



# (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119325378 A

(43) 申请公布日 2025. 01. 17

(21) 申请号 202380045595.X

(22) 申请日 2023.04.07

(30) 优先权数据

63/328611 2022.04.07 US

63/439645 2023.01.18 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2024.12.06

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2023/017817 2023.04.07

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02023/196556 EN 2023.10.12

(71) 申请人 柯巴斯医药有限公司  
地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 M·莫宁斯塔 Z·金 H·邓

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001  
专利代理师 于淼 彭昶

(51) Int.Cl.  
A61K 31/415 (2006.01)  
C07D 231/06 (2006.01)  
A61P 3/00 (2006.01)

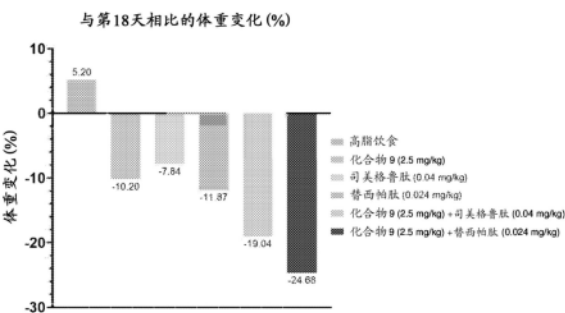
权利要求书10页 说明书167页 附图2页

## (54) 发明名称

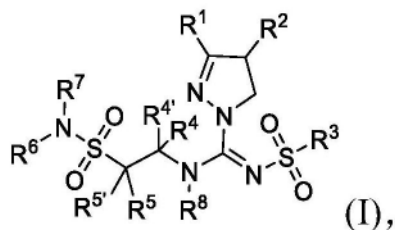
大麻素受体1拮抗剂/反向激动剂及其用途

## (57) 摘要

本文公开了适用于治疗病症,例如糖尿病性病症、血脂异常病症、心血管病症、炎性病症、肝脏病症、癌症或肥胖症或其合并症的化合物。还公开了包含所述化合物中的一者或多者的组合物以及所述化合物在治疗受试者的病症中的用途。



1. 一种式 (I) 的化合物:



或其药学上可接受的盐, 其中

$R^1$  是任选地被一个或多个选自 F、Cl、CN 和  $\text{OCH}_3$  的取代基取代的苯基;

$R^2$  是  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基、5 或 6 元杂芳基或任选地被 F 或 CN 取代的苯基;

$R^3$  是被一个或两个选自 F、Cl、 $\text{CF}_3$ 、CN、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  炔基和  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  的取代基取代的苯基; 或含有 1-3 个氮原子的 5 或 6 元杂芳基, 其中所述杂芳基任选地被  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基取代;

$R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$  和  $R^{5'}$  独立地为 H 或  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基;

$R^6$  和  $R^7$  独立地为 H、OH 或  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基; 或者

$R^6$  和  $R^7$  与它们所附接的氮原子一起形成含有 1-2 个氮原子并且任选地被  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基取代的 5 或 6 元杂环烷基; 并且

$R^8$  是 H 或  $\text{CH}_3$ ,

前提是以下中的至少一者为真的:

(i)  $R^1$  不是 4-氯苯基或 4-甲氧基苯基;

(ii)  $R^2$  是  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基或被 CN 取代的苯基;

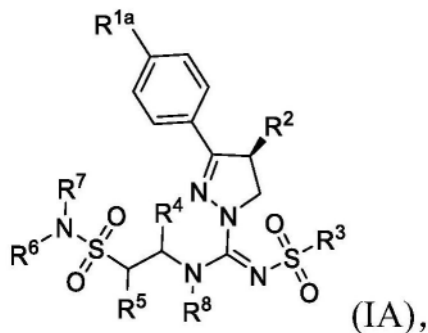
(iii)  $R^3$  不是 4-氯苯基、3-氰基苯基或 3-甲氧基苯基;

(iv)  $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$  和  $R^{5'}$  中的至少一者是  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基;

(v)  $R^6$  和  $R^7$  中的至少一者不是 H; 并且

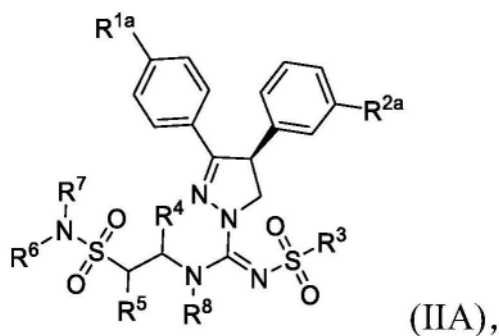
(vi)  $R^8$  是  $\text{CH}_3$ 。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物是式 (IA) 的化合物:



或其药学上可接受的盐, 其中  $R^{1a}$  是 F、Cl、CN 或  $\text{OCH}_3$ 。

3. 如权利要求 2 所述的化合物, 其中所述化合物是式 (IIA) 的化合物:

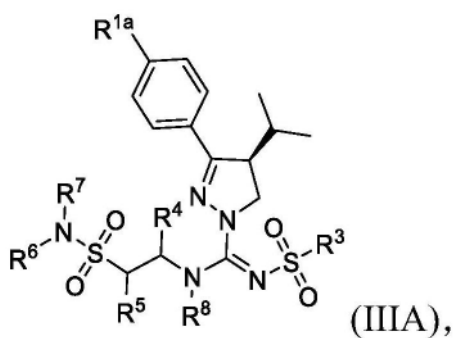


或其药学上可接受的盐,其中 $R^{2a}$ 是H或CN。

4.如权利要求3所述的化合物,其中 $R^{2a}$ 是H。

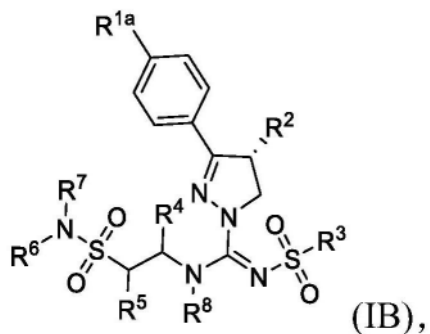
5.如权利要求3所述的化合物,其中 $R^{2a}$ 是CN。

6.如权利要求2所述的化合物,其中所述化合物是式(IIIA)的化合物:



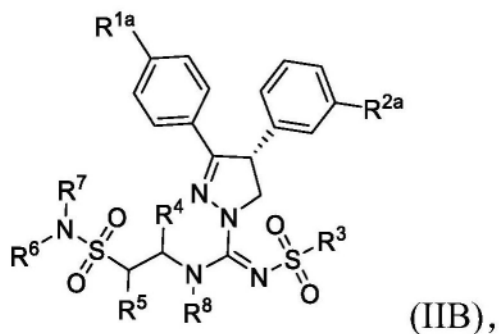
或其药学上可接受的盐。

7.如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是式(IB)的化合物:



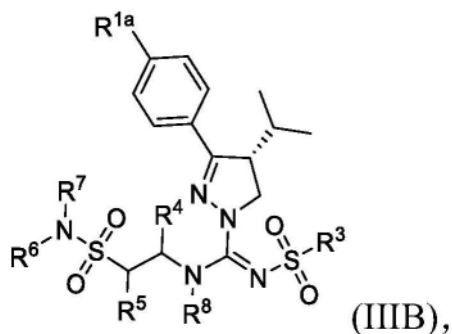
或其药学上可接受的盐,其中 $R^{1a}$ 是F、Cl、CN或 $OCH_3$ 。

8.如权利要求7所述的化合物,其中所述化合物是式(IIB)的化合物:



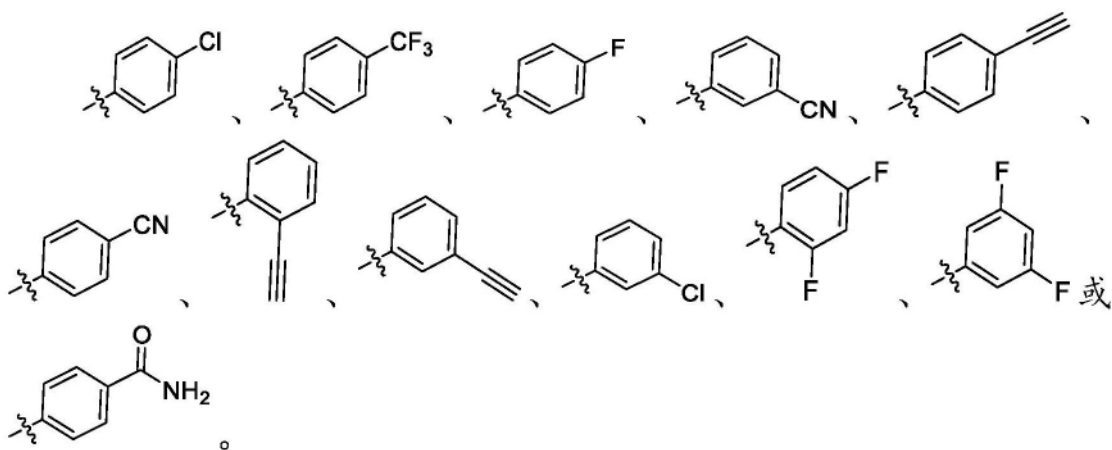
或其药学上可接受的盐,其中 $R^{2a}$ 是H或CN。

9. 如权利要求8所述的化合物,其中 $R^{2a}$ 是H。  
 10. 如权利要求8所述的化合物,其中 $R^{2a}$ 是CN。  
 11. 如权利要求7所述的化合物,其中所述化合物是式(IIIB)的化合物:



或其药学上可接受的盐。

12. 如权利要求2至11中任一项所述的化合物,其中 $R^{1a}$ 是F。  
 13. 如权利要求2至11中任一项所述的化合物,其中 $R^{1a}$ 是Cl。  
 14. 如权利要求2至11中任一项所述的化合物,其中 $R^{1a}$ 是 $OCH_3$ 。  
 15. 如权利要求1至14中任一项所述的化合物,其中 $R^3$ 是被一个或两个选自F、Cl、 $CF_3$ 、CN、 $OCH_3$ 、 $C_2-C_6$ 炔基或 $C(O)NH_2$ 的基团取代的苯基。  
 16. 如权利要求15所述的化合物,其中 $R^3$ 是:



17. 如权利要求16所述的化合物,其中 $R^3$ 是 。

18. 如权利要求16所述的化合物,其中 $R^3$ 是 。

19. 如权利要求16所述的化合物,其中 $R^3$ 是 。

20. 如权利要求1至14中任一项所述的化合物,其中 $R^3$ 是含有1-3个氮原子的5或6元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被 $C_1-C_6$ 烷基取代。

21. 如权利要求20所述的化合物,其中 $R^3$ 是:

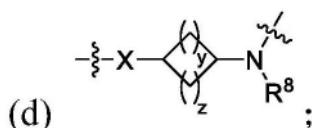
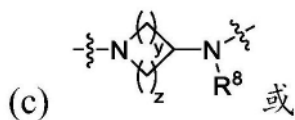
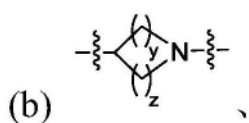
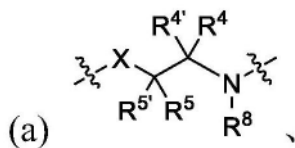


$R^3$ 是被一个或多个选自卤素、 $C_1-C_6$ 烷氧基、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $C_2-C_6$ 炔基和 $C(=O)NH_2$ 的取代基取代的苯基；或含有1-3个氮原子的5或6元杂芳基，其中所述杂芳基任选地被 $C_1-C_6$ 烷基取代；

$R^6$ 和 $R^7$ 独立地为H、OH或 $C_1-C_6$ 烷基；或者

$R^6$ 和 $R^7$ 与它们所附接的氮原子一起形成含有1-2个氮原子并且任选地被 $C_1-C_6$ 烷基取代的5或6元杂环烷基；

L是



$R^8$ 是H或 $C_1-C_6$ 烷基；

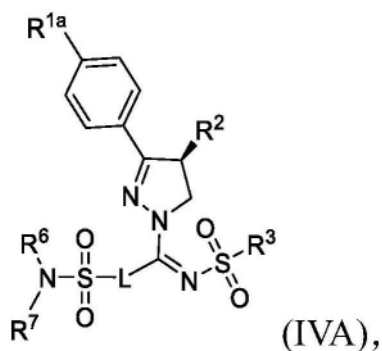
$R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 和 $R^{5'}$ 独立地为H或任选地被 $C_1-C_6$ 烷氧基取代的 $C_1-C_6$ 烷基；

X是O或 $NR^9$ ；

$R^9$ 是H或 $C_1-C_6$ 烷基；并且

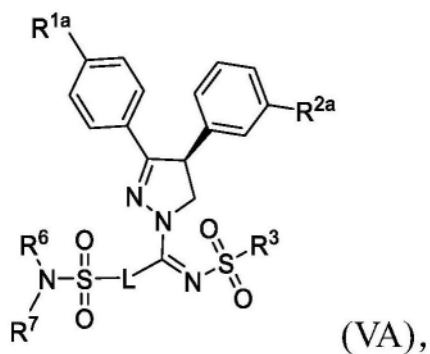
y和z独立地为1、2或3。

44. 如权利要求43所述的化合物，其中所述化合物是式(IVA)的化合物：



或其药学上可接受的盐，其中 $R^{1a}$ 是卤素、 $CN$ 或 $C_1-C_6$ 烷氧基。

45. 如权利要求44所述的化合物，其中所述化合物是式(VA)的化合物：

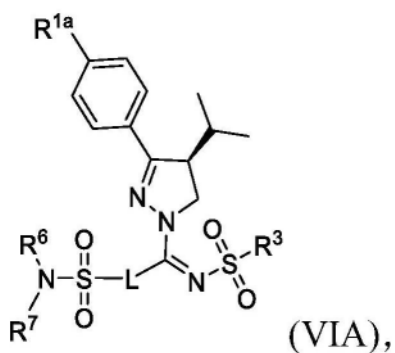


或其药学上可接受的盐,其中 $R^{2a}$ 是H、卤素、 $C_1-C_6$ 烷氧基或CN。

46. 如权利要求45所述的化合物,其中 $R^{2a}$ 是H。

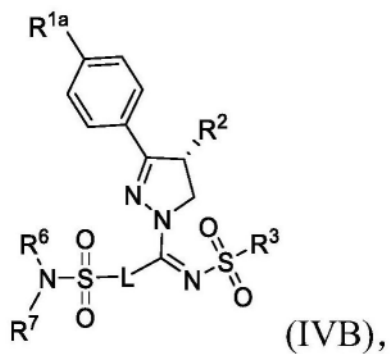
47. 如权利要求45所述的化合物,其中 $R^{2a}$ 是CN。

48. 如权利要求44所述的化合物,其中所述化合物是式(VIA)的化合物:



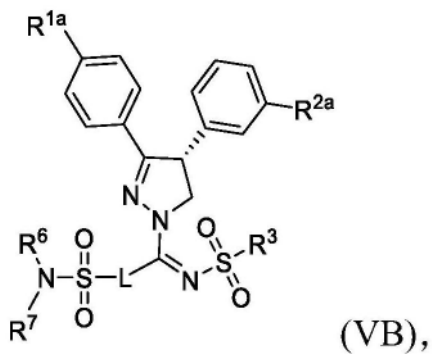
或其药学上可接受的盐。

49. 如权利要求43所述的化合物,其中所述化合物是式(IVB)的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中 $R^{1a}$ 是卤素、CN或 $C_1-C_6$ 烷氧基。

50. 如权利要求49所述的化合物,其中所述化合物是式(VB)的化合物:

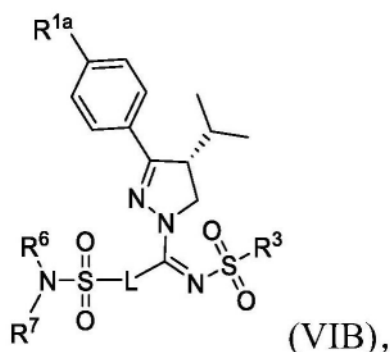


或其药学上可接受的盐,其中 $R^{2a}$ 是H、卤素、 $C_1-C_6$ 烷氧基或CN。

51. 如权利要求50所述的化合物,其中 $R^{2a}$ 是H。

52. 如权利要求50所述的化合物,其中 $R^{2a}$ 是CN。

53. 如权利要求49所述的化合物,其中所述化合物是式(VIB)的化合物:



或其药学上可接受的盐。

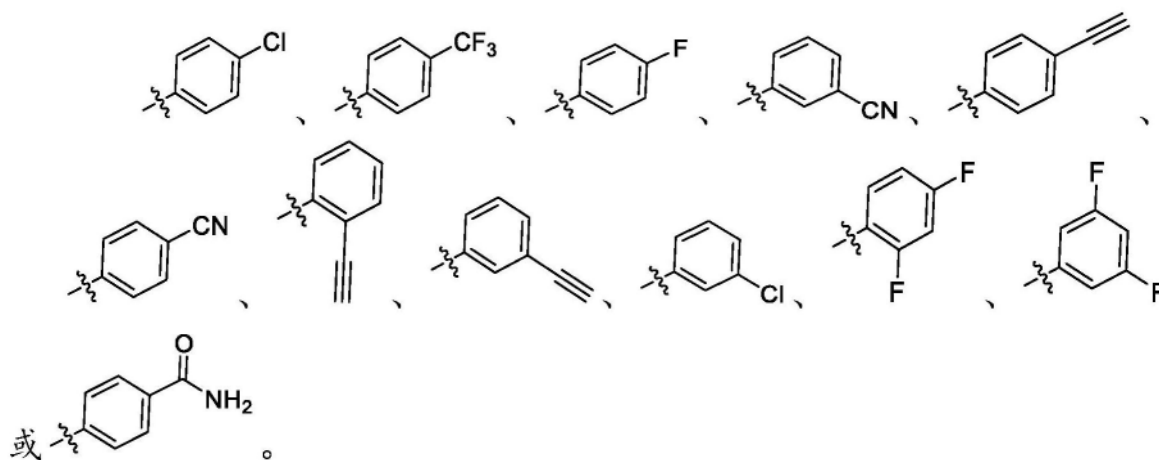
54. 如权利要求44至53中任一项所述的化合物,其中 $R^{1a}$ 是F。

55. 如权利要求44至53中任一项所述的化合物,其中 $R^{1a}$ 是Cl。

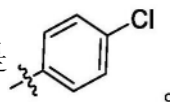
56. 如权利要求44至53中任一项所述的化合物,其中 $R^{1a}$ 是 $OCH_3$ 。

57. 如权利要求43至56中任一项所述的化合物,其中 $R^3$ 是被一个或多个选自卤素、 $CF_3$ 、CN、 $C_1-C_6$ 烷氧基、 $C_2-C_6$ 炔基或 $C(O)NH_2$ 的基团取代的苯基。

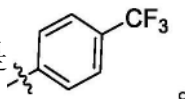
58. 如权利要求57所述的化合物,其中 $R^3$ 是:



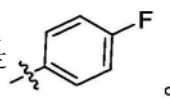
59. 如权利要求58所述的化合物,其中 $R^3$ 是



60. 如权利要求58所述的化合物,其中 $R^3$ 是

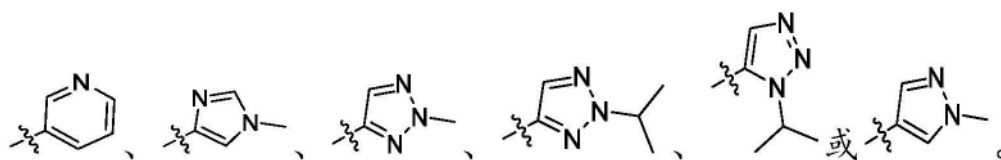


61. 如权利要求58所述的化合物,其中 $R^3$ 是



62. 如权利要求43至56中任一项所述的化合物,其中 $R^3$ 是含有1-3个氮原子的5或6元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被 $C_1-C_6$ 烷基取代。

63. 如权利要求62所述的化合物,其中 $R^3$ 是:



64. 如权利要求43至63中任一项所述的化合物,其中 $R^4$ 是H。

65. 如权利要求43至63中任一项所述的化合物,其中 $R^4$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基。

66. 如权利要求65所述的化合物,其中 $R^4$ 是甲基。

67. 如权利要求65所述的化合物,其中 $R^4$ 是异丙基。

68. 如权利要求43至67中任一项所述的化合物,其中 $R^5$ 是H。

69. 如权利要求43至67中任一项所述的化合物,其中 $R^5$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基。

70. 如权利要求69所述的化合物,其中 $R^5$ 是甲基。

71. 如权利要求69所述的化合物,其中 $R^5$ 是异丙基。

72. 如权利要求43至71中任一项所述的化合物,其中 $R^6$ 是H。

73. 如权利要求43至71中任一项所述的化合物,其中 $R^6$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基。

74. 如权利要求73所述的化合物,其中 $R^6$ 是甲基、乙基或异丙基。

75. 如权利要求43至71中任一项所述的化合物,其中 $R^6$ 是OH。

76. 如权利要求43至75中任一项所述的化合物,其中 $R^7$ 是H。

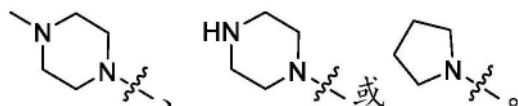
77. 如权利要求43至75中任一项所述的化合物,其中 $R^7$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基。

78. 如权利要求77所述的化合物,其中 $R^7$ 是甲基、乙基或异丙基。

79. 如权利要求43至75中任一项所述的化合物,其中 $R^7$ 是OH。

80. 如权利要求43至71中任一项所述的化合物,其中 $R^6$ 和 $R^7$ 与它们所附接的氮原子一起形成含有1-2个氮原子并且任选地被 $C_1$ - $C_6$ 烷基取代的5或6元杂环烷基。

81. 如权利要求80所述的化合物,其中 $R^6$ 和 $R^7$ 与它们所附接的氮原子一起形成:

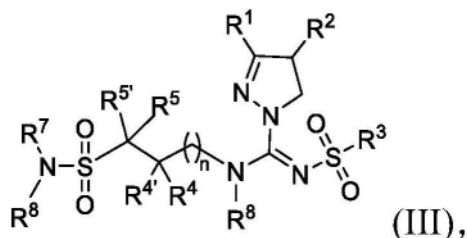


82. 如权利要求43至81中任一项所述的化合物,其中 $R^8$ 是H。

83. 如权利要求43至81中任一项所述的化合物,其中 $R^8$ 是 $CH_3$ 。

84. 如权利要求43所述的化合物,其中所述化合物选自化合物99-102、111-154、173-174、183-250中的任一者或其药学上可接受的盐。

85. 一种式(III)的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中

$R^1$ 是任选地被一个或多个选自F、Cl、CN和 $OCH_3$ 的取代基取代的苯基;

$R^2$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基、5或6元杂芳基或任选地被F或CN取代的苯基;

R<sup>3</sup>是被一个或两个选自F、Cl、CF<sub>3</sub>、CN、OCH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基和C(O)NH<sub>2</sub>的取代基取代的苯基；或含有1-3个氮原子的5或6元杂芳基，其中所述杂芳基任选地被C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基取代；

R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>5'</sup>独立地为H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>独立地为H、OH或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；或者

R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>与它们所附接的氮原子一起形成含有1-2个氮原子并且任选地被C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基取代的5或6元杂环烷基；

R<sup>8</sup>是H或CH<sub>3</sub>；并且

n是1、2或3。

86. 如权利要求85所述的化合物，其中所述化合物选自化合物87-98中的任一者或其药学上可接受的盐。

87. 一种药物组合物，其包含如权利要求1至86中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的赋形剂。

88. 一种治疗疾病的方法，其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如权利要求1至86中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述疾病是糖尿病性病症、血脂异常病症、心血管病症、炎性病症、肝脏病症或癌症。

89. 如权利要求88所述的方法，其中所述疾病是糖尿病性病症。

90. 如权利要求89所述的方法，其中所述糖尿病性病症是1型糖尿病、2型糖尿病、葡萄糖耐量不足或胰岛素抵抗。

91. 如权利要求88所述的方法，其中所述疾病是血脂异常病症。

92. 如权利要求91所述的方法，其中所述血脂异常病症是不期望的血脂水平、低水平的高密度脂蛋白、高水平的低密度脂蛋白、高水平的甘油三酯或其组合。

93. 如权利要求88所述的方法，其中所述疾病是心血管病症。

94. 如权利要求93所述的方法，其中所述心血管病症是动脉粥样硬化、高血压、中风或心脏病发作。

95. 如权利要求88所述的方法，其中所述疾病是炎性病症。

96. 如权利要求95所述的方法，其中所述炎性病症是骨关节炎、类风湿性关节炎、炎性肠病或肥胖症相关炎症。

97. 如权利要求88所述的方法，其中所述疾病是肝脏病症。

98. 如权利要求97所述的方法，其中所述肝脏病症是肝脏炎症、肝纤维化、非酒精性脂肪性肝炎、脂肪肝、肝肿大、酒精性肝病、黄疸、肝硬化或肝炎。

99. 如权利要求88所述的方法，其中所述疾病是癌症。

100. 如权利要求99所述的方法，其中所述癌症是结肠癌、乳腺癌、甲状腺癌、腺泡状横纹肌肉瘤或肝细胞癌。

101. 一种治疗肥胖症或肥胖症合并症的方法，其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如权利要求1至86中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

102. 如权利要求101所述的方法，其中所述肥胖症合并症是糖尿病、血脂异常、代谢综合征、痴呆、心血管疾病或肝病。

103. 如权利要求101所述的方法，其中所述肥胖症合并症是高血压；胆囊疾病；胃肠病症；月经不调；退行性关节炎；静脉淤滞性溃疡；肺通气不足综合征；睡眠呼吸暂停；打鼾；冠

状动脉疾病;动脉硬化疾病;假性脑瘤;事故倾向;手术风险增加;骨关节炎;高胆固醇;或卵巢、子宫颈、子宫、乳房、前列腺或胆囊恶性肿瘤的发病率增加。

104. 一种逆转受试者中脂肪组织沉积的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如权利要求1至86中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

105. 如权利要求88至104中任一项所述的方法,其还包括向所述受试者施用第二治疗剂。

106. 如权利要求105所述的方法,其中所述第二治疗剂是PPAR- $\gamma$ 激动剂、双胍、胰岛素或胰岛素模拟物、磺酰脲类、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂、HMG-CoA还原酶抑制剂、多价螯合剂、烟醇、烟酸或其盐、PPAR- $\alpha$ 激动剂、胆固醇吸收抑制剂、酰基辅酶A:胆固醇酰基转移酶抑制剂、普罗布考、PPAR- $\alpha/\gamma$ 激动剂、回肠胆汁酸转运蛋白抑制剂、胰岛素受体激活剂、二肽基肽酶IV抑制剂、艾塞那肽、普兰林肽、FBP酶抑制剂、胰高血糖素受体拮抗剂、胰高血糖素样肽1、胰高血糖素样肽1受体激动剂、生长激素促分泌素、生长激素促分泌素受体激动剂、生长激素促分泌素受体拮抗剂、黑皮质素激动剂、黑皮质素4受体激动剂、 $\beta$ -3激动剂、血清素受体2C激动剂、食欲素拮抗剂、黑色素浓缩激素1拮抗剂、黑色素浓缩激素2激动剂、黑色素浓缩激素2拮抗剂、甘丙肽拮抗剂、CCK激动剂、CCK-A激动剂、促肾上腺皮质激素释放激素激动剂、NPY 5拮抗剂、NPY 1拮抗剂、组胺受体-3调节剂、组胺受体-3阻断剂、 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶-1抑制剂、磷酸二酯酶抑制剂、磷酸二酯酶-3B抑制剂、去甲肾上腺素转运抑制剂、非选择性血清素/去甲肾上腺素转运抑制剂、胃饥饿素拮抗剂、瘦素衍生物、铃蟾肽受体亚型3激动剂、睫状神经营养因子或其衍生物、单胺再摄取抑制剂、解偶联蛋白-1激活剂、解偶联蛋白-2激活剂、解偶联蛋白-3激活剂、甲状腺激素 $\beta$ 激动剂、脂肪酸合酶抑制剂、二酰基甘油乙酰转移酶2抑制剂、乙酰辅酶A羧化酶-2抑制剂、糖皮质激素拮抗剂、酰基雌激素、脂肪酶抑制剂、脂肪酸转运蛋白抑制剂、二羧酸转运蛋白抑制剂、葡萄糖转运蛋白抑制剂、钠-葡萄糖共转运蛋白、磷酸转运蛋白抑制剂、5-羟色胺再摄取抑制剂、噻唑烷二酮、二甲双胍、托吡酯、阿片拮抗剂、非选择性转运蛋白抑制剂或MAO抑制剂。

107. 如权利要求106所述的方法,其中所述第二治疗剂是胰高血糖素样肽1受体激动剂。

108. 如权利要求107所述的方法,其中所述第二治疗剂是利拉鲁肽、司美格鲁肽、艾塞那肽、利西那肽、度拉糖肽或替西帕肽。

109. 如权利要求108所述的方法,其中所述第二治疗剂是司美格鲁肽。

110. 如权利要求108所述的方法,其中所述第二治疗剂是替西帕肽。

111. 如权利要求88至110中任一项所述的方法,其中所述受试者是人。

112. 如权利要求88至110中任一项所述的方法,其中所述受试者是非人哺乳动物。

113. 如权利要求1至86中任一项所述的化合物用于制备用于如权利要求88至112中任一项所述的方法中的药物的用途。

114. 如权利要求1至86中任一项所述的化合物,其用于如权利要求88至112中任一项所述的方法中。

## 大麻素受体1拮抗剂/反向激动剂及其用途

### 背景技术

[0001] 肥胖症与脂肪组织(即身体脂肪)总量的增加有关,尤其是位于腹部区域的脂肪组织。肥胖症在美国已经达到了流行病的程度。多年来,在所有种族和民族中,肥胖症的患病率稳步上升。疾病控制与预防中心以及国家卫生统计中心的最新数据显示,66%的成年人超重(BMI, 25.0-29.9), 31%肥胖(BMI, 30-39.9), 并且5%极度肥胖(BMI,  $\geq 40.0$ )。在6至19岁的儿童中, 32%超重且17%肥胖。这意味着1.24亿美国人在医学上超重, 并且其中4400万人被认为肥胖。肥胖症每年造成超过300,000人死亡, 并将很快取代烟草使用, 成为美国可预防死亡的主要原因。肥胖症是一种慢性疾病, 直接导致许多危险的合并症, 包括2型糖尿病、心脏代谢疾病、肝脏疾病、心血管疾病、炎性疾病、早衰和某些形式的癌症。2型糖尿病, 一种严重且威胁生命的疾病, 在成人和儿童人群中的患病率不断增加, 目前是美国第7大死亡原因。由于超过80%的2型糖尿病患者超重, 因此肥胖症是发展2型糖尿病的最大危险因素。越来越多的临床证据表明, 控制2型糖尿病的最佳方法是减轻体重。因此, 持续需要开发治疗或预防肥胖症的改进药物。

[0002] 由大麻素受体(CB1和CB<sub>2</sub>)及其内源性配体(例如大麻素, 2-AG)组成的内源性大麻素系统在控制食物摄入和能量代谢中起着重要作用。CB1受体在大脑中广泛表达, 包括皮质、海马、杏仁核、垂体和下丘脑。CB1受体也已在许多外周器官和组织中被鉴定, 包括甲状腺、肾上腺、生殖器官、脂肪组织、肝脏、肌肉、胰腺、肾脏和胃肠道。CB2受体几乎只位于免疫细胞和血细胞中(Endocrine Reviews 2006, 27, 73)。

[0003] 植物来源的大麻素激动剂 $\Delta^9$ -四氢大麻酚( $\Delta^9$ -THC), 大麻的主要精神活性成分, 与CB1和CB<sub>2</sub>受体结合。据广泛报道,  $\Delta^9$ -THC会增加人类和动物的食欲和食物摄入(摄食过量)。选择性CB1受体阻断剂(即CB1阻断剂)(例如, 利莫那班(SR141716A, **Acomplia®**))的预处理在很大程度上阻断了这种摄食过度效应, 有力地支持了CB1受体激活介导 $\Delta^9$ -THC的摄食过度效应的观点(Endocrine Reviews 2006, 27, 73)。

[0004] CB1受体是哺乳动物大脑中最丰富和分布最广的G蛋白偶联受体之一。现在已知CB1拮抗剂的食欲抑制特性可以通过与饥饿和饱腹感相关的脑区(例如, 下丘脑、中脑边缘区)中的CB1受体的直接作用, 或者与外周组织(例如, 脂肪组织、肾脏)中的CB1受体的直接作用来介导[J. Clin Invest 2010, 120:2953; Obesity 2011, 19:1325]。然而, CB1受体在脑中的分布要广泛得多(例如, 新皮层、海马、丘脑、小脑和垂体), 并且在与下丘脑和中脑边缘区中的靶向CB1受体相互作用以抑制食欲的同时, CB1拮抗剂同样可以接触到在食欲控制中几乎没有作用的非靶向CB1受体。与非靶向受体结合通常可导致CNS药物的不良副作用(Endocrine Reviews 2006, 27:73)。例如, CB1阻断剂利莫那班和泰伦那班产生精神和神经副作用。这些副作用包括情绪低落、焦虑、易怒、失眠、头晕、头痛、癫痫发作和自杀倾向。

[0005] 这些副作用是剂量相关的, 并且在利莫那班和泰伦那班的最有效减肥剂量下表现明显(JAMA 2006, 311, 323; Cell Metabolism 2008, 7, 68)。在相同剂量范围内, 治疗效果(食欲抑制)和副作用的出现强烈表明, 这两种作用都是通过‘靶向’和‘非靶向’脑区中的CB1受体的同时拮抗作用介导的, 因为脑渗透剂CB1阻断剂不会选择性靶向脑中的CB1受体。

[0006] CB1拮抗剂利莫那班对体重、肥胖症以及糖尿病和心脏代谢危险因素(诸如高血压、胰岛素抵抗和血脂)的有益作用不能仅用由CNS介导的食欲抑制引起的体重减轻来解释(JAMA 2006, 311, 323)。大约50%的益处可能来自与已知在代谢中起积极作用的外周组织中的CB1受体的相互作用。这些组织包括脂肪组织、肝脏、肌肉、胰腺、肾脏和胃肠道。

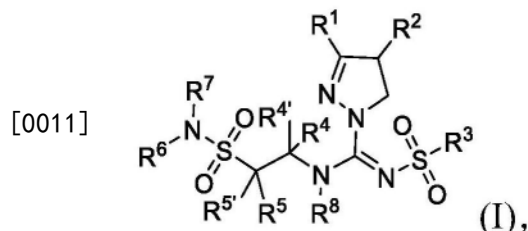
[0007] 研究已经鉴定了人CB1R mRNA的2种剪接变体, hCB1A (Rinaldi-Carmona等人, 1996; Shire等人, 1995) 和hCB1B (Ryberg等人, 2005; Xiao等人, 2008)。特别地, hCB1B在Leu-21和Gly-55之间的N末端具有33个氨基酸的内部缺失(Gonzalez-Mariscal, Krzysik-Walker, Doyle等人, 2016)。进一步的研究表明, 这些剪接变体(hCB1和hCB1b)在人类组织中的分布存在显著差异(Gonzalez-Mariscal, Krzysik-Walker, Doyle等人, 2016)。首先, 发现hCB1B同种型在人类肝脏(其中它是主要同种型)和胰腺 $\beta$ 细胞中高度表达, 但在脑中不表达。其次, 与非肥胖个体( $BMI \leq 30.0$ )相比, 肥胖个体( $BMI \geq 30.0$ )的肝脏和 $\beta$ 细胞中的表达显著增加。由于利莫那班以相似的亲和力与两种受体(hCB1和hCB1b)结合(Gonzalez-Mariscal, Krzysik-Walker, Doyle等人, 2016), 因此更选择性地靶向hCB1b的能力可能比化合物如利莫那班带来更多益处。

[0008] 因此, 一直需要找到有效的和高选择性的CB1受体阻断剂, 其具有有限的或没有CNS不良副作用, 包括情感障碍。特别地, 希望找到优先靶向外周组织(例如, 脂肪组织、肝脏、肌肉、胰腺和胃肠道)中的CB1b受体, 同时保留脑中的CB1受体的化合物。

## 发明内容

[0009] 本公开提供了作为大麻素1 (CB1) 受体拮抗剂/反向激动剂的新型吡唑啉化合物及其药学上可接受的盐、此类化合物的药物组合物以及这些化合物用于治疗由CB1受体介导的疾病的用途。

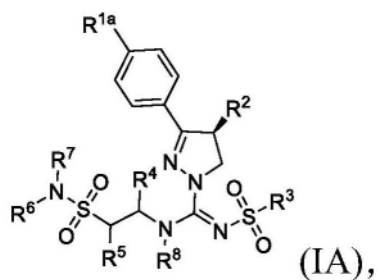
[0010] 在一根方面, 本公开提供了一种式(I)的化合物:



[0012] 或其药学上可接受的盐, 其中 $R^1$ 是任选地被一个或多个选自F、Cl、CN和 $OCH_3$ 的取代基取代的苯基;  $R^2$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基或任选地被F或CN取代的苯基;  $R^3$ 是被一个或两个选自F、Cl、 $CF_3$ 、CN、 $OCH_3$ 、 $C_2$ - $C_6$ 炔基和 $C(O)NH_2$ 的取代基取代的苯基; 或含有1-3个氮原子的5或6元杂芳基, 其中杂芳基任选地被 $C_1$ - $C_6$ 烷基取代;  $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 和 $R^{5'}$ 独立地为H或 $C_1$ - $C_6$ 烷基;  $R^6$ 和 $R^7$ 独立地为H、OH或 $C_1$ - $C_6$ 烷基; 或者 $R_6$ 和 $R_7$ 与它们所附接的氮原子一起形成含有1-2个氮原子并且任选地被 $C_1$ - $C_6$ 烷基取代的5或6元杂环烷基; 并且 $R^8$ 是H或 $CH_3$ , 条件是以下中的至少一者是真的: (i)  $R^1$ 不是4-氯苯基或4-甲氧基苯基; (ii)  $R^2$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基或被CN取代的苯基; (iii)  $R^3$ 不是4-氯苯基、3-氰基苯基或3-甲氧基苯基; (iv)  $R^4$ 和 $R^5$ 中的一者是 $C_1$ - $C_6$ 烷基; (v)  $R^6$ 和 $R^7$ 中的一者不是H; 并且(vi)  $R^8$ 是 $CH_3$ 。

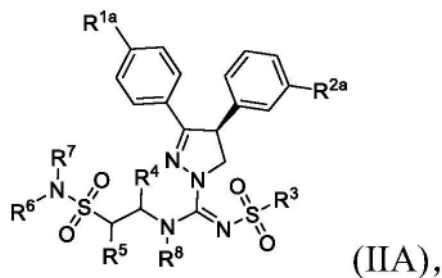
[0013] 在一些实施方案中, 该化合物是式(IA)的化合物:

[0014]

[0015] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^{1a}$ 是F、Cl、CN或 $OCH_3$ 。

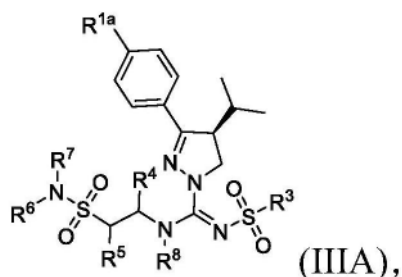
[0016] 在一些实施方案中,该化合物是式 (IIA) 的化合物:

[0017]

[0018] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^{1a}$ 是F、Cl、CN或 $OCH_3$ ,并且 $R^{2a}$ 是H或CN。在一些实施方案中, $R^{2a}$ 是H。在其他实施方案中, $R^{2a}$ 是CN。

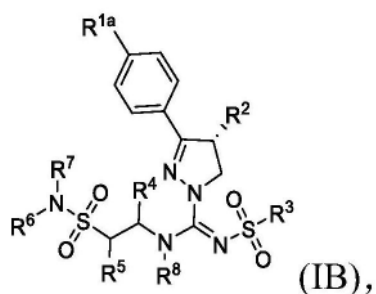
[0019] 在一些实施方案中,该化合物是式 (IIIA) 的化合物:

[0020]

[0021] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^{1a}$ 是F、Cl、CN或 $OCH_3$ 。

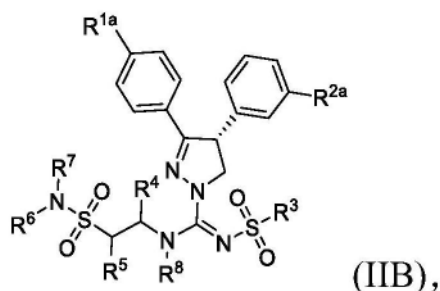
[0022] 在一些实施方案中,该化合物是式 (IB) 的化合物:

[0023]

[0024] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^{1a}$ 是F、Cl、CN或 $OCH_3$ 。

[0025] 在一些实施方案中,该化合物是式 (IIB) 的化合物:

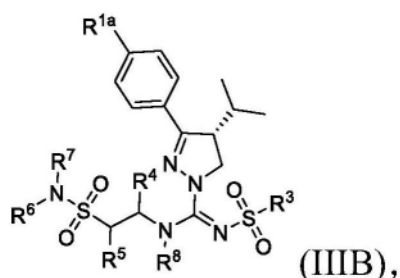
[0026]



[0027] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^{1a}$ 是F、Cl、CN或 $OCH_3$ ,并且 $R^{2a}$ 是H或CN。在一些实施方案中, $R^{2a}$ 是H。在其他实施方案中, $R^{2a}$ 是CN。

[0028] 在一些实施方案中,该化合物是式 (IIIB) 的化合物:

[0029]



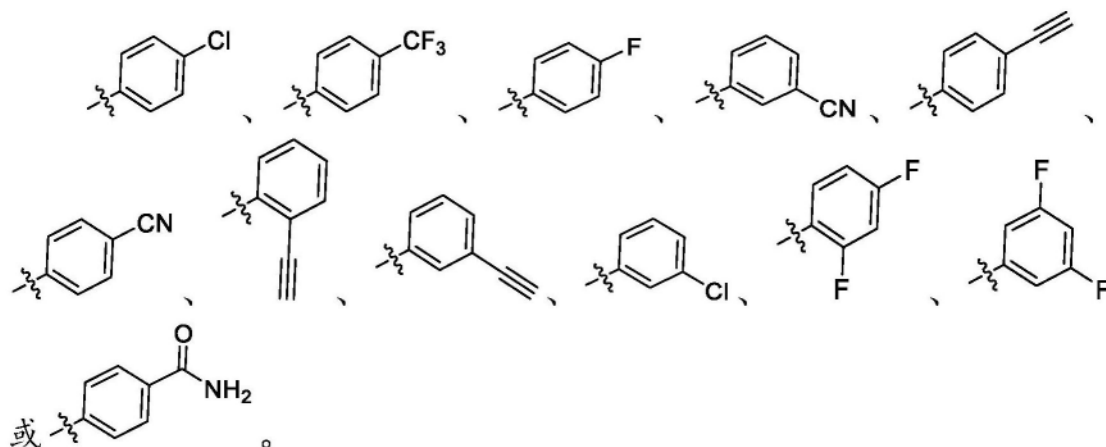
[0030] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^{1a}$ 是F、Cl、CN或 $OCH_3$ 。

[0031] 在本文所述的任何方面(例如,式 (IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA) 和 (IIIB)) 的一些实施方案中, $R^{1a}$ 是F。

[0032] 在本文所述的任何方面(例如,式 (IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA) 和 (IIIB)) 的一些实施方案中, $R^{1a}$ 是Cl。

[0033] 在本文所述的任何方面(例如,式 (IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA) 和 (IIIB)) 的一些实施方案中, $R^{1a}$ 是 $OCH_3$ 。

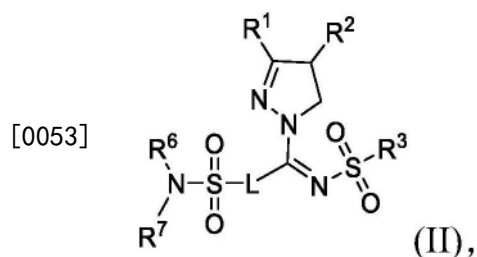
[0034] 在本文所述的任何方面(例如,式 (I)、(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA) 和 (IIIB)) 的一些实施方案中, $R^3$ 是被一个或两个选自F、Cl、 $CF_3$ 、CN、 $OCH_3$ 、 $C_2-C_6$ 炔基或 $C(=O)NH_2$ 的基团取代的苯基。例如, $R^3$ 是:



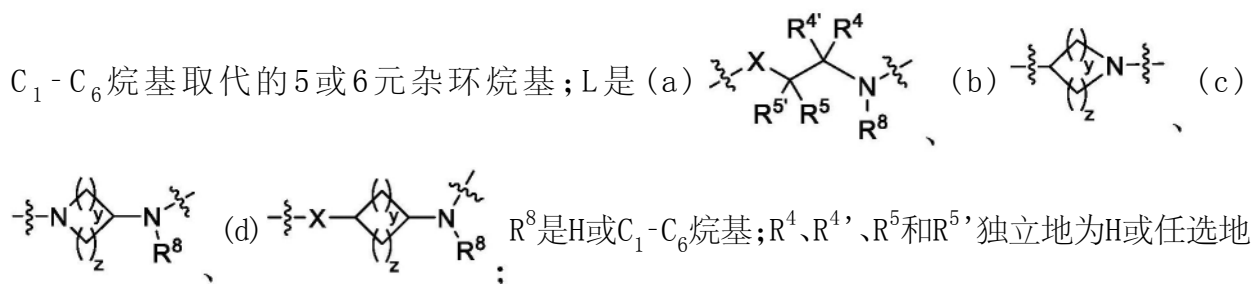
[0035] 在一些实施方案中, $R^3$ 是

[0036] 在本文所述的任何方面(例如,式 (I)、(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA) 和 (IIIB))

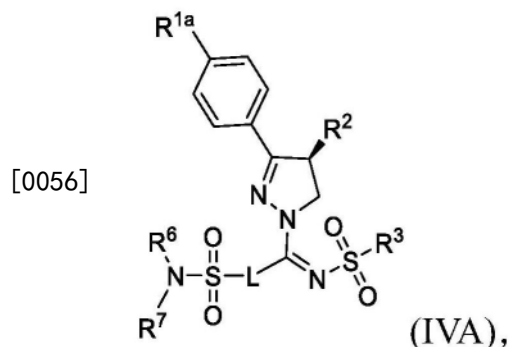




[0054] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^1$ 是任选地被一个或多个选自卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基和CN的取代基取代的苯基; $R^2$ 是 $C_1$ - $C_6$ 、5或6元杂芳基或任选地被卤素或CN取代的苯基; $R^3$ 是被一个或多个选自卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $CF_3$ 、CN、 $C_2$ - $C_6$ 炔基和C(O) $NH_2$ 的取代基取代的苯基;或含有1-3个氮原子的5或6元杂芳基,其中杂芳基任选地被 $C_1$ - $C_6$ 烷基取代; $R^6$ 和 $R^7$ 独立地为H、OH或 $C_1$ - $C_6$ 烷基;或者 $R_6$ 和 $R_7$ 与它们所附接的氮原子一起形成含有1-2个氮原子并且任选地被

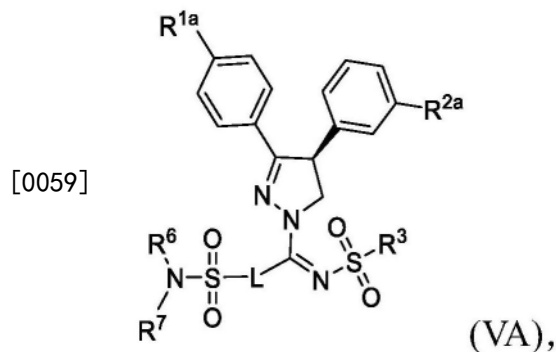


[0055] 在一些实施方案中,该化合物是式(IVA)的化合物:



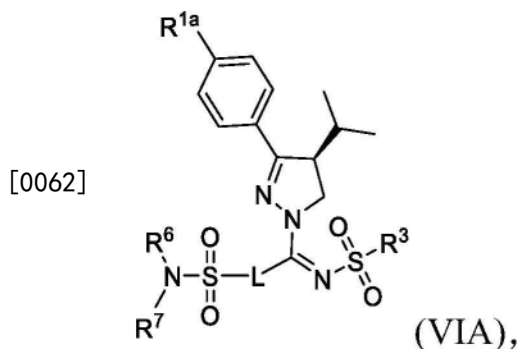
[0057] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^{1a}$ 是卤素、CN或 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基。

[0058] 在一些实施方案中,该化合物是式(VA)的化合物:



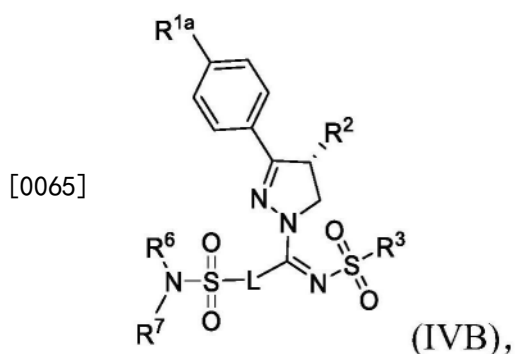
[0060] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^{1a}$ 是卤素、CN或 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基,并且 $R^{2a}$ 是H、卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基或CN。在一些实施方案中, $R^{2a}$ 是H。在其他实施方案中, $R^{2a}$ 是CN。

[0061] 在一些实施方案中,该化合物是式 (VIA) 的化合物:



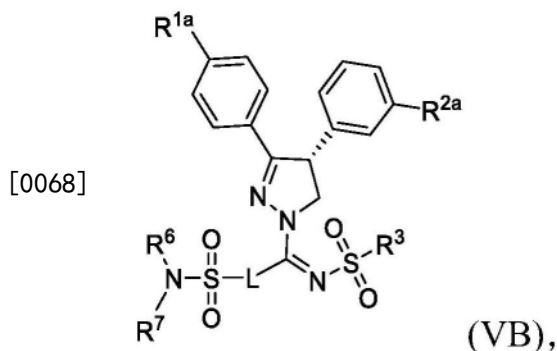
[0063] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^{1a}$ 是卤素、CN或 $C_1-C_6$ 烷氧基。

[0064] 在一些实施方案中,该化合物是式 (IVB) 的化合物:



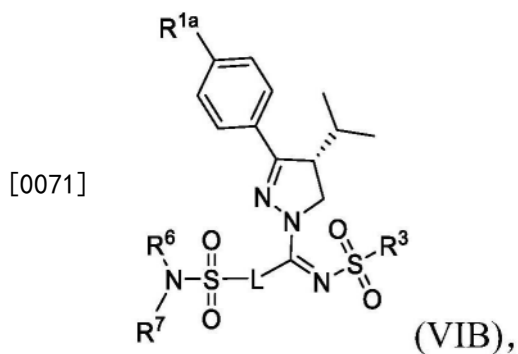
[0066] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^{1a}$ 是卤素、CN或 $C_1-C_6$ 烷氧基。

[0067] 在一些实施方案中,该化合物是式 (VB) 的化合物:



[0069] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^{1a}$ 是卤素、CN或 $C_1-C_6$ 烷氧基,并且 $R^{2a}$ 是H、卤素、 $C_1-C_6$ 烷氧基或CN。在一些实施方案中, $R^{2a}$ 是H。在其他实施方案中, $R^{2a}$ 是CN。

[0070] 在一些实施方案中,该化合物是式 (VIB) 的化合物:



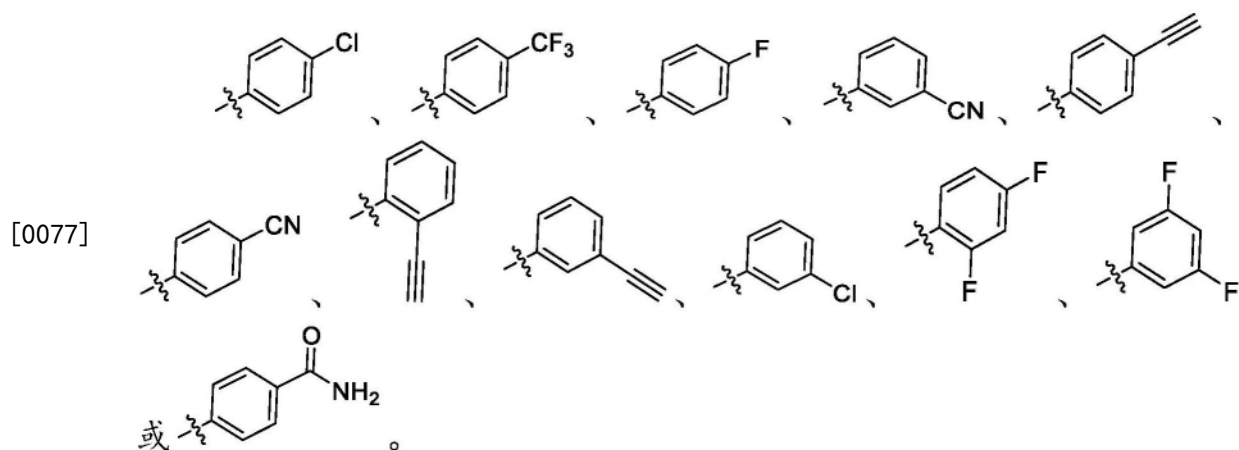
[0072] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^{1a}$ 是卤素、CN或 $C_1-C_6$ 烷氧基。

[0073] 在本文所述的任何方面(例如,式(IVA)、(IVB)、(VA)、(VB)、(VIA)和(VIB))的一些实施方案中, $R^{1a}$ 是F。

[0074] 在本文所述的任何方面(例如,式(IVA)、(IVB)、(VA)、(VB)、(VIA)和(VIB))的一些实施方案中, $R^{1a}$ 是Cl。

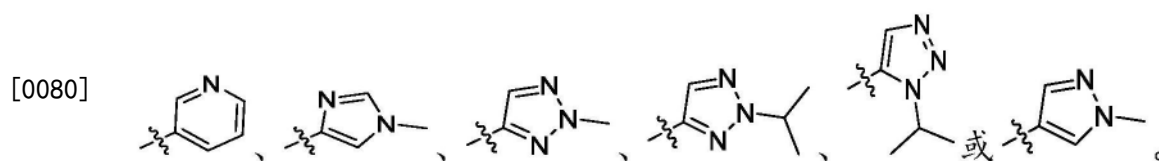
[0075] 在本文所述的任何方面(例如,式(IVA)、(IVB)、(VA)、(VB)、(VIA)和(VIB))的一些实施方案中, $R^{1a}$ 是 $OCH_3$ 。

[0076] 在本文所述的任何方面(例如,式(II)、(IVA)、(IVB)、(VA)、(VB)、(VIA)和(VIB))的一些实施方案中, $R^3$ 是被一个或两个选自卤素、 $CF_3$ 、CN、 $C_1-C_6$ 烷氧基、 $C_2-C_6$ 炔基或 $C(=O)NH_2$ 的基团取代的苯基。例如, $R^3$ 是:



[0078] 在一些实施方案中, $R^3$ 是

[0079] 在本文所述的任何方面(例如,式(II)、(IVA)、(IVB)、(VA)、(VB)、(VIA)和(VIB))的一些实施方案中, $R^3$ 是含有1-3个氮原子的5或6元杂芳基,其中杂芳基任选地被 $C_1-C_6$ 烷基取代。例如, $R^3$ 是:



[0081] 在本文所述的任何方面(例如,式(II)、(IVA)、(IVB)、(VA)、(VB)、(VIA)和(VIB))的一些实施方案中, $R^4$ 是H。

[0082] 在本文所述的任何方面(例如,式(II)、(IVA)、(IVB)、(VA)、(VB)、(VIA)和(VIB))的一些实施方案中, $R^4$ 是 $C_1-C_6$ 烷基,例如甲基或异丙基。

[0083] 在本文所述的任何方面(例如,式(II)、(IVA)、(IVB)、(VA)、(VB)、(VIA)和(VIB))的一些实施方案中, $R^5$ 是H。

[0084] 在本文所述的任何方面(例如,式(II)、(IVA)、(IVB)、(VA)、(VB)、(VIA)和(VIB))的一些实施方案中, $R^5$ 是 $C_1-C_6$ 烷基,例如甲基或异丙基。

[0085] 在本文所述的任何方面(例如,式(II)、(IVA)、(IVB)、(VA)、(VB)、(VIA)和(VIB))的一些实施方案中, $R^6$ 是H。

[0086] 在本文所述的任何方面(例如,式(II)、(IVA)、(IVB)、(VA)、(VB)、(VIA)和(VIB))的一些实施方案中, $R^6$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基,例如, $R^6$ 是甲基、乙基或异丙基。

[0087] 在本文所述的任何方面(例如,式(II)、(IVA)、(IVB)、(VA)、(VB)、(VIA)和(VIB))的一些实施方案中, $R^6$ 是OH。

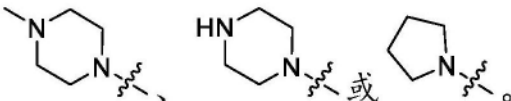
[0088] 在本文所述的任何方面(例如,式(II)、(IVA)、(IVB)、(VA)、(VB)、(VIA)和(VIB))的一些实施方案中, $R^7$ 是H。

[0089] 在本文所述的任何方面(例如,式(II)、(IVA)、(IVB)、(VA)、(VB)、(VIA)和(VIB))的一些实施方案中, $R^7$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基,例如甲基、乙基或异丙基。

[0090] 在本文所述的任何方面(例如,式(II)、(IVA)、(IVB)、(VA)、(VB)、(VIA)和(VIB))的一些实施方案中, $R^7$ 是OH。

[0091] 在本文所述的任何方面(例如,式(II)、(IVA)、(IVB)、(VA)、(VB)、(VIA)和(VIB))的一些实施方案中, $R^6$ 和 $R^7$ 与它们所附接的氮原子一起形成含有1-2个氮原子并且任选地被

$C_1$ - $C_6$ 烷基取代的5或6元杂环烷基,例如,

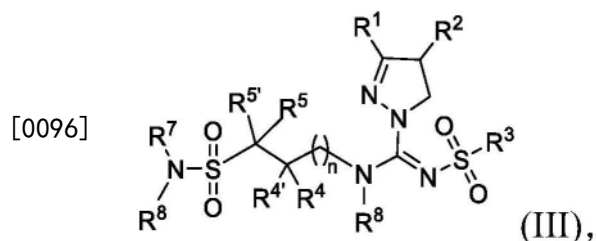


[0092] 在本文所述的任何方面(例如,式(II)、(IVA)、(IVB)、(VA)、(VB)、(VIA)和(VIB))的一些实施方案中, $R^8$ 是H。

[0093] 在本文所述的任何方面(例如,式(II)、(IVA)、(IVB)、(VA)、(VB)、(VIA)和(VIB))的一些实施方案中, $R^8$ 是 $CH_3$ 。

[0094] 在一些实施方案中,该化合物选自表1的化合物99-102、111-154、173-174、183-250中的任一者或其药学上可接受的盐。

[0095] 在另一方面,本公开提供了一种式(III)的化合物:



[0097] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^1$ 是任选地被一个或多个选自F、Cl、CN和 $OCH_3$ 的取代基取代的苯基; $R^2$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基、5或6元杂芳基或任选地被F或CN取代的苯基; $R^3$ 是被一个或多个选自F、Cl、 $CF_3$ 、CN、 $OCH_3$ 、 $C_2$ - $C_6$ 炔基和 $C(O)NH_2$ 的取代基取代的苯基;或含有1-3个氮原子的5或6元杂芳基,其中杂芳基任选地被 $C_1$ - $C_6$ 烷基取代; $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 和 $R^{5'}$ 独立地为H或 $C_1$ - $C_6$ 烷基; $R^6$ 和 $R^7$ 独立地为H、OH或 $C_1$ - $C_6$ 烷基;或者 $R^6$ 和 $R^7$ 与它们所附接的氮原子一起形成含有1-2个氮原子并且任选地被 $C_1$ - $C_6$ 烷基取代的5或6元杂环烷基; $R^8$ 是H或 $C_1$ - $C_6$ 烷基;并且n是1、2或3。

[0098] 在一些实施方案中,该化合物选自表1的化合物87-98中的任一者,或其药学上可接受的盐。

[0099] 在另一方面,本公开提供了一种药物组合物,其包含本文所述的化合物中的任一者(例如,式(I)、(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(II)、(IVA)、(VA)、(VIA)、(IVB)、(VB)、(VIB)和(III)以及表1的化合物中的任一者)或其药学上可接受的盐,以及药

学上可接受的赋形剂。

[0100] 在另一方面,本公开提供了一种治疗疾病的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物中的任一者(例如,式(I)、(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(II)、(IVA)、(VA)、(VIA)、(IVB)、(VB)、(VIB)和(III)以及表1的化合物中的任一者)或其药学上可接受的盐,其中该疾病是糖尿病性病症、血脂异常病症、心血管病症、炎性病症、肝脏病症或癌症。

[0101] 在一些实施方案中,疾病是糖尿病性病症,例如1型糖尿病、2型糖尿病、葡萄糖耐量不足或胰岛素抵抗。

[0102] 在一些实施方案中,疾病是血脂异常病症,例如不期望的血脂水平、低水平的高密度脂蛋白、高水平的低密度脂蛋白、高水平的甘油三酯或其组合。

[0103] 在一些实施方案中,疾病是心血管病症,例如动脉粥样硬化、高血压、中风或心脏病发作。

[0104] 在一些实施方案中,疾病是炎性病症,例如骨关节炎、类风湿性关节炎、炎性肠病或肥胖症相关炎症。

[0105] 在一些实施方案中,疾病是肝脏病症,例如肝脏炎症、肝纤维化、非酒精性脂肪性肝炎、脂肪肝、肝肿大、酒精性肝病、黄疸、肝硬化或肝炎。

[0106] 在一些实施方案中,疾病是癌症,例如结肠癌、乳腺癌、甲状腺癌、腺泡状横纹肌肉瘤或肝细胞癌。

[0107] 在另一方面,本公开提供了一种治疗肥胖症或肥胖症合并症的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物中的任一者(例如,式(I)、(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(II)、(IVA)、(VA)、(VIA)、(IVB)、(VB)、(VIB)和(III)以及表1的化合物中的任一者)或其药学上可接受的盐。

[0108] 在一些实施方案中,肥胖症合并症是糖尿病、血脂异常、代谢综合征、痴呆、心血管疾病或肝病。

[0109] 在一些实施方案中,肥胖症合并症是高血压;胆囊疾病;胃肠病症;月经不调;退行性关节炎;静脉淤滞性溃疡;肺通气不足综合征;睡眠呼吸暂停;打鼾;冠状动脉疾病;动脉硬化疾病;假性脑瘤;事故倾向;手术风险增加;骨关节炎;高胆固醇;或卵巢、子宫颈、子宫、乳房、前列腺或胆囊的恶性肿瘤的发病率增加。

[0110] 在另一方面,本公开提供了一种逆转受试者中脂肪组织沉积的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物中的任一者(例如,式(I)、(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(II)、(IVA)、(VA)、(VIA)、(IVB)、(VB)、(VIB)和(III)以及表1的化合物中的任一者)或其药学上可接受的盐。

[0111] 在本文所述任何方法的一些实施方案中,该方法还包括向受试者施用第二治疗剂,例如PPAR- $\gamma$ 激动剂、双胍、胰岛素或胰岛素模拟物、磺酰脲类、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂、HMG-CoA还原酶抑制剂、多价螯合剂、烟醇、烟酸或其盐、PPAR- $\alpha$ 激动剂、胆固醇吸收抑制剂、酰基辅酶A:胆固醇酰基转移酶抑制剂、普罗布考、PPAR- $\alpha/\gamma$ 激动剂、回肠胆汁酸转运蛋白抑制剂、胰岛素受体激活剂、二肽基肽酶IV抑制剂、艾塞那肽、普兰林肽、FBP酶抑制剂、胰高血糖素受体拮抗剂、胰高血糖素样肽1、胰高血糖素样肽1受体激动剂、生长激素促分泌素、生长激素促分泌素受体激动剂、生长激素促分泌素受体拮抗剂、黑皮质素激动剂、黑皮质素4受

体激动剂、 $\beta$ -3激动剂、血清素受体2C激动剂、食欲素拮抗剂、黑色素浓缩激素1拮抗剂、黑色素浓缩激素2激动剂、黑色素浓缩激素2拮抗剂、甘丙肽拮抗剂、CCK激动剂、CCK-A激动剂、促肾上腺皮质激素释放激素激动剂、NPY 5拮抗剂、NPY 1拮抗剂、组胺受体-3调节剂、组胺受体-3阻断剂、 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶-1抑制剂、磷酸二酯酶抑制剂、磷酸二酯酶-3B抑制剂、去甲肾上腺素转运抑制剂、非选择性血清素/去甲肾上腺素转运抑制剂、胃饥饿素拮抗剂、瘦素衍生物、铃蟾肽受体亚型3激动剂、睫状神经营养因子或其衍生物、单胺再摄取抑制剂、解偶联蛋白-1激活剂、解偶联蛋白-2激活剂、解偶联蛋白-3激活剂、甲状腺激素 $\beta$ 激动剂、脂肪酸合酶抑制剂、二酰基甘油乙酰转移酶2抑制剂、乙酰辅酶A羧化酶-2抑制剂、糖皮质激素拮抗剂、酰基雌激素、脂肪酶抑制剂、脂肪酸转运蛋白抑制剂、二羧酸转运蛋白抑制剂、葡萄糖转运蛋白抑制剂、钠-葡萄糖共转运蛋白、磷酸转运蛋白抑制剂、5-羟色胺再摄取抑制剂、噻唑烷二酮、二甲双胍、托吡酯、阿片拮抗剂、非选择性转运蛋白抑制剂或MAO抑制剂。在一些实施方案中,第二治疗剂是胰高血糖素样肽1受体激动剂(例如,利拉鲁肽、司美格鲁肽、艾塞那肽、利西那肽、度拉鲁肽或替西帕肽)。

[0112] 在本文所述的任何方法的一些实施方案中,受试者是人。

[0113] 在另一方面,本公开内容公开了本文所述的化合物中的任一者(例如,式(I)、(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(II)、(IVA)、(VA)、(VIA)、(IVB)、(VB)、(VIB)和(III)以及表1的化合物中的任一者)或其药学上可接受的盐在制备用于本文公开的任何一种方法的药物中的用途。

[0114] 在另一方面,本公开提供了一种用于本文公开的任何一种方法的化合物(例如,式(I)、(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(II)、(IVA)、(VA)、(VIA)、(IVB)、(VB)、(VIB)和(III)以及表1的化合物中的任一者)。

[0115] 表1

[0116]

| 化合物 | 结构 | 化合物 | 结构 |
|-----|----|-----|----|
| 1   |    | 2   |    |

| 化合物 | 结构 | 化合物 | 结构 |
|-----|----|-----|----|
| 3   |    | 4   |    |
| 5   |    | 6   |    |
| 7   |    | 8   |    |
| 9   |    | 10  |    |
| 11  |    | 12  |    |
| 13  |    | 14  |    |
| 15  |    | 16  |    |

[0117]

| 化合物 | 结构 | 化合物 | 结构 |
|-----|----|-----|----|
| 17  |    | 18  |    |
| 19  |    | 20  |    |
| 21  |    | 22  |    |
| 23  |    | 24  |    |
| 25  |    | 26  |    |
| 27  |    | 28  |    |
| 29  |    | 30  |    |

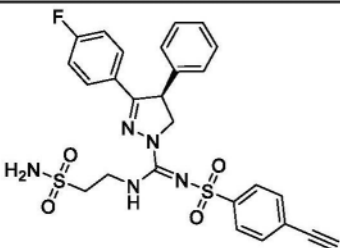
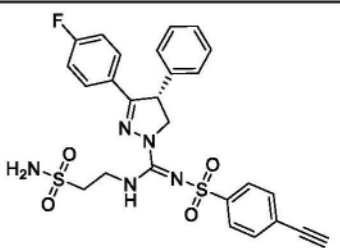
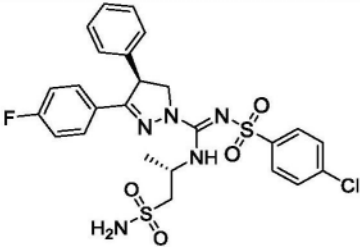
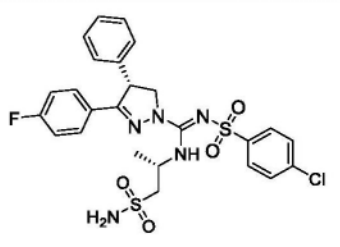
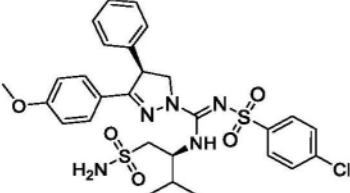
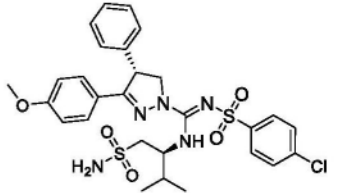
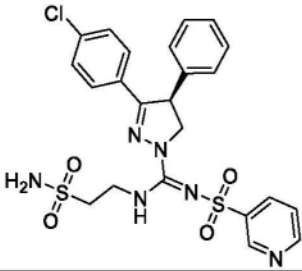
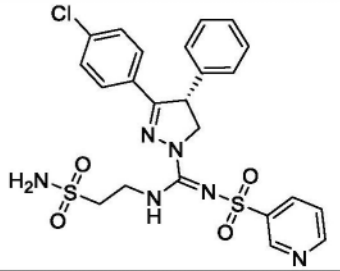
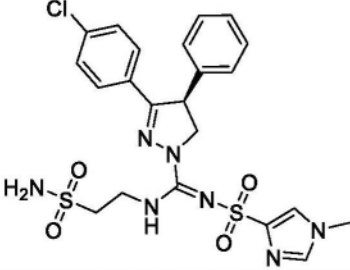
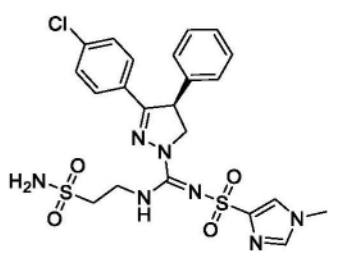
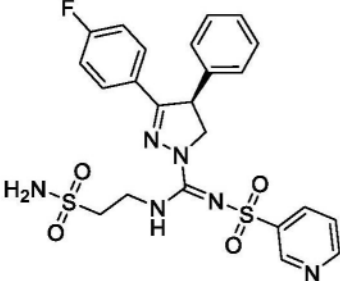
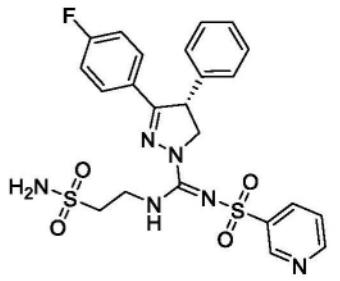
[0118]

[0119]

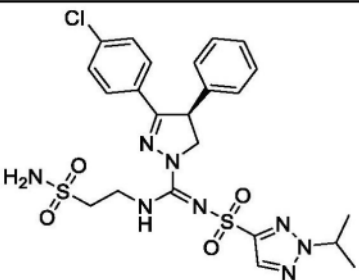
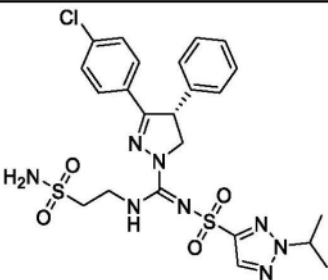
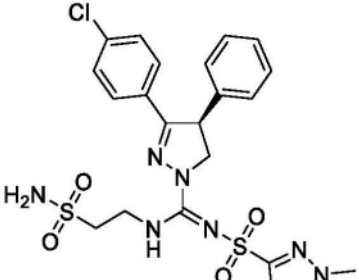
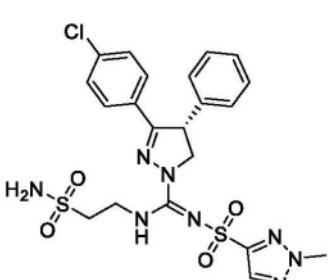
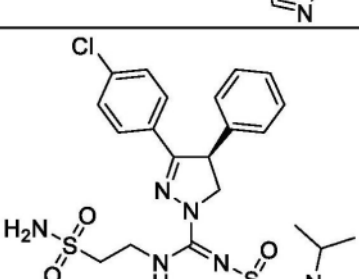
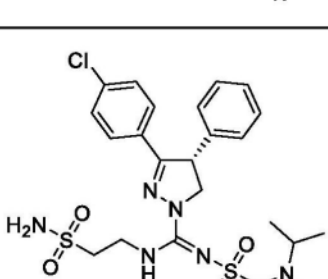
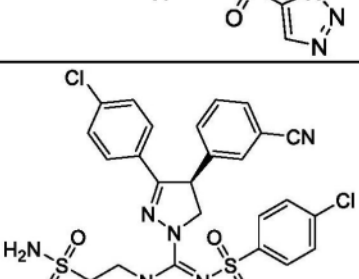
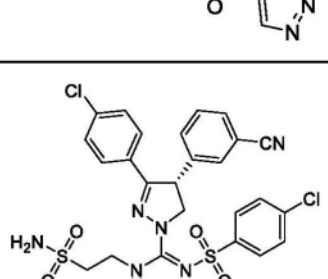
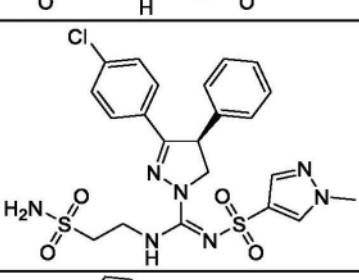
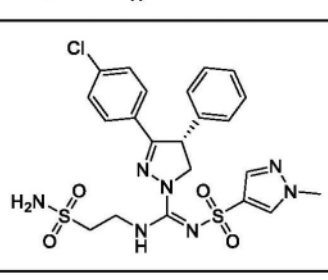
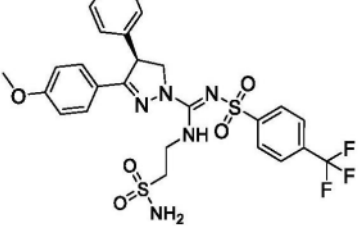
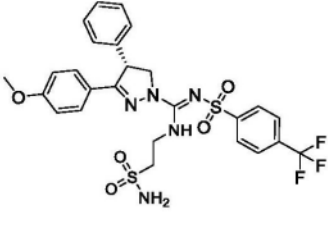
| 化合物 | 结构 | 化合物 | 结构 |
|-----|----|-----|----|
| 31  |    | 32  |    |
| 33  |    | 34  |    |
| 35  |    | 36  |    |
| 37  |    | 38  |    |
| 39  |    | 40  |    |
| 41  |    | 42  |    |
| 43  |    | 44  |    |

[0120]

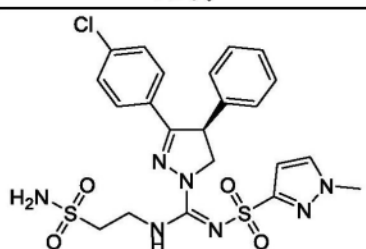
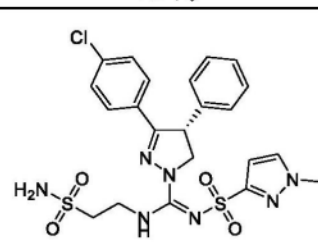
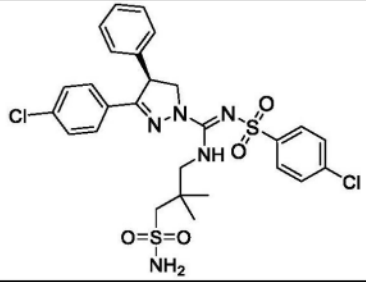
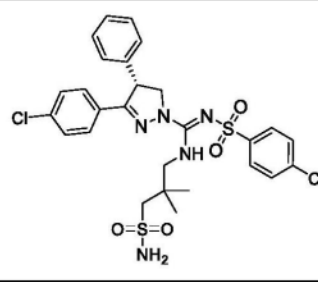
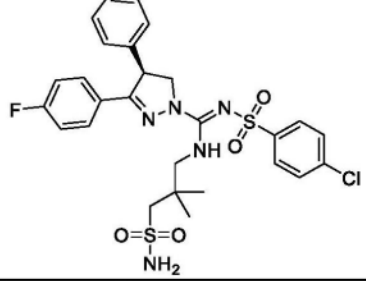
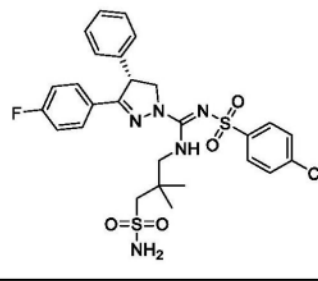
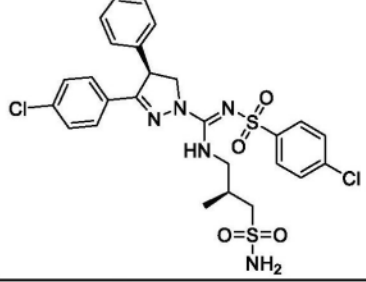
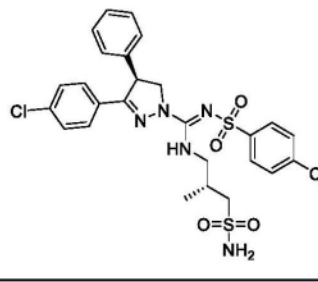
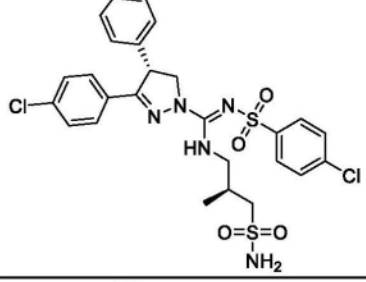
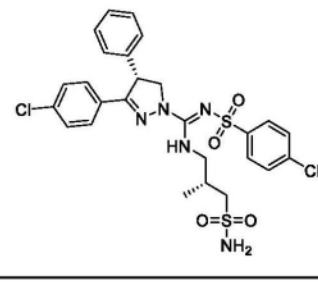
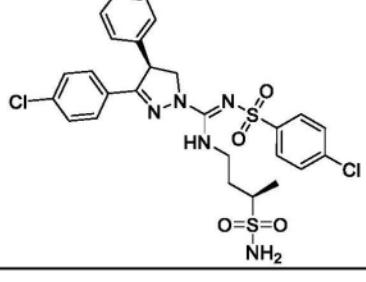
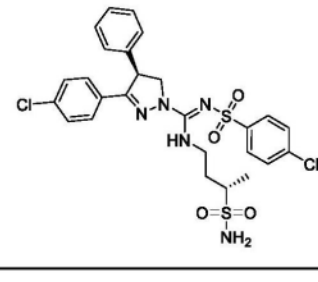
| 化合物 | 结构 | 化合物 | 结构 |
|-----|----|-----|----|
| 45  |    | 46  |    |
| 47  |    | 48  |    |
| 49  |    | 50  |    |
| 51  |    | 52  |    |
| 53  |    | 54  |    |
| 55  |    | 56  |    |
| 57  |    | 58  |    |

| 化合物 | 结构                                                                                  | 化合物 | 结构                                                                                    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 59  |    | 60  |    |
| 61  |    | 62  |    |
| 63  |    | 64  |    |
| 65  |   | 66  |   |
| 67  |  | 68  |  |
| 69  |  | 70  |  |

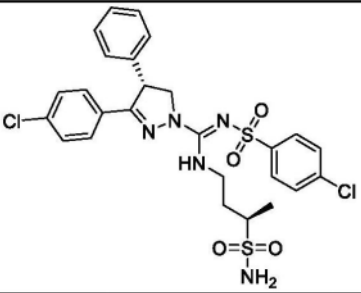
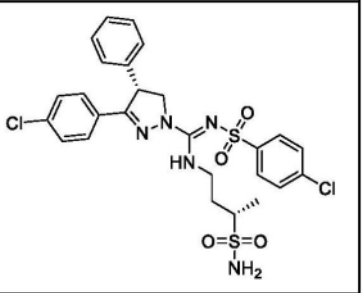
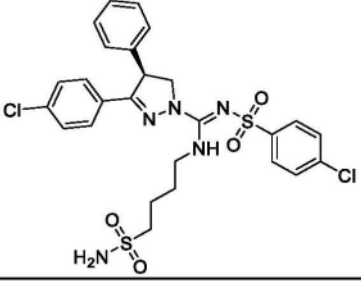
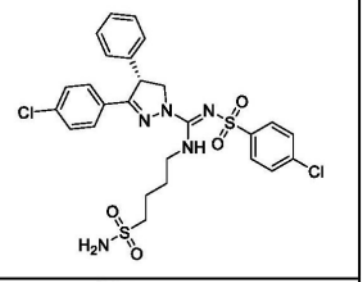
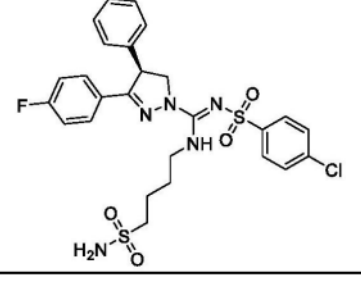
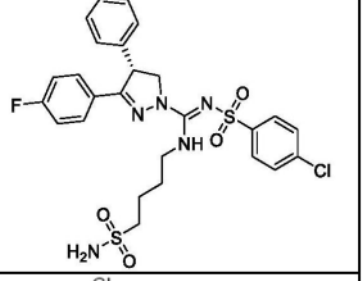
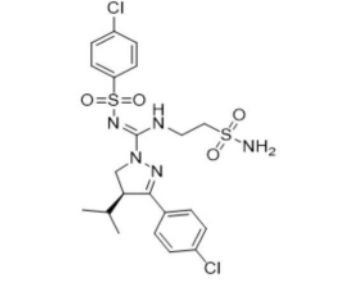
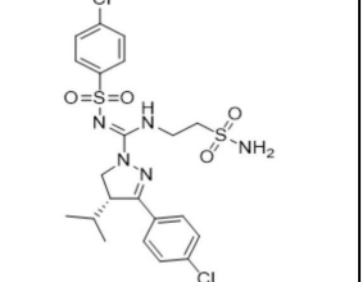
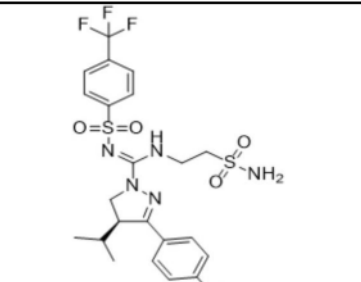
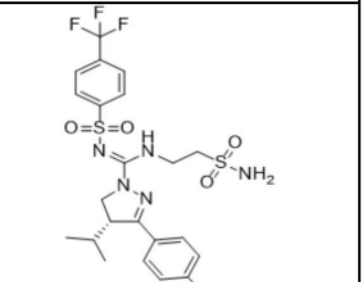
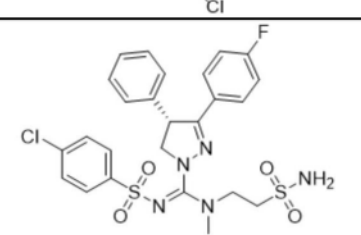
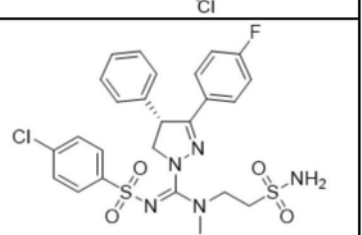
[0121]

| 化合物 | 结构                                                                                  | 化合物 | 结构                                                                                    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 71  |    | 72  |    |
| 73  |    | 74  |    |
| 75  |   | 76  |   |
| 77  |  | 78  |  |
| 81  |  | 82  |  |
| 83  |  | 84  |  |

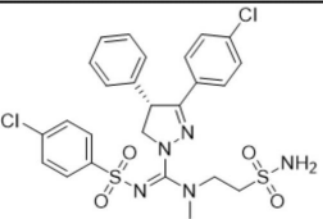
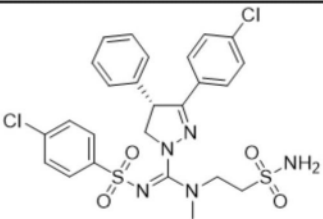
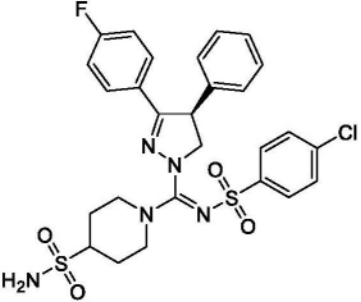
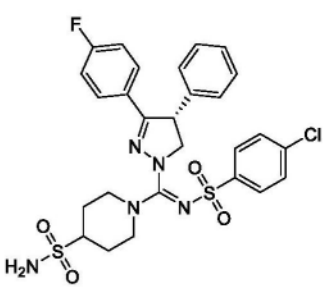
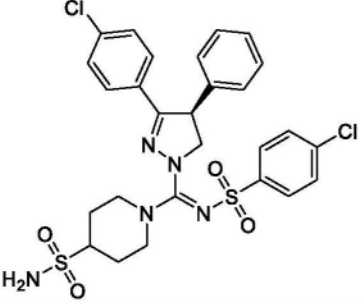
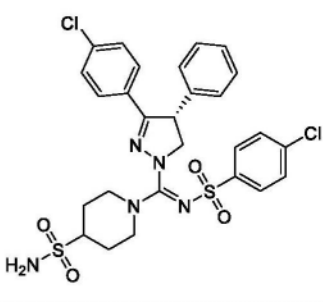
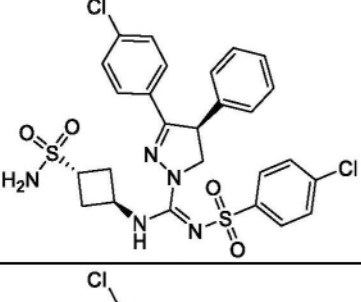
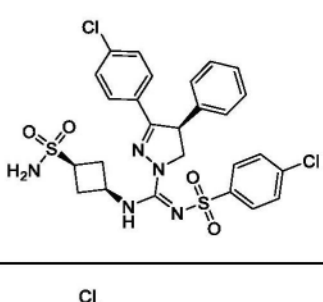
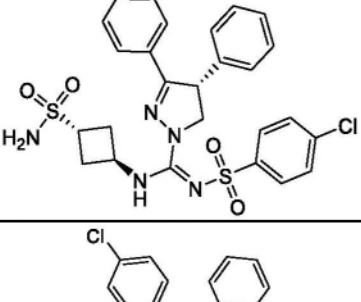
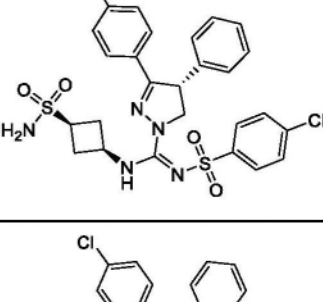
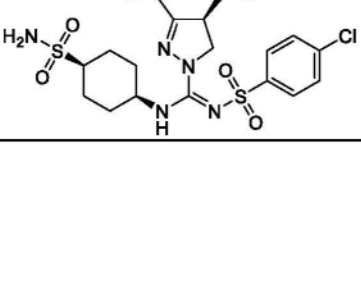
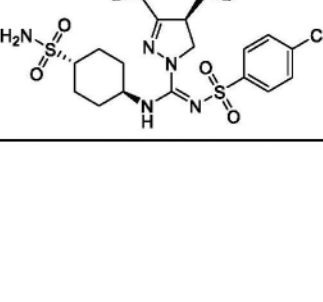
[0122]

| 化合物 | 结构                                                                                  | 化合物 | 结构                                                                                    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 85  |    | 86  |    |
| 87  |    | 88  |    |
| 89  |   | 90  |   |
| 91  |  | 92  |  |
| 93  |  | 94  |  |
| 95  |  | 96  |  |

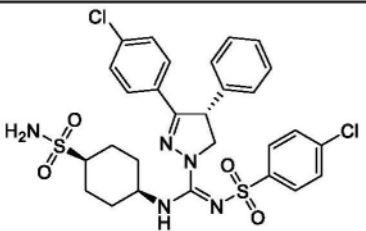
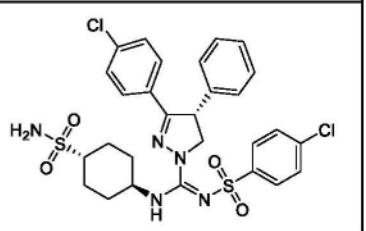
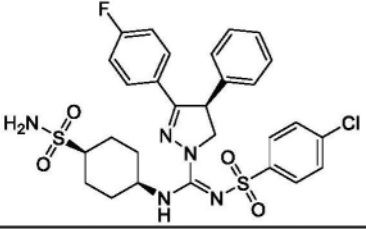
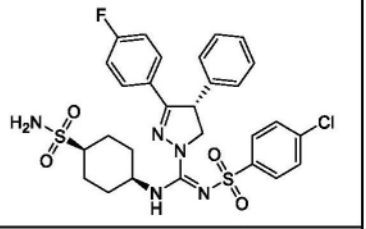
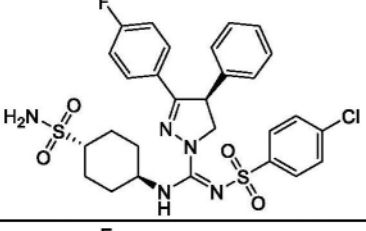
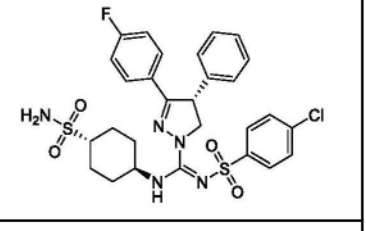
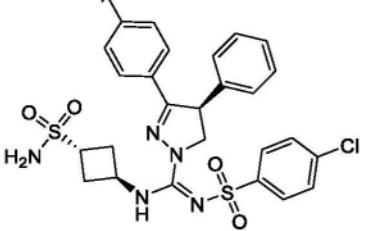
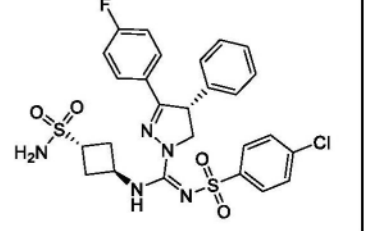
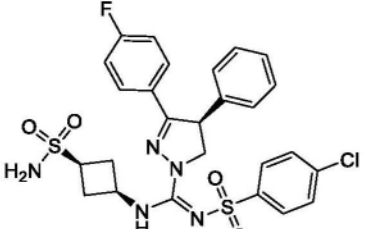
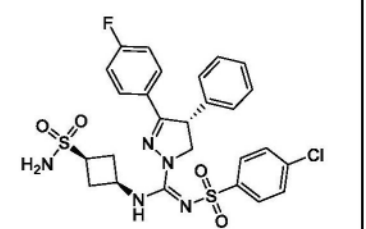
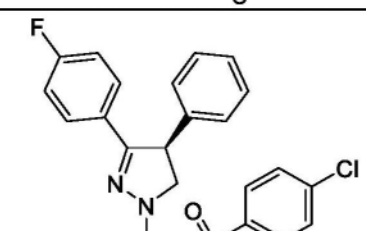
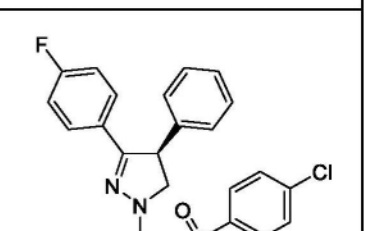
[0123]

| 化合物 | 结构                                                                                  | 化合物 | 结构                                                                                    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 97  |    | 98  |    |
| 99  |    | 100 |    |
| 101 |   | 102 |   |
| 103 |  | 104 |  |
| 105 |  | 106 |  |
| 107 |  | 108 |  |

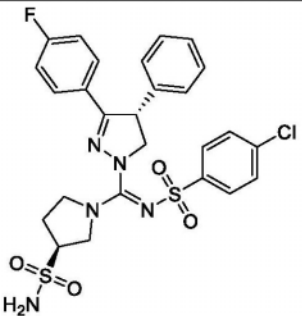
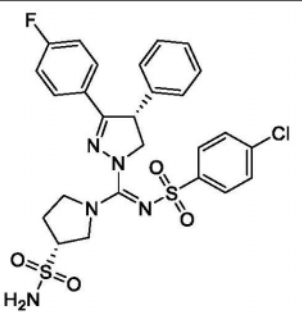
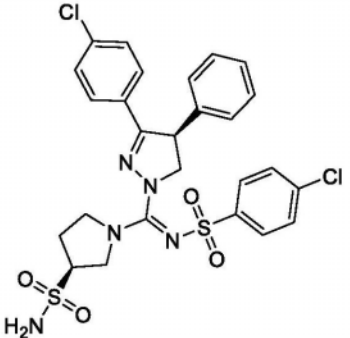
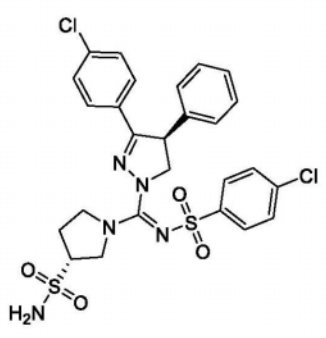
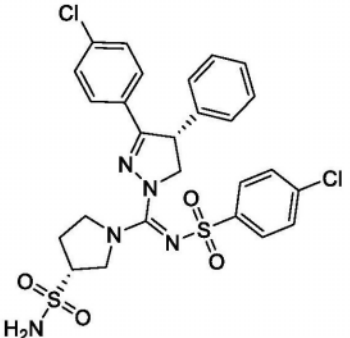
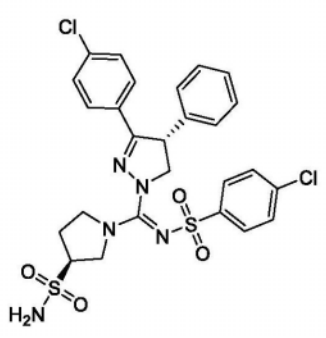
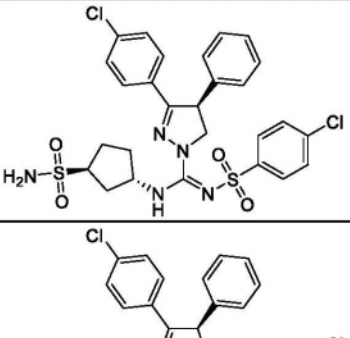
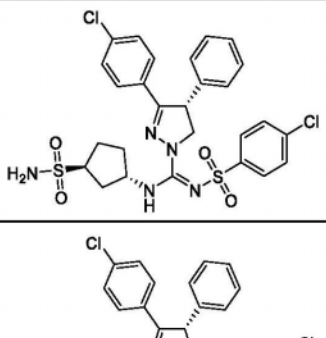
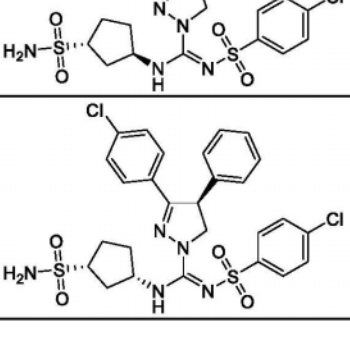
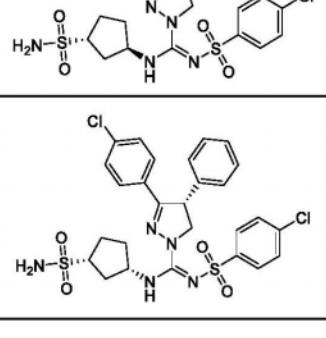
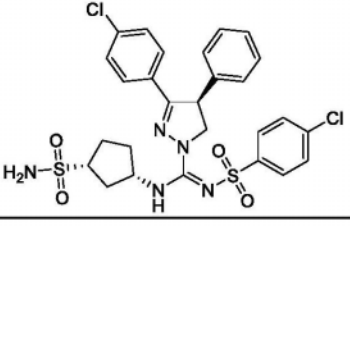
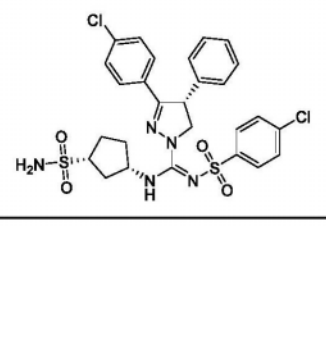
[0124]

| 化合物 | 结构                                                                                  | 化合物 | 结构                                                                                    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 109 |    | 110 |    |
| 111 |    | 112 |    |
| 113 |   | 114 |   |
| 115 |  | 116 |  |
| 117 |  | 118 |  |
| 119 |  | 120 |  |

[0125]

| 化合物 | 结构                                                                                  | 化合物 | 结构                                                                                    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 121 |    | 122 |    |
| 123 |    | 124 |    |
| 125 |    | 126 |    |
| 127 |   | 128 |   |
| 129 |  | 130 |  |
| 131 |  | 132 |  |

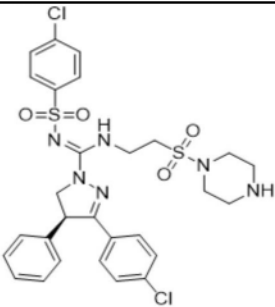
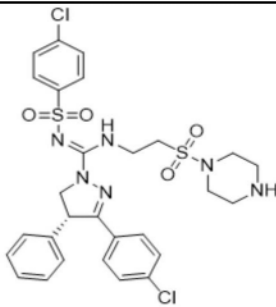
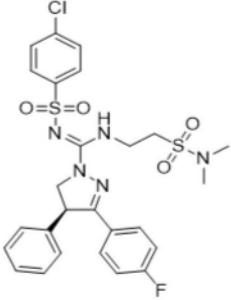
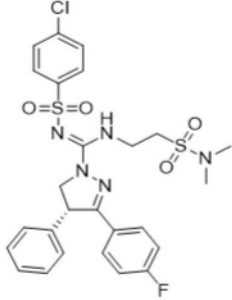
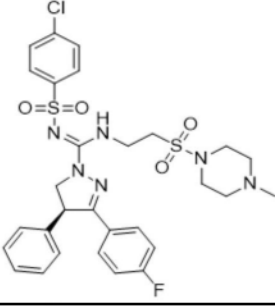
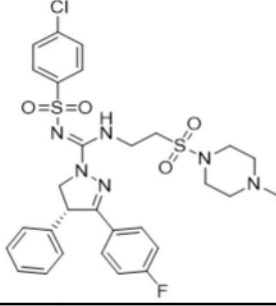
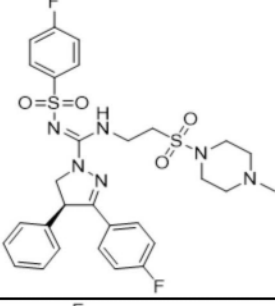
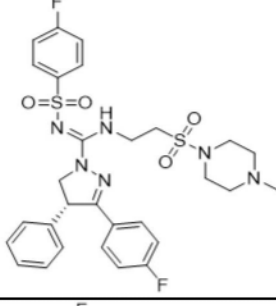
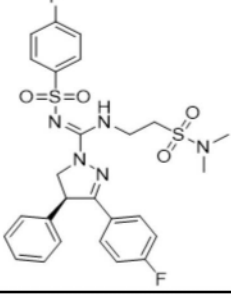
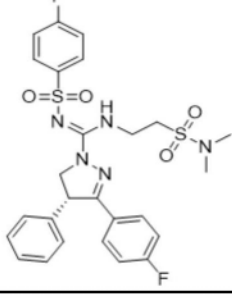
[0126]

| 化合物 | 结构                                                                                  | 化合物 | 结构                                                                                    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 133 |    | 134 |    |
| 135 |    | 136 |    |
| 137 |   | 138 |   |
| 139 |  | 140 |  |
| 141 |  | 142 |  |
| 143 |  | 144 |  |

| 化合物 | 结构 | 化合物 | 结构 |
|-----|----|-----|----|
| 145 |    | 146 |    |
| 147 |    | 148 |    |
| 149 |    | 150 |    |
| 151 |    | 152 |    |
| 153 |    | 154 |    |
| 155 |    | 156 |    |
| 157 |    | 158 |    |

[0128]

[0129]

| 化合物 | 结构                                                                                  | 化合物 | 结构                                                                                    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 159 |    | 160 |    |
| 161 |    | 162 |    |
| 163 |   | 164 |   |
| 165 |  | 166 |  |
| 167 |  | 168 |  |

| 化合物 | 结构 | 化合物 | 结构 |
|-----|----|-----|----|
| 169 |    | 170 |    |
| 171 |    | 172 |    |
| 173 |    | 174 |    |
| 175 |    | 176 |    |
| 177 |    | 178 |    |
| 179 |    | 180 |    |

[0130]

| 化合物 | 结构 | 化合物 | 结构 |
|-----|----|-----|----|
| 181 |    | 182 |    |
| 183 |    | 184 |    |
| 185 |    | 186 |    |
| 187 |    | 188 |    |
| 189 |    | 190 |    |
| 191 |    | 192 |    |

[0131]

| 化合物 | 结构 | 化合物 | 结构 |
|-----|----|-----|----|
| 193 |    | 194 |    |
| 195 |    | 196 |    |
| 197 |    | 198 |    |
| 199 |    | 200 |    |
| 201 |    | 202 |    |
| 203 |    | 204 |    |

[0132]

| 化合物 | 结构 | 化合物 | 结构 |
|-----|----|-----|----|
| 205 |    | 206 |    |
| 207 |    | 208 |    |
| 209 |    | 210 |    |
| 211 |    | 212 |    |
| 213 |    | 214 |    |
| 215 |    | 216 |    |

[0133]

| 化合物 | 结构 | 化合物 | 结构 |
|-----|----|-----|----|
| 217 |    | 218 |    |
| 219 |    | 220 |    |
| 221 |    | 222 |    |
| 223 |    | 224 |    |
| 225 |    | 226 |    |
| 227 |    | 228 |    |

[0134]

[0135]

| 化合物 | 结构 | 化合物 | 结构 |
|-----|----|-----|----|
| 229 |    | 230 |    |
| 231 |    | 232 |    |
| 233 |    | 234 |    |
| 235 |    | 236 |    |
| 237 |    | 238 |    |
| 239 |    | 240 |    |
| 241 |    | 242 |    |

[0136]

| 化合物 | 结构 | 化合物 | 结构 |
|-----|----|-----|----|
| 243 |    | 244 |    |
| 245 |    | 246 |    |
| 247 |    | 248 |    |
| 249 |    | 250 |    |

[0137] 定义

[0138] 为了便于理解本发明,下面定义了多个术语。本文定义的术语具有与本发明相关领域的普通技术人员通常理解的含义。术语诸如“一个”、“一种”和“该”不旨在仅指单个实体,而是包括可以使用特定实例进行说明的一般类别。本文的术语用于描述本发明的特定实施方案,但是它们的使用不限制本发明,除非在权利要求中概述。

[0139] 如本文所用,值范围中提供的任何值包括上限和下限,以及包含在上限和下限内的任何值。

[0140] 如本文所用,“本公开的化合物”和类似术语,无论是否明确指出,都是指本文所述的CB1拮抗剂或反向激动剂,包括式I的化合物及其子式,和表1的化合物,以及其盐(例如,药学上可接受的盐)、溶剂化物、水合物、立体异构体(包括阻转异构体)和互变异构体。

[0141] 本领域技术人员将理解,本文所述的某些化合物可以一种或多种不同的异构体(例如,立体异构体、几何异构体、阻转异构体、互变异构体)或同位素(例如,其中一个或多个原子被原子的不同同位素取代,诸如氢取代氘)形式存在。除非另有说明或上下文中清楚,所描述的结构可以理解为单独或组合地代表任何这种异构体或同位素形式。

[0142] 本文所述的化合物可以是不对称的(例如,具有一个或多个立体中心)。除非另有说明,否则都是指所有立体异构体,诸如对映体和非对映体。含有不对称取代碳原子的本公开的化合物可以光学活性或外消旋形式分离。关于如何从光学活性起始材料制备光学活性

形式的方法是本领域已知的,诸如通过拆分外消旋混合物或通过立体选择性合成。烯烃、C=N双键等的许多几何异构体也可以存在于本文所述的化合物中,并且所有此类稳定的异构体都在本公开中考虑。描述了本公开的化合物的顺式和反式几何异构体,并且可以作为异构体的混合物或作为分离的异构体形式分离。

[0143] 在一些实施方案中,本文所述的一种或多种化合物可以不同的互变异构体形式存在。从上下文中可以清楚地看出,除非明确排除,否则对此类化合物的提及涵盖所有此类互变异构体形式。在一些实施方案中,互变异构体形式由单键与相邻双键的交换以及伴随的质子迁移产生。在某些实施方案中,互变异构体形式可以是质子互变异构体,其是具有与参考形式相同的经验式和总电荷的异构质子化状态。具有质子互变异构形式的部分的实例是酮-烯醇对、酰胺-亚胺酸对、内酰胺-内酰亚胺对、酰胺-亚胺酸对、烯胺-亚胺对和环状形式,其中质子可以占据杂环系统的两个或多个位置,诸如1H-咪唑和3H-咪唑、1H-1,2,4-三唑、2H-1,2,4-三唑和4H-1,2,4-三唑、1H-异吡啶和2H-异吡啶以及1H-吡唑和2H-吡唑。在一些实施方案中,互变异构形式可以处于平衡状态或通过适当的取代在空间上锁定为一种形式。在某些实施方案中,互变异构形式由缩醛相互转化产生。

[0144] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”表示所述化合物的那些盐,其适用于与人和动物的组织接触而没有不适当的毒性、刺激或过敏反应。药学上可接受的盐是本领域众所周知的。例如,药学上可接受的盐描述于以下中:Berge等人,J.Pharmaceutical Sciences 66:1-19,1977和Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection, and Use, (P.H.Stahl和C.G.Wermuth编),Wiley-VCH,2008。这些盐可以是涉及无机酸或有机酸的酸加成盐。这些盐可以在本文所述的化合物的最终分离和纯化过程中原位制备,或者通过使游离碱基团与合适的酸反应而单独制备。

[0145] 如本文所用,术语“治疗有效量”是指足以实现有益或所需结果(诸如临床结果)的量,因此,“治疗有效量”取决于其应用的上文。

[0146] 如本文所用以及本领域所熟知的,“治疗(to treat)”病状或“治疗(treatment)”各种疾病和病症是一种获得有益或所需结果(诸如临床结果)的方法。有益或所需结果可以包括但不限于一种或多种症状或病状的缓解;减轻疾病、病症或病状的程度;稳定(即不恶化)疾病、病症或病状的状态;延缓或减缓疾病、病症或病状的发展;改善或减轻疾病、病症或病状;以及缓解(部分或全部),无论可检测或不可检测。“减轻”疾病、病症或病状是指与在不治疗的情况下的程度或时间过程相比,疾病、病症或病状的程度和/或不期望的临床表现减轻和/或进展的时间过程减慢或延长。

[0147] 如本文所用,术语“受试者”可以是人、非人灵长类动物或其他哺乳动物,诸如但不限于狗、猫、马、牛、猪、山羊、猴、大鼠、小鼠和绵羊。在优选的实施方案中,受试者是人。

[0148] 如本文所用,术语“药物组合物”是指与一种或多种药学上可接受的赋形剂一起配制的活性化合物。在一些实施方案中,本发明的化合物以适于在治疗方案中施用的单位剂量存在,当向相关人群施用,所述治疗方案显示出实现预定治疗效果的统计学显著概率。在某些实施方案中,药物组合物可以特别配制用于以固体或液体形式施用,包括适于以下的形式:口服施用,例如,浸剂(水性或非水性溶液或悬浮液)、片剂或胶囊;以及肠胃外施用,例如通过皮下、肌内或静脉内注射。

[0149] 如本文所用,术语“药学上可接受的赋形剂”是指生物相容的并且适合于向受试者

施用的任何非活性成分(例如,能够悬浮或溶解活性化合物的媒介物)。典型的赋形剂包括例如:抗粘附剂、抗氧化剂、粘结剂、包衣、压缩助剂、崩解剂、染料、软化剂、乳化剂、稀释剂、成膜剂或包衣、调味剂、香料、助流剂、润滑剂、防腐剂、印刷油墨、吸附剂、悬浮剂或分散剂、甜味剂或水合水。赋形剂包括但不限于:丁基化的任选取代的羟基甲苯(例如,BHT)、碳酸钙、磷酸氢钙、硬脂酸钙、交联羧甲基纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、柠檬酸、交联聚维酮、半胱氨酸、乙基纤维素、明胶、任选取代的羟丙基纤维素、任选取代的羟丙基甲基纤维素、乳糖、硬脂酸镁、麦芽糖醇、甘露糖醇、甲硫氨酸、甲基纤维素、对羟基苯甲酸甲酯、微晶纤维素、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚维酮、预胶化淀粉、对羟基苯甲酸丙酯、棕榈酸视黄酯、虫胶、二氧化硅、羧甲基纤维素钠、柠檬酸钠、淀粉羟乙酸钠、山梨糖醇、淀粉、硬脂酸、硬脂酸、蔗糖、滑石、二氧化钛、维生素A、维生素E、维生素C和木糖醇。本领域普通技术人员熟悉可用作赋形剂的各种试剂和材料。

[0150] 如本文所用,术语“烷基”是指当未取代时仅含C和H的支链或直链单价饱和脂族基团。烷基的单价性不包括烷基上的任选取代基。例如,如果烷基附接到化合物,则烷基的单价性是指其附接到化合物,并且不包括烷基上可能存在的任何额外的取代基。在一些实施方案中,烷基可以包含例如1-8、1-6、1-4或1-2个碳原子(例如, $C_1-C_8$ 、 $C_1-C_6$ 、 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_2$ )。实例包括但不限于甲基、乙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、2-甲基丙基和2,2-二甲基丙基。

[0151] 如本文所用,术语“炔基”是指含有至少一个碳-碳三键并且在未取代时仅含C和H的支链或直链单价脂族基团。炔基的单价性不包括烷基上的任选取代基。例如,如果炔基附接到化合物,则炔基的单价性是指其附接到化合物,并且不包括炔基上可能存在的任何额外的取代基。在一些实施方案中,炔基可以包含例如2-8、2-6、2-4或2-3个碳原子(例如, $C_2-C_8$ 、 $C_2-C_6$ 、 $C_2-C_4$ 或 $C_2-C_3$ )。实例包括但不限于乙炔基和丙炔基。

[0152] 如本文所用,术语“亚烷基”是指通过从烷基的碳原子上去除氢原子而获得的二价基团。亚烷基的二价性不包括亚烷基上的任选取代基。亚烷基的实例包括但不限于亚甲基、亚乙基和正亚丙基。

[0153] 如本文所用,术语“杂环烷基”是指具有至少一个杂原子(例如,N、O或S)作为环原子的饱和非芳族单环体系,并且所有其他环原子是碳原子。杂环基环可以具有五至十个环原子(例如五、六、七、八、九或十个),其中一个或多个(例如一、二、三、四或五个)环原子是独立选自N、O和S组成的组的杂原子。例如,杂环烷基可以是含有一个或多个(例如一、二、三或四个)环原子的5元环(即,5元杂环),所述一个或多个环原子是独立地选自N、O和S组成的组的杂原子。作为另一个实例,杂环烷基可以是包含一个或多个(例如,一、二、三或四个)环原子的6元环(即,6元杂环),所述一个或多个环原子是独立地选自N、O和S组成的组的杂原子。杂环基团的实例包括但不限于吡咯烷、硫杂环戊烷、四氢呋喃、吗啉、哌啶和哌嗪、2H-吡喃、4H-吡喃和四氢吡喃。

[0154] 如本文所用,术语“杂芳基”是指具有至少一个杂原子作为环原子的芳族单环或稠环双环或多环体系。例如,杂环基环可以具有五至十个环原子(例如,五、六、七、八、九或十个;即5、6、7、8、9或10元杂芳基),其中一个或多个(例如,一、二、三、四或五个)环原子是独立地选自氮、氧和硫组成的组的杂原子。杂芳基的实例包括但不限于吡咯、吡唑、异噁唑、咪唑、噻唑、噻吩、呋喃、二唑、三唑、四唑、噁唑、1,3,4-噁二唑、1,3,4-噻二唑、1,2,3,4-噁三唑、1,2,3,4-噻三唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪和三嗪。

[0155] 如本文所用,短语“任选取代的X”意在等同于“X,其中X任选地被取代”(例如,“烷基,其中所述烷基任选地被取代”)。这并不意味着特征“X”(例如,烷基)本身是任选的。如本文所述,某些感兴趣的化合物可以含有一个或多个“任选取代的”部分。一般来讲,无论前面是否有术语“任选地”,术语“取代的”是指指定部分的一个或多个氢被合适的取代基,例如本文所述的任何取代基或基团取代。除非另有说明,否则“任选取代的”基团可以在该基团的每个可取代位置处具有合适的取代基,并且当任何给定结构中的一个以上位置可以被一个以上选自特定基团的取代基取代时,每个位置处的取代基可以相同或不同。本公开所设想的取代基的组合优选是导致形成稳定的或化学上可行的化合物的那些组合。如本文所用,术语“稳定的”是指当处于允许其产生、检测,以及在某些实施方案中,其回收、纯化和用于本文公开的一个或多个目的的条件下时,基本上不改变的化合物。

[0156] 术语“联合治疗”是指一种治疗方法,包括向受试者施用至少两种治疗剂,任选地作为一种或多种药物组合物,作为治疗方案的一部分。例如,联合治疗可以包括施用单一药物组合物,该药物组合物包含至少两种治疗剂和一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂、稀释剂或表面活性剂。联合治疗可以包括施用两种或多种药物组合物,每种组合物包含一种或多种治疗剂和一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂、稀释剂或表面活性剂。两种或多种药剂可以任选地同时施用(作为单一或单独的组合物)或顺序施用(作为单独的组合物)。治疗剂可以有效量施用。治疗剂可以治疗有效量施用。在一些实施方案中,在用于联合治疗时,一种或多种治疗剂的有效量可以低于相同治疗剂用作单一疗法时的治疗量,例如,由于联合两种或多种治疗剂的相加或协同作用。

[0157] 如本文所用,术语“CB1”或“CB1受体”是指1型大麻素受体。CB1是一种G蛋白偶联大麻素受体,在人体中由CNR1基因编码。人CB1受体主要存在于大脑和神经系统以及外周器官和组织中。已经鉴定了人CNR1基因的至少七种剪接变体。CB1b是CB1受体的剪接变体。

[0158] 如本文所用,术语“CB1<sub>b</sub>”是指人CB1受体的剪接变体。CB1<sub>b</sub>是在(例如,特别是肥胖个体的)β细胞和肝细胞中CB1的优先表达形式,但在脑中没有显著表达。CB1<sub>b</sub>描述在例如专利公布号US20060115816中。在CB1<sub>b</sub>相关病症中选择性抑制CB1b可以减少与大脑中CB1抑制相关的副作用(例如,精神病学和神经学副作用,包括抑郁情绪、焦虑、易怒、失眠、头晕、头痛、癫痫发作和自杀意念)。

## 附图说明

[0159] 图1是显示高脂饮食和施用化合物9、司美格鲁肽、替西帕肽、化合物9和司美格鲁肽的组合以及化合物9和替西帕肽的组合的C57BL/6J小鼠的体重变化的图。

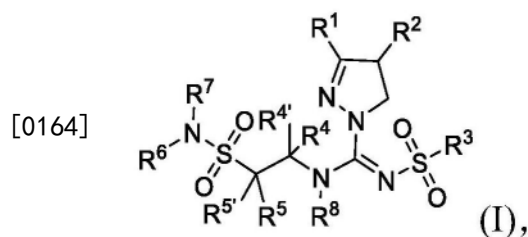
[0160] 图2提供了显示小鼠中口服施用的化合物9 (10mg/kg) 与口服施用的利莫那班 (10mg/kg) C57BL/6J的脑/血浆比的图,通过施用后0至24小时的曲线下面积(AUC<sub>0-24</sub>)和最大浓度(C<sub>max</sub>)进行测量。

## 具体实施方式

[0161] 本文公开了化合物、药物组合物以及药物组合物用于治疗受试者中由大麻素1 (CB1) 受体调节的病症的用途。

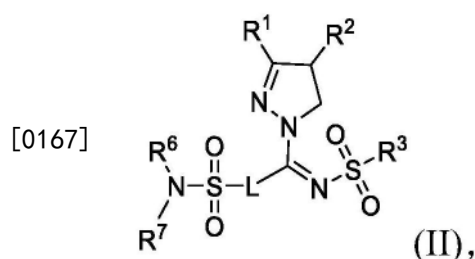
[0162] 化合物

[0163] 本公开提供了可用于治疗由CB1受体介导的病症的化合物(例如,CB1受体调节剂)。这些化合物通常由式(I)描述:

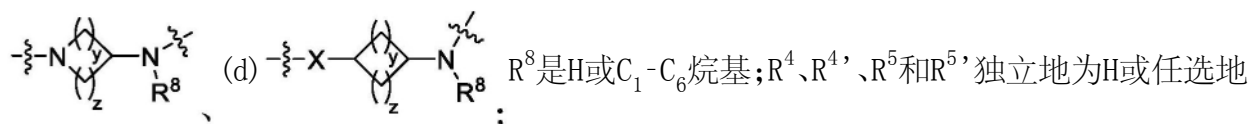
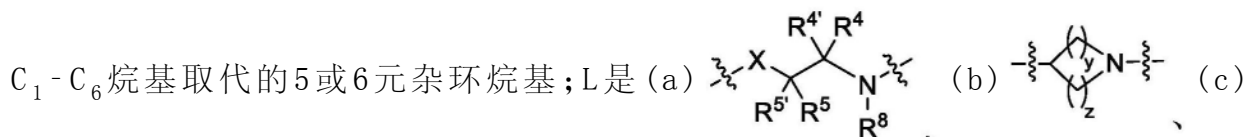


[0165] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^1$ 是任选地被一个或多个选自F、Cl、CN和 $OCH_3$ 的取代基取代的苯基; $R^2$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基或任选地被F或CN取代的苯基; $R^3$ 是被一个或两个选自F、Cl、 $CF_3$ 、CN、 $OCH_3$ 、 $C_2$ - $C_6$ 炔基和 $C(O)NH_2$ 的取代基取代的苯基;或含有1-3个氮原子的5或6元杂芳基,其中杂芳基任选地被 $C_1$ - $C_6$ 烷基取代; $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 和 $R^{5'}$ 独立地为H或 $C_1$ - $C_6$ 烷基; $R^6$ 和 $R^7$ 独立地为H、OH或 $C_1$ - $C_6$ 烷基;或者 $R^6$ 和 $R^7$ 与它们所附接的氮原子一起形成含有1-2个氮原子的5或6元杂环烷基,其中杂芳基任选地被 $C_1$ - $C_6$ 烷基取代;并且 $R^8$ 是H或 $CH_3$ ,条件是以下中的至少一者是真的:(i) $R^1$ 不是4-氯苯基或4-甲氧基苯基;(ii) $R^2$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基或被CN取代的苯基;(iii) $R^3$ 不是4-氯苯基、3-氰基苯基或3-甲氧基苯基;(iv) $R^4$ 和 $R^5$ 中的一者是 $C_1$ - $C_6$ 烷基;(v) $R^6$ 和 $R^7$ 中的一者不是H;并且(vi) $R^8$ 是 $CH_3$ 。

[0166] 这些化合物通常也由式(II)描述:

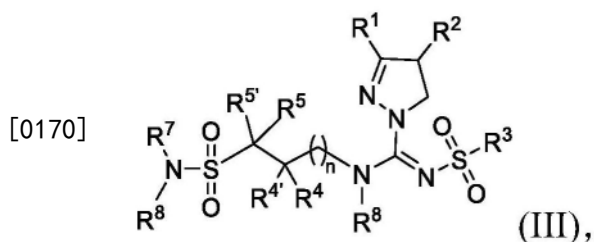


[0168] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^1$ 是任选地被一个或多个选自卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基和CN的取代基取代的苯基; $R^2$ 是 $C_1$ - $C_6$ 、5或6元杂芳基或任选地被卤素或CN取代的苯基; $R^3$ 是被一个或多个选自卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $CF_3$ 、CN、 $C_2$ - $C_6$ 炔基和 $C(O)NH_2$ 的取代基取代的苯基;或含有1-3个氮原子的5或6元杂芳基,其中杂芳基任选地被 $C_1$ - $C_6$ 烷基取代; $R^6$ 和 $R^7$ 独立地为H、OH或 $C_1$ - $C_6$ 烷基;或者 $R^6$ 和 $R^7$ 与它们所附接的氮原子一起形成含有1-2个氮原子并且任选地被



被 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基; $X$ 是O或 $NR^9$ ; $R^9$ 是H或 $C_1$ - $C_6$ 烷基;并且 $y$ 和 $z$ 独立地为1、2或3。

[0169] 这些化合物通常也由式(III)描述:



[0171] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^1$ 是任选地被一个或多个选自F、Cl、CN和 $OCH_3$ 的取代基取代的苯基; $R^2$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基、5或6元杂芳基或任选地被F或CN取代的苯基; $R^3$ 是被一个或多个选自F、Cl、 $CF_3$ 、CN、 $OCH_3$ 、 $C_2$ - $C_6$ 炔基和 $C(O)NH_2$ 的取代基取代的苯基;或含有1-3个氮原子的5或6元杂芳基,其中杂芳基任选地被 $C_1$ - $C_6$ 烷基取代; $R^4$ 、 $R^4'$ 、 $R^5$ 和 $R^5'$ 独立地为H或 $C_1$ - $C_6$ 烷基; $R^6$ 和 $R^7$ 独立地为H、OH或 $C_1$ - $C_6$ 烷基;或者 $R_6$ 和 $R_7$ 与它们所附接的氮原子一起形成含有1-2个氮原子并且任选地被 $C_1$ - $C_6$ 烷基取代的5或6元杂环烷基; $R^8$ 是H或 $C_1$ - $C_6$ 烷基;并且n是1、2或3。

[0172] 在一些实施方案中,本公开的特征在于作为CB1受体反向激动剂的化合物。

[0173] 在一些实施方案中,本公开的特征在于作为CB1受体拮抗剂的化合物。

[0174] 在一些实施方案中,本公开的特征在于与已知的CB1调节剂如利莫那班、泰伦那班以及国际公布W02007106721A2、W02007131219A2、W02009033125A1、W02009059264A1、W02011044370A1、W02012068529A2和W02014018695A1(其内容以全文引用的方式并入本文)中公开的化合物相比,对CB1受体具有增加的亲和力的化合物。

[0175] 在一些实施方案中,本公开的特征在于与已知的CB1调节剂如利莫那班、泰伦那班以及国际公布W02007106721A2、W02007131219A2、W02009033125A1、W02009059264A1、W02011044370A1、W02012068529A2和W02014018695A1,对CB1受体具有增加的选择性的化合物。

[0176] 在一些实施方案中,本公开的特征在于与已知的CB1调节剂如利莫那班、泰伦那班以及国际公布W02007106721A2、W02007131219A2、W02009033125A1、W02009059264A1、W02011044370A1、W02012068529A2和W02014018695A1,对CB1受体具有增加的亲和力和增加的选择性的化合物。

[0177] 在一些实施方案中,本公开的特征在于与已知的CB1调节剂如利莫那班、泰伦那班以及国际公布W02007106721A2、W02007131219A2、W02009033125A1、W02009059264A1、W02011044370A1、W02012068529A2和W02014018695A1,表现出降低的血脑屏障渗透的化合物。

[0178] 在一些实施方案中,本公开的特征在于当以10mg/kg的剂量口服施用于小鼠时,化合物在受试者中表现出小于0.2(例如,小于0.15、小于0.12、小于0.1、小于0.08、小于0.06或小于0.05)的脑/血浆比,如施用后0至24小时的曲线下面积( $AUC_{0-24}$ )所测量。

[0179] 在一些实施方案中,本公开的特征在于当以10mg/kg的剂量口服施用于小鼠时,化合物在受试者中表现出小于0.1(例如,小于0.08、小于0.06、小于0.04、小于0.02或小于0.01)的脑/血浆比,如施用后最大浓度( $C_{max}$ )所测量。

[0180] 在一些实施方案中,本公开的特征在于与已知的CB1调节剂如利莫那班、泰伦那班以及国际公布W02007106721A2、W02007131219A2、W02009033125A1、W02009059264A1、W02011044370A1、W02012068529A2和W02014018695A1,具有增加的口服生物利用度的化合

物。

[0181] 在一些实施方案中,本公开的特征在于与已知的CB1调节剂如利莫那班、泰伦那班以及国际公布W02007106721A2、W02007131219A2、W02009033125A1、W02009059264A1、W02011044370A1、W02012068529A2和W02014018695A1,具有增加的安全性或功效特征的化合物。

[0182] 在一些实施方案中,本公开的特征在于与用已知的CB1调节剂,诸如利莫那班、泰伦那班和国际公布W02007106721A2、W02007131219A2、W02009033125A1、W02009059264A1、W02011044370A1、W02012068529A2和W02014018695A1中公开的化合物治疗的受试者相比,导致治疗的受试者中的精神病学不良事件(例如,自杀)的风险降低(例如,降低至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%)的化合物。

[0183] 在一些实施方案中,本公开的特征在于与已知的CB1调节剂如利莫那班、泰伦那班以及国际公布W02007106721A2、W02007131219A2、W02009033125A1、W02009059264A1、W02011044370A1、W02012068529A2和W02014018695A1中公开的化合物相比,具有增强的降低瘦素水平的能力的化合物。

[0184] 在一些实施方案中,本公开的特征在于例如与已知的CB1调节剂如利莫那班、泰伦那班和国际公布W02007106721A2、W02007131219A2、W02009033125A1、W02009059264A1、W02011044370A1、W02012068529A2和W02014018695A1中公开的化合物相比,对CB1受体的CB1<sub>b</sub>剪接变体具有增加的结合或更高的特异性的化合物。在一些实施方案中,本公开的化合物与人CB1<sub>b</sub>结合的亲和力比与人CB1受体结合的亲和力高至少2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍或20倍。

[0185] 示例性化合物如表1所示。

[0186] 药物组合物

[0187] 本公开的药物组合物包含本文公开的化合物中的一者或多者(例如,式(I)、(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(II)、(IVA)、(VA)、(VIA)、(IVB)、(VB)、(VIB)和(III)以及表1的化合物中的一者或多者)作为治疗化合物。除了治疗有效量的化合物外,药物组合物还包含药学上可接受的赋形剂,其可以通过本领域技术人员已知的方法配制。在一些实施方案中,用于治疗癌症的药物组合物包含本文公开的化合物中的一者或多者(例如,式(I)、(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(II)、(IVA)、(VA)、(VIA)、(IVB)、(VB)、(VIB)和(III)以及表1的化合物中的一者或多者),可以与或不与用于特定病状的其他治疗剂一起配制和/或施用。本文描述了此类治疗剂(第二治疗剂)的实例。

[0188] 本文公开的化合物(例如,式(I)、(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(II)、(IVA)、(VA)、(VIA)、(IVB)、(VB)、(VIB)和(III)以及表1的化合物)可以游离碱的形式,或以盐的形式,以及作为溶剂化物使用。所有形式都在本公开的范围。

[0189] 药物组合物(或组合物的化合物)的示例性施用途包括口服、舌下、口腔、经皮、皮内、肌内、胃肠外、静脉内、动脉内、颅内、皮下、眼眶内、心室内、脊柱内、腹膜内、鼻内、吸入和局部施用。

[0190] 用于口服施用的制剂

[0191] 本发明的药物组合物包括配制用于口服施用的那些(“口服剂型”)。口服剂型可以

是例如片剂、胶囊、液体溶液或悬浮液、粉末或液体或固体晶体的形式,其含有与无毒的药学上可接受的赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂可以是例如惰性稀释剂或填充剂(例如,蔗糖、山梨糖醇、糖、甘露糖醇、微晶纤维素、淀粉(包括马铃薯淀粉)、碳酸钙、氯化钠、乳糖、磷酸钙、硫酸钙或磷酸钠);制粒剂和崩解剂(例如,纤维素衍生物(包括微晶纤维素)、淀粉(包括马铃薯淀粉)、交联羧甲基纤维素钠、藻酸盐或藻酸);粘合剂(例如,蔗糖、葡萄糖、山梨糖醇、阿拉伯胶、藻酸、藻酸钠、明胶、淀粉、预糊化淀粉、微晶纤维素、硅酸铝镁、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或聚乙二醇);以及润滑剂、助流剂和抗粘合剂(例如,硬脂酸镁、硬脂酸锌、硬脂酸、二氧化硅、氢化植物油或滑石)。其他药学上可接受的赋形剂可为着色剂、调味剂、增塑剂、保湿剂、缓冲剂等。

[0192] 用于口服施用的药物组合物还可呈现为咀嚼片、硬明胶胶囊(其中活性成分与惰性固体稀释剂(例如,马铃薯淀粉、乳糖、微晶纤维素、碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合)或软明胶胶囊(其中活性成分与水或油介质(例如,花生油、液体石蜡或橄榄油)混合)。散剂、颗粒剂和丸剂可使用上文在片剂和胶囊下提及的成分,以常规方式使用例如混合器、流化床设备或喷雾干燥设备来制备。

[0193] 本发明的化合物和组合物可被掺入其中用于口服施用的液体形式包括水性溶液、适当调味的糖浆、水或油悬浮液和用食用油(例如,棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)调味的乳剂,以及酞剂和类似的药物媒介物。

[0194] 用于肠胃外施用的制剂

[0195] 如本文所述,本发明的药物组合物可以药学上可接受的肠胃外(例如,静脉内、肌肉内、皮下等)制剂形式施用。药物组合物也可以含有常规的、无毒的药学上可接受的载体和佐剂的剂型或制剂进行胃肠外施用。特别地,适用于肠胃外施用的制剂包括水性和非水性无菌注射溶液,其可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质;以及水性和非水性无菌悬浮液,其可以包括悬浮剂和增稠剂。例如,为了制备这种组合物,可以将本发明的化合物溶解或悬浮在胃肠外可接受的液体媒介物中。可以使用的可接受的媒介物和溶剂是水;通过添加适量的盐酸、氢氧化钠或合适的缓冲液来调节至合适的pH值的水;1,3-丁二醇;林格氏溶液;以及等渗氯化钠溶液。水性制剂还可以含有一种或多种防腐剂,例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯。关于胃肠外制剂的其他信息可以在例如美国药典-国家处方集(USP-NF)中找到,其全部内容通过引用并入本文。

[0196] 肠胃外制剂可为经USP-NF鉴定适于肠胃外施用的五种一般类型的制备剂中的任一种:

[0197] (1)“药物注射液”:原料药(例如,本发明的化合物)或其溶液的液体制备剂;

[0198] (2)“注射用药”:呈干燥固体的原料药(例如,本发明的化合物),其将与适当的无菌媒介物组合以用于以药物注射液的形式肠胃外施用;

[0199] (3)“药物注射乳液”:溶解或分散在合适的乳液介质中的原料药(例如,本发明的化合物)的液体制备剂;

[0200] (4)“药物注射混悬液”:悬浮在合适的液体介质中的原料药(例如,本发明的化合物)的液体制备剂;以及

[0201] (5)“注射混悬液用药”:呈干燥固体的原料药(例如,本发明的化合物),其将与适

当的无菌媒介物组合以用于以药物注射混悬液的形式肠胃外施用。

[0202] 用于肠胃外施用的示例性制剂包括在与表面活性剂(例如,羟丙基纤维素)适当混合的水中制备的化合物的溶液。还可在甘油、液体聚乙二醇、DMSO和它们与醇或不与醇的混合物中以及在油中制备分散液。在普通储存和使用条件下,这些制剂可含有防腐剂以防止微生物生长。例如,在Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第23版,Adejare,Ed.,Academic Press (2020)和2021年出版的The United States Pharmacopeia and National Formulary (USP-NF 2021第1-3期)中描述了用于选择和制备合适制剂的常规程序和成分。

[0203] 用于肠胃外施用的制剂可以例如包含无菌水、盐水、聚亚烷基二醇(例如,聚乙二醇)、植物来源的油或氢化萘。生物相容的、可生物降解的丙交酯聚合物、丙交酯/乙交酯共聚物或聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物可用于控制化合物的释放。化合物的其他潜在有用的肠胃外递送系统包括乙烯-乙酸乙烯酯共聚物颗粒、渗透泵、可植入输注系统和脂质体。用于吸入的制剂可以包含例如乳糖,或者可以是包含例如聚氧乙烯-9-月桂基醚、甘胆酸盐和脱氧胆酸盐的水性溶液,或者可以是用于以滴鼻剂或凝胶形式施用的油性溶液。

[0204] 使用方法

[0205] 不希望受理论的束缚,本公开部分基于以下发现:本公开的化合物是外周受限的(即,不能或能够有限地穿过血脑屏障,或容易通过主动转运系统从脑中消除),因此不产生或产生有限的CNS作用。因此,本公开的化合物可以在治疗CB1调节的病症中提供外周介导的功效,所述病症诸如糖尿病性病症、血脂异常病症、心血管病症、炎性病症、肝脏病症、癌症和肥胖症及其合并症,具有改善的治疗安全性,例如关于CNS作用。

[0206] 因此,在一些实施方案中,本公开提供了用本公开的化合物(例如,式(I)、(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(II)、(IVA)、(VA)、(VIA)、(IVB)、(VB)、(VIB)或(III)的化合物,或表1的化合物)或其药学上可接受的盐治疗受试者(例如,人)的糖尿病性病症的方法。糖尿病性病症的实例包括但不限于1型糖尿病、2型糖尿病、葡萄糖耐量不足和胰岛素抵抗。在一些实施方案中,糖尿病性病症是1型糖尿病。在一些实施方案中,糖尿病性病症是2型糖尿病。在一些实施方案中,糖尿病性病症是葡萄糖耐量不足。在一些实施方案中,糖尿病性病症是1型糖尿病。在一些实施方案中,糖尿病性病症是葡萄糖不耐受不足。在一些实施方案中,糖尿病性病症是胰岛素抵抗。

[0207] 在一些实施方案中,本公开提供了用本公开的化合物(例如,式(I)、(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(II)、(IVA)、(VA)、(VIA)、(IVB)、(VB)、(VIB)或(III)的化合物,或表1的化合物)或其药学上可接受的盐治疗受试者(例如,人)的血脂异常病症的方法。血脂异常病症的实例包括但不限于不期望的血脂水平、低水平的高密度脂蛋白、高水平的低密度脂蛋白、高水平的甘油三酯及其组合。在一些实施方案中,血脂异常病症是不期望的血脂水平。在一些实施方案中,血脂异常病症是低水平的高密度脂蛋白。在一些实施方案中,血脂异常病症是高水平的低密度脂蛋白。在一些实施方案中,血脂异常病症是不期望的血脂水平。

[0208] 在一些实施方案中,本公开提供了用本公开的化合物(例如,式(I)、(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(II)、(IVA)、(VA)、(VIA)、(IVB)、(VB)、(VIB)或(III)的化合物,或表1的化合物)或其药学上可接受的盐治疗受试者(例如,人)的心血管病症的方法。心

血管病症的实例包括但不限于动脉粥样硬化、高血压、中风和心脏病发作。在一些实施方案中,心血管病症是动脉粥样硬化。在一些实施方案中,心血管病症是高血压。在一些实施方案中,心血管病症是中风。在一些实施方案中,心血管病症是心脏病发作。

[0209] 在一些实施方案中,本公开提供了用本公开的化合物(例如,式(I)、(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(II)、(IVA)、(VA)、(VIA)、(IVB)、(VB)、(VIB)或(III)的化合物,或表1的化合物)或其药学上可接受的盐治疗受试者(例如,人)的炎性病症的方法。炎性病症的实例包括但不限于骨关节炎、类风湿性关节炎、炎性肠病和肥胖症相关炎症。在一些实施方案中,炎性病症是骨关节炎。在一些实施方案中,炎性病症是骨关节炎。在一些实施方案中,炎性病症是类风湿性关节炎。在一些实施方案中,炎性病症是炎性肠病。在一些实施方案中,病症是肥胖症相关炎症。

[0210] 在一些实施方案中,本公开提供了用本公开的化合物(例如,式(I)、(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(II)、(IVA)、(VA)、(VIA)、(IVB)、(VB)、(VIB)或(III)的化合物,或表1的化合物)或其药学上可接受的盐治疗受试者(例如,人)的肝脏病症的方法。肝脏病症的实例包括但不限于肝脏炎症、肝纤维化、非酒精性脂肪性肝炎、脂肪肝、肝肿大、酒精性肝病、黄疸、肝硬化和肝炎。在一些实施方案中,肝脏病症是肝脏炎症。在一些实施方案中,肝脏病症是肝纤维化。在一些实施方案中,肝脏病症是非酒精性脂肪性肝炎。在一些实施方案中,肝脏病症是脂肪肝。在一些实施方案中,肝脏病症是肝肿大。在一些实施方案中,肝脏病症是酒精性肝病。在一些实施方案中,肝脏病症是黄疸。在一些实施方案中,肝脏病症是肝硬化。在一些实施方案中,肝脏病症是肝炎。

[0211] 在一些实施方案中,本公开提供了用本公开的化合物(例如,式(I)、(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(II)、(IVA)、(VA)、(VIA)、(IVB)、(VB)、(VIB)或(III)的化合物,或表1的化合物)或其药学上可接受的盐治疗受试者(例如,人)的癌症的方法。癌症的实例包括但不限于结肠癌、乳腺癌、甲状腺癌、腺泡状横纹肌肉瘤和肝细胞癌。在一些实施方案中,癌症是结肠癌。在一些实施方案中,癌症是乳腺癌。在一些实施方案中,癌症是甲状腺癌。在一些实施方案中,癌症是腺泡状横纹肌肉瘤。在一些实施方案中,癌症是肝细胞癌。

[0212] 在一些实施方案中,本公开提供了用本公开的化合物(例如,式(I)、(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(II)、(IVA)、(VA)、(VIA)、(IVB)、(VB)、(VIB)或(III)的化合物,或表1的化合物)或其药学上可接受的盐治疗受试者(例如,人)的肥胖症或其合并症的方法。肥胖症合并症的实例包括但不限于高血压;胆囊疾病;胃肠病症;月经不调;退行性关节炎;静脉淤滞性溃疡;肺通气不足综合征;睡眠呼吸暂停;打鼾;冠状动脉疾病;动脉硬化疾病;假性脑瘤;事故倾向;手术风险增加;骨关节炎;高胆固醇;或卵巢、子宫颈、子宫、乳房、前列腺或胆囊恶性肿瘤的发病率增加。在一些实施方案中,肥胖症的合并症是高血压。在一些实施方案中,肥胖症的合并症是胆囊疾病。在一些实施方案中,肥胖症的合并症是胃肠病症。在一些实施方案中,肥胖症的合并症是月经不调。在一些实施方案中,肥胖症的合并症是退行性关节炎。在一些实施方案中,合并症是静脉淤滞性溃疡。在一些实施方案中,肥胖症的合并症是肺通气不足综合征。在一些实施方案中,肥胖症的合并症是睡眠呼吸暂停。在一些实施方案中,肥胖症的合并症是打鼾。在一些实施方案中,肥胖症的合并症是冠状动脉疾病。在一些实施方案中,肥胖症的合并症是动脉硬化疾病。在一些实施方案中,肥胖症的合并症是假性脑瘤。在一些实施方案中,肥胖症的合并症是事故倾向。在一些实施方

案中,肥胖症的合并症是手术风险增加。在一些实施方案中,肥胖症的合并症是骨关节炎。在一些实施方案中,肥胖症的合并症是高胆固醇。在一些实施方案中,肥胖症的合并症是卵巢、子宫颈、子宫、乳房、前列腺或胆囊的恶性肿瘤的发病率增加。

[0213] 本公开的化合物的剂量取决于多种因素,包括施用途、待治疗的疾病和受试者的身体特征,例如年龄、体重和总体健康状况。通常,本文公开的化合物(例如,式(I)、(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(II)、(IVA)、(VA)、(VIA)、(IVB)、(VB)、(VIB)和(III)或表1的化合物)在单剂量中包含的量可以是有效治疗疾病而不诱导显著毒性的量。含有本文公开的化合物中的一者或多者(例如,式(I)、(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(II)、(IVA)、(VA)、(VIA)、(IVB)、(VB)、(VIB)和(III)以及表1的化合物中的一者或多者)的本公开的药物组合物可以每日一次或多次或根据医学需要施用于有需要的受试者。

[0214] 联合疗法

[0215] 在一些实施方案中,本公开的化合物(例如,式(I)、(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(II)、(IVA)、(VA)、(VIA)、(IVB)、(VB)、(VIB)或(III)或表1的化合物)或其药学上可接受的盐与第二治疗剂一起施用,所述第二治疗剂例如是适用于治疗本文所述的任何疾病的治疗剂。

[0216] 适用于与本公开的化合物(例如,式(I)、(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(II)、(IVA)、(VA)、(VIA)、(IVB)、(VB)、(VIB)或(III)或表1的化合物)或其药学上可接受的盐一起施用的第二治疗剂的实例包括但不限于PPAR- $\gamma$ 激动剂(例如,格列酮类,诸如曲格列酮、吡格列酮、恩格列酮、MCC-555和罗格列酮)、双胍类(例如,二甲双胍和苯乙双胍)、胰岛素或胰岛素模拟物、磺脲类(例如,甲苯磺丁脲或格列吡嗪)、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂(例如,阿卡波糖)、HMG-CoA还原酶抑制剂(例如,洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀或立伐他汀)、多价螯合剂(例如,考来烯胺、考来替泊或交联葡聚糖的二烷基氨基烷基衍生物)、烟醇、烟酸或其盐、PPAR- $\alpha$ 激动剂(例如,非诺贝特酸衍生物,诸如吉非罗齐、氯贝丁酯、非诺贝特和苯扎贝特)、胆固醇吸收抑制剂、酰基辅酶A:胆固醇酰基转移酶抑制剂、普罗布考、PPAR- $\alpha/\gamma$ 激动剂、回肠胆汁酸转运蛋白抑制剂、胰岛素受体激活剂、二肽基肽酶IV抑制剂、艾塞那肽、普兰林肽、FBP酶抑制剂、胰高血糖素受体拮抗剂、胰高血糖素样肽1、胰高血糖素样肽1受体激动剂(例如,利拉鲁肽、司美格鲁肽、艾塞那肽、利西那肽、度拉糖肽或替西帕肽)、生长激素促分泌素、生长激素促分泌素受体激动剂、生长激素促分泌素受体拮抗剂、黑皮质素激动剂、黑皮质素4受体激动剂、 $\beta$ -3激动剂、血清素受体2C激动剂、食欲素拮抗剂、黑色素浓缩激素1拮抗剂、黑色素浓缩激素2激动剂、黑色素浓缩激素2拮抗剂、甘丙肽拮抗剂、CCK激动剂、CCK-A激动剂、促肾上腺皮质激素释放激素激动剂、NPY 5拮抗剂、NPY 1拮抗剂、组胺受体-3调节剂、组胺受体-3阻断剂、 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶-1抑制剂、磷酸二酯酶抑制剂、磷酸二酯酶-3B抑制剂、去甲肾上腺素转运抑制剂、非选择性血清素/去甲肾上腺素转运抑制剂(例如,西布曲明、芬特明或芬氟拉明)、胃饥饿素拮抗剂、瘦素衍生物、铃蟾肽受体亚型3激动剂、睫状神经营养因子或其衍生物(例如,阿索开(axokine))、单胺再摄取抑制剂、解偶联蛋白-1激活剂、解偶联蛋白-2激活剂、解偶联蛋白-3激活剂、甲状腺激素 $\beta$ 激动剂、脂肪酸合酶抑制剂、二酰甘油乙酰转移酶2抑制剂、乙酰辅酶A羧化酶-2抑制剂、糖皮质激素拮抗剂、酰基雌激素、脂肪酶抑制剂(例如,奥利司他)、脂肪酸转运蛋白抑制剂、二羧酸转运蛋白抑制剂、葡萄糖转运蛋白抑制剂、钠-葡萄糖共转运蛋

白、磷酸转运蛋白抑制剂、血清素再摄取抑制剂、噻唑烷二酮、二甲双胍、托吡酯、阿片拮抗剂(例如,纳曲酮)、非选择性转运抑制剂(例如,安非他酮)或MAO抑制剂(例如,吗氯贝胺、溴法罗明、BW A616U、Ro 41-1049、RS-2232、SR 95191、骆驼蓬灵、哈尔满、阿米夫胺、BW 1370U87、FLA 688、FLA788;二苯美伦、氯吉灵、LY 51641、MDL 72,394、5-(4-苄氧基苯基)-3-(2-氰基乙基)-(3H)-1,3,4-噁二唑-2-酮、5-(4-芳基甲氧基苯基)-2-(2-氰基乙基)四唑、拉扎贝胺、Ro 16-6491、阿莫噁酮、XB308、RS-1636、RS-1653、NW-1015、SL 340026、L-司来吉兰、雷沙吉兰、优降宁、AGN 1135、MDL 72,974、MDL 72,145、MDL 72,638、LY 54761、MD 780236、MD 240931、二苯美伦、托洛沙酮、西莫沙酮、异丙烟肼、苯乙肼、尼亚拉胺、苯肼、1-苯基环丙胺、异卡波肼或反苯环丙胺)。

[0217] 在一些实施方案中,将本公开的化合物(例如,式(I)、(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(II)、(IVA)、(VA)、(VIA)、(IVB)、(VB)、(VIB)或(III)或表1的化合物)或其药学上可接受的盐与胰高血糖素样肽1类似物一起施用。在一些实施方案中,将本公开的化合物(例如,式(I)、(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(II)、(IVA)、(VA)、(VIA)、(IVB)、(VB)、(VIB)或(III)或表1的化合物)或其药学上可接受的盐与司美格鲁肽一起施用。

[0218] 在一些实施方案中,本公开的化合物(例如,式(I)、(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(II)、(IVA)、(VA)、(VIA)、(IVB)、(VB)、(VIB)或(III)或表1的化合物)或其药学上可接受的盐与胃抑制性多肽类似物一起施用。在一些实施方案中,本公开的化合物(例如,式(I)、(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(II)、(IVA)、(VA)、(VIA)、(IVB)、(VB)、(VIB)或(III)或表1的化合物)或其药学上可接受的盐与替西帕肽一起施用。

[0219] 在一些实施方案中,将本公开的化合物(例如,式(I)、(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(II)、(IVA)、(VA)、(VIA)、(IVB)、(VB)、(VIB)或(III)或表1的化合物)或其药学上可接受的盐与胰高血糖素样肽1类似物一起施用。在一些实施方案中,本公开的化合物(例如,式(I)、(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)或(IIIB)或表1的化合物)或其药学上可接受的盐与利拉鲁肽一起施用。

[0220] 在一些实施方案中,将本公开的化合物(例如,式(I)、(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(II)、(IVA)、(VA)、(VIA)、(IVB)、(VB)、(VIB)或(III)或表1的化合物)或其药学上可接受的盐与胰高血糖素样肽1类似物一起施用。在一些实施方案中,本公开的化合物(例如,式(I)、(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(II)、(IVA)、(VA)、(VIA)、(IVB)、(VB)、(VIB)或(III)或表1的化合物)或其药学上可接受的盐与艾塞那肽一起施用。

[0221] 在一些实施方案中,将本公开的化合物(例如,式(I)、(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(II)、(IVA)、(VA)、(VIA)、(IVB)、(VB)、(VIB)或(III)或表1的化合物)或其药学上可接受的盐与胰高血糖素样肽1类似物一起施用。在一些实施方案中,本公开的化合物(例如,式(I)、(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(II)、(IVA)、(VA)、(VIA)、(IVB)、(VB)、(VIB)或(III)或表1的化合物)或其药学上可接受的盐与利西那肽一起施用。

[0222] 在一些实施方案中,将本公开的化合物(例如,式(I)、(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(II)、(IVA)、(VA)、(VIA)、(IVB)、(VB)、(VIB)或(III)或表1的化合物)或其药学上可接受的盐与胰高血糖素样肽1类似物一起施用。在一些实施方案中,本公开的化合物(例如,式(I)、(IA)、(IB)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(II)、(IVA)、(VA)、(VIA)、

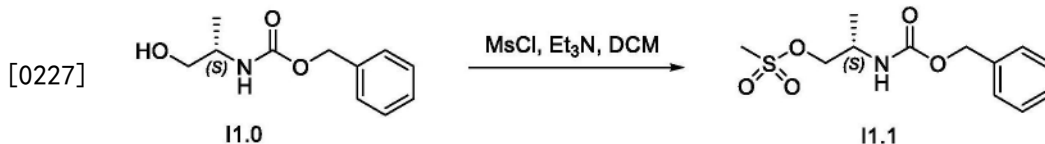
(IVB)、(VB)、(VIB)或(III)或表1的化合物)或其药学上可接受的盐与度拉鲁肽一起施用。

[0223] 实施例

[0224] 实施例1.中间体的合成

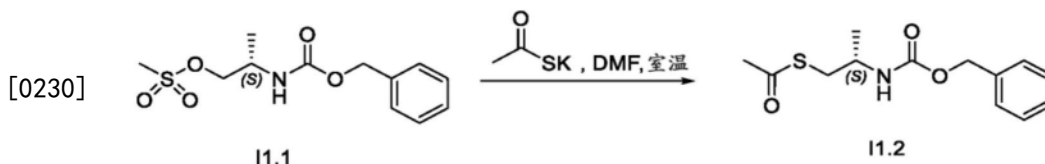
[0225] (S)-2-氨基丙烷-1-磺酰胺(I1)的合成

[0226] (S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)甲基磺酸丙酯(I1.1)的合成:



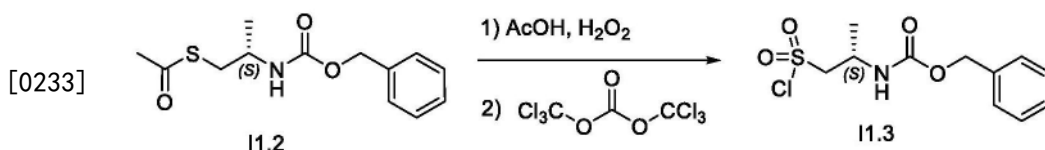
[0228] 在0℃下,将甲磺酰氯(1.92mL,24.8mmol,1.04当量)的二氯甲烷(48mL)溶液添加到(S)-(1-羟基丙-2-基)氨基甲酸苄酯(5.0g,23.9mmol,I1.0)和三乙胺(3.7mL,26.3mmol,1.1当量)在二氯甲烷(96mL)的溶液中持续30分钟。在室温下搅拌16小时后,将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(80mL)和盐水(80mL)洗涤。将有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩至干,得到呈白色固体的预期产物(6.85g,23.8mmol,99%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 288.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0229] (S)-S-(2-(((苄氧基)羰基)氨基)丙基)乙硫醇盐(I1.2)的合成:



[0231] 将硫代乙酸钾(13.6g,119.2mmol,5.0当量)添加到(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)丙基甲基磺酸酯(6.85g,23.8mmol,I1.1)在二甲基甲酰胺(120mL)的搅拌溶液中。在室温下搅拌18小时后,减压去除部分溶剂,用乙酸乙酯(100mL)稀释并用水(80mL)洗涤。将收集的有机相用盐水(60mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩,得到深色油状物,将其通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至50/50,v/v)洗脱来进行纯化,得到淡褐色固体(6.3g,23.7mmol,99%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 268.1 (M+H<sup>+</sup>)。

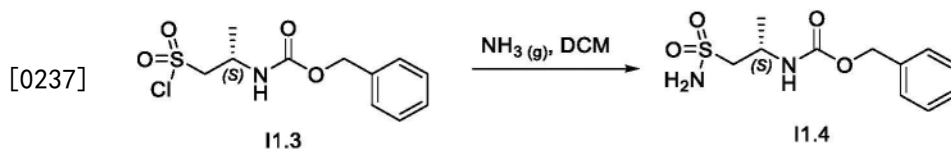
[0232] (S)-(1-(氯磺酰基)丙-2-基)氨基甲酸苄酯(I1.3)的合成:



[0234] 将50%过氧化氢(13.5mL,0.63mL/mmol)在乙酸(49mL)中的溶液滴加到(S)-S-(2-(((苄氧基)羰基)氨基)丙基)乙硫醇盐(5.73g,21.4mmol,I1.2)在乙酸(36mL)的溶液中。在室温下搅拌18小时后,添加钨/活性炭以破坏过量的过氧化物,并将所得混合物通过硅藻土垫过滤。将滤液真空浓缩至干。

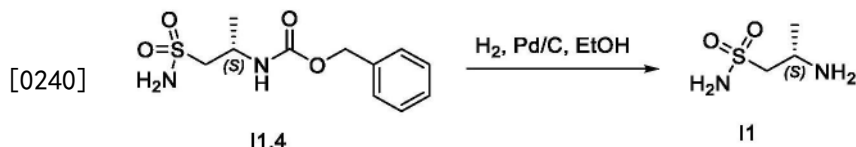
[0235] 将所得棕色油状物溶于二氯甲烷(120mL)中,并且添加三光气(8.9g,30.0mmol,1.4当量),随后添加二甲基甲酰胺(3.0mL)。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂,并将残余物用二氯甲烷/甲醇混合物(0/100至10/90,v/v)洗脱来经硅胶纯化,得到米色固体(5.43g,18.7mmol,87%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 292.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0236] (S)-(1-氨磺酰基丙-2-基)氨基甲酸苄酯(I1.4)的合成:



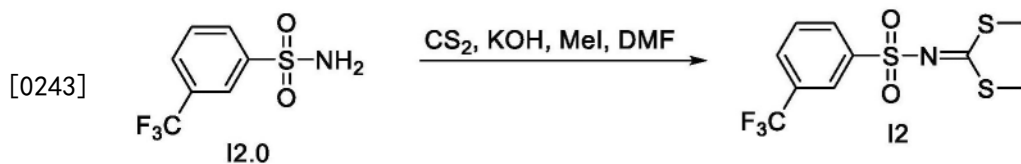
[0238] 在室温下,将氨气鼓泡通过(S)-(1-(氯磺酰基)丙-2-基)氨基甲酸苄酯(5.4g, 18.5mmol, I1.3)在二氯甲烷(185mL)的搅拌溶液持续15分钟。在完成时,将反应混合物真空浓缩至干,并将所得浅白色固体不经进一步纯化即用于下一步骤(5.0g, 18.4mmol, 99%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 273.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0239] (S)-2-氨基丙烷-1-磺酰胺(I1)的合成:



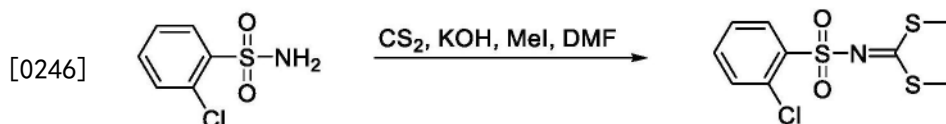
[0241] 将(S)-(1-氨基磺酰基丙-2-基)氨基甲酸苄酯(5.3g, 19.5mmol, I1.4)与10%钯/碳粉(Pd/C, 10重量%) (2.0g, 0.1当量)在乙醇(195mL)中的溶液首先真空脱气,然后用氢气饱和,重复3次。在氢气气氛下在室温下搅拌过夜后,将混合物通过硅藻土垫过滤并真空浓缩,得到呈棕白色固体的预期化合物(2.65g, 98%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 139.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0242] N-(双-甲基硫烷基-亚甲基)-3-三氟甲基-苯磺酰胺(I2)的合成



[0244] 向3-(三氟甲基)苯磺酰胺(5.0g, 22.2mmol, I2.0)和二硫化碳(2.18mL, 36.4mmol, 1.6当量)在冰浴中冷却的二甲基甲酰胺(74mL)的溶液中滴加氢氧化钾(2.94g, 52.4mmol, 2.4当量)在水(11mL)中的溶液,保持内部温度低于10℃。在0℃下搅拌1小时后,滴加碘甲烷(3.2mL, 51.5mmol, 2.3当量),同时保持内部温度低于10℃。在室温下搅拌2小时后,添加水(35mL),并将混合物用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。将合并的有机层收集,经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩,得到呈浅黄色固体的无需进一步纯化的预期产物(5.75g, 17.5mmol, 79%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 330.0 (M+H<sup>+</sup>)。

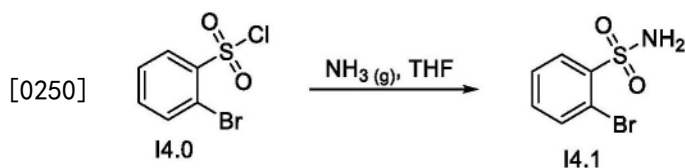
[0245] ((2-氯苯基)磺酰基)二硫代亚氨碳酸二甲酯(I3)的合成



[0247] 向2-氯苯磺酰胺(4.7g, 24.5mmol, 1当量)和二硫化碳(2.4mL, 40.2mmol, 1.6当量)在冰浴中冷却的二甲基甲酰胺(87mL)的溶液中滴加氢氧化钾(3.2g, 57.8mmol, 2.4当量)在水(13mL)中的溶液,同时保持内部温度低于10℃。在0℃下搅拌1小时后,滴加碘甲烷(3.5mL, 56.9mmol, 2.3当量),同时保持内部温度低于10℃。加热2小时直至室温后,添加水(35mL),并将混合物用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。将有机层收集,经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩,得到呈浅黄色固体的无需进一步纯化的所需产物(6.0g, 20.3mmol, 83%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 295.9 (M+H<sup>+</sup>)。

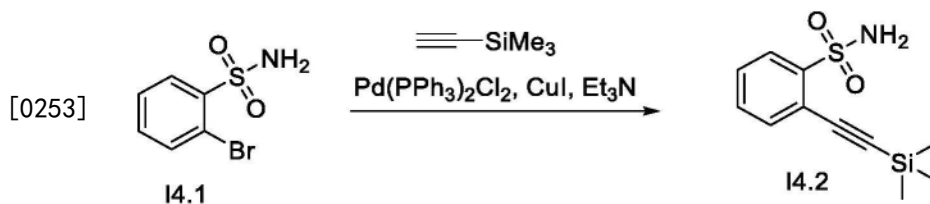
[0248] ((2-乙炔基苯基)磺酰基)二硫代亚氨碳酸二甲酯(I4)的合成

[0249] 2-溴苯磺酰胺(I4.1)的合成:



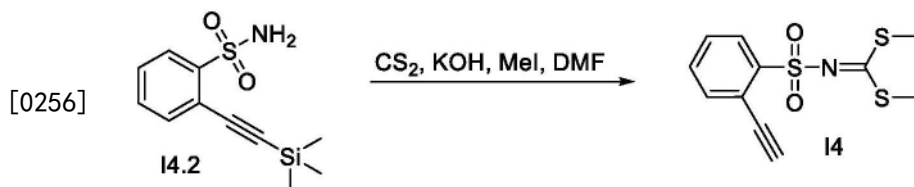
[0251] 通过2-溴苯磺酰氯(5.0g, 19.6mmol, 1.0当量)在四氢呋喃(100mL)的溶液鼓泡氨气10分钟。在完成时,将反应混合物通过二氧化硅垫过滤,用乙酸乙酯洗涤,并减压浓缩,得到无需进一步纯化而直接使用的米色固体(4.4g, 18.8mmol, 95%)。LC-MS(ESI<sup>+</sup>): 236.0(M+H<sup>+</sup>)。

[0252] 2-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯磺酰胺(I4.2)的合成



[0254] 将双(三苯基膦)氯化钯(0.65g, 0.93mmol, 0.05当量)和(三甲基甲硅烷基)乙炔(3.3mL, 23.3mmol, 1.25当量)添加到2-溴苯磺酰胺(4.4g, 18.6mmol, I4.1)和碘化铜(I)(0.18g, 0.93mmol, 0.05当量)在脱气的三乙胺(78mL)的溶液中。将所得混合物在90℃下回流18小时。在完成时,将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯洗涤,浓缩,并通过快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至20/80, v/v)经硅胶洗脱来进行纯化,得到呈米色固体的预期化合物(1.8g, 7.1mmol, 38%收率)。LC-MS(ESI<sup>+</sup>): 254.0(M+H<sup>+</sup>)。

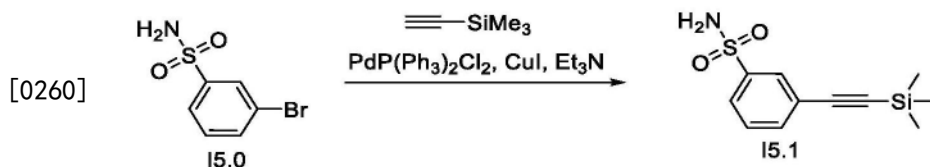
[0255] ((2-乙炔基苯基)磺酰基)二硫代亚氨碳酸二甲酯(I4)的合成



[0257] 将2-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯磺酰胺(1.28g, 5.05mmol, I4.2)和二硫化碳(0.5mL, 8.3mmol, 1.6当量)溶解在二甲基甲酰胺(9mL)中,并将混合物在冰浴中冷却。然后,滴加氢氧化钾(0.67g, 11.9mmol, 2.4当量)在水(3mL)中的溶液,同时保持内部温度低于10℃。将所得混合物在0℃下搅拌1小时。经过该时间后,滴加碘甲烷(0.73mL, 11.7mmol, 2.3当量),同时保持内部温度低于10℃,并将所得混合物搅拌2小时直至室温。在起始材料消耗时,添加水(15mL),并将混合物用乙酸乙酯(2x20mL)萃取。收集有机层,经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至50/50, v/v)经硅胶洗脱来进行纯化,得到呈淡黄色固体的预期化合物(0.47g, 1.6mmol, 32%收率)。LC-MS(ESI<sup>+</sup>): 286.0(M+H<sup>+</sup>)。

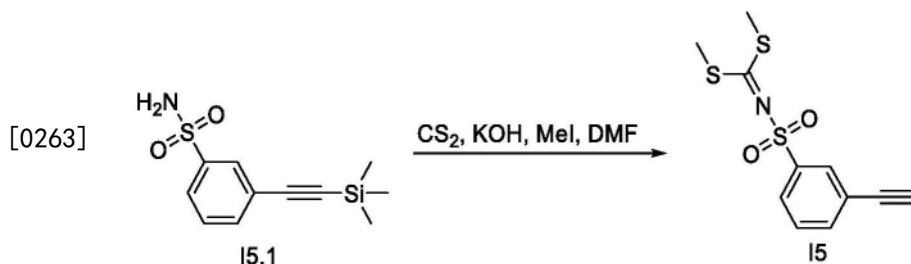
[0258] ((3-乙炔基苯基)磺酰基)二硫代亚氨碳酸二甲酯(I5)的合成

[0259] 3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯磺酰胺(I5.1)的合成:



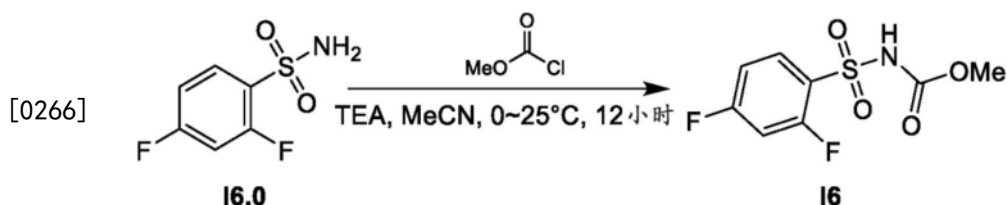
[0261] 将双(三苯基膦)氯化钯(0.65g, 0.93mmol, 0.05当量)和(三甲基甲硅烷基)乙炔(3.3mL, 23.3mmol, 1.25当量)添加到3-溴苯磺酰胺(4.4g, 18.6mmol, 1.0当量)和碘化铜(I)(0.18g, 0.93mmol, 0.05当量)在脱气的三乙胺(78mL)的溶液中。在90℃下搅拌18小时后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯洗涤,浓缩。将残余物通过快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至20/80, v/v)经硅胶洗脱来进行纯化,得到呈米色固体的预期化合物(4.45g, 17.6mmol, 94%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 254.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0262] ((3-乙炔基苯基)磺酰基)二硫代亚氨碳酸二甲酯(I5)的合成



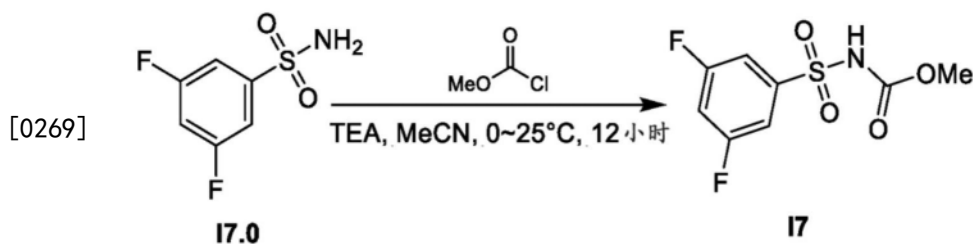
[0264] 向3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯磺酰胺(4.45g, 17.6mmol, I5.1)和二硫化碳(1.7mL, 28.8mmol, 1.6当量)的冰浴中冷却的二甲基甲酰胺(30mL)溶液中滴加氢氧化钾(2.3g, 41.4mmol, 2.4当量)在水(10mL)中的溶液,同时保持内部温度低于10℃。在0℃下搅拌1小时后,滴加碘甲烷(2.5mL, 40.7mmol, 2.3当量),同时保持内部温度低于10℃。在历经2小时升温至室温后,将反应物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(2x30mL)萃取。收集有机层,经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至50/50, v/v)经硅胶洗脱来进行纯化,得到呈淡黄色固体的预期化合物(2.65g, 9.29mmol, 53%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 286.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0265] ((2,4-二氟苯基)磺酰基)氨基甲酸甲酯(I6)的合成



[0267] 在0℃下,向I6.0(0.9g, 4.66mmol, CAS号13656-60-5)在乙腈(15mL)的溶液中添加三乙胺(1.62mL, 11.65mmol, 2.5当量)和氯甲酸甲酯(577.40μL, 7.45mmol, 1.6当量)。将所得混合物稍微温热至室温,并在室温下搅拌12小时。将反应混合物用水(25mL)淬灭并减压浓缩。将残余物重新溶解在水(5mL)中并用HCl水溶液(1N)调节至pH=3。过滤悬浮液,并在高真空中干燥滤饼,得到呈白色固体的I6(0.3g, 1.19mmol, 26%)。<sup>1</sup>H NMR: 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> δ ppm 3.73(s, 3H), 6.93-7.13(m, 2H), 7.92(br s, 1H), 8.11(td, J=8.47, 6.05Hz, 1H)

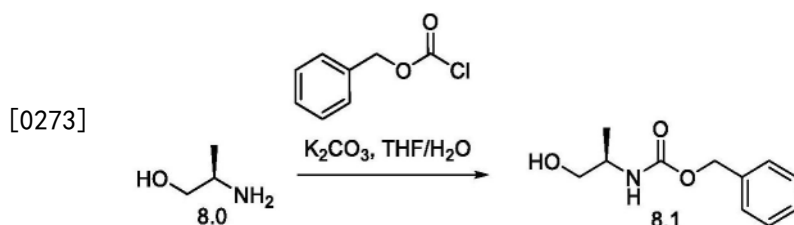
[0268] I7的合成: ((3,5-二氟苯基)磺酰基)氨基甲酸甲酯(I7)



[0270] 在0℃下,向I7.0 (5g, 25.88mmol, 1当量) 在乙腈 (50mL) 的溶液中添加三乙胺 (9.01mL, 64.71mmol, 2.5当量) 和氯甲酸甲酯 (3.21mL, 41.41mmol, 1.6当量)。在室温下搅拌12小时后,将反应混合物用水 (25mL) 淬灭并减压浓缩。将残余物重新溶解在水 (5mL) 中并用HCl水溶液 (1N) 调节至pH=3。过滤悬浮液,并在高真空下干燥滤饼,得到呈白色固体的I7 (2g, 7.56mmol, 29%)。LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 239.1 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR: 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> δppm 3.60 (s, 3H), 7.58 (br d, J=4.77Hz, 2H), 7.73 (br t, J=9.29Hz, 1H)。

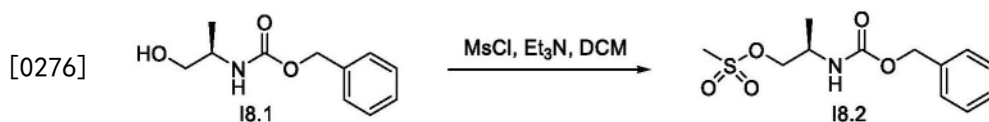
[0271] (R) - 2-氨基丙烷-1-磺酰胺 (I8) 的合成

[0272] (R) - (1-羟基丙-2-基) 氨基甲酸苄酯 (I8.1) 的合成



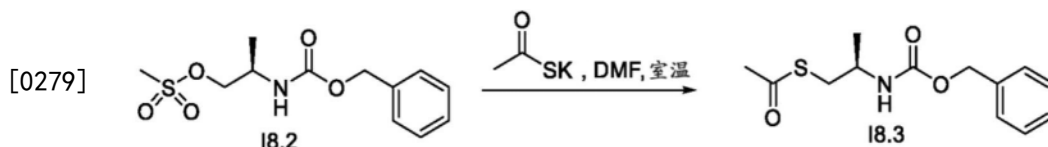
[0274] 在0℃下,向D-丙氨醇 (2.0g, 26.6mmol, I8.0) 和碳酸钾 (7.4g, 53.5mmol, 2.01当量) 在四氢呋喃/水 (50mL, 1:1) 的溶液中添加氯甲酸苄酯 (4.2mL, 29.3mmol, 1.1当量)。在室温下搅拌1小时后,将反应混合物用乙酸乙酯 (75mL) 萃取。将有机相经硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩,得到不经进一步纯化用于下一步骤的白色固体 (5.5g, 26.3mmol, 98%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 210.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0275] (R) - 2-(((苄氧基)羰基)氨基)丙基甲基磺酸酯 (I8.2) 的合成



[0277] 在0℃下,将甲磺酰氯 (2.12mL, 27.3mmol, 1.04当量) 的二氯甲烷 (52mL) 溶液添加到 (R) - (1-羟基丙-2-基) 氨基甲酸苄酯 (5.5g, 26.3mmol, I8.1) 和三乙胺 (4.03mL, 28.9mmol, 1.1当量) 在二氯甲烷 (104mL) 的溶液中。在冰浴中搅拌30分钟后,将混合物在室温下再搅拌30分钟。在完成时,随后将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液 (80mL) 和盐水 (80mL) 洗涤。将有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩至干,得到呈白色固体的预期产物 (7.5g, 26.2mmol, 99%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 288.1 (M+H)<sup>+</sup>。

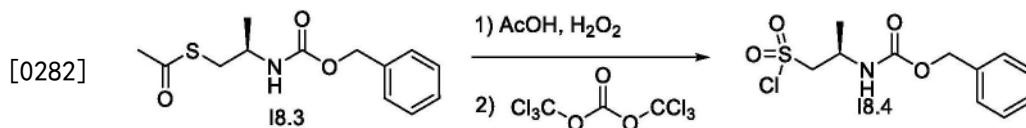
[0278] (R) - S- (2-(((苄氧基)羰基)氨基)丙基) 乙硫醇盐 (I8.3) 的合成



[0280] 将硫代乙酸钾 (14.9g, 130mmol, 5.0当量) 添加到 (R) - 2-(((苄氧基)羰基)氨基)丙

基甲基磺酸酯 (7.5g, 26.0mmol, I8.2) 在二甲基甲酰胺 (120mL) 的搅拌溶液中。在室温下搅拌18小时后,减压去除部分溶剂,用乙酸乙酯 (70mL) 稀释并用水 (60mL) 萃取。将有机相用盐水 (50mL) 洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩,得到深色油状物,将其通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物 (0/100至50/50, v/v) 洗脱来进行纯化,得到淡褐色油状物 (6.74g, 25.2mmol, 96% 收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 268.1 (M+H<sup>+</sup>)。

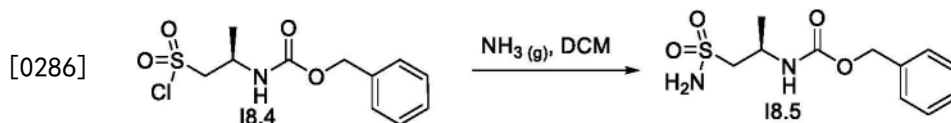
[0281] (R) - (1 - (氯磺酰基) 丙 - 2 - 基) 氨基甲酸苄酯 (I8.4) 的合成



[0283] 将50%过氧化氢 (15mL, 0.63mL/mmol) 在乙酸 (55mL) 中的溶液滴加到 (R) - S - (2 - ((苄氧基) 羰基) 氨基) 丙基) 乙硫醇盐 (6.74g, 25.2mmol, I8.3) 在乙酸 (40mL) 的溶液中。在室温下搅拌18小时后,添加钯/活性炭以破坏过量的过氧化物,并将所得混合物通过硅藻土垫过滤。将滤液真空浓缩至干。

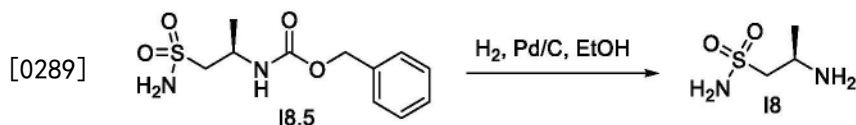
[0284] 将棕色油状物溶于二氯甲烷 (120mL) 和三光气 (10.4g, 35.3mmol, 1.4当量) 中,随后是二甲基甲酰胺 (3.5mL)。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂。将残余物用二氯甲烷/甲醇混合物 (0/100至10/90, v/v) 洗脱在硅胶上进行色谱分离,得到米色固体 (5.9g, 20.3mmol, 80% 收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 292.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0285] (R) - (1 - 氨磺酰基丙 - 2 - 基) 氨基甲酸苄酯 (I8.5) 的合成



[0287] 在室温下,将氨气鼓泡通过 (R) - (1 - (氯磺酰基) 丙 - 2 - 基) 氨基甲酸苄酯 (5.9g, 20.2mmol, I8.4) 在二氯甲烷 (200mL) 的搅拌溶液持续15分钟。在完成时,将反应混合物真空浓缩至干,并将所得浅白色固体不经进一步纯化即用于下一步骤 (5.48g, 20.1mmol, 99% 收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 273.0 (M+H<sup>+</sup>)。

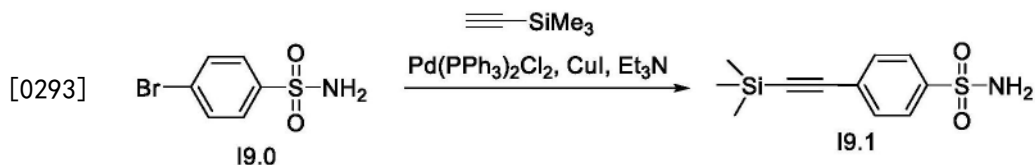
[0288] (R) - 2 - 氨基丙烷 - 1 - 磺酰胺 (I8) 的合成



[0290] 向 (R) - (1 - 氨磺酰基丙 - 2 - 基) 氨基甲酸苄酯 (5.48g, 20.2mmol, I8.5) 在乙醇 (200mL) 的溶液中添加10%钯/碳粉 (Pd/C, 10重量%) (2.0g, 0.1当量)。将混合物真空脱气,然后用氢气饱和,重复3次。将反应混合物在氢气气氛下在室温下搅拌16小时。在完成时,将混合物通过硅藻土垫过滤并真空浓缩,得到呈棕色固体的预期化合物 (2.7g, 19.6mmol, 97% 收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 139.0 (M+H<sup>+</sup>)。

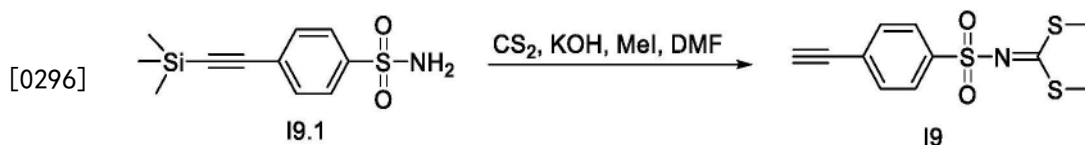
[0291] ((4 - 乙炔基苯基) 磺酰基) 二硫代亚氨碳酸二甲酯 (I9) 的合成

[0292] ((三甲基甲硅烷基) 乙炔基) 苯磺酰胺 (I9.1) 的合成



[0294] 将双(三苯基膦)氯化钯(0.45g, 0.63mmol, 0.05当量)和(三甲基甲硅烷基)乙炔(2.26mL, 15.9mmol, 1.25当量)添加到4-溴苯磺酰胺(3.0g, 12.7mmol, I9.0)和碘化铜(I)(0.12g, 0.63mmol, 0.05当量)在三乙胺(48mL)的溶液中。在90℃下搅拌18小时后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯洗涤并浓缩至干。将残余物通过快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至20/80, v/v)经硅胶洗脱来进行纯化,得到米色固体(2.8g, 11.1mmol, 87%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 254.1 (M+H<sup>+</sup>)。

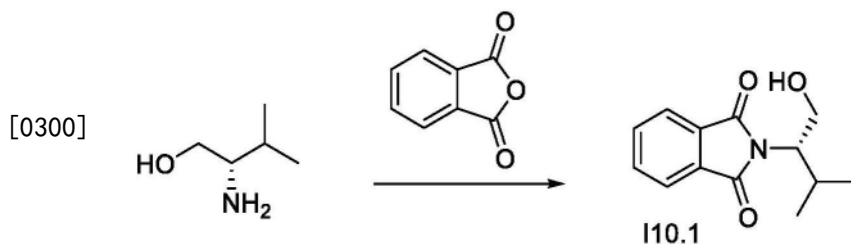
[0295] ((4-乙炔基苯基)磺酰基)二硫代亚氨碳酸二甲酯(I9)的合成



[0297] 添加在冰浴中溶于DMF(4.5mL)中的4-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯磺酰胺(0.8g, 3.16mmol, I9.1)和二硫化碳(0.31mL, 5.18mmol, 1.6当量),滴加氢氧化钾(0.42g, 7.4mmol, 2.4当量)在水(1.5mL)中的溶液,同时保持内部温度低于10℃。在0℃下搅拌1小时后,滴加碘甲烷(0.46mL, 7.3mmol, 2.3当量),同时保持内部温度低于10℃。在搅拌2小时直至室温后,将反应物用水(15mL)稀释并用乙酸乙酯(2x20mL)萃取。收集有机层,经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至50/50, v/v)经硅胶洗脱来进行纯化。收集所需的级分并真空浓缩,得到呈橙色固体的预期化合物(0.39g, 1.37mmol, 43%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 286.0 (M+H<sup>+</sup>)。

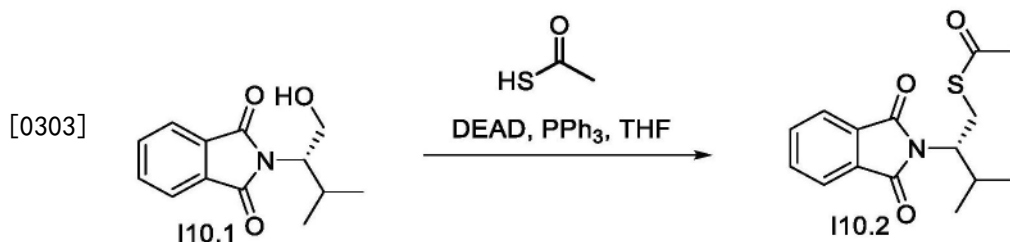
[0298] (S)-2-氨基-3-甲基丁烷-1-磺酰胺(I10)的合成

[0299] (S)-2-(1-羟基-3-甲基丁-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮(I10.1)的合成



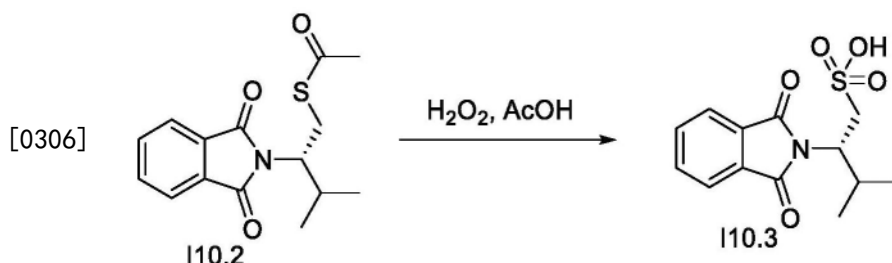
[0301] 在140℃下,将(S)-缬氨醇(5.00g, 48.4mmol, 1当量)和邻苯二甲酸酐(7.54g, 50.9mmol, 1.05当量)在搅拌下在封闭的带盖烧瓶中熔融18小时。在完成时,将反应混合物用乙酸乙酯(75mL)稀释,然后依次用饱和碳酸氢钠水溶液(60mL)、水(50mL)、10%柠檬酸水溶液(50mL)和盐水(50mL)洗涤。将有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩,得到油状粗产物,将其通过硅胶柱色谱法用庚烷/乙酸乙酯混合物洗脱来进行纯化,得到呈淡黄色油状物的(S)-2-(1-羟基-3-甲基丁-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮(10.2g, 43.8mmol, 90%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 234.112 (M+H<sup>+</sup>)。

[0302] (S)-S-(2-(1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)-3-甲基丁基)乙硫醇盐(I10.2)的合成



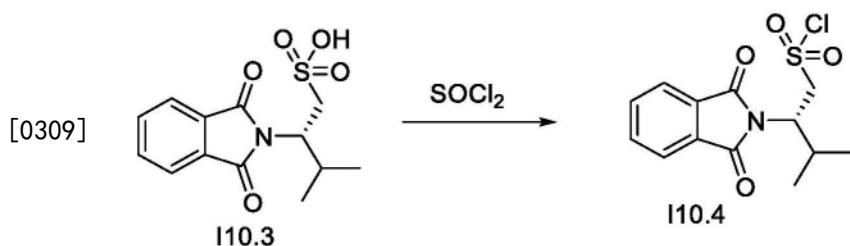
[0304] 在室温下,向偶氮二甲酸二乙酯的甲苯溶液(40%,2.15mL,4.71mmol,2.2当量)和三苯基膦(1.24g,4.71mmol,2.2当量)在THF(10mL)的溶液中依次添加溶解于THF(10mL)中的(S)-2-(1-羟基-3-甲基丁-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮(0.5g,2.14mmol,I10.1)和硫代乙酸(0.34mL,4.71mmol,2.2当量)。在室温下搅拌18小时后,将混合物用乙酸乙酯(60mL)稀释并用碳酸钠水溶液(1M,50mL)洗涤。将有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法用庚烷/乙酸乙酯混合物(100/0至50/50,v/v)洗脱来进行纯化,得到呈黄色油状物的(S)-S-(2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-3-甲基丁基)乙硫醇盐(I10.2)(0.51g,1.75mmol,82%收率)。LC-MS(ESI<sup>+</sup>):292.1(M+H<sup>+</sup>)。

[0305] (S)-2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-3-甲基丁烷-1-磺酸(I10.3)的合成



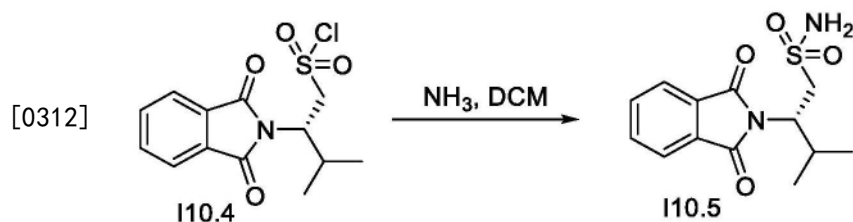
[0307] 将过氧化氢和乙酸(1:2,v/v)(9.30mL)的混合物添加到(S)-S-(2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-3-甲基丁基)乙硫醇盐(1.03g,3.53mmol,I10.2)在乙酸(3mL)的溶液中。在室温下搅拌18小时后,添加钨/活性炭以破坏过量的过氧化物。将所得混合物通过硅藻土垫过滤,并真空浓缩滤液。将油状残余物与甲苯(2x10mL)共蒸发并浓缩至干,得到不经进一步纯化即用于下一步骤的棕色油状物(0.99g,3.33mmol,94%收率)。LC-MS(ESI<sup>+</sup>):298.074(M+H<sup>+</sup>)。

[0308] (S)-2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-3-甲基丁烷-1-磺酰氯(I10.4)的合成:



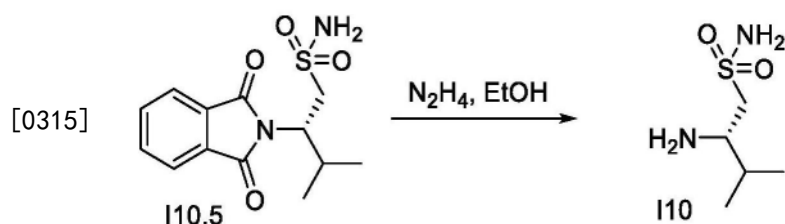
[0310] (S)-2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-3-甲基丁烷-1-磺酸(0.94g,3.17mmol,I10.3)在亚硫酰氯(3mL)中在80℃下回流16小时。在完成时,将反应混合物浓缩并与甲苯共蒸发3次,得到棕色粗产物,将其通过快速色谱法用庚烷/乙酸乙酯混合物(100/0至50/50)洗脱来进行纯化,得到呈淡黄色粘稠油状物的(S)-2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-3-甲基丁烷-1-磺酰氯I10.4(0.55g,1.75mmol,55%收率)。LC-MS(ESI<sup>+</sup>):316.040(M+H<sup>+</sup>)。

[0311] (S)-2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-3-甲基丁烷-1-磺酰胺(I10.5)的合成



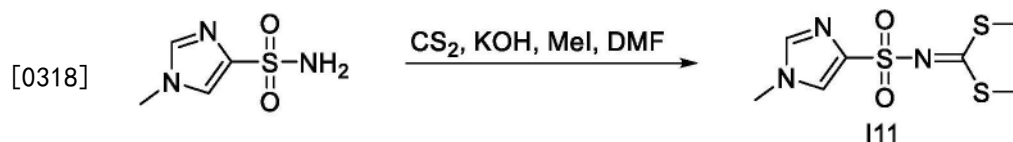
[0313] 在室温下,将氨气鼓泡通过(S)-2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-3-甲基丁烷-1-磺酰氯(0.51g,1.62mmol,I10.4)在二氯甲烷(15mL)的搅拌溶液,直到不再形成沉淀。在完成时,将反应混合物真空浓缩至干,并且所获得的白色固体不经进一步纯化即用于下一步骤(0.45g,1.52mmol,94%收率)。LC-MS(ESI<sup>+</sup>):297.090(M+H<sup>+</sup>)。

[0314] (S)-2-氨基-3-甲基丁烷-1-磺酰胺(I10)的合成



[0316] 将水合肼(0.32mL,4.55mmol,3当量)添加到(S)-2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-3-甲基丁烷-1-磺酰胺(0.45g,1.52mmol,I10.5)在乙醇(8.5mL)的溶液中。在回流搅拌5小时后,将反应混合物过滤并用乙醇洗涤。将滤液真空浓缩至干,得到呈白色固体的(S)-2-氨基-3-甲基丁烷-1-磺酰胺I10.6,其不经进一步纯化而直接使用(0.25g,1.51mmol,99%收率)。LC-MS(ESI<sup>+</sup>):167.100(M+H<sup>+</sup>)。

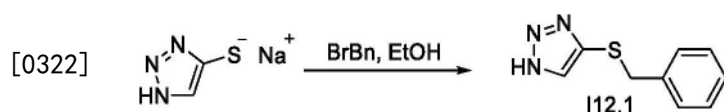
[0317] ((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺酰基)二硫代亚氨碳酸二甲酯(I11)的合成



[0319] 向溶解于冰浴中冷却的DMF(10mL)中的1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰胺(0.47g,2.9mmol,1当量)和二硫化碳(0.29mL,4.8mmol,1.6当量)中滴加氢氧化钾(0.39g,6.9mmol,2.4当量)在水(2mL)中的溶液,同时保持内部温度低于10℃。在0℃下搅拌1小时后,滴加碘甲烷(0.42mL,6.8mmol,2.3当量),同时保持内部温度低于10℃。在搅拌1小时直至室温后,将反应物用水(15mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL x2)萃取。收集有机层,经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过快速色谱法用甲醇/二氯甲烷混合物(0/100至10/90,v/v)经硅胶洗脱来进行纯化。收集所需的级分并真空浓缩,得到呈白色固体的预期化合物(65mg,0.25mmol,8%收率)。LC-MS(ESI<sup>+</sup>):265.9(M+H<sup>+</sup>)。

[0320] ((2-异丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)二硫代亚氨碳酸二甲酯(I12)的合成:

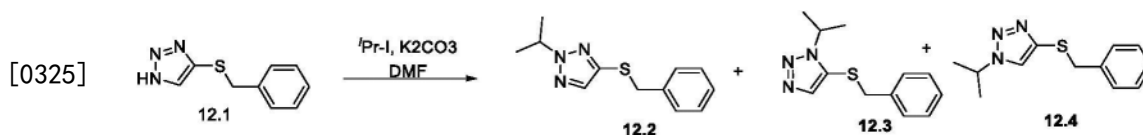
[0321] 4-(苄硫基)-1H-1,2,3-三唑(I12.1)的合成



[0323] 在0℃下,在5分钟内向1H-1,2,3-三唑-4-硫醇钠(5.0g,40.61mmol,1.0当量)在乙醇(50mL)的溶液中滴加苄基溴(4.83mL,40.6mmol,1.0当量)。在升温至室温并搅拌1小时

后,减压去除溶剂。将残余物用碳酸氢钠饱和溶液(40mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL)萃取。将有机相用盐水(40mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩,得到呈白色固体的预期化合物(7.7g,40.31mmol,99%)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>):192.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0324] 中间体4-(苄硫基)-2-异丙基-2H-1,2,3-三唑(I12.2至I12.4)的合成



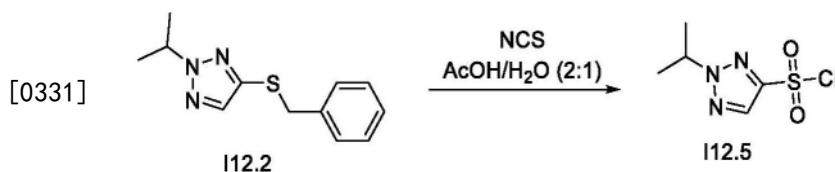
[0326] 在0℃下,向4-(苄硫基)-1H-1,2,3-三唑(7.7g,40.2mmol,12.1)在含有碳酸钾(14.0g,100.6mmol,2.5当量)的二甲基甲酰胺(80mL)的溶液中滴加2-碘丙烷(8.05mL,80.5mmol,2.0当量)。在升温至室温并搅拌超过18小时后,部分去除溶剂。将混合物用水(40mL)稀释并用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。收集有机相,经硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩,得到油状物,将其通过快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至20/80,v/v)洗脱来进行纯化,得到呈无色油状物的相应的三唑区域异构体。

[0327] 4-(苄硫基)-2-异丙基-2H-1,2,3-三唑(I12.2)-5.36g,57%。LC-MS (ESI<sup>+</sup>):234.1 (M+H<sup>+</sup>);<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,25℃):δ=7.65(s,1H),7.19-7.29(m,5H),4.69-4.81(m,1H),4.16(s,2H),1.43ppm(d,J=6.7Hz,6H)。

[0328] 5-(苄硫基)-1-异丙基-1H-1,2,3-三唑(I12.3)-1.04g,11%。LC-MS (ESI<sup>+</sup>):234.1 (M+H<sup>+</sup>);<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,25℃):δ=7.76(s,1H),7.21-7.30(m,3H),7.17(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),4.59(spt,J=6.7Hz,1H),4.10(s,2H),1.28ppm(d,J=6.8Hz,6H)。

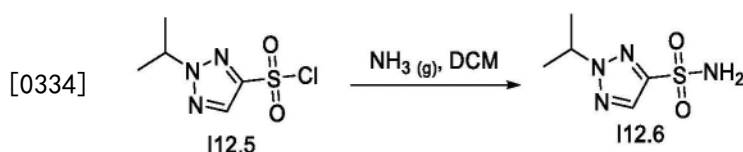
[0329] 4-(苄硫基)-1-异丙基-1H-1,2,3-三唑(I12.4)-1.95g,21%。LC-MS (ESI<sup>+</sup>):234.1 (M+H<sup>+</sup>);<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,25℃):δ=8.07(s,1H),7.18-7.28(m,5H),4.75(spt,J=6.7Hz,1H),4.09-4.12(m,2H),1.43ppm(d,J=6.8Hz,6H)。

[0330] 2-异丙基-2H-1,2,3-三唑-4-磺酰氯(I12.5)的合成



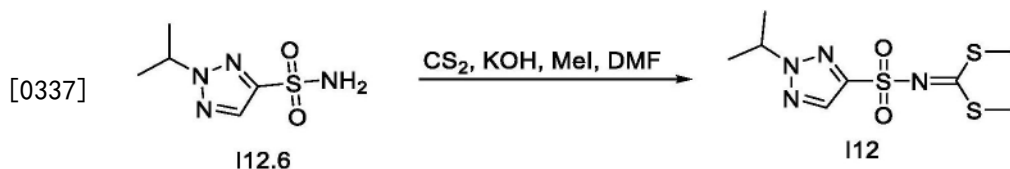
[0332] 在0℃下,向4-(苄硫基)-2-异丙基-2H-1,2,3-三唑(5.36g,23.0mmol,I12.5)在AcOH/H<sub>2</sub>O(46/23mL)的混合物的溶液中添加N-氯代琥珀酰亚胺(12.3g,91.9mmol,4.0当量)。在室温下搅拌18小时后,将反应混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(75mL)萃取。将有机相随后用饱和碳酸氢钠溶液(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物通过快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至20/80,v/v)洗脱来进行纯化,得到呈无色油状物的预期的磺酰氯(4.1g,19.6mmol,85%)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>):210.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0333] 2-异丙基-2H-1,2,3-三唑-4-磺酰胺(I12.6)的合成



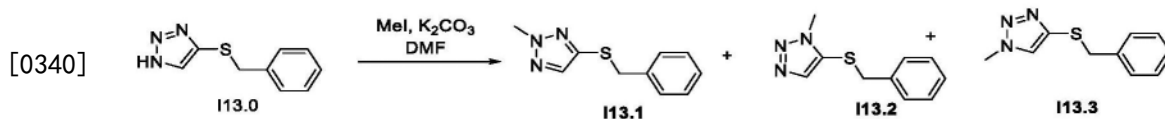
[0335] 在室温下,将氨气鼓泡通过2-异丙基-2H-1,2,3-三唑-4-磺酰氯(4.70g, 22.4mmol, I12.5)在二氯甲烷(100mL)中的溶液10分钟。在完成时,减压去除溶剂,并将所得浆液用乙酸乙酯研磨。将沉淀物通过硅藻土垫过滤去除,并真空浓缩滤液,得到不经进一步纯化即用于下一步骤的呈黄色油状物的磺酰胺(4.2g, 22.1mmol, 98%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 191.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0336] ((2-异丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)二硫代亚氨碳酸二甲酯(I12)的合成



[0338] 向在冰浴中冷却的2-异丙基-2H-1,2,3-三唑-4-磺酰胺(4.2g, 22.1mmol, I12.6)和二硫化碳(2.2mL, 36.2mmol, 1.6当量)的二甲基甲酰胺(36mL)溶液中滴加氢氧化钾(2.9g, 52.1mmol, 2.4当量)在水(12mL)中的溶液,同时保持内部温度低于10℃。在0℃下搅拌1小时后,滴加碘甲烷(3.2mL, 51.2mmol, 2.3当量),同时保持内部温度低于10℃。在搅拌2小时直至室温后,添加水(20mL),并将混合物用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。收集有机层,经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过快速色谱法使用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至30/70, v/v)来进行纯化,得到呈白色固体的预期化合物(2.9g, 9.86mmol, 45%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 295.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0339] ((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)二硫代亚氨碳酸二甲酯(I13)的合成



[0341] I13.1、I13.2和I13.3的合成。

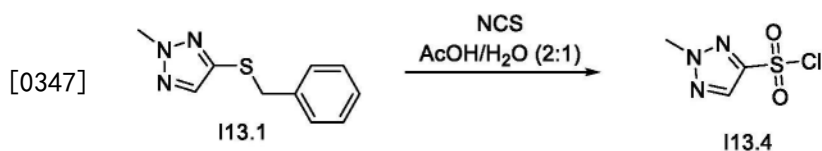
[0342] 在0℃下,向4-(苄硫基)-1H-1,2,3-三唑(7.75g, 40.5mmol, I13.0)在含有碳酸钾(12.3g, 89.1mmol, 2.2当量)的二甲基甲酰胺(80mL)的溶液中滴加2-碘甲烷(5.04mL, 81.0mmol, 2.0当量)中,添加到0℃的混合物中。在室温下搅拌18小时后,部分去除溶剂。将混合物用水(40mL)稀释并用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。收集有机相,经硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩,得到油状物,将其通过快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至20/80, v/v)洗脱来进行纯化,得到呈无色油状物的相应的三唑区域异构体。

[0343] 4-(苄硫基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑(I13.1)-3.02g, 36%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 25℃): δ=7.67(s, 1H), 7.2-7.3(m, 5H), 4.18(s, 2H), 4.10(s, 3H) ppm。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 206.1 (M+H<sup>+</sup>); HPLC RT: 1.529min(方法: TACC21-6)。

[0344] 5-(苄硫基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑(I13.2)-1.04g, 11%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 25℃): δ=7.70(s, 1H), 7.2-7.3(m, 3H), 7.1-7.2(m, 2H), 4.09(s, 2H), 3.73(s, 3H) ppm。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 206.1 (M+H<sup>+</sup>); HPLC RT: 1.334min(方法: TACC21-6)。

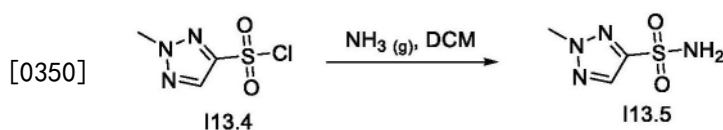
[0345] 4-(苄硫基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑(I13.3)-1.95g, 21%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 25℃): δ=8.01(s, 1H), 7.2-7.3(m, 5H), 4.11(s, 2H), 3.99(s, 3H) ppm。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 206.1 (M+H<sup>+</sup>); HPLC RT: 1.250min(方法: TACC21-6)。

[0346] 2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-磺酰氯(I13.4)的合成



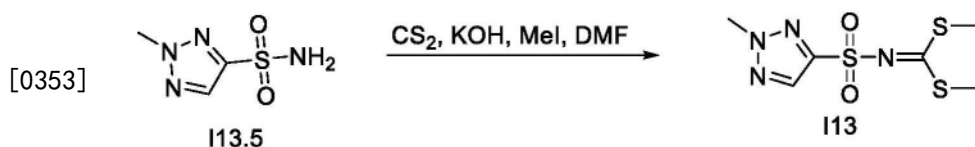
[0348] 在0℃下,向4-(苄硫基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑(3.0g,14.7mmol,I13.1)在乙酸(46mL)和水(23mL)的混合物的溶液中添加N-氯代琥珀酰亚胺(7.8g,58.8mmol,4.0当量)。在室温下搅拌18小时后,将反应混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(75mL)萃取。将有机相随后用饱和碳酸氢钠溶液(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩,得到不经进一步纯化即使用的呈无色油状物的预期的磺酰氯(2.5g,13.8mmol,95%)。LC-MS(ESI<sup>+</sup>):182.1(M+H<sup>+</sup>)。

[0349] 2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-磺酰胺(I13.5)的合成



[0351] 在室温下,将氨气鼓泡通过2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-磺酰氯(2.56g,14.1mmol,I13.4)在二氯甲烷(100mL)中的溶液10分钟。在完成时,减压去除溶剂,并将所得浆液用乙酸乙酯研磨。将沉淀物通过硅藻土垫过滤去除,并真空浓缩滤液,得到不经进一步纯化即用于下一步骤的呈黄色油状物的磺酰胺(2.2g,13.6mmol,97%收率)。LC-MS(ESI<sup>+</sup>):163.0(M+H<sup>+</sup>)。

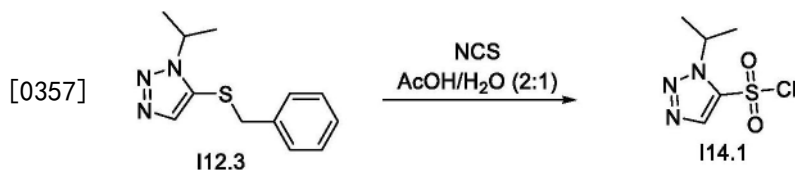
[0352] ((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)二硫代亚氨碳酸二甲酯(I13)



[0354] 向在冰浴中冷却的2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-磺酰胺(2.2g,13.7mmol,I13.5)和二硫化碳(1.35mL,22.4mmol,1.6当量)的二甲基甲酰胺(21mL)溶液中滴加氢氧化钾(1.8g,32.3mmol,2.4当量)在水(7mL)中的溶液,同时保持内部温度低于10℃。在0℃下搅拌1小时后,滴加碘甲烷(2.0mL,31.8mmol,2.3当量),同时保持内部温度低于10℃。在搅拌2小时直至室温后,将混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。收集有机层,经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过快速色谱法使用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至30/70,v/v)来进行纯化,得到呈淡黄色粘性油状物的预期化合物(1.17g,4.4mmol,32%收率)。LC-MS(ESI<sup>+</sup>):267.0(M+H<sup>+</sup>)。

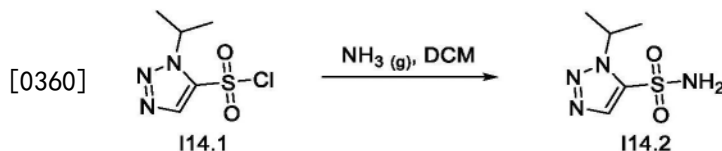
[0355] 中间体((1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)磺酰基)二硫代亚氨碳酸二甲酯(I14)的合成

[0356] (E)-3-(4-氯苯基)-N'-((2-异丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(I14.1)的合成



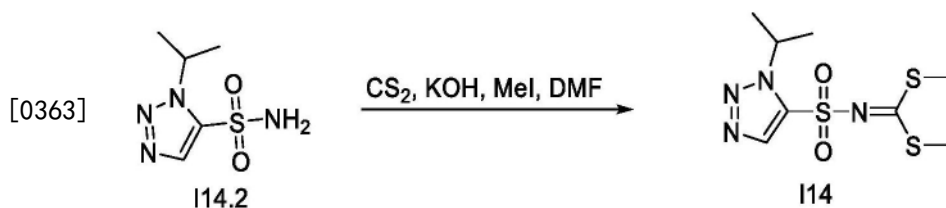
[0358] 在0℃下,向5-(苄硫基)-1-异丙基-1H-1,2,3-三唑(1.04g,4.5mmol,I12.3)在乙酸(8mL)和水(4mL)的溶液中添加N-氯代琥珀酰亚胺(2.4g,17.8mmol,4.0当量)。在室温下搅拌18小时后,将反应混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL)萃取。将有机相用饱和碳酸氢钠溶液(25mL)和盐水(25mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物通过快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至20/80,v/v)洗脱来进行纯化,得到呈白色固体的预期的磺酰氯(0.62g,2.9mmol,67%)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>):210.0(M+H<sup>+</sup>)。

[0359] 1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-5-磺酰胺(I14.2)的合成



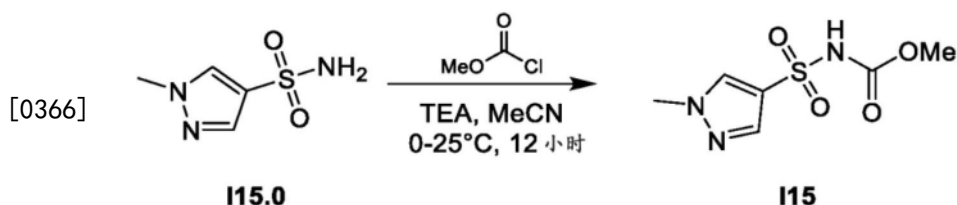
[0361] 在室温下,将氨气鼓泡通过1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-5-磺酰氯(0.62g,2.97mmol,I14.1)在二氯甲烷(30mL)中的溶液10分钟。在完成时,减压去除溶剂,并将所得浆液用乙酸乙酯研磨。将沉淀物通过硅藻土垫过滤去除,并真空浓缩滤液,得到不经进一步纯化即用于下一步骤的呈黄色油状物的磺酰胺(0.55g,2.89mmol,97%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>):191.0(M+H<sup>+</sup>)。

[0362] ((1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)磺酰基)二硫代亚氨碳酸二甲酯(I14)的合成



[0364] 向在冰浴中冷却的1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-5-磺酰胺(0.55g,2.9mmol,I14.2)和二硫化碳(0.28mL,4.7mmol,1.6当量)的二甲基甲酰胺(6mL)溶液中滴加氢氧化钾(0.4g,6.8mmol,2.4当量)在水(2mL)中的溶液,同时保持内部温度低于10℃。在0℃下搅拌1小时后,滴加碘甲烷(0.42mL,6.7mmol,2.3当量),同时保持内部温度低于10℃。在搅拌2小时直至室温后,将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2x25mL)萃取。收集有机层,经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过快速色谱法使用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至30/70,v/v)来进行纯化,得到呈无色油状物的预期化合物(0.29g,0.97mmol,34%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>):295.0(M+H<sup>+</sup>)。

[0365] ((1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)氨基甲酸甲酯(I15)的合成

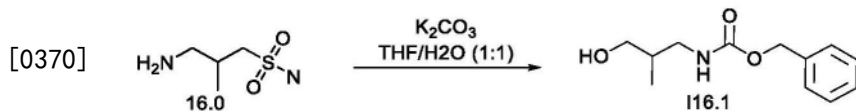


[0367] 在0℃下,向I15.0(300mg,1.86mmol,1当量)在乙腈(3mL)的溶液中添加三乙胺(647.65μL,4.65mmol,2.5当量)和氯甲酸甲酯(230.67μL,2.98mmol,1.6当量)。在室温下搅拌12小时后,将反应混合物用水(5mL)淬灭并减压浓缩,得到残余物。将残余物重新溶解在水(5mL)中。用HCl水溶液(1N)将混合物调节至pH=3,并过滤。在高真空下干燥滤饼,得到呈

白色固体的I15(300mg),其不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI<sup>+</sup>):m/z 219.9(M+H)<sup>+</sup>。

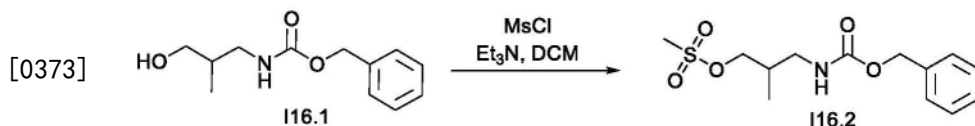
[0368] 3-氨基-2-甲基丙烷-1-磺酰胺(I16)的合成

[0369] (3-羟基-2-甲基丙基)氨基甲酸苄酯(I16.1)的合成



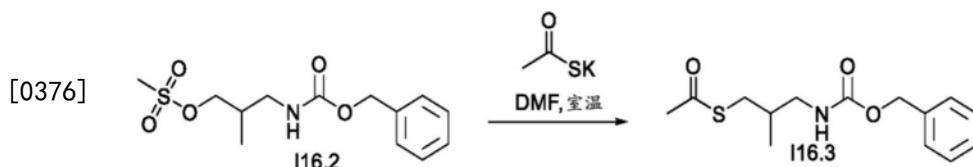
[0371] 在0℃下,向3-氨基-2-甲基-丙-1-醇(3.67g,41.2mmol,1.0当量)和碳酸钾(11.4g,82.3mmol,2.0当量)在四氢呋喃/水(1:1)(136mL)的溶液中添加氯甲酸苄酯(6.4mL,45.3mmol,1.1当量)。在室温下搅拌1小时后,在减压下部分去除溶剂。将混合物用乙酸乙酯(60mL)萃取,分离,经硫酸镁干燥,过滤,真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷(0/100至100/0,v/v)洗脱来进行纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到呈无色油状物的预期化合物(0.6g,6%收率)。LC-MS(ESI<sup>+</sup>):224.1(M+H<sup>+</sup>)。

[0372] 3-(((苄氧基)羰基)氨基)-2-甲基丙基甲磺酸酯(I16.2)的合成



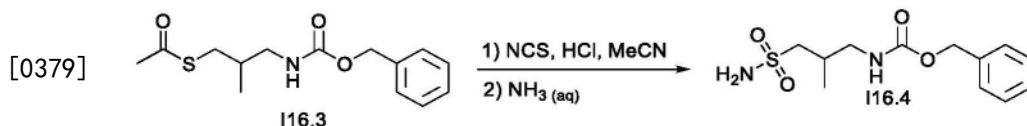
[0374] 在0℃下,向(3-羟基-2-甲基丙基)氨基甲酸苄酯(0.562g,2.517mmol,I16.1)和三乙胺(0.39mL,2.77mmol,1.1当量)在二氯甲烷(8mL)的混合物中添加甲烷磺酰氯(0.2mL,2.6mmol,1.05当量)。在室温下搅拌1小时后,将反应物用二氯甲烷(25mL)稀释并用氯化铵(20mL)洗涤。将有机层分离,经硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩,得到呈无色油状物的预期产物(0.73g,97%收率)。LC-MS(ESI<sup>+</sup>):302.7(M+H<sup>+</sup>)。

[0375] S-(3-(((苄氧基)羰基)氨基)-2-甲基丙基)乙硫醇盐(I16.3)的合成



[0377] 将硫代乙酸钾(1.4g,12.2mmol,5.0当量)添加到3-(((苄氧基)羰基)氨基)-2-甲基丙基甲磺酸酯(0.73g,2.4mmol,I16.2)在二甲基甲酰胺(9mL)的溶液中。在室温下搅拌18小时后,将反应混合物用乙酸乙酯(45mL)稀释并用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。将残余物在硅胶上用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至70/30,v/v)洗脱来进行色谱分离。收集所需级分并减压浓缩,得到呈黄色油状物的预期化合物(0.49g,71%收率)。LC-MS(ESI<sup>+</sup>):281.9(M+H<sup>+</sup>)。

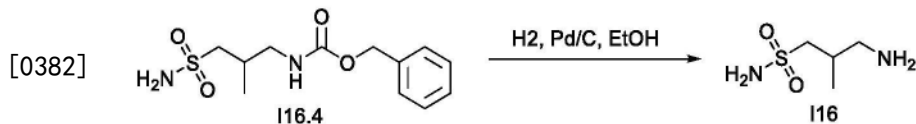
[0378] (2-甲基-3-氨磺酰基丙基)氨基甲酸苄酯(I16.4)的合成



[0380] 在0℃下,向N-氯代琥珀酰亚胺(0.93g,7.0mmol,4.0当量)与2M盐酸溶液(1.02mL,2.04mmol,1.2当量)在乙腈(29mL)的溶液中滴加S-(3-(((苄氧基)羰基)氨基)-2-甲基丙基)乙硫醇盐(0.49g,1.7mmol,I16.3)的乙腈(29mL)溶液。在室温下搅拌1小时后,添加25%

氨水 (29mL)。在室温下搅拌2小时后,在减压下部分去除溶剂。将残余物用水 (20mL) 稀释并用乙酸乙酯 (50mL) 萃取。收集有机层,经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物 (0/100至70/30, v/v) 洗脱来进行纯化。收集所需的级分并真空浓缩,得到呈白色固体的预期化合物 (0.45g, 90%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 286.9 (M+H<sup>+</sup>)。

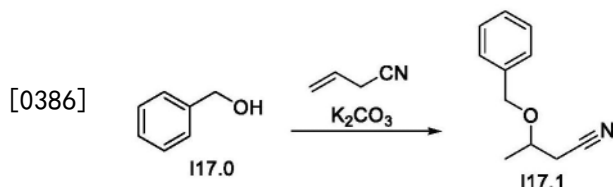
[0381] 3-氨基-2-甲基丙烷-1-磺酰胺 (I16) 的合成



[0383] 向 (2-甲基-3-氨磺酰基丙基) 氨基甲酸苄酯 (0.5g, 1.7mmol, I16.4) 在乙醇 (17mL) 的溶液中添加10重量%钯/碳 (0.2g, 0.17mmol, 0.1当量)。将反应混合物真空脱气,并用氢气饱和 (重复3次)。在氢气气氛下在室温下搅拌4小时后,将悬浮液通过硅藻土垫过滤并减压浓缩,得到呈棕色固体的预期的胺 (0.185g, 70%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 153.0 (M+H<sup>+</sup>)。

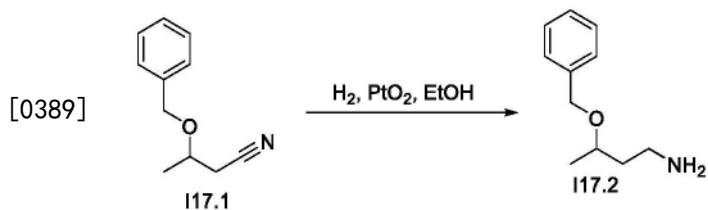
[0384] 4-氨基丁烷-2-磺酰胺 (I17) 的合成

[0385] 3-(苄氧基) 丁腈 (I17.1) 的合成



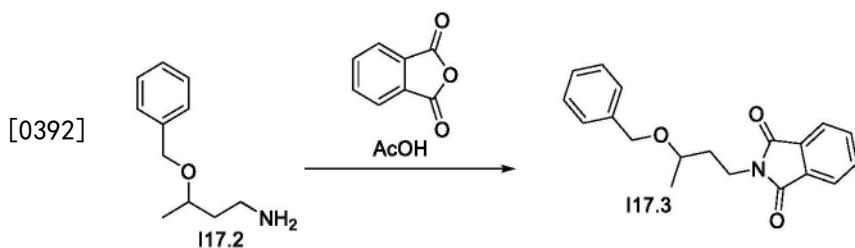
[0387] 在氮气气氛下,向叔丁醇钾 (0.04g, 0.335mmol, 0.01当量) 中添加苯甲醇 (3.62g, 33.45mmol, 1.0当量) 和丁-3-烯腈 (2.74mL, 33.45mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌16小时后,将混合物中和,进行水性处理,干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶上使用乙酸乙酯/庚烷混合物 (0/100至40/60, v/v) 来进行纯化,得到呈无色油状物的预期产物 (3.56g, 20.3mmol, 61%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 176.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0388] 中间体3-(苄氧基) 丁-1-胺 (I17.2) 的合成



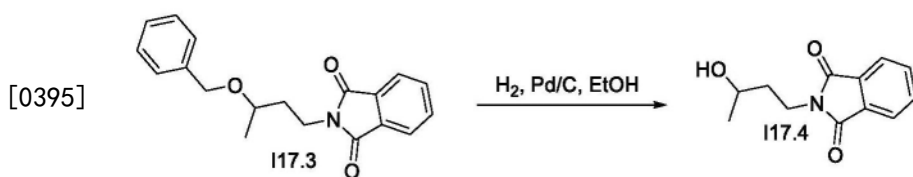
[0390] 将3-(苄氧基) 丁腈 (3.24g, 18.5mmol, I17.1) 与氧化铂 (IV) (0.21g, 0.92mmol, 0.05当量) 在乙醇 (185mL) 中的溶液真空脱气并用氢气饱和 (重复3次)。在氢气气氛下在室温下搅拌72小时后,将悬浮液通过硅藻土垫过滤并减压浓缩,得到呈无色油状物的预期的胺 (3.3g, 22.1mmol, 定量收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 180.3 (M+H<sup>+</sup>)。

[0391] 2-(3-(苄氧基) 丁基) 异吲哚啉-1,3-二酮 (I17.3) 的合成



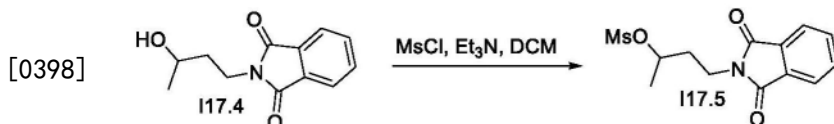
[0393] 将邻苯二甲酸酐 (3.3g, 22.1mmol, 1.1当量) 和 3-(苄氧基)丁-1-胺 (3.6g, 20.1mmol, I17.2) 溶解在乙酸中。在回流搅拌16小时后,真空去除溶剂。将残余物通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物 (0/100至20/80, v/v) 洗脱来进行纯化。收集所需级分并减压浓缩,得到呈无色油状物的预期产物 (3.05g, 9.8mmol, 49% 收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 309.9 (M+H<sup>+</sup>)。

[0394] 2-(3-羟基丁基)异吲哚啉-1,3-二酮 (I17.4) 的合成



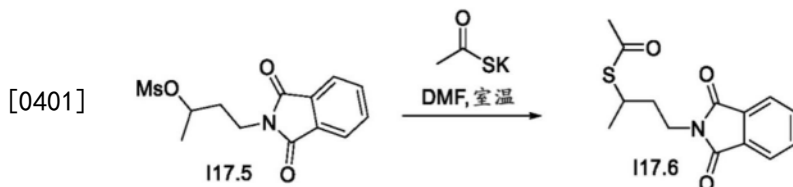
[0396] 将 2-(3-(苄氧基)丁基)异吲哚啉-1,3-二酮 (3.05g, 9.8mmol, I17.3) 与钯/碳 (10重量%) (1.0g, 0.98mmol, 0.1当量) 在乙醇 (100mL) 中的溶液真空脱气,然后用氢气饱和,重复3次。在室温下搅拌4小时后,将悬浮液通过硅藻土垫过滤并减压浓缩,得到呈棕色固体的预期的醇 (2.1g, 9.7mmol, 定量收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 219.9 (M+H<sup>+</sup>)。

[0397] 4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丁-2-基甲磺酸酯 (I17.5) 的合成



[0399] 在0℃下,向 2-(3-羟基丁基)异吲哚啉-1,3-二酮 (2.1g, 9.7mmol, I17.4) 和三乙胺 (1.48mL, 10.6mmol, 1.1当量) 在二氯甲烷 (32mL) 的混合物中添加甲磺酰氯 (0.79mL, 10.2mmol, 1.05当量)。在室温下搅拌1小时后,将混合物用二氯甲烷 (20mL) 稀释并用氯化铵 (30mL) 萃取。将有机层分离,经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物 (0/100至50/50, v/v) 洗脱来进行纯化,得到呈无色油状物的预期化合物 (1.3g, 4.37mmol, 45% 收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 297.9 (M+H<sup>+</sup>)。

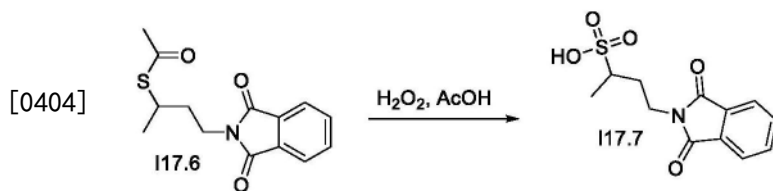
[0400] S-(4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丁-2-基)乙硫醇盐 (I17.6) 的合成



[0402] 将硫代乙酸钾 (2.5g, 21.9mmol, 5.0当量) 添加到 4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丁-2-基甲磺酸酯 (1.3g, 4.37mmol, I17.5) 在二甲基甲酰胺 (15mL) 的溶液中。在室温下搅拌18小时后,在减压下部分去除溶剂。将残余物用乙酸乙酯 (40mL) 稀释并用水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。将残余物在硅胶上用乙酸乙酯/庚

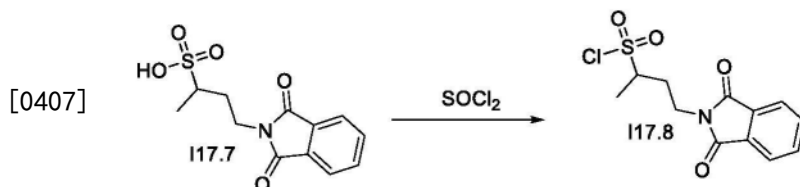
烷混合物 (0/100至70/30, v/v) 洗脱来进行色谱分离。收集所需级分并减压浓缩, 得到呈黄色油状物的预期化合物 (0.94g, 3.4mmol, 77% 收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 277.9 (M+H<sup>+</sup>)。

[0403] 4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丁烷-2-磺酸 (I17.7) 的合成



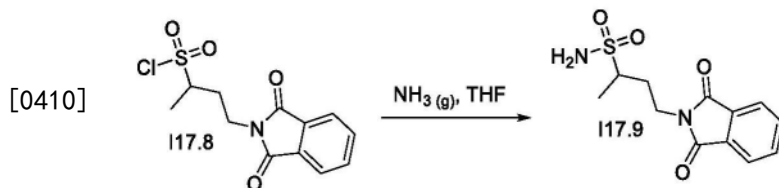
[0405] 向S-(4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丁-2-基)乙硫醇盐 (0.94g, 3.4mmol, I17.6) 在乙酸 (4mL) 的溶液中添加过氧化氢 (30% w/w 水溶液) (4mL) 在乙酸 (8mL) 中的混合物。在室温下搅拌16小时后, 添加钨/碳 (10% 重量, 50% 湿) 以破坏过量的过氧化物。将所得悬浮液通过硅藻土垫过滤, 并真空浓缩。将残余物与甲苯 (x3) 共蒸发, 并减压浓缩至干, 得到不经进一步纯化即用于下一步骤的棕色固体 (0.82g, 2.9mmol, 85% 收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 283.8 (M+H<sup>+</sup>)。

[0406] (1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丁烷-2-磺酰氯 (I17.8) 的合成



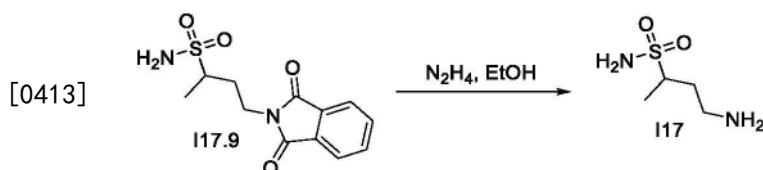
[0408] 将4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丁烷-2-磺酸 (0.82g, 2.9mmol, I17.7) 在亚硫酰氯 (10mL) 中的溶液在80℃下回流16小时。在完成时, 减压去除溶剂。将残余物通过硅胶快速色谱法在乙酸乙酯/庚烷混合物 (0/100至50/50, v/v) 中洗脱来进行纯化。收集所需级分并真空浓缩, 得到呈无色油状物的预期化合物 (0.38g, 1.25mmol, 43% 收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 301.8 (M+H<sup>+</sup>)。

[0409] 4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丁烷-2-磺酰胺 (I17.9) 的合成



[0411] 将4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丁烷-2-磺酰氯 (0.38g, 1.25mmol, I17.8) 在四氢呋喃 (5mL) 中的溶液用氨鼓泡10分钟。在完成时, 将反应混合物过滤并真空浓缩, 得到呈白色固体的预期的磺酰胺 (0.35g, 1.24mmol, 定量收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 282.9 (M+H<sup>+</sup>)。

[0412] 4-氨基丁烷-2-磺酰胺 (I17) 的合成

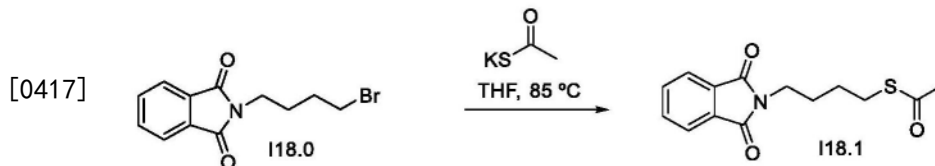


[0414] 向4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丁烷-2-磺酰胺 (0.35g, 1.24mmol, I17.9) 在乙醇 (5mL) 的溶液中添加50-60%水合肼 (0.15mL, 2.48mmol, 2.0当量)。在80℃下搅拌1.5小时

后,使反应物冷却并用冷乙醇(10mL)稀释。通过过滤去除沉淀物,并真空浓缩滤液,得到不经进一步纯化即用于下一步骤的白色固体(0.19g,1.25mmol,定量收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 153.0 (M+H<sup>+</sup>)。

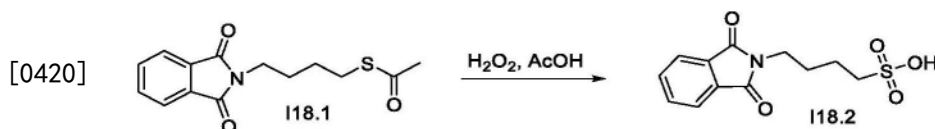
[0415] 4-氨基丁烷-1-磺酰胺 (I18) 的合成

[0416] S-(4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丁基)乙硫醇盐 (I18.1) 的合成



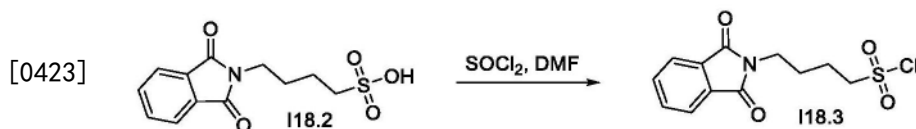
[0418] 将硫代乙酸钾(12.1g,106.3mmol,3.0当量)添加到N-(4-溴丁基)邻苯二甲酰亚胺(10g,35.4mmol,1.0当量)在四氢呋喃(350mL)的搅拌溶液中。在85℃下搅拌5小时后,减压去除溶剂。将所得浆液用乙酸乙酯(75mL)稀释并用水(50mL)洗涤。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。将残余物用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至30/70,v/v)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到呈粉红色固体的预期产物(7.3g,26.3mmol,74%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>):278.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0419] 4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丁烷-1-磺酸 (I18.2) 的合成



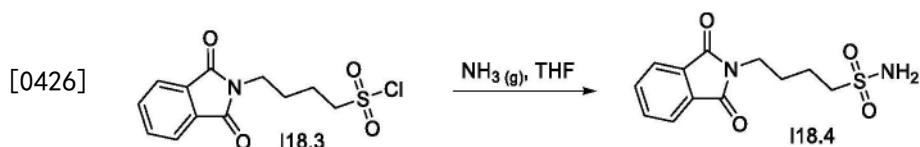
[0421] 将过氧化氢(30%w/w水溶液)(23mL)和乙酸(46mL)的混合物添加到S-(4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丁基)乙硫醇盐(7.3g,26.3mmol,1.0当量)在乙酸(23mL)的溶液中。在室温下搅拌16小时后,添加钨/碳(10重量%)以破坏过量的过氧化物。将所得混合物通过硅藻土垫过滤,并减压浓缩。将油状残余物用甲苯蒸发(x2),然后真空浓缩至干,得到不经进一步纯化即用于下一步骤的米色固体(7.1g,25.1mmol,96%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>):284.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0422] 4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丁烷-1-磺酰氯 (I18.3) 的合成



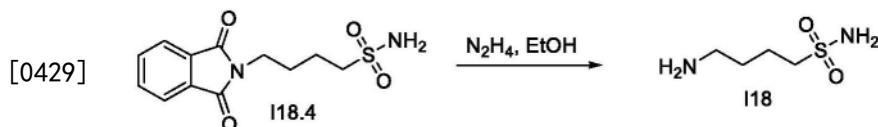
[0424] 向4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丁烷-1-磺酸(7.18g,25.3mmol,I18.2)在亚硫酸酐(25mL)的溶液中添加二甲基甲酰胺(1mL)。在80℃下搅拌16小时后,减压去除溶剂。将残余物用乙酸乙酯(60mL)稀释并用饱和碳酸氢钠溶液(45mL)洗涤。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至40/60,v/v)洗脱来进行纯化,得到呈米色固体的预期的磺酰氯(5.22g,17.3mmol,68%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>):302.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0425] 4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丁烷-1-磺酰胺 (I18.4) 的合成



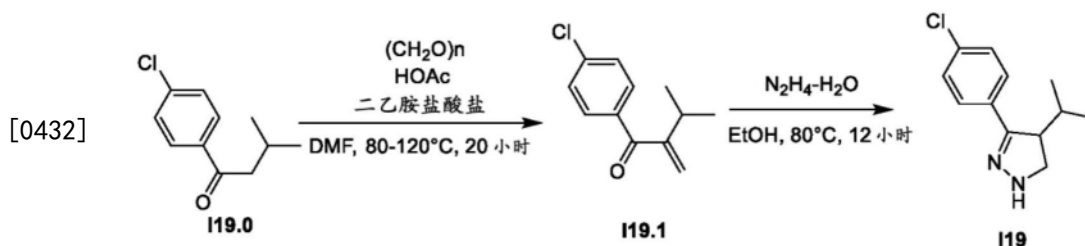
[0427] 将氨气鼓泡通过4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丁烷-1-磺酰氯(5.22g, 17.3mmol, I18.3)在四氢呋喃(100mL)中的溶液10-15分钟。在完成时,将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用更多的四氢呋喃(35mL)洗涤并真空浓缩,得到不经进一步纯化即用于下一步骤的米色固体(4.80g, 17.0mmol, 98%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 283.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0428] 4-氨基丁烷-1-磺酰胺 (I18) 的合成



[0430] 4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丁烷-1-磺酰胺(4.80g, 17.0mmol, I18.4)和50%-60%水合肼(6.3mL, 102mmol, 6.0当量)在乙醇(170mL)中回流。在80℃下搅拌18小时后,使反应混合物冷却并用冷乙醇(50mL)稀释。减压浓缩滤液,得到不经进一步纯化即用于下一步骤的呈白色固体的预期化合物(2.2g, 14.5mmol, 85%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 153.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0431] 中间体3-(4-氯苯基)-4-异丙基-4,5-二氢-1H-吡唑 (I19) 的合成



[0433] 中间体 (I19.1) 的合成

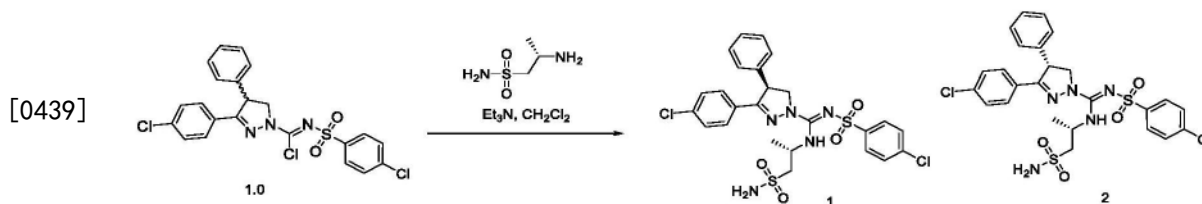
[0434] I19.0 (15g, 76.27mmol, 1当量)、二甲胺盐酸盐(24.88g, 305.08mmol, 4当量)、乙酸(1.96mL, 34.32mmol, 0.45当量)和甲醛(5.25mL, 190.67mmol, 2.5当量)的混合物。在80℃下搅拌18小时后,将混合物用二甲基甲酰胺(20mL)处理并加热至120℃。在用微波反应器在120℃下搅拌2小时后,将混合物冷却至室温,用饱和NH<sub>4</sub>Cl(100mL水溶液)淬灭,并用二氯甲烷(50mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL×2)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并减压浓缩,得到呈黄色油状物的I19.1(10g, 43.13mmol, 56%),其不经进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 209.1 (M+H)<sup>+</sup> <sup>1</sup>H NMR: 400MHz, CDCl<sub>3</sub> δppm 1.05 (d, J=6.79Hz, 6H), 2.95 (quin, J=6.91Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.66 (d, J=1.31Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.58Hz, 2H), 7.59-7.70 (m, 2H)。

[0435] 中间体I19的合成

[0436] 在室温下,向I19.1(3g, 14.38mmol, 1当量)在乙醇(30mL)的溶液中添加一水合肼(3.49mL, 71.88mmol, 5当量)。在80℃下搅拌12小时后,将反应混合物减压浓缩。将残余物用乙醇(20mL)研磨并过滤,得到呈白色固体的I19(1g, 4.04mmol, 28%)。LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 223.1 (M+H)<sup>+</sup> <sup>1</sup>H NMR: 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> δppm 0.66 (d, J=6.79Hz, 3H), 0.92 (d, J=6.91Hz, 3H), 1.96 (td, J=6.85, 3.58Hz, 1H), 3.35-3.41 (m, 2H), 3.42-3.49 (m, 1H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.60-7.66 (m, 2H)。

## [0437] 实施例2.化合物的合成

[0438] (R,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((S)-1-氨磺酰基丙-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物1)和(S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-(1-氨磺酰基丙-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物2)的合成

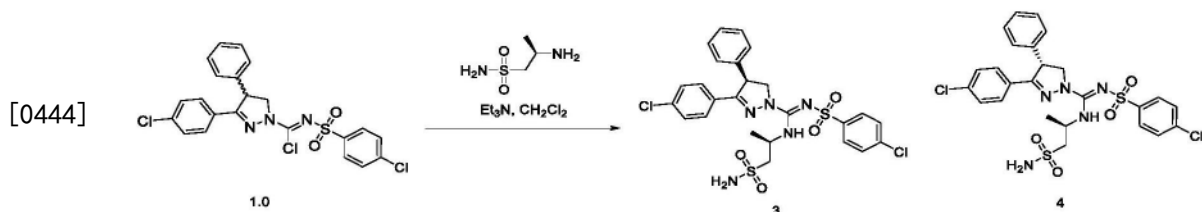


[0440] 向(S)-2-氨基丙烷-1-磺酰胺(105mg,0.76mmol,1.5当量,I1)和三乙胺(0.22mL,1.52mmol,3.0当量)在二氯甲烷(5mL)的溶液中添加(Z)-3-(4-氯苯基)-N-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(250mg,0.51mmol,1.0,CAS号1148142-85-1)。在室温下搅拌18小时后,将反应物用二氯甲烷(25mL)稀释并用HCl水溶液(2N,20mL)洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,真空浓缩,并通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至80/20,v/v)洗脱来纯化,得到无色油状物(两种非对映异构体的混合物)。使用缓慢梯度的乙酸/庚烷混合物(0/100至70/30,v/v)进行第二次色谱法来分离非对映体,分别获得两种级分。

[0441] 化合物1:(26.1mg,0.044mmol,9%收率,97%纯度,94%de,OR:-35.4)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)δ7.98(br s,1H),7.8-7.9(m,2H),7.72(d,J=8.6Hz,2H),7.5-7.6(m,2H),7.45(d,J=8.6Hz,2H),7.3-7.4(m,2H),7.2-7.3(m,3H),6.93(br s,2H),5.10(dd,J=4.4,11.2Hz,1H),4.53(t,J=11.2Hz,1H),4.40(br s,1H),4.13(br dd,J=3.9,11.0Hz,1H),3.4(m,1H),3.22(dd,J=6.3,14.1Hz,1H),1.28(d,J=6.7Hz,3H)。LC-MS(ESI<sup>+</sup>):594.0(M+H<sup>+</sup>)。

[0442] 化合物2:(46.7mg,0.08mol,16%收率,99%纯度,99%ee,OR:+116.8)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)δ7.96(br d,J=8.3Hz,1H),7.8-7.9(m,2H),7.74(d,J=8.7Hz,2H),7.5-7.6(m,2H),7.45(d,J=8.6Hz,2H),7.3-7.4(m,2H),7.2-7.3(m,3H),6.95(s,2H),5.09(dd,J=4.3,11.2Hz,1H),4.58(t,J=11.3Hz,1H),4.3-4.5(m,1H),4.08(br dd,J=4.2,11.2Hz,1H),3.44(dd,J=6.3,14.1Hz,1H),3.24(dd,J=6.1,14.1Hz,1H),1.26(d,J=6.7Hz,3H)。LC-MS(ESI<sup>+</sup>):594.0(M+H<sup>+</sup>)。

[0443] (R,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((R)-1-氨磺酰基丙-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物3)和(S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((R)-1-氨磺酰基丙-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物4)



[0445] 向(R)-2-氨基丙烷-1-磺酰胺(126mg,0.91mmol,1.5当量)和三乙胺(0.26mL,1.83mmol,3.0当量)在二氯甲烷(3mL)的溶液中添加(E)-3-(4-氯苯基)-N-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(250mg,0.51mmol,1.0,CAS号1148142-85-1)。在室温下搅拌18小时后,将反应物用二氯甲烷(25mL)稀释并用HCl水溶液(2N,20mL)洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,真空浓缩,并通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至80/20,v/v)洗脱来纯化,得到无色油状物(两种非对映异构体的混合物)。使用缓慢梯度的乙酸/庚烷混合物(0/100至70/30,v/v)进行第二次色谱法来分离非对映体,分别获得两种级分。

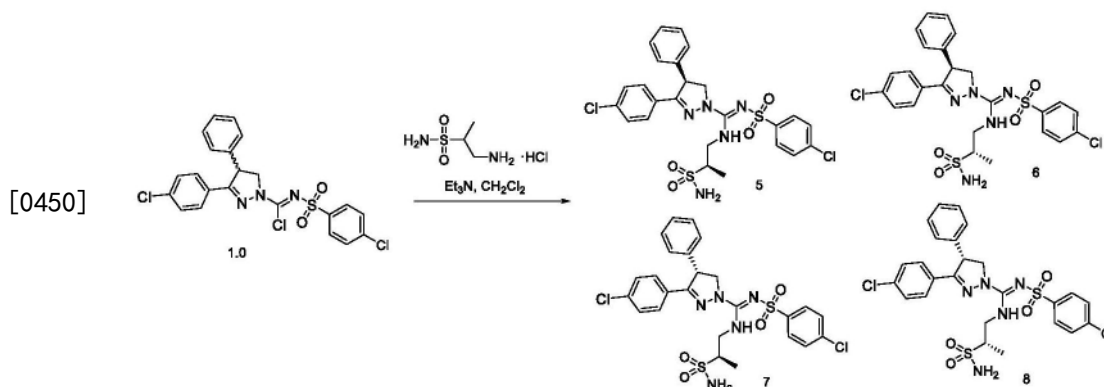
酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(300mg,0.61mmol,1.0)。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂,并将粗产物通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至80/20,v/v)洗脱来进行纯化,得到无色油状物,对其进一步进行SFC分离,得到以下2种不同的非对映体。

[0446] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D.5 $\mu$ m粒度,在等度模式下以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-iPrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[0447] 化合物3:(32.0mg,0.05mmol,9%收率,99%纯度,99%ee,OR:-79.1)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)  $\delta$ 7.96(br d,J=1.1Hz,1H),7.8-7.9(m,2H),7.74(d,J=8.6Hz,2H),7.5-7.6(m,2H),7.45(d,J=8.6Hz,2H),7.3-7.4(m,2H),7.2-7.3(m,3H),6.96(br s,2H),5.09(dd,J=4.3,11.2Hz,1H),4.58(t,J=11.2Hz,1H),4.41(br s,1H),4.09(br dd,J=4.1,11.1Hz,1H),3.44(dd,J=6.3,14.1Hz,1H),3.25(dd,J=6.1,14.1Hz,1H),1.26(d,J=6.7Hz,3H)。LC-MS(ESI<sup>+</sup>):596.1(M+H<sup>+</sup>)。

[0448] 化合物4:(28.1mg,0.05mmol,8%收率,99%纯度,99%ee,OR:+48.4)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)  $\delta$ 7.98(br d,J=7.8Hz,1H),7.82(d,J=8.6Hz,2H),7.72(d,J=8.6Hz,2H),7.53(d,J=8.6Hz,2H),7.45(d,J=8.7Hz,2H),7.33(s,2H),7.2-7.3(m,3H),6.93(s,2H),5.10(dd,J=4.2,11.1Hz,1H),4.53(t,J=11.2Hz,1H),4.40(br d,J=4.0Hz,1H),4.13(br dd,J=3.5,11.0Hz,1H),3.37(br d,J=6.3Hz,1H),3.2(m,1H),1.28(d,J=6.6Hz,3H)。LC-MS(ESI<sup>+</sup>):596.0(M+H<sup>+</sup>)。

[0449] (S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((R)-2-氨磺酰基丙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物5)、(S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((S)-2-氨磺酰基丙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物6)、(R,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((R)-2-氨磺酰基丙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物7)和(R,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((S)-2-氨磺酰基丙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物8)的合成



[0451] 向1-氨基丙烷-2-磺酰胺盐酸盐(0.18g,1.02mmol,1.5当量)和三乙胺(0.28mL,2.05mmol,3.0当量)在二氯甲烷(3.5mL)的搅拌溶液中添加(E)-3-(4-氯苯基)-N-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(0.34g,0.68mmol,1.0)。在室温下搅拌18小时后,将反应物用二氯甲烷(20mL)稀释并用氯化铵(15mL)洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法用庚烷/乙酸乙酯混合物(100/

0至60/40, v/v) 洗脱来进行纯化, 得到呈混合物形式的无色油状物, 对其进一步进行SFC分离, 得到四种异构体。

[0452] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上, 使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1) 150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度, 在等度模式下, 以2.5mL/min的CO<sub>2</sub>(60%) - MeOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。未确定绝对立体化学。带有(-)OR的非对映体被任意指定为S异构体。

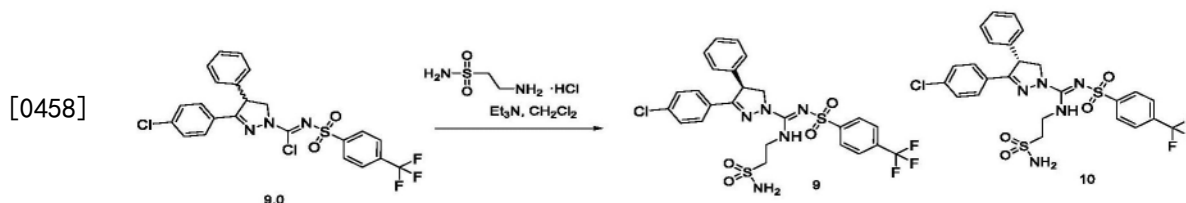
[0453] 化合物5: (16.1mg, 0.03mmol, 4%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: -63.0)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ 7.85 (br d, J=8.3Hz, 2H), 7.66 (br s, 1H), 7.53 (br d, J=8.3Hz, 2H), 7.39 (br d, J=8.3Hz, 2H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.25 (s, 2H), 7.12 (br d, J=7.0Hz, 2H), 4.95 (br s, 2H), 4.70 (br dd, J=4.4, 10.2Hz, 1H), 4.53 (br t, J=11.2Hz, 1H), 3.9-4.1 (m, 3H), 3.51 (br s, 1H), 1.46 (br d, J=6.2Hz, 3H)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 594.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0454] 化合物6: (27.0mg, 0.045mmol, 7%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: -97.8)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$ 8.13 (br s, 1H), 7.7-7.9 (m, 4H), 7.4-7.6 (m, 4H), 7.2-7.4 (m, 5H), 6.99 (br s, 2H), 5.11 (br d, J=7.1Hz, 1H), 4.55 (br t, J=11.0Hz, 1H), 4.13 (br d, J=7.2Hz, 1H), 3.70 (br d, J=12.5Hz, 1H), 3.56 (br d, J=6.4Hz, 1H), 2.8-3.0 (m, 1H), 1.17 (br d, J=6.5Hz, 3H)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 594.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0455] 化合物7: (52.1mg, 0.09mmol, 13%收率, 98%纯度, 99% ee, OR: +111.1)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$ 8.1-8.2 (m, 1H), 7.83 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 3H), 6.98 (s, 2H), 5.11 (dd, J=4.3, 11.2Hz, 1H), 4.58 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.08 (dd, J=4.2, 11.1Hz, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.57 (td, J=6.8, 13.9Hz, 1H), 3.2-3.3 (m, 1H), 1.18 (d, J=7.0Hz, 3H)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 594.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0456] 化合物8: (55.2mg, 0.093mmol, 14%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: +102.2)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$ 8.07 (br s, 1H), 7.7-7.8 (m, 2H), 7.66 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.39 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.2-7.3 (m, 2H), 7.2 (m, 3H), 6.92 (s, 2H), 5.04 (dd, J=4.4, 11.2Hz, 1H), 4.48 (t, J=11.1Hz, 1H), 4.07 (br dd, J=4.2, 11.0Hz, 1H), 3.63 (br d, J=13.3Hz, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 1.10 (d, J=6.9Hz, 3H)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 594.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0457] (S,E)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物9)和(R,E)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物10)的合成



[0459] 在室温下, 向2-氨基乙烷-1-磺酰胺盐酸盐(84mg, 0.53mmol, 1.1当量)和三乙胺(0.2mL, 1.42mmol, 3.0当量)在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中添加(Z)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-N-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(0.25g, 0.47mmol, 9.0, CAS号2561196-52-7)。在室温下搅拌18小时后, 将反应物用二氯甲烷(20mL)

稀释并用HCl (2N, 15mL) 洗涤。将有机层经硫酸镁干燥, 过滤, 并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法用甲醇/二氯甲烷混合物 (0/100至10/90, v/v) 洗脱来进行纯化, 得到无色油状物。该外消旋混合物进一步经受SFC分离条件。

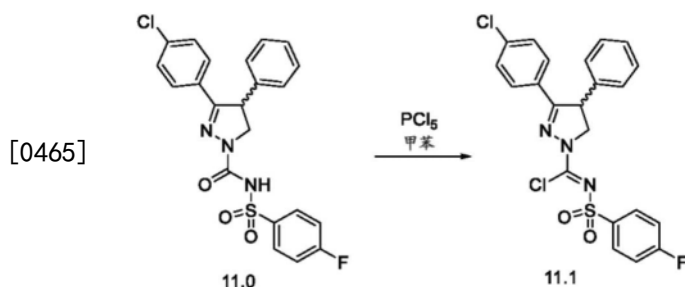
[0460] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统 (4x通道3xUV+1xDAD) 上, 使用Phenomenex柱 (Cellulose-4) 100mm长x 4.6mm I.D. 3 $\mu$ m粒度, 在等度模式下, 以2.5ml/min的CO<sub>2</sub> (40%) - iPrOH+0.1%二乙胺在35°C、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[0461] 化合物9: (54.1mg, 0.09mmol, 19%收率, 98%纯度, 99%ee)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 8.23 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.84 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.33 (t, J=7.3Hz, 2H), 7.25 (ddd, J=11.6, 6.7, 4.1Hz, 3H), 7.02 (s, 2H), 5.09 (dd, J=11.0, 4.1Hz, 1H), 4.54 (t, J=11.1Hz, 1H), 4.05 (dd, J=11.0, 4.2Hz, 1H), 3.73 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.35-3.20 (m, 2H)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 614.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0462] 化合物10: (57.8mg, 0.09mmol, 20%收率, 99%纯度, 99%ee)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 8.23 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.84 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.33 (t, J=7.3Hz, 2H), 7.25 (ddd, J=11.4, 6.7, 4.1Hz, 3H), 7.02 (s, 2H), 5.10 (dd, J=11.1, 4.3Hz, 1H), 4.54 (t, J=11.1Hz, 1H), 4.05 (dd, J=10.9, 4.1Hz, 1H), 3.73 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.30-3.23 (m, 2H)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 614.0 (M+H<sup>+</sup>)。

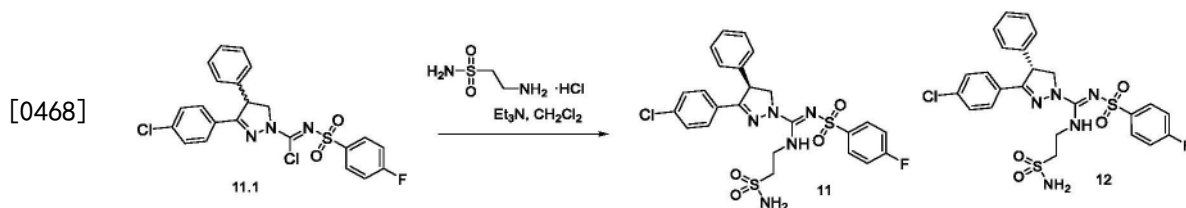
[0463] (S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氟苯基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒 (化合物11) 和 (R,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氟苯基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒 (化合物12) 的合成

[0464] 化合物11.1的合成



[0466] 在室温下, 向3-(4-氯苯基)-N'-((4-氟苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒 (0.9g, 1.96mmol, 11.0, CAS#656827-60-0) 在甲苯 (6mL) 的溶液中添加五氯化磷 (0.45g, 2.16mmol, 1.1当量)。在120°C下搅拌4小时后, 在减压下部分去除溶剂, 用水 (10mL) 淬灭并用乙酸乙酯 (20mL) 萃取。将有机层分离, 经硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩, 得到棕色泡沫 (0.73g, 1.54mmol, 78%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 476.040 (M+H<sup>+</sup>)。

[0467] 化合物11和12的合成



[0469] 向2-氨基乙烷-1-磺酰胺盐酸盐 (0.1g, 0.63mmol, 1.5当量) 和三乙胺 (0.2mL, 1.4mmol, 3.0当量) 在二氯甲烷 (4mL) 的搅拌溶液中添加 (E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氟苯基)

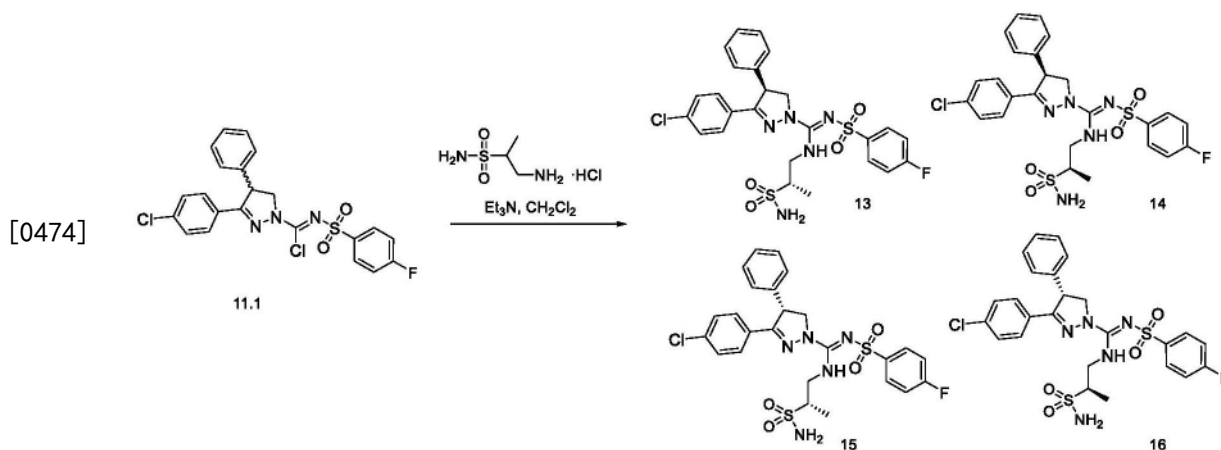
磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(0.2g,0.42mmol,11.1)。在室温下搅拌18小时后,将反应物用二氯甲烷(20mL)稀释并用氯化铵水溶液(15mL)洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法用庚烷/乙酸乙酯混合物(100/0至50/50,v/v)洗脱来进行纯化,得到呈外消旋混合物形式的无色油状物,其进一步经受SFC分离条件:

[0470] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D.5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以2.5ml/min的CO<sub>2</sub>(60%)-MeOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[0471] 化合物11: (21.4mg,0.04mmol,9%收率,99%纯度,99%ee,OR:-114.8)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>) $\delta$ 7.92(dd,J=5.1,8.8Hz,2H),7.65(br s,1H),7.52(d,J=8.6Hz,2H),7.3(m,3H),7.2(m,2H),7.1(m,4H),5.37(br s,2H),4.67(dd,J=5.3,11.3Hz,1H),4.53(t,J=11.5Hz,1H),4.18(q,J=5.9Hz,2H),4.05(dd,J=5.4,11.5Hz,1H),3.54(br t,J=5.8Hz,2H)。LC-MS(ESI<sup>+</sup>):564.0(M+H<sup>+</sup>)。

[0472] 化合物12: (19.8mg,0.035mmol,8%收率,97%纯度,99%ee,OR:+85.1)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>) $\delta$ 7.93(dd,J=5.1,8.8Hz,2H),7.62(br s,1H),7.53(d,J=8.5Hz,2H),7.4(m,3H),7.3(m,2H),7.1(m,4H),5.14(br s,2H),4.70(dd,J=5.3,11.3Hz,1H),4.55(t,J=11.4Hz,1H),4.20(q,J=5.8Hz,2H),4.07(dd,J=5.3,11.5Hz,1H),3.54(br t,J=5.8Hz,2H)。LC-MS(ESI<sup>+</sup>):564.1(M+H<sup>+</sup>)。

[0473] (S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氟苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((S)-2-氨磺酰基丙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物13)、(S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氟苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((R)-2-氨磺酰基丙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物14)、(R,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氟苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((S)-2-氨磺酰基丙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物15)和(R,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氟苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((R)-2-氨磺酰基丙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物16)的合成



[0475] 向1-氨基丙烷-2-磺酰胺盐酸盐(0.21g,1.3mmol,1.5当量)和三乙胺(0.33mL,2.4mmol,3.0当量)在二氯甲烷(4mL)的搅拌溶液中添加(E)-3-(4-氯苯基)-N-((4-氟苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(0.38g,0.8mmol,11.1)。在室温下搅拌18小时后,将反应物用二氯甲烷(20mL)稀释并用氯化铵水溶液(15mL)洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法用庚烷/乙酸乙酯混合物

(100/0至60/40,v/v)洗脱来进行纯化,得到呈外消旋混合物形式的无色油状物,其进一步经受SFC分离条件。

[0476] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D.5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以2.5ml/min的CO<sub>2</sub>(60%)-MeOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。未确定绝对立体化学。带有(-)OR的非对映体被任意指定为S异构体。

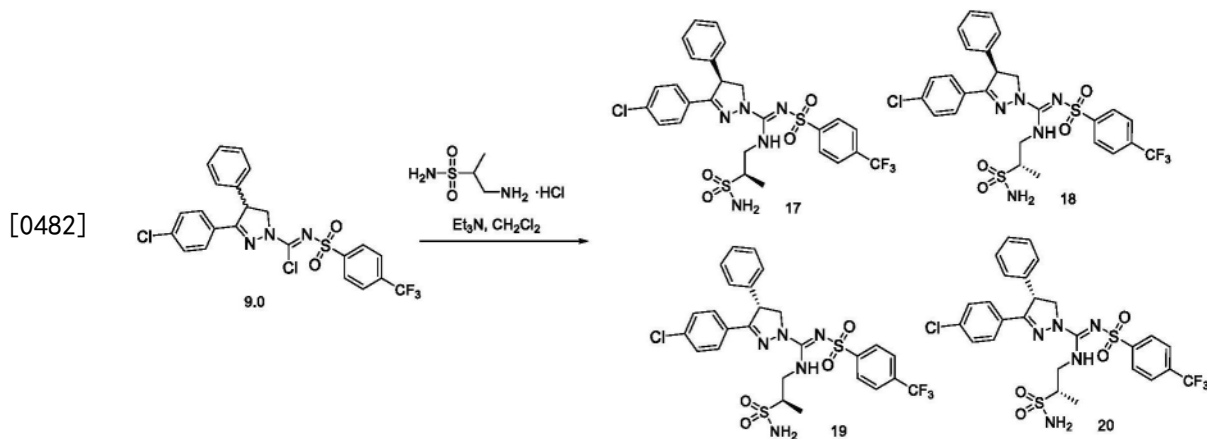
[0477] 化合物13:(14.3mg,0.025mmol,3%收率,97%纯度,99%ee,OR:-99.2)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 7.9(m,2H),7.62(br t,J=6.0Hz,1H),7.55(m,2H),7.3(m,3H),7.2(m,2H),7.1(m,4H),4.95(br s,2H),4.68(dd,J=5.4,11.4Hz,1H),4.5(m,1H),4.1(m,3H),3.5(m,1H),1.47(d,J=7.1Hz,3H)。LC-MS(ESI+):578.1(M+H<sup>+</sup>)。

[0478] 化合物14:(12.5mg,0.022mmol,3%收率,96%纯度,99%ee,OR:-120.8)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 7.9(m,2H),7.62(br t,J=6.0Hz,1H),7.55(m,2H),7.3(m,3H),7.2(m,2H),7.1(m,4H),4.94(br s,2H),4.69(dd,J=5.4,11.4Hz,1H),4.54(t,J=11.5Hz,1H),3.9-4.1(m,3H),3.5(m,1H),1.46(d,J=7.0Hz,3H)。LC-MS(ESI+):578.1(M+H<sup>+</sup>)。

[0479] 化合物15:(7.7mg,0.013mmol,2%收率,99%纯度,99%ee,OR:+87.05)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 7.95(m,2H),7.62(br t,J=6.0Hz,1H),7.55(m,2H),7.35(m,3H),7.25(m,2H),7.1(m,4H),4.92(br s,2H),4.69(dd,J=5.3,11.4Hz,1H),4.55(m,1H),3.9-4.1(m,3H),3.51(dt,J=4.0,7.2Hz,1H),1.47(d,J=7.0Hz,3H)。LC-MS(ESI+):578.1(M+H<sup>+</sup>)。

[0480] 化合物16:(9.7mg,0.017mmol,2%收率,99%纯度,99%ee,OR:+77.4)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 7.95(m,2H),7.61(br t,J=6.0Hz,1H),7.55(m,2H),7.35(m,3H),7.25(m,2H),7.15(m,4H),4.88(br s,2H),4.69(dd,J=5.4,11.4Hz,1H),4.54(t,J=11.5Hz,1H),3.9-4.2(m,3H),3.51(dt,J=4.1,7.2Hz,1H),1.47(d,J=7.1Hz,3H,)。LC-MS(ESI+):578.1(M+H<sup>+</sup>)。

[0481] (S,E)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-N-((R)-2-氨磺酰基丙基)-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物17)、(S,E)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-N-((S)-2-氨磺酰基丙基)-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物18)、(R,E)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-N-((R)-2-氨磺酰基丙基)-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物19)和(R,E)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-N-((S)-2-氨磺酰基丙基)-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物20)的合成



[0483] 在室温下,向1-氨基丙烷-2-磺酰胺盐酸盐(0.114g,0.65mmol,1.5当量)和三乙胺(0.18mL,1.3mmol,3.0当量)在二氯甲烷(3mL)的搅拌溶液中添加(E)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-N-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(0.23g,0.43mmol,9.0)。在室温下搅拌18小时后,将反应物用二氯甲烷(20mL)稀释并用氯化铵水溶液(15mL)洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法用庚烷/乙酸乙酯混合物(100/0至60/40,v/v)洗脱来进行纯化,得到呈外消旋混合物形式的无色油状物,其进一步经受SFC分离条件。

[0484] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D.5 $\mu\text{m}$ 粒度,在等度模式下,以2.5ml/min的 $\text{CO}_2$ (60%)-MeOH+0.1%二乙胺在35 $^\circ\text{C}$ 、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。未确定绝对立体化学。带有(-)OR的非对映体被任意指定为S异构体。

[0485] 化合物17:(22.1mg,0.035mmol,8%收率,99%纯度,99%ee,OR:-96.0)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.04(d,J=8.2Hz,2H),7.63-7.73(m,3H),7.54(d,J=8.6Hz,2H),7.28-7.35(m,3H),7.23-7.27(m,2H),7.09-7.15(m,2H),4.92(br s,2H),4.69(dd,J=11.4,5.4Hz,1H),4.54(t,J=11.5Hz,1H),3.93-4.14(m,3H),3.46-3.57(m,1H),1.47ppm(d,J=7.0Hz,3H)。LC-MS(ESI+):628.1127( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[0486] 化合物18:(14.3mg,0.022mmol,5%收率,99%纯度,99%ee,OR:-90.7)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.04(d,J=8.1Hz,2H),7.63-7.73(m,3H),7.51-7.58(m,2H),7.27-7.36(m,3H),7.23-7.27(m,2H),7.12(dd,J=7.9,1.3Hz,2H),4.88(br s,2H),4.70(dd,J=11.3,5.4Hz,1H),4.52(t,J=11.5Hz,1H),4.04-4.13(m,2H),3.93-4.03(m,1H),3.45-3.56(m,1H),1.47ppm(d,J=7.0Hz,3H)。LC-MS(ESI+):628.0( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

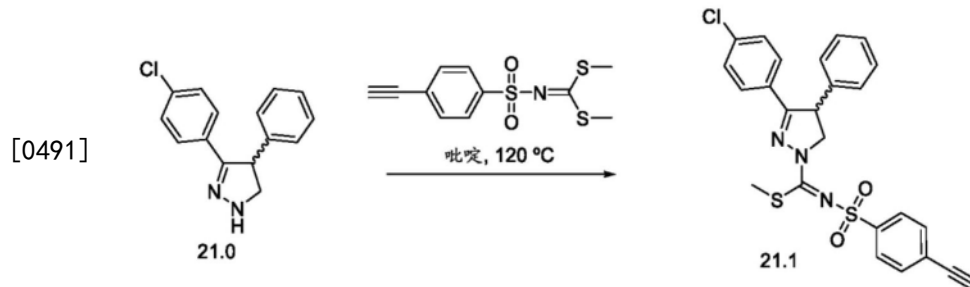
[0487] 化合物19:(25.8mg,0.04mmol,10%收率,99%纯度,99%ee,OR:+81.8)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.04(d,J=8.1Hz,2H),7.68(br d,J=8.3Hz,3H),7.54(d,J=8.7Hz,2H),7.27-7.35(m,3H),7.23-7.27(m,2H),7.09-7.14(m,2H),4.98(br s,2H),4.70(dd,J=11.4,5.5Hz,1H),4.52(t,J=11.5Hz,1H),4.04-4.13(m,2H),3.92-4.02(m,1H),3.46-3.55(m,1H),1.46ppm(d,J=7.0Hz,3H)。LC-MS(ESI+):628.0( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[0488] 化合物20:(17.7mg,0.03mmol,7%收率,99%纯度,99%ee,OR:+102.7)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.04(d,J=8.1Hz,2H),7.68(d,J=8.2Hz,3H),7.6(m,2H),7.4(m,4H),7.3(m,1H),7.2(m,2H),4.85(br s,2H),4.70(dd,J=5.3,11.3Hz,1H),4.54(t,J=11.5Hz,

1H), 3.9-4.1 (m, 3H), 3.5 (m, 1H), 1.48 (d, J=7.0Hz, 3H). LC-MS (ESI+): 628.0 (M+H<sup>+</sup>).

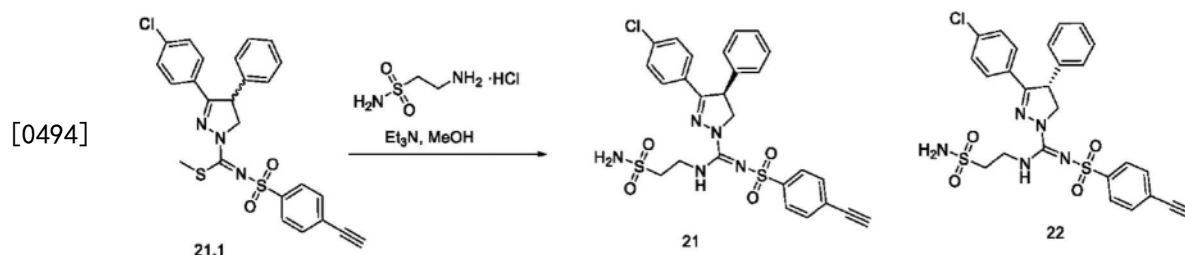
[0489] (S)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-乙炔基苯基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-氨基磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物21)和(R)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-乙炔基苯基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-氨基磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物22)的合成

[0490] 化合物22.1的合成



[0492] 将((4-乙炔基苯基)磺酰基)二硫代亚氨基碳酸二甲酯(0.43g, 1.5mmol, 1当量)和3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑(0.39g, 1.5mmol, 21.0, CAS#59074-26-9)在吡啶(7.5mL)中混合。在120℃下搅拌18小时后,将反应混合物浓缩至干,并将粗产物通过柱色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至30/70)洗脱来进行纯化,得到呈黄色油状物的预期产物(0.35g, 0.71mmol, 47%收率)。LC-MS (ESI+): 494.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0493] 化合物21和22的合成



[0495] 将2-氨基乙烷-1-磺酰胺盐酸盐(230mg, 1.44mmol, 2当量)添加到3-(4-氯苯基)-N-((4-乙炔基苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-硫代亚氨基甲酸甲酯(355mg, 0.72mmol, 21.1)和三乙胺(0.3mL, 2.16mmol, 3当量)在甲醇(3.6mL)的搅拌溶液中。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂,并将粗产物用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至60/40)洗脱来进行硅胶色谱分离。收集所需的级分,并通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至50/50, v/v)洗脱来进行再纯化,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分两种对映体。

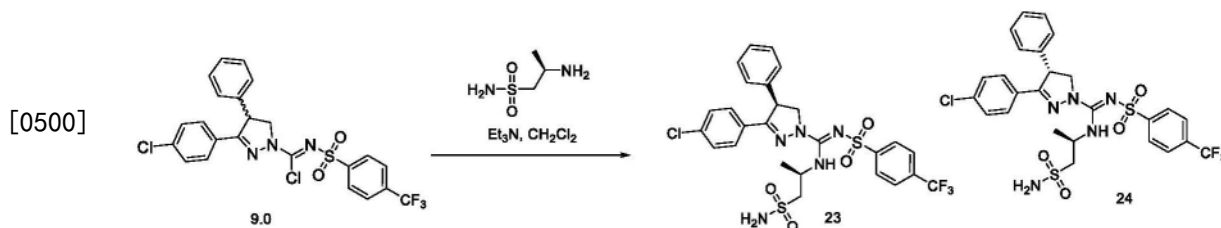
[0496] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5μm粒度,在等度模式下,以3mL/min的CO<sub>2</sub>(40%)-MeOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[0497] 化合物21: (63.6mg, 0.11mmol, 16%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: -85.6). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ8.18 (br s, 1H), 7.81 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.72 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 3H), 7.03 (s, 2H), 5.09 (dd, J=4.3, 11.2Hz, 1H), 4.53 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.08 (br dd, J=4.3, 11.1Hz, 1H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.3 (m, 2H). LC-MS (ESI+): 570.0 (M+H<sup>+</sup>).

[0498] 化合物22: (56.0mg, 0.1mmol, 14%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: +120.1). <sup>1</sup>H NMR

(DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$ 8.1-8.2 (m, 1H), 7.81 (d,  $J$ =8.4Hz, 2H), 7.72 (d,  $J$ =8.6Hz, 2H), 7.57 (d,  $J$ =8.4Hz, 2H), 7.45 (d,  $J$ =8.6Hz, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 3H), 7.02 (s, 2H), 5.09 (dd,  $J$ =4.4, 11.2Hz, 1H), 4.53 (t,  $J$ =11.2Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.08 (br dd,  $J$ =4.3, 11.2Hz, 1H), 3.73 (q,  $J$ =6.2Hz, 2H), 3.2-3.3 (m, 2H). LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 570.0 (M+H<sup>+</sup>).

[0499] (S,E)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-N-((R)-1-氨磺酰基丙-2-基)-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物23)和(R,E)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-N-((R)-1-氨磺酰基丙-2-基)-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物24)的合成



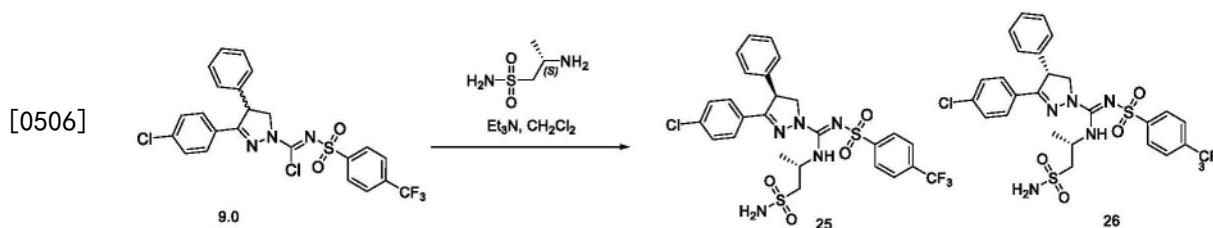
[0501] 向(R)-2-氨基丙烷-1-磺酰胺(120mg, 0.86mmol, 1.5当量)和三乙胺(0.24mL, 1.7mmol, 3.0当量)在二氯甲烷(5mL)的溶液中添加(Z)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-N-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-磺酰亚胺基氯(300mg, 0.57mmol, 9.0)。在室温下搅拌18小时后,将反应物真空浓缩,并将粗产物通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至60/40, v/v)洗脱来进行纯化,得到无色油状物,对其进一步进行SFC分离,得到以下2种不同的异构体。

[0502] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-MeOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[0503] 化合物23: (30.0mg, 0.05mol, 8%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: -71.4). <sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$ 8.03 (br d,  $J$ =8.2Hz, 3H), 7.86 (d,  $J$ =8.3Hz, 2H), 7.72 (d,  $J$ =8.5Hz, 2H), 7.45 (d,  $J$ =8.6Hz, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 3H), 6.96 (br s, 2H), 5.10 (dd,  $J$ =4.2, 11.2Hz, 1H), 4.59 (br t,  $J$ =11.2Hz, 1H), 4.39 (br s, 1H), 4.08 (br dd,  $J$ =4.1, 11.1Hz, 1H), 3.45 (dd,  $J$ =6.3, 14.1Hz, 1H), 3.2-3.3 (m, 1H), 1.25 (d,  $J$ =6.7Hz, 3H). LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 628.0 (M+H<sup>+</sup>).

[0504] 化合物24: (16.4mg, 0.026mmol, 4%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: +53.2). <sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$ 8.03 (br d,  $J$ =8.2Hz, 3H), 7.85 (d,  $J$ =8.3Hz, 2H), 7.70 (d,  $J$ =8.5Hz, 2H), 7.44 (d,  $J$ =8.7Hz, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 3H), 6.93 (s, 2H), 5.11 (dd,  $J$ =4.2, 11.2Hz, 1H), 4.54 (t,  $J$ =11.1Hz, 1H), 4.40 (br d,  $J$ =6.0Hz, 1H), 4.11 (br dd,  $J$ =4.4, 11.0Hz, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.21 (br dd,  $J$ =6.2, 14.1Hz, 1H), 1.27 (br d,  $J$ =6.7Hz, 3H). LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 628.0 (M+H<sup>+</sup>).

[0505] (S,E)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-N-((S)-1-氨磺酰基丙-2-基)-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物25)和(R,E)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-N-((S)-1-氨磺酰基丙-2-基)-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物26)的合成



[0507] 向(S)-2-氨基丙烷-1-磺酰胺(100mg, 0.71mmol, 1.5当量)和三乙胺(0.2mL, 1.42mmol, 3.0当量)在二氯甲烷(2.5mL)的溶液中添加(Z)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-N-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(250mg, 0.47mmol, 9.0)。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂,并将残余物通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至60/40, v/v)洗脱来进行纯化,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分两种非对映体。

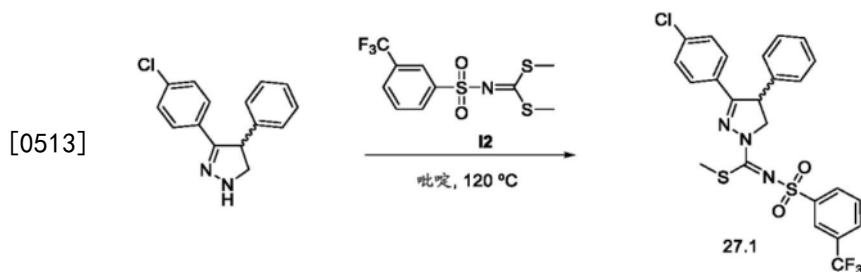
[0508] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度,在等度模式下以3mL/min的CO<sub>2</sub>(40%)-iPrOH+0.1%二乙胺在35 $^{\circ}$ C、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[0509] 化合物25: (13.2mg, 0.02mmol, 4%收率, 99%纯度, 99%de, OR: +202.1)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$ 8.0-8.1 (m, 3H), 7.86 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.72 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 3H), 6.96 (s, 2H), 5.10 (dd, J=4.2, 11.1Hz, 1H), 4.59 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.39 (br d, J=5.1Hz, 1H), 4.08 (br dd, J=4.1, 11.1Hz, 1H), 3.45 (dd, J=6.3, 14.1Hz, 1H), 3.24 (dd, J=6.1, 14.0Hz, 1H), 1.25 (d, J=6.7Hz, 3H)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 628.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0510] 化合物26: (16.1mg, 0.026mmol, 5%收率, 92%纯度, 99%de, OR: -63.4)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$ 8.03 (br d, J=8.2Hz, 3H), 7.85 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.32 (br d, J=7.2Hz, 2H), 7.2-7.3 (m, 3H), 6.94 (s, 2H), 5.11 (dd, J=4.1, 11.2Hz, 1H), 4.54 (t, J=11.1Hz, 1H), 4.39 (br s, 1H), 4.11 (br dd, J=3.9, 10.9Hz, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 1H), 1.27 (d, J=6.7Hz, 3H)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 628.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0511] (S)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-N'-((3-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物27)和(R)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-N'-((3-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物28)的合成

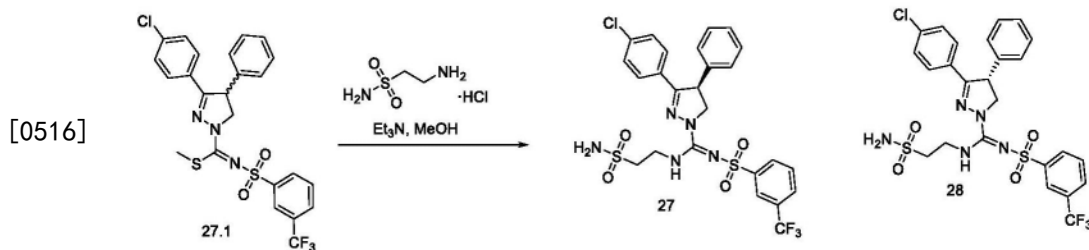
[0512] 化合物27.1的合成



[0514] 将N-(双-甲基硫烷基-亚甲基)-3-三氟甲基-苯磺酰胺(0.54g, 1.63mmol, I2和3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑(0.42g, 1.63mmol, 1当量)在吡啶(5mL)中回流(120 $^{\circ}$ C)18小时。在完成时,将反应混合物浓缩至干,并将粗产物通过柱色谱法用乙酸乙酯/庚烷

混合物(0/100至30/70, v/v)洗脱来进行纯化,得到呈黄色泡沫的预期产物(0.6g, 1.12mmol, 69%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 538.1 (M+H<sup>+</sup>)。

#### [0515] 化合物27和28的合成



[0517] 将2-氨基乙烷-1-磺酰胺盐酸盐(90mg, 0.56mmol, 1.2当量)添加到N-{[3-(4-氯-苯基)-4-苯基-4,5-二氢-吡唑-1-基]-甲基硫烷基-亚甲基}-3-三氟甲基-苯磺酰胺(250mg, 0.46mmol, 27.1)和三乙胺(0.2mL, 1.4mmol, 3当量)在甲醇(4mL)的搅拌溶液中。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂。将残余物用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至60/40, v/v)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分两种对映体。

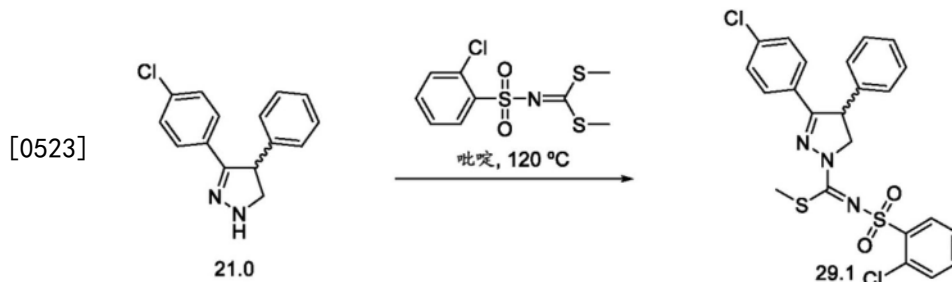
[0518] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5μm粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%) - iPrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[0519] 化合物27: (65.0mg, 0.10mmol, 23%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: -109.5)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ8.16 (br s, 1H), 8.08 (br d, J=7.9Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (br d, J=7.8Hz, 1H), 7.60-7.72 (m, 3H), 7.38 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.13-7.22 (m, 3H), 6.94 (s, 2H), 5.04 (dd, J=11.2, 4.3Hz, 1H), 4.48 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.00 (dd, J=11.0, 4.3Hz, 1H), 3.66 (br d, J=3.5Hz, 2H), 3.17-3.21 ppm (m, 2H)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 614.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0520] 化合物28: (66.3mg, 0.11mmol, 23%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: +86.7)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ8.22 (br s, 1H), 8.15 (br d, J=7.9Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (br d, J=7.8Hz, 1H), 7.67-7.78 (m, 3H), 7.45 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.00 (br s, 2H), 5.10 (dd, J=11.1, 4.3Hz, 1H), 4.54 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.07 (dd, J=11.0, 4.3Hz, 1H), 3.72 (br s, 2H), 3.23-3.28 ppm (m, 2H)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 614.0 (M+H<sup>+</sup>)。

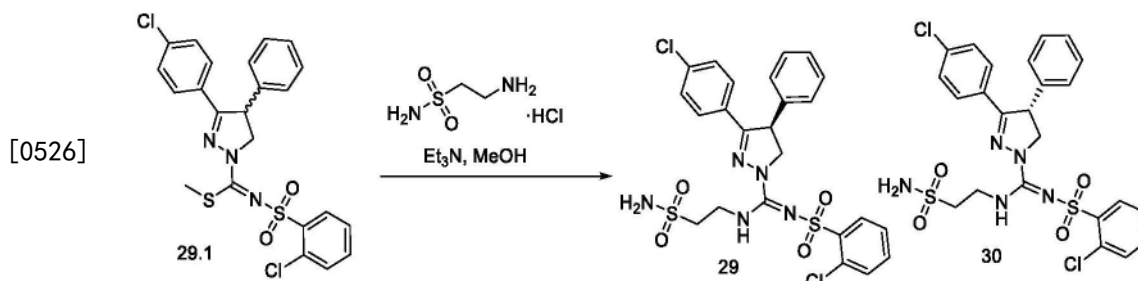
[0521] (S)-3-(4-氯苯基)-N'-((2-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物29)和(R)-3-(4-氯苯基)-N'-((2-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物30)的合成

#### [0522] 29.1的合成



[0524] 将N-(双-甲基硫烷基-亚甲基)-2-氯-苯磺酰胺(0.5g, 1.69mmol, I3)和3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑(0.42g, 1.63mmol, 21.0)在吡啶(6mL)中回流(120℃)18小时。在完成时,将反应混合物浓缩至干,并将残余物通过柱色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至40/60, v/v)洗脱来进行纯化,得到呈黄色泡沫的所需产物(0.58g, 1.15mmol, 71%收率)。LC-MS(ESI<sup>+</sup>): 504.0(M+H<sup>+</sup>)。

[0525] 化合物29和30的合成



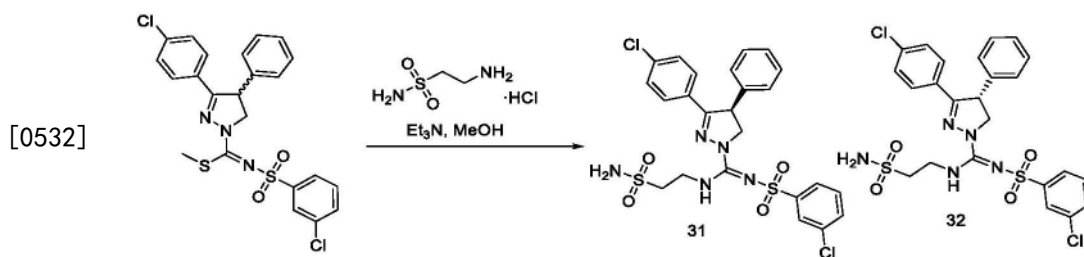
[0527] 将2-氨基乙烷-1-磺酰胺盐酸盐(368mg, 2.29mmol, 2当量)添加到3-(4-氯苯基)-N-((2-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-硫代亚氨基甲酸甲酯(578mg, 1.15mmol, 29.1)和三乙胺(0.5mL, 3.4mmol, 3当量)在甲醇(4mL)的搅拌溶液中。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂,并将残余物用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至80/20, v/v)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分两种对映体。

[0528] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5μm粒度,在等度模式下,以3mL/min的CO<sub>2</sub>(40%)-MeOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[0529] 化合物29: (61.7mg, 0.11mmol, 9%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: -90.0)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 8.16 (br t, J=5.1Hz, 1H), 8.02 (dd, J=1.5, 7.7Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 3H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 3H), 7.02 (s, 2H), 5.09 (dd, J=4.3, 11.2Hz, 1H), 4.54 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.0-4.1 (m, 1H), 3.77 (q, J=6.3Hz, 2H), 3.2-3.3 (m, 2H)。LC-MS(ESI<sup>+</sup>): 580.2(M+H<sup>+</sup>)。

[0530] 化合物30: (59.4mg, 0.10mmol, 9%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: +100.6)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 8.16 (br t, J=5.3Hz, 1H), 8.02 (dd, J=1.3, 7.7Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 3H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 3H), 7.02 (s, 2H), 5.09 (dd, J=4.3, 11.2Hz, 1H), 4.53 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.0-4.1 (m, 1H), 3.77 (q, J=6.4Hz, 2H), 3.2-3.3 (m, 2H)。LC-MS(ESI<sup>+</sup>): 580.2(M+H<sup>+</sup>)。

[0531] (S)-3-(4-氯苯基)-N'-((3-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物31)和(S)-3-(4-氯苯基)-N'-((3-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物32)的合成



[0533] 将2-氨基乙烷-1-磺酰胺盐酸盐(0.2g, 1.2mmol, 1.2当量)添加到3-(4-氯苯基)-N-((3-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-硫代亚氨基甲酸甲酯(0.51g, 1.011mmol, CAS#656827-47-3)和三乙胺(0.42mL, 3.03mmol, 3当量)在甲醇(5mL)的搅拌溶液中。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂。将残余物用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至80/20)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分呈白色固体的两种对映体。

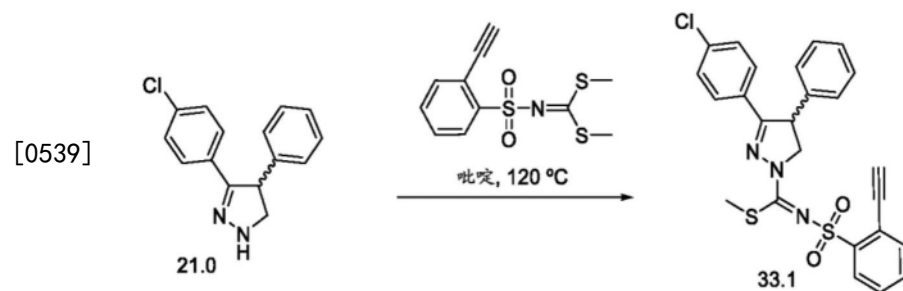
[0534] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-<sup>i</sup>PrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[0535] 化合物31: (72.3mg, 0.12mmol, 12%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: -99.1)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$ 8.19 (br t, J=5.3Hz, 1H), 7.76-7.81 (m, 2H), 7.71 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 1H), 7.45 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.20-7.28 (m, 3H), 7.01 (s, 2H), 5.09 (dd, J=11.2, 4.4Hz, 1H), 4.53 (t, J=11.2Hz, 1H), 3.99-4.10 (m, 1H), 3.69-3.80 (m, 2H), 3.27 (br s, 2H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 580.04 (M+H<sup>+</sup>)。

[0536] 化合物32: (80.4mg, 0.14mmol, 14%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: +111.9)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$ 8.19 (br t, J=5.2Hz, 1H), 7.77-7.82 (m, 2H), 7.71 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 1H), 7.45 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.01 (s, 2H), 5.09 (dd, J=11.1, 4.2Hz, 1H), 4.53 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.06 (dd, J=11.4, 4.6Hz, 1H), 3.74 (q, J=6.1Hz, 2H), 3.27 (br s, 2H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 580.04 (M+H<sup>+</sup>)。

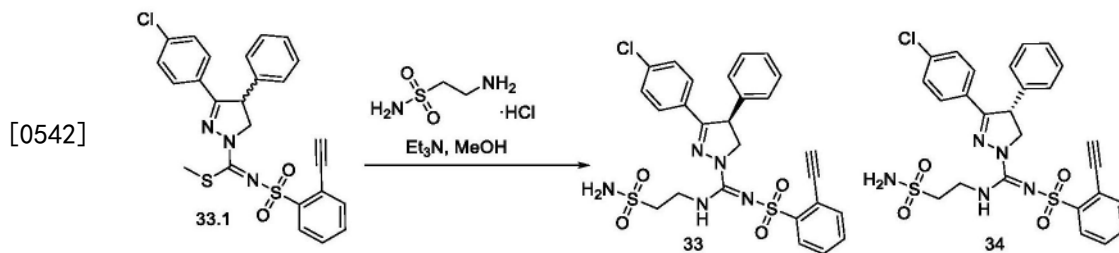
[0537] (S)-3-(4-氯苯基)-N'-((2-乙炔基苯基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物33)和(R)-3-(4-氯苯基)-N'-((2-乙炔基苯基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物34)的合成

[0538] 33.1的合成



[0540] 将((2-乙炔基苯基)磺酰基)二硫代亚氨碳酸二甲酯(0.47g, 1.63mmol, I4)和3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑(0.42g, 1.63mmol, 21.0)的吡啶(3mL)溶液在120℃下加热18小时。在完成时,将反应混合物真空浓缩,并将残余物通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至50/50)洗脱来进行纯化,得到呈黄色固体的所需产物(0.24g, 0.49mmol, 30%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 494.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0541] 化合物33和34的合成



[0543] 将2-氨基乙烷-1-磺酰胺盐酸盐(0.31g, 1.95mmol, 4当量)添加到3-(4-氯苯基)-N-((2-乙炔基苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-硫代亚氨基甲酸甲酯(0.24g, 0.5mmol, 33.1)和三乙胺(0.4mL, 2.9mmol, 6当量)在甲醇(5mL)的搅拌溶液中。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂,并将残余物用甲醇/二氯甲烷混合物(0/100至10/90)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分呈白色固体的两种对映体。

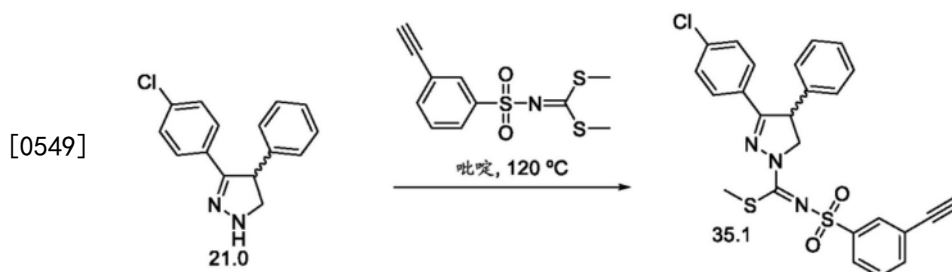
[0544] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3mL/min的CO<sub>2</sub>(40%)-iPrOH+0.1%二乙胺在35 $^{\circ}$ C、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[0545] 化合物33:(52.2mg, 0.09mmol, 19%收率, 95%纯度, 99%ee, OR:-61.9)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$ 8.06(br s, 1H), 7.91-7.96(m, 1H), 7.73(d, J=8.7Hz, 2H), 7.58-7.63(m, 1H), 7.47-7.54(m, 2H), 7.45(d, J=8.7Hz, 2H), 7.30-7.36(m, 2H), 7.21-7.28(m, 3H), 7.02(br s, 2H), 5.07(br dd, J=11.2, 4.5Hz, 1H), 4.53(br t, J=11.3Hz, 1H), 4.47(s, 1H), 4.01-4.08(m, 1H), 3.81(br s, 2H), 3.28-3.30(m, 2H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 570.9 (M+H<sup>+</sup>)。

[0546] 化合物34:(56.6mg, 0.10mmol, 20%收率, 96%纯度, 99%ee, OR:+89.9)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$ 8.06(br s, 1H), 7.91-7.96(m, 1H), 7.73(d, J=8.7Hz, 2H), 7.58-7.64(m, 1H), 7.47-7.55(m, 2H), 7.45(d, J=8.7Hz, 2H), 7.30-7.35(m, 2H), 7.22-7.28(m, 3H), 7.02(br s, 2H), 5.07(br dd, J=11.3, 4.4Hz, 1H), 4.53(br t, J=11.3Hz, 1H), 4.47(s, 1H), 4.05(br dd, J=11.1, 4.3Hz, 1H), 3.81(br s, 2H), 3.28-3.30(m, 2H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 570.9 (M+H<sup>+</sup>)。

[0547] (S)-3-(4-氯苯基)-N'-((3-乙炔基苯基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物35)和(R)-3-(4-氯苯基)-N'-((3-乙炔基苯基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物36)的合成

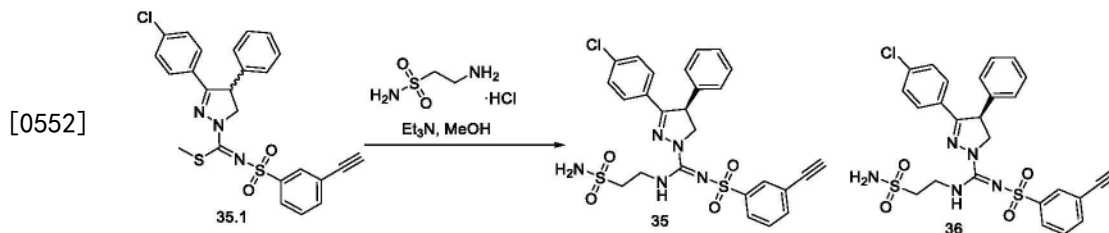
[0548] 35.1的合成



[0550] 将((3-乙炔基苯基)磺酰基)二硫代亚氨碳酸二甲酯(2.65g, 9.28mmol, I5)和3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑(2.4g, 9.28mmol, 21.0)的吡啶(18mL)溶液在120 $^{\circ}$ C下加热18小时。在完成时,将反应混合物真空浓缩,并将残余物通过硅胶快速色谱法用乙酸

乙酯/庚烷混合物(0/100至50/50)洗脱来进行纯化,得到呈黄色固体的所需产物(1.94g, 3.94mmol, 42%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 494.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0551] 化合物35和36的合成



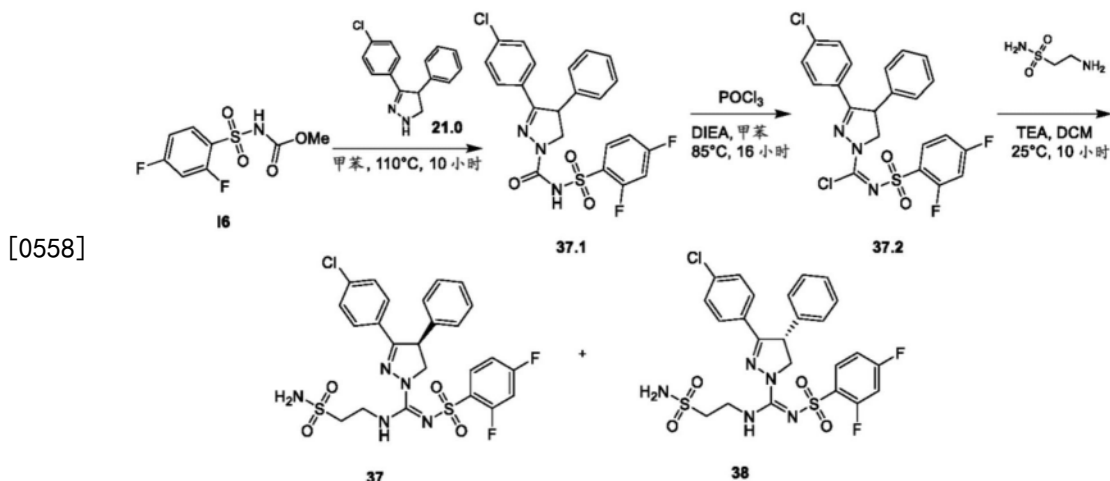
[0553] 将2-氨基乙烷-1-磺酰胺盐酸盐(0.37g, 2.3mmol, 4当量)添加到3-(4-氯苯基)-N-((3-乙炔基苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-硫代亚氨基甲酸甲酯(0.28g, 0.6mmol, 1当量)和三乙胺(0.48mL, 3.4mmol, 6当量)在甲醇(5mL)的搅拌溶液中。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂,并将残余物用甲醇/二氯甲烷混合物(0/100至10/90)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分呈白色固体的两种对映体。

[0554] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-iPrOH+0.1%二乙胺在35 $^{\circ}$ C、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[0555] 化合物35: (38.2mg, 0.07mmol, 12%收率, 97%纯度, 99% ee, OR: -98.8)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$ 7.97-8.44 (m, 1H), 7.78-7.89 (m, 2H), 7.66-7.74 (m, J=8.4Hz, 2H), 7.57-7.64 (m, 1H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.44 (br d, J=8.6Hz, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.20-7.28 (m, 3H), 7.01 (br s, 2H), 5.08 (br dd, J=11.2, 4.1Hz, 1H), 4.52 (br t, J=11.1Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.05 (br dd, J=11.0, 4.1Hz, 1H), 3.74 (br t, J=6.5Hz, 2H), 3.27 (br d, J=7.3Hz, 2H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 570.9 (M+H<sup>+</sup>)。

[0556] 化合物36: (17.1mg, 0.03mmol, 5%收率, 97%纯度, 99% ee, OR: +68.0)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$ 8.17 (br s, 1H), 7.79-7.90 (m, 2H), 7.70 (br d, J=8.4Hz, 2H), 7.62 (br d, J=7.7Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.20-7.28 (m, 3H), 7.01 (br s, 2H), 5.08 (br dd, J=11.3, 4.1Hz, 1H), 4.52 (br t, J=11.2Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.05 (br dd, J=11.3, 3.9Hz, 1H), 3.74 (br t, J=6.5Hz, 2H), 3.26 ppm (br s, 2H). LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 570.9 (M+H<sup>+</sup>)。

[0557] (S,Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((2,4-二氟苯基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物37)和(R,Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((2,4-二氟苯基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物38)的合成



[0559] 37.1的合成

[0560] 在室温下,向16 (580mg, 2.26mmol, 1当量) 在甲苯 (10mL) 的溶液中添加N-(2,4-二氟苯基)磺酰氨基甲酸甲酯 (567.52mg, 2.26mmol, 21.0)。在110°C下搅拌10小时后,将反应混合物冷却至室温并减压浓缩,得到残余物,将其用甲基叔丁基醚 (15mL) 研磨,得到呈白色固体的37.1 (900mg, 1.89mmol, 84%)。LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 475.9 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR: 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> δppm 3.67 (dd, J=11.27, 4.83Hz, 1H), 4.27 (t, J=11.38Hz, 1H), 4.98 (dd, J=11.44, 4.77Hz, 1H), 7.15-7.37 (m, 6H), 7.43 (d, J=8.70Hz, 2H), 7.52-7.64 (m, 1H), 7.85 (d, J=8.58Hz, 2H), 8.02 (td, J=8.64, 6.44Hz, 1H), 11.83-12.19 (m, 1H)

[0561] 37.2的合成

[0562] 在室温下,向37.1 (500mg, 1.05mmol, 1当量) 在甲苯 (5mL) 的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺 (274.51μL, 1.58mmol, 1.5当量) 和磷酰氯 (126.93μL, 1.37mmol, 1.3当量)。在85°C下搅拌16小时后,将反应混合物减压浓缩,得到残余物,将其用甲基叔丁基醚 (10mL) 研磨,得到呈黄色固体的37.2 (400mg, 809.16μmol, 77%)。固体不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0563] 化合物37和38合成

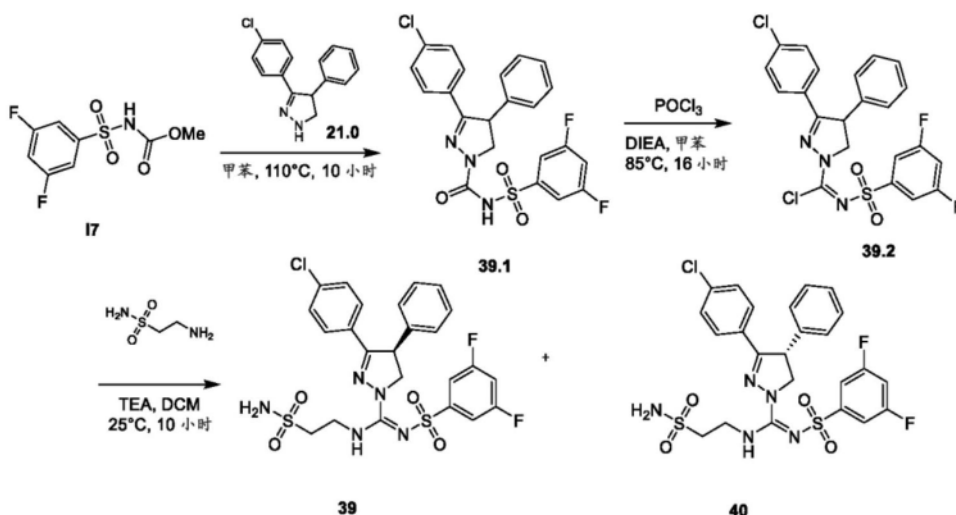
[0564] 在室温下,向37.2 (390mg, 788.93μmol, 1当量) 在二氯甲烷 (5mL) 的溶液中添加三乙胺 (319.32mg, 3.16mmol, 439.24μL, 4当量) 和2-氨基乙磺酰胺 (146.93mg, 1.18mmol, 1.5当量)。在室温下搅拌12小时后,将反应混合物减压浓缩,得到固体,将其用甲基叔丁基醚 (10mL) 研磨,得到呈白色固体的外消旋物 (380mg, 652.87μmol, 83%)。通过SFC分离外消旋物以获得呈白色固体的化合物37 (22mg, 35.15μmol, 5%) 和化合物38 (29mg, 49.82μmol, 8%)。

[0565] SFC方法: 柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm\*30mm, 10μm); 流动相A: CO<sub>2</sub>; 流动相B: IPA (0.1% IPAm, v/v); B%: 55%, 运行时间: 10分钟

[0566] 化合物37: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 3.22-3.27 (m, 2H), 3.71 (q, J=6.32Hz, 2H), 4.06 (dd, J=11.00, 4.40Hz, 1H), 4.54 (t, J=11.19Hz, 1H), 5.11 (dd, J=11.31, 4.34Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 7.15 (td, J=8.44, 2.32Hz, 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.30-7.37 (m, 3H), 7.46 (d, J=8.56Hz, 2H), 7.71-7.76 (m, 2H), 7.84-7.91 (m, 1H), 8.23 (br t, J=5.50Hz, 1H); LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 582.0 (M+H)<sup>+</sup>; OR: -118.40

[0567] 化合物38:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 3.22-3.28 (m, 2H), 3.71 (q,  $J=6.40\text{Hz}$ , 2H), 4.06 (dd,  $J=11.07, 4.34\text{Hz}$ , 1H), 4.54 (t,  $J=11.19\text{Hz}$ , 1H), 5.11 (dd,  $J=11.19, 4.46\text{Hz}$ , 1H), 6.96-7.04 (m, 2H), 7.15 (td,  $J=8.50, 2.08\text{Hz}$ , 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.30-7.39 (m, 3H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.71-7.77 (m, 2H), 7.83-7.92 (m, 1H), 8.23 (br t,  $J=5.20\text{Hz}$ , 1H); LCMS (ESI+):  $m/z$  582.0 ( $M+H$ ) $^+$ ; OR: 116.0。

[0568] (S,Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((3,5-二氟苯基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物39)和(S,Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((3,5-二氟苯基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物40)的合成



[0570] 39.1的合成

[0571] 在室温下,向21.0(1g, 3.90mmol, 1当量)在甲苯(10mL)的溶液中添加N-(3,5-二氟苯基)磺酰氨基甲酸甲酯(978.49mg, 3.90mmol, 1.7当量)。在110°C下搅拌10小时后,将反应混合物冷却至室温并减压浓缩,得到固体,将其用甲基叔丁基醚(15mL)研磨,得到呈白色固体的39.1(690mg, 1.30mmol, 34%)。LCMS (ESI+):  $m/z$  475.9 ( $M+H$ ) $^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR: 400MHz, DMSO- $d_6$   $\delta$ ppm 3.70 (dd,  $J=11.27, 4.95\text{Hz}$ , 1H), 4.30 (t,  $J=11.32\text{Hz}$ , 1H), 4.99 (dd,  $J=11.44, 4.77\text{Hz}$ , 1H), 7.12-7.34 (m, 7H), 7.44 (d,  $J=8.70\text{Hz}$ , 2H), 7.67 (br d,  $J=5.36\text{Hz}$ , 2H), 7.73-7.83 (m, 2H), 11.43-12.04 (m, 1H)。

[0572] 39.2的合成

[0573] 在室温下,向39.1(500mg, 1.05mmol, 1当量)在甲苯(5mL)的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(274.51 $\mu\text{L}$ , 1.58mmol, 1.5当量)和磷酰氯(126.93 $\mu\text{L}$ , 1.37mmol, 1.3当量)。在85°C下搅拌16小时后,将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将固体用甲基叔丁基醚(10mL)研磨,得到呈黄色固体的39.2(400mg, 809.16 $\mu\text{mol}$ , 77%)。LCMS (ESI+):  $m/z$  493.9 ( $M+H$ ) $^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR: 400MHz, DMSO- $d_6$   $\delta$ ppm 4.03 (dd,  $J=12.59, 5.26\text{Hz}$ , 1H), 4.68 (t,  $J=11.80\text{Hz}$ , 1H), 5.28 (dd,  $J=10.94, 5.07\text{Hz}$ , 1H), 7.24-7.36 (m, 6H), 7.47 (d,  $J=8.56\text{Hz}$ , 2H), 7.63 (t,  $J=4.22\text{Hz}$ , 2H), 7.71 (d,  $J=8.56\text{Hz}$ , 2H)。

[0574] 化合物39和40的合成

[0575] 在室温下,向39.2(300mg, 606.87 $\mu\text{mol}$ , 1当量)在二氯甲烷(5mL)的溶液中添加三乙胺(84.47 $\mu\text{L}$ , 606.87 $\mu\text{mol}$ , 1当量)和2-氨基乙磺酰胺(113.03mg, 910.31 $\mu\text{mol}$ , 1.5当量)。在室温下搅拌12小时后,将反应混合物减压浓缩,得到固体,将其用甲基叔丁基醚(10mL)研

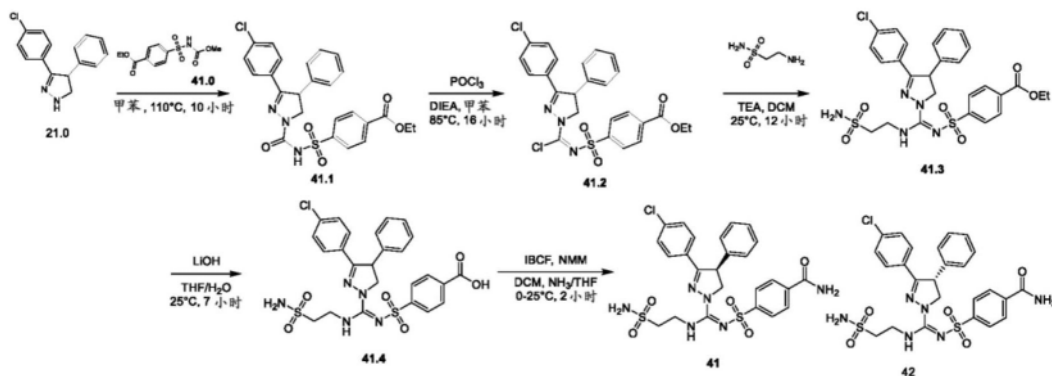
磨,得到呈白色固体的外消旋物(220mg,321.28 $\mu$ mol,53%)。LCMS(ESI<sup>+</sup>):m/z 581.9(M+H)<sup>+</sup>。通过SFC分离对映体以获得呈白色固体的化合物39(35mg,60.13 $\mu$ mol,18%)和化合物40(54mg,92.78 $\mu$ mol,27%)。

[0576] SFC方法:柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm\*30mm,10 $\mu$ m);流动相A:CO<sub>2</sub>;流动相B:IPA(0.1%IPAm,v/v);B%:55%,运行时间:10分钟

[0577] 化合物39:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 3.23-3.29(m,2H),3.71(br s,2H),4.06(dd,J=11.13,4.40Hz,1H),4.54(t,J=11.19Hz,1H),5.11(dd,J=11.13,4.40Hz,1H),7.00(s,2H),7.21-7.28(m,3H),7.30-7.36(m,2H),7.41-7.51(m,5H),7.72(d,J=8.68Hz,2H),8.25(br d,J=1.22Hz,1H)。LCMS(ESI<sup>+</sup>):m/z 582.0(M+H)<sup>+</sup>OR:-124.60。

[0578] 化合物40:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 3.23-3.29(m,2H),3.72(br t,J=6.72Hz,2H),4.06(dd,J=11.07,4.34Hz,1H),4.53(t,J=11.13Hz,1H),5.10(dd,J=11.19,4.34Hz,1H),7.01(br s,2H),7.21-7.28(m,3H),7.30-7.35(m,2H),7.43-7.50(m,5H),7.71(d,J=8.56Hz,2H),8.10-8.38(m,1H);LCMS(ESI<sup>+</sup>):m/z 582.10(M+H)<sup>+</sup>OR:118.00。

[0579] (S,Z)-4-(N-((3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)((2-氨磺酰基乙基)氨基)亚甲基)氨磺酰基)苯甲酰胺(化合物41)和(R,Z)-4-(N-((3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)((2-氨磺酰基乙基)氨基)亚甲基)氨磺酰基)苯甲酰胺(化合物42)的合成



[0580]

[0581] 41.1的合成

[0582] 在室温下,向41.0(1g,3.48mmol,1当量)在甲苯(20mL)的溶液中添加21.0(891.5mg,3.48mmol,1当量)。在110°C下搅拌10小时后,将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物用甲基叔丁基醚(10mL)研磨,得到呈白色固体的41.1(1.5g,2.93mmol,84%)。LCMS(ESI<sup>+</sup>):m/z 511.9(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR:400MHz,DMSO-d<sub>6</sub> $\delta$ ppm 1.34(t,J=7.09Hz,3H),3.67(dd,J=11.31,4.83Hz,1H),4.27(t,J=11.37Hz,1H),4.33-4.43(m,2H),4.98(dd,J=11.43,4.83Hz,1H),7.15-7.27(m,4H),7.27-7.35(m,2H),7.41-7.48(m,2H),7.81(d,J=8.56Hz,2H),8.11-8.23(m,4H)。

[0583] 41.2的合成

[0584] 在室温下,向41.1(1.5g,2.93mmol,1当量)在甲苯(10mL)的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(765.45 $\mu$ L,4.40mmol,1.5当量)和磷酰氯(853.95 $\mu$ L,3.80mmol,1.3当量)。在85°C下搅拌16小时后,将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将固体用乙醇(10mL)研磨,得到呈白色固体的41.2(1g,1.89mmol,64%),其不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI<sup>+</sup>):m/

$z$  529.9 (M+H)<sup>+</sup>。

[0585] 41.3的合成

[0586] 在室温下,向41.2(1g,1.89mmol,1当量)在二氯甲烷(20mL)的溶液中添加三乙胺(1.31mL,9.45mmol,5当量)和2-氨基乙烷-1-磺酰胺(351.1mg,2.84mmol,1.5当量)。在室温下搅拌12小时后,将反应混合物减压浓缩。将残余物通过二氧化硅柱使用石油醚和乙酸乙酯(1/1,v/v)来进行纯化,得到呈白色固体的41.3(800mg,1.16mmol,62%)。LCMS (ESI<sup>+</sup>):m/z 618.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[0587] 41.4的合成

[0588] 在室温下,向乙基41.3(800mg,1.29mmol,1当量)在四氢呋喃(40mL)和H<sub>2</sub>O(10mL)的溶液中添加LiOH·H<sub>2</sub>O(108.64mg,2.59mmol,2当量)。在室温下搅拌7小时后,将反应混合物减压浓缩。将残余物重新溶解在水(5mL)中并用HCl水溶液(1N)调节至pH=2。将混合物溶液用乙酸乙酯(5mL)萃取,并将合并的有机相减压浓缩,得到41.4(500mg),其不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS (ESI<sup>+</sup>):m/z 589.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[0589] 化合物41和42的合成

[0590] 在0℃下,向41.4(500mg,847.36μmol,1当量)在二氯甲烷(5mL)的溶液中添加氯甲酸2-甲基丙酯(127.30mg,932.09μmol,122.41μL,1.1当量)和4-甲基吗啉(257.12mg,2.54mmol,279.48μL,3当量)。在室温下搅拌1小时后。添加NH<sub>3</sub>/THF(6M)。在室温下搅拌1小时后,将反应混合物减压浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯(5mL)中,用盐水(5mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物通过制备型TLC(乙酸乙酯/石油醚=1/3)纯化,得到呈白色固体的外消旋物(80mg,108.64μmol,13%)。LCMS (ESI<sup>+</sup>):m/z 589.9 (M+H)<sup>+</sup><sup>1</sup>H NMR: 400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>δppm 3.16-3.22(m,2H),3.54(d,J=6.68Hz,2H),3.59-3.72(m,2H),3.94-4.11(m,1H),4.41-4.58(m,1H),5.07(dd,J=11.03,4.23Hz,1H),7.20-7.28(m,3H),7.29-7.36(m,2H),7.40-7.51(m,3H),7.72(d,J=8.70Hz,2H),7.85-7.96(m,4H),8.08(s,1H),8.28-8.39(m,1H)将外消旋物(80mg,135.80μmol,1当量)通过制备型HPLC进一步纯化并通过SFC分离,得到呈白色固体的化合物41(6.5mg,11.03μmol,8%)和化合物42(6.8mg,11.54μmol,8.5%)。

[0591] 制备型HPLC的方法:仪器:Gilson 281半制备型HPLC系统;流动相:A:TFA/H<sub>2</sub>O=0.075%v/v;B:CAN;柱:C18-1 150\*30mm\*5μm;流速:25mL/min;监测波长:220&254nm;

|        | 时间   | B%  |
|--------|------|-----|
|        | 0.0  | 30  |
|        | 8.0  | 75  |
| [0592] | 8.1  | 75  |
|        | 8.2  | 100 |
|        | 11.2 | 100 |
|        | 11.3 | 30  |
|        | 12.5 | 30  |

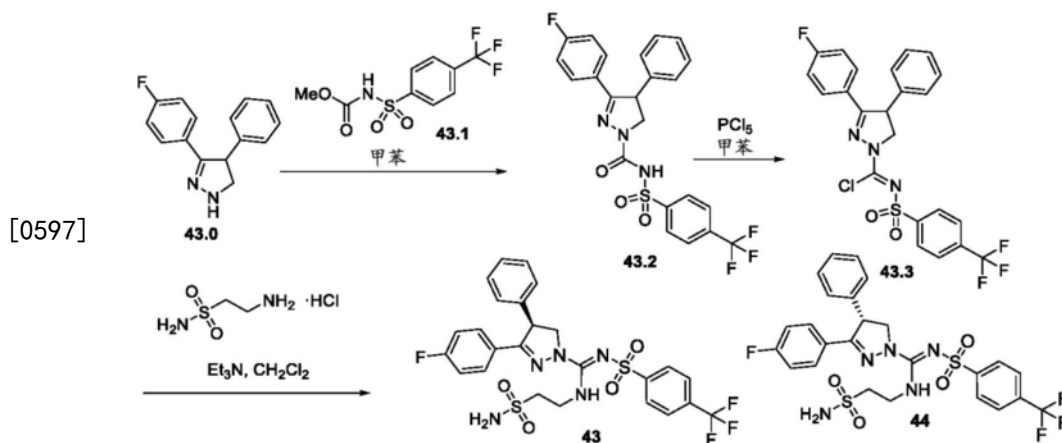
[0593] SFC方法:柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm\*30mm,10μm);流动相A:CO<sub>2</sub>;流动相B:[0.1%NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O乙醇];B%:50%,运行时间:12分钟。

[0594] 化合物41:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 3.25-3.31(m,2H),3.67-3.83(m,2H),

4.11 (br dd,  $J=11.19, 4.19\text{Hz}$ , 1H), 4.55 (t,  $J=11.13\text{Hz}$ , 1H), 5.10 (dd,  $J=11.19, 4.19\text{Hz}$ , 1H), 7.03 (s, 2H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.30-7.39 (m, 2H), 7.46 (d,  $J=8.50\text{Hz}$ , 2H), 7.53 (br s, 1H), 7.72 (d,  $J=8.50\text{Hz}$ , 2H), 7.85-7.92 (m, 2H), 7.93-7.99 (m, 2H), 8.09 (br s, 1H), 8.14-8.23 (m, 1H); LCMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  589.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[0595] 化合物42: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 3.28 (br s, 2H), 3.74 (br t,  $J=6.00\text{Hz}$ , 2H), 4.09 (br dd,  $J=10.51, 2.88\text{Hz}$ , 1H), 4.53 (br t,  $J=11.38\text{Hz}$ , 1H), 5.09 (br dd,  $J=10.82, 3.56\text{Hz}$ , 1H), 5.25-9.53 (m, 1H), 6.91-7.16 (m, 2H), 7.19-7.28 (m, 3H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.41-7.53 (m, 3H), 7.70 (br d,  $J=8.25\text{Hz}$ , 2H), 7.85-7.91 (m, 2H), 7.92-7.98 (m, 2H), 8.09 (br s, 1H); LCMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  589.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[0596] (S,E)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物43)和(S,E)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物44)的合成



[0598] 43.2的合成

[0599] 将3-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑 (0.8g, 3.3mmol, 43.0, CAS号69433-60-9) 和((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)氨基甲酸甲酯 (1.04g, 3.7mmol, 43.1, CAS号1042414-31-2) 在甲苯 (30mL) 中的溶液在120℃下搅拌16小时。在完成时,减压去除溶剂,并将所得浆液在硅胶上用庚烷/乙酸乙酯混合物 (100/0至50/50, v/v) 洗脱来进行色谱分离,得到呈棕色泡沫的标题产物 (1.47g, 2.9mmol, 91%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 492.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

[0600] 43.3的合成

[0601] 在室温下,向3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲酰胺 (1.47g, 3.0mmol, 43.2) 在甲苯 (6mL) 的溶液中加入五氯化磷 (685mg, 3.29mmol, 1.1当量)。在120℃下搅拌4小时后,减压去除溶剂。将残余物过滤并通过硅胶快速色谱法用庚烷/乙酸乙酯混合物 (100/0至50/50, v/v) 洗脱来进行纯化,得到呈白色固体的预期化合物 (0.7g, 1.4mmol, 46%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 510.00 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

[0602] 化合物43和44的合成

[0603] 在室温下,向2-氨基乙烷-1-磺酰胺盐酸盐 (0.09g, 0.56mmol, 1.1当量) 和三乙胺 (0.2mL, 1.43mmol, 3当量) 在二氯甲烷 (5mL) 的溶液中加入(Z)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯 (0.25g, 0.5mmol,

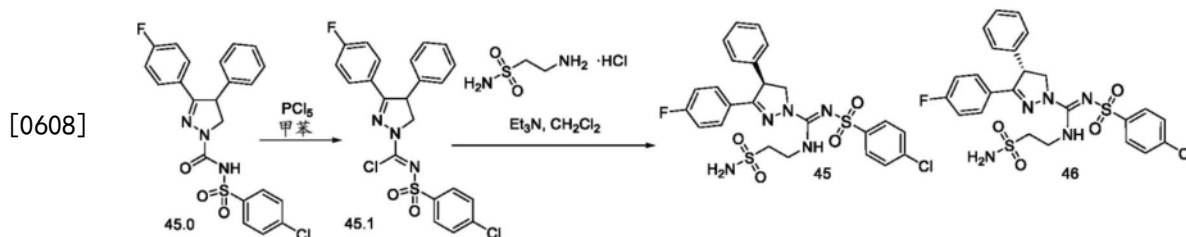
43.3)。在室温下搅拌18小时后,将反应物用二氯甲烷(20mL)稀释并用HCl水溶液(2N,15mL)洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法用甲醇/二氯甲烷混合物(0/100至10/90,v/v)洗脱来进行纯化,得到无色油状物,使其进一步经受SFC分离条件,得到以下2种对映体。

[0604] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D.5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-iPrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[0605] 化合物43: (33.7mg, 0.06mmol, 12%收率, 98%纯度, 99% ee)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$ 8.22 (br s, 1H), 8.0-8.1 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.84 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.7-7.8 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 5H), 7.03 (s, 2H), 5.10 (dd, J=4.2, 11.1Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.06 (br dd, J=4.2, 11.1Hz, 1H), 3.73 (br d, J=6.3Hz, 2H), 3.3-3.3 (m, 2H)。LC-MS (ESI+): 598.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0606] 化合物44: (28.4mg, 0.05mmol, 10%收率, 99%纯度, 99% ee)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$ 8.1-8.3 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.8-7.9 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.7-7.8 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 5H), 7.03 (s, 2H), 5.1 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.0-4.2 (m, 1H), 3.73 (br d, J=6.3Hz, 2H), 3.3-3.3 (m, 2H)。LC-MS (ESI+): 598.3 (M+H<sup>+</sup>)。

[0607] (S,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(45)和(R,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(46)的合成



[0609] 45.1的合成

[0610] 在室温下,向N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(5.86g, 12.8mmol, CAS号656827-57-5)在甲苯(32mL)的溶液中添加五氯化磷(2.9g, 13.9mmol, 1.1当量)。在120℃下搅拌4小时后,减压去除溶剂。将残余物用乙醚(50mL)洗涤。将剩余的固体过滤并真空干燥,得到不经进一步纯化即用于下一步骤的呈浅白色固体的预期化合物(1.45g, 3.05mmol, 24%收率)。LC-MS (ESI+): 476.040 (M+H<sup>+</sup>)。

[0611] 化合物45和46的合成

[0612] 在室温下,向2-氨基乙烷-1-磺酰胺盐酸盐(0.13g, 0.81mmol, 1.5当量)和三乙胺(0.37mL, 2.7mmol, 5当量)在二氯甲烷(3mL)的溶液中添加(Z)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(0.25g, 0.53mmol, 45.1)。在室温下搅拌18小时后,将反应物用二氯甲烷(20mL)稀释并用HCl水溶液(2N, 15mL)洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法用甲醇/二氯甲烷混合物(0/100至10/90,v/v)洗脱来进行纯化,得到无色油状物,使其进一步经受SFC分离条件,得到以下2种对映体。

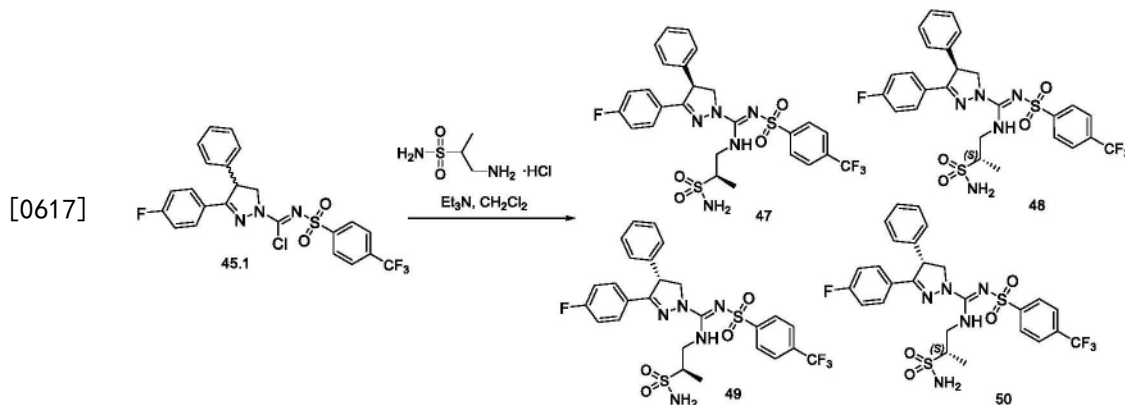
[0613] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱

(Lux Amylose-1) 150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度, 在等度模式下, 以3ml/min的CO<sub>2</sub> (40%) - iPrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[0614] 化合物45: (21.4mg, 0.04mmol, 7%收率, 99%纯度, 99%ee, OR: -70.5)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$  8.1-8.2 (s, 1H), 7.7-7.9 (m, 4H), 7.53 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 5H), 7.03 (s, 2H), 5.10 (dd, J=4.4, 11.1Hz, 1H), 4.52 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.07 (dd, J=4.1, 11.1Hz, 1H), 3.7-3.8 (m, 2H), S 3.2-3.3 (m, 2H)。LC-MS (ESI+): 564.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0615] 化合物46: (19.8mg, 0.035mmol, 7%收率, 99%纯度, 99%ee, OR: +19.8)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$  8.16 (br s, 1H), 7.7-7.9 (m, 4H), 7.53 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 5H), 7.03 (s, 2H), 5.10 (dd, J=4.3, 11.2Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.07 (dd, J=4.4, 11.1Hz, 1H), 3.73 (br d, J=5.9Hz, 2H), S 3.2-3.3 (m, 2H)。LC-MS (ESI+): 564.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0616] (S,E)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-((R)-2-氨磺酰基丙基)-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物47); (S,E)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-((S)-2-氨磺酰基丙基)-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(48); (R,E)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-((R)-2-氨磺酰基丙基)-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(47); 以及(R,E)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-((S)-2-氨磺酰基丙基)-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物47)的合成



[0618] 在室温下, 向1-氨基丙烷-2-磺酰胺盐酸盐(0.14g, 0.81mmol, 1.5当量)和三乙胺(0.23mL, 1.6mmol, 3.0当量)在二氯甲烷(3mL)的搅拌溶液中添加(E)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-磺酰亚胺基氯(0.28g, 0.54mmol, 45.1)。在室温下搅拌18小时后, 将反应物用二氯甲烷(20mL)稀释并用氯化铵水溶液(15mL)洗涤。将有机层经硫酸镁干燥, 过滤, 并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法用庚烷/乙酸乙酯混合物(100/0至60/40, v/v)洗脱来进行纯化, 得到呈非对映体的混合物形式的无色油状物, 其通过SFC分离。

[0619] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上, 使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1) 150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度, 在等度模式下, 以2.5ml/min的CO<sub>2</sub> (60%) - MeOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。未确定绝对立体化学。带有(-)OR的非对映体被任意指定为S异构体。

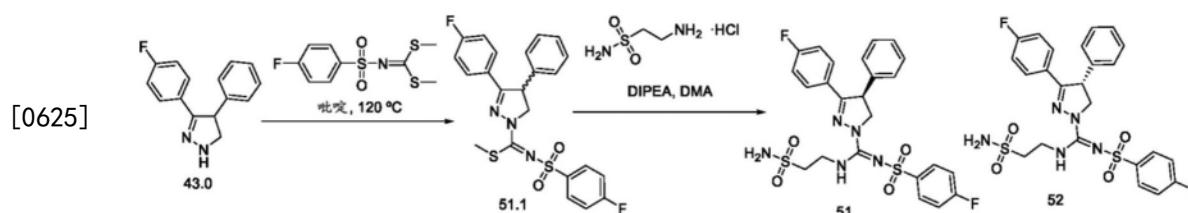
[0620] 化合物47: (8.6mg, 0.014mmol, 3%收率, 99%纯度, 99%ee, OR: -47.6).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.58-7.70 (m, 5H), 7.27-7.35 (m, 3H), 7.10-7.15 (m, 2H), 6.95-7.02 (m, 2H), 4.88 (br s, 2H), 4.70 (dd,  $J=11.4, 5.3\text{Hz}$ , 1H), 4.54 (t,  $J=11.4\text{Hz}$ , 1H), 3.92-4.14 (m, 3H), 3.51 (quind,  $J=7.1, 4.0\text{Hz}$ , 1H), 1.47ppm (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H). LC-MS (ESI+): 612.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[0621] 化合物48: (5.9mg, 0.010mmol, 2%收率, 95%纯度, 99%ee, OR: -62.5).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.69 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.62 (br dd,  $J=8.6, 5.3\text{Hz}$ , 3H), 7.28-7.36 (m, 3H), 7.13 (br d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 6.99 (t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 4.82 (br s, 2H), 4.71 (br dd,  $J=10.9, 4.9\text{Hz}$ , 1H), 4.52 (br t,  $J=11.3\text{Hz}$ , 1H), 4.05-4.15 (m, 2H), 3.93-4.03 (m, 1H), 3.50 (br s, 1H), 1.48ppm (br d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 3H). LC-MS (ESI+): 612.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[0622] 化合物49: (11.3mg, 0.018mmol, 3%收率, 99%纯度, 99%ee, OR: +99.5).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.67 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 3H), 7.57-7.64 (m, 2H), 7.27-7.35 (m, 3H), 7.09-7.15 (m, 2H), 6.94-7.02 (m, 2H), 4.91 (br s, 2H), 4.70 (dd,  $J=11.3, 5.2\text{Hz}$ , 1H), 4.54 (t,  $J=11.4\text{Hz}$ , 1H), 3.93-4.14 (m, 3H), 3.51 (td,  $J=7.2, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 1.47ppm (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H). LC-MS (ESI+): 612.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[0623] 化合物50: (10.9mg, 0.018mmol, 3%收率, 97%纯度, 99%ee, OR: +103.4).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.58-7.71 (m, 5H), 7.27-7.35 (m, 3H), 7.10-7.16 (m, 2H), 6.94-7.01 (m, 2H), 4.87 (br s, 2H), 4.71 (dd,  $J=11.3, 5.4\text{Hz}$ , 1H), 4.52 (t,  $J=11.4\text{Hz}$ , 1H), 4.05-4.13 (m, 2H), 3.92-4.02 (m, 1H), 3.50 (dt,  $J=7.1, 4.0\text{Hz}$ , 1H), 1.47ppm (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H). LC-MS (ESI+): 612.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[0624] (S)-3-(4-氟苯基)-N'-((4-氟苯基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物51)和(R)-3-(4-氟苯基)-N'-((4-氟苯基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物52)的合成



[0626] 51.1的合成

[0627] 将((4-氟苯基)磺酰基)二硫代亚氨碳酸二甲酯(0.63g, 2.24mmol, 1当量)和3-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑(0.54g, 2.24mmol, 43.0)在吡啶(3.3mL)溶液在120℃下回流18小时。将反应混合物浓缩至干,并将粗产物通过柱色谱法( $\text{SiO}_2$ )用庚烷/乙酸乙酯混合物(100/0至50/50)洗脱来进行纯化,得到呈黄色粘性固体的所需产物(0.37g, 0.79mmol, 35%收率)。LC-MS (ESI+): 472.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[0628] 化合物51和52的合成

[0629] 将2-氨基乙烷-1-磺酰胺盐酸盐(613mg, 3.8mmol, 5当量)添加到3-(4-氟苯基)-N'-((4-氟苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-硫代亚氨基甲酸甲酯(360mg, 0.76mmol, 51.1)和三乙胺(0.64mL, 4.6mmol, 6当量)在甲醇(2.4mL)的搅拌溶液中。在室温

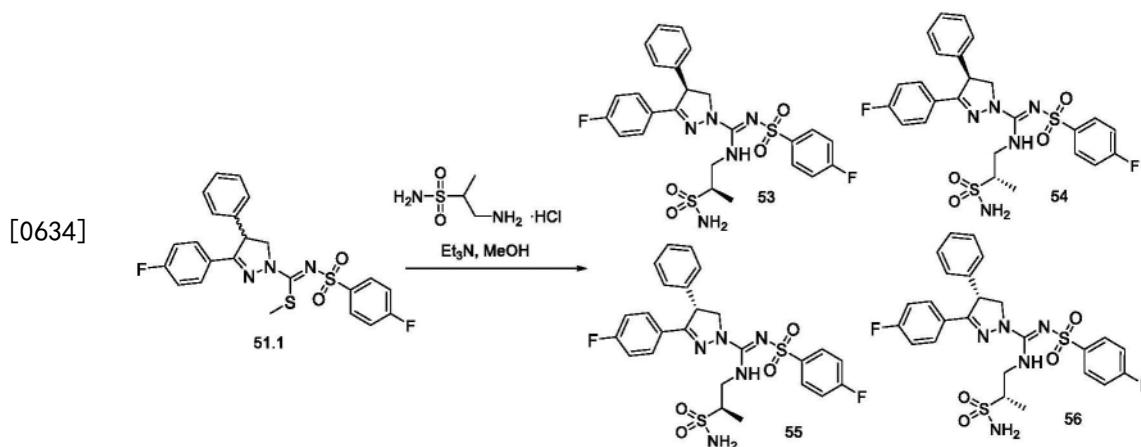
下搅拌18小时后,减压去除溶剂。将残余物用二氯甲烷/甲醇混合物(100/0至90/10)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化(Amylose-1, ISOC. 50% EtOH + 0.1% DEA)以拆分两种对映体。

[0630] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D.5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-EtOH+0.1%二乙胺在35 $^{\circ}$ C、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[0631] 化合物51: (87.3mg, 0.16mmol, 21%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: -173.7) .  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  7.8-7.9 (m, 2H) , 7.7-7.8 (m, 2H) , 7.2-7.4 (m, 10H) , 6.9-7.1 (m, 2H) , 5.09 (dd,  $J$ =4.3, 11.1Hz, 1H) , 4.52 (t,  $J$ =11.2Hz, 1H) , 4.08 (dd,  $J$ =4.3, 11.1Hz, 1H) , 3.73 (br t,  $J$ =6.7Hz, 2H) , 3.2-3.3 (m, 2H) . LC-MS (ESI+) : 547.6 ( $M+H^+$ ) .

[0632] 化合物52: (77.4mg, 0.14mmol, 18%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: +110.9) . <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 7.8-7.9 (m, 2H) , 7.78 (dd, J=5.5, 8.8Hz, 2H) , 7.0-7.4 (m, 12H) , 5.08 (dd, J=4.3, 11.1Hz, 1H) , 4.52 (t, J=11.2Hz, 1H) , 4.07 (dd, J=4.3, 11.2Hz, 1H) , 3.74 (br t, J=6.8Hz, 2H) , 3.2-3.3 (m, 2H) . LC-MS (ESI+) : 547.6 (M+H<sup>+</sup>) .

[0633] 实施例53-56; (S,E)-3-(4-氟苯基)-N'-((4-氟苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((R)-2-氨磺酰基丙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物53); (S,E)-3-(4-氟苯基)-N'-((4-氟苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((S)-2-氨磺酰基丙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物54); (R,E)-3-(4-氟苯基)-N'-((4-氟苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((R)-2-氨磺酰基丙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物55)和(R,E)-3-(4-氟苯基)-N'-((4-氟苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((S)-2-氨磺酰基丙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物56)的合成



[0635] 将1-氨基丙烷-2-磺酰胺盐酸盐(194mg, 1.11mmol, 2.1当量)添加到3-(4-氟苯基)-N-((4-氟苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-硫代亚氨基甲酸甲酯(250mg, 0.53mmol, 1.1)和三乙胺(0.23mL, 1.64mmol, 3.1当量)在甲醇(1.20mL)的搅拌溶液中。在室温下搅拌18小时后,将反应混合物浓缩至干,并通过硅胶快速色谱法用二氯甲烷/甲醇混合物(100/0至90/10)洗脱来进行纯化,得到呈非对映体的混合物形式的黄色油状物,对其进一步进行SFC分离。

[0636] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Cellulose-4)100mm长x 4.6mm I.D.3 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以2.5ml/min的CO<sub>2</sub>(60%)-EtOH-MeOH+0.1% 二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为

220nm。

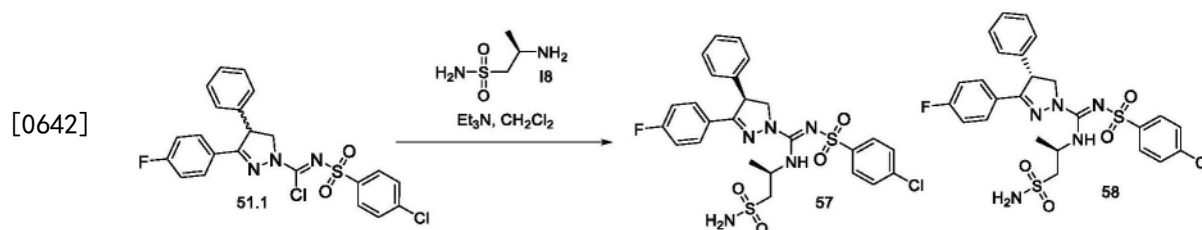
[0637] 化合物53: (25.3mg, 0.045mmol, 8%收率, 99%纯度, 99%ee, OR: -113.3)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ8.08 (br s, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.78 (dd, J=5.5, 8.8Hz, 2H), 7.2-7.4 (m, 9H), 6.97 (br s, 2H), 5.10 (dd, J=4.3, 11.2Hz, 1H), 4.55 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.0-4.1 (m, 1H), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.56 (br d, J=13.3Hz, 1H), 3.23 (br d, J=6.8Hz, 1H), 1.16 (d, J=6.8Hz, 3H)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 562.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0638] 化合物54: (36.1mg, 0.06mmol, 12%收率, 97%纯度, 99%ee, OR: -72.2)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ8.09 (br t, J=5.6Hz, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.79 (dd, J=5.5, 8.8Hz, 1H), 7.2-7.4 (m, 10H), 6.98 (s, 2H), 5.11 (dd, J=4.4, 11.2Hz, 1H), 4.54 (t, J=11.1Hz, 1H), 4.14 (dd, J=4.3, 11.2Hz, 1H), 3.6-3.8 (m, 1H), 3.56 (td, J=6.8, 13.9Hz, 1H), 3.2-3.3 (m, 1H), 1.16 (d, J=7.0Hz, 3H)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 562.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0639] 化合物55: (23.3mg, 0.04mmol, 8%收率, 98%纯度, 99%ee, OR: +50.5)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ8.09 (br t, J=5.4Hz, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.8 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 9H), 6.97 (s, 2H), 5.11 (dd, J=4.3, 11.1Hz, 1H), 4.56 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.08 (dd, J=4.3, 11.2Hz, 1H), 3.6-3.8 (m, 1H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 1H), 1.17 (d, J=7.0Hz, 3H)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 562.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0640] 化合物56: (23.2mg, 0.04mmol, 8%收率, 99%纯度, 99%ee, OR: +139.1)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ8.08 (br d, J=1.4Hz, 1H), 7.87 (dd, J=5.3, 8.8Hz, 2H), 7.78 (dd, J=5.5, 8.7Hz, 2H), 7.2-7.4 (m, 9H), 6.98 (br s, 2H), 5.10 (dd, J=4.2, 11.1Hz, 1H), 4.54 (t, J=11.1Hz, 1H), 4.13 (br dd, J=4.3, 11.0Hz, 1H), 3.67 (br d, J=5.9Hz, 1H), 3.55 (br dd, J=6.2, 13.6Hz, 1H), 3.25 (br s, 1H), 1.16 (d, J=6.9Hz, 3H)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 562.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0641] (S,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-((R)-1-氨磺酰基丙烷-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物57)和(R,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-((R)-1-氨磺酰基丙-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物58)的合成



[0643] 向(R)-2-氨基丙烷-1-磺酰胺(131mg, 0.95mmol, 1.5当量, I8)和三乙胺(0.26mL, 1.89mmol, 3.0当量)在二氯甲烷(5mL)的溶液中添加(Z)-N-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(300mg, 0.63mmol, 51.1)。在室温下搅拌18小时后,将反应物用二氯甲烷(25mL)稀释并用HCl水溶液(2N, 20mL)洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至70/30, v/v)洗脱来进行纯化,得到无色油状物,对其进一步进行SFC分离,得到以下2种非对映体。

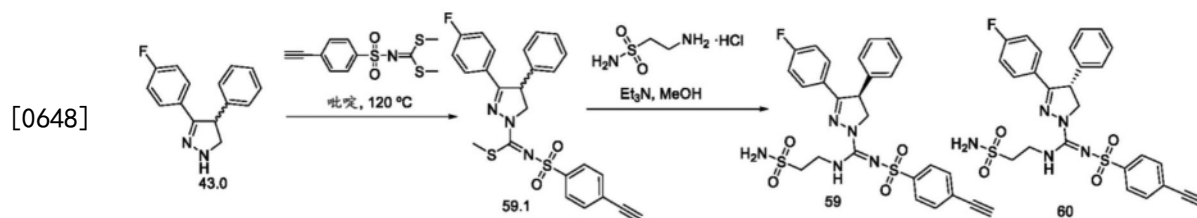
[0644] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5μm粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-

iPrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[0645] 化合物57: (50.9mg, 0.088mmol, 14%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: -112.1)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ7.94 (br d, J=8.1Hz, 1H), 7.7-7.9 (m, 4H), 7.54 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 5H), 6.96 (s, 2H), 5.09 (dd, J=4.2, 11.1Hz, 1H), 4.57 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.3-4.5 (m, 1H), 4.08 (br dd, J=3.9, 10.9Hz, 1H), 3.44 (dd, J=6.2, 14.1Hz, 1H), 3.2-3.3 (m, 1H), 1.26 (d, J=6.7Hz, 3H)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 578.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0646] 化合物58: (23.2mg, 0.04mol, 6%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: +65.6)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ7.96 (br d, J=7.8Hz, 1H), 7.7-7.8 (m, 4H), 7.53 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 5H), 6.94 (s, 2H), 5.10 (dd, J=4.3, 11.2Hz, 1H), 4.52 (t, J=11.1Hz, 1H), 4.3-4.4 (m, 1H), 4.13 (br dd, J=3.7, 11.0Hz, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.23 (br s, 1H), 1.28 (br d, J=6.7Hz, 3H)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 578.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0647] (S)-N'-((4-乙炔基苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物59)和(R)-N'-((4-乙炔基苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物60)的合成



[0649] 59.1的合成

[0650] 将((4-乙炔基苯基)磺酰基)二硫代亚氨基碳酸二甲酯(0.39g, 1.37mmol, I9)和3-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑(0.33g, 1.37mmol, 43.0)在吡啶(2.5mL)中混合。在120℃下搅拌72小时后,将反应混合物浓缩至干。将残余物通过柱色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至50/50, v/v)洗脱来进行纯化,得到呈无色油状物的预期产物(0.092g, 0.19mmol, 14%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 478.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0651] 化合物59和60的合成

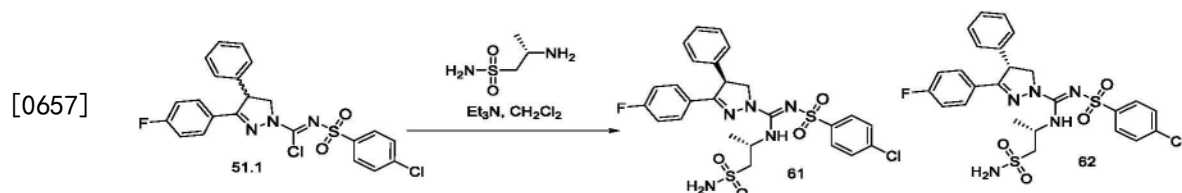
[0652] 将2-氨基乙烷-1-磺酰胺盐酸盐(93mg, 0.58mmol, 3当量)添加到N'-((4-乙炔基苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-硫代亚氨基甲酸甲酯(92mg, 0.19mmol, 59.1)和三乙胺(0.16mL, 1.16mmol, 6当量)在甲醇(1.9mL)的搅拌溶液中。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂。将残余物用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至80/20, v/v)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到白色固体,对其进一步进行SFC纯化以分离两种对映体。

[0653] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5μm粒度,在等度模式下,以3mL/min的CO<sub>2</sub>(40%)-iPrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[0654] 化合物59: (18.4mg, 0.033mmol, 17%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: -47.3)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ8.16 (br t, J=5.5Hz, 1H), 7.7-7.9 (m, 4H), 7.56 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 5H), 7.02 (s, 2H), 5.09 (dd, J=4.3, 11.1Hz, 1H), 4.52 (t, J=11.1Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.08 (dd, J=4.3, 11.1Hz, 1H), 3.73 (q, J=6.3Hz, 2H), 3.2-3.3 (m, 2H)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 554.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0655] 化合物60: (17.6mg, 0.032mmol, 17% 收率, 99% 纯度, 99% ee, OR: +146.9).  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.16 (br t,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 7.7-7.8 (m, 4H), 7.56 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 5H), 7.02 (s, 2H), 5.09 (dd,  $J=4.3, 11.1\text{Hz}$ , 1H), 4.52 (t,  $J=11.2\text{Hz}$ , 1H), 4.39 (s, 1H), 4.08 (dd,  $J=4.3, 11.0\text{Hz}$ , 1H), 3.73 (q,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H), 3.2-3.3 (m, 2H). LC-MS (ESI+): 554.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[0656] (S,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-(1-氨磺酰基丙-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物61)和(R,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-(1-氨磺酰基丙-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物62)的合成



[0658] 向(S)-2-氨基丙烷-1-磺酰胺(87mg, 0.63mmol, 1.5当量)和三乙胺(0.18mL, 1.26mmol, 3.0当量)在二氯甲烷/甲醇(3:1)(4mL)的溶液中添加(Z)-N-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(200mg, 0.42mmol, 51.1)。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂。将残余物通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至80/20, v/v)洗脱来进行纯化,得到白色固体,对其进一步进行SFC纯化以分离两种对映体。

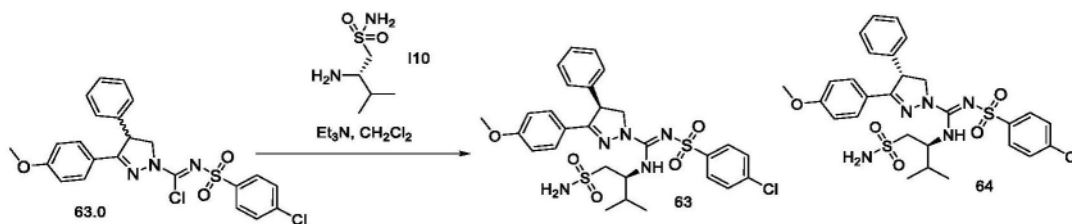
[0659] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Cellulose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu\text{m}$ 粒度,在等度模式下,以3ml/min的 $\text{CO}_2$ (40%)-MeOH+0.1%二乙胺在35 $^\circ\text{C}$ 、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[0660] 化合物61: (20.8mg, 0.036mmol, 9% 收率, 96% 纯度, 99% de, OR: -84.4).  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  7.8 (m, 4H), 7.6-7.7 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.23 (t,  $J=8.6\text{Hz}$ , 6H), 5.02 (dd,  $J=4.2, 11.2\text{Hz}$ , 1H), 4.27 (t,  $J=11.3\text{Hz}$ , 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.77 (dd,  $J=4.2, 11.3\text{Hz}$ , 1H), 3.3-3.4 (m, 2H), 2.88 (dd,  $J=11.0, 13.3\text{Hz}$ , 1H), 1.42 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 3H). LC-MS (ESI+): 578.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[0661] 化合物62: (32.1mg, 0.056mmol, 13% 收率, 98% 纯度, 99% de, OR: +198.1).  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  7.94 (br d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.7-7.9 (m, 4H), 7.54 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 5H), 6.96 (s, 2H), 5.09 (dd,  $J=4.1, 11.1\text{Hz}$ , 1H), 4.57 (t,  $J=11.2\text{Hz}$ , 1H), 4.3-4.5 (m, 1H), 4.08 (br dd,  $J=4.0, 11.2\text{Hz}$ , 1H), 3.44 (dd,  $J=6.3, 14.1\text{Hz}$ , 1H), 3.25 (dd,  $J=6.1, 14.1\text{Hz}$ , 1H), 1.26 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H). LC-MS (ESI+): 578.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[0662] (S,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-甲氧基苯基)-N-((S)-3-甲基-1-氨磺酰基丁-2-基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物63)和(R,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-甲氧基苯基)-N-((S)-3-甲基-1-氨磺酰基丁-2-基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物64)的合成

[0663]



[0664] 在室温下,向(S)-2-氨基-3-甲基丁烷-1-磺酰胺(94mg,0.57mmol,1.1当量,I10)和三乙胺(0.21mL,1.49mmol,3.0当量)在二氯甲烷(5mL)的溶液中添加(Z)-3-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-N-((4-(氯苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)碳酰亚胺基氯(250mg,0.51mmol,63.0,CAS号1309448-30-3)。在室温下搅拌18小时后,将反应物用二氯甲烷(25mL)稀释并用HCl水溶液(2N,20mL)洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法用甲醇/二氯甲烷混合物(0/100至10/90,v/v)洗脱来进行纯化,得到无色油状物,使其进一步经受SFC分离条件,得到以下2种非对映体。

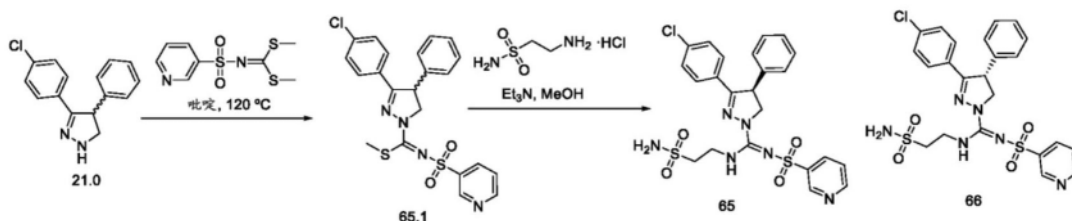
[0665] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D.5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-iPrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[0666] 化合物63:(7.1mg,0.011mmol,3%收率,99%纯度,99%ee,OR:-91.8)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)  $\delta$ 7.81(d,J=8.7Hz,2H),7.66(d,J=8.9Hz,2H),7.55(d,J=8.7Hz,2H),7.32(d,J=7.3Hz,2H),7.2-7.3(m,3H),6.92(d,J=9.0Hz,2H),6.86(br s,2H),5.09(br d,J=3.9Hz,1H),4.47(br t,J=11.0Hz,1H),4.2-4.4(m,1H),3.9-4.1(m,1H),3.74(s,3H),3.4-3.5(m,2H),3.2-3.2(m,1H),1.90(br d,J=1.0Hz,1H),0.7-0.8(m,6H)。LC-MS(ESI<sup>+</sup>):618.1(M+H<sup>+</sup>)。

[0667] 化合物64:(22.3mg,0.04mmol,7%收率,99%纯度,99%ee,OR:+105.5)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)  $\delta$ 7.8-7.9(m,2H),7.70(d,J=8.9Hz,2H),7.5-7.6(m,2H),7.31(d,J=7.1Hz,2H),7.2-7.3(m,3H),6.93(d,J=8.9Hz,2H),6.88(br s,2H),5.04(br d,J=9.9Hz,1H),4.6-4.8(m,1H),3.9-4.2(m,2H),3.75(s,3H),3.45(br dd,J=9.0,13.6Hz,1H),3.1-3.3(m,1H),1.7-2.0(m,1H),0.76(br d,J=6.7Hz,6H)。LC-MS(ESI<sup>+</sup>):618.172(M+H<sup>+</sup>)。

[0668] (S)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-N'-(吡啶-3-基磺酰基)-N-(2-氨基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物65)和(R)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-N'-(吡啶-3-基磺酰基)-N-(2-氨基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物66)的合成

[0669]



[0670] 65.1的合成

[0671] 将(吡啶-3-基磺酰基)二硫代亚氨碳酸二甲酯(0.12g,0.47mmol,CAS#76511-39-2)和3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑(0.12g,0.47mmol,21.0)在吡啶(1mL)中混合。在回流18小时后,将反应混合物浓缩至干。将残余物通过柱色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至80/20,v/v)洗脱来进行纯化,得到呈无色油状物的预期产物(0.11g,

0.23mmol, 50%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 471.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0672] 化合物65和66的合成

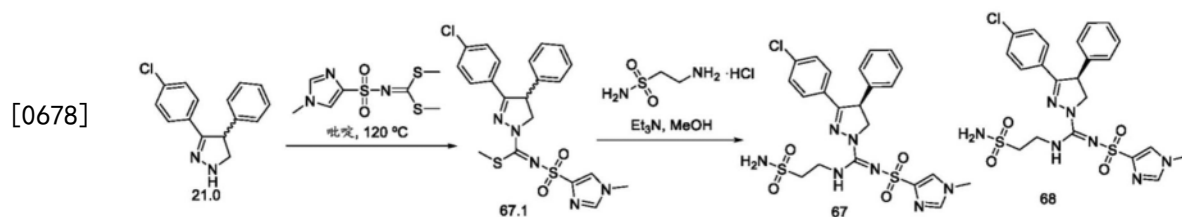
[0673] 将2-氨基乙烷-1-磺酰胺盐酸盐(76mg, 0.5mmol, 2当量)添加到3-(4-氯苯基)-4-苯基-N-(吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-硫代亚氨基甲酸甲酯(112mg, 0.24mmol, 65.1)和三乙胺(0.1mL, 0.7mmol, 3当量)在甲醇(2.3mL)的搅拌溶液中。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂。将残余物用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至50/50)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化(Amylose-1, ISOC. 60% MeOH+0.1% DEA),得到两种对映体。

[0674] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5μm粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-MeOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[0675] 化合物65: (33.0mg, 0.06mmol, 25%收率, 95%纯度, 99% ee, OR: -68.2)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ8.98 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.71 (dd, J=1.2, 4.8Hz, 1H), 8.2 (m, 2H), 7.72 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.52 (dd, J=4.9, 8.0Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 3H), 7.00 (s, 2H), 5.11 (dd, J=4.4, 11.2Hz, 1H), 4.56 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.10 (dd, J=4.4, 11.1Hz, 1H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.2-3.3 (m, 2H)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 547.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0676] 化合物66: (16.6mg, 0.03mmol, 13%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: +102.5)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ8.98 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.71 (dd, J=1.4, 4.8Hz, 1H), 8.20 (td, J=1.8, 8.1Hz, 2H), 7.72 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.53 (dd, J=4.8, 7.9Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 3H), 7.00 (s, 2H), 5.11 (dd, J=4.4, 11.2Hz, 1H), 4.56 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.10 (dd, J=4.4, 11.1Hz, 1H), 3.74 (q, J=6.3Hz, 2H), 3.2-3.3 (m, 2H)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 547.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0677] (S)-3-(4-氯苯基)-N'-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物67)和(R)-3-(4-氯苯基)-N'-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物68)的合成



[0679] 67.1的合成

[0680] 将((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺酰基)二硫代亚氨碳酸二甲酯(65mg, 0.24mmol, I11)和3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑(63mg, 0.24mmol, 21.0)在吡啶(1.5mL)中混合。在回流搅拌18小时后,将反应混合物浓缩至干,得到呈淡黄色油状物的预期产物(110mg, 0.23mmol, 95%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 474.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0681] 化合物67和68合成

[0682] 在室温下,将2-氨基乙烷-1-磺酰胺盐酸盐(75mg, 0.5mmol, 2当量)添加到3-(4-氯苯基)-N-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-硫代亚氨基甲

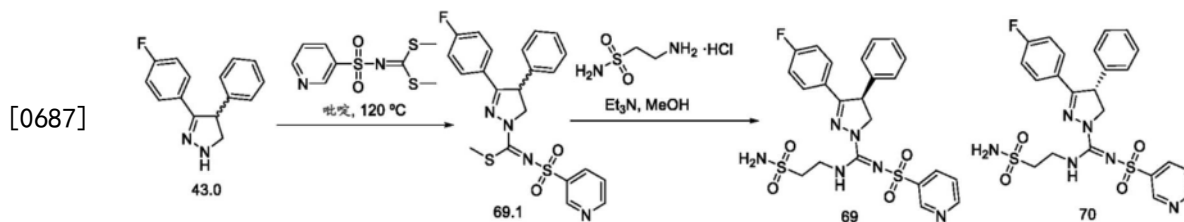
酸甲酯(110mg, 0.23mmol, 67.1)和三乙胺(0.1mL, 0.7mmol, 3当量)在甲醇(1.5mL)的搅拌溶液中。在搅拌18小时后,减压去除溶剂。将残余物用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至60/40)洗脱来进行硅胶色谱分离。所获得的产物通过硅胶快速色谱法用甲醇/二氯甲烷混合物(0/100至10/90, v/v)洗脱来进行再纯化。对所获得的无色油状物进一步进行SFC纯化,得到两种对映体。

[0683] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-MeOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[0684] 化合物67: (8.4mg, 0.015mmol, 7%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: -43.9)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ 7.8-8.1 (m, 2H), 7.53 (br d, J=8.4Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.2-7.3 (m, 4H), 7.11 (br d, J=7.2Hz, 2H), 6.35 (br s, 2H), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.14 (br s, 3H), 3.7-3.8 (m, 3H), 3.55 (br s, 2H)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 550.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0685] 化合物68: (5.6mg, 0.01mmol, 5%收率, 97%纯度, 99% ee, OR: +27.4)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ 7.9-8.3 (m, 2H), 7.4-7.6 (m, 3H), 7.1-7.3 (m, 7H), 6.3-6.6 (m, 2H), 4.6-4.8 (m, 2H), 4.0-4.2 (m, 3H), 3.74 (br s, 3H), 3.5-3.6 (m, 2H)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 550.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0686] (S)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N'-(吡啶-3-基磺酰基)-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物69)和(R)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N'-(吡啶-3-基磺酰基)-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物70)的合成



[0688] 69.1的合成

[0689] 将(吡啶-3-基磺酰基)二硫代亚氨碳酸二甲酯(0.27g, 1.04mmol, 1当量)和3-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑(0.25g, 1.04mmol, 43.0)的吡啶(5mL)溶液在120℃下回流18小时。在完成时,将反应混合物浓缩至干,并且淡黄色粗油不经进一步纯化即用于下一步骤(0.47g, 1.03mmol, 99%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 455.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0690] 化合物69和70的合成:

[0691] 将2-氨基乙烷-1-磺酰胺盐酸盐(332mg, 2.07mmol, 2当量)添加到3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-(吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-硫代亚氨基甲酸甲酯(470mg, 1.03mmol, 69.1)和三乙胺(0.43mL, 3.1mmol, 3当量)在甲醇(6mL)的搅拌溶液中。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂。将残余物用甲醇/二氯甲烷混合物(0/100至10/90, v/v)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分两种对映体。

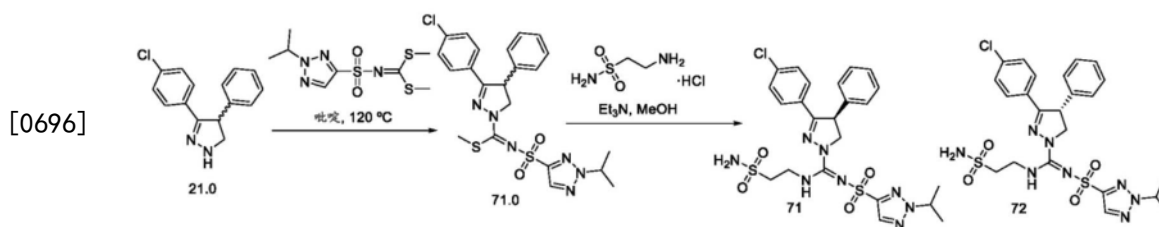
[0692] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-MeOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[0693] 化合物69: (26.7mg, 0.05mmol, 5%收率, 98%纯度, 99% ee, OR: -108.9)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$ 8.98 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.71 (dd, J=1.4, 4.8Hz, 1H), 8.20 (td, J=1.8,

8.0Hz, 2H), 7.77 (dd,  $J=5.6, 8.7$ Hz, 2H), 7.52 (dd,  $J=4.9, 8.0$ Hz, 1H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 5H), 7.02 (br s, 2H), 5.11 (dd,  $J=4.2, 11.1$ Hz, 1H), 4.55 (t,  $J=11.1$ Hz, 1H), 4.10 (dd,  $J=4.3, 11.1$ Hz, 1H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.2-3.3 (m, 2H). LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 531.1 (M+H<sup>+</sup>).

[0694] 化合物70: (75.2mg, 0.14mmol, 14%收率, 99%纯度, 99%ee, OR: +66.7). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$ 8.98 (d,  $J=2.1$ Hz, 1H), 8.71 (dd,  $J=1.3, 4.8$ Hz, 1H), 8.20 (td,  $J=1.8, 8.0$ Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J=5.6, 8.6$ Hz, 2H), 7.52 (dd,  $J=4.9, 8.0$ Hz, 1H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 6H), 6.9-7.2 (m, 2H), 5.11 (dd,  $J=4.3, 11.2$ Hz, 1H), 4.54 (t,  $J=11.2$ Hz, 1H), 4.10 (dd,  $J=4.3, 11.1$ Hz, 1H), 3.74 (br t,  $J=6.7$ Hz, 2H), 3.2-3.3 (m, 2H). LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 531.1 (M+H<sup>+</sup>).

[0695] (S)-3-(4-氯苯基)-N'-((2-异丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物71)和(R)-3-(4-氯苯基)-N'-((2-异丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物72)的合成



[0697] 71.1的合成

[0698] 将((2-异丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)二硫代亚氨碳酸二甲酯(1.45g, 4.9mmol, I12)和3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑(1.3g, 4.9mmol, 21.0)的吡啶(7mL)溶液在120℃下回流18小时。在完成时,将反应混合物浓缩至干,并将残余物通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至50/50, v/v)洗脱来进行纯化,得到呈黄色油状物的预期产物(1.09g, 2.2mmol, 44%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 503.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0699] 化合物71和72的合成

[0700] 将2-氨基乙烷-1-磺酰胺盐酸盐(0.2g, 1.24mmol, 2.5当量)添加到(Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((2-异丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-硫代亚氨基甲酸甲酯(0.25g, 0.5mmol, 71.1)和三乙胺(0.24mL, 1.74mmol, 3.5当量)在甲醇(2mL)的搅拌溶液中。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂。将残余物用甲醇/二氯甲烷混合物(0/100至10/90)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分两种对映体。

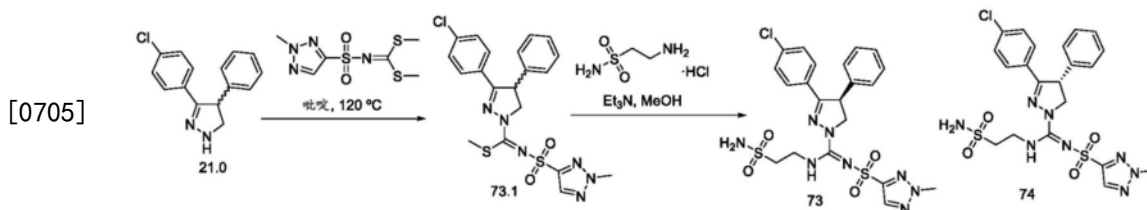
[0701] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3mL/min的CO<sub>2</sub>(40%)-MeOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[0702] 化合物71: (30.1mg, 0.052mmol, 10%收率, 95%纯度, 99%ee, OR: -92.3). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$ 8.01 (s, 1H), 7.74 (d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 7.46 (d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 3H), 5.10 (dd,  $J=11.2, 4.2$ Hz, 1H), 4.79 (spt,  $J=6.6$ Hz, 1H), 4.53 (t,  $J=11.2$ Hz, 1H), 4.09 (br dd,  $J=11.1, 4.1$ Hz, 1H), 3.77 (br t,  $J=6.8$ Hz, 2H), 3.27 (m,

5H), 1.43 (dd,  $J=6.7, 2.1\text{Hz}$ , 6H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 579.1 ( $M+H^+$ ).

[0703] 化合物72: (28.8mg, 0.05mmol, 10%收率, 98%纯度, 99%ee, OR: +97.1). <sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.01 (s, 1H), 7.73 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.45 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.20-7.29 (m, 3H), 5.08 (dd,  $J=11.2, 4.2\text{Hz}$ , 1H), 4.79 (spt,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H), 4.53 (t,  $J=11.3\text{Hz}$ , 1H), 4.08 (br dd,  $J=11.2, 4.1\text{Hz}$ , 1H), 3.77 (br t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 3.26-3.29 (m, 5H), 1.43 (dd,  $J=6.7, 2.0\text{Hz}$ , 6H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 579.1 ( $M+H^+$ ).

[0704] (S)-3-(4-氯苯基)-N'-((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物73)和(R)-3-(4-氯苯基)-N'-((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物74)的合成



[0706] 3-(4-氯苯基)-N-((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-硫代亚氨基甲酸甲酯(73.1)的合成

[0707] 将((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)二硫代亚氨基碳酸二甲酯(1.17g, 4.4mmol, I13)和3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑(1.1g, 4.4mmol, 21.0)的吡啶(6mL)溶液在120℃下回流18小时。在完成时,将反应混合物浓缩至干。将残余物通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至50/50, v/v)洗脱来进行纯化,得到呈黄色油状物的预期产物(0.64g, 1.4mmol, 31%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 475.1 ( $M+H^+$ ).

[0708] 化合物73和74的合成

[0709] 将2-氨基乙烷-1-磺酰胺盐酸盐(0.54g, 3.35mmol, 2.5当量)添加到(Z)-3-(4-氯苯基)-N-((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-硫代亚氨基甲酸甲酯(0.64g, 1.3mmol, 73.1)和三乙胺(0.65mL, 4.7mmol, 3.5当量)在甲醇(2mL)的搅拌溶液中。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂。将残余物用甲醇/二氯甲烷混合物(0/100至10/90, v/v)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分呈白色固体的两种对映体。

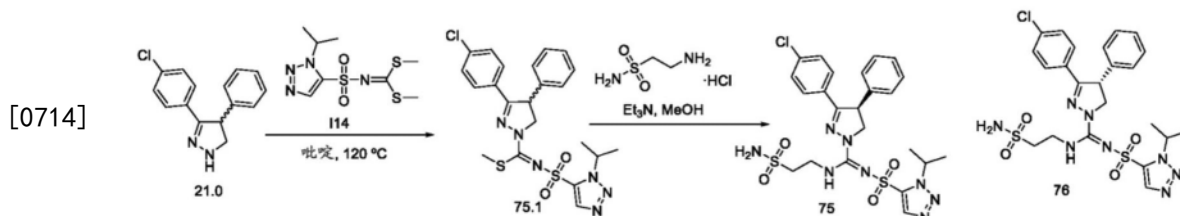
[0710] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-MeOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[0711] 化合物73: (27.6mg, 0.05mmol, 4%收率, 97%纯度, 99%ee, OR: -50.7). <sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.30 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.76 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.47 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.22-7.30 (m, 3H), 7.03 (s, 2H), 5.13 (dd,  $J=11.2, 4.3\text{Hz}$ , 1H), 4.57 (t,  $J=11.2\text{Hz}$ , 1H), 4.09-4.20 (m, 4H), 3.76 (q,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H), 3.25-3.31 (m, 2H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 551.0 ( $M+H^+$ ).

[0712] 化合物74: (32.4mg, 0.06mmol, 4%收率, 94%纯度, 99%ee, OR: +94.6). <sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.30 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.76 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.47 (d,  $J=$

8.5Hz, 2H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.23-7.29 (m, 3H), 7.03 (s, 2H), 5.13 (dd,  $J=11.2, 4.4$ Hz, 1H), 4.57 (t,  $J=11.2$ Hz, 1H), 4.10-4.18 (m, 4H), 3.76 (q,  $J=6.3$ Hz, 2H), 3.30 (br s, 2H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 551.0 ( $M+H^+$ ).

[0713] (S)-3-(4-氯苯基)-N'-((1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-氨基磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物75)和(R)-3-(4-氯苯基)-N'-((1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-氨基磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物76)的合成



[0715] 3-(4-氯苯基)-N-((1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-硫代亚氨基甲酸甲酯(75.1)的合成:

[0716] 将((1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)磺酰基)二硫代亚氨基碳酸二甲酯(0.29g, 0.98mmol, I14)和3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑(0.25g, 0.098mmol, 21.0)的吡啶(3mL)溶液在120℃下回流18小时。在完成时,将反应混合物浓缩至干,并将残余物通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至50/50, v/v)洗脱来进行纯化,得到呈黄色油状物的预期产物(0.1g, 0.19mmol, 20%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 503.1 ( $M+H^+$ )。

[0717] 化合物75和76的合成

[0718] 将2-氨基乙烷-1-磺酰胺盐酸盐(78mg, 0.5mmol, 2.5当量)添加到3-(4-氯苯基)-N-((1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-硫代亚氨基甲酸甲酯(98mg, 0.2mmol, 75.1)和三乙胺(0.1mL, 0.7mmol, 3.5当量)在甲醇(2mL)的搅拌溶液中。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂。将残余物用甲醇/二氯甲烷混合物(0/100至10/90, v/v)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到淡黄色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分呈淡黄白色固体的两种对映体。

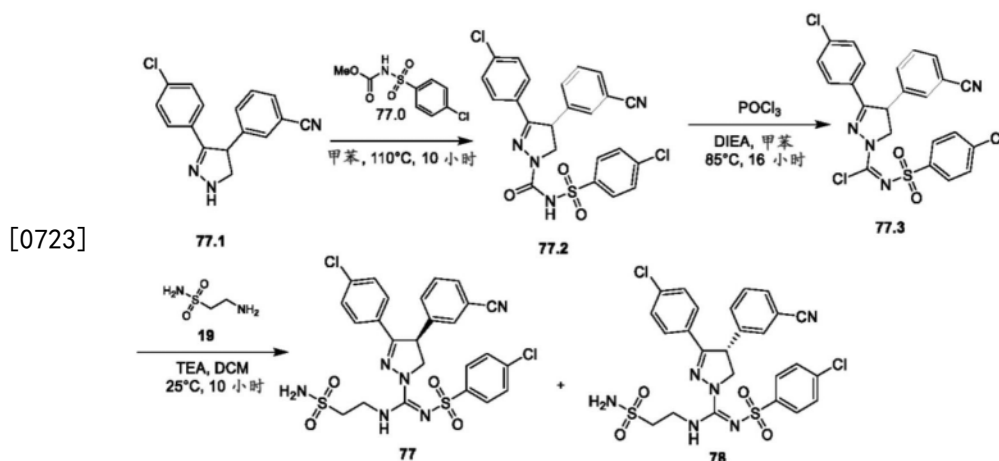
[0719] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3mL/min的CO<sub>2</sub>(40%)-MeOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[0720] 化合物75: (7.4mg, 0.013mmol, 6%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: -60.9). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$ 8.30 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (br d,  $J=8.3$ Hz, 2H), 7.46 (d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.21-7.29 (m, 3H), 7.05 (s, 2H), 5.21 (dt,  $J=13.2, 6.5$ Hz, 1H), 5.13 (br dd,  $J=11.3, 3.6$ Hz, 1H), 4.54 (br t,  $J=11.2$ Hz, 1H), 4.03 (br dd,  $J=11.0, 4.1$ Hz, 1H), 3.74 (br s, 2H), 3.26 (br s, 2H), 1.52 (br d,  $J=6.6$ Hz, 6H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 579.1 ( $M+H^+$ )。

[0721] 化合物76: (9.7mg, 0.017mmol, 9%收率, 98%纯度, 99% ee, OR: +73.3). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$ 8.31 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (d,  $J=8.5$ Hz, 2H), 7.46 (d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.05 (s, 2H), 5.21 (dt,  $J=13.3, 6.6$ Hz, 1H), 5.14 (br dd,  $J=11.1, 4.3$ Hz, 1H), 4.54 (t,  $J=11.2$ Hz, 1H), 4.03 (br dd,  $J=10.9,$

4.2Hz, 1H), 3.74 (br d,  $J=5.4$ Hz, 2H), 3.28 (br s, 2H), 1.52 (br d,  $J=6.5$ Hz, 6H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 579.1 (M+H<sup>+</sup>).

[0722] (S,Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-(3-氰基苯基)-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物77)和(R,Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-(3-氰基苯基)-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物78)的合成



[0724] 77.2的合成

[0725] 在室温下,向77.1 (300mg, 1.06mmol, 1当量)在甲苯(3mL)的溶液中添加77.0 (265.85mg, 1.06mmol, CAS#34543-04-9)。在110°C下搅拌10小时后,将反应混合物减压浓缩。将残余物用甲基叔丁基醚(10mL)研磨,得到呈白色固体的77.2 (500mg, 901.14 $\mu$ mol, 85%)。LCMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  499.0 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR: 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>  $\delta$ ppm 3.73 (dd,  $J=11.38$ , 5.07Hz, 1H), 4.28 (t,  $J=11.50$ Hz, 1H), 5.08 (dd,  $J=11.50$ , 4.95Hz, 1H), 7.40-7.54 (m, 4H), 7.67-7.82 (m, 6H), 7.94-8.06 (m, 2H), 11.18-11.94 (m, 1H)

[0726] 77.3的合成

[0727] 在室温下,向77.2 (300mg, 600.76 $\mu$ mol, 1当量)在甲苯(4mL)的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(116.47mg, 901.14 $\mu$ mol, 156.96 $\mu$ L, 1.5当量)和磷酰氯(72.58 $\mu$ L, 780.99 $\mu$ mol, 1.3当量)。在85°C下搅拌16小时后,将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物用甲基叔丁基醚(10mL)研磨,得到呈黄色固体的77.3 (220mg, 361.13 $\mu$ mol, 60%)。LCMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  519.0 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR: 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>  $\delta$ ppm 4.00 (dd,  $J=12.53$ , 5.56Hz, 1H), 4.65 (br t,  $J=11.92$ Hz, 1H), 5.36 (dd,  $J=11.25$ , 5.75Hz, 1H), 7.46-7.55 (m, 3H), 7.59-7.77 (m, 6H), 7.90-7.94 (m, 2H), 11.62 (br d,  $J=4.16$ Hz, 1H)。

[0728] 化合物77和78的合成

[0729] 在室温下,向77.3 (220mg, 424.86 $\mu$ mol, 1当量)在二氯甲烷(3mL)的溶液中添加三乙胺(236.54 $\mu$ L, 1.70mmol, 4当量)和2-氨基乙磺酰胺(79.13mg, 637.29 $\mu$ mol, 1.5当量)。在室温下搅拌12小时后,将反应混合物减压浓缩。将残余物用甲基叔丁基醚(10mL)研磨,得到呈白色固体的外消旋物(220mg, 363.33 $\mu$ mol, 86%)。LCMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  605.1 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR: 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>  $\delta$ ppm 3.28 (br t,  $J=6.60$ Hz, 2H), 3.67-3.80 (m, 2H), 3.99-4.11 (m, 1H), 4.54 (t,  $J=11.19$ Hz, 1H), 5.19 (dd,  $J=11.19$ , 4.34Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 7.03 (s, 2H), 7.41-7.61 (m, 6H), 7.69-7.88 (m, 6H), 8.21 (br t,  $J=5.01$ Hz, 1H) 将外消旋物(200mg, 330.30 $\mu$

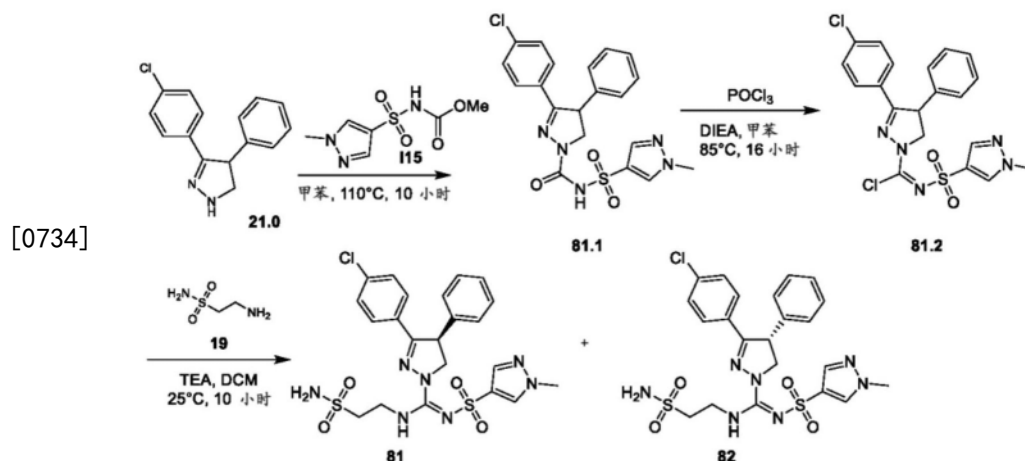
mol, 1当量)通过SFC分离来进行分离,得到呈白色固体的化合物77(40mg, 65.53 $\mu$ mol, 20%)和化合物78(34mg, 56.15 $\mu$ mol, 17%)。

[0730] SFC方法柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm\*30mm, 10 $\mu$ m);流动相A:CO<sub>2</sub>;流动相B:IPA(0.1% IPAm, v/v);B%:55%,运行时间:10分钟。

[0731] 化合物77:<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 3.24-3.31(m, 2H), 3.66-3.80(m, 2H), 4.07(dd, J=11.27, 4.23Hz, 1H), 4.54(t, J=11.32Hz, 1H), 5.14-5.24(m, 1H), 7.04(br s, 2H), 7.47(d, J=8.70Hz, 2H), 7.51-7.58(m, 4H), 7.69-7.77(m, 3H), 7.79-7.87(m, 3H), 8.22(br s, 1H);LCMS(ESI+):m/z 605(M+H)<sup>+</sup>OR:-143.00。

[0732] 化合物78:<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 3.29(s, 2H), 3.74(br d, J=4.28Hz, 2H), 4.07(br dd, J=11.31, 4.22Hz, 1H), 4.54(t, J=11.25Hz, 1H), 5.19(dd, J=11.13, 4.40Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 7.44-7.57(m, 6H), 7.70-7.86(m, 6H), 8.15-8.26(m, 1H);LCMS(ESI+):m/z604.90(M+H)<sup>+</sup>;OR:141.40。

[0733] (S,Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物81)和(R,Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物82)的合成



[0735] 81.1的合成

[0736] 在室温下,向21.0(157mg, 716.18 $\mu$ mol, 1当量)在甲苯(2mL)的溶液中添加I15(183.87mg, 716.18 $\mu$ mol, 1当量)。在110 $^{\circ}$ C下搅拌10小时后,将混合物减压浓缩。将残余物用甲基叔丁基醚(5mL)研磨,得到呈白色固体的81.1(127mg, 257.49 $\mu$ mol, 36%)。LCMS(ESI+):m/z 443.9(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR:400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> $\delta$ ppm 3.71(dd, J=11.21, 4.77Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 4.30(t, J=11.38Hz, 1H), 4.98(dd, J=11.38, 4.71Hz, 1H), 7.16-7.25(m, 3H), 7.30(br d, J=7.51Hz, 2H), 7.42(d, J=8.58Hz, 2H), 7.78-7.87(m, 3H), 8.41(s, 1H), 11.32(s, 1H)。

[0737] 81.2的合成

[0738] 在室温下,向81.1(157mg, 353.68 $\mu$ mol, 1当量)在甲苯(4mL)的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(92.40 $\mu$ L, 530.52 $\mu$ mol, 92.40 $\mu$ L, 1.5当量)和磷酰氯(42.73 $\mu$ L, 459.78 $\mu$ mol, 1.3当量)。在85 $^{\circ}$ C下搅拌16小时后,将混合物减压浓缩。将残余物用甲基叔丁基醚(10mL)研磨,得到呈黄色固体的81.2(400mg, 809.16 $\mu$ mol, 77%),其不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI+):m/z 461.9(M+H)<sup>+</sup>。

[0739] 81和82的合成:

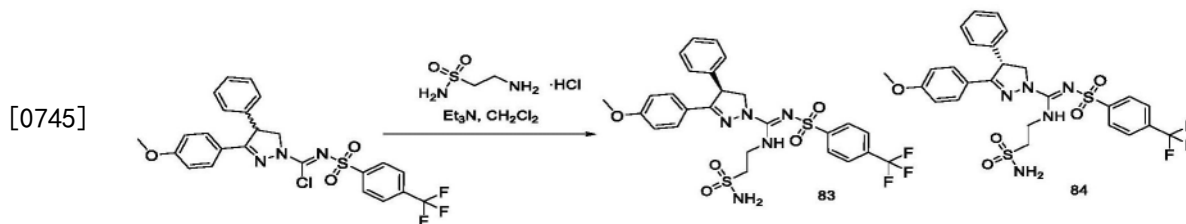
[0740] 在室温下,向81.2(157mg,339.57 $\mu$ mol,1当量)在二氯甲烷(5mL)的溶液中添加三乙胺(236.32 $\mu$ L,1.70mmol,5当量)和2-氨基乙磺酰胺(63.24mg,393.72 $\mu$ mol,1.16当量)。在室温下搅拌12小时后,将混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶柱使用石油醚和乙酸乙酯(1/1,v/v)来进行纯化,得到呈白色固体的对映体混合物(60mg,109.08 $\mu$ mol,32%)。LCMS(ESI<sup>+</sup>):m/z 550.0(M+H)<sup>+</sup>.<sup>1</sup>H NMR:400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>δppm 3.17(s,3H),3.30(br s,1H),3.80(br s,1H),3.82(s,3H),4.01-4.19(m,2H),4.53(t,J=11.25Hz,1H),5.08(dd,J=11.13,4.28Hz,1H),7.19-7.37(m,6H),7.45(d,J=8.56Hz,2H),7.69(s,1H),7.74(d,J=8.56Hz,2H),8.12(s,1H)。将对映体(130mg,236.34 $\mu$ mol,1当量)通过SFC分离,得到呈两种白色固体的化合物81(15mg,27.27 $\mu$ mol,12%)和化合物82(15mg,27.27 $\mu$ mol,12%)。

[0741] SFC方法柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm\*30mm,10 $\mu$ m);流动相A:CO<sub>2</sub>;流动相B:IPA(0.1%IPAm,v/v);B%:55%,运行时间:10分钟。

[0742] 化合物81:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 3.30(br s,2H),3.72-3.87(m,5H),4.13(br dd,J=10.76,4.03Hz,1H),4.54(br t,J=11.25Hz,1H),5.09(dd,J=11.31,4.34Hz,1H),7.05(s,2H),7.21-7.29(m,3H),7.32(br d,J=7.34Hz,2H),7.46(d,J=8.56Hz,2H),7.69(s,1H),7.75(d,J=8.56Hz,2H),8.04(br s,1H),8.13(s,1H)LCMS(ESI<sup>+</sup>):m/z 550.0(M+H)<sup>+</sup>OR:-111.80。

[0743] 化合物82:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 3.29(s,2H),3.72-3.90(m,5H),4.05-4.19(m,1H),4.54(t,J=11.25Hz,1H),5.08(dd,J=11.25,4.40Hz,1H),7.05(s,2H),7.21-7.29(m,3H),7.30-7.37(m,2H),7.43-7.49(m,2H),7.69(s,1H),7.72-7.80(m,2H),8.03(br t,J=5.07Hz,1H),8.13(s,1H)。LCMS(ESI<sup>+</sup>):m/z 550.0(M+H)<sup>+</sup>OR:118.20。

[0744] (S,E)-3-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-N-(2-氨基磺酰基乙基)-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物83)和(S,E)-3-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-N-(2-氨基磺酰基乙基)-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物84)的合成



[0746] 向(S)-2-氨基丙酰胺盐酸盐(0.085g,0.53mmol,1.1当量)和三乙胺(0.2mL,1.4mmol,3当量)在二氯甲烷(5mL)的溶液中添加(Z)-3-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-N-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(0.25mg,0.5mmol,1当量)。在室温下搅拌18小时后,将反应物用二氯甲烷(20mL)稀释并用2N HCl(15mL)洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法用甲醇/二氯甲烷混合物(0/100至10/90)洗脱来进行纯化,得到呈无色油状物的预期化合物。该外消旋化合物进一步进行SFC分离对映体

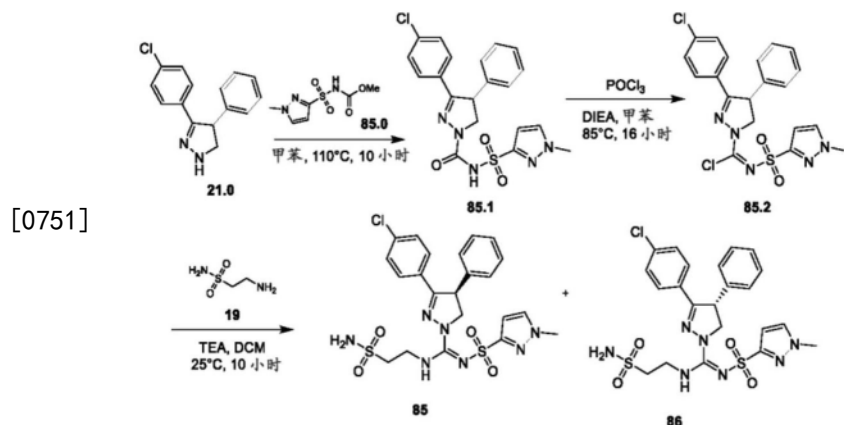
[0747] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D.5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-

iPrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[0748] 化合物83: (103.5mg, 0.17mmol, 36%收率, 99%纯度, 99%ee)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.18 (br d, J=6.1Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.84 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 3H), 7.03 (br s, 2H), 6.92 (d, J=8.9Hz, 2H), 5.06 (dd, J=4.1, 10.9Hz, 1H), 4.49 (t, J=11.1Hz, 1H), 4.02 (dd, J=4.0, 11.2Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (br s, 2H), 3.29 (br d, J=7.2Hz, 2H)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 610.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0749] 化合物84: (103.3mg, 0.17mmol, 36%收率, 99%纯度, 99%ee)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.16 (br s, 1H), 8.02 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.83 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.64 (br d, J=8.7Hz, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 3H), 7.02 (br s, 2H), 6.91 (d, J=8.9Hz, 2H), 5.05 (dd, J=4.0, 11.0Hz, 1H), 4.48 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.01 (dd, J=4.0, 11.2Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (br s, 2H), 3.3 (m, 3H)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 610.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0750] (S,Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物85)和(R,Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物86)的合成



[0752] 85.1的合成

[0753] 在室温下,向21.0 (365mg, 1.67mmol, 1当量)在甲苯(3mL)的溶液中添加((1-甲基-1H-吡唑-3-基)磺酰基)氨基甲酸甲酯(427.46mg, 1.67mmol, 1当量)。在110℃下搅拌10小时后,将混合物减压浓缩。将残余物用甲基叔丁基醚(5mL)研磨,得到呈白色固体的85.1 (300mg, 608.24μmol, 37%)。LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 443.9 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR: 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> δppm 3.69 (dd, J=11.37, 4.65Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.27 (t, J=11.37Hz, 1H), 4.98 (dd, J=11.43, 4.71Hz, 1H), 6.71-6.81 (m, 1H), 7.16-7.26 (m, 2H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.42 (d, J=8.68Hz, 2H), 7.84 (d, J=8.68Hz, 2H), 7.87-7.91 (m, 1H), 11.54 (br s, 1H), 12.09 (br s, 1H)。

[0754] 85.2的合成

[0755] 在室温下,向85.1 (300mg, 675.82μmol, 1当量)在甲苯(7mL)的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(176.57μL, 1.01mmol, 1.5当量)和磷酰氯(134.71mg, 878.56μmol, 81.64μL, 1.3当量)。在85℃下搅拌16小时后,将混合物减压浓缩。将残余物用甲基叔丁基醚(10mL)研磨,得到呈黄色固体的85.2 (300mg, 551.53μmol, 82%),其不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 461.9 (M+H)<sup>+</sup>。

[0756] 化合物85和86的合成

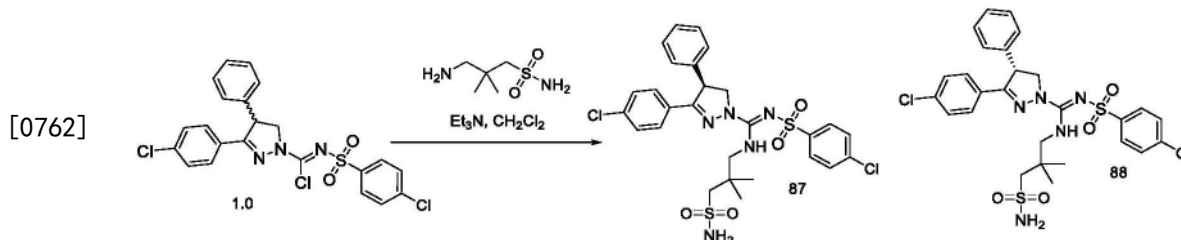
[0757] 在室温下,向85.2(300mg,648.86 $\mu$ mol,1当量)在二氯甲烷(3mL)的溶液中添加三乙胺(451.56 $\mu$ L,3.24mmol,5当量)和2-氨基乙磺酰胺(80.56mg,648.86 $\mu$ mol,1当量)。在室温下搅拌12小时后,将混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶柱使用石油醚和乙酸乙酯(1/1, v/v)来进行纯化,得到呈白色固体的外消旋物(30mg,51.81 $\mu$ mol,8%)。LCMS (ESI<sup>+</sup>):m/z 550.0 (M+H)<sup>+</sup>。将外消旋物(30mg,51.81 $\mu$ mol,8%)通过SFC分离,得到呈白色固体的化合物85(5mg,9.09 $\mu$ mol,1.40%)和化合物86(7mg,12.73 $\mu$ mol,2%)。

[0758] SFC方法:柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm\*30mm,10 $\mu$ m);流动相A:CO<sub>2</sub>;流动相B:IPA (0.1% IPAm, v/v);B%:55%,运行时间:10分钟。

[0759] 化合物85:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 3.26-3.31(m,2H),3.74-3.88(m,5H),4.13(br dd,J=10.57,3.81Hz,1H),4.54(br t,J=11.32Hz,1H),5.09(dd,J=11.19,4.32Hz,1H),6.51(d,J=2.25Hz,1H),7.02(s,2H),7.21-7.37(m,5H),7.46(d,J=8.63Hz,2H),7.69-7.81(m,3H),8.15(br s,1H);LCMS(ESI<sup>+</sup>):m/z 550.0(M+H)<sup>+</sup>。

[0760] 化合物86:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 3.27(br s,2H),3.81(s,5H),4.00-4.18(m,1H),4.49(br t,J=11.01Hz,1H),5.04(br dd,J=10.57,3.69Hz,1H),6.49(d,J=2.13Hz,1H),7.20-7.35(m,6H),7.45(d,J=8.63Hz,2H),7.69-7.76(m,3H);LCMS(ESI<sup>+</sup>):m/z 550.0(M+H)<sup>+</sup>。

[0761] (S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-(2,2-二甲基-3-氨磺酰基丙基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物87)和(R,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-(2,2-二甲基-3-氨磺酰基丙基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物88)的合成



[0763] 化合物87和88的合成:

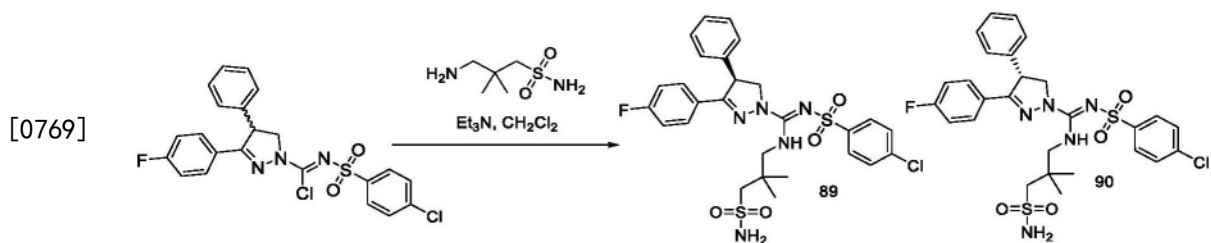
[0764] 向3-氨基-2,2-二甲基丙烷-1-磺酰胺(126mg,0.76mmol,1.5当量)和三乙胺(0.21mL,1.5mmol,3.0当量)在二氯甲烷(3mL)的溶液中添加(E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-磺酰亚胺基氯(250mg,0.51mmol,1.0)。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂。将残余物通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至50/50, v/v)洗脱来进行纯化,得到无色油状物,使其进一步经受SFC分离条件,得到呈白色固体的以下对映体:化合物87(85.4mg,0.14mmol,27%收率,99%纯度,99%ee, OR; -84.9)和化合物88(80.6mg,0.13mmol,26%收率,99%纯度,99%ee, OR; +77.1)。

[0765] SFC方法:SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D.5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-EtOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[0766] 化合物87:  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  7.85 (br s, 1H), 7.80 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.73 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.56 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.45 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.22-7.29 (m, 3H), 6.98 (s, 2H), 5.10 (dd,  $J=11.1, 4.1\text{Hz}$ , 1H), 4.57 (t,  $J=11.2\text{Hz}$ , 1H), 4.08 (br dd,  $J=11.0, 3.8\text{Hz}$ , 1H), 3.37 (br s, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.03 (s, 2H), 1.01 (s, 6H) ppm. LC-MS (ESI+): 622.0 (M+H+).

[0767] 化合物88:  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  7.85 (br s, 1H), 7.80 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.73 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.56 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.45 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.21-7.29 (m, 3H), 6.98 (s, 2H), 5.10 (dd,  $J=11.1, 4.1\text{Hz}$ , 1H), 4.57 (t,  $J=11.2\text{Hz}$ , 1H), 4.08 (br dd,  $J=11.1, 3.8\text{Hz}$ , 1H), 3.43 (br s, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.03 (s, 2H), 1.01 (s, 6H) ppm. LC-MS (ESI+): 622.0 (M+H+).

[0768] (S,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-(2,2-二甲基-3-氨磺酰基丙基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物89)和(R,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-(2,2-二甲基-3-氨磺酰基丙基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物90)的合成



[0770] 化合物89和90的合成

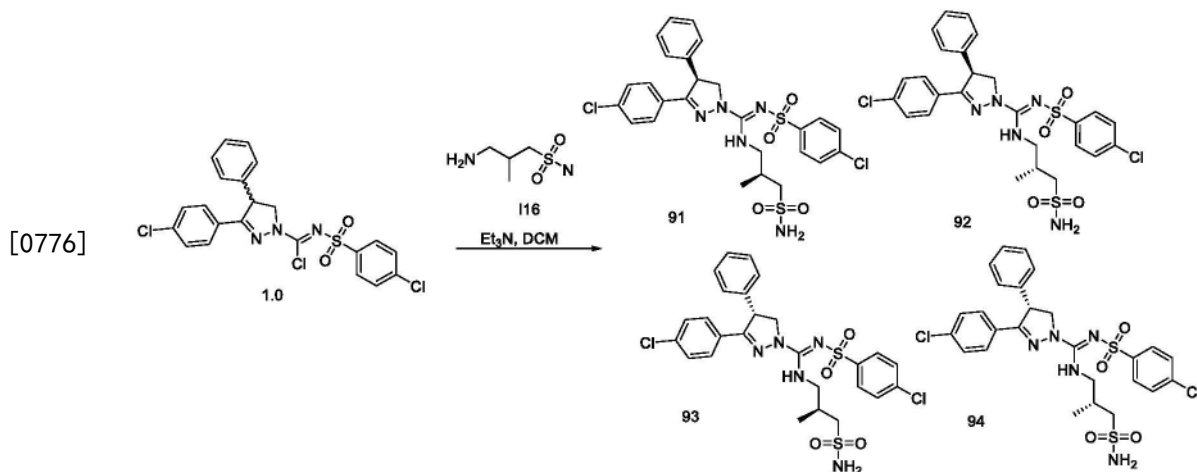
[0771] 向3-氨基-2,2-二甲基丙烷-1-磺酰胺(121mg, 0.72mmol, 1.5当量)和三乙胺(0.2mL, 1.5mmol, 3.0当量)在二氯甲烷(3mL)的溶液中添加4-氯-N-{氯-[3-(4-氟-苯基)-4-苯基-4,5-二氢-吡唑-1-基]-亚甲基}-苯磺酰胺(230mg, 0.48mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂。将残余物通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至60/40, v/v)洗脱来进行纯化,得到无色油状物,使其进一步经受SFC分离条件,得到呈白色固体的以下2种不同的对映体:化合物89(71.5mg, 0.12mmol, 25%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: -130.5)和化合物90(73.4mg, 0.12mol, 25%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: +98.5)。

[0772] SFC方法: SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1) 150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu\text{m}$ 粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-MeOH+0.1%二乙胺在35 $^{\circ}\text{C}$ 、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[0773] 化合物89:  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  7.74-7.88 (m, 5H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.20-7.29 (m, 5H), 6.98 (s, 2H), 5.10 (br dd,  $J=11.0, 4.1\text{Hz}$ , 1H), 4.56 (br t,  $J=11.1\text{Hz}$ , 1H), 4.08 (br dd,  $J=11.0, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 3.30 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 1.01 (s, 6H) ppm. LC-MS (ESI+): 606.1 (M+H+).

[0774] 化合物90:  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  7.74-7.85 (m, 5H), 7.56 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.19-7.29 (m, 5H), 6.98 (br s, 2H), 5.10 (br dd,  $J=11.2, 4.1\text{Hz}$ , 1H), 4.56 (t,  $J=11.1\text{Hz}$ , 1H), 4.07 (br dd,  $J=10.9, 3.6\text{Hz}$ , 1H), 3.30 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 1.01 (s, 6H) ppm. LC-MS (ESI+): 606.1 (M+H+).

[0775] (S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-((S)-2-甲基-3-氨磺酰基丙基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物91)、(S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-((R)-2-甲基-3-氨磺酰基丙基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物92)、(R,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-((S)-2-甲基-3-氨磺酰基丙基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物93)和(R,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-((R)-2-甲基-3-氨磺酰基丙基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物94)的合成



[0777] 化合物91-94的合成

[0778] 向3-氨基-2-甲基丙烷-1-磺酰胺(185mg, 1.22mmol, 2.0当量, I16)和三乙胺(0.26mL, 1.83mmol, 3.0当量)在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中添加(Z)-3-(4-氯苯基)-N-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(300mg, 0.61mmol, 1.0)。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂。将残余物用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至60/40)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分呈白色固体的四种非对映体:化合物91(9.7mg, 0.016mmol, %收率, 99%纯度, 99%ee, OR: -50.9)、化合物92(8.1mg, 0.013mmol, %收率, 99%纯度, 99%ee, OR: -59.2)、化合物93(8.3mg, 0.013mmol, %收率, 99%纯度, 99%ee, OR: +29.0)和化合物94(12.3mg, 0.020mmol, %收率, 98%纯度, 99%ee, OR: +41.7)。

[0779] SFC方法: SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-<sup>i</sup>PrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。未确定绝对立体化学。带有(-)OR的非对映体被任意指定为S异构体。

[0780] 化合物91: <sup>1</sup>H NMR (MeOD-d<sub>4</sub>, 400MHz)  $\delta$  7.85 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.17-7.37 (m, 7H), 4.94 (dd, J=11.3, 4.7Hz, 1H), 4.54 (t, J=11.3Hz, 1H), 4.10 (dd, J=11.3, 4.7Hz, 1H), 3.41-3.60 (m, 2H), 3.23 (dd, J=14.3, 5.0Hz, 1H), 2.98 (dd, J=14.3, 7.4Hz, 1H), 2.37-2.52 (m, 1H), 1.10 (d, J=6.9Hz, 3H) ppm. LC-MS (ESI+): 608.0 (M+H)。

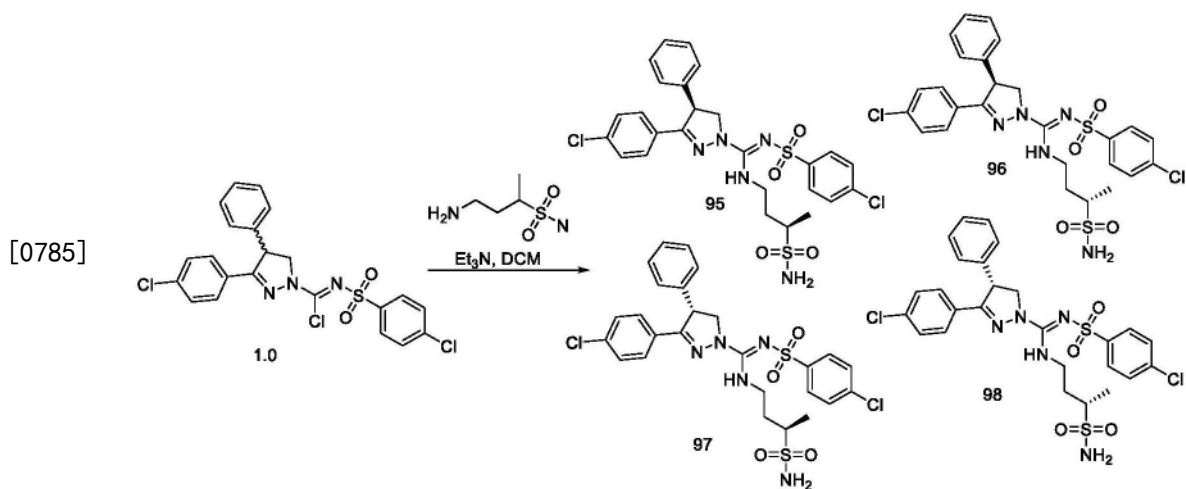
[0781] 化合物92: <sup>1</sup>H NMR (MeOD-d<sub>4</sub>, 400MHz)  $\delta$  7.85 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.17-7.37 (m, 7H), 4.94 (dd, J=11.2, 4.6Hz, 1H), 4.55 (t, J=11.3Hz, 1H), 4.09 (dd, J=11.2, 4.6Hz, 1H), 3.50 (br d, J=6.1Hz, 2H), 3.23 (dd, J=14.3,

4.9Hz, 1H), 2.97 (dd,  $J=14.3, 7.3$ Hz, 1H), 2.38-2.51 (m, 1H), 1.11 (d,  $J=6.8$ Hz, 3H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 608.0 (M+H<sup>+</sup>).

[0782] 化合物93: <sup>1</sup>H NMR (MeOD- $d_4$ , 400MHz)  $\delta$  7.85 (d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 7.69 (d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 7.48 (d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 7.17-7.37 (m, 7H), 4.94 (dd,  $J=11.2, 4.7$ Hz, 1H), 4.54 (t,  $J=11.3$ Hz, 1H), 4.10 (dd,  $J=11.3, 4.7$ Hz, 1H), 3.41-3.59 (m, 2H), 3.23 (dd,  $J=14.3, 4.9$ Hz, 1H), 2.98 (dd,  $J=14.3, 7.4$ Hz, 1H), 2.37-2.51 (m, 1H), 1.10 (d,  $J=6.9$ Hz, 3H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 608.0 (M+H<sup>+</sup>).

[0783] 化合物94: <sup>1</sup>H NMR (MeOD- $d_4$ , 400MHz)  $\delta$  7.85 (d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 7.70 (d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 7.48 (d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 7.16-7.38 (m, 7H), 4.94 (dd,  $J=11.2, 4.6$ Hz, 1H), 4.55 (t,  $J=11.3$ Hz, 1H), 4.08 (dd,  $J=11.3, 4.6$ Hz, 1H), 3.50 (br d,  $J=6.2$ Hz, 2H), 3.23 (dd,  $J=14.3, 4.9$ Hz, 1H), 2.97 (dd,  $J=14.3, 7.4$ Hz, 1H), 2.45 (br dd,  $J=12.2, 6.7$ Hz, 1H), 1.10 (d,  $J=6.8$ Hz, 3H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 608.0 (M+H<sup>+</sup>).

[0784] (S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((R)-3-氨磺酰基丁基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物95)、(S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((S)-3-氨磺酰基丁基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物96)、(R,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((R)-3-氨磺酰基丁基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物97)和(R,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((S)-3-氨磺酰基丁基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物98)的合成



[0786] 化合物95-98的合成

[0787] 向4-氨基丁烷-2-磺酰胺(185mg, 1.22mmol, 2.0当量)和三乙胺(0.26mL, 1.83mmol, 3.0当量)在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中添加(Z)-3-(4-氯苯基)-N-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(300mg, 0.61mmol, 1.0)。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂。将残余物用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至60/40)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分呈白色固体的四种非对映体:化合物95(14.2mg, 0.023mmol, 4%收率, 99%纯度, 99%ee, OR: -33.9)、化合物96(11.7mg, 0.019mmol, 3%收率, 99%纯度, 99%ee, OR: -59.1)、化合物97(6.0mg, 0.010mmol, 2%收率, 99%纯度, 99%ee, OR: +19.1)和化合物98(12.6mg, 0.021mmol, 4%收率, 99%纯度, 99%ee, OR: +78.1)。

[0788] SFC方法: SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-3)150mm长x 4.6mm I.D.5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%) - <sup>1</sup>PrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。未确定绝对立体化学。带有(-)OR的非对映体被任意指定为S异构体。

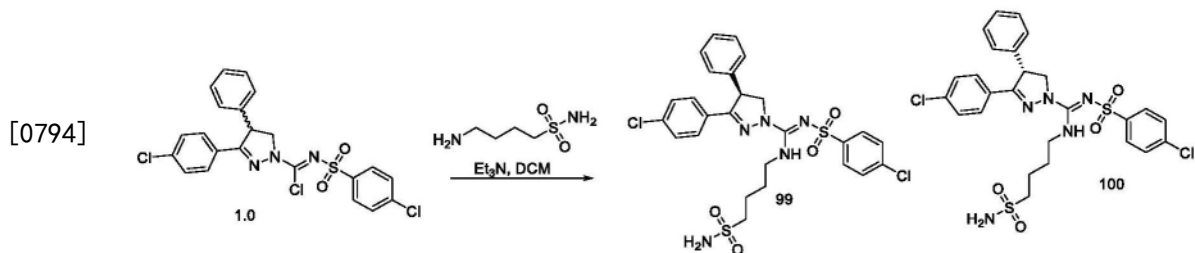
[0789] 化合物95: <sup>1</sup>H NMR (MeOD-d<sub>4</sub>, 400MHz)  $\delta$ 7.85 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.14-7.37 (m, 7H), 4.93 (dd, J=11.2, 4.6Hz, 1H), 4.53 (t, J=11.3Hz, 1H), 4.08 (dd, J=11.5, 5.0Hz, 1H), 3.62 (br t, J=7.1Hz, 2H), 2.97-3.10 (m, 1H), 2.22-2.34 (m, 1H), 1.79 (dq, J=14.3, 7.1Hz, 1H), 1.31 (d, J=6.8Hz, 3H) ppm. LC-MS (ESI+): 608.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0790] 化合物96 <sup>1</sup>H NMR (MeOD-d<sub>4</sub>, 400MHz)  $\delta$ 7.85 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.17-7.35 (m, 7H), 4.93 (dd, J=11.2, 4.6Hz, 1H), 4.54 (t, J=11.3Hz, 1H), 4.07 (dd, J=11.3, 4.6Hz, 1H), 3.50-3.72 (m, 2H), 2.98-3.10 (m, 1H), 2.21-2.36 (m, 1H), 1.73-1.86 (m, 1H), 1.32 (d, J=6.8Hz, 3H) ppm. LC-MS (ESI+): 608.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0791] 化合物97: <sup>1</sup>H NMR (MeOD-d<sub>4</sub>, 400MHz)  $\delta$ 7.82-7.88 (m, 2H), 7.70 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.48 (dd, J=8.7, 2.0Hz, 2H), 7.16-7.36 (m, 7H), 4.90-4.97 (m, 1H), 4.54 (td, J=11.3, 6.0Hz, 1H), 4.04-4.12 (m, 1H), 3.52-3.70 (m, 2H), 2.98-3.09 (m, 1H), 2.22-2.34 (m, 1H), 1.74-1.85 (m, 1H), 1.32 (d, J=6.8Hz, 3H) ppm. LC-MS (ESI+): 608.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0792] 化合物98: <sup>1</sup>H NMR (MeOD-d<sub>4</sub>, 400MHz)  $\delta$ 7.85 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.18-7.35 (m, 7H), 4.93 (dd, J=11.2, 4.6Hz, 1H), 4.54 (t, J=11.3Hz, 1H), 4.07 (dd, J=11.3, 4.6Hz, 1H), 3.52-3.73 (m, 2H), 2.98-3.09 (m, 1H), 2.24-2.35 (m, 1H), 1.74-1.86 (m, 1H), 1.32 (d, J=6.9Hz, 3H) ppm. LC-MS (ESI+): 608.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0793] (S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-(4-氨磺酰基丁基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物99)和(S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-(4-氨磺酰基丁基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物100)的合成



[0795] 化合物99和100的合成

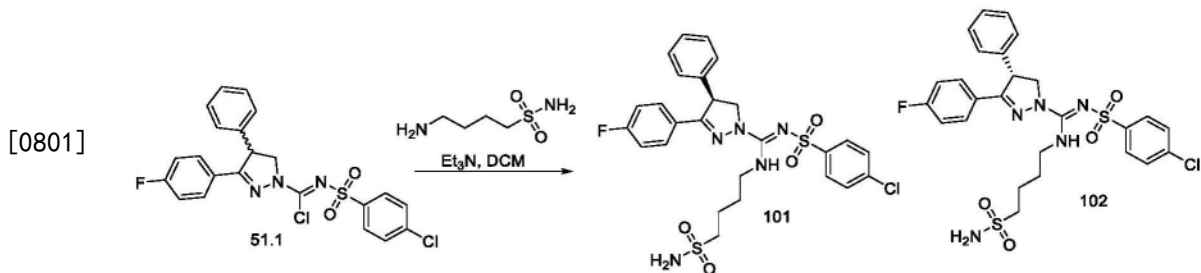
[0796] 向4-氨基丁烷-1-磺酰胺(85mg, 0.56mmol, 1.1当量)和三乙胺(0.21mL, 1.5mmol, 3.0当量)在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中添加(Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(250mg, 0.51mmol, 1.0)。在室温下搅拌18小时后,将用二氯甲烷(15mL)稀释并用氯化铵(20mL)和水(20mL)洗涤。将有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法用甲醇/二氯甲烷混合物(0/100至10/90, v/v)洗脱来进行纯化,得到无色油状物,使其进一步经受SFC分离条件:化合物99(13.6mg, 0.022mmol, 5%收率, 98%纯度, 99% ee, OR: -60.7)和化合物100(13.4mg, 0.022mmol, 5%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: +60.1)。

[0797] SFC方法:SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D.5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-<sup>i</sup>PrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[0798] 化合物99:(13.6mg,0.022mmol,5%收率,98%纯度,99%ee,OR:-60.7)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>,400MHz)  $\delta$ 7.80-7.90(m,2H),7.53(br d,J=5.7Hz,2H),7.42(br d,J=4.9Hz,2H),7.33(br d,J=4.6Hz,5H),7.13(br s,2H),6.98-7.09(m,1H),4.76(br s,2H),4.62-4.71(m,1H),4.49-4.61(m,1H),4.01-4.18(m,1H),3.63-3.79(m,2H),3.18(br d,J=7.1Hz,2H),2.02(br d,J=5.3Hz,2H),1.83-1.94(m,2H) ppm.LC-MS (ESI<sup>+</sup>):608.0 (M+H<sup>+</sup>);HPLC RT:3.867min(方法;VILLA)。

[0799] 化合物100:(13.4mg,0.022mmol,5%收率,99%纯度,99%ee,OR:+60.1)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>,400MHz)  $\delta$ 7.81-7.89(m,2H),7.51(br d,J=5.0Hz,2H),7.37-7.44(m,2H),7.27-7.36(m,5H),7.12(br s,2H),7.05(br dd,J=2.7,1.1Hz,1H),4.75(br d,J=2.1Hz,2H),4.61-4.71(m,1H),4.49-4.59(m,1H),4.05-4.17(m,1H),3.71(br d,J=4.3Hz,2H),3.12-3.24(m,2H),2.00(br s,2H),1.83-1.94(m,2H) ppm.LC-MS (ESI<sup>+</sup>):608.0 (M+H<sup>+</sup>);HPLC RT:3.867min(方法;VILLA)。

[0800] (S,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-(4-氨磺酰基丁基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物101)和(R,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-(4-氨磺酰基丁基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物102)的合成



[0802] 化合物101和102的合成

[0803] 向4-氨基丁烷-1-磺酰胺(88mg,0.58mmol,1.1当量)和三乙胺(0.22mL,1.6mmol,3.0当量)在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中添加(Z)-N-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(250mg,0.52mmol,51.1)。在室温下搅拌18小时后,将用二氯甲烷(20mL)稀释并用氯化铵(20mL)和水(20mL)洗涤。将有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至70/30,v/v)洗脱来进行纯化,得到无色油状物,使其进一步经受SFC分离条件以拆分呈白色固体的两种对映体:化合物101(25.2mg,0.04mmol,8%收率,95%纯度,99%ee,OR;-103.5)和化合物102(38.4mg,0.06mmol,12%收率,93%纯度,99%ee,OR:+89.9)。

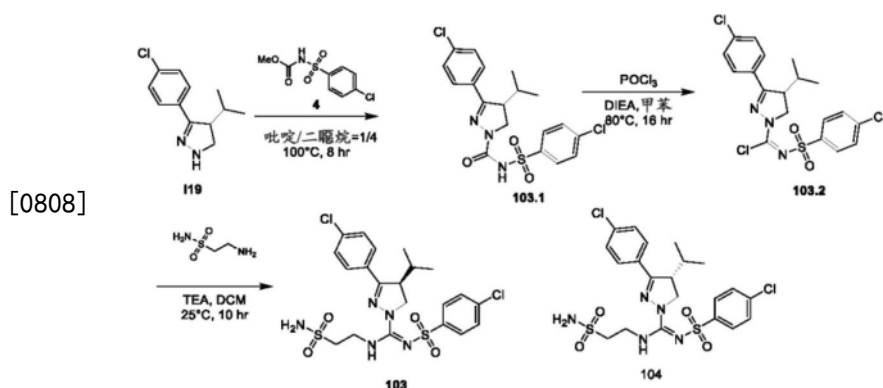
[0804] SFC方法:SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D.5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-<sup>i</sup>PrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[0805] 化合物101:<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)  $\delta$ 8.12(br s,1H),7.79(dt,J=8.7,2.5Hz,

4H), 7.54(d, J=8.6Hz, 2H), 7.30-7.38(m, 2H), 7.19-7.28(m, 5H), 6.76(s, 2H), 5.06(dd, J=11.1, 4.3Hz, 1H), 4.50(t, J=11.2Hz, 1H), 4.03(br dd, J=11.1, 4.3Hz, 1H), 3.18(br s, 2H), 2.90-3.00(m, 2H), 1.54-1.74(m, 4H) ppm. LC-MS (ESI+): 592.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0806] 化合物102: <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ8.12(br s, 1H), 7.75-7.84(m, 4H), 7.54(d, J=8.5Hz, 2H), 7.29-7.36(m, 2H), 7.19-7.27(m, 5H), 6.76(s, 2H), 5.06(dd, J=11.1, 4.2Hz, 1H), 4.50(t, J=11.2Hz, 1H), 3.99-4.05(m, 1H), 3.28-3.31(m, 2H), 2.95(br t, J=7.3Hz, 2H), 1.54-1.74(m, 4H) ppm. LC-MS (ESI+): 592.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0807] (S,Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-异丙基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物103)和(R,Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-异丙基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物104)的合成



[0809] 103.1的合成

[0810] 在室温下,向119(370mg, 1.66mmol, 1当量)在二噁烷(4mL)和吡啶(1mL)的溶液中添加((4-氯苯基)磺酰基)氨基甲酸甲酯(435.53mg, 1.74mmol, 1.05当量)。在100℃下搅拌8小时后,将反应混合物减压浓缩,得到残余物,将其用甲基叔丁基醚(5mL)研磨,得到呈白色固体的103.1(150mg, 306.58μmol, 18%)。LCMS (ESI+): m/z 223.1 (M+H)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR: 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> δppm 0.51(d, J=6.85Hz, 3H), 0.91(d, J=6.85Hz, 3H), 1.97-2.09(m, 1H), 3.71-3.86(m, 3H), 7.54(d, J=8.56Hz, 2H), 7.71(d, J=8.56Hz, 2H), 7.95(dd, J=13.75, 8.62Hz, 4H), 11.34(br s, 1H)。

[0811] 103.2的合成

[0812] 在室温下,向103.1(150mg, 340.64μmol, 1当量)在甲苯(2mL)的溶液中添加二异丙基乙胺(77.13μL, 442.84μmol, 1.3当量)和磷酰氯(37.99μL, 408.77μmol, 1.2当量)。在80℃下搅拌6小时后,将反应混合物用水(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(5mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL×2)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物用乙醇(5mL)研磨,得到呈白色固体的103.2(120mg, 235.40μmol, 69%)。LCMS (ESI+): m/z 459.9 (M+H)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR: 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> δppm 0.52-0.60(m, 3H), 0.97(d, J=6.79Hz, 3H), 2.08(td, J=6.94, 3.16Hz, 1H), 3.97-4.22(m, 3H), 7.59(d, J=8.58Hz, 2H), 7.64-7.71(m, 2H), 7.84(d, J=8.58Hz, 2H), 7.90-7.96(m, 2H)。

[0813] 化合物103和104的合成

[0814] 在室温下,向103.1(120mg, 261.56μmol, 1当量)在二氯甲烷(2mL)的溶液中添加2-氨基乙烷-1-磺酰胺(50.41mg, 313.87μmol, 1.2当量, HCl盐)和三乙胺(66.17mg, 653.89μmol, 2.5当量)。在室温下搅拌10小时后,将反应混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(5mL

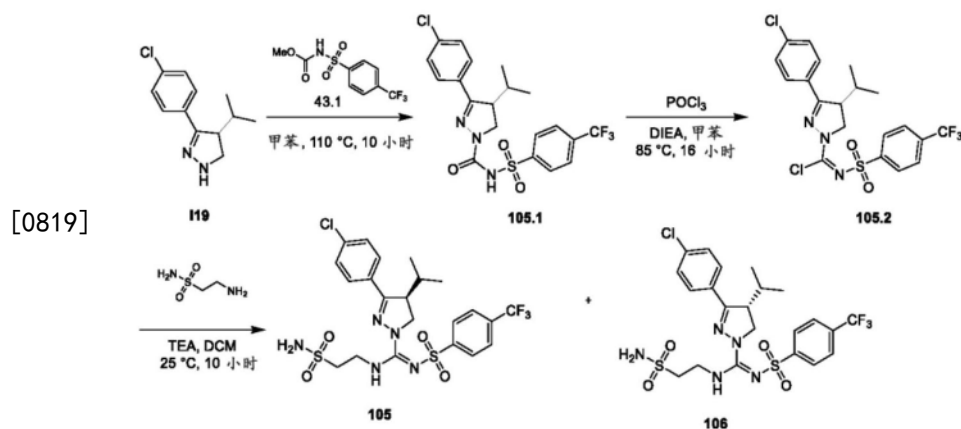
×2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (5mL×2) 洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤, 并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱使用石油醚和乙酸乙酯 (5/1, v/v) 来进行纯化, 得到呈白色固体的外消旋物 (110mg, 191.19 $\mu\text{mol}$ , 77%), 其通过SFC进一步分离, 得到呈白色固体的化合物104 (16mg, 27.81 $\mu\text{mol}$ , 11%) 和呈白色固体的化合物103 (18mg, 32.94 $\mu\text{mol}$ , 12%)。LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 546.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[0815] SFC方法: 柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm×30mm, 10 $\mu\text{m}$ ); 流动相A:  $\text{CO}_2$  流动相B: [0.1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ /IPA]; 流动相B%: 50%; 运行时间: 12分钟。

[0816] 化合物103:  $^1\text{H}$  NMR: 400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$   $\delta$ ppm 0.55 (d, J=6.79Hz, 3H), 0.91 (d, J=6.79Hz, 3H), 2.01 (ddd, J=9.83, 6.62, 3.34Hz, 1H), 3.20 (br t, J=6.85Hz, 2H), 3.66 (br d, J=3.46Hz, 2H), 3.86-3.93 (m, 1H), 3.95-4.04 (m, 1H), 4.15 (br dd, J=10.91, 2.92Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.57 (dd, J=8.40, 5.54Hz, 4H), 7.87 (dd, J=8.58, 2.27Hz, 4H), 8.02 (br s, 1H); LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 546.0 (M+H)<sup>+</sup>. OR: -1.60。

[0817] 化合物104:  $^1\text{H}$  NMR: 400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$   $\delta$ ppm 0.55 (d, J=6.79Hz, 3H), 0.91 (d, J=6.79Hz, 3H), 1.96-2.05 (m, 2H), 3.20 (t, J=6.97Hz, 2H), 3.60-3.71 (m, 2H), 3.86-3.94 (m, 1H), 3.95-4.03 (m, 1H), 4.15 (dd, J=11.15, 3.28Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.52-7.62 (m, 4H), 7.82-7.92 (m, 4H), 8.02 (br t, J=5.54Hz, 1H); LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 546.0 (M+H)<sup>+</sup>. OR: 1.80。

[0818] 实施例105和106: (S,Z)-3-(4-氯苯基)-4-异丙基-N-(2-氨磺酰基乙基)-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(105)和(S,Z)-3-(4-氯苯基)-4-异丙基-N-(2-氨磺酰基乙基)-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(106)的合成



[0820] 105.1的合成

[0821] 在室温下, 向119 (414mg, 1.86mmol) 在甲苯 (5mL) 的溶液中添加43.1 (579.13mg, 2.04mmol, 1.1当量)。在110 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌10小时后, 将反应混合物减压浓缩。将残余物用甲基叔丁基醚 (5mL) 研磨, 得到呈白色固体的105.1 (270mg, 512.77 $\mu\text{mol}$ , 27%)。  $^1\text{H}$  NMR: 400MHz  $\text{CDCl}_3$   $\delta$ ppm 0.64 (d, J=6.91Hz, 3H), 0.98 (d, J=6.79Hz, 3H), 2.14 (dtt, J=10.26, 6.81, 6.81, 3.44, 3.44Hz, 1H), 3.63-3.72 (m, 1H), 3.81 (t, J=11.44Hz, 1H), 3.88-3.95 (m, 1H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.58-7.67 (m, 2H), 7.82 (d, J=8.34Hz, 2H), 8.29 (d, J=8.23Hz, 2H), 8.66 (s, 1H)。

[0822] 105.2的合成

[0823] 在室温下, 向105.1 (270mg, 0.57mmol, 1当量) 在甲苯 (5mL) 的溶液中添加N,N-二异

丙基乙胺 (0.15mL, 0.85mmol, 1.5当量)。在室温下搅拌1小时后。在室温下添加磷酰氯 (0.11g, 0.74mmol, 0.07mL, 1.3当量)。在85℃下搅拌16小时后, 将反应混合物冷却至室温并减压浓缩, 得到呈黄色固体的105.2 (610mg, 557.54μmol, 98%)。LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 491.9 (M+H)<sup>+</sup>。

[0824] 化合物105和106的合成

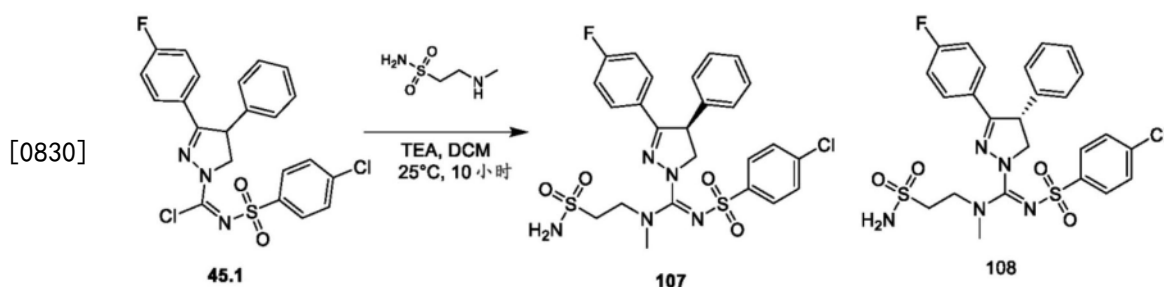
[0825] 在室温下, 向105.2 (610mg, 1.24mmol, 1当量) 在二氯甲烷 (6mL) 的溶液中添加三乙胺 (626.85mg, 6.19mmol, 0.86mL, 5当量) 和2-氨基乙烷-1-磺酰胺 (230.75mg, 1.86mmol, 1.5当量)。在室温下搅拌10小时后, 将反应混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶柱使用石油醚和乙酸乙酯 (5/1, v/v) 来进行纯化, 得到外消旋物, 其通过SFC分离, 得到呈白色固体的化合物105 (76.70mg, 128.26μmol, 10%) 和呈白色固体的化合物106 (73.50mg, 126.71μmol, 10%)。

[0826] SFC方法: 柱; DAICEL CHIRALCEL OD (250mm × 30mm, 10μm); 流动相A: CO<sub>2</sub>; 流动相B: [0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O IPA]; B%: 37% - 37%, 运行时间: 10分钟。

[0827] 化合物105: <sup>1</sup>H NMR: 400MHz DMSO-d<sub>6</sub> ppm 8.06 (d, J=8.11Hz, 2H), 7.82-7.93 (m, 4H), 7.56 (d, J=8.58Hz, 2H), 6.76-7.24 (m, 2H), 4.05-4.14 (m, 1H), 3.99 (t, J=10.91Hz, 1H), 3.85-3.93 (m, 1H), 3.58-3.75 (m, 2H), 3.21 (t, J=7.03Hz, 2H), 2.01 (dq, J=9.95, 6.74Hz, 1H), 0.89 (d, J=6.79Hz, 3H), 0.53 (d, J=6.79Hz, 3H)。LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 580.0 (M+H)<sup>+</sup>。OR: -1.90。

[0828] 化合物106: <sup>1</sup>H NMR: 400MHz DMSO-d<sub>6</sub> ppm 8.07 (d, J=8.13Hz, 2H), 7.82-7.94 (m, 4H), 7.57 (d, J=8.63Hz, 2H), 7.00 (br s, 2H), 4.06-4.16 (m, 1H), 4.00 (t, J=10.94Hz, 1H), 3.87-3.94 (m, 1H), 3.67 (br s, 2H), 3.22 (t, J=7.00Hz, 2H), 1.95-2.07 (m, 1H), 0.90 (d, J=6.88Hz, 3H), 0.54 (d, J=6.75Hz, 3H)。LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 580.0 (M+H)<sup>+</sup>。OR: 1.80。

[0829] (S,Z)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-N-甲基-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒 (化合物107) 和 (R,Z)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-N-甲基-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒 (化合物108) 的合成



[0831] 化合物107和108的合成

[0832] 在室温下, 向2-(甲基氨基)乙烷-1-磺酰胺 (300mg, 1.72mmol, 1当量) 在二氯甲烷 (20mL) 的溶液中添加三乙胺 (1.2mL, 8.59mmol, 5当量) 和45.1 (1.23g, 2.58mmol, 1.2当量)。在室温下搅拌12小时后, 将混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶柱使用乙酸乙酯来进行纯化, 得到呈白色固体的外消旋物 (400mg, 733μmol, 42%)。LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 578.3 (M+H)<sup>+</sup>。

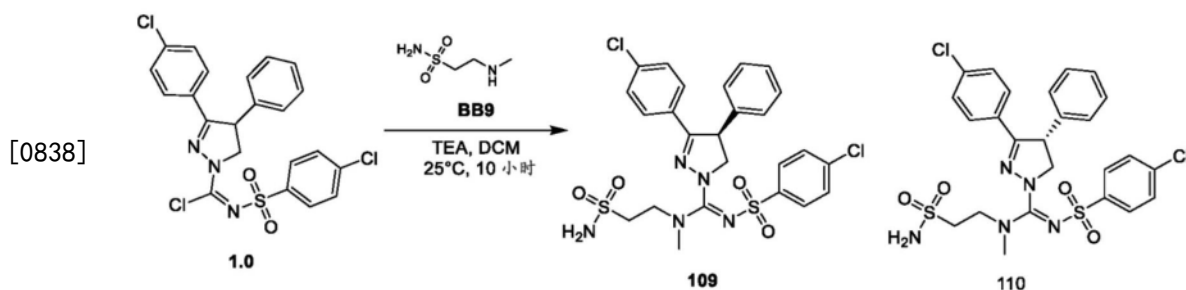
[0833] 将外消旋物 (400mg, 733μmol, 1当量) 通过SFC分离, 得到呈白色固体的化合物107 (103mg, 183.25μmol, 11%) 和化合物108 (80.9mg, 138.39μmol, 8%)。

[0834] SFC方法:柱daicel chiralcel ol (250mm\*30mm,10 $\mu$ m);流动相A:CO<sub>2</sub>;流动相B:0.1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O MeOH;B%:50%,运行时间:15分钟。

[0835] 化合物107:<sup>1</sup>H NMR:400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>  $\delta$ ppm 2.07 (s,1H) 3.10 (s,3H) 3.36-3.51 (m,2H) 3.72-3.92 (m,3H) 4.56 (t,J=11.15Hz,1H) 5.03 (dd,J=11.27,5.07Hz,1H) 6.99 (s,2H) 7.15-7.27 (m,3H) 7.28-7.35 (m,4H) 7.52 (d,J=8.58Hz,2H) 7.66 (dd,J=8.70,5.60Hz,2H) 7.80 (d,J=8.58Hz,2H);LCMS (ESI<sup>+</sup>):m/z 578.2 (M+H)<sup>+</sup>.OR:-122.60。

[0836] 化合物108:<sup>1</sup>H NMR:400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>  $\delta$ ppm 2.07 (s,1H) 3.10 (s,3H) 3.35-3.51 (m,2H) 3.73-3.91 (m,3H) 4.56 (t,J=11.09Hz,1H) 5.03 (dd,J=11.32,5.13Hz,1H) 6.98 (s,2H) 7.15-7.27 (m,3H) 7.28-7.35 (m,4H) 7.49-7.55 (m,2H) 7.66 (dd,J=8.82,5.48Hz,2H) 7.77-7.83 (m,2H);LCMS (ESI<sup>+</sup>):m/z 578.2 (M+H)<sup>+</sup>;OR:114.40。

[0837] (S,Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-甲基-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物109)和(S,Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-甲基-4-苯基-N-(2-氨磺酰基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物110)的合成



[0839] 化合物109和110的合成

[0840] 在室温下,向1.0 (1.27g,2.58mmol,1.5当量)在二氯甲烷(10mL)的溶液中添加三乙胺(869.08g,8.59mmol,1.20mL,5当量)和2-(甲基氨基)乙烷-1-磺酰胺(300mg,1.72mmol,1当量)。在室温下搅拌12小时后,将混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶柱使用石油醚和乙酸乙酯(1/1,v/v)来进行纯化,得到呈白色固体的外消旋物(900mg,908.28 $\mu$ mol,60%)。LCMS (ESI<sup>+</sup>):m/z 593.07.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[0841] 将外消旋物(200mg,336.40 $\mu$ mol,1当量)通过SFC分离,得到呈白色固体的化合物109(100mg,168.82 $\mu$ mol,96%)和呈白色固体的化合物110(100mg,158.61 $\mu$ mol,94%)。

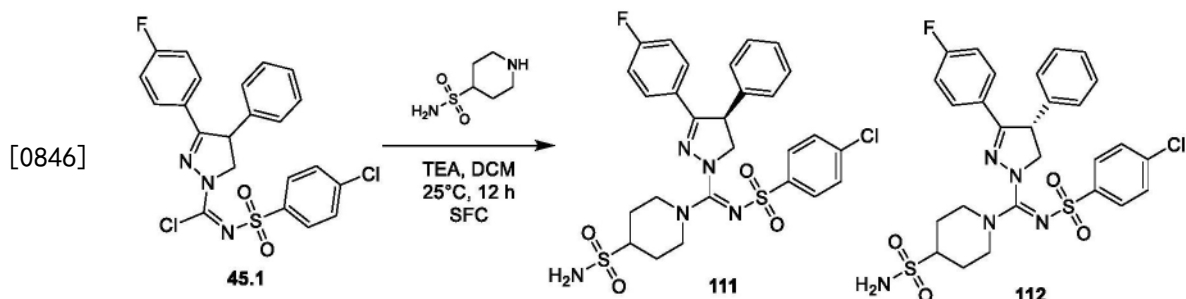
[0842] SFC方法:柱:Chiralpak AD-3,50 $\times$ 4.6mm I.D,3 $\mu$ m);流动相A:CO<sub>2</sub>;流动相B:异丙醇(0.1%异丙醇m,v/v);B%:50%,运行时间:15分钟。

[0843] 化合物109:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 3.10 (s,3H),3.42 (td,J=8.85,5.94Hz,2H),3.72-3.89 (m,3H),4.57 (t,J=11.19Hz,1H),5.04 (dd,J=11.32,5.19Hz,1H),6.98 (s,2H),7.21-7.27 (m,1H),7.28-7.35 (m,4H),7.41 (d,J=8.76Hz,2H),7.50-7.55 (m,2H),7.61 (d,J=8.63Hz,2H),7.77-7.84 (m,2H);LCMS (ESI<sup>+</sup>):m/z 594.0 (M+H)<sup>+</sup>;OR:-98.70。

[0844] 化合物110:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 3.10 (s,3H),3.38-3.49 (m,2H),3.74-3.89 (m,3H),4.57 (br t,J=11.21Hz,1H),5.03 (br dd,J=11.32,5.01Hz,1H),6.98 (s,2H),7.25 (br d,J=6.32Hz,1H),7.28-7.35 (m,4H),7.41 (br d,J=8.46Hz,2H),7.53 (br d,J=8.46Hz,2H),7.61 (br d,J=8.46Hz,2H),7.80 (br d,J=8.46Hz,2H);LCMS (ESI<sup>+</sup>):m/

$z$  594.0 (M+H)<sup>+</sup>; OR: 94.60。

[0845] (S,Z)-1-((((4-氯苯基)磺酰基)亚氨基)(3-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲基)哌啶-4-磺酰胺(化合物111)和(R,Z)-1-((((4-氯苯基)磺酰基)亚氨基)(3-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲基)哌啶-4-磺酰胺(化合物112)的合成



[0847] 化合物111和112的合成

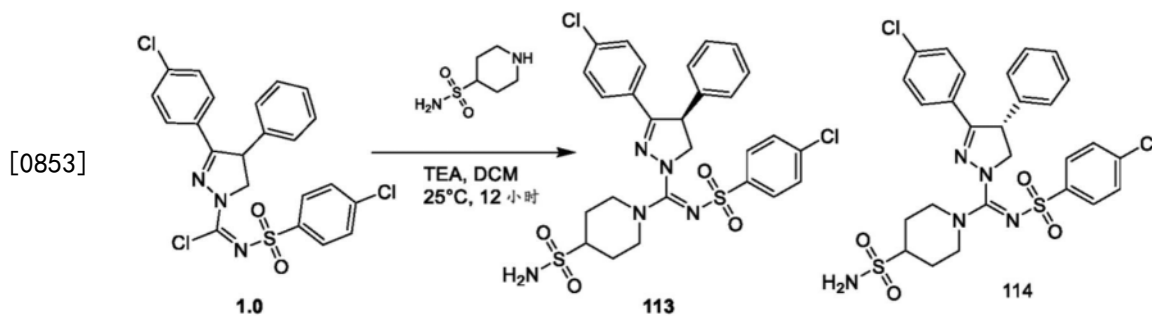
[0848] 在室温下,向45.1(760mg,1.60mmol,1当量)在二氯甲烷(50mL)的溶液中添加三乙胺(1.11mL,7.98mmol,5当量)和哌啶-4-磺酰胺(262.02mg,1.60mmol,1当量)。在室温下搅拌12小时后,将混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶柱使用石油醚和乙酸乙酯(1/1,v/v)来进行纯化,得到外消旋混合物,其通过SFC分离,得到呈白色固体的化合物111(36.7mg,6.08mmol,4%) and 呈白色固体的化合物112(32.7mg,5.42mmol,3%)。

[0849] SFC方法:柱:DAICEL CHIRALCEL OD(250mm×30mm,10μm);A:CO<sub>2</sub>,流动相B:[Neu-异丙醇];比率:50%,运行时间:12分钟。

[0850] 化合物111:<sup>1</sup>H NMR:400MHz DMSO-d<sub>6</sub>δppm 1.77(qd,J=12.38,3.87Hz,1H),1.89-2.03(m,1H),2.14(br s,2H),3.17-3.31(m,3H),3.63(dd,J=11.27,4.71Hz,1H),4.12(br t,J=14.25Hz,2H),4.42(t,J=11.27Hz,1H),4.96(dd,J=11.21,4.65Hz,1H),6.90(s,2H),7.17-7.27(m,5H),7.28-7.35(m,2H),7.51(d,J=8.58Hz,2H),7.69(dd,J=8.82,5.48Hz,2H),7.77(d,J=8.58Hz,2H);LCMS(ESI<sup>+</sup>):m/z 604.0(M+1)<sup>+</sup>;OR:-89.68。

[0851] 化合物112:<sup>1</sup>H NMR:400MHz DMSO-d<sub>6</sub>δppm 1.77(qd,J=12.36,3.70Hz,1H)1.96(qd,J=12.26,3.99Hz,1H)2.14(br s,2H)3.17-3.30(m,3H)3.63(dd,J=11.21,4.65Hz,1H)4.12(br t,J=14.25Hz,2H)4.42(t,J=11.21Hz,1H)4.96(dd,J=11.09,4.65Hz,1H)6.90(s,2H)7.17-7.27(m,5H)7.31(d,J=7.03Hz,2H)7.51(d,J=8.58Hz,2H)7.69(dd,J=8.70,5.48Hz,2H)7.77(d,J=8.46Hz,2H)LCMS(ESI<sup>+</sup>):m/z 604.0(M+1)<sup>+</sup>;OR:87.67。

[0852] (S,Z)-1-((3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)((4-氯苯基)磺酰基)亚氨基)甲基)哌啶-4-磺酰胺(化合物113)和(S,Z)-1-((3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)((4-氯苯基)磺酰基)亚氨基)甲基)哌啶-4-磺酰胺(化合物114)的合成



[0854] 化合物113和114的合成

[0855] 在室温下,向1.0(500mg,1.01mmol,1当量)在二氯甲烷(5mL)的溶液中添加三乙胺(351.45 $\mu$ L,2.53mmol,2.5当量)和哌啶-4-磺酰胺(202.69mg,1.01mmol,1当量,HCl)。在室温下搅拌12小时后,将混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶柱使用石油醚和乙酸乙酯(1/1, v/v)来进行纯化,得到呈白色固体的外消旋物(470mg,0.76mmol,75%)。LCMS (ESI<sup>+</sup>):m/z 620.1(M+1)<sup>+</sup>。

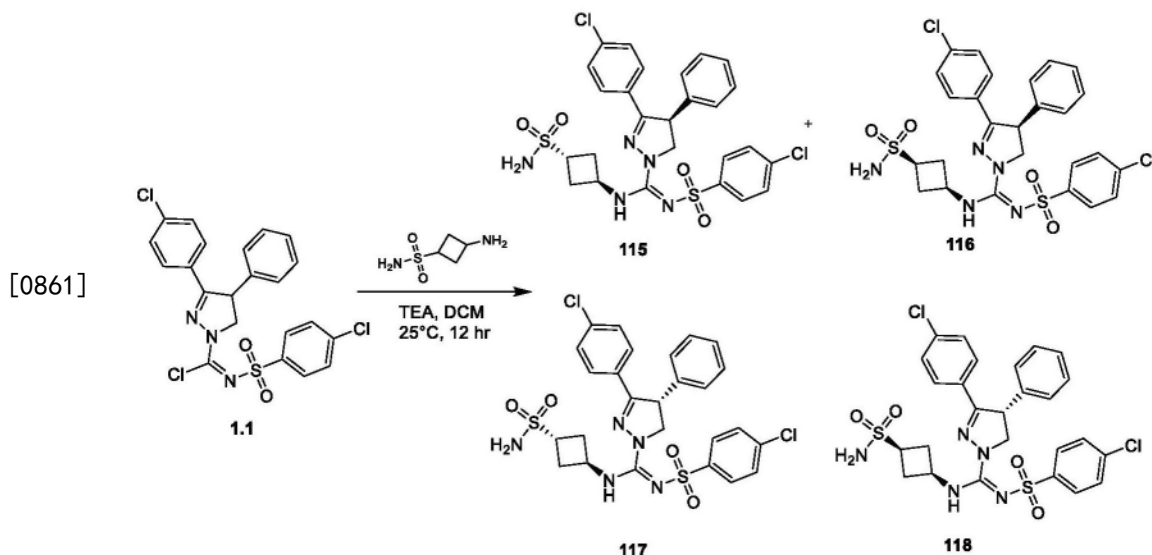
[0856] 将外消旋物(300mg,483 $\mu$ mol,1当量)通过SFC分离,得到呈白色固体的化合物113(92.8mg,150 $\mu$ mol,31%)和呈白色固体的化合物114(94.6mg,153 $\mu$ mol,32%)。

[0857] SFC方法:柱:DAICEL CHIRALCEL OD(250mm $\times$ 50mm,10 $\mu$ m);流动相:[Neu-异丙醇]; B%:50%-50%,10分钟。

[0858] 化合物113:<sup>1</sup>H NMR:400MHz DMSO-d<sub>6</sub> $\delta$ 1.70-1.88(m,1H),1.89-2.05(m,1H),2.14(br d,J=1.59Hz,2H),3.30(br s,3H),3.65(dd,J=11.19,4.83Hz,1H),4.12(br t,J=14.06Hz,2H),4.42-4.50(m,1H),4.97(dd,J=11.31,4.83Hz,1H),6.91(s,2H),7.21-7.29(m,3H),7.29-7.36(m,2H),7.44(d,J=8.68Hz,2H),7.52(d,J=8.56Hz,2H),7.64(d,J=8.68Hz,2H),7.78(d,J=8.56Hz,2H);LCMS (ESI<sup>+</sup>):m/z 620.0(M+1)<sup>+</sup>OR:-64.82。

[0859] 化合物114:<sup>1</sup>H NMR:400MHz DMSO-d<sub>6</sub> $\delta$ 1.69-1.86(m,1H),1.89-2.04(m,1H),2.07-2.22(m,2H),3.19-3.32(m,3H),3.65(dd,J=11.25,4.89Hz,1H),4.12(br t,J=14.00Hz,2H),4.44(t,J=11.31Hz,1H),4.97(dd,J=11.25,4.89Hz,1H),6.91(s,2H),7.22-7.28(m,3H),7.29-7.35(m,2H),7.44(d,J=8.68Hz,2H),7.52(d,J=8.56Hz,2H),7.64(d,J=8.56Hz,2H),7.78(d,J=8.56Hz,2H);LCMS (ESI<sup>+</sup>):m/z 620.0(M+1)<sup>+</sup>;OR:74.73。

[0860] (S,Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((1r,3S)-3-氨磺酰基环丁基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物115)、(S,Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((1s,3R)-3-氨磺酰基环丁基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒、(R,Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((1r,3R)-3-氨磺酰基环丁基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(117)和(R,Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((1s,3S)-3-氨磺酰基环丁基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物118)的合成



[0862] 在室温下,向1.0 (1g, 3.15mmol, 1当量) 在二氯甲烷 (5mL) 的溶液中添加三乙胺 (706.10 $\mu$ L, 5.07mmol, 2.5当量) 和3-氨基环丁烷-1-磺酰胺 (378.77mg, 2.03mmol, 1当量)。在室温下搅拌12小时后,将混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶柱使用石油醚和乙酸乙酯 (1/1, v/v) 来进行纯化,得到呈白色固体的非对映体混合物 (860mg, 1.35mmol, 66%)。LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 606.1.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[0863] SFC方法: 非对映体 (800mg, 1.32mmol, 1当量) 通过第一SFC分离, 得到呈白色固体的化合物115 (102mg, 161.78 $\mu$ mol, 12%)、呈白色固体的化合物116 (32mg, 52.76 $\mu$ mol, 4%) 以及化合物117和化合物118的外消旋混合物。化合物117和化合物118的外消旋混合物通过第二SFC进一步分离, 得到呈白色固体的化合物117 (135mg, 222.57 $\mu$ mol, 16%) 和呈白色固体的化合物118 (78mg, 127.44 $\mu$ mol, 9%)。未确定绝对立体化学。带有 (-) OR的非对映体被任意指定为S异构体。

[0864] 第一SFC方法: 柱: REGIS (s, s) WHELK-01 (250mm  $\times$  30mm, 10 $\mu$ m); 流动相A: [NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O (0.1%) / 乙醇]; 流动相B: CO<sub>2</sub>; B%: 60%, 运行时间: 10分钟。

[0865] 第二SFC方法: 柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm  $\times$  30mm, 10 $\mu$ m); 流动相A: [NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O (0.1%) / 甲醇]; 流动相B: CO<sub>2</sub>; B%: 65%, 运行时间: 20分钟。

[0866] 化合物115: <sup>1</sup>H NMR: 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>  $\delta$ ppm 2.07 (s, 1H), 2.30-2.46 (m, 3H), 2.54 (s, 1H), 3.46 (quin, J=8.44Hz, 1H), 3.94 (dd, J=11.25, 4.28Hz, 1H), 4.14-4.32 (m, 1H), 4.48 (t, J=11.31Hz, 1H), 5.05 (dd, J=11.19, 4.34Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 7.18-7.35 (m, 5H), 7.45 (d, J=8.68Hz, 2H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.71-7.82 (m, 4H), 8.13 (br d, J=5.50Hz, 1H); LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 606.0 (M+H)<sup>+</sup>; OR: -119.57。

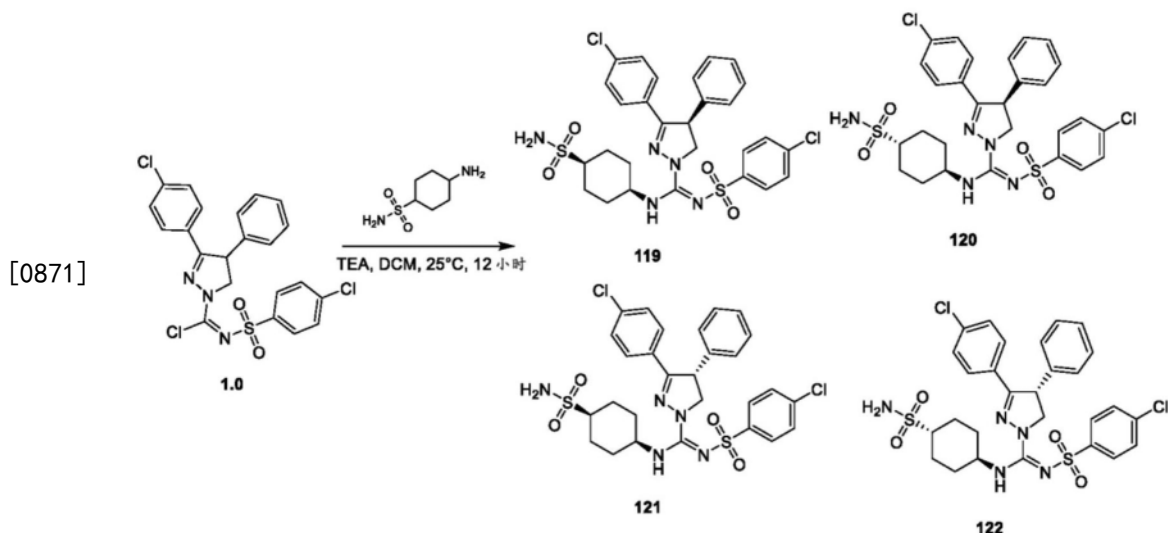
[0867] 化合物116: <sup>1</sup>H NMR: 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>  $\delta$ ppm 2.55-2.71 (m, 4H), 3.50-3.67 (m, 1H), 3.96 (br dd, J=11.25, 4.16Hz, 1H), 4.38-4.69 (m, 2H), 5.06 (dd, J=11.19, 4.34Hz, 1H), 6.86 (s, 2H), 7.17-7.29 (m, 3H), 7.29-7.38 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.68Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.56Hz, 2H), 7.77 (dd, J=16.26, 8.56Hz, 4H), 8.19 (br d, J=5.99Hz, 1H); LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 606.0 (M+H)<sup>+</sup>; OR: -105.34。

[0868] 化合物117: <sup>1</sup>H NMR: 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>  $\delta$ ppm 2.29-2.48 (m, 4H), 3.46 (m, J=8.34Hz, 1H), 3.94 (br dd, J=11.19, 4.10Hz, 1H), 4.24 (br s, 1H), 4.48 (br t, J=11.25Hz, 1H),

5.05 (br dd,  $J=11.19, 4.22\text{Hz}$ , 1H), 6.80 (br s, 2H), 7.17-7.37 (m, 5H), 7.45 (d,  $J=8.56\text{Hz}$ , 2H), 7.55 (d,  $J=8.56\text{Hz}$ , 2H), 7.69-7.84 (m, 4H), 8.13 (br s, 1H); LCMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  606.0 (M+H)<sup>+</sup>; OR: 116.16。

[0869] 化合物118: <sup>1</sup>H NMR: 400MHz, DMSO- $d_6$   $\delta$ ppm 2.07 (s, 1H), 2.53-2.70 (m, 4H), 3.51-3.65 (m, 1H), 3.96 (br dd,  $J=11.19, 4.22\text{Hz}$ , 1H), 4.40-4.66 (m, 2H), 5.05 (dd,  $J=11.19, 4.34\text{Hz}$ , 1H), 6.86 (s, 2H), 7.17-7.28 (m, 3H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.45 (d,  $J=8.56\text{Hz}$ , 2H), 7.53 (d,  $J=8.56\text{Hz}$ , 2H), 7.76 (dd,  $J=16.38, 8.56\text{Hz}$ , 4H), 8.19 (br d,  $J=5.75\text{Hz}$ , 1H); LCMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  606.0 (M+1)<sup>+</sup>; OR: 105.11。

[0870] (S,Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((1s,4R)-4-氨磺酰基环己基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物119); (S,Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((1r,4S)-4-氨磺酰基环己基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物120)、(R,Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((1s,4S)-4-氨磺酰基环己基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物121)和(R,Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((1r,4R)-4-氨磺酰基环己基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物122)的合成



[0872] 化合物119-122的合成

[0873] 在室温下,向1.0 (2g, 2.43mmol, 1当量) 在二氯甲烷 (20mL) 的溶液中添加三乙胺 (1.23g, 12.13mmol, 1.69mL, 5当量) 和4-氨基环己烷-1-磺酰胺 (520.71mg, 2.43mmol, 1当量)。在室温下搅拌12小时后,将混合物减压浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的两种外消旋混合物。两种外消旋混合物通过SFC分离,得到呈白色固体的化合物119 (104.1mg, 161.58 $\mu$ mol, 7%)、呈白色固体的化合物121 (127.1mg, 200.28 $\mu$ mol, 8%)、呈白色固体的化合物120 (36.7mg, 57.83 $\mu$ mol, 2.3%) 和呈白色固体的化合物121 (46.4mg, 73.12 $\mu$ mol, 3%)。未确定绝对立体化学。带有(-)OR的非对映体被任意指定为S异构体。

[0874] 制备型HPLC的方法: 仪器: ACSTJ-GX-N; 柱: Phenomenex luna C18 250 $\times$ 50mm $\times$ 10 $\mu$ m; 流动相: A为H<sub>2</sub>O (0.04% HCl) 且B为乙腈; 梯度: B在10分钟内从60%到80%; 流速: 80mL/min; 波长: 220和254nm

[0875] 化合物119和121的SFC分离方法: 柱: PHENOMENEX LUNA C18 (250mm $\times$ 30mm, 10 $\mu$ m);

流动相A:[水(HCl)/ACN];流动相B:CO<sub>2</sub>;B%:60%-80%,运行时间:10分钟

[0876] 化合物120和122的SFC分离方法:柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm,10μm);流动相A:[NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O(0.1%)/乙醇];流动相B:CO<sub>2</sub>;B%:50%,运行时间:18分钟

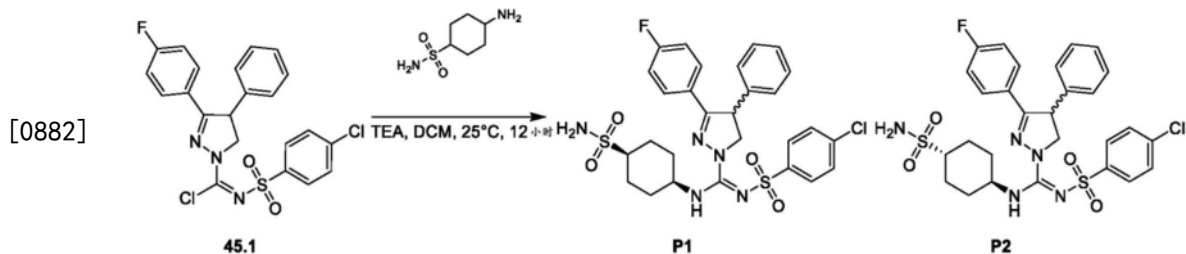
[0877] 化合物119:<sup>1</sup>H NMR:400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>;δppm 1.21-1.60(m,4H),1.93(br t,J=11.13Hz,2H),2.05-2.18(m,2H),2.75(br t,J=11.86Hz,1H),3.62-3.82(m,1H),3.90-4.09(m,1H),4.51(t,J=11.25Hz,1H),5.06(dd,J=11.07,4.34Hz,1H),6.72(s,2H),7.19-7.30(m,3H),7.31-7.37(m,2H),7.46(d,J=8.68Hz,2H),7.52-7.59(m,2H),7.70-7.83(m,4H);LCMS(ESI<sup>+</sup>):m/z 634.0(M+H)<sup>+</sup>;OR:-94.82

[0878] 化合物121:<sup>1</sup>H NMR:400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>δppm 1.19-1.60(m,4H),1.80-2.03(m,2H),2.03-2.17(m,2H),2.74(br t,J=11.74Hz,1H),3.56-3.82(m,1H),3.99(br d,J=7.58Hz,1H),4.50(t,J=11.25Hz,1H),5.05(br dd,J=11.13,4.28Hz,1H),6.72(s,2H),7.18-7.29(m,3H),7.30-7.37(m,2H),7.45(d,J=8.56Hz,2H),7.55(d,J=8.56Hz,2H),7.70-7.82(m,4H);LCMS(ESI<sup>+</sup>):m/z 634.0(M+H)<sup>+</sup>OR:107.61

[0879] 化合物120:<sup>1</sup>H NMR:400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>δppm 1.62(br d,J=0.86Hz,2H),1.74-1.98(m,6H),2.82-3.00(m,1H),3.85-4.28(m,2H),4.52(br t,J=11.37Hz,1H),5.04(br dd,J=10.88,4.03Hz,1H),6.79(s,2H),7.19-7.29(m,3H),7.29-7.37(m,2H),7.43(d,J=8.56Hz,2H),7.56(d,J=8.56Hz,2H),7.60-7.73(m,3H),7.80(d,J=8.56Hz,2H);LCMS(ESI<sup>+</sup>):m/z 634.0(M+H)<sup>+</sup>;OR:-67.00

[0880] 化合物122:<sup>1</sup>H NMR:ET51134-33-P4N1,400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>δppm 1.52-1.71(m,2H),1.75-2.05(m,6H),2.81-3.03(m,1H),3.75-4.32(m,2H),4.53(br t,J=11.31Hz,1H),5.05(br dd,J=11.07,3.85Hz,1H),6.80(s,2H),7.20-7.29(m,3H),7.30-7.37(m,2H),7.44(d,J=8.68Hz,2H),7.57(d,J=8.56Hz,2H),7.61-7.73(m,3H),7.81(d,J=8.56Hz,2H);LCMS(ESI<sup>+</sup>):m/z 634.0(M+H)<sup>+</sup>;OR:64.20

[0881] (S,Z)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-((1s,4R)-4-氨磺酰基环己基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物123)、(R,Z)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-((1s,4S)-4-氨磺酰基环己基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物124)、(S,Z)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-((1r,4S)-4-氨磺酰基环己基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物125)和(R,Z)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-((1r,4R)-4-氨磺酰基环己基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物126)的合成



[0883] P1和P2的合成;化合物123-126

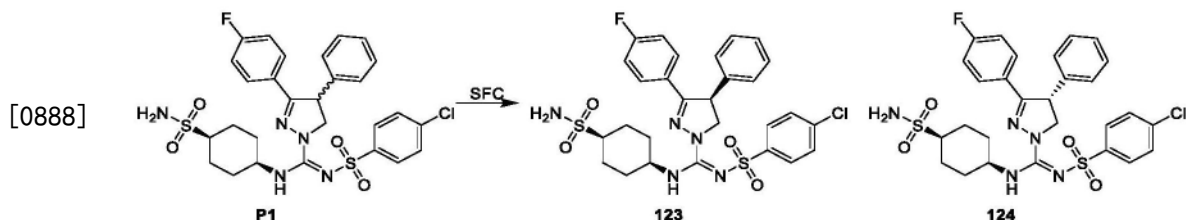
[0884] 在室温下,向45.1(2g,4.33mmol,1当量)在二氯甲烷(20mL)的溶液中添加三乙胺(3.01mL,21.65mmol,5当量)和4-氨基环己烷-1-磺酰胺(926.67mg,4.33mmol,1当量)。在室

温下搅拌12小时后,将混合物减压浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的外消旋混合物P1 (450mg, 673.66 $\mu$ mol, 15.6%) 和呈白色固体的外消旋混合物P2 (200mg, 315.16 $\mu$ mol, 7.28%)。

[0885] 制备型HPLC的方法:仪器:ACSTJ-GX-N;柱:Phenomenex luna C18 250 $\times$ 50mm $\times$ 10 $\mu$ m;流动相:A为H<sub>2</sub>O=(0.04% HCl) 且B为乙腈;梯度:B在10分钟内从60%到80%;流速:80mL/min;波长:220和254nm

[0886] P1:<sup>1</sup>H NMR:400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>  $\delta$ ppm 1.27-1.57 (m, 4H), 1.81-1.98 (m, 2H), 2.04-2.17 (m, 2H), 2.74 (br t, J=11.74Hz, 1H), 3.53-3.82 (m, 1H), 3.91-4.02 (m, 1H), 4.50 (t, J=11.21Hz, 1H), 5.06 (dd, J=11.09, 4.29Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 7.18-7.37 (m, 7H), 7.50-7.59 (m, 2H), 7.74-7.83 (m, 4H) LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 618.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0887] P2:<sup>1</sup>H NMR:400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>  $\delta$ ppm 1.54-1.71 (m, 2H), 1.75-2.00 (m, 7H), 2.82-2.98 (m, 1H), 3.90-4.03 (m, 1H), 4.52 (br t, J=11.38Hz, 1H), 4.96-5.14 (m, 1H), 6.80 (s, 2H), 7.17-7.29 (m, 5H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.52-7.65 (m, 3H), 7.67-7.85 (m, 4H); LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 618.2 (M+H)<sup>+</sup>。



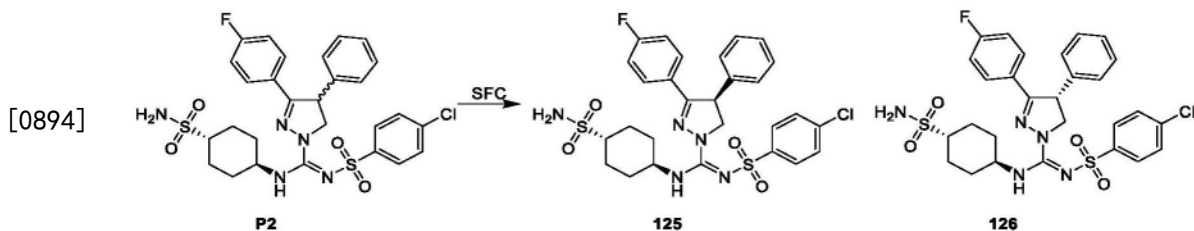
[0889] P1 (450mg, 1.05mmol, 1当量) 通过SFC分离,得到呈白色固体的化合物123 (127mg, 205.45 $\mu$ mol, 28%) 和呈白色固体的化合物124 (121.2mg, 196.07 $\mu$ mol, 27%)。

[0890] 用于P1分离的SFC方法:柱:DAICEL CHIRALPAK AD (250mm $\times$ 30mm, 10 $\mu$ m);流动相A: [NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O (0.1%)/乙醇] 流动相B: CO<sub>2</sub>; B%: 50%-50%, 运行时间:13分钟。未确定绝对立体化学。带有(-)OR的非对映体被任意指定为S异构体。

[0891] 化合物123:<sup>1</sup>H NMR:400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>  $\delta$ ppm 1.33 (q, J=12.00Hz, 2H), 1.41-1.59 (m, 2H), 1.91 (br d, J=12.40Hz, 2H), 2.10 (br d, J=11.32Hz, 2H), 2.74 (br t, J=11.86Hz, 1H), 3.63-3.79 (m, 1H), 3.92-4.08 (m, 1H), 4.49 (t, J=11.21Hz, 1H), 5.06 (dd, J=11.15, 4.35Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 7.19-7.28 (m, 5H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.75-7.81 (m, 4H); LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 618.0 (M+H)<sup>+</sup>; OR: -128.72

[0892] 化合物124:<sup>1</sup>H NMR:400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>  $\delta$ ppm 1.29-1.39 (m, 2H), 1.44-1.54 (m, 2H), 1.87-1.97 (m, 2H), 2.10 (br d, J=10.85Hz, 2H), 2.74 (br t, J=11.80Hz, 1H), 3.71 (br d, J=2.03Hz, 1H), 3.99 (br d, J=7.51Hz, 1H), 4.49 (br t, J=11.27Hz, 1H), 5.06 (br dd, J=11.03, 4.23Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 7.20-7.27 (m, 5H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.55 (d, J=8.46Hz, 2H), 7.78 (br d, J=8.46Hz, 4H); LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 618.0 (M+H)<sup>+</sup>; OR: 123.08

[0893] P2 (200mg, 1.05mmol, 1当量) 通过SFC分离,得到呈白色固体的125 (33.3mg, 53.87 $\mu$ mol, 17%) 和呈白色固体的126 (35mg, 56.52 $\mu$ mol, 18%)。

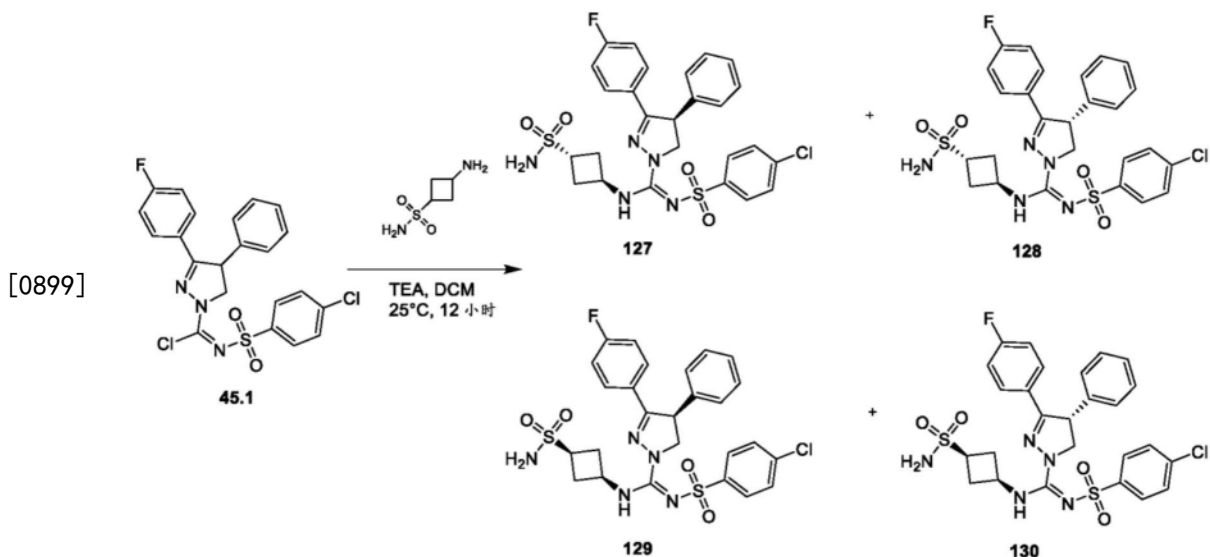


[0895] 用于P2分离的SFC方法:柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm,10μm);流动相A:[NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O(0.1%)/乙醇];流动相B:CO<sub>2</sub>;B%:50%-50%,运行时间:15分钟

[0896] 化合物125:<sup>1</sup>H NMR:400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>;δppm 1.63(br d,J=2.86Hz,2H),1.80-1.99(m,6H),2.90(dt,J=12.10,6.23Hz,1H),3.98(br d,J=8.46Hz,1H),4.51(br t,J=11.27Hz,1H),5.04(br dd,J=10.91,3.99Hz,1H),6.79(s,2H),7.18-7.27(m,5H),7.30-7.35(m,2H),7.56(d,J=8.58Hz,2H),7.61(br d,J=6.68Hz,1H),7.73(br dd,J=8.23,5.72Hz,2H),7.80(d,J=8.58Hz,2H);LCMS(ESI<sup>+</sup>):m/z 618.0(M+H)<sup>+</sup>;OR:-150.19。

[0897] 化合物126:<sup>1</sup>H NMR:400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>δppm 1.64(br d,J=1.79Hz,2H),1.80-2.00(m,6H),2.85-2.96(m,1H),3.98(br d,J=7.51Hz,1H),4.51(br t,J=11.38Hz,1H),5.04(br dd,J=11.03,3.99Hz,1H),6.79(s,2H),7.17-7.28(m,5H),7.30-7.37(m,2H),7.56(d,J=8.46Hz,2H),7.59-7.67(m,1H),7.73(br dd,J=8.05,5.66Hz,2H),7.80(d,J=8.58Hz,2H);LCMS(ESI<sup>+</sup>):m/z 618.0(M+H)<sup>+</sup>;OR:137.16。

[0898] (S,Z)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-((1r,3S)-3-氨磺酰基环丁基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物127)、(R,Z)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-((1r,3R)-3-氨磺酰基环丁基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物128)、(S,Z)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-((1s,3R)-3-氨磺酰基环丁基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物129)和(R,Z)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-((1s,3S)-3-氨磺酰基环丁基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物130)的合成



[0900] 化合物127-130的合成

[0901] 在室温下,向45.1(1.5g,3.15mmol,1当量)在二氯甲烷(5mL)的溶液中添加三乙胺(1.10mL,7.87mmol,2.5当量)和3-氨基环丁烷-1-磺酰胺(472.97mg,3.15mmol,1当量)。在

室温下搅拌12小时后,将混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶柱使用石油醚和乙酸乙酯(1/1,v/v)来进行纯化,得到呈白色固体的(780mg,1.26mmol,40%)。LCMS(ESI+):m/z 590.1(M+H)<sup>+</sup>。

[0902] 非对映体(780mg,1.32mmol,1当量)通过第一SFC分离,得到呈白色固体的化合物127(85.8mg,0.14mmol,11%)、呈白色固体的化合物129(120.9mg,0.21mmol,16%)以及化合物128和化合物130的外消旋混合物。化合物128和化合物130的外消旋混合物通过第二SFC进一步分离,得到呈白色固体的化合物128(70mg,0.12mmol,8%)和呈白色固体的化合物130(123.8mg,0.21mmol,15%)。未确定绝对立体化学。带有(-)OR的非对映体被任意指定为S异构体。

[0903] 第一SFC方法:柱:REGIS(s,s)WHELK-01(250mm×30mm,10μm);流动相A:[NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O(0.1%)/乙醇];流动相B:CO<sub>2</sub>;B%:55%,运行时间:10分钟

[0904] 第二SFC方法:柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm,10μm);流动相A:[NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O(0.1%)/异丙醇];流动相B:CO<sub>2</sub>;B%:50%,运行时间:12分钟。

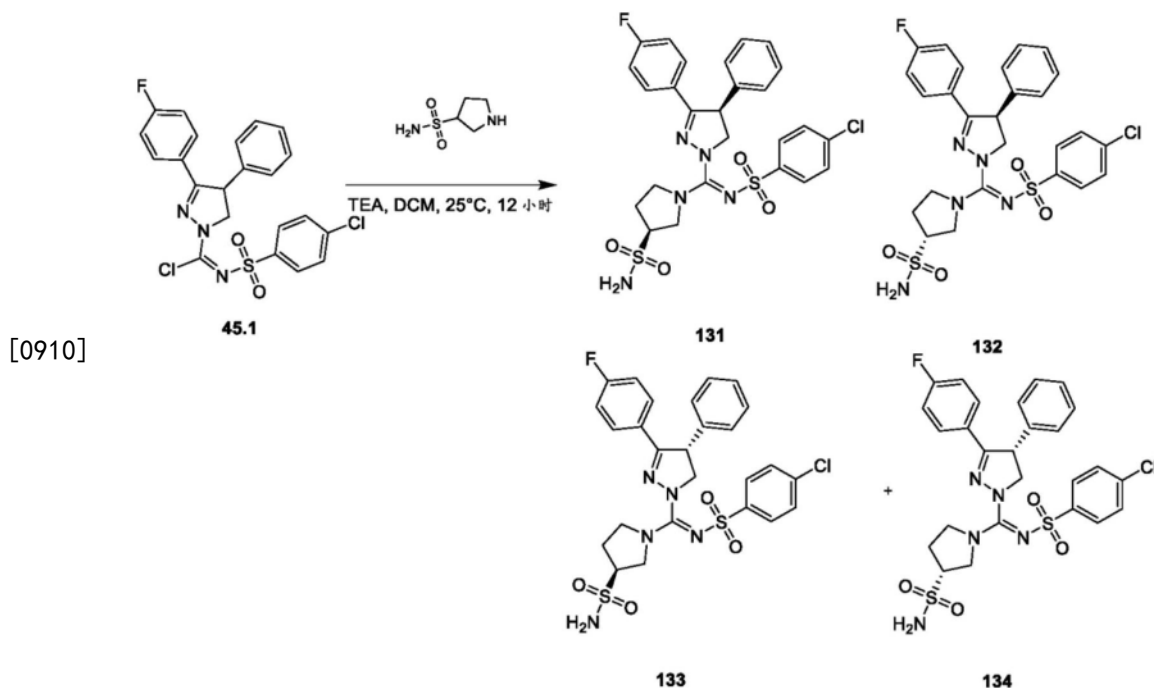
[0905] 化合物127:<sup>1</sup>H NMR:400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>δppm 2.29-2.44(m,3H),2.54(s,1H),3.41-3.52(m,1H),3.94(dd,J=11.25,4.16Hz,1H),4.24(sxt,J=7.68Hz,1H),4.47(t,J=11.19Hz,1H),5.05(dd,J=11.13,4.28Hz,1H),6.80(s,2H),7.14-7.40(m,7H),7.48-7.61(m,2H),7.70-7.86(m,4H),8.10(br d,J=5.87Hz,1H);LCMS(ESI+):m/z 590.0(M+H)<sup>+</sup>;OR:-126.61。

[0906] 化合物129:<sup>1</sup>H NMR:400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>δppm 2.07(s,1H),2.55-2.74(m,4H),3.50-3.67(m,1H),3.96(br dd,J=11.07,3.97Hz,1H),4.40-4.68(m,2H),5.05(br dd,J=11.07,4.22Hz,1H),6.86(s,2H),7.15-7.39(m,7H),7.53(d,J=8.56Hz,2H),7.69-7.91(m,4H),8.16(br d,J=5.75Hz,1H);LCMS(ESI+):m/z 590.0(M+H)<sup>+</sup>;OR:-118.48。

[0907] 化合物128:<sup>1</sup>H NMR:400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>δppm 2.30-2.48(m,4H),3.46(quin,J=8.41Hz,1H),3.94(br dd,J=11.13,3.91Hz,1H),4.15-4.33(m,1H),4.47(br t,J=11.25Hz,1H),5.05(br dd,J=11.13,4.16Hz,1H),6.80(s,2H),7.16-7.38(m,7H),7.55(d,J=8.44Hz,2H),7.73-7.86(m,4H),8.10(br d,J=4.65Hz,1H);LCMS(ESI+):m/z 590.0(M+H)<sup>+</sup>;OR:132.9。

[0908] 化合物130:<sup>1</sup>H NMR:400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>δppm 2.07(s,1H),2.53-2.73(m,4H),3.52-3.66(m,1H),3.96(br dd,J=11.13,4.03Hz,1H),4.40-4.66(m,2H),5.05(dd,J=11.07,4.22Hz,1H),6.86(s,2H),7.16-7.37(m,7H),7.53(d,J=8.56Hz,2H),7.71-7.85(m,4H),8.16(br d,J=5.26Hz,1H);LCMS(ESI+):m/z 590.0(M+H)<sup>+</sup>;OR:126.48。

[0909] (S)-1-((Z)-(((4-氯苯基)磺酰基)亚氨基))((S)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲基吡咯烷-3-磺酰胺(化合物131);(R)-1-((Z)-(((4-氯苯基)磺酰基)亚氨基))((S)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲基吡咯烷-3-磺酰胺(化合物132);(S)-1-((Z)-(((4-氯苯基)磺酰基)亚氨基))((R)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲基吡咯烷-3-磺酰胺(化合物133)和(R)-1-((Z)-(((4-氯苯基)磺酰基)亚氨基))((R)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲基吡咯烷-3-磺酰胺(化合物134)的合成



[0911] 化合物131-134的合成

[0912] 在室温下,向45.1 (1.5g, 3.15mmol, 1当量) 在二氯甲烷 (20mL) 的溶液中添加三乙胺 (1.59g, 15.74mmol, 2.19mL, 5当量) 和吡咯烷-3-磺酰胺 (472.97mg, 3.15mmol, 1当量)。在室温下搅拌12小时后,将混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶柱使用石油醚和乙酸乙酯 (1/1, v/v) 来进行纯化,得到呈白色固体的非对映体混合物 (900mg, 1.53mmol, 44%)。

[0913] 非对映体 (900mg, 0.84mmol, 1当量) 通过第一SFC分离,得到呈白色固体的化合物131 (57.8mg, 0.09mmol, 11%)、呈白色固体的化合物132 (62.1mg, 0.10mmol, 12%) 以及133和134的外消旋混合物。所得化合物133和化合物134的外消旋混合物通过第二SFC进一步分离,得到呈白色固体的化合物133 (48.1mg, 0.08mmol, 9%) 和呈白色固体的化合物134 (44.6mg, 0.07mmol, 8%)。未确定绝对立体化学。带有 (-) OR的非对映体被任意指定为S异构体。

[0914] 第一SFC方法:柱:Chiralpak IE-3, 50×4.6mm I.D., 3μm;流动相:A:己烷B:乙醇 (0.1%异丙醇m) 梯度:A:B=60:40;流速:1mL/min;柱温:30℃。

[0915] 第二SFC方法:柱:Chiralpak AD-3, 50×4.6mm I.D., 3μm;流动相:A:CO<sub>2</sub> B:异丙醇 (0.1%异丙醇m, v/v);梯度:时间A%B% 0.0 95 5; 0.2 95 5; 1.2 50 50; 2.2 50 50; 2.6 95 5; 3.0 95 5;流速:3.4mL/min;柱温:35℃;ABPR:1800psi。

[0916] 化合物131:<sup>1</sup>H NMR: 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> δppm 2.18-2.28 (m, 2H) 3.71-3.85 (m, 3H) 3.95 (br d, J=7.13Hz, 2H) 4.06 (dd, J=10.82, 4.94Hz, 1H) 4.69 (t, J=11.19Hz, 1H) 5.07 (dd, J=11.44, 4.94Hz, 1H) 7.13 (s, 2H) 7.17-7.29 (m, 3H) 7.33 (d, J=4.38Hz, 4H) 7.50-7.56 (m, 2H) 7.68 (dd, J=8.76, 5.50Hz, 2H) 7.76-7.84 (m, 2H); LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 590.0 (M+H)<sup>+</sup>; OR: -95.36。

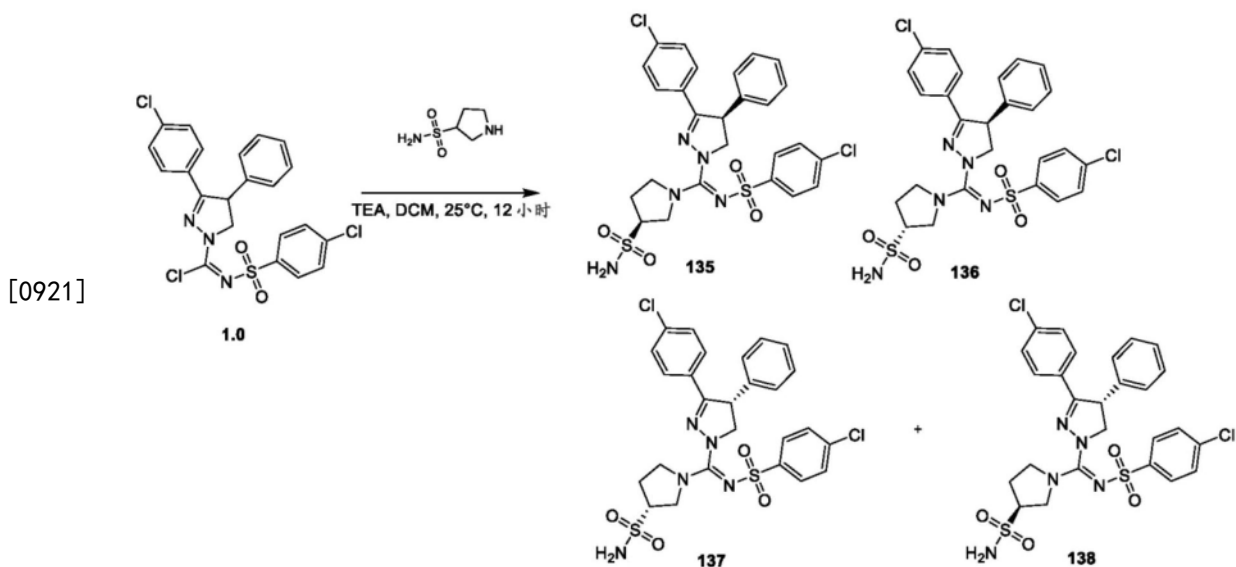
[0917] 化合物132:<sup>1</sup>H NMR: 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> δppm 2.20-2.31 (m, 2H) 3.63-3.73 (m, 1H) 3.74-3.82 (m, 1H) 3.84-3.96 (m, 2H) 3.97-4.12 (m, 2H) 4.69 (t, J=11.13Hz, 1H) 5.06 (dd, J=11.38, 4.75Hz, 1H) 7.14 (s, 2H) 7.17-7.28 (m, 3H) 7.30-7.35 (m, 4H) 7.50-7.58 (m, 2H) 7.66-

7.71 (m, 2H) 7.78-7.84 (m, 2H); LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 590.0 (M+1)<sup>+</sup>; OR: -111.20。

[0918] 化合物133: <sup>1</sup>H NMR: 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> δppm 2.27 (q, J=7.00Hz, 2H), 3.62-3.72 (m, 1H), 3.74-3.83 (m, 1H), 3.83-3.96 (m, 2H), 3.97-4.13 (m, 2H), 4.69 (t, J=11.13Hz, 1H), 5.06 (dd, J=11.32, 4.69Hz, 1H), 7.14 (s, 2H), 7.20 (t, J=8.88Hz, 2H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 4H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.65-7.73 (m, 2H), 7.78-7.84 (m, 2H); LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 590.0 (M+1)<sup>+</sup>; OR: 102.2。

[0919] 化合物134: <sup>1</sup>H NMR: 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> δppm 2.23 (br dd, J=6.85, 3.67Hz, 2H), 3.71-3.86 (m, 3H), 3.95 (br d, J=7.09Hz, 2H), 4.07 (dd, J=10.82, 4.83Hz, 1H), 4.69 (br t, J=11.13Hz, 1H), 5.07 (dd, J=11.37, 4.89Hz, 1H), 7.14 (s, 2H), 7.17-7.28 (m, 3H), 7.33 (d, J=4.40Hz, 4H), 7.54 (d, J=8.56Hz, 2H), 7.68 (dd, J=8.80, 5.50Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.56Hz, 2H); LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 590.0 (M+H)<sup>+</sup>; OR: 89.9。

[0920] (S)-1-((Z)-((S)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)((4-氯苯基)磺酰基)亚氨基)甲基)吡咯烷-3-磺酰胺(化合物135); (R)-1-((Z)-((S)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)((4-氯苯基)磺酰基)亚氨基)甲基)吡咯烷-3-磺酰胺(化合物136); (R)-1-((Z)-((R)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)((4-氯苯基)磺酰基)亚氨基)甲基)吡咯烷-3-磺酰胺(化合物137)和(S)-1-((Z)-((R)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)((4-氯苯基)磺酰基)亚氨基)甲基)吡咯烷-3-磺酰胺(化合物138)的合成



[0922] 化合物135-138的合成

[0923] 在室温下,向1.0 (2g, 4.06mmol, 1当量)在二氯甲烷(20mL)的溶液中添加三乙胺(2.82mL, 20.29mmol, 5当量)和吡咯烷-3-磺酰胺(731.48mg, 4.87mmol, 1.2当量)。在室温下搅拌12小时后,将混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶柱使用石油醚和乙酸乙酯(1/1, v/v)来进行纯化,得到呈白色固体的非对映体混合物(400mg, 659.48μmol, 16%)。LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 606.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0924] 非对映体混合物(400mg, 659.48μmol, 1当量)通过第一SFC分离,得到化合物137和138的外消旋混合物,以及化合物135和136的外消旋混合物。化合物137和138的外消旋混合物通过第二SFC进一步分离,得到呈白色固体的化合物137(55.8mg, 92.0μmol, 13%)和呈白

色固体的化合物138 (52.5mg, 86.56 $\mu$ mol, 13%)。化合物135和136的外消旋混合物通过第三SFC进一步分离,得到呈白色固体的化合物135 (48.9mg, 80.62 $\mu$ mol, 12%) 和呈白色固体的化合物136 (56.5mg, 93.15 $\mu$ mol, 14%)。未确定绝对立体化学。带有(-)OR的非对映体被任意指定为S异构体。

[0925] 第一SFC方法:柱:DAICEL CHIRALCEL OJ (250mm\*30mm, 10 $\mu$ m);流动相A: [NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O (0.1%)/乙醇];流动相B:CO<sub>2</sub>;B%:50%-50%,运行时间:7分钟。

[0926] 第二SFC方法:柱:REGIS (s, s) WHELK-01 (250mm\*30mm, 5 $\mu$ m);流动相A: [NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O (0.1%)/乙醇];流动相B:CO<sub>2</sub>;B%:50%-50%,运行时间:16分钟。

[0927] 第三SFC方法:柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm\*30mm, 5 $\mu$ m);流动相A: [NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O (0.1%)的ACN/IPA溶液];流动相B:CO<sub>2</sub>;B%:50%-50%,运行时间:10分钟。

[0928] 化合物135: <sup>1</sup>H NMR: 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>  $\delta$ ppm 2.15-2.29 (m, 2H), 3.67-3.86 (m, 3H), 3.88-4.01 (m, 2H), 4.08 (dd, J=10.88, 5.00Hz, 1H), 4.70 (t, J=11.19Hz, 1H), 5.07 (dd, J=11.44, 4.94Hz, 1H), 7.14 (s, 2H), 7.21-7.29 (m, 1H), 7.30-7.37 (m, 4H), 7.42 (d, J=8.50Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.51Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.50Hz, 2H), 7.81 (d, J=8.50Hz, 2H); LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 606.0 (M+H)<sup>+</sup>; OR: -76.18。

[0929] 化合物136: <sup>1</sup>H NMR: 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>  $\delta$ ppm 2.27 (q, J=6.92Hz, 2H), 3.62-3.72 (m, 1H), 3.78 (quin, J=6.28Hz, 1H), 3.83-3.95 (m, 2H), 3.98-4.11 (m, 2H), 4.70 (t, J=11.19Hz, 1H), 5.07 (dd, J=11.51, 4.75Hz, 1H), 7.14 (s, 2H), 7.25 (td, J=5.35, 3.44Hz, 1H), 7.29-7.36 (m, 4H), 7.42 (d, J=8.63Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.50Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.50Hz, 2H), 7.81 (d, J=8.50Hz, 2H); LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 606.0 (M+H)<sup>+</sup>; OR: -98.21。

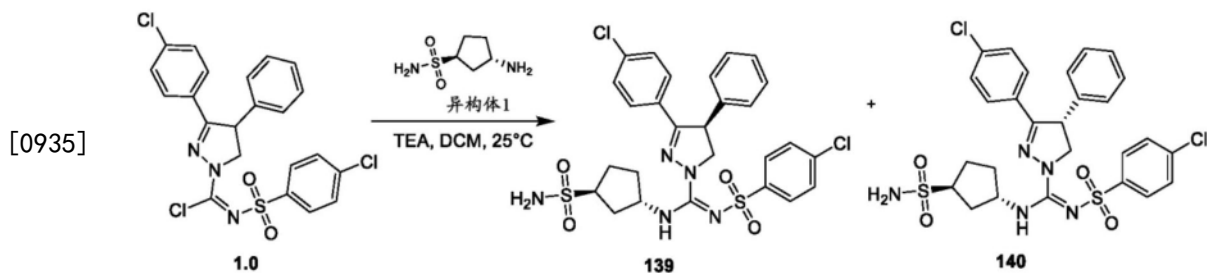
[0930] 化合物137: <sup>1</sup>H NMR: 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>  $\delta$ ppm 2.27 (q, J=7.00Hz, 2H), 3.61-3.72 (m, 1H), 3.74-3.82 (m, 1H), 3.83-3.95 (m, 2H), 3.97-4.11 (m, 2H), 4.70 (t, J=11.19Hz, 1H), 5.06 (dd, J=11.44, 4.82Hz, 1H), 7.14 (s, 2H), 7.25 (td, J=5.50, 3.25Hz, 1H), 7.29-7.36 (m, 4H), 7.42 (d, J=8.63Hz, 2H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.63 (d, J=8.63Hz, 2H), 7.78-7.83 (m, 2H); LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 606.0 (M+H)<sup>+</sup>; OR: 90.61。

[0931] 化合物138: <sup>1</sup>H NMR: 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>  $\delta$ ppm 2.17-2.29 (m, 2H), 3.71-3.86 (m, 3H), 3.94 (br d, J=7.13Hz, 2H), 4.07 (dd, J=10.88, 5.00Hz, 1H), 4.70 (br t, J=11.26Hz, 1H), 5.07 (dd, J=11.38, 4.88Hz, 1H), 7.14 (s, 2H), 7.22-7.29 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 4H), 7.42 (d, J=8.63Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.50Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.50Hz, 2H), 7.81 (d, J=8.50Hz, 2H); LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 606.0 (M+H)<sup>+</sup>; OR: 77.98。

[0932] 化合物

[0933] 绝对立体化学3-氨基环戊烷-1-磺酰胺是在分离四种非对映体后任意指定的。因此,化合物139-146的绝对立体化学是任意指定的。带有(-)OR的非对映体被任意指定为S异构体。

[0934] (S, Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((1S, 3S)-3-氨磺酰基环戊基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物139); (R, Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((1S, 3S)-3-氨磺酰基环戊基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物140)的合成



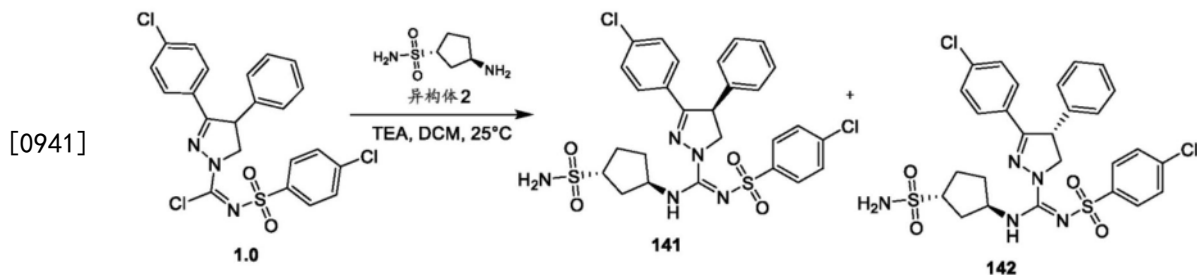
[0936] 化合物139和140的合成

[0937] 在室温下,向1.0 (180.05mg, 365.35 $\mu$ mol, 1.5当量) 在二氯甲烷(1mL)的溶液中添加三乙胺(203.41 $\mu$ L, 1.46mmol, 6当量)和(1R,3S)-3-氨基环戊烷-1-磺酰胺(40mg, 243.57 $\mu$ mol, 1当量)。在室温下搅拌12小时后,将混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶柱使用石油醚和乙酸乙酯(1/2, v/v)来进行纯化,得到粗产物,其通过SFC进一步分离,得到呈白色固体的化合物139(5.8mg, 9.35 $\mu$ mol, 3%)和呈白色固体的化合物140(6.6mg, 10.44 $\mu$ mol, 4%)。

[0938] 化合物139:  $^1\text{H}$  NMR: 400MHz, DMSO- $d_6$   $\delta$ ppm 7.85-7.70 (m, 5H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.44 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.28-7.18 (m, 3H), 6.80 (s, 2H), 5.06 (dd,  $J=4.3, 11.1\text{Hz}$ , 1H), 4.55 (t,  $J=11.1\text{Hz}$ , 1H), 4.47-4.35 (m, 1H), 4.00 (br dd,  $J=3.5, 10.9\text{Hz}$ , 1H), 3.66-3.52 (m, 1H), 2.35-2.23 (m, 1H), 2.11-1.90 (m, 3H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.73-1.58 (m, 1H). LCMS (ESI $^+$ ):  $m/z$  620.0 (M+H) $^+$ ; OR: -100.44。

[0939] 化合物140:  $^1\text{H}$  NMR: 400MHz, DMSO- $d_6$   $\delta$ ppm 7.83-7.68 (m, 4H), 7.54 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.44 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.28-7.17 (m, 3H), 6.80 (s, 2H), 5.10-5.03 (m, 1H), 4.57-4.47 (m, 1H), 4.45-4.33 (m, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 2.27-2.21 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 3H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 1H); LCMS (ESI $^+$ ):  $m/z$  620.0 (M+H) $^+$ ; OR: 103.39。

[0940] (S,Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((1R,3R)-3-氨磺酰基环戊基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(141)和(R,Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((1R,3R)-3-氨磺酰基环戊基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(142)的合成



[0942] 化合物141和142的合成

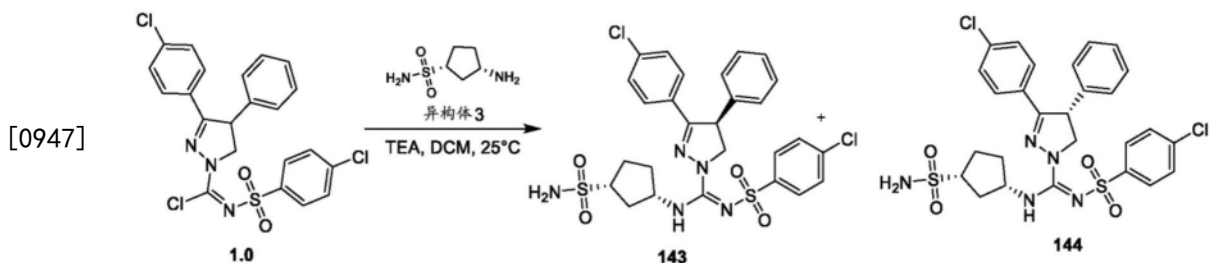
[0943] 在室温下,向1.0 (247.56mg, 502.36 $\mu$ mol, 1.5当量) 在二氯甲烷(1mL)的溶液中添加三乙胺(279.69 $\mu$ L, 2.01mmol, 6当量)和(1S,3R)-3-氨基环戊烷-1-磺酰胺(55mg, 334.91 $\mu$ mol, 1当量)。在室温下搅拌12小时后,将混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶柱使用石油醚和乙酸乙酯(1/2, v/v)来进行纯化,得到外消旋物,其通过SFC进一步分离,得到呈白色固体的化合物141(38.7mg, 22.18 $\mu$ mol, 18%)和呈白色固体的化合物142(39mg, 21.22 $\mu$ mol, 18%)。

[0944] 化合物141:  $^1\text{H}$  NMR: 400MHz, DMSO- $d_6$   $\delta$ ppm 7.94 (br s, 1H) 7.72-7.83 (m, 4H) 7.54

(d, J=7.76Hz, 2H) 7.44 (d, J=8.58Hz, 2H) 7.19-7.36 (m, 5H) 6.89 (s, 2H) 5.07 (dd, J=11.15, 4.23Hz, 1H) 4.52 (t, J=11.27Hz, 1H) 4.27 (br s, 1H) 3.90-4.10 (m, 1H) 3.41-3.51 (m, 1H) 2.21-2.38 (m, 1H) 1.82-2.08 (m, 4H) 1.66-1.79 (m, 1H); LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 620.0 (M+H)<sup>+</sup>; OR: -107.40。

[0945] 化合物142: <sup>1</sup>H NMR: 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> δppm 7.95 (br s, 1H) 7.68-7.86 (m, 4H) 7.55 (d, J=8.58Hz, 2H) 7.44 (d, J=8.58Hz, 2H) 7.30-7.39 (m, 2H) 7.19-7.29 (m, 3H) 6.88 (s, 2H) 5.07 (br dd, J=11.15, 4.35Hz, 1H) 4.50 (br t, J=11.21Hz, 1H) 4.28 (br d, J=4.65Hz, 1H) 3.97-4.11 (m, 1H) 3.41-3.50 (m, 1H) 2.19-2.36 (m, 1H) 1.71-2.09 (m, 5H); LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 620.0 (M+H)<sup>+</sup>; OR: 82.50。

[0946] (S,Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((1S,3R)-3-氨磺酰基环戊基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物143)和(R,Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((1S,3R)-3-氨磺酰基环戊基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物144)的合成



[0948] 化合物143和144的合成

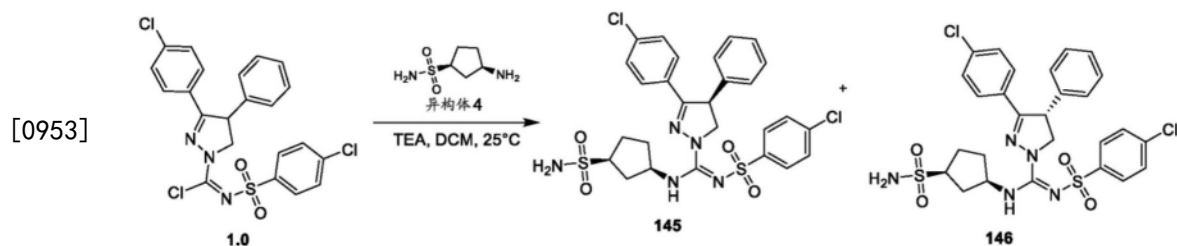
[0949] 在室温下,向1.0 (382.60mg, 776.37μmol, 1.5当量)在二氯甲烷(2mL)的溶液中添加三乙胺(432.25μL, 3.11mmol, 6当量)和(1S,3S)-3-氨基环戊烷-1-磺酰胺(85mg, 517.58μmol, 1当量)。在室温下搅拌12小时后,将混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶柱使用石油醚和乙酸乙酯(1/2, v/v)来进行纯化,得到外消旋物,其通过SFC进一步分离,得到呈白色固体的化合物143 (78.3mg, 130.55μmol, 24.3%) 和呈白色固体的化合物144 (68.7mg, 120.85μmol, 21.4%)。

[0950] 化合物143: <sup>1</sup>H NMR: 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> δppm 7.68-7.89 (m, 5H) 7.54 (br d, J=8.34Hz, 2H) 7.44 (br d, J=8.34Hz, 2H) 7.20-7.36 (m, 5H) 6.81 (br s, 2H) 4.97-5.16 (m, 1H) 4.31-4.60 (m, 2H) 4.06 (br d, J=7.87Hz, 1H) 3.52-3.63 (m, 1H) 2.25 (dt, J=13.20, 6.57Hz, 1H) 1.94-2.12 (m, 3H) 1.78-1.91 (m, 1H) 1.64-1.77 (m, 1H); LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 620.0 (M+H)<sup>+</sup>; OR: -100.60。

[0951] 化合物144: <sup>1</sup>H NMR: 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> δppm 7.66-7.89 (m, 5H) 7.54 (br d, J=8.34Hz, 2H) 7.44 (br d, J=8.23Hz, 2H) 7.16-7.39 (m, 5H) 6.81 (br s, 2H) 5.06 (br d, J=7.39Hz, 1H) 4.55 (br t, J=11.27Hz, 1H) 4.42 (br s, 1H) 4.00 (br d, J=8.34Hz, 1H) 3.54-3.66 (m, 1H) 2.22-2.37 (m, 1H) 1.91-2.11 (m, 3H) 1.77-1.91 (m, 1H) 1.57-1.75 (m, 1H); LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 620.0 (M+H)<sup>+</sup>; OR: 90.60。

[0952] (S,Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((1R,3S)-3-氨磺酰基环戊基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物145)和(R,Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((1R,3S)-3-氨磺酰基环戊基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物

146)的合成



[0954] 化合物145和146的合成

[0955] 在室温下,向1.0 (211.56mg, 429.29 $\mu$ mol, 1.5当量)在二氯甲烷(1mL)的溶液中添加三乙胺(239.01 $\mu$ L, 1.72mmol, 6当量)和(1R,3R)-3-氨基环戊烷-1-磺酰胺(47mg, 286.19 $\mu$ mol, 1当量)。在室温下搅拌12小时后,将混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶柱使用石油醚和乙酸乙酯(1/2, v/v)来进行纯化,得到外消旋物,其通过SFC进一步分离,得到呈白色固体的化合物145 (20.6mg, 32.3 $\mu$ mol, 11%) 和呈白色固体的化合物146 (14.2mg, 22.52 $\mu$ mol, 7%)。

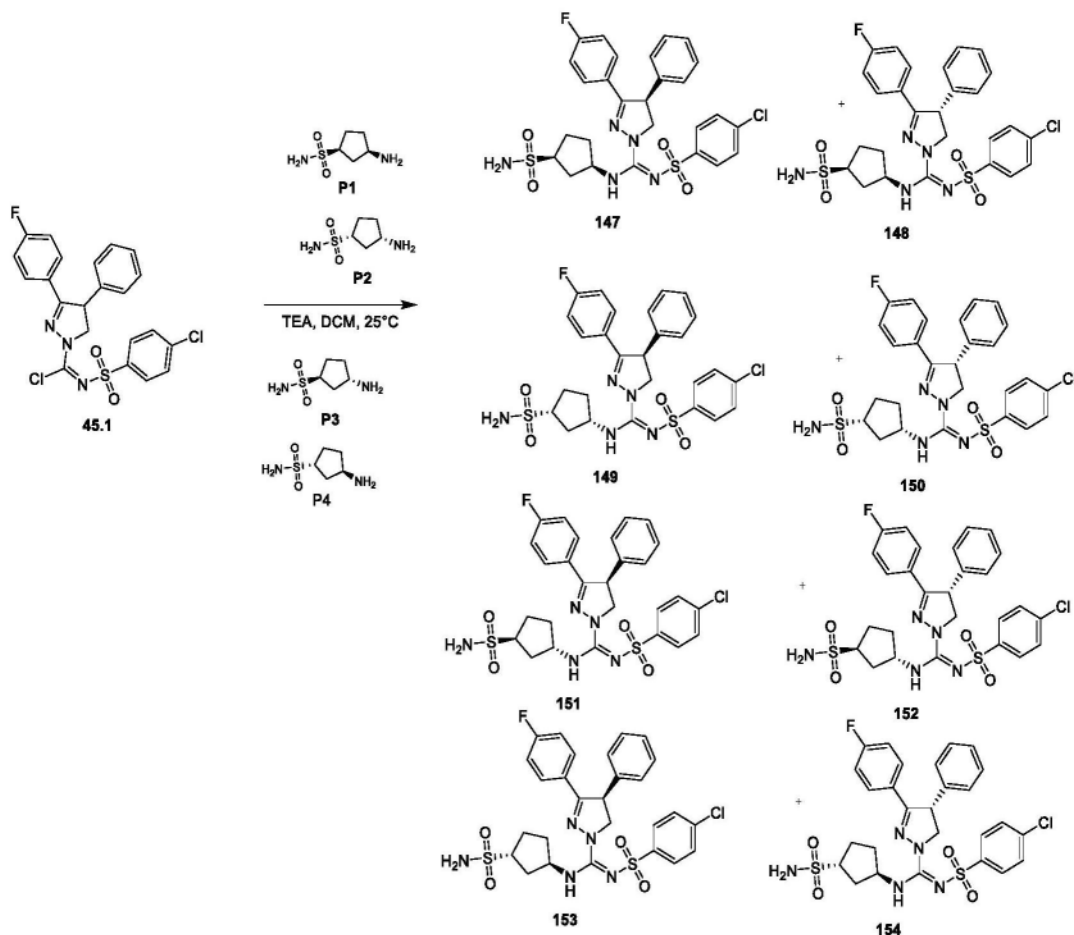
[0956] 化合物145:  $^1\text{H}$  NMR: 400MHz, DMSO- $d_6$   $\delta$ ppm 7.95 (br d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.74 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.44 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 3H), 6.88 (s, 2H), 5.07 (dd,  $J=4.4, 11.1\text{Hz}$ , 1H), 4.51 (t,  $J=11.2\text{Hz}$ , 1H), 4.35-4.22 (m, 1H), 4.11-3.97 (m, 1H), 3.52-3.40 (m, 1H), 2.36-2.22 (m, 1H), 2.12-1.83 (m, 4H), 1.81-1.70 (m, 1H); LCMS (ESI $^+$ ):  $m/z$  620.0 ( $M+H$ ) $^+$ ; OR: -157.42

[0957] 化合物146:  $^1\text{H}$  NMR: 400MHz DMSO- $d_6$   $\delta$ ppm 8.03-7.87 (m, 1H), 7.84-7.70 (m, 4H), 7.54 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.44 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.28-7.17 (m, 3H), 6.89 (s, 2H), 5.07 (br dd,  $J=4.3, 11.2\text{Hz}$ , 1H), 4.52 (t,  $J=11.3\text{Hz}$ , 1H), 4.37-4.20 (m, 1H), 4.07-3.94 (m, 1H), 3.53-3.39 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 1H), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.94-1.68 (m, 3H); LCMS (ESI $^+$ ):  $m/z$  620.0 ( $M+H$ ) $^+$ ; OR: 78.53。

[0958] (S,Z)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-((1R,3S)-3-氨磺酰基环戊基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒、(R,Z)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-((1R,3S)-3-氨磺酰基环戊基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒、(S,Z)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-((1S,3R)-3-氨磺酰基环戊基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒、(R,Z)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-((1S,3R)-3-氨磺酰基环戊基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒、(S,Z)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-((1S,3S)-3-氨磺酰基环戊基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒、(R,Z)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-((1S,3S)-3-氨磺酰基环戊基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒、(S,Z)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-((1R,3R)-3-氨磺酰基环戊基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒、(R,Z)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-((1R,3R)-3-氨磺酰基环戊基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物147-154)的合成:

[0959] 绝对立体化学3-氨基环戊烷-1-磺酰胺是在分离四种非对映体后任意指定的。因此,以下实施例的绝对立体化学是任意指定的。带有(-)OR的非对映体被任意指定为S异构体。以下实施例的起始材料是45.1。

[0960]



[0961] 化合物147:  $^1\text{H}$  NMR: 400MHz, DMSO- $d_6$   $\delta$ ppm 7.87-7.73 (m, 5H), 7.54 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.28-7.16 (m, 5H), 6.81 (s, 2H), 5.06 (br dd,  $J=4.1, 11.1\text{Hz}$ , 1H), 4.54 (br t,  $J=11.2\text{Hz}$ , 1H), 4.42 (br s, 1H), 4.00 (br dd,  $J=3.2, 10.7\text{Hz}$ , 1H), 3.60 (quin,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 2.29 (td,  $J=7.0, 13.6\text{Hz}$ , 1H), 2.09-1.90 (m, 3H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H); LCMS (ESI $^+$ ):  $m/z$  604.0 ( $M+H$ ) $^+$ ; OR: -121.90

[0962] 化合物148:  $^1\text{H}$  NMR: 400MHz, DMSO- $d_6$   $\delta$ ppm 7.87-7.69 (m, 5H), 7.54 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.29-7.16 (m, 5H), 6.81 (s, 2H), 5.07 (dd,  $J=4.2, 11.1\text{Hz}$ , 1H), 4.51 (t,  $J=11.2\text{Hz}$ , 1H), 4.42 (br d,  $J=3.8\text{Hz}$ , 1H), 4.07 (br d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 3.64-3.53 (m, 1H), 2.25 (td,  $J=6.9, 13.5\text{Hz}$ , 1H), 2.12-1.92 (m, 3H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 1H); LCMS (ESI $^+$ ):  $m/z$  604.0 ( $M+H$ ) $^+$ ; OR: 129.60  
化合物149:  $^1\text{H}$  NMR: 400MHz, DMSO- $d_6$   $\delta$ ppm 7.92 (br s, 1H), 7.79 (br d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 4H), 7.54 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.28-7.18 (m, 5H), 6.89 (br s, 2H), 5.07 (br dd,  $J=4.0, 11.1\text{Hz}$ , 1H), 4.51 (br t,  $J=11.2\text{Hz}$ , 1H), 4.28 (br s, 1H), 4.00 (br d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 3.53-3.40 (m, 1H), 2.38-2.24 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.96-1.79 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 1H); LCMS (ESI $^+$ ):  $m/z$  604.0 ( $M+H$ ) $^+$ ; OR: -108.40

[0963] 化合物150:  $^1\text{H}$  NMR: 400MHz, DMSO- $d_6$   $\delta$ ppm 7.93 (br s, 1H), 7.84-7.75 (m, 4H), 7.54 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.28-7.17 (m, 5H), 6.88 (s, 2H), 5.07 (br dd,  $J=4.2, 11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.49 (t,  $J=11.2\text{Hz}$ , 1H), 4.28 (br d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H), 4.11-3.96 (m, 1H), 3.54-3.39 (m, 1H), 2.36-2.19 (m, 1H), 2.11-1.71 (m, 5H); LCMS (ESI $^+$ ):  $m/z$  604.0 ( $M+H$ ) $^+$ ; OR:

118.60

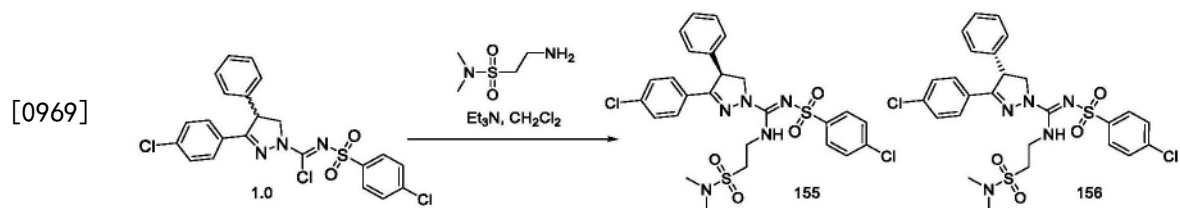
[0964] 化合物151:  $^1\text{H}$  NMR: 400MHz, DMSO- $d_6$   $\delta$ ppm 7.92 (br s, 1H), 7.79 (br d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 4H), 7.54 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.28-7.18 (m, 5H), 6.89 (br s, 2H), 5.07 (br dd,  $J=4.0, 11.1\text{Hz}$ , 1H), 4.51 (br t,  $J=11.2\text{Hz}$ , 1H), 4.28 (br s, 1H), 4.00 (br d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 3.53-3.40 (m, 1H), 2.38-2.24 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.96-1.79 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 1H); LCMS (ESI $^+$ ):  $m/z$  604.0 ( $M+H$ ) $^+$ ; OR: -124.80

[0965] 化合物152:  $^1\text{H}$  NMR: 400MHz DMSO- $d_6$   $\delta$ ppm 7.87-7.70 (m, 5H), 7.54 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.28-7.17 (m, 5H), 6.81 (br s, 2H), 5.06 (br dd,  $J=4.1, 11.2\text{Hz}$ , 1H), 4.54 (br t,  $J=11.2\text{Hz}$ , 1H), 4.42 (br s, 1H), 4.00 (br dd,  $J=3.5, 10.9\text{Hz}$ , 1H), 3.67-3.52 (m, 1H), 2.29 (td,  $J=7.0, 13.8\text{Hz}$ , 1H), 2.09-1.90 (m, 3H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.65 (qd,  $J=8.1, 11.9\text{Hz}$ , 1H); LCMS (ESI $^+$ ):  $m/z$  604.0 ( $M+H$ ) $^+$ ; OR: 119.60

[0966] 化合物153:  $^1\text{H}$  NMR: 400MHz, DMSO- $d_6$   $\delta$  7.94 (br d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 7.82-7.75 (m, 4H), 7.54 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.28-7.18 (m, 5H), 6.88 (br s, 2H), 5.07 (dd,  $J=4.1, 11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.49 (t,  $J=11.2\text{Hz}$ , 1H), 4.28 (br s, 1H), 4.04 (br dd,  $J=3.1, 10.5\text{Hz}$ , 1H), 3.52-3.41 (m, 1H), 2.35-2.21 (m, 1H), 2.09-1.83 (m, 4H), 1.80-1.68 (m, 1H); LCMS (ESI $^+$ ):  $m/z$  604.0 ( $M+H$ ) $^+$ ; OR: -123.17

[0967] 化合物154:  $^1\text{H}$  NMR: 400MHz DMSO- $d_6$   $\delta$ ppm 7.92 (br d,  $J=3.3\text{Hz}$ , 1H), 7.84-7.75 (m, 4H), 7.54 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.28-7.18 (m, 5H), 6.89 (s, 2H), 5.07 (dd,  $J=4.2, 11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.51 (t,  $J=11.1\text{Hz}$ , 1H), 4.28 (td,  $J=2.0, 4.2\text{Hz}$ , 1H), 4.07-3.92 (m, 1H), 3.56-3.41 (m, 1H), 2.39-2.23 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.95-1.67 (m, 3H); LCMS (ESI $^+$ ):  $m/z$  604.1 ( $M+H$ ) $^+$ ; OR: 106.82

[0968] (S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-(2-(N,N-二甲基氨磺酰基)乙基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物155)和(R,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-(2-(N,N-二甲基氨磺酰基)乙基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物156)的合成



[0970] 化合物155和156的合成

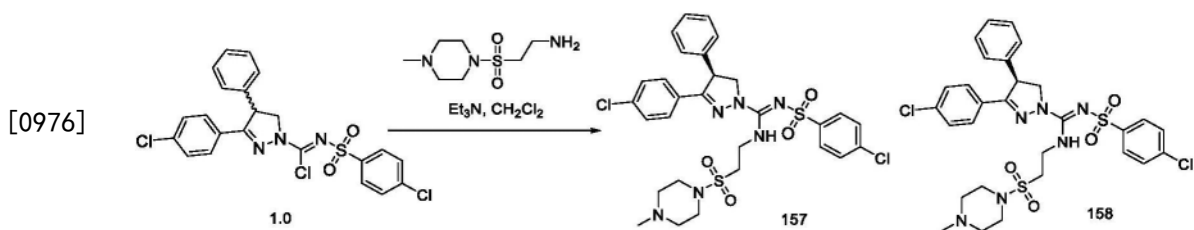
[0971] 向2-氨基-N,N-二甲基乙烷-1-磺酰胺(85mg, 0.53mmol, 1.1当量)和三乙胺(0.21mL, 1.53mmol, 3.0当量)在二氯甲烷(5mL)的溶液中添加(Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(250mg, 0.51mmol, 1.0)。在室温下搅拌18小时后,将反应物用二氯甲烷(25mL)稀释并用HCl水溶液(2N, 20mL)洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法用甲醇/二氯甲烷混合物(0/100至10/90, v/v)洗脱来进行纯化,得到无色油状物,使其进一步经受SFC分离条件,得到以下对映体:化合物155(76.9mg, 0.13mmol, 25%收率, 97%纯度, 99% ee, OR: -96.3)和化合物156(33.6mg, 0.056mmol, 11%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: +113.9)。

[0972] SFC方法:SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D.5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-iPrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[0973] 化合物155:<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)  $\delta$ 8.22(br s,1H),7.8-7.9(m,2H),7.7-7.8(m,2H),7.5-7.6(m,2H),7.4-7.5(m,2H),7.3-7.4(m,2H),7.2-7.3(m,3H),5.10(dd,J=4.4,11.2Hz,1H),4.53(t,J=11.2Hz,1H),4.06(dd,J=4.4,11.2Hz,1H),3.69(br s,2H),3.3-3.3(m,2H),2.72(s,6H)。LC-MS(ESI<sup>+</sup>):608.1(M+H<sup>+</sup>)。

[0974] 化合物156:<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)  $\delta$ 8.23(br s,1H),7.8-7.9(m,2H),7.74(d,J=8.7Hz,2H),7.5-7.6(m,2H),7.4-7.5(m,2H),7.3-7.4(m,2H),7.2-7.3(m,1H),7.2-7.2(m,2H),5.10(dd,J=4.3,11.2Hz,1H),4.53(t,J=11.2Hz,1H),4.06(dd,J=4.3,11.2,1H),3.69(br s,2H),3.3-3.3(m,2H),2.72(s,6H)。LC-MS(ESI<sup>+</sup>):608.1(M+H<sup>+</sup>)。

[0975] (S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-(2-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)乙基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物157)和(R,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-(2-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)乙基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物158)的合成



[0977] 化合物157和158的合成:

[0978] 在室温下,向2-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)乙-1-胺(116mg,0.56mmol,1.1当量)和三乙胺(0.21mL,1.53mmol,3.0当量)在二氯甲烷(5mL)的溶液中添加(E)-3-(4-氯苯基)-N-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(250mg,0.51mmol,1.0)。在室温下搅拌18小时后,将反应物用二氯甲烷(25mL)稀释并用HCl水溶液(2N,20mL)洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法用甲醇/二氯甲烷混合物(0/100至10/90,v/v)洗脱来进行纯化,得到无色油状物,使其进一步经受SFC分离条件,得到以下对映体:化合物157(75.3mg,0.11mmol,22%收率,98%纯度,99%ee,OR:-79.3)和化合物158(72.3mg,0.11mmol,21%收率,98%纯度,99%ee,OR:+112.6)。

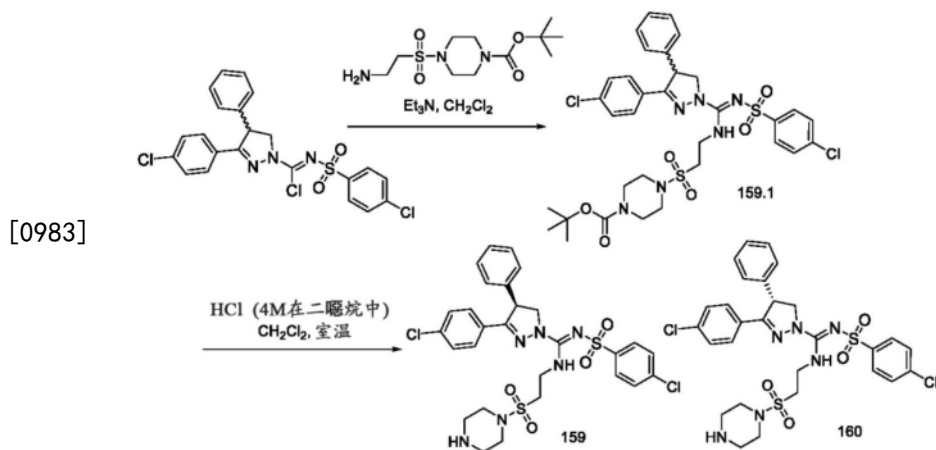
[0979] SFC方法:SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D.5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-iPrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[0980] 化合物157:<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,400MHz)  $\delta$ 7.77(d,J=8.5Hz,2H),7.46(d,J=8.6Hz,2H),7.34(d,J=8.6Hz,3H),7.2-7.3(m,5H),7.0-7.1(m,2H),4.66(dd,J=5.6,11.4Hz,1H),4.45(t,J=11.6Hz,1H),4.0-4.1(m,2H),3.98(dd,J=5.7,11.7Hz,1H),3.7-3.9(m,4H),3.41(br s,4H),3.0-3.1(m,2H),2.76(d,J=4.3Hz,3H)。LC-MS(ESI<sup>+</sup>):663.1(M+H<sup>+</sup>)。

[0981] 化合物158:<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,400MHz)  $\delta$ 7.85(d,J=8.4Hz,2H),7.54(br d,J=8.4Hz,

2H), 7.42 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 3H), 7.3-7.3 (m, 5H), 7.12 (br d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 4.74 (br dd,  $J=5.2, 10.8\text{Hz}$ , 1H), 4.53 (br t,  $J=11.3\text{Hz}$ , 1H), 4.1-4.2 (m, 2H), 4.0-4.1 (m, 1H), 3.8-4.0 (m, 4H), 3.49 (br d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 4H), 3.13 (br s, 2H), 2.84 (br s, 3H). LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 663.1 ( $M+H^+$ ).

[0982] (S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-(哌嗪-1-基磺酰基)乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物159)和(S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-(哌嗪-1-基磺酰基)乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物160)的合成



[0984] (E)-4-((2-(3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲酰亚胺基)乙基)磺酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(159.1)的合成

[0985] 向4-((2-氨基乙基)磺酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(164mg, 0.56mmol, 1.1当量)和三乙胺(0.21mL, 1.52mmol, 3.0当量)在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中添加(Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(250mg, 0.51mmol, 1.0)。在室温下搅拌18小时后,将反应物用二氯甲烷(25mL)稀释并用HCl水溶液(2N, 20mL)洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法用甲醇/二氯甲烷混合物(0/100至10/90, v/v)洗脱来进行纯化,得到无色油状物(0.33g, 0.44mmol, 86%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 749.100 ( $M+H^+$ ); HPLC RT: 2.08min(方法; TACC21-6)。

[0986] 化合物159和160的合成

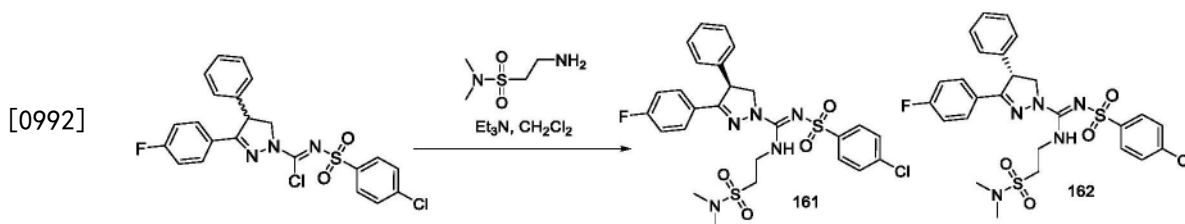
[0987] 将(E)-4-((2-(3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲酰亚胺基)乙基)磺酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(330mg, 0.44mmol, 159.1)的二氯甲烷(9mL)溶液用氯化氢在二噁烷(4M, 0.55mL, 2.20mmol, 5.0当量)中的溶液处理。在室温下搅拌18小时后,将混合物浓缩至干并用二氯甲烷/甲醇混合物(0/100至10/90, v/v)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到无色油状物,将其进行SFC纯化(SOP2i-amylose-A, EtOH和Amylose-1, MeOH),得到单独的对映体:化合物159(57.8mg, 0.09mmol, 20%收率, 97%纯度, 99% ee, OR: -28.3)和化合物160(57.1mg, 0.09mol, 20%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: +79.0)。

[0988] SFC方法: SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu\text{m}$ 粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-EtOH+0.1%二乙胺在35 $^{\circ}\text{C}$ 、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[0989] 化合物159:  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.21 (br t,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 7.8 (m, 2H), 7.7-7.8 (m, 2H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 3H), 5.10 (dd,  $J=4.4, 11.2\text{Hz}$ , 1H), 4.54 (t,  $J=11.2\text{Hz}$ , 1H), 4.08 (dd,  $J=4.3, 11.1\text{Hz}$ , 1H), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.24 (br d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 3.0 (m, 4H), 2.7 (m, 4H). LC-MS (ESI $^+$ ): 649.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[0990] 化合物160:  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.21 (br s, 1H), 7.8-7.8 (m, 1H), 7.8-7.8 (m, 1H), 7.74 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 3H), 5.10 (dd,  $J=4.3, 11.2\text{Hz}$ , 1H), 4.54 (t,  $J=11.2\text{Hz}$ , 1H), 4.08 (dd,  $J=4.4, 11.2\text{Hz}$ , 1H), 3.68 (br s, 2H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.0 (m, 4H), 2.7 (m, 4H). LC-MS (ESI $^+$ ): 649.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[0991] (S,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-(2-(N,N-二甲基氨磺酰基)乙基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物161)和(R,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-(2-(N,N-二甲基氨磺酰基)乙基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物162)的合成



[0993] 化合物161和162的合成:

[0994] 向2-氨基-N,N-二甲基乙烷-1-磺酰胺(88mg, 0.58mmol, 1.1当量)和三乙胺(0.22mL, 1.57mmol, 3.0当量)在二氯甲烷(5mL)的溶液中添加(Z)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(250mg, 0.53mmol, 1.0)。在室温下搅拌18小时后,将反应物用二氯甲烷(25mL)稀释并用HCl水溶液(2N, 20mL)洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法用甲醇/二氯甲烷混合物(0/100至10/90, v/v)洗脱来进行纯化,得到无色油状物,使其进一步经受SFC分离,得到以下2种对映体:化合物161(44.0mg, 0.075mmol, 14%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: -113.7)和化合物162(43.5mg, 0.074mmol, 14%收率, 97%纯度, 99% ee, OR: +121.4)。

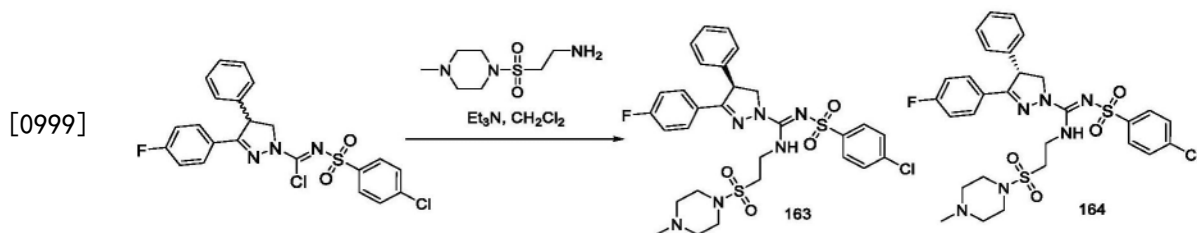
[0995] SFC方法: SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1) 150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu\text{m}$ 粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-iPrOH+0.1%二乙胺在35 $^{\circ}\text{C}$ 、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[0996] 化合物161:  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.20 (br t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.83 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 3H), 7.8 (m, 1H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.33 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 7.2-7.3 (m, 5H), 5.10 (dd,  $J=4.3, 11.1\text{Hz}$ , 1H), 4.52 (t,  $J=11.2\text{Hz}$ , 1H), 4.06 (dd,  $J=4.3, 11.2\text{Hz}$ , 1H), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.72 (s, 6H). LC-MS (ESI $^+$ ): 592.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[0997] 化合物162:  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.20 (br t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.8-7.9 (m, 4H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 5H), 5.10 (dd,  $J=4.3, 11.1\text{Hz}$ , 1H), 4.52 (t,  $J=11.2\text{Hz}$ , 1H), 4.07 (dd,  $J=4.3, 11.2\text{Hz}$ , 1H), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.72 (s, 6H). LC-MS (ESI $^+$ ): 591.5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[0998] (S,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-N-(2-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基

基)乙基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物163)和(R,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-N-(2-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)乙基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物164)的合成



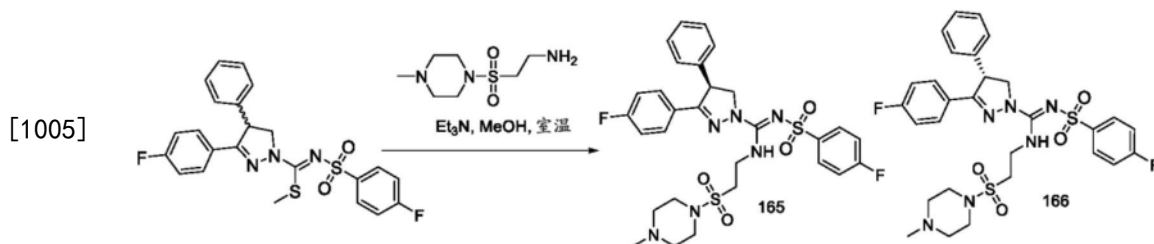
[1000] 向2-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)乙-1-胺(120mg,0.58mmol,1.1当量)和三乙胺(0.22mL,1.58mmol,3.0当量)在二氯甲烷(5mL)的溶液中添加(Z)-N-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(250mg,0.53mmol,45.1)。在室温下搅拌18小时后,将反应物用二氯甲烷(25mL)稀释并用HCl水溶液(2N,20mL)洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法用甲醇/二氯甲烷混合物(0/100至10/90,v/v)洗脱来进行纯化,得到无色油状物,使其进一步经受SFC分离,得到以下2种对映体:化合物163(79.6mg,0.12mmol,24%收率,99%纯度,99%ee,OR:-103.0)和化合物164(93.2mg,0.14mmol,27%收率,99%纯度,99%ee,OR:+109.2)。

[1001] SFC方法:SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D.5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-iPrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1002] 化合物163:<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)  $\delta$ 8.18(br t,J=5.5Hz,1H),7.8-7.9(m,4H),7.5-7.6(m,2H),7.3-7.4(m,2H),7.2-7.3(m,5H),5.11(dd,J=4.3,11.1Hz,1H),4.53(t,J=11.2Hz,1H),4.09(dd,J=4.3,11.2Hz,1H),3.6-3.7(m,2H),3.3-3.3(m,2H),3.1(m,4H),2.33(br s,4H),2.19(s,3H)。LC-MS(ESI<sup>+</sup>):647.1(M+H<sup>+</sup>)。

[1003] 化合物164:<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)  $\delta$ 8.18(br t,J=5.4Hz,1H),7.8(m,4H),7.5-7.6(m,1H),7.5(m,1H),7.3-7.4(m,2H),7.2-7.3(m,5H),5.11(dd,J=4.3,11.1Hz,1H),4.53(t,J=11.2Hz,1H),4.09(dd,J=4.2,11.1Hz,1H),3.6-3.7(m,2H),3.3(m,2H),3.1(m,4H),2.33(br s,4H),2.19(s,3H)。LC-MS(ESI<sup>+</sup>):647.2(M+H<sup>+</sup>)。

[1004] (S,E)-3-(4-氟苯基)-N'-((4-氟苯基)磺酰基)-N-(2-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)乙基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物165)和(R,E)-3-(4-氟苯基)-N'-((4-氟苯基)磺酰基)-N-(2-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)乙基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物166)的合成



[1006] 化合物165和166的合成

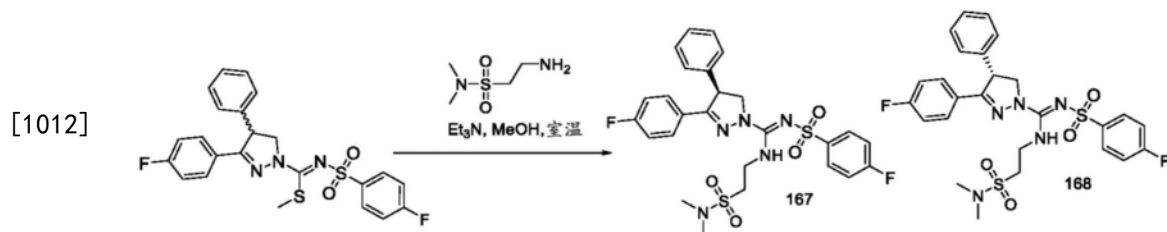
[1007] 将2-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)乙-1-胺(132mg, 0.64mmol, 2.0当量)添加到3-(4-氟苯基)-N-((4-氟苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-硫代亚氨基甲酸甲酯(150mg, 0.32mmol, 51.1)和三乙胺(0.13mL, 0.95mmol, 3.0当量)在甲醇(1.2mL)的搅拌溶液中。在室温下搅拌18小时后,将反应物用二氯甲烷(25mL)稀释并用水(20mL)洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至50/50, v/v)洗脱来进行纯化,得到淡黄色固体,对其进一步进行SFC分离,得到以下2种对映体:化合物165(82.0mg, 0.13mmol, 41%收率, 96%纯度, 99% ee, OR: -83.2)和化合物166(86.0mg, 0.14mmol, 43%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: +91.1)。

[1008] SFC方法:SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-EtOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1009] 化合物165: <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$ 8.16 (br s, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.8 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 9H), 5.10 (dd, J=4.3, 11.2Hz, 1H), 4.53 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.09 (dd, J=4.3, 11.2Hz, 1H), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.30 (br d, J=1.8Hz, 2H), 3.0-3.1 (m, 4H), 2.3-2.4 (m, 4H), 2.18 (s, 3H). LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 631.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[1010] 化合物166: <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$ 8.16 (br s, 1H), 7.9-7.9 (m, 2H), 7.80 (dd, J=5.6, 8.8Hz, 2H), 7.2-7.4 (m, 9H), 5.10 (dd, J=4.3, 11.1Hz, 1H), 4.53 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.09 (dd, J=4.2, 11.1Hz, 1H), 3.68 (br s, 2H), 3.30 (br d, J=2.0Hz, 2H), 3.1 (m, 4H), 2.3-2.4 (m, 4H), 2.18 (s, 3H). LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 631.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[1011] (S,E)-N-(2-(N,N-二甲基氨磺酰基)乙基)-3-(4-氟苯基)-N'-((4-氟苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物167)和(R,E)-N-(2-(N,N-二甲基氨磺酰基)乙基)-3-(4-氟苯基)-N'-((4-氟苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物168)的合成



[1013] 将2-氨基-N,N-二甲基乙烷-1-磺酰胺(97mg, 0.64mmol, 2.0当量)添加到3-(4-氟苯基)-N-((4-氟苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-硫代亚氨基甲酸甲酯(150mg, 0.32mmol, 51.1)和三乙胺(0.1mL, 0.95mmol, 3.0当量)在甲醇(1.2mL)的搅拌溶液中。在室温下搅拌18小时后,将反应物用二氯甲烷(25mL)稀释并用水(20mL)洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至50/50, v/v)洗脱来进行纯化,得到淡黄色固体,对其进一步进行SFC分离,得到以下2种对映体:化合物167(41.5mg, 0.07mmol, 23%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: -90.9)和化合物168(36.6mg, 0.06mmol, 20%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: +101.9)。

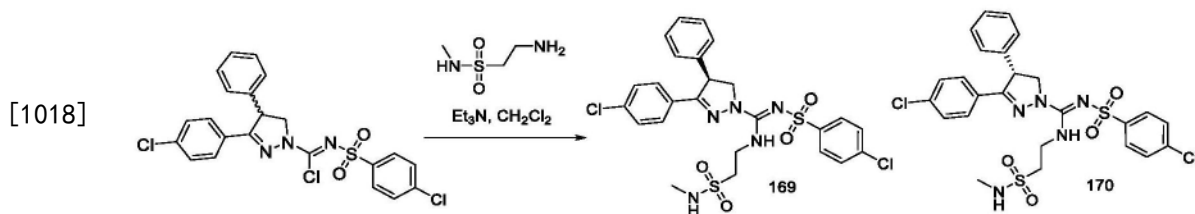
[1014] SFC方法:SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min

的CO<sub>2</sub> (40%) -MeOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1015] 化合物167: <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ8.17 (br t, J=5.5Hz, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.8 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 9H), 5.09 (dd, J=4.3, 11.1Hz, 1H), 4.52 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.07 (dd, J=4.3, 11.1Hz, 1H), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.72 (s, 6H). LC-MS (ESI+): 576.0 (M+H<sup>+</sup>).

[1016] 化合物168: <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ8.17 (br t, J=5.7Hz, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.8 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 9H), 5.09 (dd, J=4.3, 11.1Hz, 1H), 4.52 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.07 (dd, J=4.3, 11.2Hz, 1H), 3.7 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.72 (s, 6H). LC-MS (ESI+): 576.0 (M+H<sup>+</sup>).

[1017] (S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-(2-(N-甲基氨磺酰基)乙基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物169)和(R,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-(2-(N-甲基氨磺酰基)乙基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物170)的合成



[1019] 化合物168和170的合成:

[1020] 向2-氨基-N-甲基乙烷-1-磺酰胺(105mg, 0.76mmol, 1.1当量)和三乙胺(0.21mL, 1.53mmol, 3.0当量)在二氯甲烷(5mL)的溶液中添加4-氯-N-{氯-[3-(4-氯-苯基)-4-苯基-4,5-二氢-吡唑-1-基]-亚甲基}-苯磺酰胺(250mg, 0.51mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌18小时后,将反应物用二氯甲烷(25mL)稀释并用氯化铵水溶液和水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至50/50, v/v)洗脱来进行纯化,得到无色油状物,对其进一步进行SFC分离,得到以下2种对映体:化合物169(51.6mg, 0.09mmol, 17%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: -127.9)和化合物170(60.3mg, 0.1mol, 20%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: +104.2)。

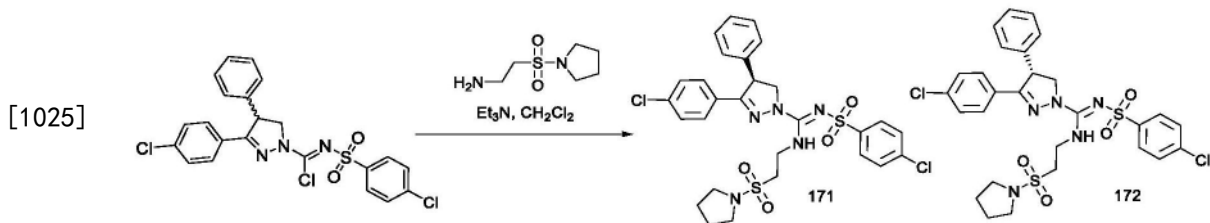
[1021] SFC方法: SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5μm粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub> (40%) -<sup>i</sup>PrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1022] 化合物169: (51.6mg, 0.09mmol, 17%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: -127.9). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ8.19 (br s, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.74 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 3H), 7.08 (q, J=4.5Hz, 1H), 5.10 (dd, J=4.3, 11.2Hz, 1H), 4.53 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.06 (dd, J=4.3, 11.1Hz, 1H), 3.66 (q, J=6.3Hz, 2H), 3.3 (m, 5H). LC-MS (ESI+): 594.0 (M+H<sup>+</sup>).

[1023] 化合物170: (60.3mg, 0.1mol, 20%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: +104.2). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ8.19 (br s, 1H), 7.82 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 3H), 7.08 (br s,

1H), 5.10 (dd, J=4.3, 11.2Hz, 1H), 4.53 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.06 (dd, J=4.3, 11.1Hz, 1H), 3.66 (br s, 2H), 3.2-3.3 (m, 5H). LC-MS (ESI+): 594.0 (M+H<sup>+</sup>).

[1024] (S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-(吡咯烷-1-基磺酰基)乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物171)和(R,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-(吡咯烷-1-基磺酰基)乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物172)的合成



[1026] 化合物171和172的合成:

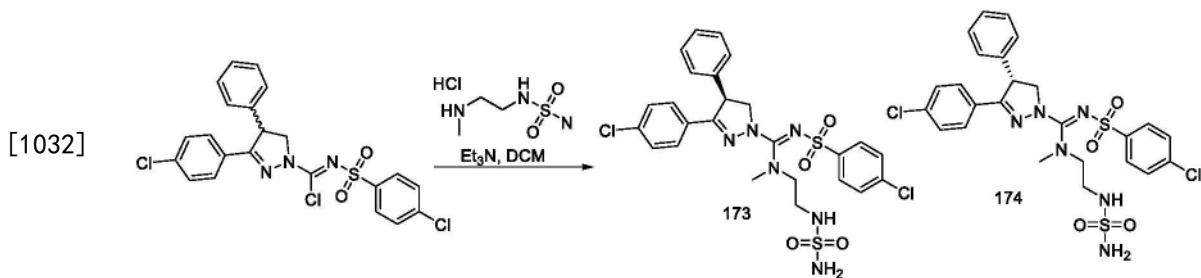
[1027] 向2-(吡咯烷-1-磺酰基)-乙胺(135mg, 0.76mmol, 1.5当量)和三乙胺(0.21mL, 1.52mmol, 3.0当量)在二氯甲烷(5mL)的溶液中添加(Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(250mg, 0.51mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌18小时后,将反应物用二氯甲烷(20mL)稀释并用氯化铵(20mL)洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至50/50, v/v)洗脱来进行纯化,得到无色油状物,对其进行SFC纯化:化合物171: (41.6mg, 0.065mmol, 13%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: -106.4) 和化合物172 (5mg, 99% ee, OR+105)。

[1028] SFC方法: SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1) 150mm长x 4.6mm I.D. 5μm粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-MeOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1029] 化合物171: (41.6mg, 0.065mmol, 13%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: -106.4)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 8.2-8.3 (m, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.75 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 3H), 5.10 (dd, J=4.3, 11.2Hz, 1H), 4.53 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.07 (dd, J=4.2, 11.1Hz, 1H), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.3-3.3 (m, 2H), 3.17 (br t, J=6.6Hz, 4H), 1.8 (m, 4H). LC-MS (ESI+): 634.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[1030] 化合物172: (5mg, 99%纯度, 99% ee, OR: +105)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 8.2-8.3 (m, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.75 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 3H), 5.10 (dd, J=4.3, 11.2Hz, 1H), 4.53 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.07 (dd, J=4.2, 11.1Hz, 1H), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.3-3.3 (m, 2H), 3.17 (br t, J=6.6Hz, 4H), 1.8 (m, 4H). LC-MS (ESI+): 634.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[1031] (S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-甲基-4-苯基-N-(2-(氨磺酰基氨基)乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物173)和(R,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-甲基-4-苯基-N-(2-(氨磺酰基氨基)乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物174)的合成



[1033] 化合物173和174的合成

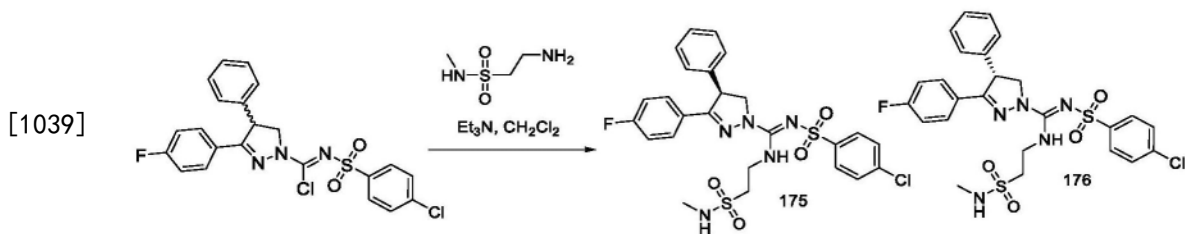
[1034] 向2-(甲基氨基)乙基磺酰胺盐酸盐(144mg, 0.76mmol, 1.5当量)和三乙胺(0.35mL, 2.53mmol, 5.0当量)在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中添加(Z)-3-(4-氯苯基)-N-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(250mg, 0.51mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂。将残余物用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至80/20, v/v)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分对映体:

[1035] SFC方法:SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-EtOH+0.1%二乙胺在35 $^{\circ}$ C、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1036] 化合物173:(8.2mg, 0.013mmol, 3%收率, 99%纯度, 99%ee, OR: -140.1)。<sup>1</sup>H NMR (MeOD-*d*<sub>4</sub>, 400MHz)  $\delta$ 7.8-7.9 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 7H), 4.8 (m, 1H), 4.44 (t, J=11.3Hz, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.74 (dd, J=5.3, 11.2Hz, 1H), 3.40 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.28 (s, 3H)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 609.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[1037] 化合物174:(8.6mg, 0.013mmol, 3%收率, 99%纯度, 99%ee, OR: +90.9)。<sup>1</sup>H NMR (MeOD-*d*<sub>4</sub>, 400MHz)  $\delta$ 7.8-7.9 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.2-7.4 (m, 7H), 4.83 (m, 1H), 4.44 (t, J=11.2Hz, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.74 (dd, J=5.3, 11.2Hz, 1H), 3.40 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.28 (s, 3H)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 609.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[1038] (S,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-N-(2-(N-甲基氨磺酰基)乙基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物175)和(R,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-N-(2-(N-甲基氨磺酰基)乙基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物176)的合成



[1040] 化合物175和176的合成:

[1041] 向2-氨基-N-甲基乙烷-1-磺酰胺(80mg, 0.6mmol, 1.1当量)和三乙胺(0.22mL, 1.58mmol, 3.0当量)在二氯甲烷(5mL)的溶液中添加(Z)-N-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(250mg, 0.53mmol, 1.0当量)。在室温下

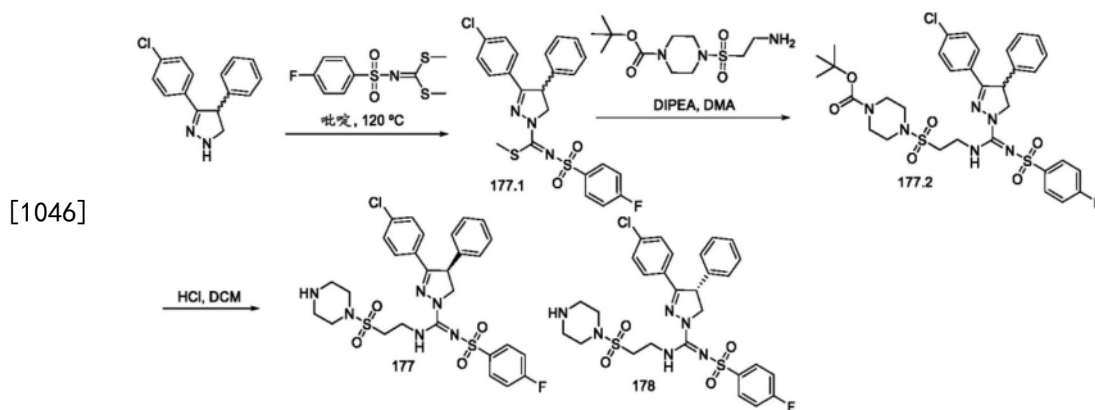
搅拌18小时后,将反应物用二氯甲烷(25mL)稀释并用氯化铵水溶液(20mL)和水(20mL)洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至50/50,v/v)洗脱来进行纯化,得到无色油状物,使其进一步经受SFC分离条件,得到以下2种对映体:化合物175(7.0mg,0.012mmol,2%收率,99%纯度,99%ee,OR:-100.0)和化合物176(8.0mg,0.014mmol,3%收率,96%纯度,99%ee,OR:+101.7)。

[1042] SFC方法:SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D.5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-<sup>i</sup>PrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1043] 化合物175:<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)  $\delta$ 8.04-8.30(m,1H),7.72-7.87(m,4H),7.53(d,J=8.5Hz,2H),7.30-7.37(m,2H),7.19-7.29(m,5H),7.09(br s,1H),5.07(br d,J=2.6Hz,1H),4.42-4.57(m,1H),4.05(br dd,J=8.2,1.5Hz,1H),3.61-3.71(m,2H),3.27ppm(br s,2H)2.5ppm(s overlapped with DMSO-d<sub>6</sub>,3H)。LC-MS(ESI<sup>+</sup>):578.1(M+H<sup>+</sup>)。

[1044] 化合物176:<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)  $\delta$ 8.17(br d,J=2.9Hz,1H),7.71-7.86(m,4H),7.53(d,J=8.6Hz,2H),7.32(d,J=7.5Hz,2H),7.18-7.28(m,5H),7.08(br d,J=2.6Hz,1H),5.09(br dd,J=11.0,3.7Hz,1H),4.51(br t,J=11.0Hz,1H),4.05(br dd,J=10.9,3.7Hz,1H),3.66(br t,J=6.6Hz,2H),3.24-3.28ppm(m,2H),2.5ppm(s overlapped with DMSO-d<sub>6</sub>,3H)。LC-MS(ESI<sup>+</sup>):578.1(M+H<sup>+</sup>)。

[1045] (S)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氟苯基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-(哌嗪-1-基磺酰基)乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物177)和(R)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氟苯基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-(哌嗪-1-基磺酰基)乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物178)的合成



[1047] 177.1的合成

[1048] 将((4-氟苯基)磺酰基)二硫代亚氨碳酸二甲酯(4.0g,14.3mmol,1当量)和3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑(3.7g,14.3mmol,1当量)的吡啶(20mL)溶液在120℃下加热18小时。在完成时,将反应混合物浓缩至干。将残余物通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至40/60,v/v)洗脱来进行纯化,得到呈黄色泡沫状固体的预期产物(2.8g,5.75mmol,40%收率)。LC-MS(ESI<sup>+</sup>):488.1(M+H<sup>+</sup>)。

[1049] 177.2的合成

[1050] 向4-((2-氨基乙基)磺酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.3g,1.02mmol,2.0当量)和N,

N-二异丙基乙胺(0.31mL,1.79mmol,3.50当量)在N,N-二甲基乙酰胺(5mL)的搅拌溶液中添加3-(4-氯苯基)-N'-((4-氟苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-硫代亚氨基甲酸甲酯(0.25g,0.51mmol,177.1)。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂并用二氯甲烷(20mL)稀释。将有机溶液用1N氯化氢溶液(15mL)和盐水(20mL)洗涤。将有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。将残余物用甲醇/二氯甲烷混合物(0/100至10/90,v/v)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到呈无色油状物的预期化合物(0.28g,0.38mmol,75%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>):733.1(M+H<sup>+</sup>)。

[1051] 化合物177和178的合成

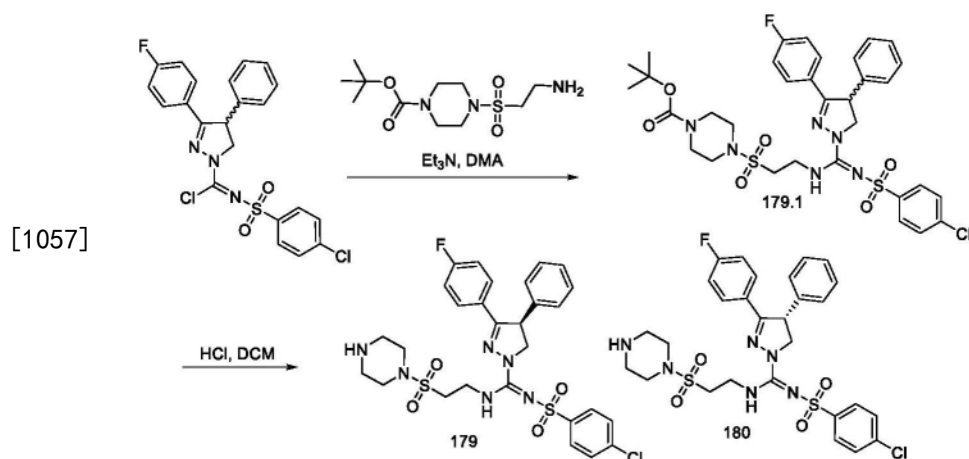
[1052] 将4M氯化氢的二噁烷(0.47mL,1.88mmol,5.0当量)溶液添加到(E)-4-((2-(3-(4-氯苯基)-N'-((4-氟苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲酰亚胺基)乙基)磺酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.28mg,0.38mmol,177.2)在二氯甲烷(3mL)的搅拌溶液中。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂。将残余物用甲醇/二氯甲烷混合物(0/100至10/90,v/v)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到淡黄色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分两种对映体:化合物177(40.9mg,0.065mmol,17%收率,98%纯度,99%ee,OR:-54.4)和化合物178(37.5mg,0.06mmol,16%收率,99%纯度,99%ee,OR:+99.2)。

[1053] SFC方法:SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D.5μm粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-<sup>i</sup>PrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1054] 化合物177:<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)δ8.18(br t,J=5.3Hz,1H),7.83-7.91(m,2H),7.75(d,J=8.7Hz,2H),7.46(d,J=8.7Hz,2H),7.17-7.38(m,7H),5.10(dd,J=11.2,4.4Hz,1H),4.54(t,J=11.3Hz,1H),4.09(br dd,J=11.1,4.3Hz,1H),3.63-3.74(m,2H),3.24-3.28(m,3H),2.96-3.04(m,4H),2.68-2.74ppm(m,4H)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>):633.1(M+H<sup>+</sup>)。

[1055] 化合物178:<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)δ8.11(br t,J=5.4Hz,1H),7.77-7.85(m,2H),7.69(d,J=8.7Hz,2H),7.40(d,J=8.7Hz,2H),7.13-7.30(m,7H),5.03(dd,J=11.2,4.4Hz,1H),4.47(t,J=11.2Hz,1H),4.02(br dd,J=11.1,4.3Hz,1H),3.56-3.67(m,2H),3.18-3.21(m,3H),2.89-2.97(m,4H),2.61-2.66ppm(m,4H)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>):633.1(M+H<sup>+</sup>)。

[1056] (S)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-(2-(哌嗪-1-基磺酰基)乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物179)和(R)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-(2-(哌嗪-1-基磺酰基)乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物180)的合成



#### [1058] 179.1的合成

[1059] 向4-((2-氨基乙基)磺酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.17g, 0.6mmol, 1.1当量)和三乙胺(0.22mL, 1.6mmol, 3.0当量)在N,N-二甲基乙酰胺(5mL)的搅拌溶液中添加(Z)-N-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(0.25g, 0.53mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂,用二氯甲烷(20mL)稀释,并用1N氯化氢溶液(15mL)和盐水(20mL)洗涤。将有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。将残余物用甲醇/二氯甲烷混合物(0/100至10/90, v/v)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到呈无色油状物的预期化合物(0.23g, 0.31mmol, 60%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 733.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### [1060] 化合物179和180的合成

[1061] 将4M氯化氢的二噁烷(0.4mL, 1.6mmol, 5.0当量)溶液添加到(E)-4-((2-(N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲酰亚胺基)乙基)磺酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.23mg, 0.31mmol, 179.1)在二氯甲烷(3mL)的搅拌溶液中。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂,并将粗产物用甲醇/二氯甲烷混合物(0/100至10/90, v/v)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到淡黄色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分两种对映体: 化合物179(13.3mg, 0.02mmol, 7%收率, 95%纯度, 99% ee, OR: -107.8)和化合物180(25.4mg, 0.04mmol, 13%收率, 97%纯度, 99% ee, OR: +107.4)。

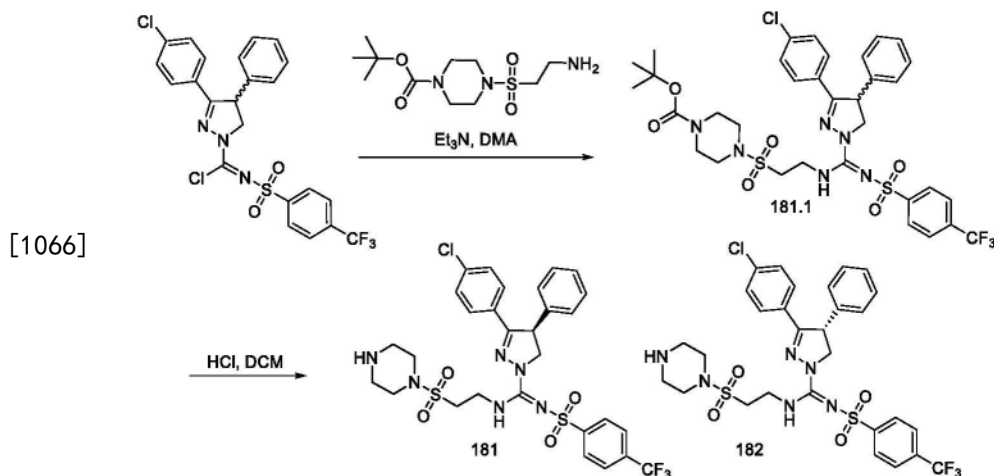
[1062] SFC方法: SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-A) 150mm长x 4.6mm I.D. 5μm粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%) - <sup>i</sup>PrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1063] 化合物179: <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ8.15-8.23 (m, 2H), 7.76-7.86 (m, 4H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.20-7.29 (m, 5H), 5.10 (dd, J=11.2, 4.2Hz, 1H), 4.53 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.08 (br dd, J=11.2, 4.3Hz, 1H), 3.65-3.70 (m, 2H), 3.26 (br d, J=1.6Hz, 2H), 2.97-3.01 (m, 4H), 2.68-2.72 ppm (m, 4H)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 633.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[1064] 化合物180: <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ8.19 (br s, 1H), 7.76-7.84 (m, 4H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.21-7.29 (m, 6H), 5.10 (dd, J=11.1, 4.2Hz, 1H), 4.52 (br t, J=11.1Hz, 1H), 4.06 (br dd, J=11.1, 4.2Hz, 1H), 3.64-3.73 (m, 2H), 3.28 (br s, 2H), 3.02-3.08 (m, 4H), 2.80 ppm (br d, J=4.4Hz, 4H)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 633.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[1065] (S)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-N-(2-(哌嗪-1-基磺酰基)乙基)-N'-((4-(三氟甲基)

苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物181)和(R)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-N-(2-(哌嗪-1-基磺酰基)乙基)-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物182)的合成



[1067] 181.1的合成

[1068] 向4-((2-氨基乙基)磺酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.15g, 0.52mmol, 1.1当量)和三乙胺(0.2mL, 1.4mmol, 3.0当量)在N,N-二甲基乙酰胺(5mL)的搅拌溶液中添加(Z)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(0.25g, 0.47mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂。将残余物用二氯甲烷(20mL)稀释并用1N氯化氢溶液(15mL)和盐水(20mL)洗涤。将有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。将残余物用甲醇/二氯甲烷混合物(0/100至10/90, v/v)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到呈无色油状物的预期化合物(0.27g, 0.35mmol, 72%收率)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 727.0 (M-<sup>t</sup>Bu+H<sup>+</sup>), LC-MS (ESI<sup>-</sup>): 781.2 (M-H<sup>+</sup>)。

[1069] 化合物181和182的合成

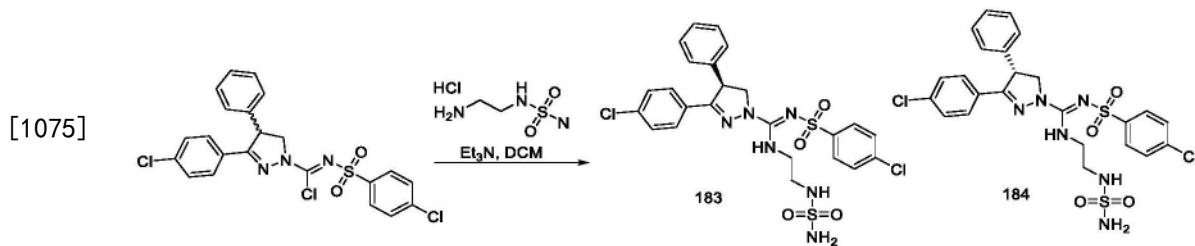
[1070] 将4M氯化氢的二噁烷(0.43mL, 1.7mmol, 5.0当量)溶液添加到(E)-4-((2-(3-(4-氯苯基)-4-苯基-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲酰亚胺基)乙基)磺酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.27mg, 0.34mmol, 181.1)在二氯甲烷(3mL)的搅拌溶液中。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂。将残余物用甲醇/二氯甲烷混合物(0/100至10/90, v/v)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到淡黄色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分两种对映体:化合物181(19.0mg, 0.03mmol, 8%收率, 96%纯度, 99%ee, OR:-50.2)和化合物182(35.9mg, 0.05mmol, 15%收率, 99%纯度, 99%ee, OR:+93.4)。

[1071] SFC方法:SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-A)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu\text{m}$ 粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-<sup>i</sup>PrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1072] 化合物181:<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$  8.27 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.86 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.18-7.30 (m, 3H), 5.11 (dd, J=11.1, 4.4Hz, 1H), 4.55 (t, J=11.1Hz, 1H), 4.07 (br dd, J=11.1, 4.3Hz, 1H), 3.65-3.72 (m, 2H), 3.26-3.27 (m, 2H), 2.98 (br d, J=5.0Hz, 4H), 2.67-2.71ppm (m, 4H)。LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 683.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[1073] 化合物182:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz)  $\delta$ 8.23-8.32 (m, 1H), 8.04 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.86 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.74 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.46 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.20-7.29 (m, 3H), 5.11 (dd,  $J=11.2, 4.3\text{Hz}$ , 1H), 4.55 (t,  $J=11.2\text{Hz}$ , 1H), 4.07 (dd,  $J=11.1, 4.3\text{Hz}$ , 1H), 3.61-3.76 (m, 2H), 3.25-3.28 (m, 3H), 2.93-3.08 (m, 4H), 2.65-2.77 ppm (m, 4H). LC-MS (ESI+): 683.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[1074] (S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-(氨磺酰基氨基)乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物183)和(R,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-(氨磺酰基氨基)乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物184)的合成



[1076] 向1-氨基-2-(氨磺酰基氨基)乙烷盐酸盐(133mg, 0.76mmol, 1.5当量)和三乙胺(0.35mL, 2.53mmol, 5.0当量)在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中添加(Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(250mg, 0.51mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂。将残余物用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至60/40, v/v)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以分离两种对映体。

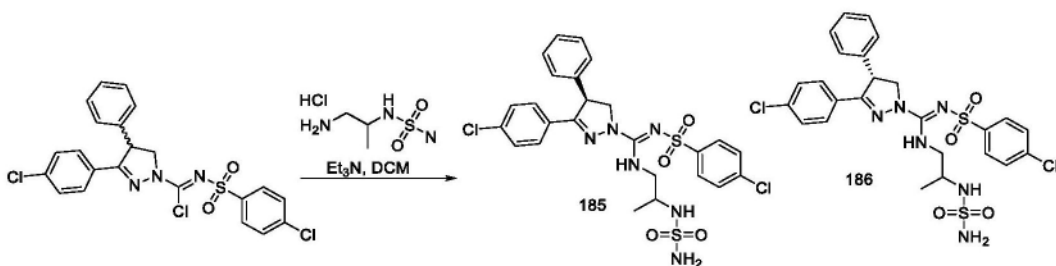
[1077] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu\text{m}$ 粒度,在等度模式下,以3ml/min的 $\text{CO}_2$ (40%)- $i\text{PrOH}$ +0.1%二乙胺在35 $^\circ\text{C}$ 、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1078] 化合物183: (74.9mg, 0.13mmol, 25%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: -96.9).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz)  $\delta$ 8.01 (br s, 1H), 7.82 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.73 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.53 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.44 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 3H), 6.75 (br t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 6.60 (s, 2H), 5.07 (dd,  $J=4.2, 11.1\text{Hz}$ , 1H), 4.51 (t,  $J=11.2\text{Hz}$ , 1H), 4.04 (br dd,  $J=4.0, 11.1\text{Hz}$ , 1H), 3.48 (br d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 2H), 3.10 (q,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H). LC-MS (ESI+): 595.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

[1079] 化合物184: (72.6mg, 0.12mmol, 24%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: +143.3).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz)  $\delta$ 8.01 (br s, 1H), 7.82 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.73 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.53 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.44 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 3H), 6.75 (br t,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H), 6.60 (s, 2H), 5.07 (dd,  $J=4.3, 11.2\text{Hz}$ , 1H), 4.51 (t,  $J=11.2\text{Hz}$ , 1H), 4.04 (br dd,  $J=4.1, 10.9\text{Hz}$ , 1H), 3.48 (br d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 2H), 3.10 (q,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H). LC-MS (ESI+): 595.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

[1080] (4S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-(氨磺酰基氨基)丙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物185)和(4R,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-(2-(氨磺酰基氨基)丙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物186)的合成

[1081]



[1082] 向1-氨基-2-(氨磺酰基氨基)丙烷盐酸盐(144mg, 0.76mmol, 1.5当量)和三乙胺(0.35mL, 2.53mmol, 5.0当量)在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中添加(Z)-3-(4-氯苯基)-N-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(250mg, 0.51mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂。将残余物用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至70/30, v/v)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分对映体。

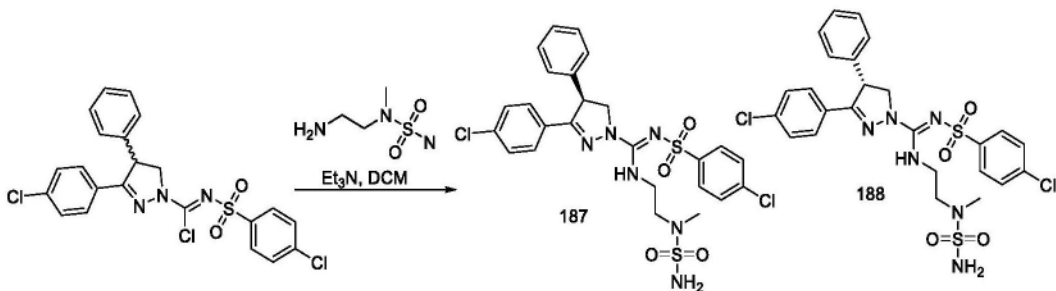
[1083] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%) - <sup>i</sup>PrOH+0.1%二乙胺在35 $^{\circ}$ C、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1084] 化合物185: (76.5mg, 0.13mmol, 25%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: -117.0) .1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$ 7.90 (br s, 1H), 7.81 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 3H), 6.75 (br d, J=7.5Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.07 (dd, J=4.2, 11.1Hz, 1H), 4.52 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.02 (br dd, J=4.1, 11.2Hz, 1H), 3.51 (br d, J=6.7Hz, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 1H), 1.07 (d, J=6.5Hz, 3H) .LC-MS (ESI+): 609.0 (M+H)

[1085] 化合物186: (76.4mg, 0.13mmol, 25%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: +124.5) .1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$ 7.89 (br s, 1H), 7.81 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 3H), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.59 (br s, 2H), 5.07 (dd, J=4.2, 11.1Hz, 1H), 4.51 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.05 (br dd, J=4.0, 11.1Hz, 1H), 3.53 (td, J=6.4, 12.9Hz, 1H), 3.43 (br d, J=12.3Hz, 1H), 3.27 (br s, 1H), 1.08 (d, J=6.5Hz, 3H) .LC-MS (ESI+): 609.0 (M+H)

[1086] (S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-(2-(甲基(氨磺酰基)氨基)乙基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物187)和(R,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-(2-(甲基(氨磺酰基)氨基)乙基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物188)的合成

[1087]



[1088] 向2-(甲基(氨磺酰基)氨基)乙基)胺(116mg, 0.76mmol, 1.5当量)和三乙胺

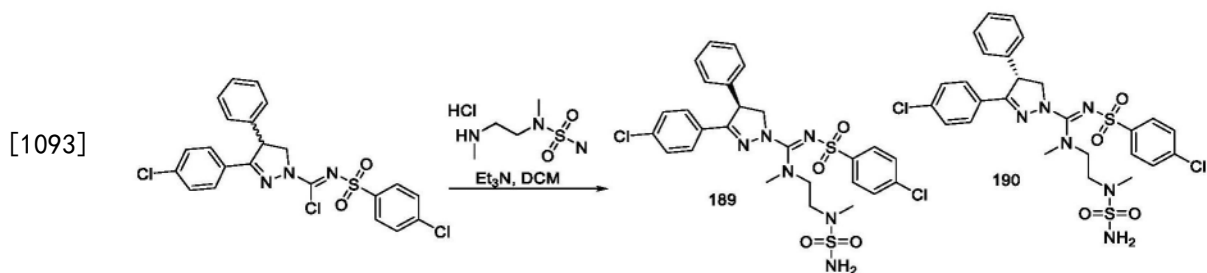
(0.35mL, 2.53mmol, 5.0当量) 在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中添加(Z)-3-(4-氯苯基)-N-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(250mg, 0.51mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂。将残余物用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至80/20, v/v)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分对映体。

[1089] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-EtOH+0.1%二乙胺在35 $^{\circ}$ C、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1090] 化合物187: (25.4mg, 0.04mmol, 8%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: -99.6) .1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$ 8.12 (br s, 1H), 7.80-7.85 (m, 2H), 7.75 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.45 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.20-7.28 (m, 3H), 6.76 (s, 2H), 5.08 (dd, J=11.2, 4.3Hz, 1H), 4.52 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.05 (br dd, J=11.0, 4.1Hz, 1H), 3.47 (br s, 2H), 3.10 (br t, J=6.8Hz, 2H), 2.56ppm (s, 3H). LC-MS (ESI+): 609.0 (M+H)

[1091] 化合物188: (30.0mg, 0.05mmol, 10%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: +30.9) .1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$ 8.06-8.18 (m, 1H), 7.80-7.86 (m, 2H), 7.75 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.45 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 3H), 6.76 (s, 2H), 5.08 (dd, J=11.2, 4.3Hz, 1H), 4.52 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.05 (br dd, J=11.1, 4.1Hz, 1H), 3.47 (br d, J=3.7Hz, 2H), 3.10 (br t, J=6.8Hz, 2H), 2.56ppm (s, 3H). LC-MS (ESI+): 609.0 (M+H)。

[1092] (S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-甲基-N-(2-(甲基(氨磺酰基)氨基)乙基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物189)和(R,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-甲基-N-(2-(甲基(氨磺酰基)氨基)乙基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物190)的合成



[1094] 向甲基(2-(甲基(氨磺酰基)氨基)乙基)胺盐酸盐(0.66g, 3.2mmol, 2.0当量)和三乙胺(0.7mL, 4.9mmol, 3.0当量)在二氯甲烷(10mL)的搅拌溶液中添加(Z)-3-(4-氯苯基)-N-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(0.8g, 1.6mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂。将残余物用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至70/30, v/v)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分对映体。

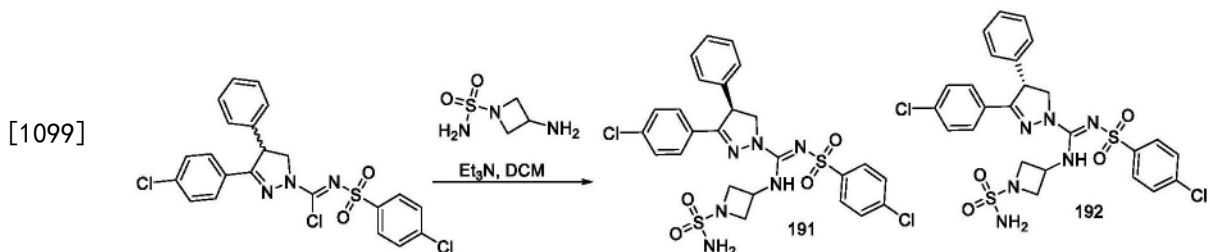
[1095] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-MeOH+0.1%二乙胺在35 $^{\circ}$ C、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1096] 化合物189: (32.4mg, 0.05mmol, 3%收率, 96%纯度, 99% ee, OR: -103.8) .1H NMR

(DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$ 7.8-7.8(m, 2H), 7.5-7.6(m, 4H), 7.39(d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 7.3-7.3(m, 4H), 7.24(dt,  $J=2.6, 6.1$ Hz, 1H), 6.78(s, 2H), 5.03(dd,  $J=5.3, 11.4$ Hz, 1H), 4.54(t,  $J=11.2$ Hz, 1H), 3.85(dd,  $J=5.3, 10.9$ Hz, 1H), 3.5-3.7(m, 2H), 3.19(br t,  $J=6.5$ Hz, 2H), 3.11(s, 3H), 2.55(s, 3H). LC-MS (ESI+): 623.1 (M+H<sup>+</sup>)

[1097] 化合物190: (32.6mg, 0.05mmol, 3%收率, 94%纯度, 99%ee, OR: +94.8). <sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$ 7.79(d,  $J=8.5$ Hz, 2H), 7.5-7.6(m, 4H), 7.39(d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 7.30(s, 4H), 7.24(dt,  $J=2.5, 6.1$ Hz, 1H), 6.78(br s, 2H), 5.03(dd,  $J=5.2, 11.3$ Hz, 1H), 4.54(t,  $J=11.2$ Hz, 1H), 3.85(dd,  $J=5.3, 10.8$ Hz, 1H), 3.5-3.7(m, 2H), 3.19(br t,  $J=6.5$ Hz, 2H), 3.11(s, 3H), 2.55(s, 3H). LC-MS (ESI+): 623.1 (M+H<sup>+</sup>)

[1098] (S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-(1-氨磺酰基氮杂环丁烷-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物191)和(R,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-(1-氨磺酰基氮杂环丁烷-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物192)的合成



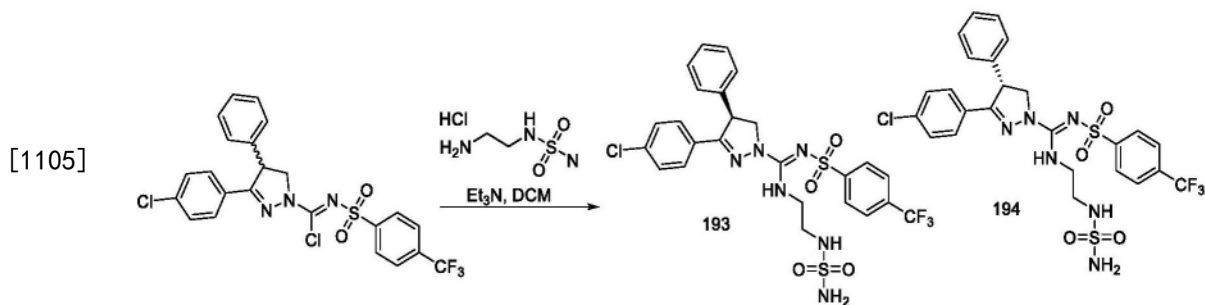
[1100] 向3-氨基氮杂环丁烷-1-磺酰胺三氟乙酸盐(0.12g, 0.67mmol, 1.1当量)和三乙胺(0.42mL, 3.04mmol, 5.0当量)在二氯甲烷(6mL)的搅拌溶液中添加(Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(0.3g, 0.61mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌18小时后,将反应混合物用二氯甲烷(20mL)稀释并用氯化铵(20mL)洗涤。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。将残余物用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至60/40, v/v)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分呈白色固体的两种对映体。

[1101] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-EtOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1102] 化合物191: (13.7mg, 0.022mmol, 4%收率, 99%纯度, 99%ee, OR: -10.0). <sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$ 8.42(br d,  $J=3.1$ Hz, 1H), 7.73-7.84(m, 4H), 7.52-7.58(m, 2H), 7.43-7.49(m, 2H), 7.30-7.36(m, 2H), 7.19-7.28(m, 3H), 6.98(s, 2H), 5.07(br dd,  $J=10.8, 3.1$ Hz, 1H), 4.44-4.55(m, 2H), 3.96(br dd,  $J=11.2, 3.0$ Hz, 1H), 3.87(q,  $J=7.7$ Hz, 2H), 3.77ppm(dt,  $J=13.7, 6.8$ Hz, 2H). LC-MS (ESI+): 607.0 (M+H<sup>+</sup>)

[1103] 化合物192: (14.3mg, 0.023mmol, 4%收率, 99%纯度, 99%ee, OR: +8.0). <sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$ 8.42(br s, 1H), 7.74-7.83(m, 4H), 7.53-7.58(m, 2H), 7.44-7.48(m, 2H), 7.31-7.36(m, 2H), 7.20-7.28(m, 3H), 6.98(s, 2H), 5.07(dd,  $J=11.2, 4.4$ Hz, 1H), 4.45-4.54(m, 2H), 3.97(dd,  $J=11.2, 4.4$ Hz, 1H), 3.87(q,  $J=7.9$ Hz, 2H), 3.73-3.81ppm(m, 2H). LC-MS (ESI+): 607.0 (M+H<sup>+</sup>)

[1104] (S,E)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-N-(2-(氨磺酰基氨基)乙基)-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物193)和(R,E)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-N-(2-(氨磺酰基氨基)乙基)-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物194)的合成



[1106] 向1-氨基-2-(氨磺酰基氨基)乙烷盐酸盐(125mg, 0.71mmol, 1.5当量)和三乙胺(0.33mL, 2.37mmol, 5.0当量)在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中添加(Z)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-N-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(250mg, 0.47mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂,并将残余物用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至60/40, v/v)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分呈白色固体的两种对映体。

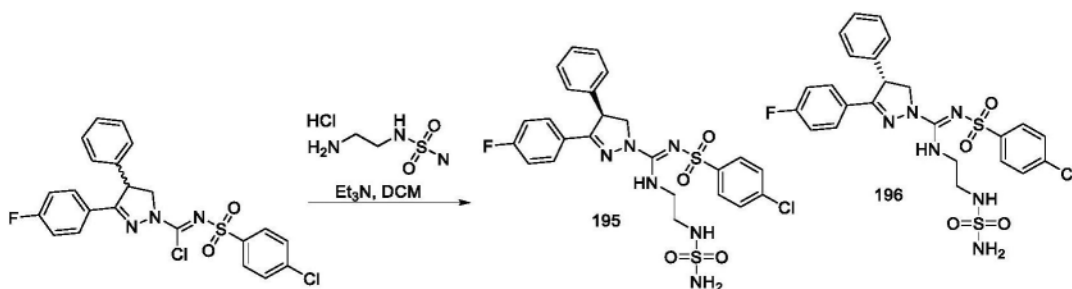
[1107] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-iPrOH+0.1%二乙胺在35 $^{\circ}$ C、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1108] 化合物193: (45.3mg, 0.072mmol, 15%收率, 96%纯度, 99% ee, OR: +81.7) .1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$ 8.05-8.11 (m, 1H), 8.02 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.85 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.72 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 3H), 6.76 (br t, J=5.9Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 5.08 (dd, J=11.1, 4.2Hz, 1H), 4.53 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.03 (br dd, J=10.9, 4.2Hz, 1H), 3.48 (br d, J=5.7Hz, 2H), 3.11 (q, J=6.3Hz, 2H) ppm. LC-MS (ESI+): 629.0 (M+H+)

[1109] 化合物194: (39.0mg, 0.062mmol, 13%收率, 98%纯度, 99% ee, OR: -81.5) .1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$ 8.05-8.11 (m, 1H), 8.02 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.85 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.72 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 3H), 6.76 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 5.08 (dd, J=11.2, 4.3Hz, 1H), 4.53 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.03 (br dd, J=11.1, 4.2Hz, 1H), 3.48 (br d, J=5.7Hz, 2H), 3.11 (q, J=6.3Hz, 2H) ppm. LC-MS (ESI+): 629.1 (M+H+)

[1110] (S,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-(2-(氨磺酰基氨基)乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物195)和(R,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-(2-(氨磺酰基氨基)乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物196)的合成

[1111]



[1112] 向1-氨基-2-(氨磺酰基氨基)乙烷盐酸盐(111mg, 0.63mmol, 1.5当量)和三乙胺(0.29mL, 2.1mmol, 5.0当量)在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中添加(Z)-N-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(200mg, 0.42mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂,并将粗产物用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至80/20, v/v)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分呈白色固体的两种对映体。

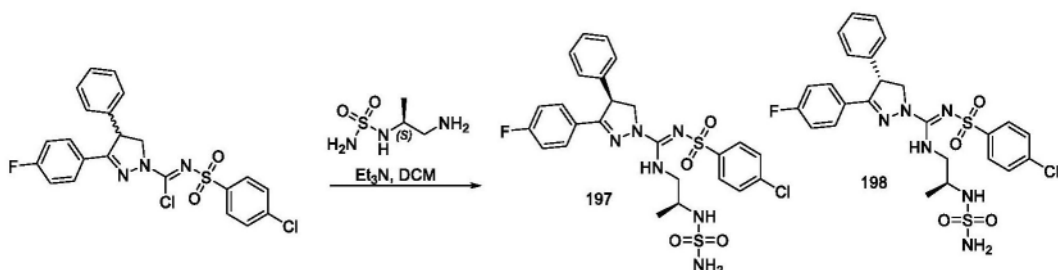
[1113] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-iPrOH+0.1%二乙胺在35 $^{\circ}$ C、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1114] 化合物195: (16.0mg, 0.023mmol, 7%收率, 96%纯度, 99%ee, OR: -86.5) .1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$  7.99 (br s, 1H), 7.76-7.86 (m, 4H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.20-7.29 (m, 5H), 6.75 (t, J=5.91Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.07 (dd, J=11.11, 4.24Hz, 1H), 4.50 (t, J=11.21Hz, 1H), 4.04 (br dd, J=11.06, 4.01Hz, 1H), 3.48 (br d, J=5.82Hz, 2H), 3.10 (q, J=6.20Hz, 2H) ppm. LC-MS (ESI+): 579.1 (M+H<sup>+</sup>)

[1115] 化合物196: (16.5mg, 0.023mmol, 7%收率, 99%纯度, 99%ee, OR: +124.9) .1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$  7.99 (br s, 1H), 7.76-7.85 (m, 4H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.20-7.28 (m, 5H), 6.75 (br t, J=6.0Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 5.07 (dd, J=11.1, 4.2Hz, 1H), 4.50 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.04 (br dd, J=11.0, 4.2Hz, 1H), 3.48 (br d, J=5.7Hz, 2H), 3.10 ppm (q, J=6.2Hz, 2H). LC-MS (ESI+): 579.1 (M+H<sup>+</sup>)

[1116] (S,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-((S)-2-(氨磺酰基氨基)丙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物197)和(R,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-((S)-2-(氨磺酰基氨基)丙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物198)的合成

[1117]



[1118] 向(S)-(1-氨基丙-2-基)磺酰胺(121mg, 0.79mmol, 1.5当量)和三乙胺(0.22mL, 1.57mmol, 3.0当量)在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中添加(Z)-N-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(250mg, 0.52mmol, 1.0当量)。在

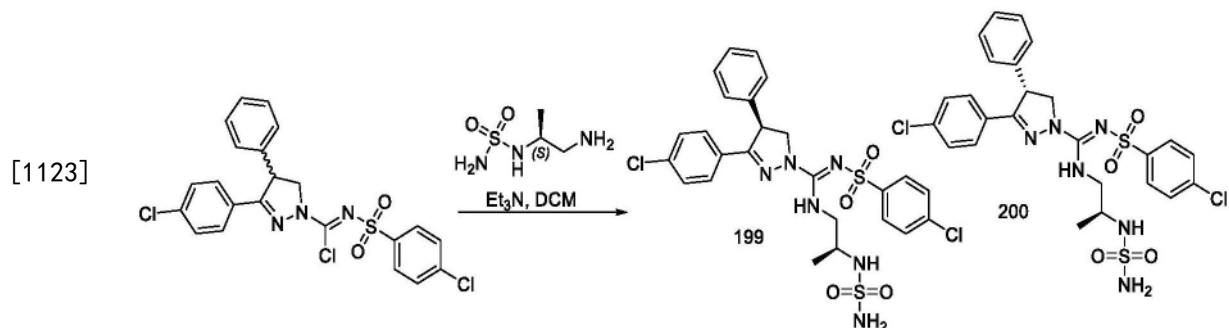
室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂,并将粗产物用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至80/20)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分呈白色固体的两种对映体。

[1119] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D.5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-<sup>i</sup>PrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1120] 化合物197:(10.4mg,0.017mmol,3%收率,97%纯度,99%ee,OR:-68.3).<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>,400MHz)  $\delta$ 7.86(d,J=8.6Hz,2H),7.58(dd,J=8.8,5.3Hz,2H),7.36-7.44(m,3H),7.28-7.35(m,3H),7.13(br d,J=6.9Hz,2H),6.97(t,J=8.6Hz,2H),5.10(br d,J=8.3Hz,1H),5.05(s,2H),4.66(dd,J=11.3,5.5Hz,1H),4.50(t,J=11.5Hz,1H),4.04(dd,J=11.6,5.6Hz,1H),3.76-3.95(m,2H),3.55(ddd,J=14.0,8.8,5.6Hz,1H),1.32(d,J=6.6Hz,3H)ppm.LC-MS(ESI<sup>+</sup>):593.1(M+H<sup>+</sup>)

[1121] 化合物198:(8.1mg,0.014mmol,3%收率,99%纯度,99%ee,OR:+37.2).<sup>1</sup>H NMR (MeOD-d<sub>4</sub>,400MHz)  $\delta$ 7.87(d,J=8.6Hz,2H),7.78(dd,J=8.9,5.3Hz,2H),7.48(d,J=8.7Hz,3H),7.24-7.37(m,3H),7.19-7.23(m,2H),7.05(t,J=8.8Hz,2H),4.93(dd,J=11.2,4.5Hz,1H),4.50(t,J=11.3Hz,1H),4.02(dd,J=11.3,4.6Hz,1H),3.62-3.73(m,2H),3.36-3.46(m,1H),1.24(d,J=6.5Hz,3H)ppm.LC-MS(ESI<sup>+</sup>):593.1(M+H<sup>+</sup>)

[1122] (S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((S)-2-(氨磺酰基氨基)丙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物199)和(R,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((S)-2-(氨磺酰基氨基)丙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物200)的合成



[1124] 向(S)-(1-氨基丙-2-基)磺酰胺(116mg,0.76mmol,1.5当量)和三乙胺(0.21mL,1.52mmol,3.0当量)在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中添加(Z)-N-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(250mg,0.51mmol,1.0当量)。在室温下搅拌18小时后,将反应混合物用二氯甲烷(30mL)稀释并用氯化铵(25mL)萃取。将有机层分离,经硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至80/20,v/v)洗脱来进行纯化,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分呈白色固体的两种对映体。

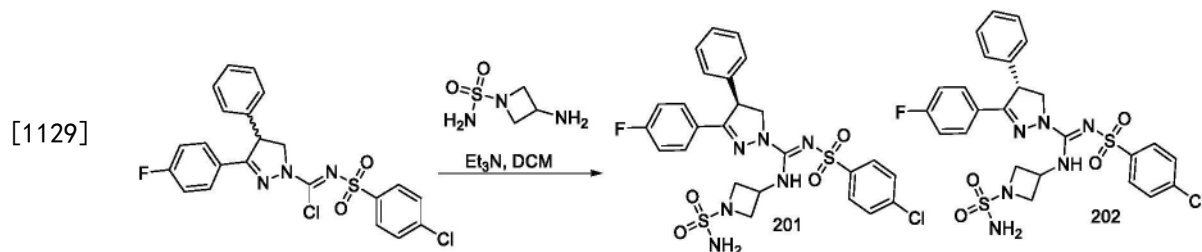
[1125] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D.5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-<sup>i</sup>PrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1126] 化合物199:(7.3mg,0.012mmol,2%收率,98%纯度,99%ee,OR:-62.1).<sup>1</sup>H NMR

(MeOD- $d_4$ , 400MHz)  $\delta$  7.84-7.91 (m, 2H), 7.70 (d,  $J=8.7$ Hz, 2H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.26-7.35 (m, 5H), 7.19-7.23 (m, 2H), 4.93 (dd,  $J=11.2, 4.7$ Hz, 1H), 4.51 (t,  $J=11.3$ Hz, 1H), 4.04 (dd,  $J=11.3, 4.8$ Hz, 1H), 3.64-3.73 (m, 2H), 3.39 (br dd,  $J=14.4, 9.6$ Hz, 1H), 1.24 (d,  $J=6.5$ Hz, 3H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 609.06 (M+H<sup>+</sup>)。

[1127] 化合物200: (10.5mg, 0.017mmol, 4% 收率, 98% 纯度, 99% ee, OR: +64.1) .1H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$  7.85 (d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 7.52 (d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 7.46 (br s, 1H), 7.38 (d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 7.27-7.36 (m, 4H), 7.25 (s, 2H), 7.10-7.15 (m, 2H), 5.05 (br s, 2H), 4.64 (dd,  $J=11.4, 5.2$ Hz, 1H), 4.50 (t,  $J=11.5$ Hz, 1H), 4.03 (dd,  $J=11.5, 5.2$ Hz, 1H), 3.86-3.96 (m, 1H), 3.81 (br s, 1H), 3.55 (ddd,  $J=13.9, 9.0, 5.1$ Hz, 1H), 1.33 (d,  $J=6.6$ Hz, 3H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 609.06 (M+H<sup>+</sup>)。

[1128] (S,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-(1-氨磺酰基氮杂环丁烷-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(201)和(R,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-(1-氨磺酰基氮杂环丁烷-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(202)的合成



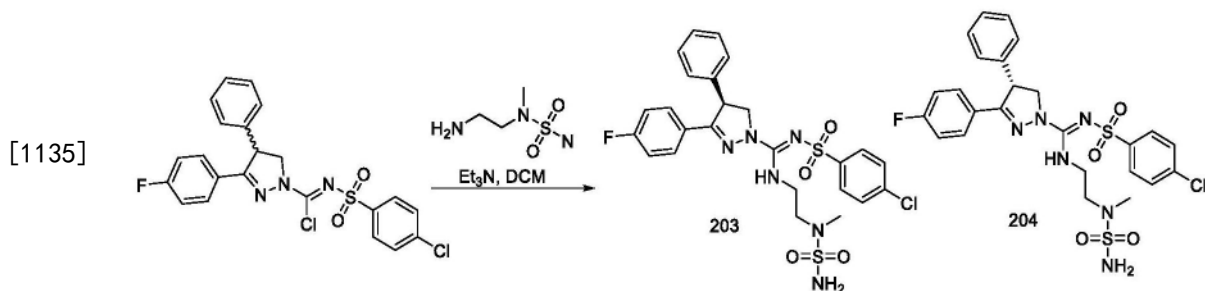
[1130] 向3-氨基氮杂环丁烷-1-磺酰胺三氟乙酸盐(0.25g, 0.94mmol, 2当量)和三乙胺(0.33mL, 2.4mmol, 5.0当量)在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中添加(Z)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(0.225g, 0.47mmol, 1当量)。在室温下搅拌18小时后,将反应混合物用二氯甲烷(20mL)稀释并用氯化铵(20mL)洗涤。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。将残余物用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至70/30, v/v)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分呈白色固体的两种对映体。

[1131] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-iPrOH+0.1%二乙胺在35 $^{\circ}$ C、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1132] 化合物201: (14.8mg, 0.025mmol, 5% 收率, 99% 纯度, 99% ee, OR: +99.8) .1H NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.39 (br d,  $J=5.0$ Hz, 1H), 7.77-7.83 (m, 4H), 7.55 (d,  $J=8.5$ Hz, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 5H), 6.98 (s, 2H), 5.08 (dd,  $J=11.1, 4.3$ Hz, 1H), 4.49 (br t,  $J=11.1$ Hz, 2H), 3.97 (dd,  $J=11.3, 4.3$ Hz, 1H), 3.87 (q,  $J=8.0$ Hz, 2H), 3.73-3.81 (m, 2H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 591.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[1133] 化合物202: (13.9mg, 0.023mmol, 5% 收率, 99% 纯度, 99% ee, OR: -108.5) .1H NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.39 (br s, 1H), 7.76-7.84 (m, 4H), 7.55 (d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.20-7.27 (m, 5H), 6.98 (s, 2H), 5.07 (dd,  $J=11.1, 4.2$ Hz, 1H), 4.49 (br t,  $J=11.1$ Hz, 2H), 3.97 (dd,  $J=11.3, 4.2$ Hz, 1H), 3.87 (q,  $J=8.1$ Hz, 2H), 3.73-3.81 (m, 2H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 591.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[1134] (S,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-N-(2-(甲基(氨磺酰基)氨基)乙基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物203)和(R,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-N-(2-(甲基(氨磺酰基)氨基)乙基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物204)的合成



[1136] 向2-(甲基(氨磺酰基)氨基)乙基)胺(121mg, 0.79mmol, 1.5当量)和三乙胺(0.37mL, 2.6mmol, 5.0当量)在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中添加(Z)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(250mg, 0.52mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂,并将粗产物用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至80/20, v/v)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分呈白色固体的两种对映体。

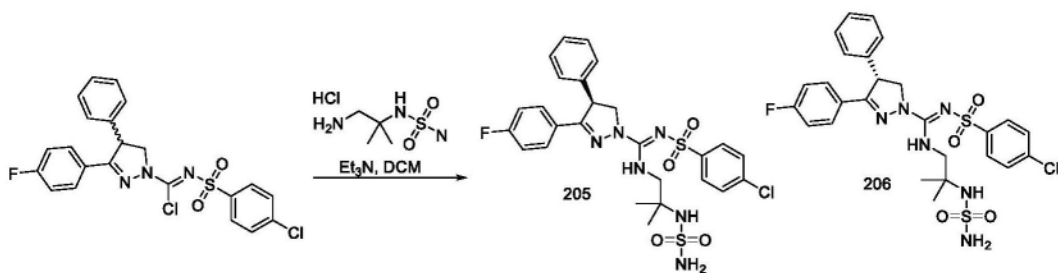
[1137] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-EtOH+0.1%二乙胺在35 $^{\circ}$ C、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1138] 化合物203: (39.6mg, 0.07mmol, 13%收率, 99%纯度, 99%ee, OR: -113.1)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$ 8.10 (br s, 1H), 7.77-7.85 (m, 4H), 7.53 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.20-7.28 (m, 5H), 6.76 (s, 2H), 5.08 (dd, J=11.1, 4.2Hz, 1H), 4.51 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.05 (br dd, J=11.1, 4.2Hz, 1H), 3.47 (br d, J=5.3Hz, 2H), 3.10 (br t, J=6.8Hz, 2H), 2.54 (s, 3H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 593.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[1139] 化合物204: (35.6mg, 0.06mmol, 12%收率, 92%纯度, 99%ee, OR: +89.9)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$ 8.10 (br s, 1H), 7.76-7.84 (m, 4H), 7.53 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.20-7.27 (m, 5H), 6.76 (s, 2H), 5.08 (dd, J=11.2, 4.1Hz, 1H), 4.51 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.05 (br dd, J=11.1, 4.0Hz, 1H), 3.47 (br d, J=5.5Hz, 2H), 3.10 (br t, J=6.8Hz, 2H), 2.56 (s, 3H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 593.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[1140] (S,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-N-(2-甲基-2-(氨磺酰基氨基)丙基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物205)和(R,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-N-(2-甲基-2-(氨磺酰基氨基)丙基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物206)的合成

[1141]



[1142] 向1-氨基-2-(氨磺酰基氨基)丙烷盐酸盐(160mg, 0.79mmol, 1.5当量)和三乙胺(0.37mL, 2.6mmol, 5.0当量)在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中添加(Z)-N-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(250mg, 0.52mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂,并将粗产物用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至70/30)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分呈白色固体的两种对映体。

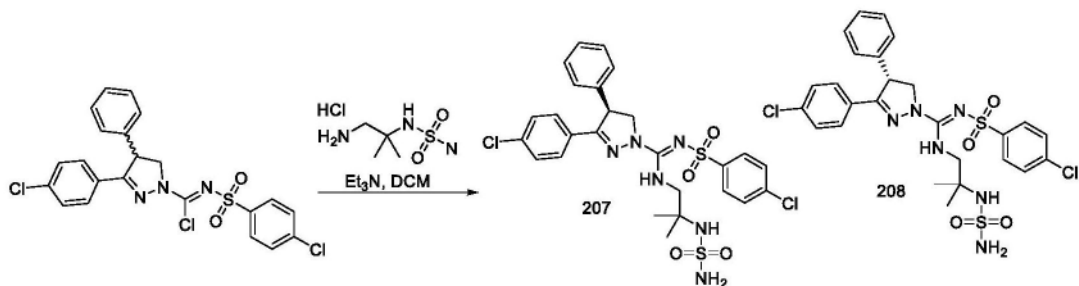
[1143] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-iPrOH+0.1%二乙胺在35 $^{\circ}$ C、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1144] 化合物205: (10.6mg, 0.017mmol, 3%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: -62.4) .1H NMR (MeOD-*d*<sub>4</sub>, 400MHz)  $\delta$  7.85 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.76 (dd, J=8.8, 5.4Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.27 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.05 (t, J=8.8Hz, 2H), 4.94 (dd, J=11.1, 4.6Hz, 1H), 4.51 (t, J=11.3Hz, 1H), 4.05 (dd, J=11.3, 4.6Hz, 1H), 3.71 (br s, 2H), 1.32 (d, J=8.5Hz, 6H) ppm. LC-MS (ESI+): 607.1 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC RT: 3.644min (方法: VILLA\_2T)。

[1145] 化合物206: (11.1mg, 0.018mmol, 3%收率, 96%纯度, 99% ee, OR: +118.2) .1H NMR (MeOD-*d*<sub>4</sub>, 400MHz)  $\delta$  7.85 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.76 (dd, J=8.8, 5.4Hz, 2H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.27 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.00-7.09 (m, 2H), 4.94 (dd, J=11.1, 4.6Hz, 1H), 4.51 (t, J=11.3Hz, 1H), 4.05 (dd, J=11.3, 4.5Hz, 1H), 3.71 (br s, 2H), 1.32 (d, J=8.5Hz, 6H) ppm. LC-MS (ESI+): 606.7 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC RT: 3.784min (方法: VILLA)。

[1146] (S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-(2-甲基-2-(氨磺酰基氨基)丙基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物207)和(R,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-(2-甲基-2-(氨磺酰基氨基)丙基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物208)的合成

[1147]



[1148] 向1-氨基-2-(氨磺酰基氨基)丙烷盐酸盐(155mg, 0.76mmol, 1.5当量)和三乙胺

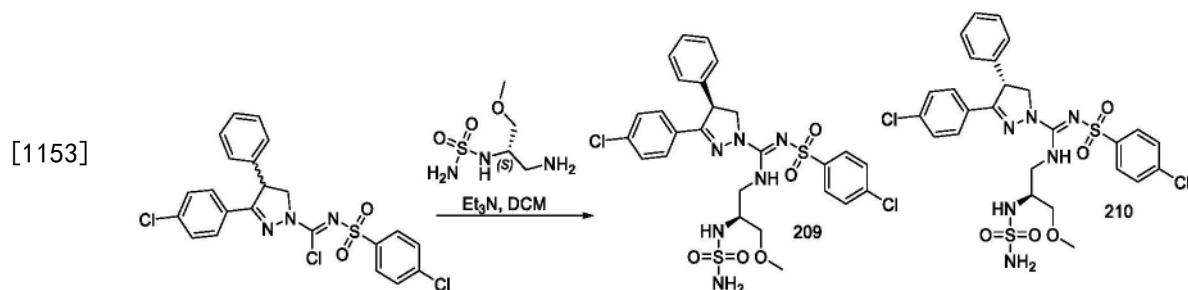
(0.35mL, 2.5mmol, 5.0当量)在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中添加(Z)-3-(4-氯苯基)-N-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(250mg, 0.51mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂,并将粗产物用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至70/30)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到白色固体,对其进一步进行SFC纯化以拆分呈白色固体的两种对映体。

[1149] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-iPrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1150] 化合物207: (16.2mg, 0.026mmol, 5%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: -90.7) .1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$ 7.76-7.83 (m, 3H), 7.70 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.44 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 3H), 6.71 (d, J=7.3Hz, 3H), 5.09 (br dd, J=11.0, 4.2Hz, 1H), 4.53 (t, J=11.3Hz, 1H), 4.04 (br dd, J=10.6, 3.4Hz, 1H), 3.45-3.59 (m, 2H), 1.18 (d, J=1.8Hz, 6H) ppm. LC-MS (ESI+): 622.7 (M+H<sup>+</sup>)。

[1151] 化合物208: (14.4mg, 0.023mmol, 4%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: +79.4) .1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$ 7.76-7.84 (m, 3H), 7.70 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.53-7.57 (m, 2H), 7.44 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 3H), 6.71 (d, J=7.3Hz, 3H), 5.09 (br dd, J=11.1, 4.2Hz, 1H), 4.53 (t, J=11.3Hz, 1H), 4.04 (br dd, J=10.9, 3.7Hz, 1H), 3.52 (br s, 2H), 1.18 (d, J=1.9Hz, 6H) ppm. LC-MS (ESI+): 622.7 (M+H<sup>+</sup>)。

[1152] (S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-((S)-3-甲氧基-2-(氨磺酰基氨基)丙基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物209)和(R,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-((S)-3-甲氧基-2-(氨磺酰基氨基)丙基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物210)的合成



[1154] 向(S)-(1-氨基-3-甲氧基丙-2-基)磺酰胺(150mg, 0.81mmol, 1.5当量)和三乙胺(0.17mL, 1.22mmol, 3.0当量)在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中添加(Z)-N-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(250mg, 0.52mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌18小时后,将混合物用二氯甲烷(20mL)稀释并用氯化铵(20mL)洗涤。将有机层分离,经硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至60/40, v/v)洗脱来进行纯化,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分呈白色固体的两种非对映体。

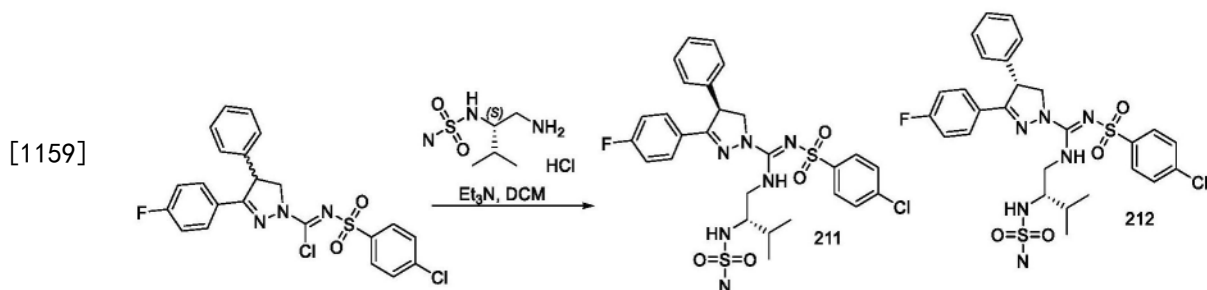
[1155] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-iPrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1156] 化合物209: (8.9mg, 0.014mmol, 3%收率, 96%纯度, 99% ee, OR: -99.9) .1H NMR

(MeOD- $d_4$ , 400MHz)  $\delta$ 7.86 (d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 7.70 (d,  $J=8.7$ Hz, 2H), 7.47 (d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 7.18-7.34 (m, 7H), 4.91 (dd,  $J=11.2, 4.5$ Hz, 1H), 4.51 (t,  $J=11.3$ Hz, 1H), 4.00-4.09 (m, 1H), 3.71-3.85 (m, 2H), 3.44-3.56 (m, 3H), 3.36 (s, 3H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 640.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[1157] 化合物210: (32.6mg, 0.051mmol, 13%收率, 98%纯度, 99% ee, OR: +45.8)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$ 7.79-7.88 (m, 3H), 7.73 (d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 7.54 (d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 7.44 (d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 7.20-7.37 (m, 5H), 6.81 (br d,  $J=7.2$ Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 5.07 (br dd,  $J=11.1, 4.1$ Hz, 1H), 4.53 (t,  $J=11.2$ Hz, 1H), 4.34 (d,  $J=4.3$ Hz, 1H), 4.03 (br dd,  $J=10.9, 3.7$ Hz, 1H), 3.60 (br d,  $J=7.2$ Hz, 2H), 3.42 (br dd,  $J=9.5, 3.9$ Hz, 1H), 3.27-3.30 (m, 1H), 3.23 (s, 3H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 640.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[1158] (S,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-N-((S)-3-甲基-2-(氨磺酰基氨基)丁基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物211)和(R,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-N-((S)-3-甲基-2-(氨磺酰基氨基)丁基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物212)的合成



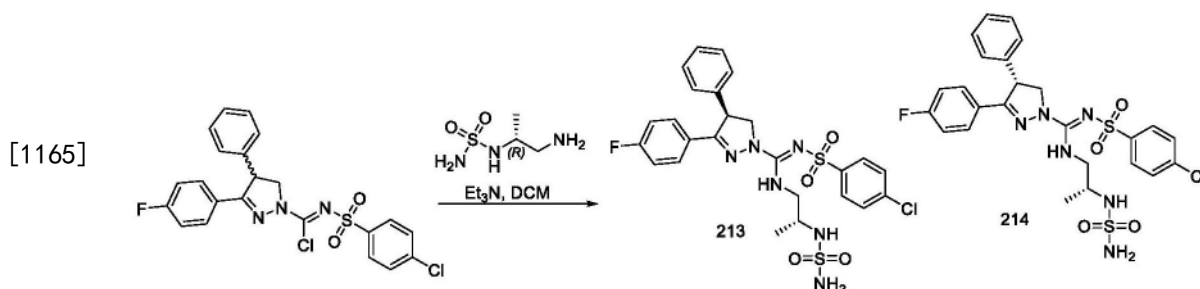
[1160] 向(S)-(1-氨基-3-甲基丁-2-基)磺酰胺盐酸盐(274mg, 1.26mmol, 2当量)和三乙胺(0.26mL, 1.89mmol, 3.0当量)在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中添加(Z)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(300mg, 0.63mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌18小时后,将混合物用二氯甲烷(20mL)稀释并用氯化铵(20mL)洗涤。将有机层分离,经硫酸镁干燥,过滤,真空浓缩,并通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至70/30, v/v)洗脱来进行纯化,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分呈白色固体的两种非对映体。

[1161] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3mL/min的CO<sub>2</sub>(40%)-iPrOH+0.1%二乙胺在35 $^{\circ}$ C、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1162] 化合物211: (32.2mg, 0.052mmol, 8%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: -8.6)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$ 7.75-7.88 (m, 5H), 7.53 (dd,  $J=8.5, 2.8$ Hz, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.18-7.28 (m, 5H), 6.77 (br d,  $J=7.5$ Hz, 1H), 6.58 (d,  $J=4.6$ Hz, 2H), 5.08 (dd,  $J=11.0, 3.9$ Hz, 1H), 4.46-4.56 (m, 1H), 3.99-4.08 (m, 1H), 3.48-3.63 (m, 1H), 3.25 (br d,  $J=3.6$ Hz, 2H), 1.67-1.77 (m, 1H), 0.77-0.83 (m, 6H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 621.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[1163] 化合物212: (85.2mg, 0.14mmol, 22%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: +80.8)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$ 7.75-7.89 (m, 5H), 7.53 (d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 7.17-7.38 (m, 7H), 6.77 (br d,  $J=7.2$ Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.08 (dd,  $J=11.1, 4.1$ Hz, 1H), 4.50 (t,  $J=11.1$ Hz, 1H), 4.05 (dd,  $J=11.1, 4.1$ Hz, 1H), 3.46-3.60 (m, 1H), 3.25 (br d,  $J=7.1$ Hz, 2H), 1.66-1.76 (m, 1H), 0.79 (dd,  $J=15.5, 6.8$ Hz, 6H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 621.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[1164] (S,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-((R)-2-(氨磺酰基氨基)丙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物213)和(R,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-((R)-2-(氨磺酰基氨基)丙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物214)的合成



[1166] 向(R)-(1-氨基丙-2-基)磺酰胺盐酸盐(110mg, 0.58mmol, 1.1当量)和三乙胺(0.22mL, 1.57mmol, 3.0当量)在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中添加(Z)-N-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(250mg, 0.52mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂,并将粗产物用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至80/20, v/v)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分呈白色固体的两种非对映体。

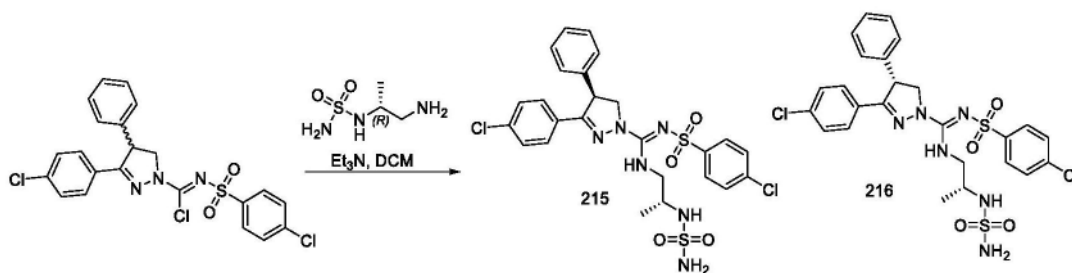
[1167] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-iPrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1168] 化合物213:(72.7mg, 0.12mmol, 23%收率, 97%纯度, 99%ee, OR:-115.4)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$ 7.82 (br t, J=4.7Hz, 1H), 7.70-7.78 (m, 4H), 7.47 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.13-7.22 (m, 5H), 6.70 (br d, J=7.2Hz, 1H), 6.53 (br s, 2H), 5.01 (dd, J=11.1, 4.2Hz, 1H), 4.44 (t, J=11.2Hz, 1H), 3.95 (br dd, J=11.2, 4.1Hz, 1H), 3.46 (dt, J=12.4, 6.3Hz, 1H), 3.36-3.41 (m, 1H), 3.21-3.28 (m, 1H), 1.01 (d, J=6.6Hz, 3H) ppm. LC-MS (ESI+): 594.0 (M+H)。

[1169] 化合物214:(84.1mg, 0.14mmol, 27%收率, 99%纯度, 99%ee, OR:+128.8)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$ 7.87 (br s, 1H), 7.81 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.72-7.80 (m, 2H), 7.54 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.16-7.28 (m, 5H), 6.75 (br d, J=7.5Hz, 1H), 6.59 (br s, 2H), 5.07 (dd, J=11.2, 4.2Hz, 1H), 4.50 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.04 (br dd, J=11.3, 4.1Hz, 1H), 3.48-3.58 (m, 1H), 3.43 (br dd, J=12.3, 1.6Hz, 1H), 3.24 (br s, 1H), 1.08 (d, J=6.5Hz, 3H) ppm. LC-MS (ESI+): 594.0 (M+H)。

[1170] (S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((R)-2-(氨磺酰基氨基)丙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物215)和(R,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((R)-2-(氨磺酰基氨基)丙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物216)的合成

[1171]



[1172] 向(R)-(1-氨基丙-2-基)磺酰胺盐酸盐(127mg, 0.67mmol, 1.1当量)和三乙胺(0.26mL, 1.83mmol, 3.0当量)在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中添加(Z)-N-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(300mg, 0.61mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌18小时后,减压去除溶剂,并将粗产物用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至80/20, v/v)洗脱来进行硅胶色谱分离,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分呈白色固体的两种非对映体。

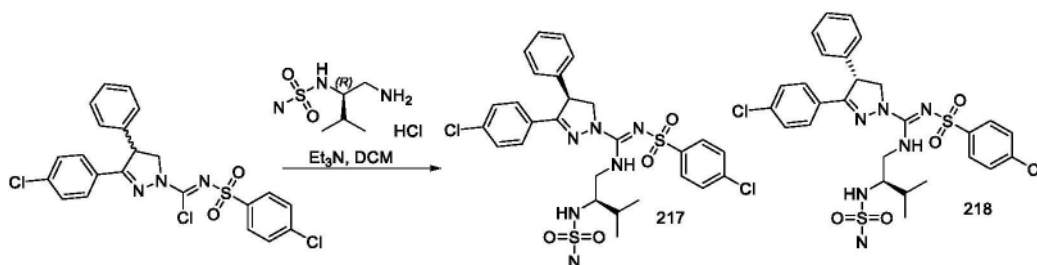
[1173] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-iPrOH+0.1%二乙胺在35 $^{\circ}$ C、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1174] 化合物215: (116mg, 0.19mmol, 31%收率, 98%纯度, 99% ee, OR: -89.5)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$  7.87-7.94 (m, 1H), 7.81 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.69-7.78 (m, 2H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.44 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.19-7.29 (m, 3H), 6.75 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.07 (dd, J=11.1, 4.1Hz, 1H), 4.52 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.02 (br dd, J=11.1, 4.1Hz, 1H), 3.52 (dt, J=13.3, 6.7Hz, 1H), 3.38-3.46 (m, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H), 1.07 (d, J=6.6Hz, 3H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 609.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[1175] 化合物216: (107.4mg, 0.18mmol, 29%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: +101.1)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$  7.90 (br s, 1H), 7.81 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 3H), 6.75 (br d, J=7.2Hz, 1H), 6.59 (br s, 2H), 5.07 (dd, J=11.1, 4.2Hz, 1H), 4.51 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.05 (br dd, J=11.0, 4.1Hz, 1H), 3.48-3.59 (m, 1H), 3.43 (br d, J=9.3Hz, 1H), 3.21-3.28 (m, 1H), 1.08 (d, J=6.5Hz, 3H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 609.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[1176] (S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-((R)-3-甲基-2-(氨磺酰基氨基)丁基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物217)和(R,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-((R)-3-甲基-2-(氨磺酰基氨基)丁基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物218)的合成

[1177]



[1178] 向(R)-(1-氨基-3-甲基丁-2-基)磺酰胺盐酸盐(146mg, 0.67mmol, 1.10当量)和三乙胺(0.26mL, 1.83mmol, 3.0当量)在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中添加(Z)-N-((4-氯苯基)

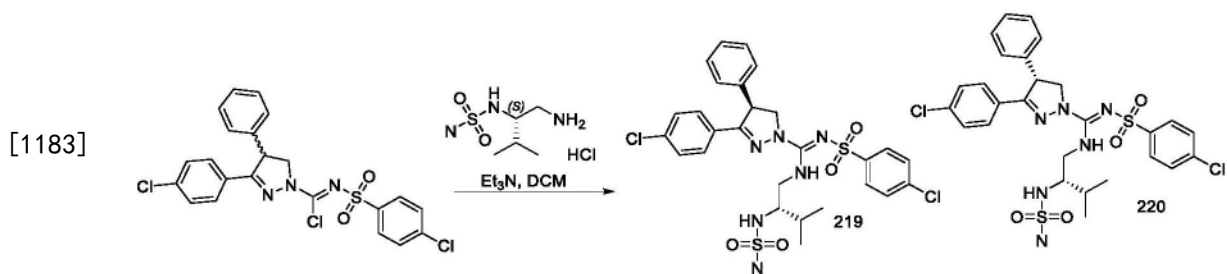
磺酰基)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(300mg,0.63mmol,1.0当量)。在室温下搅拌18小时后,将混合物用二氯甲烷(20mL)稀释并用氯化铵(20mL)洗涤。将有机层分离,经硫酸镁干燥,过滤,真空浓缩,并通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至70/30,v/v)洗脱来进行纯化,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分呈白色固体的两种非对映体。

[1179] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D.5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-iPrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1180] 化合物217:(20.8mg,0.033mmol,5%收率,95%纯度,99%ee,OR:-92.9)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)  $\delta$ 7.87(br s,1H),7.80(d,J=8.6Hz,2H),7.74(d,J=8.6Hz,2H),7.53(d,J=8.6Hz,2H),7.44(d,J=8.7Hz,2H),7.32(d,J=7.5Hz,2H),7.19-7.28(m,3H),6.76(br d,J=7.8Hz,1H),6.57(s,2H),5.08(dd,J=11.2,4.3Hz,1H),4.51(t,J=11.2Hz,1H),4.05(br dd,J=11.1,4.2Hz,1H),3.54(br s,1H),3.24-3.27(m,2H),1.64-1.78(m,1H),0.79(dd,J=16.2,6.8Hz,6H)ppm.LC-MS(ESI<sup>+</sup>):639.0(M+H<sup>+</sup>)。

[1181] 化合物218:(20.0mg,0.031mmol,5%收率,99%纯度,99%ee,OR:+81.6)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)  $\delta$ 7.85(br s,1H),7.81(d,J=8.6Hz,2H),7.73(br d,J=8.3Hz,2H),7.54(d,J=8.6Hz,2H),7.44(d,J=8.6Hz,2H),7.30-7.36(m,2H),7.20-7.28(m,3H),6.76(br d,J=6.9Hz,1H),6.58(br s,2H),5.08(br dd,J=11.3,3.9Hz,1H),4.53(br t,J=11.2Hz,1H),3.96-4.09(m,1H),3.54(br dd,J=3.5,1.7Hz,1H),3.23(br s,2H),1.72(br dd,J=11.3,6.7Hz,1H),0.80(t,J=7.1Hz,6H)ppm.LC-MS(ESI<sup>+</sup>):639.0(M+H<sup>+</sup>)。

[1182] (S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-((S)-3-甲基-2-(氨磺酰基氨基)丁基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物219)和(R,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-((S)-3-甲基-2-(氨磺酰基氨基)丁基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物220)的合成



[1184] 向(S)-(1-氨基-3-甲基丁-2-基)磺酰胺盐酸盐(265mg,1.22mmol,2当量)和三乙胺(0.26mL,1.89mmol,3.0当量)在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中添加(Z)-N-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(300mg,0.63mmol,1.0当量)。在室温下搅拌18小时后,将混合物用二氯甲烷(20mL)稀释并用氯化铵(20mL)洗涤。将有机层分离,经硫酸镁干燥,过滤,真空浓缩,并通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至70/30,v/v)洗脱来进行纯化,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分呈白色固体的两种非对映体。

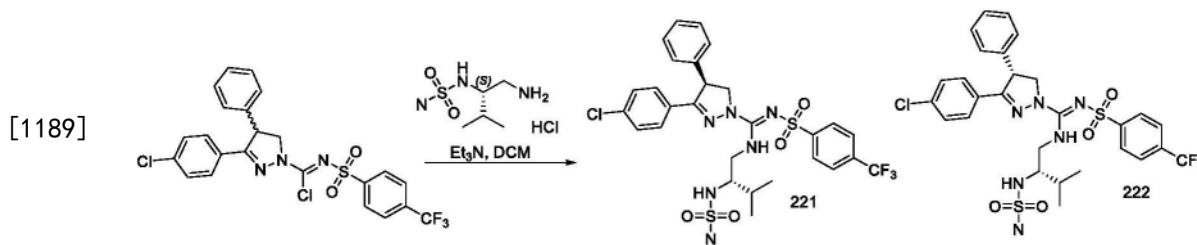
[1185] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D.5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-

<sup>i</sup>PrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1186] 化合物219: (11.0mg, 0.017mmol, 3%收率, 98%纯度, 99%ee, OR: +115.8) .1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ7.73 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.6Hz, 3H), 7.38 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.19 (br t, J=6.8Hz, 3H), 6.58 (br s, 1H), 6.54 (s, 2H), 4.93-5.10 (m, 1H), 4.51-4.74 (m, 1H), 3.79-4.00 (m, 1H), 3.55-3.76 (m, 1H), 3.06 (br s, 3H), 0.72 (br d, J=6.6Hz, 6H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 637.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[1187] 化合物220: (7.8mg, 0.012mmol, 2%收率, 99%纯度, 99%ee, OR: -13.6) .1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ7.70-7.89 (m, 5H), 7.54 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.22-7.36 (m, 5H), 6.76 (br d, J=7.2Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.04-5.12 (m, 1H), 4.48-4.59 (m, 1H), 4.04 (br dd, J=11.3, 4.2Hz, 1H), 3.47-3.60 (m, 1H), 3.25 (br dd, J=5.0, 2.1Hz, 3H), 0.80 (t, J=7.1Hz, 6H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 637.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[1188] (S,E)-3-(4-氯苯基)-N-((S)-3-甲基-2-(氨磺酰基氨基)丁基)-4-苯基-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物221)和(R,E)-3-(4-氯苯基)-N-((S)-3-甲基-2-(氨磺酰基氨基)丁基)-4-苯基-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物222)的合成



[1190] 向(S)-(1-氨基-3-甲基丁-2-基)磺酰胺盐酸盐(136mg, 0.63mmol, 2当量)和三乙胺(0.13mL, 0.94mmol, 3.0当量)在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中添加(Z)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-N-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(165mg, 0.31mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌18小时后,将混合物用二氯甲烷(20mL)稀释并用氯化铵(20mL)洗涤。将有机层分离,经硫酸镁干燥,过滤,真空浓缩,并通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至60/40, v/v)洗脱来进行纯化,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分呈白色固体的两种非对映体。

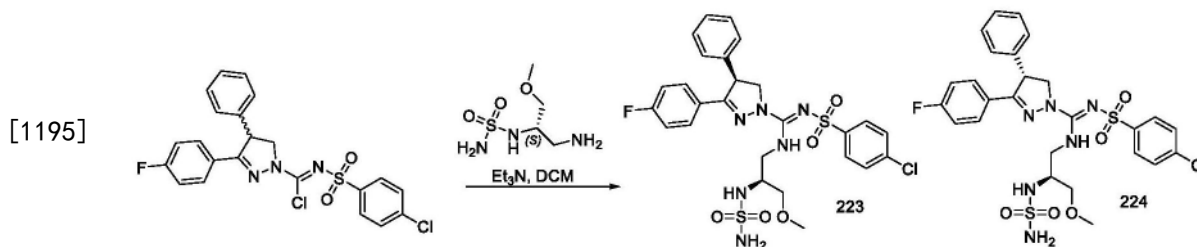
[1191] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5μm粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-<sup>i</sup>PrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1192] 化合物221: (17.0mg, 0.025mmol, 8%收率, 99%纯度, 99%ee, OR: -10.0) .1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ7.95 (br d, J=8.2Hz, 2H), 7.79 (br d, J=8.1Hz, 2H), 7.60-7.69 (m, 2H), 7.37 (br d, J=8.6Hz, 2H), 7.14-7.30 (m, 6H), 6.68 (br d, J=7.5Hz, 1H), 6.51-6.55 (m, 2H), 5.02 (br dd, J=11.3, 4.3Hz, 1H), 4.48 (t, J=11.1Hz, 1H), 3.98 (br dd, J=11.2, 4.3Hz, 1H), 3.38-3.49 (m, 1H), 3.15 (br d, J=5.1Hz, 2H), 3.00-3.10 (m, 1H), 0.70 (br t, J=7.0Hz, 6H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 671.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[1193] 化合物222: (1.4mg, 0.002mmol, 1%收率, 98%纯度, 99%ee, OR: +211.6) .1H NMR (MeOD-d<sub>4</sub>, 400MHz) δ8.07 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.67-7.82 (m, 4H), 7.18-7.36 (m, 7H), 4.93 (dd, J=11.2, 4.6Hz, 1H), 4.54 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.03 (dd, J=11.2, 4.6Hz, 1H), 3.62-3.71 (m,

1H), 3.35-3.43 (m, 2H), 1.74-1.86 (m, 1H), 0.91 (dd,  $J=6.8, 3.1$  Hz, 6H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 671.0 (M+H<sup>+</sup>).

[1194] (S,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-N-((S)-3-甲氧基-2-(氨磺酰基氨基)丙基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物223)和(R,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-N-((S)-3-甲氧基-2-(氨磺酰基氨基)丙基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物224)的合成



[1196] 向(S)-(1-氨基-3-甲氧基丙-2-基)磺酰胺(154mg, 0.84mmol, 2.0当量)和三乙胺(0.18mL, 1.26mmol, 3.0当量)在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中添加(Z)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(200mg, 0.42mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌18小时后,将混合物用二氯甲烷(20mL)稀释并用氯化铵(20mL)洗涤。将有机层分离,经硫酸镁干燥,过滤,真空浓缩,并通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至60/40, v/v)洗脱来进行纯化,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分呈白色固体的非对映体。

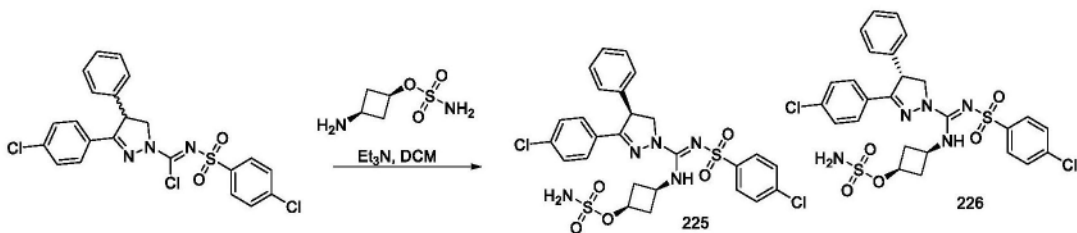
[1197] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-iPrOH+0.1%二乙胺在35 $^{\circ}$ C、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1198] 化合物223: (29.6mg, 0.05mmol, 11%收率, 99%纯度, 99%ee, OR: -51.3)。1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$ 7.74-7.88 (m, 5H), 7.53 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.19-7.28 (m, 5H), 6.81 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 5.08 (dd,  $J=11.1, 4.2$  Hz, 1H), 4.49 (t,  $J=11.1$  Hz, 1H), 4.05 (br dd,  $J=11.1, 3.9$  Hz, 1H), 3.60 (br d,  $J=7.0$  Hz, 2H), 3.38-3.44 (m, 1H), 3.28 (br s, 2H), 3.22 (s, 3H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 623.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[1199] 化合物224: (6mg, 99%纯度, 99%ee, OR: +52.3)。1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$ 7.74-7.88 (m, 5H), 7.53 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.19-7.28 (m, 5H), 6.81 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 5.08 (dd,  $J=11.1, 4.2$  Hz, 1H), 4.49 (t,  $J=11.1$  Hz, 1H), 4.05 (br dd,  $J=11.1, 3.9$  Hz, 1H), 3.60 (br d,  $J=7.0$  Hz, 2H), 3.38-3.44 (m, 1H), 3.28 (br s, 2H), 3.22 (s, 3H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 623.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[1200] (1R,3S)-3-((S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲酰亚胺基)环丁基氨基磺酸酯(化合物225)和(1R,3S)-3-((R,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲酰亚胺基)环丁基氨基磺酸酯(化合物226)的合成

[1201]



[1202] 向氨基磺酸3-氨基-环丁基酯(91mg, 0.55mmol, 2当量)和三乙胺(0.12mL, 0.82mmol, 3.0当量)在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中添加(E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(135mg, 0.27mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌18小时后,将混合物用二氯甲烷(20mL)稀释并用氯化铵(20mL)洗涤。将有机层分离,经硫酸镁干燥,过滤,真空浓缩,并通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至60/40, v/v)洗脱来进行纯化,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分呈白色固体的两种非对映体。

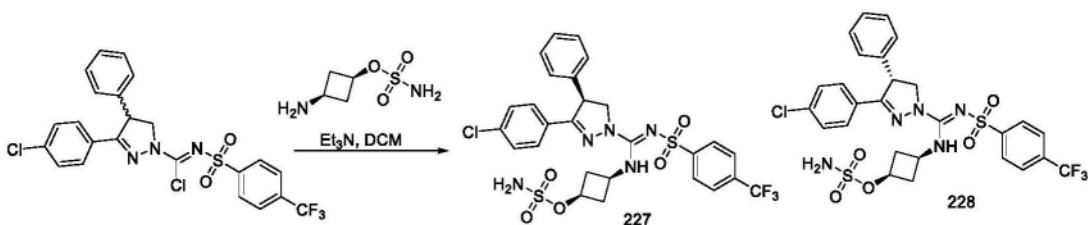
[1203] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%) - iPrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1204] 化合物225: (39.2mg, 0.063mmol, 23%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: +53.2) .1H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$  7.84 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.27-7.36 (m, 5H), 7.11 (d, J=6.8Hz, 2H), 4.76 (quin, J=7.0Hz, 1H), 4.65 (dd, J=11.4, 5.6Hz, 1H), 4.43-4.54 (m, 1H), 4.34 (dq, J=15.0, 7.6Hz, 1H), 3.98-4.08 (m, 1H), 3.00-3.13 (m, 2H), 2.36-2.48 (m, 2H) ppm. LC-MS (ESI+): 622.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[1205] 化合物226: (40.6mg, 0.065mmol, 24%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: -42.0) .1H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$  7.84 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.28-7.35 (m, 4H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 4.76 (quin, J=7.0Hz, 1H), 4.65 (dd, J=11.4, 5.5Hz, 1H), 4.49 (t, J=11.6Hz, 1H), 4.28-4.40 (m, 1H), 4.04 (dd, J=11.6, 5.4Hz, 1H), 3.00-3.13 (m, 2H), 2.35-2.48 (m, 2H) ppm. LC-MS (ESI+): 622.0 (M+H<sup>+</sup>)

[1206] (1R, 3s)-3-((S,E)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲酰亚胺基)环丁基氨基磺酸酯(化合物227)和(1R, 3s)-3-((R,E)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲酰亚胺基)环丁基氨基磺酸酯(化合物228)的合成

[1207]



[1208] 向氨基磺酸3-氨基-环丁基酯(126mg, 0.76mmol, 2当量)和三乙胺(0.16mL, 1.14mmol, 3.0当量)在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中添加(Z)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(200mg, 0.38mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌18小时后,将混合物用二氯甲烷(20mL)稀释并用氯化铵(20mL)洗涤。将有机层分离,经硫酸镁干燥,过滤,真空浓缩,并通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混

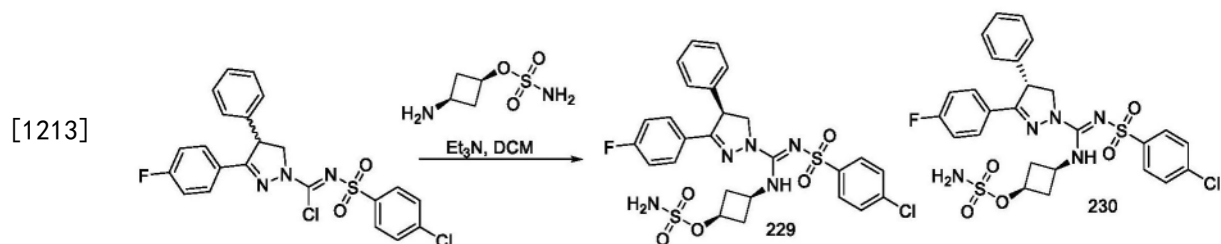
合物(0/100至60/40,v/v)洗脱来进行纯化,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分呈白色固体的两种非对映体。

[1209] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D.5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-<sup>i</sup>PrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1210] 化合物227:(48.7mg,0.074mmol,20%收率,99%纯度,99%ee,OR:+57.9)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)  $\delta$ 8.25-8.43(m,1H),7.98(d,J=8.1Hz,2H),7.85(d,J=8.3Hz,2H),7.75(d,J=8.6Hz,2H),7.41-7.52(m,4H),7.29-7.36(m,2H),7.17-7.28(m,3H),5.05(dd,J=11.1,4.3Hz,1H),4.41-4.55(m,2H),3.98-4.11(m,1H),3.90(dd,J=11.2,4.2Hz,1H),2.65-2.77(m,2H),2.39-2.46(m,2H)ppm.LC-MS(ESI<sup>+</sup>):656.1(M+H<sup>+</sup>)。

[1211] 化合物228:(45.1mg,0.069mmol,18%收率,99%纯度,99%ee,OR:-54.0)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)  $\delta$ 8.35(br d,J=7.7Hz,1H),7.98(d,J=8.2Hz,2H),7.85(d,J=8.4Hz,2H),7.68-7.77(m,2H),7.41-7.53(m,4H),7.29-7.35(m,2H),7.17-7.28(m,3H),5.05(dd,J=11.1,4.3Hz,1H),4.42-4.54(m,2H),3.98-4.12(m,1H),3.90(dd,J=11.2,4.2Hz,1H),2.65-2.78(m,2H),2.40-2.45(m,2H)ppm.LC-MS(ESI<sup>+</sup>):656.0(M+H<sup>+</sup>)。

[1212] (1R,3s)-3-((S,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲酰亚胺基)环丁基氨基磺酸酯(化合物229)和(1R,3s)-3-((R,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲酰亚胺基)环丁基氨基磺酸酯(化合物230)的合成



[1214] 向氨基磺酸3-氨基-环丁基酯(140mg,0.84mmol,2当量)和三乙胺(0.17mL,1.3mmol,3.0当量)在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中添加(E)-3-(4-氯苯基)-N-((4-氟苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲酰亚胺基氯(200mg,0.42mmol,1.0当量)。在室温下搅拌18小时后,将混合物用二氯甲烷(20mL)稀释并用氯化铵(20mL)洗涤。将有机层分离,经硫酸镁干燥,过滤,真空浓缩,并通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至60/40,v/v)洗脱来进行纯化,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分呈白色固体的两种非对映体。

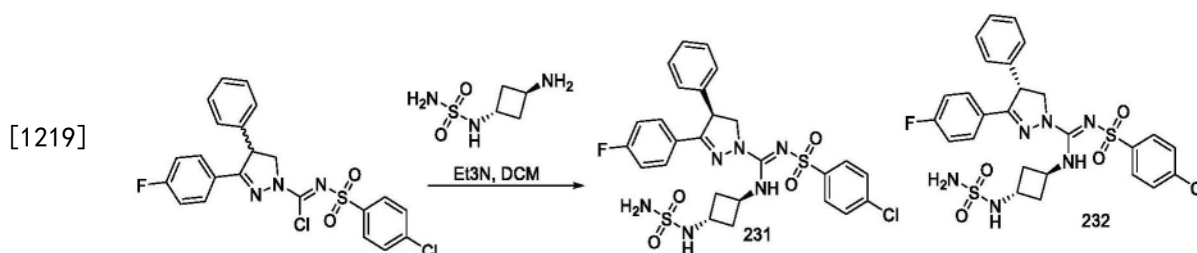
[1215] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D.5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-<sup>i</sup>PrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1216] 化合物229:(42.4mg,0.07mmol,16%收率,99%纯度,99%ee,OR:+120.8)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)  $\delta$ 8.24(br d,J=7.2Hz,1H),7.74-7.86(m,4H),7.46-7.57(m,4H),7.29-7.36(m,2H),7.17-7.29(m,5H),5.05(dd,J=11.1,4.1Hz,1H),4.40-4.54(m,2H),3.98-4.09(m,1H),3.93(dd,J=11.3,4.3Hz,1H),2.65-2.77(m,2H),2.43(br d,J=9.2Hz,2H)

ppm.LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 606.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[1217] 化合物230: (37.2mg, 0.061mmol, 15%收率, 99%纯度, 99% ee, OR: -83.7) .1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ8.24 (br d, J=7.8Hz, 1H), 7.75-7.87 (m, 4H), 7.45-7.61 (m, 4H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.17-7.28 (m, 5H), 5.05 (dd, J=11.2, 4.3Hz, 1H), 4.41-4.55 (m, 2H), 3.98-4.09 (m, 1H), 3.93 (dd, J=11.3, 4.3Hz, 1H), 2.65-2.78 (m, 2H), 2.38-2.45 (m, 2H) ppm.LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 606.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[1218] (S,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-((1r,3S)-3-(氨磺酰基氨基)环丁基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物231)和(R,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-((1r,3S)-3-(氨磺酰基氨基)环丁基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物232)的合成



[1220] 向((1r,3r)-3-氨基环丁基)磺酰胺盐酸盐(117mg, 0.58mmol, 1.1当量)和三乙胺(0.26mL, 1.8mmol, 3.5当量)在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中添加(Z)-3-(4-氯苯基)-N-((4-氟苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(250mg, 0.53mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌18小时后,将混合物用二氯甲烷(20mL)稀释并用氯化铵(20mL)洗涤。将有机层分离,经硫酸镁干燥,过滤,真空浓缩,并通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至70/30, v/v)洗脱来进行纯化,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分呈白色固体的两种非对映体。

[1221] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D.5μm粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-iPrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

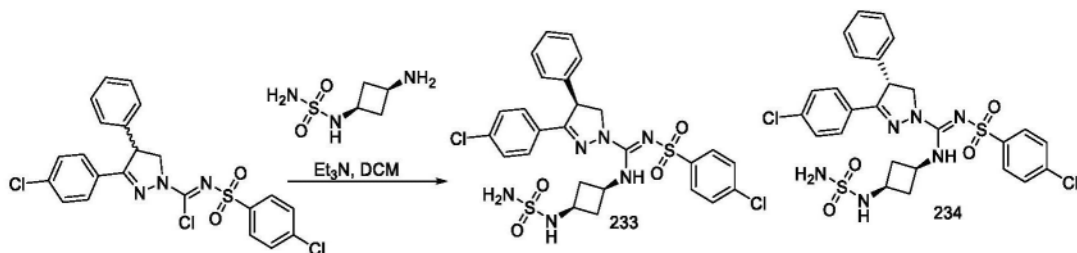
[1222] 化合物231: (108.9mg, 0.18mmol, 34%收率, 95%纯度, 99% ee, OR: -93.1) .1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ7.84-8.21 (m, 1H), 7.78 (br d, J=8.5Hz, 4H), 7.53 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.17-7.28 (m, 5H), 6.77-7.04 (m, 1H), 6.31-6.70 (m, 2H), 4.92-5.08 (m, 1H), 4.35-4.51 (m, 2H), 3.79-3.99 (m, 2H), 2.27-2.44 (m, 4H) ppm.LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 605.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[1223] 化合物232: (106.2mg, 0.17mmol, 33%收率, 95%纯度, 99% ee, OR: +100.5) .1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ8.03 (br s, 1H), 7.78 (br d, J=8.6Hz, 4H), 7.53 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.18-7.28 (m, 5H), 6.75-7.06 (m, 1H), 6.26-6.72 (m, 2H), 5.01 (br d, J=7.9Hz, 1H), 4.33-4.53 (m, 2H), 3.77-4.00 (m, 2H), 2.27-2.41 (m, 4H) ppm.LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 605.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[1224] (S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((1s,3R)-3-(氨磺酰基氨基)环丁基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物233)和(R,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((1s,3R)-3-(氨磺酰基氨基)环丁基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-

## 甲脒(化合物234)的合成

[1225]



[1226] 向((1s,3s)-3-氨基环丁基)磺酰胺盐酸盐(113mg,0.56mmol,1.1当量)和三乙胺(0.25mL,1.77mmol,3.5当量)在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中添加(Z)-3-(4-氯苯基)-N-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(250mg,0.51mmol,1.0当量)。在室温下搅拌18小时后,将混合物用二氯甲烷(20mL)稀释并用氯化铵(20mL)洗涤。将有机层分离,经硫酸镁干燥,过滤,真空浓缩,并通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至70/30,v/v)洗脱来进行纯化,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分呈白色固体的两种非对映体。

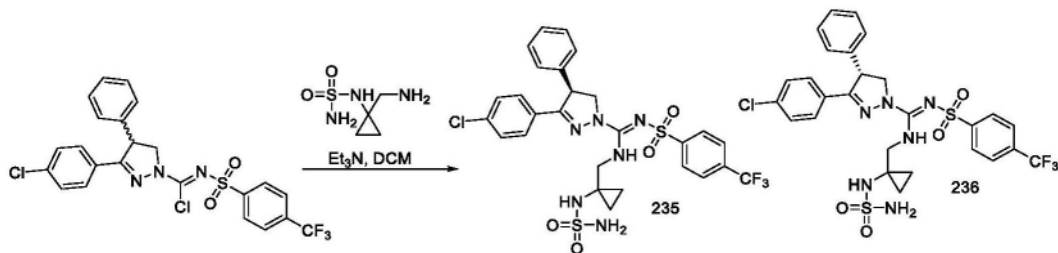
[1227] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D.5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-iPrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1228] 化合物233:(73.1mg,0.12mmol,23%收率,95%纯度,99%ee,OR:+72.4)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)  $\delta$ 7.97(br s,1H),7.78(d,J=8.6Hz,2H),7.72(br d,J=7.2Hz,2H),7.54(d,J=8.5Hz,2H),7.44(br d,J=8.6Hz,2H),7.28-7.36(m,2H),7.17-7.28(m,3H),6.78(br s,1H),6.53(br s,2H),5.02(br d,J=7.9Hz,1H),4.45(br t,J=11.3Hz,1H),3.97-4.09(m,1H),3.91(br dd,J=10.9,3.4Hz,1H),3.34-3.43(m,1H),2.56-2.69(m,2H),1.97-2.16(m,2H)ppm.LC-MS(ESI<sup>+</sup>):621.1(M+H<sup>+</sup>)。

[1229] 化合物234:(71.4mg,0.11mmol,22%收率,95%纯度,99%ee,OR:-77.4)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)  $\delta$ 7.82-8.21(m,1H),7.75-7.81(m,2H),7.71(br d,J=7.1Hz,2H),7.54(d,J=8.6Hz,2H),7.44(br d,J=8.5Hz,2H),7.29-7.36(m,2H),7.17-7.28(m,3H),6.78(br d,J=2.6Hz,1H),6.54(br s,2H),5.02(br d,J=7.6Hz,1H),4.45(br t,J=11.3Hz,1H),3.97-4.12(m,1H),3.91(br dd,J=11.1,3.1Hz,1H),3.35-3.43(m,1H),2.55-2.69(m,2H),1.98-2.14(m,2H)ppm.LC-MS(ESI<sup>+</sup>):621.1(M+H<sup>+</sup>)。

[1230] (S,E)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-N'-((1-(氨磺酰基氨基)环丙基)甲基)-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物235)和(R,E)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-N'-((1-(氨磺酰基氨基)环丙基)甲基)-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物236)的合成

[1231]



[1232] 向(1-(氨基甲基)环丙基)磺酰胺(86mg,0.52mmol,1.1当量)和三乙胺(0.23mL,

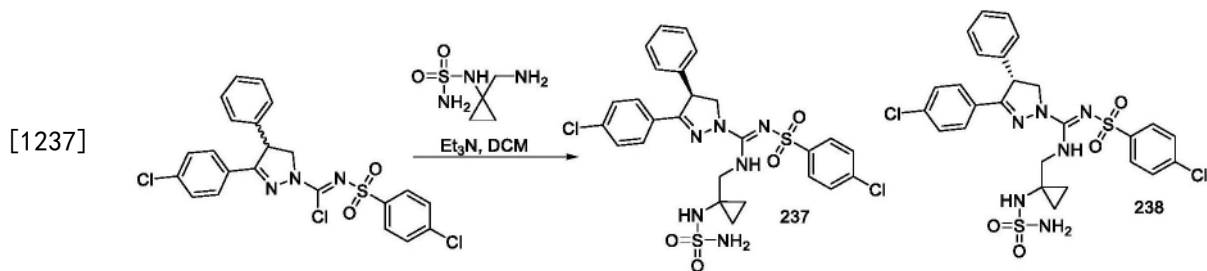
1.66mmol, 3.5当量) 在二氯甲烷 (5mL) 的搅拌溶液中添加 (Z)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-N-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯 (250mg, 0.47mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌18小时后, 将混合物用二氯甲烷 (20mL) 稀释并用氯化铵 (20mL) 洗涤。将有机层分离, 经硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩, 并通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物 (0/100至70/30, v/v) 洗脱来进行纯化, 得到无色油状物, 对其进一步进行SFC纯化以拆分呈白色固体的两种对映体。

[1233] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统 (4x通道3xUV+1xDAD) 上, 使用Phenomenex柱 (Lux Amylose-1) 150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度, 在等度模式下, 以3ml/min的CO<sub>2</sub> (40%) - <sup>i</sup>PrOH+0.1% 二乙胺在35°C、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1234] 化合物235: (57.4mg, 0.09mmol, 18%收率, 95%纯度, 99% ee, OR: -86.2) .1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$  8.01 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.93 (br s, 1H), 7.85 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.67 (br d, J=8.4Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.29-7.36 (m, 3H), 7.20-7.28 (m, 3H), 6.73 (br s, 2H), 5.09 (br dd, J=11.1, 4.2Hz, 1H), 4.52 (t, J=11.1Hz, 1H), 4.02 (br dd, J=11.0, 3.9Hz, 1H), 3.55 (br s, 2H), 0.98 (s, 2H), 0.61 (br s, 2H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 655.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[1235] 化合物236: (43.4mg, 0.07mmol, 14%收率, 95%纯度, 99% ee, OR: +96.1) .1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$  8.01 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.93 (br s, 1H), 7.85 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.29-7.36 (m, 3H), 7.21-7.28 (m, 3H), 6.73 (br s, 2H), 5.09 (br dd, J=11.1, 4.2Hz, 1H), 4.52 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.02 (br dd, J=11.0, 4.0Hz, 1H), 3.56 (br s, 2H), 0.98 (s, 2H), 0.61 (br s, 2H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 655.1 (M+H<sup>+</sup>)

[1236] (S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((1-(氨磺酰基氨基)环丙基)甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒 (化合物237) 和 (R,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((1-(氨磺酰基氨基)环丙基)甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒 (化合物238) 的合成



[1238] 向 (1-(氨基甲基)环丙基)磺酰胺 (92mg, 0.56mmol, 1.1当量) 和三乙胺 (0.25mL, 1.77mmol, 3.5当量) 在二氯甲烷 (5mL) 的搅拌溶液中添加 (Z)-N-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯 (250mg, 0.51mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌18小时后, 将混合物用二氯甲烷 (20mL) 稀释并用氯化铵 (20mL) 洗涤。将有机层分离, 经硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩, 并通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物 (0/100至70/30, v/v) 洗脱来进行纯化, 得到无色油状物, 对其进一步进行SFC纯化以拆分呈白色固体的两种对映体。

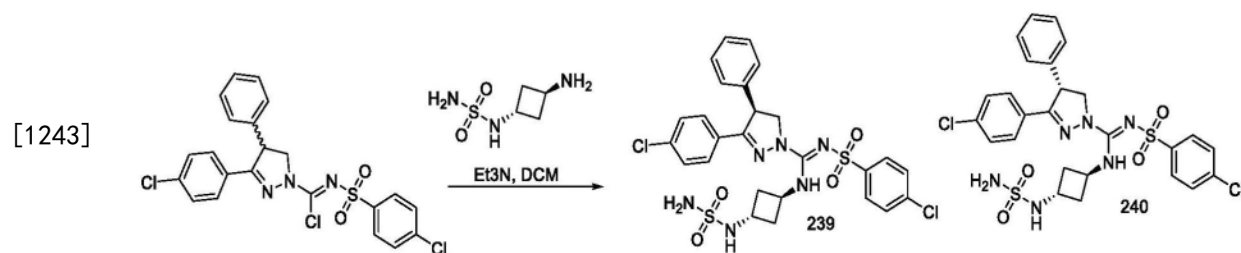
[1239] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统 (4x通道3xUV+1xDAD) 上, 使用Phenomenex柱 (Lux Amylose-1) 150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度, 在等度模式下, 以3ml/min的CO<sub>2</sub> (40%) -

<sup>i</sup>PrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1240] 化合物237: (81.2mg, 0.13mmol, 26%收率, 95%纯度, 99%ee, OR: -60.7) .1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ7.89 (br s, 1H), 7.80 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.44 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.29-7.37 (m, 3H), 7.19-7.29 (m, 3H), 6.73 (br s, 2H), 5.08 (br dd, J=11.2, 4.3Hz, 1H), 4.51 (t, J=11.2Hz, 1H), 4.03 (br dd, J=10.8, 3.9Hz, 1H), 3.56 (br s, 2H), 0.99 (s, 2H), 0.62 (br t, J=4.6Hz, 2H) ppm. LC-MS (ESI+): 621.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[1241] 化合物238: (90.1mg, 0.14mmol, 29%收率, 95%纯度, 99%ee, OR: +90.6) .1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ7.89 (br s, 1H), 7.80 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.70 (br d, J=8.5Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.29-7.37 (m, 3H), 7.20-7.28 (m, 3H), 6.73 (br s, 2H), 5.08 (br dd, J=11.1, 4.2Hz, 1H), 4.51 (br t, J=11.2Hz, 1H), 4.03 (br dd, J=10.7, 3.6Hz, 1H), 3.56 (br s, 2H), 0.99 (br s, 2H), 0.62 (br s, 2H) ppm. LC-MS (ESI+): 621.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[1242] (S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((1*r*,3*S*)-3-(氨磺酰基氨基)环丁基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-甲脒(化合物239)和(R,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((1*r*,3*S*)-3-(氨磺酰基氨基)环丁基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-甲脒(化合物240)的合成



[1244] 向((1*r*,3*r*)-3-氨基环丁基)磺酰胺盐酸盐(105mg, 0.52mmol, 1.1当量)和三乙胺(0.23mL, 1.7mmol, 3.5当量)在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中添加(Z)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-N-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(250mg, 0.48mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌18小时后,将混合物用二氯甲烷(20mL)稀释并用氯化铵(20mL)洗涤。将有机层分离,经硫酸镁干燥,过滤,真空浓缩,并通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至70/30, v/v)洗脱来进行纯化,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分呈白色固体的两种非对映体。

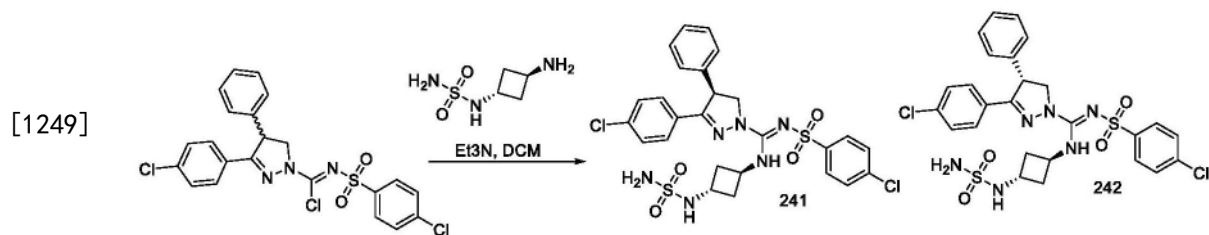
[1245] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5μm粒度,在等度模式下,以3mL/min的CO<sub>2</sub>(40%)-<sup>i</sup>PrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1246] 化合物239: (85.1mg, 0.13mmol, 27%收率, 95%纯度, 99%ee, OR: -86.3) .1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ8.15 (br s, 1H), 7.98 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.85 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.72 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.18-7.24 (m, 2H), 6.92 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 5.04 (br dd, J=11.1, 4.1Hz, 1H), 4.36-4.55 (m, 2H), 3.80-3.99 (m, 2H), 2.30-2.45 (m, 4H) ppm. LC-MS (ESI+): 655.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[1247] 化合物240: (74.8mg, 0.13mmol, 24%收率, 95%纯度, 99%ee, OR: +90.1) .1H NMR

(DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$ 8.15 (br s, 1H), 7.98 (d,  $J=8.2$ Hz, 2H), 7.85 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H), 7.72 (d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 7.44 (d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.16-7.28 (m, 3H), 6.92 (d,  $J=7.2$ Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 5.04 (dd,  $J=11.2, 4.2$ Hz, 1H), 4.35-4.54 (m, 2H), 3.80-3.98 (m, 2H), 2.23-2.45 (m, 4H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 655.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[1248] (S,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((1*r*,3*S*)-3-(氨磺酰基氨基)环丁基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-甲脒(化合物241)和(R,E)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((1*r*,3*S*)-3-(氨磺酰基氨基)环丁基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-甲脒(化合物242)的合成



[1250] 向((1*r*,3*r*)-3-氨基环丁基)磺酰胺盐酸盐(113mg, 0.56mmol, 1.1当量)和三乙胺(0.25mL, 1.8mmol, 3.5当量)在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中添加(Z)-3-(4-氯苯基)-N-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(250mg, 0.51mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌18小时后,将混合物用二氯甲烷(20mL)稀释并用氯化铵(20mL)洗涤。将有机层分离,经硫酸镁干燥,过滤,真空浓缩,并通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至70/30, v/v)洗脱来进行纯化,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分呈白色固体的两种非对映体。

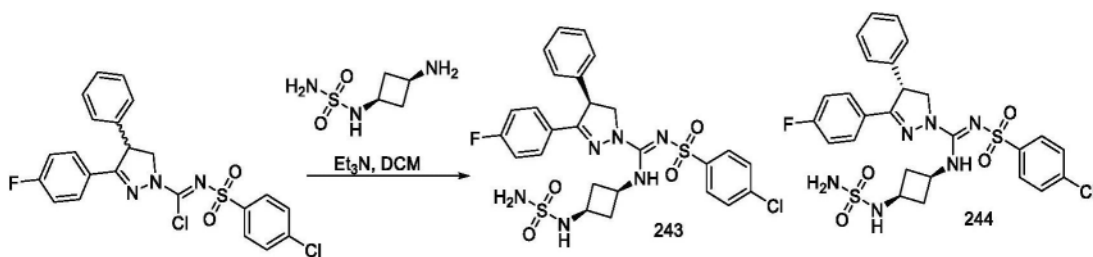
[1251] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-*i*PrOH+0.1%二乙胺在35 $^{\circ}$ C、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1252] 化合物241: (92.8mg, 0.15mmol, 29%收率, 95%纯度, 99%ee, OR: -85.8)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$ 8.06 (br s, 1H), 7.76 (dd,  $J=17.6, 8.6$ Hz, 4H), 7.54 (d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 7.45 (d,  $J=8.7$ Hz, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.26 (d,  $J=7.2$ Hz, 1H), 7.18-7.23 (m, 2H), 6.93 (d,  $J=7.3$ Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 5.03 (dd,  $J=11.1, 4.1$ Hz, 1H), 4.32-4.56 (m, 2H), 3.79-4.06 (m, 2H), 2.24-2.46 (m, 4H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 621.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[1253] 化合物242: (94.1mg, 0.15mmol, 30%收率, 95%纯度, 99%ee, OR: +97.0)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$ 8.06 (br s, 1H), 7.76 (dd,  $J=17.5, 8.6$ Hz, 4H), 7.54 (d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 7.45 (d,  $J=8.7$ Hz, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.26 (d,  $J=7.2$ Hz, 1H), 7.17-7.23 (m, 2H), 6.93 (d,  $J=7.2$ Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 5.03 (dd,  $J=11.2, 4.2$ Hz, 1H), 4.46 (q,  $J=11.0$ Hz, 2H), 3.78-4.03 (m, 2H), 2.28-2.45 (m, 4H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 621.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[1254] (S,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-((1*s*,3*R*)-3-(氨磺酰基氨基)环丁基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-甲脒(化合物243)和(R,E)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-4-苯基-N-((1*s*,3*R*)-3-(氨磺酰基氨基)环丁基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-甲脒(化合物244)的合成

[1255]



[1256] 向((1s,3s)-3-氨基环丁基)磺酰胺盐酸盐(117mg,0.58mmol,1.1当量)和三乙胺(0.26mL,1.84mmol,3.5当量)在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中添加(Z)-3-(4-氯苯基)-N-((4-氟苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(250mg,0.53mmol,1.0当量)。在室温下搅拌18小时后,将混合物用二氯甲烷(20mL)稀释并用氯化铵(20mL)洗涤。将有机层分离,经硫酸镁干燥,过滤,真空浓缩,并通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至70/30,v/v)洗脱来进行纯化,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分呈白色固体的两种非对映体。

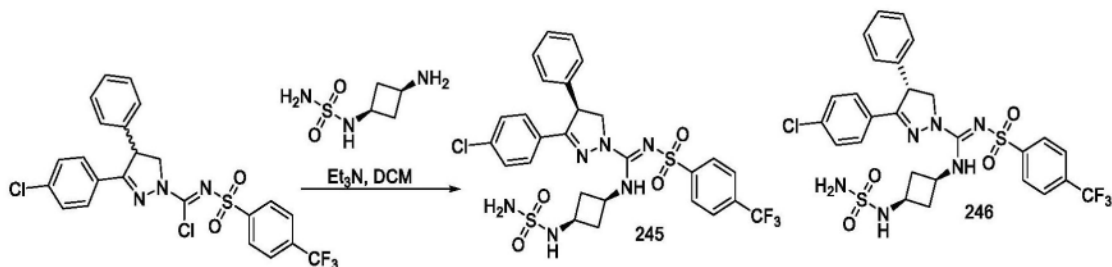
[1257] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D.5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%)-iPrOH+0.1%二乙胺在35 $^{\circ}$ C、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1258] 化合物243:(62.1mg,0.1mmol,19%收率,95%纯度,99%ee,OR:-130.0)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) $\delta$ 7.93(br s,1H),7.75-7.82(m,4H),7.55(d,J=8.6Hz,2H),7.29-7.35(m,2H),7.17-7.28(m,5H),6.79(d,J=8.0Hz,1H),6.53(s,2H),5.03(dd,J=11.1,4.2Hz,1H),4.45(t,J=11.3Hz,1H),3.97-4.12(m,1H),3.92(br dd,J=11.2,3.9Hz,1H),3.35-3.45(m,1H),2.56-2.71(m,2H),1.97-2.16(m,2H)ppm.LC-MS(ESI<sup>+</sup>):605.1(M+H<sup>+</sup>)。

[1259] 化合物244:(61.3mg,0.1mmol,19%收率,95%纯度,99%ee,OR:+92.1)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) $\delta$ 7.92(br s,1H),7.73-7.81(m,4H),7.54(d,J=8.6Hz,2H),7.28-7.36(m,2H),7.17-7.28(m,5H),6.79(d,J=7.9Hz,1H),6.53(s,2H),5.03(dd,J=11.1,4.2Hz,1H),4.45(t,J=11.3Hz,1H),3.97-4.12(m,1H),3.91(br dd,J=11.2,4.1Hz,1H),3.34-3.46(m,1H),2.54-2.71(m,2H),1.95-2.17(m,2H)ppm.LC-MS(ESI<sup>+</sup>):605.1(M+H<sup>+</sup>)。

[1260] (S,E)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-N-((1s,3R)-3-(氨磺酰基氨基)环丁基)-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物245)和(R,E)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-N-((1s,3R)-3-(氨磺酰基氨基)环丁基)-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物246)的合成

[1261]



[1262] 向((1s,3s)-3-氨基环丁基)磺酰胺盐酸盐(105mg,0.52mmol,1.1当量)和三乙胺(0.23mL,1.84mmol,3.5当量)在二氯甲烷(5mL)的搅拌溶液中添加(Z)-3-(4-氯苯基)-4-苯基-N-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳酰亚胺基氯(250mg,

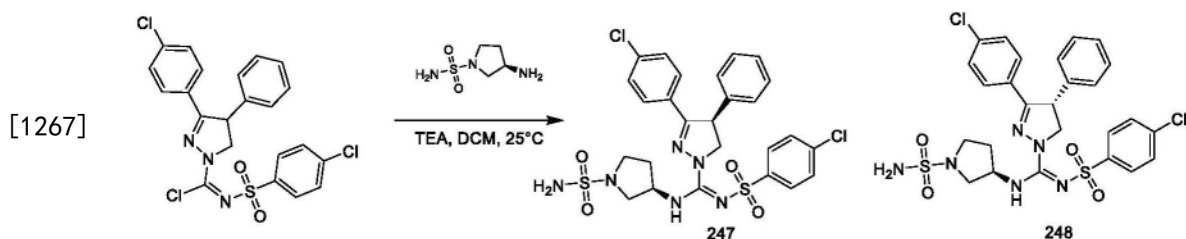
0.47mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌18小时后,将混合物用二氯甲烷(20mL)稀释并用氯化铵(20mL)洗涤。将有机层分离,经硫酸镁干燥,过滤,真空浓缩,并通过硅胶快速色谱法用乙酸乙酯/庚烷混合物(0/100至70/30, v/v)洗脱来进行纯化,得到无色油状物,对其进一步进行SFC纯化以拆分呈白色固体的两种非对映体。

[1263] SFC纯化在Jasco 4000平行SFC系统(4x通道3xUV+1xDAD)上,使用Phenomenex柱(Lux Amylose-1)150mm长x 4.6mm I.D. 5 $\mu$ m粒度,在等度模式下,以3ml/min的CO<sub>2</sub>(40%) - <sup>i</sup>PrOH+0.1%二乙胺在35℃、BPR 100巴下进行。DAD检测器的采集频率设置为220nm。

[1264] 化合物245: (71.6mg, 0.11mmol, 23%收率, 97%纯度, 99% ee, OR: -77.6)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$  7.98 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.86 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.12-7.37 (m, 6H), 6.26-6.92 (m, 3H), 5.03 (dd, J=11.2, 4.2Hz, 1H), 4.46 (t, J=11.3Hz, 1H), 4.03 (quin, J=7.7Hz, 1H), 3.90 (dd, J=11.2, 4.2Hz, 1H), 3.36-3.43 (m, 1H), 2.55-2.69 (m, 2H), 2.01-2.12 (m, 2H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 655.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[1265] 化合物246: (70.8mg, 0.11mmol, 23%收率, 97%纯度, 99% ee, OR: +49.8)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$  7.99 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.86 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.71 (br d, J=8.5Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.15-7.41 (m, 6H), 6.37-6.93 (m, 3H), 5.03 (dd, J=11.2, 4.2Hz, 1H), 4.47 (t, J=11.3Hz, 1H), 4.04 (quin, J=7.6Hz, 1H), 3.91 (dd, J=11.2, 4.2Hz, 1H), 3.37-3.44 (m, 1H), 2.56-2.70 (m, 2H), 2.02-2.15 (m, 2H) ppm. LC-MS (ESI<sup>+</sup>): 655.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[1266] (S,Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((R)-1-氨磺酰基吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物247)和(R,Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-((R)-1-氨磺酰基吡咯烷-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物248)的合成



[1268] 在室温下,向1.0(1.1g, 2.23mmol, 1.5当量)在二氯甲烷(10mL)的溶液中添加三乙胺(752.62mg, 7.44mmol, 1.04mL, 5当量)和(R)-3-氨基吡咯烷-1-磺酰胺(300mg, 1.49mmol, 1当量)。在室温下搅拌12小时后,将混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶柱使用石油醚和乙酸乙酯(1/1, v/v)来进行纯化,得到呈白色固体的非对映体(836mg, 1.34mmol, 80%)。CMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 621.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[1269] 将非对映体(200mg, 321.80 $\mu$ mol, 1当量)通过SFC分离,得到呈白色固体的化合物247(100mg, 160.89 $\mu$ mol, 99.8%)和呈白色固体的化合物248(100mg, 146.41 $\mu$ mol, 90.9%)。

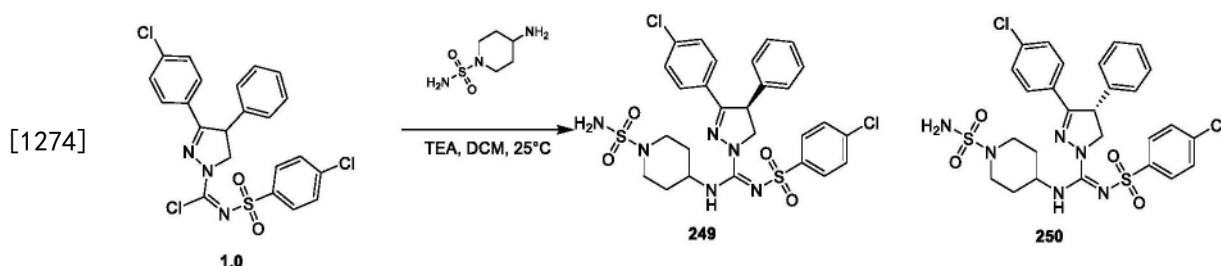
[1270] SFC方法:柱:Chiralpak AD-3, 50 $\times$ 4.6mm I.D., 3 $\mu$ m;流动相A:CO<sub>2</sub>;流动相B:乙醇(0.1%异丙醇m, v/v);B%:50%,运行时间:15分钟。

[1271] 化合物247:<sup>1</sup>H NMR: 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>  $\delta$  ppm 1.89-2.03 (m, 1H), 2.06-2.20 (m, 1H), 3.06-3.19 (m, 2H), 3.23-3.29 (m, 1H), 3.41 (dd, J=10.01, 7.00Hz, 1H), 3.96 (dd, J=11.26, 4.25Hz, 1H), 4.42-4.60 (m, 2H), 5.07 (dd, J=11.26, 4.25Hz, 1H), 6.87 (s, 2H), 7.18-7.29

(m, 3H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.29-7.37 (m, 1H), 7.44 (d, J=9.01Hz, 2H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.73 (d, J=8.50Hz, 2H), 7.78-7.84 (m, 2H), 7.95 (br s, 1H); LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 621.0 (M+H)<sup>+</sup>; OR: -95.2。

[1272] 化合物248: <sup>1</sup>H NMR: 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> δppm 1.96-2.06 (m, 1H), 2.07-2.21 (m, 1H), 3.04-3.17 (m, 2H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.35-3.41 (m, 1H), 4.03 (br dd, J=11.26, 3.75Hz, 1H), 4.50 (br t, J=11.26Hz, 2H), 5.07 (br dd, J=11.01, 4.00Hz, 1H), 6.86 (br s, 2H), 7.20-7.28 (m, 3H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.44 (d, J=8.50Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.50Hz, 2H), 7.73 (br d, J=8.50Hz, 2H), 7.81 (d, J=8.50Hz, 2H), 7.97 (br s, 1H); LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 621.0 (M+H)<sup>+</sup>; OR: 89.6

[1273] (S,Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-(1-氨磺酰基哌啶-4-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物249)和(R,Z)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-N-(1-氨磺酰基哌啶-4-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(化合物250)的合成



[1275] 在室温下,向1.0 (891.02mg, 1.81mmol, 1.3当量)在二氯甲烷(5mL)的溶液中添加三乙胺(967.93μL, 6.95mmol, 5当量)和4-氨基哌啶-1-磺酰胺(300mg, 1.39mmol, 1当量, HCl)。在室温下搅拌12小时后,将混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶柱使用石油醚和乙酸乙酯(1/2, v/v)来进行纯化,得到粗产物,其通过SFC进一步分离,得到呈白色固体的化合物250 (109mg, 171.50mmol, 12.34%) 和呈白色固体的化合物249 (135mg, 212.40mmol, 15.28%)。

[1276] 化合物249: <sup>1</sup>H NMR: 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> δppm 8.01-7.86 (m, 1H), 7.81-7.69 (m, 4H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.45 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.28-7.18 (m, 3H), 6.76 (s, 2H), 5.06 (dd, J=4.5, 11.1Hz, 1H), 4.51 (t, J=11.2Hz, 1H), 3.99 (br dd, J=4.3, 11.2Hz, 1H), 3.87-3.69 (m, 1H), 3.45 (br d, J=9.8Hz, 2H), 2.48-2.39 (m, 2H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.70 (dquin, J=3.7, 12.1Hz, 2H); LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 635.0 (M+H)<sup>+</sup>; OR: -81.20。

[1277] 化合物250: <sup>1</sup>H NMR: 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> δppm 7.99-7.86 (m, 1H), 7.79 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.73 (br d, J=8.4Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.27-7.18 (m, 3H), 6.75 (br s, 2H), 5.05 (br dd, J=4.2, 11.1Hz, 1H), 4.50 (br t, J=11.2Hz, 1H), 3.98 (br dd, J=3.5, 10.6Hz, 1H), 3.79 (br s, 1H), 3.45 (br d, J=9.4Hz, 2H), 2.47-2.39 (m, 2H), 1.93-1.81 (m, 2H), 1.75-1.62 (m, 2H); LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z 635.0 (M+H)<sup>+</sup>; OR: 78.60。

[1278] 实施例3.生物化学方法人CB1受体-1(hCB1)和人CB1受体-1b(hCB1b)

[1279] hCB1/hCB1b Gαi环AMP(cAMP)测定:将细胞以适当的密度从冷冻细胞接种到384孔板中。根据制造商的方案,使用MULTISCRE EN<sup>TM</sup>TR-FRET cAMP 1.0免洗测定试剂盒进行cAMP测定。将细胞(hCB1或hCB1b)与客户化合物在室温下预温育30分钟,随后添加E C80

CP55940浓缩物和毛喉素。然后将细胞在37℃下温育20分钟。通过在裂解缓冲液中依次添加MULTISCREEN™Eu标记的cAMP和MULTISCREEN™650标记的抗cAMP抗体来终止反应。然后将板在室温下温育30分钟,然后在FlexStation III (Molecular Devices) 上用314nm的激发读取620nm和665处的荧光发射。结果示于表2中 (“\*\*\*”表示 $IC_{50} < 100\text{nM}$ ; “\*\*”表示 $IC_{50}$ 在100nM和500nM之间,并且 “\*”表示 $IC_{50} > 500\text{nM}$ )。

[1280] 表2

| 实施例 | CB1 $IC_{50}$ (nM) | CB1b $IC_{50}$ (nM) |
|-----|--------------------|---------------------|
| 1   | ***                | ***                 |
| 3   | *                  | **                  |
| 5   | ***                | **                  |
| 6   | **                 | ***                 |
| 9   | ***                | ***                 |
| 11  | ***                | ***                 |
| 13  | ***                | ***                 |
| 14  | ***                | ***                 |
| 17  | ***                | *                   |
| 18  | ***                | **                  |
| 21  | ***                | ***                 |
| 23  | **                 | **                  |
| 26  | ***                | **                  |
| 27  | ***                | ***                 |
| 29  | ***                | ***                 |
| 31  | ***                | ***                 |
| 33  | **                 | ***                 |
| 35  | ***                | ***                 |
| 43  | ***                | ***                 |
| 45  | ***                | ***                 |
| 47  | ***                | ***                 |
| 48  | ***                | ***                 |
| 51  | **                 | **                  |
| 53  | ***                | ***                 |
| 54  | ***                | ***                 |
| 57  | *                  | *                   |
| 59  | **                 | ***                 |
| 61  | **                 | **                  |

[1281]

[1282]

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 65  | *** | *** |
| 67  | *   | *   |
| 69  | *   | *   |
| 73  | **  | **  |
| 87  | **  | **  |
| 99  | *   | *   |
| 109 | *   | *   |
| 111 | *   | *   |
| 113 | *   | *   |
| 115 | *** | *** |
| 116 | **  | **  |
| 119 | *   | *   |
| 122 | **  | **  |
| 123 | *   | *   |
| 125 | **  | **  |
| 127 | **  | **  |
| 129 | *   | *   |
| 135 | *   | *   |
| 136 | *   | *   |
| 139 | **  | **  |
| 141 | **  | **  |
| 143 | *** | *** |
| 145 | **  | **  |
| 147 | **  | **  |
| 149 | **  | **  |
| 151 | **  | *** |
| 153 | **  | *** |
| 155 | *** | *** |
| 157 | *** | **  |
| 159 | *** | *** |
| 161 | **  | **  |
| 163 | *** | **  |
| 165 | *** | **  |
| 167 | *** | *** |
| 169 | *** | *** |
| 173 | **  | **  |
| 183 | *** | *** |
| 185 | **  | *** |
| 187 | **  | **  |
| 191 | *** | *** |

[1283]

|     |    |     |
|-----|----|-----|
| 226 | *  | *** |
| 227 | ** |     |
| 228 | *  | *** |
| 235 | ** | *** |
| 239 | ** | *** |
| 241 | ** | *** |
| 245 | ** | *** |
| 247 | ** | *** |

[1284] 实施例4. 实验化合物与司美格鲁肽或替西帕肽的组合在C57BL/6J DIO小鼠中的功效研究

[1285] 进行了一项研究以确定化合物9单独、与司美格鲁肽组合以及与替西帕肽组合在诱导小鼠体重减轻中的功效。

[1286] 研究程序：

[1287] DIO老鼠生成

[1288] 在Gemapharmatech中给5-6周龄的雄性C57BL/6J小鼠随意喂食高脂颗粒饮食D12492i (Research Diets, Inc) 和淡水。控制动物室环境 (目标条件: 温度20至24℃, 相对湿度30%至70%)。每天监测温度和相对湿度。电子时控照明系统用于提供12小时光照/12小时黑暗循环。根据国家研究委员会“实验室动物护理和使用指南”, 每个塑料笼中饲养4只小鼠。提供了益智玩具。通常, 12周后, C57BL/6J雄性小鼠变得肥胖, 轻度至中度高血糖, 并发展为葡萄糖耐量受损。

[1289] 1. 环境适应

[1290] 对小鼠口服给药40mg/kg HPMC E3+0.5%HPMC BID, 体积剂量为5mL/kg, 并且以Q3D方案皮下给药5mL/kg的20mM柠檬酸盐缓冲液, 持续1至2周, 以确保给药操作顺利并使小鼠适应重复给药。在给药适应结束时体重尚未稳定的小鼠从研究中移除。

[1291] 2. 分组

[1292] 第0天: 根据体重和随机血糖将所有动物分成20组, 然后将研究分成两部分, 每部分80只小鼠 (n=4/gp\*20组)。

[1293] 3. 剂量

[1294] 第1-28天: 每天早晨给药前记录体重。

[1295] BID给药 (2.5mg/kg): 给药时间为9:30am-11:00am和5:30pm-7:00pm。

[1296] Q3D给药: 在第1、4、7、10、13、16、19、22、25和28天给药的司美格鲁肽和替西帕肽的给药时间为5:30pm。

[1297] 4. 食物摄入量

[1298] 第1-28天: 每天早晨给药前测量动物的食物摄入量。将动物单独圈养, 以便进行食物摄入量测量。

[1299] 研究结果示于图1中。

[1300] 实施例5. 雄性C57BL/6小鼠口服施用后的药代动力学

[1301] 进行了一项研究以比较化合物9和利莫那班在小鼠口服施用后的脑/血浆比。

[1302] 研究细节

- [1303] 食物状况
- [1304] 禁食过夜,自由饮水,并在给药后4小时喂食
- [1305] 治疗组
- [1306] 经由口服管饲法P0施用
- [1307] 体积
- [1308] 第2组:P0,10mg/kg,10mL/kg
- [1309] 制剂
- [1310] 含0.5%MC(400cp)的纯化水(1mg/mL)
- [1311] 取样设计
- [1312] 在0.25、0.5、1、2、4、8和24小时,7个时间点对大脑进行最终取样。(N=3/时间点,N=21/组);灌注后收集大脑。
- [1313] 研究结果示于图2中。发现与利莫那班相比,化合物9表现出显著降低的血脑屏障渗透性,这由每种药剂单次P0施用后的 $AUC_{0-24}$ 和 $C_{max}$ 值所证实。
- [1314] 其他实施方案
- [1315] 在不脱离本发明的范围和精神的情况下,描述的本发明的组合物、方法和用途的各种修改和变化对于本领域技术人员而言将是显而易见的。尽管已结合具体实施方案对本方法进行了描述,但是应当理解所要求保护的本方法不应当不适当地限定于此类具体实施方案。实际上,所描述的对本领域技术人员显而易见的用于执行本发明的方式的各种修改旨在包含在本发明的范围内。
- [1316] 其他实施方案在权利要求范围内。

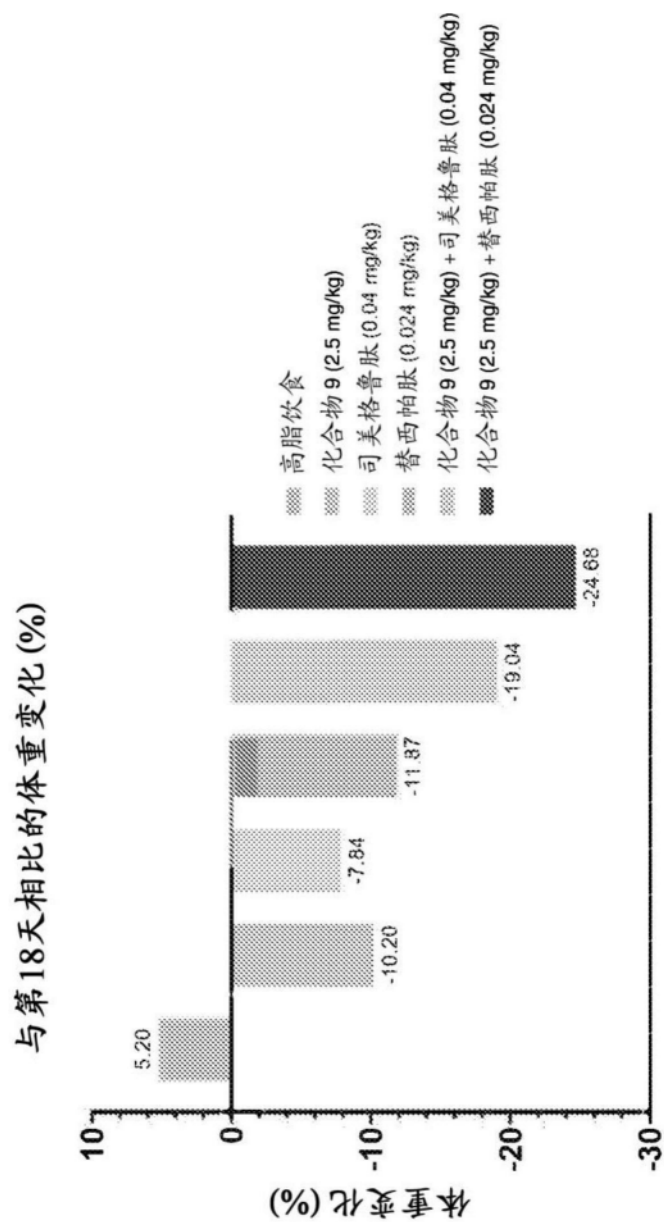


图1

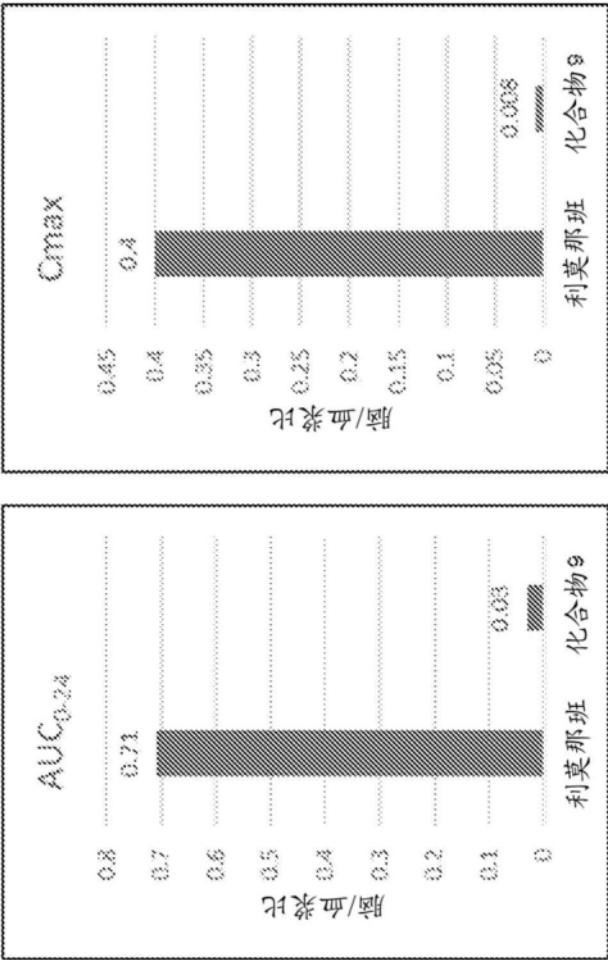


图2