



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107922330 A

(43)申请公布日 2018.04.17

(21)申请号 201680051434.1

(22)申请日 2016.07.07

(30)优先权数据

740/KOL/2015 2015.07.08 IN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.03.06

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2016/054091 2016.07.07

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/006282 EN 2017.01.12

(71)申请人 CV6治疗(NI)有限公司

地址 英国贝尔法斯特

(72)发明人 马克·斯拜维

普瑞文·S·施鲁德

(74)专利代理机构 广州市天河区倪律专利代理
事务所(普通合伙) 44348

代理人 倪小敏 杨磊

(51)Int.Cl.

C07D 207/40(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

C07D 211/88(2006.01)

A61K 31/4015(2006.01)

权利要求书13页 说明书174页

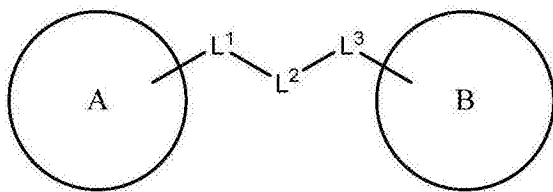
(54)发明名称

含乙内酰脲的脱氧尿苷三磷酸酶抑制剂

(57)摘要

本文提供dUTPase抑制剂、包含这些化合物的组合物以及使用这些化合物或组合物的方法。

1. 式 (I) 的化合物:



(I)

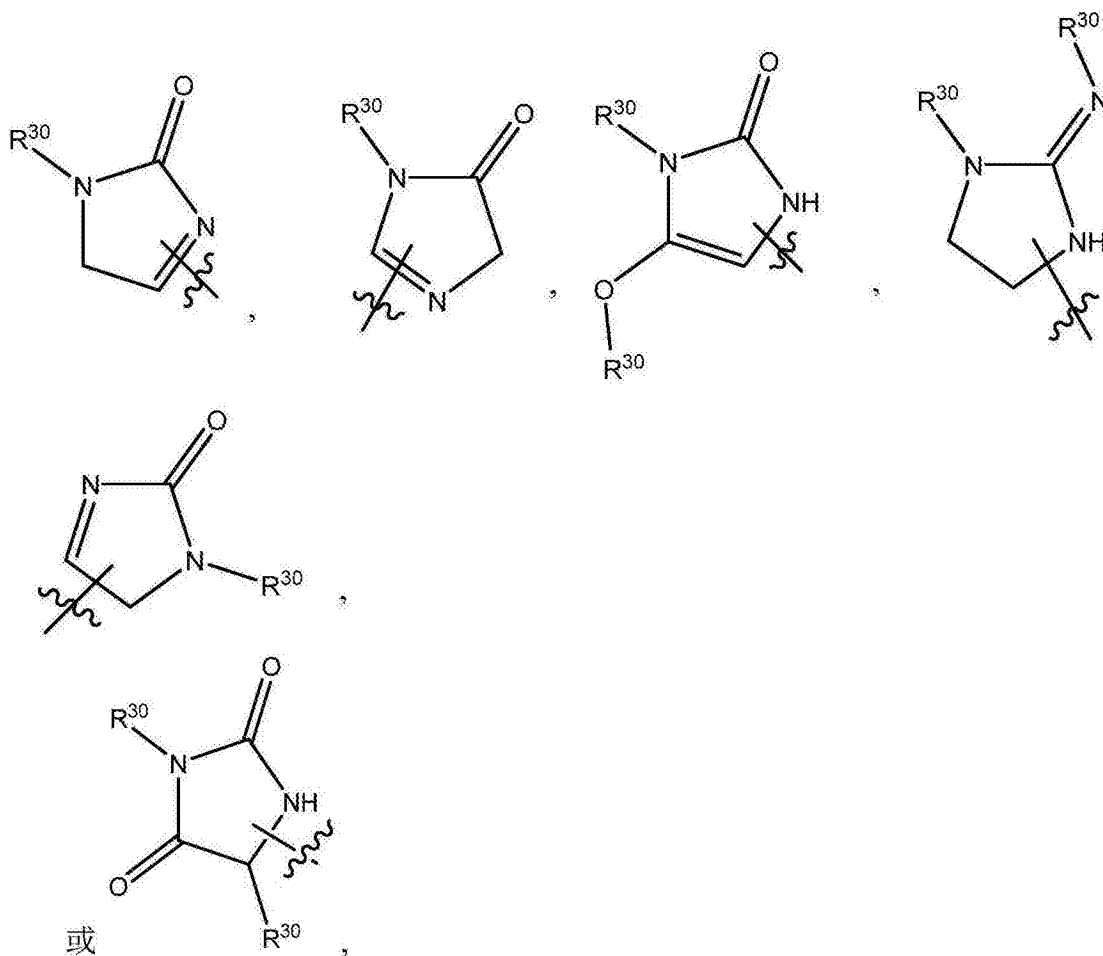
或其互变异构体,或其每一种的前药,或上述每一个的氘代同位素,其中连接到一个或多个碳原子上的多达10个、优选多达6个、更优选多达3个氢原子被氘取代,或前述每一种的药学上可接受的盐,或上述每一种的药学上可接受的溶剂化物,

其中

A是包含-C(O)NZC(O)-部分、-C(O)OC(O)-部分、-C(O)CR¹⁰C(O)-部分或-C(O)NR¹⁰C(O)-部分的任选取代的5元杂环;或

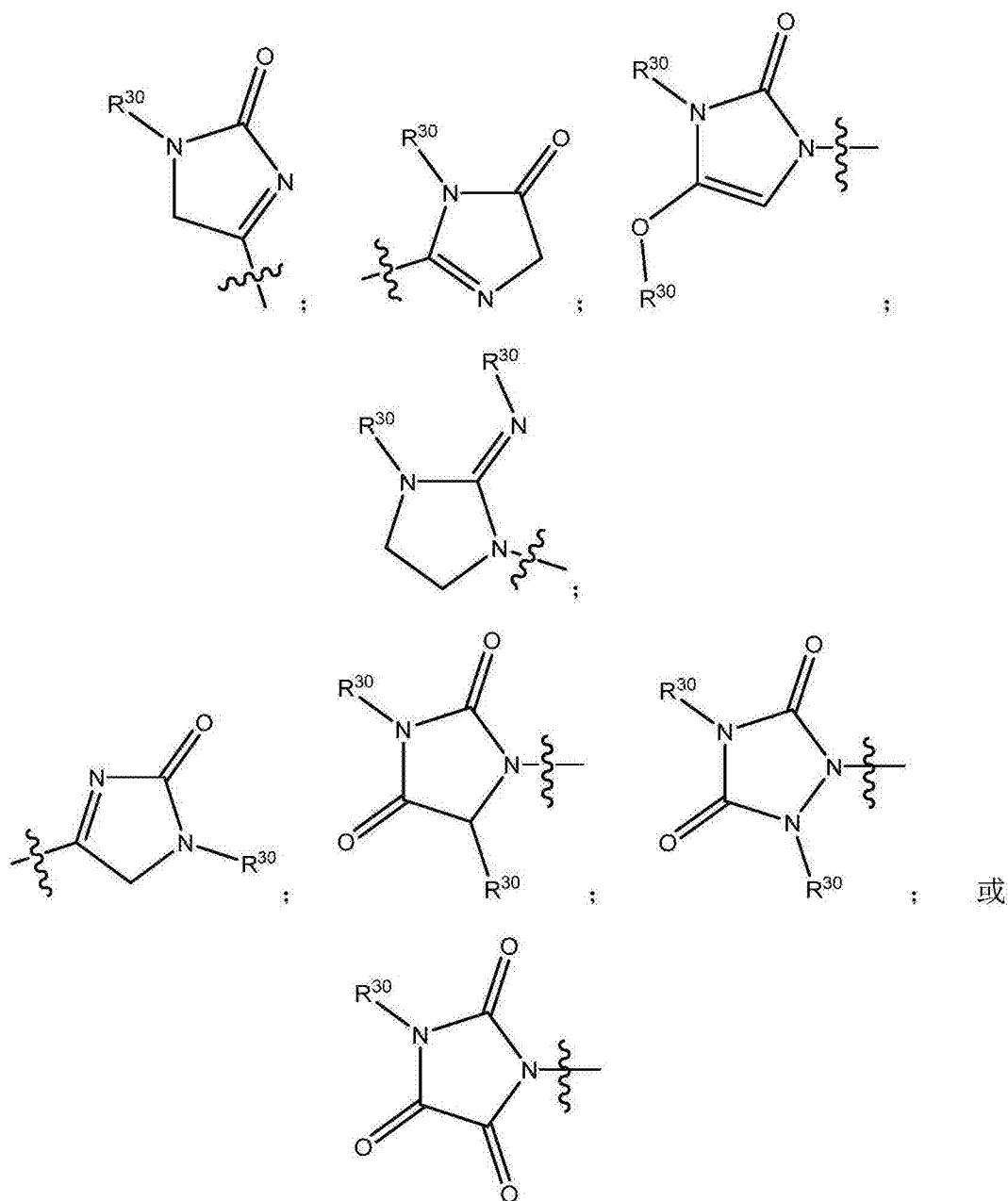
A是在1,3位被选自卤素、任选取代的羟基和任选取代的-SH基的取代基(优选两个氟)取代的5元杂芳基或5元实质上平面杂环基(即其中至少3个或至少4个原子可以稳定地位于相同平面的杂环基),其中该5元杂芳基或实质上平面杂环基被进一步任选地取代;或

A是



或

优选是:



每个R¹⁰独立地为氢、任选取代的C₁-C₁₀烷氧基、任选取代的C₁-C₁₀烷基,优选地,R¹⁰为氢;
 每个R³⁰独立地为氢;任选取代的C₁-C₁₀烷氧基;任选取代的氨基,如-NH₂或其单取代或双取代形式;任选取代的C₁-C₁₀烷基;任选取代的羟基;前药部分或Z;或

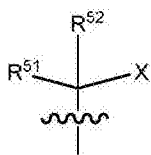
R³⁰和L¹以及它们所连接的原子一起形成5-7元环;

L¹是具有2-8个链原子的连接基团,所述链原子选自C、N、O、S和/或P,其中该连接基团被任选地取代;

L²是-SO₂NR⁵⁰-,其中硫连接至L¹; -NR⁵⁰SO₂-,其中N连接至L¹; -C(O)NR⁵⁰-,其中C连接至L¹; -NR⁵⁰C(O)-,其中N连接至L¹; -NR⁵⁰SO₂NR⁵⁰-,或-NR⁵⁰CONR⁵⁰-;

每个R⁵⁰独立地为氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆杂烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₃-C₆杂烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₆杂炔基、或Z;

Z是



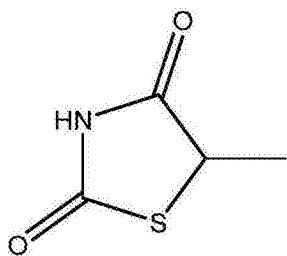
R^{51} 和 R^{52} 独立地为氢或任选取代的 C_1 - C_{10} 烷基；

X 是任选取代的羟基、任选取代的 NH_2 基、或任选取代的 SH 基；

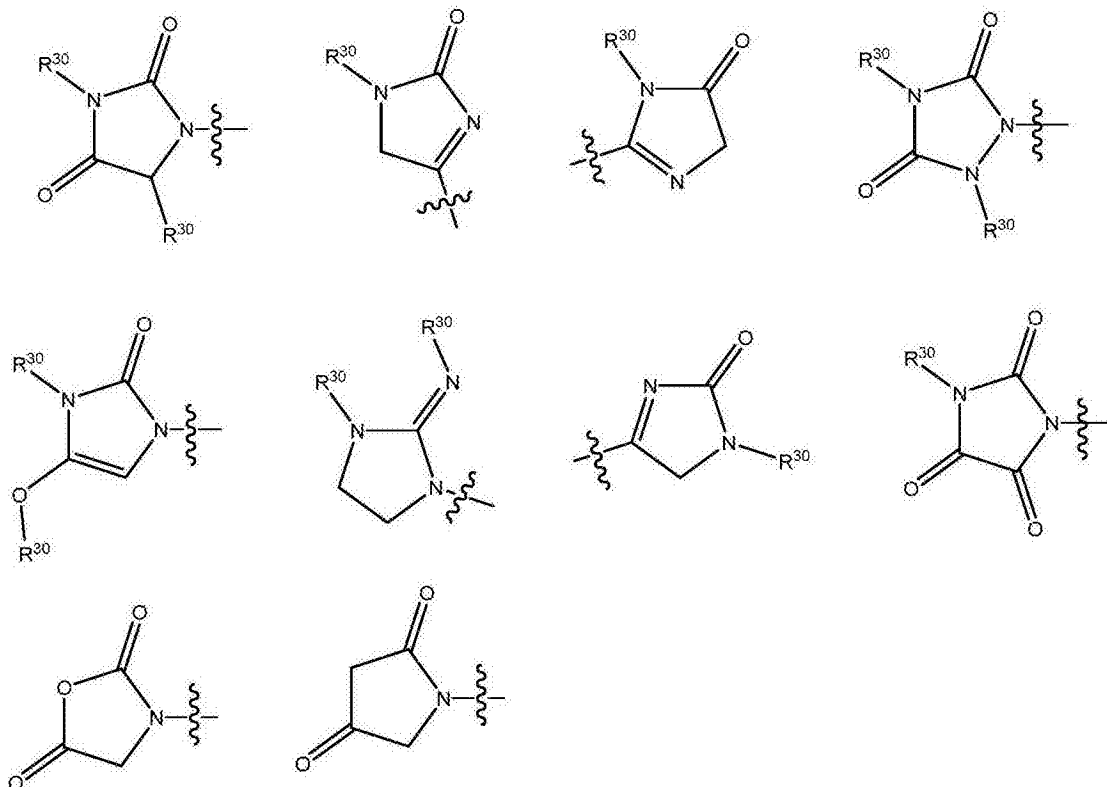
L^3 是键或连接基团，优选是连接基团，其具有2-8个选自C、N、O、S和/或P的链原子，其中该连接基团被任选地取代，优选地， L^3 是任选取代的 C_1 - C_6 亚烷基、任选取代的 C_2 - C_6 杂亚烷基、任选取代的 C_2 - C_6 亚烯基、任选取代的 C_3 - C_6 杂亚烯基、任选取代的 C_2 - C_6 亚炔基、任选取代的 C_3 - C_6 杂亚炔基；并且

B 是任选取代的6-10元芳基；任选取代的5-15元杂芳基；任选取代的4-15元杂环基；任选取代的3-15元环烷基，如果是环烷基，则优选至少4元、更优选5-10元环烷基；

条件是A不是

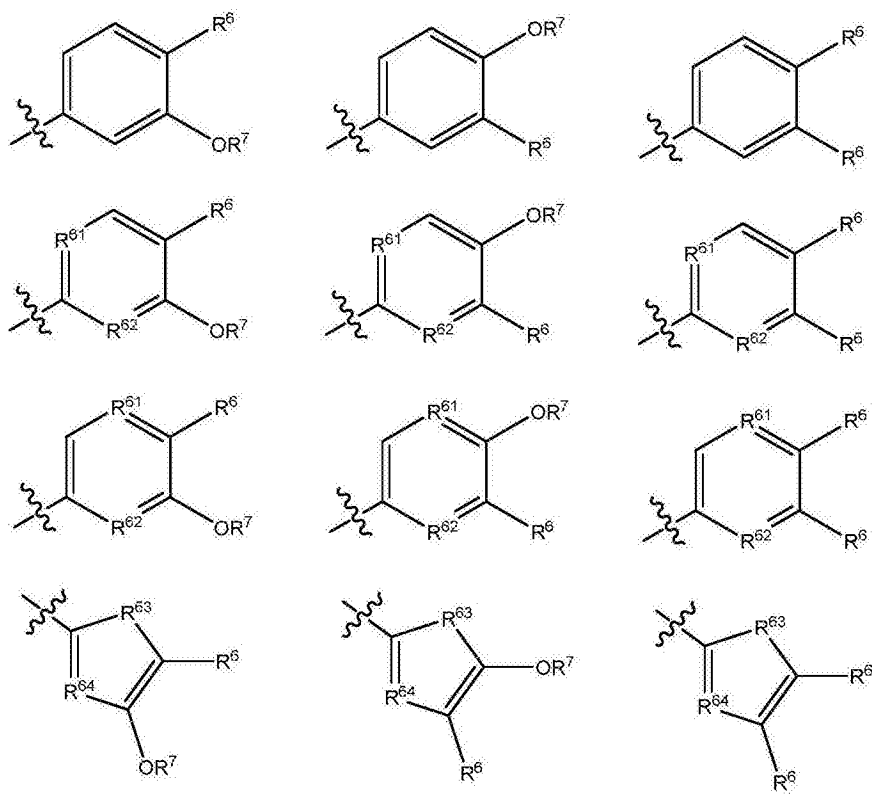


2. 权利要求1所述的化合物，其中A选自：



其中每个 R^{30} 独立地为权利要求1中所定义。

3. 权利要求1所述的化合物，其中B选自：



其中

每个 R^6 独立地为氢、任选取代的 C_1 - C_6 烷氧基或卤素；

每个 R^7 独立地为任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、任选取代的 C_2 - C_6 炔基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{10} 杂芳基、任选取代的 C_3 - C_{10} 杂环基、或任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基，例如任选取代的苯基；或

R^6 和 R^7 与它们所连接的原子一起形成任选取代的5-7元环；或2个 R^6 基团与它们所连接的原子一起形成任选取代的5-7元环；

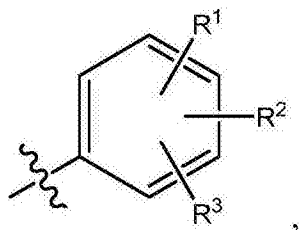
每个 R^{61} 和 R^{62} 独立地为N或CH，条件是 R^{61} 和 R^{62} 中的至少一个是N，

每个 R^{63} 独立地为 NR^{90} 、S或O；

每个 R^{64} 独立为N或CH；并且

每个 R^{90} 独立地为氢或 R^7 。

4. 权利要求1所述的化合物，其中B是

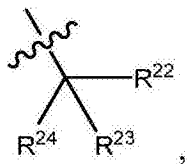


其中

每个 R^1 - R^3 独立地为H、卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的4-15元杂环基、或 $-OR^{20}$ ，或如果 R^1 - R^3 中的两个在相邻碳原子上，那么这两个取代基与它们所连接的原子一起形成任选取代的5-7元环；

R^{20} 是 $(CH_2)_w-R^{21}$ 、任选取代的 C_3 - C_6 环烷基、任选取代的 C_1 - C_6 烷基；

R^{21} 是任选取代的 C_3 - C_6 环烷基、任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基、任选取代的5-15元杂芳基、任选取代的4-15元杂环基、任选取代的 C_1 - C_{10} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{10} 烯基、任选取代的 C_2 - C_{10} 炔基、任选取代的4-15元杂环基、或

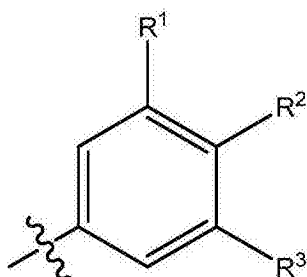


其中

每个 R^{22} - R^{24} 独立地为任选取代的 C_1 - C_3 烷基或羟基,或者 R^{22} - R^{24} 中的两个与它们所连接的碳原子一起形成3-7元环;并且

w 是1、2、3、4或5。

5. 权利要求4所述的化合物,其中B是



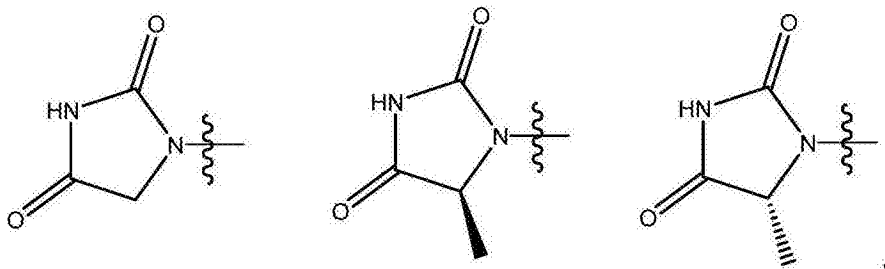
其中

R^1 、 R^2 、 R^3 如以上在权利要求4中所定义;或

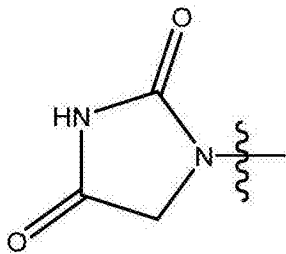
R^1 与 R^2 以及它们所连接的原子一起形成任选取代的5-7元环;或

R^2 与 R^3 以及它们所连接的原子一起形成任选取代的5-7元环。

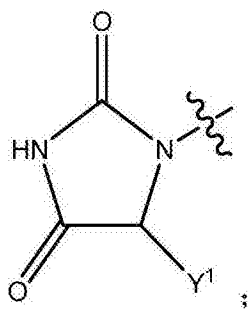
6. 权利要求1所述的化合物,其中A选自:



7. 权利要求1所述的化合物,其中A是:



8. 权利要求1所述的化合物,其中A是:



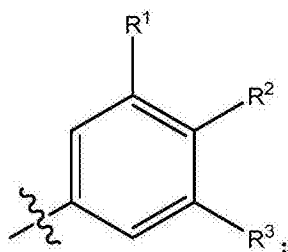
Y^1 是H或C₁-C₃烷基；

L^1 是任选取代的C₃-C₁₀亚烷基，其中至少两个孪生氢被环丙烷或环丁烷任选地取代；任选取代的C₃-C₁₀亚烯基、任选取代的C₃-C₁₀杂亚烷基、任选取代的C₃-C₁₀杂亚烯基、或 $-L^{11}-L^{12}-L^{13}-$ ，其中 L^{11} 连接至A并且 L^{11} 是O、S、NR、C₁-C₂亚烷基、C₂亚烯基、C₂杂亚烷基、C₃杂亚烯基， L^{12} 是亚芳基或杂亚芳基， L^{13} 是键或任选取代的C₁-C₅亚烷基，并且R是H或C₁-C₃烷基；

L^2 是 $-S(O)_2NH-$ ，其中硫连接至 L^1 ，或是 $-NHS(O)_2-$ ，其中氮连接至 L^1 ；

L^3 是键或任选取代的C₁-C₆亚烷基；

B是



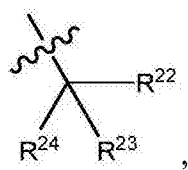
每个 R^1-R^3 独立地为H、F、Cl、C₁-C₃烷基或 $-OR^{20}$ ；或

R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起形成任选取代的5-7元环；或

R^2 和 R^3 与它们所连接的原子一起形成任选取代的5-7元环；

R^{20} 是 CH_2-R^{21} ；任选地被2或3个氟原子取代的甲基；C₃-C₆环烷基；或C₁-C₆烷基；

R^{21} 是任选取代的C₃-C₆环烷基；任选取代的C₆-C₁₀芳基；任选取代的5-15元杂芳基；任选取代的4-15元杂环基；C₁-C₁₀烷基，优选被一个或多个羟基或氟任选取代的支链C₃-C₁₀烷基；C₃-C₆环烷基；或

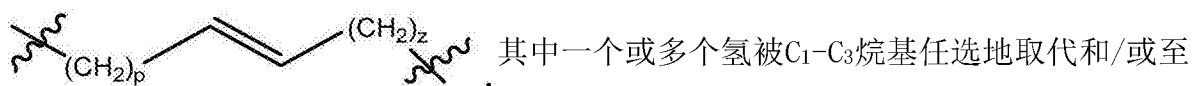


其中每个 $R^{22}-R^{24}$ 独立地为任选取代的C₁-C₃烷基或羟基；或

$R^{22}-R^{24}$ 中的两个与它们所连接的原子一起形成任选取代的3-7元环。

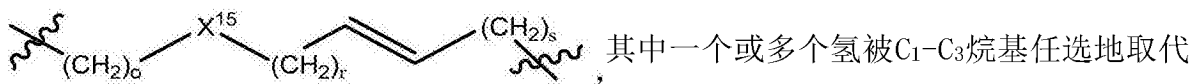
9. 权利要求1所述的化合物，其中 L^1 是

$-(CH_2)_q-$ ，其中一个或多个氢被C₁-C₃烷基任选地取代和/或至少两个或更多个孪生氢被任选取代的3-5元杂环基或任选取代的3-5元环烷基任选地取代，优选地，该任选取代的3-5元环烷基是任选取代的环丙烷、任选取代的环丁烷、任选取代的环戊烷、或任选取代的四氢呋喃；并且其中q是3、4、5、6、7或8；



优选地,该任选取代的3-5元环烷基是任选取代的环丙烷、任选取代的环丁烷、任选取代的环戊烷、或任选取代的四氢呋喃;并且其中p是0、1、2、3、4或5,且z是0、1、2、3、4或5;

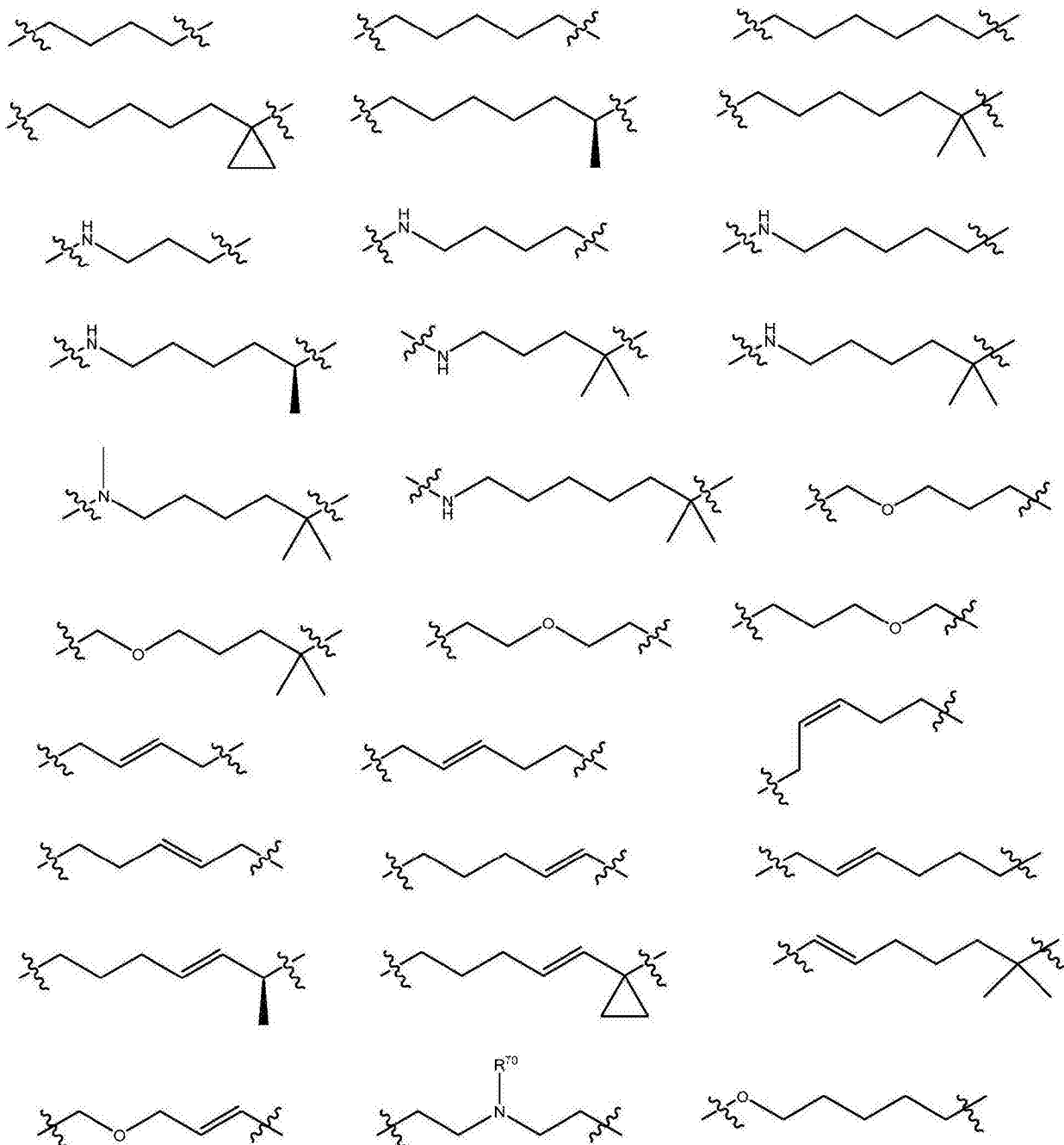
-(CH₂)_m-X-(CH₂)_n-, 其中一个或多个氢被C₁-C₃烷基任选地取代和/或至少两个或更多个孪生氢被任选取代的3-5元杂环基或任选取代的3-5元环烷基任选地取代,优选地,该任选取代的3-5元环烷基是任选取代的环丙烷、任选取代的环丁烷、任选取代的环戊烷、或任选取代的四氢呋喃;并且其中m是0、1、2或3,并且n是0、1、2、3、4、5、6或7;或



和/或至少两个或更多个孪生氢被任选取代的3-5元杂环基或任选取代的3-5元环烷基任选地取代,优选地,该任选取代的3-5元环烷基是任选取代的环丙烷、任选取代的环丁烷、任选取代的环戊烷、或任选取代的四氢呋喃;并且其中o是0、1、2或3;r是1、2或3;且s是0、1、2、3或4;并且

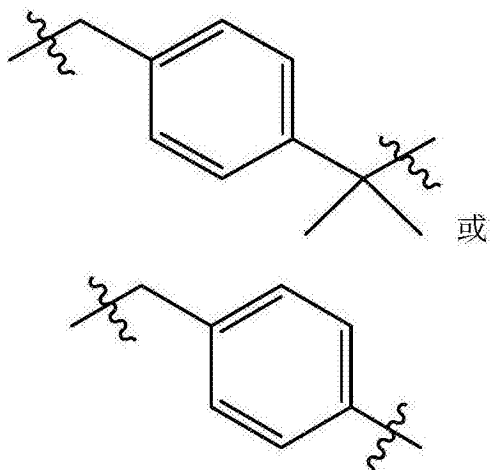
其中X¹⁵是NR⁴⁰、O或S,其中R⁴⁰是H或C₁-C₃烷基。

10. 权利要求1所述的化合物,其中L¹选自:



及其任选取代的形式,其中1-5个、优选1-3个氢原子被任选地取代,优选的取代基包括但不限于被1-3个例如氟的卤素和/或C₁-C₆烷氧基任选取代的C₁-C₆烷基;任选取代的C₁-C₆烷氧基;以及卤素,优选氟,其中这些部分的左侧连接至A,并且其中R⁷⁰是任选取代的C₁-C₁₀烷基。

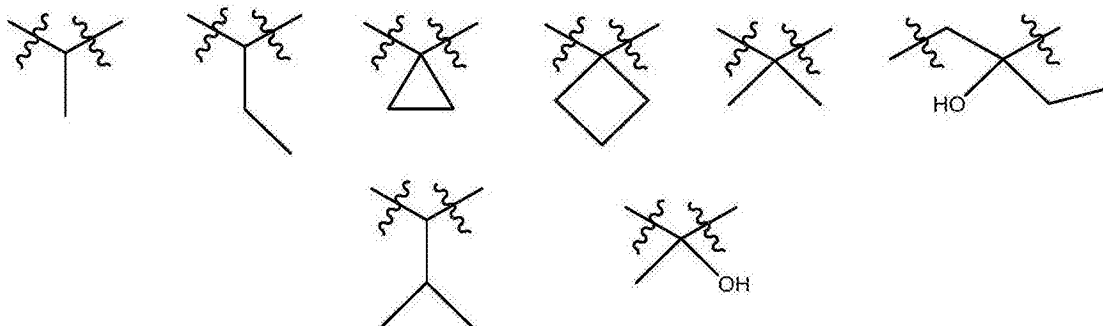
11. 权利要求1所述的化合物,其中L¹是:



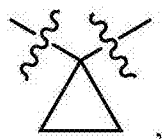
或任选取代的形式,其中1-5个、优选1-3个氢原子被任选地取代,优选的取代基包括但不限于被1-3个例如氟的卤素和/或C₁-C₆烷氧基任选取代的C₁-C₆烷基;任选取代的C₁-C₆烷氧基;以及卤素,优选氟,其中这些部分的左侧连接至A,并且其中R⁷⁰是任选取代的C₁-C₁₀烷基。

12. 权利要求1所述的化合物, 其中 L^2 是 $-S(O)_2NR^{50}-$, 其中硫连接至 L^1 。

13. 权利要求1所述的化合物,其中L³选自:

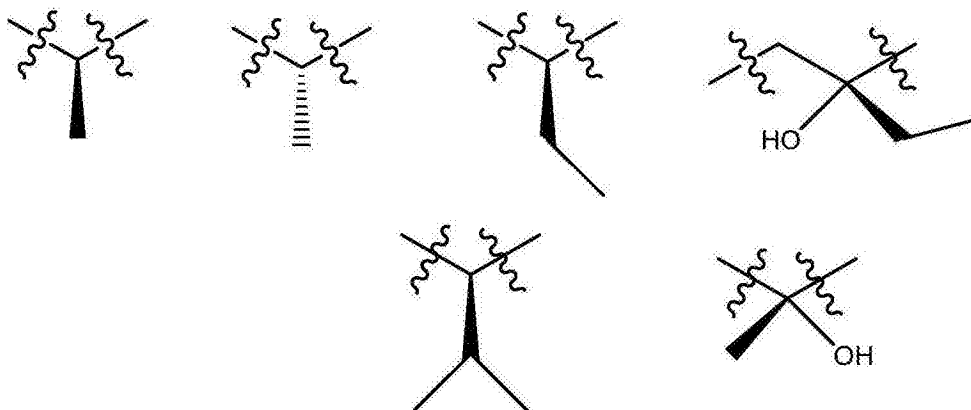


及其任选取代的形式,其中1-5个、优选1-3个氢原子被任选地取代,优选的取代基包括但不限于被1-3个例如氟的卤素和/或C₁-C₆烷氧基任选取代的C₁-C₆烷基;任选取代的C₁-C₆烷氧基;以及卤素,优选氟,其中这些部分的左侧连接至L²,并且当L³是



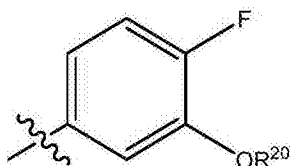
那么A优选是本文公开的乙内酰脲部分。

14. 权利要求1所述的化合物,其中L³选自:



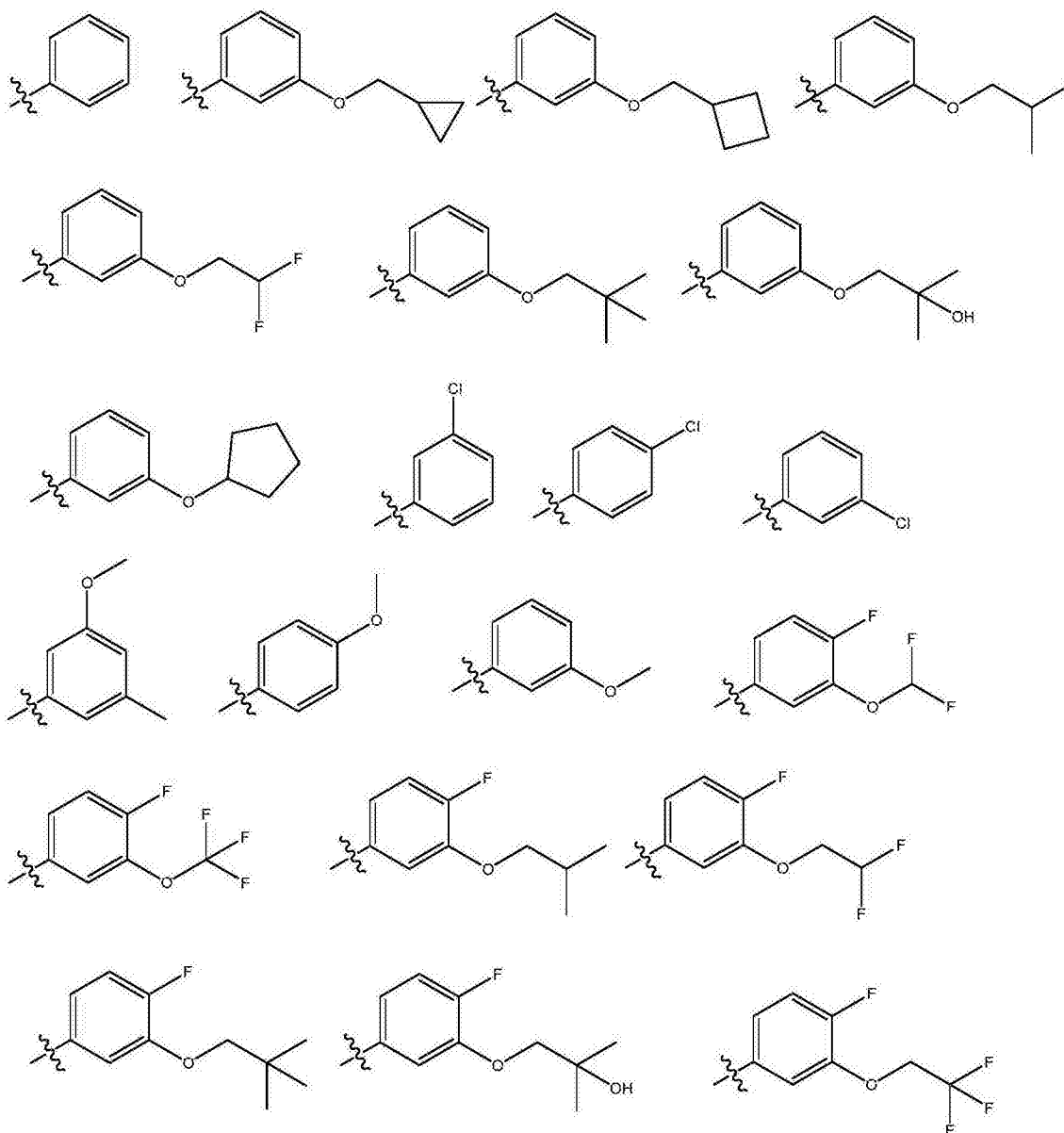
及其任选取代的形式,其中1-5个、优选1-3个氢原子被任选地取代,优选的取代基包括但不限于被1-3个例如氟的卤素和/或C₁-C₆烷氧基任选取代的C₁-C₆烷基;任选取代的C₁-C₆烷氧基;以及卤素,优选氟,其中这些部分的左侧连接至L²。

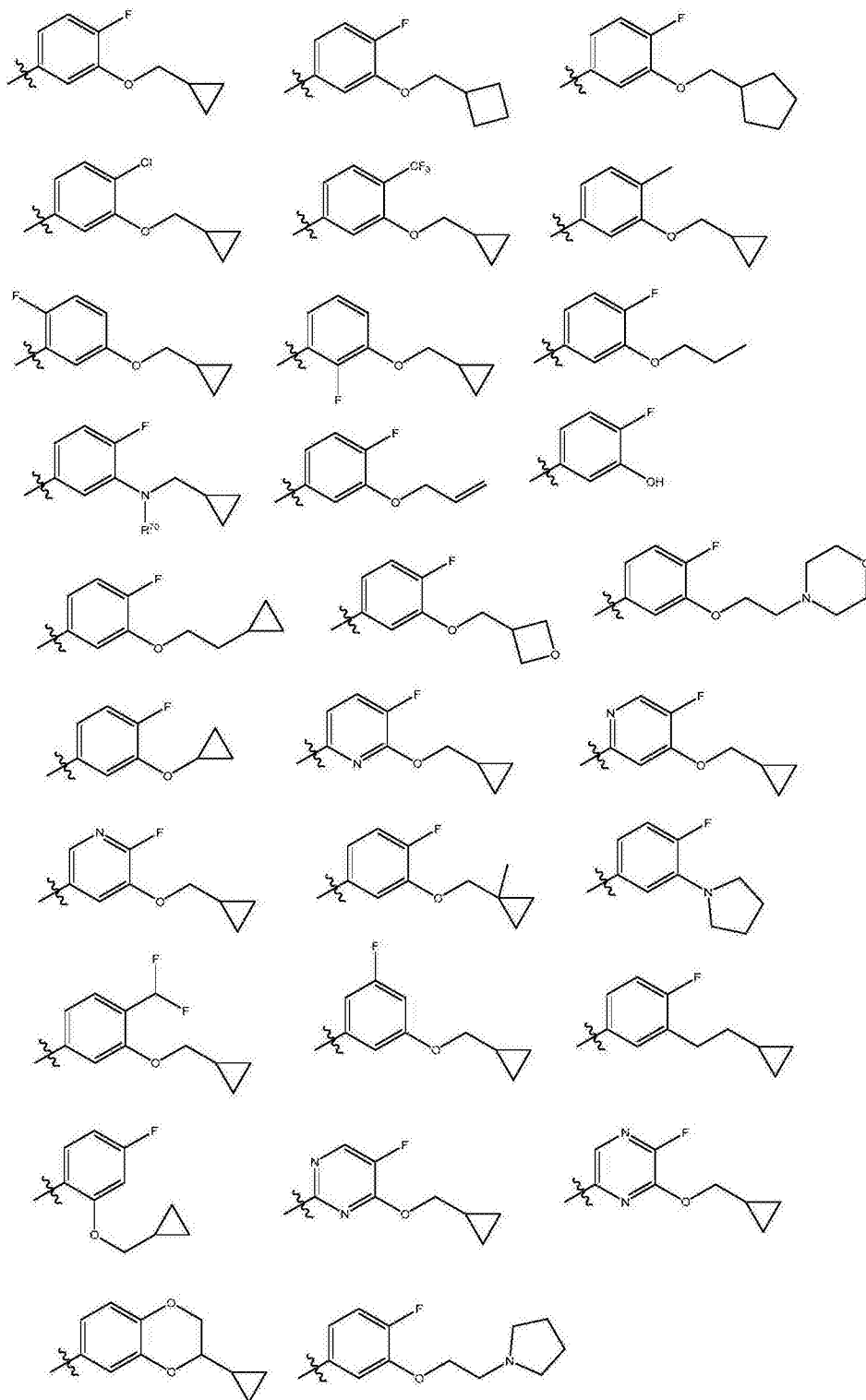
15. 权利要求5所述的化合物,其中R¹是H。
16. 权利要求5所述的化合物,其中R³是H或-OR²⁰。
17. 权利要求5所述的化合物,其中R²是F或H。
18. 权利要求5所述的化合物,其中B是



其中R²⁰如权利要求5中所定义。

19. 权利要求1所述的化合物,其中B选自:





其中

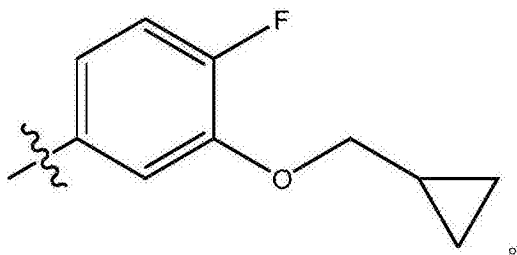
烷氧基被进一步任选地取代,其中1-5个、优选1-3个氢原子被任选地取代,优选的取代基包括但不限于被1-3个例如氟的卤素和/或C₁-C₆烷氧基任选取代的C₁-C₆烷基;任选取代的C₁-C₆烷氧基;以及卤素,优选氟;

例如环丙基的环部分被1-3个卤素、优选1-2个卤素进一步任选地取代;

氧原子和例如环丙基的环部分之间的亚甲基被1-2个C₁-C₆烷基、优选甲基、乙基或丙基取代;并且

R⁷⁰是任选取代的C₁-C₁₀烷基。

20. 权利要求1所述的化合物,其中B是



21. 选自表1或表2的化合物。

22. 包含权利要求1至21的任一项的化合物以及至少一种药学上可接受的赋形剂或载体的组合物。

23. 抑制dUTPase或增强针对dUTPase的疗法的效果中的一种或多种的方法,所述方法包括将dUTPase与治疗有效量的权利要求1至21的任一项的化合物接触。

24. 一种逆转针对dUTPase的疗法的耐药性的方法,所述方法包括将dUTPase与治疗有效量的权利要求1至21的任一项的化合物接触。

25. 一种治疗其治疗被dUTPase的表达或过表达阻碍的疾病的方法,所述方法包括向有此治疗需要的患者施用治疗有效量的权利要求1至21的任一项的化合物。

26. 一种抑制癌细胞生长的方法,所述方法包括将该细胞与治疗有效量的权利要求1至21的任一项的化合物以及治疗有效量的针对dUTPase的治疗剂接触,从而抑制癌细胞的生长。

27. 权利要求24所述的方法,其中所述癌细胞选自结肠癌细胞、结直肠癌细胞、胃癌细胞、头颈癌细胞、乳腺癌细胞、肺癌细胞或血细胞。

28. 一种治疗患者的其治疗被dUTPase的表达或过表达所阻碍的疾病的方法,所述方法包括:

- a. 筛选来自该患者的细胞或组织样品;
- b. 确定所述样品中的dUTPase的表达水平;
- c. 向样品显示出dUTPase过表达的患者施用治疗有效量的权利要求1至21的任一项的化合物。

29. 权利要求28所述的方法,其中所述疾病是癌症。

30. 权利要求29所述的方法,其中所述癌症选自结肠癌、结直肠癌、胃癌、食管癌、头颈癌、乳腺癌、肺癌、胃癌、肝癌、胆囊癌或胰腺癌、或白血病。

31. 一种试剂盒,其包含权利要求1至21的任一项的化合物以及用于本文所述的诊断或治疗方法中的使用说明书。

含乙内酰脲的脱氧尿苷三磷酸酶抑制剂

[0001] 背景

[0002] 胸苷酸代谢是生成分裂细胞中复制DNA所必需的基本构建材料所必需的,并且长期以来一直是基石癌症药物的重要治疗靶点。靶向该途径的药物如5-氟尿嘧啶(5-FU)抑制胸苷酸合酶(TS),并且是目前护理疗法的关键标准。TS靶向药物用于治疗多种癌症,包括结肠癌、胃癌、头颈癌、乳腺癌、肺癌和血液相关的恶性肿瘤等。Grem, J.L., 5-Fluorouracil plus leucovorin in cancer therapy, in *Principals and Practice of Oncology Update Series*, J. De Vita, V.T., S. Hellman, and A. Rosenberg, Editors. 1988, J.B. Lippincott: Philadelphia, Pa.

[0003] 有两类药物靶向TS酶: 氟嘧啶和抗叶酸剂。氟嘧啶、5-FU、S-1和卡培他滨(Xeloda®)广泛用于治疗胃肠癌和乳腺癌,而抗叶酸剂培美曲塞(Alimta®)目前用于治疗非小细胞肺癌(NSCLC)。自从五十年前Charles Heidelberger发现5-FU以来,氟嘧啶仍然是世界上最常用和最有效的抗癌药物之一。因此,这些药物的使用具有丰富的临床经验并且对其作用机制具有深刻的洞察。

[0004] TS抑制剂5-氟尿嘧啶(5FU)仍然是治疗结肠癌的许多一线和二线治疗方案的基础。与5-FU相比,包括奥沙利铂、伊立替康、爱必妥和阿瓦斯丁在内的单药疗法显示出在结肠癌中活性降低。除了结肠癌之外,TS抑制剂已经在几种其他实体瘤类型中表现出功效。护理标准现在将5-FU作为主要药物与奥沙利铂或伊立替康或其他药物联合使用。

[0005] 脱氧尿苷三磷酸酶("dUTPase")是普遍存在的酶,它是原核生物和真核生物两者的生存所必需的;作为dUTP库的主要调节者,dUTPase的表达可能对抑制胸苷酸生物合成的化疗剂的效用具有深远影响。正常情况下,dUTPase通过限制dUTP库的扩增和对抗尿嘧啶错误掺入的细胞毒性作用来介导保护作用。根据该模型,dUTPase水平升高可以阻止TS抑制剂诱导的dUTP积累并诱导耐药性。已经表明,与对照相比,dUTPase过表达导致dUTP积累的显著降低和对药物治疗的耐药性增加。

[0006] 靶向新生胸苷酸代谢的化学治疗剂对于治疗各种实体瘤至关重要,然而临床疗效常常受到药物耐药性的阻碍。由于对这些药物的耐药性是一种常见现象,因此在这一被证明的治疗效途径中,对药物敏感性的新决定因素的识别和利用是重要的。正如Ladner等人所公开的那样。如Ladner等在美国专利公布US2011/0212467中所述,dUTPase酶和尿嘧啶-DNA错误掺入途径可以在介导对TS的化学疗法的细胞毒性中起到推动作用。

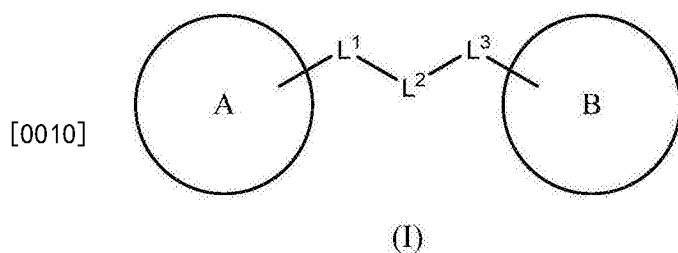
[0007] 例如,近一半的癌症患者由于内在或获得性耐药性而不能受益于基于5-FU的治疗。由于这个事实,克服耐药性的根本挑战和提供新的治疗策略来改善患者结果是非常重要的。本公开满足了这种需要并提供了相关的优点。

发明内容

[0008] 在一些方面,本公开内容提供了当单独使用或与至少一种针对dUTPase的化疗联合使用时抑制dUTPase的化合物、组合和方法。在一些方面,本公开内容提供了当与至少一种TS-定向化疗联合使用时用于治疗癌症、杀死癌细胞和/或抑制癌细胞生长的化合物、

组合物和方法。这类化合物包括但不限于以下式 (I) 化合物。

[0009] 在一个方面, 本文提供是式 (I) 化合物:



[0011] 或其互变异构体; 或其每一种的前药; 或上述每一个的氘代同位素, 其中连接到一个或多个碳原子上的多达10个、优选多达6个、更优选多达3个氢原子被氘取代; 或前述每一种的药学上可接受的盐; 或上述每一种的药学上可接受的溶剂化物,

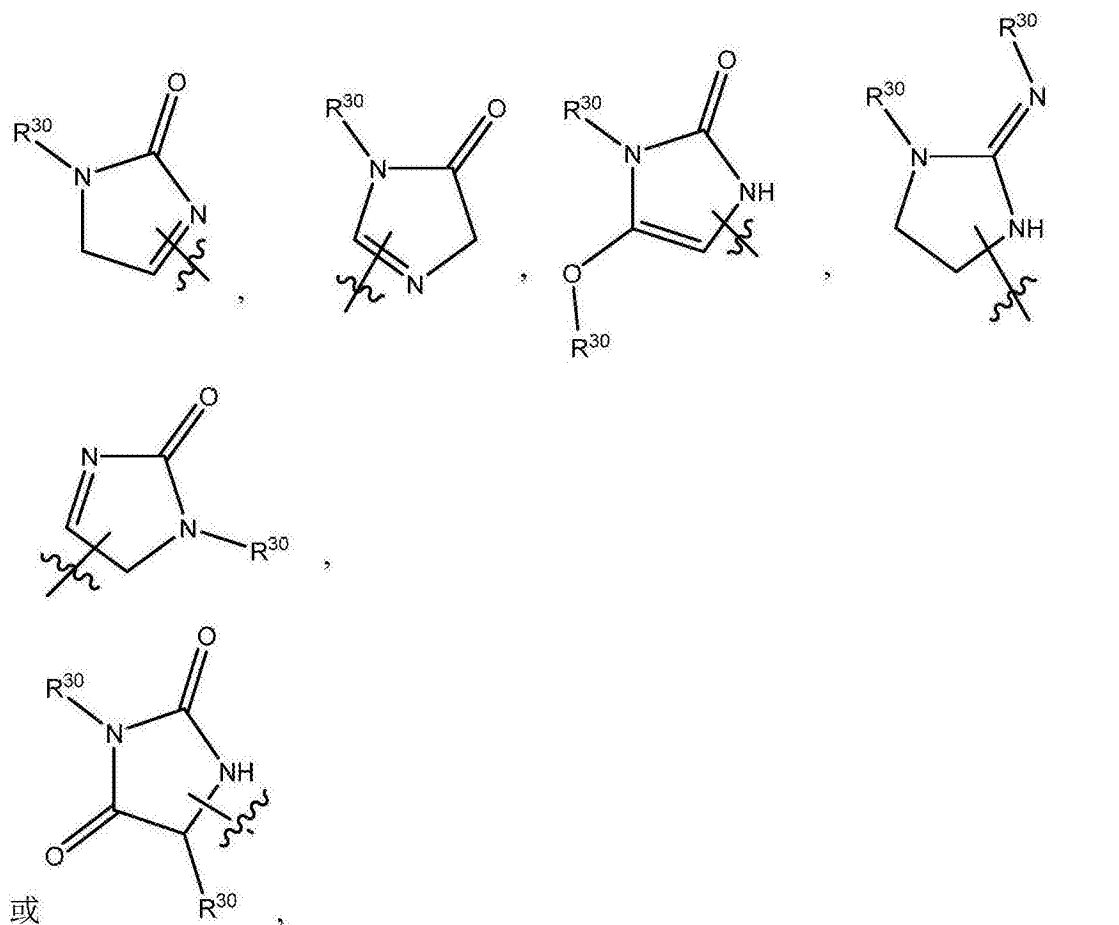
[0012] 其中

[0013] A是包含-C(0)NZC(0)-部分、-C(0)OC(0)部分、-C(0)CR¹⁰C(0)部分或-C(0)NR¹⁰C(0)部分的任选取代的5元杂环; 或

[0014] A是在1,3位被选自卤素、任选取代的羟基和任选取代的-SH基的取代基(优选两个氟)取代的5元杂芳基或5元实质上平面杂环基(即其中至少3个或至少4个原子可以稳定地位于相同平面的杂环基), 其中该5元杂芳基或实质上平面杂环基被任选地进一步取代; 或

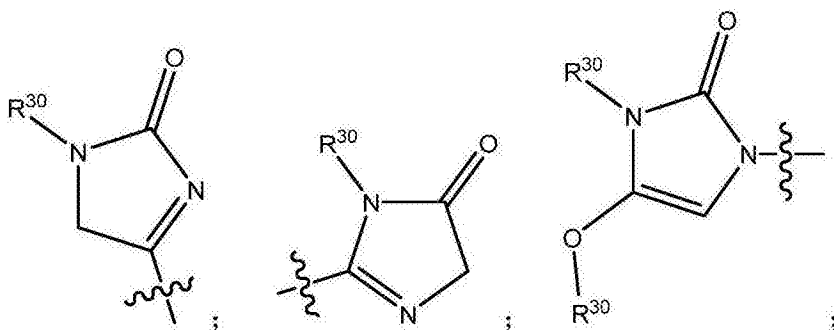
[0015] A是

[0016]

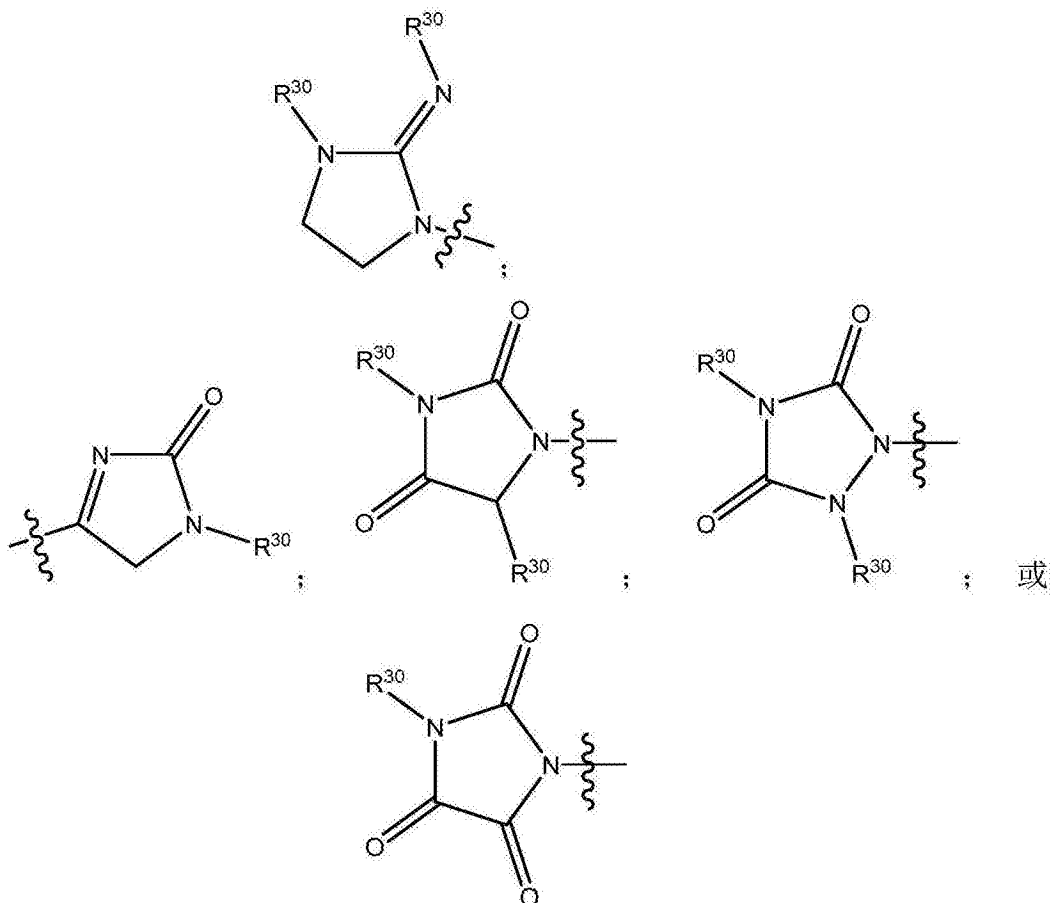


[0017] 优选为:

[0018]



[0019]



[0020] 每个 R^{10} 独立地为氢、任选取代的 C_1 - C_{10} 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_{10} 烷基,优选地, R^{10} 为氢;

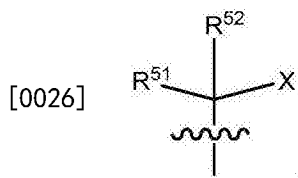
[0021] 每个 R^{30} 独立地为氢;任选取代的 C_1 - C_{10} 烷氧基;任选取代的氨基,如 $-NH_2$ 或其单取代或双取代形式;任选取代的 C_1 - C_{10} 烷基;任选取代的羟基;前药部分或Z;或A和 L^1 ,优选 R^{30} ,其中 R^{30} 连接至与 L^1 连接的原子邻近的原子,并且 L^1 与其所连接的原子一起形成5-7元环;

[0022] L^1 是具有2-8个链原子的连接基团,所述链原子选自C、N、O、S和/或P,其中该连接基团任选地被取代;

[0023] L^2 是 $-SO_2NR^{50}-$,其中硫连接至 L^1 ; $-NR^{50}SO_2-$,其中N连接至 L^1 ; $-C(O)NR^{50}-$,其中C连接至 L^1 ; $-NR^{50}C(O)-$,其中N连接至 L^1 ; $-NR^{50}SO_2NR^{50}-$;或 $-NR^{50}CONR^{50}-$;

[0024] 每个 R^{50} 独立地为氢、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_6 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、任选取代的 C_3 - C_6 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_6 炔基、任选取代的 C_3 - C_6 杂炔基、或Z;

[0025] Z是



[0027] 其中R⁵¹和R⁵²独立地为氢或任选取代的C₁-C₁₀烷基;

[0028] X是任选取代的羟基、任选取代的NH₂基、或任选取代的SH基;

[0029] L³是键或连接基团,优选是连接基团,其具有2-8个选自C、N、O、S和/或P的链原子,其中该连接基团被任选地取代,优选地,L³是任选取代的C₁-C₆亚烷基、任选取代的C₂-C₆杂亚烷基、任选取代的C₂-C₆亚烯基、任选取代的C₃-C₆杂亚烯基、任选取代的C₂-C₆亚炔基、任选取代的C₃-C₆杂亚炔基;并且

[0030] B是任选取代的6-10元芳基;任选取代的5-15元杂芳基;任选取代的4-15元杂环基;任选取代的3-15元环烷基,如果是环烷基,则优选至少4元、更优选5-10元环烷基。

[0031] 在一些实施方式中,本文提供的化合物是前药。如在本文所使用的,“前药”是指就至少一种性质而言在施用后被代谢或以其他方式转化为生物活性或更具活性的化合物(或药物)的化合物。相对药物而言,前药以相对于药物活性较低或无活性的方式进行化学修饰,但该化学修饰使得在前药给药之后通过代谢或其他生物过程产生相应的药物。相对于活性药物,前药可具有改变的代谢稳定性或转运特性,较少的副作用或较低的毒性或改善的味道(参见例如文献Nogrady,1985,Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, pages 388-392,通过引用并入本文)。前药可以使用非相应药物的反应物来合成。前药的实例和其制备方法的实例还在美国专利申请公开号20160024127中提供,其通过引用整体并入本文。

[0032] 在一些实施方式中,本文提供的化合物含有一个或多个氘。本文提供的含氘化合物的实例(其中连接至碳原子的至多10个、优选至多6个、更优选至多3个氢原子被氘替换)包括但不限于:甲基转化成-CH₂D、-CHD₂或-CD₃的的化合物;亚甲基转化为-CHD-或-CD₂-的化合物,其中一个或多个氢原子被氘原子取代的苯环等。

[0033] 在一些实施方式中,A是含有-C(O)NZC(O)-部分的任选取代的5元杂环基。在一些实施方式中,A是含有-C(O)OC(O)-部分的任选取代的5元杂环基。在一些实施方式中,A是含有-C(O)CR¹⁰C(O)-部分的任选取代的5元杂环基。在一些实施方式中,A是含有-C(O)NR¹⁰C(O)-部分的任选取代的5元杂环基。

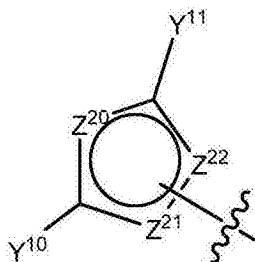
[0034] 在一些实施方式中,R¹⁰是氢。在一些实施方式中,R¹⁰是任选取代的C₁-C₁₀烷氧基。在一些实施方式中,R¹⁰是任选取代的C₁-C₁₀烷基。

[0035] 在一些实施方式中,A是在1,3位被选自卤素、任选取代的羟基和任选取代的-SH基的取代基(优选两个氟)取代的5元杂芳基,其中该5元杂芳基被任选地进一步取代。在一些实施方式中,A是在1,3位被卤素取代的5元杂芳基,其中该5元杂芳基被任选地进一步取代。在一些实施方式中,A是在1,3位被两个氟取代的5元杂芳基,其中该5元杂芳基被任选地进一步取代。在一些实施方式中,A是在1,3位被任选取代的羟基取代的5元杂芳基,其中该5元杂芳基被任选地进一步取代。在一些实施方式中,A是在1,3位被任选取代的-SH基取代的5元杂芳基,其中该5元杂芳基被任选地进一步取代。

[0036] 在1,3位被选自卤素、任选取代的羟基和任选取代的-SH基的取代基取代的5元杂

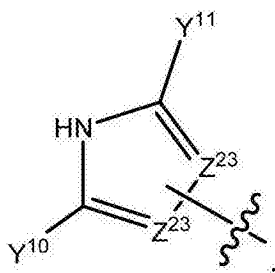
芳基的非限制性和说明性例子包括但不限于：

[0037]



[0038] 例如

[0039]



[0040] 其中 Y^{10} 和 Y^{11} 独立地选自卤素(优选为氯或氟)、羟基、-SH、取代的羟基和取代的-SH; Z^{20} - Z^{22} 独立地选自任选取代的CH、任选取代的NH、N、S、 SO_2 、SO和O,条件是 Z^{20} - Z^{22} 的组合提供一个平面价匹配(planar valence matched)的杂芳基或其互变异构体;并且 Z^{23} 每个独立地为CH或N。

[0041] 在一些实施方式中, Y^{10} 是卤素。在一些实施方式中, Y^{10} 是氯。在一些实施方式中, Y^{10} 是氟。在一些实施方式中, Y^{10} 是羟基。在一些实施方式中, Y^{10} 是-SH。在一些实施方式中, Y^{10} 是取代的羟基。在一些实施方式中, Y^{10} 是取代的-SH。

[0042] 在一些实施方式中, Y^{11} 是卤素。在一些实施方式中, Y^{11} 是氯。在一些实施方式中, Y^{11} 是氟。在一些实施方式中, Y^{11} 是羟基。在一些实施方式中, Y^{11} 是-SH。在一些实施方式中, Y^{11} 是取代的羟基。在一些实施方式中, Y^{11} 是取代的-SH。

[0043] 在一些实施方式中, Z^{20} 是任选取代的CH。在一些实施方式中, Z^{20} 是任选取代的NH。在一些实施方式中, Z^{20} 是N。在一些实施方式中, Z^{20} 是S。在一些实施方式中, Z^{20} 是 SO_2 。在一些实施方式中, Z^{20} 是SO。在一些实施方式中, Z^{20} 是O。

[0044] 在一些实施方式中, Z^{21} 是任选取代的CH。在一些实施方式中, Z^{21} 是任选取代的NH。在一些实施方式中, Z^{21} 是N。在一些实施方式中, Z^{21} 是S。在一些实施方式中, Z^{21} 是 SO_2 。在一些实施方式中, Z^{21} 是SO。在一些实施方式中, Z^{21} 是O。

[0045] 在一些实施方式中, Z^{22} 是任选取代的CH。在一些实施方式中, Z^{22} 是任选取代的NH。在一些实施方式中, Z^{22} 是N。在一些实施方式中, Z^{22} 是S。在一些实施方式中, Z^{22} 是 SO_2 。在一些实施方式中, Z^{22} 是SO。在一些实施方式中, Z^{22} 是O。

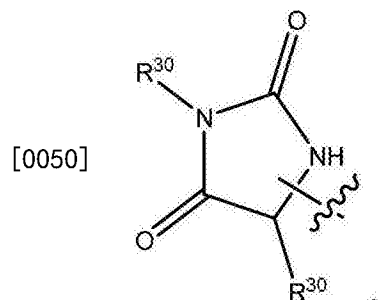
[0046] 在一些实施方式中, Z^{23} 是任选取代的CH。在一些实施方式中, Z^{23} 是N。

[0047] 在一些实施方式中,A是在1,3位被选自卤素、任选取代的羟基和任选取代的-SH基的取代基(优选两个氟)取代的5元实质上平面杂环基(即其中至少3个或至少4个原子可以稳定地位于相同平面的杂环基),其中该5元实质上平面杂环基被任选地进一步取代。在一些实施方式中,A是在1,3位被卤素取代的5元实质上平面杂环基,其中该5元实质上平面杂环基被任选地进一步取代。在一些实施方式中,A是在1,3位被两个氟取代的5元实质上平面

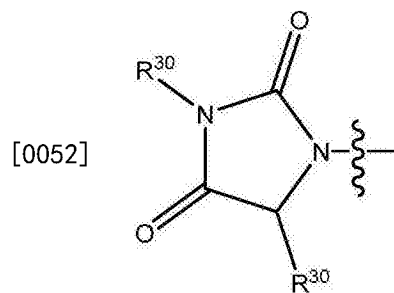
杂环基,其中该5元实质上平面杂环基被任选地进一步取代。在一些实施方式中,A是在1,3位被任选取代的羟基取代的5元实质上平面杂环基,其中该5元实质上平面杂环基被任选地进一步取代。在一些实施方式中,A是在1,3位被任选取代的-SH取代的5元实质上平面杂环基,其中该5元实质上平面杂环基被任选地进一步取代。

[0048] 在1,3位被选自卤素、任选取代的羟基和任选取代的-SH基的取代基取代的5元实质上平面杂环基的例子具有与相应5元杂芳基相似的结构,只是该5元环不是芳环。

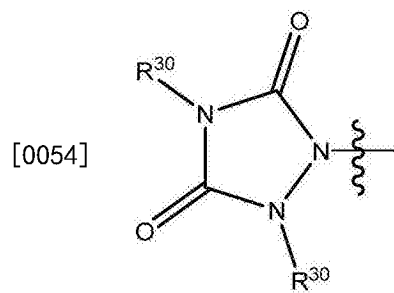
[0049] 在一些实施方式中,A是:



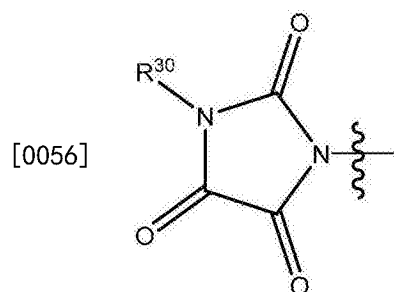
[0051] 在一些实施方式中,A是:



[0053] 在一些实施方式中,A是:

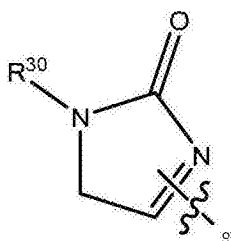


[0055] 在一些实施方式中,A是:



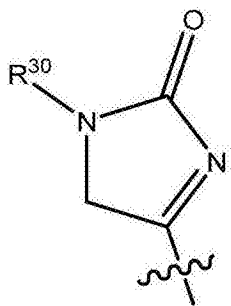
[0057] 在一些实施方式中,A是:

[0058]



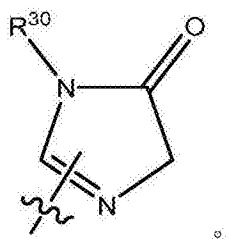
[0059] 在一些实施方式中,A是:

[0060]



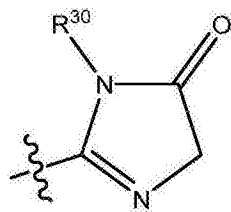
[0061] 在一些实施方式中,A是:

[0062]



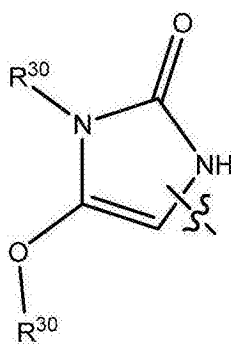
[0063] 在一些实施方式中,A是:

[0064]



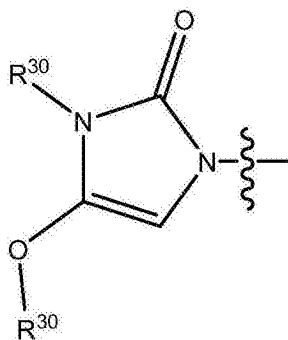
[0065] 在一些实施方式中,A是:

[0066]



[0067] 在一些实施方式中,A是:

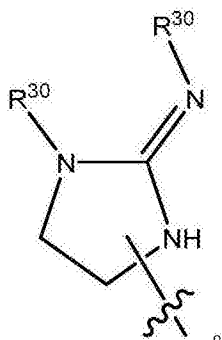
[0068]



[0069]

在一些实施方式中,A是:

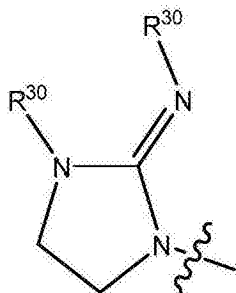
[0070]



[0071]

在一些实施方式中,A是:

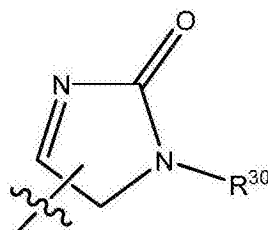
[0072]



[0073]

在一些实施方式中,A是:

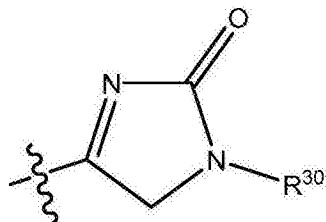
[0074]



[0075]

在一些实施方式中,A是:

[0076]



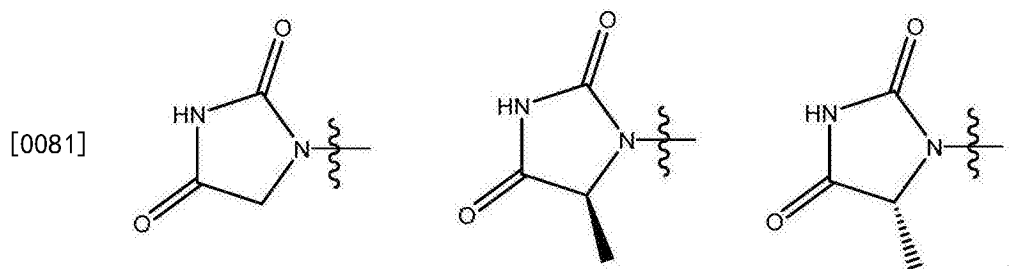
[0077] 在一些实施方式中, R^{30} 是氢。在一些实施方式中, R^{30} 是任选取代的 C_1 - C_{10} 烷氧基。在一些实施方式中, R^{30} 是任选取代的氨基,例如 $-NH_2$ 或其单取代或双取代形式。在一些实施方式中, R^{30} 是任选取代的 C_1 - C_{10} 烷基。在一些实施方式中, R^{30} 是任选取代的羟基。在一些实

施方式中, R^{30} 是前药部分。非限制性和说明性的前药部分包括如本文所公开的甲酰醚和甲酰酯。在一些实施方式中, R^{30} 是 Z。

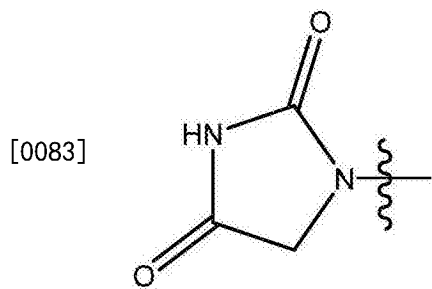
[0078] R^{30} 的说明性和非限制性例子包括取代的羟基或 $-CH_2OC(O)R^{80}$, 其中 R^{80} 是 H 或任选取代的 C_1-C_{10} 烷基。在一些实施方式中, R^{80} 是 H。在一些实施方式中, R^{80} 是任选取代的 C_1-C_{10} 烷基。

[0079] 在一些实施方式中, A 是 L^1 , 优选地, R^{30} 和 L^1 与它们所连接的原子一起形成一个 5-7 元环。

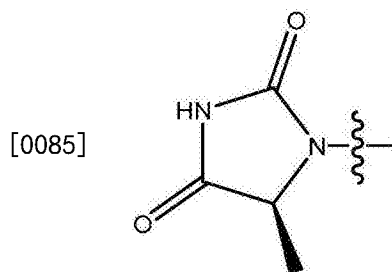
[0080] 在一些实施方式中, A 选自:



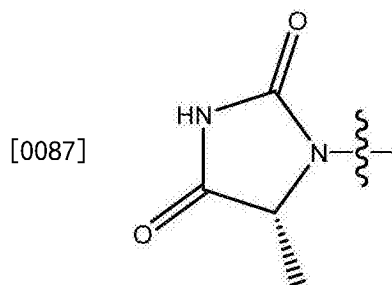
[0082] 在一些实施方式中, A 是:



[0084] 在一些实施方式中, A 是:



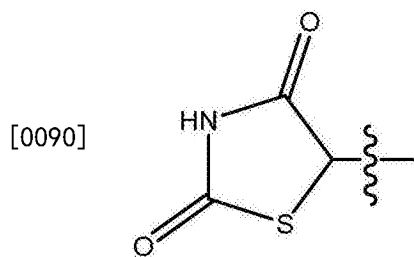
[0086] 在一些实施方式中, A 是:



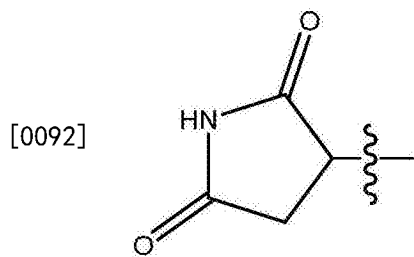
[0088] 在一些实施方式中, 本文公开的 A 部分 (包括本文上述那些) 可以被 1-3 个、优选 1-2 个、更优选 1 个本文提供的 R^{30} 取代基进一步取代。在一些实施方式中, 当 R^{30} 和 L^1 连接至相邻原子 (即具有 1,2 位置关系的原子) 时, R^{30} 和一部分 L^1 与介入原子 (intervening atoms) 一起

可以形成一个5-6元任选取代的环烷基或杂环基环。

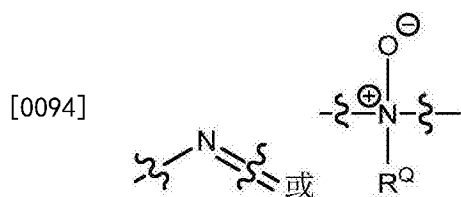
[0089] 在一些实施方式中,A不是:



[0091] 在一些实施方式中,A不是:



[0093] 在一些实施方式中, L^1 是具有2-8个选自C、N、O、S和/或P的链原子的连接基团,其中该连接基团被任选地取代。在多个实施方式中,具有2-8个选自C、N、O、S和/或P的 L^1 可以是:亚烷基、亚烯基、亚炔基,其中一个或多个碳原子被O、S、SO、SO₂、任选取代的NH、

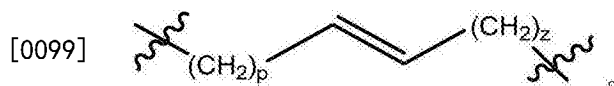


[0095] 部分(其中 R^Q 是H或C₁-C₆烷基)、任选取代的-CO-NH-、任选取代的-SO₂-NH-、任选取代的-P(O)(OH)-、任选取代的磷酰胺和任选取代的磷酰胺化物(例如-P(O)NH₂-、-P(O)(OH)NH-等)、任选取代的寡甘醇、任选取代的低聚乙醇胺等取代,本领域技术人员可基于本文公开内容得到。

[0096] 在一些实施方式中, L^1 是-(CH₂)_q。在一些实施方式中,一个或多个氢任选地被C₁-C₃烷基取代。在一些实施方式中,至少两个或更多个孪生氢(geminal hydrogens)任选地被任选取代的3-5元杂环基取代。在一些实施方式中,至少两个或更多个孪生氢任选地被任选取代的3-5元环烷基取代。在一些实施方式中,任选取代的3-5元环烷基是任选取代的环丙烷(cyclopropano)。在一些实施方式中,该任选取代的3-5元环烷基是任选取代的环丁烷(cyclobutano)。在一些实施方式中,该任选取代的3-5元环烷基是任选取代的环戊烷(cyclopentano)。在一些实施方式中,该任选取代的3-5元环烷基是任选取代的四氢呋喃(tetrahydrofuran)。

[0097] 在一些实施方式中,q是3。在一些实施方式中,q是4。在一些实施方式中,q是5。在一些实施方式中,q是6。在一些实施方式中,q是7。在一些实施方式中,q是8。

[0098] 在一些实施方式中, L^1 是:



[0100] 在一些相关的实施方式中,一个或多个氢任选地被C₁-C₃烷基取代。在一些实施方式中,至少两个或更多个孪生氢任选地被任选取代的3-5元杂环基取代。在一些实施方式中,至少两个或更多个孪生氢任选地被任选取代的3-5元环烷基取代。在一些实施方式中,任选取代的3-5元环烷基是任选取代的环丙烷。在一些实施方式中,该任选取代的3-5元环烷基是任选取代的环丁烷。在一些实施方式中,该任选取代的3-5元环烷基是任选取代的环戊烷。在一些实施方式中,该任选取代的3-5元环烷基是任选取代的四氢呋喃。

[0101] 在一些实施方式中,p是0。在一些实施方式中,p是1。在一些实施方式中,p是2。在一些实施方式中,p是3。在一些实施方式中,p是4。在一些实施方式中,p是5。

[0102] 在一些实施方式中,z是0。在一些实施方式中,z是1。在一些实施方式中,z是2。在一些实施方式中,z是3。在一些实施方式中,z是4。在一些实施方式中,z是5。

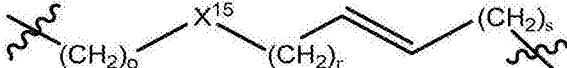
[0103] 在一些实施方式中,L¹是-(CH₂)_m-X¹⁵-(CH₂)_n-。在一些实施方式中,一个或多个氢任选地被C₁-C₃烷基取代。在一些实施方式中,至少两个或更多个孪生氢任选地被任选取代的3-5元杂环基取代。在一些实施方式中,至少两个或更多个孪生氢任选地被任选取代的3-5元环烷基取代。在一些实施方式中,任选取代的3-5元环烷基是任选取代的环丙烷。在一些实施方式中,该任选取代的3-5元环烷基是任选取代的环丁烷。在一些实施方式中,该任选取代的3-5元环烷基是任选取代的环戊烷。在一些实施方式中,该任选取代的3-5元环烷基是任选取代的四氢呋喃。

[0104] 在一些实施方式中,m是0。在一些实施方式中,m是1。在一些实施方式中,m是2。在一些实施方式中,m是3。

[0105] 在一些实施方式中,n是0。在一些实施方式中,n是1。在一些实施方式中,n是2。在一些实施方式中,n是3。在一些实施方式中,n是4。在一些实施方式中,n是5。在一些实施方式中,n是6。在一些实施方式中,n是7。

[0106] 在一些实施方式中,X¹⁵是NR⁴⁰。在一些实施方式中,X¹⁵是NR⁴⁰(+)-O(-)。在一些实施方式中,R⁴⁰是H。在一些实施方式中,R⁴⁰是C₁-C₃烷基。在一些实施方式中,X¹⁵是O。在一些实施方式中,X¹⁵是S。在一些实施方式中,X¹⁵是SO。在一些实施方式中,X¹⁵是SO₂。

[0107] 在一些实施方式中,L¹是:

[0108]  其中X¹⁵如以上所定义。

[0109] 在一些相关的实施方式中,一个或多个氢任选地被C₁-C₃烷基取代。在一些实施方式中,至少两个或更多个孪生氢任选地被任选取代的3-5元杂环基取代。在一些实施方式中,至少两个或更多个孪生氢任选地被任选取代的3-5元环烷基取代。在一些实施方式中,任选取代的3-5元环烷基是任选取代的环丙烷。在一些实施方式中,该任选取代的3-5元环烷基是任选取代的环丁烷。在一些实施方式中,该任选取代的3-5元环烷基是任选取代的环戊烷。在一些实施方式中,该任选取代的3-5元环烷基是任选取代的四氢呋喃。

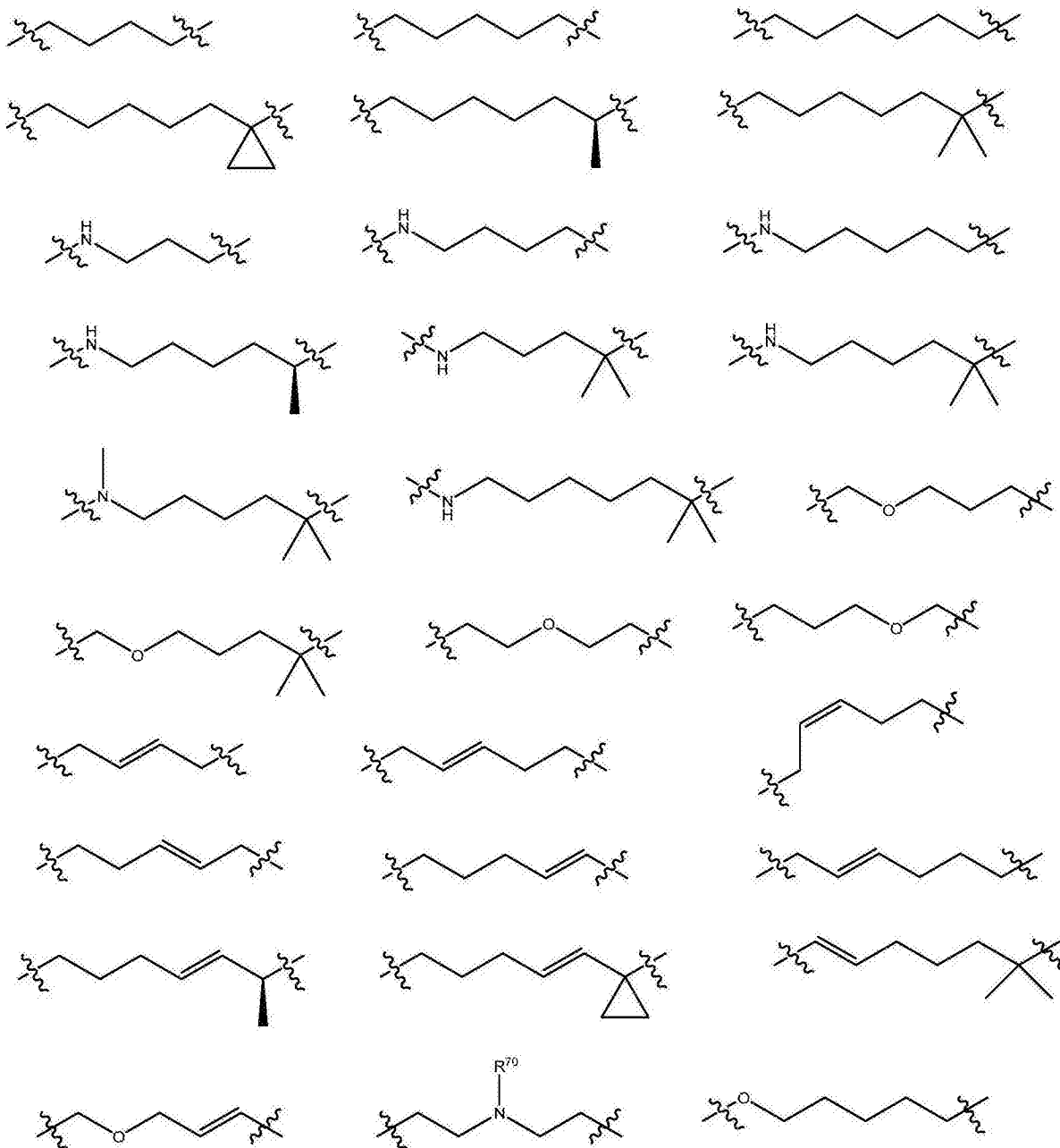
[0110] 在一些实施方式中,o是0。在一些实施方式中,o是1。在一些实施方式中,o是2。在一些实施方式中,o是3。

[0111] 在一些实施方式中,r是1。在一些实施方式中,r是2。在一些实施方式中,r是3。

[0112] 在一些实施方式中,s是0。在一些实施方式中,s是1。在一些实施方式中,s是2。在一些实施方式中,s是3。在一些实施方式中,s是4。

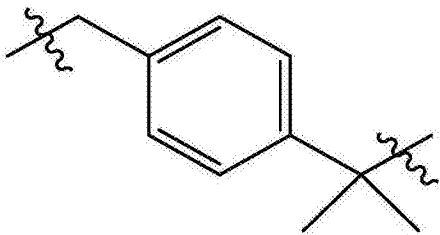
[0113] 在一些实施方式中, L^1 选自:

[0114]

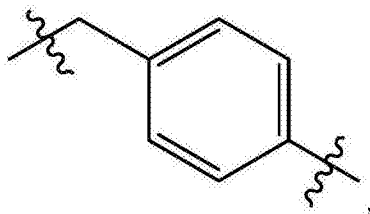


[0115] 在一些相关的实施方式中, L^1 的1-5个、优选1-3个氢原子被任选地取代, 优选的取代基包括但不限于被1-3个卤素(例如氟)和/或 C_1 - C_6 烷氧基任选取代的 C_1 - C_6 烷基; 任选取代的 C_1 - C_6 烷氧基; 以及卤素, 优选氟, 其中该部分的左侧连接至A, 并且其中 R^{70} 是任选取代的 C_1 - C_{10} 烷基。在一些实施方式中, L^1 被任选地取代, 其中1-5个氢原子被任选地取代。在一些实施方式中, 取代基包括但不限于被1-3个卤素(例如氟)任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方式中, 取代基包括但不限于被 C_1 - C_6 烷氧基任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方式中, 取代基包括但不限于任选取代的 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施方式中, 取代基包括但不限于卤素。在一些实施方式中, 取代基包括氟。

[0116] 在一些实施方式中, L^1 是:



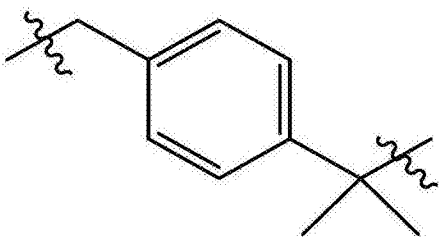
[0117]



或

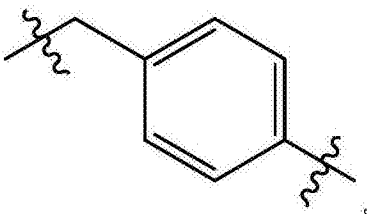
[0118] 或它们每一个的任选取代的形式, 其中1-5个、优选1-3个氢原子被任选地取代, 优选的取代基包括但不限于被1-3个卤素 (例如氟) 和/或 C_1 - C_6 烷氧基任选取代的 C_1 - C_6 烷基; 任选取代的 C_1 - C_6 烷氧基; 以及卤素, 优选氟, 其中该部分的左侧连接至A。

[0119] 在一些实施方式中, L^1 是:



[0120]

[0121] 在一些实施方式中, L^1 是:



[0122]

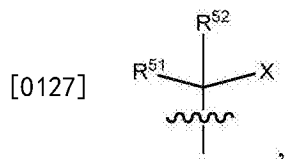
[0123] 在一些实施方式中, L^1 被任选地取代, 其中1-5个氢原子被任选地取代。在一些实施方式中, L^1 被任选地取代, 其中1-3个氢原子被任选地取代。在一些实施方式中, 取代基包括但不限于被1-3个卤素 (例如氟) 任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方式中, 取代基包括但不限于被 C_1 - C_6 烷氧基任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方式中, 取代基包括但不限于任选取代的 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施方式中, 取代基包括但不限于卤素。在一些实施方式中, 取代基包括氟。

[0124] 在一些实施方式中, L^2 是 $-SO_2NR^{50}-$, 其中硫连接至 L^1 。在一些实施方式中, L^2 是 $-NR^{50}SO_2-$, 其中氮连接至 L^1 。在一些实施方式中, L^2 是 $-C(O)NR^{50}-$, 其中碳连接至 L^1 。在一些实施方式中, L^2 是 $-NR^{50}C(O)-$, 其中氮连接至 L^1 。在一些实施方式中, L^2 是 $-NR^{50}SO_2NR^{50}-$ 。在一些实施方式中, L^2 是 $-NR^{50}CONR^{50}-$ 。

[0125] 在一些实施方式中, R^{50} 是氢。在一些实施方式中, R^{50} 是任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方式中, R^{50} 是任选取代的 C_2 - C_6 杂烷基。在一些实施方式中, R^{50} 是任选取代的 C_2 - C_6 烯

基。在一些实施方式中, R^{50} 是任选取代的 C_3 - C_6 杂烯基。在一些实施方式中, R^{50} 是任选取代的 C_2 - C_6 炔基。在一些实施方式中, R^{50} 是任选取代的 C_3 - C_6 杂烯基。在一些实施方式中, R^{50} 是 Z。

[0126] 在一些实施方式中, Z 是



[0128] 其中每个 R^{51} 和 R^{52} 独立地为氢或任选取代的 C_1 - C_{10} 烷基, 并且 X 是任选取代的羟基、任选取代的 NH_2 基、或任选取代的 SH 基。

[0129] 在一些实施方式中, R^{51} 是氢。在一些实施方式中, R^{51} 是任选取代的 C_1 - C_{10} 烷基。在一些实施方式中, R^{52} 是氢。在一些实施方式中, R^{52} 是任选取代的 C_1 - C_{10} 烷基。

[0130] 在一些实施方式中, X 是任选取代的羟基。在一些实施方式中, X 是任选取代的 NH_2 基。在一些实施方式中, X 是任选取代的 SH 基。

[0131] 如本文所使用的, 任选取代的羟基是指 (但不限于) 烷基化的、芳基化的、杂烷基化的、杂环基化的、酰化的、羧化的 (即生成含烷基、芳基、杂芳基和/或杂环基及这样的其他部分的碳酸盐、氨基甲酸盐、硫代碳酸盐、硫代氨基甲酸盐)、磷酸化的、磷酰化的、磺酰化的形式的羟基, 本领域技术人员根据本公开可容易得到。

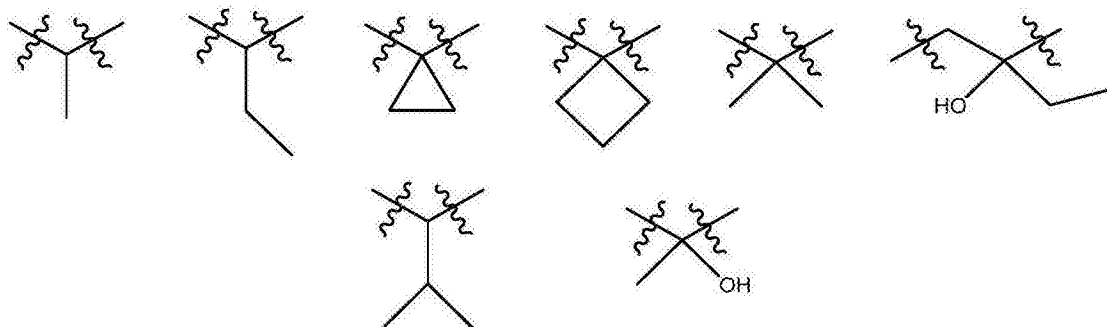
[0132] 如本文所使用的, 任选取代的 NH_2 基是指 (但不限于) 烷基化的、芳基化的、杂烷基化的、杂环基化的、酰化的、羧化的 (即生成含烷基、芳基、杂芳基和/或杂环基及这样的其他部分的碳酸盐、氨基甲酸盐、硫代碳酸盐、硫代氨基甲酸盐)、磷酸化的、磷酰化的、磺酰化的形式的 NH_2 基, 本领域技术人员根据本公开可容易得到。

[0133] 如本文所使用的, 任选取代的 SH 基是指 (但不限于) 烷基化的、芳基化的、杂烷基化的、杂环基化的、酰化的、羧化的 (即生成含烷基、芳基、杂芳基和/或杂环基及这样的其他部分的碳酸盐、氨基甲酸盐、硫代碳酸盐、硫代氨基甲酸盐)、磷酸化的、磷酰化的、磺酰化的形式的 -SH 基, 本领域技术人员根据本公开可容易得到。

[0134] 在一些实施方式中, L^3 是键。在一些实施方式中, L^3 是具有 2-8 个选自 C、N、O、S 和/或 P 的链原子的连接基团, 其中该连接基团任选地被取代, 例如但不限于文本所公开的那些。在一些实施方式中, L^3 是连接基团。在一些实施方式中, L^3 是任选取代的 C_1 - C_6 烯基。在一些实施方式中, L^3 是 $-CH_2-$ 。在一些实施方式中, L^3 是任选取代的 C_2 - C_6 杂烯基。在一些实施方式中, L^3 是任选取代的 C_2 - C_6 亚烯基。在一些实施方式中, L^3 是任选取代的 C_3 - C_6 杂亚烯基。在一些实施方式中, L^3 是任选取代的 C_2 - C_6 亚炔基。在一些实施方式中, L^3 是任选取代的 C_3 - C_6 杂亚炔基。在一些实施方式中, L^1 是被 C_3 - C_6 环烷基 (优选环丙基或环丁基) 任选取代的连接基团。在一些实施方式中, C_1 - C_6 亚烷基被 C_3 - C_6 环烷基任选取代。

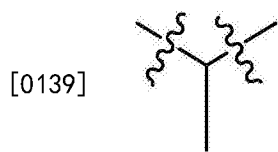
[0135] 在一些实施方式中, L^3 选自:

[0136]

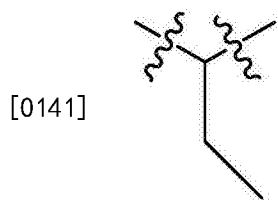


[0137] 及其任选取代的形式,其中1-5个、优选1-3个氢原子被任选地取代,优选的取代基包括但不限于被1-3个卤素(例如氟)和/或C₁-C₆烷氧基任选取代的C₁-C₆烷基;任选取代的C₁-C₆烷氧基;以及卤素(优选氟),其中这些部分的左侧连接至L²。

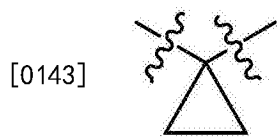
[0138] 在一些实施方式中,L³是:



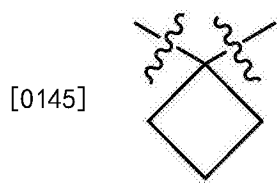
[0140] 在一些实施方式中,L³是:



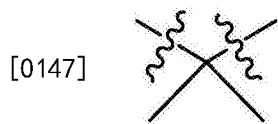
[0142] 在一些实施方式中,L³是:



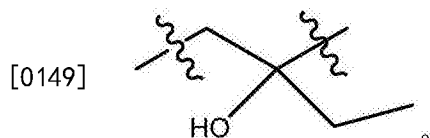
[0144] 在一些实施方式中,L³是:



[0146] 在一些实施方式中,L³是:

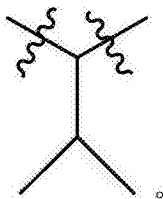


[0148] 在一些实施方式中,L³是:



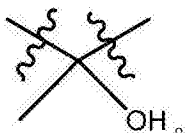
[0150] 在一个实施方式中,左侧连接至A。在一些实施方式中, L^3 是:

[0151]



[0152] 在一些实施方式中, L^3 是:

[0153]

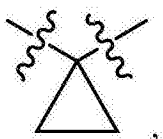


[0154] 在一个实施方式中,左侧连接至A。

[0155] 在一些实施方式中, L^3 被任选地取代,其中1-5个氢原子被任选地取代。在一些实施方式中, L^3 是其任选取代的形式,其中1-3个氢原子被任选地取代。在一些实施方式中,取代基包括但不限于被1-3个卤素(优选氟)任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方式中,取代基包括但不限于被任选取代的 C_1 - C_6 烷氧基任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方式中,取代基包括但不限于任选取代的 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施方式中,取代基包括但不限于卤素。在一些实施方式中,取代基包括氟。

[0156] 在一些实施方式中,当 L^3 是

[0157]

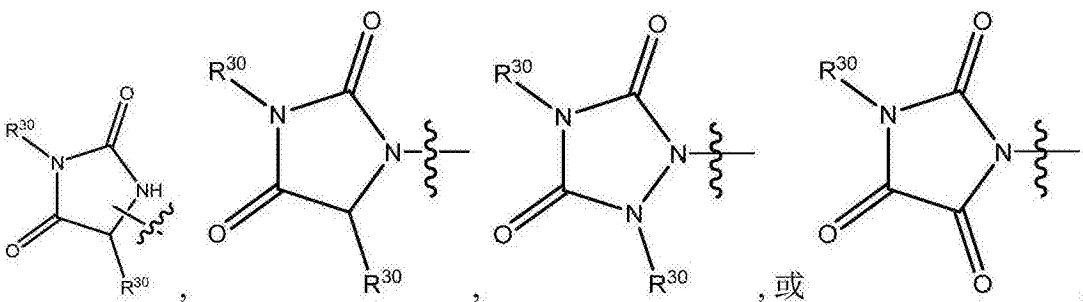


[0158] 则A是如本文所公开的乙内酰脲部分。

[0159] 在一些实施方式中,当 L^3 是键时,则A是如本文所公开的乙内酰脲部分。

[0160] 如本文所使用的,乙内酰脲部分是指:

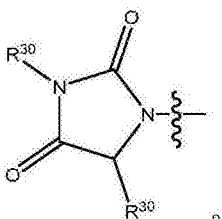
[0161]



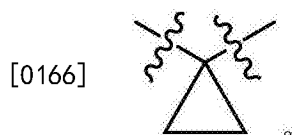
[0162] 其中 R^{30} 如以上所定义。

[0163] 在一些实施方式中,乙内酰脲部分是

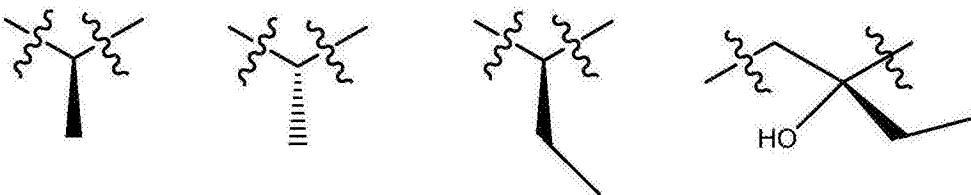
[0164]



[0165] 在一些实施方式中, L^3 不是:



[0167] 在一些实施方式中, L^3 选自:

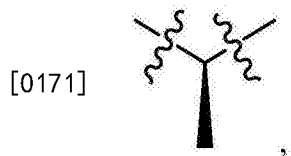


[0168]



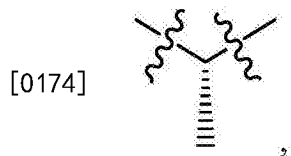
[0169] 及其任选取代的形式, 其中1-5个(优选1-3个)氢原子被任选地取代, 优选的取代基包括但不限于被1-3个卤素(优选氟)和/或 C_1 - C_6 烷氧基任选取代的 C_1 - C_6 烷基; 任选取代的 C_1 - C_6 烷氧基; 以及卤素(优选氟), 其中这些部分的左侧连接至 L^2 。

[0170] 在一些实施方式中, L^3 是:



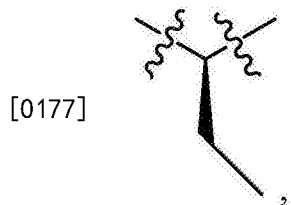
[0172] 其中左侧连接至A。

[0173] 在一些较不优选的实施方式中, L^3 是:



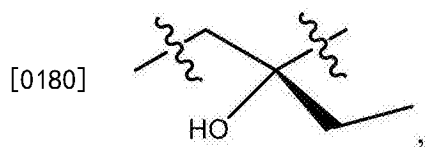
[0175] 其中左侧连接至A。

[0176] 在一些实施方式中, L^3 是:



[0178] 其中左侧连接至A。

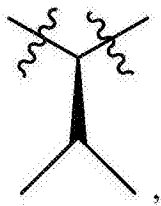
[0179] 在一些实施方式中, L^3 是:



[0181] 其中左侧连接至A。

[0182] 在一些实施方式中, L^3 是:

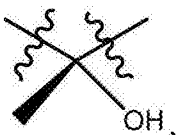
[0183]



[0184] 其中左侧连接至A。

[0185] 在一些实施方式中, L^3 是:

[0186]

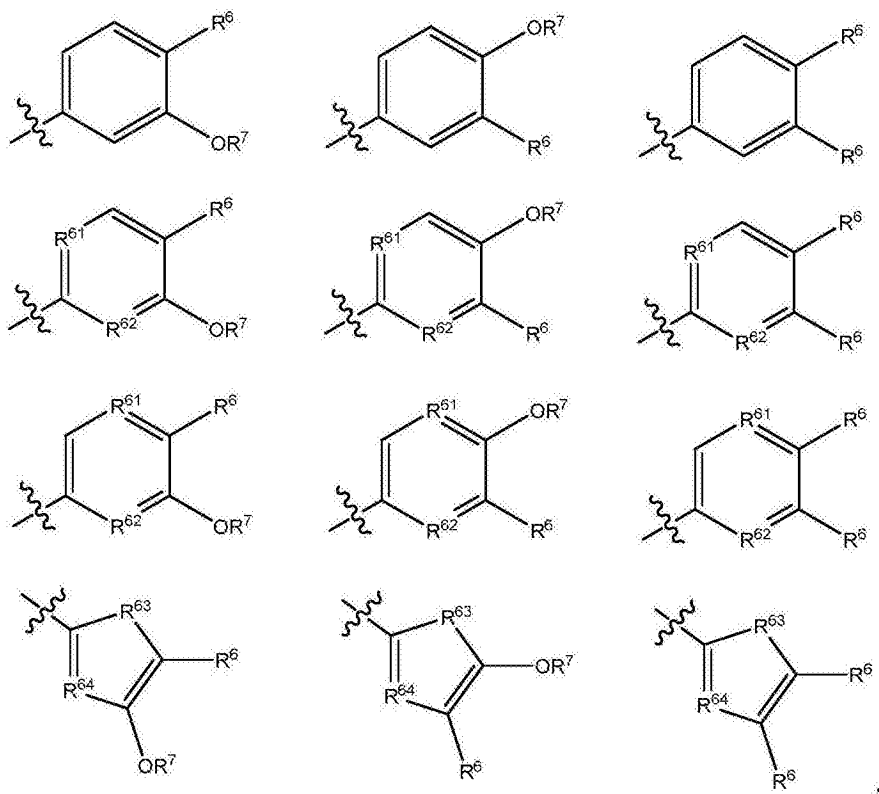


[0187] 其中左侧连接至A。

[0188] 在一些实施方式中, L^3 被任选地取代, 其中1-5个氢原子被任选地取代。在一些实施方式中, L^3 是其任选取代的形式, 其中1-3个氢原子被任选地取代。在一些实施方式中, 取代基包括但不限于被1-3个卤素 (优选氟) 任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方式中, 取代基包括但不限于被任选取代的 C_1 - C_6 烷氧基任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方式中, 取代基包括但不限于任选取代的 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施方式中, 取代基包括但不限于卤素。在一些实施方式中, 取代基包括氟。

[0189] 在一些实施方式中, B 是任选取代的6-10元芳基。在一些实施方式中, B 是任选取代的5-15元杂芳基。在一些实施方式中, B 是任选取代的4-15元杂环基。在一些实施方式中, B 是任选取代的3-15元环烷基。在一些实施方式中, 如果B是3-15元环烷基, 则B是至少4元环烷基。在一些实施方式中, 如果B是3-15元环烷基, 则B是5-10元环烷基。

[0190] 在一些实施方式中, B选自:



[0192] 其中

[0193] 每个 R^6 独立地为氢、任选取代的 C_1 - C_6 烷氧基或卤素；

[0194] 每个 R^7 独立地为任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、任选取代的 C_2 - C_6 炔基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的 C_3 - C_{10} 杂芳基、任选取代的 C_3 - C_{10} 杂环基、或任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基(例如任选取代的苯基)；或

[0195] R^6 和 R^7 与它们所连接的原子一起形成任选取代的5-7元环；或2个 R^6 基团与它们所连接的原子一起形成任选取代的5-7元环；

[0196] 每个 R^{61} 和 R^{62} 独立地为N或CH,条件是 R^{61} 和 R^{62} 中的至少一个是N,

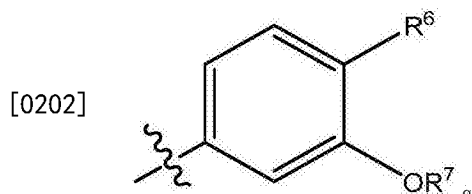
[0197] 每个 R^{63} 独立地为 NR^{90} 、S或O；

[0198] 每个 R^{64} 独立为N或CH；并且

[0199] 每个 R^{90} 独立地为氢或 R^7 ，

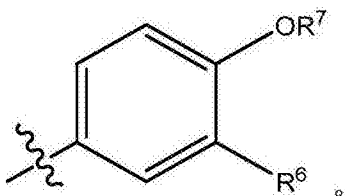
[0200] 并且其中在以上所示的5和6元芳环或杂芳环上的一个或多个氢原子可进一步被任选地取代。

[0201] 在一些实施方式中,B是：



[0203] 在一些实施方式中,B是：

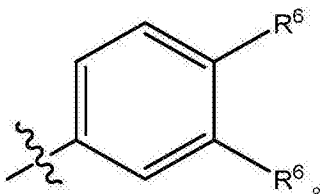
[0204]



[0205]

在一些实施方式中,B是:

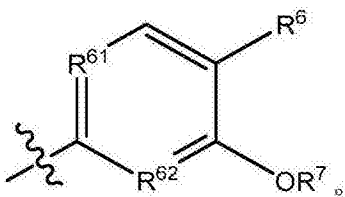
[0206]



[0207]

在一些实施方式中,B是:

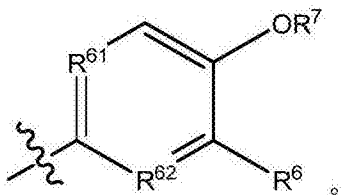
[0208]



[0209]

在一些实施方式中,B是:

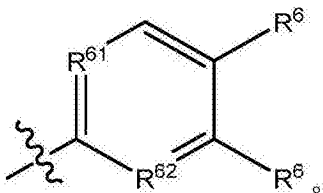
[0210]



[0211]

在一些实施方式中,B是:

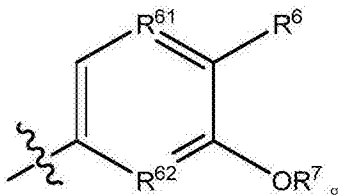
[0212]



[0213]

在一些实施方式中,B是:

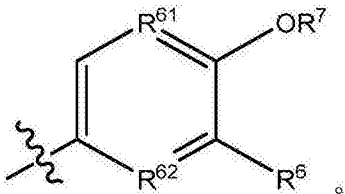
[0214]



[0215]

在一些实施方式中,B是:

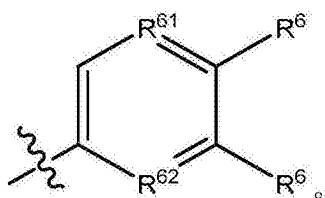
[0216]



[0217]

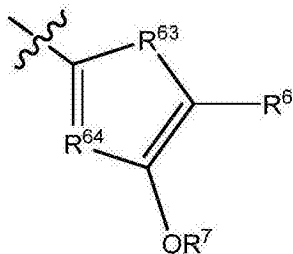
在一些实施方式中,B是:

[0218]



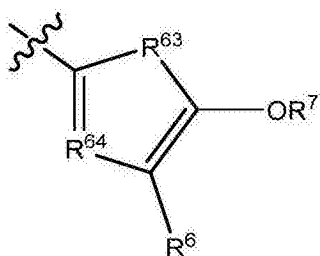
[0219] 在一些实施方式中,B是:

[0220]



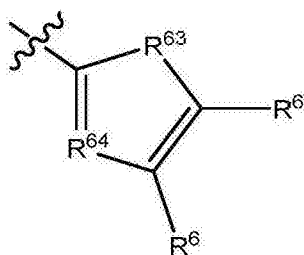
[0221] 在一些实施方式中,B是:

[0222]



[0223] 在一些实施方式中,B是:

[0224]



[0225] 在一些实施方式中, R^6 是氢。在一些实施方式中, R^6 是任选取代的 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施方式中, R^6 是卤素。

[0226] 在一些实施方式中, R^7 是任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方式中, R^7 是任选取代的 C_2 - C_6 烯基。在一些实施方式中, R^7 是任选取代的 C_2 - C_6 炔基。在一些实施方式中, R^7 是任选取代的 C_3 - C_8 环烷基。在一些实施方式中, R^7 是任选取代的 C_3 - C_{10} 杂芳基。在一些实施方式中, R^7 是任选取代的 C_3 - C_{10} 杂环基。在一些实施方式中, R^7 是任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基。在一些实施方式中,任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基是任选取代的苯基。

[0227] 在一些实施方式中, R^6 和 R^7 与它们所连接的原子一起形成任选取代的5-7元环。在一些实施方式中,2个 R^6 基团与它们所连接的原子一起形成任选取代的5-7元环。

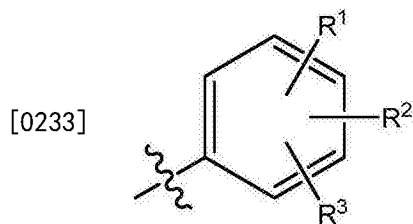
[0228] 在一些实施方式中, R^{61} 和 R^{62} 中的一个N。在一些实施方式中, R^{61} 和 R^{62} 都是N。

[0229] 在一些实施方式中, R^{63} 是 NR^{90} 。在一些实施方式中, R^{63} 是S。在一些实施方式中, R^{63} 是O。

[0230] 在一些实施方式中, R^{64} 是N。在一些实施方式中, R^{64} 是CH。

[0231] 在一些实施方式中, R^{90} 是氢。在一些实施方式中, R^{90} 是 R^7 。

[0232] 在一些实施方式中,B是

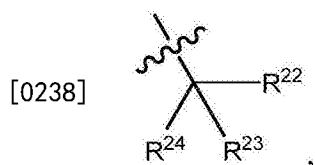


[0234] 其中

[0235] 每个 R^1 - R^3 独立地为H、卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的4-15元杂环基、或-OR²⁰,或如果 R^1 - R^3 中的两个在相邻碳原子上,那么这两个取代基与它们所连接的原子一起形成任选取代的5-7元环;

[0236] R^{20} 是 $(CH_2)_w-R^{21}$ 、任选取代的 C_3 - C_6 环烷基、任选取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0237] R^{21} 是任选取代的 C_1 - C_{10} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{10} 烯基、任选取代的 C_2 - C_{10} 炔基、任选取代的 C_3 - C_6 环烷基、任选取代的苯基、任选取代的5-15元杂芳基、任选取代的4-15元杂环基、或



[0239] 其中每个 R^{22} - R^{24} 独立地为任选取代的 C_1 - C_3 烷基或羟基或者 R^{22} - R^{24} 中的两个与它们所连接的碳原子一起形成3-7元(优选3-5元)或5-7元环;并且

[0240] w 是1、2、3、4或5。

[0241] 在一些实施方式中, R^1 是H。在一些实施方式中, R^1 是卤素。在一些实施方式中, R^1 是任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方式中, R^1 是H。在一些实施方式中, R^1 是任选取代的4-15元杂环基。在一些实施方式中, R^1 是-OR²⁰。

[0242] 在一些实施方式中, R^2 是H。在一些实施方式中, R^2 是卤素。在一些实施方式中, R^2 是任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方式中, R^2 是H。在一些实施方式中, R^2 是任选取代的4-15元杂环基。在一些实施方式中, R^2 是-OR²⁰。

[0243] 在一些实施方式中, R^3 是H。在一些实施方式中, R^3 是卤素。在一些实施方式中, R^3 是任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方式中, R^3 是H。在一些实施方式中, R^3 是任选取代的4-15元杂环基。在一些实施方式中, R^3 是-OR²⁰。

[0244] 在一些实施方式中,如果 R^1 - R^3 中的两个位于相邻的碳原子上,那么这两个取代基与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的5-7元环。

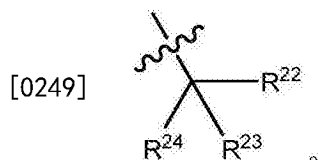
[0245] 在一些实施方式中, R^{20} 是 $(CH_2)_w-R^{21}$ 。在一些实施方式中, R^{20} 是任选取代的 C_3 - C_6 环烷基。在一些实施方式中, R^{20} 是任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方式中, R^{20} 是 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方式中, R^{20} 是被1-3个氟取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方式中, R^{20} 是被1-2个(优选单个)羟基取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0246] 在一些实施方式中, w 是1。在一些实施方式中, w 是2。在一些实施方式中, w 是3。在一些实施方式中, w 是4。在一些实施方式中, w 是5。

[0247] 在一些实施方式中, R^{21} 是 C_3 - C_6 环烷基。在一些实施方式中, R^{21} 是被1-3个(优选1-2

个) 取代基取代的C₃-C₆环烷基。在一些实施方式中, R²¹是环丙基。在一些实施方式中, R²¹是被1-3个(优选1-2个)取代基取代的环丙基。在一些实施方式中, R²¹是环丁基。在一些实施方式中, R²¹是被1-3个(优选1-2个)取代基取代的环丁基。在一些实施方式中, R²¹是环戊基。在一些实施方式中, R²¹是被1-3个(优选1-2个)取代基取代的环戊基。在一些实施方式中, R²¹是任选取代的C₁-C₁₀烷基。在一些实施方式中, R²¹是任选取代的C₂-C₁₀烯基。在一些实施方式中, R²¹是任选取代的C₂-C₁₀炔基。在一些实施方式中, R²¹是任选取代的4-15元杂环基。

[0248] 在一些实施方式中, R²¹是



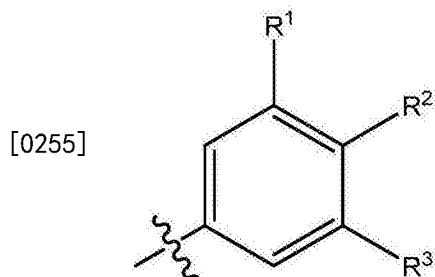
[0250] 在一些实施方式中, R²²是任选取代的C₁-C₃烷基。在一些实施方式中, R²²是羟基。在一些实施方式中, R²²是H。

[0251] 在一些实施方式中, R²³是任选取代的C₁-C₃烷基。在一些实施方式中, R²³是羟基。

[0252] 在一些实施方式中, R²⁴是任选取代的C₁-C₃烷基。在一些实施方式中, R²⁴是羟基。

[0253] 在一些实施方式中, R²²-R²⁴中的两个与它们所连接的碳原子一起形成3-7元环。在一些实施方式中, R²²-R²⁴中的两个与它们所连接的碳原子一起形成5-7元环。在一些实施方式中, 该环是任选取代的环烷基。在一些实施方式中, 该环是任选取代的杂烷基。

[0254] 在一些实施方式中, B是



[0256] 其中

[0257] R¹、R²和R³如以上所定义, 或

[0258] R¹和R²与它们所连接的原子一起形成任选取代的5-7元环; 或

[0259] R²和R³与它们所连接的原子一起形成任选取代的5-7元环。

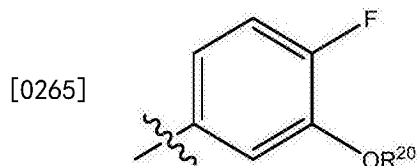
[0260] 在一些实施方式中, R¹和R²与它们所连接的原子一起形成任选取代的5-7元环。在一些实施方式中, R²和R³与它们所连接的原子一起形成任选取代的5-7元环。

[0261] 在一些实施方式中, 其中R¹是H。

[0262] 在一些实施方式中, R²是F。在一些实施方式中, R²是H。

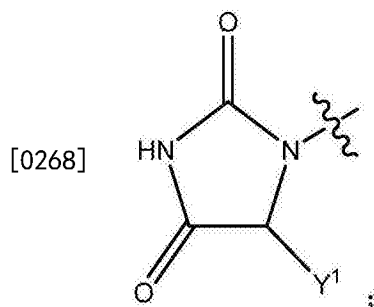
[0263] 在一些实施方式中, R³是H。在一些实施方式中, R³是-OR²⁰, 其中R²⁰如以上所定义。

[0264] 在一些实施方式中, B是:



[0266] 其中 R^{20} 如以上所定义。

[0267] 在一些实施方式中,本文提供一个化合物,其中A是



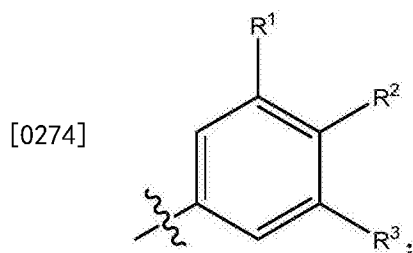
[0269] Y^1 是H或 C_1 - C_3 烷基;

[0270] L^1 是任选取代的 C_3 - C_{10} 亚烷基,其中至少两个孪生氢被环丙烷或环丁烷任选地取代;任选取代的 C_3 - C_{10} 亚烯基、任选取代的 C_3 - C_{10} 杂亚烷基、任选取代的 C_3 - C_{10} 杂亚烯基、或- L^{11} - L^{12} - L^{13} -,其中 L^{11} 连接至A并且 L^{11} 是O、S、NR、 C_1 - C_2 亚烷基、 C_2 亚烯基、 C_2 杂亚烷基、 C_3 杂亚烯基, L^{12} 是亚芳基或杂亚芳基, L^{13} 是键或任选取代的 C_1 - C_5 亚烷基,并且R是H或 C_1 - C_3 烷基;

[0271] L^2 是-S(O)₂NH-,其中硫连接至 L^1 ,或是-NHS(O)₂-,其中氮连接至 L^1 ;

[0272] L^3 是键或任选取代的 C_1 - C_6 亚烷基;

[0273] B是



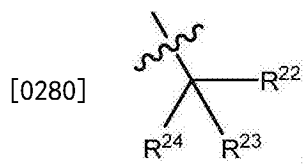
[0275] 每个 R^1 - R^3 独立地为H、F、Cl、 C_1 - C_3 烷基或-OR²⁰;或

[0276] R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起形成任选取代的5-7元环;或

[0277] R^2 和 R^3 与它们所连接的原子一起形成任选取代的5-7元环;

[0278] R^{20} 是CH₂- R^{21} ;任选地被2或3个氟原子取代的甲基; C_3 - C_6 环烷基;或 C_1 - C_6 烷基;

[0279] R^{21} 是任选取代的 C_3 - C_6 环烷基;任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基;任选取代的5-15元杂芳基;任选取代的4-15元杂环基; C_1 - C_{10} 烷基,优选被一个或多个羟基或氟任选取代的支链 C_3 - C_{10} 烷基; C_3 - C_6 环烷基;或



[0281] 其中每个 R^{22} - R^{24} 独立地为任选取代的 C_1 - C_3 烷基或羟基;或

[0282] R^{22} - R^{24} 中的两个与它们所连接的原子一起形成任选取代的3-7元环。

[0283] 在一些实施方式中, Y^1 是H。在一些实施方式中, Y^1 是 C_1 - C_3 烷基。

[0284] 在一些实施方式中, L^1 是任选取代的 C_3 - C_{10} 亚烷基,其中至少两个孪生氢被环丙烷或环丁烷任选地取代。在一些实施方式中, L^1 是任选取代的 C_3 - C_{10} 亚烯基。在一些实施方式中, L^1 是任选取代的 C_3 - C_{10} 杂亚烷基。在一些实施方式中, L^1 是任选取代的 C_3 - C_{10} 杂亚烯基。

[0285] 在一些实施方式中, L^{11} 是 $-L^{11}-L^{12}-L^{13}-$, 其中 L^{11} 连接至 A。在一些实施方式中, L^{11} 是 O。在一些实施方式中, L^{11} 是 S。在一些实施方式中, L^{11} 是 C_1-C_2 亚烷基。在一些实施方式中, L^{11} 是 C_2 亚烯基。在一些实施方式中, L^{11} 是 C_2 杂亚烷基。在一些实施方式中, L^{11} 是 C_3 杂亚烯基。

[0286] 在一些实施方式中, L^{11} 是 NR。在一些实施方式中, R 是 H。在一些实施方式中, R 是 C_1-C_3 烷基。

[0287] 在一些实施方式中, L^{12} 是亚芳基。在一些实施方式中, L^{12} 是杂亚芳基。

[0288] 在一些实施方式中, L^{13} 是键。在一些实施方式中, L^{13} 是任选取代的 C_1-C_6 亚烷基。

[0289] 在一些实施方式中, R^1 是 H。在一些实施方式中, R^1 是 F。在一些实施方式中, R^1 是 Cl。在一些实施方式中, R^1 是 C_1-C_3 烷基。在一些实施方式中, R^1 是 $-OR^{20}$ 。

[0290] 在一些实施方式中, R^2 是 H。在一些实施方式中, R^2 是 F。在一些实施方式中, R^2 是 Cl。在一些实施方式中, R^2 是 C_1-C_3 烷基。在一些实施方式中, R^2 是 $-OR^{20}$ 。

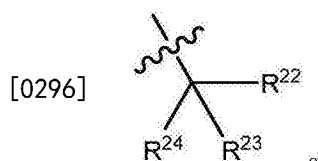
[0291] 在一些实施方式中, R^3 是 H。在一些实施方式中, R^3 是 F。在一些实施方式中, R^3 是 Cl。在一些实施方式中, R^3 是 C_1-C_3 烷基。在一些实施方式中, R^3 是 $-OR^{20}$ 。

[0292] 在一些实施方式中, R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起形成任选取代的 5-7 元环。在一些实施方式中, R^2 和 R^3 与它们所连接的原子一起形成任选取代的 5-7 元环。

[0293] 在一些实施方式中, R^{20} 是 CH_2-R^{21} 。在一些实施方式中, R^{20} 是任选地被 2 或 3 个氟原子取代的甲基。在一些实施方式中, R^{20} 是 C_3-C_6 环烷基。在一些实施方式中, R^{20} 是 C_1-C_6 烷基。

[0294] 在一些实施方式中, R^{21} 是 C_1-C_{10} 烷基。在一些实施方式中, R^{21} 是被一个或多个羟基或氟任选取代的支链 C_3-C_{10} 烷基。在一些实施方式中, R^{21} 是 C_3-C_6 环烷基。

[0295] 在一些实施方式中, R^{21} 是



[0297] 在一些实施方式中, R^{22} 是任选取代的 C_1-C_3 烷基。在一些实施方式中, R^{22} 是羟基。

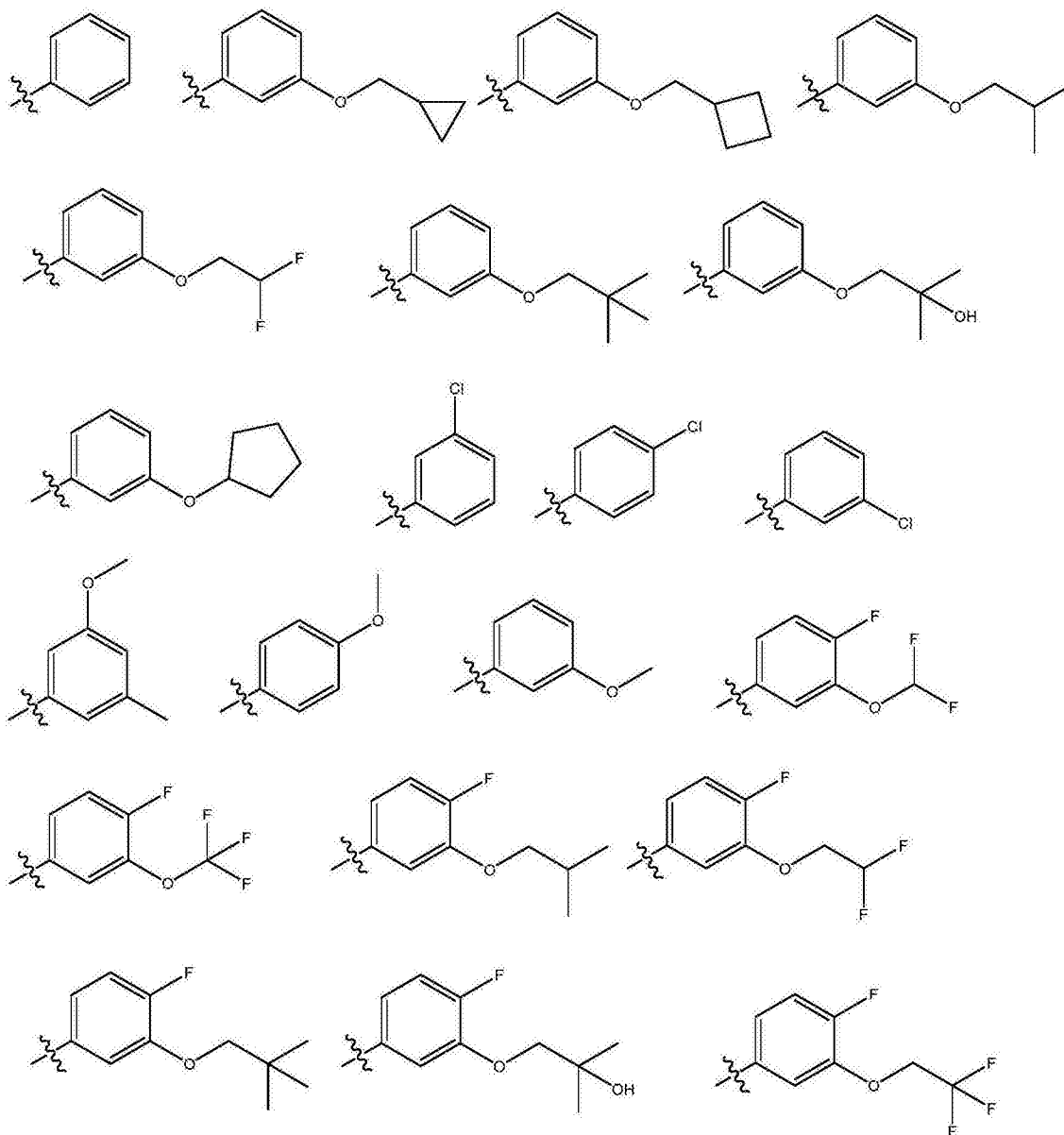
[0298] 在一些实施方式中, R^{23} 是任选取代的 C_1-C_3 烷基。在一些实施方式中, R^{23} 是羟基。

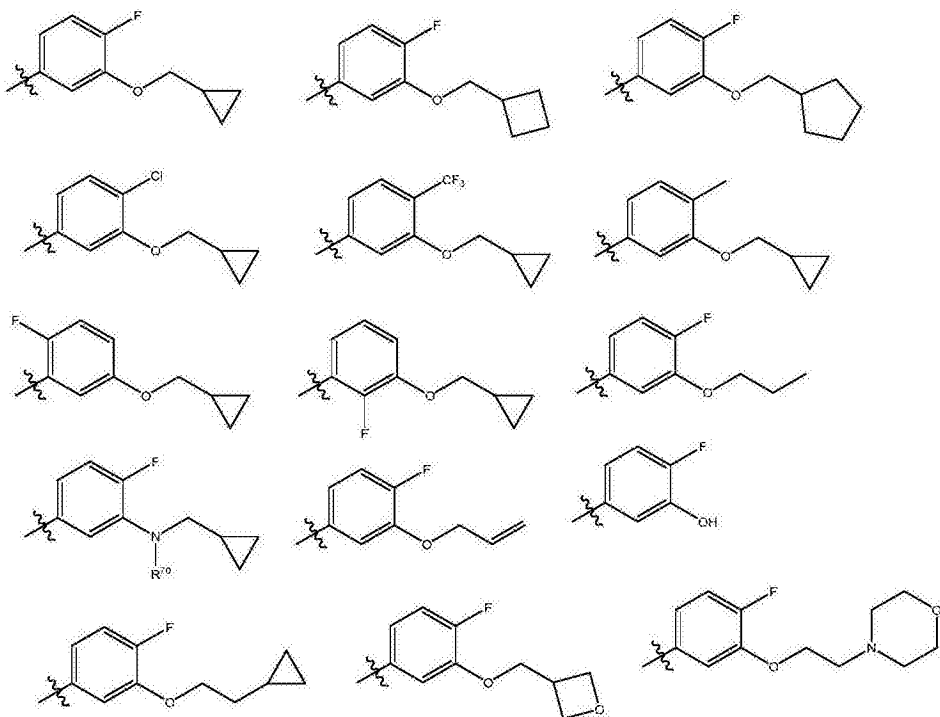
[0299] 在一些实施方式中, R^{24} 是任选取代的 C_1-C_3 烷基。在一些实施方式中, R^{24} 是羟基。

[0300] 在一些实施方式中, $R^{22}-R^{24}$ 中的两个与它们所连接的原子一起形成任选取代的 5-7 元环。

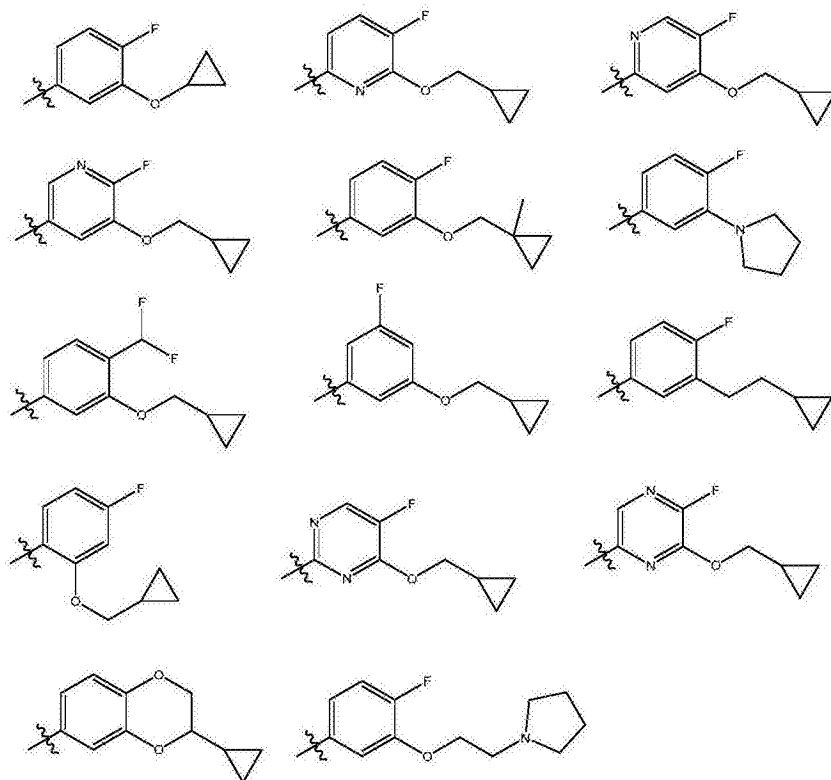
[0301] 在一些实施方式中, B 选自:

[0302]





[0303]



[0304] 在一些实施方式中,烷氧基被进一步取代,其中1-5个(优选1-3个)氢原子被取代,优选的取代基包括但不限于,被1-3个卤素(例如氟)和/或C₁-C₆烷氧基任选取代的C₁-C₆烷基;任选取代的C₁-C₆烷氧基;以及卤素,优选氟。在一些实施方式中,取代基包括但不限于被1-3个卤素(例如氟)任选取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方式中,取代基包括但不限于被C₁-C₆烷氧基任选取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方式中,取代基包括但不限于取代的C₁-C₆烷氧基。在一些实施方式中,取代基包括但不限于一个或多个卤素。在一些实施方式中,取代基包括一个或多个氟。在一些实施方式中,环部分(例如环丙基)被1-3个卤素(优选1-2个卤素)

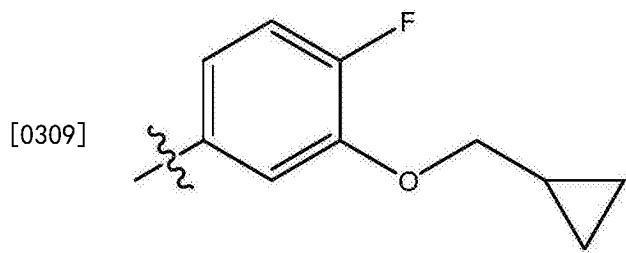
素)进一步取代。在一些实施方式中,环部分(例如环丙基)被1-2个卤素进一步取代。在一些实施方式中,氧原子和环部分(例如环丙基)之间的亚甲基被1-2个C₁-C₆烷基(优选甲基、乙基或丙基)取代。在一些实施方式中,该亚甲基被甲基取代。在一些实施方式中,该亚甲基被乙基取代。在一些实施方式中,该亚甲基被丙基取代。在一些实施方式中,R⁷⁰是任选取代的C₁-C₁₀烷基。

[0305] 在一些实施方式中,烷氧基被进一步任选地取代,其中1-5个氢原子被任选地取代。在一些实施方式中,取代基包括但不限于被1-3个卤素(例如氟)任选取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方式中,取代基包括但不限于被C₁-C₆烷氧基任选取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方式中,取代基包括但不限于取代的C₁-C₆烷氧基。在一些实施方式中,取代基包括但不限于卤素。在一些实施方式中,取代基包括氟。

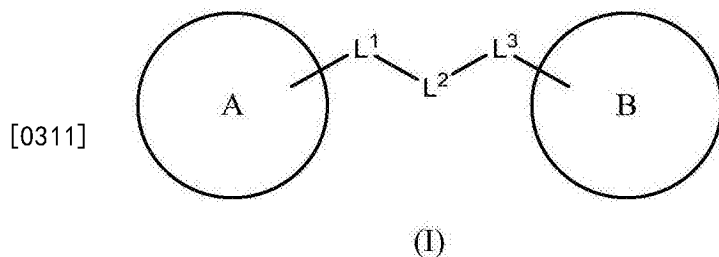
[0306] 在一些实施方式中,环部分(例如环丙基)被1-3个卤素任选地取代。在一些实施方式中,环部分(例如环丙基)被1-2个卤素任选地取代。

[0307] 在一些实施方式中,氧原子和环部分(例如环丙基)之间的亚甲基被1-2个C₁-C₆烷基任选地取代。在一些实施方式中,该亚甲基被甲基取代。在一些实施方式中,该亚甲基被乙基取代。在一些实施方式中,该亚甲基被丙基取代。

[0308] 在一些实施方式中,B是:

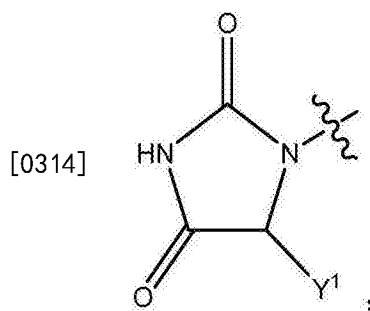


[0310] 在一些实施方式中,本文提供式(I)的化合物:



[0312] 或其互变异构体、或其每一个的药学上可接受的盐、或以下每一个的药学上可接受的溶剂化物,其中:

[0313] A是:



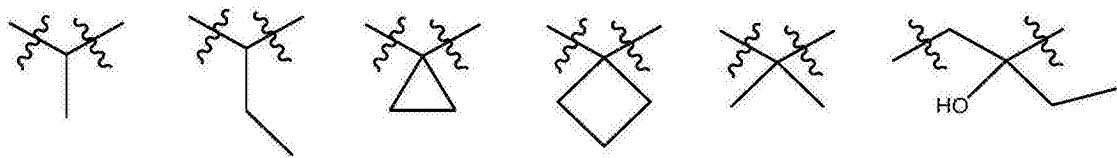
[0315] Y¹是H或C₁-C₃烷基;

[0316] L^1 是任选取代的 C_3 - C_{10} 亚烷基,其中至少两个孪生氢被环丙烷或环丁烷任选地取代;任选取代的 C_3 - C_{10} 亚烯基、任选取代的 C_3 - C_{10} 杂亚烷基、任选取代的 C_3 - C_{10} 杂亚烯基、或- L^{11} - L^{12} - L^{13} -;其中连接至A并且 L^{11} 是O、S、NR、 C_1 - C_2 亚烷基、 C_2 亚烯基、 C_2 杂亚烷基、 C_3 杂亚烯基, L^{12} 是亚芳基或杂亚芳基, L^{13} 是键或任选取代的 C_1 - C_5 亚烷基;并且R是H或 C_1 - C_3 烷基;

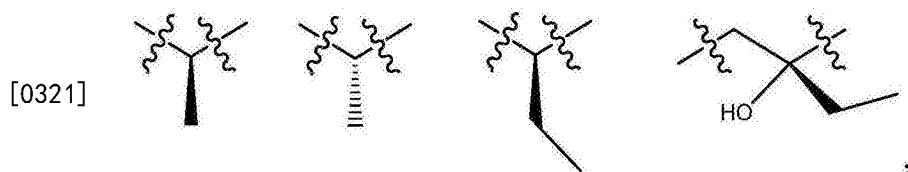
[0317] L^2 是-S(O)₂NH-,其中硫连接至 L^1 ,或是-NHS(O)₂-,其中氮连接至 L^1 ;

[0318] L^3 是键或任选取代的 C_1 - C_6 亚烷基,优选为

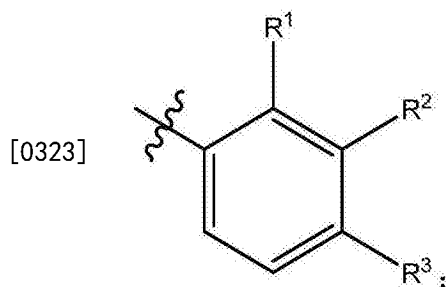
[0319]



[0320] 更优选为:



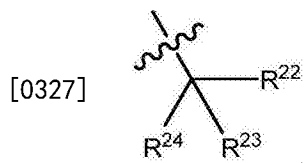
[0322] B是:



[0324] 每个 R^1 - R^3 独立地为H、F、Cl、 C_1 - C_3 烷基或-OR²⁰;

[0325] R^{20} 是CH₂- R^{21} ;任选地被2或3个氟原子取代的甲基; C_3 - C_6 环烷基;或 C_1 - C_6 烷基;

[0326] R^{21} 是任选取代的 C_3 - C_6 环烷基;任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基;任选取代的5-15元杂芳基;任选取代的4-15元杂环基; C_1 - C_{10} 烷基,优选被一个或多个羟基或氟任选取代的支链 C_3 - C_{10} 烷基(更优选异丙基或叔丁基); C_3 - C_6 环烷基,优选为环丙基、环丁基或环苯基;或

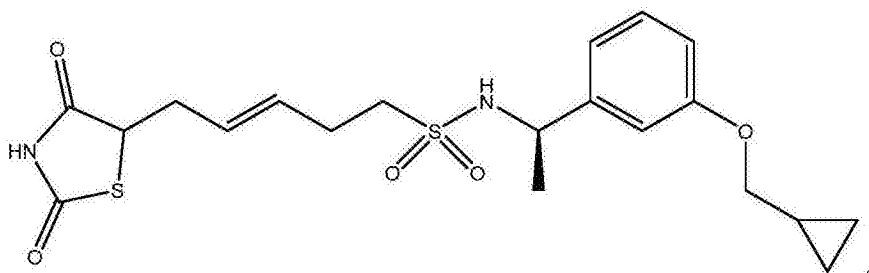


[0328] 其中 R^{22} - R^{24} 每个独立地为任选取代的 C_1 - C_3 烷基或羟基,或

[0329] R^{22} - R^{24} 中的两个与它们所连接的碳原子一起形成3-7元环。

[0330] 在一些实施方式中,式(I)的化合物不是

[0331]



[0332] 本公开还提供了本文公开的化合物的互变异构体或其药学上可接受的盐。

[0333] 本公开还提供了如本文所述的化合物的立体化学纯对映体、其互变异构体、非对映异构体或其药学上可接受的盐。纯化和鉴定纯对映体的方法是本领域已知的并且在本文中描述。

[0334] 另一方面，本文提供了包含一种或多种上述化合物和载体的组合物。在一个实施方式中，组合物是药物组合物，因此还包含至少一种药学上可接受的载体或药学上可接受的赋形剂。组合物被配制用于各种递送模式，例如全身（口服）或局部递送。

[0335] 另一方面，本公开内容提供了包含一种或多种本文提供的化合物和针对dUTPase的化学疗法和载体（如药学上可接受的载体）的组合物。化合物和化学疗法可以具有不同的量，并且在一方面，当联合使用时，每种有效量都提供如本文所述的治疗益处。组合物被配制用于各种递送模式，例如全身（口服）或局部递送。

[0336] 一方面，本文提供了包含本文提供的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂或载体的组合物。

[0337] 另一方面，本文提供了用于抑制脱氧尿苷三磷酸酶（dUTPase）的方法，包括使dUTPase与治疗有效量的本文提供的化合物或组合物接触。另一方面，所述方法进一步包括将所述dUTPase单独或与本文提供的化合物组合一起与dUTPase-定向化学疗法接触。接触可以在体外、体内、同时（simultaneous）或同时（concurrent）进行。另一方面，在如本文所述的化合物或组合物之前接触针对dUTPase的化疗。另一方面，在化合物或组合物之后接触针对dUTPase的化疗。在又一方面，化合物或组合物和针对dUTPase的化学疗法通过几轮治疗依次施用。接触可以同时（simultaneous）或同时（concurrent）和/或体外（无细胞）、离体或体内进行。在进一步的方面中，将本公开的化合物或组合物给予通过确定患者具有过度表达dUTPase的肿瘤或肿块而被鉴定或选择用于治疗的患者。识别此类患者的方法在本领域中是已知的并且在此引入。施用于诸如人类患者的对象时的方法可以是第一线、第二线、第三线、第四线或进一步的治疗。

[0338] 本文还提供了用于逆转针对dUTPase的化学疗法的耐药性的方法，其包括将过度表达dUTPase的细胞与治疗有效量的本文提供的化合物或组合物单独接触或与针对dUTPase的化学疗法一起接触。在一个方面，首先通过如美国专利号5,962,246公开的筛选将细胞鉴定为过表达dUTPase。另一方面，该方法进一步包括随后使表达dUTPase的细胞与针对dUTPase的化学疗法接触。该方法可以作为第二线、第三线、第四线或进一步的疗法施用。

[0339] 本文还提供了用于增强针对dUTPase的化疗的功效的方法，其包括使细胞（例如在一个方面，过表达dUTPase的细胞）与治疗有效量的本文提供的化合物或组合物接触。另一方面，该方法进一步包括使细胞与针对dUTPase的化学疗法接触。接触可以同时

(simultaneous)或同时(concurrent)和/或体外(无细胞)、离体或体内进行。另一方面,在如本文所述的化合物或组合物之前接触针对dUTPase的化学疗法,反之亦然。施用于诸如人类患者的对象时的方法可以是第一线、第二线、第三线、第四线或进一步的治疗。

[0340] 在另一方面,本文提供了治疗与dUTPase途径相关的疾病(例如癌症、病毒感染、细菌感染或自身免疫病症)的方法,其包括向需要这种治疗的患者施用治疗有效量的本文提供的化合物或本文提供的组合物并施用适于治疗疾病的药剂,由此治疗该疾病。本发明化合物和适用于该疾病的药剂(例如dUTPase抑制剂)的施用可以同时或同时和/或体外(无细胞)、离体或体内施用。另一方面,适合于治疗疾病的药剂在施用本文所述的化合物或组合物之前施用,反之亦然。在一个方面中,通过筛选从患者分离的细胞或组织样品中过度表达dUTPase来选择用于治疗的患者。然后在筛选后并且已经选择患者进行治疗后,向该患者施用治疗。

[0341] 另一方面,本文提供了抑制癌细胞生长的方法,其包括使细胞与治疗有效量的本文公开的化合物或组合物和有效量的针对dUTPase的治疗剂接触,从而抑制癌细胞的生长。

[0342] 另一方面,本文提供了包含本文提供的化合物或本文提供的组合物的试剂盒。试剂盒可以进一步包含一种或多种dUTPase抑制剂(例如抗肿瘤剂)和用于施用该试剂的说明书。试剂盒中进一步提供了用于筛选dUTPase表达的试剂和说明书。

[0343] 在上述每个实施方式中,针对dUTPase的化疗的非限制性实例包括TS抑制剂,例如5-FU或含5-FU的疗法,例如基于5-FU及其化学等同物的辅助疗法。

[0344] 一方面,本文提供一种或多种抑制dUTPase或增强针对dUTPase的疗法功效的方法,包括使dUTPase与治疗有效量的本文提供的化合物或组合物接触。

[0345] 在一个方面,本文提供了逆转针对dUTPase的疗法的耐药性的方法,所述方法包括使dUTPase与治疗有效量的本文提供的化合物或组合物接触。

[0346] 在一个方面,本文提供了治疗其治疗受到dUTPase的表达或过表达阻碍的疾病的方法,包括向需要这种治疗的患者施用治疗有效量的本文提供的化合物或组合物。

[0347] 一方面,本文提供了抑制癌细胞生长的方法,其包括使细胞与治疗有效量的本文提供的化合物或组合物和治疗有效量的针对dUTPase的治疗剂接触,从而抑制癌细胞的生长。

[0348] 在一些实施方式中,癌细胞选自结肠癌细胞、结直肠癌细胞、胃癌细胞、头颈癌细胞、乳腺癌细胞、肺癌细胞或血细胞。

[0349] 在一个方面,本文提供了治疗患者的疾病的方法,所述患者的治疗受到dUTPase的表达或过表达阻碍,所述方法包括:a)筛选来自患者的细胞或组织样品;b)确定样品中dUTPase的表达水平;和c)向其样品显示出过量表达dUTPase的患者施用治疗有效量的本文提供的化合物或组合物。

[0350] 在一些实施方式中,该疾病是癌症。在一些实施方式中,癌症选自结肠癌、结直肠癌、胃癌(gastric cancer)、食管癌、头颈癌、乳腺癌、肺癌、胃癌(stomach cancer)、肝癌、胆囊癌或胰腺癌、或白血病。

[0351] 一方面,本文提供了包含本文提供的化合物或组合物的试剂盒以及用于如本文所述的诊断或治疗方法的说明书。

[0352] 发明详述

[0353] 定义

[0354] 在整个公开中,各种出版物、专利和公开的专利说明书通过标识引用来参考。这些出版物、专利和公开的专利说明书的公开内容通过引用整体并入本公开内容,以更全面地描述本发明所属领域的状态。

[0355] 除非另有说明,否则本技术的实践将采用在本领域技术范围内的有机化学、药理学、免疫学、分子生物学、微生物学、细胞生物学和重组DNA的常规技术。参见,例如, Sambrook, Fritsch and Maniatis, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2nd edition (1989); *Current Protocols In Molecular Biology* (F.M. Ausubel, et al. eds., (1987)); the series *Methods in Enzymology* (Academic Press, Inc.): *PCR 2: A Practical Approach* (M.J. MacPherson, B.D. Hames and G.R. Taylor eds. (1995)), Harlow and Lane, eds. (1988) *Antibodies, a Laboratory Manual*, and *Animal Cell Culture* (R.I. Freshney, ed. (1987))。

[0356] 如说明书和权利要求中所使用的,除非上下文另有明确说明,否则单数形式“一”,“一个”和“该”包括复数形式。例如,术语“一个细胞”包括多个细胞,包括其混合物。

[0357] 如本文所用,术语“包含”旨在表示化合物、组合物和方法包括所列举的要素,但不排除其他。当用于定义化合物、组合物和方法时,“基本上由.....组成”应意指排除对组合有任何重要意义的其他元素。因此,基本上由本文所定义的元素组成的组合物不排除痕量污染物,例如来自分离和纯化方法的污染物以及药学上可接受的载体、防腐剂等。因此,基本上由本文所定义的元素组成的组合物不排除痕量污染物,例如来自分离和纯化方法的污染物以及药学上可接受的载体、防腐剂等。“由.....组成”意味着排除超过微量元素的成分。由这些转换术语中的每一个所定义的实施例都在本技术的范围内

[0358] 所有数字名称(例如pH、温度、时间、浓度和分子量(包括范围))都是近似值,其以(1%、5%或10%的增量变化(+))或(-)。应该理解,虽然并不总是明确地指出,所有的数字名称之前都有术语“约”。尽管并非总是明确指出,但应理解的是,本文描述的试剂仅仅是示例性的,并且这样的等价物在本领域中是已知的。

[0359] “烷基”是指具有1至10个碳原子(优选1至6个碳原子)的单价饱和脂族烃基。作为实例,该术语包括直链和支链烃基,例如甲基(CH₃-)、乙基(CH₃CH₂-)、正丙基(CH₃CH₂CH₂-)、异丙基((CH₃)₂CH-)、正丁基(CH₃CH₂CH₂CH₂-)、异丁基((CH₃CH₂CH₂CH₂-)、仲丁基((CH₃)CH₂CH₂CH-)、叔丁基((CH₃)₃C-)、正戊基(CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-)和新戊基((CH₃)₃CCH₂-)。

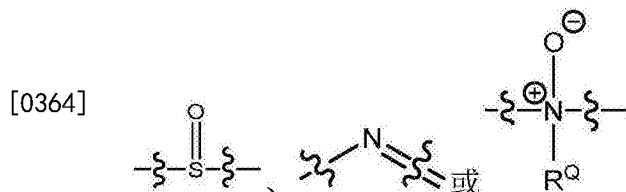
[0360] “烯基”是指具有2至10个碳原子(优选2至6个碳原子或优选2至4个碳原子)并且具有至少1个(优选1至2个)乙烯基(>C=C<)不饱和位点的单价直链或支链烃基。这些基团例如是乙烯基、烯丙基和丁-3-烯-1-基。该术语包括顺式和反式异构体或这些异构体的混合物。

[0361] “炔基”是指具有2至10个碳原子(优选2至6个碳原子或优选2至3个碳原子)并且具有至少1个(优选1至2个)炔基(C≡C)不饱和位点的直链或支链一价烃基。这种炔基的实例包括乙炔基(-C≡CH)和炔丙基(-CH₂C≡CH)。

[0362] “取代的烷基”是指具有1至5个(优选1至3个,或更优选1至2个)选自以下基团的取代基的烷基:烷氧基、取代的烷氧基、酰基、酰基氨基、酰氧基、氨基、取代的氨基、氨基羰基、氨基硫代羰基、氨基羰基氨基、氨基硫代羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰氧

基、氨基磺酰基氨基、脒基、芳基、取代芳基、芳氧基、取代芳氧基、芳硫基、取代芳硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)氨基、(羧基酯)氧基、氰基、环烷基、取代的环烷基、环烷基氧基、取代的环烷基氧基、环烷基硫基、取代的环烷基硫基、环烯基、取代的环烯基、环烯基氧基、取代的环烯基氧基、环烯基硫基、取代的环烯基硫基、胍基、取代的胍基、卤素、羟基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳氧基、取代的杂芳氧基、杂芳硫基、取代的杂芳硫基、杂环基、取代的杂环基、杂环氧基、取代的杂环氧基、杂环硫基、取代的杂环硫基、硝基、 SO_3H 、取代的磺酰基、取代的磺酰氧基、硫代酰基、硫醇、烷硫基和取代的烷硫基,其中所述取代基如本文所定义。

[0363] “杂烷基”是指其中一个或多个碳被取代的烷基,取代基为 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 SO_2 、如本文提供的含P部分、 $-\text{NR}^Q-$ 、

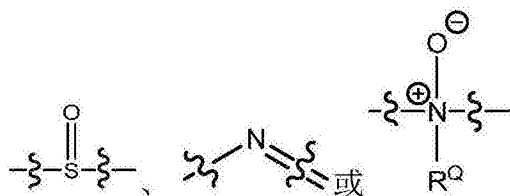


[0365] 部分,其中 R^Q 是H或 C_1-C_6 烷基。取代的杂烷基是指具有1-5个(优选1-3个、更优选1-2个)取代基的杂烷基,所述取代基选自烷氧基、取代的烷氧基、酰基、酰基氨基、酰氧基、氨基、取代的氨基、氨基羰基、氨基硫代羰基、氨基羰基氨基、氨基硫代羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰氧基、氨基磺酰基氨基、脒基、芳基、取代芳基、芳氧基、取代芳氧基、芳硫基、取代芳硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)氨基、(羧基酯)氧基、氰基、环烷基、取代的环烷基、环烷基氧基、取代的环烷基氧基、环烷基硫基、取代的环烷基硫基、环烯基、取代的环烯基、环烯基氧基、取代的环烯基氧基、环烯基硫基、取代的环烯基硫基、胍基、取代的胍基、卤素、羟基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳氧基、取代的杂芳氧基、杂芳硫基、取代的杂芳硫基、杂环基、取代的杂环基、杂环氧基、取代的杂环氧基、杂环硫基、取代的杂环硫基、硝基、 SO_3H 、取代的磺酰基、取代的磺酰氧基、硫代酰基、硫醇、烷硫基和取代的烷硫基,其中所述取代基如本文所定义。

[0366] “取代的烯基”是指具有1-3个取代基(优选1-2个取代基)的烯基,取代基选自烷氧基、取代的烷氧基、酰基、酰基氨基、酰氧基、氨基、取代的氨基、氨基羰基、氨基硫代羰基、氨基羰基氨基、氨基硫代羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰氧基、氨基磺酰基氨基、脒基、芳基、取代芳基、芳氧基、取代芳氧基、芳硫基、取代芳硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)氨基、(羧基酯)氧基、氰基、环烷基、取代的环烷基、环烷基氧基、取代的环烷基氧基、环烷基硫基、取代的环烷基硫基、环烯基、取代的环烯基、环烯基氧基、取代的环烯基氧基、环烯基硫基、取代的环烯基硫基、胍基、取代的胍基、卤素、羟基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳氧基、取代的杂芳氧基、杂芳硫基、取代的杂芳硫基、杂环基、取代的杂环基、杂环氧基、取代的杂环氧基、杂环硫基、取代的杂环硫基、硝基、 SO_3H 、取代的磺酰基、取代的磺酰氧基、硫代酰基、硫醇、烷硫基和取代的烷硫基,其中所述取代基如本文所定义,条件是任何羟基或硫基取代基不连接至乙烯基(不饱和)碳原子。

[0367] “杂烯基”是指一个或多个碳被取代的烯基,取代基为 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 SO_2 、如本文提供的含P部分、 $-\text{NR}^Q-$ 、

[0368]

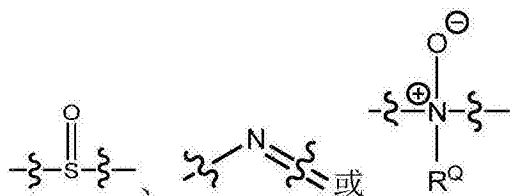


[0369] 部分,其中 R^Q 是H或 C_1-C_6 烷基。取代的杂烯基是指具有1-5个(优选1-3个、更优选1-2个)取代基的杂烯基,所述取代基选自烷氧基、取代的烷氧基、酰基、酰基氨基、酰氧基、氨基、取代的氨基、氨基羰基、氨基硫代羰基、氨基羰基氨基、氨基硫代羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰氧基、氨基磺酰基氨基、脒基、芳基、取代芳基、芳氧基、取代芳氧基、芳硫基、取代芳硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)氨基、(羧基酯)氧基、氰基、环烷基、取代的环烷基、环烷基氧基、取代的环烷基氧基、环烷基硫基、取代的环烷基硫基、环烯基、取代的环烯基、环烯基氧基、取代的环烯基氧基、环烯基硫基、取代的环烯基硫基、胍基、取代的胍基、卤素、羟基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳氧基、取代的杂芳氧基、杂芳硫基、取代的杂芳硫基,杂环基、取代的杂环基、杂环氧基、取代的杂环氧基、杂环硫基、取代的杂环硫基、硝基、 SO_3H 、取代的磺酰基、取代的磺酰氧基、硫代酰基、硫醇、烷硫基和取代的烷硫基,其中所述取代基如本文所定义。

[0370] “取代的炔基”是指具有1至3个取代基(优选1至2个取代基)的炔基,取代基选自烷氧基、取代的烷氧基、酰基、酰基氨基、酰氧基、氨基、取代的氨基、氨基羰基、氨基硫代羰基、氨基羰基氨基、氨基硫代羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰氧基、氨基磺酰基氨基、脒基、芳基、取代芳基、芳氧基、取代芳氧基、芳硫基、取代芳硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)氨基、(羧基酯)氧基、氰基、环烷基、取代的环烷基、环烷基氧基、取代的环烷基氧基、环烷基硫基、取代的环烷基硫基、环烯基、取代的环烯基、环烯基氧基、取代的环烯基氧基、环烯基硫基、取代的环烯基硫基、胍基、取代的胍基、卤素、羟基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳氧基、取代的杂芳氧基、杂芳硫基、取代的杂芳硫基,杂环基、取代的杂环基、杂环氧基、取代的杂环氧基、杂环硫基、取代的杂环硫基、硝基、 SO_3H 、取代的磺酰基、取代的磺酰氧基、硫代酰基、硫醇、烷硫基和取代的烷硫基,其中所述取代基如本文所定义,条件是什么羟基或硫基取代基不连接至炔属碳原子。

[0371] “杂炔基”是指一个或多个碳被取代的炔基,取代基为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 SO_2 、如本文提供的含P部分、 $-NR^Q-$ 、

[0372]



[0373] 部分,其中 R^Q 是H或 C_1-C_6 烷基。取代的杂炔基是指具有1-5个(优选1-3个、更优选1-2个)取代基的杂炔基,所述取代基选自烷氧基、取代的烷氧基、酰基、酰基氨基、酰氧基、氨基、取代的氨基、氨基羰基、氨基硫代羰基、氨基羰基氨基、氨基硫代羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰氧基、氨基磺酰基氨基、脒基、芳基、取代芳基、芳氧基、取代芳氧基、芳硫基、取代芳硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)氨基、(羧基酯)氧基、氰基、环烷基、取代的环烷基、环烷基氧基、取代的环烷基氧基、环烷基硫基、取代的环烷基硫基、环烯基、取代的

环烯基、环烯基氧基、取代的环烯基氧基、环烯基硫基、取代的环烯基硫基、胍基、取代的胍基、卤素、羟基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳氧基、取代的杂芳氧基、杂芳硫基、取代的杂芳硫基、杂环基、取代的杂环基、杂环氧基、取代的杂环氧基、杂环硫基、取代的杂环硫基、硝基、SO₃H、取代的磺酰基、取代的磺酰氧基、硫代酰基、硫醇、烷硫基和取代的烷硫基,其中所述取代基如本文所定义。

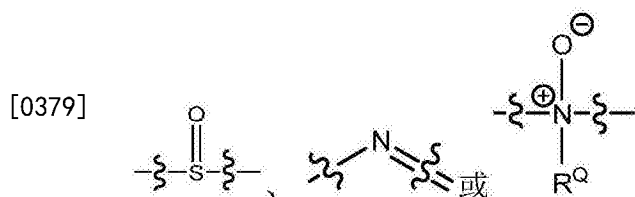
[0374] “亚烷基”是指具有1至10个碳原子(优选具有1至6个,更优选1至3个碳原子)的直链或支链的二价饱和脂肪族烃基。该术语的实例例如是以下基团:亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂CH₂-)、正亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、异亚丙基(-CH₂CH(CH₃)-或-CH(CH₃)CH₂-)、亚丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)、异亚丁基(-CH₂CH(CH₃)CH₂-)、异仲丁基(-CH₂CH₂(CH₃)CH-)等。类似地,“亚烯基”和“亚炔基”是指分别含有1或2个碳碳双键或碳碳三键的亚烷基部分。

[0375] “取代的亚烷基”是指1至3个氢被取代基取代的亚烷基,取代基选自烷基、烷氧基、取代的烷氧基、酰基、酰基氨基、酰氧基、氨基、取代的氨基、氨基酰基、芳基、取代芳基、芳氧基、取代芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、羧基酯、环烷基、取代的环烷基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基、取代的杂环基以及氧基,其中所述取代基如本文所定义。在一些实施方式中,亚烷基具有1至2个上述基团,或其1至3个碳原子被-O-、-S-或-NR^Q-部分取代,其中R^Q是H或C₁-C₆烷基。要注意的是,当亚烷基被氧基取代时,连接至亚烷基的相同碳的2个氢被“=O”取代。“取代的亚烯基”以及“取代的亚炔基”是指被如上关于取代的亚烷基所描述的取代基取代的亚烯基部分和亚炔基部分。

[0376] “亚炔基”是指具有2至10个碳原子(优选2至6个碳原子或优选2至3个碳原子)并具有至少1个(优选至少1至2个)炔属不饱和位点(-C≡C-)的直链或支链二价烃基。这样的亚炔基的例子包括-C≡C-和-CH₂C≡C-。

[0377] “取代的亚炔基”是指具有1至3个取代基(优选1至2个取代基)的亚炔基,取代基选自烷氧基、取代的烷氧基、酰基、酰基氨基、酰氧基、氨基、取代的氨基、氨基羰基、氨基硫代羰基、氨基羰基氨基、氨基硫代羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰氧基、氨基磺酰基氨基、脒基、芳基、取代芳基、芳氧基、取代芳氧基、芳硫基、取代芳硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)氨基、(羧基酯)氧基、氰基、环烷基、取代的环烷基、环烷基氧基、取代的环烷基氧基、环烷基硫基、取代的环烷基硫基、环烯基、取代的环烯基、环烯基氧基、取代的环烯基氧基、环烯基硫基、取代的环烯基硫基、胍基、取代的胍基、卤素、羟基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳氧基、取代的杂芳氧基、杂芳硫基、取代的杂芳硫基,杂环基、取代的杂环基、杂环氧基、取代的杂环氧基、杂环硫基、取代的杂环硫基、硝基、SO₃H、取代的磺酰基、取代的磺酰氧基、硫代酰基、硫醇、烷硫基和取代的烷硫基,其中所述取代基如本文所定义,条件是任何羟基或硫基取代基不连接至炔属碳原子。

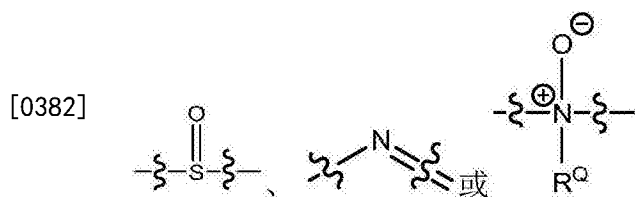
[0378] “杂亚烷基”是指其中一个或多个碳被取代的亚烷基,取代基为-O-、-S-、SO₂、如本文提供的含P部分、-NR^Q-、



[0380] 部分,其中R^Q是H或C₁-C₆烷基。“取代的杂亚烷基”是指具有1至3个取代基(优选1至

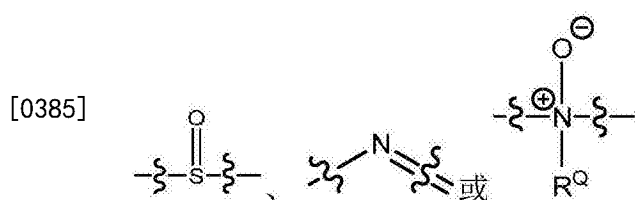
2个取代基)的杂亚烷基,取代基选自关于取代的亚烷基所公开的取代基。

[0381] “杂亚烯基”是指其中一个或多个碳被取代的亚烯基,取代基为-O-、-S-、SO₂、如本文提供的含P部分、-NR^Q-、



[0383] 部分,其中R^Q是H或C₁-C₆烷基。“取代的杂亚烯基”是指具有1至3个取代基(优选1至2个取代基)的杂亚烯基,取代基选自关于取代的亚烯基所公开的取代基。

[0384] “杂亚炔基”是指其中一个或多个碳被取代的亚炔基,取代基为-O-、-S-、SO₂、如本文提供的含P部分、-NR^Q-、



[0386] 部分,其中R^Q是H或C₁-C₆烷基。“取代的杂亚炔基”是指具有1至3个取代基(优选1至2个取代基)的杂亚炔基,取代基选自关于取代的亚炔基所公开的取代基。

[0387] “烷氧基”是指-O-烷基基团,其中烷基如本文所定义。烷氧基的例子包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基和正戊氧基。

[0388] “取代的烷氧基”是指-O- (取代的烷基) 基团,其中取代的烷基如本文所定义。

[0389] “酰基”是指如下基团: H-C(O)-、烷基-C(O)-、取代的烷基-C(O)-、烯基-C(O)-、取代的烯基-C(O)-、炔基-C(O)-、取代的炔基-C(O)-、环烷基-C(O)-、取代的环烷基-C(O)-、环烯基-C(O)-、取代的环烯基-C(O)-、芳基-C(O)-、取代的芳基-C(O)-、杂芳基-C(O)-、取代的杂芳基-C(O)-、杂环基-C(O)-和取代的杂环基-C(O)-,其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所定义。酰基包括“乙酰基”CH₃C(O)-。

[0390] “酰基氨基”是指基团-NR⁴⁷C(O)烷基、-NR⁴⁷C(O)取代的烷基、-NR⁴⁷C(O)环烷基、-NR⁴⁷C(O)取代的环烷基、-NR⁴⁷C(O)环烯基、-NR⁴⁷C(O)取代的环烯基、-NR⁴⁷C(O)烯基、-NR⁴⁷C(O)取代的烯基、-NR⁴⁷C(O)炔基、-NR⁴⁷C(O)取代的炔基、-NR⁴⁷C(O)芳基、-NR⁴⁷C(O)取代的芳基、-NR⁴⁷C(O)杂芳基、-NR⁴⁷C(O)取代的杂芳基、-NR⁴⁷C(O)杂环基和-NR⁴⁷C(O)取代的杂环基,其中R⁴⁷是氢或烷基,其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所定义。

[0391] “酰基氧基”是指基团烷基-C(O)O-、取代的烷基-C(O)O-、烯基-C(O)O-、取代的烯基-C(O)O-、炔基-C(O)O-、取代的炔基-C(O)O-、芳基-C(O)O-、取代的芳基-C(O)O-、环烷基-C(O)O-、取代的环烷基、环烯基-C(O)O-、取代的环烯基-C(O)O-、杂芳基-C(O)O-、取代的杂芳基-C(O)O-、杂环基-C(O)O-和取代的杂环基-C(O)O-,其中烷基、取代的烷基、烯基、取代

的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所定义。

[0392] 用于诊断或治疗的动物、对象或患者是指诸如哺乳动物或人类、绵羊、牛、猫科动物、犬科动物、马科动物、猿猴等动物。例如诊断或治疗的非人类动物包括例如猿猴、鼠科动物(例如大鼠、小鼠)、犬科动物、兔科动物、家畜、运动动物和宠物。

[0393] “氨基”是指 -NH_2 基团。

[0394] “取代的氨基”是指基团 $\text{-NR}^{48}\text{R}^{49}$, 其中 R^{48} 和 R^{49} 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基、取代的杂环基、 -SO_2 -烷基、 -SO_2 -取代的氨基、 -SO_2 -烯基、 -SO_2 -取代的烯基、 -SO_2 -环烷基、 -SO_2 -取代的环烷基、 -SO_2 -环烯基、取代的环烯基、 -SO_2 -芳基、 -SO_2 -取代的芳基、 -SO_2 -杂芳基、 -SO_2 -取代的杂芳基、 -SO_2 -杂环基和 -SO_2 -取代的杂环基, 并且其中 R^{48} 和 R^{49} 任选地与所结合的氮连接在一起形成杂环基或取代的杂环基, 条件是 R^{48} 和 R^{49} 都不是氢, 并且其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所定义。当 R^{48} 是氢且 R^{49} 是烷基时, 该取代的氨基有时在本文成为烷基氨基。当 R^{48} 和 R^{49} 都是烷基时, 该取代的氨基在本文有时称为二烷基氨基。当提及单取代氨基时, 其意是指 R^{48} 或 R^{49} 是氢, 但不都是氢。当提及双取代氨基时, 意指 R^{48} 和 R^{49} 都不是氢。

[0395] “氨基羰基”是指基团 $\text{-C(O)NR}^{50}\text{R}^{51}$, 其中 R^{50} 和 R^{51} 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基, 其中 R^{50} 和 R^{51} 任选地与所结合的氮连接在一起形成杂环基或取代的杂环基, 并且其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所定义。

[0396] “氨基硫代羰基”是指基团 $\text{-C(S)NR}^{50}\text{R}^{51}$, 其中 R^{50} 和 R^{51} 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基, 其中 R^{50} 和 R^{51} 任选地与所结合的氮连接在一起形成杂环基或取代的杂环基, 并且其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所定义。

[0397] “氨基羰基氨基”是指基团 $\text{-NR}^{47}\text{C(O)NR}^{50}\text{R}^{51}$, 其中 R^{47} 是氢或烷基, 并且 R^{50} 和 R^{51} 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基, 其中 R^{50} 和 R^{51} 任选地与所结合的氮连接在一起形成杂环基或取代的杂环基, 并且其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所定义。

[0398] “烷基硫代羰基氨基”是指基团 $\text{-NR}^{47}\text{C(S)NR}^{50}\text{R}^{51}$, 其中 R^{47} 是氢或烷基, 并且 R^{50} 和 R^{51} 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂

环基,其中 R^{50} 和 R^{51} 任选地与所结合的氮连接在一起形成杂环基或取代的杂环基,并且其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所定义。

[0399] “氨基羰基氧基”是指基团 $-O-C(=O)NR^{50}R^{51}$,其中 R^{50} 和 R^{51} 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基,其中 R^{50} 和 R^{51} 任选地与所结合的氮连接在一起形成杂环基或取代的杂环基,并且其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所定义。

[0400] “氨基磺酰基”是指基团 $-SO_2NR^{50}R^{51}$,其中 R^{50} 和 R^{51} 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基,其中 R^{50} 和 R^{51} 任选地与所结合的氮连接在一起形成杂环基或取代的杂环基,并且其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所定义。

[0401] “氨基磺酰氧基”是指基团 $-O-SO_2NR^{50}R^{51}$,其中 R^{50} 和 R^{51} 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基,其中 R^{50} 和 R^{51} 任选地与所结合的氮连接在一起形成杂环基或取代的杂环基,并且其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所定义。

[0402] “氨基磺酰基氨基”是指基团 $-NR^{47}SO_2NR^{50}R^{51}$,其中 R^{47} 是氢或烷基,并且 R^{50} 和 R^{51} 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基,其中 R^{50} 和 R^{51} 任选地与所结合的氮连接在一起形成杂环基或取代的杂环基,并且其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所定义。

[0403] “脒基”是指基团 $-C(=NR^{52})NR^{50}R^{51}$,其中 R^{50} 、 R^{51} 和 R^{52} 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基,其中 R^{50} 和 R^{51} 任选地与所结合的氮连接在一起形成杂环基或取代的杂环基,并且其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所定义。

[0404] “芳基”或“Ar”是指具有6至14个碳原子和单环(如苯基)或多个稠环(如萘基或蒽基)的单价芳族碳环基团,其中稠环可为或不为芳族(如2-苯并恶唑啉酮、2H-1,4-苯并恶嗪-3(4H)-酮-7-基),条件是连接点位于芳族碳原子。优选的芳基包括苯基和萘基。

[0405] “取代的芳基”是指具有1至5个(优选1至3个,或更优选1至2个)取代基的芳基,取

代基选自烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的烯基、烷氧基、取代的烷氧基、酰基、酰基氨基、酰基氧基、氨基、取代的氨基、氨基羰基、氨基硫代羰基、氨基羰基氨基、氨基硫代羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰氧基、氨基磺酰基氨基、脒基、芳基、取代芳基、芳氧基、取代芳氧基、芳硫基、取代芳硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)氨基、(羧基酯)氧基、氰基、环烷基、取代的环烷基、环烷基氧基、取代的环烷基氧基、环烷基硫基、取代的环烷基硫基、环烯基、取代的环烯基、环烯基氧基、取代的环烯基氧基、环烯基硫基、取代的环烯基硫基、胍基、取代的胍基、卤素、羟基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳氧基、取代的杂芳氧基、杂芳硫基、取代的杂芳硫基、杂环基、取代的杂环基、杂环氧基、取代的杂环氧基、杂环硫基、取代的杂环硫基、硝基、SO₃H、取代的磺酰基、取代的磺酰氧基、硫代酰基、硫醇、烷硫基和取代的烷硫基,其中所述取代基如本文所定义。

[0406] “亚芳基”是指具有单环或多个稠环的6至14个碳原子的二价芳族碳环基团。“取代的亚芳基”是指具有1至5个(优选1至3个,或更优选1至2个)取代基的亚芳基,取代基如关于芳基所定义的。

[0407] “杂亚芳基”是指具有1至10个碳原子以及在环内的1至4个杂原子的二价芳族,杂原子选自氧、氮和硫。“取代的杂亚芳基”是指被1至5个(优选1至3个,或更优选1至2个)取代基取代的杂亚芳基,取代基选自如以上关于取代芳基所定义的不同取代基。

[0408] “芳基氧基”是指基团-O-芳基,其中芳基如本文所定义,其包括例如苯氧基和萘氧基。

[0409] “取代的芳基氧基”是指基团-O-(取代的芳基),其中取代的芳基如本文所定义。

[0410] “芳基硫基”是指基团-S-芳基,其中芳基如本文所定义。

[0411] “取代的芳基硫基”是指基团-S-(取代的硫基),其中取代的芳基如本文所定义。

[0412] “羰基”是指二价基团-C(O)-,其等同于-C(=O)-。

[0413] “羧基”是指-COOH或其盐。

[0414] “羧基酯”是指基团-C(O)(O)-烷基、-C(O)(O)-取代的烷基、-C(O)(O)-烯基、-C(O)(O)-取代的烯基、-C(O)(O)-炔基、-C(O)(O)-取代的炔基、-C(O)(O)-芳基、-C(O)(O)-取代的芳基、-C(O)(O)-环烷基、-C(O)(O)-取代的环烷基、-C(O)(O)-环烯基、-C(O)(O)-取代的环烯基、-C(O)(O)-杂芳基、-C(O)(O)-取代的杂芳基、-C(O)(O)-杂环基和-C(O)(O)-取代的杂环基,其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所定义。

[0415] “(羧基酯)氨基”是指基团-NR⁴⁷C(O)(O)-氨基、-NR⁴⁷C(O)(O)-取代的氨基、-NR⁴⁷C(O)(O)-烯基、-NR⁴⁷C(O)(O)-取代的烯基、-NR⁴⁷C(O)(O)-炔基、-NR⁴⁷C(O)(O)-取代的炔基、-NR⁴⁷C(O)(O)-芳基、-NR⁴⁷C(O)(O)-取代的芳基、-NR⁴⁷C(O)(O)-环烷基、-NR⁴⁷C(O)(O)-取代的环烷基、-NR⁴⁷C(O)(O)-环烯基、-NR⁴⁷C(O)(O)-取代的环烯基、-NR⁴⁷C(O)(O)-杂芳基、-NR⁴⁷C(O)(O)-取代的杂芳基、-NR⁴⁷C(O)(O)-杂环基和-NR⁴⁷C(O)(O)-取代的杂环基,其中R⁴⁷是烷基或氢,并且其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所定义。

[0416] “(羧基酯)氧基”是指基团-O-C(O)O-烷基、-O-C(O)O-取代的烷基、-O-C(O)O-烯

基、-O-C(0)O-取代的烯基、-O-C(0)O-炔基、-O-C(0)O-取代的炔基、-O-C(0)O-芳基、-O-C(0)O-取代的芳基、-O-C(0)O-环烷基、-O-C(0)O-取代的环烷基、-O-C(0)O-环烯基、-O-C(0)O-取代的环烯基、-O-C(0)O-杂芳基、-O-C(0)O-取代的杂芳基、-O-C(0)O-杂环基和-O-C(0)O-取代的杂环基,其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所定义。

[0417] 本文使用的“组合物”是指活性剂(如本文公开的化合物)和载体(惰性或有活性)。载体可为但不限于固体(如珠或树脂)或液体(如磷酸盐缓冲盐水)。

[0418] “联合”施用或治疗是指施用两种试剂使得药效同时显现。虽然联合可包括同时或实质上同时施用,但不必须这样施用。

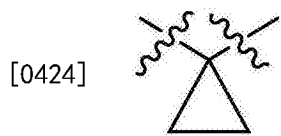
[0419] “氰基”是指基团-CN。

[0420] “环烷基”是指具有单个或多个环(包括稠环系、桥联环系和螺环系)的3至10个碳原子的环烷基。稠环可为芳环,条件是非芳基部分连接至分子的其余部分。合适的环烷基的例子包括例如金刚烷基、环丙基、环丁基、环戊基和环辛基。

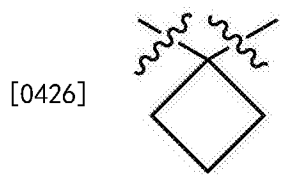
[0421] “环烯基”是指具有单个或多个环并具有至少1个>C=C<环不饱和度(优选1至2个>C=C<环不饱和位点)的3至10个碳原子的非芳族环烷基。

[0422] “取代的环烷基”和“取代的环烯基”是指具有1至5个或优选1至3个取代基的环烷基或环烯基,取代基选自氧、硫氧、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、酰基、酰基氨基、酰基氧基、氨基、取代的氨基、氨基羰基、氨基硫代羰基、氨基羰基氨基、氨基硫代羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰氧基、氨基磺酰基氨基、脒基、芳基、取代芳基、芳氧基、取代芳氧基、芳硫基、取代芳硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)氨基、(羧基酯)氧基、氰基、环烷基、取代的环烷基、环烷基氧基、取代的环烷基氧基、环烷基硫基、取代的环烷基硫基、环烯基、取代的环烯基、环烯基氧基、取代的环烯基氧基、环烯基硫基、取代的环烯基硫基、胍基、取代的胍基、卤素、羟基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳氧基、取代的杂芳氧基、杂芳硫基、取代的杂芳硫基,杂环基、取代的杂环基、杂环氧基、取代的杂环氧基、杂环硫基、取代的杂环硫基、硝基、SO₃H、取代的磺酰基、取代的磺酰氧基、硫代酰基、硫醇、烷硫基和取代的烷硫基,其中所述取代基如本文所定义。

[0423] “环丙烷”是指:



[0425] “环丁烷”是指:



[0427] “环烷基氧基”是指-O-环烷基。

[0428] “取代的环烷基氧基”是指-O-(取代的环烷基)。

[0429] “环烷基硫基”是指-S-环烷基。

- [0430] “取代的环烷基硫基”是指-S- (取代的环烷基)。
- [0431] “环烯基氧基”是指-O-环烯基。
- [0432] “取代的环烯基氧基”是指-O- (取代的环烯基)。
- [0433] “环烯基硫基”是指-S-环烯基。
- [0434] “取代的环烯基硫基”是指-S- (取代的环烯基)。
- [0435] “胍基”是指基团-NHC(=NH)NH₂。
- [0436] “取代的胍基”是指-NR⁵³C(=NR⁵³)N(R⁵³)₂, 其中每个R⁵³独立地选自氢、烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、环烷基、取代的环烷基、杂环基和取代的杂环基, 并且连接至共同胍基氮原子的两个R⁵³基团任选地与其所结合的氮原子一起形成杂环基或取代的杂环基, 条件是至少一个R⁵³不是氢, 并且其中所述取代基如本文所定义。
- [0437] “卤素”是指氟、氯、溴和碘。
- [0438] “羟基”是指基团-OH。
- [0439] “杂芳基”是指具有1至10个碳原子和环内具有1至4个杂原子的芳族基团, 杂原子选自氧、氮和硫。这样的杂芳基可具有单个环(如吡啶基或呋喃基)或多个稠环(如吲哚基或苯并噻吩基), 其中稠环可为或部位芳族, 和/或含有杂原子, 条件是连接点是通过芳族杂芳基的原子实现。在一个实施方式中, 杂芳基的氮和/或硫原子任选地被氧化以提供N-氧化物(N→O)、亚磺酰基或磺酰基部分。某些非限制性实例包括吡啶基、吡咯基、吲哚基、噻吩基、恶唑基、噻唑基和呋喃基。
- [0440] “取代的杂芳基”是指被1至5个(优选1至3个, 或更优选1至2个)取代基取代的杂芳基, 取代基选自关于取代的芳基所定义的不同取代基。
- [0441] “杂芳基氧基”是指-O-杂芳基。
- [0442] “取代的杂芳基氧基”是指-O- (取代的杂芳基)。
- [0443] “杂芳基硫基”是指基团-S-杂芳基。
- [0444] “取代的杂芳基硫基”是指基团-S- (取代的杂芳基)。
- [0445] “杂环基”或“杂环烷基”是指饱和的或部分饱和的(但不是芳族的)基团, 其具有1至10个环碳原子和1至4个环杂原子, 杂原子选自氮、硫或氧。杂环基包括单环或多个稠环, 包括稠合桥接环系和螺环系。在稠环系中, 一个或多个环可为环烷基、芳基或杂芳基, 条件是连接点通过非杂芳环实现。在一个实施方式中, 杂环的氮和/或硫原子被任选地氧化以提供N-氧化物、亚磺酰基或磺酰基部分。
- [0446] “取代的杂环基”或“取代的杂环基烷基”是指被1至5个或优选1至3个取代基取代的杂芳基, 取代基如关于取代的环烷基所定义的取代基相同。
- [0447] “杂环基氧基”是指基团-O-杂环基。
- [0448] “取代的杂环基氧基”是指基团-O- (取代的杂环基)。
- [0449] “杂环基硫基”是指基团-S-杂环基。
- [0450] “取代的杂环基硫基”是指基团-S- (取代的杂环基)。
- [0451] 杂环基和杂芳基的例子包括, 但不限于, 氮杂环丁烷、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吲哚基、异吲哚基、吲哚基、二氢吲哚基、吲唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、萘基吡啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、蝶啶基、咪唑基、咪唑基、菲啶基、吡啶基、菲咯啉基、异噻唑基、吩嗪基、异恶唑基、吩恶

嗪基、吩噻嗪基、咪唑烷基、咪唑啉基、哌啶基、哌嗪基、二氢吡啶基、邻苯二甲酰亚胺基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩基、噻唑基、噻唑烷基、噻吩基、苯并[b]噻吩基、吗啉基、硫代吗啉基、1,1-二氧化硫代吗啉基、哌啶基、吡咯烷和四氢呋喃基。

[0452] “硝基”是指基团 -NO_2 。

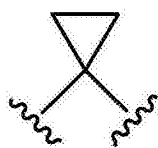
[0453] “氧”是指氧原子($=\text{O}$)。

[0454] 亚苯基是指二价芳环,其中环包含6个碳原子。

[0455] 取代的亚苯基是指被1至4个(优选1至3个,或更优选1至2个)取代基取代的亚苯基,取代基选自烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、酰基、酰基氨基、酰基氧基、氨基、取代的氨基、氨基羰基、氨基硫代羰基、氨基羰基氨基、氨基硫代羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰氧基、氨基磺酰基氨基、脒基、芳基、取代芳基、芳氧基、取代芳氧基、芳硫基、取代芳硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)氨基、(羧基酯)氧基、氰基、环烷基、取代的环烷基、环烷基氧基、取代的环烷基氧基、环烷基硫基、取代的环烷基硫基、环烯基、取代的环烯基、环烯基氧基、取代的环烯基氧基、环烯基硫基、取代的环烯基硫基、胍基、取代的胍基、卤素、羟基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳氧基、取代的杂芳氧基、杂芳硫基、取代的杂芳硫基、杂环基、取代的杂环基、杂环氧基、取代的杂环氧基、杂环硫基、取代的杂环硫基、硝基、 SO_3H 、取代的磺酰基、取代的磺酰氧基、硫代酰基、硫醇、烷硫基和取代的烷硫基,其中所述取代基如本文所定义。

[0456] “螺环烷基”和“螺环系”是指3至10个碳原子的二价环状基团,其具有带螺环接(该螺环接由单个原子形成,该原子是这些环的唯一共同成员)的环烷基或杂环烷基,例如以下结构:

[0457]



[0458] “磺酰基”是指二价基团 $\text{-S(O)}_2\text{-}$ 。

[0459] “取代的磺酰基”是指基团 $\text{-SO}_2\text{-}$ 烷基、 $\text{-SO}_2\text{-}$ 取代的烷基、 $\text{-SO}_2\text{-}$ 烯基、 $\text{-SO}_2\text{-}$ 取代的烯基、 $\text{-SO}_2\text{-}$ 环烷基、 $\text{-SO}_2\text{-}$ 取代的环烷基、 $\text{-SO}_2\text{-}$ 环烯基、 $\text{-SO}_2\text{-}$ 取代的环烯基、 $\text{-SO}_2\text{-}$ 芳基、 $\text{-SO}_2\text{-}$ 取代的芳基、 $\text{-SO}_2\text{-}$ 杂芳基、 $\text{-SO}_2\text{-}$ 取代的杂芳基、 $\text{-SO}_2\text{-}$ 杂环基、 $\text{-SO}_2\text{-}$ 取代的杂环基,其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所定义。取代的磺酰基包括例如甲基 $\text{-SO}_2\text{-}$ 、苯基 $\text{-SO}_2\text{-}$ 和4-甲基苯基 $\text{-SO}_2\text{-}$ 等基团。

[0460] “取代的磺酰氧基”是指基团 $\text{-OSO}_2\text{-}$ 烷基、 $\text{-OSO}_2\text{-}$ 取代的烷基、 $\text{-OSO}_2\text{-}$ 烯基、 $\text{-OSO}_2\text{-}$ 取代的烯基、 $\text{-OSO}_2\text{-}$ 环烷基、 $\text{-OSO}_2\text{-}$ 取代的环烷基、 $\text{-OSO}_2\text{-}$ 环烯基、 $\text{-OSO}_2\text{-}$ 取代的环烯基、 $\text{-OSO}_2\text{-}$ 芳基、 $\text{-OSO}_2\text{-}$ 取代的芳基、 $\text{-OSO}_2\text{-}$ 杂芳基、 $\text{-OSO}_2\text{-}$ 取代的杂芳基、 $\text{-OSO}_2\text{-}$ 杂环基、 $\text{-OSO}_2\text{-}$ 取代的杂环基,其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所定义。

[0461] “硫代酰基”是指基团 H-C(S)- 、烷基 -C(S)- 、取代的烷基 -C(S)- 、烯基 -C(S)- 、取代的烯基 -C(S)- 、炔基 -C(S)- 、取代的炔基 -C(S)- 、环烷基 -C(S)- 、取代的环烷基 -C(S)- 、环烯

基-C(S)-、取代的环烯基-C(S)-、芳基-C(S)-、取代的芳基-C(S)-、杂芳基-C(S)-、取代的杂芳基-C(S)-、杂环基-C(S)-和取代的杂芳基-C(S)-,其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所定义。

[0462] “硫醇”是指-SH。

[0463] “硫代羰基”是至二价基团-C(S)-,其等同于-C(=S)-。

[0464] “硫代”是指原子(=S)。

[0465] “烷基硫基”是指基团-S-烷基,其中烷基如本文所定义。

[0466] “取代的烷基硫基”是指基团-S-(取代的烷基),其中取代的烷基如本文所定义。

[0467] “取代的环”可被一个或多个稠环和/或螺环取代。这样的稠环包括稠合环烷基、稠合杂环基、稠合芳基、稠合杂芳基,每个这样的环可为未取代的或取代的。这样的螺环包括稠合环烷基和稠合杂环基,每个环可为未取代的或取代的。

[0468] “任选取代的”是指选自那组的基团以及该基团的取代形式。取代基是本文以上所定义的那些。在一个实施方式中,取代基选自C₁-C₁₀或C₁-C₆烷基、取代的C₁-C₁₀或C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₆-C₁₀芳基、C₃-C₈环烷基、C₂-C₁₀杂环基、C₁-C₁₀杂芳基、取代的C₂-C₆烯基、取代的C₂-C₆炔基、取代的C₆-C₁₀芳基、取代的C₃-C₈环烷基、取代的C₂-C₁₀杂环基、取代的C₁-C₁₀杂芳基、卤素、硝基、氰基、-CO₂H或它们的C₁-C₆烷基酯。

[0469] 除非另有说明,否则本文未明确定义的取代基的命名是通过命名官能团的终端部分再朝向连接点命名邻接官能团来实现的。例如,取代基“烷氧基羰基烷基”是指该基团(烷氧基)-C(O)-(烷基)-。

[0470] 应该理解,在上面定义的所有取代基中,通过用其它取代基定义取代基而得到的聚合物(例如以取代的芳基作为取代基的取代芳基,该取代基本身又被取代的芳基基团等取代)并不想要被包括在本文中。在这种情况下,这种取代基的最大数量是三个。也就是说,每个上述定义都受到限制,例如,取代的芳基限于取代的芳基-(取代的芳基)-取代的芳基。

[0471] 应该理解的是,上述定义不打算包括不允许的取代模式(例如,被5个氟基团取代的甲基)。这种不允许的取代模式对于本领域技术人员是公知的。

[0472] “互变异构体”是指质子位置不同的化合物的替代形式,例如烯醇酮和亚胺烯胺互变异构体,或含有连接到环-NH-部分和环上=N-部分的环原子的杂芳基的互变异构形式,如吡唑、咪唑、苯并咪唑、三唑和四唑。

[0473] “尿嘧啶等排体”是指尿嘧啶的等排体,不包括尿嘧啶或任何卤代尿嘧啶。这样的部分提供尿嘧啶的一些或全部氢键受体-供体-受体性质,并且任选地提供尿嘧啶的其他结构特征。本领域技术人员将通过阅读本文提供的这种尿嘧啶等排体的非限制性实例来进一步理解该术语的含义。

[0474] 如本文所用,术语立体化学纯的表示具有80重量%或更多重量的所示立体异构体和20重量%或更少重量的其他立体异构体的化合物。在另一个实施方式中,式(I)、(II)或(III)的化合物具有90重量%或更多的所述立体异构体和10重量%或更少的其他立体异构体。在另一个实施方式中,式(I)、(II)或(III)的化合物具有所述立体异构体的95重量%或更大的重量和5重量%或更少的重量的其他立体异构体。在又一个实施方式中,式(I)、(II)或(III)的化合物具有97重量%或更多的所述立体异构体和3重量%或更少的其他立体异

构体。

[0475] “药学上可接受的盐”是指化合物的盐,所述盐适用于药物用途并且衍生自本领域公知的各种有机和无机抗衡离子,并且当化合物含有酸性官能团时,包括例如钠、钾、钙、镁、铵和四烷基铵;当分子含有碱性官能团时,包括有机或无机酸的盐,如盐酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、马来酸盐和草酸盐(有关药学上的盐、它们的选择、制备和应用的讨论,参见Stahl and Wermuth,eds.,“Handbook of Pharmaceutically Acceptable Salts,”(2002),Verlag Helvetica Chimica Acta,Zürich,Switzerland)。

[0476] 通常,药学上可接受的盐是那些基本保留母体化合物的一种或多种所需药理学活性并适于体内施用的盐。药学上可接受的盐包括与无机酸或有机酸形成的酸加成盐。适合于形成药学上可接受的酸加成盐的无机酸包括但不限于氢卤酸(例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸等)、硫酸、硝酸、磷酸等。

[0477] 适合于形成药学上可接受的酸加成盐的有机酸包括但不限于乙酸、三氟乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、草酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、棕榈酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、烷基磺酸(例如甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羟基乙烷磺酸等)、芳基磺酸(例如苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸等)、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等。

[0478] 药学上可接受的盐还包括当存在于母体化合物中的酸性质子被金属离子(例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子)或铵离子(例如,由乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、吗啉、哌啶、二甲胺、二乙胺、三乙胺、氨等有机碱得到的铵离子)取代时形成的盐。

[0479] “有效量”是足以实现有益或期望的结果的量。有效量可以以一次或多次施用、应用或剂量施用。这种递送取决于许多变量,包括使用单个剂量单位的时间段、治疗剂的生物利用度、给药途径等。然而,应该理解,特定剂量水平的本文公开的用于任何特定对象的治疗剂取决于多种因素,包括所用特定化合物的活性、化合物的生物利用度、施用途径、动物的年龄及其体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、排泄速率、药物组合、以及所治疗的具体病症的严重程度和给药形式。一般而言,人们希望给予能够有效达到与体内有效浓度相当的血清水平的量的化合物。这些考虑因素以及有效的制剂和给药程序在本领域中是公知的,并在标准教科书中描述。

[0480] 药物或药剂的“治疗有效量”是指足以获得药理学反应(例如抑制dUTPase)的量的药物或药剂的量;或者可选地,是当施用于患有特定病症或疾病的患者时足以具有预期效果(例如治疗、缓解、改善、减轻或消除该患者的特定病症或疾病的一种或多种表现)的药物或药剂的量。治疗效果不一定通过施用一次剂量而发生,并且可以仅在施用一系列剂量之后发生。因此,治疗有效量可以在一次或多次施用中施用。

[0481] 如本文所用,患者中疾病的“治疗”是指(1)预防易患或尚未显示疾病症状的动物出现症状或疾病;(2)抑制疾病或阻止其发展;或(3)改善或导致疾病或疾病症状消退。如本领域所理解的,“治疗”是用于获得有益或期望的结果(包括临床结果)的方法。为了该技术的目的,有益或期望的结果可包括但不限于减轻或改善一种或多种症状,减少病症程度(包括疾病),稳定(即不恶化)病症(包括疾病)的状态,病症(包括疾病)的延迟或减缓,疾病(包括疾病)的进展、改善或缓解,状态和缓解(无论是部分还是全部),无论是可检测的还是

不可检测的。

[0482] “dUTPase”是指以下中的任何一个,它们被认为是同义的:“脱氧尿苷三磷酸核苷酸水解酶”、“脱氧尿苷三磷酸焦磷酸酶”、“dUTP核苷水解酶”、“dUTP焦磷酸酶”以及dUTPase酶的其他等同命名。在一个方面,dUTPase意指DUT-N和DUT-M。在其他方面,只有DUT-N,或者只有DUT-M。本领域已知dUTPase的氨基酸和编码序列,并公开在美国专利号5,962,246中。用于表达和筛选该酶表达水平的方法公开于美国专利号5,962,246和Ladner et al. (美国专利公布号2011/0212467A1)。

[0483] “DUT-N”是指dUTPase的核形式。

[0484] “DUT-M”意指dUTPase的线粒体或细胞质形式。

[0485] “针对dUTPase的疗法”意指靶向(例如在癌症的情况下)dUTPase途径的治疗剂,例如针对TS的疗法和氟嘧啶(例如5-FU)、培美曲塞(Alimta®)、卡培他滨(Xeloda®)、S-1和抗叶酸剂(例如甲氨蝶呤)及其化学等同物。非限制性实例包括5-氟尿嘧啶(5-FU)、针对TS的疗法和基于5-FU的辅助疗法。如本领域技术人员所熟知的,组合疗法可包括改变核苷酸库和/或使免疫细胞或病毒对dUTPase抑制剂敏感的任何干预。例如,对于类风湿性关节炎,该组合可以是与二氢叶酸还原酶(DHFR)抑制剂(如甲氨蝶呤)组合。

[0486] 5-氟尿嘧啶(5-FU)属于称为嘧啶基抗代谢物的治疗药物家族。它是一种嘧啶类似物,转化成不同的细胞毒性代谢物,然后掺入DNA和RNA中,从而诱导细胞周期停滞和细胞凋亡。化学等价物是导致DNA复制破坏的嘧啶类似物。化学等价物抑制S期的细胞周期进程,导致细胞周期的破坏并因此导致细胞凋亡。等同于5-FU的药物包括其前药、类似物和衍生物,例如5'-脱氧-5-氟尿苷(doxifluoridine)、1-四氢呋喃基-5-氟尿嘧啶(ftorafur)、卡培他滨(Xeloda®)、S-1(MBMS-247616,由替加氟和两种调节剂,5-氯-2,4-二羟基吡啶和氧代酸钾组成)、雷替曲塞(tomodex)、诺拉曲塞(Thymitaq, AG337)、LY231514和ZD9331,参见例如Papamicheal(1999) The Oncologist 4:478-4874:478-487中所述。

[0487] “基于5-FU的辅助治疗”是指5-FU单独或可选地5-FU与其他治疗的组合,包括但不限于放射、甲基-CCNU、亚叶酸、奥沙利铂、伊立替康、丝裂霉素、阿糖胞苷、左旋咪唑。本领域已知的特定治疗辅助方案为FOLFOX、FOLFOX4、FOLFIRI、MOF(司莫司汀(甲基-CCNU)、长春碱(Oncovin®)和5-FU)。有关这些治疗的综述参见Beaven and Goldberg(2006) Oncology 20(5):461-470。这样的一个例子是有效量的5-FU和亚叶酸。可以加入其他化学治疗剂,例如奥沙利铂或伊立替康。

[0488] 卡培他滨是(5-FU)的前药,其通过三个酶促步骤途径和两种中间代谢物5'-脱氧-5-氟胞苷(5'-DFCR)和5'-脱氧-5-氟尿苷(5'-DFUR)通过肿瘤特异性酶PynPase转化为其活性形式。卡培他滨由罗氏公司以商品名Xeloda®销售。

[0489] Leucovorin(亚叶酸)是用于癌症治疗的佐剂。它用于与5-FU的协同组合以改善治疗剂的功效。不受理论束缚,Leucovorin的加入被认为通过抑制胸苷酸合酶来增强5-FU的功效。它已被用作解毒剂来保护正常细胞免受高剂量抗癌药甲氨蝶呤的作用,并增加氟尿嘧啶(5-FU)和替加氟尿嘧啶的抗肿瘤作用。它也被称为citrovorum因子和Wellcovorin。该化合物的化学名称为L-谷氨酸N[4[(2-氨基-5-甲酰基-1,4,5,6,7,8-六氢-4-氧代-6-嘧啶基)甲基]氨基]苯甲酰基],钙盐(1:1)。

[0490] “奥沙利铂”(Eloxatin)是一种铂类化疗药物,与顺铂和卡铂属于同一家族。通常

将它与氟尿嘧啶和亚叶酸组合(称为FOLFOX)用于治疗结直肠癌。与顺铂相比,两个胺基被环己基二胺代替以改善抗肿瘤活性。氯配体被来自草酸的草酸二齿替代以提高水溶性。奥沙利铂的等同物是本领域已知的,包括但不限于顺铂、卡铂、阿铂、洛铂、奈达铂和JM-216(参见McKeage et al.(1997) J.Clin.Oncol.201:1232-1237 and in general, Chemotherapy for Gynecological Neoplasm, Curr. Therapy and Novel Approaches, in the Series Basic and Clinical Oncology, Angioli et al. Eds., 2004)。

[0491] “FOLFOX”是用于治疗癌症的一种联合疗法的缩写。该疗法包括5-FU、奥沙利铂和亚叶酸。“FOLFIRI”是用于治疗癌症的一类组合疗法的缩写,其包含5-FU、亚叶酸和伊立替康,或者基本上由或由5-FU、亚叶酸和伊立替康组成。有关这些治疗的信息可在美国国家癌症研究所网站cancer.gov上查阅,最近一次访问时间为2008年1月16日。

[0492] 伊立替康(CPT-11)以商品名Camptosar出售。它是生物碱喜树碱的半合成类似物,其通过水解而活化成SN-38并靶向拓扑异构酶I。化学等价物是抑制拓扑异构酶I和DNA相互作用形成催化活性拓扑异构酶I-DNA复合物的化学等价物。化学等价物抑制G2-M期的细胞周期进展,导致细胞增殖的破坏。

[0493] 术语“辅助”疗法是指通过手术切除肿瘤后对患者施用疗法或化疗方案。通常会给予辅助治疗以最小化或预防可能的癌症再次发生。或者,“新辅助”疗法是指在手术之前施用疗法或化学疗法方案,通常为了在外科手术之前缩小肿瘤以最小化手术期间移除的组织程度。

[0494] 词语“第一线”或“第二线”或“第三线”等是指患者接受的治疗顺序。一线治疗方案是先给予治疗,而二线或三线治疗分别在一线治疗后或二线治疗后给予。美国国家癌症研究所将一线治疗定义为“疾病或病症的第一疗法。在患有癌症的患者中,主要治疗可以是手术、化学疗法、放射疗法或这些疗法的组合。一线治疗也称为本领域技术人员作为主要疗法和主要治疗”。参见国家癌症研究所网站www.cancer.gov,最后一次访问时间为2008年5月1日。通常,患者接受后续化疗方案是因为患者对一线治疗没有显示出积极的临床或亚临床反应,或者一线治疗已停止。

[0495] 如本文所用,术语“抗叶酸剂”意指损害叶酸功能的药物或生物制剂,例如抑制使用代谢物(即作为正常代谢的一部分的另一种化学物质)的抗代谢剂。在癌症治疗中,抗代谢物会干扰DNA的产生,从而影响肿瘤的细胞分裂和生长。这些药物的非限制性实例是二氢叶酸还原酶抑制剂,例如甲氨蝶呤、氨蝶呤和培美曲塞;胸苷酸合酶抑制剂,如雷替曲塞或培美曲塞;嘌呤类,即腺苷脱氨酶抑制剂(如喷司他丁)、硫嘌呤(如硫鸟嘌呤和巯嘌呤),卤化/核糖核苷酸还原酶抑制剂(如克拉屈滨、氯法拉滨、氟达拉滨),或鸟嘌呤/鸟苷:硫嘌呤(如硫鸟嘌呤);或嘧啶类,即胞嘧啶/胞苷:低甲基化剂(如阿扎胞苷和地西他滨)、DNA聚合酶抑制剂(如阿糖胞苷)、核糖核苷酸还原酶抑制剂(如吉西他滨)或胸腺嘧啶/胸苷:胸苷酸合酶抑制剂(如氟尿嘧啶(5-FU))。

[0496] 在一个方面,术语“化学等价物”是指化学物质选择性地与其靶蛋白质、DNA、RNA或其片段相互作用的能力,该能力通过靶蛋白的失活、将化学物质掺入DNA或RNA中或其他合适的方法而测定。化学等价物包括但不限于具有相同或相似生物活性的那些试剂,并且包括但不限于与作为参照的相同靶蛋白、DNA或RNA相互作用和/或使其失活的药学上可接受的盐或其混合物。

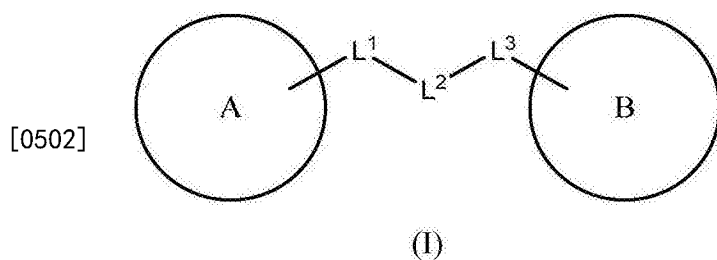
[0497] 术语“寡核苷酸”或“多核苷酸”或其“部分”或“片段”是指一段多核苷酸残基,其足够长以用于PCR或各种杂交程序以鉴定或扩增mRNA或DNA分子的相同或相关部分。如本领域技术人员容易理解的,本发明的多核苷酸组合物包括RNA、cDNA、基因组DNA、合成形式和混合聚合物(有义链和反义链两者),并且可以是化学或生物化学修饰的,或者可以含有非天然或衍生的核苷酸碱基。这样的修饰包括例如标记,甲基化,用类似物取代一个或多个天然存在的核苷酸,核苷酸间修饰,如不带电荷的键(例如甲基膦酸酯、磷酸三酯、磷酰胺酯、氨基甲酸酯等),带电键(例如硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯等),侧链基团(pendent)部分(例如多肽),嵌入剂(例如吡啶、补骨脂素等),螯合剂,烷化剂和修饰的连接(例如 α 异头核酸等)。还包括模拟多核苷酸通过氢键和其他化学相互作用结合指定序列的能力的合成分子。此类分子在本领域中是已知的,并且包括例如其中肽键替代分子骨架中的磷酸酯键的那些分子。

[0498] 当使用遗传标记(例如dUTPase的过表达)作为选择患者进行本文所述治疗的基础时,在治疗之前和/或治疗期间测量遗传标记,并且所获得的值被临床医生用于评估以下任何一项:(a)个人初步接受治疗的可能性;(b)个人初步接受治疗的可能不适合性;(c)对治疗的反应;(d)个人继续接受治疗的可能适合性;(e)个人继续接受治疗可能不适合性;(f)调整剂量;(g)预测临床益处可能性;或(h)毒性。如本领域技术人员将很好理解的,在临床环境中对遗传标记的测量可清楚地表明该参数被用作开始、继续、调整和/或停止给予本文所述治疗的基础。

[0499] “癌症”在医学上被称为恶性肿瘤,是涉及不受调节的细胞生长的一大类疾病。在癌症中,细胞无法控制地分裂和生长,形成恶性肿瘤,并侵入身体的附近部位。非限制性实例包括结肠癌、结直肠癌、胃癌、食管癌、头颈癌、乳腺癌、肺癌、胃癌、肝癌、胆囊癌或胰腺癌或白血病。

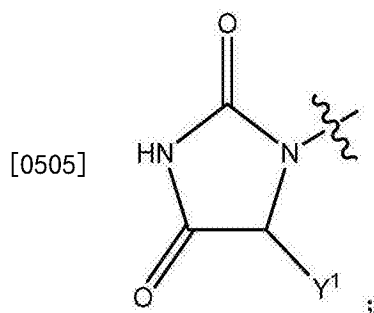
[0500] 化合物

[0501] 一方面,本文提供式(I)的化合物:



[0503] 或其互变异构体、每一个的药学上可接受的盐、或前述每一个的药学上可接受的溶剂化物,其中

[0504] A是



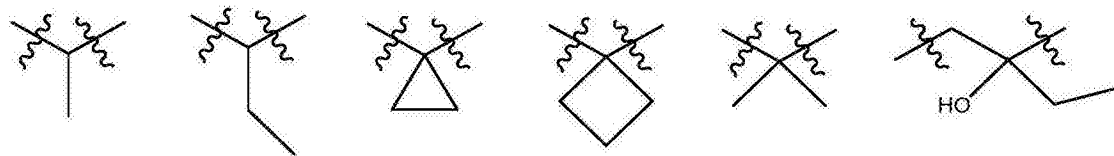
[0506] Y^1 是 H 或 C_1 - C_3 烷基;

[0507] L^1 是任选取代的 C_3 - C_{10} 亚烷基, 其中至少两个孪生氢被环丙烷或环丁烷任选地取代; 任选取代的 C_3 - C_{10} 亚烯基、任选取代的 C_3 - C_{10} 杂亚烷基、任选取代的 C_3 - C_{10} 杂亚烯基、或 $-L^{11}-L^{12}-L^{13}-$, 其中 L^{11} 连接至 A 并且 L^{11} 是 O、S、NR、 C_1 - C_2 亚烷基、 C_2 亚烯基、 C_2 杂亚烷基、 C_2 杂亚烯基, L^{12} 是亚芳基或杂亚芳基, L^{13} 是键或任选取代的 C_1 - C_5 亚烷基, 并且 R 是 H 或 C_1 - C_3 烷基;

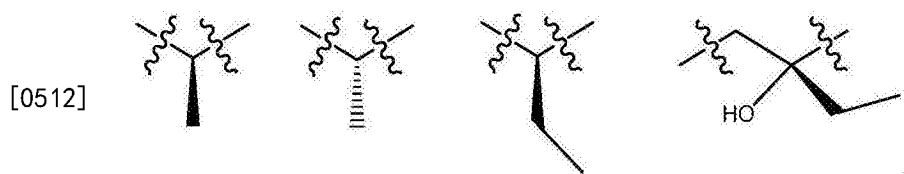
[0508] L^2 是 $-S(O)_2NH-$, 其中硫连接至 L^1 , 或是 $-NHS(O)_2-$, 其中氮连接至 L^1 ;

[0509] L^3 是键或任选取代的 C_1 - C_6 亚烷基, 优选是

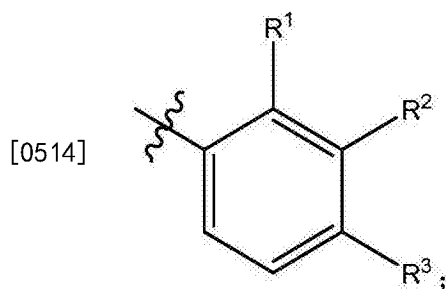
[0510]



[0511] 更优选:



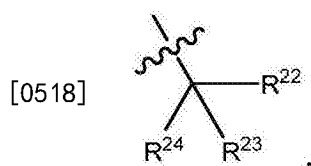
[0513] B 是



[0515] 每个 R^1 - R^3 独立地为 H、F、Cl、 C_1 - C_3 烷基或 $-OR^{20}$;

[0516] R^{20} 是 CH_2-R^{21} ; 任选地被 2 或 3 个氟原子取代的甲基; C_3 - C_6 环烷基; 或 C_1 - C_6 烷基;

[0517] R^{21} 是 C_1 - C_{10} 烷基, 优选被一个或多个羟基或氟任选取代的支链 C_3 - C_{10} 烷基 (更优选异丙基或叔丁基); C_3 - C_6 环烷基, 优选为环丙基、环丁基或环苯基; 或



[0519] 其中 R^{22} - R^{24} 每个独立地为任选取代的 C_1 - C_3 烷基或羟基。

[0520] 在一个实施方式中, Y^1 是H。在另一个实施方式中, Y^1 是 C_1 - C_3 烷基。

[0521] 在一个实施方式中, L^1 是任选取代的 C_3 - C_{10} 亚烷基,其中至少两个孪生氢被环丙烷或环丁烷任选地取代。在另一个实施方式中, L^1 是任选取代的 C_3 - C_{10} 亚烯基。在另一个实施方式中, L^1 是任选取代的 C_3 - C_{10} 杂亚烷基。在另一个实施方式中, L^1 是任选取代的 C_3 - C_{10} 杂亚烯基。

[0522] 在一个实施方式中, L^1 是 $-L^{11}-L^{12}-L^{13}-$,其中 L^{11} 连接至A。在一个实施方式中, L^{11} 是O。在一个实施方式中, L^{11} 是S。在一个实施方式中, L^{11} 是NR。在一个实施方式中,R是H。在另一个实施方式中,R是 C_1 - C_3 烷基。

[0523] 在一个实施方式中, L^{11} 是 C_1 - C_2 亚烷基。在一个实施方式中, L^{11} 是 C_2 亚烯基。在一个实施方式中, L^{11} 是 C_2 杂亚烷基。在一个实施方式中, L^{11} 是 C_3 杂亚烯基。

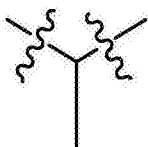
[0524] 在一个实施方式中, L^{12} 是亚芳基。在另一个实施方式中, L^{12} 是杂亚芳基。

[0525] 在一个实施方式中, L^{13} 是键。在另一个实施方式中, L^{13} 是任选取代的 C_1 - C_5 亚烷基。

[0526] 在一个实施方式中, L^2 是 $-S(O)_2NH-$,其中硫连接至 L^1 。在另一个实施方式中, L^2 是 $-NHS(O)_2-$,其中氮连接至 L^1 。

[0527] 在一个实施方式中, L^3 是键。在另一个实施方式中, L^3 是任选取代的 C_1 - C_6 亚烷基。

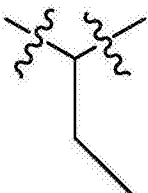
[0528] 在一个实施方式中, L^3 是



[0529]

[0530] 其中左侧连接至A。

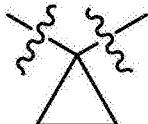
[0531] 在一个实施方式中, L^3 是



[0532]

[0533] 其中左侧连接至A。

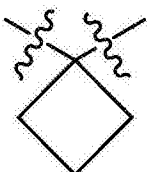
[0534] 在一个实施方式中, L^3 是



[0535]

[0536] 其中左侧连接至A。

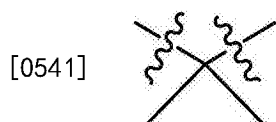
[0537] 在一个实施方式中, L^3 是



[0538]

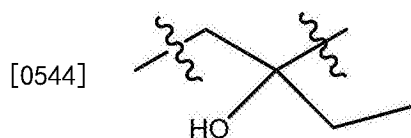
[0539] 其中左侧连接至A。

[0540] 在一个实施方式中, L^3 是



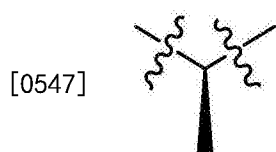
[0542] 其中左侧连接至A。

[0543] 在一个实施方式中, L^3 是



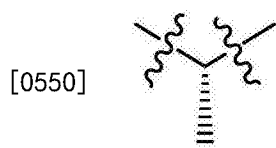
[0545] 其中左侧连接至A。

[0546] 在一个实施方式中, L^3 是



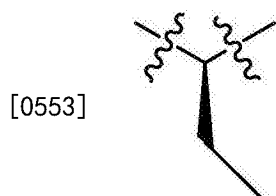
[0548] 其中左侧连接至A。

[0549] 在一个实施方式中, L^3 是



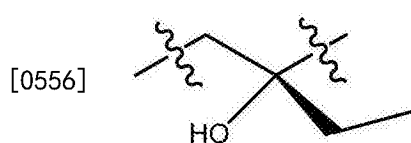
[0551] 其中左侧连接至A。

[0552] 在一个实施方式中, L^3 是



[0554] 其中左侧连接至A。

[0555] 在一个实施方式中, L^3 是



[0557] 其中左侧连接至A。

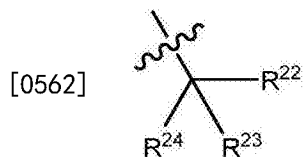
[0558] 在一个实施方式中, R^1 - R^3 每个独立地为H。在一个实施方式中, R^1 - R^3 每个独立地为F。在一个实施方式中, R^1 - R^3 每个独立地为Cl。在一个实施方式中, R^1 - R^3 每个独立地为C₁-C₃ 烷基。在一个实施方式中, R^1 - R^3 每个独立地为OR²⁰。

[0559] 在一个实施方式中, R^{20} 是CH₂-R²¹。在一个实施方式中, R^{20} 是被2或3个氟原子任选取代的甲基。在一个实施方式中, R^{20} 是C₃-C₆ 环烷基。在一个实施方式中, R^{20} 是C₁-C₆ 烷基。

[0560] 在一个实施方式中, R^{21} 是C₁-C₁₀ 烷基。在一个实施方式中, R^{21} 是被一个或多个羟基或氟任选取代的C₃-C₁₀ 烷基。在另一个实施方式中, R^{21} 是被一个或多个羟基或氟任选取代的

异丙基或叔丁基。在另一个实施方式中, R^{21} 是 C_3 - C_6 环烷基。在另一个实施方式中, R^{21} 是环丙基、环丁基或环戊基。

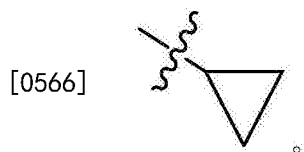
[0561] 在一个实施方式中, R^{21} 是



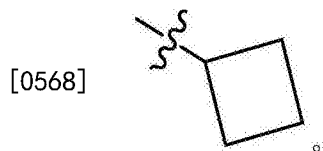
[0563] 其中 R^{22} - R^{24} 每一个独立地为任选取代的 C_1 - C_3 烷基或羟基。

[0564] 在一个实施方式中, R^{22} - R^{24} 每一个独立地为任选取代的 C_1 - C_3 烷基。在另一个实施方式中, R^{22} - R^{24} 每一个独立地为羟基。

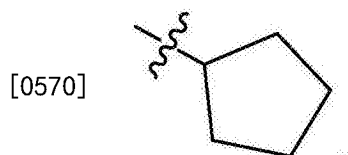
[0565] 在一个实施方式中, R^{21} 是



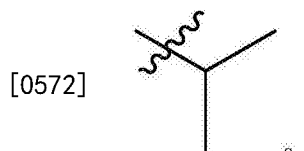
[0567] 在一个实施方式中, R^{21} 是



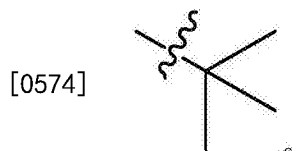
[0569] 在一个实施方式中, R^{21} 是



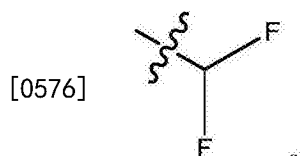
[0571] 在一个实施方式中, R^{21} 是



[0573] 在一个实施方式中, R^{21} 是

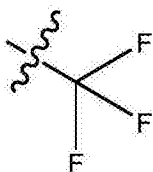


[0575] 在一个实施方式中, R^{21} 是

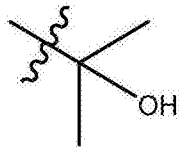


[0577] 在一个实施方式中, R^{21} 是

[0578]

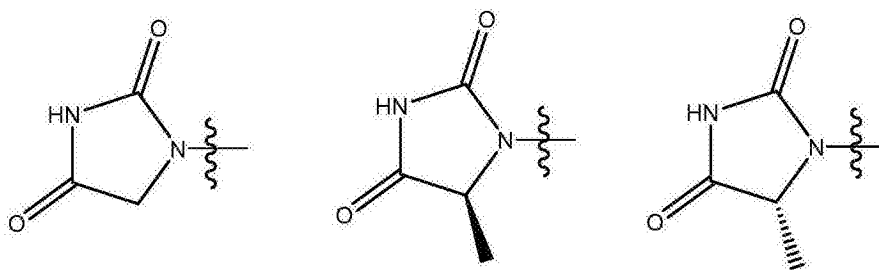
[0579] 在一个实施方式中, R^{21} 是

[0580]



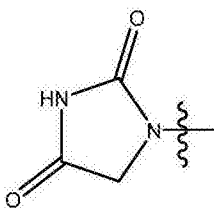
[0581] 在一个实施方式中, A选自:

[0582]



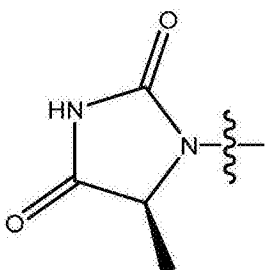
[0583] 在一个实施方式中, A是

[0584]



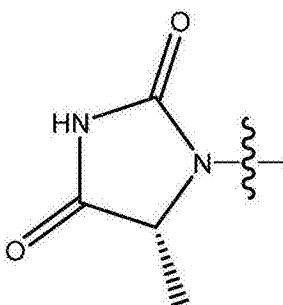
[0585] 在一个实施方式中, A是

[0586]



[0587] 在一个实施方式中, A是

[0588]



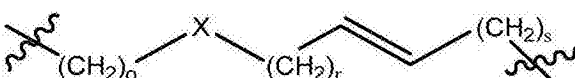
[0589] 在一个实施方式中, L^1 是 $-(CH_2)_q-$, 其中一个或多个氢被 C_1 - C_3 烷基任选地取代, 和/或至少两个或更多个孪生氢被环丙烷或环丁烷任选地取代; 并且其中 q 是 4、5、6、7 或 8。

[0590] 在另一个实施方式中, L^1 是

[0591]  , 其中一个或多个氢被C₁-C₃烷基任选地取代, 和/或至少两个或更多个孪生氢被环丙烷或环丁烷任选地取代; 并且其中p是0、1、2、3、4或5, 且z是0、1、2、3、4或5。

[0592] 在另一个实施方式中, L¹是-(CH₂)_m-X-(CH₂)_n-, 其中一个或多个氢被C₁-C₃烷基任选地取代, 和/或至少两个或更多个孪生氢被环丙烷或环丁烷任选地取代; 并且其中m是0、1、2或3且n是3、4、5、6或7。

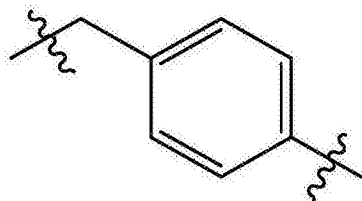
[0593] 在另一个实施方式中, L¹是

[0594]  , 其中一个或多个氢被C₁-C₃烷基任选地取代, 和/或至少两个或更多个孪生氢被环丙烷或环丁烷任选地取代; 并且其中o是0、1、2或3; r是1、2或3; 且s是0、1、2、3或4; 并且

[0595] 其中X是NR⁴⁰、O或S, 其中R⁴⁰是或C₁-C₃烷基。

[0596] 在一个实施方式中, L¹选自:

或



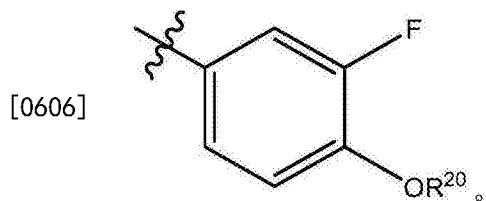
[0601] 其中这些部分的左侧连接至A。

[0602] 在一个实施方式中, R^1 是H。

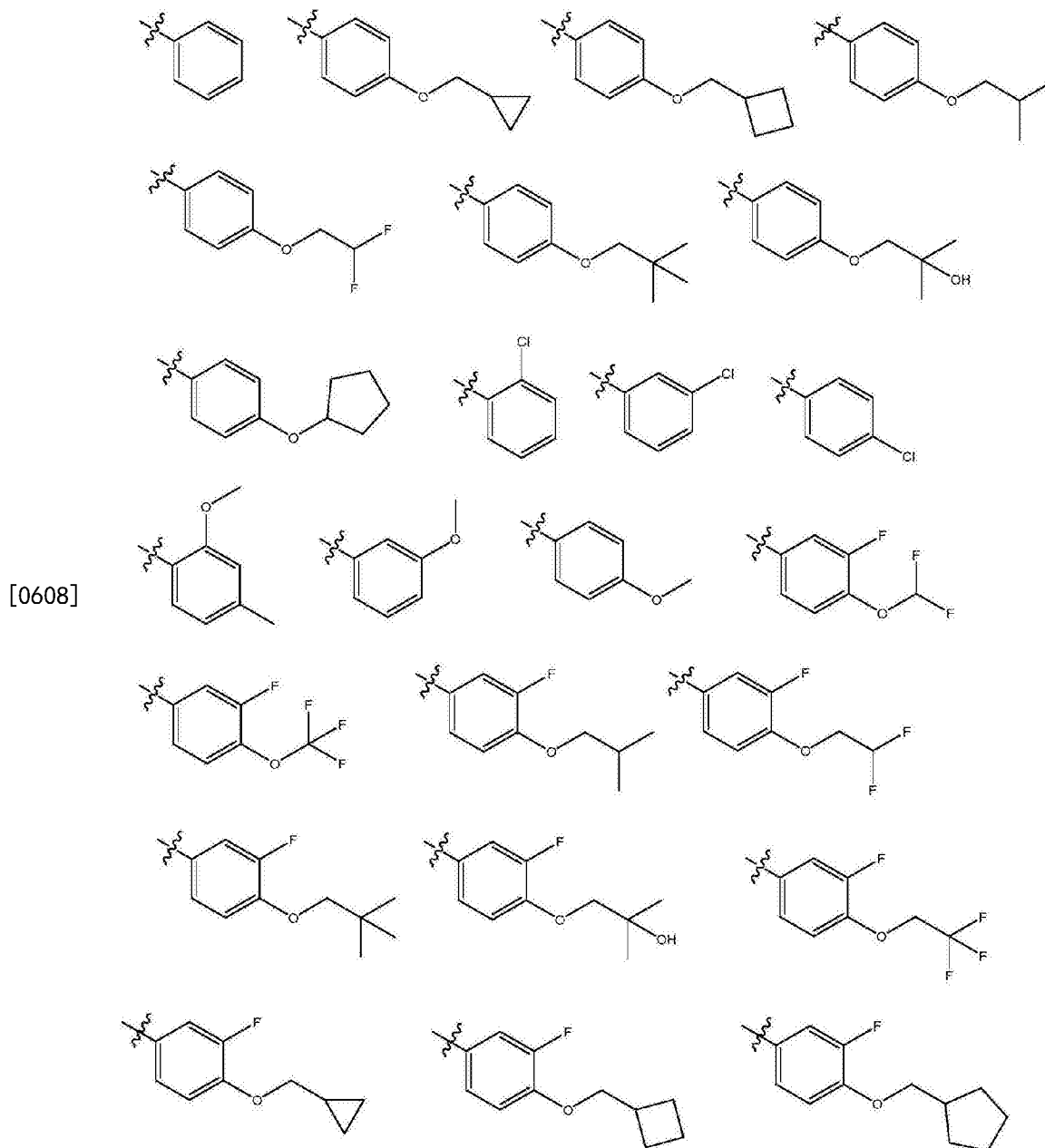
[0603] 在一个实施方式中, R^2 是H或 $-OR^{20}$ 。

[0604] 在一个实施方式中, R^3 是F或H。

[0605] 在一个实施方式中, B是

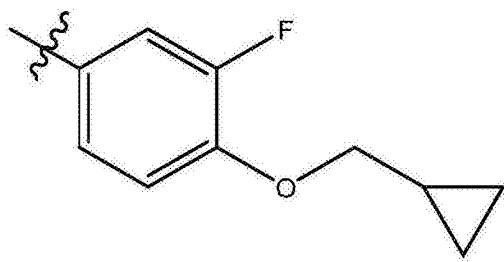


[0607] 在一个实施方式中, B选自:



[0609] 在一个实施方式中, B是

[0610]



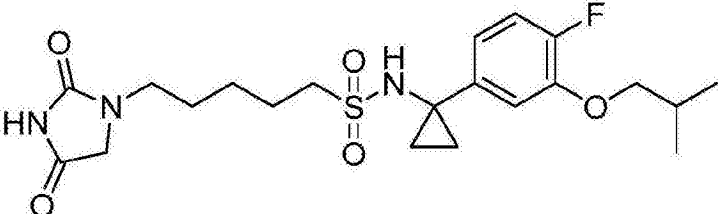
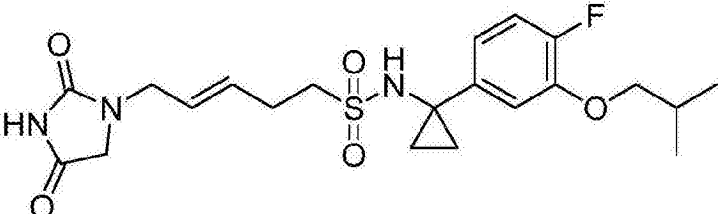
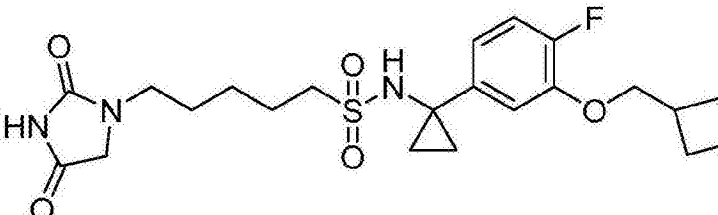
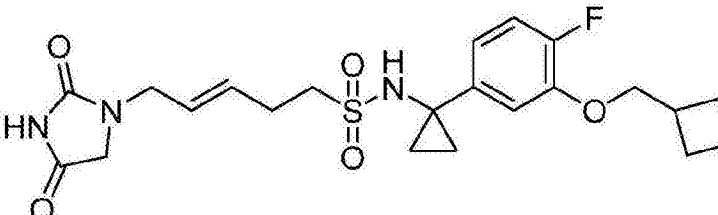
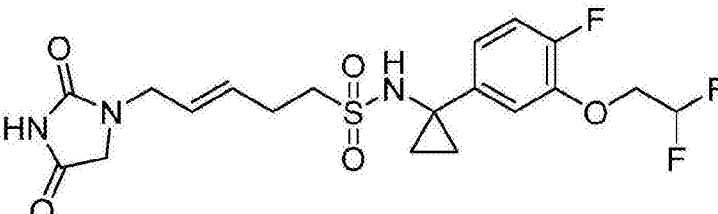
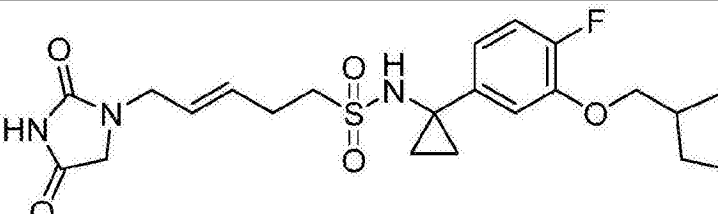
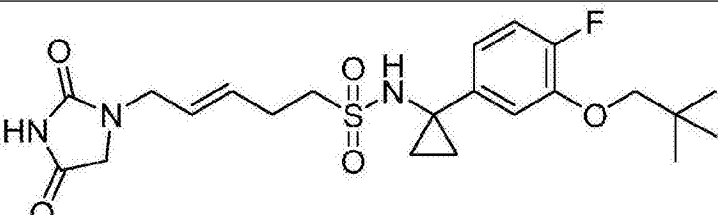
[0611] 一方面,本文提供选自下表1的化合物。

[0612] 表1

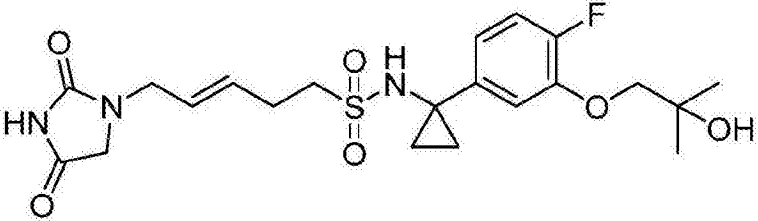
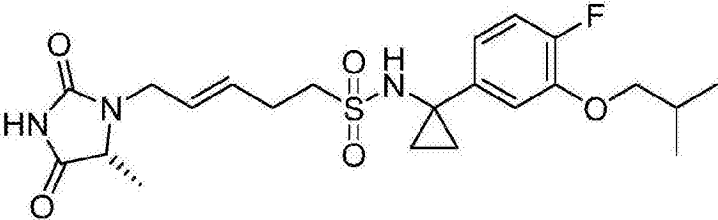
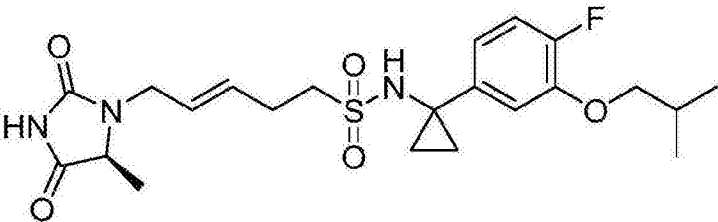
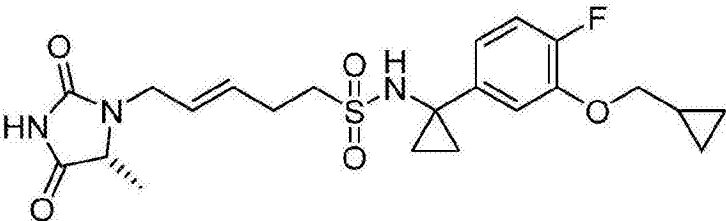
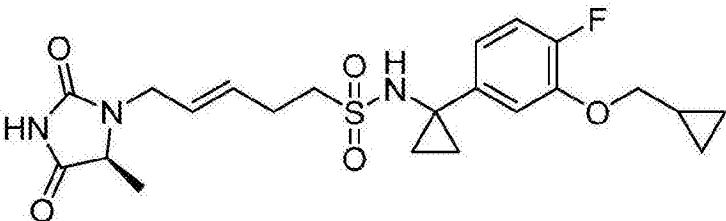
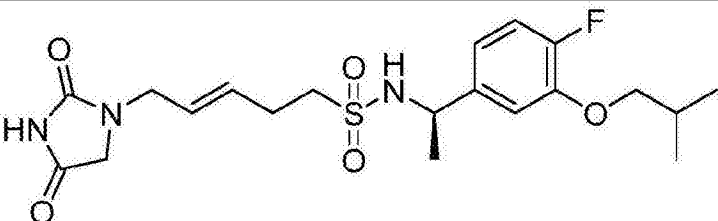
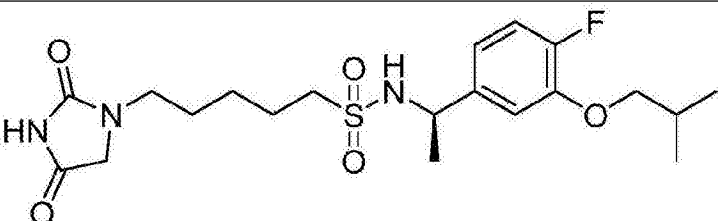
[0613]

化合物编号 (生产实施例编号)	结构
1	
2	
3	
4	
5	
6	

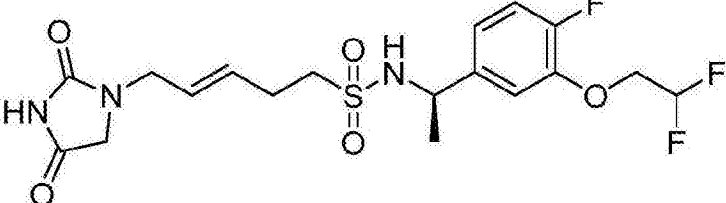
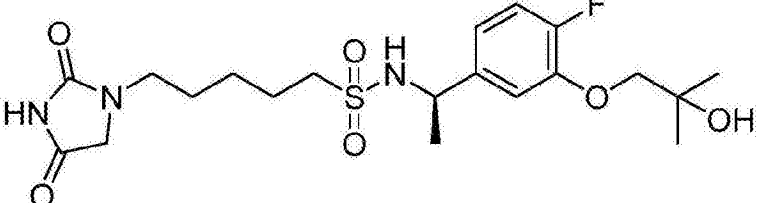
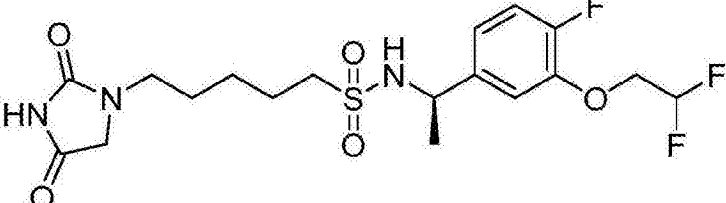
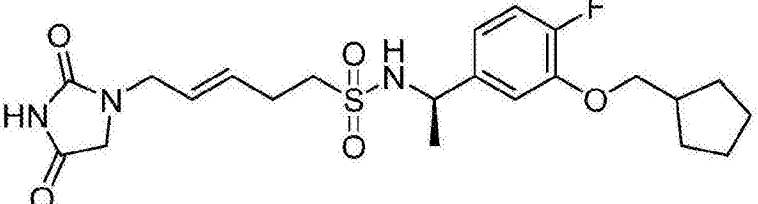
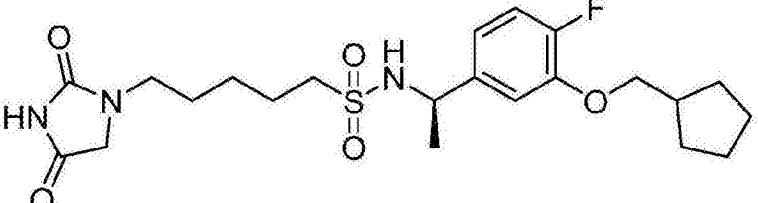
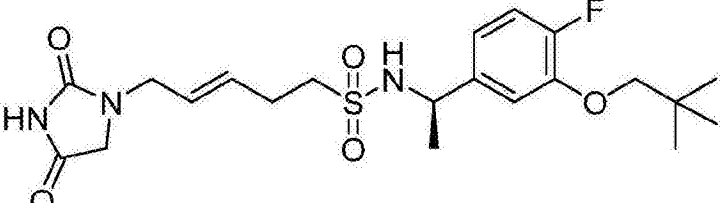
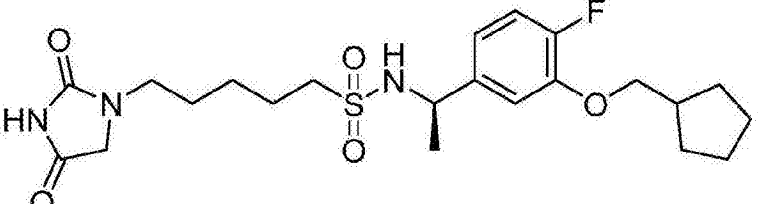
[0614]

7	 <chem>CC(C)COc1cc(F)ccc1C2(CCC2)NS(=O)(=O)CCCCCN3C(=O)NC(=O)C3</chem>
8	 <chem>CC(C)COc1cc(F)ccc1C2(CCC2)NS(=O)(=O)C/C=C\CCCCN3C(=O)NC(=O)C3</chem>
9	 <chem>C1CCC1COc2cc(F)ccc2C3(CCC3)NS(=O)(=O)CCCCCN4C(=O)NC(=O)C4</chem>
10	 <chem>C1CCC1COc2cc(F)ccc2C3(CCC3)NS(=O)(=O)C/C=C\CCCCN4C(=O)NC(=O)C4</chem>
11	 <chem>Fc1cc(F)ccc1C2(CCC2)NS(=O)(=O)C/C=C\CCCCN3C(=O)NC(=O)C3C(F)F</chem>
12	 <chem>C1CCCC1COc2cc(F)ccc2C3(CCC3)NS(=O)(=O)C/C=C\CCCCN4C(=O)NC(=O)C4</chem>
13	 <chem>CC(C)(C)COCc1cc(F)ccc1C2(CCC2)NS(=O)(=O)C/C=C\CCCCN3C(=O)NC(=O)C3</chem>

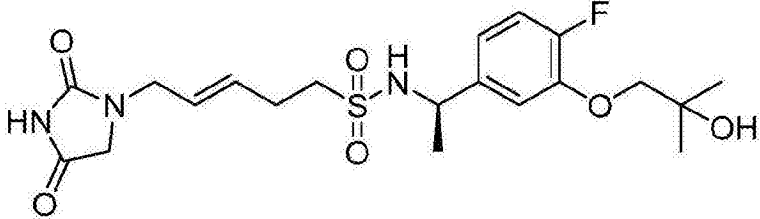
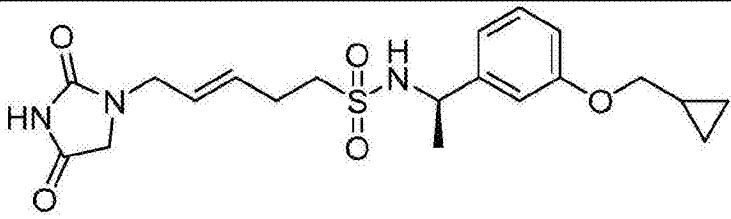
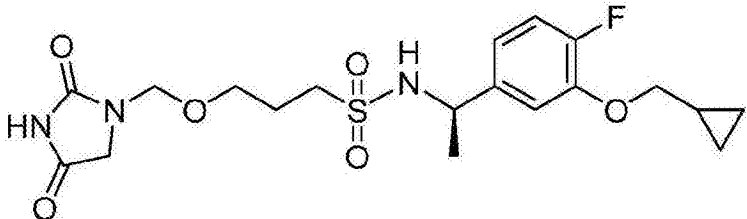
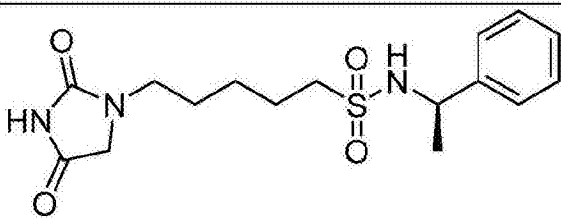
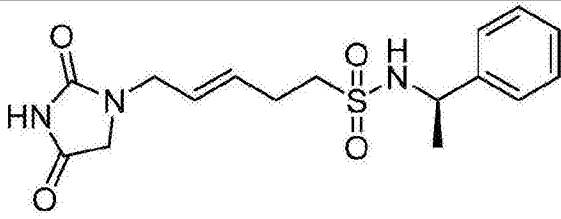
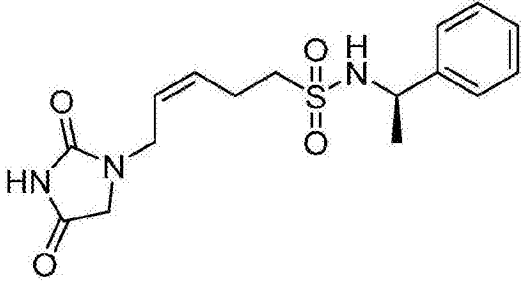
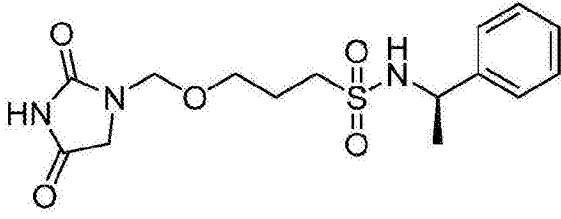
[0615]

14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	

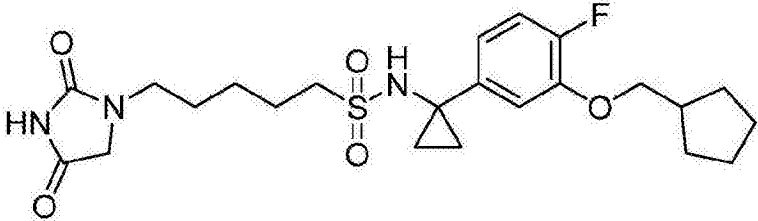
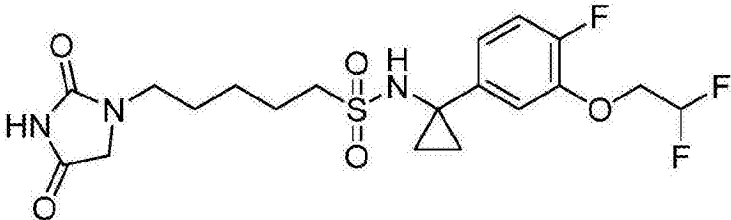
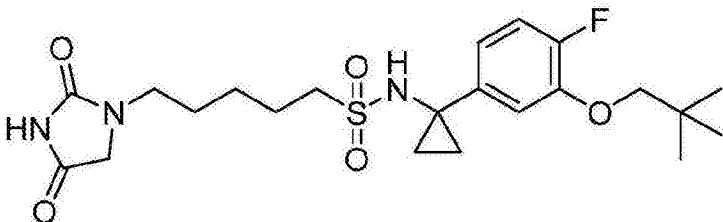
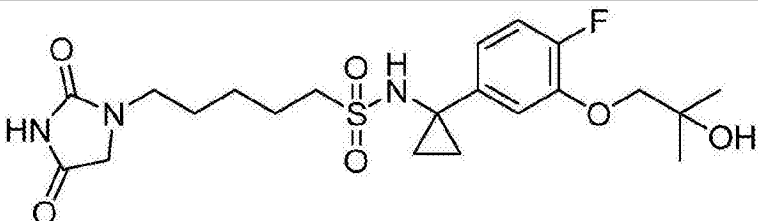
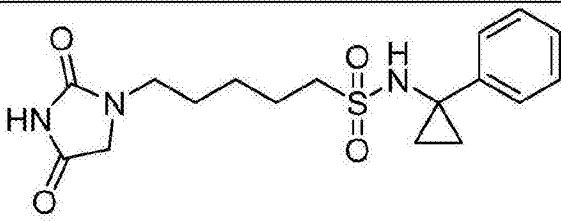
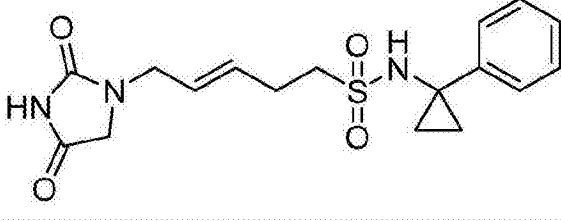
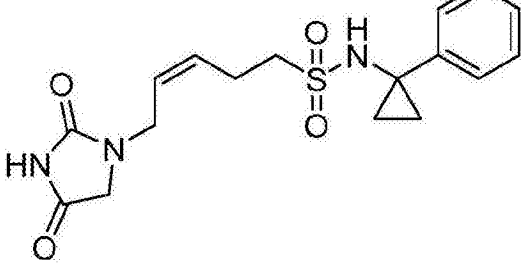
[0616]

21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	

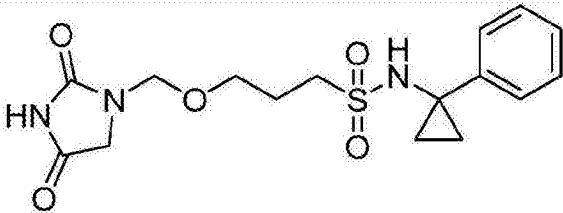
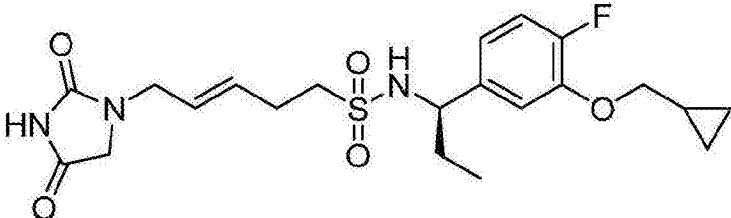
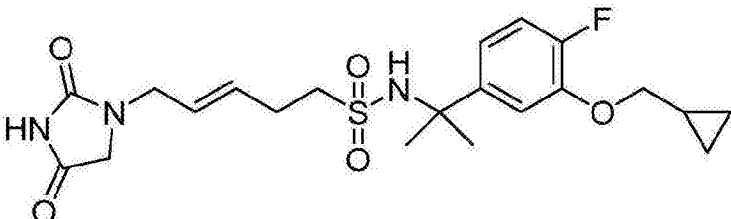
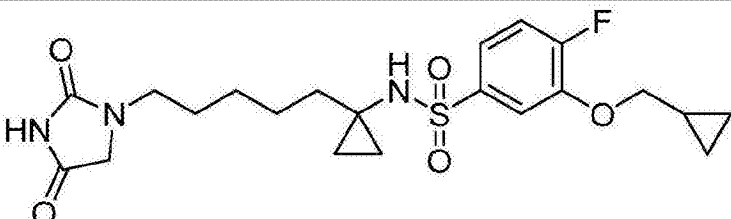
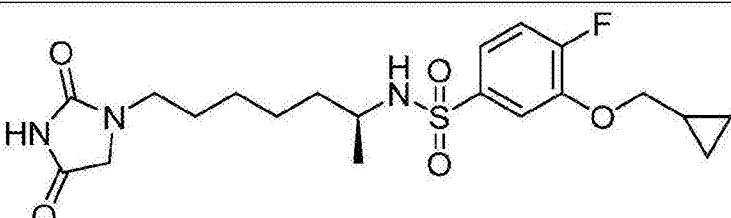
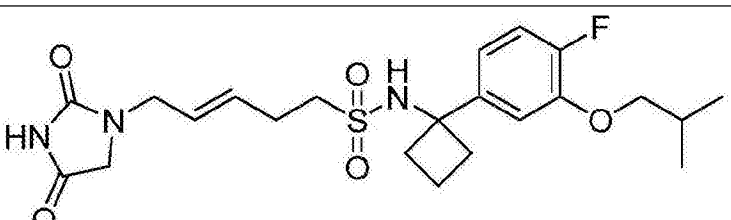
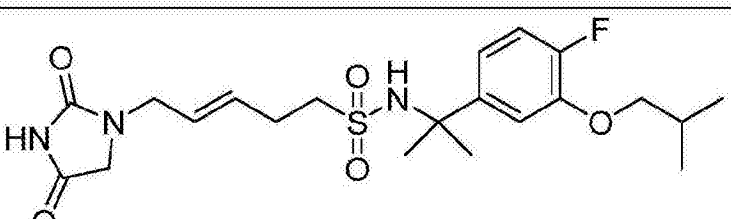
[0617]

28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	

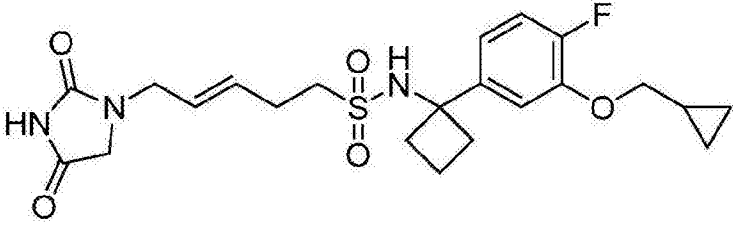
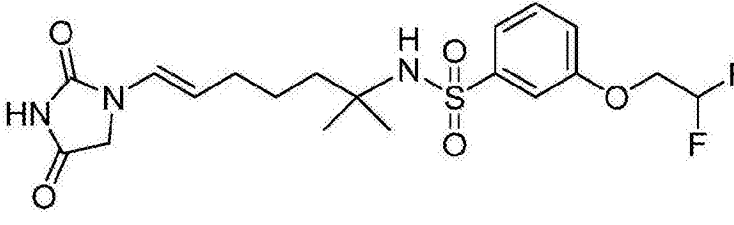
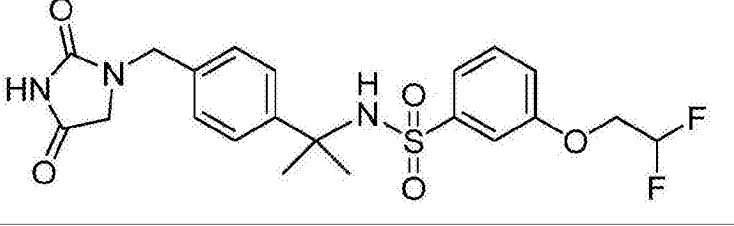
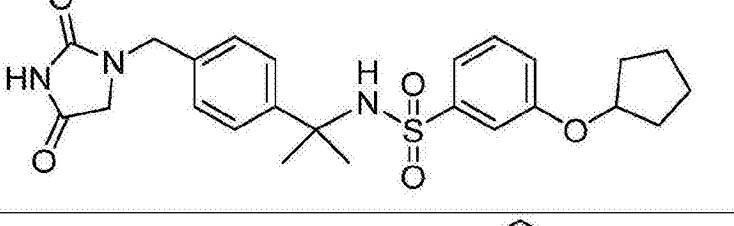
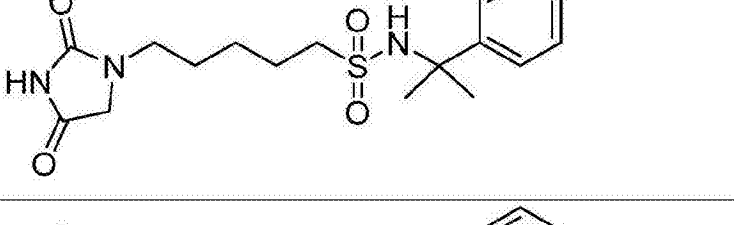
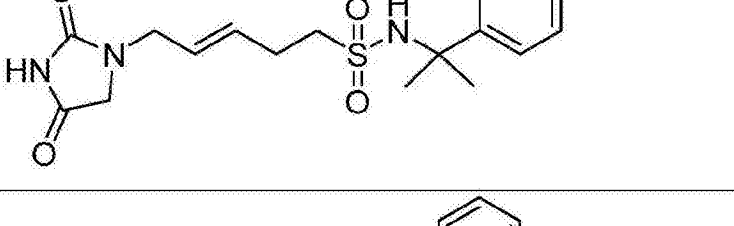
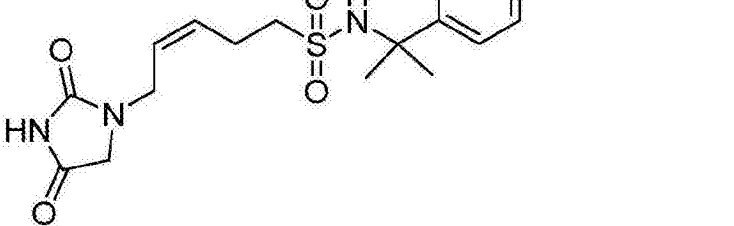
[0618]

35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	

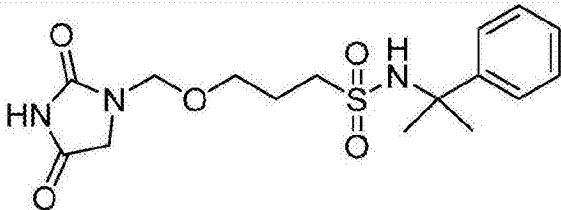
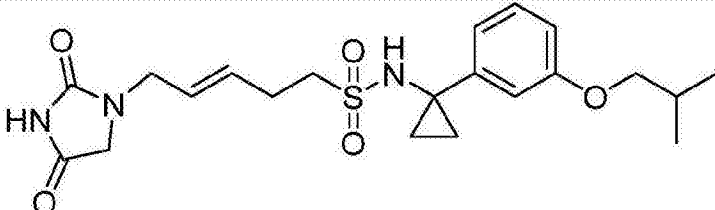
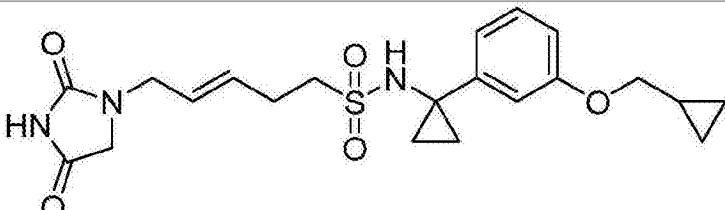
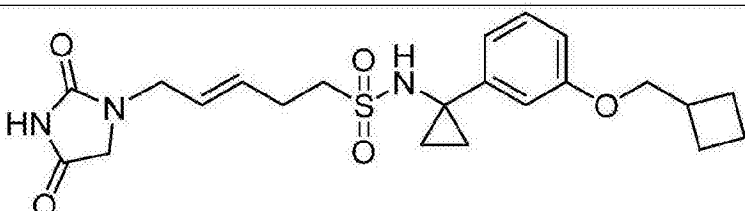
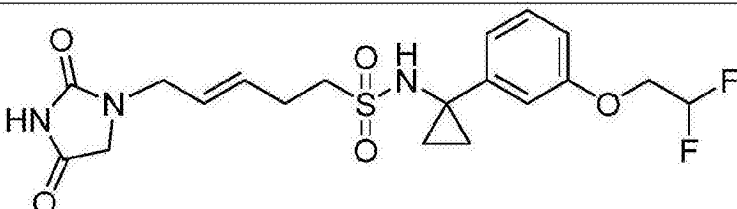
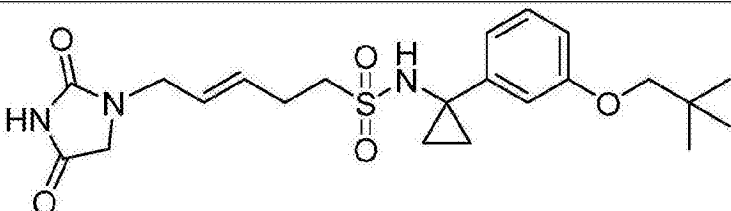
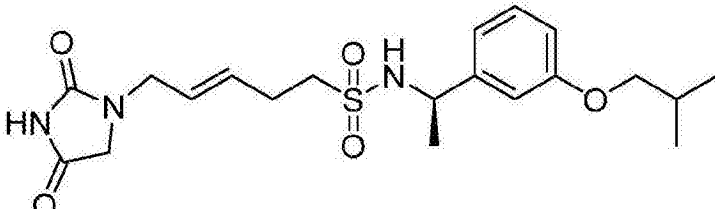
[0619]

42	 <chem>O=C1NC(=O)CN1COCCCS(=O)(=O)NC2(C)C3=CC=CC=C3C2</chem>
43	 <chem>O=C1NC(=O)CN1C/C=C/CCCS(=O)(=O)NC(C)C2=CC(=CC=C2C2=CC=CC=C2C2=C(C)C)OC3CC3</chem>
44	 <chem>O=C1NC(=O)CN1C/C=C/CCCS(=O)(=O)NC(C)(C)C2=CC(=CC=C2C2=CC=CC=C2C2=C(C)C)OC3CC3</chem>
45	 <chem>O=C1NC(=O)CN1CCCCCC1(C)C2=CC(=CC=C2C2=CC=CC=C2C2=C(C)C)OC3CC3</chem>
46	 <chem>O=C1NC(=O)CN1CCCCCC[C@H](C)C2=CC(=CC=C2C2=CC=CC=C2C2=C(C)C)OC3CC3</chem>
47	 <chem>O=C1NC(=O)CN1C/C=C/CCCS(=O)(=O)NC2(C)C3=CC=CC=C3C2</chem>
48	 <chem>O=C1NC(=O)CN1C/C=C/CCCS(=O)(=O)NC(C)(C)C2=CC(=CC=C2C2=CC=CC=C2C2=C(C)C)OC3CC3</chem>

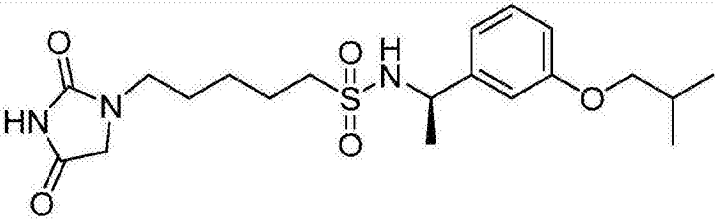
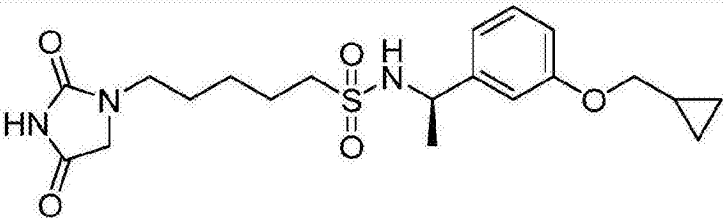
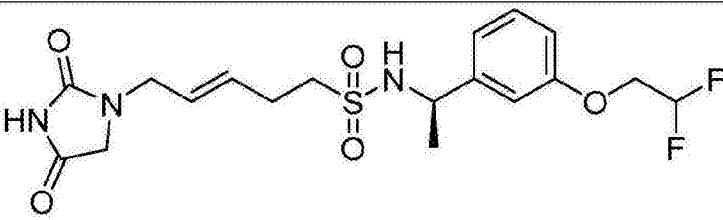
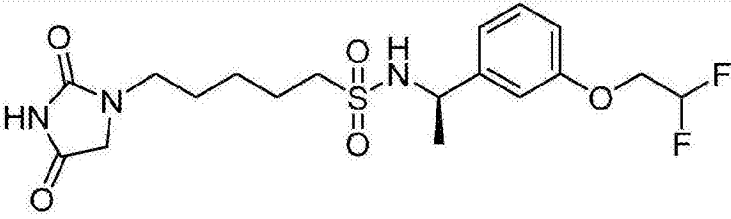
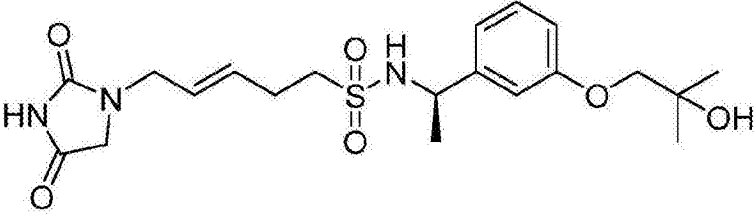
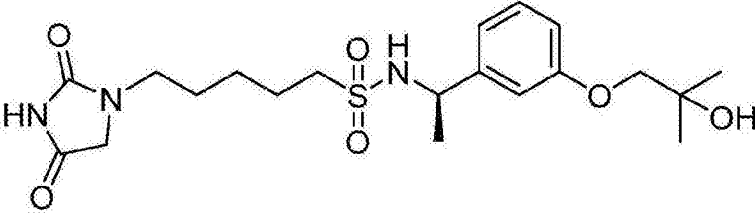
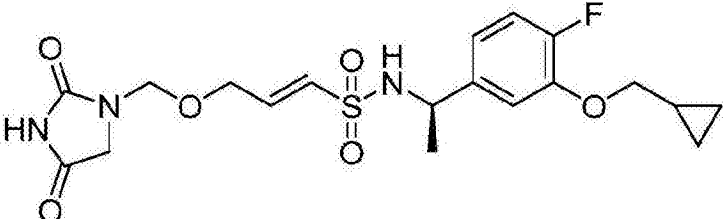
[0620]

49	 <chem>O=C1NC(=O)CN1C/C=C/CCCCS(=O)(=O)NC2(CCC2)c3ccc(OC4CC4)c(F)c3</chem>
50	 <chem>O=C1NC(=O)CN1C/C=C/CCCC(C)(C)NS(=O)(=O)c2ccc(OCF(F)F)cc2</chem>
51	 <chem>O=C1NC(=O)CN1CNc2ccc(C(C)(C)NS(=O)(=O)c3ccc(OCF(F)F)cc3)cc2</chem>
52	 <chem>O=C1NC(=O)CN1CNc2ccc(C(C)(C)NS(=O)(=O)c3ccc(Oc4ccccc4)cc3)cc2</chem>
53	 <chem>O=C1NC(=O)CN1CCCCCS(=O)(=O)NC(C)(C)c2ccccc2</chem>
54	 <chem>O=C1NC(=O)CN1C/C=C/CCCCS(=O)(=O)NC(C)(C)c2ccccc2</chem>
55	 <chem>O=C1NC(=O)CN1C/C=C/CCS(=O)(=O)NC(C)(C)c2ccccc2</chem>

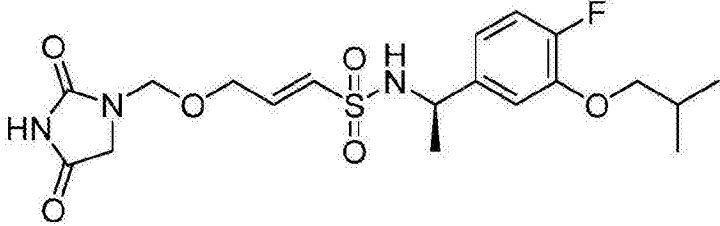
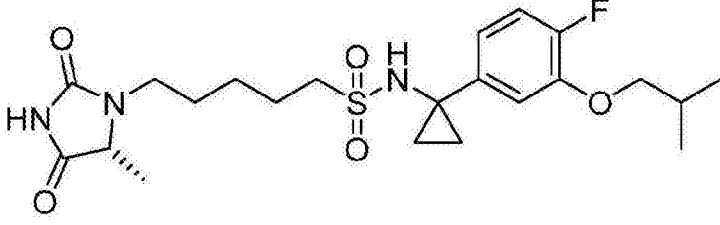
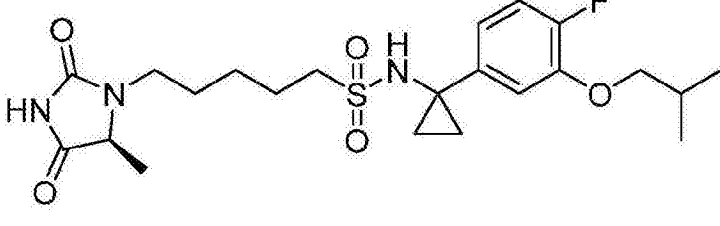
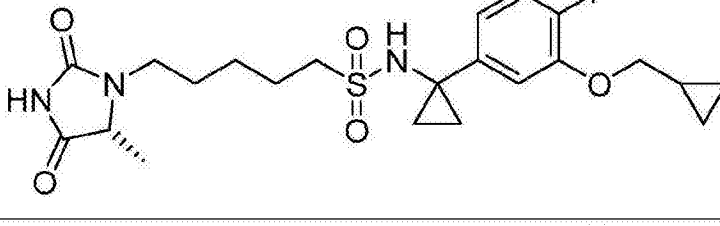
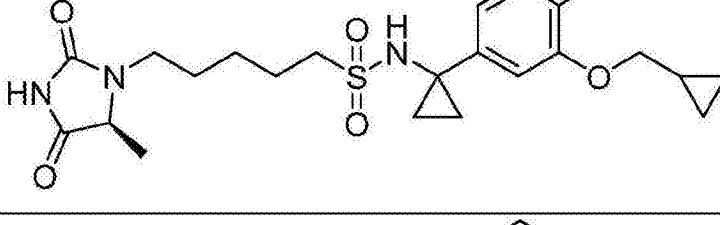
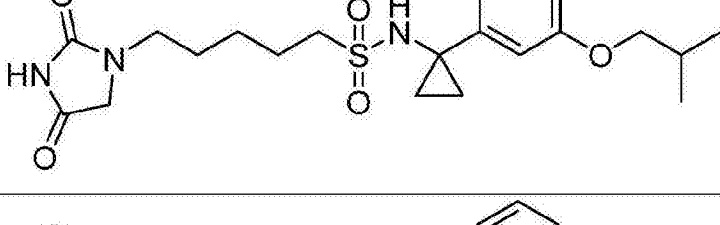
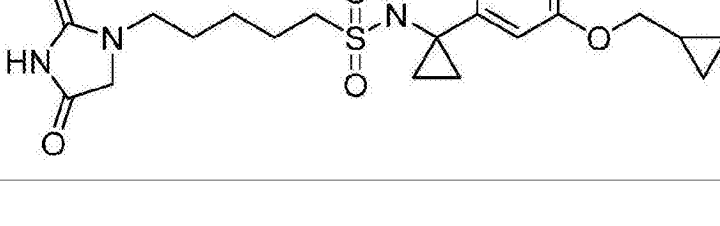
[0621]

56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	

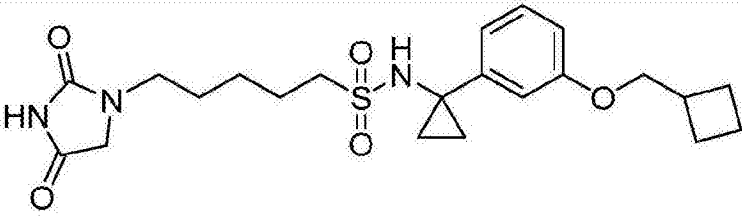
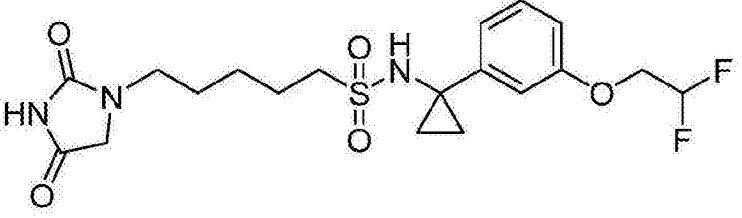
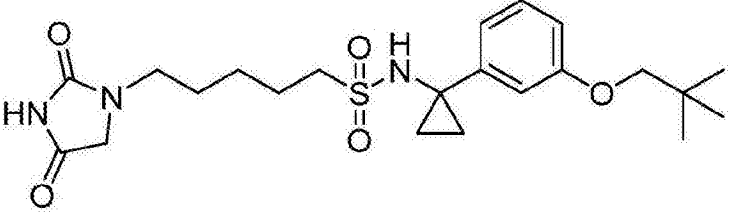
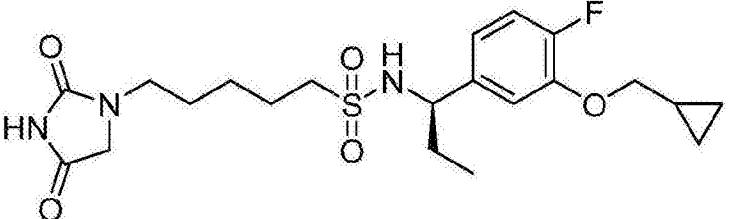
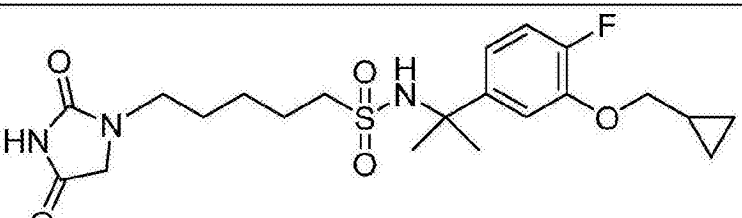
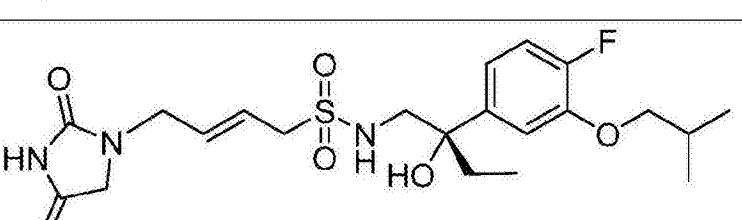
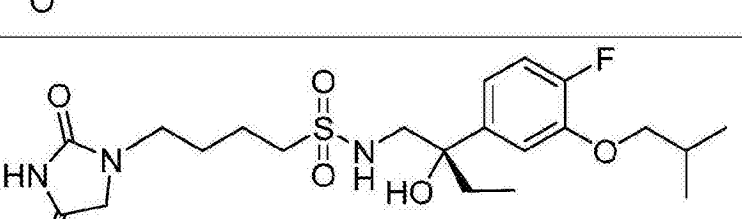
[0622]

63	 <chem>CC(C)COc1ccc(cc1)C(C)NS(=O)(=O)CCCCCN2C(=O)NC(=O)N2</chem>
64	 <chem>C1CC1COc1ccc(cc1)C(C)NS(=O)(=O)CCCCCN2C(=O)NC(=O)N2</chem>
65	 <chem>COc1ccc(cc1)C(C)NS(=O)(=O)C/C=C\CCCCN2C(=O)NC(=O)N2</chem>
66	 <chem>COc1ccc(cc1)C(C)NS(=O)(=O)CCCCCN2C(=O)NC(=O)N2</chem>
67	 <chem>CC(C)(O)COc1ccc(cc1)C(C)NS(=O)(=O)C/C=C\CCCCN2C(=O)NC(=O)N2</chem>
68	 <chem>CC(C)(O)COc1ccc(cc1)C(C)NS(=O)(=O)CCCCCN2C(=O)NC(=O)N2</chem>
69	 <chem>C1CC1COc1cc(F)ccc1C(C)NS(=O)(=O)C/C=C\COCN2C(=O)NC(=O)N2</chem>

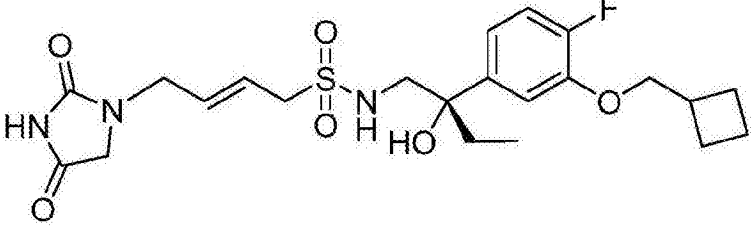
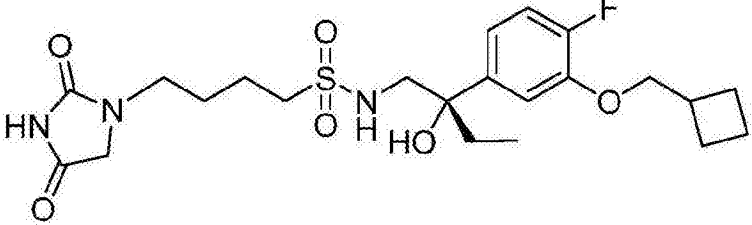
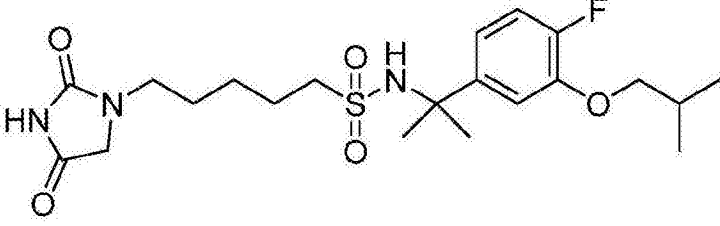
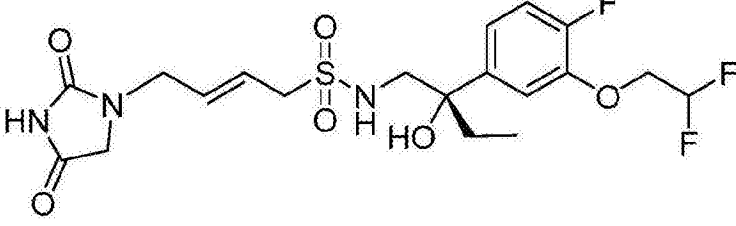
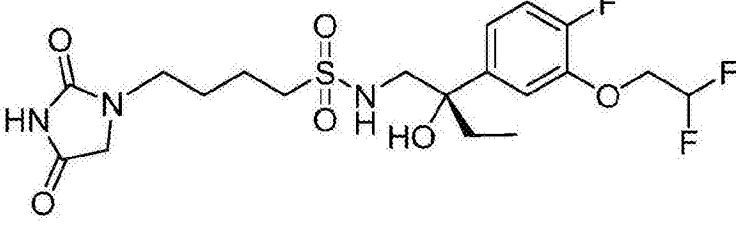
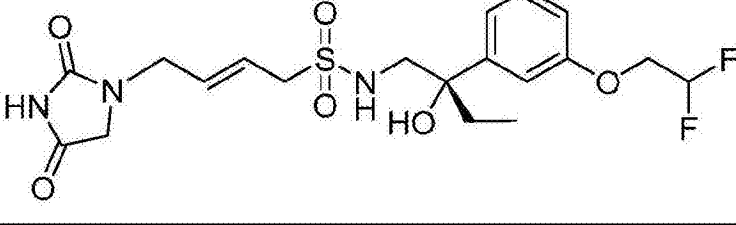
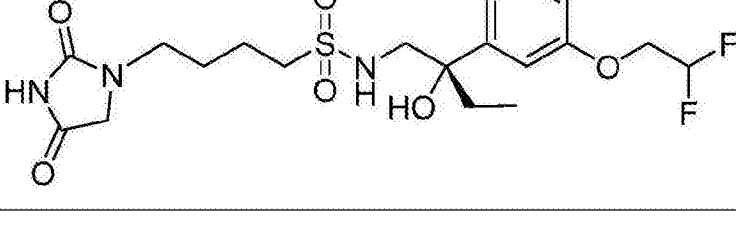
[0623]

70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	

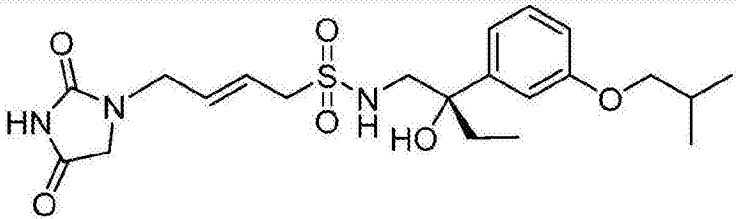
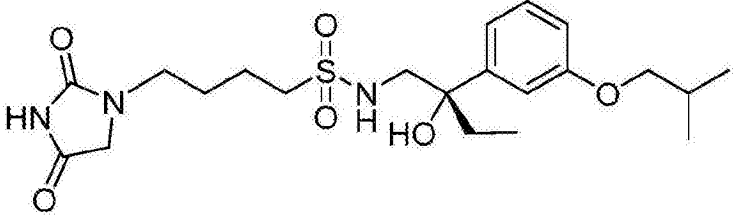
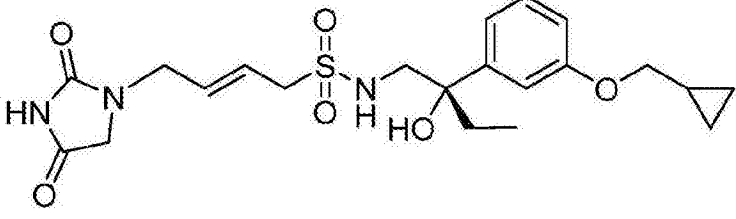
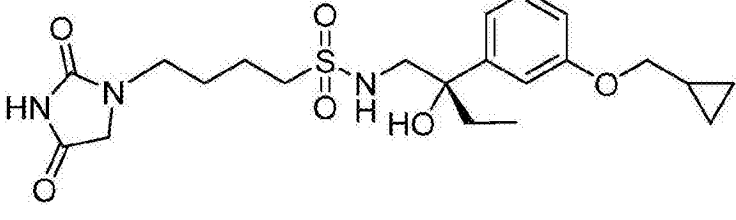
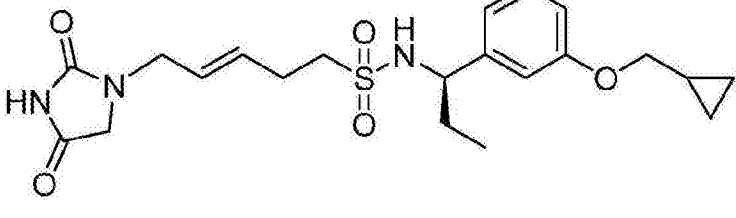
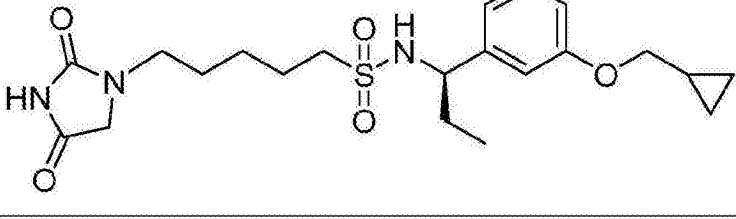
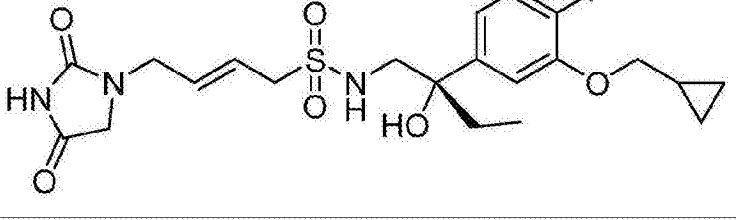
[0624]

77	 <chem>O=C1NC(=O)CN1CCCCCS(=O)(=O)N(C1CC1)C2=CC=C(OC3CCC3)C=C2</chem>
78	 <chem>O=C1NC(=O)CN1CCCCCS(=O)(=O)N(C1CC1)C2=CC=C(OCF)C=C2</chem>
79	 <chem>CC(C)(C)COc1ccc(cc1)C2(CCC2)NS(=O)(=O)CCCCCN3C(=O)NC(=O)C3</chem>
80	 <chem>CC[C@H](C1CC1)NS(=O)(=O)CCCCCN2C(=O)NC(=O)C2c3cc(F)ccc3OC4CC4</chem>
81	 <chem>CC1(C)C(C1)NS(=O)(=O)CCCCCN2C(=O)NC(=O)C2c3cc(F)ccc3OC4CC4</chem>
82	 <chem>CC[C@H](C1CC1)NS(=O)(=O)C=CCCCN2C(=O)NC(=O)C2c3cc(F)ccc3OC4C(C)C4</chem>
83	 <chem>CC[C@H](C1CC1)NS(=O)(=O)CCCCCN2C(=O)NC(=O)C2c3cc(F)ccc3OC4C(C)C4</chem>

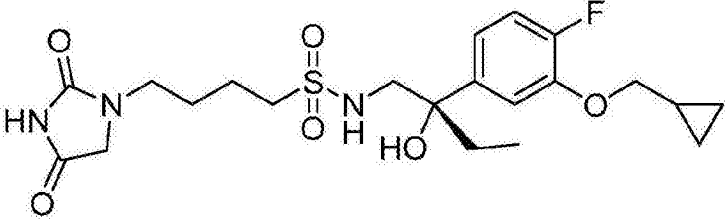
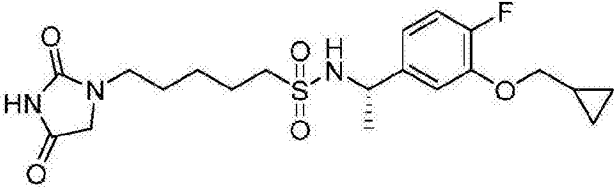
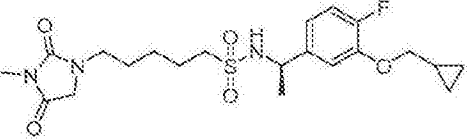
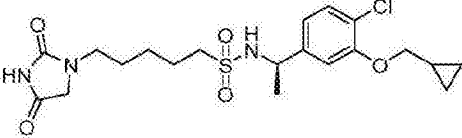
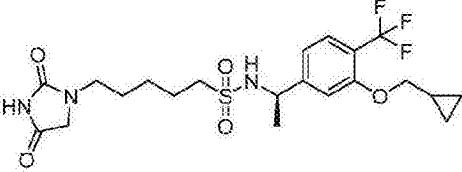
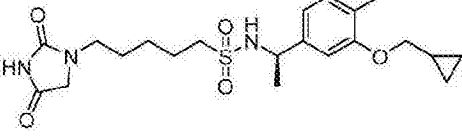
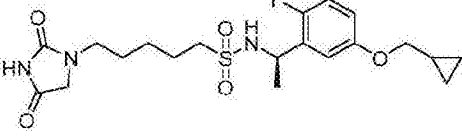
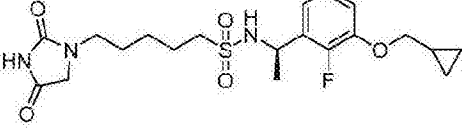
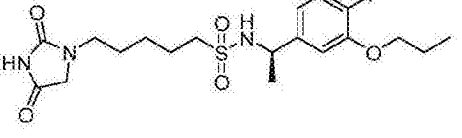
[0625]

84	
85	
86	
87	
88	
89	
90	

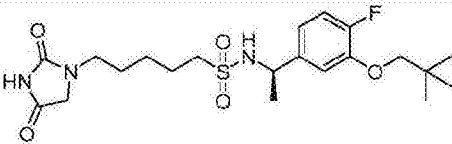
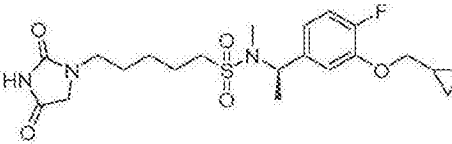
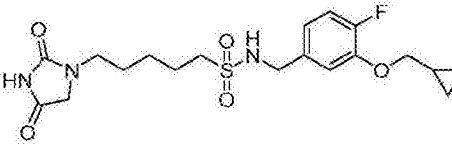
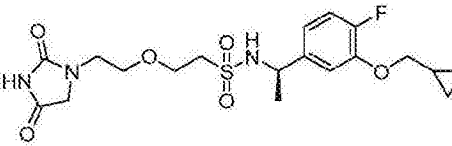
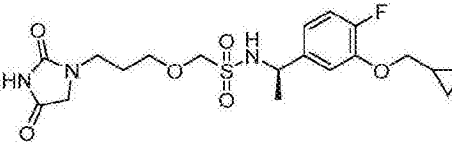
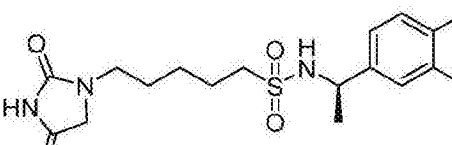
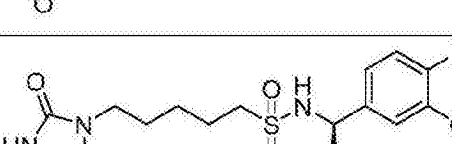
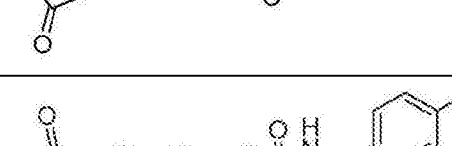
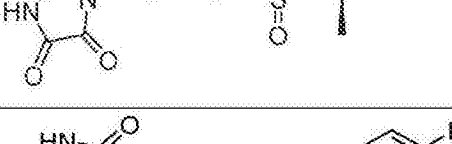
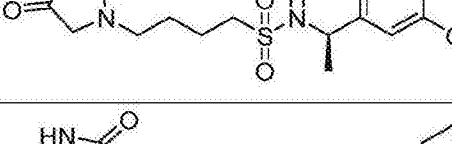
[0626]

91	 <chem>CC(C)COc1ccc(cc1)[C@H](C)C(S(=O)(=O)NCC/C=C/CN2C(=O)NC(=O)C2)C</chem>
92	 <chem>CC(C)COc1ccc(cc1)[C@H](C)C(S(=O)(=O)NCCCCN2C(=O)NC(=O)C2)C</chem>
93	 <chem>C1CC1COc2ccc(cc2)[C@H](C)C(S(=O)(=O)NCC/C=C/CN3C(=O)NC(=O)C3)C</chem>
94	 <chem>C1CC1COc2ccc(cc2)[C@H](C)C(S(=O)(=O)NCCCCN3C(=O)NC(=O)C3)C</chem>
95	 <chem>CC(C)COc1ccc(cc1)[C@H](C)C(S(=O)(=O)NCC/C=C/CN2C(=O)NC(=O)C2)C</chem>
96	 <chem>CC(C)COc1ccc(cc1)[C@H](C)C(S(=O)(=O)NCCCCN2C(=O)NC(=O)C2)C</chem>
97	 <chem>CC1CC1COc2cc(F)ccc2[C@H](C)C(S(=O)(=O)NCC/C=C/CN3C(=O)NC(=O)C3)C</chem>

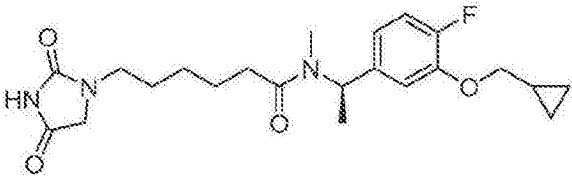
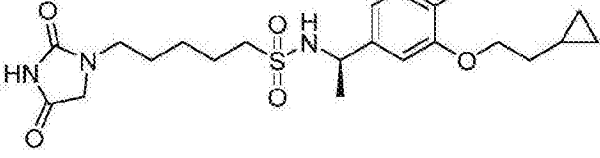
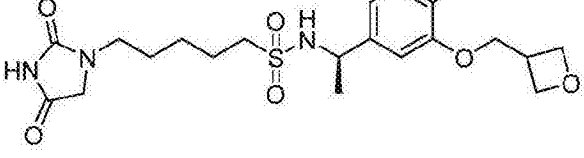
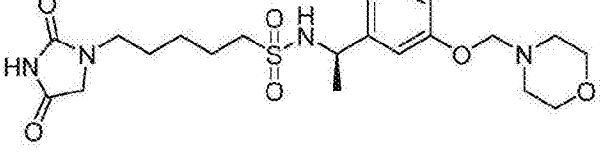
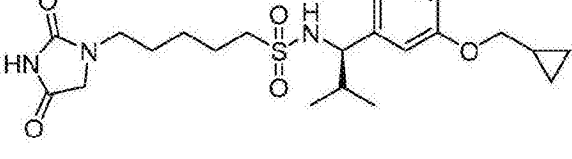
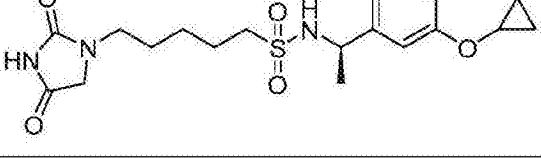
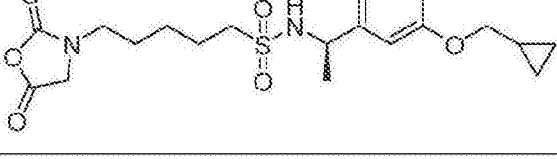
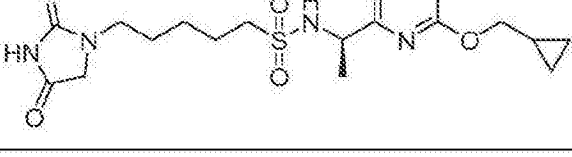
[0627]

98	
2a	
3a	
4a	
5a	
6a	
7a	
8a	
9a	

[0628]

10a	
12a	
13a	
15a	
16a	
20a	
21a	
24a	
25a	
26a	

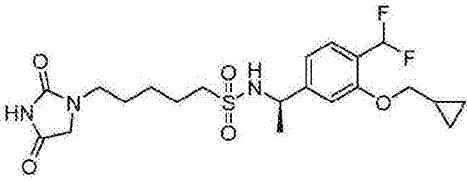
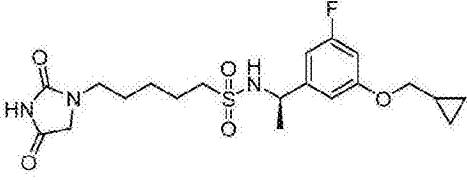
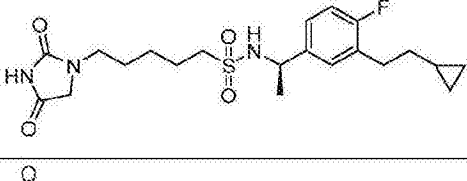
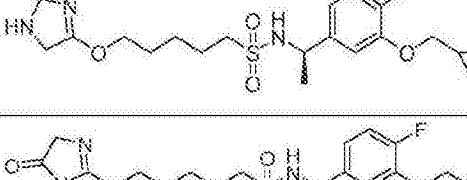
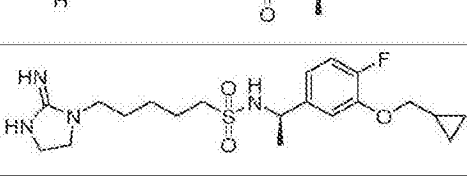
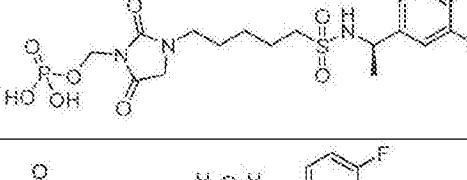
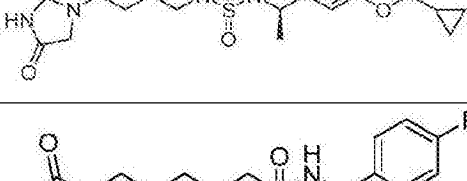
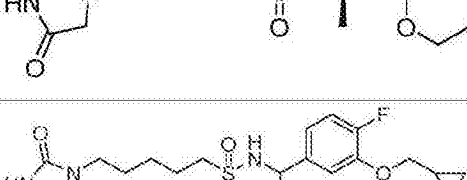
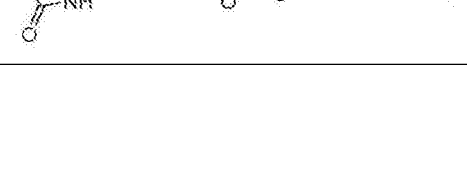
[0629]

27a	
29a	
30a	
31a	
32a	
33a	
34a	
36a	

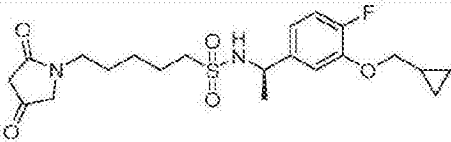
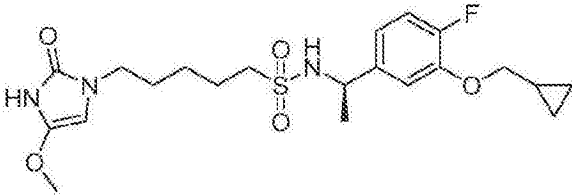
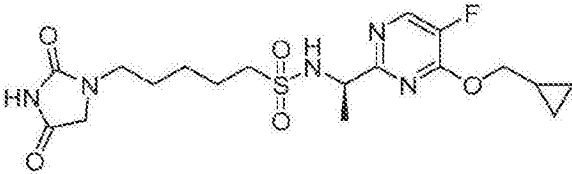
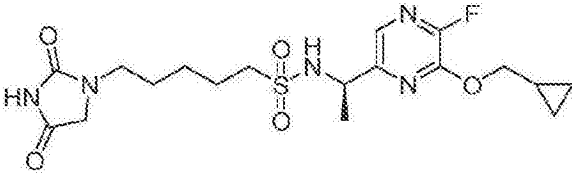
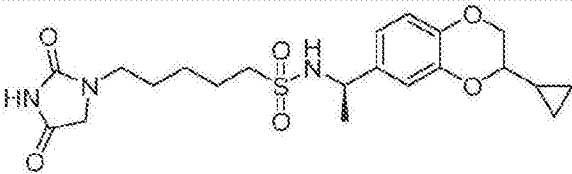
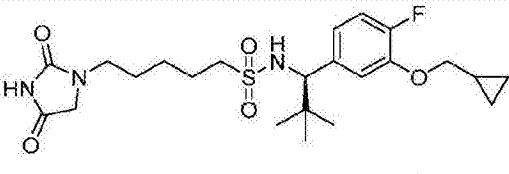
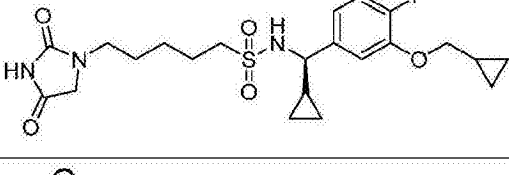
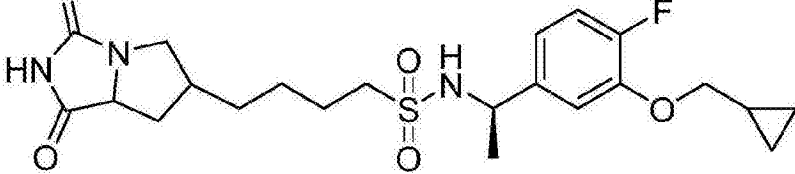
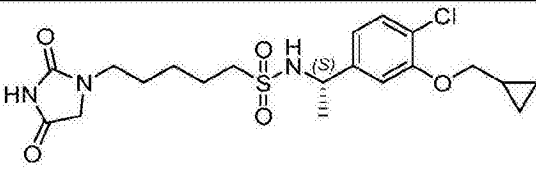
[0630]

37a	
38a	
39a	
40a	
41a	
42a	
43a	
44a	

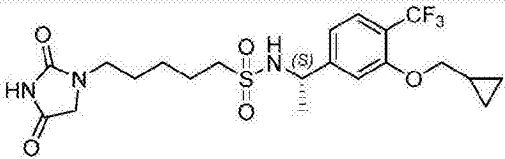
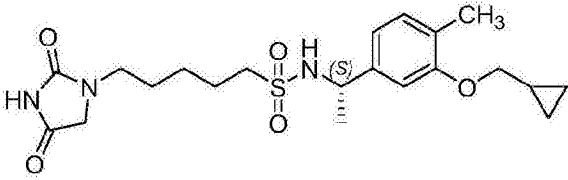
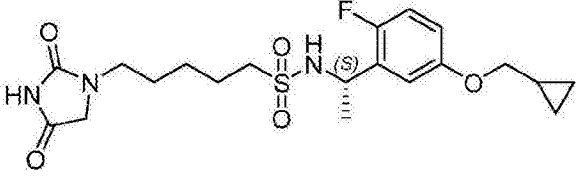
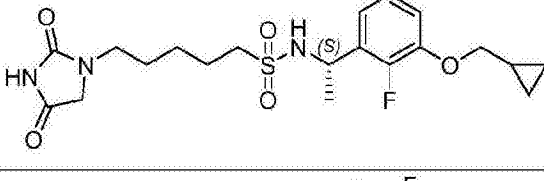
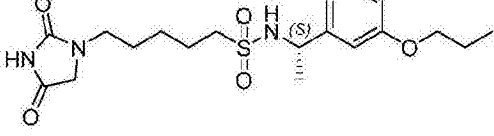
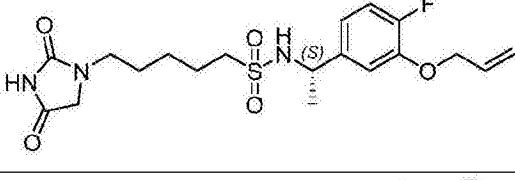
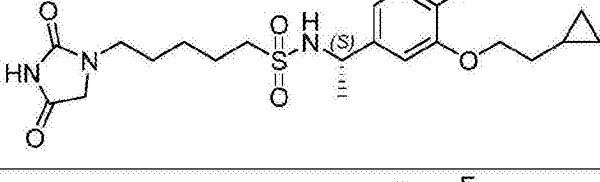
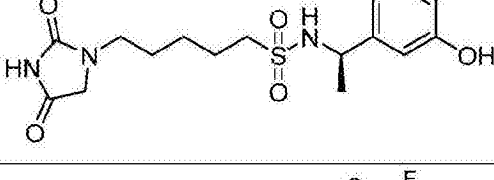
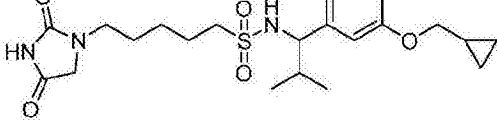
[0631]

45a	
46a	
47a	
50a	
51a	
52a	
53a	
54a	
56a	
57a	

[0632]

58a	
59a	
60a	
61a	
62a	
63a	
64a	
65a	
66a	

[0633]

67a	
68a	
69a	
70a	
71a	
72a	
73a	
74a	
75a	

[0634]

76a	
77a	
78a	

[0635] 一方面,本文提供选自下表2的化合物。

[0636] 表2

[0637]

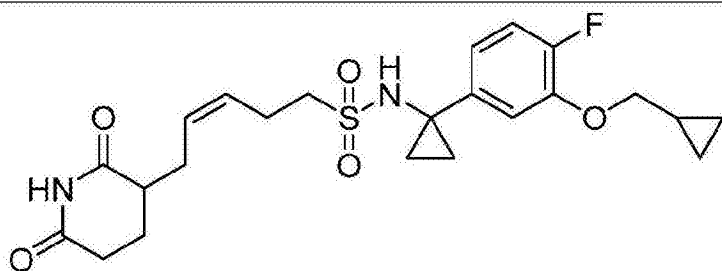
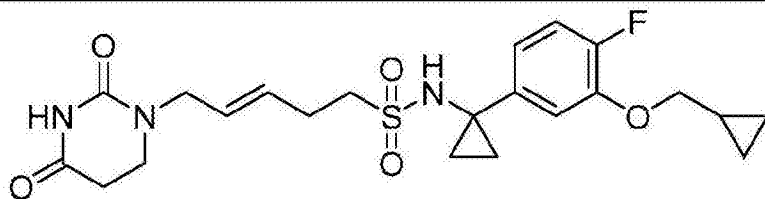
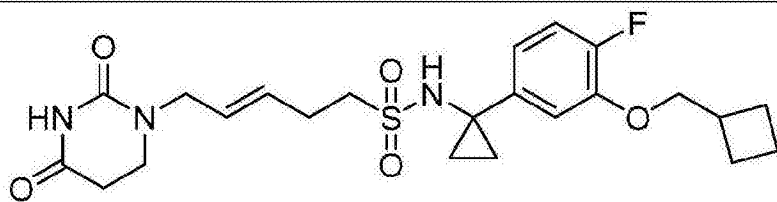
化合物编号	结构
11a	
18a	
28a	

[0638] 其中R⁷⁰如以上所定义,并且R³⁰如以上所定义。

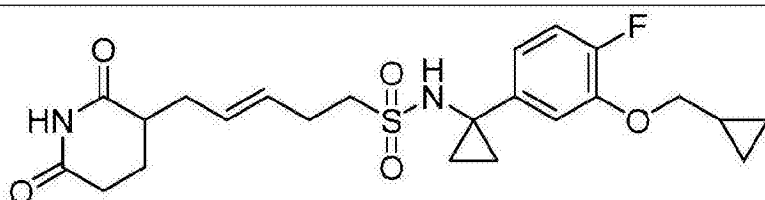
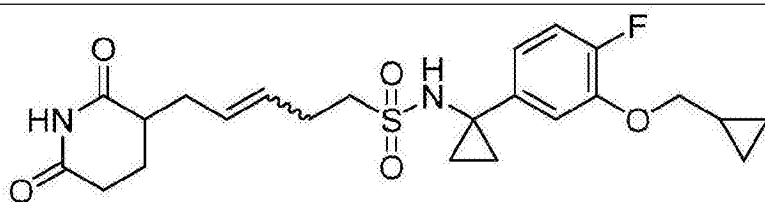
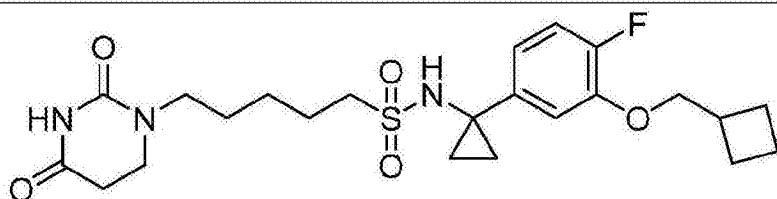
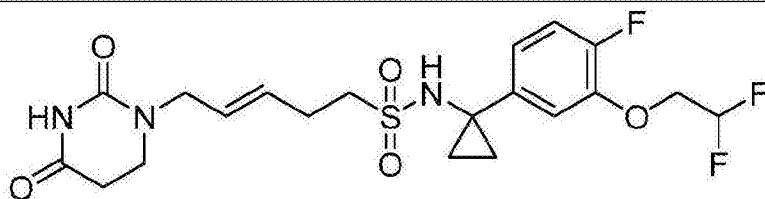
[0639] 在一些实施方式中个,本发明提供的化合物排除表3、表4和表5中所列的化合物。

[0640] 表3

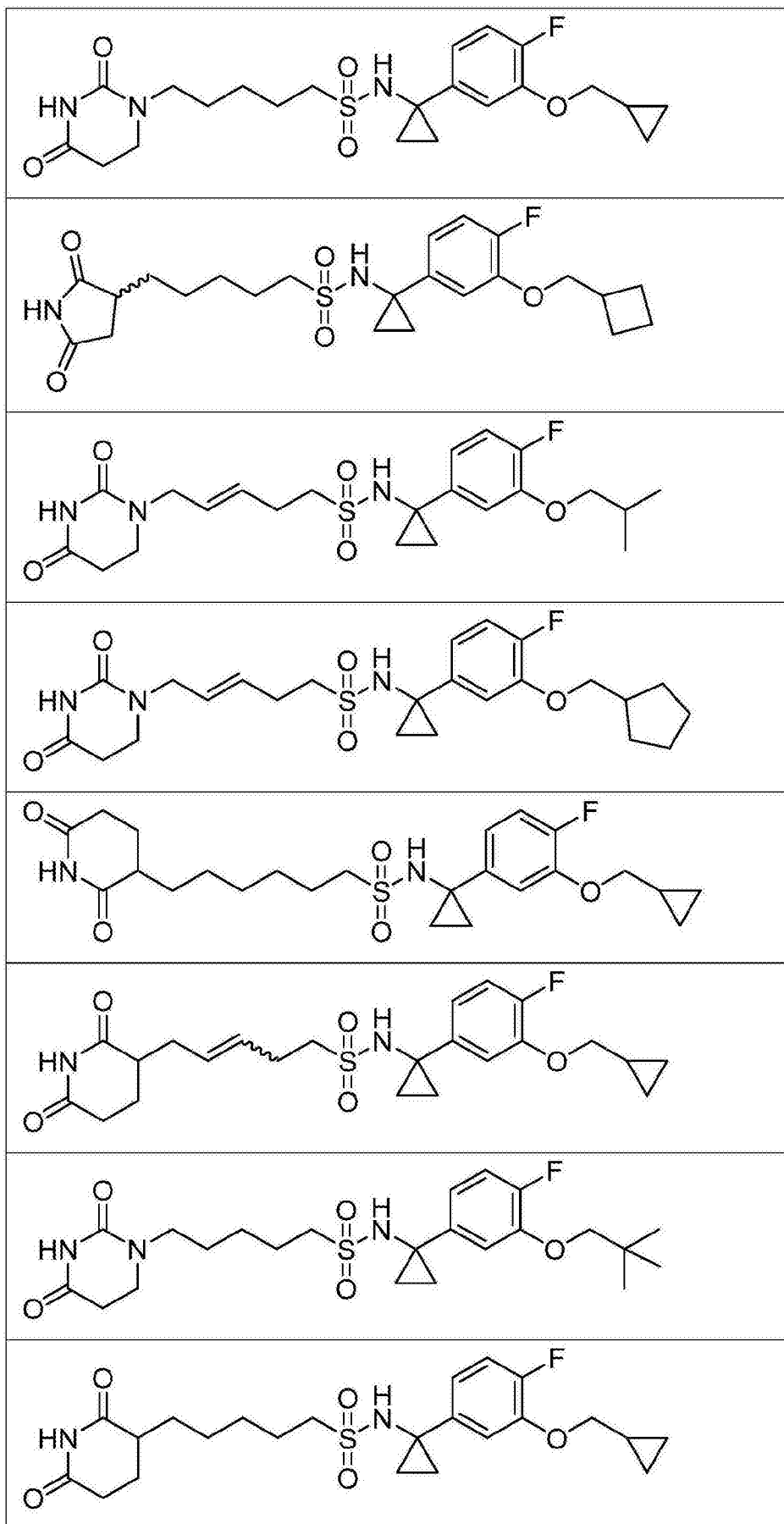
结构



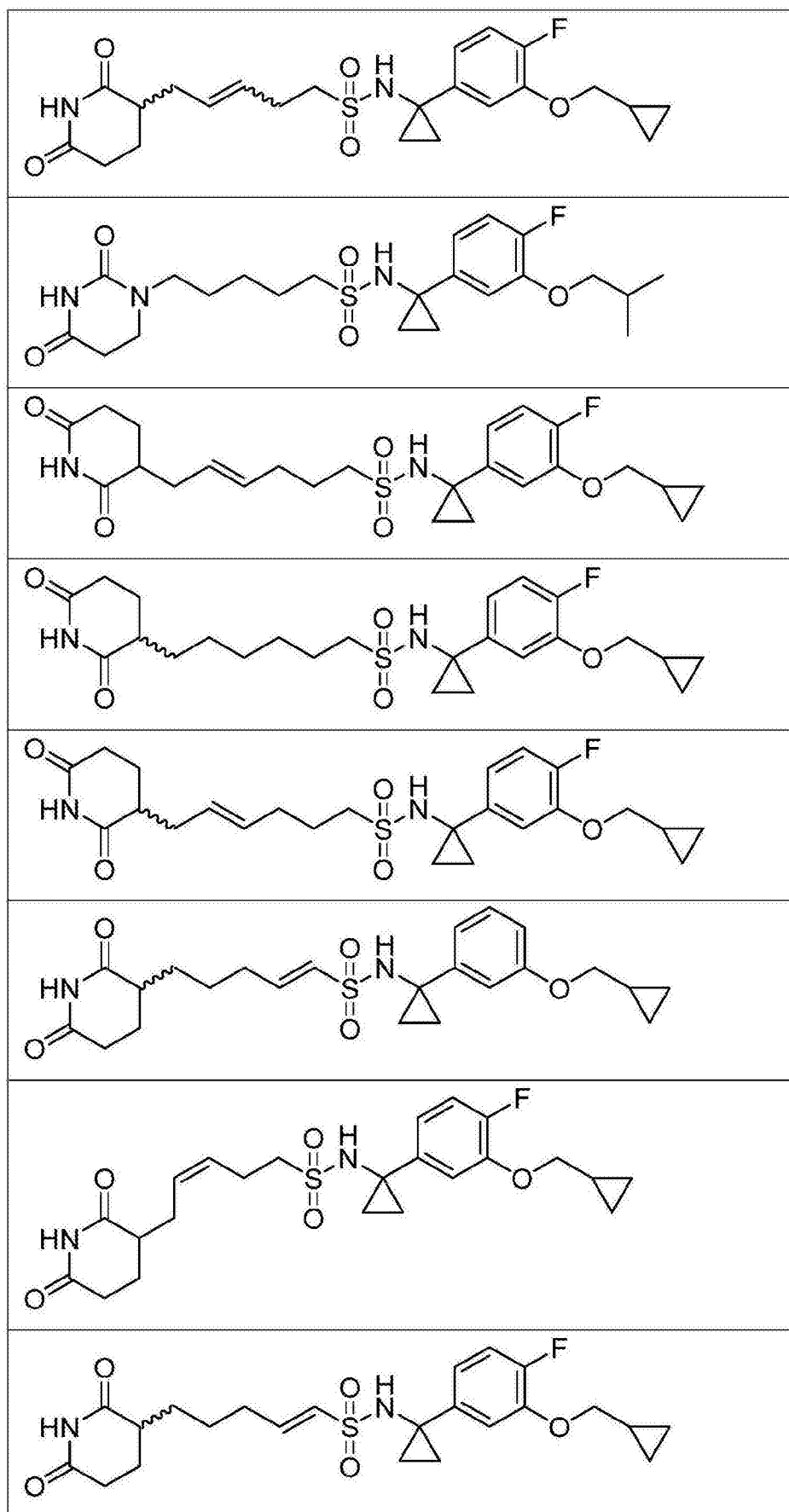
[0641]



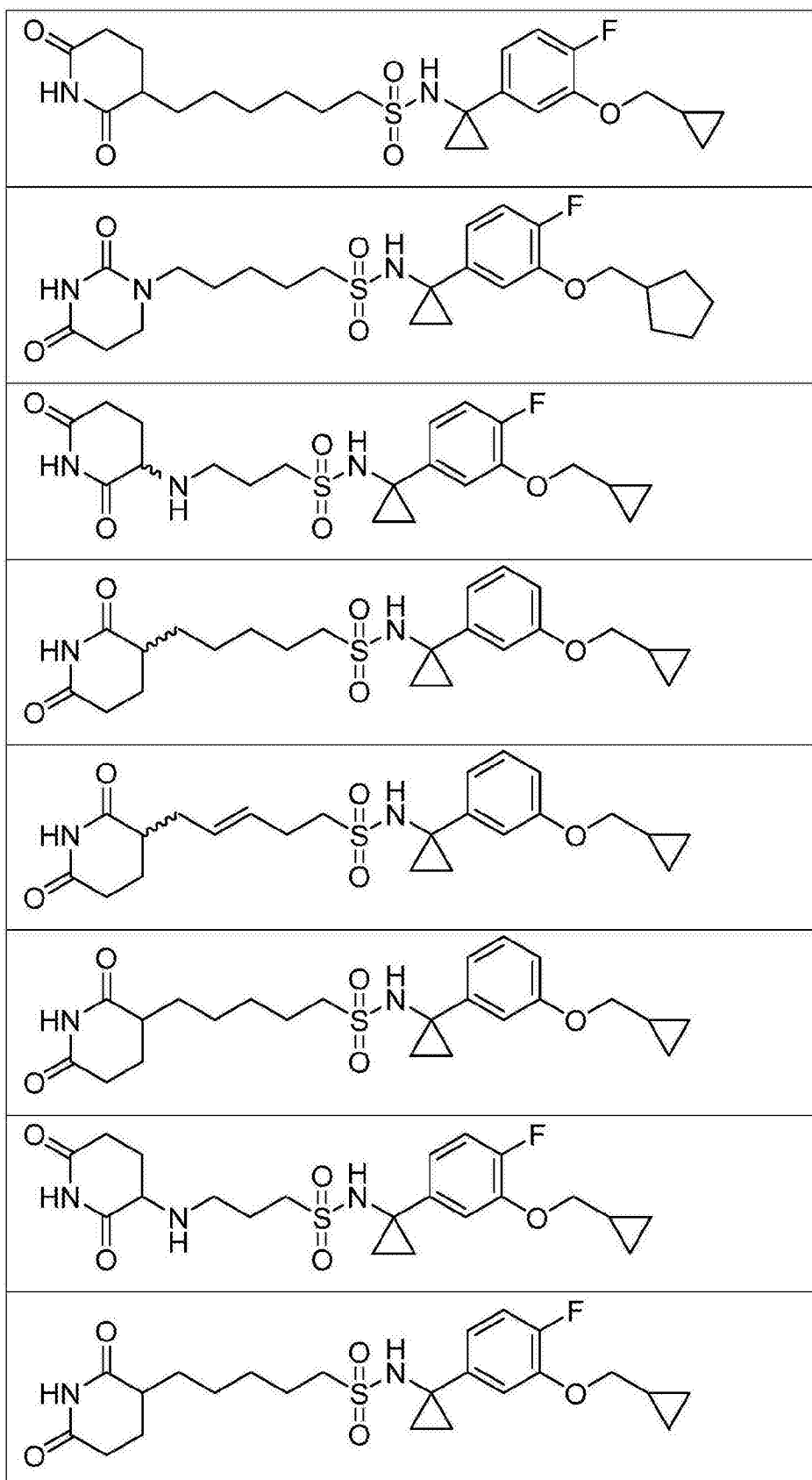
[0642]



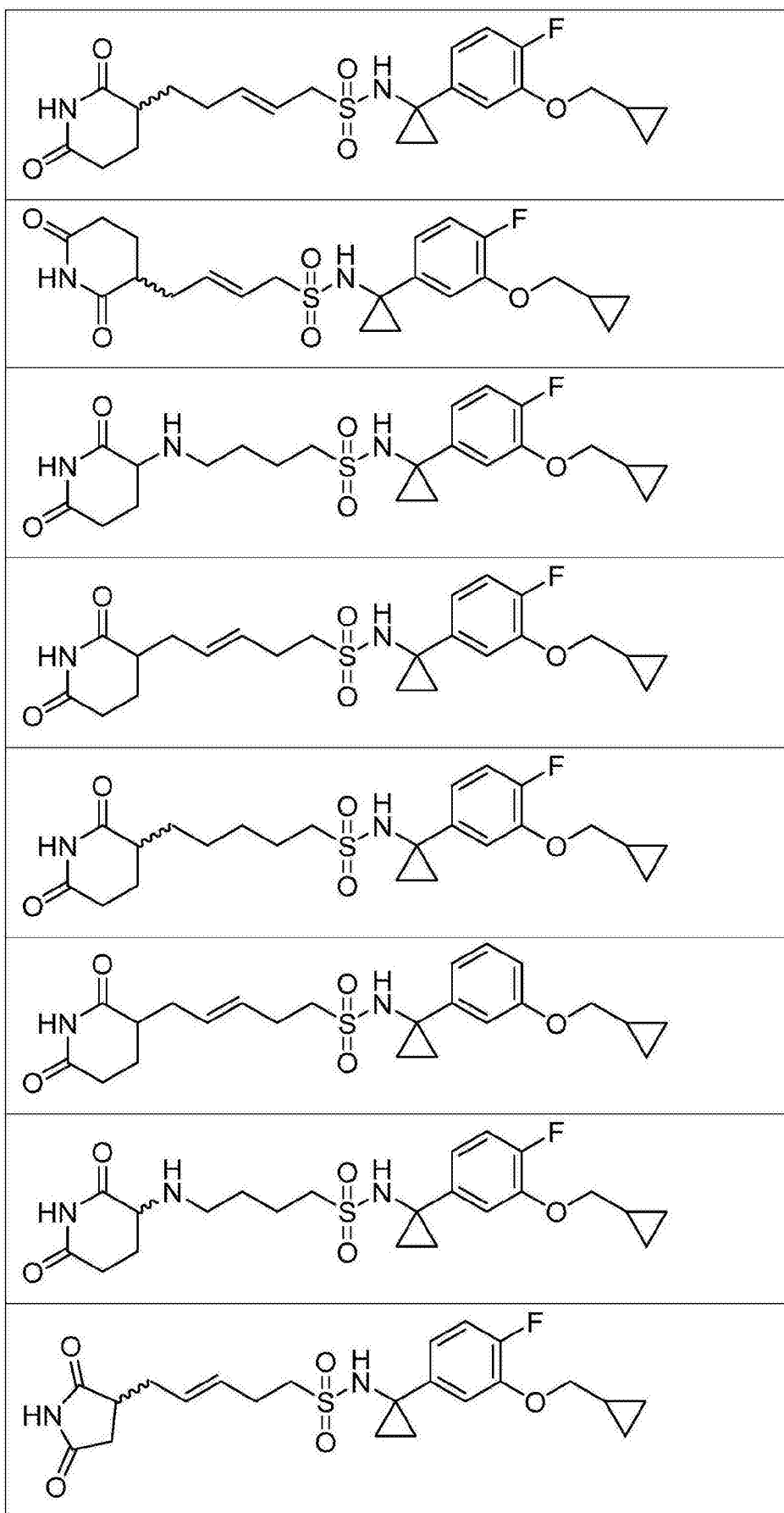
[0643]



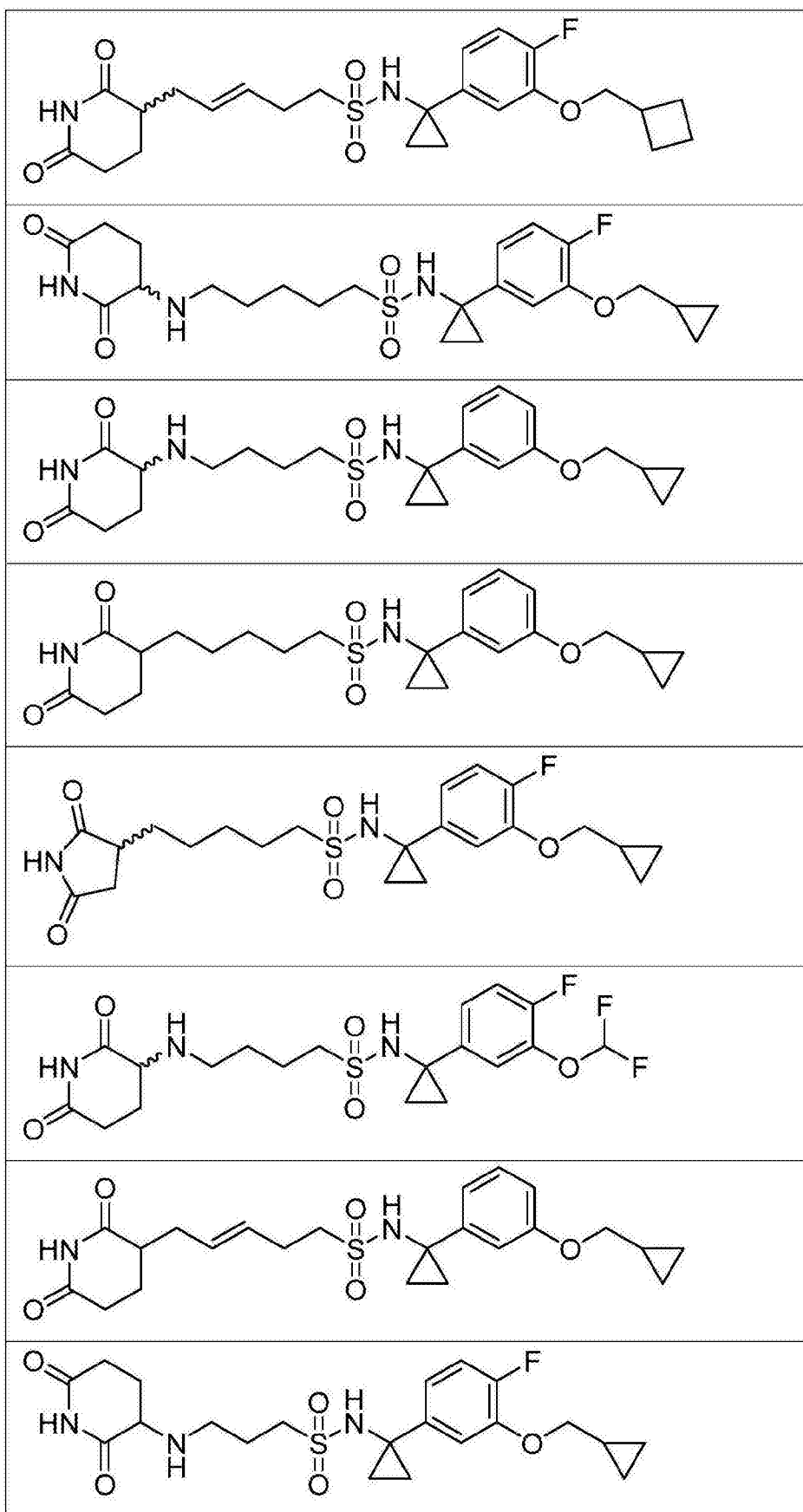
[0644]



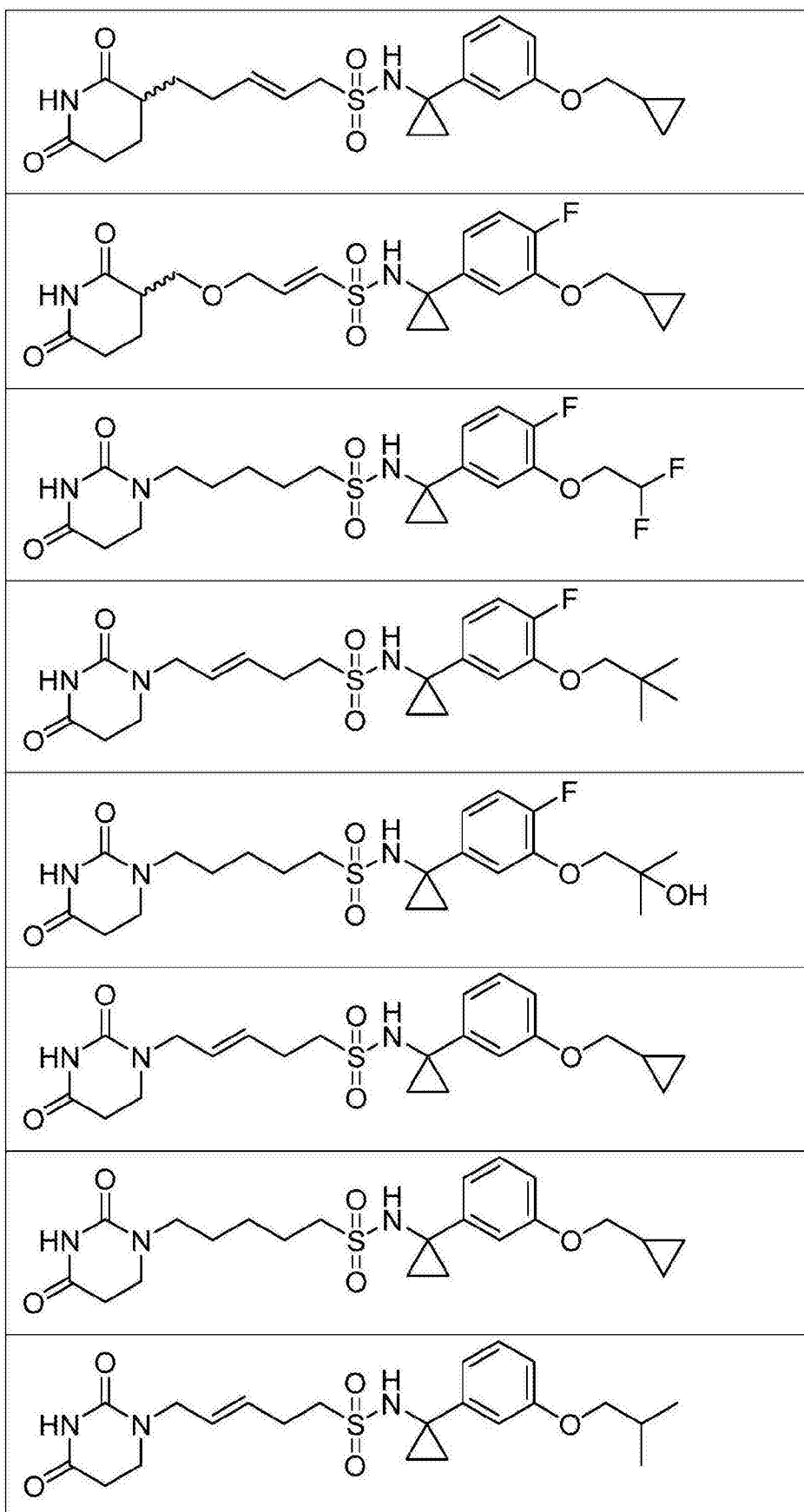
[0645]

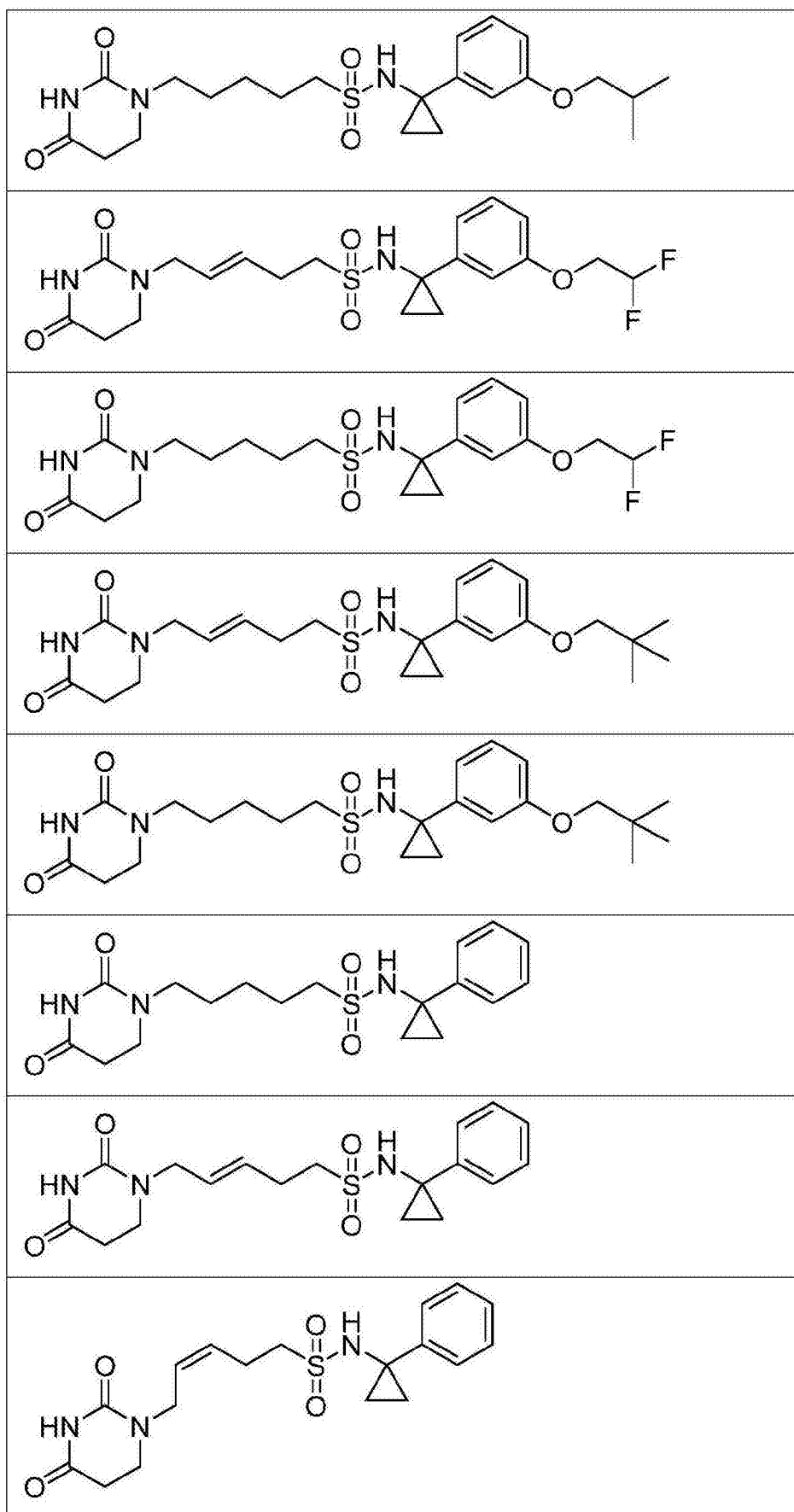


[0646]

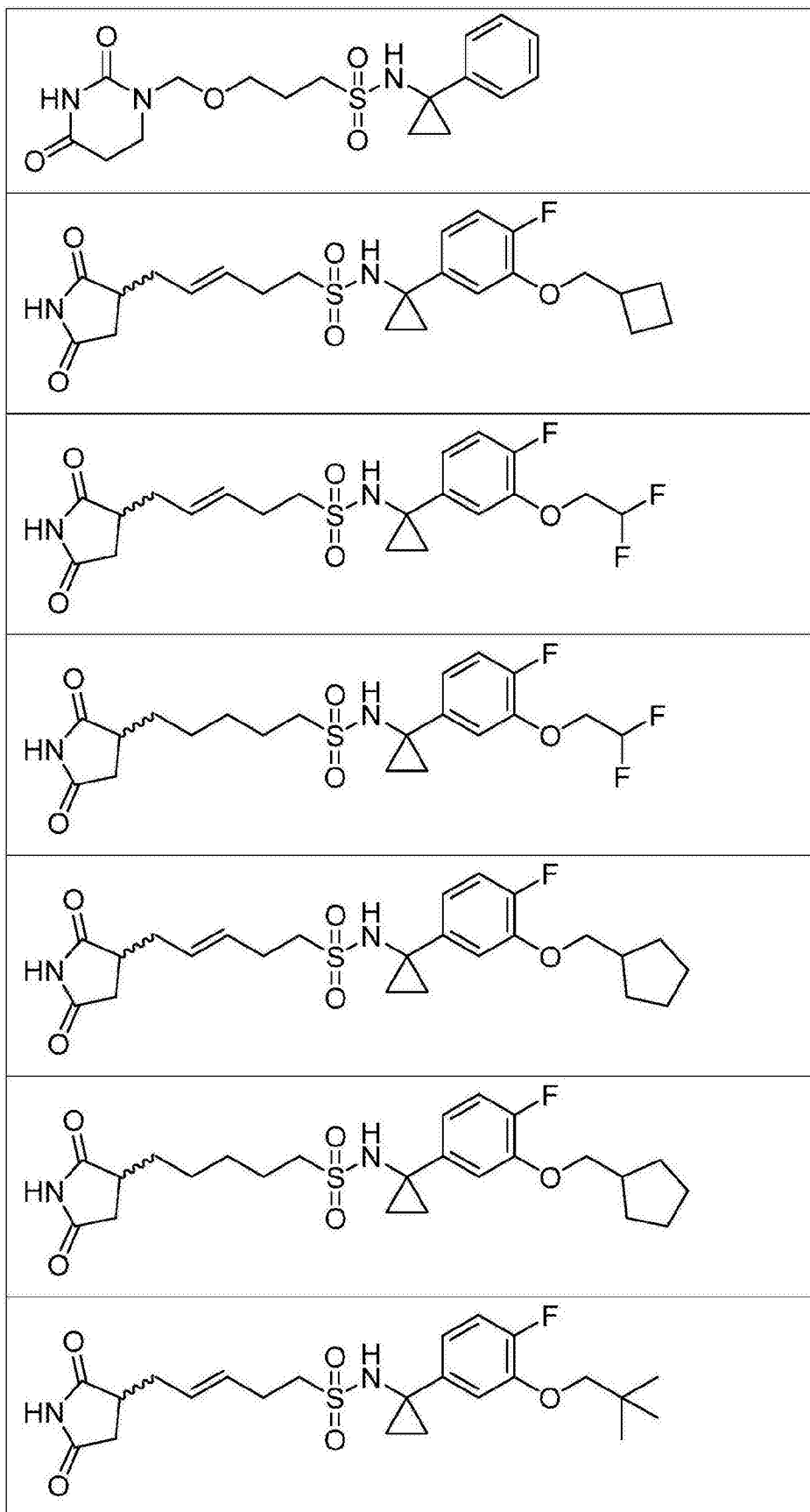


[0647]

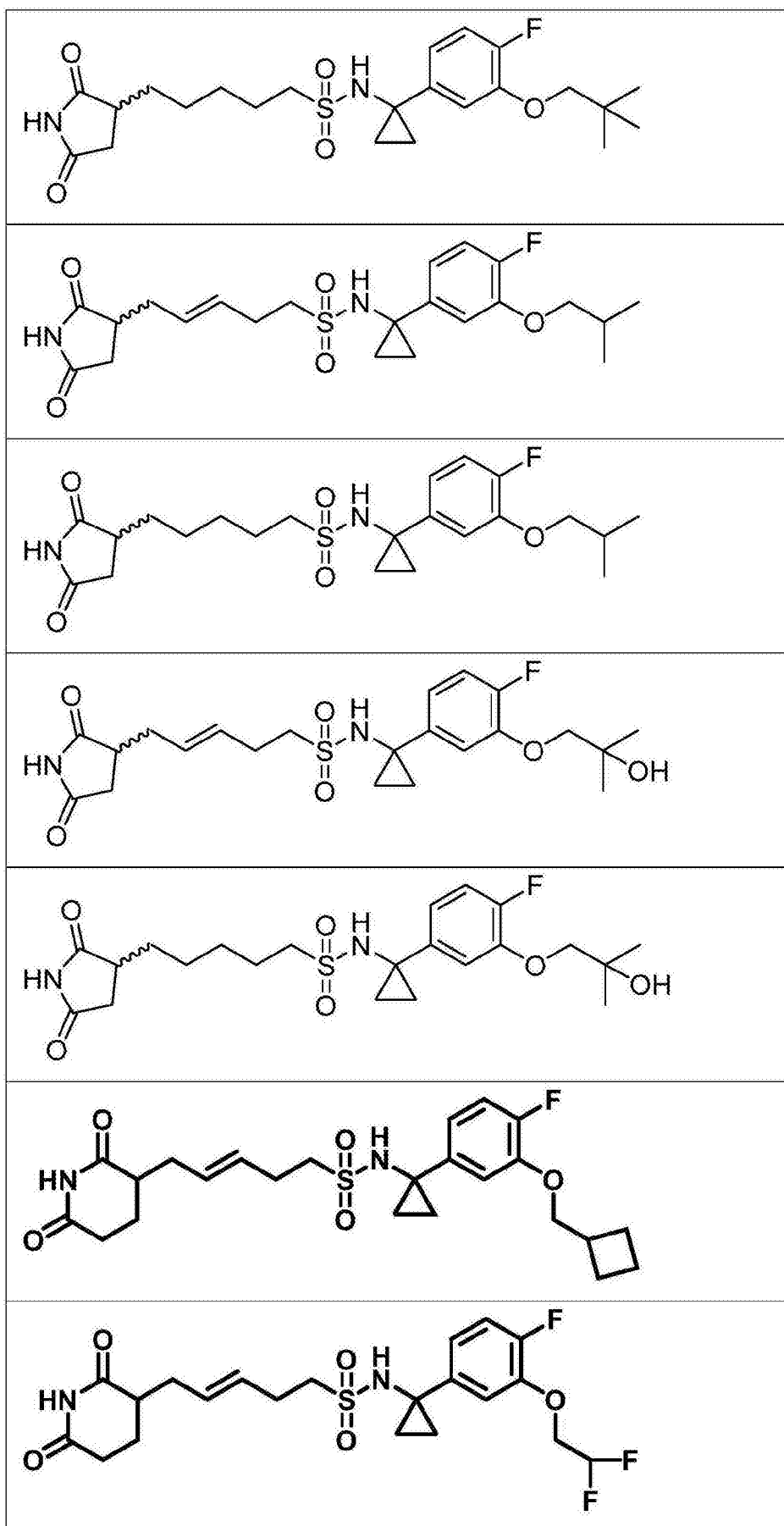




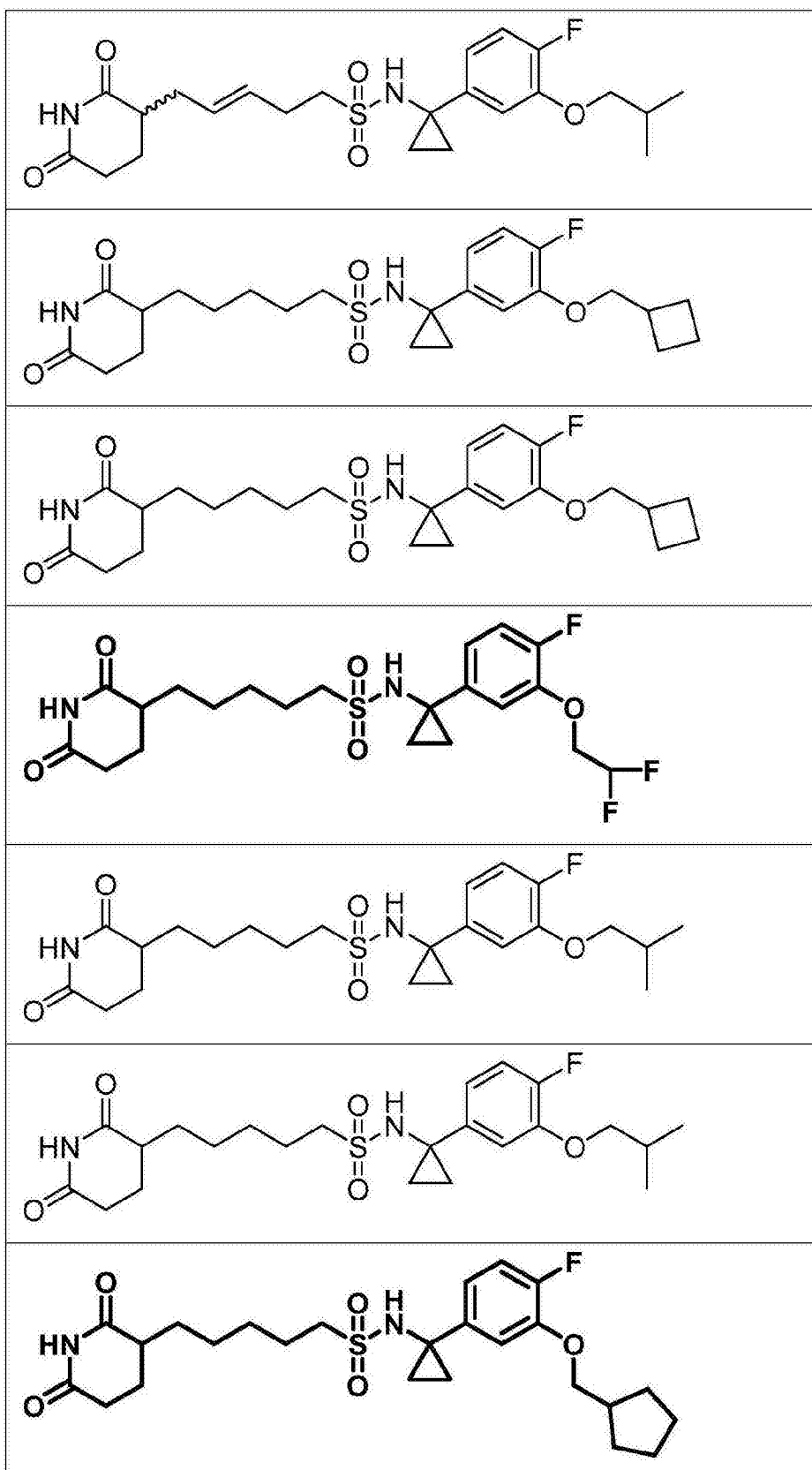
[0649]



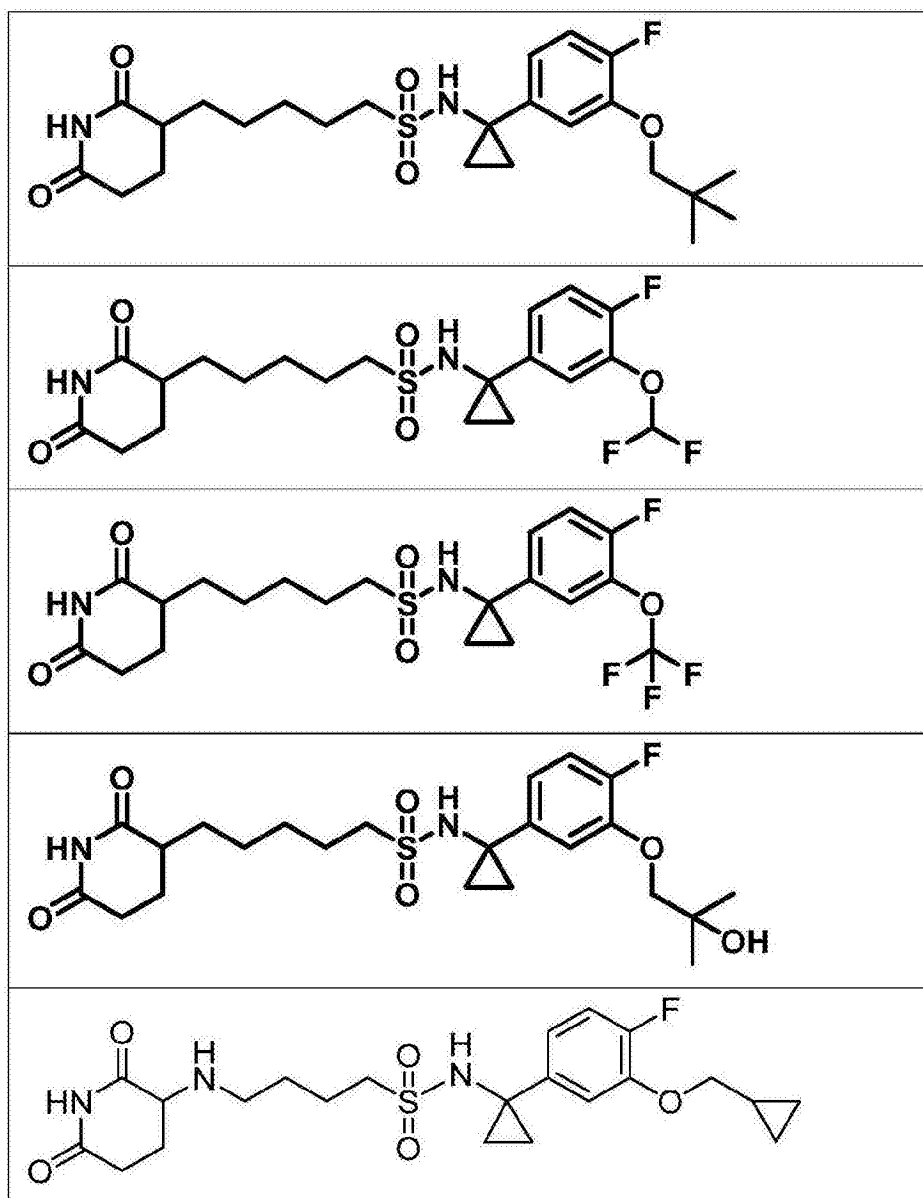
[0650]



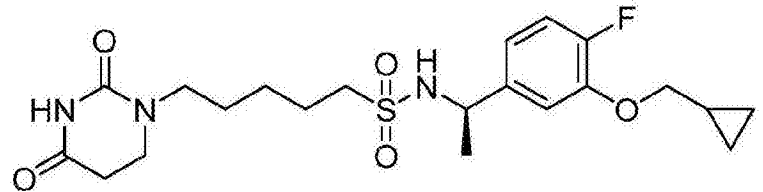
[0651]



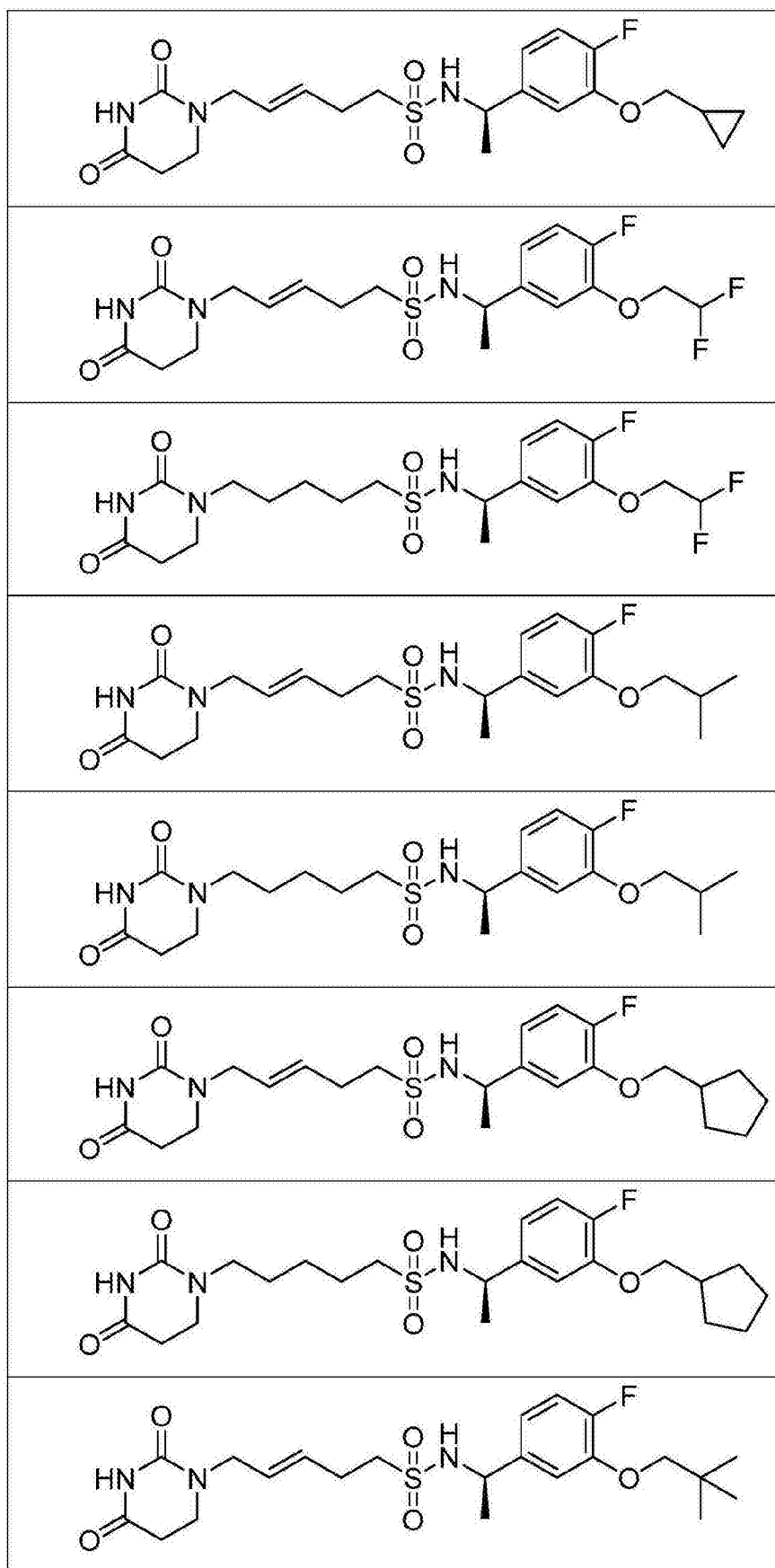
[0652]



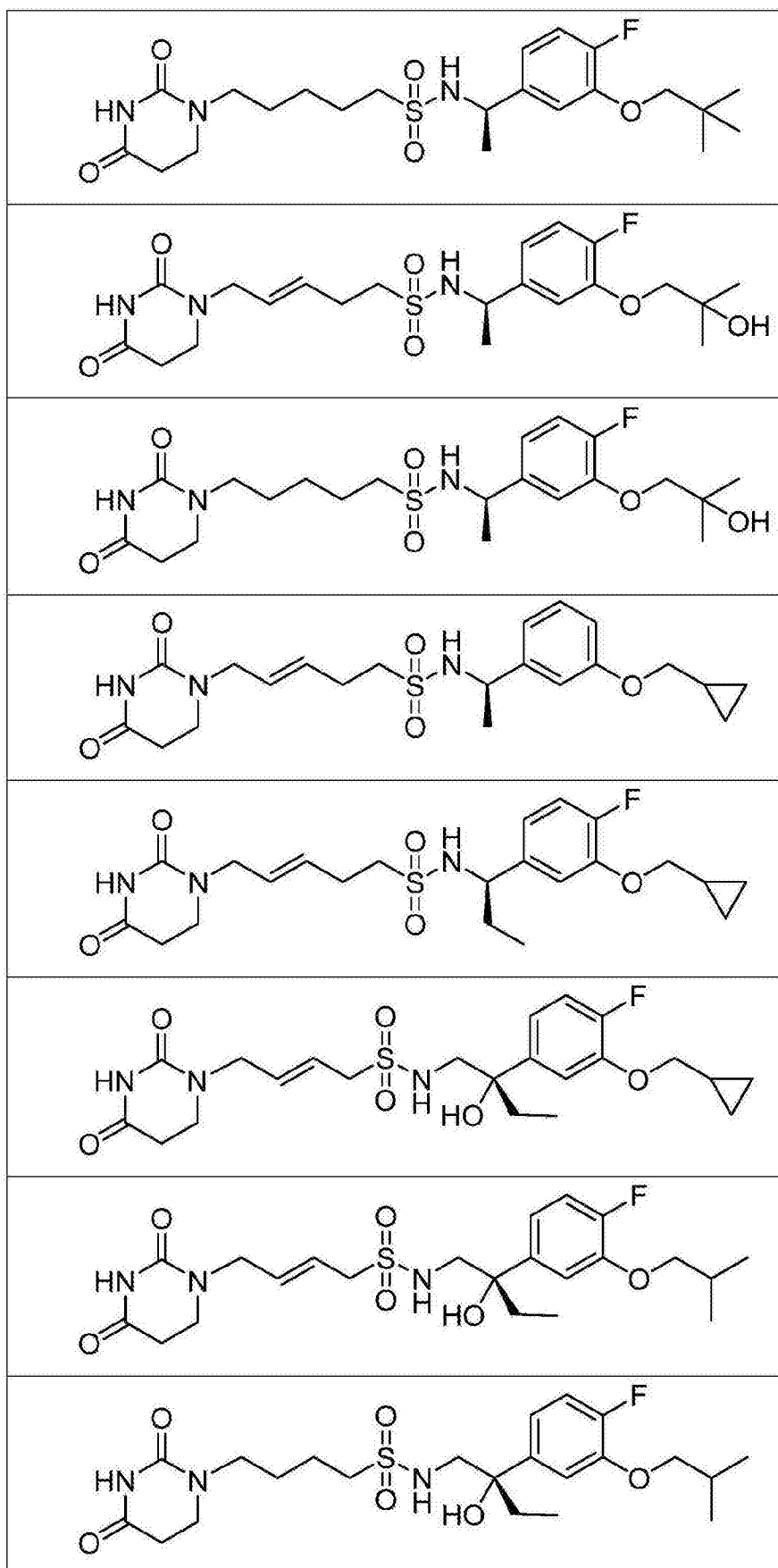
[0653] 表4

结构
[0654] 

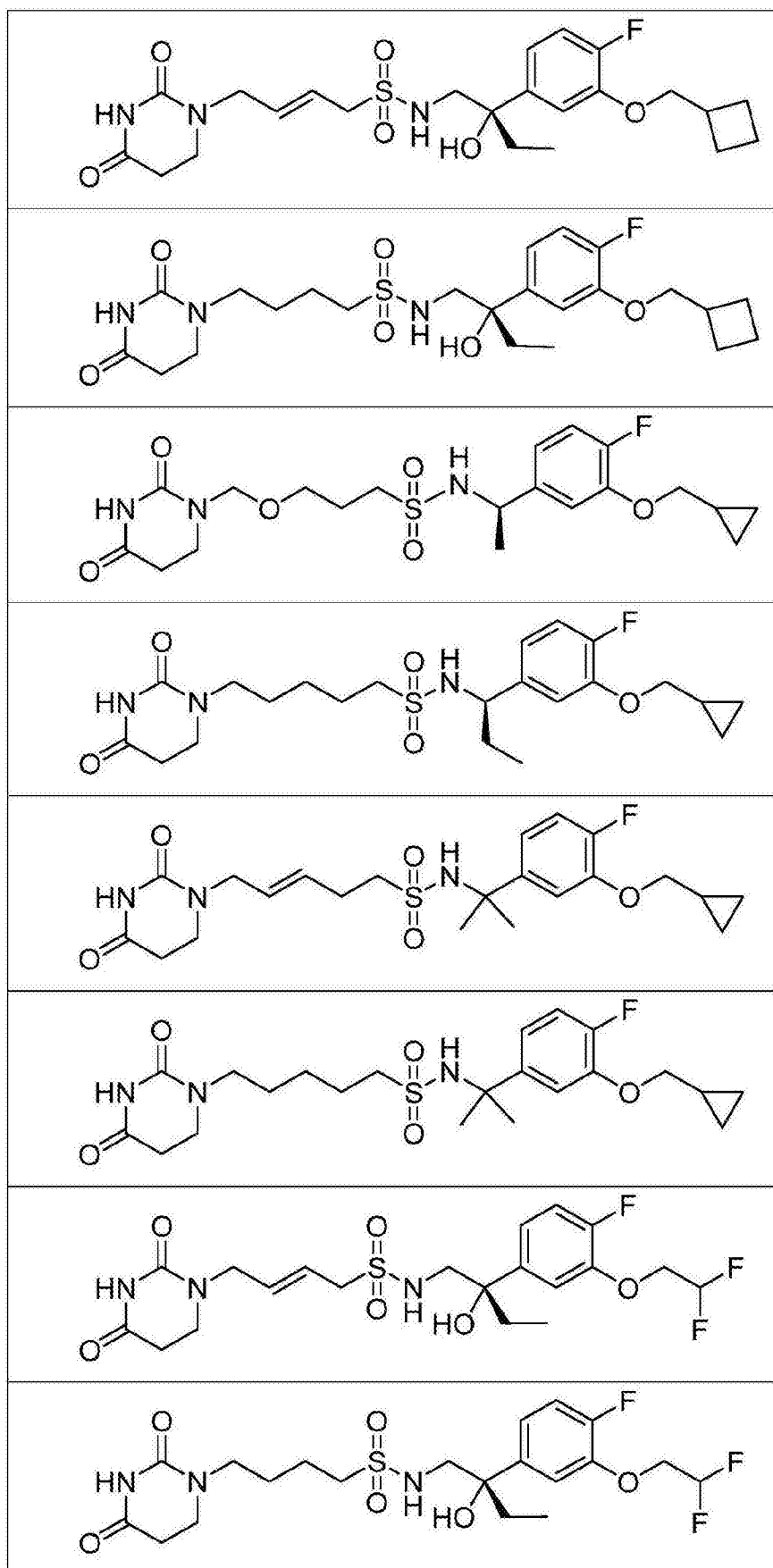
[0655]



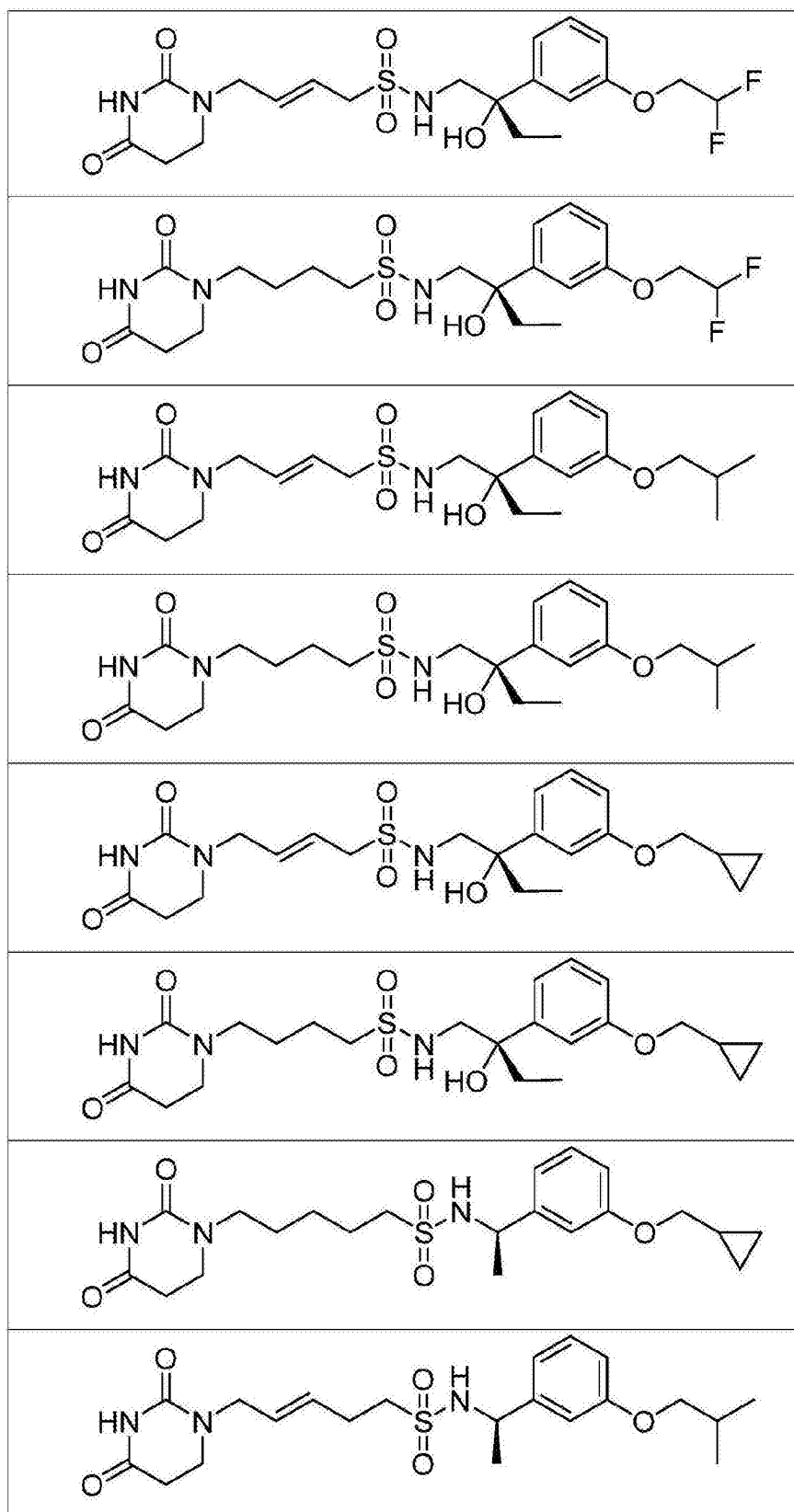
[0656]



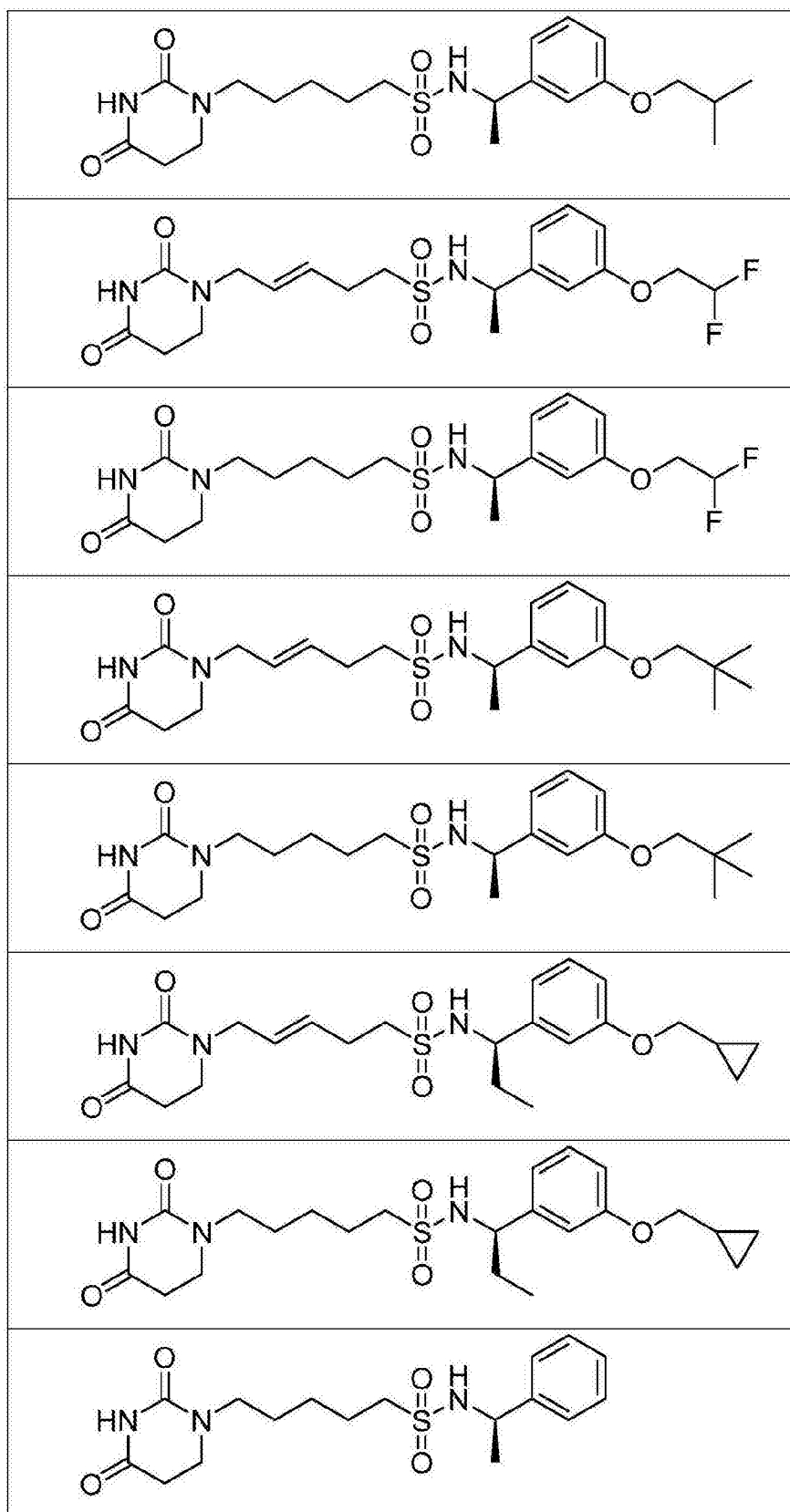
[0657]



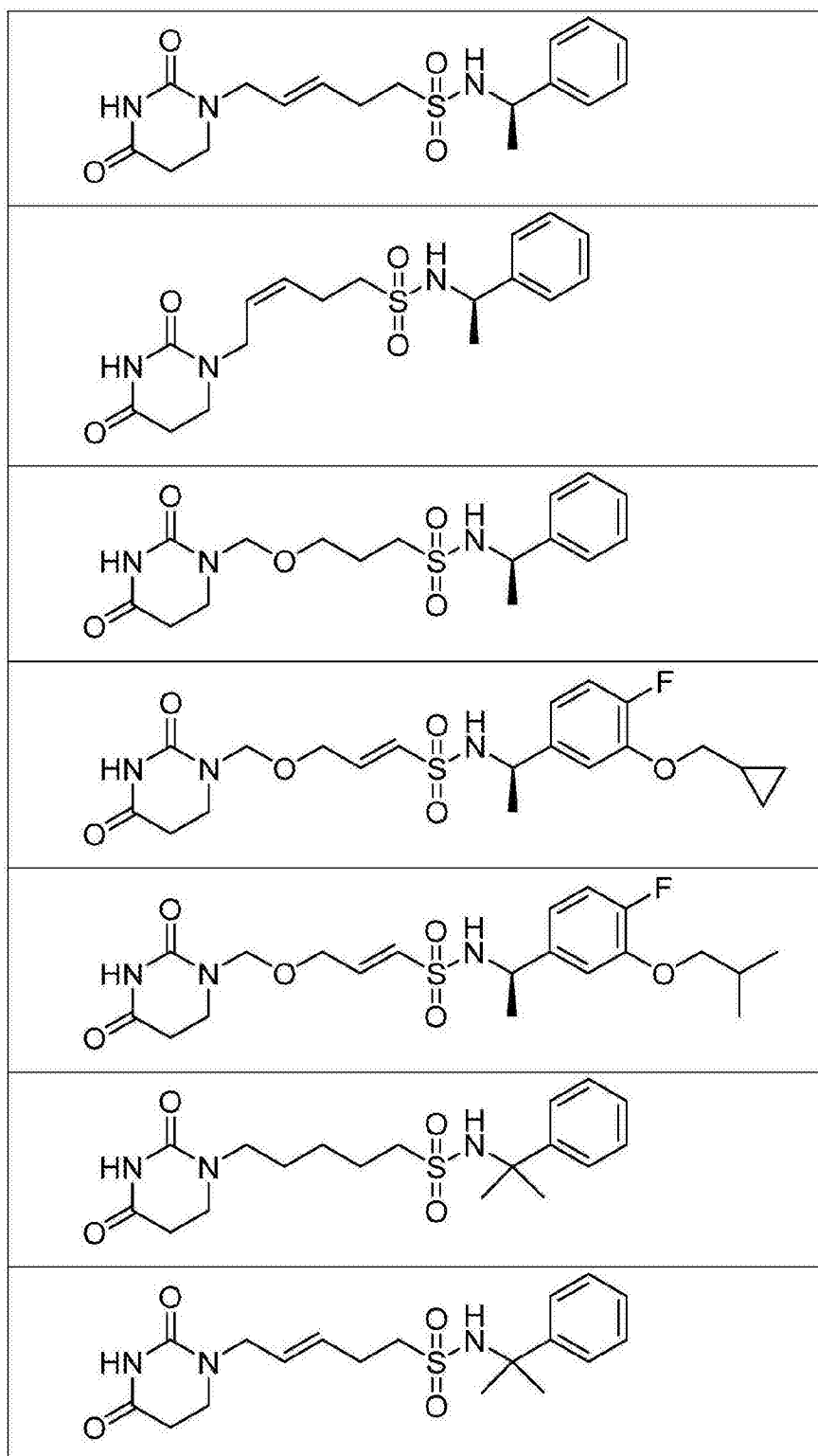
[0658]



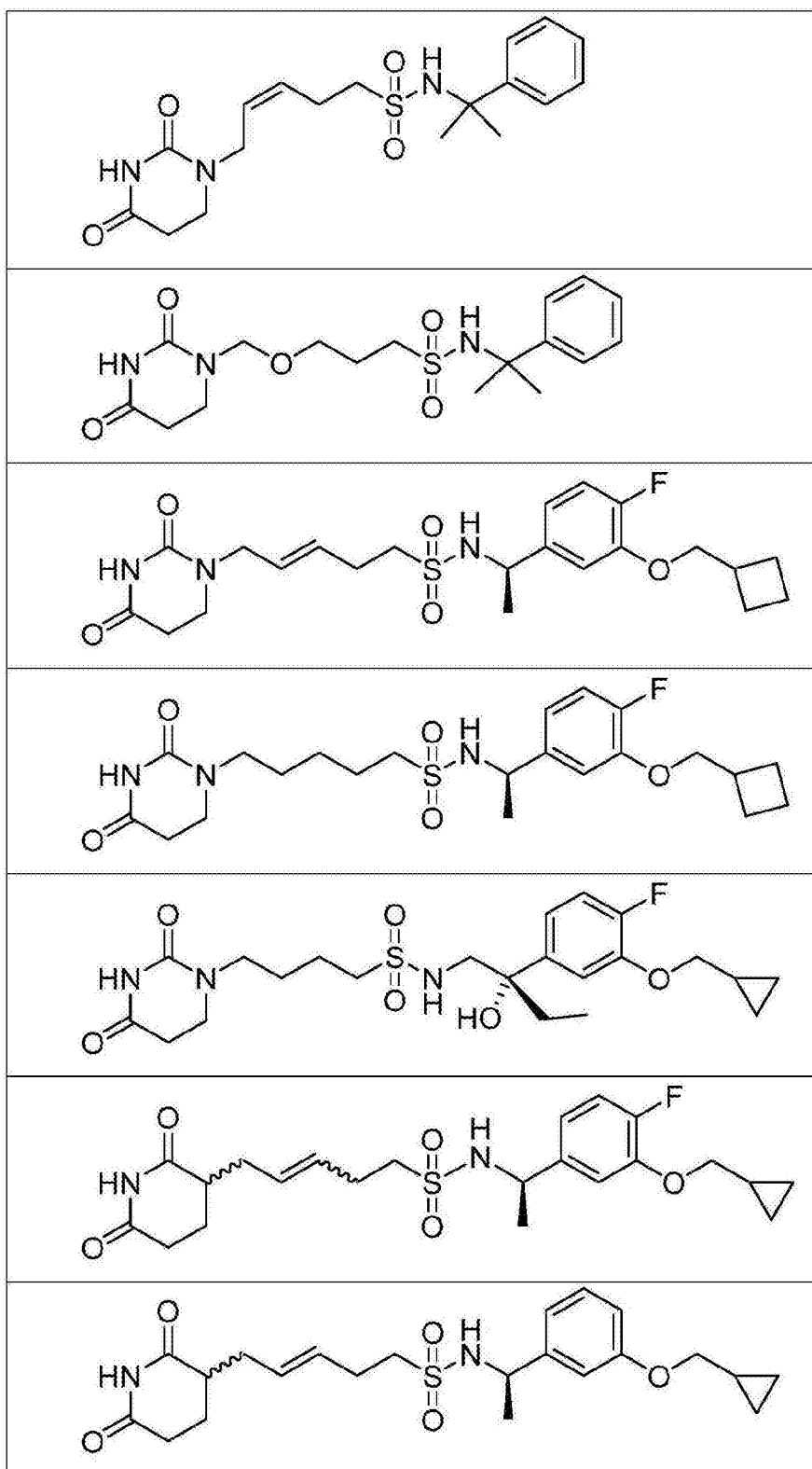
[0659]



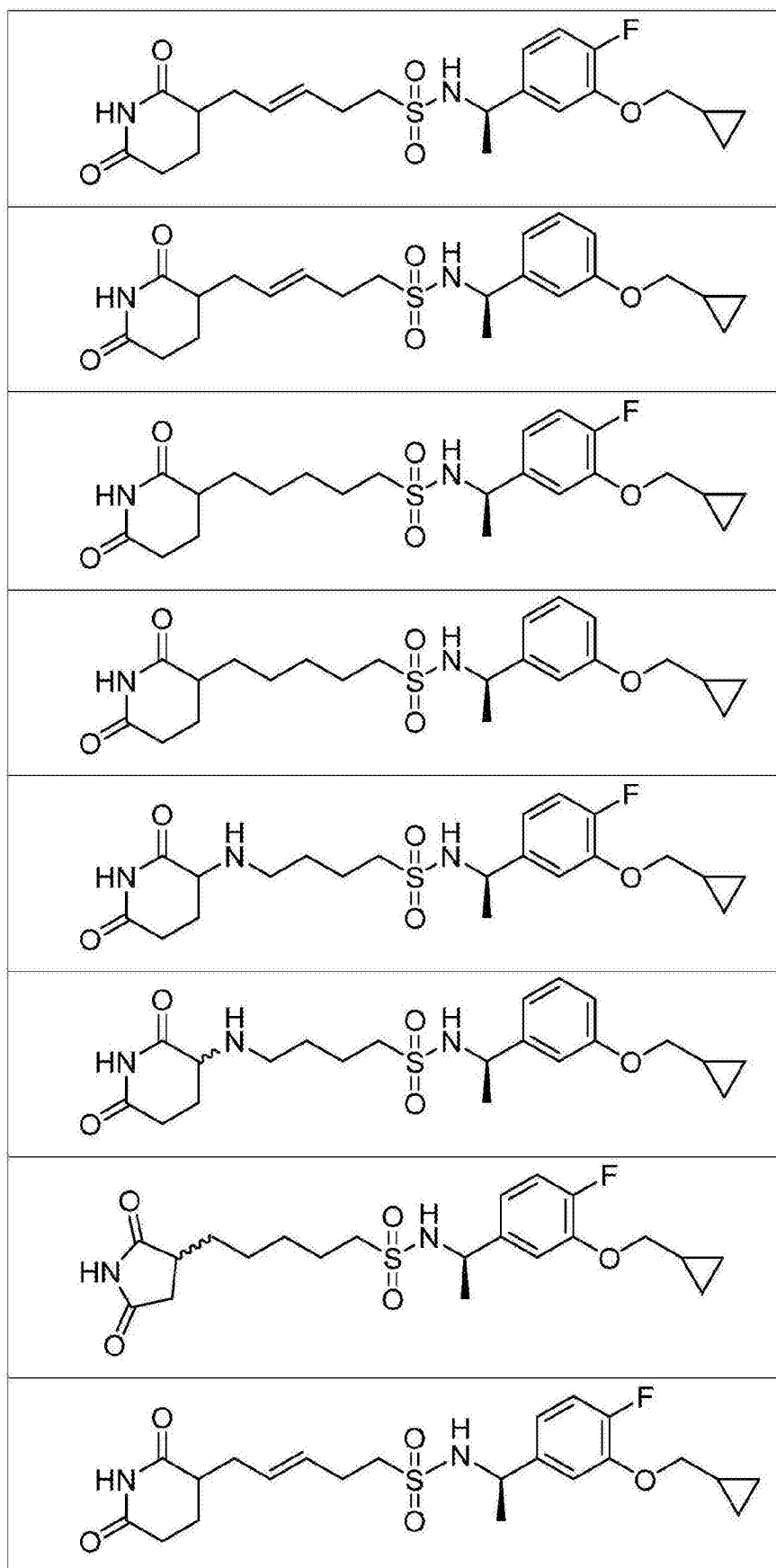
[0660]



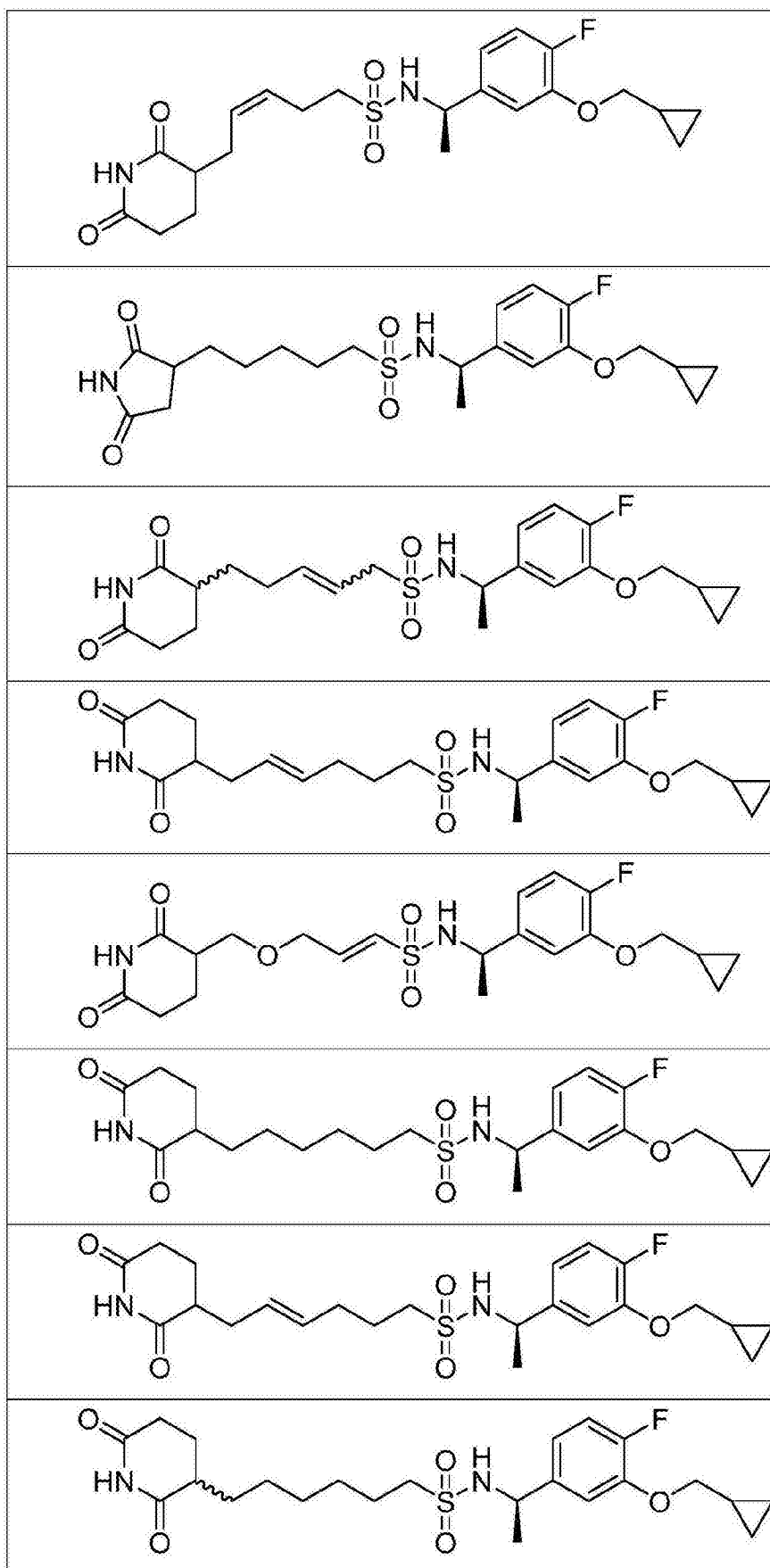
[0661]



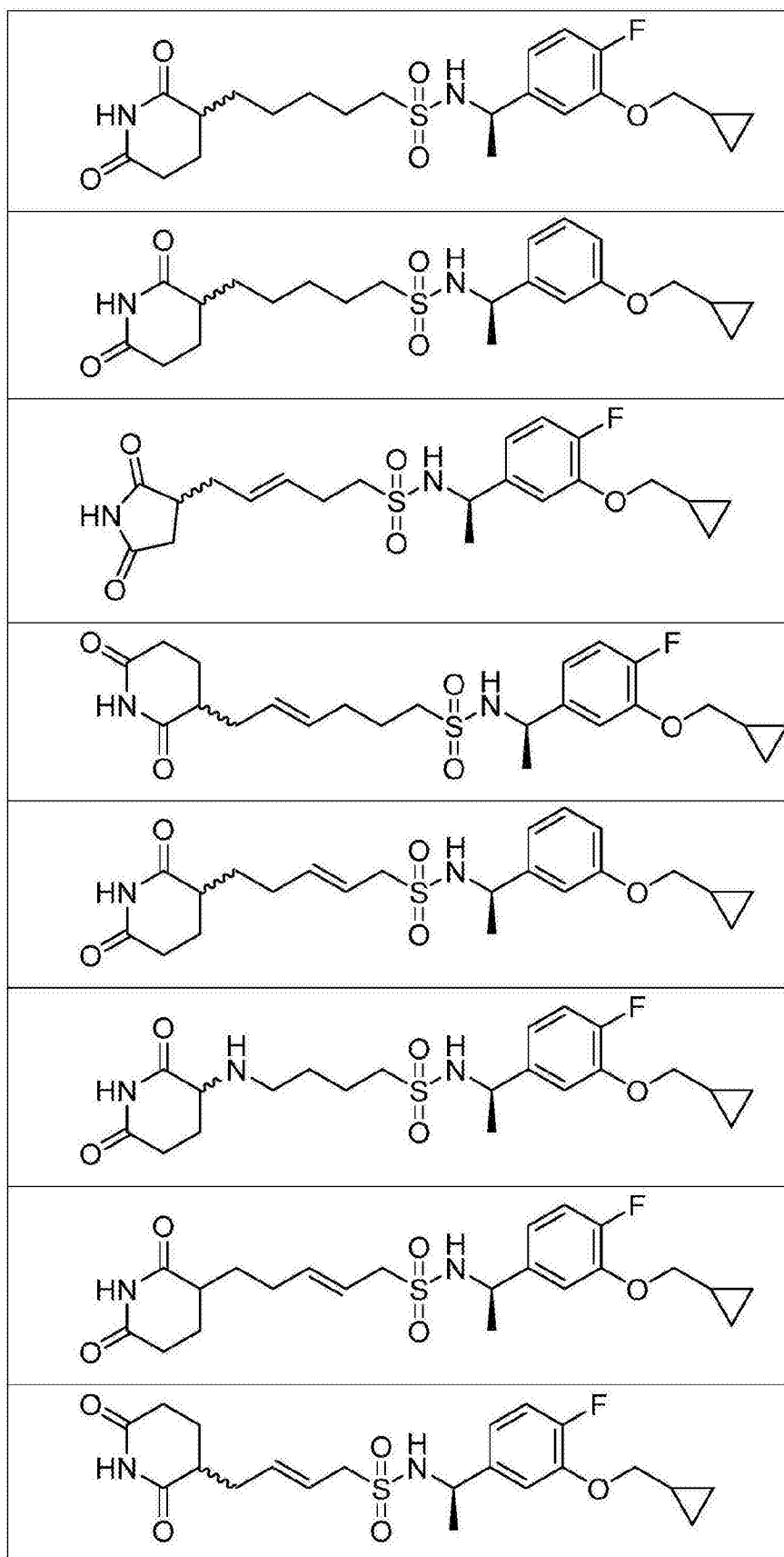
[0662]



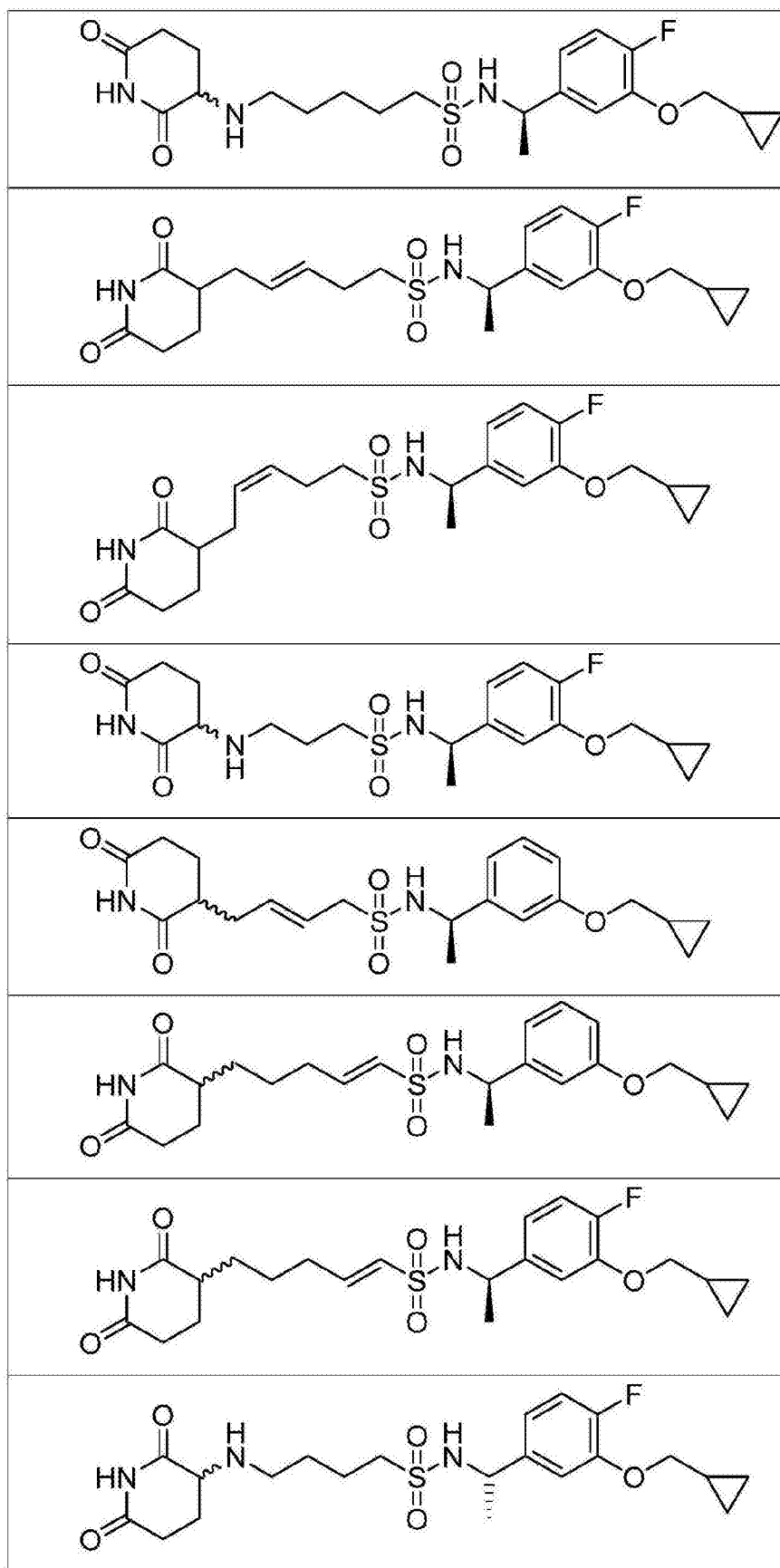
[0663]



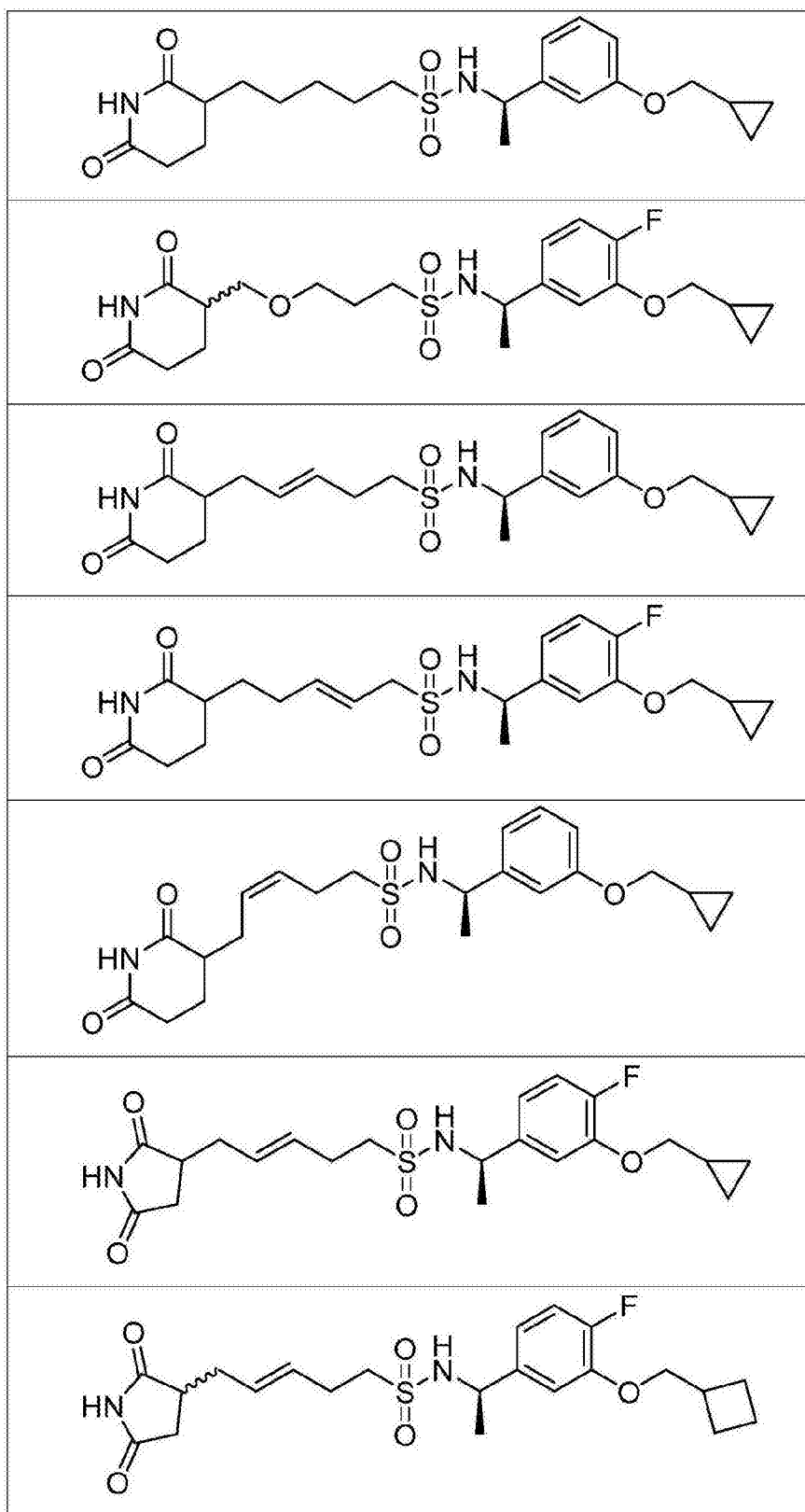
[0664]



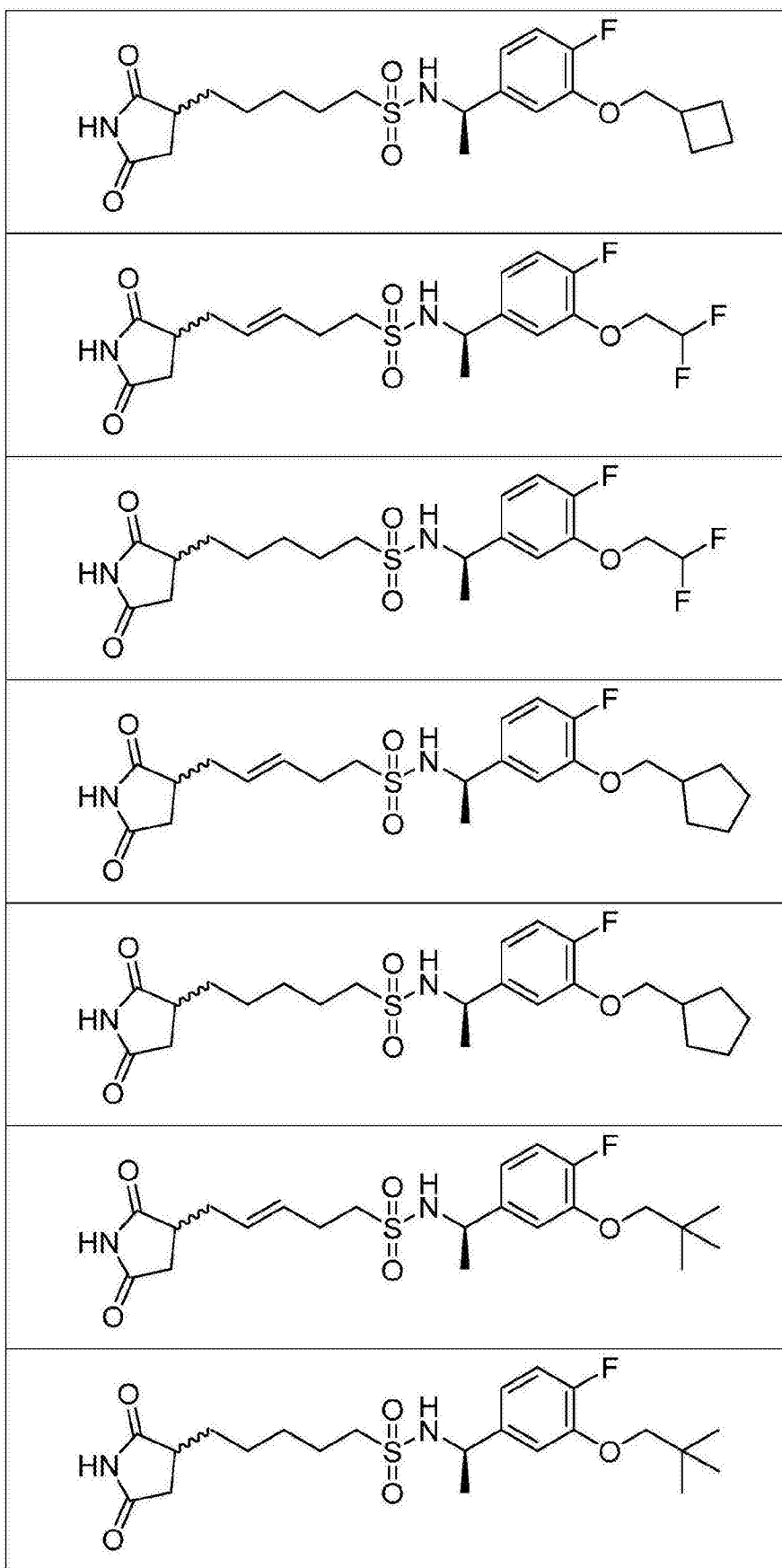
[0665]



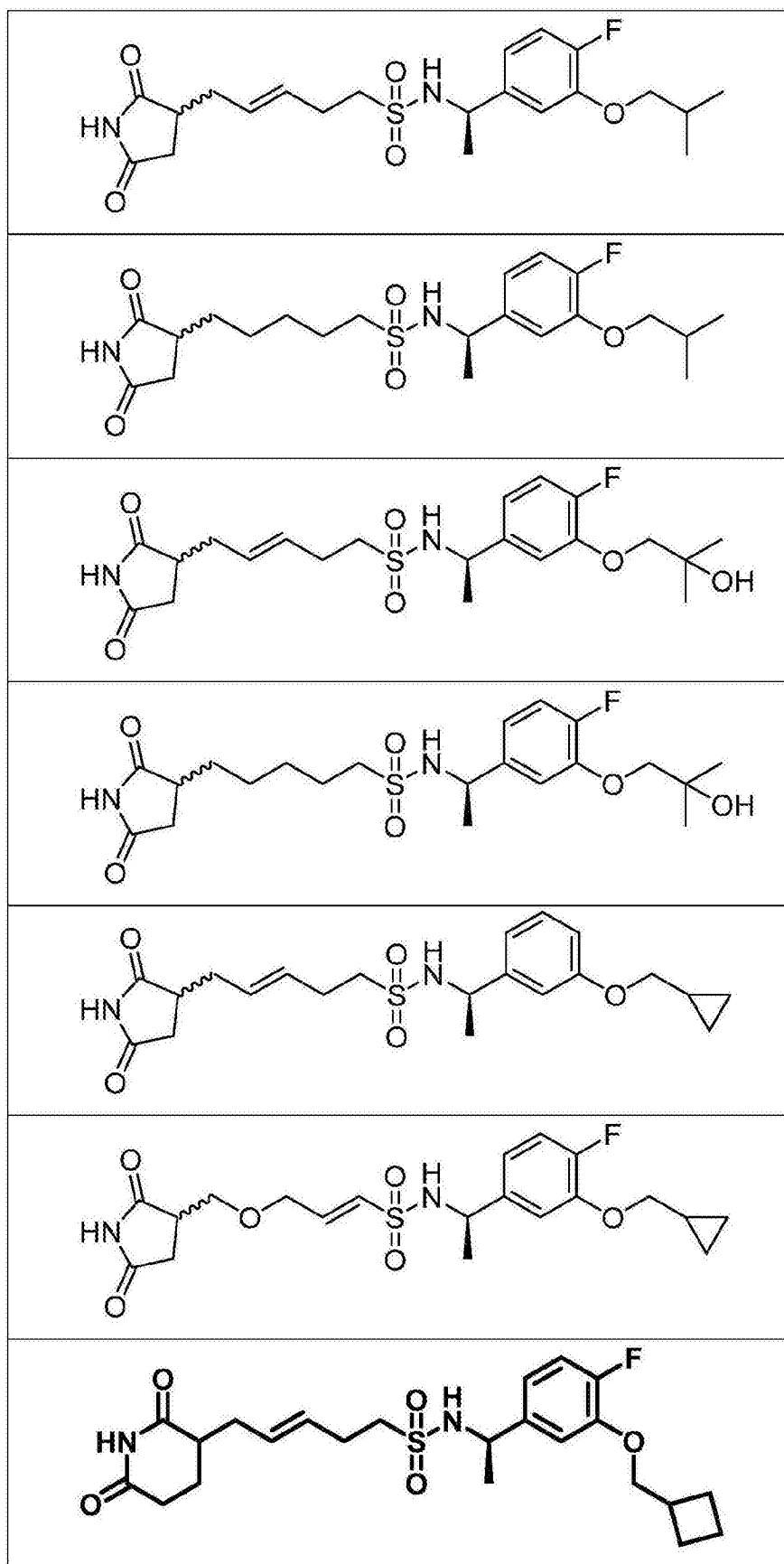
[0666]



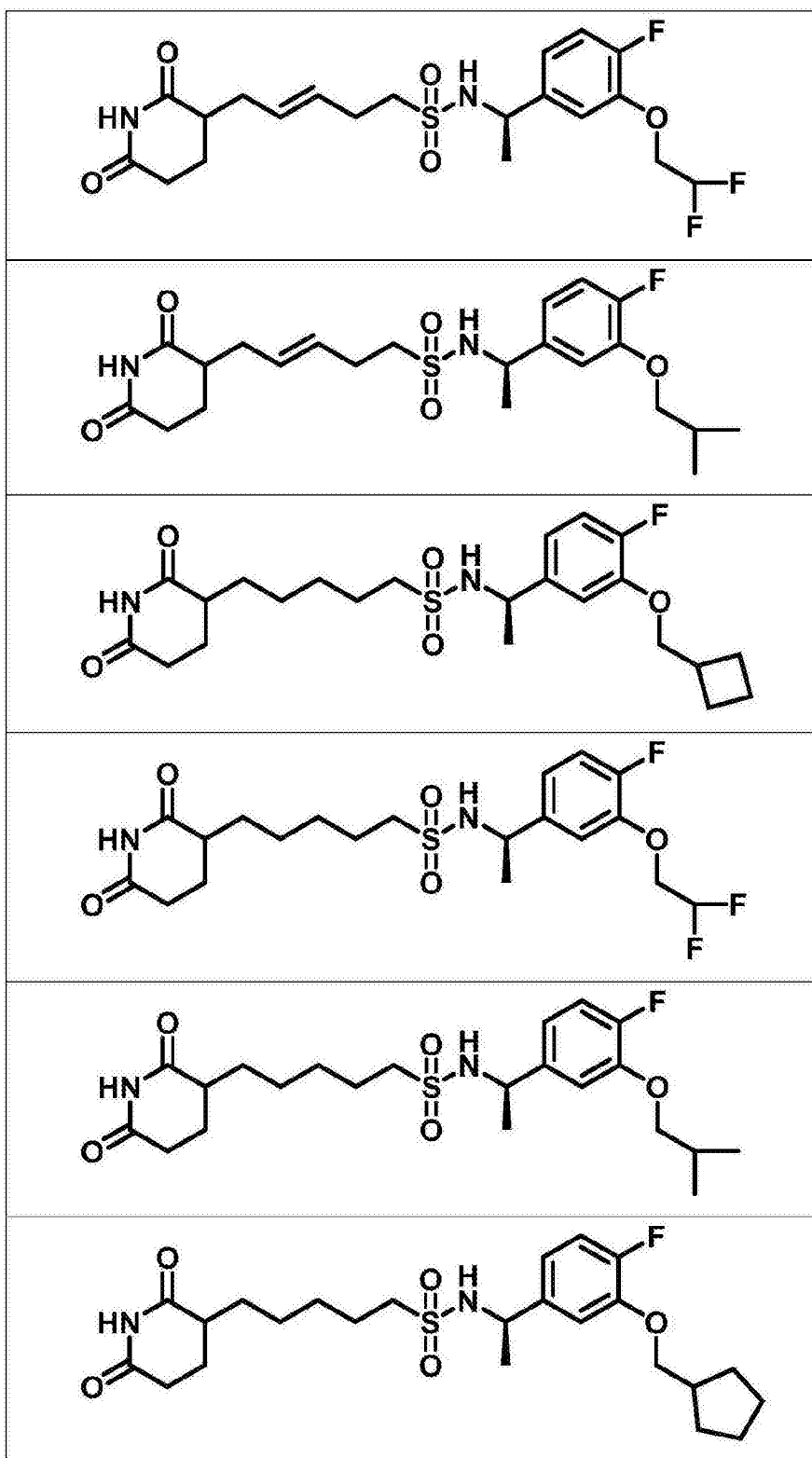
[0667]



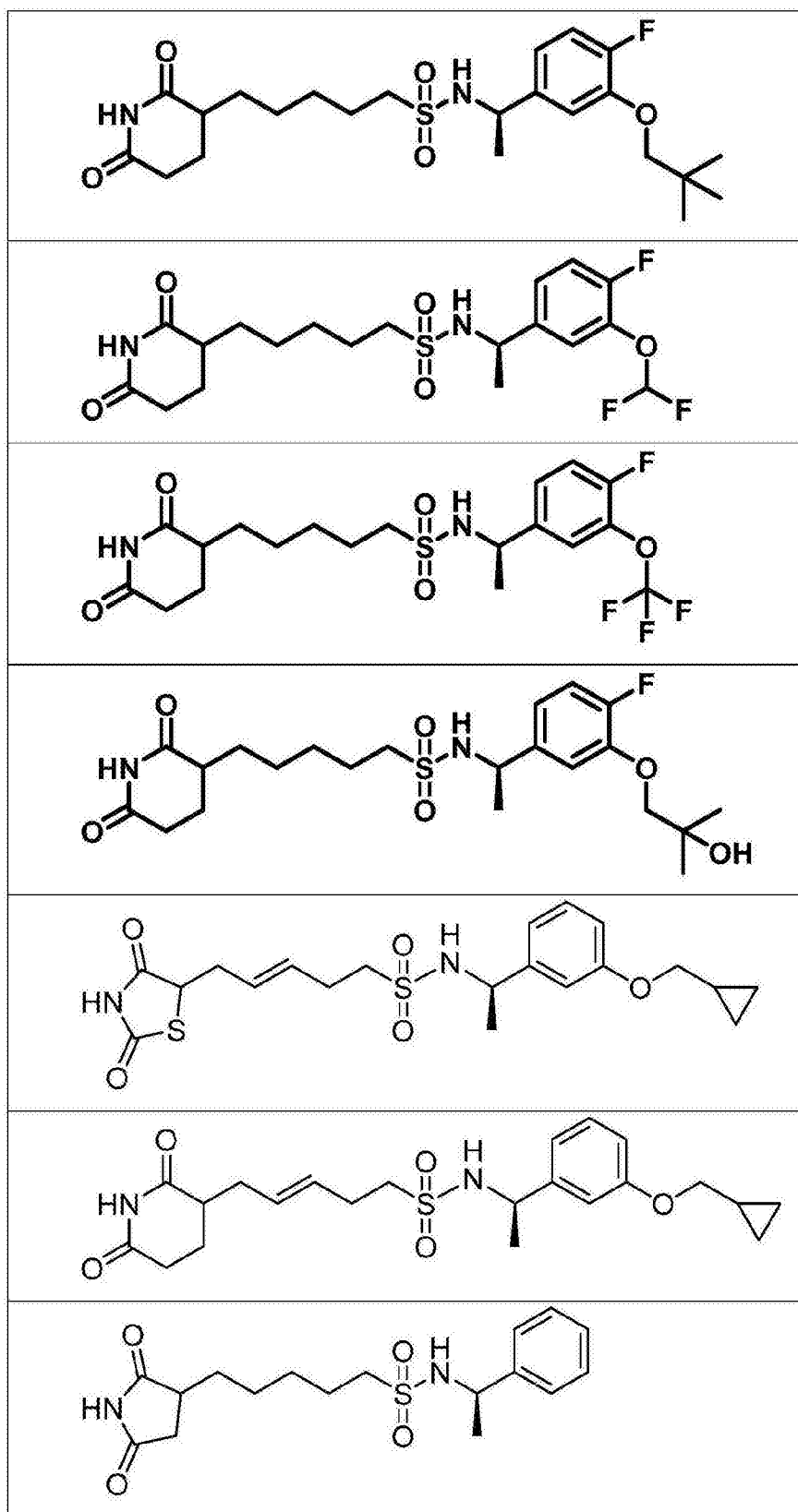
[0668]



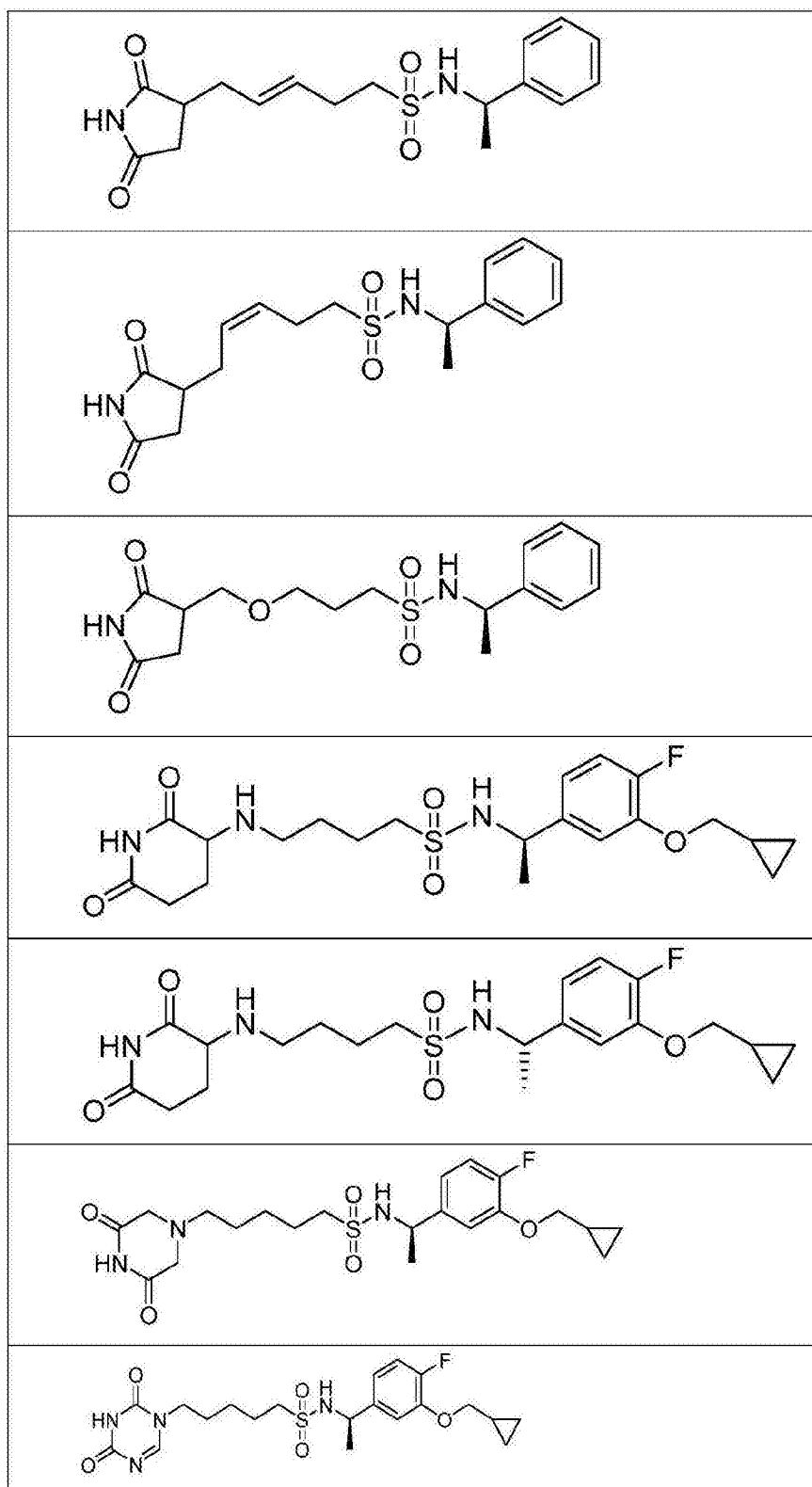
[0669]



[0670]



[0671]

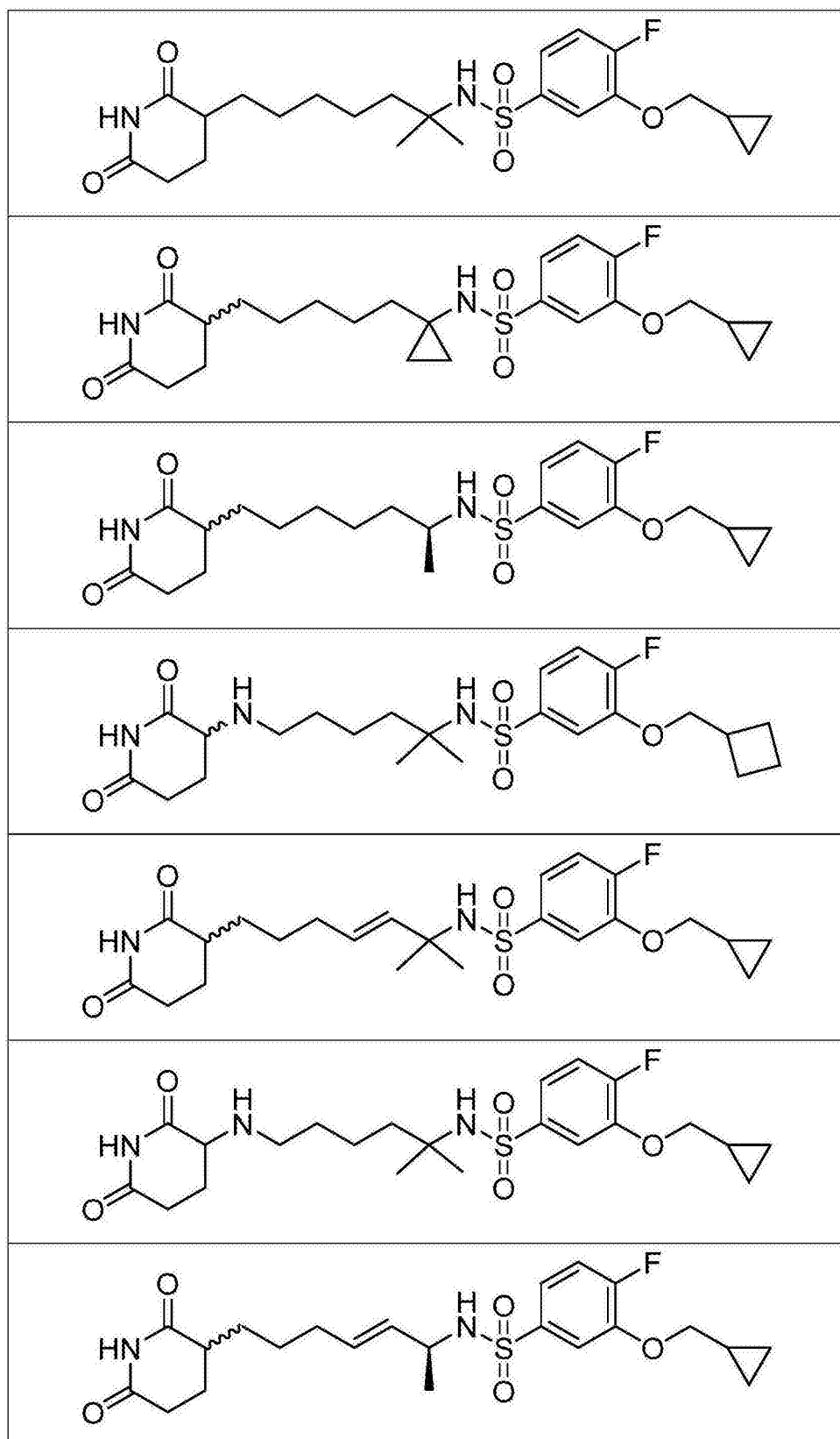


[0672] 表5

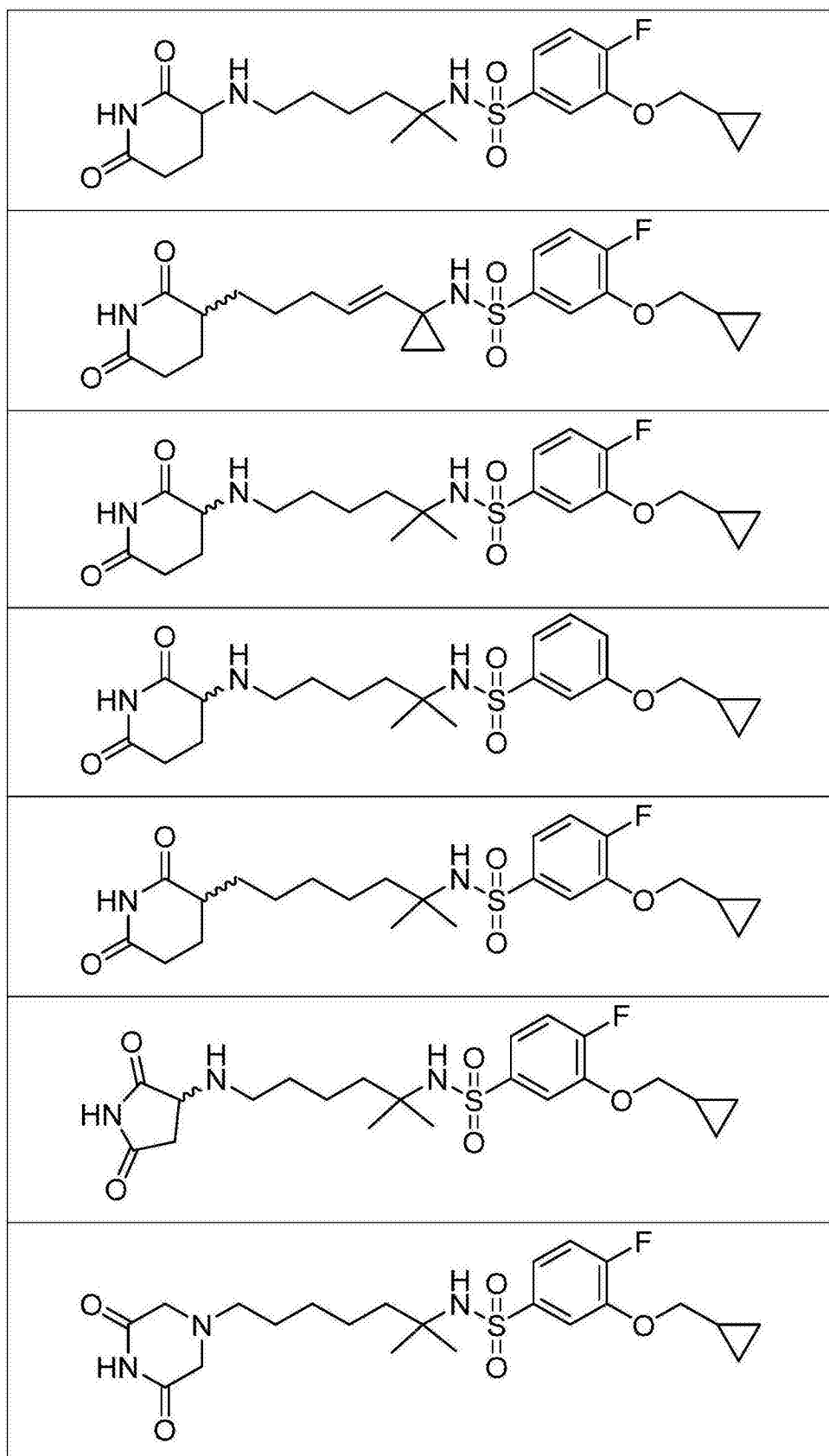
[0673]

结构

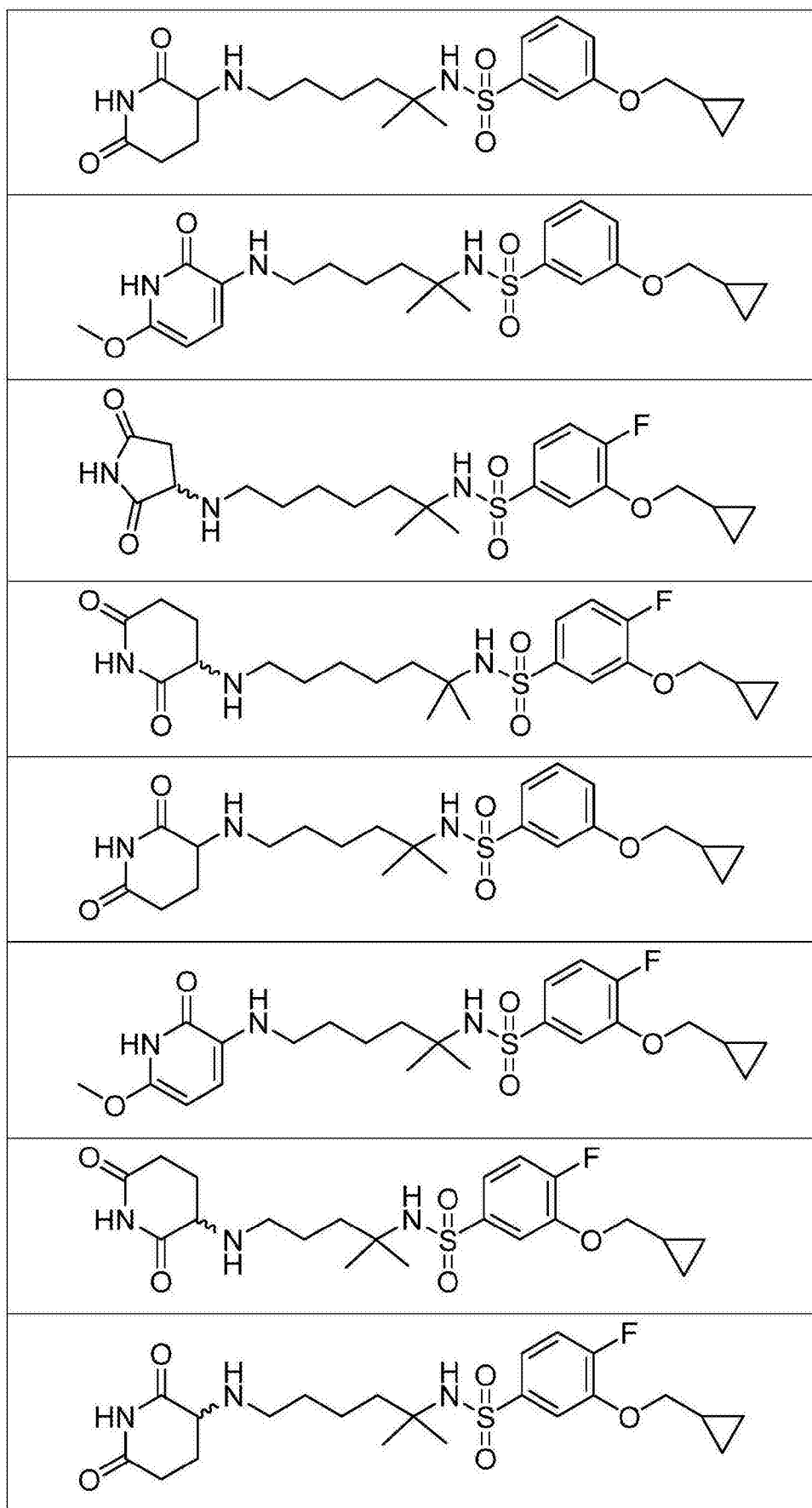
[0674]



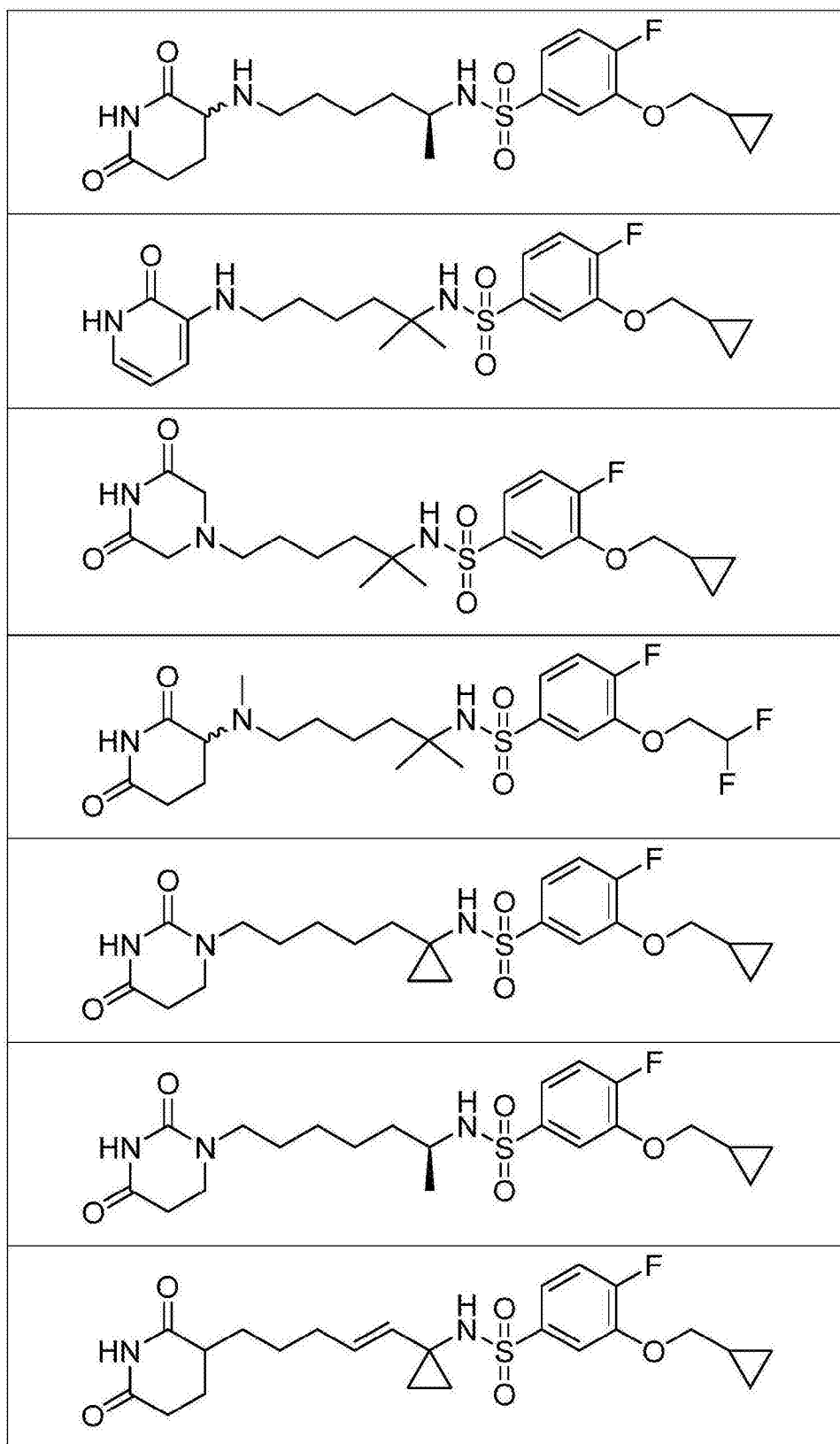
[0675]



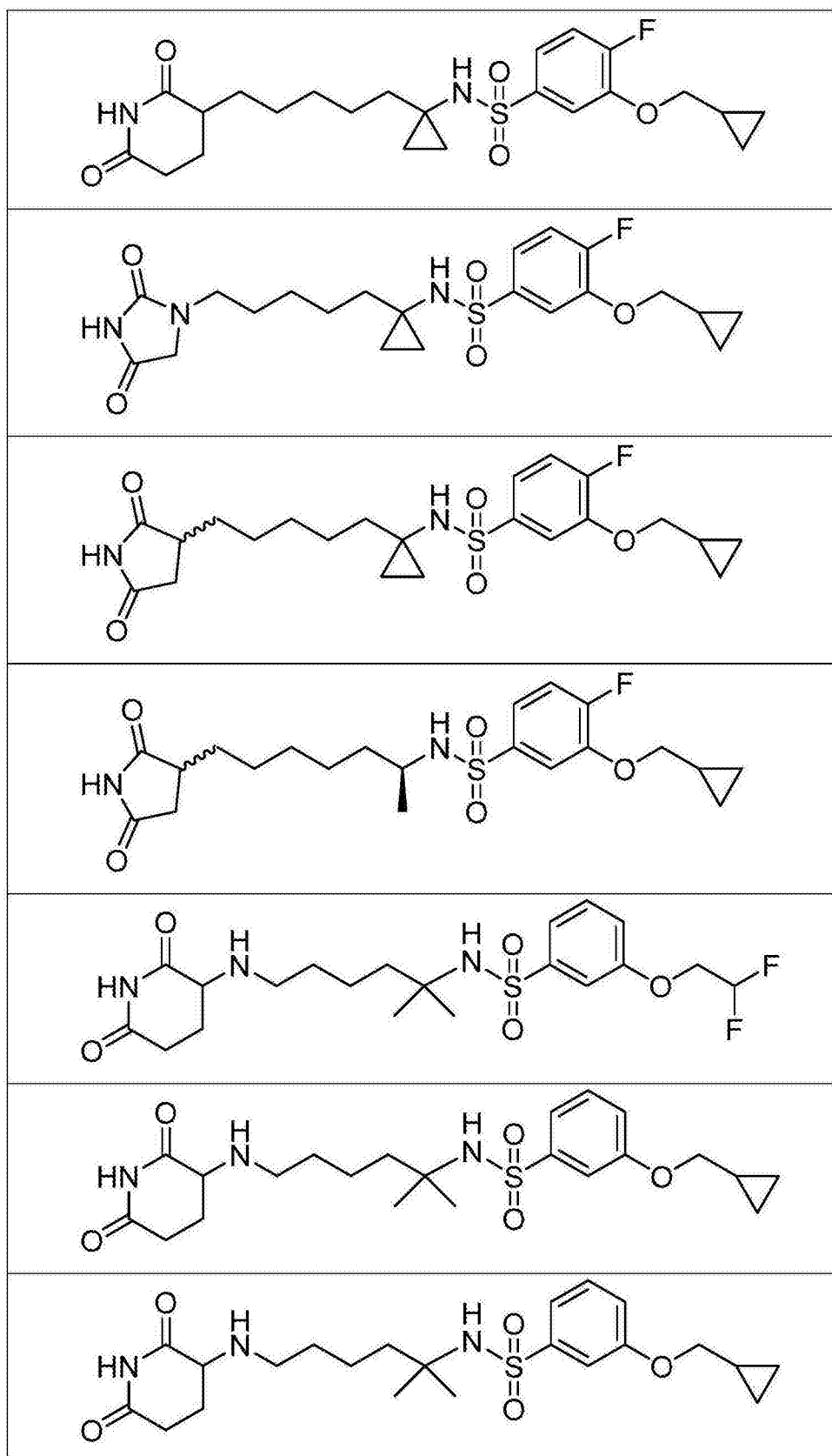
[0676]



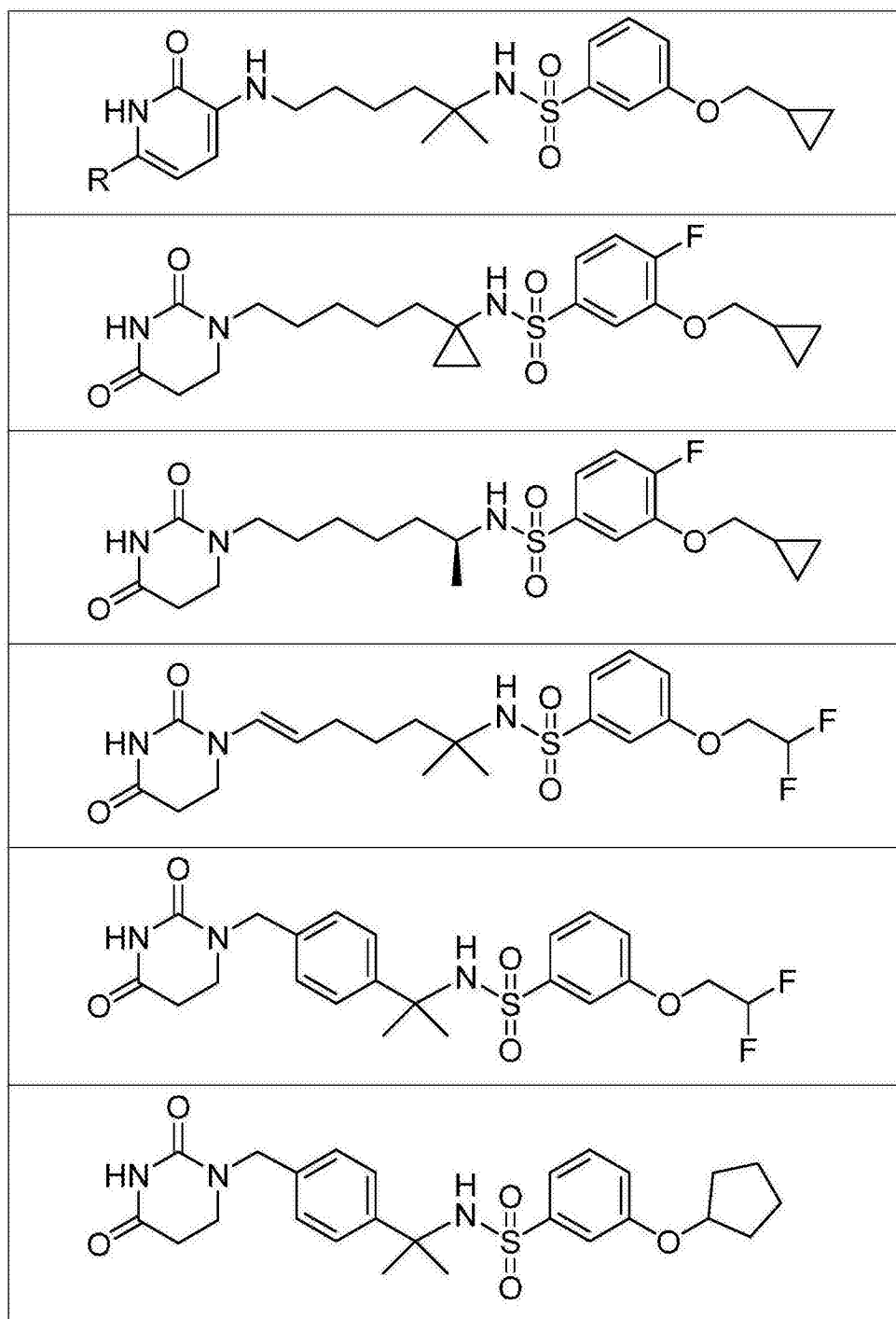
[0677]



[0678]

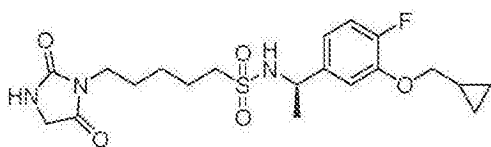


[0679]



[0680] 在一些实施方式中,本文提供的化合物不是:

[0681]



[0682] 合成

[0683] 本文提供的这些和其他化合物按照本领域公认的方法合成,并根据需要适当替代商购可得的试剂。例如(但不限于此),合成某些其他化合物的方法在下述文献中描述:US 2011/0082163;US 2012/0225838;WO 2014/107622;PCT/US2015/010059;Miyahara et

al., J. Med. Chem. (2012) 55, 2970-2980; Miyakoshi et al., J. Med. Chem. (2012) 55, 2960-2969; Miyahara et al., J. Med. Chem. (2012) 55 (11), pp 5483-5496; and Miyakoshi et al., J. Med. Chem. (2012) 55 (14), pp 6427-6437 (见上), 本领域技术人员可在阅读本公开之后和/或基于本领域熟知的合成方法来改造这些方法, 以制备本文提供的化合物。用于此目的的保护和脱保护方法以及保护基团在本领域是熟知的, 参见例如 Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley, 2006, 或该书的较新版本。

[0684] 当需要时, 按照本领域已知的方法 (如结晶、色谱、蒸馏等) 将化合物和中间体从反应混合物中分离出来。化合物和中间体通过本领域已知的方法表征, 例如薄层色谱、核磁共振光谱、高效液相色谱等。如本文详细描述, 化合物的外消旋或非对映异构体混合物可以分离或富集成对映异构体和非对映异构体, 并如本文所述进行诊断或治疗试验和使用。

[0685] 测试和使用本文提供的化合物的方法按照本领域公认的体外 (无细胞)、离体或体内方法进行。例如 (但不限于此), 测试和使用其他化合物的某些方法描述于以下文献中: US 2011/0082163; US 2012/0225838; Miyahara et al., J. Med. Chem. (2012) 55, 2970-2980; Miyakoshi et al., J. Med. Chem. (2012) 55, 2960-2969; Miyahara et al., J. Med. Chem. (2012) 55 (11), pp 5483-5496; Miyakoshi et al., J. Med. Chem. (2012) 55 (14), pp 6427-6437 (每个都通过引用并入本文中), 本领域技术人员可在阅读本公开之后和/或基于本领域熟知的合成方法来改造这些方法, 以测试和使用本文提供的化合物。

[0686] 药物组合物

[0687] 另一方面, 本文提供了包含本文提供的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的组合物。

[0688] 组合物 (包括本文所述化合物的药物组合物) 可以通过常规混合、溶解、制粒、制糖衣粉碎、乳化、包封、封装或冻干过程来制造。可以用常规方式使用一种或多种生理上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或助剂来配制组合物, 所述载体、稀释剂、赋形剂或助剂有助于将本文提供的化合物加工成可药用的制剂。

[0689] 本发明化合物可通过肠胃外 (例如肌肉内、腹膜内、静脉内、ICV、脑池内注射或输注、皮下注射或植入)、口服、通过鼻腔、阴道、直肠、舌下、尿道 (例如尿道栓剂) 或局部给药途径 (例如凝胶剂、软膏剂、霜剂、气雾剂等) 给药, 并且可以单独或一起配制成合适剂量单位制剂, 其含有适合每种给药途径的常规无毒的药学上可接受的载体、佐剂、赋形剂和载体。

[0690] 在一个实施方式中, 该技术涉及包含如本文所述的化合物和载体的组合物。

[0691] 在另一个实施方式中, 该技术涉及包含如本文所述的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0692] 在另一个实施方式中, 该技术涉及包含治疗有效量的如本文所述的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0693] 用于施用化合物的药物组合物可以方便地以剂量单位形式呈现, 并且可以通过药学领域众所周知的任何方法来制备。例如, 药物组合物可以通过使本文提供的化合物与液体载体、细碎的固体载体或两者均匀且紧密地结合, 然后如果需要, 将产物成形为期望的制剂来制备。在药物组合物中, 本文提供的化合物的含量足以产生所需的治疗效果。例如, 本技术的药物组合物可采取适合于实际上任何给药模式的形式, 包括例如局部、眼部、口腔、

颊部、全身、鼻腔、注射、输注、透皮、直肠和阴道给药,或采取适合吸入或吹入给药的形式。

[0694] 对于局部给药,化合物可以配制成溶液、凝胶剂、软膏剂、乳膏剂、混悬剂等,这在本领域中是公知的。

[0695] 全身制剂包括设计用于通过注射(例如皮下、静脉内、输注、肌肉内、鞘内或腹膜内注射)给药的那些制剂以及为透皮、透粘膜、口服或肺部给药设计的那些制剂。

[0696] 有用的可注射制剂包括本文提供的化合物在水性或油性载体中的无菌悬浮液、溶液或乳液。该组合物还可以含有配制剂,如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。用于注射的制剂可以以单位剂量形式存在,例如在安瓿中或在多剂量容器中,并且可以含有添加的防腐剂。

[0697] 作为选择,注射制剂可以以粉末形式提供,用于在使用前用合适的载体(包括但不限于无菌无热原水、缓冲液和葡萄糖溶液)复原。为此,本文提供的化合物可以通过任何本领域已知的技术(例如冻干)来干燥,并在使用前复原。

[0698] 对于经粘膜给药,在制剂中使用适合渗透屏障的渗透剂。这种渗透剂在本领域中是已知的。

[0699] 对于口服给药,药物组合物可以采取例如锭剂、片剂或胶囊形式,它们可通过常规方式用药学上可接受的赋形剂(如粘合剂(例如预胶化玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素);填充剂(例如乳糖、微晶纤维素或磷酸氢钙);润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石或二氧化硅);崩解剂(例如马铃薯淀粉或羟基乙酸淀粉钠);或润湿剂(例如月桂醇硫酸酯钠盐)来制备。片剂可以用本领域公知的方法用例如糖、薄膜或肠溶衣包衣。

[0700] 预期用于口服使用的组合物可以根据本领域已知用于制备药物组合物的任何方法来制备,并且这样的组合物可以包含一种或多种选自甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂的试剂,以提供药学上精致的和可口的制剂。片剂含有本文提供的化合物与适于制备片剂的无毒的药学上可接受的赋形剂的混合物。这些赋形剂可以是例如惰性稀释剂,如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;造粒剂和崩解剂(例如玉米淀粉或海藻酸);粘合剂(例如淀粉、明胶或阿拉伯胶);和润滑剂(例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石)。片剂可以不被包衣,或者可以通过已知的技术包衣,以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,并由此提供长时间的持续作用。例如,可以使用延时材料,例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。它们也可以通过本领域技术人员熟知的技术进行包衣。本技术的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。

[0701] 用于口服给药的液体制剂可以采取例如酏剂、溶液剂、糖浆剂或混悬剂的形式,或者它们可以呈现为干燥产品,用于在使用前用水或其他合适的载体进行复原。这种液体制剂可以通过常规方法用药学上可接受的添加剂来制备,例如悬浮剂(例如山梨糖醇糖浆、纤维素衍生物或氢化食用脂肪);乳化剂(例如卵磷脂或阿拉伯胶);非水性载体(例如杏仁油、油性酯、乙醇、cremophore™或分馏植物油);和防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸)。适当时,制剂还可以含有缓冲盐、防腐剂、调味剂、着色剂和甜味剂。

[0702] 化合物用于制备药物的用途

[0703] 本发明的化合物和组合物还可用于制备治疗本文所述的多种病症的药物。用于制备组合物药物的方法和技术在本领域中是已知的。仅出于说明的目的,本文详述了药物制剂和递送途径。

[0704] 因此,本领域技术人员将容易认识到,通过应用标准药物制造程序,可以使用包括许多具体实施方式的上述任何一种或多种组合物,来制备药物以治疗本文所述的许多病

症。这种药物可以通过使用药学领域已知的递送方法递送给对象。

[0705] 治疗方法和疗法

[0706] 本文公开的组合物和化合物可用于抑制dUTPase或增强针对dUTPase的疗法的功效或进一步逆转对dUTPase疗法的耐药性的方法。该方法包括使dUTPase与治疗有效量的本文公开的化合物或组合物接触的步骤,或者基本上由该步骤组成,或者进一步由该步骤组成。在一个实施方式中,所述方法进一步包含使dUTPase与有效量的针对dUTPase的疗法接触的步骤,或基本上由该步骤组成,或进一步由该步骤组成。在一个方面,针对dUTPase的疗法的接触在与本公开的化合物或组合物接触之前、同时或之后进行。

[0707] 本领域技术人员还可以通过使化合物或组合与纯化或重组dUTPase在无细胞系统中接触来确定化合物或组合是否在体外抑制dUTPase。纯化或重组的dUTPase可以来自任何物种,例如猿猴、犬科、牛科、绵羊、大鼠、小鼠或人。在一个方面,dUTPase是DUT-N或DUT-M。美国专利号5,962,246中公开了dUTPase同种型的分离、表征和表达,并且是本领域已知的。

[0708] 接触可以在体外无细胞情况下进行,或离体地在存在细胞的情况下进行,或在细胞培养物中进行。当在体外或离体进行时,可以将化合物、组合物或试剂直接加入到酶溶液或加入到细胞培养基中。当在体外或离体实施时,该方法可用于在施用给动物或人类患者之前筛选新的组合疗法、制剂或治疗方案。量化抑制作用的方法在本领域中是已知的,参见美国专利公布第2010/0075924号和第2011/0212467号以及美国专利第7,601,702号。例如,可将固定剂量的dUTPase定向治疗(例如5-FU或培美曲塞)加入系统中,随后可将不同量的化合物加入系统。或者,可将固定剂量的本发明化合物加入系统中,随后可将不同量的dUTPase定向治疗(例如5-FU或培美曲塞)化合物加入系统。

[0709] 一方面,所述接触是离体的并且待接触的细胞或组织过表达dUTPase。这些细胞可以在给药给患者之前从患者体内分离出来,或者可以从诸如美国典型培养物保藏中心(ATCC)的保藏机构购买。已知过度表达dUTPase的动物(例如犬、马、牛、猫科动物、绵羊、小鼠、大鼠或猿猴)和人类细胞的非限制性实例包括但不限于癌细胞(如结肠癌、结直肠癌、胃癌、头颈癌、乳腺癌、胃癌或肺癌细胞)。癌症可以是转移性或非转移性的。量化抑制作用的方法在本领域中是已知的,参见美国专利公布2010/0075924和2011/0212467以及美国专利号7,601,702和Wilson et al. (2012) Mol. Cancer Ther. 11:616-628。

[0710] 当在诸如动物或人类的患者体内实施时,治疗医师考虑到患者、疾病和其他因素,通过合适的施用途径以有效量施用化合物、组合物或药剂。当在非人类动物中实施时,例如适当的小鼠模型,该方法可以用于在施用于人类患者之前筛选新的组合疗法、制剂或治疗方案。

[0711] 本公开内容还提供了治疗其治疗受到dUTPase表达阻碍的疾病的方法,包括向需要这种治疗的患者施用治疗有效量的本文公开的化合物或组合物,或者基本上由该步骤组成,或进一步由该步骤组成,从而治疗疾病。在一个方面,该方法进一步包括从患者分离细胞或组织样品并筛选dUTPase的表达水平,其中与对照样品相比,样品中dUTPase的过度表达用作选择合适该方法和治疗的患者的基础。量化抑制作用的方法在本领域中是已知的,参见美国专利公布2010/0075924和2011/0212467以及美国专利号7,601,702和Wilson et al. (2012) Mol. Cancer Ther. 11:616-628。如果患者样品显示dUTPase过度表达,则将该疗法施用于患者。如果患者样本未显示过度表达,则选择替代疗法。筛选可以在整个治疗过程

中重复,作为监测治疗和/或剂量方案的手段。

[0712] 实践该方法时,样品是含有肿瘤组织、邻近所述肿瘤的正常组织、远离所述肿瘤的正常组织或外周血淋巴细胞的患者样品。另一方面,待治疗的患者或患者群体也是初治的。

[0713] 一方面,该方法还需要分离含有待测试遗传物质的样品;然而,可以想到的是,本领域技术人员将能够在将来的某个时刻原位分析和鉴定遗传标记。因此,在一个方面,本申请的发明不限于在分析之前需要分离遗传物质。

[0714] 这些方法也不受限于用于鉴定表达水平的技术或表达与多态性(即感兴趣的多态性)相关的方面。合适的方法包括但不限于使用杂交探针、抗体、用于PCR分析的引物、以及用于高通量分析的基因芯片、载玻片和软件。其他遗传标记可以被分析并用作阴性对照。

[0715] 在一个方面,对象或患者是动物或人类患者。动物的非限制性实例包括猫、犬、牛、马、绵羊、小鼠、大鼠或猿猴。

[0716] 治疗受dUTPase表达阻碍的疾病包括但不限于癌症、病毒感染、细菌感染或自身免疫性疾病。例如,在炎性肠病或其他自身免疫病症中,dUTPase抑制剂可以与抗叶酸剂或氟嘧啶或其他胸苷酸合酶和二氢叶酸还原酶抑制剂组合使用;采用包括dUTPase抑制剂的组合疗法可以类似地治疗寄生虫、病毒或细菌感染。癌症的非限制性实例包括结肠癌、结直肠癌、胃癌、头颈癌、乳腺癌、卵巢癌、胃癌、肺癌或白血病。癌症可以是转移性或非转移性的。

[0717] 另一方面,本文提供的化合物或组合物可用于抑制癌细胞生长的方法。该方法包括使细胞与治疗有效量的本文公开的化合物或组合物和治疗有效量的dUTPase定向治疗剂接触,或者基本由该步骤组成,或者进一步由该步骤组成,由此抑制癌细胞的生长。

[0718] 在一个实施方式中,癌细胞选自结肠癌细胞、结直肠癌细胞、胃癌细胞、头颈癌细胞、乳腺癌细胞、肺癌细胞或血细胞。

[0719] 在一个方面,化合物或组合物作为以下一种或多种施用:第一线疗法或替代疗法、第二线疗法、第三线疗法或第四疗法或施用针对dUTPase的疗法的后续疗法。针对dUTPase的疗法的非限制性实例包括抗代谢物或氟代嘧啶疗法或基于5-FU的辅助疗法或其各自的等价物,例如5-FU、替加氟、吉美拉西、奥替拉西钾、卡培他滨、5-氟-2'-脱氧尿苷、甲氨蝶呤或培美曲塞或其各自的等价物。

[0720] 本文提供的某些化合物,例如与阳性对照相比较,表现出显着的(例如1%至超过100%,例如100-140%、100-200%或120-200%)dUTPase抑制作用,即在下文所述的条件下和/或本领域技术人员已知的抑制dUTPase的能力,阳性对照为:

[0721]



[0722] 在一些实施方式中,与例如阳性对照相比,本文提供的某些化合物表现出100-140%的dUTPase抑制作用,即在下文所述的条件下和/或本领域技术人员已知的抑制dUTPase的能力。在一些实施方式中,与例如阳性对照相比,本文提供的某些化合物表现出120-200%的dUTPase抑制作用,即在下文所述的条件下和/或本领域技术人员已知的抑制dUTPase的能力。在一些实施方式中,与例如阳性对照相比,本文提供的某些化合物表现出

100-200%的dUTPase抑制作用,即在下文所述的条件下和/或本领域技术人员已知的抑制dUTPase的能力。

[0723] 试剂盒

[0724] 如本文所述的化合物和组合物可以以试剂盒形式提供。该试剂盒可以进一步含有额外的dUTPase抑制剂并且任选地包括使用说明书。另一方面,该试剂盒包含试剂和执行筛选的说明书,以鉴定如上所述更可能对治疗作出反应的患者。

[0725] 筛选试验

[0726] 本公开还提供筛选试验以鉴定已知和新化合物和组合的潜在治疗剂。例如,本领域技术人员还可以通过使化合物或组合与纯化或重组dUTPase在无细胞系统中接触来确定化合物或组合是否在体外抑制dUTPase。纯化或重组的dUTPase可以来自任何物种,例如猿猴、犬科、牛科、绵羊、大鼠、小鼠或人。在一个方面,dUTPase是DUT-N或DUT-M。美国专利号5,962,246中公开了dUTPase同种型的分离、表征和表达,并且是本领域已知的。

[0727] 接触可以在体外无细胞情况下进行,或离体地在存在细胞的情况下进行,或在细胞培养物中进行。当在体外或离体进行时,可以将化合物、组合物或试剂直接加入到酶溶液或加入到细胞培养基中。当在体外或离体实施时,该方法可用于在施用给动物或人类患者之前筛选新的组合疗法、制剂或治疗方案。量化抑制作用的方法在本领域中是已知的,参见美国专利公布第2010/0075924号和第2011/0212467号以及美国专利第7,601,702号。例如,可将固定剂量的dUTPase定向治疗(例如5-FU或培美曲塞)加入系统中,随后可将不同量的化合物加入系统。或者,可将固定剂量的本发明化合物加入系统中,随后可将不同量的dUTPase定向治疗(例如5-FU或培美曲塞)化合物加入系统。

[0728] 另一方面,该试验需要将包含合适细胞或组织的第一样品(“对照样品”)与有效量的本发明组合物和任选的dUTPase抑制剂接触,并将合适的细胞或组织的第二样品“测试样品”)与要测定的试剂和任选的dUTPase抑制剂。一方面,细胞或组织过度表达dUTPase。确定对第一和第二细胞样品生长的抑制。如果第二样品的生长抑制基本上等于或大于第一样品,那么该药物是用于治疗的潜在药物。在一个方面,基本上相同或更大的细胞生长抑制是小于约1%、或者小于约5%、或者小于约10%、或大于约10%、或者大于约20%、或者大于约50%、或者大于约90%。接触可以是体外的或体内的。确定细胞生长抑制的手段是本领域公知的。

[0729] 在进一步的方面中,使测试剂与包含正常的与对照对应的细胞或组织的第三细胞或组织样品(或者不过度表达dUTPase的细胞)和测试样品接触,并选择治疗第二细胞或组织样品但不会对第三样品产生不利影响的试剂。为了本文所述的测定的目的,本文描述了合适的细胞或组织,例如本文所述的癌症或其他疾病。这样的例子包括但不限于通过活检获得的癌细胞或组织、血液、乳腺细胞、结肠细胞。

[0730] 使用本领域已知的方法测定测试组合物的功效,所述方法包括但不限于细胞活力试验或细胞凋亡评估。

[0731] 在又一方面,该试验需要至少两种细胞类型,第一种是合适的对照细胞。

[0732] 该试验还可用于预测对象是否会被本发明适当地治疗,这通过将组合物递送至含有待治疗细胞的样品并测定随病理变化治疗,或用于筛选新药物和组合。在一个方面,通过活组织检查从对象或患者获得细胞或组织。申请人提供用于确定病理性细胞或患者是否会

通过该疗法而被适当地治疗的试剂盒,其通过提供本发明的至少一种组合物和使用说明来实现。

[0733] 测试细胞可以在小的多孔板中生长并用于检测测试化合物的生物活性。为了本发明的目的,成功的候选药物将阻止生长或杀死病原体,但使对照细胞类型不受伤害。

[0734] 以下实施例用于说明本公开的一些实施方式。然而,根据本公开内容,本领域技术人员应该理解,可以在所公开的具体实施方式中做出许多改变,并且仍然获得相似或类似的结果,而不偏离本发明的精神和范围。

实施例

[0735] 合成的实施例

[0736] N-烯丙基氰胺(I)的制备的示例性步骤:

[0737] 在0℃向搅拌的丙-2-烯-1-胺(3.0g,0.52mmol)的Et₂O溶液(50mL),逐滴加入CNBr(3.33g,0.31mmol)的Et₂O溶液(50mL),并且在室温搅拌1h。通过TLC监测反应的进程。在反应完成后,将反应混合物过滤,并且用水洗涤滤液并干燥以得到I。

[0738] 产量:1.7g,39.4%;¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ5.91-5.87(m,1H),5.40-5.26(m,2H),3.72-3.68(m,2H),3.53-3.43(m,1H)。

[0739] N-烯丙基-N-氰基甘氨酸乙酯(II)的制备的示例性步骤:

[0740] 在0℃向搅拌的I(1.7g,20.7mmol)的干燥的THF溶液(8mL),加入NaH(0.54mL,22.7mmol),并且在室温搅拌。在1h后,将3(3.34g,20.7mmol)的THF溶液(8mL)逐滴加入并且在室温搅拌1h。通过TLC监测反应的进程。在反应完成后,用水淬灭反应的混合物,然后用DCM萃取。将合并的DCM层干燥、减压浓缩以得到II。

[0741] 产量:2.7g,77.5%;NMR:¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ5.88-5.84(m,1H),5.40-5.28(m,2H),4.25(d,J=7.0Hz,2H),3.80-3.73(m,4H),0.88-0.85(m,3H)。

[0742] 1-烯丙基咪唑烷-2,4-酮(III)的制备的示例性步骤:

[0743] 在0℃向搅拌的II(2.70g,16.0mmol)的Et₂O溶液(27mL)逐滴加入50% H₂SO₄(13.5mL),在相同的温度下搅拌反应混合物30min,并且使其能够至室温7h。通过TLC监测反应的进程。在反应完成后,用冰冷的水处理反应混合物,并且过滤沉淀的固体,并且用乙醚洗涤,以得到III。

[0744] 产量:0.1g,7.14%;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.78(s,1H),5.90-5.69(m,1H),5.25-5.05(m,2H),3.91-3.79(m,4H)。

[0745] 丁-3-烯-1-磺酸(IV)的制备的示例性步骤

[0746] 向搅拌的4-溴丁-1-烯(4.00g,33.05mmol)的水溶液(30mL)加入Na₂SO₃(8.33g,66.11mmol),并且在100℃加热16h。通过TLC监测反应的进程。在反应完成后,用水淬灭反应混合物,并且用乙醚洗涤。将水层浓缩至干燥,以得到标题化合物IV。

[0747] 产量:7g,粗品;¹H NMR(400MHz,D₂O) δ5.97-5.95(m,1H),5.29-5.06(m,2H),3.17-2.89(m,2H),2.57-2.46(m,2H)。

[0748] 丁-3-烯-1-磺酰氯(V)的制备的示例性步骤

[0749] 在0℃向搅拌的IV(7g,48.61mmol)的(COCl)₂溶液(70mL),加入DMF(1.5mL),并且在室温下搅拌3h。通过TLC监测反应的进程。在反应完成后,将反应混合物浓缩并且通过乙

醚研磨纯化残余物,以得到V。

[0750] 产量:2g,粗品;¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ5.94-5.74 (m, 1H), 5.30-5.02 (m, 2H), 3.15-3.03 (m, 2H), 2.86-2.73 (m, 2H)。

[0751] 3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯甲酸甲酯(VI)的制备的示例性步骤:

[0752] 向搅拌的3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯甲酸(3.00g, 14.28mmol)的MeOH溶液(100mL)逐滴加入浓缩H₂SO₄(1mL),并且在65℃加热反应混合物8h。通过TLC监测反应的进程。在该反应完成后,用水相的NaHCO₃中和反应混合物,并且减压蒸发。用水稀释残余物,并且用EtOAc萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水Na₂SO₄干燥并且减压浓缩。通过使用20%EtOAc/己烷的柱色谱法纯化该残余物,以得到VI。

[0753] 产量:2.3g, 71.87%;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.65-7.53 (m, 2H), 7.41-7.24 (m, 1H), 3.96 (d, J=7.0Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 1.28-1.25 (m, 1H), 0.58-0.56 (m, 2H), 0.36-0.33 (m, 2H)。

[0754] (3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)甲醇(VII)的制备的示例性的步骤:

[0755] 在0℃向搅拌的VI(2.30g, 10.26mmol)的DCM溶液(20mL)逐滴加入LiBH₄(1M的DCM溶液, 20mL, 20.53mmol),并且在80℃加热反应混合物12h。通过TLC监测反应的进程。在反应完成后,用水淬灭反应混合物,并且用EtOAc萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水的Na₂SO₄干燥,并且减压浓缩,以得到VII。

[0756] 产量:2g,粗品;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.36-7.00 (m, 2H), 6.87-6.85 (m, 1H), 5.18 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.44 (d, J=5.7Hz, 2H), 4.08-3.75 (m, 2H), 1.32-1.13 (m, 1H), 0.64-0.49 (m, 2H), 0.35-0.32 (m, 2H)。

[0757] 3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯甲醛(VIII)的制备的示例性步骤:

[0758] 向搅拌的VII(2.00g, 10.20mmol)的干燥的DCM溶液(20mL)加入PCC(4.38g, 20.40mmol),并且加热至室温5h。通过TLC监测反应的进程。在反应完成后,用硅藻土过滤该反应混合物,并且减压浓缩滤液,以得到VIII。

[0759] 产量:2.00g,粗品;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.92 (s, 1H), 7.71-7.52 (m, 2H), 7.52-7.06 (m, 1H), 3.99 (d, J=7.1Hz, 2H), 1.34-1.16 (m, 1H), 0.68-0.51 (m, 2H), 0.38-0.36 (m, 2H)。

[0760] (Z)-N-(叔丁基(1-羟基)-1,3-硫基)-1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)甲亚胺(IX)的制备的示例性步骤:

[0761] 向搅拌的VIII(2.00g, 10.25mmol)和叔丁基-3-硫氨(sulfanamine)(1.2g, 10.25mmol)的干燥的甲苯溶液(20mL),加入Ti(OⁱPr)₄(5.82g, 20.50mmol),在90℃加热12h。通过TLC监测反应的进程。在反应完成后,用硅藻土过滤该反应混合物,并且用水稀释该滤液,并且用EtOAc萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水Na₂SO₄干燥,并且减压蒸发。通过使用10%EtOAc/己烷的柱色谱法纯化该残余物,以得到IX。

[0762] 产量:2.3g, 75.65%;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.50 (s, 1H), 7.69 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.38 (dd, J=11.2, 8.4Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.01-3.91 (m, 2H), 1.18 (s, 9H), 0.64-0.52 (m, 2H), 0.40-0.28 (m, 2H)。

[0763] (R)-1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)乙-1-胺(X)的制备的示例性步骤:

[0764] 在0℃向搅拌的IX(2.30g, 38.72mmol)的干燥的THF溶液(40mL)逐滴加入CH₃MgBr

(2M THF溶液, 7.7mL, 77.44mmol) 并且在室温下搅拌该反应混合物2h。通过TLC监测反应的进程。在反应完成后, 用水淬灭该反应混合物, 并且用EtOAc萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 经无水Na₂SO₄干燥, 并且减压蒸发。将HCl的二氧己环溶液(4mL) 加入至该残余物, 并且在室温下搅拌该反应混合物12h。在反应完成后, 将反应混合物浓缩, 并且通过乙醚研磨纯化该残余物, 以得到X。

[0765] 产量: 2g, NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (s, 2H), 7.48 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 7.22 (dd, J=11.4, 8.3Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 4.34 (p, J=5.9Hz, 1H), 3.93 (d, J=7.1Hz, 2H), 1.50 (d, J=6.7Hz, 3H), 1.30-1.24 (m, 1H), 0.60-0.58 (m, 2H), 0.40-0.27 (m, 2H)。

[0766] (R)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)乙基)丁-3-烯-1-磺酰胺(XI)的制备的示例性步骤:

[0767] 向搅拌的X(0.2g, 0.93mmol)的干燥的DCM溶液(5mL)加入Et₃N(0.241g, 2.39mmol)并且在室温(rt)下搅拌10min。然后将V(0.176g, 1.14mmol)的DCM溶液(5mL)逐滴加入, 并且在室温搅拌2h。通过TLC监测反应的进程。在反应完成之后, 用水淬灭该反应混合物, 并且用DCM萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 经无水Na₂SO₄干燥, 并且减压浓缩。通过使用3%MeOH的DCM溶液的柱色谱法纯化该粗产物, 以得到XI。

[0768] 产量: 0.15g, 48%。

[0769] 生产实施例3. (R,E)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)乙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊-3-烯-1-磺酰胺的合成:

[0770] 向搅拌的化合物XI(0.292g, 0.89mmol)和化合物III(0.125g, 0.89mmol)的DCM溶液(2mL), 加入Grubb's第二代催化剂(0.015g, 0.017mmol), 并且在室温搅拌反应混合物24h。通过TLC监测反应的进程。在反应完成后, 减压浓缩该反应混合物。通过使用60%EtOAc/己烷的柱色谱法纯化残余物, 以得到(R,E)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)乙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊-3-烯-1-磺酰胺。

[0771] 产量: 0.07g, 17%; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.7 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.19-7.15 (m, 2H), 6.95-6.89 (m, 1H), 5.49-5.45 (m, 1H), 5.42-5.23 (m, 1H), 4.47-4.35 (m, 1H), 3.92-3.70 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.79 (d, J=7.5Hz, 2H), 2.89-2.81 (m, 2H), 2.75-2.70 (m, 2H), 2.31-2.17 (m, 2H), 1.43-1.14 (m, 4H), 0.60-0.57 (m, 2H), 0.38-0.29 (m, 2H); ESI-MS (m/z): 计算值: C₂₀H₂₆FN₃O₅S: 439.50; 观测质量: 456.97 (M+H₂O); HPLC纯度: 99.5%; R_t: 5.8。

[0772] 生产实施例8. (R,E)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-N-(1-(4-氟-3-异丁氧基苯基)乙基)戊-3-烯-1-磺酰胺的合成:

[0773] 使用1-烯丙基咪唑烷-2,4-二酮和(R)-N-(1-(4-氟-3-异丁氧基苯基)乙基)丁-3-烯-1-磺酰胺和1-烯丙基咪唑烷-2,4-二酮以类似于在上述的生产实施例3中方法的方式制备标题化合物。

[0774] 产量: 0.075g, 14%; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.75 (s, 1H), 7.73 (dd, J=8.9, 1.7Hz, 1H), 7.26-7.08 (m, 2H), 6.93-6.89 (m, 1H), 5.53-5.41 (m, 1H), 5.34-5.23 (m, 1H), 4.48-4.35 (m, 1H), 3.87-3.70 (m, 6H), 2.90-2.87 (m, 1H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.23-2.19 (m, 2H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.37 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.99 (d, J=6.9, Hz, 6H); ESI-MS (m/z): 计算值: C₂₀H₂₈FN₃O₅S: 441.52; 观测质量: 464.10 (M+Na); HPLC纯度: 99.3%; R_t: 8.2。

[0775] 生产实施例26. (R,E)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-N-(1-(4-氟-3-(新戊氧基)苯基)乙基)戊-3-烯-1-磺酰胺的合成:

[0776] 使用(R)-N-(1-(4-氟-3-(新戊氧基)苯基)乙基)丁-3-烯-1-磺酰胺和1-烯丙基咪唑烷-2,4-二酮以类似于在上述生产实施例3中的方法的方式制备标题化合物。

[0777] 产量:0.05g,20%;¹H NMR(400MHz,DMSO-d⁶) δ10.7(s,1H),7.73(d,J=8.6Hz,1H),7.22(d,J=8.1Hz,1H),7.16-7.12(m,1H),6.95-6.87(m,1H),5.49-5.46(m,1H),5.30-5.27(m,1H),4.41(t,J=8.2Hz,1H),3.79(s,2H),3.75-3.64(m,4H),2.90-2.87(m,1H),2.41-2.22(m,1H),2.24-2.20(m,2H),1.40-1.31(m,3H),1.01(s,9H);ESI-MS(m/z):计算值:C₂₁H₃₀FN₃O₅S:455.55;观测质量:473.20(M+H₂O);HPLC纯度:97.1%;R_t:8.6。

[0778] 生产实施例28. (R,E)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-N-(1-(4-氟-3-(2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基)乙基)戊-3-烯-1-磺酰胺的合成:

[0779] 使用(R)-N-(1-(4-氟-3-(2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基)乙基)丁-3-烯-1-磺酰胺和1-烯丙基咪唑烷-2,4-二酮以类似于在上述的生产实施例3中的方法的方式制备标题化合物。

[0780] 产量:0.11g,36%;¹H NMR(400MHz,DMSO-d⁶) δ10.75(s,1H),7.74(d,J=8.8Hz,1H),7.23(dd,J=8.3,2.1Hz,1H),7.13(dd,J=11.4,8.3Hz,1H),6.93-6.90(m,1H),5.47-5.42(m,1H),5.29-5.20(m,1H),4.69(s,1H),4.48-4.35(m,1H),3.82-3.69(m,6H),2.90-2.88(m,1H),2.66-6.32(m,1H),2.33-2.12(m,2H),1.37(d,J=6.9Hz,3H),1.21(s,6H);ESI-MS(m/z):计算值:C₂₀H₂₈FN₃O₆S:457.52;观测质量:456.10(M-H);HPLC纯度:99.8%;R_t:6.8。

[0781] 生产实施例29. (R,E)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)苯基)乙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊-3-烯-1-磺酰胺的合成:

[0782] 使用(R)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)苯基)乙基)丁-3-烯-1-磺酰胺和1-烯丙基咪唑烷-2,4-二酮以类似于在上述的生产实施例3中的方法的方式制备标题化合物。

[0783] 产量:0.09g,16.5%;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.7(s,1H),7.74(d,J=8.8Hz,1H),7.21(t,J=7.8Hz,1H),7.01-6.88(m,2H),6.79-6.74(m,1H),5.41-5.38(m,1H),5.32-5.20(m,1H),4.46-4.32(m,1H),3.87-3.64(m,6H),2.88-2.83(m,1H),2.58-2.52(m,1H),2.25-2.20(m,2H),1.41-1.31(m,3H),1.29-1.13(m,1H),0.61-0.50(m,2H),0.38-0.24(m,2H);ESI-MS(m/z):计算值:C₂₀H₂₇N₃O₅S:421.51;观测的质量:422.10(M+H);HPLC纯度:94.1%;R_t:7.7。

[0784] 生产实施例57. [(R,E)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-N-(1-(3-异丁氧基苯基)乙基)]戊-3-烯-1-磺酰胺的合成:

[0785] 使用(R)-N-(1-(3-异丁氧基苯基)乙基)丁-3-烯-1-磺酰胺和1-烯丙基咪唑烷-2,4-二酮以类似于在上述生产实施例3中的方法的方式制备标题化合物。

[0786] 产量:0.16g,25%;¹H NMR(400MHz,DMSO-d⁶) δ10.7(s,1H),7.74(d,J=8.6Hz,1H),7.21(t,J=7.9Hz,1H),6.99(s,1H),6.91(d,J=7.5Hz,1H),6.78(dd,J=8.5,2.6Hz,1H),5.45-5.40(m,1H),5.28-5.23(m,1H),4.39-4.30(m,1H),3.74-3.70(m,6H),2.88-2.83(m,1H),2.59-2.54(m,1H),2.25-2.20(m,2H),2.04-1.99(m,1H),1.37(d,J=6.8Hz,3H),0.98(d,J=6.7Hz,6H);ESI-MS(m/z):计算值:C₂₀H₂₉N₃O₅S:423.53;观测的质量:422.20(M-1);

HPLC纯度:97.3%; R_t :7.9。

[0787] 生产实施例67. (R,E)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-N-(1-(4-氟-3-(2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基)乙基)戊-3-烯-1-磺酰胺的合成:

[0788] 使用(R)-N-(1-(4-氟-3-(2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基)乙基)丁-3-烯-1-磺酰胺和1-烯丙基咪唑烷-2,4-二酮以类似于在上述生产实施例3的方法的方式制备标题化合物。

[0789] 产量:0.11g,36%; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.7 (s, 1H), 7.74 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.23 (dd, $J=8.3, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.13 (dd, $J=11.4, 8.3\text{Hz}$, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 5.47-5.40 (m, 1H), 5.29-5.52 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.48-4.35 (m, 1H), 3.82-3.69 (m, 6H), 2.90-2.88 (m, 1H), 2.66-6.32 (m, 1H), 2.33-2.12 (m, 2H), 1.37 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.21 (s, 6H); ESI-MS (m/z): 计算值: $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_6\text{S}$:457.52; 观测质量:456.10 (M-H); HPLC纯度:99.8%; R_t :6.8。

[0790] 生产实施例43. (R,E)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)丙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊-3-烯-1-磺酰胺的合成:

[0791] 使用(R)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)丙基)丁-3-烯-1-磺酰胺和1-烯丙基咪唑烷-2,4-二酮以类似于在上述的生产实施例3的方法的方式制备标题化合物。

[0792] 产量:0.108g,12.5%; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.7 (s, 1H), 7.70 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.08 (m, 2H), 6.90 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 5.47-5.29 (m, 1H), 5.23-5.20 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.71 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.28-2.07 (m, 2H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 3H), 0.85-0.77 (m, 3H), 0.58-0.50 (m, 2H), 0.32-0.30 (m, 2H); ESI-MS (m/z): 计算值: $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$:453.53 观测质量:454.10 (M+1); HPLC纯度:99.9%; R_t :8.0。

[0793] 生产实施例95. (R,E)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)苯基)丙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊-3-烯-1-磺酰胺的合成:

[0794] 使用(R)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)苯基)丙基)丁-3-烯-1-磺酰胺和1-烯丙基咪唑烷-2,4-二酮以类似于上述的生产实施例3中的方法的方式制备目标化合物。

[0795] 产量:0.095g,17.6%; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.7 (s, 1H), 7.73 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.20 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.88 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.77 (dd, $J=8.2, 2.4\text{Hz}$, 1H), 5.35-5.30 (m, 1H), 5.20-5.17 (m, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.89-3.62 (m, 6H), 2.81-2.78 (m, 1H), 2.45-2.42 (m, 1H), 2.21-2.18 (m, 2H), 1.76-1.55 (m, 2H), 1.23-1.20 (m, 1H), 0.82 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 0.61-0.50 (m, 2H), 0.38-0.26 (m, 2H); ESI-MS (m/z): 计算值: $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$:435.54 观测质量:434.20 (M-H); HPLC纯度:99.1%; R_t :7.7。

[0796] 生产实施例1. (R)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)乙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊烷-1-磺酰胺的合成:

[0797] 向搅拌的(R,E)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)乙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊-3-烯-1-磺酰胺(0.06g, 0.13mmol)的MeOH溶液(4mL)加入Rh/ Al_2O_3 (6mg), 并且在室温、氢气氛(气球压力)下搅拌16h。通过TLC监测反应的进程。在反应完成后,用硅藻土过滤该反应混合物,并且将滤液减压蒸发。使用50%EtOAc/己烷的柱色谱法纯化残余物,以得到(R)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)乙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊烷-1-磺酰胺。

[0798] 产量:0.03g,50%; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.7 (s, 1H), 7.66 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H),

7.23-7.09 (m, 2H), 6.95-6.89 (m, 1H), 4.46-4.33 (m, 1H), 3.89-3.84 (m, 4H), 3.13 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.80-2.76 (m, 1H), 2.56-2.32 (m, 1H), 1.57-1.00 (m, 10H), 0.60-0.57 (m, 2H), 0.33-0.30 (m, 2H); ESI-MS (m/z): 计算值: $C_{20}H_{28}FN_3O_5S$: 441.52 观测质量: 464.15 (M+Na); HPLC 纯度: 95.9%; R_t : 7.8。

[0799] 生产实施例20.5-(2,4-二氧化咪唑烷-1-基)-N-(1-(4-氟-3-异丁氧基苯基)环丙基)戊烷-1-磺酰胺的合成:

[0800] 使用(E)-5-(2,4-二氧化咪唑烷-1-基)-N-(1-(4-氟-3-异丁氧基苯基)环丙基)戊-3-烯-1-磺酰胺以类似于在上述的生产实施例1中的方法的方式制备标题化合物。

[0801] 产量: 0.045g, 56%; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.7 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.24 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.12 (dd, J=11.3, 8.4Hz, 1H), 6.96-6.88 (m, 1H), 3.89-3.77 (m, 4H), 3.12 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.54 (d, J=7.3Hz, 2H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.43-1.40 (m, 2H), 1.35-1.14 (m, 4H), 1.11-0.95 (m, 10H); ESI-MS (m/z): 计算值: $C_{21}H_{30}FN_3O_5S$: 455.55; 观测质量: 456.20 (M+H); HPLC 纯度: 99.4%; R_t : 8.2。

[0802] 生产实施例22.(R)-5-(2,4-二氧化咪唑烷-1-基)-N-(1-(4-氟-3-(2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基)乙基)戊烷-1-磺酰胺的合成:

[0803] 使用(R,E)-5-(2,4-二氧化咪唑烷-1-基)-N-(1-(4-氟-3-(2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基)乙基)戊-3-烯-1-磺酰胺以类似于在上述的生产实施例1中的方法的方式制备标题化合物。

[0804] 产量: 0.09g, 93%; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.7 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.23 (dd, J=8.3, 2.0Hz, 1H), 7.19-7.09 (m, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.47-4.34 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.13 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.81-2.78 (m, 1H), 2.61-2.50 (m, 1H), 1.60-1.40 (m, 2H), 1.34-1.30 (m, 5H), 1.30 (s, 6H), 1.10-1.00 (m, 2H); ESI-MS (m/z): 计算值: $C_{20}H_{30}FN_3O_6S$: 459.53; 观测质量: 482.20 (M+Na); HPLC 纯度: 93.3%; R_t : 6.9。

[0805] 生产实施例63.(R)-5-(2,4-二氧化咪唑烷-1-基)-N-(1-(3-异丁氧基苯基)乙基)戊烷-1-磺酰胺的合成: 使用((R,E)-5-(2,4-二氧化咪唑烷-1-基)-N-(1-(3-异丁氧基苯基))制备标题化合物。

[0806] 产量: 0.1g, 77%; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.7 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.22 (t, J=7.9Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.38-4.30 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.72 (d, J=6.4Hz, 2H), 3.22-3.08 (m, 2H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.58-2.44 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.58-1.21 (m, 6H), 1.19-0.91 (m, 9H); ESI-MS (m/z): 计算值: $C_{20}H_{31}N_3O_5S$: 425.54; 观测质量: 424.15 (M-H); HPLC 纯度: 96.8%; R_t : 7.9。

[0807] 生产实施例64.(R)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)苯基)乙基)-5-(2,4-二氧化咪唑烷-1-基)戊烷-1-磺酰胺的合成:

[0808] 使用(R,E)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)苯基)乙基)-5-(2,4-二氧化咪唑烷-1-基)戊-3-烯-1-磺酰胺以类似与在上述的生产实施例1中的方法的方式制备标题化合物。

[0809] 产量: 0.04g, 61.3%; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.7 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.00-6.88 (m, 2H), 6.82-6.74 (m, 1H), 4.48-4.31 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.79 (d, J=7.0Hz, 2H), 3.12 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.58-2.42 (m, 1H), 1.58-0.96 (m, 10H), 0.61-0.50 (m, 2H), 0.38-0.27 (m, 2H); ESI-MS (m/z): 计算值:

C₂₀H₂₉N₃O₅S:423.53观测质量;422.10 (M-H);HPLC纯度:99.9%;R_t:7.5。

[0810] 生产实施例80. (R)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)丙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊烷-1-磺酰胺的合成:

[0811] 使用(R,E)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)丙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊-3-烯-1-磺酰胺以类似于在上述的生产实施例1中的方法的方式制备标题化合物。

[0812] 产量:0.082g,93%;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.7(s,1H),7.64(d,J=9.2Hz,1H),7.22-7.09(m,2H),6.90-6.88(m,1H),4.10(q,J=7.9Hz,1H),3.92-3.81(m,4H),3.16-3.04(m,2H),2.74-2.70(m,1H),2.48-2.44(m,1H),1.67-1.64(m,2H),1.52-1.42(m,1H),1.41-1.34(m,1H),1.33-1.19(m,3H),1.09-1.05(m,2H),0.81(t,J=7.3Hz,3H),0.6-0.57(m,2H),0.39-0.27(m,2H);ESI-MS(m/z):计算值:C₂₁H₃₀FN₃O₅S:455.55;观测质量:456.10(M+H);HPLC纯度:98.4%;R_t:8.0。

[0813] 生产实施例96. (R)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)苯基)丙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊烷-1-磺酰胺的合成:

[0814] 使用(R,E)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)苯基)丙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊-3-烯-1-磺酰胺以类似于在上述的生产实施例1中的方法的方式制备标题化合物。

[0815] 产量:0.082g,93%;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.7(s,1H),7.66(d,J=9.3Hz,1H),7.21(t,J=7.9Hz,1H),6.99-6.93(m,1H),6.88(d,J=7.6Hz,1H),6.78(dd,J=8.1,2.6Hz,1H),4.07(q,J=7.9Hz,1H),3.85(s,1H),3.79(d,J=7.0Hz,2H),3.14-3.05(m,2H),2.72-2.69(m,1H),2.39-2.35(m,1H),1.69-1.64(m,2H),1.43-1.15(m,6H),1.09-1.04(m,1H),0.96-0.92(m,1H),0.82(t,J=7.2Hz,3H),0.61-0.50(m,2H),0.33-0.30(m,2H);ESI-MS(m/z):计算值:C₂₁H₃₁N₃O₅S:437.56;观测质量:436.15(M-H);HPLC纯度:93.4%;R_t:7.8。

[0816] 生产实施例21: (R,E)-N-(1-(3-(2,2-二氟乙氧基)-4-氟苯基)乙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊-3-烯-1-磺酰胺的合成:

[0817] 使用(R)-N-(1-(3-(2,2-二氟乙氧基)-4-氟苯基)乙基)丁-3-烯-1-磺酰胺和1-烯丙基咪唑烷-2,4-二酮以类似于在上述的生产实施例3中的方法的方式制备标题化合物。

[0818] 产量:0.051g,13%;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.8(s,1H),7.72(d,J=8.8Hz,1H),7.33-7.16(m,2H),7.025-7.01(m,1H),6.42(tt,J=56.0,3.6Hz,1H),5.55-5.36(m,1H),5.34-5.29(m,1H),4.50-4.27(m,3H),3.87-3.68(m,4H),2.95-2.89(m,1H),2.73-2.69(m,1H),2.24-2.22(m,2H),1.38(d,J=6.8Hz,3H);ESI-MS(m/z):计算值:C₁₈H₂₂F₃N₃O₅S:449.45;观测质量:472.90(M+Na);HPLC纯度:95.5%;R_t:7.4。

[0819] 生产实施例23. (R)-N-(1-(3-(2,2-二氟乙氧基)-4-氟苯基)乙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊烷-1-磺酰胺的合成:

[0820] 使用(R,E)-N-(1-(3-(2,2-二氟乙氧基)-4-氟苯基)乙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊-3-烯-1-磺酰胺以类似于上述的生产实施例1的方法的方式制备标题化合物。

[0821] 产量:0.03g,86%;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.7(s,1H),7.66(d,J=8.8Hz,1H),7.33-7.16(m,2H),7.05-7.01(m,1H),6.42(tt,J=56.0,3.6Hz,1H),4.4-4.37(m,3H),3.87(s,2H),3.13(t,J=7.0Hz,2H),2.82-2.79(m,1H),2.63-2.60(m,1H),1.60-1.27(m,9H);ESI-MS(m/z):计算值:C₁₈H₂₄F₃N₃O₅S:451.46;观测质量:469.10(M+H₂O);HPLC纯度:97.9%;R_t:7.5。

[0822] 3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯腈(XII)的制备的示例性步骤

[0823] 向搅拌的4-氟-3-羟基苯腈(10.0g, 78.74mmol)的干燥的DMF溶液(100mL), 加入K₂CO₃(21.73g, 157.4mmol), 然后加入环丙基甲基溴(12.85g, 94.48mmol)。在90℃将反应混合物加热4h。通过TLC监测反应的进程。在反应完成后, 用冰冷的水淬灭反应混合物, 然后将沉淀的固体过滤, 用戊烷洗涤以得到XII。

[0824] 产量: 12g, 94%; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.28-7.11 (m, 3H), 3.90 (d, J=7.1Hz, 2H), 1.32-1.29 (m, 1H), 0.76-0.63 (m, 2H), 0.45-0.32 (m, 2H)。

[0825] 1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)环丙烷-1-胺(XIII)的制备的示例性步骤

[0826] 在-78℃向搅拌的XII(7.8g, 40.83mmol)的干燥的THF溶液(40mL)加入Ti(OⁱPr)₄(12.75g, 44.92mmol)。在氮气气氛下逐滴加入CH₃CH₂MgBr(3M Et₂O溶液, 29mL, 89.82mmol), 并且在室温搅拌反应混合物1h。逐滴加入BF₃·OEt₂(5.68g, 80.0mmol), 并且在室温搅拌1.5h。通过TLC监测反应的进程。在反应完成后, 用1N HCl稀释该反应混合物, 并且搅拌10min。此后, 用NaOH水溶液中和该反应混合物, 并且用Et₂O萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 经无水的Na₂SO₄干燥, 并且减压浓缩。通过使用30%EtOAc/己烷的柱色谱法纯化粗产物, 以得到XIII。

[0827] 产量: 4.1g, 47%。NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ4.04 (d, J=7.1Hz, 2H), 2.54 (d, J=9.9Hz, 2H), 2.48-2.27 (m, 5H), 1.90-1.72 (m, 2H), 1.17-1.10 (m, J=7.0Hz, 2H)。

[0828] N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)环丙基)丁-3-烯-1-磺酰胺(XIV)的制备的示例性步骤

[0829] 向搅拌的XIII(0.1g, 0.44mmol)干燥的DCM溶液(4mL)加入Et₃N(0.08mL, 0.57mmol), 并且在室温搅拌10min。此后逐滴加入V(0.083g, 0.53mmol)的DCM溶液(4mL), 并且在室温搅拌4h。通过TLC监测反应的进程。在反应完成后, 用水淬灭该反应混合物, 并且用EtOAc萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 经无水Na₂SO₄干燥, 并且减压浓缩。通过使用30%EtOAc/己烷DCM溶液的柱色谱法纯化粗产物, 以得到XIV。

[0830] 产量: 0.043g, 30%; NMR: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.11-6.92 (m, 3H), 5.60-5.55 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.04-4.89 (m, 2H), 3.89 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.79-2.63 (m, 2H), 2.36-2.25 (m, 2H), 1.56 (d, J=0.9Hz, 1H), 1.44-1.24 (m, 4H), 1.24-1.10 (m, 2H), 0.72-0.60 (m, 2H)。ESI-MS (m/z); 342.10 (M+H)。

[0831] 生产实施例8: (E)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-N-(1-(4-氟-3-异丁氧基苯基)环丙基)戊-3-烯-1-磺酰胺的合成:

[0832] 使用N-(1-(4-氟-3-异丁氧基苯基)环丙基)丁-3-烯-1-磺酰胺和1-烯丙基咪唑烷-2,4-二酮以类似于在上述的生产实施例3中的方法的方式制备标题化合物。

[0833] 产量: 0.1g, 15.2%; 0.1g, 15.2%; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.7 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.24 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.12 (dd, J=11.3, 8.4Hz, 1H), 6.96-6.88 (m, 1H), 5.53-5.41 (m, 1H), 5.34-5.23 (m, 1H), 3.89-3.77 (m, 4H), 3.86-3.76 (m, 2H), 2.66-2.52 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.23 (s, 4H), 1.12-0.90 (m, 7H); ESI-MS (m/z): 计算值: C₂₁H₂₈FN₃O₅S: 453.53; 观测质量: 454.1 (M+H); HPLC纯度: 98.5%; R_t: 8.2。

[0834] 生产实施例10: (E)-N-(1-(3-(环丁基甲氧基)-4-氟苯基)环丙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊-3-烯-1-磺酰胺的合成:

[0835] 使用N-(1-(3-(环丁基甲氧基)-4-氟苯基)环丙基)丁-3-烯-1-磺酰胺和1-烯丙基咪唑烷-2,4-二酮以类似于上述的实施例3中的方法的方式制备标题化合物。

[0836] 产量:0.1g,15.22%;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.7 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.24 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 7.22-7.05 (m, 1H), 6.95-6.90 (m, 1H), 5.45-5.39 (m, 1H), 5.36-5.18 (m, 1H), 4.01 (d, J=6.7Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.79-3.69 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 2H), 2.32-1.75 (m, 8H), 1.29-1.05 (m, 5H); ESI-MS (m/z): 计算值: C₂₂H₂₈FN₃O₅S: 465.54 观测质量: 466.20 (M+H); HPLC纯度: 91.4%; R_t: 8.4。

[0837] 生产实施例11: (E)-N-(1-(3-(2,2-二氟乙氧基)-4-氟苯基)环丙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊-3-烯-1-磺酰胺的合成:

[0838] 使用N-(1-(3-(2,2-二氟乙氧基)-4-氟苯基)环丙基)丁-3-烯-1-磺酰胺和1-烯丙基咪唑烷-2,4-二酮以类似于在上述生产实施例3中的方法的方式制备标题化合物。

[0839] 产量:0.03g,7.59%;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.7 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.25-7.13 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.20 (tt, J=56.0, 3.6Hz, 1H), 5.49-5.21 (m, 2H), 4.37 (dt, J=14.6, 3.6Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.72 (d, J=5.9Hz, 2H), 2.67 (dd, J=8.8, 6.5Hz, 2H), 2.17 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.30-1.08 (m, 4H); ESI-MS (m/z): 计算值: C₁₉H₂₂F₃N₃O₅S: 461.46; 观测质量: 462.05 (M+H); HPLC纯度: 98.0%; R_t: 7.4。

[0840] 生产实施例12: (E)-N-(1-(3-(环戊基甲氧基)-4-氟苯基)环丙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊-3-烯-1-磺酰胺的合成:

[0841] 使用N-(1-(3-(环戊基甲氧基)-4-氟苯基)环丙基)丁-3-烯-1-磺酰胺和1-烯丙基咪唑烷-2,4-二酮以类似于在上述生产实施例3中的方法的方式制备标题化合物。

[0842] 产量:0.08g,12.3%;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.7 (s, 1H), 8.23 (d, J=6.1Hz, 1H), 7.29-7.16 (m, 1H), 7.16-7.06 (m, 1H), 6.96-6.88 (m, 1H), 5.41-5.38 (m, 1H), 5.25-5.20 (m, 1H), 3.90 (d, J=6.8Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.72 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.36-3.20 (m, 1H), 2.65-2.56 (m, 2H), 2.35-2.23 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.59-1.55 (m, 4H), 1.39-1.04 (m, 6H); ESI-MS (m/z): 计算值: C₂₃H₃₀FN₃O₅S: 479.57; 观测质量: 480.20 (M+H); HPLC纯度: 98.3%; R_t: 8.6。

[0843] 生产实施例13: (E)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-N-(1-(4-氟-3-(新戊氧基)苯基)环丙基)戊-3-烯-1-磺酰胺的合成:

[0844] 使用N-(1-(4-氟-3-(新戊氧基)苯基)环丙基)丁-3-烯-1-磺酰胺和1-烯丙基咪唑烷-2,4-二酮以类似于在上述的生产实施例3中的方法的方式制备标题化合物。

[0845] 产量:0.045g,15%;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.8 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.25 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 7.11 (dd, J=11.4, 8.5Hz, 1H), 5.41 (d, J=15.4Hz, 1H), 5.29-5.19 (m, 1H), 3.80-3.66 (m, 6H), 2.66-2.57 (m, 2H), 2.16-2.13 (m, 2H), 1.23 (d, J=4.7Hz, 3H), 1.09 (t, J=3.6Hz, 2H), 1.01 (s, 9H); ESI-MS (m/z): 计算值: C₂₂H₃₀FN₃O₅S: 467.56; 观测质量: 468.05 (M+H); HPLC纯度: 98.7%; R_t: 8.5。

[0846] 生产实施例14: (E)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-N-(1-(4-氟-3-(2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基)环丙基)戊-3-烯-1-磺酰胺的合成:

[0847] N-(1-(4-氟-3-(2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基)环丙基)丁-3-烯-1-磺酰胺和1-烯丙基咪唑烷-2,4-二酮以类似于在上述的生产实施例3中的方法的方式制备标题化合物。

[0848] 产量:0.035g,5.32%;¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ10.8(s,1H),8.23(s,1H),7.25-7.08(m,2H),6.96-6.92(m,1H),5.37-5.31(m,1H),5.23-5.19(m,1H),4.64(s,1H),3.88(d,J=7.1Hz,4H),3.51(d,J=6.0Hz,2H),2.61-2.52(m,2H),2.15-2.12(m,2H),1.38-1.03(m,8H),0.90-0.76(m,2H);ESI-MS(m/z):计算值C₂₁H₂₈FN₃O₆S:469.53;观测质量:491.75(M+Na);HPLC纯度:97.5%;R_t:6.8。

[0849] 生产实施例60:(E)-N-(1-(3-(2,2-二氟乙氧基)苯基)环丙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊-3-烯-1-磺酰胺的合成:

[0850] 使用N-(1-(3-(2,2-二氟乙氧基)苯基)环丙基)丁-3-烯-1-磺酰胺和1-烯丙基咪唑烷-2,4-二酮以类似于在上述的生产实施例3中的方法的方式制备标题化合物。

[0851] 产量:0.076g,19%;¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ10.8(s,1H),8.24(s,1H),7.24-7.20(m,1H),7.07-6.96(m,2H),6.88-6.74(m,1H),6.34(tt,J=56.0,3.7Hz,1H),5.45-5.33(m,1H),5.32-5.20(m,1H),4.28(dt,J=14.8,3.6Hz,2H),3.89-3.75(m,2H),3.72(d,J=5.7Hz,2H),2.65-2.61(m,2H),2.18-2.15(m,2H),1.30-1.14(m,2H),1.10-1.04(m,2H);ESI-MS(m/z):计算值:C₁₉H₂₃F₂N₃O₅S:443.47观测质量:443.75(M+H);HPLC纯度:98.0%;R_t:7.3。

[0852] 生产实施例57:(E)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-N-(1-(3-异丁氧基苯基)环丙基)戊-3-烯-1-磺酰胺的合成:

[0853] 使用N-(1-(3-异丁氧基苯基)环丙基)丁-3-烯-1-磺酰胺和1-烯丙基咪唑烷-2,4-二酮以类似于在上述生产实施例3中的方法的方式制备标题化合物。

[0854] 产量:0.06g,11%;¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ10.8(s,1H),8.25(s,1H),7.19(t,J=8.0Hz,1H),7.04(s,1H),6.92(d,J=7.5Hz,1H),6.80-6.72(m,1H),5.39-5.35(m,1H),5.28-5.16(m,1H),3.79-3.67(m,6H),2.63-2.55(m,2H),2.16-2.13(m,2H),2.02-1.98(m,1H),1.30-1.03(m,4H),0.97(d,J=6.5Hz,6H);ESI-MS(m/z):计算值:C₂₁H₂₉N₃O₅S:435.54观测质量:435.85(M+H);HPLC纯度:93.4%;R_t:8.0。

[0855] 生产实施例58:(E)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)苯基)环丙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊-3-烯-1-磺酰胺的合成

[0856] 使用N-(1-(3-(环丙基甲氧基)苯基)环丙基)丁-3-烯-1-磺酰胺和1-烯丙基咪唑烷-2,4-二酮以类似于在上述的生产实施例3中的方法的方式制备标题化合物。

[0857] 产量:0.11g,16.3%;¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ10.8(s,1H),8.22(s,1H),7.17(t,J=7.9Hz,1H),6.99(s,1H),6.92(d,J=7.7Hz,1H),6.73(dd,J=8.0,2.6Hz,1H),5.36-5.31(m,1H),5.25-5.20(m,1H),3.77-3.72(m,4H),3.70(d,J=5.8Hz,2H),2.59(dd,J=9.8,6.1Hz,2H),2.15-2.12(m,2H),1.21-1.15(m,3H),1.06-1.00(m,2H),0.60-0.50(m,2H),0.30-0.26(m,2H);ESI-MS(m/z):计算值:C₂₁H₂₇N₃O₅S:433.52;观测质量:434.10(M+H);HPLC纯度:99.5%;R_t:7.6。

[0858] 生产实施例5:N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)环丙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊烷-1-磺酰胺的合成

[0859] 使用(E)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)环丙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊-3-烯-1-磺酰胺以类似于在上述的生产实施例1中的方法的方式制备标题化合物。

[0860] 产量:0.09g,90%;¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ10.7(s,1H),8.17(s,1H),7.24(d,J

=8.1Hz, 1H), 7.12 (dd, J=11.3, 8.4Hz, 1H), 6.96-6.88 (m, 1H), 3.89-3.77 (m, 4H), 3.12-3.10 (m, 2H), 2.56-2.53 (m, 2H), 1.42-1.03 (m, 11H), 0.65-0.60 (m, 2H), 0.38-0.32 (d, J=5.0Hz, 2H); ESI-MS (m/z): 计算值: C₂₁H₂₈FN₃O₅S: 453.53; 观测质量: 454.10 (M+H); HPLC纯度: 99.3%; R_t: 7.9。

[0861] 生产实施例7: 5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-N-(1-(4-氟-3-异丁氧基苯基)环丙基)戊烷-1-磺酰胺的合成:

[0862] 使用(E)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-N-(1-(4-氟-3-异丁氧基苯基)环丙基)戊-3-烯-1-磺酰胺以类似于在上述的生产实施例1中的方法的方式制备标题化合物。

[0863] 产量: 0.045g, 56%; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.7 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.24 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.12 (dd, J=11.3, 8.4Hz, 1H), 6.96-6.88 (m, 1H), 3.89-3.77 (m, 4H), 3.12 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.54-2.50 (m, 2H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.43-1.40 (m, 2H), 1.35-1.14 (m, 4H), 1.11-0.95 (m, 10H); ESI-MS (m/z): 计算值: C₂₁H₃₀FN₃O₅S: 455.55; 观测质量 456.20 (M+H); HPLC纯度: 99.4%; R_t: 8.2。

[0864] 生产实施例9: N-(1-(3-(环丁基甲氧基)-4-氟苯基)环丙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊烷-1-磺酰胺的合成:

[0865] 使用(E)-N-(1-(3-(环丁基甲氧基)-4-氟苯基)环丙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊-3-烯-1-磺酰胺以类似于在上述的生产实施例1的方法的方式制备标题化合物。

[0866] 产量: 0.06g, 60%; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.7 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.24 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 7.12 (dd, J=11.4, 8.4Hz, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 4.02 (d, J=6.7Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.12 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.54-2.51 (m, 2H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.96-1.75 (m, 4H), 1.49-1.37 (m, 2H), 1.36-0.98 (m, 8H); ESI-MS (m/z): 计算值: C₂₂H₃₀FN₃O₅S: 467.56; 观测质量 468.10 (M+H); HPLC纯度: 99.2%; R_t: 8.3。

[0867] 生产实施例35: N-(1-(3-(环戊基甲氧基)-4-氟苯基)环丙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊烷-1-磺酰胺的合成:

[0868] 使用(E)-N-(1-(3-(环戊基甲氧基)-4-氟苯基)环丙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊-3-烯-1-磺酰胺以类似于上述生产实施例1的方法的方式制备标题化合物。

[0869] 产量: 0.025g, 40.2%; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.7 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.25 (dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 7.12 (dd, J=11.4, 8.4Hz, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 3.94-3.80 (m, 4H), 3.12 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.63-2.47 (m, 2H), 2.35-2.30 (m, 1H), 1.84-1.71 (m, 2H), 1.68-0.97 (m, 16H); ESI-MS (m/z): 计算值: C₂₃H₃₂FN₃O₅S: 481.58; 观测质量: 482.15 (M+H); HPLC纯度: 95.8%; R_t: 8.7。

[0870] 生产实施例36: N-(1-(3-(2,2-二氟乙氧基)-4-氟苯基)环丙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊烷-1-磺酰胺的合成:

[0871] 使用(E)-N-(1-(3-(2,2-二氟乙氧基)-4-氟苯基)环丙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊-3-烯-1-磺酰胺以类似于在上述生产实施例1中的方法的方式制备标题化合物。

[0872] 产量: 0.05g, 83.3%; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.7 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19-7.15 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.40 (tt, J=56.0, 3.3Hz, 1H), 4.37 (dt, J=14.6, 3.5Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.11 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.62-2.53 (m, 2H), 1.43-1.40 (m, 2H), 1.36-1.00

(m, 8H); ESI-MS (m/z): 计算值: $C_{19}H_{24}F_3N_3O_5S$: 463.47; 观测质量: 464.07 (M+H); HPLC 纯度: 97.1%; R_t : 7.4。

[0873] 生产实施例37: 5-(2,4-二氧化咪唑烷-1-基)-N-(1-(4-氟-3-(新戊氧基)苯基)环丙基)戊烷-1-磺酰胺的合成:

[0874] 使用(E)-5-(2,4-二氧化咪唑烷-1-基)-N-(1-(4-氟-3-(新戊氧基)苯基)环丙基)戊-3-烯-1-磺酰胺和 $Rh \cdot Al_2O_3$ 以类似于在上述的生产实施例1中的方法的方式制备标题化合物。

[0875] 产量: 0.022g, 73.3%; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.7 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.25 (dd, $J=8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J=11.4, 8.4$ Hz, 1H), 6.96-6.91 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.12 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.54-2.51 (m, 2H), 1.42-1.38 (m, 2H), 1.36-1.16 (m, 8H), 1.01 (s, 9H); ESI-MS (m/z): 计算值: $C_{22}H_{32}FN_3O_5S$: 469.57 观测质量: 470.15 (M+H); HPLC 纯度: 95.4%; R_t : 8.7。

[0876] 生产实施例38: 5-(2,4-二氧化咪唑烷-1-基)-N-(1-(4-氟-3-(2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基)环丙基)戊烷-1-磺酰胺:

[0877] 使用(E)-5-(2,4-二氧化咪唑烷-1-基)-N-(1-(4-氟-3-(2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基)环丙基)戊-3-烯-1-磺酰胺以类似于在上述的生产实施例1中的方法的方式制备标题化合物。

[0878] 产量: 0.022g, 73.3%; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.7 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.25 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.11 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.54 (dd, $J=6.6, 4.1$ Hz, 2H), 1.47-1.45 (m, 2H), 1.43-1.40 (m, 2H), 1.33-1.14 (m, 8H), 1.05-0.98 (m, 4H); ESI-MS (m/z): 计算值: $C_{21}H_{30}FN_3O_6S$: 471.54; 观测质量: 470 (M-H); HPLC 纯度: 98.1%; R_t : 7.0。

[0879] 生产实施例75: (R,E)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)苯基)丙基)-5-(2,4-二氧化咪唑烷-1-基)戊-3-烯-1-磺酰胺的合成:

[0880] 使用(R)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)苯基)丙基)丁-3-烯-1-磺酰胺以类似于在上述生产实施例1中的方法的方式制备标题化合物。

[0881] 产量: 0.095g, 17.6%; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.8 (s, 1H), 7.73 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J=8.2, 2.4$ Hz, 1H), 5.37-5.32 (m, 1H), 5.20-5.17 (m, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.89-3.62 (m, 6H), 2.81-2.78 (m, 1H), 2.45-2.42 (m, 1H), 2.21-2.18 (m, 2H), 1.76-1.55 (m, 2H), 1.23-1.20 (m, 2H), 0.82 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.61-0.50 (m, 2H), 0.38-0.26 (m, 2H); ESI-MS (m/z): 计算值: $C_{21}H_{29}N_3O_5S$: 435.54; 观测质量: 434.20 (M-H); HPLC 纯度: 99.1%; R_t : 7.7。

[0882] 生产实施例76: N-(1-(3-(环丙基甲氧基)苯基)环丙基)-5-(2,4-二氧化咪唑烷-1-基)戊烷-1-磺酰胺的合成:

[0883] 使用(E)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)苯基)环丙基)-5-(2,4-二氧化咪唑烷-1-基)戊-3-烯-1-磺酰胺以类似于在上述的生产实施例1中的方法的方式制备标题化合物。

[0884] 产量: 0.082g, 68%; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.7 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.19 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J=1.9$ Hz, 1H), 6.96-6.89 (m, 1H), 6.76 (dd, $J=8.1, 2.4$ Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.79 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.12 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.54-2.51 (m, 2H), 1.43-1.40 (m,

3H), 1.36-0.95 (m, 8H), 0.61-0.50 (m, 2H), 0.35-0.26 (m, 2H); ESI-MS (m/z): 计算值: $C_{21}H_{29}N_3O_5S$: 435.54; 观测质量: 436.19 (M+H); HPLC纯度: 98.0%; R_t : 7.5。

[0885] 生产实施例78: N-(1-(3-(2,2-二氟乙氧基)苯基)环丙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊烷-1-磺酰胺的合成:

[0886] 使用(E)-N-(1-(3-(2,2-二氟乙氧基)苯基)环丙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊-3-烯-1-磺酰胺以类似于在上述生产实施例1中的方法的方式制备标题化合物。

[0887] 产量: 0.082g, 68%; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.7 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.25 (t, J = 7.9Hz, 1H), 7.07-6.98 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 1H), 6.38 (tt, J = 56.0, 3.6Hz, 1H), 4.29 (dt, J = 14.7, 3.5Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.14 (t, J = 9.5, 7.1Hz, 2H), 2.58-2.54 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 2H), 1.30-1.27 (m, 4H), 1.09-1.04 (m, 4H); ESI-MS (m/z): 计算值: $C_{19}H_{25}F_2N_3O_5S$: 445.48; 观测质量: 446.10 (M+H); HPLC纯度: 96.7%; R_t : 7.3。

[0888] 2-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)丙-2-醇(XV)的制备的示例性步骤:

[0889] 在0℃氮气气氛下向搅拌的VI (11.0g, 49.3mmol)的干燥的THF溶液(280mL)逐滴加入 CH_3MgBr (1.4M THF溶液, 176.0mL, 246.6mmol)的溶液, 然后在80℃加热搅拌该反应混合物3h。通过TLC监测反应的进程。在反应完成后, 用 NH_4Cl 水溶液淬灭该反应的混合物, 然后用EtOAc萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 经无水的 Na_2SO_4 干燥并且减压蒸发, 以得到XV。

[0890] 产量: 10.13g, 粗品, LCMS: 225.45 (M+1)。

[0891] 4-(2-叠氮基丙烷-2-基)-2-(环丙基甲氧基)-1-氟苯(XVI)的制备的示例性步骤:

[0892] 在0℃向搅拌的XV (10.13g, 45.8mmol)的干燥的DCM溶液(200mL)加入 NaN_3 (27.00g 406.8mmol)和TFA (50mL), 并且在室温搅拌该反应混合物2h。通过TLC监测该反应的进程。在反应完成后, 用水淬灭反应混合物, 然后用DCM萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 经无水的 Na_2SO_4 干燥, 然后减压蒸发, 以得到XVI。

[0893] 产量: 10.10g, 粗品; 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 7.10-6.99 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 1H), 3.91 (d, J = 7.0Hz, 2H), 1.62-1.56 (m, 6H), 1.38-1.19 (m, 2H), 0.71-0.57 (m, 2H), 0.42-0.28 (m, 2H)。

[0894] 2-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)丙-2-胺(XVII)的制备的示例性步骤:

[0895] 向搅拌的XVI (10.0g, 40.11mmol)的MeOH溶液(150mL)加入10%Pd/C (4.0g), 并且在室温、氢气氛(气球压力)下搅拌24h。通过TLC监测反应的进程。在该反应完成后, 用硅藻土过滤反应的混合物, 并且减压蒸发滤液。通过使用5%MeOH的DCM溶液的柱色谱法纯化粗产物, 以得到XVII。

[0896] 产量: 4.1g, 45.8%; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.28 (dd, J = 8.6, 2.2Hz, 1H), 7.11-6.96 (m, 2H), 3.89 (d, J = 6.9Hz, 2H), 1.89-1.83 (m, 2H), 1.34 (s, 6H), 0.60-0.58 (m, 2H), 0.34-0.32 (m, 2H)。

[0897] N-(2-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)丙-2-基)丁-3-烯-1-磺酰胺(XVIII)的制备的示例性步骤:

[0898] 向搅拌的XVII (1.0g, 4.47mmol)的干燥的DCM溶液(10mL)加入 Et_3N (1.87mL, 13.4mmol), 并且在室温搅拌10min。此后将V (1.17g, 7.61mmol)的DCM溶液(10mL)逐滴加入, 并且在室温搅拌2h。通过TLC监测反应的进程。在该反应完成后, 用水淬灭该反应混合物, 并且用EtOAc萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 经无水的 Na_2SO_4 干燥, 并且减压浓缩。通过使用

15%EtOAc/己烷的快速色谱(combiflash chromatography)纯化粗产物,以得到XVIII。

[0899] 产量:1.04g,64.8%;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.48(s,1H),7.26(td,J=7.9,7.4,2.3Hz,1H),7.13(dd,J=11.3,8.5Hz,1H),7.05-7.0(m,1H),5.78-5.63(m,1H),5.04-4.94(m,2H),3.90(dd,J=7.3,4.6Hz,2H),2.70-2.61(m,2H),2.30(q,J=7.3Hz,2H),1.59(d,J=3.2Hz,6H),1.24(td,J=7.8,4.0Hz,1H),0.63-0.52(m,2H),0.42-0.31(m,2H)。

[0900] 生产实施例44:(E)-N-(2-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)丙-2-基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊-3-烯-1-磺酰胺:

[0901] 使用N-(2-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)丙-2-基)丁-3-烯-1-磺酰胺和1-烯丙基咪唑烷-2,4-二酮以类似于在上述生产实施例3中的方法的方式制备标题化合物。

[0902] 产量:0.095g,20.65%;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.8(s,1H),7.47(s,1H),7.26(dd,J=8.3,2.3Hz,1H),7.12(dd,J=11.2,8.5Hz,1H),7.06-6.97(m,1H),5.56-5.53(m,1H),5.39-5.36(m,1H),3.92-3.80(m,2H),3.76(s,2H),3.70-3.68(m,2H),2.74-2.65(m,2H),2.33-2.24(m,2H),1.58(s,6H),1.24-1.20(m,1H),0.63-0.53(m,2H),0.37-0.29(m,2H);ESI-MS(m/z):计算值:C₂₁H₂₈FN₃O₅S:453.53;观测质量:471.25(M+H₂O);HPLC纯度:99.8%;R_t:8.0。

[0903] 生产实施例48:(E)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-N-(2-(4-氟-3-异丁氧基苯基)丙烷-2-基)戊-3-烯-1-磺酰胺的合成:

[0904] 使用N-(2-(4-氟-3-异丁氧基苯基)丙烷-2-基)丁-3-烯-1-磺酰胺和1-烯丙基咪唑烷-2,4-二酮以类似于在上述的生产实施例3中的方法的方式制备标题化合物。

[0905] 产量:0.056g,11%;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.8(s,1H),7.49(d,J=4.7Hz,1H),7.29(d,J=8.4Hz,1H),7.12(dd,J=11.3,8.1Hz,1H),7.01(dd,J=7.7,4.0Hz,1H),5.54-5.51(m,1H),5.37-5.34(m,1H),3.89-3.73(m,6H),2.70-2.67(m,2H),2.30-2.26(m,2H),2.08-2.04(m,1H),1.59(s,6H),0.99(d,J=6.6Hz,6H);ESI-MS(m/z):计算值:C₂₁H₃₀FN₃O₅S:455.55;观测质量:454.20(M-H);HPLC纯度:98.9%;R_t:8.2。

[0906] 生产实施例81:N-(2-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)丙-2-基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊烷-1-磺酰胺的合成:

[0907] 使用(E)-N-(2-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)丙-2-基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊-3-烯-1-磺酰胺以类似于在上述生产实施例1中的方法的方式制备标题化合物。

[0908] 产量:0.05g,71.4%;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.7(s,1H),7.41(s,1H),7.26(dd,J=8.3,2.3Hz,1H),7.13(dd,J=11.3,8.5Hz,1H),7.05-7.01(m,1H),3.89-3.85(m,4H),3.21-3.13(m,2H),2.66-2.57(m,2H),1.56-1.54(m,8H),1.40-1.38(m,2H),1.31-1.12(m,3H),0.63-0.53(m,2H),0.38-0.29(m,2H);ESI-MS(m/z):计算值:C₂₁H₃₀FN₃O₅S:455.55;观测质量:473.15(M+H₂O);HPLC纯度:94.7%;R_t:7.9。

[0909] 生产实施例86:5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-N-(2-(4-氟-3-异丁氧基苯基)丙-2-基)戊烷-1-磺酰胺的合成:

[0910] 使用(E)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-N-(2-(4-氟-3-异丁氧基苯基)丙-2-基)戊-3-烯-1-磺酰胺以类似于在上述的生产实施例1中方法的方式制备标题化合物。

[0911] 产量:0.028g,70%;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.7(s,1H),7.42(s,1H),7.32-7.24(m,1H),7.12(dd,J=11.4,8.4Hz,1H),7.00-6.98(m,1H),3.89(s,2H),3.81(d,J=

6.5Hz, 2H), 3.17 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.50-2.48 (m, 2H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.56-1.54 (m, 8H), 1.40-1.37 (m, 2H), 1.20-1.00 (m, 2H), 0.99 (d, J=6.6Hz, 6H); ESI-MS (m/z): 计算值: $C_{21}H_{32}FN_3O_5S$: 457.56; 观测质量: 479.85 (M+Na); HPLC纯度: 96.3%; R_t : 8.2。

[0912] N-烯丙基氰氨 (XIX) 的制备的示例性步骤:

[0913] 向搅拌的L-丙氨酸甲酯 (5.0g, 35mmol) 的干燥的ACN溶液 (25mL) 加入 Et_3N (10.0mL, 71.0mmol), 并且在室温下搅拌10min。此后在0℃将3-溴丙-1-烯 (2.78mL, 32.0mmol) 的ACN溶液 (25mL) 的逐滴加入, 并且在室温下搅拌16h。通过TLC监测反应的进程。在该反应完成后, 用水淬灭该反应的混合物, 并且用DCM萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 经无水的 Na_2SO_4 干燥, 并且减压浓缩。通过使用10% MeOH/DCM的柱色谱法纯化粗产物, 以制品XIX。

[0914] 产量: 0.8g, 15.6%; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 5.80-5.77 (m, 1H), 5.22-4.98 (m, 2H), 4.03 (d, J=7.1Hz, 1H), 3.35-3.10 (m, 3H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.17 (dd, J=7.1, 5.3Hz, 5H)。

[0915] N-烯丙基-N-氰基-L-丙氨酸甲酯 (XX) 的制备的示例性步骤:

[0916] 在0℃向搅拌的XIX (0.8g, 5.5mmol) 的 EtO_2 溶液 (10mL) 逐滴加入BrCN (7.11g, 6.7mmol) 和 $NaHCO_3$ (1.40g, 16.6mmol), 并且搅拌2h。通过TLC监测反应的进程。在该反应完成后, 用水淬灭该反应混合物, 并且用 EtO_2 萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 并且减压浓缩, 以得到XX。

[0917] 产量: 0.8g, 粗品; NMR: 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 5.84-5.81 (m, 1H), 5.36-5.21 (m, 2H), 3.93 (d, J=7.3Hz, 1H), 3.79-3.58 (m, 5H), 1.46-1.34 (m, 3H)。

[0918] (S)-1-烯丙基-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮 (XXI) 的制备的示例性步骤

[0919] 向搅拌的XX (0.8g, 4.7mmol) 的甲苯溶液 (8mL) 加入磷酸二丁酯 (2.5mL, 1.1mmol), 并且将反应混合物加热回流5h。通过TLC监测该反应的进程。在该反应的完成后, 将反应混合物浓缩, 并且将残余物溶解在Et2O:己烷 (2:8mL) 中, 过滤沉淀的固体, 并且用冷的己烷研磨纯化其, 以得到XXI。

[0920] 产量: 0.25g, 34%; NMR: 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.80 (s, 1H), 5.80-5.77 (m, 1H), 5.27-5.11 (m, 2H), 4.14-3.94 (m, 2H), 3.70 (dd, J=16.1, 6.3Hz, 1H), 1.41-1.22 (m, 3H)。

[0921] 生产实施例15: (R,E)-N-(1-(4-氟-3-异丁氧基苯基)环丙基)-5-(5-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊-3-烯-1-磺酰胺的合成:

[0922] 使用N-(1-(4-氟-3-异丁氧基苯基)环丙基)丁-3-烯-1-磺酰胺和(R)-1-烯丙基-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮以类似于在上述的生产实施例3中的方法的方式制备标题化合物。

[0923] 产量: 0.028g, 18%; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.8 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.48-5.36 (m, 1H), 5.24-5.20 (m, 1H), 3.98-3.86 (m, 2H), 3.83-3.76 (m, 2H), 3.51-3.48 (m, 1H), 2.57-2.54 (m, 2H), 2.19-1.95 (m, 4H), 1.29-1.12 (m, 4H), 1.07 (s, 2H), 1.01-0.94 (m, 6H); ESI-MS (m/z): 计算值: $C_{22}H_{30}FN_3O_5S$: 467.56; 观测质量: 468.15 (M+H); HPLC纯度: 94.7%; R_t : 8.2。

[0924] 生产实施例16: (S,E)-N-(1-(4-氟-3-异丁氧基苯基)环丙基)-5-(5-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊-3-烯-1-磺酰胺的合成:

[0925] 使用N-(1-(4-氟-3-异丁氧基苯基)环丙基)丁-3-烯-1-磺酰胺和(S)-1-烯丙基-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮以类似于在上述的生产实施例3中的方法的方式制备标题化合物。

[0926] 产量:0.025g,18%;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.8 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.28-7.06 (m, 2H), 6.92 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.49-5.37 (m, 1H), 5.26-5.23 (m, 1H), 4.05-3.87 (m, 2H), 3.81 (d, J=6.4Hz, 2H), 3.53-3.50 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 3H), 2.10-2.07 (m, 2H), 1.27-1.16 (m, 5H), 1.09-1.04 (m, 2H), 0.99 (d, J=6.6Hz, 6H); ESI-MS (m/z): 计算值: C₂₂H₃₀FN₃O₅S: 467.56; 观测质量: 468.20 (M+H); HPLC纯度: 99.8%; R_t: 8.2。

[0927] 生产实施例17: (R,E)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)环丙基)-5-(5-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊-3-烯-1-基-磺酰胺的合成:

[0928] 使用N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)环丙基)丁-3-烯-1-磺酰胺和(R)-1-烯丙基-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮以类似于在上述的生产实施例3中的方法的方式制备标题化合物。

[0929] 产量:0.038g,14%;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.8 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.20 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 7.11 (dd, J=11.4, 8.4Hz, 1H), 6.96-6.91 (m, 1H), 5.49-5.37 (m, 1H), 5.30-5.18 (m, 1H), 3.99-3.85 (m, 4H), 3.53 (dd, J=15.6, 6.9Hz, 1H), 2.59-2.56 (m, 2H), 2.14-2.11 (m, 2H), 1.29-1.17 (m, 6H), 1.11-1.03 (m, 2H), 0.63-0.53 (m, 2H), 0.38-0.29 (m, 2H); ESI-MS (m/z): 计算值: C₂₂H₂₈FN₃O₅S: 465.54; 观测质量: 466.15 (M+H); HPLC纯度: 99.9%; R_t: 7.8。

[0930] 生产实施例18: (R,E)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)环丙基)-5-(5-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊-3-烯-1-基-磺酰胺

[0931] 使用N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)环丙基)丁-3-烯-1-磺酰胺和(S)-1-烯丙基-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮以类似于在上述的生产实施例3中的方法的方式制备标题化合物。

[0932] 产量:0.06g,23%;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.8 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.26 (dt, J=7.9, 7.4, 2.3Hz, 1H), 7.13 (dd, J=11.3, 8.5Hz, 1H), 7.05-7.0 (m, 1H), 5.45-5.38 (m, 1H), 5.12-5.08 (m, 1H), 3.99-3.85 (m, 4H), 3.37-3.25 (m, 1H), 2.59 (t, J=7.8Hz, 2H), 2.15 (t, J=7.7Hz, 2H), 1.26-1.17 (m, 6H), 1.08-1.04 (m, 2H), 0.63-0.53 (m, 2H), 0.36-0.30 (m, 2H); ESI-MS (m/z): 计算值 C₂₂H₂₈FN₃O₅S: 465.54; 观测质量: 464.20 (M-H); HPLC纯度: 99.4%; R_t: 7.7。

[0933] 生产实施例71: (R)-N-(1-(4-氟-3-异丁氧基苯基)环丙基)-5-(5-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊烷-1-磺酰胺的合成:

[0934] 使用N-(1-(4-氟-3-异丁氧基苯基)环丙基)丁-3-烯-1-磺酰胺以类似于在上述的生产实施例1中的方法的方式制备目标化合物。

[0935] 产量:0.022g,62%;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.7 (d, J=11.1Hz, 1H), 8.19 (d, J=13.7Hz, 1H), 7.25 (dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 7.12 (dd, J=11.4, 8.3Hz, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 4.01-3.38 (m, 1H), 3.81 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.57-2.54 (m, 3H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.49-1.18 (m, 8H), 1.11-0.92 (m, 11H); ESI-MS (m/z): 计算值: C₂₂H₃₂FN₃O₅S: 469.57; 观测质量: 470.20 (M+H); HPLC纯度: 92.2%; R_t: 8.5。

[0936] 生产实施例72: (S)-N-(1-(4-氟-3-异丁氧基苯基)环丙基)-5-(5-甲基-2,4-二氧

代咪唑烷-1-基)戊烷-1-磺酰胺的合成:

[0937] 使用N-(1-(4-氟-3-异丁氧基苯基)环丙基)丁-3-烯-1-磺酰胺以类似于在上述的生产实施例1中的方法的方式制备标题化合物。

[0938] 产量:0.042g,83.6%;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.7 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.25 (dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H), 7.12 (dd, J=11.4, 8.4Hz, 2H), 6.94-6.90 (m, 1H), 4.01-3.39 (m, 1H), 3.81 (d, J=6.6Hz, 2H), 3.32-3.28 (m, 2H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.43-1.40 (m, 2H), 1.36-1.18 (m, 8H), 1.11-0.95 (m, 7H); ESI-MS (m/z): 计算值: C₂₂H₃₂FN₃O₅S: 469.57; 观测的质量: 470.2 (M+H); HPLC纯度: 98.0%; Rt: 8.3。

[0939] 生产实施例73: (R)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)环丙基)-5-(5-甲基-2,4-二氧化咪唑烷-1-基)戊烷-1-磺酰胺:

[0940] 使用N-(1-(4-氟-3-异丁氧基苯基)环丙基)丁-3-烯-1-磺酰胺以类似于在上述的生产实施例1中的方法的方式制备标题化合物。

[0941] 产量:0.02g,80.0%;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.7 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.11 (t, J=10.1Hz, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.88 (d, J=7.0Hz, 2H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.51-2.40 (m, 2H), 1.41-1.38 (m, 2H), 1.28-1.17 (m, 9H), 1.04-1.00 (m, 4H), 0.60-0.55 (m, 2H), 0.32-0.30 (m, 2H); ESI-MS (m/z): 计算值: C₂₂H₃₀FN₃O₅S: 467.56; 观测质量: 468.20 (M+H); HPLC纯度: 94.1%; Rt: 7.7。

[0942] 生产实施例74: (S)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)环丙基)-5-(5-甲基-2,4-二氧化咪唑烷-1-基)戊烷-1-磺酰胺的合成:

[0943] 使用(S,E)-N-(1-(4-氟-3-异丁氧基苯基)环丙基)-5-(5-甲基-2,4-二氧化咪唑烷-1-基)戊-3-烯-1-磺酰胺以类似于在上述的生产实施例1中的方法的方式制备目标化合物。

[0944] 产量:0.035g,77.7%;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.7 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.12 (dd, J=11.4, 8.2Hz, 1H), 6.97-6.89 (m, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.88 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.58-2.48 (m, 2H), 1.48-1.18 (m, 12H), 1.05-1.02 (m, 2H), 0.59-0.54 (m, 2H), 0.33-0.31 (m, 2H); ESI-MS (m/z): 计算值: C₂₂H₃₀FN₃O₅S: 467.56; 观测质量: 468.15 (M+H); HPLC纯度: 96.9%; Rt: 7.7。

[0945] 3-(环丙基甲氧基)-4-氟-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (XXII) 的制备的示例性步骤:

[0946] 在0℃向3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯甲酸(10.12g, 4.80mmol)的干燥的DMF溶液(131mL)的混合物,加入N,0-二甲基羟胺(5.63g, 5.70mmol)、HOBt(7.69g, 5.70mmol)、Et₃N(8.75mL, 6.20mmol)和EDCI.HCl(13.85g, 7.20mmol),并且在室温搅拌反应混合物16h。通过TLC监测反应的进程。在该反应完成后,用水淬灭该反应的混合物,并且用EtOAc萃取。用盐水洗涤合并有机层,经无水的Na₂SO₄干燥,并且减压浓缩。通过使用40%EtOAc/己烷的柱色谱法纯化残余物,以得到XXII。

[0947] 产量:10.5g,86.1%;¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.39-7.24 (m, 2H), 7.08 (dd, J=10.9, 8.4Hz, 1H), 3.90 (d, J=7.0Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 1.37-1.23 (m, 1H), 0.72-0.59 (m, 2H), 0.43-0.29 (m, 2H)。

[0948] 1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)丙-1-酮(XXIII)的制备的示例性步骤:

[0949] 在0℃向搅拌的XXII (10.5g, 41.40mmol) 的干燥的THF溶液 (158mL) 逐滴加入CH₃CH₂MgBr (1.0M THF溶液, 34.5mL, 103.0mmol), 并且在室温搅拌反应混合物3h。通过TLC监测该反应的进程。在该反应完成后, 用NH₄Cl溶液淬灭该反应混合物, 并且用EtOAc萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 经无水Na₂SO₄干燥, 并且减压蒸发。通过使用25%EtOAc/己烷的柱色谱法纯化残余物, 以得到XXIII。

[0950] 产量: 7.58g, 82.3%; ESI-MS (m/z): 222.85 (M+H)。

[0951] 4-(丁-1-烯-2-基)-2-(环丙基甲氧基)-1-氟苯 (XXIV) 的制备的示例性步骤:

[0952] 0℃向搅拌的Ph₃PCH₃Br (17.93g, 50.2mmol) 的干燥的THF溶液 (120mL) 加入NaHMDS (1M, THF 50mL, 50.2mmol), 并且在室温下搅拌2h。0℃将XXIII的THF溶液 (6.2g, 27.8mmol) 逐滴加入, 并且在室温下搅拌反应12h。通过TLC监测反应的进程。在反应完成后, 用NH₄Cl溶液淬灭该反应混合物, 并且用EtOAc萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 经无水的Na₂SO₄干燥, 并且减压浓缩。通过使用5%EtOAc/己烷的柱色谱法纯化该残余物, 以得到XXIV。

[0953] 产量: 5.6g, 91.2%; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.06-6.88 (m, 3H), 5.19 (s, 1H), 5.05-5.00 (m, 1H), 3.89 (d, J=7.0Hz, 2H), 2.46 (q, J=7.3Hz, 2H), 1.33-1.30 (m, 1H), 1.09 (td, J=7.4, 1.3Hz, 3H), 0.70-0.58 (m, 2H), 0.43-0.32 (m, 2H)。

[0954] (S)-2-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)丁烷-1,2-二醇 (XXV) 的制备的示例性步骤:

[0955] 在0℃向XXIV (3.0g, 13.6mmol) 的t-丁醇溶液 (48mL) 和水 (48mL) 的混合物加入AD-混合-α (AD-mix-α) (18.0g), 并且在室温下搅拌反应混合物3h。通过TLC监测反应的进程。在反应完成后, 用无水Na₂SO₄淬灭该反应混合物, 并且用EtOAc萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 经无水Na₂SO₄干燥并且减压浓缩。通过使用35%EtOAc/己烷的柱色谱法纯化残余物, 以得到XXV。

[0956] 产量: 2.8g, 80.92%; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.13-7.00 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 1H), 3.90 (d, J=7.0Hz, 2H), 3.81 (dd, J=11.1, 4.6Hz, 1H), 3.67 (dd, J=11.0, 8.0Hz, 1H), 2.54 (s, 1H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.58 (dd, J=8.1, 4.7Hz, 1H), 1.29-1.27 (m, 2H), 0.77 (dd, J=8.0, 6.8Hz, 3H), 0.70-0.58 (m, 2H), 0.37 (t, J=5.2Hz, 2H)。

[0957] (S)-2-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)-1-(甲基磺酰基)丁-2-醇 (XXVI) 的制备的示例性步骤:

[0958] 在0℃向搅拌的XXV (0.86g, 3.38mmol) 和Et₃N (0.711mL, 5.07mmol) 的干燥的DCM溶液 (8.6mL) 加入MsCl (0.31mL, 4.06mmol), 并且在室温搅拌30min。在反应完成后, 用NaHCO₃溶液淬灭该反应混合物, 并且用EtOAc萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 经无水Na₂SO₄干燥, 并且减压浓缩, 以得到XXVI。

[0959] 产量: 1.0g, 粗品。

[0960] (S)-1-叠氮基-2-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)丁-2-醇 (XXVII) 的制备的示例性步骤:

[0961] 向搅拌的XXVI (0.75g, 2.20mmol) 的DMF溶液 (15mL) 逐滴加入叠氮化钠 (0.586, 9.02mmol), 并且在90℃搅拌12h。通过TLC监测反应的进程。在反应完成后, 用水稀释该反应的混合物, 并且用EtOAc萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 经无水的Na₂SO₄干燥, 并且减压浓缩。通过使用35%EtOAc/己烷的柱色谱法纯化残余物, 以得到XXVII。

[0962] (S)-1-氨基-2-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)丁-2-醇 (XXVIII) 的制备的示例性步骤:

[0963] 向搅拌的XXVII (0.3g, 10.7mmol) 的EtOH溶液 (6mL) 加入10%Pd/C (0.06g), 并且在室温、氢气氛下 (气球气压) 搅拌3h。通过TLC监测反应的进程。在该反应完成后, 用硅藻土过滤该反应混合物, 并且减压蒸发滤液。通过使用40%EtOAc/己烷的柱色谱法纯化残余物, 以得到XXVIII。

[0964] 产量: 0.097g, 34.7%; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.15-7.05 (m, 2H), 6.93-6.89 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.87 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.79 (d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 2.70 (d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 1.75-1.61 (m, 2H), 1.25-1.22 (m, 1H), 0.68-0.50 (m, 5H), 0.40-0.26 (m, 2H)。

[0965] (S)-N-(2-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)-2-羟基丁基)丙-2-烯-1-磺酰胺 (XXIX) 的制备的示例性步骤:

[0966] 向搅拌的XXVIII (1.g, 7.1mmol) 的干燥的DCM溶液 (25mL) 加入 Et_3N (3.0mL, 2.1mmol) 并且在室温下搅拌10min。在此后将V (1.49g, 1.0mmol) 的DCM溶液 (25mL) 逐滴加入, 并且在室温下搅拌12h。通过TLC监测反应的进程。在该反应完成后, 用水淬灭该反应混合物, 并且用EtOAc萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 经无水的 Na_2SO_4 干燥, 并且减压浓缩。通过使用20-30%EtOAc/己烷的柱色谱法纯化残余物, 以得到XXIX。

[0967] 产量: 0.8g, 32%; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.16-7.11 (m, 2H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.70 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 5.72-5.69 (m, 1H), 5.34-5.25 (m, 2H), 4.94 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.65-3.60 (m, 2H), 3.39-3.15 (m, 1H), 1.74 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.25-1.21 (m, 2H), 0.66-0.52 (m, 5H), 0.33 (t, $J=4.3\text{Hz}$, 2H)。

[0968] 生产实施例97: (S,E)-N-(2-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)-2-羟丁基)-4-(2,4-二氧化咪唑烷-1-基)丁-2-烯-1-磺酰胺:

[0969] 使用(S)-N-(2-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)-2-羟基丁基)丙-2-烯-1-磺酰胺和1-烯丙基咪唑烷-2,4-二酮以类似于在上述的生产实施例3中的方法的方式制备标题化合物。

[0970] 产量: 0.037g, 7.1%; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.8 (s, 1H), 7.13-7.10 (m, 2H), 6.96-6.88 (m, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H), 5.71-5.68 (m, 1H), 5.53-5.50 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.88-3.84 (m, 6H), 3.70-3.68 (m, 2H), 3.25-3.20 (m, 2H), 1.73-1.70 (m, 2H), 1.22-1.20 (m, 1H), 0.65-0.54 (m, 5H), 0.33-0.30 (m, 2H); ESI-MS (m/z): 计算值: $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_6\text{S}$: 469.53; 观测质量: 492.20 ($\text{M}+\text{Na}$); HPLC纯度: 96.5%; R_t : 7.7。

[0971] 生产实施例82: (S,E)-4-(2,4-二氧化咪唑烷-1-基)-N-(2-(4-氟-3-异丁氧基苯基)-2-羟丁基)丁-2-烯-1-磺酰胺的合成:

[0972] 使用(S,E)-4-(2,4-二氧化咪唑烷-1-基)-N-(2-(4-氟-3-异丁氧基苯基)-2-羟丁基)丁-2-烯-1-磺酰胺和1-烯丙基咪唑烷-2,4-二酮以类似于在上述的生产实施例3中的方法的方式制备标题化合物。

[0973] 产量: 0.022g, 3.67%; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.8 (s, 1H), 7.18-7.06 (m, 2H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.77 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 5.70-5.67 (m, 1H), 5.52-5.49 (m, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.87-3.77 (m, 6H), 3.70-3.68 (m, 2H), 3.30-3.28 (m, 2H), 2.11-1.96 (m, 1H), 1.74-1.71 (m, 2H), 0.98 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H), 0.60 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H); ESI-MS (m/z): 计算值: $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_6\text{S}$:

471.54; 观测质量; 489.30 (M+H₂O); HPLC纯度: 94.7%; R_t: 7.9。

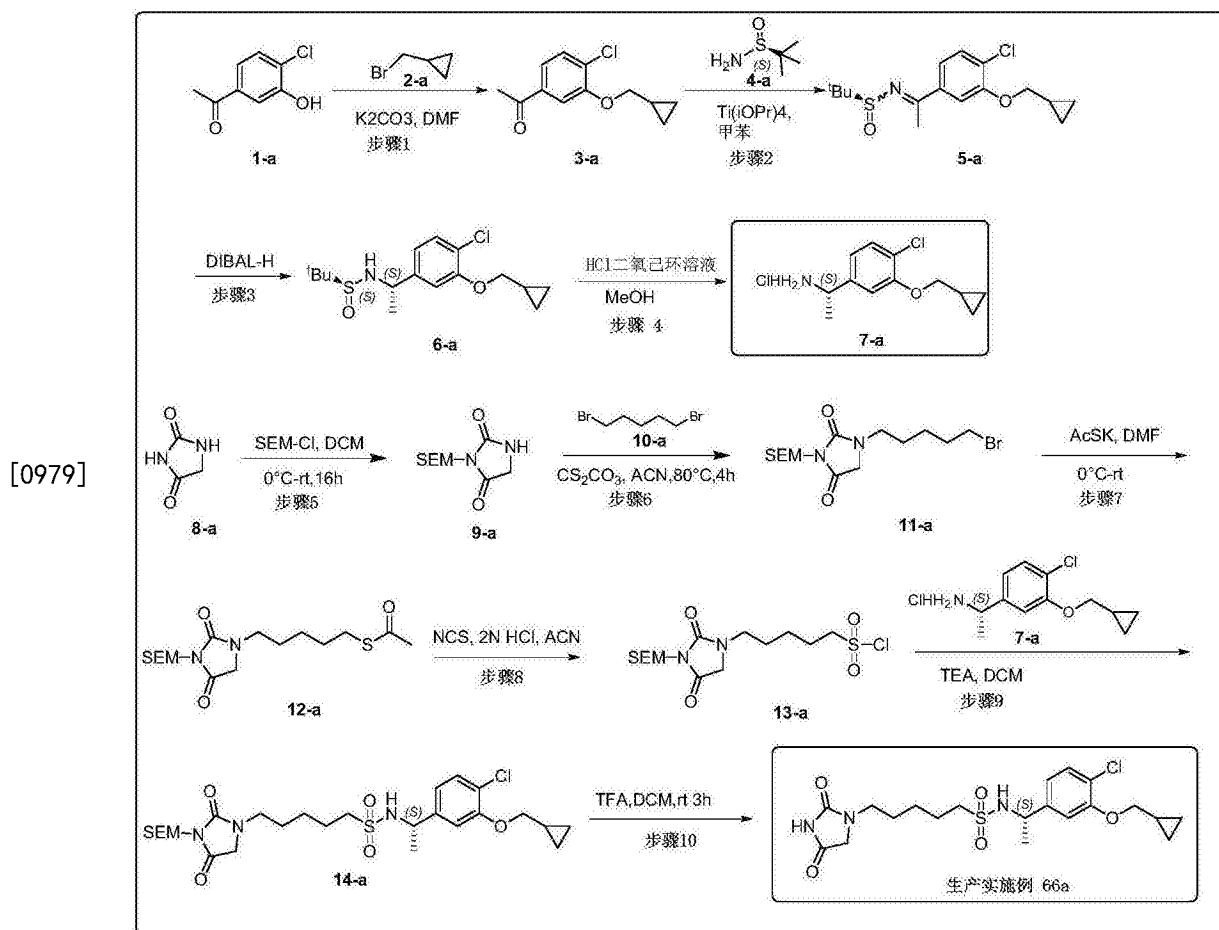
[0974] 生产实施例98: (S)-N-(2-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)-2-羟基丁基)-4-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)丁烷-1-磺酰胺的合成:

[0975] 使用(S,E)-N-(2-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)-2-羟丁基)-4-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)丁-2-烯-1-磺酰胺以类似于在上述的生产实施例1中的方法的方式制备标题化合物。

[0976] 产量: 0.06g, 48%; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.7 (s, 1H), 7.15-7.11 (m, 2H), 6.97-6.89 (m, 1H), 6.65 (t, J=6.2Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.89-3.86 (m, 4H), 3.20-3.17 (m, 4H), 2.89-2.86 (m, 2H), 1.74-1.71 (m, 2H), 1.48-1.41 (m, 4H), 1.29-1.13 (m, 1H), 0.60-0.56 (m, 5H), 0.33-0.30 (m, 2H); ESI-MS (m/z): 计算值: C₂₁H₃₀FN₃O₆S; 观测质量: 470.25 (M-H); HPLC纯度: 97.9%; R_t: 7.3。

[0977] 生产实施例66a: (S)-N-(1-(4-氯-3-(环丙基甲氧基)苯基)乙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊烷-1-磺酰胺的合成

[0978] 方案1.



[0980] 步骤-1: 1-(4-氯-3-(环丙基甲氧基)苯基)乙-1-酮 (3-a) 的合成

[0981] 向搅拌的1-a (3.0g, 17.6mmol) 的DMF溶液 (25mL) 加入K₂CO₃ (7.3g, 52.9mmol), 然后加入(溴甲基)环丙烷 (2.8g, 21.1mmol), 并且将该反应混合物回流4h (通过TLC认定反应完成)。用水淬灭该反应混合物, 并且用EtOAc萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 经无水Na₂SO₄干燥, 并且减压浓缩, 以得到3-a (3.2g, 粗品)。

[0982] 步骤-2: N-(1-(4-氯-3-(环丙基甲氧基)苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(5-a)

[0983] 向搅拌的化合物3-a (3.2g, 14.2mmol) 和化合物4-a (2.5g, 21.4mmol) 的干燥的甲苯溶液 (150mL) 加入 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (8.1g, 28.5mmol)。在90℃加热生成的混合物16h (通过TLC认定反应完成)。将反应混合物用EtOAc稀释, 并且用水淬灭, 并且用硅藻土垫过滤。将该滤液用水稀释, 并且用EtOAc萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 并且减压蒸发。通过使用10%EtOAc/己烷的柱色谱法纯化残余物, 以得到化合物5-a (2.4g, 粗品)。LCMS: 327.95 (M+1)。

[0984] 步骤-3: (S)-N-((S)-1-(4-氯-3-(环丙基甲氧基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(6-a)的合成

[0985] 在-78℃向搅拌的DIBAL-H (1M甲苯溶液, 22mL, 22.0mmol) 的干燥的甲苯溶液 (10mL) 逐滴加入化合物5-a (2.4g, 7.33mmol) 的甲苯溶液 (10mL)。在同一温度下搅拌生成的混合物3h (通过TLC认定反应完成)。将反应混合物用 NH_4Cl 溶液淬灭, 并且用EtOAc稀释。用硅藻土垫过滤该反应混合物, 并且用EtOAc萃取, 用盐水洗涤, 经无水的 Na_2SO_4 干燥, 并且减压蒸发。通过使用10%EtOAc/己烷的柱色谱法纯化残余物, 以得到化合物6-a (1.6g, 66%)。LCMS: 330.1 (M+1)。

[0986] 步骤-4: (S)-1-(4-氟-3-丙氧基苯基)乙-1-胺盐酸盐(7-a)的合成

[0987] 向搅拌的化合物6-a (1.6g, 4.86mmol) 的MeOH溶液 (15mL) 加入4M HCl (2.4mL, 9.72mmol) 二氧己环溶液, 并且在室温搅拌生成的混合物3h (通过TLC认定反应完成)。将反应混合物浓缩, 并且通过用乙醚研磨纯化残余物, 以得到7-a (0.9g, 75%)。LCMS: 208.9 (M-18)。

[0988] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.42 (s, 3H), 7.42 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 3.96 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.45-1.42 (s, 3H), 1.28-1.0 (m, 2H), 0.62-0.56 (m, 2H), 0.38-0.34 (m, 2H)。

[0989] 步骤-5: 3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑烷-2,4-二酮(9-a)的合成

[0990] 在0℃超过1h向搅拌的化合物8-a (6.0g, 60.0mmol) 和DIPEA (30mL, 180mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液 (60mL) 加入SEM-Cl (12.7mL, 72.0mmol), 并且在室温下搅拌16h。通过TLC监测反应, 用于完全消耗化合物8-a。用 NH_4Cl 溶液 (150mL) 淬灭反应混合物, 并且用 CH_2Cl_2 (150mL x 2) 萃取。用2N HCl (75mL x 2) 和盐水 (100mL) 洗涤合并的有机萃取物, 经过无水硫酸钠干燥, 并且减压浓缩, 以得到化合物9-a (9.2g, 粗品)。

[0991] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.98 (s, 2H), 4.0 (s, 3H), 3.60-3.55 (m, 2H), 0.98-0.95 (m, 2H), 0.09 (s, 9H)。

[0992] 步骤6: 1-(5-溴戊基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑烷-2,4-二酮(11-a)

[0993] 向搅拌的化合物9-a (3.0g, 13.0mmol) 的ACN溶液 (50mL) 加入 CS_2CO_3 (12.7g, 39.1mmol), 然后加入化合物10-a (6.0g, 26.0mmol) 并且在80℃搅拌4h。在完成, 减压浓缩反应混合物, 将残余物溶解为饱和的水溶液 (150mL), 并且用EtOAc (150mL x 2) 萃取。分别用盐水 (150mL) 洗涤有机萃取物, 然后经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩至干燥。通过快速色谱 (用3-4%MeOH的DCM溶液洗脱) 纯化残余物, 以得到11-a (2.8g, 56%)。

[0994] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 4.73 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.52-3.50 (m, 4H), 3.22-3.20 (m, 2H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.59-1.55 (m, 2H), 1.41-1.34 (m, 2H), 0.88-0.82 (m, 2H), 0.09 (s, 9H)。

[0995] 步骤7: S-(5-(2,4-二氧化-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑烷-1-基)戊基)乙硫代酸酯(12-a)的合成

[0996] 在0℃向化合物11-a (2.8g, 7.38mmol)的DMF溶液(30mL)加入AcSK (1g, 8.86mmol), 并且在室温下搅拌1h。在起始原料完成后, 用水(75mL)稀释该反应的混合物, 并且用EtOAc (75mL x 3)萃取。分别用盐水(50mL)洗涤有机萃取物, 然后经无水硫酸钠干燥, 并且减压浓缩以得到12-a (2.6g, 粗品)。它不经纯化就被转入至下一步。

[0997] 步骤8: 5-(2,4-二氧化-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑烷-1-基)戊烷-1-磺酰氯(13-a)的合成

[0998] 在0℃将2N HCl (4mL)加入至搅拌的化合物12-a (2.6g, 6.87mmol)的乙腈溶液(40mL)。然后在30min内分批加入N-氯代琥珀酰亚胺(3.67g, 27.5mmol), 并且将该反应混合物加热至室温, 搅拌1h。通过TLC监测反应进程。一旦12-a完全消耗, 用冰冷的水(150mL)淬灭反应混合物, 并且用乙醚(150mL x 2)萃取。用饱和的碳酸氢钠溶液(150mL)和盐水(75mL)洗涤合并的有机层, 并且经无水硫酸钠干燥, 并且减压浓缩, 以得到为灰白色的固体的13-a (1.9g, 69.3%)。

[0999] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 4.90 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.69-3.59 (m, 2H), 3.46-3.42 (m, 2H), 2.13-2.0 (m, 2H), 1.70-1.64 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 2H), 1.27-1.23 (m, 2H), 0.96-0.92 (m, 2H), 0.004 (s, 9H)。

[1000] 步骤9: (S)-N-(1-(4-氯-3-(环丙基甲氧基)苯基)乙基)-5-(2,4-二氧化-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑烷-1-基)戊烷-1-磺酰胺(14-a) (14-a)的合成

[1001] 在0℃向搅拌的化合物7-a-HCl盐(0.2g, 0.76mmol)的CH₂Cl₂溶液(5mL)加入三乙胺(0.25mL, 2.28mmol)并搅拌。在0℃、25分钟内向此反应混合物中逐滴加入化合物13-a (0.33g, 0.83mmol)的CH₂Cl₂溶液(5mL), 并且在相同温度下搅拌3h。通过TLC监测该反应, 用于完全消耗化合物7-a。用水(25mL)淬灭该反应混合物, 并且用CH₂Cl₂ (25mL x 2)萃取。用水(25mL x 2)和盐水(25mL)洗涤合并的有机萃取物, 经无水硫酸钠干燥, 并且减压浓缩。通过使用15-20%EtOAc/己烷的硅胶快速色谱(silica gel flash chromatography)纯化粗品, 以得到为灰白色固体的14-a (0.155g, 34%)。LCMS: 588.05 (M+1)。

[1002] 步骤10: (S)-N-(1-(4-氯-3-(环丙基甲氧基)苯基)乙基)-5-(2,4-二氧化咪唑烷-1-基)戊烷-1-磺酰胺(生产实施例66a)的合成

[1003] 在0℃向搅拌的化合物14-a (0.15g, 0.52mmol)的DCM溶液(10mL)加入TFA (0.3mL), 并且在室温下搅拌反应混合物16h。通过TLC监测反应的进程, 直到化合物14-a完全消耗。减压浓缩反应混合物, 并且将残余物溶解在NaHCO₃溶液的饱和溶液(50mL), 并且用EtOAc (50mL x 2)萃取。分别用水(50mL x 2)和盐水(10mL)洗涤有机萃取物, 然后经无水硫酸钠干燥, 并且减压浓缩至干燥。通过快速色谱(用3-4%MeOH的DCM溶液洗脱)纯化该残余物, 以得到为白色粘稠固体的生产实施例66a (75mg, 64%产量)。

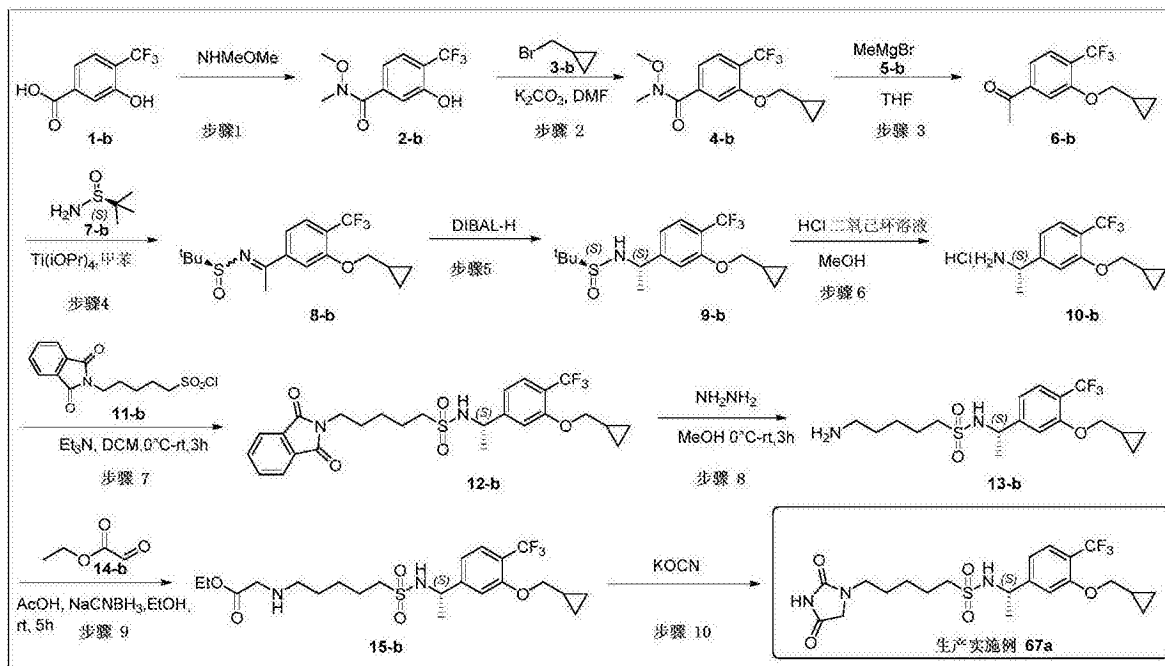
[1004] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.68 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.1Hz, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 3.94-3.84 (m, 4H), 3.12

(t, J=7.0Hz, 2H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.63-2.60 (m, 1H), 1.59-1.38 (m, 2H), 1.38-0.99 (m, 8H), 0.58 (d, J=7.8Hz, 2H), 0.35 (d, J=7.6Hz, 2H); ESI-MS (m/z): 计算值: C₂₀H₂₈ClN₃O₅S: 457.97, 观测质量: 456.05 (M-H); HPLC纯度: 97.7%。

[1005] 生产实施例67a: (S)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-5-(2,4-二氧化咪唑烷-1-基)戊烷-1-磺酰胺的合成

[1006] 方案2.

[1007]



[1008] 步骤-1: 3-羟基-N-甲氧基-N-甲基-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (2-b) 的合成

[1009] 向搅拌的化合物1-b (3.5g, 16.9mmol) 的DCM溶液 (35mL) 加入三乙胺 (4.72mL, 33.9mmol), 随后加入N,0-二甲基羟胺盐酸盐 (4.72mL, 33.9mmol), 并且在室温下搅拌20min。在0℃加入EDC.HCl (4.88g, 25.4mmol), 并且在室温搅拌该反应混合物30min (通过TLC认定反应完成)。用NaHCO₃溶液淬灭反应混合物, 并且用DCM萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 经无水Na₂SO₄干燥, 并且减压浓缩, 以得到化合物2-b (2.0g, 粗品)。LCMS: 250.15 (M+1)。

[1010] 步骤-2: 3-(环丙基甲氧基)-N-甲氧基-N-甲基-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (4-b) 的合成

[1011] 向搅拌的化合物2-b (2.0g, 8.03mmol) 的DMF溶液 (20mL) 加入K₂CO₃ (2.21g, 16.0mmol), 然后加入(溴甲基)环丙烷 (0.9mL, 9.63mmol), 并且将该反应混合物回流5h (通过TLC认定反应完成)。用水淬灭该反应混合物, 并且用EtOAc萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 经无水Na₂SO₄干燥, 并且减压浓缩。通过使用25-30% EtOAc/己烷的柱色谱法纯化残余物, 以得到化合物4-b (1.0g, 40%)。LCMS: 304.05 (M+1)。

[1012] 步骤-3: 1-(3-(环丙基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮 (6-b) (6-b) 的合成

[1013] 在-10℃向搅拌的化合物4-b (0.7g, 2.31mmol) 的干燥的THF溶液 (15mL) 加入甲基溴化镁 (3.0M THF溶液, 1.5mL, 4.62mmol)。在室温搅拌生成的混合物12h (通过TLC认定反应完成)。用NH₄Cl溶液淬灭该反应混合物, 并且用EtOAc稀释。用硅藻土垫过滤反应混合物, 并

且用EtOAc萃取,用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并且减压蒸发。通过使用10%EtOAc/己烷的柱色谱法纯化残余物,以得到化合物6-b (0.4g, 67.4%)。LCMS: 259.20 (M+1)。

[1014] 步骤-4: (S)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (8-b) 的合成

[1015] 向搅拌的化合物6-b (0.4g, 1.55mmol) 和化合物7-b (0.3g, 2.48mmol) 的干燥甲苯溶液 (10mL) 加入Ti (OⁱPr)₄ (1.32g, 4.65mmol)。将生成的混合物加热回流16h (通过TLC认定反应完成)。用硅藻土垫过滤反应混合物,用水稀释滤液,并且用EtOAc萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水Na₂SO₄干燥,并且减压蒸发。通过使用10%EtOAc/己烷的柱色谱法纯化残余物,以得到化合物8-b (0.33g, 60%)。LCMS: 362.1 (M+1)。

[1016] 步骤-5: (S)-N-((S)-1-(3-(环丙基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (9-b) 的合成

[1017] 在-78℃向搅拌的DIBAL-H (1M甲苯溶液, 1.85mL, 2.77mmol) 的干燥甲苯中溶液 (5mL) 逐滴加入化合物8-b (0.33g, 0.92mmol) 的甲苯溶液 (5mL)。在相同温度下搅拌生成的混合物3h (通过TLC认定反应完成)。使用NH₄Cl溶液淬灭该反应混合物,并且用EtOAc稀释,用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并且减压蒸发,以得到化合物9-b (0.33g, 粗品)。LCMS: 364.15 (M+1)。

[1018] 步骤-6: (S)-1-(3-(环丙基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-胺盐酸盐 (10-b) 的合成

[1019] 向搅拌的化合物9-b (0.33g, 0.91mmol) 的MeOH溶液 (8mL) 加入4M HCl的二氧己环溶液 (0.5mL), 并且在室温下搅拌生成的混合物3h (通过TLC认定反应完成)。将反应混合物浓缩,并且通过乙醚研磨纯化残余物,以得到10-b (0.14g, 53%)。LCMS: 261.1 (M+1)。

[1020] 步骤7: (S)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)戊烷-1-磺酰胺 (12-b) 的合成

[1021] 在℃向搅拌的化合物10-b-盐酸盐 (0.14g, 0.48mmol) 的CH₂Cl₂溶液 (5mL) 加入三乙胺 (0.24mL, 2.42mmol) 并且搅拌。在0℃经25min向该反应混合物逐滴加入化合物11-b (0.22g, 0.72mmol) 的CH₂Cl₂溶液 (5mL), 并且在相同温度下搅拌3h。通过TLC监测该反应,用于完全消耗化合物11-b。用水 (25mL) 淬灭该反应混合物,并且用CH₂Cl₂ (75mL x 2) 萃取。用盐水洗涤合并的有机萃取物,经无水硫酸钠干燥,并且减压浓缩。通过使用15-20%EtOAc/己烷的硅胶快速色谱纯化该粗品,以得到为灰白色固体的12-b (0.17g, 67%)。LCMS: 539.15 (M+1)。

[1022] 步骤8: (S)-5-氨基-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)乙基)戊烷-1-磺酰胺 (13-b) 的合成

[1023] 在0℃向搅拌的化合物12-b (0.17g, 0.32mmol) 的甲醇溶液 (5mL) 加入水合肼 (99%, 0.19mL, 1.62mmol)。然后将冰浴移除,并且将反应混合物加入至室温,并且搅拌3h。通过TLC监测该反应。在完成后,减压将甲醇从反应混合物移除。将原材料溶解在2N HCl (6mL) 中,并且用乙醚 (10mL x 3) 洗涤。用氨水 (pH=~8) 将水层碱化,并且用乙酸乙酯 (10mL x 2) 萃取。经无水硫酸钠干燥有机萃取物,并且减压浓缩以得到为粘稠块状的13-b (0.11g, 粗品)。此产物不经纯化就被转入至下一步。LCMS: 409.2 (M+1)。

[1024] 步骤9: (S)-(5-(N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)乙基)氨磺酰基)

无水Na₂SO₄干燥,并减压浓缩以得到3-c (3.2g,粗品)。LCMS:205.05 (M+1)。

[1033] 步骤-2: (S)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-甲基苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (5-c) 的合成

[1034] 向搅拌的化合物3-c (3.2g, 15.6mmol) 和化合物4-c (2.8g, 23.5mmol) 的干燥甲苯溶液 (150mL) 加入Ti (OⁱPr)₄ (8.9g, 31.3mmol)。用EtOAc稀释反应混合物,并且用水淬灭,用硅藻土垫过滤。用水稀释滤液,并且用EtOAc萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水Na₂SO₄干燥,并且减压蒸发。通过使用10%EtOAc/己烷的柱色谱法纯化残余物,以得到化合物5-c (2.8g, 62%)。LCMS:308.15 (M+1)。

[1035] 步骤-3: (S)-N-((S)-1-(3-(环丙基甲氧基)-4-甲基苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (6-c) 的合成

[1036] 在-78℃向搅拌的DIBAL-H (1M甲苯溶液, 2.7mL, 27.3mmol) 的干燥的甲苯溶液 (15mL) 逐滴加入化合物5-c (2.8g, 9.1mmol) 的甲苯溶液 (10mL)。将生成的混合物在相同温度搅拌3h (通过TLC认定反应完成)。用NH₄Cl溶液淬灭该反应混合物,并且用EtOAc稀释。用硅藻土垫过滤反应混合物,并且用EtOAc萃取,用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并且减压蒸发。通过使用10%EtOAc/己烷的柱色谱法纯化残余物以得到化合物6-c (2.0g, 71%)。LCMS: 310 (M+1)。

[1037] 步骤-4: (S)-1-(3-(环丙基甲氧基)-4-甲基苯基)乙-1-胺盐酸盐 (7-c) 的合成

[1038] 向搅拌的化合物6-c (2.0g, 6.47mmol) 的MeOH溶液 (20mL) 加入4M HCl的二氧己环溶液 (3.2mL, 12.9mmol), 并且在室温下搅拌生成的混合物3h (通过TLC认定反应完成)。将反应混合物浓缩,并且通乙醚研磨纯化残余物,以得到7-c (0.9g, 61%)。LCMS:207.85 (M+1)。

[1039] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.60 (s, 3H), 7.10-7.07 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.98-6.88 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.15-4.12 (m, 1H), 4.05-4.0 (m, 1H), 3.83-3.85 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.46-1.35 (m, 3H), 0.62-0.50 (m, 2H), 0.33-0.23 (m, 2H)。

[1040] 步骤5: (S)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-甲基苯基)乙基)-5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)戊烷-1-磺酰胺 (9-c) 的合成

[1041] 在0℃向搅拌的化合物7-c-盐酸盐 (0.3g, 1.23mmol) 的CH₂Cl₂溶液 (5mL) 加入三乙胺 (0.68mL, 4.89mmol) 并且搅拌。在0℃经25min向此反应混合物逐滴加入化合物8-c (0.47g, 1.48mmol) 的CH₂Cl₂溶液 (5mL), 并且在相同温度搅拌3h。通TLC监测该反应,用于完全消耗化合物7-c。用水 (50mL) 淬灭该反应混合物,并且用CH₂Cl₂ (50mL x 2) 萃取。用水 (50mL x 2) 和盐水 (50mL) 洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,并且减压浓缩。通过使用15-20%EtOAc/己烷的硅胶快速色谱法纯化粗品,以得到为灰白色固体的9-c (0.42g, 70%)。LCMS:485.2 (M+1)。

[1042] 步骤6: (S)-5-氨基-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-甲基苯基)乙基)戊-1-磺酰胺 (10-c) 的合成

[1043] 在0℃向搅拌的化合物9-c (0.44g, 0.9mmol) 的甲醇溶液 (5mL) 加入水合肼 (99%, 227mL, 4.54mmol), 并且在室温搅拌3h。然后将冰浴移除,并且将该反应混合物加热至室温并搅拌5h。通过TLC监测该反应,直到完全消耗化合物9-c。在完成后,减压将甲醇从反应混合物移除。将原材料溶解在2N HCl (10mL) 中,并且用乙醚 (10mL x 3) 洗涤。用氨水 (pH=~8) 将水层碱化,并且用乙酸乙酯 (10mL x 4) 萃取。经无水硫酸钠干燥有机萃取物,并且减压

浓缩以得到为粘稠块状的10-c (0.22g, 68%产量)。该产物不经纯化就被转入至下一步。LCMS: 355.15 (M+1)。

[1044] 步骤7: (S)-(5-(N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-甲基苯基)乙基)氨磺酰基)戊基)甘氨酸乙酯(11-c)的合成

[1045] 向化合物10-c (0.22g, 0.62mmol)的乙醇溶液(5mL)加入2-氧代乙酸乙酯(50%甲苯溶液, 0.15mL, 0.68mmol)并在室温搅拌1h。在室温经10min向此逐滴加入在乙醇(5mL; 含2滴AcOH)中的NaCNBH₃ (47mg, 0.74mmol)溶液, 并且将反应混合物进一步搅拌3h。通过TLC监测该反应, 用于完全消耗化合物10-c。减压将乙醇移除。将该残余物溶解在饱和的NaHCO₃溶液(10mL), 并且用EtOAc (10mL x 3)萃取。用水(5mL x 3)和盐水(10mL)分别地洗涤有机萃取物, 然后经无水硫酸钠干燥, 并且减压浓缩, 以得到11-c (0.3g, 粗品)。它不经纯化就被转入至下一步。LCMS: 441.15 (M+1)。

[1046] 步骤8: (S)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-甲基苯基)乙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊烷-1-磺酰胺的合成(生产实施例68a)

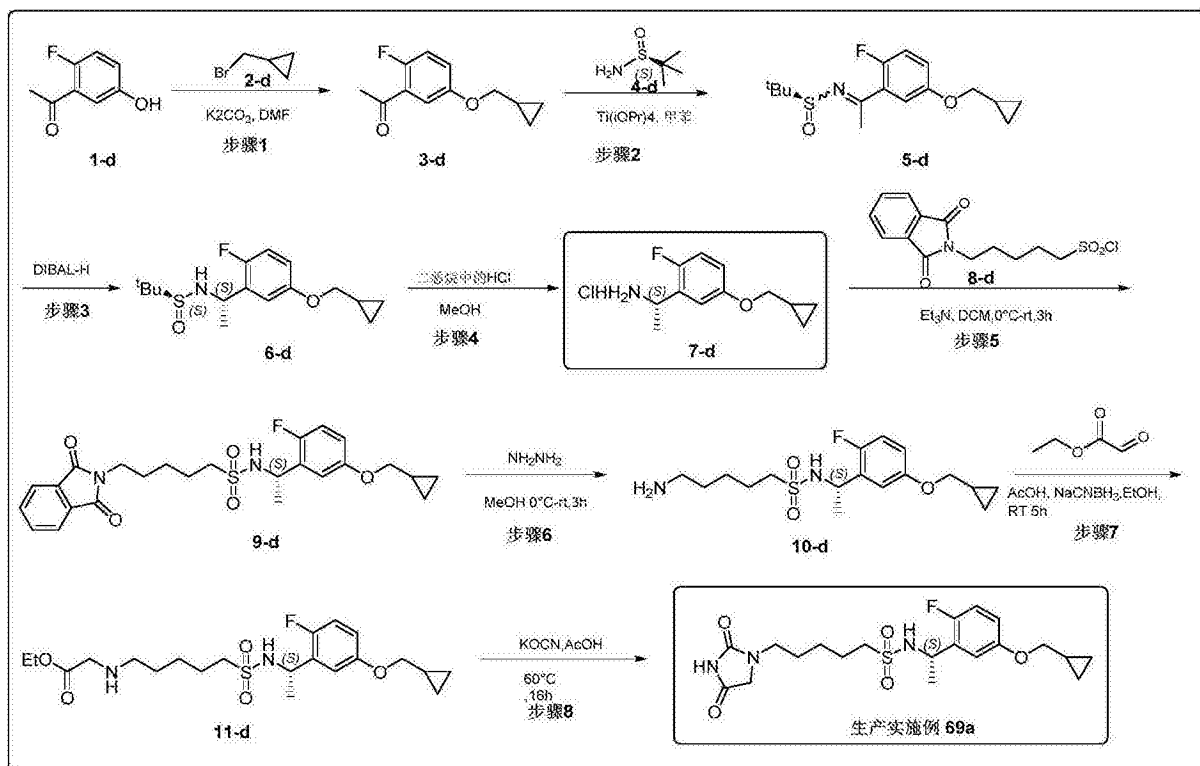
[1047] 向搅拌的化合物11-c (0.3g, 0.68mmol)的AcOH溶液(5mL)加入KOCN (110mg, 1.36mmol), 并且在室温将反应混合物搅拌16h, 然后在60℃加热6h。通过TLC监测该反应的进程。减压将该反应混合物浓缩, 并且用NaHCO₃溶液(10mL)的饱和溶液处理, 并且用EtOAc (15mL x 2)萃取。分别用水(10mL x 2)和盐水(10mL)洗涤有机萃取物, 然后经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩至干燥。通过快速色谱(用3-4% MeOH的DCM溶液洗脱)纯化该残余物, 以得到为白色固体的生产实施例68a (120mg, 40%)。

[1048] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.69 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.06 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.97 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.81 (dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 4.40-4.28 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, 4H), 3.11 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.51-2.40 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.46-1.35 (m, 3H), 1.38-1.18 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H), 0.98-0.95 (m, 1H), 0.62-0.50 (m, 2H), 0.33-0.23 (m, 2H); ESI-MS (m/z): 计算值: C₂₁H₃₁N₃O₅S: 437.56, 观测质量: 436.1 (M-H); HPLC纯度: 96.07%。

[1049] 生产实施例69a: (S)-N-(1-(5-(环丙基甲氧基)-2-氟代苯基)乙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊烷-1-磺酰胺的合成

[1050] 方案4.

[1051]



[1052] 步骤-1: 1-(5-(环丙基甲氧基)-2-氟代苯基)乙-1-酮 (3-d) 的合成

[1053] 向在DMF (30mL) 中的1-d (2.5g, 16.2mmol) 的经搅拌的溶液中, 加入K₂CO₃ (6.7g, 48.7mmol), 然后加入(溴甲基)环丙烷 (2.6g, 19.4mmol), 并且将反应混合物回流5小时 (通过TLC认为反应完成)。将反应混合物用水淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩, 得到3-d (2.6g, 粗品)。LCMS: 209.0 (M+1)。

[1054] 步骤-2: N-(1-(5-(环丙基甲氧基)-2-氟代苯基)亚乙基)三甲基乙酰胺 (5-d) 的合成

[1055] 向在干燥甲苯 (50mL) 中的化合物3-d (2.06g, 12.44mmol) 和化合物4-d (2.25g, 18.6mmol) 的经搅拌的溶液中, 加入Ti(OⁱPr)₄ (7.0g, 24.8mmol)。将所得混合物在90°C下加热16小时 (通过TLC认为反应完成)。将反应混合物用EtOAc稀释并用水淬灭, 通过硅藻土垫过滤。滤液用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥并减压蒸发。将残余物通过使用10%EtOAc/己烷的柱色谱纯化, 得到化合物5-d (1.6g, 42%)。LCMS: 292.05 (M+1)。

[1056] 步骤-3: (S)-N-(1-(5-(环丙基甲氧基)-2-氟代苯基)乙基)三甲基乙酰胺 (6-d) 的合成

[1057] 向在干燥甲苯 (5mL) 中的DIBAL-H (在甲苯中的1M溶液, 12.8mL, 12.86mmol) 的经搅拌的溶液中, 在-78°C逐滴加入在甲苯 (10mL) 中的化合物5-d (1.6g, 5.14mmol) 的溶液。所得混合物在相同温度下搅拌3小时 (通过TLC认为反应完成)。反应混合物用NH₄Cl溶液淬灭并用EtOAc稀释。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用EtOAc萃取, 用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并减压蒸发。通过使用10%EtOAc/己烷的柱色谱法纯化残余物, 得到化合物6-d (0.8g, 50%)。LCMS: 294.15 (M+1)。

[1058] 步骤4: (S)-N-(1-(5-(环丙基甲氧基)-2-氟代苯基)乙基)三甲基乙酰胺(7-d)的合成

[1059] 向在MeOH(5mL)中的化合物6-d(0.8g, 2.55mmol)的经搅拌的溶液中,加入在二恶烷(1.27mL, 5.11mmol)中的4M HCl,并将所得混合物在室温下搅拌3小时(通过TLC认为反应完成)。将反应混合物浓缩并将残余物用二乙醚研磨纯化,得到7-d(0.4g, 63%)。

[1060] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.60(s, 3H), 7.10-7.09(m, 2H), 6.98-6.94(m, 1H), 4.60-4.55(m, 1H), 3.82(s, 2H), 1.45(s, 3H), 1.25-1.20(m, 2H), 0.61-0.52(m, 2H), 0.35-0.27(m, 2H)。

[1061] 步骤5: (S)-N-(1-(5-(环丙基甲氧基)-2-氟代苯基)乙基)-5-(1,3-二氧代异吡啶啉-2-基)戊烷-1-磺酰胺(9-d)的合成

[1062] 在0℃下,向在CH₂Cl₂(10mL)中的化合物7-d-HCl盐(0.4g, 1.63mmol)的经搅拌的溶液中,加入三乙胺(0.68mL, 4.89mmol)并搅拌。在0℃下,经25分钟向该反应混合物中逐滴加入在CH₂Cl₂(5mL)中的化合物8-d(0.56g, 1.79mmol),并在相同温度下搅拌3小时。通过TLC监测反应完全消耗化合物7。将反应混合物用水(50mL)淬灭并用CH₂Cl₂(50mL x 2)萃取。将合并的有机萃取物用水(50mL x 2)和盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。通过使用15-20%EtOAc/己烷的硅胶快速色谱法纯化粗品,得到作为浅白色固体的9-d(0.25g, 31%)。LCMS: 489.2(M+1)。

[1063] 步骤6: (S)-5-氨基-N-(1-(5-(环丙基甲氧基)-2-氟代苯基)乙基)戊烷-1-磺酰胺(10-d)的合成

[1064] 在0℃下,向在甲醇(2mL)中的化合物9-d(0.25g, 0.51mmol)的经搅拌的溶液中,加入水合肼(99%, 13μL, 2.56mmol)并在室温下搅拌3小时。然后除去冰浴,并将反应混合物温热至室温并搅拌5小时。通过TLC监测反应直至化合物9-d完全消耗。完成后,减压下从反应混合物中除去甲醇。将粗物质溶于2N HCl(10mL)中并用乙醚(10mL x 3)洗涤。水层用氨水(pH=~8)碱化并用乙酸乙酯(10mL x 4)萃取。有机萃取物用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到作为粘稠物质的10-d(0.15g, 产率84%)。该产品不经过纯化就被推进到下一步。LCMS: 359.05(M+1)。

[1065] 步骤7: 乙基(S)-(5-(N-(1-(5-(环丙基甲氧基)-2-氟代苯基)乙基)氨磺酰基)戊基)甘氨酸盐(11-d)的合成

[1066] 向在乙醇(2mL)中的化合物10-d(0.15g, 0.43mmol)的溶液中,加入2-氧代乙酸乙酯(在甲苯中的50%溶液, 0.1mL, 0.47mmol),并在室温下搅拌1小时。在室温下,经10分钟向其中逐滴加入在乙醇(5mL; 含2滴AcOH)中的NaCNBH₃(33.1mg, 0.51mmol)的溶液,并将反应混合物进一步搅拌4小时。通过TLC监测反应完全消耗化合物10-d。减压除去乙醇。将残余物溶于饱和的NaHCO₃溶液(10mL)中并用EtOAc(10mL x 3)萃取。有机萃取物分别用水(5mL x 3)和盐水(10mL)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到11-d(0.2g, 粗品)。它不经过纯化就被推进到下一步。LCMS: 445.1(M+1)。

[1067] 步骤8: (S)-N-(1-(5-(环丙基甲氧基)-2-氟代苯基)乙基)-5-(2,4-二氧代咪唑啉烷-1-基)戊烷-1-磺酰胺(生产实施例69a)的合成

[1068] 向在AcOH(2mL)中的化合物11-d(0.2g, 0.44mmol)的经搅拌的溶液中,加入KOCN(73mg, 0.89mmol),并将反应混合物在室温下搅拌16小时,然后在60℃下加热6小时。通过

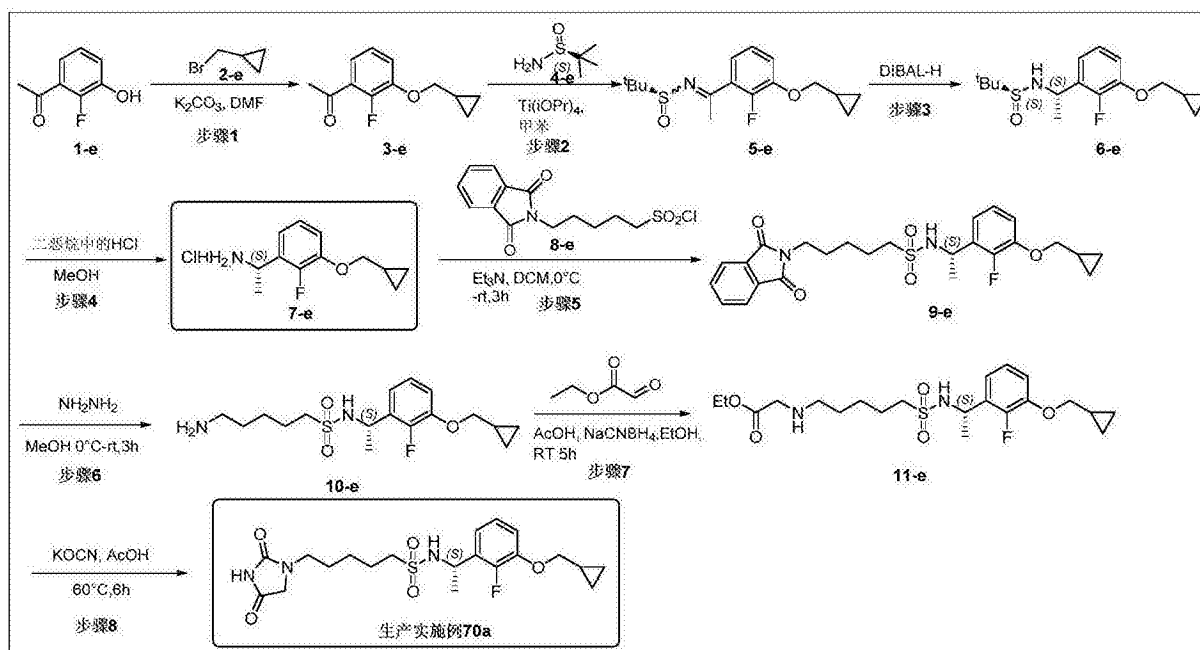
TLC监测反应的进展。将反应混合物减压浓缩并将残余物溶于饱和的NaHCO₃溶液(10mL)中并用EtOAc(15mL x 2)萃取。有机萃取物分别用水(10mL x 2)和盐水(10mL)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干燥。通过combiflash色谱法(用在DCM中的3-4%MeOH洗脱)纯化残余物,得到作为白色固体的生产实施例69a(65mg,产率32%)。

[1069] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.70 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.13-7.01 (m, 2H), 6.81-6.78 (m, 1H), 4.68-4.62 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.78 (d, J=7.0Hz, 2H), 3.14 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.64-2.60 (m, 1H), 1.58-1.43 (m, 2H), 1.36-1.31 (m, 6H), 1.28-1.04 (m, 2H), 0.61-0.52 (m, 2H), 0.35-0.27 (m, 2H); ESI-MS (m/z): 计算: C₂₀H₂₈FN₃O₅S: 441.52, 观测质量: 440 (M-H); HPLC纯度: 97.51%。

[1070] 生产实施例70a: (S)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-2-氟代苯基)乙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊烷-1-磺酰胺的合成

[1071] 方案5.

[1072]



[1073] 步骤1: 1-(3-(环丙基甲氧基)-2-氟代苯基)乙-1-酮(3-e)的合成

[1074] 向在DMF(30mL)中的1-e(3.0g, 19.4mmol)的经搅拌的溶液中,加入K₂CO₃(8.0g, 58.4mmol),然后加入(溴甲基)环丙烷(2-e)(3.1g, 23.3mmol),并且将反应混合物回流4小时(通过TLC认为反应完成)。将反应混合物用水淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩,得到3-e(3.4g,粗品)。

[1075] 步骤2: (S)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-2-氟代苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(5-e)的合成

[1076] 向在干燥甲苯(50mL)中的化合物3-e(3.4g, 16.2mmol)和化合物4-e(2.95g, 24.4mmol)的经搅拌的溶液中,加入Ti(OⁱPr)₄(9.2g, 32.5mmol)。将所得混合物在90℃下加热16小时(通过TLC认为反应完成)。将反应混合物用EtOAc稀释并用水淬灭,通过硅藻土垫过滤。滤液用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥并减压蒸发。将残余物通过使用10%EtOAc/己烷的柱色谱纯化,得到化合物5-e(3.2g, 63%)。

[1077] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.12-7.08 (m, 1H), 7.05-7.01 (m, 2H), 3.82-3.87 (m, 2H), 2.76 (s, 2H), 1.32 (s, 9H), 0.67-0.64 (m, 2H), 0.38-0.36 (m, 2H)。

[1078] 步骤3: (S)-N-((S)-1-(3-(环丙基甲氧基)-2-氟代苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (6-e) 的合成

[1079] 向在干燥甲苯 (10mL) 中的DIBAL-H (在甲苯中的1M溶液, 30.0mL, 30.8mmol) 的经搅拌的溶液中, 在-78℃逐滴加入在甲苯 (10mL) 中的化合物5-e (3.2g, 10.2mmol) 的溶液。所得混合物在相同温度下搅拌3小时 (通过TLC认为反应完成)。反应混合物用 NH_4Cl 溶液淬灭并用EtOAc稀释。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用EtOAc萃取, 用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发。通过使用10%EtOAc/己烷的柱色谱法纯化残余物, 得到化合物6-e (1.8g, 56%)。

[1080] 步骤4: (S)-1-(3-(环丙基甲氧基)-2-氟代苯基)乙-1-胺盐酸盐 (7-e) 的合成

[1081] 向在MeOH (20mL) 中的化合物6-e (1.8g, 5.75mmol) 的经搅拌的溶液中, 加入在二恶烷 (2.8mL, 11.5mmol) 中的4M HCl, 并将所得混合物在室温下搅拌3小时 (通过TLC认为反应完成)。将反应混合物浓缩并将残余物用二乙醚研磨纯化, 得到7-e (0.9g, 64%)。

[1082] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (s, 3H), 7.21-7.08 (m, 3H), 4.61-4.48 (m, 1H), 3.82-3.80 (m, 2H), 1.42-1.40 (m, 2H), 1.22-1.18 (m, 1H), 0.60-0.56 (m, 2H), 0.38-0.26 (m, 2H)。

[1083] 步骤5: (S)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-2-氟代苯基)乙基)-5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)戊烷-1-磺酰胺 (9-e) 的合成:

[1084] 在0℃下, 向在 CH_2Cl_2 (5mL) 中的化合物7-e-HCl盐 (0.3g, 1.22mmol) 的经搅拌的溶液中, 加入三乙胺 (0.5mL, 3.67mmol) 并搅拌。在0℃下, 经25分钟向该反应混合物中逐滴加入在 CH_2Cl_2 (5mL) 中的化合物8-e (0.46g, 1.46mmol), 并在相同温度下搅拌3小时。通过TLC监测反应完全消耗化合物7-e。将反应混合物用水 (50mL) 淬灭并用 CH_2Cl_2 (50mL x 2) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (50mL x 2) 和盐水 (50mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。通过使用15-20%EtOAc/己烷的硅胶快速色谱法纯化粗品, 得到作为浅白色固体的9-e (0.43g, 72%)。LCMS: 489.15 (M+1)。

[1085] 步骤6: (S)-5-氨基-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-2-氟代苯基)乙基)戊烷-1-磺酰胺 (10-e) 的合成

[1086] 在0℃下, 向在甲醇 (5mL) 中的化合物9-e (0.42g, 0.86mmol) 的经搅拌的溶液中, 加入水合肼 (99%, 215mg, 4.30mmol) 并在室温下搅拌3小时。然后除去冰浴, 并将反应混合物温热至室温并搅拌5小时。通过TLC监测反应直至化合物9-e完全消耗。完成后, 减压下从反应混合物中除去甲醇。将粗物质溶于2N HCl (10mL) 中并用乙醚 (25mL x 3) 洗涤。水层用氨水 (pH=~8) 碱化并用乙酸乙酯 (20mL x 2) 萃取。有机萃取物用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到作为粘稠物质的10-e (0.15g, 产率84%)。该产品不经过纯化就被推进到下一步。LCMS: 359 (M+1)。

[1087] 步骤7: (S)-(5-(N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-2-氟代苯基)乙基)氨磺酰基)戊基)甘氨酸盐 (11-e) 的合成

[1088] 向在乙醇 (4mL) 中的化合物10-e (0.26g, 0.72mmol) 的溶液中, 加入2-氧代乙酸乙酯 (在甲苯中的50%溶液, 163 μL , 0.79mmol), 并在室温下搅拌1小时。在室温下, 经10分钟向

其中逐滴加入在乙醇(5mL;含2滴AcOH)中的NaCNBH₄(56.7mg,0.87mmol)的溶液,并将反应混合物进一步搅拌4小时。通过TLC监测反应完全消耗化合物10-e。减压除去乙醇。将残余物溶于饱和的NaHCO₃溶液(25mL)中并用EtOAc(25mL x 3)萃取。有机萃取物分别用水(20mL x 2)和盐水(20mL)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到11-e(0.3g,粗品)。它不经过纯化就被推进到下一步。LCMS:445.15(M+1)。

[1089] 步骤8: (S)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-2-氟代苯基)乙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊烷-1-磺酰胺(生产实施例70a)的合成

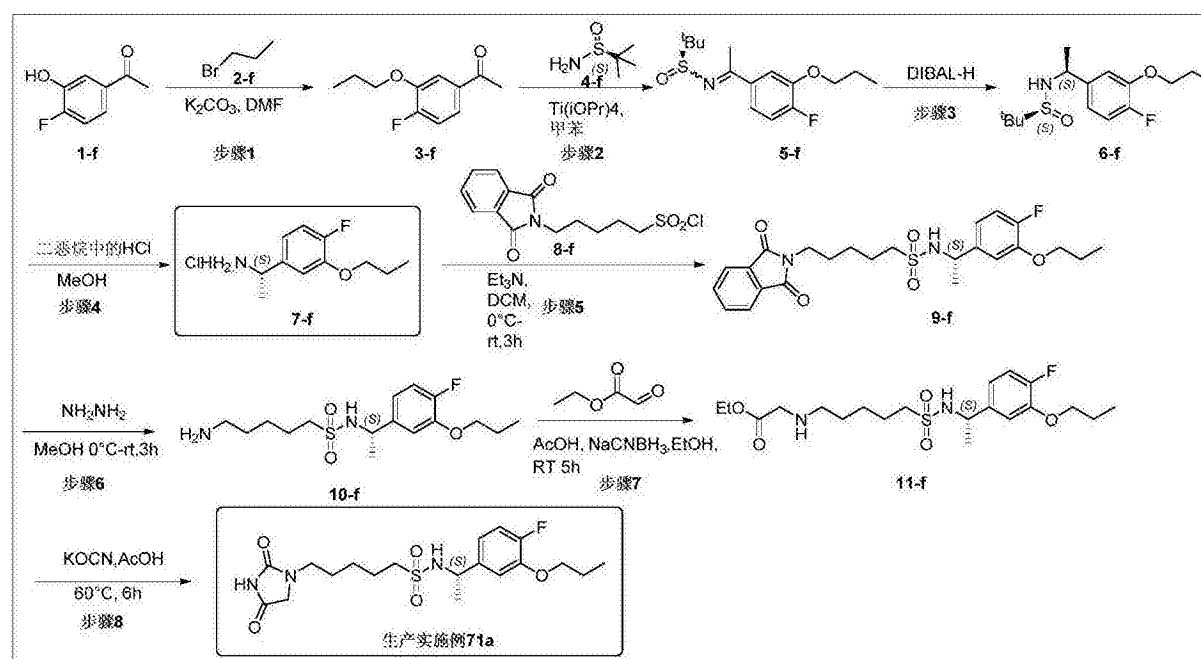
[1090] 向在AcOH(2mL)中的化合物11-e(0.3g,0.67mmol)的经搅拌的溶液中,加入KOCN(0.1g,1.34mmol),并将反应混合物在室温下搅拌16小时,然后在60℃下加热6小时。通过TLC监测反应的进展。将反应混合物减压浓缩并将残余物溶于饱和的NaHCO₃溶液(15mL)中并用EtOAc(15mL x 2)萃取。有机萃取物分别用水(15mL x 2)和盐水(15mL)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干燥。通过combiflash色谱法(用在DCM中的3-4%MeOH洗脱)纯化残余物,得到作为白色固体的生产实施例70a(0.123mg,41%)。

[1091] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.68(s,1H),7.80(d,J=8.5Hz,1H),7.13-6.94(m,3H),4.71-4.65(m,1H),3.89-3.77(m,4H),3.13(t,J=7.0Hz,2H),2.84-2.80(m,1H),2.62-2.59(m,1H),1.58-1.51(m,2H),1.35(t,J=7.8Hz,5H),1.28-1.02(m,3H),0.56-0.52(m,2H),0.29-0.22(m,2H);ESI-MS(m/z):计算:C₂₀H₂₈FN₃O₅S:441.52,观测质量:440.05(M-H);HPLC纯度:99.08%。

[1092] 生产实施例71a: (S)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-N-(1-(4-氟-3-丙氧基苯基)乙基)戊烷-1-磺酰胺的合成

[1093] 方案6.

[1094]



[1095] 步骤1: 1-(4-氟-3-丙氧基苯基)乙-1-酮(3-f)的合成

[1096] 向在DMF(50mL)中的1-f(3.0g,19.4mmol)的经搅拌的溶液中,加入K₂CO₃(8.0g,58.4mmol),然后加入1-溴丙烷(2-f)(4.75g,38.9mmol),并且将反应混合物回流4小时(通

过TLC认为反应完成)。将反应混合物用水淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩,得到3-f (4.0g,粗品)。

[1097] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.65-7.57 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.12 (t, J=53Hz, 1H), 4.06-4.03 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.07-1.04 (m, 3H)。

[1098] 步骤2: (S)-N-(1-(4-氟-3-丙氧基苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (5-f) 的合成

[1099] 向在干燥甲苯 (40mL) 中的化合物3-f (4.0g, 20.4mmol) 和化合物4-f (3.95g, 51.0mmol) 的经搅拌的溶液中,加入Ti (OⁱPr)₄ (14.4g, 32.6mmol)。将所得混合物在90℃下加热16小时(通过TLC认为反应完成)。将反应混合物用EtOAc稀释并用水淬灭,通过硅藻土垫过滤。滤液用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥并减压蒸发。将残余物通过柱色谱纯化,得到化合物5-f (5.82g,粗品)。LCMS:300.05 (M+1)。

[1100] 步骤3: (S)-N-((S)-1-(4-氟-3-丙氧基苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (6-f) 的合成

[1101] 向在干燥甲苯 (10mL) 中的DIBAL-H(在甲苯中的1M溶液,25mL,25.0mmol) 的经搅拌的溶液中,在-78℃逐滴加入在甲苯 (10mL) 中的化合物5-f (3.0g, 10.0mmol) 的溶液。所得混合物在相同温度下搅拌3小时(通过TLC认为反应完成)。反应混合物用NH₄Cl溶液淬灭并用EtOAc稀释。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用EtOAc萃取,用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并减压蒸发。通过使用10%EtOAc/己烷的柱色谱法纯化残余物,得到化合物6-f (1.6g, 8.53%)。LCMS:302.15 (M+1)。

[1102] 步骤4: (S)-1-(4-氟-3-丙氧基苯基)乙-1-胺盐酸盐 (7-f) 的合成

[1103] 向在MeOH (5mL) 中的化合物6-f (1.6g, 5.31mmol) 的经搅拌的溶液中,加入在二恶烷 (1.5mL, 5.84mmol) 中的4M HCl,并将所得混合物在室温下搅拌3小时(通过TLC认为反应完成)。将反应混合物浓缩并将残余物用二乙醚研磨纯化,得到7-f (0.7g, 57%)。

[1104] 步骤5: (S)-5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-N-(1-(4-氟-3-丙氧基苯基)乙基)戊烷-1-磺酰胺 (9-f) 的合成

[1105] 在0℃下,向在CH₂Cl₂ (5mL) 中的化合物7-f-HCl盐 (0.7g, 3.0mmol) 的经搅拌的溶液中,加入三乙胺 (2.0mL, 15.0mmol) 并搅拌。在0℃下,经25分钟向该反应混合物中逐滴加入在CH₂Cl₂ (5mL) 中的化合物8-f (1.4g, 4.5mmol),并在相同温度下搅拌3小时。通过TLC监测反应完全消耗化合物7-f。将反应混合物用水 (50mL) 淬灭并用CH₂Cl₂ (50mL x 2) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。通过使用15-20%EtOAc/己烷的硅胶快速色谱法纯化粗品,得到作为浅白色固体的9-f (1.4g, 98%)。LCMS:494.2 (M-18)。

[1106] 步骤6: (S)-5-氨基-N-(1-(4-氟-3-丙氧基苯基)乙基)戊烷-1-磺酰胺 (10-f) 的合成

[1107] 在0℃下,向在甲醇 (5mL) 中的化合物8-f (1.5g, 3.15mmol) 的经搅拌的溶液中,加入水合肼 (99%, 0.78mL, 15.5mmol) 并在室温下搅拌3小时。然后除去冰浴,并将反应混合物温热至室温并搅拌5小时。通过TLC监测反应。完成后,减压下从反应混合物中除去甲醇。将粗物质溶于2N HCl (10mL) 中并用乙醚 (10mL x 3) 洗涤。水层用氨水 (pH=~8) 碱化并用乙酸乙酯 (10mL x 4) 萃取。有机萃取物用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到作为粘稠物质的

10-f (1.0g, 产率91.7%)。该产品不经过纯化就被推进到下一步。LCMS: 347.05 (M+1)。

[1108] 步骤7: 乙基(S)-(5-(N-(1-(4-氟-3-丙氧基苯基)乙基)氨磺酰基)戊基)甘氨酸盐(11-f)的合成

[1109] 向在乙醇(10mL)中的化合物10-f (1.0g, 2.89mmol)的溶液中,加入2-氧代乙酸乙酯(在甲苯中的50%溶液, 0.3mL, 3.17mmol),并在室温下搅拌1小时。在室温下,经10分钟向其中逐滴加入在乙醇(5mL;含2滴AcOH)中的NaCNBH₃ (0.21mg, 3.46mmol)的溶液,并将反应混合物进一步搅拌4小时。通过TLC监测反应完全消耗化合物10-f。减压除去乙醇。将残余物溶于饱和的NaHCO₃溶液(25mL)中并用EtOAc (25mL x 3)萃取。有机萃取物分别用水(25mL x 3)和盐水(25mL)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到11-f (0.5g, 粗品)。它不经过纯化就被推进到下一步。LCMS: 433.1 (M+1)。

[1110] 步骤8: (S)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-N-(1-(4-氟-3-丙氧基苯基)乙基)戊烷-1-磺酰胺(生产实施例71a)的合成

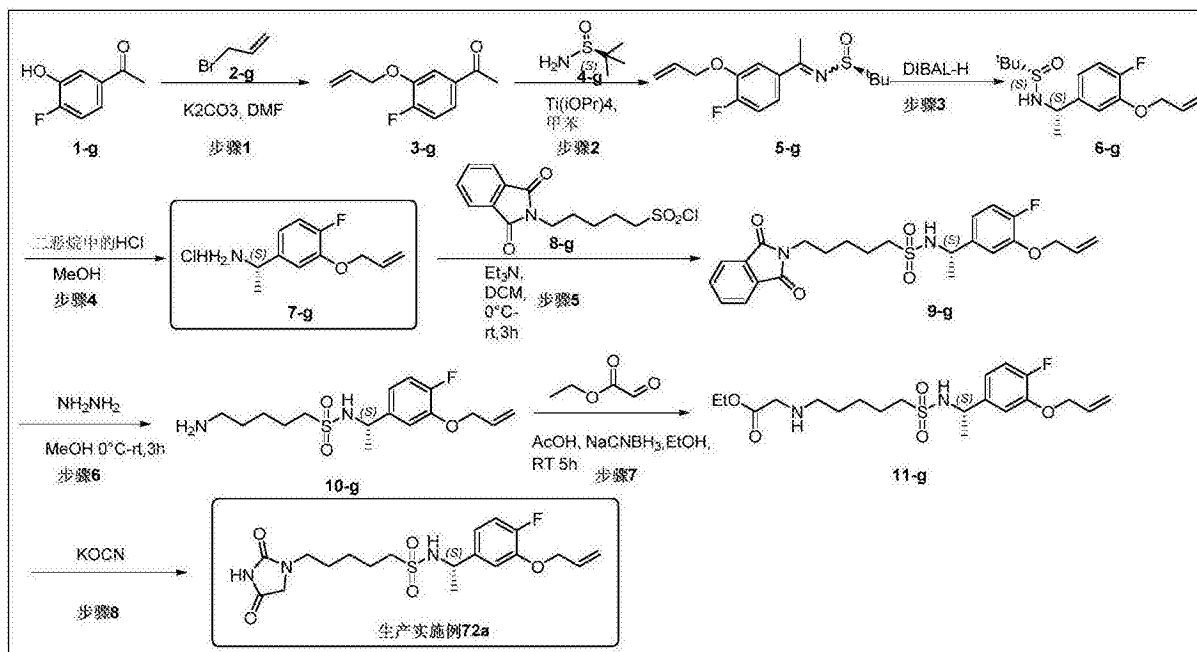
[1111] 向在AcOH(4mL)中的化合物11-f (0.5g, 1.16mmol)的经搅拌的溶液中,加入KOCN (0.18g, 2.32mmol),并将反应混合物在室温下搅拌16小时,然后在60℃下加热6小时。通过TLC监测反应的进展。将反应混合物减压浓缩并将残余物溶于饱和的NaHCO₃溶液(50mL)中并用EtOAc (50mL x 2)萃取。有机萃取物分别用水(50mL x 2)和盐水(10mL)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干燥。通过combiflash色谱法(用在DCM中的3-4% MeOH洗脱)纯化残余物,得到作为白色固体的生产实施例71a (30mg, 产率6.48%)。

[1112] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.71-10.66 (m, 1H), 7.67 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.25-7.09 (m, 2H), 6.91 (t, J=5.8Hz, 1H), 4.40 (p, J=7.1Hz, 1H), 3.99 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.13 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.62-2.52 (m, 1H), 1.82-1.68 (m, 3H), 1.58-1.40 (m, 3H), 1.40-0.94 (m, 7H); ESI-MS (m/z): 计算: C₂₀H₂₈FN₃O₅S: 441.52, 观测质量: 440 (M-H); HPLC纯度: 97.51%。

[1113] 生产实施例72a: (S)-N-(1-(3-(烯丙氧基)-4-氟代苯基)乙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊烷-1-磺酰胺的合成

[1114] 方案7.

[1115]



[1116] 步骤1: 1-(3-(烯丙氧基)-4-氟代苯基)乙-1-酮(3-g)的合成

[1117] 向在DMF(10mL)中的1-g(2.0g, 12.9mmol)的经搅拌的溶液中,加入K₂CO₃(5.37g, 38.9mmol),然后加入3-溴丙-1-烯(3-g)(3.14g, 25.9mmol),并且将反应混合物回流2小时(通过TLC认为反应完成)。将反应混合物用水淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩,得到3-g(1.8g,粗品)。LCMS:195.05(M+1)。

[1118] 步骤2: (S)-N-(1-(3-(烯丙氧基)-4-氟代苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(5-g)的合成

[1119] 向在干燥甲苯(20mL)中的化合物3-g(1.8g, 9.27mmol)和化合物4-g(1.79g, 14.8mmol)的经搅拌的溶液中,加入Ti(OⁱPr)₄(6.58g, 23.1mmol)。将所得混合物在90℃下加热16小时(通过TLC认为反应完成)。将反应混合物用EtOAc稀释并用水淬灭,通过硅藻土垫过滤。滤液用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥并减压蒸发。将残余物通过柱色谱纯化,得到化合物5-g(2.7g,粗品)。LCMS:298.10(M+1)。

[1120] 步骤3: (S)-N-((S)-1-(3-(烯丙氧基)-4-氟代苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(6-g)的合成

[1121] 向在干燥甲苯(5mL)中的DIBAL-H(在甲苯中的1M溶液,1.94mL,10.9mmol)的经搅拌的溶液中,在-78℃逐滴加入在甲苯(25mL)中的化合物5-g(2.7g, 9.09mmol)的溶液。所得混合物在相同温度下搅拌3小时(通过TLC认为反应完成)。反应混合物用NH₄Cl溶液淬灭并用EtOAc稀释。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用EtOAc萃取,用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并减压蒸发。通过使用10%EtOAc/己烷的柱色谱法纯化残余物,得到化合物6-g(2.0g, 73.5%)。LCMS:300.1(M+1)。

[1122] 步骤4: (S)-1-(3-(烯丙氧基)-4-氟代苯基)乙-1-胺盐酸盐(7-g)的合成

[1123] 向在MeOH(20mL)中的化合物6-g(2.0g, 6.68mmol)的经搅拌的溶液中,加入在二恶烷(2.0mL, 7.35mmol)中的4M HCl,并将所得混合物在室温下搅拌3小时(通过TLC认为反应完成)。将反应混合物浓缩并将残余物用二乙醚研磨纯化,得到7-g(0.65g, 50%)。

[1124] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.07-7.01 (m, 2H), 6.89-6.87 (m, 1H), 6.12-6.02 (m, 1H), 5.45 (d, $J=13\text{Hz}$, 1H), 5.30 (d, $J=13\text{Hz}$, 1H), 4.63 (s, 2H), 2.97 (s, 3H)。

[1125] 步骤5: (S)-N-(1-(3-(烯丙氧基)-4-氟代苯基)乙基)-5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)戊烷-1-磺酰胺 (9-g) 的合成

[1126] 在0℃下,向在 CH_2Cl_2 (5mL) 中的化合物7-g-HCl盐 (0.65g, 3.31mmol) 的经搅拌的溶液中,加入三乙胺 (0.26mL, 8.60mmol) 并搅拌。在0℃下,经25分钟向该反应混合物中逐滴加入在 CH_2Cl_2 (5mL) 中的化合物8-g (1.5g, 4.97mmol), 并在相同温度下搅拌3小时。通过TLC监测反应完全消耗化合物7-g。将反应混合物用水 (50mL) 淬灭并用 CH_2Cl_2 (50mL x 2) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水 (50mL) 洗涤,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。通过使用15-20% EtOAc/己烷的硅胶快速色谱法纯化粗品,得到作为浅白色固体的9-g (0.8g, 53.3%)。LCMS: 475.05 (M+1)。

[1127] 步骤6: ((S)-N-(1-(3-(烯丙氧基)-4-氟代苯基)乙基)-5-氨基戊烷-1-磺酰胺 (10-g) 的合成

[1128] 在0℃下,向在甲醇 (10mL) 中的化合物9-g (0.8g, 1.68mmol) 的经搅拌的溶液中,加入水合肼 (99%, 0.25mL, 8.4mmol) 并在室温下搅拌3小时。然后除去冰浴,并将反应混合物温热至室温并搅拌5小时。通过TLC监测反应直至完全消耗化合物9-g。完成后,减压下从反应混合物中除去甲醇。将粗物质溶于2N HCl (25mL) 中并用乙醚 (25mL x 2) 洗涤。水层用氨水 (pH=~8) 碱化并用乙酸乙酯 (25mL x 2) 萃取。有机萃取物用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到作为粘稠物质的10-g (0.59g, 产率86.6%)。该产品不经过纯化就被推进到下一步。LCMS: 345.15 (M+1)。

[1129] 步骤7: 乙基 (S)-(5-(N-(1-(3-(烯丙氧基)-4-氟代苯基)乙基)氨磺酰基)戊基)甘氨酸盐 (11-g) 的合成

[1130] 向在乙醇 (5mL) 中的化合物10-g (0.5g, 1.45mmol) 的溶液中,加入2-氧代乙酸乙酯 (在甲苯中的50%溶液, 0.16mL, 1.59mmol), 并在室温下搅拌1小时。在室温下,经10分钟向其中逐滴加入在乙醇 (5mL; 含2滴AcOH) 中的 NaCNBH_3 (0.10mg, 1.74mmol) 的溶液,并将反应混合物进一步搅拌4小时。通过TLC监测反应完全消耗化合物10-g。减压除去乙醇。将残余物溶于饱和的 NaHCO_3 溶液 (15mL) 中并用EtOAc (20mL x 2) 萃取。有机萃取物分别用水 (20mL) 和盐水 (15mL) 洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到11-g (0.5g, 粗品)。它不经过纯化就被推进到下一步。LCMS: 431.15 (M+1)。

[1131] 步骤8: (S)-N-(1-(3-(烯丙氧基)-4-氟代苯基)乙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊烷-1-磺酰胺 (生产实施例72a) 的合成

[1132] 向在AcOH (4mL) 中的化合物11-g (0.5g, 1.16mmol) 的经搅拌的溶液中,加入KOCN (0.18g, 2.32mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌16小时,然后在60℃下加热6小时。通过TLC监测反应的进展。将反应混合物减压浓缩并将残余物溶于饱和的 NaHCO_3 溶液 (50mL) 中并用EtOAc (50mL x 2) 萃取。有机萃取物分别用水 (50mL) 和盐水 (15mL) 洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干燥。通过combi flash色谱法 (用在DCM中的3-4% MeOH洗脱) 纯化残余物,得到作为白色固体的生产实施例72a (25mg, 产率5%)。

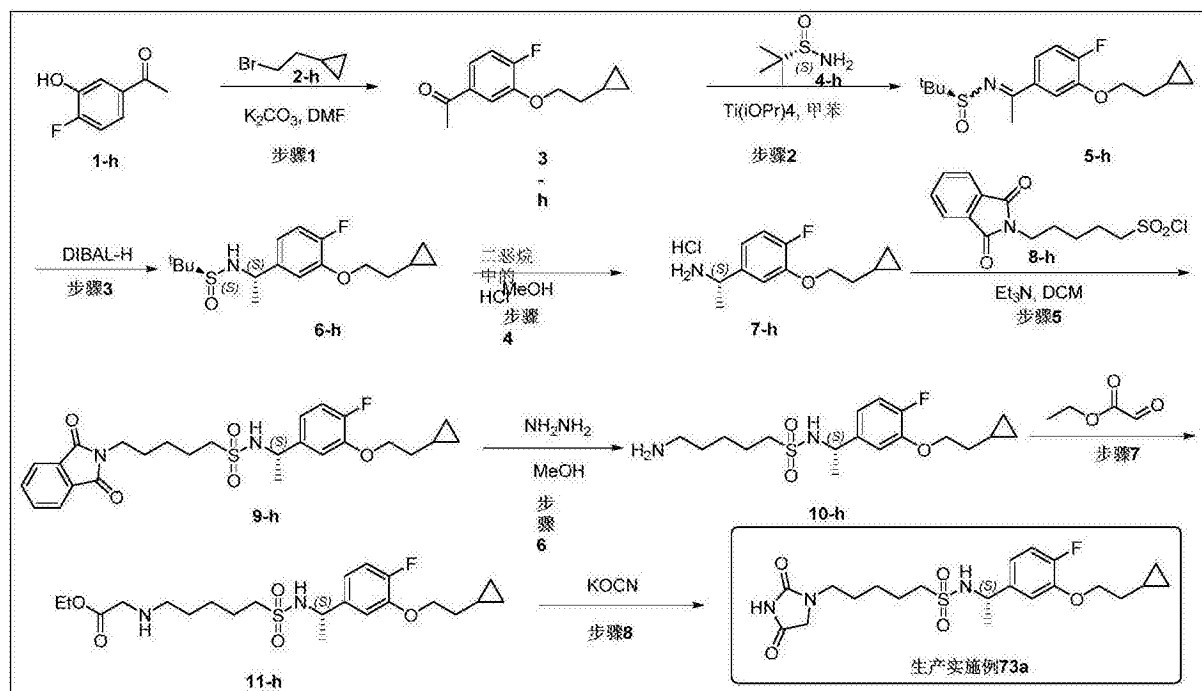
[1133] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.68 (s, 1H), 7.67 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.11 (m, 2H), 6.98-6.90 (m, 1H), 6.05-6.0 (m, 1H), 5.43 (dd, $J=17.2, 1.8\text{Hz}$, 1H), 5.29 (d, $J=$

10.5Hz, 1H), 4.63 (d, J=5.4Hz, 2H), 4.40 (p, J=7.1Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.13 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.77-2.75 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 1.49-1.40 (m, 2H), 1.40-1.00 (m, 7H); ESI-MS (m/z): 计算: C₂₀H₂₆FN₃O₅S: 427.49, 观测质量: 426 (M-H); HPLC纯度: 99.9%。

[1134] 生产实施例73a: (S)-N-(1-(3-(2-环丙基乙氧基)-4-氟代苯基)乙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊烷-1-磺酰胺的合成

[1135] 方案8.

[1136]



[1137] 步骤1: 1-(3-(2-环丙基乙氧基)-4-氟代苯基)乙-1-酮 (3-h) 的合成

[1138] 向在DMF (25mL) 中的1-h (2.6g, 16.8mmol) 的经搅拌的溶液中, 加入K₂CO₃ (4.65g, 33.7mmol), 然后加入 (2-溴乙基) 环丙烷 (3.0g, 20.2mmol), 并且将反应混合物回流2小时 (通过TLC认为反应完成)。将反应混合物用水淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到3-h (3.5g, 粗品)。LCMS: 223.15 (M+1)。

[1139] 步骤2: (S)-N-(1-(3-(2-环丙基乙氧基)-4-氟代苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (5-h) 的合成

[1140] 向在干燥甲苯 (40mL) 中的化合物3-h (2.0g, 9.00mmol) 和化合物4-h (1.63g, 13.5mmol) 的经搅拌的溶液中, 加入Ti (OⁱPr)₄ (5.33mL, 18.0mmol)。将所得混合物在90℃下加热16小时 (通过TLC认为反应完成)。将反应混合物用EtOAc稀释并用水淬灭, 通过硅藻土垫过滤。滤液用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将残余物通过柱色谱纯化, 得到化合物5-h (3.0g, 粗品)。LCMS: 326.0 (M+1)。

[1141] 步骤3: (S)-N-((S)-1-(3-(2-环丙基乙氧基)-4-氟代苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (6-h) 的合成

[1142] 向在干燥甲苯 (20mL) 中的DIBAL-H (在甲苯中的1M溶液, 18.4mL, 27.6mmol) 的经搅拌的溶液中, 在-78℃逐滴加入在甲苯 (15mL) 中的化合物5-h (3.0g, 9.23mmol) 的溶液。所得混合物在-78℃下搅拌3小时 (通过TLC认为反应完成)。反应混合物用NH₄Cl溶液淬灭并用

EtOAc稀释。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用EtOAc萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。通过使用10%EtOAc/己烷的柱色谱法纯化残余物,得到化合物6-h (1.3g, 43.1%)。LCMS:328.2 (M+1)。

[1143] 步骤4: (S)-1-(3-(2-环丙基乙氧基)-4-氟代苯基)乙-1-胺盐酸盐 (7-h) 的合成

[1144] 向在二恶烷 (8mL) 中的化合物6-h (1.3g, 3.97mmol) 的经搅拌的溶液中,加入在二恶烷 (8mL) 中的4M HCl,并将所得混合物在室温下搅拌3小时(通过TLC认为反应完成)。将反应混合物浓缩并将残余物用戊烷研磨纯化,得到7-h (0.9g, 87.3%)。LCMS:224.05 (M+1)。

[1145] 步骤5: (S)-N-(1-(3-(2-环丙基乙氧基)-4-氟代苯基)乙基)-5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)戊烷-1-磺酰胺 (9-h) 的合成

[1146] 在0℃下,向在DCM (5mL) 中的化合物7-h-HCl盐 (0.63g, 2.41mmol) 的经搅拌的溶液中,加入三乙胺 (1.68mL, 12.1mmol) 并搅拌。在0℃下,经25分钟向该反应混合物中逐滴加入在DCM (5mL) 中的化合物8-h (1.14g, 3.62mmol),并在相同温度下搅拌3小时。通过TLC监测反应。将反应混合物用水 (50mL) 淬灭并用DCM (50mL x 2) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水 (50mL) 洗涤,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。通过使用15-20%EtOAc/己烷的硅胶快速色谱法纯化粗品,得到作为浅白色固体的9-h (0.52g, 43%)。LCMS:501.05 (M+1)。

[1147] 步骤6: (S)-5-氨基-N-(1-(3-(2-环丙基乙氧基)-4-氟代苯基)乙基)戊烷-1-磺酰胺 (10-h) 的合成

[1148] 在0℃下,向在MeOH (5mL) 中的化合物9-h (0.5g, 0.99mmol) 的经搅拌的溶液中,加入水合肼 (99%, 0.24mL, 4.98mmol) 并然后除去冰浴。将反应混合物温热至室温并搅拌3小时。通过TLC监测反应直至完全消耗化合物9-h。完成后,减压下从反应混合物中除去MeOH。将粗物质溶于2N HCl (25mL) 中并用乙醚 (25mL x 2) 洗涤。水层用氨水 (pH=~8) 碱化并用乙酸乙酯 (25mL x 2) 萃取。有机萃取物用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到作为黄色粘稠物质的10-h (0.33g, 粗品)。该产品不经过纯化就被推进到下一步。LCMS:373.05 (M+1)。

[1149] 步骤7:乙基(S)-(5-(N-(1-(3-(2-环丙基乙氧基)-4-氟代苯基)乙基)氨磺酰基)甘氨酸盐 (11-h) 的合成

[1150] 向在乙醇 (8mL) 中的化合物10-h (0.33g, 0.88mmol) 的溶液中,加入2-氧代乙酸乙酯 (在甲苯中的50%溶液, 99μL, 0.97mmol),并在室温下搅拌1小时。在室温下,经10分钟向其中逐滴加入在乙醇 (8mL) 中的NaCNBH₃ (67mg, 1.04mmol) 的溶液和AcOH (2滴),并将反应混合物进一步搅拌4小时。通过TLC监测反应完全消耗化合物10-h。减压除去乙醇。将残余物溶于饱和的NaHCO₃溶液 (15mL) 中并用EtOAc (20mL x 2) 萃取。有机萃取物分别用水 (20mL) 和盐水 (15mL) 洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到11-h (0.5g, 粗品),其不经过纯化就被推进到下一步。LCMS:459.15 (M+1)。

[1151] 步骤8: (S)-N-(1-(3-(2-环丙基乙氧基)-4-氟代苯基)乙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊烷-1-磺酰胺 (生产实施例73a) 的合成

[1152] 向在AcOH (5mL) 中的化合物11-h (0.34g, 0.74mmol) 的经搅拌的溶液中,加入KOCN (0.12g, 1.48mmol),并将反应混合物在室温下搅拌16小时,然后在60℃下加热6小时。通过TLC监测反应的进展。将反应混合物减压浓缩并将残余物溶于饱和的NaHCO₃溶液 (50mL) 中并用EtOAc (50mL x 2) 萃取。有机萃取物分别用水 (50mL) 和盐水 (15mL) 洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干燥。通过combiflash色谱法 (用在DCM中的3-4%MeOH洗脱) 纯化残

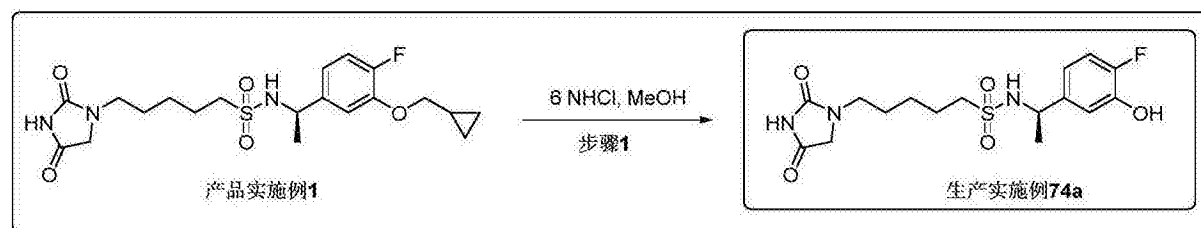
余物,得到作为白色固体的生产实施例73a (85mg,产率25%)。

[1153] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.17 (dd, $J=8.4, 6.6\text{Hz}$, 1H), 6.73-6.60 (m, 2H), 5.40-5.29 (m, 1H), 4.72-4.59 (m, 1H), 4.09 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.33-3.32 (m, 2H), 2.77-2.60 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 1H), 1.84-1.51 (m, 7H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.35-1.17 (m, 3H), 0.85 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 0.64-0.51 (m, 2H), 0.18 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 2H); ESI-MS (m/z): 计算: $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$: 455.55, 观测质量: 454.3 (M-H); HPLC纯度: 98.5%。

[1154] 生产实施例74a: (R)-5-(2,4-二氧化咪唑烷-1-基)-N-(1-(4-氟-3-羟基苯基)乙基)戊烷-1-磺酰胺的合成

[1155] 方案9.

[1156]



[1157] 步骤1: (R)-5-(2,4-二氧化咪唑烷-1-基)-N-(1-(4-氟-3-羟基苯基)乙基)戊烷-1-磺酰胺(生产实施例74a)的合成

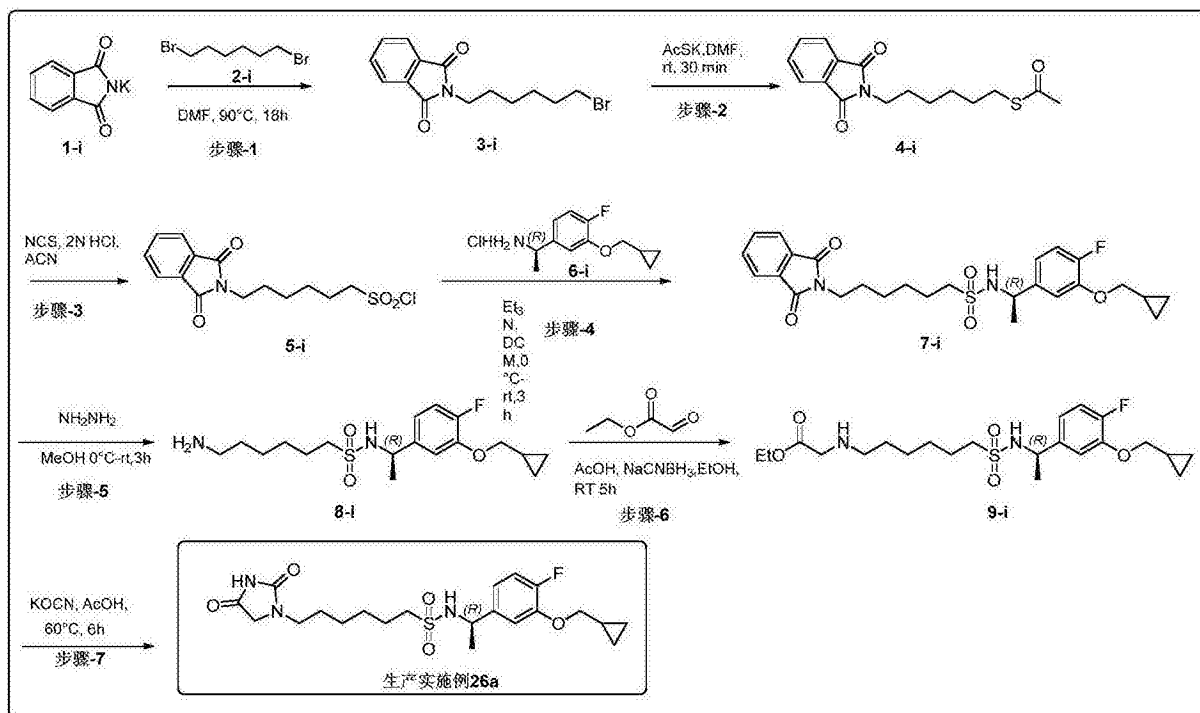
[1158] 向在MeOH (2mL) 中的生产实施例1 (0.15g, 0.34mmol) 的经搅拌的溶液中,在80℃下加入6N HCl (3mL) 18小时。完全加入后,搅拌反应混合物,用EtOAc (50mL x 2) 稀释。将有机层分离并用水 (50mL) 洗涤,接着用盐水 (50mL) 洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩得到粗品。通过使用1-3% MeOH/DCM的硅胶柱色谱 (60-120目) 纯化粗产物,得到作为灰白色固体的生产实施例74a (60mg,产率45.6%)。

[1159] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.69 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.65 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.07 (dd, $J=11.3, 8.3\text{Hz}$, 1H), 6.95 (dd, $J=8.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.77-6.75 (m, 2H), 4.36-4.30 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.15 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.56-2.53 (m, 1H), 1.61-1.31 (m, 6H), 1.12-1.07 (m, 2H); ESI-MS (m/z): 计算: $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$: 387.43, 观测质量: 385.95 (M-1); HPLC纯度: 99.26%。

[1160] 生产实施例26a: (R)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟代苯基)乙基)-6-(2,4-二氧化咪唑烷-1-基)己烷-1-磺酰胺的合成

[1161] 方案10.

[1162]



[1163] 步骤1: 2-(6-溴己基) 异吲哚啉-1,3-二酮 (3-i) 的合成

[1164] 在室温下, 在30分钟内, 向在DMF (10mL) 中的1,6-二溴己烷 (12.3mL, 81.0mmol) 的经搅拌的溶液中, 分批加入邻苯二甲酸钾 (5.0g, 27.0mmol)。完全加入后, 将反应混合物在90°C下搅拌18小时, 然后用水 (300mL) 淬灭并用乙醚 (150mL x 2) 萃取。用水 (100mL x 2) 洗涤合并的有机萃取物, 然后用盐水 (50mL x 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。通过使用5-10% EtOAc/己烷的硅胶柱色谱法 (60-120目) 纯化得到的残余物, 得到作为灰白色固体的3-i (6.3g, 产率76%)。LCMS: 310.95 (M+1)。

[1165] 步骤2: S-(6-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 己基) 乙烷硫代盐 (4-i) 的合成

[1166] 向在DMF (60mL) 中的化合物3-i (6.39g, 20.3mmol) 的经搅拌的溶液中, 分批加入硫代乙酸钾 (2.78g, 34.3mmol), 并在室温下搅拌20分钟。完全加入后, 将反应混合物在室温下搅拌30分钟。通过TLC监测反应进程; 完成后, 将反应混合物用冰冷的水 (250mL) 淬灭并搅拌1小时。过滤所得沉淀, 用水 (100mL) 洗涤并真空干燥, 得到作为灰白色固体的4-i (5.8g, 93.5%)。LCMS: 306.20 (M+1)。

[1167] 步骤3: 6-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 己烷-1-磺酰氯 (5-i) 的合成

[1168] 在0°C下, 将2N HCl (3.63mL) 加入到在乙腈 (36mL) 中的化合物4-i (2.0g, 6.55mmol) 的经搅拌的溶液中。接着在30分钟内分批加入N-氯代琥珀酰亚胺 (3.85g, 28.8mmol), 将反应混合物温热至室温并搅拌1小时。通过TLC监测反应进程。在完全消耗4-i后, 将反应混合物用冰水 (100mL) 淬灭并用乙醚 (100mL x 2) 萃取。用饱和碳酸氢钠溶液 (50mL)、水 (100mL) 和盐水 (50mL) 洗涤合并的有机萃取物, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到作为灰白色固体的化合物5-i (1.81g, 产率83.4%)。

[1169] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.90-7.80 (m, 2H), 7.77-7.67 (m, 2H), 3.74-3.59 (m, 4H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.72 (p, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.62-1.32 (m, 4H)。

[1170] 步骤4: (R)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟代苯基) 乙基)-6-(1,3-二氧代异吲哚

啉-2-基)己烷-1-磺酰胺(7-i)的合成

[1171] 在0℃下,向在DCM(15mL)中的化合物6-i-HCl盐(0.5g,2.39mmol)的经搅拌的溶液中加入三乙胺(0.9mL,6.33mmol)并搅拌。在0℃下,经25分钟向该反应混合物中逐滴加入在DCM(10mL)中的化合物6-i(1.18mL,3.58mmol),并在相同温度下搅拌3小时。通过TLC监测反应完全消耗化合物6-i。将反应混合物用水(50mL)淬灭并用DCM(50mL x 2)萃取。将合并的有机萃取物用水(50mL x 2)和盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。所得残余物通过使用15-20%EtOAc/己烷的硅胶快速色谱纯化,得到作为灰白色固体的7-i(1.0g,84%)。LCMS:520.20(M+18)。

[1172] 步骤5:(R)-6-氨基-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟代苯基)乙基)己烷-1-磺酰胺(8-i)的合成

[1173] 在0℃下,向在MeOH(10mL)中的化合物7-i(1.0g,1.99mmol)的经搅拌的溶液中加入水合肼(99%,0.5mL,9.96mmol),并在室温下搅拌3小时。除去冰浴,将反应混合物温热至室温并搅拌5小时。通过TLC监测反应。完成之后,减压下从反应混合物中除去MeOH。将粗物质溶于2N HCl(50mL)中并用乙醚(50mL x 3)洗涤。水层用氨水(pH=~8)碱化并用EtOAc(50mL x 2)萃取。有机萃取液用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到作为粘稠物质的8-i(0.61g,产率82.3%)。该物质不经过纯化就被推进到下一步。LCMS:373.15(M+1)。

[1174] 步骤6:乙基(R)-(6-(N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟代苯基)乙基)氨磺酰基)己基)甘氨酸盐(9-i)的合成

[1175] 向在乙醇(15mL)中的化合物8-i(0.61g,1.63mmol)的溶液中加入2-氧代乙酸乙酯(在甲苯中的50%溶液,0.37mL,1.80mmol),并在室温下搅拌1小时。在室温下,经10分钟向其中逐滴加入在乙醇(5mL;含2滴AcOH)中的NaCNBH₃(0.12g,1.96mmol)的溶液,并将反应混合物进一步搅拌4小时。通过TLC监测反应完全消耗化合物8-i。减压除去乙醇。将残余物溶于饱和的NaHCO₃溶液(30mL)中并用EtOAc(20mL x 3)萃取。有机萃取物用水(20mL x 2)和盐水(20mL)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到9-i(0.8g,,粗品),它不经过纯化就被推进到下一步。LCMS:459.20(M+1)。

[1176] 步骤7:(R)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟代苯基)乙基)-6-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)己烷-1-磺酰胺(生产实施例26a)的合成

[1177] 向在AcOH(15mL)中的化合物9-i(0.8g,1.74mmol)的经搅拌的溶液中加入KOCN(0.28g,3.49mmol),并将反应混合物在室温下搅拌16小时,然后在60℃下加热6小时。通过TLC监测反应的进展。将反应混合物减压浓缩并将残余物用饱和的NaHCO₃溶液(25mL)处理并用EtOAc(25mL x 2)萃取。有机萃取物用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干燥。通过combiflash色谱法(用在DCM中的3-4%MeOH洗脱)纯化残余物,得到作为白色粘稠固体的生产实施例26a(290mg,产率36.4%)。

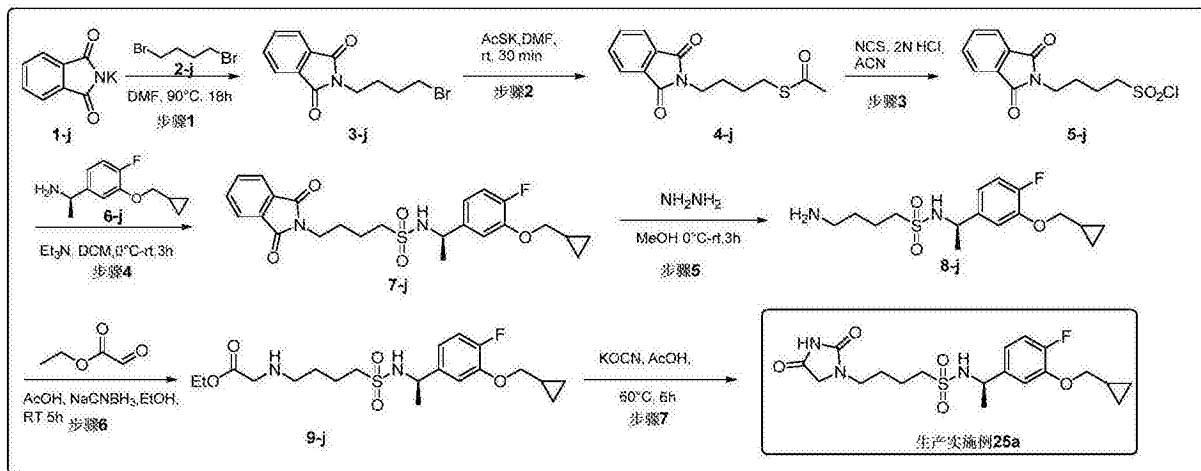
[1178] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.67(s,1H),7.62(d,J=8.8Hz,1H),7.24-7.09(m,2H),6.95-6.86(m,1H),4.39(p,J=7.2Hz,1H),3.89(d,J=4.5Hz,4H),3.18-3.11(m,2H),2.75-2.62(m,2H),2.60-2.51(m,2H),1.55-1.32(m,8H),1.32-1.02(m,2H),0.59-0.55(m,2H),0.34-0.25(m,2H);ESI-MS(m/z):计算:C₂₁H₃₀FN₃O₅S:455.55,观测质量:473.10(M+10);HPLC纯度:99.39%。

[1179] 生产实施例25a:(R)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟代苯基)乙基)-4-(2,4-二氧

代咪唑烷-1-基) 丁烷-1-磺酰胺的合成

[1180] 方案11.

[1181]



[1182] 步骤1: 2-(4-溴丁基) 异吲哚啉-1,3-二酮 (3-j) 的合成

[1183] 在室温下, 在30分钟内, 向在DMF (100mL) 中的1,4-二溴丁烷 (2-j) (9.7mL, 27.0mmol) 的经搅拌的溶液中, 分批加入邻苯二甲酸钾 (1-j) (5.0g, 27.0mmol)。完全加入后, 将反应混合物在90℃下搅拌18小时, 然后用水 (300mL) 淬灭并用乙醚 (150mL x 2) 萃取。用水 (100mL x 2) 洗涤合并的有机萃取物, 然后用盐水 (50mL x 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗品。通过使用5-10% EtOAc/己烷的硅胶柱色谱法 (60-120目) 纯化得到粗产物, 得到作为灰白色固体的3-j (5.5g, 产率72.3%)。LCMS: 283.9 (M+1)。

[1184] 步骤2: S-(4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 丁基) 乙烷硫代盐 (4-j) 的合成

[1185] 向在DMF (50mL) 中的化合物3-j (5.5g, 19.5mmol) 的经搅拌的溶液中, 分批加入硫代乙酸钾 (2.67g, 23.4mmol), 并在室温下搅拌20分钟。完全加入后, 将反应混合物在室温下搅拌30分钟。通过TLC监测反应进程; 完成后, 将反应混合物用冰冷的水 (250mL) 淬灭并搅拌1小时。过滤所得沉淀, 用水 (100mL) 洗涤并真空干燥, 得到作为灰白色固体的4-j (5.0g, 92.5%)。LCMS: 278 (M+1)。

[1186] 步骤3: 4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 丁烷-1-磺酰氯 (5-j) 的合成

[1187] 在0℃下, 将2N HCl (3.63mL) 加入到在乙腈 (36mL) 中的化合物4-j (2.0g, 6.55mmol) 的经搅拌的溶液中。接着在30分钟内分批加入N-氯代琥珀酰亚胺 (4.24g, 31.7mmol), 将反应混合物温热至室温并搅拌1小时。通过TLC监测反应进程。在完全消耗4-j后, 将反应混合物用冰水 (100mL) 淬灭并用乙醚 (100mL x 2) 萃取。用饱和碳酸氢钠溶液 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤合并的有机萃取物, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到作为灰白色固体的化合物5-j (1.7g, 产率78%)。

[1188] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7.86-7.80 (m, 2H), 7.79-7.68 (m, 2H), 3.76-3.65 (m, 4H), 2.09-2.0 (m, 2H), 1.92-1.80 (m, 2H)。

[1189] 步骤4: (R)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟代苯基) 乙基)-4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 丁烷-1-磺酰胺 (7-j) 的合成

[1190] 在0℃下, 向在 CH_2Cl_2 (15mL) 中的化合物6-j-HCl盐 (0.5g, 2.39mmol) 的经搅拌的溶液中, 加入三乙胺 (0.9mL, 6.33mmol) 并搅拌。在0℃下, 经25分钟向该反应混合物中逐滴加

入在CH₂Cl₂ (10mL) 中的化合物5-j (1.08mL, 3.58mmol), 并在相同温度下搅拌3小时。通过TLC监测反应完全消耗化合物6-j。将反应混合物用水 (50mL) 淬灭并用CH₂Cl₂ (75mL x 2) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水 (50mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。粗品通过使用15-20% EtOAc/己烷的硅胶快速色谱纯化, 得到作为灰白色固体的7-j (1.0g, 88.5%)。LCMS: 492.10 (M+18)。

[1191] 步骤5: (R)-4-氨基-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟代苯基)乙基)丁烷-1-磺酰胺(8-j)的合成

[1192] 在0℃下, 向在甲醇中的化合物7-j (1.0g, 2.10mmol) 的经搅拌的溶液中, 加入水合肼 (99%, 0.5mL, 10.5mmol), 并在室温下搅拌3小时。除去冰浴, 将反应混合物温热至室温并搅拌5小时。通过TLC监测反应直到完全消耗化合物7-j。完成之后, 减压下从反应混合物中除去甲醇。将粗物质溶于2N HCl (50mL) 中并用乙醚 (50mL x 3) 洗涤。水层用氨水 (pH=~8) 碱化并用乙酸乙酯 (50mL x 2) 萃取。有机萃取液用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到作为粘稠物质的8-j (0.64g, 产率88%)。该产物不经过纯化就被推进到下一步。LCMS: 345.15 (M+1)。

[1193] 步骤6: 乙基(R)-(4-(N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟代苯基)乙基)氨磺酰基)丁基)甘氨酸盐(9-j)的合成

[1194] 向在乙醇 (15mL) 中的化合物8-j (0.64g, 1.86mmol) 的溶液中, 加入2-氧代乙酸乙酯 (在甲苯中的50%溶液, 0.42mL, 2.04mmol), 并在室温下搅拌1小时。经10分钟向其中逐滴加入在乙醇 (5mL; 含2滴AcOH) 中的NaCNBH₃ (0.14g, 2.23mmol) 的溶液, 然后在室温下搅拌4小时。通过TLC监测反应完全消耗化合物8-j。减压除去乙醇。将残余物溶于饱和的NaHCO₃溶液 (30mL) 中并用EtOAc (20mL x 3) 萃取。有机萃取物分别用水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到9-j (0.84g, 粗品)。它不经过纯化就被推进到下一步。LCMS: 431.15 (M+1)。

[1195] 步骤7. (R)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟代苯基)乙基)-4-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)丁烷-1-磺酰胺 (生产实施例25a) 的合成

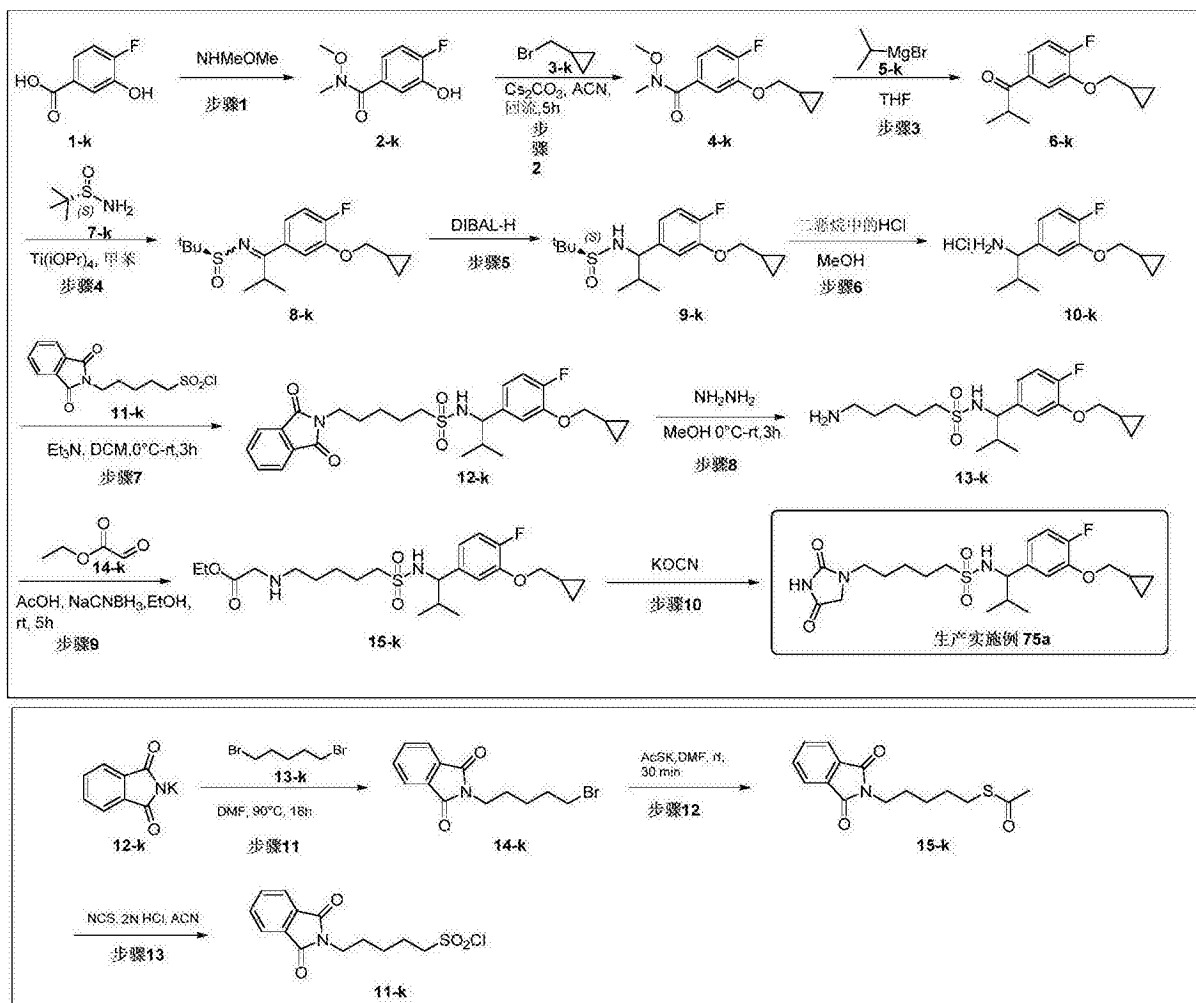
[1196] 向在AcOH (15mL) 中的化合物9-j (0.84g, 1.95mmol) 的经搅拌的溶液中, 加入KOCN (0.31g, 3.90mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌16小时, 然后在60℃下加热6小时。通过TLC监测反应的进展。将反应混合物减压浓缩并将残余物溶于饱和的NaHCO₃溶液 (20mL) 中并用EtOAc (20mL x 3) 萃取。有机萃取物用水 (25mL x 2) 和盐水 (20mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩至干燥。通过combiflash色谱法 (用3-4% MeOH:DCM洗脱) 纯化残余物, 得到作为白色固体的生产实施例25a (130mg, 产率15.5%)。

[1197] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.71 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.22-7.09 (m, 2H), 6.91-6.85 (m, 1H), 4.45-4.33 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 4H), 3.18-3.05 (m, 2H), 2.83-2.80 (m, 1H), 1.55-1.19 (m, 8H), 0.62-0.55 (m, 2H), 0.38-0.30 (m, 2H); ESI-MS (m/z): 计算: C₁₉H₂₆FN₃O₅S: 427.49, 观测质量: 445.10 (M+18); HPLC纯度: 99.7%。

[1198] 生产实施例75a: N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟代苯基)-2-甲基丙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊烷-1-磺酰胺的合成

[1199] 方案12.

[1200]



[1201] 步骤1: 4-氟-3-羟基-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (2-k) 的合成

[1202] 向在DCM (270mL) 中的化合物1-k (10.0g, 64.1mmol) 的经搅拌的溶液中, 加入三乙胺 (8.1mL, 57.6mmol), 接着加入N, O-二甲基羟胺·HCl (7.5g, 76.9mmol) 并在室温下搅拌20分钟。在0℃下加入EDC·HCl (18.4g, 96.1mmol), 将反应混合物在室温下搅拌30分钟 (通过TLC认为反应完成)。将反应混合物用NaHCO₃溶液淬灭并用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到化合物2-k (10.0g, 粗品)。LCMS: 200.15 (M+1)。

[1203] 步骤2: 3-(环丙基甲氧基)-4-氟-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (4-k) 的合成

[1204] 向在ACN (100mL) 中的化合物2-k (10.0g, 50.2mmol) 的经搅拌的溶液中, 加入CS₂CO₃ (24.5g, 75.3mmol), 接着加入(溴甲基)环丙烷 (7.21mL, 75.3mmol), 将反应混合物回流5小时 (通过TLC认为反应完成)。将反应混合物用水淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。通过使用25-30% EtOAc/己烷的柱色谱法纯化残余物, 得到化合物4-k (7.32g, 57.6%)。LCMS: 254 (M+1)。

[1205] 步骤3: 1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟代苯基)-2-甲基丙-1-酮 (6-k) 的合成

[1206] 在-10℃下, 向在干燥THF (50mL) 中的化合物4-k (3.0g, 11.8mmol) 的经搅拌的溶液中, 加入异丙基溴化镁 (在THF中的2.0M, 11.85mL, 23.7mmol)。所得混合物在室温下搅拌12小时 (通过TLC认为反应完成)。将反应混合物用NH₄Cl溶液淬灭并用EtOAc稀释。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用EtOAc萃取, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。通过使

用10%EtOAc/己烷的柱色谱法纯化残余物,得到化合物6-k (1.1g, 39%)。LCMS: 237.05 (M+1)。

[1207] 步骤4: N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟代苯基)-2-甲基亚丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (8-k) 的合成

[1208] 向在干燥甲苯 (22mL) 中的化合物6-k (1.1g, 4.66mmol) 和化合物7-k (0.84g, 6.99mmol) 的经搅拌的溶液中, 加入Ti (OⁱPr)₄ (2.65g, 9.32mmol)。将所得混合物在回流下加热16小时 (通过TLC认为反应完成)。将反应混合物通过硅藻土垫过滤, 滤液用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将残余物通过使用10%EtOAc/己烷的柱色谱法纯化, 得到化合物8-k (0.82g, 76%)。LCMS: 340.10 (M+1)。

[1209] 步骤5: N-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟代苯基)-2-甲基丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (9-k) 的合成

[1210] 向在干燥甲苯 (10mL) 中的DIBAL-H (在甲苯中的1M溶液, 6.1mL, 6.04mmol) 的经搅拌的溶液中, 在-78℃逐滴加入在甲苯 (10mL) 中的化合物8-k (0.82g, 2.41mmol) 的溶液。所得混合物在-78℃下搅拌3小时 (通过TLC认为反应完成)。反应混合物用NH₄Cl溶液淬灭并用EtOAc稀释。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用EtOAc萃取, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。通过使用10%EtOAc/己烷的柱色谱法纯化残余物, 得到化合物9-k (0.36g, 60%)。LCMS: 342.2 (M+1)。

[1211] 步骤6: 3-(环丙基甲氧基)-4-氟代苯基)-2-甲基丙-1-胺盐酸盐 (10-k) 的合成

[1212] 向在MeOH (10mL) 中的化合物9-k (0.67g, 1.96mmol) 的经搅拌的溶液中, 加入在二恶烷 (5mL) 中的4M HCl, 并将所得混合物在室温下搅拌3小时 (通过TLC认为反应完成)。将反应混合物浓缩并将残余物用二乙醚研磨纯化, 得到10-k (0.44g, 82%)。LCMS: 274.1 (M+1)。

[1213] 步骤7: N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟代苯基)-2-甲基丙基)-5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)戊烷-1-磺酰胺 (12-k) 的合成

[1214] 在0℃下, 向在DCM (10mL) 中的化合物10-k-HCl盐 (0.42g, 1.51mmol) 的经搅拌的溶液中, 加入三乙胺 (1.12mL, 8.02mmol) 并搅拌。在0℃下, 经25分钟向该反应混合物中逐滴加入在DCM (5mL) 中的化合物11-k (0.71g, 2.27mmol), 并在相同温度下搅拌3小时。通过TLC监测反应完全消耗化合物11-k。将反应混合物用水 (75mL) 淬灭并用DCM (75mL x 2) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水 (75mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。通过使用15-20% EtOAc/己烷的硅胶快速色谱法纯化粗品, 得到作为灰白色固体的12-k (0.69g, 87%)。LCMS: 517.25 (M+1)。

[1215] 步骤8: 5-氨基-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟代苯基)-2-甲基丙基)戊烷-1-磺酰胺 (13-k) 的合成

[1216] 在0℃下, 向在MeOH (7mL) 中的化合物12-k (0.69g, 1.33mmol) 的经搅拌的溶液中, 加入水合肼 (99%, 0.33mL, 6.68mmol)。然后除去冰浴, 并将反应混合物温热至室温并搅拌3小时。通过TLC监测反应直至化合物12-k完全消耗。完成后, 减压下从反应混合物中除去MeOH。将得到的残余物溶于2N HCl (10mL) 中并用乙醚 (10mL x 3) 洗涤。水层用氨水 (pH=~8) 碱化并用EtOAc (10mL x 4) 萃取。有机萃取物用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到作为粘稠物质的13-k (0.5g, 粗品)。该物质不经过纯化就被推进到下一步。LCMS: 387.2 (M+1)。

[1217] 步骤9: 乙基 (5-(N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟代苯基)-2-甲基丙基)氨基磺酰基)

戊基) 甘氨酸盐 (15-k) 的合成

[1218] 向在MeOH (15mL) 中的化合物13-k (0.5g, 1.29mmol) 的溶液中, 加入2-氧代乙酸乙酯 (在甲苯中的50%溶液, 0.29mL, 1.42mmol), 并在室温下搅拌1小时。在室温下, 经10分钟向其中逐滴加入在乙醇 (5mL; 含2滴AcOH) 中的NaCNBH₃ (98mg, 1.55mmol) 的溶液, 并将反应混合物进一步搅拌5小时。通过TLC监测反应完全消耗化合物13-k。减压除去乙醇。将残余物溶于饱和的NaHCO₃溶液 (50mL) 中并用EtOAc (50mL x 2) 萃取。有机萃取物用盐水 (50mL) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到15-k (0.68g, 粗品), 它不经过纯化就被推进到下一步。LCMS: 473.05 (M+1)。

[1219] 步骤10: N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟代苯基)-2-甲基丙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基) 戊烷-1-磺酰胺 (生产实施例75a) 的合成

[1220] 向在AcOH (12mL) 中的化合物15-k (0.68g, 1.44mmol) 的经搅拌的溶液中, 加入KOCN (0.23mg, 2.88mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌16小时, 然后在60℃下加热6小时。通过TLC监测反应的进展, 直到完全消耗化合物15-k。将反应混合物减压浓缩并用饱和的NaHCO₃溶液 (50mL) 处理并用EtOAc (50mL x 2) 萃取。有机萃取物用水 (25mL x 2) 和盐水 (20mL) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩至干燥。通过combiflash色谱法 (用在DCM中的3-4% MeOH洗脱) 纯化残余物, 得到作为白色固体的生产实施例75a (10mg, 产率2%)。

[1221] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.77 (s, 1H), 7.11-6.98 (m, 1H), 6.91-6.76 (m, 2H), 5.13 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.03 (t, J=8.3Hz, 1H), 4.00-3.81 (m, 4H), 3.30-3.0 (m, 2H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.52-2.43 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.40-1.29 (m, 4H), 1.27 (d, J=15.0Hz, 3H), 1.19 (d, J=11.3Hz, 1H), 1.06 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.80 (d, J=6.5Hz, 2H), 0.66 (d, J=8.0Hz, 2H), 0.36 (d, J=8.1Hz, 2H); ESI-MS (m/z): 计算: C₂₂H₃₂FN₃O₅S: 469.57, 观测质量: 470.25 (M+H); HPLC纯度: 97.22%。

[1222] 步骤11: 2-(5-溴戊基) 异吲哚啉-1,3-二酮 (14-k) 的合成

[1223] 在室温下, 在30分钟内, 向在DMF (1.5L) 中的1,5-二溴戊烷 (13-k) (170.58mL, 1.26mol) 的经搅拌的溶液中, 分批加入邻苯二甲酸钾 (12-k) (78.0g, 0.42mol)。完全加入后, 将反应混合物在90℃下搅拌18小时, 然后用水 (3L) 淬灭并用乙醚 (500mL x 4) 萃取。用水 (500mL x 2) 洗涤合并的有机萃取物, 然后用盐水 (50mL x 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗品。通过使用5-10% EtOAc/己烷的硅胶柱色谱法 (60-120目) 纯化残余物, 得到作为灰白色固体的14-k (81g, 产率65%)。

[1224] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.82 (dd, J=5.5, 3.1Hz, 2H), 7.69 (dd, J=5.5, 3.0Hz, 2H), 3.68 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.38 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.70 (p, J=7.5Hz, 2H), 1.53-1.43 (m, 2H)。

[1225] 步骤12: S-(5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 戊基) 乙烷硫代盐 (15-k) 的合成

[1226] 在室温下, 在20分钟内, 向在DMF (745mL) 中的化合物14-k (80g, 0.27mol) 的经搅拌的溶液中, 分批加入硫代乙酸钾 (34g, 0.29mol)。完全加入后, 将反应混合物在室温下搅拌30分钟。通过TLC监测反应进程; 完成后, 将反应混合物用冰冷的水 (1L) 淬灭并搅拌1小时。过滤所得沉淀, 用水 (500mL) 洗涤并真空干燥, 得到作为灰白色固体的15-k (75g, 95%)。

[1227] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.84 (dd, J=5.5Hz, 3.0Hz, 2H), 7.71 (dd, J=5.5Hz, 3.1Hz, 2H), 3.67 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.85 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.73-1.65 (m, 3H),

1.64-1.57 (m, 1H), 1.46-1.37 (m, 2H); LC-MS: 292.2 (M^+ +1)。

[1228] 步骤13: 5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)戊烷-1-磺酰氯(11-k)的合成

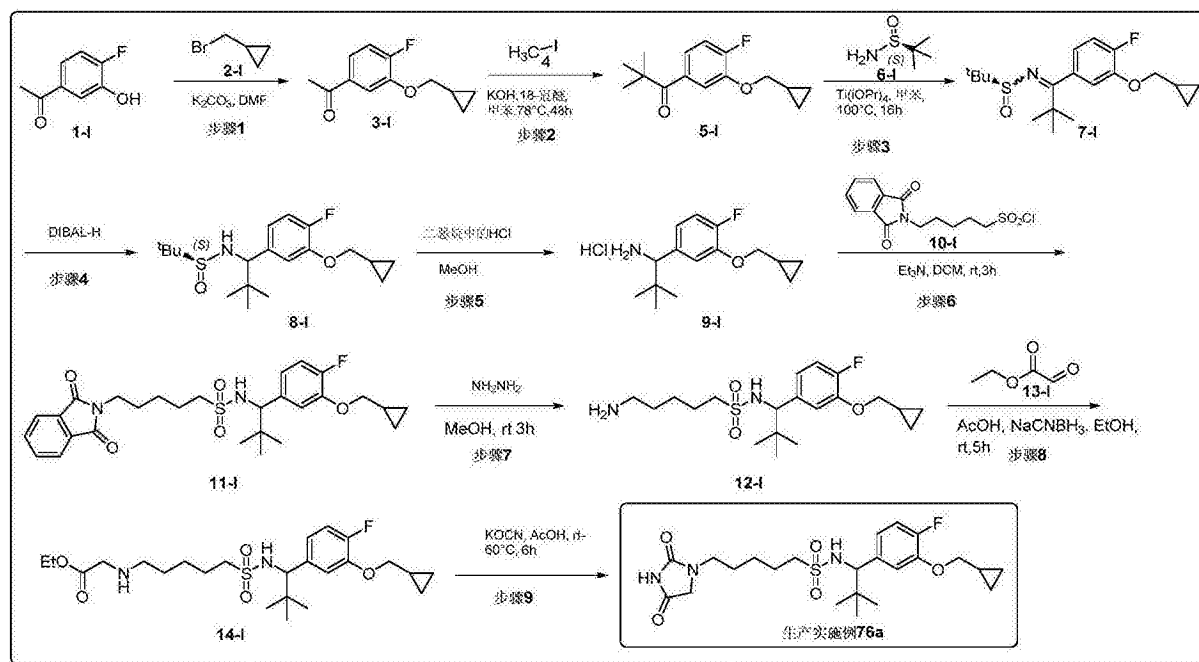
[1229] 在0℃下,将2N HCl (135mL)加入到在乙腈(1.35L)中的化合物15-k (74g, 0.25mol)的经搅拌的溶液中。接着在30分钟内分批加入N-氯代琥珀酰亚胺(135.8g, 1.10mol),将反应混合物温热至室温并搅拌1小时。通过TLC监测反应进程。在完全消耗15-k后,将反应混合物用冰水(500mL)淬灭并用乙醚(500mL x 2)萃取。用饱和碳酸氢钠溶液(500mL)、水(500mL)和盐水(500mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到作为灰白色固体的11-k (73g, 产率91%)。

[1230] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7.85 (dd, $J=5.5\text{Hz}, 3.2\text{Hz}, 2\text{H}$), 7.72 (dd, $J=3.2\text{Hz}, 5.5\text{Hz}, 2\text{H}$), 3.72 (t, $J=7.0\text{Hz}, 2\text{H}$), 3.68-3.63 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 2H); LC-MS: 316.1 (M^+ +1)。

[1231] 生产实施例76a: N-(1-(3-(2-环丙基乙氧基)-4-氟代苯基)乙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊烷-1-磺酰胺的合成

[1232] 方案13.

[1233]



[1234] 步骤1: 1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟代苯基)乙-1-酮(3-1)的合成

[1235] 向在DMF (50mL)中的化合物1-1 (5.0g, 32.4mmol)的经搅拌的溶液中,加入 K_2CO_3 (11.2g, 81.1mmol),接着加入(溴甲基)环丙烷(3.73g, 38.9mmol),将反应混合物回流2小时(通过TLC认为反应完成)。将反应混合物用水淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到3-1 (6.61g, 粗品)。LCMS: 208.95 (M^+ +1)。

[1236] 步骤2: 1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟代苯基)-2,2-二甲基丙-1-酮(5-1)的合成

[1237] 向在干燥甲苯(30mL)中的化合物3-1 (2.2g, 9.36mmol)的经搅拌的溶液中,加入KOH (5.24g, 93.6mmol)并在室温下搅拌10分钟。加入18-冠-6醚(1.23g, 4.68mmol),接着加入甲基碘(26.5g, 187mmol),将所得混合物在70℃下加热48小时(通过TLC认为反应完成)。将反应混合物冷却至室温,用冰水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无

水硫酸钠干燥并减压蒸发。残余物经柱层析纯化,得到化合物5-1和1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟代苯基)-2-甲基丙-1-酮的混合物(1.0g,42.7%)。LCMS:251.2 (M+1)。

[1238] 步骤3:N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟代苯基)-2,2-二甲基亚丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(7-1)的合成

[1239] 向在干燥甲苯(5mL)中的化合物5-1(1.0g,4.0mmol)和化合物6-1(0.77g,6.4mmol)的经搅拌的溶液中,加入Ti(OⁱPr)₄(3.40g,12.0mmol)。将所得混合物在100℃下加热16小时(通过TLC认为反应完成)。将反应混合物用EtOAc稀释并用水淬灭并通过硅藻土垫过滤。滤液用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并减压蒸发。残余物经柱层析纯化,得到化合物7-1和N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟代苯基)-2-甲基亚丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的混合物(1.0g,粗品)。LCMS:354 (M+1)。

[1240] 步骤4:N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟代苯基)-2,2-二甲基丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(8-1)的合成

[1241] 向在干燥甲苯(5mL)中的DIBAL-H(在甲苯中的1M溶液,8.0mL,8.84mmol)的经搅拌的溶液中,在-78℃逐滴加入在甲苯(5mL)中的化合物7-1(1.0g,2.83mmol)的溶液。所得混合物在相同温度下搅拌3小时(通过TLC认为反应完成)。反应混合物用NH₄Cl溶液淬灭并用EtOAc稀释。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用EtOAc萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压蒸发,得到化合物8-1 N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟代苯基)-2-甲基丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.0g,粗品)。LCMS:342.05 (M+1)。

[1242] 步骤5:1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟代苯基)-2,2-二甲基丙-1-胺盐酸盐(9-1)的合成

[1243] 向在MeOH(5mL)中的化合物8-1(1.0g,2.81mmol)的经搅拌的溶液中,加入在二恶烷(1mL)中的4M HCl,并将所得混合物在室温下搅拌3小时(通过TLC认为反应完成)。将反应混合物浓缩并将残余物用甲基叔丁基醚研磨纯化,得到作为无色固体的化合物9-1的混合物(0.5g,粗品)。LCMS:236.1 (M+1)。

[1244] 步骤6:N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟代苯基)-2,2-二甲基丙基)-5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)戊烷-1-磺酰胺(11-1)的合成

[1245] 在0℃下,向在DCM(5mL)中的化合物9-1-HCl盐(0.5g,2.12mmol)的经搅拌的溶液中,加入三乙胺(1.0mL,10.6mmol)并搅拌。在0℃下,经25分钟向该反应混合物中逐滴加入在DCM(5mL)中的化合物10-1(1.0g,3.19mmol),并在相同温度下搅拌3小时。通过TLC监测反应完全消耗化合物9-1。将反应混合物用水(50mL)淬灭并用DCM(50mL x 2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到作为灰白色固体的11-1(0.4g,粗品)。LCMS:531.1 (M+1)。

[1246] 步骤7:5-氨基-N-(1-(3-(2-环丙基乙氧基)-4-氟代苯基)乙基)戊烷-1-磺酰胺(12-1)的合成

[1247] 在0℃下,向在乙醇(5mL)中的化合物11-1(0.4g,0.75mmol)的经搅拌的溶液中,加入水合肼(99%,0.18mL,3.77mmol),并在室温下搅拌3小时。除去冰浴,并将反应混合物温热至室温并搅拌5小时。通过TLC监测反应直至化合物11-1完全消耗。完成后,减压下从反应混合物中除去乙醇。将粗物质溶于2N HCl(25mL)中并用乙醚(25mL x 2)洗涤。水层用氨水(pH=~8)碱化并用EtOAc(25mL x 2)萃取。有机萃取物用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到

作为黄色粘稠物质的化合物12-1 (0.2g, 粗品)。该物质不经过纯化就被推进到下一步。LCMS: 401 (M+1) .。

[1248] 步骤8: 乙基 (5- (N- (1- (3- (环丙基甲氧基) -4-氟代苯基) -2,2-二甲基丙基) 氨磺酰基) 戊基) 甘氨酸盐 (14-1) 的合成

[1249] 向在乙醇 (8mL) 中的化合物12-1 (0.2g, 0.5mmol) 的溶液中, 加入2-氧代乙酸乙酯 (在甲苯中的50%溶液, 56mg, 0.55mmol), 并在室温下搅拌1小时。在室温下, 经10分钟向其中逐滴加入在乙醇 (8mL; 含2滴AcOH) 中的NaCNBH₃ (37.2mg, 0.6mmol) 的溶液, 并将反应混合物进一步搅拌4小时。通过TLC监测反应完全消耗化合物11-1。减压除去乙醇。将残余物用饱和的NaHCO₃溶液 (15mL) 处理并用EtOAc (20mL x 2) 萃取。有机萃取物分别用水 (20mL) 和盐水 (15mL) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物14-1 (0.15g, 粗品), 它不经过纯化就被推进到下一步。LCMS: 487.1 (M+1) 。

[1250] 步骤9: N- (1- (3- (2-环丙基乙氧基) -4-氟代苯基) 乙基) -5- (2,4-二氧代咪唑烷-1-基) 戊烷-1-磺酰胺 (生产实施例76a) 的合成

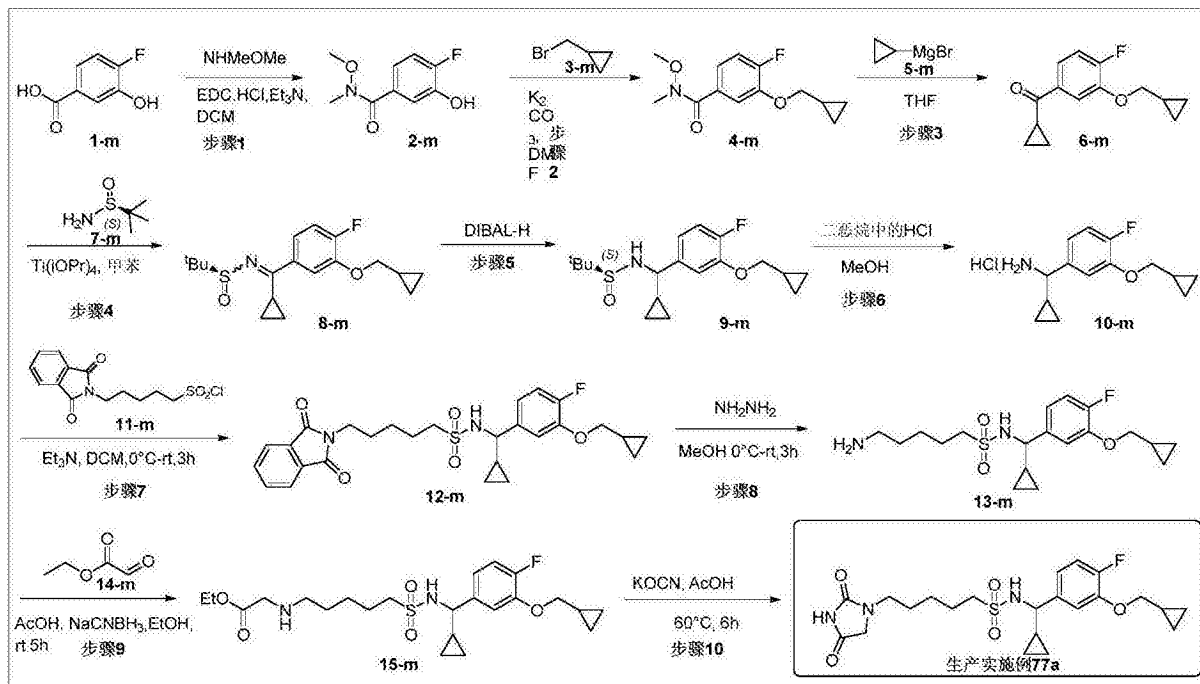
[1251] 向在AcOH (5mL) 中的化合物14-1 (0.15g, 0.30mmol) 的经搅拌的溶液中, 加入KOCN (50mg, 0.61mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌16小时, 然后在60℃下加热6小时。通过TLC监测反应的进展, 直到完全消耗化合物14-1。将反应混合物减压浓缩, 残余物用饱和的NaHCO₃溶液 (50mL) 处理并用EtOAc (50mL x 2) 萃取。有机萃取物分别用水 (50mL) 和盐水 (15mL) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩至干燥。通过快速柱色谱法 (用在DCM中的3-4% MeOH洗脱) 纯化残余物, 得到作为白色固体的生产实施例76a (20mg, 14%) 。

[1252] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.68 (s, 1H), 7.65 (d, J=10.7Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.12 (dd, J=11.4, 8.2Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.76 (d, J=1.8Hz, 1H), 4.00 (d, J=10.6Hz, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.10-3.01 (m, 2H), 2.65 (d, J=4.2Hz, 1H), 2.35 (d, J=4.2Hz, 1H), 2.00 (q, J=7.1Hz, 1H), 1.34 (d, J=1.7Hz, 3H), 1.06-0.99 (m, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.58-0.55 (m, 2H), 0.36-0.28 (m, 2H); ESI-MS (m/z): 计算: C₂₃H₃₄FN₃O₅S: 483.60, 观测质量; LCMS purity: 482.15 (M-H) 。

[1253] 生产实施例77a: N- (环丙基 (3- (环丙基甲氧基) -4-氟代苯基) 甲基) -5- (2,4-二氧代咪唑烷-1-基) 戊烷-1-磺酰胺的合成

[1254] 方案14.

[1255]



[1256] 步骤1:4-氟-3-羟基-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (2-m) 的合成

[1257] 向在DCM (120mL) 中的化合物1-m (10.0g, 64.1mmol) 的经搅拌的溶液中, 加入三乙胺 (17g, 121mmol), 接着加入N, O-二甲基羟胺·HCl (7.5g, 76.9mmol) 并在室温下搅拌20分钟。在0℃下加入EDC·HCl (18.4g, 96.1mmol), 将反应混合物在室温下搅拌12小时 (通过TLC认为反应完成)。将反应混合物用NaHCO₃溶液淬灭并用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到化合物2-m (10.0g, 粗品)。LCMS: 200.15 (M+1)。

[1258] 步骤2:3-(环丙基甲氧基)-4-氟-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (4-m) 的合成

[1259] 向在DMF (100mL) 中的化合物2-m (10.0g, 50.2mmol) 的经搅拌的溶液中, 加入K₂CO₃ (13.8g, 100mmol), 接着加入(溴甲基)环丙烷 (8.14g, 60.3mmol), 将反应混合物回流16小时 (通过TLC认为反应完成)。将反应混合物用水淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。通过使用25-30% EtOAc/己烷的柱色谱法纯化残余物, 得到化合物4-m (10g, 78.6%)。LCMS: 253.9 (M+1)。

[1260] 步骤3:1-(3-(环丙基甲氧基)-5-氟代苯基)乙-1-酮 (6-m) 的合成

[1261] 在-10℃下, 向在干燥THF (30mL) 中的化合物4-m (4.0g, 15.8mmol) 的经搅拌的溶液中, 加入新鲜制备的环丙基溴化镁 (20.5mL, 20.5mmol)。所得混合物在室温下搅拌12小时 (通过TLC认为反应完成)。将反应混合物用饱和的NH₄Cl溶液淬灭并用EtOAc稀释。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用EtOAc萃取, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。通过使用15% EtOAc/己烷的柱色谱法纯化残余物, 得到化合物6-m (1.5g, 40.5%)。LCMS: 234.95 (M+1)。

[1262] 步骤4:N-(环丙基(3-(环丙基甲氧基)-4-氟代苯基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (8-m) 的合成

[1263] 向在干燥甲苯 (25mL) 中的化合物6-m (1.5g, 6.41mmol) 和化合物7-m (1.24g, 10.2mmol) 的经搅拌的溶液中, 加入Ti (OⁱPr)₄ (3.79mL, 12.8mmol)。将所得混合物回流16小

时(通过TLC认为反应完成)。将反应混合物用EtOAc稀释并用水淬灭并通过硅藻土垫过滤。滤液用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将残余物通过使用10%EtOAc/己烷的柱色谱纯化,得到化合物8-m(1.2g,粗品)。LCMS: 338.05 (M+1)。

[1264] 步骤5: N-(环丙基(3-(环丙基甲氧基)-4-氟代苯基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(9-m)的合成

[1265] 向在干燥甲苯(3mL)中的DIBAL-H(在甲苯中的1M溶液,1.78mL,1.78mmol)的经搅拌的溶液中,在-78℃逐滴加入在甲苯(3mL)中的化合物8-m(0.3g,0.89mmol)的溶液。所得混合物在-78℃下搅拌3小时(通过TLC认为反应完成)。反应混合物用饱和的NH₄Cl溶液淬灭并用EtOAc萃取。将有机层分离并用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并减压蒸发。通过使用10%EtOAc/己烷的柱色谱法纯化残余物,得到化合物9-m(0.1g,33%)。LCMS: 340.05 (M+1)。

[1266] 步骤6: (R)-环丙基(3-(环丙基甲氧基)-4-氟代苯基)甲胺盐酸盐(10-m)的合成

[1267] 向在二恶烷(5mL)中的化合物9-m(0.1g,0.29mmol)的经搅拌的溶液中,加入在二恶烷(5mL)中的4M HCl,并将所得混合物在室温下搅拌3小时(通过TLC认为反应完成)。将反应混合物浓缩并将残余物用二乙醚研磨纯化,得到化合物10-m(75mg,粗品)。LCMS: 237.1 (M+1)。

[1268] 步骤7: (R)-N-(环丙基(3-(环丙基甲氧基)-4-氟代苯基)甲基)-5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)戊烷-1-磺酰胺(12-m)的合成

[1269] 在0℃下,向在DCM(2mL)中的化合物10-m-HCl盐(0.075g,0.27mmol)的经搅拌的溶液中,加入三乙胺(0.19mL,1.38mmol)并搅拌。在0℃下,经25分钟向该反应混合物中逐滴加入在DCM(2mL)中的化合物11-m(0.13g,0.41mmol),并在室温下搅拌3小时。通过TLC监测反应完全消耗化合物10-m。将反应混合物用水(25mL)淬灭并用DCM(25mL x 2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。通过使用15-20%EtOAc/己烷的cambiflash色谱法纯化粗品,得到化合物12-m(0.1g,70.4%)。LCMS: 513.15 (M-1)。

[1270] 步骤8: 5-氨基-N-(环丙基(3-(环丙基甲氧基)-4-氟代苯基)甲基)戊烷-1-磺酰胺(13-m)的合成

[1271] 在0℃下,向在MeOH(1mL)中的化合物12-m(0.1g,0.19mmol)的经搅拌的溶液中,加入水合肼(99%,48μL,0.97mmol),然后除去冰浴。将反应混合物温热至室温并搅拌3小时。通过TLC监测反应直至化合物12-m完全消耗。完成后,减压下从反应混合物中除去MeOH。将得到的残余物溶于2N HCl(10mL)中并用乙醚(10mL x 3)洗涤。水层用氨水(pH=~8)碱化并用EtOAc(10mL x 4)萃取。有机萃取物用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到化合物13-m(70mg,粗品)。该产物不经过纯化就被推进到下一步。LCMS: 385.1 (M+1)。

[1272] 步骤9: 乙基(5-(N-(环丙基(3-(环丙基甲氧基)-4-氟代苯基)甲基)氨磺酰基)戊基)甘氨酸盐(15-m)的合成

[1273] 向在乙醇(3mL)中的化合物13-m(0.07g,0.18mmol)的溶液中,加入化合物14-m(在甲苯中的50%溶液,20μL,0.2mmol),并在室温下搅拌1小时。在室温下,经10分钟向其中逐滴加入在乙醇(2mL;含1滴AcOH)中的NaCNBH₃(13mg,0.21mmol)的溶液,并将反应混合物进一步搅拌5小时。通过TLC监测反应完全消耗化合物13-m。减压除去乙醇。将残余物溶于饱和的NaHCO₃溶液(25mL)中并用EtOAc(25mL x 2)萃取。有机萃取物分别用盐水(25mL)洗涤,然

后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到化合物15-m (70mg,粗品),它不经过纯化就被推进到下一步。LCMS:471.15 (M+1)。

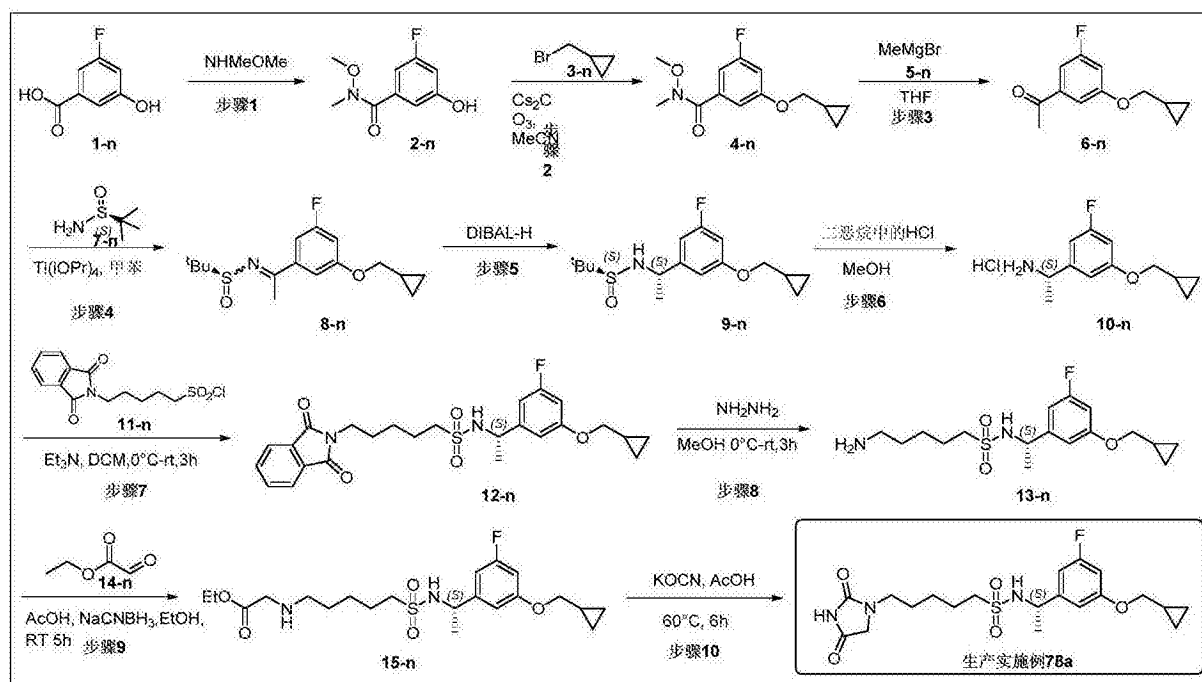
[1274] 步骤10:N-(环丙基(3-(环丙基甲氧基)-5-氟代苯基)甲基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊烷-1-磺酰胺(生产实施例77a)的合成

[1275] 向在AcOH (2mL) 中的化合物15-m (0.07g, 0.14mmol) 的经搅拌的溶液中,加入KOCN (24mg, 0.29mmol),并将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物在60℃下加热6小时。通过TLC监测反应的进展。将反应混合物减压浓缩,残余物溶于饱和的NaHCO₃ (25mL) 中并用EtOAc (25mL x 2) 萃取。有机萃取物用盐水 (10mL) 洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩至干燥。通过Prep-HPLC纯化残余物,得到作为粘稠固体的生产实施例77a (5mg, HPLC纯度:77%)。

[1276] 生产实施例78a: ((S)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-5-氟代苯基)乙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊烷-1-磺酰胺的合成

[1277] 方案15.

[1278]



[1279] 步骤1:3-氟-5-羟基-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺(2-n)的合成

[1280] 向在DCM (30mL) 中的化合物1-n (3.0g, 19.2mmol) 的经搅拌的溶液中,加入三乙胺 (5.5mL, 28.0mmol),接着加入N,O-二甲基羟胺.HCl (2.24g, 23.0mmol) 并在室温下搅拌20分钟。在0℃下加入EDC.HCl (5.53g, 28.0mmol),将反应混合物在室温下搅拌30分钟(通过TLC认为反应完成)。将反应混合物用NaHCO₃溶液淬灭并用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩,得到化合物2-n (3.8g,粗品)。LCMS:200 (M+1)。

[1281] 步骤2:3-(环丙基甲氧基)-5-氟-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺(4-n)的合成

[1282] 向在ACN (30mL) 中的化合物2-n (3.8g, 19.2mmol) 的经搅拌的溶液中,加入Cs₂CO₃ (9.1g, 28.0mmol),接着加入(溴甲基)环丙烷(3-n) (3.8g, 28.0mmol),将反应混合物回流5小时(通过TLC认为反应完成)。将反应混合物用水淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用

盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩。通过使用25-30%EtOAc/己烷的柱色谱法纯化残余物,得到化合物4-n (2.6g, 54.1%)。LCMS: 254 (M+1)。

[1283] 步骤3: 1-(3-(环丙基甲氧基)-5-氟代苯基)乙-1-酮(6-n)的合成

[1284] 在-10℃下,向在干燥THF (25mL)中的化合物4-n (2.6g, 10.2mmol)的经搅拌的溶液中,加入甲基溴化镁(5-n) (在THF中的3.0M, 6.84mL, 20.5mmol)。所得混合物在室温下搅拌12小时(通过TLC认为反应完成)。将反应混合物用NH₄Cl溶液淬灭并用EtOAc稀释。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用EtOAc萃取,用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并减压蒸发。通过使用10%EtOAc/己烷的柱色谱法纯化残余物,得到化合物6-n (1.8g, 84%)。LCMS: 209 (M+1)。

[1285] 步骤4: (S)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-5-氟代苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(8-n)的合成

[1286] 向在干燥甲苯(20mL)中的化合物6-n (1.8g, 8.65mmol)和化合物7-n (1.78g, 14.7mmol)的经搅拌的溶液中,加入Ti(OⁱPr)₄ (6.83mL, 21.6mmol)。将所得混合物在90℃下加热16小时(通过TLC认为反应完成)。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,滤液用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥并减压蒸发。将残余物通过使用10%EtOAc/己烷的柱色谱法纯化,得到化合物8-n (2.6g, 粗品)。LCMS: 312.15 (M+1)。

[1287] 步骤5: (S)-N-((S)-1-(3-(环丙基甲氧基)-5-氟代苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(9-n)的合成

[1288] 向在干燥甲苯(20mL)中的DIBAL-H(在甲苯中的1M溶液, 41.7mL, 41.75mmol)的经搅拌的溶液中,在-78℃逐滴加入在甲苯(10mL)中的化合物8-n (2.6g, 8.35mmol)的溶液。所得混合物在相同温度下搅拌3小时(通过TLC认为反应完成)。反应混合物用NH₄Cl溶液淬灭并用EtOAc萃取。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用EtOAc萃取,用盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥并减压蒸发。通过使用10%EtOAc/己烷的柱色谱法纯化残余物,得到化合物9-n (1.2g, 45.8%)。LCMS: 314.05 (M+1)。

[1289] 步骤6: (S)-1-(3-(环丙基甲氧基)-5-氟代苯基)乙-1-胺盐酸盐(10-n)的合成

[1290] 向在二恶烷(5mL)中的化合物9-n (1.2g, 3.83mmol)的经搅拌的溶液中,加入在二恶烷(10mL)中的4M HCl,并将所得混合物在室温下搅拌3小时(通过TLC认为反应完成)。将反应混合物浓缩并将残余物用二乙醚研磨纯化,得到化合物10-n (1.3g, 粗品)。LCMS: 210 (M+1)。

[1291] 步骤7: (S)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-5-氟代苯基)乙基)-5-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)戊烷-1-磺酰胺(12-n)的合成

[1292] 在0℃下,向在CH₂Cl₂ (10mL)中的化合物10-n-HCl盐 (1.3g, 5.29mmol)的经搅拌的溶液中,加入三乙胺 (2.21mL, 15.8mmol)并搅拌。在0℃下,经25分钟向该反应混合物中逐滴加入在CH₂Cl₂ (10mL)中的化合物11-n (2.51g, 7.94mmol),并在室温下搅拌3小时。通过TLC监测反应完全消耗化合物10-n。将反应混合物用水(100mL)淬灭并用CH₂Cl₂ (100mL x 2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(100mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。通过使用15-20%EtOAc/己烷的硅胶快速色谱法纯化粗品,得到作为灰白色固体的化合物12-n (1.5g, 58.1%)。LCMS: 489.1 (M+1)。

[1293] 步骤8: (S)-5-氨基-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-5-氟代苯基)乙基)戊烷-1-磺酰胺(13-n)的合成

[1294] 在0℃下,向在甲醇(20mL)中的化合物12-n(1.5g,3.07mmol)的经搅拌的溶液中,加入水合肼(99%,0.48mL,15.3mmol),并在室温下搅拌3小时。除去冰浴,将反应混合物温热至室温并搅拌5小时。通过TLC监测反应直至化合物12-n完全消耗。完成后,减压下从反应混合物中除去甲醇。将粗物质溶于2N HCl(10mL)中并用乙醚(10mL x 3)洗涤。水层用氨水(pH=~8)碱化并用乙酸乙酯(10mL x 4)萃取。有机萃取物用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到作为粘稠物质的13-n(1.1g,粗品)。该产物不经过纯化就被推进到下一步。LCMS:359(M+1)。

[1295] 步骤9:乙基(S)-(5-(N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-5-氟代苯基)乙基)氨磺酰基)戊基)甘氨酸盐(15-n)的合成

[1296] 向在乙醇(10mL)中的化合物13-n(0.6g,1.68mmol)的溶液中,加入2-氧代乙酸乙酯(在甲苯中的50%溶液,0.36mL,1.85mmol),并在室温下搅拌1小时。在室温下,经10分钟向其中逐滴加入在乙醇(5mL;含2滴AcOH)中的NaCNBH₃(426mg,2.02mmol)的溶液,并将反应混合物进一步搅拌4小时。通过TLC监测反应完全消耗化合物13-n。减压除去乙醇。将残余物溶于饱和的NaHCO₃溶液(75mL)中并用EtOAc(75mL x 2)萃取。有机萃取物分别用盐水(75mL)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到15-n(0.8g,粗品)。它不经过纯化就被推进到下一步。

[1297] 步骤10:((S)-N-(1-(3-(环丙基甲氧基)-5-氟代苯基)乙基)-5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)戊烷-1-磺酰胺(生产实施例78a)的合成

[1298] 向在AcOH(10mL)中的化合物15-n(0.8g,1.86mmol)的经搅拌的溶液中,加入KOCN(0.3mg,3.72mmol),并将反应混合物在室温下搅拌16小时,然后在60℃下加热6小时。通过TLC监测反应的进展。将反应混合物减压浓缩,残余物溶于NaHCO₃溶液的饱和溶液(100mL)中并用EtOAc(75mL x 2)萃取。有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干燥。通过combiFlash色谱法(用在DCM中的3-4%MeOH洗脱)纯化残余物,得到作为白色固体的生产实施例78a(0.22g,26%)。

[1299] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.68(s,1H),7.69(d,J=8.8Hz,1H),6.83-6.72(m,2H),6.64-6.60(m,1H),4.45-4.33(m,1H),3.86(s,2H),3.80(d,J=7.0Hz,2H),3.13(t,J=7.0Hz,2H),2.82-2.78(m,1H),2.60-2.55(m,1H),1.61-1.41(m,2H),1.34(t,J=6.3Hz,4H),1.26-1.02(m,4H),0.60-0.49(m,2H),0.34-0.22(m,2H);ESI-MS(m/z):计算:C₂₀H₂₈FN₃O₅S:441.52,观测质量:440.1(M-H);HPLC纯度:99.1%。

[1300] 生物学方法

[1301] A. 药物、试剂和细胞系

[1302] 将试验化合物以例如100mmol/L氟脱氧尿苷(FUdR)(可从Sigma(St Louis,MO)获得)的浓度悬浮于DMSO中,并以50mmol/L的储备浓度维持在无茵双蒸水中。

[1303] 如在Ladner RD,Carr SA,Huddleston MJ,McNulty DE,Caradonna SJ.J Biol Chem.1996Mar 29;271(13):7752-7中所述地,表达和纯化重组的人脱氧尿苷核苷酸水解酶(dUTPase)。所有药物储备在使用之前均等分并稀释。通过Integrated DNA Technologies(Coralville,IA)合成寡核苷酸引物、模板和荧光团和猝灭剂标记的检测探针,进行聚丙烯酰胺凝胶电泳纯化,并以100μmol/L的储备浓度在Omnipur无茵无核酸酶的水(EMD Chemicals USA,Gibbstown NJ)中重构。掺入检测探针的两种非发射(暗)猝灭分子包括爱

荷华黑色荧光猝灭剂(Iowa black fluorescein quencher, IBFQ; 最大吸收531nm)和ZEN(非缩写; 最大吸收532nm)。所使用的荧光标记是6-FAM(5'-羧基荧光素; 最大激发=494nm, 最大发射=520nm)。将探针进一步稀释成10 μ mol/L的工作原液, 并等分以避免反复的冻融循环。AmpliTaq Gold DNA聚合酶、GeneAmp 10X PCR Buffer 2、MgCl₂和MicroAmp光学96孔反应板购自Applied Biosystems (Carlsbad, CA)。dNTP以100mmol/L的储备浓度单独购自新英格兰生物实验室, HPLC-认证>99%纯度(Ipswich, MA)。

[1304] B. 测定组分、仪器和实时荧光条件

[1305] 反应混合物含有等摩尔终浓度为0.4 μ mol/L的引物、探针和模板。包含氯化镁(MgCl₂), 终浓度为2mmol/L。反应混合物中包含非限制性dNTP, 其终浓度为100 μ mol/L(排除dUTP/dTTP)。以0.875U/反应添加AmpliTaq Gold DNA聚合酶, 加入2.5 μ l的10X PCR缓冲液2, 并加入无核酸酶ddH₂O使终反应体积为25 μ l。对于dUTP抑制分析, 进一步修改ddH₂O的体积以容纳另外的1 μ l的dUTPase(10ng/ μ l)和1 μ l的抑制剂或DMSO对照。使用Applied Biosystems 7500实时PCR系统上的“等温”程序进行热分析和荧光检测。对于dNTP的分析, 热分布包括8分钟37 $^{\circ}$ C的步骤和随后的10分钟95 $^{\circ}$ C的步骤以“热启动”Taq聚合酶, 以及在60 $^{\circ}$ C(取决于应用)长达30分钟的引物延伸时间。使用过滤器A以指定的时间间隔测量6-FAM的原始荧光光谱, 以使用序列检测软件(SDS Version 1.4, Applied Biosystems)遵循测定进程, 并在Microsoft Excel(Microsoft, Redmond WA)和Prism(GraphPad Software, La Jolla CA)中导出和分析。减去空白反应的荧光值(限制被省略的dNTP)以给出归一化的荧光单位(NFU)以说明背景荧光。

[1306] C. MTS生长抑制测定

[1307] 根据制造商指南进行Cell Titer Aqueous MTS分析(Promega)。使用Prism(Graphpad, San Diego, CA)从S形剂量反应曲线计算IC₅₀(72h)值。组合效应由使用Calculusyn软件(Biosoft, Ferguson, MO)的组合指数(CI)方法确定。受影响的部分(FA)由百分比生长抑制计算: FA = (100 - %生长抑制) / 100。CI值<1, 协同作用; 1-1.2, 添加剂和>1.2, 拮抗作用。

[1308] D. 集落形成测定

[1309] 确定集落形成测试, 其显示结肠癌(SW620, HCT116)、非小细胞肺癌(A549、H460、H1299和H358)和乳腺癌(MCF7)癌细胞在瞬时暴露至测试化合物、FUDR和组合24小时之后存活和增殖的能力。具体地, 将细胞以50和100个细胞/孔的密度接种在24孔板中。二十四小时后, 用递增浓度的测试化合物、固定剂量的FUDR及其组合处理细胞。24小时后, 除去药物, 冲洗细胞并使其长出10-14天。在生长结束时, 将细胞固定在60%冰冷的甲醇中, 并用0.1%结晶紫染色, 扫描并计数。以未处理的对照的百分比表示数据(平均值 $\pm$ SD)。按照Chou和Talalay的方法计算受影响的部分和组合指数, 其中<1表示协同药物相互作用。

[1310] E. 体内分析

[1311] 异种移植实验在6-8周龄的雄性NU/NU裸鼠(Charles River, Wilmington, MA)中进行。建立皮下A549异种移植物并使其生长直至它们达到 $\sim$ 50mm³(第1天)。将动物随机分入处理组: 载体、培美曲塞50mg/kg、测试化合物以及培美曲塞与测试化合物的组合(n=5, 组)。培美曲塞以每两天腹膜内注射50mg/kg施用。测试化合物每两天腹膜内注射例如75mg/kg。培美曲塞和测试化合物的组合例如每两天通过腹膜内注射施用。同一研究人员每2天用

数字卡尺测量肿瘤的两个垂直直径。根据以下公式计算肿瘤体积： $TV(mm^3) = (\text{长度}[mm] \times (\text{宽度}[mm])^2) / 2$ 。每天检查小鼠整体健康状况，并且每2天测量一次体重作为毒性的指数。所有动物方案均由USC机构动物护理和使用委员会(IACUC)批准。

[1312] dUTPase抑制

[1313] 在基于荧光的测定中筛选测试化合物。该测定采用基于DNA聚合酶的方法，其使用具有3个不同区域的寡核苷酸模板：3'引物结合区域、中间模板dUTP/三磷酸胸苷(TTP)检测区域和5'-黄素腺嘌呤单核苷酸(FAM)标记的掺入黑洞猝灭部分的探针结合区域。在反应过程中，探针和引物与寡核苷酸模板杂交以形成模板：引物：探针复合物。当Taq聚合酶结合至TPP复合物中的引物并且存在dUTP时，发生新生链的成功延伸并且Taq聚合酶固有的5'至3'外切核酸酶活性发生切割并取代5'至3'方向中的6-FAM标记的探针，从其邻近三个猝灭剂处释放6-FAM荧光团。这种位移有效地破坏了Förster共振能量转移(FRET)，激发后检测到的荧光与检测中掺入的dUTP的量成正比。相反，当dUTP不可用、用尽、或被dUTPase降解并且不再可用于掺入时，发生Taq聚合酶停顿并且延伸延迟和/或新生链的链终止。在这种情况下，探针水解/降解不会发生，并且探针保持黑暗，因为荧光通过FRET保持猝灭。由于荧光与dUTP的浓度成正比，所以该测定容易修改以测量dUTP和抑制剂对由dUTPase酶造成的dUTP水解的影响。用于检测高达60pmol的dUTP的模板BHQ-DT6(黑洞猝灭剂-检测模板6)与50pmol的dUTP和5ng的重组dUTPase一起用于该测定的应用。将反应在37℃孵育8分钟，并在95℃孵育10分钟以终止，以同时灭活dUTPase并激活热启动Taq聚合酶。在检测步骤中产生的荧光与孵育8分钟后剩余的dUTP浓度成正比。可以确定反应终止时dUTP的浓度，并因此确定在存在和不存在抑制剂和合适的二甲基亚砜(DMSO)对照的情况下dUTPase的抑制。

[1314] 使用MTS生长抑制测定评估测试化合物在结肠直肠癌细胞中的抗肿瘤活性。将HCT116和SW620细胞暴露于逐渐增加浓度的每种试剂72小时，并直接将生长抑制与载体处理的对照进行比较。将NSCLC细胞系A549和H1299暴露于浓度逐渐增加的每种药剂72小时，并直接将生长抑制与载体处理的对照进行比较。

[1315] 生长抑制

[1316] 进行MTS生长抑制测定，以评估单独的测试化合物和其与氟嘧啶胸苷酸合酶(TS)抑制剂5-氟尿嘧啶(5-FU)的组合对于抑制结肠直肠(HCT116和SW620)细胞系模型的生长的效力。在0和100μmol/L之间的5-FU浓度增加表明，在评估的两种结肠直肠癌细胞系中生长抑制的剂量依赖性增加。用增加浓度的5-FU和25μmol/L的固定浓度的测试化合物同时进行处理。

[1317] 降低癌细胞活力

[1318] 进行集落形成测定，以评估单独的测试化合物和其与氟嘧啶胸苷酸合酶(TS)抑制剂氟脱氧尿苷(FUdR)的组合对于降低结肠直肠癌(HCT116)、乳腺癌(MCF-7)和非小细胞肺癌(H1299、A549、H358和H460)细胞系模型中的癌细胞活力的效力。在0.5和2.5μmol/L之间的FUdR浓度增加表明，在评估的所有细胞系中形成的集落的剂量依赖性降低。在结肠直肠癌细胞中，浓度范围例如从3.1μmol/L至50μmol/L的测试化合物在HCT116细胞中与0.5μmol/L FUdR组合并且在SW620细胞中与1μmol/L FUdR组合。

[1319] 应该理解，虽然已经通过一些方面、实施方式和可选特征具体公开了本发明，但是本领域技术人员可以采取这些方面、实施方式和可选特征的修改，改进和变化，并且这些修

改、改进和变化应该被视为落入本发明的范围之内。

[1320] 本文中已经广泛且一般性地描述了本发明。落入一般性公开内的每个较窄的种类和亚属分组也构成本发明的一部分。此外,在根据马库什组描述本发明的特征或方面的情况下,本领域技术人员将认识到,因此也根据马库什组的任何单独成员或成员亚组描述了本发明。