



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118843632 A

(43) 申请公布日 2024.10.25

(21) 申请号 202380021421.X

(22) 申请日 2023.02.20

(30) 优先权数据

22315036.8 2022.02.21 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.08.12

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2023/054138 2023.02.20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/156643 EN 2023.08.24

(71) 申请人 赛诺菲

地址 法国巴黎

(72) 发明人 O·阿诺尔德 F·科萨内尔

R·达吉-飞洪 G·兰格特

F·马格特 O·维尼尔

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.

C07D 495/14 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

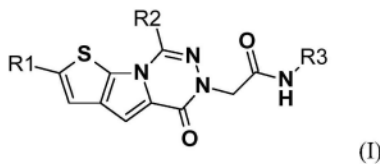
权利要求书8页 说明书66页

(54) 发明名称

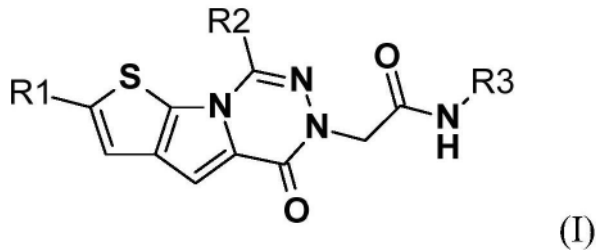
噻吩并吡咯并三嗪化合物、其制备及其治疗用途

(57) 摘要

本发明涉及式(I)的噻吩并吡咯并三嗪化合物、其制备及其治疗用途。



1. 一种式 (I) 的化合物



其中:

R1表示氢原子、卤素原子、-(C₁-C₂)-烷基,

R2表示-(C₁-C₃)烷基,其是未取代的或被1至3个独立地选自羟基、-(C₁-C₃)-烷氧基、或-(C₃-C₄)环烷基的取代基取代,

R3选自

➤ -(C₅-C₈)双环烷基,其是未取代的或被一个未取代的或被一个或两个-NH(CO)Me基团取代的-(C₁-C₃)烷基取代,

➤ 具有氮作为杂原子的-(C₄-C₇)杂环烷基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:

• 卤素原子,

• 氧代基团,

• -(C₁-C₄)-烷基,其是未取代的或被1至3个独立地选自羟基、-(C₁-C₂)-烷基、卤素原子、-(C₁-C₂)-烷氧基、腈基、-C(O)O(C₁-C₃)基团、或未取代的或被一个或多个卤素基团取代的-(C₃-C₈)-环烷基的取代基取代,

• -(C₃-C₆)-环烷基,其是未取代的或被一个或多个(C₁-C₂)烷基取代, • -(CO)-(C₁-C₂)-烷基,

• 杂环烷基,或

• 杂芳基,其是未取代的或被一个或多个-(C₁-C₄)烷基取代,

➤ 具有氮作为杂原子的-杂(C₆-C₉)双环烷基,其可选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:

• -(C₃-C₄)环烷基,或

• -(C₁-C₃)烷基,

或

➤ 单或双环杂芳基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:

➤ -(C₁-C₄)-烷基,

➤ -(C₁-C₄)-烷氧基,或

➤ 卤素原子,

或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中:

R1表示氢原子、选自溴和氯原子的卤素原子、甲基,

R2表示选自甲基、乙基、丙基和异丙基的-(C₁-C₃)烷基,其是未取代的或被1个独立地选

自羟基、甲氧基、或环丙基的取代基取代，

R3选自

➤ 双环戊基，其被一个未取代的或被一个-NH(CO)Me基团取代的-(C₁-C₃)烷基取代，

➤ 具有氮作为杂原子的-(C₄-C₆)杂环烷基，其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：

• 氟原子，

• 氧代基团，

• -(C₁-C₄)-烷基，其是未取代的或被1至3个独立地选自羟基、甲基、氟原子、甲氧基、腈基、-C(O)O(C₁-C₂)基团、或未取代的或被一个氟原子取代的-(C₃-C₆)-环烷基的取代基取代，

• -(C₃-C₅)-环烷基，其是未取代的或被一个或多个甲基取代，

• -(CO)-甲基，

• 杂环丙基，

• 咪唑基，其是未取代的或被一个甲基取代，

➤ 具有氮作为杂原子的-杂(C₆-C₉)双环烷基，其可选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：

• -(C₃-C₄)环烷基，或

• 甲基，

或

➤ 单或双环杂芳基，其是未取代的或被一个或两个独立地选自以下的取代基取代：

➤ 甲基，

➤ 甲氧基，或

➤ 氟原子，

或其药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求1或2中任一项所述的化合物，其中，

R1表示氢原子、选自溴和氯原子的卤素原子，

R2表示-(C₁-C₃)烷基，其是未取代的或被1至3个独立地选自羟基、或-(C₃-C₄)环烷基的取代基取代，

R3选自

➤ -(C₅-C₈)双环烷基，其是未取代的或被一个未取代的或被一个或两个-NH(CO)Me基团取代的-(C₁-C₃)烷基取代，

➤ 具有氮作为杂原子的-(C₄-C₇)杂环烷基，其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：

• -(C₁-C₄)-烷基，其是未取代的或被1至3个独立地选自羟基、甲基、氟原子、甲氧基、腈基、-C(O)O(C₁-C₃)基团、未取代的或被一个或多个氟原子取代的-(C₃-C₅)-环烷基的取代基取代，

• -(C₃-C₆)-环烷基，其是未取代的或被一个或多个-(C₁-C₂)-烷基取代，或

• 杂环烷基，

➤具有氮作为杂原子的-杂(C₆-C₈)双环烷基,其可选地被一个或多个-(C₃-C₄)环烷基取代,

或

➤单或双环杂芳基,其是未取代的或被一个氟原子取代,或其药学上可接受的盐。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中,R1表示氢原子或其药学上可接受的盐。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中,R1表示溴原子或其药学上可接受的盐。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中,R1表示氯原子或其药学上可接受的盐。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中,R2表示-iPr基团或其药学上可接受的盐。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中,R2表示-环丙基或其药学上可接受的盐。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物,其中,R3表示具有氮作为杂原子的-(C₄-C₇)杂环烷基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:

- -(C₁-C₄)-烷基,其是未取代的或被1至3个独立地选自羟基、-(C₁-C₂)-烷基、氟原子、-(C₁-C₂)-烷氧基、腈基、-C(O)O(C₁-C₃)基团、未取代的或被一个或多个氟原子取代的-(C₃-C₅)-环烷基的取代基取代,

- -(C₃-C₆)-环烷基,其是未取代的或被一个或多个(C₁-C₂)烷基取代,或

- 杂环丙基,

或其药学上可接受的盐。

10. 根据权利要求1所述的式(I)的化合物,其选自以下列表:

1 (R)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)乙酰胺

2 2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(噻唑-5-基)乙酰胺

3N-((R)-1-((S)-2-羟丙基)哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺

4(R)-N-(1-环丙基哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺

5(R)-2-(2-氯-8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)乙酰胺2,2,2-三氟乙酸盐

6(R)-2-(2-氯-8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-环丙基哌啶-3-基)乙酰胺2,2,2-三氟乙酸盐

7 2-(2-氯-8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(噻唑-5-基)乙酰胺

8(R)-2-(2-溴-8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6

- (5H)-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)乙酰胺
9(R)-2-(8-异丙基-2-甲基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)乙酰胺2,2,2-三氟乙酸盐
10(R)-2-(2-氯-8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-环丁基哌啶-3-基)乙酰胺甲酸盐
11(R)-N-(1-环丁基哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺甲酸盐
12N-(苯并[d]噻唑-6-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺
13(R)-2-(2-氯-8-环丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-环丙基哌啶-3-基)乙酰胺
14(R)-N-(1-异丁基哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺
15N-(苯并[d]噻唑-5-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺
16 2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙酰胺
17(R)-N-(1-(环戊基甲基)哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺
18N-((3R)-1-((2,2-二氟环丙基)甲基)哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺化合物与甲醛
19(R)-N-(1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺化合物与甲醛
20(R)-N-(1-环丁基哌啶-3-基)-2-(8-环丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺
21(R)-2-(8-环丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-环丙基哌啶-3-基)乙酰胺
22 2-(8-环丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-((R)-1-((S)-2-羟丙基)哌啶-3-基)乙酰胺
23(R)-N-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺甲酸盐
24(R)-2-(8-环丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)乙酰胺甲酸盐
25N-((R)-1-环丁基哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)丙酰胺甲酸盐
26N-((R)-1-环丙基哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)丙酰胺甲酸盐
27 2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-6-基)乙酰胺甲酸盐

28(R) -N-(1-(环丙基甲基)哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺甲酸盐

29(R) -2-(2-氯-8-(甲氧基甲基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-环丁基哌啶-3-基)乙酰胺甲酸盐

30(R) -2-(2-氯-8-(甲氧基甲基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-环丙基哌啶-3-基)乙酰胺甲酸盐

31(R) -2-(2-溴-8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-环丁基哌啶-3-基)乙酰胺2,2,2-三氟乙酸盐

32(R) -N-(1-环丁基哌啶-3-基)-2-(8-(甲氧基甲基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺

33(R) -N-(1-环丙基哌啶-3-基)-2-(8-(甲氧基甲基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺2,2,2-三氟乙酸盐

34 2-(2-氯-8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(5,5-二氟-1-甲基哌啶-3-基)乙酰胺2,2,2-三氟乙酸盐

35N-(5,5-二氟-1-甲基哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺

36(R) -N-(1-(2-氟乙基)哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺甲酸盐

37N-(1-(叔丁基)哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺甲酸盐

38 2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)乙酰胺2,2,2-三氟乙酸盐

39 2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(奎宁环-3-基)乙酰胺

40(R) -2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-3-基)乙酰胺

41(R) -N-(1-(3-氟丙基)哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺甲酸盐

42(R) -N-(1-乙酰基哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺

43(R) -N-(1-((3,3-二氟环丁基)甲基)哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺甲酸盐

44N-(R)-1-环丙基哌啶-3-基)-2-(8-(1-羟乙基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺

45(R) -2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)哌啶-3-基)乙酰胺

46 2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-甲基-2-氧代哌啶-4-基)乙酰胺

47 2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-

N-(1-甲基-6-氧代哌啶-3-基)乙酰胺

48 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-[(3R)-1-异丙基-3-哌啶基]乙酰胺

49N-[(3R)-1-环戊基-3-哌啶基]-2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)乙酰胺

50N-((R)-1-环丁基哌啶-3-基)-2-(8-(1-羟乙基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺

51N-((R)-1-环丙基哌啶-3-基)-2-(8-(1-羟乙基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺

52(R)-N-(1-环丙基哌啶-3-基)-2-(8-(2-羟基丙-2-基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺

53 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-(2-甲基吡唑-3-基)乙酰胺

54 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-(1-甲基吡唑-3-基)乙酰胺

55N-[(1-叔丁基-5-氧代-吡咯烷-3-基)甲基]-2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)乙酰胺

56 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-(3-吡啶基)乙酰胺

57 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-[外消旋-(3R)-1-(2,2-二甲基环丁基)-3-哌啶基]乙酰胺

58 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-(2-吡啶基)乙酰胺

59 2-(4-溴-12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-(1-叔丁基-3-哌啶基)乙酰胺

60N-[(3R)-1-环丙基-3-哌啶基]-2-(12-乙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)乙酰胺

61N-[(3R)-1-环丙基氮杂环庚烷-3-基]-2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)乙酰胺

62 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-[(3R)-1-甲基氮杂环庚烷-3-基]乙酰胺

63N-(1-环丙基-5,5-二氟哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺2,2,2-三氟乙酸盐

64 2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-((3R)-1-(1-甲氧基丙-2-基)哌啶-3-基)乙酰胺

65 2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙酰胺

66 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-噻啶-4-基-乙酰胺

- 67 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-(4-吡啶基)乙酰胺
- 68 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-(6-甲基-3-吡啶基)乙酰胺
- 69 2-(12-乙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-[(3R)-1-[(2S)-2-羟丙基]-3-哌啶基]乙酰胺
- 70N-(5-氟嘧啶-4-基)-2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)乙酰胺
- 71 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-[(3R)-1-(1-甲基环戊基)-3-哌啶基]乙酰胺
- 72N-[(3R)-1-环丙基哌啶-3-基]-2-(9-氧代-12-丙基-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)乙酰胺
- 73 2-(12-乙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-[(3R)-1-甲基-3-哌啶基]乙酰胺
- 74N-[3-(乙酰胺基甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基]-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺
- 75N-[(3R)-1-(氰基甲基)哌啶-3-基]-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺
- 76N-[(3R)-1-甲基吡咯烷-3-基]-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺
- 77N-[(3R)-1-(2-氰基乙基)哌啶-3-基]-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺
- 78N-[(3R)-1-[(2R)-2-羟丙基]哌啶-3-基]-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺
- 79N-[(3R)-1-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)哌啶-3-基]-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺
- 80 2-甲基-2-[3-[[2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰基]氨基]哌啶-1-基]丙酸乙酯
- 81N-((R)-1-环丁基哌啶-3-基)-2-(8-(1-羟乙基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺
- 82N-[(1R,4R)-2-甲基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基]-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺
- 83N-(2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺
- 84 2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-嘧啶-5-基乙酰胺
- 85 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-(2-氧代-4-哌啶基)乙酰胺
- 86N-(1-环丙基吡咯烷-3-基)-2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环

[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)乙酰胺

87 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-[外消旋-(3R)-1-叔丁基吡咯烷-3-基]乙酰胺

88N-[(1S,4R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基]-2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)乙酰胺盐酸盐。

11. 一种药剂,其特征在于,该药剂包含根据权利要求1至10中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

12. 一种药物组合物,其特征在于,该药物组合物包含根据权利要求1至10中任一项所述的式(I)的化合物。

13. 根据权利要求1至10中任一项所述的式(I)的化合物,用作NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎性小体的抑制剂。

14. 根据权利要求1至10中任一项所述的式(I)的化合物,用于治疗帕金森病、多发性系统萎缩、阿尔茨海默氏病、额颞叶痴呆、多发性硬化症、肌萎缩侧索硬化或脑损伤。

噻吩并吡咯并三嗪化合物、其制备及其治疗用途

[0001] 本文披露了噻吩并吡咯并三嗪化合物、其制备、包含所述化合物的药物组合物及其治疗用途。

[0002] 根据本披露的化合物可用作NOD样受体蛋白3 (NLRP3) 炎性小体通路的抑制剂。

[0003] NOD样受体蛋白3:

[0004] NOD样受体 (NLR) 家族,即含派林域的蛋白3 (NLRP3) 或含NACHT、LRR和PYD域的蛋白3 (NALP3) 是多样病原体和宿主衍生的分子的胞质传感器。活化后,NLRP3寡聚化并且募集称为细胞凋亡相关的斑点样蛋白 (ASC) 的适配蛋白。然后ASC聚合以形成称为ASC斑点的大聚集体。聚合的ASC进而与半胱氨酸蛋白酶半胱天冬酶-1相互作用以形成称为炎性小体的复合物。该多复合蛋白形成了半胱天冬酶-1蛋白酶的结合、二聚化和活化的平台。然后半胱天冬酶-1切割促炎性细胞因子IL1 β 和IL18的前体形式(称为前-IL1 β 和前-IL18),并且从而活化适应的炎症反应。然而,这种通路被证明与各种炎症相关过程和疾病相关,包括:

[0005] -神经退行性疾病,如帕金森病 (PD)、多发性系统萎缩 (MSA)、阿尔茨海默氏病 (AD)、额颞叶痴呆 (FTD)、多发性硬化症 (MS)、肌萎缩侧索硬化 (ALS) 和脑损伤 (Guan Y和Han F. *Front. Integr., Neurosci.* [前沿整合神经科学]14:37, 2020);

[0006] -炎症性疾病,包括Muckle-Wells自身炎症性障碍 (Agostini等人, 2004)、冷吡啉蛋白相关周期性综合征 (CAPS) (Mortimer等人, *Nature Immunol.* [自然免疫学]2016, 17 (10), 1176-1188); 镰状细胞疾病; 系统性红斑狼疮 (SLE); 肝脏相关疾病, 病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、酒精性脂肪性肝炎和酒精性肝病 (Petrasek等人, *J. Clin. Invest.* [临床研究杂志]2012, 122, 3476-89), 以及炎症性关节炎相关障碍, 如痛风、假性痛风 (软骨钙质沉着病)、骨关节炎 (Ridker等人, *N. Engl. J. Med.* [新英格兰医学杂志]2017, 377, 1119-31) 和类风湿性关节炎 (Mathews等人, *Ann. Rheum. Dis.* [风湿性疾病年鉴]2014, 73, 1202-10)、急性或慢性关节病, 以及肾相关疾病如高草酸尿症 (Knaufet等人, *Kidney Int.* [肾脏国际]2013, 84, 895-901)、狼疮性肾炎、高血压性肾病 (Krishnan等人, *Br. J. Pharmacol.* [英国药理学杂志]2016, 173, 752-10 65), 血液透析相关炎症和糖尿病性肾病 (Shahzad等人, *Kidney Int.* [肾脏国际]2015, 87, 74-84);

[0007] -肥胖和胰岛素抗性 (Rheinheimer J.等人, *Metabolism Clin&Experimental* [代谢临床与实验]74:1-9, 2017); 胰腺炎 (Fu Q.等人, *BioMed Research International* [生物医学研究国际]第2018卷, 文章ID 12949512018); 心肌炎 (Toldo S等人, *Int J Cardiol* [国际心脏病学杂志]2014);

[0008] -眼部疾病, 其中NLRP3炎性小体已被证明有助于糖尿病性视网膜病变 (Perrone L.等人, *J. Cell. Physiol.* [细胞生理学杂志]221:262-272, 2009)、急性青光眼 (Chi W.等人 *National Academy Science* [国家科学院科学]111:11181-11186, 2014)、年龄相关性黄斑变性 (Tseng W.A.等人, *Investigative Ophthalm&Visual Science* [眼科学探究与视觉科学]54:11-120, 2013)、贝赫切特综合征和干眼病 (Zheng Q.等人, *Experimental Eye Research* [实验眼研究]134:133-140, 2015);

[0009] -代谢、心脏、皮肤障碍和癌症, 例如糖尿病性心肌病 (Luo B.等人, *PLoS ONE* [公共

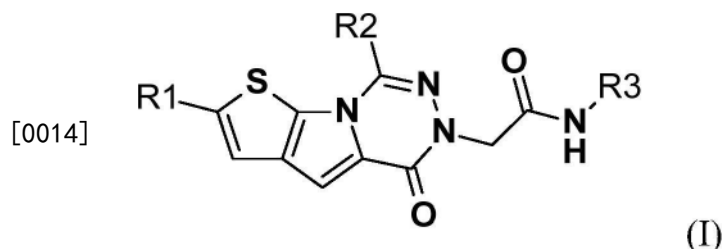
科学图书馆·综合]9(8):e104771,2014);川崎病(Jia等人Cell Death and Disease[细胞死亡和疾病]10:778;2019;Anzai F.等人,J.Molecular&Cell Cardiology[分子与细胞心脏病学杂志]138:185-196,2020);心血管代谢障碍、动脉粥样硬化、I型和II型糖尿病及相关并发症、外周动脉疾病(PAD)、急性心力衰竭和高血压(Ridker等人,N.Engl.J.Med[新英格兰医学杂志].2017,377,1119-31;创伤愈合和疤痕形成;炎症性皮肤病(Sweeney等人,Br.J.Dermatol.[英国皮肤病杂志]2015,173,1361)、哮喘、结节病、年龄相关黄斑变性;癌症相关疾病,例如骨髓增生性肿瘤、白血病、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓纤维化、肺癌、结肠癌(Ridker等人,Lancet[柳叶刀]2017,390,1833-42);以及

[0010] -SARS-Cov-2:NLRP3炎性小体是抗病毒反应中的关键角色(Zhao C.和Zhao W.11,211:2020;Freeman和Swartz,Frontiers in Immunol[免疫学前沿].11,1518,2020)。

[0011] NLRP3的抑制剂是针对这些具有未满足的临床需求的病症的潜在治疗。

[0012] 因此,需要NLRP3炎性小体通路的抑制剂来提供新的或可替代的治疗。

[0013] 本文披露了对应于式(I)的化合物



[0015] 其中:

[0016] R1表示氢原子、卤素原子、-(C₁-C₂)-烷基,

[0017] R2表示-(C₁-C₃)烷基,其是未取代的或被1至3个独立地选自羟基、-(C₁-C₃)-烷氧基、或-(C₃-C₄)环烷基的取代基取代,

[0018] R3选自

[0019] ➤ -(C₅-C₈)双环烷基,其是未取代的或被一个未取代的或被一个或两个-NH(CO)Me基团取代的-(C₁-C₃)烷基取代,

[0020] ➤ 具有氮作为杂原子的-(C₄-C₇)杂环烷基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:

[0021] • 卤素原子,

[0022] • 氧代基团,

[0023] • -(C₁-C₄)-烷基,其是未取代的或被1至3个独立地选自羟基、-(C₁-C₂)-烷基、卤素原子、-(C₁-C₂)-烷氧基、腈基、-C(O)O(C₁-C₃)基团、或未取代的或被一个或多个卤素基团取代的-(C₃-C₈)-环烷基的取代基取代,

[0024] • -(C₃-C₆)-环烷基,其是未取代的或被一个或多个(C₁-C₂)烷基取代,

[0025] • -(CO)-(C₁-C₂)-烷基,

[0026] • 杂环烷基,或

[0027] • 杂芳基,其是未取代的或被一个或多个-(C₁-C₄)烷基取代,

[0028] ➤ 具有氮作为杂原子的杂(C₆-C₉)双环烷基,其可选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:

- [0029] • - (C₃-C₄) 环烷基, 或
- [0030] • - (C₁-C₃) 烷基,
- [0031] 或
- [0032] ➤ 单或双环杂芳基, 其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:
- [0033] ➤ - (C₁-C₄) - 烷基,
- [0034] ➤ - (C₁-C₄) - 烷氧基, 或
- [0035] ➤ 卤素原子,
- [0036] 或其药学上可接受的盐。
- [0037] 式 (I) 的化合物可以包含一个或多个不对称碳原子。因此, 它们可以以对映异构体、非对映异构体、或其混合物的形式存在。
- [0038] 式 (I) 的化合物可以以碱或与酸或碱的加成盐、特别是药学上可接受的盐的形式存在。
- [0039] 式 (I) 的化合物的药学上可接受的盐形成本披露的一部分。
- [0040] 如本文所用, 某些术语具有以下定义:
- [0041] - 卤素原子: 氟、氯、或溴原子;
- [0042] -- (C₁-C₄) - 烷基: 含有1至4个碳原子的直链或支链饱和脂肪族基团。实例包括但不限于甲基 (Me)、乙基、丙基、异丙基 (iPr)、丁基、异丁基、叔丁基等;
- [0043] - 环烷基: 环状烷基。实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基等;
- [0044] - 双环烷基: 两个环状烷基, 其中环烷基可以具有共同的键或碳原子。实例包括但不限于双环[1.1.1]戊烷等;
- [0045] - 杂环烷基: 含有3至6个碳原子并且含有一个或两个杂原子如氮的饱和环状基团。实例包括但不限于哌啶、氮杂环庚烷和吡咯烷;
- [0046] - 杂双环烷基: 含有3至4个碳原子并且含有一个或两个杂原子如氮或氧的饱和双环基团。实例包括但不限于奎宁环、N-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-胺、氮杂双环[2.2.1]庚烷和氮杂螺[3.3]庚烷;
- [0047] - 烷氧基: 基团-O-烷基, 其中烷基是如以上所定义的。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基等;
- [0048] - 腈基: 包含-CN的基团;
- [0049] - 羟基: 包含-OH的基团;
- [0050] - 芳基: 包含5至10个碳原子的环状芳香族基团。芳基的实例包括苯基等;
- [0051] - 单或双环杂芳基: 含有4至9个碳原子并且含有1或2个杂原子如硫或氮的不饱和环状基团。实例包括但不限于噻唑、吡唑、咪唑、呋唑、苯并噻唑等。
- [0052] 在实施例中, 式 (I) 的化合物包括由以下化合物构成的第一组, 其中:
- [0053] R1表示氢原子、选自溴和氯原子的卤素原子、甲基,
- [0054] R2表示选自甲基、乙基、丙基和异丙基的-(C₁-C₃) 烷基, 其是未取代的或被1个独立地选自羟基、甲氧基、或环丙基的取代基取代,
- [0055] R3选自

[0056] ➤ 双环戊基,其被一个未取代的或被一个-NH(CO)Me基团取代的-(C₁-C₃)烷基取代,

[0057] ➤ 具有氮作为杂原子的-(C₄-C₆)杂环烷基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:

[0058] • 氟原子,

[0059] • 氧代基团,

[0060] • -(C₁-C₄)-烷基,其是未取代的或被1至3个独立地选自羟基、甲基、氟原子、甲氧基、腈基、-C(O)O(C₁-C₂)基团、或未取代的或被一个氟原子取代的-(C₃-C₆)-环烷基的取代基取代,

[0061] • -(C₃-C₅)-环烷基,其是未取代的或被一个或多个甲基取代,

[0062] • -(CO)-甲基,

[0063] • 杂环丙基,或

[0064] • 咪唑基,其是未取代的或被一个甲基取代,

[0065] ➤ 具有氮作为杂原子的杂(C₆-C₉)双环烷基,其可选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:

[0066] • -(C₃-C₄)环烷基,或

[0067] • 甲基,

[0068] 或

[0069] ➤ 单或双环杂芳基,其是未取代的或被一个或两个独立地选自以下的取代基取代:

[0070] ➤ 甲基,

[0071] ➤ 甲氧基,或

[0072] ➤ 氟原子,

[0073] 或其药学上可接受的盐。

[0074] 在实施例中,式(I)的化合物包括由以下化合物构成的第二组,其中

[0075] R1表示氢原子、选自溴和氯原子的卤素原子,

[0076] R2表示-(C₁-C₃)烷基,其是未取代的或被1至3个羟基、或-(C₃-C₄)环烷基取代,

[0077] R3选自

[0078] ➤ (C₅-C₈)双环烷基,其是未取代的或被一个未取代的或被一个或两个-NH(CO)Me基团取代-(C₁-C₃)烷基取代,

[0079] ➤ 具有氮作为杂原子的(C₄-C₇)杂环烷基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:

[0080] • -(C₁-C₄)-烷基,其是未取代的或被1至3个独立地选自羟基、甲基、氟原子、甲氧基、腈基、-C(O)O(C₁-C₃)基团、或未取代的或被一个或多个氟原子取代的-(C₃-C₅)环烷基的取代基取代,

[0081] • (C₃-C₆)-环烷基,其是未取代的或被一个或多个-(C₁-C₂)烷基取代,或

[0082] • 杂环烷基,

[0083] ➤ 具有氮作为杂原子的杂(C₆-C₈)双环烷基,其可选地被一个或多个-(C₃-C₄)环烷

基取代,

[0084] 或

[0085] ➤单或双环杂芳基,其是未取代的或被一个氟原子取代,

[0086] 或其药学上可接受的盐。

[0087] 在实施例中,式(I)的化合物包括由其中R1表示氢原子的化合物构成的第三组或其药学上可接受的盐。

[0088] 在实施例中,式(I)的化合物包括由其中R1表示溴原子的化合物构成的第四组或其药学上可接受的盐。

[0089] 在实施例中,式(I)的化合物包括其中R1表示氯原子的化合物构成的第五组或其药学上可接受的盐。

[0090] 在实施例中,式(I)的化合物包括其中R2表示-iPr基团的化合物构成的第六组或其药学上可接受的盐。

[0091] 在实施例中,式(I)的化合物包括其中R2表示-环丙基的化合物构成的第七组或其药学上可接受的盐。

[0092] 在实施例中,式(I)的化合物包括由以下化合物构成的第八组:其中R3表示具有氮作为杂原子的-(C₄-C₇)杂环烷基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:

[0093] • -(C₁-C₄)-烷基,其是未取代的或被1至3个独立地选自羟基、-(C₁-C₂)-烷基、氟原子、-(C₁-C₂)-烷氧基、腈基、-C(O)O(C₁-C₃)基团、或未取代的或被一个或多个氟原子取代的-(C₃-C₅)-环烷基的取代基取代,

[0094] • -(C₃-C₆)-环烷基,其是未取代的或被一个或多个-(C₁-C₂)烷基取代,或

[0095] • 杂环丙基,

[0096] 或其药学上可接受的盐。

[0097] 所有这些单独或组合采用的子组都是本说明书的一部分。

[0098] 在式(I)的化合物中,可以特别提及以下化合物:

[0099] 1(R)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)乙酰胺

[0100] 2 2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(噻唑-5-基)乙酰胺

[0101] 3N-((R)-1-((S)-2-羟丙基)哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺

[0102] 4(R)-N-(1-环丙基哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺

[0103] 5(R)-2-(2-氯-8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)乙酰胺2,2,2-三氟乙酸盐

[0104] 6(R)-2-(2-氯-8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-环丙基哌啶-3-基)乙酰胺2,2,2-三氟乙酸盐

[0105] 7 2-(2-氯-8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(噻唑-5-基)乙酰胺

- [0106] 8(R)-2-(2-溴-8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)乙酰胺
- [0107] 9(R)-2-(8-异丙基-2-甲基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)乙酰胺2,2,2-三氟乙酸盐
- [0108] 10(R)-2-(2-氯-8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-环丁基哌啶-3-基)乙酰胺甲酸盐
- [0109] 11(R)-N-(1-环丁基哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺甲酸盐
- [0110] 12N-(苯并[d]噻唑-6-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺
- [0111] 13(R)-2-(2-氯-8-环丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-环丙基哌啶-3-基)乙酰胺
- [0112] 14(R)-N-(1-异丁基哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺
- [0113] 15N-(苯并[d]噻唑-5-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺
- [0114] 16 2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙酰胺
- [0115] 17(R)-N-(1-(环戊基甲基)哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺
- [0116] 18N-((3R)-1-((2,2-二氟环丙基)甲基)哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺化合物与甲醛
- [0117] 19(R)-N-(1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺化合物与甲醛
- [0118] 20(R)-N-(1-环丁基哌啶-3-基)-2-(8-环丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺
- [0119] 21(R)-2-(8-环丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-环丙基哌啶-3-基)乙酰胺
- [0120] 22 2-(8-环丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-((R)-1-((S)-2-羟丙基)哌啶-3-基)乙酰胺
- [0121] 23(R)-N-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺甲酸盐
- [0122] 24(R)-2-(8-环丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)乙酰胺甲酸盐
- [0123] 25N-((R)-1-环丁基哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)丙酰胺甲酸盐
- [0124] 26N-((R)-1-环丙基哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)丙酰胺甲酸盐
- [0125] 27 2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-

- 基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-6-基)乙酰胺甲酸盐
- [0126] 28(R)-N-(1-(环丙基甲基)哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺甲酸盐
- [0127] 29(R)-2-(2-氯-8-(甲氧基甲基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-环丁基哌啶-3-基)乙酰胺甲酸盐
- [0128] 30(R)-2-(2-氯-8-(甲氧基甲基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-环丙基哌啶-3-基)乙酰胺甲酸盐
- [0129] 31(R)-2-(2-溴-8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-环丁基哌啶-3-基)乙酰胺2,2,2-三氟乙酸盐
- [0130] 32(R)-N-(1-环丁基哌啶-3-基)-2-(8-(甲氧基甲基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺
- [0131] 33(R)-N-(1-环丙基哌啶-3-基)-2-(8-(甲氧基甲基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺2,2,2-三氟乙酸盐
- [0132] 34 2-(2-氯-8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(5,5-二氟-1-甲基哌啶-3-基)乙酰胺2,2,2-三氟乙酸盐
- [0133] 35N-(5,5-二氟-1-甲基哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺
- [0134] 36(R)-N-(1-(2-氟乙基)哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺甲酸盐
- [0135] 37N-(1-(叔丁基)哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺甲酸盐
- [0136] 38 2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)乙酰胺2,2,2-三氟乙酸盐
- [0137] 39 2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(奎宁环-3-基)乙酰胺
- [0138] 40(R)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-3-基)乙酰胺
- [0139] 41(R)-N-(1-(3-氟丙基)哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺甲酸盐
- [0140] 42(R)-N-(1-乙酰基哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺
- [0141] 43(R)-N-(1-((3,3-二氟环丁基)甲基)哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺甲酸盐
- [0142] 44N-((R)-1-环丙基哌啶-3-基)-2-(8-(1-羟乙基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺
- [0143] 45(R)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)哌啶-3-基)乙酰胺
- [0144] 46 2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-甲基-2-氧代哌啶-4-基)乙酰胺

- [0145] 47 2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-甲基-6-氧代哌啶-3-基)乙酰胺
- [0146] 48 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-[(3R)-1-异丙基-3-哌啶基]乙酰胺
- [0147] 49N-[(3R)-1-环戊基-3-哌啶基]-2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)乙酰胺
- [0148] 50N-((R)-1-环丁基哌啶-3-基)-2-(8-(1-羟乙基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺
- [0149] 51N-((R)-1-环丙基哌啶-3-基)-2-(8-(1-羟乙基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺
- [0150] 52(R)-N-(1-环丙基哌啶-3-基)-2-(8-(2-羟基丙-2-基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺
- [0151] 53 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-(2-甲基吡唑-3-基)乙酰胺
- [0152] 54 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-(1-甲基吡唑-3-基)乙酰胺
- [0153] 55N-[(1-叔丁基-5-氧代-吡咯烷-3-基)甲基]-2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)乙酰胺
- [0154] 56 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-(3-吡啶基)乙酰胺
- [0155] 57 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-[外消旋-(3R)-1-(2,2-二甲基环丁基)-3-哌啶基]乙酰胺
- [0156] 58 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-(2-吡啶基)乙酰胺
- [0157] 59 2-(4-溴-12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-(1-叔丁基-3-哌啶基)乙酰胺
- [0158] 60N-[(3R)-1-环丙基-3-哌啶基]-2-(12-乙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)乙酰胺
- [0159] 61N-[(3R)-1-环丙基氮杂环庚烷-3-基]-2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)乙酰胺
- [0160] 62 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-[(3R)-1-甲基氮杂环庚烷-3-基]乙酰胺
- [0161] 63N-(1-环丙基-5,5-二氟哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺,2,2,2-三氟乙酸盐
- [0162] 64 2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-((3R)-1-(1-甲氧基丙-2-基)哌啶-3-基)乙酰胺
- [0163] 65 2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙酰胺
- [0164] 66 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2

- (6), 4, 7, 11-四烯-10-基)-N-嘧啶-4-基-乙酰胺
- [0165] 67 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6), 4, 7, 11-四烯-10-基)-N-(4-吡啶基)乙酰胺
- [0166] 68 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6), 4, 7, 11-四烯-10-基)-N-(6-甲基-3-吡啶基)乙酰胺
- [0167] 69 2-(12-乙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6), 4, 7, 11-四烯-10-基)-N-[(3R)-1-[(2S)-2-羟丙基]-3-哌啶基]乙酰胺
- [0168] 70N-(5-氟嘧啶-4-基)-2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6), 4, 7, 11-四烯-10-基)乙酰胺
- [0169] 71 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6), 4, 7, 11-四烯-10-基)-N-[(3R)-1-(1-甲基环戊基)-3-哌啶基]乙酰胺
- [0170] 72N-[(3R)-1-环丙基哌啶-3-基]-2-(9-氧代-12-丙基-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6), 4, 7, 11-四烯-10-基)乙酰胺
- [0171] 73 2-(12-乙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6), 4, 7, 11-四烯-10-基)-N-[(3R)-1-甲基-3-哌啶基]乙酰胺
- [0172] 74N-[3-(乙酰胺基甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基]-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3', 2':4, 5]吡咯并[1, 2-d][1, 2, 4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺
- [0173] 75N-[(3R)-1-(氰基甲基)哌啶-3-基]-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3', 2':4, 5]吡咯并[1, 2-d][1, 2, 4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺
- [0174] 76N-[(3R)-1-甲基吡咯烷-3-基]-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3', 2':4, 5]吡咯并[1, 2-d][1, 2, 4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺
- [0175] 77N-[(3R)-1-(2-氰基乙基)哌啶-3-基]-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3', 2':4, 5]吡咯并[1, 2-d][1, 2, 4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺
- [0176] 78N-[(3R)-1-[(2R)-2-羟丙基]哌啶-3-基]-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3', 2':4, 5]吡咯并[1, 2-d][1, 2, 4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺
- [0177] 79N-[(3R)-1-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)哌啶-3-基]-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3', 2':4, 5]吡咯并[1, 2-d][1, 2, 4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺
- [0178] 80 2-甲基-2-[3-[[2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3', 2':4, 5]吡咯并[1, 2-d][1, 2, 4]三嗪-6(5H)-基)乙酰基]氨基]哌啶-1-基]丙酸乙酯
- [0179] 81N-((R)-1-环丁基哌啶-3-基)-2-(8-(1-羟乙基)-5-氧代噻吩并[3', 2':4, 5]吡咯并[1, 2-d][1, 2, 4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺
- [0180] 82N-[(1R, 4R)-2-甲基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基]-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3', 2':4, 5]吡咯并[1, 2-d][1, 2, 4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺
- [0181] 83N-(2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3', 2':4, 5]吡咯并[1, 2-d][1, 2, 4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺
- [0182] 84 2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3', 2':4, 5]吡咯并[1, 2-d][1, 2, 4]三嗪-6(5H)-基)-N-嘧啶-5-基乙酰胺
- [0183] 85 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6), 4, 7, 11-四烯-10-基)-N-(2-氧代-4-哌啶基)乙酰胺

[0184] 86N-(1-环丙基吡咯烷-3-基)-2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)乙酰胺

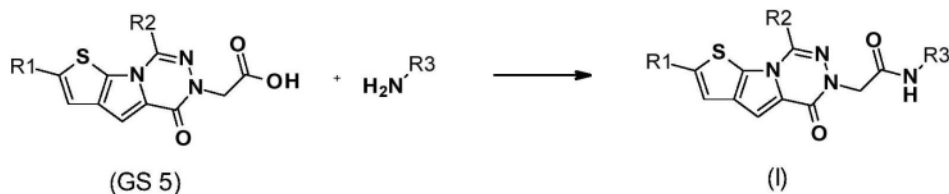
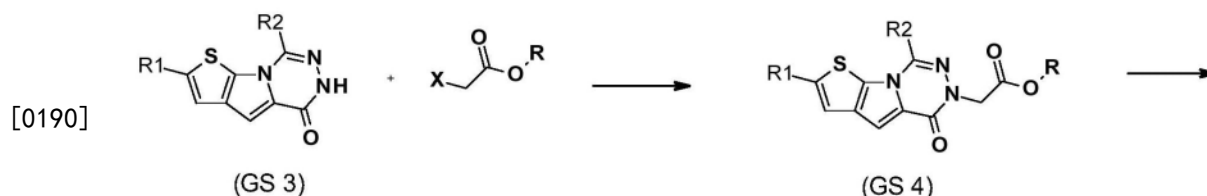
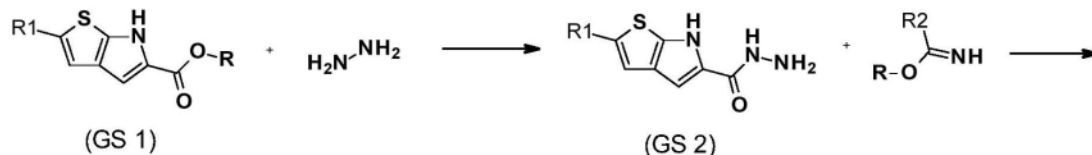
[0185] 87 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-[外消旋-(3R)-1-叔丁基吡咯烷-3-基]乙酰胺

[0186] 88N-[(1S,4R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基]-2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)乙酰胺盐酸盐。

[0187] 根据本披露,通式(I)的化合物可以通过以下方法制备。

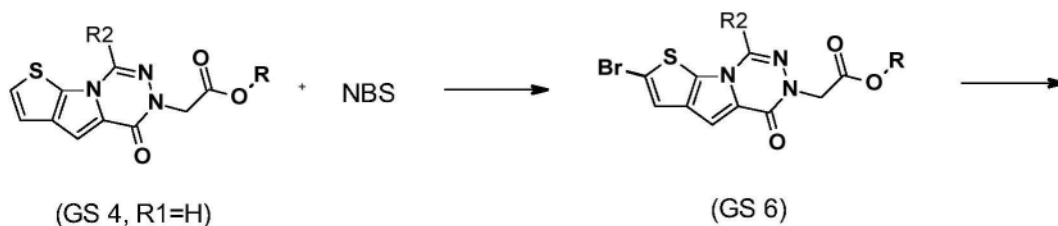
[0188] 除非另有说明,否则R是烷基,X是卤素原子,并且R₁至R₃是如先前所定义的。

[0189] 反应方案1(对于R₁=H、Cl、Me)

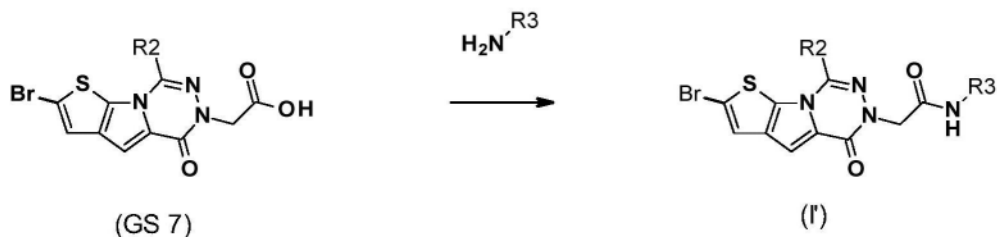


[0191] 通式(I)的化合物可以通过反应方案1制备,其中用肼将双环噻吩并吡咯羧酸酯(GS1)转化,以提供羧基酰肼类似物(GS2)。然后使(GS2)与其中R₂是烷基、环烷基、烷氧基烷基或羟基烷基的亚氨酸酯的盐酸盐反应,随后添加碱如tBuOK以在环化后获得三嗪酮(GS3)。然后使用碱如K₂CO₃将(GS3)用卤代乙酸烷基酯烷基化以给出酯(GS4),然后使用水性碱将酯(GS4)皂化以给出酸(GS5),随后使用已知的标准方法如EDC/HOBT Et₃N、HATU DIPEA与适当的胺H₂N-R₃偶联,以提供通式(I)的化合物。

[0192] 反应方案2(对于R₁=Br)

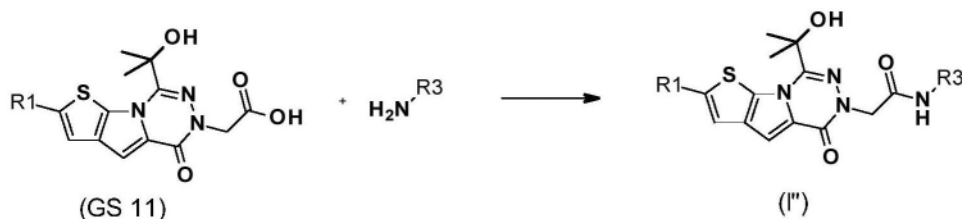
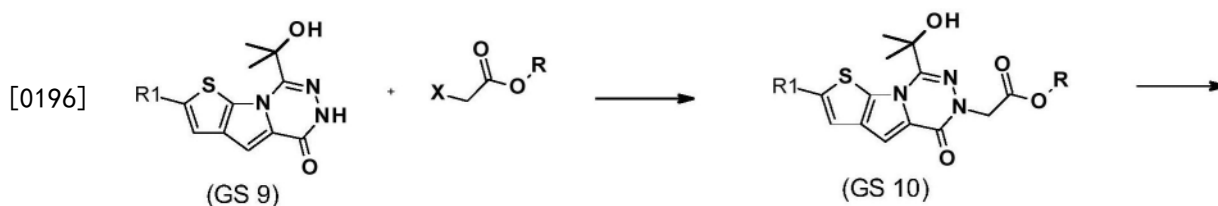
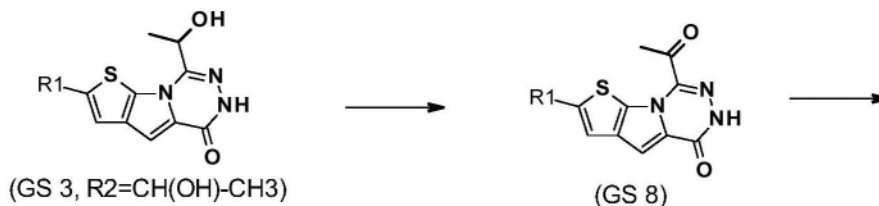


[0193]



[0194] 其中R₁=Br的本披露的化合物可以通过反应方案2制备,其中使其中R₁=H的酯中间体(GS 4, R₁=H)与溴化试剂如NBS反应以获得相应的溴化衍生物(GS 6),然后使用水性碱将溴化衍生物(GS 6)皂化以获得羧酸(GS 7),随后使用已知的标准方法如EDC/HOBT Et₃N、HATU DIPEA与适当的胺H₂N-R₃偶联,以提供通式(I')的化合物。

[0195] 反应方案3(对于R₂=C(OH)(CH₃)₂)



[0197] 方案1的改进的反应顺序适用于R₂=C(OH)(CH₃)₂。其中R₂是2-羟基丙-2-基的通式(I)的化合物可以通过反应方案4制备,其中用标准方法如斯文(Swern)氧化或戴斯-马丁(Dess-Martin)氧化将一般结构(GS 3,其中R₂=CH(OH)-CH₃)氧化以提供酮(GS 8),将酮(GS 8)引入使用例如MeMgCl的格氏反应中以获得(GS 9)。然后使用碱如K₂CO₃将该中间体用卤代乙酸烷基酯烷基化以给出酯(GS 10),然后将酯(GS 10)皂化成相应的羧酸(GS 11),随后使用

已知的标准方法如EDC/HOBT Et₃N、HATU DIPEA与适当的胺H₂N-R₃偶联,以提供通式(I”)的化合物。

[0198] 在以下方案中,起始化合物和试剂(在未描述它们的制备方法时)是可商购的或描述于文献中,或者可以根据其中描述的或本领域技术人员已知的方法制备。

[0199] 使用以下缩写和经验式:

| | | |
|--------|---|------------------------|
| [0200] | ACN | 乙腈 |
| [0201] | DAST | 二乙基氨基三氟化硫 |
| [0202] | DCM | 二氯甲烷 |
| [0203] | Cs ₂ CO ₃ | 碳酸铯 |
| [0204] | DIPEA | 二异丙基乙胺 |
| [0205] | DMF | N,N-二甲基甲酰胺 |
| [0206] | DMSO | 二甲基亚砷 |
| [0207] | EDC | 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺 |
| [0208] | Et ₂ O | 二乙醚 |
| [0209] | EtOAc | 乙酸乙酯 |
| [0210] | Et ₃ N | 三乙胺 |
| [0211] | EtOH | 乙醇 |
| [0212] | FA | 甲酸 |
| [0213] | HATU | 六氟磷酸氮杂苯并三唑四甲基脲鎓 |
| [0214] | HOBT | 羟基苯并三唑 |
| [0215] | HCl | 盐酸 |
| [0216] | IL 1b | 白细胞介素1β |
| [0217] | K ₂ CO ₃ | 碳酸钾 |
| [0218] | MeOH | 甲醇 |
| [0219] | NaHCO ₃ | 碳酸氢钠 |
| [0220] | Na ₂ CO ₃ | 碳酸钠 |
| [0221] | Na ₂ S ₂ O ₃ | 硫代硫酸钠 |
| [0222] | Na ₂ SO ₄ | 硫酸钠 |
| [0223] | NaOH | 氢氧化钠 |
| [0224] | NBS | N-溴代琥珀酰亚胺 |
| [0225] | NH ₄ Cl | 氯化铵 |
| [0226] | TMSO | 三甲基甲硅烷氧基 |
| [0227] | P ₂ O ₅ | 五氧化二磷 |
| [0228] | tBuOK | 叔丁醇钾 |
| [0229] | TFA | 三氟乙酸 |
| [0230] | THF | 四氢呋喃 |
| [0231] | TNF-α | 肿瘤坏死因子-α |
| [0232] | rt | 室温 |
| [0233] | Rt | 保留时间 |

| | | |
|--------|------|-----|
| [0234] | °C | 摄氏度 |
| [0235] | ml | 毫升 |
| [0236] | mmol | 毫摩尔 |
| [0237] | min | 分钟 |
| [0238] | μmol | 微摩尔 |
| [0239] | μl | 微升 |
| [0240] | h | 小时 |

[0241] 以下实例描述了根据本披露的某些化合物的制备。这些实例是非限制性的,并且仅说明本披露。所例示的化合物的数字与以上化合物列表和IC₅₀值表中给出的数字相匹配,其说明了根据本披露的一些化合物的化学结构和物理特性。

[0242] 在表中:

[0243] NMR:如下所述的质子磁共振谱(¹H NMR)使用DMSO-d₆峰作为参考在DMSO-d₆中在400MHz或500MHz下记录。化学位移(δ)以百万分率(ppm)表示。观察到的信号表示如下:s=单峰;d=二重峰;t=三重峰;m=多重峰或br s=宽单峰;br m=宽多重峰。

[0244] LCMS:如下所述的LCMS特征指示所使用的不同高效液相色谱分析方法。

[0245] LCMS最终化合物:

[0246] 方法A:

[0247] 系统Waters UPLC/SQD;电离:在正和/或负模式下的电喷雾(ES+/-)

[0248] 柱:ACQUITY CORTECS C18+1.7μm 2.1x 50mm;柱温:40°C;流量:1.0ml/min;溶剂:A=H₂O(0.1%甲酸);B=ACN(0.1%甲酸)

[0249] 梯度:

| | (min) | %A | %B |
|--------|-------|----|-----|
| | 0 | 98 | 2 |
| [0250] | 2.00 | 0 | 100 |
| | 2.60 | 0 | 100 |
| | 2.70 | 98 | 2 |
| | 3.00 | 98 | 2 |

[0251] 方法B:

[0252] 系统Waters UPLC/SQD2;电离:在正和/或负模式下的电喷雾(ES+/-)柱:ACQUITY CSH C18+1.7μm 2.1x 50mm;柱温:60°C;流量:1.0ml/min;溶剂:A=H₂O(0.1%甲酸);B=ACN(0.1%甲酸)

[0253] 梯度:

| | (min) | %A | %B |
|--------|-------|----|-----|
| | 0 | 97 | 3 |
| [0254] | 2.10 | 0 | 100 |
| | 2.45 | 0 | 100 |
| | 2.50 | 97 | 3 |

[0255] 方法C:

[0256] 系统Waters UPLC/SQD;电离:在正和/或负模式下的电喷雾 (ES+/-)

[0257] 柱:ACQUITY CORTECS C18+1.7 μ m 2.1x 50mm;柱温:40 $^{\circ}$ C;流量:1.0ml/min;溶剂:A=H₂O(0.1%甲酸);B=ACN(0.1%甲酸)

[0258] 梯度:

| | (min) | %A | %B |
|--------|-------|----|-----|
| | 0 | 98 | 2 |
| [0259] | 1.00 | 98 | 2 |
| | 7.50 | 0 | 100 |
| | 9.20 | 0 | 100 |
| [0260] | 9.30 | 98 | 2 |

[0261] 方法D:

[0262] 系统Waters XeVo-Qtof;电离:在正和/或负模式下的电喷雾 (ES+)

[0263] 柱:ACQUITY CSH C18+1.7 μ m 2.1x 100mm;柱温:45 $^{\circ}$ C;流量:0.5ml/min;溶剂:A=H₂O(0.1%甲酸);B=ACN(0.1%甲酸)

[0264] 梯度:

| | (min) | %A | %B |
|--------|-------|----|-----|
| | 0 | 95 | 5 |
| [0265] | 0.3 | 95 | 5 |
| | 4.00 | 0 | 100 |
| | 4.60 | 0 | 100 |
| | 5.30 | 95 | 5 |

[0266] LCMS, 中间体

[0267] 方法E和F:

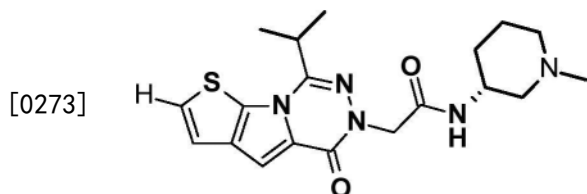
[0268] LC-MS:系统Waters UPLC Hclass/SQD2;电离:在正和/或负模式下的电喷雾 (ES+/-);柱:Cortecs uplc C18 1.6 μ m 2.1x 50mm;柱温:55 $^{\circ}$ C;流量:0.8ml/min;溶剂:A=H₂O(0.1%甲酸);B=ACN(0.1%甲酸)

[0269] 梯度:

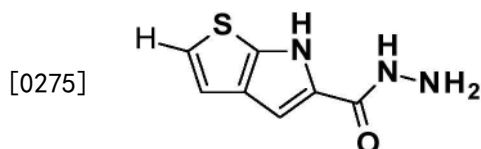
| | 方法 E (2 min) : | | | 方法 F (3 min) : | | |
|--------|----------------|----|-----|----------------|----|-----|
| | (min) | %A | %B | (min) | %A | %B |
| | 0 | 95 | 5 | 0 | 98 | 2 |
| [0270] | 1.00 | 50 | 50 | 2.50 | 0 | 100 |
| | 1.30 | 0 | 100 | 2.90 | 0 | 100 |
| | 1.45 | 0 | 10 | 2.95 | 98 | 2 |
| | 1.75 | 98 | 2 | 3.00 | 98 | 2 |
| | 2.00 | 98 | 2 | | | |

[0271] 质谱结果报告为质量与电荷的比率。

[0272] 实例1; (R) -2- (8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基) -N- (1-甲基哌啶-3-基) 乙酰胺



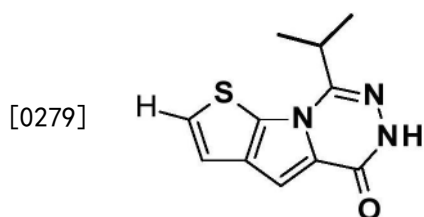
[0274] 中间体1:6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-碳酰肼



[0276] 向6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-甲酸甲酯(15.45mmol, 2.8g)在15ml MeOH中的溶液中添加肼溶液(50%-60%在水中)(61.13mmol, 6ml),并且将该混合物在回流下加热过夜。在将溶液冷却之后,将形成的沉淀物滤出,用Et₂O洗涤并且在真空下干燥。获得呈白色固体的标题化合物(2.56g, 91%产率)。

[0277] LCMS(方法E):Rt=0.61min;MS m/z[M+H]⁺182

[0278] 中间体2:8-异丙基噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-5(6H)-酮



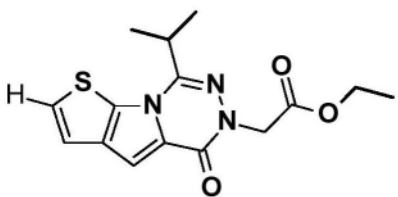
[0280] 在氮气下,向6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-碳酰肼(1.55g, 8.55mmol)在20ml DMF中的溶液中添加2-甲基丙亚胺酸甲酯盐酸盐(1.46g, 10.26mmol)。将该混合物在室温下搅拌30min。然后,添加固体tBuOK(2.15g, 18.82mmol)并且将所得混合物在90℃的预热油浴中搅拌1h。在冷却至0℃之后,添加70ml水,并且将混合物用HCl(1M)酸化至pH 5。将形成的沉淀物滤出,用水和EtOAc/CH₂Cl₂(9/1)洗涤。将获得的固体用戊烷洗涤并且在真空下干燥以给出呈米色固体的标题化合物(1.0g, 50%产率)。

[0281] LCMS(方法E):Rt=1.21min;MS m/z[M+H]⁺234

[0282] 中间体3:2- (8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6

(5H)-基)乙酸乙酯

[0283]

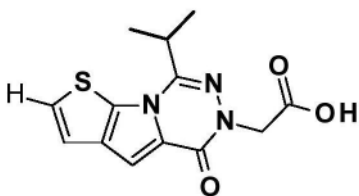


[0284] 在氮气下,向8-异丙基噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-5(6H)-酮(717mg,3.07mmol)在10ml DMF中的溶液中添加 K_2CO_3 (637mg,4.61mmol),随后滴加碘乙酸乙酯(557 μ l,4.61mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1h。然后,将混合物用 NH_4Cl 饱和水溶液稀释并且用EtOAc萃取两次。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法使用环己烷/EtOAc(从0%至50%)进行纯化以给出呈白色固体的标题化合物(620mg,63%产率)。

[0285] LCMS(方法E): $R_t=1.46min$;MS $m/z[M+H]^+320$

[0286] 中间体4:2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酸

[0287]



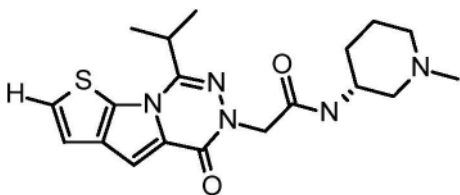
[0288] 向2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酸乙酯(620mg,1.94mmol)在20ml二噁烷中的溶液中添加NaOH(1M)溶液(2.91ml,2.91mmol)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。

[0289] 将混合物用HCl(1M)酸化。将形成的沉淀物滤出,用水和戊烷洗涤。在 P_2O_5 的存在下在真空下干燥过夜之后,获得呈白色固体的标题化合物(433mg,77%产率)。

[0290] LCMS(方法E): $R_t=1.22min$;MS $m/z[M+H]^+292$

[0291] 实例1:(R)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)乙酰胺

[0292]



[0293] 在氮气下,向(3R)-1-甲基哌啶-3-胺二盐酸盐(22mg,113 μ mol)和2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酸(30mg,103 μ mol)在2ml DMF中的悬浮液中添加DIPEA(54 μ l,0.31mmol),随后添加HATU(51mg,134 μ mol)。将所得混合物在室温下搅拌20h。将粗混合物通过反相色谱法Waters SunFire PrepC18 OBD 30x100mm柱、含有0.1% HCO_2H 的水、以及在18min内乙腈10%至80%的梯度进行纯化。在减压下蒸发并且干燥过夜之后,获得呈黄色固体的标题化合物(24mg,60%产率)。

[0294] 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 1.24(m,1H),1.35(d, $J=6.8Hz$,6H),1.48(qd, $J=$

10.2, 3.9 Hz, 1H), 1.62-1.72 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 7.32 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.58 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H)

[0295] LCMS [M+H]⁺ = 388; Rt = 0.65; 方法A

[0296] 类似于先前程序使用适当的胺合成以下实例:

| 实例编号 | 名称 | NMR | LCMS Rt (min) | LCMS [M+H] ⁺ | LCMS 分析方法 |
|----------|--|---|---------------|-------------------------|-----------|
| 2 | 2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(噻唑-5-基)乙酰胺 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.36 (d, J=6.5 Hz, 6 H), 3.39 (sept, J=6.5 Hz, 1 H), 4.85 (s, 2 H), 7.33 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.60 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 8.60 (br s, 1 H), 11.54 (br s, 1 H) | 1.06 | 374 | A |
| [0297] 3 | N-((R)-1-((S)-2-羟丙基)哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.0 (d, J=6.1 Hz, 3 H), 1.35 (d, J=6.8 Hz, 6 H), 1.64 (m, 1 H), 1.71 - 1.85 (m, 2 H), 2.96 - 3.20 (m, 2 H) 3.35 (m, 1 H), 3.87 - 4.08 (m, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 4.97 (br s, 1 H), 7.32 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.59 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.04 (br d, J=6.4 Hz, 1 H) | 0.69 | 432 | A |
| 4 | (R)-N-(1-环丙基哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.74 - 0.99 (m, 4 H), 1.36 (d, J=6.7 Hz, 6 H), 1.46 (m, 1 H), 1.64 (m, 1 H), 1.75 - 2.00 (m, 2 H), 2.89 (m, 2 H), 3.04 (m, 1 H), 3.37 (sept, J=6.7 Hz, 1 H), 3.45 | 0.65 | 414 | A |

[0298]

| 实例编号 | 名称 | NMR | LCMS Rt (min) | LCMS [M+H] ⁺ | LCMS 分析方法 |
|------|---|---|---------------|-------------------------|-----------|
| | 酰胺 | (m, 2 H), 3.94 (m, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 7.32 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.59 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 8.29 (br d, J=6.7 Hz, 1 H), 9.06 (br s, 1 H) | | | |
| 11 | (R)-N-(1-环丁基哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺甲酸盐 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.23 (br d, J=9 Hz, 1 H), 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.40 - 2.00 (m, 12 H), 2.60 - 2.71 (m, 2 H), 3.21 - 3.37 (m, 1 H), 3.62 - 3.76 (m, 1 H), 4.55 (d, J=3 Hz, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.58 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.83 (br d, J=8 Hz, 1 H) | 0.70 | 428 | A |
| 12 | N-(苯并[d]噻唑-6-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.37 (d, J=7 Hz, 6 H), 3.36 - 3.47 (m, 1 H), 4.84 (s, 2 H), 7.33 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.56 - 7.65 (m, 2 H), 8.03 (d, J=9 Hz, 1 H), 8.49 (d, J=2 Hz, 1 H), 9.27 (s, 1 H), 10.44 (s, 1 H) | 1.21 | 424 | A |
| 14 | (R)-N-(1-异丁基哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.77 (d, J=6 Hz, 6 H), 1.10 - 1.55 (m, 8 H), 1.59 - 2.12 (m, 7 H), 2.65 (br d, J=12 Hz, 2 H), 3.35 - 3.43 (m, 1 H), 3.69 - 3.79 (m, 1 H), 4.47 - 4.64 (m, 2 H), 7.29 - 7.40 (m, 2 H), 7.58 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.73 (br d, J=8 Hz, 1 H) | 0.74 | 430 | A |
| 15 | N-(苯并[d]噻唑-5-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.38 (d, J=7 Hz, 6 H), 3.37 - 3.47 (m, 1 H), 4.85 (s, 2 H), 7.33 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 | 1.28 | 424 | A |

| 实例编号 | 名称 | NMR | LCMS Rt (min) | LCMS [M+H] ⁺ | LCMS 分析方法 |
|--------------|---|---|---------------|-------------------------|-----------|
| | 并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基乙酰胺 | H), 7.56 - 7.67 (m, 2 H), 8.09 (d, J=9 Hz, 1 H), 8.40 - 8.47 (m, 1 H), 9.37 (s, 1 H), 10.44 (s, 1 H) | | | |
| 16 | 2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙酰胺 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.37 (d, J=7 Hz, 6 H), 3.34 - 3.44 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.78 (s, 2 H), 6.81 (d, J=9 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.60 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.86 (dd, J=9, 3 Hz, 1 H), 8.34 (d, J=3 Hz, 1 H), 10.15 (s, 1 H) | 1.16 | 398 | A |
| [0299] 17 | (R)-N-(1-(环戊基甲基)吡啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.09 (br dd, J=13, 7 Hz, 2 H), 1.27 - 1.52 (m, 12 H), 1.55 - 1.76 (m, 4 H), 1.98 - 2.09 (m, 2 H), 2.13 - 2.22 (m, 1 H), 2.29 - 2.48 (m, 2 H), 2.66 - 2.86 (m, 2 H), 3.27 - 3.38 (m, 1 H), 3.81 (br s, 1 H), 4.49 - 4.62 (m, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.59 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.79 (br s, 1 H) | 0.82 | 456 | A |
| 18 | N-((3R)-1-((2,2-二氟环丙基)甲基)吡啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺化合物与甲醛 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.08 - 1.30 (m, 2 H), 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.42 - 1.59 (m, 2 H), 1.62 - 1.81 (m, 3 H), 1.86 - 2.07 (m, 2 H), 2.27 - 2.39 (m, 1 H), 2.53 - 2.69 (m, 2 H), 2.76 (br dd, J=16, 11 Hz, 1 H), 3.37 - 3.46 (m, 1 H), 3.76 (br d, J=9 Hz, 1 H), 4.50 - 4.57 (m, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.58 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.87 (br d, J=8 Hz, 1 H) | 0.70 | 464 | A |

| 实例编号 | 名称 | NMR | LCMS Rt (min) | LCMS [M+H] ⁺ | LCMS 分析方法 |
|--------------|---|---|---------------|-------------------------|-----------|
| 19 | (R)-N-(1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺化合物与甲醛 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.19 - 1.31 (m, 1 H), 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.41 - 1.52 (m, 1 H), 1.61 - 1.70 (m, 2 H), 1.99 (br t, J=10 Hz, 1 H), 2.04 - 2.14 (m, 1 H), 2.38 - 2.45 (m, 2 H), 2.62 - 2.69 (m, 1 H), 2.73 - 2.80 (m, 1 H), 3.35 (br dd, J=13, 7 Hz, 1 H), 3.48 (br t, J=6 Hz, 2 H), 3.72 - 3.83 (m, 1 H), 4.55 (d, J=2 Hz, 2 H), 7.32 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.58 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=8 Hz, 1 H) | 0.61 | 418 | A |
| [0300] 23 | (R)-N-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺甲酸盐 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.98 (s, 6 H), 1.22 (br d, J=9 Hz, 1 H), 1.35 (br d, J=7 Hz, 6 H), 1.46 (br d, J=9 Hz, 1 H), 1.62 (br d, J=9 Hz, 2 H), 2.06 - 2.21 (m, 4 H), 2.60 - 2.82 (m, 2 H), 3.39 - 3.51 (m, 1 H), 3.75 (br s, 1 H), 4.48 - 4.60 (m, 2 H), 7.29 - 7.39 (m, 2 H), 7.58 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.73 (br d, J=8 Hz, 1 H) | 0.65 | 446 | A |
| 25 | N-((R)-1-环丁基哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)丙酰胺甲酸盐 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.14 - 1.29 (m, 1 H), 1.33 - 1.38 (m, 6 H), 1.41 - 1.78 (m, 12 H), 1.91 (dt, J=6, 3 Hz, 2 H), 2.54 - 2.61 (m, 1 H), 2.63 - 2.72 (m, 2 H), 3.33 - 3.39 (m, 1 H), 3.69 - 3.81 (m, 1 H), 5.32 (dd, J=7, 5 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.40 - 7.54 (m, 1 H), 7.58 (dd, | 0.75 | 442 | A |

| 实例编号 | 名称 | NMR | LCMS Rt (min) | LCMS [M+H] ⁺ | LCMS 分析方法 |
|--------------|---|---|---------------|-------------------------|-----------|
| | | J=5, 1 Hz, 1 H) | | | |
| 26 | N-((R)-1-环丙基哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)丙酰胺甲酸盐 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.14 - 0.26 (m, 2 H), 0.30 - 0.40 (m, 2 H), 1.15 - 1.27 (m, 1 H), 1.28 - 1.42 (m, 7 H), 1.42 - 1.67 (m, 6 H), 1.90 - 2.15 (m, 2 H), 2.69 - 2.87 (m, 2 H), 3.33 - 3.39 (m, 1 H), 3.61 - 3.73 (m, 1 H), 5.30 (q, J=7 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.37 (d, J=1 Hz, 1 H), 7.39 - 7.52 (m, 1 H), 7.58 (d, J=5 Hz, 1 H) | 0.72 | 428 | A |
| [0301] 27 | 2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-6-基)乙酰胺甲酸盐 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.38 (d, J=7 Hz, 6 H), 3.38 - 3.50 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 4.85 (s, 2 H), 7.13 (dd, J=9, 2 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.61 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.70 (d, J=9 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 10.39 (s, 1 H) | 1.23 | 421 | A |
| 28 | (R)-N-(1-(环丙基甲基)哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺甲酸盐 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.08 - 0.19 (m, 2 H), 0.48 (dd, J=8, 2 Hz, 2 H), 0.85 (br d, J=5 Hz, 1 H), 1.35 (d, J=7 Hz, 7 H), 1.54 (br d, J=11 Hz, 1 H), 1.69 - 1.77 (m, 2 H), 2.05 - 2.30 (m, 2 H), 2.38 - 2.44 (m, 2 H), 2.86 - 3.06 (m, 2 H), 3.26 - 3.40 (m, 1 H), 3.75 - 3.93 (m, 1 H), 4.52 - 4.58 (m, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.58 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.95 (br d, J=8 Hz, 1 H) | 0.70 | 428 | A |
| 35 | N-(5,5-二氟-1- | ¹ H NMR (400 MHz, | 0.74 | 424 | A |

| 实例编号 | 名称 | NMR | LCMS Rt (min) | LCMS [M+H] ⁺ | LCMS 分析方法 |
|--------------|---|---|---------------|-------------------------|-----------|
| | 甲基哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺 | DMSO-d ₆) δ ppm 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.63 - 1.88 (m, 1 H), 1.95 (t, J=10 Hz, 1 H), 2.09 - 2.39 (m, 5 H), 2.70 - 3.00 (m, 2 H), 3.34 - 3.42 (m, 1 H), 3.91 - 4.06 (m, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 7.32 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.58 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.99 (d, J=8 Hz, 1 H) | | | |
| [0302] 36 | (R)-N-(1-(2-氟乙基)哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺甲酸盐 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.18 - 1.51 (m, 8 H), 1.62 - 1.73 (m, 2 H), 1.90 - 2.08 (m, 2 H), 2.58 (t, J=5 Hz, 2 H), 2.63 - 2.73 (m, 2 H), 2.80 (dd, J=10, 3 Hz, 1 H), 3.70 - 3.79 (m, 1 H), 4.41 - 4.65 (m, 4 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.59 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=8 Hz, 1 H) | 0.63 | 420 | A |
| 37 | N-(1-(叔丁基)哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺甲酸盐 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.98 (s, 9 H), 1.35 (d, J=7 Hz, 8 H), 1.67 (br d, J=10 Hz, 2 H), 1.97 - 2.25 (m, 2 H), 2.73 - 2.93 (m, 2 H), 3.46 - 3.56 (m, 1 H), 3.66 - 3.79 (m, 1 H), 4.48 - 4.63 (m, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.58 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.77 (br d, J=8 Hz, 1 H) | 0.67 | 430 | A |

| 实例编号 | 名称 | NMR | LCMS Rt (min) | LCMS [M+H] ⁺ | LCMS 分析方法 |
|--------------|---|---|---------------|-------------------------|-----------|
| 38 | 2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)乙酰胺 2,2,2-三氟乙酸盐 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.16 - 1.30 (m, 1 H), 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.39 - 1.53 (m, 1 H), 1.61 - 1.74 (m, 2 H), 2.18 (t, J=10 Hz, 1 H), 2.25 - 2.36 (m, 1 H), 2.70 - 2.80 (m, 1 H), 2.87 - 2.98 (m, 1 H), 3.12 - 3.26 (m, 2 H), 3.32 - 3.41 (m, 1 H), 3.72 (br d, J=9 Hz, 1 H), 4.49 - 4.64 (m, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.58 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.85 (br d, J=8 Hz, 1 H) | 1.25 | 456 | A |
| [0303] 39 | 2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(奎宁环-3-基)乙酰胺 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.68 - 1.93 (m, 3 H), 2.01 - 2.12 (m, 2 H), 2.97 (br dd, J=13, 4 Hz, 1 H), 3.14 - 3.26 (m, 4 H), 3.36 - 3.45 (m, 1 H), 3.52 - 3.67 (m, 1 H), 4.13 (br d, J=5 Hz, 1 H), 4.57 - 4.67 (m, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.59 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.41 (d, J=6 Hz, 1 H) | 0.62 | 400 | A |
| 40 | (R)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-3-基)乙酰胺 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.22(m, 1 H), 1.34 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.48 (m, 1 H), 1.63 - 1.77 (m, 3 H), 1.83 (t, J=10 Hz, 1 H), 2.41 - 2.47 (m, 1 H), 2.52 - 2.59 (m, 1 H), 3.38 (m, 2 H), 3.76 (m, 1 H), 4.38 (dt, J=9, 6 Hz, 2 H), 4.50 (td, J=6, 1 Hz, 2 H), 4.55 (d, J=2 Hz, 2 H), 7.32 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.59 (d, J=5 Hz, 1 H), | 1,02 | N/A | B |

[0304]

| 实例编号 | 名称 | NMR | LCMS Rt (min) | LCMS [M+H] ⁺ | LCMS 分析方法 |
|------|---|---|---------------|-------------------------|-----------|
| | | 7.92 (d, J=8 Hz, 1 H) | | | |
| 41 | (R)-N-(1-(3-氟丙基)哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺甲酸盐 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.20 - 1.50 (m, 8 H), 1.62 - 1.99 (m, 6 H), 2.32 - 2.44 (m, 2 H), 2.53 - 2.62 (m, 1 H), 2.66 - 2.73 (m, 1 H), 3.39 - 3.48 (m, 1 H), 3.70 - 3.78 (m, 1 H), 4.36 - 4.60 (m, 4 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.59 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=8 Hz, 1 H) | 0.65 | 434 | A |
| 42 | (R)-N-(1-乙酰基哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)主要 60%的异构体的混合物: δ ppm 1.25 (m, 1 H), 1.35 (m, 6 H), 1.39 - 1.58 (m, 2 H), 1.62 - 1.86 (m, 2 H), 1.92 - 1.98 (m, 3 H), 2.47 (m, 1 H), 3.16 (m, 1 H), 3.38 (m, 1 H), 3.53 - 3.70 (m, 2 H), 4.49 - 4.66 (m, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.59 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=7 Hz, 1 H) | 1.38 | N/A | B |
| 43 | (R)-N-(1-((3,3-二氟环丁基)甲基)哌啶-3-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.18 - 1.31 (m, 1 H), 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.45 (br dd, J=10, 3 Hz, 1 H), 1.61 - 1.71 (m, 2 H), 1.89 - 2.07 (m, 2 H), | 0.72 | 478 | A |

[0305]

| 实例编号 | 名称 | NMR | LCMS Rt (min) | LCMS [M+H] ⁺ | LCMS 分析方法 |
|------|---|--|---------------|-------------------------|-----------|
| | [3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺甲酸盐 | 2.13 - 2.38 (m, 3 H), 2.39 - 2.46 (m, 2 H), 2.52 - 2.73 (m, 4 H), 3.33 - 3.45 (m, 1 H), 3.70 - 3.78 (m, 1 H), 4.45 - 4.64 (m, 2 H), 7.32 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.58 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.81 (br d, J=8 Hz, 1 H) | | | |
| 45 | (R)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)哌啶-3-基)乙酰胺 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.31 (d, J=8 Hz, 3 H), 1.34 (d, J=8 Hz, 3 H), 1.45 (m, 1 H), 1.61 (m, 1 H), 1.70 - 1.83 (m, 2 H), 2.62 - 2.76 (m, 2 H), 3.02(m, 1 H), 3.12 (dd, J=12, 3 Hz, 1 H), 3.36 (m, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 3.88 (m, 1 H), 4.58 (q, J=15 Hz, 2 H), 6.41 (d, J=1 Hz, 1 H), 6.80 (d, J=1 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.59 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=8 Hz, 1 H) | 1,08 | 454 | B |
| 46 | 2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-甲基-2-氧代哌啶-4-基)乙酰胺 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.36 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.69 - 1.79 (m, 1 H), 1.89 - 1.97 (m, 1 H), 2.16 (dd, J=17, 8 Hz, 1 H), 2.44 - 2.47 (m, 1 H), 2.81 (s, 3 H), 3.22 - 3.30 (m, 2 H), 3.36 - 3.46 (m, 1 H), 4.00 - 4.09 (m, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.59 (d, J=6 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=7 Hz, 1 H) | 0.91 | 402 | A |
| 47 | 2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.74 - 1.91 (m, 2 H), 2.21 - 2.42 (m, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 3.10 (dd, | 0.89 | 402 | A |

| 实例编号 | 名称 | NMR | LCMS Rt (min) | LCMS [M+H] ⁺ | LCMS 分析方法 |
|------|--|--|---------------|-------------------------|-----------|
| | 噻-6(5H)-基)-N-(1-甲基-6-氧代哌啶-3-基)乙酰胺 | J=12, 7 Hz, 1 H), 3.34 - 3.46 (m, 2 H), 4.04 - 4.13 (m, 1 H), 4.53 - 4.64 (m, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.58 (d, J=6 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=7 Hz, 1 H) | | | |
| 48 | 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-[(3R)-1-异丙基-3-哌啶基]乙酰胺 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.11 (br d, J=5 Hz, 6 H), 1.35 (d, J=7 Hz, 7 H), 1.60 (br d, J=10 Hz, 1 H), 1.81 (br s, 2 H), 2.47 - 2.58 (m, 2 H), 2.98 - 3.17 (m, 2 H), 3.24 - 3.30 (m, 1 H), 3.37 - 3.42 (m, 1 H), 3.91 (br s, 1 H), 4.52 - 4.63 (m, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.59 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.05 (br s, 1 H) | 0.66 | 416 | A |
| 49 | N-[(3R)-1-环戊基-3-哌啶基]-2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)乙酰胺 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.35 (d, J=7 Hz, 14 H), 1.71 - 1.80 (m, 2 H), 1.84 (br s, 2 H), 2.18 - 2.44 (m, 2 H), 3.01 (br d, J=13 Hz, 3 H), 3.34 - 3.46 (m, 1 H), 3.84 (br s, 1 H), 4.52 - 4.62 (m, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.59 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.98 (br s, 1 H) | 0.71 | 442 | A |
| 53 | 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-(2-甲基吡啶-3-基)乙酰胺 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.37 (d, J=7 Hz, 6 H), 3.33 - 3.44 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 4.82 (s, 2 H), 6.15 (d, J=2 Hz, 1 H), 7.31 - 7.35 (m, 2 H), 7.36 - 7.43 (m, 1 H), 7.59 (d, J=5 Hz, 1 H), 10.12 (s, 1 H) | 0.99-1.02 | 371 | A |
| 54 | 2-(12-异丙基-9- | ¹ H NMR (400 MHz, | 1.02 | 371 | A |

[0306]

| 实例编号 | 名称 | NMR | LCMS Rt (min) | LCMS [M+H] ⁺ | LCMS 分析方法 |
|------|---|--|---------------|-------------------------|-----------|
| | 氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-(1-甲基吡啶-3-基)乙酰胺 | DMSO-d ₆) δ ppm 1.36 (d, J=7 Hz, 6 H), 3.33 - 3.43 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 4.73 (s, 2 H), 6.39 (d, J=2 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.54 (d, J=2 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=6 Hz, 1 H), 10.60 (s, 1 H) | | | |
| 55 | N-[(1-叔丁基-5-氧代-吡咯烷-3-基)甲基]-2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)乙酰胺 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.29 (s, 9 H), 1.35 (dd, J=7, 2 Hz, 6 H), 1.90 - 2.02 (m, 1 H), 2.25 - 2.35 (m, 2 H), 3.03 - 3.15 (m, 3 H), 3.34 - 3.40 (m, 1 H), 3.45 (dd, J=10, 7 Hz, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 7.32 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.58 (d, J=6 Hz, 1 H), 8.09 (br t, J=6 Hz, 1 H) | 1.09 | 444 | A |
| 56 | 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-(3-吡啶基)乙酰胺 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.37 (d, J=7 Hz, 6 H), 3.34 - 3.44 (m, 1 H), 4.82 (s, 2 H), 7.30 - 7.38 (m, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 7.60 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.01 (d, J=9 Hz, 1 H), 8.29 (br d, J=4 Hz, 1 H), 8.73 (br s, 1 H), 10.37 (s, 1 H) | 0.79 | 368 | A |
| 57 | 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-[外消旋-(3R)-1-(2,2-二甲基环丁基)-3-哌啶基]乙酰胺 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.85 - 0.98 (m, 2 H), 1.03 (br d, J=10 Hz, 3 H), 1.23 - 1.41 (m, 9 H), 1.43 - 1.87 (m, 6 H), 2.41 - 2.70 (m, 6 H), 3.33 - 3.41 (m, 1 H), 3.76 (br s, 1 H), 4.49 - 4.61 (m, 2 H), 7.32 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.38 (d, J=3 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=6 Hz, 1 H) | 0.75 | 456 | A |
| 58 | 2-(12-异丙基-9- | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.36 (d, | 1.10 | 368 | A |

[0307]

| 实例编号 | 名称 | NMR | LCMS Rt (min) | LCMS [M+H] ⁺ | LCMS 分析方法 |
|------|--|--|---------------|-------------------------|-----------|
| | 氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.0.2,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-(2-吡啶基)乙酰胺 | J=7 Hz, 6 H), 3.36 - 3.42 (m, 1 H), 4.86 (s, 2 H), 7.12 (ddd, J=7, 5, 1 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.60 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.75 - 7.87 (m, 1 H), 8.00 (br d, J=8 Hz, 1 H), 8.29 - 8.42 (m, 1 H), 10.75 (s, 1 H) | | | |
| 61 | N-[(3R)-1-环丙基氮杂环庚烷-3-基]-2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.0.2,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)乙酰胺 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -0.05 - 0.05 (m, 2 H), 0.13 (dd, J=6, 1 Hz, 2 H), 1.15 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.18 - 1.53 (m, 6 H), 1.66 - 1.71 (m, 1 H), 2.38 - 2.51 (m, 3 H), 2.64 (dd, J=13, 4 Hz, 1 H), 3.17 (spt, J=7 Hz, 1 H), 3.57 - 3.64 (m, 1 H), 4.28 - 4.39 (m, 2 H), 7.12 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.38 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.44 (br d, J=8 Hz, 1 H) | 0.64 | 428 | A |
| 62 | 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.0.2,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-[(3R)-1-甲基氮杂环庚烷-3-基]乙酰胺 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.42 - 1.64 (m, 5 H), 1.69 - 1.75 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.43 (dd, J=13, 8 Hz, 1 H), 2.50 - 2.53 (m, 2 H), 2.63 (dd, J=13, 4 Hz, 1 H), 3.30 - 3.41 (m, 1 H), 3.84 - 3.91 (m, 1 H), 4.53 - 4.58 (m, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.58 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.85 (br d, J=8 Hz, 1 H) | 0.64 | 402 | A |
| 63 | N-(1-环丙基-5,5-二氟吡啶-3-基)-2-(8-异丙基 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.25 - 0.36 (m, 2 H), 0.39 - 0.48 (m, 2 H), 1.35 (d, J=7 Hz, 6 | 1.26 | 450 | A |

[0308]

[0309]

| 实例编号 | 名称 | NMR | LCMS Rt (min) | LCMS [M+H] ⁺ | LCMS 分析方法 |
|------|---|---|---------------|-------------------------|-----------|
| | -5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺 2,2,2-三氟乙酸盐 | H), 1.73 - 1.89 (m, 2 H), 2.14 - 2.27 (m, 2 H), 2.52 - 2.68 (m, 1 H), 2.89 - 3.03 (m, 2 H), 3.33 - 3.42 (m, 1 H), 3.89 (br s, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 7.32 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.59 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=8 Hz, 1 H) | | | |
| 64 | 2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-((3R)-1-(1-甲氧基丙-2-基)哌啶-3-基)乙酰胺 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.90 (d, J=7 Hz, 3 H), 1.22 (m, 1 H), 1.36 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.42 (m, 1 H), 1.58 - 1.72 (m, 2 H), 2.05 - 2.29 (m, 2 H), 2.61 (m, 1 H), 2.69 - 2.79 (m, 2 H), 3.13 - 3.22 (m, 4 H), 3.34 - 3.41 (m, 2 H), 3.69 (m, 1 H), 4.48 - 4.62 (m, 2 H), 7.33 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.59 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J=8, 3 Hz, 1 H) | 1.07 | 446 | B |
| 65 | 2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙酰胺 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.36 (d, J=7 Hz, 6 H), 3.33 - 3.41 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.81 (s, 2 H), 7.05 - 7.13 (m, 2 H), 7.33 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.60 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.05 (d, J=6 Hz, 1 H), 10.57 (s, 1 H) | 1.07 | 398 | A |
| 66 | 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.0 ^{2,6}]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-嘧啶-4-基-乙酰 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.36 (d, J=7 Hz, 6 H), 3.35 - 3.43 (m, 1 H), 4.90 (s, 2 H), 7.33 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.60 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.99 (dd, J=6, 1 Hz, 1 H), 8.66 (d, J=6 Hz, 1 H), 8.91 | 1.03 | 369 | A |

[0310]

| 实例编号 | 名称 | NMR | LCMS Rt (min) | LCMS [M+H] ⁺ | LCMS 分析方法 |
|------|--|---|---------------|-------------------------|-----------|
| | 胺 | (d, J=1 Hz, 1 H), 11.22 (br s, 1 H) | | | |
| 67 | 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-(4-吡啶基)乙酰胺 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.36 (d, J=7 Hz, 2 H), 3.35 - 3.44 (m, 1 H), 4.84 (s, 2 H), 7.33 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.57 - 7.61 (m, 3 H), 8.46 (d, J=6 Hz, 2 H), 10.66 (s, 1 H) | 0.67 | 368 | A |
| 68 | 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-(6-甲基-3-吡啶基)乙酰胺 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.36 (d, J=7 Hz, 6 H), 2.45 (s, 3 H), 3.37 - 3.42 (m, 1 H), 4.81 (s, 2 H), 7.30 - 7.35 (m, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 7.60 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J=8, 2 Hz, 1 H), 8.66 - 8.68 (m, 1 H), 10.38 (br s, 1 H) | 0.72 | 382 | A |
| 70 | N-(5-氟嘧啶-4-基)-2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)乙酰胺 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.37 (d, J=7 Hz, 6 H), 3.45 - 3.61 (m, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 7.33 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.60 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.82 (dd, J=7, 3 Hz, 2 H), 11.08 (s, 1 H) | 1.02 | 387 | A |
| 71 | 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-[(3R)-1-(1-甲基环戊基)-3-哌啶基]乙酰胺 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.85 (s, 3 H), 1.21 - 1.34 (m, 3 H), 1.37 (dd, J=7, 1 Hz, 6 H), 1.39 - 1.55 (m, 7 H), 1.55 - 1.69 (m, 2 H), 2.13 (t, J=9 Hz, 1 H), 2.26 (t, J=10 Hz, 1 H), 2.58 (m, 1 H), 2.72 (m, 1 H), 3.45 (m 隐藏, 1 H), 3.75 (m, 1 H), 4.46 - 4.66 (m, 2 H), 7.33 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.60 | 0.73 | 456 | A |

| 实例编号 | 名称 | NMR | LCMS Rt (min) | LCMS [M+H] ⁺ | LCMS 分析方法 |
|-----------|--|--|---------------|-------------------------|-----------|
| | | (d, J=6 Hz, 1 H), 7.62 (br d, J=8 Hz, 1 H) | | | |
| 74 | N-[3-(乙酰胺基甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基]-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.80 (s, 3 H), 1.84 (s, 6 H), 3.11 - 3.26 (m, 2 H), 3.35 (m, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.58 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.72 (t, J=6 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H) | 0.98 | 428 | A |
| [0311] 75 | N-[(3R)-1-(氰基甲基)吡啶-3-基]-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.13 - 1.30 (m, 1 H), 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.50 (m, 1 H), 1.65 - 1.79 (m, 2 H), 2.04 (br t, J=10 Hz, 1 H), 2.14 (t, J=11 Hz, 1 H), 2.62 (m, 1 H), 2.75 (m, 1 H), 3.38 (m, 1 H), 3.73 (d, J=4 Hz, 2 H), 3.81 (m, 1 H), 4.55 (d, J=2 Hz, 2 H), 7.32 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.58 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.94 (d, J=8 Hz, 1 H) | 1.06 | 413 | A |
| 76 | N-[(3R)-1-甲基吡咯烷-3-基]-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.69 (m, 1 H), 2.03 - 2.30 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.56 - 2.65 (m, 2 H), 2.82 - 2.91 (m, 2 H), 3.26 - 3.31 (m 隐藏, 1 H), 4.25 (m, 1 H), 4.55 (d, J=3 Hz, 2 H), 7.32 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.58 (d, J=6 Hz, 1 H), 8.29 (br d, J=7 Hz, 1 H) | 0.60 | 374 | A |
| 77 | N-[(3R)-1-(2-氰 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.23 (m, | 0.64 | 427 | A |

| 实例编号 | 名称 | NMR | LCMS Rt (min) | LCMS [M+H] ⁺ | LCMS 分析方法 |
|------|--|--|---------------|-------------------------|-----------|
| | 基乙基)哌啶-3-基]-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺 | 1 H), 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.49 (m, 1 H), 1.59 - 1.79 (m, 2 H), 1.82 - 2.09 (m, 2 H), 2.31 - 2.90 (m 部分隐藏, 6 H), 3.35 - 3.49 (m 部分隐藏, 1 H), 3.76 (br s, 1 H), 4.48 - 4.61 (m, 2 H), 7.32 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.58 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.86 (br s, 1 H) | | | |
| 78 | N-[(3R)-1-[(2R)-2-羟丙基]哌啶-3-基]-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.01 (d, J=6 Hz, 3 H), 1.28 (m, 1 H), 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.57 (m, 1 H), 1.63 - 1.75 (m, 2 H), 2.08 - 3.01 (m 部分隐藏, 7 H), 3.40 (m, 1 H), 3.74 - 3.92 (m, 2 H), 4.46 - 4.65 (m, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.59 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.96 (br d, J=8 Hz, 1 H) | 0.60 | 432 | A |
| 79 | N-[(3R)-1-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)哌啶-3-基]-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.92 (s, 6 H), 1.24 (m, 1 H), 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.45 (m, 1 H), 1.65 (d, J=9 Hz, 2 H), 2.17 (br dd, J=11, 9 Hz, 1 H), 2.26 - 2.34 (m, 1 H), 2.71 (m, 1 H), 2.85 (m, 1 H), 3.31 - 3.42 (m 部分隐藏, 3 H), 3.71 - 3.78 (m, 2 H), 4.47 - 4.63 (m, 2 H), 7.32 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.58 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.83 (d, J=8 Hz, 1 H) | 2.55 | 446 | C |
| 80 | 乙基-2-甲基-2-[3-[[2-(8-异丙基-5-氧代噻吩 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.13 - 1.20 (m, 9 H), 1.25 (m, 1 | 0.84 | 488 | A |

[0312]

| 实例编号 | 名称 | NMR | LCMS Rt (min) | LCMS [M+H] ⁺ | LCMS 分析方法 | |
|--------|--|---|--|-------------------------|-----------|---|
| | 并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基乙酰基]氨基]哌啶-1-基]丙酸酯 | H), 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.43 (m, 1 H), 1.55 - 1.76 (m, 2 H), 2.02 (t, J=10 Hz, 1 H), 2.15 (t, J=10 Hz, 1 H), 2.67 (m, 1 H), 2.79(m, 1 H), 3.36 (spt, J=6 Hz, 1 H), 3.67 (m, 1 H), 4.03 (q, J=7 Hz, 2 H), 4.48 - 4.61 (m, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.58 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.74 (br d, J=8 Hz, 1 H) | | | | |
| [0313] | 82 | N-[(1R,4R)-2-甲基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基]-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.81 (m, 1 H), 1.27 (d, J=10 Hz, 1 H), 1.36 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.57 (m, 1 H), 1.88 (m, 1 H), 2.19 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.30 - 2.37 (m, 2 H), 2.69 (d, J=9 Hz, 1 H), 2.89 (br s, 1 H), 3.94 (m, 1 H), 4.53 - 4.68 (m, 2 H), 7.32 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.58 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.72 (br d, J=8 Hz, 1 H) | 0.62 | 400 | A |
| | 83 | N-(2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.34 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.96 - 2.07 (m, 2 H), 2.17 - 2.30 (m, 3 H), 2.31 - 2.38 (m, 2 H), 3.13 - 3.22 (m, 2 H), 3.28 (br s, 2 H), 3.37(m, 1 H), 4.07 (m, 1 H), 4.49 (s, 2 H), 7.32 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.58 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.14 (d, J=8 Hz, 1 H) | 0.63 | 400 | A |
| | 84 | 2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三 | 1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.37 (d, J=7 Hz, 6 H), 3.40 (spt, J=7 Hz, 1 H), 4.85 (s, 2 H), 7.33 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 | 0.97 | 369 | A |

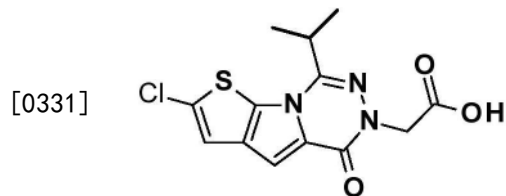
| 实例编号 | 名称 | NMR | LCMS Rt (min) | LCMS [M+H] ⁺ | LCMS 分析方法 |
|--------------|---|---|---------------|-------------------------|-----------|
| | 噻-6(5H)-基)-N-嘧啶-5-基乙酰胺 | H), 7.60 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.99 (s, 2 H), 10.63 (br s, 1 H) | | | |
| 85 | 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-(2-氧代-4-哌啶基)乙酰胺 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.35 (dd, J=7, 2 Hz, 6 H), 1.70 - 1.88 (m, 2 H), 2.03 - 2.27 (m, 2 H), 3.02 - 3.13 (m, 1 H), 3.24 - 3.32 (m, 1 H), 3.55 - 3.61 (m, 1 H), 3.89 - 4.05 (m, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 7.32 (dd, J=5, 1 Hz, 1 H), 7.37 (d, J=3 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.06 (br t, J=6 Hz, 1 H), 8.18 (d, J=7 Hz, 1 H) | 2.86-2.91 | 388 | C |
| [0314] 86 | N-(1-环丙基吡咯烷-3-基)-2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)乙酰胺 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.59 - 1.06 (m, 4 H), 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.72 - 2.27 (m, 2 H), 2.75 - 3.76 (m, 5 H), 4.25 - 4.48 (m, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.59 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.39 (br s, 1 H), 9.65 (br s, 1 H) | 0.63 | 400 | A |
| 87 | 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-[外消旋-(3R)-1-叔丁基吡咯烷-3-基]乙酰胺 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.09 (s, 9 H), 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.57 - 1.73 (m, 1 H), 1.98 - 2.14 (m, 1 H), 2.52 - 2.62 (m, 1 H), 2.71 - 2.83 (m, 1 H), 2.84 - 2.95 (m, 1 H), 3.04 (br dd, J=10, 7 Hz, 1 H), 3.30 - 3.43 (m, 1 H), 4.15 - 4.28 (m, 1 H), 4.50 - 4.60 (m, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.58 (d, J=6 Hz, 1 H), 8.24 (br d, J=7 Hz, 1 H) | 0.66 | 416 | A |

[0315] 实例5; (R)-2-(2-氯-8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)乙酰胺2,2,2-三氟乙酸盐

用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法使用环己烷/EtOAc(从10%至30%)进行纯化以给出呈白色固体的标题化合物(800mg,80%产率)。

[0329] LCMS(方法F): $R_t=2.18\text{min}$;MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 354/356

[0330] 中间体8:2-(2-氯-8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酸

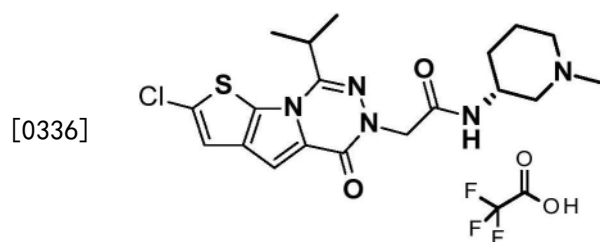


[0332] 向2-(2-氯-8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酸乙酯(808mg,2.28mmol)在20ml二噁烷中的溶液中添加NaOH(1M)溶液(6.85ml,6.85mmol)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。

[0333] 将混合物用HCl(1M)酸化。将形成的沉淀物滤出,用水和戊烷洗涤。在 P_2O_5 的存在下在真空下干燥过夜之后,获得呈白色固体的标题化合物(613mg,82%产率)。

[0334] LCMS(方法F): $R_t=1.84\text{min}$;MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326/328

[0335] 实例5:(R)-2-(2-氯-8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)乙酰胺2,2,2-三氟乙酸盐



[0337] 在氮气下,向(3R)-1-甲基哌啶-3-胺二盐酸盐(73mg,368 μmol)和2-(2-氯-8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酸(100mg,307 μmol)在2ml DMF中的悬浮液中添加DIPEA(268 μl ,1.53mmol),随后添加HATU(175mg,460 μmol)。将所得混合物在室温下搅拌12h。添加几滴TFA,并且将所得溶液通过反相层色谱法Waters SunFire PrepC18 OBD 30x 100mm柱、含有0.1% TFA的水以及在18min内乙腈20%至80%的梯度进行纯化。

[0338] 在减压下蒸发并且干燥过夜之后,获得呈固体的标题化合物(116mg,71%产率)。

[0339] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 1.24-1.50(m,7H),1.67(m,1H),1.79-1.95(m,2H),2.64(m,1H),2.73-2.89(m,1H),3.22(sept, $J=6.6\text{Hz}$,1H),3.32-3.46(m,4H),3.94(m,1H),4.57(s,2H),7.34(s,1H),7.50(s,1H),8.26(d, $J=7.5\text{Hz}$,1H),9.54(br s,1H)

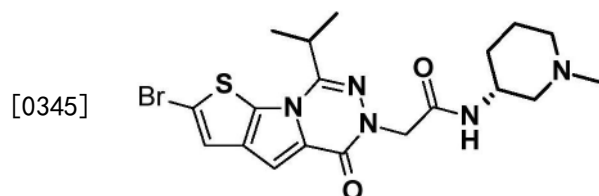
[0340] LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+=422$; $R_t=0.76$; 方法A

[0341] 类似于先前程序使用适当的胺合成以下实例:

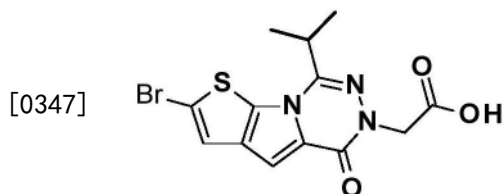
| 实例编号 | 名称 | NMR | LCMS Rt(min) | LCMS [M+H] ⁺ | LCMS 分析方法 |
|----------|--|---|--------------|-------------------------|-----------|
| [0342] 6 | (R)-2-(2-氯-8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-环丙基哌啶-3-基)乙酰胺 2,2,2-三氟乙酸盐 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.76 - 1.01 (m, 4 H), 1.34 (d, J=6.7, 6 H), 1.45 (m, 1 H), 1.65 (m, 1 H), 1.75 - 1.99 (m, 2 H), 2.89 (m, 2 H), 3.05 (m, 1 H), 3.23 (sept, J=6.7, 1 H), 3.46 (m, 2 H), 3.92 (m, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 8.30 (br d, J=7.3 Hz, 1 H), 9.02 (br s, 1 H) | 0.80 | 448 | A |
| 7 | 2-(2-氯-8-异丙基-5-氧代 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.34 (d, | 1.27 | 408 | A |

| 实例编号 | 名称 | NMR | LCMS Rt(min) | LCMS [M+H] ⁺ | LCMS 分析方法 |
|--------------|--|---|--------------|-------------------------|-----------|
| | 噻吩并 [3',2':4,5]吡咯并 [1,2-d][1,2,4] 三嗪-6(5H)- 基)-N-(噻唑 -5-基)乙酰胺 | J=6.5 Hz, 6 H), 3.24 (sept, J=6,5 Hz, 1 H), 4.85 (s, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.64 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 8.60 (br s, 1 H), 11.55 (s, 1 H) | | | |
| [0343] 10 | (R)-2-(2-氯-8- 异丙基-5-氧 代噻吩并 [3',2':4,5]吡咯 并 [1,2-d][1,2,4] 三嗪-6(5H)- 基)-N-(1-环丁 基哌啶-3-基) 乙酰胺甲酸盐 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.17 - 1.26 (m, 1 H), 1.33 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.38 - 1.46 (m, 1 H), 1.54 - 1.77 (m, 8 H), 1.92 (br d, J=6 Hz, 2 H), 2.60 - 2.68 (m, 3 H), 3.19 - 3.25 (m, 1 H), 3.67 - 3.74 (m, 1 H), 4.53 - 4.58 (m, 2 H), 7.34 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.82 (br d, J=8 Hz, 1 H) | 0.83 | 462 | A |
| 34 | 2-(2-氯-8-异 丙基-5-氧代 噻吩并 [3',2':4,5]吡咯 并 [1,2-d][1,2,4] 三嗪-6(5H)- 基)-N-(5,5-二 氟-1-甲基哌 啶-3-基)乙酰 胺 2,2,2-三氟 乙酸盐 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.34 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.81 - 2.08 (m, 2 H), 2.28 - 2.43 (m, 4 H), 2.59 - 2.80 (m, 3 H), 3.19 - 3.33 (m, 1 H), 4.12 (br s, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 8.32 (br d, J=3 Hz, 1 H) | 0.89 | 458 | A |

[0344] 实例8; (R)-2-(2-溴-8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)乙酰胺



[0346] 中间体9:2-(2-溴-8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酸

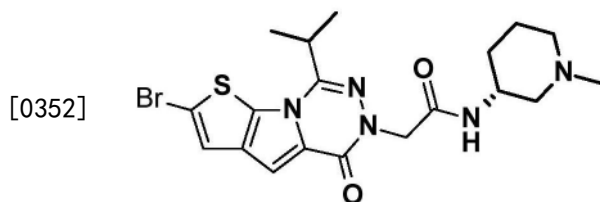


[0348] 在氮气下,向2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酸乙酯(260mg,814 μ mol)在10ml CHCl_3 中的溶液中添加1ml乙酸和NBS(159mg,896 μ mol)。将混合物在室温下搅拌过夜。添加 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1M)溶液,并且将混合物用DCM萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并且在减压下浓缩。

[0349] 将所获得的残余物溶解在10ml THF和1ml MeOH中,并且添加0.5ml NaOH(1N)溶液。将溶液在室温下搅拌1h,然后将混合物用HCl(1N)溶液酸化,随后用EtOAc萃取,经 Na_2SO_4 干燥,然后过滤并浓缩。获得呈白色固体的相应酸(270mg,89%产率)。

[0350] LCMS(方法E): $R_t=1.43\text{min}$;MS m/z [$M+H$] $^+$ 370/372

[0351] 实例8:(R)-2-(2-溴-8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)乙酰胺



[0353] 在氮气下,向(3R)-1-甲基哌啶-3-胺二盐酸盐(74mg,375 μ mol)和2-(2-溴-8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酸(126mg,340 μ mol)在2ml DMF中的悬浮液中添加DIPEA(180 μ l,1.03mmol),随后添加HATU(168mg,442 μ mol)。将混合物在室温下搅拌12h。将粗混合物通过反相层色谱法Waters SunFire PrepC18 OBD 30x 100mm柱、含有0.1% HCO_2H 的水以及在18min内乙腈10%至80%的梯度进行纯化。在减压下蒸发并且干燥过夜之后,获得呈固体的标题化合物(51mg,32%产率)。

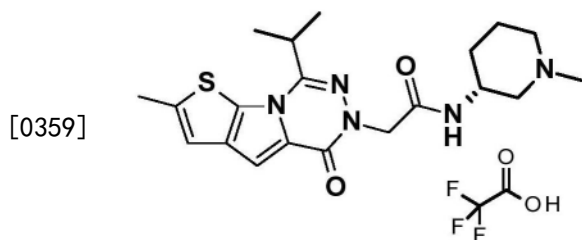
[0354] $^1\text{H NMR}$ (500MHz,DMSO- d_6) δ ppm 1.33(d, $J=6.8\text{Hz}$,6H),1.39(m,1H),1.66(m,1H),1.85(m,1H),1.91(m,1H),2.63(m,1H),2.78-2.89(m,4H),3.23(sept, $J=6.8\text{Hz}$,1H),3.41(m,2H),3.94(m,1H),4.57(s,2H),7.33(s,1H),7.58(s,1H),8.25(d, $J=7.6\text{Hz}$,1H),9.45(br s,1H)

[0355] LCMS[$M+H$] $^+$ =466/468; $R_t=0.76$;方法A

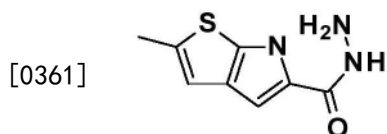
[0356] 类似于先前程序使用适当的胺合成以下实例

| 实例编号 | 名称 | NMR | LCMS Rt(min) | LCMS [M+H] ⁺ | LCMS 分析方法 |
|--------------|--|---|--------------|-------------------------|-----------|
| [0357] 31 | (R)-2-(2-溴-8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-环丁基哌啶-3-基)乙酰胺 2,2,2-三氟乙酸盐 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.33 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.43 (br dd, J=13, 4 Hz, 1 H), 1.59 - 1.81 (m, 3 H), 1.83 - 1.98 (m, 2 H), 2.08 - 2.22 (m, 4 H), 2.39 - 2.46 (m, 1 H), 2.57 - 2.70 (m, 1 H), 3.19 - 3.34 (m, 3 H), 3.68 (q, J=8 Hz, 1 H), 3.84 - 4.01 (m, 1 H), 4.52 - 4.65 (m, 2 H), 7.34 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 8.28 (d, J=8 Hz, 1 H), 9.49 (br d, J=7 Hz, 1 H) | 2.86 | 506 | A |
| 59 | 2-(4-溴-12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.0 ^{2,6}]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-(1-叔丁基-3-哌啶基)乙酰胺 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.06 (s, 9 H), 1.20 - 1.38 (m, 7 H), 1.43 - 1.54 (m, 1 H), 1.67 - 1.77 (m, 2 H), 2.15 (br t, J=10 Hz, 1 H), 2.24 - 2.38 (m, 1 H), 2.88 - 3.02 (m, 2 H), 3.22 (spt, J=7 Hz, 1 H), 3.71 - 3.88 (m, 1 H), 4.50 - 4.61 (m, 2 H), 7.33 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.90 (br d, J=8 Hz, 1 H) | 0.80 | 508 | A |

[0358] 实例9; (R)-2-(8-异丙基-2-甲基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)乙酰胺2,2,2-三氟乙酸盐



[0360] 中间体10:2-甲基-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-碳酰肼

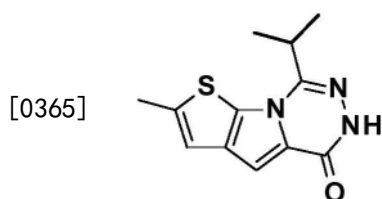


[0362] 类似于6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-碳酰肼合成,从2-甲基-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-甲酸乙酯(300mg, 1.43mmol)和肼(0.270ml, 4.3mmol)开始,获得150mg(53%产率)呈

固体的标题化合物。

[0363] LCMS (方法E) :Rt=0.96min;MS m/z [M+H]⁺196

[0364] 中间体11:8-异丙基-2-甲基噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-5(6H)-酮

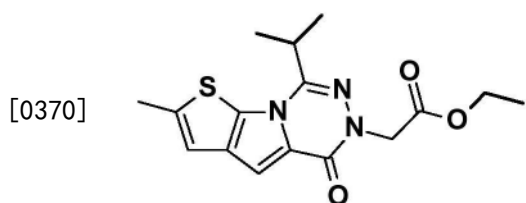


[0366] 在氮气下,向2-甲基-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-碳酰肼(100mg,512 μ mol)在5ml DMF中的溶液中添加2-甲基丙亚胺酸甲酯盐酸盐(87mg,615 μ mol)。

[0367] 将该混合物在室温下搅拌30min。然后添加固体tBuOK(115mg,1.02mmol)并且将所得混合物在100℃的预热油浴中搅拌1h。在冷却至0℃之后,将混合物用(1N)HCl酸化至pH 5。将形成的沉淀物滤出,用水洗涤并在真空下干燥,以给出呈紫色固体的标题化合物。(110mg,86%产率)。

[0368] LCMS (方法E) :Rt=1.33min;MS m/z [M+H]⁺248

[0369] 中间体12:2-(8-异丙基-2-甲基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酸乙酯

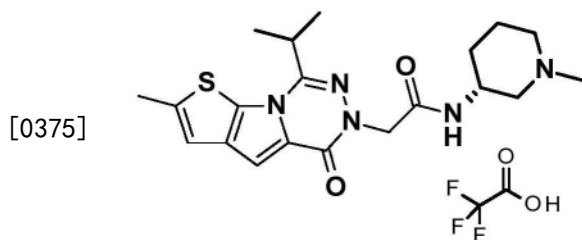


[0371] 在氮气下,向8-异丙基-2-甲基噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-5(6H)-酮(110mg,445 μ mol)在5ml DMF中的溶液中添加K₂CO₃(92mg,667 μ mol),随后滴加碘乙酸乙酯(81 μ l,667 μ mol)。将所得混合物在室温下搅拌12h。

[0372] 将反应混合物用NH₄Cl饱和水溶液稀释,然后用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用水洗涤,然后用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法使用环己烷/EtOAc(从10%至100%)进行纯化以给出呈白色固体的标题化合物(71mg,48%产率)

[0373] LCMS (方法E) :Rt=1.57min;MS m/z [M+H]⁺334

[0374] 实例9: (R)-2-(8-异丙基-2-甲基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)乙酰胺2,2,2-三氟乙酸盐



[0376] 向2-(8-异丙基-2-甲基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-

6(5H)-基)乙酸乙酯(71mg, 213 μ mol)在2ml二噁烷和5ml H₂O中的溶液中添加固体NaOH(26mg, 639 μ mol)。将溶液在室温下搅拌过夜。

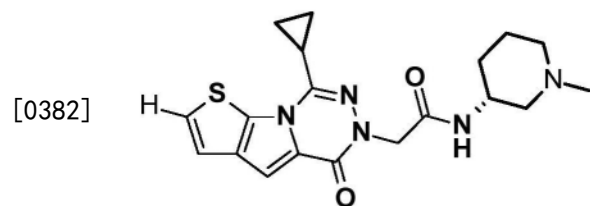
[0377] 将混合物用HCl(1N)酸化,然后用EtOAc萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且在真空下浓缩。在氮气下,将残余物溶解在5ml DMF中,然后向溶液中添加(3R)-1-甲基哌啶-3-胺二盐酸盐(50mg, 256 μ mol)、DIPEA(149 μ l, 852 μ mol)和HATU(1221mg, 319 μ mol)。将混合物在室温下搅拌12h。将所得溶液通过反相层色谱法Waters SunFire PrepC18 OBD 30x100mm柱、含有0.1% TFA的水以及在18min内乙腈20%至80%的梯度进行纯化。

[0378] 在减压下蒸发并且干燥过夜之后,获得呈黄色固体的标题化合物(35mg, 32%产率)。

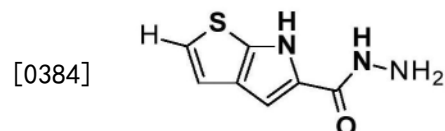
[0379] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.34(d, J=7Hz, 7H), 1.66(br d, J=14Hz, 1H), 1.80-1.94(m, 2H), 2.58(d, J=1Hz, 3H), 2.63(br d, J=10Hz, 1H), 2.77-2.85(m, 4H), 3.26-3.36(m, 3H), 3.89-3.99(m, 1H), 4.56(s, 2H), 7.03(d, J=1Hz, 1H), 7.26(s, 1H), 8.24(d, J=8Hz, 1H)

[0380] LCMS[M+H]⁺=402; Rt=0.71; 方法A

[0381] 实例24; (R)-2-(8-环丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)乙酰胺



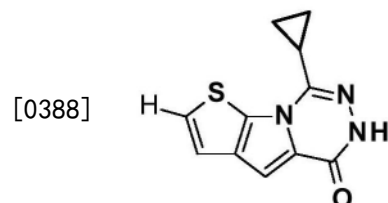
[0383] 中间体1:6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-碳酰肼



[0385] 向6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-甲酸甲酯(4g, 22.07mmol)在100ml EtOH中的溶液中添加肼溶液(35%在水中)(24.7ml, 176.59mmol),并且将该混合物在回流下加热过夜。在将溶液冷却之后,将形成的沉淀物滤出,用乙醚洗涤并且在真空下干燥。获得呈白色固体的标题化合物(3.4g, 85%产率)。

[0386] LCMS(方法F): Rt=1.15min; MS m/z[M+H]⁺181.2

[0387] 中间体13:8-环丙基噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-5(6H)-酮

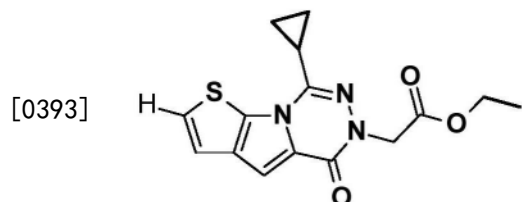


[0389] 在氮气下,向6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-碳酰肼(1g, 5.52mmol)在40ml DMF中的溶液中添加环丙烷甲酰亚胺酸甲酯盐酸盐(945mg, 6.62mmol),并且将混合物在室温下搅拌1h。

[0390] 然后,添加固体tBuOK(1.26g,11.04mmol)并且将所得混合物在预热的干燥合成仪(90℃)中搅拌1h。将混合物冷却至室温,用EtOAc稀释并且用10% NaHCO₃水溶液洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,以提供标题产物(490mg,38%产率)。

[0391] LCMS(方法F):Rt=1.41min;MS m/z[M+H]⁺232.2

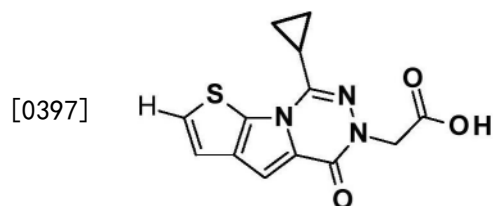
[0392] 中间体14:2-(8-环丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酸乙酯



[0394] 在氮气下,向8-环丙基噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-5(6H)-酮(490mg,2.12mmol)在5ml DMF中的溶液中添加Cs₂CO₃(828mg,2.54mmol),随后滴加碘乙酸乙酯(557μl,4.61mmol)。将所得混合物在室温下搅拌20h。然后,将混合物用水稀释并且用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法使用环己烷/EtOAc(从5%至40%)进行纯化以给出呈白色固体的标题化合物(500mg,77%产率)。

[0395] LCMS(方法F):Rt=1.79min;MS m/z[M+H]⁺318.4

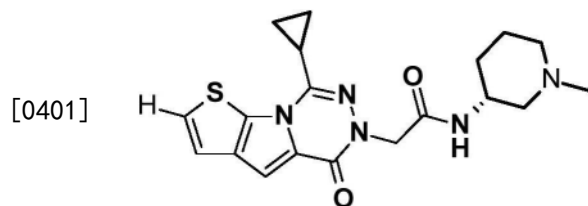
[0396] 中间体15:2-(8-环丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酸



[0398] 向2-(8-环丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酸乙酯(650mg,2.14mmol)在15ml二噁烷/MeOH(1/1)中的溶液中添加(1M)NaOH溶液(6.43ml 6.43mmol)。将所得溶液在室温下搅拌20h。将混合物用HCl(1M)酸化并用DCM萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,以提供呈白色固体的标题化合物(500mg,80%产率)。

[0399] LCMS(方法F):Rt=1.47min;MS m/z[M+H]⁺290.0

[0400] 实例24:(R)-2-(8-环丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)乙酰胺



[0402] 在氮气下,向(R)-1-甲基哌啶-3-胺盐酸盐(38mg 331μmol)和2-(8-环丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酸(80mg,277μmol)在5ml

DMF中的悬浮液中添加DIPEA (241 μ l, 1.38mmol), 随后添加HATU (126mg, 331 μ mol)。将所得混合物在室温下搅拌20h。向混合物中添加EtOAc, 并且将溶液用水洗涤两次, 然后用HCl (1M) 水溶液洗涤, 并且用盐水洗涤两次。将有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过反相层色谱法使用Gilson GX271系统、CSH 50x250mm、5 μ m柱 (WatersTM)、水/甲酸 (0.1% v/v) 以及在25min内ACN/FA (0.1% v/v) 18%至50%的梯度进行纯化, 以提供呈白色固体的标题化合物 (6mg, 5.2%产率)。

[0403] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.99-1.06 (m, 2H), 1.10-1.25 (m, 3H), 1.46 (br d, J=7Hz, 1H), 1.65 (br d, J=9Hz, 2H), 1.83 (br t, J=10Hz, 1H), 1.95 (br t, J=10Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.30-2.42 (m, 1H), 2.50 (d, J=2Hz, 1H), 2.62-2.72 (m, 1H), 3.70-3.78 (m, 1H), 4.46-4.54 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.57 (d, J=6Hz, 1H), 7.86 (br d, J=8Hz, 1H)

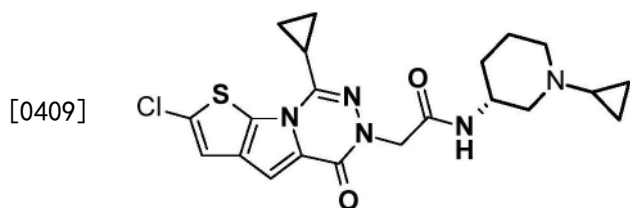
[0404] LCMS [M+H]⁺ = 386; Rt = 0.56; 方法A

[0405] 类似于先前程序使用适当的胺合成以下实例:

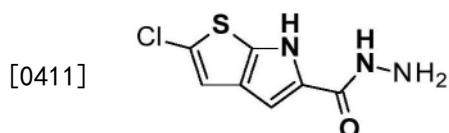
| 实例编号 | 名称 | NMR | LCMS Rt (min) | LCMS [M+H] ⁺ | LCMS 分析方法 |
|--------------|--|---|---------------|-------------------------|-----------|
| [0406] 20 | (R)-N-(1-环丁基哌啶-3-基)-2-(8-环丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.92 - 1.27 (m, 5 H), 1.04 - 1.04 (m, 1 H), 1.35 - 1.81 (m, 9 H), 1.86 - 2.02 (m, 2 H), 2.30 - 2.39 (m, 1 H), 2.57 - 2.67 (m, 2 H), 3.61 - 3.77 (m, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 7.30 - 7.34 (m, 2 H), 7.57 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=8 Hz, 1 H) | 0.62 | 426 | A |

| | | | | | |
|--------|--|---|------|-----|---|
| [0407] | 21 (R)-2-(8-环丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-环丙基哌啶-3-基)乙酰胺 | 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.22 - 0.31 (m, 2 H), 0.39 (br d, J=6 Hz, 2 H), 1.00 - 1.05 (m, 2 H), 1.11 - 1.26 (m, 3 H), 1.35 - 1.43 (m, 1 H), 1.58 - 1.70 (m, 3 H), 2.04 (br s, 1 H), 2.17 (br s, 1 H), 2.31 - 2.38 (m, 1 H), 2.71 (br s, 1 H), 2.85 (br d, J=9 Hz, 1 H), 3.62 - 3.69 (m, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 7.32 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.58 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.78 (br d, J=8 Hz, 1 H) | 0.60 | 412 | A |
| | 22 2-(8-环丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-((R)-1-((S)-2-羟丙基)哌啶-3-基)乙酰胺 | 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.98 - 1.06 (m, 5 H), 1.11 - 1.18 (m, 2 H), 1.21 - 1.30 (m, 1 H), 1.44 - 1.52 (m, 1 H), 1.65 (br d, J=9 Hz, 2 H), 1.99 - 2.15 (m, 2 H), 2.17 - 2.29 (m, 2 H), 2.31 - 2.40 (m, 1 H), 2.63 - 2.66 (m, 1 H), 2.71 (br d, J=9 Hz, 1 H), 3.70 - 3.81 (m, 2 H), 4.47 - 4.55 (m, 2 H), 7.32 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.58 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=8 Hz, 1 H) | 0.57 | 429 | A |

[0408] 实例13; (R)-2-(2-氯-8-环丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-环丙基哌啶-3-基)乙酰胺



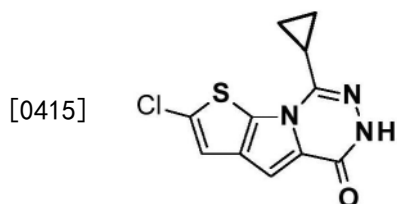
[0410] 中间体5: 2-氯-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-碳酰肼



[0412] 向2-氯-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-甲酸甲酯(3.0g, 13.91mmol)在60ml EtOH中的溶液中添加水合肼(35%在水中)溶液(7.78ml, 55.65mmol),并且将混合物在回流下加热过夜。在将溶液冷却之后,将形成的沉淀物滤出,用乙醚洗涤并且在真空下干燥。获得呈黄色固体的标题化合物(3g, 100%产率)。

[0413] LCMS(方法F):Rt=1.15min;MS m/z[M+H]⁺216.0

[0414] 中间体16:2-氯-8-环丙基噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-5(6H)-酮

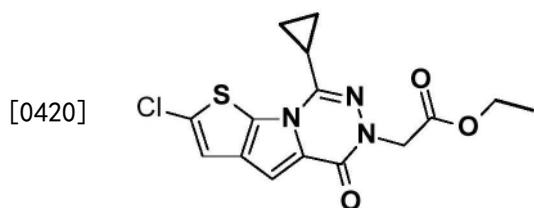


[0416] 在氮气下,向2-氯-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-碳酰肼(500mg,2.32mmol)在10ml DMF中的溶液中添加环丙烷甲酰亚胺酸甲酯盐酸盐(1.10g,7.73mmol)。将该混合物在室温下搅拌1h。

[0417] 然后添加固体tBuOK(531mg 4.64mmol)并且将所得混合物在90℃的预热的干燥合成仪中搅拌18h。在冷却至0℃之后,将溶液用(1M)HCl溶液酸化至pH 5,并且将形成的沉淀物滤出,用水冲洗然后用DCM冲洗,并且在P₂O₅的存在下在减压下干燥,以给出呈棕色固体的标题化合物。(250mg,40%产率)。

[0418] LCMS(方法F):Rt=1.70min;MS m/z[M+H]⁺266.0

[0419] 中间体17:2-(2-氯-8-环丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酸乙酯

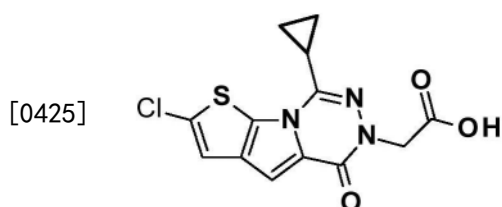


[0421] 在氮气下,向2-氯-8-环丙基噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-5(6H)-酮(650mg,2.45mmol)在15ml DMF中的溶液中添加K₂CO₃(406mg,2.94mmol),随后滴加碘乙酸乙酯(641mg,2.94mmol)。将混合物在室温下搅拌20h。将反应混合物用水稀释并且用EtOAc萃取两次。将有机萃取物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。

[0422] 将残余物通过硅胶快速色谱法使用环己烷/EtOAc(从5%至50%)进行纯化,以给出呈浅黄色固体的标题化合物(250mg,29%产率)。

[0423] LCMS(方法F):Rt=2.04min;MS m/z[M+H]⁺352.1

[0424] 中间体18:2-(2-氯-8-环丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酸

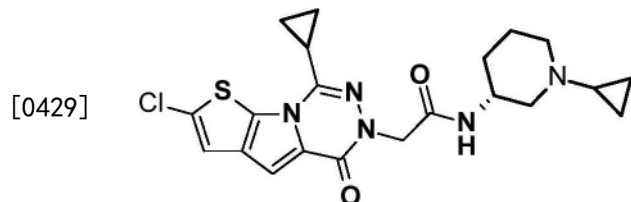


[0426] 向2-(2-氯-8-环丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酸乙酯(220mg,0.625mmol)在10ml二噁烷/MeOH(1/1)中的溶液中添加(1M)NaOH溶液(1.88ml,1.88mmol),并且将所得溶液在室温下搅拌20h。将混合物用(1M)HCl酸化并且

用 CH_2Cl_2 萃取。将有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并且在减压下浓缩,以提供呈白色固体的标题化合物(202mg,74%产率)。

[0427] LCMS(方法F): $\text{Rt}=1.72\text{min}$;MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+324.0$

[0428] 实例13: (R)-2-(2-氯-8-环丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-环丙基哌啶-3-基)乙酰胺



[0430] 在氮气下,向(R)-1-环丙基哌啶-3-胺盐酸盐(33mg 185 μmol)和2-(2-氯-8-环丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酸(50mg,154 μmol)在3ml的DMF中的悬浮液中添加DIPEA(134 μl ,772 μmol),随后添加HATU(71mg,185 μmol)。将所得混合物在室温下搅拌20h。

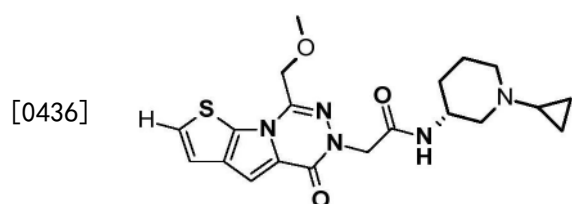
[0431] 将反应混合物用水稀释并且用EtOAc萃取两次。将有机萃取物用(1M)HCl溶液洗涤,然后用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并且在减压下浓缩。

[0432] 将残余物通过反相层色谱法使用Gilson GX271系统、CSH 50x 250mm、5 μm 柱(WatersTM)、水/甲酸(0.1%v/v)以及在25min内ACN/FA(0.1%v/v)18%至50%的梯度进行纯化,以提供呈白色固体的标题化合物(30mg,44%产率)。

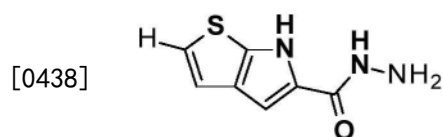
[0433] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.21-0.32(m, 2H), 0.35-0.42(m, 2H), 0.98-1.05(m, 2H), 1.11-1.27(m, 3H), 1.33-1.44(m, 1H), 1.56-1.70(m, 3H), 2.02(br t, $J=10\text{Hz}$, 1H), 2.15(br t, $J=10\text{Hz}$, 1H), 2.24-2.39(m, 1H), 2.67-2.74(m, 1H), 2.84(br dd, $J=10, 3\text{Hz}$, 1H), 3.60-3.69(m, 1H), 4.50(s, 2H), 7.31(s, 1H), 7.49(s, 1H), 7.78(br d, $J=8\text{Hz}$, 1H)

[0434] LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+=446$; $\text{Rt}=0.73$; 方法A

[0435] 实例33: (R)-N-(1-环丙基哌啶-3-基)-2-(8-(甲氧基甲基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺



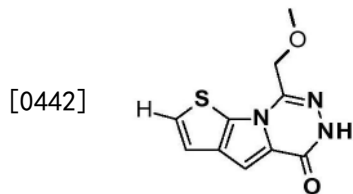
[0437] 中间体1: 6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-碳酰肼



[0439] 向6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-甲酸甲酯(4g,22.07mmol)在100ml EtOH中的溶液中添加肼溶液(35%在水中)(24.7ml,176.59mmol),并且将该混合物在回流下加热过夜。在将溶液冷却之后,将形成的沉淀物滤出,用乙醚洗涤并且在真空下干燥。获得呈白色固体的标题化合物(3.4g,85%产率)。

[0440] LCMS(方法F):Rt=1.15min;MS m/z[M+H]⁺181.2

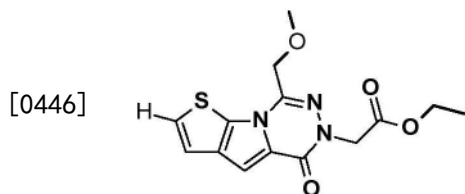
[0441] 中间体19:8-(甲氧基甲基)噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-5(6H)-酮



[0443] 在氮气下,向6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-碳酰肼(500mg,2.76mmol)在20ml DMF中的溶液中添加2-甲氧基乙亚胺酸乙酯盐酸盐(524mg,3.31mmol)。将该混合物在室温下搅拌30min。然后添加固体tBuOK(632mg 5.52mmol)并且将所得混合物在90℃的预热的干燥合成仪中搅拌1h。在冷却至0℃之后,添加水,并且将混合物用HCl(1M)酸化至pH 5。将形成的沉淀物滤出,用水洗涤,并且在P₂O₅的存在下在减压下干燥,以提供呈柔和黄色固体的标题产物(303mg,46%产率)。

[0444] LCMS(方法F):Rt=1.27min;MS m/z[M+H]⁺236.0

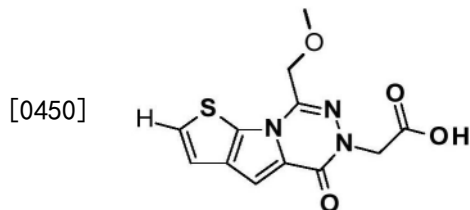
[0445] 中间体20:2-(8-(甲氧基甲基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酸乙酯



[0447] 在氮气下,向8-(甲氧基甲基)噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-5(6H)-酮(300mg,1.28mmol)在10ml DMF中的溶液中添加K₂CO₃(267mg,1.91mmol),随后滴加碘乙酸乙酯(238μl,1.91mmol)。将混合物在室温下搅拌20h。将反应混合物用水稀释,然后用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用水洗涤,然后用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,以给出450mg油状物,该油状物被直接引入下一步骤中。

[0448] LCMS(方法F):Rt=1.64min;MS m/z[M+H]⁺322.3

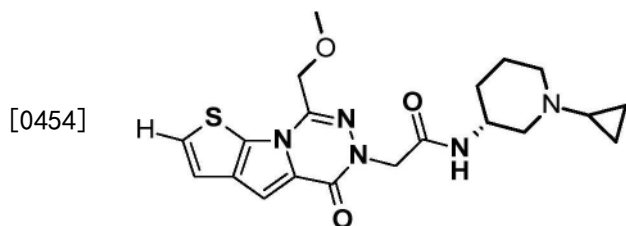
[0449] 中间体21:2-(8-(甲氧基甲基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酸



[0451] 向2-(8-(甲氧基甲基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酸乙酯(450mg,1.40mmol)在20ml二噁烷和20ml MeOH中的溶液中添加NaOH(1M)溶液(4.2ml,4.2mmol)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。将混合物用HCl(1M)酸化。将形成的沉淀物滤出,用水和戊烷洗涤。在P₂O₅的存在下在真空下干燥过夜之后,获得呈白色固体的标题化合物(270mg,65%产率)。

[0452] LCMS(方法F):Rt=1.33min;MS m/z[M+H]⁺294.0

[0453] 实例33: (R)-N-(1-环丙基哌啶-3-基)-2-(8-(甲氧基甲基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺



[0455] 在氮气下,向(R)-1-环丙基哌啶-3-胺盐酸盐(65mg 368 μ mol)和2-(8-(甲氧基甲基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酸(90mg,307 μ mol)在5ml DMF中的悬浮液中添加DIPEA(268 μ l,1.53mmol),随后添加HATU(140mg,368 μ mol)。将所得混合物在室温下搅拌12h。添加几滴TFA,并且将残余物通过反相层色谱法使用Gilson GX271系统、CSH 50x 250mm、5 μ m柱(WatersTM)、水/甲酸(0.1%v/v)以及在25min内ACN/FA(0.1%v/v)18%至50%的梯度进行纯化,以在冷冻干燥之后提供呈白色粉末的标题化合物(20mg,12%产率)。

[0456] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 0.69-0.97(m,4H),1.35-2.04(m,4H),2.82-3.15(m,3H),3.44(s,5H),3.81-4.01(m,1H),4.53-4.75(m,4H),7.27(d,J=6Hz,1H),7.39(s,1H),7.56(d,J=6Hz,1H),8.36(br d,J=4Hz,1H)

[0457] LCMS[M+H]⁺=416;Rt=0.52;方法A

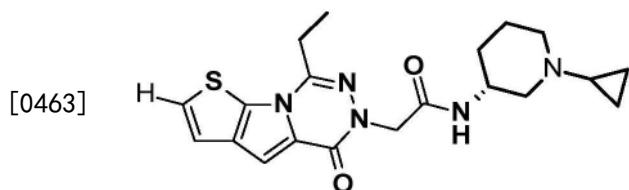
[0458] 类似于先前程序使用适当的胺合成以下实例

| 实例编号 | 名称 | NMR | LCMS Rt(min) | LCMS [M+H] ⁺ | LCMS 分析方法 |
|--------------|--|--|--------------|-------------------------|-----------|
| [0459] 32 | (R)-N-(1-环丁基哌啶-3-基)-2-(8-(甲氧基甲基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺 | ¹ H NMR(400 MHz,DMSO-d ₆) δ ppm 0.96 - 2.36(m,13 H),2.73 - 3.05(m,2 H),3.44(s,3 H),3.74 - 3.89(m,1 H),4.59(s,2 H),4.66(s,2 H),7.27(d,J=6 Hz,1 H),7.38(s,1 H),7.56(d,J=6 Hz,1 H),7.90 - 8.11(m,1 H) | 0.55 | 430 | A |

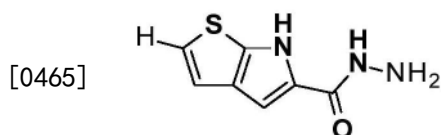
[0460] 从2-氯-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-碳酰肼开始,类似于先前程序合成以下实例:

| 实例编号 | 名称 | NMR | LCMS Rt(min) | LCMS [M+H] ⁺ | LCMS 分析方法 |
|-----------|---|--|--------------|-------------------------|-----------|
| [0461] 29 | (R)-2-(2-氯-8-(甲氧基甲基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-环丁基哌啶-3-基)乙酰胺甲酸盐 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.14 - 1.26 (m, 1 H), 1.36 - 1.46 (m, 1 H), 1.52 - 1.81 (m, 7 H), 1.86 - 1.98 (m, 2 H), 2.54 - 2.69 (m, 4 H), 3.44 (s, 3 H), 3.63 - 3.75 (m, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.90 (d, J=8 Hz, 1 H) | 0.69 | 464 | A |
| [0461] 30 | (R)-2-(2-氯-8-(甲氧基甲基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)-N-(1-环丙基哌啶-3-基)乙酰胺甲酸盐 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.27 (br s, 2 H), 0.39 (br d, J=6 Hz, 2 H), 1.13 - 1.47 (m, 2 H), 1.60 (br s, 3 H), 1.96 - 2.22 (m, 2 H), 2.63 - 2.94 (m, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 3.56 - 3.72 (m, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.89 (br d, J=7 Hz, 1 H) | 0.67 | 450 | A |

[0462] 实例60; (R)-N-(1-环丙基哌啶-3-基)-2-(8-(乙基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺



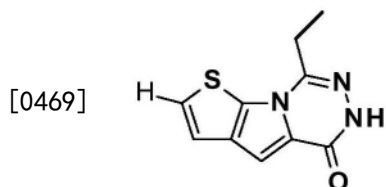
[0464] 中间体1: 6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-碳酰肼



[0466] 向6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-甲酸甲酯(4g, 22.07mmol)在100ml EtOH中的溶液中添加肼溶液(35%在水中)(24.7ml, 176.59mmol),并且将该混合物在回流下加热过夜。在将溶液冷却之后,将形成的沉淀物滤出,用乙醚洗涤,并且在真空下干燥。获得呈白色固体的标题化合物(3.4g, 85%产率)。

[0467] LCMS(方法F): Rt=1.15min; MS m/z [M+H]⁺181.2

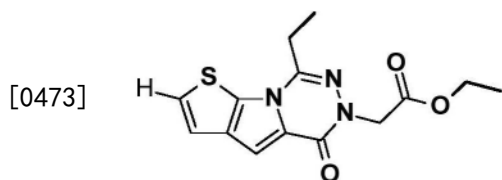
[0468] 中间体22: 8-(乙基)噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-5(6H)-酮



[0470] 在氮气下,向6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-碳酰肼(1.0g,6.53mmol)在15ml DMF中的溶液中添加丙烷甲亚胺酸乙酯盐酸盐(1.08g,7.83mmol)。将该混合物在室温下搅拌1h。然后添加固体tBuOK(1.50g,13.05mmol)并且将所得混合物在90℃的预热的干燥合成仪中搅拌1小时30分钟。在冷却至0℃之后,添加水,并且将混合物用HCl(1M)酸化至pH 5。将形成的沉淀物滤出,用水洗涤,并且在P₂O₅的存在下在减压下干燥,以提供呈柔和黄色固体的标题产物(1.2g,84%产率)。

[0471] LCMS(方法F):Rt=1.38min;MS m/z[M+H]⁺220.1

[0472] 中间体23:2-(8-(乙基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酸乙酯

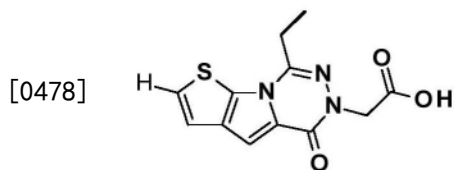


[0474] 在氮气下,向8-(乙基)噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-5(6H)-酮(1.2g,5.5mmol)在15ml DMF中的溶液中添加Cs₂CO₃(7.1g,22mmol),随后滴加碘乙酸乙酯(780μl,6.6mmol)。将混合物在室温下搅拌20h。

[0475] 将反应混合物用水稀释,然后用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用水洗涤,然后用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,以给出900mg油状物,该油状物在没有进一步纯化的情况下被用于下一步骤中。

[0476] LCMS(方法F):Rt=1.78min;MS m/z[M+H]⁺306.2

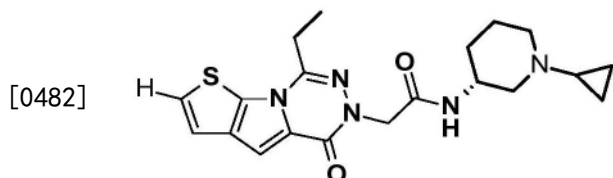
[0477] 中间体24:2-(8-(乙基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酸



[0479] 向2-(8-(乙基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酸乙酯(900mg,2.95mmol)在6ml THF中的溶液中添加NaOH(1M)溶液(3ml,3mmol)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。将混合物用HCl(1M)酸化。将有机层用DCM萃取,在减压下浓缩,并且将残余物与Et₂O一起磨碎,然后过滤。在P₂O₅的存在下在真空下干燥过夜之后,获得呈黄色固体的标题化合物(830mg,100%产率)。

[0480] LCMS(方法F):Rt=1.42min;MS m/z[M+H]⁺278.0

[0481] 实例60:(R)-N-(1-环丙基哌啶-3-基)-2-(8-(乙基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺



[0483] 在氮气下,向(R)-1-环丙基哌啶-3-胺盐酸盐(46mg,216 μ mol)和2-(8-(乙基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酸(50mg,180 μ mol)在5ml ACN中的悬浮液中添加DIPEA(157 μ l,0.900mmol),随后添加HATU(82mg,216 μ mol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时30分钟。在减压下蒸发之后,将残余物通过反相层色谱法使用Gilson GX271系统、CSH 50x 250mm、5 μ m柱(WatersTM)、水/甲酸(0.1%v/v)以及在20min内ACN/FA(0.1%v/v)14%至45%的梯度进行纯化,以在冷冻干燥之后提供白色粉末形式的标题化合物(10mg,14%产率)。

[0484] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.20-0.29(m, 2H), 0.34-0.42(m, 2H), 1.19-1.43(m, 5H), 1.55-1.71(m, 3H), 2.04(br t, J=10Hz, 1H), 2.11-2.21(m, 1H), 2.61-2.73(m, 1H), 2.84(br d, J=7Hz, 1H), 3.05(q, J=7Hz, 2H), 3.65(br d, J=9Hz, 1H), 4.54(s, 2H), 7.31(d, J=5Hz, 1H), 7.34(s, 1H), 7.57(d, J=5Hz, 1H), 7.81(br d, J=8Hz, 1H)

[0485] LCMS[M+H]⁺=400;Rt=0.57;方法A

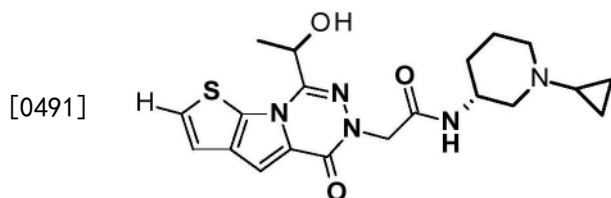
[0486] 类似于先前程序使用适当的胺合成以下实例

| 实例编号 | 名称 | NMR | LCMS Rt (min) | LCMS [M+H] ⁺ | LCMS 分析方法 |
|-----------|--|--|---------------|-------------------------|-----------|
| [0487] 73 | 2-(12-乙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.0 ^{2,6}]-十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-[(3R)-1-甲基-3-哌啶基]乙酰胺 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.19 - 1.35 (m, 4 H), 1.42 - 1.55 (m, 1 H), 1.68 (br d, J=9 Hz, 2 H), 1.92 (br d, J=7 Hz, 1 H), 2.04 (br s, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.54 - 2.63 (m, 1 H), 2.67 - 2.75 (m, 1 H), 3.04 (q, J=7 Hz, 2 H), 3.77 (br d, J=8 Hz, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 7.31 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.57 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.95 (br d, J=8 Hz, 1 H) | 0.54 | 374 | A |
| 69 | 2-(12-乙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.0 ^{2,6}]-十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-[(3R)-1-[(2S)-2-羟丙基]-3-哌啶基]乙酰胺 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.10 (br d, J=6 Hz, 3 H), 1.32 (t, J=7 Hz, 3 H), 1.37 - 1.47 (m, 1 H), 1.68 - 1.93 (m, 3 H), 2.63 - 2.71 (m, 1 H), 2.80 (br s, 1 H), 2.94 - 3.15 (m, 4 H), 3.49 (br s, 2 H), 3.90 - 4.31 (m, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 5.40 (br s, 1 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.58 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.21 (br d, J=7 Hz, 1 H) | 0.55 | 418 | A |

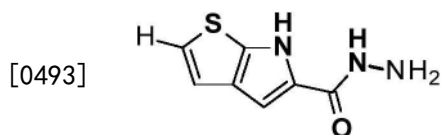
[0488] 类似于先前程序使用适当的亚胺酸酯合成以下实例:

| 实例编号 | 名称 | NMR | LCMS Rt (min) | LCMS [M+H] ⁺ | LCMS 分析方法 |
|--------------|--|---|---------------|-------------------------|-----------|
| [0489] 72 | N-[(3R)-1-环丙基哌啶-3-基]-2-(9-氧代-12-丙基-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.0 ^{2,6}]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)乙酰胺 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.25 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 0.38 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.06 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (brs, 1H), 1.30 - 1.46 (m, 1H), 1.59 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 1.79 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.97 - 2.06 (m, 1H), 2.11 - 2.20 (m, 1H), 2.69 (ddd, J = 2.2, 4.8, 7.9 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.63 - 3.65 (m, 1H), 4.54 (brs, 2H), 7.31 - 7.35 (m, 2H), 7.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H). | 0.66 | 414 | A |

[0490] 实例44和51; N-((R)-1-环丙基哌啶-3-基)-2-(8-(1-羟乙基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺



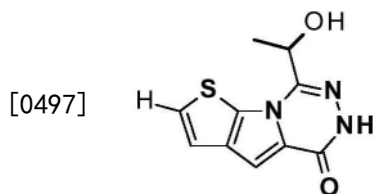
[0492] 中间体1: 6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-碳酰肼



[0494] 向6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-甲酸甲酯(4g, 22.07mmol)在100ml EtOH中的溶液中添加肼溶液(35%在水中)(24.7ml, 176.59mmol),并且将该溶液在回流下加热过夜。在将溶液冷却之后,将形成的沉淀物滤出,用乙醚洗涤并且在真空下干燥。获得呈白色固体的标题化合物(3.4g, 85%产率)。

[0495] LCMS(方法F): Rt=1.15min; MS m/z [M+H]⁺181.2

[0496] 中间体25: 8-(1-羟乙基)-噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-5(6H)-酮



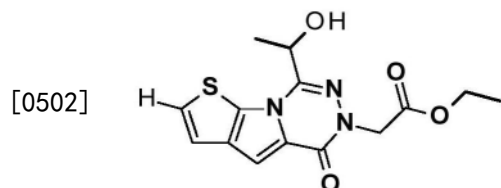
[0498] 在氮气下,向6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-碳酰肼(2.5g, 13.80mmol)在50ml DMF中的溶液中添加2-羟基丙亚胺酸乙酯盐酸盐(2.74g, 16.97mmol)。将该混合物在室温下搅拌1小时30分钟。然后,添加固体tBuOK(3.16g, 27.59mmol)并且将所得混合物在90°C的预热的干燥合成仪中搅拌1小时30分钟。

[0499] 在冷却至0°C之后,将混合物用HCl(1M)酸化。将形成的沉淀物滤出,用水洗涤并且

在 P_2O_5 的存在下在减压下干燥,以提供柔和黄色固体形式的标题化合物(800mg,25%产率)。

[0500] LCMS(方法F):Rt=1.25min;MS m/z[M+H]⁺236.1

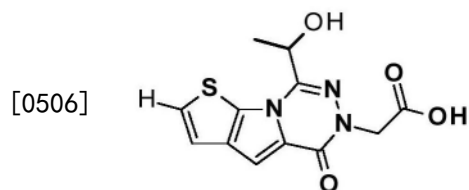
[0501] 中间体26:2-(8-(1-羟乙基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酸乙酯



[0503] 向8-(1-羟乙基)噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-5(6H)-酮(350mg,1.49mmol)在6ml DMF中的溶液中添加 CS_2CO_3 (581mg,1.79mmol),随后滴加碘乙酸乙酯(222 μ l,1.79mmol)。将所得混合物在室温下搅拌20h。然后,将混合物用水稀释并且用EtOAc萃取两次。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并且在减压下浓缩,以给出呈浅栗色粉末的标题化合物(400mg,83%产率)。

[0504] LCMS(方法F):Rt=1.54min;MS m/z[M+H]⁺322.1

[0505] 中间体27:2-(8-(1-羟乙基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酸

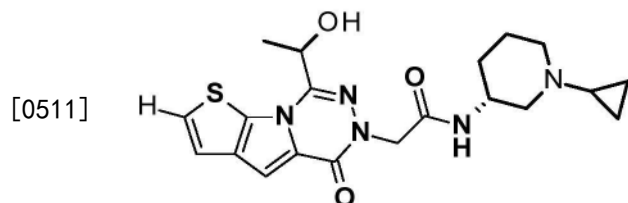


[0507] 向2-(8-(1-羟乙基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酸乙酯(250mg,778 μ mol)在10ml THF和3ml MeOH中的溶液中添加NaOH(1M)溶液(3.89ml 3.89mmol)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。将混合物用(1M)HCl酸化并且用 CH_2Cl_2 萃取。将有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并且蒸发,以提供呈棕色油状物的标题化合物(230mg,100%产率)。

[0508] LCMS(方法F):Rt=1.20min;MS m/z[M+H]⁺294.1

[0509] 实例44:N-(R)-1-环丙基哌啶-3-基)-2-(8-(1-羟乙基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺(Dia 1)

[0510] 实例51:N-(R)-1-环丙基哌啶-3-基)-2-(8-(1-羟乙基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺(Dia 2)



[0512] 在氮气下,向(R)-1-环丙基哌啶-3-胺盐酸盐(60mg,341 μ mol)和2-(8-(1-羟乙基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酸(100mg,341 μ mol)在5ml的DMF中的悬浮液中添加DIPEA(298 μ l,1.70mmol),随后添加HATU(1565mg,409 μ mol)。将所得混合物在室温下搅拌20h。在减压下蒸发之后,将残余物通过反相层色谱法使

用Gilson GX271系统、CSH 50x 250mm、5 μ m柱 (WatersTM)、水/甲酸(0.1%v/v)、以及在25min内ACN/FA(0.1%v/v) 18%至50%的梯度进行纯化,以提供两种非对映异构体:呈黄色粉末的Dia 1(15mg,10%产率)和呈橙色粉末的Dia 2(12mg,8%产率)。

[0513] 第1种非对映异构体(Dia 1):

[0514] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.71-0.96(m, 4H), 1.38-1.71(m, 5H), 1.75-2.02(m, 2H), 2.84-3.14(m, 3H), 3.37-3.54(m, 2H), 3.88(br s, 1H), 4.94-5.01(m, 1H), 5.16-5.30(m, 2H), 6.01(br s, 1H), 7.07-7.13(m, 2H), 7.19(d, J=5Hz, 1H), 8.58(br s, 1H)

[0515] LCMS[M+H]⁺=416; Rt=0.46; 方法A

[0516] 第2种非对映异构体(Dia 2):

[0517] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.71-0.95(m, 4H), 1.53(d, J=7Hz, 5H), 1.75-2.01(m, 2H), 2.81-2.99(m, 2H), 3.01-3.16(m, 1H), 3.37-3.56(m, 2H), 3.88(br s, 1H), 4.94-5.01(m, 1H), 5.16-5.30(m, 2H), 6.01(br s, 1H), 7.07-7.13(m, 2H), 7.19(d, J=5Hz, 1H), 8.58(br s, 1H)

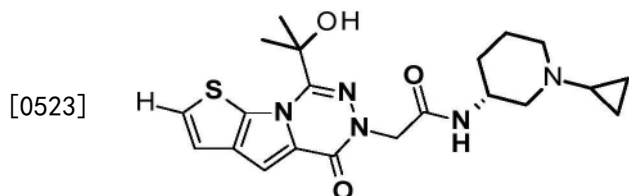
[0518] LCMS[M+H]⁺=416; Rt=0.49; 方法A

[0519] 类似于先前程序使用适当的胺合成以下实例:

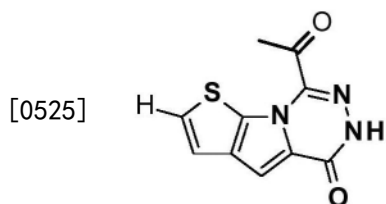
| 实例编号 | 名称 | NMR | LCMS Rt (min) | LCMS [M+H] ⁺ | LCMS 分析方法 |
|----------------------|--|--|---------------|-------------------------|-----------|
| [0520] 50 Dia1 | N-((R)-1-环丁基哌啶-3-基)-2-(8-(1-羟乙基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.38 - 1.48 (m, 1 H), 1.52 (d, J=6 Hz, 3 H), 1.61 - 1.81 (m, 3 H), 1.84 - 1.98 (m, 2 H), 2.07 - 2.24 (m, 4 H), 2.44 - 2.50 (m, 1 H), 2.60 - 2.73 (m, 1 H), 3.31 - 3.36 (m, 2 H), 3.61 - 3.74 (m, 1 H), 3.85 - 4.01 (m, 1 H), | 0.48 | 430 | A |

| | | | | | |
|--------|--|---|------|-----|---|
| | | 4.52 - 4.71 (m, 2 H), 4.95 - 5.04 (m, 1 H), 6.21 (br d, J=4 Hz, 1 H), 7.25 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.53 (d, J=6 Hz, 1 H), 8.33 (br d, J=7 Hz, 1 H) | | | |
| [0521] | 81 Dia2 N-((R)-1-环丁基哌啶-3-基)-2-(8-(1-羟乙基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.43 - 1.57 (m, 4 H), 1.59 - 1.80 (m, 3 H), 1.83 - 2.02 (m, 2 H), 2.03 - 2.22 (m, 4 H), 2.53 - 2.59 (m, 1 H), 2.62 - 2.74 (m, 1 H), 3.19 - 3.30 (m, 2 H), 3.68 (br d, J=8 Hz, 1 H), 3.90 (br s, 1 H), 4.88 - 5.08 (m, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 6.00 (br d, J=5 Hz, 1 H), 7.07 - 7.14 (m, 2 H), 7.19 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.55 (br d, J=7 Hz, 1 H) | 0.51 | 430 | A |

[0522] 实例52;N-((R)-1-环丙基哌啶-3-基)-2-(8-(2-羟基丙-2-基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺



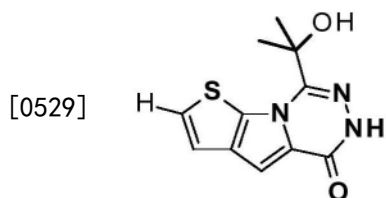
[0524] 中间体28:8-乙酰基噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-5(6H)-酮



[0526] 向8-(1-羟乙基)-噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-5(6H)-酮(中间体28)(400mg,1.70mmol)在15ml DMF中的溶液中添加戴斯-马丁过碘烷(1.14g,2.55mmol),并且将混合物在室温下搅拌30min。然后,添加NaHCO₃饱和水溶液,并且将形成的沉淀物滤出,用DCM冲洗,以提供呈栗色固体的标题化合物(395mg,100%产率)。

[0527] LCMS(方法F):Rt=1.36min;MS m/z[M+H]⁺234

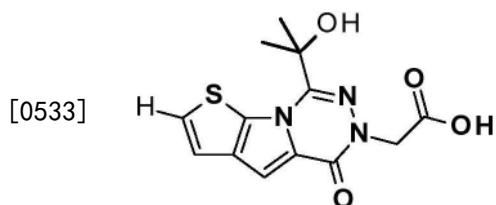
[0528] 中间体29:8-(2-羟基丙-2-基)噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-5(6H)-酮



[0530] 在氮气下,将氯化镧(III)双(氯化锂)络合物(11.43ml,6.86mmol)的溶液(0.6M在THF中)添加到8-乙酰基噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-5(6H)-酮(400mg,1.71mmol)在8ml无水THF中的溶液中。将温度降低至0℃,然后在将温度控制在5℃与8℃之间的情况下滴加甲基氯化镁的溶液(3M在THF中)。在完全添加之后,将混合物在室温下搅拌1h。然后,添加NH₄Cl水溶液(10%),加上用HCl(1M)酸化,并且将所得混合物用DCM萃取(3x)。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,以给出呈棕色固体的标题化合物(220mg,51%产率)。

[0531] LCMS(方法F):Rt=1.42min;MS m/z[M+H]⁺250.1

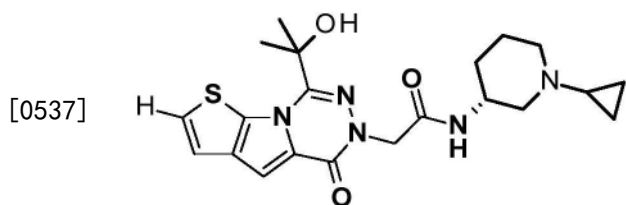
[0532] 中间体30:2-(8-(2-羟基丙-2-基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酸



[0534] 向8-(2-羟基丙-2-基)噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-5(6H)-酮(220mg,0.882mmol)在10ml DMF中的溶液中添加Cs₂CO₃(345mg,1.06mmol),随后滴加碘乙酸乙酯(128μl,1.06mmol)。将所得混合物在室温下搅拌20h并且在60℃下搅拌3h。在冷却至室温之后,将混合物用水稀释并且用EtOAc萃取两次。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,以给出呈浅栗色蜡的标题化合物(290mg,纯度64%),该化合物在没有进一步纯化的情况下被用于下一步骤中。

[0535] LCMS(方法F):Rt=1.32min;MS m/z[M+H]⁺308

[0536] 实例52:N-(R)-1-环丙基哌啶-3-基)-2-(8-(2-羟基丙-2-基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺



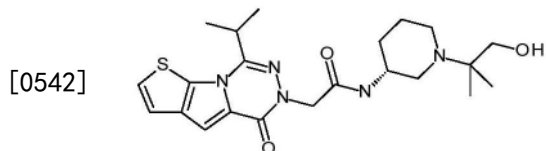
[0538] 在氮气下,向(R)-1-环丙基哌啶-3-胺盐酸盐(44mg,246μmol)和2-(8-(2-羟基丙-2-基)-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酸(63mg,205μmol)在2ml的DMF中的悬浮液中添加DIPEA(179μl,1.02mmol),随后添加HATU(94mg,246μmol)。将所得混合物在室温下搅拌20h。在减压下蒸发之后,将残余物通过反相层色谱法使用Gilson GX271系统,CSH 50x 250mm,5μm柱(Waters™)、水/甲酸(0.1%v/v)以及在40min内ACN/FA(0.1%v/v)2%至30%的梯度进行纯化,以在冷冻干燥之后提供白色粉末形式的

标题化合物 (3mg, 3.5% 产率)。

[0539] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.15-0.48 (m, 4H), 1.20-1.43 (m, 3H), 1.58 (d, $J=11\text{Hz}$, 9H), 1.95-2.89 (m, 3H), 3.58-3.73 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 7.22 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.45 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7.79-8.06 (m, 1H)

[0540] LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+=430$; $R_t=1.98-2.00$; 方法C

[0541] 实例79; N-[(3R)-1-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)哌啶-3-基]-2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰胺



[0543] 在 0°C 下,向乙基-2-甲基-2-[3-[[2-(8-异丙基-5-氧代噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-6(5H)-基)乙酰基]氨基]哌啶-1-基]丙酸酯-(实例80, 130mg, 0, 27mmol)在20ml THF中的溶液中滴加LAH的(2M在THF中)溶液(0.2ml, 0.4mmol)并且将所得混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物在 0°C 下通过添加 NH_4Cl 的饱和水溶液淬灭。在添加EtOAc之后,将有机层用NaCl洗涤(3次),经 MgSO_4 干燥,过滤并且在减压下浓缩。

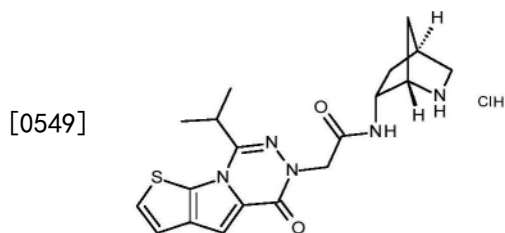
[0544] 将残余物通过反相色谱法Waters SunFire PrepC18 OBD 30x 100mm柱、含有0.1% HCO_2H 的水以及在15min内乙腈10%至60%的梯度进行纯化。

[0545] 在真空下浓缩并且干燥过夜之后,获得呈白色固体的标题化合物(95mg, 80% 产率)

[0546] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.92 (s, 6H), 1.24 (m, 1H), 1.35 (d, $J=7\text{Hz}$, 6H), 1.45 (m, 1H), 1.65 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 2.17 (br dd, $J=11, 9\text{Hz}$, 1H), 2.26-2.34 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.31-3.42 (m部分隐藏, 3H), 3.71-3.78 (m, 2H), 4.47-4.63 (m, 2H), 7.32 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.58 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H)

[0547] LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+=446$; $R_t=2.55$; 方法A

[0548] 实例88; N-[(1S, 4R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基]-2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.0.2,6]十二-2(6), 4,7,11-四烯-10-基)乙酰胺盐酸盐



[0550] 将按照如实例1中所述的方法并且使用适当的胺(1,1-二甲基乙基6-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯)获得的(1R, 4R)-6-[[2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.0.2,6]十二-2(6), 4,7,11-四烯-10-基)乙酰基]氨基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(676mg, 1.39mmol)在10ml DCM中的溶液用在二噁烷中的盐酸4M(1.5ml, 6mmol)处理并且在室温下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩。将形成的沉淀物滤出,以给出830mg呈棕色固体的标题。

[0551] 将200mg该固体通过反相色谱法Waters SunFire PrepC18 OBD 30x 100mm柱、含

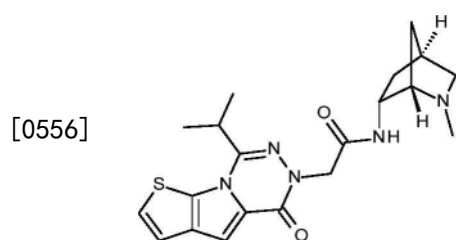
有0.1% HCO₂H的水以及在15min内乙腈10%至60%的梯度进行纯化。

[0552] 在真空下浓缩并且干燥过夜之后,获得80mg呈米色固体的标题化合物。

[0553] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.09 (br d, J=13Hz, 1H), 1.35 (dd, J=7, 2Hz, 6H), 1.48-1.56 (m, 1H), 1.59-1.66 (m, 1H), 1.97-2.07 (m, 1H), 2.39-2.43 (m, 1H), 2.64-2.74 (m, 1H), 2.92 (br d, J=9Hz, 1H), 3.29-3.41 (m, 1H), 3.53 (br s, 1H), 4.03 (br dd, J=7, 4Hz, 1H), 4.54-4.68 (m, 2H), 7.32 (d, J=5Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.59 (d, J=6Hz, 1H), 8.25 (s, 2H)

[0554] LCMS [M+H]⁺=386; Rt=0.62; 方法A

[0555] 实例82; 2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)-N-[(1S,4S)-2-甲基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基]乙酰胺



[0557] 向N-[(1R,4S)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基]-2-(12-异丙基-9-氧代-3-硫杂-1,10,11-三氮杂三环[6.4.0.02,6]十二-2(6),4,7,11-四烯-10-基)乙酰胺-实例88 (150mg, 0.39mmol) 在15ml MeOH中的溶液中随后添加甲醛溶液(0.22mL, 2.14mmol)、氰基硼氢化钠(97.8mg, 1.56mmol)和乙酸(0.018mL, 0.32mmol)并且将混合物在45°C下搅拌过夜。

[0558] 将反应混合物在减压下浓缩,并且将残余物用AcOEt稀释。将有机层用NaHCO₃饱和溶液、水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。

[0559] 将残余物通过反相色谱法Waters SunFire PrepC18 OBD 30x 100mm柱、含有0.1% HCO₂H的水以及在15min内乙腈10%至60%的梯度进行纯化。

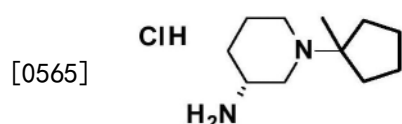
[0560] 在真空下浓缩并且干燥过夜之后,获得呈白色固体的标题化合物(62mg, 40%产率)

[0561] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.82 (dt, J=12, 3Hz, 1H), 1.28 (br d, J=10Hz, 1H), 1.37 (d, J=7Hz, 6H), 1.58 (br d, J=10Hz, 1H), 1.85-1.93 (m, 1H), 2.18-2.25 (m, 4H), 2.30-2.36 (m, 1H), 2.67-2.72 (m, 1H), 2.90 (br s, 1H), 3.37-3.41 (m, 1H), 3.91-3.98 (m, 1H), 4.53-4.66 (m, 2H), 7.32 (d, J=6Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.59 (d, J=6Hz, 1H), 7.73 (br d, J=8Hz, 1H)

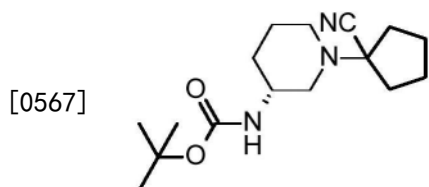
[0562] LCMS [M+H]⁺=400; Rt=0.62; 方法A

[0563] 胺结构嵌段的合成

[0564] 中间体31: (3R)-1-(1-甲基环戊基)哌啶-3-胺盐酸盐



[0566] 中间体32: N-[(3R)-1-(1-氨基环戊基)-3-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯

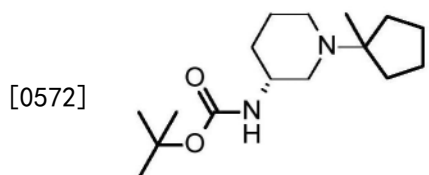


[0568] 向N-[(3R)-3-(1-哌啶基)氨基甲酸叔丁酯(2g, 9.98mmol)和环戊酮(0.88ml, 9.98mmol)在20mL DCM中的溶液中添加异丙醇钛(IV)(3.0ml, 9.98mmol),并且将混合物在室温下搅拌40小时。添加氰化二乙基铝(1M在甲苯中)(11.98ml, 11.98mmol),并且将溶液搅拌另外20小时。在用DCM稀释之后,添加水并且将所得混合物过滤,用DCM和水洗涤。将水层用DCM萃取。将有机层分组,经MgSO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。

[0569] 将残余物通过硅胶快速色谱法使用庚烷/AcOEt(从0%至50%)进行纯化以给出呈黄色油状物的标题化合物(944mg, 33%产率)。

[0570] LCMS(方法A):Rt=1.17min;MS m/z[M+H]⁺+294

[0571] 中间体33:N-[(3R)-1-(1-甲基环戊基)-3-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯

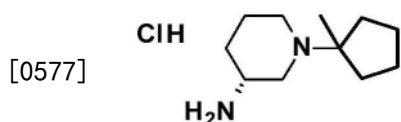


[0573] 在N₂下,将N-[(3R)-1-(1-氰基环戊基)-3-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(300mg, 1.02mmol)在5mL THF中的溶液冷却至0℃,并且滴加在Et₂O中的甲基溴化镁3M(1.70ml, 5.11mmol)。将该混合物在0℃下搅拌1小时并且在室温下搅拌过夜。将反应用饱和NH₄Cl水溶液淬灭,并且将水层用AcOEt萃取。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。

[0574] 将残余物通过硅胶快速色谱法使用DCM/MeOH(从0%至10%)进行纯化以给出呈黄色油状物的标题化合物(85mg, 30%产率)。

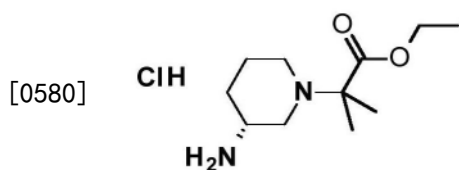
[0575] LCMS(方法A):Rt=0.54min;MS m/z[M+H]⁺+283

[0576] 中间体31:(3R)-1-(1-甲基环戊基)哌啶-3-胺盐酸盐



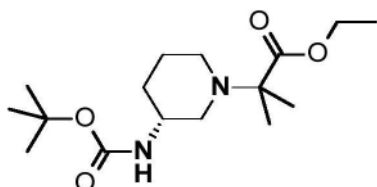
[0578] 将N-[(3R)-1-(1-甲基环戊基)-3-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(85mg, 0.30mmol)在5mL DCM中的溶液用在二噁烷中的盐酸4M(0.15mL, 0.60mmol)处理,并且在室温下搅拌4小时。将反应混合物在减压下浓缩。将形成的沉淀物滤出,以给出68mg橙色油状物,该油状物被直接引入下一步骤中。

[0579] 中间体34:2-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-2-甲基-丙酸乙酯;盐酸盐



[0581] 中间体35:2-[(3R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-1-哌啶基]-2-甲基-丙酸乙酯

[0582]



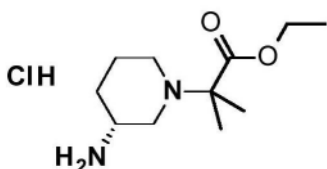
[0583] 向N-[(3R)-3-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(4g, 20mmol)在80ml乙腈中的溶液中添加K₂CO₃(6.8g, 49.5mmol)和2-溴异丁酸乙酯(5.76g, 29.56mmol)。将混合物在80℃下搅拌72小时。在冷却至室温之后,将混合物用水稀释并且用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,并且经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。

[0584] 将残余物通过硅胶快速色谱法使用庚烷/EtOAc(从0%至30%)进行纯化,以给出呈无色油状物的标题化合物(4.2g, 66%产率)。

[0585] LCMS(方法D):Rt=1.71min;MS m/z[M+H]⁺315

[0586] 中间体34:2-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-2-甲基-丙酸乙酯;盐酸盐

[0587]

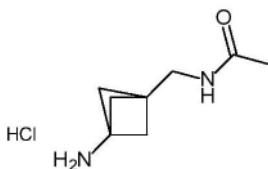


[0588] 向2-[(3R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-1-哌啶基]-2-甲基-丙酸乙酯(中间体35)(4.2g, 13.4mmol)在40ml二噁烷中的溶液中添加盐酸4M在二噁烷中的溶液(34ml, 136mmol),并且将混合物在室温下搅拌20小时。然后将混合物在减压下浓缩,并且将残余物在Et₂O中磨碎。在P₂O₅的存在下在真空下干燥过夜之后,获得呈白色固体的标题化合物(3.5g, 98%产率)。

[0589] LCMS(方法B):Rt=0.16min;MS m/z[M+H]⁺215

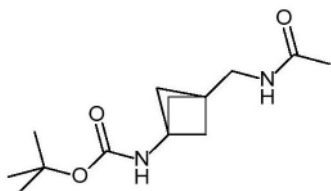
[0590] 中间体36:N-[(3-氨基-1-双环[1.1.1]戊烷基)甲基]-N-乙酰胺;盐酸盐

[0591]



[0592] 中间体37:N-[3-(乙酰氨基甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氨基甲酸叔丁酯

[0593]



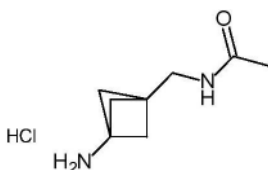
[0594] 向N-[3-(氨基甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基]氨基甲酸叔丁酯(300mg, 1.41mmol)和DIPEA(1.23ml, 7.07mmol)在10ml DCM中的溶液中滴加乙酰氯(80μl, 1.13mmol)。将混合物在室温下搅拌20小时。将混合物用NH₄Cl的饱和水溶液中和,然后用DCM萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。在P₂O₅的存在下在真空下干燥过夜之后,获得呈白色固体的标题化合物(300mg, 83%产率)。

[0595] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.37(s, 9H), 1.73(s, 6H), 1.80(s, 3H), 3.17(d, J

=6Hz, 2H), 7.40 (br m, 1H), 7.70 (m, 1H)

[0596] 中间体36:N-[3-氨基-1-双环[1.1.1]戊烷基]甲基-N-乙酰胺;盐酸盐

[0597]



[0598] 向N-[3-(乙酰氨基甲基)-1-双环[1.1.1]戊烷基]氨基甲酸叔丁酯(200mg, 0.79mmol)在5ml二噁烷中的溶液中添加盐酸4M在二噁烷中的溶液(2ml, 8mmol)中,并且将混合物在室温下搅拌20小时。然后将混合物在减压下浓缩,并且将残余物在Et2O中磨碎。在P₂O₅的存在下在真空下干燥过夜之后,获得呈白色固体的标题化合物(160mg, 98%产率)。

[0599] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.81 (s, 3H), 1.83 (s, 6H), 3.23 (d, J=6Hz, 2H), 7.86 (br m, 1H), 8.56 (m, 3H)

[0600] 对式(I)的化合物进行生物化学研究以便使用以下体外方法评估它们的活性:

[0601] IL-1β分泌测定

[0602] 将单核细胞THP-1细胞(DSMZ)维持在RPMI培养基(RPMI 1640培养基(1×)+10% FBS, Eurobio CVFSVFOO-OU)中。然后将细胞以16,000个细胞/孔铺板在96孔圆底细胞培养板(TPP, 参考92097)中,并且用RPMI和0.1%牛血清白蛋白溶液维持。NLRP3炎性小体的活化需要NF-κB-依赖性启动步骤和NLRP3活化剂的添加。启动步骤通过LPS(10ng/mL, 西格玛公司(Sigma), 参考:L4391)在37°C下诱导3h,然后向细胞中添加以在DMSO 1:100中的1:3.10连续稀释系列的化合物和活化剂尼日利亚菌素(西格玛奥德里奇公司(Sigma Aldrich), 参考:SML1779)10μM(最终浓度)并且共孵育2h。取出50μL上清液,并且使用MSD测定(电化学发光免疫分析(ECLI))根据制造商的说明书监测IL-1β水平。

[0603] TNF-α分泌测定

[0604] 将单核细胞THP-1细胞(DSMZ)维持在RPMI培养基(RPMI 1640培养基(1×)+10% FBS, biowest S181H)中。然后将细胞在37°C下在96孔平底细胞培养板中以160,000个细胞/孔用RPMI+0.1%牛血清白蛋白溶液和0.5μM佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯(PMA; 西格玛公司, 参考:P8139)分化过夜。如上所述制备并添加实验化合物。通过添加0.5μg/mL LPS(安维沃根公司(invivoGen), tlr1-3peps)触发TNF-α分泌,并且将细胞孵育24h。取出2.5μL上清液,并且使用MSD测定(mesoscale公司, K15049)根据制造商的说明书监测TNF-α水平。

[0605] 数据解释

[0606] IC₅₀值是根据以下通过逻辑斯蒂(logistics)拟合从抑制百分比相对于抑制剂浓度的图计算的: $y = A2 + (A1 - A2) / (1 + (x / IC_{50})^p)$ 其中y是在抑制剂浓度x下的%抑制。A1是最低抑制值,即0%,并且A2是最大抑制值,即100%。指数p是希尔系数。用内部开发的软件进行曲线拟合。

[0607] 脑与血浆比率评估

[0608] 将3mg化合物在通用媒介物(三缩四乙二醇(Glycofurol)/聚乙二醇硬脂酸酯(solutol)/右旋糖5%:10%/5%/85%,在pH 3下调节)中的溶液(最终浓度0.2mg/ml)在免受光影响的同时在环境温度下搅拌过夜。

[0609] 向8-12周龄之间的雌性C57B16小鼠施用所制备的溶液,以1mg/kg的单次静脉内剂

量施用到尾静脉中,其中剂量体积为5ml/kg。利用末端取样方法对每种化合物评估总共3次动物重复实验。在给药后0.25h之后,在麻醉下,收集400 μ L血液和全脑。将血液样品在4 $^{\circ}$ C下以1500g离心10分钟;将脑称重,使用去离子水均质化,以给出(1/2:W/V)的最终比率。通过探索性LC-MS/MS方法测量血浆和脑浓度。

[0610] 计算每只动物的单独的脑与血浆浓度比率,并且报告几何平均值。

[0611] 本文披露的化合物的IC₅₀值通常小于10 μ M、更特别地小于1 μ M,如下表所指示的:

[0612]

| 实验号 | IL1b IC ₅₀ (μM) | TNF-a 在 10 μM 下的 抑制 | TNF-a 在 3 μM 下的 抑制 | 脑/血浆 比率 |
|-----|-------------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------|
| 1 | 0.661 | -17.7 | -5.1 | |
| 2 | 0.577 | -51.5 | 3.3 | |
| 3 | 0.335 | -8.2 | 3.1 | |
| 4 | 0.054 | 7.5 | 21.5 | |
| 5 | 1.230 | -14.1 | -18.2 | |
| 6 | 0.158 | | | 7.58 |
| 7 | 1.790 | | | |
| 8 | 0.801 | -21.8 | -10.0 | |
| 9 | 9.560 | | | |
| 10 | 0.101 | -11.9 | 3.0 | 5.84 |
| 11 | 0.045 | -12.7 | 20.1 | 3.20 |
| 12 | 0.540 | | | |
| 13 | 0.168 | 22.2 | 5.2 | |
| 14 | 0.237 | -18.8 | -0.5 | |
| 15 | 2.740 | | | |
| 16 | 1.520 | | | |
| 17 | 0.300 | 31.4 | 11.2 | |
| 18 | 0.236 | 21.6 | 9.6 | 1.56 |
| 19 | 0.225 | -22.7 | 27.7 | |
| 20 | 0.185 | -26.0 | -6.1 | |
| 21 | 0.060 | 13.5 | 11.7 | |
| 22 | 0.400 | 14.5 | -2.9 | |
| 23 | 0.311 | 3.3 | 1.8 | |
| 24 | 2.890 | 15.5 | 12.0 | |
| 25 | 0.768 | | | |
| 26 | 1.990 | | | |
| 27 | 1.030 | | | |
| 28 | 0.775 | -45.5 | 34.4 | |
| 29 | 1.140 | | | |
| 30 | 1.200 | | | |
| 31 | 0.030 | 32.5 | 10.5 | |
| 32 | 3.060 | | | |
| 33 | 2.750 | | | |

| 实验号 | IL1b IC ₅₀ (μM) | TNF-a 在 10 μM 下的 抑制 | TNF-a 在 3 μM 下的 抑制 | 脑/血浆 比率 |
|-----|-------------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------|
| 34 | 6.160 | | | |
| 35 | 2.380 | 5.7 | 23.0 | |
| 35 | 0.516 | | | |
| 37 | 0.045 | | | |
| 38 | 1.300 | | | |
| 39 | 2.230 | | | |
| 40 | 0.259 | | | |
| 41 | 0.037 | | | 1.56 |
| 42 | 1.150 | | | |
| 43 | 0.133 | | | 0.42 |
| 44 | 0.278 | | | |
| 45 | 1.530 | | | |
| 46 | 8.200 | | | |
| 47 | 1.030 | | | |
| 48 | 0.0589 | | | |
| 49 | 0.027 | | | |
| 50 | 0.650 | | | |
| 51 | > 10.000 | | | |
| 52 | 0.082 | | | |
| 53 | 1.07 | | | |
| 54 | 1.71 | | | |
| 55 | 3.23 | | | |
| 56 | 1.47 | | | |
| 57 | 1.01 | | | |
| 58 | 0.657 | | | |
| 59 | 0.034 | | | 1.15 |
| 60 | 0.130 | | | |
| 61 | 0.159 | | | |
| 62 | 0.850 | | | |
| 63 | 1.66 | | | |
| 64 | 0.109 | | | |
| 65 | 3.80 | | | |
| 66 | 2.07 | | | |
| 67 | 0.446 | | | |
| 68 | 2.28 | | | |
| 69 | 3.43 | | | |
| 70 | 0.148 | | | |
| 71 | 0.07 | | | |
| 72 | > 10.00 | | | |
| 73 | > 10.00 | | | |

[0613]

| 实验号 | IL1b IC ₅₀ (μM) | TNF-a 在 10 μM 下的 抑制 | TNF-a 在 3 μM 下的 抑制 | 脑/血浆 比率 |
|-----|-------------------------------|---------------------------|--------------------------|------------|
| 74 | 0.344 | | | |
| 75 | 0.157 | | | |
| 76 | 0.978 | | | |
| 77 | 0.078 | | | |
| 78 | 0.326 | | | |
| 79 | 0.029 | | | |
| 80 | 0.322 | | | |
| 81 | > 10.00 | | | |
| 82 | 4.50 | | | |
| 83 | 1.88 | | | |
| 84 | 5.95 | | | |
| 85 | > 10.00 | | | |
| 86 | > 10.00 | | | |
| 87 | > 10.00 | | | |
| 88 | > 10.00 | | | |

[0614]

[0615] 因此,明显的是,式(I)的化合物对NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎性小体具有抑制性活性。

[0616] 因此,式(I)的化合物可以用作NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎性小体通路的抑制剂。

[0617] 因此,式(I)的化合物可以用作药剂,尤其是作为NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎性小体通路的抑制剂的药剂。

[0618] 因此,根据本披露的另一个方面,本披露的主题是包含式(I)的化合物或其与药学上可接受的酸的加成盐的药剂。

[0619] 这些药剂治疗性地用于治疗神经退行性疾病,特别是帕金森病、多发性系统萎缩、阿尔茨海默氏病、多发性硬化症、肌萎缩侧索硬化或脑损伤。

[0620] 根据另一个实施例,本披露涉及包含式(I)的化合物作为活性成分的药物组合物。这些药物组合物含有有效剂量的至少一种式(I)化合物或所述化合物的药学上可接受的盐。

[0621] 这些药物组合物还可以含有至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0622] 根据药物形式和期望的施用模式,从本领域技术人员已知的常用赋形剂中选择所述赋形剂。

[0623] 式(I)的化合物可以用于治疗涉及NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎性小体通路的病状。

[0624] 根据本披露的另一个方面,本披露还提供了一种治疗上述病状的方法。

[0625] 因此,还描述了一种治疗帕金森病、多发性系统萎缩、阿尔茨海默氏病、多发性硬化症、肌萎缩侧索硬化或脑损伤的方法,该方法包括向有需要的对象施用治疗有效量的至少一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。