



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118201916 A

(43) 申请公布日 2024.06.14

(21) 申请号 202280070936.4

(22) 申请日 2022.10.24

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2021/126369 2021.10.26 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.04.22

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2022/079506 2022.10.24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/072794 EN 2023.05.04

(71) 申请人 豪夫迈·罗氏有限公司

地址 瑞士

(72) 发明人 F·戴伊 丁晓 师厚光 谭雪菲

吴俊 郑嘉旻 周明伟

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

专利代理师 安佩东 黄革生

(51) Int.Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 487/10 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 498/10 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

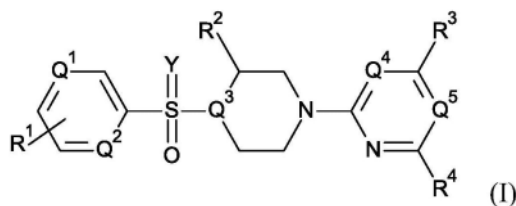
权利要求书14页 说明书103页

(54) 发明名称

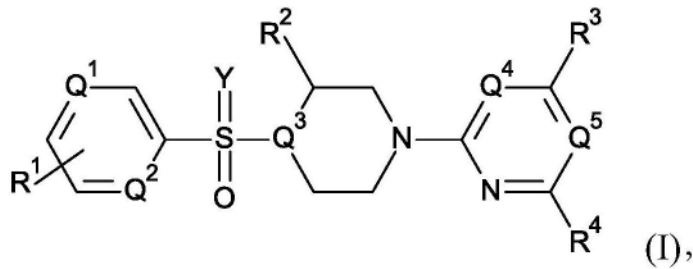
用于治疗细菌感染的哌嗪基磺酰基芳基化合物

(57) 摘要

本发明涉及式(I)化合物,其中R¹、R²、R³、R⁴、Y、Q¹、Q²、Q³、Q⁴和Q⁵如本文所描述,以及所述化合物的药用盐,并且涉及包括所述化合物的组合物和使用所述化合物的方法。



1. 一种式 (I) 化合物,



其中

R^1 为未经取代的或经氨基 C_{1-6} 烷基取代的 2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷基,
2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氢噁唑并[4,5-c]吡啶基,
2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氢噁唑并[5,4-c]吡啶基,
经氨基 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基取代的 2-氧代-3a,4,6,7,8,8a-六氢噁唑并[4,5-c]氮杂萘基,

经独立地选自羟基和羟基 C_{1-6} 烷基的取代基取代两次的 2-氧代-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d]噁唑基,

2-氧代-4,5,6,6a-四氢-3aH-吡咯并[3,4-d]噁唑基,

2-氧代-4,5,6,7,8,8a-六氢-3aH-噁唑并[4,5-c]氮杂萘基,

经独立地选自羟基和羟基 C_{1-6} 烷基的取代基取代三次的 2-氧代-5,6,7,7a-四氢-3aH-吡喃并[2,3-d]噁唑基,

3-氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷基,

3-氧代-2,6-二氮杂螺[4.5]癸烷基,

3-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷基,

5-氧代-1,2,3,3a,6,6a-六氢吡咯并[3,2-b]吡咯基,

6-氧代-5-氧杂-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷基,

7-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷基,

经氨基取代的氧代氮杂环丁烷基,

经独立地选自以下的取代基取代一次或两次的氧代噁唑烷基: ((氨基 C_{1-6} 烷基) 氮杂环丁烷基) C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷基)₂氨基 C_{1-6} 烷基、(二羟基吡咯烷基) C_{1-6} 烷基、(吡咯烷基氨基) C_{1-6} 烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基 C_{1-6} 烷基、二羟基 (C_{1-6} 烷氧基) 四氢呋喃基、氨基氮杂环丁烷基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基和哌嗪基 C_{1-6} 烷基, 或

经独立地选自以下的取代基取代一次、两次或三次的氧代吡咯烷基: (((C_{1-6} 烷基)₂氨基 C_{1-6} 烷基) 氮杂环丁烷基) C_{1-6} 烷基、((氨基 C_{1-6} 烷基) 氮杂环丁烷基) C_{1-6} 烷基、((氨基 C_{3-7} 环烷基) 氮杂环丁烷基) C_{1-6} 烷基、((C_{1-6} 烷基氨基) 氮杂环丁烷基) C_{1-6} 烷基、(氨基氮杂环丁烷基) C_{1-6} 烷基、(氨基 C_{1-6} 烷基) 氮杂环丁烷基、(氮杂环丁烷基 C_{1-6} 烷基氨基) C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷基哌嗪基) C_{1-6} 烷基、(羟基 C_{1-6} 烷基) 哌嗪基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基、氨基、氨基(羟基)哌啶基、氨基(羟基)吡咯烷基、氨基氮杂环丁烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、(氨基 C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基吡咯烷基、氮杂环丁烷基氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、二羟

基吡咯烷基、(羟基C₁₋₆烷基)氨基、哌嗪基、哌嗪基C₁₋₆烷基、哌啶基氨基和吡咯烷基氨基；

R²为H或氰基；

R³为苄基，

C₃₋₇环烷基磺酰基，

氰基C₃₋₇环烷基，

苯氧基，

苯基C₃₋₇环烷基，

四氢吡喃基磺酰基，或

经独立地选自以下的取代基取代两次或三次的C₁₋₆烷基：卤素、(氨基C₁₋₆烷基)C₃₋₇环烷基、(羟基C₁₋₆烷基)C₃₋₇环烷基、1,2,3,6-四氢吡啶基、1,4-二噁烷基、3,6-二氢-2H-吡喃基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氧杂双环[3.1.0]己烷基、8-氧杂双环[3.2.1]辛烷基、氮杂环丁烷基、C₁₋₆烷基卤代吡嗪基、C₁₋₆烷基吗啉基、C₁₋₆烷基吡嗪基、氨基甲酰基C₃₋₇环烷基、羟基C₃₋₇环烷基、吗啉基、氧杂环丁烷基、哌啶基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、苯基和吡啶基；

R⁴为卤素、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₆烷氧基或C₂₋₆炔基；

Q¹为N或CR^a，其中R^a为H或卤素；

Q²为N或CR^b，其中R^b为H或卤素；

Q³为N或CH；

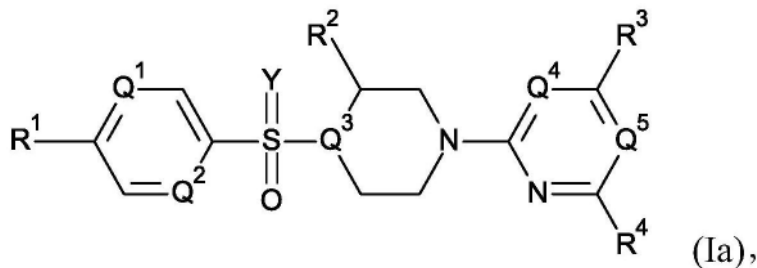
Q⁴为N或CH；

Q⁵为N或CH；

Y为O或NH；

或其药用盐。

2. 一种式 (Ia) 化合物，



其中

R¹为未经取代的或经氨基C₁₋₆烷基取代的2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷基，

2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氢噁唑并[4,5-c]吡啶基，

2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氢噁唑并[5,4-c]吡啶基，

经氨基C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷基氨基C₁₋₆烷基取代的2-氧代-3a,4,6,7,8,8a-六氢噁唑并[4,5-c]氮杂萘基，

经独立地选自羟基和羟基C₁₋₆烷基的取代基取代两次的2-氧代-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d]噁唑基，

2-氧代-4,5,6,6a-四氢-3aH-吡咯并[3,4-d]噁唑基，

2-氧代-4,5,6,7,8,8a-六氢-3aH-噁唑并[4,5-c]氮杂**葑**基,

经独立地选自羟基和羟基C₁₋₆烷基的取代基取代三次的2-氧代-5,6,7,7a-四氢-3aH-吡喃并[2,3-d]噁唑基,

3-氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷基,

3-氧代-2,6-二氮杂螺[4.5]癸烷基,

3-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷基,

5-氧代-1,2,3,3a,6,6a-六氢吡咯并[3,2-b]吡咯基,

6-氧代-5-氧杂-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷基,

7-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷基,

经氨基取代的氧代氮杂环丁烷基,

经独立地选自以下的取代基取代一次或两次的氧代噁唑烷基: ((氨基C₁₋₆烷基)氮杂环丁烷基)C₁₋₆烷基、(C₁₋₆烷基)₂氨基C₁₋₆烷基、(二羟基吡咯烷基)C₁₋₆烷基、(吡咯烷基氨基)C₁₋₆烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基C₁₋₆烷基、二羟基(C₁₋₆烷氧基)四氢呋喃基、氨基氮杂环丁烷基C₁₋₆烷基、氨基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羰基氨基C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷基和哌嗪基C₁₋₆烷基,或

经独立地选自以下的取代基取代一次、两次或三次的氧代吡咯烷基: (((C₁₋₆烷基)₂氨基C₁₋₆烷基)氮杂环丁烷基)C₁₋₆烷基、((氨基C₁₋₆烷基)氮杂环丁烷基)C₁₋₆烷基、((氨基C₃₋₇环烷基)氮杂环丁烷基)C₁₋₆烷基、((C₁₋₆烷基氨基)氮杂环丁烷基)C₁₋₆烷基、(氨基氮杂环丁烷基)C₁₋₆烷基、(氨基C₁₋₆烷基)氮杂环丁烷基、(氮杂环丁烷基C₁₋₆烷基氨基)C₁₋₆烷基、(C₁₋₆烷基哌嗪基)C₁₋₆烷基、(羟基C₁₋₆烷基)哌嗪基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基、氨基、氨基(羟基)哌啶基、氨基(羟基)吡咯烷基、氨基氮杂环丁烷基、氨基C₁₋₆烷基、(氨基C₁₋₆烷基)氨基、氨基吡咯烷基、氮杂环丁烷基氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基、二羟基吡咯烷基、(羟基C₁₋₆烷基)氨基、哌嗪基、哌嗪基C₁₋₆烷基、哌啶基氨基和吡咯烷基氨基;

R²为H或氰基;

R³为苄基,

C₃₋₇环烷基磺酰基,

氰基C₃₋₇环烷基,

苯氧基,

苯基C₃₋₇环烷基,

四氢吡喃基磺酰基,或

经独立地选自以下的取代基取代两次或三次的C₁₋₆烷基: 卤素、(氨基C₁₋₆烷基)C₃₋₇环烷基、(羟基C₁₋₆烷基)C₃₋₇环烷基、1,2,3,6-四氢吡啶基、1,4-二噁烷基、3,6-二氢-2H-吡喃基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氧杂双环[3.1.0]己烷基、8-氧杂双环[3.2.1]辛烷基、氮杂环丁烷基、C₁₋₆烷基卤代吡嗪基、C₁₋₆烷基吗啉基、C₁₋₆烷基吡嗪基、氨基甲酰基C₃₋₇环烷基、羟基C₃₋₇环烷基、吗啉基、氧杂环丁烷基、哌啶基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、苯基和吡啶基;

R⁴为卤素、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₆烷氧基或C₂₋₆炔基;

Q¹为N或CR^a,其中R^a为H或卤素;

Q²为CR^b,其中R^b为H或卤素;

Q³为N;

Q⁴为N或CH;

Q⁵为N或CH;

Y为O;

或其药用盐。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中

R¹为2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷基,

2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氢噁唑并[4,5-c]吡啶基,

2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氢噁唑并[5,4-c]吡啶基,

经独立地选自羟基和羟基C₁₋₆烷基的取代基取代两次的2-氧代-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d]噁唑基,

2-氧代-4,5,6,6a-四氢-3aH-吡咯并[3,4-d]噁唑基,

2-氧代-4,5,6,7,8,8a-六氢-3aH-噁唑并[4,5-c]氮杂~~草~~基,

3-氧代-2,6-二氮杂螺[4.5]癸烷基,

5-氧代-1,2,3,3a,6,6a-六氢吡咯并[3,2-b]吡咯基,

6-氧代-5-氧杂-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷基,

经独立地选自以下的取代基取代一次或两次的氧代噁唑烷基:(氨基C₁₋₆烷基)氮杂环丁烷基)C₁₋₆烷基、(C₁₋₆烷基)₂氨基C₁₋₆烷基、二羟基(C₁₋₆烷氧基)四氢呋喃基、氨基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷基和哌嗪基C₁₋₆烷基,或

经选自以下的取代基取代的氧代吡咯烷基:(氨基C₁₋₆烷基)氮杂环丁烷基)C₁₋₆烷基、((氨基C₃₋₇环烷基)氮杂环丁烷基)C₁₋₆烷基、(氨基氮杂环丁烷基)C₁₋₆烷基、(C₁₋₆烷基哌嗪基)C₁₋₆烷基、(羟基C₁₋₆烷基)哌嗪基、氨基、氨基(羟基)哌啶基、氨基(羟基)吡咯烷基、氨基C₁₋₆烷基、氨基吡咯烷基、C₁₋₆烷基氨基、二羟基吡咯烷基、(羟基C₁₋₆烷基)氨基、哌嗪基、哌嗪基C₁₋₆烷基和哌啶基氨基。

4. 根据权利要求3所述的化合物,其中

R¹为2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷基,

2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氢噁唑并[4,5-c]吡啶基,

2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氢噁唑并[5,4-c]吡啶基,

经独立地选自羟基和羟基甲基的取代基取代两次的2-氧代-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d]噁唑基,

2-氧代-4,5,6,6a-四氢-3aH-吡咯并[3,4-d]噁唑基,

2-氧代-4,5,6,7,8,8a-六氢-3aH-噁唑并[4,5-c]氮杂~~草~~基,

3-氧代-2,6-二氮杂螺[4.5]癸烷基,

5-氧代-1,2,3,3a,6,6a-六氢吡咯并[3,2-b]吡咯基,

6-氧代-5-氧杂-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷基,

经独立地选自以下的取代基取代一次或两次的氧代噁唑烷基:(3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基、(二甲基氨基)甲基、3,4-二羟基-5-甲氧基-四氢呋喃-2-基、氨基甲基、氨基甲基、羟基甲基、甲基、(甲基氨基)甲基和哌嗪-1-基甲基,或

经选自以下的取代基取代的氧代吡咯烷基：(3-(1-氨基环丙基)氮杂环丁烷-1-基)甲基、(3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基、(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)甲基、(4-甲基哌嗪-1-基)甲基、3-(羟基甲基)哌嗪-1-基、3,4-二羟基吡咯烷-1-基、3-氨基-4-羟基哌啶-1-基、3-氨基-4-羟基-吡咯烷-1-基、3-氨基吡咯烷-1-基、4-哌啶基氨基、氨基、氨基甲基、(羟基乙基)氨基、

甲基氨基、哌嗪-1-基和哌嗪-1-基甲基。

5. 根据权利要求4所述的化合物,其中R¹为2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-基、2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-3-基、2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氢噁唑并[5,4-c]吡啶-1-基、2-氧代-4,5,6,6a-四氢-3aH-吡咯并[3,4-d]噁唑-3-基、2-氧代-4,5,6,7,8,8a-六氢-3aH-噁唑并[4,5-c]氮杂~~草~~-3-基、3-氧代-2,6-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基、4-((3-(1-氨基环丙基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-((3-氨基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(2-羟基乙基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(3-(羟基甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(3,4-二羟基吡咯烷-1-基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(3-氨基-4-羟基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(3-氨基吡咯烷-1-基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(4-哌啶基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(甲基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(哌嗪-1-基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(哌嗪-1-基甲基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-氨基-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-氨基甲基-2-氧代-噁唑烷-3-基、4-氨基甲基-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-甲基-2-氧代-5-(3,4-二羟基-5-甲氧基-四氢呋喃-2-基)噁唑烷-3-基、5-((3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2-氧代-噁唑烷-3-基、5-((二甲基氨基)甲基)-2-氧代-噁唑烷-3-基、5-(2-氨基乙基)-2-氧代-噁唑烷-3-基、5-(甲基氨基甲基)-2-氧代-噁唑烷-3-基、5-(哌嗪-1-基甲基)-2-氧代-噁唑烷-3-基、5-氨基甲基-2-氧代-噁唑烷-3-基、5-羟基甲基-2-氧代-噁唑烷-3-基、5-氧代-1,2,3,3a,6,6a-六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-4-基、6-羟基-5-羟基甲基-2-氧代-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d]噁唑-3-基或6-氧代-5-氧杂-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-7-基。

6. 根据权利要求3所述的化合物,其中R¹为经选自以下的取代基取代的氧代吡咯烷基：((氨基C₁₋₆烷基)氮杂环丁烷基)C₁₋₆烷基、((氨基C₃₋₇环烷基)氮杂环丁烷基)C₁₋₆烷基、(氨基氮杂环丁烷基)C₁₋₆烷基、(C₁₋₆烷基哌嗪基)C₁₋₆烷基、(羟基C₁₋₆烷基)哌嗪基、氨基、氨基(羟基)哌啶基、氨基(羟基)吡咯烷基、氨基C₁₋₆烷基、氨基吡咯烷基、C₁₋₆烷基氨基、二羟基吡咯烷基、(羟基C₁₋₆烷基)氨基、哌嗪基、哌嗪基C₁₋₆烷基和哌啶基氨基。

7. 根据权利要求6所述的化合物,其中R¹为4-((3-(1-氨基环丙基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-((3-氨基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(2-羟基乙基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(3-(羟基甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(3,4-二羟基吡咯烷-1-基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(3-氨基-4-羟基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(3-氨基吡咯烷-1-基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(4-哌啶基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(甲基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(哌嗪-1-基)-2-氧代-吡咯烷-

1-基、4-(哌嗪-1-基甲基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-氨基-2-氧代-吡咯烷-1-基或4-氨基甲基-2-氧代-吡咯烷-1-基。

8. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中 R^3 为苄基,苯基 C_{3-7} 环烷基,或经独立地选自以下的取代基取代三次的 C_{1-6} 烷基:卤素、(羟基 C_{1-6} 烷基) C_{3-7} 环烷基、1,2,3,6-四氢吡啶基、1,4-二噁烷基、3,6-二氢-2H-吡喃基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氧杂双环[3.1.0]己烷基、8-氧杂双环[3.2.1]辛烷基、 C_{1-6} 烷基卤代吡嗪基、 C_{1-6} 烷基吡嗪基、氨基甲酰基 C_{3-7} 环烷基、羟基 C_{3-7} 环烷基、吗啉基、氧杂环丁烷基、吡嗪基、吡啶基、四氢吡喃基和苯基。

9. 根据权利要求8所述的化合物,其中 R^3 为经独立地选自以下的取代基取代三次的 C_{1-6} 烷基:卤素、(羟基 C_{1-6} 烷基) C_{3-7} 环烷基、1,4-二噁烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氧杂双环[3.1.0]己烷基、 C_{1-6} 烷基卤代吡嗪基、 C_{1-6} 烷基吡嗪基、羟基 C_{3-7} 环烷基、吗啉基、氧杂环丁烷基、苯基、吡啶基和四氢吡喃基。

10. 根据权利要求9所述的化合物,其中 R^3 为二氟(1,4-二噁烷-2-基)甲基、二氟(2-(羟基甲基)环丙基)甲基、二氟(2-吡啶基)甲基、二氟(3-羟基环丁基)甲基、二氟(3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-基)甲基、二氟(5-氯-6-甲基-吡嗪-2-基)甲基、二氟(6-甲基吡嗪-2-基)甲基、二氟(吗啉-2-基)甲基、二氟(氧杂环丁烷-3-基)甲基、二氟(苯基)甲基、二氟(四氢吡喃-4-基)甲基或二氟[3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲基。

11. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中 R^2 为H。

12. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中 R^4 为卤素或 C_{1-6} 烷基。

13. 根据权利要求12所述的化合物,其中 R^4 为氯或甲基。

14. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中 Q^1 为 CR^a ,其中 R^a 为H或卤素。

15. 根据权利要求14所述的化合物,其中 Q^1 为 CR^a ,其中 R^a 为H或氟。

16. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中 Q^2 为CH。

17. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中

R^1 为经氨基或氨基 C_{1-6} 烷基取代的氧代吡咯烷基;

R^2 为H;

R^3 为经独立地选自以下的取代基取代三次的 C_{1-6} 烷基:卤素、(羟基 C_{1-6} 烷基) C_{3-7} 环烷基、1,4-二噁烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氧杂双环[3.1.0]己烷基、 C_{1-6} 烷基卤代吡嗪基、 C_{1-6} 烷基吡嗪基、羟基 C_{3-7} 环烷基、吗啉基、氧杂环丁烷基、苯基、吡啶基和四氢吡喃基;

R^4 为卤素或 C_{1-6} 烷基;

Q^1 为 CR^a ,其中 R^a 为H或卤素;

Q^2 为CH;

Q^3 为N;

Q^4 为N或CH;

Q^5 为N或CH;

Y为O;

或其药用盐。

18. 根据权利要求17所述的化合物,其中

R^1 为经氨基或氨基甲基取代的氧代吡咯烷基;

R^2 为H;

R³为二氟(1,4-二噁烷-2-基)甲基、二氟(2-(羟基甲基)环丙基)甲基、二氟(2-吡啶基)甲基、二氟(3-羟基环丁基)甲基、二氟(3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-基)甲基、二氟(5-氯-6-甲基-吡嗪-2-基)甲基、二氟(6-甲基吡嗪-2-基)甲基、二氟(吗啉-2-基)甲基、二氟(氧杂环丁烷-3-基)甲基、二氟(苯基)甲基、二氟(四氢吡喃-4-基)甲基或二氟[3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲基;

R⁴为氯或甲基;

Q¹为CR^a,其中R^a为H或氟;

Q²为CH;

Q³为N;

Q⁴为N或CH;

Q⁵为N或CH;

Y为O;

或其药用盐。

19. 一种化合物,其选自:

4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

4-(氨基甲基)-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-苯基]吡咯烷-2-酮;

5-(氨基甲基)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]噁唑烷-2-酮;

N-[[3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2-氧代-噁唑烷-5-基]甲基]乙酰胺;

4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3,3-二甲基-吡咯烷-2-酮;

4-(氨基甲基)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]噁唑烷-2-酮;

(3S)-3-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]氮杂环丁烷-2-酮;

3-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

5-(2-氨基乙基)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]噁唑烷-2-酮;

2-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2,6-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-酮;

2-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-酮;

6-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-7-酮;

7-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-氧杂-2,7-二氮

杂螺[3.4]辛烷-6-酮;

3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-酮;

(3aR,6aS)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4,5,6,6a-四氢-3aH-吡咯并[3,4-d]噁唑-2-酮;

(3aR,7aS)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3a,4,5,6,7,7a-六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-2-酮;

(3aR,7aS)-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3a,4,5,6,7,7a-六氢噁唑并[5,4-c]吡啶-2-酮;

(3aS,7aR)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3a,4,5,6,7,7a-六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-2-酮;

(3aS,8aR)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4,5,6,7,8,8a-六氢-3aH-噁唑并[4,5-c]氮杂^草-2-酮;

4-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-1,2,3,3a,6,6a-六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-5-酮;

3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-6-羟基-5-(羟基甲基)-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d]噁唑-2-酮;

3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-[(3S,4R,5R)-3,4-二羟基-5-甲氧基-四氢呋喃-2-基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮;

(3aS,5S,6S,7S,7aR)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5,7-二羟基-6-(羟基甲基)-5,6,7,7a-四氢-3aH-吡喃并[2,3-d]噁唑-2-酮;

8-(2-氨基乙基)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-酮;

(3aS,8aR)-5-(2-氨基乙基)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3a,4,6,7,8,8a-六氢噁唑并[4,5-c]氮杂^草-2-酮;

(3aS,8aR)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-[2-(甲基氨基)乙基]-3a,4,6,7,8,8a-六氢噁唑并[4,5-c]氮杂^草-2-酮;

3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-(甲基氨基甲基)噁唑烷-2-酮;

3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-[(二甲基氨基)甲基]噁唑烷-2-酮;

3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-(哌嗪-1-基甲基)噁唑烷-2-酮;

3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-[[顺式-3,4-二羟基吡咯烷-1-基]甲基]噁唑烷-2-酮;

5-[(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]噁唑烷-2-酮;

3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-(2,6-二氮杂螺

[3.3]庚烷-2-基甲基)噁唑烷-2-酮;

5-[[3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]噁唑烷-2-酮;

3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-[(吡咯烷-3-基氨基)甲基]噁唑烷-2-酮;

4-[[3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]吡咯烷-2-酮;

1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-[[3-[(二甲基氨基)甲基]氮杂环丁烷-1-基]甲基]吡咯烷-2-酮;

4-[(氮杂环丁烷-3-基甲基氨基)甲基]-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

4-[[3-(1-氨基环丙基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

4-[(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-(哌嗪-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;

1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-[[3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]吡咯烷-2-酮;

1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-[[3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]吡咯烷-2-酮;

1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-(甲基氨基)吡咯烷-2-酮;

4-(2-氨基乙基氨基)-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-(2-羟基乙基氨基)吡咯烷-2-酮;

1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-哌嗪-1-基-吡咯烷-2-酮;

1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-[(3S,4R)-3,4-二羟基吡咯烷-1-基]吡咯烷-2-酮;

4-[3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-基]-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

4-(3-氨基吡咯烷-1-基)-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

4-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)吡咯烷-2-酮;

1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-[(3S)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-基]吡咯烷-2-酮;

1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-[(3R)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-基]吡咯烷-2-酮;

1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]吡咯烷-2-酮;

4-[(3R,4R)-3-氨基-4-羟基-吡咯烷-1-基]-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

4-((3R,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)-1-(4-((4-(6-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)吡咯烷-2-酮;

4-(氮杂环丁烷-3-基氨基)-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-(吡咯烷-3-基氨基)吡咯烷-2-酮;

1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-(4-哌啶基氨基)吡咯烷-2-酮;

4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-甲基-吡咯烷-2-酮;

4-氨基-1-[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-2-吡啶基]吡咯烷-2-酮;

5-(氨基甲基)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-2-氟-苯基]噁唑烷-2-酮;

5-(氨基甲基)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-3-氟-苯基]噁唑烷-2-酮;

4-氨基-1-[4-[4-[4-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

4-氨基-1-[4-[4-[4-(三氘代甲基)-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

1-[4-(4-氨基-2-氧代-吡咯烷-1-基)苯基]磺酰基-4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-2-甲脒;

4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-(二氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

4-氨基-1-[4-[4-(6-氯-4-环丙基磺酰基-2-吡啶基)哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

4-氨基-1-[4-[4-(6-氯-4-四氢吡喃-4-基磺酰基-2-吡啶基)哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

1-[2-[4-[4-(4-氨基-2-氧代-吡咯烷-1-基)苯基]磺酰基哌嗪-1-基]-6-氯-4-吡啶

基]环丙烷甲腈;

4-氨基-1-[4-[4-(6-氯-4-苯氧基-2-吡啶基)哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(苯基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

4-氨基-1-[4-[4-(4-苄基-6-氯-2-吡啶基)哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-(1-苯基环丙基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

4-氨基-1-[4-[4-[4-[二氟(苯基)甲基]-6-甲基-嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

4-氨基-1-[4-[4-[2-氯-6-[二氟(苯基)甲基]嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

4-氨基-1-[4-[4-[4-氯-6-[二氟(苯基)甲基]嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

4-氨基-1-[4-[4-[2-环丙基-6-[二氟(苯基)甲基]嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

4-氨基-1-[4-[4-[4-环丙基-6-[二氟(苯基)甲基]嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

4-氨基-1-[4-[4-[6-[二氟(苯基)甲基]-2-甲氧基-嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

4-氨基-1-[4-[4-[4-[二氟(苯基)甲基]-6-甲氧基-嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

(4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-[二氟(苯基)甲基]-2-甲基-嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

4-氨基-1-[4-[4-[6-[二氟(苯基)甲基]-2-乙烯基-嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

2-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(苯基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-3-酮;

5-(氨基甲基)-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(苯基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

(3aR,7aS)-3-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(苯基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3a,4,5,6,7,7a-六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-2-酮;

5-(氨基甲基)-3-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(苯基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]噁唑烷-2-酮;

4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(2-吡啶基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(3-吡啶基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(4-吡啶基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(嘧啶-5-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(吡嗪-2-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(嘧啶-2-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(四氢吡喃-4-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(四氢呋喃-3-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(氧杂环丁烷-3-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[3,6-二氢-2H-吡喃-4-基(二氟)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(四氢吡喃-3-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

(4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

(4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[[2S]-1,4-二噁烷-2-基]-二氟-甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

(4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[[2R]-1,4-二噁烷-2-基]-二氟-甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

(4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟-[(2S)-吗啉-2-基]甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

(4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟-[(2R)-吗啉-2-基]甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

(4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

(4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟-[(3R)-3-哌啶基]甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

(4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟-[(3S)-3-哌啶基]甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

(4R)-4-氨基-1-[4-[4-[4-[氮杂环丁烷-3-基(二氟)甲基]-6-氯-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

3-[4-[4-[6-氯-4-[二氟-[(2S)-吗啉-2-基]甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-(羟基甲基)噁唑烷-2-酮;

(4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟-(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-

基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

(4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟-(6-甲基吡嗪-2-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

(4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[(5-氯-6-甲基-吡嗪-2-基)-二氟-甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

(4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟-[顺式-6-甲基吗啉-2-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

((4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟-(5-甲基吗啉-2-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

(4R)-4-氨基-1-[4-[4-[4-[[顺式-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]-二氟-甲基]-6-氯-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

(4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[反式-二氟-[2-(羟基甲基)环丙基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

(4R)-4-氨基-1-[4-[4-[4-[[反式-4-(氨基甲基)环己基]-二氟-甲基]-6-氯-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

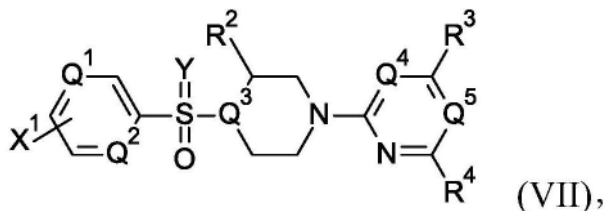
(4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[反式-二氟-(3-羟基环丁基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;和

反式-4-[[2-[4-[4-[(4R)-4-氨基-2-氧代-吡咯烷-1-基]苯基]磺酰基哌嗪-1-基]-6-氯-4-吡啶基]-二氟-甲基]环己烷甲酰胺;

或其药用盐。

20. 一种用于制备根据权利要求1至19中任一项所述的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

a) 使式(VII)化合物,



与内酰胺或氨基甲酸酯, R¹H之间在催化剂和碱的存在下发生偶联反应;其中在步骤a)中,所述催化剂为CuI,所述碱为Cs₂CO₃;

R¹、R²、R³、R⁴、Y、Q¹、Q²、Q³、Q⁴和Q⁵如权利要求1至18中任一项中所定义。

21. 根据权利要求1至19中任一项所述的化合物或药用盐,其用作治疗活性物质。

22. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至19中任一项所述的化合物以及治疗惰性载体。

23. 根据权利要求1至19中任一项所述的化合物用于抑制LpxH的用途。

24. 根据权利要求1至19中任一项所述的化合物用于治疗或预防细菌感染的用途,特别地,细菌为革兰氏阴性细菌。

25. 根据权利要求1至19中任一项所述的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防细菌感染,特别地,细菌为革兰氏阴性细菌。

26. 根据权利要求24或25所述的化合物的用途,其中所述革兰氏阴性细菌选自肠杆菌科、淋病奈瑟氏菌、流感嗜血杆菌、幽门螺杆菌、鲍氏不动杆菌和铜绿假单胞菌。

27. 根据权利要求26所述的化合物的用途,其中所述革兰氏阴性细菌为肠杆菌科,其中肠杆菌科为肺炎克雷伯氏菌或大肠杆菌。

28. 根据权利要求1至19中任一项所述的化合物或药用盐,其用于治疗或预防细菌感染,特别地,细菌为革兰氏阴性细菌。

29. 根据权利要求28所述的化合物,其中所述革兰氏阴性细菌选自肠杆菌科、淋病奈瑟氏菌、流感嗜血杆菌、幽门螺杆菌、鲍氏不动杆菌和铜绿假单胞菌。

30. 根据权利要求29所述的化合物,其中所述革兰氏阴性细菌为肠杆菌科,其中肠杆菌科为肺炎克雷伯氏菌或大肠杆菌。

31. 根据权利要求1至19中任一项所述的化合物或药用盐,其根据权利要求20所述的方法制造。

32. 一种用于治疗或预防细菌感染的方法,特别地,细菌为革兰氏阴性细菌,所述方法包括施用治疗有效量的如权利要求1至19中任一项中所定义的化合物。

用于治疗细菌感染的哌嗪基磺酰基芳基化合物

[0001] 本发明涉及可用于治疗和/或预防哺乳动物的细菌感染的有机化合物。具体来说，这些分子可以抑制LPS合成途径，特别是抑制LpxH，并且可用于治疗细菌感染。

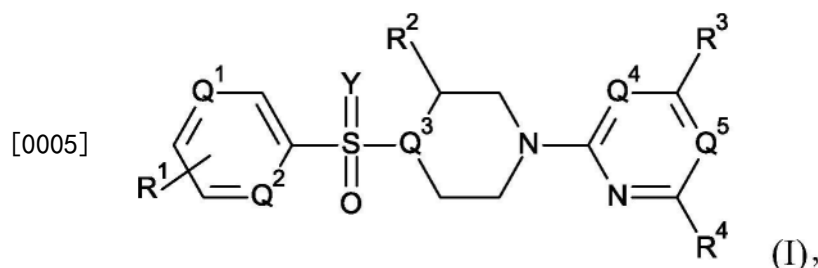
背景技术

[0002] 抗生素的密集使用对微生物施加了选择性进化压力，以产生基于基因的抗性机制。现代医学和社会经济行为因针对病原微生物创造缓慢生长的环境（例如在人工关节中）以及因支持长期宿主储存（例如在免疫受损的患者中）加剧抗性发展的问题。在医院环境中，数量不断增加的金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、肠球菌属物种 (*Enterococcus spp.*)、肠杆菌科 (*Enterobacteriaceae*)（诸如肺炎克雷伯氏菌 (*Klebsiella pneumoniae*)）、鲍氏不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*) 和铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 的菌株（主要感染源）正变得具有多重抗药性，并且因此难以治疗。对于革兰氏阴性生物体来说尤其如此，情况变得令人担忧，因为几十年来没有具有差异化作用机制的新型药剂被批准。因此，对于解决革兰氏阴性抗性菌，特别是第三代抗头孢菌素和抗碳青霉烯的肠杆菌科以及多重抗药性的铜绿假单胞菌和鲍氏不动杆菌的新抗菌化合物，存在重要的医疗需求。解决对确立类别的抗生素的交叉抗性问题的方式是抑制当前抗生素不靶向的必需蛋白质或功能。

[0003] 革兰氏阴性细菌的独特之处在于其外膜含有脂多糖 (LPS)，该脂多糖对于维持膜完整性至关重要，并且对于细菌活力必不可少（评述于 *Ann. Rev. Biochem.* 76:295-329, 2007 中）。LPS 的主要脂质组分为脂质 A，并且对脂质 A 生物合成的抑制对细菌来说是致命的。脂质 A 是通过由九种不同酶组成的途径而在细菌内膜的细胞质表面上合成的。这些酶在大多数革兰氏阴性细菌中高度保守。LpxH（钙调神经磷酸酶样磷酸酶 (CLP)）会催化 UDP-2,3-二酰基-葡萄糖胺 (UDP-DAGn) 的水解，以产生脂质 X 和 UMP (22, 24, 25)。LpxH 没有哺乳动物同系物，使其成为用于开发靶向革兰氏阴性细菌的新型抗生素的良好靶点。

发明内容

[0004] 本发明涉及具有式 (I) 的新型化合物，



[0006] 其中

[0007] R^1 为未经取代的或经氨基 C_{1-6} 烷基取代的 2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷基，

[0008] 2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氢嘧啶并[4,5-c]吡啶基，

- [0009] 2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氢噁唑并[5,4-c]吡啶基,
- [0010] 经氨基 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基取代的2-氧代-3a,4,6,7,8,8a-六氢噁唑并[4,5-c]氮杂 草 基,
- [0011] 经独立地选自羟基和羟基 C_{1-6} 烷基的取代基取代两次的2-氧代-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d]噁唑基,
- [0012] 2-氧代-4,5,6,6a-四氢-3aH-吡咯并[3,4-d]噁唑基,
- [0013] 2-氧代-4,5,6,7,8,8a-六氢-3aH-噁唑并[4,5-c]氮杂 草 基,
- [0014] 经独立地选自羟基和羟基 C_{1-6} 烷基的取代基取代三次的2-氧代-5,6,7,7a-四氢-3aH-吡喃并[2,3-d]噁唑基,
- [0015] 3-氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷基,
- [0016] 3-氧代-2,6-二氮杂螺[4.5]癸烷基,
- [0017] 3-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷基,
- [0018] 5-氧代-1,2,3,3a,6,6a-六氢吡咯并[3,2-b]吡咯基,
- [0019] 6-氧代-5-氧杂-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷基,
- [0020] 7-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷基,
- [0021] 经氨基取代的氧代氮杂环丁烷基,
- [0022] 经独立地选自以下的取代基取代一次或两次的氧代噁唑烷基: ((氨基 C_{1-6} 烷基)氮杂环丁烷基) C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷基) $_2$ 氨基 C_{1-6} 烷基、(二羟基吡咯烷基) C_{1-6} 烷基、(吡咯烷基氨基) C_{1-6} 烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基 C_{1-6} 烷基、二羟基(C_{1-6} 烷氧基)四氢呋喃基、氨基氮杂环丁烷基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基和哌嗪基 C_{1-6} 烷基,或
- [0023] 经独立地选自以下的取代基取代一次、两次或三次的氧代吡咯烷基: (((C_{1-6} 烷基) $_2$ 氨基 C_{1-6} 烷基)氮杂环丁烷基) C_{1-6} 烷基、((氨基 C_{1-6} 烷基)氮杂环丁烷基) C_{1-6} 烷基、((氨基 C_{3-7} 环烷基)氮杂环丁烷基) C_{1-6} 烷基、((C_{1-6} 烷基氨基)氮杂环丁烷基) C_{1-6} 烷基、(氨基氮杂环丁烷基) C_{1-6} 烷基、(氨基 C_{1-6} 烷基)氮杂环丁烷基、(氮杂环丁烷基 C_{1-6} 烷基氨基) C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷基哌嗪基) C_{1-6} 烷基、(羟基 C_{1-6} 烷基)哌嗪基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基、氨基、氨基(羟基)哌啶基、氨基(羟基)吡咯烷基、氨基氮杂环丁烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、(氨基 C_{1-6} 烷基)氨基、氨基吡咯烷基、氮杂环丁烷基氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、二羟基吡咯烷基、(羟基 C_{1-6} 烷基)氨基、哌嗪基、哌嗪基 C_{1-6} 烷基、哌啶基氨基和吡咯烷基氨基;
- [0024] R^2 为H或氰基;
- [0025] R^3 为苄基,
- [0026] C_{3-7} 环烷基磺酰基,
- [0027] 氰基 C_{3-7} 环烷基,
- [0028] 苯氧基,
- [0029] 苯基 C_{3-7} 环烷基,
- [0030] 四氢吡喃基磺酰基,或
- [0031] 经独立地选自以下的取代基取代两次或三次的 C_{1-6} 烷基: 卤素、(氨基 C_{1-6} 烷基) C_{3-7} 环烷基、(羟基 C_{1-6} 烷基) C_{3-7} 环烷基、1,2,3,6-四氢吡啶基、1,4-二噁烷基、3,6-二氢-2H-吡

喃基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氧杂双环[3.1.0]己烷基、8-氧杂双环[3.2.1]辛烷基、氮杂环丁烷基、 C_{1-6} 烷基卤代吡嗪基、 C_{1-6} 烷基吗啉基、 C_{1-6} 烷基吡嗪基、氨基甲酰基 C_{3-7} 环烷基、羟基 C_{3-7} 环烷基、吗啉基、氧杂环丁烷基、哌啶基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、苯基和吡啶基；

[0032] R^4 为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{2-6} 炔基；

[0033] Q^1 为N或 CR^a ，其中 R^a 为H或卤素；

[0034] Q^2 为N或 CR^b ，其中 R^b 为H或卤素；

[0035] Q^3 为N或CH；

[0036] Q^4 为N或CH；

[0037] Q^5 为N或CH；

[0038] Y为O或NH；

[0039] 或其药用盐。

具体实施方式

[0040] 定义

[0041] 术语“ C_{1-6} 烷基”表示含有1至6个，特别是1至4个碳原子的饱和、直链或支链烷基，例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基等。特别地，“ C_{1-6} 烷基”基团为甲基、乙基和正丙基。

[0042] 术语“卤素”和“卤代”在本文中可互换使用，表示氟、氯、溴或碘。

[0043] 术语“卤代吡嗪基”表示吡嗪基基团，其中吡嗪基基团的至少一个氢原子已被相同或不同的卤素原子，特别是氟原子替代。卤代哌啶基的示例包括氟吡嗪基和二氟吡嗪基。

[0044] 术语“ C_{2-6} 炔基”表示2至6个碳原子的包括一个、两个或三个三键的单价直链或支链饱和烃基团。在特定实施例中，炔基具有2至4个碳原子，包括一个或两个三键。 C_{2-6} 炔基的实例包括乙炔基、丙炔基、丙-2-炔基、异丙炔基和正丁炔基。

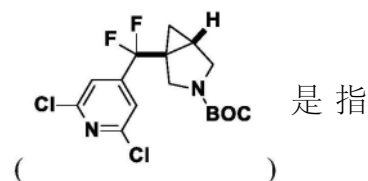
[0045] 术语“卤代 C_{1-6} 烷基”表示 C_{1-6} 烷基基团，其中 C_{1-6} 烷基基团的至少一个氢原子已被相同或不同的卤素原子，特别是氟原子取代。卤代 C_{1-6} 烷基的实例包括单氟-、二氟-或三氟-甲基、-乙基或-丙基、例如3,3,3-三氟丙基、2-氟乙基、三氟乙基、氟甲基、二氟甲基、二氟乙基或三氟甲基。

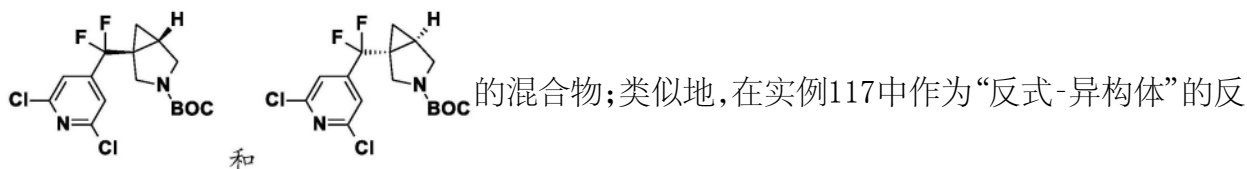
[0046] 术语“ C_{3-7} 环烷基”表示3至7个环碳原子的单价饱和单环或双环烷基。双环意指由两个具有一个或两个共同碳原子的饱和碳环组成。单环环烷基的实例为环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。双环环烷基的实例为双环[1.1.0]丁基、双环[2.2.1]庚烷基或双环[2.2.2]辛烷基。

[0047] 术语“氧代”表示二价氧原子=O。

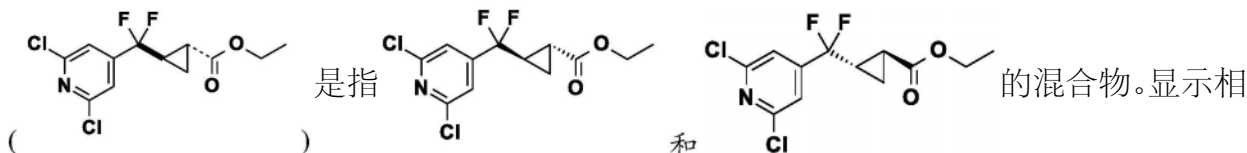
[0048] 术语“顺式异构体”和“反式异构体”表示分子或部分的相对立体化学。例如：在实例116中作为“顺式-异构体”的顺式-1-[(2,6-二氯-4-吡啶基)-二氟-甲基]-3-氮杂双环

[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(化合物116a)





式-2-[(2,6-二氯-4-吡啶基)-二氟-甲基]环丙烷甲酸乙酯(化合物117c)



对立体化学的方式也适用于最终化合物。

[0049] 术语“药用盐”表示在生物学上或其他方面不是不期望的盐。“药用盐”包括酸加成盐和碱加成盐两者。

[0050] “药用酸加成盐”是指与无机酸和有机酸形成的那些药用盐,所述无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸等,所述有机酸可以选自脂肪族、脂环族、芳族、芳脂族、杂环、甲酸和磺酸类有机酸,诸如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、天冬氨酸、抗坏血酸、谷氨酸、邻氨基苯甲酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、双羟萘酸、苯乙酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、和水杨酸等。

[0051] 术语“药用碱加成盐”表示与有机或无机碱形成的那些药用盐。可接受的无机碱的实例包括钠、钾、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰和铝盐。衍生自药用有机无毒碱的盐包括伯胺、仲胺和叔胺,取代胺(包括天然存在的取代胺)、环胺和碱性离子交换树脂(诸如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二乙氨基乙醇、氨丁三醇、二环己胺,赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、哈胺(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶和多胺树脂)的盐。

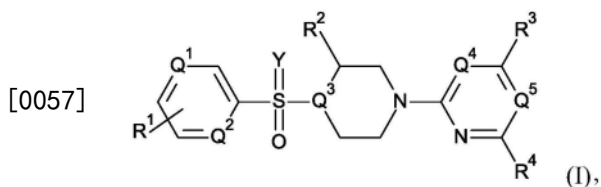
[0052] 术语“药物活性代谢物”表示通过特定化合物或其盐在体内的代谢产生的药理活性产物。进入人体后,大多数药物均是化学反应的底物,可能改变其物理性质和生物学效应。这些通常影响本发明化合物极性的代谢转化改变了药物在体内分布和从体内排泄的方式。然而,在某些情况下,药物代谢是治疗效果所必需的。

[0053] 术语“治疗有效量”是表示本发明的化合物或分子的量,当将其施用于受试者时,(i) 治疗或预防特定疾病、病症或疾患,(ii) 减弱、改善或消除特定疾病、病症或疾患的一种或多种症状,或(iii) 预防或延迟本文所述的特定疾病、病症或疾患的一种或多种症状的发作。治疗有效量取决于化合物,所治疗的疾病状态,所治疗疾病的严重程度,受试者的年龄和相对健康状况,施用途径和形式,主治医学或兽医的判断和其他因素。

[0054] 术语“药物组合物”表示包含治疗有效量的活性药物成分和一起施用于有此需要的哺乳动物(例如人)的药用赋形剂的混合物或溶液。

[0055] UDP-2,3-二酰基葡萄糖胺水解酶(LpxH)的抑制剂

[0056] 本发明涉及(i)一种式(I)化合物,



[0058] 其中

[0059] R^1 为未经取代的或经氨基 C_{1-6} 烷基取代的2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷基,

[0060] 2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氢噁唑并[4,5-c]吡啶基,

[0061] 2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氢噁唑并[5,4-c]吡啶基,

[0062] 经氨基 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基取代的2-氧代-3a,4,6,7,8,8a-六氢噁唑并[4,5-c]氮杂**草**基,

[0063] 经独立地选自羟基和羟基 C_{1-6} 烷基的取代基取代两次的2-氧代-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d]噁唑基,

[0064] 2-氧代-4,5,6,6a-四氢-3aH-吡咯并[3,4-d]噁唑基,

[0065] 2-氧代-4,5,6,7,8,8a-六氢-3aH-噁唑并[4,5-c]氮杂**草**基,

[0066] 经独立地选自羟基和羟基 C_{1-6} 烷基的取代基取代三次的2-氧代-5,6,7,7a-四氢-3aH-吡喃并[2,3-d]噁唑基,

[0067] 3-氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷基,

[0068] 3-氧代-2,6-二氮杂螺[4.5]癸烷基,

[0069] 3-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷基,

[0070] 5-氧代-1,2,3,3a,6,6a-六氢吡咯并[3,2-b]吡咯基,

[0071] 6-氧代-5-氧杂-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷基,

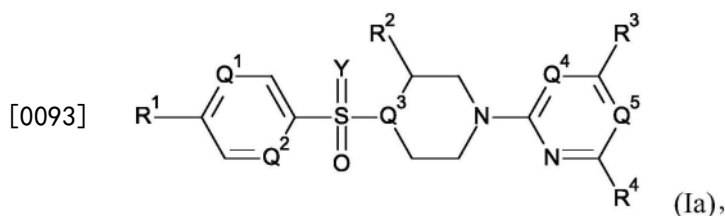
[0072] 7-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷基,

[0073] 经氨基取代的氧代氮杂环丁烷基,

[0074] 经独立地选自以下的取代基取代一次或两次的氧代噁唑烷基: ((氨基 C_{1-6} 烷基)氮杂环丁烷基) C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷基) $_2$ 氨基 C_{1-6} 烷基、(二羟基吡咯烷基) C_{1-6} 烷基、(吡咯烷基氨基) C_{1-6} 烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基 C_{1-6} 烷基、二羟基(C_{1-6} 烷氧基)四氢呋喃基、氨基氮杂环丁烷基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基和哌嗪基 C_{1-6} 烷基,或

[0075] 经独立地选自以下的取代基取代一次、两次或三次的氧代吡咯烷基: (((C_{1-6} 烷基) $_2$ 氨基 C_{1-6} 烷基)氮杂环丁烷基) C_{1-6} 烷基、((氨基 C_{1-6} 烷基)氮杂环丁烷基) C_{1-6} 烷基、((氨基 C_{3-7} 环烷基)氮杂环丁烷基) C_{1-6} 烷基、((C_{1-6} 烷基氨基)氮杂环丁烷基) C_{1-6} 烷基、(氨基氮杂环丁烷基) C_{1-6} 烷基、(氨基 C_{1-6} 烷基)氮杂环丁烷基、(氮杂环丁烷基 C_{1-6} 烷基氨基) C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷基哌嗪基) C_{1-6} 烷基、(羟基 C_{1-6} 烷基)哌嗪基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基、氨基、氨基(羟基)哌啶基、氨基(羟基)吡咯烷基、氨基氮杂环丁烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、(氨基 C_{1-6} 烷基)氨基、氨基吡咯烷基、氮杂环丁烷基氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、二羟基吡咯烷基、(羟基 C_{1-6} 烷基)氨基、哌嗪基、哌嗪基 C_{1-6} 烷基、哌啶基氨基和吡咯烷基氨基;

- [0076] R^2 为H或氰基；
 [0077] R^3 为苄基，
 [0078] C_{3-7} 环烷基磺酰基，
 [0079] 氰基 C_{3-7} 环烷基，
 [0080] 苯氧基，
 [0081] 苯基 C_{3-7} 环烷基，
 [0082] 四氢吡喃基磺酰基，或
 [0083] 经独立地选自以下的取代基取代两次或三次的 C_{1-6} 烷基：卤素、(氨基 C_{1-6} 烷基) C_{3-7} 环烷基、(羟基 C_{1-6} 烷基) C_{3-7} 环烷基、1,2,3,6-四氢吡啶基、1,4-二噁烷基、3,6-二氢-2H-吡喃基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氧杂双环[3.1.0]己烷基、8-氧杂双环[3.2.1]辛烷基、氮杂环丁烷基、 C_{1-6} 烷基卤代吡嗪基、 C_{1-6} 烷基吗啉基、 C_{1-6} 烷基吡嗪基、氨基甲酰基 C_{3-7} 环烷基、羟基 C_{3-7} 环烷基、吗啉基、氧杂环丁烷基、哌啶基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、苯基和吡啶基；
 [0084] R^4 为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{2-6} 炔基；
 [0085] Q^1 为N或 CR^a ，其中 R^a 为H或卤素；
 [0086] Q^2 为N或 CR^b ，其中 R^b 为H或卤素；
 [0087] Q^3 为N或CH；
 [0088] Q^4 为N或CH；
 [0089] Q^5 为N或CH；
 [0090] Y为O或NH；
 [0091] 或其药用盐。
 [0092] 本发明的另一个实施例是(ii)具有式(Ia)的化合物，



- [0094] 其中
 [0095] R^1 为未经取代的或经氨基 C_{1-6} 烷基取代的2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷基，
 [0096] 2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氢噁唑并[4,5-c]吡啶基，
 [0097] 2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氢噁唑并[5,4-c]吡啶基，
 [0098] 经氨基 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基取代的2-氧代-3a,4,6,7,8,8a-六氢噁唑并[4,5-c]氮杂**萘**基，
 [0099] 经独立地选自羟基和羟基 C_{1-6} 烷基的取代基取代两次的2-氧代-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d]噁唑基，
 [0100] 2-氧代-4,5,6,6a-四氢-3aH-吡咯并[3,4-d]噁唑基，
 [0101] 2-氧代-4,5,6,7,8,8a-六氢-3aH-噁唑并[4,5-c]氮杂**萘**基，
 [0102] 经独立地选自羟基和羟基 C_{1-6} 烷基的取代基取代三次的2-氧代-5,6,7,7a-四氢-

3aH-吡喃并[2,3-d]噁唑基,

[0103] 3-氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷基,

[0104] 3-氧代-2,6-二氮杂螺[4.5]癸烷基,

[0105] 3-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷基,

[0106] 5-氧代-1,2,3,3a,6,6a-六氢吡咯并[3,2-b]吡咯基,

[0107] 6-氧代-5-氧杂-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷基,

[0108] 7-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷基,

[0109] 经氨基取代的氧代氮杂环丁烷基,

[0110] 经独立地选自以下的取代基取代一次或两次的氧代噁唑烷基: ((氨基 C_{1-6} 烷基)氮杂环丁烷基) C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷基) $_2$ 氨基 C_{1-6} 烷基、(二羟基吡咯烷基) C_{1-6} 烷基、(吡咯烷基氨基) C_{1-6} 烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基 C_{1-6} 烷基、二羟基(C_{1-6} 烷氧基)四氢呋喃基、氨基氮杂环丁烷基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基和哌嗪基 C_{1-6} 烷基,或

[0111] 经独立地选自以下的取代基取代一次、两次或三次的氧代吡咯烷基: (((C_{1-6} 烷基) $_2$ 氨基 C_{1-6} 烷基)氮杂环丁烷基) C_{1-6} 烷基、((氨基 C_{1-6} 烷基)氮杂环丁烷基) C_{1-6} 烷基、((氨基 C_{3-7} 环烷基)氮杂环丁烷基) C_{1-6} 烷基、((C_{1-6} 烷基氨基)氮杂环丁烷基) C_{1-6} 烷基、(氨基氮杂环丁烷基) C_{1-6} 烷基、(氨基 C_{1-6} 烷基)氮杂环丁烷基、(氮杂环丁烷基 C_{1-6} 烷基氨基) C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷基哌嗪基) C_{1-6} 烷基、(羟基 C_{1-6} 烷基)哌嗪基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基、氨基、氨基(羟基)哌啶基、氨基(羟基)吡咯烷基、氨基氮杂环丁烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、(氨基 C_{1-6} 烷基)氨基、氨基吡咯烷基、氮杂环丁烷基氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、二羟基吡咯烷基、(羟基 C_{1-6} 烷基)氨基、哌嗪基、哌嗪基 C_{1-6} 烷基、哌啶基氨基和吡咯烷基氨基;

[0112] R^2 为H或氰基;

[0113] R^3 为苄基,

[0114] C_{3-7} 环烷基磺酰基,

[0115] 氰基 C_{3-7} 环烷基,

[0116] 苯氧基,

[0117] 苯基 C_{3-7} 环烷基,

[0118] 四氢吡喃基磺酰基,或

[0119] 经独立地选自以下的取代基取代两次或三次的 C_{1-6} 烷基: 卤素、(氨基 C_{1-6} 烷基) C_{3-7} 环烷基、(羟基 C_{1-6} 烷基) C_{3-7} 环烷基、1,2,3,6-四氢吡啶基、1,4-二噁烷基、3,6-二氢-2H-吡喃基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氧杂双环[3.1.0]己烷基、8-氧杂双环[3.2.1]辛烷基、氮杂环丁烷基、 C_{1-6} 烷基卤代吡嗪基、 C_{1-6} 烷基吗啉基、 C_{1-6} 烷基吡嗪基、氨基甲酰基 C_{3-7} 环烷基、羟基 C_{3-7} 环烷基、吗啉基、氧杂环丁烷基、哌啶基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、苯基和吡啶基;

[0120] R^4 为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{2-6} 炔基;

[0121] Q^1 为N或 CR^a ,其中 R^a 为H或卤素;

[0122] Q^2 为 CR^b ,其中 R^b 为H或卤素;

[0123] Q^3 为N;

- [0124] Q⁴为N或CH;
- [0125] Q⁵为N或CH;
- [0126] Y为O;
- [0127] 或其药用盐。
- [0128] 本发明的又一实施例为 (iii) 根据 (i) 或 (ii) 的式 (I) 或 (Ia) 化合物,或其药用盐,其中
- [0129] R¹为2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷基,
- [0130] 2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氢噁唑并[4,5-c]吡啶基,
- [0131] 2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氢噁唑并[5,4-c]吡啶基,
- [0132] 经独立地选自羟基和羟基C₁₋₆烷基的取代基取代两次的2-氧代-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d]噁唑基,
- [0133] 2-氧代-4,5,6,6a-四氢-3aH-吡咯并[3,4-d]噁唑基,
- [0134] 2-氧代-4,5,6,7,8,8a-六氢-3aH-噁唑并[4,5-c]氮杂^草基,
- [0135] 3-氧代-2,6-二氮杂螺[4.5]癸烷基,
- [0136] 5-氧代-1,2,3,3a,6,6a-六氢吡咯并[3,2-b]吡咯基,
- [0137] 6-氧代-5-氧杂-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷基,
- [0138] 经独立地选自以下的取代基取代一次或两次的氧代噁唑烷基: ((氨基C₁₋₆烷基)氮杂环丁烷基)C₁₋₆烷基、(C₁₋₆烷基)₂氨基C₁₋₆烷基、二羟基(C₁₋₆烷氧基)四氢呋喃基、氨基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷基和哌嗪基C₁₋₆烷基,或
- [0139] 经选自以下的取代基取代的氧代吡咯烷基: ((氨基C₁₋₆烷基)氮杂环丁烷基)C₁₋₆烷基、((氨基C₃₋₇环烷基)氮杂环丁烷基)C₁₋₆烷基、(氨基氮杂环丁烷基)C₁₋₆烷基、(C₁₋₆烷基哌嗪基)C₁₋₆烷基、(羟基C₁₋₆烷基)哌嗪基、氨基、氨基(羟基)哌啶基、氨基(羟基)吡咯烷基、氨基C₁₋₆烷基、氨基吡咯烷基、C₁₋₆烷基氨基、二羟基吡咯烷基、(羟基C₁₋₆烷基)氨基、哌嗪基、哌嗪基C₁₋₆烷基和哌啶基氨基。
- [0140] 本发明的又一实施例为 (iv) 根据 (i) 至 (iii) 中任一项的式 (I) 或 (Ia) 化合物,或其药用盐,其中
- [0141] R¹为2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷基,
- [0142] 2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氢噁唑并[4,5-c]吡啶基,
- [0143] 2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氢噁唑并[5,4-c]吡啶基,
- [0144] 经独立地选自羟基和羟基甲基的取代基取代两次的2-氧代-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d]噁唑基,
- [0145] 2-氧代-4,5,6,6a-四氢-3aH-吡咯并[3,4-d]噁唑基,
- [0146] 2-氧代-4,5,6,7,8,8a-六氢-3aH-噁唑并[4,5-c]氮杂^草基,
- [0147] 3-氧代-2,6-二氮杂螺[4.5]癸烷基,
- [0148] 5-氧代-1,2,3,3a,6,6a-六氢吡咯并[3,2-b]吡咯基,
- [0149] 6-氧代-5-氧杂-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷基,
- [0150] 经独立地选自以下的取代基取代一次或两次的氧代噁唑烷基: (3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基、(二甲基氨基)甲基、3,4-二羟基-5-甲氧基-四氢呋喃-2-基、氨基甲基、氨基甲基、羟基甲基、甲基、(甲基氨基)甲基和哌嗪-1-基甲基,或

[0151] 经选自以下的取代基取代的氧代吡咯烷基: (3-(1-氨基环丙基)氮杂环丁烷-1-基)甲基、(3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基、(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)甲基、(4-甲基哌嗪-1-基)甲基、3-(羟基甲基)哌嗪-1-基、3,4-二羟基吡咯烷-1-基、3-氨基-4-羟基哌啶-1-基、3-氨基-4-羟基-吡咯烷-1-基、3-氨基吡咯烷-1-基、4-哌啶基氨基、氨基、氨基甲基、(羟基乙基)氨基、甲基氨基、哌嗪-1-基和哌嗪-1-基甲基。

[0152] 本发明的又一实施例为(v)根据(i)至(iv)中任一项的式(I)或(Ia)化合物,其中 R^1 为2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-基、2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-3-基、2-氧代-3a,4,5,6,7,7a-六氢噁唑并[5,4-c]吡啶-1-基、2-氧代-4,5,6,6a-四氢-3aH-吡咯并[3,4-d]噁唑-3-基、2-氧代-4,5,6,7,8,8a-六氢-3aH-噁唑并[4,5-c]氮杂~~草~~-3-基、3-氧代-2,6-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基、4-((3-(1-氨基环丙基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-((3-氨基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(2-羟基乙基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(3-(羟基甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(3,4-二羟基吡咯烷-1-基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(3-氨基-4-羟基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(3-氨基吡咯烷-1-基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(4-哌啶基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(甲基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(哌嗪-1-基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(哌嗪-1-基甲基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-氨基-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-氨基甲基-2-氧代-噁唑烷-3-基、4-氨基甲基-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-甲基-2-氧代-5-(3,4-二羟基-5-甲氧基-四氢呋喃-2-基)噁唑烷-3-基、5-((3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2-氧代-噁唑烷-3-基、5-((二甲基氨基)甲基)-2-氧代-噁唑烷-3-基、5-(2-氨基乙基)-2-氧代-噁唑烷-3-基、5-(甲基氨基甲基)-2-氧代-噁唑烷-3-基、5-(哌嗪-1-基甲基)-2-氧代-噁唑烷-3-基、5-氨基甲基-2-氧代-噁唑烷-3-基、5-羟基甲基-2-氧代-噁唑烷-3-基、5-氧代-1,2,3,3a,6,6a-六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-4-基、6-羟基-5-羟基甲基-2-氧代-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d]噁唑-3-基或6-氧代-5-氧杂-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-7-基。

[0153] 本发明的又一实施例为(vi)根据(i)至(v)中任一项的式(I)或(Ia)化合物,或其药用盐,其中 R^1 为经选自以下的取代基取代的氧代吡咯烷基: ((氨基 C_{1-6} 烷基)氮杂环丁烷基) C_{1-6} 烷基、((氨基 C_{3-7} 环烷基)氮杂环丁烷基) C_{1-6} 烷基、(氨基氮杂环丁烷基) C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷基哌嗪基) C_{1-6} 烷基、(羟基 C_{1-6} 烷基)哌嗪基、氨基、氨基(羟基)哌啶基、氨基(羟基)吡咯烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、氨基吡咯烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、二羟基吡咯烷基、(羟基 C_{1-6} 烷基)氨基、哌嗪基、哌嗪基 C_{1-6} 烷基和哌啶基氨基。

[0154] 本发明的又一实施例为(vii)根据(i)至(vi)中任一项的式(I)或(Ia)化合物,或其药用盐,其中 R^1 为4-((3-(1-氨基环丙基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-((3-氨基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(2-羟基乙基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(3-(羟基甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(3,4-二羟基吡咯烷-1-基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(3-氨基-4-羟基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-

(3-氨基吡咯烷-1-基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(4-哌啶基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(甲基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(哌嗪-1-基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-(哌嗪-1-基甲基)-2-氧代-吡咯烷-1-基、4-氨基-2-氧代-吡咯烷-1-基或4-氨基甲基-2-氧代-吡咯烷-1-基。

[0155] 本发明的又一实施例为(viii)根据(i)至(vii)中任一项的式(I)或(Ia)化合物,或药用盐,其中 R^3 为苄基,苯基 C_{3-7} 环烷基,或经独立地选自以下的取代基取代三次的 C_{1-6} 烷基:卤素、(羟基 C_{1-6} 烷基) C_{3-7} 环烷基、1,2,3,6-四氢吡啶基、1,4-二噁烷基、3,6-二氢-2H-吡喃基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氧杂双环[3.1.0]己烷基、8-氧杂双环[3.2.1]辛烷基、 C_{1-6} 烷基卤代吡嗪基、 C_{1-6} 烷基吡嗪基、氨基甲酰基 C_{3-7} 环烷基、羟基 C_{3-7} 环烷基、吗啉基、氧杂环丁烷基、吡嗪基、吡啶基、四氢吡喃基和苯基。

[0156] 本发明的又一实施例为(ix)根据(i)至(viii)中任一项的式(I)或(Ia)化合物,或其药用盐,其中 R^3 为经独立地选自以下的取代基取代三次的 C_{1-6} 烷基:卤素、(羟基 C_{1-6} 烷基) C_{3-7} 环烷基、1,4-二噁烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氧杂双环[3.1.0]己烷基、 C_{1-6} 烷基卤代吡嗪基、 C_{1-6} 烷基吡嗪基、羟基 C_{3-7} 环烷基、吗啉基、氧杂环丁烷基、苯基、吡啶基和四氢吡喃基。

[0157] 本发明的又一实施例为(x)根据(i)至(ix)中任一项的式(I)或(Ia)化合物,或其药用盐,其中 R^3 为二氟(1,4-二噁烷-2-基)甲基、二氟(2-(羟基甲基)环丙基)甲基、二氟(2-吡啶基)甲基、二氟(3-羟基环丁基)甲基、二氟(3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-基)甲基、二氟(5-氯-6-甲基-吡嗪-2-基)甲基、二氟(6-甲基吡嗪-2-基)甲基、二氟(吗啉-2-基)甲基、二氟(氧杂环丁烷-3-基)甲基、二氟(苯基)甲基、二氟(四氢吡喃-4-基)甲基或二氟[3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲基。

[0158] 本发明的又一实施例为(xi)根据(i)至(x)中任一项的式(I)或(Ia)化合物,或其药用盐,其中 R^2 为H。

[0159] 本发明的又一实施例为(xii)根据(i)至(xi)中任一项的式(I)或(Ia)化合物,或其药用盐,其中 R^4 为卤素或 C_{1-6} 烷基。

[0160] 本发明的又一实施例为(xiii)根据(i)至(xii)中任一项的式(I)或(Ia)化合物,或其药用盐,其中 R^4 为氯或甲基。

[0161] 本发明的又一实施例为(xiv)根据(i)至(xiii)中任一项的式(I)或(Ia)化合物,或其药用盐,其中 Q^1 为 CR^a ,其中 R^a 为H或卤素。

[0162] 本发明的又一实施例为(xv)根据(i)至(xiv)中任一项的式(I)或(Ia)化合物,或其药用盐,其中 Q^1 为 CR^a ;其中 R^a 为H或氟。

[0163] 本发明的又一实施例为(xvi)根据(i)至(xv)中任一项的式(I)或(Ia)化合物,或其药用盐,其中 R^2 为CH。

[0164] 本发明的又一实施例为(xvii)根据(i)至(xvi)中任一项的式(I)或(Ia)化合物,其中

[0165] R^1 为经氨基或氨基 C_{1-6} 烷基取代的氧代吡咯烷基;

[0166] R^2 为H;

[0167] R^3 为经独立地选自以下的取代基取代三次的 C_{1-6} 烷基:卤素、(羟基 C_{1-6} 烷基) C_{3-7} 环烷基、1,4-二噁烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氧杂双环[3.1.0]己烷基、 C_{1-6} 烷基卤代

吡嗪基、C₁₋₆烷基吡嗪基、羟基C₃₋₇环烷基、吗啉基、氧杂环丁烷基、苯基、吡啶基和四氢吡喃基；

[0168] R⁴为卤素或C₁₋₆烷基；

[0169] Q¹为CR^a，其中R^a为H或卤素；

[0170] Q²为CH；

[0171] Q³为N；

[0172] Q⁴为N或CH；

[0173] Q⁵为N或CH；

[0174] Y为O；

[0175] 或其药用盐。

[0176] 本发明的又一实施例为(xviii)根据(i)至(xvii)中任一项的式(I)或(Ia)化合物,其中

[0177] R¹为经氨基或氨基甲基取代的氧代吡咯烷基；

[0178] R²为H；

[0179] R³为二氟(1,4-二噁烷-2-基)甲基、二氟(2-(羟基甲基)环丙基)甲基、二氟(2-吡啶基)甲基、二氟(3-羟基环丁基)甲基、二氟(3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-基)甲基、二氟(5-氯-6-甲基-吡嗪-2-基)甲基、二氟(6-甲基吡嗪-2-基)甲基、二氟(吗啉-2-基)甲基、二氟(氧杂环丁烷-3-基)甲基、二氟(苯基)甲基、二氟(四氢吡喃-4-基)甲基或二氟[3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]甲基；

[0180] R⁴为氯或甲基；

[0181] Q¹为CR^a，其中R^a为H或氟；

[0182] Q²为CH；

[0183] Q³为N；

[0184] Q⁴为N或CH；

[0185] Q⁵为N或CH；

[0186] Y为O；

[0187] 或其药用盐。

[0188] 本发明的另一个实施例为式(I)或(Ia)化合物,其选自以下化合物:

[0189] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮；

[0190] 4-(氨基甲基)-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-苯基]吡咯烷-2-酮；

[0191] 5-(氨基甲基)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]噁唑烷-2-酮；

[0192] N-[[3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2-氧代-噁唑烷-5-基]甲基]乙酰胺；

[0193] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3,3-二甲基-吡咯烷-2-酮；

[0194] 4-(氨基甲基)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]

基]噁唑烷-2-酮;

[0195] (3S)-3-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]氮杂环丁烷-2-酮;

[0196] 3-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

[0197] 5-(2-氨基乙基)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]噁唑烷-2-酮;

[0198] 2-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2,6-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-酮;

[0199] 2-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-酮;

[0200] 6-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-7-酮;

[0201] 7-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-氧杂-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-酮;

[0202] 3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-酮;

[0203] (3aR,6aS)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4,5,6,6a-四氢-3aH-吡咯并[3,4-d]噁唑-2-酮;

[0204] (3aR,7aS)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3a,4,5,6,7,7a-六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-2-酮;

[0205] (3aR,7aS)-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3a,4,5,6,7,7a-六氢噁唑并[5,4-c]吡啶-2-酮;

[0206] (3aS,7aR)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3a,4,5,6,7,7a-六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-2-酮;

[0207] (3aS,8aR)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4,5,6,7,8,8a-六氢-3aH-噁唑并[4,5-c]氮杂^草-2-酮;

[0208] 4-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-1,2,3,3a,6,6a-六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-5-酮;

[0209] 3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-6-羟基-5-(羟基甲基)-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d]噁唑-2-酮;

[0210] 3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-[(3S,4R,5R)-3,4-二羟基-5-甲氧基-四氢呋喃-2-基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮;

[0211] (3aS,5S,6S,7S,7aR)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5,7-二羟基-6-(羟基甲基)-5,6,7,7a-四氢-3aH-吡喃并[2,3-d]噁唑-2-酮;

[0212] 8-(2-氨基乙基)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-酮;

[0213] (3aS,8aR)-5-(2-氨基乙基)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3a,4,6,7,8,8a-六氢噁唑并[4,5-c]氮杂^草-2-酮;

- [0214] (3aS,8aR)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-[2-(甲基氨基)乙基]-3a,4,6,7,8,8a-六氢噁唑并[4,5-c]氮杂~~草~~-2-酮;
- [0215] 3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-(甲基氨基甲基)噁唑烷-2-酮;
- [0216] 3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-[(二甲基氨基)甲基]噁唑烷-2-酮;
- [0217] 3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-(哌嗪-1-基甲基)噁唑烷-2-酮;
- [0218] 3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-[[顺式-3,4-二羟基吡咯烷-1-基]甲基]噁唑烷-2-酮;
- [0219] 5-[(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]噁唑烷-2-酮;
- [0220] 3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基甲基)噁唑烷-2-酮;
- [0221] 5-[[3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]噁唑烷-2-酮;
- [0222] 3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-[(吡咯烷-3-基氨基)甲基]噁唑烷-2-酮;
- [0223] 4-[[3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0224] 1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]吡咯烷-2-酮;
- [0225] 1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-[[3-[(二甲基氨基)甲基]氮杂环丁烷-1-基]甲基]吡咯烷-2-酮;
- [0226] 4-[(氮杂环丁烷-3-基甲基氨基)甲基]-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0227] 4-[[3-(1-氨基环丙基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0228] 4-[(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0229] 1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-(哌嗪-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;
- [0230] 1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-[[3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]吡咯烷-2-酮;
- [0231] 1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-[[3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]吡咯烷-2-酮;
- [0232] 1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-(甲基氨基)吡咯烷-2-酮;
- [0233] 4-(2-氨基乙基氨基)-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰

- 基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0234] 1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-(2-羟基乙基氨基)吡咯烷-2-酮;
- [0235] 1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-哌嗪-1-基-吡咯烷-2-酮;
- [0236] 1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-[(3S,4R)-3,4-二羟基吡咯烷-1-基]吡咯烷-2-酮;
- [0237] 4-[3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-基]-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0238] 4-(3-氨基吡咯烷-1-基)-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0239] 4-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0240] 1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)吡咯烷-2-酮;
- [0241] 1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-[(3S)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-基]吡咯烷-2-酮;
- [0242] 1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-[(3R)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-基]吡咯烷-2-酮;
- [0243] 1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]吡咯烷-2-酮;
- [0244] 4-[(3R,4R)-3-氨基-4-羟基-吡咯烷-1-基]-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0245] 4-((3R,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)-1-(4-((4-(6-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)吡咯烷-2-酮;
- [0246] 4-(氮杂环丁烷-3-基氨基)-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0247] 1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-(吡咯烷-3-基氨基)吡咯烷-2-酮;
- [0248] 1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-(4-哌啶基氨基)吡咯烷-2-酮;
- [0249] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-甲基-吡咯烷-2-酮;
- [0250] 4-氨基-1-[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-2-吡啶基]吡咯烷-2-酮;
- [0251] 5-(氨基甲基)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-2-氟-苯基]噁唑烷-2-酮;
- [0252] 5-(氨基甲基)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-3-氟-苯基]噁唑烷-2-酮;

- [0253] 4-氨基-1-[4-[4-[4-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0254] 4-氨基-1-[4-[4-[4-(三氘代甲基)-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0255] 1-[4-(4-氨基-2-氧代-吡咯烷-1-基)苯基]磺酰基-4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-2-甲脞;
- [0256] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-(二氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0257] 4-氨基-1-[4-[4-(6-氯-4-环丙基磺酰基-2-吡啶基)哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0258] 4-氨基-1-[4-[4-(6-氯-4-四氢吡喃-4-基磺酰基-2-吡啶基)哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0259] 1-[2-[4-[4-(4-氨基-2-氧代-吡咯烷-1-基)苯基]磺酰基哌嗪-1-基]-6-氯-4-吡啶基]环丙烷甲脞;
- [0260] 4-氨基-1-[4-[4-(6-氯-4-苯氧基-2-吡啶基)哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0261] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(苯基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0262] 4-氨基-1-[4-[4-(4-苄基-6-氯-2-吡啶基)哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0263] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-(1-苯基环丙基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0264] 4-氨基-1-[4-[4-[4-[二氟(苯基)甲基]-6-甲基-嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0265] 4-氨基-1-[4-[4-[2-氯-6-[二氟(苯基)甲基]嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0266] 4-氨基-1-[4-[4-[4-氯-6-[二氟(苯基)甲基]嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0267] 4-氨基-1-[4-[4-[2-环丙基-6-[二氟(苯基)甲基]嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0268] 4-氨基-1-[4-[4-[4-环丙基-6-[二氟(苯基)甲基]嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0269] 4-氨基-1-[4-[4-[6-[二氟(苯基)甲基]-2-甲氧基-嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0270] 4-氨基-1-[4-[4-[4-[二氟(苯基)甲基]-6-甲氧基-嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0271] (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-[二氟(苯基)甲基]-2-甲基-嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0272] 4-氨基-1-[4-[4-[6-[二氟(苯基)甲基]-2-乙烯基-嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]磺酰基

- 基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0273] 2-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(苯基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-3-酮;
- [0274] 5-(氨基甲基)-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(苯基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0275] (3aR,7aS)-3-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(苯基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3a,4,5,6,7,7a-六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-2-酮;
- [0276] 5-(氨基甲基)-3-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(苯基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]噁唑烷-2-酮;
- [0277] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(2-吡啶基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0278] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(3-吡啶基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0279] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(4-吡啶基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0280] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(嘧啶-5-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0281] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(吡嗪-2-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0282] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(嘧啶-2-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0283] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(四氢吡喃-4-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0284] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(四氢呋喃-3-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0285] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(氧杂环丁烷-3-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0286] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[3,6-二氢-2H-吡喃-4-基(二氟)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0287] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(四氢吡喃-3-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0288] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0289] (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0290] (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[(2S)-1,4-二噁烷-2-基]-二氟-甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0291] (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[(2R)-1,4-二噁烷-2-基]-二氟-甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;

- [0292] (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟-[(2S)-吗啉-2-基]甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0293] (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟-[(2R)-吗啉-2-基]甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0294] (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0295] (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟-[(3R)-3-哌啶基]甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0296] (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟-[(3S)-3-哌啶基]甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0297] (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[4-[氮杂环丁烷-3-基(二氟)甲基]-6-氯-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0298] 3-[4-[4-[6-氯-4-[二氟-[(2S)-吗啉-2-基]甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-(羟基甲基)噁唑烷-2-酮;
- [0299] (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟-(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0300] (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟-(6-甲基吡嗪-2-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0301] (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[(5-氯-6-甲基-吡嗪-2-基)-二氟-甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0302] (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟-[顺式-6-甲基吗啉-2-基]甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0303] ((4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟-(5-甲基吗啉-2-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮);
- [0304] (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[4-[顺式-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]-二氟-甲基]-6-氯-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0305] (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[反式-二氟-[2-(羟基甲基)环丙基]甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0306] (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[4-[反式-4-(氨基甲基)环己基]-二氟-甲基]-6-氯-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;
- [0307] (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[反式-二氟-(3-羟基环丁基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮;和
- [0308] 反式-4-[[2-[4-[4-[(4R)-4-氨基-2-氧代-吡咯烷-1-基]苯基]磺酰基哌嗪-1-基]-6-氯-4-吡啶基]-二氟-甲基]环己烷甲酰胺;
- [0309] 或其药用盐。
- [0310] 药物组合物和施用
- [0311] 另一个实施例提供含有本发明化合物和治疗惰性载体,稀释剂或赋形剂的药物组合物或药物,以及使用本发明化合物制备此类组合物和药物的方法。在一个示例中,式(I)化合物可以通过在环境温度在适当的pH和期望的纯度下与生理学上可接受的载体(即在所

用剂量和浓度下对接受者无毒的载体)混合而配制为盖伦(galenical)施用形式。制剂的pH主要取决于化合物的具体用途和浓度,但是优选地在约3至约8的范围内。在一个实例中,将式(I)化合物在pH5的乙酸盐缓冲液中配制。在另一个实施例中,式(I)化合物是无菌的。化合物可以例如作为固体或无定形组合物、作为冻干制剂或作为水溶液储存。

[0312] 以与良好医学实践一致的方式配制、计量和施用组合物。在这种情况下需要考虑的因素包括所治疗的特定疾患、所治疗的特定哺乳动物、个体患者的临床病症、疾患的原因、药剂的递送部位、施用方法、施用的时间安排,以及执业医师已知的其他因素。待施用的化合物的“有效量”将由这些考虑决定,并且为通过靶向LpxH酶抑制脂质A生物合成来减少细菌载量或改善宿主存活所必需的最小量。例如,该量可以低于对正常细胞或哺乳动物整体有毒的量。

[0313] 在一个示例中,每剂量肠胃外施用的本发明化合物的药物有效量将在每天约0.1至1000mg/kg患者体重的范围内,另选地约1至100mg/kg患者体重的范围内,通常所用化合物的初始范围为0.3至15mg/kg/天。在另一个实施例中,口服单位剂型诸如片剂和胶囊优选地含有约5至约5000mg的本发明的化合物。

[0314] 本发明的化合物可通过任何适合的方式施用,包括口服、局部(包括颊和舌下)、直肠、阴道、经皮、肠胃外、皮下、腹膜内、肺内、皮内、鞘内和硬膜外和鼻内,以及(如果需要用于局部治疗)病灶内施用。肠胃外输注包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。

[0315] 本发明化合物可以任何方便的施用形式施用,例如,片剂、粉剂、胶囊剂、溶液剂、分散剂、混悬剂、糖浆剂、喷雾剂、栓剂、凝胶剂、乳剂、贴剂等。此类组合物可以包含药物制剂中常规的组分,例如,稀释剂、载体、pH调节剂、甜味剂、填充剂和其他活性剂。

[0316] 通过混合本发明的化合物和载体或赋形剂来制备通常的制剂。适合的载体和赋形剂是本领域技术人员熟知的,并且在例如Ansel、Howard C.等人, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkins,2004;Gennaro,Alfonso R.等人 Remington:The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkins,2000;以及Rowe,Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago,Pharmaceutical Press,2005中有详细描述。制剂还可以包含一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、不透明剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、加香剂、调味剂、稀释剂和其他已知的添加剂,以提供美观的药物(例如,本发明的化合物或其药物组合物)展示或有助于药物产品(例如,药物)的制备。

[0317] 合适的口服剂型的示例为含有约10至500mg的本发明的化合物与约40至400mg无水乳糖、约5至50mg交联羧甲基纤维素钠、约5至50mg聚乙烯吡咯烷酮(PVP)K30和约1至10mg硬脂酸镁复合的片剂。首先将粉状成分混合在一起,然后与PVP溶液混合。可以将所得的组合物干燥、制粒、与硬脂酸镁混合并使用常规设备压制成片剂形式。气溶胶制剂的示例可以通过将本发明的化合物(例如,5至1000mg)溶解在合适的缓冲溶液(例如,磷酸盐缓冲液)中、如果需要的话添加增渗剂(例如,盐诸如氯化钠)来制备。可以例如使用0.2微米的过滤器过滤溶液,以除去杂质和污染物。

[0318] 因此,实施方案包括药物组合物,其包含式(I)化合物或者其立体异构体或药用盐。进一步实施方案包括药物组合物,其包含式(I)化合物或者其立体异构体或药用盐以及

药用载体或赋形剂。

[0319] 另一实施例包括包含式(I)化合物的药物组合物,该药物组合物用于治疗 and/或预防细菌感染。

[0320] 以下组合物A和B说明了本发明的典型组合物,但仅作为其代表。

[0321] 组合物A

[0322] 本发明的化合物能以本身已知的方式用作活性成分来产生以下组成的片剂:

每个片剂

	活性成分	200 mg
	微晶纤维素	155 mg
[0323]	玉米淀粉	25 mg
	滑石	25 mg
	羟丙基甲基纤维素	<u>20 mg</u>
		425 mg

[0324] 组合物B

[0325] 本发明的化合物能以本身已知的方式用作活性成分来产生以下组成的胶囊:

每个胶囊

	活性成分	100.0 mg
	玉米淀粉	20.0 mg
[0326]	乳糖	95.0 mg
	滑石	4.5 mg
	硬脂酸镁	<u>0.5 mg</u>
		220.0 mg

[0327] 适应症和治疗方法

[0328] 本发明的化合物为LpxH酶的抑制剂,该酶为大多数革兰氏阴性细菌中所必需的LPS合成途径的关键酶。因此,本发明的化合物可以防止易感生物体的细菌生长,并且可用于:预防或治疗细菌感染,优选地革兰氏阴性细菌感染(全部请求保护),例如由例如以下的革兰氏阴性细菌引起的院内肺炎、尿路感染、全身感染(菌血症和败血症)、皮肤和软组织感染、手术感染、眼部感染、腹腔内感染、肺部感染和糖尿病足感染:第三代抗头孢菌素和抗碳青霉烯的肠杆菌科(例如肺炎克雷伯氏菌、大肠杆菌(*Escherichia coli*))以及多重抗药性的铜绿假单胞菌和鲍氏不动杆菌或不动杆菌属物种,例如淋病奈瑟氏菌(*Neisseria gonorrhoeae*),流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*),幽门螺杆菌(例如拟杆菌属物种,例如脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*)、多形拟杆菌(*Bacteroides thetaiotaomicron*)、吉氏拟杆菌(*Bacteroides distasonis*)、空肠弯曲杆菌(*Campylobacter jejuni*)、胎儿弯曲杆菌(*Campylobacter fetus*)或大肠弯曲杆菌(*Campylobacter coli*)),土拉弗朗西斯菌(*Francisella tularensis*)和普罗维登斯菌属

物种(例如斯氏普罗威登斯菌(*Providencia stuartii*)、雷氏普罗威登斯菌(*Providencia rettgeri*)或产碱普罗威登斯菌(*Providencia alcalifaciens*)),以及假单胞菌属物种;以及用于清洁目的,例如从手术器械、导管和人工植入物去除病原微生物和细菌,或使房间或区域无菌。

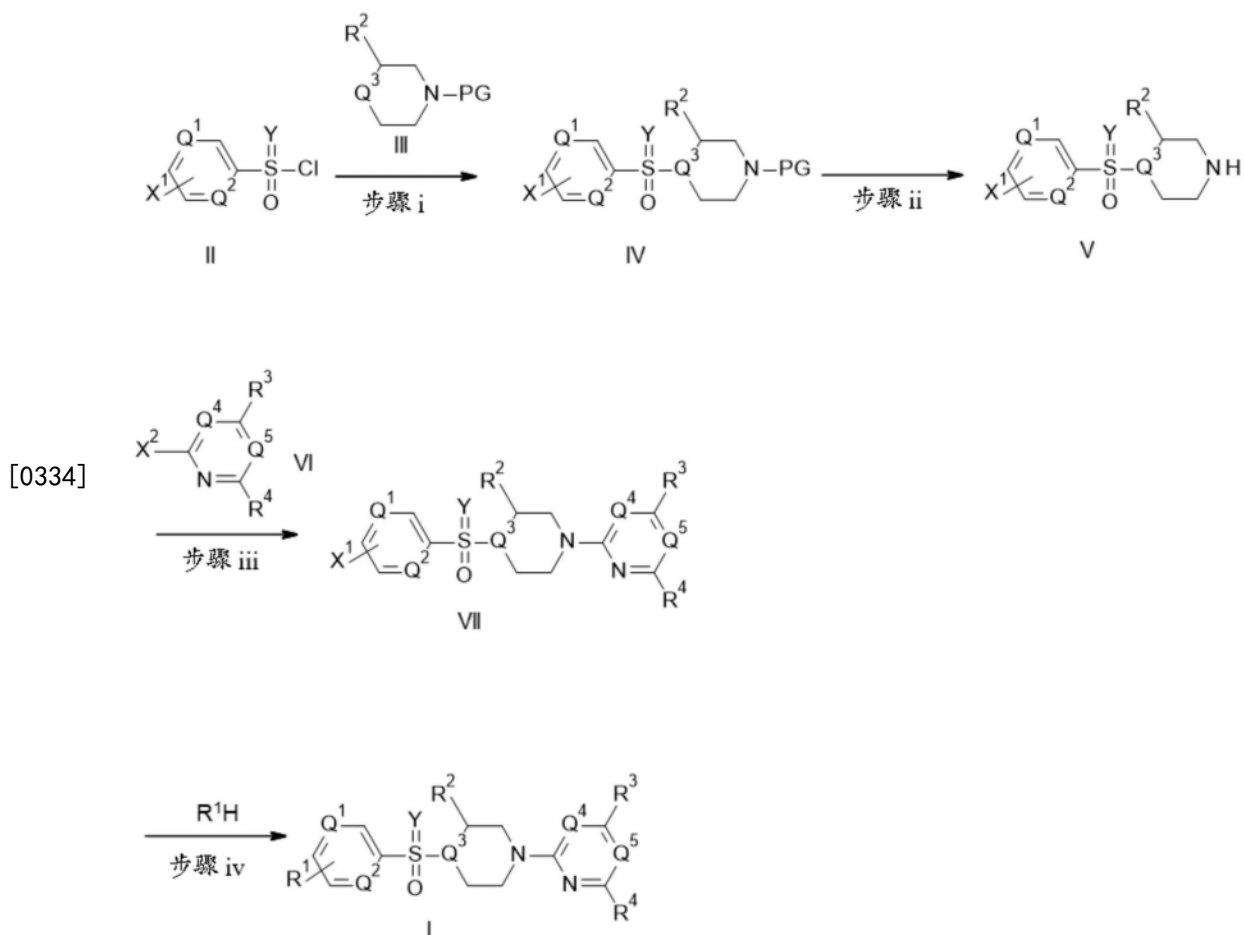
[0329] 本发明的产品可以例如肠胃外施用(例如通过注射),或者口服、经口(诸如以片剂、包衣片剂、糖衣丸、硬和软明胶胶囊、溶液、乳液或悬液的形式)或直肠(诸如以栓剂的形式)施用。含有这些化合物的药物组合物可以使用本领域技术人员熟悉的常规程序来制备,诸如通过将成分与合适的、无毒的、惰性的、治疗上相容的固体或液体载体材料以及必要时的常用药物助剂组合为剂型。预期化合物最终体现为合适的口服、肠胃外或局部剂型的组合物。本发明的组合物可以含有任何通常用于药物制剂的生产的各种助剂作为任选成分。因此,例如,在将本发明组合物配制为期望的口服剂型时,可以使用以下作为任选成分:填充剂,诸如共沉淀的氢氧化铝-碳酸钙、磷酸二钙或乳糖;崩解剂,诸如玉米淀粉;以及润滑剂,诸如滑石粉、硬脂酸钙等。然而,应当完全理解,本文提及的任选成分仅以示例的方式给出并且本发明不限于其使用。本领域熟知的其他此类助剂可以用于实施本发明。适合作为此类载体材料的不仅有无机载体材料,还有有机载体材料。因此,对于片剂、包衣片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊,可以使用例如乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其盐。用于软明胶胶囊的合适载体例如植物油、蜡、脂肪以及半固体和液体多元醇(取决于活性物质的性质;然而,在软明胶胶囊的情况下载体不是必需的)。用于制备溶液和糖浆的合适的载体材料例如水、多元醇、蔗糖、转化糖和葡萄糖。适用于栓剂的载体材料例如天然或硬化油、蜡、脂肪以及半液体或液体多元醇。作为药物助剂,可以设想常用的防腐剂、增溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、调味剂、用于改变渗透压的盐、缓冲剂、包衣剂和抗氧化剂。

[0330] 合成

[0331] 本发明的化合物可以通过任何常规方法制备。在以下方案和实例中提供了合成这些化合物及其原料的合适方法。所有取代基,特别是 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Y 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 和 Q^5 如上文所定义。此外,除非另有明确说明,否则所有反应、反应条件、缩写和符号均具有有机化学领域普通技术人员众所周知的含义。

[0332] 制备式(I)化合物的一般合成路线如下所示。

[0333] 方案1



[0335] 其中X¹和X²为卤素,诸如Cl、Br、I;PG为保护基团,诸如叔-Boc或Cbz基团。

[0336] 步骤(i)可以为卤化苯基磺酰氯(II)与受保护的哌嗪(III)之间在碱性条件下(例如,在合适的碱诸如三甲胺的存在下)的磺化的反应,以提供式(IV)化合物。

[0337] 式(V)化合物可以在步骤(ii)中通过以下来获得:用合适的酸诸如三氟乙酸或通过还原剂诸如H₂与钯将式(IV)化合物去保护。

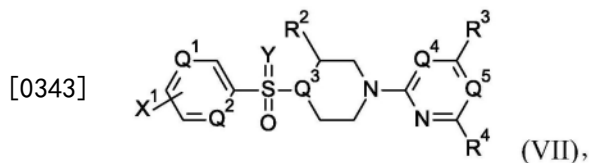
[0338] 步骤(iii)可以为通过使用合适的碱使中间体(V)与式(VI)的卤化的化合物反应以提供式(VII)化合物的亲核取代。

[0339] 最终的式(I)化合物可以在步骤(iv)中通过以下来获得:使用催化剂诸如CuI,在碱诸如Cs₂CO₃的存在下,使式(VII)化合物与环酰胺诸如内酰胺或氨基甲酸酯R¹H发生偶联反应。

[0340] 本发明的化合物可以以非对映体或对映体的混合物形式获得,它们可以通过本领域熟知的方法分离,例如,(手性)HPLC或SFC。

[0341] 本发明还涉及一种用于制备式(I)化合物的方法,该方法包括以下步骤:

[0342] a) 使式(VII)化合物,



[0344] 与内酰胺或氨基甲酸酯,R¹H之间在催化剂和碱的存在下发生偶联反应;

- [0345] 其中
- [0346] 在步骤a)中,催化剂可以为CuI,碱可以为Cs₂CO₃;
- [0347] 一种式(I)化合物,其根据上述方法制造,也是本发明的目的。
- [0348] 实例
- [0349] 通过参考以下实例将更全面地理解本发明。然而,它们不应被解释为限制本发明的范围。
- [0350] 缩写
- [0351] 通过参考以下实例将更全面地理解本发明。然而,它们不应被解释为限制本发明的范围。
- [0352] 本文使用的缩写如下:
- [0353] ACN 乙腈
- [0354] aq. 水性
- [0355] BAST 双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫
- [0356] DAST 二乙氨基三氟化硫
- [0357] DBU 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯
- [0358] DCM 二氯甲烷
- [0359] DIPEA N,N-二异丙基乙胺
- [0360] DMAP 4-二甲氨基吡啶
- [0361] DMEDA 1,2-二甲基乙二胺
- [0362] DMF 二甲基甲酰胺
- [0363] DMP 戴斯-马丁高碘剂
- [0364] DMSO 二甲基亚砷
- [0365] EA 乙酸乙酯
- [0366] FA 甲酸
- [0367] h(s)或hr(s) (一个或多个)小时
- [0368] HATU 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸盐
- [0369] HPLC 高效液相色谱法
- [0370] IPA 异丙醇
- [0371] m-CPBA 间氯过苯甲酸
- [0372] MIC 最小抑制浓度
- [0373] NMP N-甲基-2-吡咯烷酮
- [0374] obsd. 观察值
- [0375] PE 石油醚
- [0376] prep-HPLC 制备型高效液相色谱
- [0377] rt 室温
- [0378] SFC 超临界流体色谱
- [0379] TEA 三乙胺
- [0380] TFA 三氟乙酸

[0381] TLC 薄层色谱

[0382] 一般实验条件

[0383] 使用以下仪器之一通过快速色谱法纯化中间体和最终化合物:i) Biotage SP1系统和Quad 12/25Cartridge模块。ii) ISCO combi-flash色谱仪。硅胶品牌和孔径:i) KP-SIL 60 Å, 粒径:40-60µm; ii) CAS登录号:硅胶:63231-67-4, 粒径:47-60微米硅胶; iii) 青岛海洋化学有限公司的ZCX, 孔:200-300或300-400。

[0384] 中间体和最终化合物在反相色谱柱上通过制备型HPLC纯化, 反相色谱柱使用XBridge™ Prep-C18(5µm, OBD™ 30×100mm) 色谱柱, SunFire™ Prep-C18(5µm, OBD™ 30×100mm) 色谱柱, Phenomenex Synergi-C18(10µm, 25×150mm) 或Phenomenex Gemini-C18(10µm, 25×150mm)。Waters AutoP纯化系统(样品管理器2767, 泵2525, 检测器: Micromass ZQ和UV2487, 溶剂系统: 乙腈和0.1%氢氧化铵在水中的溶液; 乙腈和0.1%FA在水中的溶液, 或乙腈和0.1%TFA在水中的溶液)。或Gilson-281纯化系统(泵322, 检测器: UV 156, 溶剂系统: 乙腈和0.05%氢氧化铵在水中的溶液; 乙腈和0.225%FA在水中的溶液; 乙腈和0.05% HCl在水中的溶液; 乙腈和0.075%TFA在水中的溶液; 或乙腈和水)。

[0385] 为了进行SFC手性分离, 中间体分离通过手性柱(Daicel chiralpak IC, 5µm, 30×250mm)、AS(10µm, 30×250mm) 或AD(10µm, 30×250mm), 使用Mettler Toledo Multigram III系统SFC、Waters 80Q制备型SFC或Thar80制备型SFC, 溶剂系统: CO₂和IPA(在IPA中的0.5%TEA) 或CO₂和MeOH(在MeOH中的0.1%NH₃·H₂O), 背压100bar, 检测UV为254nm或220nm。

[0386] 使用LC/MS(Waters™ Alliance 2795-Micromass ZQ、Shimadzu Alliance2020-Micromass ZQ或Agilent Alliance 6110-Micromass ZQ) 获得化合物的LC/MS光谱, LC/MS条件如下(运行时间3或1.5分钟):

[0387] 酸性条件I:A:0.1%TFA在H₂O中的溶液; B:0.1%TFA在乙腈中的溶液;

[0388] 酸性条件II:A:0.0375%TFA在H₂O中的溶液; B:0.01875%TFA在乙腈中的溶液;

[0389] 碱性条件I:A:0.1%NH₃·H₂O在H₂O中的溶液; B:乙腈;

[0390] 碱性条件II:A:0.025%NH₃·H₂O在H₂O中的溶液; B:乙腈;

[0391] 中性条件:A:H₂O; B:乙腈。

[0392] 质谱(MS): 通常仅报告表示母体质量的离子, 除非另有说明, 否则所引用的质量离子为正质量离子(MH)⁺。

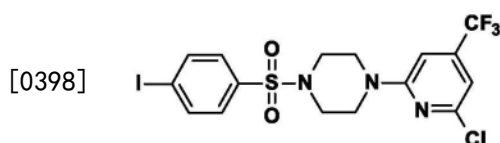
[0393] 使用Bruker Avance 400MHz获得NMR谱。

[0394] 微波辅助反应在Biotage Initiator Sixty微波合成仪中进行。所有涉及对空气敏感的试剂的反应均在氩气或氮气气氛下进行。除非另有说明, 否则试剂按原样购自商业供应商, 未经进一步纯化。

[0395] 制备实例

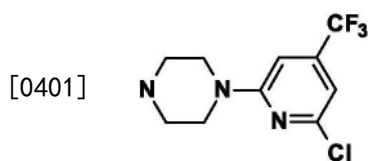
[0396] 以下实例旨在说明本发明的含义, 但绝不代表对本发明含义的限制:

[0397] 中间体A1-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4-(4-碘苯基)磺酰基-哌嗪



[0399] 根据以下程序制备标题化合物:

[0400] 步骤1:1-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪(中间体A1)



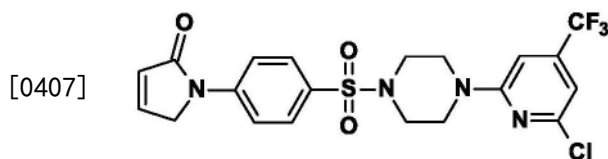
[0402] 向哌嗪(47.86g, 555.58mmol)在1,4-二噁烷(150mL)中的溶液中缓慢添加2,6-二氯-4-(三氟甲基)吡啶(15.0g, 69.45mmol)。将混合物在60°C搅拌1h,然后用水(300mL)稀释并用EA(200mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤四次,经无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩,以得到呈白色固体状的中间体A1(18g, 67.76mmol, 产率97.6%)。MS观察值: 265.8(MH⁺)。

[0403] 步骤2:1-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4-(4-碘苯基)磺酰基-哌嗪(中间体A)

[0404] 向中间体A1(7.9g, 29.75mmol)和TEA(12.44mL, 89.25mmol)在THF(100mL)中的溶液添加4-碘苯磺酰氯(9.0g, 29.75mmol)并将混合物在20°C搅拌12h。将混合物用EA(400mL)稀释并过滤。将滤液用盐水(100mL)洗涤三次,经无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。将粗品与PE(150mL)一起研磨,以得到呈白色固体状的中间体A(14.5g, 27.27mmol, 产率91.7%)。MS观察值: 531.8(MH⁺)。

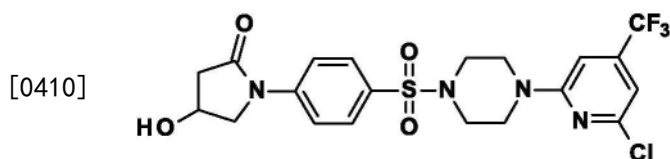
[0405] 中间体B

[0406] 1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2H-吡咯-5-酮



[0408] 根据以下程序制备标题化合物:

[0409] 步骤1:1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-羟基-吡咯烷-2-酮(中间体B1)



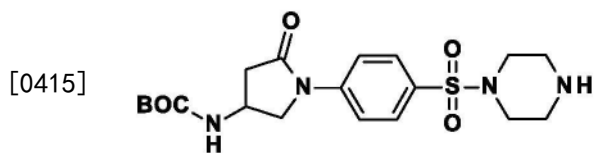
[0411] 向中间体A(1.0g, 1.88mmol)在DMF(10mL)中的溶液添加4-羟基-2-吡咯烷酮(209.15mg, 2.07mmol)、Cs₂CO₃(1.23g, 3.76mmol)、DMEDA(33.16mg, 0.380mmol)、CuI(0.01mL, 0.380mmol)。在N₂下,将反应物在70°C搅拌2小时。将混合物用水(50mL)稀释,用EA(30mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗品通过硅胶柱色谱(PE:EA=10:1至0:1)和制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体状的中间体B1(320mg, 0.630mmol, 产率33.7%)。

[0412] 步骤2:1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2H-吡咯-5-酮(中间体B)

[0413] 向中间体B1(320.0mg, 0.630mmol)在DCM(4mL)中的溶液按一份添加TEA(0.18mL,

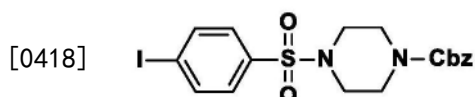
1.27mmol)。冷却至0°C后,添加甲磺酰氯(0.07mL,0.950mmol),并且然后将反应物温热至20°C持续1h。将混合物用DCM(20mL)稀释,用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩,以得到呈黄色油状的中间体B(290mg,0.60mmol,产率93.98%)。

[0414] 中间体CN-[5-氧代-1-(4-哌嗪-1-基磺酰基苯基)吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯



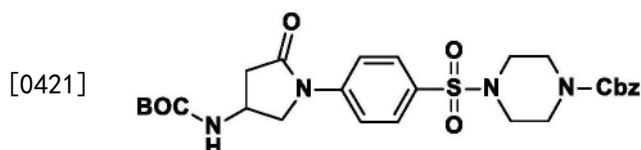
[0416] 根据以下程序制备标题化合物:

[0417] 步骤1:4-(4-碘苯基)磺酰基哌嗪-1-甲酸苄酯(中间体C1)



[0419] 向1-Cbz-哌嗪(8.01g,36.4mmol)和TEA(6.45mL,46.3mmol)在DCM(200mL)中的溶液在0°C添加4-碘苯磺酰氯(10.0g,33.06mmol),并将混合物在25°C搅拌2小时。将混合物浓缩,以得到残余物,将该残余物与石油醚一起研磨并用水洗涤,以得到呈白色固体状的中间体C1(18.0g,37.0mmol,产率95.2%)。MS观察值:487.0(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δppm 7.94(br d,J=8.8Hz,2H),7.89(m,2H),7.43(m,1H),7.32-7.33(m,4H),5.01(s,2H),3.12-3.14(m,8H)。

[0420] 步骤2:4-((4-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)磺酰基)哌嗪-1-甲酸苄酯(中间体C2)



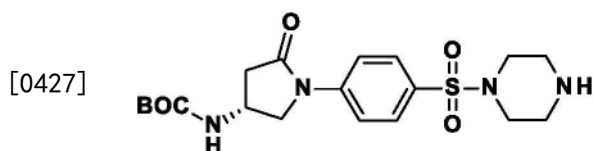
[0422] 向中间体C1(18.0g,37.0mmol)、N-(5-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(8.89g,44.4mmol)和K₂CO₃(15.4g,111mmol)在NMP(180mL)中的混合物添加CuI(7.05g,37.0mmol,1.00eq)和N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺(5.26g,37.0mmol)。在N₂下,将混合物在90°C搅拌2小时。将混合物用EA(200mL)稀释,并过滤。将滤液用NH₃·H₂O(2重量%,200mL)、CaCl₂水溶液(150mL,2N)洗涤两次并用NaCl(150mL)洗涤两次,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到黄色油。将该油通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰色固体状的中间体C2(13.5g,24.2mmol,产率65.3%)。MS观察值:559.3(MH⁺)。

[0423] 步骤3:N-[5-氧代-1-(4-哌嗪-1-基磺酰基苯基)吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(中间体C)

[0424] 向中间体C2(500.0mg,0.90mmol)在甲醇(10mL)中的溶液添加Pd/C(10重量%,100.0mg)。将混合物在H₂(15psi)下在25°C搅拌2小时。将混合物用MeOH(100mL)稀释,通过硅藻土垫过滤并浓缩,以得到呈灰色固体状的中间体C(300mg,0.710mmol,产率78.96%)。MS观察值:425.3(MH⁺)。

[0425] 中间体D

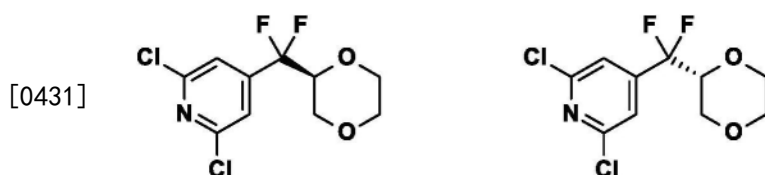
[0426] N-[(3R)-5-氧代-1-(4-哌嗪-1-基磺酰基苯基)吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯



[0428] 类似于中间体C的制备,通过使用N-[(3R)-5-氧代吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯代替N-(5-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。获得呈白色固体状的中间体D(700mg)。MS观察值:425.2(MH⁺)。

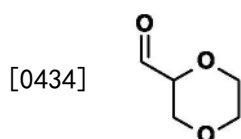
[0429] 中间体E和中间体F

[0430] 2,6-二氯-4-[[(2S)-1,4-二噁烷-2-基]-二氟-甲基]吡啶和2,6-二氯-4-[[(2R)-1,4-二噁烷-2-基]-二氟-甲基]吡啶



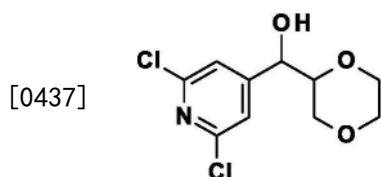
[0432] 根据以下程序制备标题化合物:

[0433] 步骤1:1,4-二噁烷-2-甲醛(中间体E1)



[0435] 向DMSO(15.75g,315.1mmol)在DCM(450mL)中的混合物在-60°C逐滴添加(COCl)₂(19.84g,157.6mmol)。搅拌1h后,添加(1,4-二噁烷-2-基)甲醇(15.5g,131.3mmol)并将混合物在-60°C搅拌2小时。在-60°C添加TEA(39.83g,393.9mmol)并将混合物缓慢温热至10°C。将悬浮液过滤,并浓缩滤液,以得到粗品,将该粗品在真空泵下蒸馏,并在70°C收集、共沸,以得到呈无色液体状的中间体E1(21.5g,产率:70.7%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δppm 9.54-9.64(m,1H),3.97-4.09(m,1H)3.82-3.95(m,2H)3.52-3.79(m,4H)。

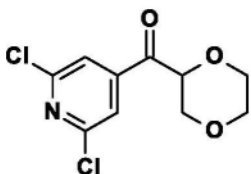
[0436] 步骤2:(2,6-二氯吡啶-4-基)(1,4-二噁烷-2-基)甲醇(中间体E2)



[0438] 向2,6-二氯-4-碘吡啶(21.46g,78.37mmol)在THF(70mL)中的混合物在N₂下在-50°C添加CH₃MgCl/LiCl(64.92mL,84.4mmol)。将混合物在25°C搅拌2小时,并且然后在-50°C添加含1,4-二噁烷-2-甲醛(14.0g,60.28mmol)的THF(10mL)。将混合物在25°C搅拌1h。然后将反应物倒入饱和NH₄Cl水溶液中,并用EA(300mL)萃取三次。将有机层合并,用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗品通过硅胶柱色谱(PE:EA=3:2)纯化,以得到呈黄色油状的中间体E2(8.3g,31.43mmol,产率52.13%)。MS观察值:264.1(MH⁺)。

[0439] 步骤3:(2,6-二氯吡啶-4-基)(1,4-二噁烷-2-基)甲酮(中间体E3)

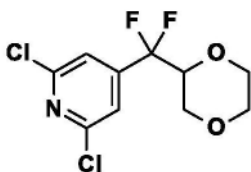
[0440]



[0441] 向中间体E2 (6.4g, 24.23mmol) 在DCM (60mL) 中的溶液在0°C添加DMP (11.31g, 26.66mmol), 并将反应物在20°C搅拌0.5h。将混合物倒入Na₂CO₃水溶液 (400mL) 中并且EA: THF=5:1 (500mL)。搅拌0.5h后, 将反应物过滤并且用Na₂CO₃水溶液 (300mL) 萃取有机层两次, 并用无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩, 以得到呈浅黄色固体状的中间体E3 (6g, 22.89mmol, 产率94.47%)。

[0442] 步骤4: 2,6-二氯-4-[1,4-二噁烷-2-基(二氟)甲基]吡啶(中间体E4)

[0443]



[0444] 向中间体E3 (7.0g, 26.71mmol) 在DCM (150mL) 中的溶液添加DAST (140.0mL, 1060mmol), 并且然后将混合物在20°C搅拌12小时。将反应物通过EA (400mL × 3) 萃取并且将有机层用NaHCO₃ (200mL × 3) 水溶液、盐水 (200mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。将粗品通过制备型HPLC (TFA作为添加剂) 纯化, 以得到呈白色固体状的中间体E4 (4g, 14.08mmol, 产率52.72%)。MS观察值: 284.0 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δppm 7.35 (s, 2H), 3.87-4.00 (m, 2H), 3.79-3.81 (m, 1H), 3.62-3.71 (m, 2H), 3.53-3.60 (m, 2H)。

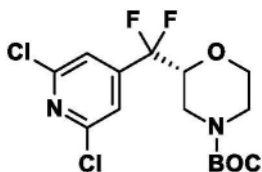
[0445] 步骤5: 2,6-二氯-4-[[(2S)-1,4-二噁烷-2-基]-二氟-甲基]吡啶和2,6-二氯-4-[[(2R)-1,4-二噁烷-2-基]-二氟-甲基]吡啶(中间体E和F)

[0446] 将4.0g的中间体E4使用以下条件通过SFC纯化, 以得到呈白色固体状的中间体E (1.48g, 产率36.5%, 99% ee, 较快洗脱) 和中间体F (1.5g, 产率37.5%, 99% ee, 较慢洗脱)。SFC条件: 柱: 0J (250mm × 50mm, 10μm); 0.1% NH₃·H₂O EtOH; 开始B15%, 结束B15%; 流速 (ml/min): 180。

[0447] 中间体G

[0448] (2R)-2-[(2,6-二氯-4-吡啶基)-二氟-甲基]吗啉-4-甲酸叔丁酯

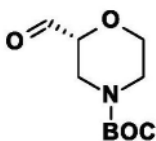
[0449]



[0450] 根据以下程序制备标题化合物:

[0451] 步骤1: (2R)-2-甲酰吗啉-4-甲酸叔丁酯(中间体G1)

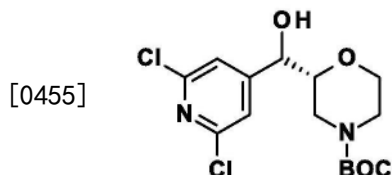
[0452]



[0453] 向(COCl)₂ (21.91g, 172.6mmol) 在DCM (80mL) 中的溶液在-60°C添加DMSO (17.97g, 230.14mmol), 并且然后将混合物在N₂下在-60°C搅拌0.5h。然后添加(R)-N-Boc-2-羟基甲

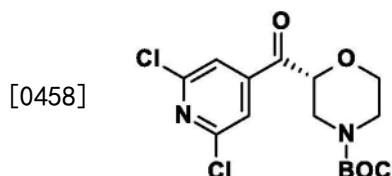
基吗啉 (25.0g, 115.07mmol) 在DCM (50mL) 中的溶液, 并将反应物在 -60°C 再搅拌1h。添加DIPEA (59.49g, 460.28mmol) 并将混合物在 -60°C 至 -20°C 搅拌1h, 并且然后在 0°C 搅拌1h。将混合物用DCM (500mL) 稀释, 用 CaCl_2 水溶液 (100mL) 洗涤三次, 并用盐水 (50mL) 洗涤两次, 经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩, 以得到粗品, 将该粗品通过硅胶柱 (PE:EA=10:1至1:5) 纯化, 以得到呈无色油状的中间体G1 (8g, 37.17mmol, 产率32.3%)。MS观察值: 115.9 (MH^+ -100)。

[0454] 步骤2: (2R)-2-[(2,6-二氯-4-吡啶基)-羟基-甲基]吗啉-4-甲酸叔丁酯(中间体G2)



[0456] 向2,6-二氯-4-吡啶 (9.16g, 33.45mmol) 在THF (30.0ml) 中的溶液在 N_2 下在 -40°C 添加含 $\text{CH}_3\text{MgCl}/\text{LiCl}$ 的THF (28.3mL, 36.79mmol) 并将混合物在 25°C 搅拌1h。然后在 -40°C 添加含中间体G1 (7.2g, 33.45mmol) 的THF (130mL) 并将混合物在 25°C 搅拌1h。将混合物倒入水 (100mL) 中并用EA (600mL) 萃取。将有机层用盐水 (100mL) 洗涤两次, 经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩。将粗品通过硅胶柱色谱 (PE:EA=100:1至1:2) 纯化, 以得到呈白色固体状的中间体G2 (6g, 16.52mmol, 产率49.38%)。MS观察值: 363.3 (MH^+)。

[0457] 步骤3: (2R)-2-(2,6-二氯吡啶-4-羰基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(中间体G3)



[0459] 向中间体G2 (5.5g, 15.14mmol) 在THF (80mL) 中的溶液在 N_2 下在 0°C 缓慢添加DMP (7.06g, 16.66mmol), 并且然后将混合物搅拌2h。将混合物在 0°C 倒入 K_2CO_3 水溶液 (100mL) 中, 并且然后用EA (150mL) 萃取三次。将有机层用 K_2CO_3 水溶液 (50mL) 洗涤三次, 并用盐水 (100mL) 洗涤两次, 经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩, 以得到呈白色固体状的中间体G3 (5.3g, 14.67mmol, 产率96.9%)。MS观察值: 305.2 (MH^+ -56)。

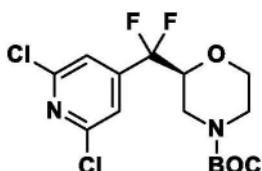
[0460] 步骤4: (2R)-2-[(2,6-二氯-4-吡啶基)-二氟-甲基]吗啉-4-甲酸叔丁酯(中间体G)

[0461] 向中间体G3 (5.0g, 13.84mmol) 在DCM (8mL) 中的溶液添加DAST (3.0mL, 207.63mmol) 并在 40°C 搅拌3小时。将混合物在 0°C 倒入 NaHCO_3 水溶液中, 并且然后用EA (200mL) 萃取三次。将合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤两次, 经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩。将粗品通过硅胶柱色谱 (PE:EA=10:1至1:1) 纯化, 以得到呈白色固体状的中间体G (2.2g, 5.74mmol, 产率41.47%, 90% ee)。MS观察值: 327.3 (MH^+ -56)。

[0462] 中间体H

[0463] (2S)-2-[(2,6-二氯-4-吡啶基)-二氟-甲基]吗啉-4-甲酸叔丁酯

[0464]



[0465] 类似于中间体G的制备,通过使用(S)-N-Boc-2-羟基甲基吗啉代替(R)-N-Boc-2-羟基甲基吗啉来制备标题化合物。获得呈白色固体状的中间体H(1.2g,95.5% ee)。MS观察值:327.2(MH⁺-56)。

[0466] 中间体I

[0467] 4-[(2,6-二氯-4-吡啶基)-二氟-甲基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯

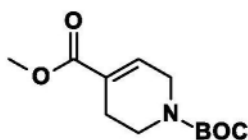
[0468]



[0469] 根据以下程序制备标题化合物:

[0470] 步骤1:4-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(中间体I1)

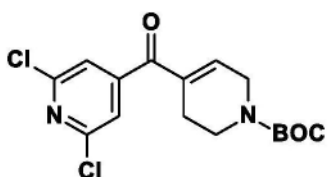
[0471]



[0472] 向1-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-甲酸(4.5g,19.80mmol)、HATU(11.29g,29.70mmol)和DIPEA(8.96g,69.30mmol)在DMF(50mL)中的溶液添加N,0-二甲基羟胺盐酸盐(4.83g,49.50mmol)。将反应物在15°C搅拌2小时。将混合物倒入水(30mL)中并通过EA(40mL)萃取两次。将有机层通过盐水(50mL)洗涤两次,经无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。将粗品通过硅胶柱色谱(PE:EA=1:0至5:1)纯化,以得到呈白色固体状的中间体I1(4.7g,产率:87.80%),其为白色固体。MS观察值:215.4(MH⁺-56)。

[0473] 步骤2:4-(2,6-二氯吡啶-4-羰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(中间体I2)

[0474]



[0475] 向2,6-二氯-4-碘吡啶(5.07g,18.5mmol)在THF(15.0ml)中的溶液在N₂下在-40°C添加含CH₃MgCl/LiCl的THF(14.23mL,18.5mmol)。在25°C搅拌1h后,在-40°C将含中间体I1(2.5g,9.25mmol)的THF(25mL)添加到溶液中。将混合物倒入水(100mL)中并用EA(600mL)萃取。将有机层用盐水(100mL)洗涤两次,经无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。将粗品通过硅胶柱色谱(PE:EA=100:1至1:1)纯化,以得到呈浅黄色油状的中间体I2(1.5g,4.2mmol,产率45.4%)。MS观察值:301.3(MH⁺-56)。

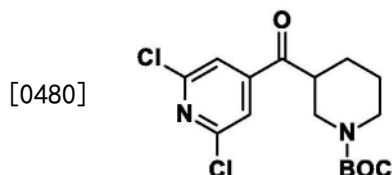
[0476] 步骤3:4-[(2,6-二氯-4-吡啶基)-二氟-甲基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(中间体I)

[0477] 向中间体I2(1.5g,4.2mmol)在DCM(3mL)中的溶液添加DAST(6.77g,41.99mmol)并

在40°C搅拌12小时。将混合物在0°C倒入饱和NaHCO₃ (水溶液) 中,并且然后用EA (100mL) 萃取三次。将合并的有机层用盐水 (500mL) 洗涤两次,经无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。将粗品通过硅胶柱色谱 (PE:EA=10:1至1:1) 纯化,以得到呈浅黄色油状的中间体I (1g, 2.64mmol, 产率62.8%)。MS观察值:323.2 (MH⁺-56)。

[0478] 中间体J

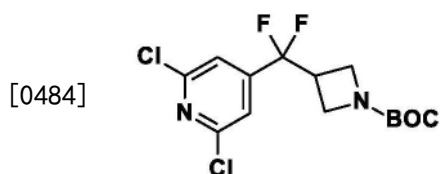
[0479] 3-(2,6-二氯吡啶-4-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0481] 类似于中间体G3的制备,通过使用3-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯代替中间体G1来制备标题化合物。获得呈黄色油状的中间体J (3.1g)。MS观察值:359.0 (MH⁺)。

[0482] 中间体K

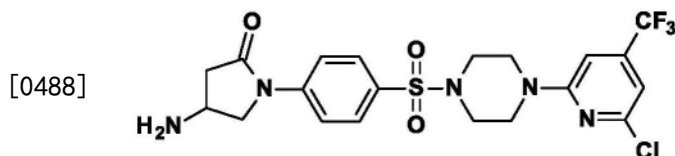
[0483] 3-[(2,6-二氯-4-吡啶基)-二氟-甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



[0485] 类似于中间体G的制备,通过使用3-甲酰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯代替中间体G1来制备标题化合物。获得呈黄色固体状的中间体K (1.1g)。MS观察值:353.1 (MH⁺)。

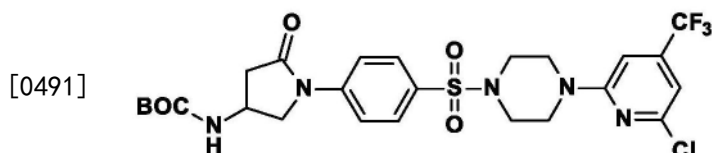
[0486] 实例1

[0487] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮



[0489] 根据以下程序制备标题化合物:

[0490] 步骤1:N-[1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-氧代-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (化合物1a)



[0492] 将中间体A (100mg, 188μmol)、(5-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (75.3mg, 376μmol)、DMEDA (3.32mg, 37.6μmol)、CuI (7.17mg, 37.6μmol) 和Cs₂CO₃ (122mg, 376μmol) 在DMF (5mL) 中的混合物加热至75°C持续1h。然后将混合物倒入冰水中,用DCM (10mL) 萃取三次,经无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。将粗品通过硅胶柱色谱 (PE:EA=5:1) 纯化,以得到呈白色固体状的化合物1a (97mg, 产率85%)。MS观察值:604.2 (MH⁺)。

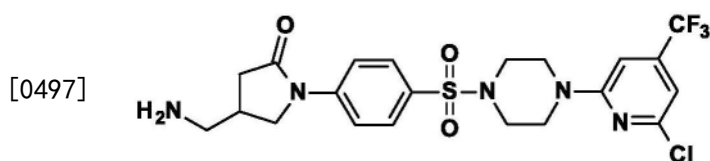
[0493] 步骤2:4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯

基]吡咯烷-2-酮(实例1)

[0494] 将化合物1a (100mg, 166 μ mol) 在TFA (5mL) 中的溶液在室温搅拌5小时。将混合物浓缩并将粗品通过制备型HPLC纯化, 以得到呈白色固体状的实例1 (10mg, 产率12%)。MS观察值: 504.2 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ ppm 7.78-7.89 (m, 2H), 7.64-7.75 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.29 (dd, J=7.2, 11.2Hz, 1H), 3.97-4.16 (m, 1H), 3.85 (dd, J=2.4, 11.2Hz, 1H), 3.56-3.70 (m, 4H), 3.09 (dd, J=8.4, 18.0Hz, 1H), 2.95-3.00 (m, 4H), 2.46-2.69 (m, 1H)。

[0495] 实例2

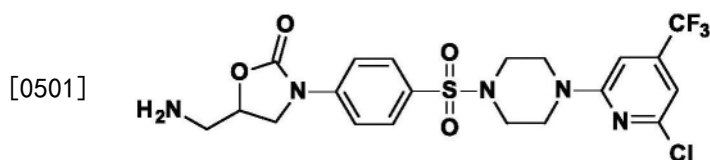
[0496] 4-(氨基甲基)-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-苯基]吡咯烷-2-酮



[0498] 类似于实例1的制备, 通过使用N-[(5-氧代吡咯烷-3-基) 甲基]氨基甲酸叔丁酯代替(5-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。获得实例2 (17.1mg), 为白色固体。MS观察值: 518.0 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ ppm 7.75-7.790 (m, 2H), 7.68-7.73 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.02 (dd, J=8.0, 9.6Hz, 1H), 3.57-3.73 (m, 5H), 2.92-3.15 (m, 6H), 2.66-2.83 (m, 2H), 2.35-2.55 (m, 1H)。

[0499] 实例3

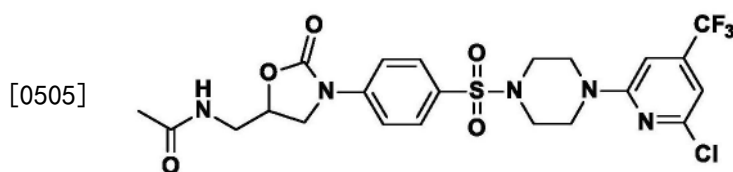
[0500] 5-(氨基甲基)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]噁唑烷-2-酮



[0502] 类似于实例1的制备, 通过使用N-[(2-氧代噁唑烷-5-基) 甲基]氨基甲酸叔丁酯代替(5-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。获得实例3 (30mg), 为白色固体。MS观察值: 520.0 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 8.15 (brs, 3H), 7.53-7.96 (m, 4H), 7.10 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.81-5.06 (m, 1H), 4.24 (t, J=9.2Hz, 1H), 3.87 (dd, J=6.4, 9.2Hz, 1H), 3.63-3.77 (m, 4H), 3.27 (s, 2H), 2.96 (t, J=4.8Hz, 4H)。

[0503] 实例4

[0504] N-[[3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2-氧代-噁唑烷-5-基]甲基]乙酰胺

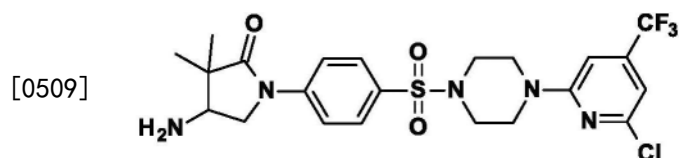


[0506] 向实例3 (50mg, 96.2 μ mol) 和DIPEA (62mg, 481 μ mol) 在DCM (5mL) 中的溶液在室温逐滴添加乙酰氯 (15.1mg, 192 μ mol)。将混合物在室温搅拌16小时。将蒸发溶剂并将粗品通过

制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体状的实例4(15mg,产率25%)。MS观察值:561.9(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 8.23(t,J=6.0Hz,1H),7.78(s,4H),7.09(s,1H),6.97(s,1H),4.58-4.86(m,1H),4.16(t,J=9.2Hz,1H),3.78(dd,J=6.4,9.12Hz,1H),3.68-3.74(m,4H),3.42(t,J=5.6Hz,2H),2.96(t,J=4.8Hz,4H),1.81(s,3H)。

[0507] 实例5

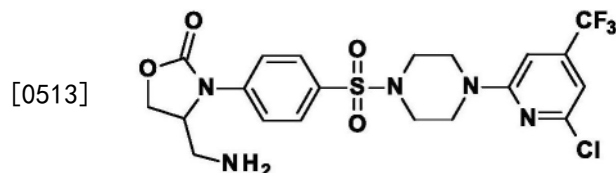
[0508] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3,3-二甲基-吡咯烷-2-酮



[0510] 将中间体A(0.060g,113μmol)、4-氨基-3,3-二甲基吡咯烷-2-酮(14.5mg,113μmol)、DMEDA(1.99mg,22.6μmol)、CuI(4.3mg,22.6μmol)和K₃PO₄(71.8mg,339μmol)在DMF(1.5mL)中的混合物加热至80°C持续1.5小时。然后将混合物倒入水中,用DCM萃取。将有机层浓缩并将粗品通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体状的实例5(40mg,产率64.4%)。MS观察值:521.1(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 8.31(br s,2H),7.83-7.89(m,2H),7.71-7.76(m,2H),7.02(s,1H),6.90(s,1H),4.22(dd,J=6.4,11.2Hz,1H),3.61-3.80(m,6H),2.90(br t,J=4.8Hz,4H),1.16(s,3H),1.11(s,3H)。

[0511] 实例6

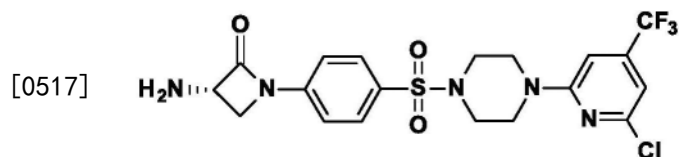
[0512] 4-(氨基甲基)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]噁唑烷-2-酮



[0514] 类似于实例5的制备,通过使用4-(氨基甲基)噁唑烷-2-酮代替4-氨基-3,3-二甲基吡咯烷-2-酮来制备标题化合物。获得实例6(10mg),为白色固体。MS观察值:520.1(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δppm 7.95(br s,3H),7.84-7.90(m,2H),7.78-7.83(m,2H),7.10(s,1H),6.98(s,1H),4.81-4.98(m,1H),4.53-4.60(m,1H),4.45-4.51(m,1H),3.66-3.68(m,4H),3.11-3.22(m,1H),2.91-3.09(m,5H)。

[0515] 实例7

[0516] (3S)-3-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]氮杂环丁烷-2-酮

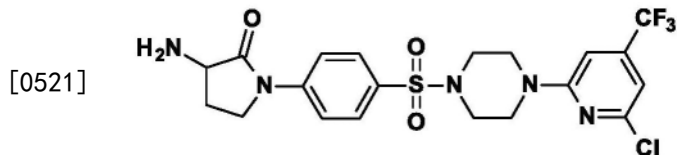


[0518] 类似于实例1的制备,通过使用(3S)-3-氨基氮杂环丁烷-2-酮代替(5-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。获得实例7(10mg),为白色固体。MS观察值:490.0(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δppm 7.67-7.85(m,2H),7.38-7.61(m,2H),6.82(s,

1H), 6.74 (s, 1H), 4.62 (dd, J=2.8, 5.6Hz, 1H), 4.07 (dd, J=5.6, 7.2Hz, 1H), 3.53-3.76 (m, 5H), 2.92-3.03 (m, 4H)。

[0519] 实例8

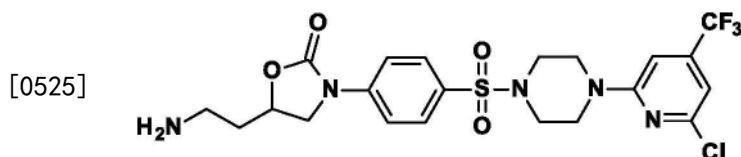
[0520] 3-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮



[0522] 类似于实例1的制备,通过使用N-(2-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯代替(5-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。获得实例8(20mg),为白色固体。MS观察值:504.1 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δppm 7.82-8.02 (m, 2H), 7.65-7.82 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.19 (dd, J=8.8, 11.2Hz, 1H), 3.82-4.04 (m, 2H), 3.59-3.68 (m, 4H), 2.91-3.04 (m, 4H), 2.51-2.69 (m, 1H), 1.95-2.19 (m, 1H)。

[0523] 实例9

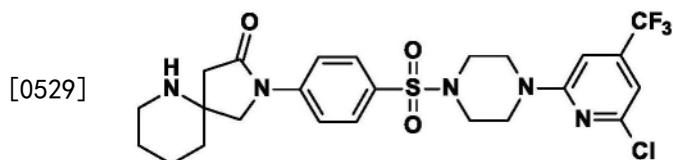
[0524] 5-(2-氨基乙基)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]噁唑烷-2-酮



[0526] 类似于实例1的制备,通过使用N-[2-(2-氧代噁唑烷-5-基)乙基]氨基甲酸叔丁酯代替(5-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。获得实例9(66.4mg),为白色固体。MS观察值:578.1 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 8.02-8.26 (m, 3H), 7.74-7.84 (m, 4H), 7.08-7.13 (m, 1H), 6.95-7.00 (m, 1H), 4.79-4.92 (m, 1H), 4.18-4.29 (m, 1H), 3.67-3.90 (m, 5H), 2.86-3.07 (m, 6H), 1.99-2.13 (m, 2H)。

[0527] 实例10

[0528] 2-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2,6-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-酮

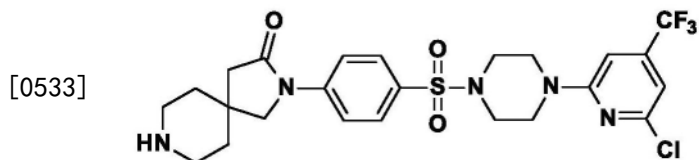


[0530] 类似于实例1的制备,通过使用3-氧代-2,6-二氮杂螺[4.5]癸烷-6-甲酸叔丁酯代替(5-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。获得实例10(10mg),为白色固体。MS观察值:558.2 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δppm 7.78-7.90 (m, 2H), 7.67-7.78 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.51-3.81 (m, 4H), 3.24-3.33 (m, 4H), 2.95-3.02 (m, 4H), 1.92 (s, 2H), 1.64-1.77 (m, 4H)。

[0531] 实例11

[0532] 2-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2,8-二氮杂

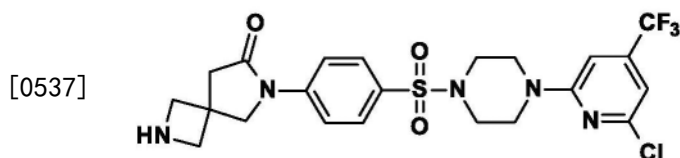
螺[4.5]癸烷-3-酮



[0534] 类似于实例1的制备,通过使用3-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯代替(5-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。获得实例11(15mg),为白色固体。MS观察值:558.1(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δppm 8.50(br s,2H),7.93(d,J=8.8Hz,2H),7.77(d,J=8.8Hz,2H),7.09(s,1H),6.97(s,1H),3.79(s,2H),3.66-3.75(m,4H),3.03-3.22(m,4H),2.96(t,J=4.8Hz,4H),2.61(s,2H),1.65-1.88(m,4H)。

[0535] 实例12

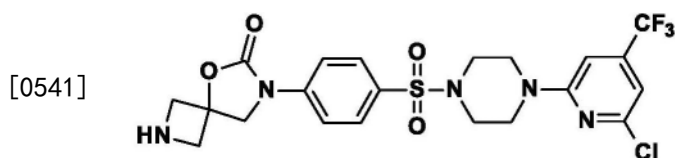
[0536] 6-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-7-酮



[0538] 类似于实例1的制备,通过使用6-氧代-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯代替(5-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。获得实例11(10mg),为白色固体。MS观察值:530.0(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δppm 8.73(br d,J=1.6Hz,2H),7.83-7.91(m,2H),7.74-7.83(m,2H),7.09(s,1H),6.98(s,1H),4.14(s,2H),4.06(td,J=5.2,10.8Hz,4H),3.65-3.80(m,4H),2.90-3.03(m,6H)。

[0539] 实例13

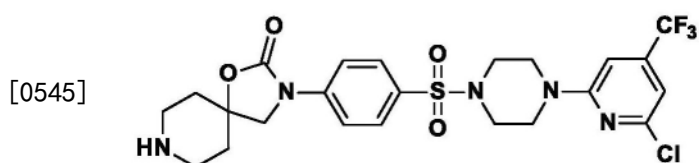
[0540] 7-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-氧杂-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-酮



[0542] 类似于实例5的制备,通过使用5-氧杂-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-酮代替4-氨基-3,3-二甲基吡咯烷-2-酮来制备标题化合物。获得实例13(8mg),为白色固体。MS观察值:532.2(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δppm 7.80-7.87(m,2H),7.71-7.79(m,2H),7.10(s,1H),6.98(s,1H),4.19-4.45(m,6H),3.71(t,J=5.2Hz,4H),2.96(br t,J=4.8Hz,4H)。

[0543] 实例14

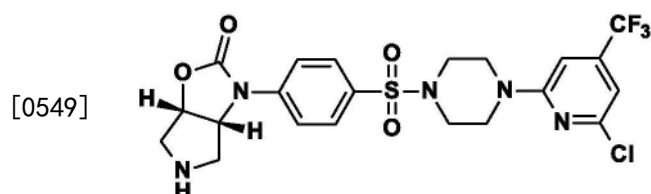
[0544] 3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-酮



[0546] 类似于实例5的制备,通过使用1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-酮盐酸盐代替4-氨基-3,3-二甲基吡咯烷-2-酮来制备标题化合物。获得实例14(58mg),为白色固体。MS观察值:560.1(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 7.66-7.80(m,4H),6.97-7.04(m,1H),6.84-6.93(m,1H),3.81-3.87(m,2H),3.62-3.66(m,4H),2.86-2.91(m,4H),2.72-2.81(m,2H),2.59-2.67(m,2H),1.59-1.80(m,4H)。

[0547] 实例15

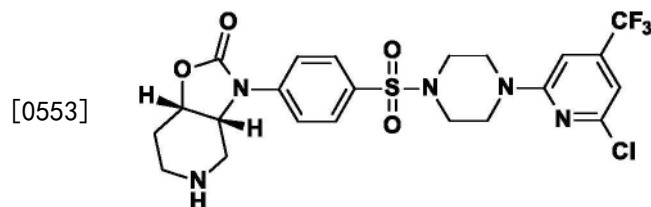
[0548] (3aR,6aS)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4,5,6,6a-四氢-3aH-吡咯并[3,4-d]噁唑-2-酮



[0550] 类似于实例5的制备,通过使用(3aR,6aS)-3,3a,4,5,6,6a-六氢吡咯并[3,4-d]噁唑-2-酮代替4-氨基-3,3-二甲基吡咯烷-2-酮来制备标题化合物。获得实例15(10mg),为白色固体。MS观察值:532.1(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δppm 7.73-8.02(m,4H),6.94(s,1H),6.85(s,1H),5.48(dd,J=4.8,7.6Hz,1H),5.36-5.43(m,1H),3.90(d,J=13.2Hz,1H),3.73-3.81(m,4H),3.747-3.72(m,3H),3.05-3.19(m,4H)。

[0551] 实例16

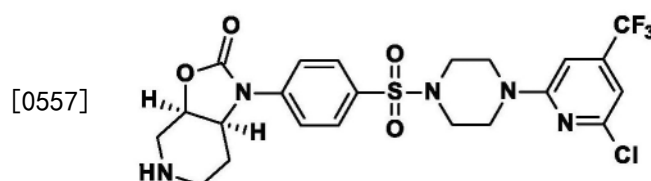
[0552] (3aR,7aS)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3a,4,5,6,7,7a-六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-2-酮



[0554] 类似于实例1的制备,通过使用(3aR,7aS)-2-氧代-3,3a,4,6,7,7a-六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯代替(5-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。获得实例16(10mg),为白色固体。MS观察值:546.1(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δppm 7.74(d,J=2.4Hz,4H),6.82(s,1H),6.73(s,1H),4.82-4.99(m,2H),3.60-3.70(m,4H),3.55(dd,J=4.4,14.0Hz,1H),3.10-3.31(m,3H),2.91-3.04(m,4H),2.16-2.30(m,2H)。

[0555] 实例17

[0556] (3aR,7aS)-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3a,4,5,6,7,7a-六氢噁唑并[5,4-c]吡啶-2-酮

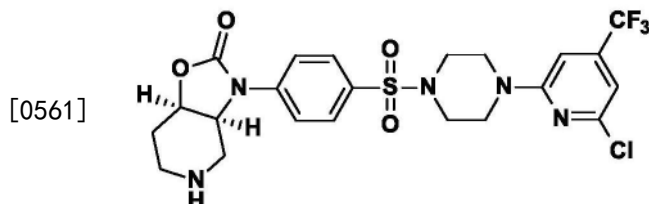


[0558] 类似于实例1的制备,通过使用(3aR,7aS)-2-氧代-1,3a,4,6,7,7a-六氢噁唑并[5,4-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯代替(5-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合

物。获得实例17(33mg),为白色固体。MS观察值:546.1(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 9.09-9.67(m,2H),7.83-7.89(m,2H),7.76-7.82(m,2H),7.09(s,1H),6.97(s,1H),4.98(br d,J=7.2Hz,1H),4.78-4.89(m,1H),3.61-3.677(m,5H),3.39-3.45(m,1H),3.06-3.14(m,1H),2.98(br t,J=4.4Hz,5H),2.30-2.41(m,1H),1.66-1.78(m,1H)。

[0559] 实例18

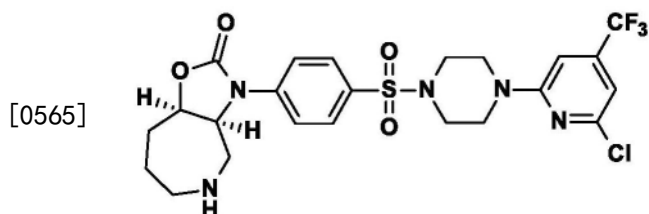
[0560] (3aS,7aR)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3a,4,5,6,7,7a-六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-2-酮



[0562] 类似于实例1的制备,通过使用(3aS,7aR)-2-氧代-3,3a,4,6,7,7a-六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯代替(5-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。获得实例18(120mg),为白色固体。MS观察值:546.0(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 9.19-9.31(m,2H),7.80(s,4H),7.10(s,1H),6.98(s,1H),4.09-5.02(m,2H),3.68-3.78(m,4H),3.49-3.56(m,1H),3.11-3.22(m,2H),3.02-3.09(m,1H),2.99(br s,4H),2.31(br s,1H),2.09-2.020(m,1H)。

[0563] 实例19

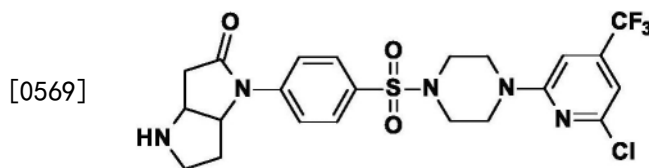
[0564] (3aS,8aR)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4,5,6,7,8,8a-六氢-3aH-噁唑并[4,5-c]氮杂~~草~~2-酮



[0566] 类似于实例1的制备,通过使用(3aS,8aR)-2-氧代-3a,4,6,7,8,8a-六氢-3H-噁唑并[4,5-c]氮杂~~草~~-5-甲酸叔丁酯代替(5-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。获得实例19(10mg),为白色固体。MS观察值:560.1(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δppm 7.67-7.85(m,4H),6.82(s,1H),6.74(s,1H),4.97-5.12(m,2H),3.59-3.72(m,4H),3.41-3.454(m,1H),3.24-3.30(m,1H),3.13-3.19(m,2H),2.92-3.07(m,4H),2.20(d,J=4.4Hz,2H),1.95-2.11(m,1H),1.69-1.86(m,1H)。

[0567] 实例20

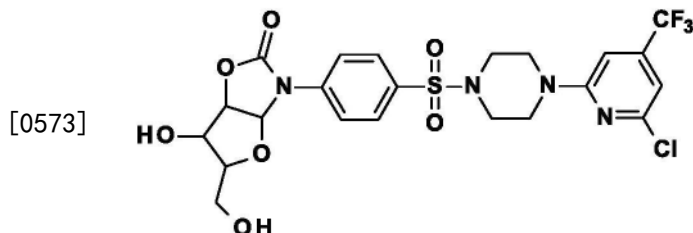
[0568] 4-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-1,2,3,3a,6,6a-六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-5-酮



[0570] 类似于实例1的制备,通过使用5-氧代-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1-甲酸叔丁酯代替(5-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。获得实例20(100mg),为白色固体。MS观察值:530.2(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 9.56(br s, 2H), 7.84-7.93(m, 2H), 7.74-7.84(m, 2H), 7.09(s, 1H), 6.92-7.01(m, 1H), 5.02-5.16(m, 1H), 4.32-4.47(m, 1H), 3.68-3.73(m, 4H), 3.20-3.29(m, 2H), 2.99(br d, J=5.2Hz, 6H), 2.29(br s, 1H), 1.85(br d, J=7.2Hz, 1H)。

[0571] 实例21

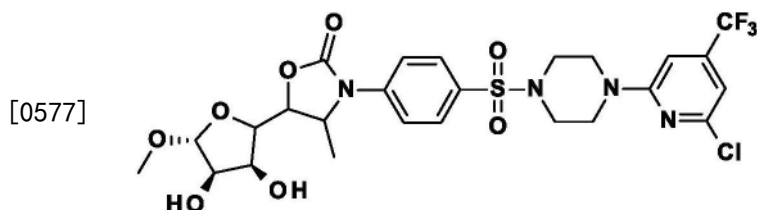
[0572] 3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-6-羟基-5-(羟基甲基)-3a,5,6,6a-四氢咪喃并[2,3-d]噁唑-2-酮



[0574] 类似于实例5的制备,通过使用6-羟基-5-羟基甲基-3a,5,6,6a-四氢-3H-咪喃并[2,3-d]噁唑-2-酮代替4-氨基-3,3-二甲基吡咯烷-2-酮来制备标题化合物。获得实例21(5mg),为白色固体。MS观察值:579.1(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δppm 7.85(d, J=8.8Hz, 2H), 7.71(d, J=8.8Hz, 2H), 6.82(s, 1H), 6.73(s, 1H), 6.12(d, J=6.0Hz, 1H), 4.84(d, J=5.2Hz, 1H), 4.31(d, J=2.4Hz, 1H), 4.02(dt, J=2.8, 5.2Hz, 1H), 3.57-3.69(m, 4H), 3.46(d, J=5.2Hz, 2H), 2.91-3.05(m, 4H)。

[0575] 实例22

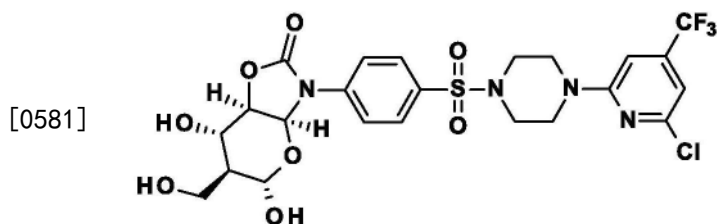
[0576] 3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-[(3S,4R,5R)-3,4-二羟基-5-甲氧基-四氢咪喃-2-基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮



[0578] 类似于实例5的制备,通过使用5[(3S,4R,5R)-3,4-二羟基-5-甲氧基-四氢咪喃-2-基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮代替4-氨基-3,3-二甲基吡咯烷-2-酮来制备标题化合物。获得实例22(20mg),为白色固体。MS观察值:637.1(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 7.92(d, J=8.8Hz, 2H), 7.77(d, J=8.8Hz, 2H), 7.09(s, 1H), 6.97(s, 1H), 4.94-5.38(m, 1H), 4.76-4.89(m, 2H), 4.74(d, J=1.2Hz, 1H), 4.51(dd, J=7.32, 9.6Hz, 1H), 4.17(t, J=5.2Hz, 1H), 4.03(dd, J=5.2, 9.8Hz, 1H), 3.83(dd, J=1.2, 4.8Hz, 1H), 3.67-3.75(m, 4H), 3.27(s, 3H), 2.99(t, J=4.8Hz, 4H), 1.26(d, J=6.4Hz, 3H)。

[0579] 实例23

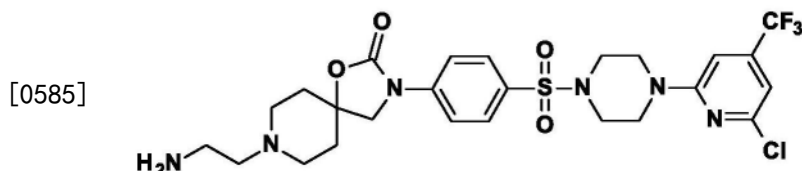
[0580] (3aS,5S,6S,7S,7aR)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5,7-二羟基-6-(羟基甲基)-5,6,7,7a-四氢-3aH-吡喃并[2,3-d]噁唑-2-酮



[0582] 类似于实例5的制备,通过使用4-氨基-3,3-二甲基吡咯烷-2-酮的(3aS,5S,6S,7S,7aR)-5,7-二羟基-6-(羟基甲基)-3,3a,5,6,7,7a-六氢吡喃并[2,3-d]咪唑-2-酮来制备标题化合物。获得实例23(10mg),为白色固体。MS观察值:609.2(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 7.92(d,J=8.8Hz,2H),7.78(d,J=8.8Hz,2H),7.08(s,1H),6.97(s,1H),6.07(d,J=6.0Hz,1H),5.61(d,J=5.2Hz,1H),5.38(d,J=5.2Hz,1H),4.81(t,J=5.6Hz,1H),4.60(dd,J=4.4,6.0Hz,1H),3.80-3.87(m,1H),3.67-3.75(m,4H),3.57-3.63(m,2H),3.44-3.54(m,2H),2.93-3.04(m,4H)。

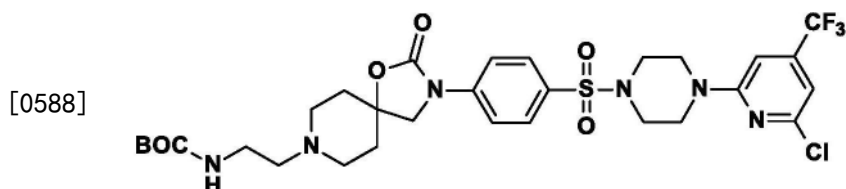
[0583] 实例24

[0584] 8-(2-氨基乙基)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-酮



[0586] 根据以下方案制备标题化合物:

[0587] 步骤1:N-[2-[3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(化合物24a)



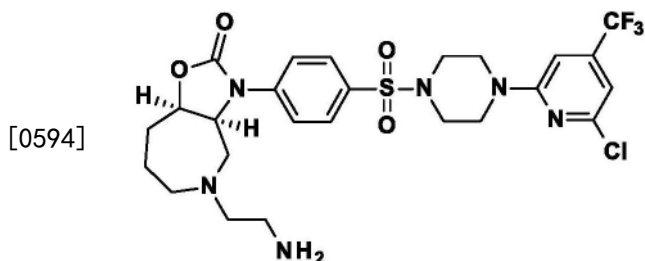
[0589] 将实例11(0.050g,89.3μmol)、(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(28.4mg,179μmol)和NaBH(OAc)₃(75.7mg,357μmol)在DCM(1mL)中的混合物加热至25°C过夜。然后,将混合物倒入水中,用DCM萃取。将有机层浓缩以得到粗品,其直接用于下一步骤。MS观察值:703.2(MH⁺)。

[0590] 步骤2:8-(2-氨基乙基)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-酮(实例24)

[0591] 将化合物24a(0.062g,88.2μmol)和TFA(450mg,0.3mL,3.95mmol)在DCM(1mL)中的混合物加热至25°C持续2小时。将混合物浓缩并将粗品通过HPLC纯化,以得到呈白色固体状的实例24(15mg,产率26.8%)。MS观察值:603.1(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 7.77-7.84(m,4H),7.06-7.11(m,1H),6.93-7.00(m,1H),3.97-4.04(m,2H),3.70-3.74(m,4H),3.50-3.56(m,4H),3.07-3.22(m,4H),2.94-2.99(m,4H),1.90-2.23(m,4H)。

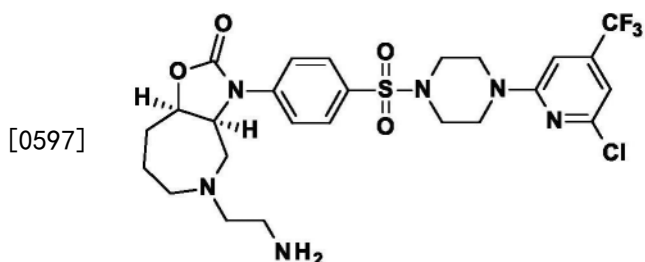
[0592] 实例25

[0593] (3aS,8aR)-5-(2-氨基乙基)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3a,4,6,7,8,8a-六氢噁唑并[4,5-c]氮杂 草 -2-酮



[0595] 根据以下程序制备标题化合物:

[0596] 步骤1: N-[2-[(3aS,8aR)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2-氧代-3a,4,6,7,8,8a-六氢噁唑并[4,5-c]氮杂 草 -5-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(化合物25a)



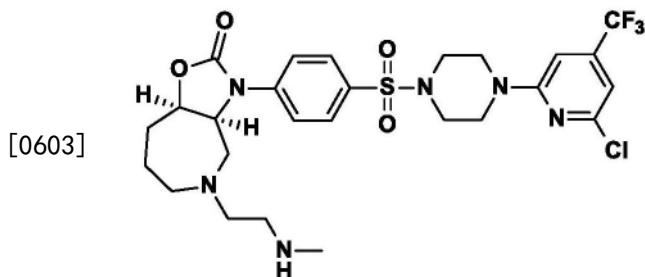
[0598] 将实例19 (50mg, 74.2 μmol)、(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯 (23.6mg, 148 μmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (62.9mg, 297 μmol) 在DCM (2mL) 中的混合物在25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌过夜。然后将混合物倒入水中,用DCM萃取。将有机层浓缩以得到粗品 (52mg, 产率100%), 其直接用于下一步骤。MS观察值: 703.2 (MH^+)。

[0599] 步骤2: (3aS,8aR)-5-(2-氨基乙基)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3a,4,6,7,8,8a-六氢噁唑并[4,5-c]氮杂 草 -2-酮(实例25)

[0600] 将化合物24a (80mg, 114 μmol) 在TFA (5mL) 中的溶液在室温搅拌2小时。将混合物浓缩并将粗品通过制备型HPLC纯化,以得到实例25 (15mg, 产率21.9%)。MS观察值: 603.2 (MH^+)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ ppm 7.85 (s, 4H), 6.92 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.99 (td, $J=6.0, 8.8\text{Hz}$, 1H), 4.69-4.83 (m, 1H), 3.63-3.87 (m, 4H), 3.07-3.16 (m, 4H), 2.95 (dd, $J=6.8, 14.8\text{Hz}$, 1H), 2.55-2.84 (m, 7H), 2.08-2.20 (m, 2H), 1.90-2.04 (m, 1H), 1.54-1.72 (m, 1H)。

[0601] 实例26

[0602] (3aS,8aR)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-[2-(甲基氨基)乙基]-3a,4,6,7,8,8a-六氢噁唑并[4,5-c]氮杂 草 -2-酮

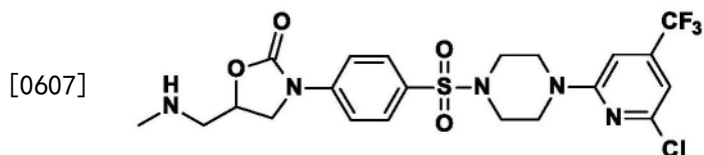


[0604] 类似于实例25的制备,通过使用N-甲基-N-(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯代替(2-

氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。获得呈白色固体状的实例26(19mg)。MS观察值:617.2(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD): δ ppm7.85(s,4H),6.92(s,1H),6.84(s,1H),4.99(td,J=5.6,8.8Hz,1H),4.77-4.84(m,1H),3.69-3.80(m,4H),3.07-3.18(m,4H),2.97(dd,J=6.6,14.8Hz,1H),2.73-2.82(m,3H),2.65-2.72(m,4H),2.60(s,3H),2.08-2.19(m,2H),1.90-2.04(m,1H),1.58-1.70(m,1H)。

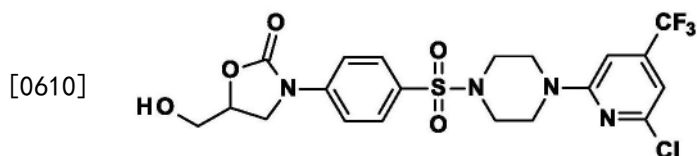
[0605] 实例27

[0606] 3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-(甲基氨基甲基)噁唑烷-2-酮



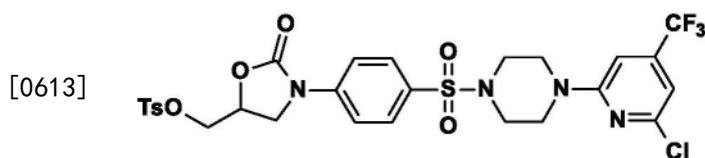
[0608] 根据以下程序制备标题化合物:

[0609] 步骤1:3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-(羟基甲基)噁唑烷-2-酮(化合物27a)



[0611] 向中间体A(3.4g,6.39mmol)、5-(羟基甲基)噁唑烷-2-酮(1.12g,9.59mmol)和K₂CO₃(2.65g,19.18mmol)在NMP(42.5mL)中的溶液在N₂下添加CuI(243.56mg,1.28mmol)和反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(181.91mg,1.28mmol)。在N₂下,将混合物在80℃搅拌5小时。将混合物用EA(400mL)稀释,并过滤。将滤液用CaCl₂水溶液(100mL)洗涤三次,并用盐水(100mL)洗涤两次,经无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。将粗品通过硅胶柱色谱(PE:EA=2:1至1:5)纯化,以得到呈白色固体状的化合物27a(2.7g,5.18mmol,产率81.1%)。MS观察值:520.1(MH⁺)。

[0612] 步骤2:[3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2-氧代-噁唑烷-5-基]4-甲基苯磺酸甲酯(化合物27b)



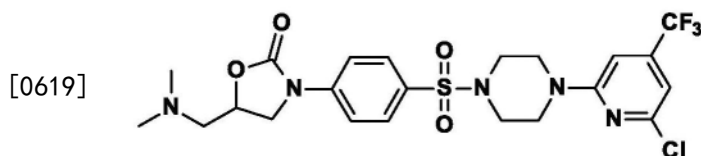
[0614] 向化合物27a(1.4g,2.69mmol)、对甲苯磺酸酐(1.75g,5.38mmol)和DIPEA(1.04g,8.06mmol)在THF(8mL)中的溶液在氮气下添加DMAP(65.67mg,0.540mmol)。将混合物在N₂下在45℃搅拌12小时,并且然后用EA(300mL)稀释。将溶液用K₂CO₃水溶液(100mL)、1N HCl水溶液(100mL)洗涤两次,并用盐水(100mL)洗涤两次。有机层经无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。将粗品通过硅胶柱色谱(PE:EA=2:1至1:5)纯化,以得到呈白色固体状的化合物27b(1.7g,2.52mmol,产率93.69%)。MS观察值:675.2(MH⁺)。

[0615] 步骤3:3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-(甲基氨基甲基)噁唑烷-2-酮(实例27)

[0616] 向化合物27b(120.0mg, 0.18mmol)和KI(88.5mg, 0.53mmol)在DMSO(1.5mL)中的溶液在N₂下添加含一甲胺的THF(3.0mL, 6mmol)以及18-冠醚-6(4.7mg, 0.02mmol)。在N₂下,将混合物在60℃搅拌3小时。将混合物用EA(200mL)稀释,并过滤。将滤液用CaCl₂水溶液(50mL)洗涤三次,并用盐水(100mL)洗涤两次,经无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。将粗品通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体状的实例27(23.4mg, 0.040mmol, 产率22.64%)。MS观察值:534.3(MH⁺)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δppm 8.99-9.90(m, 2H), 7.75-7.84(m, 4H), 7.06-7.13(m, 1H), 6.94-6.99(m, 1H), 5.04-5.20(m, 1H), 4.20-4.34(m, 1H), 3.91-4.03(m, 1H), 3.61-3.79(m, 4H), 3.30-3.36(m, 2H), 2.86-3.06(m, 4H), 2.56-2.63(m, 3H)。

[0617] 实例28

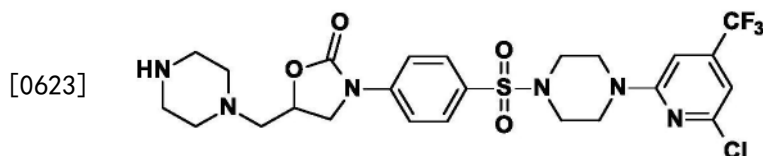
[0618] 3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-[(二甲基氨基)甲基]噁唑烷-2-酮



[0620] 类似于实例27的制备,通过使用二甲胺代替一甲胺来制备标题化合物。获得实例28(17.1mg),为白色固体。MS观察值:548.3(MH⁺)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δppm 10.77-11.01(m, 1H), 7.73-7.86(m, 4H), 7.08-7.12(m, 1H), 6.95-7.00(m, 1H), 5.20-5.35(m, 1H), 4.21-4.35(m, 1H), 3.84-3.95(m, 1H), 3.50-3.75(m, 6H), 2.93-3.06(m, 4H), 2.80-2.90(m, 6H)。

[0621] 实例29

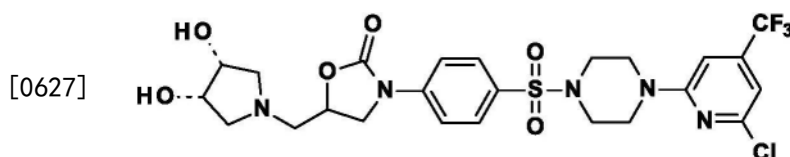
[0622] 3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-(哌嗪-1-基甲基)噁唑烷-2-酮



[0624] 类似于实例27的制备,使用哌嗪代替一甲胺来制备标题化合物。获得实例29(49.9mg),为白色固体。MS观察值:589.3(MH⁺)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δppm 9.51-10.01(m, 2H), 7.72-7.90(m, 4H), 7.07-7.14(m, 1H), 6.93-7.00(m, 1H), 5.16-5.38(m, 1H), 4.24-4.34(m, 1H), 3.49-3.92(m, 14H), 2.90-3.02(m, 4H)。

[0625] 实例30

[0626] 3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-[[顺式-3,4-二羟基吡咯烷-1-基]甲基]噁唑烷-2-酮

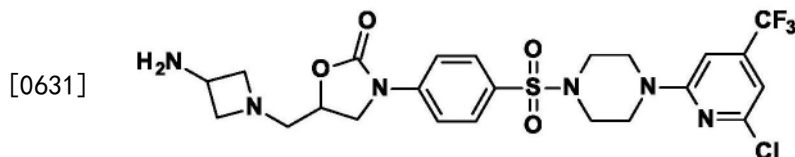


[0628] 类似于实例27的制备,通过使用顺式-吡咯烷-3,4-二醇盐酸盐代替一甲胺来制备标题化合物。获得实例30(25.5mg),为白色固体。MS观察值:606.2(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,

DMSO- d_6) : δ ppm 10.69-11.44 (m, 1H) , 7.75-7.83 (m, 4H) , 7.08-7.13 (m, 1H) , 6.95-7.01 (m, 1H) , 5.09-5.71 (m, 3H) , 4.03-4.37 (m, 3H) , 3.59-3.94 (m, 8H) , 3.37-3.48 (m, 2H) , 2.92-3.18 (m, 5H) 。

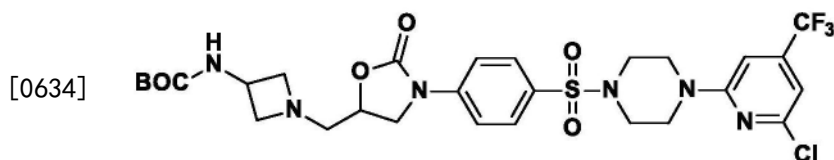
[0629] 实例31

[0630] 5-[(3-氨基氮杂环丁烷-1-基) 甲基]-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]噁唑烷-2-酮



[0632] 根据以下方案制备标题化合物:

[0633] 步骤1: N-[1-[[3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2-氧代-噁唑烷-5-基]甲基]氮杂环丁烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物31a)



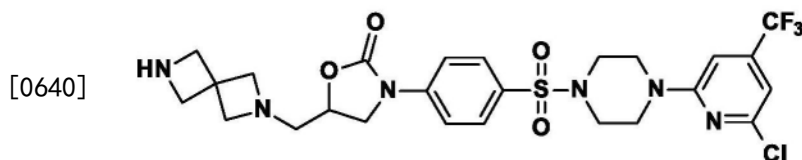
[0635] 向化合物27b (220.0mg, 0.330mmol) 、3-N-Boc-氨基-氮杂环丁烷 (168.37mg, 0.980mmol) 和KI (0.05mL, 0.980mmol) 在ACN (5mL) 中的溶液在 N_2 下添加 K_2CO_3 (135.11mg, 0.980mmol) 。将混合物在70°C搅拌8小时。将混合物用EA (200mL) 稀释并过滤。将滤液用盐水 (100mL) 洗涤两次, 经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩。将粗品通过制备型HPLC纯化, 以得到呈白色固体状的化合物31a (90mg, 0.130mmol, 产率40.91%) 。MS观察值: 675.0 (MH^+) 。

[0636] 步骤2: 5-[(3-氨基氮杂环丁烷-1-基) 甲基]-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]噁唑烷-2-酮(实例31)

[0637] 向化合物31a (90.0mg, 0.130mmol) 在DCM (2mL) 中的溶液添加TFA (1.0mL, 12.98mmol) 并将反应物在25°C搅拌2小时。将混合物浓缩并将粗品通过制备型HPLC纯化, 以得到呈白色固体状的实例31 (40mg, 0.060mmol, 产率43.06%) 。MS观察值: 575.2 (MH^+) 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ ppm 8.29-8.76 (m, 2H) , 7.74-7.86 (m, 4H) , 7.07-7.14 (m, 1H) , 6.94-7.02 (m, 1H) , 4.86-5.02 (m, 1H) , 3.83-4.31 (m, 9H) , 3.70-3.76 (m, 4H) , 2.89-3.02 (m, 4H) 。

[0638] 实例32

[0639] 3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基甲基)噁唑烷-2-酮



[0641] 类似于实例31的制备, 通过使用2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯代替3-N-Boc-氨基-氮杂环丁烷来制备标题化合物。获得实例32 (95.7mg) , 为白色固体。MS观察值: 601.2 (MH^+) 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ ppm 8.84

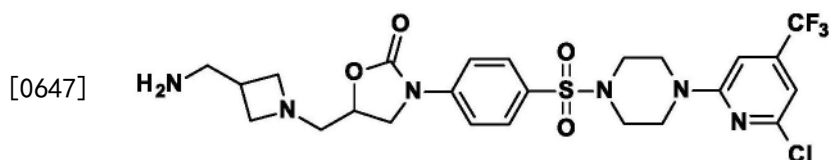
[0642] -9.07 (m, 2H) , 7.73-7.87 (m, 4H) , 7.07-7.12 (m, 1H) , 6.93-6.99 (m, 1H) , 4.89

[0643] -5.03 (m, 1H) , 4.31-4.45 (m, 4H) , 4.11-4.28 (m, 5H) , 3.82-3.88 (m, 1H) , 3.70

[0644] -3.73 (m, 4H) , 3.53-3.62 (m, 2H) , 2.89-3.03 (m, 4H) 。

[0645] 实例33

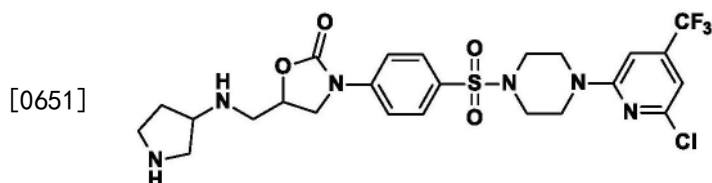
[0646] 5-[[[3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]噁唑烷-2-酮



[0648] 类似于实例31的制备,通过使用N-(氮杂环丁烷-3-基甲基)氨基甲酸叔丁酯代替3-N-Boc-氨基-氮杂环丁烷来制备标题化合物。获得实例33 (95.7mg),为白色固体。MS观察值:589.2(MH⁺)。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 10.55-11.53 (m, 1H) , 7.96-8.22 (m, 3H) , 7.72-7.86 (m, 4H) , 7.06-7.14 (m, 1H) , 6.93-6.99 (m, 1H) , 4.89-5.07 (m, 1H) , 3.98-4.34 (m, 5H) , 3.82-3.90 (m, 1H) , 3.72 (br d, J=4.4Hz, 4H) , 3.59-3.67 (m, 2H) , 2.90-3.26 (m, 7H) 。

[0649] 实例34

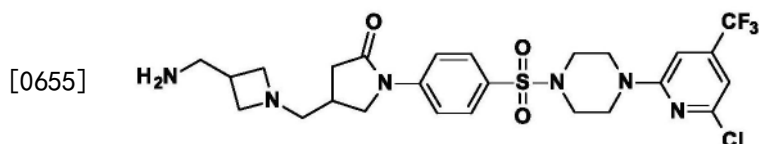
[0650] 3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-[(吡咯烷-3-基氨基)甲基]噁唑烷-2-酮



[0652] 类似于实例31的制备,通过使用N-Boc-3-氨基吡咯烷代替3-N-Boc-氨基-氮杂环丁烷来制备标题化合物。获得实例34 (57.3mg),为白色固体。MS观察值:589.2(MH⁺)。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 8.96-9.61 (m, 2H) , 7.73-7.87 (m, 4H) , 7.06-7.14 (m, 1H) , 6.92-7.00 (m, 1H) , 4.93-5.11 (m, 1H) , 4.20-4.35 (m, 1H) , 3.85-3.96 (m, 2H) , 3.70-3.75 (m, 4H) , 3.56 (br dd, J=12.0, 7.6Hz, 1H) , 3.22-3.48 (m, 5H) , 2.91-3.02 (m, 4H) 。

[0653] 实例35

[0654] 4-[[[3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮

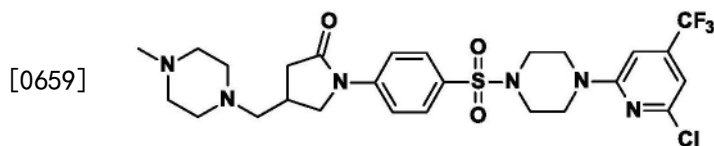


[0656] 类似于实例31的制备,通过使用4-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮代替5-(羟基甲基)噁唑烷-2-酮并使用N-(氮杂环丁烷-3-基甲基)氨基甲酸叔丁酯代替3-N-Boc-氨基-氮杂环丁烷来制备标题化合物。获得呈白色固体状的实例35 (15mg)。MS观察值:587.2(MH⁺)。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 9.71-11.11 (m, 1H) , 7.84-7.95 (m, 4H) , 7.73-7.82 (m, 2H) , 7.09 (s, 1H) , 6.98 (s, 1H) , 3.81-4.30 (m, 5H) , 3.68-3.75 (m, 4H) , 3.64 (dd, J=6.4, 9.2Hz, 1H) , 3.16-3.23 (m, 1H) , 3.01-3.15 (m, 2H) , 2.96 (t, J=4.8Hz, 4H) , 2.62-2.82 (m, 2H) , 2.39-2.55

(m, 3H)。

[0657] 实例36

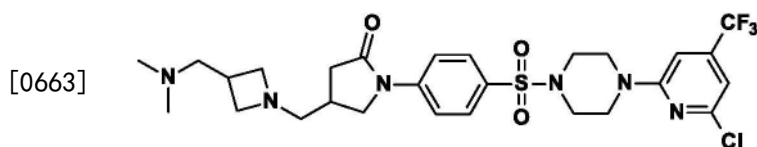
[0658] 1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]吡咯烷-2-酮



[0660] 类似于实例27的制备,通过使用4-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮代替5-(羟基甲基)噁唑烷-2-酮并使用1-甲基哌嗪代替一甲胺来制备标题化合物。获得实例36(25mg),为白色固体。MS观察值:600.9(MH⁺)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD):δppm 7.88-7.93(m, 2H), 7.75-7.83(m, J=9.2Hz, 2H), 6.91(s, 1H), 6.82(s, 1H), 4.03(dd, J=7.6, 9.6Hz, 1H), 3.67-3.77(m, 5H), 3.01-3.0114(m, 4H), 2.62-2.87(m, 3H), 2.39-2.356(m, 10H), 2.31(s, 3H)。

[0661] 实例37

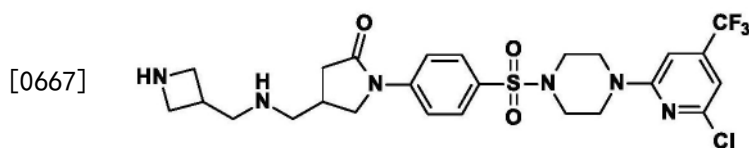
[0662] 1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-[[3-[(二甲基氨基)甲基]氮杂环丁烷-1-基]甲基]吡咯烷-2-酮



[0664] 类似于实例27的制备,通过使用4-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮代替5-(羟基甲基)噁唑烷-2-酮并使用1-(氮杂环丁烷-3-基)-N,N-二甲基-甲胺代替一甲胺来制备标题化合物。获得呈白色固体状的实例37(25mg)。MS观察值:614.9(MH⁺)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD):δppm 7.86-7.93(m, 2H), 7.75-7.85(m, 2H), 6.91(s, 1H), 6.82(s, 1H), 4.25-4.41(m, 2H), 3.95-4.14(m, 3H), 3.69-3.80(m, 5H), 3.48(dd, J=1.6, 3.2Hz, 2H), 3.34-3.42(m, 2H), 3.11-3.16(m, 1H), 3.03-3.10(m, 4H), 2.88(s, 6H), 2.72-2.86(m, 2H), 2.42-2.55(m, 1H)。

[0665] 实例38

[0666] 4-[(氮杂环丁烷-3-基甲基氨基)甲基]-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮

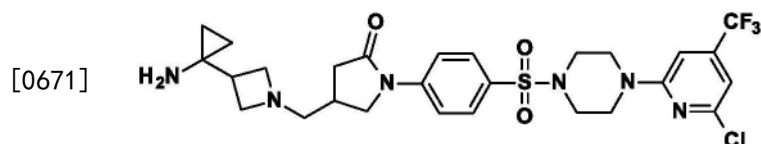


[0668] 类似于实例31的制备,通过使用4-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮代替5-(羟基甲基)噁唑烷-2-酮并使用3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯代替3-N-Boc-氨基-氮杂环丁烷来制备标题化合物。获得呈白色固体状的实例38(23mg)。MS观察值:587.0(MH⁺)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD):δppm 7.86-7.92(m, 2H), 7.77-7.84(m, 2H), 6.91(s, 1H), 6.82(s, 1H), 4.10-4.24(m, 3H), 3.99-4.07(m, 2H), 3.67-3.83(m, 5H), 3.37-3.39(m, 3H), 3.16-3.27(m, 2H), 3.04-3.11(m, 4H), 2.81-2.94(m, 2H), 2.47-2.60(m, 1H)。

[0669] 实例39

[0670] 4-[[3-(1-氨基环丙基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-

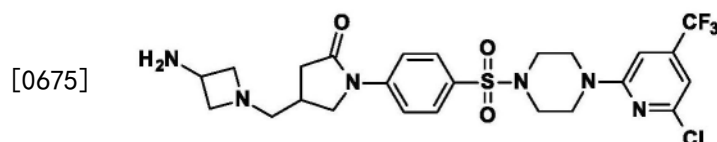
2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮



[0672] 类似于实例31的制备,通过使用4-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮代替5-(羟基甲基)噁唑烷-2-酮并使用N-[1-(氮杂环丁烷-3-基)环丙基]氨基甲酸叔丁酯代替3-N-Boc-氨基-氮杂环丁烷来制备标题化合物。获得呈白色固体状的实例39(25mg)。MS观察值:612.9(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δppm 7.87-7.94(m,2H),7.76-7.82(m,2H),6.91(s,1H),6.82(s,1H),4.00(dd,J=7.6,9.8Hz,1H),3.61-3.78(m,5H),3.38-3.47(m,2H),3.04-3.11(m,4H),2.95(t,J=7.6Hz,2H),2.72(dd,J=8.0,16.8Hz,1H),2.46-2.66(m,4H),2.29-2.44(m,1H),0.47-0.67(m,4H)。

[0673] 实例40

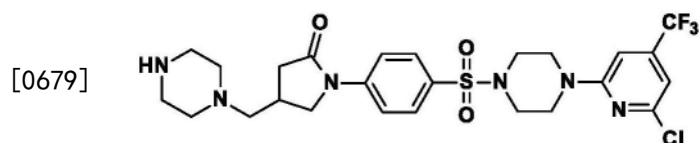
[0674] 4-[4-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮



[0676] 类似于实例31的制备,通过使用4-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮代替5-(羟基甲基)噁唑烷-2-酮并使用N-(氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯代替3-N-Boc-氨基-氮杂环丁烷来制备标题化合物。获得呈白色固体状的实例40(25mg)。MS观察值:573.0(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δppm 7.89(d,J=8.8Hz,2H),7.74-7.83(m,2H),6.91(s,1H),6.82(s,1H),4.00(dd,J=7.6,9.6Hz,1H),3.62-3.77(m,7H),3.57(quin,J=6.8Hz,1H),3.03-3.11(m,4H),2.85(dt,J=4.0,7.2Hz,2H),2.50-2.77(m,4H),2.33-2.45(m,1H)。

[0677] 实例41

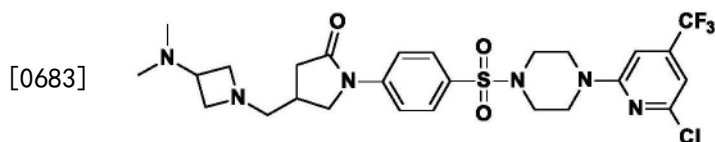
[0678] 1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-(哌嗪-1-基甲基)吡咯烷-2-酮



[0680] 类似于实例31的制备,通过使用4-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮代替5-(羟基甲基)噁唑烷-2-酮并使用哌嗪-1-甲酸叔丁酯代替3-N-Boc-氨基-氮杂环丁烷来制备标题化合物。获得呈白色固体状的实例41(25mg)。MS观察值:587.0(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δppm 7.88-7.94(m,2H),7.80(d,J=8.8Hz,2H),6.91(s,1H),6.82(s,1H),4.05(dd,J=7.6,9.8Hz,1H),3.68-3.77(m,5H),3.23(t,J=5.2Hz,4H),3.04-3.11(m,4H),2.65-2.85(m,6H),2.57(d,J=3.2Hz,2H),2.38-2.50(m,1H)。

[0681] 实例42

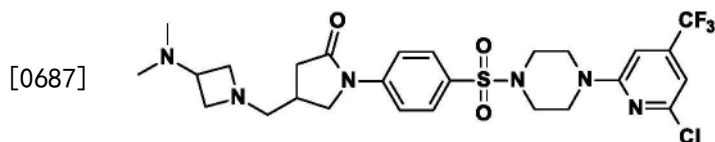
[0682] 1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-[3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]吡咯烷-2-酮



[0684] 类似于实例27的制备,通过使用4-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮代替5-(羟基甲基)噁唑烷-2-酮并使用N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺代替一甲胺来制备标题化合物。获得呈白色固体状的实例42 (25mg)。MS观察值:600.1 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δppm 7.86-7.892 (m, 2H), 7.77-7.84 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.06 (t, J=8.8Hz, 3H), 3.82 (d, J=2.8Hz, 3H), 3.67-3.76 (m, 5H), 3.11-3.18 (m, 1H), 3.00-3.11 (m, 5H), 2.63-2.85 (m, 8H), 2.41-2.55 (m, 1H)。

[0685] 实例43

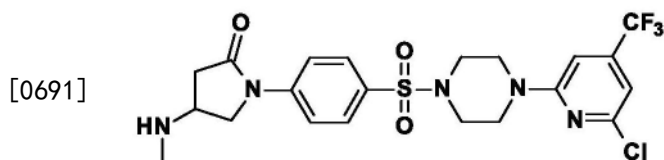
[0686] 1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-[[3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]吡咯烷-2-酮



[0688] 类似于实例31的制备,通过使用4-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮代替5-(羟基甲基)噁唑烷-2-酮并使用N-(氮杂环丁烷-3-基)-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯代替3-N-Boc-氨基-氮杂环丁烷来制备标题化合物。获得呈白色固体状的实例43 (25mg)。MS观察值:587.0 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δppm 7.86-7.93 (m, 2H), 7.75-7.84 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.98-4.15 (m, 4H), 3.80-3.97 (m, 2H), 3.68-3.78 (m, 5H), 2.98-3.12 (m, 6H), 2.74-2.85 (m, 1H), 2.70 (s, 4H), 2.41-2.53 (m, 1H)。

[0689] 实例44

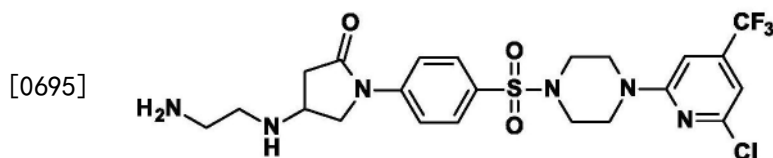
[0690] 1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-(甲基氨基)吡咯烷-2-酮



[0692] 向中间体B (100.0mg, 0.210mmol) 在THF (3mL) 中的溶液添加甲胺 (1.03mL, 2.05mmol) 并将混合物加热至90°C持续1h。将混合物浓缩并将粗品通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体状的实例44 (25mg, 0.050mmol, 产率23.2%)。MS观察值:518.3 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 9.42-9.61 (m, 2H), 7.91 (s, 2H), 7.79 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.21-4.28 (m, 1H), 4.04-4.10 (m, 1H), 3.95-4.03 (m, 1H), 3.71 (br s, 4H), 3.01-3.09 (m, 1H), 2.97 (br s, 4H), 2.80-2.88 (m, 1H), 2.61 (br s, 3H)。

[0693] 实例45

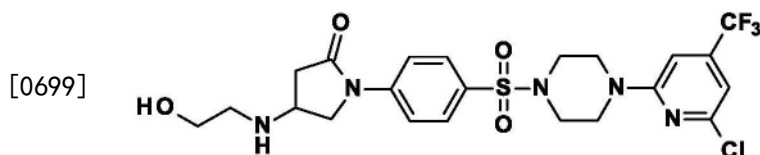
[0694] 4-(2-氨基乙基氨基)-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮



[0696] 类似于实例44的制备,使用乙二胺代替一甲胺来制备标题化合物。获得实例45 (18mg),其为白色固体。MS观察值:487.0 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 10.21-10.97 (m, 1H), 7.58-8.52 (m, 4H), 6.73-7.31 (m, 2H), 3.59-4.13 (m, 4H), 2.91-3.27 (m, 3H), 1.97-2.24 (m, 3H)。

[0697] 实例46

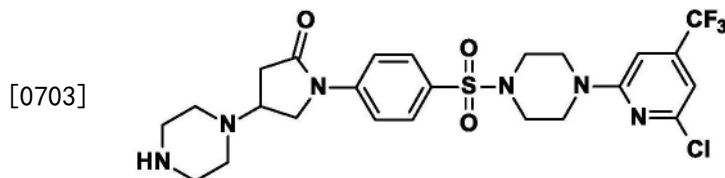
[0698] 1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-(2-羟基乙基氨基)吡咯烷-2-酮



[0700] 类似于实例44的制备,使用羟基乙基胺代替一甲胺来制备标题化合物。获得实例46 (35mg),其为白色固体。MS观察值:548.2 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 9.31-9.47 (m, 2H), 7.90 (s, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.27-5.38 (m, 1H), 4.21-4.29 (m, 1H), 4.03-4.15 (m, 2H), 3.66-3.74 (m, 6H), 3.08-3.13 (m, 2H), 3.01-3.07 (m, 1H), 2.97 (br t, J=4.8Hz, 4H), 2.82-2.90 (m, 1H)。

[0701] 实例47

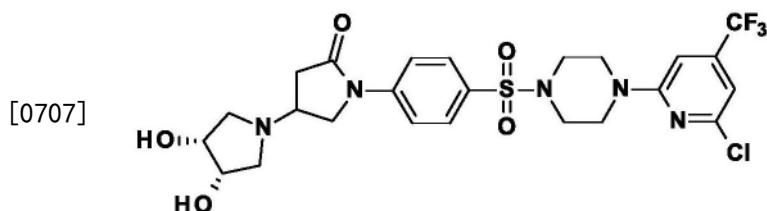
[0702] 1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-哌嗪-1-基-吡咯烷-2-酮



[0704] 类似于实例44的制备,使用哌嗪代替一甲胺来制备标题化合物。获得实例47 (11mg),为白色固体。MS观察值:573.1 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 9.33-9.50 (m, 1H), 7.90-7.96 (m, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.16-4.25 (m, 1H), 4.00-4.10 (m, 1H), 3.80-3.94 (m, 2H), 3.71 (br s, 4H), 3.29-3.35 (m, 4H), 3.08-3.24 (m, 4H), 3.00-3.01 (m, 1H), 2.95-2.99 (m, 4H), 2.73-2.92 (m, 2H)。

[0705] 实例48

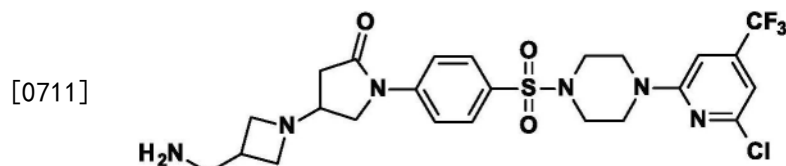
[0706] 1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-[(3S,4R)-3,4-二羟基吡咯烷-1-基]吡咯烷-2-酮



[0708] 类似于实例44的制备,通过使用-(3S,4R)-吡咯烷-3,4-二醇代替一甲胺来制备标题化合物。获得实例48(45mg),其为白色固体。MS观察值:590.0(MH⁺)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δppm 7.90-7.97(m,2H),7.70-7.78(m,2H),7.08(s,1H),6.93-6.99(m,1H),4.56-4.63(m,2H),3.86-3.99(m,3H),3.66-3.75(m,5H),3.14-3.23(m,1H),2.87-3.00(m,6H),2.68-2.75(m,1H),2.52(br s,1H),2.33-2.40(m,2H)。

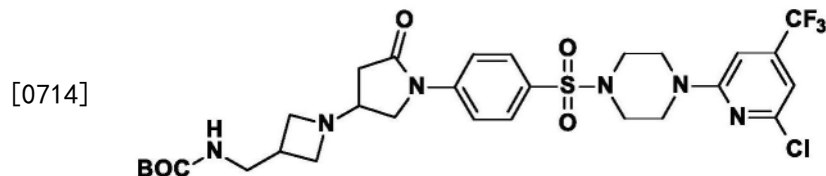
[0709] 实例49

[0710] 4-[3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-基]-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮



[0712] 根据以下方案制备标题化合物:

[0713] 步骤1:N-[1-[1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-氧代-吡咯烷-3-基]氮杂环丁烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物49a)



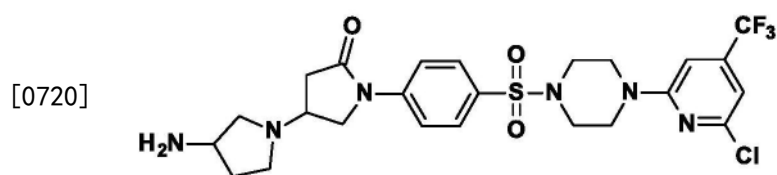
[0715] 向中间体B(80.0mg,0.16mmol)在DMF(1mL)中的溶液添加N-(氮杂环丁烷-3-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(84.89mg,0.49mmol)并将混合物加热至90°C持续1h。将混合物用水(20mL)稀释,并且然后用EA(10mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗品通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体状的化合物49a(85mg,0.130mmol,产率78.49%)。MS观察值:673.2(MH⁺)。

[0716] 步骤2:4-[3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-基]-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮(实例49)

[0717] 向化合物49a(80.0mg,0.12mmol)在DCM(1mL)中的溶液按一份添加TFA(0.5mL,6.49mmol)。将混合物在20°C搅拌1h并随后浓缩。将粗品通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体状的实例49(45mg,0.070mmol,产率58.2%)。MS观察值:573.1(MH⁺)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δppm8.11-8.16(m,1H),7.89-7.94(m,2H),7.73-7.77(m,2H),7.08(s,1H),6.95-6.98(m,1H),3.90-4.24(m,2H),3.69-3.73(m,4H),3.58-3.66(m,1H),3.37-3.42(m,4H),3.01-3.07(m,2H),2.94-2.97(m,4H),2.51-2.53(m,2H)。

[0718] 实例50

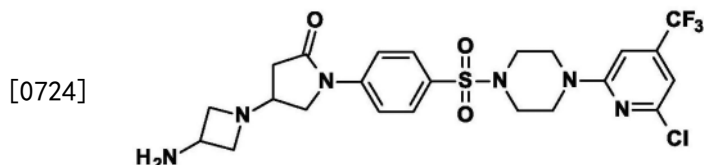
[0719] 4-(3-氨基吡咯烷-1-基)-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮



[0721] 类似于实例49的制备,通过使用N-[吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯代替N-(氮杂环丁烷-3-基甲基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。获得实例50(16mg),为白色固体。MS观察值:573.3(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 8.49-8.73(m,3H),8.48-8.49(m,1H),7.91-7.97(m,2H),7.77-7.82(m,2H),7.05-7.12(m,1H),6.95-6.99(m,1H),4.25-4.45(m,2H),4.12-4.24(m,1H),3.79-4.10(m,2H),3.71(br s,4H),3.51-3.59(m,1H),3.03-3.18(m,2H),2.98(br s,4H),2.33(br d,J=1.6Hz,2H)。

[0722] 实例51

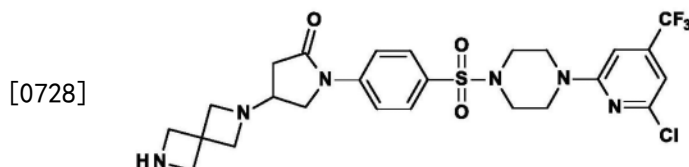
[0723] 4-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮



[0725] 类似于实例49的制备,通过使用N-(氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯代替N-(氮杂环丁烷-3-基甲基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。获得实例51(21mg),其为白色固体。MS观察值:559.1(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 8.24-8.30(m,1H),7.90(s,2H),7.73(d,J=8.8Hz,2H),7.08(s,1H),6.96(s,1H),3.89(s,1H),3.69-3.72(m,4H),3.50-3.52(m,4H),3.05-3.08(m,1H),2.96(br t,J=4.8Hz,4H),2.67-2.75(m,3H),2.16-2.22(m,1H)。

[0726] 实例52

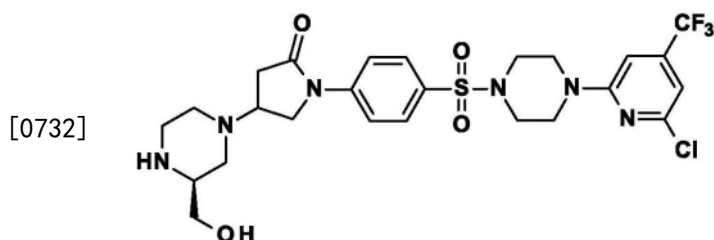
[0727] 1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)吡咯烷-2-酮



[0729] 类似于实例49的制备,通过使用2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯代替N-(氮杂环丁烷-3-基甲基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。获得实例52(26mg),为白色固体。MS观察值:585.3(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 8.68-8.81(m,2H),7.87(s,2H),7.78(d,J=8.8Hz,2H),7.09(s,1H),6.97(s,1H),4.16-4.40(m,4H),4.12(br s,4H),3.78-3.84(m,1H),3.69-3.74(m,4H),2.98-3.05(m,1H),2.96(br s,4H),2.52-2.61(m,2H)。

[0730] 实例53

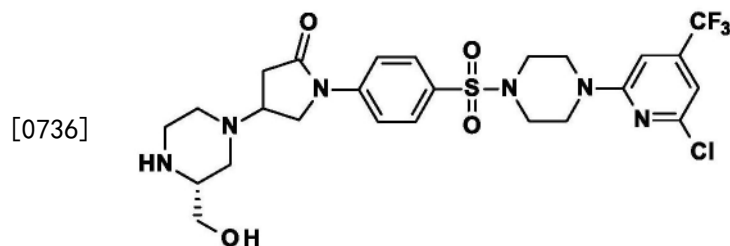
[0731] 1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-[(3S)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-基]吡咯烷-2-酮



[0733] 类似于实例49的制备,通过使用(2S)-2-(羟基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯代替N-(氮杂环丁烷-3-基甲基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。获得实例53(35mg),为白色固体。MS观察值:603.3(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 9.34-9.58(m,1H),8.93-9.26(m,1H),7.93(d,J=8.8Hz,2H),7.78(d,J=8.8Hz,2H),7.04-7.10(m,1H),6.97(s,1H),4.11-4.21(m,1H),3.92-4.02(m,1H),3.76-3.64(m,7H),3.55-3.63(m,4H),3.06-3.21(m,2H),2.97(br t,J=4.4Hz,4H),2.85-2.92(m,1H),2.70-2.84(m,2H),2.54-2.69(m,1H)。

[0734] 实例54

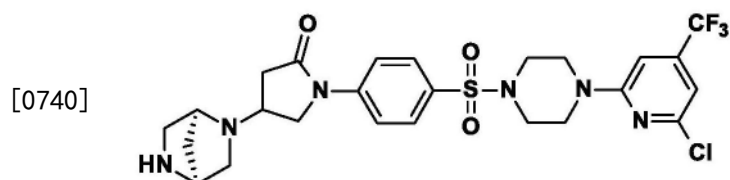
[0735] 1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-[(3R)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-基]吡咯烷-2-酮



[0737] 类似于实例49的制备,通过使用(2R)-2-(羟基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯代替N-(氮杂环丁烷-3-基甲基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。获得实例54(65mg),为白色固体。MS观察值:603.1(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 9.57-9.69(m,1H),9.18-9.38(m,1H),7.93(s,2H),7.79(d,J=8.8Hz,2H),7.09(s,1H),6.97(s,1H),4.18(br s,1H),3.99-4.06(m,1H),3.67-3.77(m,7H),3.58-3.66(m,4H),3.14-3.25(m,2H),2.98(br t,J=4.4Hz,4H),2.70-2.94(m,4H)。

[0738] 实例55

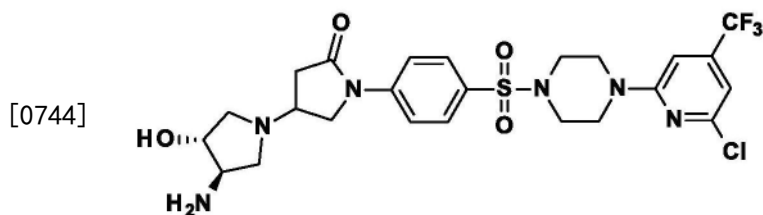
[0739] 1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]吡咯烷-2-酮



[0741] 类似于实例49的制备,通过使用(1S,4S)-2-Boc-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷代替N-(氮杂环丁烷-3-基甲基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。获得实例55(22mg),为白色固体。MS观察值:589.0(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 9.31-10.01(m,2H),7.93(d,J=8.8Hz,2H),7.79(d,J=8.8Hz,2H),7.09(s,1H),6.97(s,1H),4.34-4.61(m,2H),3.96-4.29(m,3H),3.57-3.75(m,6H),2.86-3.07(m,6H),1.92-2.37(m,2H)。

[0742] 实例56

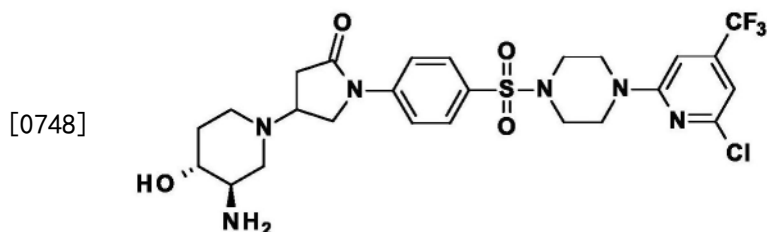
[0743] 4-[(3R,4R)-3-氨基-4-羟基-吡咯烷-1-基]-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮



[0745] 类似于实例49的制备,通过使用N-[(3R,4R)-4-羟基吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯代替N-(氮杂环丁烷-3-基甲基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。获得实例56(31mg),为白色固体。MS观察值:589.1(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 8.54-9.03(m,3H),7.91-7.97(m,2H),7.80(s,2H),7.06-7.10(m,1H),6.94-6.98(m,1H),4.43-4.53(m,1H),4.23-4.29(m,1H),4.08-4.21(m,1H),3.64-3.86(m,7H),3.00-3.13(m,2H),2.98(br d,J=4.4Hz,4H)。

[0746] 实例57

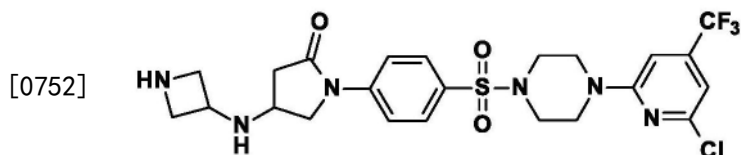
[0747] 4-((3R,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)-1-(4-((4-(6-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)吡咯烷-2-酮



[0749] 类似于实例49的制备,通过使用N-[(3R,4R)-4-羟基-3-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯代替N-(氮杂环丁烷-3-基甲基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。获得实例57(20.1mg),其为白色固体。MS观察值:603.2(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 8.28-8.65(m,3H),7.93(s,2H),7.80(br d,J=1.2Hz,2H),7.08(s,1H),6.96(s,1H),3.89-4.42(m,4H),3.58-3.87(m,7H),3.18-3.25(m,1H),2.94-3.01(m,1H),2.98(br d,J=4.4Hz,7H),1.97-2.12(m,1H),1.70-1.93(m,1H)。

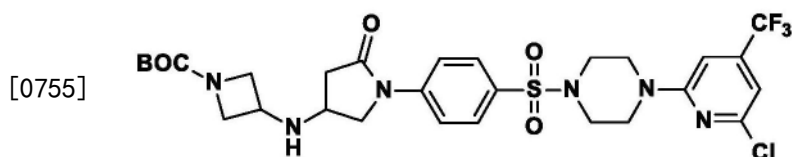
[0750] 实例58

[0751] 4-(氮杂环丁烷-3-基氨基)-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮



[0753] 根据以下程序制备标题化合物:

[0754] 步骤1:3-[[1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-氧代-吡咯烷-3-基]氨基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物58a)



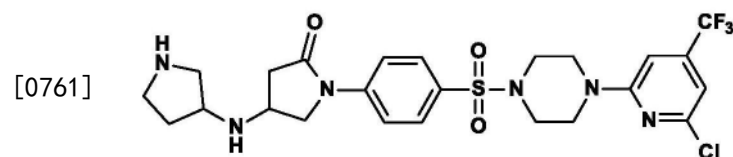
[0756] 向实例1 (120.0mg, 0.24mmol)、3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (203.8mg, 1.2mmol) 在甲醇 (0.42mL) 和THF (0.42mL) 中的溶液添加无水 Na_2SO_4 (85.01mg, 0.710mmol)。将混合物在25°C搅拌2小时, 并且然后添加 NaBH_3CN (104.75mg, 1.67mmol) 并将混合物在45°C搅拌6小时。将混合物用水 (100mL) 稀释并用EA (100mL) 萃取三次。将合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤两次, 经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩。将粗品通过制备型HPLC (FA作为添加剂) 纯化, 以得到呈白色固体状的化合物58a (90mg, 0.140mmol, 产率57.34%)。MS观察值: 659.0 (MH^+)。

[0757] 步骤2: 4-(氮杂环丁烷-3-基氨基)-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮 (实例58)

[0758] 向化合物58a (80.0mg, 0.12mmol) 在DCM (2mL) 中的溶液添加TFA (1.0mL, 12.98mmol)。将混合物在25°C搅拌2小时并随后浓缩。将粗品溶解在甲醇 (3.0mL) 中并用氢氧化铵碱化至pH 7.0。将溶液通过制备型HPLC纯化, 以得到呈白色固体状的实例58 (29.6mg, 0.05mmol, 产率39.7%)。MS观察值: 559.2 (MH^+)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.87-9.87 (m, 2H), 7.71-7.99 (m, 4H), 7.06-7.14 (m, 1H), 6.93-7.00 (m, 1H), 3.66-4.42 (m, 12H), 2.88-3.08 (m, 5H), 2.56-2.75 (m, 1H)。

[0759] 实例59

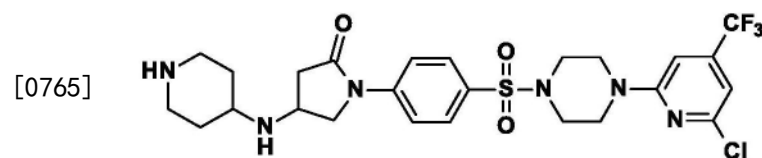
[0760] 1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-(吡咯烷-3-基氨基)吡咯烷-2-酮



[0762] 类似于实例58的制备, 通过使用3-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯来制备标题化合物。获得实例59 (33.5mg), 为白色固体。MS观察值: 573.0 (MH^+)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ ppm 10.17-10.81 (m, 2H), 9.29-9.92 (m, 2H), 7.88-7.96 (m, 2H), 7.77-7.86 (m, 2H), 7.08-7.14 (m, 1H), 6.95-7.01 (m, 1H), 3.98-4.38 (m, 4H), 3.68-3.81 (m, 4H), 3.44-3.64 (m, 3H), 2.91-3.28 (m, 7H), 2.13-2.41 (m, 2H)。

[0763] 实例60

[0764] 1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-(4-哌啶基氨基)吡咯烷-2-酮

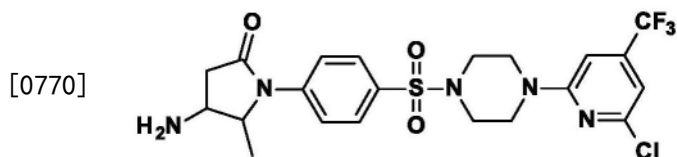


[0766] 类似于实例58的制备, 通过使用4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯代替3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯来制备标题化合物。获得实例60 (58mg), 其为白色固体。MS观察值: 587.3 (MH^+)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.77-10.68 (m, 4H), 7.75-7.96 (m, 4H), 7.05-7.16 (m, 1H), 6.93-7.01 (m, 1H), 4.07-4.38 (m, 3H), 3.65-3.81 (m, 4H), 3.39-3.61 (m, 3H), 2.82-3.10 (m, 8H), 2.14

[0767] -2.29 (m, 2H), 1.82-2.02 (m, 2H)。

[0768] 实例61

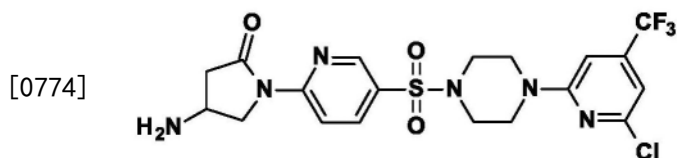
[0769] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-甲基-吡咯烷-2-酮



[0771] 类似于实例1的制备,通过使用N-(2-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯代替(5-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。获得呈白色固体状的实例61(20mg)。MS观察值:518.2(MH⁺)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δppm 7.82-7.93(m, 2H), 7.70-7.79(m, 2H), 7.08(s, 1H), 6.97(s, 1H), 3.91-4.17(m, 3H), 3.65-3.78(m, 6H), 2.92-3.04(m, 5H), 2.22(dd, J=2.8, 17.2Hz, 1H), 1.08-1.24(m, 3H)。

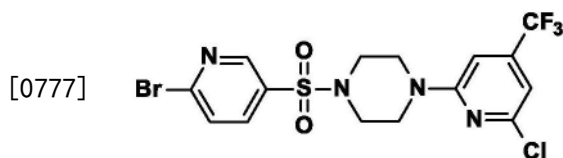
[0772] 实例62

[0773] 4-氨基-1-[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-2-吡啶基]吡咯烷-2-酮



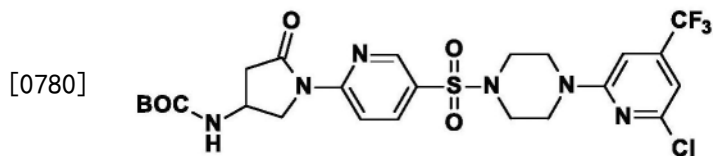
[0775] 根据以下程序制备标题化合物:

[0776] 步骤1:1-[(6-溴-3-吡啶基)磺酰基]-4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪(化合物62a)



[0778] 将中间体1a(207.14mg, 0.780mmol)、6-溴-吡啶-3-磺酰氯(200.0mg, 0.780mmol)和DIPEA(0.27mL, 1.56mmol)在DCM(6.67mL)中的混合物在25℃搅拌2小时。反应完成后,在真空下去除溶剂,并将粗品通过硅胶柱色谱(PE:EA=5:2)纯化,以得到呈白色固体状的化合物62a(300mg, 产率75.25%)。MS观察值:485.0(MH⁺)。

[0779] 步骤2:N-[1-[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-2-吡啶基]-5-氧代-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物62b)



[0781] 将N-(5-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(41.2mg, 0.21mmol)、CuI(0.02mmol)、Cs₂CO₃(134.2mg, 0.41mmol)、化合物62a(100.0mg, 0.21mmol)在DMF(2mL)中的混合物在微波反应器中加热至85℃持续1h。将混合物倒入冰水中,用DCM(15mL)萃取两次,经Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。将粗品通过硅胶柱色谱纯化,以得到呈白色固体状的化合物62b(80mg,

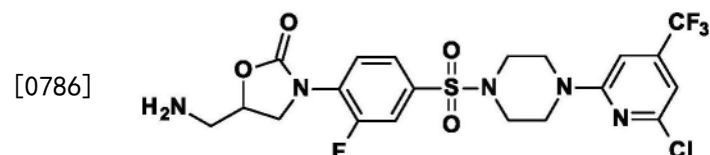
0.130mmol, 产率61.01%)。MS观察值:605.2(MH⁺)。

[0782] 步骤3:4-氨基-1-[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-2-吡啶基]吡咯烷-2-酮(实例62)

[0783] 将化合物62b(60.0mg,0.10mmol)和HCl在EA(0.05mL,0.10mmol)中的混合物在25°C搅拌2h。反应完成后,在真空下去除溶剂,并将粗品通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体状的实例62(6mg,0.01mmol,产率11.58%)。MS观察值:505.1(MH⁺)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δppm 8.73(d, J=2.4Hz, 1H), 8.50(d, J=9.2Hz, 1H), 8.18-8.25(m, 3H), 7.09(s, 1H), 6.96(s, 1H), 4.23(dd, J=12.6, 7.2Hz, 1H), 4.11(dd, J=12.6, 2.0Hz, 1H), 4.03(s, 1H), 3.66-3.76(m, 4H), 3.15(dd, J=18.0, 8.0Hz, 1H), 2.97-3.05(m, 4H), 2.60-2.67(m, 1H)。

[0784] 实例63

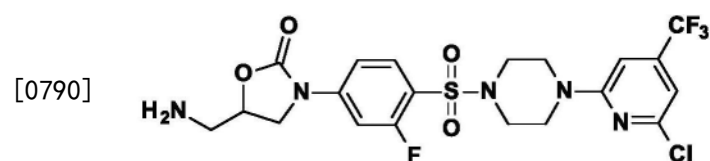
[0785] 5-(氨基甲基)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-2-氟-苯基]噁唑烷-2-酮



[0787] 类似于实例1的制备,通过使用N-[(2-氧代噁唑烷-5-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯代替(5-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯并使用4-溴-3-氟苯磺酰氯代替4-碘苯磺酰氯来制备标题化合物。获得实例63(35mg),为白色固体。MS观察值:538.1(MH⁺)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δppm 8.17-8.31(m, 2H), 7.77-7.83(m, 1H), 7.72(br dd, J=13.2, 2.0Hz, 1H), 7.55(br dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.10(s, 1H), 6.98(s, 1H), 4.62-4.72(m, 2H), 4.11(m, 1H), 3.90(br dd, J=9.2, 6.0Hz, 1H), 3.67-3.77(m, 4H), 3.06-3.16(m, 4H)。

[0788] 实例64

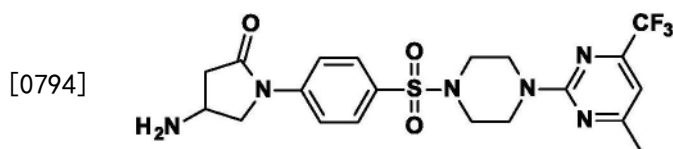
[0789] 5-(氨基甲基)-3-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-3-氟-苯基]噁唑烷-2-酮



[0791] 类似于实例1的制备,通过使用N-[(2-氧代噁唑烷-5-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯代替(5-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯并使用4-溴-2-氟苯磺酰氯代替4-碘苯磺酰氯来制备标题化合物。获得实例64(45mg),为白色固体。MS观察值:538.1(MH⁺)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δppm 7.82-7.92(m, 1H), 7.74(dd, 1H, J=2.0, 10.8Hz), 7.67(dd, 1H, J=2.0, 8.4Hz), 7.11(s, 1H), 6.98(s, 1H), 4.83-4.93(m, 1H), 4.11-4.34(m, 1H), 3.93-4.02(m, 1H), 3.61-3.85(m, 4H), 3.11(br d, 2H, J=6.0Hz), 3.03-3.14(m, 4H)。

[0792] 实例65

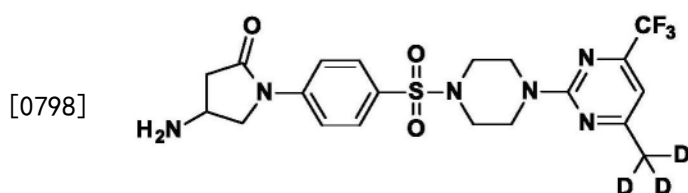
[0793] 4-氨基-1-[4-[4-[4-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮



[0795] 类似于实例1的制备,通过使用2-氯-4-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶代替2,6-二氯-4-(三氟甲基)嘧啶来制备标题化合物。获得实例65 (14mg),为白色固体。MS观察值:484.8 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 8.23 (br s, 2H), 7.86-7.99 (m, 2H), 7.72-7.83 (m, 2H), 6.85-7.04 (m, 1H), 4.21-4.30 (m, 1H), 4.03-4.10 (m, 1H), 3.74-3.90 (m, 5H), 3.02-3.13 (m, 1H), 2.97 (br t, J=4.8Hz, 4H), 2.53-2.61 (m, 1H), 2.33-2.40 (m, 3H)。

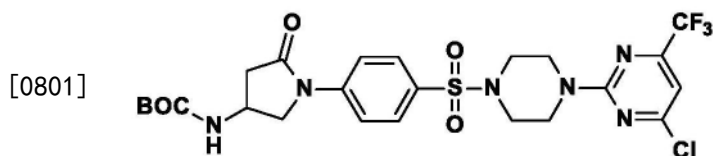
[0796] 实例66

[0797] 4-氨基-1-[4-[4-[4-(三氘代甲基)-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮



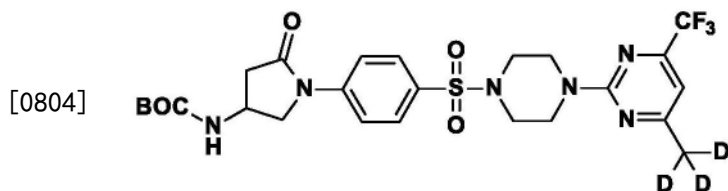
[0799] 根据以下程序制备标题化合物:

[0800] 步骤1:N-[1-[4-[4-[4-氯-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-氧代-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物66a)



[0802] 将中间体C (0.320g, 754μmol)、2,4-二氯-6-(三氟甲基)嘧啶 (164mg, 754μmol) 和 DIPEA (292mg, 2.26mmol) 在THF (2mL) 中的混合物在90°C搅拌过夜。将混合物浓缩并将残余物用EA稀释,用1N HCl (10mL) 洗涤。将有机层干燥、浓缩并直接用于下一步骤。MS观察值:605.4 (MH⁺)。

[0803] 步骤2:N-[5-氧代-1-[4-[4-[4-(三氘代甲基)-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物66b)



[0805] 将化合物66a (0.15g, 248μmol)、(甲基-d₃)有机硼酸 (31.2mg, 496μmol) 和K₂CO₃ (103mg, 744μmol)、Ag₂O (144mg) 和Pd (dppf)Cl₂ (18.1mg) 在THF (0.5mL) 中的混合物在80°C搅拌过夜。将有机层浓缩并直接用于下一步骤。MS观察值:588.3 (MH⁺)。

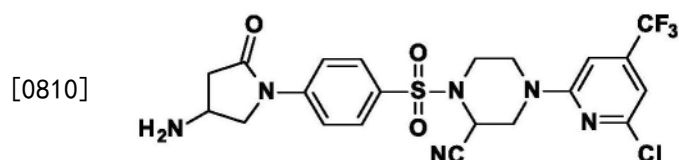
[0806] 步骤3:4-氨基-1-[4-[4-[4-(三氘代甲基)-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮(实例66)

[0807] 将化合物66b (0.120g, 204μmol) 和TFA (460mg) 在DCM (0.5mL) 中的混合物在25°C搅

拌1h。将混合物浓缩并将粗品通过制备型HPLC纯化,以得到4.5mg的实例66。MS观察值: 488.3 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δppm 7.92-8.01 (m, 2H), 7.80-7.84 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.24 (dd, 1H, J=6.4, 10.4Hz), 3.94 (br d, 1H, J=3.2Hz), 3.87 (br s, 4H), 3.74 (dd, 1H, J=2.8, 10.4Hz), 3.11-3.15 (m, 4H), 3.02 (dd, 1H, J=7.6, 17.6Hz), 2.51 (dd, 1H, J=3.6, 17.6Hz)。

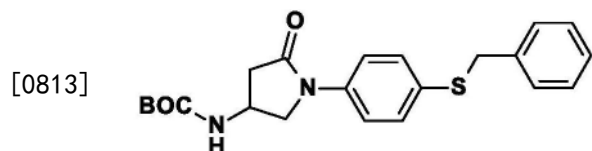
[0808] 实例67

[0809] 1-[4-(4-氨基-2-氧代-吡咯烷-1-基)苯基]磺酰基-4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-2-甲腈



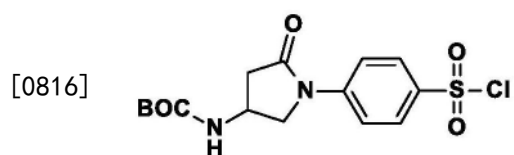
[0811] 根据以下程序制备标题化合物:

[0812] 步骤1:N-[1-(4-苄基硫基苯基)-5-氧代-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物67a)



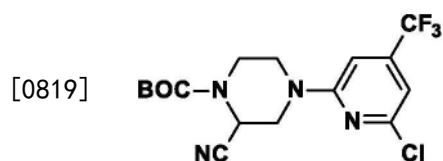
[0814] 将N-(5-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(215.15mg, 1.07mmol)、CuI (0.100eq)、Cs₂CO₃ (700.19mg, 2.15mmol)、1-苄基硫基-4-溴-苯(300.0mg, 1.07mmol)在DMF (10.44mL)中的混合物在微波反应器中加热至85°C持续1h。将混合物倒入冰水中,用DCM (15mL)萃取两次,经Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。将粗品通过硅胶色谱纯化,以得到呈白色固体状的化合物67a(300mg, 0.750mmol, 产率65.16%)。MS观察值:399.2 (MH⁺)。

[0815] 步骤2:N-[1-(4-氯磺酰基苯基)-5-氧代-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物67b)



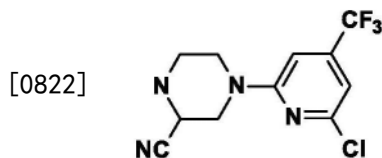
[0817] 向化合物67a (200.0mg, 0.500mmol)在ACN (7.53mL)、AcOH (0.753mL)和水 (0.753mL)中的混合物在25°C添加1,3-二氯-5,5-二甲基乙内酰脲(197.75mg, 1mmol)持续1h。完成后,将混合物倒入盐水(25mL)中并通过EA (15mL)萃取两次,用盐水(15mL)洗涤两次。将有机层浓缩并且将粗品通过硅胶色谱(PE:EA=13:3)纯化,以得到呈无色油状的化合物67b(42mg, 0.110mmol, 产率20.09%)。MS观察值:397 (MNa⁺)。

[0818] 步骤3:4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2-氰基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(化合物67c)



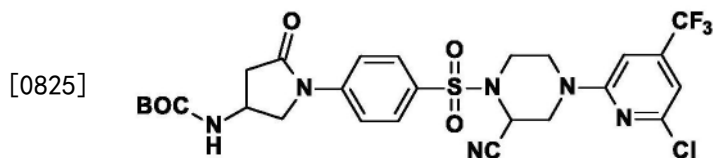
[0820] 将2,6-二氯-4-(三氟甲基)吡啶(239.91mg,1.11mmol)和2-氰基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200.0mg,1.11mmol)的混合物在100°C搅拌12h。然后添加水(30mL)并将溶液用EA萃取,经Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。将粗品通过制备型HPLC纯化,以得到化合物67c(150mg,0.380mmol,产率31.1%)。MS观察值:391.1(MH⁺)。

[0821] 步骤4:4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-2-甲腈(化合物67d)



[0823] 将化合物67c(150.0mg,0.380mmol)溶解在2M HCl/EA(10mL)中并将混合物在室温搅拌4小时。将混合物浓缩并将粗品通过制备型HPLC纯化,以得到化合物67d(75mg,0.26mmol,产率60.5%)。MS观察值:291.1(MH⁺)。

[0824] 步骤5:N-[1-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2-氰基-哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-氧代-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物67e)



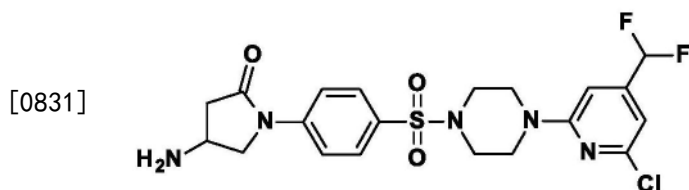
[0826] 向化合物67b(75.0mg,0.200mmol)和吡啶(0.5mL)在DCM(4.52mL)中的混合物添加化合物67d(42.0mg,0.140mmol)并将反应物在室温搅拌8小时。添加水(10mL)并将混合物用EA萃取,经Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。将粗品通过制备型HPLC纯化,以得到化合物67e(50mg,0.080mmol,产率49.51%)。MS观察值:651.1(MNa⁺)。

[0827] 步骤6:1-[4-(4-氨基-2-氧代-吡咯烷-1-基)苯基]磺酰基-4-[6-氯-4-(三氟-甲基)-2-吡啶基]哌嗪-2-甲腈(实例67)

[0828] 将化合物67e(49.76mg,0.080mmol)溶解在4M HCl/1,4-二噁烷(10mL)中并将混合物在室温搅拌4小时。将混合物浓缩并将粗品通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体状的实例67(25mg,0.050mmol,产率58.74%)。MS观察值:529.1(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δppm 7.95(d,J=8.8Hz,2H),7.86(d,J=8.8Hz,2H),7.25(s,1H),7.10(s,1H),5.25(s,1H),4.78(d,J=13.6Hz,1H),4.45(d,J=12.8Hz,1H),4.06(d,J=9.6Hz,1H),3.82(d,J=12.0Hz,1H),3.75(s,1H),3.57(d,J=9.6Hz,1H),3.28(dd,J=13.6,3.2Hz,1H),3.09(t,J=11.2Hz,1H),2.71-2.90(m,2H),2.33(d,J=16.4Hz,1H)。

[0829] 实例68

[0830] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-(二氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮

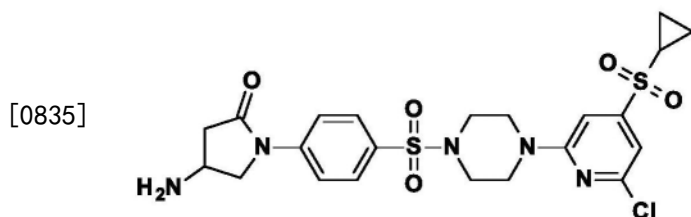


[0832] 类似于实例1的制备,通过使用2,6-二氯-4-(二氟甲基)吡啶代替2,6-二氯-4-(三

氟甲基)吡啶来制备标题化合物。获得实例68 (42.4mg),为白色固体。MS观察值:486.1 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δppm 7.90-7.94 (m, 2H), 7.81-7.86 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.39 (dd, J=11.2, 6.8Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.93 (dd, J=11.2, 2.4Hz, 1H), 3.65-3.75 (m, 4H), 3.19 (dd, J=18.0, 8.4Hz, 1H), 3.03-3.11 (m, 4H), 2.67 (dd, J=18.0, 2.8Hz, 1H)。

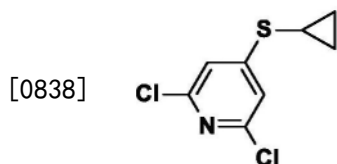
[0833] 实例69

[0834] 4-氨基-1-[4-[4-(6-氯-4-环丙基磺酰基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮



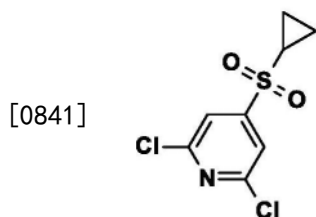
[0836] 根据以下程序制备标题化合物:

[0837] 步骤1: 2,6-二氯-4-环丙基磺基-吡啶 (化合物69a)



[0839] 向4-溴-2,6-二氯-吡啶 (100.0mg, 0.440mmol)、环丙烷硫醇 (32.68mg, 0.440mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液添加K₂CO₃ (0.25mL, 1.32mmol)。将混合物加热至80°C持续4小时,然后用水 (40mL) 稀释并用EA (50mL) 萃取三次。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗品通过制备型HPLC纯化,以得到呈黄色油状的化合物69a (100mg, 0.450mmol, 产率82.46%)。MS观察值:220.0 (MH⁺)。

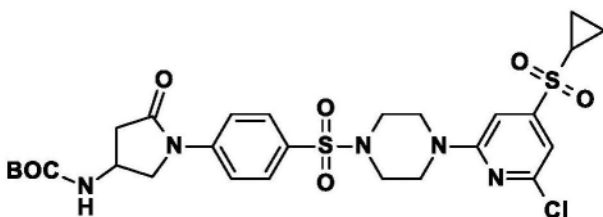
[0840] 步骤2: 2,6-二氯-4-(环丙基磺酰基)吡啶 (化合物69b)



[0842] 向化合物69a (80.0mg, 0.360mmol) 在DCM (4mL) 中的溶液按一份添加m-CPBA (0.15mL, 1.09mmol)。将混合物在20°C搅拌2小时并随后浓缩。将粗品通过制备型HPLC纯化,以得到呈黄色固体状的化合物69b (60mg, 0.240mmol, 产率65.48%)。MS观察值:252.9 (MH⁺)。

[0843] 步骤3: (1-(4-((4-(6-氯-4-(环丙基磺酰基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-5-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (化合物69c)

[0844]



[0845] 向中间体C (80.0mg, 0.190mmol)、 Cs_2CO_3 (184.19mg, 0.570mmol) 在DMSO (4mL) 中的混合物添加化合物69b (61.77mg, 0.240mmol) 并将混合物在80°C搅拌2小时。将溶剂蒸发并将残余物溶解在水中, 用EA (50mL) 萃取三次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩, 以得到呈黄色固体状的化合物69c (100mg, 0.160mmol, 产率66.31%)。MS观察值: 640.1 (MH^+)。

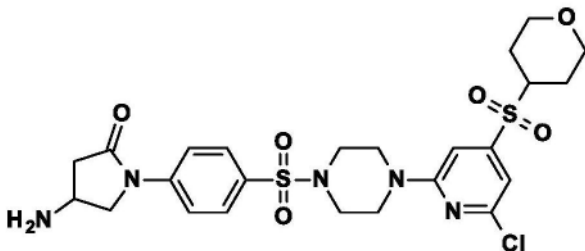
[0846] 步骤4: 4-氨基-1-(4-(4-(6-氯-4-(环丙基磺酰基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)吡咯烷-2-酮 (实例69)

[0847] 向化合物69b (80.0mg, 0.120mmol) 在DCM (2mL) 中的溶液添加TFA (1.0mL, 0.370mmol)。将混合物在20°C搅拌1h并随后浓缩。将粗品通过制备型HPLC纯化, 以得到呈黄色固体状的实例69 (30.4mg, 0.060mmol, 产率43.67%)。MS观察值: 540.1 (MH^+)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.38-8.51 (m, 3H), 7.87-7.97 (m, 2H), 7.73-7.83 (m, 2H), 7.11 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 4.20-4.32 (m, 1H), 3.99-4.13 (m, 1H), 3.81-3.894 (m, 1H), 3.64-3.78 (m, 4H), 2.91-3.15 (m, 6H), 2.57-2.67 (m, 1H), 1.03-1.21 (m, 4H)。

[0848] 实例70

[0849] 4-氨基-1-[4-[4-(6-氯-4-四氢吡喃-4-基磺酰基-2-吡啶基)哌嗪-1-基]磺酰基)苯基]吡咯烷-2-酮

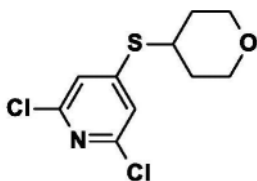
[0850]



[0851] 根据以下程序制备标题化合物:

[0852] 步骤1: 2,6-二氯-4-(四氢吡喃-4-基)噻吩-4-基磺基-吡啶 (化合物70a)

[0853]



[0854] 向2,6-二氯吡啶-4-硫醇 (90.0mg, 0.500mmol)、 K_2CO_3 (0.08mL, 1mmol) 在NMP (2mL) 中的溶液添加4-溴-四氢吡喃 (82.49mg, 0.500mmol)。在 N_2 下, 将混合物在70°C搅拌15小时。将混合物用水 (50mL) 稀释, 并用EA (50mL) 萃取三次。将有机层用盐水 (50mL) 洗涤两次, 经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩。将粗品通过制备型HPLC纯化, 以得到呈黄色固体状的化合物70a (120mg, 0.450mmol, 产率90.88%)。MS观察值: 490.9 (MH^+)。

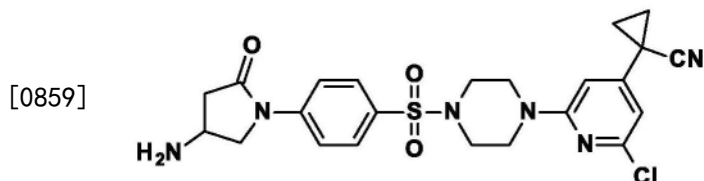
[0855] 步骤2: 4-氨基-1-[4-[4-(6-氯-4-四氢吡喃-4-基磺酰基-2-吡啶基)哌嗪-1-基]

磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮(实例70)

[0856] 类似于实例69的制备,通过使用化合物70a代替化合物69a来制备标题化合物。获得实例70 (33.2mg),为白色固体。MS观察值:584.2 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 8.48-8.64 (m, 3H), 7.87-8.01 (m, 2H), 7.70-7.84 (m, 2H), 7.00-7.12 (m, 1H), 6.89-6.98 (m, 1H), 4.21-4.33 (m, 1H), 4.03-4.10 (m, 1H), 3.86-3.94 (m, 3H), 3.69-3.78 (m, 5H), 3.22-3.31 (m, 2H), 2.97-3.11 (m, 5H), 2.67 (s, 1H), 1.65-1.74 (m, 2H), 1.51 (br s, 2H)。

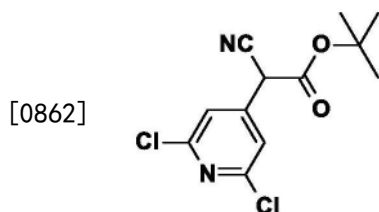
[0857] 实例71

[0858] 1-[2-[4-[4-(4-氨基-2-氧代-吡咯烷-1-基)苯基]磺酰基哌嗪-1-基]-6-氯-4-吡啶基]环丙烷甲腈



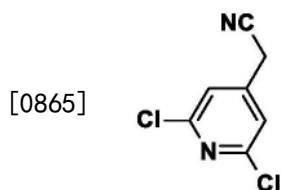
[0860] 根据以下程序制备标题化合物:

[0861] 步骤1:2-氰基-2-(2,6-二氯吡啶-4-基)乙酸叔丁酯(化合物71a)



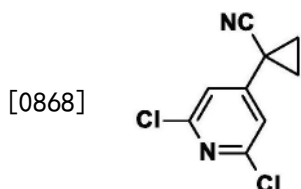
[0863] 将2,4,6-三氯吡啶 (1.82g, 10mmol)、2-氰基乙酸叔丁酯 (1.69g, 12mmol) 和 Cs₂CO₃ (4.9g, 15mmol) 在 DMF (20mL) 中的混合物在 90°C 搅拌 2 小时。然后将混合物倒入水 (10mL) 中,用 EA 萃取。有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥、过滤并浓缩。将粗品通过硅胶柱色谱 (PE:EA=20:1 至 10:1) 纯化,以得到呈黄色油状的化合物 71a (2.01g, 8.4mmol, 产率 70%)。MS 观察值:287.0 (MH⁺)。

[0864] 步骤2:2-(2,6-二氯吡啶-4-基)乙腈(化合物71b)



[0866] 将中间体 71a (2g, 6.97mmol) 和 TFA (7.94g, 69.7mmol) 在 DCM (3mL) 中的混合物在室温搅拌 2 小时,并且然后浓缩。将粗品倒入饱和 NaHCO₃ 溶液 (10mL) 中并用 EA 萃取。有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥、过滤并浓缩。将粗品通过硅胶柱色谱 (PE:EA=10:1 至 10:5) 纯化,以得到呈黄色固体状的化合物 71b (1.17g, 6.27mmol, 产率 90%)。MS 观察值:187.0 (MH⁺)。

[0867] 步骤3:1-(2,6-二氯-4-吡啶基)环丙烷甲腈(中间体71c)



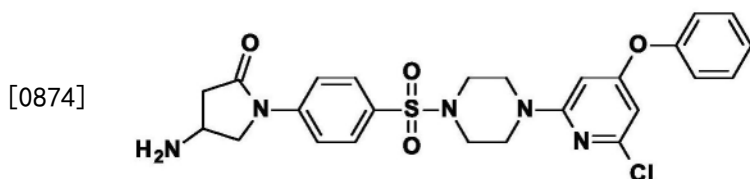
[0869] 向中间体71b (0.8g, 4.28mmol) 和三氟甲磺酸二苯基(乙烯基)铈(1.86g, 5.13mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液添加DBU(1.95g, 12.8mmol)。将混合物在室温搅拌2小时, 并且然后倒入水中, 用EA萃取。有机层经无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(PE:EA=2:1至1:5)纯化, 以得到呈白色固体状的化合物71c (0.6g, 2.81mmol, 产率65.8%)。MS观察值: 214.1(MH⁺)。

[0870] 步骤4: 1-[2-[4-[4-(4-氨基-2-氧代-吡咯烷-1-基)苯基]磺酰基哌嗪-1-基]-6-氯-4-吡啶基]环丙烷甲腈(实例71)

[0871] 类似于实例69的制备, 通过使用化合物71b代替化合物69b来制备标题化合物。获得实例71 (6.0mg), 为白色固体。MS观察值: 501.4(MH⁺)。¹HNMR (400MHz, CD₃OD) : δppm 7.89-7.93 (m, 2H), 7.77-7.82 (m, 2H), 6.53 (d, J=1.2Hz, 1H), 6.50 (d, J=1.2Hz, 1H), 4.58 (br s, 2H), 4.15 (dd, J=10.0, 6.4Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.61-3.69 (m, 5H), 3.03-3.08 (m, 4H), 2.91 (dd, J=17.2, 7.2Hz, 1H), 2.38-2.43 (m, 1H), 1.74-1.78 (m, 2H), 1.55-1.59 (m, 2H)。

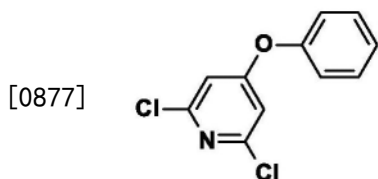
[0872] 实例72

[0873] 4-氨基-1-[4-[4-(6-氯-4-苯氧基-2-吡啶基)哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮



[0875] 根据以下程序制备标题化合物:

[0876] 步骤1: 2,6-二氯-4-苯氧基-吡啶(化合物72a)



[0878] 向4-溴-2,6-二氯-吡啶(100.0mg, 0.44mmol) 在DMF (1.0mL) 中的溶液按一份添加苯酚(41.48mg, 0.44mmol)、钾(51.7mg, 1.32mmol)。将反应物在100°C搅拌1h, 并用水(20mL)稀释, 用EA(10mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩, 以得到呈无色油状的化合物72a(100mg, 0.42mmol, 产率94.5%)。

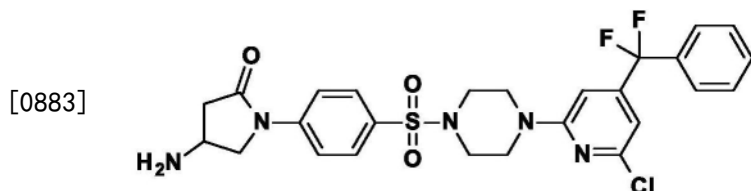
[0879] 步骤2: 4-氨基-1-[4-[4-(6-氯-4-苯氧基-2-吡啶基)哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮(实例72)

[0880] 类似于实例69的制备, 通过使用化合物72a代替化合物69a来制备标题化合物。获得实例72(45mg), 为白色固体。MS观察值: 528.2(MH⁺)。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) : δppm 8.47-8.70 (m, 3H), 8.45-8.72 (m, 4H), 7.88-7.91 (m, 2H), 7.78 (s, 2H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.24-

7.30 (m, 1H), 7.09-7.13 (m, 2H), 6.25-6.28 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.11-6.14 (m, 1H), 4.24-4.29 (m, 1H), 4.05-4.11 (m, 1H), 3.95-3.99 (m, 1H), 3.53-3.58 (m, 1H), 3.01-3.06 (m, 5H), 2.69-2.75 (m, 1H)。

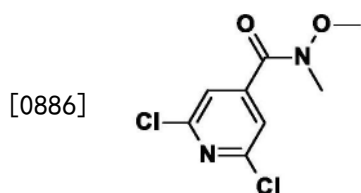
[0881] 实例73

[0882] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(苯基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮



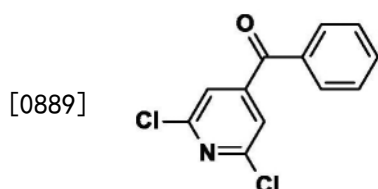
[0884] 根据以下程序制备标题化合物:

[0885] 步骤1: 2,6-二氯-N-甲氧基-N-甲基-吡啶-4-甲酰胺(化合物73a)



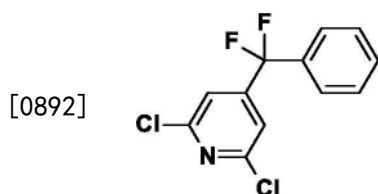
[0887] 将2,6-二氯异烟酸(30g, 156.25mmol)在SOCl₂中的混合物在90°C搅拌16小时,并且然后浓缩。将粗品溶解在DCM(300mL)中并添加0,N-二甲基羟基胺(18288.75mg, 187.5mmol)和DIPEA(20mL)的溶液。将混合物在室温搅拌12小时并用盐水(150mL)洗涤三次。有机层经Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。将粗品通过硅胶快速柱(PE:EA=100:0至0:100)纯化,以得到呈白色固体状的化合物73a(30000mg, 127.62mmol, 产率73.51%)。MS观察值: 235.1(MH⁺)。

[0888] 步骤2: (2,6-二氯-4-吡啶基)-苯基-甲酮(化合物73b)



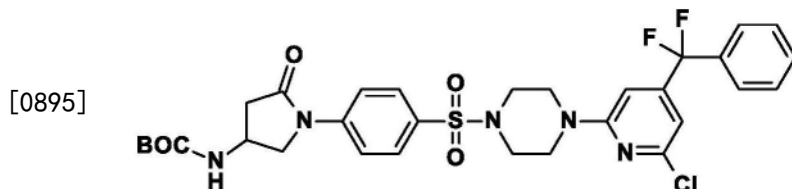
[0890] 向化合物73a(500.0mg, 2.13mmol)在THF(15mL)中的溶液在N₂下在-70°C添加苯基溴化镁(0.24mL, 2.13mmol),并将混合物搅拌2小时。将混合物用饱和NH₄Cl(100mL)猝灭并用EA(50mL)萃取三次。将有机层经Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。将粗品通过硅胶快速色谱(含EA的PE=0%至30%)纯化,以得到呈白色固体状的化合物73b(150mg, 0.600mmol, 产率25.2%)。MS观察值: 252(MH⁺)。

[0891] 步骤3: 2,6-二氯-4-[二氟(苯基)甲基]吡啶(化合物73c)



[0893] 将化合物73b(1300.0mg, 5.16mmol)和BAST(10.0mL)的溶液在25°C搅拌12小时。将反应物用冰水(50mL)猝灭并用EA(30mL)萃取三次。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗品通过快速柱(PE:EA=1:0至1:1)纯化,以得到呈浅黄色固体状的化合物73c(800mg, 2.92mmol, 产率50.94%)。MS观察值:274(MH⁺)。

[0894] 步骤4:N-[1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(苯基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-氧代-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物73d)



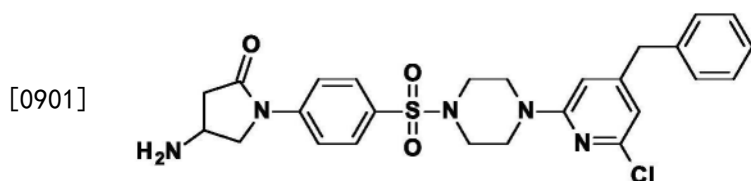
[0896] 向中间体C(309.76mg, 0.730mmol)和化合物73c(200.0mg, 0.730mmol)在DMSO(0.5mL)中的溶液添加DIPEA(2.0mL)并将反应物在115°C搅拌12小时。将反应物用盐水(50mL)猝灭并用DCM(30mL)萃取两次。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗品通过快速柱(含EA的PE=0%至70%)纯化,以得到呈白色固体状的化合物73d(400mg, 0.600mmol, 产率82.79%)。MS观察值:662(MH⁺)。

[0897] 步骤5:4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(苯基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮(实例73)

[0898] 将化合物73d(400.0mg, 0.60mmol)溶解在2M HCl/EA(10mL)中并将反应物在室温搅拌4小时。将混合物浓缩并将粗品通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体状的实例73(300mg, 0.530mmol, 产率86.47%)。MS观察值:562(MH⁺)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δppm 7.92(d, J=8.8Hz, 2H), 7.77(d, J=8.8Hz, 2H), 7.55-7.62(m, 2H), 7.44-7.54(m, 3H), 6.95(s, 1H), 6.76(s, 1H), 4.14(dd, J=10.4, 6.4Hz, 1H), 3.88(s, 1H), 3.64-3.72(m, 5H), 2.86-3.01(m, 5H), 2.46(dd, J=17.4, 3.2Hz, 1H)。

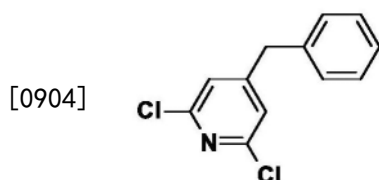
[0899] 实例74

[0900] 4-氨基-1-[4-[4-(4-苄基-6-氯-2-吡啶基)哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮



[0902] 根据以下程序制备标题化合物:

[0903] 步骤1:4-苄基-2,6-二氯-吡啶(化合物74a)



[0905] 将甲基三苯基溴化磷(1.7g, 4.76mmol)、叔丁醇钾(0.45g, 4.76mmol)在THF(20mL)中的混合物在N₂下搅拌0.5h,然后添加化合物73b(1g, 3.97mmol)。将所得混合物在室温搅拌12小时,并且然后倒入水中,用EA萃取。有机层经Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。将粗品通过硅

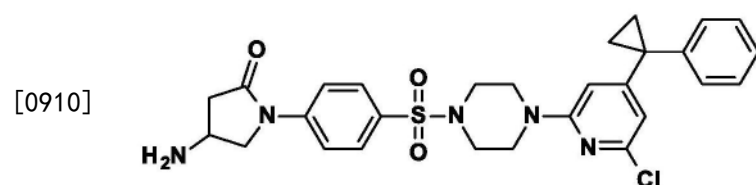
胶柱色谱(PE:EA=20:1至10:1)纯化,以得到呈黄色胶状的化合物74a(0.23g,0.99mmol,产率25%)。MS观察值:236.0(MH⁺)。

[0906] 步骤2:4-氨基-1-[4-[4-(4-苄基-6-氯-2-吡啶基)哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮(实例74)

[0907] 类似于实例73的制备,通过使用化合物74a代替化合物73c来制备标题化合物。获得实例74(3.6mg),为白色固体。MS观察值:526(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δppm 7.92(d, J=8.8Hz,2H),7.78-7.82(m,2H),7.24-7.31(m,2H),7.15-7.21(m,3H),6.52(s,1H),6.45(s,1H),4.26(m,1H),3.94-4.00(m,1H),3.83(s,2H),3.77(dd, J=10.8,2.8Hz,1H),3.56-3.63(m,5H),2.93-3.15(m,8H),2.51(m,1H)。

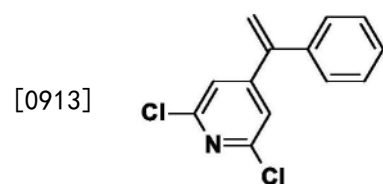
[0908] 实例75

[0909] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-(1-苯基环丙基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮



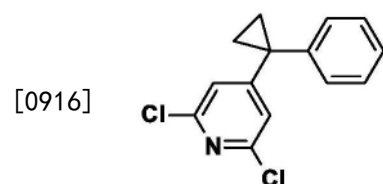
[0911] 根据以下程序制备标题化合物:

[0912] 步骤1:2,6-二氯-4-(1-苯基乙烯基)吡啶(化合物75a)



[0914] 将甲基三苯基溴化磷(1.7g,4.76mmol)、叔丁醇钾(0.45g,4.76mmol)在THF(20mL)中的混合物在N₂下搅拌0.5h,然后添加化合物73b(1g,3.97mmol)。将所得混合物在室温搅拌12小时,并且然后倒入水中,用EA萃取。有机层经Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。将粗品通过硅胶柱色谱(PE:EA=20:1至10:1)纯化,以得到呈黄色胶状的化合物75a(0.50g,2.38mmol,产率50%)。MS观察值:250.2(MH⁺)。

[0915] 步骤2:2,6-二氯-4-(1-苯基环丙基)吡啶(化合物75b)



[0917] 将三甲基碘化亚砷(2.2g,10mmol)、氢化钠(0.4g,10mmol)在THF(5mL)中的混合物在室温搅拌0.5h,然后逐滴添加含化合物75a(500mg,2mmol)的THF(5mL)。将混合物在室温搅拌2小时,并且然后倒入水中,用EA萃取。有机层经Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。将粗品通过硅胶柱色谱(PE:EA=20:1至10:1)纯化至呈黄色胶状的化合物75b(0.32g,1.2mmol,产率60%)。MS观察值:264.1(MH⁺)。

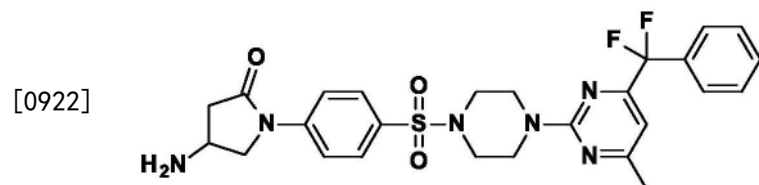
[0918] 步骤3:4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-(1-苯基环丙基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基

苯基吡咯烷-2-酮(实例75)

[0919] 类似于实例73的制备,通过使用化合物75b代替化合物73c来制备标题化合物。获得实例75(7.4mg),为白色固体。MS观察值:552(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δppm 7.92(m, 2H), 7.78(m, 2H), 7.23-7.31(m, 5H), 6.24-6.39(m, 2H), 4.18-4.33(m, 1H), 3.86-4.00(m, 1H), 3.69-3.80(m, 1H), 3.48-3.50(m, 4H), 2.99-3.03(m, 5H), 2.45-2.58(m, 1H), 1.31(s, 4H)。

[0920] 实例76

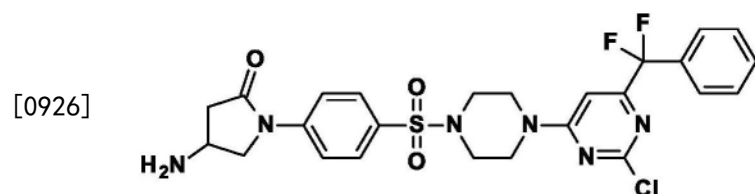
[0921] 4-氨基-1-[4-[4-[4-[二氟(苯基)甲基]-6-甲基-嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮



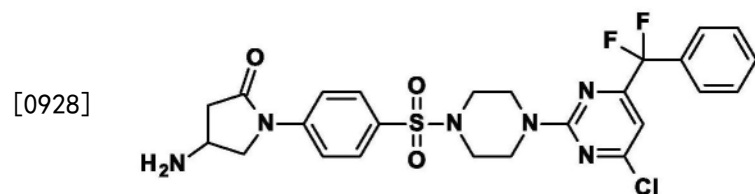
[0923] 类似于实例73的制备,通过使用2-氯-6-甲基嘧啶-4-甲酸酯代替2,6-二氯-N-甲氧基-N-甲基-吡啶-4-甲酰胺来制备标题化合物。获得实例76(28mg),为白色固体。MS观察值:543(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 8.18(br s, 2H), 7.90(d, J=9.2Hz, 2H), 7.77(d, J=9.2Hz, 2H), 7.45-7.56(m, 5H), 6.89(s, 1H), 4.25(dd, J=6.8, 11.2Hz, 1H), 4.07(br s, 1H), 3.79(br s, 5H), 3.43-3.63(m, 1H), 3.21-3.31(m, 1H), 3.17(s, 1H), 3.07(dd, J=8.4, 17.6Hz, 1H), 2.92(br t, J=4.8Hz, 4H), 2.67(s, 1H), 2.53-2.60(m, 1H), 2.33(s, 3H), 2.07(s, 1H)。

[0924] 实例77和78

[0925] 4-氨基-1-[4-[4-[2-氯-6-[二氟(苯基)甲基]嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮

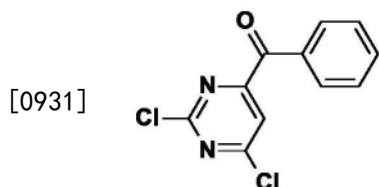


[0927] 4-氨基-1-[4-[4-[4-氯-6-[二氟(苯基)甲基]嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮



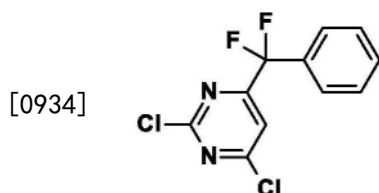
[0929] 根据以下程序制备标题化合物:

[0930] 步骤1: (2,6-二氯嘧啶-4-基)-苯基-甲酮(化合物77a)



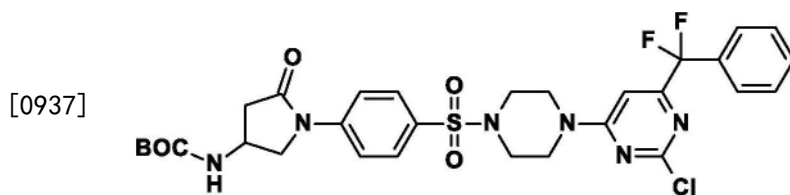
[0932] 将2,6-二氯嘧啶-4-甲酸甲酯(1.1g, 5.31mmol)在THF(1.5mL)中的溶液在N₂下冷却至-78°C并逐滴用PhMgBr(5.31mL, 5.31mmol)历经0.5h的时段进行处理。将反应物在-78°C搅拌30min,并且然后用水(5mL)和盐水(5mL)猝灭。将混合物用EA(10mL)萃取两次,并将有机相干燥并浓缩,以得到化合物77a(500mg, 37.2%)。MS观察值:253.2(MH⁺)。

[0933] 步骤2:2,4-二氯-6-[二氟(苯基)甲基]嘧啶(化合物77b)

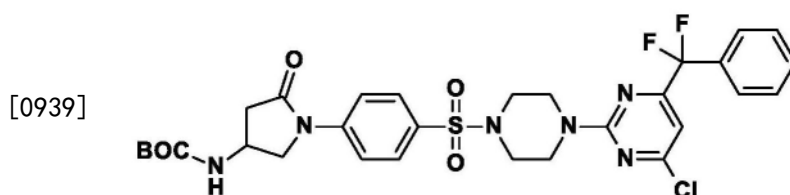


[0935] 将化合物77a(0.500g, 1.98mmol)和DAST(15.9g, 13mL, 98.4mmol)在室温搅拌4小时。将混合物冷却至0°C并用水(10mL)猝灭。将混合物用DCM(20mL)萃取。将有机相干燥并浓缩,以得到粗产物(545mg, 产率100%)。

[0936] 步骤3:N-[1-[4-[4-[2-氯-6-[二氟(苯基)甲基]嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-氧代-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物77c)



[0938] N-[1-[4-[4-[4-氯-6-[二氟(苯基)甲基]嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-氧代-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物78c)



[0940] 将中间体C(23.1mg, 54.5μmol)、化合物77a(0.015g, 54.5μmol)和DIPEA(21.1mg, 29.2μL, 164μmol)在THF(200μL)中的混合物在70°C搅拌过夜。将混合物浓缩,以得到化合物77c和78c的混合物,该混合物直接用于下一步骤。MS观察值:663.7(MH⁺)。

[0941] 步骤4:4-氨基-1-[4-[4-[2-氯-6-[二氟(苯基)甲基]嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮(实例77)和4-氨基-1-[4-[4-[4-氯-6-[二氟(苯基)甲基]嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮(实例78)

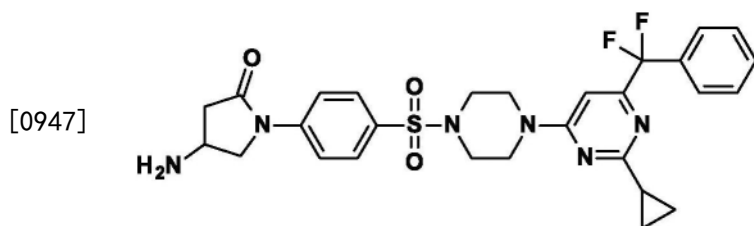
[0942] 将化合物77c和78c(0.035g, 52.8μmol)以及TFA(181mg)在DCM(1mL)中的混合物在25°C搅拌1h。将混合物浓缩并通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体状的实例77(24mg, 产率80%)和实例78(5mg, 产率16.8%)。

[0943] 实例77:MS观察值:563.3 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 7.88-7.95 (m, J=8.8Hz, 2H), 7.69-7.79 (m, J=8.8Hz, 2H), 7.45-7.58 (m, 5H), 7.19 (s, 1H), 3.88-4.08 (m, 1H), 3.82 (br s, 4H), 3.56-3.74 (m, 1H), 3.45-3.50 (m, 1H), 3.18 (br s, 1H), 3.00 (br t, J=4.8Hz, 4H), 2.76 (dd, J=6.8, 16.8Hz, 1H), 2.25 (dd, J=4.0, 16.8Hz, 1H)。

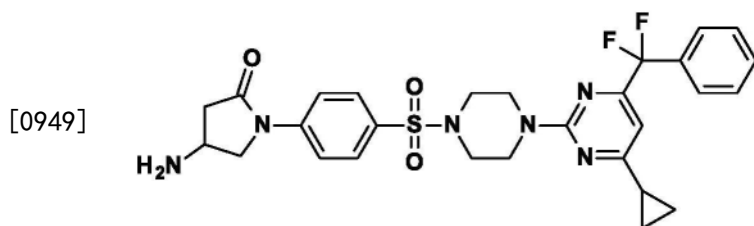
[0944] 实例78:MS观察值:563.6 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 7.85-7.93 (m, J=8.8Hz, 2H), 7.67-7.77 (m, J=8.8Hz, 2H), 7.43-7.62 (m, 5H), 7.08 (s, 1H), 3.97 (br dd, J=6.0, 9.6Hz, 1H), 3.72-3.84 (m, 4H), 3.57-3.71 (m, 1H), 3.44-3.49 (m, 1H), 2.94 (br t, J=4.8Hz, 4H), 2.54-2.581 (m, 1H), 2.24 (dd, J=4.0, 16.8Hz, 1H)。

[0945] 实例79和80

[0946] 4-氨基-1-[4-[4-[2-环丙基-6-[二氟(苯基)甲基]嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮

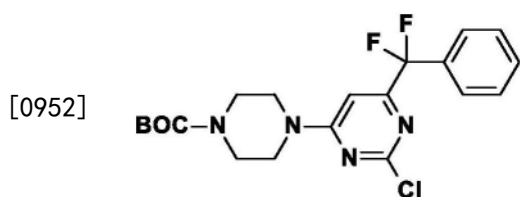


[0948] 4-氨基-1-[4-[4-[4-环丙基-6-[二氟(苯基)甲基]嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮

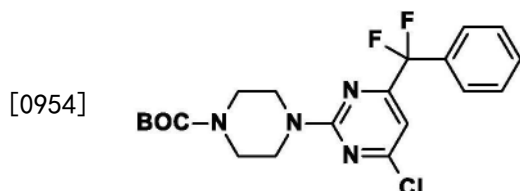


[0950] 根据以下程序制备标题化合物:

[0951] 步骤1: 4-[2-氯-6-[二氟(苯基)甲基]嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(化合物79a)



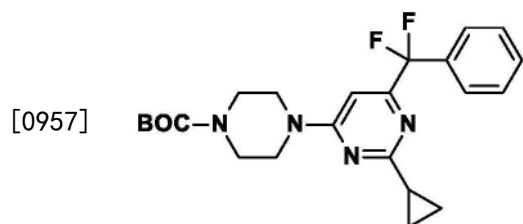
[0953] 4-[4-氯-6-[二氟(苯基)甲基]嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(化合物80a)



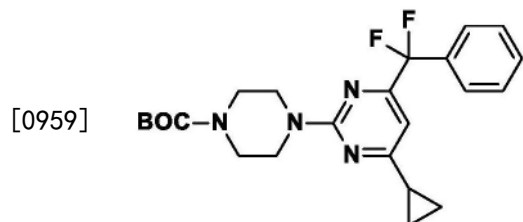
[0955] 将哌嗪-1-甲酸叔丁酯(339mg, 1.82mmol)、化合物77b(0.50g, 1.82mmol)和K₂CO₃(502mg, 3.64mmol)在DMSO(10mL)中的混合物在85℃搅拌过夜。将混合物用EA(20mL)稀释,并用水(20mL)洗涤。将有机物干燥、浓缩,以得到化合物79a和80a的混合物(772mg, 产率

100%) ,该混合物不经进一步纯化即用于下一步骤。MS观察值:425.3 (MH⁺)。

[0956] 步骤2:4-[2-环丙基-6-[二氟(苯基)甲基]嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(化合物79b)

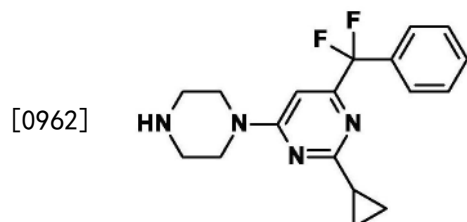


[0958] 4-[4-环丙基-6-[二氟(苯基)甲基]嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(化合物80b)

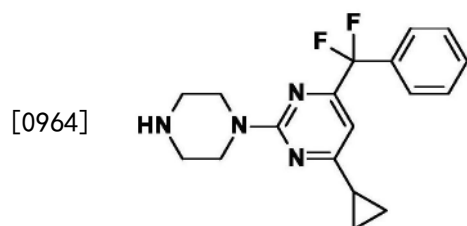


[0960] 将化合物79a和80a (0.10g, 235 μ mol)、环丙基三氟硼酸钾(104mg, 706 μ mol)、Pd(dppf)Cl₂ (17mg, 23.5 μ mol)和K₂CO₃ (97.4mg, 706 μ mol)在1,4-二噁烷(1mL)和水(0.2mL)中的混合物在70 $^{\circ}$ C搅拌过夜。将混合物用EA稀释,并用水洗涤。将有机物浓缩,以得到粗产物(100mg,产率100%),其直接用于下一步骤。MS观察值:431.3 (MH⁺)。

[0961] 步骤3:2-环丙基-4-[二氟(苯基)甲基]-6-哌嗪-1-基-嘧啶(化合物79c)

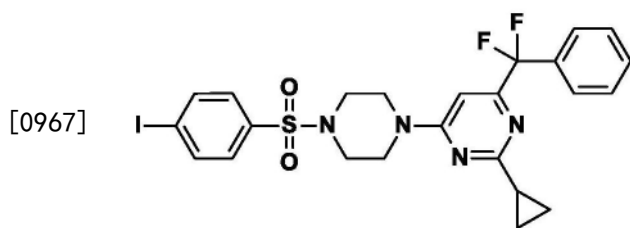


[0963] 4-环丙基-6-[二氟(苯基)甲基]-2-哌嗪-1-基-嘧啶(化合物80c)

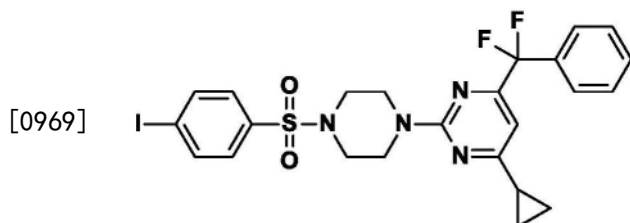


[0965] 将化合物79b和80b(0.100g, 232 μ mol)和TFA(750mg, 0.5mL, 6.58mmol)在DCM(1mL)中的混合物在25 $^{\circ}$ C搅拌1h。将混合物浓缩,以得到粗产物(76mg,产率100%),其直接用于下一步骤。MS观察值:331.2 (MH⁺)。

[0966] 步骤4:2-环丙基-4-[二氟(苯基)甲基]-6-[4-(4-碘苯基)磺酰基哌嗪-1-基]嘧啶(化合物79d)

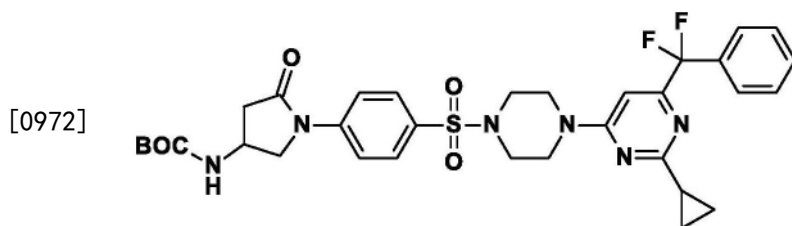


[0968] 4-环丙基-6-[二氟(苯基)甲基]-2-[4-(4-碘苯基)磺酰基哌嗪-1-基]嘧啶(化合物80d)

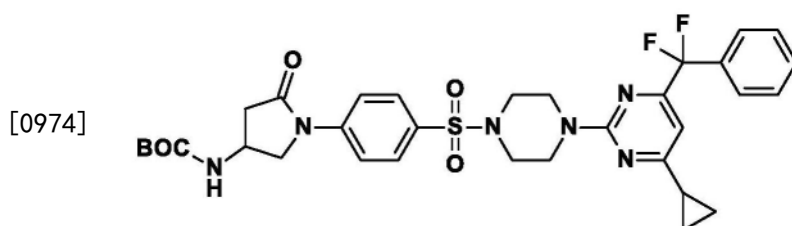


[0970] 将4-碘苯磺酰氯(104mg, 345 μ mol)以及化合物79c和80c(0.076g, 230 μ mol)的混合物、TEA(140mg, 192 μ l, 1.38mmol)的溶液在室温搅拌1h。将混合物用EA(20mL)稀释,并用水(10mL)洗涤两次。将有机物干燥并浓缩,以得到粗品(137mg, 产率100%)。MS观察值:597.3(MH⁺)。

[0971] 步骤5:N-[1-[4-[4-[2-环丙基-6-[二氟(苯基)甲基]嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-氧代-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物79e)



[0973] N-[1-[4-[4-[4-环丙基-6-[二氟(苯基)甲基]嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-氧代-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物80e)



[0975] 将化合物79d和80d(0.137g, 230 μ mol)、(5-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(69mg, 345 μ mol)、DMEDA(4.05mg, 45.9 μ mol)、CuI(8.75mg, 45.9 μ mol)和K₃PO₄(122mg, 574 μ mol)在DMF(1.5mL)中的混合物加热至90 $^{\circ}$ C过夜。将此反应物用EA(20mL)稀释,用水(10mL)洗涤两次。将有机物干燥、浓缩,以得到粗产物(150mg, 产率98%),其直接用于下一步骤。MS观察值:669.4(MH⁺)。

[0976] 步骤6:4-氨基-1-[4-[4-[2-环丙基-6-[二氟(苯基)甲基]嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮(实例79)和4-氨基-1-[4-[4-[4-环丙基-6-[二氟(苯基)甲基]嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮(实例80)

[0977] 将化合物79e和80e(0.150g, 224 μ mol)以及TFA(750mg, 0.5mL, 6.58mmol)在DCM

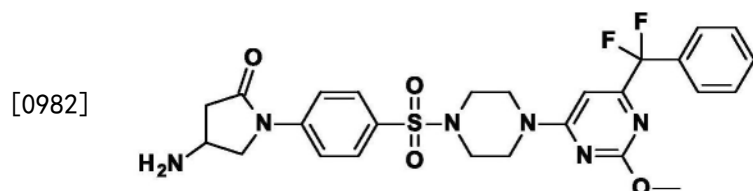
(2mL)中的混合物在25°C搅拌2小时。将混合物浓缩并通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体状的实例79(15mg, 11.8%)和实例80(3.5mg, 2.7%)。

[0978] 实例79:MS观察值:569.3(MH⁺)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δppm7.83(d, J=8.8Hz, 2H), 7.67(d, J=8.8Hz, 2H), 7.36-7.49(m, 5H), 6.83(s, 1H), 3.93(br dd, J=6.4, 9.6Hz, 2H), 3.69(br s, 4H), 2.87(br t, J=4.4Hz, 4H), 2.71(br dd, J=7.2, 16.8Hz, 1H), 2.57-2.64(m, 1H), 2.212-2.29(m, 1H), 1.80-1.86(m, 1H), 0.71-0.84(m, 4H)。

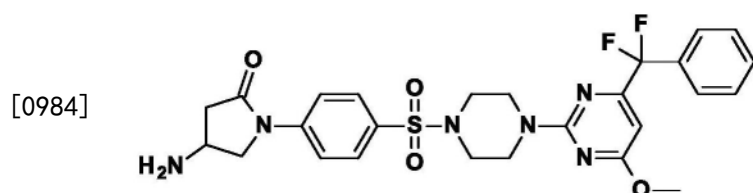
[0979] 实例80:MS观察值:569.3(MH⁺)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δppm7.82(d, J=8.8Hz, 2H), 7.65(d, J=8.8Hz, 2H), 7.45-7.49(m, 2H), 7.37-7.45(m, 3H), 6.87(s, 1H), 3.92(br dd, J=6.4, 9.6Hz, 2H), 3.67(br s, 4H), 2.78-2.83(m, 4H), 2.71(br dd, J=7.2, 16.8Hz, 2H), 2.14-2.26(m, 1H), 1.91-2.05(m, 1H), 0.81-1.03(m, 4H)。

[0980] 实例81和82

[0981] 4-氨基-1-[4-[4-[6-[二氟(苯基)甲基]-2-甲氧基-嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮

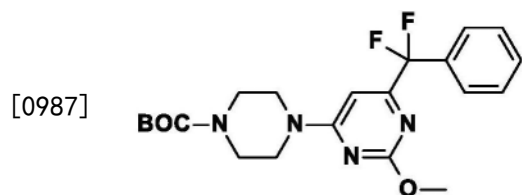


[0983] 4-氨基-1-[4-[4-[4-[二氟(苯基)甲基]-6-甲氧基-嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮

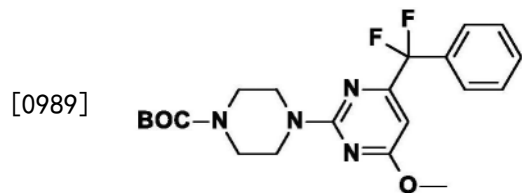


[0985] 根据以下程序制备标题化合物:

[0986] 步骤1:4-[4-[二氟(苯基)甲基]-2-甲氧基-嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(化合物81a)



[0988] 4-[6-[二氟(苯基)甲基]-6-甲氧基-嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(中间体82a)



[0990] 将化合物79a和80a(0.10g, 235μmol)以及甲醇钠(94.1μL, 471μmol)在MeOH(1mL)中的混合物在80°C搅拌过夜。将此混合物浓缩,并用EA(5mL)稀释,并且用水(10mL)洗涤。将

有机层干燥、浓缩,以得到粗品(99mg,产率100%),其直接用于下一步骤。MS观察值:421.5 (MH⁺)。

[0991] 步骤2:4-氨基-1-[4-[4-[6-[二氟(苯基)甲基]-2-甲氧基-嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮(实例81)和4-氨基-1-[4-[4-[4[二氟(苯基)甲基]-6-甲氧基-嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮(实例82)

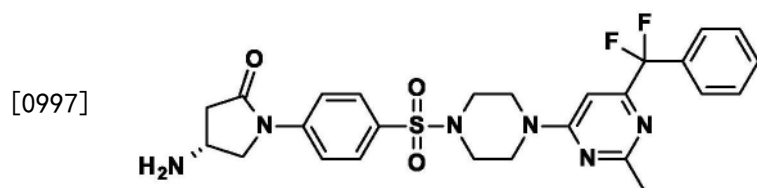
[0992] 类似于实例79和80的制备,通过使用化合物81a和82a的混合物代替化合物79e和80e的混合物来制备标题化合物。获得呈白色固体状的实例81(28mg)和82(4.2mg)。

[0993] 实例81:MS观察值:559.3(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm7.91(d,J=8.8Hz,2H),7.74(d,J=8.8Hz,2H),7.43-7.57(m,5H),6.82(s,1H),4.00(br dd,J=6.0,9.6Hz,2H),3.79(br s,4H),3.73(s,3H),3.67-3.68(m,1H),2.96(br t,J=4.4Hz,4H),2.79(dd,J=7.2,16.8Hz,1H),2.19-2.36(m,1H)。

[0994] 实例82:MS观察值:559.4(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm7.82(br d,J=8.8Hz,2H),7.65(d,J=8.8Hz,2H),7.41-7.49(m,5H),6.30(s,1H),3.92(br dd,J=6.0,9.6Hz,2H),3.77(s,3H),3.72(br s,4H),2.83(br s,4H),2.64-2.76(m,1H),2.18(br dd,J=4.0,16.8Hz,1H),2.00(s,1H)。

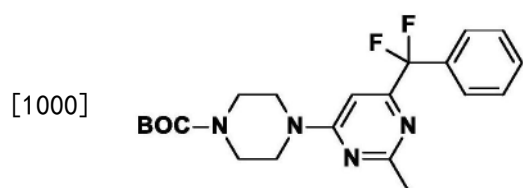
[0995] 实例83

[0996] (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-[二氟(苯基)甲基]-2-甲基-嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮



[0998] 根据以下程序制备标题化合物:

[0999] 步骤1:4-[6-[二氟(苯基)甲基]-2-甲基-嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(化合物83a)



[1001] 将化合物79a(0.100g,235μmol)、2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼烷(202μL,706μmol)、Na₂CO₃(62.4mg,588μmol)和Pd(PPh₃)₄(27mg)在1,4-二噁烷(0.5mL)和水(0.1mL)中的混合物在130°C搅拌过夜。将混合物浓缩并将残余物直接用于下一步骤。MS观察值:405.3(MH⁺)。

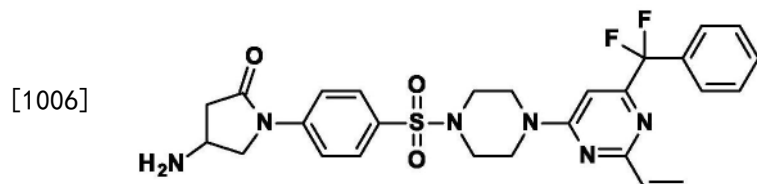
[1002] 步骤2:(4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-[二氟(苯基)甲基]-2-甲基-嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮(实例83)

[1003] 类似于实例79的制备,通过使用化合物83a代替化合物79e并使用中间体D代替中间体C来制备标题化合物。获得呈白色固体状的实例83(12mg)。MS观察值:543.2(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 7.80-7.87(m,J=8.8Hz,2H),7.62-7.72(m,J=8.8Hz,2H),7.36-

7.49 (m, 5H), 6.91 (s, 1H), 3.91 (br dd, $J=6.0, 9.6\text{Hz}$, 2H), 3.73 (br s, 4H), 3.57 (br s, 1H), 2.88 (br t, $J=4.4\text{Hz}$, 4H), 2.69 (dd, $J=6.8, 16.8\text{Hz}$, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (dd, $J=4.0, 16.8\text{Hz}$, 1H)。

[1004] 实例84

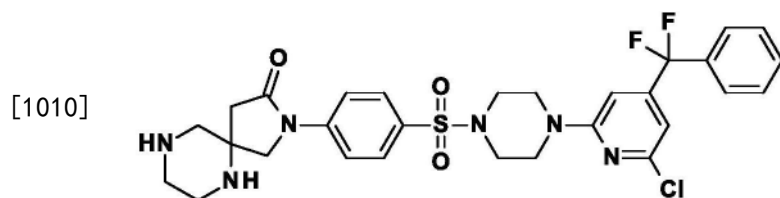
[1005] 4-氨基-1-[4-[4-[6-[二氟(苯基)甲基]-2-乙烯基-嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮



[1007] 类似于实例79的制备,通过使用4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷代替环丙基三氟硼酸钾来制备标题化合物。获得实例84 (2mg),为白色固体。MS观察值: 555.3 (MH^+)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δppm 7.86-7.97 (m, 2H), 7.80-7.84 (m, 2H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.44-7.53 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.58-6.66 (m, 1H), 6.53 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 5.66 (br dd, $J=2.0, 10.2\text{Hz}$, 1H), 4.40 (br dd, $J=7.2, 11.2\text{Hz}$, 1H), 4.21 (br t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 3.97 (br dd, $J=2.0, 11.2\text{Hz}$, 1H), 3.90 (br s, 4H), 3.20 (br dd, $J=8.4, 18.0\text{Hz}$, 1H), 3.06-3.14 (m, 4H), 2.72 (br dd, $J=2.8, 18.0\text{Hz}$, 1H)。

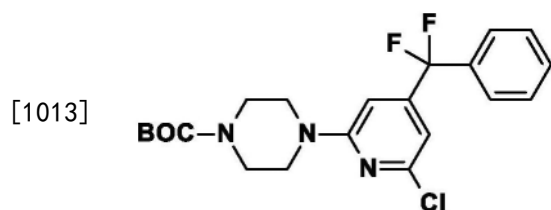
[1008] 实例85

[1009] 2-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(苯基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-3-酮



[1011] 根据以下程序制备标题化合物:

[1012] 步骤1: 4-[6-氯-4-[二氟(苯基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(化合物85a)



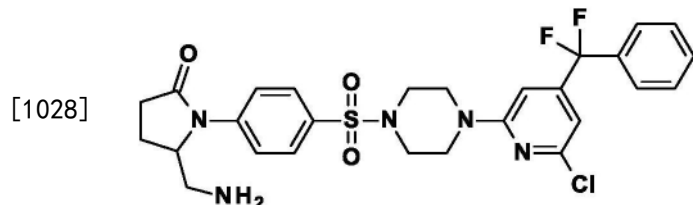
[1014] 将化合物73c (150mg, 547 μmol) 和哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (204mg, 1.09mmol) 溶解在DMSO (5mL) 中,接着添加 K_2CO_3 (227mg, 1.64mmol)。将反应物在90 $^\circ\text{C}$ 搅拌过夜。将混合物分配在EA (300mL) 与水 (300mL) 之间。将有机层合并,用水 (100mL) 洗涤三次并用盐水 (300mL) 洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩,以得到呈黄色油状的粗品 (230mg, 0.542mmol, 99.1%)。MS观察值424.6: (MH^+)。

[1015] 步骤2: 1-[6-氯-4-[二氟(苯基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪(化合物85b)

4H), 3.11-3.19 (m, 4H), 3.03-3.10 (m, 4H), 2.89 (d, J=17.6Hz, 1H), 2.75 (d, J=17.6Hz, 1H), 2.19 (t, J=7.6Hz, 1H), 2.03 (br d, J=5.6Hz, 1H), 1.60 (br s, 1H)。

[1026] 实例86

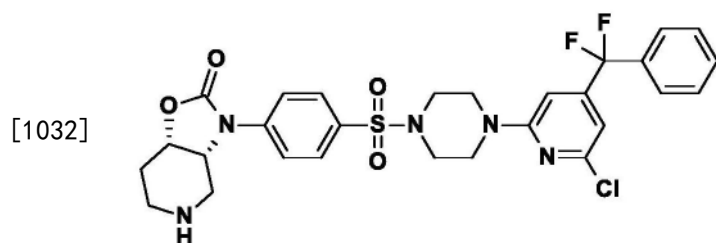
[1027] 5-(氨基甲基)-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(苯基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮



[1029] 将化合物85c (91mg, 154 μ mol)、5-(氨基甲基)吡咯烷-2-酮 (35.2mg, 309 μ mol)、DMEDA (16.6 μ L, 154 μ mol)、CuI (12mg, 63 μ mol) 和K₃PO₄ (102mg, 463 μ mol) 在DMF (5mL) 中的混合物加热至70 $^{\circ}$ C持续2小时。然后,将混合物倒入水 (200mL) 中,用DCM (200mL) 萃取三次。将有机层合并,用盐水 (200mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗品通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体状的实例86 (6mg, 8.7 μ mol, 产率5.35%)。MS观察值:576.2 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7.88 (br d, J=9.2Hz, 4H), 7.75-7.83 (m, 2H), 7.46-7.65 (m, 5H), 6.93-6.97 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.61-4.67 (m, 1H), 3.63-3.71 (m, 4H), 2.93-3.06 (m, 4H), 2.60-2.80 (m, 2H), 2.52-2.52 (m, 1H), 2.39-2.47 (m, 1H), 2.26-2.36 (m, 1H), 2.04-2.13 (m, 1H)。

[1030] 实例87

[1031] (3aR, 7aS)-3-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(苯基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3a,4,5,6,7,7a-六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-2-酮

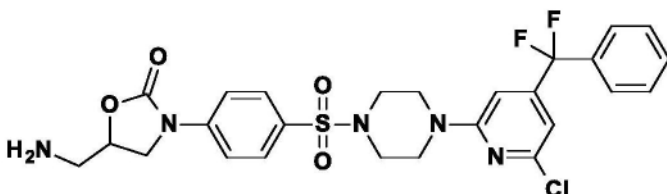


[1033] 类似于实例85的制备,通过使用(3aR, 7aS)-2-氧代六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-甲酸叔丁酯代替3-氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-6,9-二甲酸二叔丁酯来制备标题化合物。获得实例87 (23mg), 为白色固体。MS观察值:585.3 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7.78 (s, 4H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.37-7.60 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.99 (td, J=4.0, 7.6Hz, 1H), 4.84-4.94 (m, 1H), 3.81 (br s, 4H), 3.50 (br dd, J=8.8, 13.2Hz, 1H), 3.15-3.27 (m, 2H), 3.08 (br d, J=9.6Hz, 1H), 2.88-3.01 (m, 4H), 2.17-2.18 (m, 1H), 2.07 (s, 1H)。

[1034] 实例88

[1035] 5-(氨基甲基)-3-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(苯基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]噁唑烷-2-酮

[1036]

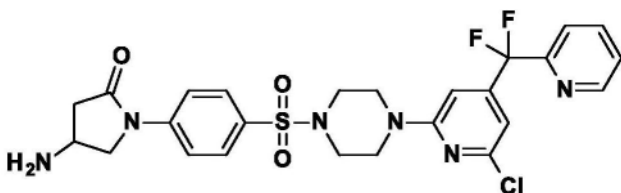


[1037] 类似于实例85的制备,通过使用((2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯代替3-氧代-2,6,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-6,9-二甲酸二叔丁酯来制备标题化合物。获得实例88(21mg),为白色固体。MS观察值:559.3(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 7.71-7.85(m,4H),7.45-7.58(m,5H),6.89(s,1H),4.84-4.97(m,1H),4.22(t,J=9.2Hz,1H),3.86-3.88(m,1H),3.78-3.89(m,4H),3.13-3.29(m,2H),2.91(br t,J=4.8Hz,4H),2.33(s,3H)。

[1038] 实例89

[1039] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(2-吡啶基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮

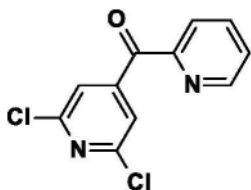
[1040]



[1041] 根据以下程序制备标题化合物:

[1042] 步骤1: (2,6-二氯-4-吡啶基)-(2-吡啶基)甲酮(化合物89a)

[1043]



[1044] 向2-溴吡啶(0.41mL,4.25mmol)和2,6-二氯-N-甲氧基-N-甲基-吡啶-4-甲酰胺(1000.0mg,4.25mmol)在THF(20mL)中的溶液在N₂下在-70℃添加n-BuLi(1.77mL,4.25mmol)持续40min。将混合物在-70℃搅拌4小时,并且然后用饱和NH₄Cl(50mL)猝灭,用EA(30mL×3)萃取。有机层经Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。将粗品通过硅胶快速色谱(含EA的PE=0%至30%)纯化,以得到呈白色固体状的化合物89a(450mg,1.78mmol,产率37.62%)。MS观察值:253(MH⁺)。

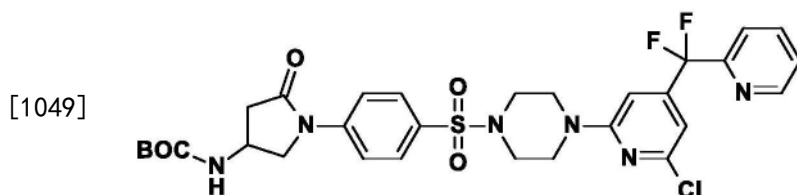
[1045] 步骤2: 2,6-二氯-4-[二氟(2-吡啶基)甲基]吡啶(化合物89b)

[1046]



[1047] 将化合物89a(150.0mg,0.590mmol)溶解在BAST(2.0mL)中并将反应物在25℃搅拌12小时。将混合物用冰水(20mL)猝灭并用EA(20mL)萃取两次。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗品通过硅胶快速色谱(含EA的PE=0%至50%)纯化,以得到呈黄色固体状的化合物89b(85mg,0.310mmol,产率46.9%)。MS观察值:275.1(MH⁺)。

[1048] 步骤3:N-[1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(2-吡啶基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-氧代-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物89c)



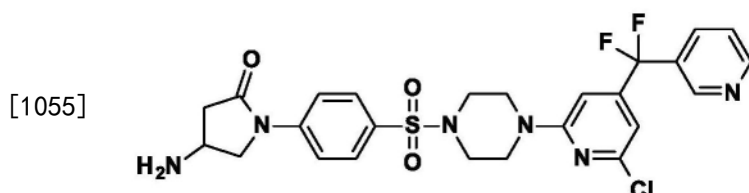
[1050] 将化合物89b(85.0mg,0.310mmol)和中间体D(131.17mg,0.310mmol)溶解在DMSO(0.5mL)和DIPEA(2.0mL)的混合溶液中。将反应物在115°C搅拌12h。将反应物用盐水(20mL)猝灭,并用DCM(20mL)萃取两次。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗品通过硅胶快速色谱(含EA的PE=0%至70%)纯化,以得到呈黄色固体状的化合物89c(120mg,0.180mmol,产率52.71%)。MS观察值:663.2(MH⁺)。

[1051] 步骤4:4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(2-吡啶基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮(实例89)

[1052] 将化合物89c(100.0mg,0.150mmol)溶解在2M HCl/EA(5mL)中。将反应混合物在室温搅拌12小时。去除溶剂,并将粗品通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体状的实例89(83mg,0.150mmol,产率96.8%)。MS观察值:563.2(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 8.63(d,J=4.4Hz,1H),8.02(td,J=7.6,1.6Hz,1H),7.92(d,J=8.8Hz,2H),7.86(d,J=7.8Hz,1H),7.76(d,J=8.8Hz,2H),7.55(dd,J=7.2,5.2Hz,1H),6.92(s,1H),6.76(s,1H),4.11(dd,J=10.4,6.4Hz,1H),3.84(dd,J=8.4,5.2Hz,1H),3.66(d,J=5.2Hz,5H),2.86-3.01(m,5H),2.42(dd,J=17.2,3.2Hz,1H)。

[1053] 实例90

[1054] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(3-吡啶基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮

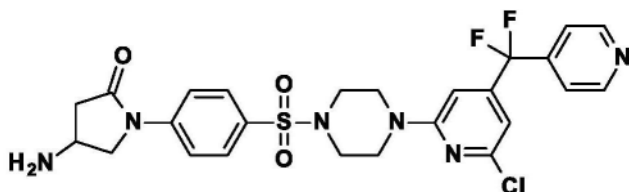


[1056] 类似于实例89的制备,通过使用3-溴吡啶代替2-溴吡啶来制备标题化合物。获得实例90(60mg),为白色固体。MS观察值:563.1(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 8.85(s,1H),8.73(d,J=4.4Hz,1H),8.30(s,2H),8.06(d,J=8.0Hz,1H),7.92(d,J=8.8Hz,2H),7.80(d,J=8.8Hz,2H),7.54(dd,J=8.0,4.8Hz,1H),7.01(s,1H),6.87(s,1H),4.27(dd,J=11.2,6.9Hz,1H),4.09(s,1H),3.83(d,J=10.0Hz,1H),3.68(s,4H),3.08(dd,J=18.0,8.0Hz,1H),2.96(s,4H),2.59(dd,J=18.0,2.4Hz,1H)。

[1057] 实例91

[1058] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(4-吡啶基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮

[1059]



[1060] 类似于实例89的制备,通过使用4-溴吡啶代替2-溴吡啶来制备标题化合物。获得实例91(22mg),为白色固体。MS观察值563.2(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 8.78(s,2H),8.37(s,2H),7.91(d,J=8.8Hz,2H),7.79(d,J=8.8Hz,2H),7.67(s,2H),6.99(s,1H),6.85(s,1H),4.26(dd,J=11.2,6.8Hz,1H),4.09(s,1H),3.82(s,1H),3.68(d,J=4.0Hz,4H),3.08(dd,J=18.0,8.2Hz,1H),2.96(s,4H),2.60(dd,J=18.0,2.4Hz,1H)。

[1061] 实例92

[1062] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(嘧啶-5-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮

[1063]

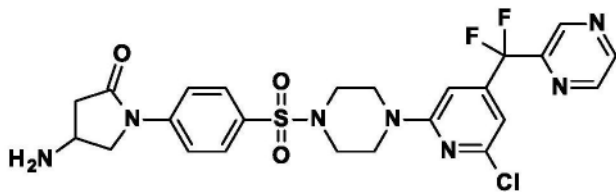


[1064] 类似于实例89的制备,通过使用4-溴吡啶代替5-溴嘧啶来制备标题化合物。获得实例92(19.5mg),为白色固体。MS观察值MS观察值:563.2(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm ¹H NMR(400MHz,DMSO)9.36(s,1H),9.12(s,2H),7.92(d,J=8.8Hz,2H),7.79(d,J=8.8Hz,2H),7.03(s,1H),6.95(s,1H),4.25(dd,J=11.2,6.8Hz,1H),4.07(br s,1H),3.82(br s,1H),3.68(br s,4H),3.31(br s,1H),3.11-3.03(m,1H),2.97(d,J=4.4Hz,4H)。

[1065] 实例93

[1066] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(吡嗪-2-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮

[1067]

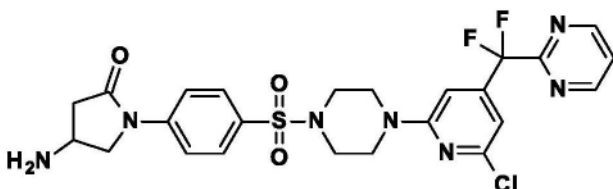


[1068] 类似于实例89的制备,通过使用2-溴吡嗪代替2-溴吡啶来制备标题化合物。获得实例92(50mg),为白色固体。MS观察值:564(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 9.17(t,J=10.0Hz,1H),8.86(d,J=2.4Hz,1H),8.74(s,1H),7.91(d,J=8.8Hz,2H),7.75(d,J=8.8Hz,2H),6.97(d,J=14.0Hz,1H),6.84(s,1H),4.03(dd,J=10.0,6.0Hz,1H),3.62-3.68(m,5H),3.52-3.56(m,1H),2.88-3.03(m,4H),2.81(dd,J=17.2,7.2Hz,1H),2.30(dd,J=17.2,3.6Hz,1H)。

[1069] 实例94

[1070] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(嘧啶-2-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮

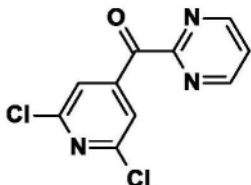
[1071]



[1072] 根据以下程序制备标题化合物:

[1073] 步骤1:2,6-二氯-4-吡啶基)-嘧啶-2-基-甲酮(化合物93a)

[1074]



[1075] 向n-BuLi (2.82mL, 6.76mmol) 在THF (30mL) 中的溶液在-78°C添加2,6-二氯吡啶 (1.0g, 6.76mmol), 并且然后在N₂下搅拌30min。逐滴添加嘧啶-2-甲酸甲酯 (0.26mL, 6.76mmol) 在THF (15mL) 中的溶液。在-78°C在N₂下, 将反应物再搅拌5小时。将反应混合物用NH₄Cl水溶液 (100mL) 猝灭, 并用EA (40mL) 萃取三次。将合并的有机层用盐水 (80mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将粗品通过硅胶(含EA的PE=0%至15%) 纯化, 以得到呈无色油状的化合物93a (450mg, 1.77mmol, 产率23.59%)。MS观察值: 254 (MH⁺)。

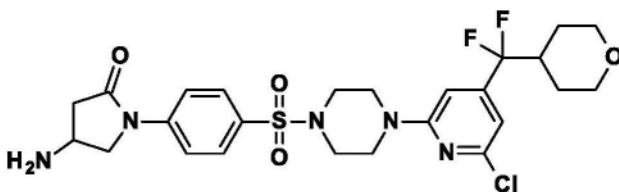
[1076] 步骤2:4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(嘧啶-2-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮(实例93)

[1077] 类似于实例89的制备, 通过使用化合物93a代替化合物89b来制备标题化合物。获得实例93 (7mg), 为白色固体。MS观察值: 564.1 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 8.96 (d, J=4.8Hz, 2H), 7.91 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.63-7.78 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.95-4.05 (m, 1H), 3.64 (s, 5H), 3.49 (d, J=7.2Hz, 1H), 2.94 (s, 4H), 2.77 (dd, J=16.8, 6.8Hz, 1H), 2.22-2.33 (m, 1H)。

[1078] 实例95

[1079] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(四氢吡喃-4-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮

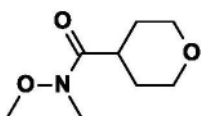
[1080]



[1081] 根据以下程序制备标题化合物:

[1082] 步骤1:N-甲氧基-N-甲基-四氢吡喃-4-甲酰胺(化合物95a)

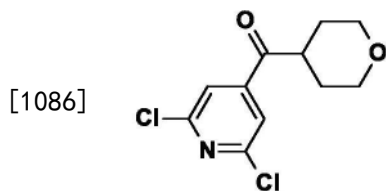
[1083]



[1084] 向四氢-2H-吡喃-4-甲酸 (2000.0mg, 15.37mmol) 的混合溶液添加HATU (11688.3mg, 30.74mmol), 并将含DIPEA (20mL) 的DCM (60mL) 在室温搅拌30min。然后添加O,N-二甲基羟基胺 (1798.8mg, 18.44mmol) 并将反应物在室温搅拌12小时。将混合物用盐水

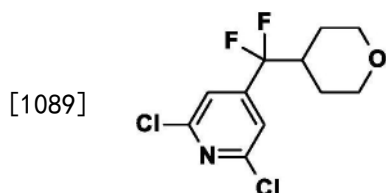
(30mL) 洗涤三次,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将粗品通过硅胶快速色谱(含EA的PE=0%至100%)纯化,以得到呈浅黄色油状的化合物95a (2000mg, 11.55mmol, 产率67.62%)。MS观察值:174(MH^+)。

[1085] 步骤2: (2,6-二氯-4-吡啶基)-四氢吡喃-4-基-甲酮(化合物95b)



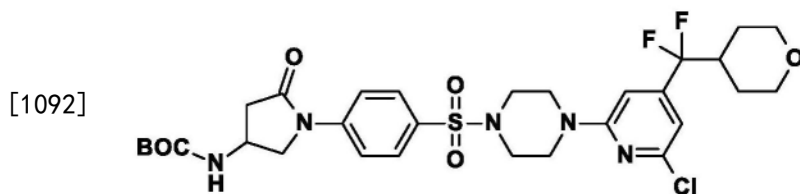
[1087] 向n-BuLi (1.2mL, 2.89mmol) 在THF (20mL) 中的溶液在氮气下在 -70°C 添加2,6-二氯吡啶 (428mg, 2.89mmol) 持续40min并添加化合物95a (500.0mg, 2.89mmol)。将混合物在 -70°C 搅拌4小时,用饱和 NH_4Cl (50mL) 猝灭,并用EA (30mL \times 3) 萃取。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将粗品通过硅胶快速色谱(含EA的PE=0%至30%)纯化,以得到呈白色固体状的化合物95b (200mg, 0.770mmol, 产率23.97%)。MS观察值:260,262(MH^+)。

[1088] 步骤2: 2,6-二氯-4-[二氟(四氢吡喃-4-基)甲基]吡啶(化合物95c)



[1090] 将化合物95b (200.0mg, 0.770mmol) 溶解在BAST (3.0mL) 中并将反应物在 25°C 搅拌12小时。将混合物用冰水 (20mL) 猝灭并用EA (20mL) 萃取两次。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将粗品通过硅胶快速色谱(含EA的PE=0%至50%)纯化,以得到呈白色固体状的化合物95c (150mg, 0.530mmol, 产率62.24%)。MS观察值:282,284(MH^+)。

[1091] 步骤3: N-[1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(四氢吡喃-4-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-氧代-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物95d)



[1093] 将化合物95c (150.0mg, 0.530mmol) 和中间体C (92.93mg, 0.220mmol) 溶解在DMSO (0.5mL) 和DIPEA (2.0mL) 的混合溶液中。将反应物在 115°C 搅拌12h。将混合物用盐水 (50mL) 猝灭,并用DCM (30mL) 萃取两次。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将粗品通过硅胶快速色谱(含EA的PE=10%至70%)纯化,以得到呈黄色固体状的化合物95d (100mg, 0.150mmol, 产率25.26%)。MS观察值:670(MH^+)。

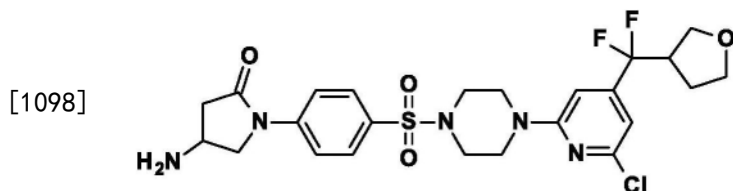
[1094] 步骤4: 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(四氢吡喃-4-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮(实例95)

[1095] 将化合物95d (100.0mg, 0.150mmol) 溶解在2M HCl/EA (10mL) 中并将反应物在室温搅拌4小时。然后将混合物浓缩并将粗品通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体状的实例95 (28mg, 0.05mmol, 产率32.6%)。MS观察值:570(MH^+)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm

7.92 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.75 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.98 (dd, J=9.6, 6.0Hz, 1H), 3.85 (dd, J=11.2, 3.2Hz, 2H), 3.65 (dd, J=11.6, 7.2Hz, 5H), 3.48 (dd, J=9.6, 3.2Hz, 1H), 3.24 (t, J=10.8Hz, 2H), 2.92-3.01 (m, 4H), 2.76 (dd, J=16.8, 6.8Hz, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.24 (dd, J=16.8, 4.0Hz, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (dt, J=12.4, 8.8Hz, 4H)。

[1096] 实例96

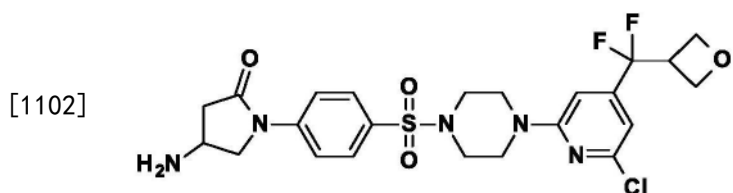
[1097] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(四氢呋喃-3-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮



[1099] 类似于实例95的制备,通过使用四氢呋喃-3-甲酸代替四氢-2H-吡喃-4-甲酸来制备标题化合物。获得实例96 (160mg),为白色固体。MS观察值:556 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δppm 7.92 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.81 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.74 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.35 (dd, J=11.2, 6.8Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.89 (dd, J=11.2, 2.8Hz, 1H), 3.73-3.84 (m, 3H), 3.60-3.73 (m, 5H), 2.99-3.18 (m, 6H), 2.63 (dd, J=18.0, 3.2Hz, 1H), 1.88-2.00 (m, 2H)。

[1100] 实例97

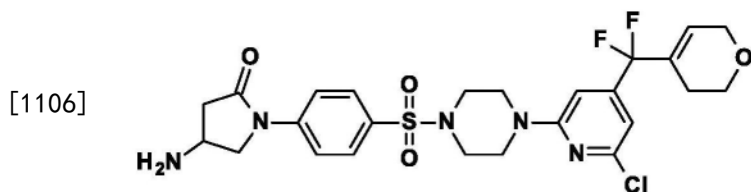
[1101] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(氧杂环丁烷-3-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮



[1103] 类似于实例95的制备,通过使用氧杂环丁烷-3-甲酸代替四氢-2H-吡喃-4-甲酸来制备标题化合物。获得实例97 (22mg),为白色固体。MS观察值:542 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δppm 7.91 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.15 (dd, J=10.0, 6.4Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.78 (td, J=7.2, 3.6Hz, 1H), 3.61-3.72 (m, 5H), 3.26-3.28 (m, 1H), 3.01-3.10 (m, 4H), 2.92 (dd, J=17.2, 7.6Hz, 1H), 2.41 (dd, J=17.2, 4.0Hz, 1H)。

[1104] 实例98

[1105] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[3,6-二氢-2H-吡喃-4-基(二氟)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮

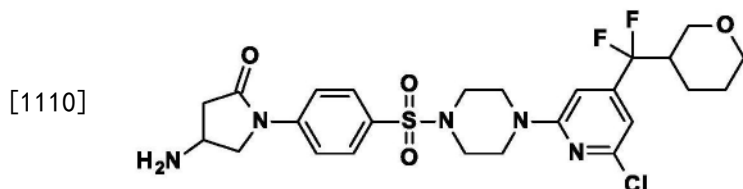


[1107] 类似于实例95的制备,通过使用3,6-二氢-2H-吡喃-4-甲酸代替四氢-2H-吡喃-4-甲酸来制备标题化合物。获得实例98 (60mg),为白色固体。MS观察值:568 (MH⁺)。¹H NMR

(400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7.92 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.09 (d, $J=16.0$ Hz, 3H), 3.80 (s, 1H), 3.58-3.70 (m, 7H), 2.96 (s, 4H), 2.87 (dd, $J=17.2, 7.2$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J=17.2, 2.8$ Hz, 1H), 2.04 (s, 2H)。

[1108] 实例99

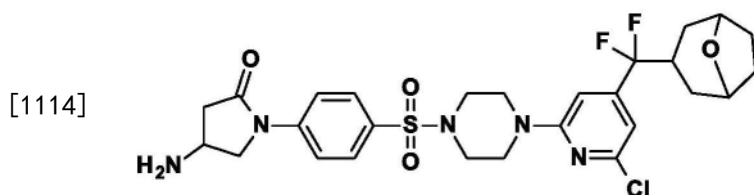
[1109] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(四氢吡喃-3-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮



[1111] 类似于实例95的制备,通过使用四氢-2H-吡喃-3-甲酸代替四氢-2H-吡喃-4-甲酸来制备标题化合物。获得实例99 (200mg),为白色固体。MS观察值:570.2 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7.92 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.13 (dd, $J=10.4, 6.4$ Hz, 1H), 3.73-3.88 (m, 3H), 3.59-3.73 (m, 5H), 3.21 (ddd, $J=11.2, 9.2, 4.4$ Hz, 2H), 2.83-3.03 (m, 5H), 2.45 (dd, $J=17.4, 3.2$ Hz, 2H), 1.61 (dd, $J=31.4, 12.4$ Hz, 2H), 1.29-1.52 (m, 2H)。

[1112] 实例100

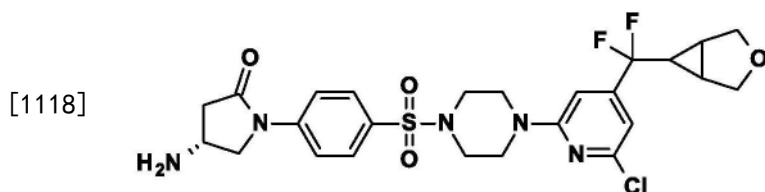
[1113] 4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮



[1115] 类似于实例95的制备,通过使用8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸代替四氢-2H-吡喃-4-甲酸来制备标题化合物。获得实例100 (70.4mg),为白色固体。MS观察值:596.3 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ ppm 7.95 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.70 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.42 (dd, $J=11.4, 6.8$ Hz, 3H), 4.21 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J=11.4, 2.0$ Hz, 1H), 3.66-3.78 (m, 4H), 3.21 (dd, $J=18.0, 8.4$ Hz, 1H), 3.14-3.03 (m, 4H), 2.71 (dd, $J=18.0, 2.8$ Hz, 1H), 2.46-2.64 (m, 1H), 1.86-1.99 (m, 2H), 1.60-1.81 (m, 4H), 1.40 (dd, $J=13.2, 4.4$ Hz, 2H)。

[1116] 实例101

[1117] (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮

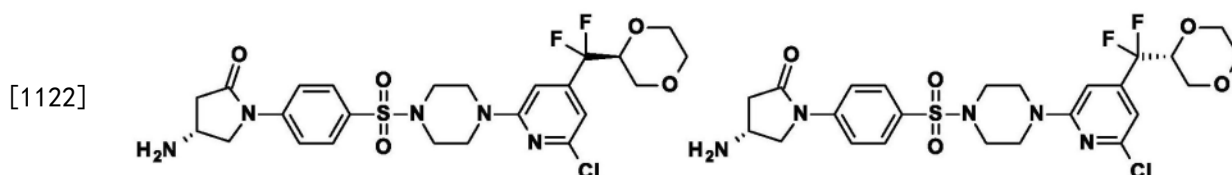


[1119] 类似于实例95的制备,通过使用8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸代替四氢-2H-吡

喃-4-甲酸并使用中间体D代替中间体C来制备标题化物。获得呈白色固体状的实例101 (300mg)。MS观察值:568.3 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 7.92 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.75 (m, J=8.8Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.99 (br dd, J=9.6, 6.0Hz, 1H), 3.75 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.56 (br d, J=8.4Hz, 2H), 3.48 (br dd, J=9.6, 3.2Hz, 2H), 3.33 (br s, 4H), 2.96 (br s, 4H), 2.76 (dd, J=16.8, 6.8Hz, 1H), 2.24 (br dd, J=16.8, 4.0Hz, 2H), 2.03 (br s, 2H), 1.43-1.56 (m, 1H)。

[1120] 实例102和实例103

[1121] (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[[(2S)-1,4-二噁烷-2-基]-二氟-甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮(4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[[(2R)-1,4-二噁烷-2-基]-二氟-甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮



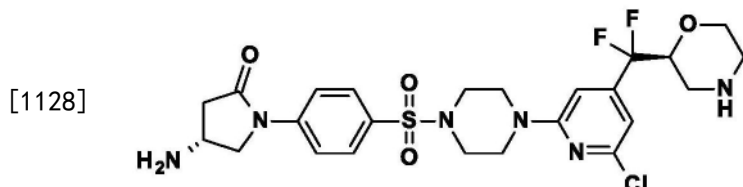
[1123] 类似于实例95的制备,通过使用中间体E或中间体F代替化合物95b并使用中间体D代替中间体C来制备标题化合物。

[1124] 获得实例102 (40.4mg),为白色固体。MS观察值:572 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 7.92 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.72-7.77 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.11-4.27 (m, 1H), 3.99 (dd, J=9.6, 6.0Hz, 1H), 3.71-3.85 (m, 2H), 3.41-3.68 (m, 8H), 2.96 (br t, J=4.8Hz, 4H), 2.76 (dd, J=16.8, 6.8Hz, 1H), 2.11-2.38 (m, 2H), 1.97-2.05 (m, 1H), 1.23 (br s, 1H)。

[1125] 获得实例103 (35.8mg),为白色固体。MS观察值:572 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 7.92 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.72-7.77 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.11-4.27 (m, 1H), 3.99 (dd, J=9.6, 6.0Hz, 1H), 3.71-3.85 (m, 2H), 3.41-3.68 (m, 8H), 2.96 (br t, J=4.8Hz, 4H), 2.76 (dd, J=16.8, 6.8Hz, 1H), 2.11-2.38 (m, 2H), 1.97-2.05 (m, 1H), 1.23 (br s, 1H)。

[1126] 实例104

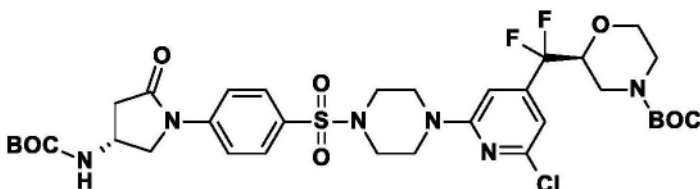
[1127] (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟-[(2S)-吗啉-2-基]甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮



[1129] 根据以下程序制备标题化合物:

[1130] 步骤1: (2S)-2-[[2-[4-[4-[(4R)-4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]苯基]磺酰基哌嗪-1-基]-6-氯-4-吡啶基]-二氟-甲基]吗啉-4-甲酸叔丁酯(化合物104a)

[1131]



[1132] 向中间体G (59.58mg, 0.160mmol) 和中间体D (60.0mg, 0.140mmol) 在DMSO (2mL) 中的溶液添加DIPEA (36.47mg, 0.280mmol)。将混合物在100°C搅拌12小时。向混合物添加水 (50mL) 和EA (50mL)。将有机相用CaCl₂水溶液 (30mL)、盐水 (30mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗品通过制备型TLC纯化, 以得到呈白色固体状的化合物104a (90mg, 0.120mmol, 产率82.56%)。MS观察值: 771.1 (MH⁺)。

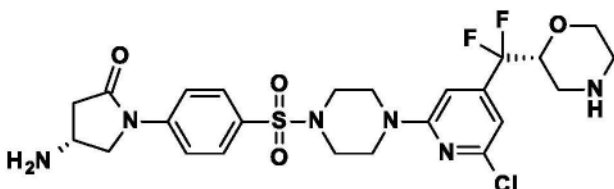
[1133] 步骤2: (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟-(2S)-吗啉-2-基]甲基]-2-吡啶基]哌啶-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮 (实例104)

[1134] 将化合物104a (80.0mg, 0.10mmol) 在TFA (1.33mL, 18.01mmol) 中的混合物在15°C搅拌2小时。将混合物浓缩并将粗品通过制备型HPLC纯化, 以得到呈白色固体状的实例104 (56mg, 0.090mmol, 产率83.54%)。MS观察值: 571.1 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 7.89-7.95 (m, 2H), 7.80 (d, J=8.8Hz, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.33-4.44 (m, 1H), 4.26 (dd, J=11.2, 7.2Hz, 1H), 3.99-4.11 (m, 2H), 3.87 (d, J=12.8Hz, 1H), 3.77 (t, J=12.8Hz, 1H), 3.64-3.71 (m, 4H), 3.18 (d, J=12.4Hz, 3H), 3.02-3.12 (m, 2H), 2.94-3.02 (m, 5H)。

[1135] 实例105

[1136] (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟-(2R)-吗啉-2-基]甲基]-2-吡啶基]哌啶-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮

[1137]

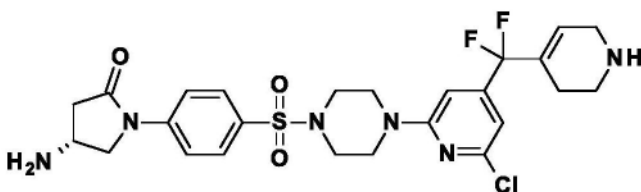


[1138] 类似于实例104的制备, 通过使用中间体H代替中间体G来制备标题化合物。获得呈白色固体状的实例105 (35.5mg)。MS观察值: 571.1 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 8.38 (br s, 3H), 7.92 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.80 (d, J=9.2Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.31-4.46 (m, 1H), 4.27 (dd, J=11.2, 6.8Hz, 1H), 4.03 (dd, J=12.4, 2.4Hz, 2H), 3.86 (d, J=10.4Hz, 1H), 3.64-3.82 (m, 5H), 3.03-3.26 (m, 3H), 2.95-3.03 (m, 5H), 2.58-2.70 (m, 2H)。

[1139] 实例106

[1140] (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)甲基]-2-吡啶基]哌啶-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮

[1141]

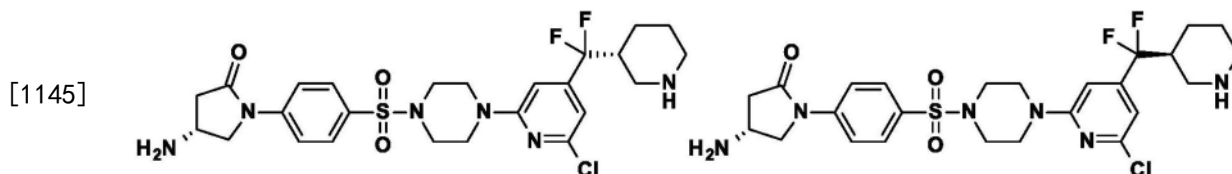


[1142] 类似于实例104的制备, 通过使用中间体I代替中间体G来制备标题化合物。获得呈

白色固体状的实例106 (11.8mg)。MS观察值:567.1 (MH⁺)。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) : δppm 9.53 (br s, 2H), 8.66 (s, 3H), 7.91 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.27 (dd, J=11.2, 6.8Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.92 (d, J=9.6Hz, 1H), 3.68 (br s, 6H), 3.16 (br s, 2H), 2.97 (br s, 4H), 2.67 (d, J=18.0Hz, 1H), 2.26 (br s, 2H)。

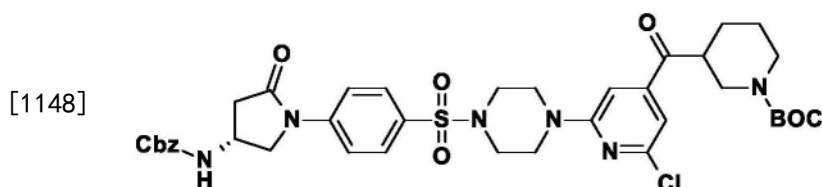
[1143] 实例107和实例108

[1144] (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟-[(3R)-3-哌啶基]甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮(4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟-[(3S)-3-哌啶基]甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮



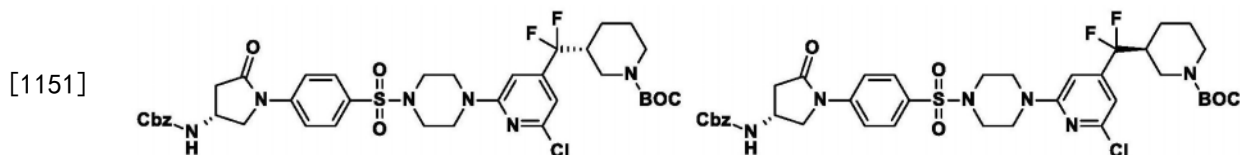
[1146] 根据以下程序制备标题化合物:

[1147] 步骤1: 3-[2-氯-6-[4-[4-[(4R)-4-(苄氧基羰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]苯基]磺酰基哌嗪-1-基]吡啶-4-羰基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物107a)



[1149] 向N-[(3R)-5-氧代-1-(4-哌嗪-1-基磺酰基苯基)吡咯烷-3-基]氨基甲酸苄酯(280mg, 557μmol)和中间体J(200mg, 557μmol)在DMSO(10mL)中的溶液添加DIPEA(216mg, 292μL, 1.67mmol)。将反应物在100°C搅拌2天。冷却至室温后,将混合物用水(30mL)稀释,并用EA(30mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗品通过硅胶快速柱(含EA的PE=70%至90%)纯化,以得到呈黄色油状的中间体107a(320mg, 产率69.6%)。MS观察值:725.2 (MH⁺)。

[1150] 步骤2: (3R)-3-[[2-[4-[4-[(4R)-4-(苄氧基羰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]苯基]磺酰基哌嗪-1-基]-6-氯-4-吡啶基]-二氟-甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯和(3S)-3-[[2-[4-[4-[(4R)-4-(苄氧基羰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]苯基]磺酰基哌嗪-1-基]-6-氯-4-吡啶基]-二氟-甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物107b和108b)



[1152] 将化合物107a(280mg, 358μmol)溶解在DAST(10mL)中并将混合物在室温搅拌2天。将反应物通过在冰/水浴中逐滴添加水来猝灭,并且然后用DCM(50mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗品通过硅胶快速色谱(70%至100%含EA的PE)纯化,并且然后通过SFC手性分离,以得到呈白色固体状的化合物107b(60mg, 74.7μmol, 产率20.8%, 较快洗脱)和化合物108b(56mg, 69.7μmol, 产率19.5%,

较慢洗脱)。MS观察值:803.0(MH⁺)。SFC条件:柱:AD,250×30mm I.D.,5μm;流动相:A针对CO₂并且B针对乙醇(0.1%NH₃H₂O);梯度:B 50%;流速:50mL/min;背压:100bar;柱温:35°C。

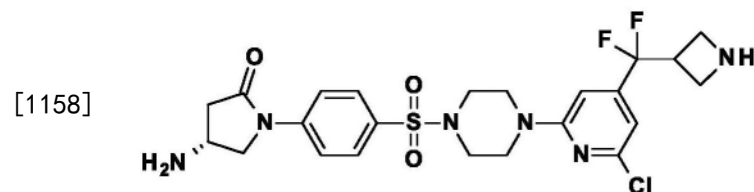
[1153] 步骤3:(4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟-[(3R)-3-哌啶基]甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮和(4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟-[(3S)-3-哌啶基]甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮(实例107和实例108)

[1154] 将化合物107b(50mg,62.2μmol)和TFA的溶液在65°C搅拌2小时。将混合物浓缩并将粗品通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体状的实例107(20.8mg,36.4μmol,产率58.6%)。MS观察值:569.2(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 8.29(br s,2H),7.92(m,J=8.8Hz,2H),7.80(m,J=8.8Hz,2H),6.81(s,1H),6.72(s,1H),4.26(dd,J=11.2,6.8Hz,1H),4.08(br s,1H),3.74-3.92(m,1H),3.62-3.72(m,4H),3.18-3.29(m,2H),3.08(dd,J=18.0,8.0Hz,2H),2.96-3.02(m,4H),2.77(br d,J=12.0Hz,2H),1.90-2.12(m,1H),1.69-1.87(m,2H),1.57(q,J=13.2Hz,1H),1.28-1.47(m,2H),1.24(br s,1H)。

[1155] 类似于实例107的制备,通过使用化合物108b代替化合物107b来制备实例108(23.7mg)。MS观察值:569.2(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 7.92(m,J=8.98Hz,2H),7.80(m,J=8.8Hz,2H),6.80(s,1H),6.73(s,1H),4.26(dd,J=11.2,6.98Hz,1H),4.08(br s,1H),3.81(m,1H),3.62-3.72(m,4H),3.15-3.28(m,2H),3.08(dd,J=18.0,8.4Hz,2H),2.98(m,4H),2.77(m,2H),1.90-2.12(m,1H),1.69-1.87(m,2H),1.57(q,J=13.2Hz,1H),1.28-1.47(m,2H)1.24(br s,1H)。

[1156] 实例109

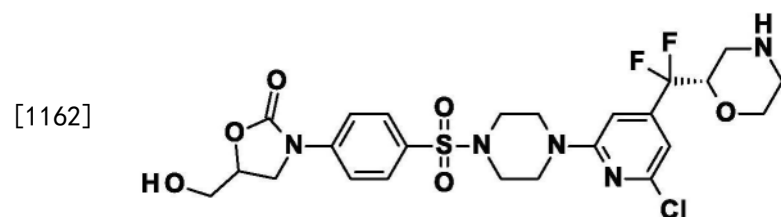
[1157] (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[4-[氮杂环丁烷-3-基(二氟)甲基]-6-氯-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮



[1159] 类似于实例104的制备,通过使用中间体I代替中间体K来制备标题化合物。获得呈白色固体状的实例109(30mg)。MS观察值:540.9(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 7.92(d,J=9.2Hz,2H),7.77(d,J=9.2Hz,2H),6.83(s,1H),6.78(s,1H),4.08(dd,J=6.4,9.6Hz,1H),3.80(t,J=9.2Hz,5H),3.55-3.72(m,6H),2.96(t,J=4.8Hz,4H),2.87(dd,J=7.2,16.8Hz,1H),2.30-2.40(m,1H)。

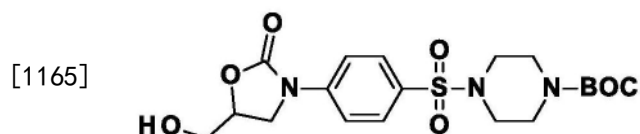
[1160] 实例110

[1161] 3-[4-[4-[6-氯-4-[二氟-[(2S)-吗啉-2-基]甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-(羟基甲基)噁唑烷-2-酮



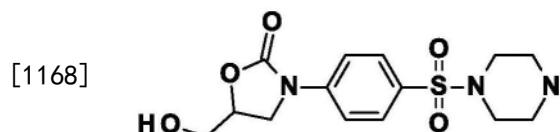
[1163] 根据以下程序制备标题化合物:

[1164] 步骤1:4-[4-[5-(羟基甲基)-2-氧代-噁唑烷-3-基]苯基]磺酰基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(化合物110a)



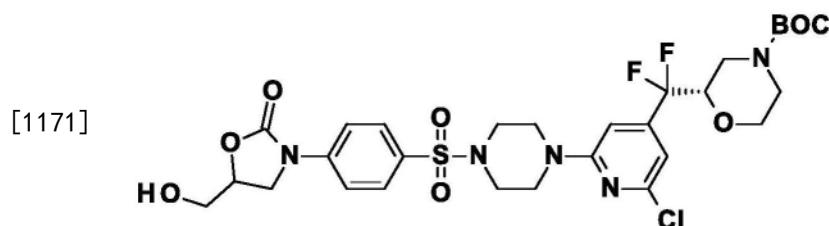
[1166] 将4-((4-碘苯基)磺酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.430g, 951 μ mol)、5-(羟基甲基)噁唑烷-2-酮(111mg, 951 μ mol)、DMEDA(29.3mg, 333 μ mol)、CuI(63.4mg, 333 μ mol)和K₃PO₄(404mg, 1.9mmol)在DMF(4mL)中的混合物在微波炉中加热至75 $^{\circ}$ C持续1h。将混合物倒入冰水中,用DCM萃取,经Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。将粗品通过硅胶快速色谱纯化,以得到呈白色固体状的化合物110a(310mg, 702 μ mol, 产率73.9%)。MS观察值:442(MH⁺)。

[1167] 步骤2:5-(羟基甲基)-3-(4-哌嗪-1-基磺酰基苯基)噁唑烷-2-酮(化合物110b)



[1169] 将化合物110a(0.060g, 136 μ mol)和TFA(877mg)在CH₂Cl₂(1mL)中的混合物在室温搅拌1h。将混合物浓缩并直接用于下一步骤。MS观察值:342(MH⁺)。

[1170] 步骤3:(2S)-2-[[2-氯-6-[4-[4-[5-(羟基甲基)-2-氧代-噁唑烷-3-基]苯基]磺酰基哌嗪-1-基]-4-吡啶基]-二氟-甲基]吗啉-4-甲酸叔丁酯(化合物110c)



[1172] 将化合物110b(0.045g, 132 μ mol)、中间体H(50.5mg, 132 μ mol)和DIPEA(85.1mg, 115 μ l, 659 μ mol)在NMP(1.5mL)中的混合物在100 $^{\circ}$ C搅拌过夜。将混合物用EA(10mL)稀释,用水(10mL)洗涤两次。将有机层干燥、浓缩并直接用于下一步骤。MS观察值:688(MH⁺)。

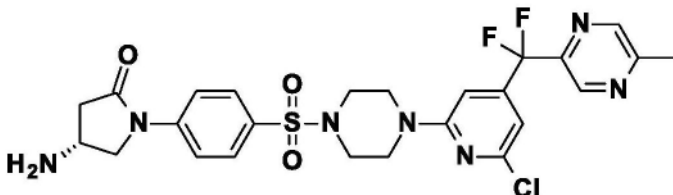
[1173] 步骤4:3-[4-[4-[6-氯-4-[二氟-[(2S)-吗啉-2-基]甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-(羟基甲基)噁唑烷-2-酮(实例110)

[1174] 将化合物110c(0.090g, 131 μ mol)和TFA(844mg)在CH₂Cl₂(1.5mL)中的混合物在室温搅拌1h。将混合物浓缩并通过制备型HPLC分离,以得到呈白色固体状的实例110(24mg, 产率29.6%)。MS观察值:588(MH⁺)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7.73-7.78(m, 2H), 7.69-7.71(d, J=8.4Hz, 2H), 6.75(s, 1H), 6.67(s, 1H), 5.16(br s, 1H), 4.61-4.73(m, 1H), 3.94-4.16(m, 2H), 3.81(br dd, J=6.0, 9.2Hz, 2H), 3.55-3.59(m, 4H), 3.41-3.53(m, 2H), 2.99(br d, J=12.4Hz, 1H), 2.90-2.91(m, 4H), 2.79-2.84(m, 1H), 2.62-2.77(m, 2H)。

[1175] 实例111

[1176] (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟-(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮

[1177]

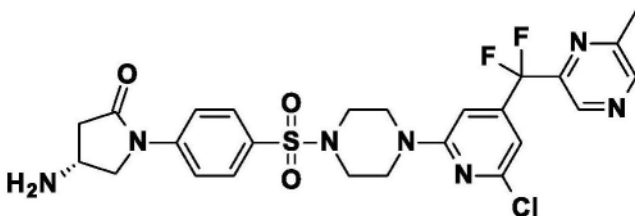


[1178] 类似于实例89的制备,通过使用2-溴-5-甲基吡嗪代替2-溴吡啶来制备标题化合物。获得实例111(89mg),为白色固体。MS观察值:578.0(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.87-9.07(m,1H),8.50-8.68(m,1H),7.66-8.06(m,3H),6.64-7.01(m,2H),3.92-4.15(m,2H),3.51-3.79(m,7H),2.89-3.08(m,4H),2.71-2.91(m,1H),2.51(br s,3H),2.21-2.39(m,1H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δppm-97.90--96.24(m,2F)。

[1179] 实例112

[1180] (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟-(6-甲基吡嗪-2-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮

[1181]

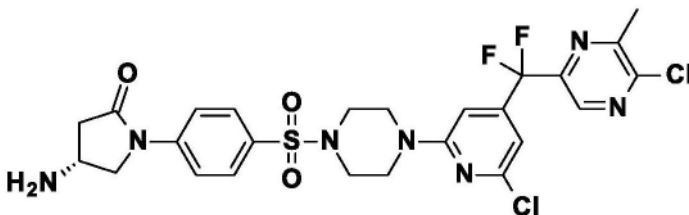


[1182] 类似于实例89的制备,通过使用2-溴-6-甲基吡嗪代替2-溴吡啶来制备标题化合物。获得实例112(59mg),为白色固体。MS观察值:578.2(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.82-8.94(m,1H),8.73(s,1H),7.91(d,J=9.05Hz,2H),7.74(d,J=9.05Hz,2H),6.93(s,1H),6.81(s,1H),4.00(dd,J=10.03,6.11Hz,1H),3.60-3.71(m,5H),3.49(br dd,J=9.66,3.30Hz,1H),3.33-3.34(m,3H),2.89-3.01(m,4H),2.78(dd,J=16.87,7.09Hz,1H),2.26(dd,J=16.63,3.91Hz,1H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δppm-97.18(s,2F)。

[1183] 实例113

[1184] (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[(5-氯-6-甲基-吡嗪-2-基)-二氟-甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮

[1185]



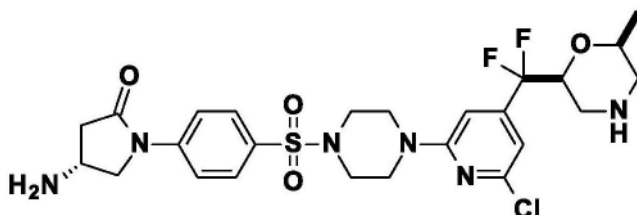
[1186] 类似于实例94的制备,通过使用5-氯-6-甲基吡嗪-2-甲酸甲酯代替吡啶-2-甲酸甲酯来制备标题化合物。获得实例113(20mg),为白色固体。MS观察值:612.3(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.79(s,1H),7.91(d,J=8.9Hz,2H),7.74(d,J=8.9Hz,2H),6.92(s,1H),6.82(s,1H),4.0-4.0(m,1H),3.6-3.7(m,5H),3.50(br dd,J=3.1,9.8Hz,1H),2.95(t,J=4.7Hz,4H),2.7-2.8(m,1H),2.56(s,3H),2.26(dd,J=3.8,16.9Hz,1H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δppm-96.54(s,2F)。

[1187] 实例114

[1188] (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟-[顺式-6-甲基吗啉-2-基]甲基]-2-吡啶

基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮

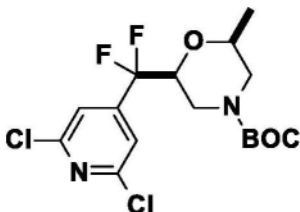
[1189]



[1190] 根据以下程序制备标题化合物:

[1191] 步骤1:顺式-2-[(2,6-二氯-4-吡啶基)-二氟-甲基]-6-甲基-吗啉-4-甲酸叔丁酯
(化合物114a)

[1192]



[1193] 类似于中间体G的制备,通过使用(顺式-6-甲基吗啉-2-基)甲醇代替(R)-N-Boc-2-羟基甲基吗啉来制备化合物114a。获得呈白色固体状的化合物114a(1.2g)。MS观察值:341.0(MH⁺-56)。

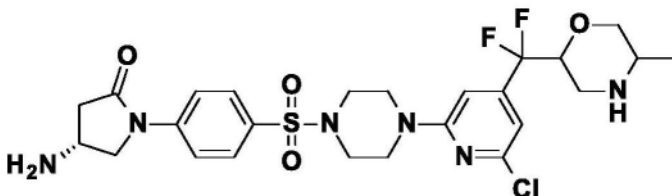
[1194] 步骤2:(4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟-[顺式-6-甲基吗啉-2-基]甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮(实例114)

[1195] 类似于实例104的制备,通过使用化合物114a代替中间体G来制备标题化合物。获得呈白色固体状的实例114(23.6mg)。MS观察值:585.4(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.59(br d,J=2.57Hz,3H),7.90(d,J=8.93Hz,2H),7.79(d,J=8.93Hz,2H),6.85(s,1H),6.74(s,1H),4.49(q,J=10.43Hz,1H),4.26(dd,J=11.07,6.91Hz,1H),3.84-4.12(m,3H),3.67(br s,4H),3.17-3.28(m,2H),3.06(dd,J=17.85,8.19Hz,1H),2.97(br d,J=4.16Hz,4H),2.72-2.85(m,1H),2.65(br dd,J=17.79,2.75Hz,2H),1.09(d,J=6.24Hz,3H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δppm-109.50--105.5(m,2F)。

[1196] 实例115

[1197] ((4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟-(5-甲基吗啉-2-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮

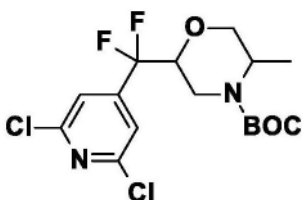
[1198]



[1199] 根据以下程序制备标题化合物:

[1200] 步骤1:2-[(2,6-二氯-4-吡啶基)-二氟-甲基]-5-甲基-吗啉-4-甲酸叔丁酯(化合物115a)

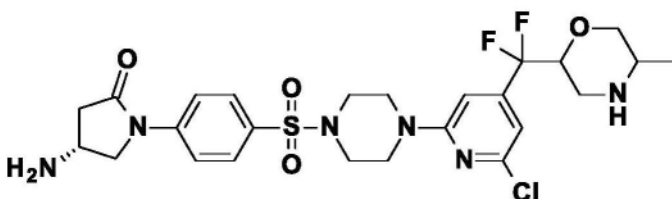
[1201]



[1202] 类似于中间体G的制备,通过使用(5-甲基吗啉-2-基)甲醇代替(R)-N-Boc-2-羟基甲基吗啉来制备化合物115a。获得呈白色固体状的化合物115a(580mg)。MS观察值:341.2(MH⁺-56)。

[1203] 步骤2:((4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[二氟-(5-甲基吗啉-2-基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮(实例115)

[1204]

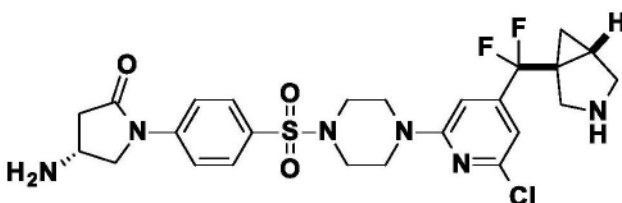


[1205] 类似于实例104的制备,通过使用化合物115a代替中间体G来制备标题化合物。获得呈白色固体状的实例115(25.4mg)。MS观察值:585.2(MH⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 8.66(s,3H),7.91(d,J=8.93Hz,2H),7.79(d,J=8.93Hz,2H),6.89(s,1H),6.77(s,1H),4.37-4.54(m,1H),4.27(dd,J=11.07,6.91Hz,1H),4.06(s,1H),3.92(d,J=11.25Hz,2H),3.76(d,J=12.10Hz,1H),3.68(s,4H),3.52(d,J=7.09Hz,1H),3.02-3.15(m,3H),2.97(s,4H),2.67(dd,J=17.85,2.81Hz,1H),1.29(d,J=6.85Hz,3H)。

[1206] 实例116

[1207] (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[4-[[(顺式-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-二氟-甲基]-6-氯-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮

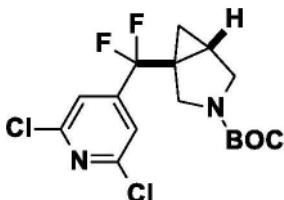
[1208]



[1209] 根据以下程序制备标题化合物:

[1210] 步骤1:顺式-1-[(2,6-二氯-4-吡啶基)-二氟-甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(化合物116a)

[1211]

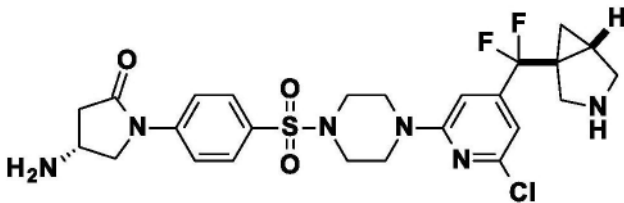


[1212] 类似于中间体G的制备,通过使用顺式-1-羟基甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯代替(R)-N-Boc-2-羟基甲基吗啉来制备化合物116a。获得呈白色固体状的化合物116a(2.6g)。MS观察值:323.1(MH⁺-56)。

[1213] 步骤2:(4R)-4-氨基-1-[4-[4-[4-[[(顺式-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-二氟-

甲基]-6-氯-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮

[1214]

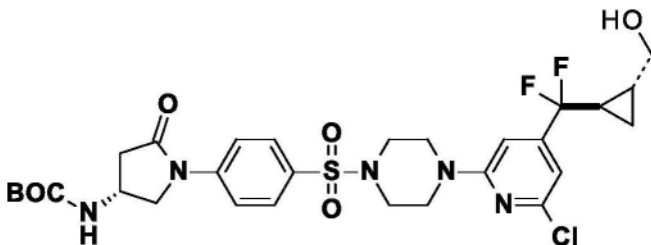


[1215] 类似于实例104的制备,通过使用化合物116a代替中间体G来制备标题化合物。获得呈白色固体状的实例115 (80.2mg)。MS观察值:567.2 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.55-8.35 (m, 3H), 7.95-7.88 (m, 2H), 7.82-7.74 (m, 2H), 6.84-6.80 (m, 1H), 6.80-6.77 (m, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.71-3.62 (m, 4H), 3.28-3.21 (m, 2H), 3.12-3.01 (m, 1H), 3.01-2.93 (m, 4H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.27-1.15 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -97.642 (s, 2F)。

[1216] 实例117

[1217] (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[反式-二氟-[2-(羟基甲基)环丙基]甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮

[1218]



[1219] 根据以下程序制备标题化合物:

[1220] 步骤1: 2-(2,6-二氯-4-吡啶基)-2,2-二氟-乙醛 (117a)

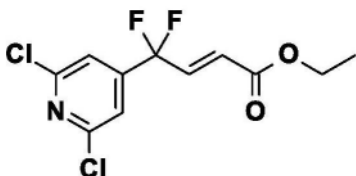
[1221]



[1222] 向2-(2,6-二氯-4-吡啶基)-2,2-二氟-乙醇 (2.5g, 10.96mmol) 在DCM (20mL) 中的溶液在N₂下在0°C添加戴斯-马丁高碘烷 (5.12g, 12.06mmol)。将混合物在25°C搅拌2小时。起始原料耗尽后,在0°C将混合物倒入水 (100mL) 中,并用EA (150mL × 3) 萃取。将有机层用NH₄Cl水溶液 (100mL × 3) 和盐水 (100mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩至干,以得到粗产物。将残余物通过硅胶柱色谱 (含EA的PE = 1:100至2:1) 纯化,以得到呈无色油状的化合物117a (1.8g, 产率72.64%)。MS观察值:243.7 (MH+18⁺)。

[1223] 步骤2: (E)-4-(2,6-二氯-4-吡啶基)-4,4-二氟-丁-2-烯酸乙酯 (117b)

[1224]



[1225] 向化合物117a (1.8g, 7.96mmol) 在THF (15mL) 中的溶液在N₂下添加(乙氧基羰基亚

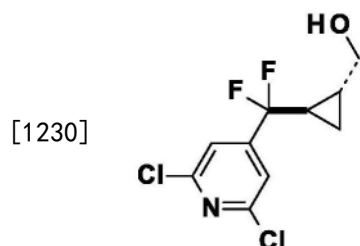
甲基)三苯基膦(5.55g, 15.93mmol), 并将反应混合物在70°C搅拌5小时。起始原料耗尽后, 将混合物倒入水(100mL)中。然后将混合物用EA(150mL×3)萃取。将合并的有机层用NH₄Cl水溶液(100mL×3)和盐水(100mL×2)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩至干, 以得到粗产物。将粗产物通过硅胶柱色谱(含EA的PE=1:100至1:5)纯化, 以得到呈无色油状的化合物117b(1.5g, 产率60.34%)。MS观察值: 295.8(MH⁺)。

[1226] 步骤3: 反式-2-[(2,6-二氯-4-吡啶基)-二氟-甲基]环丙烷甲酸乙酯(化合物117c)



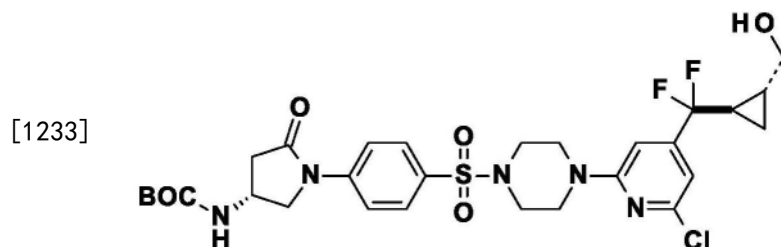
[1228] 向氢氧化钠(303.95mg, 7.6mmol)在THF(15mL)和DMSO(15mL)中的溶液在N₂下在0°C添加三甲基碘化亚砷(2.23g, 10.13mmol), 以及化合物117b(1.5g, 5.07mmol)。将反应混合物在15°C搅拌1小时。起始原料耗尽后, 在0°C将混合物倒入水(100mL)中。将所得混合物用EA(150mL×3)萃取。将合并的有机层用NH₄Cl水溶液(100mL×3)和盐水(100mL×2)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩至干, 以得到粗产物。将粗产物通过硅胶柱色谱(EA:PE=1:10至1:1)纯化, 以得到呈无色油状的117c(900mg, 产率57.29%)。MS观察值: 310.2(MH⁺)。

[1229] 步骤4: [反式-2-[(2,6-二氯-4-吡啶基)-二氟-甲基]环丙基]甲醇(117d)



[1231] 向化合物117d(600.0mg, 1.93mmol)在乙醇(4mL)中的溶液在0°C缓慢添加硼氢化钠(146.39mg, 3.87mmol)。将混合物在45°C搅拌2小时。起始原料耗尽后, 在0°C将混合物倒入水(100mL)中, 并用EA(100mL×3)萃取。将合并的有机层用NH₄Cl水溶液(100mL×3)和盐水(100mL×2)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩至干, 以得到粗产物, 将该粗产物通过制备型HPLC纯化, 以得到呈无色油状的117d(400mg, 产率77.12%)。MS观察值: 267.8(MH⁺)。

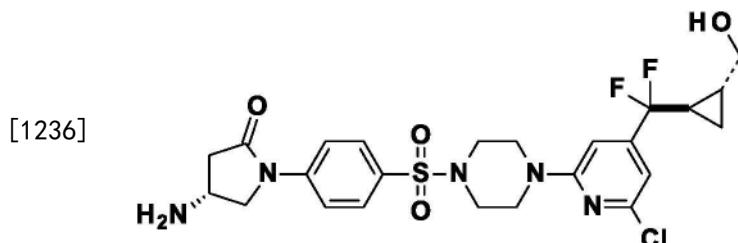
[1232] 步骤4: N-[(3R)-1-[4-[4-[6-氯-4-[反式-二氟-[2-(羟基甲基)环丙基]甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-氧代-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(117e)



[1234] 向化合物117d(100.0mg, 0.370mmol)在DMSO(0.5mL)中的溶液按一份添加中间体D(158.35mg, 0.370mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.13mL, 0.750mmol)。在100°C下, 将该反应混合物搅拌16小时。完成后, 将混合物用水(20mL)稀释并用EA(20mL×3)萃取。将合并的有机

层用盐水 (50mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 以得到粗产物。将粗品通过制备型HPLC纯化, 以得到呈黄色油状的117e (205mg, 产率83.76%)。MS观察值: 656.14 (MH^+)。

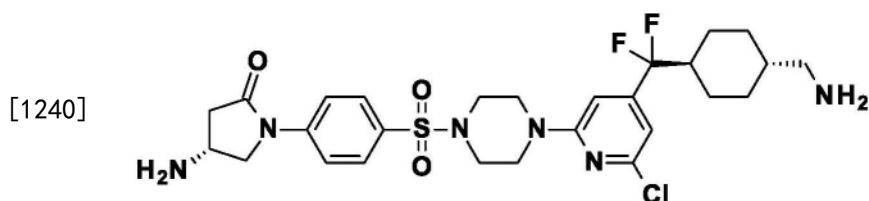
[1235] 步骤5: (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[反式-二氟-[2-(羟基甲基)环丙基]甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮



[1237] 向117e (190.0mg, 0.290mmol) 在DCM (2mL) 中的溶液按一份添加盐酸甲醇溶液 (3.62mL, 14.48mmol)。将反应混合物在25°C搅拌1小时。完成后, 将混合物在真空中浓缩, 以得到粗残余物, 将该粗残余物通过制备型HPLC纯化, 以得到呈白色固体状的实例117 (98mg, 产率59.67%)。MS观察值: 556.1 (MH^+)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.56-8.46 (m, 3H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.80 (s, 2H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.78-4.68 (m, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.71-3.62 (m, 4H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.24-3.17 (m, 1H), 3.10-3.01 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 4H), 2.67-2.60 (m, 1H), 1.63-1.49 (m, 1H), 1.36-1.26 (m, 1H), 0.86-0.78 (m, 1H)。 ^{19}F NMR (376MHz, DMSO-d_6) δ -103.881 (s, 2F)。

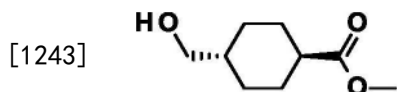
[1238] 实例118

[1239] (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[4-[反式-4-(氨基甲基)环己基]-二氟-甲基]-6-氯-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮



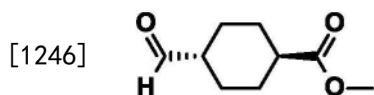
[1241] 根据以下程序制备标题化合物:

[1242] 步骤1: 反式-4-(羟基甲基)环己烷甲酸甲酯 (118a)



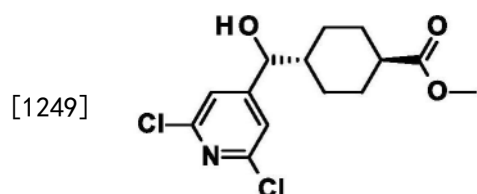
[1244] 向反式-4-甲氧基羰基环己烷甲酸 (50.0g, 268.51mmol) 在THF (150mL) 中的溶液在0°C至10°C逐滴添加 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (53.7mL, 537.03mmol) 持续1小时。将混合物在25°C搅拌12小时。完成后, 将反应物通过在0°C逐滴添加甲醇 (100mL) 来猝灭。将混合物在40°C在真空中浓缩, 以得到粗残余物, 将该粗残余物通过硅胶色谱 (EA:PE=0%至50%) 纯化, 以得到呈无色油状的化合物118a (28g, 产率60.55%)。

[1245] 步骤2: 反式-4-甲酰基环己烷甲酸甲酯 (118b)



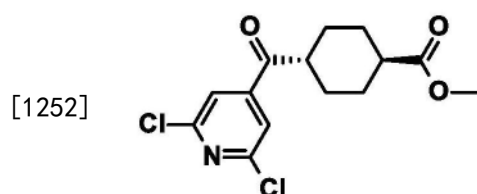
[1247] 向草酰氯 (30.95g, 243.87mmol) 在DCM (100mL) 中的溶液在 -60°C 添加二甲基亚砜 (25.4g, 325.17mmol) 并在 N_2 下在 -60°C 搅拌0.5小时。将化合物118b (28.0g, 162.58mmol) 在DCM (100mL) 中的溶液在 -60°C 添加至反应物中并再持续搅拌1小时。然后, 在 -60°C 添加DIPEA (84.05g, 650.33mmol)。使反应物温热至 0°C 并持续搅拌2小时。完成后, 将反应混合物用EA (600mL) 稀释并用 CaCl_2 水溶液 (100mL \times 3) 和盐水 (50mL \times 2) 洗涤。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并在真空中浓缩, 以得到粗残余物, 将该粗残余物通过硅胶快速色谱 (EA:PE=3%至50%) 纯化, 以得到呈浅黄色油状的化合物118b (24g, 产率86.73%)。

[1248] 步骤3:反式-4-[(2,6-二氯-4-吡啶基)-羟基-甲基]环己烷甲酸甲酯 (118c)



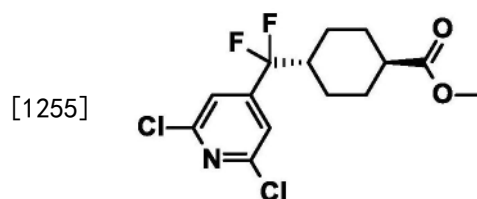
[1250] 向2,6-二氯-4-碘-吡啶 (42.48g, 155mmol) 在THF (50mL) 中的溶液在 N_2 下在 -40°C 添加含异丙基氯化镁氯化锂复合物的THF (130.16mL, 169.2mmol)。在 25°C , 将该混合物搅拌1小时。然后将反应混合物在 -40°C 逐滴添加至化合物118b (24.0g, 141mmol) 在THF (100mL) 中的溶液中。添加后, 将混合物在 25°C 搅拌3小时。完成后, 将反应混合物倒入饱和 NH_4Cl 水溶液 (200mL) 中, 并用EA (300mL \times 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (100mL \times 2) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并在真空中浓缩, 以得到粗残余物, 将该粗残余物通过硅胶快速色谱 (EA:PE=0%至30%) 纯化, 以得到呈白色固体状的化合物118c (33g, 产率73.55%)。MS观察值 (ESI^+) [$\text{M}+\text{Cl}$] $^+$: 317.8。

[1251] 步骤4:反式-4-(2,6-二氯吡啶-4-羰基)环己烷甲酸甲酯 (118d)



[1253] 向化合物118c (33.0g, 103.71mmol) 在THF (150mL) 中的溶液在 N_2 下在 0°C 缓慢添加戴斯-马丁高碘烷 (48.39g, 114mmol)。在 25°C 下, 将该反应混合物搅拌3小时。完成后, 将混合物用EA (500mL) 稀释, 并倒入 K_2CO_3 水溶液 (200mL) 中。将混合物在室温保持搅拌0.5小时。将合并的有机层用盐水 (100mL \times 2) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并在真空中浓缩, 以得到呈白色固体状的粗化合物118d (30g, 产率91.5%), 其直接用于下一步骤。MS观察值 (ESI^+) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 315.8。

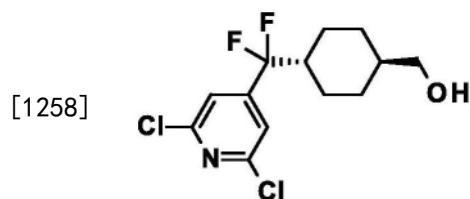
[1254] 步骤5:反式-4-[(2,6-二氯-4-吡啶基)-二氟-甲基]环己烷甲酸甲酯 (118e)



[1256] 向化合物118d (29.5g, 93.3mmol) 在DCM (20mL) 中的溶液添加DAST (135.35g, 839.71mmol), 并将反应物在 45°C 搅拌12小时。完成后, 将反应混合物倒入冰水中, 并用EA

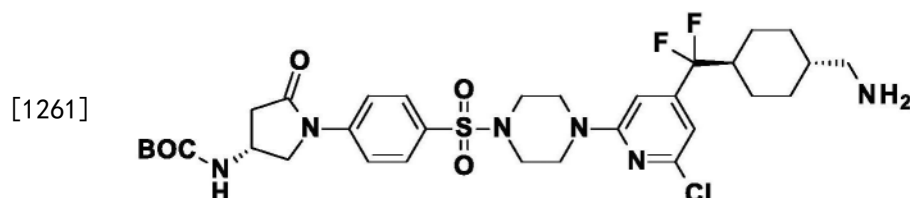
(200mL×3) 萃取。将合并的有机层用 K_2CO_3 水溶液(100mL×2)和盐水(100mL×2)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到粗残余物。将残余物用甲醇(150mL)重结晶,以得到呈白色固体状的化合物118e(25.6g,产率81.13%)。MS观察值(ESI^+) $[(M+H)^+]$:337.8.

[1257] 步骤6:反式-[4-[(2,6-二氯-4-吡啶基)-二氟-甲基]环己基]甲醇(118f)



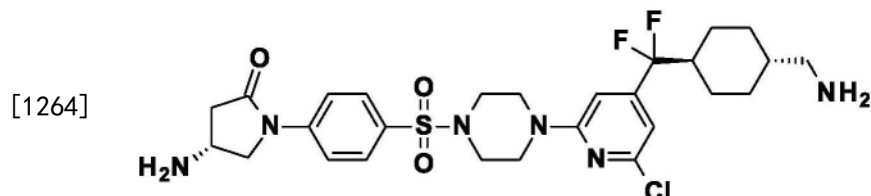
[1259] 向118e(250.0mg,0.740mmol)在THF(5mL)中的溶液在 $-10^{\circ}C$ 添加 $LiAlH_4$ (42.14mg,1.11mmol),并将反应物在 $-10^{\circ}C$ 搅拌2小时。完成后,使混合物温热至 $0^{\circ}C$,并通过添加0.1mL H_2O 、接着添加0.15mL的15%NaOH水溶液来猝灭。搅拌0.5小时后,将混合物通过硅藻土垫过滤,并将滤液在真空中浓缩,以得到粗产物。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体状的118f(210mg,产率91.59%)。MS观察值(ESI^+) $[(M+H)^+]$:310.1.

[1260] 步骤7:N-[(3R)-1-[4-[4-[4-[[反式-4-(氨基甲基)环己基]-二氟-甲基]-6-氯-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-氧代-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物118g)



[1262] 向化合物118f(380.0mg,0.540mmol)在DCM(5mL)中的溶液在 $-20^{\circ}C$ 添加三氟甲磺酸酐(0.18mL,1.09mmol),并将反应物在 $-20^{\circ}C$ 搅拌0.5小时。向混合物添加含氨气的THF(92.68mg,5.44mmol)并在 $45^{\circ}C$ 搅拌1小时。完成后,将混合物通过缓慢添加饱和氯化铵水溶液(20mL)来猝灭。将所得混合物用EA(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩以得到粗产物,将该粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体状的118g(120mg,0.170mmol,产率31.62%)。MS观察值(ESI^+) $[(M+H)^+]$:697.2.

[1263] 步骤8:(4R)-4-氨基-1-[4-[4-[4-[[反式-4-(氨基甲基)环己基]-二氟-甲基]-6-氯-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮

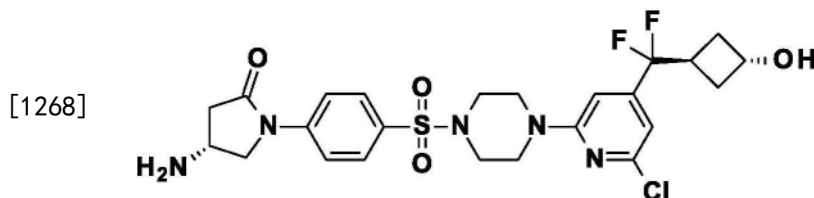


[1265] 向化合物118(40.0mg,0.060mmol)在DCM(1mL)中的溶液在 $25^{\circ}C$ 添加TFA(65.4mg,0.570mmol)。将反应物在 $25^{\circ}C$ 搅拌15分钟。完成后,将混合物在减压下浓缩,以得到粗产物,将该粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体状的实例118(24.7mg,产率59.1%)。MS观察值(ESI^+) $[(M+H)^+]$:597.2。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 8.74-8.26(m,3H),7.95-7.91(m,2H),7.85-7.75(m,2H),6.86-6.76(m,1H),6.76-6.68(m,1H),4.35-4.21(m,1H),

4.13-4.00 (m, 1H), 3.97-3.82 (m, 1H), 3.75-3.60 (m, 4H), 3.15-2.88 (m, 5H), 2.71-2.60 (m, 3H), 2.22-2.04 (m, 1H), 1.90-1.74 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.56-1.42 (m, 1H), 1.18-1.01 (m, 2H), 0.99-0.83 (m, 2H)。¹⁹FNMR (376MHz, DMSO-d₆) δ-103.881 (s, 2F)。

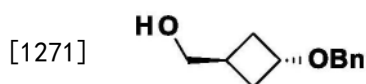
[1266] 实例119

[1267] (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[反式-二氟-(3-羟基环丁基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮



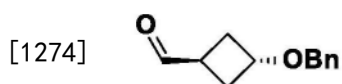
[1269] 根据以下程序制备标题化合物:

[1270] 步骤1:反式-(3-苄氧基环丁基)甲醇(化合物119a)



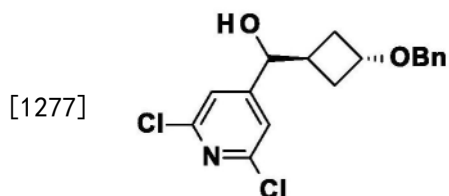
[1272] 向3-苄氧基环丁烷甲酸(1.2g, 5.82mmol)在THF(5mL)中的溶液缓慢添加硼烷-甲硫醚复合物(1.16mL, 11.64mmol)。在20°C下,将该反应混合物搅拌2小时。完成后,将反应物用水(5mL)淬灭,并用NH₄Cl水溶液(20mL)稀释。将水相用EA(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥、过滤并在真空中浓缩,以得到呈无色油状的化合物119a(1.05g,产率93.87%)。

[1273] 步骤2:反式-3-苄氧基环丁烷甲醛(化合物119b)



[1275] 向DMSO(0.85mL, 11.96mmol)在DCM(20mL)中的溶液在-78°C逐滴添加119a(1000mg, 5.2mmol)。搅拌10分钟后,添加含草酰氯(1056mg, 8.32mmol)的DCM(1mL),并将反应物在-78°C搅拌0.5小时。然后添加三乙胺(2.9mL, 20.81mmol)并将混合物在-78°C搅拌3小时。完成后,将反应物用水(30mL)稀释并随后用DCM(20mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥、过滤并在真空中浓缩,以得到粗残余物,将该粗残余物通过硅胶柱色谱(EA:PE=1:100至1:10)纯化,以得到呈浅黄色油状的119b(980mg,产率99.04%)。

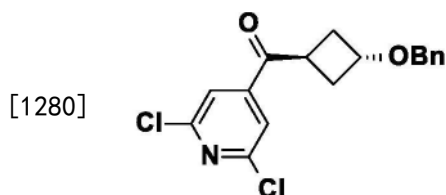
[1276] 步骤3:反式-(3-苄氧基环丁基)-(2,6-二氯-4-吡啶基)甲醇(化合物119c)



[1278] 向2,6-二氯-4-碘吡啶(1.55g, 5.67mmol)在THF(10mL)中的溶液在-78°C逐滴添加含异丙基氯化镁氯化锂复合物的THF(4.76mL, 6.18mmol)。添加后,使反应物升温至25°C并搅拌1小时。然后,在0°C添加含化合物119b(980.0mg, 5.15mmol)的THF(5mL)。将反应物在25°C搅拌1小时。将反应物用NH₄Cl水溶液(50mL)淬灭,用EA(100mL×2)萃取。将合并的有机层

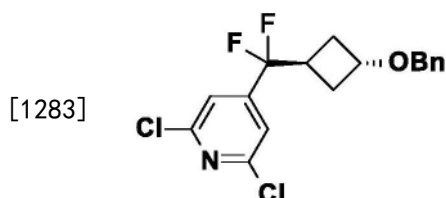
用盐水(100mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并在真空中浓缩,以得到粗产物,将该粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈黄色油状的119c(760mg,产率43.62%)。MS观察值:338.1(MH^+)。

[1279] 步骤4:反式-(3-苄氧基环丁基)-(2,6-二氯-4-吡啶基)甲酮(化合物119d)



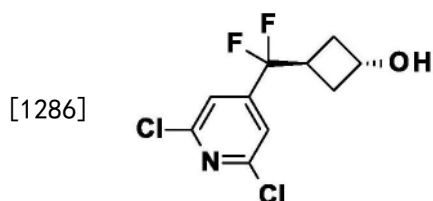
[1281] 向化合物119c(660mg,1.95mmol)在DCM(5mL)中的溶液按一份添加戴斯-马丁高碘剂(993mg,2.34mmol),并将反应物在25°C搅拌2小时。完成后,将反应物倒入 K_2CO_3 水溶液(100mL)中并搅拌30分钟。将水相用EA(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并在真空中浓缩,以得到呈无色油状的119d(650mg,产率99.08%)。MS观察值:336.1(MH^+)。

[1282] 步骤5:反式-4-[(3-苄氧基环丁基)-二氟-甲基]-2,6-二氯-吡啶(化合物119e)



[1284] 向119d(600mg,1.78mmol)在DCM(5mL)中的溶液按一份添加DAST(2.88g,17.85mmol),并将反应物在25°C搅拌16小时。完成后,将反应混合物倒入冰水中,并用 NaHCO_3 水溶液将pH调节至7至8。将水相用EA(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并在真空中浓缩,以得到粗产物,将该粗产物通过硅胶快速柱(EA:PE=1:100至1:10)纯化,以得到呈黄色固体状的119e(590mg,产率92.29%)。MS观察值:358.1(MH^+)。

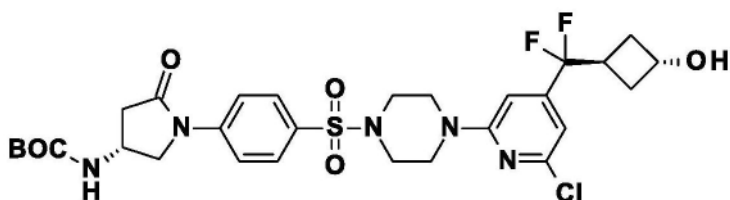
[1285] 步骤6:反式-3-[(2,6-二氯-4-吡啶基)-二氟-甲基]环丁醇(化合物119f)



[1287] 向化合物119e(550mg,1.54mmol)在DCM(5mL)中的溶液添加三氯化硼(4.61mL,4.61mmol),并将反应物在-78°C搅拌1小时。完成后,将混合物用水(20mL)猝灭并用EA(30mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并在真空中浓缩,以得到粗产物,将该粗产物通过硅胶色谱(EA:PE=1:100至1:10)纯化,以得到呈黄色油状的119f(340mg,产率82.6%)。MS观察值:267.9(MH^+)。

[1288] 步骤7:N-[(3R)-1-[4-[4-[6-氯-4-[反式-二氟-(3-羟基环丁基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-氧代-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物119g)

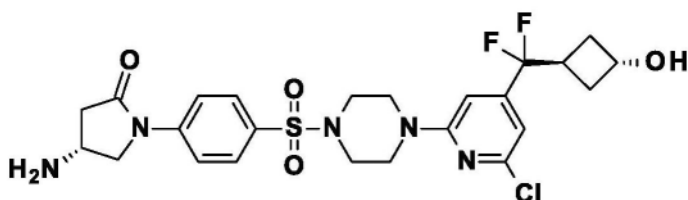
[1289]



[1290] 向化合物119f (40mg, 0.150mmol) 在DMSO (1mL) 中的溶液按一份添加中间体D (63.34mg, 0.150mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (0.05mL, 0.300mmol)。在100℃下, 将该反应混合物搅拌16小时。完成后, 将反应物倒入水 (10mL) 中, 并将水相用EA (10mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥、过滤并在真空中浓缩, 以得到粗产物, 将该粗产物通过制备型HPLC纯化, 以得到呈白色固体状的119g (60mg, 产率61.29%)。MS观察值: 656.1 (MH⁺)。

[1291] 步骤7: (4R)-4-氨基-1-[4-[4-[6-氯-4-[反式-二氟-(3-羟基环丁基)甲基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡咯烷-2-酮

[1292]

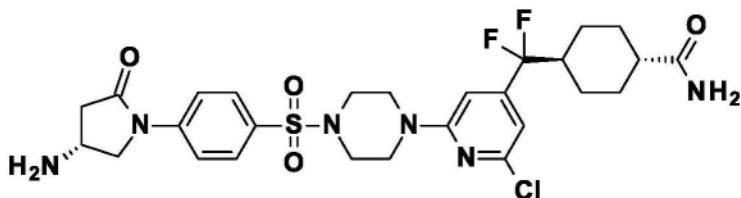


[1293] 向化合物119g (60mg, 0.090mmol) 在DCM (0.5mL) 中的溶液按一份添加TFA (0.5mL, 6.49mmol)。将反应混合物在25℃搅拌1小时。完成后, 将反应物在真空中浓缩, 以得到粗产物, 将该粗产物通过制备型HPLC纯化, 以得到呈白色固体状的实例119 (32mg, 产率57.63%)。MS观察值: 556.1 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.48-8.33 (m, 3H), 7.91 (br d, J=8.8Hz, 2H), 7.79 (br d, J=8.6Hz, 2H), 6.84-6.78 (m, 1H), 6.76-6.68 (m, 1H), 5.25-5.15 (m, 1H), 4.32-4.21 (m, 1H), 4.19-4.10 (m, 1H), 4.09-4.00 (m, 1H), 3.88 (br s, 1H), 3.65 (br s, 4H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.96 (br s, 4H), 2.64 (br s, 1H), 2.23 (br d, J=4.9Hz, 2H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.32-1.14 (m, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -103.606 (s, 2F)。

[1294] 实例120

[1295] 反式-4-[[2-[4-[4-[(4R)-4-氨基-2-氧代-吡咯烷-1-基]苯基]磺酰基哌嗪-1-基]-6-氯-4-吡啶基]-二氟-甲基]环己烷甲酰胺

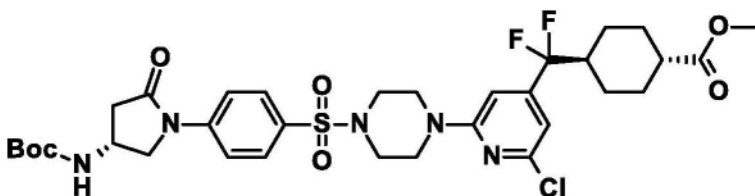
[1296]



[1297] 根据以下程序制备标题化合物:

[1298] 步骤1: 反式-4-[[2-氯-6-[4-[4-[(4R)-4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]苯基]磺酰基哌嗪-1-基]-4-吡啶基]-二氟-甲基]环己烷甲酸甲酯 (化合物120a)

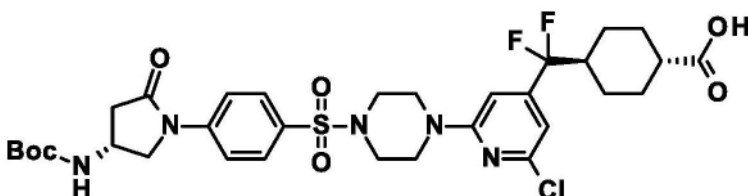
[1299]



[1300] 向化合物中间体D (50mg, 0.118mmol) 和化合物118d (60mg, 0.177mmol) 在DMSO (1mL) 中的溶液添加 K_2CO_3 (48mg, 0.353mmol)。将混合物在90°C搅拌12小时。完成后,将混合物用EA (50mL) 和水 (30mL) 稀释。将有机相用盐水 (50mL) 洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,在真空中浓缩,以得到呈黄色固体状的粗化合物120a (60mg, 产率70.73%),其直接用于下一步骤。MS观察值(ESI^+) $[M+H]^+$: 726.4。

[1301] 步骤2:反式-4-[[2-氯-6-[4-[4-[(4R)-4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]苯基]磺酰基哌嗪-1-基]-4-吡啶基]-二氟-甲基]环己烷甲酸(化合物120b)

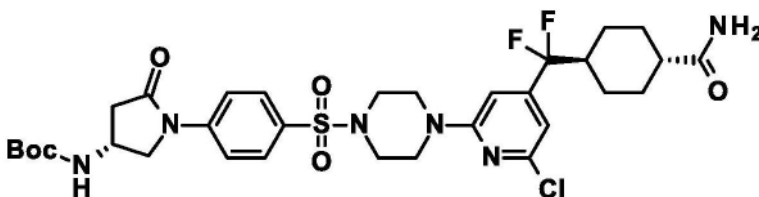
[1302]



[1303] 向化合物120a (2.4g, 3.3mmol) 在MeCN (30mL) 和水 (10mL) 中的溶液添加LiBr (2.87g, 33.06mmol) 和TEA (2.3mL, 16.52mmol)。将混合物在50°C搅拌5小时。完成后,将混合物用EA (200mL) 稀释并用1M HCl溶液调节至pH=5。将有机层用盐水 (200mL) 洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并在真空中浓缩,以得到粗产物,将该粗产物通过硅胶快速柱(EA:PE=1:5至3:1)纯化,以得到呈黄色固体状的化合物120b (640mg, 产率27.19%)。MS观察值(ESI^+) $[M+H]^+$: 712.2。

[1304] 步骤3:反式-N-[(3R)-1-[4-[4-[4-[(4-氨基甲酰基环己基)-二氟-甲基]-6-氯-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-5-氧代-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物120c)

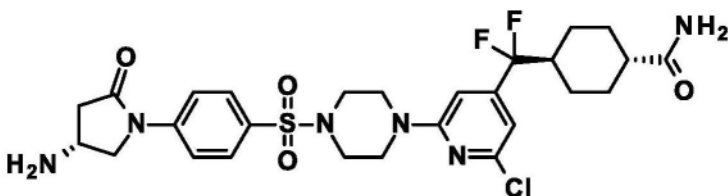
[1305]



[1306] 将氯化铵 (20mg, 0.374mmol)、化合物120b (100mg, 0.140mmol)、HATU (106.71mg, 0.281mmol) 和DIPEA (54.38mg, 73.49 μ L, 0.421mmol) 在DMF (5mL) 中的混合物在室温搅拌2小时。完成后,将混合物用EA稀释,用水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,在真空中浓缩,以得到呈白色固体状的粗产物120c (50mg, 50.07%),其直接用于下一步骤。MS观察值(ESI^+) $[M+H]^+$: 710.9。

[1307] 步骤4:反式-4-[[2-氯-6-[4-[4-[(4R)-4-氨基-2-氧代-吡咯烷-1-基]苯基]磺酰基哌嗪-1-基]-4-吡啶基]-二氟-甲基]环己烷甲酰胺

[1308]



[1309] 将化合物120c (90mg, 0.127mmol) 和TFA (1mL) 溶解在DCM (5mL) 中。将反应混合物在室温搅拌2小时。完成后, 将反应物在真空中浓缩, 以得到粗产物, 将该粗产物通过制备型HPLC纯化, 以得到呈白色固体状的实例120 (50.8mg, 产率62.41%)。MS观察值: 611.1 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₆) δppm 7.88-7.98 (m, 2H), 7.70-7.79 (m, 2H), 6.75-6.80 (m, 1H), 6.69-6.72 (m, 1H), 3.90-4.07 (m, 1H), 3.59-3.78 (m, 5H), 3.46-3.59 (m, 1H), 2.88-3.03 (m, 4H), 2.74-2.89 (m, 1H), 2.26-2.40 (m, 1H), 2.10-2.25 (m, 1H), 1.92-2.07 (m, 2H), 1.70-1.81 (m, 2H), 1.58-1.70 (m, 2H), 1.18-1.37 (m, 4H), 0.96-1.18 (m, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, 甲醇-d₄) δppm-107.25 (br d, J=14.99Hz, 2F)。

[1310] 生物学实例

[1311] 实例121: 对UDP-2,3-二酰基葡萄糖胺水解酶 (LpxH) 的50%抑制浓度 (IC₅₀)

[1312] 分子对UDP-2,3-二酰基葡萄糖胺水解酶 (LpxH) 的抑制效力是使用UMP/CMP-G10TM糖基转移酶测定试剂盒来确定。LpxH水解UDP-2,3-二酰基葡萄糖胺 (UDP-DAG) 的焦磷酸键, 以产生2,3-二酰基葡萄糖胺1-磷酸 (脂质X) 和UMP。测定试剂盒可以通过将UMP转化为ATP并在荧光素酶反应中产生光来量化UMP产生。化合物对LpxH活性的影响是通过使用光度计 (Envision) 测量光来检测。

[1313] 表1: 本发明的化合物针对大肠杆菌LpxH的酶IC₅₀值

实例编号	IC ₅₀ (μg/mL)	实例编号	IC ₅₀ (μg/mL)
1	0.131	53	0.004
2	0.044	54	0.012
3	0.239	55	0.030
4	0.016	56	0.008
5	0.082	57	0.021

[1314]

[1315]

6	0.023	58	0.016
7	0.031	59	0.055
8	0.059	60	0.005
9	0.013	61	0.026
10	0.011	63	0.110
11	0.013	64	0.142
12	0.037	67	0.079
13	0.068	68	0.126
14	0.054	69	0.403
15	0.051	70	0.028
16	0.021	71	0.296
17	0.263	72	0.215
18	0.083	73	0.018
19	0.019	76	0.015
20	0.033	77	0.004
21	0.006	79	0.102
22	<0.002	82	0.138
24	0.009	83	0.002
25	0.015	84	0.008
26	0.020	87	0.007
27	0.012	88	0.008
28	0.007	89	0.034
29	0.015	90	0.007
30	0.009	91	0.006
31	0.004	92	0.054
32	0.015	93	0.007
33	0.009	94	0.105
34	0.016	95	0.033
35	<0.002	96	0.002
36	0.016	97	0.048

[1316]	37	0.030	98	0.027
	38	0.028	99	<0.002
	39	0.008	100	<0.002
	40	0.012	101	0.055
	41	0.006	102	0.006
	42	0.009	103	0.002
	43	0.009	104	0.005
	44	0.102	105	0.003
	45	0.025	106	0.113
	46	0.005	107	0.011
	48	0.004	108	0.020
	49	0.047	109	0.037
	51	0.030	110	0.002
	52	0.020	120	<0.002

[1317] 实例122:最小抑制浓度方案(MIC)测定:

[1318] 通过MIC(最小抑制浓度)测定来评定化合物对大肠杆菌(ATCC 25922)和肺炎克雷伯氏菌(ATCC 43816)生长进行抑制的体外效力。由10mM DMSO储备溶液制备样品。在主平板(Greiner,货号:651201)中的DMSO中进行连续2倍稀释后,将180 μ L无菌蒸馏水添加至样品的20 μ L每个等分试样。然后将10 μ L稀释的化合物转移至新的测定平板(Costar,3599)中。

[1319] 生长培养基阳离子调节型Mueller Hinton Broth(CAMHB)是通过将20mg每升的CaCl₂和20mg每升的MgCl₂添加至MHB培养基(Jianglai公司,灭菌的)中来制备。

[1320] 每种测试微生物的小瓶在液氮冷冻机的气相中保持冷冻。从液氮冷冻器取出细菌大肠杆菌ATCC 25922(KWIKSTIK,0335K)和肺炎克雷伯氏菌ATCC43816,然后在室温解冻,并在CAMHB培养基中稀释以实现5 \times 10⁵CFU/mL的最终接种量。将带有细菌的90 μ L CAMHB分配到测定平板并用移液管吸取5次。

[1321] 然后将测定平板在35 $^{\circ}$ C在环境空气中孵育20小时。孵育后,通过显微镜读取并记录MIC(μ g/mL),抑制微生物的可见生长的最低药物浓度。

[1322] 表2:本发明的化合物针对大肠杆菌和肺炎克雷伯氏菌的MIC值

[1323]

实例编号	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		实例编号	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	
	大肠杆菌 ATCC 25922	肺炎克雷伯菌 ATCC43816		大肠杆菌 ATCC 25922	肺炎克雷伯菌 ATCC43816
1	1.45	1.93	61	6.47	6.47
2	1.98	3.95	62	7.74	15.47
3	3.96	1.98	63	1.83	7.30
4	3.51	7.03	64	3.65	14.60
5	8.08	16.15	65	3.74	7.48
6	1.98	1.98	66	3.76	7.52
7	3.78	5.66	67	6.61	13.22
8	3.86	7.72	68	2.59	10.35
9	1.78	3.57	69	13.50	6.75
10	1.05	4.20	70	15.51	15.51
11	2.10	4.20	71	12.53	12.53
12	2.01	4.03	72	7.06	7.06
13	0.83	2.49	73	0.44	0.44
14	1.75	3.50	74	1.18	1.18
15	1.01	2.02	75	1.22	1.22
16	1.03	1.03	76	0.51	1.03
17	1.82	3.64	77	0.44	0.44
18	0.91	0.91	78	0.22	1.76
19	1.05	1.05	79	14.22	>28.432
20	1.77	3.54	80	>28.432	>28.432
21	0.91	1.81	81	4.36	6.98
22	1.99	1.99	82	6.98	6.98
23	30.45	60.90	83	1.70	1.70
24	2.24	2.24	84	4.18	16.72
25	2.60	2.60	85	2.29	2.29
26	2.64	5.28	86	1.26	1.26
27	1.78	3.57	87	0.55	1.09
28	1.83	1.83	88	0.26	0.53
29	1.96	1.96	89	0.88	0.88
30	2.01	4.02	90	1.76	1.76

[1324]

31	2.15	4.31	91	1.76	1.76
32	8.94	8.94	92	2.12	4.24
33	1.10	2.20	93	1.76	1.76
34	4.39	4.39	94	3.53	3.53
35	0.64	1.27	95	0.89	0.89
36	1.88	3.76	96	3.48	1.74
37	2.64	5.27	97	0.85	1.27
38	5.09	5.09	98	0.89	0.89
39	0.96	1.92	99	4.01	0.89
40	1.79	1.79	100	1.86	0.93
41	1.27	2.55	101	0.44	0.89
42	10.36	10.36	102	0.89	0.89
43	3.82	5.09	103	0.89	0.89
44	1.73	3.47	104	1.01	2.01
45	3.65	7.29	105	1.79	1.79
46	1.83	3.65	106	1.77	1.77
47	1.91	5.71	107	2.85	5.70
48	1.84	3.69	108	4.98	4.98
49	3.87	7.74	109	16.38	16.38
50	1.91	3.81	110	0.99	0.99
51	3.78	15.13	111	0.90	1.80
52	17.48	17.48	112	0.45	0.45
53	2.00	3.00	113	0.26	0.51
54	2.00	4.00	114	0.91	1.80
55	3.88	7.77	115	0.97	1.90
56	1.96	3.91	116	0.47	0.94
57	2.00	2.00	117	0.93	1.90
58	7.44	14.89	118	0.50	0.99
59	3.81	7.62	119	0.46	0.46
60	1.95	3.90	120	0.96	0.48