(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112513048 A
(43)申请公布日 2021.03.16

(21)申请号 201980048375.6

(22)申请日 2019.07.19

(30)优先权数据
62/701,313 2018.07.20 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.01.19

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/042711 2019.07.19

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/018975 EN 2020.01.23

(71)申请人 豪夫迈·罗氏有限公司
地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 C·麦克布赖德 L·L·特佐斯 A·博鲁尔 N·索科洛娃 R·M·帕斯托尔 S·T·斯塔本 C·斯蒂瓦拉 M·沃尔格拉夫 S·M·布罗纳

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
代理人 郜红

(51)Int.Cl.
C07D 498/04(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
C07D 231/24(2006.01)
C07D 413/06(2006.01)
A61K 31/4188(2006.01)
A61K 31/5365(2006.01)
A61K 31/415(2006.01)

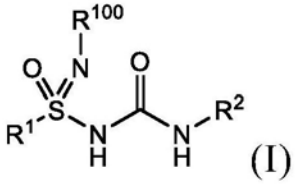
权利要求书15页 说明书288页

(54)发明名称

作为白细胞介素-1活性抑制剂的磺酰亚胺酰胺类化合物

(57)摘要

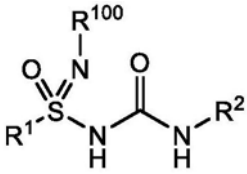
本公开涉及新型磺酰亚胺酰胺类化合物及相关化合物,以及所述化合物在治疗对细胞因子诸如IL-1β和IL-18的调节、NLRP3的调节、或对NLRP3或炎症过程中相关组分的活化的抑制有应答的疾患中的用途。



(I)

CN 112513048 A

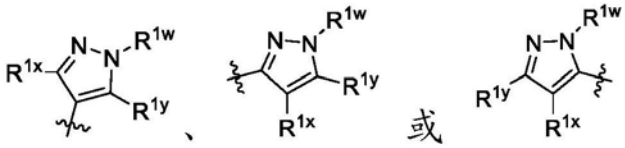
1.一种具有式(I)结构的化合物，



(I)

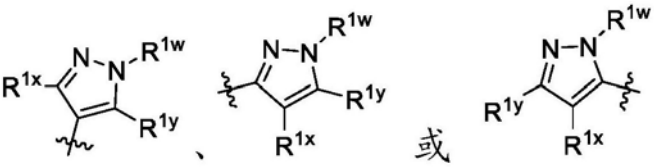
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中：

R^1为(i)或(ii)：

(i)：R^1为式的单环吡唑，

其中R^{1w}选自由以下项组成的组：H、D、-CN、-C(O)R^{5b}、-S(O)$_2R^{5b}$、-S(O)R^{5b}、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{5a}、-C(O)R^{5b}、-P(O)$R^{5b}R^{6b}$、-S(O)$_2R^{5b}$、-S(O)R^{5b}、-N$R^{5a}R^{6a}$、-NR^{5a}C(O)R^{6a}、-NR^{5a}C(O)OR^{6a}、-NR^{5a}C(O)NR^{6a}、-NR^{5a}S(O)$_2R^{6a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；并且

R^{1x}和R^{1y}各自独立地为H、D、卤素、-CN、-NO_2、-SR^{7a}、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-S(O)$_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-N$R^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-NR^{7a}S(O)$_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-S(O)$_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-N$R^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-NR^{7a}S(O)$_2R^{8a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；或者

(ii)：R^1为式的稠合吡唑，

其中(ii-a)：R^{1w}和R^{1y}可与其所附接至的原子一起形成3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个取代基取代，或可选地，所述取代基中的两个当存在时可与其所附接至的原子一起形成环；并且

R^{1x}为H、D、卤素、-CN、-NO_2、-SR^{7a}、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-S(O)$_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-N$R^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-NR^{7a}S(O)$_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-S(O)$_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-N$R^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)

OR^{8a}、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

或者(ii-b)：R^{1x}和R^{1y}可与其所附接至的原子一起形成C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、或5-6元芳基或杂芳基；其中所述C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、和5-6元芳基或杂芳基独立地未经取代或经一个或多个取代基取代，或可选地，所述取代基中的两个当存在时可与其所附接至的原子一起形成环；并且

R^{1w}选自由以下项组成的组：H、D、-CN、$-C(O)R^{5b}$、$-S(O)_2R^{5b}$、$-S(O)R^{5b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{5a}$、$-C(O)R^{5b}$、$-P(O)R^{5b}R^{6b}$、$-S(O)_2R^{5b}$、$-S(O)R^{5b}$、$-NR^{5a}R^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)R^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)OR^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)NR^{6a}$、$-NR^{5a}S(O)_2R^{6a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

R^{100}选自由以下项组成的组：H、Cl、D、-CN、$-NO_2$、$-OR^{3a}$、$-C(O)R^{3b}$、$-S(O)_2R^{3b}$、$-S(O)R^{3b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{3a}$、$-C(O)R^{3b}$、$-P(O)R^{3b}R^{4b}$、$-S(O)_2R^{3b}$、$-S(O)R^{3b}$、$-NR^{3a}R^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)R^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)OR^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)NR^{4a}$、$-NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

R^2选自由以下项组成的组：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基、C_6芳基和$-NR^{2g}R^{2h}$；其中所述C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基和C_6芳基独立地未经取代或经一个或多个取代基取代，或可选地，所述取代基中的两个当存在时可与其所附接至的原子一起形成环；

R^{2g}和R^{2h}各自独立地为H、D、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、氧代、$-OR^{21a}$、$-C(O)R^{21b}$、$-P(O)R^{21b}R^{22b}$、$-S(O)_2R^{21b}$、$-S(O)R^{21b}$、$-NR^{21a}R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)OR^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)NR^{22a}$、$-NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}环烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}、R^{21a}和R^{22a}在每次出现时独立地为H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；并且

R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、R^{6b}、R^{7b}、R^{8b}、R^{9b}、R^{10b}、R^{21b}和R^{22b}在每次出现时独立地为H、D、-OH、$-O(C_1$-C_6烷基)、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-NHS(O)_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未

经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

前提条件是所述化合物不是表1X中的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体和互变异构体。

2.权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^{100}为H、-CN、-C(O)R^{3b}或C_1-C_6烷基；其中所述C_1-C_6烷基未经取代或经C_6芳基取代。

3.权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^{100}为H。

4.权利要求1至3中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中：

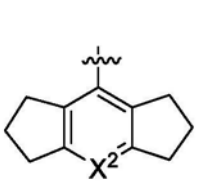
R^2选自由以下项组成的组：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基、C_6芳基和-$NR^{2g}R^{2h}$；其中所述C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基和C_6芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、氧代、-OR^{23a}、-C(O)R^{23b}、-P(O)$R^{23b}R^{24b}$、-S(O)$_2R^{23b}$、-S(O)R^{23b}、-$NR^{23a}R^{24a}$、-NR^{23a}C(O)R^{24a}、-NR^{23a}C(O)OR^{24a}、-NR^{23a}C(O)NR^{24a}、-NR^{23a}S(O)$_2R^{24a}$、-$(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}环烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

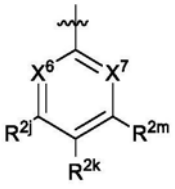
R^{23a}和R^{24a}在每次出现时独立地为H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；并且

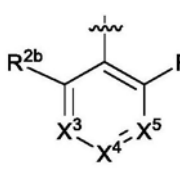
R^{23b}和R^{24b}在每次出现时独立地为H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHS(O)$_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

5.权利要求1至3中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中：

R^2选自由以下项组成的组：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、5元杂芳基、-$NR^{2g}R^{2h}$、



、


和


；其中所述C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基和5元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、氧代、-OR^{23a}、-C(O)R^{23b}、-P(O)$R^{23b}R^{24b}$、-S(O)$_2R^{23b}$、-S(O)R^{23b}、-$NR^{23a}R^{24a}$、-NR^{23a}C(O)R^{24a}、-NR^{23a}C(O)OR^{24a}、-NR^{23a}C(O)NR^{24a}、-

$NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3-C_{10}$环烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

X^2为N或CR^{2a}；

X^3为N或CR^{2c}；

X^4为N或CR^{2d}；

X^5为N或CR^{2e}；

X^6和X^7独立地为N或CR^{2n}，其中X^6和X^7中的至少一者为N；

R^{2a}为H、D、卤素、-CN、$-OR^{15a}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、$-C(O)NR^{15a}R^{16a}$、$-C(O)OR^{15a}$、$-P(O)R^{15b}R^{16b}$、$-NR^{15a}R^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)R^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)OR^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)NR^{16a}$或$-NR^{15a}S(O)_2R^{16a}$，其中所述C_1-C_6烷基和C_3-C_{10}环烷基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、卤素、-CN、$-OR^{15a}$、$-C(O)R^{15b}$、$-P(O)R^{15b}R^{16b}$、$-NR^{15a}R^{16a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}各自独立地为H、D、卤素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{17a}$、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；或者

两个相邻的R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}可与其所附接至的原子一起形成C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基、5-6元杂芳基，其中所述C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：卤素、D、-CN、C_1-C_6烷基、$-OR^{19a}$和$NR^{19a}R^{20a}$；

R^{2j}、R^{2k}、R^{2m}和R^{2n}各自独立地为H、D、卤素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{17a}$、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；或者

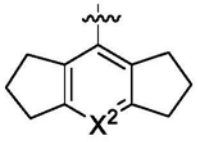
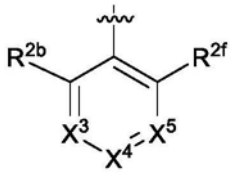
两个相邻的R^{2j}、R^{2k}、R^{2m}和R^{2n}可与其所附接至的原子一起形成C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基、5-6元杂芳基，其中所述C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：卤素、D、-CN、C_1-C_6烷基、$-OR^{19a}$和$NR^{19a}R^{20a}$；

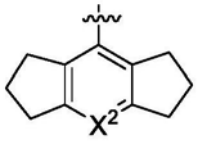
R^{15a}、R^{16a}、R^{17a}、R^{18a}、R^{19a}和R^{20a}在每次出现时独立地为H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷

基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;并且

R^{15b}、R^{16b}、R^{17b}和R^{18b}在每次出现时独立地为H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHS(O)$_2$$CH_3$、$C_1$-$C_8$烷基、$C_2$-$C_8$烯基、$C_2$-$C_8$炔基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、$C_4$-$C_8$环烯基、$C_6$芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中所述$C_1$-$C_8$烷基、$C_2$-$C_8$烯基、$C_2$-$C_8$炔基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、$C_4$-$C_8$环烯基、$C_6$芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

6.权利要求5所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,

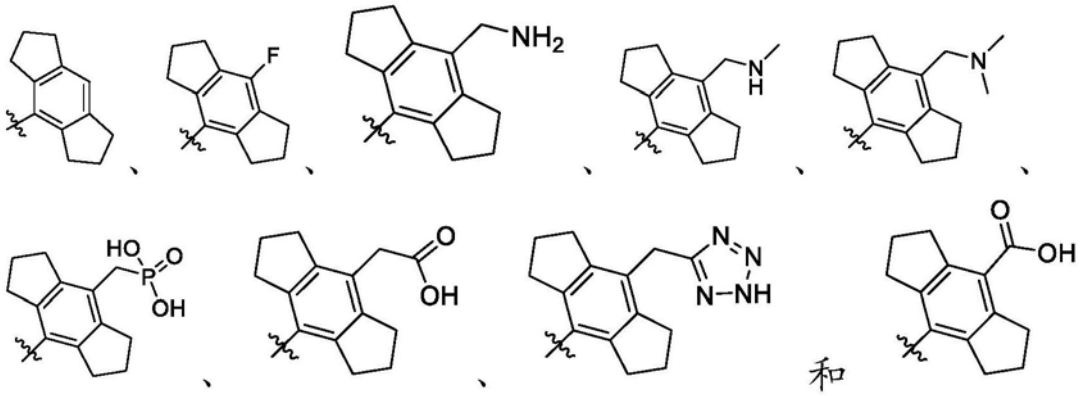
其中R^2为或。

7.权利要求5或6所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中R^2为。

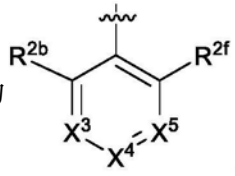
8.权利要求5至7中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中X^2为CR^{2a},并且R^{2a}为H、卤素、-CN、-OR^{15a}、-C(O)OR^{15a}或C_1-C_6烷基;其中所述C_1-C_6烷基未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、卤素、-CN、-OR^{15a}、-C(O)R^{15b}、-P(O)$R^{15b}R^{16b}$、-$NR^{15a}R^{16a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

9.权利要求5至8中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中R^{2a}为H或F。

10.权利要求5至8中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中R^2选自由以下项组成的组:



11.权利要求5或6所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异

构体，其中R^2为。

12.权利要求5、6或11中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中X^3为CR^{2c}；X^4为CR^{2d}；并且X^5为CR^{2e}。

13.权利要求12所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}各自独立地选自由以下项组成的组：H、D、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和-CN。

14.权利要求13所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中：

R^{2b}和R^{2c}可与其所附接至的原子一起形成C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基、5-6元杂芳基，其中所述C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：卤素、D、-CN、C_1-C_6烷基、$-OR^{19a}$和$NR^{19a}R^{20a}$；并且

R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}各自独立地为H、D、卤素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{17a}$、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

15.权利要求12所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中：

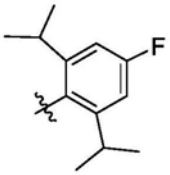
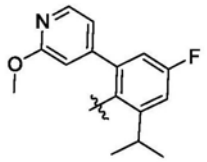
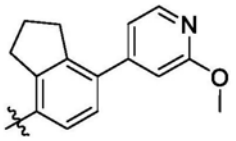
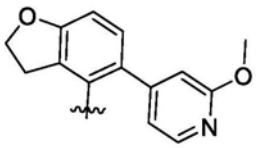
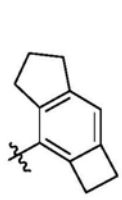
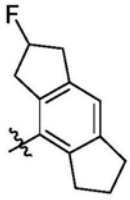
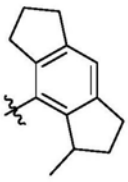
R^{2b}和R^{2c}可与其所附接至的原子一起形成C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基、5-6元杂芳基，其中所述C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：卤素、D、-CN、C_1-C_6烷基、$-OR^{19a}$和$NR^{19a}R^{20a}$；

R^{2e}和R^{2f}可与其所附接至的原子一起形成C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基、5-6元杂芳基，其中所述C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：卤素、D、-CN、C_1-C_6烷基、$-OR^{19a}$和$NR^{19a}R^{20a}$；并且

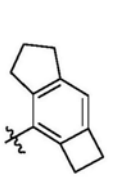
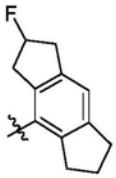
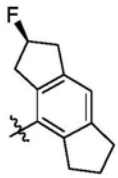
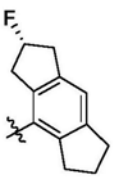
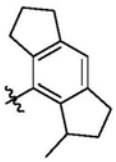
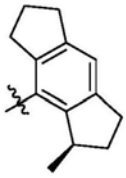
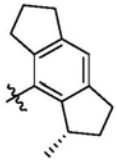
R^{2d}为H、D、卤素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{17a}$、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6

芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

16.权利要求12所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^2选自由以下项组成的组：

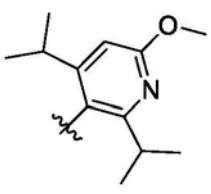
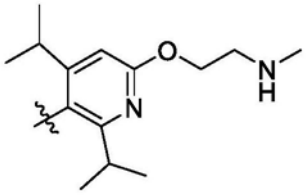
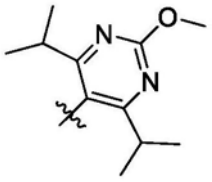

、

、

、

、

、

和

。

17.权利要求15所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^2选自由以下项组成的组：


、

、

、

、

、

和

。

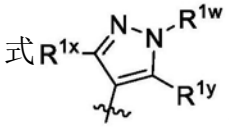
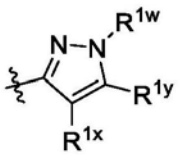
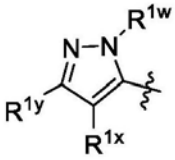
18.权利要求5、6或11中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中X^3为N，并且X^4为CR^{2d}。

19.权利要求18所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中X^5为CR^{2e}。

20.权利要求18所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^2选自由

、

和

组成的组。

21.权利要求1至20中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中：

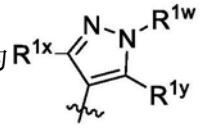
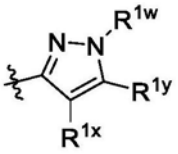
R^1为(i)：

式

、

或

的单环吡唑，

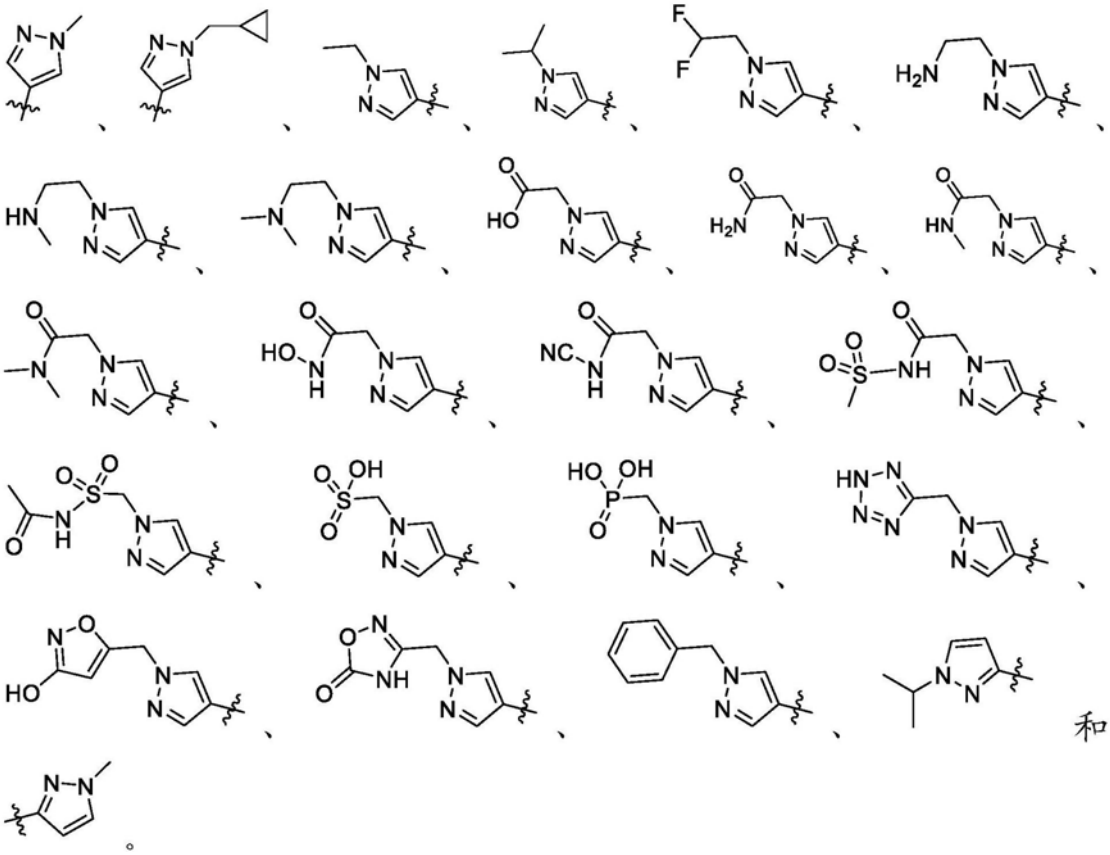
其中R^{1w}选自由以下项组成的组：H、D、-CN、-C(O)R^{5b}、-S(O)$_2R^{5b}$、-S(O)R^{5b}、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6

元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{5a}、-C(O)R^{5b}、-P(O)$R^{5b}R^{6b}$、-S(O)$_2R^{5b}$、-S(O)R^{5b}、-$NR^{5a}R^{6a}$、-NR^{5a}C(O)R^{6a}、-NR^{5a}C(O)OR^{6a}、-NR^{5a}C(O)NR^{6a}、-NR^{5a}S(O)$_2R^{6a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;并且

每个R^{1x}和R^{1y}独立地为H、D、卤素、-CN、-NO_2、-SR^{7a}、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-S(O)$_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-$NR^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-NR^{7a}S(O)$_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-S(O)$_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-$NR^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-NR^{7a}S(O)$_2R^{8a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

22.权利要求21所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中R^1为或。

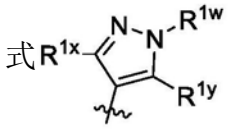
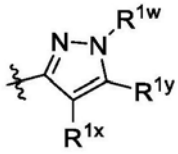
23.权利要求22所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中R^1选自由以下项组成的组:



和

24.权利要求1至20中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中:

R^1为(ii)：

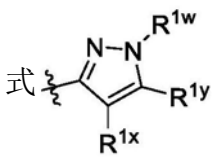
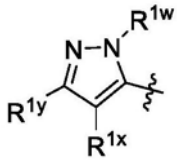
式或的稠合吡唑，

其中R^{1w}和R^{1y}可与其所附接至的原子一起形成3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个取代基取代，或可选地，所述取代基中的两个当存在时可与其所附接至的原子一起形成环；并且

R^{1x}为H、D、卤素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{7a}$、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

25.权利要求1至20中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中：

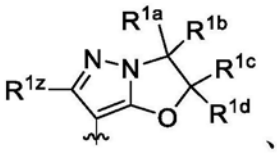
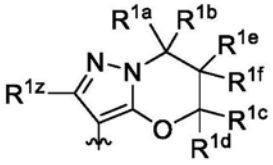
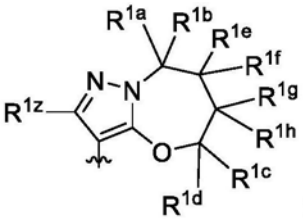
R^1为(ii)：

式或的稠合吡唑，

其中R^{1x}和R^{1y}可与其所附接至的原子一起形成C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、或5-6元芳基或杂芳基；其中所述C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、和5-6元芳基或杂芳基独立地未经取代或经一个或多个取代基取代，或可选地，所述取代基中的两个当存在时可与其所附接至的原子一起形成环；并且

R^{1w}选自由以下项组成的组：H、D、-CN、$-C(O)R^{5b}$、$-S(O)_2R^{5b}$、$-S(O)R^{5b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{5a}$、$-C(O)R^{5b}$、$-P(O)R^{5b}R^{6b}$、$-S(O)_2R^{5b}$、$-S(O)R^{5b}$、$-NR^{5a}R^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)R^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)OR^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)NR^{6a}$、$-NR^{5a}S(O)_2R^{6a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

26.权利要求24所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^1选自由以下项组成的组：


、

和

；

其中R^{1z}为H、D、卤素、-CN、-NO_2、-SR^{7a}、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-S(O)$_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-$NR^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-NR^{7a}S(O)$_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-S(O)$_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-$NR^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-NR^{7a}S(O)$_2R^{8a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}和R^{1h}各自独立地选自H、D、卤素、-CN、-NO_2、-SR^{11a}、-OR^{11a}、-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}、-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{11a}、-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}、-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；或者

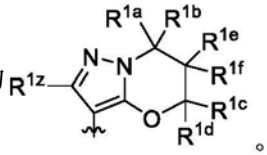
以下基团R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}和R^{1h}中的两个基团当存在时可与其所附接至的原子一起形成C_3-C_{10}环烷基或3-7元杂环基；其中所述C_3-C_{10}环烷基和3-7元杂环基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{13a}、-C(O)R^{13b}、-P(O)$R^{13b}R^{14b}$、-S(O)$_2R^{13b}$、-S(O)R^{13b}、-$NR^{13a}R^{14a}$、-NR^{13a}C(O)R^{14a}、-NR^{13a}C(O)OR^{14a}、-NR^{13a}C(O)NR^{14a}和-NR^{13a}S(O)$_2R^{14a}$；或者

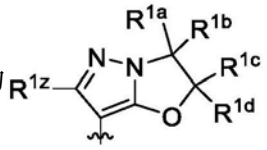
两个偕基团R^{1a}和R^{1b}、R^{1c}和R^{1d}、R^{1e}和R^{1f}、或R^{1g}和R^{1h}当存在时可形成氧代基团；

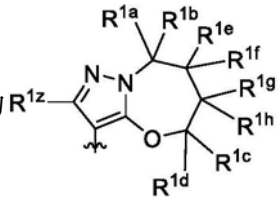
R^{7a}、R^{8a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}和R^{14a}在每次出现时独立地为H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

R^{7b}、R^{8b}、R^{11b}、R^{12b}、R^{13b}和R^{14b}在每次出现时独立地为H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHS(O)$_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳

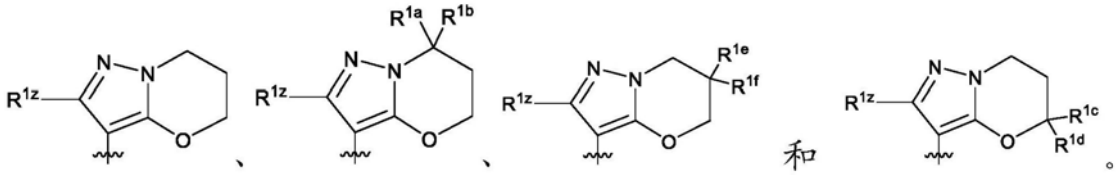
基。

27.权利要求26所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^1为。

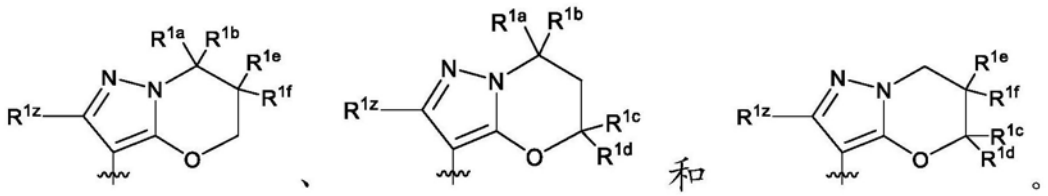
28.权利要求26所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^1为。

29.权利要求26所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^1为。

30.权利要求27所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^1选自由以下项组成的组：

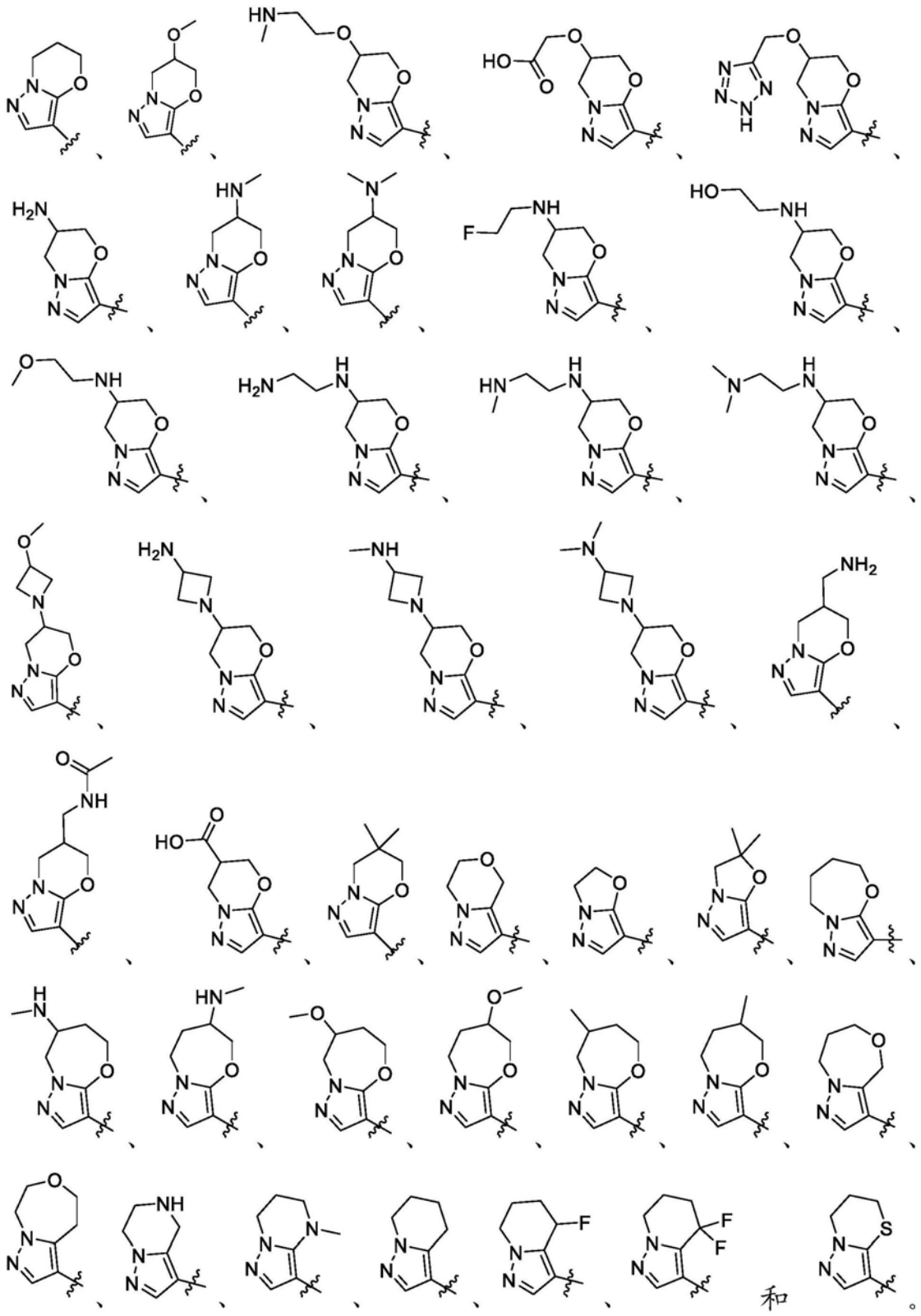


31.权利要求27所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^1选自由以下项组成的组：

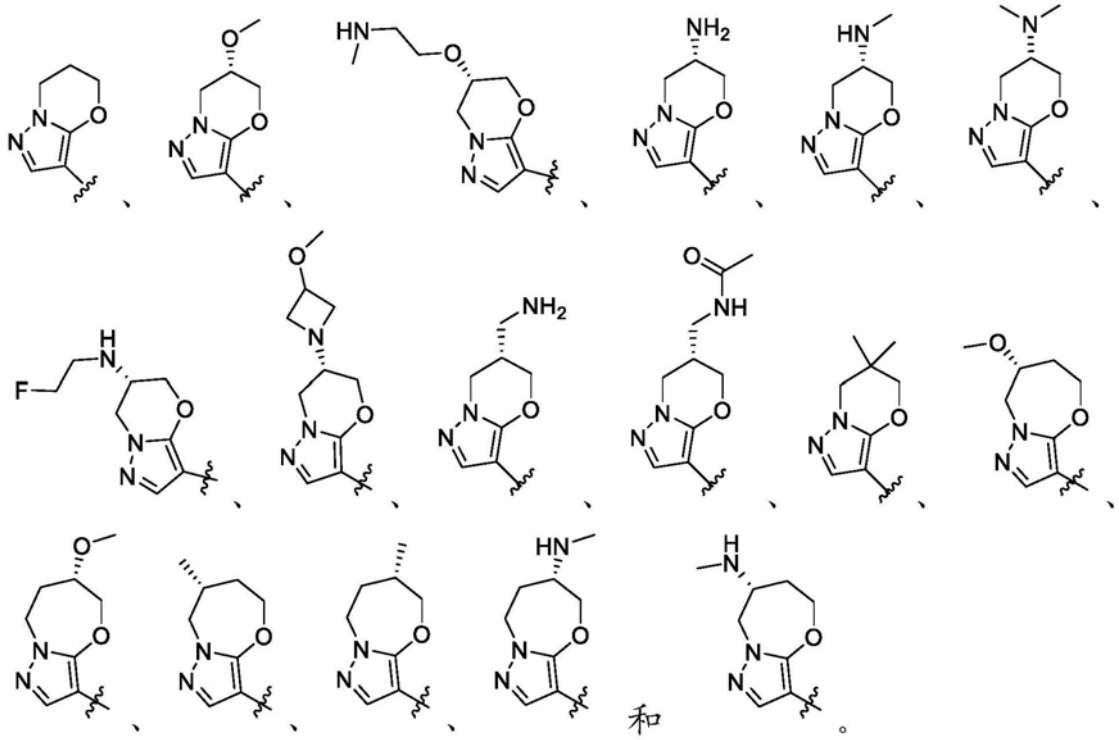


32.权利要求26至31中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^{1z}为H。

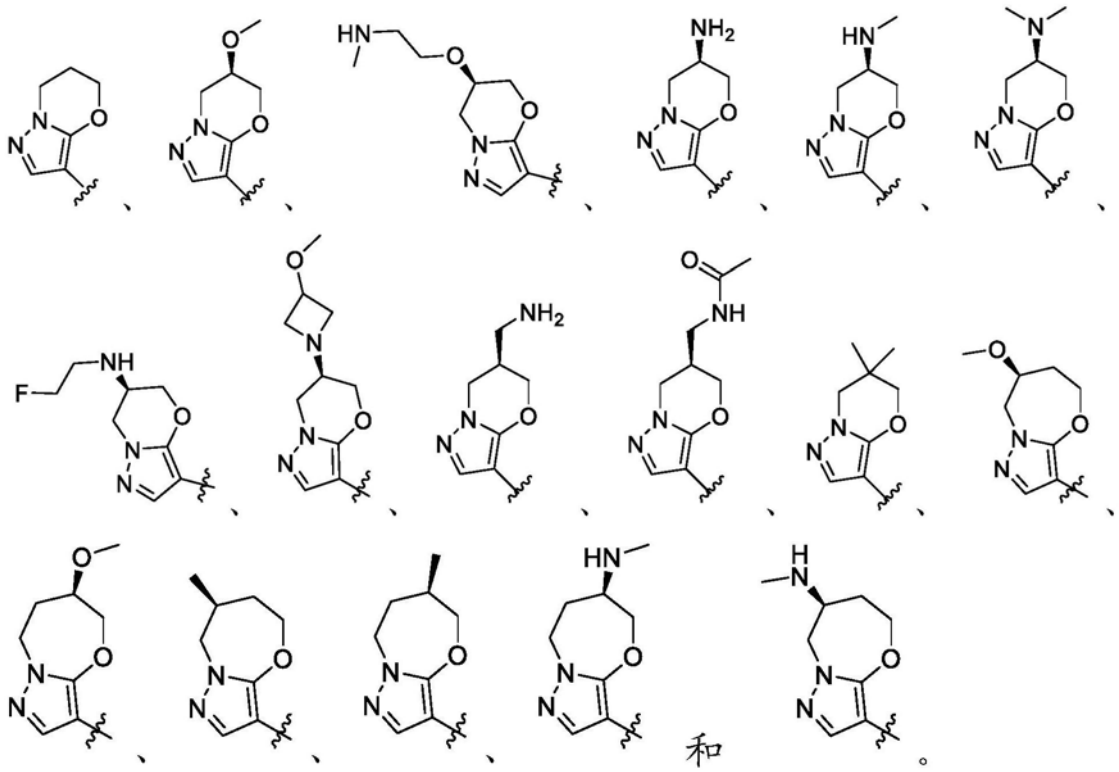
33.权利要求27所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^1选自由以下项组成的组：



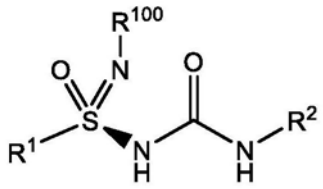
34.权利要求27所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^1选自由以下项组成的组：



35.权利要求25所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^1选自由以下项组成的组：

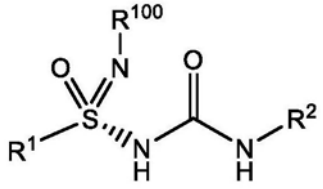


36.权利要求1至35中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中所述化合物具有式：



(Ia)。

37.权利要求1至35中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中所述化合物具有式：



(Ib)。

38.权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中所述化合物选自由表1中化合物编号1-210组成的组。

39.权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中所述化合物选自由表1中化合物编号1-39组成的组。

40.一种药物组合物，其包含权利要求1至39中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，以及药学上可接受的载体。

41.一种治疗对炎性体的抑制有应答的疾患的方法，所述方法包括施用有效量的权利要求1至39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体、或权利要求40所述的药物组合物，从而治疗有此需要的受试者的疾患。

42.权利要求41所述的方法，其中所述疾患为对抑制NLRP3炎性体的活化有应答的疾患。

43.权利要求41或42所述的方法，其中所述疾患对IL-6、IL-1β、IL-17、IL-18、IL-1α、IL-37、IL-22、IL-33和Th17细胞中的一者或多者的调节有应答。

44.权利要求41至43中任一项所述的方法，其中所述疾患为免疫系统疾患、肝脏疾患、肺部疾患、皮肤疾患、心血管系统疾患、肾系统疾患、胃肠道疾患、呼吸系统疾患、内分泌系统疾患、中枢神经系统(CNS)疾患、炎性疾患、自身免疫疾患、或癌症、肿瘤或其他恶性肿瘤。

45.权利要求41至43中任一项所述的方法，其中所述疾患选自由以下项组成的组：本构性炎症，冷炎素相关周期性综合征(CAPS)，穆-韦二氏综合征(MWS)，家族性寒冷型自身炎症综合征(FCAS)，新生儿发作的多系统炎症性疾病(NOMID)，自身炎症性疾病，家族性地中海热(FMF)，TNF受体相关周期性综合征(TRAPS)，甲羟戊酸激酶缺乏症(MKD)，高免疫球蛋白血症D、周期性发热综合征(HIDS)，白细胞介素1受体拮抗剂缺乏症(DIRA)，马吉德综合征，化脓性关节炎，坏疽性脓皮病和痤疮(PAPA)，A20单倍剂量不足(HA20)，小儿肉芽肿性关节炎(PGA)，PLCG2相关的抗体缺乏和免疫失调(PLAID)，PLCG2相关的自身炎症，抗体缺乏和免疫失调(APLAID)，铁粒幼细胞性贫血伴B细胞免疫缺陷，周期性发热，发育迟缓(SIFD)，斯维特综合征，慢性非细菌性骨髓炎(CNO)，慢性复发性多灶性骨髓炎(CRMO)和滑膜炎，痤疮，脓疱病，骨质增生，骨炎综合征(SAPHO)，包括多发性硬化症(MS)、1型糖尿病、银屑病、类风湿关节炎、白塞氏病、干燥综合征、施尼茨勒综合征在内的自身免疫性疾病，呼吸系统疾病，特发性肺纤维化(IPF)，慢性阻塞性肺疾病(COPD)，类固醇耐药性哮喘，石棉肺，硅肺病，囊性纤

维化，中枢神经系统疾病，帕金森氏病，阿尔茨海默氏病，运动神经元病，亨廷顿病，脑型疟疾，肺炎球菌性脑膜炎所致脑损伤，代谢性疾病，2型糖尿病，动脉粥样硬化，肥胖症，痛风，假性痛风，眼病，眼上皮疾病，年龄相关性黄斑变性(AMD)，角膜感染，葡萄膜炎，干眼症，肾病，慢性肾病，草酸盐肾病，糖尿病性肾病，肝病，非酒精性脂肪性肝炎，酒精性肝病，皮肤炎症反应，接触性超敏反应，晒伤，关节炎症反应，骨关节炎，全身型幼年特发性关节炎，成人斯蒂尔病，复发性多软骨炎，病毒感染，α病毒感染，基孔肯雅病毒感染，罗斯河病毒感染，黄病毒感染，登革热病毒感染，寨卡病毒感染，流感，艾滋病感染，化脓性汗腺炎(HS)，引起囊肿的皮肤病，癌症，肺癌转移，胰腺癌，胃癌，骨髓增生异常综合征，白血病，多肌炎，中风，心肌梗死，移植物抗宿主病，高血压，结肠炎，蠕虫感染，细菌感染，腹主动脉瘤，伤口愈合，抑郁，心理应激，心包炎，德雷斯勒综合征，缺血再灌注损伤，以及其中已确定个体携带NLRP3的种系或体细胞非沉默突变的任何疾病。

46.权利要求41至43中任一项所述的方法，其中所述疾患为细菌感染、病毒感染、真菌感染、炎症性肠病、乳糜泻、结肠炎、肠道增生、癌症、代谢综合征、肥胖症、类风湿关节炎、肝病、肝脂肪变性、脂肪性肝病、肝纤维化、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、狼疮、狼疮肾炎、冷炎素相关周期性综合征(CAPS)、骨髓增生异常综合征(MDS)、痛风、骨髓增生性肿瘤(MPN)、动脉粥样硬化、克罗恩病或炎症性肠病(IBD)。

47.权利要求1至39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体或权利要求40所述的药物组合物，其用作药物。

48.权利要求1至39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体或权利要求40所述的药物组合物，其用于治疗对炎性体的抑制有应答的疾患。

49.权利要求1至39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体或权利要求40所述的药物组合物在制造用于治疗对炎性体的抑制有应答的疾患的药物中的用途。

作为白细胞介素-1活性抑制剂的磺酰亚胺酰胺类化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年7月20日提交的美国临时专利申请第62/701,313号的优先权权益,该美国临时专利申请的内容全文以引用方式并入本文。

技术领域

[0003] 本公开涉及新型磺酰亚胺酰胺类化合物及相关化合物,以及所述化合物在治疗对细胞因子诸如IL-1β和IL-18的调节、NLRP3的调节或对NLRP3或炎症过程中相关组分的活化的抑制有应答的疾患中的用途。

背景技术

[0004] NOD样受体(NLR)家族,含吡啉(pyrin)结构域的蛋白3(NLRP3)炎性体,是炎症过程的一个组分,而且其异常激活在遗传性疾患诸如与冷吡啉相关周期性综合征(CAPS)和复杂疾病诸如多发性硬化症、2型糖尿病、阿尔茨海默氏病和动脉粥样硬化中具有致病性。

[0005] NLRP3是一种细胞内受体蛋白,其感知某些炎症信号。激活后,NLRP3结合到凋亡相关的斑点样蛋白上,该蛋白含有半胱天冬酶激活和募集结构域(ASC)。然后,NLRP3-ASC复合物聚合以形成一个大的聚集体,称为ASC斑点。聚合的NLRP3-ASC转而与半胱氨酸蛋白酶半胱天冬酶-1相互作用,以形成称为炎性体的复合物。这导致半胱天冬酶-1的激活,从而将促炎细胞因子IL-1β和IL-18裂解为它们的活性形式,并介导一种称为细胞焦亡的炎症细胞死亡类型。ASC斑点还可以募集并激活半胱天冬酶-8,该半胱天冬酶-8可以处理pro-IL-1β和pro-IL-18并触发凋亡性细胞死亡。

[0006] 半胱天冬酶-1将pro-IL-1β和pro-IL-18裂解成它们的活性形式,并从细胞中分泌出来。活跃的半胱天冬酶-1也会裂解gasdermin-D以触发细胞焦亡。通过控制细胞焦亡性的细胞死亡途径,半胱天冬酶-1还介导了警报素分子诸如IL-33和高迁移率族蛋白1(HMGB1)的释放。半胱天冬酶-1还裂解细胞内IL-1R2,导致其降解并释放IL-1α。在人细胞中,半胱天冬酶-1也可以控制IL-37的加工和分泌。半胱天冬酶-1的许多其他底物,诸如细胞骨架和糖酵解途径的成分,可能会导致半胱天冬酶-1依赖性炎症。

[0007] NLRP3依赖性ASC斑点被释放到细胞外环境中,在那里它们可以激活半胱天冬酶-1,诱导半胱天冬酶-1底物的加工并传播炎症。

[0008] 源自NLRP3炎性体激活的活性细胞因子是炎症的重要驱动因素,并与其他细胞因子途径相互作用以形成针对感染和损伤的免疫反应。例如,IL-1β信号传导诱导促炎细胞因子IL-6和TNF的分泌。在没有T细胞受体参与的情况下,IL-1β和IL-18与IL-23协同作用,诱导记忆性CD4 Th17细胞和γδT细胞产生IL-17。IL-18和IL-12也协同作用,以诱导记忆性T细胞和NK细胞产生IFN-γ,驱动Th1响应。

[0009] 其他细胞内模式识别受体(PRR)也能够形成炎性体。这些炎性体包括其他NLR家族成员诸如NLRP1和NLRC4,以及非NLR PRR诸如双链DNA(dsDNA)传感器(不存在于黑素瘤2(AIM2)中)和干扰素γ诱导蛋白16(IFI16)。NLRP3依赖性IL-1β加工也可以通过半胱天冬

酶-11下游的间接非经典途径激活。

[0010] 遗传性CAPS疾病穆-韦二氏(Muckle-Wells)综合征(MWS)、家族性寒冷型自身炎症综合征和新生儿发病的多系统炎症性疾病是由NLRP3的功能获得性突变引起的，因此将NLRP3定义为炎性过程的关键组成部分。NLRP3还与许多复杂疾病的发病机制有关，尤其是包括代谢紊乱诸如2型糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖症和痛风。

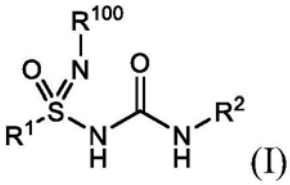
[0011] NLRP3在中枢神经系统疾病中的作用正在显现，并且也已证明肺部疾病受NLRP3影响。此外，NLRP3在肝病、肾病和衰老的发展中起作用。这些关联中的许多是使用具有组成型NLRP3激活的小鼠定义的，但也有关于这些疾病中NLRP3特异性激活的见解。在2型糖尿病中，胰岛淀粉样蛋白多肽在胰腺中的沉积激活了NLRP3和IL-1β信号传导，导致细胞死亡和炎症。

[0012] 需要提供具有改善的药理和/或生理和/或理化性质的化合物和药物组合物，和/或那些提供已知化合物和药物组合物的有用替代物的化合物和药物组合物。

发明内容

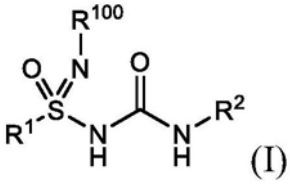
[0013] 本公开提供了可用于抑制炎性体诸如NLRP3炎性体的化合物和药物组合物。该化合物和药物组合物也可用于调节白介素。所公开的化合物具有所希望的分子量、理化性质和亲脂性，这些性质有助于实现治疗功效并减少意外的负担。

[0014] 本公开提供了一种具有式(I)所示结构的化合物，

[0015] 
(I)

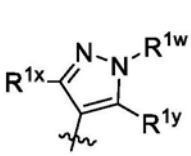
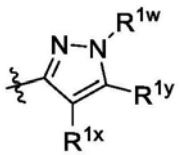
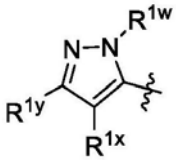
[0016] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体、前药和互变异构体，其中取代基如本文所述(例如，诸如关于式(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)和(I-6)所述)。

[0017] 本公开提供了一种具有式(I)所示结构的化合物，

[0018] 
(I)

[0019] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中：

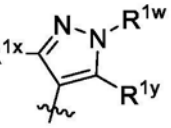
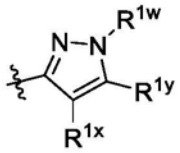
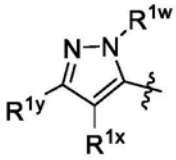
[0020] R^1为(i)或(ii)：

[0021] (i)：R^1为式、或的单环吡唑，

[0022] 其中R^{1w}选自由以下项组成的组：H、D、-CN、-C(O)R^{5b}、-S(O)$_2R^{5b}$、-S(O)R^{5b}、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-

CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{5a}、-C(O)R^{5b}、-P(O)$R^{5b}R^{6b}$、-S(O)$_2R^{5b}$、-S(O)R^{5b}、-$NR^{5a}R^{6a}$、-NR^{5a}C(O)R^{6a}、-NR^{5a}C(O)OR^{6a}、-NR^{5a}C(O)NR^{6a}、-NR^{5a}S(O)$_2R^{6a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;并且

[0023] 每个R^{1x}和R^{1y}独立地为H、D、卤素、-CN、-NO_2、-SR^{7a}、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-S(O)$_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-$NR^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-NR^{7a}S(O)$_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-S(O)$_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-$NR^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-NR^{7a}S(O)$_2R^{8a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;或者

[0024] (ii):R^1为式、或的稠合吡唑,

[0025] 其中(ii-a):R^{1w}和R^{1y}可与其所附接至的原子一起形成3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中所述3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个取代基取代,或可选地,所述取代基中的两个当存在时可与其所附接至的原子一起形成环;并且

[0026] R^{1x}为H、D、卤素、-CN、-NO_2、-SR^{7a}、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-S(O)$_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-$NR^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-NR^{7a}S(O)$_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-S(O)$_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-$NR^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-NR^{7a}S(O)$_2R^{8a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0027] 或者(ii-b):R^{1x}和R^{1y}可与其所附接至的原子一起形成C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、或5-6元芳基或杂芳基;其中所述C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、和5-6元芳基或杂芳基独立地未经取代或经一个或多个取代基取代,或可选地,所述取代基中的两个当存在时可与其所附接至的原子一起形成环;并且

[0028] R^{1w}选自由以下项组成的组:H、D、-CN、-C(O)R^{5b}、-S(O)$_2R^{5b}$、-S(O)R^{5b}、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{5a}、-C(O)R^{5b}、-P(O)$R^{5b}R^{6b}$、-S(O)$_2R^{5b}$、-S(O)R^{5b}、-$NR^{5a}R^{6a}$、-NR^{5a}C(O)R^{6a}、-NR^{5a}C(O)OR^{6a}、-NR^{5a}C(O)NR^{6a}、-NR^{5a}S(O)$_2R^{6a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0029] R^{100}选自由以下项组成的组:H、Cl、D、-CN、-NO_2、-OR^{3a}、-C(O)R^{3b}、-S(O)$_2R^{3b}$、-S(O)R^{3b}、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6

元杂芳基;其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{3a}$、$-C(O)R^{3b}$、$-P(O)R^{3b}R^{4b}$、$-S(O)_2R^{3b}$、$-S(O)R^{3b}$、$-NR^{3a}R^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)R^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)OR^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)NR^{4a}$、$-NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

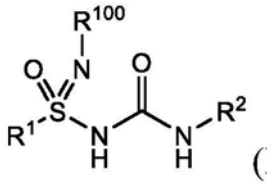
[0030] R^2选自由以下项组成的组:C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基、C_6芳基和$-NR^{2g}R^{2h}$;其中所述C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基和C_6芳基独立地未经取代或经一个或多个取代基取代,或可选地,所述取代基中的两个当存在时可与其所附接至的原子一起形成环;

[0031] 每个R^{2g}和R^{2h}独立地为H、D、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中所述C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、氧代、$-OR^{21a}$、$-C(O)R^{21b}$、$-P(O)R^{21b}R^{22b}$、$-S(O)_2R^{21b}$、$-S(O)R^{21b}$、$-NR^{21a}R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)OR^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)NR^{22a}$、$-NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}环烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0032] R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}、R^{21a}和R^{22a}在每次出现时独立地为H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中所述C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;并且

[0033] R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、R^{6b}、R^{7b}、R^{8b}、R^{9b}、R^{10b}、R^{21b}和R^{22b}在每次出现时独立地为H、D、-OH、$-O(C_1$-C_6烷基)、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基)$_2$、$-NHS(O)_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中所述C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

[0034] 本公开提供了一种具有式(I-1)所示结构的化合物,

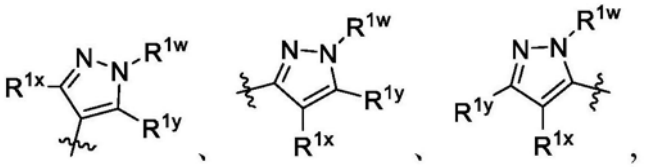
[0035] 

(I-1)

[0036] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体、前药和互变异构体,其中:

[0037] R^{100}选自由以下项组成的组:H、Cl、D、-CN、$-NO_2$、$-OR^{3a}$、$-C(O)R^{3b}$、$-S(O)_2R^{3b}$、$-S(O)R^{3b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{3a}$、$-C(O)R^{3b}$、$-P(O)R^{3b}R^{4b}$、$-S(O)_2R^{3b}$、$-S(O)R^{3b}$、-

$NR^{3a}R^{4a}$、$-NR^{3a}C(0)R^{4a}$、$-NR^{3a}C(0)OR^{4a}$、$-NR^{3a}C(0)NR^{4a}$、$-NR^{3a}S(0)_2R^{4a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0038] R^1选自由以下项组成的组：

[0039] 其中R^{1w}选自由以下项组成的组：H、D、-CN、$-C(0)R^{5b}$、$-S(0)_2R^{5b}$、$-S(0)R^{5b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基各自独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{5a}$、$-C(0)R^{5b}$、$-P(0)R^{5b}R^{6b}$、$-S(0)_2R^{5b}$、$-S(0)R^{5b}$、$-NR^{5a}R^{6a}$、$-NR^{5a}C(0)R^{6a}$、$-NR^{5a}C(0)OR^{6a}$、$-NR^{5a}C(0)NR^{6a}$、$-NR^{5a}S(0)_2R^{6a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0040] 每个R^{1x}和R^{1y}独立地为H、D、卤素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{7a}$、$-OR^{7a}$、$-C(0)R^{7b}$、$-P(0)R^{7b}R^{8b}$、$-S(0)_2R^{7b}$、$-S(0)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(0)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(0)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(0)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(0)_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基各自独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{7a}$、$-C(0)R^{7b}$、$-P(0)R^{7b}R^{8b}$、$-S(0)_2R^{7b}$、$-S(0)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(0)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(0)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(0)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(0)_2R^{8a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；或者

[0041] 其中R^{1w}和R^{1y}可与其所附接至的原子一起形成3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中3-7元杂环基或5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{9a}$、$-C(0)R^{9b}$、$-P(0)R^{9b}R^{10b}$、$-S(0)_2R^{9b}$、$-S(0)R^{9b}$、$-NR^{9a}R^{10a}$、$-NR^{9a}C(0)R^{10a}$、$-NR^{9a}C(0)OR^{10a}$、$-NR^{9a}C(0)NR^{10a}$、和$-NR^{9a}S(0)_2R^{10a}$；或

[0042] 其中R^{1x}和R^{1y}可与其所附接至的原子一起形成C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基或5-6元芳基或杂芳基；其中C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基和5-6元芳基或杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{9a}$、$-C(0)R^{9bs}$、$-P(0)R^{9b}R^{10b}$、$-S(0)_2R^{9b}$、$-S(0)R^{9b}$、$-NR^{9a}R^{10a}$、$-NR^{9a}C(0)R^{10a}$、$-NR^{9a}C(0)OR^{10a}$、$-NR^{9a}C(0)NR^{10a}$和$-NR^{9a}S(0)_2R^{10a}$；

[0043] R^2选自由以下项组成的组：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基、C_6芳基和$-NR^{2g}R^{2h}$；其中所述C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基和C_6芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、氧代、$-OR^{23a}$、$-C(0)R^{23b}$、$-P(0)R^{23b}R^{24b}$、$-S(0)_2R^{23b}$、$-S(0)R^{23b}$、$-NR^{23a}R^{24a}$、$-NR^{23a}C(0)R^{24a}$、$-NR^{23a}C(0)OR^{24a}$、$-NR^{23a}C(0)NR^{24a}$、$-NR^{23a}S(0)_2R^{24a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}环烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

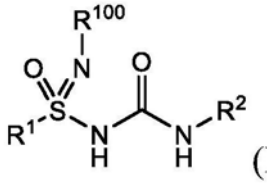
[0044] 每个R^{2g}和R^{2h}独立地为H、D、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6

卤代烷基、C_2-C_6烯基、氧代、-OR^{21a}、-C(O)R^{21b}、-P(O)$R^{21b}R^{22b}$、-S(O)$_2R^{21b}$、-S(O)R^{21b}、-$NR^{21a}R^{22a}$、-NR^{21a}C(O)R^{22a}、-NR^{21a}C(O)OR^{22a}、-NR^{21a}C(O)NR^{22a}、-NR^{21a}S(O)$_2R^{22a}$、-$(CH_2)_{1-4}$$C_3$-$C_{10}$环烷基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、$C_6$芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0045] R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}、R^{21a}、R^{22a}、R^{23a}和R^{24a}在每次出现时独立地为H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

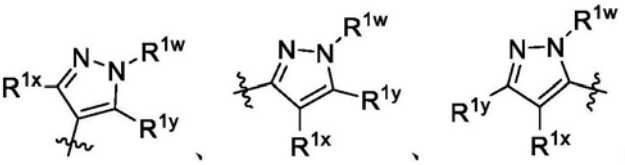
[0046] R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、R^{6b}、R^{7b}、R^{8b}、R^{9b}、R^{10b}、R^{21b}、R^{22b}、R^{23b}和R^{24b}在每次出现时独立地为H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHS(O)$_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

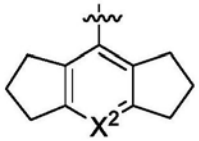
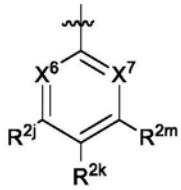
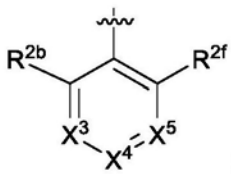
[0047] 本公开提供了一种具有式(I-2)所示结构的化合物，

[0048] 
(I-2)

[0049] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体、前药和互变异构体，其中：

[0050] R^{100}选自由以下项组成的组：H、Cl、D、-CN、-NO_2、-OR^{3a}、-C(O)R^{3b}、-S(O)$_2R^{3b}$、-S(O)R^{3b}、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{3a}、-C(O)R^{3b}、-P(O)$R^{3b}R^{4b}$、-S(O)$_2R^{3b}$、-S(O)R^{3b}、-$NR^{3a}R^{4a}$、-NR^{3a}C(O)R^{4a}、-NR^{3a}C(O)OR^{4a}、-NR^{3a}C(O)NR^{4a}、-NR^{3a}S(O)$_2R^{4a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0051] R^1选自由以下项组成的组：，

[0052] R^2选自由以下项组成的组：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、5元杂芳基、-$NR^{2g}R^{2h}$、、和；其中所述C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环

烷基、3-7元杂环基和5元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、氧代、-OR^{23a}、-$C(O)R^{23b}$、-$P(O)R^{23b}R^{24b}$、-$S(O)_2R^{23b}$、-$S(O)R^{23b}$、-$NR^{23a}R^{24a}$、-$NR^{23a}C(O)R^{24a}$、-$NR^{23a}C(O)OR^{24a}$、-$NR^{23a}C(O)NR^{24a}$、-$NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$、-$(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}环烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0053] X^2为N或CR^{2a}；

[0054] X^3为N或CR^{2c}；

[0055] X^4为N或CR^{2d}；

[0056] X^5为N或CR^{2e}；

[0057] X^6和X^7独立地为N或CR^{2n}，其中X^6和X^7中的至少一者为N；

[0058] 其中R^{1w}选自由以下项组成的组：H、D、-CN、-$C(O)R^{5b}$、-$S(O)_2R^{5b}$、-$S(O)R^{5b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基各自独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{5a}、-$C(O)R^{5b}$、-$P(O)R^{5b}R^{6b}$、-$S(O)_2R^{5b}$、-$S(O)R^{5b}$、-$NR^{5a}R^{6a}$、-$NR^{5a}C(O)R^{6a}$、-$NR^{5a}C(O)OR^{6a}$、-$NR^{5a}C(O)NR^{6a}$、-$NR^{5a}S(O)_2R^{6a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0059] 每个R^{1x}和R^{1y}独立地为H、D、卤素、-CN、-NO_2、-SR^{7a}、-OR^{7a}、-$C(O)R^{7b}$、-$P(O)R^{7b}R^{8b}$、-$S(O)_2R^{7b}$、-$S(O)R^{7b}$、-$NR^{7a}R^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)R^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、-$NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基各自独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{7a}、-$C(O)R^{7b}$、-$P(O)R^{7b}R^{8b}$、-$S(O)_2R^{7b}$、-$S(O)R^{7b}$、-$NR^{7a}R^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)R^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、-$NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、-$NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；或者

[0060] 其中R^{1w}和R^{1y}可与其所附接至的原子一起形成3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中3-7元杂环基或5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{9a}、-$C(O)R^{9b}$、-$P(O)R^{9b}R^{10b}$、-$S(O)_2R^{9b}$、-$S(O)R^{9b}$、-$NR^{9a}R^{10a}$、-$NR^{9a}C(O)R^{10a}$、-$NR^{9a}C(O)OR^{10a}$、-$NR^{9a}C(O)NR^{10a}$、和-$NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$；或

[0061] 其中R^{1x}和R^{1y}可与其所附接至的原子一起形成C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基或5-6元芳基或杂芳基；其中C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基和5-6元芳基或杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{9a}、-$C(O)R^{9b}$、-$P(O)R^{9b}R^{10b}$、-$S(O)_2R^{9b}$、-$S(O)R^{9b}$、-$NR^{9a}R^{10a}$、-$NR^{9a}C(O)R^{10a}$、-$NR^{9a}C(O)OR^{10a}$、-$NR^{9a}C(O)NR^{10a}$和-$NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$；

[0062] R^{2a}为H、D、卤素、-CN、-OR^{15a}、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、-$C(O)NR^{15a}R^{16a}$、-$C(O)OR^{15a}$、-$NR^{15a}R^{16a}$、-$NR^{15a}C(O)R^{16a}$、-$NR^{15a}C(O)OR^{16a}$、-$NR^{15a}C(O)NR^{16a}$或-$NR^{15a}S(O)_2R^{16a}$，其中C_1-C_6烷基和C_3-C_{10}环烷基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、卤素、-CN、-OR^{15a}、-$C(O)R^{15b}$、-$NR^{15a}R^{16a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0063] 每个R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}独立地为H、D、卤素、-CN、-NO_2、-SR^{17a}、-OR^{17a}、-$C(O)R^{17b}$、-P

(O)$R^{17b}R^{18b}$、-S(O)$_2R^{17b}$、-S(O)R^{17b}、-$NR^{17a}R^{18a}$、-NR^{17a}C(O)R^{18a}、-NR^{17a}C(O)R^{18a}、-NR^{17a}C(O)OR^{18a}、-NR^{17a}C(O)NR^{18a}、-NR^{17a}S(O)$_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、-OR^{17a}、-C(O)R^{17b}、-P(O)$R^{17b}R^{18b}$、-S(O)$_2R^{17b}$、-S(O)R^{17b}、-$NR^{17a}R^{18a}$、-NR^{17a}C(O)R^{18a}、-NR^{17a}C(O)OR^{18a}、-NR^{17a}C(O)NR^{18a}、-NR^{17a}S(O)$_2R^{18a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5至6元杂芳基;或者

[0064] 两个相邻的R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}可与其所附接至的原子一起形成C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基、5-6元杂芳基,其中所述C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素、D、-CN、C_1-C_6烷基、-OR^{19a}和$NR^{19a}R^{20a}$;

[0065] 每个R^{2j}、R^{2k}、R^{2m}和R^{2n}独立地为H、D、卤素、-CN、-NO_2、-SR^{17a}、-OR^{17a}、-C(O)R^{17b}、-P(O)$R^{17b}R^{18b}$、-S(O)$_2R^{17b}$、-S(O)R^{17b}、-$NR^{17a}R^{18a}$、-NR^{17a}C(O)R^{18a}、-NR^{17a}C(O)R^{18a}、-NR^{17a}C(O)OR^{18a}、-NR^{17a}C(O)NR^{18a}、-NR^{17a}S(O)$_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、-OR^{17a}、-C(O)R^{17b}、-P(O)$R^{17b}R^{18b}$、-S(O)$_2R^{17b}$、-S(O)R^{17b}、-$NR^{17a}R^{18a}$、-NR^{17a}C(O)R^{18a}、-NR^{17a}C(O)OR^{18a}、-NR^{17a}C(O)NR^{18a}、-NR^{17a}S(O)$_2R^{18a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5至6元杂芳基;或者

[0066] 两个相邻的R^{2j}、R^{2k}、R^{2m}和R^{2n}与其所附接至的源自一起可形成C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基、5-6元杂芳基,其中C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素、D、-CN、C_1-C_6烷基、-OR^{19a}和$NR^{19a}R^{20a}$;

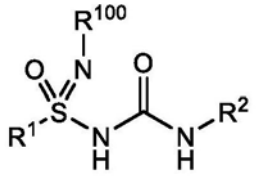
[0067] 每个R^{2g}和R^{2h}独立地为H、D、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中所述C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、氧代、-OR^{21a}、-C(O)R^{21b}、-P(O)$R^{21b}R^{22b}$、-S(O)$_2R^{21b}$、-S(O)R^{21b}、-$NR^{21a}R^{22a}$、-NR^{21a}C(O)R^{22a}、-NR^{21a}C(O)OR^{22a}、-NR^{21a}C(O)NR^{22a}、-NR^{21a}S(O)$_2R^{22a}$、-$(CH_2)_{1-4}$$C_3$-$C_{10}$环烷基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、$C_6$芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0068] R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}、R^{15a}、R^{16a}、R^{17a}、R^{18a}、R^{19a}、R^{20a}、R^{21a}、R^{22a}、R^{23a}和R^{24a}在每次出现时独立地为H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中所述C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0069] R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、R^{6b}、R^{7b}、R^{8b}、R^{9b}、R^{10b}、R^{15b}、R^{17b}、R^{18b} R^{21b}、R^{22b}、R^{23b}、和R^{24b}在每次出现时独立地为H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHS(O)$_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基

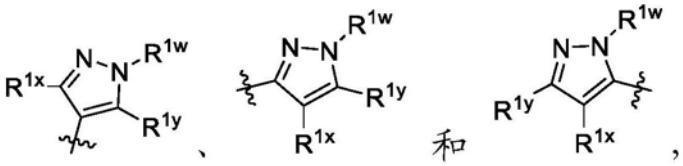
和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

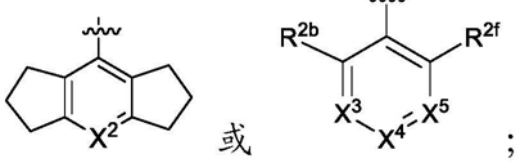
[0070] 本公开提供了一种具有式(I-3)所示结构的化合物,

[0071] 
(I-3)

[0072] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体、前药和互变异构体,其中:

[0073] R^{100}选自由以下项组成的组:H、D、Cl、-CN、$-NO_2$、$-OR^{3a}$、$-C(O)R^{3b}$、$-S(O)_2R^{3b}$、$-S(O)R^{3b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{3a}$、$-C(O)R^{3b}$、$-P(O)R^{3b}R^{4b}$、$-S(O)_2R^{3b}$、$-S(O)R^{3b}$、$-NR^{3a}R^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)R^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)OR^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)NR^{4a}$、$-NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0074] R^1选自由以下项组成的组:

[0075] R^2是;

[0076] X^2为N或CR^{2a};

[0077] X^3为N或CR^{2c};

[0078] X^4为N或CR^{2d};

[0079] X^5为N或CR^{2e};

[0080] 其中R^{1w}选自由以下项组成的组:H、D、-CN、$-C(O)R^{5b}$、$-S(O)_2R^{5b}$、$-S(O)R^{5b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基各自独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{5a}$、$-C(O)R^{5b}$、$-P(O)R^{5b}R^{6b}$、$-S(O)_2R^{5b}$、$-S(O)R^{5b}$、$-NR^{5a}R^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)R^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)OR^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)NR^{6a}$、$-NR^{5a}S(O)_2R^{6a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0081] 每个R^{1x}和R^{1y}独立地为H、D、卤素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{7a}$、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基

和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-S(O)$_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-$NR^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-NR^{7a}S(O)$_2R^{8a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;或

[0082] 其中R^{1w}和R^{1y}可与其所附接至的原子一起形成3-7元杂环基;其中3-7元杂环基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{9a}、-C(O)R^{9b}、-P(O)$R^{9b}R^{10b}$、-S(O)$_2R^{9b}$、-S(O)R^{9b}、-$NR^{9a}R^{10a}$、-NR^{9a}C(O)R^{10a}、-NR^{9a}C(O)OR^{10a}、-NR^{9a}C(O)NR^{10a}和-NR^{9a}S(O)$_2R^{10a}$;或

[0083] 其中R^{1x}和R^{1y}可与其所附接至的原子一起形成C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基或5-6元芳基或杂芳基;其中C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基和5-6元芳基或杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{9a}、-C(O)R^{9b}、-P(O)$R^{9b}R^{10b}$、-S(O)$_2R^{9b}$、-S(O)R^{9b}、-$NR^{9a}R^{10a}$、-NR^{9a}C(O)R^{10a}、-NR^{9a}C(O)OR^{10a}、-NR^{9a}C(O)NR^{10a}和-NR^{9a}S(O)$_2R^{10a}$;

[0084] R^{2a}为H、D、卤素、-CN、-OR^{15a}、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、-C(O)$NR^{15a}R^{16a}$、-C(O)OR^{15a}、-$NR^{15a}R^{16a}$、-NR^{15a}C(O)R^{16a}、-NR^{15a}C(O)OR^{16a}、-NR^{15a}C(O)NR^{16a}或-NR^{15a}S(O)$_2R^{16a}$,其中C_1-C_6烷基和C_3-C_{10}环烷基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、卤素、-CN、-OR^{15a}、-C(O)R^{15b}、-$NR^{15a}R^{16a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0085] R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}各自独立地为H、D、卤素、-CN、-NO_2、-SR^{17a}、-OR^{17a}、-C(O)R^{17b}、-P(O)$R^{17b}R^{18b}$、-S(O)$_2R^{17b}$、-S(O)R^{17b}、-$NR^{17a}R^{18a}$、-NR^{17a}C(O)R^{18a}、-NR^{17a}C(O)R^{18a}、-NR^{17a}C(O)OR^{18a}、-NR^{17a}C(O)NR^{18a}、-NR^{17a}S(O)$_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、-OR^{17a}、-C(O)R^{17b}、-P(O)$R^{17b}R^{18b}$、-S(O)$_2R^{17b}$、-S(O)R^{17b}、-$NR^{17a}R^{18a}$、-NR^{17a}C(O)R^{18a}、-NR^{17a}C(O)OR^{18a}、-NR^{17a}C(O)NR^{18a}、-NR^{17a}S(O)$_2R^{18a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5至6元杂芳基;或者

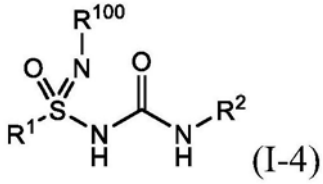
[0086] 两个相邻的R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}与其所附接至的源自一起可形成C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基、5-6元杂芳基,其中C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素、D、-CN、C_1-C_6烷基、-OR^{19a}和$NR^{19a}R^{20a}$;

[0087] R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}、R^{15a}、R^{16a}、R^{17a}、R^{18a}、R^{19a}和R^{20a}在每次出现时独立地为H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中所述C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0088] R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、R^{6b}、R^{7b}、R^{8b}、R^{9b}、R^{10b}、R^{15b}、R^{17b}和R^{18b}在每次出现时独立地为H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHS(O)$_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中所述C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基

独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

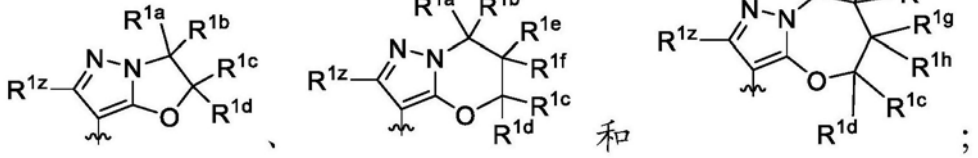
[0089] 本公开提供了一种具有式(I-4)所示结构的化合物,

[0090] 
(I-4)

[0091] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体、前药和互变异构体,其中:

[0092] R^{100}选自由以下项组成的组:H、Cl、D、-CN、-NO_2、-OR^{3a}、-C(O)R^{3b}、-S(O)$_2R^{3b}$、-S(O)R^{3b}、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{3a}、-C(O)R^{3b}、-P(O)$R^{3b}R^{4b}$、-S(O)$_2R^{3b}$、-S(O)R^{3b}、-$NR^{3a}R^{4a}$、-NR^{3a}C(O)R^{4a}、-NR^{3a}C(O)OR^{4a}、-NR^{3a}C(O)NR^{4a}、-NR^{3a}S(O)$_2R^{4a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0093] R^1选自由以下项组成的组

[0094] 

[0095] R^{1z}是H、D、卤素、-CN、-NO_2、-SR^{7a}、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-S(O)$_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-$NR^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-NR^{7a}S(O)$_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-S(O)$_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-$NR^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-NR^{7a}S(O)$_2R^{8a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0096] 每个R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}和R^{1h}独立地选自H、D、卤素、-CN、-NO_2、-SR^{11a}、-OR^{11a}、-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}、-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{11a}、-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}、-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;或

[0097] 以下基团R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}和R^{1h}中的两个(当存在时)与其所附接至的原

子一起可形成C_3-C_{10}环烷基或3-7元杂环基;其中C_3-C_{10}环烷基和3-7元杂环基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{13a}$、$-C(O)R^{13b}$、$-P(O)R^{13b}R^{14b}$、$-S(O)_2R^{13b}$、$-S(O)R^{13b}$、$-NR^{13a}R^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)R^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)OR^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)NR^{14a}$和$-NR^{13a}S(O)_2R^{14a}$;或

[0098] 两个偕基团R^{1a}和R^{1b}、R^{1c}和R^{1d}、R^{1e}和R^{1f}、或R^{1g}和R^{1h}当存在时可形成氧代基团;

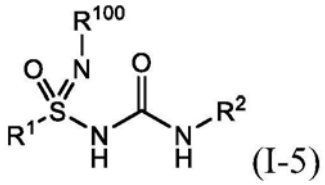
[0099] R^2选自由以下项组成的组:C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基、C_6芳基和$-NR^{2g}R^{2h}$;其中所述C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基和C_6芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、氧代、$-OR^{23a}$、$-C(O)R^{23b}$、$-P(O)R^{23b}R^{24b}$、$-S(O)_2R^{23b}$、$-S(O)R^{23b}$、$-NR^{23a}R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)OR^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)NR^{24a}$、$-NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}环烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0100] 每个R^{2g}和R^{2h}独立地为H、D、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中所述C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、氧代、$-OR^{21a}$、$-C(O)R^{21b}$、$-P(O)R^{21b}R^{22b}$、$-S(O)_2R^{21b}$、$-S(O)R^{21b}$、$-NR^{21a}R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)OR^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)NR^{22a}$、$-NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}环烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0101] R^{3a}、R^{4a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}、R^{14a}、R^{21a}、R^{22a}、R^{23a}和R^{24a}在每次出现时独立地为H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0102] R^{3b}、R^{4b}、R^{7b}、R^{8b}、R^{11b}、R^{12b}、R^{13b}、R^{14b}、R^{21b}、R^{22b}、R^{23b}和R^{24b}在每次出现时独立地为H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、$-NHS(O)_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中所述C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

[0103] 本公开提供了一种具有式(I-5)所示结构的化合物,

[0104] 

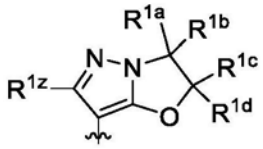
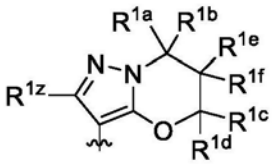
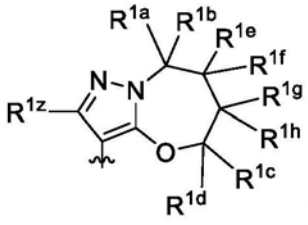
(I-5)

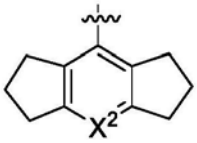
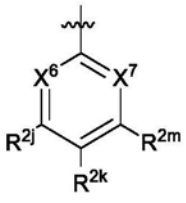
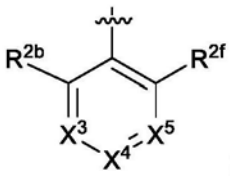
[0105] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体、前药和互变异构体,其中:

[0106] R^{100}选自由以下项组成的组:H、Cl、D、-CN、$-NO_2$、$-OR^{3a}$、$-C(O)R^{3b}$、$-S(O)_2R^{3b}$、$-S(O)R^{3b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-

7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{3a}$、$-C(O)R^{3b}$、$-P(O)R^{3b}R^{4b}$、$-S(O)_2R^{3b}$、$-S(O)R^{3b}$、$-NR^{3a}R^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)R^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)OR^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)NR^{4a}$、$-NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0107] R^1选自由以下项组成的组

[0108] 、和；

[0109] R^2选自由以下项组成的组：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、5元杂芳基、$-NR^{2g}R^{2h}$、、和；其中所述C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基和5元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、氧代、$-OR^{23a}$、$-C(O)R^{23b}$、$-P(O)R^{23b}R^{24b}$、$-S(O)_2R^{23b}$、$-S(O)R^{23b}$、$-NR^{23a}R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)OR^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)NR^{24a}$、$-NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}环烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0110] X^2为N或CR^{2a}；

[0111] X^3为N或CR^{2c}；

[0112] X^4为N或CR^{2d}；

[0113] X^5为N或CR^{2e}；

[0114] X^6和X^7独立地为N或CR^{2n}，其中X^6和X^7中的至少一者为N；

[0115] R^{1z}是H、D、卤素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{7a}$、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0116] 每个R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}和R^{1h}独立地选自H、D、卤素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{11a}$、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或

多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{11a}、-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}、-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;或

[0117] 以下基团R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}和R^{1h}中的两个(当存在时)与其所附接至的原子一起可形成C_3-C_{10}环烷基或3-7元杂环基;其中C_3-C_{10}环烷基和3-7元杂环基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{13a}、-C(O)R^{13b}、-P(O)$R^{13b}R^{14b}$、-S(O)$_2R^{13b}$、-S(O)R^{13b}、-$NR^{13a}R^{14a}$、-NR^{13a}C(O)R^{14a}、-NR^{13a}C(O)OR^{14a}、-NR^{13a}C(O)NR^{14a}和-NR^{13a}S(O)$_2R^{14a}$;或

[0118] 两个偕基团R^{1a}和R^{1b}、R^{1c}和R^{1d}、R^{1e}和R^{1f}、或R^{1g}和R^{1h}当存在时可形成氧代基团;

[0119] R^{2a}为H、D、卤素、-CN、-OR^{15a}、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、-C(O)$NR^{15a}R^{16a}$、-C(O)OR^{15a}、-$NR^{15a}R^{16a}$、-NR^{15a}C(O)R^{16a}、-NR^{15a}C(O)OR^{16a}、-NR^{15a}C(O)NR^{16a}或-NR^{15a}S(O)$_2R^{16a}$,其中C_1-C_6烷基和C_3-C_{10}环烷基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、卤素、-CN、-OR^{15a}、-C(O)R^{15b}、-$NR^{15a}R^{16a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0120] 每个R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}独立地为H、D、卤素、-CN、-NO_2、-SR^{17a}、-OR^{17a}、-C(O)R^{17b}、-P(O)$R^{17b}R^{18b}$、-S(O)$_2R^{17b}$、-S(O)R^{17b}、-$NR^{17a}R^{18a}$、-NR^{17a}C(O)R^{18a}、-NR^{17a}C(O)R^{18a}、-NR^{17a}C(O)OR^{18a}、-NR^{17a}C(O)NR^{18a}、-NR^{17a}S(O)$_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、-OR^{17a}、-C(O)R^{17b}、-P(O)$R^{17b}R^{18b}$、-S(O)$_2R^{17b}$、-S(O)R^{17b}、-$NR^{17a}R^{18a}$、-NR^{17a}C(O)R^{18a}、-NR^{17a}C(O)OR^{18a}、-NR^{17a}C(O)NR^{18a}、-NR^{17a}S(O)$_2R^{18a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5至6元杂芳基;或者

[0121] 两个相邻的R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}可与其所附接至的原子一起形成C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基、5-6元杂芳基,其中所述C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素、D、-CN、C_1-C_6烷基、-OR^{19a}和$NR^{19a}R^{20a}$;

[0122] 每个R^{2j}、R^{2k}、R^{2m}和R^{2n}独立地为H、D、卤素、-CN、-NO_2、-SR^{17a}、-OR^{17a}、-C(O)R^{17b}、-P(O)$R^{17b}R^{18b}$、-S(O)$_2R^{17b}$、-S(O)R^{17b}、-$NR^{17a}R^{18a}$、-NR^{17a}C(O)R^{18a}、-NR^{17a}C(O)R^{18a}、-NR^{17a}C(O)OR^{18a}、-NR^{17a}C(O)NR^{18a}、-NR^{17a}S(O)$_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、-OR^{17a}、-C(O)R^{17b}、-P(O)$R^{17b}R^{18b}$、-S(O)$_2R^{17b}$、-S(O)R^{17b}、-$NR^{17a}R^{18a}$、-NR^{17a}C(O)R^{18a}、-NR^{17a}C(O)OR^{18a}、-NR^{17a}C(O)NR^{18a}、-NR^{17a}S(O)$_2R^{18a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5至6元杂芳基;或者

[0123] 两个相邻的R^{2j}、R^{2k}、R^{2m}和R^{2n}与其所附接至的源自一起可形成C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基、5-6元杂芳基,其中C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素、D、-CN、C_1-C_6烷基、-OR^{19a}和$NR^{19a}R^{20a}$;

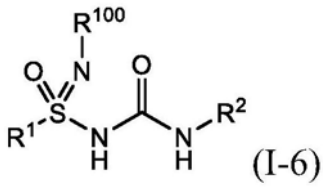
[0124] R^{2g}和R^{2h}各自独立为H、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、C_6芳基或5元杂芳基,其中3-7元杂环基和5元杂芳基在3-7杂环基或5元杂芳基上的碳处附接至氮,其中C_1-C_6

烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、C_6芳基或5元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{21a}$、$-C(O)R^{21b}$、$-P(O)R^{21b}R^{22b}$、$-S(O)_2R^{21b}$、$-S(O)R^{21b}$、$-NR^{21a}R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)OR^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)NR^{22a}$、$-NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5元杂芳基；

[0125] R^{3a}、R^{4a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}、R^{14a}、R^{15a}、R^{16a}、R^{17a}、R^{18a}、R^{21a}、R^{22a}、R^{23a}和R^{24a}在每次出现时独立地为H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0126] R^{3b}、R^{4b}、R^{7b}、R^{8b}、R^{11b}、R^{12b}、R^{13b}、R^{14b}、R^{15b}、R^{17b}、R^{18b} R^{21b}、R^{22b}、R^{23b}、and R^{24b}在每次出现时独立地为H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、$-NHS(O)_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

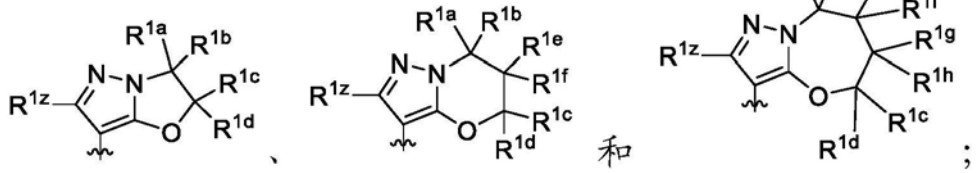
[0127] 本公开提供了一种具有式(I-6)所示结构的化合物，

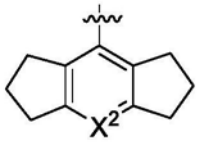
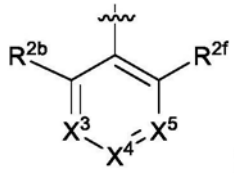
[0128] 
(I-6)

[0129] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体、前药和互变异构体，其中：

[0130] R^{100}选自由以下项组成的组：H、Cl、D、-CN、$-NO_2$、$-OR^{3a}$、$-C(O)R^{3b}$、$-S(O)_2R^{3b}$、$-S(O)R^{3b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{3a}$、$-C(O)R^{3b}$、$-P(O)R^{3b}R^{4b}$、$-S(O)_2R^{3b}$、$-S(O)R^{3b}$、$-NR^{3a}R^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)R^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)OR^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)NR^{4a}$、$-NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0131] R^1选自由以下项组成的组

[0132] 
；

[0133] R^2是 或 ;

[0134] X^2为N或CR^{2a};

[0135] X^3为N或CR^{2c};

[0136] X^4为N或CR^{2d};

[0137] X^5为N或CR^{2e};

[0138] R^{1z}是H、D、卤素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{7a}$、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0139] 每个R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}和R^{1h}独立地选自H、D、卤素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{11a}$、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;或

[0140] 以下基团R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}和R^{1h}中的两个(当存在时)与其所附接至的原子一起可形成C_3-C_{10}环烷基或3-7元杂环基;其中C_3-C_{10}环烷基和3-7元杂环基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{13a}$、$-C(O)R^{13b}$、$-P(O)R^{13b}R^{14b}$、$-S(O)_2R^{13b}$、$-S(O)R^{13b}$、$-NR^{13a}R^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)R^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)OR^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)NR^{14a}$和$-NR^{13a}S(O)_2R^{14a}$;或

[0141] 两个偕基团R^{1a}和R^{1b}、R^{1c}和R^{1d}、R^{1e}和R^{1f}、或R^{1g}和R^{1h}当存在时可形成氧代基团;

[0142] R^{2a}为H、D、卤素、-CN、$-OR^{15a}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、$-C(O)NR^{15a}R^{16a}$、$-C(O)OR^{15a}$、$-NR^{15a}R^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)R^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)OR^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)NR^{16a}$或$-NR^{15a}S(O)_2R^{16a}$,其中C_1-C_6烷基和C_3-C_{10}环烷基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、卤素、-CN、$-OR^{15a}$、$-C(O)R^{15b}$、$-NR^{15a}R^{16a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0143] 每个R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}独立地为H、D、卤素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{17a}$、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)$

$_2R^{17b}$、-S(O)R^{17b}、-$NR^{17a}R^{18a}$、-NR^{17a}C(O)R^{18a}、-NR^{17a}C(O)OR^{18a}、-NR^{17a}C(O)NR^{18a}、-NR^{17a}S(O)$_2R^{18a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5至6元杂芳基；或者

[0144] 两个相邻的R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}可与其所附接至的原子一起形成C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基、5-6元杂芳基，其中所述C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：卤素、D、-CN、C_1-C_6烷基、-OR^{19a}和$NR^{19a}R^{20a}$；

[0145] R^{3a}、R^{4a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}、R^{14a}、R^{15a}、R^{16a}、R^{17a}和R^{18a}在每次出现时独立地为H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0146] R^{3b}、R^{4b}、R^{7b}、R^{8b}、R^{11b}、R^{12b}、R^{13b}、R^{14b}、R^{15b}、R^{17b}和R^{18b}在每次出现时独立地为H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHS(O)$_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

[0147] 本公开提供了药物组合物，其包含一种或多种本公开的化合物，例如，式(I)所示的化合物、本文详述的其任何变体、表1中的化合物编号1-210中的一种或多种以及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如，水合物)、异构体、前药和互变异构体，以及药用的载体。

[0148] 本公开提供了治疗疾患的方法，包括施用有效量的一种或多种本公开的化合物，例如，式(I)所示的化合物、本文详述的其任何变体、表1中的化合物编号1-210中的一种或多种以及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如，水合物)、异构体、前药和互变异构体的步骤，从而治疗需要进行治疗的受试者的该疾患。

[0149] 本公开提供了治疗疾患的方法，包括施用有效量的一种或多种本发明的药物组合物的步骤，从而治疗需要进行治疗的受试者的该疾患。

[0150] 本公开提供了一种或多种本公开的化合物，例如，式(I)所示的化合物、本文详述的其任何变体、表1中的化合物编号1-210中的一种或多种以及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如，水合物)、异构体、前药和互变异构体，或一种或多种本发明的药物组合物，用于治疗需要进行治疗的受试者的疾患。

[0151] 本公开提供了一种或多种本公开的化合物例如式(I)所示的化合物、本文详述的其任何变体、表1中的化合物编号1-210中的一种或多种以及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如，水合物)、异构体、前药和互变异构体用于治疗需要进行治疗的受试者的疾患的用途。

[0152] 本公开提供一种或多种本公开的药物组合物用于治疗需要进行治疗的受试者的疾患的用途。

[0153] 本公开提供了一种或多种本公开的化合物例如式(I)所示的化合物、本文详述的

其任何变体、表1中的化合物编号1-210中的一种或多种以及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体在制造用于治疗疾患的药物中的用途。

[0154] 本公开内容提供了一种或多种本公开内容的药物组合物在制造用于治疗疾患药物中的用途。

[0155] 在一些实施例中,疾患对炎性体抑制有所响应。

[0156] 在一些实施例中,疾患对NLRP3炎性体激活的抑制有所响应。

[0157] 在一些实施例中,疾患是免疫系统、肝、肺、皮肤、心血管系统、肾系统、胃肠道、呼吸系统、内分泌系统、中枢神经系统的疾患,或是癌症或其他恶性肿瘤,或由病原体引起或与之相关。

[0158] 本公开提供了调节生物靶标的活性的方法,包括将生物靶标暴露于有效量的一种或多种本公开的化合物,例如,式(I)所示的化合物、本文详述的其任何变体、表1中的化合物编号1-210中的一种或多种以及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体的步骤。

[0159] 本公开提供了调节生物靶标的活性的方法,包括将生物靶标暴露于一种或多种本公开的药物组合物的步骤。

[0160] 生物学靶标可以选自由以下项组成的组:NLRP3炎性体、IL-6、IL-1β、IL-17、IL-18、IL-1α、IL-37、IL-22、IL-33和Th17细胞。

具体实施方式

[0161] 定义

[0162] 如在本公开全文中使用的,除非另外指出,否则以下术语应理解为具有以下含义。如果术语缺失,则以本领域技术人员已知的常规术语为准。

[0163] 还应注意,本文的文本、方案、实例和表中的具有不满足化合价的任何碳以及杂原子均假定具有足够数量的氢原子以满足化合价。

[0164] 如本文所述,本公开的化合物可任选地经一个或多个取代基取代,诸如本文一般性说明的取代基,或如本公开的特定类别、亚类和种类所举例说明。通常,术语“取代的”是指给定结构中的氢原子被指定的取代基取代。由本公开内容设想的取代基的组合通常是导致形成稳定或化学上可行的化合物的那些取代基。

[0165] 如本文所使用的,术语“包括”,“含有”和“包含”以其开放的、非限制性的意义使用。

[0166] 如本公开中所使用的冠词“一”和“一个”可以指代该冠词的语法对象中的一个或多于一个(即,至少一个)。举例来说,“一个元件”可以表示一个元件或一个以上元件。

[0167] 除非另外指出,否则在本公开中使用的术语“和/或”可以表示“和”或“或”。

[0168] 为了提供更简洁的描述,本文给出的一些定量表达不符合术语“约”的限定。应当理解,无论是否明确使用术语“约”,本文给出的每个数量均指代实际给定值,并且还指代可基于本领域普通技术人员的知识合理推断的该给定值的近似值,包括由于实验和/或测量条件导致的给定值的等效值和近似值。每当以百分比给出收率时,该收率是指针对其给出该收率的实体的质量相对于在特定化学计量条件下可获得的同一实体的最大量。除非另有说明,否则以百分比给出的浓度是指质量比。

[0169] “患者”或“受试者”可以包括哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物的示例可能包括但不限于，哺乳动物类的任何成员：人类；非人类灵长类动物，例如黑猩猩、猴、狒狒或恒河猴，以及其他猿类和猴的物种；农场动物，例如牛、马、绵羊、山羊和猪；陪伴动物，例如兔、狗和猫；实验动物，包括啮齿动物，例如大鼠、小鼠和豚鼠等等。非哺乳动物的例子包括但不限于鸟类、鱼类等等。“患者”或“受试者”可以包括人类和动物。在一些实施例中，患者或受试者是人。

[0170] 术语“抑制剂”可以指阻断或以其他方式干扰特定生物活性的分子，诸如化合物、药物、酶或激素。

[0171] 当与一种或多种化合物或药物组合物结合使用时，术语“有效量”或“治疗有效量”可以指足以提供所需生物学结果的一种或多种化合物或药物组合物的量。该结果可以是减少和/或减轻疾患的体征、症状或原因，或生物系统的任何其他期望的改变。例如，用于治疗用途的“有效量”可以是提供疾患的临床上显著下降所需的包含一种或多种化合物或其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、异构体、前药和互变异构体的药物组合物的量，如本文所公开。在任何情况下，本领域普通技术人员可以使用常规实验确定适当的“有效量”。因此，表述“有效量”通常可以指活性物质具有治疗作用的量。在本公开的情况下，活性物质可以是炎性体的抑制剂。

[0172] 如本文所用，术语“治疗”或“处置”意为指示疾患发展的推迟；预防疾患的发展；和/或降低这些将会或预期会出现的症状的严重程度。因此，这些术语可以包括改善现有的疾患症状；防止其他症状；改善或预防症状的根本原因；抑制疾患，例如阻止疾患的发展；缓解疾患；导致疾患消退；缓解由疾患引起的症状；或停止或减轻疾患的症状。

[0173] 术语“药用的”或“药理学上可接受的”可以指不是生物学上或其他方面不合需要的材料，该材料可以施用于个体而不会引起任何实质上不合需要的生物学作用或以有害方式与任何一种包含它的组合物的组分相互作用。

[0174] 如本公开所用，术语“载体”可以包括载体、赋形剂和稀释剂，并且可以意指参与将药剂诸如一种或多种本公开的化合物或其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、异构体、前药和互变异构体从受试者的一个器官或身体的一部分携带或运输到另一器官或身体的另一部分的材料、组合物或媒介物，诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料。载体应基于所需剂型的相容性和释放模式性质而选择。示例性载体材料可包括例如粘合剂、悬浮剂、崩解剂、填充剂、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、润滑剂、润湿剂、稀释剂、喷雾干燥的分散体等。参见，例如，胡佛(Hoover)，约翰·E(John E.)，雷明顿药物科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)，麦克出版社(Mack Publishing Co.)，宾夕法尼亚州伊斯顿，1975.

[0175] 如本文所用，术语“IC_{50}”可以指浓度，在该浓度下，可测量的活性、表型或响应，例如，细胞诸如肿瘤细胞的生长或增殖被抑制50％。可以从适当的剂量响应曲线估算IC_{50}值，例如，通过眼睛或使用适当的曲线拟合或统计软件。更准确地说，可以使用非线性回归分析确定IC_{50}值。

[0176] 如本公开所用，术语“施用的”(administered)、“施用”(administration)或“施用”(administering)可以指将一种或多种本公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体，前药和互变异构体或药物组合物直接施用给受试者。

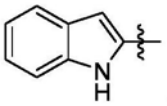
[0177] 如本文所用，“烷基”可表示具有1至10个碳原子的直链或支链饱和链。代表性的饱和烷基基团包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基等以及更长的烷基基团，诸如庚基和辛基等。烷基基团可以是未经取代的或经取代的。含有三个或更多个碳原子的烷基基团可以是直链或支链的。如本文所用，“低级烷基”是指具有1至6个碳原子的烷基。

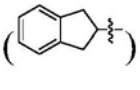
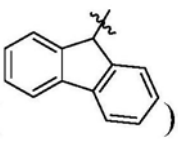
[0178] 如本文所用，“烯基”可包括含有2-12个碳原子的无支链的或支链的烃链。“烯基”基团包含至少一个双键。烯基基团的双键可以与另一个不饱和基团不共轭或共轭。烯基的示例可包括但不限于，乙烯基(ethyleny1)、乙烯基(vinyl)、烯丙基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、2-乙基己烯基、2-丙基-2-丁烯基、4-(2-甲基-3-丁烯)-戊烯基等。烯基基团可以是未经取代的或经取代的。如本文所定义，烯基也可以是支链或直链的。

[0179] 如本文所用，“炔基”可包括含有2-12个碳原子的直链或支链不饱和烃链。“炔基”基团包含至少一个三键。炔基基团的三键可以与另一个不饱和基团不共轭或共轭。炔基的示例包括但不限于，乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、甲基丙炔基、4-甲基-1-丁炔基、4-丙基-2-戊炔基、4-丁基-2-己炔基等。炔基基团可以是未经取代的或经取代的。

[0180] 术语“卤代”或“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0181] 术语“卤代烷基”是指被一个或多个如上所定义的卤素基团取代的如上所定义的烷基基团，例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基等。

[0182] 与本文所述的环系统相关术语(例如，环烷基、环烯基、芳基、杂环基和杂芳基)结合使用的术语“环状原子”是指该系统中存在的环原子总数。因此，“环状原子”不包括存在于附接至环的取代基中的原子。因此，“环状原子”的数量包括存在于稠环中的所有原子。例如，2-吲哚基环，被认为是5元杂芳基，但也是含有9个环状原子的杂芳基。在另一个实例中，吡啶被认为是6元杂芳基，并且是含有6个环状原子的杂芳基。

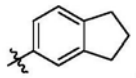
[0183] “环烷基”是指具有3至20个环状碳原子(例如，C_3-C_{20}环烷基)，例如3至15个环状原子，例如3至12个环状原子的饱和全碳单环。在某些实施例中，环烷基基团为单环(“单环的环烷基”)或包含稠环、桥环或螺环系统，诸如双环系统(“双环的环烷基”)并且可以是饱和的。“环烷基”包括其中如上所述的环烷基环与一个或多个环烷基、环烯基、杂环基、芳基或杂芳基基团稠合的环系统，其中附接点在环烷基环上，并且在这种情况下，所列举的碳原子数继续表示该包含附接点的环烷基环中的碳数。环烷基的示例包括环己基、环庚基、2-金刚烷基、2-(2,3-二氢-1H-茚)和9-芴基。如上所述，环烷基环可以通过环状原子数进一步表征。例如，环己基环是具有6个环状原子的C_6环烷基环，而

2-(2,3-二氢-1H-茚)是具有9个环状原子的C_5环烷基环。另外,例如,9-芴基是具有13个环状原子的C_5环烷基环,而2-金刚烷基是具有10个环状原子的C_6环烷基。

[0184] 在某些实施例中,C_3-C_{10}环烷基具有3-14个环状原子。在某些实施例中,C_3-C_{10}环烷基具有3-10个环状原子。在某些实施例中,C_3-C_{10}环烷基具有3-12个环状原子。在某些实施例中,C_3-C_7环烷基具有3-7个环状原子。在某些实施例中,C_3-C_9环烷基具有3-14个环状原子。在某些实施例中,C_3-C_9环烷基具有3-10个环状原子。在某些实施例中,C_3-C_9环烷基具有3-9个环状原子。在某些实施例中,C_3-C_8环烷基具有3-8个环状原子。在某些实施例中,C_3-C_8环烷基具有3-14个环状原子。在某些实施例中,C_3-C_7环烷基具有3-14个环状原子。在某些实施例中,C_3-C_7环烷基具有3-10个环状原子。在某些实施例中,C_3-C_7环烷基具有3-7个环状原子。

[0185] 如本文所用,术语“环烯基”可以指部分饱和的、单环的、稠多环的或螺多环,所有碳环的每个环具有3至18个碳原子并且包含至少一个双键。“环烯基”包括其中如上所述的环烷基环与一个或多个环烷基、环烯基、杂环基、芳基或杂芳基基团稠合的环系统,其中附接点在环烷基环上,并且在这种情况下,所列举的碳原子数继续表示该包含附接点的环烷基环中的碳数。环烯基环可以通过环状原子数进一步表征。环烯基的示例包括1-环己-1-烯基和环戊-1-烯基。

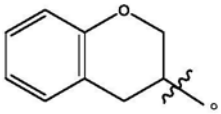
[0186] 在某些实施例中,环烯基具有3-14个环状原子。在某些实施例中,环烯基具有3-10个环状原子。在某些实施例中,环烯基具有3-9个环状原子。在某些实施例中,环烯基具有3-7个环状原子。在某些实施例中,C_3-C_{10}环烯基具有3-14个环状原子。在某些实施例中,C_3-C_{10}环烯基具有3-10个环状原子。在某些实施例中,C_3-C_9环烯基具有3-9个环状原子。在某些实施例中,C_3-C_8环烯基具有3-8个环状原子。在某些实施例中,C_3-C_8环烯基具有3-14个环状原子。在某些实施例中,C_3-C_7环烯基具有3-14个环状原子。在某些实施例中,C_3-C_7环烯基具有3-10个环状原子。在某些实施例中,C_3-C_7环烯基具有3-7个环状原子。

[0187] 如本文所用,术语“芳基”是指全碳芳族单环,或其中至少一个环是芳族的稠合全碳多环系统。例如,在某些实施例中,芳基基团具有5至20个环状碳原子,5至14个环状碳原子或5至12个环状碳原子。芳基还包括具有约9至20个碳原子的稠合多环系统(例如,包含2、3或4个环的环系统),其中至少一个环是芳族的并且其中其他环可以是芳族或非芳族的(即,环烷基)。“芳基”包括其中如上所述的芳基环与一个或多个环烷基、环烯基、杂环基、芳基或杂芳基基团稠合的环系统,并且其中附接点在芳基环上,并且在这种情况下,所列举的碳原子数继续表示该包含附接点的芳基环中的碳原子数。芳基基团的示例包括苯基和5-(2,3-二氢-1H-茚):。如上所述,芳基环可以通过环状原子数进一步表征。例如,苯基是具有6个环状原子的C_6芳基,而5-(2,3-二氢-1H-茚)是具有9个环状原子的C_6芳基。

[0188] 在某些实施例中,芳基环是具有6-14个环状原子的C_6-芳基。在某些实施例中,芳基环是具有6-10个环状原子的C_6芳基。在某些实施例中,芳基环是具有6-12个环状原子的C_6芳基。在某些实施例中,芳基环是具有6个环状原子的C_6芳基。

[0189] 如本文所用,“杂环基”是指在环中具有至少一个杂原子(至少一个环圈杂原子选自氧、氮和硫)的饱和或部分不饱和的非芳族单环或非芳族多环系统。除非另有说明,否则杂环基具有5至约20个环状原子,例如5至15个环状原子,例如5至10个环状原子。因此,该术

语包括在环中具有约1至6个环状碳原子和约1至3个环状杂原子的饱和或部分不饱和的单环(例如3、4、5、6或7元环),该环状杂原子选自由以下项组成的组:氧、氮和硫。该术语还包括在环中具有约4至9个环状碳原子和约1至3个环状杂原子的饱和或部分不饱和的单环(例如5、6、7、8、9或10元环),该环状杂原子选自由以下项组成的组:氧、氮和硫。"杂环基"包括其中如上所述的杂环基环与一个或多个环烷基、环烯基、杂环基、芳基或杂芳基基团稠合的环系统,其中附接点在杂环状环上,并且在这种情况下,所列举的环成员数继续表示该包含附接点的杂环状环中的环状原子数。杂环状环可以通过环状原子数进一步表征。杂环基团的示例包括哌啶基(具有6个环状原子的6元杂环)、氮杂环庚烷基(具有7个环状原子的7元杂环)和3-苯并二氢吡喃基(具有10个环状原子的6元杂环)



[0190] 在某些实施例中,3-7元杂环基具有3-7个环状原子。在某些实施例中,3-6元杂环基具有3-6个环状原子。在某些实施例中,3-5元杂环基具有3-5个环状原子。在某些实施例中,3-5元杂环基具有3-9个环状原子。在某些实施例中,3-7元杂环基具有3-14个环状原子。在某些实施例中,3-7元杂环基具有3-12个环状原子。在某些实施例中,3-7元杂环基具有3-10个环状原子。

[0191] 如本文所用,术语"杂芳基"是指在环中具有除碳以外的至少一个原子的芳族单环,其中该原子选自由氧、氮和硫组成的组;该术语还包括具有至少一个这样的芳族环的稠合多环系统。因此,该术语包括在环中具有约1至6个环状碳原子和约1-4个环状杂原子的杂芳基单环,该环状杂原子选自由氧、氮和硫组成的组。如果环是芳族的,则硫和氮原子也可以氧化形式存在。"杂芳基"包括其中如上所述的杂芳基环与一个或多个环烷基、环烯基、杂环基、芳基或杂芳基基团稠合的环系统,其中附接点在杂芳基环上,并且在这种情况下,环成员数继续表示该包含附接点的杂芳基环中的环成员数。杂芳基环可以通过环状原子数进一步表征。例如,吡啶是具有6个环状原子的6元杂芳基。

[0192] 在某些实施例中,杂芳基环是具有5-15个环状原子的5-6元杂芳基。在某些实施例中,杂芳基环是5-6元杂芳基,其具有5-10个环状原子。在某些实施例中,杂芳基环是具有5-6个环状原子的5-6元杂芳基。在某些实施例中,杂芳基环是具有5-12个环状原子的5-6元杂芳基。在某些实施例中,杂芳基环是具有5-15个环状原子的5元杂芳基。在某些实施例中,5元杂芳基具有5个环状原子。在某些实施例中,5元杂芳基具有5-8个环状原子。在某些实施例中,5元杂芳基具有5-9个环状原子。在某些实施例中,5元杂芳基具有5-10个环状原子。在某些实施例中,5元杂芳基具有5-12个环状原子。在某些实施例中,杂芳基环是具有6-15个环状原子的6元杂芳基。在某些实施例中,杂芳基环是具有6-10个环状原子的6元杂芳基。在某些实施例中,杂芳基环是具有6-14个环状原子的6元杂芳基。在某些实施例中,6元杂芳基具有6-13个环状原子。在某些实施例中,6元杂芳基具有6个环状原子。在某些实施例中,6元杂芳基具有6-9个环状原子。在某些实施例中,6元杂芳基具有6-10个环状原子。在某些实施例中,6元杂芳基具有6-12个环状原子。

[0193] 如本文所用,数值范围可以包括连续的整数。例如,表示为"从0到5"的范围将包括0、1、2、3、4和5。

[0194] 如本文所用,术语"未经取代的"可以表示指定的基团不带有所列举的部分以外

(例如,当氢满足化合价时)的取代基。

[0195] 如本文所用,术语“氧代”是指“=O”基团。本文中也可以缩写为C(O)或C=O。

[0196] 本公开涉及本文所述的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体,以及包含一种或多种本文所述化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如(水合物)、异构体、前药和互变异构体的药物组合物。

[0197] 本公开涉及本文所述的化合物及其药学上可接受的盐、对映异构体、水合物、溶剂化物、前药、异构体、前药或互变异构体。术语“盐”、“水合物”、“溶剂化物”、“前药”、“酯”等的使用旨在等同地应用于所公开化合物的对映异构体、异构体、前药、旋转异构体、互变异构体、位置异构体或外消旋体的盐、水合物、溶剂化物、前药或酯。

[0198] 应当理解,所有异构形式包括其混合物都包括在本公开内。术语“异构体”可以指具有相同组成和分子量但物理和/或化学性质不同的化合物。结构上的差异可能在构成方面(几何异构体或位置异构体),或在旋转偏振光平面的能力方面(立体异构体)。关于立体异构体,本公开的化合物可以具有一个或多个不对称碳原子,并且可以作为外消旋体、外消旋混合物以及作为单独的对映异构体或非对映异构体存在。本公开的化合物的单独的异构体可以例如基本上不含其他异构体,或者可以例如作为外消旋体或与所有其他或其他选择的异构体混合。如果化合物含有双键,则取代基可以是E或Z构型或顺式或反式构型或前述任何一组的混合物。公开的测定结果可以反映就立体化学或构成而言(例如,几何或位置异构体)的外消旋形式、对映异构体纯形式或任何其他形式所收集的数据。

[0199] 本公开的化合物可含有不对称或手性中心,并因此以不同的立体异构形式存在。术语“立体异构体”可以指具有相同数量和类型的原子并且在那些原子之间共享相同的键连接性但是在三维结构上不同的一组化合物。术语“立体异构体”可以指这组化合物的任何成员。例如,立体异构体可以是对映异构体或非对映异构体。意图是,本公开化合物的所有立体异构形式及其混合物,包括外消旋混合物,形成本公开的一部分。

[0200] 术语“对映异构体”是指化合物的一对立体异构体,它们是彼此不可重叠的镜像。术语“对映异构体”可以指这对立体异构体中的单个成员。术语“外消旋”可以指一对对映异构体的1:1混合物。除非明确指出立体化学,否则本文公开的每种化合物可包括符合该化合物的一般结构的所有对映异构体(即使在不存在不对称碳的情况下也可能存在)。化合物可以呈外消旋或对映异构纯形式,或就立体化学而言的任何其他形式。本公开的手性中心可具有如“IUPAC 1974建议”所定义的S或R构型。在所示的一些示例中,合成途径可产生单一对映异构体或对映异构体的混合物。在本公开的一些实施例中,本公开的化合物是对映异构体。在一些实施例中,本公开的化合物是(S)-对映异构体。在一些实施例中,本公开的化合物是(R)-对映异构体。在一些实施例中,本公开的化合物可以是(+)或(-)对映异构体。

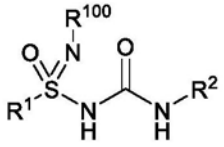
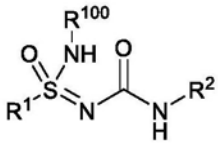
[0201] 术语“非对映异构体”可以指不能通过绕单键旋转而使其重叠的一组立体异构体。例如,可以将顺式和反式双键、双环系统上的内和外取代以及包含多个具有不同相对构型的立体异构中心的化合物视为非对映异构体。术语“非对映异构体”可以指这组化合物的任何成员。在给出的一些实例中,合成途径可以产生单一的非对映异构体或非对映异构体的混合物。本公开可包括本文所述化合物的非对映异构体。

[0202] 在一些实施例中,本公开的药物组合物可以被富集以主要提供本文所述化合物的一种对映异构体。对映异构体富集的混合物可包含,例如,至少60mol%,或更优选至少75、

至少80、至少85、至少90、至少95、至少96、至少97、至少98、至少99、至少99.5或甚至100mol％的一种对映异构体。在一些实施例中，富含一种对映异构体的本文所述组合物可以基本上不含另一种对映异构体，其中基本上不含可以意味着，与例如在药物组合物或化合物混合物中的其他对映异构体的量相比，所讨论的物质占比小于10％，或小于5％，或小于4％，或小于3％，或小于2％，或小于1％。例如，如果药物组合物或化合物混合物包含98克的第一对映异构体和2克的第二对映异构体，则可以说其包含98mol％的第一对映异构体和仅2mol％的第二对映异构体。

[0203] 在一些实施例中，本公开的药物组合物可以被富集以主要提供本文所公开化合物的一种非对映异构体。非对映异构体富集的混合物可包含，例如，至少60mol％，或更优选至少75、至少80、至少85、至少90、至少95、至少96、至少97、至少98、至少99、至少99.5或甚至100mol％的一种非对映异构体。在一些实施例中，富含一种非对映异构体的本文所述组合物可以基本上不含另一种非对映异构体，其中基本上不含可以意味着，与例如在药物组合物或化合物混合物中的其他非对映异构体的量相比，所讨论的物质占比小于10％，或小于5％，或小于4％，或小于3％，或小于2％，或小于1％。

[0204] 可通过本领域技术人员公知的方法，例如通过色谱法和/或分级结晶，基于非对映异构体的物理化学差异，将非对映异构体的混合物分离为其单独的非对映异构体。对映异构体可通过如下方式分离：通过使对映异构体的混合物与适当的光学活性化合物(例如手性助剂，如手性醇或Mosher酰氯(Mosher's acid chloride))反应，将对映异构体的混合物转化为非对映异构体的混合物，分离非对映异构体，并将单独的非对映异构体转化(例如水解)为相应的纯对映异构体。对映异构体也可使用手性HPLC柱来分离。此外，一些本公开的化合物可以是阻转异构体或旋转异构形式，并被视为本公开的一部分。

[0205] 本公开的化合物可以其互变异构形式存在(例如，作为酰胺或亚氨基醚)。所有这些互变异构形式在本文中均视为本公开的一部分。另外，例如，化合物的所有酮-烯醇和亚胺-烯胺形式都包括在本公开中。另外，应注意，本文所述的磺酰亚胺酰胺基脲具有互变异构形式。在整个本文件中，这些结构已以图形方式表示为一种形式，但应注意，互变异构体可以以平衡状态存在。例如， 和  是互变异构体。包括每种化合物的所有互变异构形式，尽管每种化合物仅可代表一种互变异构形式，其可以是主要的互变异构形式或次要的互变异构形式。

[0206] 本公开可以包括本文公开的化合物的药学上可接受的盐。“药学上可接受的盐”对于在人或家畜中使用可能是可接受的，并且可以指保留游离形式的生物学有效性和性质的那些盐，这在生物学上或其他方面都不是不合需要的。代表性的“药学上可接受的盐”可包括，例如，水溶性和水不溶性盐，诸如乙酸盐、氨芪磺酸盐(amsonate)(4,4-二氨基二苯乙烯-2,2-二磺酸盐)、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物盐、丁酸盐、钙盐、乙二胺四乙酸钙盐、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物盐、柠檬酸盐、克拉维酸盐(clavulariate)、二盐酸盐、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐(estolate)、乙磺酸盐、富马酸盐(fiunarate)、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、对羟乙酰氨基苯胂酸盐

(glycollylarsanilate)、六氟磷酸盐、己基间苯二酚盐、海巴明(hydrabamine)盐、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸酯、碘化物盐、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、镁盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲溴化物盐、甲硝酸盐、甲硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡糖胺铵盐、3-羟基-2-萘甲酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、1,1-亚甲基双-2-羟基-3-萘甲酸盐、依伯酸盐(einbonate)、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、苦味酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、对甲苯磺酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式醋酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、苏拉酸盐(suramate)、鞣酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐(teoclate)、甲苯磺酸盐、三乙基碘化物盐和戊酸盐。

[0207] “药学上可接受的盐”也可包括酸加成盐和碱加成盐。“药用的酸加成盐”可以指保留游离碱的生物学有效性和性质的那些盐,其在生物学上或其他方面都不是不合需要的,并且可以由无机酸例如但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等以及有机酸例如但不限于乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、樟脑酸、樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环酰胺酸、十二烷基硫酸、乙-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖酸、龙胆酸、葡庚糖酸、葡糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、2-氧代戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、马尿酸、异丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、丙酸、焦谷氨酸、丙酮酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸十一碳烯酸等形成。

[0208] “药用的碱加成盐”是指那些保留游离酸的生物学有效性和性质的盐,其在生物学上或其他方面都不是不合需要的。这些盐可通过将无机碱或有机碱与游离酸加成来制备。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。例如,无机盐可包括但不限于铵盐、钠盐、钾盐、钙盐和镁盐。衍生自有机碱的盐可包括但不限于伯胺、仲胺和叔胺的盐,取代胺包括天然存在的取代胺、环胺和碱性离子交换树脂,诸如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、胼苯胺、胆碱、甜菜碱、苯乙苄胺、苯乍生(benzathine)、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、三乙醇胺、氨丁三醇、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、多胺树脂等。

[0209] 本公开可以包括本文公开的化合物的两性离子。“两性离子”可以指既具有正电荷基团也具有负电荷基团但没有总电荷的分子,即+电荷和-电荷在该分子内是平衡的。例如,本公开的化合物可以包括质子化的氨基基团和去质子化的硫酸根。

[0210] 本公开的化合物可以溶剂化物的形式存在。术语“溶剂化物”可以指由溶质和溶剂形成的可变化学计量的复合物。为了本公开的目的,此类溶剂可不干扰溶质的生物学活性。合适的溶剂的示例包括但不限于水、MeOH、EtOH和AcOH。其中水是溶剂分子的溶剂化物通常称为水合物。水合物可包括含有化学计量学的量的水的组合物,以及含有可变量的水的组合物。

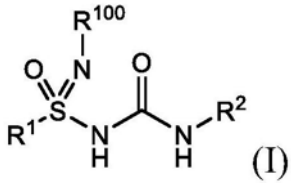
[0211] 本文所述的化合物还包括所有药用的同位素标记的化合物。“同位素地”或“放射标记的”化合物可以是其中一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界中通常所见(即,天然出现)的原子质量或质量数的原子替代或取代的化合物。例如,在一些实施例中,

在本文所述的化合物中，氢原子被一个或多个氘或氚替代或取代。某些同位素标记的本公开化合物，例如，那些并入有放射性同位素的，可用于药物和/或基质组织分布研究中。就易于并入和易于检测而言，放射性同位素氚(即，^{3}H)和碳14(即，^{14}C)可能特别可用于这一目的。用较重的同位素诸如氘(即，^{2}H)取代可以提供由于代谢稳定性更高(例如，体内半衰期增加或剂量减少的要求)而带来的某些治疗优势，因此在某些情况下是优选的。在一些实施例中，该化合物包含至少一个氘原子。例如，本公开的化合物中的一个或多个氢原子可以被氘替代或取代。在一些实施例中，该化合物包含两个或更多个氘原子。在一些实施例中，该化合物包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个氘原子。可并入本文所述化合物中的合适同位素包括但不限于^{2}H(对于氘，也写为D)、^{3}H(对于氚，也写为T)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{18}F、^{35}S、^{36}Cl、^{82}Br、^{75}Br、^{76}Br、^{77}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I和^{131}I。以正电子发射同位素(诸如^{11}C、^{18}F、^{15}O和^{13}N)进行的取代可用于正电子发射断层扫描(PET)研究中。

[0212] 同位素标记的本文所公开化合物通常可按照类似于方案和/或本文实例中所公开的那些程序进行制备，其中用适当的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂。

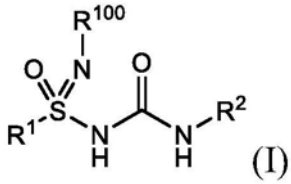
[0213] 化合物

[0214] 本公开提供了一种具有式(I)所示结构的化合物，

[0215] 
(I)

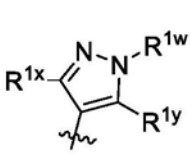
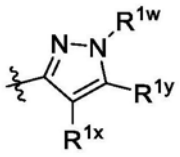
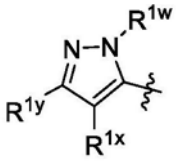
[0216] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体、前药和互变异构体，其中取代基如本文所述(例如，诸如关于式(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)和(I-6)所述)。

[0217] 一方面，提供了具有式(I)所示结构的化合物，

[0218] 
(I)

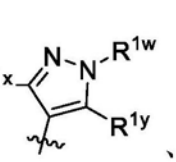
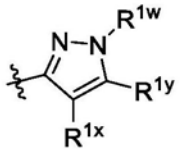
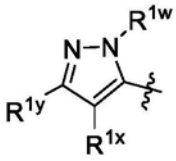
[0219] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中：

[0220] R^{1}为(i)或(ii)：

[0221] (i)：R^{1}为式、或的单环吡唑，

[0222] 其中R^{1w}选自由以下项组成的组：H、D、-CN、-C(O)R^{5b}、-S(O)$_2R^{5b}$、-S(O)R^{5b}、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{5a}、-C(O)R^{5b}、-P(O)$R^{5b}R^{6b}$、-S(O)$_2R^{5b}$、-S(O)R^{5b}、-N$R^{5a}R^{6a}$、-NR^{5a}C(O)R^{6a}、-NR^{5a}C(O)OR^{6a}、-NR^{5a}C(O)NR^{6a}、-NR^{5a}S(O)$_2R^{6a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；并且

[0223] 每个R^{1x}和R^{1y}独立地为H、D、卤素、-CN、-NO_2、-SR^{7a}、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-S(O)$_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-$NR^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-NR^{7a}S(O)$_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-S(O)$_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-$NR^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-NR^{7a}S(O)$_2R^{8a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;或者

[0224] (ii):R^1为式、或的稠合吡唑,

[0225] 其中(ii-a):R^{1w}和R^{1y}可与其所附接至的原子一起形成3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中所述3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个取代基取代,或可选地,所述取代基中的两个当存在时可与其所附接至的原子一起形成环;并且

[0226] R^{1x}为H、D、卤素、-CN、-NO_2、-SR^{7a}、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-S(O)$_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-$NR^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-NR^{7a}S(O)$_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-S(O)$_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-$NR^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-NR^{7a}S(O)$_2R^{8a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0227] 或者(ii-b):R^{1x}和R^{1y}可与其所附接至的原子一起形成C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、或5-6元芳基或杂芳基;其中所述C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、和5-6元芳基或杂芳基独立地未经取代或经一个或多个取代基取代,或可选地,所述取代基中的两个当存在时可与其所附接至的原子一起形成环;并且

[0228] R^{1w}选自由以下项组成的组:H、D、-CN、-C(O)R^{5b}、-S(O)$_2R^{5b}$、-S(O)R^{5b}、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{5a}、-C(O)R^{5b}、-P(O)$R^{5b}R^{6b}$、-S(O)$_2R^{5b}$、-S(O)R^{5b}、-$NR^{5a}R^{6a}$、-NR^{5a}C(O)R^{6a}、-NR^{5a}C(O)OR^{6a}、-NR^{5a}C(O)NR^{6a}、-NR^{5a}S(O)$_2R^{6a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0229] R^{100}选自由以下项组成的组:H、Cl、D、-CN、-NO_2、-OR^{3a}、-C(O)R^{3b}、-S(O)$_2R^{3b}$、-S(O)R^{3b}、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{3a}、-C(O)R^{3b}、-P(O)$R^{3b}R^{4b}$、-S(O)$_2R^{3b}$、-S(O)R^{3b}、-

$NR^{3a}R^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)R^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)OR^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)NR^{4a}$、$-NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0230] R^2选自由以下项组成的组：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基、C_6芳基和$-NR^{2g}R^{2h}$；其中所述C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基和C_6芳基独立地未经取代或经一个或多个取代基取代，或可选地，所述取代基中的两个当存在时可与其所附接至的原子一起形成环；

[0231] 每个R^{2g}和R^{2h}独立地为H、D、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、氧代、$-OR^{21a}$、$-C(O)R^{21b}$、$-P(O)R^{21b}R^{22b}$、$-S(O)_2R^{21b}$、$-S(O)R^{21b}$、$-NR^{21a}R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)OR^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)NR^{22a}$、$-NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}环烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0232] R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}、R^{21a}和R^{22a}在每次出现时独立地为H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；并且

[0233] R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、R^{6b}、R^{7b}、R^{8b}、R^{9b}、R^{10b}、R^{21b}和R^{22b}在每次出现时独立地为H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、$-NHS(O)_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

[0234] 在一些实施例中，化合物不是表1X中的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体和互变异构体。在一些实施例中，本文的化合物诸如式(I)所示的化合物不是选自表1X中的化合物编号1x-30x的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体、前药和互变异构体。在一些实施例中，本公开的化合物和使用本文详述的化合物的方法涵盖式(I)所示的任何化合物，包括表1X中列出的那些及其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体、前药和互变异构体。

[0235] 表1X

[0236]

编号	名称
1x	N-[[[4-氟-2,6-双(1-甲基乙基)苯基]氨基]羰基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺
2x	[S(S)]-1-异丙基-N-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

[0237]

3x	[S(R)]-1-异丙基-N-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺
4x	4-氯-N-[[[7-氟-2,3-二氢-5-(4-吡啶基)-1H-茚-4-基]氨基]羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺
5x	N-[[[7-氟-2,3-二氢-5-(4-吡啶基)-1H-茚-4-基]氨基]羰基]-1-[(2R)-2-羟基丙基]-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺
6x	N-[[[7-氟-2,3-二氢-5-(4-吡啶基)-1H-茚-4-基]氨基]羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺
7x	5-(氮杂环丁-1-基甲基)-N-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺
8x	5-[1-(1-氮杂环丁基)乙基]-N-[[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺
9x	5-(1-氯乙基)-N-[[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基]羰基]-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺
10x	N-[[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基]羰基]-5-(1-羟基乙基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺
11x	N-((4-氟-2-异丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)氨基甲酰基)-1-((R)-2-羟丙基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺
12x	N-((2-(2-氰基吡啶-4-基)-4-氟-6-异丙基苯基)氨基甲酰基)-1-((R)-2-羟丙基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺
13x	N-[[[2,3-二氢-5-(2-甲氧基-4-吡啶基)-1H-茚-4-基]氨基]羰基]-1-[(2R)-2-羟基丙基]-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺
14x	N-((4-氟-2-异丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺
15x	N-((2-(2-氰基吡啶-4-基)-4-氟-6-异丙基苯基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺
16x	N-[[[2,3-二氢-5-(2-甲氧基-4-吡啶基)-1H-茚-4-基]氨基]羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺
17x	4-氯-N-((4-氟-2-异丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺
18x	4-氯-N-((2-(2-氰基吡啶-4-基)-4-氟-6-异丙基苯基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺
19x	4-氯-1-异丙基-N-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺
20x	1-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-[[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基]羰基]-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺
21x	2-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)磺酰胺酰亚胺基)-1H-吡唑-1-基)甲磺酸乙酯

[0238]

22x	N-[[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基]羰基]-1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺
23x	N-[[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基]羰基]-1-[(2R)-2-羟基丙基]-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺
24x	4-氯-N-[[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基]羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺
25x	[S(S)]-N-[[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基]羰基]-5-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺
26x	[S(R)]-N-[[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基]羰基]-5-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺
27x	N-[[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基]羰基]-5-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺
28x	[S(S)]-N-[[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基]羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺
29x	[S(R)]-N-[[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基]羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺
30x	N-[[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基]羰基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

[0239] 一方面，提供式(I)所示化合物或其盐(例如，药学上可接受的盐)、溶剂化物(例如，水合物)、前药、代谢产物或衍生物，其中R^2如本文所定义，并且R^1为如本文详述的任选经取代的单环吡唑。在一个变型中，化合物不是选自表1X中的化合物编号1x-30x的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体、前药和互变异构体。在一些实施例中，R^2是4-吡唑基，其任选地如本文详述地经取代，前提条件是R^1不是1,3-二甲基吡唑-4-基。在一些实施例中，R^2是4-吡唑基，其如本文详述任选地经取代，前提条件是该化合物不是表1中的化合物1x及其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体、前药和互变异构体。在一些实施例中，R^2是3-吡唑基，其如本文详述任选地经取代，前提条件是该化合物不是选自表1X中的化合物编号2x-30x中的一个或多个的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体、前药和互变异构体。

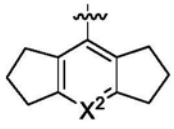
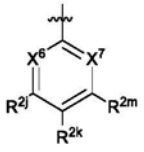
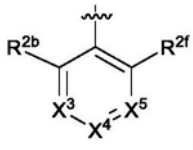
[0240] 在一些实施例中，R^{100}是H、-CN、-C(O)R^{3b}或C_1-C_6烷基；其中C_1-C_6烷基是未经取代的或经C_6芳基取代。在一个变型中，R^{100}是H。

[0241] 在一些实施例中，R^2选自由以下项组成的组：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基、C_6芳基和-$NR^{2g}R^{2h}$；其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基和C_6芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、氧代、-OR^{23a}，-C(O)R^{23b}、-P(O)$R^{23b}R^{24b}$、-S(O)$_2R^{23b}$、-S(O)R^{23b}、-$NR^{23a}R^{24a}$、-NR^{23a}C(O)R^{24a}、-NR^{23a}C(O)OR^{24a}、-NR^{23a}C(O)NR^{24a}、-NR^{23a}S(O)$_2R^{24a}$、-$(CH_2)_{1-4}$$C_3$-$C_{10}$环烷基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、$C_6$芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0242] R^{23a}和R^{24a}在每次出现时独立地为H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经

一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;并且

[0243] R^{23b}和R^{24b}在每次出现时独立地为H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHS(O)$_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中所述C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

[0244] 在一些实施例中,R^2选自由以下项组成的组:C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、5元杂芳基、-$NR^{2g}R^{2h}$、、和;其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基和5元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、氧代、-OR^{23a},-C(O)R^{23b}、-P(O)$R^{23b}R^{24b}$、-S(O)$_2R^{23b}$、-S(O)R^{23b}、-$NR^{23a}R^{24a}$、-NR^{23a}C(O)R^{24a}、-NR^{23a}C(O)OR^{24a}、-NR^{23a}C(O)NR^{24a}、-NR^{23a}S(O)$_2R^{24a}$、-$(CH_2)_{1-4}$$C_3$-$C_{10}$环烷基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、$C_6$芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0245] X^2为N或CR^{2a};

[0246] X^3为N或CR^{2c};

[0247] X^4为N或CR^{2d};

[0248] X^5为N或CR^{2e};

[0249] X^6和X^7独立地为N或CR^{2n},其中X^6和X^7中的至少一者为N;

[0250] R^{2a}为H、D、卤素、-CN、-OR^{15a}、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、-C(O)$NR^{15a}R^{16a}$、-C(O)OR^{15a}、-P(O)$R^{15b}R^{16b}$、-$NR^{15a}R^{16a}$、-NR^{15a}C(O)R^{16a}、-NR^{15a}C(O)OR^{16a}、-NR^{15a}C(O)NR^{16a}或-NR^{15a}S(O)$_2R^{16a}$,其中所述C_1-C_6烷基和C_3-C_{10}环烷基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、卤素、-CN、-OR^{15a}、-C(O)R^{15b}、-P(O)$R^{15b}R^{16b}$、-$NR^{15a}R^{16a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0251] 每个R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}独立地为H、D、卤素、-CN、-NO_2、-SR^{17a}、-OR^{17a}、-C(O)R^{17b}、-P(O)$R^{17b}R^{18b}$、-S(O)$_2R^{17b}$、-S(O)R^{17b}、-$NR^{17a}R^{18a}$、-NR^{17a}C(O)R^{18a}、-NR^{17a}C(O)R^{18a}、-NR^{17a}C(O)OR^{18a}、-NR^{17a}C(O)NR^{18a}、-NR^{17a}S(O)$_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、-OR^{17a}、-C(O)R^{17b}、-P(O)$R^{17b}R^{18b}$、-S(O)$_2R^{17b}$、-S(O)R^{17b}、-$NR^{17a}R^{18a}$、-NR^{17a}C(O)R^{18a}、-NR^{17a}C(O)OR^{18a}、-NR^{17a}C(O)NR^{18a}、-NR^{17a}S(O)$_2R^{18a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;或者

[0252] 两个相邻的R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}可与其所附接至的原子一起形成C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基、5-6元杂芳基,其中所述C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂

芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素、D、-CN、C_1-C_6烷基、-OR^{19a}和$NR^{19a}R^{20a}$;

[0253] 每个R^{2j}、R^{2k}、R^{2m}和R^{2n}独立地为H、D、卤素、-CN、-NO_2、-SR^{17a}、-OR^{17a}、-C(O)R^{17b}、-P(O)$R^{17b}R^{18b}$、-S(O)$_2R^{17b}$、-S(O)R^{17b}、-$NR^{17a}R^{18a}$、-NR^{17a}C(O)R^{18a}、-NR^{17a}C(O)R^{18a}、-NR^{17a}C(O)OR^{18a}、-NR^{17a}C(O)NR^{18a}、-NR^{17a}S(O)$_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、-OR^{17a}、-C(O)R^{17b}、-P(O)$R^{17b}R^{18b}$、-S(O)$_2R^{17b}$、-S(O)R^{17b}、-$NR^{17a}R^{18a}$、-NR^{17a}C(O)R^{18a}、-NR^{17a}C(O)OR^{18a}、-NR^{17a}C(O)NR^{18a}、-NR^{17a}S(O)$_2R^{18a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;或者

[0254] 两个相邻的R^{2j}、R^{2k}、R^{2m}和R^{2n}可与其所附接至的原子一起形成C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基、5-6元杂芳基,其中所述C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素、D、-CN、C_1-C_6烷基、-OR^{19a}和$NR^{19a}R^{20a}$;

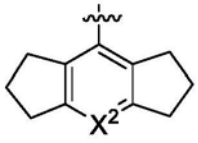
[0255] R^{15a}、R^{16a}、R^{17a}、R^{18a}、R^{19a}和R^{20a}在每次出现时独立地为H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中所述C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;并且

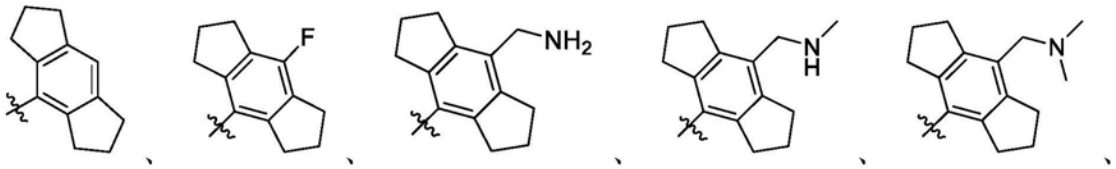
[0256] R^{15b}、R^{16b}、R^{17b}和R^{18b}在每次出现时独立地为H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHS(O)$_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中所述C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

[0257] 在这些实施例的一些中,R^{2a}是H、D、卤素、-CN、-OR^{15a}、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、-C(O)$NR^{15a}R^{16a}$、-C(O)OR^{15a}、-$NR^{15a}R^{16a}$、-NR^{15a}C(O)R^{16a}、-NR^{15a}C(O)OR^{16a}、-NR^{15a}C(O)NR^{16a}或-NR^{15a}S(O)$_2R^{16a}$,其中C_1-C_6烷基和C_3-C_{10}环烷基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、卤素、-CN、-OR^{15a}、-C(O)R^{15b}、-$NR^{15a}R^{16a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

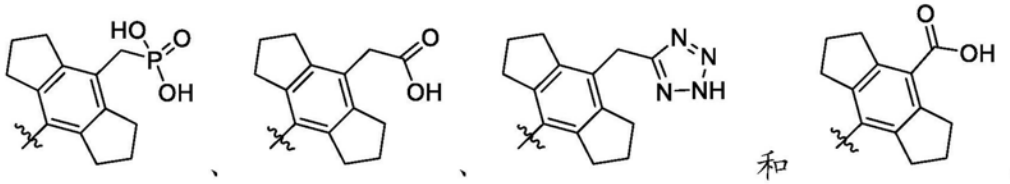
[0258] 在这些实施例中的一些中,R^{2a}是H、卤素、-CN、-OR^{15a}、-C(O)OR^{15a}或C_1-C_6烷基;其中所述C_1-C_6烷基未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、卤素、-CN、-OR^{15a}、-C(O)R^{15b}、-P(O)$R^{15b}R^{16b}$、-$NR^{15a}R^{16a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

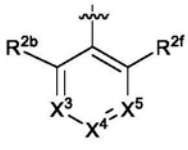
[0259] 在这些实施例的一些中,R^{2a}是H、卤素、-CN、-OR^{15a}、-C(O)OR^{15a}或C_1-C_6烷基;其中C_1-C_6烷基是未经取代的或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、卤素、-CN、-OR^{15a}、-C(O)R^{15b}、-$NR^{15a}R^{16a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。在一个变型中,R^{2a}是H或F。在另一个变型中,R^{2a}是H。在另一个变型中,R^{2a}是F。

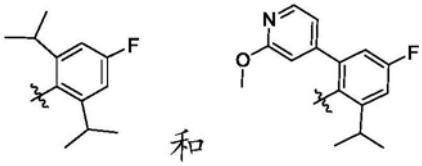
[0260] 在一些实施例中，R^2是 选自由以下项组成的组：



[0261]



[0262] 在一些实施例中，R^2是 在这些实施例的一些中，X^3是CR^{2c}；X^4是CR^{2d}；并且X^5是CR^{2e}。在一个变型中，R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}各自独立地选自由以下项组成的组：H、D、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和-CN。在一些实施例中，R^2选自由

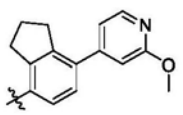
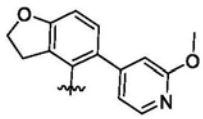


组成的组，

[0263] 在这些实施例的一些中，X^3是CR^{2c}；X^4是CR^{2d}；并且X^5是CR^{2e}，其中：

[0264] R^{2b}和R^{2c}可与其所附接至的原子一起形成C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基、5-6元杂芳基，其中所述C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：卤素、D、-CN、C_1-C_6烷基、$-OR^{19a}$和$NR^{19a}R^{20a}$；并且

[0265] 每个R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}独立地为H、D、卤素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{17a}$、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

[0266] 在一些实施例中，R^2选自由和组成的组。

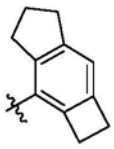
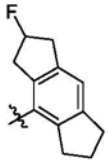
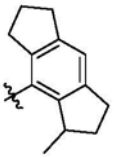
[0267] 在这些实施例的一些中，X^3是CR^{2c}；X^4是CR^{2d}；并且X^5是CR^{2e}，其中：

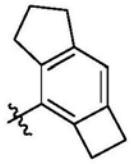
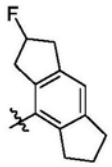
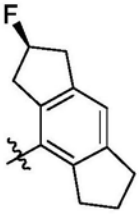
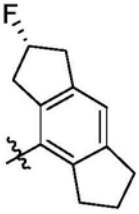
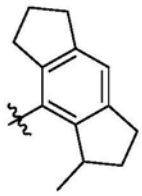
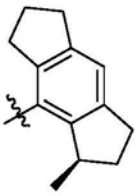
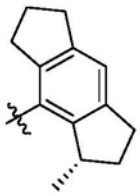
[0268] R^{2b}和R^{2c}可与其所附接至的原子一起形成C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基、5-6

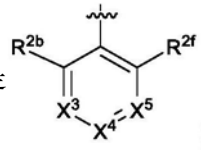
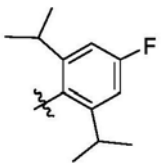
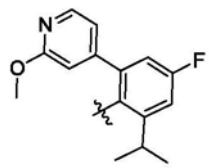
元杂芳基，其中所述C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：卤素、D、-CN、C_1-C_6烷基、$-OR^{19a}$和$NR^{19a}R^{20a}$；

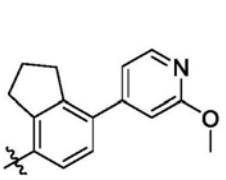
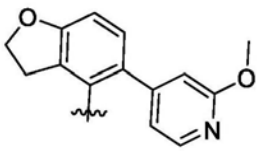
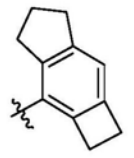
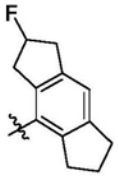
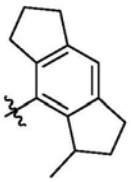
[0269] R^{2e}和R^{2f}可与其所附接至的原子一起形成C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基、5-6元杂芳基，其中所述C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：卤素、D、-CN、C_1-C_6烷基、$-OR^{19a}$和$NR^{19a}R^{20a}$；并且

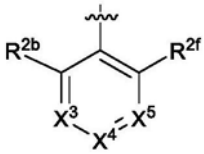
[0270] R^{2d}为H、D、卤素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{17a}$、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

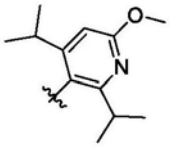
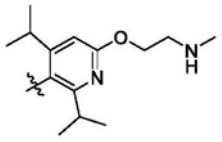
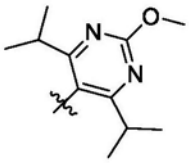
[0271] 在一些实施例中，R^2选自由、和组成的组。

[0272] 在一些实施例中，R^2选自由以下项组成的组：、、、、、和。

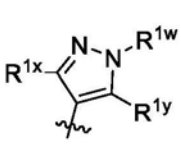
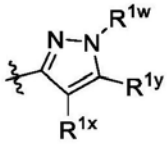
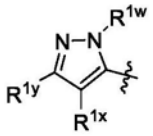
[0273] 在一些实施例中，R^2是；X^3是CR^{2c}；X^4是CR^{2d}；X^5是CR^{2e}；并且R^2选自由以下项组成的组：、、。


、
、
、
和
。

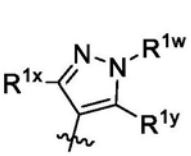
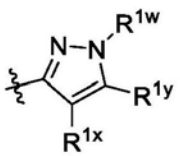
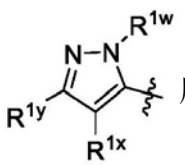
[0274] 在一些实施例中，其中R^2是
，X^3是N，并且X^4是CR^{2d}。在这些实施例的一些中，X^5是CR^{2e}。在这些实施例的一些中，X^5是N。在这些实施例的一些中，R^2选自由


、
和
组成的组。

[0275] 一方面，提供式(I)所示化合物或其盐(例如，药学上可接受的盐)、溶剂化物(例如，水合物)、前药、代谢产物或衍生物，其中R^2如本文所定义，并且R^1为式


、
或
所示的单环吡唑，其中R^{1w}、R^{1x}和R^{1y}是离散取代基。在这些实施例的一些中，R^{1w}选自由以下项组成的组：H、D、-CN、-C(O)R^{5b}、-S(O)$_2R^{5b}$、-S(O)R^{5b}、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7杂环基和5-6元杂芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{5a}、-C(O)R^{5b}、-P(O)$R^{5b}R^{6b}$、-S(O)$_2R^{5b}$、-S(O)R^{5b}、-N$R^{5a}R^{6a}$、-NR^{5a}C(O)R^{6a}、-NR^{5a}C(O)OR^{6a}、-NR^{5a}C(O)NR^{6a}、-NR^{5a}S(O)$_2R^{6a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；并且R^{1x}和R^{1y}各自独立地为H、D、卤素、-CN、-NO_2、-SR^{7a}、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-S(O)$_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-N$R^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-NR^{7a}S(O)$_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-S(O)$_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-N$R^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-NR^{7a}S(O)$_2R^{8a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

[0276] 一方面，提供式(I)所示的化合物或其盐(例如，药学上可接受的盐)、溶剂化物(例如，水合物)、前药、代谢产物或衍生物，其中R^2如本文所定义，并且R^1为式

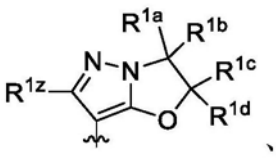
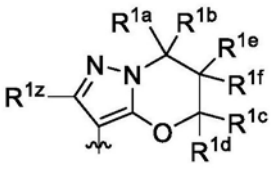
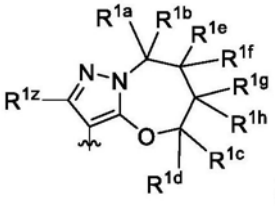

、
或
所示的稠合吡唑，其中R^{1w}和R^{1y}与其所附接

至的原子一起可以形成稠环，或者R^{1x}和R^{1y}与其所附接至的原子一起可以形成稠环。

[0277] 在这些实施例的一些中，R^{1w}和R^{1y}与其所附接至的原子一起可形成3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个取代基取代，或者任选地，该取代基中的两个(当存在时)与其所附接至的原子一起可形成环；并且R^{1x}是H、D、卤素、-CN、-NO_2、-SR^{7a}、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-S(O)$_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-$NR^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-NR^{7a}S(O)$_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-S(O)$_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-$NR^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-NR^{7a}S(O)$_2R^{8a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。在一些实施例中，R^{1w}和R^{1y}与其所附接至的原子一起可形成3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{9a}、-C(O)R^{9b}、-P(O)$R^{9b}R^{10b}$、-S(O)$_2R^{9b}$、-S(O)R^{9b}、-$NR^{9a}R^{10a}$、-NR^{9a}C(O)R^{10a}、-NR^{9a}C(O)OR^{10a}、-NR^{9a}C(O)NR^{10a}和-NR^{9a}S(O)$_2R^{10a}$。

[0278] 在这些实施例的一些中，R^{1x}和R^{1y}与其所附接至的原子一起可形成C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基或5-6元芳基或杂芳基；其中C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基和5-6元芳基或杂芳基独立地未经取代或经一个或多个取代基取代，或者任选地，该取代基中两个(当存在时)与其所附接至的原子一起可形成环；并且R^{1w}选自由以下项组成的组：H、D、-CN、-C(O)R^{5b}、-S(O)$_2R^{5b}$、-S(O)R^{5b}、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{5a}、-C(O)R^{5b}、-P(O)$R^{5b}R^{6b}$、-S(O)$_2R^{5b}$、-S(O)R^{5b}、-$NR^{5a}R^{6a}$、-NR^{5a}C(O)R^{6a}、-NR^{5a}C(O)OR^{6a}、-NR^{5a}C(O)NR^{6a}、-NR^{5a}S(O)$_2R^{6a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。在一些实施例中，R^{1x}和R^{1y}与其所附接至的原子一起可形成C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基或5-6元芳基或杂芳基；其中C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基和5-6元芳基或杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{9a}、-C(O)R^{9b}、-P(O)$R^{9b}R^{10b}$、-S(O)$_2R^{9b}$、-S(O)R^{9b}、-$NR^{9a}R^{10a}$、-NR^{9a}C(O)R^{10a}、-NR^{9a}C(O)OR^{10a}、-NR^{9a}C(O)NR^{10a}和-NR^{9a}S(O)$_2R^{10a}$。

[0279] 在一些实施例中，提供了式(I)所示化合物或其盐(例如，药学上可接受的盐)、溶剂化物(例如，水合物)、前药、代谢产物或衍生物，其中R^2如本文所定义，并且R^1选自由以下项组成的组

[0280] 、和；

[0281] 其中R^{1z}为H、D、卤素、-CN、-NO_2、-SR^{7a}、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-S(O)$_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-$NR^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-NR^{7a}S(O)$_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6

烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0282] 每个R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}和R^{1h}独立地选自H、D、卤素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{11a}$、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；或者

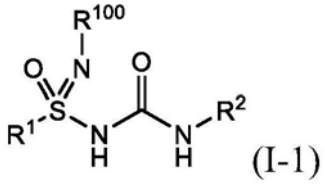
[0283] 以下基团R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}和R^{1h}中的两个基团当存在时可与其所附接至的原子一起形成C_3-C_{10}环烷基或3-7元杂环基；其中所述C_3-C_{10}环烷基和3-7元杂环基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{13a}$、$-C(O)R^{13b}$、$-P(O)R^{13b}R^{14b}$、$-S(O)_2R^{13b}$、$-S(O)R^{13b}$、$-NR^{13a}R^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)R^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)OR^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)NR^{14a}$和$-NR^{13a}S(O)_2R^{14a}$；或者

[0284] 两个偕基团R^{1a}和R^{1b}、R^{1c}和R^{1d}、R^{1e}和R^{1f}、或R^{1g}和R^{1h}当存在时可形成氧代基团；

[0285] R^{7a}、R^{8a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}和R^{14a}在每次出现时独立地为H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0286] R^{7b}、R^{8b}、R^{11b}、R^{12b}、R^{13b}和R^{14b}在每次出现时独立地为H、D、-OH、$-O(C_1$-C_6烷基)、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基)$_2$、$-NHS(O)_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

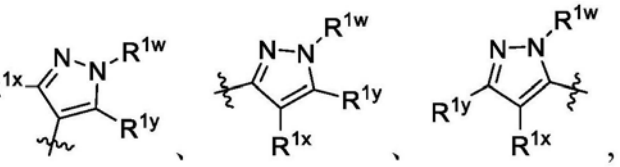
[0287] 本公开提供了一种具有式(I-1)所示结构的化合物，

[0288] 

(I-1)

[0289] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体、前药和互变异构体，其中：

[0290] R^{100}选自由以下项组成的组：H、Cl、D、-CN、-NO_2、-OR^{3a}、-C(O)R^{3b}、-S(O)$_2R^{3b}$、-S(O)R^{3b}、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{3a}、-C(O)R^{3b}、-P(O)$R^{3b}R^{4b}$、-S(O)$_2R^{3b}$、-S(O)R^{3b}、-$NR^{3a}R^{4a}$、-NR^{3a}C(O)R^{4a}、-NR^{3a}C(O)OR^{4a}、-NR^{3a}C(O)NR^{4a}、-NR^{3a}S(O)$_2R^{4a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0291] R^1选自由以下项组成的组：

[0292] 其中R^{1w}选自由以下项组成的组：H、D、-CN、-C(O)R^{5b}、-S(O)$_2R^{5b}$、-S(O)R^{5b}、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基各自独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{5a}、-C(O)R^{5b}、-P(O)$R^{5b}R^{6b}$、-S(O)$_2R^{5b}$、-S(O)R^{5b}、-$NR^{5a}R^{6a}$、-NR^{5a}C(O)R^{6a}、-NR^{5a}C(O)OR^{6a}、-NR^{5a}C(O)NR^{6a}、-NR^{5a}S(O)$_2R^{6a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0293] 每个R^{1x}和R^{1y}独立地为H、D、卤素、-CN、-NO_2、-SR^{7a}、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-S(O)$_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-$NR^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-NR^{7a}S(O)$_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基各自独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-S(O)$_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-$NR^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-NR^{7a}S(O)$_2R^{8a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；或者

[0294] 其中R^{1w}和R^{1y}可与其所附接至的原子一起形成3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中3-7元杂环基或5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{9a}、-C(O)R^{9b}、-P(O)$R^{9b}R^{10b}$、-S(O)$_2R^{9b}$、-S(O)R^{9b}、-$NR^{9a}R^{10a}$、-NR^{9a}C(O)R^{10a}、-NR^{9a}C(O)OR^{10a}、-NR^{9a}C(O)NR^{10a}、和-NR^{9a}S(O)$_2R^{10a}$；或

[0295] 其中R^{1x}和R^{1y}可与其所附接至的原子一起形成C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基或5-6元芳基或杂芳基；其中C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基和5-6元芳基或杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{9a}、-C(O)R^{9b}、-P(O)$R^{9b}R^{10b}$、-S(O)$_2R^{9b}$、-S(O)R^{9b}、-$NR^{9a}R^{10a}$、-NR^{9a}C(O)R^{10a}、-NR^{9a}C(O)OR^{10a}、-NR^{9a}C(O)NR^{10a}和-NR^{9a}S(O)$_2R^{10a}$；

[0296] R^2选自由以下项组成的组：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基、C_6芳基和-$NR^{2g}R^{2h}$；其中所述C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基和C_6芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、氧代、-OR^{23a}、-C(O)R^{23b}、-P(O)$R^{23b}R^{24b}$、-S

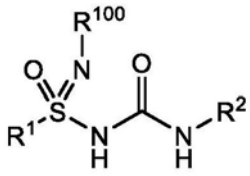
(O)$_2$R^{23b}、-S(O)R^{23b}、-NR^{23a}R^{24a}、-NR^{23a}C(O)R^{24a}、-NR^{23a}C(O)OR^{24a}、-NR^{23a}C(O)NR^{24a}、-NR^{23a}S(O)$_2$R^{24a}、-(CH$_2$)$_{1-4}$C$_3$-C$_{10}$环烷基、C$_3$-C$_{10}$环烷基、C$_6$芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0297] 每个R^{2g}和R^{2h}独立地为H、D、C$_1$-C$_6$烷基、C$_3$-C$_{10}$环烷基、C$_6$芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基，其中C$_1$-C$_6$烷基、C$_3$-C$_{10}$环烷基、C$_6$芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C$_1$-C$_6$烷基、C$_1$-C$_6$卤代烷基、C$_2$-C$_6$烯基、氧代、-OR^{21a}、-C(O)R^{21b}、-P(O)R^{21b}R^{22b}、-S(O)$_2$R^{21b}、-S(O)R^{21b}、-NR^{21a}R^{22a}、-NR^{21a}C(O)R^{22a}、-NR^{21a}C(O)OR^{22a}、-NR^{21a}C(O)NR^{22a}、-NR^{21a}S(O)$_2$R^{22a}、-(CH$_2$)$_{1-4}$C$_3$-C$_{10}$环烷基、C$_3$-C$_{10}$环烷基、C$_6$芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0298] R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}、R^{21a}、R^{22a}、R^{23a}和R^{24a}在每次出现时独立地为H、D、C$_1$-C$_8$烷基、C$_2$-C$_8$烯基、C$_2$-C$_8$炔基、C$_3$-C$_{10}$环烷基、C$_4$-C$_8$环烯基、C$_6$芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中C$_1$-C$_8$烷基、C$_2$-C$_8$烯基、C$_2$-C$_8$炔基、C$_3$-C$_{10}$环烷基、C$_4$-C$_8$环烯基、C$_6$芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C$_1$-C$_6$烷基、-OH、-O-C$_1$-C$_6$烷基、-NH$_2$、-NH(C$_1$-C$_6$烷基)、-N(C$_1$-C$_6$烷基)$_2$、C$_3$-C$_{10}$环烷基、C$_6$芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

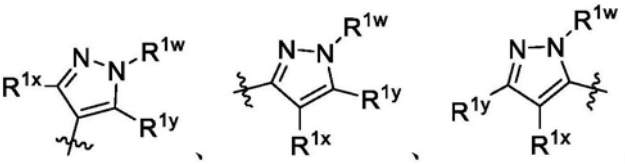
[0299] R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、R^{6b}、R^{7b}、R^{8b}、R^{9b}、R^{10b}、R^{21b}、R^{22b}、R^{23b}和R^{24b}在每次出现时独立地为H、D、-OH、-O(C$_1$-C$_6$烷基)、-NH$_2$、-NH(C$_1$-C$_6$烷基)、-N(C$_1$-C$_6$烷基)$_2$、-NHS(O)$_2$CH$_3$、C$_1$-C$_8$烷基、C$_2$-C$_8$烯基、C$_2$-C$_8$炔基、C$_3$-C$_{10}$环烷基、C$_4$-C$_8$环烯基、C$_6$芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C$_1$-C$_8$烷基、C$_2$-C$_8$烯基、C$_2$-C$_8$炔基、C$_3$-C$_{10}$环烷基、C$_4$-C$_8$环烯基、C$_6$芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C$_1$-C$_6$烷基、-OH、-O-C$_1$-C$_6$烷基、-NH$_2$、-NH(C$_1$-C$_6$烷基)、-N(C$_1$-C$_6$烷基)$_2$、C$_3$-C$_{10}$环烷基、C$_6$芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

[0300] 本公开提供了一种具有式(I-2)所示结构的化合物，

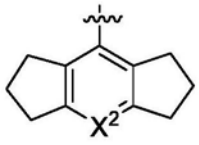
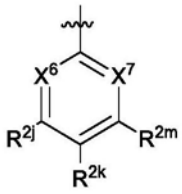
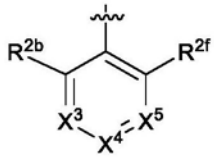
[0301] 
(I-2)

[0302] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体、前药和互变异构体，其中：

[0303] R^{100}选自由以下项组成的组：H、Cl、D、-CN、-NO$_2$、-OR^{3a}、-C(O)R^{3b}、-S(O)$_2$R^{3b}、-S(O)R^{3b}、C$_1$-C$_6$烷基、C$_2$-C$_6$烯基、C$_4$-C$_8$环烯基、C$_2$-C$_6$炔基、C$_3$-C$_{10}$环烷基、C$_6$芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；其中所述C$_1$-C$_6$烷基、C$_2$-C$_6$烯基、C$_4$-C$_8$环烯基、C$_2$-C$_6$炔基、C$_3$-C$_{10}$环烷基、C$_6$芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C$_1$-C$_6$烷基、-OR^{3a}、-C(O)R^{3b}、-P(O)R^{3b}R^{4b}、-S(O)$_2$R^{3b}、-S(O)R^{3b}、-NR^{3a}R^{4a}、-NR^{3a}C(O)R^{4a}、-NR^{3a}C(O)OR^{4a}、-NR^{3a}C(O)NR^{4a}、-NR^{3a}S(O)$_2$R^{4a}、C$_3$-C$_{10}$环烷基、C$_6$芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0304] R^{1}选自由以下项组成的组：

[0305] R^{2}选自由以下项组成的组：C$_1$-C$_6$烷基、C$_3$-C$_{10}$环烷基、3-7元杂环基、5元杂芳基、-

$NR^{2g}R^{2h}$、、和；其中所述C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基和5元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、氧代、$-OR^{23a}$、$-C(O)R^{23b}$、$-P(O)R^{23b}R^{24b}$、$-S(O)_2R^{23b}$、$-S(O)R^{23b}$、$-NR^{23a}R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)OR^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)NR^{24a}$、$-NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}环烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0306] X^2为N或CR^{2a}；

[0307] X^3为N或CR^{2c}；

[0308] X^4为N或CR^{2d}；

[0309] X^5为N或CR^{2e}；

[0310] X^6和X^7独立地为N或CR^{2n}，其中X^6和X^7中的至少一者为N；

[0311] 其中R^{1w}选自由以下项组成的组：H、D、-CN、$-C(O)R^{5b}$、$-S(O)_2R^{5b}$、$-S(O)R^{5b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基各自独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{5a}$、$-C(O)R^{5b}$、$-P(O)R^{5b}R^{6b}$、$-S(O)_2R^{5b}$、$-S(O)R^{5b}$、$-NR^{5a}R^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)R^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)OR^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)NR^{6a}$、$-NR^{5a}S(O)_2R^{6a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0312] 每个R^{1x}和R^{1y}独立地为H、D、卤素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{7a}$、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基各自独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；或者

[0313] 其中R^{1w}和R^{1y}可与其所附接至的原子一起形成3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中3-7元杂环基或5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{9a}$、$-C(O)R^{9b}$、$-P(O)R^{9b}R^{10b}$、$-S(O)_2R^{9b}$、$-S(O)R^{9b}$、$-NR^{9a}R^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)R^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)OR^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)NR^{10a}$、和$-NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$；或

[0314] 其中R^{1x}和R^{1y}可与其所附接至的原子一起形成C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基或5-6元芳基或杂芳基；其中C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基和5-6元芳基或杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{9a}$、$-C(O)R^{9b}$、$-P(O)R^{9b}R^{10b}$、$-S(O)_2R^{9b}$、$-S(O)R^{9b}$、$-NR^{9a}R^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)R^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)OR^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)NR^{10a}$和$-NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$；

[0315] R^{2a}为H、D、卤素、-CN、$-OR^{15a}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、$-C(O)NR^{15a}R^{16a}$、$-C(O)OR^{15a}$、$-NR^{15a}R^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)R^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)OR^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)NR^{16a}$或$-NR^{15a}S(O)_2R^{16a}$，其中C_1-C_6烷基和C_3-C_{10}环烷基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、卤素、-CN、$-OR^{15a}$、$-C(O)R^{15b}$、$-NR^{15a}R^{16a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0316] 每个R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}独立地为H、D、卤素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{17a}$、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5至6元杂芳基；或者

[0317] 两个相邻的R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}可与其所附接至的原子一起形成C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基、5-6元杂芳基，其中所述C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：卤素、D、-CN、C_1-C_6烷基、$-OR^{19a}$和$NR^{19a}R^{20a}$；

[0318] 每个R^{2j}、R^{2k}、R^{2m}和R^{2n}独立地为H、D、卤素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{17a}$、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5至6元杂芳基；或者

[0319] 两个相邻的R^{2j}、R^{2k}、R^{2m}和R^{2n}与其所附接至的源自一起可形成C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基、5-6元杂芳基，其中C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：卤素、D、-CN、C_1-C_6烷基、$-OR^{19a}$和$NR^{19a}R^{20a}$；

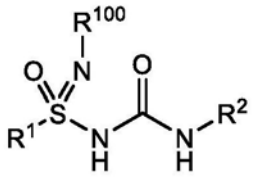
[0320] 每个R^{2g}和R^{2h}独立地为H、D、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、氧代、$-OR^{21a}$、$-C(O)R^{21b}$、$-P(O)R^{21b}R^{22b}$、$-S(O)_2R^{21b}$、$-S(O)R^{21b}$、$-NR^{21a}R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)OR^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)NR^{22a}$、$-NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}环烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0321] R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}、R^{15a}、R^{16a}、R^{17a}、R^{18a}、R^{19a}、R^{20a}、R^{21a}、R^{22a}、R^{23a}和R^{24a}在每次出现时独立地为H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6

烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

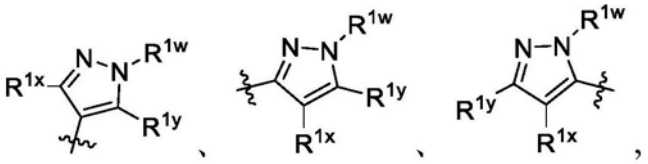
[0322] R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、R^{6b}、R^{7b}、R^{8b}、R^{9b}、R^{10b}、R^{15b}、R^{17b}、R^{18b} R^{21b}、R^{22b}、R^{23b}、和R^{24b}在每次出现时独立地为H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHS(O)$_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

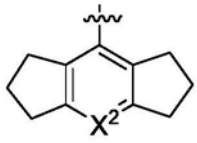
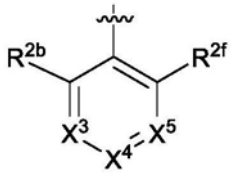
[0323] 本公开提供了一种具有式(I-3)所示结构的化合物,

[0324]  (I-3)

[0325] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体、前药和互变异构体,其中:

[0326] R^{100}选自由以下项组成的组:H、D、Cl、-CN、-NO_2、-OR^{3a}、-C(O)R^{3b}、-S(O)$_2R^{3b}$、-S(O)R^{3b}、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{3a}、-C(O)R^{3b}、-P(O)$R^{3b}R^{4b}$、-S(O)$_2R^{3b}$、-S(O)R^{3b}、-$NR^{3a}R^{4a}$、-NR^{3a}C(O)R^{4a}、-NR^{3a}C(O)OR^{4a}、-NR^{3a}C(O)NR^{4a}、-NR^{3a}S(O)$_2R^{4a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0327] R^1选自由以下项组成的组:,

[0328] R^2是或;

[0329] X^2为N或CR^{2a};

[0330] X^3为N或CR^{2c};

[0331] X^4为N或CR^{2d};

[0332] X^5为N或CR^{2e};

[0333] 其中R^{1w}选自由以下项组成的组:H、D、-CN、C(O)R^{5b}、-S(O)$_2R^{5b}$、-S(O)R^{5b}、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基各自独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{5a}、-C(O)R^{5b}、-P(O)$R^{5b}R^{6b}$、-S(O)$_2R^{5b}$、-S(O)R^{5b}、-$NR^{5a}R^{6a}$、-NR^{5a}C(O)R^{6a}、-NR^{5a}C(O)OR^{6a}、-NR^{5a}C(O)NR^{6a}、-NR^{5a}S(O)$_2R^{6a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6

元杂芳基；

[0334] 每个R^{1x}和R^{1y}独立地为H、D、卤素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{7a}$、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；或

[0335] 其中R^{1w}和R^{1y}可与其所附接至的原子一起形成3-7元杂环基；其中3-7元杂环基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{9a}$、$-C(O)R^{9b}$、$-P(O)R^{9b}R^{10b}$、$-S(O)_2R^{9b}$、$-S(O)R^{9b}$、$-NR^{9a}R^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)R^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)OR^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)NR^{10a}$和$-NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$；或

[0336] 其中R^{1x}和R^{1y}可与其所附接至的原子一起形成C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基或5-6元芳基或杂芳基；其中C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基和5-6元芳基或杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{9a}$、$-C(O)R^{9b}$、$-P(O)R^{9b}R^{10b}$、$-S(O)_2R^{9b}$、$-S(O)R^{9b}$、$-NR^{9a}R^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)R^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)OR^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)NR^{10a}$和$-NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$；

[0337] R^{2a}为H、D、卤素、-CN、$-OR^{15a}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、$-C(O)NR^{15a}R^{16a}$、$-C(O)OR^{15a}$、$-NR^{15a}R^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)R^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)OR^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)NR^{16a}$或$-NR^{15a}S(O)_2R^{16a}$，其中C_1-C_6烷基和C_3-C_{10}环烷基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、卤素、-CN、$-OR^{15a}$、$-C(O)R^{15b}$、$-NR^{15a}R^{16a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0338] 每个R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}独立地为H、D、卤素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{17a}$、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5至6元杂芳基；或者

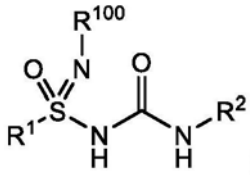
[0339] 两个相邻的R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}与其所附接至的源自一起可形成C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基、5-6元杂芳基，其中C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：卤素、D、-CN、C_1-C_6烷基、$-OR^{19a}$和$NR^{19a}R^{20a}$；

[0340] R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}、R^{15a}、R^{16a}、R^{17a}、R^{18a}、R^{19a}和R^{20a}在每次出现时独立地为H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷

基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0341] R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、R^{6b}、R^{7b}、R^{8b}、R^{9b}、R^{10b}、R^{15b}、R^{17b}和R^{18b}在每次出现时独立地为H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHS(O)$_2$$CH_3$、$C_1$-$C_8$烷基、$C_2$-$C_8$烯基、$C_2$-$C_8$炔基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、$C_4$-$C_8$环烯基、$C_6$芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述$C_1$-$C_8$烷基、$C_2$-$C_8$烯基、$C_2$-$C_8$炔基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、$C_4$-$C_8$环烯基、$C_6$芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

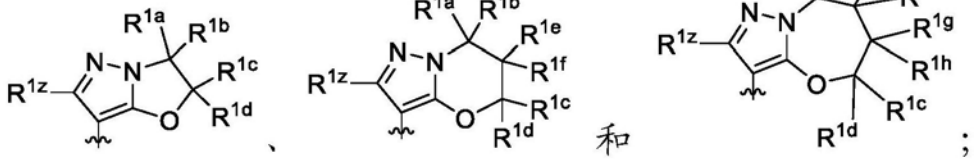
[0342] 本公开提供了一种具有式(I-4)所示结构的化合物，

[0343] 
(I-4)

[0344] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体、前药和互变异构体，其中：

[0345] R^{100}选自由以下项组成的组：H、Cl、D、-CN、-NO_2、-OR^{3a}、-C(O)R^{3b}、-S(O)$_2$$R^{3b}$、-S(O)$R^{3b}$、$C_1$-$C_6$烷基、$C_2$-$C_6$烯基、$C_4$-$C_8$环烯基、$C_2$-$C_6$炔基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、$C_6$芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；其中$C_1$-$C_6$烷基、$C_2$-$C_6$烯基、$C_4$-$C_8$环烯基、$C_2$-$C_6$炔基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、$C_6$芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{3a}、-C(O)R^{3b}、-P(O)$R^{3b}$$R^{4b}$、-S(O)$_2$$R^{3b}$、-S(O)$R^{3b}$、-$NR^{3a}$$R^{4a}$、-$NR^{3a}$C(O)$R^{4a}$、-$NR^{3a}$C(O)O$R^{4a}$、-$NR^{3a}$C(O)$NR^{4a}$、-$NR^{3a}$S(O)$_2$$R^{4a}$、$C_3$-$C_{10}$环烷基、$C_6$芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0346] R^1选自由以下项组成的组

[0347] 
、

和

；

[0348] R^{1z}是H、D、卤素、-CN、-NO_2、-SR^{7a}、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}$$R^{8b}$、-S(O)$_2$$R^{7b}$、-S(O)$R^{7b}$、-$NR^{7a}$$R^{8a}$、-$NR^{7a}$C(O)$R^{8a}$、-$NR^{7a}$C(O)O$R^{8a}$、-$NR^{7a}$C(O)$NR^{8a}$、-$NR^{7a}$S(O)$_2$$R^{8a}$、$C_1$-$C_6$烷基、$C_2$-$C_6$烯基、$C_4$-$C_8$环烯基、$C_2$-$C_6$炔基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、$C_6$芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述$C_1$-$C_6$烷基、$C_2$-$C_6$烯基、$C_4$-$C_8$环烯基、$C_2$-$C_6$炔基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、$C_6$芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}$$R^{8b}$、-S(O)$_2$$R^{7b}$、-S(O)$R^{7b}$、-$NR^{7a}$$R^{8a}$、-$NR^{7a}$C(O)$R^{8a}$、-$NR^{7a}$C(O)O$R^{8a}$、-$NR^{7a}$C(O)$NR^{8a}$、-$NR^{7a}$S(O)$_2$$R^{8a}$、$C_3$-$C_{10}$环烷基、$C_6$芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0349] 每个R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}和R^{1h}独立地选自H、D、卤素、-CN、-NO_2、-SR^{11a}、-OR^{11a}、-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}$$R^{12b}$、-S(O)$_2$$R^{11b}$、-S(O)$R^{11b}$、-$NR^{11a}$$R^{12a}$、-$NR^{11a}$C(O)$R^{12a}$、-$NR^{11a}$C(O)O$R^{12a}$、-$NR^{11a}$C(O)$NR^{12a}$、-$NR^{11a}$S(O)$_2$$R^{12a}$、$C_1$-$C_6$烷基、$C_2$-$C_6$烯基、$C_4$-$C_8$环烯基、$C_2$-$C_6$炔基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、$C_6$芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述$C_1$-$C_6$烷基、$C_2$-$C_6$烯基、$C_4$-$C_8$环烯基、

C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;或

[0350] 以下基团R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}和R^{1h}中的两个(当存在时)与其所附接至的原子一起可形成C_3-C_{10}环烷基或3-7元杂环基;其中C_3-C_{10}环烷基和3-7元杂环基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{13a}$、$-C(O)R^{13b}$、$-P(O)R^{13b}R^{14b}$、$-S(O)_2R^{13b}$、$-S(O)R^{13b}$、$-NR^{13a}R^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)R^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)OR^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)NR^{14a}$和$-NR^{13a}S(O)_2R^{14a}$;或

[0351] 两个偕基团R^{1a}和R^{1b}、R^{1c}和R^{1d}、R^{1e}和R^{1f}、或R^{1g}和R^{1h}当存在时可形成氧代基团;

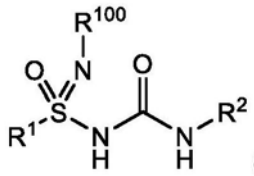
[0352] R^2选自由以下项组成的组:C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基、C_6芳基和$-NR^{2g}R^{2h}$;其中所述C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基和C_6芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、氧代、$-OR^{23a}$、$-C(O)R^{23b}$、$-P(O)R^{23b}R^{24b}$、$-S(O)_2R^{23b}$、$-S(O)R^{23b}$、$-NR^{23a}R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)OR^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)NR^{24a}$、$-NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}环烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0353] 每个R^{2g}和R^{2h}独立地为H、D、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中所述C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、氧代、$-OR^{21a}$、$-C(O)R^{21b}$、$-P(O)R^{21b}R^{22b}$、$-S(O)_2R^{21b}$、$-S(O)R^{21b}$、$-NR^{21a}R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)OR^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)NR^{22a}$、$-NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}环烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0354] R^{3a}、R^{4a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}、R^{14a}、R^{21a}、R^{22a}、R^{23a}和R^{24a}在每次出现时独立地为H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0355] R^{3b}、R^{4b}、R^{7b}、R^{8b}、R^{11b}、R^{12b}、R^{13b}、R^{14b}、R^{21b}、R^{22b}、R^{23b}和R^{24b}在每次出现时独立地为H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、$-NHS(O)_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中所述C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

[0356] 本公开提供了一种具有式(I-5)所示结构的化合物,

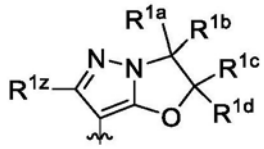
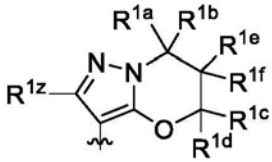
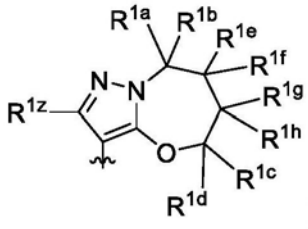
[0357] 

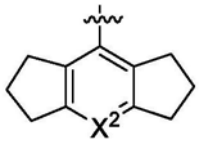
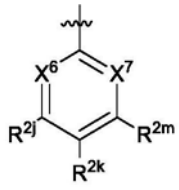
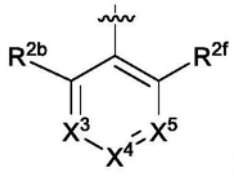
(I-5)

[0358] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体、前药和互变异构体，其中：

[0359] R^{100}选自由以下项组成的组：H、Cl、D、-CN、-NO_2、-OR^{3a}、-C(O)R^{3b}、-S(O)$_2R^{3b}$、-S(O)R^{3b}、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{3a}、-C(O)R^{3b}、-P(O)$R^{3b}R^{4b}$、-S(O)$_2R^{3b}$、-S(O)R^{3b}、-$NR^{3a}R^{4a}$、-NR^{3a}C(O)R^{4a}、-NR^{3a}C(O)OR^{4a}、-NR^{3a}C(O)NR^{4a}、-NR^{3a}S(O)$_2R^{4a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0360] R^1选自由以下项组成的组

[0361] 、和；

[0362] R^2选自由以下项组成的组：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、5元杂芳基、-$NR^{2g}R^{2h}$、、和；其中所述C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基和5元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、氧代、-OR^{23a}、-C(O)R^{23b}、-P(O)$R^{23b}R^{24b}$、-S(O)$_2R^{23b}$、-S(O)R^{23b}、-$NR^{23a}R^{24a}$、-NR^{23a}C(O)R^{24a}、-NR^{23a}C(O)OR^{24a}、-NR^{23a}C(O)NR^{24a}、-NR^{23a}S(O)$_2R^{24a}$、-$(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}环烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0363] X^2为N或CR^{2a}；

[0364] X^3为N或CR^{2c}；

[0365] X^4为N或CR^{2d}；

[0366] X^5为N或CR^{2e}；

[0367] X^6和X^7独立地为N或CR^{2n}，其中X^6和X^7中的至少一个是N；

[0368] R^{1z}是H、D、卤素、-CN、-NO_2、-SR^{7a}、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-S(O)$_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-$NR^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-NR^{7a}S(O)$_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤

素、C_1-C_6烷基、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-$S(O)_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-$NR^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-$NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0369] 每个R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}和R^{1h}独立地选自H、D、卤素、-CN、-NO_2、-SR^{11a}、-OR^{11a}、-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}、-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{11a}、-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-$S(O)_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}、-$NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；或

[0370] 以下基团R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}和R^{1h}中的两个(当存在时)与其所附接至的原子一起可形成C_3-C_{10}环烷基或3-7元杂环基；其中C_3-C_{10}环烷基和3-7元杂环基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{13a}、-C(O)R^{13b}、-P(O)$R^{13b}R^{14b}$、-$S(O)_2R^{13b}$、-S(O)R^{13b}、-$NR^{13a}R^{14a}$、-NR^{13a}C(O)R^{14a}、-NR^{13a}C(O)OR^{14a}、-NR^{13a}C(O)NR^{14a}和-$NR^{13a}S(O)_2R^{14a}$；或

[0371] 两个偕基团R^{1a}和R^{1b}、R^{1c}和R^{1d}、R^{1e}和R^{1f}、或R^{1g}和R^{1h}当存在时可形成氧代基团；

[0372] R^{2a}为H、D、卤素、-CN、-OR^{15a}、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、-C(O)$NR^{15a}R^{16a}$、-C(O)OR^{15a}、-$NR^{15a}R^{16a}$、-NR^{15a}C(O)R^{16a}、-NR^{15a}C(O)OR^{16a}、-NR^{15a}C(O)NR^{16a}或-$NR^{15a}S(O)_2R^{16a}$，其中C_1-C_6烷基和C_3-C_{10}环烷基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、卤素、-CN、-OR^{15a}、-C(O)R^{15b}、-$NR^{15a}R^{16a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0373] 每个R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}独立地为H、D、卤素、-CN、-NO_2、-SR^{17a}、-OR^{17a}、-C(O)R^{17b}、-P(O)$R^{17b}R^{18b}$、-$S(O)_2R^{17b}$、-S(O)R^{17b}、-$NR^{17a}R^{18a}$、-NR^{17a}C(O)R^{18a}、-NR^{17a}C(O)R^{18a}、-NR^{17a}C(O)OR^{18a}、-NR^{17a}C(O)NR^{18a}、-$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、-OR^{17a}、-C(O)R^{17b}、-P(O)$R^{17b}R^{18b}$、-$S(O)_2R^{17b}$、-S(O)R^{17b}、-$NR^{17a}R^{18a}$、-NR^{17a}C(O)R^{18a}、-NR^{17a}C(O)OR^{18a}、-NR^{17a}C(O)NR^{18a}、-$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5至6元杂芳基；或者

[0374] 两个相邻的R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}可与其所附接至的原子一起形成C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基、5-6元杂芳基，其中所述C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：卤素、D、-CN、C_1-C_6烷基、-OR^{19a}和$NR^{19a}R^{20a}$；

[0375] 每个R^{2j}、R^{2k}、R^{2m}和R^{2n}独立地为H、D、卤素、-CN、-NO_2、-SR^{17a}、-OR^{17a}、-C(O)R^{17b}、-P(O)$R^{17b}R^{18b}$、-$S(O)_2R^{17b}$、-S(O)R^{17b}、-$NR^{17a}R^{18a}$、-NR^{17a}C(O)R^{18a}、-NR^{17a}C(O)R^{18a}、-NR^{17a}C(O)OR^{18a}、-NR^{17a}C(O)NR^{18a}、-$NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、-OR^{17a}、-C(O)R^{17b}、-P(O)$R^{17b}R^{18b}$、-S(O)

$_2R^{17b}$、-S(O)R^{17b}、-$NR^{17a}R^{18a}$、-NR^{17a}C(O)R^{18a}、-NR^{17a}C(O)OR^{18a}、-NR^{17a}C(O)NR^{18a}、-NR^{17a}S(O)$_2R^{18a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5至6元杂芳基；或者

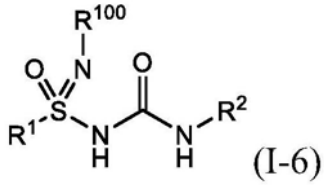
[0376] 两个相邻的R^{2j}、R^{2k}、R^{2m}和R^{2n}与其所附接至的源自一起可形成C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基、5-6元杂芳基，其中C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：卤素、D、-CN、C_1-C_6烷基、-OR^{19a}和N$R^{19a}R^{20a}$；

[0377] R^{2g}和R^{2h}各自独立为H、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、C_6芳基或5元杂芳基，其中3-7元杂环基和5元杂芳基在3-7杂环基或5元杂芳基上的碳处附接至氮，其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、C_6芳基或5元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{21a}、-C(O)R^{21b}、-P(O)$R^{21b}R^{22b}$、-S(O)$_2R^{21b}$、-S(O)R^{21b}、-$NR^{21a}R^{22a}$、-NR^{21a}C(O)R^{22a}、-NR^{21a}C(O)OR^{22a}、-NR^{21a}C(O)NR^{22a}、-NR^{21a}S(O)$_2R^{22a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5元杂芳基；

[0378] R^{3a}、R^{4a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}、R^{14a}、R^{15a}、R^{16a}、R^{17a}、R^{18a}、R^{21a}、R^{22a}、R^{23a}和R^{24a}在每次出现时独立地为H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0379] R^{3b}、R^{4b}、R^{7b}、R^{8b}、R^{11b}、R^{12b}、R^{13b}、R^{14b}、R^{15b}、R^{17b}、R^{18b} R^{21b}、R^{22b}、R^{23b}、and R^{24b}在每次出现时独立地为H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHS(O)$_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

[0380] 本公开提供了一种具有式(I-6)所示结构的化合物，

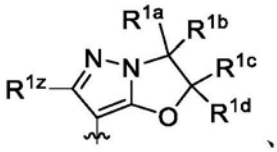
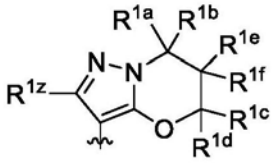
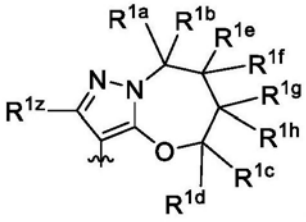
[0381] 

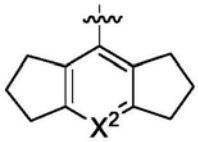
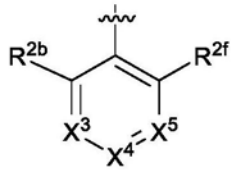
(I-6)

[0382] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体、前药和互变异构体，其中：

[0383] R^{100}选自由以下项组成的组：H、Cl、D、-CN、-NO_2、-OR^{3a}、-C(O)R^{3b}、-S(O)$_2R^{3b}$、-S(O)R^{3b}、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{3a}、-C(O)R^{3b}、-P(O)$R^{3b}R^{4b}$、-S(O)$_2R^{3b}$、-S(O)R^{3b}、-$NR^{3a}R^{4a}$、-NR^{3a}C(O)R^{4a}、-NR^{3a}C(O)OR^{4a}、-NR^{3a}C(O)NR^{4a}、-NR^{3a}S(O)$_2R^{4a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0384] R^1选自由以下项组成的组

[0385]  、 和 ；

[0386] R^2是 或 ；

[0387] X^2为N或CR^{2a}；

[0388] X^3为N或CR^{2c}；

[0389] X^4为N或CR^{2d}；

[0390] X^5为N或CR^{2e}；

[0391] R^{1z}是H、D、卤素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{7a}$、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0392] 每个R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}和R^{1h}独立地选自H、D、卤素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{11a}$、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{11a}$、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；或

[0393] 以下基团R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}和R^{1h}中的两个(当存在时)与其所附接至的原子一起可形成C_3-C_{10}环烷基或3-7元杂环基；其中C_3-C_{10}环烷基和3-7元杂环基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{13a}$、$-C(O)R^{13b}$、$-P(O)R^{13b}R^{14b}$、$-S(O)_2R^{13b}$、$-S(O)R^{13b}$、$-NR^{13a}R^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)R^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)OR^{14a}$、$-NR^{13a}C(O)NR^{14a}$和$-NR^{13a}S(O)_2R^{14a}$；或

[0394] 两个偕基团R^{1a}和R^{1b}、R^{1c}和R^{1d}、R^{1e}和R^{1f}、或R^{1g}和R^{1h}当存在时可形成氧代基团；

[0395] R^{2a}为H、D、卤素、-CN、$-OR^{15a}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、$-C(O)NR^{15a}R^{16a}$、$-C(O)OR^{15a}$、$-NR^{15a}R^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)R^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)OR^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)NR^{16a}$或$-NR^{15a}S(O)_2R^{16a}$，其中C_1-C_6烷基和C_3-C_{10}环烷基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、卤素、-CN、$-OR^{15a}$、$-C(O)R^{15b}$、$-NR^{15a}R^{16a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

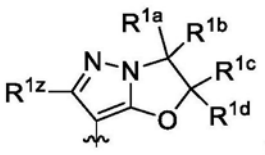
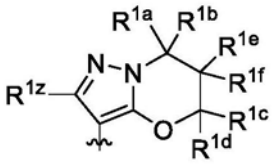
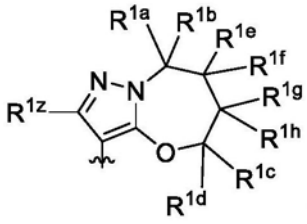
[0396] 每个R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}独立地为H、D、卤素、-CN、-NO_2、-SR^{17a}、-OR^{17a}、-C(O)R^{17b}、-P(O)$R^{17b}R^{18b}$、-S(O)$_2R^{17b}$、-S(O)R^{17b}、-$NR^{17a}R^{18a}$、-NR^{17a}C(O)R^{18a}、-NR^{17a}C(O)R^{18a}、-NR^{17a}C(O)OR^{18a}、-NR^{17a}C(O)NR^{18a}、-NR^{17a}S(O)$_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、-OR^{17a}、-C(O)R^{17b}、-P(O)$R^{17b}R^{18b}$、-S(O)$_2R^{17b}$、-S(O)R^{17b}、-$NR^{17a}R^{18a}$、-NR^{17a}C(O)R^{18a}、-NR^{17a}C(O)OR^{18a}、-NR^{17a}C(O)NR^{18a}、-NR^{17a}S(O)$_2R^{18a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5至6元杂芳基；或者

[0397] 两个相邻的R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}可与其所附接至的原子一起形成C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基、5-6元杂芳基，其中所述C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：卤素、D、-CN、C_1-C_6烷基、-OR^{19a}和$NR^{19a}R^{20a}$；

[0398] R^{3a}、R^{4a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}、R^{14a}、R^{15a}、R^{16a}、R^{17a}和R^{18a}在每次出现时独立地为H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0399] R^{3b}、R^{4b}、R^{7b}、R^{8b}、R^{11b}、R^{12b}、R^{13b}、R^{14b}、R^{15b}、R^{17b}和R^{18b}在每次出现时独立地为H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHS(O)$_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

[0400] 在某些实施例中，R^1选自由以下项组成的组：

[0401] 、和；

[0402] R^{1z}是H、D、卤素、-CN、-NO_2、-SR^{7a}、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-S(O)$_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-$NR^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-NR^{7a}S(O)$_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-S(O)$_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-$NR^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-NR^{7a}S(O)$_2R^{8a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0403] 每个R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}和R^{1h}独立地选自H、D、卤素、-CN、-NO_2、-SR^{11a}、-OR^{11a}、-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}、-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{11a}、-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}、-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;或

[0404] 以下基团R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}和R^{1h}中的两个(当存在时)与其所附接至的原子一起可形成C_3-C_{10}环烷基或3-7元杂环基;其中C_3-C_{10}环烷基和3-7元杂环基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{13a}、-C(O)R^{13b}、-P(O)$R^{13b}R^{14b}$、-S(O)$_2R^{13b}$、-S(O)R^{13b}、-$NR^{13a}R^{14a}$、-NR^{13a}C(O)R^{14a}、-NR^{13a}C(O)OR^{14a}、-NR^{13a}C(O)NR^{14a}和-NR^{13a}S(O)$_2R^{14a}$;或

[0405] 两个偕基团R^{1a}和R^{1b}、R^{1c}和R^{1d}、R^{1e}和R^{1f}、或R^{1g}和R^{1h}当存在时可形成氧代基团;

[0406] R^{7a}、R^{8a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}和R^{14a}在每次出现时独立地为H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中所述C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0407] R^{7b}、R^{8b}、R^{11b}、R^{12b}、R^{13b}和R^{14b}在每次出现时独立地为H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHS(O)$_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中所述C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

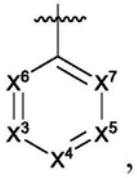
[0408] 在某些实施例中,R^{100}是H。在某些实施例中,R^{100}是C_1-C_6烷基,其中C_1-C_6烷基是未经取代的或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。在某些实施例中,R^{100}是C_1-C_6烷基;其中C_1-C_6烷基是未经取代的或经C_6芳基取代。

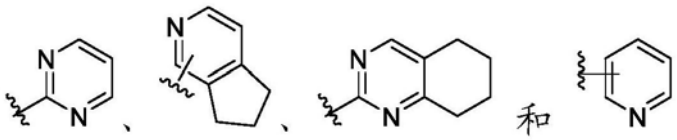
[0409] 如上所述,R^2选自由以下项组成的组:C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基、C_6芳基和-$NR^{2g}R^{2h}$;其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基和C_6烷基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、氧代、-OR^{23a}、-C(O)R^{23b}、-P(O)$R^{23b}R^{24b}$、-S(O)$_2R^{23b}$、-S(O)R^{23b}、-$NR^{23a}R^{24a}$、-NR^{23a}C(O)R^{24a}、-NR^{23a}C(O)OR^{24a}、-NR^{23a}C(O)NR^{24a}、-NR^{23a}S(O)$_2R^{24a}$、-$(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}环烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

[0410] 在某些实施例中,R^2是6元杂芳基。在某些实施例中,6元杂芳基具有6-10个环状原子。在某些实施例中,6元杂芳基具有6-9个环状原子。在某些实施例中,6元杂芳基具有6个

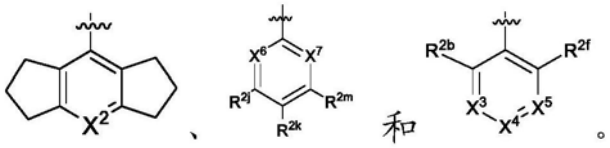
环状原子。

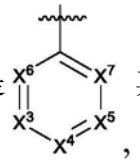
[0411] 在某些实施例中，R^2是含有1或2个氮的6元杂芳基。在某些实施例中，R^2是含有1个氮的6元杂芳基。在某些实施例中，R^2是含有2个氮的6元杂芳基。

[0412] 在某些实施例中，6元杂芳基是其中X^3是N或CR^{2c}；X^4是N或CR^{2d}；X^5是N或CR^{2e}；并且X^6和X^7独立地为N或CR^{2n}。

[0413] 在某些实施例中，R^2是未经取代的或经取代的6元杂芳基，其中6元杂芳基选自由组成的组。在某些实施例中，R^2是6元杂芳基，其经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_6芳基、-OR^{23a}、C_3-C_{10}环烷基、C_2-C_6烯基、-CN和-$NR^{23a}R^{24a}$。

[0414] 在某些实施例中，R^2是C_6芳基。在某些实施例中，芳基环是具有6-14个环状原子的C_6-芳基。在某些实施例中，芳基环是具有6-10个环状原子的C_6芳基。在某些实施例中，芳基环是具有6-12个环状原子的C_6芳基。在某些实施例中，芳基环是具有6个环状原子的C_6芳基。

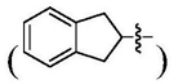
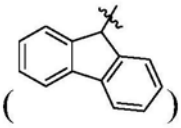
[0415] 在某些实施例中，R^2选自由以下项组成的组：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、5元杂芳基、-$NR^{2g}R^{2h}$、。

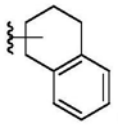
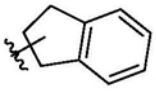
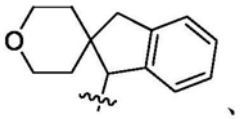
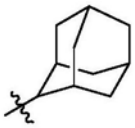
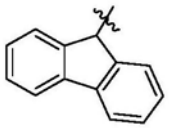
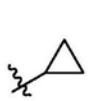
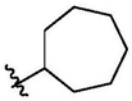
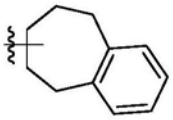
[0416] 在某些实施例中，R^2是其中X^3是N或CR^{2c}；X^4是N或CR^{2d}；X^5是N或CR^{2e}；并且X^6和X^7独立地为N或CR^{2n}。

[0417] 在某些实施例中，R^2是C_1-C_6烷基。在某些实施例中，R^2是C_1烷基、C_2烷基、C_3烷基、C_4烷基、C_5烷基或C_6烷基。在某些实施例中，R^2是经一个或多个C_6芳基取代的C_1-C_6烷基。

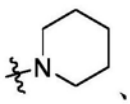
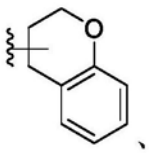
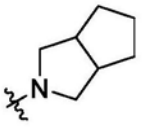
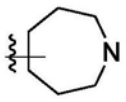
[0418] 在某些实施例中，R^2是C_3-C_{10}环烷基。在某些实施例中，C_3-C_{10}环烷基具有3-14个环状原子。在某些实施例中，C_3-C_{10}环烷基具有3-12个环状原子。在某些实施例中，C_3-C_{10}环烷基具有3-10个环状原子。在某些实施例中，R_2是具有3-9个环状原子的C_3-C_9环烷基。在某些实施例中，R^2是具有3-14个环状原子的C_3-C_9环烷基。在一些实施例中，R_2是具有3-10个环状原子的C_3-C_9环烷基。在某些实施例中，R_2是具有3-8个环状原子的C_3-C_8环烷基。在某些实施例中，R_2是具有3-14个环状原子的C_3-C_8环烷基。在某些实施例中，R_2是具有3-14个环状原子的C_3-C_7环烷基。在某些实施例中，R_2是具有3-10个环状原子的C_3-C_7环烷基。在某些实施例中，R_2是具有3-7个环状原子的C_3-C_7环烷基。

[0419] 在某些实施例中，R^2是C_5环烷基、C_6环烷基或C_7环烷基。

[0420] 环烷基的示例包括环己基、环庚基、2-金刚烷基（）、2-(2,3-二氢-1H-茚)（）和9-芴基（）。如上所述，环烷基环可以通过环状原子数进一步表征。例如，环己基环是具有6个环状原子的C_6环烷基环，而2-(2,3-二氢-1H-茚)是具有9个环状原子的C_5环烷基环。另外，例如，9-芴基是具有13个环状原子的C_5环烷基环，而2-金刚烷基是具有10个环状原子的C_6环烷基环。

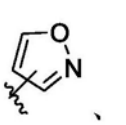
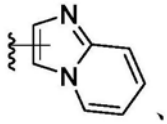
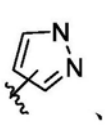
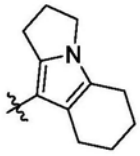
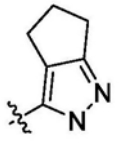
[0421] 在某些实施例中，R^2是未经取代或经取代的C_3-C_{10}环烷基，其中C_3-C_{10}环烷基选自由以下项组成的组：、、、、、、和。在某些实施例中，R^2是C_3-C_{10}环烷基，其经一个或多个选自由C_1-C_6烷基和C_6芳基组成的组的取代基取代。

[0422] 在某些实施例中，R^2是3-7元杂环基。在某些实施例中，3-7元杂环基具有3-7个环状原子。在某些实施例中，3-7元杂环基具有3-14个环状原子。在某些实施例中，3-7元杂环基具有3-12个环状原子。在某些实施例中，3-7元杂环基具有3-10个环状原子。在某些实施例中，R^2是3-6元杂环基。在某些实施例中，3-6元杂环基具有3-6个环状原子。在某些实施例中，R^2是3-5元杂环基。在某些实施例中，3-5元杂环基具有3-5个环状原子。在某些实施例中，3-5元杂环基具有3-9个环状原子。

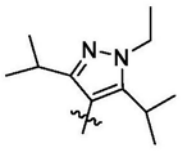
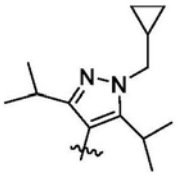
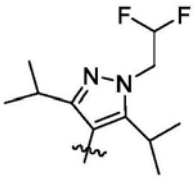
[0423] 在某些实施例中，R^2是未经取代的或经取代的3-7元杂环基，其中3-7元杂环基选自由、、和组成的组。在某些实施例中，R^2是经一个或多个C_1-C_6烷基取代的3-7元杂环基。

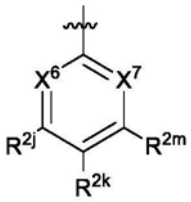
[0424] 在某些实施例中，R^2是5元杂芳基。在某些实施例中，5元杂芳基具有5个环状原子。在某些实施例中，5元杂芳基具有5-8个环状原子。在某些实施例中，5元杂芳基具有5-9个环状原子。在某些实施例中，5元杂芳基具有5-10个环状原子。在某些实施例中，5元杂芳基具有5-12个环状原子。

[0425] 在某些实施例中，R^2是含有1或2个氮的5元杂芳基。在某些实施例中，R^2是含有1个氮的5元杂芳基。在某些实施例中，R^2是含有2个氮的5元杂芳基。

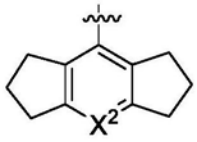
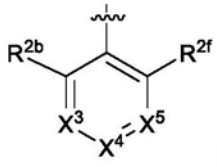
[0426] 在某些实施例中，R^2是未经取代的或经取代的5元杂芳基，其中5元杂芳基选自由、、、和组成的组。在某些实施例中，R^2是5

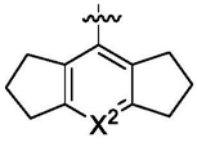
元杂芳基，其经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：C_1-C_6烷基、C_6芳基、氧代和-$(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}环烷基。

[0427] 在某些实施例中，R^2是5元杂芳基，其选自由、和组成的组。

[0428] 在某些实施例中，R^2是，X^6和X^7独立地为N或CR^{2n}，其中X^6和X^7中的至少一个是N。在某些实施例中，X^6和X^7中的一个是N。在某些实施例中，X^6和X^7都是N。

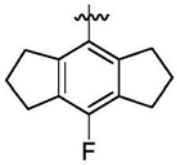
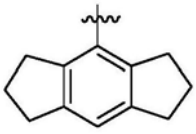
[0429] 某些实施例中，R^2是-$NR^{2g}R^{2h}$。如上所述，R^{2g}和R^{2h}各自独立地为H、D、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基，其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、氧代、-OR^{21a}、-C(O)R^{21b}、-P(O)$R^{21b}R^{22b}$、-$S(O)_2R^{21b}$、-S(O)R^{21b}、-$NR^{21a}R^{22a}$、-NR^{21a}C(O)R^{22a}、-NR^{21a}C(O)OR^{22a}、-NR^{21a}C(O)NR^{22a}、-$NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$、-$(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}环烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。在某些实施例中，R^{2g}和H，并且R^{2h}是D、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基。

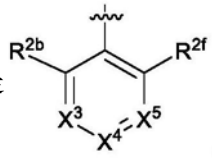
[0430] 在某些实施例中，R^2是或；其中X^2是N或CR^{2a}；X^3是N或CR^{2c}；X^4是N或CR^{2d}；并且X^5是N或CR^{2e}。

[0431] 在某些实施例中，R^2是。

[0432] 在某些实施例中，X^2是CR^{2a}。在某些实施例中，X^2是N。

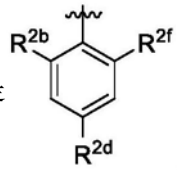
[0433] 在某些实施例中，R^{2a}是H、卤素、C_1-C_6烷基或-COR^{3b}。在某些情况下，R^{2a}是H、氟、氯、甲基或-COOH。

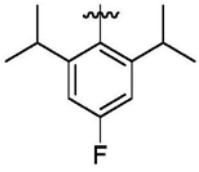
[0434] 在某些实施例中，R^2是。在某些实施例中，R^2是。

[0435] 在某些实施例中，R^2是。

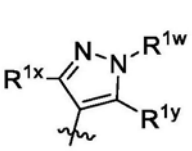
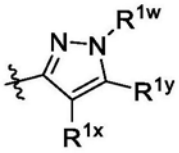
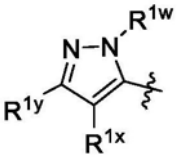
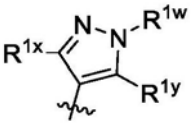
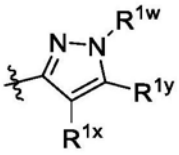
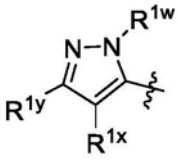
[0436] 在某些实施例中，X^3是CR^{2c}；X^4是CR^{2d}；并且X^5是CR^{2d}。

[0437] 在某些实施例中，R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}各自独立地选自由H、D、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和-CN组成的组。在某些情况下，R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}各自独立地选自由H、卤素和C_1-C_6烷基组成的组。在某些情况下，R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}中的两个独立地选自由卤素和C_1-C_6烷基组成的组。在某些情况下，R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}中的三个独立地选自由卤素和C_1-C_6烷基组成的组。

[0438] 在某些实施例中，R^2是在某些情况下，R^{2b}和R^{2f}是C_1-C_6烷基。在某些情况下，R^{2d}是卤素。

[0439] 在某些实施例中，R^2是。

[0440] 在某些实施例中，X^3是N；X^4是CR^{2d}；并且X^5是CR^{2d}。在某些实施例中，X^3是CR^{2c}；X^4是N；并且X^5是CR^{2d}。在某些实施例中，X^3是CR^{2c}；X^4是CR^{2d}；并且X^5是N。

[0441] 如上所述，R^1选自由以下项组成的组：、、。在某些实施例中，R^1是。在某些实施例中，R^1是。在某些实施例中，R^1是。

[0442] 在某些实施例中，R^{1w}和R^{1y}不与其所附接至的原子一起形成3-7元杂环基。

[0443] 在某些实施例中，R^{1x}和R^{1y}不与其所附接至的原子一起形成C_3-C_{10}环烷基或3-7元杂环基。

[0444] 在某些实施例中，R^{1y}和其所附接至的原子不与R^{1x}或R^{1w}或其所附接至的原子一起形成C_3-C_{10}环烷基或3-7元杂环基。

[0445] 在某些实施例中，R^{1w}、R^{1x}和R1y中的至少一个不是H。在某些实施例中，R^{1w}、R^{1x}和R^{1y}中的一个不是H。在某些实施例中，R^{1w}、R^{1x}和R^{1y}不是H。在某些实施例中，R^{1w}、R^{1x}和R^{1y}是H。

[0446] 在某些实施例中，R^{1w}选自由以下项组成的组：H、D、-CN、-C(O)R^{5b}、-S(O)$_2R^{5b}$、-S(O)R^{5b}、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7杂环基和5-6元杂芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{5a}、-C(O)R^{5b}、-P(O)$R^{5b}R^{6b}$、-S(O)$_2R^{5b}$、-S(O)R^{5b}、-N$R^{5a}R^{6a}$、-NR^{5a}C(O)R^{6a}、-NR^{5a}C(O)OR^{6a}、-NR^{5a}C(O)NR^{6a}、-NR^{5a}S(O)$_2R^{6a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

[0447] 在某些实施例中，R^{1x}和R^{1y}各自独立地为H、D、卤素、-CN、-NO_2、-SR^{7a}、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-S(O)$_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-N$R^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-NR^{7a}S(O)$_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-S(O)$_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-N$R^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-NR^{7a}S(O)$_2R^{8a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

[0448] 在某些实施例中，R^{1w}是H或C_1-C_6烷基。在某些实施例中，R^{1x}是H或C_1-C_6烷基。在某些实施例中，R^{1y}是H或C_1-C_6烷基。

[0449] 在某些实施例中，R^{1w}和R^{1y}与其所附接至的原子一起可形成3-7元杂环基；其中3-7元杂环基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{9a}、-C(O)R^{9b}、-P(O)$R^{9b}R^{10b}$、-S(O)$_2R^{9b}$、-S(O)R^{9b}、-N$R^{9a}R^{10a}$、-NR^{9a}C(O)R^{10a}、-NR^{9a}C(O)OR^{10a}、-NR^{9a}C(O)NR^{10a}和-NR^{9a}S(O)$_2R^{10a}$。

[0450] 在某些实施例中，当R^{1w}和R^{1y}与其所附接至的原子一起形成3-7元杂环基时，R^{1w}和R^{1y}是相邻的。

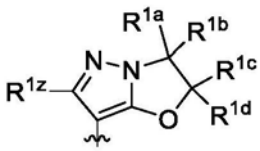
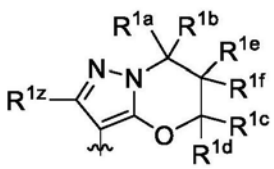
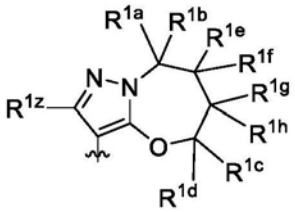
[0451] 在某些实施例中，R^{1x}和R^{1y}与其所附接至的原子一起可形成C_3-C_{10}环烷基或3-7元杂环基；其中C_3-C_{10}环烷基和3-7元杂环基可独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{9a}、-C(O)R^{9b}、-P(O)$R^{9b}R^{10b}$、-S(O)$_2R^{9b}$、-S(O)R^{9b}、-N$R^{9a}R^{10a}$、-NR^{9a}C(O)R^{10a}、-NR^{9a}C(O)OR^{10a}、-NR^{9a}C(O)NR^{10a}和-NR^{9a}S(O)$_2R^{10a}$。

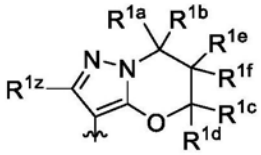
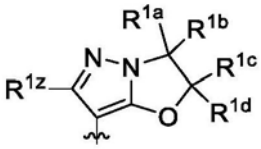
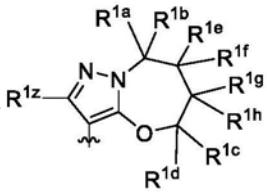
[0452] 在某些实施例中，当R^{1x}和R^{1y}与其所附接至的原子一起形成C_3-C_{10}环烷基或3-7元杂环基时，R^{1x}和R^{1y}是相邻的。

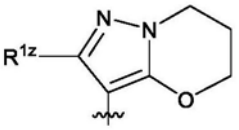
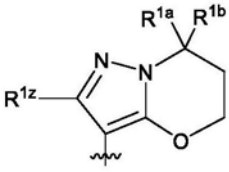
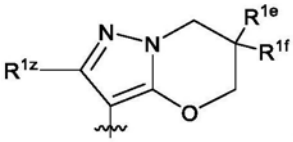
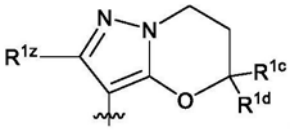
[0453] 在某些实施例中，当R^{1x}和R^{1y}与其所附接至的原子一起形成5-6元芳基或杂芳基时，R^{1x}和R^{1y}是相邻的。

[0454] 在某些实施例中，R^{1z}是H。

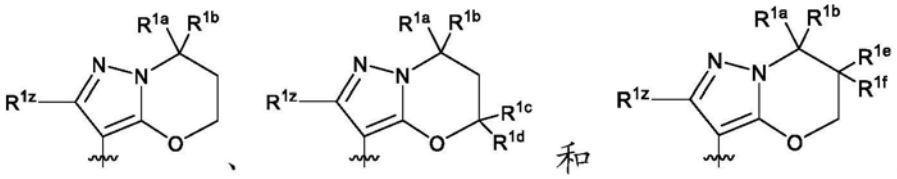
[0455] 如上所述，在某些实施例中，R^1选自由以下项组成的组

[0456] 、和。

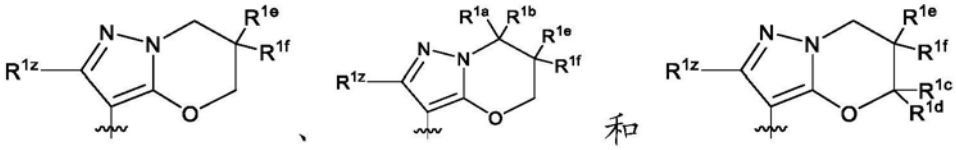
[0457] 在某些实施例中，R^1是。在某些实施例中，R^1是。在某些实施例中，R^1是。

[0458] 在某些实施例中，R^1是。在某些实施例中，R^1是。在某些实施例中，R^1是。在某些实施例中，R^1是。

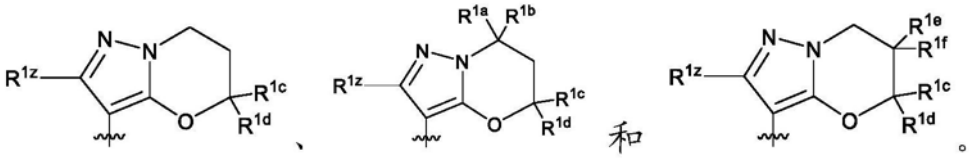
[0459] 在某些实施例中，R^1选自由以下项组成的组：

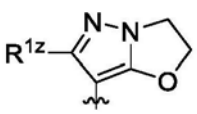
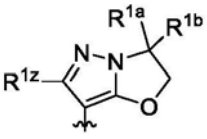
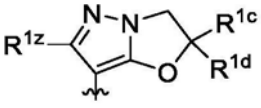
[0460] 。

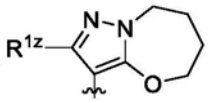
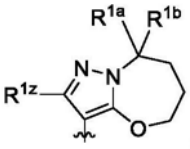
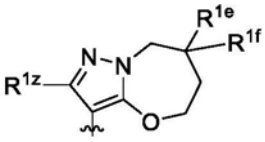
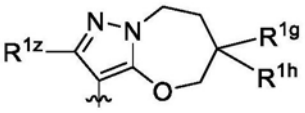
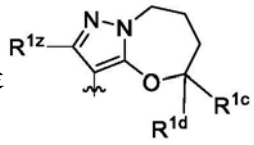
[0461] 在某些实施例中，R^1选自由以下项组成的组：

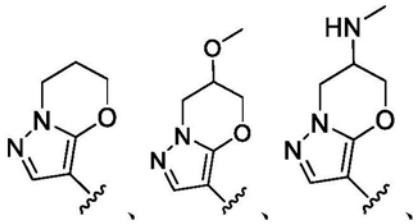
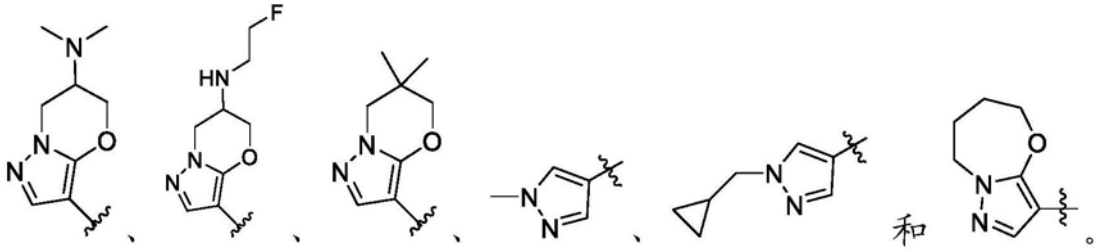
[0462] 。

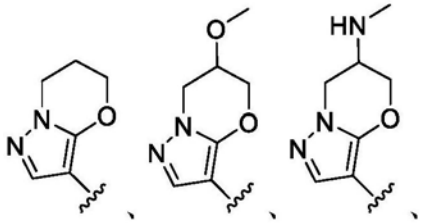
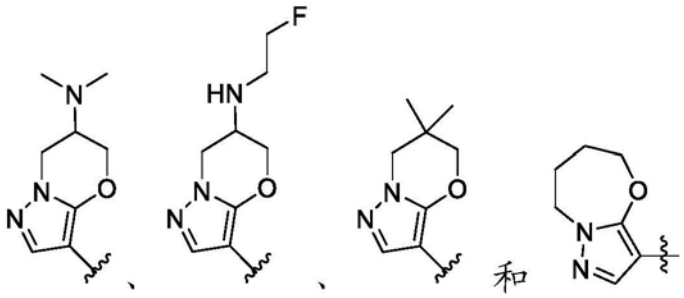
[0463] 在某些实施例中，R^1选自由以下项组成的组：

[0464] 。

[0465] 在某些实施例中，R^1是。在某些实施例中，R^1是。在某些实施例中，R^1是。

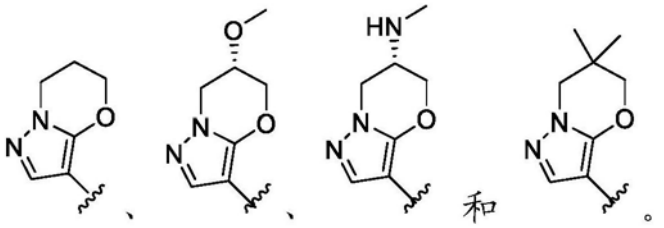
[0466] 在某些实施例中，R^1是。在某些实施例中，R^1是。在某些实施例中，R^1是。在某些实施例中，R^1是。在某些实施例中，R^1是。

[0467] 在某些实施例中，R^1选自由以下项组成的组：、和。

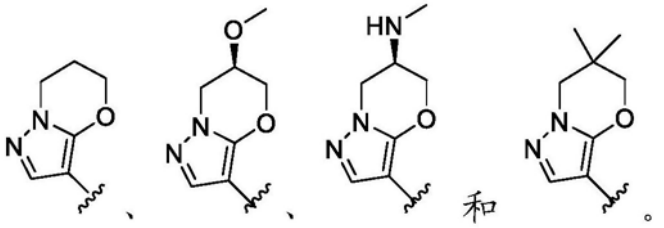
[0468] 在某些实施例中，R^1选自由以下项组成的组：、和。

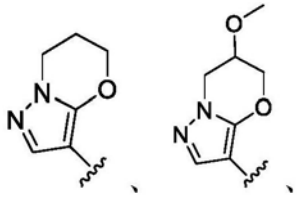
[0469] 在某些实施例中，R^1选自由以下项组成的组：。

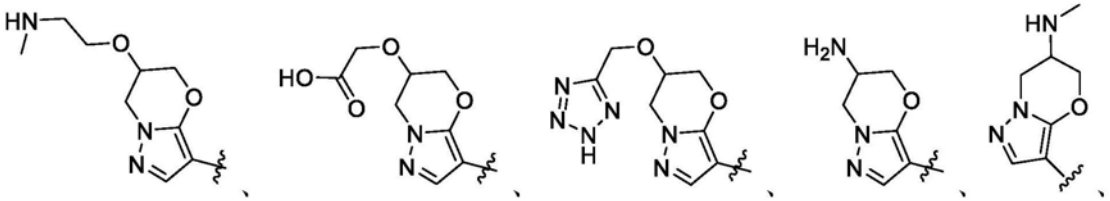
[0470] 在某些实施例中，R^1选自由以下项组成的组：

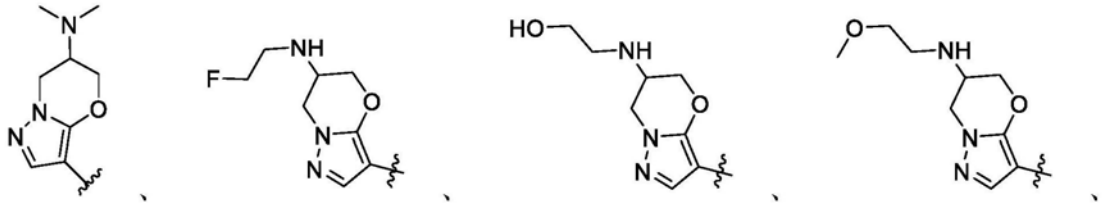
[0471] 

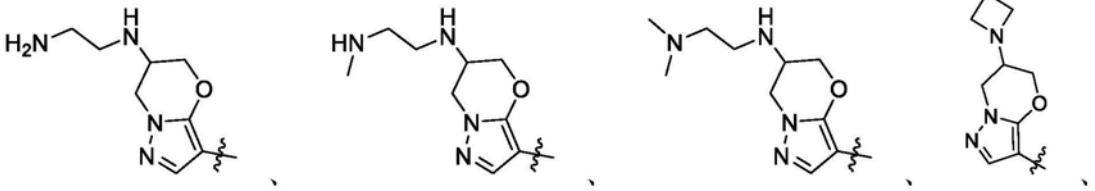
[0472] 在某些实施例中,R^1选自由以下项组成的组:

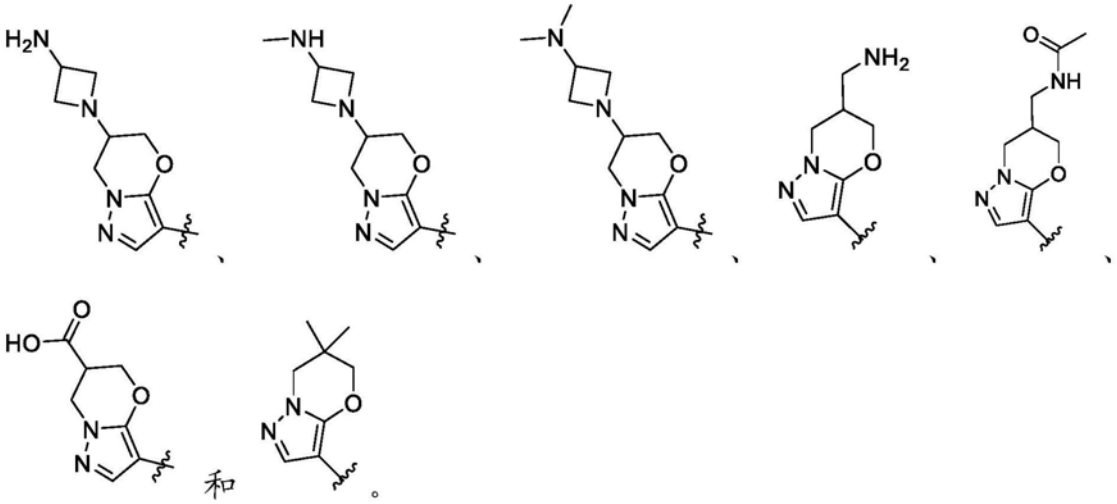
[0473] 

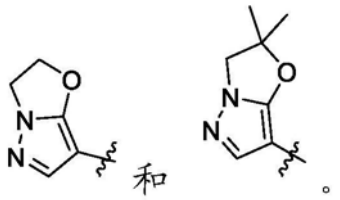
[0474] 在某些实施例中,R^1选自由以下项组成的组:

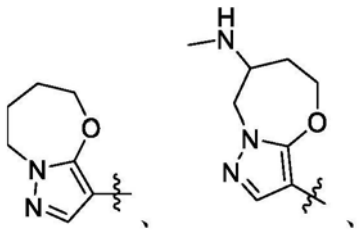


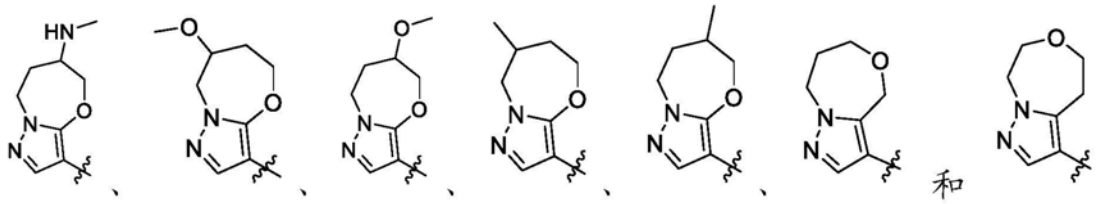


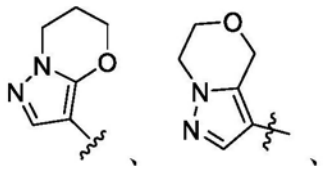


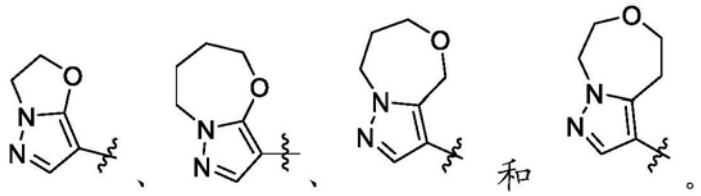


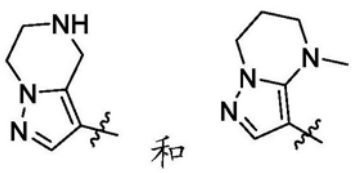
[0475] 在某些实施例中，R^1选自由以下项组成的组：

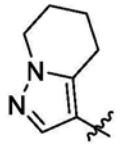
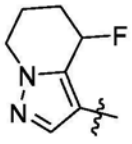
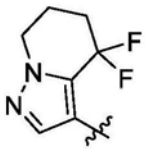
[0476] 在某些实施例中，R^1选自由以下项组成的组：

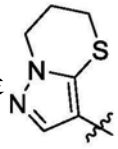


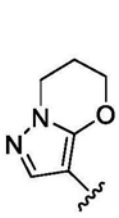
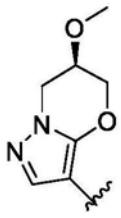
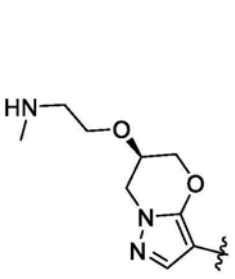
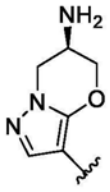
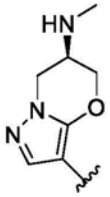
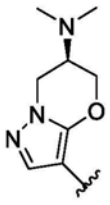
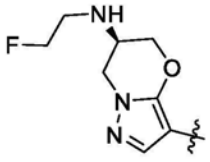
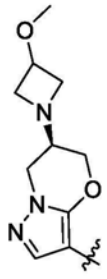
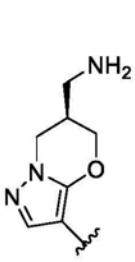
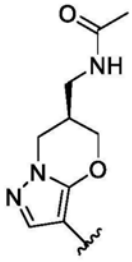
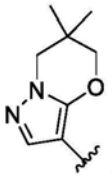
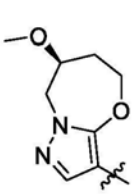
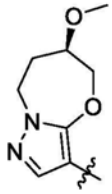
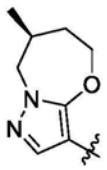
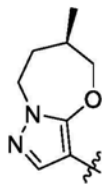
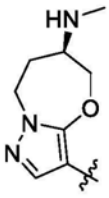
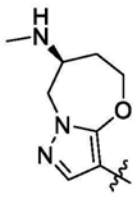
[0477] 在某些实施例中，R^1选自由以下项组成的组：

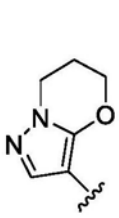
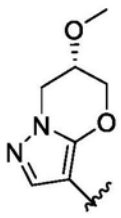


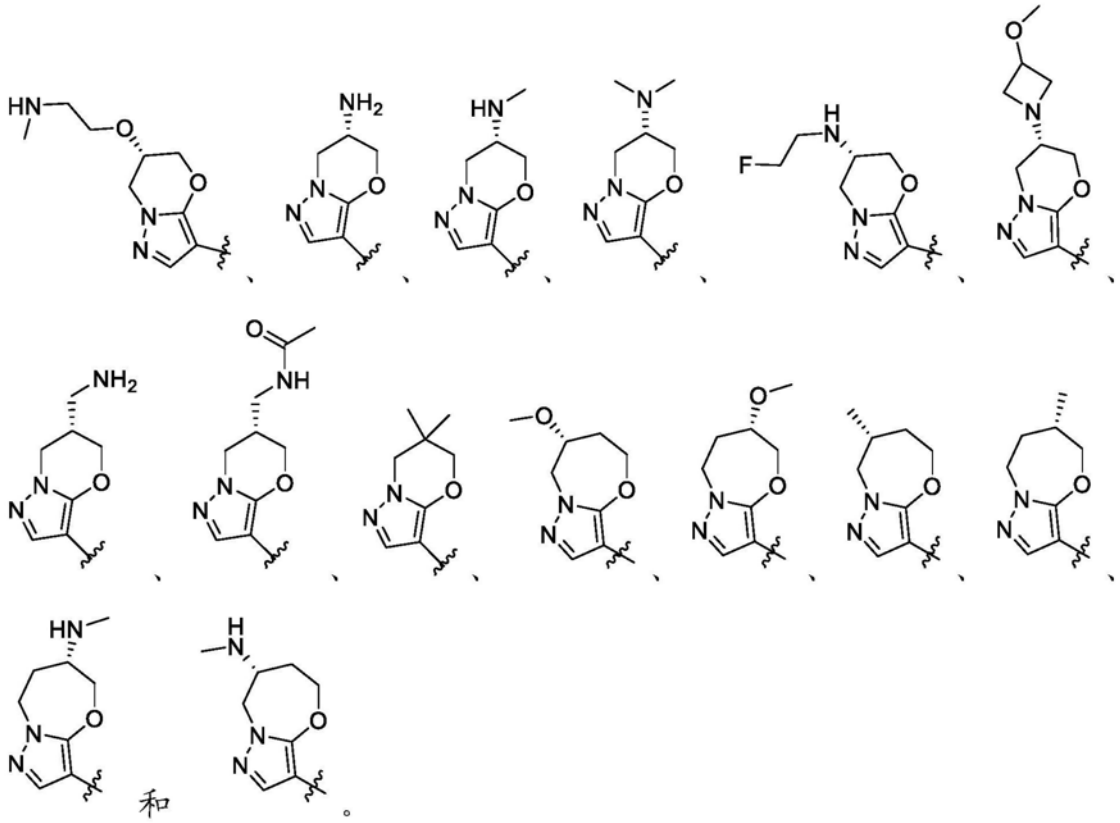
[0478] 在某些实施例中，R^1选自由以下项组成的组：

[0479] 在某些实施例中，R^1选自由以下项组成的组：、和。

[0480] 在某些实施例中，R^1是。

[0481] 在某些实施例中，R^1选自由以下项组成的组：、、、、、、、、、、、、、、、和。

[0482] 在某些实施例中，R^1选自由以下项组成的组：、、



[0483] 在某些实施例中，R^{1a}和R^{1b}独立地为H、卤素、-OR^{11a}、-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}、-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基。在某些实施例中，R^{1a}和R^{1b}中的至少一个不是H。在某些实施例中，R^{1a}和R^{1b}中的一个不是H。在某些实施例中，R^{1a}和R^{1b}都不是H。在某些实施例中，R^{1a}和R^{1b}是H。

[0484] 在某些实施例中，R^{1c}和R^{1d}独立地为H、卤素、-OR^{11a}、-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}、-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基。在某些实施例中，R^{1c}和R^{1d}中的至少一个不是H。在某些实施例中，R^{1c}和R^{1d}中的一个不是H。在某些实施例中，R^{1c}和R^{1d}都不是H。在某些实施例中，R^{1c}和R^{1d}是H。

[0485] 在某些实施例中，R^{1e}和R^{1f}独立地为H、卤素、-OR^{11a}、-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}、-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基。在某些实施例中，R^{1e}和R^{1f}中的至少一个不是H。在某些实施例中，R^{1e}和R^{1f}中的一个不是H。在某些实施例中，R^{1e}和R^{1f}都不是H。在某些实施例中，R^{1e}和R^{1f}是H。

[0486] 在某些实施例中，R^{1g}和R^{1h}独立地为H、卤素、-OR^{11a}、-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}、-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基。在某些实施例中，R^{1g}和R^{1h}中的至少一个不是H。在某些实施例中，R^{1g}和R^{1h}中的一个不是H。在某些实施例中，R^{1g}和R^{1h}都不是H。在某些实施例中，R^{1g}和R^{1h}是H。

[0487] 本公开的化合物可包含碱性氨基基团。预期将碱性氨基并入也可以带有酸性部分

的本公开的化合物中，将其作为两性离子存在，具有净零电荷。两性离子化合物可具有与弱有机酸不同的理化性质。值得注意的是，体内分布体积可能增加，并且血浆蛋白结合可能降低。

[0488] 在某些实施例中，R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}和R^{1h}中的至少一个是-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}、-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7元杂环基；其中C_1-C_6烷基经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}和-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$；并且其中3-7元杂环基是未经取代的或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}和-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$。在某些实施例中，3-7元杂环基包含氮。

[0489] 在某些实施例中，R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}和R^{1h}中的至少一个是-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}、-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7元杂环基；其中C_1-C_6烷基经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}和-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$；并且其中3-7元杂环基是未经取代的或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}和-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$。在某些实施例中，3-7元杂环基包含氮。

[0490] 在某些实施例中，R^{1a}和R^{1b}独立地为H、-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}、-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7元杂环基；其中C_1-C_6烷基是未经取代的或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}和-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$；并且其中3-7元杂环基是未经取代的或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}和-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$。在某些实施例中，R^{1a}是H，并且R^{1b}是-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}、-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7元杂环基；其中C_1-C_6烷基经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}、-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$和-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$；并且其中3-7元杂环基是未经取代的或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}和-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$。在某些实施例中，3-7元杂环基包含氮。在某些实施例中，R^{1a}和R^{1b}中的至少一个不是H。在某些实施例中，R^{1a}和R^{1b}中的一个不是H。在某些实施例中，R^{1a}和R^{1b}都不是H。

[0491] 在某些实施例中，R^{1a}和R^{1b}独立地为H、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}、-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7元杂环基；其中C_1-C_6烷基经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}和-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$；并且其中3-7元杂环基是未经取代的或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}和-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$。在某些实施例中，R^{1a}是H，并且R^{1b}是-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)

OR^{12a}、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7元杂环基；其中C_1-C_6烷基是未经取代的或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$和$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；并且其中3-7元杂环基是未经取代的或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$和$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。在某些实施例中，3-7元杂环基包含氮。在某些实施例中，R^{1a}和R^{1b}中的至少一个不是H。在某些实施例中，R^{1a}和R^{1b}中的一个不是H。在某些实施例中，R^{1a}和R^{1b}都不是H。在某些实施例中，R^{1a}和R^{1b}是H。

[0492] 在某些实施例中，R^{1c}和R^{1d}独立地为H、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7元杂环基；其中C_1-C_6烷基是未经取代的或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$和$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；并且其中3-7元杂环基是未经取代的或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$和$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。在某些实施例中，R^{1c}是H，并且R^{1d}是$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7元杂环基；其中C_1-C_6烷基经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$和$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；并且其中3-7元杂环基是未经取代的或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$和$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。在某些实施例中，3-7元杂环基包含氮。在某些实施例中，R^{1c}和R^{1d}中的至少一个不是H。在某些实施例中，R^{1c}和R^{1d}中的一个不是H。在某些实施例中，R^{1c}和R^{1d}都不是H。

[0493] 在某些实施例中，R^{1c}和R^{1d}独立地为H、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7元杂环基；其中C_1-C_6烷基经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$和$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；并且其中3-7元杂环基是未经取代的或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$和$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。在某些实施例中，R^{1c}是H，并且R^{1d}是$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7元杂环基；其中C_1-C_6烷基是未经取代的或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$和$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$；并且其中3-7元杂环基是未经取代的或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$和$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。在某些实施例中，3-7元杂环基包含氮。在某些实施例中，R^{1c}和R^{1d}中的至少一个不是H。在某些实施例中，R^{1c}和R^{1d}中的一个不是H。在某些实施例中，R^{1c}和R^{1d}都不是H。

[0494] 在某些实施例中，R^{1e}和R^{1f}独立地为H、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7元杂环基；其中C_1-C_6烷基经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：$-C(O)$

R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}和-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$;并且其中3-7元杂环基是未经取代的或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}和-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$。在某些实施例中,R^{1e}是H,并且R^{1f}是-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}、-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7元杂环基;其中C_1-C_6烷基经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}和-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$;并且其中3-7元杂环基是未经取代的或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}和-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$。在某些实施例中,3-7元杂环基包含氮。在某些实施例中,R^{1e}和R^{1f}中的至少一个不是H。在某些实施例中,R^{1e}和R^{1f}中的一个不是H。在某些实施例中,R^{1e}和R^{1f}都不是H。

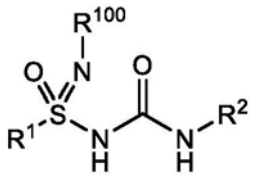
[0495] 在某些实施例中,R^{1e}和R^{1f}独立地为H、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}、-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7元杂环基;其中C_1-C_6烷基经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}和-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$;并且其中3-7元杂环基是未经取代的或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}和-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$。在某些实施例中,R^{1e}是H,并且R^{1f}是-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}、-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7元杂环基;其中C_1-C_6烷基是未经取代的或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}和-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$;并且其中3-7元杂环基是未经取代的或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}和-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$。在某些实施例中,3-7元杂环基包含氮。在某些实施例中,R^{1e}和R^{1f}中的至少一个不是H。在某些实施例中,R^{1e}和R^{1f}中的一个不是H。在某些实施例中,R^{1e}和R^{1f}都不是H。

[0496] 在某些实施例中,R^{1g}和R^{1h}独立地为H、-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}、-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7元杂环基;其中C_1-C_6烷基是未经取代的或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}和-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$;并且其中3-7元杂环基是未经取代的或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}和-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$。在某些实施例中,R^{1g}是H,并且R^{1h}是-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}、-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7元杂环基;其中C_1-C_6烷基经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}和-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$;并且其中3-7元杂环基是未经取代的或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C

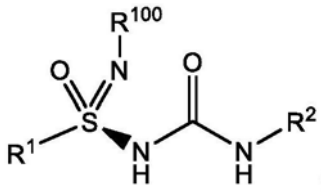
(0)OR^{12a}、-NR^{11a}C(0)NR^{12a}和-NR^{11a}S(0)$_2$R^{12a}。在某些实施例中,3-7元杂环基包含氮。在某些实施例中,R^{1g}和R^{1h}中的至少一个不是H。在某些实施例中,R^{1g}和R^{1h}中的一个不是H。在某些实施例中,R^{1g}和R^{1h}都不是H。

[0497] 在某些实施例中,R^{1g}和R^{1h}独立地为H、-NR^{11a}R^{12a}、-NR^{11a}C(0)R^{12a}、-NR^{11a}C(0)OR^{12a}、-NR^{11a}C(0)NR^{12a}、-NR^{11a}S(0)$_2$R^{12a}、C_1-C_6烷基或3-7元杂环基;其中C_1-C_6烷基经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:-NR^{11a}R^{12a}、-NR^{11a}C(0)R^{12a}、-NR^{11a}C(0)OR^{12a}、-NR^{11a}C(0)NR^{12a}和-NR^{11a}S(0)$_2$R^{12a};并且其中3-7元杂环基是未经取代的或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:-NR^{11a}R^{12a}、-NR^{11a}C(0)R^{12a}、-NR^{11a}C(0)OR^{12a}、-NR^{11a}C(0)NR^{12a}和-NR^{11a}S(0)$_2$R^{12a}。在某些实施例中,R^{1g}是H,并且R^{1h}是-NR^{11a}R^{12a}、-NR^{11a}C(0)R^{12a}、-NR^{11a}C(0)OR^{12a}、-NR^{11a}C(0)NR^{12a}、-NR^{11a}S(0)$_2$R^{12a}、C_1-C_6烷基或3-7元杂环基;其中C_1-C_6烷基经一个或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:-NR^{11a}R^{12a}、-NR^{11a}C(0)R^{12a}、-NR^{11a}C(0)OR^{12a}、-NR^{11a}C(0)NR^{12a}和-NR^{11a}S(0)$_2$R^{12a};并且其中3-7元杂环基是未经取代的或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:-NR^{11a}R^{12a}、-NR^{11a}C(0)R^{12a}、-NR^{11a}C(0)OR^{12a}、-NR^{11a}C(0)NR^{12a}和-NR^{11a}S(0)$_2$R^{12a}。在某些实施例中,3-7元杂环基包含氮。在某些实施例中,R^{1g}和R^{1h}中的至少一个不是H。在某些实施例中,R^{1g}和R^{1h}中的一个不是H。在某些实施例中,R^{1g}和R^{1h}都不是H。

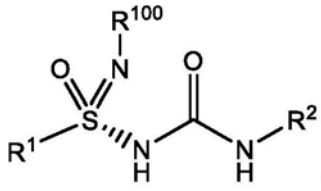
[0498] 本公开提供了化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体,其中式为式(I)(例如式(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)和(I-6)):

[0499]  (I)。

[0500] 本公开提供了化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体,其中式为式(Ia):

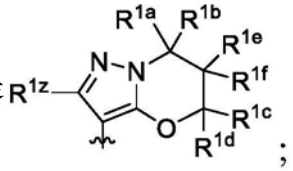
[0501]  (Ia)。

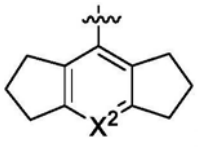
[0502] 本公开提供了化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体,其中式为式(Ib):

[0503]  (Ib)。

[0504] 在一些实施例中,本公开提供具有以下特征中的一个、两个或三个的式(I)、(Ia)或(Ib)所示的化合物:

[0505] a)R^{100}是H;

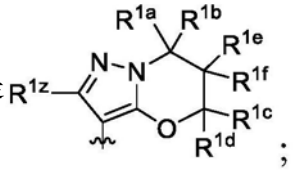
[0506] b)R^1是;

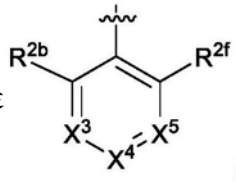
[0507] c)R^2是并且;

[0508] d)X^2是CH或CF。

[0509] 在一些实施例中,本公开提供具有以下特征中的一个、两个或三个的式(I)、(Ia)或(Ib)所示的化合物:

[0510] a)R^{100}是H;

[0511] b)R^1是;

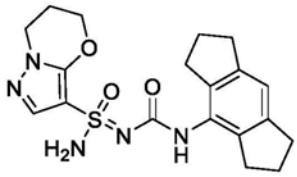
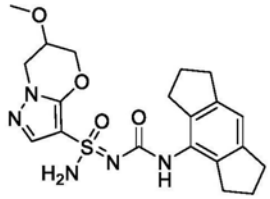
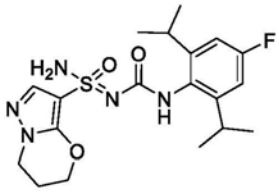
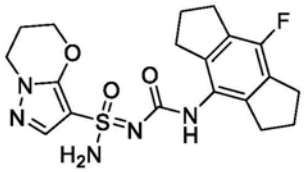
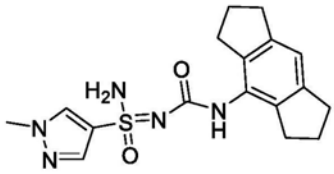
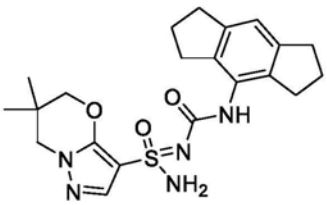
[0512] c)R^2是并且;

[0513] d)X^3是CR^{2c};X^4是CR^{2d};并且X^5是CR^{2d}。

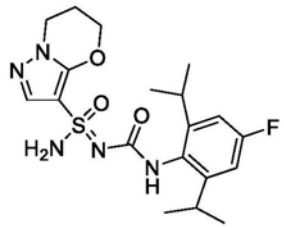
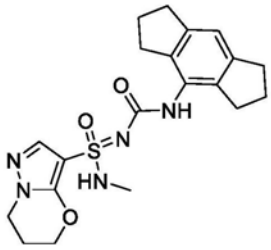
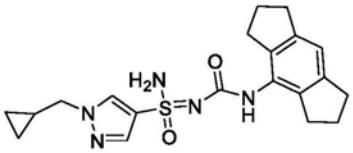
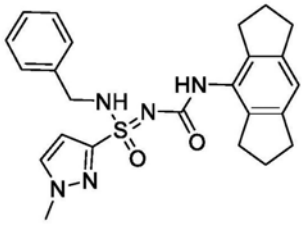
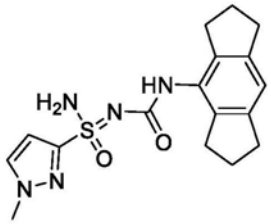
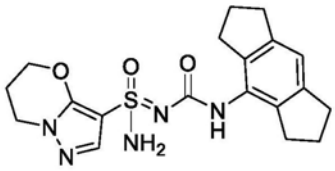
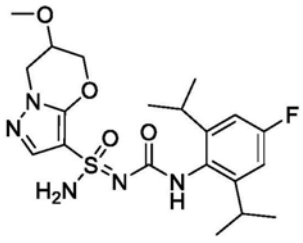
[0514] 代表性化合物列于表1中。应理解的是,下表中通过化合物编号和化合物名称包括了单独的对映异构体和非对映异构体,并且由此可以容易地确定它们的相应结构。在一些情况下,对映异构体或非对映异构体通过其各自的性质来鉴定,例如,在手性HPLC上的保留时间或其生物活性,并且手性中心的绝对立体构型是任意指定的。

[0515] 表1

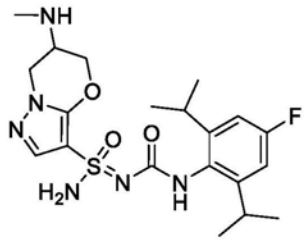
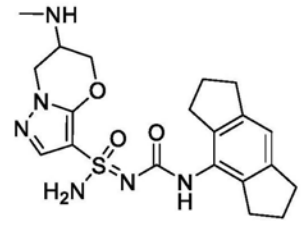
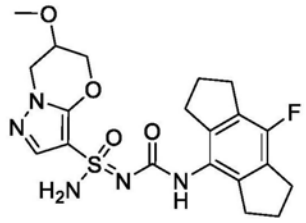
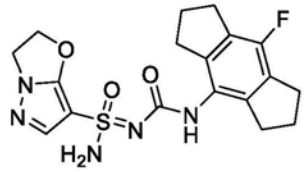
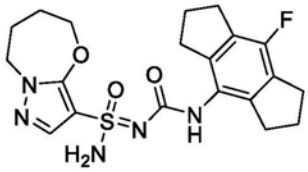
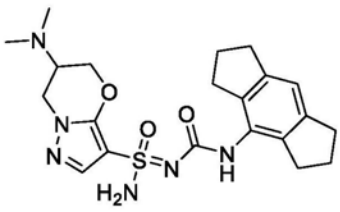
[0516]

实例编号	化合物结构	名称
1		*N'*-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
2 19 20		*N'*-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
3		*N'*-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
4 21 22		*N'*-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
5		*N'*-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺
6 80 81		*N'*-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

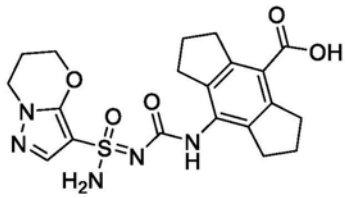
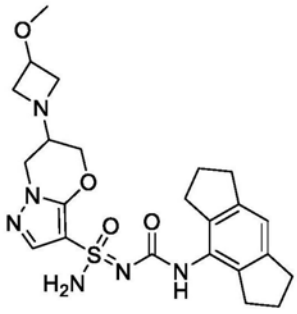
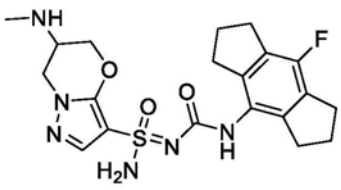
[0517]

7 8		*N'*-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
9		*N'*-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-*N*-甲基-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
10		1-(环丙基甲基)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1*H*-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺
11		*N*-苄基-*N'*-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1*H*-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺
12		*N'*-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1*H*-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺
13 14		*N'*-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
15 23 24		*N'*-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

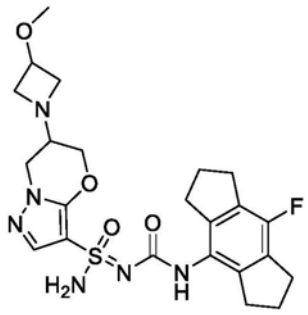
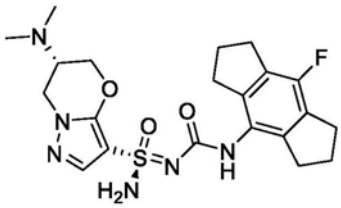
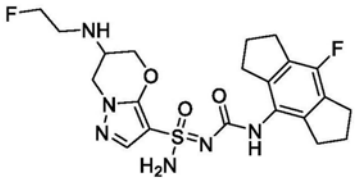
[0518]

16 27 28		*N*'-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
17 25 26		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
18 31 32		*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
29		*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺
30		*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺
33 34		6-(二甲基氨基)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 (6*S*)-6-(二甲基氨基)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 (6*R*)-6-(二甲基氨基)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]

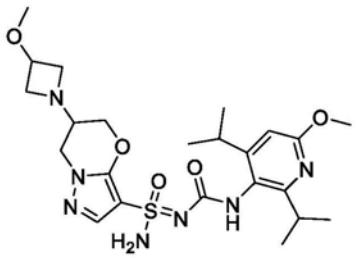
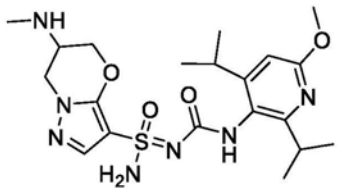
[0519]

		噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
35 36		6-((2-氟乙基)氨基)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 (6*S*)-6-((2-氟乙基)氨基)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 (6*R*)-6-((2-氟乙基)氨基)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
37		8-(3-(氨基(6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-基)(氧代)-λ⁶-亚硫烷基)脲基)-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-羧酸
38 39		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 (6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 (6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
40 41 82 83		*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 (6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引

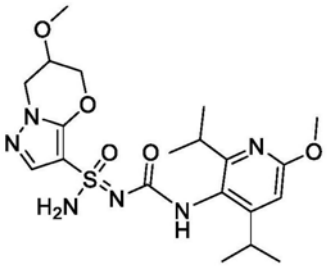
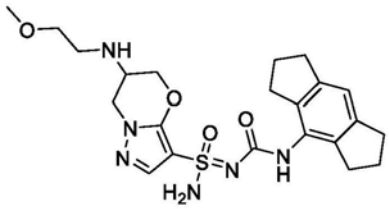
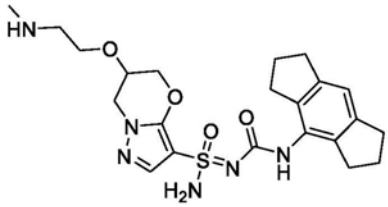
[0520]

		达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 (6*R*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
42 43		*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 (6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 (6*R*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
44 45		6-(二甲基氨基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 (6*S*)-6-(二甲基氨基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 (6*R*)-6-(二甲基氨基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
46 47		*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-((2-氟乙基)氨基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

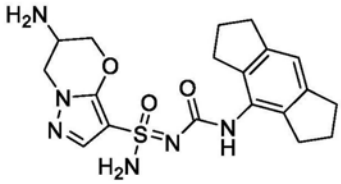
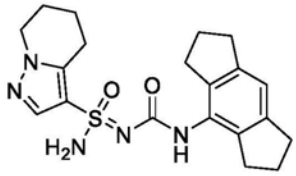
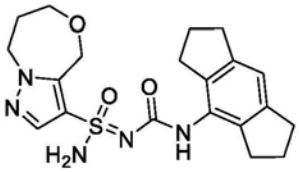
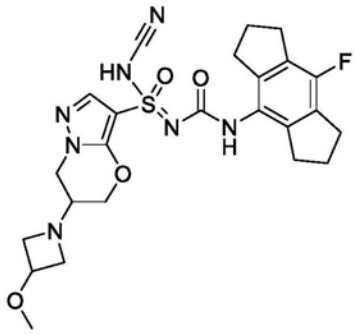
[0521]

		(6*S*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-((2-氟乙基)氨基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 (6*R*)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-((2-氟乙基)氨基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
48 49		*N*'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 (6*S*)-*N*'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 (6*R*)-*N*'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
50 51		*N*'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 (6*S*)-*N*'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 (6*R*)-*N*'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

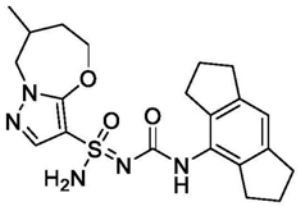
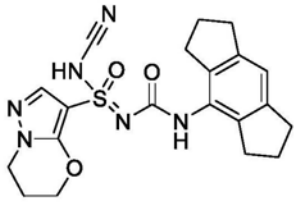
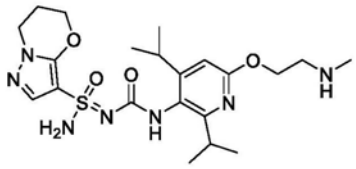
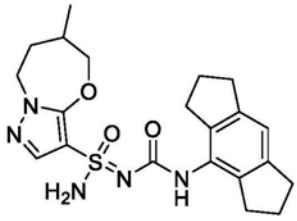
[0522]

52 53		*N*'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 (6*S*)-*N*'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 (6*R*)-*N*'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
54 55		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-((2-甲氧基乙基)氨基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 (6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-((2-甲氧基乙基)氨基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 (6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-((2-甲氧基乙基)氨基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
56 57		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(2-(甲基氨基)乙氧基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 (6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(2-(甲基氨基)乙氧基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 (6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(2-(甲基氨基)乙氧基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并

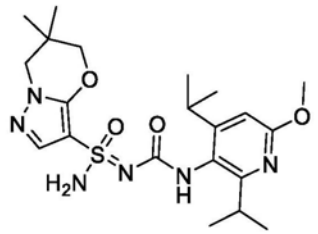
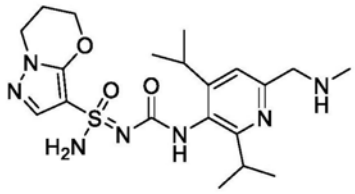
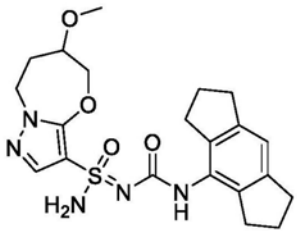
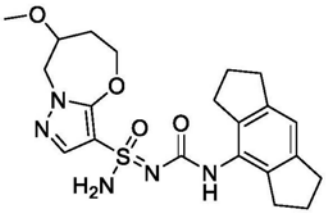
[0523]

		[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
58 59		6-氨基-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 (6*S*)-6-氨基-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 (6*R*)-6-氨基-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
60		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-磺酰亚胺酰胺
61 62		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7,8-二氢-4*H*,6*H*-吡唑并[5,1-*c*][1,4]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺
63		*N*-氰基-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 (6*S*)-*N*-氰基-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 (6*R*)-*N*-氰基-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

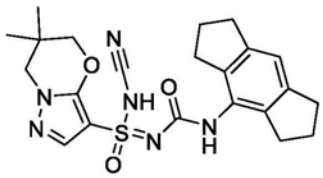
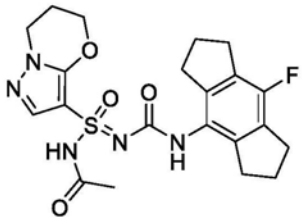
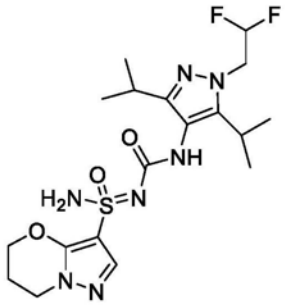
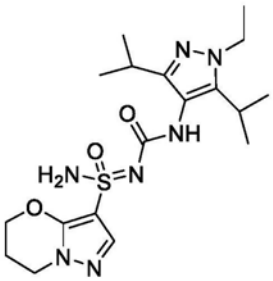
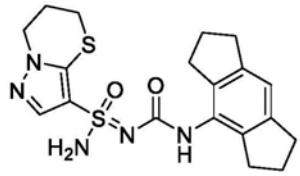
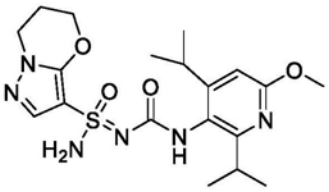
[0524]

64 65 66 67		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺 (7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺 (7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺
68 69		*N*-氰基-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
70 71		*N*'-((2,4-二异丙基-6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
72 73		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-磺酰亚胺酰胺
74 75 78 79		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺 (6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺 (6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮杂环庚烷

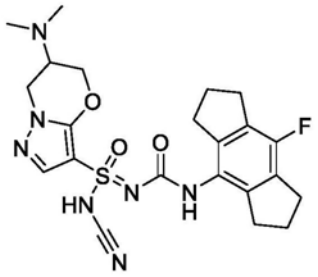
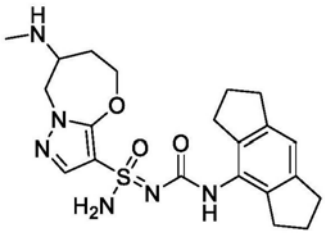
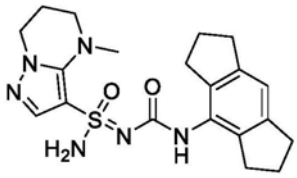
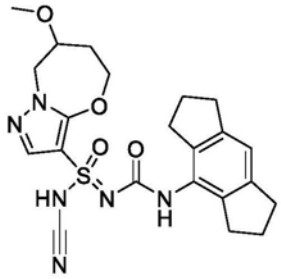
[0525]

		-3-磺酰亚胺酰胺
76 77		*N'*-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
84 85		*N'*-((2,4-二异丙基-6-((甲基氨基)甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
86 87 92 93		*N'*-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺 (6*R*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺 (6*S*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺
88 89 90 91		*N'*-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺 (7*S*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺 (7*R*)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺

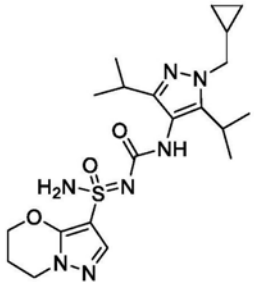
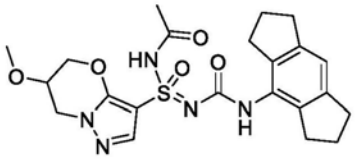
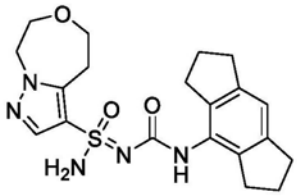
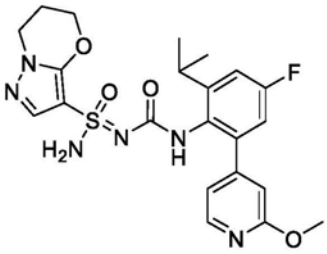
[0526]

94		*N*-氰基-*N'*-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
95		*N*-(*N*-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰基)乙酰胺
96 97		*N'*-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二异丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
98 99		*N'*-((1-乙基-3,5-二异丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
100 101		*N'*-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噻嗪-3-磺酰亚胺酰胺
102 103		*N'*-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

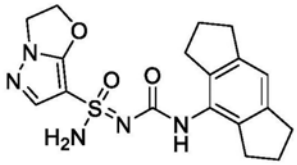
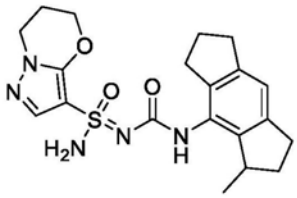
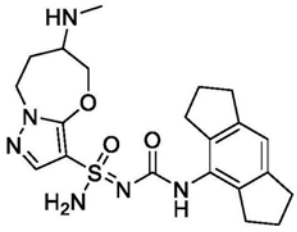
[0527]

104 111		*N*-氰基-6-(二甲基氨基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 (6*S*)-*N*-氰基-6-(二甲基氨基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 (6*R*)-*N*-氰基-6-(二甲基氨基)-*N*'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
105 106 109 110		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺 (7*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺 (7*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺
107 108		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-磺酰亚胺酰胺
112 121 122 123		*N*-氰基-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺 (7*R*)-*N*-氰基-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺

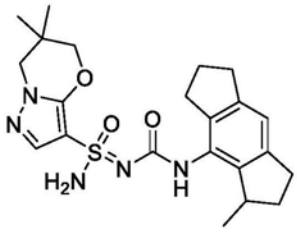
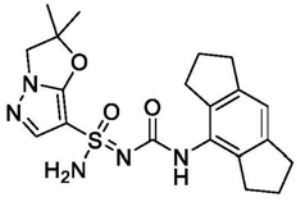
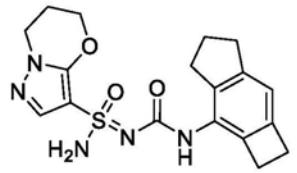
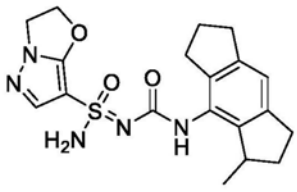
[0528]

		(7*S*)-*N*-氰基-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺
113 114		*N*'-((1-(环丙基甲基)-3,5-二异丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
115 116		*N*-(*N*-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰基)乙酰胺 *N*-((6*S*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰基)乙酰胺 *N*-((6*R*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰基)乙酰胺
117 118		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,5,7,8-四氢吡唑并[1,5-*d*][1,4]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺
119 120		*N*'-((4-氟-2-异丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

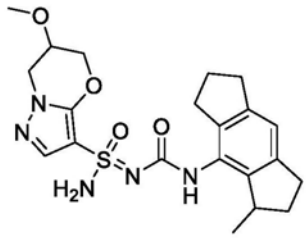
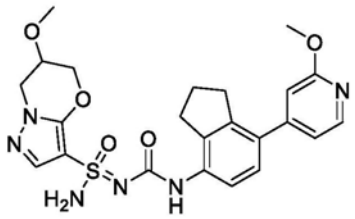
[0529]

124 125		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺
126 127 128 129		*N*'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 *N*'-(((*S*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 *N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
130 131 132		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺 (6*R*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺 (6*S*)-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-*b*][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺
133 134		4,4-二氟-*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-磺酰亚胺酰胺

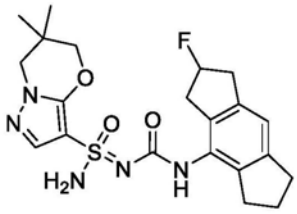
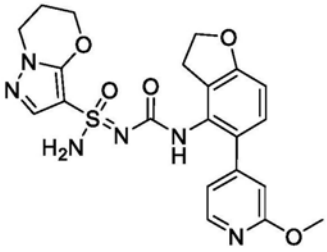
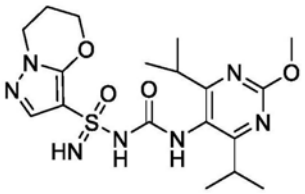
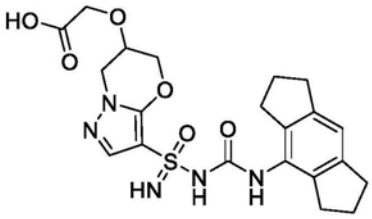
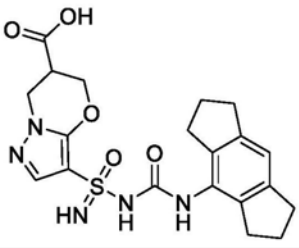
[0530]

135 136 137 138		6,6-二甲基-*N*'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 6,6-二甲基-*N*'-(((*S*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 6,6-二甲基-*N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
139 140		*N*'-((1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,2-二甲基-2,3-二氢吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺
141 142		*N*'-((2,4,5,6-四氢-1*H*-环丁并[*f*]茚-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
143 144 145 146		*N*'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺 *N*'-(((*S*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺 *N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢吡唑并[5,1-*b*]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺

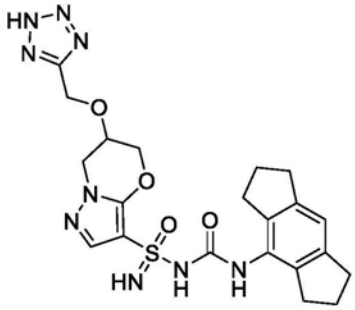
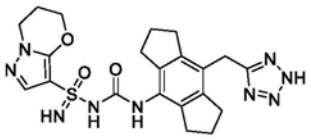
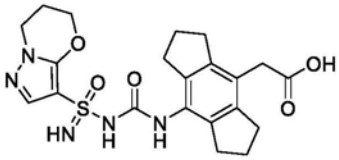
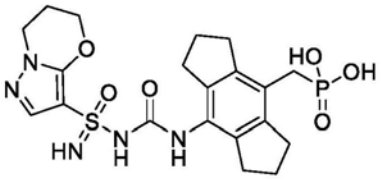
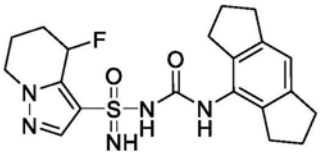
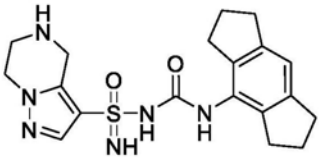
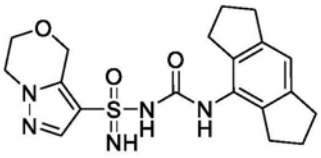
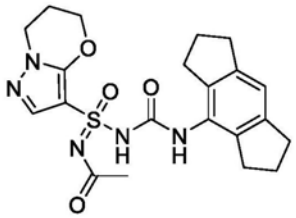
[0531]

147 148 149 150		6-甲氧基-*N*'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 (6*S*)-6-甲氧基-*N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 (6*S*)-6-甲氧基-*N*'-(((*S*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 (6*R*)-6-甲氧基-*N*'-(((*R*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 (6*R*)-6-甲氧基-*N*'-(((*S*)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
151 152		6-甲氧基-*N*'-((7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1*H*-茚-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 (6*S*)-6-甲氧基-*N*'-((7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1*H*-茚-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 (6*R*)-6-甲氧基-N'-((7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1*H*-茚-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

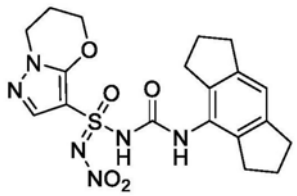
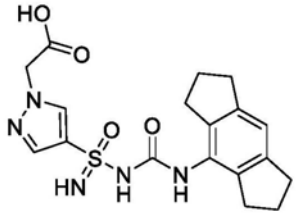
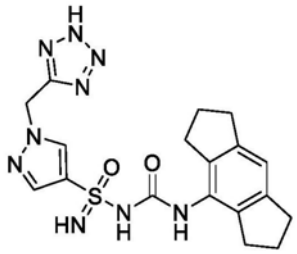
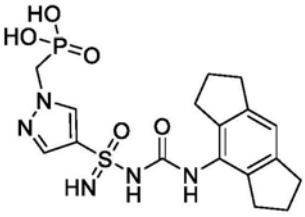
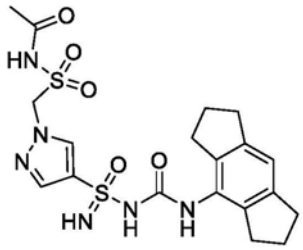
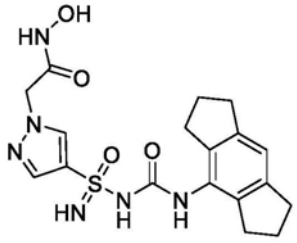
[0532]

153 154 155 156		*N*'-((2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 *N*'-(((*S*)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺 *N*'-(((*R*)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-*s*-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
157 158		*N*'-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5*H*-吡唑并[5,1-*b*][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
159		N'-((4,6-二异丙基-2-甲氧基嘧啶-5-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
160		2-((3-(N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)磺酰胺酰亚胺基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)氧)乙酸
161		3-(N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)磺酰胺酰亚胺基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-羧酸

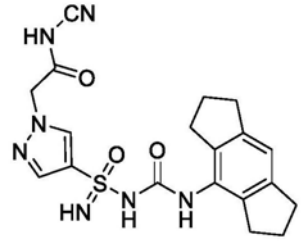
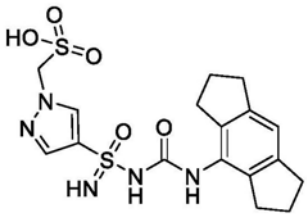
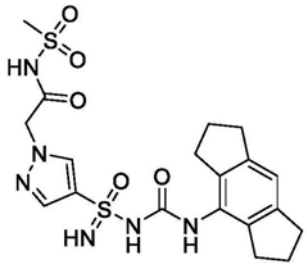
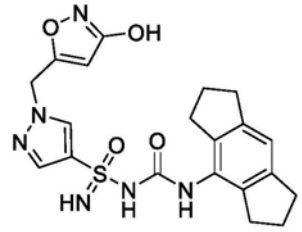
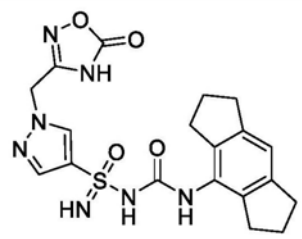
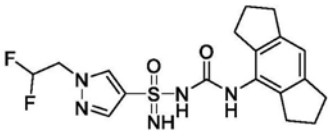
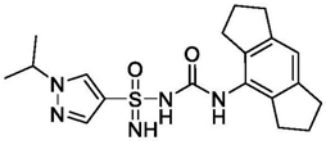
[0533]

162		6-((2H-四唑-5-基)甲氧基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
163		N'-((8-(2H-四唑-5-基)甲基)-(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
164		2-(8-(3-(6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰基)脲基)-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)乙酸
165		((8-(3-(6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰基)脲基)-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)甲基)膦酸
166		4-氟-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-磺酰亚胺酰胺
167		N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-磺酰亚胺酰胺
168		N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
169		N-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰基)乙酰胺

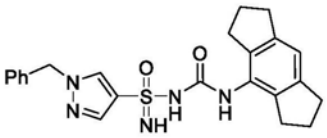
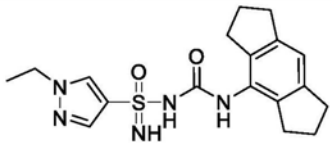
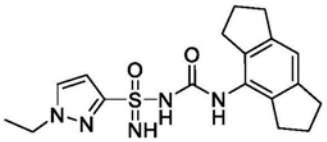
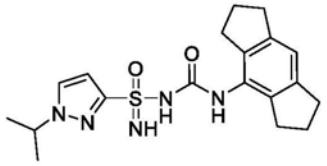
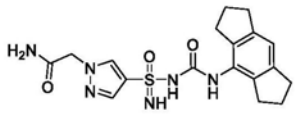
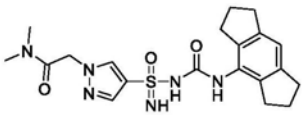
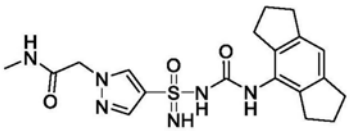
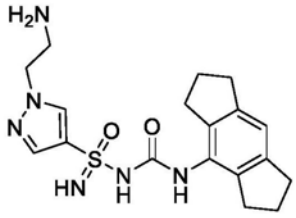
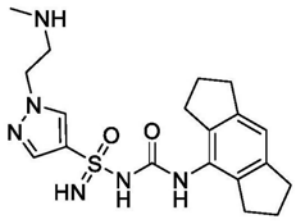
[0534]

170		N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-硝基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
171		2-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)磺酰胺酰亚胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸
172		1-((2H-四唑-5-基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺
173		((4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)磺酰胺酰亚胺基)-1H-吡唑-1-基)甲基)膦酸
174		N-(((4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)磺酰胺酰亚胺基)-1H-吡唑-1-基)甲基)磺酰基)乙酰胺
175		2-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)磺酰胺酰亚胺基)-1H-吡唑-1-基)-N-羟基乙酰胺

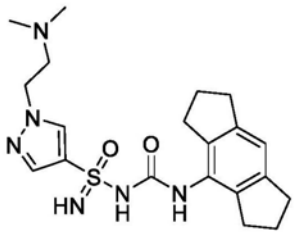
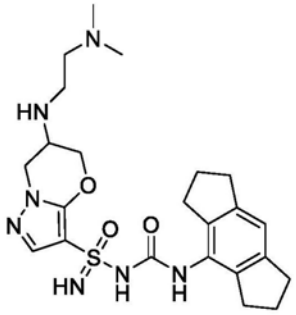
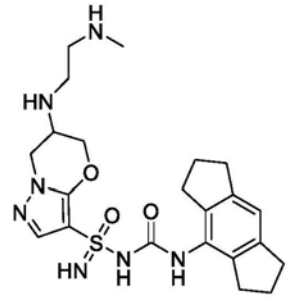
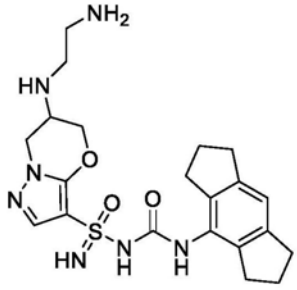
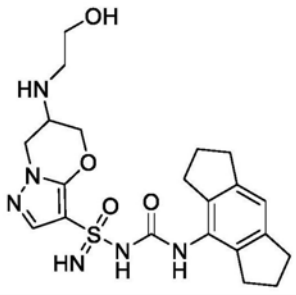
[0535]

176		N-氰基-2-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)磺酰胺酰亚胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺
177		(4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)磺酰胺酰亚胺基)-1H-吡唑-1-基)甲磺酸
178		2-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)磺酰胺酰亚胺基)-1H-吡唑-1-基)-N-(甲磺酰基)乙酰胺
179		N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-((3-羟基异噁唑-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺
180		N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-((5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-1H-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺
181		1-(2,2-二氟乙基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺
182		N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺

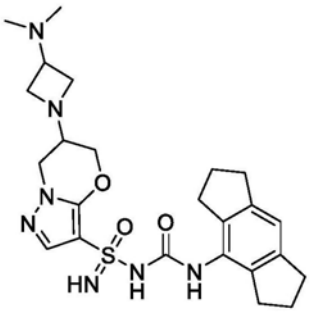
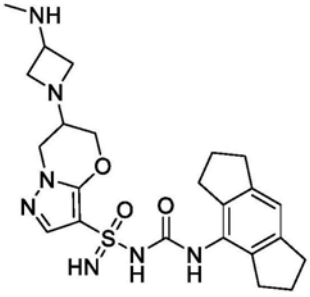
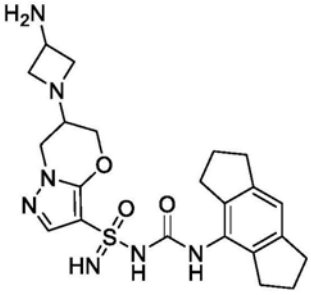
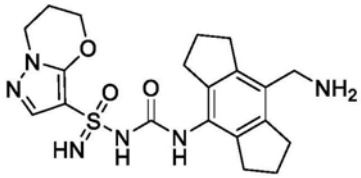
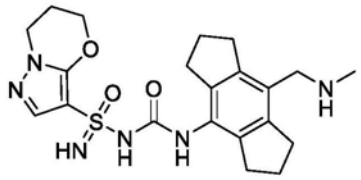
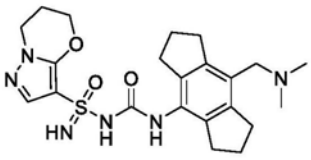
[0536]

183		1-苄基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺
184		1-乙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺
185		1-乙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺
186		N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺 2-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)磺酰胺酰亚胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺
187		2-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)磺酰胺酰亚胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺
188		2-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)磺酰胺酰亚胺基)-1H-吡唑-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺
189		2-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)磺酰胺酰亚胺基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺
190		1-(2-氨基乙基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺
191		N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-(2-(甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺

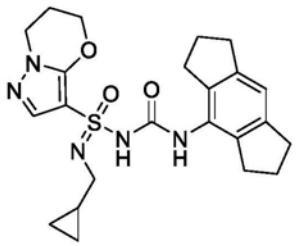
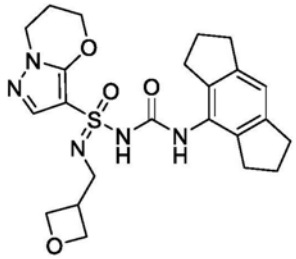
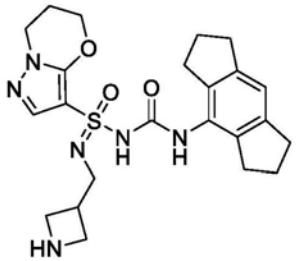
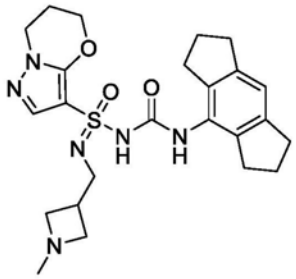
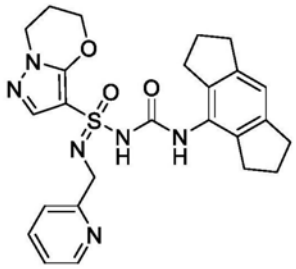
[0537]

192		1-(2-(二甲基氨基)乙基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺
193		6-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
194		N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-((2-(甲基氨基)乙基)氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
195		6-((2-氨基乙基)氨基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
196		N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-((2-羟基乙基)氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

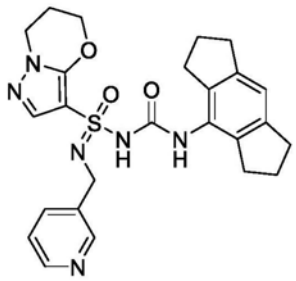
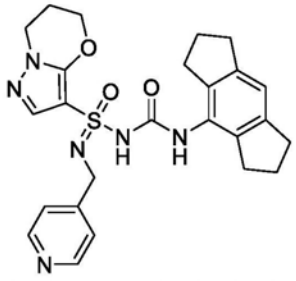
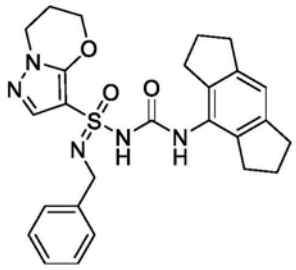
[0538]

197		6-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
198		N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
199		6-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
200		N-((8-(氨基甲基)-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
201		N-((8-((甲基氨基)甲基)-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
202		N-((8-((二甲基氨基)甲基)-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

[0539]

203		N'-(环丙基甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
204		N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
205		N'-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
206		N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-((1-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
207		N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-(吡啶-2-基甲基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

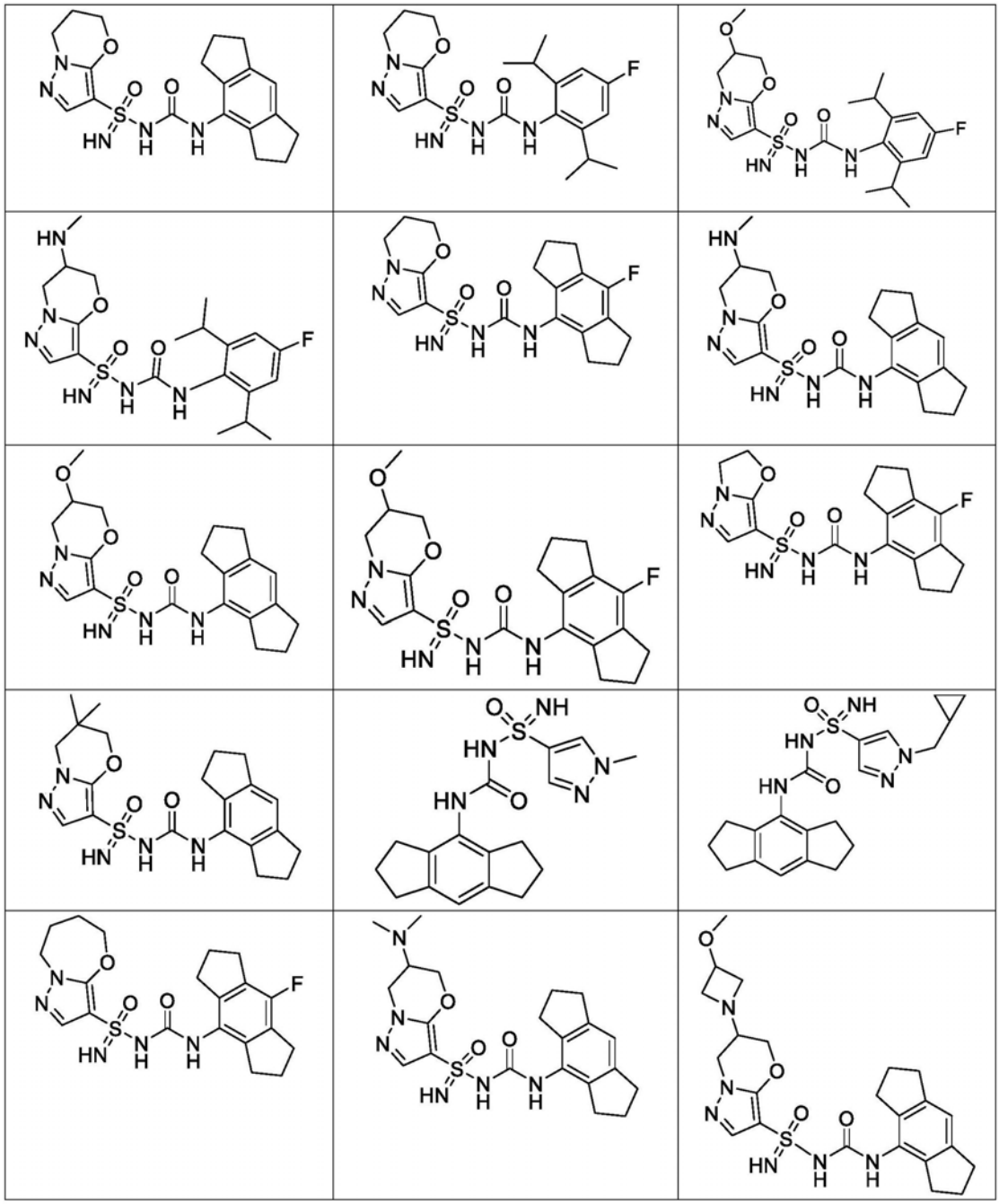
[0540]

208		N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-(吡啶-3-基甲基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
209		N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-(吡啶-4-基甲基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺
210		N'-苄基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

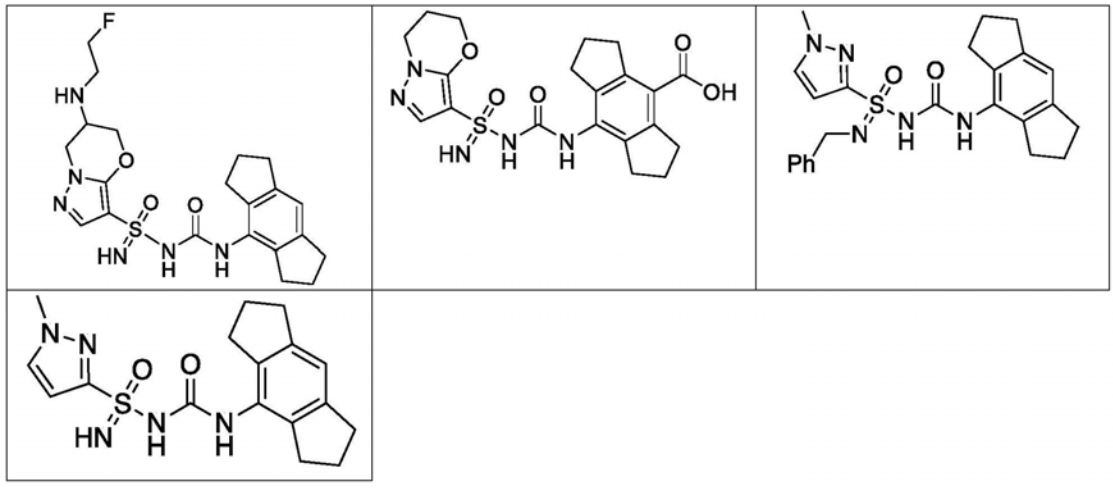
[0541] 在一些实施例中,提供了选自表1中的化合物编号1-210的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、溶剂化物(例如,水合物)、异构体或互变异构体。在一些实施例中,提供了选自表1中的化合物编号1-158的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、溶剂化物(例如,水合物)、异构体或互变异构体。在一些实施例中,提供了选自表1中的化合物编号159-158的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、溶剂化物(例如,水合物)、异构体或互变异构体。在一些实施例中,化合物选自表1中的化合物编号1-158或其盐(例如,药学上可接受的盐)、溶剂化物(例如,水合物)、异构体或互变异构体。在一些实施例中,化合物选自表1中的化合物编号1-39或其盐(例如,药学上可接受的盐)、溶剂化物(例如,水合物)、异构体或互变异构体。在一些实施例中,化合物选自表1中的化合物编号37、60、68-69、72-73、102-103和159-170或其盐(例如,药学上可接受的盐)、溶剂化物(例如,水合物)、异构体或互变异构体。在一些实施例中,化合物选自表1中的化合物编号171-189或其盐(例如,药学上可接受的盐)、溶剂化物(例如,水合物)、异构体或互变异构体。在一些实施例中,化合物选自表1中的化合物编号190-202或其盐(例如,药学上可接受的盐)、溶剂化物(例如,水合物)、异构体或互变异构体。在一些实施例中,化合物选自表1中的化合物编号203-210或其盐(例如,药学上可接受的盐)、溶剂化物(例如,水合物)、异构体或互变异构体。

[0542] 在某些实施例中,本公开提供了选自以下的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体和互变异构体

[0543]

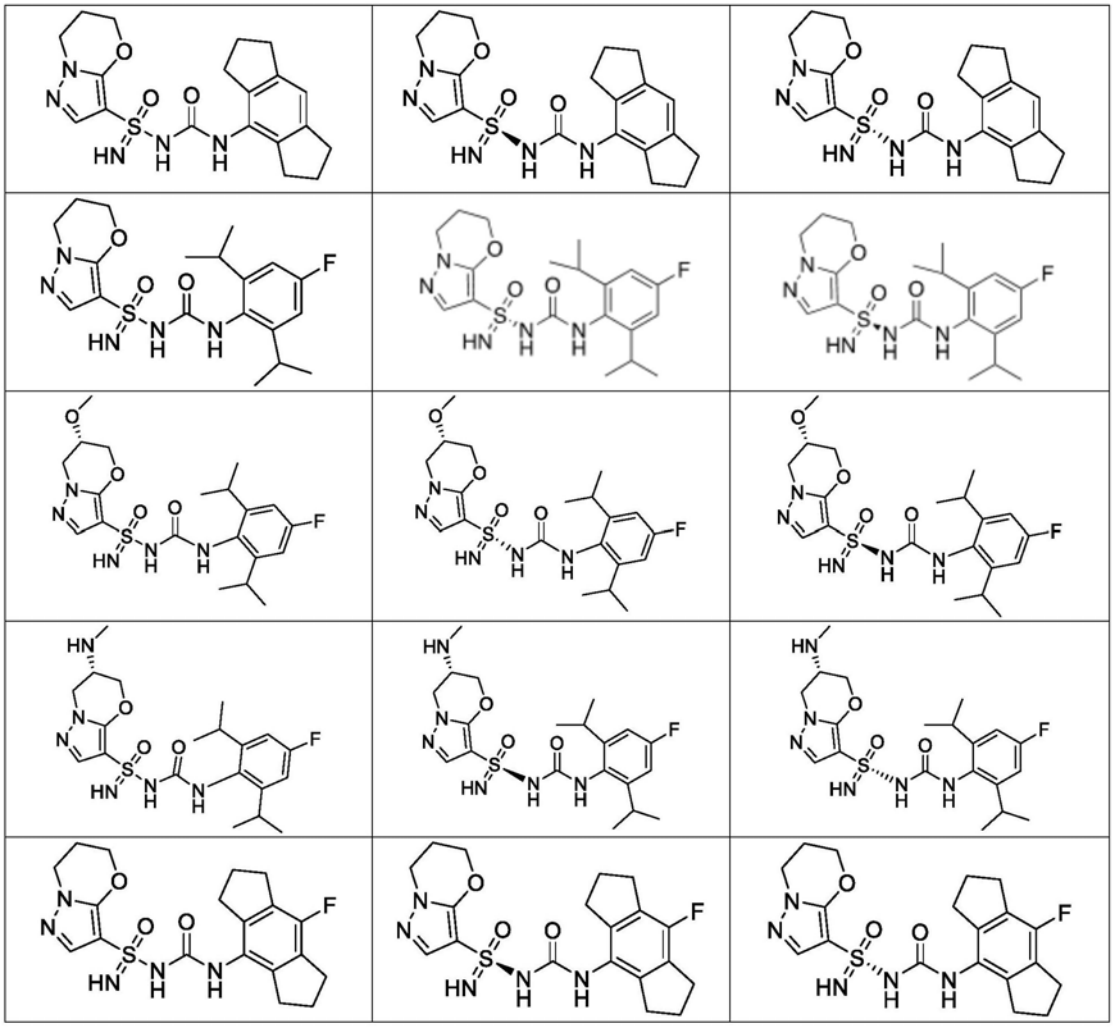


[0544]

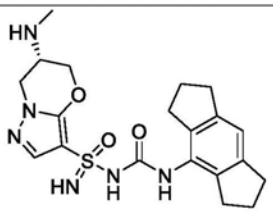
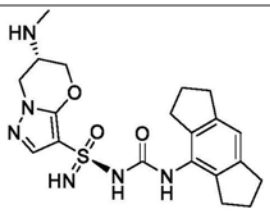
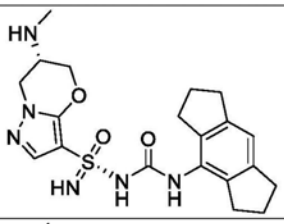
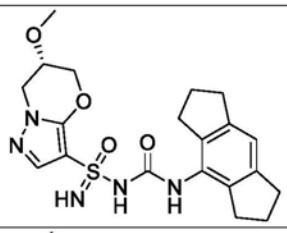
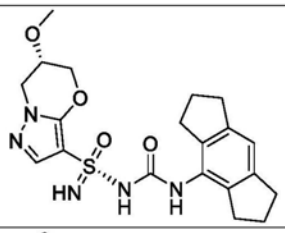
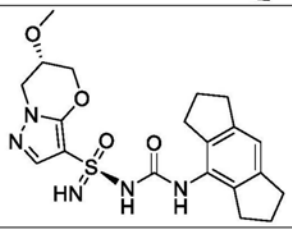
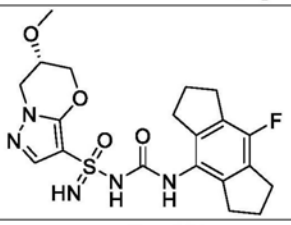
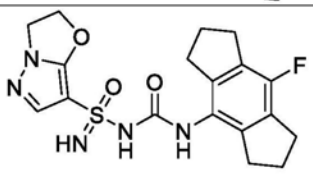
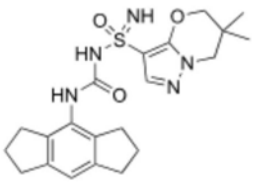
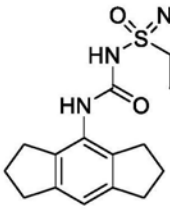
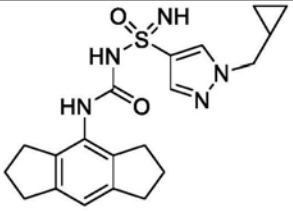
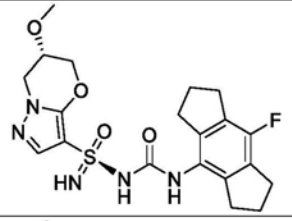
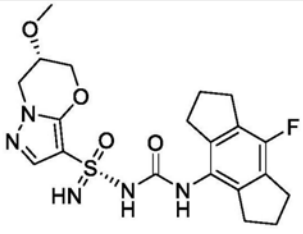


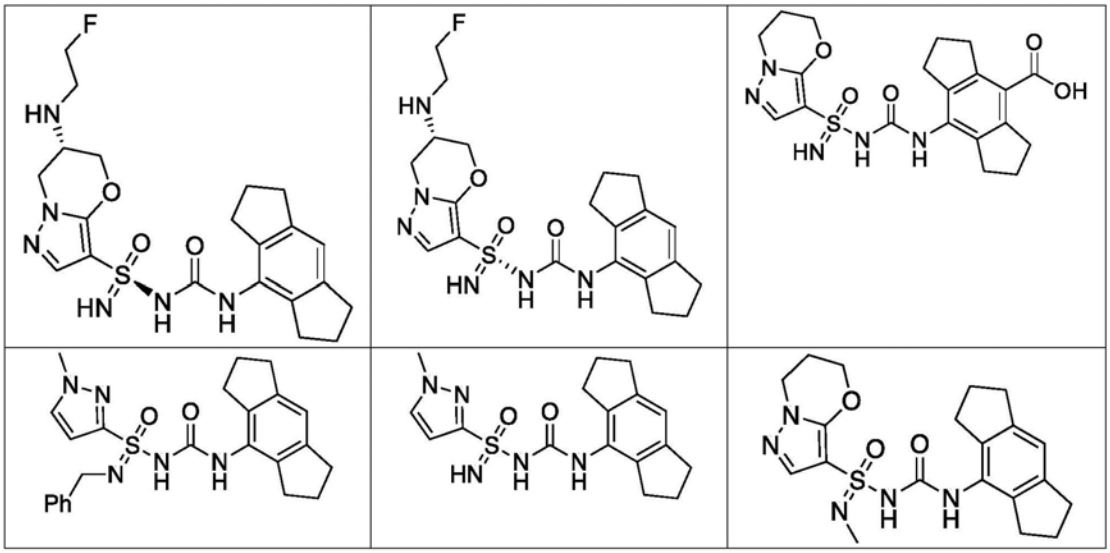
[0545] 在某些实施例中，本公开提供了选自以下的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体和互变异构体

[0546]

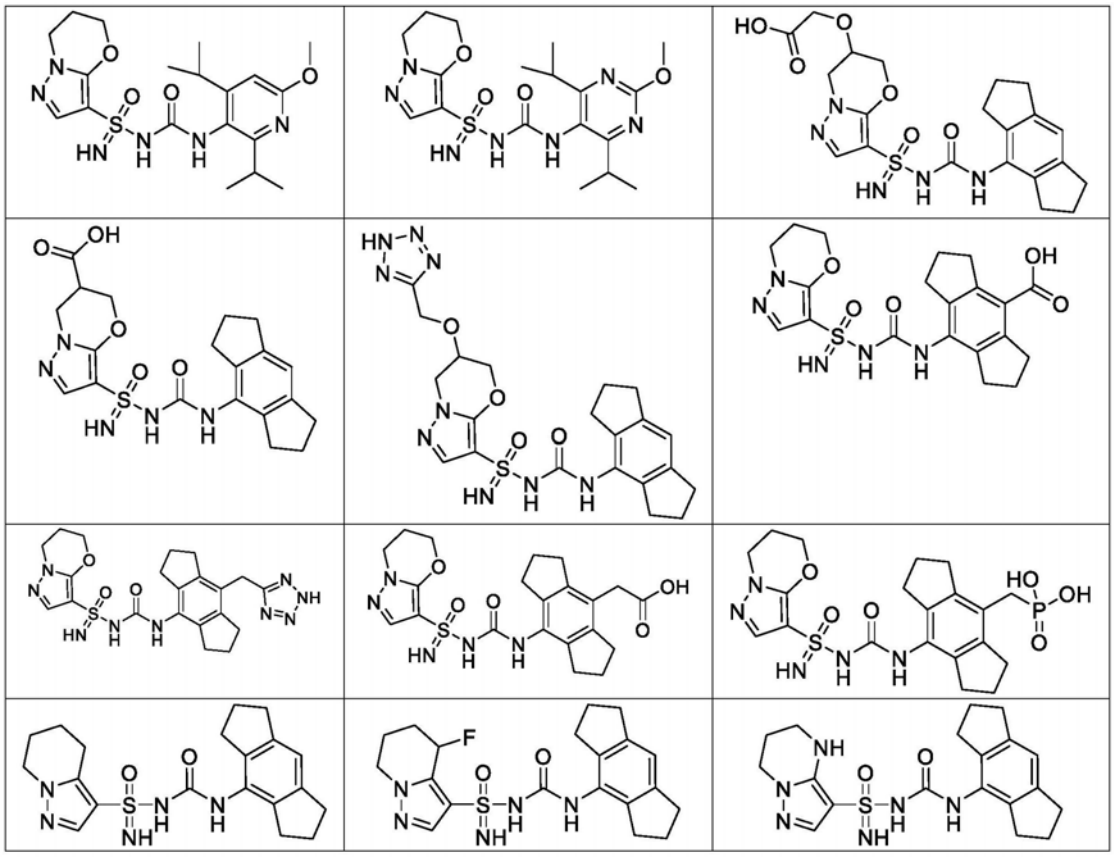


[0547]

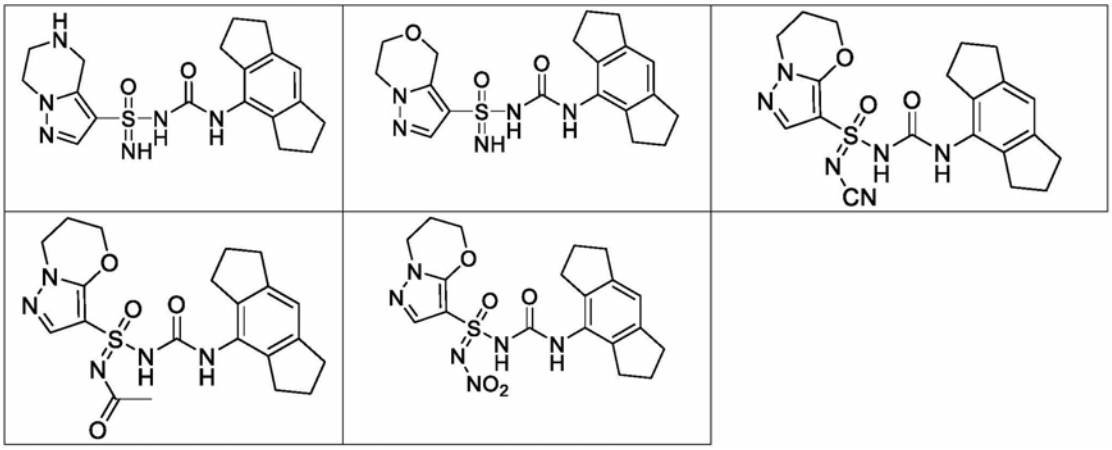
		
		
		
		
		

[0548] 

[0549] 本公开提供了选自以下的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体和互变异构体

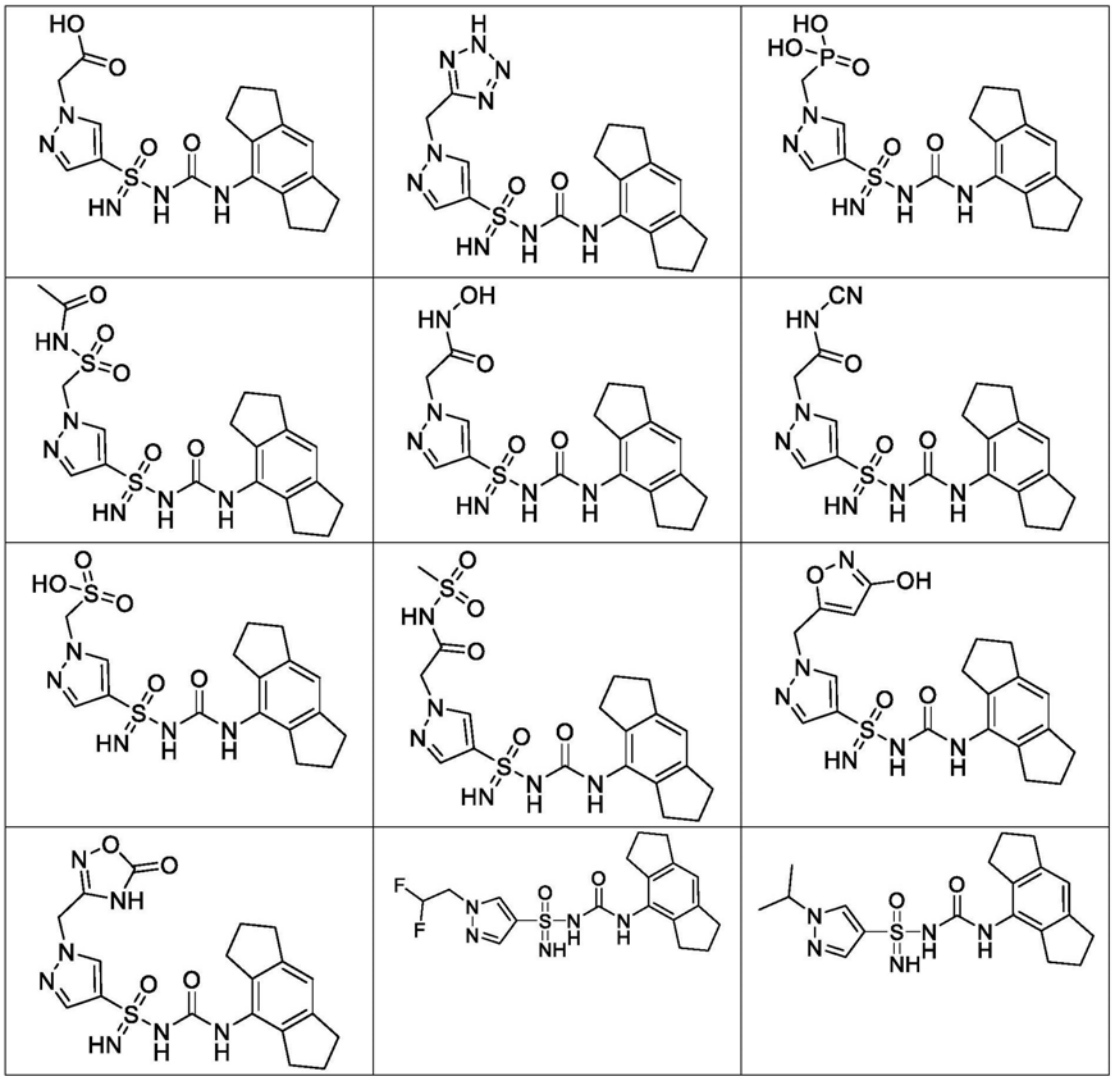
[0550] 

[0551]

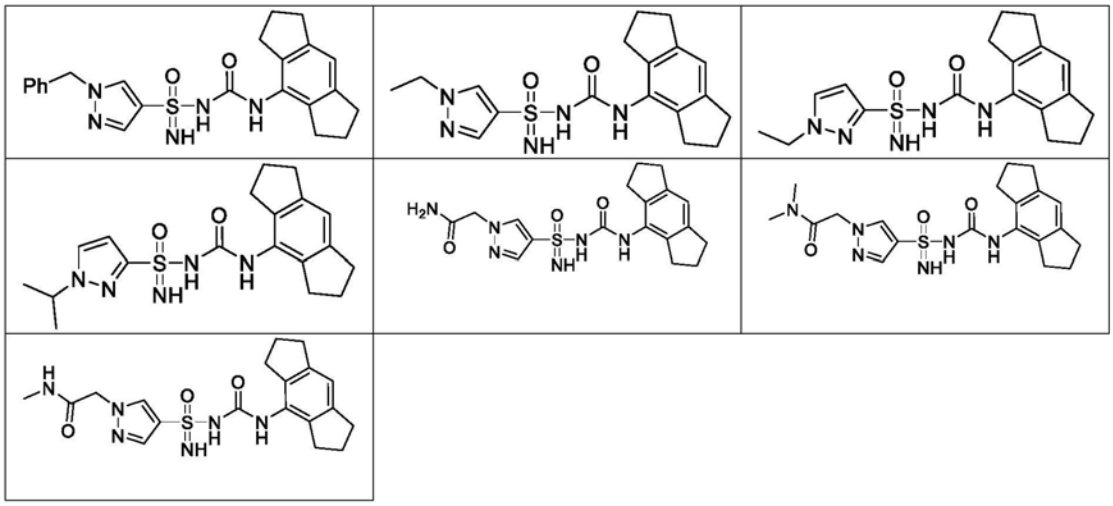


[0552] 本公开提供了选自以下的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体和互变异构体

[0553]

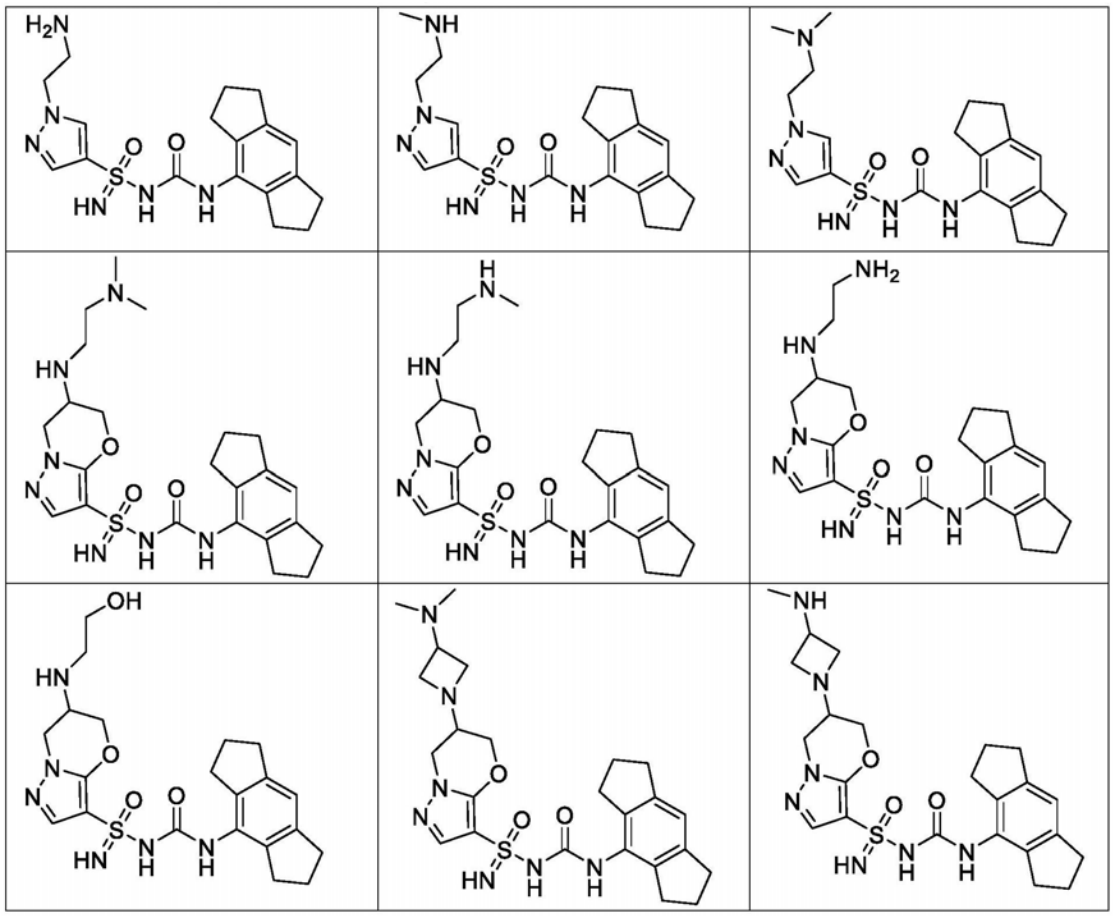


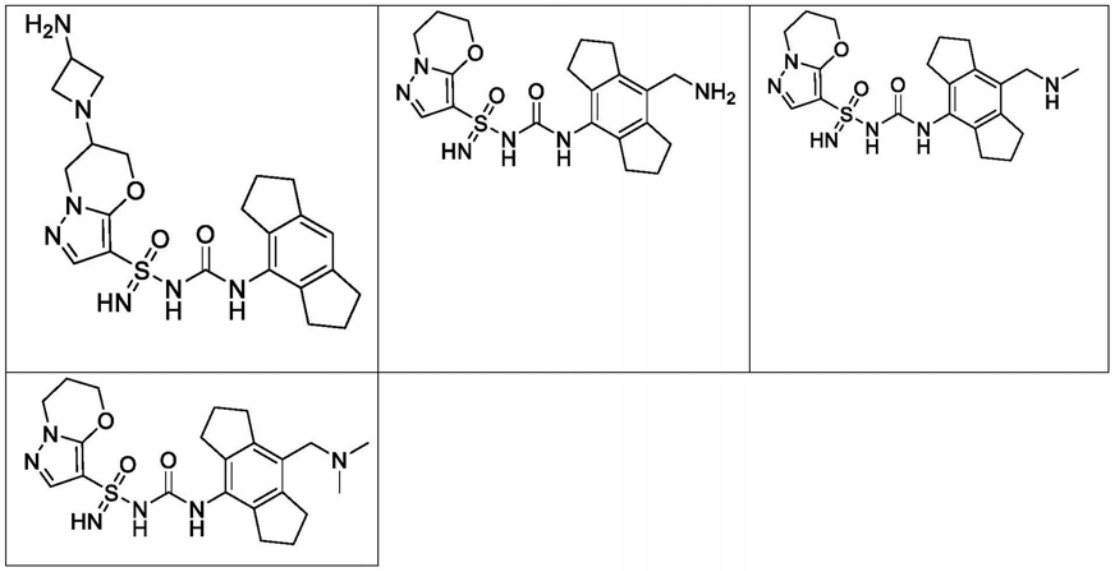
[0554]



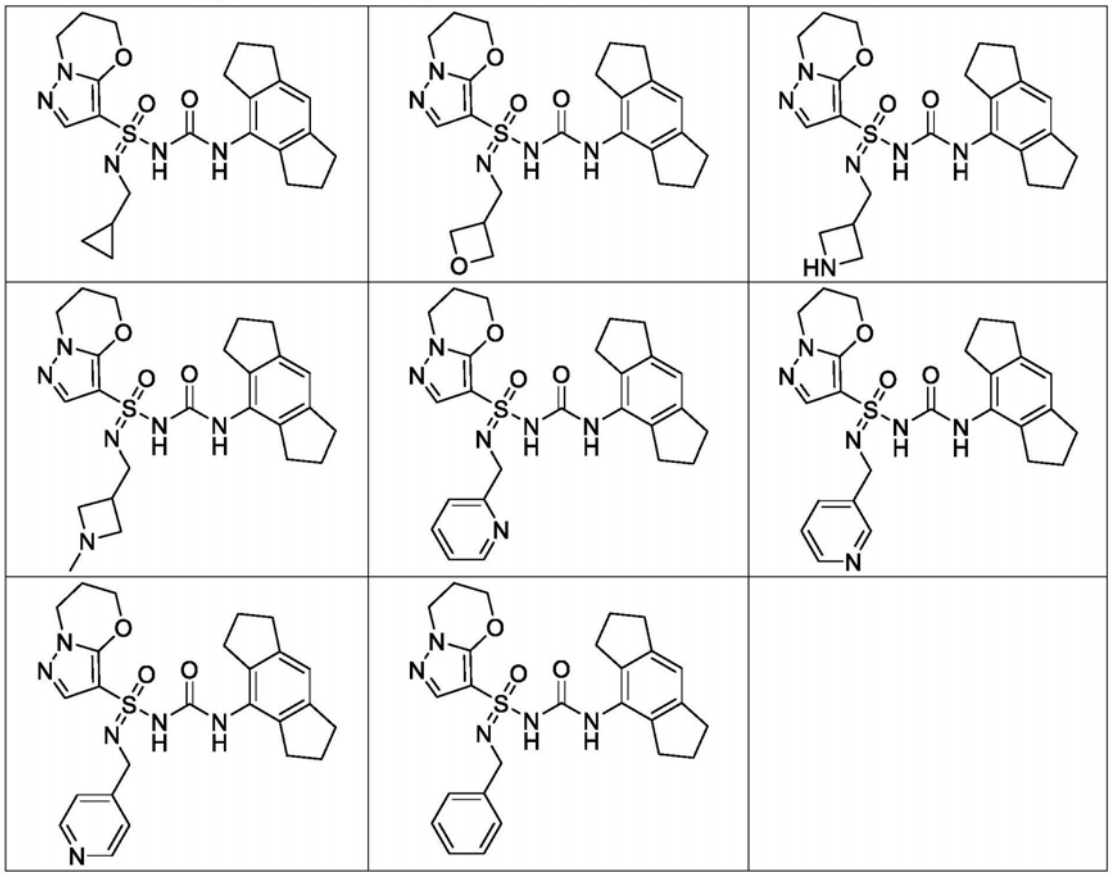
[0555] 本公开提供了选自以下的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体和互变异构体

[0556]



[0557] 

[0558] 本公开提供了选自以下的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体和互变异构体

[0559] 

[0560] 合成化合物的方法

[0561] 本公开的化合物可以通过多种方法制备,包括标准化学方法。在本文给出的方案中描述了合适的合成路线。

[0562] 本文公开的化合物可以通过有机合成领域中已知的方法制备,所述方法部分地通过以下合成方案阐述。在本文描述的方案中,充分理解的是,根据一般原理或化学,在必要时采用敏感或反应性基团的保护基。根据有机合成的标准方法(T.W.Greene和P.G.M.Wuts,

“有机合成中的保护基”,第三版,威利出版社,纽约,1999年)操纵保护基。使用对于本领域技术人员显而易见的方法在化合物合成的方便阶段移除这些基团。选择过程以及反应条件和执行顺序应与本文公开的化合物的制备相一致。

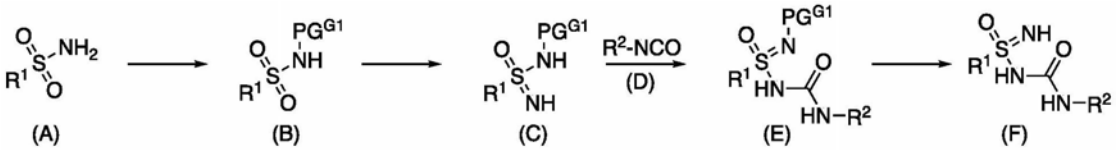
[0563] 本领域技术人员将认识到本文公开的化合物中是否存在立体中心。在一些实施例中,本公开的化合物可以作为对映异构或非对映异构的立体异构体存在。据此,本公开包括可能的立体异构体(除非在合成中另有说明),并且不仅包括外消旋化合物,还包括单独的对映异构体和/或非对映异构体。当希望将化合物作为单一对映异构体或非对映异构体时,可以通过立体定向合成或通过拆分最终产物或任何方便的中间体来获得。例如,可以使用对映异构体纯的手性结构单元来制备本发明的对映异构体纯的化合物。或者,可以如本文所述对最终化合物的外消旋混合物或高级中间体的外消旋混合物进行手性纯化,以得到所需对映异构体纯的中间体或最终化合物。在高级中间体被纯化成其单独的对映异构体的情况下,每个单独的对映异构体可以分开进行以得到本发明的最终的对映异构体纯的化合物。最终产物、中间体或起始原料的拆分可受到本领域已知的任何合适方法的影响。参见例如,E.L.Eliel、S.H.Wilen和L.N.Mander的“有机化合物的立体化学”(Wiley-Interscience,1994)。

[0564] 本文所述的化合物可以由可商购的起始原料制备或使用已知的有机、无机和/或酶促方法合成。

[0565] 化合物的制备

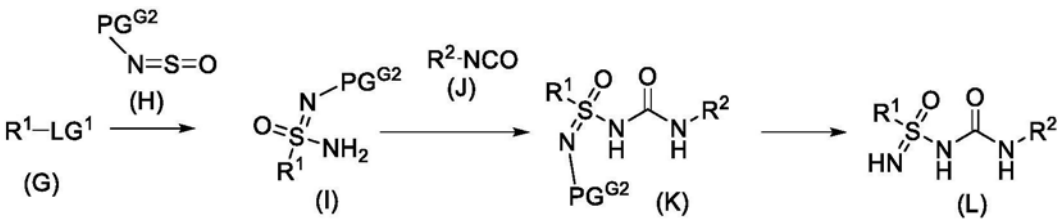
[0566] 举例来说,本公开的化合物可以遵循通用方案1和2中概述的步骤来合成,所述方案包括一系列本公开所列化合物的示例。起始原料是可商购的或通过报道的文献中已知的方法制备的或如所例示。优选的方法包括但不限于本文描述的那些方法。

[0567] 通用方案1

[0568] 

[0569] 式I(化合物F)可以根据通用方案1中概述的通用程序制备。在通用方案1中,PG^{G1}是保护基。磺酰胺(A)被保护以产生被保护的磺酰胺(B)。经活化(即脱氧氯化或催化)并用氨源(或用以产生未示出的R^{100}的胺)的反应处理,将被保护的磺酰胺(B)转化为被保护的磺酰亚胺酰胺(C)。使被保护的磺酰亚胺酰胺(C)与异氰酸酯(D)反应以产生化合物(E)。然后,将化合物(E)脱保护,得到化合物(F)。

[0570] 通用方案2

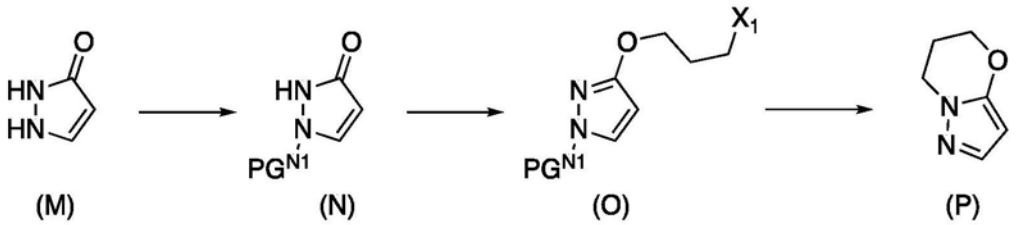
[0571] 

[0572] 式I(化合物L)可以根据通用方案2中概述的通用程序制备。在通用方案2中,PG^{G2}是保护基,并且LG^{1}是离去基团(一般是卤素,其可被作为反应性物质激活,即经由锂-卤素交换)。化合物(G)与化合物(H)反应,然后活化并用氨源(图中示出)或伯胺(用于经取代的N-

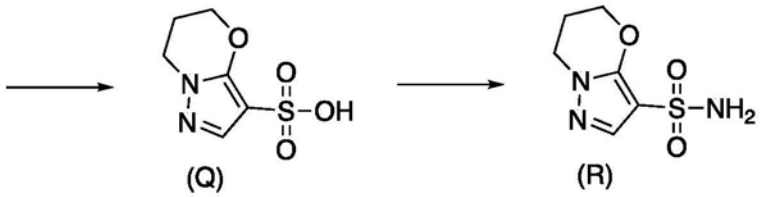
R^{100},图中未示出)处理,产生被保护的磺酰亚胺酰胺(I)。然后,将化合物(K)脱保护,得到化合物(L)。

[0573] 通用方案3显示R^1部分的代表性合成。

[0574] 通用方案3



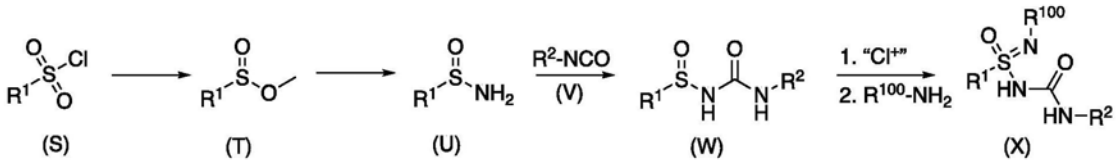
[0575]



[0576] 通用方案3显示化合物(R)或其盐或溶剂化物的制备。在通用方案3中,X^1是卤素(例如,氯、溴、碘或氟)、磺酸值(例如,硝基苯磺酸酯、甲苯磺酸酯或甲磺酸酯)、硝酸酯、磷酸酯或其他合适的离去基团,而PG^{N1}是氨基保护基。

[0577] 将化合物(M)保护以产生化合物(N)。然后将化合物(N)烷基化以形成化合物(O),例如通过Mitsonobu反应。使化合物(O)脱保护并环化以形成化合物(P)。然后,化合物(P)与磺化试剂反应形成化合物(Q)。然后,将化合物(Q)活化(即通过氯化),然后与氨源反应以形成化合物(R)。或者,可以将化合物(P)溴化以得到起始原料,诸如通用方案2中的化合物(G)。

[0578] 通用方案4

[0579] 

[0580] 式I(化合物X)可以根据通用方案4中概述的通用程序制备。通过还原将磺酰氯(S)转化为亚磺酸甲酯(T),之后形成亚磺酰氯,之后进行酯化。通过与胺源(诸如LiHMDS)反应,将亚磺酸甲酯(T)转化为亚磺酰胺(U),之后水解。亚磺酰胺(U)与异氰酸酯(V)反应以产生化合物(W)。然后,通过氧化氯化将化合物(W)转化为亚磺酰胺(X),之后与胺或氨源反应。

[0581] 药物组合物

[0582] 公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体可以单独使用,但通常以药物组合物的形式施用,其中一种或多种所公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体(活性成分)与药用的佐剂或载体结合。选择和制备合适的药物组合物的常规程序描述于例如"药物-剂型设计科学",MM.E.Aulton,丘吉尔利文斯通出版社,1988年,其通过引用整体并入本文。在某些实施例中,化合物或其药学上可接受的盐、异构体、前药和互变异构体为水合物形式。

[0583] 取决于施用方式，药物组合物将包含约0.05至约99wt％(重量百分比)，更特别地约0.05至约80wt％，再更特别地约0.10至约70wt％，并且甚至更特别地约0.10至约50wt％的一种或多种所公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体，所有重量百分比均基于总组合物。

[0584] 本公开还提供了药物组合物，其包含如上所定义的一种或多种所公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体，其与药用的载体结合。

[0585] 本公开还提供了制备本公开的药物组合物的方法，该方法包括将如上文所定义的一种或多种所公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体与药用的佐剂或载体混合。本公开的药物组合物也可以根据常规的混合、制粒或包衣方法制备。

[0586] 本公开的药物组合物可以包含与一种或多种药用的载体一起配制的治疗有效量的一种或多种所公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体。可以用作药用的载体的材料的一些示例是糖，诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉，诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物，诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素；黄芪胶粉；麦芽；明胶；滑石；赋形剂，诸如可可脂和栓剂蜡；油，诸如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油；二醇，诸如丙二醇；酯，诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯；琼脂；缓冲剂，诸如氢氧化镁和氢氧化铝；海藻酸；无热原水；等渗盐水；林格溶液；乙醇；和磷酸盐缓冲溶液，以及其他无毒相容性润滑剂诸如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁，以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂和增香剂，根据配方师的判断，防腐剂和抗氧化剂也可以存在于药物组合物中。

[0587] 取决于预期的施用模式，所公开的药物组合物可以是固体、半固体或液体剂型，例如注射剂、片剂、栓剂、丸剂、延时释放胶囊、酏剂、酊剂、乳剂、糖浆剂、粉剂、液体剂、悬浮剂等，有时以单位剂量使用，并且与常规制药实践一致。这些模式可能包括全身或局部施用，例如口服、鼻腔、肠胃外(静脉内(推注和输注)、肌肉内或皮下注射)、透皮、阴道、颊、直肠或局部(如粉剂、油膏剂或滴剂形式)施用模式。这些模式还可以包括颅内施用，腹膜内施用，作为口服或鼻内喷雾，或作为用于吸入的液体气雾剂或干粉药物组合物。在一些实施例中，包含一种或多种所公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体的本公开的药物组合物用于口服施用。在一些实施例中，包含一种或多种所公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体的本公开的药物组合物用于静脉内施用。

[0588] 用于口服施用的固体剂型可包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉末剂和颗粒剂。在这样的固体剂型中，可以将一种或多种所公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体与至少一种惰性的、药用的赋形剂或载体混合，该赋形剂或载体为诸如稀释剂、填充剂或增量剂、粘合剂、湿润剂、崩解剂、溶液缓凝剂、吸收促进剂、润湿剂、吸收剂、润滑剂、乳化剂或分散剂、和/或增强一种或多种所公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体的吸收的试剂。就胶囊剂、片剂和丸剂而言，剂型还可包含缓冲剂。

[0589] 类似类型的固体药物组合物也可以用作软填充明胶胶囊和硬填充明胶胶囊中的

填充剂，该填充剂使用赋形剂诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等。

[0590] 片剂、糖衣丸剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂等固体剂型可以用包衣和衣壳如肠溶衣和药物配制领域众所周知的其他包衣制备。它们可以任选地包含遮光剂，并且也可以具有它们仅或优先在肠道的某些部分任选地以延迟方式释放一种或多种所公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体的组成。可以使用的包埋组合物的示例包括聚合物质和蜡。

[0591] 一种或多种所公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体也可以与本文所述的一种或多种赋形剂一起以微胶囊包封形式存在。片剂、糖衣丸剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂等固体剂型可以用包衣和衣壳如肠溶衣、控释包衣和药物配制领域众所周知的其他包衣制备。在这样的固体剂型中，可以将一种或多种所公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体与至少一种惰性稀释剂诸如蔗糖、乳糖或淀粉混合。作为常规实践，这些剂型还可包含除惰性稀释剂以外的其他物质，例如压片润滑剂和其他压片助剂，诸如硬脂酸镁和微晶纤维素。就胶囊剂、片剂和丸剂而言，该剂型还可包含缓冲剂。它们可以任选地包含遮光剂，并且也可以具有它们仅或优先在肠道的某些部分任选地以延迟方式释放一种或多种所公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体的组成。可以使用的包埋组合物的示例可以包括聚合物质和蜡。

[0592] 口服施用的液体剂型可以包括药用的乳液剂、微乳液剂、溶液剂、悬浮剂、糖浆剂和酏剂。液体剂型除了包含一种或多种公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体外，还可包含本领域常用的惰性稀释剂，例如水或其他溶剂，增溶剂和乳化剂，诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯及其混合物。除惰性稀释剂外，口服药物组合物还可包含佐剂，诸如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和增香剂。

[0593] 可注射的药物组合物，例如包含一种或多种所公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体的无菌可注射水性或油性悬浮液，可以根据已知技术使用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂进行配制。无菌可注射药物组合物也可以是无菌可注射溶液、悬浮液或乳液，其处于非毒性的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中，例如，作为1,3-丁二醇的溶液。可采用的可接受的媒介物和溶剂是水、林格溶液、1％利多卡因、U.S.P.和等渗氯化钠溶液。此外，无菌的固定油传统上用作溶剂或悬浮介质。对于这一目的，可采用任何清淡的固定油，包括合成的单甘油酯或二甘油酯。此外，脂肪酸诸如油酸用于可注射组合物中。

[0594] 可注射药物组合物可例如通过以下方式无菌化：通过除菌过滤器过滤，或通过以无菌固体药物组合物形式并入无菌化剂，该固体药物组合物可在使用前溶解或分散于无菌水中或其它无菌可注射介质中。

[0595] 为了延长一种或多种所公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体的作用，可能需要减慢对来自皮下或肌内注射的一种或多种所公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变

异构体的吸收。这可通过使用水溶性差的晶体或无定形材料的液体悬浮液来实现。所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体的吸收速率则取决于其溶解速率,而溶解速率又取决于晶体尺寸和结晶形式。另选地,肠胃外施用的一种或多种所公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体的延迟吸收可以通过将一种或多种所公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体溶解或悬浮在油媒介物中而实现。通过在生物可降解的聚合物诸如聚丙交酯-聚乙交酯中形成一种或多种所公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体的微胶囊基质来制备可注射的贮存剂型。依据所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体与聚合物的比率以及所用特定聚合物的特性,可以控制一种或多种所公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体的释放速率。其它可生物降解聚合物的示例包括聚原酸酯和聚酐。通过将一种或多种所公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体截留在与身体组织相容的脂质体或微乳液剂中,也可制备可贮存注射的药物组合物。

[0596] 用于直肠或阴道施用的药物组合物可以是栓剂,其可以通过将一种或多种所公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体与合适的非刺激性赋形剂或载体诸如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡混合来制备,该赋形剂或载体在环境温度下为固体但在体温下为液体,因此在直肠或阴道腔中融化并释放一种或多种所公开的化合物及其可药用的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药及其互变异构体。

[0597] 还可以将一种或多种所公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体配制成可以由脂肪乳液或悬浮液制备的栓剂;使用聚亚烷基二醇诸如丙二醇作为载体。

[0598] 用于一种或多种所公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体的局部或透皮施用的剂型包括油膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、粉剂、溶液剂、喷雾剂、吸入剂或贴剂。在无菌条件下,将一种或多种所公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体与药用的载体和任何可能需要的防腐剂或缓冲剂按需要混合。眼科药物组合物、滴耳剂等也被认为在本公开的范畴内。

[0599] 油膏剂、糊剂、乳膏剂和凝胶剂处理包含一种或多种所公开的化合物以及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体之外,还可包含赋形剂,诸如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄芪胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌或它们的混合物。

[0600] 还可将一种或多种所公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体配制成局部用粉剂和喷雾剂,该粉剂和喷雾剂除了包含一种或多种所公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体之外,还可包含赋形剂,诸如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。喷雾剂还可以包含惯用推进剂,诸如氯氟烃。

[0601] 透皮贴剂具有提供化合物向身体的受控递送的额外优点。这样的剂型可以通过将

化合物溶解或分散在适当的介质中来制备。吸收促进剂还可用于增加一种或多种所公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体跨过皮肤上的通量。可以通过提供速率控制膜或通过将一种或多种所公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体分散在聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0602] 本公开的药物组合物也可以配制为以液体气雾剂或可吸入的干粉形式递送。可以将液体气雾剂药物组合物主要雾化为具有可以递送至末端和呼吸细支气管的粒径。液体气雾剂和可吸入的干粉药物组合物可以在整个支气管树中递送至细支气管末端,并最终递送至实质组织。

[0603] 可以使用气雾形成装置(诸如喷射雾化器、振动多孔板雾化器或超声雾化器)来输送本公开的气雾化药物组合物,所述气雾形成装置被选择为允许形成具有质量介质平均直径主要在1-5μm之间的气雾颗粒。此外,药物组合物可以具有平衡的渗透压离子强度和氯化物浓度,并且最小的可雾化体积能够得到有效剂量的一种或多种所公开的化合物以及药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和其互变异构体。另外,气雾化的药物组合物不得对气道的功能造成负面影响,并且不会引起不良的副作用。

[0604] 适用于施用本发明的气雾剂药物组合物的气雾化装置包括例如喷射雾化器、振动多孔板雾化器、超声雾化器和通电的干粉吸入器,其能够将本发明的药物组合物雾化为具有1-5pm尺寸范围内的气溶胶粒径。在本申请中,“主要”是指所有所生成的气溶胶颗粒的至少70%但任选地超过90%在1-5μm范围内。喷射雾化器通过气压工作,将液体溶液分解为气溶胶液滴。振动多孔板雾化器通过使用由快速振动的多孔板产生的声波真空工作,将溶剂液滴通过多孔板挤出。超声波雾化器通过压电晶体工作,该压电晶体将液体剪切成小的气溶胶液滴。可以使用各种合适的装置,包括例如AeroNeb和AeroDose振动多孔板雾化器(AeroGen,Inc.,Sunnyvale,Calif.)、Sidestream7雾化器(Medic-Aid Ltd.,West Sussex,England)、Pari LC7和Pari LC Star7喷射雾化器(Pari Respiratory Equipment,Inc.,Richmond,Va.)以及Aerosonic(DeVilbiss Medizinische Produkte(Deutschland)GmbH,Heiden,Germany)和μLtraAire7(Omron Healthcare,Inc.,Vernon Hills,Ill.)超声雾化器。

[0605] 使用方法

[0606] 如本文所讨论,所公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体以及组合物可用作药物。

[0607] 本公开提供了用于治疗疾患的方法,包括以下步骤:施用有效量的一种或多种本公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体,从而治疗需要进行治疗的受试者的该疾患。

[0608] 本公开提供了治疗疾患的方法,包括施用有效量的一种或多种本发明的药物组合物的步骤,从而治疗需要进行治疗的受试者的该疾患。

[0609] 本公开提供了一种或多种本公开的化合物以及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体,或一种或多种本发明的药物组合物,用于治疗需要进行治疗的受试者的疾患。

[0610] 本公开提供了一种或多种本公开的化合物以及其药学上可接受的盐、溶剂化物

(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体在用于治疗需要进行治疗的受试者的疾患中的用途。本公开还提供了一种或多种本公开的化合物以及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体在用于治疗需要进行治疗的受试者的疾患中的用途,其中该疾患对炎性体抑制有所响应。

[0611] 本公开提供了一种或多种本公开的组合物用于治疗需要进行治疗的受试者的疾患的用途。本公开还提供了一种或多种本公开的组合物用于治疗需要进行治疗的受试者的疾患的用途,其中该疾患对炎性体抑制有所响应。

[0612] 本公开提供了一种或多种本公开的化合物以及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体在制造用于治疗疾患的药物中的用途。本公开还提供了一种或多种本公开的化合物以及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体在制造用于治疗疾患的药物中的用途,该疾患对炎性体抑制有所响应。

[0613] 本公开提供了本公开的一种或多种组合物在制造用于治疗疾患的药物中的用途。本公开还提供了本公开的一种或多种组合物在制造用于治疗疾患的药物中的用途,该疾患对炎性体抑制有所响应。

[0614] 本公开提供了一种或多种本公开的化合物以及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体作为用于治疗疾患的药物的用途。

[0615] 本公开提供了本公开的一种或多种组合物作为用于治疗疾患的药物的用途。

[0616] 在一些实施例中,该疾患是对抑制炎性体的激活有所响应的疾患。在一些实施例中,该疾患是对抑制NLRP3炎性体的激活有所响应的疾患。

[0617] 根据一些实施例,本公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体或药物组合物可用作NLRP3的特异性抑制剂。

[0618] 在一些实施例中,该疾患对IL-6、IL-1β、IL-17、IL-18、IL-1α、IL-37、IL-22、IL-33和Th17细胞中一者或多者的调节有所响应。在一些实施例中,该疾患对IL-1β和IL-18中的一种或多种的调节有所响应。

[0619] 在一些实施例中,调节是抑制IL-6、IL-1β、IL-17、IL-18、IL-1α、IL-37、IL-22和IL-33中的一者或多者。在一些实施例中,调节是抑制IL-1β和IL-18中的一者或多者。

[0620] 在一些实施例中,通过抑制IL-17的产生和/或分泌来调节Th17细胞。

[0621] 在一些实施例中,疾患是免疫系统、心血管系统、内分泌系统、胃肠道、肾系统、呼吸系统、中枢神经系统的疾患,是癌症或其他恶性肿瘤,和/或由病原体引起或与之相关。

[0622] 应当认识到,根据广泛的疾患类别定义的一般实施例不是互相排斥的。在这方面,可以根据本文公开的多个一般实施例中的一个以上对任何特定的疾患进行分类。非限制性示例是I型糖尿病,其是自身免疫疾病和内分泌系统疾病。

[0623] 在一些实施例中,该疾患是免疫系统的疾患。在一些实施例中,该疾患是炎症性疾患或自身免疫性疾患。

[0624] 在一些实施例中,该疾患是肝脏疾患。

[0625] 在一些实施例中,该疾患是肺部疾患。

[0626] 在一些实施例中,该疾患是皮肤疾患。

[0627] 在一些实施例中,该疾患是心血管系统疾患。

[0628] 在一些实施例中，该疾患是癌症、肿瘤或其他恶性肿瘤。如本文所用，癌症、肿瘤和恶性肿瘤是指疾患或与疾患相关的细胞或组织，以通常伴随异常或不正常分子表型的异常或不正常的细胞增殖、分化和/或迁移为特征，该异常或不正常分子表型包括与肿瘤发生有关的一种或多种基因突变或其他基因变化、肿瘤标志物的表达、肿瘤抑制物表达或活性的丧失和/或细胞表面标志物异常或不正常表达。在一些实施例中，癌症、肿瘤和恶性肿瘤可包括肉瘤、淋巴瘤、白血病、实体瘤、胚细胞瘤、神经胶质瘤、癌、黑素瘤和转移性癌症，但不限于此。可以在美国国家癌症研究所的网站http://www.cancer.gov/cancertopics/types/alphalist上找到有关癌症、肿瘤和恶性肿瘤的更全面列表，在此通过引用将其整体引入。

[0629] 在一些实施例中，该疾患是肾系统疾患。

[0630] 在一些实施例中，该疾患是胃肠道疾患。

[0631] 在一些实施例中，该疾患是呼吸系统疾患。

[0632] 在一些实施例中，该疾患是内分泌系统疾患。

[0633] 在一些实施例中，该疾患是中枢神经系统(CNS)疾患。

[0634] 在一些实施例中，该疾患由病原体引起或与之相关。病原体可以是病毒、细菌、原生生物，蠕虫或真菌或任何其他能够感染哺乳动物的生物体，但不限于此。

[0635] 病毒的非限制性示例包括流感病毒、巨细胞病毒、EB病毒、人免疫缺陷病毒(HIV)、α病毒诸如基孔肯雅和罗斯河病毒、黄病毒诸如登革热病毒、寨卡病毒和乳头瘤病毒，但不限于此。

[0636] 致病细菌的非限制性示例包括金黄色酿脓葡萄球菌、幽门螺杆菌、炭疽杆菌、百日咳杆菌、白喉棒杆菌、破伤风梭菌、肉毒梭状芽胞杆菌、肺炎链球菌、酿脓链球菌、单核细胞增多性李斯特氏菌、流感嗜血杆菌、多杀性巴氏杆菌(Pasteureiia multicida)、痢疾志贺菌、结核分支杆菌、麻风分枝杆菌、肺炎支原体、人支原体、脑膜炎奈瑟氏菌、淋病奈瑟氏菌、立氏立克次体、嗜肺军团菌、肺炎克雷伯菌、绿脓假单胞菌、痤疮丙酸杆菌、梅毒螺旋体、沙眼衣原体、霍乱弧菌、鼠伤寒沙门氏菌、伤寒杆菌、伯氏疏螺旋体和鼠疫耶尔森菌，但不限于此。

[0637] 原生生物的非限制性示例包括，疟原虫属、巴贝虫属、贾第虫属、内变形虫属、利什曼原虫属和锥虫，但不限于此。

[0638] 蠕虫的非限制性示例包括血吸虫、蛔虫、绦虫和吸虫，但不限于此。

[0639] 真菌的非限制性示例包括念珠菌属和曲霉属物种，但不限于此。

[0640] 在一些实施例中，该疾患选自由以下项组成的组：本构性炎症，包括冷炎素相关周期性综合征(cryopyrin-associated periodic syndromes)(CAPS)：Muckle-Wells综合征(Muckle-Wells syndrome)(MWS)、家族性寒冷型自身炎症综合征(FCAS)和新生儿发作的多系统炎症性疾病(NOMID)；自身炎症性疾病：家族性地中海热(FMF)、TNF受体相关周期性综合征(TRAPS)、甲羟戊酸激酶缺乏症(MKD)、高免疫球蛋白D血症和周期性发热综合征(HIDS)；白介素1受体(DIRA)拮抗剂缺乏症、马吉德综合征(Majeed syndrome)、化脓性关节炎、坏疽性脓皮病和痤疮(PAPA)、A20单倍剂量不足(HA20)、小儿肉芽肿性关节炎(PGA)、PLCG2相关抗体缺乏症和免疫失调(PLAID)、PLCG2相关自身炎症抗体缺乏症和免疫失调(APLAID)、铁粒幼细胞性贫血伴B细胞免疫缺陷、周期性发热和发育迟缓(SIFD)；斯维特综

合征(Sweet's syndrome);慢性非细菌性骨髓炎(CNO);慢性复发性多病灶性骨髓炎(CRMO)和滑膜炎、痤疮、脓疱病、骨质增生、骨炎综合征(SAPHO);自身免疫疾病包括多发性硬化症(MS)、1型糖尿病、银屑病、类风湿性关节炎、白塞氏病、干燥综合征(Sjogren's syndrome)和施尼茨勒综合征(Schnitzler syndrome);呼吸系统疾病,包括特发性肺纤维化(IPF)、慢性阻塞性肺病(COPD)、类固醇耐药性哮喘、石棉肺、硅肺病和囊性纤维化;中枢神经系统疾病,包括帕金森氏病、阿尔兹海默氏症、运动神经元疾病、亨廷顿症、脑型疟疾和肺炎球菌性脑膜炎造成的脑损伤;代谢性疾病,包括2型糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖症、痛风和假性痛风;眼病,包括那些眼上皮疾病、年龄相关性黄斑变性(AMD)、角膜感染、葡萄膜炎和干眼症;肾病,包括慢性肾病、草酸盐肾病和糖尿病性肾病;肝病,包括非酒精性脂肪型肝炎和酒精性肝病;皮肤炎症反应,包括接触性超敏反应、晒伤、关节炎症性反应、骨关节炎、全身型幼年特发性关节炎、成人斯蒂尔病和复发性多软骨炎;病毒感染,包括α病毒(基孔肯雅病毒、罗斯河病毒)感染和黄病毒(登革病毒和寨卡病毒)感染、流感和HIV感染;化脓性汗腺炎(HS)和其他引起囊肿的皮肤病;癌症,包括肺癌转移、胰腺癌、胃癌、骨髓增生异常综合征和白血病;多肌炎;中风;心肌梗死;移植物抗宿主疾病;高血压;结肠炎;蠕虫感染;细菌感染;腹主动脉瘤;伤口愈合;抑郁症、心理应激;心包炎,包括德雷斯勒综合征(Dressler's syndrome);缺血再灌注损伤;以及其中个体已经确定携带NLRP3的种系或体细胞非沉默突变的任何疾患。

[0641] 在一些实施例中,该疾患是与冷炎性相关周期性综合症(CAPS)。

[0642] 在一些实施例中,该疾患是动脉粥样硬化。

[0643] 在所描述的那些的一个非限制性示例中,所治疗的疾患是NASH。NLRP3炎性体激活是NASH中炎性募集的关键,而抑制NLRP3可能既预防又逆转了肝纤维化。本公开的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、异构体、前药和互变异构体,或本公开的药物组合物,通过中断肝组织中的NLRP3炎性体的功能,可以引起肝脏炎症的组织学减轻,减少巨噬细胞和中性粒细胞的募集以及抑制NF-κB激活。抑制NLRP3可降低pro-IL-1β的肝表达以及正常的肝和循环IL-1β、IL-6和MCP-1水平,从而帮助治疗该疾患。

[0644] 在所描述的那些的另一个非限制性示例中,所治疗的疾患是重症类固醇抵抗性(SSR)哮喘。呼吸道感染在肺中诱导了NLRP3炎性体/半胱天冬酶-1/IL-1β信号传导轴,促进了SSR哮喘。NLRP3炎性体募集并激活半胱天冬酶原-1以诱导IL-1β响应。因此,NLRP3炎性体诱导的IL-β响应在控制感染中很重要,但是,过度激活导致异常炎症并与SSR哮喘和COPD的发病机理有关。施用靶向具体疾病过程的本公开的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、异构体、前药和互变异构体或药物组合物,在治疗上比使用类固醇或IL-1β非特异性地抑制炎性响应更具吸引力。因此,使用本公开的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、异构体、前药和互变异构体或药物组合物靶向NLRP3炎性体/半胱天冬酶-1/IL-1β信号转导轴,在治疗SSR哮喘和其他类固醇抵抗性炎症性症状中可能有用。

[0645] 在所描述的那些的另一个非限制性示例中,所治疗的疾患是帕金森氏病。帕金森氏病是最常见的神经退行性运动障碍,以多巴胺能神经元的选择性丢失为特征,伴有错误折叠的a-突触核蛋白(Syn)蓄积成为路易小体,这是该疾患的病理学特点。慢性小胶质细胞神经炎症在该疾病的早期很明显,并且已经被认为是导致病理的原因。

[0646] 小胶质细胞NLRP3被认为在帕金森氏病的发展过程中起关键作用。NLRP3炎性体被原纤维Syn通过Syk激酶依赖性机制激活，也在多巴胺能变性的早期在没有Syn病理学的情况下出现，并导致神经元丢失。本公开的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、异构体、前药和互变异构体，或药物组合物，可以通过原纤维Syn或线粒体功能障碍来阻断NLRP3炎性体激活，从而赋予黑质纹状体多巴胺能系统以有效的神经保护作用，并协助治疗帕金森症。

[0647] 在一些实施例中，该方法治疗包括但不限于以下项的疾患：细菌感染、病毒感染、真菌感染、炎症性肠病、乳糜泻、结肠炎、肠道增生、癌症、代谢综合症、肥胖症、类风湿性关节炎、肝病、肝纤维化、肝脂肪变性、脂肪性肝病、痛风、狼疮、狼疮肾炎、克罗恩病、IBD(炎症性肠病)、骨髓增生异常综合症(MDS)、骨髓增生性肿瘤(MPN)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

[0648] 在一些实施例中，该疾患选自由以下项组成的组：NASH(非酒精性脂肪性肝炎)；骨髓增生异常综合征(MDS)；骨髓增生性肿瘤(MPN)；CAPS(冷炎素相关周期性综合征)；IPF(特发性肺纤维化)；MI(R/I)(心肌梗死和再灌注损伤)；痛风；I/O(免疫-肿瘤学)；哮喘；IBD(炎症性肠病)；肾纤维化；成人斯蒂尔病；全身型幼年特发性关节炎；肿瘤坏死因子受体相关周期性综合征(TRAPS)；秋水仙素抵抗性家族性地中海热(FMF)；高IgD综合征(HIDS)/甲羟戊酸激酶缺乏症(MKD)；创伤性脑损伤；帕金森氏病；中度至重度炎性痤疮；急性非前性(non-anterior)非感染性葡萄膜炎(NIU)；AD(阿尔茨海默氏病)；COPD(慢性阻塞性肺疾病)；脓毒症；MS(多发性硬化症)；白塞氏病；克罗恩病；RA(类风湿关节炎)；侵蚀性骨关节炎；T1D(1型糖尿病)；T2D(2型糖尿病)；肥胖症；骨质疏松症；囊性纤维化；酒精性肝病；衰老；HCC(肝细胞癌)；抑郁；子宫内膜异位症；坏疽性脓皮病(“PG”)，罕见溃疡性皮肤病；狼疮、狼疮肾炎；癫痫；缺血性卒中；聋；镰状细胞病；SLE(系统性红斑狼疮)和脊髓损伤。

[0649] 在一些实施例中，该疾患选自由以下项组成的组：狼疮、狼疮性肾炎、冷炎素相关性周期性综合征(CAPS)、骨髓增生异常综合症(MDS)、痛风、骨髓增生性肿瘤(MPN)、动脉粥样硬化、克罗恩病和炎症性肠病(IBD)。

[0650] 在一些实施例中，该疾患是痛风。

[0651] 在一些实施例中，该疾患是狼疮

[0652] 在一些实施例中，该疾患是狼疮肾炎。

[0653] 在一些实施例中，该疾患是克罗恩病。

[0654] 在一些实施例中，该疾患是IBD(炎症性肠病)。

[0655] 在一些实施例中，该疾患是MDS(骨髓增生异常综合症)。

[0656] 在一些实施例中，该疾患是MPN(骨髓增生性肿瘤)。

[0657] 对于本文提及的治疗用途，施用剂量当然会随所采用的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体或药物组合物、施用模式、所希望的治疗和所指示疾患的不同而不同。例如，如果吸入，则本公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体的日剂量可以在约0.05微克每千克体重(μg/kg)至约100微克/千克体重(μg/kg)的范围内。另选地，如果口服施用一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体，则本公开的一种或多种化合物的日剂量可以在约0.01微克每千克

体重(μg/kg)至约100毫克/千克体重(mg/kg)的范围内。

[0658] 然而,应理解,本公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体以及药物组合物的日总用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。对于任何特定患者而言,具体的治疗有效剂量水平将取决于多种因素,包括正在治疗的疾患和疾患的严重程度;所采用的具体化合物的活性;所采用的具体药物组合物;患者的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食;施用的时间、施用途径和所采用的具体化合物的排泄速率;治疗的持续时间;与所采用的具体化合物组合或同时使用的药物;以及医学领域众所周知的类似因素。具有本领域普通技术的医师或兽医可以容易地确定并开出治疗、抗衡或阻止疾患进展所需的治疗有效量的本文所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体或药物组合物。

[0659] 联合疗法

[0660] 在一些实施例中,本文所述一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体,或药物组合物,可单独使用或与已知的治疗剂或药物组合物一起使用或联合施用或组合使用。联合施用或组合使用可以指两种或更多种不同化合物或药物组合物的任何形式的施用,使得在先前施用的化合物或药物组合物在体内仍然有效的同时施用第二种化合物或药物组合物。例如,不同的化合物或药物组合物可以在同一制剂中或在独立制剂中同时、依次或通过独立给予治疗的单独组分来施用。在一些实施例中,可以在彼此之间的一小时、12小时、24小时、36小时、48小时、72小时或一周内施用不同的化合物或药物组合物。因此,接受这种治疗的个体可以受益于不同化合物或药物组合物的组合作用。

[0661] 在一些实施例中,本公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体或药物组合物,与本公开的方法或用途中所公开的一种或多种其他化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体或药物组合物组合使用。在某些此类实施例中,本公开的一种或多种其他化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体或药物组合物的组合在用于治疗一种或多种本文所列疾患的方法中使用。

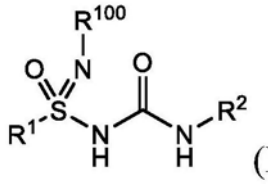
[0662] 在一些实施例中,本文所提供的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体或药物组合物的组合,或其他已知试剂或药物组合物与本文所提供的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体或药物组合物的组合,被配制成可用于本公开的方法和用途中的药物组合物和药物。本公开还提供了此类组合在治疗本文中所列的一种或多种疾患中的用途。

[0663] 在本公开的一些实施例中,以亚治疗剂量施用本公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、异构体、前药和互变异构体或药物组合物,其中,亚治疗剂量是如果单独施用则不足以治疗本文所列疾患之一的剂量。

[0664] 示例性实施例

[0665] 本公开的一些实施例是实施例I,如下:

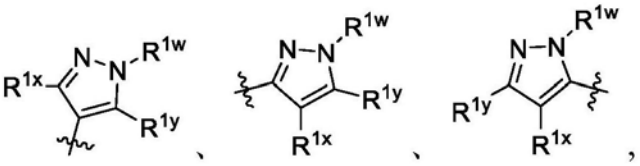
[0666] 实施例I-1.一种具有式(I)结构的化合物,

[0667] 

(I-1)

[0668] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中：

[0669] R^{100}选自由以下项组成的组：H、Cl、D、-CN、$-NO_2$、$-OR^{3a}$、$-C(O)R^{3b}$、$-S(O)_2R^{3b}$、$-S(O)R^{3b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{3a}$、$-C(O)R^{3b}$、$-P(O)R^{3b}R^{4b}$、$-S(O)_2R^{3b}$、$-S(O)R^{3b}$、$-NR^{3a}R^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)R^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)OR^{4a}$、$-NR^{3a}C(O)NR^{4a}$、$-NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0670] R^1选自由以下项组成的组：

[0671] 其中R^{1w}选自由以下项组成的组：H、D、-CN、$-C(O)R^{5b}$、$-S(O)_2R^{5b}$、$-S(O)R^{5b}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{5a}$、$-C(O)R^{5b}$、$-P(O)R^{5b}R^{6b}$、$-S(O)_2R^{5b}$、$-S(O)R^{5b}$、$-NR^{5a}R^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)R^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)OR^{6a}$、$-NR^{5a}C(O)NR^{6a}$、$-NR^{5a}S(O)_2R^{6a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0672] 每个R^{1x}和R^{1y}独立地为H、D、卤素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{7a}$、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{7a}$、$-C(O)R^{7b}$、$-P(O)R^{7b}R^{8b}$、$-S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)R^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$、$-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3至7元杂环基和5至6元杂芳基；或

[0673] 其中R^{1w}和R^{1y}与其所附接至的原子一起可形成3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{9a}$、$-C(O)R^{9b}$、$-P(O)R^{9b}R^{10b}$、$-S(O)_2R^{9b}$、$-S(O)R^{9b}$、$-NR^{9a}R^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)R^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)OR^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)NR^{10a}$和$-NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$；或者

[0674] 其中R^{1x}和R^{1y}与其所附接至的原子一起可形成C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基或5-6元芳基或杂芳基；其中C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基和5-6元芳基或杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、$-OR^{9a}$、$-C(O)R^{9b}$、$-P(O)R^{9b}R^{10b}$、$-S(O)_2R^{9b}$、$-S(O)R^{9b}$、$-NR^{9a}R^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)R^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)OR^{10a}$、$-NR^{9a}C(O)$

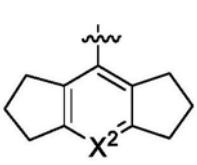
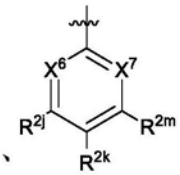
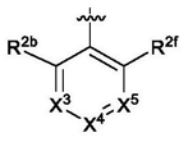
NR^{10a}和$-NR^{9a}S(O)_2R^{10a}$；

[0675] R^2选自由以下项组成的组：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基、C_6芳基和$-NR^{2g}R^{2h}$；其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基和C_6芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、氧代、$-OR^{23a}$、$-C(O)R^{23b}$、$-P(O)R^{23b}R^{24b}$、$-S(O)_2R^{23b}$、$-S(O)R^{23b}$、$-NR^{23a}R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)OR^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)NR^{24a}$、$-NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}环烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0676] R^{2g}和R^{2h}各自独立地为H、D、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基，其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、氧代、$-OR^{21a}$、$-C(O)R^{21b}$、$-P(O)R^{21b}R^{22b}$、$-S(O)_2R^{21b}$、$-S(O)R^{21b}$、$-NR^{21a}R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)OR^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)NR^{22a}$、$-NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}环烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0677] R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}、R^{21a}、R^{22a}、R^{23a}和R^{24a}在每次出现时独立地为H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0678] R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、R^{6b}、R^{7b}、R^{8b}、R^{9b}、R^{10b}、R^{21b}、R^{22b}、R^{23b}和R^{24b}在每次出现时独立地为H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、$-NHS(O)_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

[0679] 实施例I-2.根据实施例I-1所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^2选自由以下项组成的组：C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7杂环基、5元杂芳基、$-NR^{2g}R^{2h}$、、和；其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基和5元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、氧代、$-OR^{23a}$、$-C(O)R^{23b}$、$-P(O)R^{23b}R^{24b}$、$-S(O)_2R^{23b}$、$-S(O)R^{23b}$、$-NR^{23a}R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)R^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)OR^{24a}$、$-NR^{23a}C(O)NR^{24a}$、$-NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}环烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0680] X^2为N或CR^{2a}；

[0681] X^3为N或CR^{2c}；

[0682] X^4为N或CR^{2d}；

[0683] X^5为N或CR^{2e}；

[0684] X^6和X^7独立地为N或CR^{2n}，其中X^6和X^7中的至少一者为N；

[0685] R^{2a}为H、D、卤素、-CN、$-OR^{15a}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、$-C(O)NR^{15a}R^{16a}$、$-C(O)OR^{15a}$、$-NR^{15a}R^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)R^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)OR^{16a}$、$-NR^{15a}C(O)NR^{16a}$或$-NR^{15a}S(O)_2R^{16a}$，其中C_1-C_6烷基和C_3-C_{10}环烷基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、卤素、-CN、$-OR^{15a}$、$-C(O)R^{15b}$、$-NR^{15a}R^{16a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0686] 每个R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}独立地为H、D、卤素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{17a}$、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5至6元杂芳基；或者

[0687] 两个相邻的R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}与其所附接至的源自一起可形成C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基、5-6元杂芳基，其中C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：卤素、D、-CN、C_1-C_6烷基、$-OR^{19a}$和$NR^{19a}R^{20a}$；

[0688] 每个R^{2j}、R^{2k}、R^{2m}和R^{2n}独立地为H、D、卤素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{17a}$、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5至6元杂芳基；或者

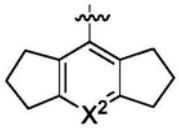
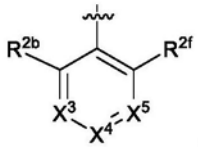
[0689] 两个相邻的R^{2j}、R^{2k}、R^{2m}和R^{2n}与其所附接至的源自一起可形成C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基、5-6元杂芳基，其中C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：卤素、D、-CN、C_1-C_6烷基、$-OR^{19a}$和$NR^{19a}R^{20a}$；

[0690] R^{2g}和R^{2h}各自独立地为H、D、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基，其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、氧代、$-OR^{21a}$、$-C(O)R^{21b}$、$-P(O)R^{21b}R^{22b}$、$-S(O)_2R^{21b}$、$-S(O)R^{21b}$、$-NR^{21a}R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)OR^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)NR^{22a}$、$-NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}环烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

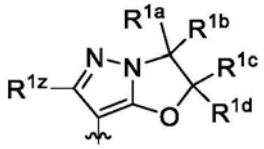
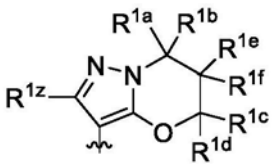
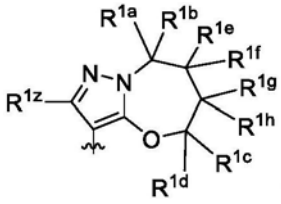
[0691] R^{15a}、R^{16a}、R^{17a}、R^{18a}、R^{19a}、R^{20a}和R^{21a}在每次出现时独立地为H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中C_1-C_8

烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0692] R^{15b}、R^{17b}、R^{18b}和R^{21b}在每次出现时独立地为H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHS(O)$_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

[0693] 实施例I-3.根据实施例I-1至I-2中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中R^2是  或 。

[0694] 实施例I-4.根据实施例I-1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中R^1选自由以下项组成的组

[0695] 、和;

[0696] R^{1z}是H、D、卤素、-CN、$-NO_2$、-SR^{7a}、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-S(O)$_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-$NR^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-NR^{7a}S(O)$_2R^{8a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-P(O)$R^{7b}R^{8b}$、-S(O)$_2R^{7b}$、-S(O)R^{7b}、-$NR^{7a}R^{8a}$、-NR^{7a}C(O)R^{8a}、-NR^{7a}C(O)OR^{8a}、-NR^{7a}C(O)NR^{8a}、-NR^{7a}S(O)$_2R^{8a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0697] R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}和R^{1h}各自独立地选自H、D、卤素、-CN、$-NO_2$、-SR^{11a}、-OR^{11a}、-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}、-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{11a}、-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}、-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;或

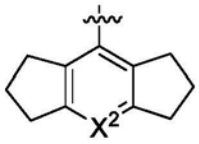
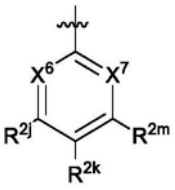
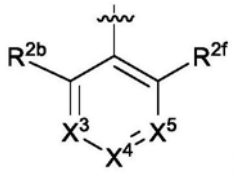
[0698] 以下基团R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}和R^{1h}中的两个(当存在时)与其所附接至的原子一起可形成C_3-C_{10}环烷基或3-7元杂环基;其中C_3-C_{10}环烷基和3-7元杂环基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^{13a}、-C

(O)R^{13b}、-P(O)$R^{13b}R^{14b}$、-S(O)$_2R^{13b}$、-S(O)R^{13b}、-$NR^{13a}R^{14a}$、-NR^{13a}C(O)R^{14a}、-NR^{13a}C(O)OR^{14a}、-NR^{13a}C(O)NR^{14a}和-NR^{13a}S(O)$_2R^{14a}$;或

[0699] 两个偕基团R^{1a}和R^{1b}、R^{1c}和R^{1d}、R^{1e}和R^{1f}、或R^{1g}和R^{1h}当存在时可形成氧代基团;

[0700] R^{7a}、R^{8a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}和R^{14a}在每次出现时独立地为H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0701] R^{7b}、R^{8b}、R^{11b}、R^{12b}、R^{13b}和R^{14b}在每次出现时独立地为H、D、-OH、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHS(O)$_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

[0702] 实施例I-5.根据实施例I-4所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中R^2选自由以下项组成的组:C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7杂环基、5元杂芳基、-$NR^{2g}R^{2h}$、、和;其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3-7元杂环基和5元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、氧代、-OR^{23a}、-C(O)R^{23b}、-P(O)$R^{23b}R^{24b}$、-S(O)$_2R^{23b}$、-S(O)R^{23b}、-$NR^{23a}R^{24a}$、-NR^{23a}C(O)R^{24a}、-NR^{23a}C(O)OR^{24a}、-NR^{23a}C(O)NR^{24a}、-NR^{23a}S(O)$_2R^{24a}$、-$(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}环烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0703] X^2为N或CR^{2a};

[0704] X^3为N或CR^{2c};

[0705] X^4为N或CR^{2d};

[0706] X^5为N或CR^{2e};

[0707] X^6和X^7独立地为N或CR^{2n},其中X^6和X^7中的至少一者为N;

[0708] R^{2a}为H、D、卤素、-CN、-OR^{15a}、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、-C(O)$NR^{15a}R^{16a}$、-C(O)OR^{15a}、-$NR^{15a}R^{16a}$、-NR^{15a}C(O)R^{16a}、-NR^{15a}C(O)OR^{16a}、-NR^{15a}C(O)NR^{16a}或-NR^{15a}S(O)$_2R^{16a}$,其中C_1-C_6烷基和C_3-C_{10}环烷基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:D、卤素、-CN、-OR^{15a}、-C(O)R^{15b}、-$NR^{15a}R^{16a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0709] 每个R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}独立地为H、D、卤素、-CN、-NO_2、-SR^{17a}、-OR^{17a}、-C(O)R^{17b}、-P(O)$R^{17b}R^{18b}$、-S(O)$_2R^{17b}$、-S(O)R^{17b}、-$NR^{17a}R^{18a}$、-NR^{17a}C(O)R^{18a}、-NR^{17a}C(O)R^{18a}、-NR^{17a}C(O)OR^{18a}、-NR^{17a}C(O)NR^{18a}、-NR^{17a}S(O)$_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}

环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5至6元杂芳基；或者

[0710] 两个相邻的R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}与其所附接至的源自一起可形成C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基、5-6元杂芳基，其中C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：卤素、D、-CN、C_1-C_6烷基、$-OR^{19a}$和$NR^{19a}R^{20a}$；

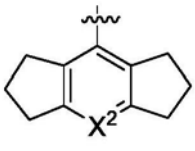
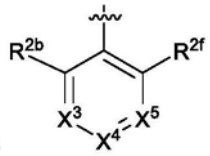
[0711] 每个R^{2j}、R^{2k}、R^{2m}和R^{2n}独立地为H、D、卤素、-CN、$-NO_2$、$-SR^{17a}$、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、$-OR^{17a}$、$-C(O)R^{17b}$、$-P(O)R^{17b}R^{18b}$、$-S(O)_2R^{17b}$、$-S(O)R^{17b}$、$-NR^{17a}R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)R^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)OR^{18a}$、$-NR^{17a}C(O)NR^{18a}$、$-NR^{17a}S(O)_2R^{18a}$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5至6元杂芳基；或者

[0712] 两个相邻的R^{2j}、R^{2k}、R^{2m}和R^{2n}与其所附接至的源自一起可形成C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基、5-6元杂芳基，其中C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：卤素、D、-CN、C_1-C_6烷基、$-OR^{19a}$和$NR^{19a}R^{20a}$；

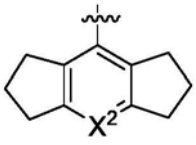
[0713] R^{2g}和R^{2h}各自独立地为H、D、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基，其中C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、氧代、$-OR^{21a}$、$-C(O)R^{21b}$、$-P(O)R^{21b}R^{22b}$、$-S(O)_2R^{21b}$、$-S(O)R^{21b}$、$-NR^{21a}R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)R^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)OR^{22a}$、$-NR^{21a}C(O)NR^{22a}$、$-NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$、$-(CH_2)_{1-4}C_3$-C_{10}环烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0714] R^{15a}、R^{16a}、R^{17a}、R^{18a}、R^{19a}、R^{20a}和R^{21a}在每次出现时独立地为H、D、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0715] R^{15b}、R^{17b}、R^{18b}和R^{21b}在每次出现时独立地为H、D、-OH、$-O(C_1$-C_6烷基)、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基)$_2$、$-NHS(O)_2CH_3$、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；其中C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_4-C_8环烯基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未经取代或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：D、-CN、卤素、C_1-C_6烷基、-OH、-O-C_1-C_6烷基、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基)$_2$、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

[0716] 实施例I-6.根据实施例I-4或I-5所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^2是或。

[0717] 实施例I-7.根据实施例I-1至I-6中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^{100}是H。

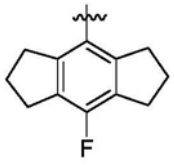
[0718] 实施例I-8.根据实施例I-1至I-7中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^2是。

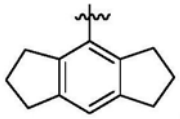
[0719] 实施例I-9.根据实施例I-1至I-8中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^2是CR^{2a}。

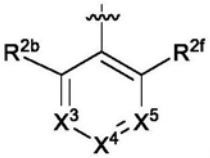
[0720] 实施例I-10.根据实施例I-1至I-8中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中X^2是N。

[0721] 实施例I-11.根据实施例I-1至I-9中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^{2a}是H、卤素、C_1-C_6烷基或-C(O)R^{3b}。

[0722] 实施例I-12.根据实施例I-1至I-9中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^{2a}是H、氟、氯、甲基或-COOH。

[0723] 实施例I-13.根据实施例I-1至I-9和I-11至I-12中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^2是。

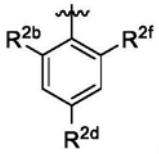
[0724] 实施例I-14.根据实施例I-1至I-9和I-11至I-12中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^2是。

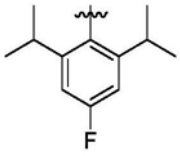
[0725] 实施例I-15.根据实施例I-1至I-7中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^2是。

[0726] 实施例I-16.根据实施例I-15所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中X^3是CR^{2c}；X^4是CR^{2d}；并且X^5是CR^{2d}。

[0727] 实施例I-17.根据实施例I-15至I-16中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中每个R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}独立地选自由H、D、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和-CN组成的组。

[0728] 实施例I-18.根据实施例I-15至I-17中任一项所述的化合物，或其药学上可接受

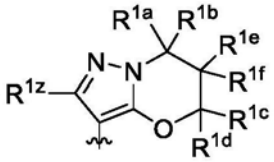
的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^2是。

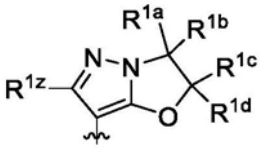
[0729] 实施例I-19.根据实施例I-15至I-18中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^2是。

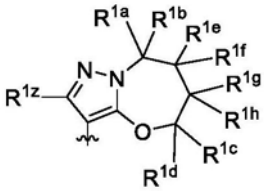
[0730] 实施例I-20.根据实施例I-15所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中X^3是N；X^4是CR^{2d}；并且X^5是CR^{2d}。

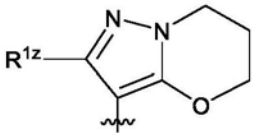
[0731] 实施例I-21.根据实施例I-15所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中X^3是CR^{2c}；X^4是N；并且X^5是CR^{2d}。

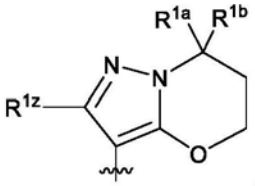
[0732] 实施例I-22.根据实施例I-15所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中X^3是CR^{2c}；X^4是CR^{2d}；并且X^5是N。

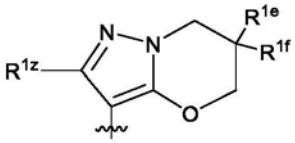
[0733] 实施例I-23.根据实施例I-1至I-22中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^1是。

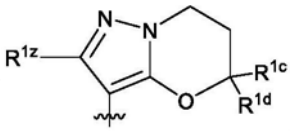
[0734] 实施例I-24.根据实施例I-1至I-22中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^1是。

[0735] 实施例I-25.根据实施例I-1至I-22中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^1是。

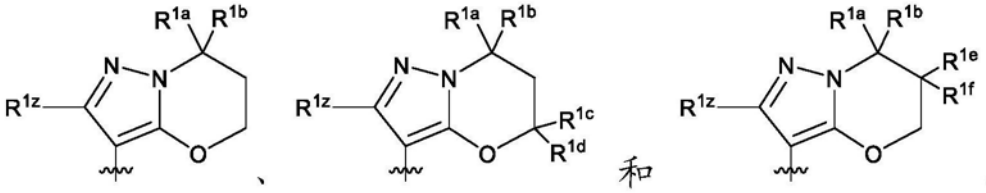
[0736] 实施例I-26.根据实施例I-1至I-23中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^1是。

[0737] 实施例I-27.根据实施例I-1至I-23中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^1是。

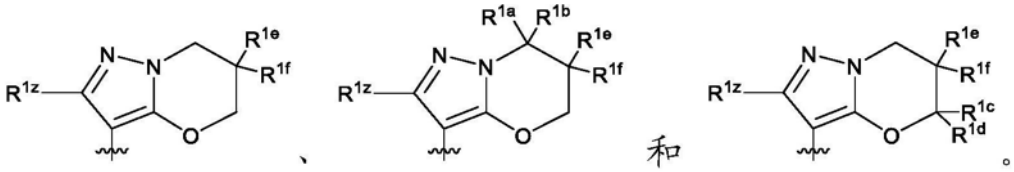
[0738] 实施例I-28.根据实施例I-1至I-23中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^1是。

[0739] 实施例I-29.根据实施例I-1至I-23中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^1是。

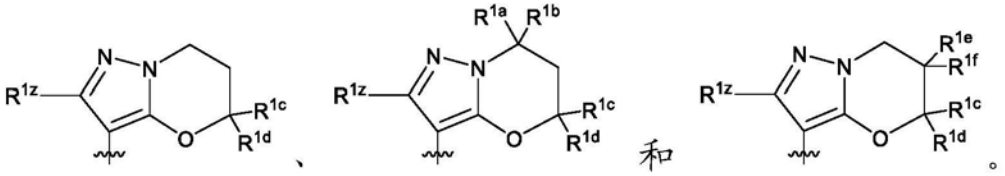
[0740] 实施例I-30.根据实施例I-1至I-23中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^1选自由以下项组成的组

[0741] 

[0742] 实施例I-31.根据实施例I-1至I-23中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^1选自由以下项组成的组

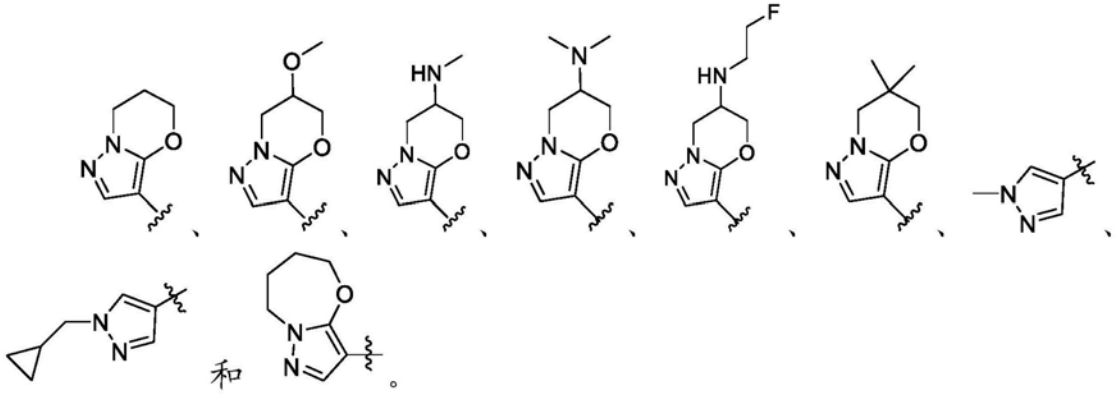
[0743] 

[0744] 实施例I-32.根据实施例I-1至I-23中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^1选自由以下项组成的组

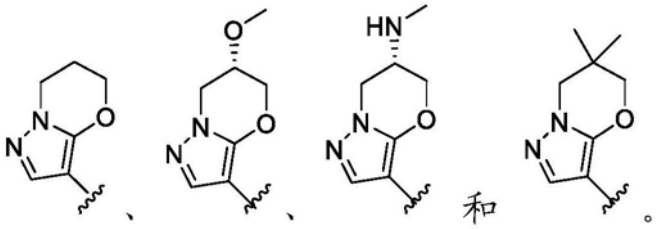
[0745] 

[0746] 实施例I-33.根据实施例I-1至I-32中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^{1z}是H。

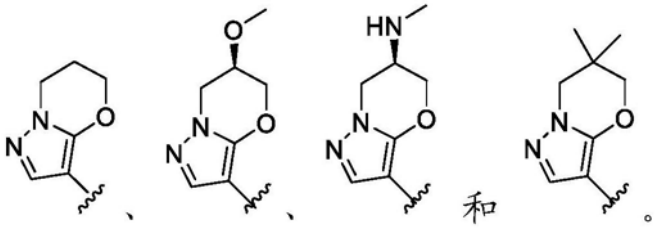
[0747] 实施例I-34.根据实施例I-1至I-23中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^1选自由以下项组成的组

[0748] 

[0749] 实施例I-35.根据实施例I-1至I-23中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^1选自由以下项组成的组

[0750] 

[0751] 实施例I-36.根据实施例I-1至I-23中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^1选自由以下项组成的组

[0752] 

[0753] 实施例I-37.根据实施例I-1至I-25、I-27和I-30至I-33中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^{1a}和R^{1b}独立地为H、卤素、-OR^{11a}、-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}、-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基。

[0754] 实施例I-38.根据实施例I-1至I-25和I-29至I-33中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^{1c}和R^{1d}独立地为H、卤素、-OR^{11a}、-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}、-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基。

[0755] 实施例I-39.根据实施例I-1至I-23、I-25、I-28和I-30至I-33中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^{1e}和R^{1f}独立地为H、卤素、-OR^{11a}、-C(O)R^{11b}、-P(O)$R^{11b}R^{12b}$、-S(O)$_2R^{11b}$、-S(O)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(O)R^{12a}、-NR^{11a}C(O)OR^{12a}、-NR^{11a}C(O)NR^{12a}、-NR^{11a}S(O)$_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基。

[0756] 实施例I-40.根据实施例I-1至I-22、I-25和I-33中任一项所述的化合物，或其药

学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^{1g}和R^{1h}独立地为H、卤素、-OR^{11a}、-C(0)R^{11b}、-P(0)$R^{11b}R^{12b}$、-S(0)$_2R^{11b}$、-S(0)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(0)R^{12a}、-NR^{11a}C(0)OR^{12a}、-NR^{11a}C(0)NR^{12a}、-NR^{11a}S(0)$_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、C_6芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基。

[0757] 实施例I-41.根据实施例I-1至I-25、I-27和I-30至I-33中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^{1a}和R^{1b}独立地为H、-C(0)R^{11b}、-P(0)$R^{11b}R^{12b}$、-S(0)$_2R^{11b}$、-S(0)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(0)R^{12a}、-NR^{11a}C(0)OR^{12a}、-NR^{11a}C(0)NR^{12a}、-NR^{11a}S(0)$_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7元杂环基；其中C_1-C_6烷基经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：-C(0)R^{11b}、-P(0)$R^{11b}R^{12b}$、-S(0)$_2R^{11b}$、-S(0)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(0)R^{12a}、-NR^{11a}C(0)OR^{12a}、-NR^{11a}C(0)NR^{12a}和-NR^{11a}S(0)$_2R^{12a}$；并且其中3-7元杂环基是未经取代的或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：-C(0)R^{11b}、-P(0)$R^{11b}R^{12b}$、-S(0)$_2R^{11b}$、-S(0)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(0)R^{12a}、-NR^{11a}C(0)OR^{12a}、-NR^{11a}C(0)NR^{12a}和-NR^{11a}S(0)$_2R^{12a}$。

[0758] 实施例I-42.根据实施例I-1至I-25、I-27和I-30至I-33中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^{1a}和R^{1b}独立地为H、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(0)R^{12a}、-NR^{11a}C(0)OR^{12a}、-NR^{11a}C(0)NR^{12a}、-NR^{11a}S(0)$_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7元杂环基；其中C_1-C_6烷基经一个或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(0)R^{12a}、-NR^{11a}C(0)OR^{12a}、-NR^{11a}C(0)NR^{12a}和-NR^{11a}S(0)$_2R^{12a}$；并且其中3-7元杂环基是未经取代的或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(0)R^{12a}、-NR^{11a}C(0)OR^{12a}、-NR^{11a}C(0)NR^{12a}和-NR^{11a}S(0)$_2R^{12a}$。

[0759] 实施例I-43.根据实施例I-1至I-25和I-29至I-33中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^{1c}和R^{1d}独立地为H、-C(0)R^{11b}、-P(0)$R^{11b}R^{12b}$、-S(0)$_2R^{11b}$、-S(0)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(0)R^{12a}、-NR^{11a}C(0)OR^{12a}、-NR^{11a}C(0)NR^{12a}、-NR^{11a}S(0)$_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7元杂环基；其中C_1-C_6烷基经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：-C(0)R^{11b}、-P(0)$R^{11b}R^{12b}$、-S(0)$_2R^{11b}$、-S(0)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(0)R^{12a}、-NR^{11a}C(0)OR^{12a}、-NR^{11a}C(0)NR^{12a}和-NR^{11a}S(0)$_2R^{12a}$；并且其中3-7元杂环基是未经取代的或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：-C(0)R^{11b}、-P(0)$R^{11b}R^{12b}$、-S(0)$_2R^{11b}$、-S(0)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(0)R^{12a}、-NR^{11a}C(0)OR^{12a}、-NR^{11a}C(0)NR^{12a}和-NR^{11a}S(0)$_2R^{12a}$。

[0760] 实施例I-44.根据实施例I-1至I-25和I-29至I-33中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^{1c}和R^{1d}独立地为H、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(0)R^{12a}、-NR^{11a}C(0)OR^{12a}、-NR^{11a}C(0)NR^{12a}、-NR^{11a}S(0)$_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7元杂环基；其中C_1-C_6烷基经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(0)R^{12a}、-NR^{11a}C(0)OR^{12a}、-NR^{11a}C(0)NR^{12a}和-NR^{11a}S(0)$_2R^{12a}$；并且其中3-7元杂环基是未经取代的或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代：-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(0)R^{12a}、-NR^{11a}C(0)OR^{12a}、-NR^{11a}C(0)NR^{12a}和-NR^{11a}S(0)$_2R^{12a}$。

[0761] 实施例I-45.根据实施例I-1至I-23、I-25、I-28和I-30至I-33中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R^{1e}和R^{1f}独立地为H、-C(0)R^{11b}、-P(0)$R^{11b}R^{12b}$、-S(0)$_2R^{11b}$、-S(0)R^{11b}、-$NR^{11a}R^{12a}$、-NR^{11a}C(0)R^{12a}、-NR^{11a}C(0)OR^{12a}、-

$NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7元杂环基;其中C_1-C_6烷基经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$和$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$;并且其中3-7元杂环基是未经取代的或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$和$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。

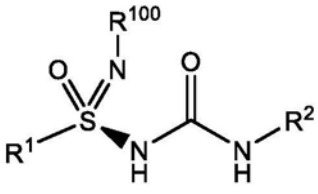
[0762] 实施例I-46.根据实施例I-1至I-23、I-25、I-28和I-30至I-33中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中R^{1e}和R^{1f}独立地为H、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7元杂环基;其中C_1-C_6烷基经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$和$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$;并且其中3-7元杂环基是未经取代的或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$和$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。

[0763] 实施例I-47.根据实施例I-1至I-22、I-25和I-33中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中R^{1g}和R^{1h}独立地为H、$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7元杂环基;其中C_1-C_6烷基经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$和$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$;并且其中3-7元杂环基是未经取代的或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:$-C(O)R^{11b}$、$-P(O)R^{11b}R^{12b}$、$-S(O)_2R^{11b}$、$-S(O)R^{11b}$、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$和$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。

[0764] 实施例I-48.根据实施例I-1至I-22、I-25和I-33中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中R^{1g}和R^{1h}独立地为H、$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$、$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$、C_1-C_6烷基或3-7元杂环基;其中C_1-C_6烷基经一个或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$和$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$;并且其中3-7元杂环基是未经取代的或经一个或多个选自由以下项组成的组的取代基取代:$-NR^{11a}R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)R^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$、$-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$和$-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$。

[0765] 实施例I-49.根据实施例I-41至I-48中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中3-7元杂环基包含氮。

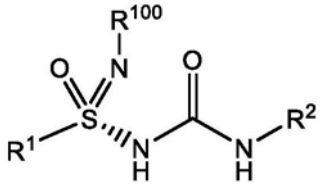
[0766] 实施例I-50.根据实施例I-1至I-49中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中化合物为下式所示:

[0767] 

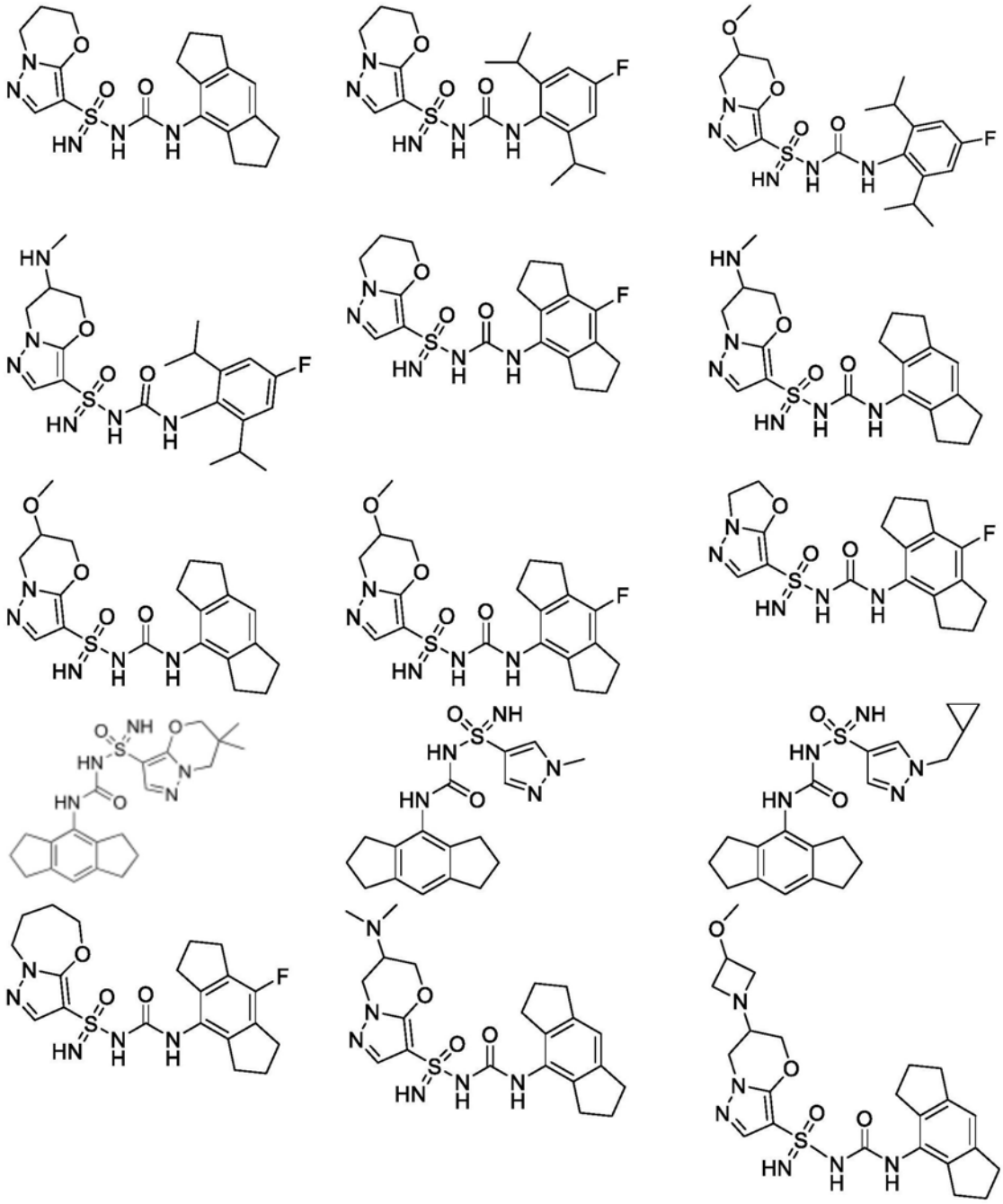
(Ia)。

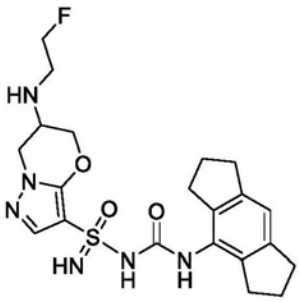
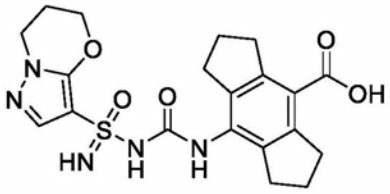
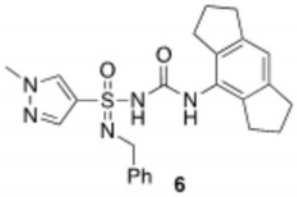
[0768] 实施例I-51.根据实施例I-1至I-49中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的

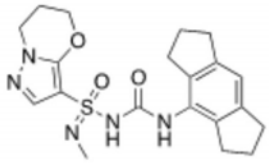
盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中化合物为下式所示：

[0769]  (Ib)。

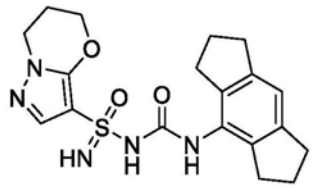
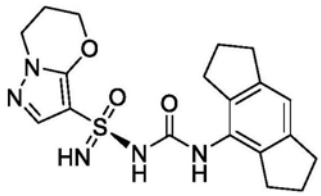
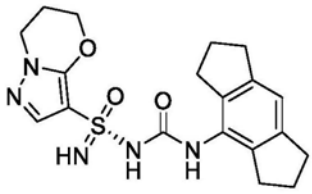
[0770] 实施例I-52.根据实施例I-1所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中化合物选自由以下项组成的组

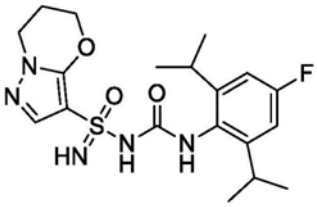
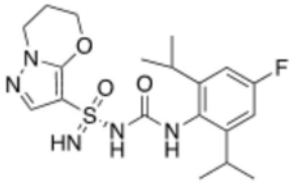
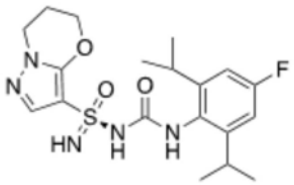
[0771] 

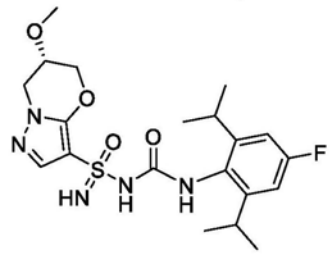
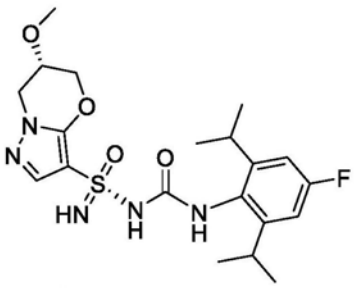
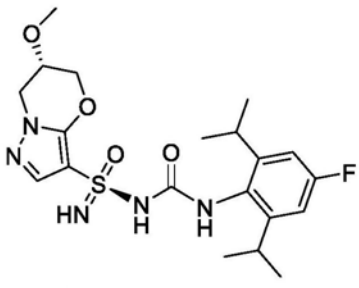
[0772]   

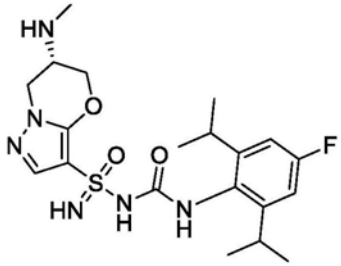
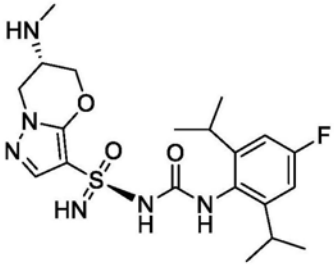
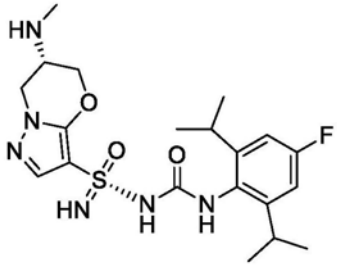


[0773] 实施例I-53.根据实施例I-1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中化合物选自由以下项组成的组

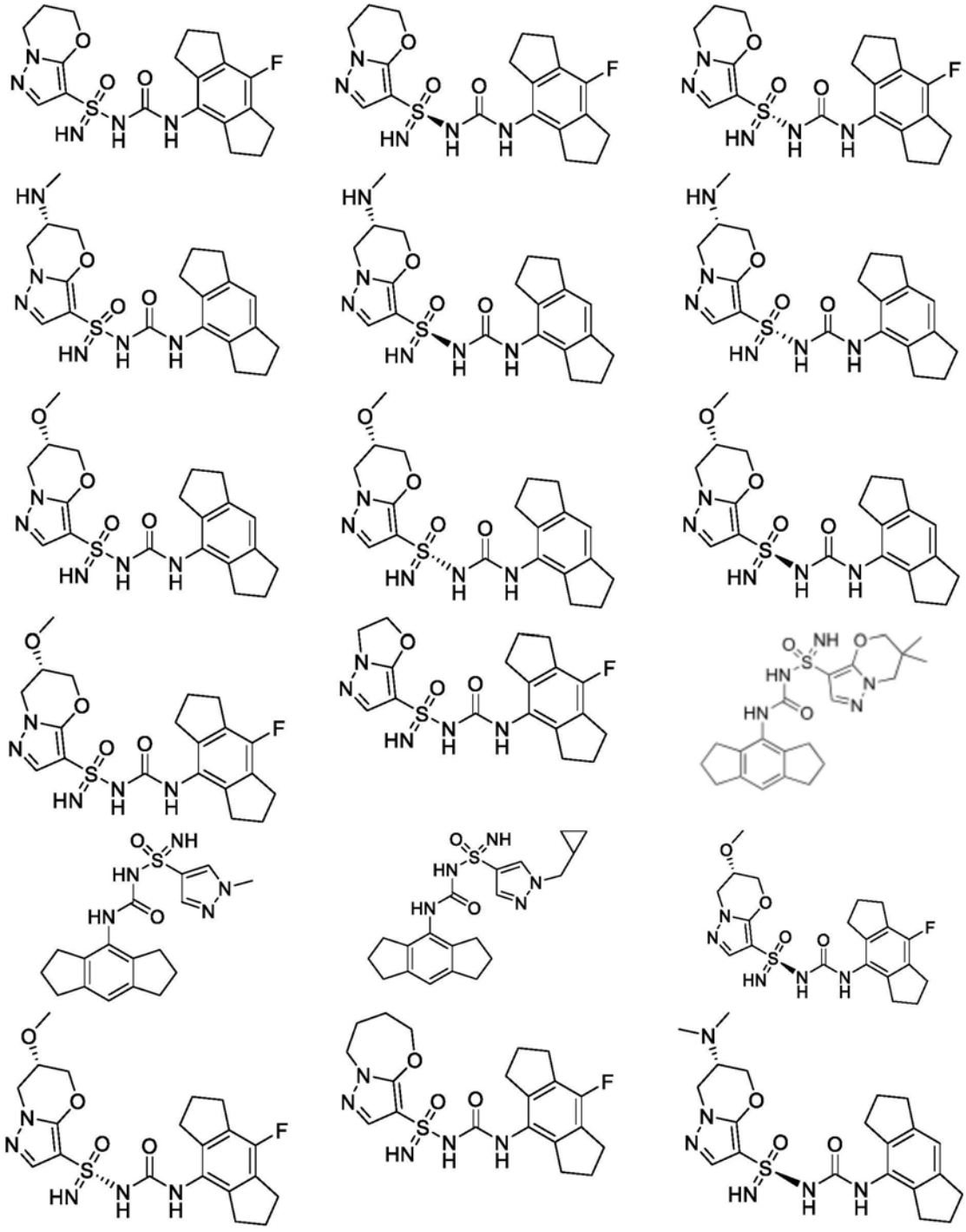
[0774]   

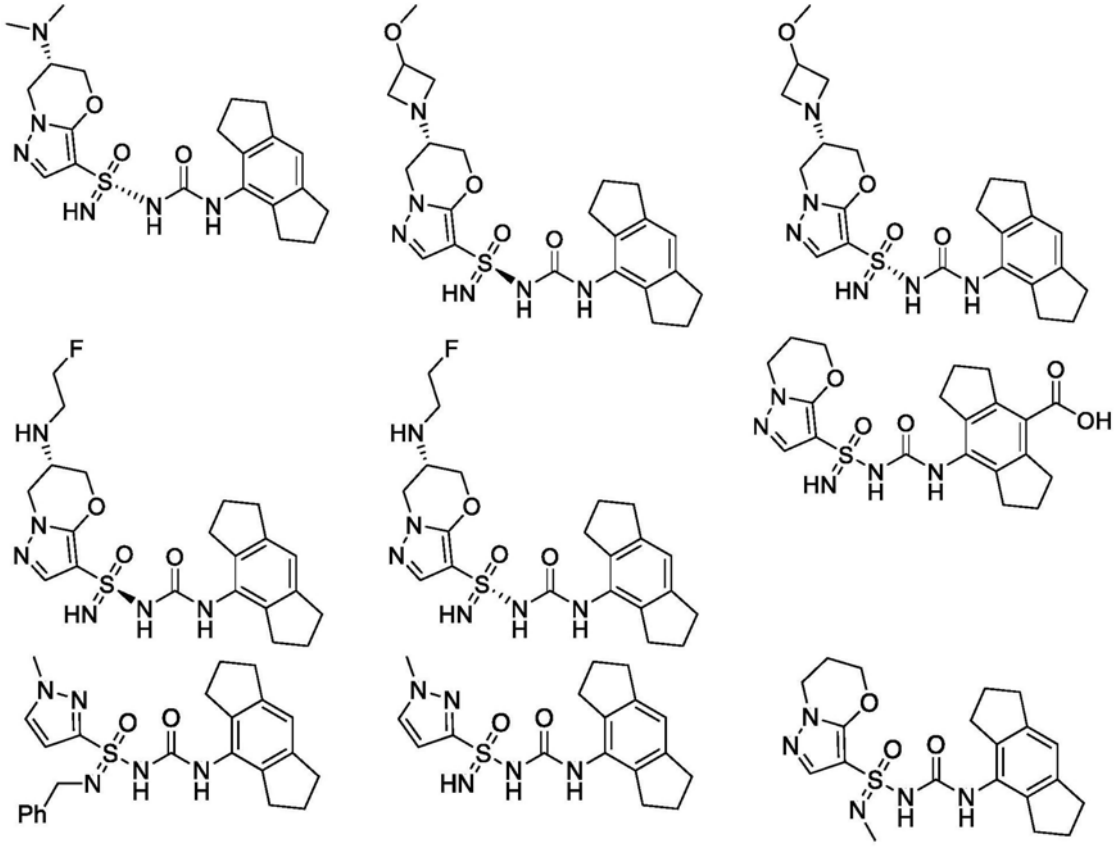
  

[0775]



[0776] 

[0777] 实施例I-54.一种药物组合物,其包含根据实施例I-1至I-53中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体和互变异构体,以及药用的载体。

[0778] 实施例I-55.一种治疗对炎性体的抑制有所响应的疾患的方法,包括施用有效量的根据实施例I-1至I-53中任一项所述的化合物,从而治疗需要进行治疗的受试者的疾患。

[0779] 实施例I-56.根据实施例I-55所述的方法,其中疾患是对NLRP3炎性体活动的抑制有所响应的疾患。

[0780] 实施例I-57.根据实施例I-54或I-55所述的方法,其中疾患对IL-6、IL-1β、IL-17、IL-18、IL-1α、IL-37、IL-22、IL-33和Th17细胞中一者或多者的调节有所响应。

[0781] 实施例I-58.根据实施例I-54或I-55所述的方法,其中疾患对IL-1β和IL-18中一者或多者的调节有所响应。

[0782] 实施例I-59.根据实施例I-55至I-58中任一项所述的方法,其中疾患是免疫系统的疾患。

[0783] 实施例I-60.根据实施例I-55至I-58中任一项所述的方法,其中疾患是炎症性疾患或自身免疫性疾患。

[0784] 实施例I-61.根据实施例I-55至I-58中任一项所述的方法,其中疾患是肝脏疾患。

[0785] 实施例I-62.根据实施例I-55至I-58中任一项所述的方法,其中疾患是肺部疾患。

[0786] 实施例I-63.根据实施例I-55至I-58中任一项所述的方法,其中疾患是皮肤疾患。

[0787] 实施例I-64.根据实施例I-55至I-58中任一项所述的方法,其中疾患是心血管系统的疾患。

[0788] 实施例I-65.根据实施例I-55至I-58中任一项所述的方法,其中疾患是癌症、肿瘤或其他恶性肿瘤。

[0789] 实施例I-66.根据实施例I-55至I-58中任一项所述的方法,其中疾患是肾系统疾患。

[0790] 实施例I-67.根据实施例I-55至I-58中任一项所述的方法,其中疾患是胃肠道疾患。

[0791] 实施例I-68.根据实施例I-55至I-58中任一项所述的方法,其中疾患是呼吸系统疾患。

[0792] 实施例I-69.根据实施例I-55至I-58中任一项所述的方法,其中疾患是内分泌系统疾患。

[0793] 实施例I-70.根据实施例I-55至I-58中任一项所述的方法,其中疾患是中枢神经系统(CNS)疾患。

[0794] 实施例I-71.根据实施例I-55至I-58中任一项所述的方法,其中疾患选自由以下项组成的组:本构性炎症、冷炎素相关周期性综合征(CAPS)、穆-韦二氏综合征(MWS)、家族性寒冷型自身炎症综合征(FCAS)、新生儿发作的多系统炎症性疾病(NOMID)、自身炎症性疾病、家族性地中海热(FMF)、TNF受体相关周期性综合征(TRAPS)、甲羟戊酸激酶缺乏症(MKD)、高免疫球蛋白D血症、周期性发热综合征(HIDS)、白细胞介素1受体(DIRA)拮抗剂缺乏症、马吉德综合征、化脓性关节炎、坏疽性脓皮病和痤疮(PAPA)、A20单倍剂量不足(HA20)、小儿肉芽肿性关节炎(PGA)、PLCG2相关抗体缺乏症和免疫失调(PLAID)、PLCG2相关自身炎症抗体缺乏症和免疫失调(APLAID)、铁粒幼细胞性贫血伴B细胞免疫缺陷、周期性发热、发育迟缓(SIFD)、斯维特综合征、慢性非细菌性骨髓炎(CNO)、慢性复发性多病灶性骨髓炎(CRMO)和滑膜炎、痤疮、脓疱病、骨质增生、骨炎综合征(SAPHO)、自身免疫疾病包括多发性硬化症(MS)、1型糖尿病、银屑病、类风湿关节炎、白塞氏病、干燥综合征、施尼茨勒综合征、呼吸系统疾病、特发性肺纤维化(IPF)、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、类固醇耐药性哮喘、石棉肺、硅肺病、囊性纤维化、中枢神经系统疾病、帕金森氏病、阿尔兹海默氏症、运动神经元疾病、亨廷顿症、脑型疟疾、肺炎球菌性脑膜炎所致脑损伤、代谢性疾病、2型糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖症、痛风、假性痛风、眼病、眼上皮疾病、年龄相关性黄斑变性(AMD)、角膜感染、葡萄膜炎、干眼症、肾病、慢性肾病、草酸盐肾病、糖尿病性肾病、肝病、非酒精性脂肪型肝炎、酒精性肝病、皮肤中的炎症反应、接触性超敏反应、晒斑、关节炎症反应、骨关节炎、全身性幼年特发性关节炎、成人斯蒂尔病、复发性多软骨炎、病毒感染、α病毒感染、基孔肯雅病毒感染、罗斯河病毒感染、黄病毒感染、登革病毒感染、寨卡病毒感染、流感、艾滋病感染、化脓性汗腺炎(HS)、引起囊肿的皮肤病、癌症、肺癌转移、胰腺癌、胃癌、骨髓增生异常综合征、白血病、多肌炎、中风、心肌梗死、移植物抗宿主疾病、高血压、结肠炎、蠕虫感染、细菌感染、腹主动脉瘤、伤口愈合、抑郁、心理应激、心包炎、德雷斯勒综合征、缺血再灌注损伤、以及其中个体已经确定携带NLRP3的种系或体细胞非沉默突变的任何疾病。

[0795] 实施例I-72.根据实施例I-55至I-58中任一项所述的方法,其中疾患选自由以下项组成的组:细菌感染、病毒感染、真菌感染、炎症性肠病、乳糜泻、结肠炎、肠道增生、癌症、代谢综合征、肥胖症、类风湿关节炎、肝病、肝脂肪变性、脂肪性肝病、肝纤维化、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

[0796] 实施例I-73.根据实施例I-68所述的方法,其中疾患是非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

[0797] 实施例I-74.根据实施例I-55至I-58中任一项所述的方法,其中疾患选自由以下项组成的组:狼疮、狼疮肾炎、冷炎素相关性周期性综合征(CAPS)、骨髓增生异常综合症(MDS)、痛风、骨髓增生性肿瘤(MPN)、动脉粥样硬化、克罗恩病和炎症性肠病(IBD)。

[0798] 实施例I-75.根据实施例I-1至I-53中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,用作药物。

[0799] 实施例I-76.根据实施例I-1至I-53中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,用于治疗对炎性体的抑制有所响应的疾患。

[0800] 实施例I-77.根据实施例I-1至I-53中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,在制造用于治疗对炎性体的抑制有所响应的疾患的药物中的用途。

[0801] 实施例I-78.根据实施例I-54所述的药物组合物,用作药物。

[0802] 实施例I-79.根据实施例I-54所述的药物组合物,用于治疗对炎性体的抑制有所响应的疾患。

[0803] 实施例I-80.根据实施例I-54所述的药物组合物在制备用于治疗对炎性体的抑制有所响应的疾患的药物中的用途。

[0804] 实例

[0805] 提供以下实例以举例说明本公开,并且不应将其解释为对本公开的限制。在这些实例中,除非另有说明,否则所有份数和百分数均以重量计。以下是实例中的缩写。

[0806] 缩写

[0807]	aq.	水性的
[0808]	EtOAc	乙酸乙酯
[0809]	h	小时
[0810]	HMDS	六甲基二硅氮烷
[0811]	HPLC	高效液相色谱法
[0812]	LHMDS	六甲基二硅叠氮化锂
[0813]	min	分钟
[0814]	mL	毫升
[0815]	mmol	毫摩尔
[0816]	MeOH	甲醇
[0817]	$MeSO_3H$	甲磺酸
[0818]	NMR	核磁共振
[0819]	sat.	饱和的
[0820]	sat.$NaHCO_3$	饱和$NaHCO_3$水溶液
[0821]	TEA	三乙胺
[0822]	THF	四氢呋喃
[0823]	TLC	薄层色谱法

[0824] 手性HPLC分析方法:

[0825] 方法A-

[0826] 柱:Chiralcel OD-3 50×4.6mm内径,3μm

[0827] 流动相:A:CO_2 B:甲醇(0.05%DEA)

[0828] 梯度:2分钟内,B从5%到40%,并在40%保持1.2分钟,然后B在5%保持0.8分钟

[0829] 流速:4mL/min

[0830] 柱温:35℃

[0831] ABPR:1500psi

[0832] 方法B-

[0833] 柱:Chiralpak AD-3 150×4.6mm内径,3μm

[0834] 流动相:A:CO_2 B:乙醇(0.05%DEA)

[0835] 等度的:40%B

[0836] 流速:2.5mL/min

[0837] 柱温:40℃

[0838] ABPR:100巴

[0839] 方法C-

[0840] 柱:Chiralpak AS-3 100×4.6mm内径,3μm

[0841] 流动相:A:CO2 B:乙醇(0.05%DEA)

[0842] 梯度:4分钟内,B从5%到40%,并在40%保持2.5分钟,然后B在5%保持1.5分钟

[0843] 流速:2.8mL/min

[0844] 柱温:35℃

[0845] ABPR:1500psi

[0846] 方法D-

[0847] 柱:Chiralpak IC-3 150×4.6mm内径,3μm

[0848] 流动相:A:CO2 B:乙醇(0.05%DEA)

[0849] 梯度:5分钟内,B从5%到40%,并在40%保持2.5分钟,然后B在5%保持2.5分钟

[0850] 流速:2.5mL/min

[0851] 柱温:35℃

[0852] ABPR:1500psi

[0853] 方法E-

[0854] 柱:Chiralpak AD-3 50×4.6mm内径,3μm

[0855] 流动相:A:CO2 B:乙醇(0.05%DEA)

[0856] 梯度:2分钟内,B从5%到40%,并在40%保持1.2分钟,然后B在5%保持0.8分钟

[0857] 流速:4mL/min

[0858] 柱温:35℃

[0859] ABPR:1500psi

[0860] 方法F-

[0861] 柱:Chiralpak IC-3 150×4.6mm内径,3μm

[0862] 流动相:A:CO2 B:乙醇(0.05%DEA)

[0863] 等度的:40%B

[0864] 流速:2.5mL/min

[0865] 柱温:40℃

[0866] ABPR:100巴

[0867] 方法G-

[0868] 柱:Cellulose 2 150×4.6mm内径,5μm

[0869] 流动相:A:CO2 B:甲醇(0.05%DEA)

[0870] 等度的:40%B

[0871] 流速:2.5mL/min

[0872] 柱温:35℃

[0873] ABPR:1500psi

[0874] 方法H-

[0875] 柱:Chiralpak AD-3 150×4.6mm内径,3μm

[0876] 流动相:CO2中40%的甲醇(0.05%DEA)

[0877] 流速:2.5mL/min

[0878] 柱温:35℃

[0879] ABPR:1500psi

[0880] 方法I-

[0881] 柱:Chiralpak AD-3 150×4.6mm内径,3μm

[0882] 流动相:CO2中40%的乙醇(0.05%DEA)

[0883] 流速:2.5mL/min

[0884] 柱温:35℃

[0885] ABPR:1500psi

[0886] 方法J-

[0887] 柱:Chiralcel OJ-3 150×4.6mm内径,3μm

[0888] 流动相:A:CO2 B:乙醇(0.05%DEA)

[0889] 梯度:5分钟内B从5%到40%,0.5分钟内B从40%到5%,然后在5%的B保持1.5分钟

[0890] 流速:2.5mL/min

[0891] 柱温:35℃

[0892] ABPR:1500psi

[0893] 方法K-

[0894] 柱:Chiralcel OD-3 150×4.6mm内径,3μm

[0895] 流动相:A:CO2 B:甲醇(0.05%DEA)

[0896] 梯度:5分钟内,B从5%到40%,并在40%保持2.5分钟,然后B在5%保持2.5分钟

[0897] 流速:2.5mL/min

[0898] 柱温:35℃

[0899] ABPR:1500psi

[0900] 方法L-

[0901] 柱:Chiralpak IC-3 150×4.6mm内径,3μm

[0902] 流动相:CO2中40%的乙醇(0.05%DEA)

[0903] 流速:2.5mL/min

[0904] 柱温:35℃

[0905] ABPR:1500psi

[0906] 方法M-

[0907] 柱:ChiralCel OD-3 150×4.6mm内径,3μm

[0908] 流动相:A:CO2 B:甲醇(0.05%DEA)

[0909] 梯度:5.5分钟内,B从5%到40%,并在40%保持3分钟,然后B在5%保持1.5分钟

[0910] 流速:2.5mL/min

[0911] 柱温:40℃

[0912] ABPR:100巴

[0913] 方法N-

[0914] 柱:Chiralpak AD-3 150×4.6mm内径,3μm

[0915] 流动相:A:CO2 B:乙醇(0.05%DEA)

[0916] 梯度:5分钟内,B从5%到40%,并在40%保持2.5分钟,然后B在5%保持2.5分钟

[0917] 流速:2.5mL/min

[0918] 柱温:35℃

[0919] ABPR:1500psi

[0920] 方法O-

[0921] 柱:ChiralPak AD-3 150×4.6mm内径,3μm

[0922] 流动相:A:CO2 B:甲醇(0.05%DEA)

[0923] 梯度:5.5分钟内,B从5%到40%,并在40%保持3分钟,然后B在5%保持1.5分钟

[0924] 流速:2.5mL/min

[0925] 柱温:40℃

[0926] 背压:100巴

[0927] 方法P-

[0928] 柱:Cellulose 2 150×4.6mm内径,5μm

[0929] 流动相:A:CO2 B:乙醇(0.05%DEA)

[0930] 等度的:40%B

[0931] 流速:2.5mL/min

[0932] 柱温:35℃

[0933] ABPR:1500psi

[0934] 方法Q-

[0935] 柱:Chiralcel OD-3 150×4.6mm内径,3μm

[0936] 流动相:A:CO2 B:甲醇(0.05%DEA)

[0937] 梯度:5分钟内B从5%到40%,0.5分钟内B从40%到5%,然后在5%的B保持1.5分钟

[0938] 流速:2.5mL/min

[0939] 柱温:35℃

[0940] ABPR:1500psi

[0941] 方法R-

[0942] 柱:Chiralcel OJ-H 150×4.6mm内径,5μm

[0943] 流动相:A:CO2 B:IPA(0.05%DEA)

[0944] 等度的:40%B

[0945] 流速:2.5mL/min

[0946] 柱温:40℃

[0947] ABPR:100巴

[0948] 方法S-

[0949] 柱:Chiralpak AD-3 150×4.6mm内径,3μm

[0950] 流动相:A:CO2 B:乙醇(0.05%DEA)

[0951] 梯度:5.5分钟内,B从5%到40%,并在40%保持3分钟,然后B在5%保持1.5分钟

[0952] 流速:2.5mL/min

[0953] 柱温:40℃

[0954] ABPR:100巴

[0955] 方法T-

[0956] 柱:Chiracel OX,50x4.6毫米,内径3μm

[0957] 流动相:A:CO_2 B:甲醇(0.1%NH_4OH)

[0958] 梯度:等度的30%B

[0959] 流速:4mL/min

[0960] 柱温:40℃

[0961] ABPR:120巴

[0962] 方法U-

[0963] 柱:Chiralpak IA,50x4.6毫米,内径3μm

[0964] 流动相:A:CO_2 B:甲醇(0.1%NH_4OH)

[0965] 梯度:等度的35%B

[0966] 流速:4mL/min

[0967] 柱温:40℃

[0968] ABPR:120巴

[0969] 方法V-

[0970] 柱:Chiracel OX,50x4.6毫米,内径3μm

[0971] 流动相:A:CO_2 B:甲醇(0.1%NH_4OH)

[0972] 梯度:等度的40%B

[0973] 流速:4mL/min

[0974] 柱温:40℃

[0975] ABPR:120巴

[0976] 方法W-

[0977] 柱:WhelkO-1(s,s),100x4.6 mm,内径3μm

[0978] 流动相:A:CO_2 B:乙醇(0.1%NH_4OH)

[0979] 梯度:等度的30%B

[0980] 流速:4mL/min

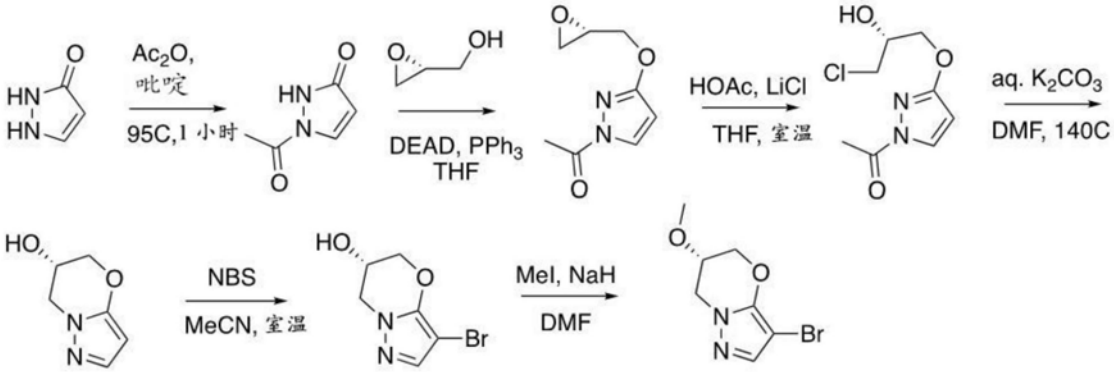
[0981] 柱温:40℃

[0982] ABPR:125巴

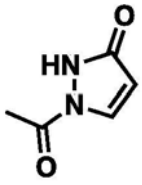
[0983] 合成例

[0984] 实例A

[0985] 溴化吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪的合成:(S)-3-溴-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪

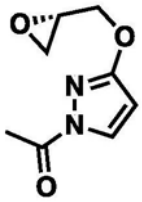
[0986] 

[0987] 步骤1-1-乙酰基-1,2-二氢-吡唑-3-酮的合成:

[0988] 

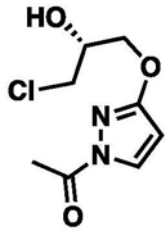
[0989] 将1,2-二氢-吡唑-3-酮(50.0g,600mmol)在吡啶(300mL)中的溶液加热至95℃。在0.5小时内向该溶液中缓慢加入乙酸酐(61.2g,600mmol)在吡啶(100mL)中的溶液。将反应物在95℃下再加热1小时。将反应混合物真空浓缩,得到深红色油,将其与MeOH(150mL)一起研磨,过滤,以得到1-乙酰基-1,2-二氢-吡唑-3-酮(54.0g,收率:71%),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ=10.92(s,1H),8.08(s,1H),5.96(s,1H),2.45(重叠,3H)。

[0990] 步骤2-(S)-1-(3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮的合成:

[0991] 

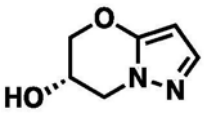
[0992] 将1-乙酰基-1,2-二氢-吡唑-3-酮(34.7g,280mmol)和PPh_3(24.9g,420mmol)在四氢呋喃(400mL)中的混合物在N_2气氛下冷却至0℃。向混合物中缓慢加入DIAD(84.8g,420mmol)。将反应物在0℃下搅拌1小时,然后缓慢加入(R)-环氧乙烷-2-基甲醇(25.2g,340mmol)。然后将反应物在室温下搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩,残余物通过硅胶柱纯化(P/EtOAc=10/1)以得到(S)-1-(3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮(34.8g,收率:68%),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ=8.06(d,J=2.8Hz,1H),6.00(d,J=3.2Hz,1H),4.55(dd,J=12.0,3.2Hz,1H),4.20(dd,J=12.0,3.2Hz,1H),3.39(q,J=3.2Hz,1H),2.92(t,J=4.4Hz,1H),2.76(dd,J=4.4,2.4Hz,1H),2.57(s,3H)。

[0993] 步骤3-(R)-1-(3-(3-氯-2-羟基丙氧基)-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮的合成:

[0994] 

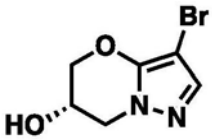
[0995] 在室温下,向(S)-1-(3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮(34.8g,190mmol)在AcOH(34.2g,570mmol)和THF(200mL)中的溶液中加入LiCl(13.1g,310mmol)。然后将反应物在室温搅拌过夜。将反应物在EtOAc(200mL)和水(200mL)之间分配。有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗制(R)-1-(3-(3-氯-2-羟基丙氧基)-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮,其为无色油,不经进一步纯化即直接用于下一步。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ=8.25(d,J=2.7Hz,1H),6.23(d,J=3.0Hz,1H),5.59(brs,1H),4.24-4.19(m,2H),4.07-4.04(m,1H),3.75-3.62(m,2H),2.50(重叠,3H)。MS:m/z 219.4($M+H^+$)。

[0996] 步骤4-(S)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-醇的合成:

[0997] 

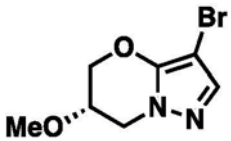
[0998] 将(R)-1-(3-(3-氯-2-羟基丙氧基)-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮(粗品,190mmol)和K_2CO_3(78.7g,570mmol)在DMF(400mL)中的混合物在135℃下搅拌过夜。减压移除溶剂。残余物通过硅胶柱(EtOAc)纯化以得到(S)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-醇(12.8g,收率:48%),为白色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=7.21(d,J=1.6Hz,1H),5.51(d,J=3.2Hz,1H),5.44(d,J=1.6Hz,1H),4.24-4.13(m,4H),3.92(d,J=12.4Hz,1H)。

[0999] 步骤5-(S)-3-溴-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-醇的合成:

[1000] 

[1001] 在0℃,在N_2气氛下,将NBS(17.9g,100.6mmol)分两部分加入(S)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-醇(12.8g,91.4mmol)在MeCN(200mL)中的溶液中。将反应物温热至室温,并且搅拌1小时。将反应物在EtOAc(200mL)和水(200mL)之间分配。有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)、盐水(100mL)洗涤,以Na_2SO_4干燥,并真空浓缩。将粗残余物与EtOAc(50mL)一起研磨并过滤,得到(S)-3-溴-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-醇(11.3g,收率:57%),为白色固体。MS:m/z 219.3($M+H^+$)。

[1002] 步骤6-(S)-3-溴-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪的合成:

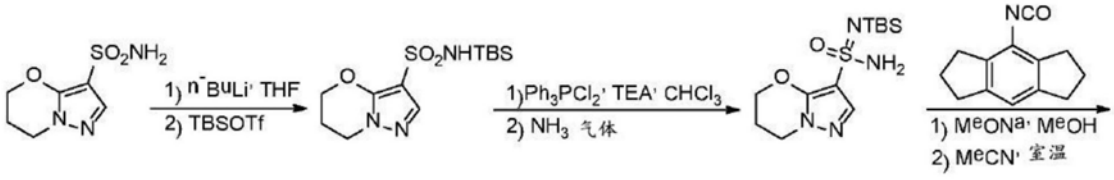
[1003] 

[1004] 在室温,在N_2气氛下,将NaH(60%,在矿物油中,2.7g,66.8mmol)加入(S)-3-溴-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-醇(12.2g,55.7mmol)在DMF(60mL)中的溶液中。1

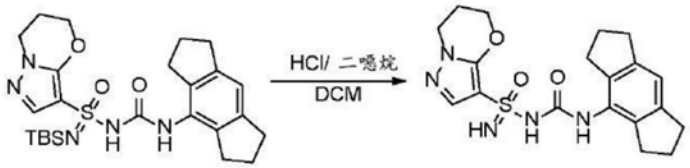
小时后，加入MeI(9.5g，66.8mmol)。在室温将反应物再搅拌2小时。然后，将反应物倒入水(200mL)中，并用EtOAc(100mL x2)萃取。有机层用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，并浓缩。将粗残余物与MeOH/H_2O(2/1，100mL)一起研磨并过滤，以得到(S)-3-溴-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪(9.5g，收率：73％)，为白色固体。MS：m/z 233.3($M+H^+$)。

[1005] 实例1

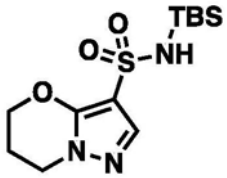
[1006] N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺



[1007]

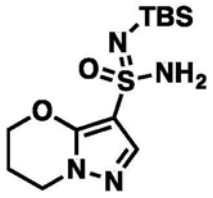


[1008] 步骤1-N-(叔丁基二甲基硅基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺的合成：

[1009] 

[1010] 在-78℃，在N_2下，向6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(1.0g，4.9mmol)在干燥THF(20mL)中的溶液中缓慢加入n-BuLi(2.5M己烷溶液，2.4mL，5.9mmol)。在搅拌下冷却2小时后，缓慢加入TBSOTf(1.6g，5.9mmol)。移除冷却浴，并将反应混合物在室温搅拌16小时。反应混合物以饱和NH_4Cl水溶液(10mL)淬灭，所得溶液直接通过反相柱(MeCN/H_2O)纯化以得到N-(叔丁基二甲基硅基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(610mg，收率：38％)，为白色固体。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ＝7.42(s,1H)，7.36(s,1H)，4.40(t,J＝5.2Hz,2H)，4.11(t,J＝6.0Hz,2H)，2.20-2.15(m,2H)，0.87(s,9H)，0.11(s,6H)。MS：m/z 318.3($M+H^+$)。

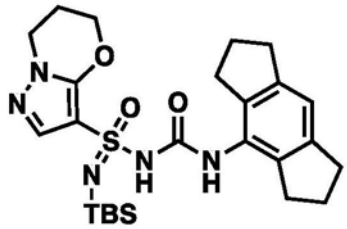
[1011] 步骤2-N'-(叔丁基二甲基硅基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

[1012] 

[1013] 在N_2气氛下，在搅拌下向Ph_3PCl_2(363mg，1.1mmol)在干燥$CHCl_3$(3.0mL)中的悬浮

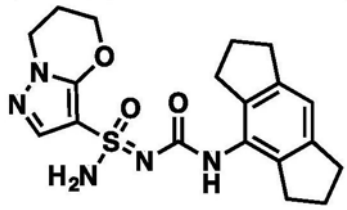
液中加入三乙胺(125mg,1.5mmol)。将混合物在室温搅拌10分钟,立即形成黄色悬浮液。将反应混合物冷却至0℃,并加入N-(叔丁基二甲基硅基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(316mg,1.0mmol)在干燥$CHCl_3$(3mL)中的溶液。在0℃下搅拌20分钟后,在0℃下将NH_3气体鼓泡通过混合物10分钟。之后,将所得溶液在室温下搅拌30分钟,然后将其浓缩至干燥。将残余物通过反相柱(MeCN/H_2O)纯化以得到N'-(叔丁基二甲基硅基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(与Ph_3P=O混合),其不经进一步纯化即直接用于下一步。MS:m/z 317.3($M+H^+$)。

[1014] 步骤3-N'-(叔丁基二甲基硅基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成:

[1015] 

[1016] 将N'-(叔丁基二甲基硅基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(约1.0mmol)在MeOH(10mL)中的悬浮液在80℃下搅拌,得到澄清溶液。加入MeONa(54mg,1.0mmol),并将混合物搅拌5分钟。将溶液浓缩至干,并将残余物与MeCN(5mL)共蒸发。将残余的固体悬浮在MeCN(5mL)中,并在室温下加入4-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(199mg,1.0mmol)。16小时后,将反应物过滤。干燥固体以得到N'-(叔丁基二甲基硅基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺,其为白色固体,不经进一步纯化即用于下一步。

[1017] 步骤4-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例1)的合成

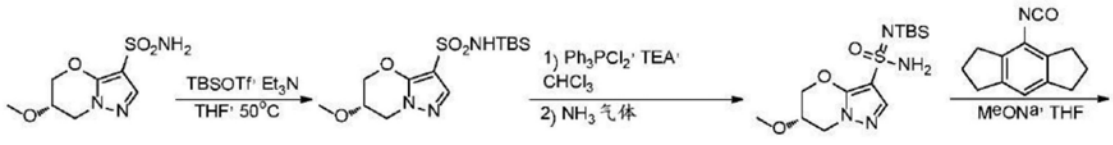
[1018] 

[1019] 室温下,向N'-(叔丁基二甲基硅基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(40mg,0.08mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入HCl/二噁烷(2M,2mL)。2小时后,首先通过反相柱(MeCN/H_2O)纯化以得到粗产物。然后将粗产物通过制备型HPLC($NH_3{\cdot}H_2O$)纯化,以得到N'-(((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-亚磺酰胺(4.6mg,收率:15%,对映异构体混合物),为白色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.18(brs,1H),7.50(s,1H),7.23(brs,2H),6.85(s,1H),4.39(t,J=6.4Hz,2H),4.12(t,J=6.0Hz,2H),2.79(t,J=7.2Hz,4H),2.70(t,J=7.2Hz,4H),2.20-2.15(m,2H),1.96-1.89(m,4H)。MS:m/z 402.1($M+H^+$)。

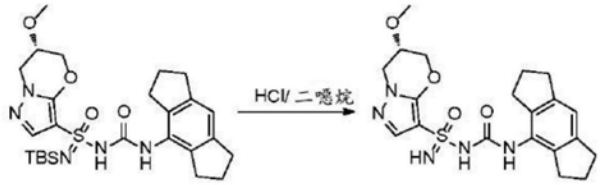
[1020] 实例2

[1021] (6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二

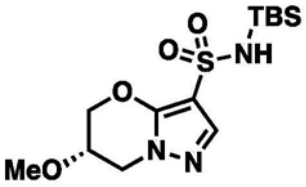
氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺



[1022]

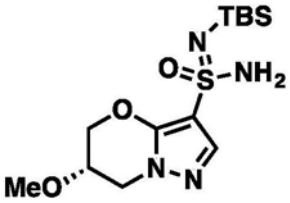


[1023] 步骤1-(S)-N-(叔丁基二甲基硅基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺的合成：

[1024] 

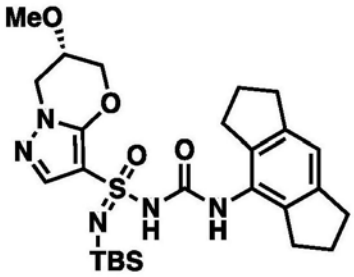
[1025] 在室温下，向(S)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(2.0g，8.6mmol)在THF(20mL)中的悬浮液中加入Et_3N(2.1g，21.5mmol)和TBSOTf(3.0g，11.2mmol)。在50℃下搅拌16小时后，将反应混合物冷却至室温，浓缩并通过反相柱(5%～95%MeCN的H_2O溶液)纯化，以得到(S)-N-(叔丁基二甲基硅基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(2.6g，收率：87%)，为黄色固体。MS：m/z 348.3($M+H^+$)。

[1026] 步骤2-(6S)-N'-(叔丁基二甲基硅基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

[1027] 

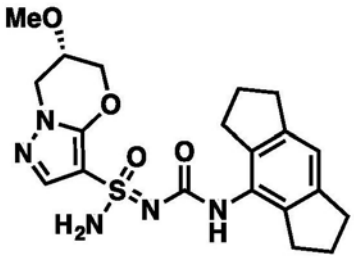
[1028] 在室温下，向Ph_3PCl_2(1.8g，5.5mmol)在$CHCl_3$(15mL)中的悬浮液中加入Et_3N(860mg，8.6mmol)。将混合物在室温下搅拌0.5小时，然后在0℃下加入(S)-N-(叔丁基二甲基硅基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(1.6g，4.6mmol)在$CHCl_3$(5mL)中的溶液。将反应混合物在室温下再搅拌2小时，然后将NH_3(气体)鼓泡通过混合物5分钟。将所得溶液在室温下搅拌30分钟，并浓缩至干。残余物通过硅胶柱(DCM/MeOH＝20/1)纯化，以得到(6S)-N'-(叔丁基二甲基硅基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(920mg，与Ph_3PO混合)，为黄色固体。MS：m/z 347.3($M+H^+$)。

[1029] 步骤3-(6S)-N'-(叔丁基二甲基硅基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

[1030] 

[1031] 向(6S)-N'-(叔丁基二甲基硅基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(110mg,与Ph_3PO混合)在THF(2mL)中的悬浮液中加入MeONa(19mg,0.35mmol),并将混合物在室温下搅拌20分钟。然后加入4-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(75mg,0.4mmol),并将所得混合物在室温搅拌16小时。然后将水(0.5mL)加入上述悬浮液中。过滤收集沉淀物,并通过反相柱($MeCN/H_2O$)纯化,以得到(6S)-N'-(叔丁基二甲基硅基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁唑-3-磺酰亚胺酰胺(45mg,纯度:62%),为白色固体。MS:m/z 546.4($M+H^+$)。

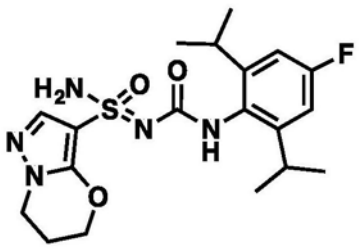
[1032] 步骤4-(6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例2)的合成:

[1033] 

[1034] 在室温下,向(6S)-N'-(叔丁基二甲基硅基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(45mg,纯度:62%)在MeOH(0.5mL)中的悬浮液中加入HCl/二噁烷(2M,2mL)。在室温搅拌16小时后,浓缩反应混合物,并通过反相柱(5-95%MeCN H_2O溶液)纯化,以得到(6S)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(7mg,收率:21%,立体异构体的混合物),为白色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.22(brs,1H),7.56(d,J=5.2Hz,1H),7.31(brs,2H),6.89(s,1H),4.63(d,J=7.2Hz,1H),4.37-4.19(m,3H),4.07(s,1H),3.38(overlap,3H),2.86-2.67(m,8H),2.02-1.91(m,4H)。MS:m/z 432.2($M+H^+$)。

[1035] 实例3

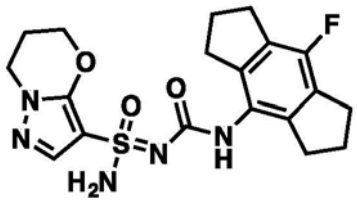
[1036] N'-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

[1037] 

[1038] 使用N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的通用程序制备标题化合物,以得到立体异构体的混合物。具体地,使用关于N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例1)的制备描述的通用程序,将步骤3中的4-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省替换为5-氟-2-异氰酸基-1,3-二异丙基苯,制备作为对映异构体混合物的N'-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.01(s,1H),7.49(s,1H),7.23(s,2H),6.87(s,1H),6.85(s,1H),4.40-4.35(m,2H),4.10(t,J=6.0Hz,2H),3.14-3.08(m,2H),2.18-2.15(m,2H),1.16-1.07(m,12H)。MS:m/z 424.2(M+H$^+$)。

[1039] 实例4

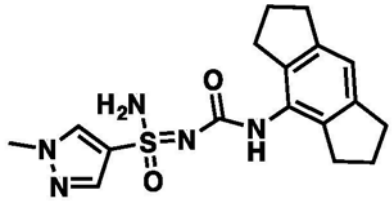
[1040] N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

[1041] 

[1042] 使用N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的通用程序制备标题化合物。使用关于N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例1)的制备描述的通用程序,将步骤3中的4-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省替换为4-氟-8-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省,制备作为对映异构体混合物的N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.22(brs,1H),7.50(s,1H),7.23(s,2H),4.40-4.35(m,2H),4.10(t,J=6.0Hz,2H),2.82(t,J=7.2Hz,4H),2.70(t,J=7.2Hz,4H),2.20-2.17(m,2H),2.01-1.96(m,4H)。MS:m/z 420.1(M+H$^+$)。

[1043] 实例5

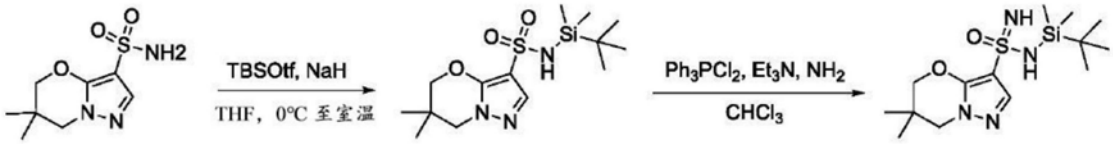
[1044] N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺

[1045] 

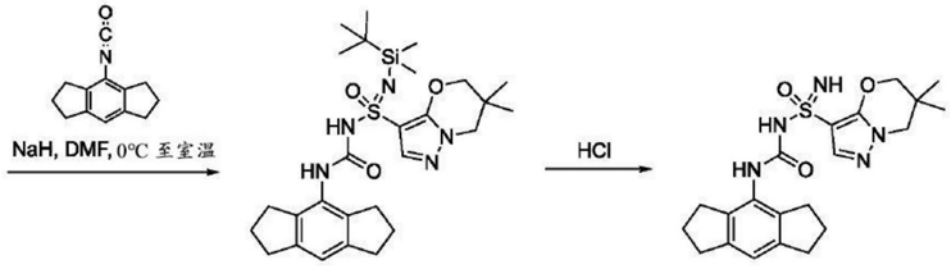
[1046] 使用关于N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例6)的制备描述的通用程序,将步骤1中的6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺替换为1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰胺,制备作为对映异构体混合物的N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺,以得到标题化合物,为立体异构体的混合物。MS:m/z 360(M+H$^+$)。

[1047] 实例6

[1048] N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

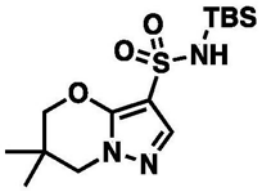


[1049]



[1050] 步骤1-N-(叔丁基二甲基硅基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺的合成：

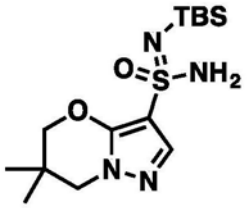
[1051]



[1052] 在0℃,在氮气氛下,在搅拌下以氢化钠(60%,0.31g,7.8mmol)处理6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(1.5g,6.5mmol)在THF(28mL)中的溶液。20分钟后,在5分钟内逐滴加入三氟甲磺酸叔丁基二甲基硅酯(2.3g,8.4mmol)。然后移除冷却浴,并将反应混合物在室温搅拌13小时。通过加入饱和NH_4Cl溶液(10mL)淬灭反应混合物。用EtOAc(3X 20mL)萃取水性混合物。将合并的有机相用水、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到无色的半固体残余物。所得残余物通过硅胶柱(0至30%EtOAc的DCM溶液)纯化。合并干净的级分,得到N-(叔丁基二甲基硅基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(1.15g,51%),为白色固体。MS:m/z 346($M+H^+$)。

[1053] 步骤2-N'-(叔丁基二甲基硅基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

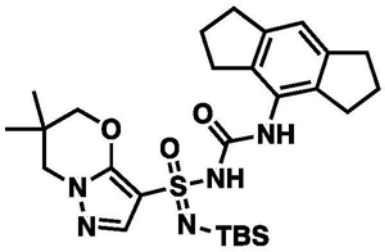
[1054]



[1055] 在0℃,在氮气氛下,在搅拌下以Et_3N(0.52mL,3.8mmol)将二氯化三苯基膦(1.16g,3.5mmol)在$CHCl_3$(12mL)中的悬浮液处理5分钟。移除冰浴,并将混合物搅拌15分钟(形成白色悬浮液)。将反应混合物冷却至0℃后,加入N-(叔丁基二甲基硅基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(1g,2.9mmol)在$CHCl_3$(12mL)中的溶液。将混合物搅拌20分钟后,移除冰浴,并将混合物搅拌20分钟。将混合物冷却至0℃,并用氨在

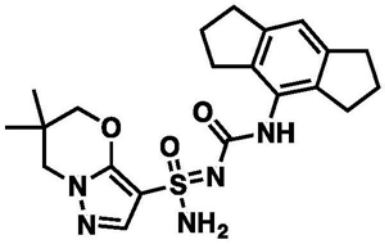
1,4-二噁烷中的0.5M溶液(20mL,11.6mmol)处理。将混合物搅拌30分钟后,移除冰浴,并将混合物再搅拌1小时。用水(50mL)处理混合物后,将混合物浓缩直至仅剩余水;将所得水性混合物用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且浓缩。所得固体通过硅胶柱(0至100%EtOAc的DCM溶液)纯化。含有所希望产物的级分被三苯基氧化膦污染。合并级分并浓缩,得到白色固体。将固体用20%EtOAc在己烷中的溶液(20mL)处理,超声处理,静置20分钟,然后形成沉淀。过滤悬浮液(确定固体为三苯基氧化膦),并将滤液浓缩至干,得到被三苯基氧化膦污染的N'-(叔丁基二甲基硅基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(850mg)。该物质不经进一步纯化即直接用于下一步。MS:m/z 345($M+H^+$)。

[1056] 步骤3-N'-(叔丁基二甲基硅基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成:

[1057] 

[1058] 在0℃,在氮气氛下,在搅拌下以NaH(60%,18mg,0.45mmol)处理N'-(叔丁基二甲基硅基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(400.0mg,0.35mmol,30%w/w)在DMF(4mL)中的溶液。15分钟后,用4-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(76mg,0.38mmol)处理混合物。移除冰浴,并将混合物再搅拌2小时。将混合物用饱和NH_4Cl溶液处理,并用EtOAc(3X 20mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。所得残余物用MeOH稀释,超声处理,并静置2小时。将悬浮液过滤后,用另外的MeOH洗涤滤饼。将滤液蒸发至干,得到被三苯基氧化膦污染的N'-(叔丁基二甲基硅基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(180mg)。该物质不经进一步纯化即直接用于下一步。MS:m/z544($M+H^+$)。

[1059] 步骤4-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例6)的合成:

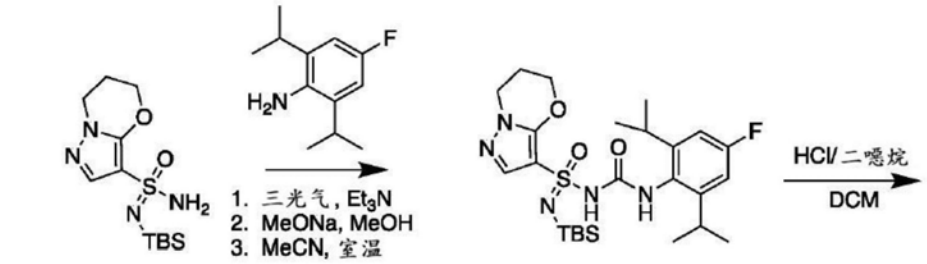
[1060] 

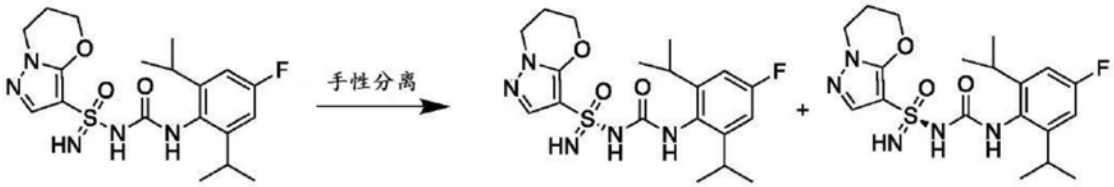
[1061] 在搅拌下,以4N HCl(2mL,6.6mmol)在1,4-二氧六环中的溶液处理N'-(叔丁基二甲基硅基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(180mg,0.07mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中的溶液。移除冰浴,并将混合物搅拌15分钟,然后浓缩。所得固体用MeOH(30mL)稀释,超声处理,静置30分钟,然后过滤。将滤液浓缩至干后,将所得固体悬浮在乙醚(20mL)中,超声处理

并过滤。(白色滤饼是三苯基氧化膦;滤液包含所希望产物以及剩余的三苯基氧化膦和其他副产物)。浓缩滤液后,再重复两次乙醚研磨。将最后一次研磨的滤液浓缩。所得固体在MeOH(5mL)中稀释,得到轻微悬浮液。将该悬浮液通过0.45A注射器式过滤器过滤;滤液用制备型LCMS(05-95%ACN,0.1%NH_4Cl)纯化。收集级分并浓缩,得到N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺,为白色固体(6mg,立体异构体的混合物)。MS:m/z 430($M+H^+$)。

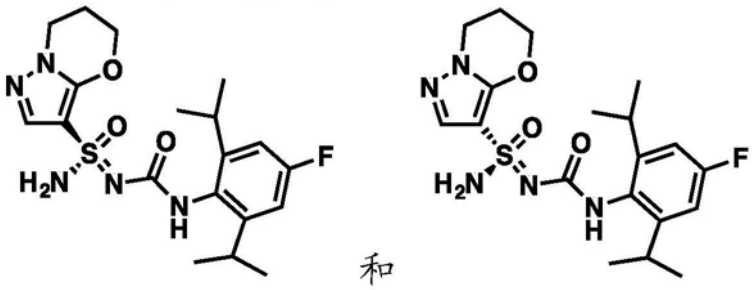
[1062] 实例7和实例8

[1063] (S)-N'-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

[1064] 



[1065] 步骤1和2.这两个步骤与N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的通用程序相似。

[1066] 

[1067] (S)-N'-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺:通过手性制备型HPLC分离N'-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(80mg,0.2mmol),以得到绝对立体化学未知的两种异构体,为白色固体。

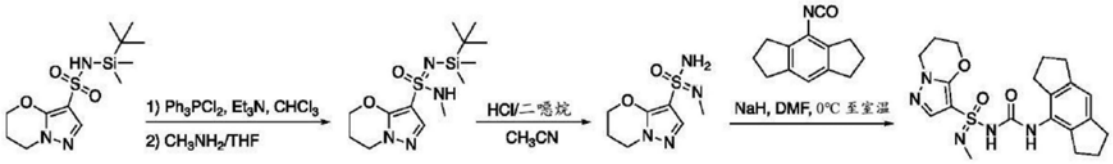
[1068] 峰1,21.4mg,收率:27%^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=7.99(s,1H),7.49(s,1H),7.23(brs,2H),6.86(s,1H),6.84(s,1H),4.40-4.35(m,2H),4.10(t,J=6.0Hz,2H),3.14-3.08(m,2H),2.18-2.15(m,2H),1.16-1.07(m,12H)。MS:m/z 424.2($M+H^+$)。

[1069] 峰2,18.1mg,收率:23%^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=7.99(s,1H),7.49(s,1H),7.24(brs,2H),6.87(s,1H),6.84(s,1H),4.40-4.35(m,2H),4.10(t,J=6.0Hz,2H),3.14-

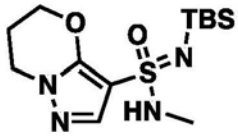
3.08(m,2H),2.18-2.15(m,2H),1.16-1.07(m,12H)。MS:m/z 424.2($M+H^+$)。

[1070] 实例9

[1071] N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N-甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

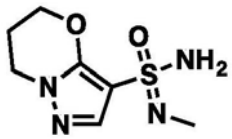
[1072] 

[1073] 步骤1-N'-(叔丁基二甲基硅基)-N-甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成:

[1074] 

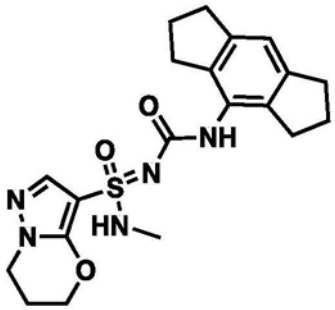
[1075] 在N_2气氛下,在搅拌下向二氯化三苯基膦(1.2g,3.5mmol)在干燥$CHCl_3$(4.5mL)中的悬浮液中加入三乙胺(0.42g,4.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10分钟(形成白色悬浮液)。然后将反应混合物冷却至0℃,并逐滴加入N-(叔丁基二甲基硅基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(0.44g,1.4mmol)在干燥$CHCl_3$(3.5mL)中的溶液。将反应混合物在1小时内温热至10℃,然后冷却至0℃,并逐滴加入甲胺在THF中的2M溶液(3mL,6.9mmol)。将反应混合物在0℃搅拌20分钟,然后在2小时内温热至室温。然后,将反应混合物浓缩至干,残余物通过硅胶色谱法(30至100%EtOAc在己烷中的溶液,然后是0至10%MeOH在DCM中的溶液)纯化,得到具有三苯基氧化膦杂质的N'-(叔丁基二甲基硅基)-N-甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(0.25g,~85%w/w)。该物质不经另外纯化即用于下一步。MS:m/z 331($M+H^+$)。

[1076] 步骤2-N'-甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成:

[1077] 

[1078] 向冷却至10℃的N'-(叔丁基二甲基硅基)-N-甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(0.25g,~0.64mmol,~85%w/w)在CH_3CN(3mL)中的溶液中加入HCl在1,4-二噁烷中的4N溶液(0.9mL,3.8mmol)。在2小时内将反应混合物温热至室温。然后将反应混合物浓缩至干并通过制备型HPLC(CH_3CN/H_2O/10mM aq.NH_3)纯化残余物,得到N'-甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(78mg,收率:48%),为无色油。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ=7.44(s,1H),6.32(br.s,1H),4.41-4.35(m,2H),4.11(t,J=6.1Hz,2H),3.71(br.s,1H),2.41(s,3H),2.22-2.17(m,2H)。MS:m/z 217($M+H^+$)。

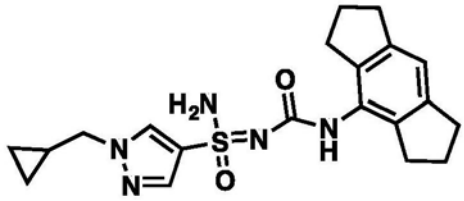
[1079] 步骤3-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N-甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例9)的合成:

[1080] 

[1081] 在N_2气氛下,向冷却至0℃的N'-甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(44mg,0.20mmol)在DMF(1mL)中的溶液中加入氢化钠(60%,8.1mg,0.20mmol),将反应混合物搅拌10分钟。然后,一次性加入4-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(41mg,0.20mmol),并移除冰浴。将反应混合物在室温搅拌62h。反应混合物用MeOH淬灭,过滤并通过制备型(CH_3CN/H_2O/10mM aq.NH_3)纯化,得到N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(9.2mg,收率:11%,立体异构体的混合物),为白色固体。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ=8.26(br.s,1H),7.50(s,1H),7.11(br.s,1H),6.87(s,1H),4.45-4.36(m,2H),4.13(t,J=6.1Hz,2H),2.79(t,J=7.3Hz,4H),2.71(t,J=7.3Hz,4H),2.49(s,3H),2.25-2.17(m,2H),1.98-1.92(m,4H)。MS:m/z 416($M+H^+$)。

[1082] 实例10

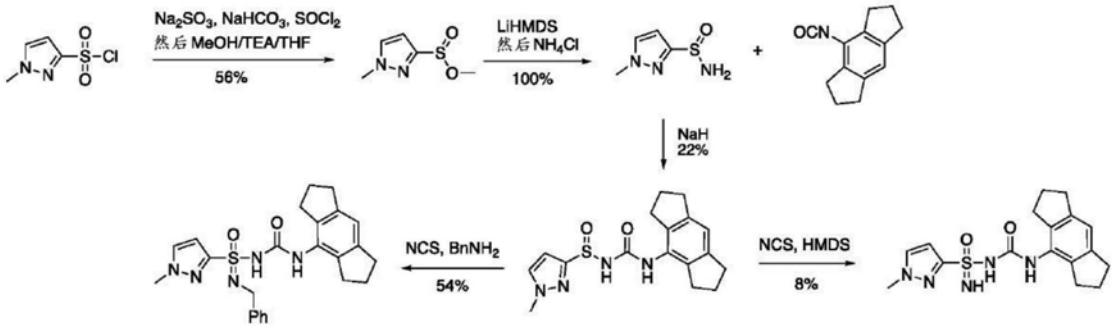
[1083] 1-(环丙基甲基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺

[1084] 

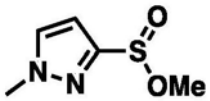
[1085] 使用关于N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例6)的制备描述的通用程序,将步骤1中的6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺替换为1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-磺酰胺,制备作为对映异构体混合物的1-(环丙基甲基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺,以得到标题化合物,为立体异构体的混合物。MS:m/z 400($M+H^+$)。

[1086] 实例11和实例12

[1087] N'-苄基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺和N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

[1088] 

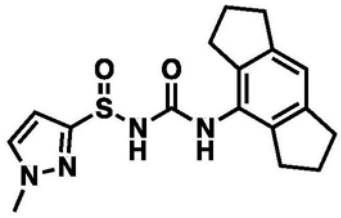
[1089] 步骤1-1-甲基-1H-吡唑-3-亚磺酸甲酯的合成：

[1090] 

[1091] 将亚硫酸铵(1.4g,2当量,11mmol)和碳酸氢钠(0.93g,2当量,11mmol)在水(6mL)中的溶液加热至80℃,并缓慢加入1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰氯(1.0g,1当量,5.5mmol)在1,4-二噁烷(6mL)中的溶液。将反应混合物在相同温度下搅拌1小时,然后减压浓缩。加入乙醇(100mL),并将混合物回流1小时,然后趁反应混合物热时分离上清液。将另外的乙醇(100mL)加入残余物中,并将混合物在室温搅拌30分钟,然后过滤。合并滤液,并在减压下移除乙醇,得到白色固体。

[1092] 将获得的固体悬浮于氯仿(10mL)中,并在0℃和N_2下逐滴加入亚硫酰氯(0.86g,0.53mL,1.3当量,7.2mmol)。加入完成后,将反应混合物温热至室温并搅拌1小时(溶液A)。在另一个烧瓶中,将TEA(1.7g,2.3mL,3当量,16mmol)、甲醇(0.89g,1.1mL,5当量,28mmol)在THF(10mL)中冷却至-78℃,在N_2下缓慢加入溶液A。然后将反应混合物温热至0℃并搅拌1小时。TLC(10%MeOH/DCM)指示反应完成。将混合物用EtOAc稀释并用水、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,减压浓缩,并通过硅胶色谱法(0至100%EtOAc/己烷)纯化,得到1-甲基-1H-吡唑-3-亚磺酸甲酯(503mg,56%,立体异构体的混合物),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 7.93(s,1H),6.68(s,1H),3.93(s,3H),3.52(s,3H)。LCMS:m/z＝161[M+H]$^+$。

[1093] 步骤2和3-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺的合成：

[1094] 

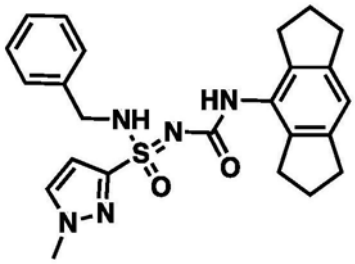
[1095] 在N_2下,向1-甲基-1H-吡唑-3-亚磺酸甲酯(400mg,1当量,2.5mmol)在无水THF(3mL)中的溶液中加入LHMDS(627mg,3.7mmol,1.5当量,3.75mmol,在THF中的1M溶液)。将反应物温热至室温并搅拌2小时,然后加入1mL饱和NH_4Cl溶液,并将混合物再搅拌1小时。然后加入EtOAc(50mL),所得溶液经Na_2SO_4干燥。过滤混合物并移除溶剂,得到粗制1-甲基-1H-吡唑-3-亚磺酰胺(363mg,100%),为白色固体。产物不经另外纯化即用于下一步。

[1096] 将如上所述获得的1-甲基-1H-吡唑-3-亚磺酰胺(363mg,1当量,2.5mmol)溶解在无水DMF(3mL)中。在室温下,向该溶液中加入4-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省

(495mg,1当量,2.5mmol),然后加入NaH(0.2g,2当量,5.00mmol,60%重量)。将混合物搅拌1小时,然后用1mL MeOH淬灭。混合物通过制备型HPLC纯化,得到N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-3-亚磺酰胺(190mg,22%),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.76(s,1H),6.85(s,1H),6.62(s,1H),3.88(s,3H),2.80(t,4H),2.73(t,4H),1.95(t,4H)。LCMS:m/z=367[M+Na]$^+$。

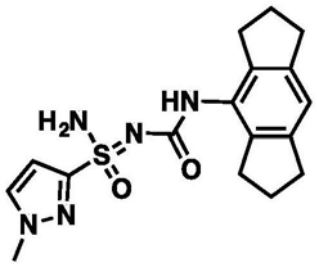
[1097] N'-苄基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺的合成

[1098] 步骤4-N-苄基-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺的合成

[1099] 

[1100] 在0℃,向N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-3-亚磺酰胺(50.0mg,1当量,145μmol)在无水乙腈(1mL)中的溶液中加入NCS(29.1mg,1.5当量,218μmol)。将反应物温热至室温并搅拌1小时,然后在N_2下逐滴加入苄胺(31.1mg,32μL,2当量,290mol)。将反应混合物在室温搅拌1小时,然后加入水(10mL)。用EtOAc(3x10mL)萃取混合物,将合并的有机萃取液用水、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥并浓缩,通过硅胶色谱法(EtOAc/己烷0至100%,之后是MeOH/DCM0至10%)纯化,得到N'-苄基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺(35mg,54%,立体异构体的混合物),为白色固体。LCMS:m/z=450[M+H]$^+$。

[1101] 步骤5-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺的合成

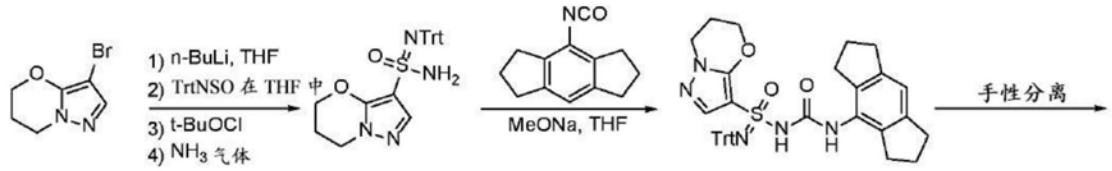
[1102] 

[1103] 在0℃,向N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-3-亚磺酰胺(50.0mg,1当量,145μmol)在无水乙腈(1mL)中的溶液中加入NCS(29.1mg,1.5当量,218μmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌1小时,然后在N_2下逐滴加入HMDS(46.9mg,61μL,2当量,290μmol)。将反应物在室温搅拌1小时,粗制混合物通过制备型HPLC纯化,得到N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺(4mg,8%,立体异构体的混合物),为白色固体。LCMS:m/z=360[M+H]$^+$。

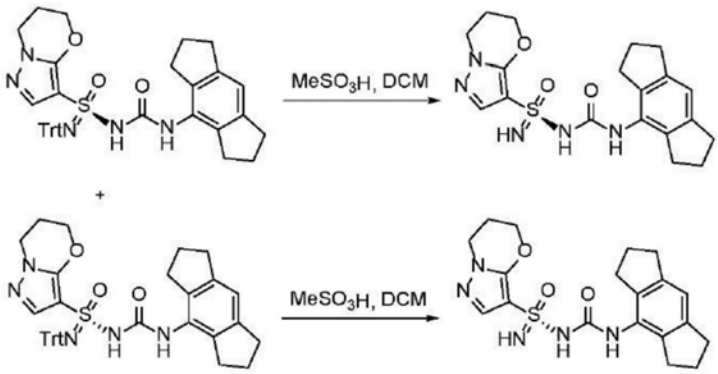
[1104] 实例13和实例14

[1105] (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑

并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

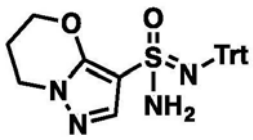


[1106]



[1107] 步骤1-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

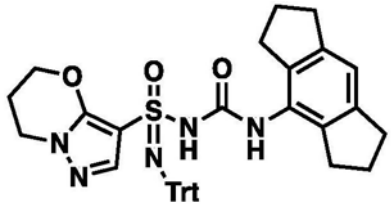
[1108]



[1109] 在-78℃,向3-溴-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪(1.1g,5.4mmol)在THF(20mL)中的溶液中逐滴加入n-BuLi(2.4mL,5.9mmol,在己烷中的2.5M溶液),并将混合物在该温度搅拌1小时。逐滴加入TrtNSO(1.8g,5.9mmol)在THF(10mL)中的溶液,将混合物在-78℃搅拌20分钟,然后置于冰浴中。再搅拌10分钟后,加入次氯酸叔丁酯(650mg,5.9mmol),并将混合物搅拌20分钟。然后将NH_3气体鼓泡通过混合物5分钟,并将所得溶液在室温搅拌16小时。将反应混合物浓缩至干,并将残余物通过反相柱($MeCN/H_2O$)纯化,以得到N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(716mg,收率:30%),为白色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=7.43-7.41(m,6H),7.20-7.15(m,6H),7.11-7.07(m,3H),6.99(s,1H),6.20(brs,2H),4.20-4.19(m,2H),3.97-3.89(m,2H),2.10-2.07(m,2H)。

[1110] 步骤2-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

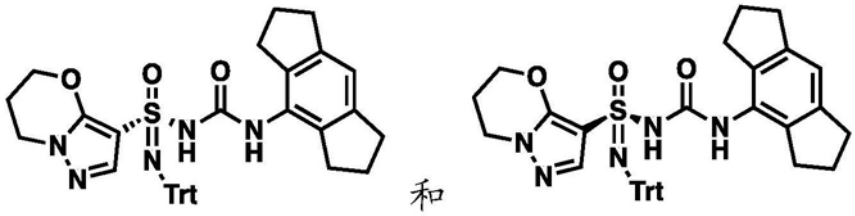
[1111]



[1112] 向N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(716mg,1.6mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入MeONa(96mg,1.8mmol),并将混合物在室温

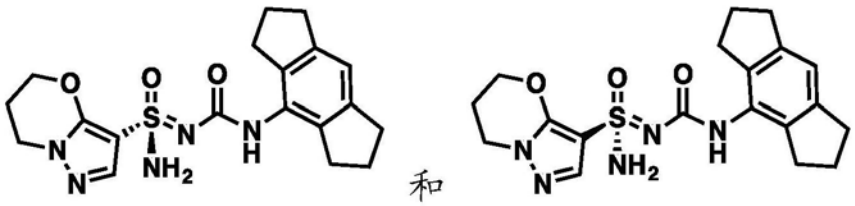
搅拌30分钟。然后，加入4-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(375mg,1.7mmol)，并将混合物在室温搅拌16小时。将反应混合物浓缩至干，并通过反相柱($MeCN/H_2O$)纯化，以得到N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(370mg，收率：36％)，为白色固体。MS:m/z 644.3($M+H^+$)。

[1113] 步骤3-(R)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺：

[1114] 

[1115] 通过手性制备型HPLC分离N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(350mg,0.5mmol)，以得到绝对立体化学未知的两种异构体，(R)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺，为白色固体(峰1,80mg，收率：23％；峰2,150mg，收率：43％)。

[1116] 步骤4-(R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例13和实例14)的合成：

[1117] 

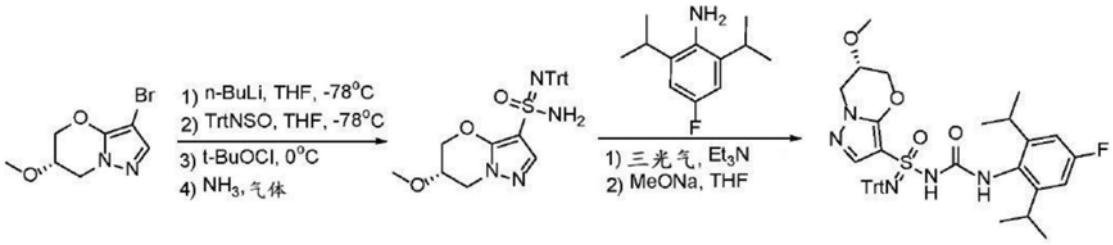
[1118] 向从峰1收集的物质(80mg,0.1mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入两滴甲磺酸。在室温下搅拌0.5小时后，通过饱和$NaHCO_3$将反应溶液调节至pH＝8，浓缩至干，并通过反相柱($MeCN/H_2O$)纯化以得到粗产物。粗产物通过制备型HPLC($NH_3{\cdot}H_2O$)进一步纯化，以得到(R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(2.2mg，收率：5％)，为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ＝8.01(s,1H)，7.43(s,1H)，6.82(s,1H)，6.71(brs,1H)，4.35(t,J＝4.4Hz,2H)，4.08(t,J＝6.0Hz,2H)，2.77(t,J＝7.2Hz,4H)，2.67(t,J＝7.2Hz,4H)，2.17-2.15(m,2H)，1.96-1.89(m,4H)。MS:m/z 402.1($M+H^+$)。

[1119] 向从峰2收集的物质(80mg,0.1mmol)在DCM(4mL)中的溶液中加入两滴甲磺酸。在

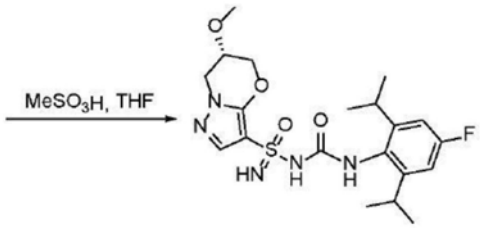
室温下搅拌.5小时后，通过加入饱和$NaHCO_3$将反应物调节至pH＝8。通过过滤收集沉淀物并干燥，以得到(S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(10mg，收率：23％)，为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ＝8.17(s,1H)，7.50(s,1H)，7.21(s,2H)，6.85(s,1H)，4.41(t,J＝3.2Hz,2H)，4.10(t,J＝5.6Hz,2H)，2.77(t,J＝7.2Hz,4H)，2.67(t,J＝7.2Hz,4H)，2.19-2.15(m,2H)，1.96-1.89(m,4H)。MS：m/z 402.1($M+H^+$)。

[1120] 实例15

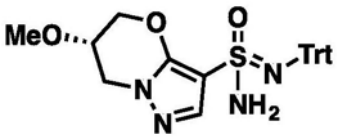
[1121] (6S)-N'-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺



[1122]

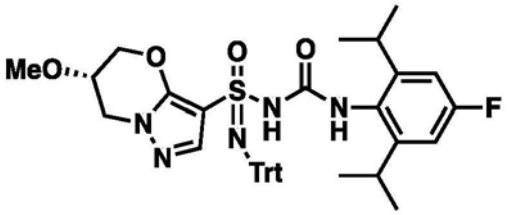


[1123] 步骤1-(6S)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

[1124] 

[1125] 在-78℃，向(S)-3-溴-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪(1.0g，4.3mmol)在THF(10mL)中的溶液中逐滴加入n-BuLi(1.8mL，4.3mmol，在己烷中的2.5M溶液)，并将混合物在该温度搅拌0.5小时。逐滴加入TrtNSO(1.3g，4.3mmol)在THF(5mL)中的溶液，将混合物在-78℃搅拌30分钟，然后置于冰浴中。再搅拌10分钟后，加入次氯酸叔丁酯(480mg，4.5mmol)，并将混合物搅拌20分钟。将NH_3气体鼓泡通过混合物10分钟，并将所得溶液在室温搅拌16小时。将反应混合物浓缩至干，并通过反相柱($MeCN/H_2O$)纯化，以得到(6S)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(400mg，收率：20％)，为黄色固体。。

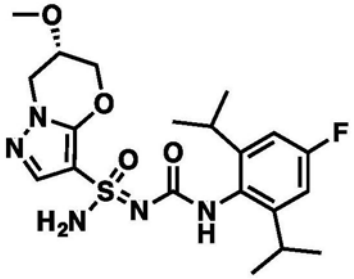
[1126] 步骤2-(6S)-N-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

[1127] 

[1128] 向(6S)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(100mg,0.2mmol)在THF(2mL)中的溶液中加入MeONa(13mg,0.2mmol)。将反应混合物在室温搅拌20分钟,以得到钠盐悬浮液。

[1129] 在0℃,在另一个烧瓶中,向4-氟-2,6-二异丙基苯胺(49mg,0.3mmol)在THF(3mL)中的溶液中一次性加入三乙胺(75mg,0.8mmol)和三光气(29mg,0.1mmol)。在N_2下,在室温搅拌10分钟后,将反应混合物过滤。将滤液加入上述钠盐悬浮液中。将新的反应混合物在室温搅拌16小时,然后浓缩,并通过反相柱(MeCN/H_2O)纯化,以得到(6S)-N-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(49mg,33%),为黄色固体。MS:m/z 696.4($M+H^+$)。

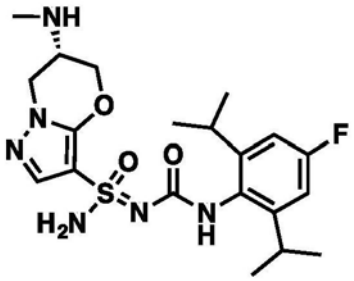
[1130] 步骤3-(6S)-N'-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例15)的合成:

[1131] 

[1132] 在0℃,向(6S)-N-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(80mg,0.1mmol)在THF(1.5mL)中的溶液中加入$MeSO_3H$(6滴)。在该温度下搅拌0.5小时后,浓缩反应混合物,并通过反相柱(MeCN/H_2O)纯化,以得到(6S)-N-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(32mg,59%,非对映异构体的混合物),为白色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=7.99(s,1H),7.52-7.49(m,1H),7.13(brs,2H),6.88(s,1H),6.85(s,1H),4.64-4.50(m,1H),4.31-4.14(m,3H),4.04(s,1H),3.37(overlap,3H),3.20-3.06(m,2H),1.15-1.02(m,12H)。MS:m/z 454.1($M+H^+$)。

[1133] 实例16

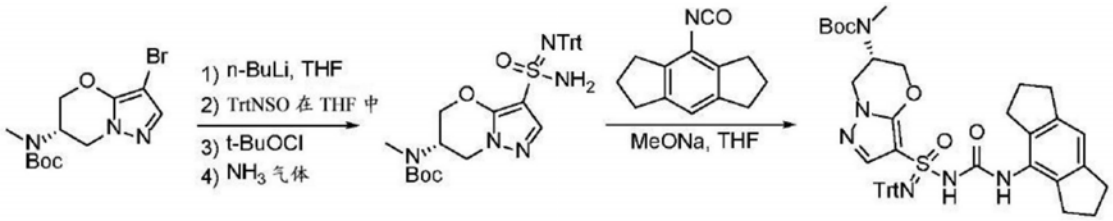
[1134] (6S)-N'-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺:

[1135] 

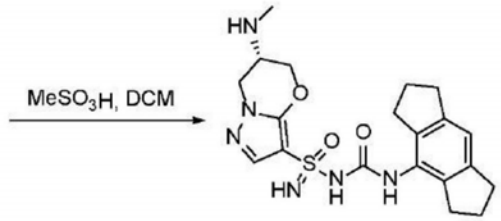
[1136] 使用(6S)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的通用程序制备标题化合物,以得到立体异构体的混合物。使用关于(6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例17)的制备描述的通用程序,将步骤2中的4-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省替换为5-氟-2-异氰酸基-1,3-二异丙基苯,制备作为非对映异构体混合物的(6S)-N'-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.03(d,J=10.0Hz,1H),7.50(s,1H),7.23(brs,2H),6.86(s,1H),6.84(s,1H),4.40-4.19(m,3H),3.92-3.90(m,1H),3.15-3.10(m,3H),2.33(s,3H),1.07(s,12H)。MS:m/z 453.2(M+H$^+$)。

[1137] 实例17

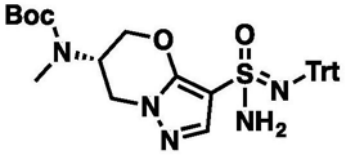
[1138] (6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺:



[1139]



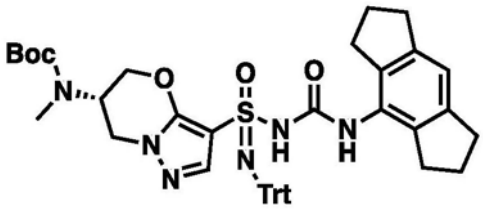
[1140] 步骤1-甲基((6S)-3-(N'-三苯甲基磺酰胺酰亚胺基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)氨基甲酸叔丁酯的合成:

[1141] 

[1142] 在-78℃,向(S)-(3-溴-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(570mg,1.7mmol)在THF(15mL)中的溶液中逐滴加入n-BuLi(0.8mL,1.9mmol,己烷中的2.5M溶液),并将混合物在该温度搅拌1小时。逐滴加入TrNSO(573mg,1.9mmol)在THF(5mL)中的溶液,将混合物在-78℃搅拌20分钟,然后置于冰浴中。再搅拌10分钟后,加入次氯酸叔丁酯(206mg,1.9mmol),并将混合物搅拌20分钟。将NH_3气体鼓泡通过混合物5分钟,并将所得溶液在室温搅拌16小时。将反应混合物浓缩至干,并通过反相柱(MeCN/H_2O)纯化,以得到((6S)-3-(N'-三苯甲基磺酰胺酰亚胺基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)氨基甲酸叔丁基甲酯(420mg,收率:43%),为黄色固体。MS:m/z 574.5(M+H$^+$)。

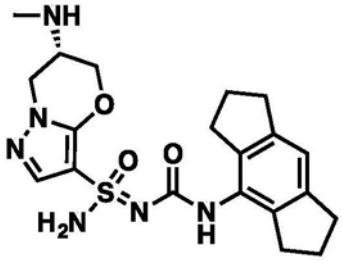
[1143] 步骤2-((6S)-3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯

甲基磺酰胺酰亚胺基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成：

[1144] 

[1145] 向甲基((6S)-3-(N'-三苯甲基磺酰胺酰亚胺基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.3mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入MeONa(21mg,0.4mmol),并将混合物在室温搅拌30分钟。然后加入4-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(375mg,1.7mmol)。在室温下搅拌16小时后,将混合物浓缩至干,并通过反相柱($MeCN/H_2O$)纯化,以得到((6S)-3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基磺酰胺酰亚胺基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(110mg,收率:42%),为白色固体。

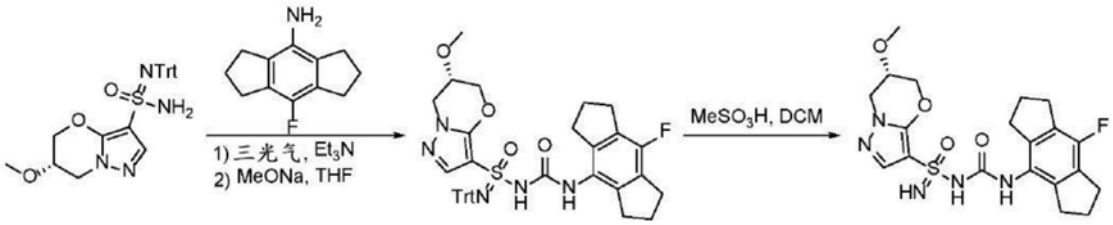
[1146] 步骤3-(6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例17)的合成：

[1147] 

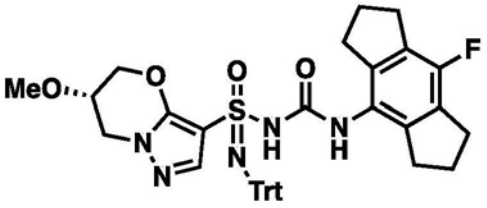
[1148] 向(((6S)-3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基磺酰胺酰亚胺基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)氨基甲酸酯(110mg,0.1mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入两滴甲磺酸。在室温搅拌0.5小时后,将反应溶液通过饱和$NaHCO_4$调节至pH=8。将混合物浓缩至干,并通过反相柱($MeCN/H_2O$)纯化以得到粗产物。粗产物通过制备型HPLC(NH_4HCO_3)纯化,以得到(6S)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(3.8mg,收率:6%,非对映异构体的混合物),为白色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.18(brs,1H),7.51(d,J=5.2Hz,1H),7.24(brs,2H),6.86(s,1H),4.30-4.20(m,3H),3.94(d,J=12.8Hz,1H),3.15-3.14(m,1H),2.79(t,J=7.2Hz,4H),2.70(t,J=7.2Hz,4H),2.33(d,J=2.0Hz,3H)1.96-1.83(m,4H)。MS:m/z 431.2($M+H^+$)。实例18

[1149] 实例18

[1150] (6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

[1151] 

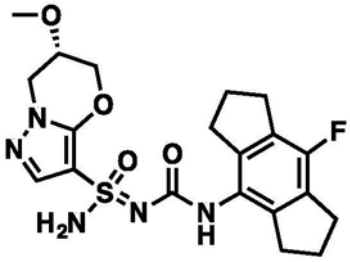
[1152] 步骤1-(6S)-N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

[1153] 

[1154] 向(6S)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(83mg,0.2mmol)在THF(3mL)中的溶液中加入MeONa(28mg,0.5mmol)。将反应混合物在45℃搅拌20分钟,以得到钠盐悬浮液。

[1155] 在冰浴下,在另一个烧瓶中,向8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺(191mg,1.0mmol)在THF(5mL)中的溶液中一次性加入Et_3N(0.2mg,1.1mmol)和三光气(100mg,0.4mmol)。将反应混合物在70℃在N_2下搅拌1小时。过滤反应混合物,并将滤液加入上述钠盐悬浮液中。将新的反应混合物在室温搅拌16小时并浓缩,以得到(6S)-N'-(叔丁基二甲基硅基)-N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(粗制),其直接用于下一步。MS:m/z 692.4 ($M+H^+$)。

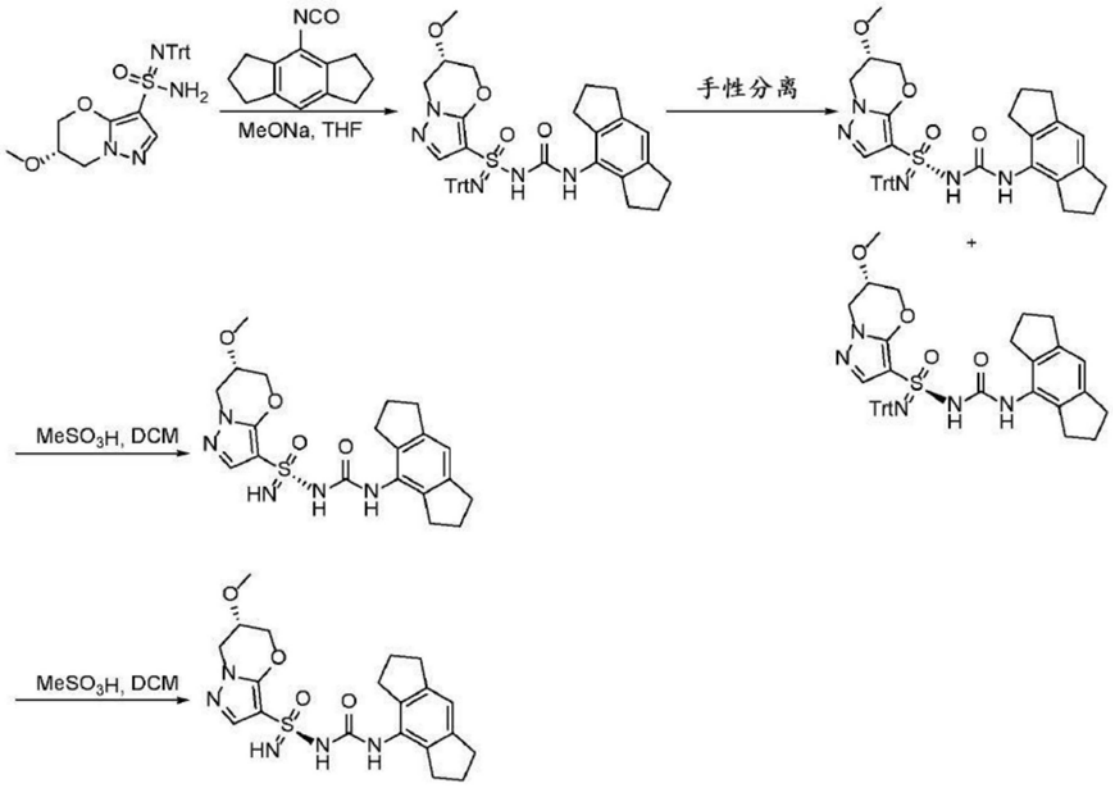
[1156] 步骤2-(6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例18)的合成：

[1157] 

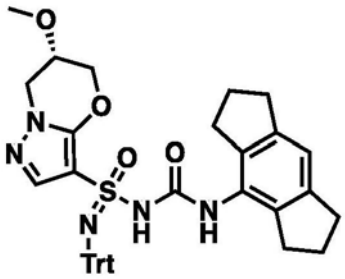
[1158] 在0℃,向(6S)-N'-(叔丁基二甲基硅基)-N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(粗制)在DCM(2mL)中的溶液中加入$MeSO_3H$(0.05mL,0.88mmol)。在该温度搅拌5分钟后,用饱和$NaHCO_3$将反应溶液调节至pH=8。将所得混合物浓缩,用MeCN(3mL)稀释并过滤。滤液通过制备型HPLC纯化,以得到(6S)-N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(3mg,收率:2%,非对映异构体的混合物),为白色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.23(brs,1H),7.53(s,1H),7.23(brs,1H),4.59(d,J=12.0Hz,1H),4.31-4.17(m,3H),4.03(s,1H),3.36(overlap,3H),2.80(t,J=6.4Hz,4H),2.72(t,J=6.0Hz,4H),2.02-1.97(m,4H);MS:m/z 450.1($M+H^+$)。

[1159] 实例19和实例20

[1160] (S,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

[1161] 

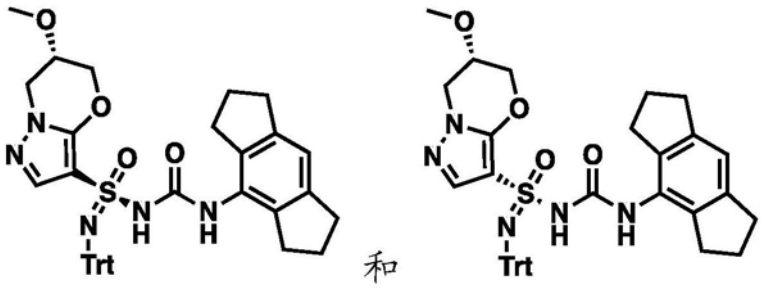
[1162] 步骤1-(6S)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

[1163] 

[1164] 向(6S)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(200mg,0.4mmol)在THF(3mL)中的溶液中加入MeONa(25mg,0.5mmol)，并将混合物在室温搅拌20分钟。然后加入4-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(75mg,0.4mmol)。将所得混合物在室温搅拌16小时，浓缩，并通过反相柱($MeCN/H_2O$)纯化，以得到(6S)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(240mg,收率:85%)，为黄色固体。MS:m/z 674.5($M+H^+$)。

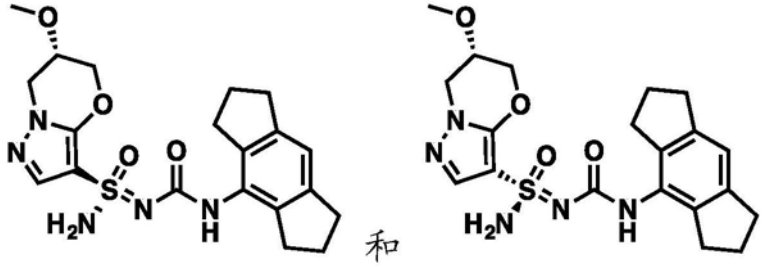
[1165] 步骤2-(S,6S)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R,6S)-N-((1,

2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

[1166] 

[1167] (S,6S)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R,6S)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺:通过手性制备型HPLC分离(6S)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(460mg,0.7mmol),以得到绝对立体化学未知的两种异构体(峰1,200mg;峰2,227mg),为黄色固体。MS:m/z 674.4($M+H^+$)。

[1168] 步骤3-(S,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例19和实例20)的合成:

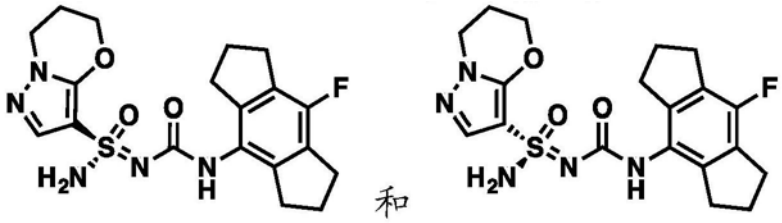
[1169] 

[1170] 在0℃,向来自上述峰1的物质(100mg,0.2mmol)在THF(2mL)中的溶液中加入$MeSO_3H$。在该温度下搅拌0.5小时后,将反应混合物通过饱和$NaHCO_3$调节至pH=8。通过过滤收集沉淀物,用水(2mL)、THF(2mL)洗涤并干燥,以得到(S,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(27mg,收率:42%),为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.19(s,1H),7.54(s,1H),7.29(s,2H),6.86(s,1H),4.59(d,J=12Hz,1H),4.35-4.15(m,3H),4.03(s,1H),3.40(s,3H),2.77(t,J=6.8Hz,4H),2.69(t,J=6.4Hz,4H),2.01-1.88(m,4H)。MS:m/z 432.2($M+H^+$)。

[1171] 将来自峰2的物质脱保护并以相同方式分离,得到白色固体。(R,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺。立体化学可任意分配给每个立体异构体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.16(s,1H),7.51(s,1H),7.18(s,2H),6.85(s,1H),4.59(d,J=11.6Hz,1H),4.31-4.15(m,3H),4.03(s,1H),3.36(s,3H),2.77(t,J=7.2Hz,4H),2.69(t,J=7.2Hz,4H),1.98-1.88(m,4H)。MS:m/z 432.2($M+H^+$)。

[1172] 实例21和实例22

[1173] (S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

[1174] 

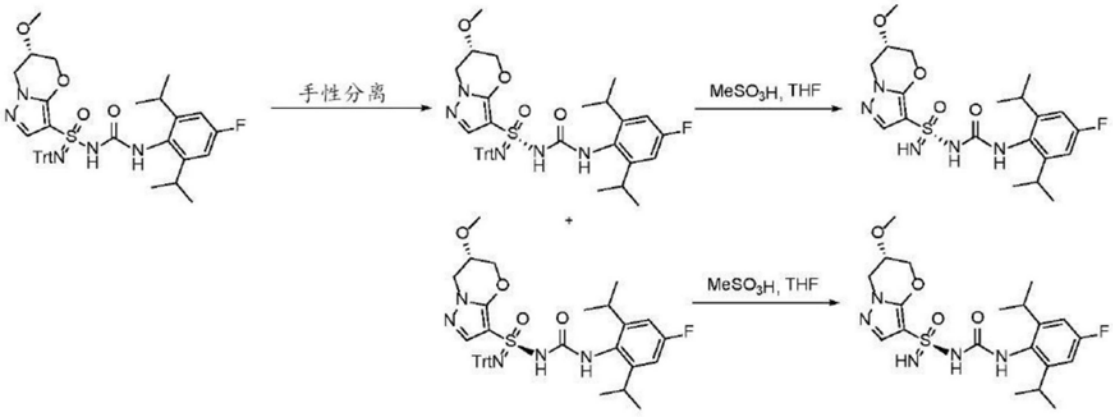
[1175] 使用(S)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的通用程序制备标题化合物,以得到立体异构体的混合物。使用关于(S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例13和实例14)的制备描述的通用程序,将步骤2中的4-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省替换为4-氟-8-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省,制备(S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺。手性制备型HPLC纯化后,分离出绝对立体化学未知的两种异构体。

[1176] 峰1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.03(brs,1H),7.45(s,1H),6.86(brs,2H),4.36(t,J=3.6Hz,2H),4.10(t,J=6.0Hz,2H),2.82(t,J=7.2Hz,4H),2.72(t,J=7.2Hz,4H),2.20-2.15(m,2H),2.01-1.96(m,4H)。MS:m/z420.1(M+H$^+$)。化合物22

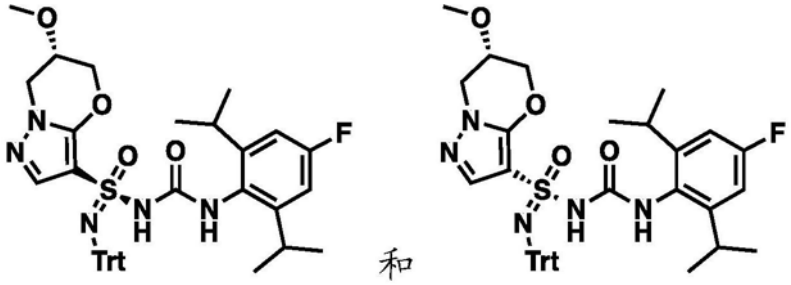
[1177] 峰2:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.20(brs,1H),7.50(s,1H),7.23(s,2H),4.40-4.35(m,2H),4.10(t,J=6.0Hz,2H),2.82(t,J=7.2Hz,4H),2.72(t,J=7.2Hz,4H),2.21-2.17(m,2H),2.01-1.96(m,4H)。MS:m/z 420.1(M+H$^+$)。化合物21

[1178] 实例23和实例24

[1179] (S,6S)-N'-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R,6S)-N'-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

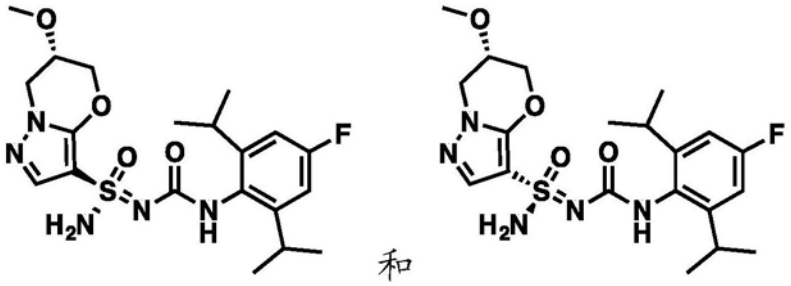
[1180] 

[1181] 步骤1-(S,6S)-N-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R,6S)-N-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺：

[1182] 

[1183] 通过手性制备型HPLC分离(6S)-N-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(280mg，0.4mmol)，以得到绝对立体化学未知的两种异构体(峰1,135mg;峰2,80mg)，为黄色固体；(S,6S)-N-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R,6S)-N-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺。

[1184] 步骤2-(S,6S)-N'-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R,6S)-N'-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例23和实例24)的合成：

[1185] 

[1186] 在0℃，向从上述峰1收集的物质(135mg，0.2mmol)在THF(2mL)中的溶液中加入$MeSO_3H$(6滴)。在该温度搅拌0.5小时后，将反应混合物浓缩并通过反相柱($MeCN/H_2O$)纯化，以得到(S,6S)-N'-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(40mg，收率：46%)，为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ＝8.01(s,1H)，7.52(m,1H)，7.33(s,2H)，6.86(s,1H)，6.84(s,1H)，4.60-4.56(m,1H)，4.33-4.18(m,3H)，4.04(s,1H)，3.36(s,3H)，3.20-3.06(m,2H)，1.17-1.02(m,12H)。MS：m/z 454.2($M+H^+$)。

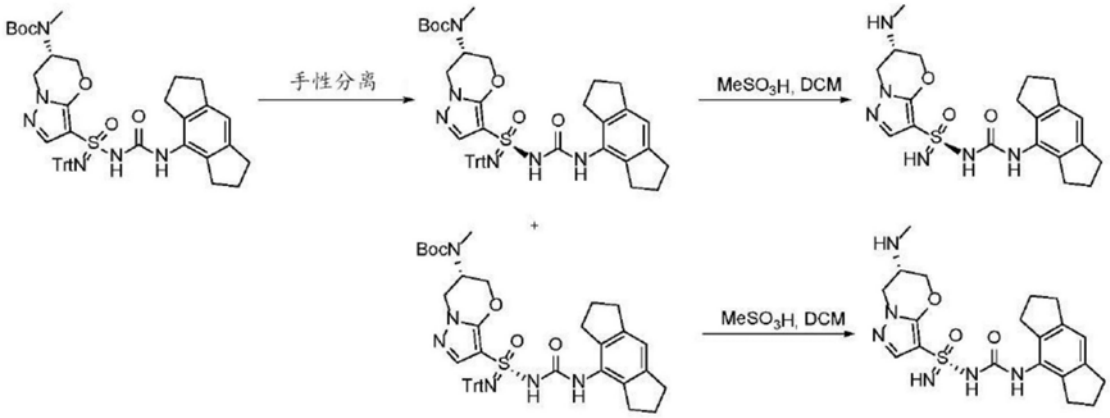
[1187] 对峰2进行相同操作，得到白色固体。将峰2中的物质脱保护并以相同方式分离以得到(R,6S)-N'-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺，为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ＝8.02(s,1H)，7.50(s,1H)，7.28(s,2H)，6.87(s,1H)，6.84

(s,1H),4.60-4.56(m,1H),4.33-4.18(m,3H),4.04(s,1H),3.36(s,3H),3.20-3.06(m,2H),1.17-1.02(m,12H)。MS:m/z 454.2($M+H^+$)。

[1188] 实例25和实例26

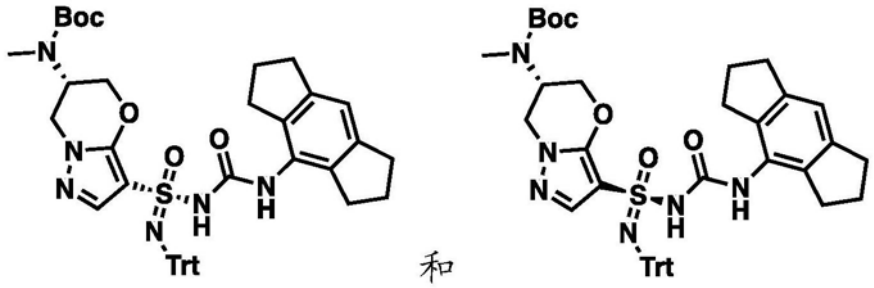
[1189] (R,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

[1190]



[1191] 步骤1-((S)-3-((R)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基磺酰胺酰亚胺基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)氨基甲酸酯叔丁酯和((S)-3-((S)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基1)-N'-三苯甲基磺酰胺酰亚胺基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯:

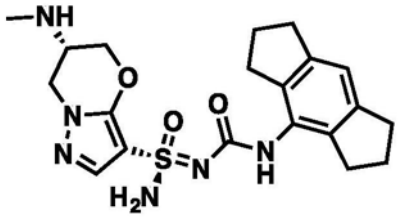
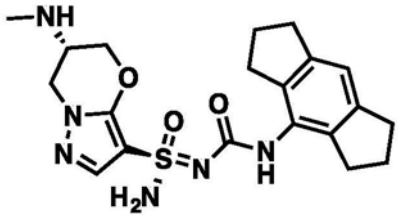
[1192]



[1193] ((S)-3-((R)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基磺酰胺酰亚胺基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)氨基甲酸酯叔丁酯和((S)-3-((S)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基1)-N'-三苯甲基磺酰胺酰亚胺基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯:通过手性制备型HPLC分离((6S)-3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基磺酰胺酰亚胺基)-6,7-二氢-5H-吡唑并o[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g,1.3mmol),以得到绝对立体化学未知的两种异构体,为白色固体(峰1,410mg,收率:41%;峰2,450mg,收率:45%)。

[1194] 步骤2-(R,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,

3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例25和实例26)的合成：

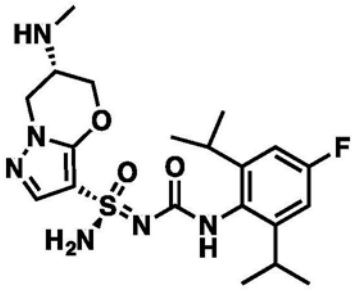
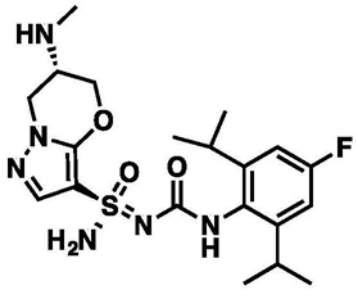
[1195]  和 

[1196] 加入甲磺酸(3滴)。向来自上述峰1的物质(200mg,0.3mmol)在DCM(3mL)中的溶液中加入三滴甲磺酸。在室温搅拌0.5小时后,将反应溶液通过饱和$NaHCO_3$调节至pH＝8。通过过滤收集沉淀物并干燥,以得到(R,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(17.0mg,收率:15%),为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ＝8.21(brs,1H),7.51(s,1H),7.26(brs,2H),6.86(s,1H),4.36-4.20(m,3H),3.95-3.91(m,1H),3.16-3.15(m,1H),2.77(t,J＝6.8Hz,4H),2.68(t,J＝6.8Hz,4H),2.33(s,3H),2.15(brs,1H),1.96-1.89(m,4H)。MS:m/z431.1(M+H$^+$)。

[1197] 将来自上述峰2的物质脱保护并以相同方式分离,得到白色固体。(S,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺。立体化学可任意分配给每个立体异构体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ＝8.16(brs,1H),7.51(s,1H),7.23(brs,2H),6.86(s,1H),4.36-4.20(m,3H),3.95-3.91(m,1H),3.16-3.14(m,1H),2.77(t,J＝7.2Hz,4H),2.69(t,J＝6.8Hz,4H),2.33(s,3H),2.07(brs,1H),1.98-1.89(m,4H)。MS:m/z 431.1(M+H$^+$)。

[1198] 实例27和实例28

[1199] (R,6S)-N'-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-N'-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺：

[1200]  和 

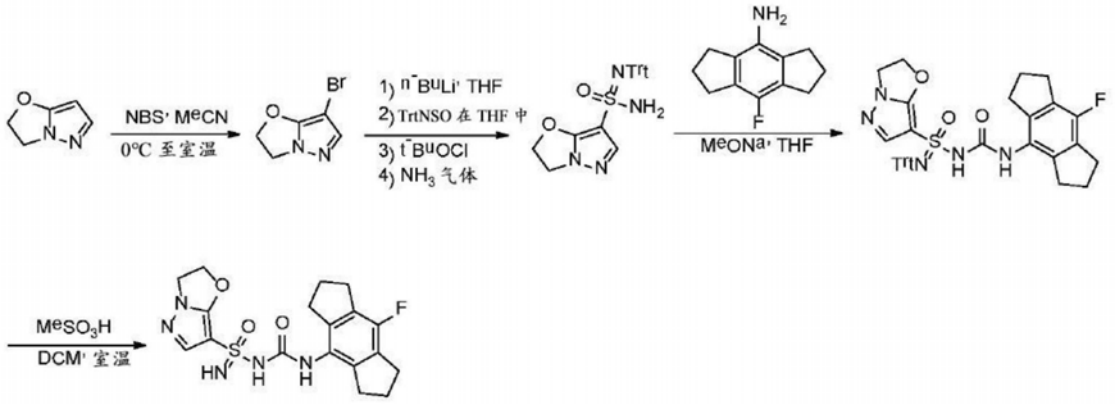
[1201] 使用关于(R,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例25和实例26)的制备描述的通用程序,制备(R,6S)-N'-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-N'-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺。在手性制备型HPLC之后,分离出绝对立体化学未知的两种异构体,为白色固体。

[1202] 峰1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=7.99(s,1H),7.48(s,1H),7.23(brs,2H),6.86(s,1H),6.84(s,1H),4.33-4.19(m,3H),3.92-3.89(m,1H),3.15-3.10(m,3H),2.13(s,3H),2.06(brs,1H),1.07(s,12H)。MS:m/z 453.2(M+H$^+$)。

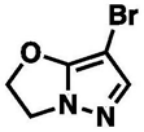
[1203] 峰2:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.03(s,1H),7.50(s,1H),7.23(s,2H),6.86(s,1H),6.84(s,1H),4.36-4.19(m,3H),3.93-3.86(m,1H),3.11-3.08(m,3H),2.34(s,3H),2.32(s,1H),0.99(s,12H)。MS:m/z 453.2(M+H$^+$)。

[1204] 实例29

[1205] N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺

[1206] 

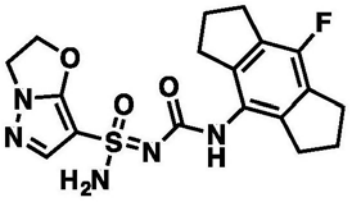
[1207] 步骤1-7-溴-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑的合成:

[1208] 

[1209] 在0℃,将NBS(3.9g,21.8mmol)分批加入2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑(2.0g,18.2mmol)在MeCN(40mL)中的溶液中,并将反应混合物在室温搅拌2小时。过滤混合物,并通过反相柱(MeCN/H_2O)纯化滤液,以得到3 7-溴-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑(2.4g,收率:71%),为白色固体。

[1210] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ=7.30(s,1H),5.12(t,J=8.0Hz,2H),4.35(t,J=8.0Hz,2H)。

[1211] 步骤2～4-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺(实例29)的合成:

[1212] 

[1213] 这三个步骤与(6S)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的通用程序相似,得到标题化合物,为白色固体。

[1214] 使用关于(6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例17)的制备描述的通

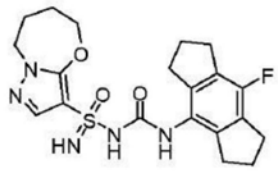
用程序，将步骤1中的(S)-(3-溴-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯替换为7-溴-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑，制备作为对映异构体混合物的N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ＝8.06(brs,H),7.50(s,1H),7.01(brs,2H),5.17(t,J＝8.4Hz,2H),4.31(t,J＝8.4Hz,2H),2.80(t,J＝7.2Hz,4H),2.72(t,J＝7.2Hz,4H),1.96-1.89(m,4H)。MS:m/z 406.1(M+H$^+$)。

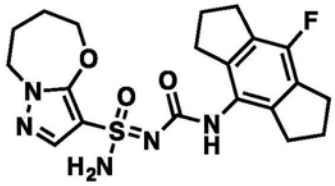
[1215] 实例30

[1216] N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺：



[1217]



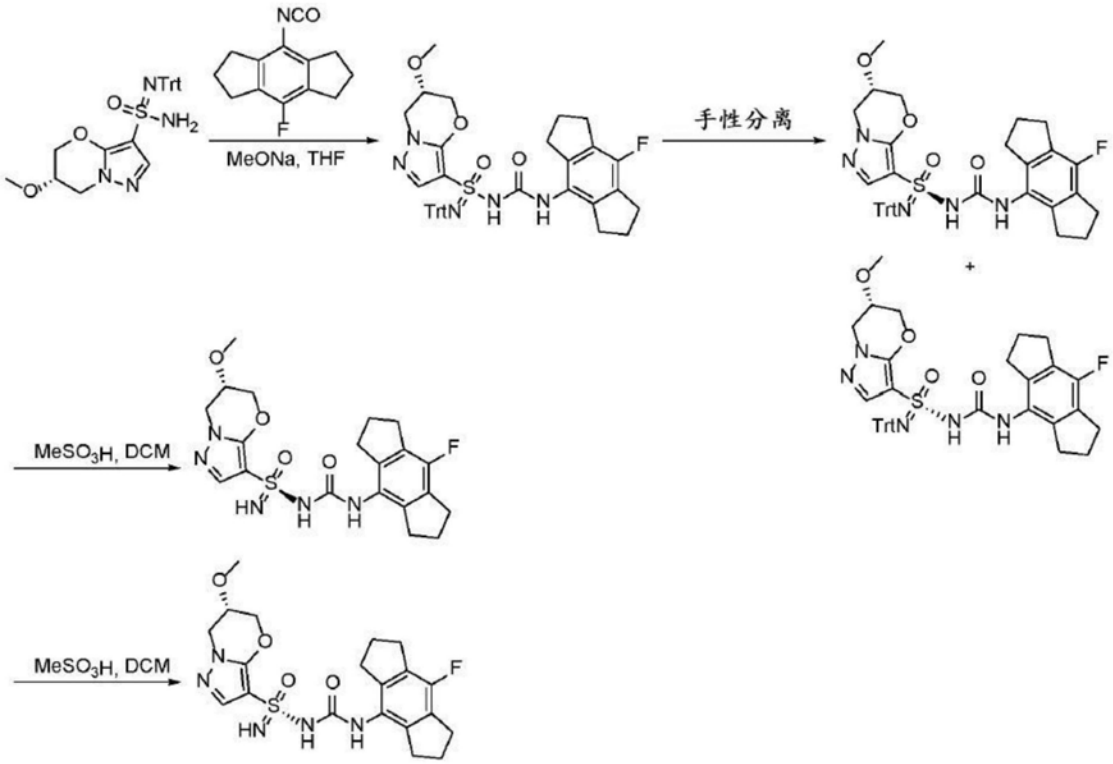


[1218] 使用(R,6S)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的通用程序制备标题化合物，以得到立体异构体的混合物。使用关于(6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例17)的制备描述的通用程序，将步骤1中的(S)-(3-溴-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯替换为3-溴-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷，制备作为对映异构体混合物的N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ＝8.08(brs,1H),7.43(s,1H),6.91(brs,2H),4.15(t,J＝5.2Hz,2H),4.10(t,J＝4.8Hz,2H),2.80(t,J＝7.2Hz,4H),2.71(t,J＝7.2Hz,4H),2.03-1.93(m,6H),1.78-1.71(m,2H)。MS:m/z 434.1(M+H$^+$)。

[1219] 实例31和实例32

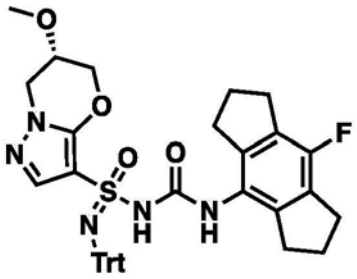
[1220] (R,6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

[1221]



[1222] 步骤1-(6S)-N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

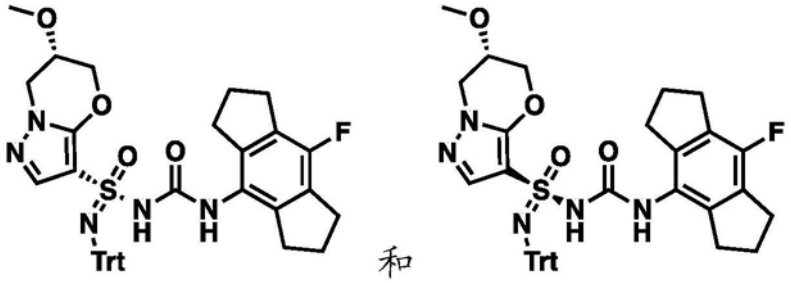
[1223]



[1224] 向(6S)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(720mg,1.5mmol)在THF(15mL)中的溶液中加入MeONa(81mg,1.5mmol)。将反应混合物在45℃搅拌20分钟,以得到钠盐悬浮液。

[1225] 然后,将4-氟-8-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(粗制,约1.5mmol)在THF(15mL)中的溶液加入上述钠盐悬浮液中。将新的反应混合物在室温搅拌16小时并浓缩,以得到(6S)-N'-(叔丁基二甲基硅基)-N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(粗制),其直接用于下一步。

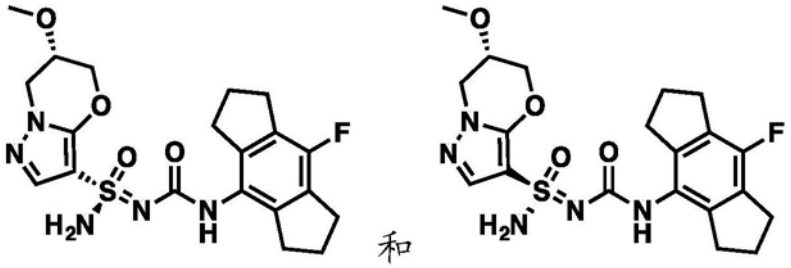
[1226] 步骤2-(R,6S)-N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺：

[1227] 

[1228] (S,6S)-N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R,6S)-N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺:

[1229] 通过手性制备型HPLC分离(6S)-N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(210mg,0.3mmol),以得到绝对立体化未知的两种异构体,作为黄色固体(峰1,60mg;峰2,120mg)。

[1230] 步骤3-(R,6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例31和实例32)的合成:

[1231] 

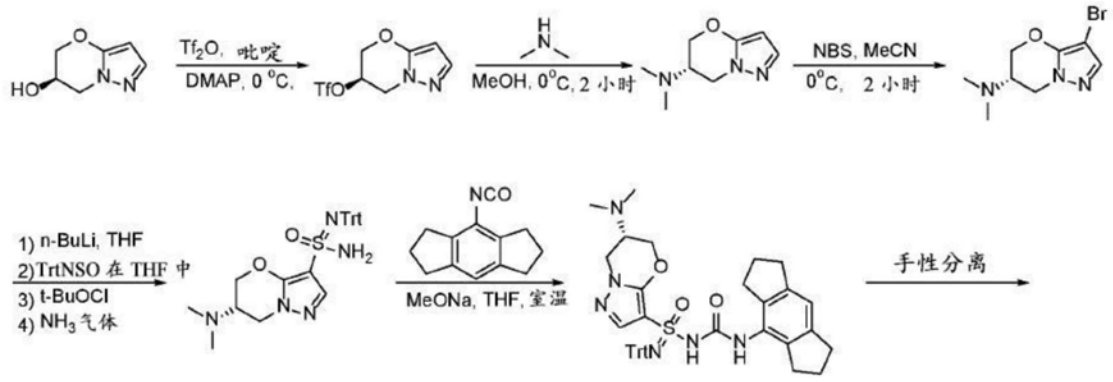
[1232] (S,6S)-N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R,6S)-N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺:

[1233] 在0℃,向来自上述峰1的物质(60mg,0.09mmol)在DCM(4mL)中的溶液中加入$MeSO_3H$(3滴)。在该温度搅拌0.5小时后,用饱和$NaHCO_3$将反应混合物调节至pH=8。通过过滤收集沉淀物,用水(2mL)、DCM(2mL)洗涤并干燥,以得到白色固体(16mg,收率:42%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.19(brs,1H),7.52(s,1H),7.26(s,2H),4.59(d,J=12.0Hz,1H),4.31-4.17(m,3H),4.03(s,1H),3.34(重叠,3H),2.80(t,J=6.4Hz,4H),2.73(t,J=6.4Hz,4H),2.01-1.97(m,4H)。MS:m/z 450.1($M+H^+$)。

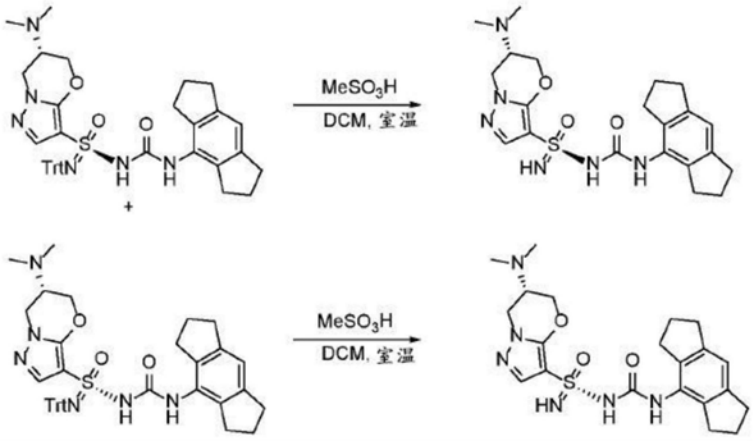
[1234] 将来自上述峰2的物质脱保护并以相同方式分离,得到白色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.25(brs,1H),7.52(s,1H),7.26(s,2H),4.59(d,J=12.0Hz,1H),4.31-4.17(m,3H),4.03(s,1H),3.34(重叠,3H),2.80(t,J=6.4Hz,4H),2.68(t,J=6.4Hz,4H),2.01-1.97(m,4H)。MS:m/z 450.1($M+H^+$)。

[1235] 实例33和实例34

[1236] (R,6S)-6-(二甲基氨基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-6-(二甲基氨基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺：

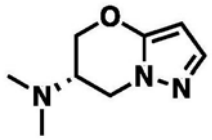


[1237]



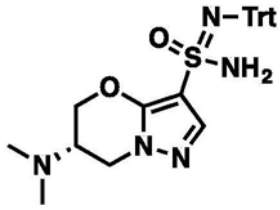
[1238] 步骤1和步骤2-(S)-N,N-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-胺的合成：

[1239]



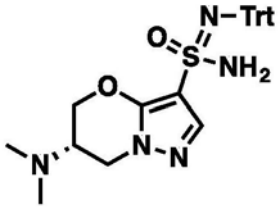
[1240] 在N_2下，在-10℃，向(R)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-醇(5.0g，35.7mmol)和DMAP(44mg，0.4mmol)在吡啶(40mL)中的溶液中缓慢加入Tf_2O(20.2g，71.4mmol)。将混合物在-10℃搅拌2小时。然后将二甲胺(20mL，33％的水溶液)在MeOH(20mL)中的溶液加入该混合物中，并将所得的反应混合物在室温再搅拌2小时。浓缩反应混合物，并通过反相柱($MeCN/H_2O$)纯化，以得到(S)-N,N-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-胺(850mg，收率：14％)，为黄色固体。

[1241] 步骤3-(6S)-6-(二甲基氨基)-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

[1242] 

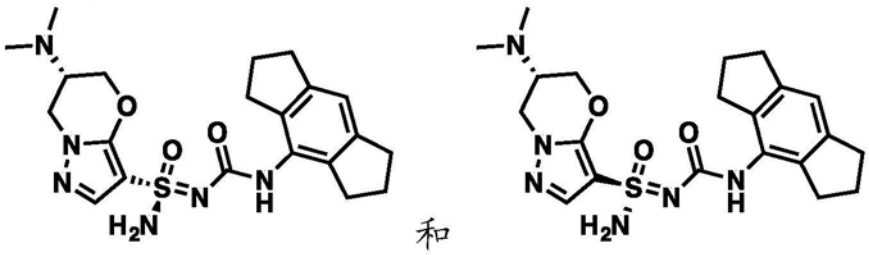
[1243] 在0℃，将NBS(1.1g,6.1mmol)分批加入(S)-N,N-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-胺(850mg,5.1mmol)在MeCN(40mL)中的溶液中，并将反应混合物在室温搅拌2小时。将混合物过滤并通过反相柱(MeCN/H_2O)纯化，以得到(S)-3-溴-N,N-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-胺(770mg，收率：59％)，为黄色固体。

[1244] 步骤4-(6S)-6-(二甲基氨基)-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

[1245] 

[1246] 在-78℃，向(S)-3-溴-N,N-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-胺(570mg,2.3mmol)在THF(15mL)中的溶液中逐滴加入n-BuLi(已烷中的2.5M溶液，1.0mL，2.5mmol)，并将混合物在相同温度搅拌1小时。逐滴加入TrtNSO(780mg,2.6mmol)在THF(15mL)中的溶液，将混合物在-78℃搅拌20分钟，然后置于0℃的冰浴中。再搅拌10分钟后，加入次氯酸叔丁酯(278mg,2.6mmol)，并将混合物搅拌20分钟。将混合物用NH_3气体鼓泡5分钟，并将所得混合物在室温搅拌16小时。将反应混合物浓缩至干，并通过反相柱(MeCN/H_2O)纯化，以得到(6S)-6-(二甲基氨基)-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(330mg，收率：30％)，为黄色固体。MS：m/z 488.5($M+H^+$)。

[1247] 步骤5～7-(R,6S)-6-(二甲基氨基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-6-(二甲基氨基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例33和实例34)的合成：

[1248] 

[1249] (S,6S)-6-(二甲基氨基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R,6S)-6-(二甲基氨基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺：这三个步骤与(S,6S)-N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的通用程序相似。

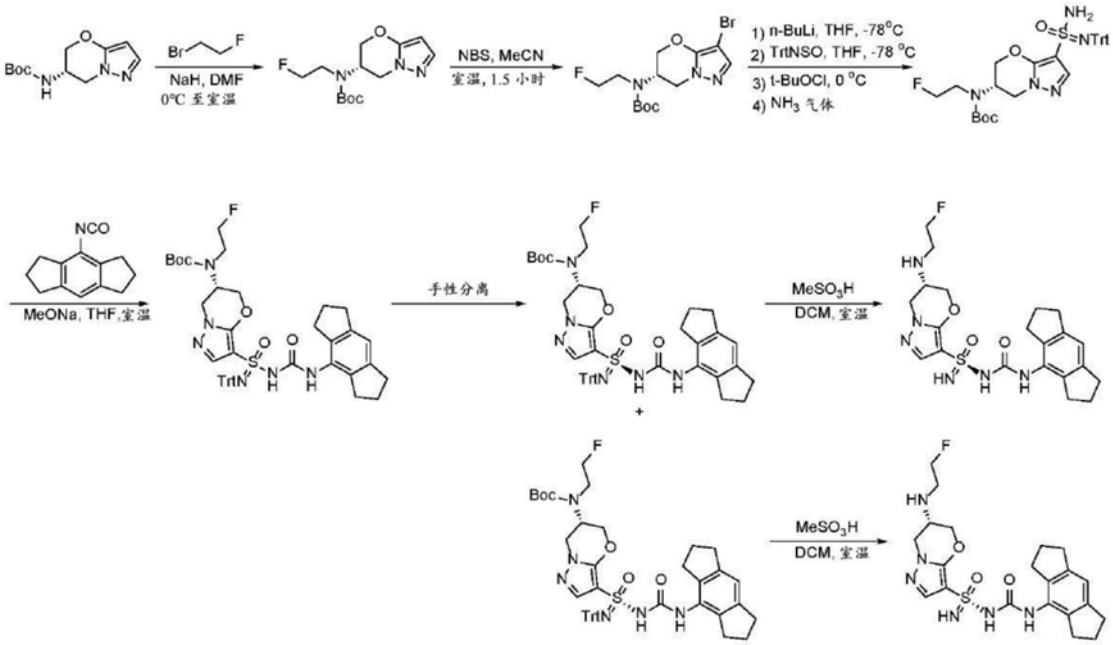
[1250] 使用关于(R,6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例31和实例32)的制备描述的通用程序,将步骤1中的(6S)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺替换为(6S)-6-(二甲基氨基)-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺并将4-氟-8-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省替换为4-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省,制备(R,6S)-6-(二甲基氨基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-6-(二甲基氨基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺。在制备型HPLC之后,分离出绝对立体化学未知的两种异构体,为白色固体。

[1251] 峰1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.19(brs,1H),7.52(s,1H),7.28(s,2H),6.86(s,1H),4.45-4.41(m,2H),4.23-4.13(m,2H),2.91-2.87(m,1H),2.77(t,J=7.2Hz,4H),2.70-2.67(m,4H),2.26(s,6H),1.98-1.87(m,4H)。MS:m/z 445.2(M+H$^+$)。

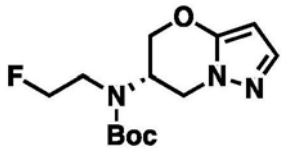
[1252] 峰2:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.19(brs,1H),7.52(s,1H),7.25(s,2H),6.86(s,1H),4.45-4.40(m,2H),4.23-4.13(m,2H),2.91-2.87(m,1H),2.77(t,J=7.2Hz,4H),2.68(t,J=7.2Hz,4H),2.27(s,6H),1.93-1.89(m,4H)。MS:m/z 445.1(M+H$^+$)。

[1253] 实例35和实例36

[1254] (R,6S)-6-((2-氟乙基)氨基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-6-((2-氟乙基)氨基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

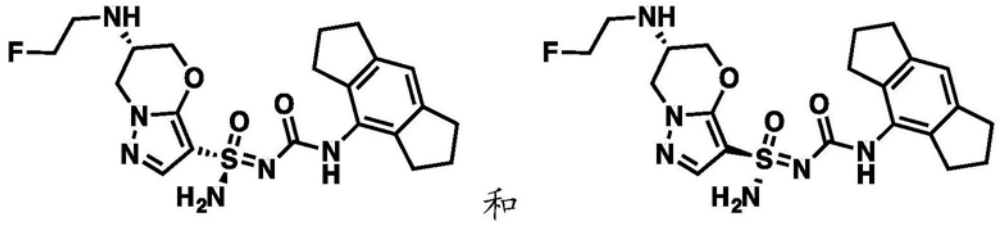
[1255] 

[1256] 步骤1-(S)-(6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)(2-氟乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成:

[1257] 

[1258] 在N_2气氛下，在0℃，向(S)-(6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)氨基甲酸叔丁酯(5.0g，20.9mmol)在DMF(30mL)中的溶液中分批加入NaH(60％，在矿物油中，1.0g，25.1mmol)。在0℃下，将该混合物搅拌30分钟时。然后在0℃下逐滴加入1-溴-2-氟乙烷(3.2g，25.1mmol)。在室温将搅拌2小时后，将反应混合物倒入水(120mL)中，并用EtOAc(100mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mLx3)洗涤，经Na_2SO_4干燥，并浓缩。残余物通过二氧化硅快速柱(PE/EtOAc)纯化，以得到(S)-(6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)(2-氟乙基)氨基甲酸叔丁酯(4.0g，收率：66％)，为白色固体。

[1259] 步骤2～6-(R,6S)-6-((2-氟乙基)氨基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-6-((2-氟乙基)氨基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例35和实例36)的合成：

[1260] 

[1261] (R,6S)-6-((2-氟乙基)氨基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-6-((2-氟乙基)氨基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺：这五个步骤与(S,6S)-N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的通用程序相似。

[1262] 使用关于(R,6S)-6-(二甲基氨基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-6-(二甲基氨基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例33和实例34)的制备描述的通用程序，将步骤2中的(S)-N,N-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-胺替换为(S)-(6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)(2-氟乙基)氨基甲酸叔丁酯，制备(R,6S)-6-((2-氟乙基)氨基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-6-((2-氟乙基)氨基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺。在制备型HPLC之后，分离出绝对立体化学未知的两种异构体。

[1263] 峰1：^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ＝8.16(brs,1H)，7.52(s,1H)，7.26(s,2H)，6.85(s,1H)，4.52(t,J＝4.8Hz,1H)，4.40-4.37(m,2H)，4.27-4.20(m,2H)，3.94(dd,J＝12.0,5.2Hz,1H)，3.34(overlap,1H)，2.97-2.93(m,1H)，2.90-2.86(m,1H)，2.79(t,J＝7.2Hz,

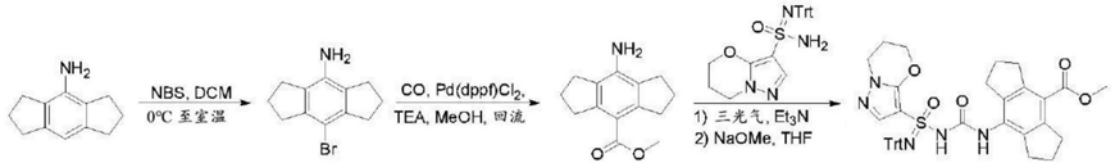
4H),2.70(t,J=7.2Hz,4H),2.29-2.26(m,1H),1.97-1.89(m,4H)。MS:m/z 463.1(M+H$^+$)。

[1264] 峰2:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.16(brs,1H),7.52(s,1H),7.24(s,2H),6.85(s,1H),4.52(t,J=4.8Hz,1H),4.41-4.367(m,2H),4.27-4.23(m,2H),3.94(dd,J=12.0,5.2Hz,1H),3.34(overlap,1H),2.95(t,J=5.2Hz,1H),2.89(t,J=5.2Hz,1H),2.77(t,J=7.2Hz,4H),2.70(t,J=7.2Hz,4H),2.33-2.31(m,1H),1.97-1.89(m,4H)。MS:m/z 463.1(M+H$^+$)。

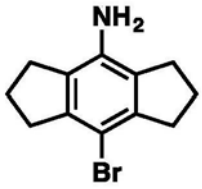
[1265] 实例37

[1266] 8-(3-(6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰基)脲基)-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-羧酸

[1267]

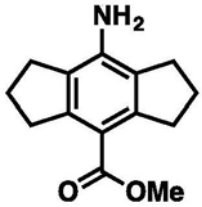


[1268] 步骤1-8-溴-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺的合成:

[1269] 

[1270] 在0℃,向1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺(500mg,2.9mmol)在DCM(15mL)中的溶液中分批加入NBS(530mg,3.0mmol)。在室温搅拌16小时后,将反应混合物用DCM(50mL)稀释,用H_2O(40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。残余物通过硅胶快速柱(0%～20%EtOAc在PE中的溶液)纯化,以得到8-溴-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺(570mg,收率:78%),为红色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ=3.44(brs,2H),2.90(t,J=7.2Hz,4H),2.79(t,J=7.2Hz,4H),2.17-2.09(m,4H)。

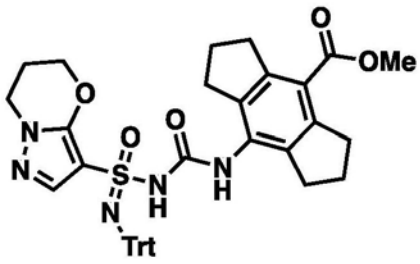
[1271] 步骤2-8-氨基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-羧酸甲酯的合成:

[1272] 

[1273] 在CO气氛(气球)下,将8-溴-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺(570mg,2.3mmol)、TEA(460mg,4.5mmol)和Pd(dppf)Cl_2(160mg,0.2mmol)在MeOH(25mL)中的混合物在75℃搅拌16小时。浓缩反应混合物,并通过硅胶快速柱(0%～20%EtOAc在PE中的溶液)纯化,以得到8-氨基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-羧酸甲酯(410mg,收率:78%),为红色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ=3.82(s,5H),3.22(t,J=7.2Hz,4H),2.67(t,J=7.2Hz,

4H),2.16-2.07(m,4H)。

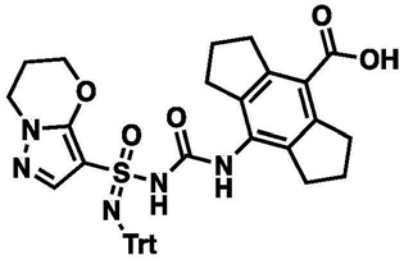
[1274] 步骤3-8-(3-(N-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰基)脲基)-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-羧酸甲酯的合成:

[1275] 

[1276] 向N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(300mg,0.7mmol)在THF(15mL)中的溶液中加入MeONa(41mg,0.8mmol)。将反应混合物在室温搅拌20分钟,以得到钠盐悬浮液。

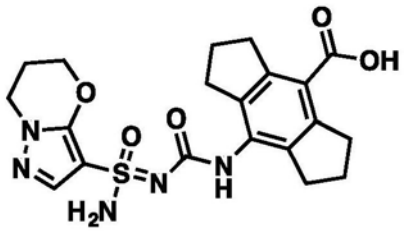
[1277] 在0℃,在另一个烧瓶中,向8-氨基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-羧酸甲酯(157mg,0.7mmol)在THF(15mL)中的溶液中一次性加入三乙胺(137mg,1.4mmol)和三光气(62mg,0.2mmol)。在N_2下,在室温搅拌10分钟后,将反应混合物过滤。将滤液加入上述钠盐悬浮液中。将新的反应混合物在室温搅拌16小时,然后浓缩,并通过反相柱($MeCN/H_2O$)纯化,以得到8-(3-(N-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰基)脲基)-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-羧酸甲酯(310mg,收率:65%),为白色固体。

[1278] 步骤4-8-(3-(N-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰基)脲基)-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-羧酸的合成:

[1279] 

[1280] 向8-(3-(N-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰基)脲基)-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-羧酸甲酯(200mg,0.3mmol)在DMSO(5mL)中的溶液中加入t-BuOK(160mg,1.4mmol)。在室温将搅拌16小时后,将反应混合物倒入H_2O(20mL)中,用2M HCl水溶液酸化至pH=6,并用EtOAc(15mLx2)萃取。合并的EtOAc用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到8-(3-(N-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰基)脲基)-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-羧酸(190mg,粗制),为白色固体。MS:m/z 688.6($M+H^+$)。

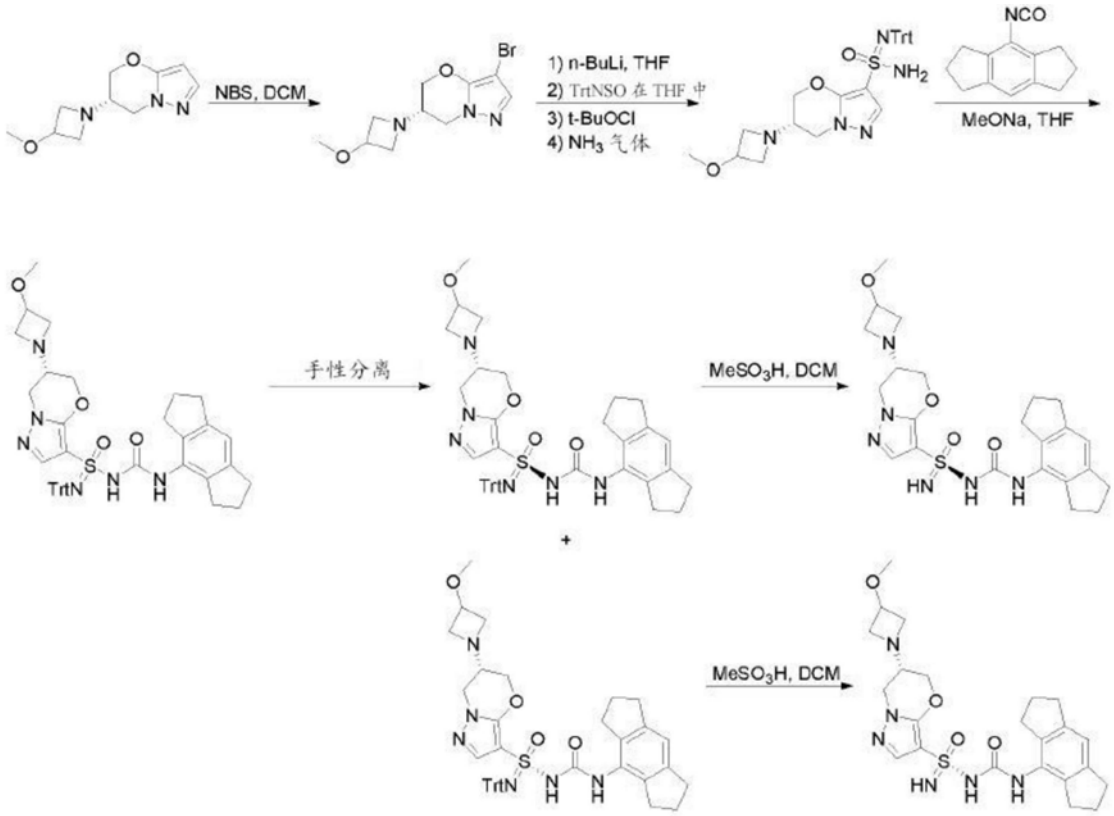
[1281] 步骤5-8-(3-(氨基(6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-基)(氧代)-λ^6-亚硫烷基)脲基)-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-羧酸(实例37)的合成:

[1282] 

[1283] 在室温，向8-(3-(N-三苯甲基1-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰基)脲基)-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-羧酸(190mg，粗制)在DCM(5mL)中的溶液中加入两滴$MeSO_3H$。在该温度搅拌5分钟后，将反应溶液倒入H_2O(15mL)中，并用饱和$NaHCO_3$碱化至pH＝8。用DCM(10mL x2)洗涤所得溶液，并用2M HCl水溶液将水相酸化至pH＝6。通过过滤收集沉淀物，然后通过制备型HPLC(TFA)纯化，以得到8-(3-(6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰基)脲基)-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-羧酸(26mg，收率：20％，立体异构体的混合物)，为白色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ＝12.46(brs,1H),8.39(s,1H),7.52(s,1H),7.25(s,2H),4.44-4.39(m,2H),4.11(t,J＝6.0Hz,2H),3.05(t,J＝7.2Hz,4H),2.71(t,J＝7.2Hz,4H),2.20-2.15(m,2H),1.96-1.89(m,4H)。MS:m/z 446.1(M+H^+)。

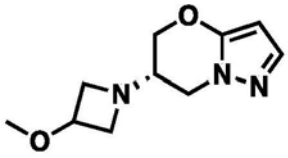
[1284] 实例38和实例39

[1285] (R,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

[1286] 

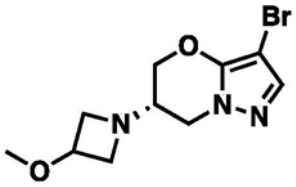
[1287] 步骤1-(S)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]

噁嗪的合成：

[1288] 

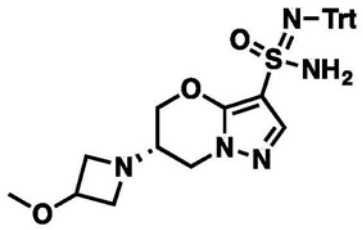
[1289] 以与(S)-N,N-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-胺相同的方式，以3-甲氧基氮杂环丁烷代替二甲基胺，制备(S)-6-(3-甲氧基-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪。

[1290] 步骤2-(S)-3-溴-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪的合成：

[1291] 

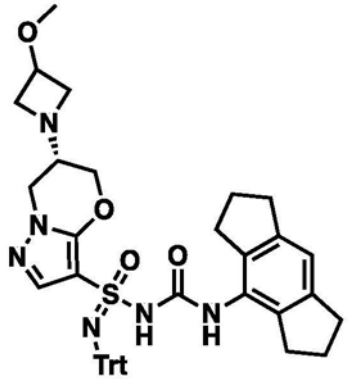
[1292] 向(S)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪(335mg,1.6mmol)在DCM(5mL)中的溶液中分批加入NBS(300mg,1.7mmol)，并将混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物用DCM(15mL)稀释，并用饱和$NaHCO_3$(15mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥，并浓缩至干，获得(S)-3-溴-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪(440mg，收率:95%)，为黄色固体。MS:m/z 290.3($M+H^+$)。

[1293] 步骤3-(6S)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

[1294] 

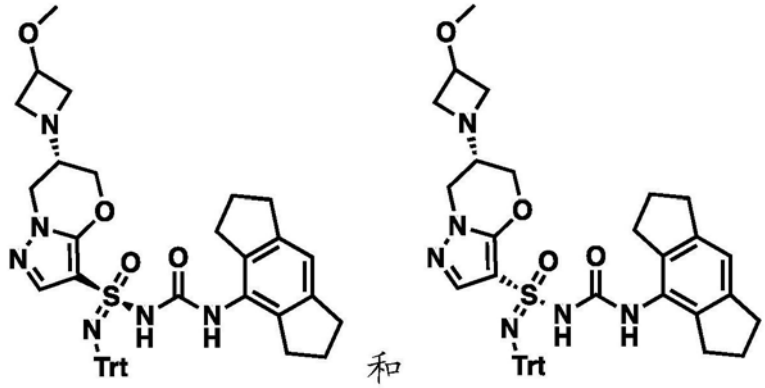
[1295] 在-78℃，向(S)-3-溴-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪(440mg,1.5mmol)在THF(5mL)中的溶液中逐滴加入n-BuLi(0.6mL,1.5mmol，在己烷中的2.5M溶液)，并将混合物在该温度搅拌30分钟。逐滴加入TrtNSO(466mg,1.5mmol)在THF(2mL)中的溶液，将混合物在-78℃搅拌20分钟，然后置于冰浴中。再搅拌10分钟后，加入次氯酸叔丁酯(181mg,1.7mmol)，并将混合物搅拌20分钟。将NH_3气体鼓泡通过混合物5分钟，并将所得溶液在室温搅拌16小时。反应混合物通过H_2O(1mL)淬灭，并浓缩至干。残余物通过反相柱($MeCN/H_2O$)纯化，以得到(6S)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(336mg，收率:35%)，为白色固体。MS:m/z 530.5($M+H^+$)。

[1296] 步骤4-(6S)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

[1297] 

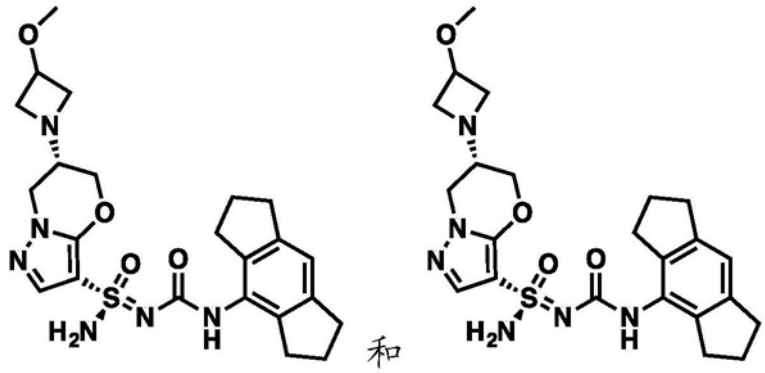
[1298] 向(6S)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(276mg,0.5mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入MeONa(42mg,0.8mmol),并将混合物在室温搅拌30小时。然后,加入4-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(104mg,0.5mmol),并将混合物在室温搅拌16小时。将反应混合物浓缩至干,并通过反相柱($MeCN/H_2O$)纯化,以得到(6S)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(283mg,收率:60%),为白色固体。MS:m/z 729.6($M+H^+$)。

[1299] 步骤5-(S,6S)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R,6S)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺:

[1300] 

[1301] 通过手性制备型HPLC分离(6S)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(330mg),以得到绝对立体化未知的两种异构体,作为黄色固体(峰1,132mg;收率:40%;峰2,171mg,收率:51%)。

[1302] 步骤6-(R,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例38和实例39)的合成:

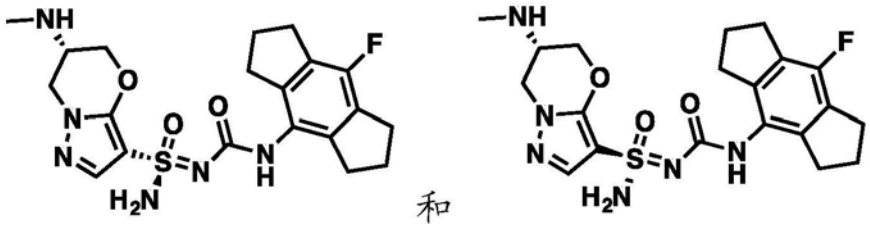
[1303] 

[1304] 向来自上述峰1的物质(132mg,0.2mmol)在DCM(3mL)中的溶液中加入两滴甲磺酸。在室温搅拌10分钟后,用饱和$NaHCO_3$将反应溶液调节至pH=8。将所得混合物浓缩至干,并通过反相柱($MeCN/H_2O$)纯化以得到(72mg,收率:83%),为白色固体(单个的未知立体异构体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.16(brs,1H),7.51(s,1H),7.28(s,2H),6.86(s,1H),4.35-4.22(m,2H),4.14(dd,J=13.2,4.4Hz,1H),3.94-3.90(m,1H),3.85(d,J=13.2Hz,1H),3.53(t,J=6.4Hz,2H),3.14(s,3H),3.02-2.95(m,3H),2.77(t,J=7.2Hz,4H),2.69(t,J=7.2Hz,4H),1.97-1.89(m,4H)。MS:m/z487.2($M+H^+$)。

[1305] 将来自上述峰2的物质脱保护并以相同方式分离,得到白色固体(单个的未知立体异构体)(72mg,收率:63%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.17(brs,1H),7.48(s,1H),7.24(s,2H),6.86(s,1H),4.30-4.20(m,2H),4.14(dd,J=12.8,4.0Hz,1H),3.96-3.90(m,1H),3.85(d,J=12.8Hz,1H),3.57-3.52(m,2H),3.14(s,3H),3.02-2.95(m,3H),2.77(t,J=7.2Hz,4H),2.69(t,J=7.2Hz,4H),1.97-1.90(m,4H)。MS:m/z 487.2($M+H^+$)。

[1306] 实例40和实例41

[1307] (R,6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺:

[1308] 

[1309] 使用关于(R,6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例31和实例32)的制备描述的通用程序,将步骤1中的(6S)-6-甲氧基-N'-三苯甲基1-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺替换为甲基((6S)-3-(N'-三苯甲基磺酰胺酰亚胺基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)氨基甲酸叔丁酯,制备(R,6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-

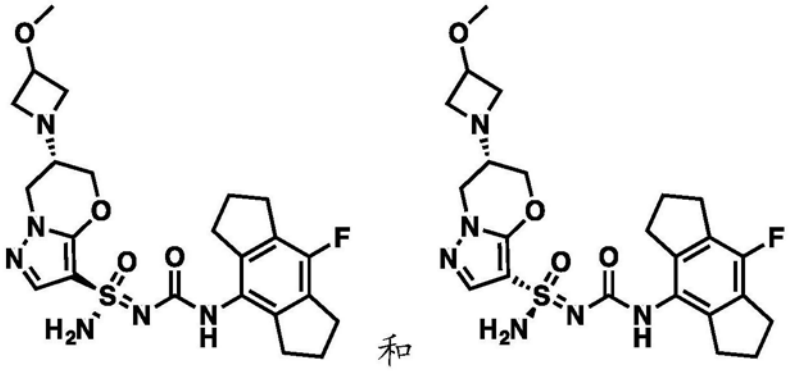
5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺。在制备型HPLC之后，分离出绝对立体化学未知的两种异构体，为白色固体。

[1310] 峰1：^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ＝8.20(brs,1H),7.50(s,1H),7.24(s,2H),4.35-4.20(m,3H),3.95-3.91(m,1H),3.15-3.14(m,1H),2.81(t,J＝7.2Hz,4H),2.71(t,J＝7.2Hz,4H),2.33(s,3H)2.03-1.96(m,4H)。MS:m/z449.1(M+H$^+$)。

[1311] 峰2：^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ＝8.18(brs,1H),7.51(s,1H),7.24(s,2H),4.36-4.20(m,3H),3.93(dd,J＝12.4,4.0Hz,1H),3.16-3.15(m,1H),2.81(t,J＝7.6Hz,4H),2.71(t,J＝7.2Hz,4H),2.33(s,3H)2.03-1.96(m,4H)。MS:m/z 449.1(M+H$^+$)。

[1312] 实例42和实例43

[1313] (S,6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R,6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺：

[1314] 

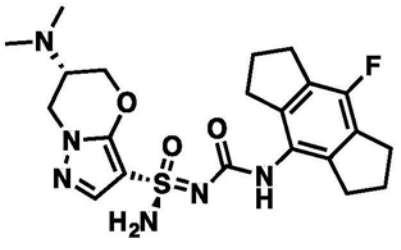
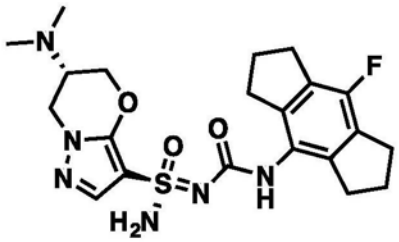
[1315] 使用关于(R,6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例31和实例32)的制备描述的通用程序，将步骤1中的(6S)-6-甲氧基-N'-三苯甲基1-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺替换为(6S)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺，制备(S,6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R,6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺。在制备型HPLC之后，分离出绝对立体化学未知的两种异构体。

[1316] 峰1：^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ＝8.20(brs,1H),7.51(s,1H),7.28(s,2H),4.27-4.17(m,2H),4.15-4.12(m,1H),3.93-3.83(m,2H),3.54-3.51(m,2H),3.14(s,3H),3.02-2.96(m,3H),2.80(t,J＝7.6Hz,4H),2.75-2.50(m,4H),2.03-1.96(m,4H)。MS:m/z 505.1(M+H$^+$)。化合物43

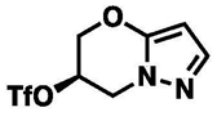
[1317] 峰2：^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ＝8.12(brs,1H),7.47(s,1H),7.12(s,2H),4.27-4.19(m,3H),3.94-3.83(m,2H),3.56-3.51(m,2H),3.14(s,3H),3.02-2.96(m,3H),2.80(t,J＝7.2Hz,4H),2.74(t,J＝7.2Hz,4H),2.03-1.96(m,4H)。MS:m/z 505.2(M+H$^+$)。化合物42

[1318] 实例44和实例45

[1319] (R,6S)-6-(二甲基氨基)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-6-(二甲基氨基)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺：

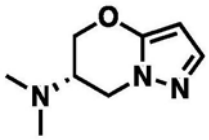
[1320]  和 

[1321] 步骤1-(S)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基三氟甲磺酸酯的合成：

[1322] 

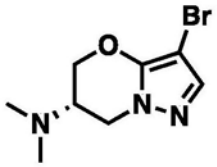
[1323] 在N_2气氛下，在-10℃，将Tf_2O(40.4g，142.8mmol)逐滴加入(R)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-醇(10.0g，71.4mmol)和DMAP(88mg，0.7mmol)在吡啶/DCM(20mL/80mL)中的溶液中。2小时后，将混合物通过二氧化硅柱(PE/EtOAc＝3/1)纯化，以得到(R)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基三氟甲磺酸酯(12.1g，收率：62％)，为黄色油。

[1324] 步骤2-(S)-N,N-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-胺的合成：

[1325] 

[1326] 将(R)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基三氟甲磺酸酯(12.1g，44.5mmol)和二甲胺(33％的水溶液，20mL)在MeOH(20mL)中的溶液在室温搅拌16小时。浓缩反应混合物，并将粗残余物通过反相柱(0～60％的MeCN在H_2O中的溶液)纯化，以得到(S)-N,N-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-胺(1.1g，收率：15％)，为黄色固体。

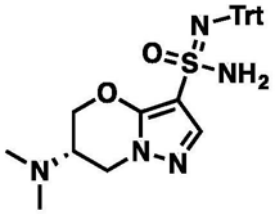
[1327] 步骤3-(S)-3-溴-N,N-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-胺的合成：

[1328] 

[1329] 在0℃，在室温，将NBS(1.7g，11.2mmol)分批加入(S)-N,N-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-胺(1.7g，10.2mmol)在MeCN(40mL)中的溶液中。2小时后，过滤反应物，并通过反相柱(5％～95％的MeCN在H_2O中的溶液)纯化滤液，以得到(S)-3-溴-N,N-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-胺(1.9g，收率：76％)，为黄色固体。

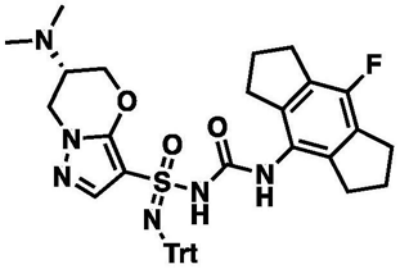
[1330] 步骤4-(6S)-6-(二甲基氨基)-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]

噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

[1331] 

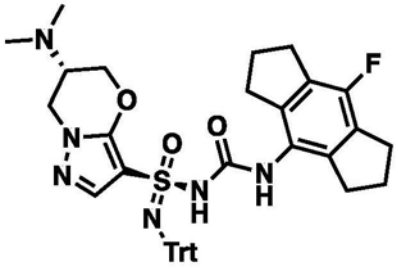
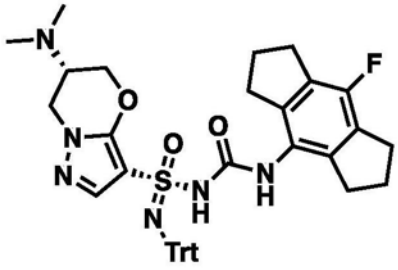
[1332] 在-78℃，将n-BuLi(己烷中的2.5M溶液，3.0mL，7.4mmol)逐滴加入(S)-3-溴-N,N-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-胺(1.4g，5.7mmol)在THF(15mL)中的溶液中。1小时后，逐滴加入TrtNSO(2.3g，7.4mmol)在THF(10mL)中的溶液。将反应物搅拌20分钟，然后置于0℃冰浴中。再搅拌10分钟后，加入次氯酸叔丁酯(807mg，7.4mmol)。将反应搅拌20分钟，然后将NH_3气体鼓泡通过混合物5分钟。将所得溶液温热至室温，并再搅拌16小时。将反应物浓缩至干并将粗残余物通过反相柱(5％～95％的MeCN在H_2O中的溶液)纯化，以得到(6S)-6-(二甲基氨基)-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(1.1g，收率：39％)，为黄色固体。MS：m/z 488.6($M+H^+$)。

[1333] 步骤5-(6S)-6-(二甲基氨基)-N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

[1334] 

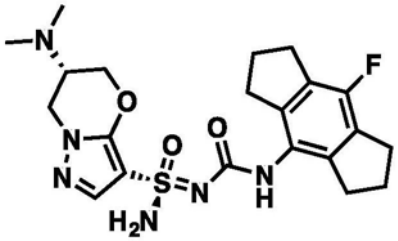
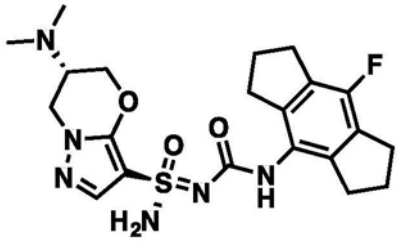
[1335] 在室温，将MeONa(73mg，1.4mmol)加入(6S)-6-(二甲基氨基)-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(600mg，1.2mmol)在THF(10mL)中的溶液中。5分钟后，将反应物在45℃加热20分钟，以得到钠盐悬浮液。将反应物冷却至室温，并加入4-氟-8-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(粗制，约1.4mmol)在THF(15mL)中的溶液。16小时后，将反应物浓缩，并将粗残余物通过反相柱(5％～95％的MeCN在H_2O中的溶液)纯化，以得到(6S)-6-(二甲基氨基)-N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(450mg，收率：52％)，为黄色固体。MS：m/z705.7($M+H^+$)。

[1336] 步骤6-(S,6S)-6-(二甲基氨基)-N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R,6S)-6-(二甲基氨基)-N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺：

[1337]  和 

[1338] 通过手性制备型HPLC分离(6S)-6-(二甲基氨基)-N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(450mg,0.6mmol),以得到绝对立体化学未知的两种异构体,为白色固体(峰1,160mg;峰2,210mg)。

[1339] 步骤7-(R,6S)-6-(二甲基氨基)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-6-(二甲基氨基)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例44和实例45)的合成:

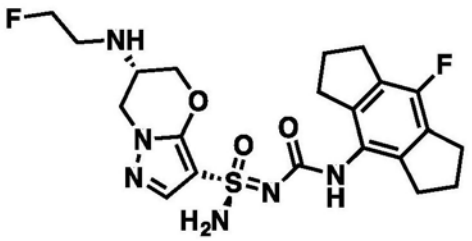
[1340]  和 

[1341] 在0℃,将甲磺酸(3滴)加入来自峰1的物质(160mg,0.2mmol)在DCM(4mL)中的溶液中。30分钟后,通过加入饱和$NaHCO_3$水溶液将反应物调节至pH=8。通过过滤收集所得沉淀物,用水(2mL)、DCM(2mL)洗涤并干燥,以得到(R,6S)-6-(二甲基氨基)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(68mg,收率:64%),为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.17(brs,1H),7.52(s,1H),7.27(s,2H),4.45-4.41(m,2H),4.24-4.13(m,2H),2.91-2.87(m,1H),2.80(t,J=7.6Hz,4H),2.70-2.66(m,4H),2.26(s,6H),2.03-1.95(m,4H)。MS:m/z 463.1(M+H$^+$)。

[1342] 将来自峰2的物质脱保护并以相同方式分离,以得到(S,6S)-6-(二甲基氨基)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺。立体化学可任意分配给每个立体异构体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.12(brs,1H),7.50(s,1H),7.15(s,2H),4.44-4.42(m,2H),4.25-4.13(m,2H),2.90-2.88(m,1H),2.80(t,J=7.6Hz,4H),2.73(t,J=7.6Hz,4H),2.29(s,6H),2.03-1.96(m,4H)。MS:m/z 463.1(M+H$^+$)。

[1343] 实例46和实例47

[1344] (R,6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-((2-氟乙基)氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-((2-氟乙基)氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺:

[1345]  和 

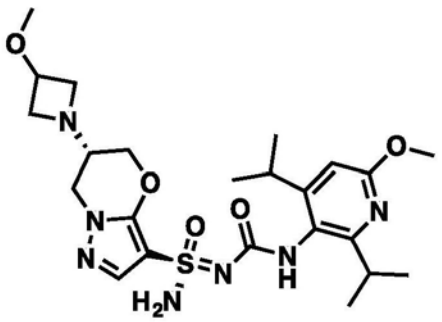
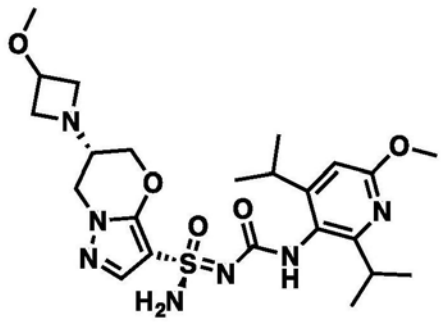
[1346] 使用关于(R,6S)-6-(二甲基氨基)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-6-(二甲基氨基)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例44和实例45)的制备描述的通用程序,将步骤3中的(S)-N,N-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-胺替换为(S)-(6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)(2-氟乙基)氨基甲酸叔丁酯,制备(R,6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-((2-氟乙基)氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-((2-氟乙基)氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺。在制备型HPLC之后,分离出绝对立体化学未知的两种异构体。

[1347] 峰1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.21(brs,1H),7.57(s,1H),7.23(s,2H),4.70-4.21(m,7H),2.83-2.62(m,10H),2.04-1.97(m,5H)。MS:m/z481.1($M+H^+$)。

[1348] 峰2:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.22(brs,1H),7.61(s,1H),7.32(s,2H),4.72-4.45(m,5H),4.28-4.22(m,1H),3.95-3.92(m,1H),2.83-2.67(m,10H),2.08-1.97(m,5H)。MS:m/z 481.1($M+H^+$)。

[1349] 实例48和实例49

[1350] (R,6S)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺:

[1351]  和 

[1352] 使用关于(R,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例38和实例39)的制备描述的通用程序,将步骤4中的4-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省替换为3-异氰酸基-2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶,制备(R,6S)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基

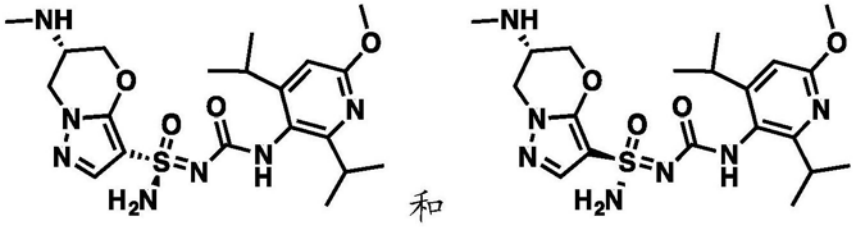
甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺。在制备型HPLC之后,分离出绝对立体化学未知的两种异构体。

[1353] 峰1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.02(s,1H),7.51(s,1H),7.33(s,2H),6.45(s,1H),4.26-4.20(m,2H),4.13(dd,J=12.8,4.0Hz,1H),3.96-3.91(m,1H),3.88-3.83(m,1H),3.81(s,3H),3.57-3.51(m,2H),3.20-3.18(m,1H),3.15(s,3H),3.03-2.97(m,4H),1.18-1.06(m,12H)。MS:m/z 522.2(M+H$^+$)。

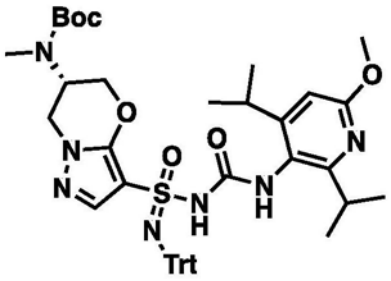
[1354] 峰2:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.00(s,1H),7.47(s,1H),7.26(s,2H),6.45(s,1H),4.30-4.28(m,1H),4.20-4.10(m,2H),3.96-3.91(m,1H),3.88-3.85(m,1H),3.81(s,3H),3.58-3.52(m,2H),3.20-3.18(m,1H),3.15(s,3H),3.03-2.97(m,4H),1.18-1.06(m,12H)。MS:m/z 522.2(M+H$^+$)

[1355] 实例50和实例51

[1356] (R,6S)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺:

[1357] 

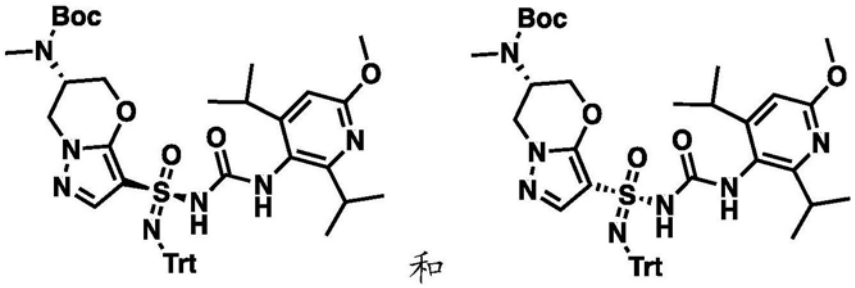
[1358] 步骤1-((6S)-3-(N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基磺酰胺酰亚胺基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成:

[1359] 

[1360] 在室温,将MeONa(81mg,1.5mmol)加入甲基((6S)-3-(N'-三苯甲基磺酰胺酰亚胺基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)氨基甲酸叔丁酯(573mg,1.0mmol)在THF(10mL)中的溶液中。30分钟后,加入4-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(234mg,1.0mmol),并将混合物再搅拌16小时。浓缩反应物,并将粗残余物通过反相柱(5～95%的MeCN在H_2O中的溶液)纯化,以得到((6S)-3-(N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基磺酰胺酰亚胺基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,收率:62%),为黄色固体。

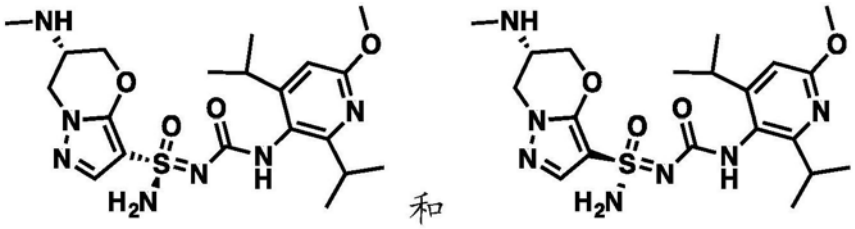
[1361] 步骤2-((S)-3-((S)-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-N'-

三苯甲基磺酰胺酰亚胺基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯和((S)-3-((R)-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基磺酰胺酰亚胺基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯：

[1362] 

[1363] 通过手性制备型HPLC分离((6S)-3-(N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基磺酰胺酰亚胺基)-6,7-二氢-5H-吡唑并o[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,0.6mmol)，以得到绝对立体化学未知的两种异构体，为白色固体(峰1,201mg,收率:40%;峰2,200mg,收率:44%)。

[1364] 步骤3-(R,6S)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例50和实例51)的合成：

[1365] 

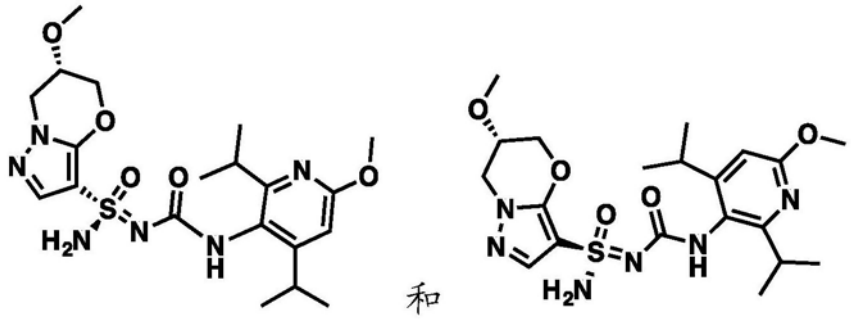
[1366] 在室温，将甲磺酸(5滴)加入来自峰1的物质(200mg,0.25mmol)在DCM(5mL)中的溶液中。30分钟后，通过加入饱和$NaHCO_3$水溶液将反应物调节至pH＝8。将反应混合物浓缩并将粗残余物通过反相柱(0～95%的MeCN在H_2O中的溶液)纯化，以得到粗产物。粗制物质通过制备型HPLC(NH_4HCO_3)进一步纯化，以得到(R,6S)-N'-((2,4-二异丙基-6甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(60mg,收率:52%)，为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ＝7.99(s,1H),7.49(s,1H),7.25(s,2H),6.45(s,1H),4.32-4.20(m,3H),3.93(dd,J＝12.4,4.4Hz,1H),3.80(s,3H),3.21-3.16(m,2H),3.05-2.98(m,1H),2.35(s,3H),1.10-1.06(m,12H)。MS:m/z 466.1($M+H^+$)。

[1367] 在室温，将甲磺酸(2滴)加入来自峰2的物质(171mg,0.24mmol)在DCM(4mL)中的溶液中。10分钟后，通过加入饱和$NaHCO_3$水溶液将反应物调节至pH＝8。通过过滤收集沉淀物并干燥，以得到(S,6S)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(86mg,收率:67%)，为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ＝8.02(s,1H),7.51(s,1H),7.27(s,2H),6.45(s,1H),4.37-4.20(m,3H),3.93(dd,J＝12.4,4.8Hz,1H),3.80(s,3H),3.21-3.16(m,2H),3.05-2.97(m,1H),2.35(s,3H),1.10-1.06(m,12H)。MS:m/z

466.2(M+H$^+$)。

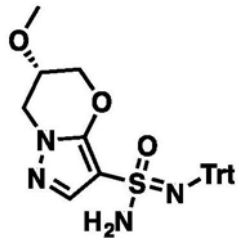
[1368] 实例52和实例53

[1369] (R,6S)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺：

[1370] 

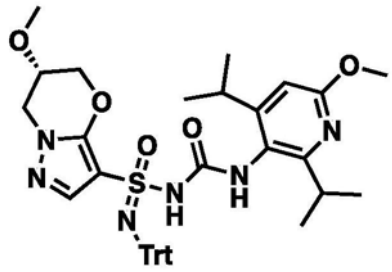
和

[1371] 步骤1-(6S)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

[1372] 

[1373] 在-78℃,将n-BuLi(已烷中的2.5M溶液,1.5mL,3.8mmol)逐滴加入(S)-3-溴-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪(900mg,3.8mmol)在THF(18mL)中的溶液中。30分钟后,逐滴加入TrtNSO(1.2g,3.8mmol)在THF(5mL)中的溶液。将反应物搅拌30分钟,然后置于0℃冰浴中。再搅拌10分钟后,加入次氯酸叔丁酯(453mg,4.2mmol)。将反应搅拌20分钟,然后将NH_3气体鼓泡通过混合物5分钟。将所得溶液温热至室温,并再搅拌16小时。将反应混合物浓缩至干并将粗残余物通过反相柱(0～95％的MeCN在H_2O中的溶液)纯化,以得到(6S)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(800mg,收率:44％),为黄色固体。MS:m/z 475.5(M+H$^+$)。

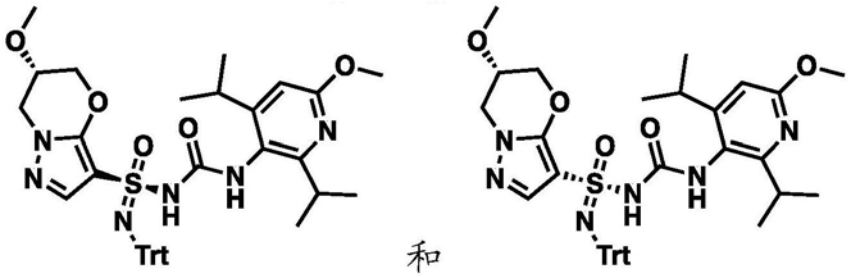
[1374] 步骤2-(6S)-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

[1375] 

[1376] 在室温,将MeONa(43mg,0.8mmol)加入(6S)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(250mg,0.5mmol)在THF(10mL)中的溶液中。搅拌20分钟后,形成钠盐悬浮液。

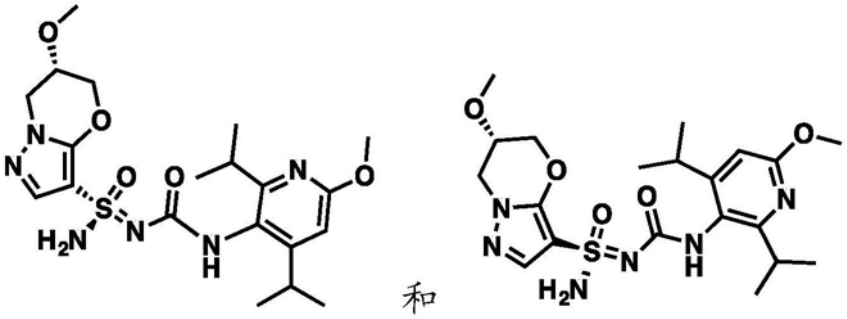
[1377] 在另一个烧瓶中，在N_2气氛下，在0℃，将三光气(98mg，0.3mmol)一次性加入2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-胺(208mg，1.0mmol)和三乙胺(152mg，1.5mmol)在THF(10mL)中的溶液中。5分钟后，将反应物温热至室温，并且搅拌10小时。过滤反应混合物，并将滤液加入钠盐悬浮液中。16小时后，将反应物浓缩，并将粗残余物通过反相柱(5～95％的MeCN在H_2O中的溶液)纯化，以得到(6S)-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(244mg，收率：65％)，为黄色固体。MS：m/z 709.7($M+H^+$)。

[1378] 步骤3-(S,6S)-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R,6S)-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺：

[1379] 

[1380] 通过手性制备型HPLC分离(6S)-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(244mg，0.3mmol)，以得到绝对立体化未知的两种异构体，作为黄色固体(峰1,140mg；峰2，120mg)。

[1381] 步骤4-(R,6S)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例52和实例53)的合成：

[1382] 

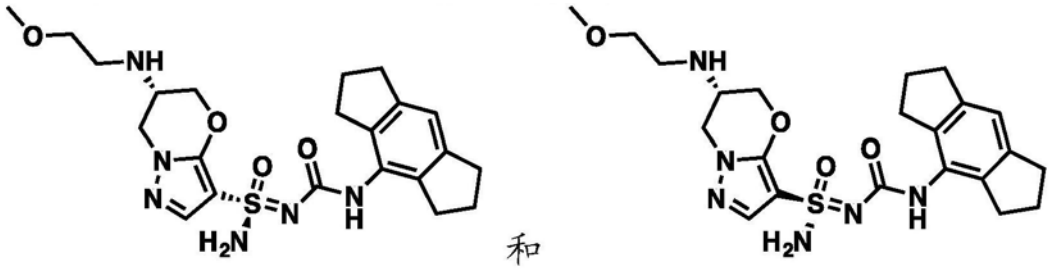
[1383] 在0℃，将甲磺酸(6滴)加入来自峰1的物质(140mg，0.2mmol)在DCM(2mL)中的溶液中。30分钟后，通过加入饱和$NaHCO_3$水溶液将反应物调节至pH＝8。将反应混合物浓缩，并将粗残余物通过反相柱(0～95％的MeCN在H_2O中的溶液)纯化，以得到(R,6S)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(63mg，收率：68％)，为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ＝8.06(s,1H)，7.56(s,1H)，7.35(s,2H)，6.48(s,1H)，4.64-4.60(m,1H)，4.33-4.22(m,3H)，4.07(s,1H)，3.84(s,3H)，3.39(s,3H)，3.24-3.19(m,1H)，

3.06-3.01(m,1H),1.22-1.09(m,12H)。MS:m/z 467.1(M+H$^+$)。

[1384] 将峰2中的物质脱保护并以相同方式分离以得到(S,6S)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺。立体化学可任意分配给每个立体异构体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.06(s,1H),7.53(s,1H),7.32(s,2H),6.48(s,1H),4.66-4.62(m,1H),4.30-4.21(m,3H),4.08-4.05(m,1H),3.84(s,3H),3.40(s,3H),3.27-3.18(m,1H),3.09-3.02(m,1H),1.17-1.09(m,12H)。MS:m/z 467.1(M+H$^+$)。

[1385] 实例54和实例55

[1386] (R,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-((2-甲氧基乙基)氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-((2-甲氧基乙基)氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺:

[1387] 

[1388] 使用关于(R,6S)-6-((2-氟乙基)氨基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-6-((2-氟乙基)氨基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例35和实例36)的制备描述的通用程序,将步骤1中的1-溴-2-氟乙烷替换为1-溴-2-甲氧基乙烷,制备(R,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-((2-甲氧基乙基)氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-((2-甲氧基乙基)氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺。在制备型HPLC之后,分离出绝对立体化学未知的两种异构体。

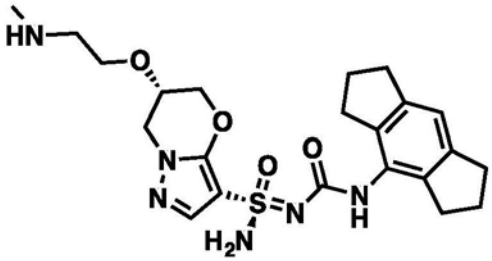
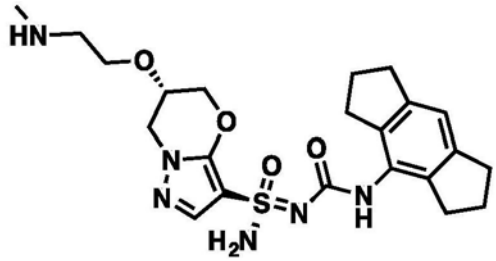
[1389] 峰1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.17(brs,1H),7.51(s,1H),7.24(s,2H),6.86(s,1H),4.39(dd,J=11.6,2.8Hz,1H),4.24(dd,J=12.0,5.2Hz,2H),3.95(dd,J=12.4,5.2Hz,1H),3.37(t,J=5.6Hz,2H),3.31(重叠,1H),3.23(s,3H),2.77(t,J=7.2Hz,6H),2.70(t,J=7.2Hz,4H),2.09-2.01(m,1H),2.00-1.89(m,4H)。MS:m/z 475.1(M+H$^+$)。

[1390] 峰2:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.16(brs,1H),7.52(s,1H),7.24(s,2H),6.86(s,1H),4.39(dd,J=9.6,2.0Hz,1H),4.25-4.19(m,2H),3.94(dd,J=12.0,4.8Hz,1H),3.37(t,J=5.6Hz,2H),3.31(重叠,1H),3.23(s,3H),2.77(t,J=5.6Hz,6H),2.70(t,J=7.2Hz,4H),2.10-2.00(m,1H),1.97-1.89(m,4H)。MS:m/z 475.1(M+H$^+$)。

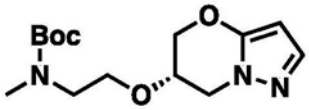
[1391] 实例56和实例57

[1392] (R,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(2-(甲基氨基)乙氧基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(2-(甲基氨基)乙氧基)-6,7-二氢-5H-

吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺：

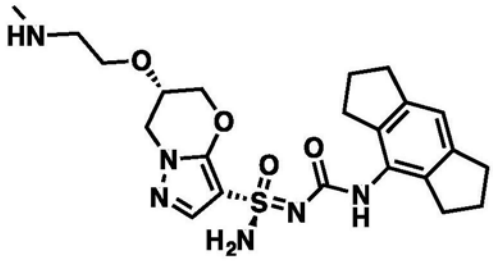
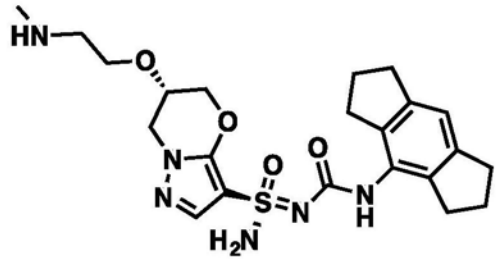
[1393]  和 

[1394] 步骤1-(S)-(2-((6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)氧)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成：

[1395] 

[1396] 在0℃，向(S)-2-((6,7-二氢-5H-吡咯并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)氧)-N-甲基乙胺(900mg，4.6mmol)在二噁烷(8mL)中的溶液中加入NaOH(910mg，22.8mmol)在H_2O(8mL)中的溶液和Boc_2O(1.1g，5.0mmol)。5分钟后，将反应物温热至室温，并且再搅拌3小时。用H_2O(30mL)稀释反应物，并用EtOAc(30mL)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥，浓缩，并将粗残余物通过硅胶柱(PE/EtOAc＝1/2至100％EtOAc)纯化，以得到(S)-(2-((6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)氧)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g，收率：79％)，为无色油。MS：m/z 298.4($M+H^+$)。

[1397] 步骤2～6-(R,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(2-(甲基氨基)乙氧基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(2-(甲基氨基)乙氧基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例56和实例57)的合成：

[1398]  和 

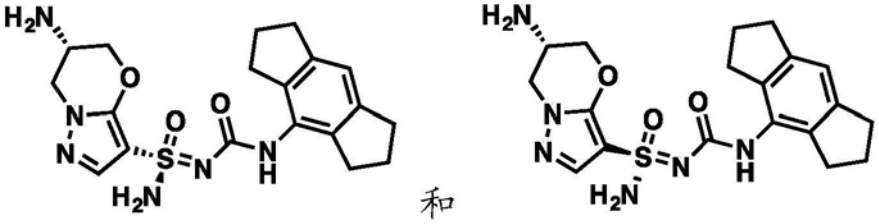
[1399] 使用关于(R,6S)-6-(二甲基氨基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-6-(二甲基氨基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例33和实例34)的制备描述的通用程序，将步骤2中的(S)-N,N-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-胺替换为(S)-(2-((6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)氧)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯，制备(R,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-((2-氟乙基)氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-((2-氟乙基)氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺。在制备型HPLC之后，分离出绝对立体化学未知的两种异构体。

[1400] 峰1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.17(brs,1H),7.54(s,1H),6.86(s,1H),4.58-4.54(m,1H),4.32-4.24(m,2H),4.19-4.15(m,2H),3.65-3.59(m,2H),2.78(t,J=7.2Hz,4H),2.69(t,J=7.2Hz,4H),2.60-2.58(m,2H),2.25(s,3H),1.97-1.90(m,4H)。MS:m/z 475.1(M+H$^+$)。

[1401] 峰2:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.15(brs,1H),7.52(s,1H),6.85(s,1H),4.58-4.54(m,1H),4.29-4.25(m,2H),4.19-4.15(m,2H),3.62-3.59(m,2H),2.78(t,J=7.2Hz,4H),2.70(t,J=7.2Hz,4H),2.58(t,J=5.6Hz,2H),2.24(s,3H),1.97-1.90(m,4H)。MS:m/z 475.1(M+H$^+$)。

[1402] 实例58和实例59

[1403] (R,6S)-6-氨基-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-6-氨基-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺:

[1404] 

[1405] 使用关于(R,6S)-6-((2-氟乙基)氨基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-6-((2-氟乙基)氨基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例35和实例36)的制备描述的通用程序,将步骤1中的1-溴-2-氟乙烷替换为溴(甲氧基)甲烷,制备(R,6S)-6-氨基-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-6-氨基-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺。在制备型HPLC之后,分离出绝对立体化学未知的两种异构体。

[1406] 峰1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.19(brs,1H),7.52(s,1H),7.25(brs,2H),6.86(s,1H),4.32(dd,J=10.8,2.4Hz,1H),4.21(dd,J=12.8,4.8Hz,1H),4.04-4.00(m,1H),3.79-3.74(m,1H),3.45-3.40(m,1H),2.79(t,J=7.2Hz,4H),2.70(t,J=7.2Hz,4H),2.32-1.89(m,4H)。MS:m/z 417.1(M+H$^+$)。

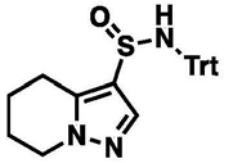
[1407] 峰2:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.16(brs,1H),7.52(s,1H),7.24(brs,2H),6.86(s,1H),4.30(d,J=5.6Hz,1H),4.21(dd,J=12.0,4.4Hz,1H),4.04-4.00(m,1H),3.77(dd,J=12.0,6.0Hz,1H),3.47-3.40(m,1H),2.77(t,J=6.8Hz,4H),2.70(t,J=7.2Hz,4H),2.07-1.91(m,4H)。MS:m/z 417.1(M+H$^+$)。

[1408] 实例60

[1409] N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-磺酰亚胺酰胺:

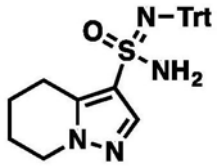
[1410] 

[1411] 步骤1-N-三苯甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-亚磺酰胺的合成：

[1412] 

[1413] 在-78℃，将n-BuLi(已烷中的2.5M溶液，0.72mL，1.79mmol)逐滴加入3-溴-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶(300mg，1.49mmol)在THF(2mL)中的溶液中。1小时后，逐滴加入TrtNSO(547mg，1.79mmol)在THF(2mL)中的溶液。将反应物搅拌25分钟，然后置于0℃冰浴中。20分钟后，加入水(20mL)。将混合物用EtOAc(3x20 mL)萃取。合并的有机层用水、盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥，浓缩，并将粗残余物通过二氧化硅色谱法(EtOAc/Hex 0至100％)纯化，得到N-三苯甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-亚磺酰胺(130mg，20.4％)，为白色固体。LCMS：m/z 428($M+H^+$)。

[1414] 步骤2-N’-三苯甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

[1415] 

[1416] 在0℃，将过氧化叔丁基(38μL，0.395mmol)加入N-三苯甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-亚磺酰胺(130mg，0.304mmol)在THF(1mL)中的溶液中。1小时后，加入氨(THF中的1M溶液，1.3mL)。将反应物温热至室温，并且再搅拌3小时。加入水(20mL)，并且用EtOAc(3x15 mL)萃取水层。合并的有机层用水洗涤，经Na_2SO_4干燥并减压浓缩，得到N’-三苯甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-磺酰亚胺酰胺(135mg，100％)，为白色固体，其不经进一步纯化即用于下一步。

[1417] 步骤3-4-N’-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-磺酰亚胺酰胺(实例60)的合成：

[1418] 

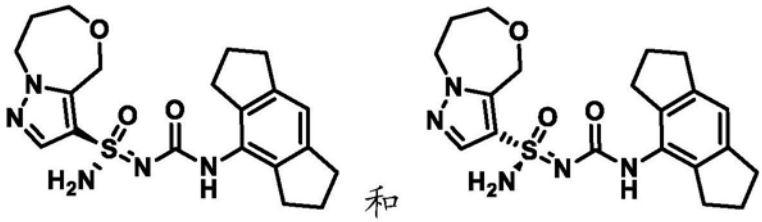
[1419] 在0℃，将NaH(60％，在矿物油中，18mg，0.458mmol加入N’-三苯甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-磺酰亚胺酰胺(135mg，0.305mmol)和4-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(60.8mg，0.305mmol)在THF(2mL)中的溶液中。5分钟后，将反应物温热至室温，并再搅拌1小时。加入MeOH(5mL)，并减压移除溶剂，得到N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N’-三苯甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-磺酰亚胺酰胺，

其不经进一步纯化即用于下一步。

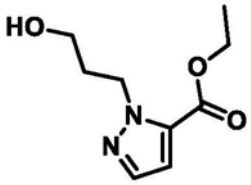
[1420] 在0℃，将粗物质溶解在无水DCM(2mL)中，并逐滴加入甲磺酸(58.6mg，39.6μL，0.610mmol)。30分钟后，加入甲苯(10mL)，并且减压移除溶剂。将粗残余物溶解在MeOH中，并通过制备型HPLC纯化，得到N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-磺酰亚胺酰胺(16mg，收率：13％-对映体的混合物)，为白色固体。LCMS：m/z 400(M+H$^+$)。

[1421] 实例61和实例62

[1422] (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H,6H-吡唑并[5,1-c][1,4]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H,6H-吡唑并[5,1-c][1,4]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺：

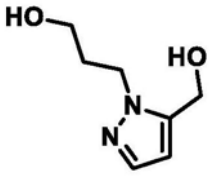
[1423] 

[1424] 步骤1-1-(3-羟基丙基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯的合成：

[1425] 

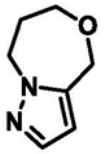
[1426] 向1H-吡唑-5-羧酸乙酯(5.0g，35.7mmol)在DMF(35mL)中的溶液中加入3-溴-1-丙醇(9.9g，71.3mmol)和K_2CO_3(14.8g，107mmol)。在60℃，将混合物搅拌16小时。冷却至室温后，将反应混合物过滤并浓缩。残余物通过硅胶色谱法(0-35％的EtOAc在石油醚中)纯化，以得到1-(3-羟基丙基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(4g，收率：56％)，为无色油。在纯化过程中将区域异构体丢弃。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ＝7.49(d，J＝1.6Hz，1H)，6.83(d，J＝1.6Hz，1H)，4.71(t，J＝6.4Hz，2H)，4.34(q，J＝7.2Hz，2H)，3.55-3.49(m，2H)，2.11-2.04(m，2H)，1.42-1.31(m，1H)，1.37(t，J＝6.8Hz，3H)。MS：m/z 198.9(M+H$^+$)。

[1427] 步骤2-3-(5-(羟甲基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇的合成：

[1428] 

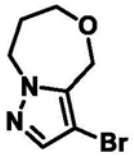
[1429] 在氮气氛下，在0℃，向$LiAlH_4$(1.2g，30.3mmol)在THF(80mL)中的溶液中加入1-(3-羟基丙基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(4.0g，20.2mmol)。1小时后，用$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$淬灭反应物。将反应物温热至室温，并搅拌10分钟，然后通过过滤移除固体。浓缩滤液，以得到3-(5-(羟甲基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇(3g，收率：95％)，为无色油，其不经进一步纯化即直接用于下一步。MS：m/z 156.8(M+H$^+$)。

[1430] 步骤3-4,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-c][1,4]氧氮杂环庚烷的合成：

[1431] 

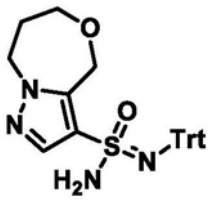
[1432] 将3-(5-(羟甲基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇(1.7g,10.9mmol)在磷酸(30mL,54.4mmol)中的溶液在130℃搅拌20小时。冷却至室温后,将反应物用水(40mL)淬灭。将所得溶液用饱和$NaHCO_3$水溶液调节至pH=8,然后用DCM(30mL x2)萃取。合并的有机层用盐水(30mL x2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到4,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-c][1,4]氧氮杂环庚烷(400mg,粗制),为无色油,其不经进一步纯化即用于下一步。MS:m/z 139.0($M+H^+$)。

[1433] 步骤4-3-溴-4,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-c][1,4]氧氮杂环庚烷的合成:

[1434] 

[1435] 在0℃,向4,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-c][1,4]氧氮杂环庚烷(650mg,4.7mmol)在MeCN(10mL)中的溶液中加入NBS(921mg,5.2mmol)。在室温搅拌16小时后,用水(20mL)淬灭反应物,并用DCM(2x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL x2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将粗残余物通过硅胶柱(0-50%的EtOAc在石油醚中)纯化,以得到3-溴-4,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-c][1,4]氧氮杂环庚烷(900mg,收率:88%),为白色固体。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.33(s,1H),4.66(s,2H),4.46(t,J=5.2Hz,2H),4.05(t,J=5.2Hz,2H),2.05-1.96(m,2H)。MS:m/z 216.9($M+H^+$)。

[1436] 步骤5-N-三苯甲基-4,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-c][1,4]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺的合成:

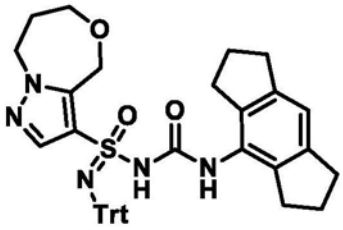
[1437] 

[1438] 在氮气氛下,在-78℃,向3-溴-4,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-c][1,4]氧氮杂环庚烷(200mg,0.9mmol)在THF(5mL)中的溶液中逐滴加入n-BuLi(己烷中的2.5M溶液,0.4mL,1.0mmol)。在-78℃搅拌0.5小时后,逐滴加入TrtNSO(310mg,1.0mmol)在THF(2mL)中的溶液。将混合物在-78℃搅拌30分钟,然后放入冰浴中。用水(5mL)淬灭反应物。将水层用DCM(2x10mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将粗残余物通过制备型TLC(二氧化硅,5%的甲醇在DCM中)纯化,以得到N-三苯甲基-4,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-c][1,4]氧氮杂环庚烷-3-亚磺酰胺(180mg,收率:44%),为白色固体。MS:m/z 466.1($M+Na^+$)。

[1439] 在氮气氛下,在0℃,向N-三苯甲基-4,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-c][1,4]氧氮杂环庚烷-3-亚磺酰胺(180mg,0.4mmol)在THF(4mL)中的溶液中逐滴加入次氯酸叔丁酯(49mg,0.4mmol)。在0℃搅拌30分钟后,将NH_3气体鼓泡通过混合物10分钟,并将所得混合物在室温

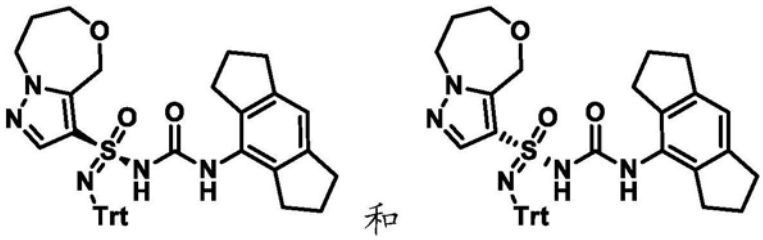
搅拌16小时。将混合物浓缩，并且残余物通过硅胶柱(0-50％的EtOAc在石油醚中)纯化，以得到N'-三苯甲基-4,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-c][1,4]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(160mg，收率：86％)，为白色固体。MS：m/z 481.1(M+Na^+)。

[1440] 步骤6-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基-4,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-c][1,4]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

[1441] 

[1442] 在0℃，向N'-三苯甲基-4,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-c][1,4]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(160mg，0.3mmol)在THF(5mL)中的溶液中加入MeONa(23mg，0.4mmol)。搅拌15分钟后，加入4-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(84mg，0.4mmol)。将反应混合物在室温搅拌16小时。用MeOH(1mL)淬灭反应物，并且将混合物浓缩。粗残余物通过硅胶柱(0-5％的甲醇在DCM中)纯化，以得到N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基-4,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-c][1,4]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(160mg，收率：70％)，为白色固体。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ＝10.72(s,1H)，7.48-7.39(m,6H)，7.24-7.16(m,10H)，7.02(s,1H)，6.51(s,1H)，4.79(d,J＝15.2Hz,1H)，4.42-4.18(m,3H)，4.06-3.81(m,2H)，2.91(d,J＝5.6Hz,8H)，2.14-2.07(m,4H)，2.00-1.90(m,2H)。

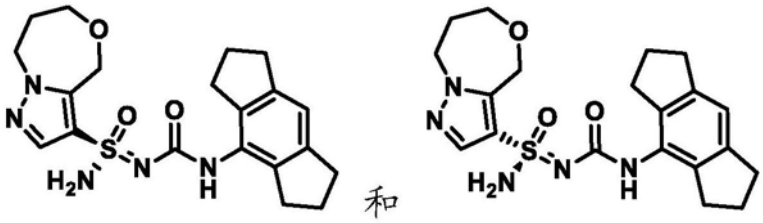
[1443] 步骤7-(S)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基-4,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-c][1,4]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基-4,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-c][1,4]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺：

[1444] 

[1445] 将N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基-4,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-c][1,4]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(160mg，0.2mmol)使用手性SFC(Chiralpak OD(250mm*30mm，10um)，超临界CO_2/MeOH+0.1％NH_4OH＝55/45；50mL/min)纯化，以得到(R)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基-4,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-c][1,4]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(峰1，80mg，收率：50％)和(S)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基-4,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-c][1,4]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(峰2，65mg，收率：40％)，均为浅黄色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。MS：m/z 680.1(M+Na^+)。

[1446] 步骤8-(S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H,6H-吡唑并[5,1-c][1,4]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六

氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H,6H-吡唑并[5,1-c][1,4]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(实例61和实例62)的合成：

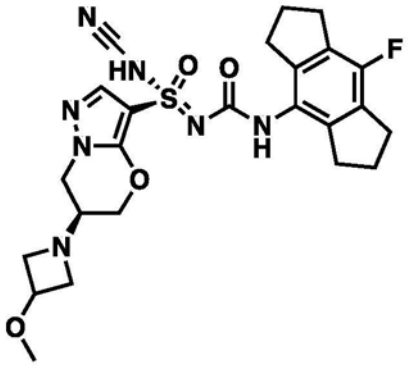
[1447] 

[1448] 在室温，向来自峰1的物质(80mg，0.1mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入$MeSO_3H$(59mg，0.6mmol)。20分钟后，用饱和$NaHCO_3$水溶液将反应混合物调节至pH＝8，并浓缩。将粗残余物通过反相色谱法(MeCN 35-65％/(0.04％NH_4OH+0.1％NH_4HCO_3)的水溶液)纯化，以得到(S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H,6H-吡唑并[5,1-c][1,4]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(方法A，1.55min，5.1mg，10％收率)，为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ＝8.21(s,1H)，7.62(s,1H)，7.30(s,2H)，6.85(s,1H)，4.99(d,J＝15.2Hz,1H)，4.81(d,J＝15.2Hz,1H)，4.46(t,J＝5.2Hz,2H)，4.04-3.89(m,2H)，2.76(t,J＝7.2Hz,4H)，2.69-2.61(m,4H)，1.95-1.85(m,6H)。MS：m/z416.0($M+H^+$)。

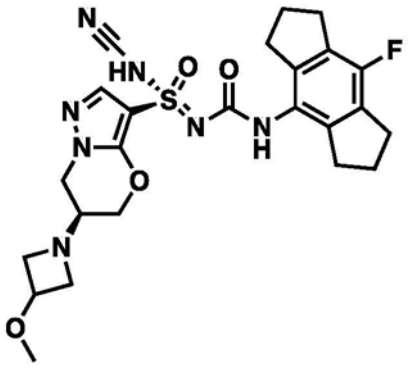
[1449] 将来自上述峰2的物质脱保护并以相同方式分离，以得到(R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H,6H-吡唑并[5,1-c][1,4]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(方法A，1.69min，14.4mg，收率：35％)，为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ＝8.21(s,1H)，7.62(s,1H)，7.30(s,2H)，6.85(s,1H)，4.99(d,J＝15.2Hz,1H)，4.81(d,J＝15.2Hz,1H)，4.46(t,J＝5.2Hz,2H)，4.04-3.89(m,2H)，2.76(t,J＝7.2Hz,4H)，2.69-2.61(m,4H)，1.95-1.85(m,6H)。MS：m/z416.1($M+H^+$)。

[1450] 实例63

[1451] (R,6S)-N-氰基-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺，氨：

[1452] 

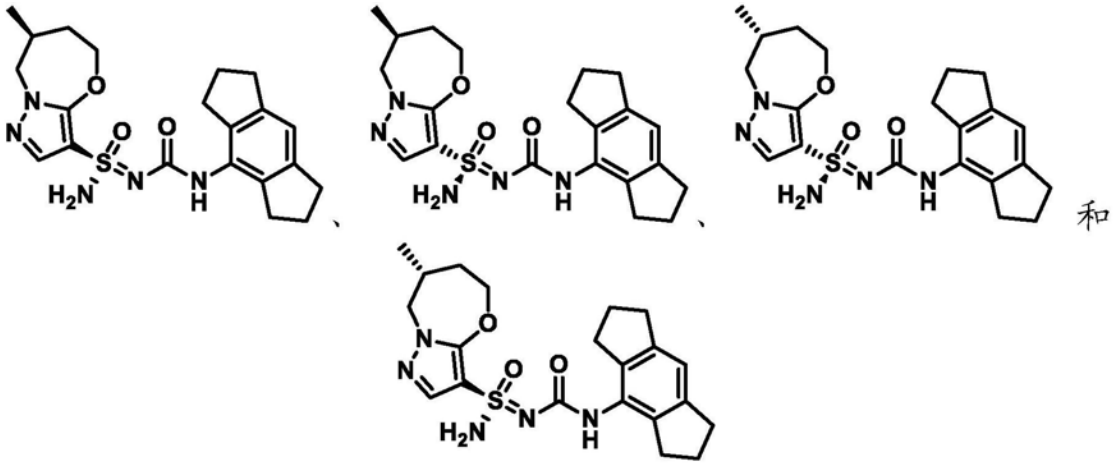
[1453] 步骤1-(R,6S)-N-氰基-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺，氨(实例63)的合成：

[1454] 

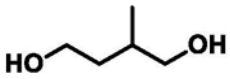
[1455] 在室温，将(S,6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(10mg,0.02mmol)溶解在DMF(0.5mL)中，并充入三乙胺(DMF中的1M溶液，60μL)和溴化氰(CH_2Cl_2中的1M溶液，30μL)。30分钟后，加入50mL饱和$NaHCO_3$水溶液。将混合物直接通过反相HPLC(5%-50%的ACN在0.1%NH_4OH水溶液中)纯化，得到所希望的化合物(4.5mg，45%收率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.78(s,1H)，7.38(s,1H)，7.07(t,J＝72Hz,3H)，4.40-4.20(m,4H)，4.10-3.90(m,2H)，3.16(s,3H)，2.78(t,J＝7.2Hz,4H)，2.72(t,J＝7.2Hz,4H)，2.05-1.95(m,4H)。MS:m/z 530.2($M+H^+$)。

[1456] 实例64、实例65、实例66和实例67

[1457] (S,7S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺、(R,7S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺、(R,7R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺和(S,7R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺：

[1458] 

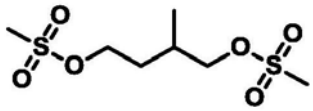
[1459] 步骤1-2-甲基丁-1,4-二醇的合成：

[1460] 

[1461] 向2-甲基琥珀酸(10g,75.7mmol)在THF(200mL)中的溶液中逐滴加入$LiAlH_4$(8.9g,234.6mmol)在THF(200mL)中的悬浮液，并将反应混合物在70℃搅拌24小时。冷却至

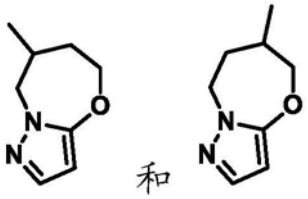
室温后，缓慢加入饱和Na_2SO_4水溶液以淬灭反应。过滤混合物，并浓缩有机相以得到粗产物，将其通过硅胶色谱法(0-100％的EtOAc在石油醚中)纯化，以得到2-甲基丁-1,4-二醇(6.5g，收率：82％)，为无色油。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ＝4.43(t，J＝5.2Hz，1H)，4.36(t，J＝5.2Hz，1H)，3.50-3.38(m，2H)，3.29-3.22(m，1H)，3.21-3.13(m，1H)，1.63-1.47(m，2H)，1.22-1.10(m，1H)，0.82(d，J＝6.8Hz，3H)。

[1462] 步骤2-2-甲基丁-1,4-二基二甲磺酸酯的合成：

[1463] 

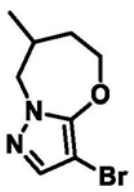
[1464] 在0℃，向2-甲基丁-1,4-二醇(6g，57.6mmol)和三乙胺(40mL，288mmol)在DCM(120mL)中的溶液中逐滴加入MsCl(11.5mL，148mmol)。将反应物温热至室温。16小时后，用DCM(150mL)稀释反应物。有机层用水(50mL x2)、盐水(100mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩，以得到2-甲基丁-1,4-二基二甲磺酸酯(14.6g，收率：97％)，为无色油。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ＝4.33-4.20(m，2H)，4.14-4.02(m，2H)，3.19(s，6H)，2.03-1.93(m，1H)，1.88-1.75(m，1H)，1.62-1.47(m，1H)，0.96(d，J＝6.8Hz，3H)。

[1465] 步骤3-7-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷和6-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷的合成：

[1466] 

[1467] 在搅拌下，向1H-吡唑-5-醇(1.3g，15.6mmol)在DMF(52mL)中的溶液中加入K_2CO_3(7.5g，54.1mmol)。在氮气氛下，将混合物在100℃搅拌1小时。然后加入2-甲基丁-1,4-二基二甲磺酸酯(4.8g，18.5mmol)，并将混合物在100℃继续再搅拌12小时。将混合物浓缩，并且残余物通过硅胶柱(30％的EtOAc在石油醚中)纯化，以得到7-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷(300mg，收率：13％)和6-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷(190mg，收率：8％)，均为无色油。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：δ＝7.24(d，J＝2.0Hz，1H)，5.68(d，J＝2.0Hz，1H)，4.31-4.22(m，2H)，3.91-3.81(m，2H)，2.04-1.96(m，2H)，1.90-1.79(m，1H)，1.04(d，J＝6.4Hz，3H)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：δ＝7.24(d，J＝2.0Hz，1H)，5.68(d，J＝2.0Hz，1H)，4.37-4.20(m，1H)，4.22-4.16(m，1H)，4.14-4.03(m，1H)，3.49-3.44(m，1H)，2.26-2.12(m，1H)，2.01-1.93(m，1H)，1.57-1.43(m，1H)，0.99(d，J＝6.8Hz，3H)。

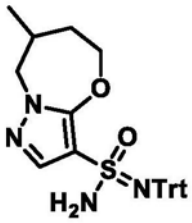
[1468] 步骤4-3-溴-7-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷的合成：

[1469] 

[1470] 向7-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷(1.2g，7.9mmol)在MeCN(26mL)中的溶液中加入NBS(1.4g，7.9mmol)。将混合物在室温搅拌16小时。移除溶剂，

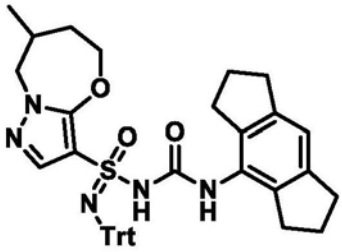
并将混合物通过快速色谱法(二氧化硅,0-30%的EtOAc在石油醚中)纯化,得到3-溴-7-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷(1.6g,收率:88%),为白色固体。MS:m/z 230.9($M+H^+$)。

[1471] 步骤5-7-甲基-N'-三苯甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺的合成:

[1472] 

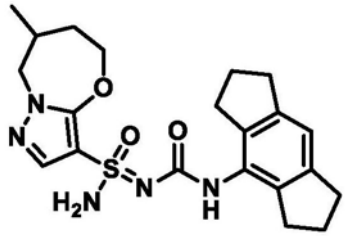
[1473] 在-78℃,向3-溴-7-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷(200mg,0.87mmol)在THF(3mL)中的溶液中逐滴加入n-BuLi(己烷中的2.5M溶液,0.4mL,0.95mmol)。将混合物在该温度搅拌30分钟。逐滴加入TrtNSO(291mg,0.95mmol)在THF(1mL)中的溶液,将混合物在-78℃搅拌30分钟,然后置于0℃的冰浴中。然后加入次氯酸叔丁酯(0.11mL,0.95mmol),并且将该溶液在0℃搅拌0.5小时。在0℃,将NH_3气体鼓泡通过混合物10分钟,并将所得溶液在室温搅拌16小时。将混合物浓缩,并且粗残余物通过硅胶柱色谱法(溶剂梯度:(0-80%的EtOAc在石油醚中)纯化,以得到7-甲基-N'-三苯甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(250mg,收率:61%),为白色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=7.48-7.41(m,6H),7.21-7.17(m,6H),7.14-7.08(m,3H),7.04(d,J=12.0Hz,1H),6.20(d,J=12.8Hz,2H),4.32-4.18(m,1H),4.11-4.04(m,1H),3.94-3.75(m,2H),2.06-1.99(m,1H),1.91-1.86(m,1H),1.84-1.69(m,1H),0.94(d,J=6.4Hz,3H)。

[1474] 步骤6-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲基-N'-三苯甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺的合成:

[1475] 

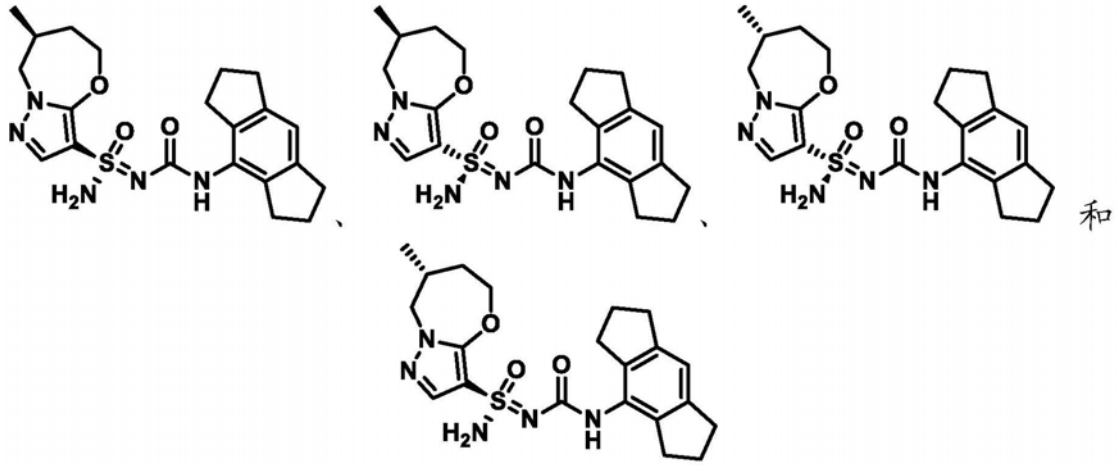
[1476] 在0℃,在搅拌下,向7-甲基-N'-三苯甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(150mg,0.32mmol)在THF(5mL)中的溶液中加入MeONa(34mg,0.63mmol)。15分钟后,加入4-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(76mg,0.38mmol)。将反应混合物温热至室温,并继续搅拌16小时。用MeOH(1mL)淬灭反应物。将混合物浓缩,并且粗残余物通过硅胶柱色谱法(0-5%的MeOH在DCM中)纯化,以得到N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲基-N'-三苯甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(200mg,收率:94%),为白色固体。

[1477] 步骤7-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺的合成:

[1478] 

[1479] 在室温，向N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲基-N'-三苯甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(200mg，0.30mmol)在DCM(15mL)中的溶液中加入$MeSO_3H$(10滴)。0.5小时后，用饱和$NaHCO_3$水溶液将反应混合物调节至pH＝8。将反应物浓缩至干，并且粗残余物通过快速色谱法(二氧化硅，0-1％的MeOH在DCM中)纯化，以得到N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(100mg，收率：78％)，为白色固体。MS:m/z 430.1($M+H^+$)。

[1480] 步骤7-(S,7S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺、(R,7S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺、(R,7R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺和(S,7R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(实例64、实例65、实例66和实例67)：

[1481] 

[1482] 将N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(160mg，0.37mmol)通过SFC(Chiralpak ad(250mm*50mm，10um)；超临界CO_2/EtOH(0.1％NH_4OH)＝40/40，80mL/min)分离，得到峰1(方法B，3.04min，17mg，收率：11％)、峰2(方法B，3.45min，16.1mg，收率：10％)和50mg峰3和峰4的混合物，该混合物用SFC(Cellulose-2(250mm*30mm，10um)；超临界CO_2/EtOH(0.1％NH4OH)＝40/40，70mL/min)分离，得到峰3(方法B，4.63min，22.3mg，收率：14％)和峰4(方法B，4.66min，23.8mg，收率：15％)。立体化学可任意分配给每个立体异构体。

[1483] 峰1：^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ＝8.23(s,1H)，7.50(s,1H)，7.30(s,2H)，6.85(s,1H)，4.34-4.30(m,1H)，4.21-4.17(m,1H)，4.01-3.87(m,2H)，2.77(t,J＝7.2Hz,4H)，2.68-2.64(m,4H)，2.08-1.99(m,1H)，1.97-1.87(m,5H)，1.85-1.75(m,1H)，0.94(d,J＝6.8Hz,

3H)。MS:m/z 430.1(M+H$^+$)。化合物64

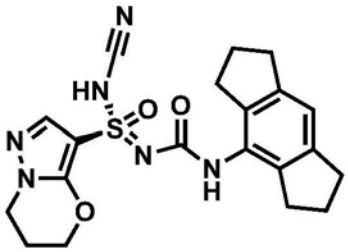
[1484] 峰2:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ=8.20(s,1H),7.50(s,1H),7.31(s,2H),6.85(s,1H),4.32-4.27(s,1H),4.20-4.17(m,1H),4.05-3.87(m,2H),2.77(t,J=7.2Hz,4H),2.75-2.66(m,4H),2.05-2.01(m,1H),1.98-1.86(m,5H),1.86-1.73(m,1H),0.94(d,J=6.8Hz,3H)。化合物66

[1485] 峰3:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ=8.20(s,1H),7.49(s,1H),7.25(s,2H),6.85(s,1H),4.32-4.27(s,1H),4.20-4.17(m,1H),3.97-3.87(m,2H),2.77(t,J=7.2Hz,4H),2.70-2.60(m,4H),2.05-2.01(m,1H),1.98-1.86(m,5H),1.86-1.73(m,1H),0.94(d,J=7.2Hz,3H)。MS:m/z 430.1(M+H$^+$)。化合物65

[1486] 峰4:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.16(s,1H),7.48(s,1H),7.19(s,2H),6.84(s,1H),4.31-4.27(m,1H),4.19-4.16(m,1H),4.02-3.88(m,2H),2.76(t,J=7.2Hz,4H),2.70-2.60(m,4H),2.04-1.99(m,1H),1.98-1.86(m,5H),1.85-1.72(m,1H),0.94(d,J=6.8Hz,3H)。MS:m/z 430.1(M+H$^+$)。化合物67

[1487] 实例68

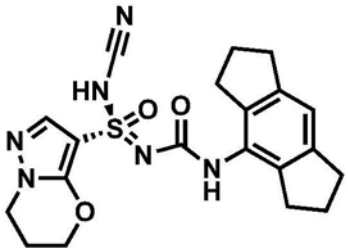
[1488] (R)-N-氰基-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺,氨:

[1489] 

[1490] 使用关于(R,6S)-N-氰基-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例63)的制备描述的通用程序,将步骤1中的(S,6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺替换为(S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺,制备(R)-N-氰基-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺,氨。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.78(s,1H),7.41(s,1H),7.07(t,J=72Hz,3H),6.82(s,1H),4.43-4.25(m,2H),4.08(t,J=6.1Hz,2H),2.76(t,J=7.4Hz,4H),2.72-2.60(m,4H),2.17(h,J=6.1Hz,2H),1.92(p,J=7.4Hz,4H)。MS:m/z 427.2(M+H$^+$)。

[1491] 实例69

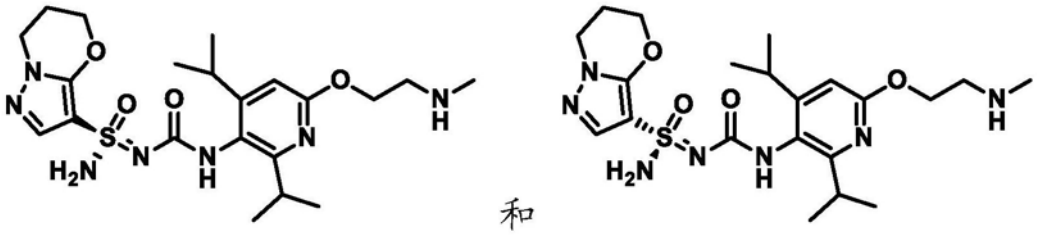
[1492] (S)-N-氰基-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺,氨

[1493] 

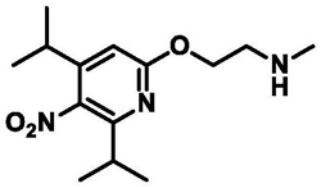
[1494] 使用关于(R,6S)-N-氰基-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例63)的制备描述的通用程序,将步骤1中的(S,6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺替换为(R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺,制备(S)-N-氰基-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.72(s,1H),7.36(s,1H),6.79(s,1H),6.51(s,1H),4.42-4.21(m,2H),4.07(t,J=6.1Hz,2H),2.76(t,J=7.4Hz,4H),2.70-2.60(m,4H),2.20-2.10(m,2H),2.00-1.79(m,4H)。MS:m/z427.2($M+H^+$)。

[1495] 实例70和实例71

[1496] (S)-N'-((2,4-二异丙基-6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((2,4-二异丙基-6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺:

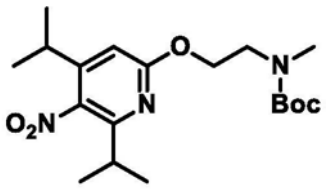
[1497] 

[1498] 步骤1-2-((4,6-二异丙基-5-硝基吡啶-2-基)氧)-N-甲基乙胺的合成:

[1499] 

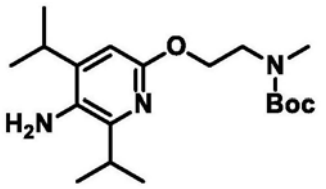
[1500] 在氮气氛下,在室温,向NaH(60%,在矿物油中,660mg,16.48mmol)在THF(20mL)中的溶液中逐滴加入(2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.59g,9.06mmol)在THF(10mL)中的溶液。在70℃下,将该混合物搅拌0.5小时。冷却至室温后,逐滴加入6-氯-2,4-二异丙基-3-硝基吡啶(2g,8.24mmol)在THF(10mL)中的溶液。将混合物在70℃搅拌16小时。冷却至室温后,将反应物用水(50mL)淬灭,并用EtOAc(50mL x2)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将粗残余物通过硅胶柱(0-10%的MeOH在DCM中)纯化,以得到2-((4,6-二异丙基-5-硝基吡啶-2-基)氧基)-N-甲基乙胺(380mg,收率:17%),为无色油。MS:m/z 282.1($M+H^+$)。

[1501] 步骤2-(2-((4,6-二异丙基-5-硝基吡啶-2-基)氧)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成：

[1502] 

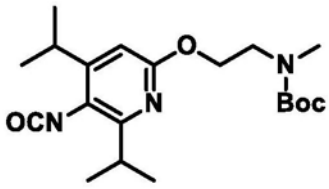
[1503] 在室温，向2-((4,6-二异丙基-5-硝基吡啶-2-基)氧)-N-甲基乙胺(380mg，1.35mmol)和三乙胺(273mg，2.7mmol)在DCM(5.4mL)中的溶液中加入碳酸二叔丁酯(354mg，1.62mmol)。16小时后，将反应物浓缩。将粗残余物通过TLC(二氧化硅，20％的EtOAc在石油醚中)纯化，以得到(2-((4,6-二异丙基-5-硝基吡啶-2-基)氧)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(385mg，收率：75％)，为无色油。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ＝6.59(s,1H)，4.52(t,J＝5.2Hz,2H)，3.05(t,J＝5.2Hz,2H)，2.98-2.92(m,1H)，2.87-2.80(m,1H)，2.56(s,3H)，1.30-1.10(m,21H)

[1504] 步骤3-(2-((5-氨基-4,6-二异丙基吡啶-2-基)氧)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成：

[1505] 

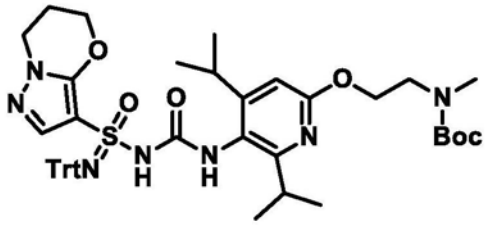
[1506] 向(2-((4,6-二异丙基-5-硝基吡啶-2-基)氧)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(385mg，1.01mmol)在EtOH(16mL)中的溶液中加入10％钯碳(118mg，1.11mmol)。在氢气氛(15psi)下，将混合物在室温搅拌16小时。过滤混合物，浓缩滤液以得到(2-((5-氨基-4,6-二异丙基吡啶-2-基)氧)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(335mg，收率：94％)，为无色液体。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ＝6.40(s,1H)，4.44-4.34(m,2H)，3.62-3.56(m,2H)，3.32(s,2H)，3.06-3.01(m,1H)，2.96(s,3H)，2.94-2.86(m,1H)，1.40(s,9H)，1.27-1.22(m,12H)

[1507] 步骤4-(2-((5-异氰酸基-4,6-二异丙基吡啶-2-基)氧)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成：

[1508] 

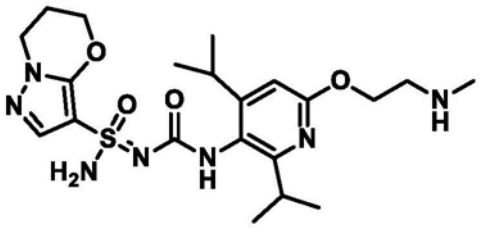
[1509] 在室温，向(2-((5-氨基-4,6-二异丙基吡啶-2-基)氧)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(260mg，0.74mmol)和三乙胺(0.15mL，1.11mmol)在无水THF(3.7mL)中的溶液中加入三光气(110mg，0.37mmol)。在70℃下，将该混合物搅拌1小时。冷却至室温后，过滤混合物，并浓缩滤液，以得到(2-((5-异氰酸基-4,6-二异丙基吡啶-2-基)氧)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(279mg，收率：99％)，为白色固体。

[1510] 步骤5-(2-((4,6-二异丙基-5-(3-(N-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰基)脲基)吡啶-2-基)氧)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成：

[1511] 

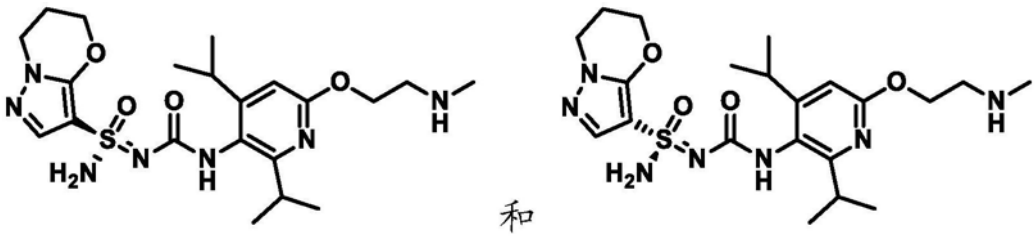
[1512] 在氮气氛下,在0℃,向N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(219mg,0.49mmol)在THF(13mL)中的溶液中加入MeONa(40mg,0.74mmol)。搅拌20分钟后,在0℃,逐滴加入(2-((5-异氰酸基-4,6-二异丙基吡啶-2-基)氧)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(279mg,0.74mmol)在THF(8mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌16小时。将混合物浓缩,并且通过制备型TLC(二氧化硅,5%的甲醇在DCM中)纯化残余物,以得到(2-((4,6-二异丙基-5-(3-(N-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰基)脲基)吡啶-2-基)氧)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(226mg,收率:56%),为白色固体。MS:m/z 844.3(M+Na^+)

[1513] 步骤6-N'-((2,4-二异丙基-6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成:

[1514] 

[1515] 在室温,向(2-((4,6-二异丙基-5-(3-(N-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰基)脲基)吡啶-2-基)氧)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(226mg,0.27mmol)在DCM(13mL)中的溶液中加入$MeSO_3H$(10滴)。1小时后,用饱和$NaHCO_3$水溶液将反应溶液调节至pH=8。然后将反应物过滤并浓缩。粗残余物通过TLC(二氧化硅,10%的MeOH在DCM中)纯化,以得到N'-((2,4-二异丙基-6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(104mg,收率:79%),为白色固体。MS:m/z 480.1(M+H^+)。

[1516] 步骤7-(S)-N'-((2,4-二异丙基-6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((2,4-二异丙基-6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例70和实例71):

[1517] 

[1518] 将N'-((2,4-二异丙基-6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(104mg,0.22mmol)使用手性SFC(Chiralpak AD(250mm*30mm,10um),超临界CO_2/EtOH+0.1%NH_4OH=65/35;80mL/min)分离,

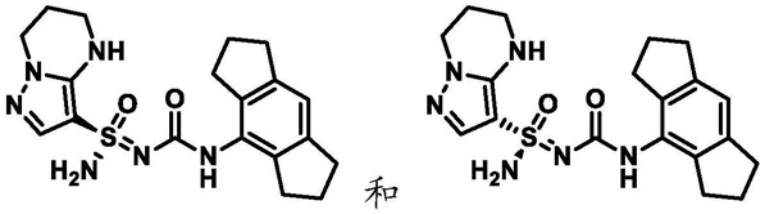
以得到(S)-N'-((2,4-二异丙基-6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法S,5.92min,峰1,28.8mg,收率:27%)和(R)-N'-((2,4-二异丙基-6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法S,6.51min,峰2,27.4mg,收率:26%),均为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。

[1519] 峰1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=7.97(s,1H),7.47(s,1H),6.43(s,1H),4.41-4.32(m,2H),4.26(t,J=5.6Hz,2H),4.08(m,J=6.0Hz,2H),3.24-3.11(m,1H),3.07-2.93(m,1H),2.78(t,J=5.6Hz,2H),2.30(s,3H),2.20-2.12(m,2H),1.12-1.00(m,12H)。MS:m/z 480.2(M+H$^+$)。

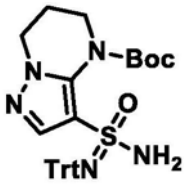
[1520] 峰2:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=7.98(s,1H),7.48(s,1H),6.43(s,1H),4.42-4.33(m,2H),4.26(t,J=6.0Hz,2H),4.10(t,J=6.0Hz,2H),3.25-3.10(m,1H),3.06-2.91(m,1H),2.79(t,J=5.6Hz,2H),2.31(s,3H),2.21-2.14(m,2H),1.12-1.00(m,12H)。MS:m/z 480.2(M+H$^+$)。

[1521] 实例72和实例73

[1522] (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-磺酰亚胺酰胺:

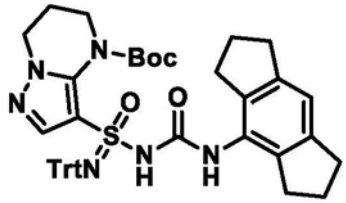
[1523] 

[1524] 步骤1-3-(N'-三苯甲基磺酰胺酰亚胺基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(5H)-羧酸叔丁酯的合成:

[1525] 

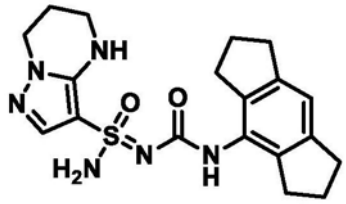
[1526] 在氮气氛下,在-78℃,向3-溴-6,7-二氢-5H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4-羧酸叔丁酯(2.0g,6.62mmol)在THF(32mL)中的溶液中逐滴加入n-BuLi(己烷中的2.5M溶液,2.91mL,7.28mmol)。在-78℃搅拌0.5小时后,逐滴加入TrtNSO(2.22g,7.28mmol)在THF(14mL)中的溶液。将混合物在-78℃搅拌20分钟,然后在0℃搅拌10分钟。然后,在0℃逐滴加入次氯酸叔丁酯(0.8mL,7.07mmol),并将混合物在0℃搅拌0.5小时。在0℃,将NH_3气体鼓泡通过混合物10分钟,并将所得溶液在室温搅拌16小时。浓缩混合物,并加入DCM/MeOH(20/1,15mL)。过滤所得混合物,并将固体溶解在水(20mL)中,用DCM/MeOH(9/1,100mL x3)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到3-(N'-三苯甲基磺酰胺酰亚胺基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(5H)-羧酸叔丁酯(1.9g,收率:54%),为白色固体。MS:m/z 566.1(M+Na$^+$)。

[1527] 步骤2-3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基磺酰胺酰亚胺基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(5H)-羧酸叔丁酯的合成:

[1528] 

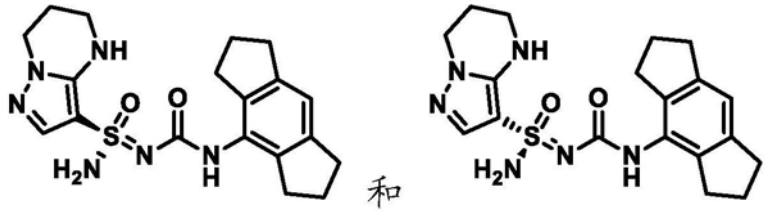
[1529] 在氮气氛下，在0℃，向3-(N'-三苯甲基磺酰胺酰亚胺基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(5H)-羧酸叔丁酯(120mg，0.22mmol)在THF(5mL)中的溶液中加入CH_3ONa(18mg，0.33mmol)。在0℃搅拌20分钟后，加入4-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(88mg，0.44mmol)在THF(2mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌16小时。加入MeOH(5mL)，并将混合物过滤。浓缩滤液，并将残余物通过硅胶柱色谱法(0-1.5%的甲醇在DCM中)纯化，以得到3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基磺酰胺酰亚胺基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(5H)-羧酸叔丁酯(120mg，收率：73%)，为白色固体。MS：m/z 743.4(M+H^+)。

[1530] 步骤3-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

[1531] 

[1532] 向3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基磺酰胺酰亚胺基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(5H)-羧酸叔丁酯(120mg，0.16mmol)在DCM(9mL)中的溶液中加入$MeSO_3H$(78mg，0.81mmol)。将混合物在室温搅拌1小时。用饱和$NaHCO_3$水溶液将反应溶液调节至pH＝8，经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩。粗残余物通过制备型TLC(二氧化硅，10%的甲醇在DCM中)纯化，以得到N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-磺酰亚胺酰胺(65mg，收率：91%)，为白色固体。MS：m/z 401.2(M+H^+)。

[1533] 步骤4-(S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-磺酰亚胺酰胺(实例72和实例73)

[1534] 

[1535] 将N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-磺酰亚胺酰胺(65mg，0.16mmol)使用手性SFC(Chiralpak AS(250mm*30mm，10um)，超临界CO_2/EtOH+0.1%NH_4OH＝75/25;60mL/min)分离，以得到(S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-磺酰亚胺酰胺(方法C，3.65min，峰1，29.1mg，收率：44%)和(R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-

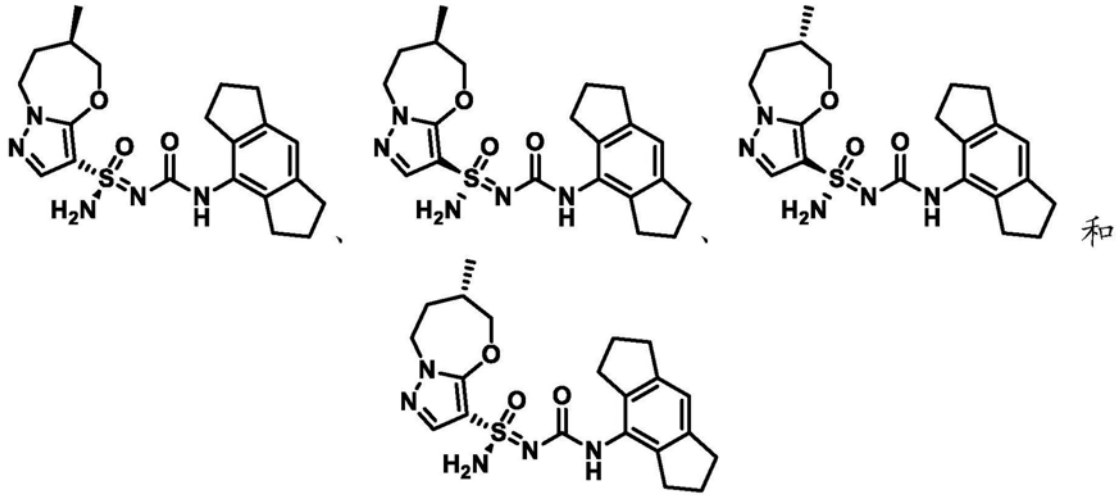
基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-磺酰亚胺酰胺(方法C,4.47min,峰2,31.4mg,收率:47%),均为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。

[1536] 峰1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.24(s,1H),7.38(s,1H),7.09(s,2H),6.88(s,1H),6.43(s,1H),3.96(t,J=6.0Hz,2H),3.29-3.10(m,2H),2.79(t,J=7.2Hz,4H),2.71(t,J=7.2Hz,4H),2.04-1.86(m,6H)。MS:m/z401.2($M+H^+$)。

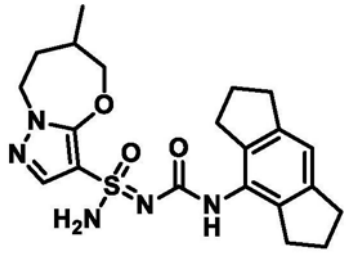
[1537] 峰2:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.23(s,1H),7.37(s,1H),7.09(s,2H),6.88(s,1H),6.37(s,1H),3.96(t,J=6.0Hz,2H),3.25-3.15(m,2H),2.79(t,J=7.2Hz,4H),2.71(t,J=7.2Hz,4H),2.03-1.89(m,6H)。MS:m/z401.2($M+H^+$)。

[1538] 实例74、实例75、实例78和实例79

[1539] (S,6R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺、(R,6R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺、(R,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺:

[1540] 

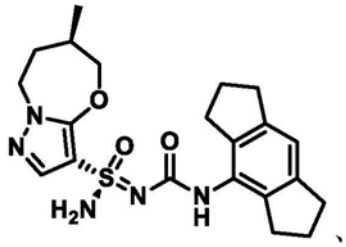
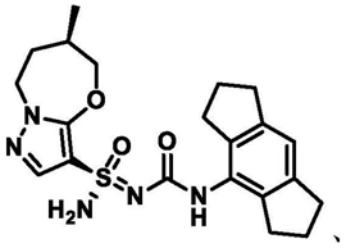
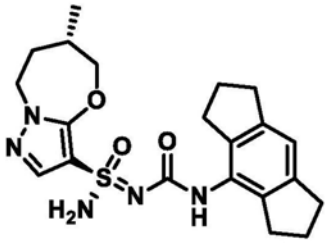
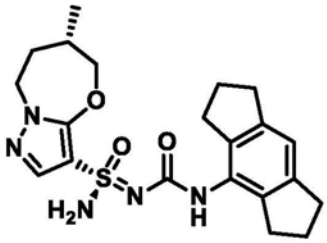
[1541] 步骤1～4-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺的合成:

[1542] 

[1543] 使用关于N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(实例64、实例65、实例66和实例67)的制备描述的通用程序,将步骤4中的7-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷替换为6-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷,制备N'-((1,

2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺。

[1544] 步骤5-(S,6R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺、(R,6R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺、(R,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺和(S,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺。(实例74、实例75、实例78和实例79)

[1545] 、、和

[1546] 将N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(150mg,0.35mmol)通过SFC(daicel chiralpak AD(250mm*30mm,10um);超临界CO_2/MeOH(0.1%NH_3H_2O)=50/50,70mL/min)分离,以得到峰3(方法B,5.32min,21.1mg,收率:14%)、峰4(方法B,7.55min,22.5mg,收率:15%)以及50mg峰1和峰2的混合物,该混合物通过SFC(regis(s,s)whelk-o1(250mm*30mm,5um);超临界CO_2/IPA(0.1%NH_3H_2O)=40/40,70mL/min)分离,以得到峰1(方法B,3.32min,20.2mg,收率:13%)和峰2(方法B,3.49min,18.7mg,收率:12%)。

[1547] 峰1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.22(s,1H),7.49(s,1H),7.28(s,2H),6.86(s,1H),4.36-4.19(m,2H),4.14-4.00(m,1H),3.60-3.55(m,1H),2.77(t,J=7.6Hz,4H),2.70-2.66(m,4H),2.23-2.13(m,1H),1.97-1.90(m,5H),1.43-1.35(m,1H),0.92(d,J=6.8Hz,3H).m/z 430.1(M+H$^+$)。化合物75

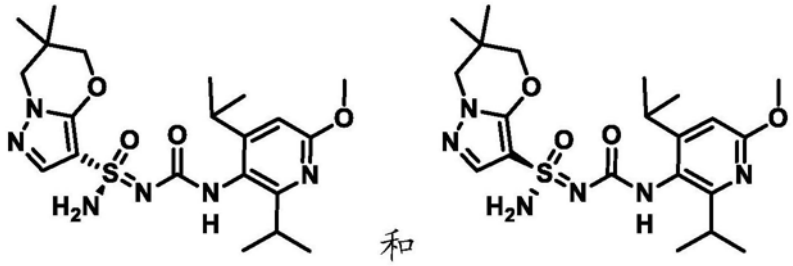
[1548] 峰2:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.21(s,1H),7.51(s,1H),7.31(s,2H),6.85(s,1H),4.34-4.17(m,2H),4.13-4.02(m,1H),3.66-3.61(m,1H),2.77(t,J=7.2Hz,4H),2.68-2.66(m,4H),2.20-2.13(m,1H),1.96-1.89(m,5H),1.44-1.35(m,1H),0.93(d,J=6.8Hz,3H).m/z 430.1(M+H$^+$)。化合物74

[1549] 峰3:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.21(s,1H),7.51(s,1H),7.31(s,2H),6.85(s,1H),4.33-4.20(m,2H),4.11-4.00(m,1H),3.66-3.61(m,1H),2.77(t,J=7.2Hz,4H),2.70-2.66(m,4H),2.21-2.13(m,1H),1.98-1.89(m,5H),1.44-1.35(m,1H),0.93(d,J=6.8Hz,3H)。MS:m/z 430.1(M+H+)。化合物78

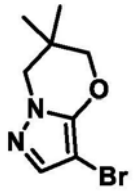
[1550] 峰4:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.19(s,1H),7.48(s,1H),7.22(s,2H),6.85(s,1H),4.34-4.20(m,2H),4.13-4.02(m,1H),3.60-3.55(m,1H),2.77(t,J=7.2Hz,4H),2.70-2.64(m,4H),2.23-2.14(m,1H),1.96-1.89(m,5H),1.45-1.34(m,1H),0.93(d,J=6.8Hz,3H).m/z 430.1(M+H$^+$)。化合物79

[1551] 实例76和实例77

[1552] (R)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺:

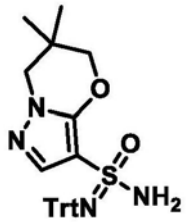
[1553] 

[1554] 步骤1-3-溴-6,6-二甲基-5,7-二氢吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪的合成:

[1555] 

[1556] 在0℃,向6,6-二甲基-5,7-二氢吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪(1.27g,8.34mmol)在MeCN(25mL)中的溶液中分批加入NBS(1.49g,8.34mmol)。将混合物在室温搅拌3小时,然后浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱法(0-50%的EtOAc在石油醚中)纯化,以得到3-溴-6,6-二甲基-5,7-二氢吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪(1.63g,收率:85%),为浅黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ=7.33(s,1H),3.96(s,2H),3.84(s,2H),1.15(s,6H)。

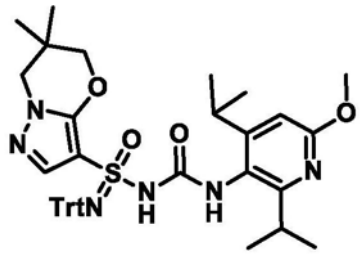
[1557] 步骤2-6,6-二甲基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成:

[1558] 

[1559] 在氮气氛下,在-78℃,向3-溴-6,6-二甲基-5,7-二氢吡唑并[5,1-c][1,3]噁嗪(1.0g,4.33mmol)在THF(15mL)中的溶液中逐滴加入n-BuLi(己烷中的2.5M溶液,1.9mL,4.76mmol)。1小时后,逐滴加入TrtNSO(1.45g,4.76mmol)在THF(15mL)中的溶液。将混合物在-78℃搅拌30分钟,然后放入0℃冰浴中。加入次氯酸叔丁酯(0.54mL,4.76mmol)。30分钟后,将NH_3气体在0℃鼓泡通过混合物10分钟。将所得混合物温热至室温并搅拌16小时。将混合物浓缩,并且粗残余物通过硅胶柱色谱法(0-100%的EtOAc在石油醚中)纯化,以得到6,

6-二甲基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(960mg,收率:47%),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=7.43(d,J=7.6Hz,6H),7.20-7.14(m,6H),7.12-7.06(m,3H),6.98(s,1H),6.25(s,2H),3.98-3.87(m,2H),3.74-3.63(m,2H),1.01(s,3H),0.99(s,3H)。

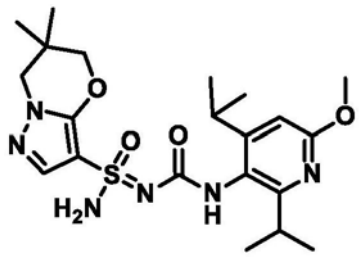
[1560] 步骤3-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成:

[1561] 

[1562] 在搅拌下,向2,4-二异丙基-6-甲氧基-吡啶-3-胺(400mg,1.92mmol)和三乙胺(0.4mL,2.88mmol)在THF(8mL)中的混合物中加入三光气(170mg,0.57mmol)。将反应混合物在70℃搅拌1小时。冷却至室温后,将反应混合物过滤并浓缩滤液,以得到3-异氰酸基-2,4-二异丙基-6-甲氧基-吡啶(400mg,收率:89%),为黄色油。

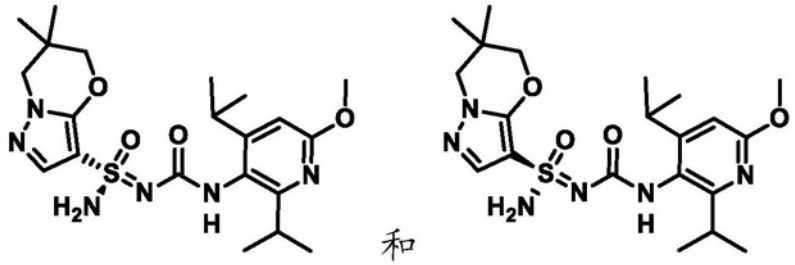
[1563] 在氮气氛下,在0℃,向6,6-二甲基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(400mg,0.85mmol)在THF(16mL)中的溶液中加入MeONa(69mg,1.27mmol)。15分钟后,加入3-异氰酸基-2,4-二异丙基-6-甲氧基-吡啶(397mg,1.69mmol)。将反应混合物在室温搅拌16小时。将反应物浓缩,并将残余物通过制备型TLC(二氧化硅,50%的乙酸乙酯在石油醚中)纯化,以得到N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(430mg,收率:72%),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,MeOD):δ=7.46-7.37(m,6H),7.25-7.19(m,9H),6.86(s,1H),6.52(s,1H),4.00(s,2H),3.91-3.85(m,3H),3.73-3.62(m,2H),3.42-3.34(m,1H),3.20(m,1H),1.30-1.18(m,1H),1.30-1.18(m,10H),1.12-1.03(m,7H)。

[1564] 步骤4-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成:

[1565] 

[1566] 在0℃,向N-((2,4-二异丙基苯基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(380mg,0.54mmol)在THF(30mL)中的溶液中加入$MeSO_3H$(0.17mL,2.69mmol)。将混合物在室温搅拌1小时。用饱和$NaHCO_3$水溶液将反应溶液调节至pH=8,并浓缩。残余物通过制备型TLC纯化以得到N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(300mg,粗制,纯度:80%),为白色固体。MS:m/z 465.1($M+H^+$)。

[1567] 步骤5-(R)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例76和实例77):

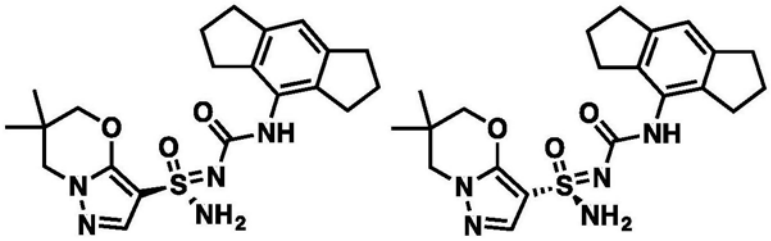
[1568] 

[1569] 将N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(240mg,0.52mmol)使用手性SFC(Chiralpak IC(250mm*30mm,5um),超临界CO_2/EtOH+0.1%NH_4OH=30/70;65mL/min)分离,以得到(R)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法D,4.07min,峰1,36.4mg,收率:15%)和(S)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法D,4.46min,峰2,39.2mg,收率:16%),均为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。

[1570] 峰1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=7.98(s,1H),7.52(s,1H),7.26(s,2H),6.44(s,1H),4.11-3.98(m,2H),3.85(s,2H),3.80(s,3H),3.21-3.12(m,1H),3.05-2.94(m,1H),1.15-0.96(m,18H)。MS:m/z 465.1($M+H^+$)。化合物76

[1571] 峰2:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=7.98(s,1H),7.52(s,1H),7.26(s,2H),6.44(s,1H),4.09-3.98(m,2H),3.84(s,2H),3.79(s,3H),3.20-3.13(m,1H),3.03-2.93(m,1H),1.15-0.94(m,18H)。MS:m/z 465.1($M+H^+$)。化合物77实例80和实例81

[1572] (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

[1573] 

[1574] 通过手性制备型HPLC(TBS保护基的脱保护在纯化过程中发生)分离N'-(叔丁基二甲基硅基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的外消旋混合物,制备(S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺,以得到两种所希望的异

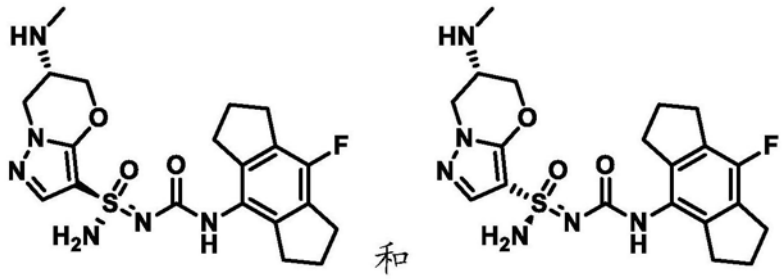
构体峰1(方法U,0.60min)和峰2(方法U,1.17min),为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。

[1575] 峰1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.13(bs,1H),7.54(s,1H),7.24(bs,2H),6.85(s,1H),4.11-4.02(m,2H),3.86(s,2H),2.77(t,J=7.4Hz,4H),2.68(t,J=7.4Hz,4H),1.99-1.86(m,4H),1.04(s,3H),1.03(s,3H)。MS:m/z 430.2($M+H^+$)。

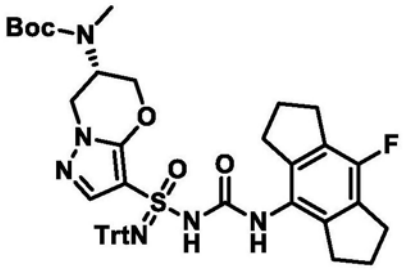
[1576] 峰2:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.08(bs,1H),7.51(s,1H),7.11(bs,2H),6.84(s,1H),4.08-4.02(m,2H),3.85(s,2H),2.77(t,J=7.4Hz,4H),2.68(t,J=7.4Hz,4H),1.98-1.86(m,4H),1.04(s,3H),1.03(s,3H)。MS:m/z 430.2($M+H^+$)。

[1577] 实例82和实例83

[1578] (S,6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R,6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺:

[1579] 

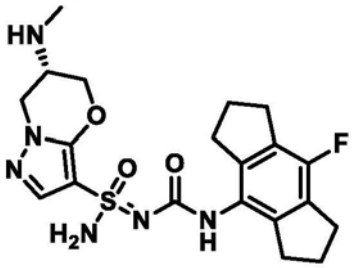
[1580] 步骤1-((6S)-3-(N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基磺酰胺酰亚胺基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成:

[1581] 

[1582] 在0℃冰浴中,在搅拌下,向甲基((6S)-3-(N'-三苯甲基磺酰胺酰亚胺基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)氨基甲酸叔丁酯(1.2g,2.09mmol)在THF(30mL)中的溶液中加入MeONa(226mg,4.18mmol)。15分钟后,加入4-氟-8-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(1.02g,4.70mmol)。将反应混合物在室温搅拌16小时。用MeOH(5mL)淬灭反应物并浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱法(0-9%甲醇在二氯甲烷中)纯化,以得到((6S)-3-(N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基磺酰胺酰亚胺基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(610mg,收率:53%),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.29-8.13(m,1H),7.58-7.57(m,1H),7.29-7.28(m,2H),4.55-4.25(m,5H),2.82-2.79(m,4H),2.76-2.65(m,7H),2.13-1.88(m,4H),1.42(s,9H)。MS:m/z571.1($M+H^+$)。

[1583] 步骤2-(6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲

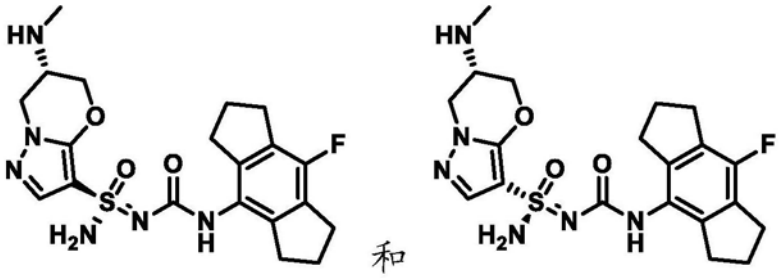
基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

[1584] 

[1585] 在0℃,在搅拌下向((6S)-3-(N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基磺酰胺酰亚胺基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.27mmol)在DCM(6.4mL)中的溶液中加入$MeSO_3H$(0.06mL,0.94mmol)。30分钟后,加入$NaHCO_3$(固体)和H_2O(0.1ml),直至反应溶液呈碱性。浓缩混合物,并将粗残余物通过制备型TLC(二氧化硅,10%MeOH在DCM中,1%$NH_3 \cdot H_2O$)纯化,以得到(6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(44mg,收率:36%),为白色固体。

[1586] MS:m/z 449.0($M+H^+$)。

[1587] 步骤3-(S,6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R,6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例82和实例83)：

[1588] 

[1589] 将(6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(110mg,0.25mmol)通过手性SFC(Chiralpak AD(250mm*30mm,10um),超临界CO_2/EtOH+0.1%NH_4OH=40/60;60mL/min)分离,以得到(S,6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法E,2.16min,峰1,37.8mg,收率:32%)和(R,6S)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法E,2.32min,峰2,30.9mg,收率:26%),均为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。

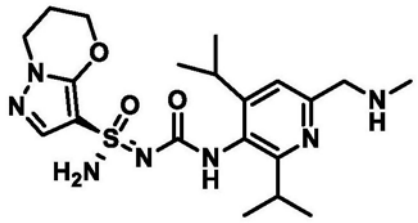
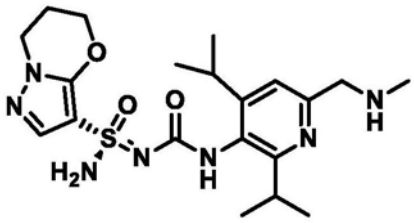
[1590] 峰1:^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.16(s,1H),7.47(s,1H),7.21(s,2H),4.33-4.30(m,1H),4.24-4.16(m,2H),3.91-3.87(m,1H),3.20-3.13(m,1H),2.77(t,J=7.2Hz,4H),2.69(t,J=7.2Hz,4H),2.30(s,3H),2.01-1.92(m,4H)。MS:m/z 449.1($M+H^+$)。

[1591] 峰2:^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.20(s,1H),7.50(s,1H),7.24(s,2H),4.36-4.20(m,3H),3.96-3.92(m,1H),3.20-3.13(m,1H),2.81(t,J=7.2Hz,4H),2.74(t,J=

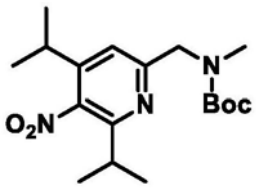
6.8Hz,4H),2.34(s,3H),2.04-1.97(m,4H),MS:m/z449.1($M+H^+$)。

[1592] 实例84和实例85

[1593] (S)-N'-((2,4-二异丙基-6-((甲基氨基)甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((2,4-二异丙基-6-((甲基氨基)甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺:

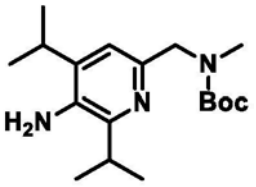
[1594]  和 

[1595] 步骤1-((4,6-二异丙基-5-硝基吡啶-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成:

[1596] 

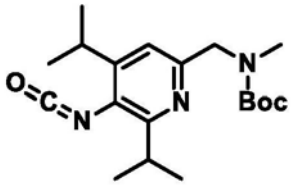
[1597] 在氮气氛下,向6-氯-2,4-二异丙基-3-硝基-吡啶(500mg,2.06mmol)、甲基((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(726mg,2.68mmol)、K_3PO_4(1.3g,6.18mmol)在1,4-二噁烷(5mL)和水(0.5mL)中的溶液中加入CataCXium A Pd G2(138mg,0.21mmol)。在80℃,将混合物搅拌16小时。冷却至室温后,将反应混合物用水(50mL)稀释,并用EtOAc(50mL x2)萃取。合并的有机层用盐水(50mL x2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(0-10%的EtOAc在石油醚中)纯化,以得到((4,6-二异丙基-5-硝基吡啶-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(440mg,收率:61%),为黄色固体。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.08-7.00(m,1H),4.55-4.45(m,2H),3.07-2.94(m,4H),2.91-2.81(m,1H),1.46-1.41(m,9H),1.29-1.23(m,12H)。

[1598] 步骤2-((5-氨基-4,6-二异丙基吡啶-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成:

[1599] 

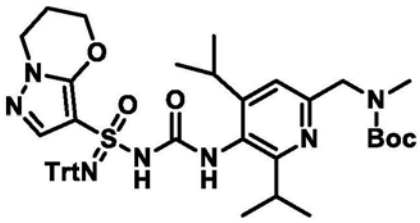
[1600] 向((4,6-二异丙基-5-硝基吡啶-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(440mg,1.25mmol)在EtOH(10mL)中的溶液中加入10%钯碳(133mg,0.13mmol)。在氢气氛(15psi)下,将混合物在室温搅拌。2小时后,过滤混合物,浓缩滤液以得到((5-氨基-4,6-二异丙基吡啶-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,收率:75%),为黄色油。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=6.88-6.80(m,1H),4.45-4.34(m,2H),3.60(s,2H),3.07-3.02(m,1H),2.96-2.83(m,4H),1.57-1.46(m,9H),1.29-1.20(m,12H)。

[1601] 步骤3-((5-异氰酸基-4,6-二异丙基吡啶-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成:

[1602] 

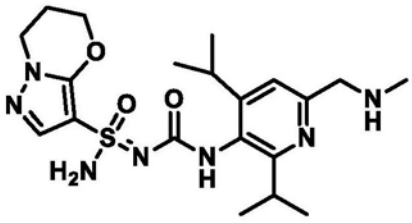
[1603] 在0℃，向((5-氨基-4,6-二异丙基吡啶-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,0.93mmol)和三乙胺(0.26mL,1.87mmol)在THF(6mL)中的溶液中加入三光气(70mg,0.24mmol)。将反应混合物在50℃搅拌1小时。冷却至室温后，过滤混合物，并浓缩滤液，以得到((5-异氰酸基-4,6-二异丙基吡啶-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(300mg，收率：93%)，为黄色油。

[1604] 步骤4-((4,6-二异丙基-5-(3-(N-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰基)脲基)吡啶-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成：

[1605] 

[1606] 在氮气氛下，在0℃，在搅拌下向N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(300mg,0.67mmol)在THF(12mL)中的溶液中加入MeONa(73mg,1.35mmol)。15分钟后，((5-异氰酸基-4,6-二异丙基吡啶-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(281mg,0.81mmol)。将反应混合物在室温搅拌16小时。用MeOH(1mL)淬灭反应物，并且将所得混合物浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(0-5%的甲醇在DCM中)纯化，以得到((4,6-二异丙基-5-(3-(N-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰基)脲基)吡啶-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(260mg，收率：49%)，为浅黄色固体。MS:m/z 792.3($M+H^+$)。

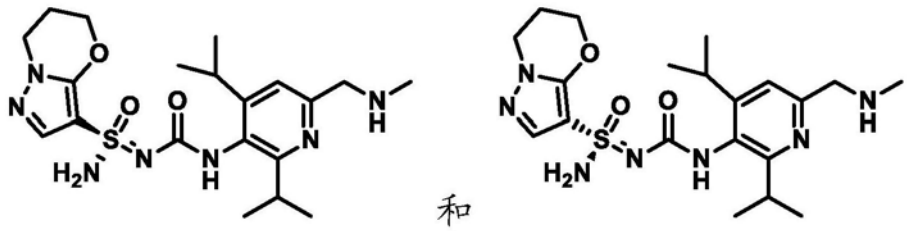
[1607] 步骤5-N'-((2,4-二异丙基-6-((甲基氨基)甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

[1608] 

[1609] 在室温，向((4,6-二异丙基-5-(3-(N-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰基)脲基)吡啶-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.25mmol)在DCM(12mL)中的溶液中加入$MeSO_3H$(121mg,1.26mmol)。2小时后，用饱和$NaHCO_3$水溶液将反应物调节至pH＝8，并浓缩。粗残余物通过制备型TLC(二氧化硅，10%的甲醇在DCM中)纯化，以得到N'-((2,4-二异丙基-6-((甲基氨基)甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(90mg，收率：79%)，为浅黄色固体。MS:m/z 450.2($M+H^+$)。

[1610] 步骤6-(S)-N'-((2,4-二异丙基-6-((甲基氨基)甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-

6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((2,4-二异丙基-6-((甲基氨基)甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例84和实例85):

[1611] 

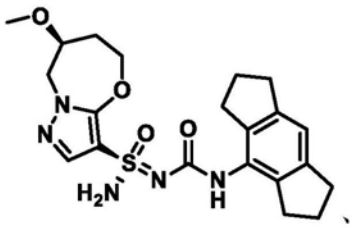
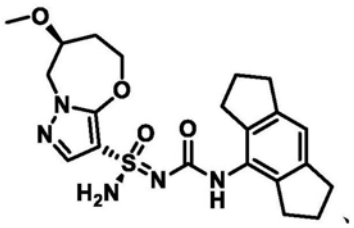
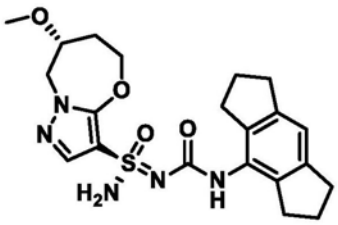
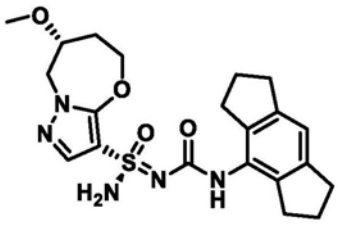
[1612] 将N'-((2,4-二异丙基-6-((甲基氨基)甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(105mg,0.23mmol)使用手性SFC(Chiralpak IC(250mm*30mm,10um),超临界CO_2/EtOH+0.1%NH_4OH=50/50;70mL/min)纯化,以得到(S)-N'-((2,4-二异丙基-6-((甲基氨基)甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法F,5.43min,峰1,19mg,收率:17%)和(R)-N'-((2,4-二异丙基-6-((甲基氨基)甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法F,7.26min,峰2,17.3mg,收率:15%),均为浅黄色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。

[1613] 峰1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.10(s,1H),7.46(s,1H),7.06(s,1H),4.37-4.25(m,2H),4.10-4.01(m,2H),3.63(s,2H),3.22-3.15(m,1H),3.08-2.99(m,1H),2.29(s,3H),2.20-2.10(m,2H),1.10-1.00(m,12H)。MS:m/z450.3($M+H^+$)。

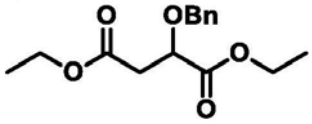
[1614] 峰2:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.11(s,1H),7.49(s,1H),7.09(s,1H),4.46-4.30(m,2H),4.10(t,J=6.0Hz,2H),3.63(s,2H),3.25-3.15(m,1H),3.13-3.01(m,1H),2.30(s,3H),2.20-2.10(m,2H),1.12-1.00(m,12H)。MS:m/z 450.3($M+H^+$)。

[1615] 实例88、实例89、实例90和实例91

[1616] (S,7S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺、(R,7S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺、(S,7R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺和(R,7R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺:

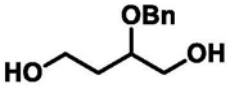
[1617] 、、和

[1618] 步骤1-2-(苄氧基)琥珀酸二乙酯的合成：

[1619] 

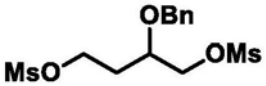
[1620] 在0℃，向苹果酸二乙酯(35g，184mmol)和Ag_2O(85.3g，368.1mmol)在EtOAc(460mL)中的混合物中逐滴加入BnBr(31.5g，184.0mmol)。在黑暗环境中，将反应物在室温搅拌12小时。将反应混合物在短硅藻土垫上过滤。浓缩滤液，以得到2-(苄氧基)琥珀酸二乙酯(50g，收率：97％)，为无色油。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ＝7.39-7.28(m，5H)，4.83-4.49(m，2H)，4.41-4.38(m，1H)，4.29-4.09(m，4H)，2.88-2.71(m，2H)，1.33-1.22(m，6H)。

[1621] 步骤2-2-苄氧基丁-1，4-二醇的合成：

[1622] 

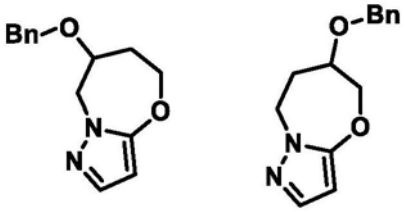
[1623] 在氮气氛下，在0℃，向$LiAlH_4$(10.2g，267.6mmol)在THF(381mL)中的混合物中加入2-(苄氧基)琥珀酸二乙酯(30g，107.0mmol)在THF(96mL)中的溶液。将反应混合物温热至室温，并且搅拌12小时。将混合物冷却至0℃，并依次用水(12mL)、15％NaOH水溶液(12mL)和最后另外的水(36mL)淬灭。将混合物过滤并浓缩，以得到2-苄氧基丁-1，4-二醇(15g，收率：71％)，为无色油。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ＝7.40-7.28(m，5H)，4.61(d，J＝2.0Hz，2H)，3.81-3.68(m，4H)，3.65-3.58(m，1H)，2.63(s，2H)，1.94-1.77(m，2H)

[1624] 步骤3-2-(苄氧基)丁-1，4-基二甲磺酸酯的合成：

[1625] 

[1626] 在0℃，向2-苄氧基丁-1，4-二醇(10g，50.9mmol)和三乙胺(24.mL，173.1mmol)在DCM(108mL)中的溶液中逐滴加入MsCl(9.6mL，124.0mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时。用水(80mL)淬灭反应物。用DCM(50mL x2)萃取水层。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩，以得到2-(苄氧基)丁-1，4-二基二甲磺酸酯(17.5g，收率：97％)，为褐色油。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ＝7.41-7.29(m，5H)，4.75-4.54(m，2H)，4.44-4.31(m，3H)，4.24-4.20(m，1H)，3.92-3.85(m，1H)，3.02(s，3H)，2.96(s，3H)，2.10-1.97(m，2H)。

[1627] 步骤4-7-苄氧基-5，6，7，8-四氢吡唑并[5，1-b][1，3]氧氮杂环庚烷和6-苄氧基-5，6，7，8-四氢吡唑并[5，1-b][1，3]氧氮杂环庚烷的合成：

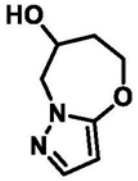
[1628] 

[1629] 在搅拌下,向1H-吡唑-5-醇(55g,65.4mmol)在DMF(200mL)中的溶液中加入K_2CO_3(31.6g,229mmol),并将混合物在130℃搅拌30分钟。然后,加入2-(苄氧基)丁-1,4-二基二甲磺酸酯(27.7g,78.5mmol)在DMF(50mL)中的溶液,并将混合物在130℃再搅拌16小时。冷却至室温后,将混合物过滤并浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱法(10%的EtOAc在石油醚中)纯化,以得到7-苄氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷(5.7g,收率:36%)和6-苄氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷(720mg,收率:5%),均为无色油。

[1630] 7-苄氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.37-7.29(m,6H),5.71(d,J=2.0Hz,1H),4.72(d,J=12Hz,1H),4.55-4.52(m,2H),4.29-4.19(m,2H),4.13-4.05(m,1H),3.82-3.78(m,1H),2.23-2.18(m,2H)。

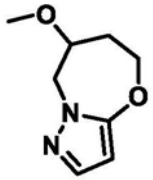
[1631] 6-苄氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.41-7.29(m,5H),7.24(d,J=2.0Hz,1H),5.71(d,J=2.0Hz,1H),4.68(s,2H),4.53-4.44(m,1H),4.16-4.07(m,2H),4.07-4.02(m,1H),3.86-3.80(m,1H),2.11-2.04(m,2H)。

[1632] 步骤5-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-7-醇的合成:

[1633] 

[1634] 在搅拌下,向7-苄氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷(3g,12.3mmol)在EtOH(30mL)中的溶液中加入10%湿钯碳(1.5g,1.4mmol),并将混合物在H_2气氛(45psi)下在50℃搅拌。12小时后,将反应物冷却至室温,并通过短硅藻土垫过滤。将滤液浓缩,并且残余物通过硅胶柱色谱法(50%的EtOAc在石油醚中)纯化,以得到5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-7-醇(1.4g,收率:75%),为白色固体。MS:m/z 154.8(M+H$^+$)。

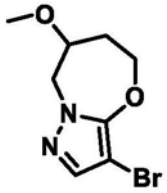
[1635] 步骤6-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷的合成:

[1636] 

[1637] 在室温,向5,6,7,8-四氢吡唑并o[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-7-醇(1.5g,9.7mmol)在MeCN(30mL)中的溶液中加入MeI(1.8mL,28.9mmol)和Ag_2O(4.5g,19.5mmol)。16小时后,将反应混合物在短硅藻土垫上过滤。硅藻土垫用EtOH(2mL x3)洗涤。将滤液浓缩,并且残余物通过硅胶柱色谱法(40%的EtOAc在石油醚中)纯化,以得到7-甲氧基-5,6,7,8-

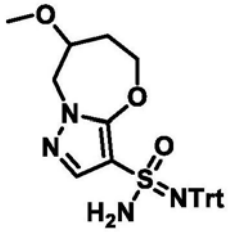
四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷(1.25g,收率:76%),为黄色油。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.30-7.26(m,1H),5.69(d,J=2.0Hz,1H),4.50-4.45(m,1H),4.25-4.07(m,3H),3.64-3.58(m,1H),3.41(s,3H),2.22-2.16(m,2H)。

[1638] 步骤7-3-溴-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷的合成:

[1639] 

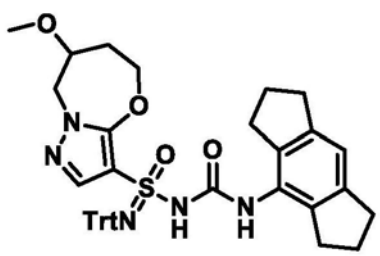
[1640] 向7-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷(1.13g,6.7mmol)在MeCN(24mL)中的溶液中加入NBS(1.2g,6.7mmol)。将所得溶液在室温搅拌12小时。将反应混合物浓缩,并且残余物通过快速柱色谱法(二氧化硅,30%的EtOAc在石油醚中)纯化,以得到3-溴-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷(1.38g,收率:83%),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.28(s,1H),4.53-4.48(m,1H),4.24-4.17(m,3H),3.65-3.61(m,1H),3.39(s,3H),2.24-2.20(m,2H)。

[1641] 步骤8-7-甲氧基-N'-三苯甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺的合成:

[1642] 

[1643] 在-78℃,向3-溴-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷(600mg,2.4mmol)在THF(20mL)中的溶液中逐滴加入n-BuLi(己烷中的2.5M溶液,1.2mL,3.0mmol)。1小时后,逐滴加入TrtNSO(890mg,2.9mmol)在THF(2mL)中的溶液。将反应物在-78℃搅拌20分钟,然后将其置于0℃冰浴中,再搅拌10分钟。在0℃,逐滴加入t-BuOCl(0.3mL,2.9mmol)。20分钟后,将NH_3气体鼓泡通过混合物10分钟。将反应物温热至室温,并且再搅拌16小时。将反应混合物浓缩,并且粗残余物通过硅胶柱色谱法(50%的EtOAc在石油醚中)纯化,以得到7-甲氧基-N'-三苯甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(200mg,收率:33%),为白色固体。MS:m/z 511.1(M+H$^+$)。

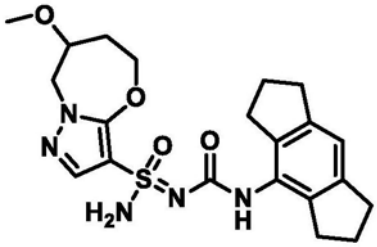
[1644] 步骤9-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-N'-三苯甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺的合成:

[1645] 

[1646] 在氮气氛下,在0℃,在搅拌下向7-甲氧基-N'-三苯甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(657mg,1.3mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入

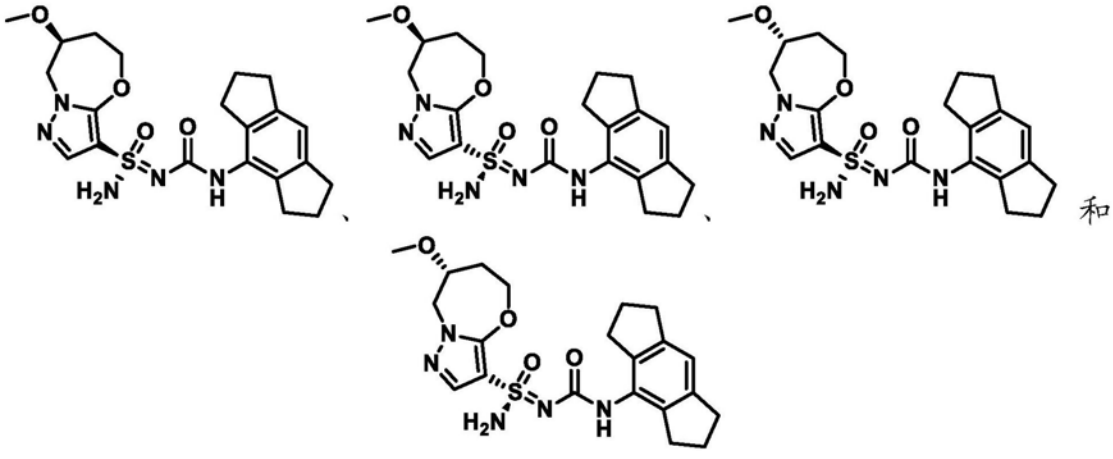
MeONa(109mg,2.0mmol)。20分钟后,加入4-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(536mg,2.7mmol)在THF(2mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌16小时。将反应混合物过滤并浓缩滤液。粗残余物通过柱色谱(二氧化硅,50%的EtOAc在石油醚中)纯化,以得到N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-N'-三苯甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(605mg,收率:65%),为白色固体。MS:m/z 710.1($M+H^+$)。

[1647] 步骤10-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺的合成:

[1648] 

[1649] 在室温,在搅拌下向N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-N'-三苯甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(605mg,0.9mmol)在DCM(46mL)中的溶液中加入$MeSO_3H$(0.06mL,0.9mmol)。1小时后,加入水(1mL),并将反应物用$NaHCO_3$(固体)碱化至pH=8。过滤混合物,并用MeOH(20mL)洗涤。将滤液浓缩,并且粗残余物通过制备型TLC(二氧化硅,5%的MeOH在DCM中)纯化,以得到N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(191mg,收率:49%),为白色固体。MS:m/z 446.0($M+H^+$)。

[1650] 步骤11-(S,7S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺、(R,7S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺、(S,7R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺和(R,7R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(实例88、实例89、实例90和实例91):

[1651] 

[1652] 将N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四

氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(212mg,0.48mmol)使用手性SFC(Chiralpak AD(250mm*30mm,10um);超临界CO_2/MeOH+0.1%NH_4OH=60/40,80mL/min)分离,得到峰3(方法G,4.71min,331.5mg,收率:15%)、峰4(方法G,7.64min,34.8mg,收率:16%)以及84mg峰1和峰2的混合物,将该混合物使用手性SFC(Cellulose-2(250mm*30mm,10um),超临界CO_2/MeOH+0.1%NH_4OH=45/55;80mL/min)分离,以得到峰1(方法H,3.68min,35mg,收率:17%)和峰2(方法H,4.78min,30.4mg,收率:14%),全部为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。

[1653] 峰1:^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.19(s,1H),7.52(s,1H),7.33(s,2H),6.86(s,1H),4.52-4.48(m,1H),4.28-4.20(m,2H),4.12-4.05(m,1H),3.70-3.67(m,1H),3.26(s,3H),2.77(t,J=7.2Hz,4H),2.67(t,J=7.2Hz,4H),2.20-2.12(m,2H),1.96-1.89(m,4H)。MS:m/z 446.1($M+H^+$)。化合物90

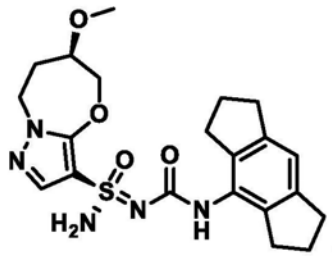
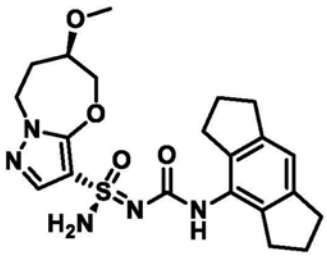
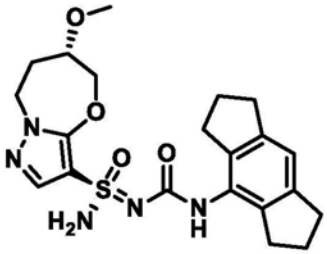
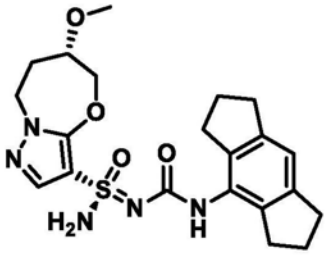
[1654] 峰2:^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.23(s,1H),7.50(s,1H),7.31(s,2H),6.86(s,1H),4.52-4.48(m,1H),4.28-4.21(m,2H),4.07-4.02(m,1H),3.69-3.66(m,1H),3.26(s,3H),2.78(t,J=7.2Hz,4H),2.69-2.62(m,4H),2.19-2.13(m,2H),1.97-1.89(m,4H)。MS:m/z 446.1($M+H^+$)。化合物91

[1655] 峰3:^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.22(s,1H),7.50(s,1H),7.30(s,2H),6.86(s,1H),4.52-4.47(m,1H),4.28-4.20(m,2H),4.07-4.02(m,1H),3.70-3.66(m,1H),3.26(s,3H),2.77(t,J=7.2Hz,4H),2.70-2.60(m,4H),2.20-2.11(m,2H),1.96-1.89(m,4H);MS:m/z 446.1($M+H^+$)。化合物88

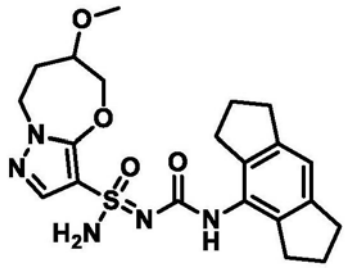
[1656] 峰4:^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.18(s,1H),7.52(s,1H),7.32(s,2H),6.86(s,1H),4.53-4.48(m,1H),4.27-4.20(m,2H),4.11-4.06(m,1H),3.70-3.66(m,1H),3.26(s,3H),2.77(t,J=7.2Hz,4H),2.67-2.61(m,4H),2.20-2.12(m,2H),1.96-1.91(m,4H);MS:m/z 446.1($M+H^+$)。化合物89

[1657] 实例86、实例87、实例92和实例93

[1658] (S,6R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺、(R,6R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺、(S,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺和(R,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺:

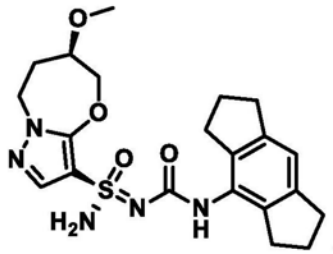
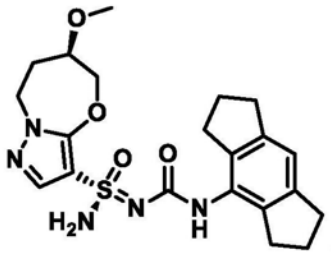
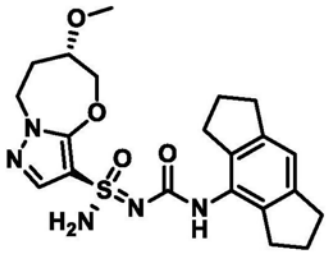
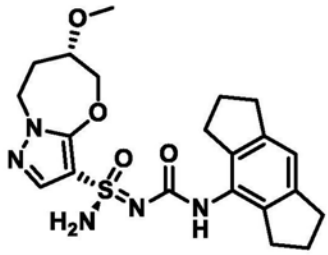
[1659]  、  、  和 

[1660] 步骤1～6-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

[1661] 

[1662] 使用关于N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(实例86、实例87、实例92和实例93)的制备描述的通用程序，将步骤5中的7-(苄氧基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷替换为6-(苄氧基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷，制备N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺。

[1663] 步骤7-(S,6R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺、(R,6R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺、(S,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺和(R,6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(实例86、实例87、实例92和实例93)：

[1664]  、  、  和 

[1665] 将N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(103mg,0.23mmol)使用手性SFC(Chiralpak AD(250mm*30mm,10um);超临界CO_2/EtOH+0.1%NH_4OH=50/50,70mL/min)分离,得到峰1(方法I,2.95min,14.9mg,收率:14%)、峰2(方法I,3.69min,14mg,收率:13%)、峰3(方法I,4.59min,15.9mg,收率:14%)和峰4(方法I,8.46min,18mg,收率:17%),全部为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。

[1666] 峰1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.22(s,1H),7.50(s,1H),7.29(s,2H),6.85(s,1H),4.27-4.22(m,2H),4.12-4.04(m,2H),3.73-3.67(m,1H),3.32(s,3H),2.76(t,J=6.8Hz,4H),2.71-2.66(m,4H),1.96-1.90(m,6H)。MS:m/z 446.1($M+H^+$)。化合物86

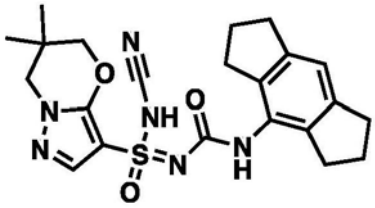
[1667] 峰2:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.14(s,1H),7.47(s,1H),7.27(s,2H),6.82(s,1H),4.23-4.18(m,2H),4.07-4.04(m,2H),3.67-3.66(m,1H),3.32(s,3H),2.73(t,J=7.2Hz,4H),2.62-2.52(m,4H),1.92-1.84(m,6H)。MS:m/z 446.1($M+H^+$)。化合物87

[1668] 峰3:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.13(s,1H),7.46(s,1H),7.22(s,2H),6.81(s,1H),4.24-4.18(m,2H),4.15-4.05(m,2H),3.69-3.66(m,1H),3.32(s,3H),2.73(t,J=7.2Hz,4H),2.60(t,J=7.2Hz,4H),1.92-1.80(m,6H)。MS:m/z 446.1($M+H^+$)。化合物92

[1669] 峰4:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.19(s,1H),7.50(s,1H),7.25(s,1H),6.85(s,1H),4.27-4.21(m,2H),4.13-4.02(m,4H),3.72-3.68(m,1H),3.35(s,3H),2.76(t,J=7.2Hz,4H),,2.69-2.60(m,4H),1.96-1.88(m,6H)。MS:m/z 446.1($M+H^+$)。化合物93

[1670] 实例94

[1671] N-氰基-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

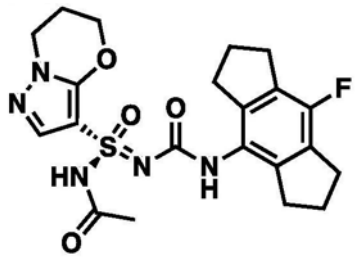
[1672] 

[1673] 使用关于(R,6S)-N-氰基-6-(二甲基氨基)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例

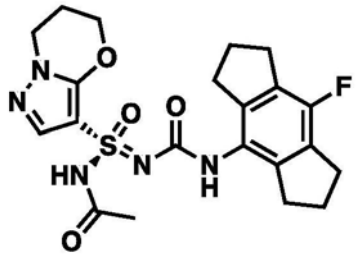
104)的制备描述的通用程序,将步骤1中的(S,6S)-6-(二甲基氨基)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-六氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺替换为(N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺,制备(N-氰基-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(对映异构体的混合物)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.71(s,1H),7.38(s,1H),6.79(s,1H),4.05-3.94(m,2H),3.82(s,2H),2.79-2.61(m,8H),1.90(p,J=7.3Hz,4H),1.03(s,3H),1.02(s,3H)。MS:m/z 455.2(M+H$^+$)。

[1674] 实例95

[1675] (S)-N-(N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰基)乙酰胺:

[1676] 

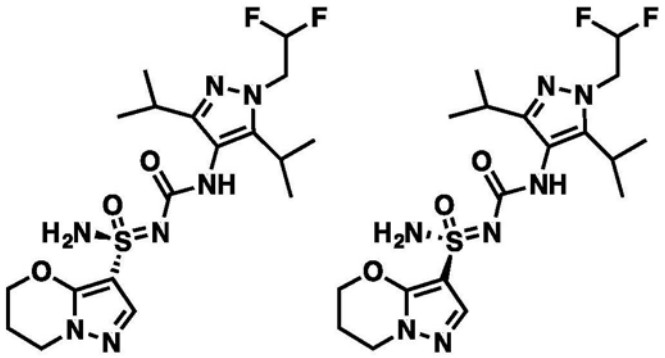
[1677] 步骤1-(S)-N-(N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰基)乙酰胺(实例95)的合成:

[1678] 

[1679] 在0℃,将乙酰氯(2.1mg,1.9μL,26μmol)逐滴加入(R)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(10mg,24μmol)在吡啶(1.0mL)中的溶液中。1小时后,加入甲苯(10mL),并将混合物在减压下浓缩。将粗残余物溶解在MeOH(1mL)中,并通过制备型HPLC纯化,得到(S)-N-(N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰基)乙酰胺(2.0mg,收率:18%-为未知立体异构体),为白色固体。MS:m/z 462(M+H$^+$)。

[1680] 实例96和实例97

[1681] (R)-N'-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S)-N'-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

[1682] 

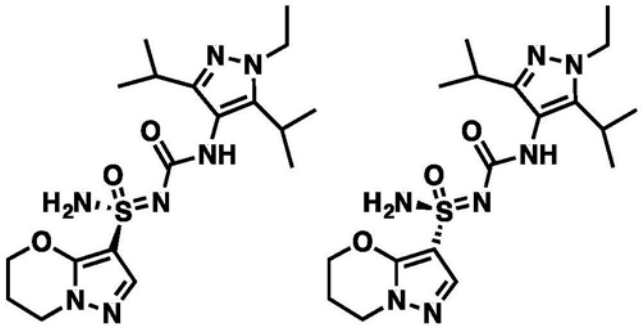
[1683] 使用关于(R)-N'-((1-乙基-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S)-N'-((1-乙基-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例98和实例99)的制备描述的通用程序,将步骤3中的碘乙烷替换为1,1-二氟-2-碘乙烷,制备(S)-N'-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺。在制备型HPLC和手性制备型SFC(步骤6)后,分离出绝对立体化学未知的两种异构体峰1(方法T,0.49min)和峰2(方法T,0.78min)。

[1684] 峰1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.61(s,1H),7.48(s,1H),7.21(s,2H),6.52-5.98(m,1H),4.56-4.21(m,4H),4.09(t,J=6.1Hz,2H),2.96(q,J=7.0Hz,1H),2.79-2.65(m,1H),2.17(q,J=4.8Hz,2H),1.27-0.96(m,12H)。MS:m/z 460.2(M+H$^+$)。

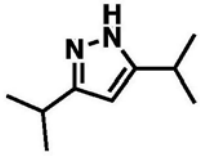
[1685] 峰2:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.61(s,1H),7.48(s,1H),7.24(d,J=19.3Hz,2H),6.46-6.03(m,1H),4.56-4.21(m,4H),4.09(t,J=6.1Hz,2H),2.97(p,J=7.0Hz,1H),2.73(p,J=6.9Hz,1H),2.25-2.07(m,2H),1.32-0.88(m,12H)。MS:m/z 460.2(M+H$^+$)。

[1686] 实例98和实例99

[1687] (S)-N'-((1-乙基-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((1-乙基-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺:

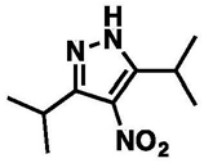
[1688] 

[1689] 步骤1:3,5-二异丙基-1H-吡唑的合成:

[1690] 

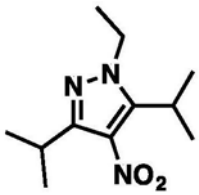
[1691] 在室温，将肼(330mg，10mmol)加入2,6-二甲基庚烷-3,5-二酮(1.6g，10mmol)在乙醇(40mL)中的溶液中。2小时后，将反应物真空浓缩，得到3,5-二异丙基-1H-吡唑(1.5g，10mmol，收率：100％)，其不经进一步纯化即用于下一步。MS：m/z 153.1(M+H$^+$)。

[1692] 步骤2：3,5-二异丙基-4-硝基-1H-吡唑的合成：

[1693] 

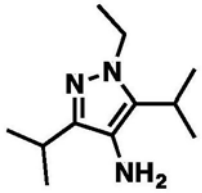
[1694] 将3,5-二异丙基-1H-吡唑(1.5g，10.0mmol)溶解于浓硝酸(3.2mL)和浓硫酸(2.4mL)中，并将溶液在100℃加热。10小时后，将反应物用乙酸乙酯稀释。将有机层用水(2x)、盐水洗涤，经硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩，得到3,5-二异丙基-4-硝基-1H-吡唑(1.6g，8.4mmol，收率：84％)，其不经进一步纯化即用于下一步。MS：m/z 198.1(M+H$^+$)。

[1695] 步骤3：1-乙基-3,5-二异丙基-4-硝基-1H-吡唑的合成：

[1696] 

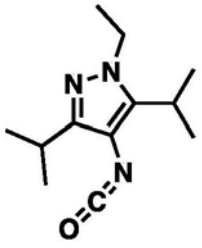
[1697] 将碘乙烷(1.1g，6.8mmol)加入3,5-二异丙基-4-硝基-1H-吡唑(1.2g，6.2mmol)和K_2CO_3(940mg，6.8mmol)在DMF(30mL)中的混合物中，将反应物在50℃加热。4小时后，反应物用乙酸乙酯稀释。有机物用水(3x)洗涤，经硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩，得到1-乙基-3,5-二异丙基-4-硝基-1H-吡唑(1.5g，6.0mmol，收率：96％)，其不经进一步纯化即用于下一步。MS：m/z 226.1(M+H$^+$)。

[1698] 步骤4：1-乙基-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-胺的合成：

[1699] 

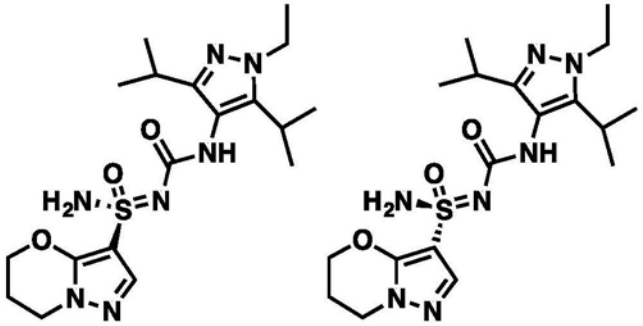
[1700] 在室温，将浓HCl(1.5mL)加入1-乙基-3,5-二异丙基-4-硝基-1H-吡唑(1.5g，6.0mmol)和锌(1.2g，18.0mmol)在乙酸(80mL)中的混合物中。15分钟后，将反应物用乙酸乙酯稀释。有机物用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤并真空浓缩。粗残余物通过快速柱色谱法(二氧化硅，1-10％的MeOH在DCM中)纯化，得到1-乙基-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-胺(1.1g，5.0mmol，收率：83％)。MS：m/z 1961.2(M+H$^+$)。

[1701] 步骤5：1-乙基-4-异氰酸基-3,5-二异丙基-1H-吡唑的合成：

[1702] 

[1703] 将三光气(177mg,0.6mmol)加入1-乙基-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-胺(361mg,1.7mmol)和三乙胺(201mg,2.0mmol)在THF(8mL)中的溶液中,并将混合物在80℃加热。1小时后,将反应物过滤并真空浓缩,得到1-乙基-4-异氰酸基-3,5-二异丙基-1H-吡唑(375mg,1.7mmol,100%收率),其不经进一步纯化而立即用于下一步。MS:m/z 222.1(M+H$^+$)。

[1704] 步骤6:(S)-N'-((1-乙基-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((1-乙基-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例98和实例99)的合成:

[1705] 

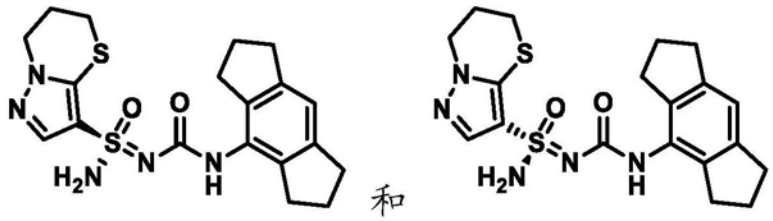
[1706] 在室温,将NaH(60%,在矿物油中,46mg,1.8mmol)加入N'-(叔丁基二甲基硅基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(397mg,0.9mmol)和1-乙基-4-异氰酸基-3,5-二异丙基-1H-吡唑(200mg,0.9mmol)在THF(3mL)中的溶液中。10分钟后,将反应物冷却至0℃。加入水(0.5mL),并将反应物真空浓缩。将HCl(二噁烷中的4M溶液,2mL)加入粗残余物中,并将反应物在室温搅拌30分钟。将混合物真空浓缩。将粗残余物与二噁烷(2x)共蒸发,然后通过反相HPLC(0.1%NH_4OH:ACN)和手性SFC(Chiralcel OX(150x21mm,5um),甲醇/0.1%NH_4OH)纯化,以得到峰1(方法V,0.45min,20mg,收率:5.2%)和峰2(方法V,0.67min,20mg,收率:5.2%)。立体化学可任意分配给每个立体异构体。

[1707] 峰1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.53(s,1H),7.48(s,1H),7.21(s,2H),4.44-4.29(m,2H),4.09(t,J=6.1Hz,2H),3.93(q,J=7.1Hz,2H),2.93(p,J=7.0Hz,2H),2.73(h,J=7.1Hz,2H),2.17(q,J=4.6Hz,2H),1.24(t,J=7.1Hz,3H),1.17(d,J=7.0Hz,6H),1.09(dd,J=6.9,2.1Hz,6H)。MS:m/z424.2(M+H$^+$)。

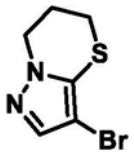
[1708] 峰2:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.53(s,1H),7.47(s,1H),7.21(s,2H),4.44-4.29(m,2H),4.09(t,J=6.1Hz,2H),3.93(q,J=7.1Hz,2H),2.92(h,J=7.1Hz,1H),2.73(h,J=7.1Hz,1H),2.17(q,J=4.6Hz,2H),1.24(t,J=7.1Hz,3H),1.17(d,J=7.1Hz,5H),1.08(dd,J=7.0,2.1Hz,6H)。MS:m/z424.2(M+H$^+$)。

[1709] 实例100和实例101

[1710] (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噻嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噻嗪-3-磺酰亚胺酰胺:

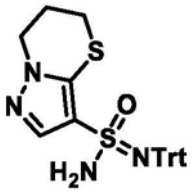
[1711] 

[1712] 步骤1-3-溴-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噻嗪的合成：

[1713] 

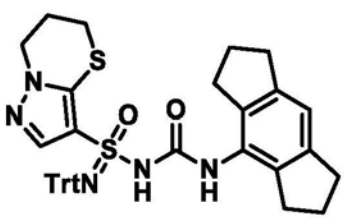
[1714] 在0℃，向6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噻嗪(190mg,1.36mmol)在MeCN(6mL)中的溶液中加入NBS(241mg,1.36mmol)。将反应物在室温搅拌16小时。将混合物浓缩至干，并将粗残余物通过硅胶柱色谱法(0-9％的EtOAc在PE中)纯化，以得到3-溴-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噻嗪(260mg，收率：87％)，为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)：δ＝7.45(s,1H)，4.23(t,J＝6.0Hz,2H)，3.12(t,J＝5.6Hz,2H)，2.45-2.35(m,2H)。MS：m/z 219.0($M+H^+$)。

[1715] 步骤2-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噻嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

[1716] 

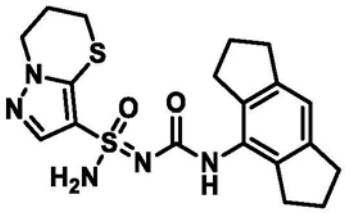
[1717] 在N_2气氛下，在-78℃，向3-溴-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噻嗪(260mg，1.19mmol)在THF(5mL)中的溶液中逐滴加入n-BuLi(己烷中的2.5M溶液，0.5mL，1.31mmol)。30分钟后，逐滴加入TrtNSO(400mg,1.31mmol)在THF(1mL)中的溶液。将反应物在-78℃搅拌30分钟，然后将其置于0℃冰浴中，再搅拌10分钟。在0℃，逐滴加入次氯酸叔丁酯(0.15mL，1.31mmol)。30分钟后，将NH_3气体鼓泡通过混合物10分钟。将反应物温热至室温，并且再搅拌16小时。将反应物浓缩至干，并将粗残余物通过硅胶柱色谱法(0-80％的EtOAc在PE中)纯化，以得到N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噻嗪-3-磺酰亚胺酰胺(300mg，收率：54％)，为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.47-7.40(m,7H)，7.20-7.11(m,6H)，7.10-7.05(m,3H)，6.32(s,2H)，4.11-3.95(m,2H)，2.99(t,J＝5.6Hz,2H)，2.24-2.11(m,2H)。

[1718] 步骤3-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噻嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

[1719] 

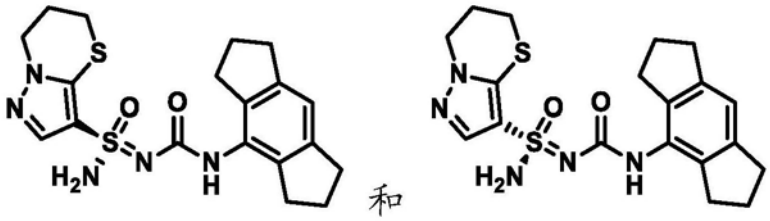
[1720] 在0℃,在搅拌下,向N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噻嗪-3-磺酰亚胺酰胺(200mg,0.43mmol)在THF(6mL)中的溶液中加入MeONa(26mg,0.48mmol)。15分钟后,加入4-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(104mg,0.52mmol)。将反应混合物在室温搅拌16小时。用MeOH(1mL)淬灭反应物,浓缩至干,并将粗残余物通过硅胶柱色谱法(0-5%的MeOH在DCM中)纯化,得到N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噻嗪-3-磺酰亚胺酰胺(220mg,收率:77%),为白色固体。

[1721] 步骤4-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噻嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成:

[1722] 

[1723] 在0℃,向N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噻嗪-3-磺酰亚胺酰胺(220mg,0.33mmol)在DCM(12mL)中的溶液中加入$MeSO_3H$(6滴)。将反应物温热至室温。1小时后,将反应物用饱和$NaHCO_3$水溶液碱化,浓缩至干,并将粗残余物通过硅胶柱色谱法(0-1%的MeOH在DCM中)纯化,以得到N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噻嗪-3-磺酰亚胺酰胺(80mg,收率:40%),为白色固体。MS:m/z 418.2($M+H^+$)。

[1724] 步骤5-(S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噻嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噻嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例100和实例101)的合成:

[1725] 

[1726] 将N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噻嗪-3-磺酰亚胺酰胺(80mg,0.19mmol)通过手性SFC(Chiralpak AS(250mm*30mm,10um);超临界CO_2/EtOH+0.1%NH_4OH=65/35;70mL/min)分离,以得到(S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噻嗪-3-磺酰亚胺酰胺(峰1,25mg,70%纯度),为白色固体,和(R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噻嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法C,4.21min,峰2,17.2mg,收率:22%)。将峰1通过手性SFC(Chiralpak AD(250mm*30mm,10um);超临界CO_2/EtOH+0.1%NH_4OH=40/40;80mL/min)进一步纯化,以得到(S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噻嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法C,3.97min,峰1,14.4mg,收率:18%),为白色固体。立体化学可任意分配给每

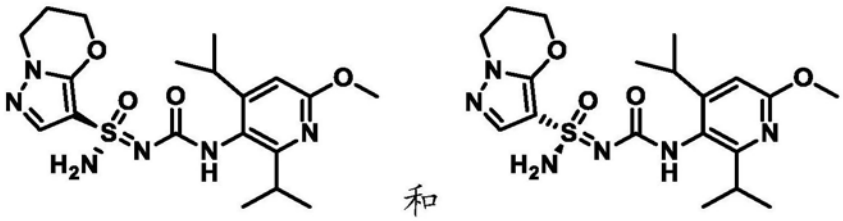
个立体异构体。

[1727] 峰1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.17(s,1H),7.70(s,1H),7.33(s,2H),6.85(s,1H),4.19(t,J=6.0Hz,2H),3.12(t,J=5.2Hz,2H),2.77(t,J=7.2Hz,4H),2.70-2.65(m,4H),2.28-2.21(m,2H),1.96-1.85(m,4H)。MS:m/z418.0(M+H$^+$)。

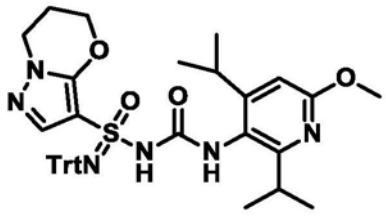
[1728] 峰2:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.18(s,1H),7.71(s,1H),7.36(s,2H),6.86(s,1H),4.20(t,J=5.6Hz,2H),3.12(t,J=5.6Hz,2H),2.77(t,J=7.6Hz,4H),2.73-2.65(m,4H),2.28-2.21(m,2H),1.96-1.85(m,4H)。MS:m/z418.0(M+H$^+$)。

[1729] 实例102和实例103

[1730] (S)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺:

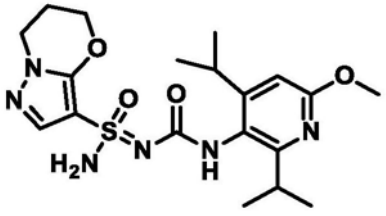
[1731] 

[1732] 步骤1-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成:

[1733] 

[1734] 在氮气氛下,在0℃,向N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(200mg,0.45mmol)在THF(12mL)中的溶液中加入MeONa(37mg,0.67mmol)。20分钟后,加入3-异氰酸基-2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶(159mg,0.68mmol)在THF(8mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌16小时。用MeOH(5mL)淬灭反应物,过滤并浓缩至干。粗残余物通过制备型TLC(EtOAc)纯化,以得到N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(99mg,收率:32%),为白色固体。MS:m/z 679.3(M+H$^+$)。

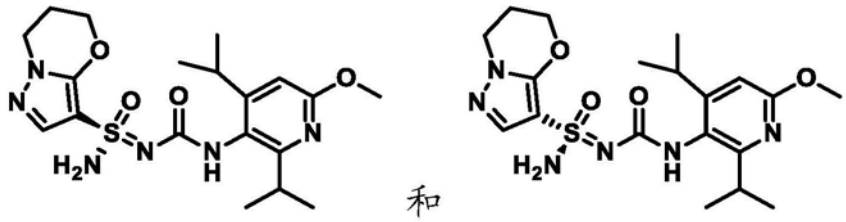
[1735] 步骤2-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成:

[1736] 

[1737] 在0℃,在搅拌下,向N'-((2,4-二异丙基苯基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-N-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(99mg,0.15mmol)在

DCM(8mL)中的溶液中加入$MeSO_3H$(0.01mL,0.15mmol)。1小时后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液和稀释的DCM(10mL)碱化。有机层经Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩。粗残余物通过制备型TLC(5%的MeOH在二氯甲烷中)纯化,以得到N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(60mg,收率:94%),为白色固体。MS:m/z 437.1($M+H^+$)。

[1738] 步骤3-(S)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例102和实例103)的合成:

[1739] 

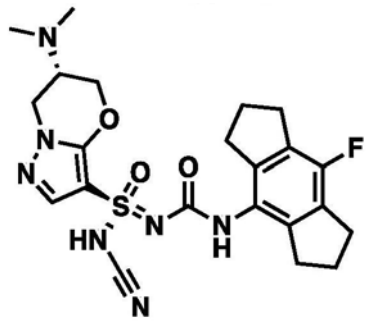
[1740] 将N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(60mg,0.14mmol)通过手性SFC(Chiralpak OJ(250mm*30mm,5um),超临界CO_2/EtOH+0.1%NH_4OH=40/60;60mL/min)分离,以得到(S)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法J,2.57min,峰1,9mg,收率:15%)和(R)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法J,2.74min,峰2,15.7mg,收率:26%),均为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。

[1741] 峰1:^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.00(s,1H),7.49(s,1H),7.24(s,2H),6.45(s,1H),4.42-4.34(m,2H),4.09(t,J=5.6Hz,2H),3.80(s,3H),3.21-3.15(m,1H),3.04-2.97(m,1H),2.19-2.11(m,2H),1.10-1.00(m,12H)。MS:m/z 437.1($M+H^+$)。

[1742] 峰2:^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.00(s,1H),7.49(s,1H),7.24(s,2H),6.45(s,1H),4.42-4.33(m,2H),4.10(t,J=5.6Hz,2H),3.80(s,3H),3.21-3.15(m,1H),3.00-2.95(m,1H),2.19-2.11(m,2H),1.10-1.00(m,12H)。MS:m/z 437.1($M+H^+$)。

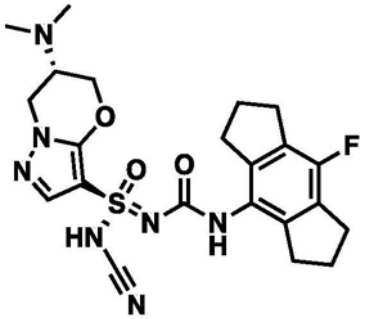
[1743] 实例104:

[1744] (R,6S)-N-氰基-6-(二甲基氨基)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺,氨:

[1745] 

[1746] 步骤1-(R,6S)-N-氰基-6-(二甲基氨基)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达

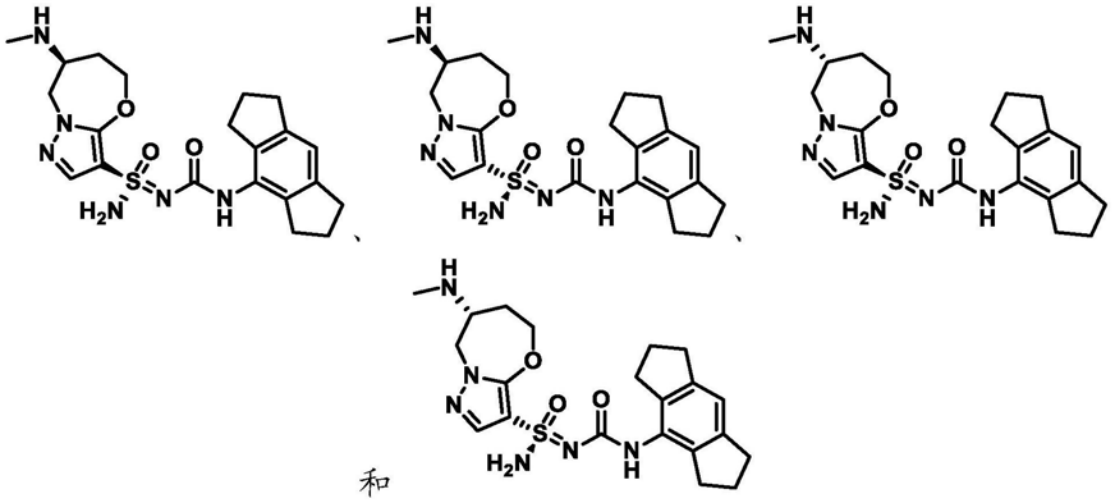
省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺,氨(实例104)的合成:

[1747] 

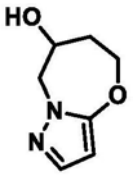
[1748] 在室温,将溴化氰(二氯甲烷中的1M溶液,30μL,30μmol)加入(S,6S)-6-(二甲基氨基)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(10mg,0.02mmol)在DMF(0.5mL)中的溶液中。30分钟后,加入饱和碳酸氢钠水溶液(50mL),并将所得溶液直接通过反相HPLC(5-50%的ACN在0.1%NH_4OH水溶液中)纯化,以得到(R,6S)-N-氰基-6-(二甲基氨基)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺,氨(4.5mg,收率:45%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.87(s,1H),7.43(s,1H),7.20(s,1H),7.07(s,1H),6.98(s,1H),6.51(s,1H),4.72-4.08(m,4H),2.74(ddd,J=30.2,15.2,7.9Hz,8H),2.10-1.84(m,4H)。MS:m/z 488.2($M+H^+$)。

[1749] 实例105、实例106、实例109和实例110

[1750] (S,7S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺、(R,7S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺、(S,7R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺和(R,7R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺:

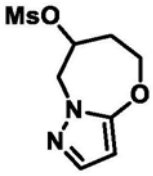
[1751] 

[1752] 步骤1-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-7-醇的合成:

[1753] 

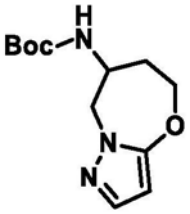
[1754] 向7-(苄氧基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷(7.2g,29.47mmol)在EtOH(72mL)中的溶液中加入10％钯碳(3.6g,3.38mmol)。在氢气氛(45psi)下,将混合物在50℃搅拌96小时。冷却至室温后,将反应混合物过滤并浓缩滤液,以得到5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-7-醇(4.11g,收率:91％),为白色固体,其不经进一步纯化而直接用于下一步。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝7.27(d,J＝2.0Hz,1H),5.73(d,J＝2.0Hz,1H),4.72(s,1H),4.43-4.30(m,1H),4.28-4.12(m,4H),2.25-2.07(m,2H)。MS:m/z 154.8($M+H^+$)。

[1755] 步骤2-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-7-基甲磺酸酯的合成:

[1756] 

[1757] 在氮气氛下,在室温,向5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-7-醇(3.81g,24.71mmol)在吡啶(38mL)中的溶液中加入MsCl(3.94g,34.4mmol)。4小时后,将反应物浓缩并加入水(50mL)。用EtOAc(100mL x2)萃取水层。合并的有机层用盐水(30mL x2)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-7-基甲磺酸酯(5.7g,收率:99％),为白色固体,其不经进一步纯化而直接用于下一步。MS:m/z 232.9($M+H^+$)。

[1758] 步骤3-(5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-7-基)氨基甲酸叔丁酯的合成:

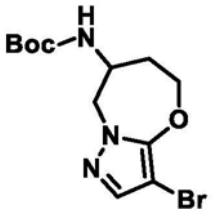
[1759] 

[1760] 在氮气氛下,将5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-7-基甲磺酸酯(2.36g,10.16mmol)和NaN_3(1.88g,28.89mmol)在DMF(25mL)中的混合物在120℃搅拌2小时。冷却至室温后,反应混合物直接用于下一步。MS:m/z 179.9($M+H^+$)。

[1761] 在室温,向反应混合物中加入10％钯碳(1.39g,13.04mmol)、Boc_2O(3.33g,15.24mmol)和MeOH(25mL)。在氢气氛(50psi)下,将反应混合物搅拌16小时。将反应物过滤并浓缩滤液。将水(10mL)加入粗残余物中。用EtOAc(100mL x2)萃取水层。合并的有机层用盐水(30mL x2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将粗残余物通过硅胶柱(0-50％的EtOAc在石油醚中)纯化,以得到(5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-7-基)氨基甲酸叔丁酯(2.45g,收率:95％),为白色固体。MS:m/z 197.9($M-56+H^+$)。

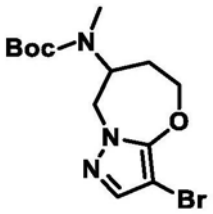
[1762] 步骤4-(3-溴-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-7-基)氨基甲酸

叔丁酯的合成：

[1763] 

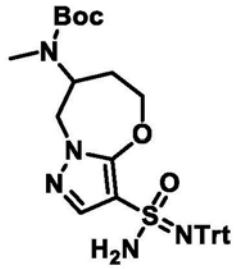
[1764] 在0℃，向(5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-7-基)氨基甲酸叔丁酯(2.45g,9.67mmol)在MeCN(50mL)中的溶液中加入NBS(2.07g,11.61mmol)。将反应混合物在室温搅拌16小时。将混合物浓缩至干，并且残余物通过硅胶柱(0-50％的EtOAc在石油醚中)纯化，以得到(3-溴-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-7-基)氨基甲酸叔丁酯(2.78g，收率：86％)，为黄色固体。MS：m/z 276.8(M-56+H^+)。

[1765] 步骤5-(3-溴-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-7-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成：

[1766] 

[1767] 在氮气氛下，在0℃，向(3-溴-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-7-基)氨基甲酸叔丁酯(2.78g,8.35mmol)在DMF(25mL)中的溶液中加入NaH(60％，在矿物油中，0.67g,16.71mmol)。1小时后，逐滴加入MeI(2.6mL,41.77mmol)。将所得混合物温热至室温，并再搅拌16小时。将反应物倒入水(100mL)中。用乙酸乙酯(50mL x3)萃取水层。合并的有机层用盐水(50mL x3)洗涤，以Na_2SO_4干燥，并浓缩至干。将粗残余物通过硅胶柱(0-33％的EtOAc在石油醚中)纯化，以得到(3-溴-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-7-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(2.25g，收率：78％)，为白色固体。MS：m/z 289.8(M+H^+)。

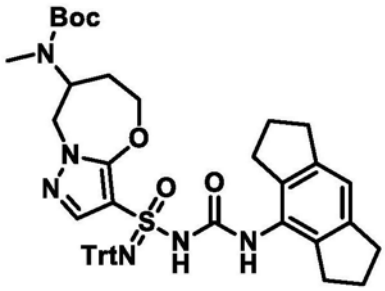
[1768] 步骤6-甲基(3-(N'-三苯甲基磺酰胺酰亚胺基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-7-基)氨基甲酸叔丁酯的合成：

[1769] 

[1770] 在氮气氛下，在-78℃，向(3-溴-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-7-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(740mg,2.14mmol)在THF(10mL)中的溶液中逐滴加入n-BuLi(己烷中的2.5M溶液，1.06mL,2.64mmol)。1小时后，逐滴加入TrtNSO(783mg,2.56mmol)在THF(1.84mL)中的溶液。将反应物在-78℃搅拌20分钟，然后将其置于0℃冰浴中，再搅拌10分钟。在0℃，逐滴加入次氯酸叔丁酯(0.29mL,2.57mmol)。20分钟后，将NH_3气体鼓泡通过混合物10分钟。将反应物温热至室温，并且再搅拌16小时。将反应混合物浓缩至干，并且残

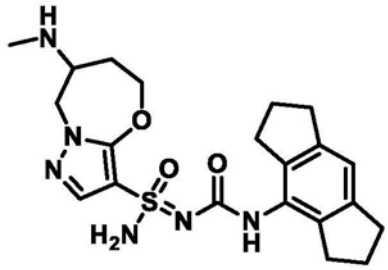
余物通过硅胶柱(0-70％的EtOAc在石油醚中)纯化,以得到甲基(3-(N'-三苯甲基磺酰胺酰亚胺基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-7-基)氨基甲酸叔丁酯(430mg,收率:35％),为黄色固体。MS:m/z 610.1(M+Na^+)。

[1771] 步骤7-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基磺酰胺酰亚胺基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-7-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成:

[1772] 

[1773] 在氮气氛下,在0℃,向甲基(3-(N'-三苯甲基磺酰胺酰亚胺基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-7-基)氨基甲酸叔丁酯(330mg,0.56mmol)在DMF(3mL)和THF(15mL)中的溶液中加入MeONa(46mg,0.84mmol)。20分钟后,逐滴加入4-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(224mg,1.12mmol)在THF(9mL)中的溶液。将反应混合物温热至室温。16小时后,将反应物浓缩至干,并将粗残余物通过制备型TLC(50％的EtOAc在石油醚中)纯化,以得到(3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基磺酰胺酰亚胺基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-7-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(316mg,收率:72％),为白色固体。MS:m/z 809.3(M+Na^+)。

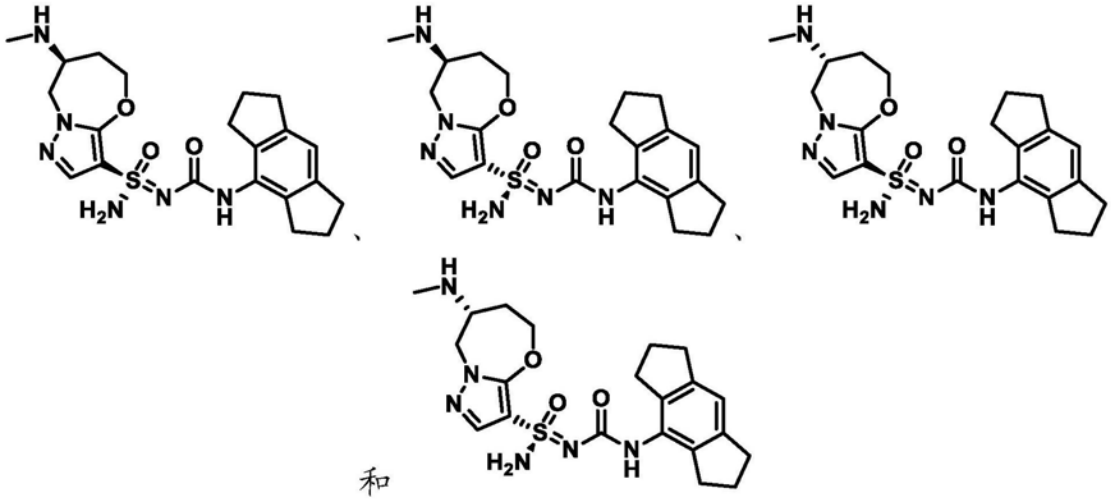
[1774] 步骤8-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺的合成:

[1775] 

[1776] 在0℃,向(3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基磺酰胺酰亚胺基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-7-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(320mg,0.41mmol)在DCM(20mL)中的溶液中加入$MeSO_3H$(16滴)。将反应物温热至室温。1小时后,通过加入饱和$NaHCO_3$水溶液将反应混合物调节至pH＝8。将反应物浓缩至干,并且粗残余物通过制备型TLC(10％的MeOH在DCM中)纯化,以得到N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(117mg,收率:65％),为黄色固体。MS:m/z 445.1(M+H^+)。

[1777] 步骤9-(S,7S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺、(R,7S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并

[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺、(S,7R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺和(R,7R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(实例105、实例106、实例109和实例110)的合成：

[1778] 

[1779] 将N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(154mg,0.35mmol)通过手性SFC(Chiralpak AD(250mm*30mm,10um)；超临界CO_2/0.1%EtOH+NH_4OH=55/45;80mL/min)分离,以得到(S,7S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(方法I,2.96min,峰1,22.4mg,收率:14%),为白色固体,(R,7S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(方法I,4.76min,峰4,15.9mg,收率:10%),为白色固体,以及(7R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(峰2和3的混合物,76mg,收率:50%),为白色固体。将(7R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(峰2和3的混合物,76mg,0.17mmol)通过手性SFC(Chiralpak OD(250mm*30mm,5um)；超临界CO_2/0.1%MeOH+NH_4OH=70/30;50mL/min)分离,以得到(S,7R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(方法K,4.75min,峰2,15.6mg,收率:21%),为白色固体,以及(R,7R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(方法K,4.91min,峰3,11mg,收率:14%),均为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。

[1780] 峰1:^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.19(s,1H),7.48(s,1H),7.27(s,2H),6.85(s,1H),4.38-4.02(m,4H),2.77(t,J=7.2Hz,4H),2.67(t,J=7.2Hz,4H),2.26(s,3H),2.20-2.09(m,1H),2.02-1.75(m,6H)。MS:m/z 445.1(M+H^+)。化合物105

[1781] 峰2:^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.20(s,1H),7.47(s,1H),7.23(s,1H),6.85(s,

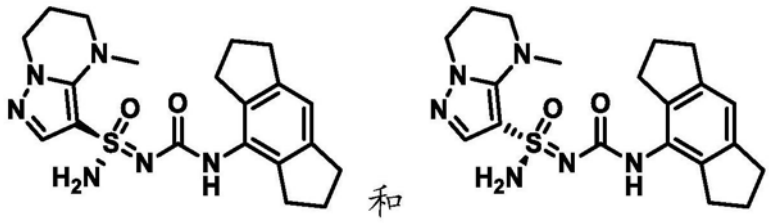
1H),4.43-4.05(m,4H),2.77(t,J=7.2Hz,4H),2.67(t,J=7.2Hz,4H),2.26(s,3H),2.20-2.10(m,1H),1.99-1.89(m,6H)。MS:m/z 445.1(M+H$^+$)。化合物109

[1782] 峰3:1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ=8.22(s,1H),7.52(s,1H),7.33(s,2H),6.86(s,1H),4.40-4.30(m,2H),4.26-4.04(m,2H),2.77(t,J=7.2Hz,4H),2.67(t,J=7.2Hz,4H),2.39(s,3H),2.22-2.14(m,1H),2.13-1.87(m,6H)。MS:m/z 445.1(M+H$^+$)。化合物110

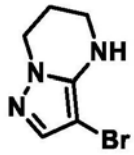
[1783] 峰4:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.18(s,1H),7.47(s,1H),7.21(s,2H),6.85(s,1H),4.30-4.03(m,4H),2.77(t,J=7.2Hz,4H),2.67(t,J=7.2Hz,4H),2.26(s,3H),2.19-2.08(m,1H),1.99-1.72(m,6H)。MS:m/z 445.1(M+H$^+$)。化合物106

[1784] 实例107和实例108

[1785] (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-磺酰亚胺酰胺:

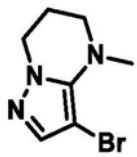
[1786] 

[1787] 步骤1-3-溴-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶的合成:

[1788] 

[1789] 在室温,向3-溴-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(5H)-羧酸叔丁酯(3.0g,9.93mmol)在DCM(33mL)中的溶液中加入TFA(6.6mL,88.56mmol)。1小时后,将反应混合物浓缩至干。将饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)加入粗残余物中。用EtOAc(20mL)萃取水层。合并的有机层用水(50mL)、盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到3-溴-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶(1.67g,收率:83%),为黄色油,其不经进一步纯化而直接用于下一步。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ=7.24(s,1H),4.11(t,J=6.0Hz,2H),4.03(s,1H),3.38(t,J=6.0Hz,2H),2.20-2.13(m,2H)。

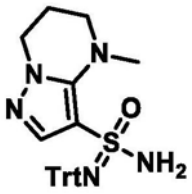
[1790] 步骤2-3-溴-4-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶的合成:

[1791] 

[1792] 在氮气氛下,在0℃,向NaH(60%,在矿物油中,554mg,13.86mmol)在DMF(21mL)中的溶液中加入3-溴-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶(1.4g,6.93mmol)。30分钟后,逐滴加入MeI(0.86mL,13.86mmol)。将反应物温热至室温。16小时后,加入饱和NH_4Cl水溶液(50ml)和EtOAc(100ml)。用EtOAc萃取水层。合并的有机层用水(100mL)、盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到3-溴-4-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶(1.3g,收率:87%),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ=7.22(s,1H),4.07(t,J=6.0Hz,2H),3.15-

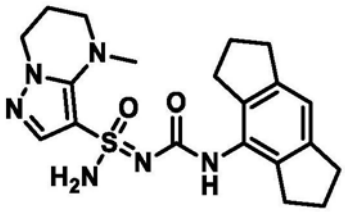
3.10(m,5H),2.19-2.09(m,2H)。

[1793] 步骤3-4-甲基-N'-三苯甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

[1794] 

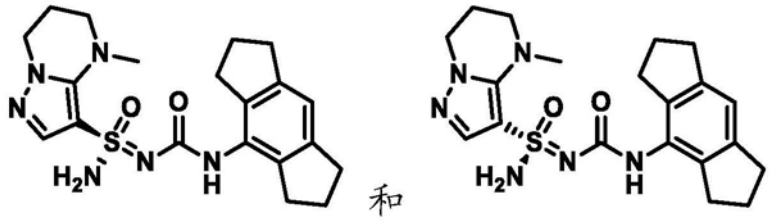
[1795] 在氮气氛下，在-78℃，向3-溴4-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶(1.1g，5.09mmol)在THF(24mL)中的溶液中逐滴加入n-BuLi(己烷中的2.5M溶液，2.5mL，6.29mmol)。1小时后，逐滴加入TrtNSO(1.86g,6.11mmol)在THF(4mL)中的溶液。将反应物在-78℃搅拌20分钟，然后将其置于0℃冰浴中，再搅拌10分钟。在0℃，逐滴加入次氯酸叔丁酯(0.7mL,6.19mmol)。20分钟后，将NH_3气体鼓泡通过混合物10分钟。将反应物温热至室温，并且再搅拌16小时。将反应混合物浓缩，并且粗残余物通过硅胶柱色谱法(50％的EtOAc在石油醚中)纯化，以得到4-甲基-N'-三苯甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-磺酰亚胺酰胺(480mg，收率：21％)，为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝7.46-7.41(m,6H)，7.16-7.10(m,6H)，7.07-7.02(m,3H)，6.73(s,1H)，6.41(s,2H)，3.80-3.70(m,2H)，3.27(s,3H)，3.02-2.99(m,2H)，1.94-1.85(m,2H)。

[1796] 步骤4～5-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

[1797] 

[1798] 使用关于(S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噻嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-磺酰亚胺酰胺(实例100和实例101)的制备描述的通用程序，将步骤3中的N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噻嗪-3-磺酰亚胺酰胺替换为4-甲基-N'-三苯甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-磺酰亚胺酰胺，制备N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-磺酰亚胺酰胺。

[1799] 步骤6-(S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-磺酰亚胺酰胺(实例107和实例108)的合成：

[1800] 

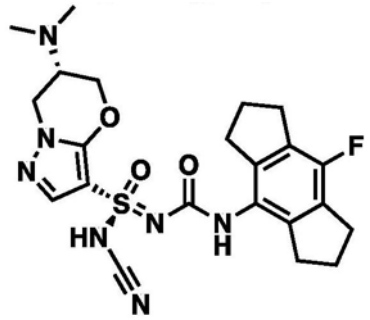
[1801] 将N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-磺酰亚胺酰胺(100mg,0.24mmol)通过手性SFC(Chiralpak AS(250mm*50mm,10um),超临界CO_2/MeOH+0.1%NH_4OH=70/30;70mL/min)分离,以得到(S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-磺酰亚胺酰胺(方法C,3.20min,峰1,27.2mg,收率:27%)和(R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-磺酰亚胺酰胺(方法C,3.37min,峰2,30.4mg,收率:30%),均为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。

[1802] 峰1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.23(s,1H),7.43(s,1H),7.27(s,2H),6.86(s,1H),3.96(t,J=6.0Hz,2H),3.27-3.21(m,5H),2.78(t,J=7.2Hz,4H),2.68(t,J=7.6Hz,4H),2.04-1.99(m,2H),1.97-1.88(m,4H)。MS:m/z415.1($M+H^+$)。

[1803] 峰2:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.23(s,1H),7.43(s,1H),7.27(s,2H),6.85(s,1H),3.95(t,J=6.0Hz,2H),3.27-3.20(m,5H),2.77(t,J=7.2Hz,4H),2.67(t,J=7.6Hz,4H),2.04-1.98(m,2H),1.96-1.87(m,4H)。MS:m/z415.1($M+H^+$)。

[1804] 实例111

[1805] (S,6S)-N-氰基-6-(二甲基氨基)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺,氨:

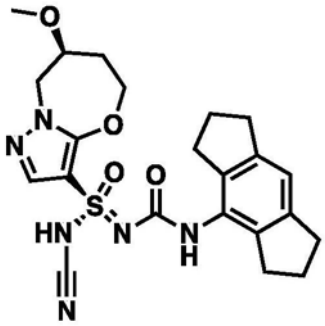
[1806] 

[1807] 使用关于(R,6S)-N-氰基-6-(二甲基氨基)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例104)的制备描述的通用程序,将步骤1中的(S,6S)-6-(二甲基氨基)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺替换为(R,6S)-6-(二甲基氨基)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺,制备(S,6S)-N-氰基-6-(二甲基氨基)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺,氨(单个的未知立体异构体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.76(s,1H),7.43(s,1H),7.20(s,1H),7.07(s,1H),6.94(s,1H),6.51(s,1H),4.72-4.08(m,4H),2.74(ddd,J=30.2,15.2,7.9Hz,8H),2.10-1.84(m,4H)。MS:m/z

488.2(M+H$^+$)。

[1808] 实例112

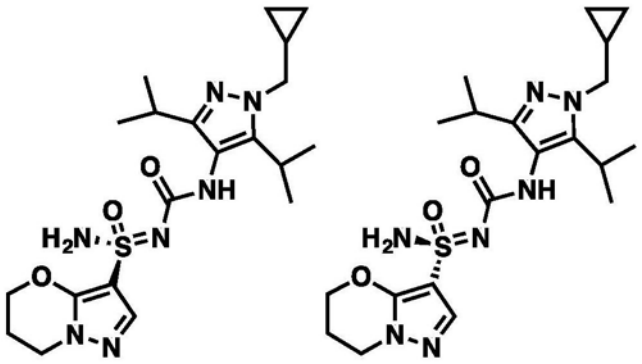
[1809] (R,7S)-N-氰基-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺,氨:

[1810] 

[1811] 使用关于(R,6S)-N-氰基-6-(二甲基氨基)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例104)的制备描述的通用程序,将步骤1中的(S,6S)-6-(二甲基氨基)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺替换为(S,7S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺,制备(R,7S)-N-氰基-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺,氨。单个的未知立体异构体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.85(s,1H),7.37(s,1H),7.20(s,1H),7.07(s,1H),6.95(s,1H),6.81(s,1H),4.43(ddd,J=14.5,5.5,1.4Hz,1H),4.31-4.11(m,2H),4.01(ddd,J=12.4,10.2,2.4Hz,1H),3.64(m,1H),2.86-2.59(m,8H),2.16(m,2H),1.91(p,J=7.5Hz,4H)。MS:m/z 471.2(M+H$^+$)。

[1812] 实例113和实例114

[1813] (S)-N'-((1-(环丙基甲基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((1-(环丙基甲基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺:

[1814] 

[1815] 使用关于(R)-N'-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S)-N'-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-

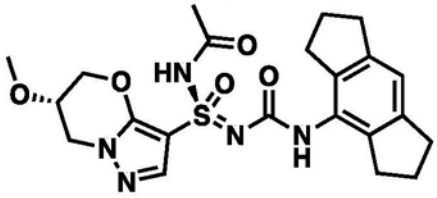
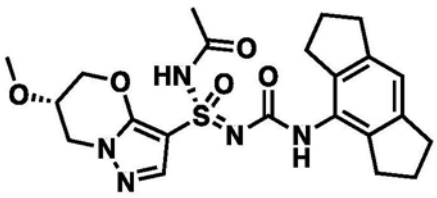
3-磺酰亚胺酰胺(实例96和实例97)的制备描述的通用程序,将步骤3中的碘乙烷替换为(溴甲基)环丙烷,制备(S)-N'-((1-(环丙基甲基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((1-(环丙基甲基基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺。在制备型HPLC和制备型SFC(步骤6)后,分离出绝对立体化学未知的两种异构体峰1(方法T,1.02min)和峰2(方法T,1.74min)。

[1816] 峰1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.52(s,1H),7.48(s,1H),7.22(s,2H),4.50-4.21(m,2H),4.09(t,J=6.1Hz,2H),3.79(d,J=6.7Hz,2H),2.82-2.64(m,2H),2.28-2.08(m,2H),1.17(d,J=7.1Hz,6H),1.09(dt,J=6.9,3.1Hz,7H),0.56-0.38(m,2H),0.38-0.22(m,2H)。MS:m/z 450.3($M+H^+$)。

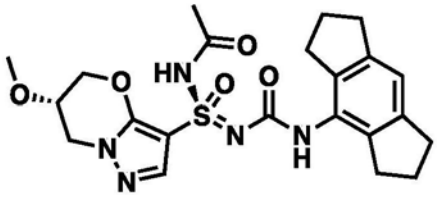
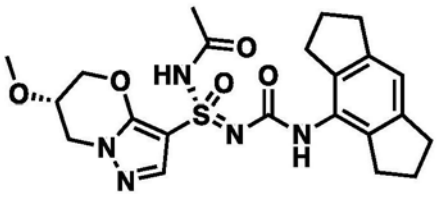
[1817] 峰2:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.52(s,1H),7.48(s,1H),7.21(s,2H),4.45-4.29(m,2H),4.09(t,J=6.1Hz,2H),3.79(d,J=6.7Hz,2H),2.80-2.63(m,2H),2.17(m,2H),1.18(m,6H),1.16-0.99(m,7H),0.54-0.38(m,2H),0.30(dt,J=4.9,2.9Hz,2H)。MS:m/z 450.2($M+H^+$)。

[1818] 实例115和实例116

[1819] N-((S,6S)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰基)乙酰胺和N-((R,6S)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰基)乙酰胺:

[1820]  和 

[1821] 步骤1-N-((S,6S)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰基)乙酰胺和N-((R,6S)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰基)乙酰胺(实例115和实例116)的合成:

[1822]  和 

[1823] 在0℃,向(6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(180mg,0.4171mmol)在二氯甲烷(8mL)中的溶液中加入三乙胺(1.16mL,8.343mmol)和乙酸酐(0.39mL,4.171mmol)。加入之后,将反应物缓慢温热至室温。1.5小时后,加入另外的三甲胺(1.16mL,8.343mmol)和乙酸酐(0.39mL,4.171mmol)。再搅拌1.5小时后,将反应混合物直接进行快速柱色谱法(二氧化硅,100%二氯甲烷,然后用DCM/MeOH/H_2O/NH_4OH(90/10/0.6/0.6)梯度洗脱),以得到所希望的产物。将该物质通过手性SFC(来自Regis Technologies(Morton Grove,IL)的

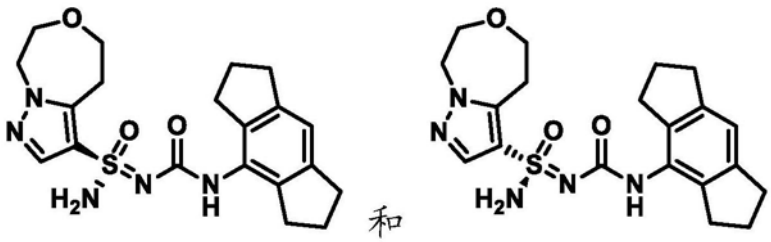
2.1x25.0cm(S,S)Whelk0-1柱,使用由CO_2和具有0.25%氢氧化铵的45%乙醇组成的等度方法,在100巴和25℃实施)进一步纯化,以得到N-((R,6S)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁唑-3-磺酰亚胺酰基)乙酰胺(峰1,方法W,1.3min,32mg,收率:16%)和N-((S,6S)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰基)乙酰胺(峰2,方法W,2.2min,13mg,收率:7%)。立体化学可任意分配给每个立体异构体。

[1824] 峰1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.12(s,1H),7.57-7.51(m,1H),7.46(dd,J=6.7,4.0Hz,1H),6.84(s,1H),4.54(d,J=11.5Hz,1H),4.29(d,J=11.5Hz,1H),4.23(dd,J=13.2,3.7Hz,1H),4.14(d,J=13.2Hz,1H),4.01(s,1H),3.35(d,J=1.4Hz,4H),2.77(t,J=7.4Hz,4H),2.69(t,J=7.2Hz,4H),1.99-1.89(m,4H),1.86(d,J=2.9Hz,3H)。MS:m/z 474.2(M+H$^+$)。化合物116

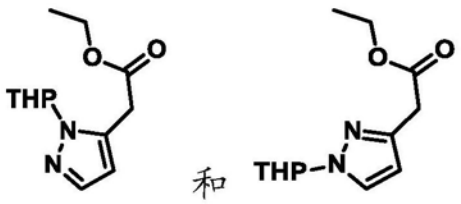
[1825] 峰2:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.70(s,1H),8.33(s,1H),7.79-7.51(m,1H),6.88(s,1H),4.61(d,J=11.8Hz,1H),4.33(d,J=11.7Hz,1H),4.26(dd,J=13.3,3.5Hz,1H),4.18(d,J=13.4Hz,1H),4.05(s,1H),3.36(s,3H),2.79(t,J=7.4Hz,4H),2.69(d,J=7.9Hz,4H),2.03-1.88(m,7H)。MS:m/z 474.2(M+H$^+$)。化合物115

[1826] 实例117和实例118

[1827] (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,5,7,8-四氢吡唑并[1,5-d][1,4]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,5,7,8-四氢吡唑并[1,5-d][1,4]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺:

[1828] 

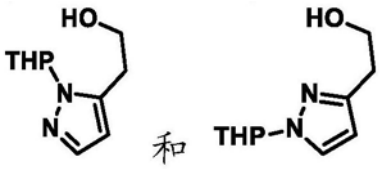
[1829] 步骤1-2-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)乙酸乙酯和2-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)乙酸乙酯的合成:

[1830] 

[1831] 在室温,向2-(1H-吡唑-5-基)乙酸乙酯(10.0g,64.86mmol)在DCM(300mL)中的溶液中加入3,4-二氢-2H-吡喃(11g,129.73mmol)和TsOH(3.21g,16.86mmol)。16小时后,将反应混合物浓缩,并将粗残余物通过硅胶柱色谱法(0-50%的EtOAc在石油醚中)纯化,以得到2-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)乙酸乙酯和2-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)乙酸乙酯的混合物(12g,收率:77.6%),为无色油。MS:m/z 239.2(M+H$^+$)。

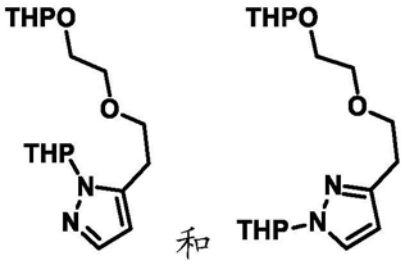
[1832] 步骤2-2-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)乙醇和2-(1-(四氢-2H-吡喃-

2-基)-1H-吡唑-3-基)乙醇的合成：

[1833] 

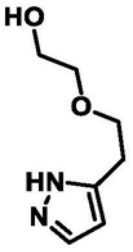
[1834] 在0℃，向$LiAlH_4$(5.2g，151.08mmol)在THF(100mL)中的悬浮液中逐滴加入2-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)乙酸乙酯和2-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)乙酸乙酯(12g，50.36mmol)在THF(100mL)中的溶液。加入后，将反应混合物温热至室温。3消失后，将反应物冷却至0℃，并缓慢加入饱和Na_2SO_4水溶液以淬灭反应。混合物经Na_2SO_4干燥。通过过滤移除固体，并将滤液浓缩至干，以得到2-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)乙醇和2-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)乙醇的混合物(7g，粗制)，其不经进一步纯化即用于下一步。MS:m/z 197.0(M+H$^+$)。

[1835] 步骤3-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧)乙氧基)乙基)-1H-吡唑和1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-3-(2-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧)乙氧基)乙基)-1H-吡唑的合成：

[1836] 

[1837] 在0℃，向2-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)乙醇和2-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)乙醇(7g，35.67mmol)在DMF(150mL)中的溶液中加入NaH(60％，在矿物油中，2.1g，53.5mmol)。30分钟后，加入2-(2-溴乙氧基)四氢吡喃(22.3g，107.01mmol)。将反应物温热至室温。32小时后，用饱和NH_4Cl水溶液(50mL)淬灭反应物。将水层用DCM(3x300mL)萃取。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩至干。将粗残余物通过硅胶柱色谱法(0-30％的EtOAc在石油醚中)纯化，以得到1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧)乙氧基)乙基1)-1H-吡唑和1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-3-(2-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧)乙氧基)乙基)-1H-吡唑的混合物(4.8g，收率：41％)，为无色油。MS:m/z 325.1(M+H$^+$)。

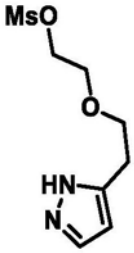
[1838] 步骤4-2-(2-(1H-吡唑-5-基)乙氧基)乙醇的合成：

[1839] 

[1840] 在0℃，向1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧)乙氧基)乙基)-1H-吡唑和1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-3-(2-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧)乙氧基)乙基)-1H-吡唑(4.8g，7.4mmol)在EtOH(80mL)中的溶液中加入浓HCl(7.0mL，84mmol)。加入

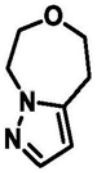
后，将反应物温热至30℃。16小时后，将反应物浓缩至干。将饱和$NaHCO_3$水溶液加入粗残留物中，以将溶液调节至pH＝8。用DCM(50mL x3)萃取所得混合物。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩至干。将粗残余物通过硅胶柱色谱法(MeOH/DCM＝1:10)纯化，以得到2-(2-(1H-吡唑-5-基)乙氧基)乙醇(2g，收率：86％)，为无色油。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ＝12.45(s，1H)，7.50-7.20(m，1H)，6.07(s，1H)，4.62(s，1H)，3.61(t，J＝7.2Hz，2H)，3.52-3.46(m，2H)，3.44-3.40(m，2H)，2.83-2.74(m，2H)。

[1841] 步骤5-甲磺酸2-(2-(1H-吡唑-5-基)乙氧基)乙酯的合成：

[1842] 

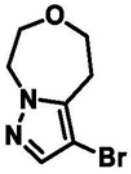
[1843] 在0℃，向2-(2-(1H-吡唑-5-基)乙氧基)乙醇(2.0g，12.81mmol)和三乙胺(5.3mL，38.42mmol)在DCM(60mL)中的溶液中加入MsCl(1.0mL，12.81mmol)。1小时后，加入水(2mL)。用DCM(50mL x3)萃取水层。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩至干。将粗残余物通过硅胶柱色谱法(0-5％的MeOH在DCM中)纯化，以得到甲磺酸2-(2-(1H-吡唑-5-基)乙氧基)乙酯(1.1g，收率：26％)，为无色油。MS：m/z 234.9(M+H$^+$)。

[1844] 步骤6-4,5,7,8-四氢吡唑并[1,5-d][1,4]氧氮杂环庚烷的合成：

[1845] 

[1846] 在0℃，向甲磺酸2-(2-(1H-吡唑-5-基)乙氧基)乙酯(1.1g，4.7mmol)在DMF(18mL)中的溶液中加入NaH(60％，在矿物油中，226mg，5.63mmol)。将反应混合物温热至室温。12小时后，将反应物冷却至0℃，并加入饱和NH_4Cl水溶液(3mL)。将反应混合物浓缩至干，并且粗残余物通过硅胶柱色谱法(0-20％的EtOAc在石油醚中)纯化，以得到4,5,7,8-四氢吡唑并[1,5-d][1,4]氧氮杂环庚烷(480mg，收率：70％)，为无色油。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：δ＝7.33(d，J＝1.6Hz，1H)，6.05(d，J＝1.6Hz，1H)，4.45-4.42(m，2H)，3.90-3.87(m，2H)，3.86-3.83(m，2H)，3.01-2.98(m，2H)。

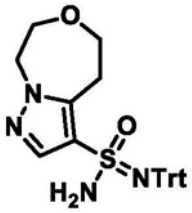
[1847] 步骤7-3-溴-4,5,7,8-四氢吡唑并[1,5-d][1,4]氧氮杂环庚烷的合成：

[1848] 

[1849] 在0℃，向4,5,7,8-四氢吡唑并[1,5-d][1,4]氧氮杂环庚烷(480mg，3.47mmol)在MeCN(15mL)中的溶液中加入NBS(618mg，3.47mmol)。将反应物温热至室温。1小时后，将反应混合物浓缩，并且残余物通过硅胶柱色谱法(0-30％的EtOAc在石油醚中)纯化，以得到3-溴-4,5,7,8-四氢吡唑并[1,5-d][1,4]氧氮杂环庚烷(420mg，收率：56％)，为白色固体。^{1}H

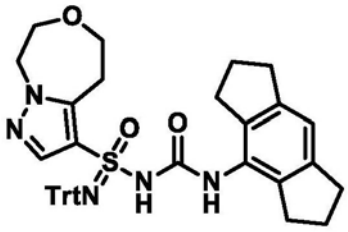
NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ=7.35(s,1H),4.43(t,J=4.0Hz,2H),3.90-3.84(m,4H),2.99(t,J=4.8Hz,2H)。

[1850] 步骤8-N'-三苯甲基-4,5,7,8-四氢吡唑并[1,5-d][1,4]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺的合成:

[1851] 

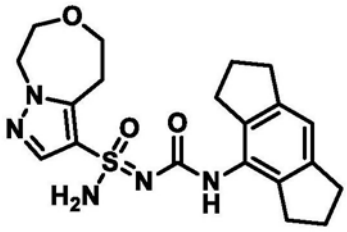
[1852] 在氮气氛下,在-78℃,向3-溴-4,5,7,8-四氢吡唑并[1,5-d][1,4]氧氮杂环庚烷(200mg,0.92mmol)在THF(4mL)中的溶液中逐滴加入n-BuLi(己烷中的2.5M溶液,0.41mL,1.01mmol)。1小时后,逐滴加入TrtNSO(310mg,1.01mmol)在THF(1mL)中的溶液。将反应物在-78℃搅拌30分钟,然后将其置于0℃冰浴中,再搅拌10分钟。在0℃,逐滴加入次氯酸叔丁酯(0.11mL,0.99mmol)。30分钟后,将NH_3气体鼓泡通过混合物10分钟。将反应物温热至室温,并且再搅拌16小时。将反应混合物浓缩,并且粗残余物通过硅胶柱色谱法(0-80%的EtOAc在石油醚中)纯化,以得到N'-三苯甲基-4,5,7,8-四氢吡唑并[1,5-d][1,4]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(200mg,收率:34%),为白色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.42-7.30(m,6H),7.18-7.12(m,6H),7.10-7.07(m,4H),6.5(s,2H),4.25-4.19(m,2H),3.71-3.59(m,4H),3.08-3.03(m,2H)。

[1853] 步骤9-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基-4,5,7,8-四氢吡唑并[1,5-d][1,4]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺的合成:

[1854] 

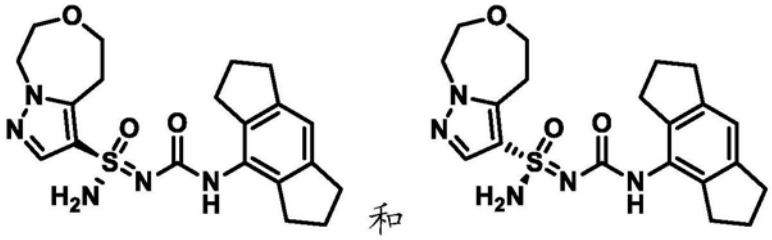
[1855] 在0℃,在搅拌下,向N'-三苯甲基-4,5,7,8-四氢吡唑并[1,5-b][1,4]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(100mg,0.22mmol)在THF(5mL)中的溶液中加入MeONa(24mg,0.44mmol)。15分钟后,加入4-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(52mg,0.26mmol),并将反应混合物温热至室温。16小时后,加入MeOH(1mL)并将反应物浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱法(0-5%的MeOH在DCM中)纯化,以得到N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基-4,5,7,8-四氢吡唑并[1,5-d][1,4]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(100mg,收率:70%),为白色固体。

[1856] 步骤10-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,5,7,8-四氢吡唑并[1,5-d][1,4]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺的合成:

[1857] 

[1858] 在0℃，向N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-N'-三苯甲基-4,5,7,8-四氢吡唑并[1,5-d][1,4]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(200mg，0.3mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入$MeSO_3H$(6滴)。加入后，将反应物温热至室温。1小时后，通过加入饱和$NaHCO_3$水溶液将反应物调节至pH＝8。将反应物浓缩至干，并且粗残余物通过硅胶柱色谱法(0-2％的MeOH在DCM中)纯化，以得到N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,5,7,8-四氢吡唑并[1,5-d][1,4]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(100mg，收率：79％)，为白色固体。MS:m/z 416.1($M+H^+$)。

[1859] 步骤11-(S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,5,7,8-四氢吡唑并[1,5-d][1,4]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,5,7,8-四氢吡唑并[1,5-d][1,4]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(实例117和实例118)的合成：

[1860] 

[1861] 将N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,5,7,8-四氢吡唑并[1,5-d][1,4]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(100mg，0.24mmol)使用手性SFC(Chiralpak AD(250mm*50mm，10um)，超临界CO_2/EtOH+0.1％NH_4OH＝45/55;80mL/min)分离，以得到(S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,5,7,8-四氢吡唑并[1,5-d][1,4]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(方法E，2.30min，峰1，12.9mg，收率：12％)，为白色，和(R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,5,7,8-四氢吡唑并[1,5-d][1,4]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(方法E，2.92min，峰2，11.8mg，收率：11％)，均为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。

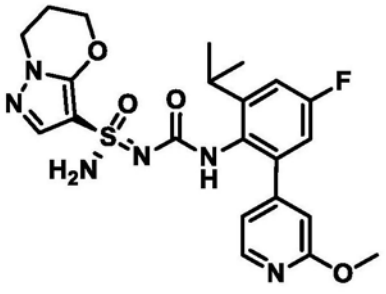
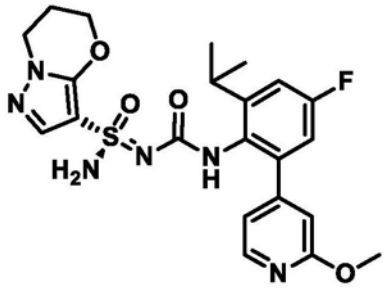
[1862] 峰1：^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ＝8.17(s，1H)，7.62(s，1H)，7.32(s，2H)，6.85(s，1H)，4.47-4.38(m，2H)，3.78-3.66(m，4H)，3.21-3.16(m，2H)，2.76(t，J＝7.2Hz，4H)，2.64(t，J＝7.2Hz，4H)，1.96-1.88(m，4H)。MS:m/z416.1($M+H^+$)。

[1863] 峰2：^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ＝8.20(s，1H)，7.63(s，1H)，7.38(s，2H)，6.85(s，1H)，4.43(t，J＝4.0Hz，2H)，3.80-3.64(m，4H)，3.29-3.28(m，1H)，3.23-3.14(m，1H)，2.76(t，J＝7.2Hz，4H)，2.64(t，J＝6.8Hz，4H)，1.99-1.86(m，4H)。MS:m/z 416.1($M+H^+$)。

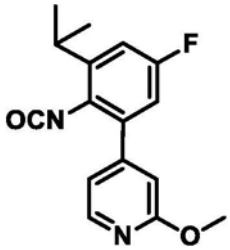
[1864] 实例119和实例120

[1865] (S)-N'-((4-氟-2-二异丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((4-氟-2-二异丙基-6-(2-甲

氧基吡啶-4-基)苯基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺：

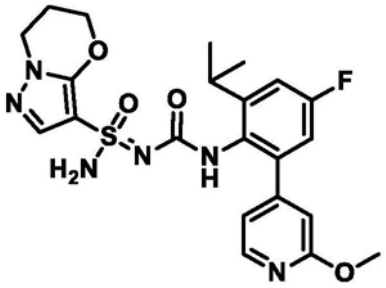
[1866]  和 

[1867] 步骤1-4-(5-氟-2-异氰酸基-3-异丙基苯基)-2-甲氧基吡啶的合成：

[1868] 

[1869] 在氮气氛下，在室温，向4-氟-2-异丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯胺(如WO2019008025中所报导的合成，240mg，0.92mmol)和三乙胺(0.35mL，2.49mmol)在THF(12mL)中的溶液中加入三光气(109mg，0.37mmol)。将混合物加热至70℃。1小时后，将反应物冷却至室温，并通过硅胶垫过滤。硅胶垫用THF(5mL x3)洗涤。含有4-(5-氟-2-异氰酸基-3-异丙基苯基)-2-甲氧基吡啶的滤液直接作为THF溶液用于下一步。

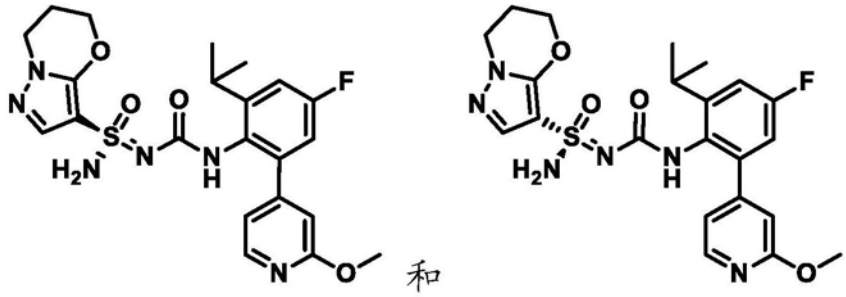
[1870] 步骤2-N'-((4-氟-2-异丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

[1871] 

[1872] 使用关于(S)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例102和实例103)的制备描述的通用程序，将步骤1中的3-异氰酸基-2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶替换为4-(5-氟-2-异氰酸基-3-异丙基苯基)-2-甲氧基吡啶，制备N'-((4-氟-2-异丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺。

[1873] 步骤3-(S)-N'-((4-氟-2-二异丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((4-氟-2-二异丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺

酰亚胺酰胺(实例119和实例120)的合成：

[1874] 

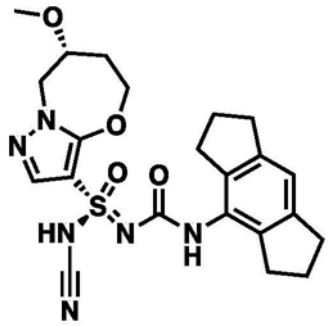
[1875] 将N'-((4-氟-2-二异丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(107mg,0.22mmol)通过手性SFC(Chiralpak IC(250mm*30mm,10um),CO_2/EtOH+0.1%NH_4OH=40/60;80mL/min)分离,以得到(S)-N'-((4-氟-2-二异丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法L,3.63min,峰1,32mg,收率:29%)和(R)-N'-((4-氟-2-二异丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法L,6.88min,峰2,38mg,收率:34%),均为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。

[1876] 峰1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.18-8.10(m,2H),7.27(s,1H),7.18-7.12(m,3H),7.00-6.90(m,2H),6.79(s,1H),4.36-4.30(m,2H),4.09(t,J=6.4Hz,2H),3.87(s,3H),3.15-3.08(m,1H),2.20-2.12(m,2H),1.11-1.05(m,6H)。MS:m/z 489.1($M+H^+$)。

[1877] 峰2:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.16-8.08(m,2H),7.27(s,1H),7.20-7.10(m,3H),7.00-6.90(m,2H),6.79(s,1H),4.38-4.31(m,2H),4.10(t,J=6.4Hz,2H),3.87(s,3H),3.15-3.06(m,1H),2.20-2.12(m,2H),1.13-1.06(m,6H)。MS:m/z 489.1($M+H^+$)。

[1878] 实例121

[1879] (S,7R)-N-氰基-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺,氨：

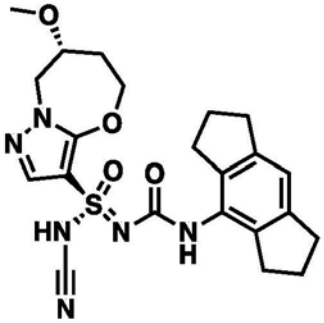
[1880] 

[1881] 使用关于(R,6S)-N-氰基-6-(二甲基氨基)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例104)的制备描述的通用程序,将步骤1中的(S,6S)-6-(二甲基氨基)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺替换为(R,7R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺,制备(S,7R)-N-氰基-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑

并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺,氨(单个的未知立体异构体)。^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ7.86(s,1H),7.39(s,1H),7.21(s,1H),7.08(s,1H),6.96(s,1H),6.82(s,1H),4.44(ddd,J=14.5,5.5,1.4Hz,1H),4.27-4.13(m,2H),4.02(ddd,J=12.4,10.2,2.4Hz,1H),3.65(q,J=4.3,3.1Hz,1H),3.27(s,3H),2.87-2.61(m,8H),2.15(ddd,J=16.7,7.9,3.7Hz,2H),2.03-1.81(m,4H)。MS:m/z 471.2(M+H$^+$)。

[1882] 实例122

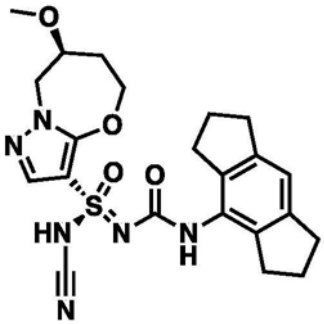
[1883] (R,7R)-N-氰基-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺,氨:

[1884] 

[1885] 使用关于(R,6S)-N-氰基-6-(二甲基氨基)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例104)的制备描述的通用程序,将步骤1中的(S,6S)-6-(二甲基氨基)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺替换为(S,7R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺,制备(R,7R)-N-氰基-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺,氨(单个的未知立体异构体)。^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ7.83(s,1H),7.41(s,1H),7.20(s,1H),7.07(s,1H),6.94(s,1H),6.82(s,1H),4.51-4.37(m,1H),4.28-4.15(m,2H),4.10(ddd,J=12.3,8.4,4.0Hz,1H),3.65(q,J=4.5Hz,1H),3.27(s,3H),2.76(m,4H),2.72-2.57(m,4H),2.14(dt,J=8.3,3.8Hz,2H),2.01-1.84(m,4H)。MS:m/z 471.2(M+H$^+$)。

[1886] 实例123

[1887] (S,7S)-N-氰基-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺,氨:

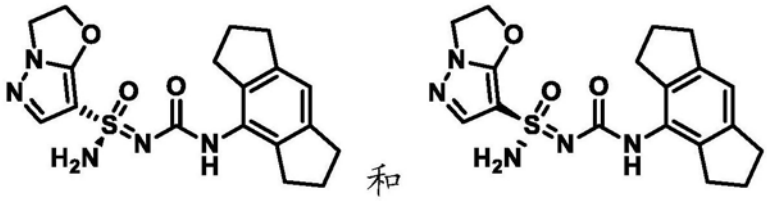
[1888] 

[1889] 使用关于(R,6S)-N-氰基-6-(二甲基氨基)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例

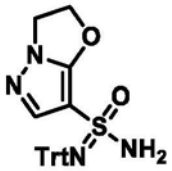
104)的制备描述的通用程序,将步骤1中的(S,6S)-6-(二甲基氨基)-N'-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺替换为(R,7S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺,制备(S,7S)-N-氰基-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺,氨(单个的未知立体异构体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.80(s,1H),7.39(s,1H),7.20(s,1H),7.07(s,1H),6.94(s,1H),6.81(s,1H),4.44-4.37(m,1H),4.26-4.15(m,2H),4.09(ddd,J=12.3,8.6,3.9Hz,1H),3.27(s,3H),2.76(m,4H),2.68(m,4H),2.14(dt,J=8.9,4.1Hz,2H),2.02-1.80(m,4H)。MS:m/z 471.2(M+H$^+$)。

[1890] 实例124和实例125

[1891] (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺和(S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺:

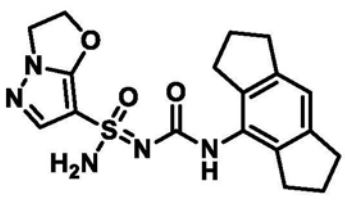
[1892] 

[1893] 步骤1-N'-三苯甲基-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺的合成:

[1894] 

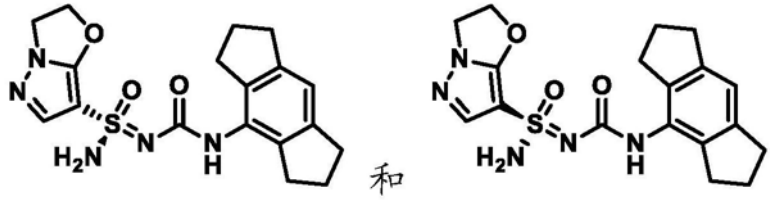
[1895] 在N_2气氛下,在-78℃,向7-溴-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑(200mg,1.06mmol)在THF(6mL)中的溶液中逐滴加入n-BuLi(己烷中的2.5M溶液,0.51mL,1.27mmol)。1小时后,逐滴加入TrtNSO(388mg,1.27mmol)在THF(1mL)中的溶液。将反应物在-78℃搅拌20分钟,然后将其置于0℃冰浴中,再搅拌10分钟。在0℃,逐滴加入次氯酸叔丁酯(0.15mL,1.33mmol)。20分钟后,将NH_3气体鼓泡通过混合物10分钟。将反应物温热至室温,并且再搅拌16小时。将反应混合物浓缩,并且粗残余物通过硅胶柱色谱法(0-2%的MeOH在DCM中)纯化,以得到N'-三苯甲基-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺(140mg,收率:31%),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.43(d,J=7.6Hz,6H),7.22-7.13(m,6H),7.13-7.06(m,3H),7.04(s,1H),6.38(s,2H),5.03(t,J=8.0Hz,2H),4.18-4.07(m,2H)。

[1896] 步骤2~3-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺的合成:

[1897] 

[1898] 使用关于(S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噻嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噻嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例100和实例101)的制备描述的通用程序,将步骤3中的N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噻嗪-3-磺酰亚胺酰胺替换为N'-三苯甲基-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺,制备N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢咪唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺。

[1899] 步骤4-(R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺和(S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺(实例124和实例125)的合成:

[1900]  和

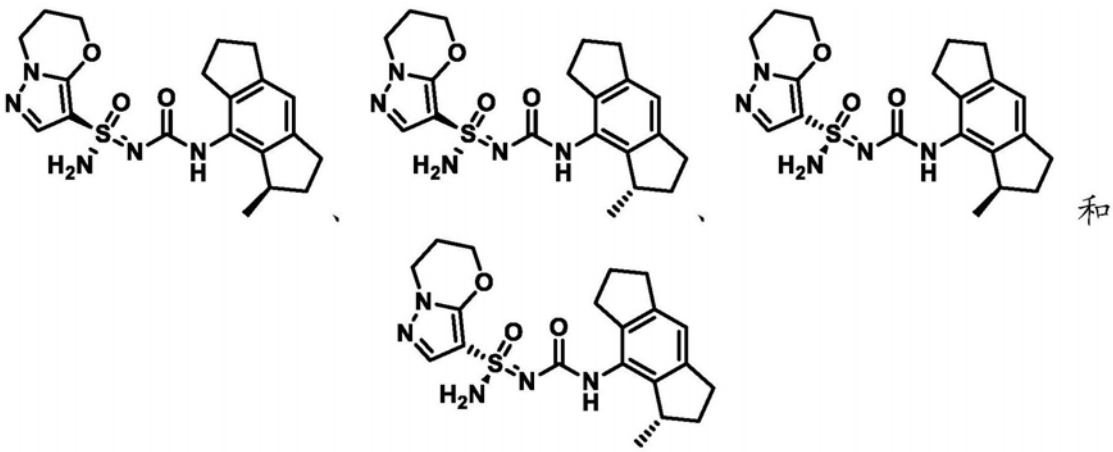
[1901] 将N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺(53mg,0.14mmol)通过手性SFC(Chiralcel OD(250mm*30mm,5um);超临界CO_2/MeOH+0.1%NH_4OH=40/60;50mL/min)纯化,以得到(R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺(方法M,5.71min,峰1,4.8mg,收率:9%)和(S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺(方法M,6.07min,峰2,6.3mg,收率:11%),均为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。

[1902] 峰1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.21(s,1H),7.54(s,1H),7.33(s,2H),6.86(s,1H),5.23-5.16(m,2H),4.34(t,J=8.4Hz,2H),2.78(t,J=7.2Hz,4H),2.72-2.66(m,4H),1.99-1.89(m,4H)。MS:m/z 388.1($M+H^+$)。

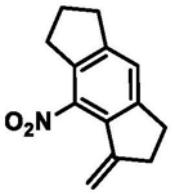
[1903] 峰2:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.20(s,1H),7.54(s,1H),7.33(s,2H),6.86(s,1H),5.23-5.16(m,2H),4.33(t,J=8.4Hz,2H),2.77(t,J=7.2Hz,4H),2.70-2.64(m,4H),1.99-1.89(m,4H)。MS:m/z 388.0($M+H^+$)。

[1904] 实例126、实例127、实例128和实例129

[1905] (S)-N'-((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺、(S)-N'-((S)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺、(R)-N'-((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((S)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺:

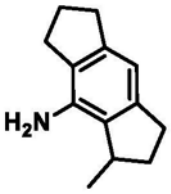
[1906]  和

[1907] 步骤1-亚甲基-8-硝基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省的合成：

[1908] 

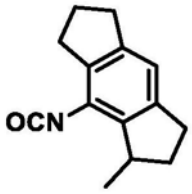
[1909] 在氮气氛下，在0℃，向甲基三苯基溴化鏻(18.5g，51.8mmol)在THF(180mL)中的溶液中逐滴加入t-BuOK(THF中的1.0M溶液，41.4mL，41.48mmol)。2小时后，逐滴加入8-硝基-3,5,6,7-四氢-2H-s-引达省-1-酮(4.5g，20.7mmol)在THF(27mL)中的溶液。加入后，将反应物温热至室温。16小时后，用水(80mL)淬灭反应物。用EtOAc(100mL x2)萃取水层。合并的有机层用盐水(80mL x2)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱法(2%的EtOH在石油醚中)纯化，以得到亚甲基-8-硝基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(2.1g，47%收率)，为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：δ＝7.23(s,1H)，5.24(s,1H)，5.20(s,1H)，2.97-2.91(m,6H)，2.89-2.83(m,2H)，2.21-2.10(m,2H)。

[1910] 步骤2-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺的合成：

[1911] 

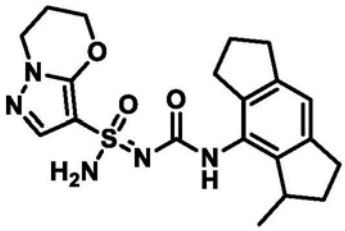
[1912] 在氢气氛(15psi)下，将亚甲基-8-硝基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(2.1g，9.76mmol)和10％钯碳(1.04g，0.98mmol)在EtOH(147mL)中的混合物在室温搅拌。16小时后，将反应混合物通过硅藻土垫过滤。将滤液浓缩，并将粗残余物通过硅胶柱色谱法(0-10％的EtOH在石油醚中)纯化，以得到3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺(800mg，44％收率)，为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：δ＝6.61(s,1H)，3.53(s,2H)，3.24-3.14(m,1H)，3.06-2.93(m,1H)，2.91-2.83(m,2H)，2.80-2.62(m,3H)，2.35-2.23(m,1H)，2.17-2.06(m,2H)，1.83-1.73(m,1H)，1.21(d,J＝6.8Hz,3H)。

[1913] 步骤3-8-异氰酸基-1-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省的合成：

[1914] 

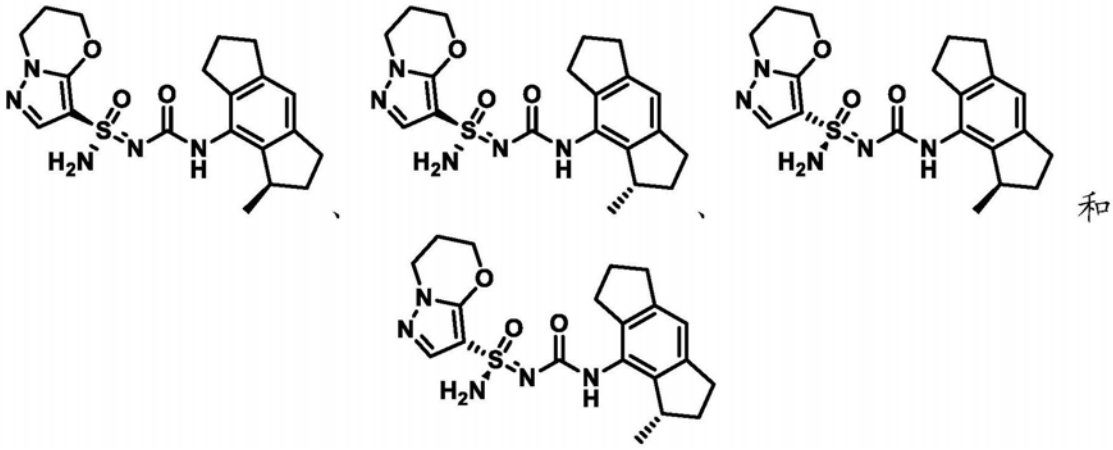
[1915] 在氮气氛下，在室温，向3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺(306mg，1.63mmol)和三乙胺(0.61mL，4.41mmol)在THF(20mL)中的溶液中加入三光气(194mg，0.65mmol)。将反应物在70℃搅拌1小时。冷却至室温后，将反应混合物通过硅胶垫过滤。硅胶垫用THF(5mL x3)洗涤。含有8-异氰酸基-1-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省的滤液作为THF溶液直接用于下一步。

[1916] 步骤4～5-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

[1917] 

[1918] 使用关于(S)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例102和实例103)的制备描述的通用程序，将步骤1中的3-异氰酸基-2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶替换为8-异氰酸基-1-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省，制备N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺。

[1919] 步骤6-(S)-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺、(S)-N'-(((S)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺、(R)-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-(((S)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例126、实例127、实例128和实例129)的合成：

[1920]  和

[1921] 将N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(116mg,0.28mmol)通过手性SFC(Chiralpak AD(250mm*50mm,10um),超临界CO_2/EtOH+0.1%NH_4OH=65/35;70mL/min)分离,以得到(S)-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法I,2.58min,峰1,7mg,收率:6%)、(S)-N'-(((S)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法I,3.30min,峰2,7mg,收率:6%)、(R)-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法I,3.86min,峰3,9mg,收率:7%)和(R)-N'-(((S)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法I,4.32min,峰4,8mg,收率:6%),全部为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。

[1922] 峰1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.08(s,1H),7.49(s,1H),7.19(s,2H),6.83(s,1H),4.40-4.33(m,2H),4.09(t,J=6.0Hz,2H),2.88-2.60(m,7H),2.18-2.05(m,3H),1.97-1.85(m,2H),1.60-1.52(m,1H),1.03(d,J=6.8Hz,3H)。MS:m/z 416.1(M+H$^+$)。

[1923] 峰2:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.10(s,1H),7.49(s,1H),7.18(s,2H),6.84(s,1H),4.40-4.35(m,2H),4.10(t,J=6.0Hz,2H),2.85-2.60(m,7H),2.19-2.06(m,3H),1.95-1.85(m,2H),1.58-1.52(m,1H),1.04(d,J=6.8Hz,3H)。MS:m/z 416.2(M+H$^+$)。

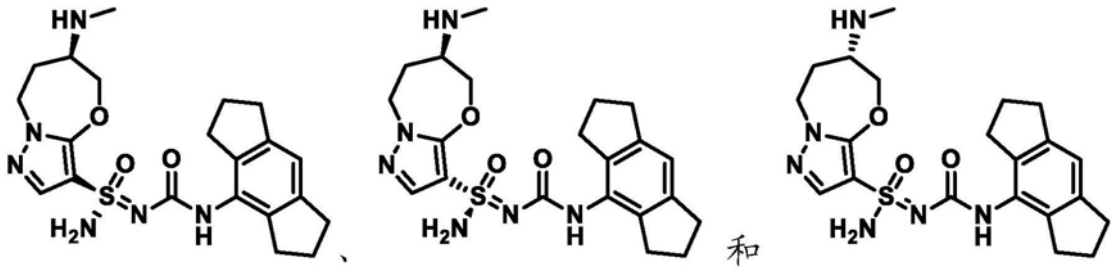
[1924] 峰3:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.09(s,1H),7.49(s,1H),7.18(s,2H),6.84(s,1H),4.40-4.33(m,2H),4.10(t,J=6.0Hz,2H),2.85-2.60(m,7H),2.19-2.09(m,3H),1.95-1.85(m,2H),1.60-1.52(m,1H),1.04(d,J=6.8Hz,3H)。MS:m/z 416.1(M+H$^+$)。

[1925] 峰4:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.09(s,1H),7.49(s,1H),7.22(s,2H),6.84(s,1H),4.40-4.34(m,2H),4.09(t,J=6.0Hz,2H),2.86-2.60(m,7H),2.16-2.07(m,3H),1.97-1.89(m,2H),1.58-1.52(m,1H),1.1.03(d,J=6.8Hz,3H)。MS:m/z 416.1(M+H$^+$)。

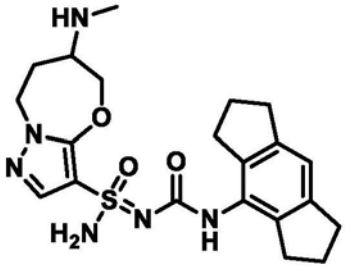
[1926] 实例130、实例131和实例132

[1927] (S,6R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺、(R,6R)-N'-((1,2,3,5,6,7--六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺和(6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨

基甲酰基)-6-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺：

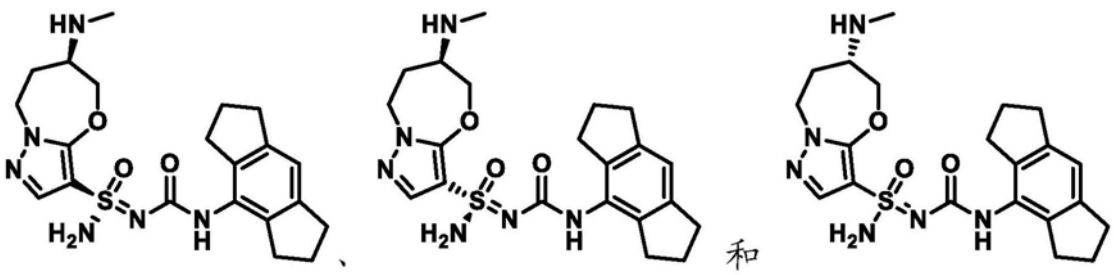
[1928] 

[1929] 步骤1～8-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

[1930] 

[1931] 使用关于(S,7S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺、(R,7S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺、(S,7R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺和(R,7R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(实例105、实例106、实例109和实例110)的制备描述的通用程序，将步骤1中的7-(苄氧基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷替换为6-(苄氧基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷，制备N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺。

[1932] 步骤9-(S,6R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺、(R,6R)-N'-((1,2,3,5,6,7--六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺和(6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(实例130、实例131和实例132)的合成：

[1933] 

[1934] 将N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(72mg,0.16mmol)通过手性SFC(Chiralpak AD(250mm*30mm,5um);超临界CO_2/EtOH+0.1%NH_4OH=40/60;60mL/min)分离,以得到(S,6R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(方法N,6.56min,峰1,11.2mg,收率:16%)、(R,6R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(方法N,7.11min,峰2,2.9mg,收率4%)和(6S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b][1,3]氧氮杂环庚烷-3-磺酰亚胺酰胺(方法N,7.37min,峰3,4.3mg,收率:6%),全部为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。

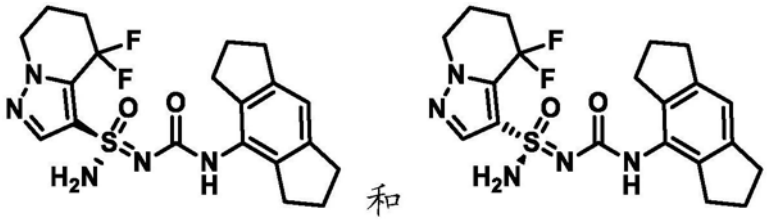
[1935] 峰1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.23(s,1H),7.50(s,1H),7.31(s,2H),6.85(s,1H),4.39-4.29(m,1H),4.20-4.14(m,1H),4.11-4.01(m,1H),3.94-3.82(m,1H),2.92-1.86(s,1H),2.77(t,J=7.2Hz,4H),2.68-2.65(m,4H),2.33(s,3H),1.97-1.85(m,5H),1.74-1.60(m,1H)。MS:m/z 445.1(M+H$^+$)。

[1936] 峰2:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.24(s,1H),7.51(s,1H),7.32(s,2H),6.86(s,1H),4.41-4.32(m,1H),4.26-4.19(m,1H),4.14-4.03(m,1H),3.97-3.85(m,1H),2.95-2.90(m,1H),2.78(t,J=7.2Hz,4H),2.69-2.66(m,4H),2.37(s,3H),1.98-1.88(m,5H),1.77-1.64(m,1H)。MS:m/z 445.3(M+H$^+$)。

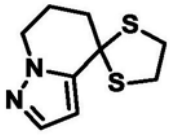
[1937] 峰3:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.25(s,1H),7.50(s,1H),7.31(s,2H),6.85(s,1H),4.41-4.30(m,1H),4.23-4.13(m,1H),4.10-4.00(m,1H),3.91-3.77(m,1H),2.92-1.86(s,1H),2.78(t,J=7.2Hz,4H),2.68-2.64(m,4H),2.33(s,3H),1.99-1.87(m,5H),1.76-1.62(m,1H)。MS:m/z 445.2(M+H$^+$)。

[1938] 实例133和实例134

[1939] (S)-4,4-二氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-4,4-二氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-磺酰亚胺酰胺:

[1940] 

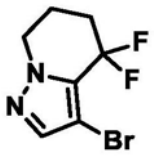
[1941] 步骤1-6',7'-二氢-5'H-螺[[1,3]二硫戊环-2,4'-吡唑并[1,5-a]吡啶]的合成:

[1942] 

[1943] 在室温,向6,7-二氢-5H-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-酮(4.0g,29.4mmol)在DCM(168mL)中的溶液中加入1,2-乙二醇(3.7mL,44.0mmol)和三氟化硼-乙酸络合物(6.1mL,43.8mmol)。48小时后,用水(200mL)淬灭反应物。用DCM(200mL x3)萃取水层。合并的有机层

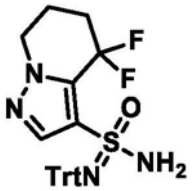
用水(200mL)、盐水(200mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱法(0-20％的EtOAc在石油醚中)纯化，以得到6',7'-二氢-5'H-螺[[1,3]二硫戊环-2,4'-吡唑并[1,5-a]吡啶](4.2g，收率：67％)，为浅黄色油。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝7.43(d,J＝2.0Hz,1H),6.40(d,J＝2.0Hz,1H),4.18(t,J＝6.0Hz,2H),3.58-3.53(m,2H),3.48-3.34(m,2H),2.42(t,J＝6.0Hz,2H),2.28-2.22(m,2H)。MS：m/z 212.9($M+H^+$)。

[1944] 步骤2-3-溴-4,4-二氟-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶的合成：

[1945] 

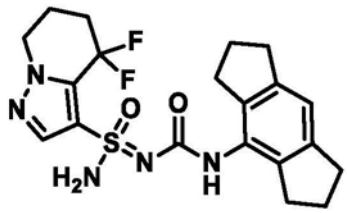
[1946] 在-78℃，向1,3-二溴-5,5-二甲基-2,4-咪唑烷二酮(23.0g，80.4mmol)在DCM(46mL)中的溶液中逐滴加入HF·吡啶(38mL，421.8mmol)，之后加入6',7'-二氢-5'H-螺[[1,3]二硫戊环-2,4'-吡唑并[1,5-a]吡啶](4.2g，19.8mmol)。4小时后，将反应物温热至0℃，再搅拌1小时。用水(100mL)淬灭反应物。将水层用DCM(2x100mL)萃取。合并的有机层用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱法(0-20％的EtOAc在石油醚中)纯化，以得到3-溴-4,4-二氟-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶(3.13g，收率：67％)，为黄色油。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝7.48(s,1H),4.20(t,J＝6.0Hz,2H),2.43-2.34(m,2H),2.27-2.21(m,2H)。MS：m/z 236.9($M+H^+$)。

[1947] 步骤3-4,4-二氟-N'-三苯甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

[1948] 

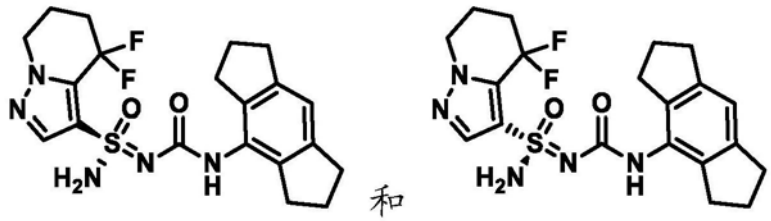
[1949] 在氮气氛下，在-78℃，向3-溴-4,4-二氟-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶(400mg，1.69mmol)在THF(8mL)中的溶液中逐滴加入n-BuLi(已烷中的2.5M溶液，0.84mL，2.1mmol)。1小时后，逐滴加入TrtNSO(618mg，2.02mmol)在THF(8mL)中的溶液。将反应物在-78℃搅拌20分钟，然后将其置于0℃冰浴中，再搅拌10分钟。在0℃，加入次氯酸叔丁酯(0.24mL，2.12mmol)。20分钟后，将NH_3气体鼓泡通过混合物10分钟。将所得溶液温热至室温，并再搅拌16小时。将反应物浓缩，并且粗残余物通过硅胶柱色谱法(0-70％的EtOAc在石油醚中)纯化，以得到4,4-二氟-N'-三苯甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-磺酰亚胺酰胺(315mg，收率：39％)，为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ＝7.43-7.39(m,6H),7.18-7.15(m,6H),7.14-7.08(m,3H),6.33(s,2H),4.16-4.09(m,2H),2.40-2.32(m,2H),2.10-2.04(m,2H)。MS：m/z 501.1($M+Na^+$)。

[1950] 步骤4～5-4,4-二氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

[1951] 

[1952] 使用关于(S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噻嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噻嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例100和实例101)的制备描述的通用程序,将步骤3中的N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噻嗪-3-磺酰亚胺酰胺替换为4,4-二氟-N'-三苯甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-磺酰亚胺酰胺,制备4,4-二氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-3-磺酰亚胺酰胺。

[1953] 步骤6-(S)-4,4-二氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-4,4-二氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-磺酰亚胺酰胺(实例133和实例134)的合成:

[1954] 

[1955] 将4,4-二氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-磺酰亚胺酰胺(78mg,0.18mmol)通过手性SFC(Chiralpak AS(250mm*30mm,10um),超临界CO_2/EtOH+0.1%NH_4OH=65/35;70mL/min)分离,以得到(S)-4,4-二氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-磺酰亚胺酰胺(方法C,3.31min,峰1,11.1mg,收率:14%)和(R)-4,4-二氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-磺酰亚胺酰胺(方法C,3.55min,峰2,14.5mg,收率:18%),均为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。

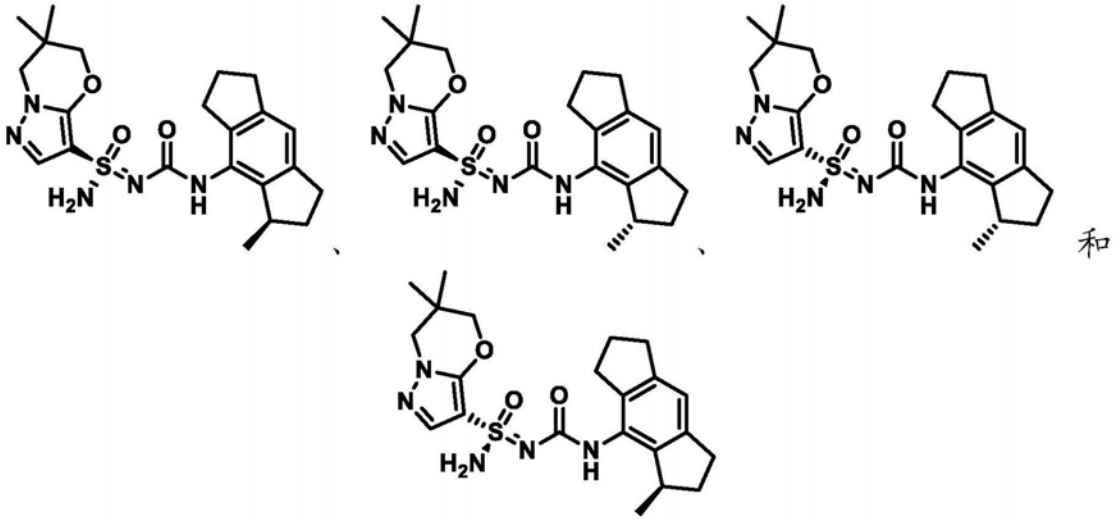
[1956] 峰1:^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.21(s,1H),7.85(s,1H),7.41(s,2H),6.85(s,1H),4.26(t,J=6.0Hz,2H),2.76(t,J=7.2Hz,4H),2.67(t,J=7.2Hz,4H),2.48-2.40(m,2H),2.17-2.10(m,2H),1.95-1.88(m,4H)。MS:m/z436.1($M+H^+$)。

[1957] 峰2:^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.21(s,1H),7.85(s,1H),7.41(s,2H),6.85(s,1H),4.26(t,J=6.0Hz,2H),2.76(t,J=7.2Hz,4H),2.67(t,J=6.8Hz,4H),2.48-2.40(m,2H),2.17-2.10(m,2H),1.96-1.86(m,4H)。MS:m/z436.1($M+H^+$)。

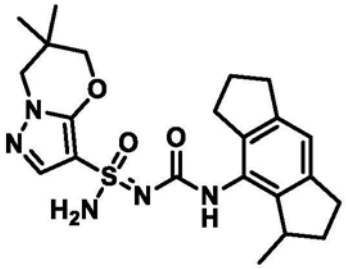
[1958] 实例135、实例136、实例137和实例138

[1959] (S)-6,6-二甲基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺、(S)-6,6-二甲基-N'-(((S)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,

1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺、(R)-6,6-二甲基-N'-(((S)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-6,6-二甲基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺：

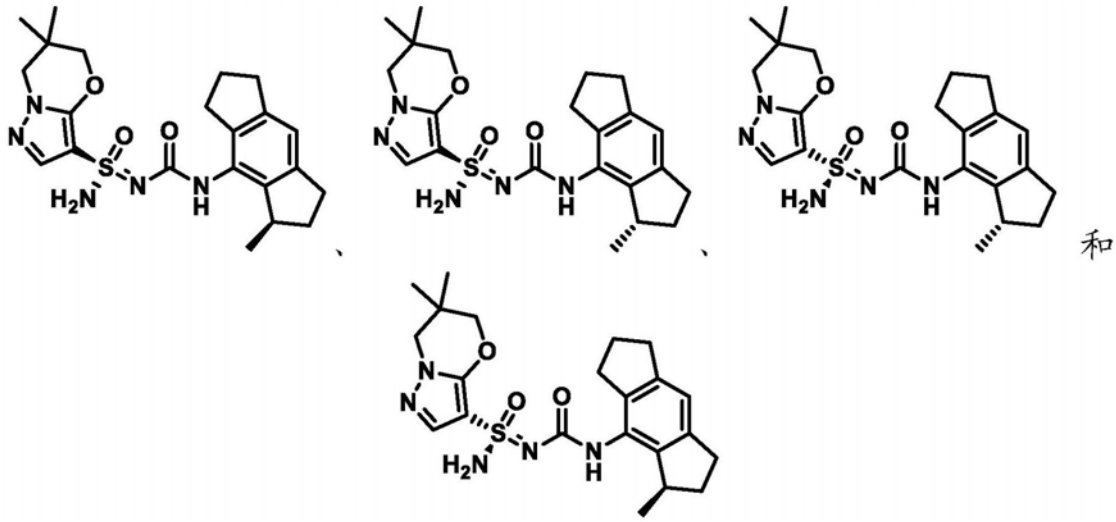
[1960] 

[1961] 步骤1～2-6,6-二甲基-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

[1962] 

[1963] 使用关于(R)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例76和实例77)的制备描述的通用程序，将步骤3中的3-异氰酸基-2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶替换为8-异氰酸基-1-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省，制备6,6-二甲基-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺。

[1964] 步骤3-(S)-6,6-二甲基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺、(S)-6,6-二甲基-N'-(((S)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺、(R)-6,6-二甲基-N'-(((S)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-6,6-二甲基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例135、实例136、实例137和实例138)的合成：

[1965] 

[1966] 将6,6-二甲基-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(95mg,0.21mmol)通过手性SFC(Chiralpak AD(250mm*30mm,10um),超临界CO_2/MeOH+0.1%NH_4OH=40/60;70mL/min)分离,以得到(S)-6,6-二甲基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法0,5.58min,峰1,17.8mg,收率:19%)、(S)-6,6-二甲基-N'-(((S)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法0,6.28min,峰2,12.9mg,收率:13%)、(R)-6,6-二甲基-N'-(((S)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法0,7.67min,峰3,18.4mg,收率:19%)和(R)-6,6-二甲基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法0,8.39min,峰4,12.7mg,收率:13%),全部为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。

[1967] 峰1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.04(s,1H),7.52(s,1H),7.24(s,2H),6.83(s,1H),4.05(s,2H),3.85(s,2H),2.89-2.73(m,4H),2.70-2.55(m,3H),2.17-2.05(m,1H),1.98-1.85(m,2H),1.60-1.49(m,1H),1.05-1.01(m,9H)。MS:m/z 444.1(M+H$^+$)。

[1968] 峰2:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.06(s,1H),7.52(s,1H),7.26(s,2H),6.84(s,1H),4.06(s,2H),3.86(s,2H),2.89-2.73(m,4H),2.70-2.55(m,3H),2.17-2.05(m,1H),1.98-1.85(m,2H),1.60-1.49(m,1H),1.06-1.01(m,9H)。MS:m/z 444.1(M+H$^+$)。

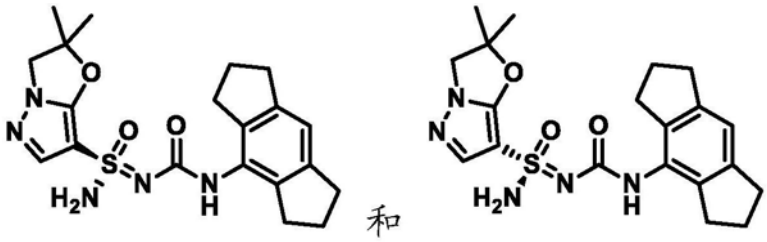
[1969] 峰3:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.06(s,1H),7.52(s,1H),7.25(s,2H),6.83(s,1H),4.08(s,2H),3.83(s,2H),2.89-2.73(m,4H),2.70-2.55(m,3H),2.17-2.07(m,1H),1.99-1.84(m,2H),1.60-1.50(m,1H),1.06-1.00(m,9H)。MS:m/z 444.1(M+H$^+$)。

[1970] 峰4:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.07(s,1H),7.52(s,1H),7.25(s,2H),6.84(s,1H),4.05(s,2H),3.86(s,2H),3.28-3.25(m,1H),2.87-2.72(m,4H),2.70-2.51(m,2H),2.15-2.07(m,1H),1.99-1.85(m,2H),1.61-1.53(m,1H),1.06-1.01(m,9H)。MS:m/z 444.1(M+H$^+$)。

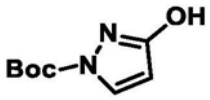
[1971] 实例139和实例140

[1972] (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,2-二甲基-2,3-二

氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,2-二甲基-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺：

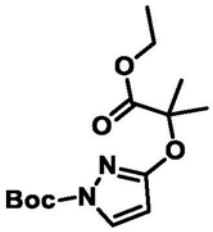
[1973] 

[1974] 步骤1-3-羟基-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯的合成：

[1975] 

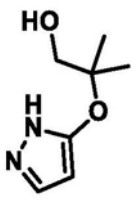
[1976] 在0℃，向1H-吡唑-3(2H)-酮(20.0g，238mmol)在DCM(300mL)中的溶液中加入三乙胺(37mL，267mmol)。10分钟后，逐滴加入Boc_2O(57.11g，262mmol)在DCM(100mL)中的溶液。加入后，将反应物温热至室温，并且搅拌16小时。将反应物减压浓缩并将粗残余物溶解在水(100mL)中。用EtOAc(200mL x2)萃取水层。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱法(0-5％的MeOH在DCM中)纯化，以得到3-羟基-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(2.8g，收率：6％)，为黄色固体。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ＝10.92(s，1H)，7.97(d，J＝3.2Hz，1H)，5.89(d，J＝2.8Hz，1H)，1.53(s，9H)。

[1977] 步骤2-3-((1-乙氧基-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氧)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯的合成：

[1978] 

[1979] 在氮气氛下，在室温，向3-羟基-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(2.8g，15.2mmol)在MeCN(56mL)中的溶液中加入K_2CO_3(4.2g，30.4mmol)。将反应物在80℃加热。1小时后，加入2-溴-2-甲基丙酸乙酯(3.0g，15.2mmol)，并将混合物在80℃再搅拌16小时。冷却至室温后，将反应混合物过滤并浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱法(20％的EtOAc在石油醚中)纯化，以得到3-((1-乙氧基-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氧)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(3.1g，收率：68％)，为黄色油。^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：δ＝7.84(d，J＝2.8Hz，1H)，5.87(d，J＝3.2Hz，1H)，4.22(q，J＝6.8Hz，2H)，1.70(s，6H)，1.59(s，9H)，1.23(t，J＝7.2Hz，3H)。

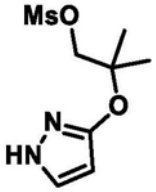
[1980] 步骤3-2-((1H-吡唑-5-基)氧)-2-甲基丙-1-醇的合成：

[1981] 

[1982] 在氮气氛下，在0℃，向$LiAlH_4$(1.2g，31.17mmol)在THF(90mL)中的溶液中逐滴加入3-((1-乙氧基-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氧)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(3.1g，10.39mmol)

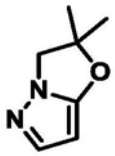
在THF(20mL)中的溶液。加入后,将反应混合物温热至室温,并且再搅拌30分钟。通过加入饱和Na_2SO_4水溶液淬灭反应物。所得混合物经Na_2SO_4干燥。通过过滤移除固体,并浓缩滤液,以得到2-((1H-吡唑-5-基)氧)-2-甲基丙-1-醇(1.5g,收率:92%),其不经进一步纯化即用于下一步。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ=9.45(s,1H),7.39(d,J=2.4Hz,1H),5.80(d,J=2.4Hz,1H),4.85(s,1H),3.63(s,2H),1.37(s,6H)。

[1983] 步骤4-甲磺酸2-((1H-吡唑-5-基)氧)-2-甲基丙酯的合成:

[1984] 

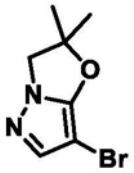
[1985] 在氮气氛下,在0℃,向2-((1H-吡唑-5-基)氧)-2-甲基丙-1-醇(1.1g,7.04mmol)和三乙胺(2.93mL,21.13mmol)在DCM(33mL)中的溶液中加入MsCl(0.5mL,7.04mmol)。1小时后,加入水(10mL)。用DCM(50mL x3)萃取水层。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱法(0-5%的MeOH在DCM中)纯化,以得到甲磺酸2-((1H-吡唑-5-基)氧)-2-甲基丙酯(600mg,收率:14%),为黄色油。MS:m/z 234.9($M+H^+$)。

[1986] 步骤5-2,2-二甲基-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑的合成:

[1987] 

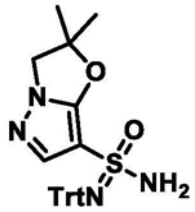
[1988] 在氮气氛下,在0℃,向甲磺酸2-((1H-吡唑-5-基)氧)-2-甲基丙酯(500mg,0.79mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入NaH(60%,在矿物油中,38mg,0.95mmol)。加入后,将反应物温热至室温,并且再搅拌12小时。将反应物冷却至0℃,并加入饱和NH_4Cl水溶液(3mL)。将反应混合物浓缩,并且粗残余物通过硅胶柱色谱法(0-20%的EtOAc在石油醚中)纯化,以得到2,2-二甲基-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑(180mg,收率:50%),为无色油。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ=7.36(d,J=2.0Hz,1H),5.30(d,J=1.6Hz,1H),4.03(s,2H),1.63(s,6H)。

[1989] 步骤6-7-溴-2,2-二甲基-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑的合成:

[1990] 

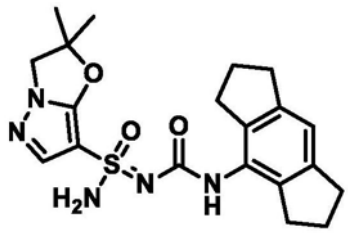
[1991] 在0℃,向2,2-二甲基-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑(150mg,1.09mmol)在MeCN(5mL)中的溶液中加入NBS(193mg,1.09mmol)。加入后,将反应物温热至室温。1小时后,将反应混合物浓缩,并且残余物通过硅胶柱色谱法(0-30%的EtOAc在石油醚中)纯化,以得到7-溴-2,2-二甲基-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑(120mg,收率:51%),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ=7.32(s,1H),4.07(s,2H),1.67(s,6H)。

[1992] 步骤7-2,2-二甲基-N'-三苯甲基-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺的合成:

[1993] 

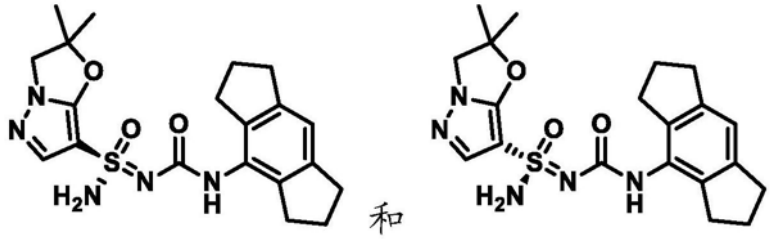
[1994] 在氮气氛下，在-78℃，向7-溴-2,2-二甲基-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑(120mg，0.55mmol)在THF(5mL)中的溶液中逐滴加入n-BuLi(已烷中的2.5M溶液，0.3mL，0.61mmol)。30分钟后，逐滴加入TrtNSO(186mg，0.61mmol)在THF(1mL)中的溶液。将反应物在-78℃搅拌30分钟，然后将其置于0℃冰浴中，再搅拌10分钟。在0℃，逐滴加入次氯酸叔丁酯(0.1mL，0.6mmol)。30分钟后，将NH_3气体鼓泡通过混合物10分钟。将所得溶液温热至室温，并再搅拌16小时。将混合物浓缩，并且粗残余物通过硅胶柱色谱法(0-80％的EtOAc在石油醚中)纯化，以得到2,2-二甲基-N'-三苯甲基-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺(120mg，收率：50％)，为白色固体。MS：m/z 481.1(M+Na^+)。

[1995] 步骤8～9-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,2-二甲基-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺的合成：

[1996] 

[1997] 使用关于(S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噻嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噻嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例100和实例101)的制备描述的通用程序，将步骤3中的N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噻嗪-3-磺酰亚胺酰胺替换为2,2-二甲基-N'-三苯甲基-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺，制备N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺。

[1998] 步骤10-(S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,2-二甲基-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,2-二甲基-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺(实例139和实例140)的合成：

[1999] 

[2000] 将N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,2-二甲基-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺(60mg，0.14mmol)通过手性SFC(Phenomenex Cellulose 2(250mm*30mm，10um)；超临界CO_2/EtOH+0.1％NH_4OH＝60/40；70mL/min)纯化，以

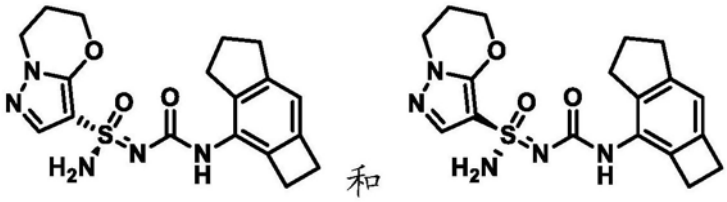
得到(S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,2-二甲基-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺(方法P,4.31min,峰1,21.5mg,收率:36%)和(R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,2-二甲基-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺(方法P,4.91min,峰2,17.5mg,收率:29%),均为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。

[2001] 峰1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.17(s,1H),7.54(s,1H),7.31(s,2H),6.85(s,1H),4.15(s,2H),2.77(t,J=6.8Hz,4H),2.68(t,J=6.8Hz,4H),1.96-1.86(m,4H),1.60(d,J=5.6Hz,6H)。MS:m/z 416.1(M+H$^+$)。

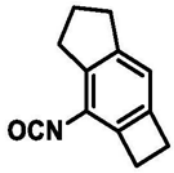
[2002] 峰2:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.17(s,1H),7.54(s,1H),7.29(s,2H),6.85(s,1H),4.15(s,2H),2.77(t,J=7.2Hz,4H),2.68(t,J=6.8Hz,4H),1.96-1.88(m,4H),1.60(d,J=5.6Hz,6H)。MS:m/z 416.1(M+H$^+$)。

[2003] 实例141和实例142

[2004] (R)-N'-((2,4,5,6-四氢-1H-环丁并[f]茚-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S)-N'-((2,4,5,6-四氢-1H-环丁并[f]茚-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺:

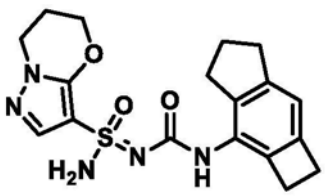
[2005] 

[2006] 步骤1-3-异氰酸基-2,4,5,6-四氢-1H-环丁并[f]茚的合成:

[2007] 

[2008] 在氮气氛下,在室温,向2,4,5,6-四氢-1H-环丁并[f]茚-3-胺(如WO2019023147中所报导的合成,20mg,0.13mmol)和三乙胺(0.03mL,0.19mmol)在THF(0.5mL)中的溶液中加入三光气(19mg,0.06mmol)。1小时后,将反应混合物在短硅藻土垫上过滤。硅藻土垫用THF(2mL)洗涤。浓缩滤液,以得到3-异氰酸基-2,4,5,6-四氢-1H-环丁并[f]茚(20mg,收率:86%),为浅黄色油。

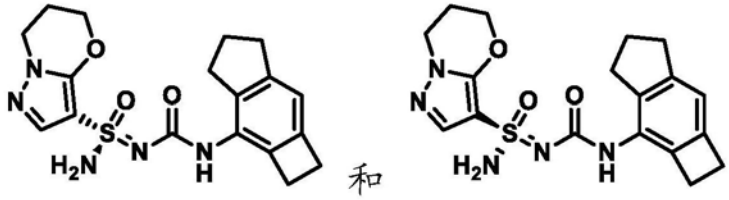
[2009] 步骤2～3-N'-((2,4,5,6-四氢-1H-环丁并[f]茚-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成:

[2010] 

[2011] 使用关于(S)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例102和

实例103)的制备描述的通用程序,将步骤1中的3-异氰酸基-2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶替换为3-异氰酸基-2,4,5,6-四氢-1H-环丁并[f]茚,制备N'-((2,4,5,6-四氢-1H-环丁并[f]茚-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺。MS:m/z 388.0(M+H$^+$)。

[2012] 步骤4-(R)-N'-((2,4,5,6-四氢-1H-环丁并[f]茚-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S)-N'-((2,4,5,6-四氢-1H-环丁并[f]茚-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例141和实例142)的合成:

[2013] 

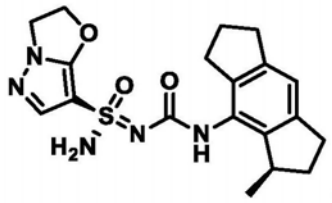
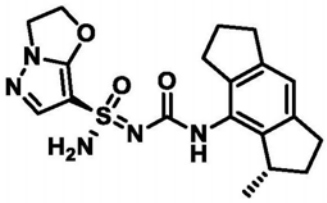
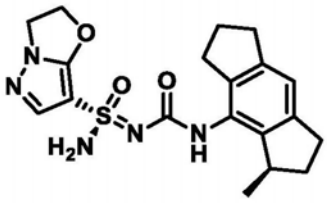
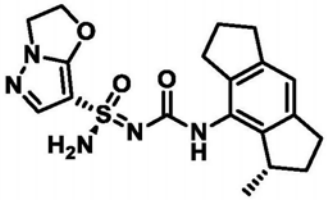
[2014] 将N'-((2,4,5,6-四氢-1H-环丁并[f]茚-3-基)氨甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺通过手性SFC(Chiralpak AS(250mm*30mm,10um);超临界CO_2/EtOH+0.1%NH_4OH=65/35;70mL/min)分离,以得到(R)-N'-((2,4,5,6-四氢-1H-环丁并[f]茚-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法C,3.65min,峰1,1mg,收率:9%)和(S)-N'-((2,4,5,6-四氢-1H-环丁并[f]茚-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法C,3.87min,峰2,1.1mg,收率:10%),均为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。

[2015] 峰1:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ=7.68(s,1H),6.72(s,2H),4.48-4.44(m,2H),4.18-4.14(m,2H),3.25-3.20(m,2H),2.98-2.95(m,2H),2.91-2.87(m,2H),2.75-2.70(m,2H),2.33-2.28(m,2H),2.06-2.00(m,2H)。MS:m/z 388.0(M+H$^+$)。

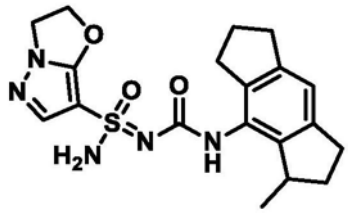
[2016] 峰2:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ=7.68(s,1H),6.72(s,1H),6.69(s,1H),4.48-4.44(m,2H),4.20-4.15(m,2H),3.25-3.20(m,2H),3.00-2.95(m,2H),2.90(t,J=7.2Hz,2H),2.75(t,J=7.2Hz,2H),2.35-2.29(m,2H),2.08-2.02(m,2H)。MS:m/z 388.0(M+H$^+$)。

[2017] 实例143、实例144、实例145和实例146

[2018] (S)-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺、(S)-N'-(((S)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺、(R)-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-(((S)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺:

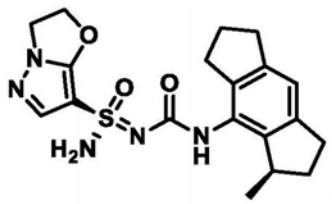
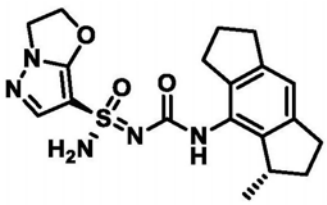
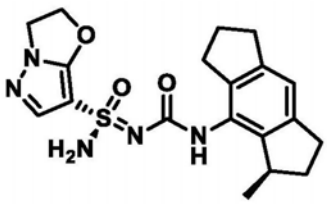
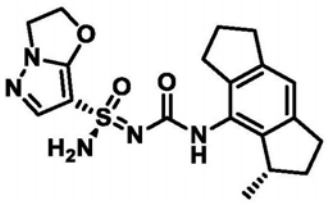
[2019] 、、和

[2020] 步骤1～2-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺的合成：

[2021] 

[2022] 使用关于(R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺和(S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺(实例124和实例125)的制备描述的通用程序,将步骤2中的4-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省替换为8-异氰酸基-1-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省,制备N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺。

[2023] 步骤3-(S)-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺、(S)-N'-(((S)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺、(R)-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-(((S)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺(实例143、实例144、实例145和是146)的合成：

[2024] 、、和

[2025] 将N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢吡唑

并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺(200mg,0.50mmol)通过手性SFC(Chiralcel AD(250mm*30mm,5um),超临界CO_2/MeOH+0.1%NH_4OH=65/35;50mL/min)纯化,以得到(S)-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺(方法Q,5.25min,峰1,4mg,收率:2%)、(S)-N'-(((S)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺(方法Q,5.38min,峰2,5mg,收率:2.5%)和(R)-''-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺(方法Q,5.53min,峰3,3mg,收率:1.5%)、(R)-N'-(((S)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑-7-磺酰亚胺酰胺(方法Q,5.67min,峰4,5mg,收率:2.5%),全部为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。

[2026] 峰1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.12(s,1H),7.52(s,1H),7.32(s,2H),6.84(s,1H),5.22-5.12(m,2H),4.33(t,J=8.0Hz,2H),2.89-2.72(m,5H),2.70-2.55(m,2H),2.16-2.06(m,1H),1.98-1.88(m,2H),1.62-1.54(m,1H),1.04(d,J=6.8Hz,3H)。MS:m/z 402.2(M+H^+)。

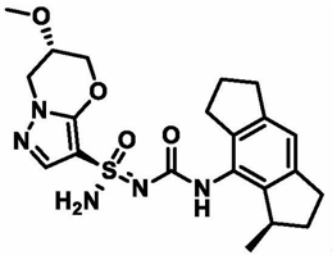
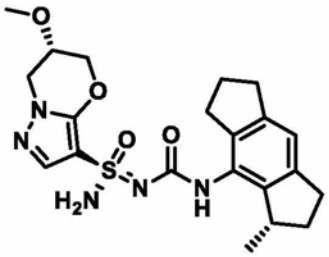
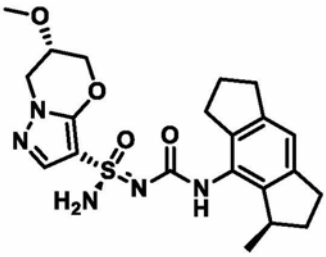
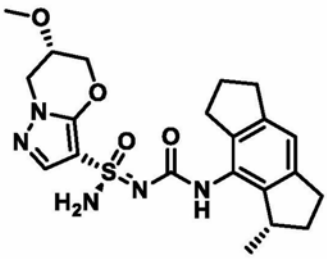
[2027] 峰2:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.10(s,1H),7.52(s,1H),7.32(s,2H),6.84(s,1H),5.21-5.15(m,2H),4.32(t,J=8.0Hz,2H),2.86-2.72(m,5H),2.70-2.55(m,2H),2.14-2.05(m,1H),1.98-1.89(m,2H),1.62-1.55(m,1H),1.03(d,J=6.8Hz,3H)MS:m/z 402.2(M+H+)。

[2028] 峰3:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.11(s,1H),7.52(s,1H),7.32(s,2H),6.84(s,1H),5.21-5.15(m,2H),4.32(t,J=8.4Hz,2H),2.87-2.74(m,5H),2.70-2.60(m,2H),2.14-2.05(m,1H),1.98-1.86(m,2H),1.62-1.53(m,1H),1.03(d,J=6.4Hz,3H)。MS:m/z 402.1(M+H^+)。

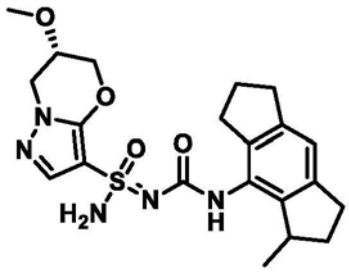
[2029] 峰4:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.12(s,1H),7.52(s,1H),7.32(s,2H),6.84(s,1H),5.23-5.16(m,2H),4.33(t,J=8.4Hz,2H),2.89-2.73(m,5H),2.70-2.55(m,2H),2.14-2.06(m,1H),1.98-1.88(m,2H),1.62-1.54(m,1H),1.04(d,J=6.8Hz,3H)。MS:m/z 402.2(M+H^+)。

[2030] 实例147、实例148、实例149和实例150

[2031] (S,6S)-6-甲氧基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺、(S,6S)-6-甲氧基-N'-(((S)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺、(R,6S)-6-甲氧基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R,6S)-6-甲氧基-N'-(((S)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

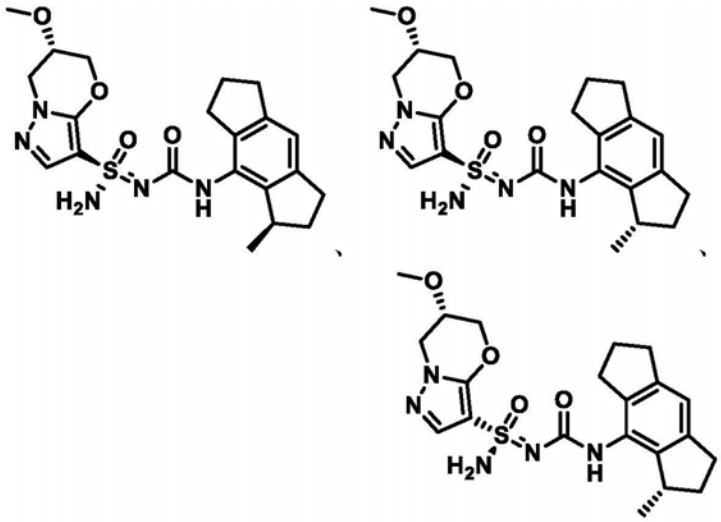
[2032] 、、和

[2033] 步骤1～2-(6S)-6-甲氧基-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

[2034] 

[2035] 使用关于(S)-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺、(S)-N'-(((S)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺、(R)-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-(((S)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例126、实例127、实例128和实例129)的制备描述的通用程序，将步骤4中的N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺替换为(6S)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺，制备(6S)-6-甲氧基-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺。

[2036] 步骤3-(S,6S)-6-甲氧基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺、(S,6S)-6-甲氧基-N'-(((S)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺、(R,6S)-6-甲氧基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R,6S)-6-甲氧基-N'-(((S)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例147、实例148、实例149和实例150)的合成：

[2037]  和

[2038] 将(6S)-6-甲氧基-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(80mg,0.18mmol)通过手性SFC(Chiralpak AD(250mm*30mm,10um),超临界CO_2/EtOH+0.1%NH_4OH=55/45;70mL/min)分离,以得到(S,6S)-6-甲氧基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法I,3.06min,峰1,13.7mg,收率:17%)、(S,6S)-6-甲氧基-N'-(((S)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法I,4.19min,峰2,6.5mg,收率:8%)、(R,6S)-6-甲氧基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法I,4.90min,峰3,5.5mg,收率:7%)和(R,6S)-6-甲氧基-N'-(((S)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法I,6.08min,峰4,14mg,收率:18%),全部为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。

[2039] 峰1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.11(s,1H),7.52(s,1H),7.29(s,2H),6.84(s,1H),4.60-4.56(m,1H),4.30-4.15(m,3H),4.04-4.01(m,1H),3.28-3.24(s,3H),2.86-2.75(m,4H),2.71-2.66(m,1H),2.64-2.55(m,2H),2.18-2.06(m,1H),1.96-1.87(m,2H),1.59-1.54(m,1H),1.03(d,J=6.8Hz,3H)。MS:m/z 446.1($M+H^+$)。

[2040] 峰2:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.12(s,1H),7.51(s,1H),7.29(s,2H),6.84(s,1H),4.60-4.56(m,1H),4.31-4.16(m,3H),4.04-4.01(m,1H),3.28-3.24(m,3H),2.90-2.74(m,4H),2.71-2.65(m,1H),2.64-2.53(m,2H),2.15-2.06(m,1H),1.99-1.85(m,2H),1.59-1.54(m,1H),1.04(d,J=6.8Hz,3H)。MS:m/z 446.2($M+H^+$)。

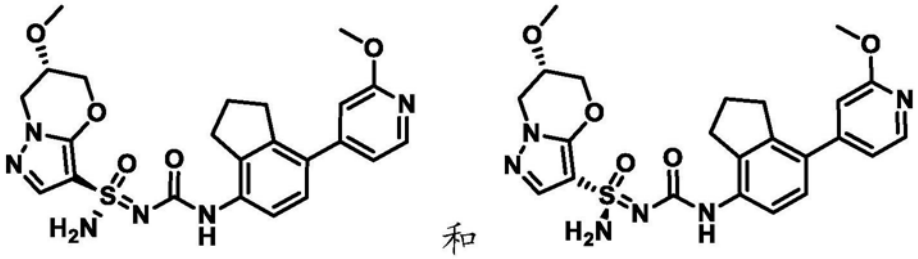
[2041] 峰3:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.12(s,1H),7.50(s,1H),7.27(s,2H),6.84(s,1H),4.60-4.56(m,1H),4.31-4.15(m,3H),4.04-4.01(m,1H),3.28-3.24(m,3H),2.89-2.74(m,4H),2.71-2.64(m,1H),2.61-2.52(m,2H),2.16-2.07(m,1H),2.00-1.84(m,2H),1.61-1.53(m,1H),1.05(d,J=6.8Hz,3H)。MS:m/z 446.2($M+H^+$)。

[2042] 峰4:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.11(s,1H),7.50(s,1H),7.24(s,2H),6.84(s,1H),4.60-4.56(m,1H),4.26-4.16(m,3H),4.04-4.01(m,1H),,3.32-3.31(m,3H),2.86-2.75(m,4H),2.73-2.67(m,1H),2.63-2.55(m,2H),2.18-2.06(m,1H),1.98-1.87(m,2H),

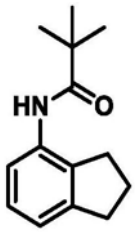
1.60-1.54(m,1H),1.05(d,J＝6.8Hz,3H)。MS:m/z 446.2(M+H$^+$)。

[2043] 实例151和实例152

[2044] (S,6S)-6-甲氧基-N'-((7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R,6S)-6-甲氧基-N'-((7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

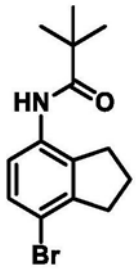
[2045] 

[2046] 步骤1-N-(2,3-二氢-1H-茚-4-基)新戊酰胺的合成:

[2047] 

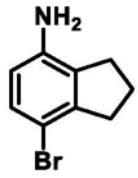
[2048] 在室温,向2,3-二氢-1H-茚-4-胺(3g,22.5mmol)和三乙胺(4.7mL,33.8mmol)在DCM(30mL)中的溶液中逐滴加入新戊酰氯(3.1mL,24.8mmol)。1小时后,加入水(50mL)。用DCM(50mL x3)萃取水层。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到N-(2,3-二氢-1H-茚-4-基)新戊酰胺(4.8g,收率:98%),为白色固体,其不经进一步纯化而直接用于下一步。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.82(d,J＝8.0Hz,1H),7.23(s,1H),7.16(t,J＝8.0Hz,1H),7.02(d,J＝7.6Hz,1H),2.96(t,J＝7.2Hz,2H),2.81(t,J＝7.6Hz,2H),2.26-2.05(m,2H),1.33(s,9H)。MS:m/z 218.2(M+H$^+$)。

[2049] 步骤2-N-(7-溴-2,3-二氢-1H-茚-4-基)新戊酰胺的合成:

[2050] 

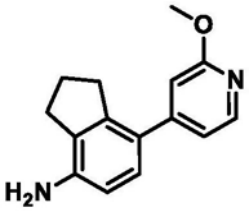
[2051] 在室温,向N-(2,3-二氢-1H-茚-4-基)新戊酰胺(4.8g,22.1mmol)在MeCN(40mL)中的溶液中加入NBS(4.7g,26.5mmol)。15小时后,将反应物减压浓缩并将粗残余物溶解在DCM(50mL)中。有机层用饱和Na_2CO_3水溶液(50mL x3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到N-(7-溴-2,3-二氢-1H-茚-4-基)新戊酰胺(6.5g,收率:99%),为白色固体,其不经进一步纯化而直接用于下一步。MS:m/z 296.1(M+H$^+$)。

[2052] 步骤3-7-溴-2,3-二氢-1H-茚-4-胺的合成:

[2053] 

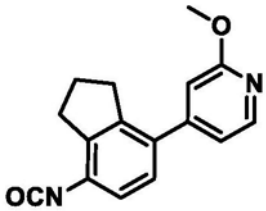
[2054] 将N-(7-溴-2,3-二氢-1H-茚-4-基)新戊酰胺(6.5g,21.9mmol)溶解在浓HCl(100mL)中,并在100℃加热36小时。冷却至室温后,加入水(50mL),并将混合物过滤。用EtOAc(20mL x3)洗涤固体,以得到7-溴-2,3-二氢-1H-茚-4-胺(3.44g,收率:74%),为褐色固体,其不经进一步纯化而直接用于下一步。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.41(d,J=8.4Hz,1H),7.11(d,J=8.0Hz,1H),3.06(t,J=7.6Hz,2H),2.90(t,J=7.2Hz,2H),2.13-1.99(m,2H)。MS:m/z 212.0(M+H$^+$)。

[2055] 步骤4-7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-胺的合成:

[2056] 

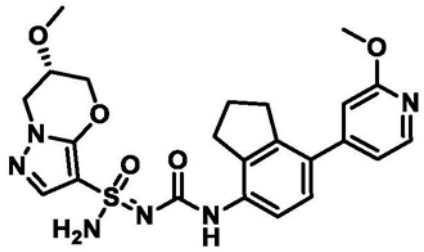
[2057] 在氮气氛下,向7-溴-2,3-二氢-1H-茚-4-胺(2.7g,12.7mmol)在H_2O(5mL)和1,4-二噁烷(40mL)中的溶液中加入(2-甲氧基吡啶-4-基)硼酸(2.3g,15.3mmol)、K_2CO_3(5.3g,38.2mmol)和Pd(dppf)Cl_2(0.9g,1.3mmol)。在80℃,将混合物搅拌2小时。冷却至室温后,用H_2O(50mL)稀释反应物。用EtOAc(50mL x3)萃取水层。合并的有机层用盐水(50mL x2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将粗残余物通过硅胶柱(0-30%的EtOAc在石油醚中)纯化,以得到7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-胺,为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.15(d,J=5.2Hz,1H),7.11(d,J=8.4Hz,1H),6.95(d,J=2.0,5.2Hz,1H),6.78(s,1H),6.62(d,J=8.0Hz,1H),3.97(s,3H),3.74(s,2H),3.03(t,J=7.6Hz,2H),2.78(t,J=7.2Hz,2H),2.17-2.04(m,2H)。MS:m/z 241.0(M+H$^+$)。

[2058] 步骤5-4-(7-异氰酸基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-2-甲氧基吡啶的合成:

[2059] 

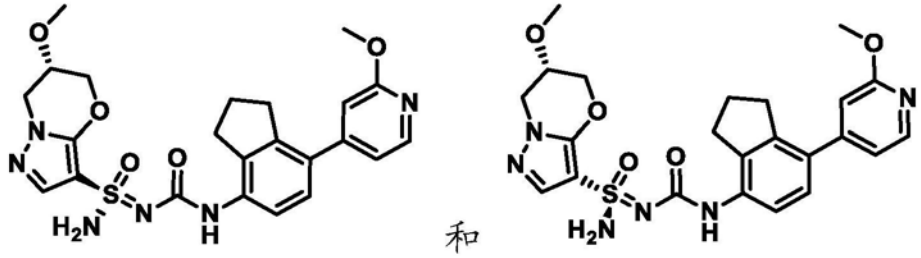
[2060] 在氮气氛下,在室温,向7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-胺(150mg,0.6mmol)和三乙胺(0.1mL,0.7mmol)在THF(5mL)中的溶液中加入三光气(67mg,0.2mmol)。1小时后,将混合物通过硅胶塞过滤以移除三乙胺盐酸盐。将滤液浓缩,以得到4-(7-异氰酸基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-2-甲氧基吡啶(135mg,81%),为黄色固体,其不经进一步纯化即用于下一步。

[2061] 步骤6～7-(6S)-6-甲氧基-N'-((7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成:

[2062] 

[2063] 使用关于(S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噻嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-一旦是-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噻嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例100和实例101)的制备描述的通用程序,将步骤3中的N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噻嗪-3-磺酰亚胺酰胺和4-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省替换为(6S)-6-甲氧基-N'-三苯甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和4-(7-异氰酸基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-2-甲氧基吡啶,制备(6S)-6-甲氧基-N'-((7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺。

[2064] 步骤8-(S,6S)-6-甲氧基-N'-((7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R,6S)-6-甲氧基-N'-((7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例151和实例152)的合成:

[2065] 

[2066] 将(6S)-6-甲氧基-N'-((7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(60mg,0.12mmol)通过手性SFC(Chiralcel OJ(250mm*30mm,5um),超临界CO_2/IPA+0.1%NH_4OH=60/40;60mL/min)分离,以得到(S,6S)-6-甲氧基-N'-((7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法R,1.84min,峰1,4mg,收率:5%)和(R,6S)-6-甲氧基-N'-((7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法R,2.25min,峰2,5mg,收率:5%),均为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。

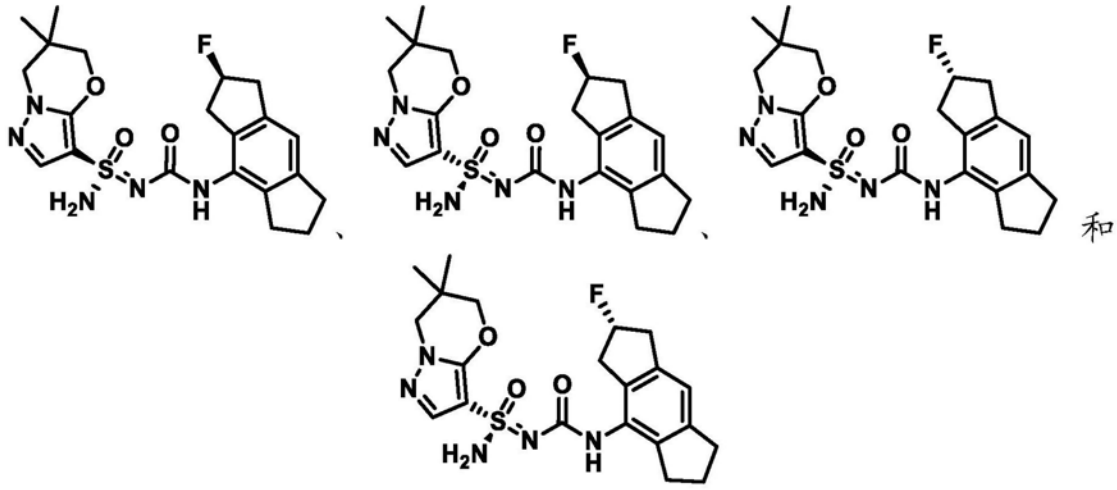
[2067] 峰1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.24(s,1H),8.17(d,J=5.6Hz,1H),7.64-7.60(m,2H),7.36(s,2H),7.16(d,J=8.4Hz,1H),7.05(d,J=4.8Hz,1H),6.81(s,1H),4.62-4.58(m,1H),4.32-4.18(m,3H),4.05-4.01(m,1H),3.87(s,3H),3.41-3.37(m,3H),2.94(t,J=7.6Hz,2H),2.85-2.80(m,2H),1.99-1.91(m,2H)。MS:m/z 499.1(M+H$^+$)。

[2068] 峰2:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.25(s,1H),8.16(d,J=5.2Hz,1H),7.65-7.60(m,2H),7.40(s,2H),7.16(d,J=8.4Hz,1H),7.05(d,J=5.6Hz,1H),6.81(s,1H),4.62-4.58(m,1H),4.34-4.18(m,3H),4.05-4.01(m,1H),3.87(s,3H),3.37-3.36(m,3H),2.94(t,

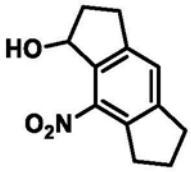
J＝7.6Hz,2H),2.85-2.80(m,2H),1.99-1.90(m,2H)。MS:m/z 499.1(M+H$^+$)。

[2069] 实例153、实例154、实例155和实例156

[2070] (S)-N'-(((S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺、(S)-N'-(((R)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺、(S)-N'-(((R)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-(((R)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

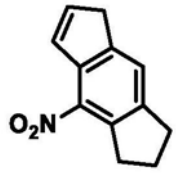
[2071] 

[2072] 步骤1-8-硝基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-1-醇的合成：

[2073] 

[2074] 在氮气氛下，在0℃，向8-硝基-3,5,6,7-四氢-2H-s-引达省-1-酮(7.9g,36.37mmol)在MeOH(100mL)中的溶液中加入$NaBH_4$(6.9g,181.84mmol)。加入后，将反应物温热至室温。1小时后，真空移除溶剂，并将H_2O(10mL)加入粗残余物中。用EtOAc(20mL x2)萃取水层。合并的有机层用盐水(40mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱法(15％的EtOAc在石油醚中)纯化，以得到8-硝基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-1-醇(7.5g,收率:94％)，为浅黄色油。

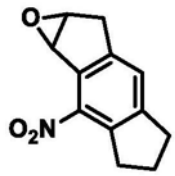
[2075] 步骤2-8-硝基-1,2,3,5-四氢-s-引达省的合成：

[2076] 

[2077] 将TsOH(3.3g,17mmol)加入配备Dean-Stark分水器并且含有8-硝基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-1-醇(7.5g,34.21mmol)在甲苯(100mL)中的溶液的烧瓶中。将反应物在110℃搅拌2小时。冷却至室温后，将混合物稀释于EtOAc(50mL)中。有机层用饱和$NaHCO_3$水

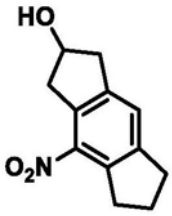
溶液(100mL x2)、盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将粗残余物与己烷一起研磨,以得到8-硝基-1,2,3,5-四氢-s-引达省(5.9g,收率:86%),为浅黄色固体。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.53(s,1H),7.49(d,J=6.0Hz,1H),6.79-6.77(m,1H),3.45(s,2H),3.35(t,J=7.6Hz,2H),3.02(t,J=7.6Hz,2H),2.21-2.16(m,2H)。

[2078] 步骤3-2-硝基-1a,3,4,5,7,7a-六氢-s-引达省并[1,2-b]环氧乙烯的合成:

[2079] 

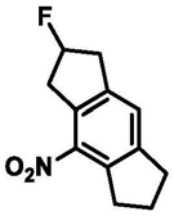
[2080] 在氮气氛下,在0℃,向8-硝基-1,2,3,5-四氢--s-引达省(5.9g,29.32mmol)在DCM(80mL)中的溶液中加入85%m-CPBA(9.7g,38.12mmol)。加入后,将反应物温热至室温。12小时后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(80mL)和$Na_2S_2O_3$溶液(80mL)洗涤。有机层经无水Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩。将粗残余物通过硅胶柱(10%的EtOAc在石油醚中)纯化,以得到2-硝基-1a,3,4,5,7,7a-六氢-s-引达省并[1,2-b]环氧乙烯(4.2g,收率:66%),为白色固体。

[2081] 步骤4-4-硝基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-2-醇的合成:

[2082] 

[2083] 在室温,向2-硝基-1a,3,4,5,7,7a-六氢-s-引达省并[1,2-b]环氧乙烯(4.0g,18.41mmol)在DCE(60mL)中的溶液中加入ZnI_2(8.8g,27.62mmol)和$NaBH_3CN$(9.3g,147.32mmol)。将反应物在80℃搅拌4小时。冷却至室温后,将混合物倒入6N HCl水溶液(10mL)中。用DCM(50mL x3)萃取水层。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱(20%的EtOH在石油醚中)纯化,以得到4-硝基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-2-醇(3.4g,84%收率),为白色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=7.43(s,1H),4.94(s,1H),4.51(s,1H),3.29-3.25(m,1H),3.18-3.05(m,4H),2.89(t,J=7.6Hz,2H),2.83-2.75(m,1H),2.10-2.04(m,2H)。

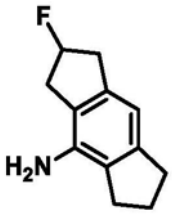
[2084] 步骤5-2-氟-4-硝基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省的合成:

[2085] 

[2086] 在氮气氛下,在0℃,向4-硝基-1,2,3,5,6,7-六氢--s-引达省-2-醇(800mg,3.65mmol)在DCM(20mL)中的溶液中逐滴加入DAST(1.50mL,10.95mmol)。1小时后,小心地加入饱和Na_2CO_3水溶液(5mL)。有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱(15%的EtOAc在石油醚中)纯化,以得到2-氟-4-硝基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(370mg,收率:46%),为黄色油。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.39(s,1H),5.63-5.45

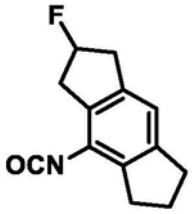
(m,1H),3.70-3.63(m,2H),3.58-3.25(m,4H),3.21-2.98(m,2H),2.18-2.13(m,2H)。

[2087] 步骤6-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺的合成：

[2088] 

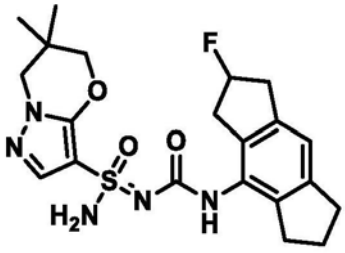
[2089] 在氢气氛(15PSI)下，将2-氟-4-硝基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(370mg，1.67mmol)和10％钯碳(178mg,1.67mmol)在EtOH(8mL)中的混合物在室温搅拌。2小时后，将反应混合物通过硅藻土垫过滤。将滤液减压浓缩，以得到2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺(350mg,粗制)，为黄色油，其不经进一步纯化即用于下一步。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝6.65(s,1H),5.60-5.44(m,1H),3.52(s,2H),3.23-3.13(m,2H),3.07-2.95(m,2H),2.88(t,J＝7.6Hz,2H),2.71(t,J＝7.6Hz,2H),2.15-2.05(m,2H)。MS:m/z 192.1($M+H^+$)。

[2090] 步骤7-2-氟-4-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省的合成：

[2091] 

[2092] 在室温，向2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺(150mg,0.78mmol)和三乙胺(0.11mL,0.78mmol)在无水THF(9mL)中的溶液中加入三光气(93mg,0.31mmol)。将反应物在70℃搅拌2小时。冷却至室温后，将混合物通过硅胶塞过滤以移除三乙胺盐酸盐。将滤液直接用于下一步。

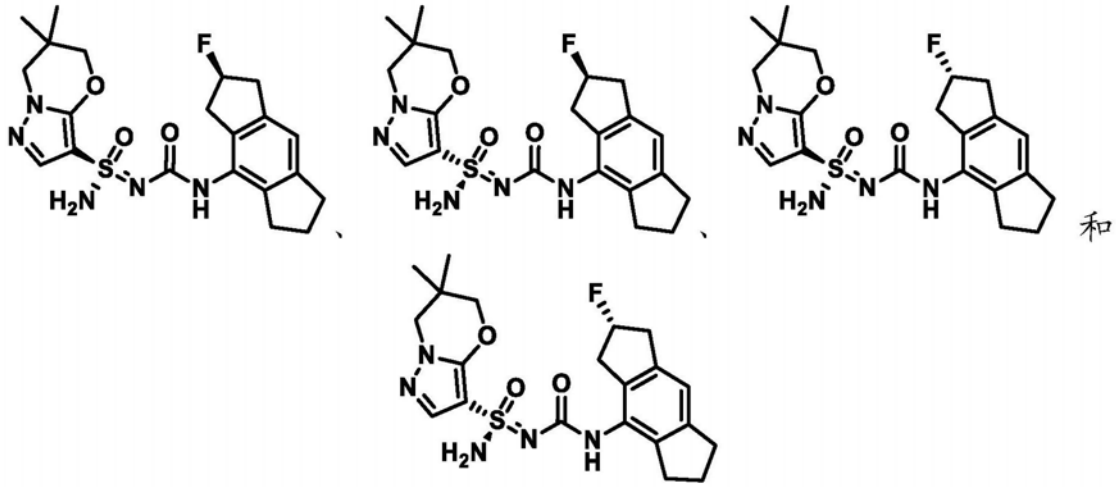
[2093] 步骤8～9-N'-((2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

[2094] 

[2095] 使用关于(R)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(S)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例76和实例77)的制备描述的通用程序，将步骤3中的3-异氰酸基-2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶替换为2-氟-4-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省，制备N'-((2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺。

[2096] 步骤10-(S)-N'-(((S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺、(S)-N'-(((R)-2-

氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺、(S)-N'-(((R)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-(((R)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例153、实例154、实例155和实例156)的合成：

[2097] 

[2098] 将N'-((2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(180mg,0.40mmol)通过手性SFC(Chiralpak AD(250mm*30mm,10um),超临界CO_2/EtOH+0.1%NH_4OH=55/45;60mL/min)纯化,以得到(S)-N'-(((S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法G,4.97min,峰3,峰3,21.3mg,收率:12%)、(R)-N'-(((S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法G,5.27min,峰4,10.8mg,收率:6%)和N'-(((R)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(峰1和峰2的混合物,44mg,收率:24%),全部为白色固体。将N'-(((R)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(峰1和峰2的混合物,44mg)通过手性SFC(Chiralpak OJ(250mm*30mm,5um),超临界CO_2/IPA+0.1%NH_4OH=75/25;60mL/min)纯化,以得到(S)-N'-(((R)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法G,4.14min,峰1,11.2mg,收率:25%)和(R)-N'-(((R)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法G,4.73min,峰2,14mg,32%收率),均为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。

[2099] 峰1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.30(s,1H),7.55(s,1H),7.26(s,2H),6.91(s,1H),5.53-5.33(m,1H),4.07(s,2H),3.87(s,2H),3.23-2.84(m,4H),2.84-2.63(m,4H),1.99-1.88(m,2H),1.04(s,6H)。MS:m/z 448.1(M+H$^+$)。化合物155

[2100] 峰2:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.28(s,1H),7.55(s,1H),7.27(s,2H),6.91(s,

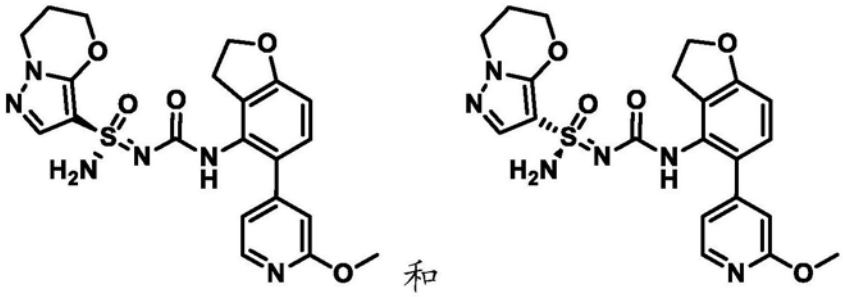
1H),5.55-5.33(m,1H),4.07(s,2H),3.86(s,2H),3.25-2.85(m,4H),2.84-2.60(m,4H),2.01-1.87(m,2H),1.03(d,J=6.8Hz,6H)。MS:m/z448.1(M+H$^+$)。化合物156

[2101] 峰3:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.27(s,1H),7.55(s,1H),7.27(s,2H),6.91(s,1H),5.55-5.30(m,1H),4.10(s,2H),3.86(s,2H),3.24-2.83(m,4H),2.81-2.65(m,4H),2.00-1.87(m,2H),1.03(d,J=6.8Hz,6H)。MS:m/z448.1(M+H$^+$)。化合物153

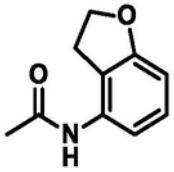
[2102] 峰4:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.29(s,1H),7.55(s,1H),7.26(s,2H),6.91(s,1H),5.55-5.30(m,1H),4.07(s,2H),3.87(s,2H),3.23-2.85(m,4H),2.84-2.60(m,4H),1.99-1.90(m,2H),1.04(s,6H)。MS:m/z 448.1(M+H$^+$)。化合物154

[2103] 实例157和实例158

[2104] (S)-N'-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

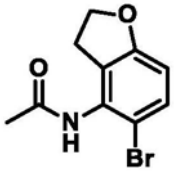
[2105]  和

[2106] 步骤1-N-(2,3-二氢苯并呋喃-4-基)乙酰胺的合成:

[2107] 

[2108] 将2,3-二氢苯并呋喃-4-胺(4.0g,29.6mmol)在乙酸酐(40mL,59.2mmol)中的混合物在室温搅拌。16小时后,将反应混合物浓缩,以得到N-(2,3-二氢苯并呋喃-4-基)乙酰胺(3.4g,收率:65%),为白色固体,其不经进一步纯化而直接用于下一步。MS:m/z 178.0(M+H$^+$)。

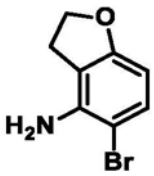
[2109] 步骤2-N-(5-溴-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)乙酰胺的合成:

[2110] 

[2111] 在氮气氛下,在0℃,向N-(2,3-二氢苯并呋喃-4-基)乙酰胺(3.4g,19.2mmol)在DCM(70mL)中的溶液中分批加入NBS(3.76g,21.1mmol)。加入后,将反应物温热至室温。16小时后,将反应混合物浓缩,并且残余物通过硅胶柱(1%的EtOAc在石油醚中)纯化,以得到N-(5-溴-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)乙酰胺(3.3g,收率:67%),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.30(d,J=8.4Hz,1H),7.15(s,1H),6.58(d,J=8.4Hz,1H),4.61(t,J=8.8Hz,

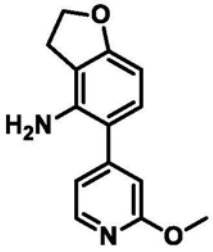
2H),3.22(t,J=8.8Hz,2H),2.23(s,3H)。

[2112] 步骤3-5-溴-2,3-二氢苯并呋喃-4-胺的合成:

[2113] 

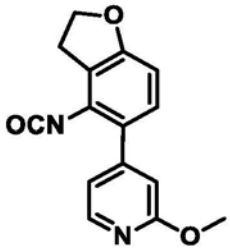
[2114] 在氮气氛下,将N-(5-溴-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)乙酰胺(3.3g,12.9mmol)和NaOH(5.15g,128.9mmol)在水(500mL)和EtOH(100mL)中的溶液在90℃加热。80小时后,将反应混合物浓缩以移除EtOH。过滤残余物,并将白色固体溶解于乙酸乙酯(60mL)和水(10mL)中。加入浓HCl将pH调节至2.0。过滤所得固体,以得到5-溴-2,3-二氢苯并呋喃-4-胺(1.7g,收率:62%),为白色固体,其不经进一步纯化而直接用于下一步。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.06(d,J=8.4Hz,1H),6.00(d,J=8.4Hz,1H),4.50(t,J=8.8Hz,2H),3.01(t,J=8.8Hz,2H)。

[2115] 步骤4-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-胺的合成:

[2116] 

[2117] 在氮气氛下,向5-溴-2,3-二氢苯并呋喃-4-胺(1.7g,7.94mmol)在1,4-二噁烷(95mL)和水(15mL)中的溶液中加入2-甲氧基吡啶-4-硼酸(1.46g,9.53mmol)、Pd(dppf)Cl_2(581mg,0.79mmol)和Na_2CO_3(2.52g,23.8mmol)。将反应混合物在80℃加热3小时。冷却至室温后,将混合物过滤并浓缩滤液。将粗残余物通过硅胶柱(10-20%的EtOAc在石油醚中)纯化,以得到5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-胺(1.8g,收率:94%),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.15(d,J=5.2Hz,1H),7.00-6.98(m,1H),6.83(d,J=8.0Hz,1H),6.77(s,1H),6.13(d,J=8.0Hz,1H),4.92(s,2H),4.53(t,J=8.8Hz,2H),3.86(s,3H),3.00(t,J=8.8Hz,2H)。

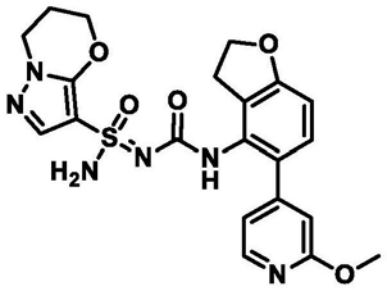
[2118] 步骤5-4-(4-异氰酸基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-2-甲氧基吡啶的合成:

[2119] 

[2120] 在氮气氛下,在0℃,向5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-胺(150mg,0.62mmol)和三乙胺(0.26mL,1.86mmol)在THF(30mL)中的溶液中一次性加入三光气(74mg,0.25mmol)。1小时后,将反应混合物通过硅胶塞过滤以移除三乙胺盐酸盐。含有4-(4-异氰酸基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-2-甲氧基吡啶的滤液直接用于下一步。

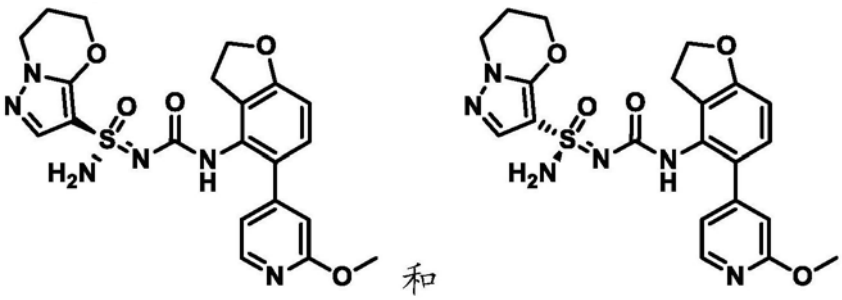
[2121] 步骤6-7-N'-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)氨基甲酰基)-

6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺的合成：

[2122] 

[2123] 使用关于(S)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例102和实例103)的制备描述的通用程序，将步骤1中的3-异氰酸基-2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶替换为4-(4-异氰酸基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-2-甲氧基吡啶，制备N'-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺。MS:m/z 471.2($M+H^+$)。

[2124] 步骤8-(S)-N'-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(实例157和实例158)的合成：

[2125] 

[2126] 将N'-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(95mg，0.20mmol)通过手性SFC(Phenomenex Cellulose-2(250mm*30mm，10um)，超临界CO_2/MeOH+0.1%NH_4OH=45/55；70mL/min)分离，以得到(S)-N'-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法G，8.12min，峰1，25.4mg，收率：26%)和(R)-N'-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-剂)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方法G，10.22min，峰2，30.8mg，收率：31%)，均为白色固体。立体化学可任意分配给每个立体异构体。

[2127] 峰1：^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ=8.19(s,1H)，8.09(d,J=5.2Hz,1H)，7.41(s,1H)，7.23(s,2H)，7.07(d,J=8.4Hz,1H)，6.92(d,J=5.2Hz,1H)，6.74(s,1H)，6.70(d,J=8.0Hz,1H)，4.56(t,J=8.8Hz,2H)，4.37(t,J=4.8Hz,2H)，4.11(t,J=6.0Hz,2H)，3.86(s,3H)，3.11-3.06(m,2H)，2.22-2.13(m,2H)。MS:m/z 471.1($M+H^+$)。

[2128] 峰2：^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ=8.18(s,1H)，8.09(d,J=5.2Hz,1H)，7.41(s,1H)，7.22(s,2H)，7.07(d,J=8.0Hz,1H)，6.92(d,J=5.2Hz,1H)，6.74(s,1H)，6.70(d,J=

8.0Hz,1H),4.56(t,J＝8.8Hz,2H),4.37(t,J＝4.4Hz,,2H),4.11(t,J＝6.0Hz,2H),3.86(s,3H),3.11-3.06(m,2H),2.24-2.11(m,2H)。MS:m/z 471.1($M+H^+$)。

[2129] 生物测试方法

[2130] 缩写

[2131] PBMC:外周血单核细胞

[2132] KC:库普弗细胞

[2133] FBS:胎牛血清

[2134] LPS:脂多糖

[2135] NLRP3激活和抑制测定

[2136] 以下一些测定被用来使用常见的炎性体激活刺激物-尼日利亚菌素来确定化合物对NLRP3炎性体的抑制活性。

[2137] 实例B1:细胞培养

[2138] 从健康供体的人类外周血中新鲜分离出由淋巴细胞(T细胞、B细胞和NK细胞)、单核细胞和树突细胞组成的人类外周血单核细胞(PBMC)。细胞是iXCells Biotechnologies通过IRB批准的供体计划获得的,其中所有供体均经过了细菌和病毒感染测试。使用ficoll梯度离心从外周血中纯化细胞。

[2139] 人类库普弗细胞(KC)是停留在窦周隙中的特化肝脏巨噬细胞,是通过梯度分离从由Samsara Sciences通过尸体解剖采集的肝脏标本中获得的。细胞是Samsara Sciences通过IRB批准的供体计划获得的,所有供体的细菌和病毒感染测试均为阴性。

[2140] 生物学实例B2:NLRP3炎性体激活测定

[2141] 将新鲜或冷冻保存的PMBC以每孔0.5-1x10^5个细胞的浓度接种在V型底96孔板中,并在°37℃在含5％CO_2的RPMI 1640培养基(含GlutaMAX补充剂、4.5g/L D-葡萄糖、10％胎牛血清(FBS)、100mM丙酮酸钠、1％青霉素/链霉素、10mM HEPES和0.05mMβ-巯基乙醇)中孵育过夜。将新鲜分离或冷冻保存的KC细胞以0.6-1.5x10^5个细胞/孔的密度接种在平底96孔板中,并在°37℃在含5％CO_2的RPMI 1640培养基(含GlutaMAX补充剂、FBS、1％青霉素/链霉素和10mM HEPES)中孵育过夜。第二天,在无FBS的RPMI 1640中,用100ng/mL脂多糖(LPS;Sigma Aldrich)引导细胞3小时。引导步骤后,移除培养基,将PBMC与连续浓度的测试化合物(0.00017-10uM)或媒介物(DMSO)在无FBS的培养基中孵育30分钟,然后加入NLRP3活化剂。然后将细胞用10uM Nigericin(Sigma Aldrich;InvivoGen)刺激1.5小时。将板以1,500rpm离心3分钟以沉淀细胞,并将上清液转移至新板中以进行后续实验。

[2142] 细胞因子的测量/NLRP3炎性体活性的评估

[2143] 为了进行ELISA测定,将细胞接种到96孔板中。研究后,移除上清液,并根据制造商的使用说明书,通过ELISA在细胞条件培养基中测量成熟IL-1β、IL18和TNFα(Quantikine ELISA,R&D系统)的水平。

[2144] 实例B3:CTG(CellTitre-Glo)测定法

[2145] 使用CellTiter-Glo®测定法(Promega,Madison,WI)测量经化合物处理过的细胞的生存力,该方法测量细胞中的ATP含量,该含量与孔中活细胞的数量成正比。这是一种反筛选,可以确定LPS和经尼日利亚菌素刺激的和经化合物处理的细胞中IL-1β水平的降低不是由于细胞毒性,而是由于对炎性体途径的抑制。抑制NRLP3炎性体活化的化合物最终通过

阻断NLRP3介导的细胞焦亡而增加了LPS和尼日利亚刺激的细胞的生存能力，而该细胞焦亡将导致细胞裂解。

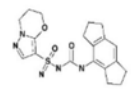
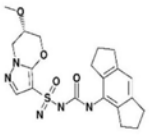
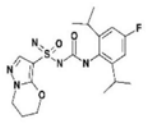
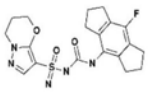
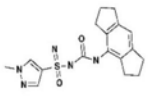
[2146] 实例B4:TNF-α

[2147] 通过HTRF测定法(Cisbio,Bedford,MA)测量LPS和经尼日利亚菌素刺激的细胞的TNFα水平。炎性体途径选择性化合物不抑制完全依赖于LPS刺激并通过TLR4/NFkB途径进行的TNFα产生。测量TNFα的产生还可以用作技术性反筛选，以消除干扰HTRF试剂的化合物。因此，抑制IL-1β和TNFα水平的化合物被分类为对炎症小体为非选择性的或干扰HTRF读数的。

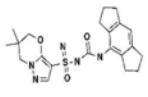
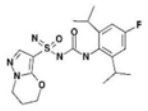
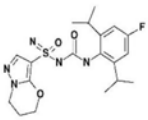
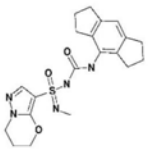
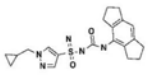
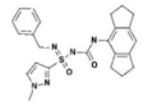
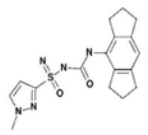
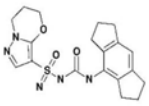
[2148] 测定结果

[2149] 某些化合物的结果如下所示。对于下表，A:<100nM;B:100nM-1μM;C:1-10μM;D:>10μM。

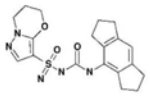
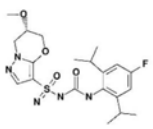
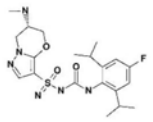
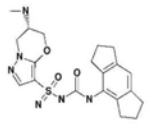
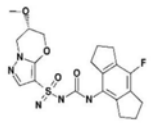
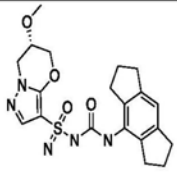
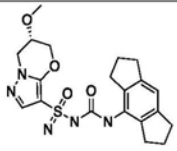
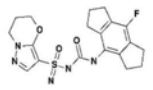
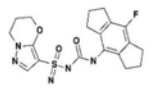
[2150]

化合物	单个的立体异构体	PBMC IL-1 β IC50	PBMC CTG IC50	PBMC TNF α IC50	库普弗 IL-β B IC50	库普弗 CTG IC50	库普弗 TNF α IC50
	N	A	B		B	B	
	N	A	A				
	N	B	B				
	N	A	A				
	N	B	B				

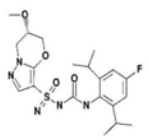
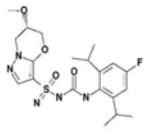
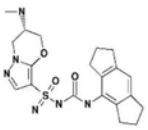
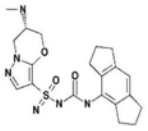
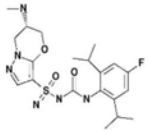
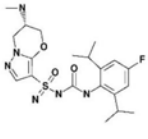
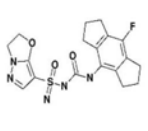
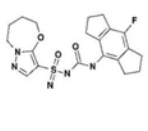
[2151]

	N	A	A				
	Y	B	A				
	Y	B	A				
	N	D	D				
	N	B	B				
	N	D					
	N	C	A	D			
	Y	A	A	D			

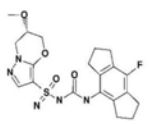
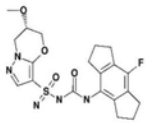
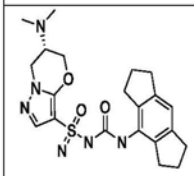
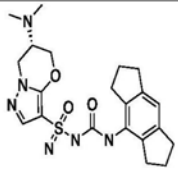
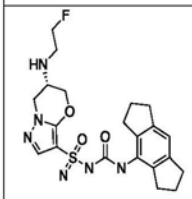
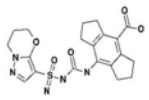
[2152]

	Y	C	A	D			
	N	B	A	D			
	N	B	B	D			
	N	A	A	D			
	N	A	A	D			
	Y	B	B	D			
	Y	A	A	D	A	A	D
	Y	A	A	D			
	Y	C	B	D			

[2153]

	Y	C	A	D			
	Y	B	B	D			
	Y	B					
	Y	A	A	D	A	A	D
	Y	B	D	D			
	Y	D		D			
	N	A	C	D			
	N	A	D	D			

[2154]

	Y	B	A	D			
	Y	A	A	D			
	Y	B	A	D			
	Y	A	A	D			
	Y	A	B	D			
	N	D	D	D			

[2155] 实例B5:PMBC IL-1βHTRF测定法

[2156] 细胞培养和NLRP3炎性体激活测定法:

[2157] 人类冷冻的PBMC购自StemCells Technologies。将细胞在37℃水浴中快速融化,然后重新悬浮在新鲜的测定培养基中,该培养基由含有1%丙酮酸钠、10mM HEPES、2.5g/L葡萄糖和55μM 2-巯基乙醇的RPMI 1640培养基组成。将细胞密度调节至8.1x10^5个细胞/mL。通过将最终浓度为100ng/mL的脂多糖(Invivogen超纯脂多糖,来自大肠杆菌tlrl-3pelps)加入细胞悬浮液中来引导细胞。在384孔板的每个孔中接种37μL含LPS的细胞悬浮液,并在37℃和5%CO_2下孵育3小时。引导后,在37℃和5%CO_2下,将PBMC以起始浓度为40μM的系列稀释测试化合物预孵育,然后与用于20点曲线的2倍稀释物或媒介物在测定培养基中孵育30分钟。然后在37℃和5%CO_2下,用10μM尼日利亚菌素(Invivogen,tlrl-nig-5)刺激细胞90分钟,以激活NLRP3依赖性炎性体途径以及细胞培养上清液中的IL-1β释放。将细胞以1200RPM离心1分钟,并将40μL上清液转移至新鲜板中,并保存在-80℃直至进行IL-1β分析。

[2158] IL-1βHTRF测定法:

[2159] 将16μL上清液添加到白色384孔HTRF板中，然后向每个孔中加入4μL HTRF混合液。将板快速离心，密封并在室温下孵育过夜。第二天，在Pherastar上读取HTRF信号，并根据制造商的规程计算665/620的比率，以获得细胞培养上清液中IL-1β的浓度。

[2160] 实例B6：THP-1ASC-GFP斑点测定法

[2161] 细胞培养：

[2162] THP-1ASC-GFP细胞系购自圣地亚哥的Invivogen，用于炎性体活化测定。THP-1ASC-GFP细胞稳定地表达37.6kDa ASC::GFP融合蛋白，使得能够在激活NLRP3依赖性炎性体途径后，通过显微镜监控斑点形成。在由RPMI 1640、2m M L-谷氨酰胺、25mM HEPES和10％热灭活的胎牛血清组成的生长培养基中，在37℃和5％CO_2下，细胞的密度维持在600,000个细胞/mL。每3-4天传代细胞，并用于对多达20次传代进行测定。

[2163] NLRP3炎性体激活测定法：

[2164] 通过以800RPM离心5分钟收集THP-1ASC-GFP细胞。移除细胞培养上清液，并将细胞以1x10^6个细胞/mL的密度重新悬浮于新鲜培养基中，该培养基由RPMI 1640、2mM L-谷氨酰胺、25mM HEPES和10％热灭活的胎牛血清组成。将佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯(PMA)(Invivogen，tlrl-pma)以500ng/ml的最终浓度加入细胞悬浮液中，并充分混合。向384孔板的每孔中加入40,000个细胞，并在37℃和5％CO_2下过夜分化为巨噬细胞。在测定培养基中，在37℃和5％CO_2下，用1μg/mL脂多糖(Invivogen超纯脂多糖，来自大肠杆菌tlrl-3pelps)引导细胞3小时。引导后，移除培养基，并且在37℃和5％CO_2下，将THP-1ASC-GFP细胞以起始浓度为40μM的系列稀释测试化合物预孵育，然后与用于20点曲线的2倍稀释物或媒介物在测定培养基中孵育30分钟。然后在37℃和5％CO_2下，用10μM尼日利亚菌素(Invivogen，tlrl-nig-5)刺激细胞90分钟，以激活NLRP3依赖性炎性体途径以及斑点形成。刺激后，将细胞用4.8％低聚甲醛(Electron Microscopy Sciences#15710-S)固定，并在室温下孵育15分钟。然后将细胞用100μL磷酸盐缓冲盐水洗涤3次，并在存在预代谢/封闭缓冲液的情况下在室温下透化20分钟。然后将细胞用100μL磷酸盐缓冲盐水洗涤3次，并在存在hoechst的情况下在室温孵育1小时。用Hoechst染色后，将细胞用100μL磷酸盐缓冲盐水洗涤3次，并对ASC斑点形成进行成像。

[2165] 对ASC-GFP斑点进行成像：

[2166] 在488和Hoechst通道中对THP-1ASC-GFP细胞成像。用Hoechst通道进行细胞计数，并且用488识别成像场中GFP ASC斑点的数量。通过将GFP阳性点的数量除以细胞总数，计算出具有斑点的细胞的百分比。

[2167] 表B1-a、表B1-b和表B1-c中提供了其他测定结果。

[2168] 表B1-a

[2169]

实例编号	PBMC IL-1β IC_{50} (μM)	PBMC CTG IC_{50} (μM)	PBMC TNFα IC_{50} (μM)
1	0.082	0.30	
2	0.024	0.100	
3	0.41	0.176	
4	0.050	0.035	
5	1.02	0.648	
6	0.014	0.003	
7	0.29	0.003	
8	1.00	0.002	
9	>10	>10	
10	0.35	0.36	
11	>10		
12	1.39	0.006	>10
13	0.035	0.008	>10
14	1.91	0.001	>10
15	0.30	0.095	>10
16	0.27	0.131	>10
17	0.019	0.008	>10
18	0.016	0.0001	>10

[2170]

实例编号	PBMC IL-1β IC_{50} (μM)	PBMC CTG IC_{50} (μM)	PBMC TNFα IC_{50} (μM)
19	1.12	0.86	>10
20	0.004	0.019	>10
21	4.72	1.05	>10
22	0.095	0.066	
23	8.82	0.039	>10
24	0.24	0.127	>10
25	0.30	0.008	
26	0.0076	0.002	>10
27	0.12	>10	>10
28	>10		>10
29	0.094	3.75	>10
30	0.067	>10	>10
31	0.15	0.020	>10
32	0.013	0.005	>10
33	0.89	0.002	>10
34	0.006	0.004	>10
35	0.18	0.25	
36	0.050	0.17	
37	>10	>10	
38	2.03	1.16	
39	0.019	0.15	
40	0.0049	0.003	
41	6.8	1.31	
42	0.005		
43	0.43		
44	0.086		
45	0.0007		
46	0.007		
47	0.33		
48	>10		

[2171]

实例编号	PBMC IL-1β IC_{50} (μM)	PBMC CTG IC_{50} (μM)	PBMC TNFα IC_{50} (μM)
49	0.49		
50	0.20		
51	>10		
52	15.1		
53	0.47		
54	0.33		
55	>10		
56	>10		
57	1.67		
58	>10		
59	0.095		
60	3.64		
64	>20		
66	>20		
67	0.22		
68	0.38		
95	2.23		

[2172] 表B1-b

[2173]

实例编号	库普弗 IL-1 β IC_{50} (μM)	库普弗 CTG IC_{50} (μM)	库普弗 TNFα IC_{50} (μM)
1	0.123	0.103	
20	<0.1	<0.1	>10
26	0.020	0.021	>10

[2174] 表B1-c

[2175]

实例编号	THP1 ASC 斑点 IC_{50} (μM)
8	9.4
13	0.075
14	1.2
19	0.64

[2176]

22	0.15
26	0.0097
27	0.20
28	4.40
29	0.14
30	0.36
31	0.62
32	0.045
33	1.60
36	0.066
37	>20
38	1.5
40	0.0088
41	0.43
42	0.018
43	1.90
44	0.45
45	0.011
46	0.081
47	1.7
49	0.4
50	0.43
51	17
52	>20
53	1.2
54	0.36
55	7.2
56	>20
58	5.5
59	0.26
61	>20

[2177]

62	0.92
63	0.14
64	>20
65	0.34
66	>20
67	1.4
68	0.33
69	0.03
70	>20
71	>20
72	2.5
73	>20
74	>20
75	15
76	2.6
77	>20
78	0.093
79	1.0
80	4.5
81	0.02
82	0.27
83	0.008
84	>20
85	>20
86	>20
87	2.9
88	7.7
89	>20
90	0.32
91	0.49
92	8.2

[2178]

93	0.36
94	0.36
96	>20
97	1.3
98	>20
99	1.7
100	2.7
101	>20
102	5.1
103	>20
104	0.32
105	9.9
106	0.15
107	9.0
108	>20
109	5.7
110	0.12
111	0.1
112	0.61
113	>20
114	4.4
115	2.5
116	2.1
117	4.3
118	>20
119	0.058
120	1.2
121	2.7
122	0.8
123	0.12
124	0.054

125	1.7
126	>20
127	3.3
128	1.7
129	0.019
130	14
131	0.92
132	1.2
133	2.8
134	>20
135	>20
136	3.8
137	0.028
138	0.79
139	0.0043
140	0.56
141	1.6
142	0.084
143	1.2
144	0.056
145	3.8
146	2.6
147	>20
148	0.71
149	0.65
150	0.024
151	>20
152	4.1
153	1.4
154	1.8
155	0.008

[2179]

[2180]

156	0.013
157	0.71
158	0.025

[2181] 等效实例

[2182] 尽管已经结合本文阐述的具体实施例描述了本公开，但是其许多替代、修改和其他变化对于本领域普通技术人员而言将是显而易见的。所有这些替代、修改和变化旨在落入本公开的精神和范畴内。