部分 B 的产物 (4.52g, 13.52mmol)、甲醇 (70mL) 和四氢呋喃 (70mL)。然后, 剧烈搅拌混合物, 直到形成均匀溶液。均匀后, 加入氢氧化钠水溶液 (1.0M, 68mL)。然后, 混合物搅拌 12h, 然后, 真空浓缩混合物, 除去有机溶剂, 然后加入盐酸水溶液 (1.0M,

80mL), 导致固体形成。然后, 混合物真空浓缩。向该物质中加入盐酸 (12M, 100mL), 得到的物质加热到 100℃, 保持 1.5h。然后, 反应冷却, 加入水。过滤得到的固体, 用水洗涤, 干燥, 得到标题化合物, 固体 (3.55g, 82%)。

[1057] 部分 D. 制备 3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲醛。

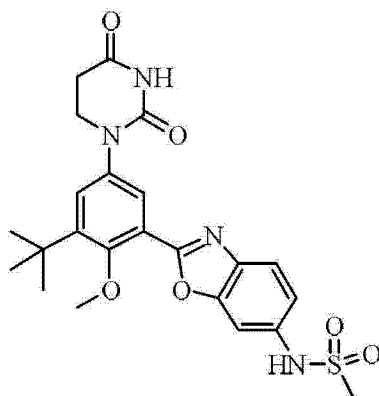
[1058] 混合部分 C 中得到的产物 (4.07g, 12.71mmol) 和亚硫酸氯 (40.82mL, 559mmol), 混合物回流 2h, 然后真空浓缩, 提供浅黄色固体产物。固体溶解在四氢呋喃 (125mL) 中, 溶液冷却到 -78℃, 10min 内缓慢加入 $\text{LiAl}(\text{OtBu})_3$ (1M, 14mL), 同时保持温度在 -78℃。在 78℃ 下搅拌混合物 2h。反应在 -78℃ 下用盐酸 (水溶液, 1M, 25mL) 猝灭。混合物升至室温, 加入乙酸乙酯。分离各层, 水层用乙酸乙酯洗涤。合并有机萃取物, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。干燥有机层, 过滤, 真空浓缩, 得到固体的标题化合物 (3.73g, 96%)。

[1059] 部分 E. 制备 1-(3-叔丁基-4-甲氧基-5-(6-硝基苯并[d]噻唑-2-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[1060] 在氧气气氛中, 将部分 D 的产物 (75mg, 0.246mmol)、2-氨基-5-硝基苯酚 (38mg, 0.0246mmol) 和 Darco KB 木炭 (过量) 的混合物在甲苯 (10mL) 中回流 24h。冷却, 过滤, 通过逆相 HPLC 色谱纯化, 用 40-100% 梯度的水中乙腈 (0.1% TFA) 洗脱, 提供标题化合物, 为固体 (96mg, 64%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.42 (s, 9H) 2.74 (t, $J = 6.80\text{Hz}$, 2H) 3.66 (s, 3H) 3.82-3.88 (m, 2H) 7.56 (d, $J = 2.57\text{Hz}$, 1H) 7.91 (d, $J = 2.57\text{Hz}$, 1H) 8.09 (d, $J = 8.82\text{Hz}$, 1H) 8.37 (dd, $J = 8.82, 2.21\text{Hz}$, 1H) 8.84 (d, $J = 2.21\text{Hz}$, 1H) 10.44 (s, 1H)。MS ESI+ (439) (M+H)+。

[1061] 实施例 7. 制备 N-(2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)苯并[d]噻唑-6-基)甲烷磺胺 (化合物 IA-L0-2.5)。

[1062]

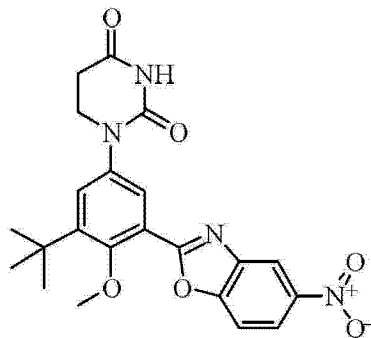


[1063] 在四氢呋喃 (5mL)、乙醇 (5mL) 和水 (3mL) 的混合物的存在下, 实施例 6 的产物 (96mg, 0.219mmol) 与铁 (0.614g, 1.10mmol) 和氯化铵 (0.176g, 0.329mmol) 反应。浆液加热到 90℃, 保持 45min, 冷却到环境温度。通过 Celite 垫 (10g) 过滤, 用乙醇 (20mL) 洗涤, 滤液真空浓缩成固体。得到的固体溶解在乙酸乙酯中, 用水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩成黄色固体, 提供相应的苯胺。固体溶解在二氯甲烷 (10mL) 中, 加入吡啶 (0.670mL, 0.657mmol) 和甲烷磺酰氯 (0.221mL, 0.329mmol), 溶液在室温下搅拌 16h。加入 CH_2Cl_2 , 然后用 1N HCl 水溶液洗涤。用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化, 用 98 : 2 CH_2Cl_2 :MeOH 洗脱, 得到标题化合物, 为固体 (25mg, 21%, 两步)。 ^1H NMR (300MHz,

DMSO- d_6) : δ 1.41 (s, 9H) 2.73 (t, $J = 6.62\text{Hz}$, 2H) 3.06 (s, 3H) 3.61 (s, 3H) 3.83 (t, $J = 6.62\text{Hz}$, 2H) 7.28 (dd, $J = 8.46, 1.84\text{Hz}$, 1H) 7.48 (d, $J = 2.57\text{Hz}$, 1H) 7.65 (d, $J = 1.84\text{Hz}$, 1H) 7.80 (d, $J = 1.47\text{Hz}$, 1H) 7.82 (d, $J = 4.04\text{Hz}$, 1H) 10.03 (s, 1H) 10.41 (s, 1H)。MS ESI+(487) (M+H)⁺。

[1064] 实施例 8. 制备 1-(3-叔丁基-4-甲氧基-5-(5-硝基苯并[d]噻唑-2-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物 IA-L0-2.7)。

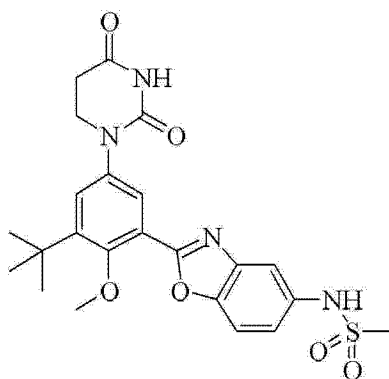
[1065]



[1066] 根据实施例 6, 部分 E 的过程, 使实施例 6, 部分 D 的产物 (150mg, 0.493mmol) 与 2-氨基-4-硝基苯酚 (76mg, 0.493mmol) 反应, 提供标题化合物, 为固体 (70mg, 32%)。¹H NMR (300MHz, DMSO- d_6) : δ 1.42 (s, 9H) 2.74 (t, $J = 6.80\text{Hz}$, 2H) 3.65 (s, 3H) 3.85 (t, $J = 6.62\text{Hz}$, 2H) 7.55 (d, $J = 2.57\text{Hz}$, 1H) 7.89 (d, $J = 2.94\text{Hz}$, 1H) 8.12 (d, $J = 8.82\text{Hz}$, 1H) 8.40 (dd, $J = 9.01, 2.39\text{Hz}$, 1H) 8.76 (d, $J = 2.21\text{Hz}$, 1H) 10.43 (s, 1H)。MS ESI+(439) (M+H)⁺。

[1067] 实施例 9. 制备 N-(2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)苯并[d]噻唑-5-基)甲烷磺胺(化合物 IA-L0-2.8)。

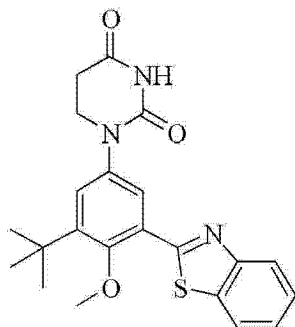
[1068]



[1069] 根据实施例 7 的过程, 使实施例 8 的产物 (65mg, 0.148mmol) 反应, 提供标题化合物, 为固体 (42mg, 44%)。¹H NMR (300MHz, DMSO- d_6) : δ 1.41 (s, 9H) 2.73 (t, $J = 6.43\text{Hz}$, 2H) 3.01 (s, 3H) 3.60 (s, 3H) 3.83 (t, $J = 6.43\text{Hz}$, 2H) 7.31 (dd, $J = 8.64, 2.02\text{Hz}$, 1H) 7.49 (d, $J = 2.94\text{Hz}$, 1H) 7.56 (d, $J = 2.21\text{Hz}$, 1H) 7.67 (d, $J = 2.21\text{Hz}$, 1H) 7.81 (s, 1H) 9.82 (s, 1H) 10.41 (s, 1H)。MS ESI+(487) (M+H)⁺。

[1070] 实施例 10. 制备 1-(3-(苯并[d]噻唑-2-基)-5-叔丁基-4-甲氧基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物 IA-L0-2.3)。

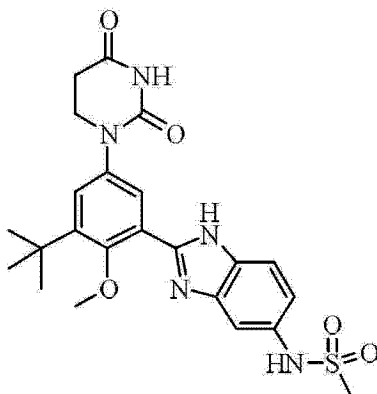
[1071]



[1072] 根据实施例 6, 部分 E 的过程, 使实施例 6, 部分 D 的产物 (75mg, 0.246mmol) 与 2-氨基苯硫醇 (0.026mL, 0.246mmol) 反应, 提供标题化合物, 为固体 (25mg, 25%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.44 (s, 9H) 2.73 (t, J = 6.43Hz, 2H) 3.62 (s, 3H) 3.84 (t, J = 6.62Hz, 2H) 7.46 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.48-7.60 (m, 2H) 7.86 (d, J = 2.57Hz, 1H) 8.13 (dd, J = 17.28, 7.72Hz, 2H) 10.40 (s, 1H)。MS ESI+ (410) (M+H)⁺。

[1073] 实施例 11. 制备 N-(2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲烷磺胺 (化合物 IA-L0-2.1)。

[1074]



[1075] 部分 A. 制备 N-(3,4-二硝基苯基)甲烷磺胺。

[1076] 将 3,4-二硝基苯胺 (5.27g, 28.8mmol)、甲烷磺酰氯 (3.36mL, 43.1mmol) 和吡啶 (5.82mL, 71.9mmol) 的 CH₂Cl₂ (100mL) 混合物搅拌 24h。真空浓缩混合物, 提供粗半固体标题化合物, 使用时未进一步纯化。

[1077] 部分 B. 制备 N-(3,4-二氨基苯基)甲烷磺胺。

[1078] 部分 A 的产物 (7.51g, 28.8mmol) 与铁 (16g, 288mmol) 和 NH₄Cl (3.84g, 71.9mmol) 在回流 CH₃OH (100mL) 和水 (20mL) 中反应 2h。通过 Celite 过滤, 真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化, 用 MeOH/CH₂Cl₂ 洗脱, 提供标题化合物, 深色半固体 (0.5g, 8%)。

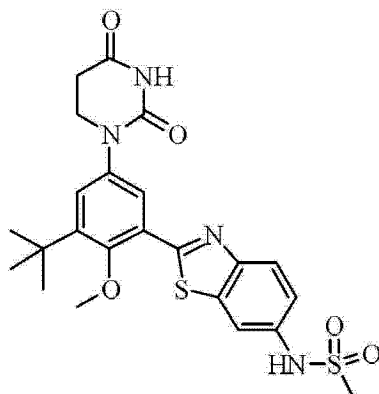
[1079] 部分 C. 制备 N-(2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲烷磺胺。

[1080] 根据实施例 6, 部分 E 的过程, 使实施例 6, 部分 D 的产物 (200mg, 0.657mmol) 与部分 B 的产物 (132mg, 0.657mmol) 反应, 提供标题化合物, 为固体 (112mg, 34%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.43 (s, 9H) 2.72 (t, J = 6.62Hz, 2H) 2.93 (s, 3H) 3.44 (s, 3H) 3.82 (t, J = 6.43Hz, 2H) 7.07-7.14 (m, 1H) 7.38 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.48-7.64 (m,

2H) 7.72(d, $J = 2.57\text{Hz}$, 1H) 9.57(s, 1H) 10.38(s, 1H) 12.55(s, 1H)。MS ESI+(486) (M+H)⁺。

[1081] 实施例 12. 制备 N-(2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)苯并[d]噻唑-6-基)甲烷磺胺(化合物 IA-L0-2.2)。

[1082]



[1083] 部分 A. 制备 N-(3-氯-4-硝基苯基)甲烷磺胺。

[1084] 将 3-氯-4-硝基苯胺 (4.85g, 28.1mmol)、甲烷磺酰氯 (3.29mL, 42.2mmol) 和吡啶 (6.82mL, 84mmol) 的 THF (100mL) 混合物搅拌 24h。倒在 1M HCl (500mL) 中。过滤得到的沉淀, 风干, 提供标题化合物, 固体 (7.03g, 100%)。

[1085] 部分 B. 制备 N-(3-(4-甲氧基苄基硫代)-4-硝基苯基)甲烷磺胺。

[1086] 将部分 A 的产物 (7.0g, 27.9mmol)、(4-甲氧基苄基)甲烷硫醇 (3.89mL, 27.9mmol) 和 K₂CO₃ (11.58g, 84mmol) 的 DMF 混合物在 100°C 下加热 12h。冷却, 倒进 1M HCl (800mL) 中。过滤得到的沉淀, 风干, 提供标题化合物, 为黄色固体 (6.98g, 68%)。

[1087] 部分 C. 制备 N-(4-氨基-3-(4-甲氧基苄基硫代)苯基)甲烷磺胺。

[1088] 根据实施例 11, 部分 B 的过程, 使部分 B 的产物 (6.98g, 19.0mmol) 反应, 提供标题化合物, 为黄色半固体 (4.44g, 69%)。

[1089] 部分 D. 制备 N, N'-(3,3'-二硫烷二基双(4-氨基-3,1-亚苯基))二甲烷磺胺。

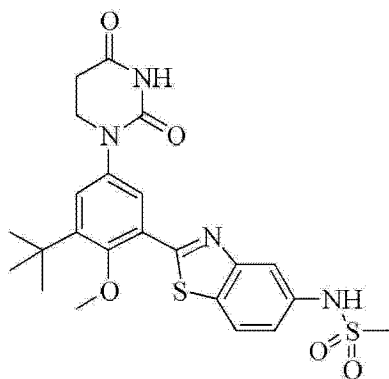
[1090] 部分 C 的产物 (708mg, 2.09mmol) 与醋酸汞 (II) (667mg, 2.09mmol)、苯甲醚 (0.457mL, 4.18mmol) 和 TFA (10mL) 在 0°C 下反应 45min。真空浓缩, 溶解在 MeOH 中。硫化氢气体鼓泡进入溶液中 1h, 然后过滤, 真空浓缩。通过硅胶色谱纯化, 用 EtOAc/己烷洗脱, 得到标题化合物, 微黄色固体 (340mg, 75%)。

[1091] 部分 E. 制备 N-(2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)苯并[d]噻唑-6-基)甲烷磺胺。

[1092] 部分 D 的产物 (100mg, 0.23mmol) 与实施例 6, 部分 D 的产物 (140mg, 0.46mmol)、三苯基膦 (60.4mg, 0.23mmol) 和 4-甲基苯磺酸 (0.0054mL, 0.046mmol) 在回流的甲苯中反应 3h。真空浓缩, 通过逆相 HPLC 色谱纯化, 用 40-100% 梯度的水中乙腈 (0.1% TFA) 洗脱, 得到标题化合物, 为固体 (99mg, 43%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 1.43(s, 9H) 2.73(t, $J = 6.62\text{Hz}$, 2H) 3.07(s, 3H) 3.63(s, 3H) 3.83(t, $J = 6.62\text{Hz}$, 2H) 7.39(dd, $J = 8.82, 2.21\text{Hz}$, 1H) 7.45(d, $J = 2.57\text{Hz}$, 1H) 7.83(d, $J = 2.57\text{Hz}$, 1H) 7.95(d, $J = 2.21\text{Hz}$, 1H) 8.05(d, $J = 8.82\text{Hz}$, 1H) 10.03(s, 1H) 10.39(s, 1H)。MS ESI+(503) (M+H)⁺。

[1093] 实施例 13. 制备 N-(2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)苯并[d]噻唑-5-基)甲烷磺胺(化合物 IA-L0-2.4)。

[1094]



[1095] 部分 A. 制备 N-(4-氯-3-硝基苯基)甲烷磺胺。

[1096] 将 4-氯-3-硝基苯胺 (5.0g, 29mmol)、甲烷磺酰氯 (2.37mL, 30.4mmol) 和吡啶 (5.9mL, 72.4mmol) 的 THF (100mL) 混合物搅拌 24h。倒进 1M HCl (500mL) 中。过滤得到的沉淀, 风干, 提供标题化合物, 固体 (6.7g, 92%)。

[1097] 部分 B. 制备 N-(4-(4-甲氧基苄基硫代)-3-硝基苯基)甲烷磺胺。

[1098] 将部分 A 的产物 (3.0g, 12mmol)、(4-甲氧基苯基)甲烷硫醇 (1.67mL, 12mmol) 和 K_2CO_3 (4.96g, 36mmol) 的 DMF 混合物在 100°C 下加热 12h。冷却, 倒进 1M HCl (800mL)。过滤得到的沉淀, 风干, 提供标题化合物, 为黄色固体 (1.95g, 44.2%)。

[1099] 部分 C. 制备 N-(3-氨基-4-(4-甲氧基苄基硫代)苯基)甲烷磺胺。

[1100] 根据实施例 11, 部分 B 的过程, 使部分 B 的产物 (1.43g, 3.88mmol) 反应, 提供标题化合物, 为白色固体 (1.31g, 100%)。

[1101] 部分 D. 制备 N, N'-(4,4'-二硫烷二基双(3-氨基-4,1-亚苯基))二甲烷磺胺。

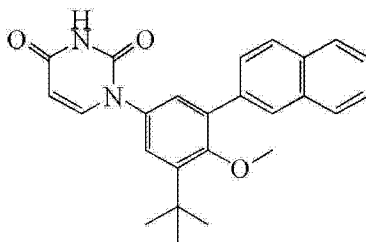
[1102] 在 0°C 下使部分 C 的产物 (75mg, 0.222mmol) 与醋酸汞 (II) (70.6mg, 0.222mmol)、苯甲醚 (0.048mL, 0.443mmol) 和 TFA (10mL) 反应 45min。真空浓缩, 溶解在 MeOH 中。硫化氢气体鼓泡进入溶液 1h, 然后过滤, 真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化, 用 EtOAc/己烷洗脱, 得到标题化合物, 微黄色固体 (34mg, 71%)。

[1103] 部分 E. 制备 N-(2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)苯并[d]噻唑-5-基)甲烷磺胺。

[1104] 部分 D 的产物 (50mg, 0.115mmol) 与实施例 6, 部分 D 的产物 (70mg, 0.230mmol)、三苯基膦 (30.2mg, 0.115mmol) 和 4-甲基苯磺酸 (0.00267mL, 0.023mmol) 在回流甲苯中反应 3h。真空浓缩, 通过逆相 HPLC 色谱纯化, 用 40-100% 梯度的水中乙腈 (0.1% TFA) 洗脱, 得到标题化合物, 为固体 (40mg, 33%)。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 1.43 (s, 9H) 2.73 (t, J = 6.80Hz, 2H) 3.05 (s, 3H) 3.63 (s, 3H) 3.84 (t, J = 6.62Hz, 2H) 7.35 (dd, J = 8.64, 2.02Hz, 1H) 7.46 (d, J = 2.94Hz, 1H) 7.86 (d, J = 2.94Hz, 1H) 7.92 (d, J = 1.84Hz, 1H) 8.10 (d, J = 8.46Hz, 1H) 9.98 (s, 1H) 10.40 (s, 1H)。MS ESI+ (503) (M+H)+。

[1105] 实施例 14. 制备 1-(3-叔丁基-4-甲氧基-5-(萘-2-基)苯基)嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮(化合物 IB-L0-2.1)。

[1106]



[1107] 部分 A. 制备 3-叔丁基-4-甲氧基-5-(萘-2-基)苯基氨基甲酸叔丁酯。

[1108] 在可再密封的 Schlenk 管中,通过氮气喷射使实施例 1,部分 H 的产物 (200mg, 0.56mmol)、萘-2-硼酸 (144mg, 0.84mmol) 和 1.0M 碳酸钠溶液 (558 μ L, 0.56mmol) 的甲苯 (2.8mL) 溶液脱气 10min。混合物用 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁氯化钯 (II) 二氯甲烷络合物 (14mg, 0.017mmol) 处理,脱气再继续进行 5min。密封 Schlenk 管,在 95°C 下加热 18h。冷却,用乙酸乙酯和水稀释。用 Darco G-60 处理,通过 Celite 过滤。滤液用水 (2 $\times$) 和盐水萃取。用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩。通过硅胶柱色谱纯化,用己烷中的 10-75% EtOAc 洗脱,得到标题化合物,为油 (210mg, 93%)。

[1109] 部分 B. 制备 3-叔丁基-4-甲氧基-5-(萘-2-基)苯胺。

[1110] 部分 A 的产物 (210mg, 0.52mmol) 溶解在二噁烷 (4.0mL) 中的 4N HCl 中,在室温下搅拌 1h。真空浓缩,提供固体,在乙酸乙酯中悬浮,用饱和碳酸氢钠溶液搅拌。有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空浓缩,得到标题化合物,棕色油 (111mg, 70%)。

[1111] 部分 C. 制备 (E)-N-(3-叔丁基-4-甲氧基-5-(萘-2-基)苯基氨基甲酰基)-3-甲氧基丙烯酰胺。

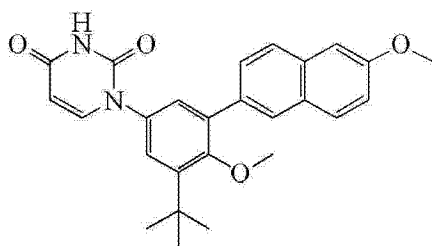
[1112] 用 (E)-3-甲氧基丙烯酰基异氰酸酯溶液 (0.66mL, 0.55M, 苯中, 0.36mmol) 处理 -20°C 下的部分 B 的产物 (111mg, 0.36mmol) 的干 DMF (2.9mL) 溶液,然后逐渐升到室温。搅拌 30min 后,混合物再次冷却到 -20°C,加入更多的 (E)-3-甲氧基丙烯酰基异氰酸酯溶液 (1.0mL, 0.55mmol)。再升到室温保持 30min 后,反应完成。用 EtOAc 稀释,用水和盐水萃取。用 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化,用己烷中的 10-100% EtOAc 洗脱,得到标题化合物,为浅黄色油 (144mg, 92%)。

[1113] 部分 D. 制备 1-(3-叔丁基-4-甲氧基-5-(萘-2-基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[1114] 用 1N 硫酸溶液 (3.0mL) 处理部分 C 的产物 (144mg, 0.33mmol) 的 2 : 2 : 1 乙醇-水-THF (15mL) 悬浮液,然后在 100°C 下加热 24h。冷却,用 EtOAc 稀释,用水和盐水萃取。用 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化,用己烷中的 10-100% EtOAc 洗脱,得到标题化合物,为白色固体 (62mg, 47%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 11.42 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90-8.04 (m, 3H), 7.81 (d, J = 7.72Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.46Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 6.25, 3.31Hz, 2H), 7.39 (d, J = 2.57Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.57Hz, 1H), 5.65 (d, J = 7.72Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 1.43 (s, 9H)。MS+ESI m/z (相对富集) : 401 (100, $M+H$), 418 (30, $M+NH_4$)。

[1115] 实施例 15. 制备 1-(3-叔丁基-4-甲氧基-5-(6-甲氧基萘-2-基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (化合物 IB-L0-2.2)。

[1116]



A-998288.0

[1117] 部分 A. 制备 3-叔丁基-4-甲氧基-5-(6-甲氧基萘-2-基)苯基氨基甲酸叔丁酯。

[1118] 根据实施例 14, 部分 A 的过程, 使实施例 1, 部分 H 的产物 (158mg, 0.44mmol) 与 6-甲氧基-萘-2-基硼酸 (107mg, 0.52mmol) 反应, 提供标题化合物, 为白色固体 (92mg, 47%)。

[1119] 部分 B. 制备 3-叔丁基-4-甲氧基-5-(6-甲氧基萘-2-基)苯胺。

[1120] 根据实施例 14, 部分 B 的过程, 使部分 A 的产物 (92mg, 0.21mmol) 反应, 提供标题化合物, 为粉红色固体 (71mg, 99%)。

[1121] 部分 C. 制备 (E)-N-(3-叔丁基-4-甲氧基-5-(6-甲氧基萘-2-基)苯基氨基甲酰基)-3-甲氧基丙烯酰胺。

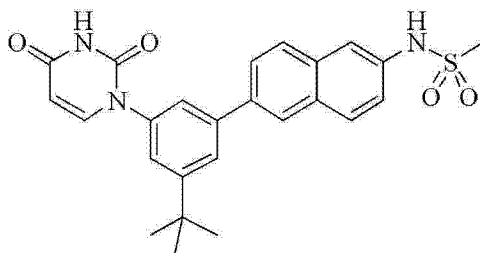
[1122] 根据实施例 14, 部分 C 的过程, 使部分 B 的产物 (71mg, 0.21mmol) 反应, 提供标题化合物, 为浅黄色固体 (58mg, 59%)。

[1123] 部分 D. 制备 1-(3-叔丁基-4-甲氧基-5-(6-甲氧基萘-2-基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[1124] 用 1.0M 硫酸溶液 (3.0mL) 处理部分 C 的产物 (58mg, 0.13mmol) 的 2 : 1 : 1 乙醇-THF-水 (4.0mL) 溶液, 然后在 95℃ 下加热 24h。冷却, 用 EtOAc 稀释。用水和盐水萃取。用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化, 用己烷中的 10-100% EtOAc 洗脱, 得到产物, 为淡粉红色固体 (28mg, 52%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 11.41 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 8.64, 4.60Hz, 2H), 7.80 (d, J = 7.72Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.82Hz, 1H), 7.34-7.47 (m, 2H), 7.21-7.32 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 9.01, 2.39Hz, 1H), 5.65 (d, J = 7.72Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)。MS+ESI m/z (相对富集) : 431 (100, M+H), 448 (45, M+NH₄)。

[1125] 实施例 16. 制备 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)萘-2-基)甲烷磺胺 (化合物 IB-L0-2.8)。

[1126]



[1127] 部分 A. 制备 2-溴-4-叔丁基-6-硝基苯胺。

[1128] 用热枪加热 4-叔丁基-2-硝基苯胺 (1.033g, 5.32mmol) 的冰乙酸 (7.8mL) 悬浮

液,直到全部固体溶解。然后,冷却溶液,分批用三溴化吡啶鎓(1.96g,6.12mmol)处理。加入后,溶液在室温下搅拌 1h。混合物加到水(50mL)中,用少量的亚硫酸钠处理。搅拌 30min 后,过滤收集沉淀。得到的固体用水洗涤,溶解在 EtOAc 中。用水和盐水洗涤。用 Na₂SO₄干燥,过滤,真空浓缩,提供标题化合物,黄色-橙色固体(1.36g,94%)。

[1129] 部分 B. 制备 1-溴-3-叔丁基-5-硝基苯。

[1130] 在 50℃下加热亚硝酸叔丁酯(300 μL 90%,261mg,2.27mmol)的干 DMF(4mL)溶液,用部分 A 的产物(414mg,1.52mmol)的 DMLF(3.5mL)溶液处理。数分钟搅拌后,溶液开始剧烈起泡。在 50℃下加热 1h 后,加入额外的(300 μL)亚硝酸叔丁酯,然后在 50℃下加热 1h。在室温下 18h 后,加入亚硝酸叔丁酯(1.2mL),混合物在 50℃下加热 2h。冷却,用 EtOAc 稀释。用水和盐水洗涤。用 Na₂SO₄干燥,过滤,真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化,用己烷中的 5-40%乙酸乙酯洗脱,得到标题化合物,为浅黄色油(159mg,41%)。

[1131] 部分 C. 制备 3-溴-5-叔丁基苯胺。

[1132] 用氯化铵(239mg,4.47mmol)和铁粉(833mg,14.92mmol)处理部分 B 的产物(770mg,2.98mmol)的 3:3:1 甲醇-水-THF(14.9mL)溶液,然后在回流下加热 8h。用 EtOAc 和水稀释,通过 Celite 过滤。滤液用水和盐水萃取。用 Na₂SO₄干燥,过滤,真空浓缩,得到标题化合物,为黄色油。

[1133] 部分 D. 制备 (E)-N-(3-溴-5-叔丁基苯基氨基甲酰基)-3-甲氧基丙烯酰胺。

[1134] 用滴加的 0.4M(E)-3-甲氧基丙烯酰基异氰酸酯的苯(14.9mL,5.96mmol)溶液处理-30℃下的部分 C 的产物(681mg,2.99mmol)的干 DMF(23mL)溶液。溶液在-30℃下搅拌 30min,然后逐渐升至室温,然后,搅拌 18h。用 EtOAc 稀释,用水和盐水洗涤。用 Na₂SO₄干燥,过滤,真空浓缩,提供黄色固体,用醚-己烷研磨,过滤收集。真空干燥,得到标题化合物,为浅棕色粉末(951mg,90%)。

[1135] 部分 E. 制备 1-(3-溴-5-叔丁基苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

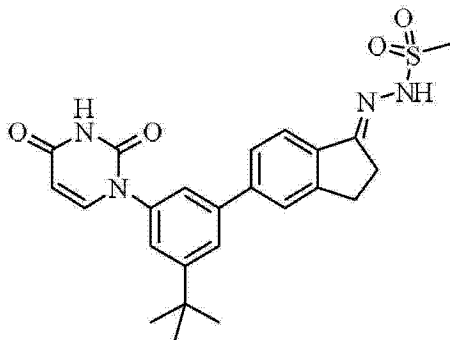
[1136] 用浓硫酸(2.60mL,4.78g,18.22mmol)的水(13.4mL)溶液处理部分 D 的产物(951mg,2.68mmol)的乙醇(25mL)悬浮液,然后在 100℃下加热 1h。冷却,浓缩去除乙醇。冷却到 0℃,过滤收集沉淀,用水洗涤。真空干燥,得到标题化合物,橙色固体(619mg,72%)。

[1137] 部分 F. 制备 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)萘-2-基)甲烷磺胺。

[1138] 在微波管中,通过氮气喷射使部分 E 的产物(104mg,0.32mmol)、实施例 2A,部分 B 的产物(134mg,0.39mmol)和 1.0M 碳酸钠溶液(386 μL,0.39mmol)的 1:1 乙醇-甲苯(2.1mL)悬浮液脱气 10min。溶液用 1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁-二氯化钨(II)(20mg,0.031mmol)处理,脱气再进行 5min。混合物在 100℃下微波加热 30min。用 EtOAc 稀释,用水和盐水洗涤。用 Na₂SO₄干燥,用(3-巯基丙基)硅胶处理 30min。过滤,真空浓缩,提供琥珀色固体,用醚-己烷研磨。过滤收集固体,真空干燥,提供标题化合物(81mg,54%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 11.46(s, 1H) 10.05(s, 1H), 8.25(s, 1H) 7.98(dd, J = 11.58, 9.01Hz, 1H) 7.86-7.93(m, 1H) 7.78-7.85(m, 2H) 7.72(s, 1H) 7.67(s, 1H) 7.31-7.51(m, 2H) 5.70(dd, J = 7.72, 2.21Hz, 1H) 3.08(s, 3H) 1.39(s, 9H)。

[1139] 实施例 17. 制备 (E)-N'-(5-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-叉)甲烷磺酰肼(化合物 IB-L0-2.7)。

[1140]



[1141] 部分 A. 制备 1-(3-叔丁基-5-(1-氧代-2,3-二氢-1H-茚-5-基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

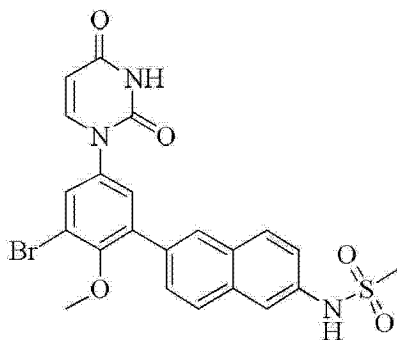
[1142] 在微波管中,通过氮气喷射使实施例 16,部分 E 的产物、实施例 4,部分 A 的产物 (144mg, 0.56mmol)、1.0M 碳酸钠溶液 (557 μ L, 0.56mmol) 的 1 : 1 乙醇-甲苯 (3.0mL) 悬浮液脱气 15min。加入 1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁氯化钯(II)络合物 (15mg, 0.023mmol), 脱气继续进行额外的 5min。密封管,混合物在 100℃下微波加热 30min。用 EtOAc 和水稀释。用 1M 柠檬酸溶液、水和盐水洗涤。有机物与 (3-巯基丙基) 硅胶搅拌 1h。用 Na₂SO₄干燥,过滤,真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化,用己烷中的 10-100% EtOAc 洗脱,得到标题化合物,灰白色固体 (86mg, 50%)。

[1143] 部分 B. 制备 (E)-N'-(5-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)甲烷磺酰肼。

[1144] 根据实施例 4,部分 C 的过程,使部分 A 的产物 (80mg, 0.21mmol) 反应,提供标题化合物,为白色固体 (73mg, 73%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 11.44 (s, 1H) 9.92 (s, 1H) 7.64-7.98 (m, 5H) 7.57 (s, 1H) 7.45 (s, 1H) 5.68 (d, J = 7.72Hz, 1H) 3.00-3.20 (m, 5H) 2.85 (d, J = 12.50Hz, 2H) 1.36 (s, 9H)。MS+ESI m/z (相对富集): 467 (100, M+H)。

[1145] 实施例 18. 制备 N-(6-(3-溴-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺(化合物 IB-L0-2.69)。

[1146]



[1147] 部分 A. 制备 2-溴-4,6-二碘苯酚。

[1148] 向 1L 圆底烧瓶中加入 2-溴苯酚 (Aldrich, 8.65g, 50mmol) 和甲醇 (100mL), 得到无色溶液。加入氢氧化钠 (2.40g, 60.0mmol), 搅拌直到氢氧化钠小球已经溶解。在冰水浴中冷却溶液, 加入碘化钠 (5.6g, 37.4mmol), 然后滴加次氯酸钠 (17mL, 27.5mmol), 得到透明的棕色/红色溶液, 逐渐析出粘稠的白色固体。重复 3 次加入碘化钠和漂白剂, 得到橙

色混合物,搅拌 2h,用硫代硫酸钠的水 (20g,100mL) 溶液处理,搅拌 15min,用滴加的浓 HCl 处理到恒定的 pH 值 1。混合物搅拌 15min,过滤收集白色固体,用水重复洗涤,干燥至恒重 (14.7g,69%)。

[1149] 部分 B. 制备 1-溴-3,5-二碘-2-甲氧基苯。

[1150] 向 500mL 圆底烧瓶中加入部分 A 的产物 (14.7g,34.6mmol)、碘甲烷 (2.70mL,43.3mmol) 和氢氧化钠 (2.101mL,39.8mmol) 的丙酮 (96mL) 溶液,得到褐色溶液。混合物搅拌 24h,浓缩。残余物溶解在乙酸乙酯中,用水和饱和氯化钠洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,浓缩,得到白色固体。固体用热己烷重结晶,得到白色固体,过滤收集 (12.3g,81%)。

[1151] 部分 C. 制备 1-(3-溴-5-碘-4-甲氧基苯基) 嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

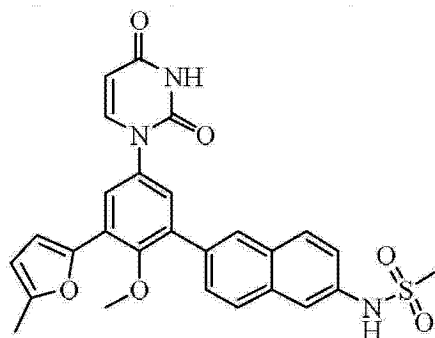
[1152] 向 250mL 圆底烧瓶中加入部分 B 的产物 (8.09g,18.44mmol)、嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (2.273g,20.28mmol)、N-(2-氰基苯基) 吡啶酰胺 (0.823g,3.69mmol)、碘化亚铜 (I) (0.351g,1.844mmol) 和磷酸钾 (8.22g,38.7mmol) 的 DMSO (70mL) 溶液。密封混合物,用氮气喷射 15min,在 60℃ 下加热 16h。混合物用乙酸乙酯和水分配。有机层用 1M HCl、水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤。滤液用 3-巯基丙基官能化的硅胶 (Aldrich catalog#538086) 处理,通过 Celite 过滤,蒸发,得到灰白色固体 (3.92g,50%)。

[1153] 部分 D. 制备 N-(6-(3-溴-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基) 萘-2-基) 甲烷磺胺。

[1154] 向 5mL 微波管中加入部分 C 的产物 (212mg,0.50mmol)、实施例 2A,部分 B 的产物 (174mg,0.50mmol)、磷酸钾 (223mg,1.05mmol)、PA-Ph (CAS 97739-46-3,4.38mg,0.015mmol) 和三(二苯叉丙酮)二钯 (0) (4.58mg,5.00 μ mol) 的四氢呋喃 (3.0mL) 和水 (1.0mL) 的溶液。密封管,混合物用氮气喷射 5min,然后,搅拌 24h。反应混合物用乙酸乙酯和 1M HCl 分配。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤。滤液用 3-巯基丙基官能化的硅胶 (Aldrich catalog#538086) 处理,通过 Celite 过滤,蒸发。残余物用甲醇/ CH_2Cl_2 研磨,得到标题化合物,为白色固体 (256mg,51%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.08(s,3H) 3.43(s,3H) 5.68(d, J = 8.09Hz,1H) 7.43(dd, J = 8.82,2.21Hz,1H) 7.60(d, J = 2.57Hz,1H) 7.72(m,2H) 7.82(d, J = 3.31Hz,1H) 7.84(d, J = 1.84Hz,1H) 7.96(m,2H) 8.09(s,1H) 10.07(s,1H) 11.49(s,1H)。MS (ESI-) m/z 513.9,515.9 (M-H) $^+$ 。

[1155] 实施例 19. 制备 N-(6-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(5-甲基呋喃-2-基)苯基) 萘-2-基) 甲烷磺胺 (化合物 IB-L0-2.58)。

[1156]

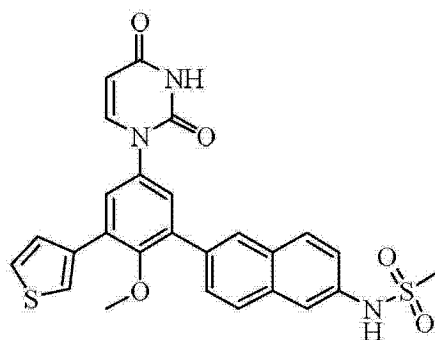


[1157] 向 5mL 微波管中加入实施例 18 的产物 (52mg,0.101mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(5-甲基呋喃-2-基)-1,3,2-二氧杂戊硼烷 (0.025mL,0.121mmol)、1,1'-双(二

叔丁基膦基)二茂铁钨二氯化物(3.28mg, 5.04 μmol)和磷酸钾(42.8mg, 0.201mmol)的THF(3.0ml)和水(1.0ml)溶液。密封管,混合物用氮气喷射5min,然后,在50℃下加热3h。冷却混合物,用乙酸乙酯和1M HCl分配。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,浓缩。滤液用3-巯基丙基官能化的硅胶处理,过滤,蒸发。残余物通过逆相色谱纯化,得到目标产物,为白色固体(23mg, 44%, m.p. 174–178℃.) ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.38(s, 3H) 3.09(s, 3H) 3.33(s, 3H) 5.69(dd, J = 7.72, 2.21Hz, 1H) 6.30(d, J = 3.31Hz, 1H) 7.00(d, J = 3.31Hz, 1H) 7.43(m, 2H) 7.74(d, J = 2.57Hz, 2H) 7.78(dd, J = 8.46, 1.84Hz, 1H) 7.85(d, J = 8.09Hz, 1H) 7.97(t, J = 8.82Hz, 2H) 8.12(s, 1H) 10.05(s, 1H) 11.46(d, J = 2.21Hz, 1H)。MS(ESI+) m/z 518(M+H) $^+$ 。

[1158] 实施例20. 制备N-(6-(5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(噻吩-3-基)苯基)萘-2-基)甲烷磺胺(化合物IB-L0-2.53)。

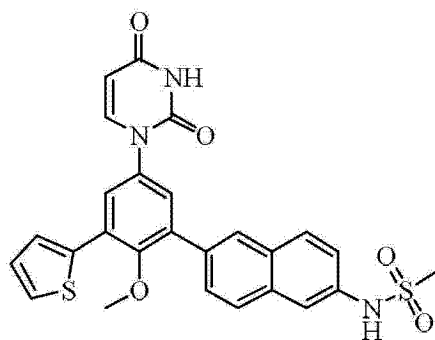
[1159]



[1160] 根据实施例19的过程制备标题化合物,用噻吩-3-基硼酸代替4,4,5,5-四甲基-2-(5-甲基呋喃-2-基)-1,3,2-二氧杂戊硼烷,得到白色固体(12mg, 23%)。 ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.07(s, 3H) 3.22(s, 3H) 5.69(d, J = 7.72Hz, 1H) 7.41(dd, J = 8.64, 2.02Hz, 1H) 7.50(d, J = 2.94Hz, 1H) 7.59(dd, J = 5.13, 1.08Hz, 1H) 7.69(m, 3H) 7.76(dd, J = 8.64, 1.65Hz, 1H) 7.89(d, J = 7.72Hz, 1H) 7.95(m, 3H) 8.09(s, 1H) 10.05(s, 1H) 11.47(s, 1H)。MS(ESI+) m/z 520(M+H) $^+$ 。

[1161] 实施例21. 制备N-(6-(5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(噻吩-2-基)苯基)萘-2-基)甲烷磺胺(化合物IB-L0-2.61)。

[1162]

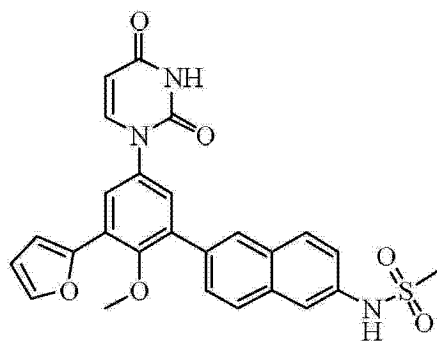


[1163] 根据实施例19的过程制备标题化合物,用噻吩-2-基硼酸代替4,4,5,5-四甲基-2-(5-甲基呋喃-2-基)-1,3,2-二氧杂戊硼烷,得到白色固体(8mg, 15%)。 ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.08(s, 3H) 3.30(s, 3H) 5.70(d, J = 8.09Hz, 1H) 7.19(dd, J

= 5.33, 3.86Hz, 1H) 7.42 (dd, $J = 8.82, 2.21$ Hz, 1H) 7.49 (d, $J = 2.57$ Hz, 1H) 7.69 (dd, $J = 5.15, 1.20$ Hz, 1H) 7.80 (m, 3H) 7.88 (d, $J = 7.72$ Hz, 1H) 7.92 (d, $J = 2.57$ Hz, 1H) 7.98 (m, 2H) 8.12 (s, 1H) 10.06 (s, 1H) 11.48 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 520 (M+H)⁺。

[1164] 实施例 22. 制备 N-(6-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-(呋喃-2-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺(化合物 IB-L0-2.59)。

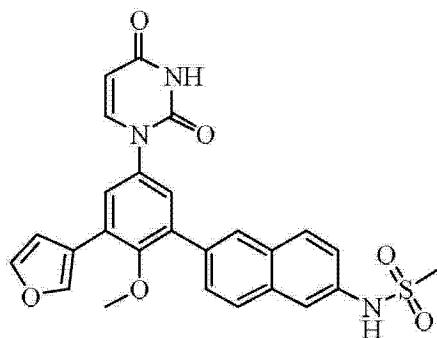
[1165]



[1166] 根据实施例 19 的过程制备标题化合物,用呋喃-2-基硼酸代替 4,4,5,5-四甲基-2-(5-甲基呋喃-2-基)-1,3,2-二氧杂戊硼烷,得到白色固体 (16mg, 32%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.09 (s, 3H) 3.35 (s, 3H) 5.69 (d, $J = 7.72$ Hz, 1H) 6.69 (dd, $J = 3.31, 1.84$ Hz, 1H) 7.11 (d, $J = 3.31$ Hz, 1H) 7.43 (dd, $J = 8.82, 2.21$ Hz, 1H) 7.49 (d, $J = 2.94$ Hz, 1H) 7.80 (m, 5H) 7.96 (m, 2H) 8.13 (s, 1H) 10.06 (s, 1H) 11.47 (s, 1H)。MS (ESI-) m/z 502.1 (M-H)⁺。

[1167] 实施例 23. 制备 N-(6-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-(呋喃-3-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺(化合物 IB-L0-2.64)。

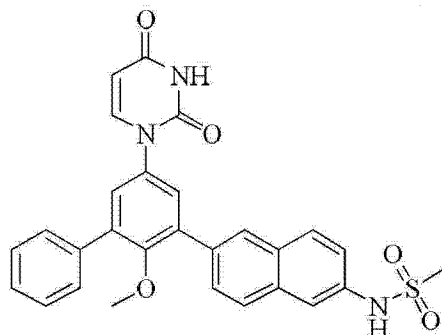
[1168]



[1169] 根据实施例 19 的过程制备标题化合物,用呋喃-3-基硼酸代替 4,4,5,5-四甲基-2-(5-甲基呋喃-2-基)-1,3,2-二氧杂戊硼烷,得到白色固体 (6mg, 12%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.09 (s, 3H) 3.30 (s, 3H) 5.69 (dd, $J = 7.71, 1.83$ Hz, 1H) 7.10 (dd, $J = 1.74, 0.78$ Hz, 1H) 7.42 (dd, $J = 8.82, 2.21$ Hz, 1H) 7.46 (d, $J = 2.57$ Hz, 1H) 7.73 (d, $J = 2.21$ Hz, 1H) 7.76 (d, $J = 2.57$ Hz, 1H) 7.78 (d, $J = 1.84$ Hz, 1H) 7.81 (t, $J = 1.84$ Hz, 1H) 7.86 (d, $J = 7.72$ Hz, 1H) 7.96 (t, $J = 8.82$ Hz, 2H) 8.10 (s, 1H) 8.28 (s, 1H) 10.05 (s, 1H) 11.48 (s, 1H)。MS (ESI-) m/z 502.1 (M-H)⁺。

[1170] 实施例 24. 制备 N-(6-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-联苯-3-基)萘-2-基)甲烷磺胺(化合物 IB-L0-2.71)。

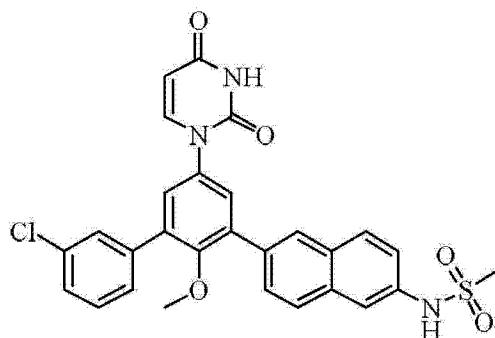
[1171]



[1172] 根据实施例 19 的过程制备标题化合物,用苯基硼酸代替 4,4,5,5-四甲基-2-(5-甲基咪唑-2-基)-1,3,2-二氧杂戊硼烷。粗产物通过硅胶色谱纯化,用 3% 甲醇/ CH_2Cl_2 洗脱,得到白色固体 (10mg, 8%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.08 (s, 3H) 3.12 (s, 3H) 5.69 (dd, $J = 7.81, 1.47\text{Hz}$, 1H) 7.36 (m, 5H) 7.56 (d, $J = 2.57\text{Hz}$, 1H) 7.64 (m, 2H) 7.74 (d, $J = 2.21\text{Hz}$, 1H) 7.78 (dd, $J = 8.46, 1.84\text{Hz}$, 1H) 7.94 (m, 3H) 8.11 (s, 1H) 10.04 (s, 1H) 11.47 (s, 1H)。MS (ESI-) m/z 512 (M-H) $^+$ 。

[1173] 实施例 25. 制备 N-(6-(3'-氯-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基联苯-3-基)萘-2-基)甲烷磺胺 (化合物 IB-L0-2.74)。

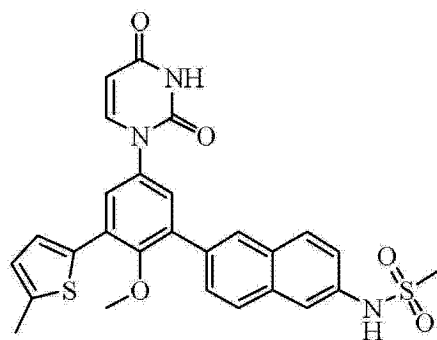
[1174]



[1175] 根据实施例 19 的过程制备标题化合物,用 3-氯苯基硼酸代替 4,4,5,5-四甲基-2-(5-甲基咪唑-2-基)-1,3,2-二氧杂戊硼烷,得到白色固体 (38mg, 68%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.09 (s, 3H) 3.13 (s, 3H) 5.70 (dd, $J = 8.09, 2.21\text{Hz}$, 1H) 7.43 (dd, $J = 8.82, 2.21\text{Hz}$, 1H) 7.52 (m, 3H) 7.62 (m, 2H) 7.72 (m, 2H) 7.79 (dd, $J = 8.46, 1.47\text{Hz}$, 1H) 7.95 (m, 3H) 8.12 (s, 1H) 10.05 (s, 1H) 11.47 (d, $J = 2.21\text{Hz}$, 1H)。MS (ESI-) m/z 546 (M-H) $^+$ 。

[1176] 实施例 26. 制备 N-(6-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(5-甲基噻吩-2-基)苯基)萘-2-基)甲烷磺胺 (化合物 IB-L0-2.73)。

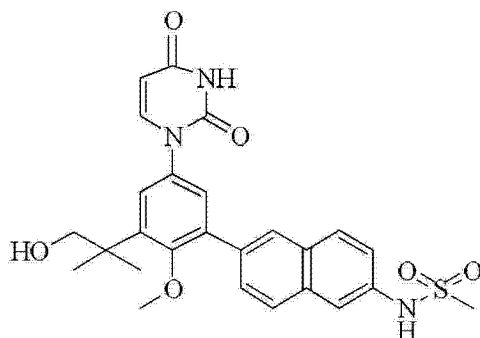
[1177]



[1178] 根据实施例 19 的过程制备标题化合物,用 4,4,5,5-四甲基-2-(5-甲基噻吩-2-基)-1,3,2-二氧杂戊硼烷代替 4,4,5,5-四甲基-2-(5-甲基-呋喃-2-基)-1,3,2-二氧杂戊硼烷,得到白色固体 (22mg, 41%)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.49 (s, 3H) 3.09 (s, 3H) 3.29 (s, 3H) 5.69 (dd, $J = 8.09, 2.21\text{Hz}$, 1H) 6.87 (d, $J = 2.57\text{Hz}$, 1H) 7.43 (m, 2H) 7.54 (d, $J = 3.68\text{Hz}$, 1H) 7.76 (m, 2H) 7.85 (s, 1H) 7.87 (d, $J = 5.15\text{Hz}$, 1H) 7.98 (t, $J = 9.01\text{Hz}$, 2H) 8.11 (s, 1H) 10.06 (s, 1H) 11.47 (d, $J = 2.21\text{Hz}$, 1H)。MS (ESI+) m/z 534 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[1179] 实施例 27. 制备 N-(6-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺 (化合物 IB-L0-2.54)。

[1180]



[1181] 部分 A. 制备 2-(2-羟基-3,5-二碘苯基)乙酸。

[1182] 向 250mL 圆底烧瓶中加入 2-(2-羟基苯基)乙酸 (Aldrich, 3.04g, 20mmol) 的乙腈 (50mL) 溶液,得到无色溶液。15min 内分次加入 N-碘琥珀酰亚胺 (9.00g, 40.0mmol),得到红色/棕色透明溶液,搅拌 16h。浓缩混合物,得到的固体在 75mL 水中研磨,过滤收集橙色固体,真空干燥。粗固体用甲苯重结晶,得到浅橙色粉末 (6.0g, 74%)。

[1183] 部分 B. 制备 2-(3,5-二碘-2-甲氧基苯基)乙酸甲酯。

[1184] 向 250mL 圆底烧瓶中加入部分 A 的产物 (6g, 14.85mmol)、碳酸钾 (6.16g, 44.6mmol) 和二硫酸甲酯 (4.12g, 32.7mmol) 的丙酮 (49.5mL) 溶液,得到棕色悬浮液。回流下加热 16h,冷却,浓缩,残余物在 EtOAc 和水之间分配。EtOAc 层用盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),浓缩成棕色油,在 40g 硅胶柱上色谱分离,用 3 : 1 己烷/EtOAc 洗脱,得到黄色油 (6.0g, 94%)。

[1185] 部分 C. 制备 2-(3,5-二碘-2-甲氧基苯基)-2-甲基丙酸甲酯。

[1186] 在氮气中向 100mL 圆底烧瓶中加入部分 B 的产物 (1.728g, 4mmol) 的无水 THF (20mL) 和 HMPA (2mL) 溶液,得到无色溶液。加入碘甲烷 (1.251mL, 20.00mmol),溶液冷却到 -40°C 。滴加叔丁醇钾 (12.00mL, 12.00mmol),在 $-40 \sim -20^\circ\text{C}$ 下搅拌混合物 30min,

用 1M HCl 猝灭到 pH 为 1。混合物用 3×40ml EtOAc 萃取。合并萃取物,用盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),浓缩。粗产物在 40g ISCO 硅胶柱上快速色谱分离,用 9 : 1 己烷 /EtOAc 洗脱,得到双 - 甲基化的产物,为黄色油 (1.63g,89%)。

[1187] 部分 D. 制备 2-(3,5-二碘-2-甲氧基苯基)-2-甲基丙酸。

[1188] 用 4.0M 氢氧化钠 (28ml,112mmol) 处理部分 C 的产物 (2.63g,5.72mmol) 的 MeOH(40ml) 和 THF(40ml) 悬浮液,在 80℃下加热 48h。蒸发有机溶剂,用 1M HCl 酸化剩余的水溶液,产生固体,过滤收集,用水洗涤,干燥,得到目标羧酸 (2.46g,96%)。

[1189] 部分 E. 制备 2-(3,5-二碘-2-甲氧基苯基)-2-甲基丙-1-醇。

[1190] 用滴加的硼烷 THF 络合物 1.0M(20ml,20mmol) 处理部分 D 的产物 (1.00g,2.242mmol) 的 THF(40ml) 溶液,然后,在 50℃下加热 24h。混合物用甲醇 (20mL) 处理,回流 30min,浓缩。得到的残余物用水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,蒸发。残余物在硅胶上色谱分离,用己烷 /EtOAc(4 : 1) 洗脱,得到目标产物 (810mg,84%)。

[1191] 部分 F. 制备叔丁基 (2-(3,5-二碘-2-甲氧基苯基)-2-甲基丙氧基)-二甲基硅烷。

[1192] 用叔丁基二甲基氯硅烷 (301mg,2.000mmol) 和咪唑 (204mg,3.00mmol) 处理部分 E 的产物 (432mg,1.000mmol) 的 DMF(5ml) 溶液,搅拌 2h。混合物在 1M HCl 和乙酸乙酯之间分配。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,蒸发。残余物在硅胶上色谱分离,用己烷 /EtOAc(9 : 1) 洗脱,得到目标产物 (522mg,96%)。

[1193] 部分 G. 制备 1-(3-(1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-甲基丙-2-基)-5-碘-4-甲氧基苯基) 嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[1194] 向 50mL 圆底烧瓶中加入部分 F 的产物 (520mg,0.952mmol)、嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (117mg,1.047mmol)、N-(2-氰基苯基) 吡啶酰胺 (42.5mg,0.190mmol)、碘化亚铜 (I) (18.13mg,0.095mmol) 和磷酸钾 (424mg,1.999mmol) 的 DMSO(5ml) 溶液。密封容器,用氮气喷射,然后,在 60℃下加热 24h。混合物在 1M HCl 和乙酸乙酯之间分配。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤。滤液用 3-巯基丙基官能化的硅胶处理,过滤,蒸发。残余物在硅胶上色谱分离,用己烷 /EtOAc(3 : 2) 洗脱,得到产物,为固体 (285mg,65%)。

[1195] 部分 H. 制备 N-(6-(3-(1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-甲基丙-2-基)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基) 萘-2-基) 甲烷磺胺。

[1196] 向 5mL 微波管中加入部分 G 的产物 (50mg,0.094mmol)、实施例 2A,部分 B 的产物 (32.7mg,0.094mmol)、磷酸钾 (42.0mg,0.198mmol)、PA-Ph(CAS 97739-46-3) (0.827mg,2.83 μmol) 和三(二苯叉丙酮) 钯 (0) (0.863mg,0.943 μmol) 的 THF(3.0ml) 和水 (1.0ml) 的溶液。密封容器,混合物用氮气喷射 5min,然后,在 50℃下加热 2h。混合物在 1M HCl 和乙酸乙酯之间分配。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤。滤液用 3-巯基丙基官能化的硅胶处理,过滤,蒸发。残余物在硅胶上色谱分离,用己烷 /EtOAc(3 : 7) 洗脱,得到固体 (32mg,54%)。

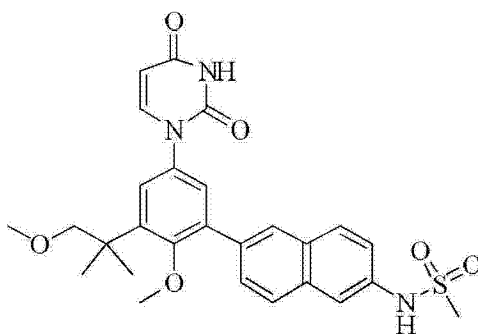
[1197] 部分 I. 制备 N-(6-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-2-甲氧基苯基) 萘-2-基) 甲烷磺胺。

[1198] 用 1M TBAF(0.3ml,0.3mmol) 的 THF 溶液处理部分 H 的产物 (31mg,0.050mmol) 的 THF(2.0ml) 溶液,搅拌过夜。混合物用水和乙酸乙酯分配。有机层用盐水洗涤三次,

用硫酸钠干燥,过滤,蒸发。残余物在硅胶上色谱分离,用 CH_2Cl_2 中的 2%~8% 甲醇洗脱,得到固体 (21mg, 83%)。熔点: 256~257℃。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.35 (s, 6H) 3.08 (s, 3H) 3.23 (s, 3H) 3.67 (d, $J = 4.78\text{Hz}$, 2H) 4.72 (t, $J = 4.78\text{Hz}$, 1H) 5.65 (d, $J = 8.09\text{Hz}$, 1H) 7.36 (m, 3H) 7.74 (m, 3H) 7.98 (m, 3H) 10.04 (s, 1H) 11.41 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 527 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺。

[1199] 实施例 28. 制备 N-(6-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)苯基)萘-2-基)甲烷磺胺 (化合物 IB-L0-2.66)。

[1200]



[1201] 部分 A. 制备 1,5-二碘-2-甲氧基-3-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)苯。

[1202] 向 25mL 圆底烧瓶中加入实施例 27, 部分 E 的产物 (259mg, 0.6mmol) 和氢化钠 (28.8mg, 1.200mmol) 的 THF (5ml) 溶液。混合物搅拌 30min, 加入碘甲烷 (0.0451, 0.720mmol)。混合物搅拌 16h, 在乙酸乙酯和 1M HCl 之间分配。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发, 得到油 (235mg, 88%)。

[1203] 部分 B. 制备 1-(3-碘-4-甲氧基-5-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[1204] 在 25mL 圆底烧瓶中加入部分 A 的产物 (230mg, 0.516mmol)、嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (63.6mg, 0.567mmol)、N-(2-氰基苯基)吡啶酰胺 (23.02mg, 0.103mmol)、碘化亚铜 (I) (9.82mg, 0.052mmol) 和磷酸钾 (230mg, 1.083mmol) 的 DMSO (5ml) 溶液。密封容器, 用氮气喷射, 在 60℃ 下加热 16h。冷却混合物, 在乙酸乙酯和 1M HCl 之间分配。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发。残余物在硅胶上色谱分离, 用 CH_2Cl_2 中的 2%~5% 甲醇洗脱, 得到固体 (140mg, 63%)。

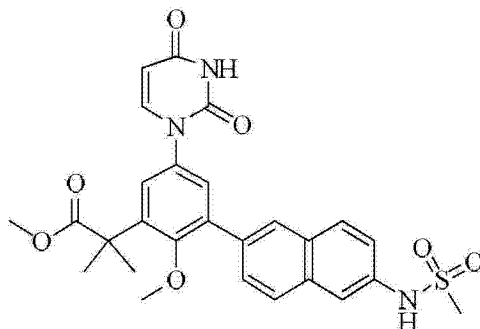
[1205] 部分 C. 制备 N-(6-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)苯基)萘-2-基)甲烷磺胺。

[1206] 在 5ml 微波管中, 加入部分 B 的产物 (43mg, 0.100mmol)、实施例 2A, 部分 B 的产物 (34.7mg, 0.100mmol)、磷酸钾 (44.6mg, 0.210mmol)、PA-Ph (CAS 97739-46-3) (0.876mg, 3.00 μmol) 和三(二苄叉丙酮)钯 (0) (0.915mg, 0.999 μmol) 的 THF (3.0ml) 和水 (1.0ml) 溶液。密封容器, 用氮气喷射 5min, 在 50℃ 下加热 2h。混合物用乙酸乙酯和 1M HCl 分配。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤。滤液用 3-巯基丙基官能化的硅胶处理, 过滤, 蒸发。残余物用甲醇/ CH_2Cl_2 (1:1) 研磨, 得到固体 (28mg, 54%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.39 (s, 6H) 3.08 (s, 3H) 3.23 (s, 3H) 3.25 (s, 3H) 3.61 (s, 2H) 5.65 (d, $J = 7.72\text{Hz}$, 1H) 7.27 (d, $J = 2.57\text{Hz}$, 1H) 7.37 (d, $J = 2.57\text{Hz}$, 1H) 7.42 (dd, $J = 8.64, 2.02\text{Hz}$, 1H) 7.69 (dd, $J = 8.46, 1.84\text{Hz}$, 1H) 7.73 (d, $J = 2.21\text{Hz}$, 1H) 7.78 (d, $J =$

7.72Hz, 1H) 7.95 (t, $J = 8.27\text{Hz}$, 2H) 8.02 (s, 1H) 10.04 (s, 1H) 11.41 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 541 ($M+\text{NH}_4$)⁺。

[1207] 实施例 29. 制备 2-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(6-(甲基磺酰氨基)萘-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(化合物 IB-L0-2.70)。

[1208]



[1209] 部分 A. 制备 2-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-碘-2-甲氧基苯基)-2-甲基丙酸甲酯。

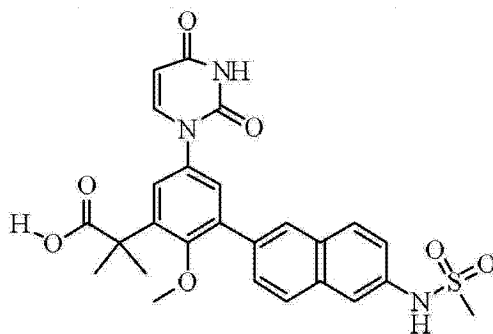
[1210] 在氮气中,向 100mL 圆底烧瓶中加入实施例 27,部分 C 的产物 (410mg, 0.891mmol)、1H-嘧啶-2,4-二酮 (120mg, 1.069mmol) 和磷酸三钾 (397mg, 1.872mmol) 的 DMSO (5mL) 溶液,得到无色悬浮液。加入 N-(2-氰基苯基)吡啶酰胺 (39.8mg, 0.178mmol), 混合物用氮气喷射 5min。加入碘化亚铜 (I) (16.97mg, 0.089mmol), 混合物再次喷射 10min, 置于氮气中,在 60℃ 下加热 18h。冷却混合物,在 EtOAc 和水之间分配,用 HCl 调节 pH 为 1。水层用 2×EtOAc 萃取。合并有机物,用水、饱和 NaHCO₃ 和饱和 NaCl 洗涤。干燥有机层 (Na₂SO₄),用 3-巯基丙基官能化的硅胶处理,过滤,浓缩。粗产物通过在 ISCO 40g 硅胶柱上色谱纯化,用 CH₂Cl₂ 中的 3% MeOH 洗脱,得到白色泡沫 (269mg, 68%)。

[1211] 部分 B. 制备 2-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(6-(甲基磺酰氨基)萘-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯。

[1212] 向 20mL 微波管中加入部分 A 的产物 (0.444g, 1.0mmol)、实施例 2A,部分 B 的产物 (0.365g, 1.050mmol) 和磷酸三钾 (0.446g, 2.100mmol) 的 3 : 1 四氢呋喃-水 (12mL) 溶液,通过氮气喷射脱气 20min。然后,溶液用 PA-Ph (CAS 97739-46-3) (8.77mg, 0.030mmol) 和三(二苄叉-丙酮)钼 (0) (9.16mg, 10.00 μmol) 处理,然后再脱气 5min。然后密封微波管,在 50℃ 下加热 18h,冷却,在 EtOAc 和水之间分配,用 1M HCl 调节 pH 为 1。EtOAc 层用水、饱和 NaHCO₃ 和饱和 NaCl 洗涤。有机层用硫酸钠干燥,与 3-巯基丙基官能化的硅胶搅拌 1h,过滤,浓缩。粗产物通过在 ISCO 12g 硅胶柱上色谱纯化,用 CH₂Cl₂ 中的 1-3% MeOH 洗脱,得到浅褐色晶体 (480mg, 98%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.52 (s, 6H) 3.08 (s, 3H) 3.14 (s, 3H) 3.64 (s, 3H) 5.67 (dd, $J = 8.09, 1.84\text{Hz}$, 1H) 7.37-7.48 (m, 3H) 7.65 (dd, $J = 8.46, 1.84\text{Hz}$, 1H) 7.73 (d, $J = 2.21\text{Hz}$, 1H) 7.83 (d, $J = 8.09\text{Hz}$, 1H) 7.96 (dd, $J = 8.64, 5.70\text{Hz}$, 2H) 8.01 (s, 1H) 10.05 (s, 1H) 11.45 (s, 1H)。MS (ESI-) m/z 536 ($M-\text{H}$)⁺。

[1213] 实施例 30. 制备 2-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(6-(甲基磺酰氨基)萘-2-基)苯基)-2-甲基丙酸(化合物 IB-L0-2.77)。

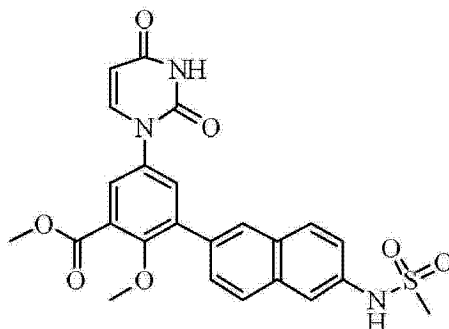
[1214]



[1215] 将实施例 29 的产物 (108mg, 0.2mmol) 和氢氧化钠 (1mL, 4.00mmol) 的甲醇、THF、水 (3 : 3 : 1, 10mL) 混合物在 80℃ 下加热 18h, 冷却, 用浓 HCl 小心酸化到 pH 1, 形成白色沉淀。过滤收集固体, 用水洗涤, 干燥。粗物质在 1mL 1 : 1EtOAc/MeOH 中研磨, 超声处理 5min, 过滤收集固体, 为亮白色固体 (58mg, 54% 产率), mp > 300℃。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.50 (s, 6H) 3.08 (s, 3H) 3.18 (s, 3H) 5.66 (d, J = 7.72Hz, 1H) 7.34-7.45 (m, 3H) 7.67 (dd, J = 8.64, 1.65Hz, 1H) 7.73 (d, J = 1.84Hz, 1H) 7.82 (d, J = 7.72Hz, 1H) 7.96 (dd, J = 9.01, 4.60Hz, 2H) 8.02 (s, 1H) 10.04 (s, 1H) 11.43 (s, 1H) 12.15 (s, 1H)。MS (ESI-) m/z 522 (M-H)⁺。

[1216] 实施例 31. 制备 5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(6-(甲基磺酰氨基)萘-2-基)苯甲酸甲酯 (化合物 IB-L0-2.72)。

[1217]



[1218] 部分 A. 制备 3,5-二碘-2-甲氧基苯甲酸甲酯。

[1219] 将 2-羟基-3,5-二碘苯甲酸 (3.9g, 10.0mmol)、碳酸钾 (4.15g, 30.0mmol) 和二硫酸甲酯 (2.77g, 22.0mmol) 的丙酮 (33mL) 混合物回流下加热 16h, 冷却, 浓缩。残余物溶解在 EtOAc 中, 用水、盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 浓缩, 得到灰白色固体 (4.2g, 定量产率)。

[1220] 部分 B. 制备 5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-碘-2-甲氧基苯甲酸甲酯。

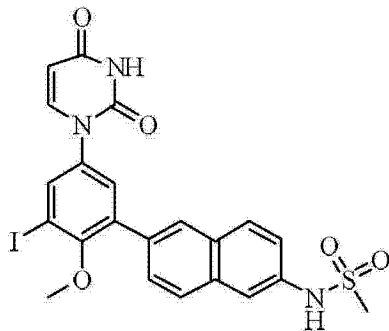
[1221] 在氮气中向 100mL 圆底烧瓶中加入部分 A 的产物 (2.09g, 5.0mmol)、1H-嘧啶-2,4-二酮 (0.67g, 6.0mmol) 和磷酸三钾 (2.2g, 10.5mmol) 的 DMSO (20mL) 溶液, 得到无色悬浮液。加入 N-(2-氰基苯基)吡啶酰胺 (220mg, 1.0mmol), 混合物用氮气喷射 5min。加入碘化亚铜 (I) (95mg, 0.5mmol), 混合物再次喷射 10min, 置于氮气中, 在 60℃ 下加热 18h。冷却混合物, 在 EtOAc 和水之间分配, 用 HCl 调节 pH 为 1。水层用 2×EtOAc 萃取。合并有机物, 用水、饱和 NaHCO₃ 和饱和 NaCl 洗涤。干燥有机层 (Na₂SO₄), 用 3-巯基丙基官能化的硅胶处理, 过滤, 浓缩。粗产物通过在 ISCO 40g 硅胶柱上色谱纯化, 用 CH₂Cl₂ 中的 3% MeOH 洗脱, 得到白色泡沫 (1.0g, 50%)。

[1222] 部分 C. 制备 5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(6-(甲基磺酰氨基)萘-2-基)苯甲酸甲酯。

[1223] 将部分 B 的产物 (101mg, 0.25mmol)、实施例 2A, 部分 B 的产物 (91mg, 0.263mmol) 和磷酸三钾 (111mg, 0.525mmol) 的 3 : 1 四氢呋喃-水 (12mL) 的混合物通过氮气喷射脱气 20min。然后, 溶液用 PA-Ph (CAS 97739-46-3) (2.192mg, 7.50 μ mol) 和三(二苄叉丙酮)钯(0) (2.289mg, 2.500 μ mol) 处理, 然后再脱气 5min。然后密封微波管, 在 50℃ 下加热 18h, 冷却, 在 EtOAc 和水之间分配, 用 1M HCl 调节 pH 为 1。EtOAc 层用水、饱和 NaHCO₃ 和饱和 NaCl 洗涤。干燥有机层 Na₂SO₄, 与 3-巯基丙基官能化的硅胶搅拌 1h, 过滤, 浓缩。粗产物通过在 ISCO 12g 硅胶柱上色谱纯化, 用 CH₂Cl₂ 中的 3% MeOH 洗脱, 得到灰白色泡沫 (80mg, 63%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.09 (s, 3H) 3.45 (s, 3H) 3.89 (s, 3H) 5.69 (d, J = 7.72Hz, 1H) 7.43 (dd, J = 8.82, 2.21Hz, 1H) 7.68-7.79 (m, 4H) 7.84 (d, J = 7.72Hz, 1H) 7.89-8.01 (m, 2H) 8.09 (s, 1H) 10.06 (s, 1H) 11.49 (s, 1H)。MS (ESI-) m/z 494 (M-H)⁺。

[1224] 实施例 32. 制备 N-(6-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-碘-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺 (化合物 IB-L0-2.57)。

[1225]



[1226] 部分 A. 制备 1,3,5-三碘-2-甲氧基苯。

[1227] 在 250mL 加压容器中加入 2,4,6-三碘苯酚 (5g, 10.60mmol) 的 MTBE (60mL) 溶液, 得到黄色溶液。溶液在冰浴中冷却, 快速滴加 2.0M 三甲基甲硅烷基重氮甲烷 (7.95ml, 15.90mmol), 然后滴加甲醇 (6mL), 使气泡平静。密封容器, 在室温下搅拌 4h。反应溶液在 EtOAc 和水之间分配和有机层用 1M HCl、饱和 NaHCO₃ 和饱和 NaCl 洗涤。干燥 EtOAc (MgSO₄), 过滤, 浓缩, 得到褐色固体, 不经纯化使用 (4.8g, 94%)。

[1228] 部分 B. 制备 1-(3,5-二碘-4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[1229] 在氮气中向 100mL 圆底烧瓶中加入部分 A 的产物 (3.5g, 7.2mmol)、1H-嘧啶-2,4-二酮 (0.97g, 8.64mmol) 和磷酸三钾 (3.2g, 15.0mmol) 的 DMSO (50mL) 溶液, 得到无色悬浮液。加入 N-(2-氰基苯基)吡啶酰胺 (320mg, 1.44mmol), 混合物用氮气喷射 5min。加入碘化亚铜 (I) (137mg, 0.72mmol), 混合物再次喷射 10min, 置于氮气中, 在 60℃ 下加热 18h。冷却混合物, 在 EtOAc 和水之间分配, 用 HCl 调节 pH 为 1。水层用 2×EtOAc 萃取。合并有机物, 用水、饱和 NaHCO₃ 和饱和 NaCl 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 用 3-巯基丙基官能化的硅胶处理, 过滤, 浓缩。得到的固体在 2 : 1 己烷/EtOAc 中研磨, 得到灰白色粉末 (2.2g, 62%)。

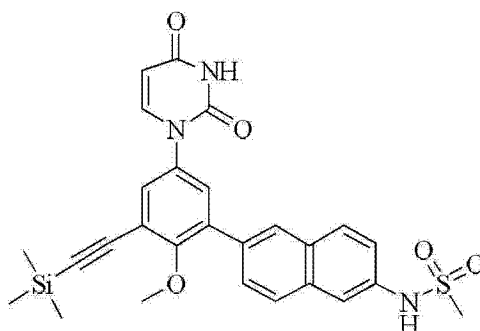
[1230] 部分 C. 制备 N-(6-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-碘-2-甲氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺。

[1231] 将部分 B 的产物 1-(3,5-二碘-4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (118mg,

0.25mmol)、实施例 2A, 部分 B 的产物 (87mg, 0.25mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II) CH_2Cl_2 络合物 (10.21mg, 0.013mmol) 和碳酸钠 (0.250ml, 0.25mmol) 的甲苯 (1.0ml) 和乙醇 (1.0ml) 混合物用氮气喷射 5min, 在 100℃ 下微波加热 30min。冷却混合物, 用乙酸乙酯和 1M HCl 分配。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发。残余物在硅胶上色谱分离, 用乙酸乙酯/己烷 (2 : 3 ~ 4 : 1) 洗脱, 得到标题化合物 (16mg, 11%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.08 (s, 3H) 3.35 (s, 3H) 5.67 (d, $J = 8.09\text{Hz}$, 1H) 7.42 (dd, $J = 8.82, 2.21\text{Hz}$, 1H) 7.59 (d, $J = 2.57\text{Hz}$, 1H) 7.73 (m, 2H) 7.81 (d, $J = 8.09\text{Hz}$, 1H) 7.95 (m, 3H) 8.09 (s, 1H) 10.06 (s, 1H) 11.47 (s, 1H)。MS (ESI-) m/z 562 ($\text{M}-\text{H}$) $^+$ 。

[1232] 实施例 33. 制备 N-(6-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯基)萘-2-基)甲烷磺胺 (化合物 IB-L0-2.78)。

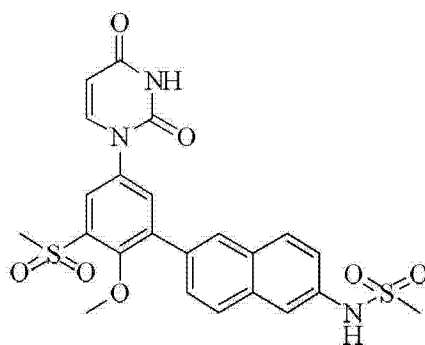
[1233]



[1234] 在 5mL 微波管中混合乙炔基三甲基硅烷 (0.044ml, 0.32mmol)、实施例 32 的产物 (45.1mg, 0.08mmol)、碘化亚铜(I) (0.762mg, 4.0 μmol)、双(三苯基-膦)氯化钯(II) (2.81mg, 4.0 μmol) 和三乙胺 (0.056ml, 0.40mmol) 的乙腈 (2ml) 溶液。混合物用氮气喷射 5min, 密封, 在 80℃ 下微波加热 20min。冷却反应混合物, 用乙酸乙酯和水分配。有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发。残余物在硅胶上色谱分离, 用 CH_2Cl_2 中的 1-4% 甲醇洗脱, 得到固体 (18mg, 42%) $m.p.$ 175-178℃。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.25 (s, 9H) 3.07 (s, 3H) 3.65 (s, 3H) 5.66 (dd, $J = 7.91, 2.02\text{Hz}$, 1H) 7.41 (dd, $J = 8.82, 2.21\text{Hz}$, 1H) 7.58 (m, 2H) 7.69 (dd, $J = 8.46, 1.84\text{Hz}$, 1H) 7.72 (d, $J = 2.21\text{Hz}$, 1H) 7.81 (d, $J = 7.72\text{Hz}$, 1H) 7.93 (m, 2H) 8.05 (d, $J = 1.32\text{Hz}$, 1H) 10.04 (s, 1H) 11.45 (d, $J = 2.21\text{Hz}$, 1H)。MS (ESI+) m/z 534 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[1235] 实施例 34. 制备 N-(6-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯基)萘-2-基)甲烷磺胺 (化合物 IB-L0-2.68)。

[1236]



[1237] 部分 A. 制备 4-硝基苯-2-重氮基-1-氧化物。

[1238] 向 250mL 圆底烧瓶中加入 2-氨基-4-硝基苯酚 (6.165g, 40.0mmol) 的 48% 四氟硼酸 (15mL) 溶液。在 0℃ 下滴加亚硝酸钠 (2.76g, 40.0mmol) 的水 (6mL) 溶液, 混合物在室温下搅拌 30min。过滤收集固体, 用四氟硼酸和水洗涤。固体悬浮在丙酮 (50mL) 中, 过滤, 干燥, 得到固体 (3.31g, 50%)。

[1239] 部分 B. 制备 2-(甲基硫代)-4-硝基苯酚。

[1240] 向 1 升烧杯中加入部分 A 的产物 (2.70g, 16.35mmol) 的冰水 (250g) 溶液, 得到棕色悬浮液。加入铜 (0.520g, 8.18mmol), 然后缓慢加入硫代甲醇钠 (2.292g, 32.7mmol) 的水 (50mL) 溶液。混合物在室温下搅拌 24h。过滤混合物, 用 1M HCl 酸化滤液, 生成固体, 过滤收集, 干燥 (2.53g, 84%)。

[1241] 部分 C. 制备 2-(甲基磺酰基)-4-硝基苯酚。

[1242] 向 250mL 圆底烧瓶中加入部分 B 的产物 (1.111g, 6.00mmol) 的 MeOH (20mL) 溶液, 得到棕色悬浮液。在 0℃ 下缓慢加入过硫酸氢钾制剂 (7.746g, 12.60mmol) 的水 (20mL) 溶液。混合物升至室温, 搅拌 1h, 用乙酸乙酯和 1M HCl 分配。有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发。残余物在硅胶上色谱分离, 用 CH₂Cl₂ 中的 1%~5% 甲醇洗脱, 得到固体 (0.472g, 36%)。

[1243] 部分 D. 制备 2-碘-6-(甲基磺酰基)-4-硝基苯酚。

[1244] 向 50mL 圆底烧瓶中加入部分 C 的产物 (470mg, 2.164mmol) 的 MeOH (10mL) 和水 (2.5mL) 溶液。滴加碘单氯化物 (0.130mL, 2.60mmol) 的 CH₂Cl₂ (2.0mL) 溶液, 在室温下搅拌混合物, 倒进水 (200mL) 中, 搅拌 10min。过滤收集得到的固体, 干燥 (636mg, 86%)。

[1245] 部分 E. 制备 1-碘-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)-5-硝基苯。

[1246] 向 50mL 加压容器中加入部分 D 的产物 (630mg, 1.836mmol) 的 MTBE (6mL) 溶液, 得到黄色溶液。混合物在冰浴中冷却, 快速滴加 2M 三甲基甲硅烷基-重氮甲烷 (1.377mL, 2.75mmol), 然后滴加 MeOH (0.4mL), 使气泡平静。密封容器, 在室温下搅拌 1h。混合物用乙酸乙酯和 1M HCl 分配。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发, 得到灰白色固体 (655mg, 100%)。

[1247] 部分 F. 制备 3-碘-4-甲氧基-5-(甲基磺酰基) 苯胺。

[1248] 向 250mL 圆底烧瓶中加入部分 E 的产物 (0.650g, 1.820mmol)、氯化铵 (0.146g, 2.73mmol) 和铁 (0.508g, 9.10mmol) 的 THF/MeOH/水 (50mL, 2/2/1) 溶液。混合物回流 2h, 冷却, 过滤。蒸发滤液, 残余物用乙酸乙酯和水分配。有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发, 得到固体 (590mg, 99%)。

[1249] 部分 G. 制备 (E)-N-(3-碘-4-甲氧基-5-(甲基磺酰基) 苯基氨基甲酰基)-3-甲氧基丙烯酸酰胺。

[1250] 向 100mL 圆底烧瓶中加入部分 F 的产物 (500mg, 1.528mmol) 的 DMF (15.0mL) 溶液。溶液在氮气中冷却到 -20℃, 滴加 (E)-3-甲氧基丙烯酸酰基异氰酸酯 (15.28mL, 6.11mmol; 根据 Santana, L. 等人, J. Heterocyclic Chem. 1999, 36, 293-295 制备)。在该温度下搅拌混合物 15min, 然后升至室温, 搅拌 45min。混合物用乙酸乙酯稀释, 用水 (3×50mL)、盐水 (3×50mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发。残余物用乙酸乙酯/己烷研磨, 得到固体 (425mg, 61%)。

[1251] 部分 H. 制备 1-(3-碘-4-甲氧基-5-(甲基磺酰基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

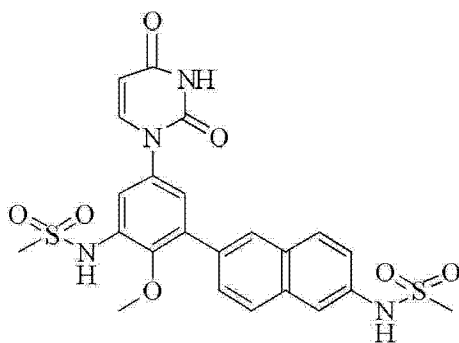
[1252] 向 100mL 圆底烧瓶中加入部分 G 的产物 (420mg, 0.925mmol) 的乙醇 (10mL) 溶液, 得到悬浮液。加入浓硫酸 (1mL, 18.76mmol) 的水 (10mL) 溶液, 混合物在 110℃ 下加热 2h。冷却反应混合物, 用水稀释 (50mL), 搅拌 10min。过滤收集固体物质, 用水洗涤, 干燥, 得到白色固体 (325mg, 83%)。

[1253] 部分 I. 制备 N-(6-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯基)萘-2-基)甲烷磺胺。

[1254] 向 5mL 微波管中加入部分 H 的产物 (63.3mg, 0.15mmol)、实施例 2A, 部分 B 的产物 (52.1mg, 0.150mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯 (II) 络合物 (6.12mg, 7.50 μmol) 和 1M 碳酸钠 (0.150mL, 0.150mmol) 在甲苯 (1.0mL) 和乙醇 (1.0mL) 溶剂中的溶液。密封容器, 混合物用氮气喷射 5min, 在 100℃ 下微波加热 30min。混合物用乙酸乙酯和 1M HCl 分配。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发。残余物在硅胶上纯化, 用 CH₂Cl₂ 中的 1%~8% 甲醇洗脱, 得到粗产物。在 1:1 甲醇/乙酸乙酯中最终研磨, 得到纯的固体 (26mg, 34%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.10 (s, 3H) 3.44 (s, 3H) 3.45 (s, 3H) 5.71 (d, J = 8.09Hz, 1H) 7.44 (dd, J = 8.82, 2.21Hz, 1H) 7.75 (d, J = 1.84Hz, 1H) 7.80 (dd, J = 8.46, 1.84Hz, 1H) 7.86 (d, J = 8.09Hz, 1H) 7.91 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.96 (d, J = 2.57Hz, 1H) 8.00 (m, 2H) 8.16 (d, J = 1.47Hz, 1H) 10.10 (s, 1H) 11.51 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 533 (M+NH₄)⁺。

[1255] 实施例 35. 制备 N-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(6-(甲基磺酰氨基)萘-2-基)苯基)甲烷磺胺 (化合物 IB-L0-2.75)。

[1256]



[1257] 部分 A. 制备 2,4-二碘-6-硝基苯酚。

[1258] 向 2-硝基苯酚 (2.78g, 20mmol) 的 MeOH (120mL) 和水 (30mL) 的溶液中滴加碘单氯化物 (2.105mL, 42.0mmol) 的 10mL CH₂Cl₂ 溶液。混合物搅拌 2h, 倒进 600mL 水中, 搅拌, 超声处理 30min。过滤混合物, 收集黄色固体, 用 3× 水洗涤 (每次 50mL 洗涤), 干燥至恒重 (7.3g, 93%)。

[1259] 部分 B. 制备 1,5-二碘-2-甲氧基-3-硝基苯。

[1260] 向 50mL 加压容器中加入部分 A 的产物和 MTBE (10mL), 得到黄色溶液。溶液在冰浴中冷却, 快速滴加 2M 三甲基甲硅烷基重氮甲烷 (2.251mL, 4.50mmol), 然后滴加 MeOH (0.6mL), 使气泡平静。密封容器, 搅拌下降到室温保持 4h。混合物用乙酸乙酯和 1M HCl 分配。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发, 得到黄色固体 (1.22g,

100%)。

[1261] 部分 C. 制备 3,5-二碘-2-甲氧基苯胺。

[1262] 在 250 圆底烧瓶中加入部分 B 的产物 (0.98g, 2.420mmol)、氯化铵 (0.194g, 3.63mmol) 和铁 (0.676g, 12.10mmol) 的 THF/ 甲醇/ 水 (20ml/20ml/10ml) 溶液。混合物回流 16h, 冷却, 过滤。蒸发滤液, 残余物用水和乙酸乙酯分配。有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发, 得到油 (780mg, 86%)。

[1263] 部分 D. 制备 1-(3-氨基-5-碘-4-甲氧基苯基) 嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[1264] 在 25mL 圆底烧瓶中加入部分 C 的产物 (650mg, 1.734mmol)、嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (214mg, 1.907mmol)、N-(2-氰基苯基) 吡啶酰胺 (77mg, 0.347mmol)、碘化亚铜 (I) (33.0mg, 0.173mmol) 和磷酸钾 (773mg, 3.64mmol) 的 DMSO (5ml) 溶液。密封容器, 混合物用氮气喷射 15min, 在 60℃ 下加热 16h。混合物用乙酸乙酯和 1M HCl 分配。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤。滤液用 3-巯基丙基官能化的硅胶处理, 过滤, 蒸发。残余物在硅胶上色谱分离, 用 5 : 95 甲醇/ D CH₂Cl₂ 洗脱, 得到固体 (125mg, 20%)。

[1265] 部分 E. 制备 N-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-碘-2-甲氧基-苯基) 甲烷磺胺。

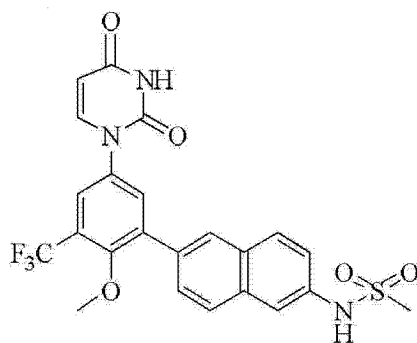
[1266] 用甲烷磺酰氯 (0.048ml, 0.612mmol) 处理部分 D 的产物 (110mg, 0.306mmol) 的吡啶 (2ml) 溶液, 搅拌 24h。蒸发溶剂, 残余物用乙酸乙酯和 1M HCl 分配。有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发。残余物在硅胶上纯化, 用 CH₂Cl₂ 中的 2%~5% 甲醇洗脱, 得到固体 (20mg, 15%)。

[1267] 部分 F. 制备 N-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(6-(甲基磺酰氨基) 萘-2-基) 苯基) 甲烷磺胺。

[1268] 向 5mL 微波管中加入部分 E 的产物 (18mg, 0.041mmol)、实施例 2A, 部分 B 的产物 (14.30mg, 0.041mmol)、磷酸钾 (18.35mg, 0.086mmol)、PA-Ph (CAS 97739-46-3) (0.361mg, 1.235 μmol) 和三(二苄叉丙酮) 二钯 (0) (0.377mg, 0.412 μmol) 的 THF (3.0ml) 和水 (1.0ml) 溶液。密封容器, 混合物用氮气喷射 5min, 在 50℃ 下加热 2h。混合物用乙酸乙酯和 1M HCl 分配。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发。残余物在硅胶上纯化, 用 CH₂Cl₂ 中的 2%~5% 甲醇洗脱, 得到固体。在 1 : 1 甲醇/CH₂Cl₂ 中最终研磨, 得到目标产物 (7mg, 32%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₄) δ ppm 3.09 (s, 3H) 3.17 (s, 3H) 3.37 (s, 3H) 5.69 (dd, J = 7.91, 2.02Hz, 1H) 7.34 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.43 (dd, J = 8.82, 2.21Hz, 1H) 7.47 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.73 (m, 2H) 7.81 (d, J = 8.09Hz, 1H) 7.94 (d, J = 6.25Hz, 1H) 7.97 (d, J = 6.62Hz, 1H) 8.07 (s, 1H) 9.45 (s, 1H) 10.05 (s, 1H) 11.45 (d, J = 1.84Hz, 1H)。MS (ESI-) m/z 529 (M-H)。

[1269] 实施例 36. 制备 N-(6-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(三氟甲基) 苯基) 萘-2-基) 甲烷磺胺 (化合物 IB-L0-2.56)。

[1270]



[1271] 部分 A. 制备 4-碘-2-(三氟甲基)苯酚。

[1272] 向 2-(三氟甲基)苯酚 (3.24g, 20mmol) 的 MeOH (40ml) 的溶液中加入氢氧化钠 (0.960g, 24.0mmol), 搅拌直到氢氧化物溶解。混合物冷却到 0℃, 加入碘化钠 (3.0g, 20mmol), 然后滴加 10% 次氯酸钠水溶液 (9.0ml, 14.6mmol)。加入碘化钠, 然后加入次氯酸钠, 重复两次以上。在环境温度下搅拌混合物 2h, 用滴加的浓 HCl 处理到 pH1。混合物用 3×EtOAc 萃取。合并萃取物, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发。残余物在硅胶上纯化用 EtOAc/己烷洗脱 (1 : 9), 得到单-碘产物 (5.0g, 87%)。

[1273] 部分 B. 制备 2-溴-4-碘-6-(三氟甲基)苯酚。

[1274] 在 250mL 圆底烧瓶中加入部分 A 的产物 (5.00g, 17.36mmol) 和 1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (2.73g, 9.55mmol) 的 CHCl₃ (80mL) 溶液, 得到橙色溶液。混合物搅拌 2h, 用水、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发。粗产物在硅胶上纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (5 : 95) 洗脱, 得到固体 (3.5g, 54%)。

[1275] 部分 C. 制备 1-溴-5-碘-2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯。

[1276] 将部分 B 的产物 (3.2g, 8.72mmol)、碘甲烷 (1.36ml, 21.8mmol) 和 50% 氢氧化钠 (0.507ml, 9.59mmol) 的丙酮 (20ml) 混合物搅拌 24h。蒸发溶剂, 残余物用乙酸乙酯和水分配。有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发。粗物质在硅胶上纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (5 : 95) 洗脱, 得到固体 (2.67g, 80%)。

[1277] 部分 D. 制备 1-(3-溴-4-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[1278] 在 20mL 微波管中加入部分 C 的产物 (762mg, 2.0mmol)、嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (247mg, 2.2mmol)、N-(2-氰基苯基)吡啶酰胺 (89mg, 0.4mmol)、碘化亚铜 (I) (38.1mg, 0.2mmol) 和磷酸钾 (892mg, 4.2mmol) 的 DMSO (10ml) 溶液。密封容器, 混合物用氮气喷射 15min, 在 60℃ 下加热 16h。混合物用乙酸乙酯和 1M HCl 分配。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤。滤液用 3-巯基丙基官能化的硅胶处理, 过滤, 蒸发。残余物在硅胶上纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (2 : 3) 洗脱, 得到目标产物 (63mg, 9%)。

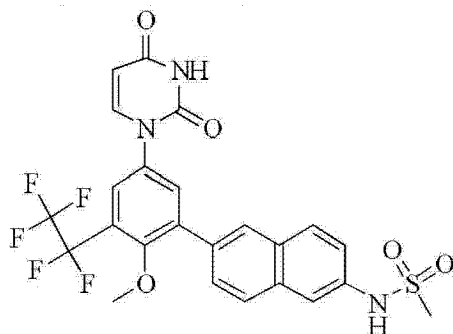
[1279] 部分 E. 制备 N-(6-(5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)萘-2-基)甲烷磺胺。

[1280] 在 5mL 微波管中加入部分 D 的产物 (60mg, 0.164mmol)、实施例 2A, 部分 B 的产物 (62.8mg, 0.181mmol)、1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁钨二氯化物 (5.36mg, 8.22 μmol) 和磷酸钾 (69.8mg, 0.329mmol) 的 THF/水 (3ml/1ml) 溶液。密封容器, 混合物用氮气喷射 5min, 在 60℃ 下加热 2h。混合物用乙酸乙酯和 1M HCl 分配。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤。滤液用 3-巯基丙基官能化的硅胶处理, 过滤, 蒸发。残

余物通过逆相色谱纯化,得到标题化合物,固体 (26mg, 31 %)。¹HNMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.10 (s, 3H) 3.37 (s, 3H) 5.71 (dd, J = 7.72, 2.21Hz, 1H) 7.44 (dd, J = 8.82, 2.21Hz, 1H) 7.75 (s, 1H) 7.78 (d, J = 1.84Hz, 1H) 7.88 (m, 3H) 7.98 (d, J = 3.31Hz, 1H) 8.01 (d, J = 3.68Hz, 1H) 8.15 (s, 1H) 10.09 (s, 1H) 11.51 (d, J = 2.21Hz, 1H)。MS (ESI-) m/z 504.1 (M-H)⁺。

[1281] 实施例 37. 制备 N-(6-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(全氟乙基)苯基)萘-2-基)甲烷磺胺 (化合物 IB-L0-2.60)。

[1282]



[1283] 部分 A. 制备 1-甲氧基-4-硝基-2-(全氟乙基)苯。

[1284] 向 250mL 圆底烧瓶中加入 2-溴-1-甲氧基-4-硝基苯 (3.5g, 15.08mmol)、碘化亚铜 (I) (5.75g, 30.2mmol) 和 2,2,3,3,3-五氟丙酸钠 (5.25g, 28.2mmol) 的 DMF (75ml) 和甲苯 (25mL) 溶液,得到褐色悬浮液。混合物在 150℃下加热,通过 Dean-Stark 分离器除去甲苯。混合物在氮气中在 155℃下加热 6h,冷却,倒进 100mL 水和 100mL 醚中,通过 1 英寸 Celite 塞过滤,塞子用醚淋洗。分离滤液层。有机层用盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄),过滤,浓缩。深色油在 Isco 40g 硅胶柱上快速色谱分离,用 4 : 1 己烷 /EtOAc 洗脱,得到黄色油,其是目标物质和原料的 (3 : 1) 混合物 (1.5g, 37%)。

[1285] 部分 B. 制备 4-硝基-2-(全氟乙基)苯酚。

[1286] 在 100mL 圆底烧瓶中加入部分 A 的产物 (1.4g, 5.16mmol) 和吡啶盐酸盐 (4g, 34.6mmol)。混合物在 210℃下加热 20min,冷却,在 EtOAc 和水之间分配。有机层用盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄),浓缩。粗产物在 Isco 12g 硅胶柱上快速色谱分离,用 3 : 2 己烷 /EtOAc 洗脱,得到黄色油 (1.3g, 98%)。

[1287] 部分 C. 制备 2-碘-4-硝基-6-(全氟乙基)苯酚。

[1288] 在 100mL 圆底烧瓶中加入部分 B 的产物 (1.3g, 5.06mmol) 和 N-碘琥珀酰亚胺 (1.251g, 5.56mmol) 的乙腈 (16.85mL) 溶液,得到黄色溶液。溶液搅拌 16h,用 100mL EtOAc 稀释,用 2×50mL 10% 硫代硫酸钠、盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄),浓缩成橙色半固体。将该半固体在 Isco 40g 硅胶柱上快速色谱分离,用 3 : 1 己烷 EtOAc 洗脱,得到深黄色 / 橙色油 (1.3g, 67%)。

[1289] 部分 D. 制备 1-碘-2-甲氧基-5-硝基-3-(全氟乙基)苯。

[1290] 在 100mL 圆底烧瓶中加入部分 C 的产物 (1.04g, 2.72mmol)、碳酸钾 (0.563g, 4.07mmol) 和二硫酸甲酯 (0.411g, 3.26mmol) 的丙酮 (20mL) 溶液,得到棕色悬浮液。混合物温和回流下加热 16h,冷却,稀释到 EtOAc 中,用水和盐水洗涤。干燥有机层 (Na₂SO₄),过滤,浓缩成黄色油,通过在 Isco 40g 硅胶柱上快速色谱纯化,用 9 : 1 己烷 /EtOAc 洗脱 (600mg, 56%)。

[1291] 部分 E. 制备 3-碘-4-甲氧基-5-(全氟乙基)苯胺。

[1292] 在 250mL 圆底烧瓶中加入部分 D 的产物 (0.6g, 1.511mmol)、铁 (0.422g, 7.56mmol) 和氯化铵 (0.121g, 2.267mmol) 的 EtOH(9mL)、THF(9mL) 和水 (3mL) 混合溶剂的溶液, 得到棕色悬浮液, 在 95-100℃ 下加热 2h。通过 Celite 塞过滤反应混合物, 用 EtOH 反复淋洗 Celite。滤液浓缩, 残余物溶解在 EtOAc 中, 用水、盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 浓缩, 得到油 (560mg, 99%)。

[1293] 部分 F. 制备 1,5-二碘-2-甲氧基-3-(全氟乙基)苯。

[1294] 在氮气中在 25mL 圆底烧瓶中加入部分 E 的产物 (0.565g, 1.539mmol)、亚硝酸叔丁酯 (0.293mL, 2.463mmol)、碘化亚铜 (I) (0.293g, 1.539mmol)、碘化钠 (0.231g, 1.539mmol) 和碘 (0.195g, 0.770mmol) 的 DME(15.39mL) 溶液, 得到棕色悬浮液。混合物在 60℃ 下加热 3h, 冷却, 通过 Celite 过滤, 用 EtOAc 充分洗涤 Celite 垫。EtOAc 滤液用 10% 硫代硫酸钠、盐水处理, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 浓缩成深色油。将该粗物质通过在 Isco 40g 硅胶柱上快速色谱纯化, 用 95 : 5 己烷 /EtOAc 洗脱, 得到黄色油 (360mg, 49%)。

[1295] 部分 G. 制备 1-(3-碘-4-甲氧基-5-(全氟乙基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

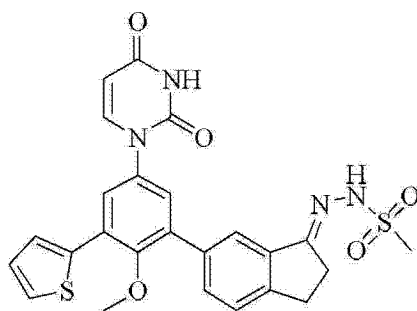
[1296] 在 20mL 微波管中加入部分 F 的产物 (0.36g, 0.753mmol)、1H-嘧啶-2,4-二酮 (0.101g, 0.904mmol)、磷酸三钾 (0.336g, 1.582mmol)、N-(2-氰基苯基)吡啶酰胺 (0.034g, 0.151mmol) 和碘化亚铜 (I) (0.014g, 0.075mmol) 的 DMSO(7mL) 溶液。密封容器, 混合物用氮气喷射 30min, 在 60℃ 下加热 24h, 冷却, 并稀释到 EtOAc 中。EtOAc 层用 1M HCl、饱和 NaHCO₃ 和饱和 NaCl 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 浓缩。残余物在 Isco 40g 硅胶柱上快速色谱分离, 用己烷 -- > 1 : 1 己烷 /EtOAc 洗脱, 得到黄色泡沫 (100mg, 29%)。

[1297] 部分 H. 制备 N-(6-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(全氟乙基)苯基)萘-2-基)甲烷磺胺。

[1298] 在 5mL 微波管中混合部分 G 的产物 (0.10g, 0.216mmol)、实施例 2A, 部分 B 的产物 (0.075g, 0.216mmol) 和磷酸三钾 (0.096g, 0.454mmol) 的 3 : 1 四氢呋喃-水 (5mL) 溶液, 通过氮气喷射脱气 10min。然后, 用混合物 PA-Ph (CAS 97739-46-3) (1.898mg, 6.49 μmol) 和三(二苄叉丙酮)二钯 (0) (1.982mg, 2.164 μmol) 处理, 然后再脱气 5min。然后密封烧瓶, 在 50℃ 下搅拌 16h, 在 EtOAc 和水之间分配。EtOAc 层用 0.1M HCl、饱和 NaHCO₃ 和饱和 NaCl 洗涤。用 Na₂SO₄ 干燥有机物, 与 3-巯基-丙基官能化的氧化硅搅拌 0.5h, 除去金属, 过滤, 浓缩。将该粗产物通过在 ISCO 12g 硅胶柱上色谱纯化, 用 CH₂Cl₂ -- > CH₂Cl₂ 中的 3% MeOH 洗脱, 得到浅黄色泡沫 (84mg, 99%) m. p. 162-165 °C。 ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.10 (s, 3H) 3.33 (s, 3H) 5.70 (d, J = 7.72Hz, 1H) 7.44 (dd, J = 8.82, 2.21Hz, 1H) 7.70-7.76 (m, 2H) 7.80 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.86 (d, J = 8.09Hz, 1H) 7.91 (d, J = 2.57Hz, 1H) 8.00 (dd, J = 8.82, 2.94Hz, 2H) 8.12 (s, 1H) 10.10 (s, 1H) 11.50 (s, 1H)。MS (ESI-) m/z 554 (M-H)⁺。

[1299] 实施例 38. 制备 (E)-N'-(6-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(噻吩-2-基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)甲烷磺酰肼 (化合物 IB-L0-2.51)。

[1300]



[1301] 部分 A. 制备 1-(3-溴-4-甲氧基-5-(1-氧代-2,3-二氢-1H-茚-5-基)苯基)-嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[1302] 在 100mL 圆底烧瓶中加入实施例 18, 部分 C 的产物 (846mg, 2.00mmol)、实施例 4, 部分 A 的产物 (516mg, 2.000mmol)、磷酸钾 (892mg, 4.20mmol)、PA-Ph (CAS 97739-46-3) (17.54mg, 0.060mmol) 和三(二苄叉丙酮)-二钨(0) (18.31mg, 0.020mmol) 的 THF (12.0ml) 和水 (4.0ml) 溶液。密封容器, 混合物用氮气喷射 5min, 在环境温度下搅拌 72h。混合物用乙酸乙酯和 1M HCl 分配。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤。滤液用 3-巯基丙基官能化的硅胶处理, 通过 Celite 过滤, 蒸发。残余物用硅胶纯化, 用 CH₂Cl₂ 中的 1~4% 甲醇洗脱, 得到固体 (690mg, 81%)。

[1303] 部分 B. 制备 (E)-N'-(5-(3-溴-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-叉)甲烷磺酰肼。

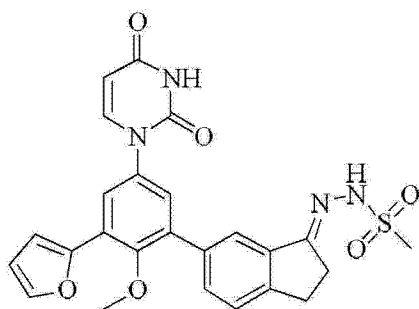
[1304] 在 50mL 圆底烧瓶中加入部分 A 的产物 (685mg, 1.603mmol) 和甲烷磺酰肼 (194mg, 1.764mmol) 的 MeOH (20ml) 溶液。混合物升至 40℃, 搅拌 24h。冷却混合物, 过滤, 用甲醇洗涤, 得到固体 (569mg, 68%)。

[1305] 部分 C. 制备 (E)-N'-(6-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(噻吩-2-基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-叉)甲烷磺酰肼。

[1306] 在 5mL 微波管中加入部分 B 的产物 (52mg, 0.100mmol)、噻吩-2-基硼酸 (12.81mg, 0.100mmol)、1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁钨二氯化物 (3.26mg, 5.01 μmol) 和磷酸钾 (42.5mg, 0.200mmol) 的 THF (3.0ml) 和水 (1.0ml) 溶液。混合物用氮气喷射 5min, 在 50℃ 下加热 3h。混合物用乙酸乙酯和 1M HCl 分配。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤。滤液用 3-巯基丙基官能化的硅胶处理, 通过 Celite 过滤, 蒸发。残余物通过逆相色谱 AA 法纯化, 得到白色固体 (27mg, 52%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.86 (m, 2H) 3.09 (s, 3H) 3.14 (m, 2H) 3.32 (s, 3H) 5.69 (d, J = 7.72Hz, 1H) 7.18 (dd, J = 5.15, 3.68Hz, 1H) 7.41 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.63 (m, 3H) 7.75 (m, 2H) 7.86 (d, J = 8.09Hz, 1H) 7.91 (d, J = 2.94Hz, 1H) 9.96 (s, 1H) 11.48 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 523 (M+H)⁺。

[1307] 实施例 39. 制备 (E)-N'-(6-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-(呋喃-2-基)-2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-叉)甲烷磺酰肼 (化合物 IB-L0-2.55)。

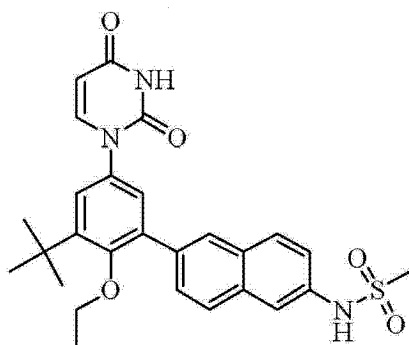
[1308]



[1309] 在 5mL 微波管中加入实施例 38, 部分 B 的产物 (52mg, 0.100mmol)、呋喃-2-基硼酸 (11.20mg, 0.100mmol)、1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁钨二氯化物 (3.26mg, 5.01 μ mol) 和磷酸钾 (42.5mg, 0.200mmol) 的 THF (3.0mL) 和水 (1.0mL) 溶液。混合物用氮气喷射 5min, 在 50℃ 下加热 3h。混合物用乙酸乙酯和 1M HCl 分配。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤。滤液用 3-巯基丙基官能化的硅胶处理, 通过 Celite 过滤, 蒸发。残余物通过逆相色谱 AA 法纯化, 得到固体 (24mg, 47%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.86 (m, 2H) 3.09 (s, 3H) 3.14 (m, 2H) 3.36 (s, 3H) 5.68 (d, J = 8.09Hz, 1H) 6.69 (dd, J = 3.31, 1.84Hz, 1H) 7.09 (d, J = 3.31Hz, 1H) 7.41 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.62 (m, 2H) 7.75 (d, J = 8.09Hz, 1H) 7.80 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.86 (m, 2H) 9.97 (s, 1H) 11.46 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 507 (M+H)⁺。

[1310] 实施例 40. 制备 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-乙氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺 (化合物 IB-L0-2.23)。

[1311]



[1312] 部分 A. 制备 2-叔丁基-4-碘苯酚。

[1313] 向 250mL 圆底烧瓶中加入 2-叔丁基苯酚 (3.76g, 25mmol) 的 MeOH (50.0mL) 溶液, 得到无色溶液。加入氢氧化钠 (1.200g, 30.0mmol), 搅拌混合物, 直到氢氧化物完全溶解。溶液冷却到 0℃, 用碘化钠 (1.75g, 11.6mmol) 处理, 然后滴加 10% 次氯酸钠溶液 (7.2mL, 11.6mmol)。加入碘化钠, 然后加入次氯酸钠, 重复两次, 在 0℃ 下搅拌混合物 30min。混合物用 10% w/w 硫代硫酸钠溶液处理, 搅拌 30min, 用滴加的浓 HCl 处理到恒定 pH 为 1。混合物用 3×EtOAc 萃取。合并萃取物, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 浓缩。粗油在 ISCO 80g 硅胶柱上快速色谱分离, 用己烷 -- > 4 : 1 己烷 / EtOAc 洗脱, 得到黄色油 (5.2g, 75%)。

[1314] 部分 B. 制备 2-溴-6-叔丁基-4-碘苯酚。

[1315] 向 250mL 圆底烧瓶中加入部分 A 的产物 (4.8g, 17.38mmol) 和 1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (2.61g, 9.13mmol) 的氯仿 (87mL) 溶液, 得到橙色溶液。反应混合物搅拌 2h, 得到黑色溶液, 用水、盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 浓缩。将该黑色油在 120g Isco 硅胶柱上快

速色谱分离,用己烷洗脱,得到粉红色固体(4.84g,78%)。

[1316] 部分 C. 制备 1-溴-3-叔丁基-2-乙氧基-5-碘苯。

[1317] 向 50mL 圆底烧瓶中加入部分 B 的产物(888mg,2.5mmol)、碘乙烷(409mg,2.63mmol)和碳酸钾(415mg,3.00mmol)的丙酮(12mL)溶液,得到绿色悬浮液。混合物回流下加热 16h,冷却,浓缩。残余物在水和 EtOAc 之间分配。有机层用盐水洗涤两次,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,浓缩成红色油。将该油在 Isco 40g 硅胶柱上快速色谱分离,用己烷洗脱,得到透明油(820mg,86%)。

[1318] 部分 D. 制备 1-(3-溴-5-叔丁基-4-乙氧基苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

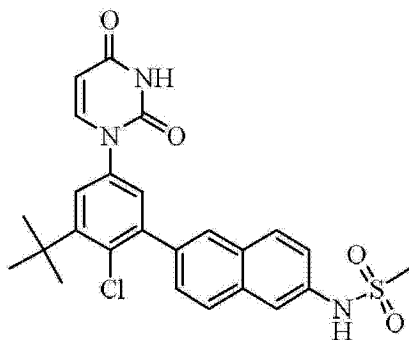
[1319] 在氮气冲洗中在 20mL 微波管中加入部分 C 的产物(0.4g,1.044mmol)、1H-嘧啶-2,4-二酮(0.140g,1.253mmol)和磷酸三钾(0.465g,2.193mmol)的 DMSO(5mL)溶液,得到无色悬浮液。加入 N-(2-氰基苯基)吡啶酰胺(0.047g,0.209mmol),混合物用氮气喷射 10min。加入碘化亚铜(I)(0.020g,0.104mmol),混合物再次喷射 10min,置于氮气中,在 60℃下加热 18h。冷却混合物,在 EtOAc 和水之间分配,用 HCl 调节 pH 为 1。水层用 2×EtOAc 萃取。合并有机物,用水、饱和 NaHCO₃和饱和 NaCl 洗涤。干燥有机层(Na₂SO₄),与 3-巯基丙基官能化的氧化硅搅拌 1h,过滤,浓缩。将该粗产物通过在 ISCO 12g 硅胶柱上色谱纯化,用 CH₂Cl₂中的 2% MeOH 洗脱,得到白色粉末(266mg,69%)。

[1320] 部分 E. 制备 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-乙氧基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺。

[1321] 在 5mL 微波管中加入部分 D 的产物(55.1mg,0.15mmol)、实施例 2A,部分 B 的产物(52.1mg,0.150mmol)、磷酸三钾(63.7mg,0.300mmol)和 1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁钼二氯化物(4.89mg,7.50 μmol)的 THF(3mL)水(1mL)溶液。混合物用氮气喷射 10min,密封,在 50℃下加热 4h,冷却,并稀释到 EtOAc 中。EtOAc 层用 1M HCl、饱和 NaHCO₃、饱和 NaCl 洗涤,干燥(Na₂SO₄),同时用巯基丙基硅胶处理,过滤,浓缩。残余物在 12g Isco 硅胶柱上快速色谱分离,用 CH₂Cl₂中的 2% MeOH 洗脱,得到固体,(16mg,21%)m.p. 196-202℃。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.00(t, J = 6.99Hz, 3H) 1.44(s, 9H) 3.09(s, 3H) 3.43(q, J = 7.11Hz, 2H) 5.64(dd, J = 7.91, 1.29Hz, 1H) 7.32(d, J = 2.94Hz, 1H) 7.36(d, J = 2.94Hz, 1H) 7.41(dd, J = 8.82, 2.21Hz, 1H) 7.72(s, 1H) 7.74(d, J = 1.47Hz, 1H) 7.80(d, J = 7.72Hz, 1H) 7.90-8.00(m, 2H) 8.05(s, 1H) 10.04(s, 1H) 11.41(s, 1H)。MS(ESI-)m/z 506(M-H)⁺。

[1322] 实施例 41. 制备 N-(6-(3-叔丁基-2-氯-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)萘-2-基)甲烷磺胺(化合物 IB-L0-2.14)。

[1323]



[1324] 部分 A. 制备 2-溴-6-叔丁基-4-碘苯胺。

[1325] 在 50mL 圆底烧瓶中加入 2-溴-6-叔丁基苯胺 [根据 Onitsuka 等人。Organometallics, 25(5), 2006, pp 1270-1278 的方法制备] (1.18g, 5.17mmol) 和碳酸氢钠 (0.782g, 9.31mmol) 的水 (5ml) 溶液。混合物在冰浴中冷却, 分几次加入碘 (1.444g, 5.69mmol)。混合物升至环境温度, 搅拌 16h。混合物用硫代硫酸钠水溶液处理, 用乙酸乙酯萃取, 用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发。残余物在硅胶上纯化, 用己烷中的 5% 乙酸乙酯洗脱, 得到油 (1.2g, 65%)。

[1326] 部分 B. 制备 1-溴-3-叔丁基-2-氯-5-碘苯。

[1327] 向亚硝酸叔丁酯 (0.198ml, 1.5mmol) 和氯化铜 (II) (161mg, 1.2mmol) 的乙腈 (5mL) 混合物中加入部分 A 的产物 (354mg, 1.0mmol) 的乙腈 (5mL) 溶液。混合物在 60℃ 下加热 30min, 冷却, 用乙酸乙酯和 1M HCl 分配。有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发。残余物在硅胶上纯化, 用己烷中的 5% 乙酸乙酯洗脱, 得到产物 (300mg, 81%)。

[1328] 部分 C. 制备 1-(3-溴-5-叔丁基-4-氯苯基) 嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

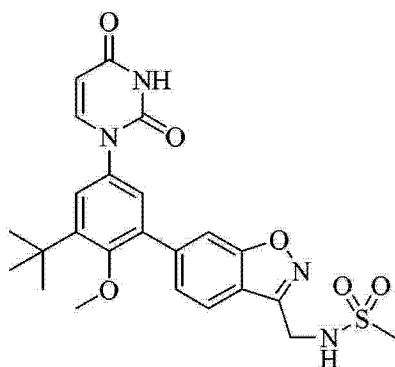
[1329] 在 20mL 微波管中加入部分 B 的产物 (300mg, 0.803mmol)、嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (99mg, 0.884mmol)、N-(2-氰基苯基) 吡啶酰胺 (35.9mg, 0.161mmol)、碘化亚铜 (I) (15.30mg, 0.080mmol) 和磷酸钾 (358mg, 1.687mmol) 的 DMSO (5ml) 溶液。混合物密封, 用氮气冲洗, 在 60℃ 下加热 4h。混合物用乙酸乙酯和 1M HCl 分配。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤。滤液用 3-巯基丙基官能化的硅胶处理, 过滤, 蒸发。残余物在硅胶上纯化, 用己烷中的 10%~40% 乙酸乙酯洗脱, 得到固体 (175mg, 61%)。

[1330] 部分 D. 制备 N-(6-(3-叔丁基-2-氯-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)苯基) 萘-2-基) 甲烷磺胺。

[1331] 在 5mL 微波管中加入部分 C 的产物 (35.8mg, 0.10mmol)、实施例 2A, 部分 B 的产物 (38.2mg, 0.110mmol)、1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁钨二氯化物 (3.26mg, 5.00 μmol) 和磷酸钾 (42.5mg, 0.200mmol) 的 THF/水 (3ml : 1ml) 溶液。混合物用氮气冲洗 5min, 在 60℃ 下加热 2h。混合物用乙酸乙酯和 1M HCl 分配。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤。滤液用 3-巯基丙基官能化的硅胶处理, 过滤, 蒸发。残余物在硅胶上纯化, 用 1 : 1 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到固体, 用 CH₂Cl₂ 中的 1% 甲醇研磨, 得到白色固体 (29mg, 55%), 熔点 : > 280℃。 ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.53 (s, 9H) 3.08 (s, 3H) 5.69 (d, J = 7.72Hz, 1H) 7.42 (m, 2H) 7.52 (dd, J = 8.46, 1.84Hz, 1H) 7.56 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.74 (d, J = 1.84Hz, 1H) 7.84 (d, J = 7.72Hz, 1H) 7.88 (s, 1H) 7.91 (d, J = 8.82Hz, 1H) 7.95 (d, J = 9.19Hz, 1H) 10.04 (s, 1H) 11.46 (s, 1H)。MS (ESI-) m/z 496 (M-H)⁺。

[1332] 实施例 42. 制备 N-((6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基) 苯并 [d] 异噻唑-3-基) 甲基) 甲烷磺胺 (化合物 IB-L0-2.45)。

[1333]



[1334] 部分 A. 制备 N-((6-溴苯并[d]异噁唑-3-基)甲基)-N-(4-甲氧基苄基)-甲烷磺胺。

[1335] 向 6-溴-3-甲基苯并[d]异噁唑 (1.0g, 4.72mmol) 的 CCl_4 (25ml) 回流溶液中加入 1-溴吡咯烷-2,5-二酮 (0.923g, 5.19mmol) 和过氧化苯甲酸酐 (0.114g, 0.472mmol)。混合物回流 6h, 然后冷却到室温, 通过 Celite 过滤, 真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 使用 CH_2Cl_2 作为洗脱剂, 得到二溴化物, 为固体 (0.84g, 43%)。向二溴化物 (0.20g, 0.687mmol) 和 N-(4-甲氧基苄基) 甲烷磺胺 (0.148g, 0.687mmol) 的 EtOH (3ml) 溶液中加入 1N NaOH 水溶液 (0.722ml, 0.722mmol), 得到的混合物在 80℃ 下搅拌 90min。混合物在 0.1N HCl 水溶液 (10mL) 和 EtOAc (2×10mL) 之间分配, 合并有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩。将该粗产物使用 2 : 3EtOAc : 己烷作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物, 油 (65mg, 22%)。

[1336] 部分 B. 制备 N-(4-甲氧基苄基)-N-((6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯并[d]异噁唑-3-基)甲基)甲烷磺胺。

[1337] 通过鼓泡氮气使部分 A 的产物 (56mg, 0.132mmol)、双(频哪醇基)二硼 (37mg, 0.145mmol) 和醋酸钾 (39mg, 0.395mmol) 的 1,4-二氧六环 (1.3mL) 的溶液脱气 15min。加入 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯 (II) 二氯甲烷络合物 (3mg, 0.004mmol), 得到的混合物在 80℃ 下搅拌 16h, 过滤, 真空浓缩。粗产物使用 1 : 2 EtOAc : 己烷作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物, 为无色油 (49mg, 79%)。

[1338] 部分 C. 制备 N-((6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苄基)苯并[d]异噁唑-3-基)甲基)-N-(4-甲氧基苄基)甲烷磺胺。

[1339] 通过鼓泡氮气使实施例 C 的产物 (31.8mg, 0.079mmol)、部分 B 的产物 (45mg, 0.095mmol) 的 EtOH (0.5mL) 溶液、甲苯 (0.5mL)、1M Na_2CO_3 水溶液 (0.095mL, 0.095mmol) 的混合物脱气 10min。加入 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯 (II) 二氯甲烷络合物 (2mg, 2.4 μmol), 用氮气继续脱气 5min。密封反应混合物, 在微波反应器中于 100℃ 下加热 1h。真空浓缩混合物, 粗产物使用 1 : 9 MeOH : CHCl_3 作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化。得到标题化合物, 为浅棕色固体 (41mg, 83%)。

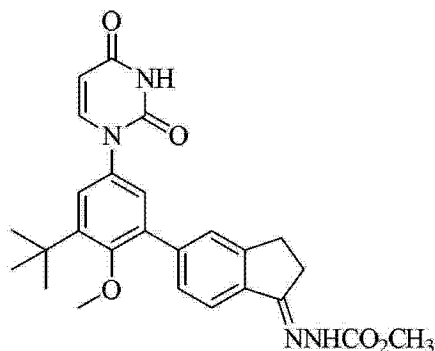
[1340] 部分 D. 制备 N-((6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苄基)苯并[d]异噁唑-3-基)甲基)甲烷磺胺。

[1341] 部分 C 的产物 (39mg, 0.063mmol) 的 TFA (0.5mL) 溶液在 40℃ 下搅拌 6h。真空

除去 TFA,粗产物使用 CHCl_3 中的 4% MeOH 作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物 (13mg, 41%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.39 (s, 1H) 7.74–7.82 (m, 2H) 7.57 (dd, J = 8.27, 1.65Hz, 1H) 7.36 (d, J = 7.72Hz, 1H) 7.25 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.19 (d, J = 2.94Hz, 1H) 5.82 (dd, J = 7.72, 2.21Hz, 1H) 5.25–5.33 (m, 1H) 4.70 (d, J = 6.25Hz, 2H) 3.29 (s, 3H) 3.12 (s, 3H) 1.45 (s, 9H)。

[1342] 实施例 43. 制备 2-(5-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苄基)-2,3-二氢-1H-茚-1-叉)肼甲酸甲酯 (化合物 IB-L0-2.24)。

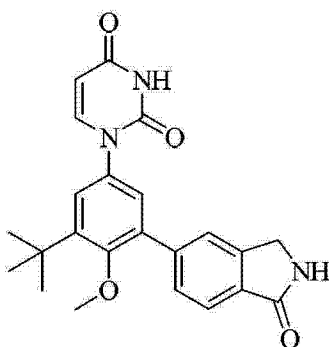
[1343]



[1344] 向实施例 4, 部分 B 的产物 (0.05g, 0.124mmol) 的 MeOH (1ml) 溶液中加入氨基甲酸甲酯 (17mg, 0.185mmol)。在 60℃ 下搅拌混合物 16h, 然后, 真空浓缩。粗产物使用 CH_2Cl_2 中的 5% MeOH 作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 (44mg, 74%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.40 (s, 1H) 10.05 (s, 1H) 7.78 (d, J = 8.09Hz, 1H) 7.69 (d, J = 7.72Hz, 1H) 7.45–7.57 (m, 2H) 7.24–7.33 (m, 2H) 5.64 (d, J = 8.09Hz, 1H) 3.71 (s, 3H) 3.28 (s, 3H) 3.06–3.16 (m, 2H) 2.78–2.88 (m, 2H) 1.40 (s, 9H)。

[1345] 实施例 44. 制备 1-(3-叔丁基-4-甲氧基-5-(1-氧代异吲哚啉-5-基)苄基)-嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (化合物 IB-L0-2.30)。

[1346]



[1347] 部分 A. 制备 5-溴-2-(2,4-二甲氧基苄基)异吲哚啉-1-酮。

[1348] 向 4-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (1.0g, 3.25mmol) 和 (2,4-二甲氧基苄基) 甲胺 (0.65g, 3.90mmol) 的 THF (16mL) 溶液中加入三乙胺 (0.91mL, 6.5mmol), 得到的混合物在室温下搅拌 16h。过滤出得到的固体, 真空浓缩滤液。粗产物使用 1 : 4EtOAc : 己烷作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物, 无色固体 (0.52g, 44%)。

[1349] 部分 B. 制备 2-(2,4-二甲氧基苄基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼

烷-2-基)异吲哚啉-1-酮。

[1350] 使部分 A 的产物 (100mg, 0.276mmol) 经历实施例 42, 部分 B 的条件, 得到标题化合物, 为油 (107mg, 95%)。

[1351] 部分 C. 制备 1-(3-叔丁基-5-(2-(2,4-二甲氧基苄基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

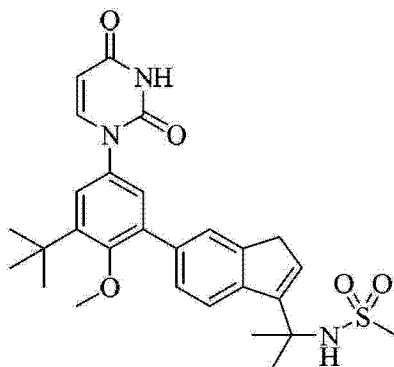
[1352] 使部分 C 的产物 (44mg, 0.111mmol) 经历实施例 42, 部分 C 的条件, 得到标题化合物 (50mg, 81%)。

[1353] 部分 D. 制备 1-(3-叔丁基-4-甲氧基-5-(1-氧代异吲哚啉-5-基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[1354] 将部分 C 的产物 (48mg, 0.086mmol) 的 CH_2Cl_2 (0.3ml) 和 TFA (0.6ml, 7.79mmol) 溶液在室温下搅拌 16h, 然后, 真空浓缩。粗产物使用 CHCl_3 中的 5% MeOH 作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物, 为无色固体 (22mg, 63%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.41 (d, $J = 1.84\text{Hz}$, 1H) 8.61 (s, 1H) 7.72-7.83 (m, 3H) 7.62-7.69 (m, 1H) 7.29-7.36 (m, 2H) 5.65 (dd, $J = 8.09, 2.21\text{Hz}$, 1H) 4.44 (s, 2H) 3.25 (s, 3H) 1.41 (s, 9H)。

[1355] 实施例 45. 制备 N-(2-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-1H-茚-3-基)丙-2-基)甲烷磺胺 (化合物 IB-L0-2.41)。

[1356]



[1357] 部分 A. 制备 6-溴-1H-茚-3-腈。

[1358] 向 -10°C 下的 5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-酮 (1g, 4.74mmol) 的无水 THF (15ml) 溶液中滴加 2M 二异丙基酰胺锂的 THF (0.242ml, 0.483mmol) 溶液。得到的混合物在 -10°C 下搅拌 15min, 然后滴加二乙基氰基膦酸酯 (0.791ml, 5.21mmol)。加入后, 混合物升到室温, 在室温下搅拌 3h。混合物冷却到 -78°C , 滴加三氟化硼乙醚化物 (1.196ml, 9.52mmol)。加入后, 在 -78°C 下搅拌混合物 1h, 然后升到室温, 在室温下搅拌 16h。真空浓缩混合物, 残余物在 EtOAc (50mL) 和 H_2O ($2 \times 50\text{mL}$) 之间分配。有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩, 粗产物使用 9 : 1 EtOAc : 己烷作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化。得到标题化合物, 褐色固体 (0.72g, 69%)。

[1359] 部分 B. 制备 N-(2-(6-溴-1H-茚-3-基)丙-2-基)甲烷磺胺。

[1360] 真空火焰干燥无水氯化铯 (III) (0.224g, 0.909mmol), 并置于干 N_2 中。加入无水 THF (1.5ml), 得到的混合物在氮气中在 45°C 下搅拌 48h。混合物冷却到室温, 加入部分 A 的产物 (0.1g, 0.454mmol)。得到的混合物冷却到 -78°C , 15min 内滴加 1.5M 甲基锂溴化锂络合物 (0.757ml, 1.136mmol) 的 Et_2O 溶液。加入后, 混合物升到 -20°C , 搅拌 24h。滴加浓 NH_4OH

水溶液 (0.3mL), 混合物升到室温, 搅拌 30min, 然后过滤, 用 THF (2×5mL) 洗涤。真空浓缩滤液, 粗产物使用 CH_2Cl_2 中的 5% MeOH 作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化, 得到固体 (23mg, 20%)。向该固体 (23mg, 0.091mmol) 的 CH_2Cl_2 (1mL) 溶液中加入甲烷磺酰氯 (0.011mL, 0.137mmol)。混合物冷却到 0℃, 滴加二异丙基乙基胺 (0.024mL, 0.137mmol)。得到的混合物在室温下搅拌 90min, 然后在 0.1N HCl 水溶液 (2mL) 和 CH_2Cl_2 (3×2mL) 之间分配。合并有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩, 粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 (17mg, 56%)。

[1361] 部分 C. 制备 N-(2-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-茚-3-基)丙-2-基)甲烷磺胺。

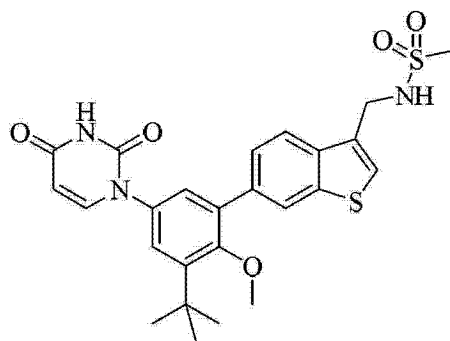
[1362] 使部分 C 的产物 (50mg, 0.151mmol) 经历实施例 42, 部分 B 的条件, 得到标题化合物, 为无色固体 (37mg, 65%)。

[1363] 部分 D. 制备 N-(2-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-1H-茚-3-基)丙-2-基)甲烷磺胺。

[1364] 使部分 C 的产物 (35mg, 0.093mmol) 经历实施例 42, 部分 C 的条件, 得到标题化合物, 为无色固体 (41mg, 84%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.40 (s, 1H) 7.94 (d, J = 8.09Hz, 1H) 7.78 (d, J = 8.09Hz, 1H) 7.65 (d, J = 1.50Hz, 1H) 7.56 (s, 1H) 7.48 (dd, J = 8.09, 1.47Hz, 1H) 7.27 (s, 2H) 6.48 (s, 1H) 5.63 (d, J = 8.09Hz, 1H) 3.43 (s, 2H) 3.25 (s, 3H) 2.63 (s, 3H) 1.68 (s, 6H) 1.41 (s, 9H)。

[1365] 实施例 46. 制备 N-((6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基)甲烷磺胺 (化合物 IB-L0-2.11)。

[1366]



[1367] 部分 A. 制备 6-溴苯并[b]噻吩-2-甲酸乙酯。

[1368] 将巯基乙酸乙酯 (0.65g, 5.42mmol)、4-溴-2-氟苯甲醛 (1.0g, 4.93mmol) 和三乙胺 (1.25mL, 12.3mmol) 的 DMSO (5mL) 溶液在 75℃ 下加热 2h。混合物在 H_2O (50mL) 和 CH_2Cl_2 (2×50mL) 之间分配, 合并有机层, 用 Na_2SO_4 干燥。过滤出干燥剂, 真空除去溶剂, 得到标题化合物, 为油 (1.29g, 92%)。

[1369] 部分 B. 制备 6-溴苯并[b]噻吩-2-甲酸。

[1370] 向部分 A 的产物 (1.21g, 4.24mmol) 的 THF (10mL) 溶液中加入 LiOH (0.305g, 12.73mmol) 的 H_2O (4mL) 溶液, 得到的混合物在 40℃ 下搅拌 2h。混合物在 H_2O (50mL) 和 CH_2Cl_2 (50mL) 之间分配。水层用 1N HCl 调节到 pH = 2, 用萃取 CH_2Cl_2 (2×50mL)。合并有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩, 得到标题化合物, 为油 (1.04g, 95%)。

[1371] 部分 C. 制备 6- 溴苯并 [b] 噻吩。

[1372] 在密封管中, 在 DMA (6mL) 中混合部分 B 的产物 (0.70g, 2.73mmol) 和 DBU (1.35mL, 8.94mmol), 在微波反应器中于 200℃ 下加热 70min。得到的深色溶液用 1M HCl (20mL) 稀释, 用 CH_2Cl_2 (2×20mL) 萃取。合并有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩, 粗产物使用 CH_2Cl_2 作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物, 为油 (0.484g, 83%)。

[1373] 部分 D. 制备 6- 溴-3-(氯甲基) 苯并 [b] 噻吩。

[1374] 向部分 C 的产物 (0.484g, 2.27mmol) 的苯 (0.20mL) 溶液中加入 37% 甲醛水溶液 (1mL) 和浓 HCl (1mL)。得到的混合物在 70℃ 下加热 1h, 同时 HCl 气体鼓泡通过混合物。混合物在 H_2O (20mL) 和 CH_2Cl_2 (2×20mL) 之间分配, 合并有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩。粗产物使用 CH_2Cl_2 通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物, 为蜡状固体 (0.49g, 82%)。

[1375] 部分 E. 制备 N-((6- 溴苯并 [b] 噻吩-3- 基) 甲基)-N-(2,4- 二甲氧基苄基) 甲烷磺胺。

[1376] 向部分 D 的产物 (275mg, 1.05mmol) 和 N-(2,4- 二甲氧基苄基)- 甲烷磺胺 (284mg, 1.15mmol) 的 DMA (6mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (160mg, 1.15mmol), 混合物在室温下搅拌 3h。混合物在 H_2O (20mL) 和 Et_2O (2×20mL) 之间分配, 合并有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩。粗产物使用 CH_2Cl_2 中的 2% EtOAc 作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物, 为蜡状固体 (316mg, 64%)。

[1377] 部分 F. 制备 N-(2,4- 二甲氧基苄基)-N-((6-(4,4,5,5- 四甲基-1,3,2- 二氧杂戊硼烷-2- 基) 苯并 [b] 噻吩-3- 基) 甲基) 甲烷磺胺。

[1378] 使部分 E 的产物 (300mg, 0.64mmol) 经历实施例 42, 部分 B 的条件, 得到标题化合物, 为蜡状固体 (248mg, 75%)。

[1379] 部分 G. 制备 N-((6-(3- 叔丁基-5-(2,4- 二氧代-3,4- 二氢嘧啶-1(2H)- 基)-2- 甲氧基苄基) 苯并 [b] 噻吩-3- 基) 甲基)-N-(2,4- 二甲氧基苄基) 甲烷磺胺。

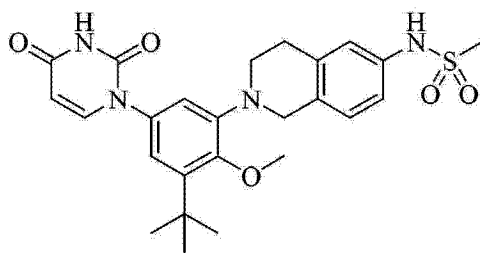
[1380] 使部分 F 的产物 (214mg, 0.414mmol) 经历实施例 42, 部分 C 的条件, 得到标题化合物, 为浅黄色固体 (238mg, 87%)。

[1381] 部分 H. 制备 N-((6-(3- 叔丁基-5-(2,4- 二氧代-3,4- 二氢嘧啶-1(2H)- 基)-2- 甲氧基苄基) 苯并 [b] 噻吩-3- 基) 甲基) 甲烷磺胺。

[1382] 向部分 G 的产物 (230mg, 0.34mmol) 的 CH_2Cl_2 (4mL) 溶液中加入三氟乙酸 (0.5mL), 混合物在室温下搅拌 30min。溶液用 CH_2Cl_2 (10mL) 稀释, 用饱和 NaHCO_3 水溶液 (2×10mL) 萃取。有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩, 粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用 CH_2Cl_2 中的 3% MeOH 洗脱, 得到标题化合物, 为灰白色固体 (149mg, 84%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.41 (s, 1H) 8.16 (d, $J = 1.10\text{Hz}$, 1H) 8.02 (d, $J = 8.46\text{Hz}$, 1H) 7.79 (d, $J = 7.72\text{Hz}$, 1H) 7.71 (s, 1H) 7.60–7.66 (m, 2H) 7.29–7.38 (m, 2H) 5.65 (d, $J = 7.72\text{Hz}$, 1H) 4.44 (d, $J = 5.88\text{Hz}$, 2H) 3.24 (s, 3H) 2.95 (s, 3H) 1.42 (s, 9H)。

[1383] 实施例 47. 制备 N-(2-(3- 叔丁基-5-(2,4- 二氧代-3,4- 二氢嘧啶-1(2H)- 基)-2- 甲氧基苄基)-1,2,3,4- 四氢异喹啉-6- 基) 甲烷磺胺 (化合物 IB-L0-2.19)。

[1384]



[1385] 部分 A. 制备 1-(3-氨基-5-叔丁基-4-甲氧基苯基) 嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[1386] 向实施例 5, 部分 F 的产物 (170mg, 0.534mmol) 和三乙胺 (223 μ L, 1.6mmol) 的 THF (5mL) 溶液中加入叠氮基磷酸二苯酯 (173 μ L, 0.80mmol)。得到的混合物在室温下搅拌 1h, 然后在 45℃ 下搅拌 1h。加入水 (280 μ L), 得到的混合物在 50℃ 下搅拌 1h, 然后, 在室温下搅拌 16h。溶液用 H₂O (10mL) 稀释, 过滤出得到的固体。将该固体悬浮在 1M HCl 水溶液中, 过滤, 得到胺产物, 为 HCl 盐。将该盐悬浮在 NaHCO₃ 水溶液 (20mL) 中, 用 EtOAc (2×20mL) 萃取。合并有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩, 得到标题化合物, 为无色固体 (55mg, 36%)。

[1387] 部分 B. 制备 1-(3-叔丁基-4-甲氧基-5-(6-硝基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基) 苯基) 嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

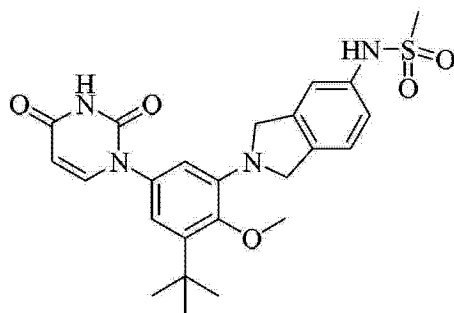
[1388] 将部分 A 的产物 (100mg, 0.28mmol) 和 2-(2-(甲基磺酰氧基)-乙基)-4-硝基苄基甲烷磺酸酯 (196mg, 0.68mmol) 的溶液在无水 DMA (4mL) 中在 80℃ 下搅拌 18h。冷却混合物, 在 H₂O (20mL) 和 EtOAc (2×20mL) 之间分配, 合并有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩。残余物悬浮在 CH₂Cl₂ 中, 过滤除去未反应的苯胺原料。真空浓缩滤液, 粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用 CH₂Cl₂ 中的 1% MeOH 洗脱, 得到标题化合物, 为浅黄色固体 (39.3mg, 31%)。

[1389] 部分 C. 制备 N-(2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 甲烷磺胺。

[1390] 向部分 B 的产物 (35mg, 0.078mmol) 的 THF (0.5mL)、MeOH (0.5mL) 和 H₂O (0.25mL) 溶液中加入铁粉 (17.4mg, 0.41mmol) 和 NH₄Cl (6.2mg, 0.12mmol), 得到的混合物在 70℃ 下搅拌 1h。热混合物通过 Celite 过滤, 用 THF 和 MeOH 淋洗。浓缩滤液, 真空干燥, 得到固体。向固体 (32mg, 0.076mmol) 和吡啶 (26 μ L, 0.32mmol) 的 CH₂Cl₂ (1.5mL) 溶液中加入甲烷磺酰氯 (7.7 μ L, 0.099mmol)。混合物在室温下搅拌 1h, 然后真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用 CH₂Cl₂ 中的 5% MeOH 洗脱, 得到标题化合物, 为浅黄色固体 (7mg, 19%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.71 (d, J = 8.09Hz, 1H) 7.14-7.21 (m, 1H) 7.05-7.12 (m, 3H) 6.98 (d, J = 2.57Hz, 1H) 5.65 (d, J = 7.72Hz, 1H) 4.18 (s, 2H) 3.86 (s, 3H) 3.03 (t, J = 4.23Hz, 2H) 2.99 (s, 3H) 1.38 (s, 9H)。

[1391] 实施例 48. 制备 N-(2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基) 异喹啉-5-基) 甲烷磺胺 (化合物 IB-L0-2.79)。

[1392]



[1393] 部分 A. 制备 (4-硝基-1,2-亚苯基) 双(亚甲基)二甲烷磺酸酯。

[1394] 在室温下向 4-硝基邻苯二甲酸 (500mg, 2.37mmol) 的 THF (24mL) 溶液中滴加 1M $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 络合物溶液 (9.95mL, 9.95mmol)。该溶液在 65℃ 下搅拌 1h, 然后, 冷却到室温。向混合物中加入 MeOH (1mL), 混合物搅拌 30min, 真空浓缩。残余物在 1M HCl 水溶液 (20mL) 和 EtOAc (2×20mL) 之间分配, 合并有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用 CH_2Cl_2 中的 3% MeOH 洗脱, 得到油 (253mg, 58%)。向油 (250mg, 2.37mmol) 和三乙胺 (438 μL , 3.14mmol) 的无水 CH_2Cl_2 (30mL) 溶液中在 0℃ 下滴加甲烷磺酰氯 (234 μL , 3.0mmol)。溶液在室温下搅拌 18h, 在 1M HCl 水溶液 (20mL) 和 CH_2Cl_2 (2×20mL) 之间分配。合并有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用 CH_2Cl_2 洗脱, 得到标题化合物 (150mg, 32%)。

[1395] 部分 B. 制备 1-(3-叔丁基-4-甲氧基-5-(5-硝基异吲哚啉-2-基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

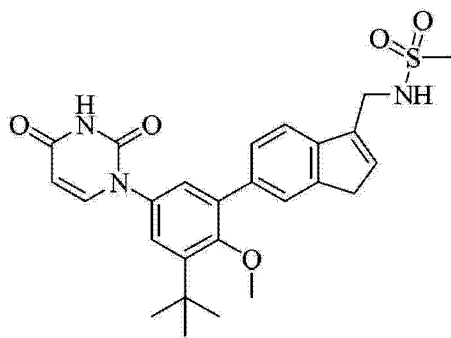
[1396] 向部分 A 的产物 (110mg, 0.324mmol) 和实施例 47, 部分 A 的产物 (113mg, 0.389mmol) 的无水 1,4-二氧六环 (4mL) 溶液中加入碳酸氢钠 (60mg, 0.71mmol) 和二异丙基乙基胺 (142 μL , 0.81mmol), 得到的混合物在 95℃ 下搅拌 16h。混合物在 0.5M HCl 水溶液 (10mL) 和 CH_2Cl_2 (2×10mL) 之间分配, 合并有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用 CH_2Cl_2 中的 1% MeOH 洗脱, 得到标题化合物, 为浅黄色固体 (110mg, 78%)。

[1397] 部分 C. 制备 N-(2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)异吲哚啉-5-基)甲烷磺胺。

[1398] 使部分 B 的产物 (100mg, 0.25mmol) 经历实施例 47, 部分 C 的条件, 得到标题化合物, 为灰白色固体 (53mg, 45%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.37 (s, 1H) 9.70 (s, 1H) 7.71 (d, $J = 7.72\text{Hz}$, 1H) 7.34 (d, $J = 8.09\text{Hz}$, 1H) 7.23 (d, $J = 1.84\text{Hz}$, 1H) 7.13 (dd, $J = 8.09, 1.84\text{Hz}$, 1H) 6.98 (d, $J = 2.57\text{Hz}$, 1H) 6.81 (d, $J = 2.21\text{Hz}$, 1H) 5.62 (d, $J = 7.72\text{Hz}$, 1H) 4.52 (s, 2H) 4.50 (s, 2H) 3.63 (s, 3H) 2.98 (s, 3H) 1.38 (s, 9H)。

[1399] 实施例 49. 制备 N-((6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-1H-茚-3-基)甲基)甲烷磺胺 (化合物 IB-L0-2.13)。

[1400]



[1401] 部分 A. 制备 5-溴-1-(三甲基甲硅烷氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-腈。

[1402] 向 5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-酮 (10.0g, 47.4mmol) 和 N-甲基-吗啉 N-氧化物 (1.67g, 14.21mmol) 的 CH_2Cl_2 (50mL) 溶液中加入三甲基甲硅烷基氰化物 (7.05g, 71.1mmol), 得到的溶液在室温下搅拌 72h, 然后, 真空浓缩。粗产物使用己烷中的 5% EtOAc 作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物, 无色液体 (12.65g, 86%)。

[1403] 部分 B. 制备 1-(氨基甲基)-5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-醇。

[1404] 在氮气中在 0℃ 下向部分 A 的产物 (18.44g, 59.4mmol) 的无水 Et_2O (250mL) 溶液中 1h 内滴加 1M LiAlH_4 的 Et_2O (62.4mL, 62.4mmol) 溶液。加入后, 混合物升到室温, 在室温下搅拌 2h。混合物在冰浴中冷却, 同时滴加 H_2O (4.3mL), 然后加入 15% NH_4OH 水溶液 (4.3mL), 然后, 加入 H_2O (13mL)。混合物在室温下搅拌 15min, 然后, 通过 Celite 过滤, 用 EtOAc 淋洗。真空浓缩滤液, 残余物悬浮在 Et_2O (40mL) 中, 得到沉淀, 过滤, 干燥, 得到标题化合物, 为无色固体 (10.0g, 70%)。

[1405] 部分 C. 制备 (6-溴-1H-茚-3-基) 甲胺盐酸盐。

[1406] 向部分 B 的产物 (10.0g, 41.3mmol) 的 MeOH (100mL) 溶液中加入 6N HCl 水溶液 (125mL), 在 70℃ 下搅拌混合物 3h, 然后, 冷却到室温。真空除去 MeOH, 得到沉淀, 过滤收集, 用 H_2O 洗涤, 真空干燥, 提供标题化合物, 为无色固体 (9.89g, 92%)。

[1407] 部分 D. 制备 N-((6-溴-1H-茚-3-基) 甲基) 甲烷磺胺。

[1408] 向部分 C 的产物 (6.46g, 24.8mmol) 的无水 CH_2Cl_2 (260mL) 悬浮液中加入甲烷磺酰氯 (3.86mL, 49.6mmol) 和二异丙基乙基胺 (13.0mL, 74.4mmol), 得到的混合物在室温下搅拌 10h。溶液用 1N HCl 水溶液 (2×300mL) 洗涤, 有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩。残余物悬浮在 Et_2O (100mL) 中, 得到沉淀, 过滤收集, 干燥, 得到标题化合物, 为无色固体 (6.25g, 83%)。

[1409] 部分 E. 制备 N-((6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-茚-3-基) 甲基) 甲烷磺胺。

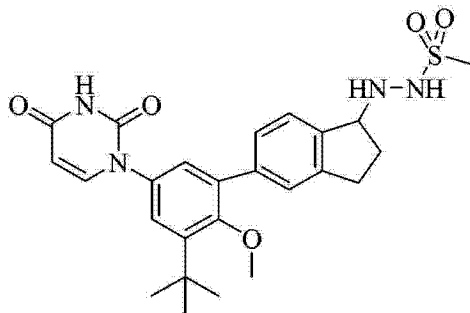
[1410] 在氮气中将部分 D 的产物 (2.0g, 6.62mmol)、双(频哪醇基)二硼 (1.85g, 7.28mmol)、醋酸钾 (1.95g, 19.86mmol) 和 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II) 二氯甲烷络合物 (0.27g, 0.331mmol) 的无水 1,4-二氧六环 (80mL) 溶液在 95℃ 下搅拌 8h。冷却混合物, 通过 Celite 过滤, 用 EtOAc (2×20mL) 洗涤, 然后, 真空浓缩。粗产物使用 1:2EtOAc:己烷作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物, 为无色油 (2.02g, 87%)。

[1411] 部分 F. 制备 N-((6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-1H-茚-3-基) 甲基) 甲烷磺胺。

[1412] 将部分 E 的产物 (3.14g, 8.99mmol)、实施例 C 的产物 (3.78g, 9.44mmol)、磷酸三钾 (3.82, 17.98mmol)、1,3,5,7-四甲基-2,4,8-三氧杂-6-磷杂-6-苯基-金刚烷 (Cytec[97739-46-3]) (105mg, 0.36mmol) 和三(二苄叉丙酮)-二钨(0) (165mg, 0.18mmol) 的混合物置于氮气中。通过导管向混合物中加入已经通过鼓泡氩气脱气 10min 的 THF (45mL) 和 H₂O (15mL) 的混合物。得到的混合物再通过鼓泡氩气脱气额外的 15min。在 50℃ 下搅拌混合物 1.5h, 同时氩气继续鼓泡通过溶液。加入额外的三(二苄叉丙酮)-二钨(0) (55mg, 0.6mmol) 的 THF (2mL) 溶液, 在 50℃ 下搅拌混合物 1h。混合物冷却到室温, 在 CH₂Cl₂ (300mL) 和 1N HCl 水溶液 (150mL) 之间分配。向橙色有机层中加入 3-巯基丙基-官能化的硅胶 (10g, Aldrich) 和 MgSO₄, 混合物在室温下搅拌 16h, 过滤, 真空浓缩。粗产物使用 3 : 1 EtOAc : 己烷作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物, 为无色固体 (2.7g, 61%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.40 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 6.56 (m, 1H), 5.64 (dd, J = 2.2, 7.7Hz, 1H), 4.18 (d, J = 5.1Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)。

[1413] 实施例 50. 制备 N'-(5-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)甲烷磺酰肼 (化合物 IB-L0-2.31)。

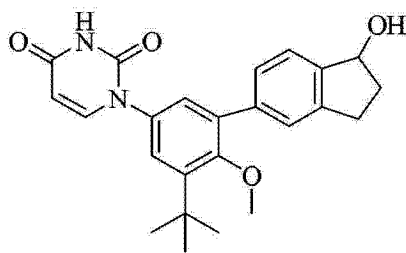
[1414]



[1415] 向实施例 4, 部分 C 的产物 (100mg, 0.201mmol) 的 THF (2mL) 和 MeOH (2mL) 溶液中加入 2 滴的 MeOH 中的 10% HCl, 然后加入氰基硼氢化钠 (19mg, 0.302mmol)。通过加入 10% 的 MeOH 中的 HCl 将混合物调节到 pH 4, 然后在室温下搅拌 1h。得到的混合物在饱和碳酸氢钠水溶液 (5mL) 和 CH₂Cl₂ (20mL) 之间分配, 有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。粗产物使用 CH₂Cl₂ 中的 3% MeOH 作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化, 提供标题化合物, 为无色固体 (58mg, 58%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.39 (s, 1H), 8.18 (d, J = 3.7Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.27 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.9Hz, 1H), 5.63 (d, J = 7.7Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.98 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)。

[1416] 实施例 51. 制备 1-(3-叔丁基-5-(1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (化合物 IB-L0-2.36)。

[1417]

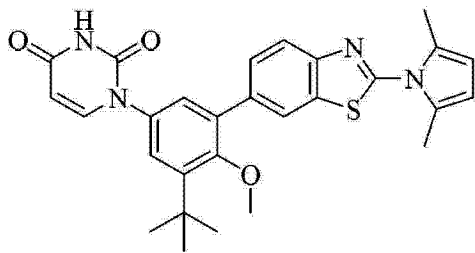


[1418] 向实施例4,部分B的产物(150mg,0.371mmol)的MeOH(3mL)和CH₂Cl₂(3mL)溶液中加入硼氢化钠(28mg,0.742mmol),混合物在室温下搅拌1h。混合物在1N HCl水溶液(10mL)和CH₂Cl₂(20mL)之间分配,有机层用Na₂SO₄干燥,过滤,真空浓缩。粗产物使用CH₂Cl₂中的5% MeOH作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化,提供标题化合物,为无色固体(90mg,60%)。

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 11.39(s, 1H), 7.44(d, J = 4.0Hz, 1H), 7.40(m, 2H), 7.21(d, J = 2.6Hz, 1H), 7.26(d, J = 2.6Hz, 1H), 5.63(d, J = 8.1Hz, 1H), 5.29(d, J = 5.9Hz, 1H), 5.09(m, 1H), 3.26(s, 3H), 2.97(m, 1H), 2.79(m, 1H), 2.38(m, 1H), 1.83(m, 1H), 1.40(s, 9H)。

[1419] 实施例52. 制备1-(3-叔丁基-5-(2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苯并[d]噻唑-6-基)-4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物IB-L0-2.47)。

[1420]



[1421] 部分A. 制备6-溴-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苯并[d]噻唑。

[1422] 将6-溴苯并[d]噻唑-2-胺(5.75g,25.1mmol)、己烷-2,5-二酮(2.95mL,25.1mmol)和PPTS(0.95g,3.76mmol)的苯(100mL)溶液回流16h,同时用Dean-Stark分离器除去水。冷却混合物倒进EtOAc(100mL)中,用饱和NaHCO₃水溶液(2×100mL)和盐水萃取。有机层用Na₂SO₄干燥,过滤,真空浓缩。粗产物使用9:1EtOAc:己烷作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物,为橙色油(6.46g,84%)。

[1423] 部分B. 制备2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯并[d]噻唑。

[1424] 通过鼓泡氮气使部分A的产物(3.24g,10.54mmol)、双(频哪醇基)二硼(4.01g,15.81mmol)、双(二叔丁基(羟基)膦基)二氯化钯(II)(0.264g,0.527mmol)和醋酸钾(3.10g,31.6mmol)的无水甲苯(25mL)混合物脱气15min,然后,在氮气中回流加热72h。冷却混合物通过Celite过滤,用EtOAc洗涤,真空浓缩滤液。粗产物使用9:1EtOAc:己烷作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(2.77g,74%)。

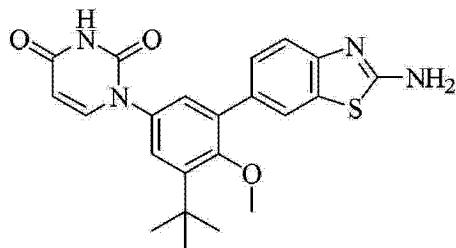
[1425] 部分C. 制备1-(3-叔丁基-5-(2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苯并[d]噻唑-6-基)-4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[1426] 使部分B的产物(405mg,1.14mmol)经历实施例42,部分C的条件,得到标题化合物(430mg,68%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 11.43(d, J = 2.21Hz, 1H)8.32(d, J = 1.47Hz, 1H)8.12(d, J = 8.46Hz, 1H)7.80(d, J = 7.72Hz, 1H)7.76(dd, J = 8.46, 1.84Hz,

1H) 7.35 (q, $J = 2.57\text{Hz}$, 2H) 5.97 (s, 2H) 5.66 (dd, $J = 7.72, 2.21\text{Hz}$, 1H) 3.30 (s, 3H) 2.30 (s, 6H) 1.43 (s, 9H)。

[1427] 实施例 53. 制备 1-(3-(2-氨基苯并[d]噻唑-6-基)-5-叔丁基-4-甲氧基-苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物 IB-L0-2.27)。

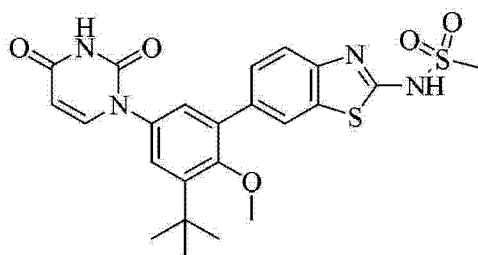
[1428]



[1429] 向实施例 52 的产物 (4.0g, 8.0mmol) 的三氟乙酸 (50mL) 溶液中加入几滴 H_2O , 得到的混合物在 80°C 下搅拌 2.5h, 然后, 真空浓缩。使用浓 NH_4OH 中和残余物的 MeOH 溶液, 真空浓缩, 粗产物使用 9 : $1\text{CH}_2\text{Cl}_2$: MeOH 作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 (3.3g, 98%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.40 (s, 1H) 7.81 (s, 1H) 7.77 (d, $J = 8.09\text{Hz}$, 1H) 7.57 (s, 1H) 7.40 (s, 1H) 7.33-7.38 (m, 1H) 7.25 (s, 1H) 5.60-5.69 (m, 1H) 3.26 (s, 3H) 1.40 (s, 9H)。

[1430] 实施例 54. 制备 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)甲烷磺胺(化合物 IB-L0-2.28)。

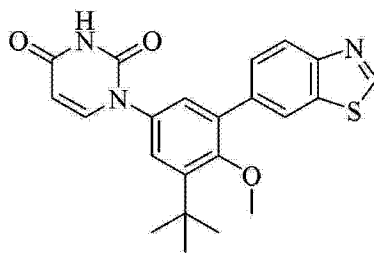
[1431]



[1432] 向实施例 53 的产物 (0.35g, 0.83mmol) 的无水 CH_2Cl_2 (50mL) 溶液中加入甲烷磺酰氯 (194 μL , 2.49mmol) 和吡啶 (1.34mL, 16.6mmol)。得到的混合物在室温下搅拌 16h, 真空浓缩。粗产物使用乙腈 : H_2O (0.1% TFA) 梯度通过 C-18 逆相 HPLC 纯化, 得到标题化合物 (19mg, 4%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.09 (s, 1H) 11.41 (d, $J = 1.84\text{Hz}$, 1H) 7.96 (d, $J = 1.47\text{Hz}$, 1H) 7.77 (d, $J = 8.09\text{Hz}$, 1H) 7.57 (dd, 1H) 7.42 (d, $J = 8.09\text{Hz}$, 1H) 7.25-7.32 (m, 2H) 5.64 (dd, $J = 8.09, 2.21\text{Hz}$, 1H) 3.25 (s, 3H) 3.02 (s, 3H) 1.40 (s, 9H)。

[1433] 实施例 55. 制备 1-(3-(苯并[d]噻唑-6-基)-5-叔丁基-4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物 IB-L0-2.33)。

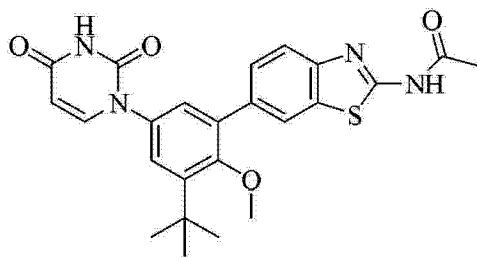
[1434]



[1435] 在氮气中向实施例 53 的产物 (30mg, 0.071mmol) 的无水 1,4-二氧六环 (3mL) 溶液中加入亚硝酸异戊酯 (19 μ L, 0.142mmol)。得到的混合物回流下搅拌 1h, 真空浓缩。粗产物使用乙腈:H₂O (0.1% TFA) 梯度通过 C-18 逆相 HPLC 纯化, 得到标题化合物 (14mg, 48%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.42 (d, J = 1.84Hz, 1H) 9.44 (s, 1H) 8.34 (d, J = 1.47Hz, 1H) 8.19 (d, J = 8.46Hz, 1H) 7.79 (d, J = 7.72Hz, 1H) 7.73 (dd, J = 8.46, 1.84Hz, 1H) 7.32-7.37 (m, 2H) 5.65 (dd, J = 7.91, 2.39Hz, 1H) 3.24 (s, 3H) 1.42 (s, 9H)。

[1436] 实施例 56. 制备 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)乙酰胺 (化合物 IB-L0-2.49)。

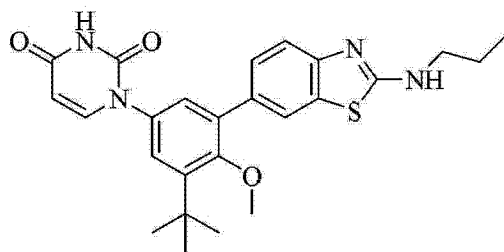
[1437]



[1438] 将实施例 53 的产物 (30mg, 0.071mmol) 和乙酸酐 (3mL) 的混合物在 100℃ 下搅拌 2h, 然后, 冷却到室温。过滤收集得到的固体, 用 H₂O 洗涤, 干燥, 得到标题化合物, 为灰白色固体 (29mg, 88%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.42 (s, 1H) 11.41 (d, J = 2.21Hz, 1H) 8.12 (d, J = 1.47Hz, 1H) 7.82 (d, J = 8.46Hz, 1H) 7.78 (d, J = 8.09Hz, 1H) 7.61 (dd, J = 8.46, 1.84Hz, 1H) 7.31 (q, J = 2.70Hz, 2H) 5.64 (dd, J = 8.09, 2.21Hz, 1H) 3.24 (s, 3H) 2.22 (s, 3H) 1.41 (s, 9H)。

[1439] 实施例 57. 制备 1-(3-叔丁基-4-甲氧基-5-(2-(丙基氨基)苯并[d]噻唑-6-基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (化合物 IB-L0-2.46)。

[1440]



[1441] 部分 A. 制备 1-(3-叔丁基-5-(2-氯苯并[d]噻唑-6-基)-4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[1442] 在 0℃ 下向实施例 53 的产物 (50mg, 0.118mmol) 和氯化铜 (II) (24mg, 0.178mmol) 的乙腈 (3mL) 混合物中加入亚硝酸叔丁酯 (21 μ L, 0.178mmol)。在 0℃ 下搅拌混合物 1h, 然

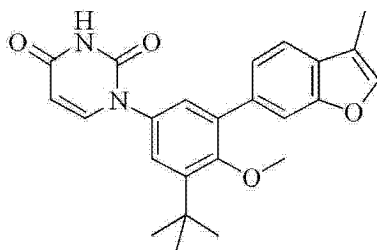
后,升至 65℃,搅拌 2h。真空浓缩混合物,使用 CH_2Cl_2 中的 5% MeOH 通过硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物,为灰白色固体 (43mg, 82%)。

[1443] 部分 B. 制备 1-(3-叔丁基-4-甲氧基-5-(2-(丙基氨基)苯并[d]噻唑-6-基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[1444] 将部分 A 的产物 (50mg, 0.11mmol)、1-氨基丙烷 (9 μL , 0.11mmol) 和 K_2CO_3 (15.6mg, 0.11mmol) 的无水 DMF (5mL) 混合物在 100℃ 下搅拌 24h。真空浓缩混合物,使用 EtOAc 中的 2% MeOH 作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物,为灰白色固体 (21mg, 40%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.39 (d, $J = 1.84\text{Hz}$, 1H) 8.12 (t, $J = 5.52\text{Hz}$, 1H) 7.82 (d, $J = 1.47\text{Hz}$, 1H) 7.77 (d, $J = 7.72\text{Hz}$, 1H) 7.44 (t, $J = 9.01\text{Hz}$, 1H) 7.37-7.41 (m, 1H) 7.25 (s, 2H) 5.63 (dd, $J = 7.91, 2.02\text{Hz}$, 1H) 3.33-3.38 (m, 2H) 3.26 (s, 3H) 1.56-1.69 (m, 2H) 1.40 (s, 9H) 0.94 (t, $J = 7.35\text{Hz}$, 3H)。

[1445] 实施例 58. 制备 1-(3-叔丁基-4-甲氧基-5-(3-甲基苯并呋喃-6-基)苯基)-嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (化合物 IB-L0-2.42)。

[1446]



[1447] 部分 A. 制备 2-(2-乙酰基-5-溴苯氧基)乙酸甲酯。

[1448] 分几次用氢化钠 (377mg, 60%, 油中, 226mg, 9.42mmol) 处理 1-(4-溴-2-羟基苯基)乙酮 (1.35g, 6.28mmol) 的无水 DMF (16mL) 溶液,然后在室温下搅拌 30min。然后,用滴加的溴乙酸甲酯 (871 μL , 1.45g, 9.48mmol) 处理混合物 (完成加入后溶液升温),然后在室温下搅拌 18h。混合物用乙酸乙酯稀释,用水 (4 $\times$) 和饱和氯化钠溶液萃取。干燥 (Na_2SO_4),真空浓缩,提供接近无色的固体,通过硅胶柱色谱纯化,用己烷中的 20-100% 乙酸乙酯洗脱。这些过程提供标题化合物,为无色固体 (1.47g, 82%)。

[1449] 部分 B. 制备 2-(2-乙酰基-5-溴苯氧基)乙酸。

[1450] 用 1.0N 氢氧化钠溶液 (6.7mL, 6.7mmol) 处理部分 A 的产物 (1.47g, 5.12mmol) 的四氢呋喃 (26mL) 溶液,然后在室温下搅拌 3h,此时反应完成。混合物真空浓缩去除四氢呋喃,然后,用水稀释,冷却到 0℃。混合物通过加入 1N 盐酸溶液酸化到 pH 3,然后,产物用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和氯化钠溶液萃取,干燥 (Na_2SO_4)。真空浓缩,得到标题化合物,为无色固体 (1.36g, 97%)。

[1451] 部分 C. 制备 6-溴-3-甲基苯并呋喃。

[1452] 用醋酸钠 (300mg, 3.66mmol) 处理部分 B 的产物 (500mg, 1.83mmol) 的乙酸酐 (9.2mL) 溶液,然后在回流下加热 18h。混合物冷却到室温,用甲苯稀释,真空浓缩共沸除去乙酸酐。该过程重复 3 次。然后,混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和碳酸氢钠溶液搅拌 1h。分离各层,有机层用饱和氯化钠溶液萃取。干燥 (Na_2SO_4),真空浓缩,提供琥珀色油,用己烷中的 8-50% 乙酸乙酯洗脱通过硅胶柱色谱纯化。这些过程提供标题化合物,为无色液体

(316mg, 82%)。

[1453] 部分 D. 制备 4,4,5,5-四甲基-2-(3-甲基苯并呋喃-6-基)-1,3,2-二氧杂戊硼烷。

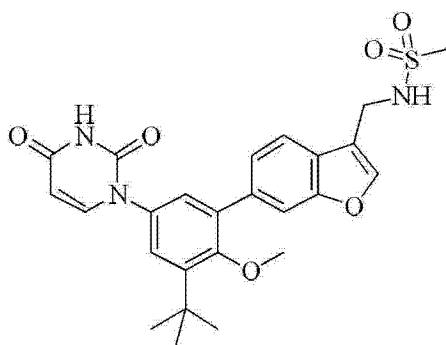
[1454] 在微波管中,通过氮气喷射使部分 C 的产物 (303mg, 1.44mmol)、双(频哪醇基)二硼 (401mg, 1.58mmol) 和醋酸钾 (423mg, 4.31mmol) 的无水二噁烷 (5mL) 混合物脱气 15min。混合物用 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁氯化钯 (II) 二氯甲烷络合物 (24mg, 0.029mmol) 处理,然后再脱气 5min。密封微波管,混合物在 90℃ 下加热 18h。冷却混合物,用乙酸乙酯稀释,用水和饱和氯化钠溶液萃取。干燥有机层 (Na_2SO_4),与 (3-巯基丙基) 硅胶搅拌 1h。过滤混合物,真空浓缩,提供棕色半固体,用己烷中的 8-40% 乙酸乙酯洗脱通过硅胶柱色谱纯化。这些过程提供标题化合物,为无色油,静置缓慢固化 (307mg, 83%)。

[1455] 部分 E. 制备 1-(3-叔丁基-4-甲氧基-5-(3-甲基苯并呋喃-6-基)苯基)-嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[1456] 在微波管中,通过氮气喷射使部分 D 的产物 (307mg, 1.19mmol)、实施例 C 的产物 (414mg, 1.03mmol)、1,3,5,7-四甲基-2,4,8-三氧杂-6-磷杂-6-苯基-金刚烷 (Cytec [97739-46-3]) (15mg, 0.052mmol) 和磷酸三钾 (439mg, 2.07mmol) 的 3:1 四氢呋喃-水 (8mL) 溶液脱气 20min。混合物用三(二苯叉丙酮)二钯 (0) (12mg, 0.012mmol) 处理,然后再脱气 10min。在此期间,溶液从最初的深栗色颜色变为绿棕色颜色。密封微波管,溶液在 50℃ 下加热 56h。冷却溶液,用乙酸乙酯稀释,用 1M 柠檬酸溶液酸化。有机层用饱和氯化钠溶液萃取,干燥 (Na_2SO_4),然后,与 (3-巯基丙基) 硅胶搅拌 1h。过滤后,真空浓缩,得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷中的 4-20% 丙酮洗脱,然后在硅胶上进行第二次柱色谱,用己烷中的 20-100% 乙酸乙酯洗脱。这些过程提供标题化合物,为无色固体 (355mg)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.40 (d, $J = 1.84\text{Hz}$, 1H) 7.74-7.92 (m, 2H) 7.58-7.76 (m, 2H) 7.46 (dd, $J = 8.09, 1.47\text{Hz}$, 1H) 7.30 (q, $J = 2.82\text{Hz}$, 2H) 5.64 (dd, $J = 8.09, 2.21\text{Hz}$, 1H) 3.22 (s, 3H) 2.25 (s, 3H) 1.41 (s, 9H)。

[1457] 实施例 59. 制备 N-((6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)苯并呋喃-3-基)甲基)甲烷磺胺 (化合物 IB-L0-2.18)。

[1458]



[1459] 部分 A. 制备 6-溴-3-(溴甲基)苯并呋喃。

[1460] 30min 内分四次用 N-溴琥珀酰亚胺 (843mg, 4.74mmol) 处理实施例 58, 部分 C 的产物 (1.0g, 4.74mmol) 和过氧化二苯甲酰 (287mg, 1.19mmol) 的氯苯 (24mL) 回流溶液。然后,混合物回流下搅拌 2h。冷却混合物,过滤,浓缩,通过硅胶柱色谱纯化,用己烷中的 7-30%

氯仿洗脱。该过程提供标题化合物,为浅黄色油(438mg,32%)。

[1461] 部分 B. 制备 N-((6-溴苯并呋喃-3-基)甲基)-N-(4-甲氧基苄基)甲烷磺胺。

[1462] 将部分 A 的产物(515mg,1.78mmol)、N-(4-甲氧基苄基)甲烷磺胺(421mg,1.95mmol)和碳酸钾(260mg,1.95mmol)的无水 DMF(8.9mL)溶液在 70℃ 下搅拌 3h。冷却混合物,用乙酸乙酯稀释,用水(4×)萃取。然后,有机层用饱和氯化钠溶液萃取,干燥(Na_2SO_4)。真空浓缩,提供米色固体。该物质通过硅胶柱色谱纯化,用己烷中的 20-100% 乙酸乙酯洗脱。这些过程提供标题化合物,为无色固体(224mg,35%)。

[1463] 部分 C. 制备 N-(4-甲氧基苄基)-N-((6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯并呋喃-3-基)甲基)甲烷磺胺。

[1464] 使部分 B 的产物(186mg,0.44mmol)经历实施例 58,部分 D 的条件,提供标题化合物,为无色固体(177mg,86%)。

[1465] 部分 D. 制备 N-((6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)苯并呋喃-3-基)甲基)-N-(4-甲氧基苄基)甲烷磺胺。

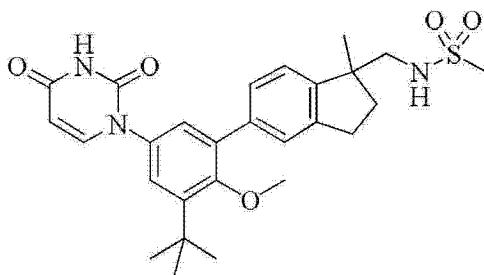
[1466] 在微波管中,通过氮气喷射使部分 C 的产物(169mg,0.36mmol)、实施例 C 的产物(143mg,0.36mmol)和 1.0M 碳酸钠溶液(0.5mL,0.50mmol)的 1:1 乙醇-甲苯(3mL)悬浮液脱气 20min。溶液用 1,1-双(二苯基膦基)二茂铁-氯化钼(II)二氯甲烷络合物(7mg,9 μmol)处理,然后再脱气 5min。密封微波管,混合物在微波烘箱中于 100℃ 下加热 1h。混合物用乙酸乙酯和水稀释,用 1M 柠檬酸溶液酸化。有机层用饱和氯化钠溶液萃取,干燥(Na_2SO_4),并在(3-巯基丙基)硅胶上放置过夜。过滤,真空浓缩,提供灰白色泡沫,通过硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷中的 5-30% 乙酸乙酯洗脱。该过程提供标题化合物,为无色固体(96mg,43%)。

[1467] 部分 E. 制备 N-((6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)苯并呋喃-3-基)甲基)甲烷磺胺。

[1468] 用三氟乙酸(1.4mL)处理部分 D 的产物(88mg,0.14mmol)的二氯甲烷(1.4mL)溶液,然后在室温下搅拌 18h,然后,在 40℃ 下搅拌 2h。真空浓缩混合物,提供深紫棕色泡沫,将其进行硅胶柱色谱,用二氯甲烷中的 5-50% 乙酸乙酯洗脱,提供不纯物质,通过在 C-18 柱上逆相色谱纯化,用 1% 水-TFA/乙腈洗脱。该过程提供标题化合物,为固体(3.9mg)。 ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.31-11.48(m, 1H) 8.01(s, 1H) 7.68-7.94(m, 2H) 7.40-7.65(m, 2H) 7.10-7.38(m, 2H) 5.65(dd, $J = 7.91, 2.02\text{Hz}$, 1H) 4.33(d, $J = 5.88\text{Hz}$, 2H) 3.23(s, 3H) 2.95(s, 3H) 1.41(s, 9H)。

[1469] 实施例 60. 制备 N-((5-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-1-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)甲基)甲烷磺胺(化合物 IB-L0-2.25)。

[1470]



[1471] 部分 A. 制备 5-溴-1-(1,3-二噻烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-醇。

[1472] 10min 内用滴加的正丁基锂 (2.5M, 己烷中, 38.4mL, 96mmol) 处理 1,3-二噻烷 (11.96g, 99mmol) 的无水四氢呋喃 (100mL) 的 -30°C 溶液, 然后在 -15°C 下搅拌 2h。然后, 溶液在 1h 内用 5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-酮 (15g, 71.1mmol) 的无水四氢呋喃 (250mL) 溶液处理, 保持温度为 $-9^{\circ}\text{C} \sim 2^{\circ}\text{C}$ 。然后, 混合物放置在 $2-8^{\circ}\text{C}$ 的冰箱中 18h。真空浓缩溶液, 提供栗色油, 其用 1N 盐酸溶液处理, 用醚萃取。醚层用饱和氯化钠溶液萃取, 干燥 (Na_2SO_4), 真空浓缩, 提供琥珀色油 (23.55g)。

[1473] 部分 B. 制备 2-(5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-叉)-1,3-二噻烷。

[1474] 用 p-甲苯磺酸单水合物 (3.0g) 处理部分 A 的产物 (23.55g, 71.1mmol) 的苯 (350mL) 溶液, 然后回流下搅拌 1h, 同时用 Dean-Stark 分离器除去水。混合物用饱和碳酸氢钠溶液萃取, 然后, 用饱和氯化钠溶液萃取。干燥 (Na_2SO_4), 真空浓缩, 提供产物, 为琥珀色油 (22.27g)。

[1475] 部分 C. 制备 5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酸。

[1476] 用浓盐酸溶液 (125mL) 处理部分 B 的产物 (22.27g, 71.1mmol) 的冰乙酸 (375mL) 溶液, 然后回流下搅拌 3h。冷却混合物, 通过使乙酸和水与甲苯 (3 $\times$) 共沸真空浓缩。得到的棕色油在 2L 烧结的玻璃漏斗中通过 70-230 目硅胶塞过滤 (硅胶体积约 1800mL), 用二氯甲烷洗脱, 除去非极性杂质 (尤其是 1,3-丙二硫醇), 然后, 用乙酸乙酯洗脱标题化合物, 得到棕色固体 (9.85g, 58%)。

[1477] 部分 D. 制备 5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酸甲酯。

[1478] 用 1,4-二氧六环 (125mL) 中的 4N 氢氯化物处理部分 C 的产物 (9.85g, 40.9mmol) 的甲醇 (400mL) 悬浮液, 回流下搅拌混合物 8h。真空浓缩混合物, 提供棕色油, 将其通过硅胶柱色谱纯化, 用氯仿中的 0-30% 甲基叔丁基醚洗脱。这些过程提供标题化合物, 为琥珀色油 (7.99g, 77%)。

[1479] 部分 E. 制备 5-溴-1-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酸甲酯。

[1480] 10min 内用滴加的双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂 (1.0M, 四氢呋喃中, 9.55mL, 9.55mmol) 处理部分 D 的产物 (2.03g, 7.96mmol) 的无水四氢呋喃 (40mL) 在氮气中的 -78°C 溶液。溶液在 -78°C 下搅拌 45min, 然后, 用碘甲烷 (1.5mL, 经通过碱性氧化铝塞预先干燥) 处理。然后, 混合物逐渐升到室温, 搅拌 18h。混合物通过加入饱和氯化铵溶液 (2mL) 猝灭。混合物真空浓缩去除四氢呋喃, 残余物用乙酸乙酯稀释。混合物用饱和氯化铵溶液和饱和氯化钠溶液萃取。干燥 (Na_2SO_4), 真空浓缩, 得到标题化合物, 为琥珀色油 (2.06g, 96%)。

[1481] 部分 F. 制备 5-溴-1-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酸。

[1482] 将部分 E 的产物 (2.06g, 7.65mmol) 和三甲基硅醇钾 (5.5g 90%, 4.91g, 38.3mmol) 的四氢呋喃 (40mL) 溶液回流下搅拌 3h。冷却混合物, 真空浓缩去除四氢呋喃。

栗色残余物溶解在水（约 175mL）中，用甲基叔丁基醚萃取。水相冷却到 0℃，通过加入浓盐酸溶液酸化到 pH 3。混合物用乙酸乙酯（2×）萃取，然后，用饱和氯化钠溶液萃取。干燥溶液（Na₂SO₄），用 Darco G-60 处理，然后通过 Celite 过滤。真空浓缩滤液，提供标题化合物，为浅黄色固体（1.93g, 99%）。

[1483] 部分 G. 制备 5-溴-1-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-甲酰胺。

[1484] 用草酰氯（1.61mL, 2.32g, 18.4mmol）处理部分 F 的产物（1.56g, 6.12mmol）和 DMF（473 μL, 447mg, 6.12mmol）的己烷（100mL）溶液，然后在室温下搅拌 1h。混合物用 Celite 处理，然后，通过 Celite 过滤。真空浓缩滤液，溶解到丙酮（75mL）中，冷却到 0℃。溶液用 28% 氨水溶液（75mL）处理，然后在 0℃ 下搅拌 30min，然后，升到室温。真空浓缩混合物，用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和氯化钠溶液萃取，干燥（Na₂SO₄）。真空浓缩，提供标题化合物，为油（1.55g, 100%）。

[1485] 部分 H. 制备（5-溴-1-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基）甲胺盐酸盐。

[1486] 在安装有维格勒柱和短径蒸馏头的烧瓶中，使部分 G 的产物（1.21g, 4.76mmol）的无水四氢呋喃（8mL）溶液加热温和回流，用滴加的硼烷-二甲基硫化物络合物（904 μL, 723mg, 9.52mmol）处理。得到的混合物回流下搅拌 2h。溶液冷却到室温，用甲醇小心处理，直到气泡消失，然后用 1,4-二氧六环中的 4N 盐酸溶液（4mL）小心处理。然后，真空浓缩混合物。得到无色固体，用醚研磨，过滤收集。在真空烘箱中于 50℃ 下干燥 2h 后，得到标题化合物，无色固体（893mg, 68%）。

[1487] 部分 I. 制备（5-溴-1-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基）甲基-氨基甲酸叔丁酯。

[1488] 用二碳酸二叔丁酯（846mg, 3.87mmol）和饱和碳酸氢钠溶液（7.2mL, 约 6.46mmol）处理部分 H 的产物（893mg, 3.23mmol）的四氢呋喃（16mL）悬浮液，然后在室温下搅拌 18h。混合物用乙酸乙酯稀释，用水和饱和氯化钠溶液萃取。干燥溶液（Na₂SO₄），真空浓缩。残余物通过快速色谱纯化，用己烷中的 5-40% 乙酸乙酯洗脱。这些过程提供标题化合物，为无色固体（1.03g, 94%）。

[1489] 部分 J. 制备（1-甲基-5-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基）-2,3-二氢-1H-茛-1-基）甲基氨基甲酸叔丁酯。

[1490] 使部分 I 的产物（1.03g, 3.03mmol）经历实施例 58，部分 D 的条件，提供标题化合物，为无色固体（977mg, 83%）。

[1491] 部分 K. 制备（5-（3-叔丁基-5-（2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基）-2-甲氧基苯基）-1-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基）甲基氨基甲酸叔丁酯。

[1492] 使部分 J 的产物（965mg, 2.49mmol）经历实施例 59，部分 D 的条件，提供标题化合物，为无色固体（618mg, 47%）。

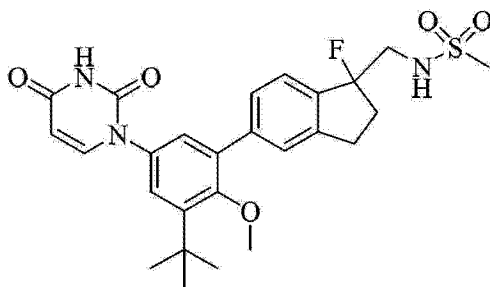
[1493] 部分 L. 制备 N-（（5-（3-叔丁基-5-（2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基）-2-甲氧基苯基）-1-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基）甲基）甲烷磺胺。

[1494] 将部分 K 的产物（446mg, 0.84mmol）溶解在二氯甲烷中的 4N 盐酸溶液（12mL）中，然后在室温下搅拌 18h。然后真空浓缩得到的无色固体的悬浮液。将该物质悬浮在二氯甲烷（5mL）中，冷却到 0℃，然后相继用三乙胺（280 μL, 203mg, 2.01mmol）和甲烷磺酰氯（81 μL, 120mg, 1.05mmol）处理。在 0℃ 下搅拌混合物 1h，然后，升至室温，用二氯甲烷稀释。混合物用 1M 柠檬酸溶液萃取，然后，干燥（Na₂SO₄），真空浓缩。残余物溶解在 3 : 1 四氢呋喃-水

(8mL) 中,用碳酸钾 (231mg, 1.68mmol) 处理,然后在室温下搅拌 1h。真空浓缩混合物,残余物用水稀释,然后通过加入 1M 柠檬酸酸化到约 pH 2。产物用乙酸乙酯萃取,有机层用饱和氯化钠溶液萃取。干燥 (Na_2SO_4),真空浓缩,提供无色固体,通过硅胶柱色谱纯化,用己烷中的 30-100% 乙酸乙酯洗脱。该过程提供标题化合物,为无色固体 (184mg, 43%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.39 (s, 1H) 7.77 (d, $J = 7.72\text{Hz}$, 1H) 7.14-7.48 (m, 5H) 7.06 (t, $J = 6.62\text{Hz}$, 1H) 5.63 (d, $J = 7.72\text{Hz}$, 1H) 3.18-3.33 (m, 3H) 2.96-3.15 (m, 2H) 2.85-3.00 (m, 2H) 2.70-2.87 (m, 3H) 2.10-2.34 (m, 1H) 1.63-1.90 (m, 1H) 1.40 (s, 9H) 1.20-1.34 (m, 3H)。

[1495] 实施例 61. 制备 N-((5-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-1-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基)甲基)甲烷磺胺 (化合物 IB-L0-2.12)。

[1496]



[1497] 部分 A. 制备 5-(5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2,2,3,3,7,7,8,8-八甲基-4,6-二氧杂-3,7-二硅醇烷。

[1498] 向实施例 60, 部分 C 的产物 (1.2g, 4.98mmol) 的无水 THF (5mL) 溶液中加入 TBSCl (1.726g, 11.45mmol), 得到的黄色溶液在冰浴中冷却到 0℃。5min 内滴加 1.0M LiHMDS 的 THF (11.95mL, 11.95mmol) 溶液, 得到的深红色溶液在 0℃下搅拌 90min, 然后, 在室温下搅拌 6h。真空除去溶剂, 油状半固体残余物用戊烷 (2×35mL) 处理析出 LiCl。过滤浆液, 真空除去溶剂, 得到标题化合物, 为棕色油 (2.3g)。

[1499] 部分 B. 制备 5-溴-1-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酸。

[1500] 向 1-氯甲基-4-氟-1,1-二氮杂双环 [2.2.2.] 辛烷双 (四氟硼酸酯) (Selectfluor, 2.26g, 6.37mmol) 的 CH_3CN (20mL) 混合物中加入部分 A 的产物 (2.3g, 4.90mmol) 的 CH_3CN (6mL) 溶液。得到的黄色橙色溶液在室温下搅拌过夜。反应混合物倒进 50mL 1N HCl (水溶液) 中, 用 EtOAc (2×35mL) 萃取。合并有机萃取物, 用 0.5N NaOH (3×30mL) 洗涤。合并水性萃取物, 用 EtOAc (2×25mL) 洗涤, 然后用 5N HCl (10mL) 将混合物调节到 pH 1。得到的浑浊棕色溶液用 EtOAc (2×50mL) 萃取, 合并有机层, 用 10% NaCl 洗涤, 然后, 用脱色碳处理, 搅拌 1h。混合物用无水 Na_2SO_4 干燥, 通过 Celite 过滤, 真空除去溶剂, 得到标题化合物, 为留下的黄色油 (0.84g)。

[1501] 部分 C. 制备 5-溴-1-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-碳酰氯。

[1502] 向部分 B 的产物 (0.95g, 3.67mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液中加入草酰氯 (0.96mL, 11.00mmol), 然后加入 DMF (0.28mL)。得到的鼓泡溶液在室温下搅拌 2h, 通过 Celite 过滤, 真空除去溶剂, 得到标题化合物, 为棕色油 (0.99g)。

[1503] 部分 D. 制备 5-溴-1-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酰胺。

[1504] 向部分 C 的产物 (0.99g, 3.57mmol) 的丙酮 (20mL) 的 0℃下的溶液中加入 NH_4OH 水

溶液 (28%, 0.28mL, 3.57mmol), 得到的深棕色混合物在 0℃ 下搅拌 1h。真空浓缩反应混合物, 残余物在水和 EtOAc (2×50mL) 之间分配。合并有机萃取物, 用 1N H₃PO₄、10% NaHCO₃ (水溶液)、10% NaCl 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩。棕色固体通过硅胶柱色谱纯化, 使用 CH₂Cl₂/MeOH 溶剂梯度 (99/1 ~ 96/4)。得到标题化合物, 为棕色固体 (0.205g, 22%)。

[1505] 部分 E. 制备 (5-溴-1-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基) 甲基-氨基甲酸叔丁酯。

[1506] 向部分 D 的产物 (0.234g, 0.907mmol) 的无水 THF (5mL) 的 80℃ 下的溶液中滴加硼烷-DMS 络合物 (0.172mL, 1.813mmol)。反应烧瓶安装有短径冷凝器, 回流下搅拌混合物 2h, 收集 THF 和 DMS。然后, 混合物冷却到室温, 加入 MeOH (5mL), 然后加入 1,4-二氧六环中的 4N HCl (5mL)。真空除去溶剂, 得到无色固体 (0.25g, 98%)。固体溶解在 THF (5mL) 中, 向溶液中加入三乙胺 (0.137mL, 0.980mmol), 然后加入二碳酸二叔丁酯 (0.214g, 0.980mmol)。浑浊混合物在室温下搅拌 30min, 加入 10% NaHCO₃ 水溶液 (1mL)。得到的混合物在室温下搅拌 18h, 然后, 真空浓缩成油状残余物。残余物溶解在 EtOAc (50mL) 中, 用水、1N H₃PO₄、10% NaCl 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤出干燥剂, 真空除去溶剂, 得到标题化合物, 为油 (0.27g, 88%)。

[1507] 部分 F. 制备 (1-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基) 甲基氨基甲酸叔丁酯。

[1508] 使部分 E 的产物 (0.27g, 0.784mmol) 经历实施例 42, 部分 B 的条件, 得到标题化合物, 为褐色固体 (0.159g, 52%)。

[1509] 部分 G. 制备 (5-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-1-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基) 甲基氨基甲酸叔丁酯。

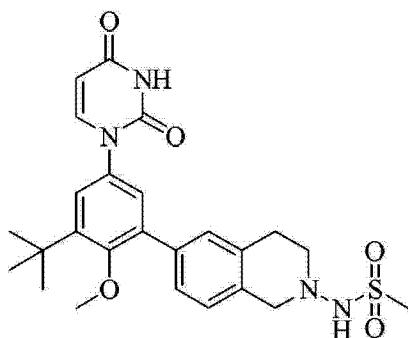
[1510] 向部分 F 的产物 (0.159g, 0.405mmol)、实施例 C 的产物 (0.162g, 0.405mmol)、1,3,5,7-四甲基-2,4,8-三氧杂-6-磷杂-6-苯基金刚烷 (PA-Ph, CAS 97739-46-3) (3.55g, 0.012mmol) 的 THF (3mL) 溶液中加入 K₃PO₄ (0.181g, 0.851mmol) 和水 (1mL)、然后加入三(二苄叉丙酮)二钯 (0) 催化剂 (3.71mg, 0.00405mmol)。通过鼓泡氮气使得到的混合物脱气 20min, 然后, 在室温下搅拌 12h。反应混合物用 EtOAc (50mL) 稀释, 用 1N H₃PO₄、10% NaHCO₃、10% NaCl 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤混合物, 真空除去溶剂, 得到棕色油, 通过硅胶柱色谱纯化, 用 98/2CH₂Cl₂/MeOH 洗脱。分离出标题化合物, 为无色固体 (0.118g, 54%)。

[1511] 部分 H. 制备 N-((5-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-1-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基) 甲基) 甲烷磺胺。

[1512] 将部分 G 的产物 (0.118g, 0.219mmol) 溶解在 1,4-二氧六环中的 4NHCl (2mL) 中, 在室温下搅拌 1h。真空除去溶剂, 残余物悬浮在 CH₂Cl₂ 中, 蒸发 (2×4mL), 得到无色固体 (0.10g, 96%)。将该固体溶解在 CH₂Cl₂ (1mL) 中, 得到的浆液在冰浴中搅拌。将三乙胺 (0.059mL, 0.422mmol) 加到浆液中, 生成透明溶液, 向其中加入甲烷磺酰氯 (0.02mL, 0.253mmol)。得到的混合物在冰浴中搅拌 1h。反应混合物用 CH₂Cl₂ 50mL 稀释, 用 1N H₃PO₄、10% NaHCO₃、10% NaCl 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤出干燥剂, 真空除去溶剂, 留下粗产物, 通过硅胶柱色谱纯化, 用 1 : 1 ~ 3 : 7 己烷 : EtOAc 梯度洗脱。得到标题化合物, 为无色固体 (64mg, 62%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.39 (s, 1H) 7.77 (d, J = 7.72Hz, 1H) 7.30-7.48 (m, 3H) 7.12-7.32 (m, 3H) 5.63 (d, J = 7.72Hz, 1H) 3.27 (s, 3H) 2.94-3.08 (m, 4H) 2.91 (s, 3H) 2.17-2.38 (m, 1H) 1.76-1.97 (m, 1H) 1.40 (s, 9H)。

[1513] 实施例 62. 制备 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲烷磺胺(化合物 IB-L0-2.43)。

[1514]



[1515] 部分 A. 制备 N-(3-溴苯乙基)-2,2,2-三氟乙酰胺。

[1516] 向 2-(3-溴苯基)乙胺(10g, 50.0mmol)的二氯甲烷(200ml)的 0°C 下的溶液中加入 2,6-二甲基吡啶(6.40ml, 55.0mmol), 然后, 滴加三氟乙酸酐(7.77ml, 55.0mmol), 反应在室温下搅拌过夜。在 0°C 下加入水, 反应用 1M HCl、H₂O 和饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤。有机物用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 提供标题化合物, 为褐色固体(14.7g, 99%)。

[1517] 部分 B. 制备 1-(6-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2,2,2-三氟-乙酮。

[1518] 在室温下向部分 A 的产物(14.70g, 49.6mmol)和多聚甲醛(2.39g, 80mmol)的混合物中加入乙酸(81ml)和硫酸(53.7ml)的混合物。悬浮液搅拌 60h, 在此期间成为溶液。将反应倒进冷水中。反应用乙酸乙酯稀释, 用水、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤。用 MgSO₄ 干燥有机层, 过滤, 浓缩, 提供标题化合物, 为含有 8-溴异构体的无色油(10.5g, 67%)。

[1519] 部分 C. 制备 6-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉。

[1520] 在室温下向部分 B 的产物(9.5g, 30.8mmol)的甲醇(231ml)和水(77ml)溶液中加入碳酸钾(8.52g, 61.7mmol), 反应在室温下搅拌 30min。反应用水和氯仿中的 25% 异丙醇稀释, 用 1N HCl 将 pH 调节到 9。混合物用氯仿中的 25% 异丙醇萃取两次。合并有机层, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 得到标题化合物, 含有 8-溴异构体(6.55g, 定量的)。

[1521] 部分 D. 制备 6-溴-2-亚硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉。

[1522] 在 0°C 下向部分 C 的产物(6.55g, 30.9mmol)的乙酸(61.8ml)和 3N 盐酸水溶液(10.29ml, 30.9mmol)的溶液中滴加 1.9M 亚硝酸钠(20.64ml, 39.2mmol), 反应在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂, 反应用氯仿中的 25% 异丙醇和饱和 NaHCO₃ 水溶液稀释。水层用氯仿中的 25% 异丙醇萃取两次。合并有机层, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 得到标题化合物, 含有 8-溴异构体(6.97g, 94%)。

[1523] 部分 E. 制备 6-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-胺。

[1524] 向部分 D 的产物(0.5g, 2.074mmol)的甲醇(4.15ml)溶液中加入锌(0.542g, 8.30mmol), 反应冷却到 0°C, 然后滴加 AcOH(4.15ml)。反应升至室温, 反应搅拌 2.5h。过滤反应, 固体用甲醇洗涤。蒸发滤液, 残余物用水和氯仿中的 25% 异丙醇稀释, 加入饱和 NaHCO₃ 水溶液。过滤除去白色固体, 水层用氯仿中的 25% 异丙醇萃取两次。合并有机层, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 得到标题化合物, 含有 8-溴异构体(0.472g, 定量的)。

[1525] 部分 F. 制备 6-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基氨基甲酸叔丁酯。

[1526] 将部分 E 的产物 (0.472g, 2.078mmol) 的 THF (20.78ml) 溶液冷却到 0℃, 然后加入二碳酸二叔丁酯 (0.531ml, 2.286mmol), 反应在室温下搅拌过夜。真空除去溶剂, 粗产物通过硅胶柱色谱纯化 (分离出较低 R_f 产物), 使用梯度, 起始是二氯甲烷, 结束是二氯甲烷中的 10% 乙酸乙酯, 得到标题化合物 (49mg, 73%)。

[1527] 部分 G. 制备 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基氨基甲酸叔丁酯。

[1528] 通过鼓泡氮气使部分 F 的产物 (100mg, 0.306mmol)、双(频哪醇基)二硼 (85mg, 0.336mmol) 和醋酸钾 (57.3 μ l, 0.917mmol) 的 1,4-二氧六环 (3.0mL) 溶液脱气 15min。加入 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯 (II) 二氯甲烷络合物 (11.18mg, 0.015mmol), 得到的混合物在 95℃ 下搅拌 16h。冷却溶液用氯仿中的 25% 异丙醇稀释, 用水洗涤。用 $MgSO_4$ 干燥有机层, 过滤, 真空浓缩。产物通过硅胶柱色谱纯化, 用梯度, 起始是二氯甲烷, 结束是二氯甲烷中的 25% 乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物 (70mg, 61%)。

[1529] 部分 H. 制备 6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基氨基甲酸叔丁酯。

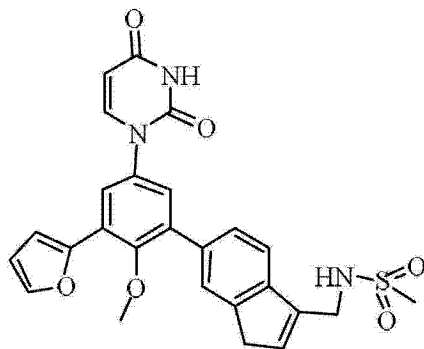
[1530] 通过鼓泡氮气使实施例 C 的产物 (74.8mg, 0.187mmol)、部分 G 的产物 (70mg, 0.187mmol) 的 EtOH (1.0mL) 溶液、甲苯 (1.0mL)、1M Na_2CO_3 水溶液 (281 μ l, 0.281mmol) 的混合物脱气 10min。加入 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯 (II) 二氯甲烷络合物 (6.84mg, 9.35 μ mol), 用氮气继续脱气 5min。密封反应混合物, 在 78℃ 下加热 16h。冷却反应, 用氯仿中的 25% 异丙醇稀释, 用水洗涤。有机物用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用梯度, 起始是二氯甲烷, 结束是乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物 (53mg, 54%)。

[1531] 部分 I. 制备 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基) 甲烷磺胺。

[1532] 在室温下向部分 H 的产物 (25mg, 0.048mmol) 的二氯甲烷 (0.5mL) 溶液中加入 TFA (0.5mL), 反应搅拌 30min, 然后, 真空浓缩。残余物用氯仿中的 25% 异丙醇稀释, 用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤。用 $MgSO_4$ 干燥有机层, 过滤, 浓缩, 得到固体 (17.8mg, 88%)。在 0℃ 下向固体的吡啶 (0.5mL) 溶液中加入甲烷磺酰氯 (12.6 μ l, 0.162mmol), 反应在室温下搅拌 90min。加入甲醇, 反应搅拌 10min。残余物用氯仿中的 25% 异丙醇稀释, 用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤。用 $MgSO_4$ 干燥有机层, 过滤, 浓缩, 产物通过硅胶柱色谱纯化, 用梯度, 起始是二氯甲烷, 结束是乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物 (11mg, 52%)。 1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.39 (s, 1H) 8.53 (s, 1H) 7.76 (d, $J = 7.72$ Hz, 1H) 7.11-7.42 (m, 5H) 5.63 (d, $J = 7.72$ Hz, 1H) 4.04 (s, 2H) 3.28 (s, 3H) 3.10 (d, $J = 5.52$ Hz, 2H) 2.98 (s, 3H) 2.90-3.05 (m, 2H) 1.40 (s, 9H)。

[1533] 实施例 63. 制备 N-((6-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-(呋喃-2-基)-2-甲氧基苯基)-1H-茛-3-基) 甲基) 甲烷磺胺 (化合物 IB-L0-2.65)。

[1534]



[1535] 部分 A. 制备 N-((6-(3-溴-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-1H-茚-3-基)甲基)甲烷磺胺。

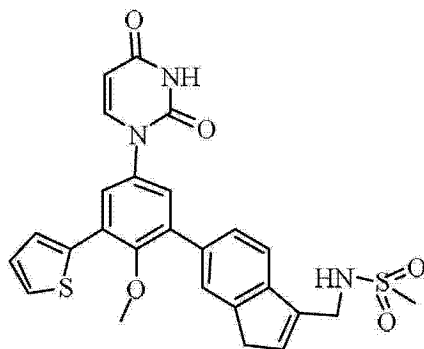
[1536] 使实施例 18, 部分 C 的产物 (0.242g, 0.573mmol) 和实施例 49, 部分 E 的产物 (0.200g, 0.57mmol) 经历实施例 49, 部分 F 的条件, 得到标题化合物, 为灰白色固体 (0.104g, 35%)。

[1537] 部分 B. 制备 N-((6-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-(呋喃-2-基)-2-甲氧基苯基)-1H-茚-3-基)甲基)甲烷磺胺。

[1538] 将部分 A 的产物 (25.2mg, 0.049mmol) 的 3 : 1v/v THF-水 (1.3mL) 溶液在微波管中在室温下与呋喃-2-基硼酸 (6.91mg, 0.062mmol) 和磷酸钾 (16.84mg, 0.097mmol) 混合。向其中加入 1,1'-双(二叔丁基-膦基)二茂铁钨二氯化物 (1.65mg, 2.53 μ mole)。密封管, 得到的混合物用氮气冲洗 4min, 然后, 在油浴中于 50℃ 下加热 16.5h。反应混合物在稀 HCl 和乙酸乙酯之间分配, 干燥 (MgSO₄) 有机相, 真空浓缩。残余物通过在硅胶上色谱纯化 (乙酸乙酯-己烷), 得到标题化合物, 为灰白色固体 (11.4mg, 46%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.45 (s, 1H) 7.80-7.89 (m, 2H) 7.73-7.79 (m, 2H) 7.56-7.63 (m, 2H) 7.50 (t, J = 6.07Hz, 1H) 7.38 (d, J = 2.94Hz, 1H) 7.09 (d, J = 3.31Hz, 1H) 6.68 (dd, J = 3.68, 1.84Hz, 1H) 6.58 (s, 1H) 5.68 (d, J = 7.72Hz, 1H) 4.19 (d, J = 5.15Hz, 2H) 3.48 (s, 2H) 3.34 (s, 3H) 2.96 (s, 3H)。

[1539] 实施例 64. 制备 N-((6-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(噻吩-2-基)苯基)-1H-茚-3-基)甲基)甲烷磺胺 (化合物 IB-L0-2.63)。

[1540]



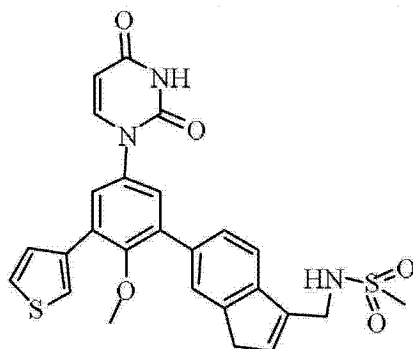
[1541] 根据实施例 63, 部分 B 的描述使实施例 63, 部分 A 的产物 (26.5mg, 0.051mmol) 与噻吩-2-基硼酸 (8.3mg, 0.065mmol) 反应, 得到标题化合物, 为灰白色固体 (8.6mg, 32%)。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.47 (s, 1H) 7.86 (d, J = 7.72Hz, 2H) 7.55-7.78 (m, 5H) 7.50 (t, J = 6.25Hz, 1H) 7.38 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.16-7.21 (m, 1H) 6.58 (s, 1H) 5.69 (d, J = 7.72Hz,

¹H) 4.19 (d, J = 4.78Hz, 2H) 3.48 (s, 2H) 3.30 (s, 3H) 2.96 (s, 3H)。

[1542] 实施例 65. 制备 N-((6-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(噻吩-3-基)苯基)-1H-茚-3-基)甲基)甲烷磺胺(化合物 IB-L0-2.62)。

[1543]

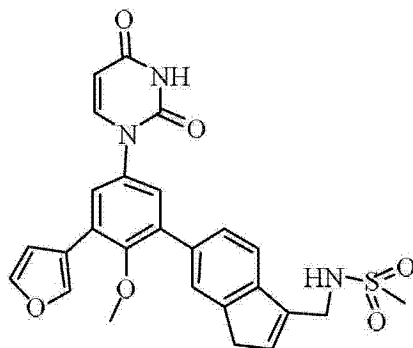


[1544] 根据实施例 63, 部分 B 的描述使实施例 63, 部分 A 的产物 (25.9mg, 0.050mmol) 与噻吩-3-基硼酸 (8.1mg, 0.063mmol) 反应, 得到标题化合物, 为灰白色固体 (8.6mg, 33%)。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.45 (d, J = 1.84Hz, 1H) 7.93 (d, J = 2.94Hz, 1H) 7.87 (d, J = 7.72Hz, 1H) 7.53-7.75 (m, 6H) 7.49 (t, J = 6.25Hz, 1H) 7.39 (d, J = 2.57Hz, 1H) 6.57 (s, 1H) 5.68 (dd, J = 7.91, 2.02Hz, 1H) 4.19 (d, J = 5.15Hz, 2H) 3.47 (s, 2H) 3.21 (s, 3H) 2.96 (s, 3H)。

[1545] 实施例 66. 制备 N-((6-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-(呋喃-3-基)-2-甲氧基苯基)-1H-茚-3-基)甲基)甲烷磺胺(化合物 IB-L0-2.67)。

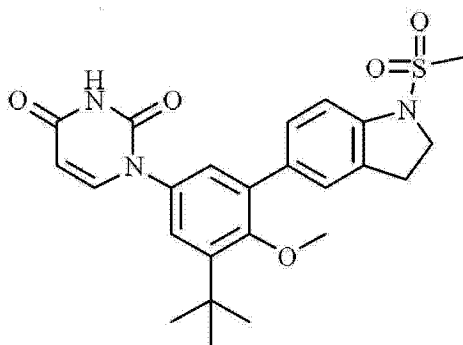
[1546]



[1547] 根据实施例 63, 部分 B 的描述使实施例 63, 部分 A 的产物 (25.9mg, 0.050mmol) 与呋喃-3-基硼酸 (7.2mg, 0.064mmol) 反应, 得到标题化合物, 为灰白色固体 (10.6mg, 45%)。 ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.46 (s, 1H) 7.84 (d, J = 8.09Hz, 1H) 7.80 (t, J = 1.84Hz, 1H) 7.68-7.75 (m, 2H) 7.54-7.64 (m, 2H) 7.50 (t, J = 6.07Hz, 1H) 7.35 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.08 (d, J = 1.47Hz, 1H) 6.57 (s, 1H) 5.68 (d, J = 8.09Hz, 1H) 3.47 (s, 2H) 3.30 (s, 3H) 2.96 (s, 3H)。

[1548] 实施例 67. 制备 1-(3-叔丁基-4-甲氧基-5-(1-(甲基磺酰基)吡啶-5-基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物 IB-L0-2.32)。

[1549]



[1550] 部分 A. 制备 5-溴-1-(甲基磺酰基)吲哚啉。

[1551] 向 DMF (5.0 ml) 中加入氢化钠 (53 mg, 1.3 mmol), 溶液在室温下搅拌 30 min。加入 5-溴吲哚啉 (240 mg, 1.2 mmol), 溶液在室温下搅拌 30 min。加入甲烷磺酰氯 (94 μ l, 1.2 mmol), 溶液在室温下搅拌过夜, 然后真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用 2% CH₃OH/CHCl₃ 洗脱, 得到标题化合物 (202 mg, 60%)。

[1552] 部分 B. 制备 1-(甲基磺酰基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)吲哚啉。

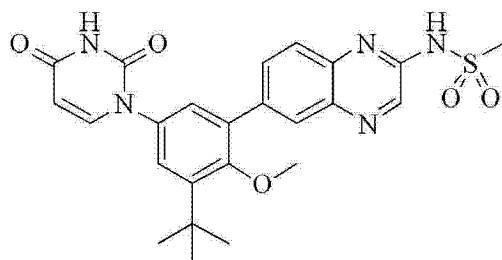
[1553] 使部分 A 的产物 (192 mg, 0.70 mmol) 经历实施例 42, 部分 B 所述的条件, 得到标题化合物 (114 mg, 51%)。

[1554] 部分 C. 制备 1-(3-叔丁基-4-甲氧基-5-(1-(甲基磺酰基)吲哚啉-5-基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[1555] 使实施例 C 的产物 (58 mg, 0.145 mmol) 和部分 B 的产物 (56.2 mg, 0.174 mmol) 经历实施例 42, 部分 C 所述的条件, 得到标题化合物, 为无色固体 (12 mg, 18%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.40 (d, J = 1.84 Hz, 1H) 7.76 (d, J = 7.72 Hz, 1H) 7.53-7.67 (m, 1H) 7.45 (s, 1H) 7.32-7.41 (m, 2H) 7.23 (dd, J = 13.60, 2.57 Hz, 2H) 5.63 (dd, J = 8.09, 2.21 Hz, 1H) 3.99 (t, J = 8.46 Hz, 2H) 3.29 (s, 3H) 3.18 (t, J = 8.46 Hz, 2H) 3.04 (s, 3H)。

[1556] 实施例 68. 制备 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)喹啉-2-基)甲烷磺胺 (化合物 IB-L0-2.26)。

[1557]



[1558] 部分 A. 制备 N-(4-溴-2-硝基苯基)-3-氧代丁酰胺。

[1559] 将双烯酮 (0.32 ml, 4.15 mmol) 的甲苯 (2 ml) 溶液加到 4-溴-2-硝基苯胺 (900 mg, 4.15 mmol) 的甲苯 (7 ml) 的 80 °C 溶液中, 溶液回流下加热 5 h。加入三乙胺 (0.58 ml, 4.15 mmol) 的甲苯 (2 ml) 溶液, 回流继续进行 30 min。冷却溶液真空浓缩, 粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用 2 : 1 己烷 / EtOAc 洗脱, 得到标题化合物, 黄色固体 (920 mg, 74%)。

[1560] 部分 B. 制备 6-溴喹啉-2(1H)-酮。

[1561] 向氢氧化钠 (337 mg, 8.4 mmol) 的 H₂O (2.1 ml) 溶液中加入部分 A 的产物 (423 mg,

1.4mmol), 在 65℃ 下继续搅拌 1h。冷却溶液用 H₂O(4ml) 稀释, 加入硼氢化钠 (31.9mg, 0.84mmol), 在室温下继续搅拌 1.5h。冰加到溶液中, 然后滴加 6N HCl, 直到成为酸性的。过滤收集得到的固体, 用 H₂O 洗涤, 在真空烘箱中干燥, 得到标题化合物 (273mg, 86%)。

[1562] 部分 C. 制备 6-溴-2-氯喹啉。

[1563] 向含有三氯氧磷 (3.4ml, 36.5mmol) 的烧瓶中加入部分 B 的产物 (255mg, 1.1mmol), 溶液在 60℃ 下加热过夜。溶液冷却到室温, 倒在冰上, 过滤收集得到的固体, 得到标题化合物 (239mg, 87%)。

[1564] 部分 D. 制备 6-溴-N-(4-甲氧基苄基) 喹啉-2-胺。

[1565] 向部分 C 的产物 (2.8g, 11.5mmol) 的乙醇 (58ml) 溶液中加入 (4-甲氧基苄基) 甲胺 (7.5ml, 57.5mmol), 溶液在室温下搅拌 1h。真空浓缩溶剂, 粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用 20% EtOAc/ 己烷洗脱, 得到标题化合物 (1.97g, 50%)。

[1566] 部分 E. 制备 N-(4-甲氧基苄基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基) 喹啉-2-胺。

[1567] 使部分 D 的产物 (500mg, 1.45mmol) 经历实施例 42, 部分 B 的条件, 得到标题化合物 (378mg, 66%)。

[1568] 部分 F. 制备 1-(3-叔丁基-4-甲氧基-5-(2-(4-甲氧基苄基氨基) 喹啉-6-基) 苯基) 嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

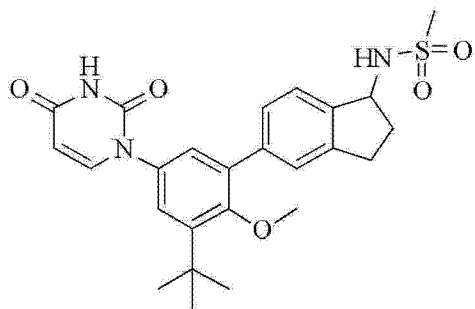
[1569] 使部分 E 的产物 (133mg, 0.34mmol) 经历实施例 42, 部分 C 的条件, 得到标题化合物 (125mg, 82%)。

[1570] 部分 G. 制备 N-(6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苄基) 喹啉-2-基) 甲烷磺胺。

[1571] 向部分 F 的产物 (87mg, 0.16mmol) 的 CH₂Cl₂ (1.6ml) 和 H₂O (0.07ml) 溶液中加入 DDQ (40.4mg, 0.18mmol), 在室温下剧烈搅拌 1h。溶液通过 Celite 过滤, 在 Celite 上收集深色固体, 溶解在 5ml CH₃OH 中。过滤甲醇溶液, 真空除去溶剂, 粗中间体溶解在吡啶 (0.6ml) 中。加入甲烷磺酰氯 (11μl, 0.14mmol), 溶液在 60℃ 下加热过夜。冷却溶液真空浓缩, 粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用 2% CH₃OH/CHCl₃ 洗脱, 得到标题化合物 (7.7mg, 12%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.42(s, 1H) 8.29(s, 1H) 8.13(s, 1H) 7.88(d, 1H) 7.54(s, 1H) 7.19-7.43(m, 4H) 5.83(dd, J = 7.91, 2.39Hz, 1H) 3.32(s, 3H) 3.27(s, 3H) 1.46(s, 9H)。

[1572] 实施例 69. 制备 N-(5-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苄基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基) 甲烷磺胺 (化合物 IB-L0-2.44)。

[1573]



[1574] 部分 A. 制备 5-溴-2,3-二氢-1H-茛-1-醇。

[1575] 一次性用硼氢化钠 (186mg, 4.90mmol) 处理 5-溴-2,3-二氢-1H-茛-1-酮 (2.07g, 9.81mmol) 的乙醇 (49mL) 悬浮液。几分钟后, 溶液略微升温, 所有固体溶解。在室温下搅拌 1h 后, 真空浓缩混合物去除乙醇。得到的胶体在乙酸乙酯和水之间分配。有机层用饱和碳酸氢钠溶液 (2×) 和饱和氯化钠溶液萃取。干燥 (Na_2SO_4), 真空浓缩, 得到标题化合物 (3.05g, 98%), 为无色油, 高真空下过夜抽吸结晶。

[1576] 部分 B. 制备 1-叠氮基-5-溴-2,3-二氢-1H-茛。

[1577] 用二苯基磷酰叠氮化物 (1.23mL, 1.56g, 5.67mmol) 处理部分 A 的产物 (1.01g, 4.73mmol) 的甲苯 (8.1mL) 溶液, 然后冷却到 0℃。用滴加的 DBU (855 μL , 863mg, 5.67mmol) 处理溶液, 然后在 0℃下搅拌 2h, 然后, 升到室温保持 48h。混合物用乙酸乙酯稀释, 用水和 1M 柠檬酸溶液萃取, 然后, 用饱和氯化钠溶液萃取。干燥 (Na_2SO_4), 真空浓缩, 提供棕色油, 通过快速色谱纯化, 用己烷中的 5-50% 乙酸乙酯洗脱。这些过程提供标题化合物 (889mg, 79%), 浅黄色油。

[1578] 部分 C. 制备 5-溴-2,3-二氢-1H-茛-1-胺。

[1579] 向 -15℃下的 1M 氢化铝锂 (0.84mL, 0.84mmol) 的 THF (0.88mL) 溶液中滴加部分 B 的产物 (200mg, 0.84mmol) 的溶液, 溶液升至室温, 搅拌过夜。溶液冷却到 -10℃, 滴加 4 : 1 THF : H_2O (0.5mL)。溶液在室温下搅拌 4h, 通过 Celite 过滤, 真空浓缩滤液, 得到标题化合物 (151mg, 85%)。

[1580] 部分 D. 制备 N-(5-溴-2,3-二氢-1H-茛-1-基) 甲烷磺胺。

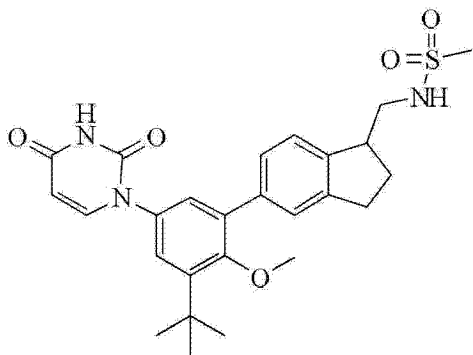
[1581] 向部分 C 的产物 (150mg, 0.71mmol) 的吡啶 (3.5mL) 溶液中加入甲烷磺酰氯 (61 μL , 0.78mmol), 溶液在室温下搅拌过夜。溶液真空浓缩, 粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用 20% EtOAc/ 己烷洗脱, 得到标题化合物 (111mg, 54%)。

[1582] 部分 E. 制备 N-(5-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基) 甲烷磺胺。

[1583] 使部分 D 的产物 (109mg, 0.38mmol) 经历实施例 42, 部分 B 和部分 C 的条件, 得到标题化合物 (39mg, 60%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.39(d, $J = 1.84\text{Hz}$, 1H) 7.77(d, $J = 7.72\text{Hz}$, 1H) 7.58(d, $J = 8.82\text{Hz}$, 1H) 7.39-7.48(m, 3H) 7.27(d, $J = 2.57\text{Hz}$, 1H) 7.19-7.23(m, 1H) 5.63(dd, $J = 8.09, 2.21\text{Hz}$, 1H) 4.86(q, $J = 7.97\text{Hz}$, 1H) 3.27(s, 3H) 3.04(s, 3H) 2.90-3.01(m, 1H) 2.71-2.90(m, 1H) 2.52-2.62(m, 1H) 1.85-1.98(m, 1H) 1.40(s, 9H)。

[1584] 实施例 70. 制备 N-((5-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基) 甲基) 甲烷磺胺 (化合物 IB-L0-2.17)。

[1585]



[1586] 部分 A. 制备 (E)-5-溴-1-(甲氧基亚甲基)-2,3-二氢-1H-茚。

[1587] 向 -20°C 的 (甲氧基甲基) 三苯基氯化磷 (39.7g, 116mmol) 的 THF (210ml) 悬浮液中滴加 1M 叔丁醇钾 (95ml, 95mmol), 溶液在 -20°C 下搅拌 20min。向该溶液中滴加 5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-酮 (10.0g, 47.4mmol) 的 THF (230ml) 溶液, 在 -20°C 下继续搅拌 30min, 然后升至室温和搅拌 2h。溶液通过 Celite 过滤, 真空浓缩滤液, 得到粗产物, 通过在硅胶柱上色谱纯化, 用 CH_2Cl_2 /己烷洗脱, 得到标题化合物 (10.56g, 93%)。

[1588] 部分 B. 制备 5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-甲醛。

[1589] 向 -78°C 下的部分 A 的产物 (1.44g, 6.0mmol) 的 CH_2Cl_2 (30ml) 溶液中滴加 1M 三溴化硼的 CH_2Cl_2 (13.8ml, 13.8mmol) 溶液, 在 -78°C 下继续搅拌 4h。将溶液倒进冰-饱和碳酸氢钠混合物中, 剧烈搅拌。分离各层, 水层用 CH_2Cl_2 (2 $\times$) 萃取, 合并有机萃取物, 干燥 (Na_2SO_4), 真空浓缩, 得到粗产物, 通过硅胶柱色谱纯化, 用 10% EtOAc/己烷洗脱, 得到标题化合物 (604mg, 45%)。

[1590] 部分 C. 制备 1-(5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)-甲胺。

[1591] 向部分 B 的产物 (300mg, 1.3mmol) 的 CH_3OH (18.5ml) 溶液中加入 4-甲氧基苄基胺 (0.17ml, 1.3mmol) 和癸硼烷 (49mg, 0.4mmol), 在室温下继续搅拌 1h, 真空浓缩溶剂, 粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用 3% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ 洗脱, 得到标题化合物 (264mg, 57%)。

[1592] 部分 D. 制备 N-((5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基)甲基)-N-(4-甲氧基-苄基)甲烷磺胺。

[1593] 向部分 C 的产物 (88mg, 0.25mmol) 的 CH_2Cl_2 (1.0ml) 溶液中加入三乙胺 (39 μl , 0.28mmol) 和甲烷磺酰氯 (22 μl , 0.28mmol), 在室温下继续搅拌 1h, 真空浓缩溶剂, 粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用 EtOAc/己烷洗脱, 得到标题化合物 (55mg, 51%)。

[1594] 部分 E. 制备 N-(4-甲氧基苄基)-N-((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)甲基)甲烷磺胺。

[1595] 使部分 D 的产物 (1.15g, 2.71mmol) 经历实施例 42, 部分 B 的条件, 得到标题化合物 (840mg, 66%)。

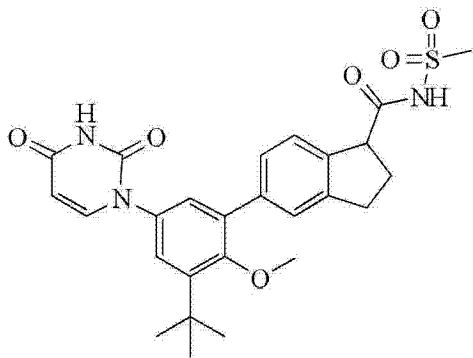
[1596] 部分 F. 制备 N-((5-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苄基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)甲基)甲烷磺胺。

[1597] 使部分 E 的产物 (840mg, 2.1mmol) 经历实施例 42, 部分 C 的条件, 将分离出的物质 (1.28g, 2.07mmol) 溶解在 CH_2Cl_2 (10ml) 中, 缓慢加入三氟乙酸 (10ml)。在室温下搅拌 1h 后, 真空浓缩溶剂, 粗产物悬浮在 10% NaHCO_3 中, 用 CH_2Cl_2 (3 $\times$) 萃取, 合并有机萃取物, 干燥 (Na_2SO_4), 真空浓缩溶剂, 得到粗产物, 通过硅胶柱色谱纯化, 用 2% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ 洗脱, 得

到标题化合物 (0.84g, 81%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.39 (s, 1H) 7.77 (d, J = 8.09Hz, 1H) 7.29-7.59 (m, 3H) 7.25 (d, J = 2.94Hz, 1H) 7.10-7.22 (m, 2H) 5.63 (dd, J = 7.72, 1.84Hz, 1H) 3.93 (s, 3H) 3.26 (s, 2H) 3.23-3.40 (m, 1H) 2.89 (s, 3H) 2.71-3.09 (m, 2H) 2.14-2.32 (m, 1H) 1.75-1.95 (m, 1H) 1.40 (s, 9H)。

[1598] 实施例 71. 制备 5-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-N-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酰胺 (化合物 IB-L0-2.34)。

[1599]



[1600] 部分 A. 制备 5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酸。

[1601] 向实施例 70, 部分 B 的产物 (300mg, 1.3mmol) 和 2-甲基-2-戊烯 (8ml) 的叔丁醇 (32ml) 溶液中加入含有磷酸二氢钠 (1.07g, 8.9mmol) 的次氯酸钠 (1.36g, 0.12mmol) 的 H₂O (12ml) 溶液, 混合物在室温下剧烈搅拌 20min。真空浓缩溶剂, 残余物用 H₂O 稀释, 用 EtOAc (3×) 萃取, 合并萃取物, 干燥 (Na₂SO₄), 真空浓缩, 得到标题化合物 (180mg, 56%)。

[1602] 部分 B. 制备 5-溴-N-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酰胺。

[1603] 向部分 A 的产物 (100mg, 0.42mmol) 的 CH₂Cl₂ (1.7ml) 溶液中加入羰基二咪唑 (67.3mg, 0.42mmol), 反应在室温下搅拌 2h。加入甲烷磺胺 (39.5mg, 0.42mmol) 和 DBU (62.5mg, 0.42mmol), 在室温下继续搅拌 2h。溶液用 CH₂Cl₂ 稀释, 用 1N HCl、盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 真空浓缩, 粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用 20% EtOAc/己烷洗脱, 得到标题化合物 (121mg, 92%)。

[1604] 部分 C. 制备 N-(甲基磺酰基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酰胺。

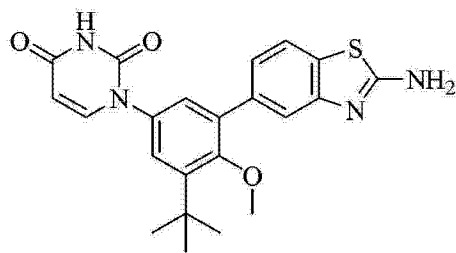
[1605] 使部分 B 的产物 (159mg, 0.5mmol) 经历实施例 42, 部分 B 的条件, 得到标题化合物 (144mg, 79%)。

[1606] 部分 D. 制备 5-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-N-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酰胺。

[1607] 使部分 C 的产物 (134mg, 0.34mmol) 经历实施例 42, 部分 C 的条件, 得到标题化合物 (14mg, 8%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.11 (m, 1H) 7.08-7.57 (m, 7H) 5.80 (dd, J = 7.91, 2.39Hz, 1H) 4.07 (dd, J = 9.01, 6.07Hz, 1H) 3.33 (s, 3H) 3.08 (s, 3H) 2.91-3.22 (m, 1H) 2.35-2.74 (m, 1H) 1.44 (s, 9H) 1.17-1.34 (m, 1H) 0.60-1.00 (m, 1H)。

[1608] 实施例 72. 制备 1-(3-(2-氨基苯并[d]噻唑-6-基)-5-叔丁基-4-甲氧基-苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (化合物 IB-L0-2.39)。

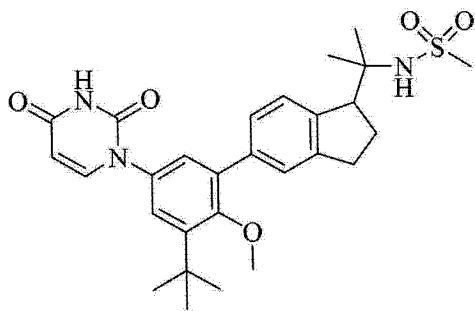
[1609]



[1610] 使用制备实施例 53 所述的过程,用 5-溴[d]噻唑-2-胺代替 6-溴苯并[d]噻唑-2-胺,制备标题化合物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 11.40(d, J = 1.84Hz, 1H) 8.40(s, 2H) 7.84(d, J = 8.09Hz, 1H) 7.78(d, J = 7.72Hz, 1H) 7.54(d, J = 1.47Hz, 1H) 7.27-7.32(m, 3H) 5.64(dd, J = 8.09, 2.21Hz, 1H) 3.27(s, 3H) 1.41(s, 9H)。

[1611] 实施例 73. 制备 N-(2-(5-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)丙-2-基)甲烷磺胺(化合物 IB-L0-2.29)。

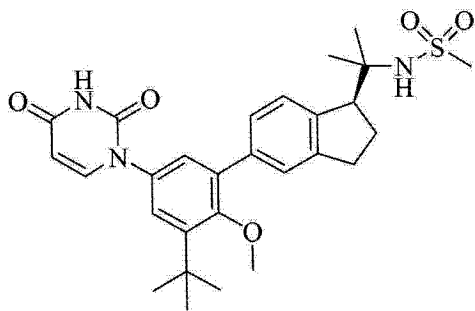
[1612]



[1613] 向实施例 45, 部分 D 的产物 (20mg, 0.038mmol) 的 1 : 1 苯 : MeOH(0.6ml) 溶液中加入氧化铂 (IV) (1mg)。得到的混合物在 1 大气压 H₂ 中在室温下搅拌 1h, 然后, 通过 Celite 过滤, 真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 使用 CHCl₃ 中的 3% MeOH 作为洗脱剂, 得到标题化合物, 为固体 (14mg, 70%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 11.39(s, 1H) 7.77(d, J = 7.72Hz, 1H) 7.58(d, J = 8.09Hz, 1H) 7.28-7.38(m, 2H) 7.21-7.26(m, 2H) 7.07(s, 1H) 5.63(d, J = 7.72Hz, 1H) 3.61(dd, J = 8.64, 5.33Hz, 1H) 3.25(s, 3H) 3.00(s, 3H) 2.75-2.98(m, 2H) 1.97-2.21(m, 2H) 1.40(s, 9H) 1.24(d, J = 8.46Hz, 6H)。

[1614] 实施例 74. 制备 (S)-N-(2-(5-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)丙-2-基)甲烷磺胺(化合物 IB-L0-2.22)。

[1615]

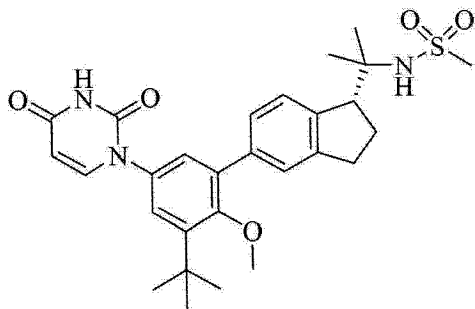


[1616] 使实施例 73 的产物 (10mg) 进行手性色谱 (Chiralpak AD-H 柱; 用 1 : 3

2-PrOH : 己烷 (0.1% TFA) 洗脱)。分离出较早的洗脱成分,得到标题化合物 (4.4mg)。¹H NMR 与实施例 73 的产物相同。

[1617] 实施例 75. 制备 (R)-N-(2-(5-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)丙-2-基)甲烷磺胺(化合物 IB-L0-2.37)。

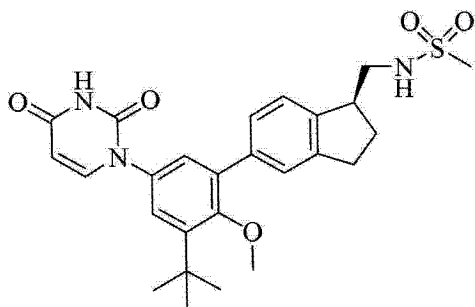
[1618]



[1619] 使实施例 73 的产物 (10mg) 进行手性色谱 (Chiralpak AD-H 柱; 用 1 : 3 2-PrOH : 己烷 (0.1% TFA) 洗脱)。分离出较晚的洗脱成分,得到标题化合物 (4.2mg)。¹H NMR 与实施例 73 的产物相同。

[1620] 实施例 76. 制备 (S)-N-((5-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)甲基)甲烷磺胺(化合物 IB-L0-2.9)。

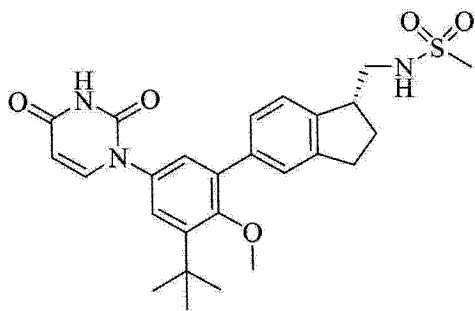
[1621]



[1622] 使实施例 70, 部分 F 的产物 (20mg) 进行手性色谱 (Chiralpak AD-H 柱; 用 1 : 4 2-PrOH : 己烷 (0.1% TFA) 洗脱)。分离出较早的洗脱成分,得到标题化合物 (5.3mg)。¹H NMR 与实施例 70, 部分 F 的产物相同。

[1623] 实施例 77. 制备 (R)-N-((5-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)甲基)甲烷磺胺(化合物 IB-L0-2.15)。

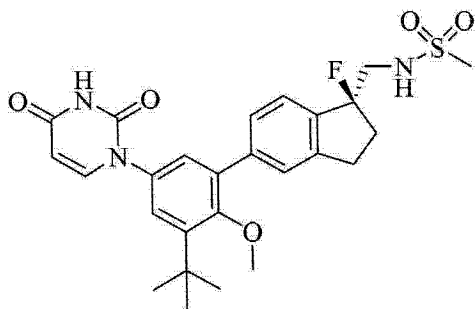
[1624]



[1625] 使实施例 70, 部分 F 的产物 (20mg) 进行手性色谱 (Chiralpak AD-H 柱; 用 1 : 4 2-PrOH : 己烷 (0.1% TFA) 洗脱)。分离出较晚的洗脱成分, 得到标题化合物 (5.7mg)。¹H NMR 与实施例 70, 部分 F 的产物相同。

[1626] 实施例 78. 制备 (S)-N-((5-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-1-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基)甲基)甲烷磺胺 (化合物 IB-L0-2.20)。

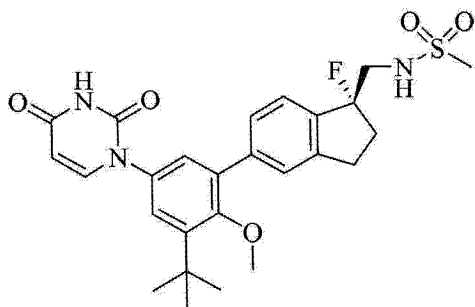
[1627]



[1628] 使实施例 61, 部分 H 的产物经历实施例 74 的条件, 得到标题化合物。¹H NMR 与实施例 61, 部分 H 的产物相同。

[1629] 实施例 79. 制备 (R)-N-((5-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-1-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基)甲基)甲烷磺胺 (化合物 IB-L0-2.10)。

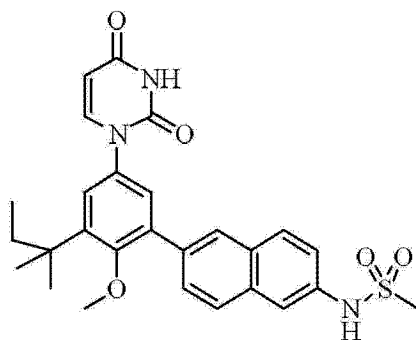
[1630]



[1631] 使实施例 61, 部分 H 的产物经历实施例 74 的条件, 得到标题化合物。¹H NMR 与实施例 61, 部分 H 的产物相同。

[1632] 实施例 80. 制备 N-(6-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-叔戊基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺 (化合物 IB-L0-2.52)。

[1633]



[1634] 部分 A. 制备 1-(3-叔丁基-5-碘-4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

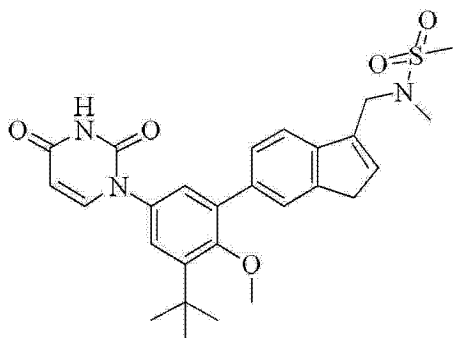
[1635] 根据实施例 C、部分 A、部分 B 和部分 C 的过程,使 2-叔戊基苯酚 (5.0g, 30mmol) 反应,提供标题产物,为无色固体。(6.7g, 56%, 3 步总产率)。

[1636] 部分 B. 制备 N-(6-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-叔戊基苯基)萘-2-基)甲烷磺胺。

[1637] 将部分 A 的产物 (100mg, 0.241mmol)、实施例 2A, 部分 B 的产物 (92mg, 0.266mmol)、碳酸钠 (38.4mg, 0.362mmol) 和 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物 (9.9mg, 0.012mmol) 溶解在甲苯 (4mL) 和乙醇 (4mL) 溶剂混合物中,用氮气喷射 10min,然后将混合物在 85℃ 下加热 18h。然后,向溶液中加入 CH₂Cl₂ (20mL),然后加入 1N HCl 水溶液 (10mL),分离有机层,加入 3-巯基丙基硅胶 (100mg) 和硫酸镁。浓缩溶液,通过硅胶柱色谱纯化,使用 CH₂Cl₂ 中的 3% MeOH 作为洗脱剂,提供标题化合物,为无色固体 (71mg, 58%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 11.41 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (t, J = 8.7Hz, 2H), 7.79 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.8, 1.6Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.8, 2.2Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.6Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 8.1, 1.6Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.38 (s, 6H), 0.73 (t, J = 7.5Hz, 3H)。

[1638] 实施例 81. 制备 N-((6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-1H-茚-3-基)甲基)-N-甲基甲烷磺胺 (化合物 IB-L0-2.16)。

[1639]



[1640] 部分 A. 制备 N-甲基-N-((6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-茚-3-基)甲基)甲烷磺胺。

[1641] 向实施例 49, 部分 E 的产物 (210mg, 0.60mmol) 的无水 THF (5mL) 溶液中加入 1.0M 的双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的甲苯 (0.60mL, 0.60mmol) 溶液,得到的混合物在室温下

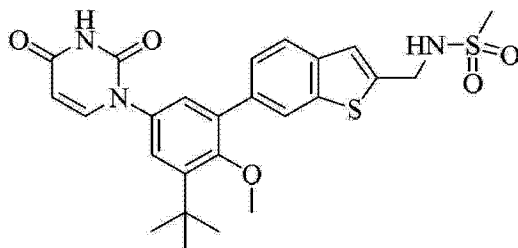
搅拌 5min。加入碘甲烷 (0.075ml, 1.20mmol), 混合物在室温下搅拌 2h, 在乙酸乙酯和水之间分配。有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用己烷中的乙酸乙酯梯度 (10% ~ 25%) 洗脱, 得到标题化合物, 为固体 (125mg, 57%)。

[1642] 部分 B. 制备 N-((6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-1H-茚-3-基)甲基)-N-甲基甲烷磺胺。

[1643] 用氮气冲洗实施例 C 的产物 (60.0mg, 0.15mmol)、部分 A 的产物 (54.5mg, 0.15mmol)、磷酸钾 (66.9mg, 0.315mmol)、PA-Ph (CAS97739-46-3, 1.32mg, 4.5 μ mol) 和三(二苄叉丙酮)二钯 (0) (1.37mg, 1.5 μ mol) 的四氢呋喃 (3.0ml) 和水 (1.0ml) 的混合物 30min。在 50℃ 下搅拌混合物 2h, 然后, 在乙酸乙酯和 1M HCl 之间分配。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤。滤液用 3-巯基丙基官能化的硅胶处理, 通过 Celite 过滤, 真空浓缩。粗产物通过 C-18 逆相硅胶上的柱色谱纯化, 使用 10-100% 的水中乙腈 (0.1% TFA) 溶剂梯度, 得到标题化合物, 为固体 (19mg, 24%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.40 (d, J = 1.84Hz, 1H) 7.78 (d, J = 7.72Hz, 1H) 7.65 (m, 2H) 7.49 (dd, J = 7.72, 1.47Hz, 1H) 7.26 (m, 2.57Hz, 2H) 6.63 (s, 1H) 5.64 (dd, J = 7.72, 2.21Hz, 1H) 4.26 (s, 2H) 3.51 (s, 2H) 3.26 (s, 3H) 3.01 (s, 3H) 2.72 (s, 3H) 1.41 (s, 9H)。

[1644] 实施例 82. 制备 N-((6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)苯并[b]噻吩-2-基)甲基)甲烷磺胺 (化合物 IB-L0-2.40)。

[1645]



[1646] 部分 A. 制备 6-溴苯并[b]噻吩-2-甲酸乙酯。

[1647] 向 4-溴-2-氟苯甲醛 (1.02g, 4.83mmol) 的 DMSO (4mL) 溶液中加入 2-巯基乙酸乙酯 (0.58mL, 5.31mmol), 然后加入 Et₃N (1.35mL, 9.65mmol), 混合物在 80℃ 下加热 3h。得到的深色混合物倒进水 (50mL) 中, 用 EtOAc (2×50mL) 萃取。合并有机萃取物, 用 10% NaCl 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩, 得到标题化合物, 为浅黄色蜡状固体 (1.29g, 94%)。

[1648] 部分 B. 制备 (6-溴苯并[b]噻吩-2-基) 甲醇。

[1649] 在 0℃ 下向部分 A 的产物 (0.82g, 2.88mmol) 的 Et₂O (20mL) 溶液中滴加 1M 氢化铝锂的 Et₂O (3.16mL, 3.16mmol) 溶液, 得到的浆液在 5-10℃ 下搅拌 1h。浆液用 0.3mL H₂O, 0.3mL 15% NaOH 水溶液、0.7mL H₂O 处理, 搅拌 30min, 过滤, 真空浓缩, 得到标题化合物, 为无色固体 (0.58g, 83%)。

[1650] 部分 C. 制备 6-溴-2-(溴甲基)苯并[b]噻吩。

[1651] 将部分 B 的产物 (85mg, 0.35mmol)、N-溴琥珀酰亚胺 (74mg, 0.413mmol) 和三苯基膦 (106mg, 0.403mmol) 的 CH₂Cl₂ (2mL) 混合物在室温下搅拌 2h。反应混合物用 50mL CH₂Cl₂ 稀释, 用水、10% NaHCO₃ 和 10% NaCl 洗涤, 用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩。残余物通过

硅胶柱色谱纯化,用9:1 己烷:EtOAc洗脱,得到标题化合物,为白色固体(96mg,89%)。

[1652] 部分D. 制备N-(4-甲氧基苄基)甲烷磺胺。

[1653] 向(4-甲氧基苄基)甲胺(1.317g,9.60mmol)的CH₂Cl₂(10mL)溶液中滴加甲烷磺酰氯(0.34mL,4.36mmol)。混合物在室温下搅拌2h。反应混合物用50mL CH₂Cl₂稀释,用1N H₃PO₄、10% NaCl洗涤,用无水MgSO₄干燥,过滤,真空浓缩,得到标题化合物,为白色固体(0.84g,89%)。

[1654] 部分E. 制备N-((6-溴苯并[b]噻吩-2-基)甲基)-N-(4-甲氧基苄基)-甲烷磺胺。

[1655] 将部分D的产物(0.223g,1.037mmol)的EtOH(2mL)和1.0M NaOH(1.1mL,1.1mmol)溶液加到含有部分C的产物(0.317g,1.037mmol)的EtOH(4mL)浆液中。得到的浆液回流下加热1h,然后,真空浓缩,得到糊状固体。将该残余物在40mL水和40mL EtOAc之间分配。有机层用1N H₃PO₄、10% NaHCO₃、10% NaCl洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,真空浓缩,留下黄色油。粗产物通过硅胶柱色谱纯化,用CH₂Cl₂洗脱,得到标题化合物,为无色固体(0.15g,33%)。

[1656] 部分F. 制备N-(4-甲氧基苄基)-N-((6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯并[b]噻吩-2-基)甲基)甲烷磺胺。

[1657] 使部分E的产物(0.15g,0.34mmol)经历用于制备实施例42,部分B的条件,得到标题化合物,为无色固体(0.121g,73%)。

[1658] 部分G. 制备N-((6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苄基)苯并[b]噻吩-2-基)甲基)-N-(4-甲氧基苄基)甲烷磺胺。

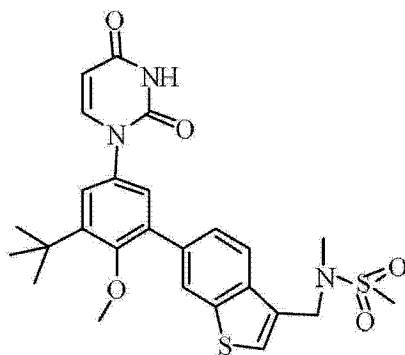
[1659] 使部分F的产物(24mg,0.049mmol)经历用于制备实施例42,部分C的条件,得到标题化合物,为无色固体(20mg,65%)。

[1660] 部分H. 制备N-((6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苄基)苯并[b]噻吩-2-基)甲基)甲烷磺胺。

[1661] 将部分G的产物(14mg,0.022mmol)的CH₂Cl₂(0.3mL)和TFA(0.3mL)溶液在室温下搅拌4h,然后,真空浓缩。残余物在10mL CH₂Cl₂和2mL 10% NaHCO₃水溶液之间分配,真空浓缩有机层。粗产物通过硅胶柱色谱纯化,用99:1 CH₂Cl₂:MeOH洗脱,得到标题化合物,为无色固体(5mg,44%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 11.40(s, 1H) 8.09(s, 1H) 7.82-7.97(m, 3H) 7.79(d, J = 7.72Hz, 1H) 7.47-7.63(m, 1H) 7.40(s, 1H) 7.26-7.34(m, 1H) 5.64(d, J = 7.72Hz, 1H) 4.48(d, J = 5.88Hz, 2H) 3.23(s, 3H) 2.95(s, 3H) 1.41(s, 9H)。

[1662] 实施例83. 制备N-((6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苄基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-N-甲基甲烷磺胺(化合物IB-L0-2.21)。

[1663]



[1664] 部分 A. 制备 N-((6-溴苯并 [b] 噻吩 -3-基) 甲基)-N-甲基甲烷磺酰胺。

[1665] 将实施例 46, 部分 D 的产物 (0.100g, 0.382mmol)、N-甲基甲烷磺胺 (45.9mg, 0.421mmol) 和碳酸钾 (0.127g, 0.918mmol) 的 N,N-二甲基乙酰胺 (5mL) 的混合物在 80℃ 下搅拌 11h, 冷却到室温, 在乙醚和水 (3×) 之间分配, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩, 得到标题化合物, 为无色蜡状固体 (0.128g, 定量的)。

[1666] 部分 B. 制备 N-甲基-N-((6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基) 苯并 [b] 噻吩-3-基) 甲基) 甲烷磺胺。

[1667] 使部分 A 的产物 (0.128g, 0.382mmol) 经历用于制备实施例 42, 部分 B 的条件, 得到标题化合物, 为无色晶体固体 (0.120g, 82%)。

[1668] 部分 C. 制备 N-((6-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基) 苯并 [b] 噻吩-3-基) 甲基)-N-甲基甲烷磺胺。

[1669] 使部分 B 的产物 (50.6mg, 0.133mmol) 经历用于制备实施例 49, 部分 F 的条件, 得到标题化合物, 为无色固体 (61.5mg, 88%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.41 (s, 1H) 8.17 (d, J = 1.47Hz, 1H) 8.09 (d, J = 8.09Hz, 1H) 7.74-7.85 (m, 2H) 7.63 (dd, J = 8.46, 1.47Hz, 1H) 7.29-7.36 (m, 2H) 5.65 (d, J = 7.72Hz, 1H) 4.52 (s, 2H) 3.24 (s, 3H) 3.03 (s, 3H) 2.70 (s, 3H) 1.42 (s, 9H)。

[1670] 使用上述讨论制备以下化合物:

[1671] N-(2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-1H-苯并 [d] 咪唑-5-基)-N-(甲基磺酰基) 甲烷磺胺 (化合物 IA-L0-2.10)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.45 (s, 9H) 2.73 (t, J = 6.62Hz, 2H) 3.48 (s, 3H) 3.56 (s, 6H) 3.83 (t, J = 6.80Hz, 2H) 4.05 (s, 1H) 7.38 (dd, J = 8.46, 1.84Hz, 1H) 7.46 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.71 (d, J = 8.46Hz, 1H) 7.76 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.82 (d, J = 1.84Hz, 1H) 10.41 (s, 1H)

[1672] N-((6-(3-叔丁基-2-氯-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基) 苯基) 苯并 [b] 噻吩-3-基) 甲基) 甲烷磺胺 (化合物 IB-L0-2.35)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.52 (s, 9H) 2.95 (s, 3H) 4.44 (d, J = 5.88Hz, 2H) 5.68 (d, J = 8.09Hz, 1H) 7.40 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.46 (dd, J = 8.09, 1.47Hz, 1H) 7.56 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.62 (t, J = 6.07Hz, 1H) 7.72 (s, 1H) 7.83 (d, J = 8.09Hz, 1H) 8.01 (m, 2H) 11.46 (s, 1H)。

[1673] 1-(3-叔丁基-5-(2-氯苯并 [d] 噻唑-6-基)-4-甲氧基苯基) 嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮 (化合物 IB-L0-2.38)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.41 (s, 9H) 3.24 (s, 3H) 5.65 (dd, J = 8.09, 2.21Hz, 1H) 7.34 (s, 2H) 7.73 (dd, J = 8.64, 1.65Hz, 1H) 7.79 (d, J = 8.09Hz, 1H) 8.07 (d, J = 8.46Hz, 1H) 8.30 (d, J = 1.84Hz, 1H) 11.42 (d, J = 1.84Hz, 1H)

[1674] N-(2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)喹啉-6-基)甲烷磺胺(化合物 IB-L0-2.48)。

[1675] 1-(3-叔丁基-4-甲氧基-5-(1-氧代-2,3-二氢-1H-茚-5-基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物 IB-L0-2.50)。

[1676] N,N'-(6,6'-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-1,3-亚苯基)双(萘-6,2-diyl))二甲烷磺胺(化合物 IB-L0-2.76)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.08(s, 6H) 3.13(s, 3H) 5.72(d, J = 8.18Hz, 1H) 7.43(dd, J = 8.46, 1.84Hz, 2H) 7.59(s, 2H) 7.79(m, 4H) 7.96(m, 5H) 8.14(s, 2H) 10.05(s, 2H) 11.48(s, 1H)。

[1677] HCV 聚合酶抑制分析

[1678] 在室温下用 20mM Tris-Cl pH 7.4、2mM MnCl₂、1mM 二硫代苏糖醇、1mM 乙二胺四乙酸(EDTA)、60 ~ 125 μM GTP 和 20 ~ 50nM Δ21NS5B(HCV Strain 1B(BK, Genbank 登录号 M58335, 或 H77, Genbank 登录号 AF011751)) 培养跨越抑制剂中的抑制剂的 IC₅₀ 的两倍系列稀释液(分数抑制试验)或更窄范围的稀释液(紧密结合分析)15min。通过加入 20 μM MCTP、20 μM ATP、1 μM ³H-UTP(10mCi/μmol)、5nM 模板 RNA 和 0.1U/μl RNase 抑制剂(RNasin, Promega)启动反应,室温下进行 2 ~ 4h。反应体积为 50 μl。通过加入 10mM Tris-Cl pH 8.0、1mM EDTA 中的 1 体积 4mM 精胺终止反应。在室温下培养至少 15min 后,通过 96 孔形式的 GF/B 过滤器(Millipore)过滤,捕集析出的 RNA。用每种 200 μl 的 2mM 精胺、10mM Tris-Cl pH 8.0、1mM EDTA 洗涤滤板三次,用乙醇洗涤两次。风干后,将 30 μl 的 Microscint 20 闪烁鸡尾酒(Packard)加到每个孔中,通过闪烁计数测定留存的 cpm(每分钟的计数)。使用未控制的对照和完全抑制的对照样品确定曲线的最小值和最大值,通过两个变量的非线性回归方程计算 IC₅₀ 值。对在分数抑制分析中表现出 IC₅₀ 值小于 0.005 μM 的那些化合物进行紧密结合分析,以便更精确地测量 IC₅₀ 值。相对于抑制剂浓度绘制留存的 cpm,使用非线性回归(参考 1)来拟合成方程 1,以得到 IC₅₀ 值:

[1679] 留存的 cpm = A[sqrt{(IC₅₀+I_t-E_t)²+4*IC₅₀*E_t)-(IC₅₀+I_t-E_t)](方程 1)

[1680] 其中 A = Vmax[S]/2(Km+[S]); I_t = 总抑制剂浓度,和 E_t = 酶的总活性浓度。

[1681] 参考, Morrison, J. F. 和 S. R. Stone, 1985。通过缓慢和紧密结合抑制剂来研究和分析酶抑制的方法。Comments Mol. Cell. Biophys. 2 :347-368。

[1682] 使用的模板 RNA 序列为:5' -GGGCGAAUUG GGCCUCUAG AUGCAUGCUC GAGCGGCCGC CAGUGUGAUG GAUAUCUGCA GAAUUCGCCC UUGGUGGCUC CAUCUUAGCC CUAGUCACGG CUAGCUGUGA AAGGUCCGUG AGCCGCUUGA CUGCAGAGAG UGCUGAUACU GGCCUCUCUG CAGAUCAAGUC-3'。

[1683] 当使用上述方法测试时,本发明的化合物抑制 HCV 聚合酶 1A 和 / 或 1B。下表中的说明如下:A--IC₅₀ ≤ 0.01 μM; B--0.1 μM ≥ IC₅₀ > 0.01 μM; C--1 μM ≥ IC₅₀ > 0.1 μM; 和 D--IC₅₀ > 1 μM; ND- 未测定。

[1684] 表 IC₅₀

[1685]

化合物	1a	1b	化合物	1a	1b
			IA-L0-2.1	C	C

IA-L0-2. 2	B	B	IA-L0-2. 3	C	C
IA-L0-2. 4	B	B	IA-L0-2. 5	C	C
IA-L0-2. 6	C	C	IA-L0-2. 7	C	C
IA-L0-2. 8	B	B	IA-L0-2. 9	A	A

[1686]

IA-L0-2. 10	D	D	IB-L0-2. 1	C	C
IB-L0-2. 2	C	C	IB-L0-2. 3	A	A
IB-L0-2. 4	A	A	IB-L0-2. 5	B	B
IB-L0-2. 6	B	B	IB-L0-2. 7	B	B
IB-L0-2. 8	B	B	IB-L0-2. 9	A	A
IB-L0-2. 10	A	B	IB-L0-2. 11	A	A
IB-L0-2. 12	A	B	IB-L0-2. 13	A	B
IB-L0-2. 14	A	A	IB-L0-2. 15	A	B
IB-L0-2. 16	A	B	IB-L0-2. 17	A	B
IB-L0-2. 18	A	B	IB-L0-2. 19	A	B
IB-L0-2. 20	A	B	IB-L0-2. 21	B	B
IB-L0-2. 22	B	B	IB-L0-2. 23	B	A
IB-L0-2. 24	B	B	IB-L0-2. 25	B	B
IB-L0-2. 26	B	B	IB-L0-2. 27	B	B
IB-L0-2. 28	B	B	IB-L0-2. 29	B	B
IB-L0-2. 30	B	B	IB-L0-2. 31	B	B
IB-L0-2. 32	B	B	IB-L0-2. 33	B	B
IB-L0-2. 34	B	B	IB-L0-2. 35	B	B
IB-L0-2. 36	B	C	IB-L0-2. 37	C	C

IB-L0-2. 38	C	B	IB-L0-2. 39	C	C
IB-L0-2. 40	C	C	IB-L0-2. 41	C	C
IB-L0-2. 42	C	C	IB-L0-2. 43	C	C
IB-L0-2. 44	C	C	IB-L0-2. 45	C	C
IB-L0-2. 46	C	C	IB-L0-2. 47	D	D
IB-L0-2. 48	D	D	IB-L0-2. 49	D	D
IB-L0-2. 50	B	B	IB-L0-2. 51	A	B
IB-L0-2. 52	A	B	IB-L0-2. 53	A	B
IB-L0-2. 54	A	B	IB-L0-2. 55	A	B
IB-L0-2. 56	A	B	IB-L0-2. 57	A	B
IB-L0-2. 58	A	B	IB-L0-2. 59	A	B
IB-L0-2. 60	A	B	IB-L0-2. 61	A	B

[1687]

IB-L0-2. 62	B	B	IB-L0-2. 63	B	B
IB-L0-2. 64	B	B	IB-L0-2. 65	B	A
IB-L0-2. 66	B	B	IB-L0-2. 67	B	B
IB-L0-2. 68	B	B	IB-L0-2. 69	B	B
IB-L0-2. 70	B	C	IB-L0-2. 71	C	C
IB-L0-2. 72	C	C	IB-L0-2. 73	C	C
IB-L0-2. 74	C	C	IB-L0-2. 75	C	D
IB-L0-2. 76	C	D	IB-L0-2. 77	D	D
IB-L0-2. 78	D	D	IB-L0-2. 79	B	B

[1688] HCV 聚合酶复制分析

[1689] 在细胞培养中使用两个稳定的亚基因复制子细胞系来进行化合物表征：一个细胞系来源于基因型 1a-H77，一个细胞系来源于基因型 1b-Con1（从 Apath, LLC, St. Louis, MO 获得）。所有的复制子结构是双顺反子亚基因复制子，与 Bartenschlager 及合作者（Lohmann

等人,Replication of Subgenomic Hepatitis C RNAs in a Hepatoma Cell Line,SCIENCE 285:110-3(1999)) 的相似。基因型 1a 复制子结构含有来源于 HCV 的 H77 株 (1a-H77) 的 NS3-NS5B 编码区 (Blight 等人,Efficient Replication of Hepatitis C Viruses Genotype 1a RNAs in Cell Culture, J. VIROL. 77:3181-90(2003))。复制子还具有萤火虫荧光素酶报告子和新霉素磷酸转移酶 (Neo) 选择性标记。这两个编码区由 FMDV 2a 蛋白酶分离,包括双顺反子复制子结构的第一顺反子与加入适应性突变 E1202G、K1691R、K2040R 和 S2204I 的含有 NS3-NS5B 编码区的第二顺反子。1b-Con1 复制子结构与 1a-H77 复制子相同,除了 NS3-NS5B 编码区来源于 1b-Con1 株,适应性突变是 E1202G、T1280I 和 S2204I。复制子细胞系保持在含有 10% (v/v) 胎牛血清 (FBS)、100IU/ml 青霉素、100mg/ml 链霉素 (Invitrogen) 和 200mg/ml G418 (Invitrogen) 的 Dulbecco 的改进 Eagles 培养基 (DMEM) 中。

[1690] 通过测量荧光素酶报告子基因的活性,来测定化合物对 HCV 复制的抑制效果。简言之,含有复制子的细胞被种入 100 μ l 含有 5% FBS 的 DMEM 的 96 孔板,密度为 5000 个细胞/孔。16-24 小时后,化合物在二甲亚砜 (DMSO) 中稀释,生成一系列 8.5-log 稀释的 200 倍储液。然后,稀释系列在含有 5% FBS 的培养基中再稀释 100 倍。将含有抑制剂的培养基加到已经含有 100 μ l 含有 5% FBS 的 DMEM 的过夜细胞培养板中。在测量在人血浆存在下的抑制活性的分析中,用含有 40% 人血浆和 5% FBS 的 DMEM 替换来自过夜细胞培养板的培养基。细胞在组织培养孵化器中培养 3 天,然后裂解进行 RNA 提取。为进行荧光素酶检测,将 30 μ l 的被动裂解缓冲液 (Promega) 加到每个孔中,然后,将板摇晃下培养 15min,以使细胞裂解。将荧光素溶液 (50 ~ 100ul, Promega) 加到每个孔中,使用 Victor II 光度计 (Perkin-Elmer) 测定荧光素酶的活性。对于每个化合物浓度计算 HCV RNA 复制的抑制百分比,使用拟合成 4 参数对数方程的非线性回归曲线和 GraphPad Prism 4 软件计算 EC_{50} 值。

[1691] 当使用上述方法测试时,本发明的化合物抑制 HCV 聚合酶 1A 和 / 或 1B。下表中的说明如下: A-- $EC_{50} \leq 0.01 \mu M$; B-- $0.1 \mu M \geq EC_{50} > 0.01 \mu M$; C-- $1 \mu M \geq EC_{50} > 0.1 \mu M$; 和 D-- $EC_{50} > 1 \mu M$; ND- 未测定。

[1692] 表 EC_{50}

[1693]

化合物	1a	1b	化合物	1a	1b
			IA-L0-2.1	D	D
IA-L0-2.2	C	B	IA-L0-2.3	C	C
IA-L0-2.4	D	C	IA-L0-2.5	D	D
IA-L0-2.6	D	D	IA-L0-2.7	D	C
IA-L0-2.8	C	B	IA-L0-2.9	A	A
IA-L0-2.10	ND	ND	IB-L0-2.1	D	C

IB-L0-2. 2	D	D	IB-L0-2. 3	A	A
IB-L0-2. 4	ND	A	IB-L0-2. 5	B	A
IB-L0-2. 6	C	B	IB-L0-2. 7	C	B
IB-L0-2. 8	ND	B	IB-L0-2. 9	A	A
IB-L0-2. 10	A	A	IB-L0-2. 11	B	A
IB-L0-2. 12	B	A	IB-L0-2. 13	B	A
IB-L0-2. 14	C	B	IB-L0-2. 15	C	B
IB-L0-2. 16	C	A	IB-L0-2. 17	B	A
IB-L0-2. 18	C	B	IB-L0-2. 19	B	B
IB-L0-2. 20	C	B	IB-L0-2. 21	C	B
IB-L0-2. 22	C	B	IB-L0-2. 23	C	B

[1694]

IB-L0-2. 24	B	B	IB-L0-2. 25	C	B
IB-L0-2. 26	D	C	IB-L0-2. 27	C	B
IB-L0-2. 28	D	C	IB-L0-2. 29	C	B
IB-L0-2. 30	C	B	IB-L0-2. 31	C	B
IB-L0-2. 32	C	B	IB-L0-2. 33	C	C
IB-L0-2. 34	D	C	IB-L0-2. 35	D	C
IB-L0-2. 36	C	B	IB-L0-2. 37	D	C
IB-L0-2. 38	D	D	IB-L0-2. 39	D	C
IB-L0-2. 40	D	C	IB-L0-2. 41	C	C
IB-L0-2. 42	C	C	IB-L0-2. 43	D	C
IB-L0-2. 44	D	D	IB-L0-2. 45	D	C
IB-L0-2. 46	ND	ND	IB-L0-2. 47	ND	ND

IB-L0-2. 48	ND	ND	IB-L0-2. 49	ND	ND
IB-L0-2. 50	C	C	IB-L0-2. 51	B	A
IB-L0-2. 52	B	A	IB-L0-2. 53	B	B
IB-L0-2. 54	B	B	IB-L0-2. 55	B	A
IB-L0-2. 56	C	A	IB-L0-2. 57	C	B
IB-L0-2. 58	B	A	IB-L0-2. 59	C	B
IB-L0-2. 60	C	B	IB-L0-2. 61	C	B
IB-L0-2. 62	C	B	IB-L0-2. 63	C	B
IB-L0-2. 64	C	A	IB-L0-2. 65	C	B
IB-L0-2. 66	C	B	IB-L0-2. 67	C	B
IB-L0-2. 68	D	C	IB-L0-2. 69	C	B
IB-L0-2. 70	D	C	IB-L0-2. 71	C	B
IB-L0-2. 72	D	C	IB-L0-2. 73	C	C
IB-L0-2. 74	D	C	IB-L0-2. 75	D	D
IB-L0-2. 76	ND	ND	IB-L0-2. 77	ND	ND
IB-L0-2. 78	ND	ND	IB-L0-2. 79	C	C

[1695] *****

[1696] 上文所引用的所有参考文件（专利和非专利）均通过引用合并入本专利申请。对这些参考文件的讨论只是为了概述其作者的断言，并不承认任何参考文件（或任何参考文件的部分）是相关的现有技术（或根本不是现有技术）。申请人有权对所引用参考文件的准确性和针对性提出质疑。

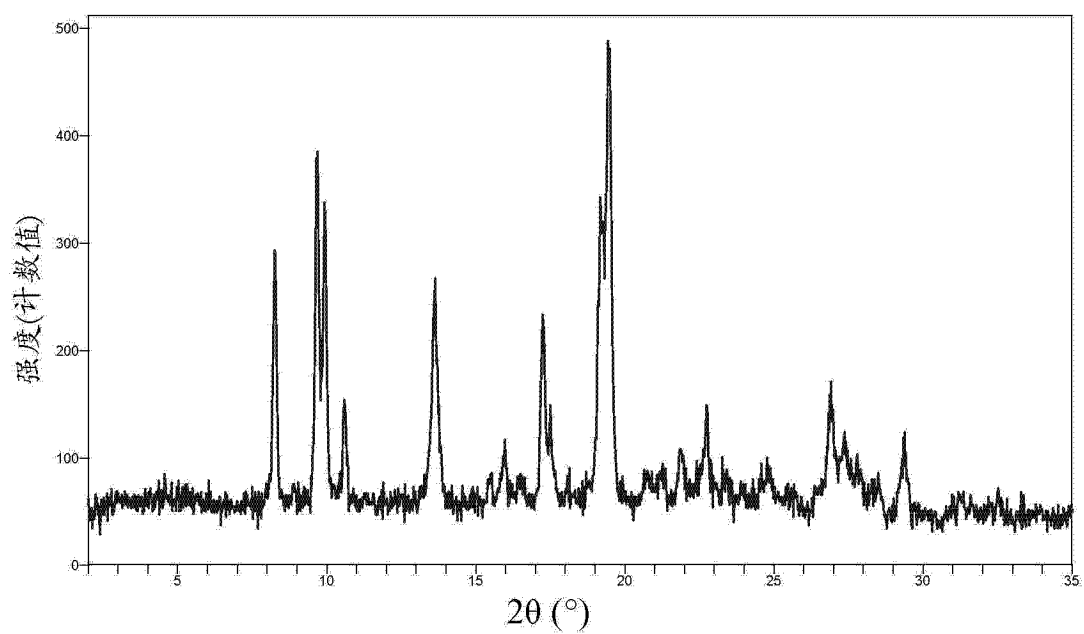


图 1

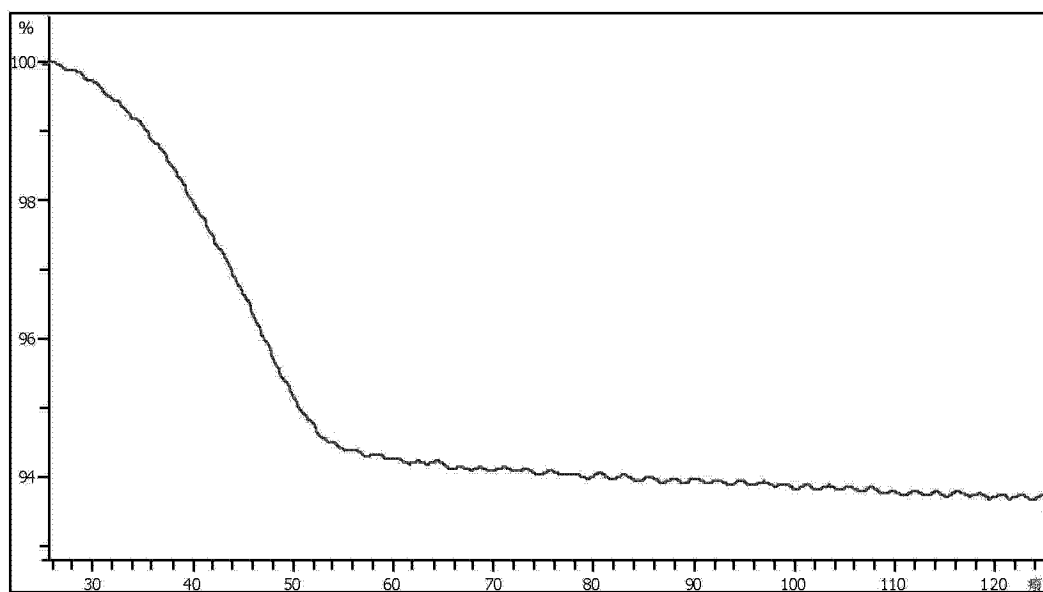


图 2

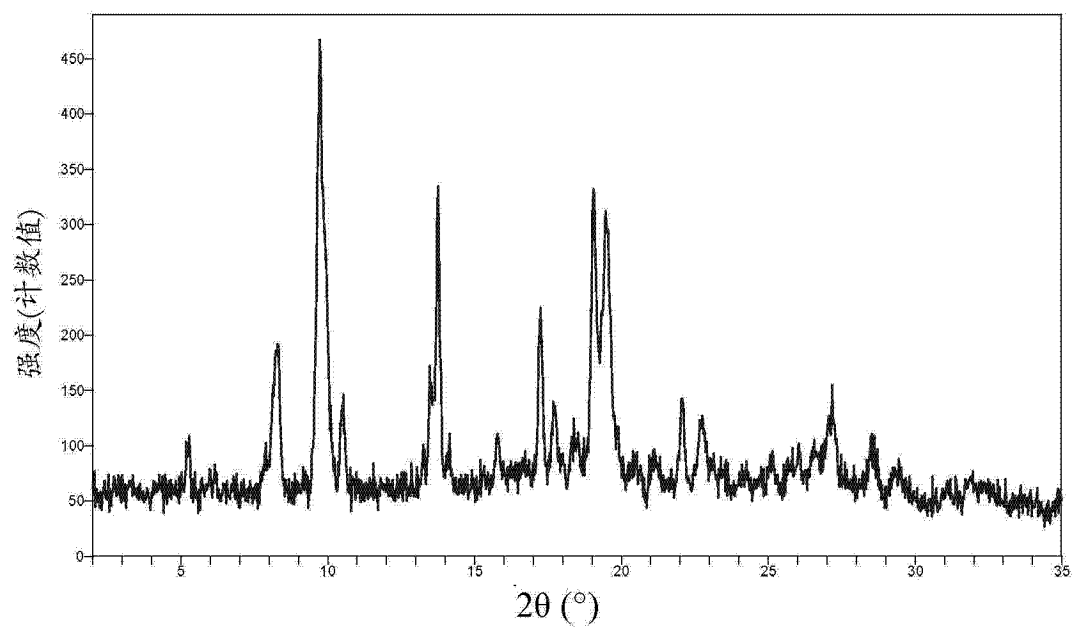


图 3

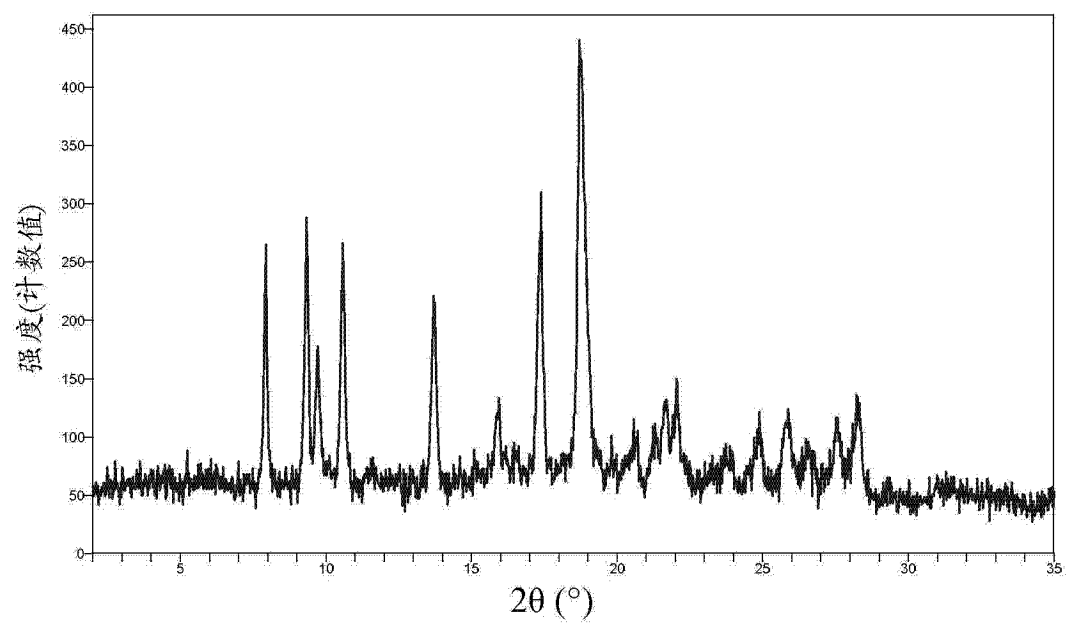


图 4

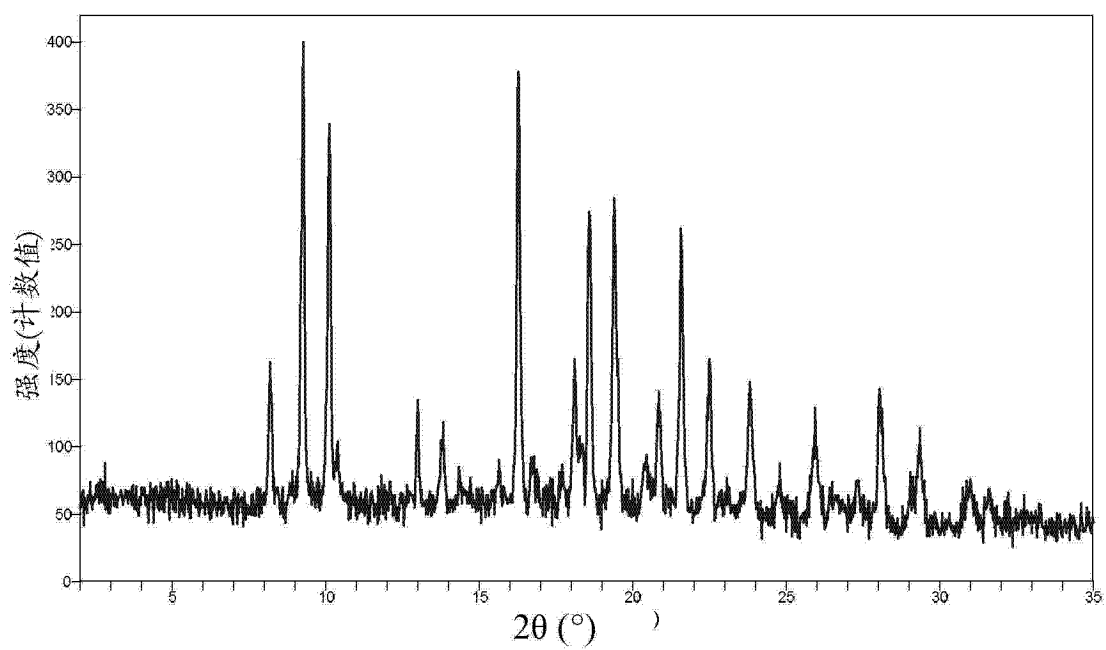


图 5

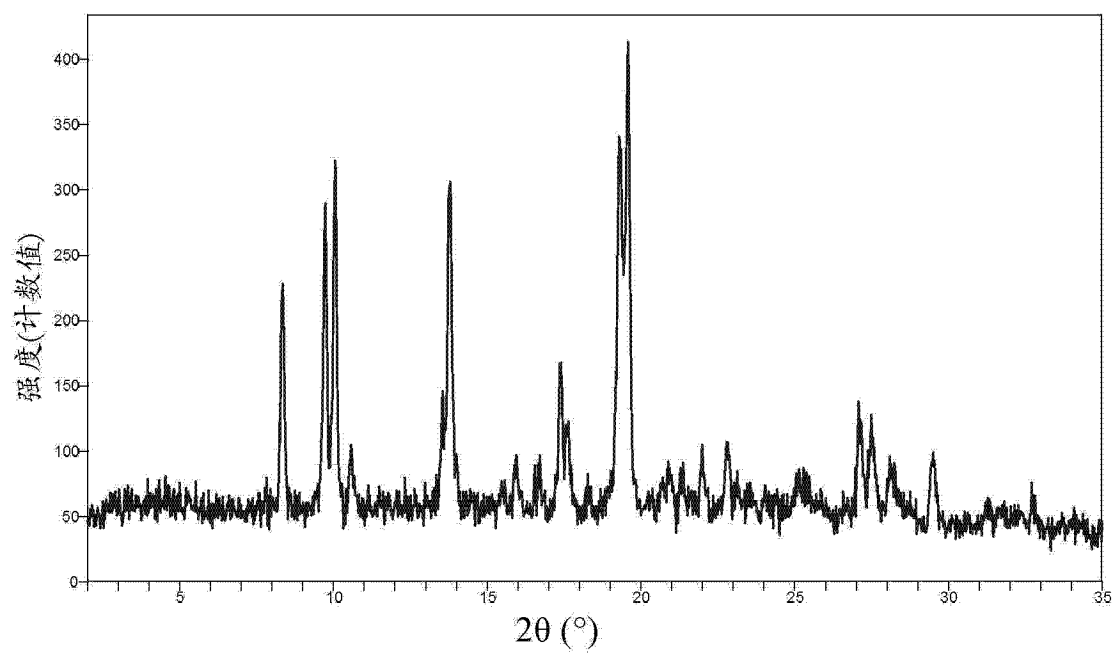


图 6

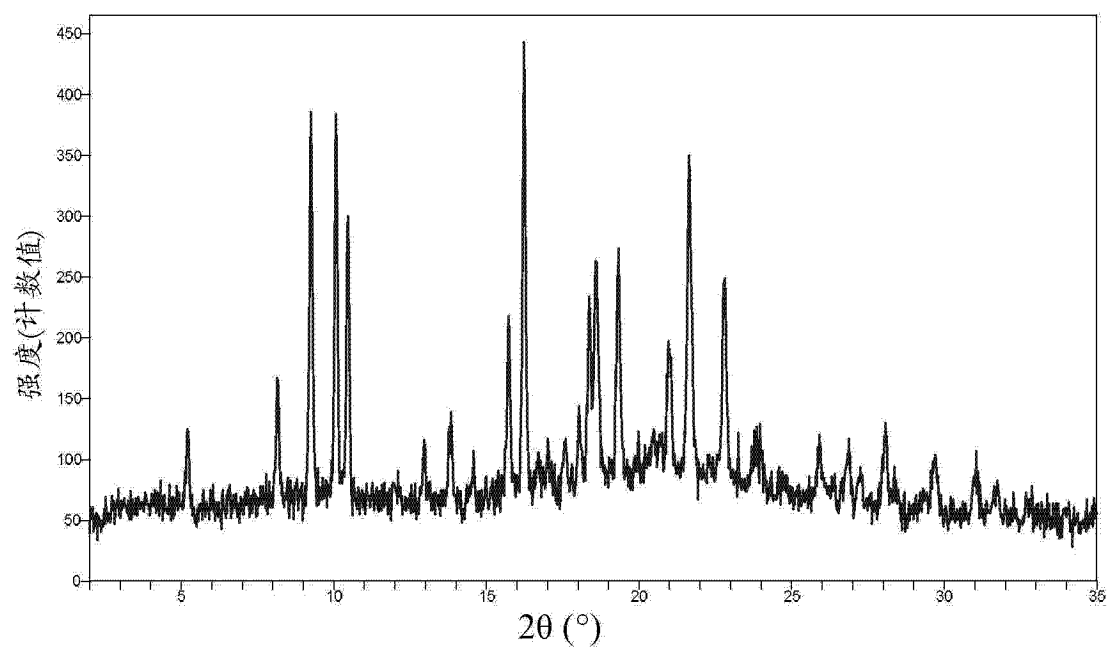


图 7

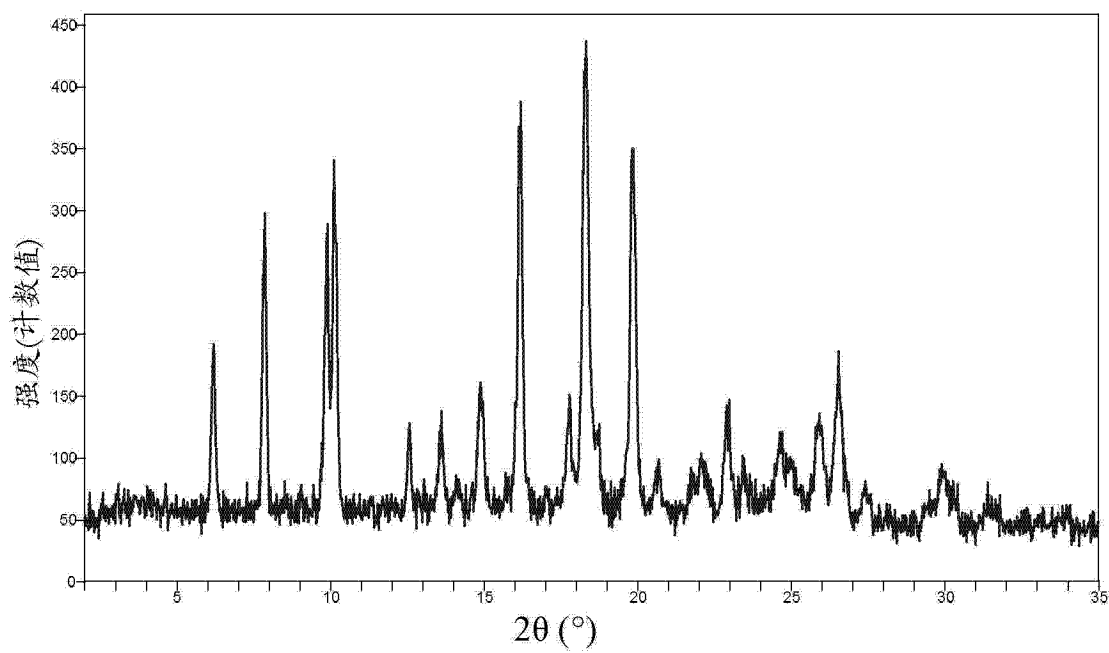


图 8

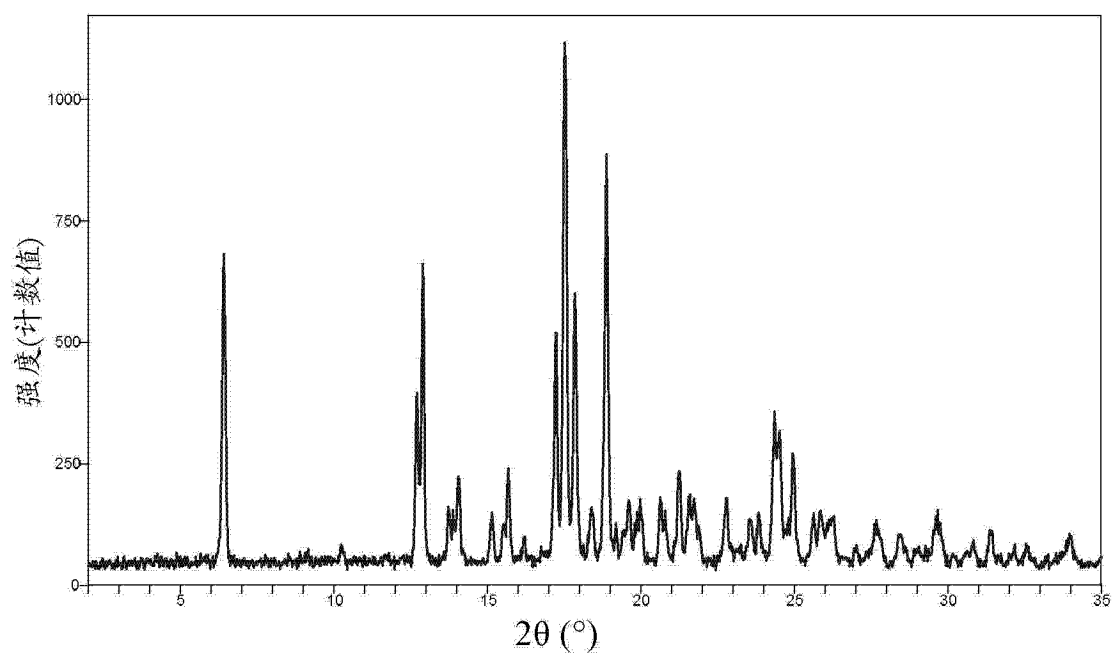


图 9

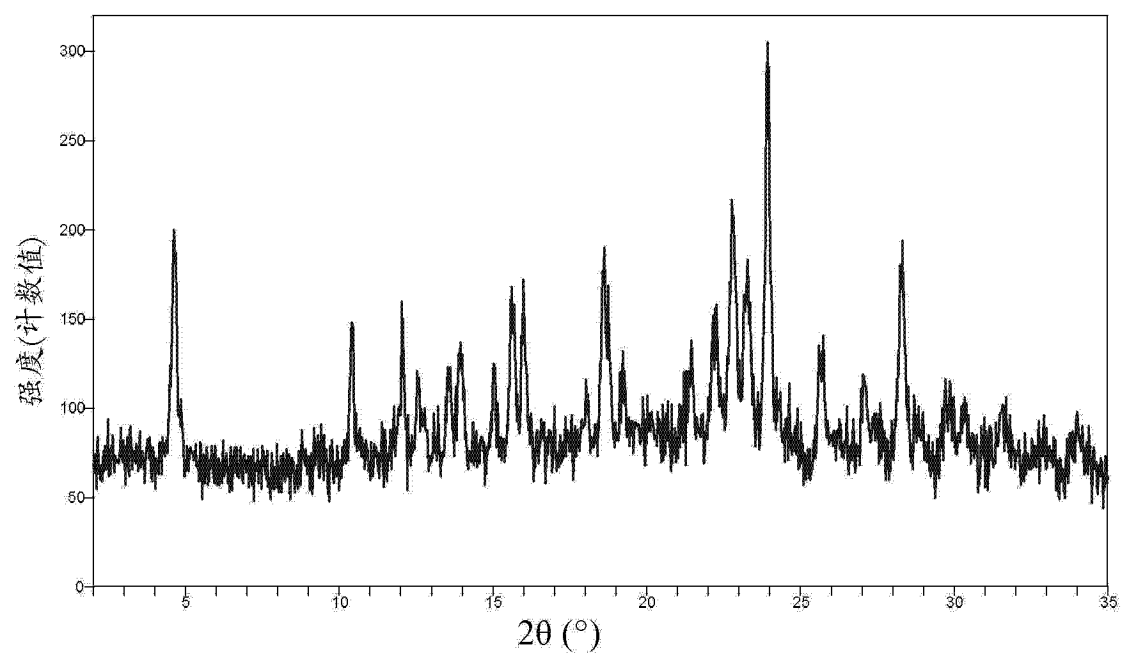


图 10

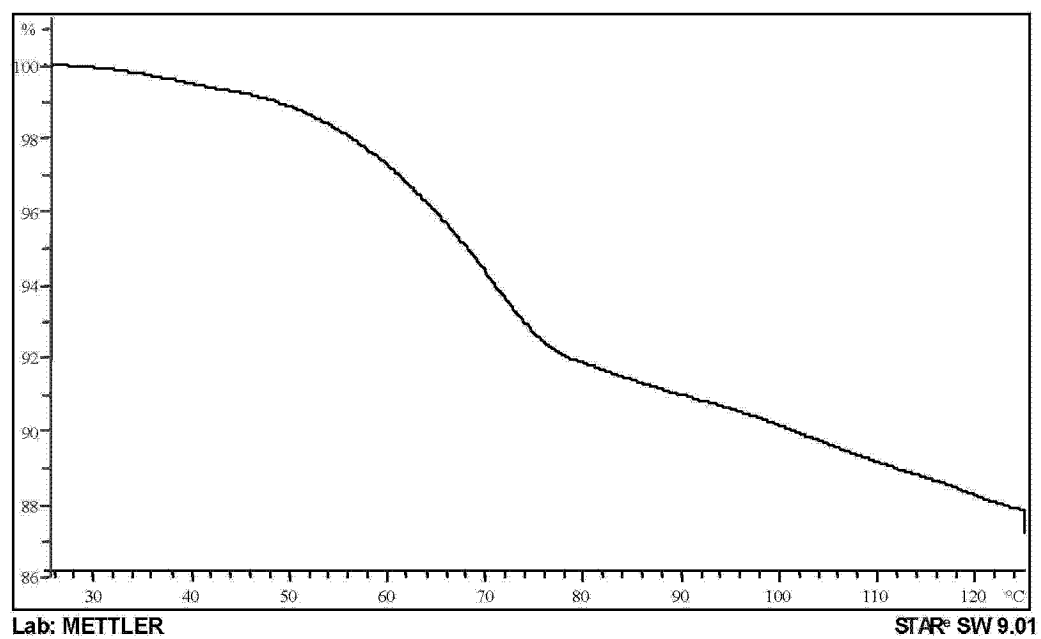


图 11

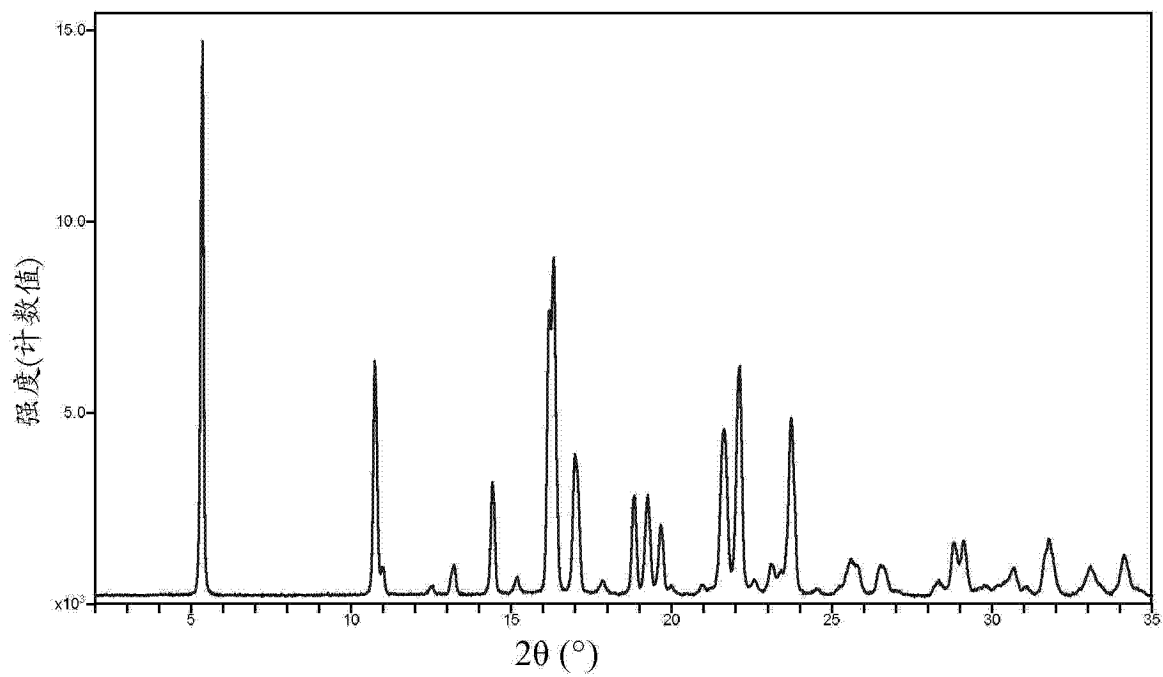


图 12

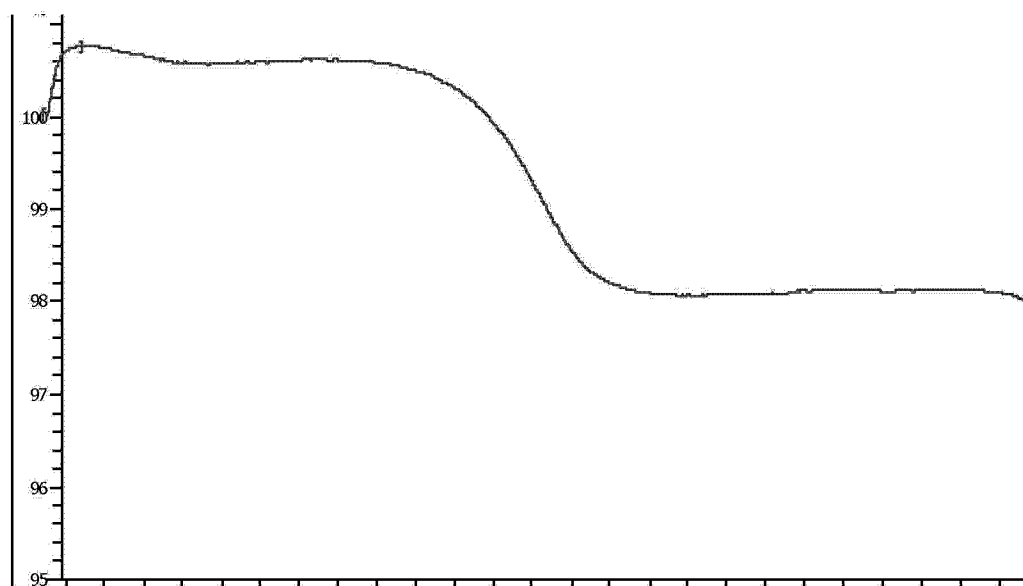


图 13

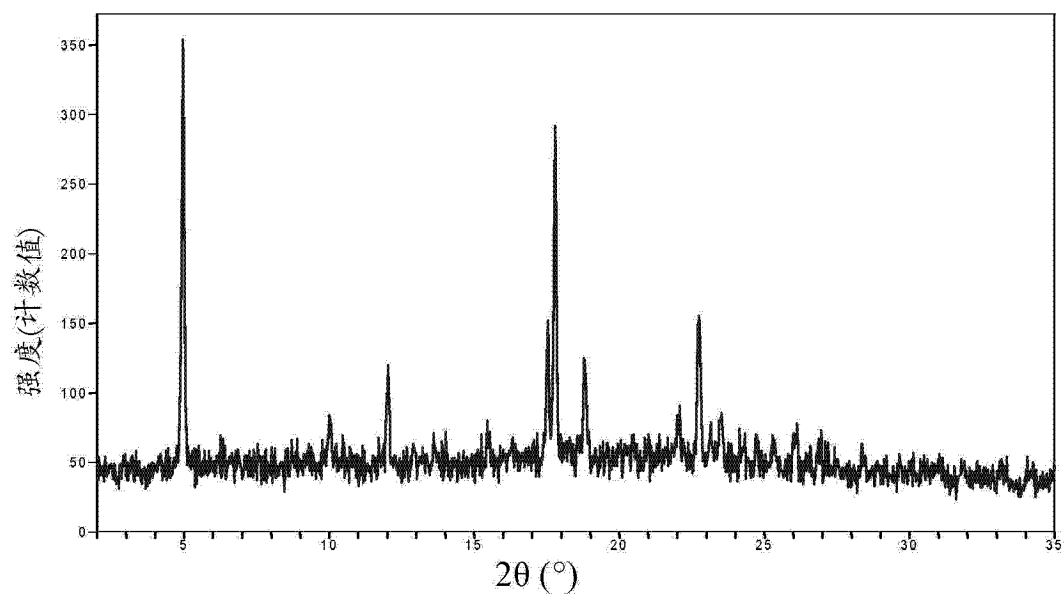


图 14

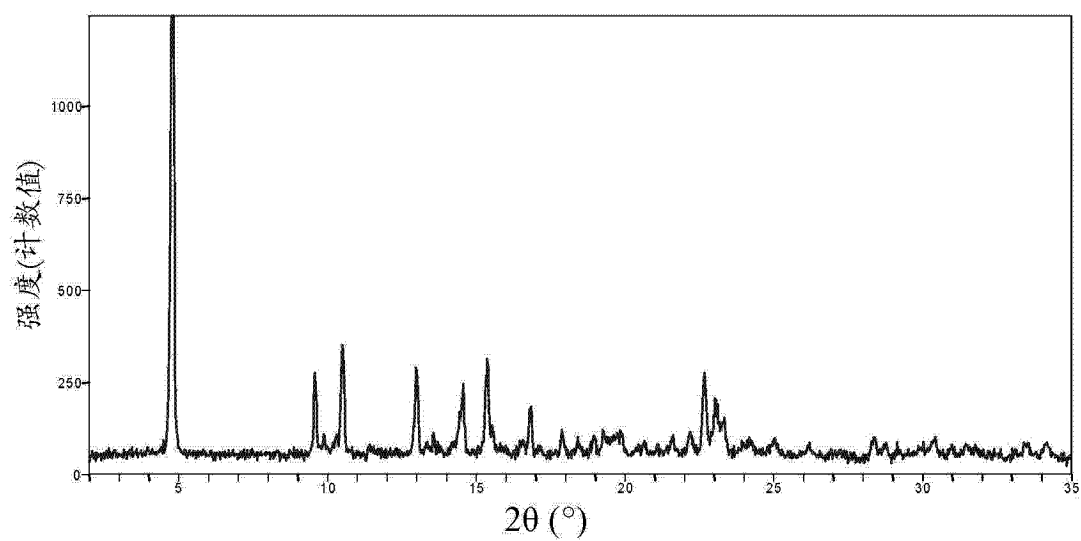


图 15

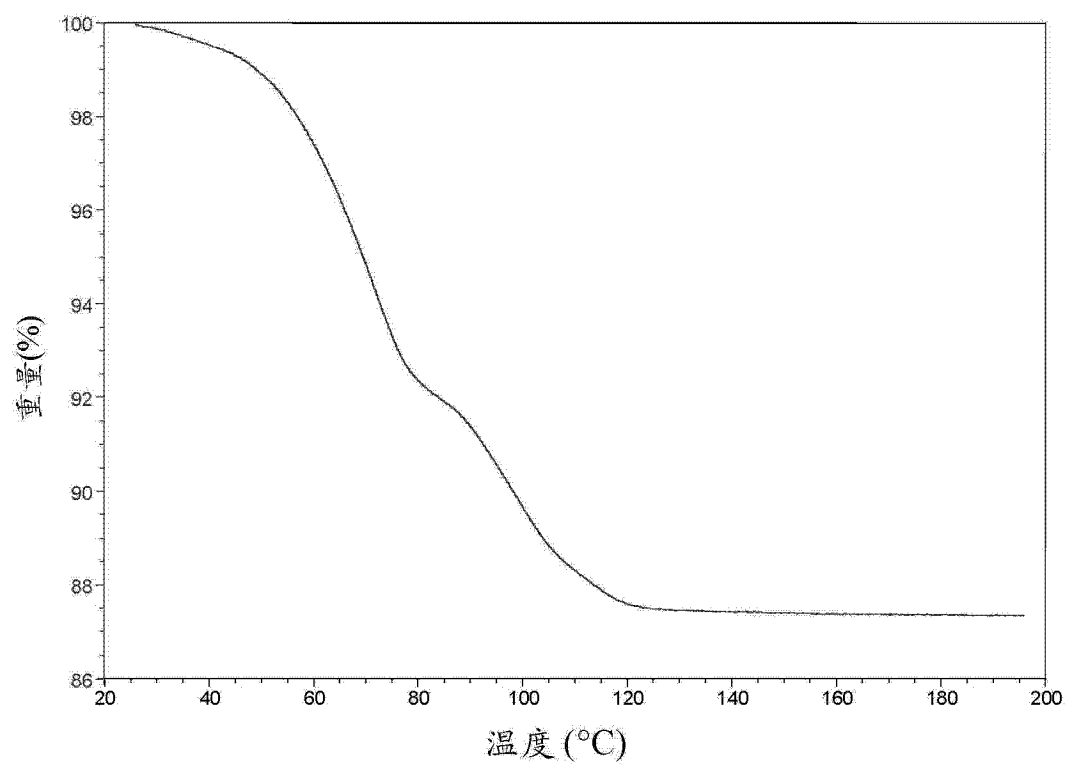


图 16

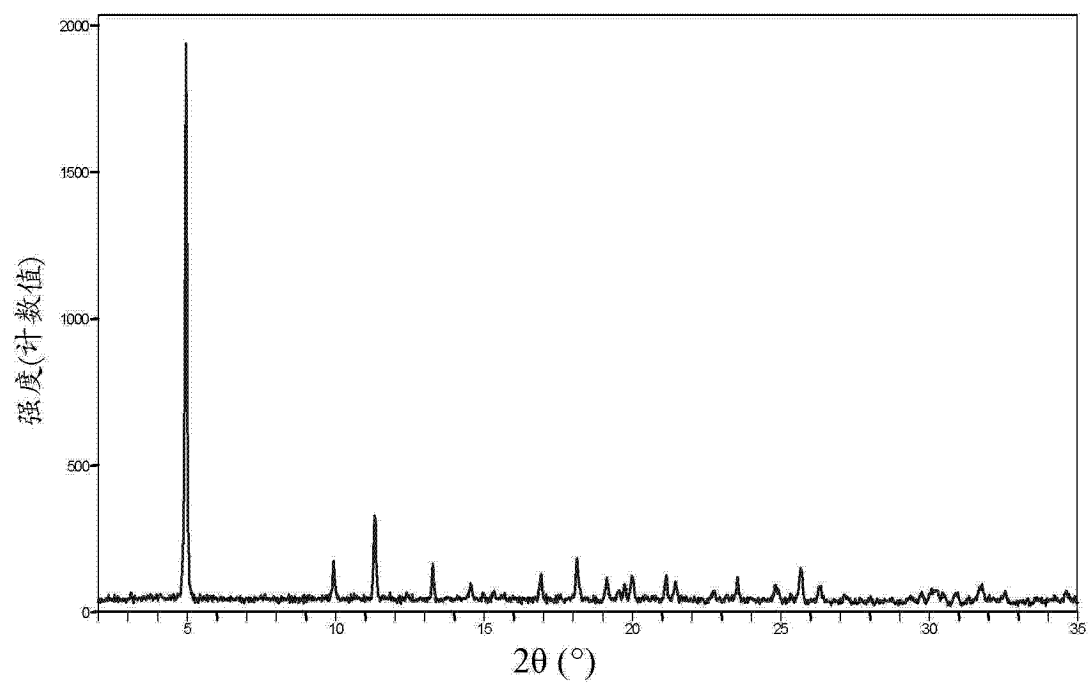


图 17

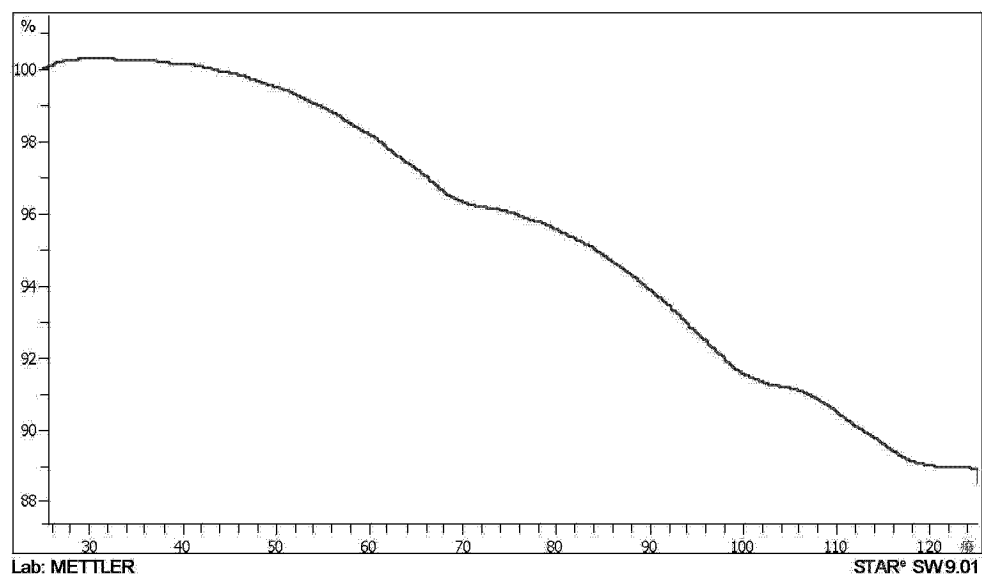


图 18

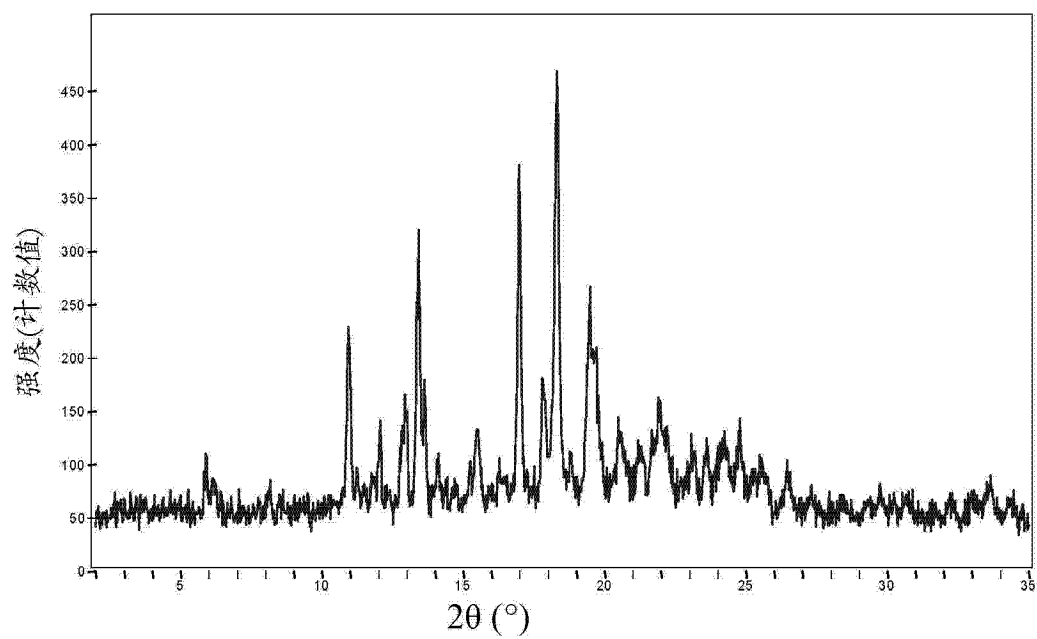


图 19

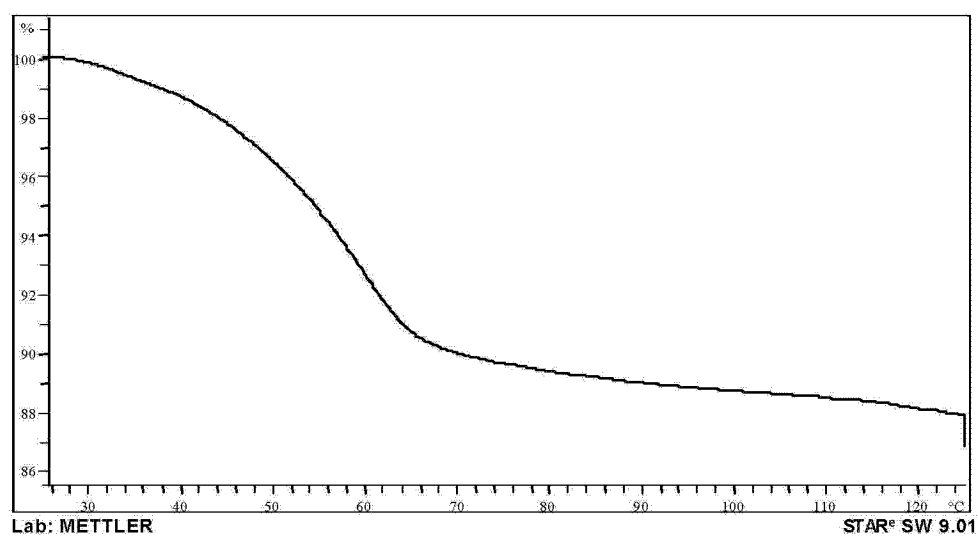


图 20

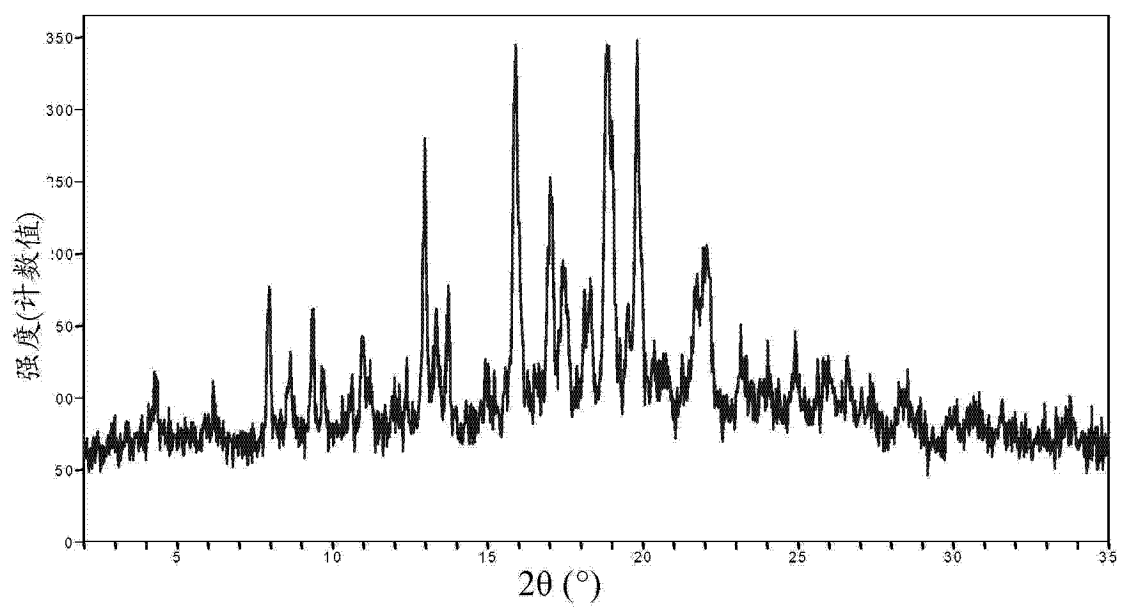


图 21

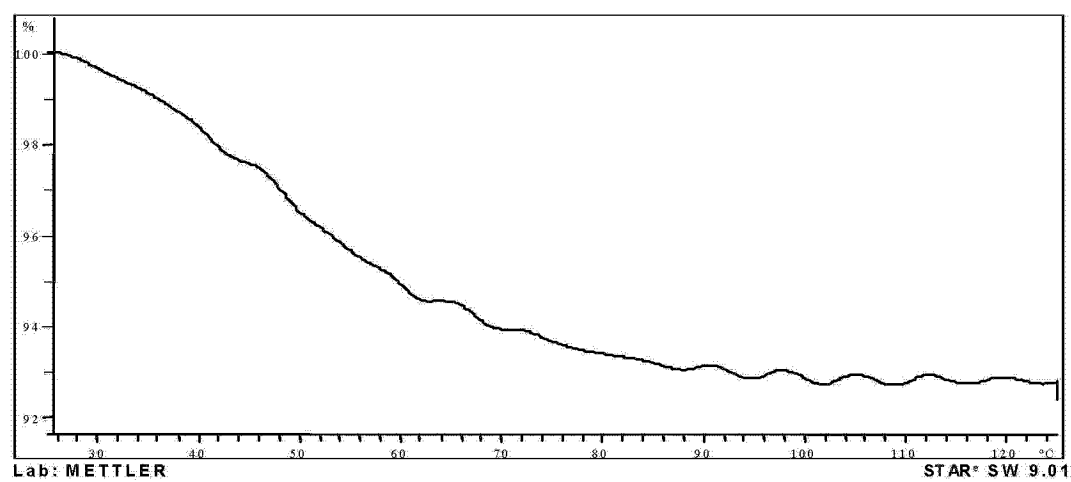


图 22

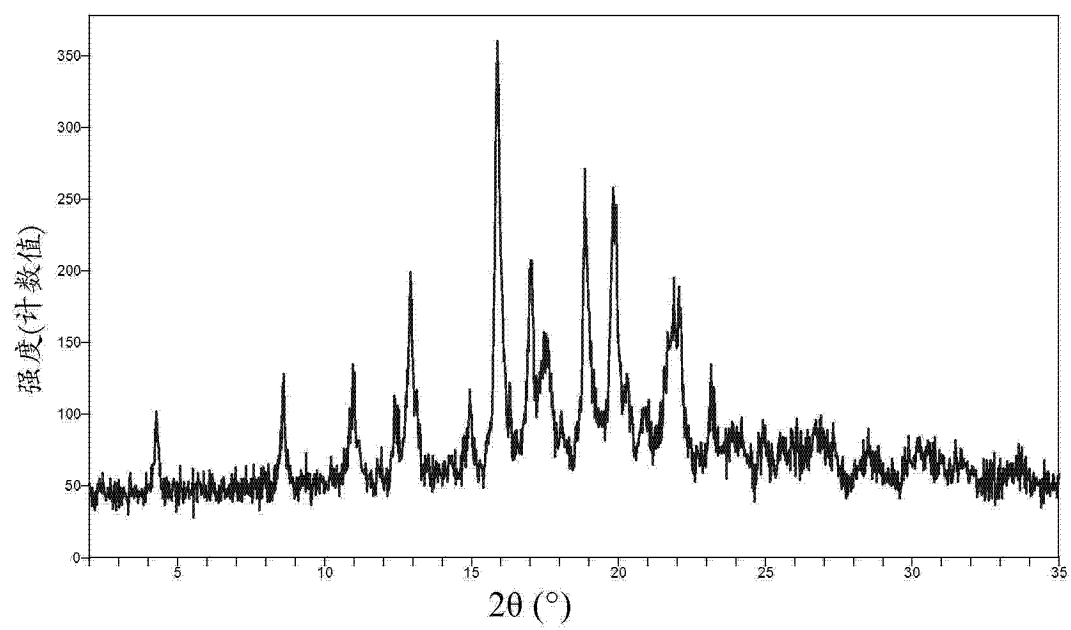


图 23