



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114222739 B

(45) 授权公告日 2025. 02. 11

(21) 申请号 202080057088.4

(22) 申请日 2020.06.11

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114222739 A

(43) 申请公布日 2022.03.22

(30) 优先权数据
62/860664 2019.06.12 US(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.02.11(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2020/066185 2020.06.11(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/249664 EN 2020.12.17(73) 专利权人 诺瑟拉有限公司
地址 英国埃塞克斯郡(72) 发明人 M·G·波克 D·哈里森
J·E·斯坎伦(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

专利代理师 童春媛 彭昶

(51) Int.Cl.
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)(56) 对比文件
CN 109071454 A, 2018.12.21
US 5604178 A, 1997.02.18
US 5610121 A, 1997.03.11
WO 2019121691 A1, 2019.06.27
WO 2020035464 A1, 2020.02.20
WO 2020035466 A1, 2020.02.20
ACS. "RN:147000-89-3". STN registry 数据库. 1993, 第1页.

审查员 金迪

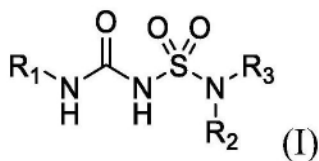
权利要求书16页 说明书255页

(54) 发明名称

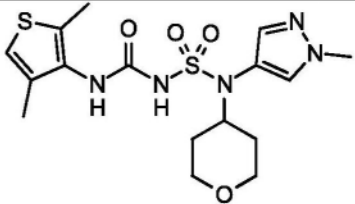
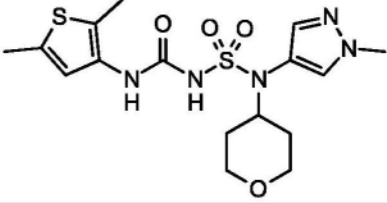
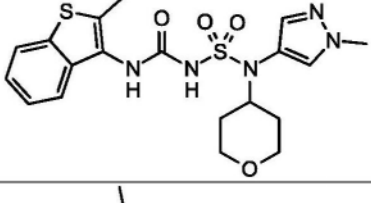
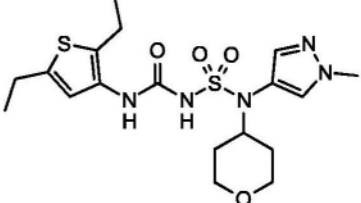
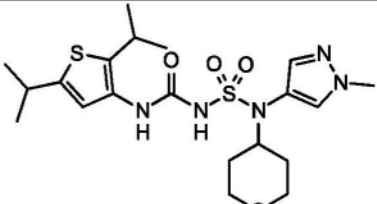
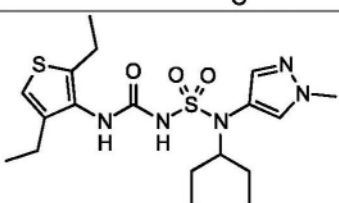
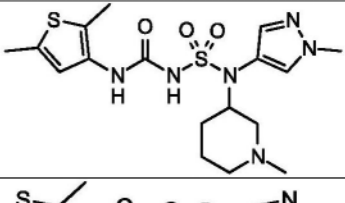
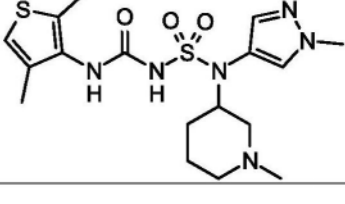
磺酰脲衍生物及其用途

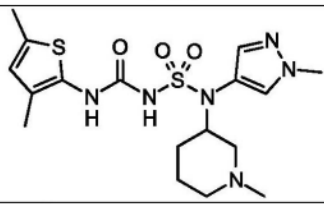
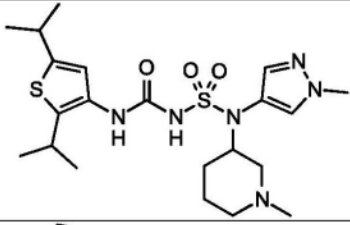
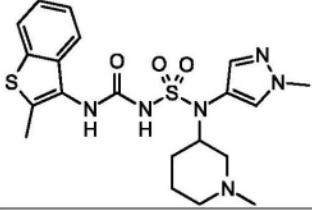
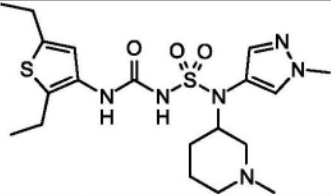
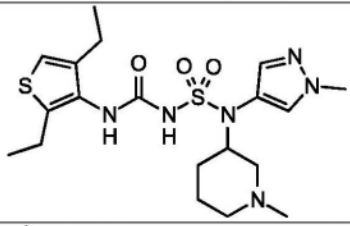
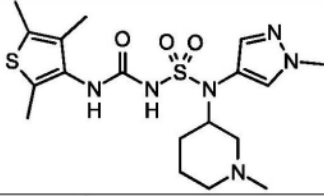
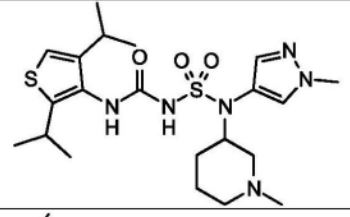
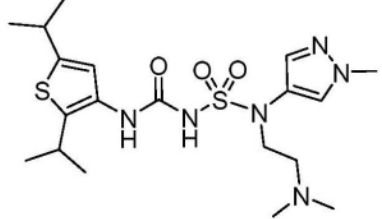
(57) 摘要

本公开涉及式(I)的化合物以及它们的前药、药学上可接受的盐、药物组合物、使用方法和制备方法。本文公开的化合物可用于通过抑制炎性体来抑制IL-1家族的细胞因子的成熟,并且可用于治疗其中牵涉炎性体活性的病症,如炎性、自身炎性和自身免疫疾病以及癌症。

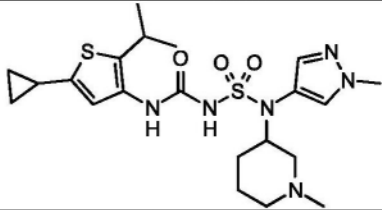
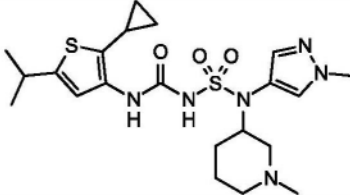
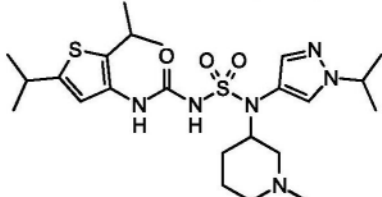
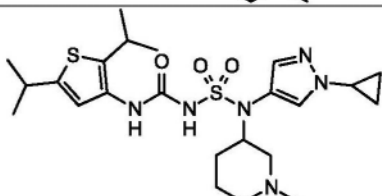
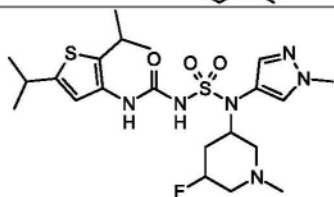
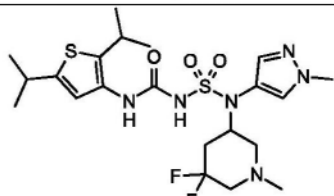
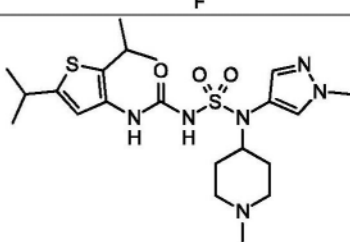
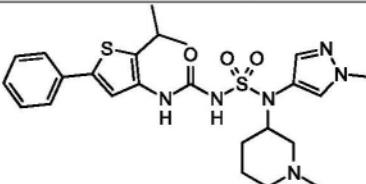


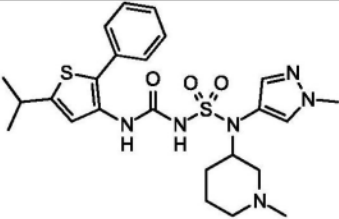
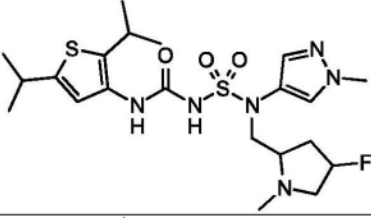
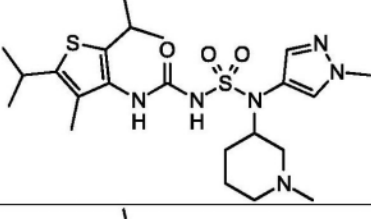
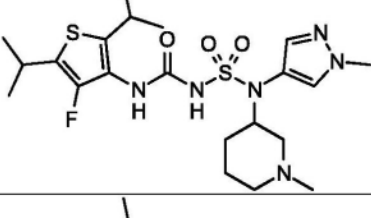
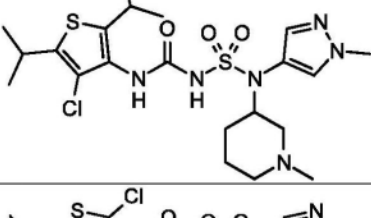
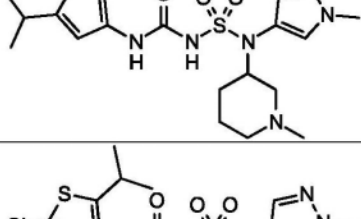
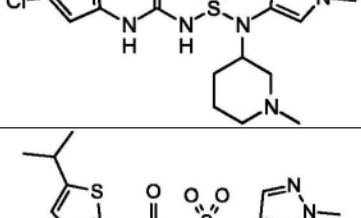
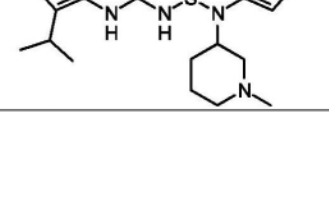
1.选自以下的化合物或其药学上可接受的盐：

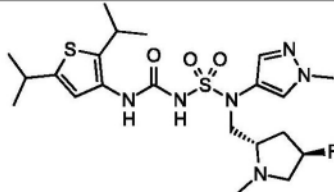
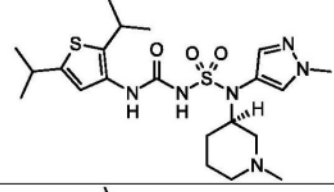
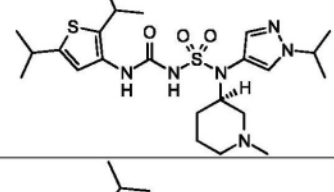
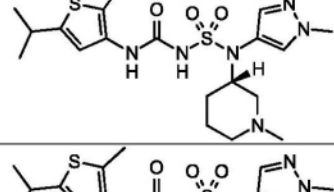
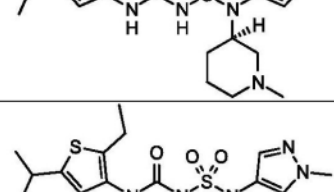
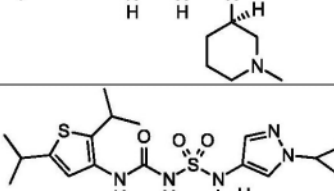
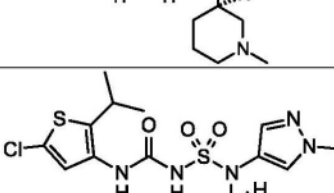
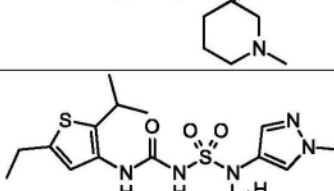
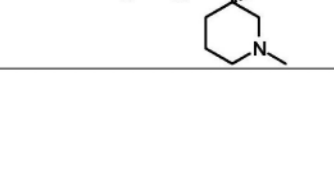
化合物编号	结构
1	
2	
3	
4	
6	
7	
8	
9	

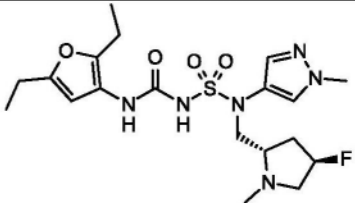
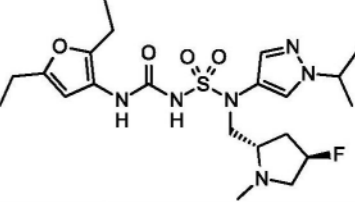
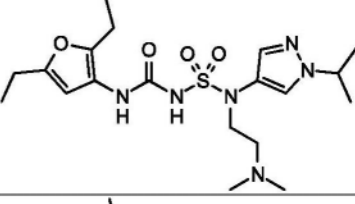
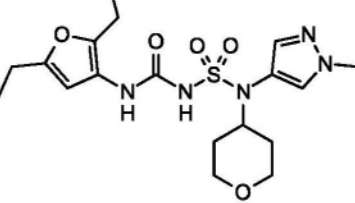
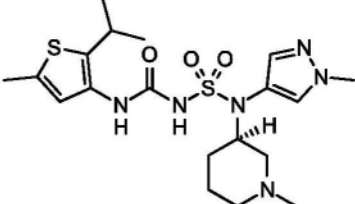
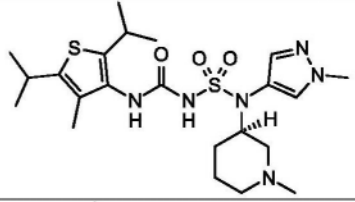
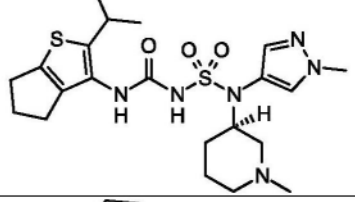
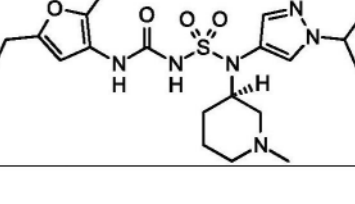
化合物编号	结构
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
18	

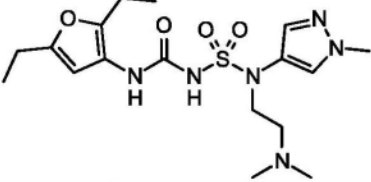
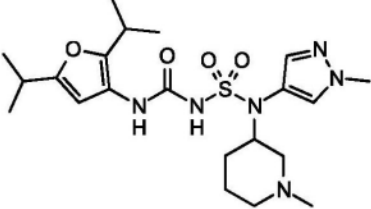
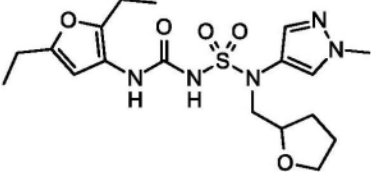
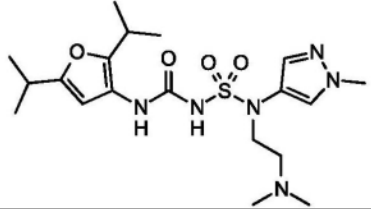
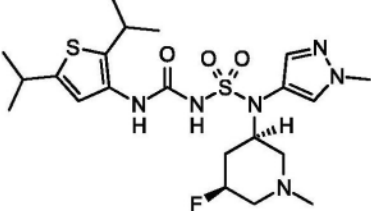
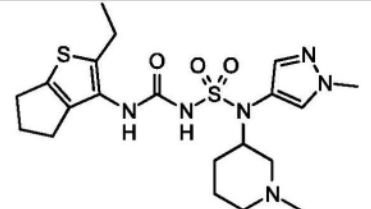
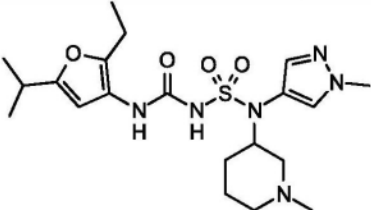
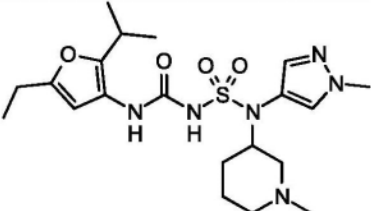
化合物编号	结构
19	
28	
29	
32	
33	
34	
35	
36	

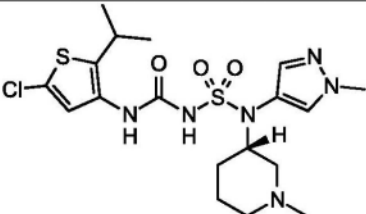
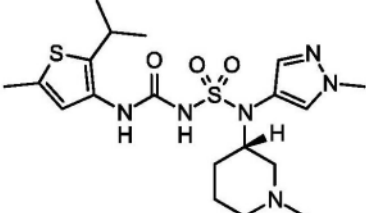
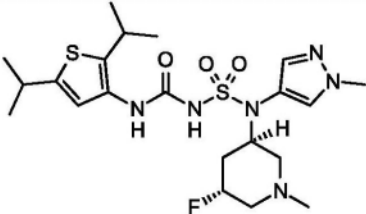
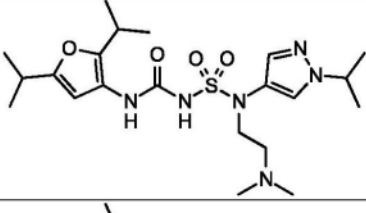
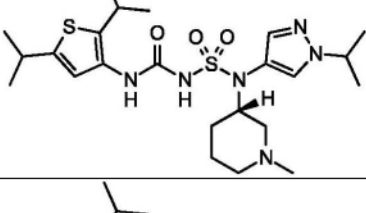
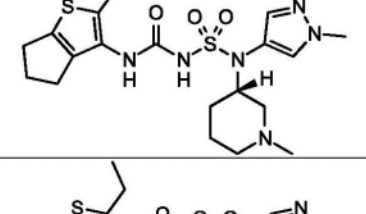
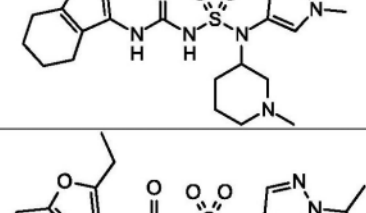
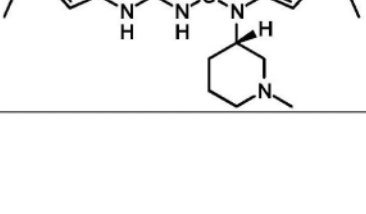
化合物编号	结构
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	

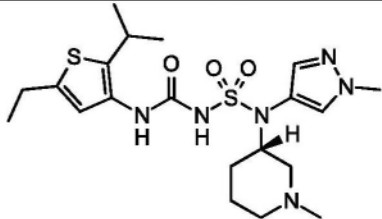
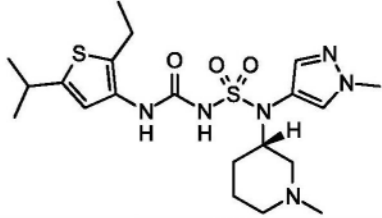
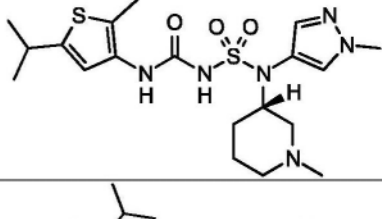
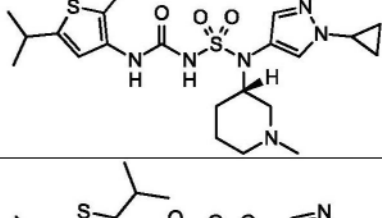
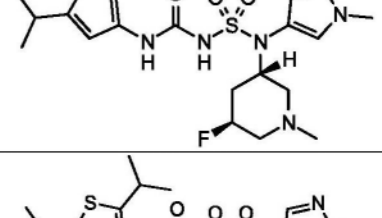
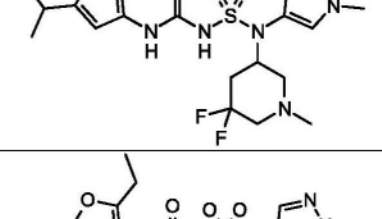
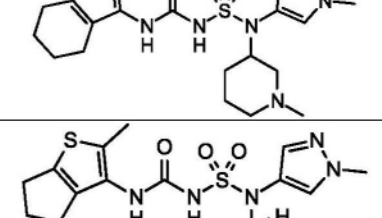
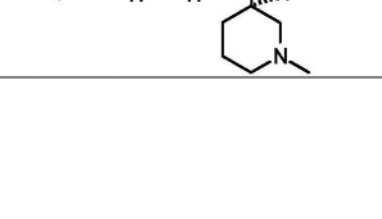
化合物编号	结构
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	

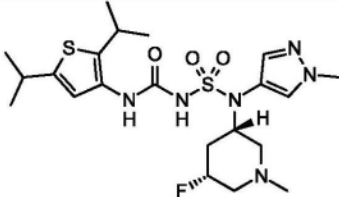
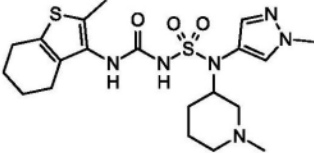
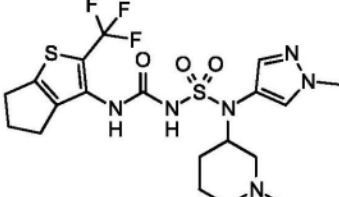
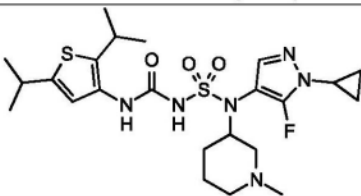
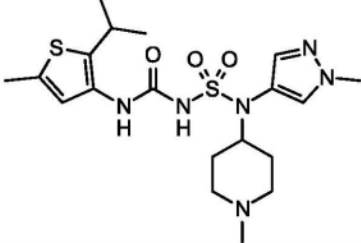
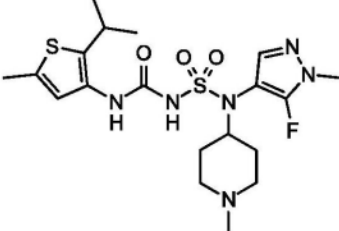
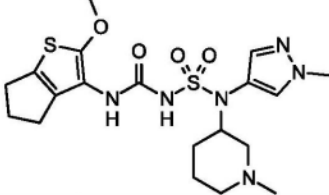
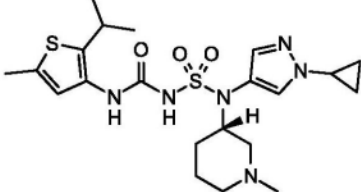
化合物编号	结构
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	

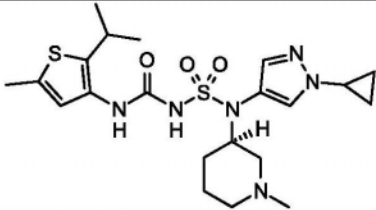
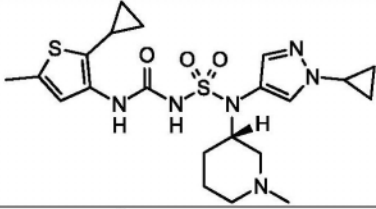
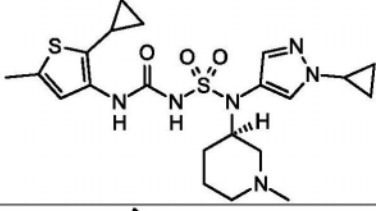
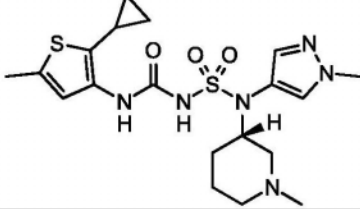
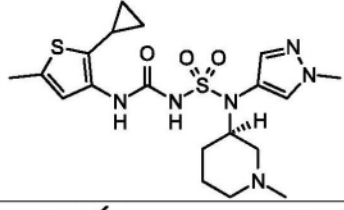
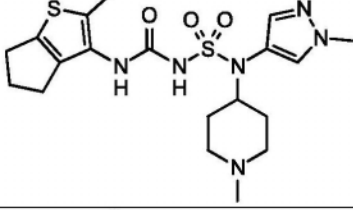
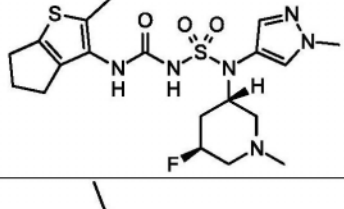
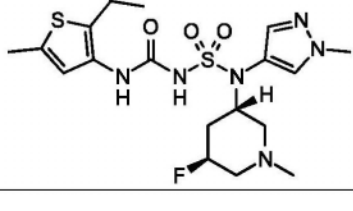
化合物编号	结构
62	
63	
64	
65	
66	
67	
70	
71	

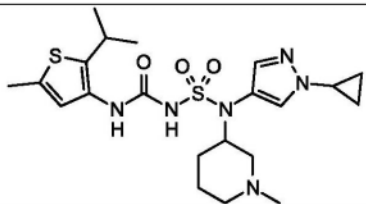
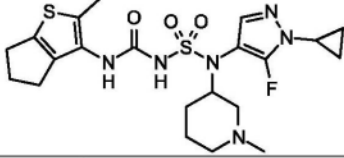
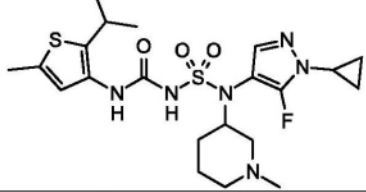
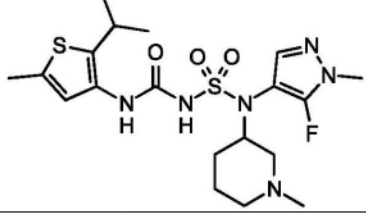
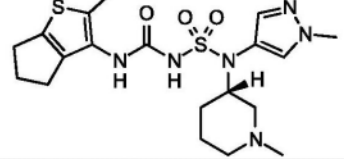
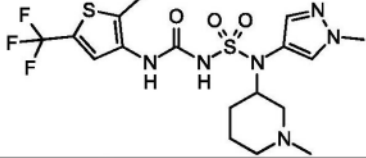
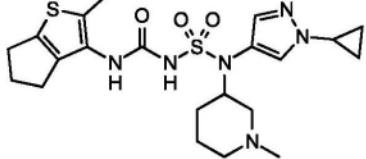
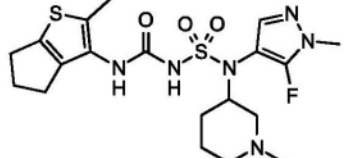
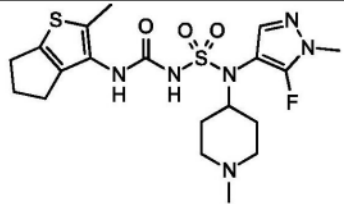
化合物编号	结构
72	
73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	

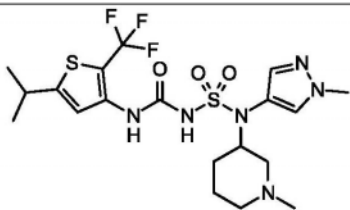
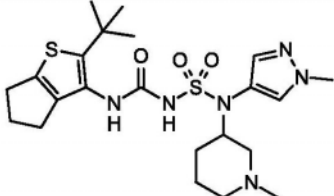
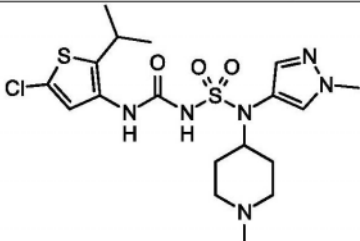
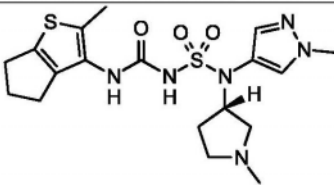
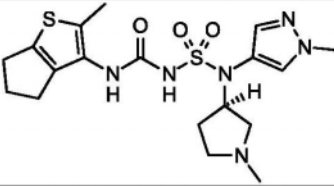
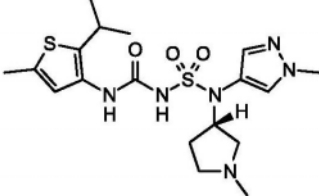
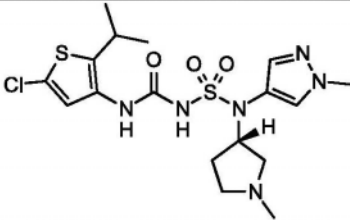
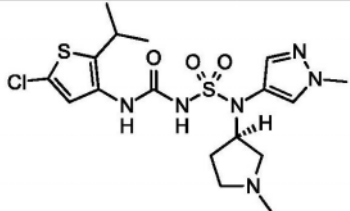
化合物编号	结构
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	

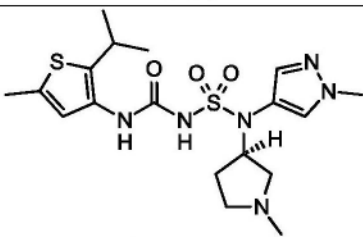
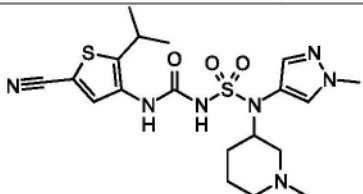
化合物编号	结构
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	

化合物编号	结构
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	

化合物编号	结构
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	
111	

化合物编号	结构
112	
113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	

化合物编号	结构
121	
122	
123	
125	
126	
127	
128	
129	

化合物编号	结构
130	
131	

2. 如权利要求1所述的化合物,其选自化合物编号1-4、6-16、18-19、28-29、32-67、70-123和125-131。

3. 一种化合物,其为如权利要求1或2所述的化合物的同位素衍生物。

4. 如权利要求3所述的化合物,其为权利要求1中所定义的化合物编号1-4、6-16、18-19、28-29、32-67、70-123和125-131或其药学上可接受的盐中任一者的氘标记的化合物。

5. 如权利要求4所述的化合物,其为化合物编号1-4、6-16、18-19、28-29、32-67、70-123和125-131中任一者的氘标记的化合物。

6. 一种药物组合物,其包含权利要求1-5中任一项的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的稀释剂或载体。

7. 如权利要求6所述的药物组合物,其中所述化合物选自权利要求1中所定义的化合物编号1-4、6-16、18-19、28-29、32-67、70-123和125-131。

8. 权利要求1-5中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防选自如下的疾病或病症的药物中的用途:由NLRP3介导的炎症病症、由NLRP3介导的自身免疫病症、由NLRP3介导的神经变性疾病和由NLRP3介导的癌症。

9. 如权利要求8所述的用途,其中所述疾病或病症是由NLRP3介导的自身炎症病症。

10. 如权利要求8所述的用途,其中所述疾病或病症选自冷热蛋白相关自身炎症综合征(CAPS)、家族性地中海热(FMF)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、痛风、类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩病、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性肾病(CKD)、纤维化、肥胖症、2型糖尿病、多发性硬化症、皮肤病和在蛋白质错误折叠疾病中发生的神经炎症。

11. 如权利要求8所述的用途,其中所述疾病或病症是非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

12. 如权利要求8所述的用途,其中所述由NLRP3介导的神经变性疾病选自帕金森病和阿尔茨海默病。

13. 如权利要求8所述的用途,其中所述由NLRP3介导的癌症选自脑癌、胃肠癌、皮肤癌、非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌和结直肠腺癌的癌症。

14. 如权利要求8所述的用途,其中所述由NLRP3介导的癌症是转移性癌症。

15. 如权利要求10所述的用途,其中所述冷热蛋白相关自身炎症综合征是家族性感冒自身炎症综合征(FCAS)、Muckle-Wells综合征(MWS)、慢性婴儿神经皮肤和关节(CINCA)综合征或新生儿发作型多系统炎症性疾病(NOMID)。

16. 如权利要求10所述的用途,其中所述皮肤病是痤疮。
17. 如权利要求10所述的用途,其中所述蛋白质错误折叠疾病是朊病毒病。

磺酰脲衍生物及其用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2019年6月12日提交的第62/860,664号美国临时申请的优先权和权益,该临时申请的内容特此以引用的方式全文并入。

技术领域

[0003] 本公开涉及磺酰脲衍生物、其前药和药学上可接受的盐,其可具有炎性体抑制活性,并且因此可用于治疗人或动物体的方法。本公开还涉及制备这些化合物的方法、包含它们的药物组合物以及它们在治疗牵涉炎性体活性的病症如炎症性疾病、自身炎症性疾病、自身免疫疾病和肿瘤疾病中的用途。

背景技术

[0004] 自身免疫疾病与促炎因子的过度产生有关。其中之一是由激活的巨噬细胞、单核细胞、成纤维细胞和先天免疫系统的其它组分如树突细胞产生的白介素-1 (IL-1)。IL-1参与多种细胞活动,包括细胞增殖、分化和凋亡 (Seth L. al. Rev. Immunol. 2009. 27:621-68)。

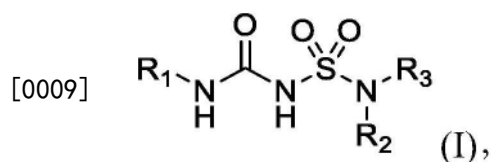
[0005] 在人类中,22种NLR蛋白根据它们的N-末端结构域分成4个NLR亚家族。NLRA含有CARD-AT结构域,NLRB (NAIP) 含有BIR结构域,NLRC (包括NOD1和NOD2) 含有CARD结构域,且NLRP含有热蛋白结构域。多个NLR家族成员与炎性体形成相关。

[0006] 尽管炎性体激活似乎已经进化为宿主对病原体的免疫性的重要组分,但NLRP3炎性体在其响应内源性无菌危险信号而激活的能力方面是独特的。已经阐明了许多这类无菌信号,并且它们的形成与特定的疾病状态相关。例如,在痛风患者中发现的尿酸晶体是NLRP3激活的有效触发物。类似地,在动脉粥样硬化患者中发现的胆固醇晶体也可促进NLRP3激活。认识到无菌危险信号作为NLRP3激活剂的作用导致IL-1和IL-18牵涉广泛的病理生理适应症,包括代谢、生理学、炎症、血液学和免疫学病症。

[0007] 本公开源于需要提供进一步的化合物,用于特异性调节NLRP3依赖性细胞过程。特别地,需要相对于现有的化合物具有改善的物理化学、药理学和药学性质的化合物。

发明内容

[0008] 在一些方面,本公开尤其提供式 (I) 的化合物:



[0010] 或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐,其中:

[0011] R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5至12元杂环烷基或5至12元杂芳基;

[0012] 每个 R_{1S} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、-O (C_1 - C_6 烷基)、-O (C_1 - C_6 卤代烷基)、-(C_1 - C_6 烷基)-O (C_1 - C_6 烷基)、氰基、卤代基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 芳基、3至8元杂环烷基或3至8元杂芳基;

[0013] R_2 是 $-(CX_2X_2)_n-R_{2S}$,其中 n 是0、1或2,且每个 X_2 独立地为H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基,其中所述 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基任选被一个或多个卤代基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 或氧代基取代;

[0014] R_{2S} 是 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{16} 环烷基或4至8元杂环烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{16} 环烷基或4至8元杂环烷基任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 卤代烷基、卤代基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 或氧代基取代;且

[0015] R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的5至12元杂环烷基或5或6元杂芳基,其中每个 R_{3S} 独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_8 环烷基、卤代基或 C_3-C_8 杂环烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_8 环烷基或 C_3-C_8 杂环烷基任选被 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、卤代基或 $-CN$ 取代。

[0016] 在一些方面,本公开提供可通过用于制备如本文所述的化合物的方法或通过用于制备如本文所述的化合物的方法(例如,包括方案1-6中所述的一个或多个步骤的方法)获得的化合物。

[0017] 在一些方面,本公开提供包含本公开的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的稀释剂或载体的药物组合物。

[0018] 在一些方面,本公开提供如本文所述的中间体,其适用于制备如本文所述的化合物的方法(例如,所述中间体选自实施例1-17中所述的中间体)。

[0019] 在一些方面,本公开提供抑制炎性体(例如,NLRP3炎性体)活性(例如,体外或体内)的方法,包括使细胞与有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0020] 在一些方面,本公开提供在有需要的受试者中治疗或预防本文公开的疾病或病症的方法,包括对所述受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物。

[0021] 在一些方面,本公开提供在有需要的受试者中治疗本文公开的疾病或病症的方法,包括对所述受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物。

[0022] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物或其药学上可接受的盐,其用于抑制炎性体(例如,NLRP3炎性体)活性(例如,体外或体内)。

[0023] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗或预防本文公开的疾病或病症。

[0024] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗本文公开的疾病或病症。

[0025] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于抑制炎性体(例如,NLRP3炎性体)活性(例如,体外或体内)的药物中的用途。

[0026] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防本文公开的疾病或病症的药物中的用途。

[0027] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗本文公开的疾病或病症的药物中的用途。

[0028] 在一些方面,本公开提供制备本公开的化合物的方法。

[0029] 在一些方面,本公开提供制备化合物的方法,包括本文所述的一个或多个步骤。

[0030] 除另有定义外,本文使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常所理解的含义相同的含义。在说明书中,单数形式也包括复数,除非上下文明确另有规定。尽管在本公开的实践或测试中可以使用与本文所述的那些方法和物质类似或等物的方法和物质,但在下文描述合适的方法和物质。本文提到的所有出版物、专利申请、专利及其它参考文献以引用的方式并入本文。本文引用的参考文献并非被承认为是要求保护的发明的现有技术。在有冲突的情况下,以本说明书(包括定义)为准。此外,所述物质、方法和实施例仅是说明性的,并不旨在进行限制。在本文公开的化合物的化学结构与名称之间有冲突的情况下,以化学结构为准。

[0031] 由以下具体实施方式和权利要求将显而易见本公开的其它特征和优点。

具体实施方式

[0032] 自身免疫疾病与促炎因子的过度产生有关。其中之一是白介素-1 (IL-1),其由激活的巨噬细胞、单核细胞、成纤维细胞和先天免疫系统的其它组分如树突细胞产生,参与多种细胞活动,包括细胞增殖、分化和凋亡(Seth L.al.Rev.Immunol.2009.27:621-68)。

[0033] 自身免疫疾病与促炎因子的过度产生有关。其中之一是白介素-1 (IL-1),其由激活的巨噬细胞、单核细胞、成纤维细胞和先天免疫系统的其它组分如树突细胞产生,参与多种细胞活动,包括细胞增殖、分化和凋亡(Seth L.al.Rev.Immunol.2009.27:621-68)。

[0034] 来自IL-1家族的细胞因子是高度活性的,并且作为炎症的重要介体,主要与急性和慢性炎症相关(Sims J.等人,Nature Reviews Immunology 10,89-102(2010年2月))。IL-1的过度产生被认为是一些自身免疫和自身炎症性疾病的介体。自身炎症性疾病的特征在于不存在自身抗体、感染或抗原特异性T淋巴细胞的情况下反复发生且无端的炎症。

[0035] IL-1超家族的促炎细胞因子包括IL-1 α 、IL-1 β 、IL-18和IL-36 α 、 β 、 λ ,并且作为宿主先天免疫反应的一部分响应病原体及其它细胞应激物而产生。与经由由内质网和高尔基体组成的标准细胞分泌器加工和释放的许多其它分泌型细胞因子不同,IL-1家族成员缺乏内质网进入所需的前导序列,因此在翻译后保留在细胞内。此外,IL-1 β 、IL-18和IL-36 α 、 β 、 λ 作为前细胞因子被合成,其需要蛋白水解激活以成为与它们在靶细胞上的同源受体结合的最佳配体。

[0036] 在IL-1 α 、IL-1 β 和IL-18的情况下,现在认识到称为炎性体的多聚体蛋白质复合物负责激活IL-1 β 和IL-18的前体(proform)并在细胞外释放这些细胞因子。炎性体复合物通常由感受器分子如NLR(核苷酸-寡聚化结构域(NOD)样受体)、衔接分子ASC(含有CARD(胱天蛋白酶募集结构域)的凋亡相关斑点样蛋白)和前胱天蛋白酶-1组成。响应于多种“危险信号”,包括病原体相关分子模式(PAMP)和危险相关分子模式(DAMP),炎性体的亚基在细胞内寡聚化以形成超分子结构。PAMP包括诸如肽聚糖、病毒DNA或RNA和细菌DNA或RNA的分子。另一方面,DAMP由许多种内源性或外源性无菌触发物组成,包括尿酸单钠晶体、二氧化硅、明矾、石棉、脂肪酸、神经酰胺、胆固醇晶体和 β -淀粉样肽的聚集体。炎性体平台的组装促进前胱天蛋白酶-1的自催化,产生负责激活和释放前IL-1 β 和前IL-18的高活性半胱氨酸蛋白酶。因此,这些高炎性细胞因子的释放仅响应于炎性体感受器检测到特定的分子危险信号并做出反应而实现。

[0037] 在人类中,22种NLR蛋白根据它们的N-末端结构域分成4个NLR亚家族。NLRA含有

CARD-AT结构域,NLRB (NAIP) 含有BIR结构域,NLRC (包括NOD1和NOD2) 含有CARD结构域,且NLRP含有热蛋白结构域。多个NLR家族成员与炎性体形成相关,包括NLRP1、NLRP3、NLRP6、NLRP7、NLRP12和NLRC4 (IPAF)。

[0038] 含有PYHIN结构域两种其它结构上不同的炎性体结构(热蛋白和含HIN结构域的蛋白质)即黑素瘤缺乏因子2 (AIM2) 和IFN λ -诱导型蛋白16 (IFI16) (Latz等人,Nat Rev Immunol 2013 13(6) 397-311) 充当细胞内DNA感受器。热蛋白(由MEFV基因编码)代表与前IL-1 β 激活相关的另一种类型的炎性体平台(Chae等人,Immunity 34,755-768,2011)。

[0039] 需要组装炎性体平台以实现IL-1 β 和IL-18的激活和从单核细胞和巨噬细胞中释放确保了它们的产生经由2步过程仔细协调。首先,细胞必须遇到引发配体(如TLR4受体配体LPS或炎性细胞因子如TNF α),其导致NLRP3、前IL-1 β 和前IL-18的NF κ B依赖性转录。新翻译的前细胞因子保持在细胞内并且无活性,除非产生细胞遇到导致炎性体支架的激活和前胱天蛋白酶-1的成熟的第二信号。

[0040] 除了前IL-1 β 和前IL-18的蛋白水解激活之外,活性胱天蛋白酶-1还通过gasdermin-D的切割触发一种称为细胞焦亡的炎性细胞死亡形式。细胞焦亡使成熟形式的IL-1 β 和IL-18外化,同时释放警报素分子(促进炎症并激活先天性和适应性免疫的化合物),如高迁移率族框1蛋白(HMGB1)、IL-33和IL-1 α 。

[0041] 尽管炎性体激活似乎已经进化为宿主对病原体的免疫性的重要组分,但NLRP3炎性体在其响应内源性和外源性无菌危险信号而激活的能力方面是独特的。已经阐明了许多这类无菌信号,并且它们的形成与特定的疾病状态相关。例如,在痛风患者中发现的尿酸晶体是NLRP3激活的有效触发物。类似地,在动脉粥样硬化患者中发现的胆固醇晶体也可促进NLRP3激活。认识到无菌危险信号作为NLRP3激活剂的作用导致IL-1 β 和IL-18牵涉广泛的病理生理适应症,包括代谢、生理学、炎性、血液学和免疫学病症。

[0042] 与人类疾病相联系的最好例证是发现NLRP3基因中导致获得功能的突变赋予一系列自身炎性病状,统称为冷热蛋白相关周期性综合征(CAPS),包括家族性感冒自身炎性综合征(FCAS)、Muckle-Wells综合征(MWS)和新生儿发作多系统炎性疾病(NOMID) (Hoffman等人,Nat Genet.29(3) (2001) 301-305)。同样,无菌介体诱导的NLRP3的激活牵涉许多种病症,包括关节退行性变(痛风、类风湿性关节炎、骨关节炎)、心血管代谢(2型糖尿病、动脉粥样硬化、高血压)、中枢神经系统(阿尔茨海默病、帕金森病、多发性硬化)、胃肠道(克罗恩病、溃疡性结肠炎)、肺(慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘、特发性肺纤维化)和肝(纤维化、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎(NASH))。进一步认为NLRP3激活会促进肾脏炎症,并因此促成慢性肾病(CKD)。

[0043] 目前对IL-1牵涉发病机制的疾病的治疗选择包括IL-1受体拮抗剂阿那白滞素(IL-1受体和IL-1受体辅助蛋白(利纳西普)的胞外结构域的含Fc融合构建体)和抗IL-1 β 单克隆抗体卡那单抗。例如,卡那单抗被许可用于CAPS、肿瘤坏死因子受体相关周期性综合征(TRAPS)、高免疫球蛋白D综合征(HIDS)/甲羟戊酸激酶缺乏症(MKD)、家族性地中海热(FMF)和痛风。

[0044] 据报道一些小分子抑制NLRP3炎性体的功能。例如格列本脲是NLRP3激活的特异性抑制剂,尽管是在体内不太可能达到的微摩尔浓度上。据报道非特异性药剂如小白菊内酯、Bay 11-7082和3,4-亚甲二氧基- β -硝基苯乙烯削弱NLRP3激活,但预期具有的治疗效用有

限,这是因为它们共享由通过用吸电子基团取代而激活的烯烃组成的共同结构特征;这可导致与带蛋白质的硫醇基团形成不希望的共价加合物。还报道有许多天然产物例如 β -羟基丁酸酯、萝卜硫素、槲皮素和丹酚酸抑制NLRP3激活。同样,据报道其它分子靶标的许多效应物/调节剂削弱NLRP3激活,包括G-蛋白偶联受体TGR5的激动剂、钠-葡萄糖共转运的抑制剂epigliflozin、多巴胺受体拮抗剂A-68930、5-羟色胺再摄取抑制剂氟西汀、芬那酯非甾体抗炎药和 β -肾上腺素能受体阻滞剂奈比洛尔。这些分子作为用于长期治疗NLRP3依赖性炎症病症的治疗剂的效用仍有待确立。一系列含磺酰脲的分子先前被确认为前IL-1 β 的翻译后加工的有效和选择性抑制剂(Perregaux等人,J Pharmacol.Exp.Ther.299,187-197,2001)。来自这项工作的示例性分子CP-456,773近来被表征为NLRP3激活的特异性抑制剂(Coll等人,Nat Med 21.3(2015):248-255)。

[0045] 本公开涉及可用于特异性调节NLRP3依赖性细胞过程的化合物。特别地,需要相对于现有的NLRP3调节化合物具有改善的物理化学、药理学和药学性质的化合物。

[0046] 定义

[0047] 除另有说明外,说明书和权利要求中使用的以下术语具有下面给出的以下含义。

[0048] 如本文所用,“烷基”、“C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆烷基”或“C₁-C₆烷基”旨在包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆直链(线性)饱和脂族烃基和C₃、C₄、C₅或C₆支链饱和脂族烃基。例如,C₁-C₆烷基旨在包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅和C₆烷基。烷基的实例包括具有一至六个碳原子的部分,如但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基或正己基。在一些实施方案中,直链或支链烷基具有六个或更少的碳原子(例如,对于直链C₁-C₆,对于支链C₃-C₆),并且在另一实施方案中,直链或支链烷基具有四个或更少的碳原子。

[0049] 如本文所用,术语“任选取代的烷基”是指未取代的烷基或具有置换烃主链的一个或多个碳上的一个或多个氢原子的指定取代基的烷基。这类取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸根基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸根基、磷酸根合、亚磷酸根合、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸根基、硫酸根基、烷基亚磺酰基、磺酸根合、氨基磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或者芳族或杂芳族部分。

[0050] 如本文所用,术语“烯基”包括在长度和可能的取代方面与上述烷基类似但含有至少一个双键的不饱和脂族基团。例如,术语“烯基”包括直链烯基(例如,乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基)和支链烯基。在某些实施方案中,直链或支链烯基在其主链中具有六个或更少的碳原子(例如,对于直链C₂-C₆,对于支链C₃-C₆)。术语“C₂-C₆”包括含有二至六个碳原子的烯基。术语“C₃-C₆”包括含有三至六个碳原子的烯基。

[0051] 如本文所用,术语“任选取代的烯基”是指未取代的烯基或具有置换一个或多个烃主链碳原子上的一个或多个氢原子的指定取代基的烯基。这类取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸根基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧

基、磷酸根基、膦酸根合、亚膦酸根合、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸根基、硫酸根基、烷基亚磺酰基、磺酸根合、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、杂环基、烷基芳基或者芳族或杂芳族部分。

[0052] 如本文所用,术语“炔基”包括在长度和可能的取代方面与上述烷基类似但含有至少一个三键的不饱和脂族基团。例如,“炔基”包括直链炔基(例如,乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基)和支链炔基。在某些实施方案中,直链或支链炔基在其主链中具有六个或更少的碳原子(例如,对于直链 C_2-C_6 ,对于支链 C_3-C_6)。术语“ C_2-C_6 ”包括含有二至六个碳原子的炔基。术语“ C_3-C_6 ”包括含有三至六个碳原子的炔基。如本文所用,“ C_2-C_6 亚烯基连接基”或“ C_2-C_6 亚炔基连接基”旨在包括 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 或 C_6 链(直链或支链)二价不饱和脂族烃基。例如, C_2-C_6 亚烯基连接基旨在包括 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 和 C_6 亚烯基连接基团。

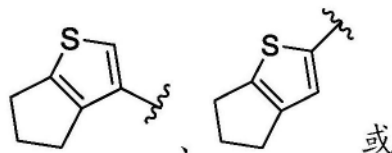
[0053] 如本文所用,术语“任选取代的炔基”是指未取代的炔基或具有置换一个或多个烃主链碳原子上的一个或多个氢原子的指定取代基的炔基。这类取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸根基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸根基、膦酸根合、亚膦酸根合、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸根基、硫酸根基、烷基亚磺酰基、磺酸根合、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或者芳族或杂芳族部分。

[0054] 其它任选取代的部分(如任选取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基)包括未取代的部分和具有一个或多个指定取代基的部分两者。例如,取代的杂环烷基包括被一个或多个烷基取代的那些,如2,2,6,6-四甲基-哌啶基和2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶基。

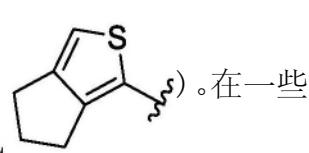
[0055] 如本文所用,术语“环烷基”是指具有3至30个碳原子(例如, C_3-C_{12} 、 C_3-C_{10} 或 C_3-C_8)的饱和或部分不饱和烃单环或多环(例如,稠合、桥连或螺环)体系。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、1,2,3,4-四氢萘基和金刚烷基。在多环状环烷基的情况下,环烷基中仅一个环需要是非芳族的。

[0056] 如本文所用,除另有规定外,术语“杂环烷基”是指饱和或部分不饱和的3-8元单环、7-12元双环(稠合、桥连或螺环)或11-14元三环状环体系(稠合、桥连或螺环),具有一个或多个杂原子(如O、N、S、P或Se),例如1或1-2或1-3或1-4或1-5或1-6个杂原子,或例如1、2、3、4、5或6个独立地选自氮、氧和硫组成的组的杂原子。杂环烷基的实例包括但不限于哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、二噁烷基、四氢呋喃基、异吡啶基、吡啶基、咪唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、三唑烷基、环氧乙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、1,2,3,6-四氢吡啶基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、吡喃基、吗啉基、四氢噻喃基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,4-氧氮杂环庚烷基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷基、1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷基、1-氧杂螺[4.5]癸烷基、1-氮杂螺[4.5]

癸烷基、3'H-螺[环己烷-1,1'-异苯并呋喃]-基、7'H-螺[环己烷-1,5'-呋喃并[3,4-b]吡啶]-基、3'H-螺[环己烷-1,1'-呋喃并[3,4-c]吡啶]-基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基、1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑基、3,4,5,6,7,8-六氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基、4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基、2-氮杂螺[3.3]庚烷基、2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷基、2-氮杂螺[3.5]壬烷基、2-甲基-2-氮杂螺[3.5]壬烷基、2-氮杂螺[4.5]癸烷基、2-甲基-2-氮杂螺[4.5]癸烷基、2-氧杂-氮杂螺[3.4]辛烷基、2-氧杂-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基、5,6-二氢-4H-环戊并[b]噻吩基等。在多环杂环烷基的情况下,杂环烷基中仅一个环需要是非芳族的(例如,4,5,6,7-四氢苯并[c]异噻唑基)。在一些实施方案中,所述杂环烷基是5,6-二氢-4H-环戊并[b]噻吩基(例如,

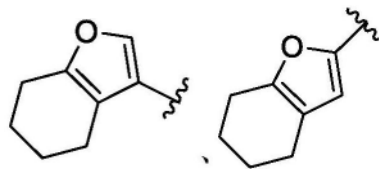


或

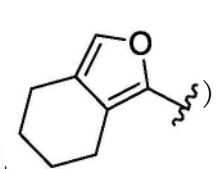


。在一些实施方案中,所述杂环烷基是4,5,6,7-

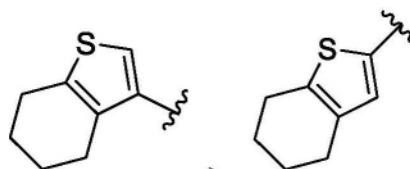
四氢苯并呋喃基(例如,



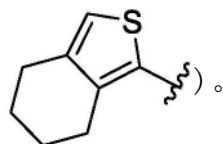
或



所述杂环烷基是4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩基(例如,



或



[0057] 如本文所用,术语“芳基”包括具有芳香性的基团,包括“共轭的”或具有一个或多个芳族环的多环体系,并且在环结构中不含任何杂原子。术语芳基包括单价物质和二价物质两者。芳基的实例包括但不限于苯基、联苯基、萘基等。方便地,芳基是苯基。

[0058] 如本文所用,术语“杂芳基”旨在包括稳定的5、6或7元单环或者7、8、9、10、11或12元双环芳族杂环状环,其由碳原子和一个或多个杂原子组成,例如1或1-2或1-3或1-4或1-5或1-6个杂原子,或例如1、2、3、4、5或6个独立地选自由氮、氧和硫组成的组的杂原子。氮原子可以是取代的或未取代的(即N或NR,其中R是H或如所定义的其它取代基)。氮和硫杂原子可任选被氧化(即,N→O和S(O)_p,其中p=1或2)。要注意的是,芳族杂环中的S和O原子总数不超过1。杂芳基的实例包括吡咯、呋喃、噻吩、噻唑、异噻唑、咪唑、三唑、四唑、吡唑、噁唑、异噁唑、异噻唑、吡啶、吡嗪、哒嗪、嘧啶等。杂芳基也可以与非芳族的脂环或杂环状环稠合或桥连,以便形成多环体系(例如,4,5,6,7-四氢苯并[c]异噻唑基)。在一些实施方案中,所述杂芳基是噻吩基或苯并噻吩基。在一些实施方案中,所述杂芳基是噻吩基。在一些实施方案中,所述杂芳基是苯并噻吩基。

[0059] 此外,术语“芳基”和“杂芳基”包括多环芳基和杂芳基,例如三环、双环,例如萘、苯并噻唑、苯并二噻唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并噻吩、喹啉、异喹啉、萘啶、吲哚、苯并呋喃、

嘌呤、苯并呋喃、脱氮嘌呤、吡啶。

[0060] 环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基环可以在一个或多个环位置(例如,成环碳或杂原子如N)被诸如上述的取代基取代,所述取代基例如为烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷氧基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸根基、烷基羰基、烷基氨基羰基、芳烷基氨基羰基、烯基氨基羰基、烷基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、烯基羰基、烷氧羰基、氨基羰基、烷硫基羰基、磷酸根基、磷酸根合、亚磷酸根合、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脒基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸根基、硫酸根基、烷基亚磺酰基、磺酸根合、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或者芳族或杂芳族部分。芳基和杂芳基也可以与非芳族的脂环或杂环状环稠合或桥连,以便形成多环体系(例如,四氢化萘、亚甲二氧基苯基,如苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)。

[0061] 如本文所用,术语“取代的”意指指定原子上的任何一个或多个氢原子被选择的指定基团置换,条件是不超过指定原子的正常价态,并且取代产生稳定的化合物。当取代基是氧代基或酮基(即, $=O$)时,原子上的2个氢原子被置换。芳族部分上不存在酮基取代基。如本文所用的环双键是在两个相邻环原子之间形成的双键(例如, $C=C$ 、 $C=N$ 或 $N=N$)。“稳定化合物”和“稳定结构”意指化合物足够稳定,而能经受由RM分离至有用的纯净程度并配制成有效的治疗剂。

[0062] 当与取代基的键显示为同连接环中的两个原子的键交叉时,这种取代基可与环中的任何原子键合。当列出取代基而没有指出这种取代基经由哪个原子与给定化学式的化合物的其余部分键合时,这种取代基可经由这种化学式中的任何原子键合。取代基和/或变量的组合仅在这类组合产生稳定化合物的情况下才是允许的。

[0063] 当任何变量(例如,R)在化合物的任何成分或化学式中出现超过一次时,其在每次出现时的定义独立于其在所有其它出现时的定义。因此,例如如果显示基团被0-2个R部分取代,则该基团可任选被最多两个R部分取代,且R在每次出现时独立地选自R的定义。而且,取代基和/或变量的组合仅在这类组合产生稳定化合物的情况下才是允许的。

[0064] 如本文所用,术语“羟基”(hydroxy/hydroxyl)包括具有 $-OH$ 或 $-O^-$ 的基团。

[0065] 如本文所用,术语“卤代基”或“卤素”是指氟代基、氯代基、溴代基和碘代基。

[0066] 术语“卤代烷基”或“卤代烷氧基”是指被一个或多个卤素原子取代的烷基或烷氧基。

[0067] 如本文所用,术语“任选取代的卤代烷基”是指具有置换一个或多个烃主链碳原子上的一个或多个氢原子的指定取代基的未取代的卤代烷基。这类取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸根基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸根基、磷酸根合、亚磷酸根合、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脒基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸根基、硫酸根基、烷基亚磺酰基、磺酸根合、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或者芳族或杂芳族部分。

[0068] 如本文所用,术语“烷氧基”(alkoxy/alkoxy1)包括与氧原子共价连接的取代和未取代的烷基、烯基和炔基。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、异丙氧基、丙氧基、丁氧基和戊氧基。取代的烷氧基的实例包括卤代烷氧基。烷氧基可以被诸如以下的基团取代:烯基、炔基、卤素、羟基烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸根基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸根基、磷酸根合、亚磷酸根合、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸根基、硫酸根基、烷基亚磺酰基、磺酸根合、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或者芳族或杂芳族部分。卤素取代的烷氧基的实例包括但不限于氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基和三氯甲氧基。

[0069] 如本文所用,除另指出外,表述“A、B或C中的一者或多者”、“一个或多个A、B或C”、“A、B和C中的一者或多者”、“一个或多个A、B和C”、“选自由A、B和C组成的组”、“选自A、B和C”等可互换使用,并且均是指选自由A、B和/或C组成的组,即一个或多个A、一个或多个B、一个或多个C或其任意组合。

[0070] 要理解的是,本公开提供合成本文所述的任何化学式的化合物的方法。本公开还提供根据以下方案以及实施例中所示的那些方案合成本公开的各种公开化合物的详细方法。

[0071] 要理解的是,在整个说明书中,在组合物被描述为具有、包括或包含特定组分的情况下,预期组合物也基本上由所列举的组分组成,或者由所列举的组分组成。类似地,在方法或过程被描述为具有、包括或包含特定过程步骤的情况下,所述过程也基本上由或由所列举的处理步骤组成。进一步地,应当理解的是,只要本发明保持可操作,步骤的顺序或执行某些动作的顺序无关紧要。此外,可以同时进行两个或更多个步骤或动作。

[0072] 要理解的是,本公开的合成方法可容许广泛多种的官能团,因此可以使用各种取代的起始物质。所述方法通常在整个方法结束时或接近结束时提供所需的最终化合物,尽管在某些情况下可能希望将所述化合物转化为其药学上可接受的盐。

[0073] 要理解的是,本公开的化合物可按多种方式使用市售的起始物质、文献中已知的化合物或由容易制备的中间体通过采用本领域技术人员已知的或技术人员根据本文的教导内容将显而易见的标准合成方法和程序来制备。可以从相关的科学文献中或者从本领域的标准教科书中获得用于制备有机分子以及官能团转化和操纵的标准合成方法和程序。尽管经典教材不限于任何一个或几个来源,但诸如以下的教材是本领域技术人员已知可用并认可的有机合成的参考教科书,它们以引用的方式并入本文:Smith, M. B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第5版, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T. W., Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); L. Fieser 和 M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); 和 L. Paquett 编著, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)

[0074] 本领域普通技术人员将注意到,在本文所述的反应顺序和合成方案期间,可以改

变某些步骤的顺序,如引入和移除保护基团。本领域普通技术人员将认识到,某些基团可能需要经由使用保护基团来保护其免受反应条件的影响。保护基团也可用于区别分子中的类似官能团。保护基团的列表以及如何引入和移除这些基团可见于Greene, T.W., Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley&Sons: New York, 1999。

[0075] 要理解的是,除另有说明外,对治疗或预防方法的任何描述包括使用所述化合物来提供如本文所述的这种治疗或预防。进一步要理解的是,除另有说明外,对治疗或预防方法的任何描述包括使用所述化合物制备用以治疗或预防这种病状的药物。治疗或预防包括人或非人类动物的治疗或预防,包括啮齿动物及其它疾病模型。

[0076] 要理解的是,除另有说明外,对治疗方法的任何描述包括使用所述化合物来提供如本文所述的这种治疗。进一步要理解的是,除另有说明外,对治疗方法的任何描述包括使用所述化合物制备用以治疗这种病状的药物。治疗包括人或非人类动物的治疗,包括啮齿动物及其它疾病模型。如本文所用,术语“受试者”可与术语“有需要的受试者”互换,两者均指患有疾病或发生疾病的风险增加的受试者。“受试者”包括哺乳动物。哺乳动物可以是例如人或适当的非人类哺乳动物,如灵长类动物、小鼠、大鼠、狗、猫、牛、马、山羊、骆驼、绵羊或猪。受试者也可以是鸟或禽类。在一个实施方案中,哺乳动物是人。有需要的受试者可以是先前已被诊断或确认为患有本文公开的疾病或病症的受试者。有需要的受试者也可以是罹患本文公开的疾病或病症的受试者。或者,有需要的受试者可以是相对于群体的大多数而言发生这种疾病或病症的风险增加的受试者(即,相对于群体的大多数而言易发生这种病症的受试者)。有需要的受试者可患有本文公开的难治性或抗药性疾病或病症(即,对治疗没有反应或尚未有反应的本文公开的疾病或病症)。受试者可能在治疗开始时具有药抗性,或者可能在治疗期间变得具有抗药性。在一些实施方案中,有需要的受试者接受了用于本文公开的疾病或病症的所有已知的有效疗法并且都不成功。在一些实施方案中,有需要的受试者接受了至少一种先前疗法。

[0077] 如本文所用,术语“治疗”(treating/treat)描述为了对抗疾病、病状或病症的目的而对患者进行管控和护理,并且包括施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物或溶剂合物,以减轻疾病、病状或病症的症状或并发症,或者消除所述疾病、病状或病症。术语“治疗”还可以包括体外细胞或动物模型的治疗。要了解的是,提到“治疗”包括减轻病状的既定症状。“治疗”状态、病症或病状因此包括:(1) 预防或延迟在可能罹患或易患所述状态、病症或病状但尚未经历或显示出所述状态、病症或病状的临床或亚临床症状的人中发生的所述状态、病症或病状的临床症状的出现,(2) 抑制所述状态、病症或病状,即阻止、减少或延迟所述疾病的发生或其复发(在维持治疗的情况下)或其至少一种临床或亚临床症状,或(3) 缓解或减弱所述疾病,即使所述状态、病症或病状或至少一种其临床或亚临床症状消退。

[0078] 要理解的是,本公开的化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物或溶剂合物可能或也可用于预防相关的疾病、病状或病症,或用于确认用于这类目的合适候选物。

[0079] 如本文所用,术语“预防”(preventing/prevent)或“防御”描述减少或消除这种疾病、病状或病症的症状或并发症的发作。

[0080] 要理解的是,本领域技术人员可以参考一般性参考教材获得关于本文讨论的已知

技术或等同技术的详细描述。这些教材包括Ausubel等人,Current Protocols in Molecular Biology,John Wiley and Sons,Inc. (2005);Sambrook等人,Molecular Cloning,A Laboratory Manual (第3版),Cold Spring Harbor Press,Cold Spring Harbor,New York(2000);Coligan等人,Current Protocols in Immunology,John Wiley& Sons,N.Y.;Enna等人,Current Protocols in Pharmacology,John Wiley&Sons,N.Y.;Fingl等人,The Pharmacological Basis of Therapeutics(1975),Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,PA,第18版(1990)。在本公开的某一方面的制备或使用中当然也可以参考这些教材。

[0081] 要理解的是,本公开还提供包含任何本文所述的化合物与至少一种药学上可接受的赋形剂或载体组合的药物组合物。

[0082] 如本文所用,术语“药物组合物”是含有适于对受试者施用的形式的本公开的化合物的制剂。在一个实施方案中,药物组合物是散装的或呈单位剂型。单位剂型是多种形式中的任一种,包括例如胶囊、IV袋、片剂、气雾剂吸入器上的单个泵或小瓶。组合物的单位剂量中的活性成分(例如,所公开的化合物或其盐、水合物、溶剂合物或异构体的制剂)的量是有效量,并且根据所涉及的特定治疗而变化。本领域技术人员将认识到,有时需要根据患者的年龄和状况对剂量进行常规的改变。剂量也将取决于施用途径。多种途径是预期的,包括口服、经肺、经直肠、肠胃外、透皮、皮下、静脉内、肌肉内、腹膜内、吸入、经颊、舌下、胸膜内、鞘内、鼻内等。用于本公开的化合物的外用或透皮施用的剂型包括粉末、喷雾剂、软膏、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶、溶液、贴片和吸入剂。在一个实施方案中,将活性化合物在无菌条件下与药学上可接受的载体以及与所需的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0083] 如本文所用,术语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内适于与人和动物的组织接触使用而没有过度的毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症、与合理的益处/风险比相称的那些化合物、阴离子、阳离子、物质、组合物、载体和/或剂型。

[0084] 如本文所用,术语“药学上可接受的赋形剂”意指可用于制备通常安全、无毒且在生物学上或其它方面均无不良作用的药物组合物的赋形剂,并且包括对于兽医用途以及人类药物用途可接受的赋形剂。如说明书和权利要求中所用的“药学上可接受的赋形剂”包括一种和一种以上的这种赋形剂。

[0085] 要理解的是,本公开的药物组合物被配制成与其预期的施用途径相容。施用途径的实例包括肠胃外,例如静脉内、皮内、皮下、口服(例如,摄入)、吸入、透皮(外用)和经粘膜施用。用于肠胃外、皮内或皮下应用的溶液或悬浮液可包括以下组分:无菌稀释剂,如注射用水、盐水溶液、不挥发油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂;抗菌剂,如苄醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂,如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,如乙二胺四乙酸;缓冲剂,如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐,以及调节张力的试剂,如氯化钠或右旋糖。pH可以用酸或碱进行调节,如用盐酸或氢氧化钠。肠胃外制剂可以被封装在由玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。

[0086] 要理解的是,可以在目前用于化学治疗剂治疗的许多熟知的方法中对受试者施用本公开的化合物或药物组合物。例如,可以将本公开的化合物注射到血流或体腔中或者口服服用或通过皮肤用贴剂施加。所选择的剂量应足以构成有效的治疗,但不会高到引起不可接受的副作用。在治疗期间和治疗后的合理时段内应优选密切监测患者的疾病病状(例

如,本文公开的疾病或病症)的状态和健康状况。

[0087] 如本文所用,术语“治疗有效量”是指用以治疗、改善或预防所确认的疾病或病状或表现出可检测的治疗或抑制效果的药剂的量。所述效果可通过本领域中已知的任何测定方法检测。受试者的精确有效量将取决于受试者的体重、体型和健康状况;病状的性质和程度;以及选择施用的治疗剂或治疗剂的组合。可以通过在临床医生的技能和判断范围内的常规实验来确定对于给定情况的治疗有效量。

[0088] 如本文所用,术语“治疗有效量”是指用以治疗或改善所确认的疾病或病状或表现出可检测的治疗或抑制效果的药剂的量。所述效果可通过本领域中已知的任何测定方法检测。受试者的精确有效量将取决于受试者的体重、体型和健康状况;病状的性质和程度;以及选择施用的治疗剂或治疗剂的组合。可以通过在临床医生的技能和判断范围内的常规实验来确定对于给定情况的治疗有效量。

[0089] 要理解的是,对于任何化合物,最初可在细胞培养测定(例如,赘生性细胞的)中或者在动物模型(通常为大鼠、小鼠、兔、狗或猪)中估计治疗有效量。动物模型也可用于确定适当的浓度范围和施用途径。然后可以使用这种信息来确定可用于人的施用剂量和途径。可以在细胞培养物或实验动物中通过标准药理学程序来测定治疗/预防功效和毒性,例如ED₅₀(在群体的50%中治疗有效的剂量)和LD₅₀(对群体的50%致死的剂量)。毒性效果与治疗效果之间的剂量比为治疗指数,并且其可以表示为比率LD₅₀/ED₅₀。表现出大治疗指数的药物组合物是优选的。剂量可以在此范围内变化,这取决于所采用的剂型、患者的敏感性和施用途径。

[0090] 调节剂量和施用以提供足够水平的活性剂或维持所需效果。可以考虑的因素包括疾病状态的严重程度;受试者的一般健康状况;受试者的年龄、体重和性别;饮食;施用的时间和频率;药物组合;反应敏感性;和对疗法的耐受性/反应。长效药物组合物可以每3至4天、每周或每两周一次施用,这取决于特定制剂的半衰期和清除率。

[0091] 可以按通常已知的方式制备含有本公开的活性化合物的药物组合物,例如借助于常规的混合、溶解、制粒、制糖衣丸、细磨、乳化、包封、包埋或冻干方法。可以使用一种或多种药学上可接受的载体以常规方式配制药物组合物,所述药学上可接受的载体包含有助于将活性化合物加工成可药用的制剂的赋形剂和/或助剂。当然,适当的制剂取决于选择的施用途径。

[0092] 适于注射用途的药物组合物包括无菌水溶液(在水溶性的情况下)或分散液和用于临时制备无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。对于静脉内施用,合适的载体包括生理盐水、抑菌水、Cremophor EL™(BASF, Parsippany, N.J.)或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在所有情况下,组合物必须是无菌的,并且应该是易于实现可注射性的程度的流体。其必须在制备和储存条件下是稳定的,并且必须被保存以防止微生物如细菌和真菌的污染作用。载体可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)及其合适混合物的溶剂或分散介质。可以例如通过使用包衣如卵磷脂、在分散体的情况下通过维持所需的粒度和通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。可以通过各种抗细菌剂和抗真菌剂例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等来防止微生物的作用。在许多情况下,优选在组合物中包括等渗剂,例如糖、多元醇如甘露糖醇和山梨糖醇以及氯化钠。可以通过在组合物中包括延迟吸收的试剂例如单硬脂酸铝和明胶来实现可注射组合物的延长吸收。

[0093] 可以通过将所需量的活性化合物根据需与上文列举的成分中的一种或组合一起掺入到适当的溶剂中、接着进行过滤灭菌来制备无菌可注射溶液。一般地,通过将活性化合物掺入到含有基础分散介质和来自上文列举的那些的所需的其它成分的无菌媒介物中来制备分散液。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,制备方法是真空干燥和冷冻干燥,其产生活性成分加上来自其先前无菌过滤溶液的任何附加的所需成分的粉末。

[0094] 口服组合物通常包括惰性稀释剂或可食用的药学上可接受的载体。它们可封闭在明胶胶囊中或压缩成片剂。为了口服治疗施用的目的,可以将活性化合物与赋形剂合并,并以片剂、锭剂或胶囊的形式使用。也可以使用流体载体制备口服组合物,用作漱口水,其中流体载体中的化合物经口服施加和含漱并吐出或吞咽。可包括药学上相容的结合剂和/或佐剂物质作为组合物的一部分。片剂、丸剂、胶囊、锭剂等可含有任何以下成分或类似性质的化合物:粘结剂,如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶;赋形剂,如淀粉或乳糖,崩解剂,如海藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂,如硬脂酸镁或Sterotes;助流剂,如胶体二氧化硅;甜味剂,如蔗糖或糖精;或调味剂,如胡椒薄荷、水杨酸甲酯或橙调味剂。

[0095] 对于通过吸入施用,化合物以气雾剂喷雾的形式从含有合适的推进剂(例如气体,如二氧化碳)的加压容器或分配器或从雾化器中递送。

[0096] 也可通过经粘膜或透皮方式进行全身施用。对于经粘膜或透皮施用,在制剂中使用适合要渗透的屏障的渗透剂。这类渗透剂通常是本领域中已知的,并且包括例如用于经粘膜施用的洗涤剂、胆汁盐和夫西地酸衍生物。可以通过使用鼻腔喷雾剂或栓剂来实现经粘膜施用。对于透皮施用,将活性化合物配制成本领域中通常已知的软膏、药膏、凝胶或霜剂。

[0097] 活性化合物可以与药学上可接受的载体一起制备,所述药学上可接受的载体将保护化合物以防止其从身体中快速消除,如受控释放制剂,包括植入物和微囊化递送系统。可以使用可生物降解的生物相容性聚合物,如乙烯乙酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、胶原蛋白、聚原酸酯和聚乳酸。制备这类制剂的方法对本领域技术人员来说将是显而易见的。所述物质也可以从Alza Corporation和Nova Pharmaceuticals, Inc商购获得。脂质体悬浮液(包括用针对病毒抗原的单克隆抗体靶向感染细胞的脂质体)也可用作药学上可接受的载体。这些可根据本领域技术人员已知的方法制备,例如,如4,522,811号美国专利中所述。

[0098] 特别有利的是以剂量单位形式配制口服或肠胃外组合物,以易于施用和使剂量均匀。如本文所用的剂量单位形式是指适合作为单位剂量用于要治疗的受试者的物理离散单位;每个单位含有经计算与所需的药物载体联合产生所需治疗效果的预定量的活性化合物。本公开的剂量单位形式的规格由活性化合物的独特特征和要实现的特定治疗效果决定并直接取决于活性化合物的独特特征和要实现的特定治疗效果。

[0099] 在治疗应用中,根据本公开使用的药物组合物的剂量根据药剂、接受患者的年龄、体重和临床病状及施用疗法的临床医生或执业医师的经验和判断以及影响选定剂量的其它因素而变化。一般地,剂量应足以导致本文公开的疾病或病症的症状减缓且优选消退,并且还优选使疾病或病症完全消退。剂量可从每天约0.01mg/kg至每天约5000mg/kg不等。在优选方面,剂量可从每天约1mg/kg至每天约1000mg/kg不等。一方面,按单剂量、分剂量或连续剂量(可针对患者的体重(kg)、体表面积(m²)和年龄(岁)调节所述剂量),剂量将在约0.1mg/天至约50g/天;约0.1mg/天至约25g/天;约0.1mg/天至约10g/天;约0.1mg至约3g/

天;或约0.1mg至约1g/天的范围内。药剂的有效量是提供如由临床医生或其他有资格的观察者所注意到的客观上可确认的改善的量。生存期和生长的改善表明消退。如本文所用,术语“剂量有效方式”是指用以在受试者或细胞中产生所需生物学效果的活性化合物的量。

[0100] 要理解的是,药物组合物可连同施用说明书一起包括在容器、包装或分配器中。

[0101] 要理解的是,对于能够进一步形成盐的本公开的化合物,所有这些形式也都涵盖在要求保护的本公开的范围之内。

[0102] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指本公开的化合物的衍生物,其中母体化合物通过形成其酸或碱盐而被修饰。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基如胺的无机酸盐或有机酸盐、酸性残基如羧酸的碱金属盐或有机盐等。药学上可接受的盐包括例如由无毒无机或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐。例如,这类常规无毒盐包括但不限于衍生自选自以下的无机酸和有机酸的那些:2-乙酰氧基苯甲酸、2-羟基乙烷磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、重碳酸、碳酸、柠檬酸、依地酸、乙烷二磺酸、1,2-乙烷磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、乙醇酰对氨基苯肿酸(glycollyarsanilic acid)、己基间苯二酚酸、海巴明酸(hydrabamic acid)、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、羟基马来酸、羟基萘甲酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂基磺酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、萘磺酸(napsylic acid)、硝酸、草酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、聚半乳糖醛酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、碱式乙酸(subacetic acid)、琥珀酸、氨基磺酸、磺胺酸、硫酸、单宁酸、酒石酸、甲苯磺酸和常见的胺酸,例如甘氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸、精氨酸等。

[0103] 在一些实施方案中,药学上可接受的盐是钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、二乙胺盐、胆碱盐、葡甲胺盐、苄星青霉素盐、氨丁三醇盐、氨盐、精氨酸盐或赖氨酸盐。

[0104] 药学上可接受的盐的其它实例包括己酸、环戊烷丙酸、丙酮酸、丙二酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基双环-[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、粘康酸等。本公开还涵盖当母体化合物中存在的酸性质子被金属离子(例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子)置换;或与有机碱如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡萄糖胺等配位时形成的盐。在盐形式中要理解的是,化合物与盐的阳离子或阴离子的比率可以为1:1,或不同于1:1的任何比率,例如3:1、2:1、1:2或1:3。

[0105] 要理解的是,所有提到的药学上可接受的盐均包括相同盐的如本文所定义的溶剂加合形式(溶剂合物)或晶体形式(多晶型物)。

[0106] 口服、经鼻、透皮、经肺、吸入、经颊、舌下、腹膜内、皮下、肌肉内、静脉内、经直肠、胸膜内、鞘内和肠胃外施用所述化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,口服施用所述化合物。本领域技术人员将会认识到某些施用途的优点。

[0107] 根据多种因素选择使用所述化合物的给药方案,这些因素包括患者的类型、物种、年龄、体重、性别和医学病状;要治疗的病状的严重程度;施用途;患者的肾脏和肝脏功能;以及使用的特定化合物或其盐。普通医生或兽医可以很容易地确定并开出预防、对抗或阻止病状进展所需的药物的有效量。普通医生或兽医可以很容易地确定并开出对抗或阻止病状进展所需的药物的有效量。

[0108] 配制和施用本公开所公开的化合物的技术可见于Remington:the Science and

Practice of Pharmacy,第19版,Mack Publishing Co.,Easton,PA(1995)。在一实施方案中,本文所述的化合物及其药学上可接受的盐与药学上可接受的载体或稀释剂组合用于药物制剂中。合适的药学上可接受的载体包括惰性固体填充剂或稀释剂和无菌水溶液或有机溶液。所述化合物在这类药物组合物中的存在量将足以提供在本文所述的范围内的所需剂量。

[0109] 除另指出外,本文所用的所有百分比和比率均为按重量计。由不同的实施例可显而易见本公开的其它特征和优点。所提供的实施例对可用于实践本公开的不同组分和方法进行说明。实施例并不限制要求保护的公开内容。基于本公开,技术人员可以确认和使用可用于实践本公开的其它组分和方法。

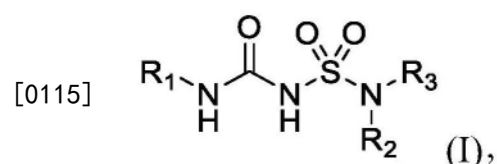
[0110] 在本文所述的合成方案中,为了简便起见,化合物可以被描绘为具有一种特定的构型。这类特定构型不应被解释为将本公开限制为一种或另一种异构体、互变异构体、区域异构体或立体异构体,其也不排除异构体、互变异构体、区域异构体或立体异构体的混合物;然而将要理解的是,给定的异构体、互变异构体、区域异构体或立体异构体可具有比另一种异构体、互变异构体、区域异构体或立体异构体更高的活性水平。

[0111] 本文引用的所有出版物和专利文献以引用的方式并入本文,就如同指出将每一篇这种出版物或文献具体和单独地以引用的方式并入本文。对出版物和专利文献的引用并不旨在承认任一者是相关的现有技术,也不构成对其内容或日期的任何承认。现在已经通过书面描述的方式描述了本发明,本领域技术人员将认识到,可以按各种实施方案来实施本发明,并且前面的描述和下面的实施例用于说明的目的,并不限制随后的权利要求。

[0112] 如本文所用,短语“本公开的化合物”是指本文一般性和具体公开的那些化合物。

[0113] 本公开的化合物

[0114] 在一些方面,本公开尤其提供式(I)的化合物:



[0116] 或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐,其中:

[0117] R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5至12元杂环烷基或5至12元杂芳基;

[0118] 每个 R_{1S} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、-O(C_1 - C_6 烷基)、-O(C_1 - C_6 卤代烷基)、-(C_1 - C_6 烷基)-O(C_1 - C_6 烷基)、氰基、卤代基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 芳基、3至8元杂环烷基或3至8元杂芳基;

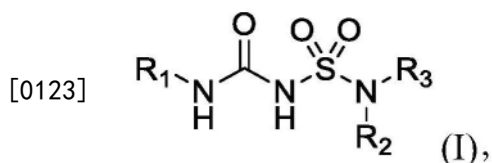
[0119] R_2 是-(CX_2X_2)_n- R_{2S} ,其中n是0、1或2,且每个 X_2 独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基,其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基任选被一个或多个卤代基、-CN、-OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂或氧代基取代;

[0120] R_{2S} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{16} 环烷基或4至8元杂环烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{16} 环烷基或4至8元杂环烷基任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤代基、-CN、-OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂或氧代基取代;且

[0121] R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的5至12元杂环烷基或5或6元杂芳基,其中每个 R_{3S} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基、卤代基或 C_3 - C_8 杂环烷基,其中所述 C_1 - C_6

烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_8 环烷基或 C_3-C_8 杂环烷基任选被 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、卤代基或 $-CN$ 取代。

[0122] 在一些方面,本公开尤其提供式(I)的化合物:



[0124] 或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐,其中:

[0125] R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5至12元杂环烷基或5至12元杂芳基;

[0126] 每个 R_{1S} 独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-O(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、氰基、卤代基、 C_3-C_8 环烷基、 C_3-C_8 芳基、3至8元杂环烷基或3至8元杂芳基;

[0127] R_2 是 $-(CX_2X_2)_n-R_{2S}$,其中 n 是0、1或2,且每个 X_2 独立地为H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基,其中所述 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基任选被一个或多个卤代基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 或氧代基取代;

[0128] R_{2S} 是 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{16} 环烷基或4至8元杂环烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{16} 环烷基或4至8元杂环烷基任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 卤代烷基、卤代基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 或氧代基取代;且

[0129] R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的7至12元杂环烷基或5或6元杂芳基,其中每个 R_{3S} 独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_8 环烷基、卤代基或 C_3-C_8 杂环烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_8 环烷基或 C_3-C_8 杂环烷基任选被 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、卤代基或 $-CN$ 取代。

[0130] 在一些方面,所述化合物具有式(I),或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐,其中:

[0131] R_1 是5至12元杂环烷基或5至12元杂芳基,其中所述5至12元杂环烷基或5至12元杂芳基中的至少一个杂原子是O或S,且其中所述5至12元杂环烷基或5至12元杂芳基任选被一个或多个 R_{1S} 取代;

[0132] 每个 R_{1S} 独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、氰基、卤代基、 C_3-C_8 环烷基或 C_3-C_8 芳基;

[0133] R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$,其中 n 是0、1或2;

[0134] R_{2S} 是 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{16} 环烷基或4至8元杂环烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{16} 环烷基或4至8元杂环烷基任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、卤代基、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 取代;且

[0135] R_3 是5至6元杂环烷基或5或6元杂芳基,其中所述5至12元杂环烷基或5或6元杂芳基任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基或卤代基取代。

[0136] 在一些方面,所述化合物具有式(I),或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐,其中:

[0137] R_1 是5至12元杂环烷基或5至12元杂芳基,其中所述5至12元杂环烷基或5至12元杂芳基中的至少一个杂原子是O或S,且其中所述5至12元杂环烷基或5至12元杂芳基任选被一

个或多个 R_{1S} 取代;

[0138] 每个 R_{1S} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、-O(C_1 - C_6 烷基)、氰基、卤代基、 C_3 - C_8 环烷基或 C_3 - C_8 芳基;

[0139] R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中n是0、1或2;

[0140] R_{2S} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{16} 环烷基或4至8元杂环烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{16} 环烷基或4至8元杂环烷基任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、卤代基、-OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)或-N(C_1 - C_6 烷基)₂取代; 且

[0141] R_3 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基或卤代基取代的5或6元杂芳基。

[0142] 在一些实施方案中, 所述化合物具有式(I), 或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中:

[0143] R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5至12元杂芳基;

[0144] 每个 R_{1S} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、-O(C_1 - C_6 烷基)、-O(C_1 - C_6 卤代烷基)或卤代基;

[0145] R_2 是 $-(CX_2X_2)_n-R_{2S}$, 其中n是0、1或2, 且每个 X_2 独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基任选被一个或多个卤代基、-CN、-OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂或氧代基取代;

[0146] R_{2S} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{16} 环烷基或4至8元杂环烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{16} 环烷基或4至8元杂环烷基任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤代基、-CN、-OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂或氧代基取代; 且

[0147] R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的7至12元杂环烷基或5或6元杂芳基, 其中每个 R_{3S} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基、卤代基或 C_3 - C_8 杂环烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基或 C_3 - C_8 杂环烷基任选被-O(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、卤代基或-CN取代。

[0148] 在一些实施方案中, 所述化合物具有式(I), 或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中:

[0149] R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5至12元杂芳基, 其中所述5至12元杂芳基中的至少一个杂原子是S;

[0150] 每个 R_{1S} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、-O(C_1 - C_6 烷基)、-O(C_1 - C_6 卤代烷基)或卤代基;

[0151] R_2 是 $-(CX_2X_2)_n-R_{2S}$, 其中n是0、1或2, 且每个 X_2 独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基任选被一个或多个卤代基、-CN、-OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂或氧代基取代;

[0152] R_{2S} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{16} 环烷基或4至8元杂环烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{16} 环烷基或4至8元杂环烷基任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤代基、-CN、-OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂或氧代基取代; 且

[0153] R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的7至12元杂环烷基或5或6元杂芳基, 其中每个 R_{3S} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基、卤代基或 C_3 - C_8 杂环烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基或 C_3 - C_8 杂环烷基任选被-O(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、卤代基或-CN取代。

[0154] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(I),或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐,其中:

[0155] R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5至12元杂芳基;

[0156] 每个 R_{1S} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、-O(C_1 - C_6 烷基)、-O(C_1 - C_6 卤代烷基)或卤代基;

[0157] R_2 是 $-(CX_2X_2)_n-R_{2S}$,其中n是0、1或2,且每个 X_2 独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基,其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基任选被一个或多个卤代基、-CN、-OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂或氧代基取代;

[0158] R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤代基、-CN、-OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂或氧代基取代的4至8元杂环烷基;且

[0159] R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的7至12元杂环烷基或5或6元杂芳基,其中每个 R_{3S} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基、卤代基或 C_3 - C_8 杂环烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基或 C_3 - C_8 杂环烷基任选被-O(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、卤代基或-CN取代。

[0160] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(I),或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐,其中:

[0161] R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5至12元杂芳基,其中所述5至12元杂芳基中的至少一个杂原子是S;

[0162] 每个 R_{1S} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、-O(C_1 - C_6 烷基)、-O(C_1 - C_6 卤代烷基)或卤代基;

[0163] R_2 是 $-(CX_2X_2)_n-R_{2S}$,其中n是0、1或2,且每个 X_2 独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基,其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基任选被一个或多个卤代基、-CN、-OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂或氧代基取代;

[0164] R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤代基、-CN、-OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂或氧代基取代的4至8元杂环烷基;且

[0165] R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的7至12元杂环烷基或5或6元杂芳基,其中每个 R_{3S} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基、卤代基或 C_3 - C_8 杂环烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基或 C_3 - C_8 杂环烷基任选被-O(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、卤代基或-CN取代。

[0166] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(I),或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐,其中:

[0167] R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5至12元杂芳基;

[0168] 每个 R_{1S} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、-O(C_1 - C_6 烷基)、-O(C_1 - C_6 卤代烷基)或卤代基;

[0169] R_2 是 R_{2S} ;

[0170] R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤代基、-CN、-OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂或氧代基取代的4至8元

杂环烷基;且

[0171] R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的7至12元杂环烷基或5或6元杂芳基,其中每个 R_{3S} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基、卤代基或 C_3 - C_8 杂环烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基或 C_3 - C_8 杂环烷基任选被- O (C_1 - C_6 烷基)、- N (C_1 - C_6 烷基) $_2$ 、卤代基或-CN取代。

[0172] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(I),或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐,其中:

[0173] R_1 是噻吩基或苯并噻吩基,其中所述噻吩基或苯并噻吩基任选被一个或多个 R_{1S} 取代;

[0174] 每个 R_{1S} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、- O (C_1 - C_6 烷基)、- O (C_1 - C_6 卤代烷基)或卤代基;

[0175] R_2 是 R_{2S} ;

[0176] R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤代基、-CN、-OH、- O (C_1 - C_6 烷基)、- NH_2 、- NH (C_1 - C_6 烷基)、- N (C_1 - C_6 烷基) $_2$ 或氧代基取代的4至8元杂环烷基;且

[0177] R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的7至12元杂环烷基或5或6元杂芳基,其中每个 R_{3S} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基、卤代基或 C_3 - C_8 杂环烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基或 C_3 - C_8 杂环烷基任选被- O (C_1 - C_6 烷基)、- N (C_1 - C_6 烷基) $_2$ 、卤代基或-CN取代。

[0178] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(I),或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐,其中:

[0179] R_1 是噻吩基或苯并噻吩基,其中所述噻吩基或苯并噻吩基任选被一个或多个 R_{1S} 取代;

[0180] 每个 R_{1S} 是 C_1 - C_6 烷基或卤代基;

[0181] R_2 是 R_{2S} ;

[0182] R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤代基、-CN、-OH、- O (C_1 - C_6 烷基)、- NH_2 、- NH (C_1 - C_6 烷基)、- N (C_1 - C_6 烷基) $_2$ 或氧代基取代的4至8元杂环烷基;且

[0183] R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的7至12元杂环烷基或5或6元杂芳基,其中每个 R_{3S} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基、卤代基或 C_3 - C_8 杂环烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基或 C_3 - C_8 杂环烷基任选被- O (C_1 - C_6 烷基)、- N (C_1 - C_6 烷基) $_2$ 、卤代基或-CN取代。

[0184] 要理解的是,对于式(I)的化合物, R_1 、 R_{1S} 、 R_2 、 R_{2S} 、 R_3 、 R_{3S} 和 X_2 可各自在适用的情况下选自本文所述的基团,并且本文针对 R_1 、 R_{1S} 、 R_2 、 R_{2S} 、 R_3 、 R_{3S} 和 X_2 中的任一者所述的任何基团在适用的情况下可与本文针对剩余的 R_1 、 R_{1S} 、 R_2 、 R_{2S} 、 R_3 、 R_{3S} 和 X_2 中的一者或多者所述的任何基团组合。

[0185] 在一些实施方案中,式I的化合物不是N-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-N'-[[(4,6-二甲基-2-嘧啶基) 甲氨基] 磺酰基]-脲、N-[[(4,6-二甲基-2-嘧啶基) 甲氨基] 磺酰基]-N'-(4-甲氧基-6-甲基-1,3,5-三嗪-2-基)-脲、N-(4,6-二甲氧基-2-嘧啶基)-N'-[(甲

基-1H-吡咯-1-基氨基)磺酰基]-脲或N-(4,6-二甲氧基-2-嘧啶基)-N'-[[(4,6-二甲基-2-嘧啶基)甲氨基]磺酰基]-脲。

[0186] 在一些实施方案中,式I的化合物不是N-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-N'-[[(4,6-二甲基-2-嘧啶基)甲氨基]磺酰基]-脲、N-[[(4,6-二甲基-2-嘧啶基)甲氨基]磺酰基]-N'-(4-甲氧基-6-甲基-1,3,5-三嗪-2-基)-脲、N-(4,6-二甲氧基-2-嘧啶基)-N'-[(甲基-1H-吡咯-1-基氨基)磺酰基]-脲、N-(4,6-二甲氧基-2-嘧啶基)-N'-[[(4,6-二甲基-2-嘧啶基)甲氨基]磺酰基]-脲或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐。

[0187] 在一些实施方案中, R_1 是5至12元杂环烷基或5至12元杂芳基,其中所述5至12元杂环烷基或5至12元杂芳基中的至少一个杂原子是O或S,且其中所述5至12元杂环烷基或5至12元杂芳基任选被一个或多个 R_{1S} 取代。

[0188] 在一些实施方案中, R_1 是5至12元杂环烷基或5至12元杂芳基,其中所述5至12元杂环烷基或5至12元杂芳基任选被一个或多个 R_{1S} 取代,且其中 R_1 经由 R_1 中的碳原子连接于式(I)的其余部分。

[0189] 在一些实施方案中, R_1 是5至12元杂环烷基或5至12元杂芳基,其中所述5至12元杂环烷基或5至12元杂芳基中的至少一个杂原子是O或S;其中所述5至12元杂环烷基或5至12元杂芳基任选被一个或多个 R_{1S} 取代;且其中 R_1 经由 R_1 中的碳原子连接于式(I)的其余部分。

[0190] 在一些实施方案中, R_1 经由 R_1 中的碳原子连接于式(I)的其余部分。

[0191] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5至12元杂环烷基。

[0192] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5至12元杂环烷基,其中 R_1 经由所述 C_5 - C_{12} 杂环烷基中的碳原子连接于式(I)的其余部分。

[0193] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或卤代基取代的5至12元杂环烷基。

[0194] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基(例如,甲基、乙基或丙基)取代的5至12元杂环烷基。

[0195] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个卤代基(例如,C1)取代的5至12元杂环烷基。

[0196] 在一些实施方案中, R_1 是5至12元杂环烷基。

[0197] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 R_{1S} 取代的5至12元杂环烷基。

[0198] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或卤代基取代的5至12元杂环烷基。

[0199] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 C_1 - C_6 烷基(例如,甲基、乙基或丙基)取代的5至12元杂环烷基。

[0200] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个卤代基(例如,C1)取代的5至12元杂环烷基。

[0201] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5至12元杂环烷基,其中所述5至12元杂环烷基中的至少一个杂原子是N、O或S。

[0202] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5至12元杂环烷基,其中所述5至12元杂环烷基中的至少一个杂原子是S。

[0203] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5至12元杂环烷基,其中所述

5至12元杂环烷基包含一个杂原子。

[0204] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5至9元单环杂环烷基。

[0205] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5至6元单环杂环烷基。

[0206] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的8至12元双环杂环烷基。

[0207] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的8至10元双环杂环烷基。

[0208] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的8至9元双环杂环烷基。

[0209] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的8至9元双环杂环烷基, 其中所述8至9元双环杂环烷基中的至少一个杂原子是O或S。

[0210] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的8至9元双环杂环烷基, 其中所述8至9元双环杂环烷基中的至少一个杂原子是O。

[0211] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的8至9元双环杂环烷基, 其中所述8至9元双环杂环烷基中的至少一个杂原子是S。

[0212] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的8元双环杂环烷基。

[0213] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的8元双环杂环烷基, 其中所述8元双环杂环烷基中的至少一个杂原子是O或S。

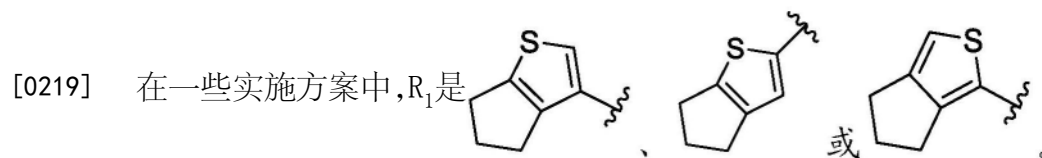
[0214] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的8元双环杂环烷基, 其中所述8元双环杂环烷基中的至少一个杂原子是O。

[0215] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的8元双环杂环烷基, 其中所述8元双环杂环烷基中的至少一个杂原子是S。

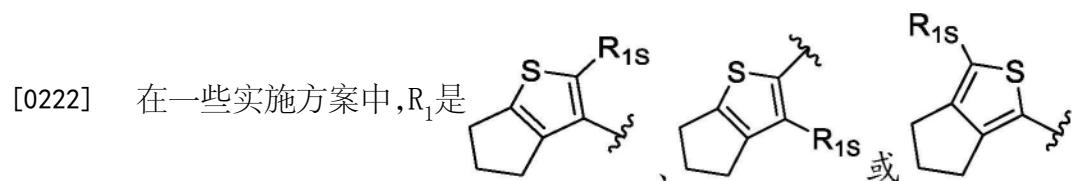
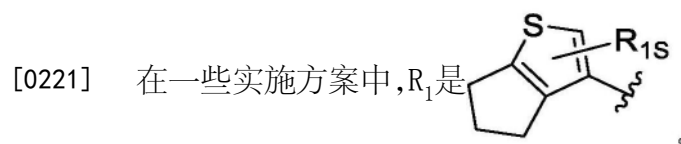
[0216] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5,6-二氢-4H-环戊并[b]噻吩基。

[0217] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5,6-二氢-4H-环戊并[b]噻吩基, 其中 R_1 经由所述5,6-二氢-4H-环戊并[b]噻吩基中的碳原子连接于式(I)的其余部分。

[0218] 在一些实施方案中, R_1 是5,6-二氢-4H-环戊并[b]噻吩基。



[0220] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 R_{1S} 取代的5,6-二氢-4H-环戊并[b]噻吩基。



[0223] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、-O (C_1 - C_6 烷基) 或卤代基取代的5,6-二氢-4H-环戊并[b]噻吩基。

[0224] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 -O (C_1 - C_6 烷基) 取代的 5,6-二氢-4H-环戊并[b]噻吩基。

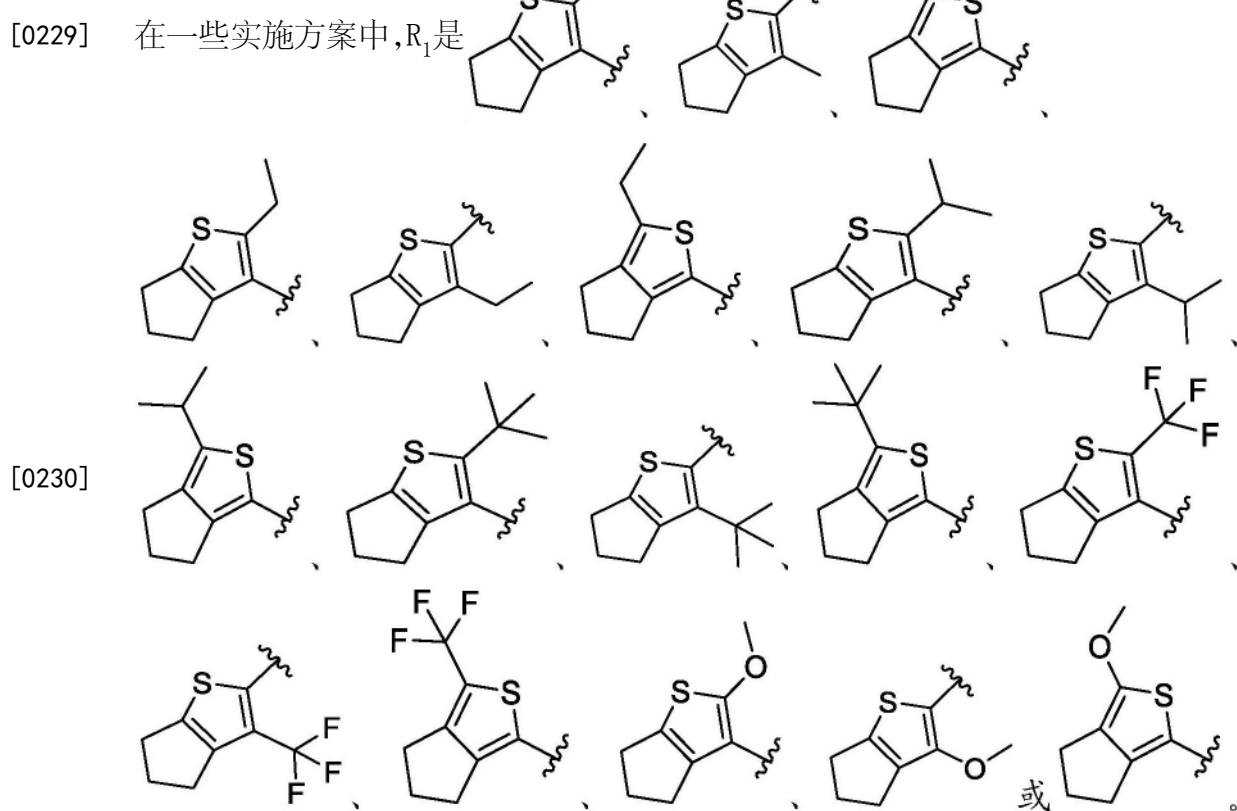
[0225] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 C_1 - C_6 烷基 (例如, 甲基、乙基、丙基或丁基) 取代的 5,6-二氢-4H-环戊并[b]噻吩基。

[0226] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 C_1 - C_6 卤代烷基 (例如, $-CF_3$) 取代的 5,6-二氢-4H-环戊并[b]噻吩基。

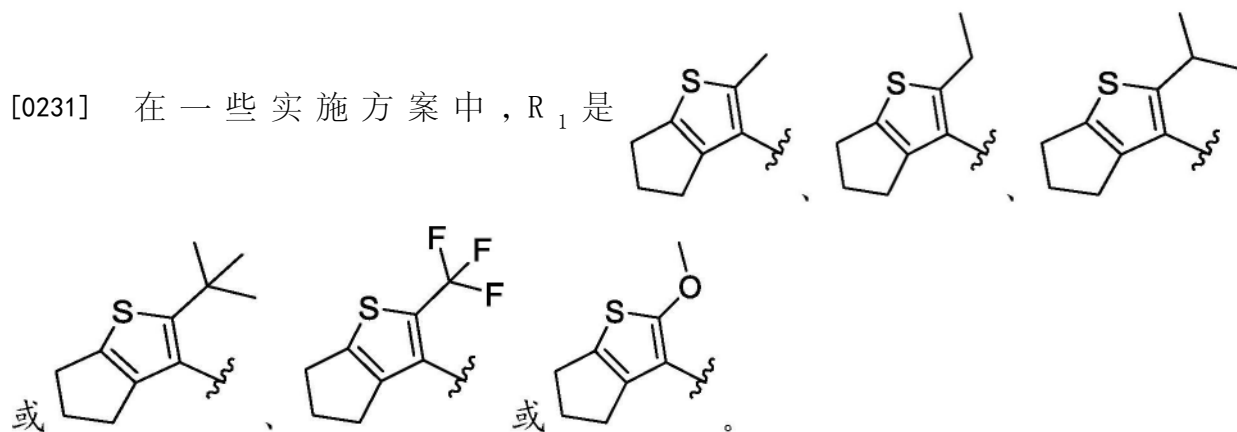
[0227] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 -O (C_1 - C_6 烷基) (例如, $-OCH_3$) 取代的 5,6-二氢-4H-环戊并[b]噻吩基。

[0228] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个卤代基 (例如, Cl) 取代的 5,6-二氢-4H-环戊并[b]噻吩基。

[0229] 在一些实施方案中, R_1 是



[0231] 在一些实施方案中, R_1 是



[0232] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的 9 元双环杂环烷基。

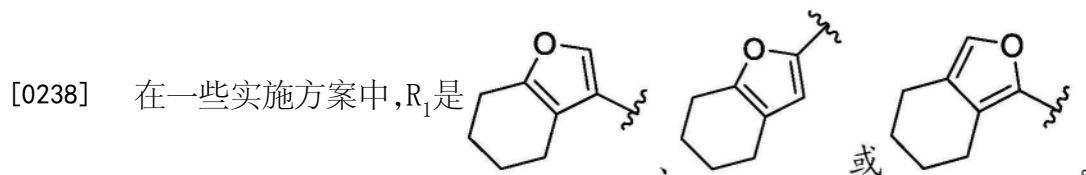
[0233] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的9元双环杂环烷基, 其中所述8元双环杂环烷基中的至少一个杂原子是O或S。

[0234] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的9元双环杂环烷基, 其中所述8元双环杂环烷基中的至少一个杂原子是O。

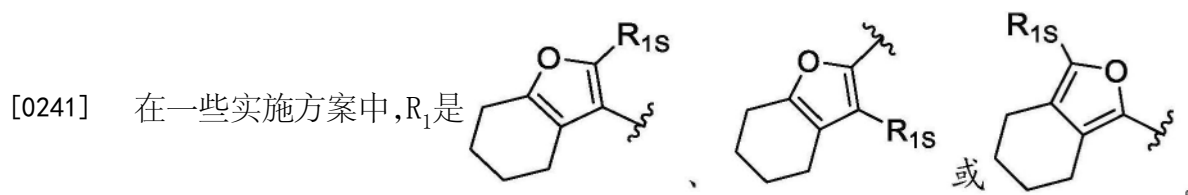
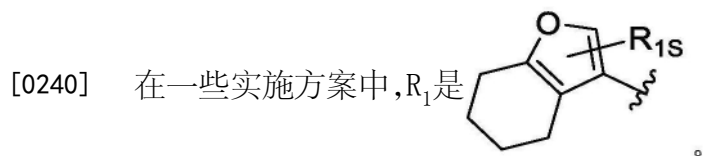
[0235] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的4,5,6,7-四氢苯并呋喃基。

[0236] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的4,5,6,7-四氢苯并呋喃基, 其中 R_1 经由所述4,5,6,7-四氢苯并呋喃基中的碳原子连接于式(I)的其余部分。

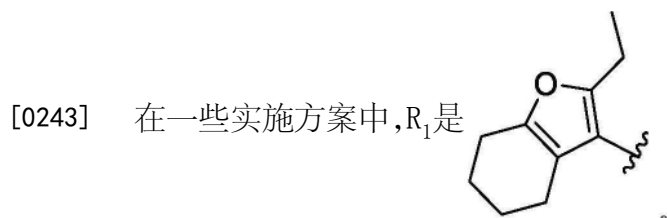
[0237] 在一些实施方案中, R_1 是4,5,6,7-四氢苯并呋喃基。



[0239] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 R_{1S} 取代的4,5,6,7-四氢苯并呋喃基。



[0242] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 C_1 - C_6 烷基取代的4,5,6,7-四氢苯并呋喃基。

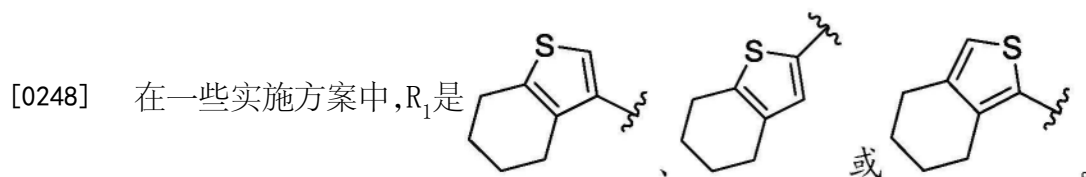


[0244] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的9元双环杂环烷基, 其中所述8元双环杂环烷基中的至少一个杂原子是S。

[0245] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩基。

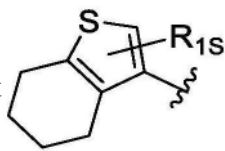
[0246] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩基, 其中 R_1 经由所述4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩基中的碳原子连接于式(I)的其余部分。

[0247] 在一些实施方案中, R_1 是4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩基。

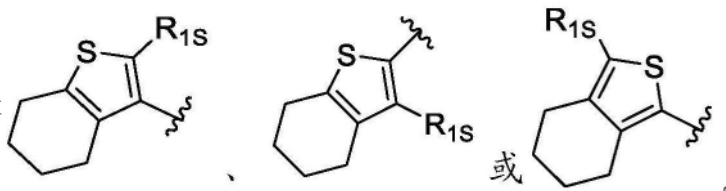


[0249] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 R_{1S} 取代的4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩基。

[0250] 在一些实施方案中, R_1 是

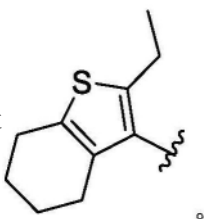


[0251] 在一些实施方案中, R_1 是

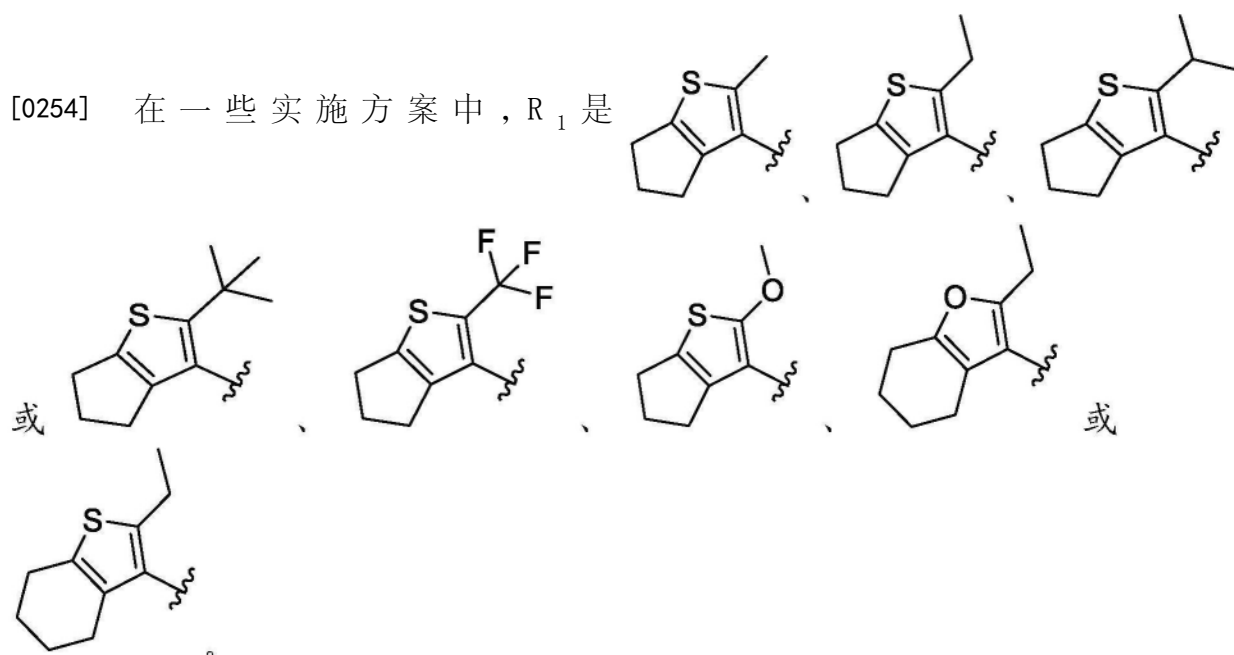


[0252] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 C_1 - C_6 烷基取代的4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩基。

[0253] 在一些实施方案中, R_1 是



[0254] 在一些实施方案中, R_1 是



[0255] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5至12元杂芳基。

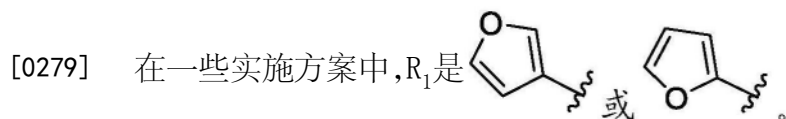
[0256] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5至12元杂芳基, 其中 R_1 经由所述 C_5 - C_{12} 杂芳基中的碳原子连接于式 (I) 的其余部分。

[0257] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或卤代基取代的5至12元杂芳基。

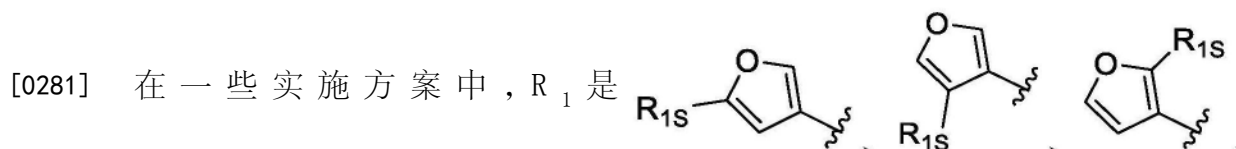
[0258] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基 (例如, 甲基、乙基或丙基) 取代的5至12元杂芳基。

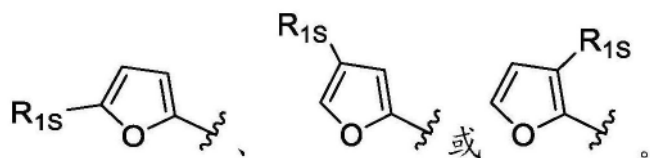
[0259] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个卤代基 (例如, Cl) 取代的5至12元杂芳基。

- [0260] 在一些实施方案中, R_1 是5至12元杂芳基。
- [0261] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 R_{1S} 取代的5至12元杂芳基。
- [0262] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或卤代基取代的5至12元杂芳基。
- [0263] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 C_1 - C_6 烷基 (例如, 甲基、乙基或丙基) 取代的5至12元杂芳基。
- [0264] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个卤代基 (例如, Cl) 取代的5至12元杂芳基。
- [0265] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5至12元杂芳基, 其中所述5至12元杂芳基中的至少一个杂原子是N、O或S。
- [0266] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5至12元杂芳基, 其中所述5至12元杂芳基中的至少一个杂原子是S。
- [0267] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5至12元杂芳基, 其中所述5至12元杂芳基包含一个杂原子。
- [0268] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5至9元单环杂芳基。
- [0269] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5至6元单环杂芳基。
- [0270] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5元单环杂芳基。
- [0271] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5元单环杂芳基, 其中所述 C_5 单环杂芳基中的至少一个杂原子是O。
- [0272] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5元单环杂芳基, 其中所述 C_5 单环杂芳基中的至少一个杂原子是S。
- [0273] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5元单环杂芳基, 其中所述 C_5 单环杂芳基中的至少一个杂原子是S, 且其中所述 C_5 单环杂芳基中的至少一个杂原子是N。
- [0274] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5元单环杂芳基, 其中所述 C_5 单环杂芳基包含一个杂原子。
- [0275] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5元单环杂芳基, 其中所述 C_5 单环杂芳基包含一个为O的杂原子。
- [0276] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的呋喃基。
- [0277] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的呋喃基, 其中 R_1 经由所述呋喃基中的碳原子连接于式(I)的其余部分。
- [0278] 在一些实施方案中, R_1 是呋喃基。

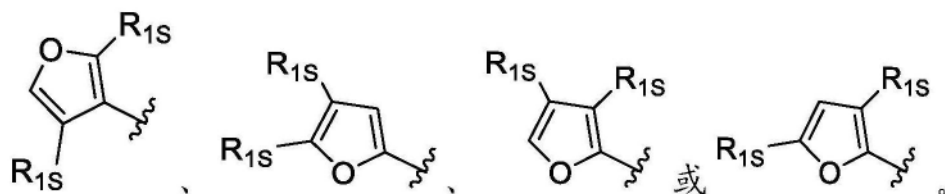
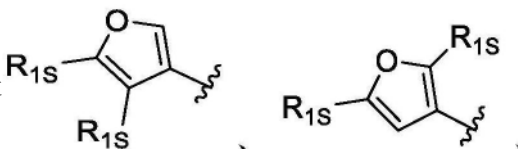


- [0280] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 R_{1S} 取代的呋喃基。

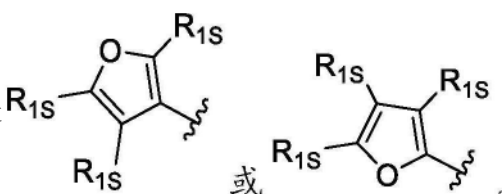




[0282] 在一些实施方案中, R_1 是



[0283] 在一些实施方案中, R_1 是

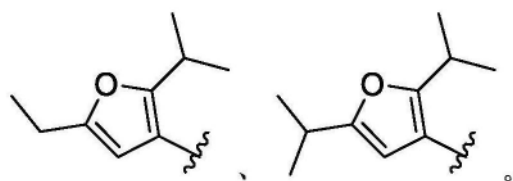
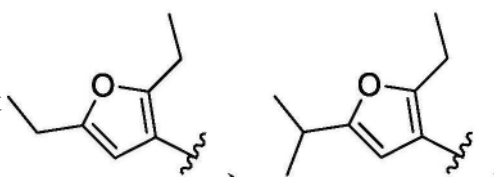


[0284] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或卤代基取代的呋喃基。

[0285] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 C_1 - C_6 烷基 (例如, 甲基、乙基或丙基) 取代的呋喃基。

[0286] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个卤代基 (例如, Cl) 取代的呋喃基。

[0287] 在一些实施方案中, R_1 是



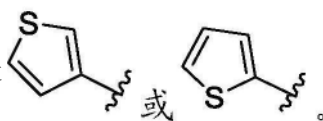
[0288] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1s} 取代的 5 元单环杂芳基, 其中所述 C_5 单环杂芳基包含一个为 S 的杂原子。

[0289] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1s} 取代的噻吩基。

[0290] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1s} 取代的噻吩基, 其中 R_1 经由所述噻吩基中的碳原子连接于式 (I) 的其余部分。

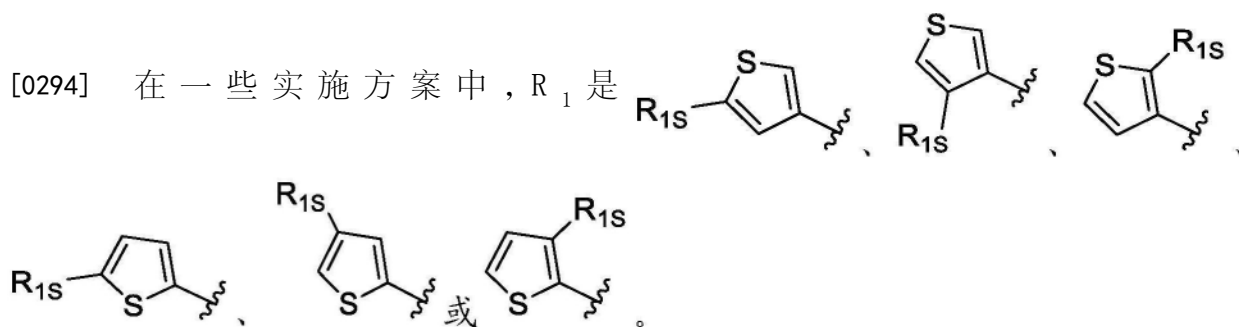
[0291] 在一些实施方案中, R_1 是噻吩基。

[0292] 在一些实施方案中, R_1 是

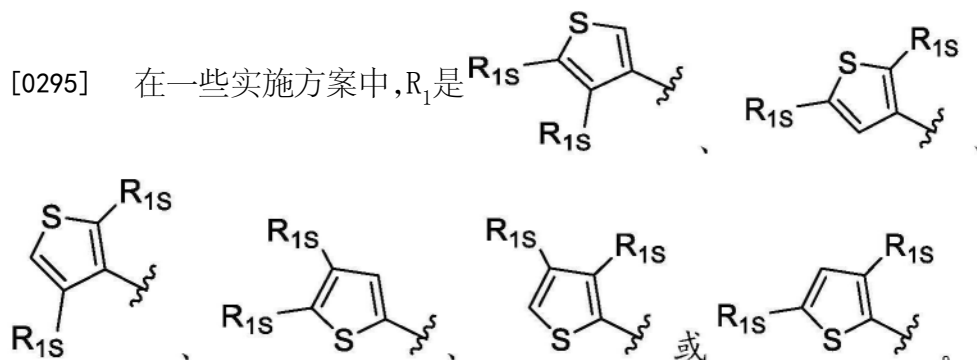


[0293] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 R_{1s} 取代的噻吩基。

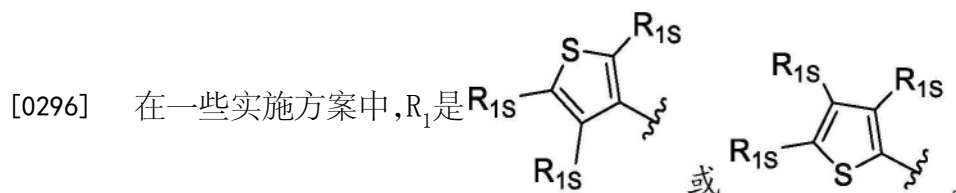
[0294] 在一些实施方案中, R_1 是



[0295] 在一些实施方案中, R_1 是



[0296] 在一些实施方案中, R_1 是

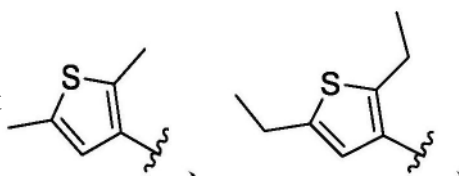


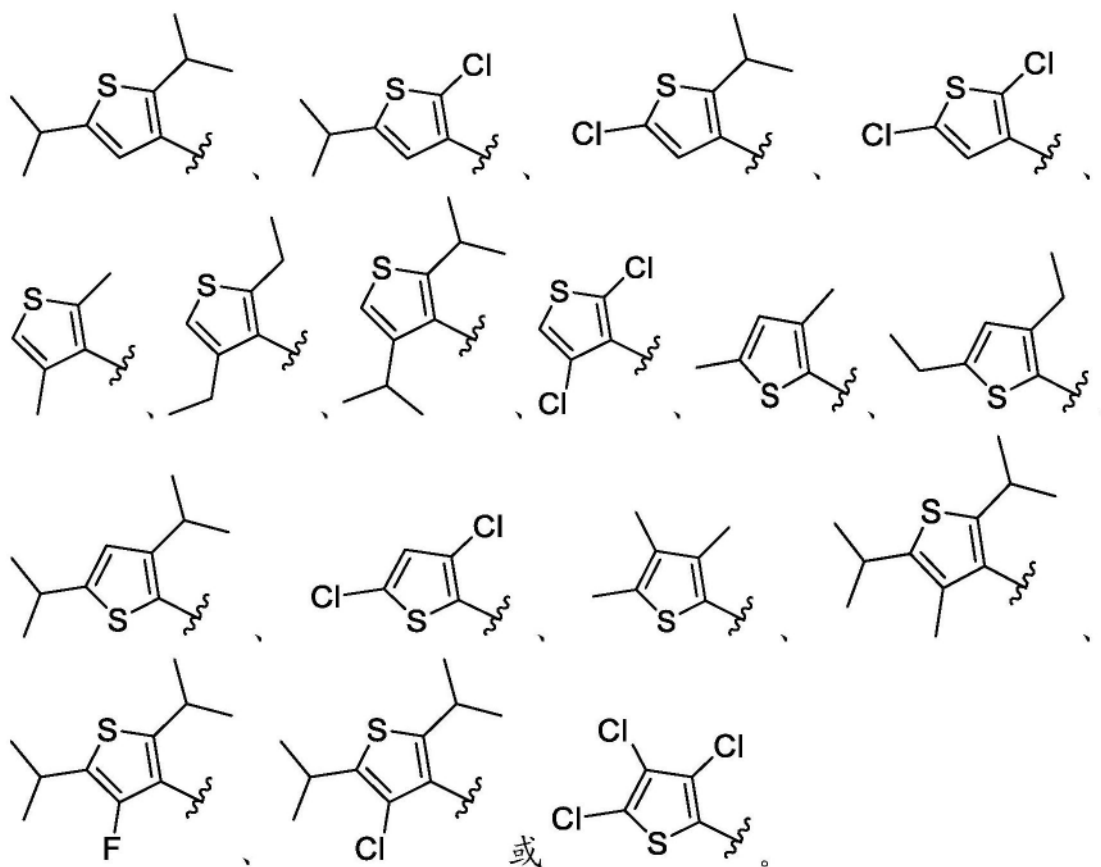
[0297] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或卤代基取代的噻吩基。

[0298] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 C_1 - C_6 烷基 (例如, 甲基、乙基或丙基) 取代的噻吩基。

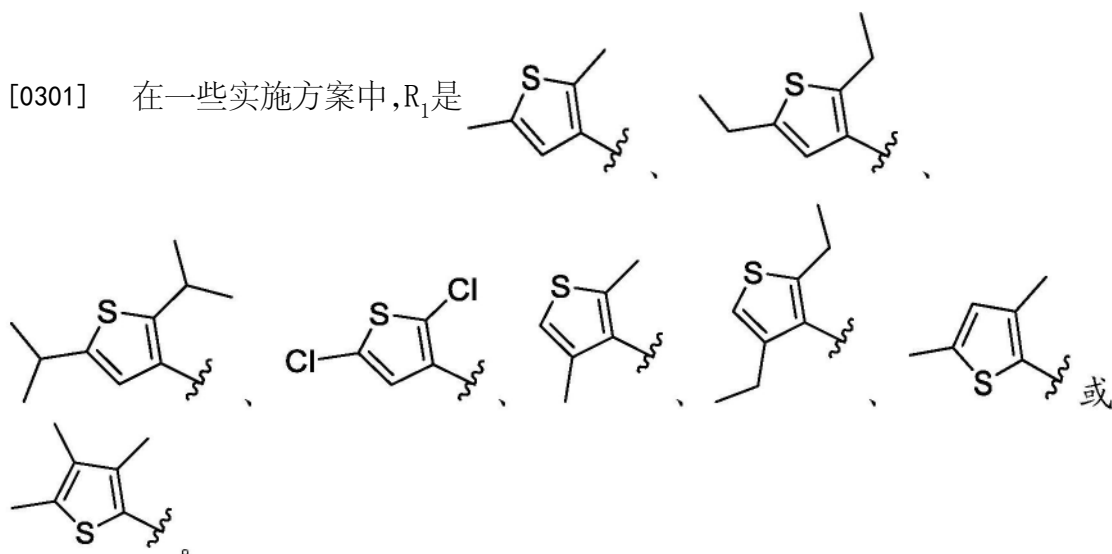
[0299] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个卤代基 (例如, Cl) 取代的噻吩基。

[0300] 在一些实施方案中, R_1 是

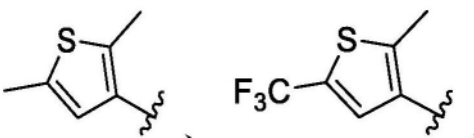


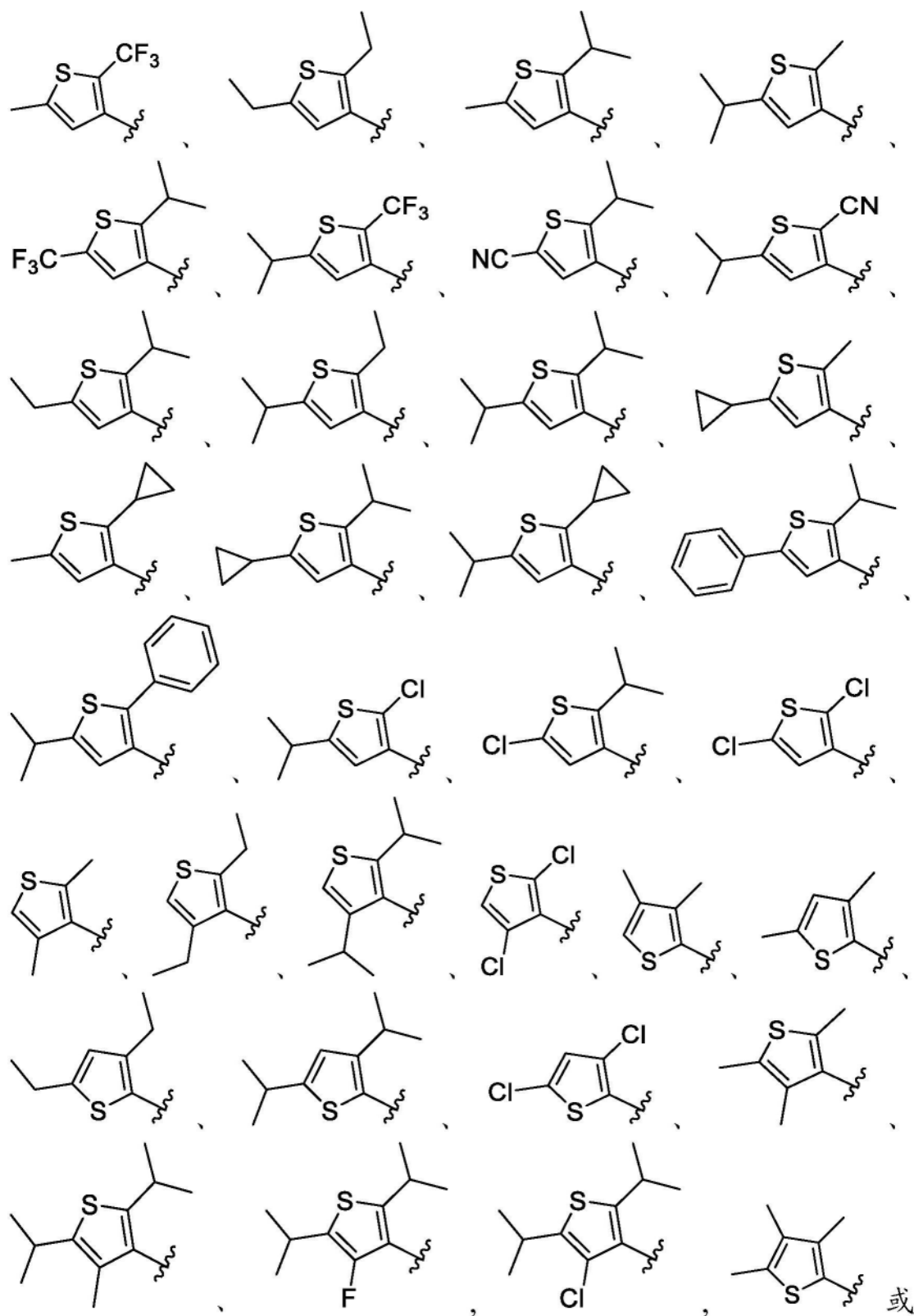


[0301] 在一些实施方案中, R_1 是

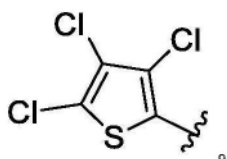


[0302] 在一些实施方案中, R_1 是





[0303]

[0304] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{15} 取代的5元单环杂芳基, 其中所述 C_5

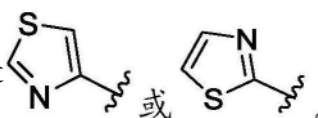
单环杂芳基包含两个杂原子。

[0305] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5元单环杂芳基, 其中所述 C_5 单环杂芳基包含两个杂原子, 其中一个杂原子是S, 且另一个杂原子是N。

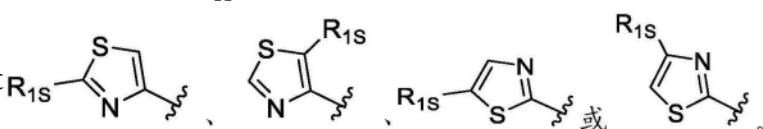
[0306] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的噻唑基。

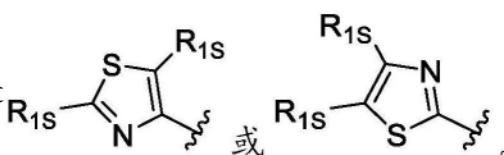
[0307] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的噻唑基, 其中 R_1 经由所述噻唑基中的碳原子连接于式 (I) 的其余部分。

[0308] 在一些实施方案中, R_1 是噻唑基。

[0309] 在一些实施方案中, R_1 是 。

[0310] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 R_{1S} 取代的噻唑基。

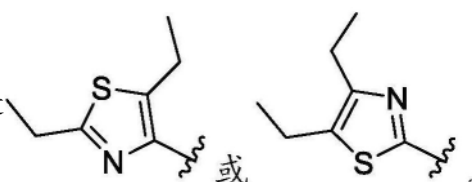
[0311] 在一些实施方案中, R_1 是 。

[0312] 在一些实施方案中, R_1 是 。

[0313] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或卤代基取代的噻唑基。

[0314] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 C_1 - C_6 烷基 (例如, 甲基、乙基或丙基) 取代的噻唑基。

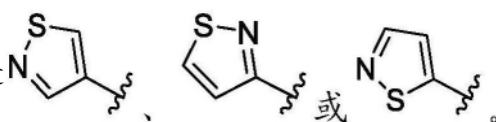
[0315] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个卤代基 (例如, Cl) 取代的噻唑基。

[0316] 在一些实施方案中, R_1 是 。

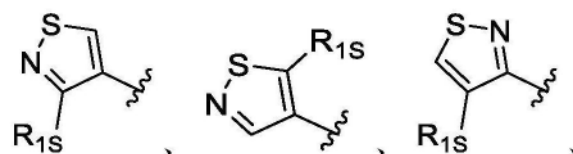
[0317] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的异噻唑基。

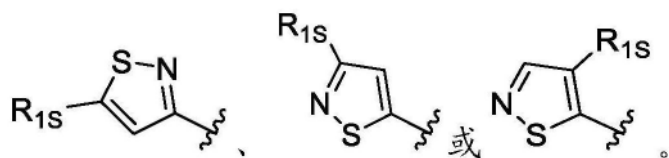
[0318] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的异噻唑基, 其中 R_1 经由所述异噻唑基中的碳原子连接于式 (I) 的其余部分。

[0319] 在一些实施方案中, R_1 是异噻唑基。

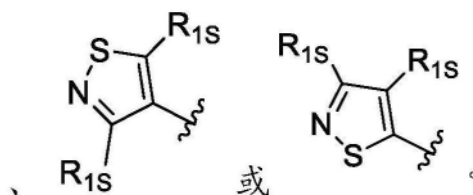
[0320] 在一些实施方案中, R_1 是 。

[0321] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 R_{1S} 取代的异噻唑基。

[0322] 在一些实施方案中, R_1 是 。



[0323] 在一些实施方案中, R_1 是 R_{1s} 取代的异噻唑基。

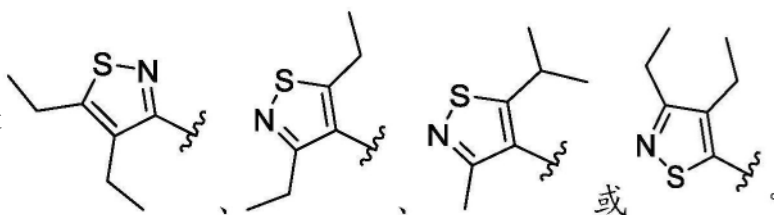


[0324] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或卤代基取代的异噻唑基。

[0325] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 C_1 - C_6 烷基 (例如, 甲基、乙基或丙基) 取代的异噻唑基。

[0326] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个卤代基 (例如, Cl) 取代的异噻唑基。

[0327] 在一些实施方案中, R_1 是



[0328] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1s} 取代的 9 至 12 元双环杂芳基。

[0329] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1s} 取代的 9 至 10 元双环杂芳基。

[0330] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1s} 取代的 9 元双环杂芳基。

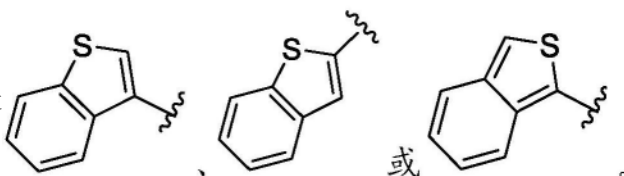
[0331] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1s} 取代的 9 元双环杂芳基, 其中所述 9 元双环杂芳基中的至少一个杂原子是 S。

[0332] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1s} 取代的苯并噻吩基。

[0333] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{1s} 取代的苯并噻吩基, 其中 R_1 经由所述苯并噻吩基中的碳原子连接于式 (I) 的其余部分。

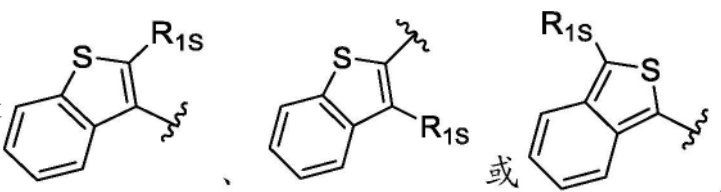
[0334] 在一些实施方案中, R_1 是苯并噻吩基。

[0335] 在一些实施方案中, R_1 是



[0336] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 R_{1s} 取代的苯并噻吩基。

[0337] 在一些实施方案中, R_1 是

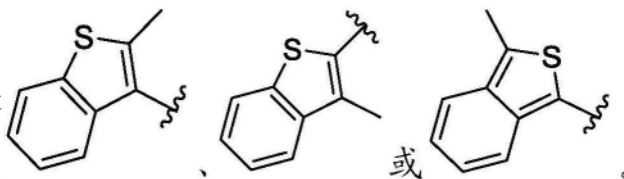


[0338] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或卤代基取代的苯并噻吩基。

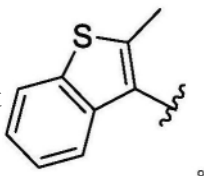
[0339] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 C_1 - C_6 烷基 (例如, 甲基、乙基或丙基) 取代的苯并噻吩基。

[0340] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个卤代基 (例如, Cl) 取代的苯并噻吩基。

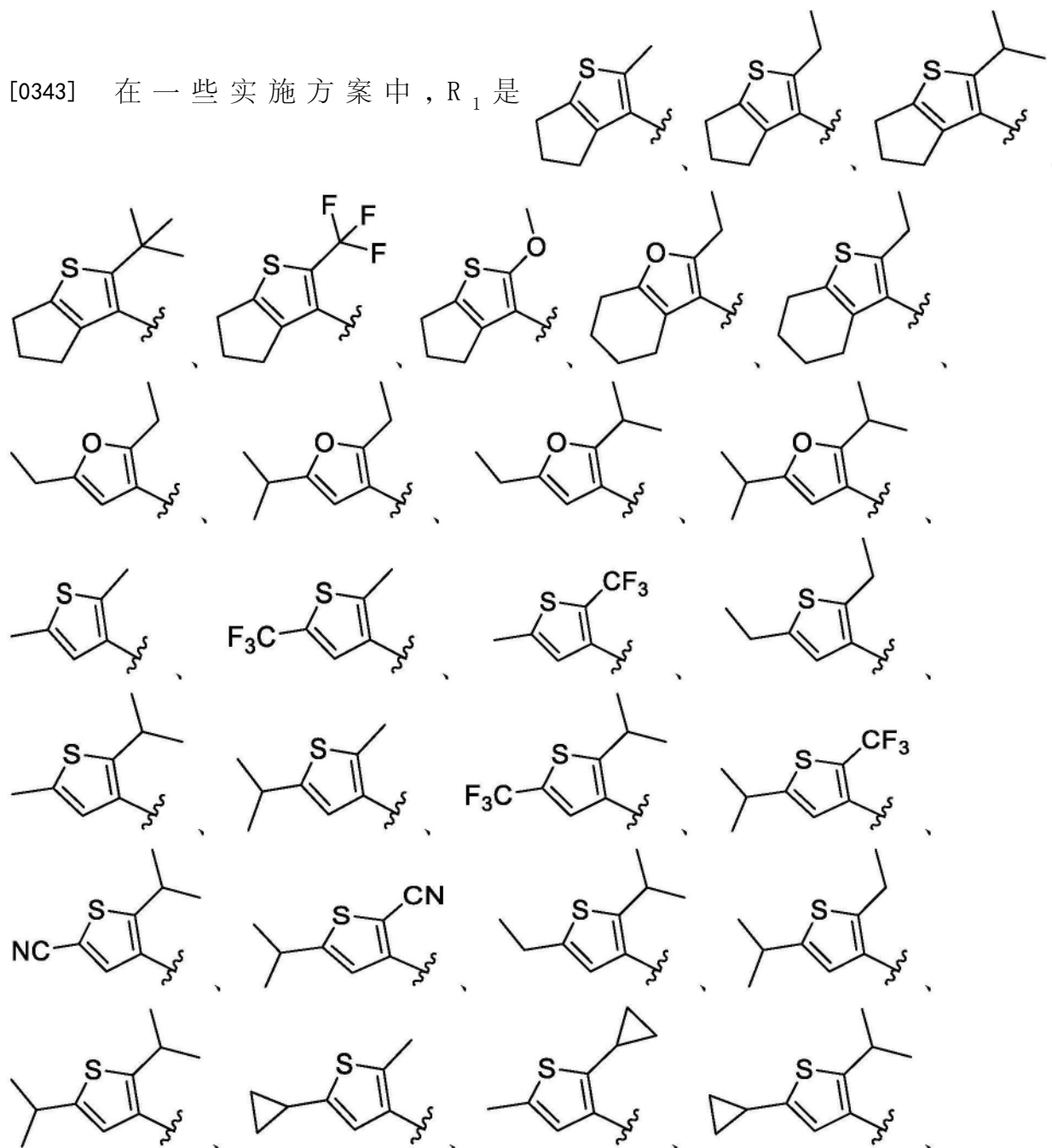
[0341] 在一些实施方案中, R_1 是

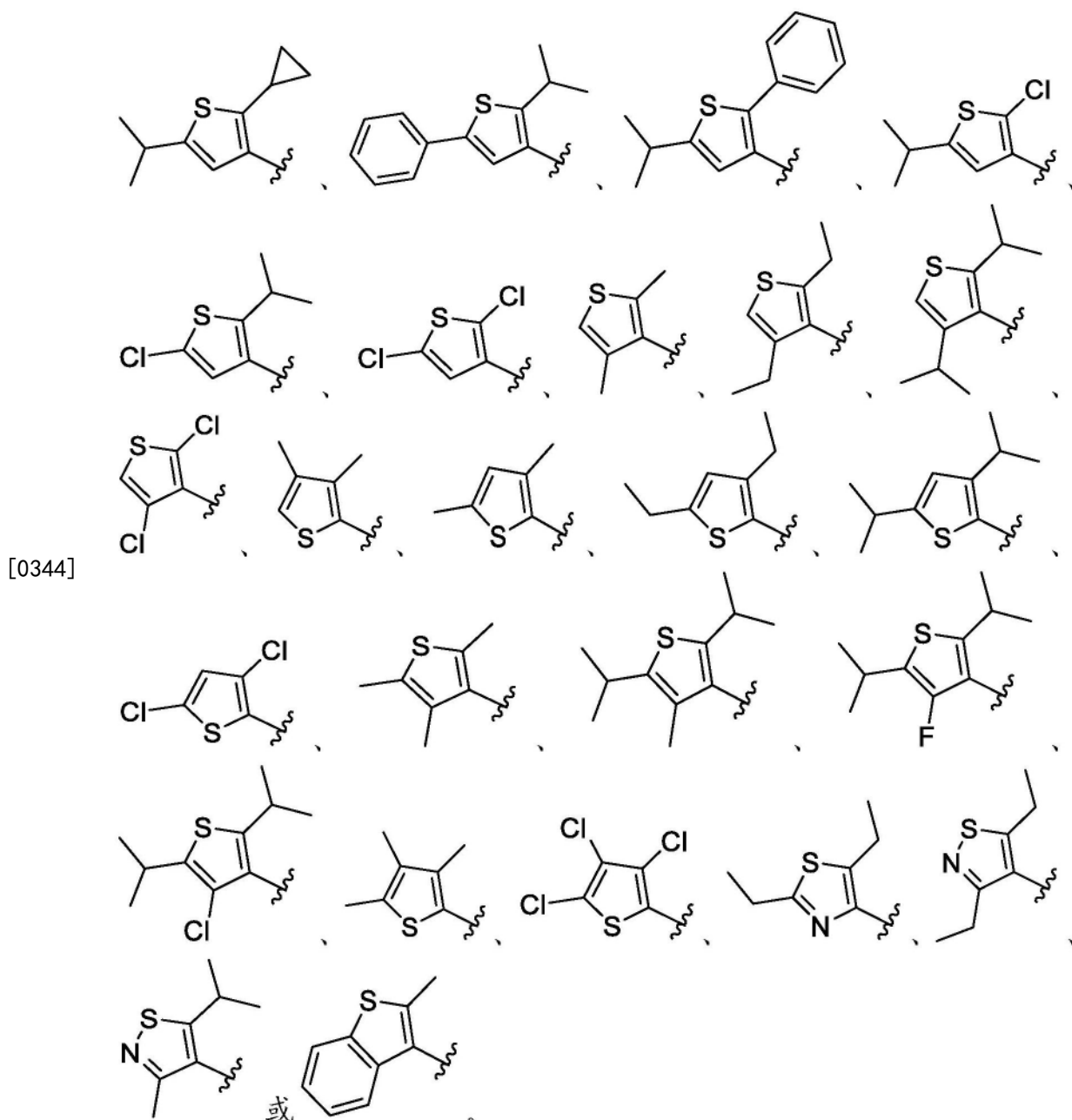


[0342] 在一些实施方案中, R_1 是



[0343] 在一些实施方案中, R_1 是





[0345] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、-O(C_1 - C_6 烷基)、-O(C_1 - C_6 卤代烷基)、-(C_1 - C_6 烷基)-O(C_1 - C_6 烷基)、氰基或卤代基。

[0346] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、-O(C_1 - C_6 烷基)、-O(C_1 - C_6 卤代烷基)、-(C_1 - C_6 烷基)-O(C_1 - C_6 烷基)或卤代基。

[0347] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、-O(C_1 - C_6 烷基)、-O(C_1 - C_6 卤代烷基)或-(C_1 - C_6 烷基)-O(C_1 - C_6 烷基)。

[0348] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、-O(C_1 - C_6 烷基)、-O(C_1 - C_6 卤代烷基)或卤代基。

[0349] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、-O(C_1 - C_6 烷基)或卤代基。

[0350] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或卤代基。

- [0351] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是 C_1 - C_6 烷基(例如,甲基、乙基或丙基或卤代基(例如,C1)。
- [0352] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是甲基、乙基、丙基或C1。
- [0353] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。
- [0354] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是 C_1 - C_6 烷基(例如直链或支链的)。
- [0355] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是甲基、乙基或丙基。
- [0356] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是甲基。在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是乙基。在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是丙基。在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是丁基。在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是戊基。在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是己基。在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是异丙基。在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是异丁基。在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是异戊基。在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是异己基。在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是仲丁基。在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是仲戊基。在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是仲己基。
- [0357] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是 C_1 - C_6 卤代烷基(例如被一个或多个卤素取代的甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基)。
- [0358] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 。
- [0359] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是 $-CH_2F$ 。在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是 $-CHF_2$ 。在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是 $-CF_3$ 。
- [0360] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是 $-O(C_1-C_6$ 烷基)或 $-O(C_1-C_6$ 卤代烷基)。
- [0361] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是 $-O(C_1-C_6$ 烷基)。
- [0362] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是甲氧基。在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是乙氧基。在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是丙氧基。在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是丁氧基。在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是戊氧基。在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是己氧基。
- [0363] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是 $-O(C_1-C_6$ 卤代烷基)(例如被一个或多个卤素取代的甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基或己氧基)。
- [0364] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是卤代甲氧基。在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是卤代乙氧基。在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是卤代丙氧基。在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是卤代丁氧基。在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是卤代戊氧基。在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是卤代己氧基。
- [0365] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是 $-OCF_3$ 。
- [0366] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是 $-OCH_2CF_3$ 。
- [0367] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是 $-(C_1-C_6$ 烷基)- $O(C_1-C_6$ 烷基)。
- [0368] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是氰基或卤代基。
- [0369] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是氰基。
- [0370] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是卤代基。
- [0371] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是F、Cl、Br或I。
- [0372] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是F或Cl。
- [0373] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是F。
- [0374] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是Cl。

[0375] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是甲基、乙基、异丙基、异丁基、仲丁基、甲氧基、乙氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、F或Cl。

[0376] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 芳基、3至8元杂环烷基或3至8元杂芳基。

[0377] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是 C_3 - C_8 环烷基。

[0378] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是 C_3 - C_8 芳基。

[0379] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是 C_5 - C_6 芳基。

[0380] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是苯基。

[0381] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是3至8元杂环烷基。

[0382] 在一些实施方案中,至少一个 R_{1S} 是3至8元杂芳基。

[0383] 在一些实施方案中, R_2 是 R_{2S} 。

[0384] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(\text{CX}_2\text{X}_2)_n-R_{2S}$,其中n是1或2。

[0385] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(\text{CX}_2\text{X}_2)-R_{2S}$ 。

[0386] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(\text{CX}_2\text{X}_2)_2-R_{2S}$ 。

[0387] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(\text{CH}_2)_n-R_{2S}$,其中n是1。在一些实施方案中, R_2 是 $-(\text{CH}_2)_n-R_{2S}$,其中n是2。

[0388] 在一些实施方案中,至少一个 X_2 是H。

[0389] 在一些实施方案中,每个 X_2 是H。

[0390] 在一些实施方案中,至少一个 X_2 是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基,其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基任选被一个或多个卤代基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})_2$ 或氧代基取代。

[0391] 在一些实施方案中,至少一个 X_2 是 C_1 - C_6 烷基或 C_2 - C_6 烯基,其中所述 C_1 - C_6 烷基或 C_2 - C_6 烯基任选被一个或多个卤代基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})_2$ 或氧代基取代。

[0392] 在一些实施方案中,至少一个 X_2 是任选被一个或多个卤代基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})_2$ 或氧代基取代的 C_1 - C_6 烷基(例如,甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基)。

[0393] 在一些实施方案中,至少一个 X_2 是 C_1 - C_6 烷基(例如,甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基)。

[0394] 在一些实施方案中,至少一个 X_2 是任选被一个或多个卤代基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})_2$ 或氧代基取代的 C_2 - C_6 烯基(例如,乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基或己烯基)。

[0395] 在一些实施方案中,至少一个 X_2 是 C_2 - C_6 烯基(例如,乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基或己烯基)。

[0396] 在一些实施方案中,至少一个 X_2 是任选被一个或多个卤代基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})_2$ 或氧代基取代的 C_2 - C_6 炔基(例如,乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基或己炔基)。

[0397] 在一些实施方案中,至少一个 X_2 是任选被一个或多个卤代基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})$ 或 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})_2$ 取代的 C_2 - C_6 炔基(例如,乙炔基、丙炔基、丁炔

基、戊炔基或己炔基)。

[0398] 在一些实施方案中,至少一个 X_2 是任选被一个卤代基、-CN、-OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、- NH_2 、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基) $_2$ 或氧代基取代的 C_2 - C_6 炔基(例如,乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基或己炔基)。

[0399] 在一些实施方案中,至少一个 X_2 是任选被一个卤代基、-CN、-O(C_1 - C_6 烷基)、- NH_2 、-NH(C_1 - C_6 烷基)或-N(C_1 - C_6 烷基) $_2$ 取代的 C_2 - C_6 炔基(例如,乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基或己炔基)。

[0400] 在一些实施方案中,至少一个 X_2 是 C_2 - C_6 炔基(例如,乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基或己炔基)。

[0401] 在一些实施方案中,n是0。

[0402] 在一些实施方案中,n是1或2。

[0403] 在一些实施方案中,n是1。

[0404] 在一些实施方案中,n是2。

[0405] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤代基、-CN、-OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、- NH_2 、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基) $_2$ 或氧代基取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0406] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0407] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 卤代烷基取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0408] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个卤代基、-CN或-OH取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0409] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个卤代基取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个F、Cl、Br或I取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个F或Cl取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个F取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个Cl取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0410] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个-CN取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个-OH取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0411] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个-O(C_1 - C_6 烷基)、- NH_2 、-NH(C_1 - C_6 烷基)或-N(C_1 - C_6 烷基) $_2$ 取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0412] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个-O(C_1 - C_6 烷基)取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0413] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个-NH $_2$ 、-NH(C_1 - C_6 烷基)或-N(C_1 - C_6 烷基) $_2$ 取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0414] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个-NH $_2$ 取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0415] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个-NH(C_1 - C_6 烷基)取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0416] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个-NH(甲基)取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0417] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个-N(C_1 - C_6 烷基) $_2$ 取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0418] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个-N(甲基) $_2$ 取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0419] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个氧代基取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0420] 在一些实施方案中, R_{2S} 是 C_1 - C_6 烷基(例如,甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基)。

[0421] 在一些实施方案中, R_{2S} 是 C_3 - C_{16} 环烷基或4至8元杂环烷基,其中所述 C_3 - C_{16} 环烷基

或4至8元杂环烷基任选被一个或多个C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、卤代基、-CN、-OH、-O(C₁-C₆烷基)、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂或氧代基取代。

[0422] 在一些实施方案中,R₂₅是任选被一个或多个C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、卤代基、-CN、-OH、-O(C₁-C₆烷基)、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂或氧代基取代的C₃-C₁₆环烷基。

[0423] 在一些实施方案中,R₂₅是任选被一个或多个C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基或C₁-C₆卤代烷基取代的C₃-C₁₆环烷基。

[0424] 在一些实施方案中,R₂₅是任选被一个或多个C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基取代的C₃-C₁₆环烷基。

[0425] 在一些实施方案中,R₂₅是任选被一个或多个C₁-C₆烷基取代的C₃-C₁₆环烷基。在一些实施方案中,R₂₅是任选被一个或多个C₂-C₆烯基取代的C₃-C₁₆环烷基。在一些实施方案中,R₂₅是任选被一个或多个C₂-C₆炔基取代的C₃-C₁₆环烷基。

[0426] 在一些实施方案中,R₂₅是任选被一个或多个C₁-C₆卤代烷基取代的C₃-C₁₆环烷基。

[0427] 在一些实施方案中,R₂₅是任选被一个或多个卤代基、-CN或-OH取代的C₃-C₁₆环烷基。

[0428] 在一些实施方案中,R₂₅是任选被一个或多个卤代基取代的C₃-C₁₆环烷基。在一些实施方案中,R₂₅是任选被一个或多个F、Cl、Br或I取代的C₃-C₁₆环烷基。在一些实施方案中,R₂₅是任选被一个或多个F或Cl取代的C₃-C₁₆环烷基。在一些实施方案中,R₂₅是任选被一个或多个F取代的C₃-C₁₆环烷基。在一些实施方案中,R₂₅是任选被一个或多个Cl取代的C₃-C₁₆环烷基。

[0429] 在一些实施方案中,R₂₅是任选被一个或多个-CN取代的C₃-C₁₆环烷基。在一些实施方案中,R₂₅是任选被一个或多个-OH取代的C₃-C₁₆环烷基。

[0430] 在一些实施方案中,R₂₅是任选被一个或多个-O(C₁-C₆烷基)、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代的C₃-C₁₆环烷基。

[0431] 在一些实施方案中,R₂₅是任选被一个或多个-O(C₁-C₆烷基)取代的C₃-C₁₆环烷基。

[0432] 在一些实施方案中,R₂₅是任选被一个或多个-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代的C₃-C₁₆环烷基。

[0433] 在一些实施方案中,R₂₅是任选被一个或多个-NH₂取代的C₃-C₁₆环烷基。

[0434] 在一些实施方案中,R₂₅是任选被一个或多个-NH(C₁-C₆烷基)取代的C₃-C₁₆环烷基。

[0435] 在一些实施方案中,R₂₅是任选被一个或多个-NH(甲基)取代的C₃-C₁₆环烷基。

[0436] 在一些实施方案中,R₂₅是任选被一个或多个-N(C₁-C₆烷基)₂取代的C₃-C₁₆环烷基。

[0437] 在一些实施方案中,R₂₅是任选被一个或多个-N(甲基)₂取代的C₃-C₁₆环烷基。

[0438] 在一些实施方案中,R₂₅是任选被一个或多个氧代基取代的C₃-C₁₆环烷基。

[0439] 在一些实施方案中,R₂₅是C₃-C₁₆环烷基。

[0440] 在一些实施方案中,至少一个R₂₅是C₃-C₈环烷基。

[0441] 在一些实施方案中,至少一个R₂₅是任选被-O(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、卤代基或-CN取代的C₃-C₈环烷基。

[0442] 在一些实施方案中,至少一个R₂₅是C₃-C₇环烷基。在一些实施方案中,至少一个R₂₅是C₃-C₆环烷基。在一些实施方案中,至少一个R₂₅是C₃-C₅环烷基。在一些实施方案中,至少一

个 R_{2S} 是 C_3 - C_4 环烷基。

[0443] 在一些实施方案中,至少一个 R_{2S} 是环丙基。

[0444] 在一些实施方案中,至少一个 R_{2S} 是环丁基。

[0445] 在一些实施方案中,至少一个 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤代基、-CN、-OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂或氧代基取代的环丁基。

[0446] 在一些实施方案中,至少一个 R_{2S} 是环戊基。

[0447] 在一些实施方案中,至少一个 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤代基、-CN、-OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂或氧代基取代的环戊基。

[0448] 在一些实施方案中,至少一个 R_{2S} 是任选被一个或多个-O(C_1 - C_6 烷基)取代的环戊基。

[0449] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤代基、-CN、-OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂或氧代基取代的4至8元杂环烷基。

[0450] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤代基、-CN、-OH、-NH₂或氧代基取代的4至8元杂环烷基。

[0451] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤代基或氧代基取代的4至8元杂环烷基。

[0452] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的4至8元杂环烷基。

[0453] 在一些实施方案中, R_{2S} 是4至8元杂环烷基。

[0454] 在一些实施方案中, R_{2S} 是5至8元杂环烷基。

[0455] 在一些实施方案中, R_{2S} 是5至7元杂环烷基。

[0456] 在一些实施方案中, R_{2S} 是5至6元杂环烷基。

[0457] 在一些实施方案中, R_{2S} 是具有一个或多个选自N和O的杂原子的5或6元杂环烷基。

[0458] 在一些实施方案中, R_{2S} 是具有一个选自N和O的杂原子的5或6元杂环烷基。

[0459] 在一些实施方案中, R_{2S} 是具有两个选自N或O的杂原子的5或6元杂环烷基。

[0460] 在一些实施方案中, R_{2S} 是6元杂环烷基。

[0461] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤代基、-CN、-OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂或氧代基取代的6元杂环烷基。

[0462] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的6元杂环烷基。

[0463] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或氧代基取代的6元杂环烷基。

[0464] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代的6元杂环烷基。

[0465] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基取代的6元杂环烷基。

[0466] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的四氢吡喃基。

[0467] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或氧代基取代的四氢吡喃基。

[0468] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代的四氢吡喃基。

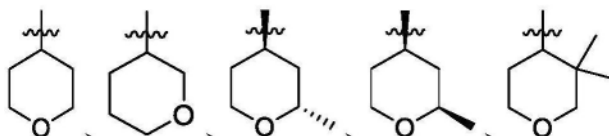
[0469] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基取代的四氢吡喃基。

[0470] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个甲基取代的四氢吡喃基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个乙基取代的四氢吡喃基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个丙基取代的四氢吡喃基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个丁基取代的四氢吡喃基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个戊基取代的四氢吡喃基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个己基取代的四氢吡喃基。

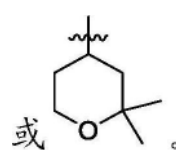
[0471] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个氧代基取代的四氢吡喃基。

[0472] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 卤代烷基 (例如任选被一个或多个卤代基取代的甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基) 取代的四氢吡喃基。

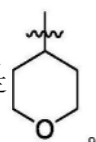
[0473] 在一些实施方案中, R_{2S} 是



或



[0474] 在一些实施方案中, R_{2S} 是



[0475] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的哌啶基。

[0476] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或氧代基取代的哌啶基。

[0477] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代的哌啶基。

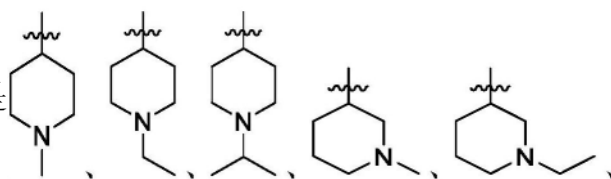
[0478] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基取代的哌啶基。

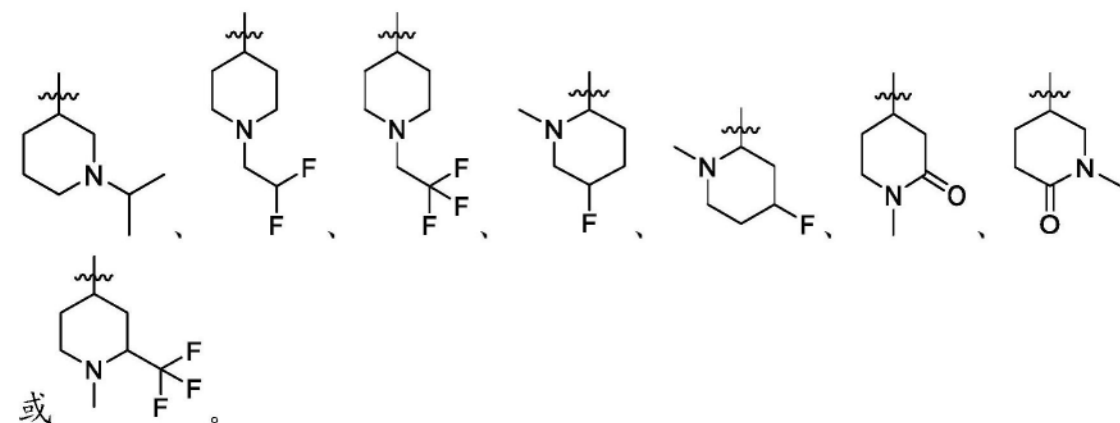
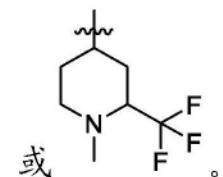
[0479] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个甲基取代的哌啶基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个乙基取代的哌啶基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个丙基取代的哌啶基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个丁基取代的哌啶基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个戊基取代的哌啶基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个己基取代的哌啶基。

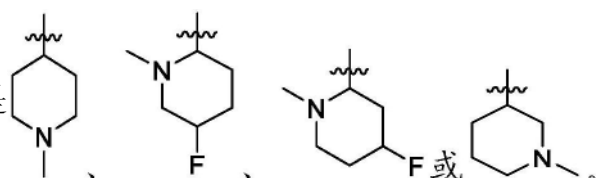
[0480] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个氧代基取代的哌啶基。

[0481] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 卤代烷基 (例如任选被一个或多个卤代基取代的甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基) 取代的哌啶基。

[0482] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH})_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-(\text{CH})_2\text{CHF}_2$ 或 $-(\text{CH})_2\text{CF}_3$ 取代的哌啶基。

[0483] 在一些实施方案中, R_{2S} 是 

[0484] 
或 

[0485] 在一些实施方案中, R_{2S} 是 

[0486] 在一些实施方案中, R_{2S} 是吗啉基。

[0487] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的吗啉基。

[0488] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或氧代基取代的吗啉基。

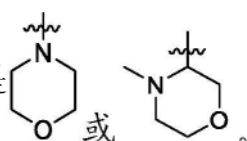
[0489] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代的吗啉基。

[0490] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基取代的吗啉基。

[0491] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个甲基取代的吗啉基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个乙基取代的吗啉基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个丙基取代的吗啉基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个丁基取代的吗啉基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个戊基取代的吗啉基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个己基取代的吗啉基。

[0492] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个氧代基取代的吗啉基。

[0493] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 卤代烷基 (例如任选被一个或多个卤代基取代的甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基) 取代的吗啉基。

[0494] 在一些实施方案中, R_{2S} 是 

[0495] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(\text{CH}_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 0, 且 R_{2S} 是 6 元杂环烷基。

[0496] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2s}$, 其中 n 是 0, 且 R_{2s} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的 6 元杂环烷基。

[0497] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2s}$, 其中 n 是 0, 且 R_{2s} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的四氢吡喃基。

[0498] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2s}$, 其中 n 是 0, 且 R_{2s} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的哌啶基。

[0499] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2s}$, 其中 n 是 0, 且 R_{2s} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的吗啉基。

[0500] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2s}$, 其中 n 是 1, 且 R_{2s} 是 6 元杂环烷基。

[0501] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2s}$, 其中 n 是 1, 且 R_{2s} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的 6 元杂环烷基。

[0502] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2s}$, 其中 n 是 1, 且 R_{2s} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的四氢吡喃基。

[0503] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2s}$, 其中 n 是 1, 且 R_{2s} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的哌啶基。

[0504] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2s}$, 其中 n 是 1, 且 R_{2s} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的吗啉基。

[0505] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2s}$, 其中 n 是 2, 且 R_{2s} 是 6 元杂环烷基。

[0506] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2s}$, 其中 n 是 2, 且 R_{2s} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的 6 元杂环烷基。

[0507] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2s}$, 其中 n 是 2, 且 R_{2s} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的四氢吡喃基。

[0508] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2s}$, 其中 n 是 2, 且 R_{2s} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的哌啶基。

[0509] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2s}$, 其中 n 是 2, 且 R_{2s} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的吗啉基。

[0510] 在一些实施方案中, R_{2s} 是 5 元杂环烷基。

[0511] 在一些实施方案中, R_{2s} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 卤代烷基、卤代基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 或氧代基取代的 5 元杂环烷基。

[0512] 在一些实施方案中, R_{2s} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的 5 元杂环烷基。

[0513] 在一些实施方案中, R_{2s} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基或氧代基取代的 5 元杂环烷基。

[0514] 在一些实施方案中, R_{2s} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基取代的 5 元杂环烷基。

[0515] 在一些实施方案中, R_{2s} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基取代的 5 元杂环烷基。

[0516] 在一些实施方案中, R_{2s} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的四氢呋喃基。

[0517] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或氧代基取代的四氢呋喃基。

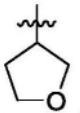
[0518] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代的四氢呋喃基。

[0519] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基取代的四氢呋喃基。

[0520] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个甲基取代的四氢呋喃基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个乙基取代的四氢呋喃基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个丙基取代的四氢呋喃基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个丁基取代的四氢呋喃基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个戊基取代的四氢呋喃基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个己基取代的四氢呋喃基。

[0521] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个氧代基取代的四氢呋喃基。

[0522] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 卤代烷基 (例如任选被一个或多个卤代基取代的甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基) 取代的四氢呋喃基。

[0523] 在一些实施方案中, R_{2S} 是 .

[0524] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的吡咯烷基。

[0525] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或氧代基取代的吡咯烷基。

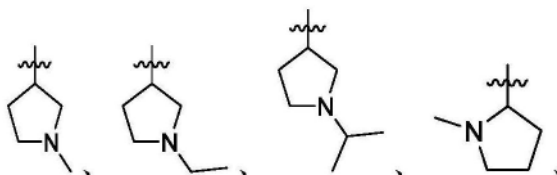
[0526] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代的吡咯烷基。

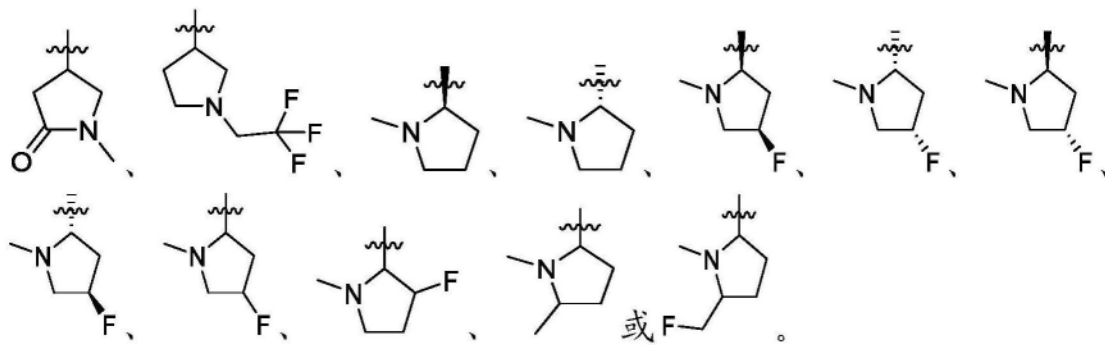
[0527] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基取代的吡咯烷基。

[0528] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个甲基取代的吡咯烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个乙基取代的吡咯烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个丙基取代的吡咯烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个丁基取代的吡咯烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个戊基取代的吡咯烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个己基取代的吡咯烷基。

[0529] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个氧代基取代的吡咯烷基。

[0530] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 卤代烷基 (例如任选被一个或多个卤代基取代的甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基) 取代的吡咯烷基。

[0531] 在一些实施方案中, R_{2S} 是 .



[0532] 在一些实施方案中, R_9 是 $-(CH_2)_n-R_{9s}$, 其中 n 是 0, 且 R_{9s} 是 5 元杂环烷基。

[0533] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 0, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的 5 元杂环烷基。

[0534] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 0, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的四氢呋喃基。

[0535] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 0, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的吡咯烷基。

[0536] 在一些实施方案中, R_9 是 $-(CH_2)_n-R_{9s}$, 其中 n 是 1, 且 R_{9s} 是 5 元杂环烷基。

[0537] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 1, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的 5 元杂环烷基。

[0538] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 1, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的四氢呋喃基。

[0539] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 1, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的吡咯烷基。

[0540] 在一些实施方案中, R_9 是 $-(CH_2)_n-R_{9c}$, 其中 n 是 2, 且 R_{9c} 是 5 元杂环烷基。

[0541] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 2, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的 5 元杂环烷基。

[0542] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 2, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的四氢呋喃基。

[0543] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 2, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的吡咯烷基。

[0544] 在一些实施方案中, R_{9c} 是4元杂环烷基。

[0545] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤代基、-CN、-OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂ 或氧代基取代的4元杂环烷基。

[0546] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的4元杂环烷基。

[0547] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或氧代基取代的4元杂环烷基。

[0548] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代的4元杂环烷基。

[0549] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基取代的4元杂环烷基。

[0550] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的氧杂环丁烷基。

[0551] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或氧代基取代的氧杂环丁烷基。

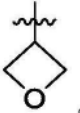
[0552] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代的氧杂环丁烷基。

[0553] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基取代的氧杂环丁烷基。

[0554] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个甲基取代的氧杂环丁烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个乙基取代的氧杂环丁烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个丙基取代的氧杂环丁烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个丁基取代的氧杂环丁烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个戊基取代的氧杂环丁烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个己基取代的氧杂环丁烷基。

[0555] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个氧代基取代的氧杂环丁烷基。

[0556] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 卤代烷基 (例如任选被一个或多个卤代基取代的甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基) 取代的氧杂环丁烷基。

[0557] 在一些实施方案中, R_{2S} 是 .

[0558] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的氮杂环丁烷基。

[0559] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或氧代基取代的氮杂环丁烷基。

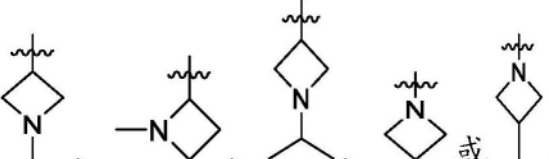
[0560] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代的氮杂环丁烷基。

[0561] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基取代的氮杂环丁烷基。

[0562] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个甲基取代的氮杂环丁烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个乙基取代的氮杂环丁烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个丙基取代的氮杂环丁烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个丁基取代的氮杂环丁烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个戊基取代的氮杂环丁烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个己基取代的氮杂环丁烷基。

[0563] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个氧代基取代的氮杂环丁烷基。

[0564] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 卤代烷基 (例如任选被一个或多个卤代基取代的甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基) 取代的氮杂环丁烷基。

[0565] 在一些实施方案中, R_{2S} 是 .

[0566] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是0, 且 R_{2S} 是4元杂环烷基。

[0567] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 0, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的 4 元杂环烷基。

[0568] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 0, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的氧杂环丁烷基。

[0569] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 0, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的氮杂环丁烷基。

[0570] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 1, 且 R_{2S} 是 4 元杂环烷基。

[0571] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 1, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的 4 元杂环烷基。

[0572] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 1, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的氧杂环丁烷基。

[0573] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 1, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的氮杂环丁烷基。

[0574] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 2, 且 R_{2S} 是 4 元杂环烷基。

[0575] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 2, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的 4 元杂环烷基。

[0576] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 2, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的氧杂环丁烷基。

[0577] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 2, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的氮杂环丁烷基。

[0578] 在一些实施方案中, R_{2S} 是 7 元杂环烷基。

[0579] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 卤代烷基、卤代基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 或氧代基取代的 7 元杂环烷基。

[0580] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的 7 元杂环烷基。

[0581] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基或氧代基取代的 7 元杂环烷基。

[0582] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基取代的 7 元杂环烷基。

[0583] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基取代的 7 元杂环烷基。

[0584] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的氧杂环庚烷基。

[0585] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基或氧代基取代的氧杂环庚烷基。

[0586] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基取代的氧杂环庚烷基。

[0587] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基取代的氧杂环庚烷基。

[0588] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个甲基取代的氧杂环庚烷基。在一些实

施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个乙基取代的氧杂环庚烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个丙基取代的氧杂环庚烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个丁基取代的氧杂环庚烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个戊基取代的氧杂环庚烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个己基取代的氧杂环庚烷基。

[0589] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个氧代基取代的氧杂环庚烷基。

[0590] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 卤代烷基 (例如任选被一个或多个卤代基取代的甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基) 取代的氧杂环庚烷基。

[0591] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的氮杂环庚烷基。

[0592] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或氧代基取代的氮杂环庚烷基。

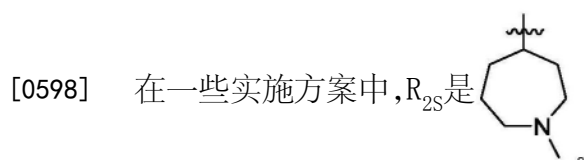
[0593] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代的氮杂环庚烷基。

[0594] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基取代的氮杂环庚烷基。

[0595] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个甲基取代的氮杂环庚烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个乙基取代的氮杂环庚烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个丙基取代的氮杂环庚烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个丁基取代的氮杂环庚烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个戊基取代的氮杂环庚烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个己基取代的氮杂环庚烷基。

[0596] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个氧代基取代的氮杂环庚烷基。

[0597] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 卤代烷基 (例如任选被一个或多个卤代基取代的甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基) 取代的氮杂环庚烷基。



[0599] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 0, 且 R_{2S} 是 7 元杂环烷基。

[0600] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 0, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的 7 元杂环烷基。

[0601] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 0, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的氧杂环庚烷基。

[0602] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 0, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的氮杂环庚烷基。

[0603] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 1, 且 R_{2S} 是 7 元杂环烷基。

[0604] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 1, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的 7 元杂环烷基。

[0605] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 1, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的氧杂环庚烷基。

[0606] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 1, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷

基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的氮杂环庚烷基。

[0607] 在一些实施方案中, R_{2S} 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是2, 且 R_{2S} 是7元杂环烷基。

[0608] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是2, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的7元杂环烷基。

[0609] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是2, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的氧杂环庚烷基。

[0610] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是2, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的氮杂环庚烷基。

[0611] 在一些实施方案中, R_{2S} 是8元杂环烷基。

[0612] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤代基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ (C_1 - C_6 烷基)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_1 - C_6 烷基)、 $-N$ (C_1 - C_6 烷基) $_2$ 或氧代基取代的8元杂环烷基。

[0613] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的8元杂环烷基。

[0614] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或氧代基取代的8元杂环烷基。

[0615] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代的8元杂环烷基。

[0616] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基取代的8元杂环烷基。

[0617] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的氧杂环辛烷基。

[0618] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或氧代基取代的氧杂环辛烷基。

[0619] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代的氧杂环辛烷基。

[0620] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基取代的氧杂环辛烷基。

[0621] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个甲基取代的氧杂环辛烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个乙基取代的氧杂环辛烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个丙基取代的氧杂环辛烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个丁基取代的氧杂环辛烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个戊基取代的氧杂环辛烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个己基取代的氧杂环辛烷基。

[0622] 在一些实施方案中, R_{2S} 是氧杂环辛烷基任选被一个或多个氧代基取代的。

[0623] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 卤代烷基(例如任选被一个或多个卤代基取代的甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基)取代的氧杂环辛烷基。

[0624] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的氮杂环辛烷基。

[0625] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或氧代基取代的氮杂环辛烷基。

[0626] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代的氮

杂环辛烷基。

[0627] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基取代的氮杂环辛烷基。

[0628] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个甲基取代的氮杂环辛烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个乙基取代的氮杂环辛烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个丙基取代的氮杂环辛烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个丁基取代的氮杂环辛烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个戊基取代的氮杂环辛烷基。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个己基取代的氮杂环辛烷基。

[0629] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个氧代基取代的氮杂环辛烷基。

[0630] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 卤代烷基 (例如任选被一个或多个卤代基取代的甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基) 取代的氮杂环辛烷基。

[0631] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 0, 且 R_{2S} 是 8 元杂环烷基。

[0632] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 0, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的 8 元杂环烷基。

[0633] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 0, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的氧杂环辛烷基。

[0634] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 0, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的氮杂环辛烷基。

[0635] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 1, 且 R_{2S} 是 8 元杂环烷基。

[0636] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 1, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的 8 元杂环烷基。

[0637] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 1, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的氧杂环辛烷基。

[0638] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 1, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的氮杂环辛烷基。

[0639] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 2, 且 R_{2S} 是 8 元杂环烷基。

[0640] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 2, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的 8 元杂环烷基。

[0641] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 2, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的氧杂环辛烷基。

[0642] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 2, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的氮杂环辛烷基。

[0643] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 卤代烷基、卤代基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 或氧代基取代的螺杂环烷基。

[0644] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的螺杂环烷基。

[0645] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 0, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或氧代基取代的螺杂环烷基。

[0646] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是 1, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1-C_6 烷

基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的螺杂环烷基。

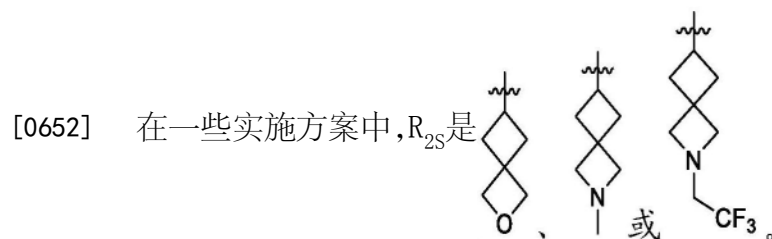
[0647] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是2, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的螺杂环烷基。

[0648] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的螺7元杂环烷基。

[0649] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基取代的螺7元杂环烷基。

[0650] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 卤代烷基取代的螺7元杂环烷基。

[0651] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的2-氮杂螺[3.3]庚烷。在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的2-氧杂螺[3.3]庚烷。



[0653] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤代基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 或氧代基取代的桥连杂环烷基。

[0654] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的桥连杂环烷基。

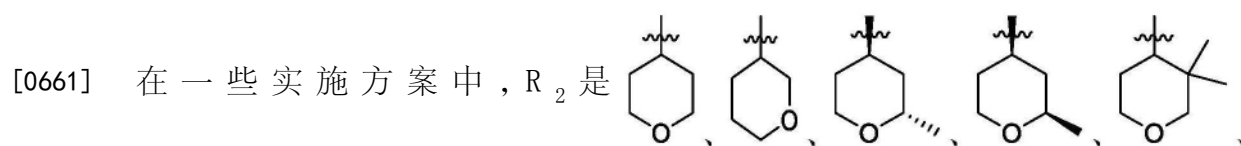
[0655] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是0, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的桥连杂环烷基。

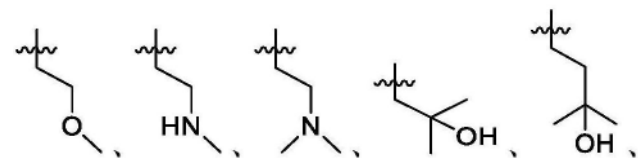
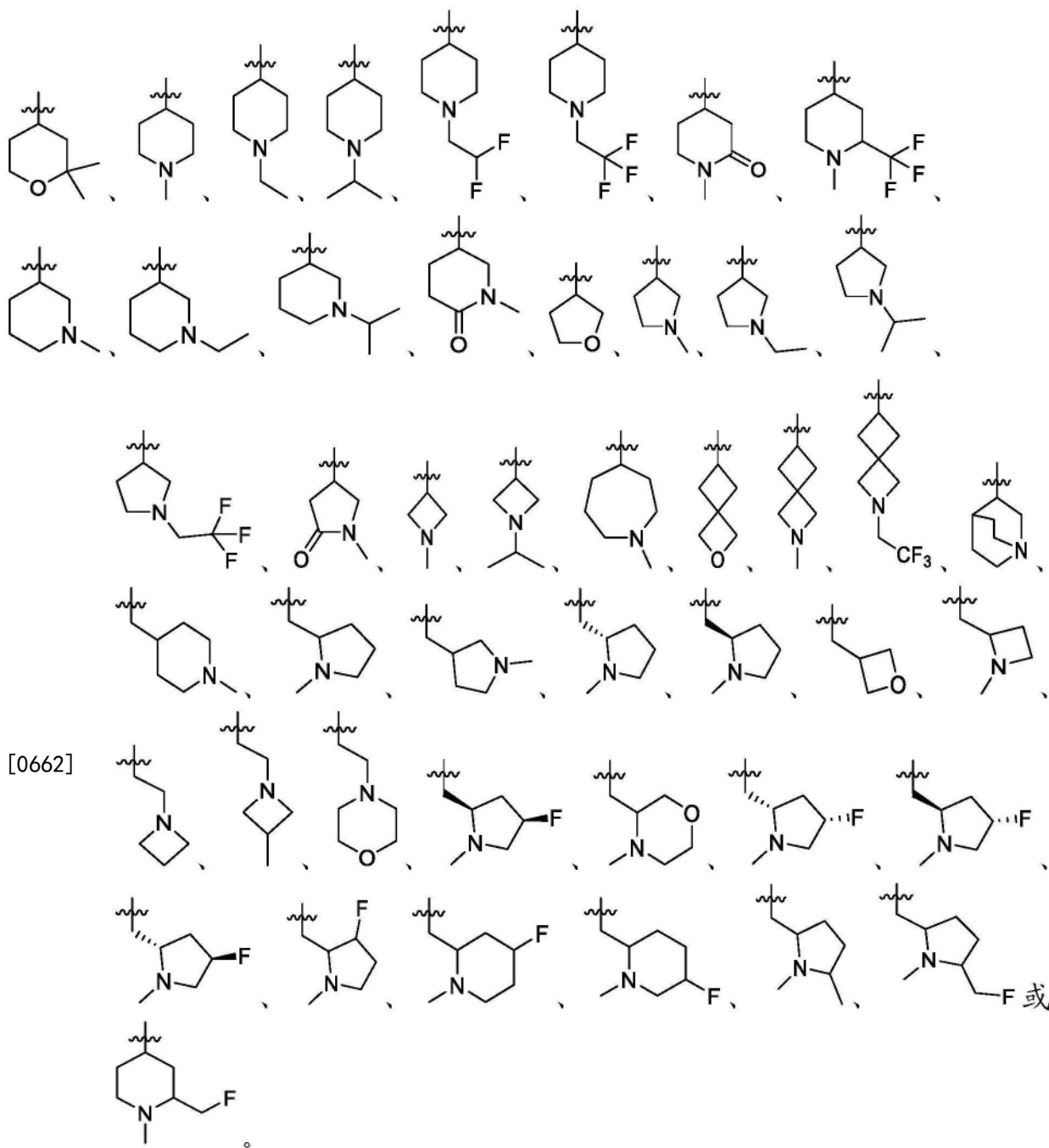
[0656] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是1, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的桥连杂环烷基。

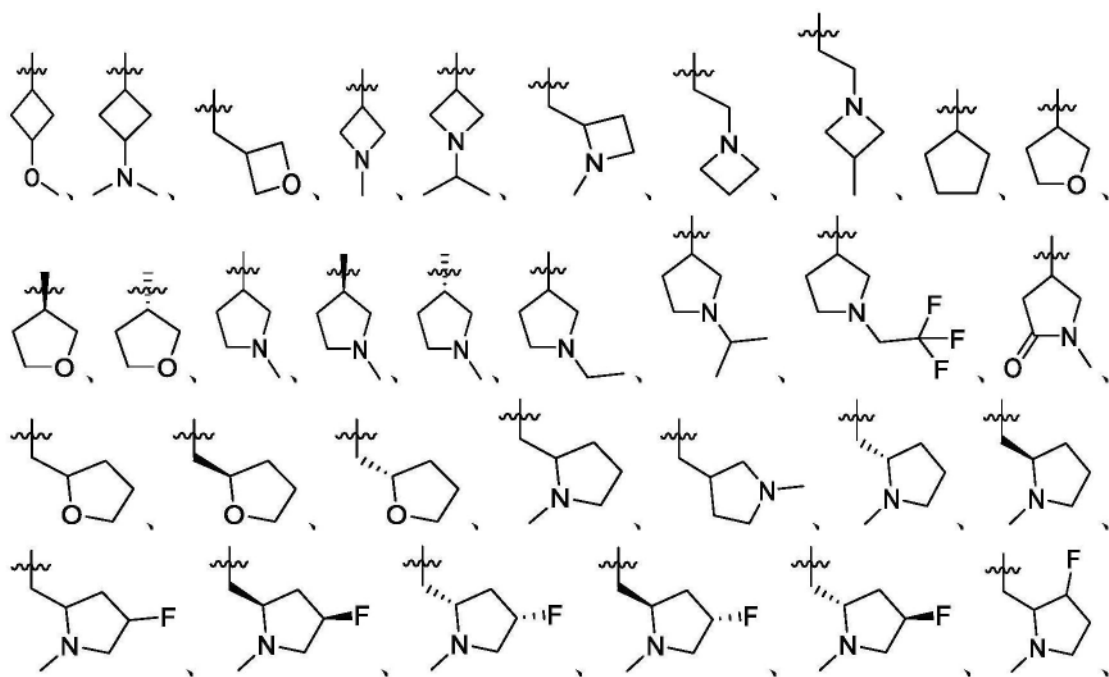
[0657] 在一些实施方案中, R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是2, 且 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的桥连杂环烷基。

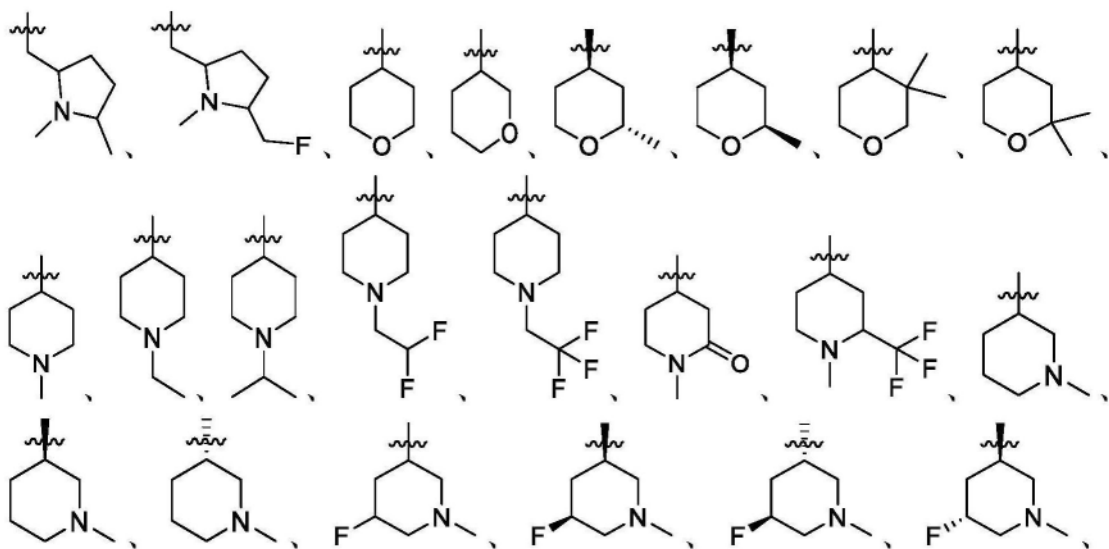
[0658] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的桥连8元杂环烷基。

[0659] 在一些实施方案中, R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或氧代基取代的桥连奎宁环基。

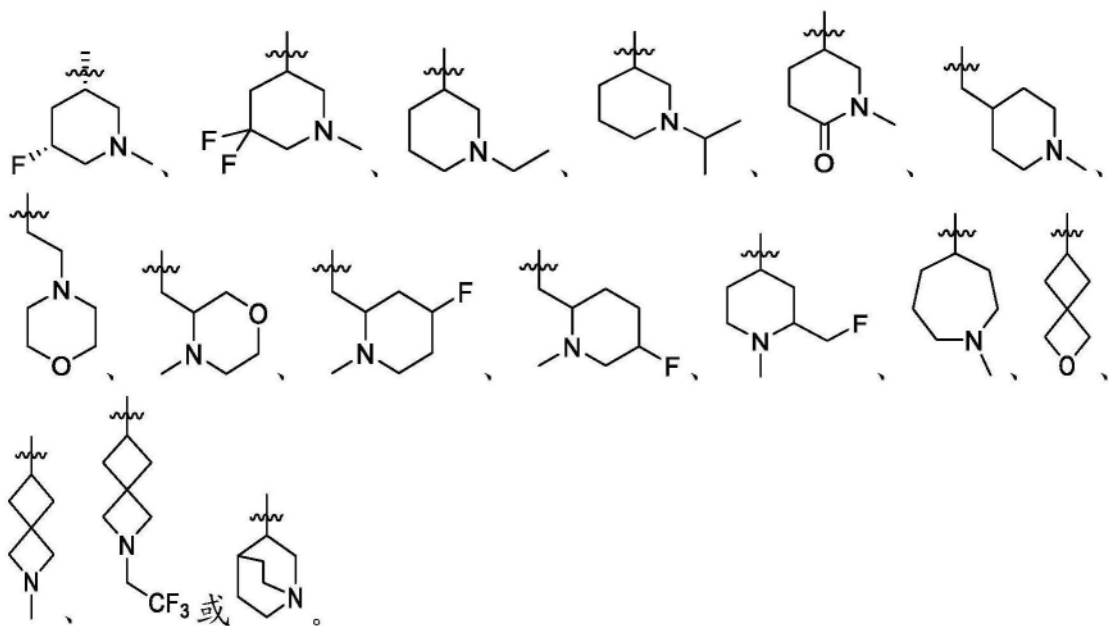
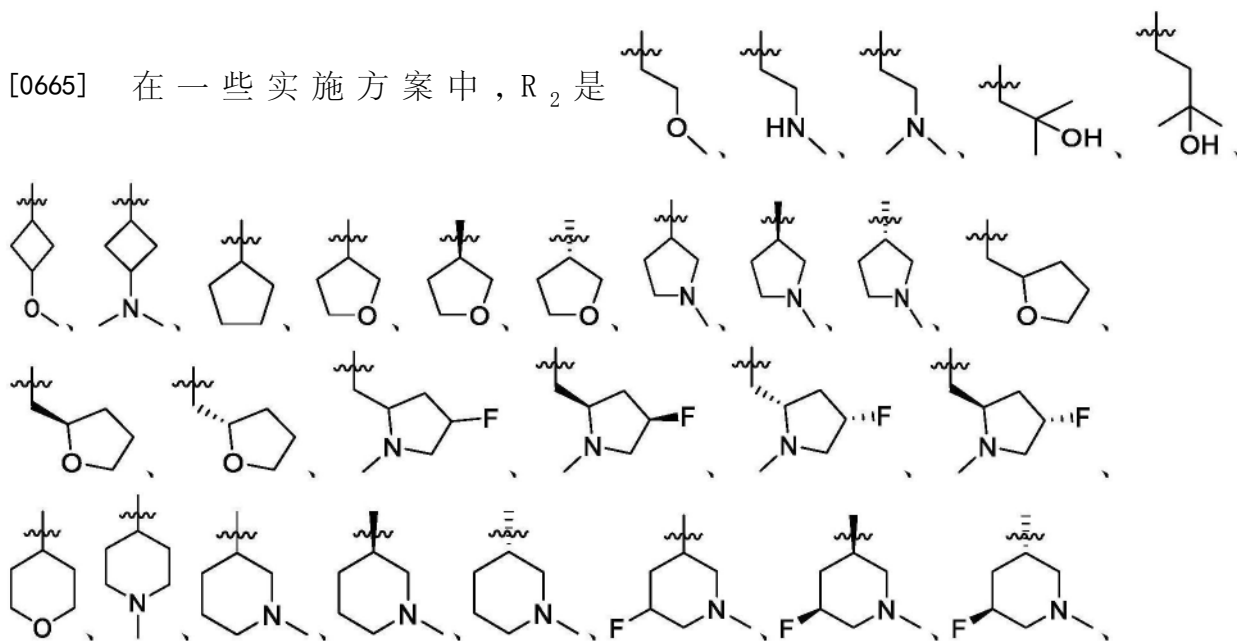


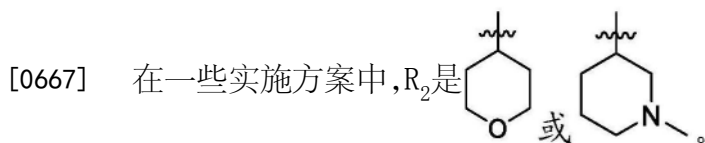
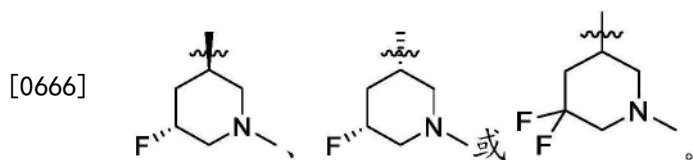




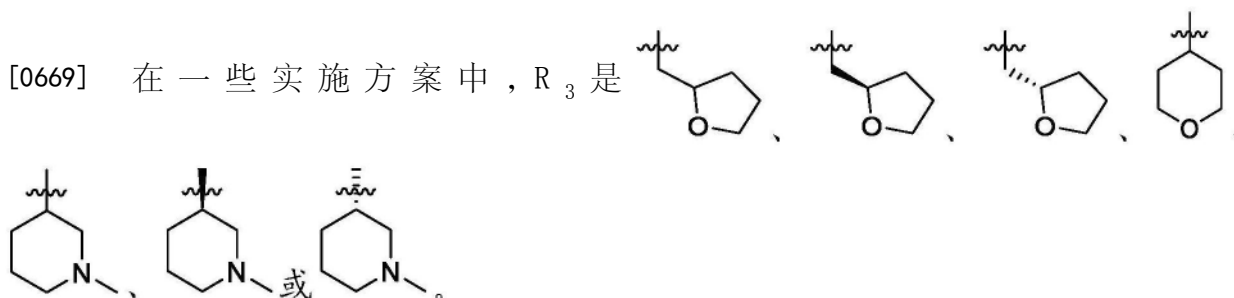


[0664]

[0665] 在一些实施方案中, R_2 是



[0668] 在一些实施方案中, R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的5至6元杂环烷基。



[0670] 在一些实施方案中, R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的7至12元杂环烷基。

[0671] 在一些实施方案中, R_3 是7至12元杂环烷基。

[0672] 在一些实施方案中, R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的8至11元杂环烷基。

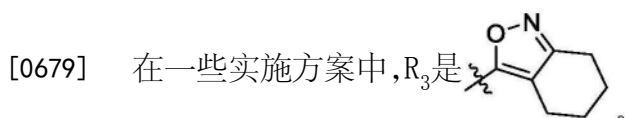
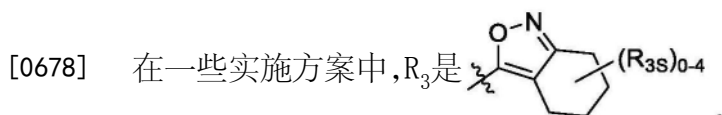
[0673] 在一些实施方案中, R_3 是8至11元杂环烷基。

[0674] 在一些实施方案中, R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的9或10元杂环烷基。

[0675] 在一些实施方案中, R_3 是9或10元杂环烷基。

[0676] 在一些实施方案中, R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的9元杂环烷基。

[0677] 在一些实施方案中, R_3 是9元杂环烷基。



[0680] 在一些实施方案中, R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的5或6元杂芳基, 其中每个 R_{3S} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基、卤代基或 C_3 - C_8 杂环烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基或 C_3 - C_8 杂环烷基任选被 -O (C_1 - C_6 烷基)、-N (C_1 - C_6 烷基)₂ 或 -CN 取代。

[0681] 在一些实施方案中, R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的5或6元杂芳基, 其中每个 R_{3S} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基、卤代基或 C_3 - C_8 杂环烷基, 其中 C_1 - C_6 烷基任选被 -O (C_1 - C_6 烷基)、-N (C_1 - C_6 烷基)₂、卤代基或 -CN 取代。

[0682] 在一些实施方案中, R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的5或6元杂芳基, 其中每个 R_{3S} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基、卤代基或 C_3 - C_8 杂环烷基, 其中 C_1 - C_6 烷基任选被 -O (C_1 - C_6 烷基) 或 -N (C_1 - C_6 烷基)₂ 取代。

[0683] 在一些实施方案中, R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的5或6元杂芳基, 其中每个 R_{3S}

独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_8 环烷基、卤代基或 C_3-C_8 杂环烷基。

[0684] 在一些实施方案中, R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的5或6元杂芳基,其中每个 R_{3S} 独立地为 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基。

[0685] 在一些实施方案中, R_3 是具有一个、两个或三个杂原子的5或6元杂芳基。

[0686] 在一些实施方案中, R_3 是具有一个、两个或三个选自N和O的杂原子的5或6元杂芳基。

[0687] 在一些实施方案中, R_3 是具有一个选自N和O的杂原子的5或6元杂芳基。

[0688] 在一些实施方案中, R_3 是具有两个选自N和O的杂原子的5或6元杂芳基。

[0689] 在一些实施方案中, R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的5元杂芳基,其中每个 R_{3S} 独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_8 环烷基、卤代基或 C_3-C_8 杂环烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_8 环烷基或 C_3-C_8 杂环烷基任选被 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、卤代基或 $-CN$ 取代。

[0690] 在一些实施方案中, R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的5元杂芳基,其中每个 R_{3S} 独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_8 环烷基、卤代基或 C_3-C_8 杂环烷基,其中 C_1-C_6 烷基任选被 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、卤代基或 $-CN$ 取代。

[0691] 在一些实施方案中, R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的5元杂芳基,其中每个 R_{3S} 独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_8 环烷基、卤代基或 C_3-C_8 杂环烷基,其中 C_1-C_6 烷基任选被 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 取代。

[0692] 在一些实施方案中, R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的5元杂芳基,其中每个 R_{3S} 独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_8 环烷基、卤代基或 C_3-C_8 杂环烷基。

[0693] 在一些实施方案中, R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的5元杂芳基,其中每个 R_{3S} 独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_3-C_8 环烷基。

[0694] 在一些实施方案中, R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的5元杂芳基,其中每个 R_{3S} 独立地为 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基。

[0695] 在一些实施方案中, R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的5元杂芳基,其中每个 R_{3S} 独立地为 C_1-C_6 烷基。

[0696] 在一些实施方案中, R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的6元杂芳基,其中每个 R_{3S} 独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_8 环烷基、卤代基或 C_3-C_8 杂环烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_8 环烷基或 C_3-C_8 杂环烷基任选被 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、卤代基或 $-CN$ 取代。

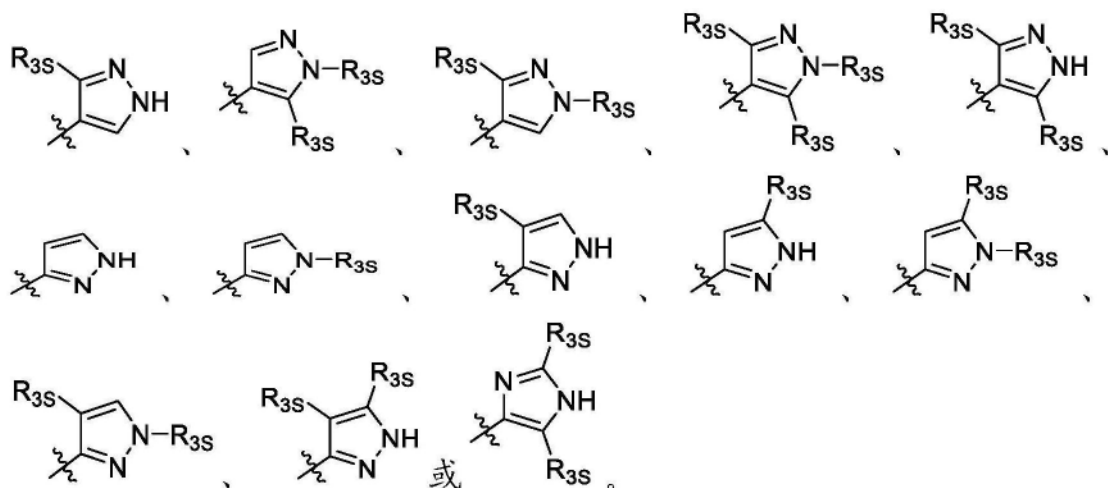
[0697] 在一些实施方案中, R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的6元杂芳基,其中每个 R_{3S} 独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_8 环烷基、卤代基或 C_3-C_8 杂环烷基。

[0698] 在一些实施方案中, R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的6元杂芳基,其中每个 R_{3S} 独立地为 C_1-C_6 烷基。

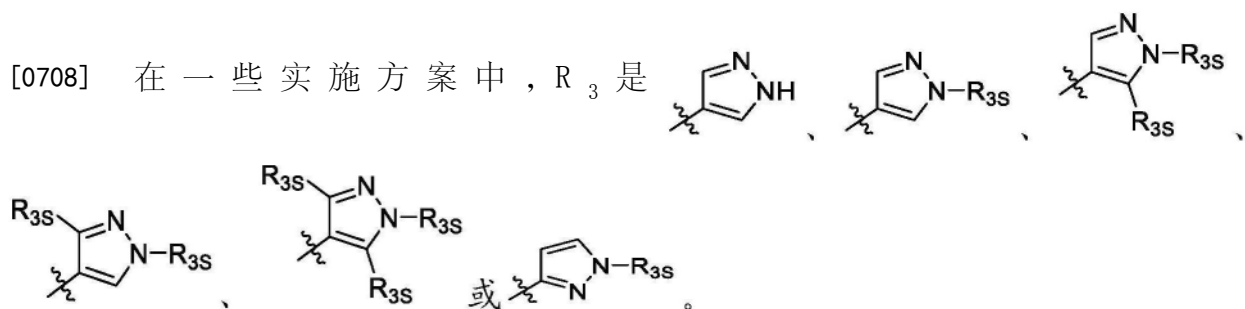
[0699] 在一些实施方案中, R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的5或6元杂芳基。

[0700] 在一些实施方案中, R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的5元杂芳基。

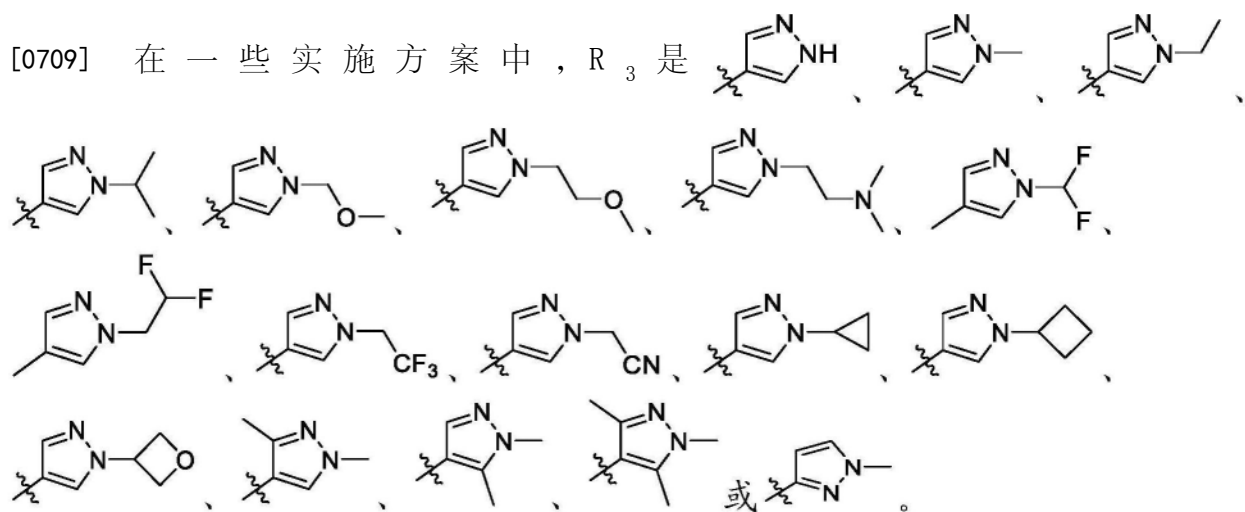
[0701] 在一些实施方案中, R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的吡咯基。



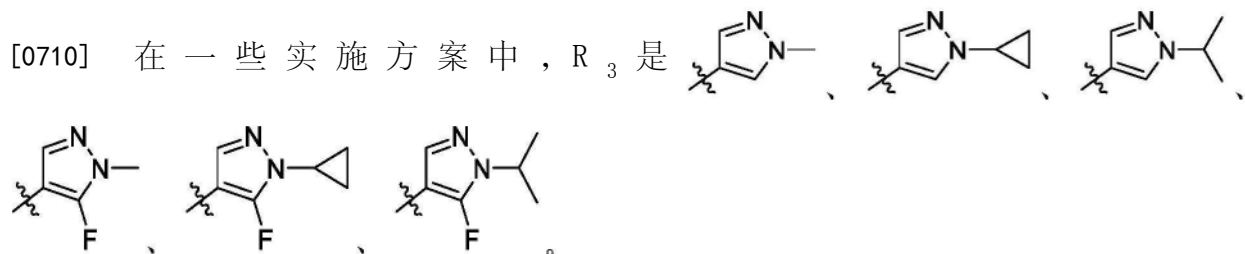
[0708] 在一些实施方案中，R₃是



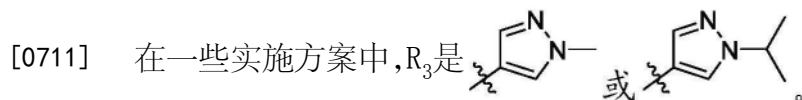
[0709] 在一些实施方案中, R_3 是



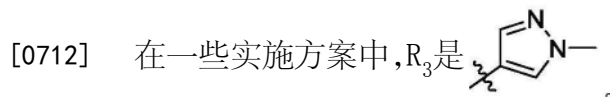
[0710] 在一些实施方案中，R₃是



[0711] 在一些实施方案中, R_3 是

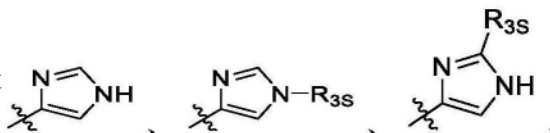


[0712] 在一些实施方案中, R_3 是

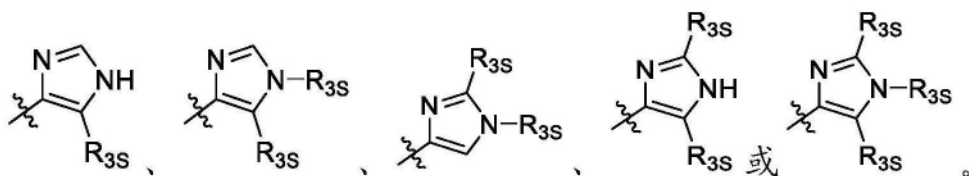


[0713] 在一些实施方案中, R_3 是任选被一个或多个 R_{3s} 取代的咪唑基。

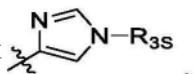
[0714] 在一些实施方案中, R_3 是



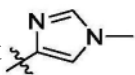
[0715]



[0716] 在一些实施方案中, R_3 是

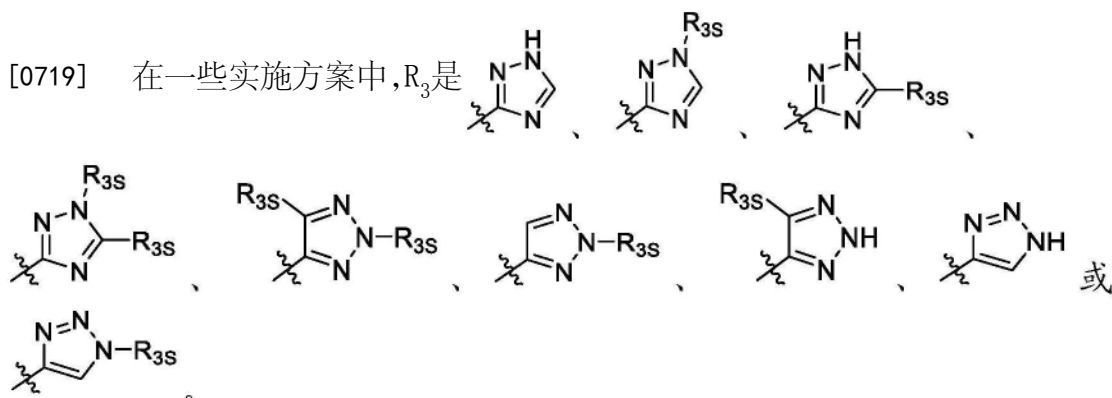


[0717] 在一些实施方案中, R_3 是

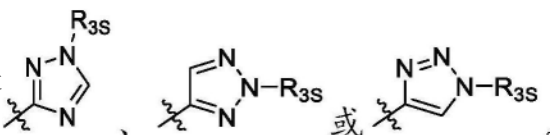


[0718] 在一些实施方案中, R_3 是任选被一个或多个 R_{3s} 取代的三唑基。

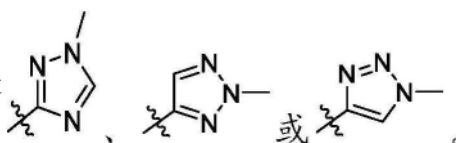
[0719] 在一些实施方案中, R_3 是



[0720] 在一些实施方案中, R_3 是

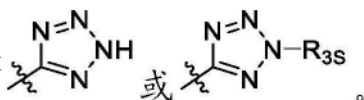


[0721] 在一些实施方案中, R_3 是

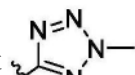


[0722] 在一些实施方案中, R_3 是任选被一个或多个 R_{3s} 取代的四唑基。

[0723] 在一些实施方案中, R_3 是

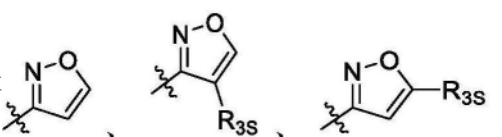


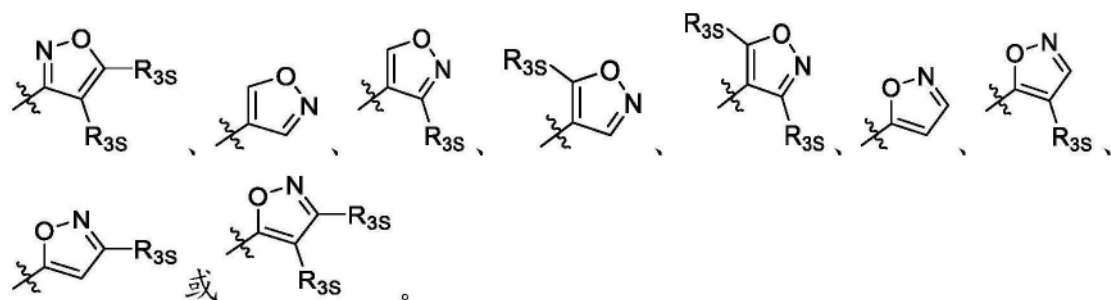
[0724] 在一些实施方案中, R_3 是



[0725] 在一些实施方案中, R_3 是任选被一个或多个 R_{3s} 取代的异噁唑基。

[0726] 在一些实施方案中, R_3 是





[0727] 在一些实施方案中, R_3 是 或 。

[0728] 在一些实施方案中, R_3 是 或 。

[0729] 在一些实施方案中, R_3 是任选被一个或多个 R_{3s} 取代的呋喃基。

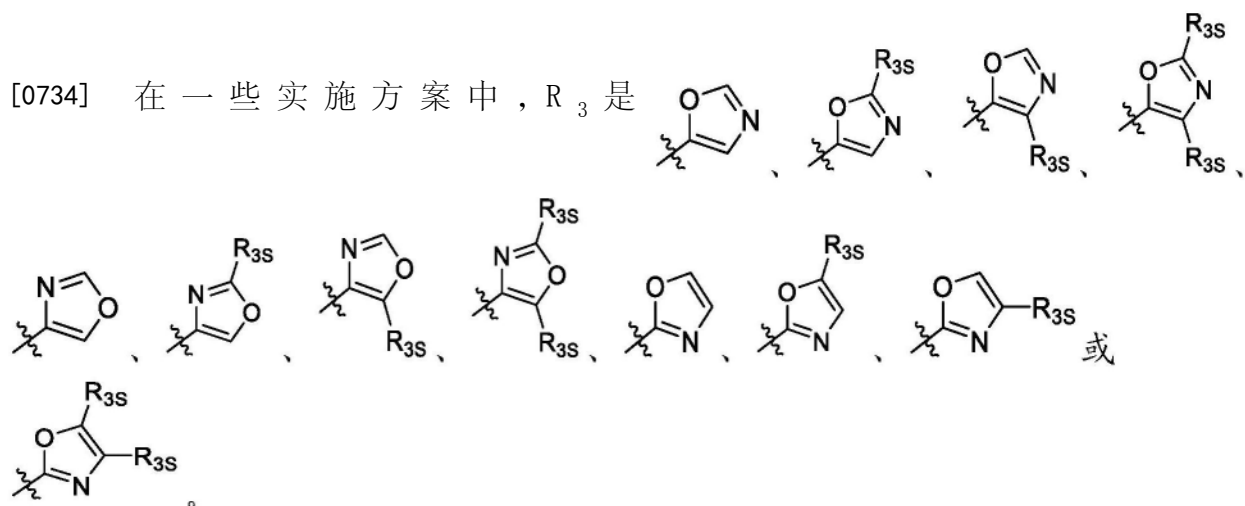
[0730] 在一些实施方案中, R_3 是 或 。

[0731] 在一些实施方案中, R_3 是 或 。

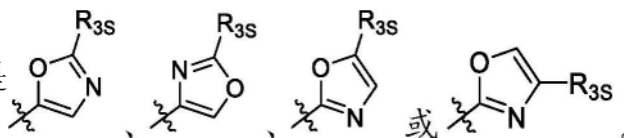
[0732] 在一些实施方案中, R_3 是 或 。

[0733] 在一些实施方案中, R_3 是任选被一个或多个 R_{3s} 取代的噁唑基。

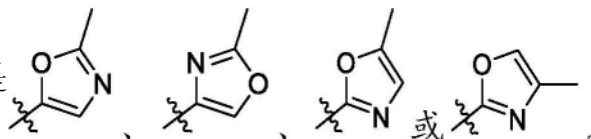
[0734] 在一些实施方案中, R_3 是



[0735] 在一些实施方案中, R_3 是

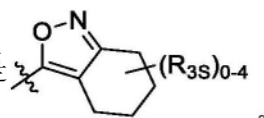


[0736] 在一些实施方案中, R_3 是

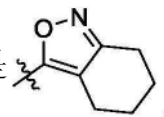


[0737] 在一些实施方案中, R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的4,5,6,7-四氢苯并[c]异噁唑。

[0738] 在一些实施方案中, R_3 是

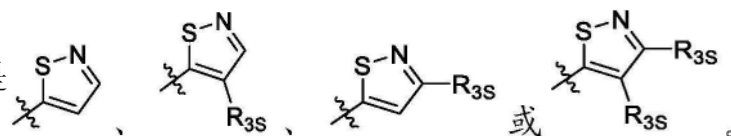


[0739] 在一些实施方案中, R_3 是

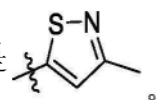


[0740] 在一些实施方案中, R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的异噻唑基。

[0741] 在一些实施方案中, R_3 是

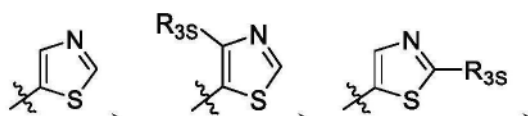


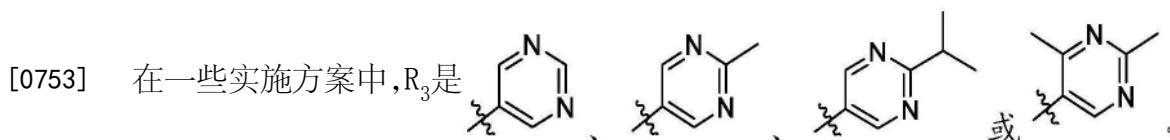
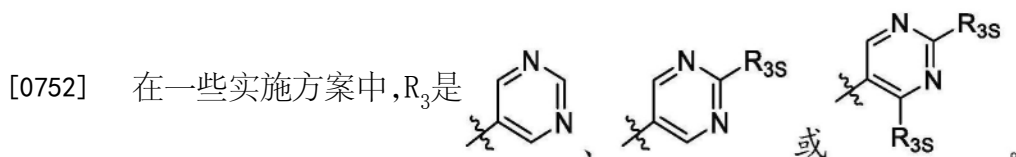
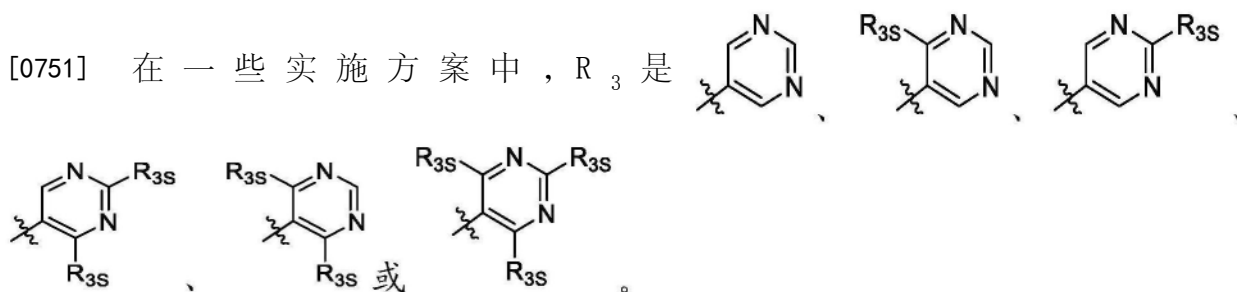
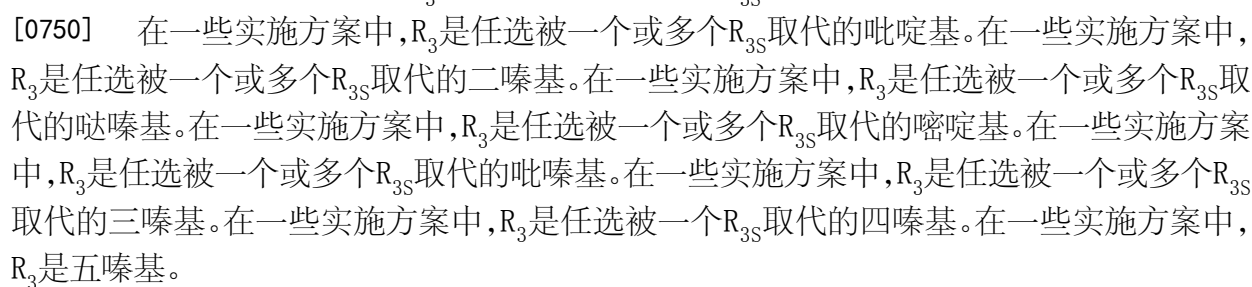
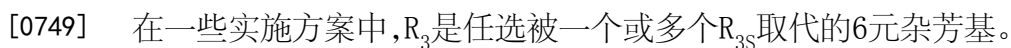
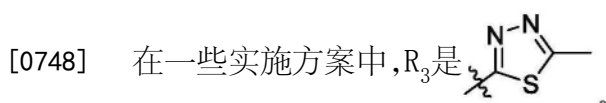
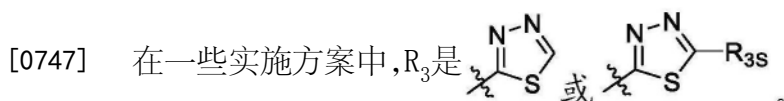
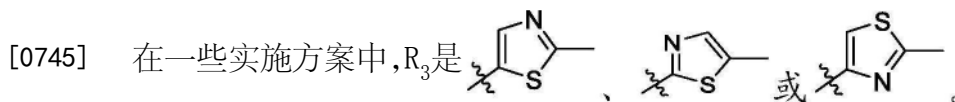
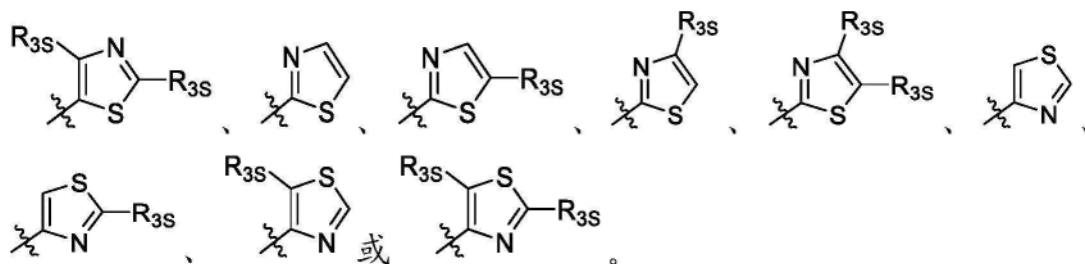
[0742] 在一些实施方案中, R_3 是

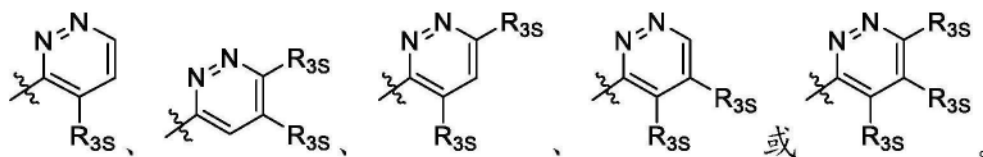


[0743] 在一些实施方案中, R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的噻唑基。

[0744] 在一些实施方案中, R_3 是







[0755] 在一些实施方案中, R_3 是 或 。

[0756] 在一些实施方案中, R_3 是 或 。

[0757] 在一些实施方案中, 至少一个 R_{3S} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基、卤代基或 C_3 - C_8 杂环烷基。

[0758] 在一些实施方案中, 至少一个 R_{3S} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_3 - C_8 环烷基。

[0759] 在一些实施方案中, 至少一个 R_{3S} 是 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。

[0760] 在一些实施方案中, 至少一个 R_{3S} 是 C_1 - C_6 烷基 (例如直链或支链的)。

[0761] 在一些实施方案中, 至少一个 R_{3S} 是甲基。在一些实施方案中, 至少一个 R_{3S} 是乙基。在一些实施方案中, 至少一个 R_{3S} 是丙基。在一些实施方案中, 至少一个 R_{3S} 是丁基。在一些实施方案中, 至少一个 R_{3S} 是戊基。在一些实施方案中, 至少一个 R_{3S} 是己基。在一些实施方案中, 至少一个 R_{3S} 是异丙基。在一些实施方案中, 至少一个 R_{3S} 是异丁基。在一些实施方案中, 至少一个 R_{3S} 是异戊基。在一些实施方案中, 至少一个 R_{3S} 是异己基。在一些实施方案中, 至少一个 R_{3S} 是仲丁基。在一些实施方案中, 至少一个 R_{3S} 是仲戊基。在一些实施方案中, 至少一个 R_{3S} 是仲己基。

[0762] 在一些实施方案中, 至少一个 R_{3S} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基或 C_3 - C_8 杂环烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基或 C_3 - C_8 杂环烷基任选被 -O (C_1 - C_6 烷基)、-N (C_1 - C_6 烷基)₂、卤代基或 -CN 取代。

[0763] 在一些实施方案中, 至少一个 R_{3S} 是任选被 -O (C_1 - C_6 烷基)、-N (C_1 - C_6 烷基)₂、卤代基或 -CN 取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0764] 在一些实施方案中, 至少一个 R_{3S} 是任选被 -O (C_1 - C_6 烷基) 或 -N (C_1 - C_6 烷基)₂ 取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0765] 在一些实施方案中, 至少一个 R_{3S} 是任选被 -O (C_1 - C_6 烷基) 取代的 C_1 - C_6 烷基 (例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基)。

[0766] 在一些实施方案中, 至少一个 R_{3S} 是任选被 -O (C_1 - C_6 烷基) 取代的甲基。在一些实施方案中, 至少一个 R_{3S} 是任选被 -O (C_1 - C_6 烷基) 取代的乙基。在一些实施方案中, 至少一个 R_{3S} 是任选被 -O (C_1 - C_6 烷基) 取代的丙基。在一些实施方案中, 至少一个 R_{3S} 是任选被 -O (C_1 - C_6 烷基) 取代的丁基。在一些实施方案中, 至少一个 R_{3S} 是任选被 -O (C_1 - C_6 烷基) 取代的戊基。在一些实施方案中, 至少一个 R_{3S} 是任选被 -O (C_1 - C_6 烷基) 取代的己基。

[0767] 在一些实施方案中, 至少一个 R_{3S} 是任选被 -N (C_1 - C_6 烷基)₂ 取代的 C_1 - C_6 烷基 (例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基)。

[0768] 在一些实施方案中, 至少一个 R_{3S} 是任选被 -N (C_1 - C_6 烷基)₂ 取代的甲基。在一些实施方案中, 至少一个 R_{3S} 是任选被 -N (C_1 - C_6 烷基)₂ 取代的乙基。在一些实施方案中, 至少一个 R_{3S}

是任选被-N(C₁-C₆烷基)₂取代的丙基。在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是任选被-N(C₁-C₆烷基)₂取代的丁基。在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是任选被-N(C₁-C₆烷基)₂取代的戊基。在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是任选被-N(C₁-C₆烷基)₂取代的己基。

[0769] 在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是任选被-CN取代的C₁-C₆烷基。

[0770] 在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是任选被-CN取代的甲基。在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是任选被-CN取代的乙基。在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是任选被-CN取代的丙基。在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是任选被-CN取代的丁基。在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是任选被-CN取代的戊基。在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是任选被-CN取代的己基。

[0771] 在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是C₁-C₆卤代烷基(例如被一个或多个卤素取代的甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基)。

[0772] 在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是任选被-O(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、卤代基或-CN取代的C₁-C₆卤代烷基。

[0773] 在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂或-CH₂CF₃。

[0774] 在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是-CHF₂。在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是-CH₂CHF₂。在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是-CH₂CF₃。

[0775] 在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是C₃-C₈环烷基。

[0776] 在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是任选被-O(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、卤代基或-CN取代的C₃-C₈环烷基。

[0777] 在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是C₃-C₇环烷基。在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是C₃-C₆环烷基。在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是C₃-C₅环烷基。在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是C₃-C₄环烷基。

[0778] 在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是环丙基。

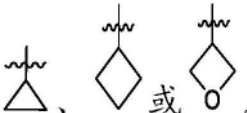
[0779] 在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是环丁基。

[0780] 在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是C₃-C₈杂环烷基。

[0781] 在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是任选被-O(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、卤代基或-CN取代的C₃-C₈杂环烷基。

[0782] 在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是C₃-C₇杂环烷基。在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是C₃-C₆杂环烷基。在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是C₃-C₅杂环烷基。在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是C₃-C₄杂环烷基。在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是C₄-C₅杂环烷基。

[0783] 在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是氧杂环丁烷基。

[0784] 在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是 。

[0785] 在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是甲基、乙基、异丙基、-CH₂OCH₃、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CN、CH₂CF₂或-CH₂CH₂N(CH₃)₂。

[0786] 在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是卤代基。

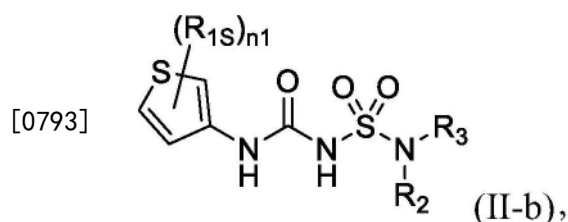
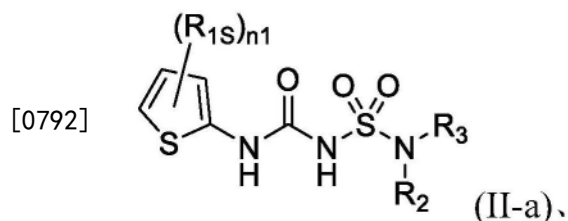
[0787] 在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是F、Cl、Br或I。

[0788] 在一些实施方案中,至少一个R_{3S}是F或Cl。

[0789] 在一些实施方案中,至少一个 R_{3S} 是F。

[0790] 在一些实施方案中,至少一个 R_{3S} 是Cl。

[0791] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(II-a)或(II-b):

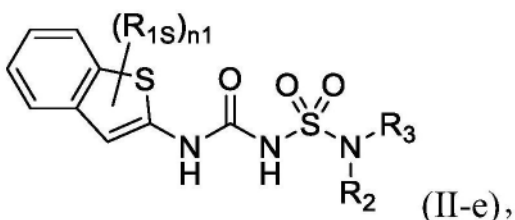
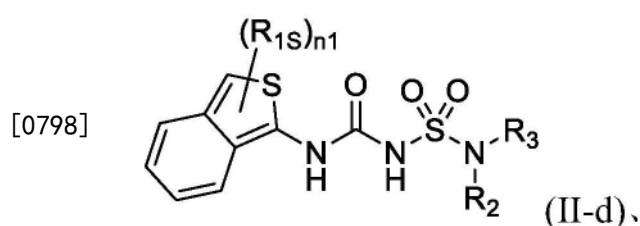
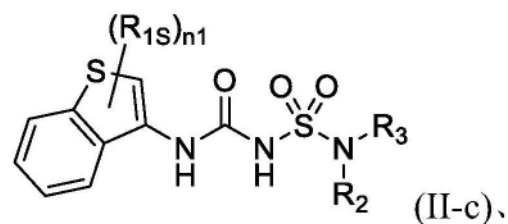


[0794] 或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐,其中 n_1 是0至3范围内的整数(例如,0、1、2或3)。

[0795] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(II-a),或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐。

[0796] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(II-b),或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐。

[0797] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(II-c)、(II-d)、(II-e):



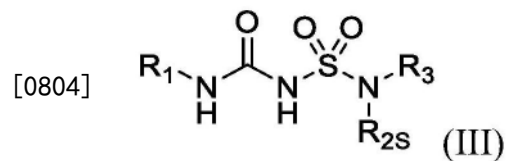
[0799] 或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐,其中 n_1 是0或1。

[0800] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(II-c),或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐。

[0801] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(II-d),或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐。

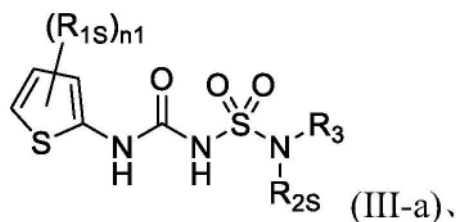
[0802] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(II-e),或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐。

[0803] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(III):

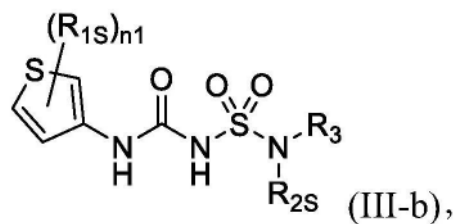


[0805] 或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐。

[0806] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(III-a)或(III-b):



[0807]

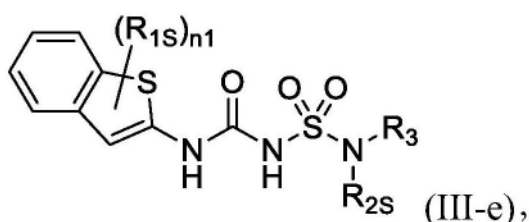
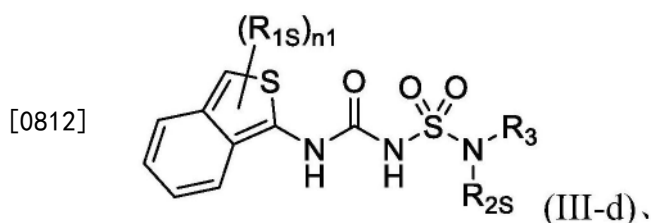
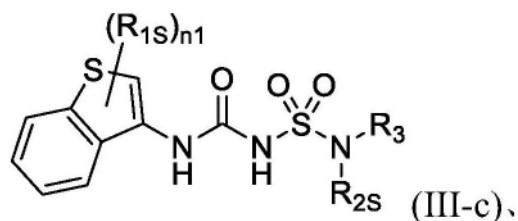


[0808] 或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐,其中 n_1 是0至3范围内的整数(例如,0、1、2或3)。

[0809] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(III-a),或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐。

[0810] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(III-b),或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐。

[0811] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(III-c)、(III-d)、(III-e):



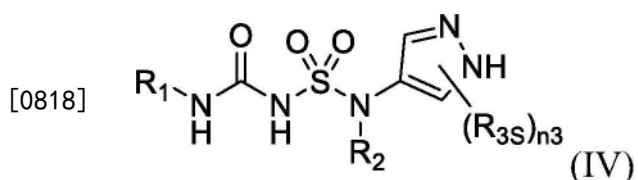
[0813] 或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐,其中 n_1 是0或1。

[0814] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(III-c),或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐。

[0815] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(III-d),或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐。

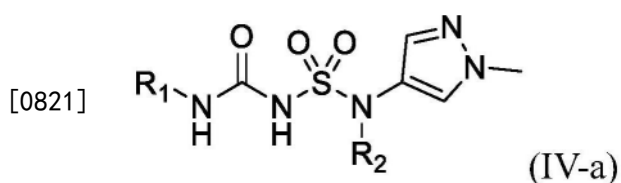
[0816] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(III-e),或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐。

[0817] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(IV):



[0819] 或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐,其中 n_1 是0至3范围内的整数(例如,0、1、2或3)。

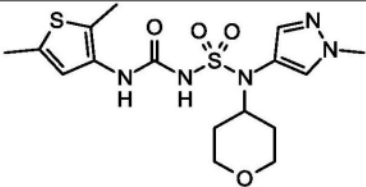
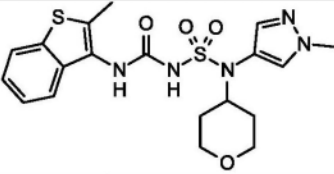
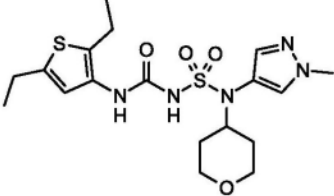
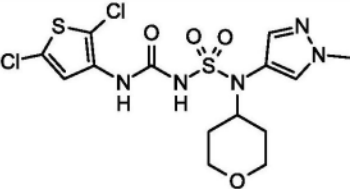
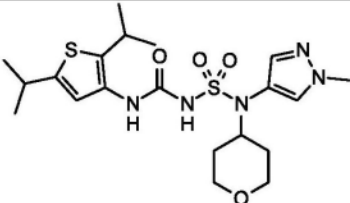
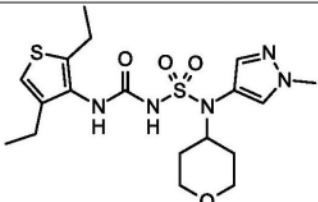
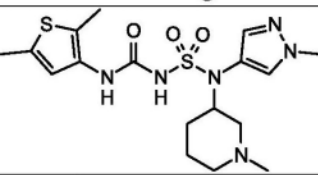
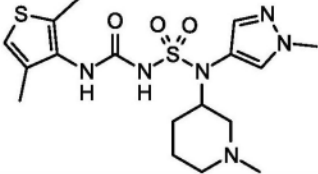
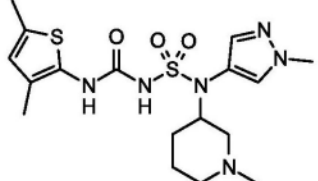
[0820] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(IV-a):



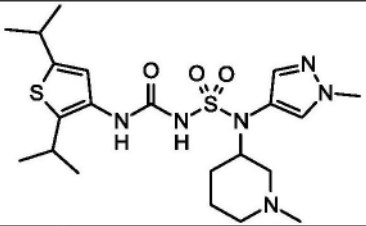
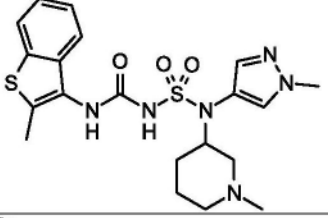
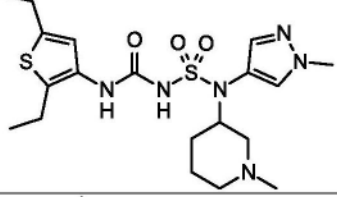
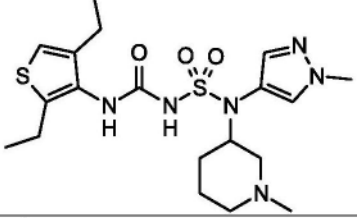
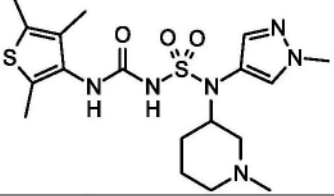
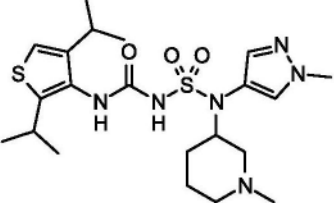
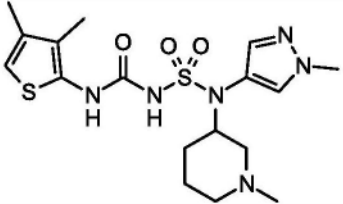
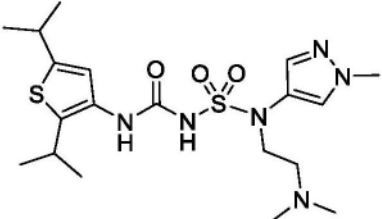
[0822] 或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐。

[0823] 要理解的是,对于本文所述的化学式中的任一者的化合物, R_1 、 R_{1S} 、 R_2 、 R_{2S} 、 R_3 、 R_{3S} 和 X_2 可各自在适用的情况下选自本文所述的基团,并且本文针对 R_1 、 R_{1S} 、 R_2 、 R_{2S} 、 R_3 、 R_{3S} 和 X_2 中的任一者所述的任何基团在适用的情况下可与本文针对剩余的 R_1 、 R_{1S} 、 R_2 、 R_{2S} 、 R_3 、 R_{3S} 和 X_2 中的

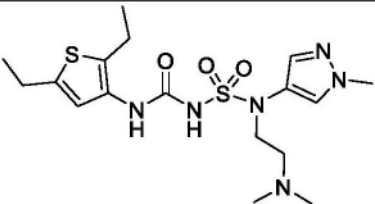
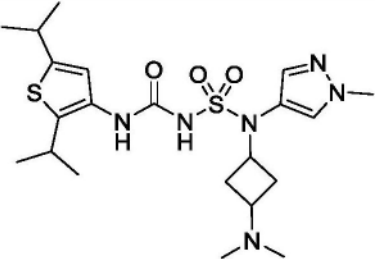
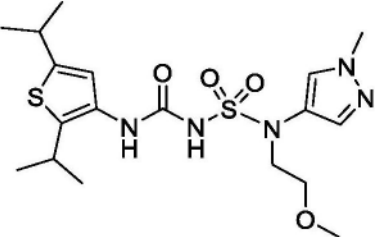
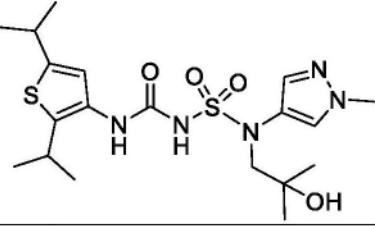
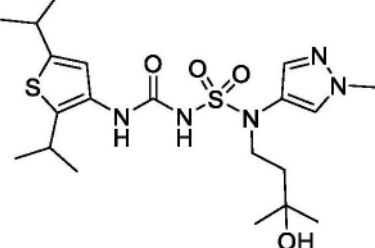
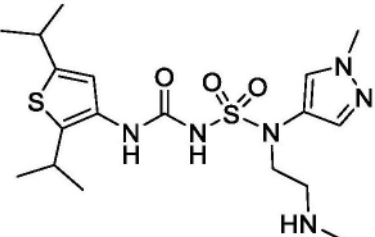
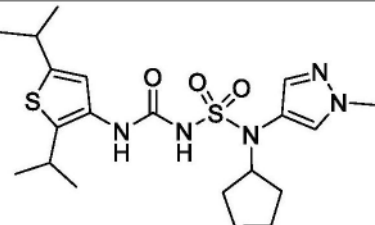
[0830]

2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

[0831]

11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	

[0832]

19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

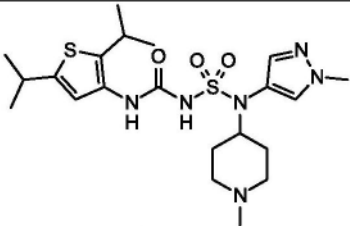
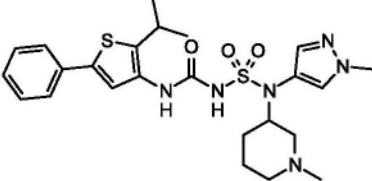
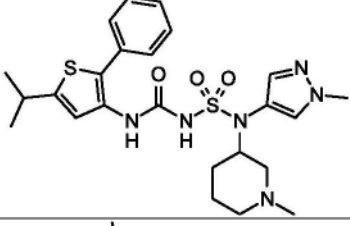
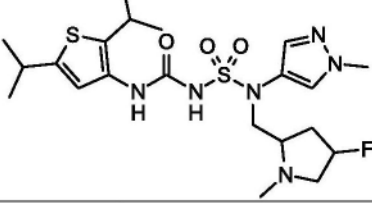
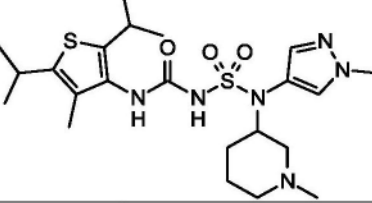
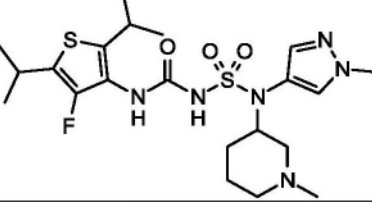
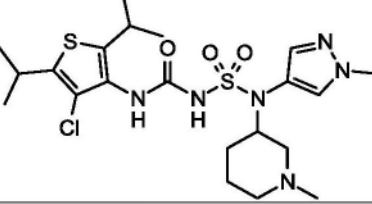
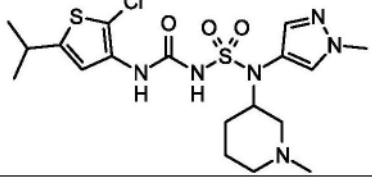
[0833]

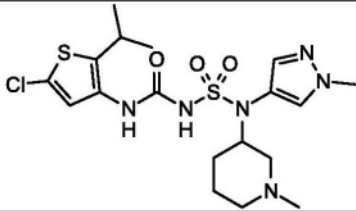
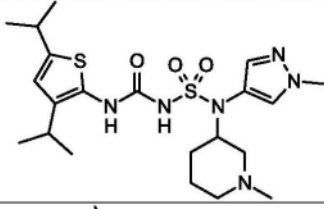
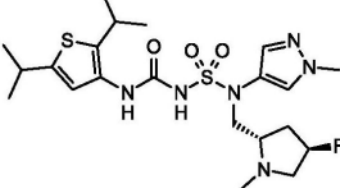
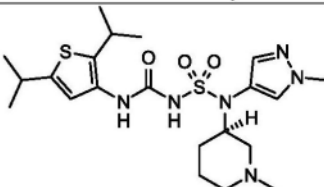
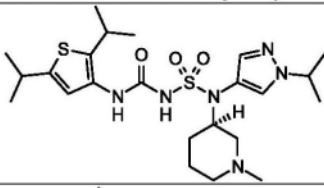
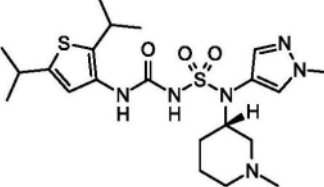
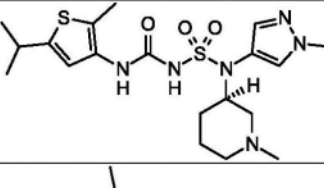
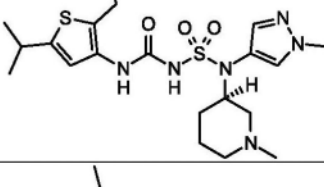
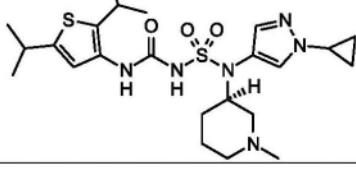
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	

[0834]

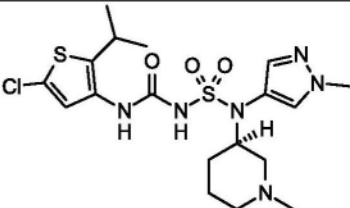
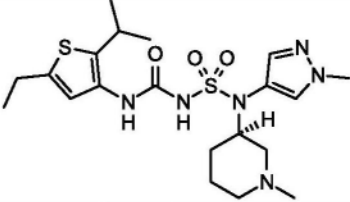
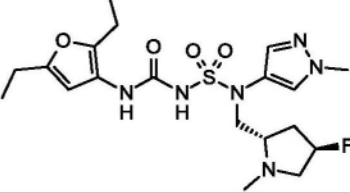
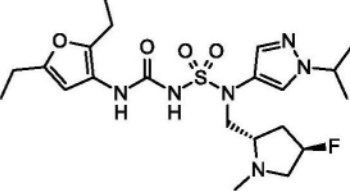
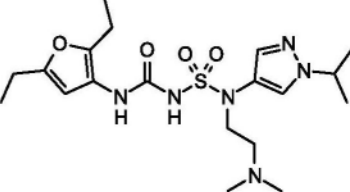
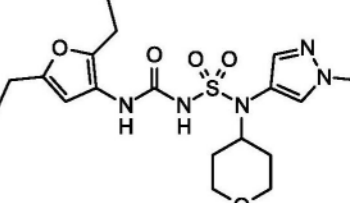
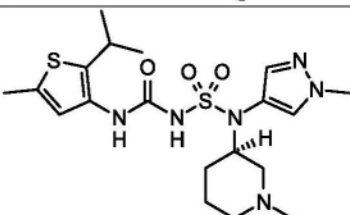
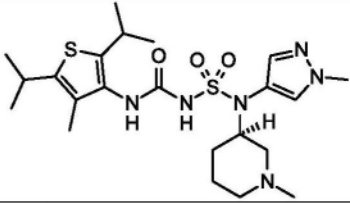
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	

[0835]

43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	

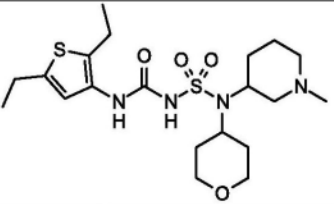
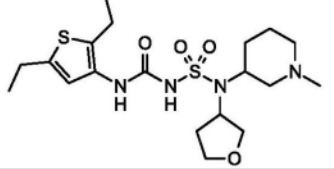
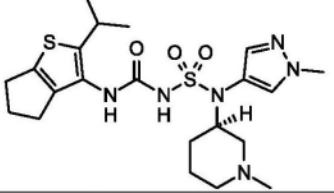
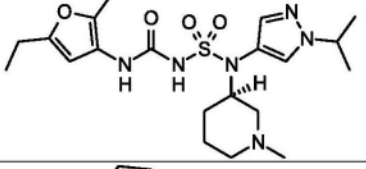
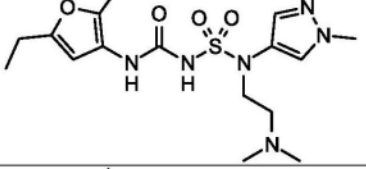
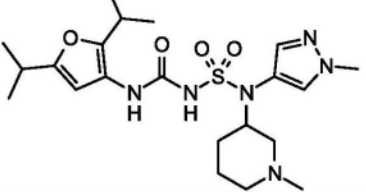
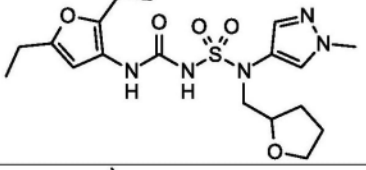
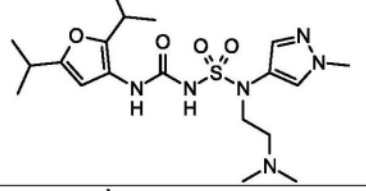
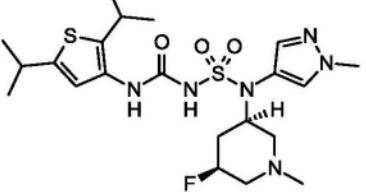
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	

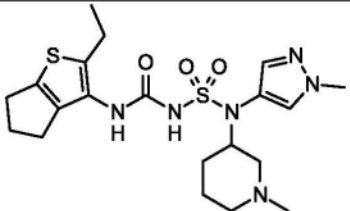
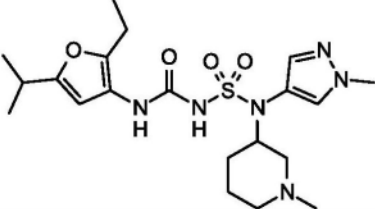
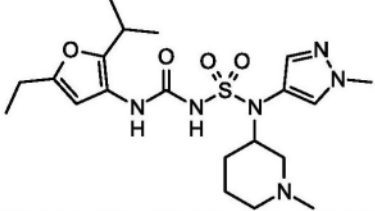
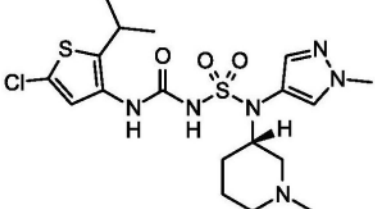
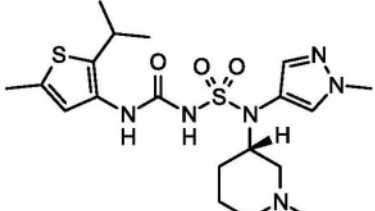
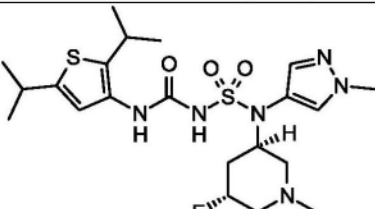
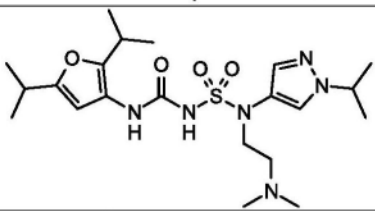
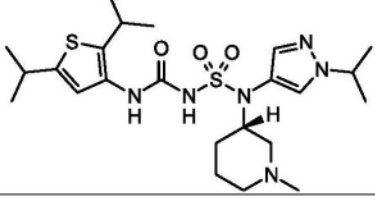
[0836]

60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	

[0837]

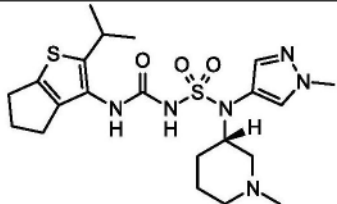
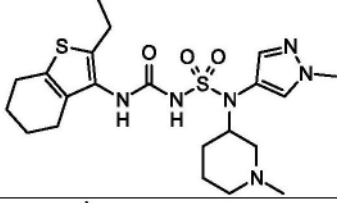
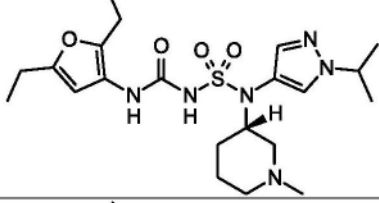
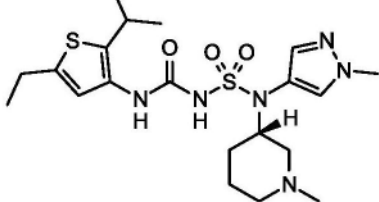
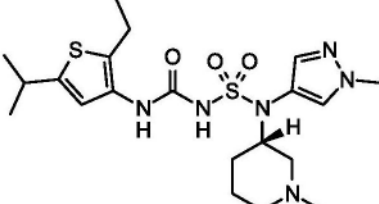
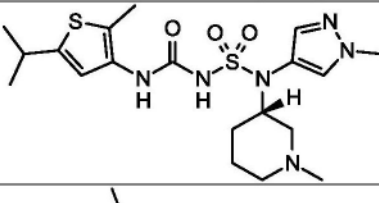
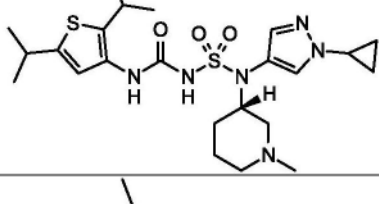
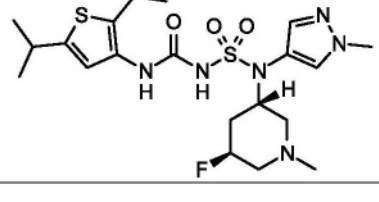
[0838]

68	
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	

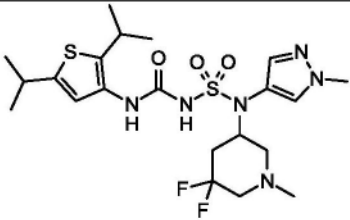
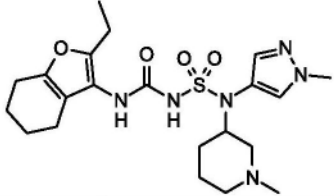
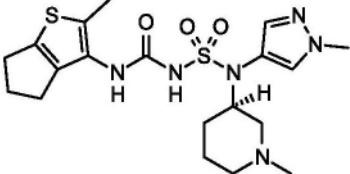
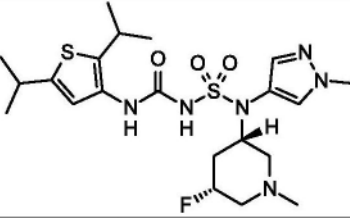
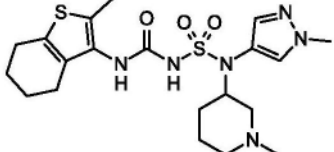
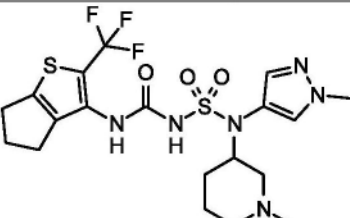
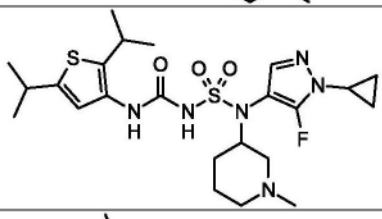
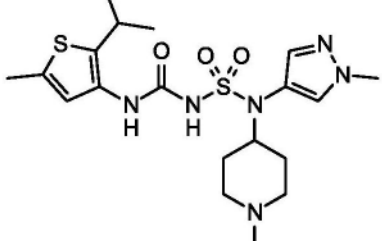
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	

[0839]

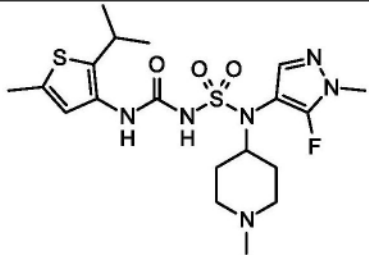
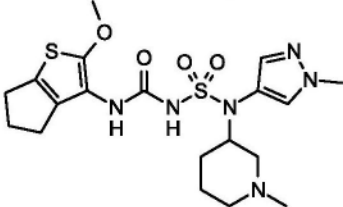
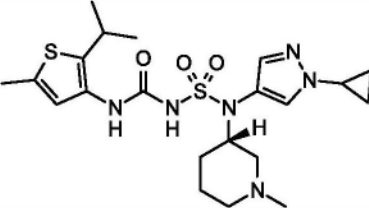
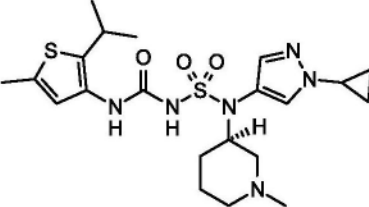
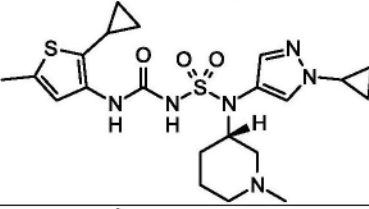
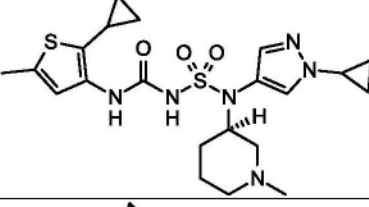
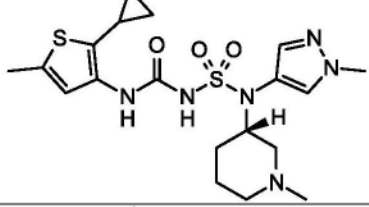
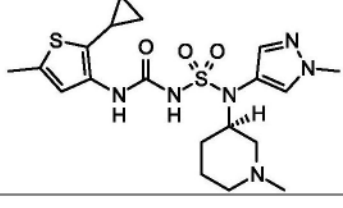
[0840]

85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	

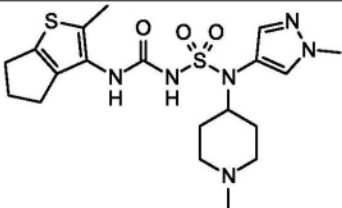
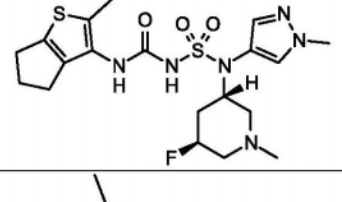
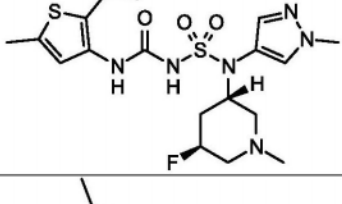
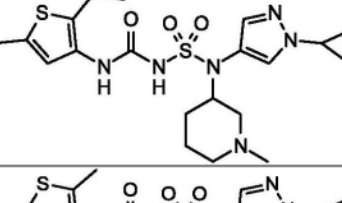
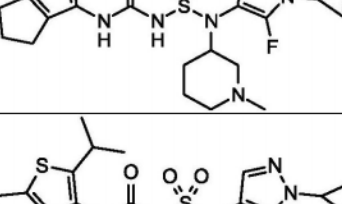
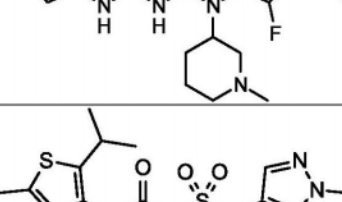
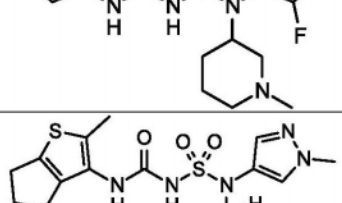
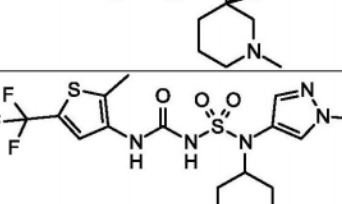
[0841]

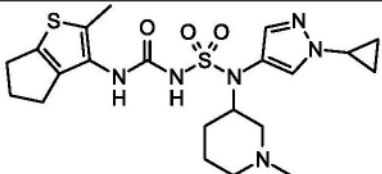
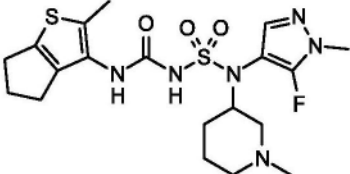
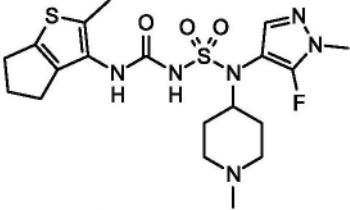
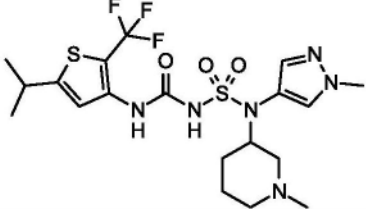
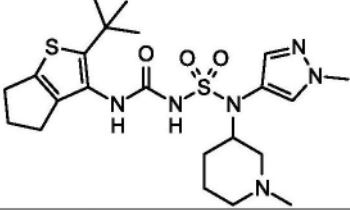
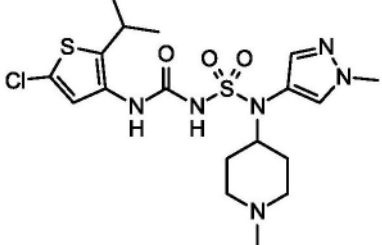
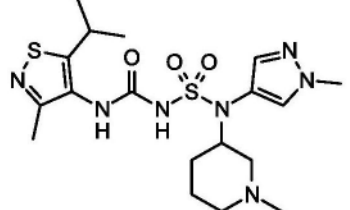
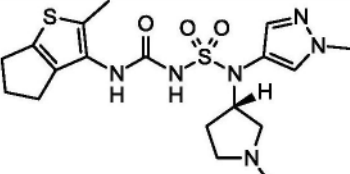
93	
94	
95	
96	
97	
98	
99	
100	

[0842]

101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	

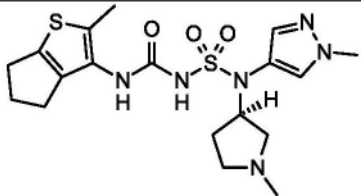
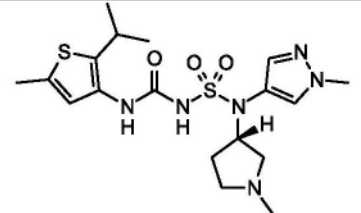
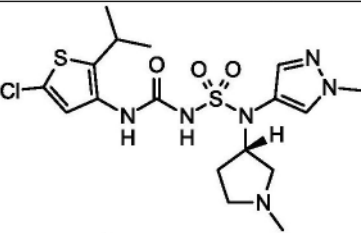
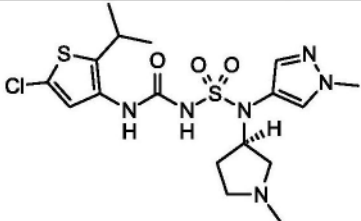
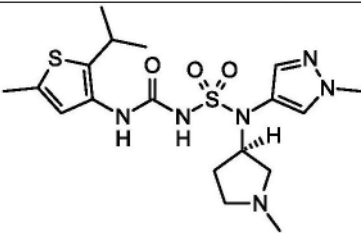
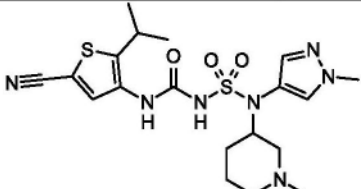
[0843]

109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	

118	
119	
120	
121	
122	
123	
124	
125	

[0844]

[0845]

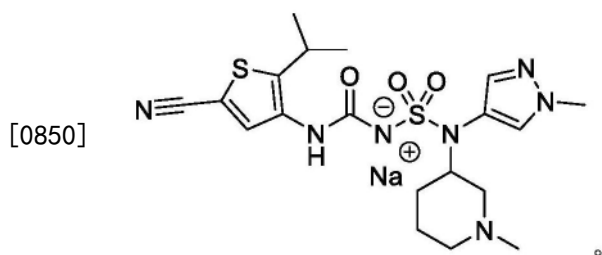
126	
127	
128	
129	
130	
131	

[0846] 在一些实施方案中,所述化合物是表1中所述的化合物中任一者的药学上可接受的盐。

[0847] 在一些实施方案中,所述化合物是表1中所述的化合物中任一者的锂盐、钠盐、钾盐、钙盐或镁盐。

[0848] 在一些实施方案中,所述化合物是表1中所述的化合物中任一者的钠盐或钾盐。

[0849] 在一些实施方案中,所述化合物是表1中所述的化合物中任一者的钠盐。例如,131号化合物的钠盐可以是



[0851] 在一些实施方案中,所述化合物是表1中所述的化合物中任一者的钾盐。

[0852] 在一些方面,本公开提供作为本文公开的化学式的化合物中任一者的同位素衍生物(例如,同位素标记的化合物)的化合物。

[0853] 在一些实施方案中,所述化合物是表1中所述的化合物及其前药和药学上可接受的盐中任一者的同位素衍生物。

[0854] 在一些实施方案中,所述化合物是表1中所述的化合物及其药学上可接受的盐中任一者的同位素衍生物。

[0855] 在一些实施方案中,所述化合物是表1中所述的化合物的前药及其药学上可接受的盐中任一者的同位素衍生物。

[0856] 在一些实施方案中,所述化合物是表1中所述的化合物中任一者的同位素衍生物。

[0857] 应当理解的是,可采用多种本领域中公认的技术中的任一种来制备同位素衍生物。例如,通常可以通过实施本文所述的方案和/或实施例公开的程序通过用同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂来制备同位素衍生物。

[0858] 在一些实施方案中,同位素衍生物是氘标记的化合物。

[0859] 在一些实施方案中,同位素衍生物是本文公开的化学式的化合物中任一者的氘标记的化合物。

[0860] 如本文所用的术语“同位素衍生物”是指化合物的衍生物,其中一个或多个原子被同位素富集或标记。例如,式(I)的化合物的同位素衍生物与相应的式(I)的化合物相比关于一种或多种同位素是同位素富集的或者是用一种或多种同位素标记的。在一些实施方案中,同位素衍生物关于选自 ^2H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{29}Si 、 ^{31}P 和 ^{34}S 的一种或多种原子是富集的或者用所述一种或多种原子标记。在一些实施方案中,同位素衍生物是氘标记的化合物(即,关于其一个或多个原子富集 ^2H)。

[0861] 在一些实施方案中,所述化合物是表1中所述的化合物及其前药和药学上可接受的盐中任一者的氘标记的化合物。

[0862] 在一些实施方案中,所述化合物是表1中所述的化合物及其药学上可接受的盐中任一者的氘标记的化合物。

[0863] 在一些实施方案中,所述化合物是表1中所述的化合物的前药及其药学上可接受的盐中任一者的氘标记的化合物。

[0864] 在一些实施方案中,所述化合物是表1中所述的化合物中任一者的氘标记的化合物。

[0865] 应当理解的是,氘标记的化合物包含氘丰度显著大于天然氘丰度(为0.015%)的氘原子。

[0866] 在一些实施方案中,氘标记的化合物对于每个氘原子而言的氘富集因子为至少

3500 (在每个氙原子处掺入52.5%的氙)、至少4000 (掺入60%的氙)、至少4500 (掺入67.5%的氙)、至少5000 (75%氙)、至少5500 (掺入82.5%的氙)、至少6000 (掺入90%的氙)、至少6333.3 (掺入95%的氙)、至少6466.7 (掺入97%的氙)、至少6600 (掺入99%的氙) 或至少6633.3 (掺入99.5%的氙)。如本文所用,术语“氙富集因子”意指氙丰度与天然氙丰度之间的比率。

[0867] 应当理解的是,可采用多种本领域中公认的技术中的任一种来制备氙标记的化合物。例如,通常可以通过实施本文所述的方案和/或实施例公开的通过用氙标记的试剂代替非氙标记的试剂来制备氙标记的化合物。

[0868] 含有前述氙原子的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物在本发明的范围内。进一步地,用氘(即, ^2H)取代可提供由更高的代谢稳定性产生的某些治疗优势,例如体内半衰期增加或剂量需求减少。

[0869] 在一些实施方案中,所述化合物是 ^{18}F 标记的化合物。

[0870] 在一些实施方案中,所述化合物是 ^{123}I 标记的化合物、 ^{124}I 标记的化合物、 ^{125}I 标记的化合物、 ^{129}I 标记的化合物、 ^{131}I 标记的化合物、 ^{135}I 标记的化合物或其任意组合。

[0871] 在一些实施方案中,所述化合物是 ^{33}S 标记的化合物、 ^{34}S 标记的化合物、 ^{35}S 标记的化合物、 ^{36}S 标记的化合物或其任意组合。

[0872] 应当理解的是,可采用多种本领域中公认的技术中的任一种来制备 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{129}I 、 ^{131}I 、 ^{135}I 、 ^{32}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 和/或 ^{36}S 标记的化合物。例如,通常可以通过实施本文所述的方案和/或实施例公开的通过用 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{129}I 、 ^{131}I 、 ^{135}I 、 ^{32}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 和/或 ^{36}S 标记的试剂代替非同位素标记的试剂来制备氙标记的化合物。

[0873] 含有一个或多个前述 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{129}I 、 ^{131}I 、 ^{135}I 、 ^{32}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 和 ^{36}S 原子的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物在本发明的范围内。进一步地,用同位素(例如, ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{129}I 、 ^{131}I 、 ^{135}I 、 ^{32}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 和/或 ^{36}S)取代可提供由更高的代谢稳定性产生的某些治疗优势,例如体内半衰期增加或剂量需求减少。

[0874] 为了避免疑义,要理解的是,在本说明书中由“本文所述”限制基团的情况下,所述基团涵盖该基团的首次出现和最宽泛的定义以及每个和所有特定的定义。

[0875] 通常选择构成式(I)的化合物的各种官能团和取代基,使得所述化合物的分子量不超过1000道尔顿。更通常地,所述化合物的分子量将小于900,例如小于800或小于750或小于700或小于650道尔顿。更方便地,分子量小于600道尔顿,例如为550道尔顿或更小。

[0876] 本公开的化合物的合适药学上可接受的盐为例如足够碱性的本公开的化合物的酸加成盐,例如与例如无机或有机酸的酸加成盐,所述无机或有机酸例如为盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、甲酸、柠檬酸甲烷磺酸盐或马来酸。此外,足够酸性的本公开的化合物的合适药学上可接受的盐为碱金属盐,例如钠或钾盐,碱土金属盐,例如钙或镁盐,铵盐或与提供药学上可接受的阳离子的有机碱的盐,例如与甲胺、二甲胺、二乙胺、三甲胺、哌啶、吗啉或三-(2-羟乙基)胺的盐。

[0877] 将要理解的是,本文公开的任一式的化合物及其任何药学上可接受的盐包括所述化合物的立体异构体、立体异构体的混合物、所有异构形式的多晶型物。

[0878] 如本文所用,术语“异构”意指分子式相同但其原子键合的顺序或其原子在空间中的排列不同的化合物。原子在空间中的排列不同的异构体被称为“立体异构体”。彼此非镜

像的立体异构体被称为“非对映异构体”,且彼此是不可重叠的镜像的立体异构体被称为“对映异构体”或有时被称为光学异构体。含有等量的相反手性的单独对映异构体形式的混合物被称为“外消旋混合物”。

[0879] 如本文所用,术语“手性中心”是指与四个不相同的取代基键合的碳原子。

[0880] 如本文所用,术语“手性异构体”意指具有至少一个手性中心的化合物。具有多于一个手性中心的化合物可作为单独的非对映异构体或非对映异构体的混合物(称为“非对映异构体混合物”)存在。当存在一个手性中心时,可通过该手性中心的绝对构型(R或S)表征立体异构体。绝对构型是指与手性中心连接的取代基在空间中的排列。根据Cahn、Ingold和Prelog次序规则对所考虑的与手性中心连接的取代基进行排序。(Cahn等人,Angew.Chem.Inter.Edit.1966,5,385;勘误表511;Cahn等人,Angew.Chem.1966,78,413;Cahn和Ingold,J.Chem.Soc.1951(London),612;Cahn等人,Experientia1956,12,81;Cahn,J.Chem.Educ.1964,41,116)。

[0881] 如本文所用,术语“几何异构体”意指由于绕双键或环烷基连接基(例如,1,3-环丁基)旋转受阻而存在的非对映异构体。根据Cahn-Ingold-Prelog规则,这些构型的名称通过前缀顺式(cis)和反式(trans)或Z和E来区分,其指示基团在分子中位于双键的同一侧或相对侧。

[0882] 要理解的是,本公开的化合物可以被描述为不同的手性异构体或几何异构体。还要理解的是,当化合物具有手性异构或几何异构形式时,本公开的范围内旨在包括所有的异构形式,并且化合物的命名不排除任何异构形式,要理解的是,并非所有的异构体都具有相同的活性水平。

[0883] 要理解的是,本公开中讨论的结构及其它化合物包括其所有的阻转异构体。还要理解的是,并非所有的阻转异构体都具有相同的活性水平。

[0884] 如本文所用,术语“阻转异构体”是一种类型的立体异构体,其中两种异构体的原子空间排列不同。阻转异构体由于大的基团绕中心键旋转受阻导致旋转受限制而存在。这类阻转异构体通常作为混合物存在,然而由于色谱技术的最新进展,在选择的情况下已经有可能分离两种阻转异构体的混合物。

[0885] 如本文所用,术语“互变异构体”是以平衡形式存在并且容易从一种异构形式转化为另一种异构形式的两种或更多种结构异构体中的一者。这种转化导致氢原子的形式迁移,伴随相邻共轭双键的转换。互变异构体在溶液中作为互变异构体的混合物存在。在有可能存在互变异构化的溶液中,将会达到互变异构体的化学平衡。互变异构体的确切比率取决于若干因素,包括温度、溶剂和pH。可通过互变异构化而互变的互变异构体的概念被称为互变异构现象。在可能的各种类型的互变异构现象中,通常观察到两种。在酮-烯醇互变异构现象中,发生电子和氢原子的同时移动。环-链互变异构现象是由于糖链分子中的醛基(-CHO)与同一分子中的羟基(-OH)之一反应而产生的,使其呈如葡萄糖所表现出的环状(环形状)形式。

[0886] 要理解的是,本公开的化合物可以被描述为不同的互变异构体。还应当理解的是,当化合物具有互变异构形式时,本公开的范围内旨在包括所有的互变异构形式,并且化合物的命名不排除任何互变异构形式。将要理解的是,某些互变异构体可能具有比其它互变异构体更高的活性水平。

[0887] 具有相同的分子式但性质或其原子键合的顺序或其原子在空间中的排列不同的化合物被称为“异构体”。原子在空间中的排列不同的异构体被称为“立体异构体”。彼此非镜像的立体异构体被称为“非对映异构体”，且彼此是不可重叠的镜像的那些被称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心时，例如其与四个不同的基团键合，一对对映异构体是可能的。对映异构体可通过其不对称中心的绝对构型表征，并通过Cahn和Prelog的R-和S-排序规则或通过分子使偏振光的平面旋转的方式描述，并指定为右旋或左旋（即，分别为(+)或(-)-异构体）。手性化合物可作为单独的对映异构体或其混合物存在。含有等比例的对映异构体的混合物被称为“外消旋混合物”。

[0888] 本公开的化合物可具有一个或多个不对称中心；这类化合物因此可作为单独的(R)-或(S)-立体异构体或作为其混合物产生。除另指出外，说明书和权利要求中对特定化合物的描述或命名旨在包括其单独的对映异构体和混合物（外消旋或其它）。确定立体异构体的立体化学和分离立体异构体的方法是本领域中熟知的（参见“Advanced Organic Chemistry”第4版的第4章，J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001），例如通过由光学活性起始物质合成或通过外消旋形式的拆分。本公开的一些化合物可具有几何异构中心（E-和Z-异构体）。要理解的是，本公开涵盖具有炎性体抑制活性的所有光学非对映异构体和几何异构体及其混合物。

[0889] 本公开还涵盖包含一个或多个同位素取代的如本文定义的本公开的化合物。

[0890] 要理解的是，本文所述的任何化学式的化合物包括所述化合物本身以及它们的盐和它们的溶剂合物（如果适用的话）。盐例如可以在阴离子与本文公开的取代的化合物上的带正电荷的基团（例如，氨基）之间形成。合适的阴离子包括氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硫酸氢根、氨基磺酸根、硝酸根、磷酸根、柠檬酸根、甲磺酸根、三氟乙酸根、谷氨酸根、葡萄糖醛酸根、戊二酸根、苹果酸根、马来酸根、琥珀酸根、富马酸根、酒石酸根、甲苯磺酸根、水杨酸根、乳酸根、萘磺酸根和乙酸根（例如，三氟乙酸根）。

[0891] 如本文所用，术语“药学上可接受的阴离子”是指适于形成药学上可接受的盐的阴离子。同样，盐也可以在阳离子与本文公开的取代的化合物上的带负电荷的基团（例如，羧酸根基）之间形成。合适的阳离子包括钠离子、钾离子、镁离子、钙离子和铵阳离子，如四甲基铵离子或二乙胺离子。本文公开的取代的化合物还包括含有季氮原子的那些盐。

[0892] 要理解的是，本公开的化合物（例如化合物的盐）可以水合或非水合（无水）形式或作为与其它溶剂分子的溶剂合物存在。水合物的非限制性实例包括一水合物、二水合物等。溶剂合物的非限制性实例包括乙醇溶剂合物、丙酮溶剂合物等。

[0893] 如本文所用，术语“溶剂合物”意指含有化学计量或非化学计量的溶剂的溶剂加成形式。一些化合物倾向于在结晶固态中截留固定摩尔比的溶剂分子，从而形成溶剂合物。如果溶剂是水，则形成的溶剂合物是水合物；且如果溶剂是醇，则形成的溶剂合物是醇合物。水合物由一个或多个水分子与其中水保持其H₂O分子状态的一分子物质结合形成。

[0894] 如本文所用，术语“类似物”是指结构上类似于另一种化合物但在组成上略有不同的化学化合物（如一个原子被不同元素的原子置换或存在特定的官能团或一个官能团被另一官能团置换）。因此，类似物是在功能和外观上与参考化合物类似或相当、但在结构或来源上与参考化合物不类似或相当的化合物。

[0895] 如本文所用，术语“衍生物”是指具有共同的核心结构并且被如本文所述的各种基

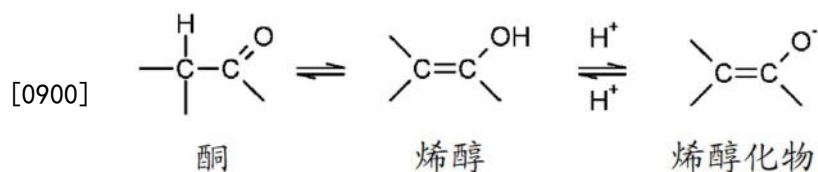
团取代的化合物。

[0896] 如本文所用,术语“生物电子等排体”是指由原子或原子团与广泛类似的别的原子或原子团交换产生的化合物。生物电子等排置换的目的是产生具有与母体化合物类似的生物学特性的新化合物。生物电子等排置换可基于物理化学或拓扑学。羧酸生物电子等排体的实例包括但不限于酰基磺酰胺、四唑、磺酸酯和膦酸酯。参见例如Patani和LaVoie, Chem. Rev. 96, 3147-3176, 1996。

[0897] 还要理解的是,本文公开的任一式的某些化合物可以溶剂化以及非溶剂化形式(例如水合形式)存在。合适的药学上可接受的溶剂合物例如为水合物,如半水合物、一水合物、二水合物或三水合物。要理解的是,本公开涵盖具有炎性体抑制活性的所有这类溶剂化形式。

[0898] 还要理解的是,本文公开的任一式的某些化合物可表现出多晶型现象,并且本公开涵盖具有炎性体抑制活性的所有这类形式或其混合物。通常已知可采用常规的技术分析结晶物质,如采用X-射线粉末衍射分析、差示扫描量热法、热重分析、漫反射红外傅立叶变换(DRIFT)光谱法、近红外(NIR)光谱法、溶液和/或固态核磁共振波谱法。可以通过卡尔费休分析测定这类结晶物质的水含量。

[0899] 本文公开的任一式的化合物可以以多种不同的互变异构形式存在,并且提到式(I)的化合物包括所有这类形式。为了避免疑义,在化合物可以以若干种互变异构形式之一存在,并且仅具体描述或显示了一者的情况下,式(I)仍然包括所有其它形式。互变异构形式的实例包括酮-、烯醇-和烯醇化物-形式,如在例如以下互变异构对中:酮/烯醇(下示)、亚胺/烯胺、酰胺/亚氨基醇、脒/脒、亚硝基/脒、硫酮/烯硫醇和硝基/酸硝基。



[0901] 含有胺官能团的本文公开的任一式的化合物也可形成N-氧化物。本文提到含有胺官能团的式(I)的化合物也包括N-氧化物。在化合物含有若干胺官能团的情况下,一个或多个氮原子可以被氧化以形成N-氧化物。N-氧化物的特定实例有叔胺或含氮杂环的氮原子的N-氧化物。可以通过用氧化剂如过氧化氢或过酸(例如过氧羧酸)处理相应的胺来形成N-氧化物,参见例如Jerry March的Advanced Organic Chemistry,第4版,Wiley Interscience,第页。更特别地,可通过L.W.Deady(Syn. Comm. 1977, 7, 509-514)的程序来制备N-氧化物,其中使胺化合物与间氯过氧苯甲酸(mCPBA)例如在惰性溶剂如二氯甲烷中反应。

[0902] 本文公开的任一式的化合物可以按前药的形式施用,所述前药在人或动物体内分解以释放本公开的化合物。前药可用于改变本公开的化合物的物理特性和/或药代动力学特性。当本公开的化合物含有可连接特性修饰基团的合适基团或取代基时可形成前药。前药的实例包括在本文公开的任一式中的酯或酰胺基团处含有可体内裂解的烷基或酰基取代基的衍生物。

[0903] 因此,本公开包括通过有机合成可制得时以及在人或动物体内通过前药的裂解可制得时如上文所定义的本文公开的任一式的那些化合物。因此,本公开包括通过有机合成

方式产生的本文公开的任一式的那些化合物,还有在人或动物体内通过前体化合物的代谢产生的这类化合物,即本文公开的任一式的化合物可以是合成产生的化合物或代谢产生的化合物。

[0904] 本文公开的任一式的化合物的合适药学上可接受的前药是基于合理的医学判断适于施用给人或动物体而没有不当的药理学活性且没有不适当的毒性的前药。例如在以下文献中已经描述了各种形式的前药:a) *Methods in Enzymology*, 第42卷, 第309-396页, K.Widder等人编著 (Academic Press, 1985); b) *Design of Pro-drugs*, H.Bundgaard编著 (Elsevier, 1985); c) *A Textbook of Drug Design and Development*, Krogsgaard-Larsen和H.Bundgaard编著, 第5章, “Design and Application of Pro-drugs”, 作者H.Bundgaard, 第113-191页 (1991); d) H.Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992); e) H.Bundgaard等人, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988); f) N.Kakeya等人, *Chem.Pharm.Bull.*, 32, 692 (1984); g) T.Higuchi和V.Stella, “Pro-Drugs as Novel Delivery Systems”, A.C.S.Symposium Series, 第14卷; 和h) E.Roche (编著), “Bioreversible Carriers in Drug Design”, Pergamon Press, 1987。

[0905] 具有羟基的本文公开的任一式的化合物的合适药学上可接受的前药例如为其体内可裂解的酯或醚。含有羟基的本文公开的任一式的化合物的体内可裂解的酯或醚例如为在人或动物体内裂解以产生母体羟基化合物的药学上可接受的酯或醚。对于羟基合适的药学上可接受的酯形成基团包括无机酯, 如磷酸酯 (包括氨基磷酸环酯)。对于羟基进一步合适的药学上可接受的酯形成基团包括 C_1-C_{10} 烷基, 如乙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基以及取代的苯甲酰基和苯乙酰基; C_1-C_{10} 烷氧羰基, 如乙氧羰基、N,N-(C_1-C_6 烷基) $_2$ 氨基甲酰基、2-二烷基氨基乙酰基和2-羧基乙酰基。苯乙酰基和苯甲酰基上的环取代基的实例包括氨基、N-烷基氨基、N,N-二烷基氨基、吗啉代甲基、哌嗪-1-基甲基和4-(C_1-C_4 烷基)哌嗪-1-基甲基。对于羟基合适的药学上可接受的醚形成基团包括 α -酰氧基烷基, 如乙酰氧基甲基和新戊酰氧基甲基。

[0906] 具有羧基的本文公开的任一式的化合物的合适药学上可接受的前药例如为其体内可裂解的酰胺, 如与以下物质形成的酰胺: 胺, 如氨; C_1-C_4 烷基胺, 如甲胺; (C_1-C_4 烷基) $_2$ 胺, 如二甲胺、N-乙基-N-甲胺或二乙胺; C_1-C_4 烷氧基- C_2-C_4 烷基胺, 如2-甲氧基乙胺; 苯基- C_1-C_4 烷基胺, 如苄胺; 和氨基酸, 如甘氨酸或其酯。

[0907] 应当理解的是, 本文公开的任一式的化合物 (其中 R_3 不是H) 可用作其中 R_3 是H的相应化合物的前药。例如, 本文公开的任一式的化合物 (其中 R_3 是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基; 其中所述 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基任选被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基、 C_5-C_6 芳基、5或6元杂芳基、 C_3-C_8 杂环烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、-O(C_1-C_6 烷基)、-O(C_1-C_6 卤代烷基)、卤代基、-CN、-OH、-NH $_2$ 、-NH(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6 烷基) $_2$ 、氧代基或 R_{35} 取代) 可用作其中 R_3 是H的相应化合物的前药。

[0908] 具有氨基的本文公开的任一式的化合物的合适药学上可接受的前药例如为其体内可裂解的酰胺衍生物。来自氨基的合适药学上可接受的酰胺包括例如与 C_1-C_{10} 烷基形成的酰胺, 所述烷基如乙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基以及取代的苯甲酰基和苯乙酰基。苯乙酰基和苯甲酰基上的环取代基的实例包括氨基、N-烷基氨基、N,N-二烷基氨基、吗啉代甲基、哌嗪-1-基甲基和4-(C_1-C_4 烷基)哌嗪-1-基甲基。

[0909] 本文公开的任一式的化合物的体内作用可以部分地通过施用本文公开的任一式的化合物后由在人或动物体内形成的一种或多种代谢物发挥出来。如上文所述,本文公开的任一式的化合物的体内作用也可以通过前体化合物(前药)的代谢发挥出来。

[0910] 合适地,本公开不包括不具有本文定义的生物活性的任何单独的化合物。

[0911] 合成方法

[0912] 在一些方面,本公开提供制备本公开的化合物的方法。

[0913] 在一些方面,本公开提供化合物的方法,包括如本文所述的一个或多个步骤。

[0914] 在一些方面,本公开提供可通过、通过或直接通过制备如本文所述的化合物的方法获得的化合物。

[0915] 在一些方面,本公开提供如本文所述的中间体,其适用于制备如本文所述的化合物的方法。

[0916] 可通过本领域中已知的任意合适的技术来制备本公开的化合物。在所附的实施例中进一步描述了制备这些化合物的特定方法。

[0917] 在本文所述的合成方法的描述中以及在用于制备起始物质的任何参考合成方法中要理解的是,可由本领域技术人员来选择所有提出的反应条件,包括溶剂的选择、反应气氛、反应温度、实验的持续时间和后处理程序。

[0918] 有机合成领域的技术人员要理解的是,分子各部分上存在的官能团必须与所用的试剂和反应条件相容。

[0919] 要了解的是,在按本文定义的方法合成本公开的化合物期间或在合成某些起始物质期间,可能需要保护某些取代基以防止它们发生不期望的反应。熟练的化学家将会了解何时需要这种保护,以及如何将这类保护基团设置在适当的位置并在之后移除。关于保护基团的实例,可参见许多一般的主题教科书之一,例如Theodora Green的“Protective Groups in Organic Synthesis”(出版商:John Wiley&Sons)。可通过文献中描述或熟练的化学家已知适于移除所讨论的保护基团的任何方便的方法移除保护基团,选择这类方法以便在对分子中别处的基团干扰最小的情况下实现保护基团的移除。因此,如果反应物例如包括诸如氨基、羧基或羟基的基团,则可能需要在本文提到的一些反应中保护所述基团。

[0920] 举例来说,氨基或烷基氨基的合适保护基团例如为酰基,例如烷酰基,如乙酰基;烷氧羰基,如甲氧羰基、乙氧羰基或叔丁氧羰基;芳基甲氧羰基,例如苄氧羰基;或芳酰基,例如苯甲酰基。上述保护基团的脱保护条件必然随保护基团的选择而变化。因此例如,酰基如烷酰基或烷氧羰基或芳酰基可通过例如用合适的碱如碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂或氢氧化钠)水解来移除。或者,酰基如叔丁氧羰基可例如通过用合适的酸如盐酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸处理来移除,且芳基甲氧羰基如苄氧羰基可例如通过经催化剂如钯/碳氢化或通过用路易斯酸例如三(三氟乙酸)硼处理来移除。用于伯氨基的合适的替代保护基团例如为邻苯二甲酰基,其可通过用烷基胺(例如二甲氨基丙胺)或用肼处理来移除。

[0921] 羟基的合适保护基团例如为酰基,例如烷酰基,如乙酰基;芳酰基,例如苯甲酰基;或芳基甲基,例如苄基。上述保护基团的脱保护条件将必然随保护基团的选择而变化。因此例如,酰基如烷酰基或芳酰基可例如通过用合适的碱如碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂、氢氧化钠)或氨水解来移除。或者,芳基甲基如苄基可例如通过经催化剂如钯/碳氢化来移除。

[0922] 羧基的合适保护基团例如为酯化基团,例如甲基或乙基,其可例如通过用碱如氢

氧化钠水解来移除;或例如叔丁基,其可例如通过用酸(例如有机酸,如三氟乙酸)处理来移除;或例如苄基,其可例如通过经催化剂如钯/碳氢化来移除。

[0923] 一旦已经通过本文限定的任一种方法合成了式(I)的化合物,则所述方法可进一步包括以下的附加步骤:(i) 移除存在的任何保护基团;(ii) 将化合物式(I)转化成另一种式(I)的化合物;(iii) 形成其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物;和/或(iv) 形成其前药。

[0924] 可采用本领域中熟知的技术来分离和纯化所得到的式(I)的化合物。

[0925] 方便地,化合物的反应在合适溶剂的存在下进行,所述溶剂优选在相应的反应条件下是惰性的。合适溶剂的实例包括但不限于烃,如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯;氯代烃,如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯甲烷、氯仿或二氯甲烷;醇,如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇;醚,如二乙基醚、二异丙基醚、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃、环戊基甲基醚(CPME)、甲基叔丁基醚(MTBE)或二噁烷;二醇醚,如乙二醇单甲醚或乙二醇单乙醚或乙二醇二甲醚(二甘醇二甲醚);酮,如丙酮、甲基异丁酮(MIBK)或丁酮;酰胺,如乙酰胺、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺(DMF)或N-甲基吡咯烷酮(NMP);腈,如乙腈;亚砷,如二甲基亚砷(DMSO);硝基化合物,如硝基甲烷或硝基苯;酯,如乙酸乙酯或乙酸甲酯,或所述溶剂的混合物或与水的混合物。

[0926] 反应温度合适地在约-100℃与300℃之间,这取决于所采用的反应步骤和条件。

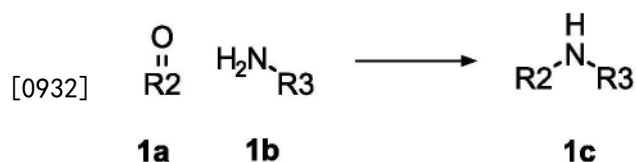
[0927] 反应时间通常在几分之一分钟与数天之间的范围内,这取决于相应化合物的反应性和相应的反应条件。通过本领域中已知的方法(例如反应监测)可以很容易地确定合适的反应时间。基于上面给出的反应温度,合适的反应时间通常在10分钟与48小时之间的范围内。

[0928] 此外,通过利用本文所述的程序结合本领域中的普通技术,可以很容易地制备本公开的另外的化合物。本领域技术人员将容易理解的是,以下制备程序的条件和方法的已知变化可用于制备这些化合物。

[0929] 如有机合成领域的技术人员将理解的是,可以通过各种合成路线很容易地获得本公开的化合物,在所附实施例中举例说明其中的一些。技术人员将很容易认识到要采用哪类试剂和反应条件以及在任何特定的情况下(无论在必要还是适用的情况下)如何应用和调整它们,以便得到本公开的化合物。此外,本公开的一些化合物可以很容易地通过在合适的条件下使本公开的其它化合物反应来合成,例如通过应用标准的合成方法如还原、氧化、加成或取代反应将本公开的化合物或其合适的前体分子中存在的一种特定官能团转化成另一种官能团;这些方法是本领域技术人员熟知的。同样,技术人员将应用(无论在必要还是适用的情况下)合成保护(或保护性)基团;合适的保护基团以及引入和移除它们的方法是化学合成领域的技术人员熟知的,并且更详细地描述于例如P.G.M.Wuts, T.W.Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 第4版(2006) (John Wiley & Sons) 中。

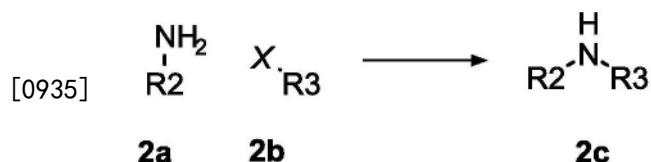
[0930] 本文的方案1-6中描述制备本申请的化合物的一般路线。

[0931] 方案1



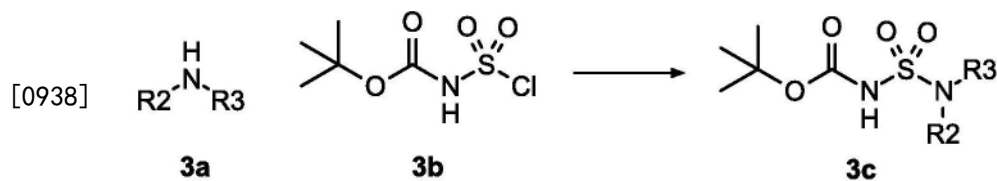
[0933] 使化合物1a (R²取代基含有醛或酮官能团) 与化合物1b在还原剂(例如,三乙酰氧基硼氢化钠)存在下在溶剂(例如,二氯甲烷)中且任选有酸催化剂(例如,乙酸)的情况下反应,得到化合物1c。

[0934] 方案2



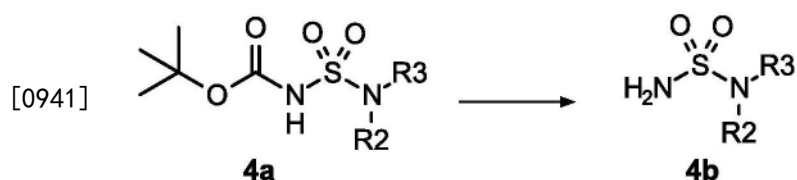
[0936] 使化合物2a与化合物2b (R³取代基,其中X是离去基团,如溴离子、碘离子或甲磺酸根等)在碱(例如,叔丁醇钠或碳酸铯)、预催化剂(例如,三(二亚苄基丙酮)二钯(0))和配体(例如,2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯)的存在和升高的温度(例如,100℃)下在溶剂(例如,甲苯或1,4-二噁烷)中反应,得到化合物2c。

[0937] 方案3



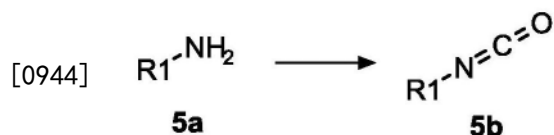
[0939] 使化合物3a与化合物3b在碱(例如,三乙胺)的存在下在溶剂(例如,二氯甲烷)中且任选在降低的温度(例如,0℃)下反应,得到化合物3c。

[0940] 方案4



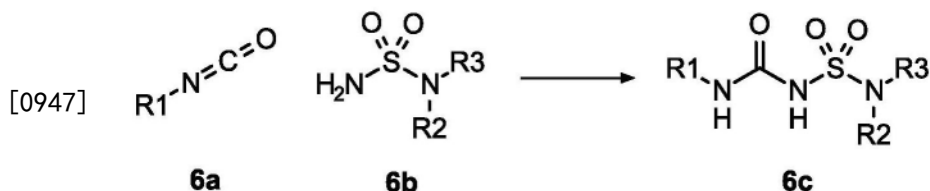
[0942] 使化合物4a与酸(例如,盐酸或三氟乙酸)在合适的溶剂(例如,二氯甲烷、1,4-二噁烷或乙酸乙酯)中且任选在降低的温度(例如,0℃)下反应,得到化合物4b。

[0943] 方案5



[0945] 使化合物5a与合适的异氰酸酯形成试剂(例如,双光气或三光气)在溶剂(例如,二氯甲烷或1,4-二噁烷)中且任选在碱(例如,三乙胺)的存在下反应,得到化合物5b。

[0946] 方案6



[0948] 使化合物6a与化合物6b在碱(例如,氢氧化钠或氢化钠)的存在下在溶剂(例如,四氢呋喃)中且任选在降低的温度(例如,0℃)下反应,得到化合物6c。

[0949] 生物学测定

[0950] 通过上述方法设计、选择和/或优化的化合物一旦产生,就可以采用本领域技术人员已知的多种测定法进行表征,以确定所述化合物是否具有生物活性。例如,可通过常规的测定法表征分子,包括但不限于下述的那些测定法,以确定它们是否具有预测的活性、结合活性和/或结合特异性。

[0951] 此外,高通量筛选可用于加速采用这类测定法的分析。因此,采用本领域中已知的技术,有可能对本文所述的分子进行快速活性筛选。进行高通量筛选的一般方法描述于例如Devlin(1998)High Throughput Screening, Marcel Dekker; 和5,763,263号美国专利中。高通量测定法可采用一种或多种不同的测定技术,包括但不限于下面描述的那些。

[0952] 各种体外或体内生物学测定法可适于检测本公开的化合物的效果。这些体外或体内生物学测定法可包括但不限于酶活性测定法、电泳迁移率变动测定法、报告基因测定法、体外细胞活力测定法和本文所述的测定法。

[0953] 在一些实施方案中,可以在各种细胞系(例如,外周血单核细胞)中测试本公开的化合物的抑制活性。在一些实施方案中,可以在外周血单核细胞中测试本公开的化合物的抑制活性。在一些实施方案中,可以测试本公开的化合物针对NLRP3激活后的IL-1β释放的抑制活性。

[0954] 在一些实施方案中,PBMC IC₅₀测定试验可用于表征本公开的化合物。

[0955] 可以将PBMC分离,接种到板的孔中,并与糖一起温育。在更换培养基后,可以将本公开的化合物添加到孔中并温育。可以刺激细胞,并收集细胞培养基用于分析。

[0956] 可以将PBMC通过密度梯度离心分离,接种到板的孔中,并与糖一起温育。可以将本公开的化合物添加到孔中并温育。可以刺激细胞,并收集细胞培养基用于分析。

[0957] 在一些实施方案中,可以通过定量检测来确定IL-1β的释放。在一些实施方案中,可通过采用IL-1β酶联免疫吸附测定法(ELISA)定量检测IL-1β来确定IL-1β的释放。微孔板分光光度计可用于检测信号(例如,在450nm下)。

[0958] 在一些实施方案中,可通过采用均相时间分辨荧光法(HTRF®)定量检测IL-1β来确定IL-1β的释放。微孔板分光光度计可用于检测信号(例如,在655nm和620nm下)。

[0959] 在一些实施方案中,生物学测定法描述于本文的实施例中。

[0960] 药物组合物

[0961] 在一些方面,本公开提供包含本公开的化合物作为活性成分的药物组合物。在一些实施方案中,本公开提供包含至少一种本文所述的每一式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物和一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。在一些实施方案中,本公开提供包含至少一种选自表1的化合物的药物组合物。

[0962] 如本文所用,术语“组合物”旨在涵盖包含指定量的指定成分的产品以及直接或间接由指定量的指定成分的组合物产生的任何产品。

[0963] 本公开的化合物可以被配制成用于以诸如片剂、胶囊(其每一者包括持续释放或定时释放制剂)、丸剂、粉末、颗粒、酏剂、酏剂、悬浮液、糖浆和乳液的形式口服施用。本公开的化合物也可以被配制成用于静脉内(推注或输注)、腹膜内、外用、皮下、肌肉内或透皮(例如,贴剂)施用,所有这些都使用药学领域的普通技术人员熟知的形式。

[0964] 本公开的制剂的形式可以为包含水性媒介物的水溶液。水性媒介物组分可包含水和至少一种药学上可接受的赋形剂。合适的可接受的赋形剂包括选自以下组成的组的那些:溶解度增强剂、螯合剂、防腐剂、张力剂、粘度/悬浮剂、缓冲剂和pH调节剂及其混合物。

[0965] 可以使用任意合适的溶解度增强剂。溶解度增强剂的实例包括环糊精,如选自以下组成的组的那些:羟丙基- β -环糊精、甲基- β -环糊精、无规甲基化- β -环糊精、乙基化- β -环糊精、三乙酰基- β -环糊精、全乙酰化- β -环糊精、羧甲基- β -环糊精、羟乙基- β -环糊精、2-羟基-3-(三甲基铵基)丙基- β -环糊精、葡萄糖基- β -环糊精、硫酸化 β -环糊精(S- β -CD)、麦芽糖基- β -环糊精、 β -环糊精磺丁基醚、支链- β -环糊精、羟丙基- γ -环糊精、无规甲基化- γ -环糊精和三甲基- γ -环糊精及其混合物。

[0966] 可以使用任意合适的螯合剂。合适螯合剂的实例包括选自以下组成的组的那些:乙二胺四乙酸及其金属盐、依地酸二钠、依地酸三钠和依地酸四钠及其混合物。

[0967] 可以使用任意合适的防腐剂。防腐剂的实例包括选自以下组成的组的那些:季铵盐,如苯扎卤铵(优选苯扎氯铵)、葡萄糖酸氯己定、苄索氯铵、西吡氯铵、苄基溴、硝酸苯汞、乙酸苯汞、新癸酸苯汞、硫柳汞、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、山梨酸、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠、对羟基苯甲酸乙酯、丙基氨基丙基双胍和对羟基苯甲酸丁酯以及山梨酸及其混合物。

[0968] 水性媒介物还可包括张力剂以调节张力(渗透压)。张力剂可选自由以下组成的组:二醇(如丙二醇、二乙二醇、三乙二醇)、丙三醇、右旋糖、甘油、甘露糖醇、氯化钾和氯化钠及其混合物。

[0969] 水性媒介物还可含有粘度/悬浮剂。合适的粘度/悬浮剂包括选自以下组成的组的那些:纤维素衍生物如甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、聚乙二醇(如聚乙二醇300、聚乙二醇400)、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素和交联丙烯酸聚合物(卡波姆),如与聚烯基醚或二烯基二醇交联的丙烯酸的聚合物(卡波普,如卡波普934、卡波普934P、卡波普971、卡波普974和卡波普974P)及其混合物。

[0970] 为了将制剂调节至可接受的pH(通常pH范围是约5.0至约9.0,更优选约5.5至约8.5,特别是约6.0至约8.5、约7.0至约8.5、约7.2至约7.7、约7.1至约7.9或约7.5至约8.0),制剂可含有pH调节剂。pH调节剂通常是无机酸或金属氢氧化物碱,选自氢氧化钾、氢氧化钠和盐酸及其混合物,且优选氢氧化钠和/或盐酸。添加这些酸性和/或碱性pH调节剂以将制剂调节至目标可接受的pH范围。因此,可能没有必要同时使用酸和碱,这取决于制剂,添加酸或碱之一可足以使混合物达到所需的pH范围。

[0971] 水性媒介物还可以含有缓冲剂以稳定pH。当使用缓冲剂时,其选自以下组成的组:磷酸盐缓冲剂(如磷酸二氢钠和磷酸氢二钠)、硼酸盐缓冲剂(如硼酸或其盐,包括四硼酸二钠)、柠檬酸盐缓冲剂(如柠檬酸或其盐,包括柠檬酸钠)和 ϵ -氨基己酸及其混合物。

[0972] 制剂可进一步包含润湿剂。合适类别的润湿剂包括选自以下组成的组的那些：聚氧丙烯-聚氧乙烯嵌段共聚物(泊洛沙姆)、蓖麻油的聚氧基化醚、聚氧乙烯化脱水山梨醇酯(聚山梨酸酯)、氧乙基化辛基苯酚的聚合物(泰洛沙泊)、聚氧乙烯40(polyoxy1 40)硬脂酸酯、脂肪酸二醇酯、脂肪酸甘油酯、蔗糖脂肪酸酯和聚氧乙烯脂肪酸酯及其混合物。

[0973] 口服组合物通常包括惰性稀释剂或可食用的药学上可接受的载体。它们可封闭在明胶胶囊中或压缩成片剂。为了口服治疗施用的目的,可以将活性化合物与赋形剂合并,并以片剂、锭剂或胶囊的形式使用。也可以使用流体载体制备口服组合物,用作漱口水,其中流体载体中的化合物经口服施加和含漱并吐出或吞咽。可包括药学上相容的结合剂和/或佐剂物质作为组合物的一部分。片剂、丸剂、胶囊、锭剂等可含有以下成分或类似性质的化合物:粘结剂,如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶;赋形剂,如淀粉或乳糖,崩解剂,如海藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂,如硬脂酸镁或Sterotes;助流剂,如胶体二氧化硅;甜味剂,如蔗糖或糖精;或调味剂,如胡椒薄荷、水杨酸甲酯或橙调味剂。

[0974] 根据本公开进一步的方面,提供一种药物组合物,其包含如上文所定义的本公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物以及药学上可接受的稀释剂或载体。

[0975] 本公开的组合物可呈适合以下的形式:口服使用(例如作为片剂、锭剂、硬胶囊或软胶囊、水性或油性悬浮液、乳液、可分散粉末或颗粒、糖浆或酏剂)、外用使用(例如作为霜剂、软膏、凝胶或水性或油性溶液或悬浮液)、通过吸入施用(例如作为细碎粉末或液体气雾剂)、通过吹入施用(例如作为细碎粉末)或肠胃外施用(例如作为用于静脉内、皮下、肌肉内、腹膜内或肌肉内给药的无菌水性或油性溶液或作为用于直肠给药的栓剂)。

[0976] 可通过常规程序使用本领域中熟知的常规药物赋形剂获得本公开的组合物。因此,旨在口服使用的组合物可含有例如一种或多种着色剂、甜味剂、调味剂和/或防腐剂。

[0977] 用于治疗的本公开的化合物的有效量是足以治疗或预防本文提到的炎性体相关病状、减缓其进展和/或减少与病状相关的症状的量。

[0978] 用于治疗的本公开的化合物的有效量是足以治疗本文提到的炎性体相关病状、减缓其进展和/或减少与病状相关的症状的量。

[0979] 根据熟知的医学原理,用于治疗或预防目的的式(I)的化合物的剂量大小将自然根据病状的性质和严重程度、动物或患者的年龄和性别以及施用途径而变化。

[0980] 使用方法

[0981] 在一些方面,本公开提供抑制炎性体(例如,NLRP3炎性体)活性(例如,体外或体内)的方法,包括使细胞与有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0982] 在一些方面,本公开提供在有需要的受试者中治疗或预防本文公开的疾病或病症的方法,包括对所述受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物。

[0983] 在一些方面,本公开提供在有需要的受试者中治疗本文公开的疾病或病症的方法,包括对所述受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物。

[0984] 在一些实施方案中,所述疾病或病症与牵涉的炎性体活性相关。在一些实施方案中,所述疾病或病症是其中牵涉到炎性体活性的疾病或病症。

[0985] 在一些实施方案中,所述疾病或病症是炎性病症、自身炎性病症、自身免疫病症、

神经变性疾病或癌症。

[0986] 在一些实施方案中,所述疾病或病症是炎性病症、自身炎性病症和/或自身免疫病症。

[0987] 在一些实施方案中,所述疾病或病症选自冷热蛋白相关自身炎性综合征(CAPS;例如,家族性感冒自身炎性综合征(FCAS)、Muckle-Wells综合征(MWS)、慢性婴儿神经皮肤和关节(CINCA)综合征/新生儿发作型多系统炎性疾病(NOMID))、家族性地中海热(FMF)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、痛风、类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩病、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性肾病(CKD)、纤维化、肥胖症、2型糖尿病、多发性硬化症、皮肤病(例如痤疮)和在蛋白质错误折叠疾病中发生的神经炎症(例如,朊病毒病)。

[0988] 在一些实施方案中,所述疾病或病症是神经变性疾病。

[0989] 在一些实施方案中,所述疾病或病症是帕金森病或阿尔茨海默病。

[0990] 在一些实施方案中,所述疾病或病症是皮肤病。

[0991] 在一些实施方案中,所述皮肤病是痤疮。

[0992] 在一些实施方案中,所述疾病或病症是癌症。

[0993] 在一些实施方案中,所述癌症是转移性癌症、胃肠癌、皮肤癌、非小细胞肺癌、脑癌(例如胶质母细胞瘤)或结直肠腺癌。

[0994] 在一些方面,本公开提供在有需要的受试者中治疗或预防自身炎性病症、自身免疫病症、神经变性疾病或癌症的方法,包括对所述受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物。

[0995] 在一些方面,本公开提供在有需要的受试者中治疗自身炎性病症、自身免疫病症、神经变性疾病或癌症的方法,包括对所述受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物。

[0996] 在一些方面,本公开提供在有需要的受试者中治疗或预防选自以下的炎性病症、自身炎性病症和/或自身免疫病症的方法:冷热蛋白相关自身炎性综合征(CAPS;例如,家族性感冒自身炎性综合征(FCAS)、Muckle-Wells综合征(MWS)、慢性婴儿神经皮肤和关节(CINCA)综合征/新生儿发作型多系统炎性疾病(NOMID))、家族性地中海热(FMF)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、痛风、类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩病、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性肾病(CKD)、纤维化、肥胖症、2型糖尿病、多发性硬化症,皮肤病(例如痤疮)和在蛋白质错误折叠疾病中发生的神经炎症(例如,朊病毒病),包括对所述受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物。

[0997] 在一些方面,本公开提供在有需要的受试者中治疗选自以下的炎性病症、自身炎性病症和/或自身免疫病症的方法:冷热蛋白相关自身炎性综合征(CAPS;例如,家族性感冒自身炎性综合征(FCAS)、Muckle-Wells综合征(MWS)、慢性婴儿神经皮肤和关节(CINCA)综合征/新生儿发作型多系统炎性疾病(NOMID))、家族性地中海热(FMF)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、痛风、类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩病、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性肾病(CKD)、纤维化、肥胖症、2型糖尿病、多发性硬化症、皮肤病(例如痤疮)和在蛋白质错误折叠疾病中发生的神经炎症(例如,朊病毒病),包括对所述受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物。

[0998] 在一些方面,本公开提供在有需要的受试者中治疗或预防神经变性疾病(例如,帕金森病或阿尔茨海默病)的方法,所述方法包括对所述受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物。

[0999] 在一些方面,本公开提供在有需要的受试者中治疗神经变性疾病(例如,帕金森病或阿尔茨海默病)的方法,所述方法包括对所述受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物。

[1000] 在一些方面,本公开提供在有需要的受试者中治疗或预防癌症的方法,所述方法包括对所述受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物。

[1001] 在一些方面,本公开提供在有需要的受试者中治疗癌症的方法,所述方法包括对所述受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物。

[1002] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物或其药学上可接受的盐,其用于抑制炎性体(例如,NLRP3炎性体)活性(例如,体外或体内)。

[1003] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗或预防本文公开的疾病或病症。

[1004] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗本文公开的疾病或病症。

[1005] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在有需要的受试者中治疗或预防炎性病症、自身炎性病症、自身免疫病症、神经变性疾病或癌症。

[1006] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在有需要的受试者中治疗炎性病症、自身炎性病症、自身免疫病症、神经变性疾病或癌症。

[1007] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在有需要的受试者中治疗或预防选自以下的炎性病症、自身炎性病症和/或自身免疫病症:冷热蛋白相关自身炎性综合征(CAPS;例如,家族性感冒自身炎性综合征(FCAS)、Muckle-Wells综合征(MWS)、慢性婴儿神经皮肤和关节(CINCA)综合征/新生儿发作型多系统炎性疾病(NOMID))、家族性地中海热(FMF)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、痛风、类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩病、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性肾病(CKD)、纤维化、肥胖症、2型糖尿病、多发性硬化症和在蛋白质错误折叠疾病中发生的神经炎症(例如,朊病毒病)。

[1008] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在有需要的受试者中治疗选自以下的炎性病症、自身炎性病症和/或自身免疫病症:冷热蛋白相关自身炎性综合征(CAPS;例如,家族性感冒自身炎性综合征(FCAS)、Muckle-Wells综合征(MWS)、慢性婴儿神经皮肤和关节(CINCA)综合征/新生儿发作型多系统炎性疾病(NOMID))、家族性地中海热(FMF)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、痛风、类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩病、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性肾病(CKD)、纤维化、肥胖症、2型糖尿病、多发性硬化症和在蛋白质错误折叠疾病中发生的神经炎症(例如,朊病毒病)。

[1009] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在有需

要的受试者中治疗或预防神经变性疾病(例如,帕金森病或阿尔茨海默病)。

[1010] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在有需要的受试者中治疗神经变性疾病(例如,帕金森病或阿尔茨海默病)。

[1011] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在有需要的受试者中治疗或预防癌症。

[1012] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在有需要的受试者中治疗癌症。

[1013] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于抑制炎性体(例如,NLRP3炎性体)活性(例如,体外或体内)的药物中的用途。

[1014] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防本文公开的疾病或病症的药物中的用途。

[1015] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗本文公开的疾病或病症的药物中的用途。

[1016] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在有需要的受试者中治疗或预防炎性病症、自身炎性病症、自身免疫病症、神经变性疾病或癌症的药物中的用途。

[1017] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在有需要的受试者中治疗炎性病症、自身炎性病症、自身免疫病症、神经变性疾病或癌症的药物中的用途。

[1018] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在有需要的受试者中治疗或预防选自以下的炎性病症、自身炎性病症和/或自身免疫病症的药物中的用途:冷热蛋白相关自身炎性综合征(CAPS;例如,家族性感冒自身炎性综合征(FCAS)、Muckle-Wells综合征(MWS)、慢性婴儿神经皮肤和关节(CINCA)综合征/新生儿发作型多系统炎性疾病(NOMID))、家族性地中海热(FMF)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、痛风、类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩病、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性肾病(CKD)、纤维化、肥胖症、2型糖尿病、多发性硬化症、皮肤病症(例如,痤疮)和在蛋白质错误折叠疾病中发生的神经炎症(例如,朊病毒病)。

[1019] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在有需要的受试者中治疗选自以下的炎性病症、自身炎性病症和/或自身免疫病症的药物中的用途:冷热蛋白相关自身炎性综合征(CAPS;例如,家族性感冒自身炎性综合征(FCAS)、Muckle-Wells综合征(MWS)、慢性婴儿神经皮肤和关节(CINCA)综合征/新生儿发作型多系统炎性疾病(NOMID))、家族性地中海热(FMF)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、痛风、类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩病、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性肾病(CKD)、纤维化、肥胖症、2型糖尿病、多发性硬化症、皮肤病症(例如,痤疮)和在蛋白质错误折叠疾病中发生的神经炎症(例如,朊病毒病)。

[1020] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在有需要的受试者中治疗或预防神经变性疾病(例如,帕金森病或阿尔茨海默病)的药物中的用途。

[1021] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在有

需要的受试者中治疗神经变性疾病(例如,帕金森病或阿尔茨海默病)的药物中的用途。

[1022] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在有需要的受试者中治疗或预防癌症的药物中的用途。

[1023] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在有需要的受试者中治疗癌症的药物中的用途。

[1024] 本公开提供充当炎性体活性的抑制剂的化合物。本公开因此提供了在体外或体内抑制炎性体活性的方法,所述方法包括使细胞与有效量的如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐接触。

[1025] 可通过行业公认的测定法/疾病模型根据阐述与本领域中所述相同且见于当前常识的标准操作来确定本公开的化合物的有效性。

[1026] 本公开还提供在需要治疗的患者中治疗其中牵涉炎性体活性的疾病或病症的方法,所述方法包括对所述患者施用治疗有效量的如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物。

[1027] 在一般水平上,抑制IL-1家族的细胞因子成熟的本公开的化合物对由属于IL-1家族细胞因子的细胞因子的活性形式的升高水平介导或与之相关的所有治疗适应症都有效(Sims J.等人,Nature Reviews Immunology 10,89-102(2010年2月)。

[1028] 示例性疾病和相应的参考文献将在下文中给出:炎性、自身炎性和自身免疫疾病,如CAPS(Dinarello CA.Immunity.2004年3月;20(3):243-4;Hoffman HM.al.Reumatología 2005;21(3));痛风、类风湿性关节炎(Gabay C等人,Arthritis Research&Therapy 2009, 11:230;Schett G.等人,Nat Rev Rheumatol.2016年1月;12(1):14-24.);克罗恩病(Jung Mogg Kim Korean J Gastroenterol第58卷,第6期,300-310);COPD(Mortaz E.等人,Tanaffos.2011;10(2):9-14.);纤维化(Gasse P.等人,Am J Respir Crit Care Med.2009年5月15日;179(10):903-13);肥胖症、2型糖尿病((Dinarello CA.等人,Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.2010年8月;17(4):314-21));多发性硬化症(参见Coll RC.等人,Nat Med.2015年3月;21(3):248-55中的EAE-模型)及许多其它疾病(Martinon F.等人,Immunol.2009.27:229-65),如帕金森病或阿尔茨海默病(Michael T.等人,Nature 493, 674-678(2013年1月31日);Halle A.等人,Nat Immunol.2008年8月;9(8):857-65;Saresella M.等人,Mol Neurodegener.2016年3月3日;11:23)以及一些肿瘤性病征。

[1029] 合适地,根据本公开的化合物可用于治疗选自由炎性疾病、自身炎性疾病、自身免疫疾病、神经变性疾病和癌症组成的组的疾病。所述炎性、自身炎性和自身免疫疾病合适地选自由以下组成的组:冷热蛋白相关自身炎性综合征(CAPS,例如家族性感冒自身炎性综合征(FCAS)、Muckle-Wells综合征(MWS)、慢性婴儿神经皮肤和关节(CINCA)综合征/新生儿发作为型多系统炎性疾病(NOMID))、家族性地中海热(FMF)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、慢性肾病(CKD)、痛风、类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩病、COPD、纤维化、肥胖症、2型糖尿病、多发性硬化症、皮肤病(例如,痤疮)和在蛋白质错误折叠疾病中发生的神经炎症如朊病毒病。所述神经变性疾病包括但不限于帕金森病和阿尔茨海默病。

[1030] 因此,本公开的化合物可用于治疗选自由以下组成的组的疾病:冷热蛋白相关自身炎性综合征(CAPS,例如家族性感冒自身炎性综合征(FCAS)、Muckle-Wells综合征(MWS)、

慢性婴儿神经皮肤和关节 (CINCA) 综合征/新生儿发作型多系统炎性疾病 (NOMID))、家族性地中海热 (FMF)、非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、慢性肾病 (CKD)、痛风、类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩病、COPD、纤维化、肥胖症、2型糖尿病、多发性硬化症、皮肤病 (例如, 痤疮)、在蛋白质错误折叠疾病中发生的神经炎症如朊病毒病、神经变性疾病 (例如, 帕金森病、阿尔茨海默病) 和肿瘤性疾病。

[1031] 癌症治疗; 与炎性体的关联

[1032] 长期以来已经观察到慢性炎症反应与各种类型的癌症相关。在恶性转化或癌症治疗期间, 炎性体可响应危险信号而被激活, 并且这种激活在癌症中可能既有益又有害。

[1033] IL-1 β 表达在多种癌症 (包括乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、肺癌、头颈癌和黑色素瘤) 中升高, 并且具有产生 IL-1 β 的肿瘤的患者通常预后较差 (Lewis, Anne M. 等人, “Interleukin-land cancer progression: the emerging role of interleukin-1receptor antagonist as a novel therapeutic agent in cancer treatment.” *Journal of translational medicine* 4.1(2006):48)。

[1034] 来源于上皮细胞 (癌) 或腺体中的上皮 (腺癌) 的癌症是异质性的; 由许多不同的细胞类型组成。这可包括成纤维细胞、免疫细胞、脂肪细胞、内皮细胞和周细胞等, 所有这些都可能是细胞因子/趋化因子分泌型的 (Grivennikov, Sergei I., Florian R. Greten 和 Michael Karin. “Immunity, inflammation, and cancer.” *Cell* 140.6(2010):883-899)。这可通过免疫细胞浸润导致癌症相关的炎症。肿瘤中白细胞的存在是已知的, 但仅是最近才清楚炎性微环境是所有肿瘤的必要组成部分。大多数肿瘤 (>90%) 是体细胞突变或环境因素而不是种系突变的结果, 并且癌症的许多环境原因与慢性炎症相关 (20% 的癌症与慢性感染有关, 30% 与吸烟/吸入的污染物有关, 且 35% 与饮食因素有关 (所有癌症中有 20% 与肥胖症关联) (Aggarwal, Bharat B., R.V. Vijayalekshmi 和 Bokyoung Sung. “Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe.” *Clinical Cancer Research* 15.2(2009):425-430)。

[1035] GI 癌症

[1036] 胃肠 (GI) 道的癌症经常与慢性炎症相关。例如, 幽门螺杆菌感染与胃癌相关 (Amieva, Manuel 和 Richard M. Peek. “Pathobiology of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer.” *Gastroenterology* 150.1(2016):64-78)。结直肠癌与炎性肠病相关 (Bernstein, Charles N. 等人, “Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease.” *Cancer* 91.4(2001):854-862)。胃中的慢性炎症导致 IL-1 及其它细胞因子的上调 (Basso D, 等人, (1996) *Helicobacter pylori* infection enhances mucosal interleukin-1 β , interleukin-6, and the soluble receptor of interleukin-2. *Int J Clin Lab Res* 26:207-210), 且 IL-1 β 基因中的多态性可能增加胃癌的风险 (Wang P 等人, (2007) *Association of interleukin-1 gene polymorphisms with gastric cancer: a meta-analysis. Int J Cancer* 120:552-562)。

[1037] 在 19% 的胃癌病例中, 胰天蛋白酶-1 表达降低, 这与分期、淋巴结转移和存活相关 (Jee 等人, 2005)。猪鼻支原体与胃癌的发生相关, 其 NLRP3 炎性体的激活可能与其促进胃癌转移相关 (Xu 等人, 2013)。

[1038] 皮肤癌

[1039] 紫外线辐射是通过导致DNA损伤、免疫抑制和炎症促进的皮肤癌的最大环境风险。最恶性的皮肤癌黑色素瘤的特征在于炎性细胞因子的上调,所有这些都可以通过IL-1 β 来调节(Lázár-Molnár,Eszter等人,“Autocrine and paracrine regulation by cytokines and growth factors in melanoma.”Cytokine 12.6(2000):547-554)。全身性炎症通过体内IL-1依赖性机制诱导黑色素瘤细胞转移和生长的增强。使用百里醌抑制B16F10小鼠黑色素瘤模型中的转移显示依赖于NLRP3炎性体的抑制(Ahmad,Israr等人,“Thymoquinone suppresses metastasis of melanoma cells by inhibition of NLRP3 inflammasome.”Toxicology and applied pharmacology 270.1(2013):70-76)。

[1040] 胶质母细胞瘤

[1041] NLRP3促成胶质瘤中的放疗抗性。电离辐射可诱导NLRP3表达,而放疗后NLRP3抑制降低了肿瘤生长并延长了小鼠存活期。因此NLRP3炎性体抑制可为放射抗性胶质瘤提供治疗策略(Li,Lianling和Yuguang Liu,“Aging-related gene signature regulated by Nlrp3 predicts glioma progression.”American journal of cancer research 5.1(2015):442)。

[1042] 转移

[1043] 更广泛地,申请人认为NLRP3参与转移的促进,因此NLRP3的调节似乎应该阻止这一过程。IL-1参与肿瘤发生、肿瘤侵袭、转移、肿瘤宿主相互作用(Apte,Ron N.等人,“The involvement of IL-1 in tumorigenesis,tumour invasiveness,metastasis and tumour-host interactions.”Cancer and Metastasis Reviews 25.3(2006):387-408)和血管生成(Voronov,Elena等人,“IL-1 is required for tumor invasiveness and angiogenesis.”Proceedings of the National Academy of Sciences100.5(2003):2645-2650)。

[1044] IL-1基因经常在来自患有若干类型的人类癌症的患者的转移瘤中表达。例如,IL-1mRNA在所有测试的转移性人肿瘤样本的一半以上中高度表达,具体包括非小细胞肺癌、结直肠癌和黑色素瘤肿瘤样品(Elaraj,Dina M.等人,“The role of interleukin 1 in growth and metastasis of human cancer xenografts.”Clinical Cancer Research 12.4(2006):1088-1096),并且IL-1RA抑制产生IL-1的肿瘤中的异种移植物生长,但没有体外抗增殖作用。

[1045] 进一步地,IL-1信号传导是用于预测乳腺癌患者发生骨转移的风险增加的生物标志物。在小鼠模型中,IL-1 β 及其受体在转移至骨骼的乳腺癌细胞中上调(与未转移的细胞相比)。在小鼠模型中,IL-1受体拮抗剂阿那白滞素除了对肿瘤环境发挥显著作用之外还减少了增殖和血管生成,从而减少骨转换标志物IL-1 β 和TNF α (Holen,Ingunn等人,“IL-1 drives breast cancer growth and bone metastasis in vivo.”Oncotarget(2016))。

[1046] IL-18在人白血病细胞系HL-60中诱导MMP-9的产生,因此有利于细胞外基质的降解以及癌细胞的迁移和侵袭性(Zhang,Bin等人,“IL-18 increases invasiveness of HL-60 myeloid leukemia cells: up-regulation of matrix metalloproteinases-9 (MMP-9) expression.”Leukemia research 28.1(2004):91-95)。另外,IL-18可通过诱导VCAM-1在肝窦内皮上的表达来支持肝脏中肿瘤转移的发生(Carrascal,Maria Teresa等人,“Interleukin-18 binding protein reduces b16 melanoma hepatic metastasis by

neutralizing adhesiveness and growth factors of sinusoidal endothelium.”
Cancer Research 63.2(2003):491-497)。

[1047] CD36

[1048] 脂肪酸清除剂受体CD36在引发前IL-1 β 的基因转录和诱导NLRP3炎性体复合物的组装中起双重作用。CD36和TLR4-TLR6异二聚体识别oxLDL,后者启动导致NLRP3和前IL-1 β 的转录上调的信号传导通路(信号1)。CD36还介导oxLDL内化到溶酶体区室中,在那里形成诱导溶酶体破裂和NLRP3炎性体的激活的晶体(信号2)(Kagan,J.和Horng T.,“NLRP3 inflammasome activation:CD36 serves double duty.”Nature immunology 14.8 (2013):772-774)。

[1049] 人口腔癌细胞的亚群表达高水平的脂肪酸清除剂受体CD36,并且在它们启动转移的能力方面是独特的。棕榈酸或高脂肪饮食增强CD36+细胞的转移潜力。中和抗CD36抗体阻断了人口腔癌的原位小鼠模型中的转移。CD36+转移启动细胞的存在与许多种类型的癌的不良预后相关联。提出了饮食脂质可能促进转移(Pasqual,G、Avgustinova,A.、Mejetta,S、Martin,M、Castellanos,A、Attolini,CS-O、Berenguer,A.、Prats,N、Toll,A、Hueto,JA、Bescos,C、Di Croce,L和Benitah,SA.2017“Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36”Nature 541:41-45)。

[1050] 在肝细胞癌中,外源性棕榈酸激活上皮-间充质转变(EMT)样程序并诱导迁移,所述迁移通过CD36抑制剂磺基-N-琥珀酰亚胺油酸酯减少(Nath,Aritro等人,“Elevated free fatty acid uptake via CD36promotes epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma.”Scientific reports 5(2015)。体重指数与EMT的程度不相关,突出显示实际上重要的是CD36和游离脂肪酸。

[1051] 癌症干细胞(CSC)使用CD36来促进其维持。氧化的磷脂(CD36的配体)存在于胶质母细胞瘤中,并且CSC而不是非CSC的增殖随着对氧化的LDL的暴露而增加。CD36也与患者预后相关联。

[1052] 化疗抗药性

[1053] 化疗剂除了直接细胞毒性作用之外还利用有助于抗肿瘤活性的宿主免疫系统。然而,显示吉西他滨和5-FU激活髓源性抑制细胞中的NLRP3,导致产生削弱抗肿瘤功效的IL-1 β 。从机制上讲,这些药剂使溶酶体不稳定而释放组织蛋白酶B以激活NLRP3。IL-1 β 驱动由CD4+T细胞产生IL-17,这继而减弱了化疗的功效。当在NLRP3-/-或Caps1-/-小鼠或用IL-1RA治疗的WT小鼠中建立肿瘤时,观察到吉西他滨和5-FU的较高抗肿瘤作用。因此髓源性抑制细胞NLRP3激活限制吉西他滨和5-FU的抗肿瘤功效(Bruchard,Mélanie等人,“Chemotherapy-triggered cathepsin B release in myeloid-derived suppressor cells activates the Nlrp3 inflammasome and promotes tumour growth.”Nature medicine 19.1(2013):57-64)。本公开的化合物因此可用于化疗以治疗一系列癌症。

[1054] 本公开的化合物或其药学上可接受的盐可作为单一疗法单独施用,或者可以随一种或多种其它物质和/或治疗一起施用。这种联合治疗可通过同时、顺序或分开施用治疗的单独组分来实现。

[1055] 例如,可以通过施用佐剂来增强治疗有效性(即,佐剂本身可能仅具有最小的治疗益处,但与另一种治疗剂组合时,对个体的总体治疗益处得到增强)。或者,仅举例来说,可

以通过将式 (I) 的化合物与也具有治疗益处的另一种治疗剂 (其也包括治疗方案) 一起施用来增加个体经历的益处。

[1056] 在本公开的化合物与其它治疗剂组合施用的情况下, 本公开的化合物不需要经由与其它治疗剂相同的途径施用, 并且可因为物理和化学特性不同而通过不同的途径施用。例如, 可以口服施用本公开的化合物以产生并维持其良好的血液水平, 而其它治疗剂可静脉内施用。可以根据本领域中已知的确立方案进行初始施用, 然后基于观察到的效果, 可由熟练的临床医生修改剂量、施用模式和施用时间。

[1057] 其它治疗剂的具体选择将取决于主治医师的诊断以及他们对个体病状的判断和适当的治疗方案。根据本公开的这一方面, 提供了用于治疗牵涉炎性体活性的疾病的组合, 其包含如上文所定义的本公开的化合物或其药学上可接受的盐和另一种合适的药剂。

[1058] 根据本公开进一步的方面, 提供了一种药物组合物, 其包含本公开的化合物或其药学上可接受的盐与合适的组合以及药学上可接受的稀释剂或载体。

[1059] 式 (I) 的化合物及其药学上可接受的盐除了在治疗药物中的用途之外, 其还可在体外和体内测试系统的开发和标准化中用作药理学工具, 用于评价炎性体的抑制剂在实验室动物如狗、兔、猴子、大鼠和小鼠中的作用, 作为寻找新治疗剂工作的一部分。

[1060] 在本公开的任何上面提到的药物组合物、工艺、方法、用途、药物和制备特征中, 本文所述的本公开的大分子的任何替代实施方案也适用。

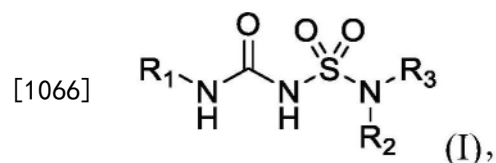
[1061] 施用途径

[1062] 可通过任何方便的施用途径对受试者施用本公开的化合物或包含这些化合物的药物组合物, 无论是全身/外周还是外用方式 (即, 在所需的作用部位)。

[1063] 施用途径包括但不限于口服 (例如通过摄入); 经颊; 舌下; 透皮 (包括例如通过贴片、膏药等); 经粘膜 (包括例如通过贴片、膏药等); 鼻内 (例如, 通过鼻喷雾剂); 经眼 (例如, 通过滴眼剂); 经肺 (例如, 通过采用例如经由气雾剂、例如通过口或鼻的吸入或吹入疗法); 经直肠 (例如, 通过栓剂或灌肠剂); 经阴道 (例如, 通过阴道药栓); 肠胃外, 例如通过注射, 包括皮下、皮内、肌肉内、静脉内、动脉内、心内、鞘内、脊柱内、囊内、囊下、眼眶内、腹膜内、气管内、表皮下、关节内、蛛网膜下和胸骨内; 通过例如皮下或肌肉内植入贮库或储库。

[1064] 示例性实施方案

[1065] 实施方案编号1: 一种式 (I) 的化合物:



[1067] 或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中:

[1068] R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5至12元杂环烷基或5至12元杂芳基;

[1069] 每个 R_{1S} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、-O (C_1 - C_6 烷基)、-O (C_1 - C_6 卤代烷基)、- (C_1 - C_6 烷基)-O (C_1 - C_6 烷基)、氰基、卤代基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 芳基、3至8元杂环烷基或3至8元杂芳基;

[1070] R_2 是 $-(CX_2X_2)_n-R_{2S}$, 其中 n 是0、1或2, 且每个 X_2 独立地为 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基任选被一个或多个卤代基、-CN、-OH、-

0(C₁-C₆烷基)、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂或氧代基取代；

[1071] R_{2S}是C₁-C₆烷基、C₃-C₁₆环烷基或4至8元杂环烷基，其中所述C₁-C₆烷基、C₃-C₁₆环烷基或4至8元杂环烷基任选被一个或多个C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、卤代基、-CN、-OH、-O(C₁-C₆烷基)、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂或氧代基取代；且

[1072] R₃是任选被一个或多个R_{3S}取代的5至12元杂环烷基或5或6元杂芳基，其中每个R_{3S}独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₈环烷基、卤代基或C₃-C₈杂环烷基，其中所述C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₈环烷基或C₃-C₈杂环烷基任选被-O(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、卤代基或-CN取代。

[1073] 实施方案编号2：实施方案1的化合物，其中：

[1074] R₁是任选被一个或多个R_{1S}取代的5至12元杂环烷基或5至12元杂芳基；

[1075] 每个R_{1S}独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、-O(C₁-C₆烷基)、-O(C₁-C₆卤代烷基)、-(C₁-C₆烷基)-O(C₁-C₆烷基)、氰基、卤代基、C₃-C₈环烷基、C₃-C₈芳基、3至8元杂环烷基或3至8元杂芳基；

[1076] R₂是-(CX₂X₂)_n-R_{2S}，其中n是0、1或2，且每个X₂独立地为H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基，其中所述C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基任选被一个或多个卤代基、-CN、-OH、-O(C₁-C₆烷基)、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂或氧代基取代；

[1077] R_{2S}是C₁-C₆烷基、C₃-C₁₆环烷基或4至8元杂环烷基，其中所述C₁-C₆烷基、C₃-C₁₆环烷基或4至8元杂环烷基任选被一个或多个C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、卤代基、-CN、-OH、-O(C₁-C₆烷基)、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂或氧代基取代；且

[1078] R₃是任选被一个或多个R_{3S}取代的7至12元杂环烷基或5或6元杂芳基，其中每个R_{3S}独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₈环烷基、卤代基或C₃-C₈杂环烷基，其中所述C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₈环烷基或C₃-C₈杂环烷基任选被-O(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、卤代基或-CN取代。

[1079] 实施方案编号3：前述实施方案中任一项的化合物，其中：

[1080] R₁是5至12元杂环烷基或5至12元杂芳基，其中所述5至12元杂环烷基或5至12元杂芳基中的至少一个杂原子是O或S，且其中所述5至12元杂环烷基或5至12元杂芳基任选被一个或多个R_{1S}取代；

[1081] 每个R_{1S}独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、-O(C₁-C₆烷基)、氰基、卤代基、C₃-C₈环烷基或C₃-C₈芳基；

[1082] R₂是-(CH₂)_n-R_{2S}，其中n是0、1或2；

[1083] R_{2S}是C₁-C₆烷基、C₃-C₁₆环烷基或4至8元杂环烷基，其中所述C₁-C₆烷基、C₃-C₁₆环烷基或4至8元杂环烷基任选被一个或多个C₁-C₆烷基、卤代基、-OH、-O(C₁-C₆烷基)、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)₂取代；且

[1084] R₃是5至6元杂环烷基或5或6元杂芳基，其中所述5至12元杂环烷基或5或6元杂芳基任选被一个或多个C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基或卤代基取代。

[1085] 实施方案编号4：前述实施方案中任一项的化合物，其中：

[1086] R₁是5至12元杂环烷基或5至12元杂芳基，其中所述5至12元杂环烷基或5至12元杂芳基中的至少一个杂原子是O或S，且其中所述5至12元杂环烷基或5至12元杂芳基任选被一个或多个R_{1S}取代；

[1087] 每个 R_{1S} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、-O(C_1 - C_6 烷基)、氰基、卤代基、 C_3 - C_8 环烷基或 C_3 - C_8 芳基；

[1088] R_2 是 $-(CH_2)_n-R_{2S}$ ，其中n是0、1或2；

[1089] R_{2S} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{16} 环烷基或4至8元杂环烷基，其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{16} 环烷基或4至8元杂环烷基任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、卤代基、-OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)或-N(C_1 - C_6 烷基)₂取代；且

[1090] R_3 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基或卤代基取代的5或6元杂芳基。

[1091] 实施方案编号5：前述实施方案中任一项的化合物，其中：

[1092] R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5至12元杂芳基，其中所述5至12元杂芳基中的至少一个杂原子是S；

[1093] 每个 R_{1S} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、-O(C_1 - C_6 烷基)、-O(C_1 - C_6 卤代烷基)或卤代基；

[1094] R_2 是 $-(CX_2X_2)_n-R_{2S}$ ，其中n是0、1或2，且每个 X_2 独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基任选被一个或多个卤代基、-CN、-OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂或氧代基取代；

[1095] R_{2S} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{16} 环烷基或4至8元杂环烷基，其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{16} 环烷基或4至8元杂环烷基任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤代基、-CN、-OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂或氧代基取代；且

[1096] R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的7至12元杂环烷基或5或6元杂芳基，其中每个 R_{3S} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基、卤代基或 C_3 - C_8 杂环烷基，其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基或 C_3 - C_8 杂环烷基任选被-O(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、卤代基或-CN取代。

[1097] 实施方案编号6：前述实施方案中任一项的化合物，其中：

[1098] R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5至12元杂芳基，其中所述5至12元杂芳基中的至少一个杂原子是S；

[1099] 每个 R_{1S} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、-O(C_1 - C_6 烷基)、-O(C_1 - C_6 卤代烷基)或卤代基；

[1100] R_2 是 $-(CX_2X_2)_n-R_{2S}$ ，其中n是0、1或2，且每个 X_2 独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基任选被一个或多个卤代基、-CN、-OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂或氧代基取代；

[1101] R_{2S} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{16} 环烷基或4至8元杂环烷基，其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{16} 环烷基或4至8元杂环烷基任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤代基、-CN、-OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂或氧代基取代；且

[1102] R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的7至12元杂环烷基或5或6元杂芳基，其中每个 R_{3S} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基、卤代基或 C_3 - C_8 杂环烷基，其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基或 C_3 - C_8 杂环烷基任选被-O(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、卤代基或-CN取代。

[1103] 实施方案编号7：前述实施方案中任一项的化合物，其中：

[1104] R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5至12元杂芳基；

[1105] 每个 R_{1S} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、-O(C_1 - C_6 烷基)、-O(C_1 - C_6 卤代烷基)或卤代基;

[1106] R_2 是 $-(CX_2X_2)_n-R_{2S}$, 其中n是0、1或2, 且每个 X_2 独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基任选被一个或多个卤代基、-CN、-OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂或氧代基取代;

[1107] R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤代基、-CN、-OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂或氧代基取代的4至8元杂环烷基;且

[1108] R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的7至12元杂环烷基或5或6元杂芳基, 其中每个 R_{3S} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基、卤代基或 C_3 - C_8 杂环烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基或 C_3 - C_8 杂环烷基任选被-O(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、卤代基或-CN取代。

[1109] 实施方案编号8: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中:

[1110] R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5至12元杂芳基, 其中所述杂芳基包含至少一个S;

[1111] 每个 R_{1S} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、-O(C_1 - C_6 烷基)、-O(C_1 - C_6 卤代烷基)或卤代基;

[1112] R_2 是 $-(CX_2X_2)_n-R_{2S}$, 其中n是0、1或2, 且每个 X_2 独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基任选被一个或多个卤代基、-CN、-OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂或氧代基取代;

[1113] R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤代基、-CN、-OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂或氧代基取代的4至8元杂环烷基;且

[1114] R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的7至12元杂环烷基或5或6元杂芳基, 其中每个 R_{3S} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基、卤代基或 C_3 - C_8 杂环烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基或 C_3 - C_8 杂环烷基任选被-O(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、卤代基或-CN取代。

[1115] 实施方案编号9: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中:

[1116] R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的 C_5 - C_{12} 杂芳基;

[1117] 每个 R_{1S} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、-O(C_1 - C_6 烷基)、-O(C_1 - C_6 卤代烷基)或卤代基;

[1118] R_2 是 R_{2S} ;

[1119] R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤代基、-CN、-OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂或氧代基取代的4至8元杂环烷基;且

[1120] R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的7至12元杂环烷基或5或6元杂芳基, 其中每个 R_{3S} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基、卤代基或 C_3 - C_8 杂环烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基或 C_3 - C_8 杂环烷基任选被-O(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、卤代基或-CN取代。

[1121] 实施方案编号10:前述实施方案中任一项的化合物,其中:

[1122] R_1 是噻吩基或苯并噻吩基,其中所述噻吩基或苯并噻吩基任选被一个或多个 R_{1S} 取代;

[1123] 每个 R_{1S} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、-O(C_1 - C_6 烷基)、-O(C_1 - C_6 卤代烷基)或卤代基;

[1124] R_2 是 R_{2S} ;

[1125] R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤代基、-CN、-OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂或氧代基取代的4至8元杂环烷基;且

[1126] R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的7至12元杂环烷基或5或6元杂芳基,其中每个 R_{3S} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基、卤代基或 C_3 - C_8 杂环烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基或 C_3 - C_8 杂环烷基任选被-O(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、卤代基或-CN取代。

[1127] 实施方案编号11:前述实施方案中任一项的化合物,其中:

[1128] R_1 是噻吩基或苯并噻吩基,其中所述噻吩基或苯并噻吩基任选被一个或多个 R_{1S} 取代;

[1129] 每个 R_{1S} 是 C_1 - C_6 烷基或卤代基;

[1130] R_2 是 R_{2S} ;

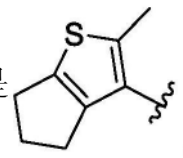
[1131] R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤代基、-CN、-OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂或氧代基取代的4至8元杂环烷基;且

[1132] R_3 是任选被一个或多个 R_{3S} 取代的7至12元杂环烷基或5或6元杂芳基,其中每个 R_{3S} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基、卤代基或 C_3 - C_8 杂环烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基或 C_3 - C_8 杂环烷基任选被-O(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、卤代基或-CN取代。

[1133] 实施方案编号12:前述实施方案中任一项的化合物,其中 R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5至12元杂环烷基。

[1134] 实施方案编号13:前述实施方案中任一项的化合物,其中 R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5,6-二氢-4H-环戊并[b]噻吩基。

[1135] 实施方案编号14:前述实施方案中任一项的化合物,其中 R_1 是



[1136] 实施方案编号15:前述实施方案中任一项的化合物,其中 R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5至12元杂芳基。

[1137] 实施方案编号16:前述实施方案中任一项的化合物,其中 R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的5至12元杂芳基,其中 R_1 经由 R_1 中的碳原子连接于式(I)的其余部分。

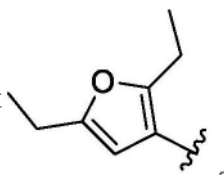
[1138] 实施方案编号17:前述实施方案中任一项的化合物,其中 R_1 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基或卤代基取代的5至12元杂芳基。

[1139] 实施方案编号18:前述实施方案中任一项的化合物,其中 R_1 是任选被一个或多个 R_{15} 取代的5至12元杂芳基,其中所述 C_5-C_{12} 杂芳基中的至少一个杂原子是S。

[1140] 实施方案编号19:前述实施方案中任一项的化合物,其中 R_1 是任选被一个或多个 R_{15} 取代的5元单环杂芳基,其中所述 C_5 单环杂芳基包含一个为O的杂原子。

[1141] 实施方案编号20:前述实施方案中任一项的化合物,其中 R_1 是任选被一个或多个 R_{15} 取代的呋喃基。

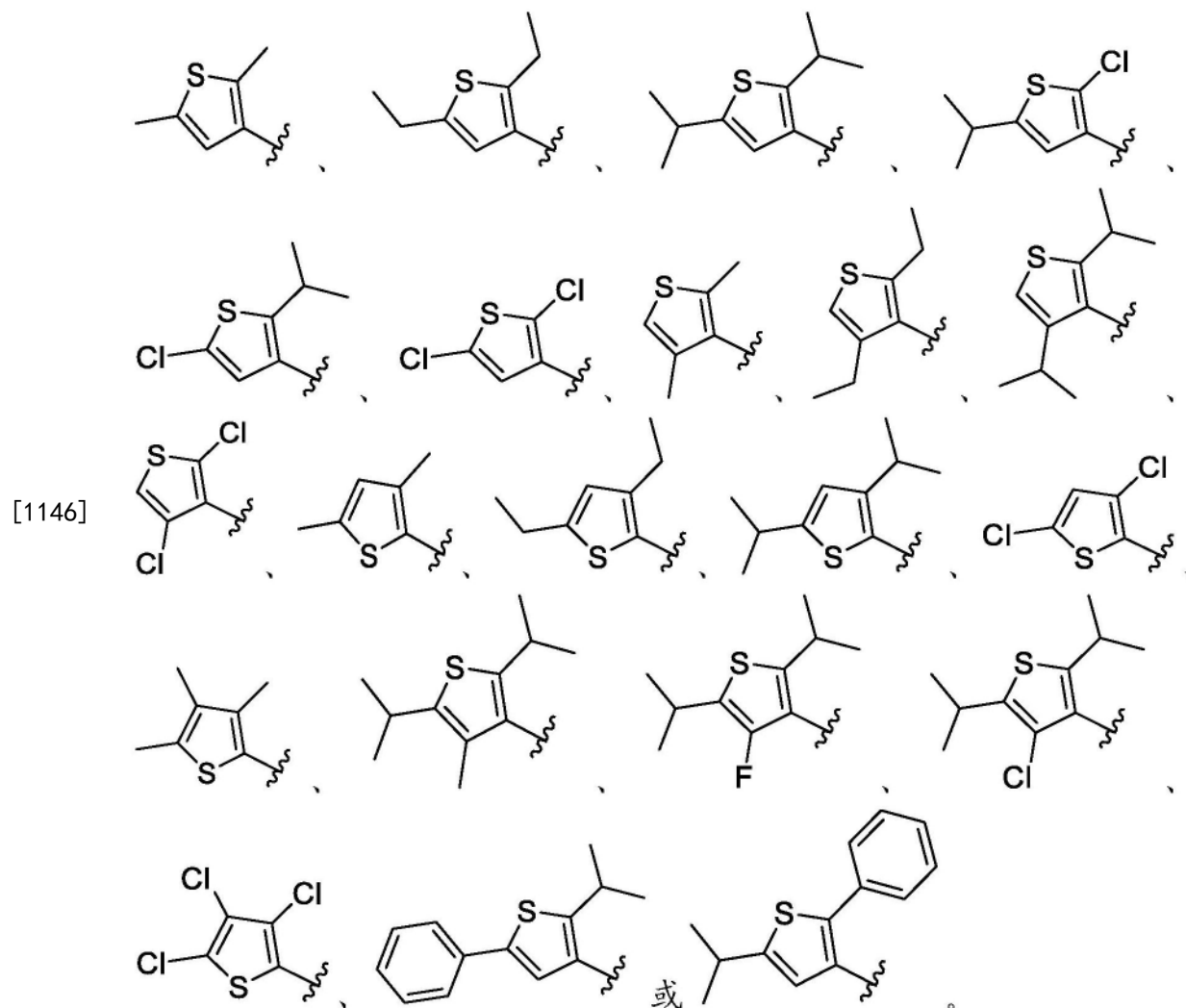
[1142] 实施方案编号21:前述实施方案中任一项的化合物,其中 R_1 是



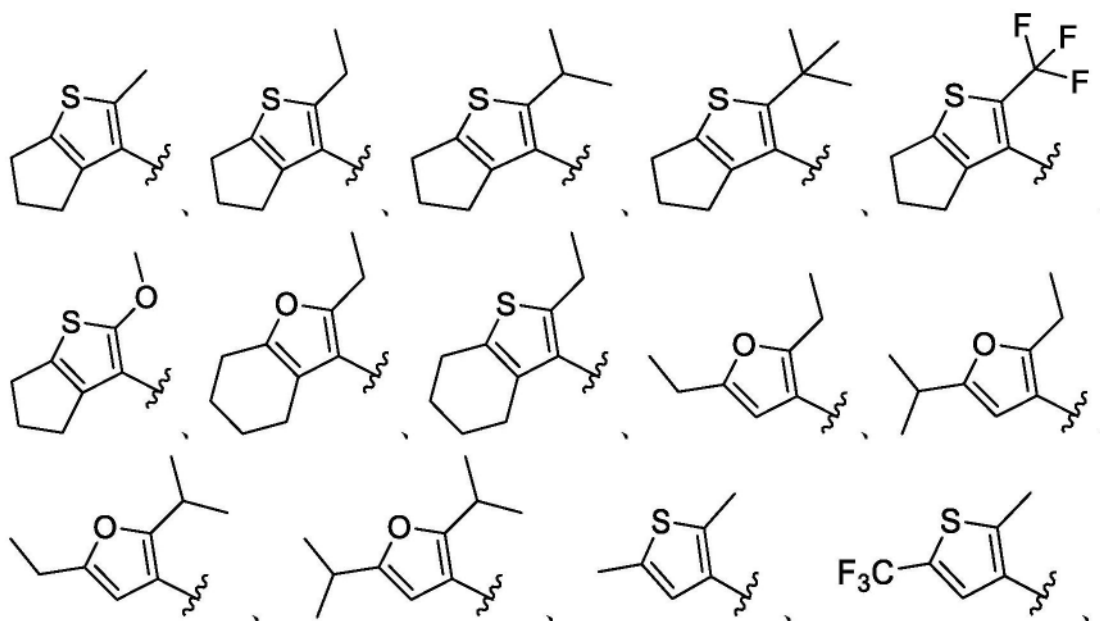
[1143] 实施方案编号22:前述实施方案中任一项的化合物,其中 R_1 是任选被一个或多个 R_{15} 取代的5元单环杂芳基,其中所述 C_5 单环杂芳基中的至少一个杂原子是S。

[1144] 实施方案编号23:前述实施方案中任一项的化合物,其中 R_1 是任选被一个或多个 R_{15} 取代的噻吩基。

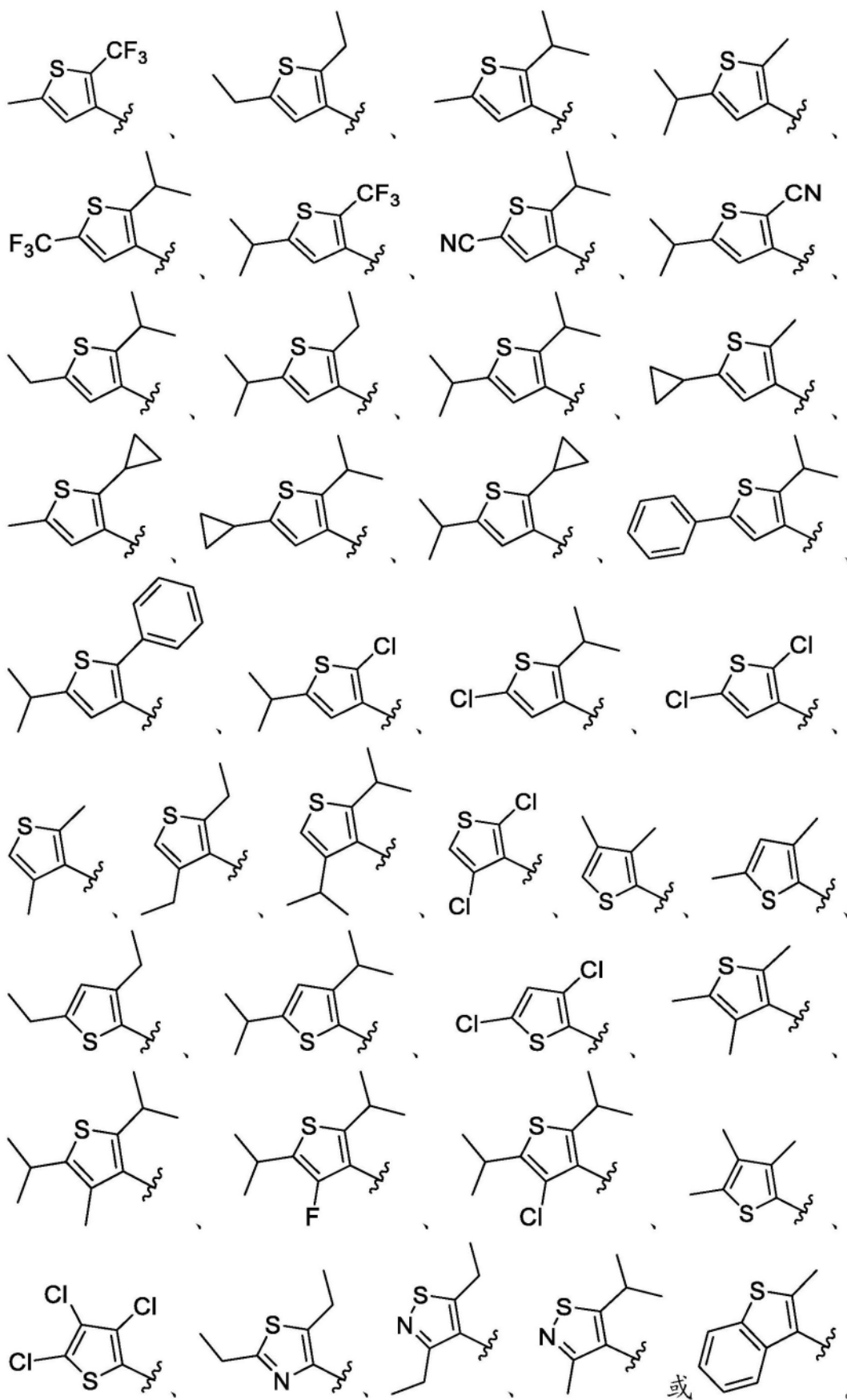
[1145] 实施方案编号24:前述实施方案中任一项的化合物,其中 R_1 是



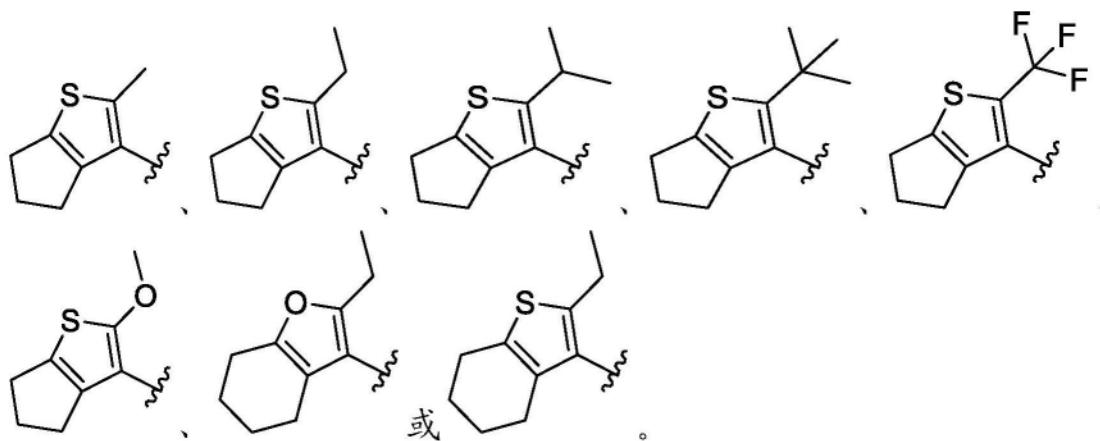
[1147] 实施方案编号25:前述实施方案中任一项的化合物,其中 R_1 是



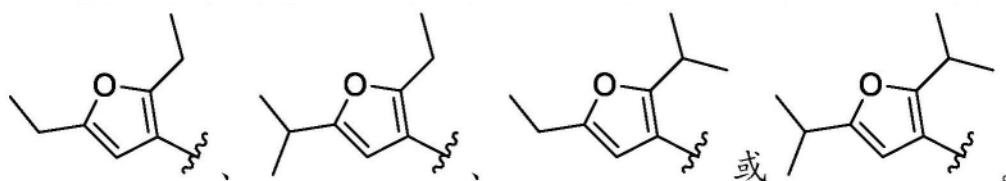
[1148]



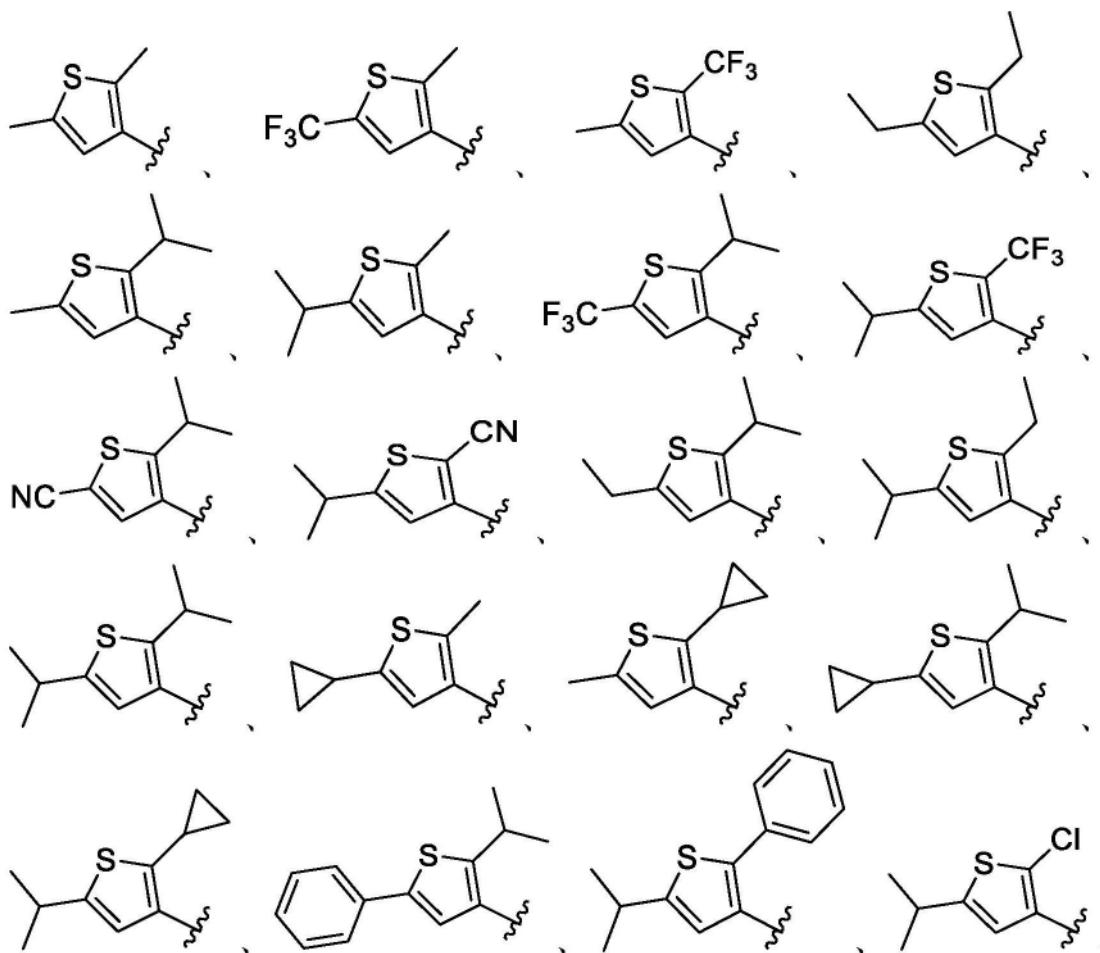
[1149] 实施方案编号 26：前述实施方案中任一项的化合物，其中 R₁ 是

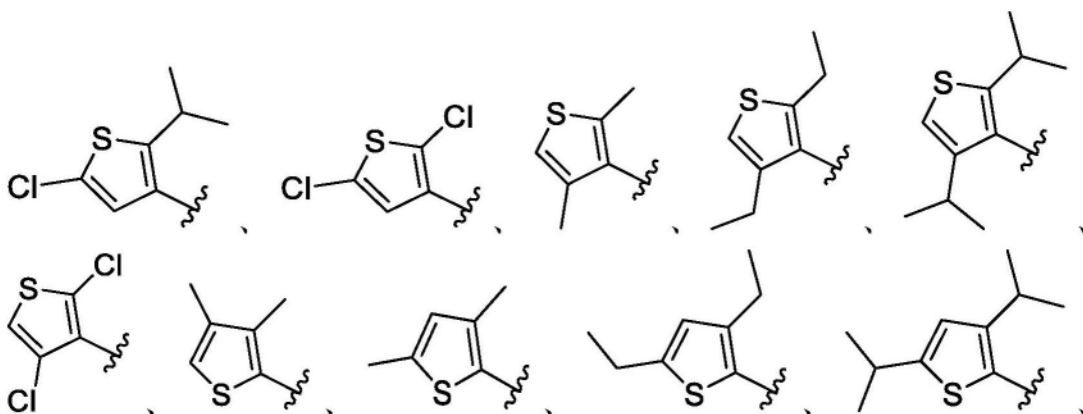


[1150] 实施方案编号 27: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中 R_1 是

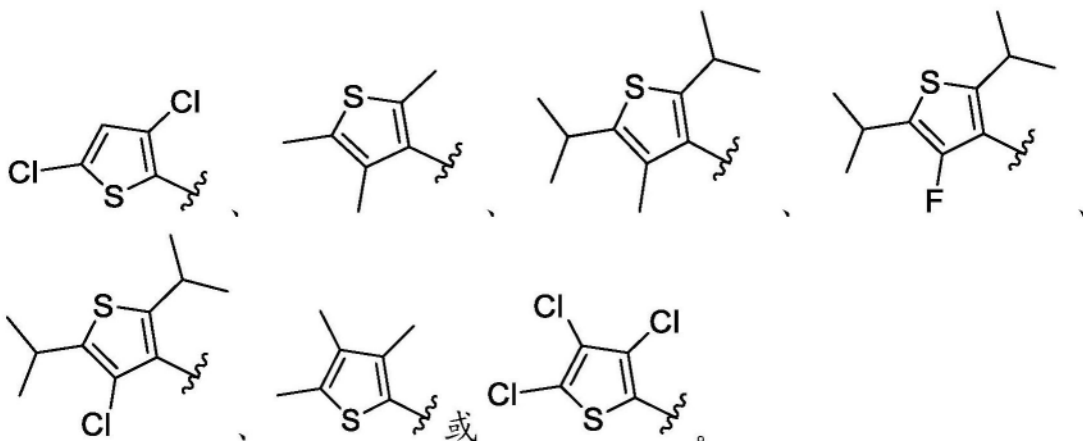


[1151] 实施方案编号 28: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中 R_1 是

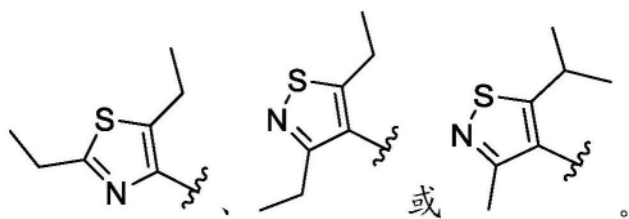




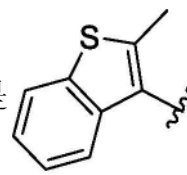
[1152]



[1153] 实施方案编号 29: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中 R_1 是



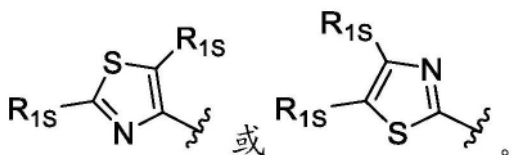
[1154] 实施方案编号 30: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中 R_1 是



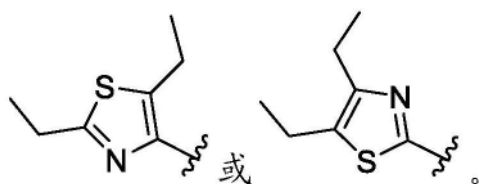
[1155] 实施方案编号 31: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中 R_1 是任选被一个或多个 R_{1s} 取代的 5 元单环杂芳基, 其中所述 C_5 单环杂芳基包含两个杂原子, 其中一个杂原子是 S, 且另一个杂原子是 N。

[1156] 实施方案编号 32: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中 R_1 是任选被一个或多个 R_{1s} 取代的噻唑基。

[1157] 实施方案编号 33: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中 R_1 是

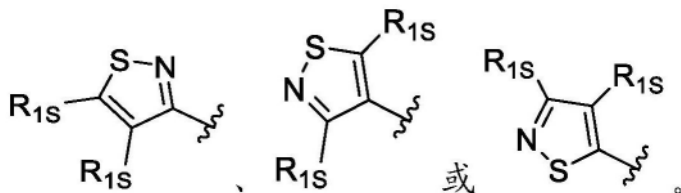


[1158] 实施方案编号 34: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中 R_1 是

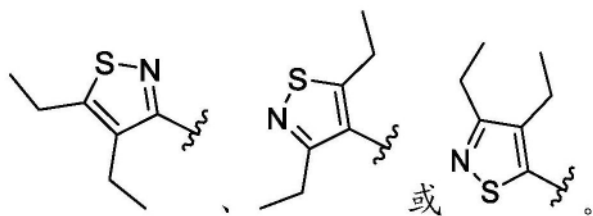


[1159] 实施方案编号35: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中 R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的异噻唑基。

[1160] 实施方案编号36: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中 R_1 是



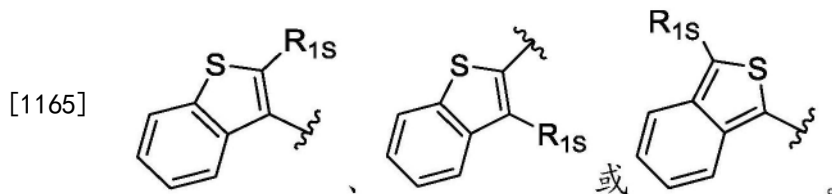
[1161] 实施方案编号37: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中 R_1 是



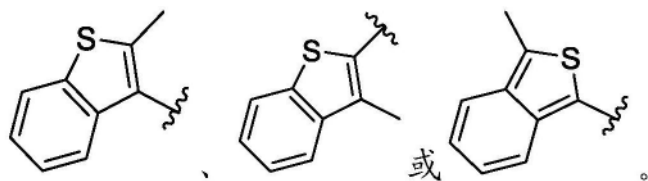
[1162] 实施方案编号38: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中 R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的9元双环杂芳基, 其中所述9元双环杂芳基中的至少一个杂原子是S。

[1163] 实施方案编号39: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中 R_1 是任选被一个或多个 R_{1S} 取代的苯并噻吩基。

[1164] 实施方案编号40: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中 R_1 是



[1166] 实施方案编号41: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中 R_1 是



[1167] 实施方案编号42: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中至少一个 R_{1S} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、-O(C_1 - C_6 烷基)、-O(C_1 - C_6 卤代烷基)或卤代基。

[1168] 实施方案编号43: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中至少一个 R_{1S} 是 C_1 - C_6 烷基或卤代基。

[1169] 实施方案编号44: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中 R_2 是 R_{2S} 。

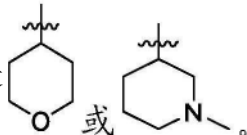
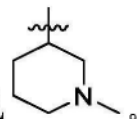
[1170] 实施方案编号45: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中 R_2 是 $-(CX_2)_n-R_{2S}$, 其中n是1或2。

[1171] 实施方案编号46:前述实施方案中任一项的化合物,其中 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤代基、-CN、-OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂或氧代基取代的6元杂环烷基。

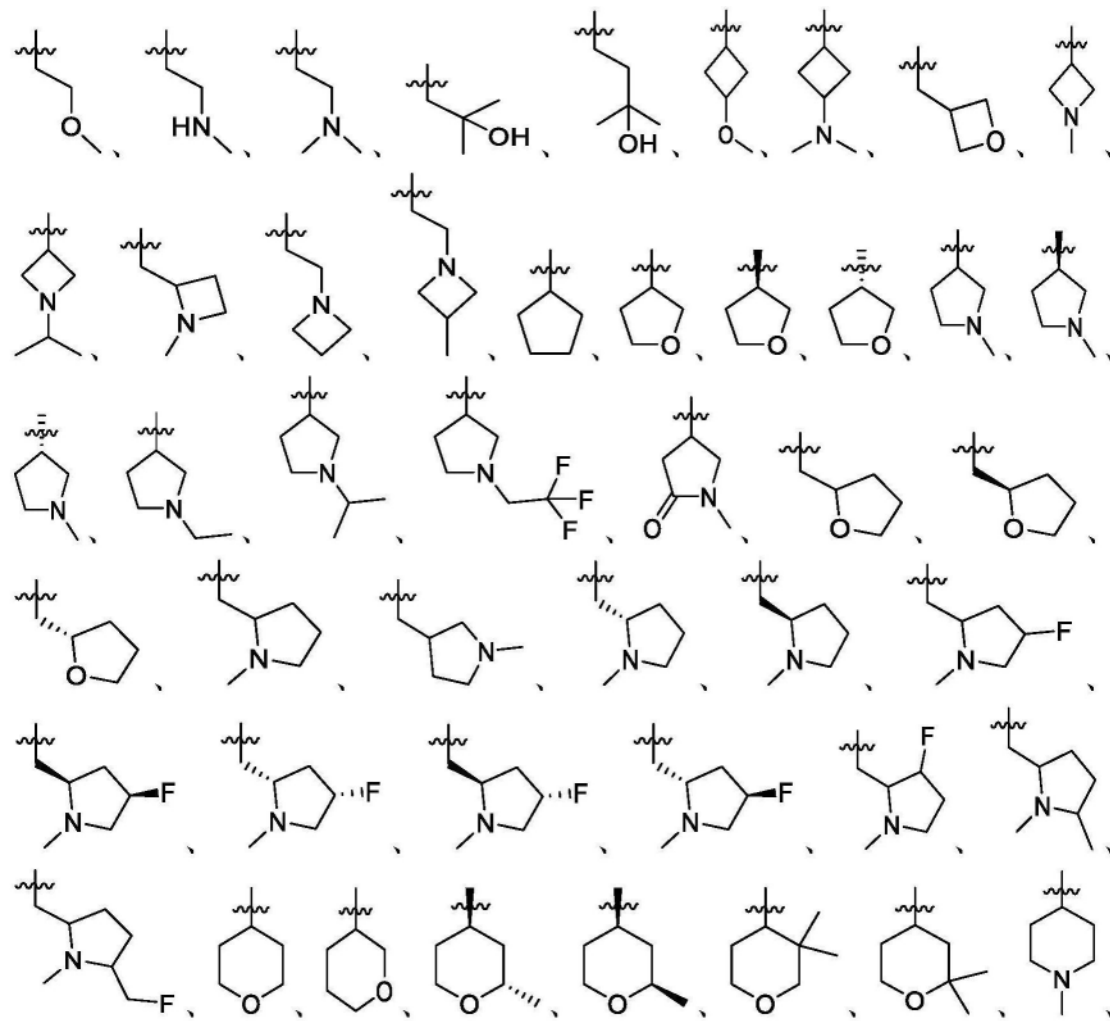
[1172] 实施方案编号47:前述实施方案中任一项的化合物,其中 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤代基、-CN、-OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂或氧代基取代的 C_1 - C_6 烷基。

[1173] 实施方案编号48:前述实施方案中任一项的化合物,其中 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤代基、-CN、-OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂或氧代基取代的 C_3 - C_{16} 环烷基。

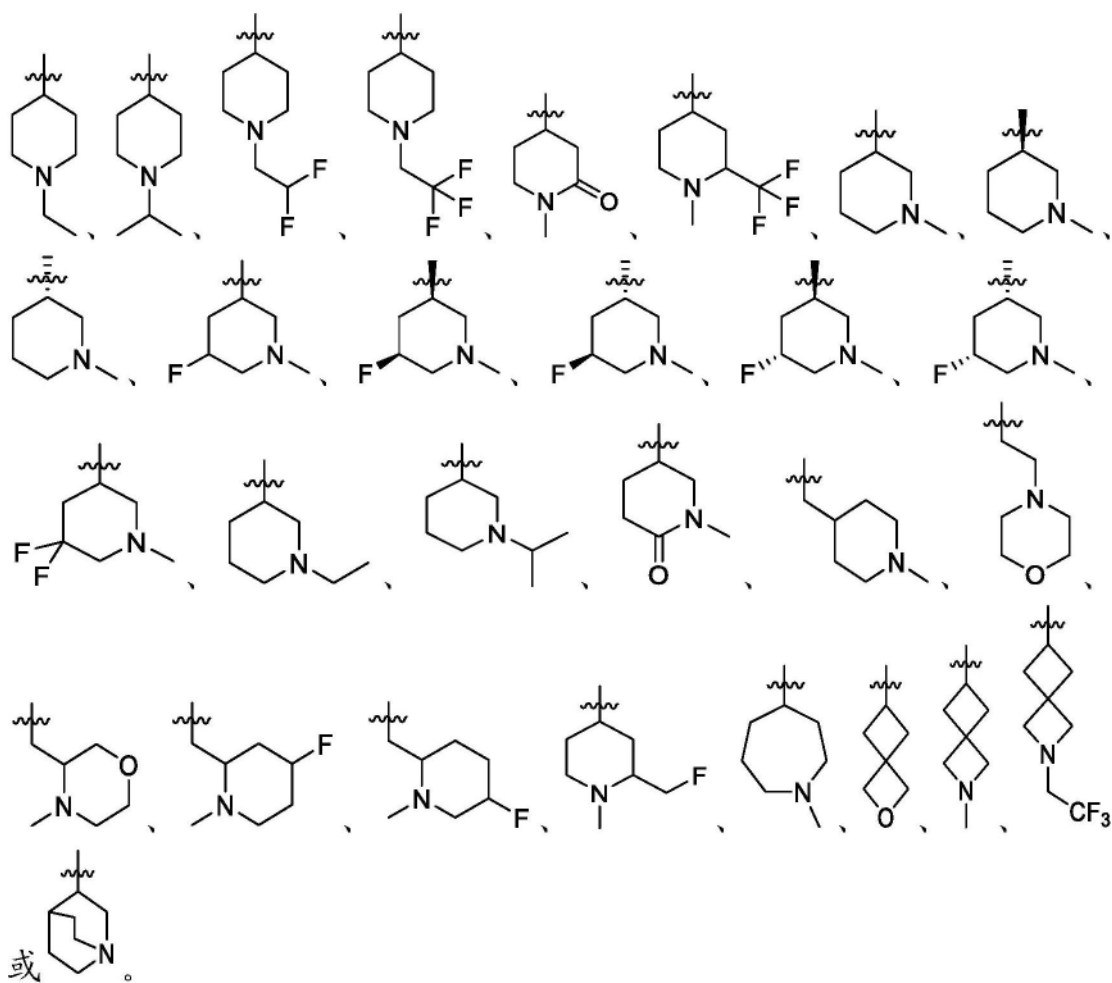
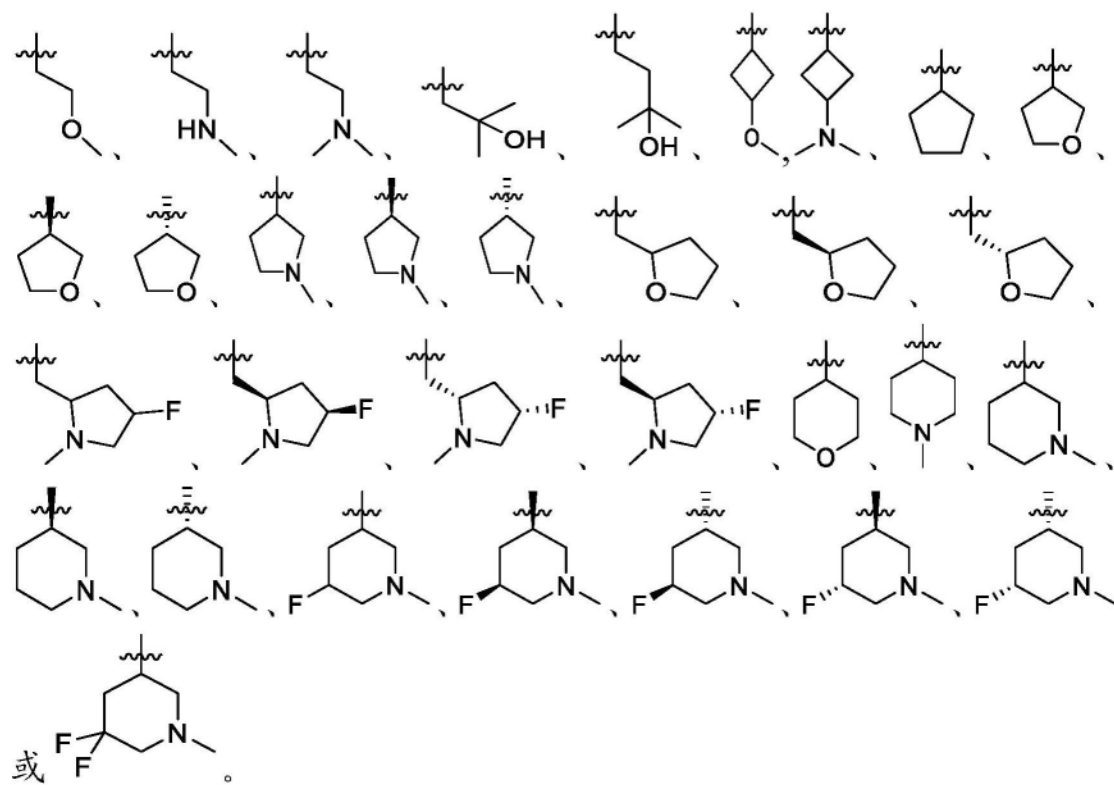
[1174] 实施方案编号49:前述实施方案中任一项的化合物,其中 R_{2S} 是任选被一个或多个 C_1 - C_6 烷基取代的6元杂环烷基。

[1175] 实施方案编号50:前述实施方案中任一项的化合物,其中 R_{2S} 是  或 .

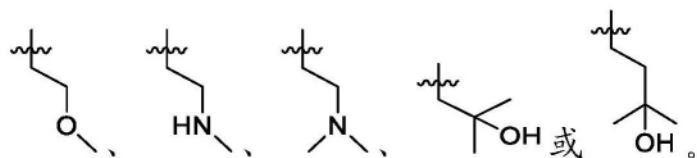
[1176] 实施方案编号51:前述实施方案中任一项的化合物,其中 R_2 是



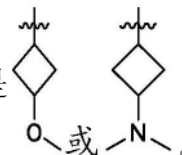
[1177]

[1178] 实施方案编号 52：前述实施方案中任一项的化合物，其中 R_2 是

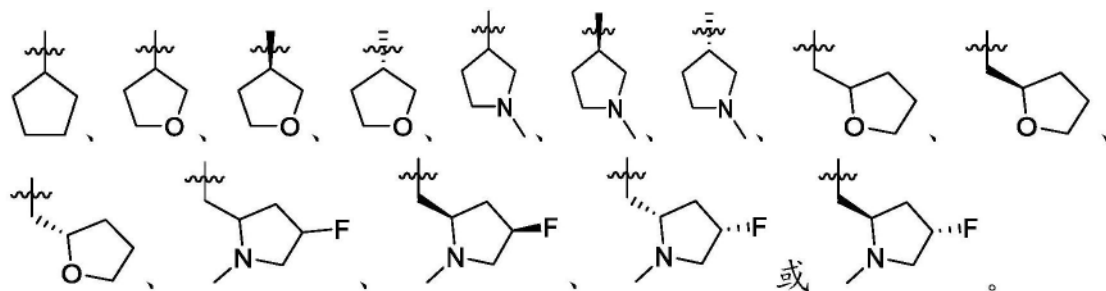
[1179] 实施方案编号53: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中 R_2 是



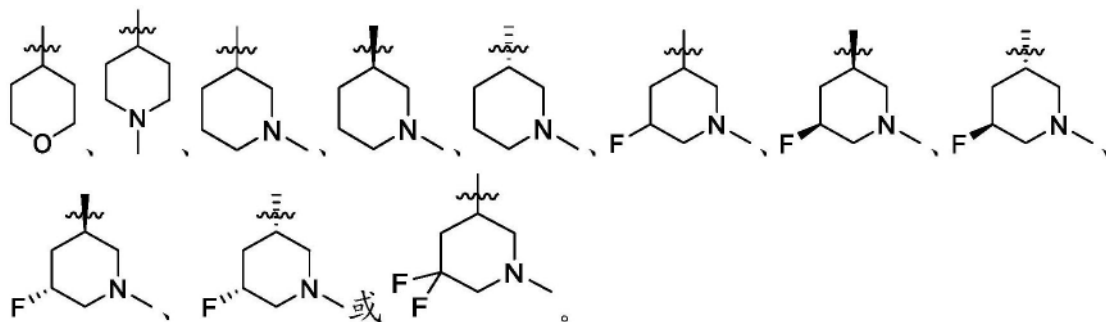
[1180] 实施方案编号54: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中 R_2 是



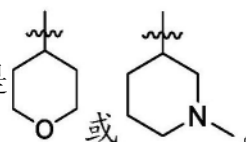
[1181] 实施方案编号55: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中 R_2 是



[1182] 实施方案编号56: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中 R_2 是



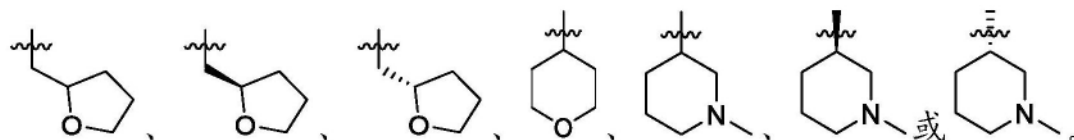
[1183] 实施方案编号57: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中 R_2 是



[1184] 实施方案编号58: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中 R_3 是5至6元杂环烷基或5元杂芳基, 其中所述5至6元杂环烷基或5元杂芳基任选被一个或多个 R_{3s} 取代。

[1185] 实施方案编号59: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中 R_3 是任选被一个或多个 R_{3s} 取代的5至6元杂环烷基。

[1186] 实施方案编号60: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中 R_3 是

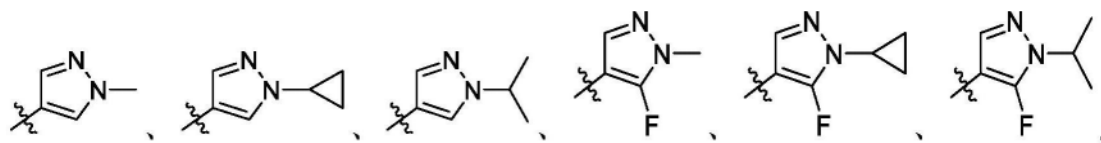


[1187] 实施方案编号61: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中 R_3 是任选被一个或多个 R_{3s} 取代的5元杂芳基。

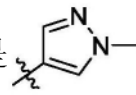
[1188] 实施方案编号62: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中 R_3 是任选被一个或多个

R_{3S}取代的吡唑基。

[1189] 实施方案编号63: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中R₃是



[1190] 实施方案编号64: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中R₃是



[1191] 实施方案编号65: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中至少一个R_{3S}是C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₈环烷基、卤代基或C₃-C₈杂环烷基。

[1192] 实施方案编号66: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中至少一个R_{3S}是C₁-C₆烷基。

[1193] 实施方案编号67: 前述实施方案中任一项的化合物, 其中至少一个R_{3S}是甲基。

[1194] 实施方案编号68: 前述实施方案中任一项的化合物, 其具有式(II-a)或(II-b), 或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中n₁是0至3范围内的整数(例如, 0、1、2或3)。

[1195] 实施方案编号69: 前述实施方案中任一项的化合物, 其具有式(II-c)、(II-d)、(II-e), 或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中n₁是0或1。

[1196] 实施方案编号70: 前述实施方案中任一项的化合物, 其具有式(III), 或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐。

[1197] 实施方案编号71: 前述实施方案中任一项的化合物, 其具有式(III-a)或(III-b), 或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中n₁是0至3范围内的整数(例如, 0、1、2或3)。

[1198] 实施方案编号72: 前述实施方案中任一项的化合物, 其具有式(III-c)、(III-d)、(III-e), 或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中n₁是0或1。

[1199] 实施方案编号73: 前述实施方案中任一项的化合物, 其具有式(IV), 或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中n₁是0至3范围内的整数(例如, 0、1、2或3)。

[1200] 实施方案编号74: 前述实施方案中任一项的化合物, 其具有式(IV-a), 或其前药、溶剂合物或药学上可接受的盐。

[1201] 实施方案编号75: 前述实施方案中任一项的化合物, 其选自化合物编号1-131及其前药和药学上可接受的盐。

[1202] 实施方案编号76: 前述实施方案中任一项的化合物, 其选自化合物编号1-131及其药学上可接受的盐。

[1203] 实施方案编号77: 前述实施方案中任一项的化合物, 其选自化合物编号1-131。

[1204] 实施方案编号78: 一种化合物, 其为前述实施方案中任一项的化合物的同位素衍生物。

[1205] 实施方案编号79: 实施方案77的化合物, 其为化合物编号1-131及其前药和药学上可接受的盐中任一者的氕标记的化合物。

[1206] 实施方案编号80: 实施方案77或实施方案78的化合物, 其为化合物编号1-131中任一者的氕标记的化合物。

[1207] 实施方案编号81: 可通过或通过本文所述的方法获得的化合物; 任选所述方法包

括方案1-6中所述的一个或多个步骤。

[1208] 实施方案编号82:通过制备实施方案1-79中任一项的化合物的方法获得的化合物或中间体;任选所述中间体选自实施例1-107中所述的中间体。

[1209] 实施方案编号83:一种药物组合物,其包含实施方案1-79中任一项的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的稀释剂或载体。

[1210] 实施方案编号84:实施方案82的药物组合物,其中所述化合物选自化合物编号1-131。

[1211] 实施方案编号85:一种抑制炎性体活性的方法,包括使细胞与有效量的实施方案1-79中任一项的化合物或其药学上可接受的盐接触;任选所述炎性体是NLRP3炎性体,且所述活性是体外或体内的。

[1212] 实施方案编号86:一种在有需要的受试者中治疗或预防疾病或病症的方法,包括对所述受试者施用治疗有效量的实施方案1-79中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或者实施方案82或实施方案83的药物组合物。

[1213] 实施方案编号87:实施方案1-79中任一项的化合物或者实施方案82或实施方案83的药物组合物,其用于抑制炎性体活性;任选所述炎性体是NLRP3炎性体,且所述活性是体外或体内的。

[1214] 实施方案编号88:实施方案1-79中任一项的化合物或者实施方案82或实施方案83的药物组合物,其用于治疗或预防疾病或病症。

[1215] 实施方案编号89:实施方案1-79中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于抑制炎性体活性的药物中的用途;任选所述炎性体是NLRP3炎性体,且所述活性是体外或体内的。

[1216] 实施方案编号90:实施方案1-79中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防疾病或病症的药物中的用途。

[1217] 实施方案编号91:前述实施方案中任一项的方法、化合物、药物组合物或用途,其中所述疾病或病症与牵涉的炎性体活性相关;任选所述疾病或病症是其中牵涉炎性体活性的疾病或病症。

[1218] 实施方案编号92:前述实施方案中任一项的方法、化合物、药物组合物或用途,其中所述疾病或病症是炎性病症、自身炎性病症、自身免疫病症、神经变性疾病或癌症。

[1219] 实施方案编号93:前述实施方案中任一项的方法、化合物、药物组合物或用途,其中所述疾病或病症是炎性病症、自身炎性病症或自身免疫病症;任选所述疾病或病症选自冷热蛋白相关自身炎性综合征(CAPS;例如,家族性感冒自身炎性综合征(FCAS)、Muckle-Well's综合征(MWS)、慢性婴儿神经皮肤和关节(CINCA)综合征/新生儿发作型多系统炎性疾病(NOMID))、家族性地中海热(FMF)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、痛风、类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩病、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性肾病(CKD)、纤维化、肥胖症、2型糖尿病、多发性硬化症、皮肤病(例如,痤疮)和在蛋白质错误折叠疾病中发生的神经炎症(例如,朊病毒病)。

[1220] 实施方案编号94:前述实施方案中任一项的方法、化合物、药物组合物或用途,其中疾病或病症是神经变性疾病;任选所述疾病或病症是帕金森病或阿尔茨海默病。

[1221] 实施方案编号95:前述实施方案中任一项的方法、化合物、药物组合物或用途,其

中所述疾病或病症是癌症;任选所述癌症是转移性癌症、脑癌、胃肠癌、皮肤癌、非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌或结直肠腺癌。

[1222] 实施例

[1223] 出于示例性目的,在实施例中合成并测试式(I)的中性化合物。应当理解的是,可采用本领域中的常规技术将式(I)的中性化合物转化为所述化合物的相应药学上可接受的盐(例如,通过将酯皂化为羧酸盐,或通过水解酰胺以形成相应的羧酸,然后将羧酸转化为羧酸盐)。

[1224] 除另有说明外,在如所述的400MHz或300MHz和300.3K下记录核磁共振(NMR)谱;以百万分率(ppm)报告化学位移(δ)。使用Bruker或Varian仪器以8、16或32次扫描记录波谱。

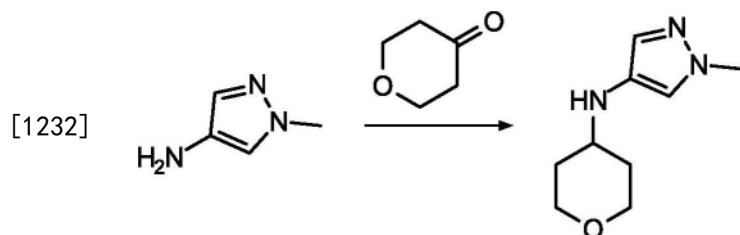
[1225] 使用Agilent 1200或Shimadzu LC-20 AD&MS 2020仪器,使用C-18柱如Luna-C18 2.0x30mm或Xbridge Shield RPC18 2.1x50mm记录LC-MS色谱和光谱。注射体积为0.7-8.0 μ l,且流速通常为0.8或1.2ml/min。检测方法为二极管阵列(DAD)或蒸发光散射(ELSD)以及正离子电喷雾离子化。MS范围是100-1000Da。溶剂为水和乙腈的梯度液,两者均含有改性剂(通常为0.01-0.04%),如三氟乙酸或碳酸铵。

[1226] 缩写:

	ACN	乙腈
	AcOH	乙酸
	DCE	1,2-二氯乙烷
	DCM	二氯甲烷
[1227]	DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
	DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
	DMAP	N,N-二甲氨基吡啶
	DMF	N,N-二甲基甲酰胺

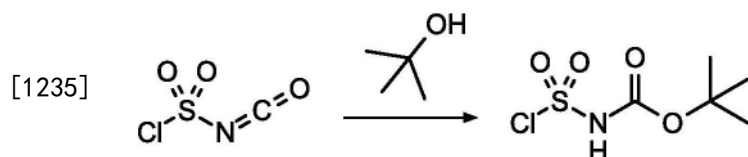
DPPA	二苯基磷酰基叠氮化物
dppf	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
EDCI	N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐
ESI	电喷雾离子化
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
h	小时
HATU	N-[(二甲氨基)-1H-1,2,3-三唑并-[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐 N-氧化物
HMPA	六甲基磷酰胺
HOBt	羟基苯并三唑
琼斯试剂	H ₂ SO ₄ 水溶液中的 CrO ₃
劳森试剂	2,4-双(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-二硫杂二磷杂环丁烷-2,4-二硫酮
LCMS	液相色谱-质谱法
MeCN	乙腈
MeOD	甲醇-d ₄
MeOH	甲醇
[1228] Me ₂ S	二甲硫醚
min	分钟
m/z	质量/电荷
NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
NCS	N-氯代琥珀酰亚胺
Pd/C	钯/碳
Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苺基丙酮)二钯(0)
Pd(PPh ₃) ₄	四(三苯基膦)钯(0)
PPh ₃	三苯基膦
prep-HPLC	制备型高效液相色谱法
prep-TLC	制备型薄层色谱法
psi	磅力/平方英寸
Pt/C	铂/碳
RM	反应混合物
rt	室温
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
XPhos	2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯
Y	收率
[1229]	中间体的合成。
[1230]	中间体1.N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(噁烷-4-基)氨基磺酰胺

[1231] 步骤1:1-甲基-N-(噁烷-4-基)-1H-吡唑-4-胺



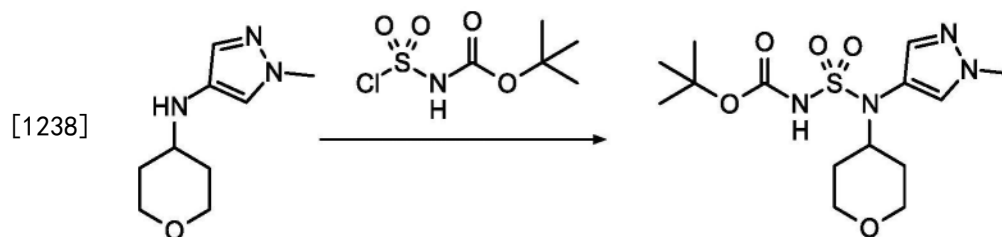
[1233] 向1-甲基吡唑-4-胺(10g,103mmol)在DCE(205ml)中的溶液中添加AcOH(23.6ml,412mmol)和四氢吡喃-4-酮(11.35ml,124mmol)。将RM在rt下搅拌1h。冷却到0℃反应,然后将三乙酰氧基硼氢化钠(43.7g,206mmol)添加到混合物中,保持反应温度在0℃与10℃之间。升温至rt反应并搅拌11h。将饱和Na₂CO₃水溶液(200ml)添加到混合物中。将所得混合物用DCM(3x50ml)萃取,并将合并的有机相在减压下浓缩,得到残留物。通过快速柱色谱法(二氧化硅,在石油醚中20-100%EtOAc)纯化残留物,得到1-甲基-N-(噁烷-4-基)-1H-吡唑-4-胺,为红色油状物。Y=86%。¹H NMR(400MHz,MeOD) δ7.22(s,1H),7.15(s,1H),3.98-3.93(m,2H),3.78(s,3H),3.49-3.40(m,2H),3.10-3.01(m,1H),1.97-1.88(m,2H),1.47-1.36(m,2H)。

[1234] 步骤2:N-(氯磺酰基)氨基甲酸叔丁酯



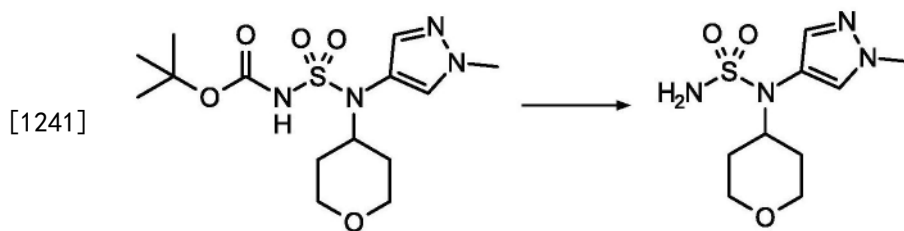
[1236] 向冷却到0℃的N-(氧代亚甲基)氨基磺酰氯(6.13ml,70.7mmol)在DCM(100ml)中的溶液中添加叔丁醇(6.76ml,70.7mmol)。将混合物在0℃下搅拌0.5h,得到N-(氯磺酰基)氨基甲酸叔丁酯溶液(100ml,70.7mmol,在DCM中0.71M)。N-(氯磺酰基)氨基甲酸叔丁酯直接用于下一步。

[1237] 步骤3:N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(噁烷-4-基)氨基磺酰基]氨基甲酸叔丁酯



[1239] 向冷却到0℃的1-甲基-N-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-胺(7.0g,38.6mmol)在DCM(70ml)中的溶液中添加DIPEA(20.2ml,116mmol)。用N-氯磺酰基氨基甲酸叔丁酯在DCM中的溶液(0.71M,54.4ml,38.6mmol)逐滴处理所得溶液。将混合物在0℃下搅拌2h。将溶液在真空下浓缩。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 10μm,250x100mm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B:5-35%,20分钟)纯化所得残留物,得到N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(噁烷-4-基)氨基磺酰基]氨基甲酸叔丁酯,为黄色油状物。Y=26%。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=361.1。

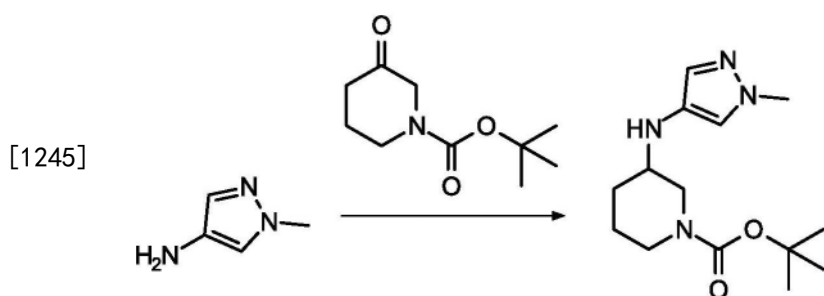
[1240] 步骤3:N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(噁烷-4-基)氨基磺酰胺



[1242] 将N-[(1-甲基吡唑-4-基)-4-(4-吗啉-4-基)-氨基磺酰基]氨基甲酸叔丁酯(560mg, 1.55mmol, 1当量)溶解在EtOAc(10ml)中的4M盐酸中。将混合物在rt下搅拌12h。将溶液在真空下浓缩,得到N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(噁烷-4-基)氨基磺酰胺],为白色固体。其不经进一步纯化即使用。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=261.1

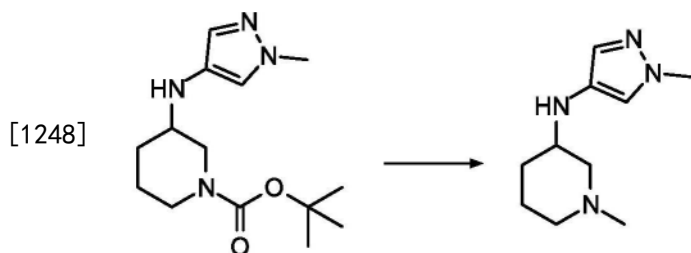
[1243] 中间体2. 1-甲基-3-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氨基磺酰基)氨基]哌啶-1-鎓三氟乙酸盐

[1244] 步骤1. 3-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



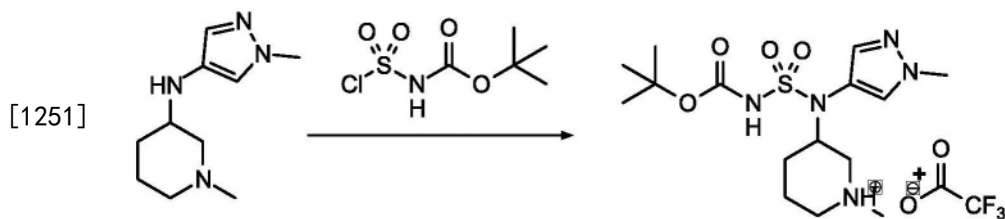
[1246] 向1-甲基吡唑-4-胺(2.0g, 20.6mmol)在DCE(41ml)中的溶液中添加AcOH(4.71ml, 82mmol)和3-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.10g, 20.6mmol)。将混合物在rt下搅拌1h。冷却到0℃反应并添加三乙酰氧基硼氢化钠(8.73g, 41.2mmol)。在0℃与10℃之间搅拌反应12h。在减压下移除溶剂,并通过快速柱色谱法(二氧化硅,在石油醚中9-100%EtOAc)纯化所得残留物,得到3-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯,为红色液体。Y=78%。

[1247] 步骤2. 1-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶-3-胺



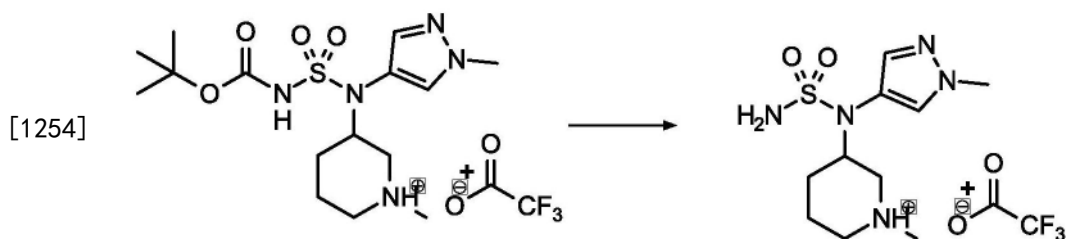
[1249] 向冷却到0℃的3-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.1g, 14.6mmol)在THF(30ml)中的溶液中添加氢化铝锂(5.55g, 146mmol)。将混合物在0℃下搅拌0.5h,然后在80℃下加热2h。将RM冷却,然后添加H₂O(5.55ml)和10%的NaOH水溶液(5.55ml)。将混合物过滤,并在减压下浓缩滤液,得到1-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶-3-胺,为油状物。其不经进一步纯化即使用。Y=95%。

[1250] 步骤3. 3-[(1-[(叔丁氧基)羰基]氨基)磺酰基(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-1-甲基哌啶-1-鎓三氟乙酸盐



[1252] 向冷却到0℃的1-甲基-N-(1-甲基吡唑-4-基)哌啶-3-胺(200mg, 1.03mmol)在DCM(2ml)中的溶液中添加N-氯磺酰基氨基甲酸叔丁酯在DCM(1.75ml, 1.03mmol)中的0.59M溶液和DIPEA(538μl, 3.09mmol)。将混合物在0℃下搅拌5h。在真空下浓缩反应,并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 10μm, 250x50mm;流动相:[水(0.1% TFA)-ACN];B:15-45%, 20min)纯化所得残留物,得到3-[(叔丁氧基)羰基]氨基磺酰基(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-1-甲基哌啶-1-鎓三氟乙酸盐,为白色固体。Y=40%。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=374.2

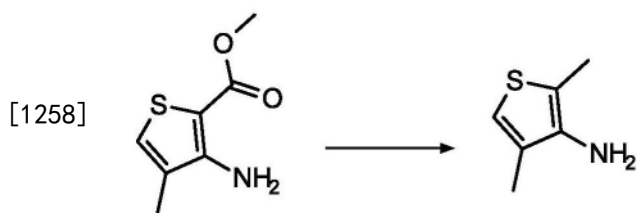
[1253] 步骤4. 1-甲基-3-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氨磺酰基)氨基]哌啶-1-鎓三氟乙酸盐



[1255] 将3-[(叔丁氧基)羰基]氨基磺酰基(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-1-甲基哌啶-1-鎓三氟乙酸盐(131mg, 0.27mmol)在DCM(2ml)和TFA(0.4ml)中的混合物在rt下搅拌3h。将残留物在真空下浓缩为1-甲基-3-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氨磺酰基)氨基]哌啶-1-鎓三氟乙酸盐,为白色固体。其不经进一步纯化即使用。Y=96%。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=274.3

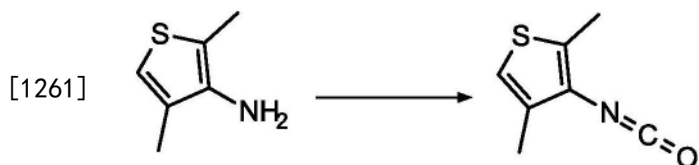
[1256] 中间体3. 3-异氰酸根合-2,4-二甲基噻吩

[1257] 步骤1: 2,4-二甲基噻吩-3-胺



[1259] 向冷却到0℃的氢化铝锂(2.93g, 77mmol)在THF(30ml)中的溶液中滴加3-氨基-4-甲基-噻吩-2-甲酸甲酯(6.00g, 35mmol)在THF(30ml)中的溶液。将溶液在氮气和rt下搅拌30分钟,然后在80℃下加热3h。冷却反应,然后用水(3ml)和15%的NaOH水溶液(3ml)淬灭。将混合物在rt下搅拌0.5h,然后过滤。在减压下浓缩滤液,得到2,4-二甲基噻吩-3-胺,为黄色油状物。Y=96%。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ6.60(s, 1H), 3.12-3.32(br. s, 2H), 2.24(s, 3H), 2.07(s, 3H)

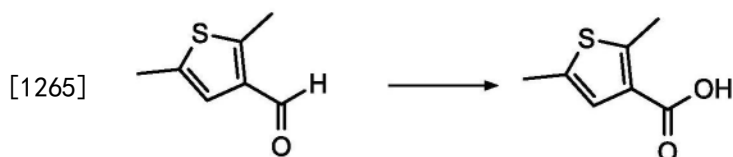
[1260] 步骤2. 3-异氰酸根合-2,4-二甲基噻吩



[1262] 向冷却到0℃的2,4-二甲基噻吩-3-胺(200mg, 1.57mmol)在DCM(2ml)中的溶液中添加三光气(209μl, 1.57mmol)。用三乙胺(438μl, 3.14mmol)逐滴处理反应,保持温度在0℃。使溶液升温至rt并搅拌3h。在减压下浓缩混合物,得到3-异氰酸根合-2,4-二甲基噻吩,为白色固体。其不经进一步纯化即使用。

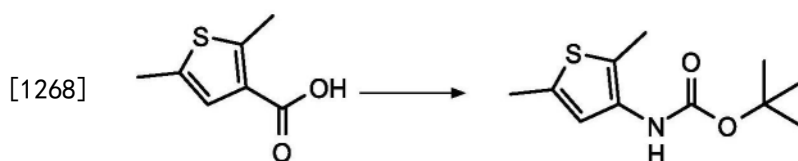
[1263] 中间体4. 3-异氰酸根合-2,5-二甲基噻吩

[1264] 步骤1:2,5-二甲基噻吩-3-甲酸



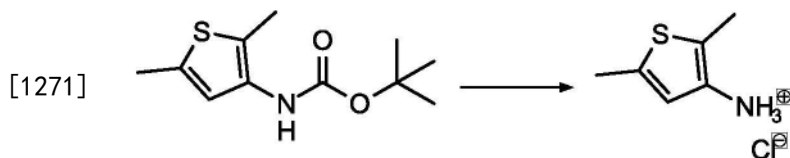
[1266] 向冷却到0℃的2,5-二甲基噻吩-3-甲醛(1.0g, 7.13mmol)在丙酮(4ml)中的溶液中添加6M琼斯试剂(1.18ml, 7.13mmol)。使混合物升温至rt并搅拌6h。用1M盐酸将溶液酸化至pH 5,然后将所得混合物用EtOAc (3x10ml)萃取。在减压下浓缩合并的有机相,得到2,5-二甲基噻吩-3-甲酸,为棕色固体。其不经纯化直接使用。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.09(s, 1H), 2.70(s, 3H), 2.40(s, 3H)。

[1267] 步骤2:N-(2,5-二甲基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯



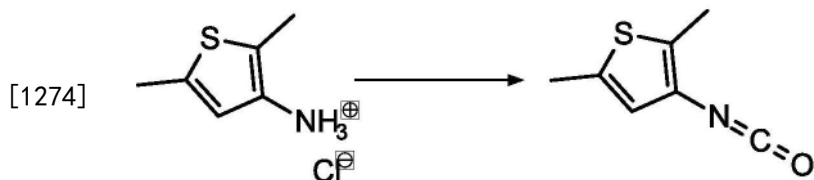
[1269] 向2,5-二甲基噻吩-3-甲酸(500mg, 3.20mmol)在叔丁醇(2ml)中的溶液中添加DPPA(694μl, 3.20mmol)和DIPEA(0.84ml, 4.80mmol)。将混合物在90℃下搅拌12h。将溶液过滤,并在减压下浓缩。通过制备型HPLC(柱:Huapu C8 Extreme BDS 5μm 150x30mm;流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN];B:40-60%,10min)纯化残留物,得到N-(2,5-二甲基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯,为白色固体。Y=4%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ6.96(s, 1H), 6.04(s, 1H), 2.38(s, 3H), 2.23(s, 3H), 1.51(s, 9H)。

[1270] 步骤3:2,5-二甲基噻吩-3-胺盐酸盐



[1272] 将N-(2,5-二甲基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg, 0.22mmol)在4M HCl/EtOAc (4ml)中的溶液在rt下搅拌1h。在减压下浓缩溶液,得到2,5-二甲基噻吩-3-胺盐酸盐。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=128.1

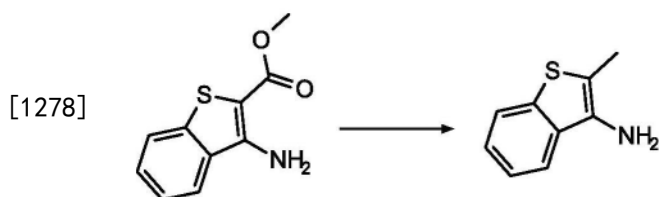
[1273] 步骤4:3-异氰酸根合-2,5-二甲基噻吩



[1275] 向加热到40℃的2,5-二甲基噻吩-3-胺盐酸盐(50mg,0.31mmol)在二噁烷(1.5ml)中的溶液中滴加氯甲酸三氯甲酯(37 μ l,0.31mmol)。将溶液在70℃下加热3h。在减压下浓缩溶液,得到3-异氰酸根合-2,5-二甲基噻吩,为白色固体。其不经纯化直接使用。在甲醇中的LCMS(ESI):m/z:[M+MeOH+H]⁺=186.2。

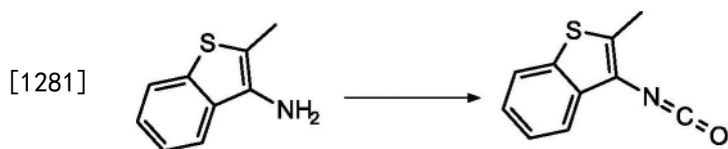
[1276] 中间体5. 3-异氰酸根合-2-甲基-1-苯并噻吩

[1277] 步骤1. 2-甲基-1-苯并噻吩-3-胺



[1279] 向冷却到0℃的氢化铝锂(121mg,3.18mmol)在THF(2ml)中的溶液中滴加3-氨基苯并噻吩-2-甲酸甲酯(300mg,1.45mmol)在THF(2ml)中的溶液。将溶液在0℃和氮气下搅拌30分钟,然后在80℃下加热2h。冷却反应,然后用水(0.12ml)、接着用15%的NaOH水溶液(0.12ml)淬灭。将混合物过滤,在减压下浓缩滤液,得到2-甲基-1-苯并噻吩-3-胺,为黄色固体。Y=97%。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.70(d,J=8Hz,1H),7.49(d,J=8Hz,1H),7.36-7.31(m,1H),7.29-7.24(m,1H),3.55(s,2H),2.37(s,3H)。

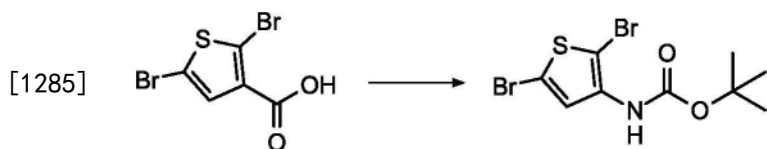
[1280] 步骤2. 3-异氰酸根合-2-甲基-1-苯并噻吩



[1282] 向加热到40℃的2-甲基苯并噻吩-3-胺(100mg,0.61mmol)在二噁烷(3ml)中的溶液中滴加三光气(89 μ l,0.74mmol)在二噁烷(3ml)中的溶液。将溶液在70℃下加热1h。在减压下浓缩溶液,得到3-异氰酸根合-2-甲基-1-苯并噻吩,为黄色固体。在甲醇中的LCMS(ESI):m/z:[M+CH₃OH+H]⁺=222.1

[1283] 中间体6. 2,5-二乙基-3-异氰酸根合噻吩

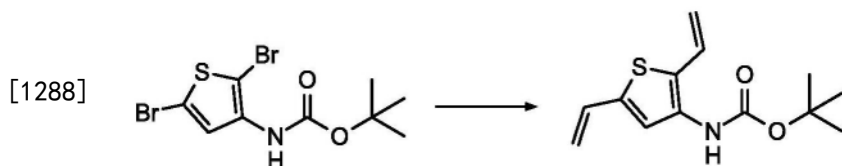
[1284] 步骤1.N-(2,5-二溴噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1286] 向2,5-二溴噻吩-3-甲酸(3.0g,10.5mmol)在叔丁醇(30ml)中的溶液中添加DPPA(2.27ml,10.5mmol)和DIPEA(2.74ml,15.7mmol)。将RM在90℃下加热1h。在减压下浓缩反应,得到残留物。通过快速柱色谱法(二氧化硅,在石油醚中9-100%EtOAc)纯化残留物,得到N-(2,5-二溴噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯,为黄色固体。Y=29%。¹H NMR(400MHz,氯仿-

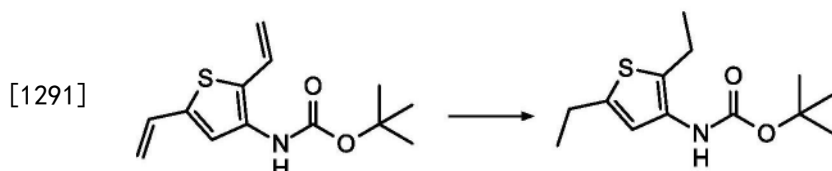
d) δ 7.65 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 1.53 (s, 9H)。

[1287] 步骤2. N-(2,5-二乙烯基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯



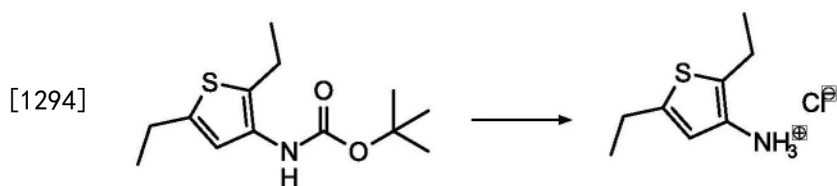
[1289] 在 N_2 下向N-(2,5-二溴-3-噻吩基)氨基甲酸叔丁酯(350mg, 0.98mmol)和乙烯三氟硼酸钾(1.31g, 9.80mmol)在THF(6.3ml)和 H_2O (0.7ml)中的溶液中添加 CS_2CO_3 (958mg, 2.94mmol)、三苯基膦(15mg, 59 μ mol)和 $PdCl_2$ (3.5mg, 20 μ mol)。将混合物在85℃下搅拌12h。用EtOAc(10ml)和水(3ml)稀释反应,分离所得混合物,并在减压下浓缩有机相,得到残留物。通过制备型TLC(在石油醚中20%EtOAc)纯化残留物,得到N-(2,5-二乙烯基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯,为黄色固体。Y=73%。 ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.32 (s, 1H), 6.73-6.62 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.58-5.43 (m, 2H), 5.18-5.12 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)。

[1290] 步骤3. N-(2,5-二乙基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯



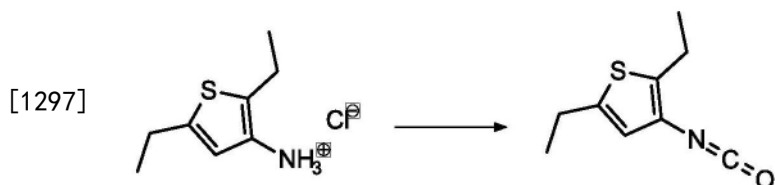
[1292] 向N-(2,5-二乙烯基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯(180mg, 0.72mmol)在甲醇(1ml)中的溶液中添加10%Pd/碳(50mg, 在水中50%)。将溶液在rt、氢气氛和15psi下搅拌10分钟。用EtOAc(3ml)和水(2ml)稀释反应,分离所得混合物,并在减压下浓缩有机相,得到残留物。通过制备型TLC(在石油醚中17%EtOAc)纯化残留物,得到N-(2,5-二乙基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯,为黄色油状物。Y=71%。 ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.01 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 2.79-2.60 (m, 4H), 1.51 (s, 9H), 1.30-1.22 (m, 6H)。

[1293] 步骤4. 2,5-二乙基噻吩-3-胺盐酸盐



[1295] 将N-(2,5-二乙基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯(130mg, 0.51mmol)在4M HCl/EtOAc(2ml, 8.0mmol)中的溶液在rt下搅拌2h。在减压下浓缩溶液,得到2,5-二乙基噻吩-3-胺盐酸盐,为红色固体。其不经纯化直接使用。LCMS (ESI): m/z: $[M+H]^+ = 156.3$

[1296] 步骤5. 2,5-二乙基-3-异氰酸根合噻吩

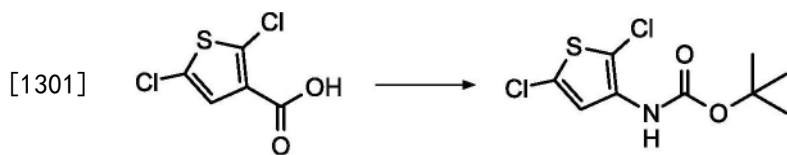


[1298] 向加热到40℃的2,5-二乙基噻吩-3-胺盐酸盐(100mg 0.64mmol)在二噁烷(10ml)中的溶液中添加氯甲酸三氯甲酯(85 μ l, 0.71mmol)。将混合物在70℃下加热1h。在减压下浓

缩溶液,得到2,5-二乙基-3-异氰酸根合噻吩,为油状物。其不经纯化直接使用。在甲醇中的LCMS (ESI) : m/z : $[M+MeOH+H]^+ = 214.2$

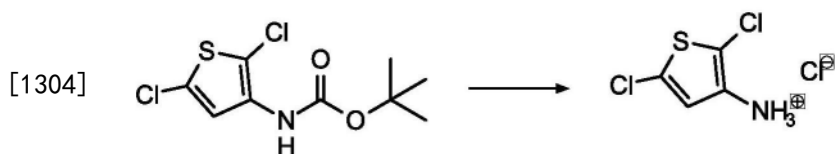
[1299] 中间体7. 2,5-二氯-3-异氰酸根合噻吩

[1300] 步骤1.N-(2,5-二氯噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯



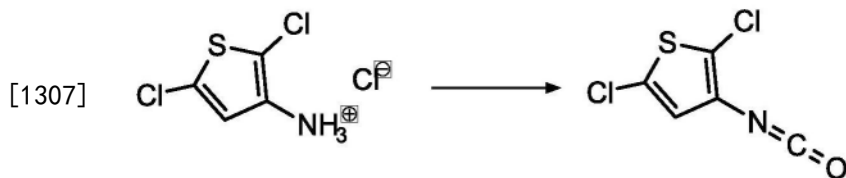
[1302] 向2,5-二氯噻吩-3-甲酸(500mg,2.54mmol)在叔丁醇(10ml)中的溶液中添加DPPA(0.55ml,2.54mmol)和DIPEA(0.66ml,3.81mmol)。将混合物在90℃下加热12h。将溶液在真空下浓缩。通过制备型TLC(石油醚)纯化残留物,得到N-(2,5-二氯噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯,为白色固体。 $Y=56\%$ 。 ^1H NMR(400MHz,氯仿- d) δ 7.50(s,1H),6.52(s,1H),1.52(s,9H)。

[1303] 步骤2. 2,5-二氯噻吩-3-胺盐酸盐



[1305] 将N-(2,5-二氯噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯(190mg,0.71mmol)在4M HCl/EtOAc(20ml)中的混合物在rt下搅拌30分钟。在真空下浓缩溶液,得到2,5-二氯噻吩-3-胺盐酸盐,为黄色固体。其不经纯化直接使用。

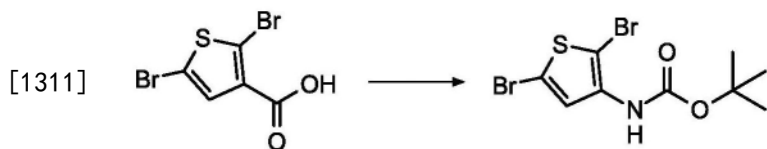
[1306] 步骤3. 2,5-二氯-3-异氰酸根合噻吩



[1308] 向加热到40℃的2,5-二氯噻吩-3-胺盐酸盐(120mg,0.59mmol)在二噁烷(3ml)中的溶液中添加氯甲酸三氯甲酯(95 μ l,0.79mmol)。将混合物在70℃下加热0.5h。在真空下浓缩溶液,得到2,5-二氯-3-异氰酸根合噻吩,为黄色固体。其不经纯化直接使用。LCMS (ESI) : m/z : $[M+MeOH+H]^+ 226.0$

[1309] 中间体8. 3-异氰酸根合-2,5-双(丙烷-2-基)噻吩

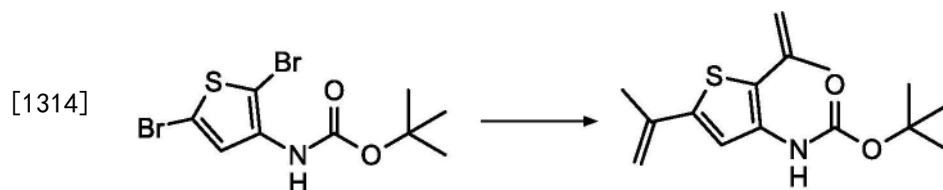
[1310] 步骤1.N-(2,5-二溴噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1312] 向2,5-二溴噻吩-3-甲酸(3.0g,10.5mmol)在叔丁醇(30ml)中的溶液中添加DPPA(2.27ml,10.5mmol)和DIPEA(2.74ml,15.7mmol)。将RM在90℃下加热1h。在减压下浓缩反应,得到残留物。通过快速柱色谱法(二氧化硅,在石油醚中9-100%EtOAc)纯化残留物,得到N-(2,5-二溴噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯,为黄色固体。 $Y=29\%$ 。 ^1H NMR(400MHz,氯仿-

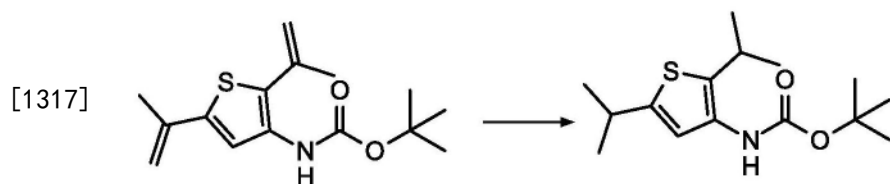
d) δ 7.65 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 1.53 (s, 9H)。

[1313] 步骤2. N-[2,5-双(丙-1-烯-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯



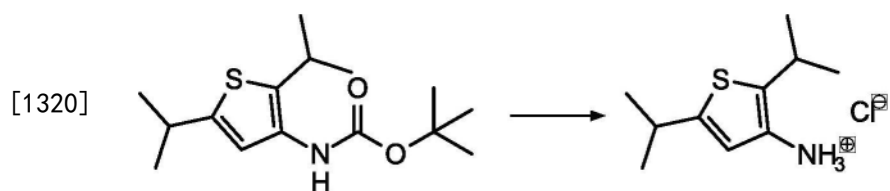
[1315] 在氮气下向N-(2,5-二溴噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯(400mg, 1.12mmol)和2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(0.94g, 5.60mmol)在THF(8ml)和H₂O(1.6ml)中的溶液中添加Pd(PPh₃)₄(13mg, 11.2μmol)和Na₂CO₃(356mg, 3.36mmol)。将混合物在N₂和90℃下搅拌12h。冷却反应,用EtOAc(10ml)和水(5ml)稀释,收集有机相并在减压下浓缩,得到残留物。通过制备型TLC(5:1石油醚/EtOAc)纯化残留物,得到N-[2,5-双(丙-1-烯-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯,为黄色油状物。Y=58%。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.58-7.50(br.s, 1H), 6.73-6.65(br.s, 1H), 5.34(s, 1H), 5.29-5.24(m, 1H), 5.18(s, 1H), 4.94(s, 1H), 2.12(d, J=11Hz, 6H), 1.52(s, 9H)

[1316] 步骤3. N-[2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯



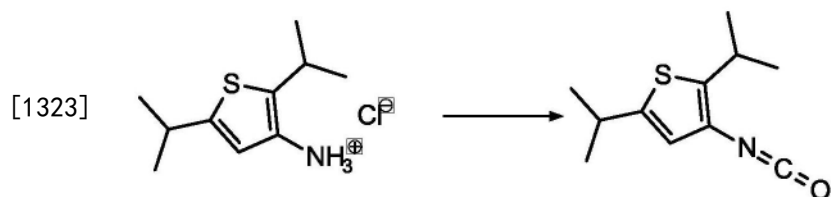
[1318] 向N-[2,5-双(丙-1-烯-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯(90mg, 0.32mmol)在MeOH(1ml)中的溶液中添加10%Pd/C(在水中50%, 90mg)。在rt和H₂(15psi)下搅拌反应10分钟。过滤反应并在减压下浓缩滤液,得到N-[2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯,为黄色油状物。Y=99%。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.06-7.00(br.s, 1H), 6.10-6.04(br.s, 1H), 3.12-3.02(m, 2H), 1.51(s, 9H), 1.31-1.24(m, 12H)。

[1319] 步骤4. 2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-胺盐酸盐



[1321] 将N-[2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.35mmol)在4M HCl/EtOAc(1.5ml)中的溶液在rt下搅拌0.5h。在减压下浓缩溶液,得到2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-胺盐酸盐,为红色固体。其不经纯化直接使用。

[1322] 步骤5. 3-异氰酸根合-2,5-双(丙烷-2-基)噻吩



[1324] 向升温至40℃的2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-胺盐酸盐(80mg, 0.36mmol)在二噁烷

(3ml) 中的溶液中添加氯甲酸三氯甲酯 (48 μ l, 0.40mmol)。将混合物在70℃下搅拌0.5h。将溶液冷却,并在减压下浓缩,得到3-异氰酸根合-2,5-双(丙烷-2-基)噻吩,为油状物。其不经纯化直接使用。在MeOH中的LCMS (ESI) :m/z: $[M+CH_3OH+H]^+ = 242.1$

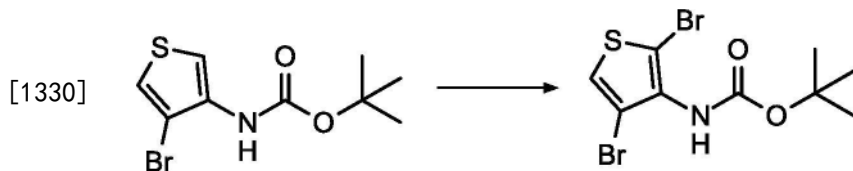
[1325] 中间体9. 2,4-二乙基-3-异氰酸根合噻吩

[1326] 步骤1.N-(4-溴噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯



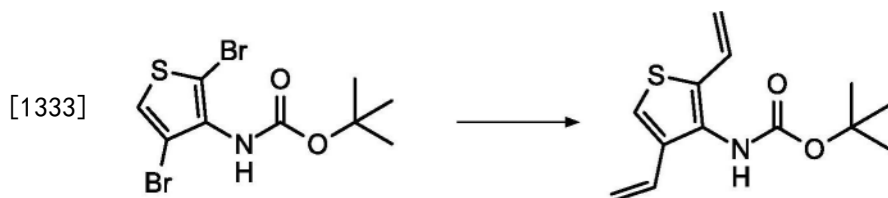
[1328] 向4-溴噻吩-3-甲酸 (0.50g, 2.41mmol) 在叔丁醇 (20ml) 中的溶液中添加DPPA (523 μ l, 2.41mmol) 和DIPEA (631 μ l, 3.62mmol)。将混合物在90℃下搅拌12h。将溶液冷却,在真空下浓缩,并通过快速色谱法(二氧化硅, 10:1石油醚/EtOAc)纯化所得残留物,得到N-(4-溴噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯,为无色油状物。Y=82%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 7.64 (d, J=3Hz, 1H), 7.41 (d, J=3Hz, 1H), 1.45 (s, 9H)。

[1329] 步骤2.N-(2,4-二溴噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯



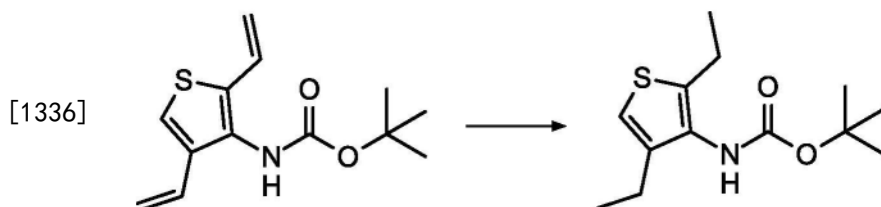
[1331] 向冷却到0℃的N-(4-溴噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (1.1g, 3.95mmol) 在THF (15ml) 中的溶液中添加NBS (845mg, 4.75mmol)。将混合物在rt下搅拌2h。在真空下浓缩溶液,并通过制备型TLC (10:1石油醚/EtOAc) 纯化所得残留物,得到N-(2,4-二溴噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯,为无色油状物。Y=64%。LCMS (ESI) :m/z: $[M-H]^- = 353.7$

[1332] 步骤3.N-(2,4-二乙烯基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯



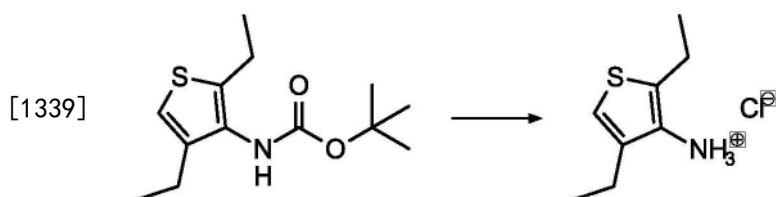
[1334] 在氮气下向N-(2,4-二溴噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (900mg, 2.52mmol) 在THF (9ml) 和H₂O (1ml) 中的溶液中添加乙烯三氟硼酸钾 (3.38g, 25.2mmol)、Cs₂CO₃ (2.46g, 7.56mmol)、PdCl₂ (9mg, 50 μ mol) 和三苯基膦 (40mg, 0.15mmol)。将混合物在85℃下加热12h。将溶液冷却,并在真空下浓缩。通过制备型TLC (10:1石油醚/EtOAc) 纯化残留物,得到N-(2,4-二乙烯基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯,为黄色固体。Y=39%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.71-8.61 (br. s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.75-6.63 (m, 1H), 6.46-6.38 (m, 1H), 5.66 (d, J=17Hz, 1H), 5.47 (d, J=18Hz, 1H), 5.22-5.14 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

[1335] 步骤4.N-(2,4-二乙基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1337] 向N-(2,4-二乙烯基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.40mmol)在MeOH(8ml)中的溶液中添加10%Pd/碳(在水中50%,60mg)。在rt和H₂(15psi)下搅拌反应30分钟。将溶液过滤,并在真空下浓缩滤液,得到N-(2,4-二乙基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯,为黄色油状物。其不经纯化直接使用。

[1338] 步骤5. 2,4-二乙基噻吩-3-胺盐酸盐



[1340] 将N-(2,4-二乙基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯(80mg,0.31mmol)在4M HCl/EtOAc(20ml)中的溶液在rt下搅拌15分钟。在真空下浓缩溶液,得到2,4-二乙基噻吩-3-胺盐酸盐,为白色固体。其不经纯化直接使用。

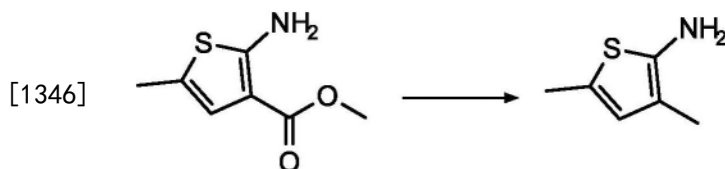
[1341] 步骤6. 2,4-二乙基-3-异氰酸根合噻吩



[1343] 向升温至40℃的2,4-二乙基噻吩-3-胺盐酸盐(80mg,0.42mmol)在二噁烷(3ml)中的溶液中添加氯甲酸三氯甲酯(62μl,0.52mmol)。将混合物在70℃下搅拌1h。将溶液冷却,并在真空下浓缩,得到2,4-二乙基-3-异氰酸根合噻吩,为液体。在MeOH中的LCMS(ESI):m/z:[M+MeOH+H]⁺=214.0。

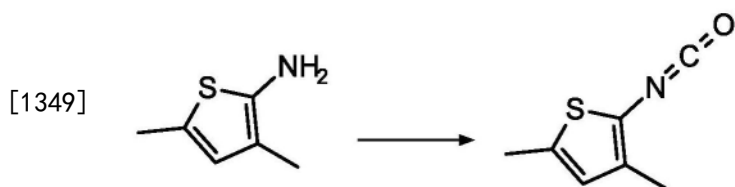
[1344] 中间体10.2-异氰酸根合-3,5-二甲基噻吩

[1345] 步骤1. 3,5-二甲基噻吩-2-胺



[1347] 向冷却到0℃的2-氨基-5-甲基-噻吩-3-甲酸甲酯(300mg,1.75mmol)在THF(5ml)中的溶液中添加氢化铝锂(200mg,5.3mmol)。将RM在80℃下搅拌3h。用冰-水(0.2ml)淬灭反应,搅拌20分钟,然后用10%的NaOH水溶液(0.2ml)处理。将混合物通过硅藻土过滤,并在真空下浓缩滤液,得到3,5-二甲基噻吩-2-胺,为黄色液体。其不经纯化直接使用。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=128.2。

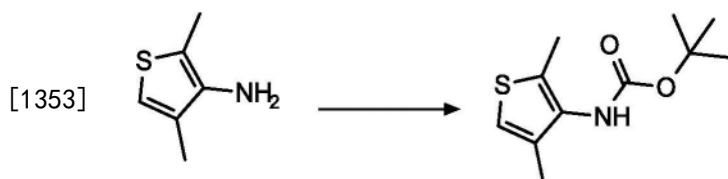
[1348] 步骤2. 2-异氰酸根合-3,5-二甲基噻吩



[1350] 向升温至40℃的3,5-二甲基噻吩-2-胺(140mg,1.10mmol)在二噁烷(5ml)中的溶液中添加氯甲酸三氯甲酯(146μl,1.21mmol)。将混合物在70℃下搅拌1h。在真空下浓缩溶液,得到2-异氰酸根合-3,5-二甲基噻吩,为黄色油状物。其不经纯化直接使用。在MeOH中的LCMS(ESI):m/z:[M+MeOH+H]⁺=186.0。

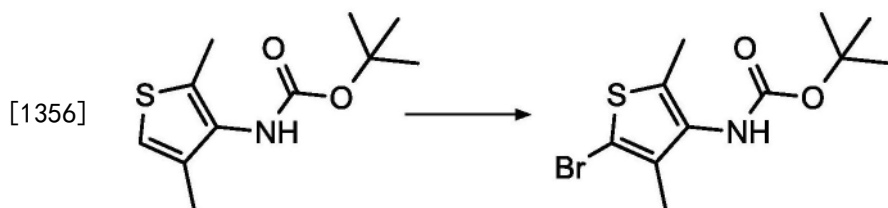
[1351] 中间体11. 3-异氰酸根合-2,4,5-三甲基噻吩

[1352] 步骤1.N-(2,4-二甲基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯



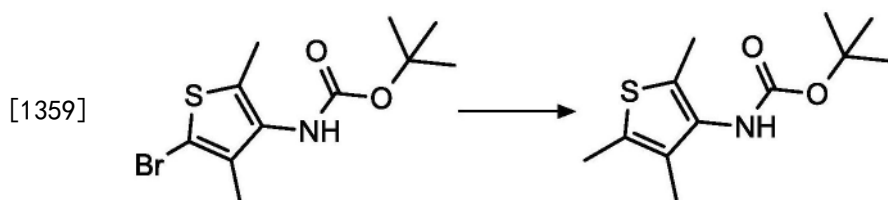
[1354] 向2,4-二甲基噻吩-3-胺(200mg,1.57mmol)[关于合成参见中间体3]在DCM(5ml)中的溶液中添加二碳酸二叔丁酯(433μl,1.89mmol)和TEA(438μl,3.14mmol)。将RM在rt下搅拌12h,然后在真空下浓缩。通过硅胶色谱法(在石油醚中25%EtOAc)纯化所得残留物,得到N-(2,4-二甲基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯,为黄色油状物。Y=36%。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 6.67(s,1H),5.79-5.69(br.s,1H),2.33(s,3H),2.10(s,3H),1.50(s,9H)。

[1355] 步骤2.N-(5-溴-2,4-二甲基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1357] 向冷却到0℃的N-(2,4-二甲基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯(65mg,0.29mmol)在THF(3ml)中的溶液中添加NBS(61mg,0.34mmol)。将溶液在0℃下搅拌2h,然后在真空下浓缩。通过硅胶色谱法(在石油醚中25%EtOAc)纯化残留物,得到N-(5-溴-2,4-二甲基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯,为黄色油状物。Y=80%。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 5.79-5.71(br.s,1H),2.27(s,3H),2.04(s,3H),1.49(s,9H)。

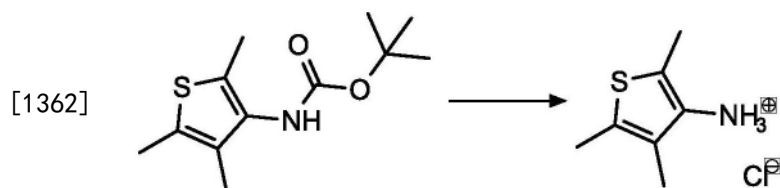
[1358] 步骤3.N-(2,4,5-三甲基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1360] 在rt和N₂下向N-(5-溴-2,4-二甲基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯(70mg,0.23mmol)在二噁烷(3ml)和水(1ml)中的溶液中添加甲基硼酸(37mg,0.62mmol)、Pd(PPh₃)₄(26mg,0.023mmol)和Cs₂CO₃(223mg,0.69mmol)。将混合物在90℃下搅拌18h。将溶液冷却,在真空下

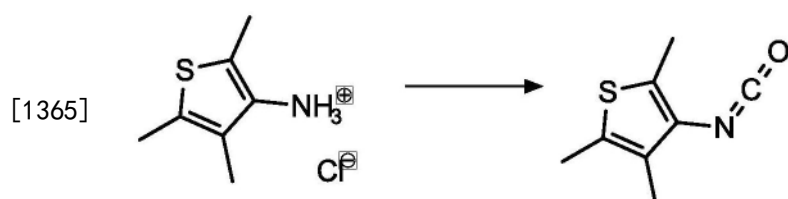
浓缩,并通过制备型TLC(10:1石油醚/EtOAc)纯化所得残留物,得到N-(2,4,5-三甲基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯,为白色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.79-5.69 (br. s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.56 (s, 9H)。

[1361] 步骤4. 三甲基噻吩-3-胺盐酸盐



[1363] 将N-(2,4,5-三甲基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯(140mg, 0.58mmol)在4M HCl/EtOAc(10ml)中的混合物在rt下搅拌1h。在真空下浓缩溶液,得到三甲基噻吩-3-胺盐酸盐,为黄色胶状物。其不经纯化直接使用。

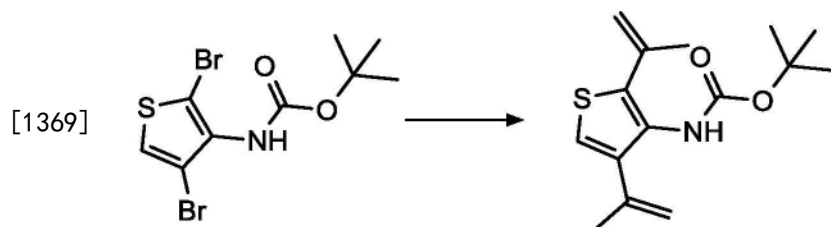
[1364] 步骤5. 3-异氰酸根合-2,4,5-三甲基噻吩



[1366] 向升温至40℃的三甲基噻吩-3-胺盐酸盐(140mg, 0.79mmol)在二噁烷(3ml)中的混合物中滴加氯甲酸三氯甲酯(132 μ l, 1.09mmol)。将混合物在70℃下搅拌1h。将溶液冷却,并在真空下浓缩,得到3-异氰酸根合-2,4,5-三甲基噻吩,为油状物。LCMS (ESI) :m/z: [M+MeOH+H]⁺=200.1

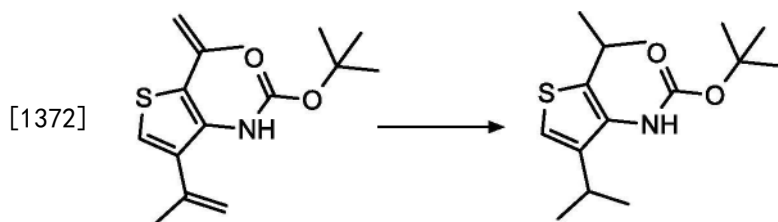
[1367] 中间体12. 3-异氰酸根合-2,4-双(丙烷-2-基)噻吩

[1368] 步骤1. N-[2,4-双(丙-1-烯-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯



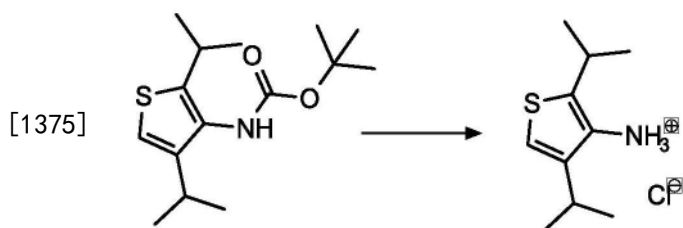
[1370] 向N-(2,4-二溴噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g, 2.80mmol) [关于合成参见中间体9]在THF(20ml)和H₂O(10ml)中的溶液中添加Pd(PPh₃)₄(32mg, 28 μ mol)、Na₂CO₃(0.89g, 8.40mmol)和2-异丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(2.35g, 14.0mmol)。将溶液在90℃下搅拌12h。将溶液冷却,并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法(二氧化硅,在石油醚中0-17%EtOAc)纯化残留物,得到N-[2,4-双(丙-1-烯-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯,为白色固体。LCMS (ESI) :m/z: [M-56+H]⁺=224.1

[1371] 步骤2. N-[2,4-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯



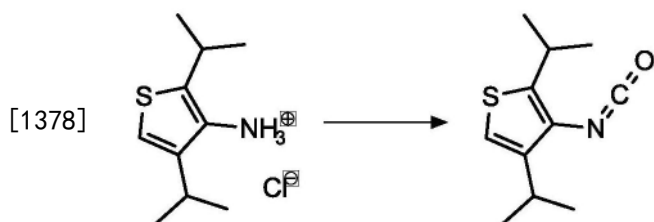
[1373] 向N-[2,4-双(丙-1-烯-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯(300mg,1.07mmol)在MeOH(6ml)中的溶液中添加10%Pd/C(50%水,100mg)。将溶液在rt和H₂(15psi)下搅拌10分钟。在减压下浓缩溶液,得到N-[2,4-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯,为白色固体。其不经纯化直接使用。LCMS (ESI) :m/z: [M-56+H]⁺=228.1

[1374] 步骤3. 2,4-双(丙烷-2-基)噻吩-3-胺盐酸盐



[1376] 将N-[2,4-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯(180mg,0.64mmol)在4M HCl/EtOAc (3ml)中的溶液在rt下搅拌30分钟。在减压下浓缩溶液,得到2,4-双(丙烷-2-基)噻吩-3-胺盐酸盐,为白色固体。其不经纯化直接使用。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺=184.2

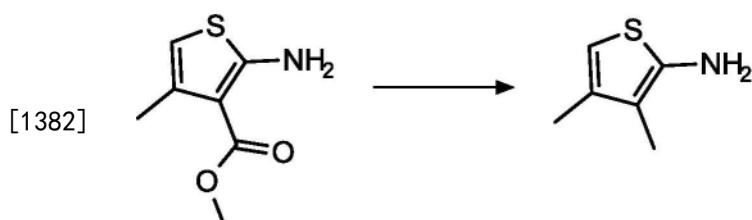
[1377] 步骤4. 3-异氰酸根合-2,4-双(丙烷-2-基)噻吩



[1379] 向升温至40℃的2,4-双(丙烷-2-基)噻吩-3-胺盐酸盐(116mg,0.53mmol)在二噁烷(3ml)中的溶液中添加氯甲酸三氯甲酯(92μl,0.76mmol)。将溶液在70℃下搅拌1h。在减压下浓缩溶液,得到3-异氰酸根合-2,4-双(丙烷-2-基)噻吩,为白色固体。其不经纯化直接使用。LCMS (ESI) :m/z: [M+MeOH+H]⁺=242.2

[1380] 中间体13. 2-异氰酸根合-3,4-二甲基噻吩

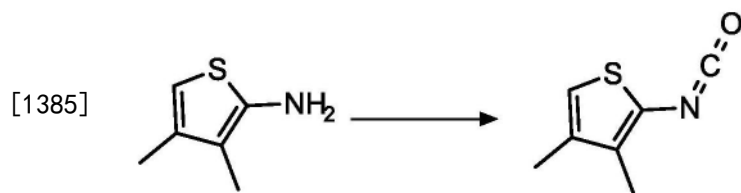
[1381] 步骤1. 3,4-二甲基噻吩-2-胺



[1383] 向冷却到0℃的氢化铝锂(122mg,3.21mmol)在THF(10ml)中的溶液中滴加2-氨基-4-甲基-噻吩-3-甲酸甲酯(250mg,1.46mmol)在THF(10ml)中的溶液。将溶液在0℃下搅拌30分钟,然后在75℃下加热2h。冷却反应,并通过添加水(0.12ml)、接着添加15%的NaOH水溶液(0.12ml)淬灭。过滤所得混合物,并在减压下浓缩滤液,得到3,4-二甲基噻吩-2-胺,为黄

色油状物。其不经纯化直接使用。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 6.19 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。

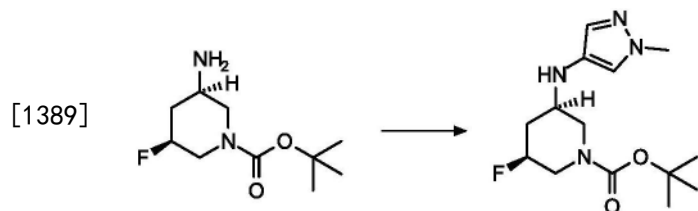
[1384] 步骤2. 2-异氰酸根合-3,4-二甲基噻吩



[1386] 向升温至40℃的3,4-二甲基噻吩-2-胺 (200mg, 1.57mmol) 在二噁烷 (6ml) 中的溶液中添加氯甲酸三氯甲酯 (209 μ l, 1.73mmol)。将混合物在70℃下搅拌0.5h, 然后在减压下浓缩, 得到2-异氰酸根合-3,4-二甲基噻吩, 为红色油状物。其不经纯化直接使用。在MeOH中的LCMS (ESI) : m/z : $[\text{M} + \text{CH}_3\text{OH} + \text{H}]^+ = 186.1$

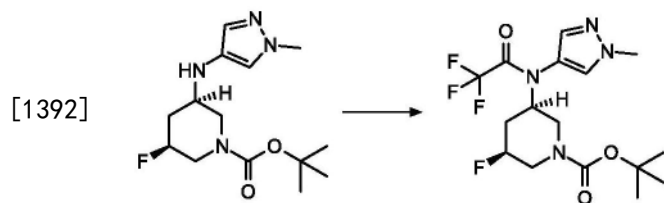
[1387] 中间体14. (3S, 5R) -3-氟-1-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氨磺酰基)氨基]-哌啶-1-鎓三氟乙酸盐

[1388] 步骤1. (3S, 5R) -3-氟-5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



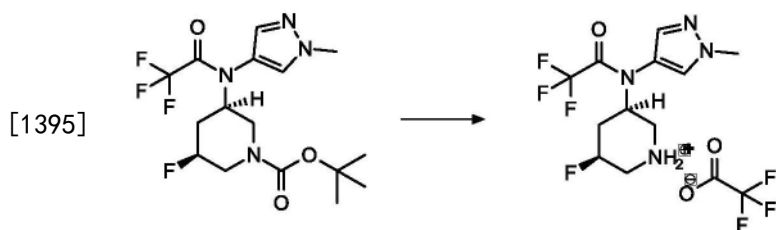
[1390] 向 (3R, 5S) -3-氨基-5-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (200mg, 0.92mmol) 在甲苯 (3ml) 中的溶液中添加4-碘-1-甲基-吡唑 (229mg, 1.10mmol)、[2-(2-氨基乙基)苯基]-氯-钯; 二叔丁基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]-膦烷 (63mg, 92 μ mol) 和叔丁醇钠 (176mg, 1.83mmol), 并在 N_2 气氛和100℃下搅拌反应4h。将混合物过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱法 (在汽油中0-100% EtOAc) 纯化残留物, 得到标题化合物, 为油状物。Y=91%。

[1391] 步骤2. (3S, 5R) -3-氟-5-[2,2,2-三氟-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酰氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



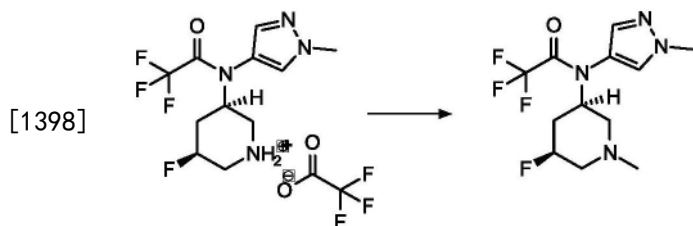
[1393] 向 (3S, 5R) -3-氟-5-[(1-甲基吡唑-4-基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (170mg, 0.57mmol) 在DCM (3ml) 中的溶液中添加三氟甲磺酸酐 (119 μ l, 0.85mmol) 和 Et_3N (159 μ l, 1.14mmol), 然后将混合物在 N_2 气氛和rt下搅拌4h。将混合物用水 (5ml) 稀释, 并用DCM (3x5ml) 萃取。将合并的有机相用盐水 (2x3ml) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空下浓缩, 得到标题化合物, 为油状物。Y=98%。LCMS (ESI) : m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 395.2$ 。

[1394] 步骤3. (3S, 5R) -3-氟-5-[2,2,2-三氟-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酰氨基]-哌啶-1-鎓三氟乙酸盐



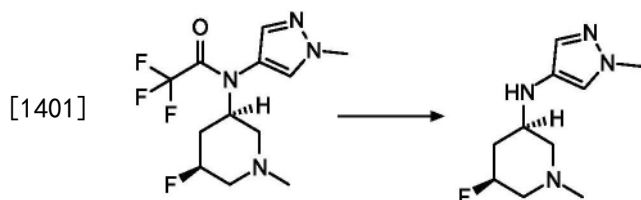
[1396] 向(3S,5R)-3-氟-5-[(1-甲基吡唑-4-基)-(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.51mmol)在DCM(2.5ml)中的溶液中添加TFA(488 μ l,6.59mmol)。将RM在N₂和rt下搅拌1.5h。在真空下浓缩混合物,得到标题化合物,为油状物。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=295.1。

[1397] 步骤4. 2,2,2-三氟-N-[(3R,5S)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酰胺



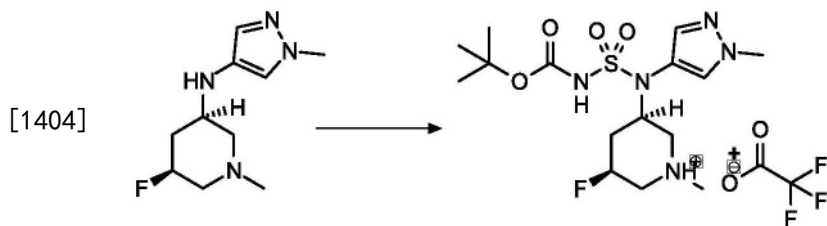
[1399] 向2,2,2-三氟-N-[(3R,5S)-5-氟-3-哌啶基]-N-(1-甲基吡唑-4-基)乙酰胺三氟乙酸盐(200mg,0.49mmol)在MeOH(3ml)中的溶液中添加NaBH₃CN(92mg,1.47mmol)和甲醛(在水中37重量%,146 μ l,1.96mmol)。在N₂和rt下搅拌反应3h。在真空下浓缩混合物,得到标题化合物,为油状物。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=309.2。

[1400] 步骤5. (3R,5S)-5-氟-1-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶-3-胺



[1402] 向2,2,2-三氟-N-[(3R,5S)-5-氟-1-甲基-3-哌啶基]-N-(1-甲基吡唑-4-基)乙酰胺(150mg,0.49mmol)在MeOH(2ml)中的溶液中添加NaOH(58mg,1.46mmol)在H₂O(0.7ml)中的溶液。将RM在N₂和rt下搅拌2h。在真空下浓缩混合物,并通过硅胶色谱法(在EtOAc中0-100%甲醇)纯化所得残留物,得到标题化合物,为油状物。

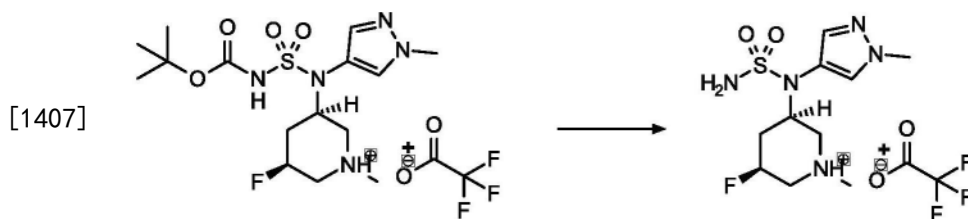
[1403] 步骤6. (3R,5S)-3-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-氟-1-甲基哌啶-1-鎧三氟乙酸盐



[1405] 向冷却到0℃的(3R,5S)-5-氟-1-甲基-N-(1-甲基吡唑-4-基)哌啶-3-胺(90mg,0.42mmol)在THF(3ml)中的溶液中添加DIPEA(222 μ l,1.27mmol)以及N-氯磺酰基氨基甲酸

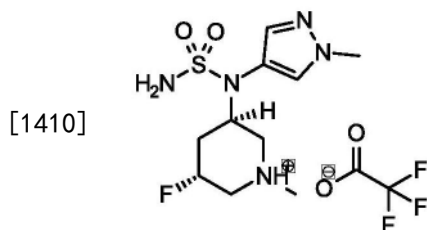
叔丁酯(274mg, 1.27mmol)在THF(2ml)中的溶液。将RM在N₂和0℃下搅拌2h。将混合物真空浓缩,并通过制备型HPLC(柱:Nano-micro Kromasil C18 80x25mm, 3μm;流动相:[水(0.1% TFA)-ACN];B:6-36%, 7min)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=33%。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=392.2。

[1406] 步骤7. (3S, 5R) -3-氟-1-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氨磺酰基)-氨基]-哌啶-1-鎓三氟乙酸盐



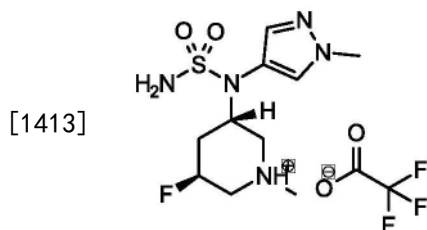
[1408] 向(3S, 5R) -3-氟-1-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氨磺酰基)-氨基]-哌啶-1-鎓三氟甲磺酸盐(50mg, 99μmol)在DCM(0.5ml)中的溶液中添加TFA(95μl, 1.29mmol)。将RM在N₂和rt下搅拌1.5h,然后在真空下蒸发,得到标题化合物,为油状物。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=292.2。

[1409] 中间体15. (3R, 5R) -3-氟-1-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氨磺酰基)-氨基]-哌啶-1-鎓三氟乙酸盐



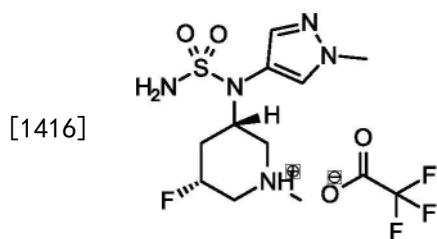
[1411] 采用与中间体14类似的方法制备,但以(3R, 5R) -3-氨基-5-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯开始。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=292.1。

[1412] 中间体16. (3S, 5S) -3-氟-1-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氨磺酰基)-氨基]-哌啶-1-鎓三氟乙酸盐



[1414] 采用与中间体14类似的方法制备,但以(3S, 5S) -3-氨基-5-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯开始。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=292.1。

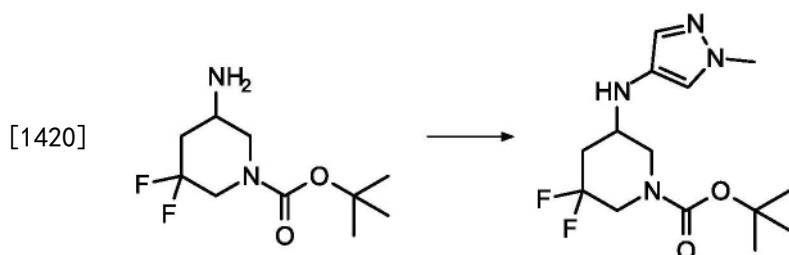
[1415] 中间体17. (3R, 5S) -3-氟-1-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氨磺酰基)-氨基]-哌啶-1-鎓三氟乙酸盐



[1417] 采用与中间体14类似的方法制备,但以(3R,5S)-3-氨基-5-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯开始。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺=292.1。

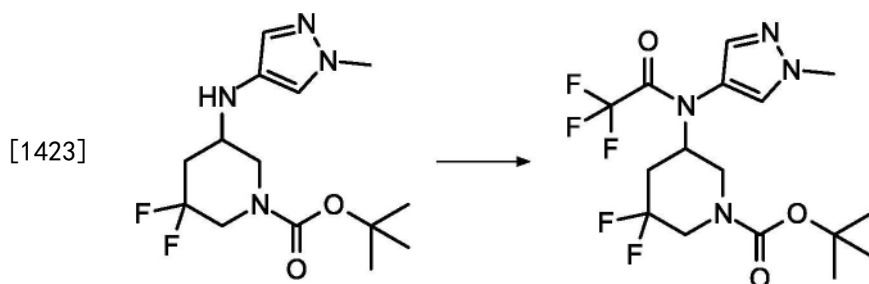
[1418] 中间体18. 3,3-二氟-1-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氨磺酰基)氨基]-哌啶-1-鎓三氟乙酸盐

[1419] 步骤1. 3,3-二氟-5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



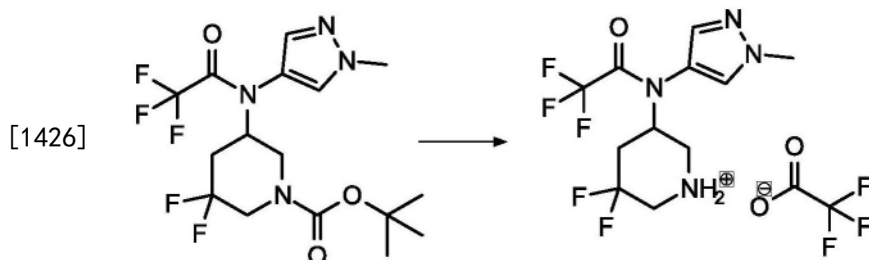
[1421] 向5-氨基-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(250mg,1.06mmol)在甲苯(5ml)中的溶液中添加4-碘-1-甲基-吡唑(330mg,1.59mmol)、叔丁醇钠(203mg,2.12mmol)和[2-(2-氨基乙基)苯基]-氯-钨;二叔丁基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]磷烷(73mg,106μmol)。将混合物在氮气和100℃下搅拌3h。在减压下浓缩RM,得到残留物。通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中0-100% EtOAc)纯化残留物,得到标题化合物,为胶状物。Y=60%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ7.21 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.31-4.15 (m, 1H), 4.11-3.95 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.25-3.12 (m, 1H), 3.06-2.58 (m, 1H), 2.50-2.31 (m, 1H), 1.95-1.76 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。

[1422] 步骤2. 3,3-二氟-5-[2,2,2-三氟-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酰氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



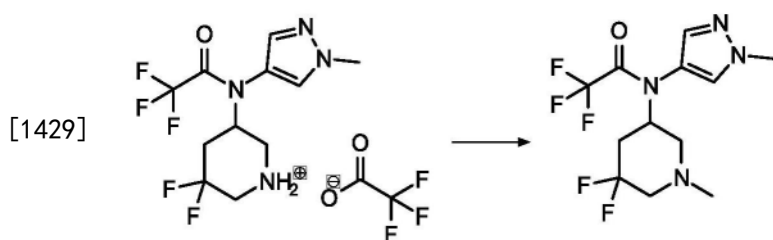
[1424] 向冷却到0℃的3,3-二氟-5-[(1-甲基吡唑-4-基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.63mmol)在DCM(4ml)中的溶液中添加三乙胺(264μl,1.90mmol)和三氟乙酸酐(176μl,1.26mmol)。将混合物在0℃下搅拌3h。用水(5ml)稀释RM,并用DCM(3x5ml)萃取。将合并的有机层用盐水(5ml)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,得到标题化合物,为胶状物。产物直接用于下一步。LCMS (ESI) :m/z: [M+H-56]⁺=357.0

[1425] 步骤3. 3,3-二氟-5-[2,2,2-三氟-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酰氨基]-哌啶-1-鎓三氟乙酸盐



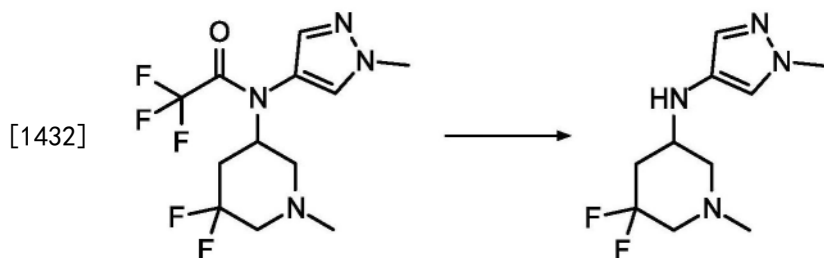
[1427] 向3,3-二氟-5-[(1-甲基吡唑-4-基)-(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(260mg, 631 μ mol)在DCM(5ml)中的溶液中添加TFA(1.0ml, 13.5mmol)。将混合物在rt下搅拌1h,然后在减压下浓缩,得到标题化合物,为胶状物。Y=99%。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=313.0。

[1428] 步骤4.N-(5,5-二氟-1-甲基哌啶-3-基)-2,2,2-三氟-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酰胺



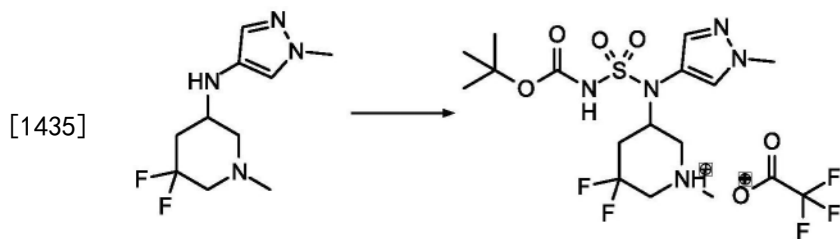
[1430] 向冷却到0℃的3,3-二氟-5-[2,2,2-三氟-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酰氨基]哌啶-1-鎓三氟乙酸盐(265mg, 0.62mmol)在MeOH(3ml)中的溶液中添加NaBH₃CN(78mg, 1.24mmol)和37重量%的甲醛(139 μ l, 1.87mmol)。将混合物在0℃下搅拌3h,然后在减压下浓缩,得到标题化合物,为胶状物。其直接用于下一步。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=327.0

[1431] 步骤5. 5,5-二氟-1-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶-3-胺



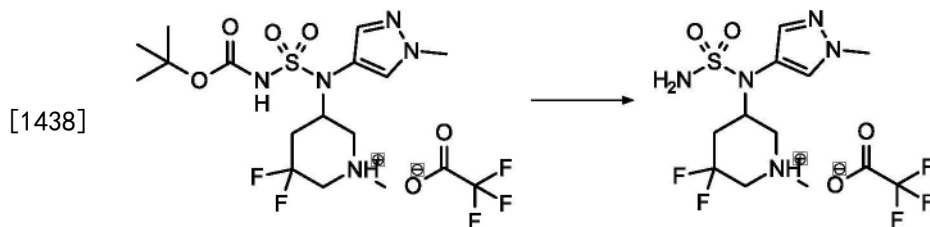
[1433] 向N-(5,5-二氟-1-甲基-3-哌啶基)-2,2,2-三氟-N-(1-甲基吡唑-4-基)乙酰胺(200mg, 0.61mmol)在MeOH(6ml)和H₂O(2ml)中的溶液中添加NaOH(74mg, 1.84mmol)。将混合物在rt下搅拌3h。在减压下浓缩RM,并通过柱色谱法(二氧化硅,在EtOAc中0-10%MeOH)纯化所得残留物,得到标题化合物,为胶状物。Y=99%。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.19(s, 1H), 7.12(s, 1H), 3.78(s, 3H), 3.15-3.04(m, 2H), 2.37(s, 3H), 2.33-2.21(m, 2H), 1.97(s, 3H)。

[1434] 步骤6. 5-[(叔丁氧基)羰基]氨基]磺酰基(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-3,3-二氟-1-甲基哌啶-1-鎓三氟乙酸盐



[1436] 向冷却到0℃的5,5-二氟-1-甲基-N-(1-甲基吡唑-4-基)哌啶-3-胺(140mg, 0.61mmol)在THF(2ml)中的溶液中添加DIPEA(212μl, 1.22mmol)和在THF(1.3ml, 0.92mmol)中0.7M的N-氯磺酰基氨基甲酸叔丁酯。将混合物在0℃下搅拌1h。在减压下浓缩RM,并通过制备型HPLC(柱:Welch Ultimate AQ-C18 150x30mm, 5μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B:23-53%, 12min)纯化所得残留物,得到标题化合物,为黄色胶状物。Y=31%。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=410.1。

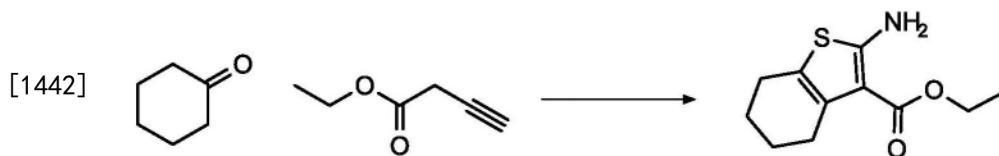
[1437] 步骤7. 3,3-二氟-1-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(氨磺酰基)-氨基]-哌啶-1-鎓三氟乙酸盐



[1439] 向5-[(叔丁氧基)羰基]氨基磺酰基(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-3,3-二氟-1-甲基哌啶-1-鎓三氟乙酸盐(100mg, 191μmol)在DCM(1ml)中的溶液中添加三氟乙酸(0.20ml, 2.70mmol)。将混合物在rt下搅拌1h。在减压下浓缩RM,得到标题化合物,为胶状物。其直接用于下一步。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=310.2。

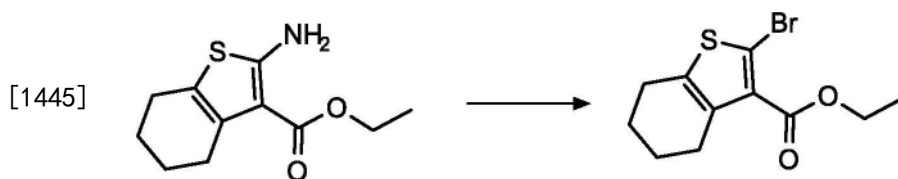
[1440] 中间体19. 3-异氰酸根合-2-甲基-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩

[1441] 步骤1. 2-氨基-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-甲酸乙酯



[1443] 向2-氰基乙酸乙酯(1.27g, 11.2mmol)在EtOH(10ml)中的溶液中添加环己酮(1.0g, 10.2mmol)、二乙胺(1.05ml, 10.2mmol)和硫(0.33g, 10.2mmol)。将RM在25℃超声浴中放置1h。在减压下浓缩溶液,并通过柱色谱法(二氧化硅,石油醚/乙酸乙酯=10/1至5/1)纯化所得残留物,得到标题化合物,为黄色固体。Y=42%。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=226.0。

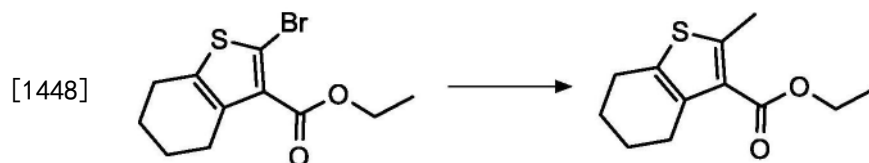
[1444] 步骤2. 2-溴-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-甲酸乙酯



[1446] 向冷却到0℃的亚硝酸叔丁酯(4.09ml, 34.4mmol)在MeCN(58ml)中的溶液中添加CuBr₂(8.54g, 38.2mmol)。向此混合物中分次添加2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻吩-3-甲酸

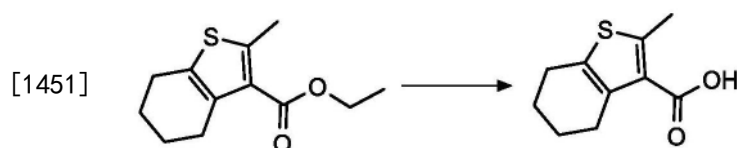
乙酯 (6.24g, 27.7mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌2h, 然后升温至rt并搅拌3h。在减压下浓缩RM以移除MeCN。将残留物用H₂O (40ml) 稀释, 并用EtOAc (3x20ml) 萃取。将合并的有机层用盐水 (3x20ml) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩滤液, 得到残留物。通过柱色谱法 (二氧化硅, 石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 纯化残留物, 得到标题化合物, 为白色固体。Y=44%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 4.30 (q, J=7Hz, 2H), 2.70 (t, J=7Hz, 2H), 2.63 (t, J=7Hz, 2H), 1.80-1.74 (m, 4H), 1.36 (t, J=7Hz, 3H)。

[1447] 步骤3. 2-甲基-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-甲酸乙酯



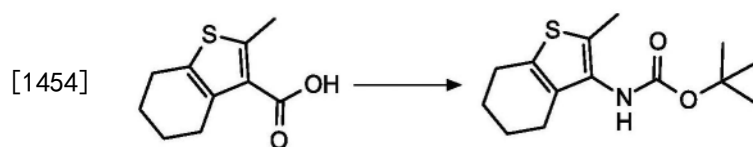
[1449] 向2-溴-4,5,6,7-四氢苯并噻吩-3-甲酸乙酯 (0.5g, 1.73mmol) 在二噁烷 (5ml) 和 H₂O (1ml) 中的溶液中添加K₂CO₃ (597mg, 4.32mmol)、Pd (PPh₃)₄ (100mg, 86.5μmol) 和2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼烷 (1.09g, 8.64mmol)。将混合物在80℃和N₂下搅拌12h。将RM用H₂O (6ml) 稀释, 并用EtOAc (3x5ml) 萃取。将合并的有机层用盐水 (3x4ml) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩滤液, 得到残留物。通过柱色谱法 (二氧化硅, 石油醚: 乙酸乙酯=10:1) 纯化残留物, 得到标题化合物, 为白色固体。Y=72%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.33 (q, J=7Hz, 2H), 2.80-2.78 (m, 2H), 2.67-2.65 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.82-1.78 (m, 4H), 1.37 (t, J=7Hz, 3H)。

[1450] 步骤4. 2-甲基-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-甲酸



[1452] 向2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并噻吩-3-甲酸乙酯 (570mg, 2.54mmol) 在MeOH (6ml) 和 H₂O (3ml) 中的溶液中添加NaOH (152mg, 3.81mmol)。将所得混合物在50℃下搅拌12h。向RM中缓慢添加稀2M HCl, 直到pH=5。将所得混合物用H₂O (6ml) 稀释, 并用EtOAc (3x6ml) 萃取。将合并的有机层用盐水 (3x6ml) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩滤液, 得到残留物。通过柱色谱法 (二氧化硅, 石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 纯化残留物, 得到标题化合物, 为白色固体。Y=60%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 2.91-2.83 (m, 2H), 2.75-2.59 (m, 5H), 1.90-1.70 (m, 4H)。

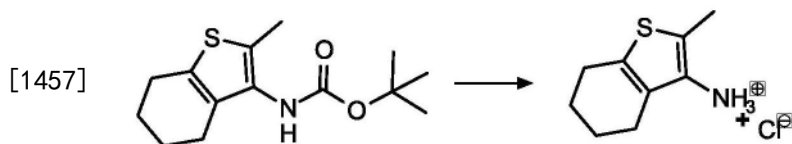
[1453] 步骤5. N-(2-甲基-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-基) 氨基甲酸叔丁酯



[1455] 向2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并噻吩-3-甲酸 (150mg, 0.76mmol) 在叔丁醇 (2ml) 中的溶液中添加DPPA (210mg, 0.76mmol) 和DIPEA (0.20ml, 1.15mmol)。将混合物在90℃下搅拌12h。将RM用H₂O (4ml) 稀释, 并用EtOAc (3x3ml) 萃取。将合并的有机层用盐水 (3x3ml) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残留物。通过柱色谱法 (二氧化硅, 石油醚/乙酸乙

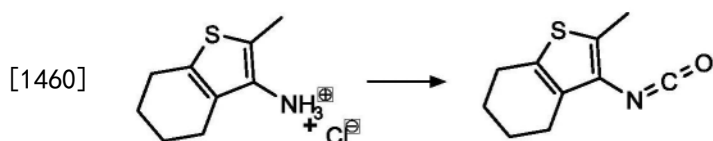
酯=3:1)纯化残留物,得到标题化合物,为白色固体。 $Y=34\%$ 。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 5.68 (s, 1H), 2.70-2.63 (m, 2H), 2.41 (t, $J=6$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.83-1.76 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)。

[1456] 步骤6. 2-甲基-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-胺盐酸盐



[1458] 将N-(2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg, 187 μ mol)在4M HCl/EtOAc(1ml)中的溶液在rt下搅拌1h。过滤RM, 收集固体并干燥, 得到标题化合物, 为白色固体。其直接用于下一步。LCMS (ESI) : m/z : $[M+H]^+ = 168.0$ 。

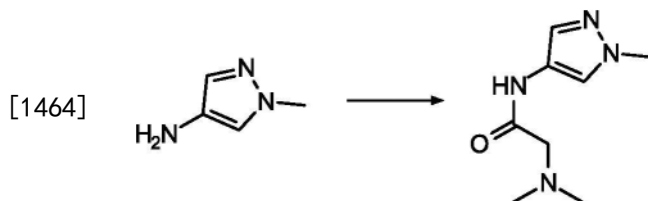
[1459] 步骤7. 3-异氰酸根合-2-甲基-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩



[1461] 在40℃下向2-甲基-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-胺盐酸盐(38mg, 187 μ mol)在二噁烷(1ml)中的溶液中添加氯甲酸三氯甲酯(55mg, 0.28mmol)。将混合物在70℃下搅拌0.5h。在减压下浓缩RM, 得到标题化合物, 为黄色油状物。其直接用于下一步。在MeOH中的LCMS (ESI) : m/z : $[M+MeOH+H]^+ 226.0$ 。

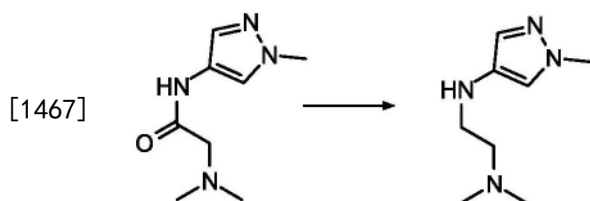
[1462] 中间体20. N-[2-(二甲氨基)乙基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基磺酰胺盐酸盐

[1463] 步骤1. 2-(二甲氨基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酰胺



[1465] 向冷却到0℃的2-(二甲氨基)乙酸(1.06g, 10.3mmol)在DMF(10ml)中的溶液中添加HOBt(2.09g, 15.5mmol)和N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(2.96g, 15.5mmol)。将混合物在0℃下搅拌0.5h, 然后用1-甲基吡唑-4-胺(1.0g, 10.3mmol)和DIPEA(5.4ml, 30.9mmol)处理。将RM在15℃下搅拌1h。将混合物用H₂O(10ml)稀释, 并用EtOAc(7x10ml)萃取。将合并的有机层用盐水(2x10ml)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩滤液, 得到标题化合物, 为黄色油状物。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 7.94 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.07 (s, 2H), 2.36 (s, 6H)。

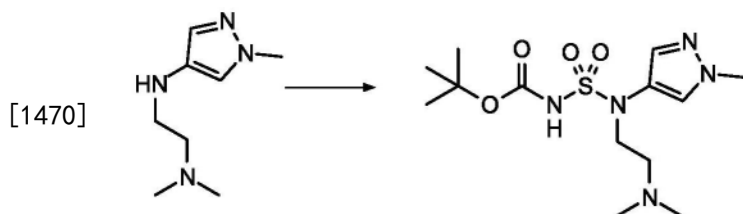
[1466] 步骤2. N-[2-(二甲氨基)乙基]-1-甲基-1H-吡唑-4-胺



[1468] 将2-(二甲氨基)-N-(1-甲基吡唑-4-基)乙酰胺(3.0g, 16.5mmol)在1M BH₃·THF

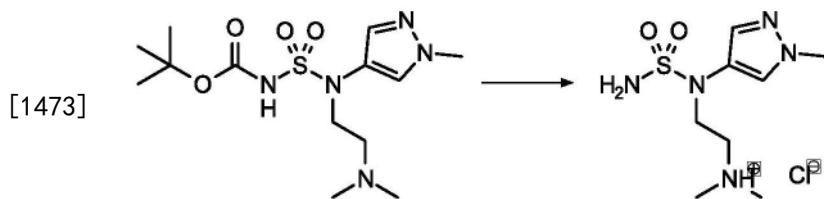
(50ml, 50mmol) 中的溶液在 50℃ 下搅拌 1h。将混合物冷却到 0℃, 并通过添加 MeOH (10ml) 淬灭。在减压下浓缩混合物, 并通过制备型 HPLC (柱: Welch Xtimate C18 250x50mm, 10 μ m; 流动相: [水 (10mM NH₄HCO₃) - ACN]; B: 0-10%, 22min) 纯化所得残留物, 得到标题化合物, 为无色胶状物。Y=7%。

[1469] 步骤3. N-[2-(二甲氨基)乙基]-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基磺酰基-氨基甲酸叔丁酯



[1471] 在 0℃ 和 N₂ 下向 N', N'-二甲基-N-(1-甲基吡唑-4-基)乙烷-1,2-二胺 (250mg, 1.49mmol) 在 DCM (3ml) 中的溶液中添加 DIPEA (0.46ml, 2.66mmol), 并将混合物在 0℃ 下搅拌 0.5h。将 RM 用 N-氯磺酰基氨基甲酸叔丁酯的溶液 (2.52ml, 0.89mmol, 在 DCM 中 0.35M) 逐滴处理, 并在 0℃ 下搅拌 0.5h。在减压下浓缩 RM, 并通过制备型 HPLC (柱: Nano-micro Kromasil C18 80x25mm, 3 μ m; 流动相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B: 1-32%, 7min) 纯化所得残留物, 得到标题白色固体。Y=33%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.67-7.65 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 4.23 (t, J=6Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.33 (t, J=6Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.96 (s, 6H), 1.50 (s, 9H)。

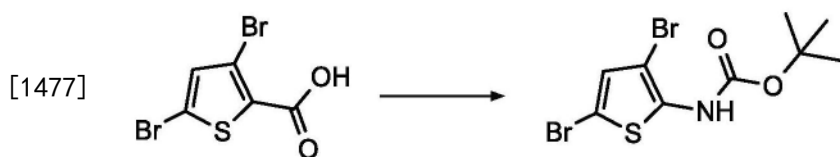
[1472] 步骤4. N-[2-(二甲氨基)乙基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基磺酰胺盐酸盐



[1474] 将 N-[2-(二甲氨基)乙基]-(1-甲基吡唑-4-基)氨基磺酰基-氨基甲酸叔丁酯 (200mg, 0.58mmol) 在 4M HCl/EtOAc (10ml) 中的溶液在 rt 下搅拌 0.5h。在减压下浓缩混合物, 得到标题化合物, 为白色固体。Y=98%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.16-3.12 (m, 2H), 2.78-2.70 (m, 6H)。

[1475] 中间体21. 3,5-二乙基-2-异氰酸根合噻吩

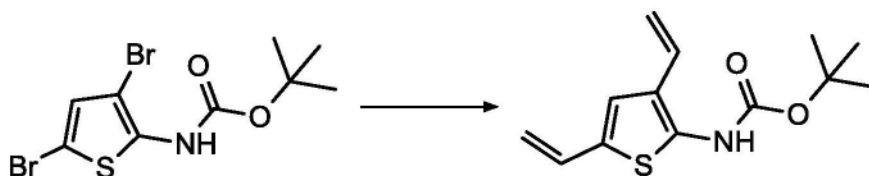
[1476] 步骤1. N-(3,5-二溴噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯



[1478] 向 3,5-二溴噻吩-2-甲酸 (1.24g, 4.34mmol) 在叔丁醇 (20ml) 中的溶液中添加 DPPA (1.19g, 4.34mmol) 和 DIPEA (1.13ml, 6.50mmol)。将混合物在 90℃ 下搅拌 12h, 然后在减压下浓缩, 得到残留物。通过硅胶色谱法 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1) 纯化残留物, 得到标题化合物, 为黄色固体。Y=84%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 6.86 (s, 1H), 1.52 (s, 9H)。

[1479] 步骤2. N-(3,5-二乙基噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯

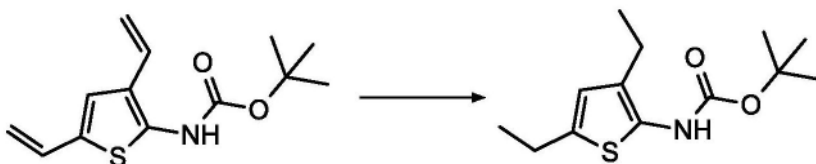
[1480]



[1481] 在N₂下向N-(3,5-二溴-2-噻吩基)氨基甲酸叔丁酯(350mg,0.98mmol)在THF(7ml)和H₂O(0.7ml)中的溶液中添加二氟-[(Z)-乙基亚硼烷基-苄基]钾(1.31g,9.80mmol)、PPh₃(15mg,59μmol)、Cs₂CO₃(0.96g,2.94mmol)和PdCl₂(3.5mg,19.6μmol)。将混合物在85℃下搅拌48h。在减压下浓缩RM,并通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1)纯化所得残留物,得到标题化合物,为黄色胶状物。Y=22%。¹H NMR(400MHz,MeOD) δ6.96(s,1H),6.77-6.65(m,2H),5.54-5.37(m,2H),5.20-5.00(m,2H),1.52(s,9H)。

[1482] 步骤3.N-(3,5-二乙基噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯

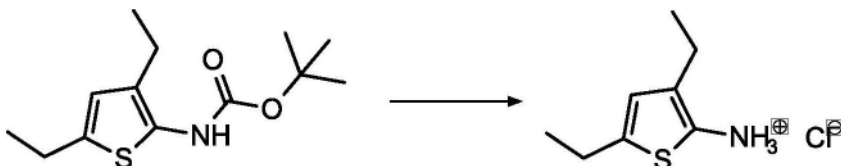
[1483]



[1484] 将N-(3,5-二乙烯基噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(75mg,0.30mmol)和10%Pd/C(在水中50%,40mg)在EtOAc(10ml)中的溶液在H₂(15psi)和Rt下搅拌1h。将溶液通过硅藻土垫过滤,并在减压下浓缩滤液,得到标题化合物,为黄色油状物。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=256.0。

[1485] 步骤4. 3,5-二乙基噻吩-2-胺盐酸盐

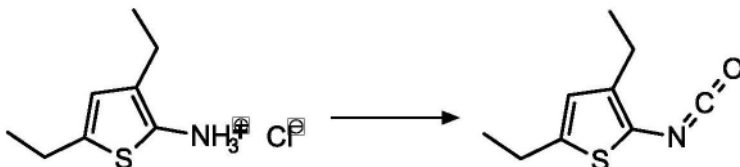
[1486]



[1487] N-(3,5-二乙基-2-噻吩基)氨基甲酸叔丁酯(180mg,0.70mmol)在4M HCl/EtOAc(10ml)中的溶液,并将混合物搅拌0.5h。在减压下浓缩溶液,得到标题化合物,为黄色固体。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=156.1。

[1488] 步骤5. 3,5-二乙基-2-异氰酸根合噻吩

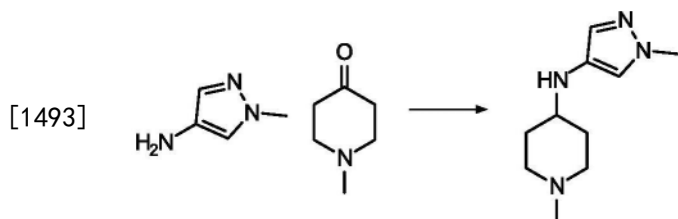
[1489]



[1490] 在40℃下向3,5-二乙基噻吩-2-胺盐酸盐(110mg,0.57mmol)在二噁烷(2ml)中的溶液中添加氯甲酸三氯甲酯(94μl,0.78mmol)。将RM在70℃下搅拌1h。在减压下浓缩溶液,得到标题化合物,为油状物。其直接用于下一步。在MeOH中的LCMS(ESI):m/z:[M+MeOH+H]⁺=214.0。

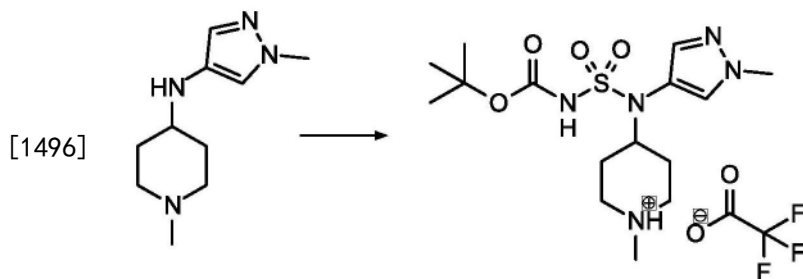
[1491] 中间体22.N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)氨基磺酰胺盐酸盐

[1492] 步骤1. 1-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶-4-胺



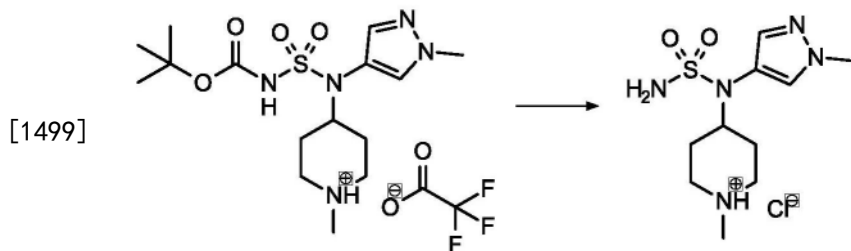
[1494] 向冷却到0℃的1-甲基吡唑-4-胺(2.0g,20.6mmol,1当量)在DCE(20ml)中的溶液中添加1-甲基哌啶-4-酮(2.39ml,2.33g,20.6mmol)和AcOH(2.0ml,35.0mmol)。将RM在0℃下搅拌1h,然后用NaBH(OAc)₃(13.1g,61.8mmol)处理。将RM在rt下搅拌1h,然后在减压下浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中17-100%EtOAc)纯化残留物,得到标题化合物,为油状物。Y=80%。¹H NMR(400MHz,MeOD)δ7.18(s,1H),7.12(s,1H),3.77(s,3H),2.89-2.80(m,3H),2.27(s,3H),2.16-2.06(m,2H),2.01-1.92(m,2H),1.52-1.38(m,2H)。

[1495] 步骤2. 4-[(叔丁氧基)羰基]氨基磺酰基(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-1-甲基哌啶-1-鎓三氟乙酸盐



[1497] 在0℃下向1-甲基-N-(1-甲基吡唑-4-基)哌啶-4-胺(1.0g,5.15mmol)在DCM(10ml)中的溶液中添加N-氯磺酰基氨基甲酸叔丁酯在DCM(13.67ml,6.18mmol)中的0.45M溶液。将RM在0℃下搅拌1h,用DIPEA(4.48ml,25.7mmol)处理,并在rt下搅拌1h。在减压下浓缩溶液,并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 250x100mm,10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B:0-25%,45min)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=60%。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=374.1。

[1498] 步骤3.N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)氨基磺酰胺盐酸盐

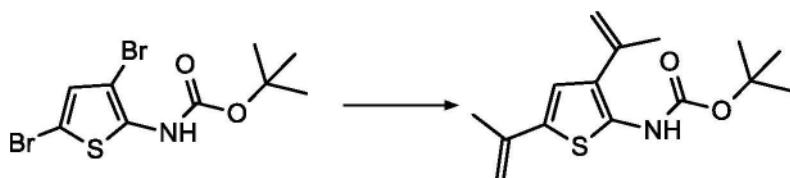


[1500] 将4-[(叔丁氧基)羰基]氨基磺酰基(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-1-甲基哌啶-1-鎓三氟乙酸盐(300mg,0.62mmol)在4M HCl/EtOAc(3ml)中的溶液在rt下搅拌1h,然后在减压下浓缩,得到标题化合物,为白色固体。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=274.1。

[1501] 中间体23. 2-异氰酸根合-3,5-双(丙烷-2-基)噻吩

[1502] 步骤1.N-[3,5-双(丙-1-烯-2-基)噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯

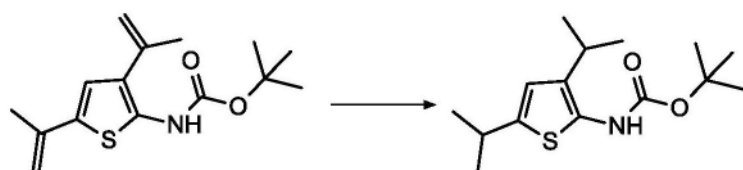
[1503]



[1504] 在 N_2 下向N-(3,5-二溴-2-噻吩基)氨基甲酸叔丁酯(0.50g, 1.40mmol) [关于合成参见中间体21]在二噁烷(4ml)中的溶液中添加2-异丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(0.94g, 5.60mmol)、Pd(dppf) $Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (57mg, 70 μ mol)和在水(1.40ml, 2.80mmol)中的2M Na_2CO_3 。将混合物在100℃下搅拌2h。使溶液冷却,并真空浓缩。通过硅胶色谱法(在汽油中17%EtOAc)纯化残留物,得到标题化合物,为黄色油状物。Y=92%。 ^1H NMR(400MHz, MeOD) δ 6.80(s, 1H), 5.69-5.60(m, 2H), 5.23(s, 1H), 5.15-5.08(m, 2H), 2.08(s, 3H), 2.04(s, 3H), 1.50(s, 9H)。

[1505] 步骤2. N-[3,5-双(丙烷-2-基)噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯

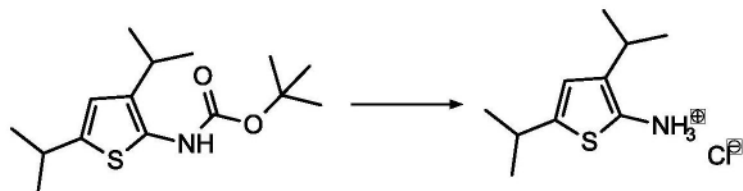
[1506]



[1507] 在 N_2 下向N-[3,5-双(丙-1-烯-2-基)噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(150mg, 0.54mmol)在EtOAc(10ml)中的溶液中添加10%Pd/C(在水中50%, 30mg)。将RM在 H_2 (15psi)和rt下搅拌2h。通过硅藻土过滤RM,并将滤液真空浓缩,得到标题化合物,为黄色油状物。LCMS(ESI): m/z: $[M+H]^+ = 284.2$ 。

[1508] 步骤3. 3,5-双(丙烷-2-基)噻吩-2-胺盐酸盐

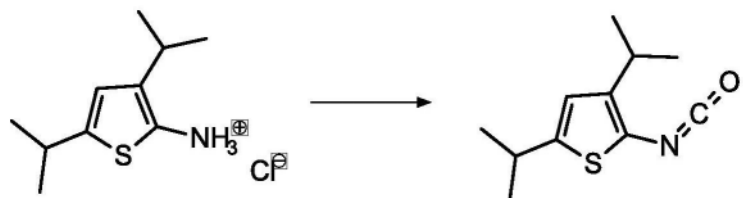
[1509]



[1510] 将N-[3,5-双(丙烷-2-基)噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(90mg, 0.32mmol)在4M HCl/EtOAc(10ml)中的混合物在rt下搅拌1h。将混合物真空浓缩,得到标题化合物,为黄色固体。

[1511] 步骤4. 2-异氰酸根合-3,5-双(丙烷-2-基)噻吩

[1512]

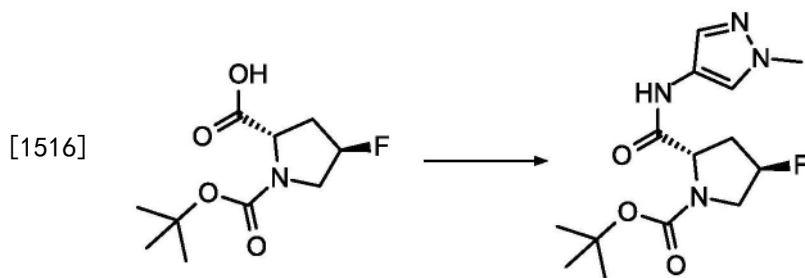


[1513] 向升温至40℃的3,5-双(丙烷-2-基)噻吩-2-胺盐酸盐(100mg, 0.46mmol)在二噁烷(2ml)中的溶液中添加氯甲酸三氯甲酯(72 μ l, 0.60mmol)。将RM在70℃下加热1h。将溶液真空浓缩,得到标题化合物,为黄色油状物。在MeOH中的LCMS(ESI): m/z: $[M+MeOH+H]^+ = 242.1$ 。

[1514] 中间体24. N-{[(2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-

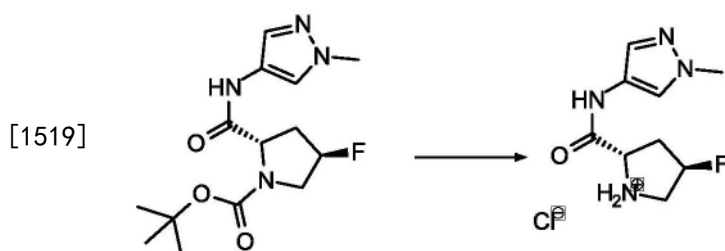
4-基)氨基磺酰胺盐酸盐

[1515] 步骤1. (2S,4R)-4-氟-2-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



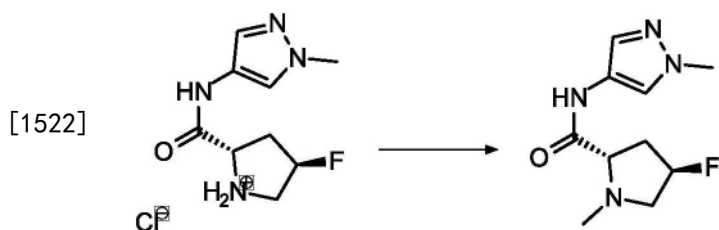
[1517] 向冷却到0℃的(2S,4R)-1-叔丁氧羰基-4-氟-吡咯烷-2-甲酸(5.04g,21.6mmol)在DMF(50ml)中的溶液中添加HATU(9.04g,23.8mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h,然后用1-甲基吡唑-4-胺(2.1g,21.6mmol)和DIPEA(7.53ml,43.2mmol)处理。将RM在rt下搅拌2h。将混合物用H₂O(50ml)稀释,并用EtOAc(3x50ml)萃取。将有机物合并,依次用H₂O(2x50ml)和盐水(20ml)洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中9-100% EtOAc)纯化残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=74%。¹H NMR(400MHz,MeOD) δ7.91(s,1H),7.50(s,1H),5.35-5.22(m,2H),4.38-4.34(m,1H),3.82-3.56(m,3H),2.62-2.49(m,2H),2.27-2.06(m,1H),1.36(s,9H)。

[1518] 步骤2. (2S,4R)-4-氟-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐



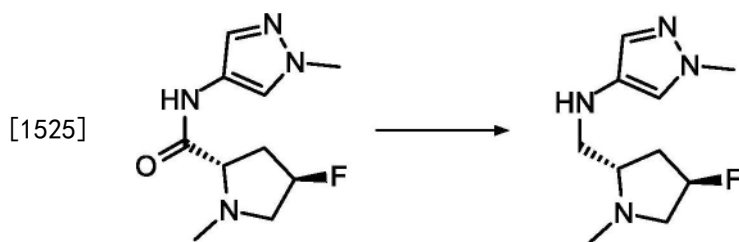
[1520] 将(2S,4R)-4-氟-2-[(1-甲基吡唑-4-基)氨基甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.0g,9.60mmol)在4M HCl/EtOAc(40ml)中的溶液在rt下搅拌2h。将混合物过滤并干燥固体,得到标题化合物,为白色固体。Y=100%。

[1521] 步骤3. (2S,4R)-4-氟-1-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯烷-2-甲酰胺



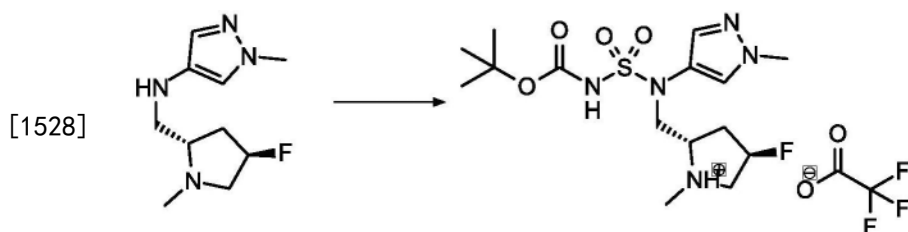
[1523] 向(2S,4R)-4-氟-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(2.39g,9.61mmol)在MeOH(20ml)中的溶液中添加甲醛(在水中37%,1.43ml,19.2mmol),然后添加NaBH₃CN(0.91g,14.4mmol)。将混合物在rt下搅拌30分钟。将混合物在减压下浓缩,并通过柱色谱法(二氧化硅,在EtOAc中0-9%MeOH)纯化所得残留物,得到标题化合物,为黄色油状物。Y=69%。¹H NMR(400MHz,MeOD) δ7.91(s,1H),7.55(s,1H),5.27-5.13(m,1H),3.85(s,3H),3.68-3.51(m,1H),2.78-2.65(m,1H),2.48-2.34(m,5H),2.18-1.99(m,1H)。

[1524] 步骤4. N- {[(2S,4R) -4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基] 甲基} -1-甲基-1H-吡唑-4-胺



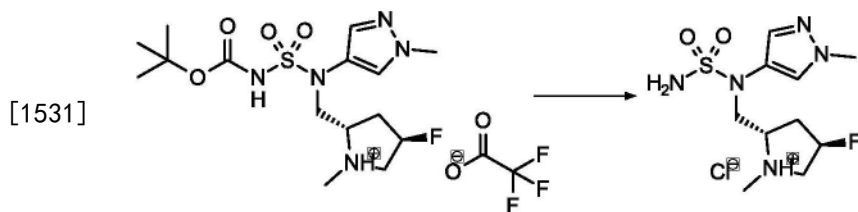
[1526] 在0℃下向 (2S,4R) -4-氟-1-甲基-N- (1-甲基吡唑-4-基) 吡咯烷-2-甲酰胺 (1.0g, 4.42mmol) 在THF (15ml) 中的溶液中添加10M $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (4.42ml, 44mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h, 然后升温至50℃, 并在此温度下搅拌5h。将混合物冷却到0℃, 并通过滴加MeOH (10ml) 淬灭。在真空下浓缩所得溶液, 得到标题化合物, 为白色胶状物。LCMS (ESI) : m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 213.1$ 。

[1527] 步骤5. (2S,4R) -2- {[((叔丁氧基) 羰基) 氨基) 磺酰基} (1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基] 甲基} -4-氟-1-甲基吡咯烷-1-鎗三氟乙酸盐



[1529] 向冷却到0℃的N- {[(2S,4R) -4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基] 甲基} -1-甲基-1H-吡唑-4-胺 (1.0g, 4.71mmol) 在DCM (10ml) 中的溶液中添加DIPEA (1.64ml, 9.42mmol), 然后添加N-氯磺酰基氨基甲酸叔丁酯在DCM (13.32ml 9.42mmol) 中的0.71M溶液。将RM在0℃下搅拌2h。在真空下浓缩混合物, 并通过制备型HPLC (柱: Phenomenex Luna C18 250x50mm, 10 μm ; 流动相: [水 (0.1% TFA) -ACN]; B: 1-30%, 20min) 纯化所得残留物, 得到标题化合物, 为无色胶状物。Y=42%。LCMS (ESI) : m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 392.1$ 。

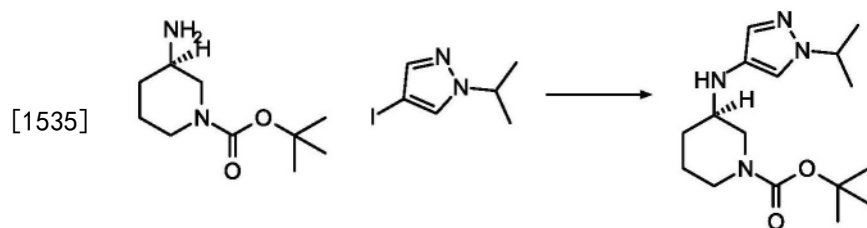
[1530] 步骤6. N- {[(2S,4R) -4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基] 甲基} -N- (1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基磺酰胺盐酸盐



[1532] 将 (2S,4R) -2- {[((叔丁氧基) 羰基) 氨基) 磺酰基} (1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基] 甲基} -4-氟-1-甲基吡咯烷-1-鎗三氟乙酸盐 (3.2g, 6.33mmol) 在4M HCl/EtOAc (25ml) 中的混合物在rt下搅拌2h。将混合物过滤, 收集固体并干燥, 得到标题化合物, 为白色固体。

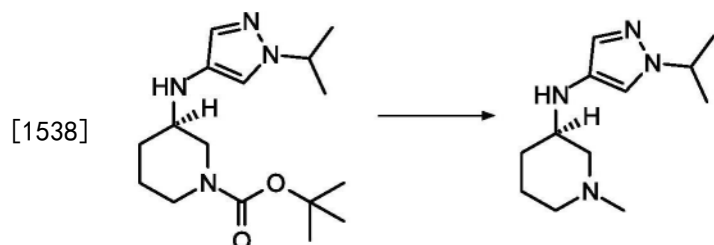
[1533] 中间体25. N- [(3R) -1-甲基哌啶-3-基] -N- [1- (丙烷-2-基) -1H-吡唑-4-基] 氨基-磺酰胺盐酸盐

[1534] 步骤1. (3R) -3- {[1- (丙烷-2-基) -1H-吡唑-4-基] 氨基} 哌啶-1-甲酸叔丁酯



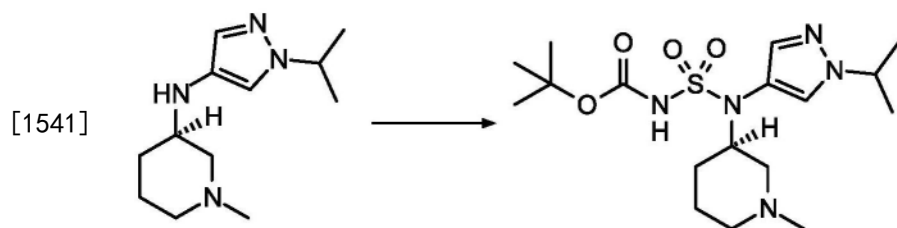
[1536] 在rt和N₂下向4-碘-1-异丙基-吡唑(1.18g, 5.0mmol)在甲苯(10ml)中的溶液中添加(3R)-3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.0g, 5.0mmol)、t-BuONa(0.96g, 10.0mmol)和[2-(2-氨基乙基)苯基]-氯-钨;二叔丁基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]磷烷(343mg, 0.50mmol)。将混合物在100℃下搅拌4h。将溶液真空浓缩,并通过硅胶色谱法(100%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物(3R)-3-[(1-异丙基吡唑-4-基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯,为黄色油状物。Y=42%。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ7.26(s, 1H), 7.15(s, 1H), 4.46-4.34(m, 1H), 3.99-3.61(m, 2H), 3.05-2.95(m, 3H), 2.05-1.95(m, 2H), 1.80-1.70(m, 1H), 1.46-1.44(m, 6H), 1.44-1.42(m, 10H)。

[1537] 步骤2. (3R)-1-甲基-N-[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]哌啶-3-胺



[1539] 向冷却到0℃的(3R)-3-[(1-异丙基吡唑-4-基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(650mg, 2.11mmol)在THF(20ml)中的溶液中添加氢化铝锂(800mg, 21.1mmol)。将RM在0℃下搅拌20分钟,然后在85℃下加热3h。将RM用冰冷的水(1ml)逐滴处理,并将所得混合物搅拌10分钟,然后滴加10%NaOH(1ml)。通过硅藻土过滤所得混合物并真空浓缩滤液,得到标题化合物,为黄色液体。LCMS(ESI): m/z: [M+H]⁺=223.2。

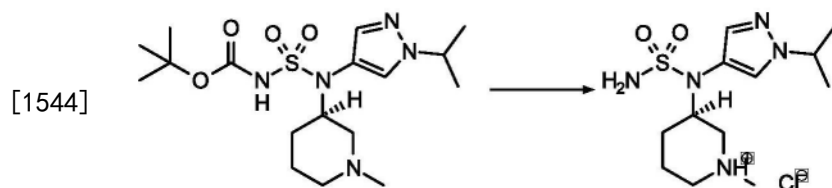
[1540] 步骤3. N-{[(3R)-1-甲基哌啶-3-基][1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]氨基磺酰基}氨基甲酸叔丁酯



[1542] 向冷却到0℃的(3R)-N-(1-异丙基吡唑-4-基)-1-甲基-哌啶-3-胺(700mg, 3.15mmol)在DCM(5ml)中的溶液中添加DIPEA(1.65ml, 9.45mmol),并将溶液搅拌20分钟。向RM中添加N-氯磺酰基氨基甲酸叔丁酯的溶液(在DCM中0.94M, 3.34ml),并将RM在0℃下搅拌4h。将溶液真空浓缩,并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 250x50mm, 10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B:15-45%, 20min)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=24%。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ7.75(s, 1H), 7.40(s, 1H), 4.57-4.48(m, 2H), 3.73(d, J=8Hz, 1H), 3.40(d, J=11Hz, 1H), 2.90(s, 3H), 2.85-2.71(m, 2H), 2.15-2.01(m, 2H), 1.90-

1.80 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.51-1.48 (m, 6H), 1.40-1.25 (m, 1H)。

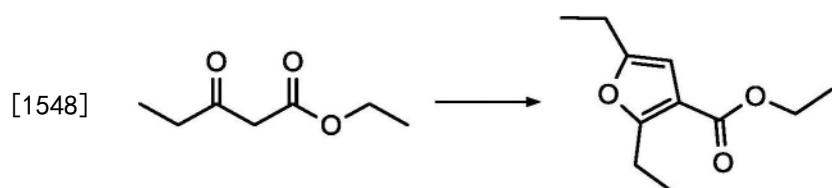
[1543] 步骤4. N-[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]-N-[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]氨基磺酰胺盐酸盐



[1545] 将N-{[(3R)-1-甲基哌啶-3-基][1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]氨基磺酰基}氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.21mmol)在4M HCl/EtOAc (20ml)中的溶液在rt下搅拌1h。将溶液真空浓缩,得到标题化合物,为黄色固体。LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 302.2$ 。

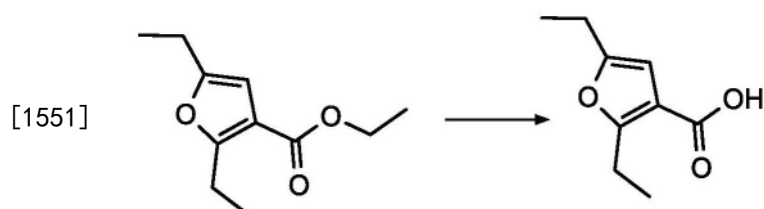
[1546] 中间体26. 2,5-二乙基-3-异氰酸根合呋喃

[1547] 步骤1. 2,5-二乙基呋喃-3-甲酸乙酯



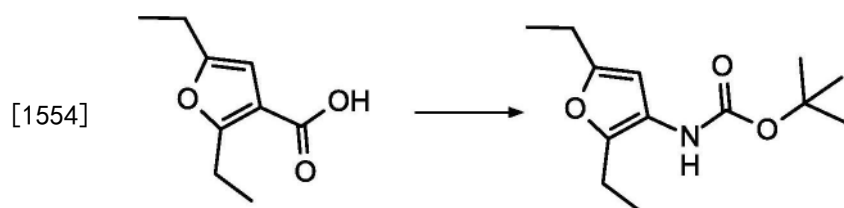
[1549] 向丁醛(2.54ml, 28.8mmol)在MeCN (50ml)中的溶液中添加3-氧代戊酸乙酯(4.95ml, 34.7mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺(6.17g, 34.7mmol)和 $AlCl_3$ (231mg, 1.73mmol)。将RM在80℃下搅拌4h。在减压下浓缩溶液,并通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中9-17% EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=46%。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.22 (s, 1H), 4.27 (q, $J=7$ Hz, 2H), 2.97 (q, $J=7$ Hz, 2H), 2.60 (q, $J=7$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J=7$ Hz, 3H), 1.26-1.20 (m, 6H)。

[1550] 步骤2. 2,5-二乙基呋喃-3-甲酸



[1552] 向2,5-二乙基呋喃-3-甲酸乙酯(3.1g, 15.8mmol)在EtOH (24ml)和 H_2O (6ml)中的溶液中添加NaOH (632mg, 15.8mmol)。将RM在80℃下搅拌1h。在减压下浓缩溶液以移除EtOH,并添加1M HCl (水溶液)将水相调节至pH~3。将混合物过滤并干燥固体,得到标题化合物,为白色固体。Y=75%。

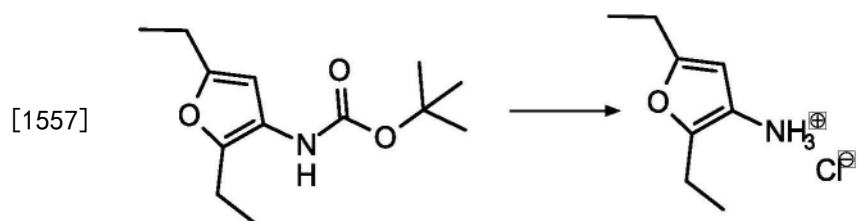
[1553] 步骤3. N-(2,5-二乙基呋喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1555] 向2,5-二乙基呋喃-3-甲酸(1.0g, 5.95mmol)在叔丁醇(10ml)中的溶液中添加

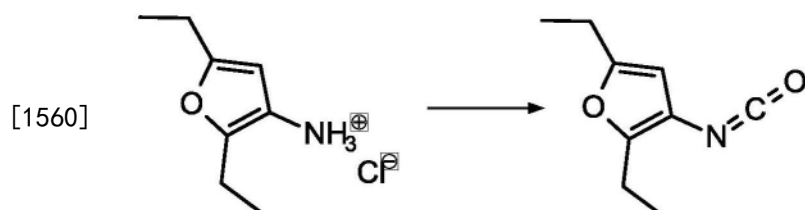
DPPA (1.29ml, 5.95mmol) 和DIPEA (1.55ml, 8.92mmol)。将RM在90℃下搅拌12h。在减压下浓缩溶液,并通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中5-10% EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为黄色油状物。Y=37%。

[1556] 步骤4. 2,5-二乙基呋喃-3-胺盐酸盐



[1558] 将N-(2,5-二乙基-3-呋喃基)氨基甲酸叔丁酯(140mg, 0.59mmol)在4M HCl/EtOAc (2ml)中的溶液在rt下搅拌1h。在减压下浓缩溶液,得到标题化合物,为白色固体。Y=100%。

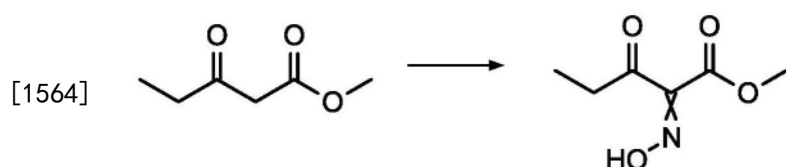
[1559] 步骤5. 2,5-二乙基-3-异氰酸根合呋喃



[1561] 在40℃下向2,5-二乙基呋喃-3-胺盐酸盐(103mg, 0.59mmol)在二噁烷(1ml)中的溶液中添加氯甲酸三氯甲酯(85μl 0.70mmol)。将RM在70℃下搅拌1h,然后在减压下浓缩,得到标题化合物,为油状物。其直接使用。在MeOH中的LCMS (ESI): m/z: [M+MeOH+H]⁺ = 198.2。

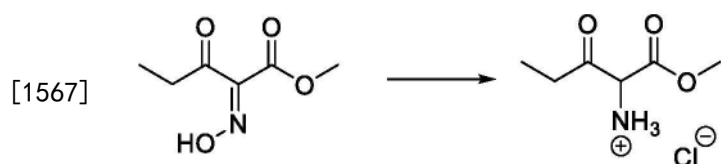
[1562] 中间体27. 2,5-二乙基-4-异氰酸根合-1,3-噻唑

[1563] 步骤1. 2-(羟基亚氨基)-3-氧代戊酸甲酯



[1565] 向3-氧代戊酸甲酯(1.90ml, 15.4mmol)在乙酸(2.4ml)中的溶液中滴加NaNO₂在水(2.60ml, 16.1mmol)中的6.2M溶液,同时将反应温度保持在15℃左右。将RM在15℃下搅拌2h。将RM用EtOAc (3x5ml)萃取。将合并的有机相用盐水(3ml)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空下浓缩,得到标题化合物,为黄色油状物。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 160.0。

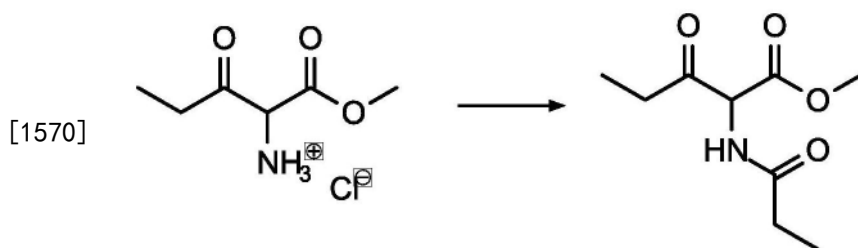
[1566] 步骤2. 2-氨基-3-氧代戊酸甲酯盐酸盐



[1568] 在N₂下向2-羟基亚氨基-3-氧代-戊酸甲酯(2.5g, 15.7mmol)和12M HCl (1.31ml)在MeOH(14.4ml)中的溶液中添加10% Pd/C(在水中50%, 1.2g)。将RM在rt和H₂ (15psi)下搅拌5h。通过硅藻土过滤溶液,并在真空下浓缩滤液,得到标题化合物,为黄色液体。LCMS

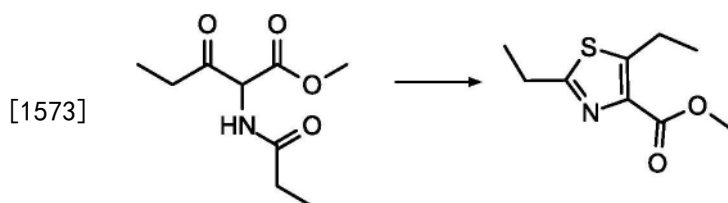
(ESI) :m/z: [M+H]⁺ = 146.1。

[1569] 步骤3. 3-氧代-2-丙酰氨基戊酸甲酯



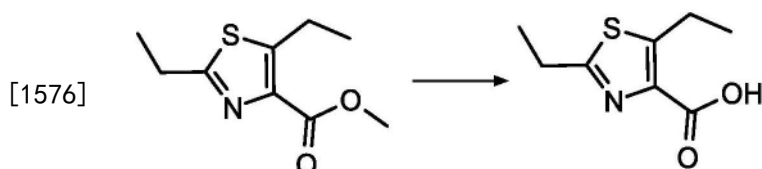
[1571] 向2-氨基-3-氧代-戊酸甲酯盐酸盐 (3.0g, 16.5mmol) 在THF (40ml) 中的溶液中添加丙酰氯 (1.91ml, 20.7mmol) 和N-甲基吗啉 (3.41ml, 31.0mmol), 并在rt下搅拌反应5h。在真空下浓缩溶液, 并通过硅胶色谱法 (在汽油中9-100% EtOAc) 纯化所得残留物, 得到标题化合物, 为黄色油状物。Y=60%。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ 202.1。

[1572] 步骤4. 2,5-二乙基-1,3-噻唑-4-甲酸甲酯



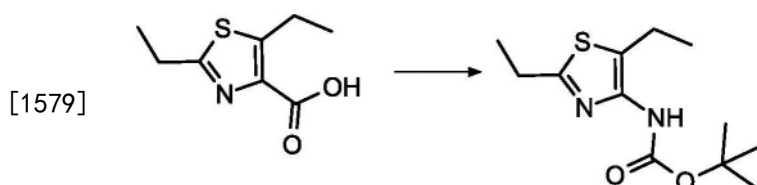
[1574] 向3-氧代-2-(丙酰基氨基)戊酸甲酯 (2.0g, 9.94mmol) 在THF (30ml) 中的溶液中添加劳森试剂 (8.04g, 19.9mmol)。将RM在60℃下搅拌5h。在真空下浓缩溶液, 并通过硅胶色谱法 (在汽油中9-25% EtOAc) 纯化所得残留物, 得到标题化合物, 为黄色油状物。Y=70%。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ = 200.2。

[1575] 步骤5. 二乙基-1,3-噻唑-4-甲酸



[1577] 向冷却到0℃的2,5-二乙基噻唑-4-甲酸甲酯 (1.0g, 5.02mmol) 在THF (8ml) 和H₂O (2ml) 中的溶液中添加一水合氢氧化锂 (632mg, 15.1mmol)。将混合物在rt下搅拌2h。将RM用EtOAc (5ml) 稀释, 并用水 (3x3ml) 洗涤。添加1M HCl将合并的水相酸化至pH 3-4。将所得混合物用EtOAc (3x3ml) 萃取。将合并的有机相用盐水 (2ml) 洗涤, 通过无水Na₂SO₄干燥, 并在减压下浓缩, 得到标题化合物2,5-二乙基噻唑-4-甲酸, 为黄色油状物。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ = 186.1。

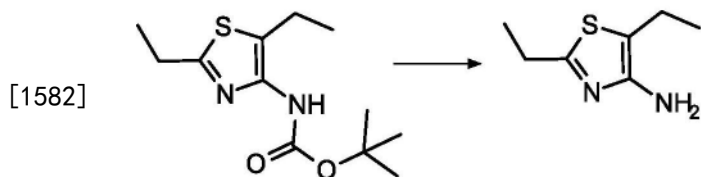
[1578] 步骤6. N-(2,5-二乙基-1,3-噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯



[1580] 在rt下向2,5-二乙基噻唑-4-甲酸 (1.1g, 5.94mmol) 在叔丁醇 (25ml) 中的溶液中添加二苯基磷酰基叠氮化物 (1.29ml, 5.94mmol) 和DIPEA (1.55ml, 8.91mmol)。将RM在85℃

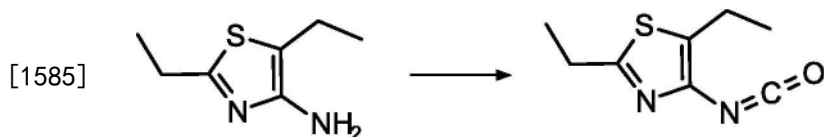
下搅拌4h。在真空下浓缩溶液,并通过硅胶色谱法(在汽油中9-50%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为黄色固体。 $Y=72\%$ 。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 2.94-2.88 (m, 2H), 2.73-2.66 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.32 (t, $J=8\text{Hz}$, 3H), 1.24 (t, $J=8\text{Hz}$, 3H)。

[1581] 步骤7. 二乙基-1,3-噻唑-4-胺



[1583] 将N-(2,5-二乙基噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg, 0.59mmol)在TFA(1ml)和DCM(5ml)中的溶液在rt下搅拌1h。在真空下浓缩溶液,并通过制备型TLC(在汽油中9-50% EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为黄色油状物。 $Y=66\%$ 。LCMS (ESI) : m/z : $[M+H]^+ = 157.3$ 。

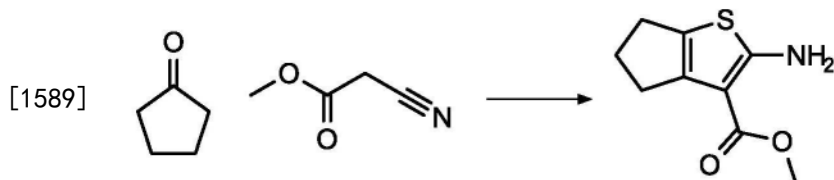
[1584] 步骤8. 2,5-二乙基-4-异氰酸根合-1,3-噻唑



[1586] 向冷却到0℃的2,5-二乙基噻唑-4-胺(60mg, 0.38mmol)在DCM(2ml)中的溶液中添加三光气(66mg, 0.22mmol)在DCM(1ml)中的溶液,接着添加三乙胺(93 μ l, 0.67mmol)在DCM(1ml)中的溶液。将RM在0℃下搅拌1h。在真空下浓缩溶液,得到标题化合物,为黄色油状物。在MeOH中的LCMS (ESI) : m/z : $[M+MeOH+H]^+ = 215.2$ 。

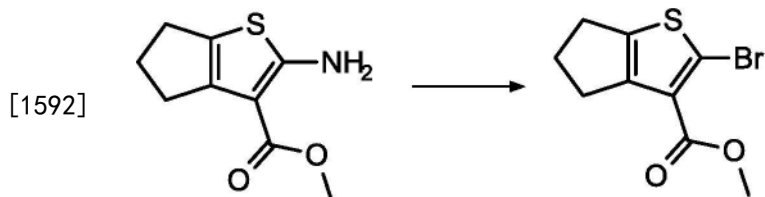
[1587] 中间体28. 3-异氰酸根合-2-甲基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩

[1588] 步骤1. 2-氨基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸甲酯



[1590] 向环戊酮(1.05ml, 11.9mmol)在MeOH(100ml)中的溶液中添加2-氰基乙酸甲酯(1.16ml, 13.1mmol)、二乙胺(1.35ml, 13.1mmol)和硫(419mg, 13.1mmol)。将RM在25℃超声浴中声处理1h。在减压下浓缩RM,并通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中0-16%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。 $Y=26\%$ 。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.86 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.84-2.77 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.36-2.26 (m, 2H)。

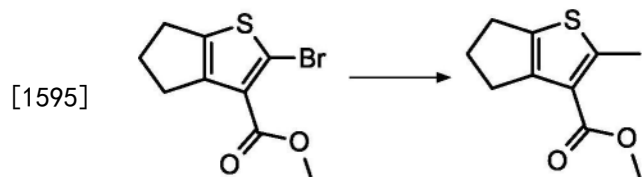
[1591] 步骤2. 2-溴-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸甲酯



[1593] 向冷却到0℃的CuBr₂(5.23g, 23.4mmol)在MeCN(32ml)中的混合物中添加亚硝酸叔丁酯(2.50ml, 21.1mmol)。将RM用2-氨基-5,6-二氢-4H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸甲酯

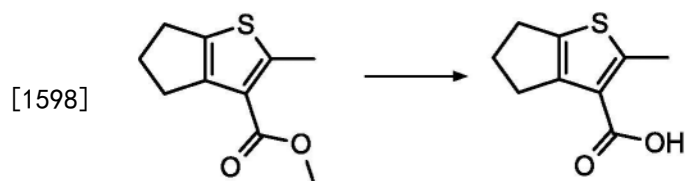
(3.35g, 17.0mmol) 分次处理。将RM在0℃下搅拌2h,然后在rt下再搅拌3h。将RM倒入水(100ml)中,并将所得混合物用EtOAc (3x50ml) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中0-17%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=23%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ3.86 (s, 3H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.88-2.82 (m, 2H), 2.45-2.35 (m, 2H)。

[1594] 步骤3. 2-甲基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸甲酯



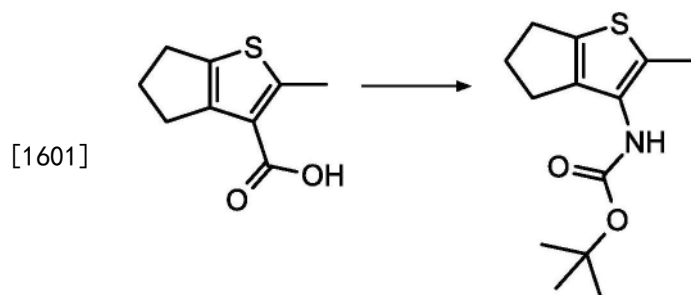
[1596] 在N₂下向2-溴-5,6-二氢-4H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸甲酯(500mg, 1.91mmol)在二噁烷(10ml)中的溶液中添加甲基硼酸(229mg, 3.83mmol)、CsF(1.02g, 6.70mmol)和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(172mg, 0.21mmol)。将RM在90℃下搅拌12h。使RM冷却,并用水(10ml)处理。将混合物用EtOAc (3x20ml) 萃取。将合并的有机相在减压下浓缩,并通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中9-17%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=28%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ3.82 (s, 3H), 2.91-2.88 (m, 2H), 2.82 (t, J=7Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.40 (m, 2H)。

[1597] 步骤4. 2-甲基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸



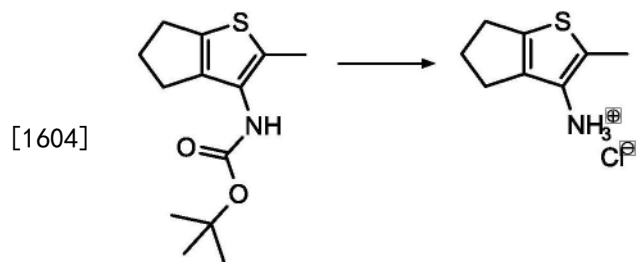
[1599] 向2-甲基-5,6-二氢-4H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸甲酯(210mg, 1.07mmol)在H₂O(1ml)和MeOH(2ml)中的溶液中添加NaOH(86mg, 2.14mmol)。将RM在50℃下搅拌12h。添加4M HCl(水溶液)将溶液调节至pH~4。将混合物用EtOAc (3x5ml) 萃取,并将合并的有机相在减压下浓缩,得到标题化合物,为白色固体。

[1600] 步骤5. N-{2-甲基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基}氨基甲酸叔丁酯



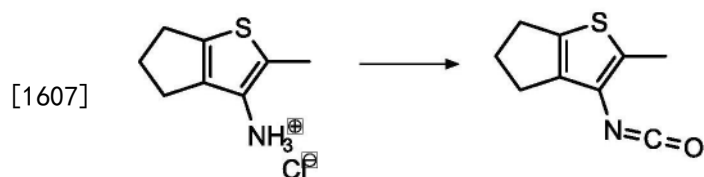
[1602] 向2-甲基-5,6-二氢-4H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸(180mg, 0.99mmol)在叔丁醇(3ml)中的溶液中添加DPPA(214μl, 0.99mmol)和DIPEA(258μl, 1.48mmol)。将RM在90℃下搅拌12h。在减压下浓缩溶液,并通过制备型TLC(在汽油中17%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=48%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ5.90 (s, 1H), 2.82 (t, J=7Hz, 2H), 2.67 (t, J=7Hz, 2H), 2.43-2.34 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)。

[1603] 步骤6. 2-甲基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-胺盐酸盐



[1605] 将N-(2-甲基-5,6-二氢-4H-环戊并[b]噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.39mmol)溶解在4M HCl/EtOAc(10ml)中,然后将混合物在rt下搅拌3h。将RM过滤,并在减压下浓缩滤液,得到标题化合物,为浅黄色固体。

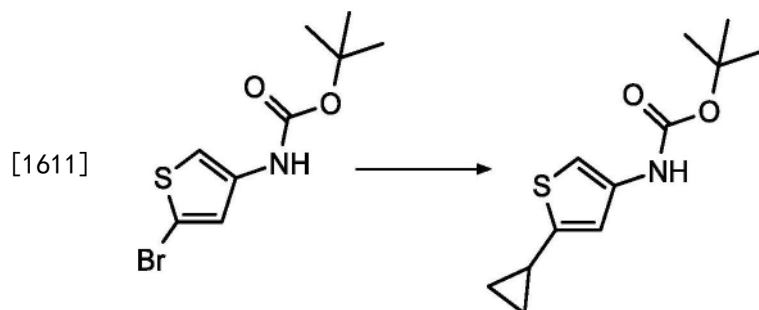
[1606] 步骤7. 3-异氰酸根合-2-甲基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩



[1608] 在40℃下向2-甲基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-胺盐酸盐(100mg, 0.53mmol)在二噁烷(2ml)中的溶液中添加氯甲酸三氯甲酯(63.6μl, 0.53mmol)。将混合物在70℃下加热1h。将RM过滤,并在减压下浓缩滤液,得到标题化合物,为油状物。其不经进一步纯化进入下一步使用。

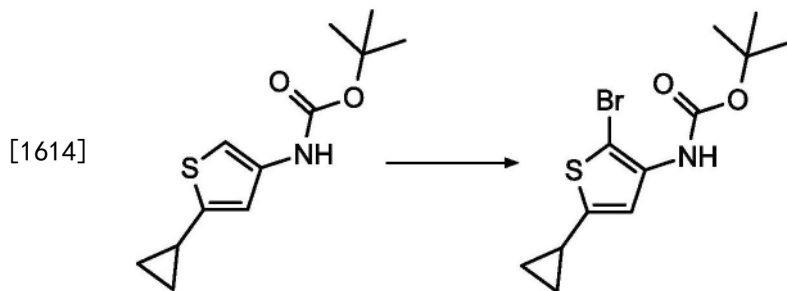
[1609] 中间体29. 5-环丙基-3-异氰酸根合-2-(丙烷-2-基)噻吩

[1610] 步骤1. N-(5-环丙基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯



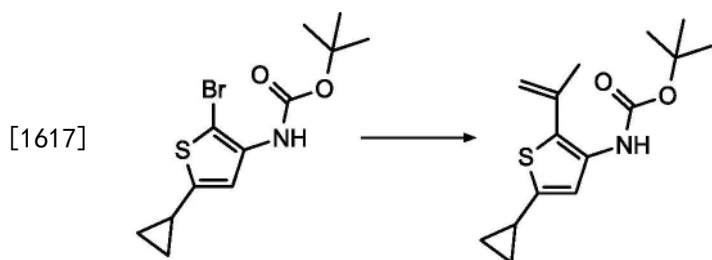
[1612] 在氮气下向N-(5-溴-3-噻吩基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g, 3.59mmol)在H₂O(3ml)和二噁烷(15ml)中的溶液中添加环丙基硼酸(3.09g, 35.9mmol)、Pd₂(dba)₃(658mg, 0.72mmol)、XPhos(686mg, 1.44mmol)和K₂CO₃(2.98g, 21.6mmol)。将溶液在110℃下搅拌12h。将RM用水(10ml)稀释,并用EtOAc(3x10ml)萃取。将合并的有机相在减压下浓缩,并通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中9-17%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为黄色固体。Y=81%。LCMS(ESI): m/z: [M+H]⁺=240.0。

[1613] 步骤2. N-(2-溴-5-环丙基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯



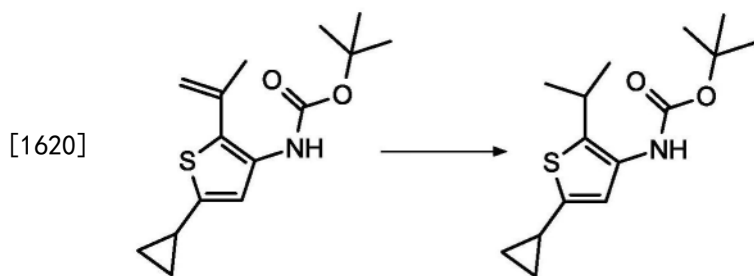
[1615] 在0℃和氮气下向N-(5-环丙基-3-噻吩基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,1.67mmol)在THF(10ml)中的溶液中添加NBS(297mg,1.67mmol),并将RM在rt下搅拌2h。将溶液在减压下浓缩,并通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中9-17%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题黄色固体。Y=79%。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=319.9。

[1616] 步骤3.N-[5-环丙基-2-(丙-1-烯-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯



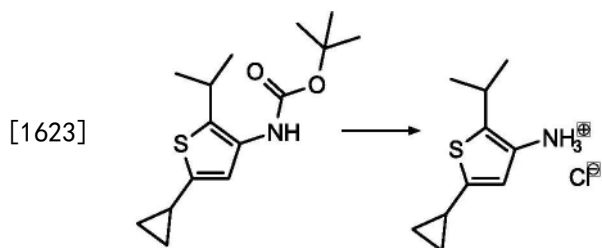
[1618] 在N₂气氛下向N-(2-溴-5-环丙基-3-噻吩基)氨基甲酸叔丁酯(420mg,1.32mmol)在THF(10ml)和H₂O(2ml)中的溶液中添加2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.11g,6.60mmol)、Na₂CO₃(420mg,3.96mmol)和Pd(PPh₃)₄(15mg,13.2μmol)。将RM在90℃下加热12h。将RM用水(20ml)稀释,并用EtOAc(3x25ml)萃取。将合并的有机相在减压下浓缩,并通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中9-17%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为黄色固体。Y=89%。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=280.1。

[1619] 步骤4.N-[5-环丙基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯



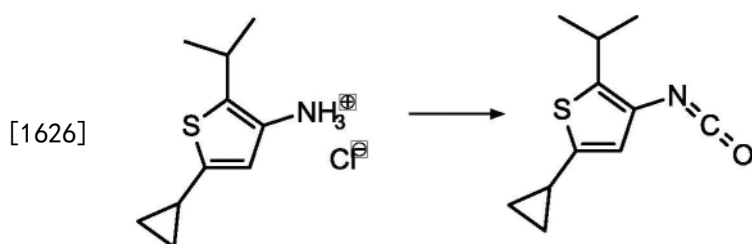
[1621] 向N-(5-环丙基-2-异丙烯基-3-噻吩基)氨基甲酸叔丁酯(320mg,1.15mmol)在MeOH(15ml)中的溶液中添加10%Pd/C(在水中50%,90mg)。将RM在H₂(15psi)和rt下搅拌1h。通过硅藻土过滤RM,并在减压下浓缩滤液。通过制备型HPLC(柱:Nano-micro Kromasil C18 100x40mm,3μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B:42-72%,8min)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=53%。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=282.1。

[1622] 步骤5.5-环丙基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-胺盐酸盐



[1624] 将N-(5-环丙基-2-异丙基-3-噻吩基)氨基甲酸叔丁酯(80mg,0.28mmol)在4M HCl/EtOAc(4ml)中的溶液在rt下搅拌1h。在减压下浓缩溶液,得到标题化合物,为黄色固体。Y=99%。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=182.0。

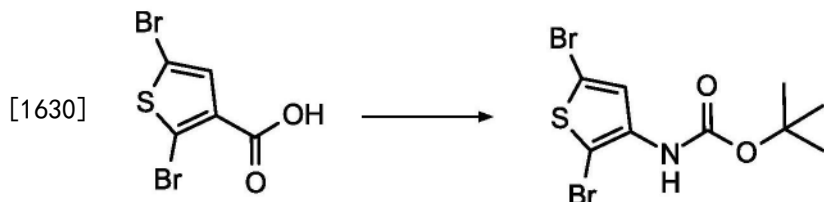
[1625] 步骤6. 5-环丙基-3-异氰酸根合-2-(丙烷-2-基)噻吩



[1627] 向升温至40℃的5-环丙基-2-异丙基-噻吩-3-胺盐酸盐(61mg,0.28mmol)在二噁烷(3ml)中的溶液中添加氯甲酸三氯甲酯(40.6μl,0.34mmol)。将RM在70℃下搅拌1h。在减压下浓缩溶液,得到标题化合物,为黄色固体,其直接用于下一步。在MeOH中的LCMS(ESI):m/z:[M+MeOH+H]⁺=240.0。

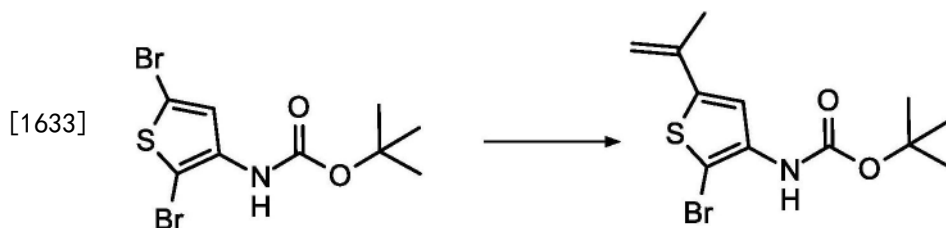
[1628] 中间体30. 2-环丙基-3-异氰酸根合-5-(丙烷-2-基)噻吩

[1629] 步骤1.N-(2,5-二溴噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1631] 向2,5-二溴噻吩-3-甲酸(1.0g,3.50mmol)在叔丁醇(10ml)中的溶液中添加DPPA(758μl,3.50mmol)和DIPEA(914μl,5.25mmol)。将RM在90℃下搅拌12h。将RM过滤,并在减压下浓缩滤液,得到残留物。通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中9%EtOAc)将其纯化,得到标题化合物,为黄色固体。Y=64%。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.66(s,1H),6.54(s,1H),1.54(d,J=11Hz,9H)。

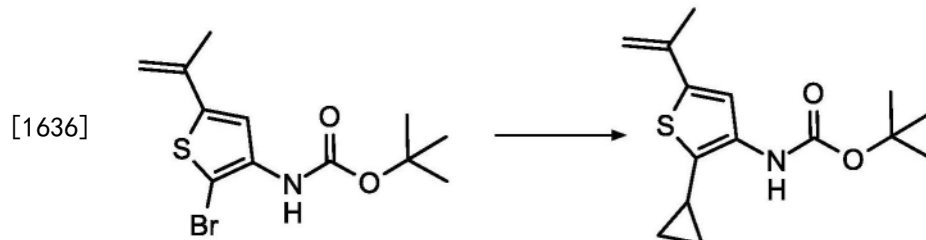
[1632] 步骤2.N-[2-溴-5-(丙-1-烯-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯



[1634] 在N₂下向N-(2,5-二溴-3-噻吩基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.56mmol)在THF(4ml)和H₂O(0.8ml)中的溶液中添加2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷

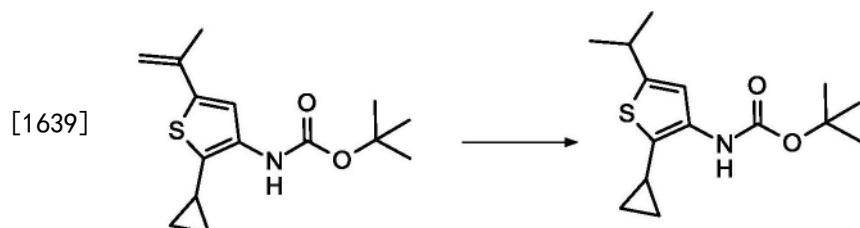
(282mg, 1.68mmol)、Pd(PPh₃)₄ (6.5mg, 5.6μmol) 和 Na₂CO₃ (178mg, 1.68mmol)。将所得混合物在 90℃ 下搅拌 8h。在减压下浓缩 RM, 并通过制备型 TLC (在汽油中 9% EtOAc) 纯化所得残留物, 得到标题化合物, 为黄色固体。Y=28%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.52 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。

[1635] 步骤3. N-[2-环丙基-5-(丙-1-烯-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯



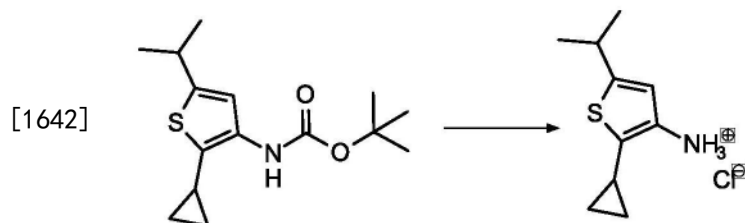
[1637] 向 N-(2-溴-5-异丙烯基-3-噻吩基)氨基甲酸叔丁酯 (150mg, 0.47mmol) 在二噁烷 (3ml) 和 H₂O (0.6ml) 中的溶液中添加环丙基硼酸 (405mg, 4.71mmol)、Pd₂(dba)₃ (86mg, 94μmol)、XPhos (90mg, 0.19mmol) 和 K₂CO₃ (391mg, 2.83mmol)。将所得混合物在 110℃ 下搅拌 12h。将混合物在减压下浓缩, 并通过制备型 TLC (在汽油中 9% EtOAc) 纯化所得残留物, 得到标题化合物, 为黄色固体。Y=46%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.39 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.02-0.94 (m, 2H), 0.72-0.66 (m, 2H)。

[1638] 步骤4. N-[2-环丙基-5-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯



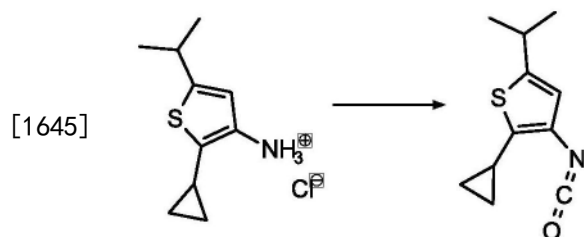
[1640] 在 N₂ 气氛下向 N-(2-环丙基-5-异丙烯基-3-噻吩基)氨基甲酸叔丁酯 (60mg, 0.21mmol) 在 MeOH (3ml) 中的溶液中添加 10% Pd/C (在水中 50%, 20mg)。将混合物脱气, 并用 H₂ 吹扫三次。将混合物在 H₂ (15psi) 和 rt 下搅拌 10 分钟。通过硅藻土过滤混合物, 并在减压下浓缩滤液, 得到标题化合物, 为白色固体。该固体不经进一步纯化用于下一步。Y=83%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.18 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.10-2.97 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.28 (d, J=7Hz, 6H), 0.96-0.91 (m, 2H), 0.68-0.63 (m, 2H)。

[1641] 步骤5. 2-环丙基-5-(丙烷-2-基)噻吩-3-胺盐酸盐



[1643] 将 N-(2-环丙基-5-异丙基-3-噻吩基)氨基甲酸叔丁酯 (50mg, 0.18mmol) 在 4M HCl/EtOAc (2ml) 中的溶液在 rt 下搅拌 0.5h。在减压下浓缩混合物, 得到标题化合物, 为白色固体。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=182.1。

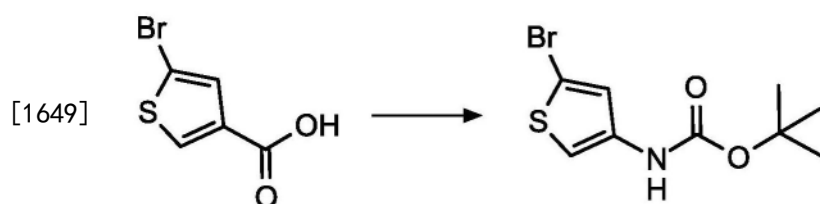
[1644] 步骤6. 2-环丙基-3-异氰酸根合-5-(丙烷-2-基)噻吩



[1646] 在40℃下向2-环丙基-5-(丙烷-2-基)噻吩-3-胺盐酸盐(38mg, 175μmol)在二噁烷(2ml)中的溶液中添加氯甲酸三氯甲酯(23μl, 192μmol)。将所得混合物在70℃下搅拌1h。在减压下浓缩混合物,得到标题化合物,为黄色固体。其不经进一步纯化直接使用。在MeOH中的LCMS(ESI): m/z: [M+H+MeOH]⁺ = 240.1。

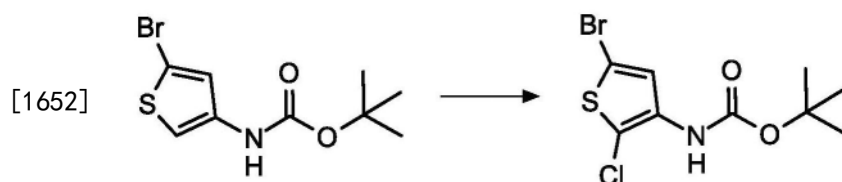
[1647] 中间体31. 2-氯-3-异氰酸根合-5-(丙烷-2-基)噻吩

[1648] 步骤1. N-(5-溴噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯



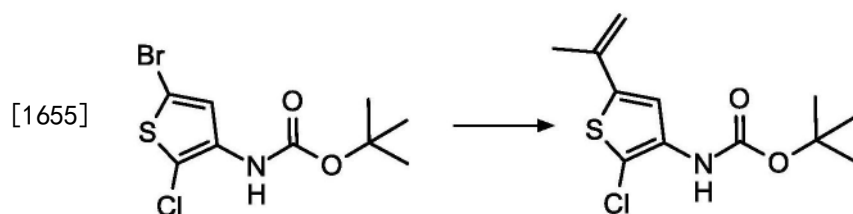
[1650] 向5-溴噻吩-3-甲酸(3.0g, 14.5mmol)在叔丁醇(30ml)中的溶液中添加DPPA(3.14ml, 14.5mmol)和DIPEA(3.79ml, 21.7mmol)。将RM在85℃和N₂下搅拌12h,然后真空浓缩。通过硅胶色谱法(在汽油中9-17% EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=62%。

[1651] 步骤2. N-(5-溴-2-氯噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1653] 向N-(5-溴噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯(600mg, 2.16mmol)在DMF(25ml)中的混合物中添加NCS(432mg, 3.24mmol)。将混合物在60℃下搅拌2h。将RM用水(30ml)稀释,并用EtOAc(3x20ml)萃取。将合并的有机相用盐水(3x20ml)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空下浓缩,得到残留物。通过硅胶色谱法(在汽油中9-17% EtOAc)将其纯化,得到标题化合物,为黄色油状物。Y=89%。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.26(s, 1H), 1.52(s, 9H)。

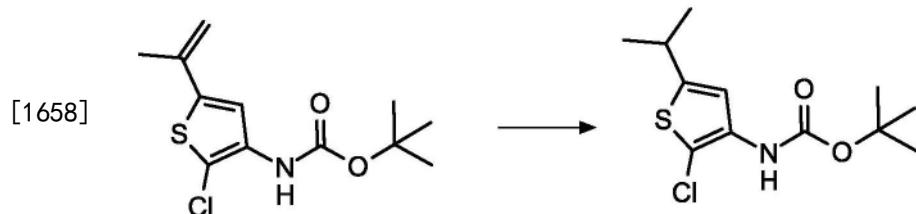
[1654] 步骤3. N-[2-氯-5-(丙-1-烯-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯



[1656] 在N₂气氛下向N-(5-溴-2-氯-3-噻吩基)氨基甲酸叔丁酯(600mg, 1.92mmol)在THF(10ml)和H₂O(2ml)中的溶液中添加2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷

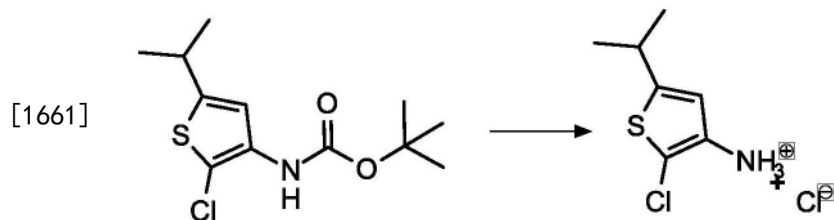
(1.61g, 9.60mmol)、Pd(PPh₃)₄ (22mg, 19.2μmol) 和 Na₂CO₃ (610mg, 5.76mmol)。将混合物在 90℃ 下搅拌 8h。将混合物真空浓缩, 并通过硅胶色谱法 (在汽油中 9-17% EtOAc) 纯化所得残留物, 得到标题白色固体。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.27 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.26 (s, 9H)。

[1657] 步骤4. N-[2-氯-5-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯



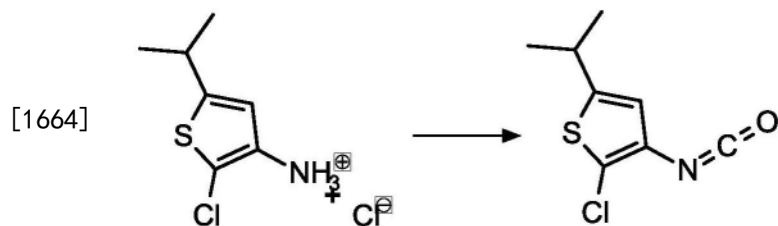
[1659] 在 N₂ 下向 N-[2-氯-5-(丙-1-烯-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (400mg 粗品, 1.46mmol) 在 EtOAc (25ml) 中的溶液中添加 10% Pd/C (在水中 50%, 200mg)。将悬浮液在真空下脱气, 并用 H₂ 吹扫三次。将混合物在 H₂ (15psi) 气氛和 rt 下搅拌 2h。将 RM 过滤, 并在减压下浓缩滤液。通过制备型 HPLC (柱: Phenomenex Luna C18 250x50mm, 10μm; 流动相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B: 65-95%, 10min) 纯化残留物, 得到标题化合物, 为黄色油状物。Y=12%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.01 (s, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.30-1.26 (d, J=7Hz, 6H)。

[1660] 步骤5. 2-氯-5-(丙烷-2-基)噻吩-3-胺盐酸盐



[1662] 将 N-(2-氯-5-异丙基-3-噻吩基)氨基甲酸叔丁酯 (50mg, 0.18mmol) 在 4M HCl/EtOAc (2ml) 中的溶液在 rt 下搅拌 1h。将溶液真空浓缩, 得到标题化合物, 为白色固体。

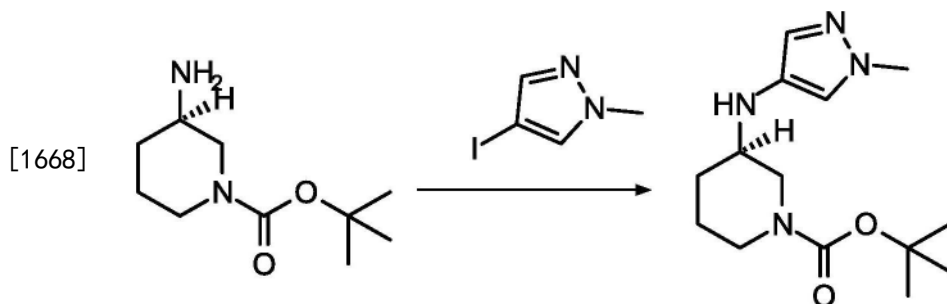
[1663] 步骤6. 2-氯-3-异氰酸根合-5-(丙烷-2-基)噻吩



[1665] 在 40℃ 下向 2-氯-5-(丙烷-2-基)噻吩-3-胺盐酸盐 (40mg, 0.19mmol) 在二噁烷 (2ml) 中的溶液中添加氯甲酸三氯甲酯 (25.0μl, 0.21mmol)。将 RM 在 70℃ 下搅拌 1h, 然后真空浓缩, 得到标题化合物, 为油状物。其直接用于下一步。

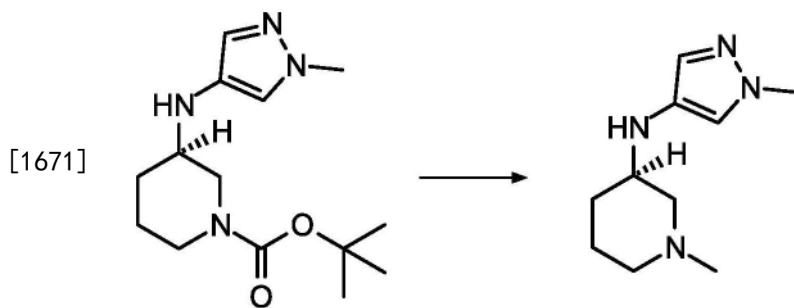
[1666] 中间体32. N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨基-磺酰胺盐酸盐

[1667] 步骤1. (3R)-3-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



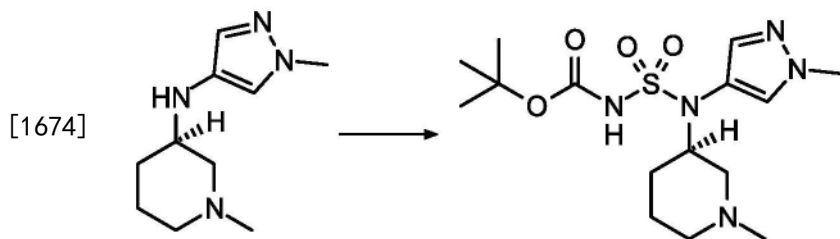
[1669] 在 N_2 下向4-碘-1-甲基-吡唑(3.12g, 15.0mmol)在甲苯(20ml)中的溶液中添加(3R)-3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.0g, 10.0mmol)、叔丁醇钠(1.92g, 20.0mmol)和[2-(2-氨基乙基)苯基]-氯-钨;二叔丁基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]磷烷(686mg, 1.0mmol)。将RM在100℃下搅拌3h。在减压下浓缩溶液,并通过制备型HPLC(柱:Agela DuraShell C18 250x50mm, 10 μ m;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B:15-45%, 22min)纯化所得残留物,得到标题化合物,为黄色固体。Y=36%。

[1670] 步骤2. (3R)-1-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶-3-胺



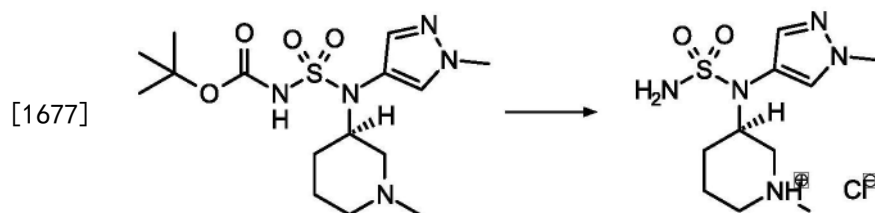
[1672] 向冷却到0℃的(3R)-3-[(1-甲基吡唑-4-基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.0g, 3.57mmol)在THF(20ml)中的溶液中添加氢化铝锂(1.35g, 35.7mmol)。将RM在0℃下搅拌20分钟,然后在回流下加热4h。滴加冰冷的水(1.4ml)淬灭反应。将RM搅拌10分钟,然后用10% NaOH水溶液(1.4ml)逐滴处理。通过硅藻土过滤所得混合物,并在减压下浓缩滤液,得到标题化合物,为黄色油状物。LCMS (ESI): m/z: $[M+H]^+ = 195.1$ 。

[1673] 步骤3. N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]-氨磺酰基]氨基甲酸叔丁酯



[1675] 在0℃下向(3R)-1-甲基-N-(1-甲基吡唑-4-基)哌啶-3-胺(560mg, 2.88mmol)在DCM(4ml)中的溶液中添加DIPEA(1.51ml, 8.65mmol),并将混合物搅拌20分钟。添加N-氯磺酰基氨基甲酸叔丁酯的溶液(在DCM中0.471M, 6.1ml, 2.88mmol),并将所得混合物在rt下搅拌2小时。在减压下浓缩溶液,并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 250x80mm, 10 μ m;流动相:[水(0.1% TFA)-ACN];B:1-30%, 22min)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=46%。LCMS (ESI): m/z: $[M+H]^+ = 374.2$ 。

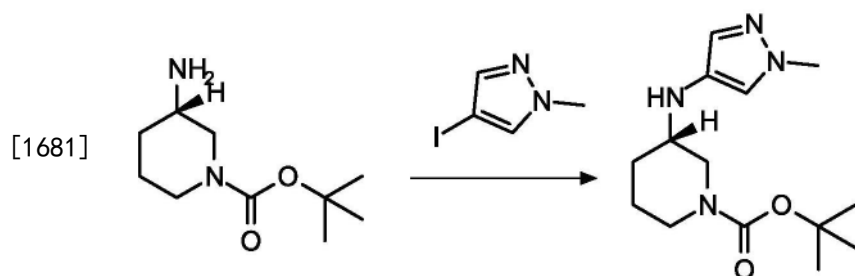
[1676] 步骤4. N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨基-磺酰胺盐酸盐



[1678] 将N-[[(3R)-1-甲基-3-哌啶基]-(1-甲基吡唑-4-基)氨基磺酰基]氨基甲酸叔丁酯(400mg, 1.07mmol)溶解到4M HCl/EtOAc (20ml)中,并将混合物在rt下搅拌2h。在减压下浓缩溶液,得到标题化合物,为黄色固体。LCMS (ESI): m/z: $[M+H]^+ = 274.1$ 。

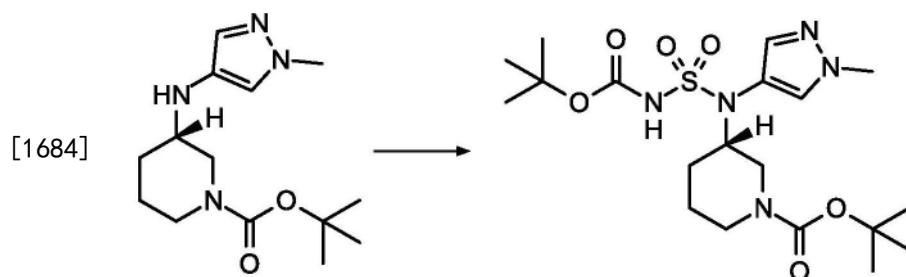
[1679] 中间体33. N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-[(3S)-1-甲基哌啶-3-基]氨基-磺酰胺盐酸盐

[1680] 步骤1. (3S)-3-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



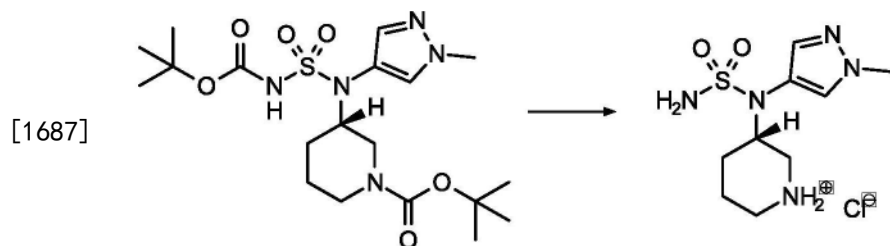
[1682] 在N₂下向4-碘-1-甲基-吡唑(1.56g, 7.5mmol)在甲苯(8ml)中的溶液中添加(3S)-3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.0g, 5.0mmol)、叔丁醇钠(0.96g, 10.0mmol)和[2-(2-氨基乙基)苯基]-氯-钨;二叔丁基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]磷烷(343mg, 0.50mmol)。将RM在100℃和N₂气氛下加热3h。将RM真空浓缩,并通过制备型HPLC(柱:Welch Xtimate C18 250x50mm, 10μm;流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN];B:20-50%, 10min)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=36%。LCMS (ESI): m/z: $[M+H]^+ = 281.2$ 。

[1683] 步骤2. (3S)-3-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



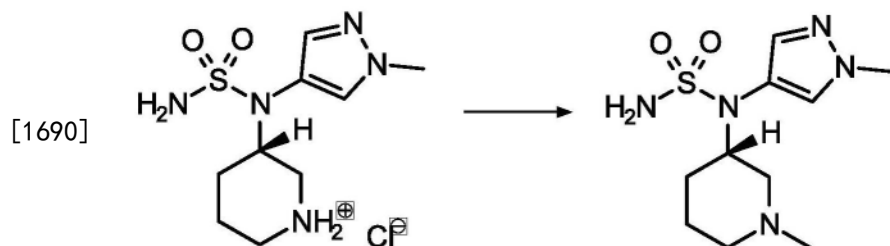
[1685] 向冷却到0℃的(3S)-3-[(1-甲基吡唑-4-基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg, 1.78mmol)在DCM(2ml)中的溶液中添加DIPEA(0.93ml, 5.35mmol),并将RM搅拌20分钟。添加N-氯磺酰基氨基甲酸叔丁酯的溶液(在DCM中1.41M, 1.26ml, 1.78mmol),并将所得溶液在0℃下搅拌3h。在真空中浓缩溶液,并通过制备型HPLC(柱:Nano-micro Kromasil C18 80x25mm, 3μm;流动相:[水(0.1% TFA)-ACN];B:30-66%, 7min)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=7%。LCMS (ESI): m/z: $[M+H]^+ = 460.2$ 。

[1686] 步骤3.N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-[(3S)-哌啶-3-基]氨基磺酰胺盐酸盐



[1688] 将(3S)-3-[(叔丁氧基)羰基]氨基磺酰基(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(60mg, 131 μ mol)在4M HCl/EtOAc(20ml)中的混合物在rt下搅拌1h。在真空下浓缩溶液,得到标题化合物,为黄色固体。LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 260.2$ 。

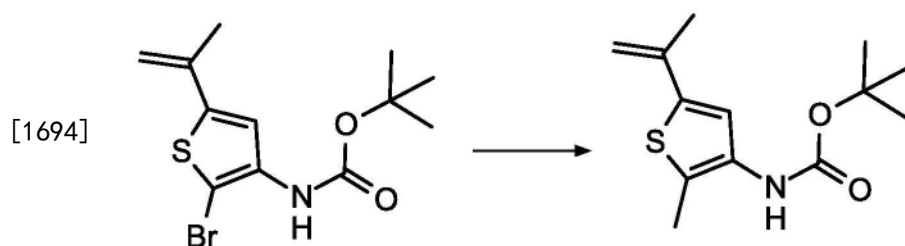
[1689] 步骤4.N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-[(3S)-1-甲基哌啶-3-基]氨基-磺酰胺



[1691] 向冷却到0℃的N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-[(3S)-哌啶-3-基]氨基磺酰胺盐酸盐(55mg, 186 μ mol)在MeOH(4ml)中的溶液中添加NaBH₃CN(26mg, 413 μ mol)和甲醛(在水中37%, 31 μ l, 413 μ mol),并将所得溶液搅拌2h。用水(2ml)逐滴稀释反应,并在真空下浓缩所得混合物,得到标题化合物,为黄色胶状物。LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 274.1$ ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.70 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.22-4.14 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.41-3.33 (m, 1H), 3.16-3.07 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H)。

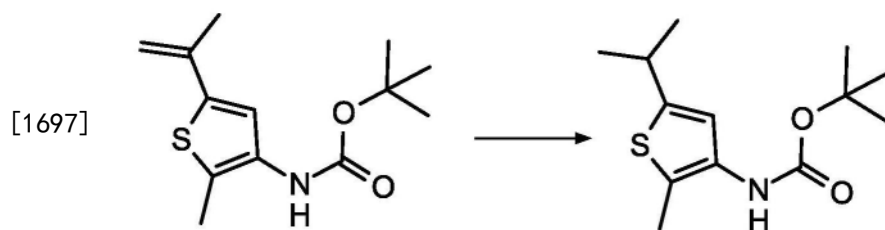
[1692] 中间体34. 3-异氰酸根合-2-甲基-5-(丙烷-2-基)噻吩

[1693] 步骤1.N-[2-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯



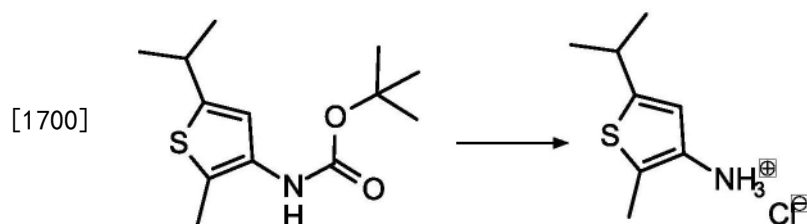
[1695] 在N₂下向N-(2-溴-5-异丙烯基-3-噻吩基)氨基甲酸叔丁酯(293mg, 0.92mmol) (关于合成参见中间体30)在二噁烷(5ml)中的溶液中添加甲基硼酸(110mg, 1.84mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(83mg, 101 μ mol)和CsF(490mg, 3.22mmol)。将RM在90℃下搅拌12h。在减压下浓缩RM,将所得残留物用H₂O(10ml)稀释,并用EtOAc(3x3ml)萃取。将合并的有机层用盐水(2x2ml)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC(二氧化硅,在汽油中9%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=12%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.70 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.51 (s, 12H)。

[1696] 步骤2.N-[2-甲基-5-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯



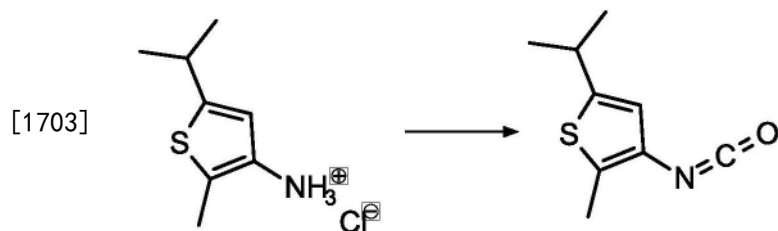
[1698] 在 N_2 下向N-[2-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯(31mg, 0.12mmol)在MeOH(1ml)中的溶液中添加10%Pd/C(在水中50%, 1mg)。将悬浮液在真空下脱气,并用 H_2 吹扫数次。将混合物在 H_2 (15psi)和rt下搅拌15分钟。将RM通过硅藻土过滤,并在减压下浓缩,得到标题化合物,为黄色固体。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=256.1。

[1699] 步骤3. 2-甲基-5-(丙烷-2-基)噻吩-3-胺盐酸盐



[1701] 将N-[2-甲基-5-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯(31mg, 122 μ mol)在4M HCl/EtOAc(2ml)中的溶液在rt下搅拌10分钟。在减压下浓缩RM,得到标题化合物,为黄色固体。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 6.79(s, 1H), 3.09-3.01(m, 1H), 2.55(s, 3H), 1.28-1.26(m, 6H)。

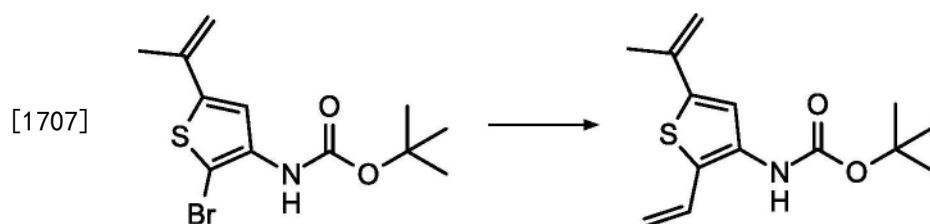
[1702] 步骤4. 3-异氰酸根合-2-甲基-5-(丙烷-2-基)噻吩



[1704] 向升温至40℃的2-甲基-5-(丙烷-2-基)噻吩-3-胺盐酸盐(23.5mg, 122 μ mol)在二噁烷(3ml)中的溶液中添加氯甲酸三氯甲酯(17.7 μ l, 147 μ mol)。将RM在70℃下加热1h,然后在减压下浓缩,得到标题化合物,为黄色固体。在MeOH中的LCMS(ESI):m/z:[M+MeOH+H]⁺=214.1。

[1705] 中间体35. 2-乙基-3-异氰酸根合-5-(丙烷-2-基)噻吩

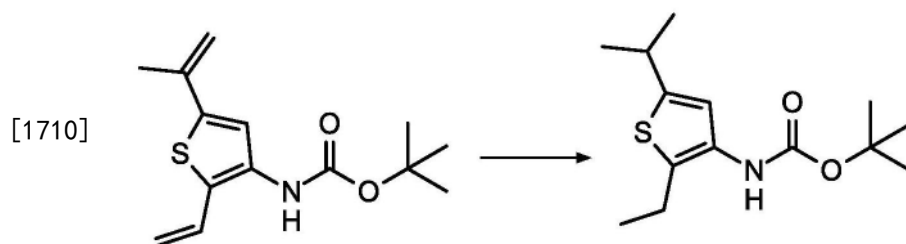
[1706] 步骤1.N-[2-乙基-5-(丙-1-烯-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯



[1708] 在 N_2 下向N-(2-溴-5-异丙烯基-3-噻吩基)氨基甲酸叔丁酯(200mg, 0.63mmol)(关于合成参见中间体30)和乙烯三氟硼酸钾(842mg, 6.28mmol)在THF(7.2ml)和 H_2O (0.8ml)中

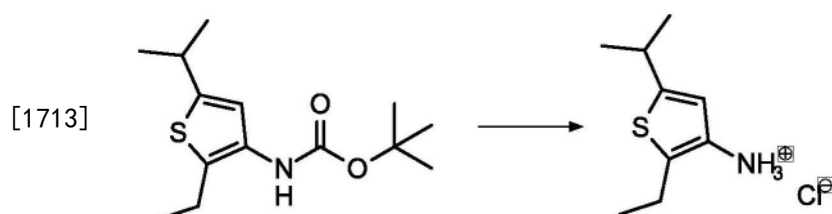
的溶液中添加 Cs_2CO_3 (614mg, 1.89mmol)、 PPh_3 (10mg, 38 μmol)和 PdCl_2 (2.2mg, 13 μmol)。将RM在85℃下搅拌12h。在减压下浓缩混合物,并通过制备型TLC(在汽油中9%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。 $Y=42\%$ 。LCMS (ESI) : m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=266.1$ 。

[1709] 步骤2. N-[2-乙基-5-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯



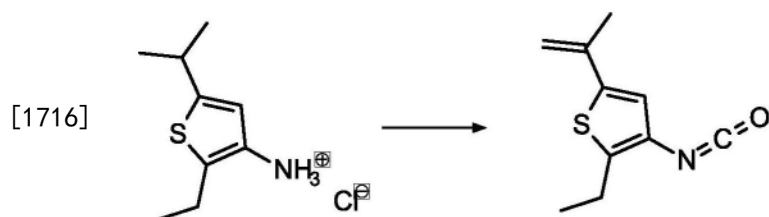
[1711] 在 N_2 气氛下向N-[2-乙基-5-(丙-1-烯-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (70mg, 0.26mmol) 在MeOH (3ml) 中的溶液中添加10% Pd/C (在水中50%, 5mg)。将悬浮液脱气,并用 H_2 吹扫3次。将混合物在 H_2 (15psi) 和rt下搅拌10分钟。将混合物通过硅藻土过滤,并在减压下浓缩滤液,得到标题化合物,为白色固体。 $Y=84\%$ 。LCMS (ESI) : m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=270.2$ 。

[1712] 步骤3. 2-乙基-5-(丙烷-2-基)噻吩-3-胺盐酸盐



[1714] 将N-[2-乙基-5-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (60mg, 0.22mmol) 在4M HCl/EtOAc (4ml) 中的溶液在rt下搅拌10分钟。在减压下浓缩混合物,得到标题化合物,为白色固体。LCMS (ESI) : m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=170.1$ 。

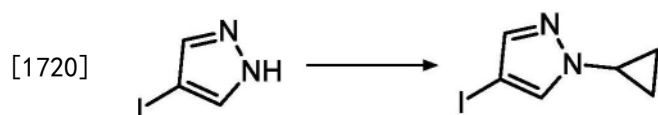
[1715] 步骤4. 2-乙基-3-异氰酸根合-5-(丙烷-2-基)噻吩



[1717] 向升温至40℃的2-乙基-5-(丙烷-2-基)噻吩-3-胺盐酸盐 (60mg, 0.29mmol) 在二噁烷 (2ml) 中的溶液中添加氯甲酸三氯甲酯 (38.7 μL , 0.32mmol),并将所得混合物在70℃下搅拌1h。在减压下浓缩混合物,得到标题化合物,为黄色固体。在MeOH中的LCMS (ESI) : m/z : $[\text{M}+\text{H}+\text{MeOH}]^+=228.1$ 。

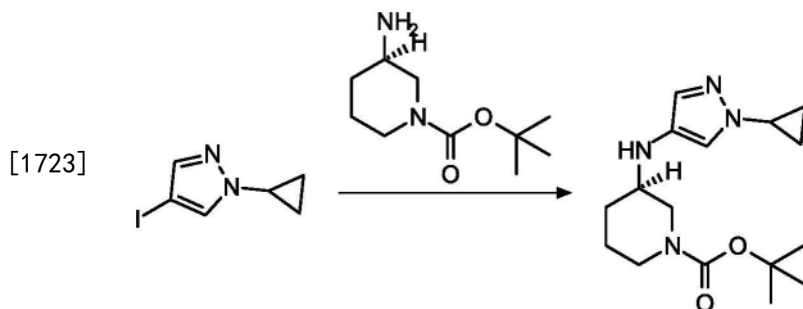
[1718] 中间体36. N-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-N-[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨基-磺酰胺盐酸盐

[1719] 步骤1. 1-环丙基-4-碘-1H-吡唑



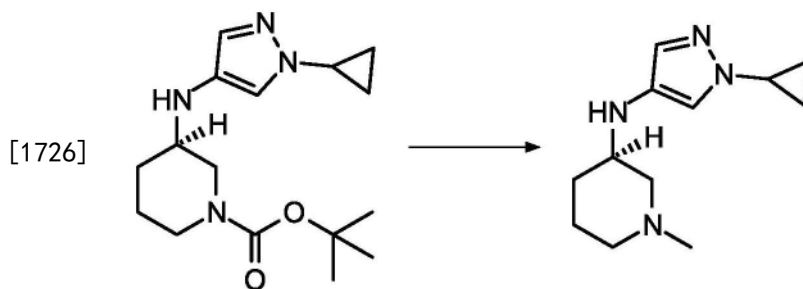
[1721] 向4-碘-1H-吡唑(5.0g, 25.8mmol)在二噁烷(100ml)中的溶液中添加乙酸铜(II)(4.68g, 25.8mmol)、DMAP(9.45g, 77.3mmol)、环丙基硼酸(4.43g, 51.6mmol)和吡啶(2.08ml, 25.8mmol)。将RM在100℃下搅拌12h。在减压下浓缩溶液,并将所得残留物用EtOAc(100ml)稀释,用1M HCl(水溶液)(25ml)洗涤,干燥并在减压下浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中5-17%EtOAc)纯化残留物,得到标题化合物,为黄色油状物。Y=60%。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.50(s, 1H), 7.48(s, 1H), 3.68-3.54(m, 1H), 1.14-1.00(m, 4H)。

[1722] 步骤2. (3R)-3-[(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



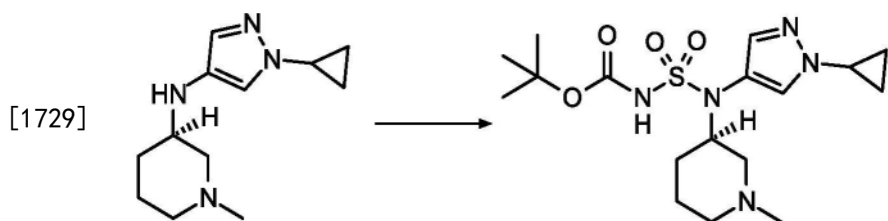
[1724] 在N₂下向(3R)-3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg, 1.50mmol)在甲苯(5ml)中的溶液中添加1-环丙基-4-碘-吡唑(526mg, 2.25mmol)、[2-(2-氨基乙基)苯基]-氯-钯;二叔丁基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]-磷烷(103mg, 0.15mmol)和叔丁醇钠(288mg, 3.00mmol)。将RM在N₂气氛和100℃下搅拌3h。将混合物在减压下浓缩,并将所得残留物用水(3ml)稀释,并用EtOAc(3x5ml)萃取,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。通过制备型HPLC(柱:Nano-micro Kromasil C18 80x25mm, 3 μ m;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B:20-40%, 7min)纯化残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=39%。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.65(s, 1H), 7.51(s, 1H), 4.19-3.94(m, 1H), 3.92-3.65(m, 1H), 3.64-3.51(m, 1H), 3.26-3.10(m, 1H), 3.08-2.73(m, 2H), 2.17-1.99(m, 1H), 1.87-1.71(m, 1H), 1.70-1.52(m, 1H), 1.51-1.46(m, 1H), 1.43(s, 9H), 1.19-1.07(m, 2H), 1.04-0.99(m, 2H)。

[1725] 步骤3. (3R)-N-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-1-甲基哌啶-3-胺



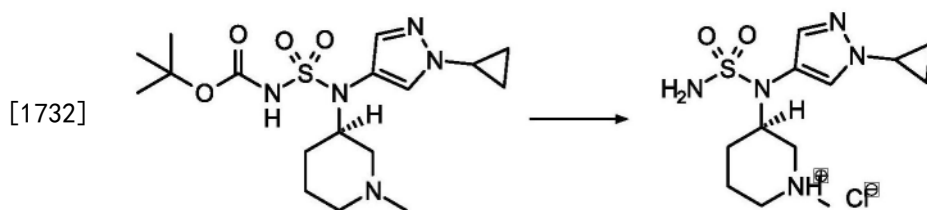
[1727] 向冷却到0℃的(3R)-3-[(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(220mg, 0.72mmol)在THF(4ml)中的溶液中添加LiAlH₄(273mg, 7.2mmol)。将RM在85℃下加热12h。使RM冷却,并用H₂O(0.5ml)淬灭,然后用10%NaOH(水溶液)(0.2ml)处理。过滤所得混合物,并在减压下浓缩滤液,得到标题化合物,为白色固体。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=221.3。

[1728] 步骤4. N-[(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨基磺酰基]氨基甲酸叔丁酯



[1730] 向(3R)-N-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-1-甲基哌啶-3-胺(160mg, 0.73mmol)在DCM(2ml)中的溶液中添加DIPEA(253 μ l, 1.45mmol), 并将RM在rt下搅拌0.5h。将RM用N-氯磺酰基氨基甲酸叔丁酯在DCM(0.99ml, 0.87mmol)中的0.88M溶液处理, 并将RM在rt下搅拌1h。在减压下浓缩溶液, 并通过制备型HPLC(柱: Nano-micro Kromasil C18 80x25mm, 3 μ m; 流动相: [水(0.1% TFA)-ACN]; B: 5-33%, 7min)纯化所得残留物, 得到标题化合物, 为白色固体。Y=28%。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.64(s, 1H), 7.41(s, 1H), 4.58-4.44(m, 1H), 3.82-3.77(m, 1H), 3.66-3.55(m, 1H), 3.53-3.43(m, 1H), 2.80(s, 3H), 2.53(t, J=12Hz, 1H), 2.46-2.37(m, 1H), 2.22-2.08(m, 2H), 2.01-1.87(m, 2H), 1.52(s, 9H), 1.20-1.15(m, 2H), 1.09-1.02(m, 2H)。

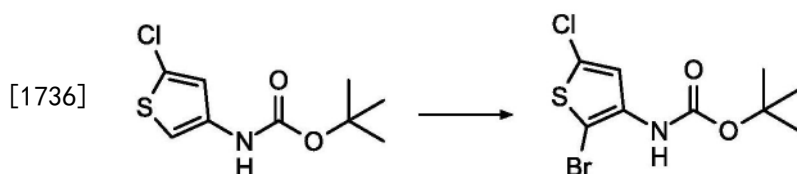
[1731] 步骤5. N-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-N-[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨基-磺酰胺盐酸盐



[1733] 将N-[(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨基磺酰基]氨基甲酸叔丁酯(70mg, 175 μ mol)在4M HCl/EtOAc(2ml)中的溶液在rt下搅拌1h。在减压下浓缩溶液, 得到标题化合物, 为白色固体。LCMS(ESI): m/z: [M+H]⁺=300.1。

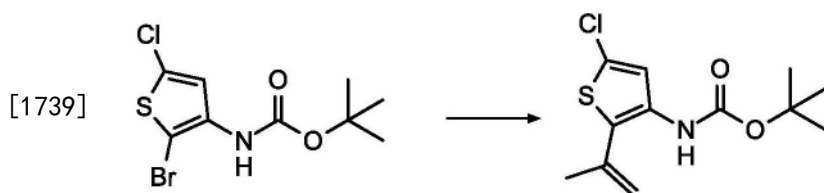
[1734] 中间体37. 5-氯-3-异氰酸根合-2-(丙烷-2-基)噻吩

[1735] 步骤1. N-(2-溴-5-氯噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯



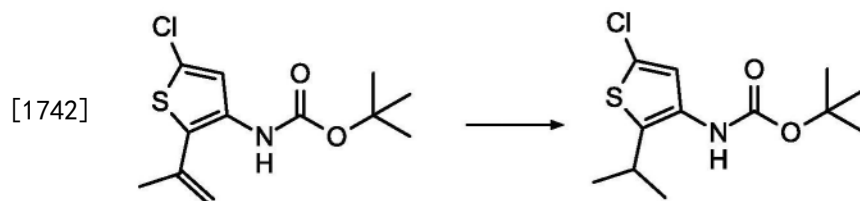
[1737] 向冷却到0℃的N-(5-氯-3-噻吩基)氨基甲酸叔丁酯(1.7g, 7.27mmol)在THF(17ml)中的混合物中添加NBS(1.36g, 7.64mmol)。将混合物在rt下搅拌2h。在真空下浓缩溶液, 并通过硅胶色谱法(在汽油中17% EtOAc)纯化所得残留物, 得到标题化合物, 为白色固体。Y=57%。LCMS: m/z: [M+H-56]⁺=257.8。

[1738] 步骤2. N-[5-氯-2-(丙-1-烯-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯



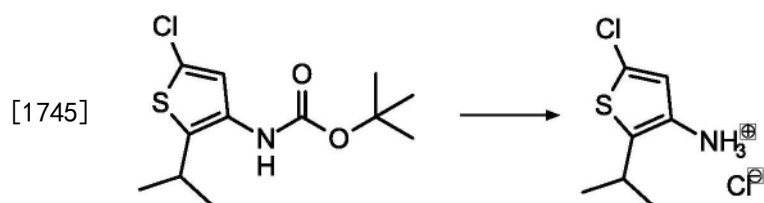
[1740] 在N₂下向N-(2-溴-5-氯-3-噻吩基)氨基甲酸叔丁酯(1.3g, 4.16mmol)在H₂O(3ml)和THF(15ml)中的溶液中添加2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.40g, 8.32mmol)、Pd(PPh₃)₄(48mg, 41.6μmol)和Na₂CO₃(1.32g, 12.5mmol),并将混合物在90℃下搅拌8h。将溶液真空浓缩,并通过硅胶色谱法(在汽油中17%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为黄色油状物。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ7.21(s, 1H), 6.99(s, 1H) 5.22(s, 1H) 5.15(s, 1H) 2.07(s, 3H) 1.48(s, 9H)。

[1741] 步骤3.N-[5-氯-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯



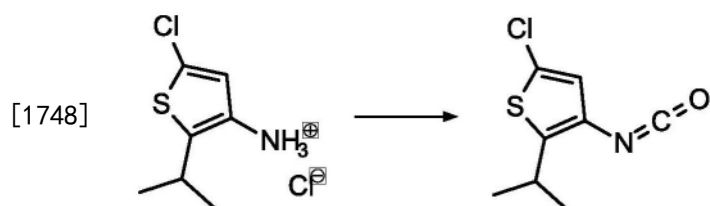
[1743] 在N₂下向N-(5-氯-2-异丙烯基-3-噻吩基)氨基甲酸叔丁酯(250mg, 0.91mmol)在EtOH(20ml)中的溶液中添加5%Pt/C(2.5g)。将悬浮液在真空下脱气,并用H₂吹扫数次。将混合物在H₂(15psi)和rt下搅拌12h。过滤反应溶液,并在减压下浓缩滤液。通过制备型HPLC纯化残留物(柱:Phenomenex Luna C18 150x30mm, 5μm;流动相:Y=47%。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ6.90(s, 1H), 3.28-3.22(m, 1H), 1.49(s, 9H), 1.22(d, J=7Hz, 6H)。

[1744] 步骤4. 5-氯-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-胺盐酸盐



[1746] 将N-(5-氯-2-异丙基-3-噻吩基)氨基甲酸叔丁酯(150mg, 0.54mmol)在4M HCl/EtOAc(3ml)中的溶液在rt下搅拌1h。在真空下浓缩溶液,得到标题化合物,为白色固体。

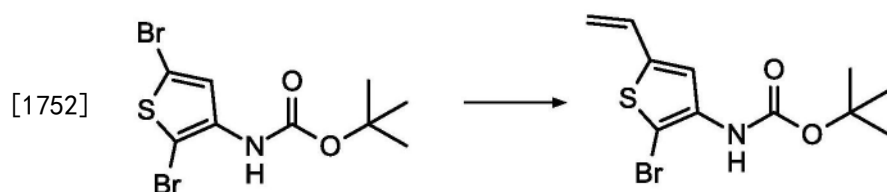
[1747] 步骤5. 5-氯-3-异氰酸根合-2-(丙烷-2-基)噻吩



[1749] 向升温至40℃的5-氯-2-异丙基-噻吩-3-胺(115mg, 0.65mmol)在二噁烷(3ml)中的溶液中添加氯甲酸三氯甲酯(79μl, 0.65mmol)。将RM在70℃下搅拌1h。在真空下浓缩溶液,得到标题化合物,为黄色油状物。在MeOH中的LCMS:m/z: [M+MeOH+H]⁺=234.1。

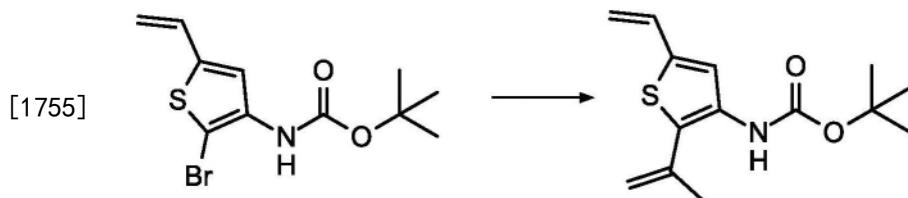
[1750] 中间体38. 5-乙基-3-异氰酸根合-2-(丙烷-2-基)噻吩

[1751] 步骤1.N-(2-溴-5-乙基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯



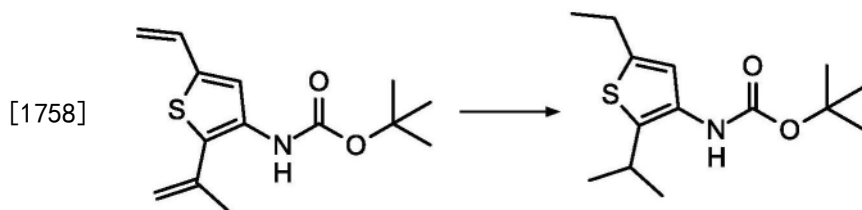
[1753] 在N₂下向N-(2,4-二溴-3-噻吩基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,0.84mmol)(关于合成参见中间体30)在THF(10ml)中的溶液中添加乙烯三氟硼酸钾(563mg,4.20mmol)、PPh₃(13.2mg,50.4μmol)、Cs₂CO₃(0.82g,2.52mmol)和PdCl₂(3.0mg,16.8μmol)。将RM在90℃下搅拌12h。将溶液过滤,并在减压下浓缩滤液。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 250x50mm,10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B:50-80%,10min)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=39%。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.52-7.43(s,1H),6.71-6.63(m,1H),6.53(s,1H),5.50(d,J=17Hz,1H),5.16(d,J=11Hz,1H),1.53(s,9H)。

[1754] 步骤2.N-[5-乙烯基-2-(丙-1-烯-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯



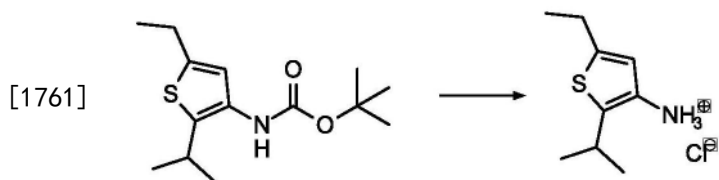
[1756] 向N-(2-溴-5-乙烯基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.33mmol)在THF(2ml)和H₂O(0.4ml)中的溶液中添加Pd(PPh₃)₄(3.8mg,3.3μmol)、Na₂CO₃(105mg,0.99mmol)和2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂环戊硼烷(276mg,1.64mmol)。将RM在90℃下搅拌12h。将RM在减压下浓缩,并通过制备型TLC(二氧化硅,在汽油中9%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=69%。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=266.1。

[1757] 步骤3.N-[5-乙基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯



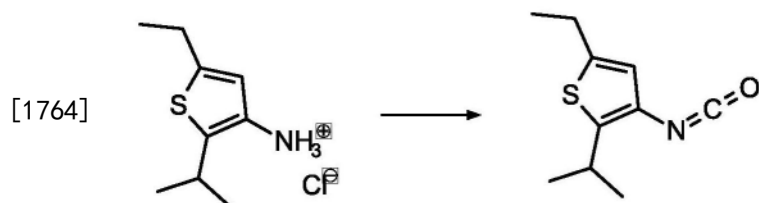
[1759] 向N-[5-乙基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯(60mg,0.23mmol)在MeOH(3ml)中的溶液中添加10%Pd/C(在水中50%,30mg)。将RM脱气,并在H₂(15psi)和rt下搅拌5分钟。将RM通过硅藻土过滤,并在减压下浓缩滤液,得到标题化合物,为白色固体。Y=82%。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=270.1。

[1760] 步骤4. 5-乙基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-胺盐酸盐



[1762] 将N-[5-乙基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯(50mg,186μmol)在4MHCl/EtOAc(2ml)中的溶液在rt下搅拌1h。在真空下浓缩溶液,得到标题化合物,为白色固体。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=170.2。

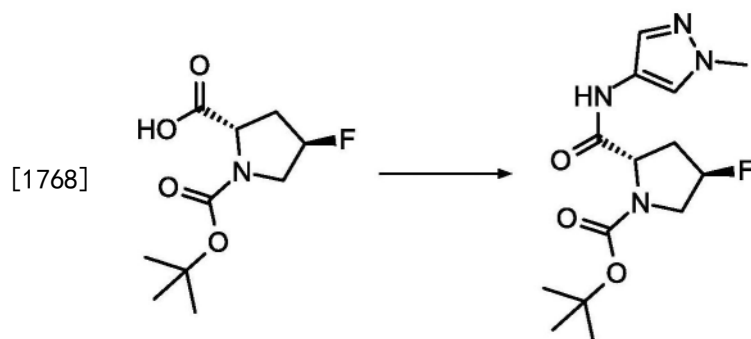
[1763] 步骤5. 5-乙基-3-异氰酸根合-2-(丙烷-2-基)噻吩



[1765] 向升温至40℃的5-乙基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-胺盐酸盐(40mg, 194 μ mol)在二噁烷(3ml)中的溶液中添加氯甲酸三氯甲酯(28.1 μ l, 233 μ mol)。将RM在70℃下搅拌1h。在减压下浓缩溶液,得到标题化合物,为白色固体,其直接用于下一步。在MeOH中的LCMS (ESI) :m/z: [M+MeOH+H]⁺228.2。

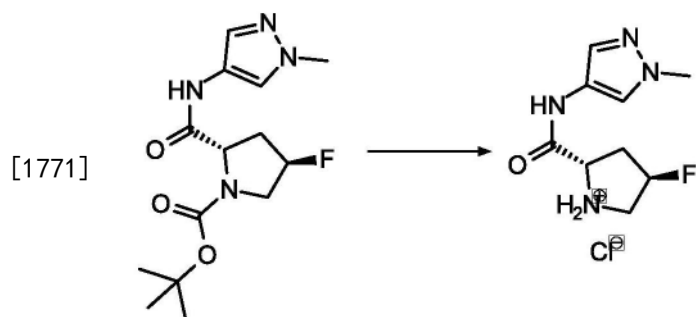
[1766] 中间体39.N-{[(2S, 4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基磺酰胺盐酸盐

[1767] 步骤1. (2S, 4R)-4-氟-2-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



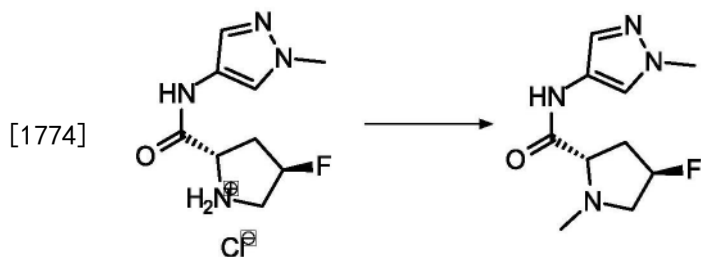
[1769] 向冷却到0℃的(2S, 4R)-1-叔丁氧羰基-4-氟-吡咯烷-2-甲酸(5.04g, 21.6mmol)在DMF(50ml)中的溶液中添加HATU(9.04g, 23.8mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h,然后添加1-甲基吡唑-4-胺(2.1g, 21.6mmol)和DIPEA(7.53ml, 43.3mmol)。将RM在rt下搅拌2h。将混合物用H₂O(50ml)稀释,并用EtOAc(3x50ml)萃取。将合并的有机层用H₂O(2x50ml)和盐水(20ml)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中9-100% EtOAc)纯化残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=74%。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.91(s, 1H), 7.50(s, 1H), 5.35-5.22(m, 2H), 4.38-4.34(m, 1H), 3.82-3.56(m, 3H), 2.62-2.49(m, 2H), 2.27-2.06(m, 1H), 1.36(s, 9H)。

[1770] 步骤2. (2S, 4R)-4-氟-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐



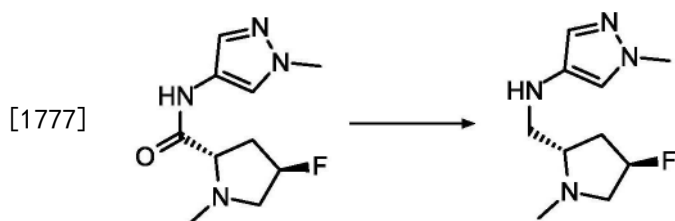
[1772] 将(2S, 4R)-4-氟-2-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.0g, 9.60mmol)在4M HCl/EtOAc(40ml)中的混合物在rt下搅拌2h。将混合物过滤并干燥固体,得到标题化合物,为白色固体。

[1773] 步骤3. (2S,4R)-4-氟-1-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯烷-2-甲酰胺



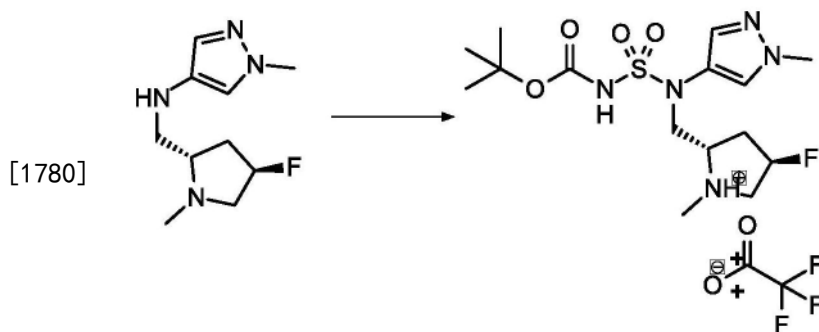
[1775] 向(2S,4R)-4-氟-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(2.39g, 9.61mmol)在MeOH(20ml)中的溶液中添加37%甲醛(水溶液)(1.43ml, 19.2mmol)和NaBH₃CN(906mg, 14.4mmol)。将混合物在rt下搅拌30分钟。在减压下浓缩RM,并通过柱色谱法(二氧化硅,在MeOH中0-9%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为黄色油状物。Y=70%。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ7.91(s, 1H), 7.55(s, 1H), 5.27-5.13(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.68-3.51(m, 1H), 2.78-2.65(m, 1H), 2.48-2.34(m, 5H), 2.18-1.99(m, 1H)。

[1776] 步骤4. N-{[(2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基}-1-甲基-1H-吡唑-4-胺



[1778] 向冷却到0℃的(2S,4R)-4-氟-1-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯烷-2-甲酰胺(1.0g, 4.42mmol)在THF(15ml)中的溶液中添加10M BH₃-Me₂S(4.42ml)。将RM在0℃下搅拌1h,然后升温至50℃持续5h。将混合物冷却到0℃,并通过滴加MeOH(10ml)淬灭。将所得溶液在真空下浓缩,得到标题化合物,为白色胶状物。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=213.1。

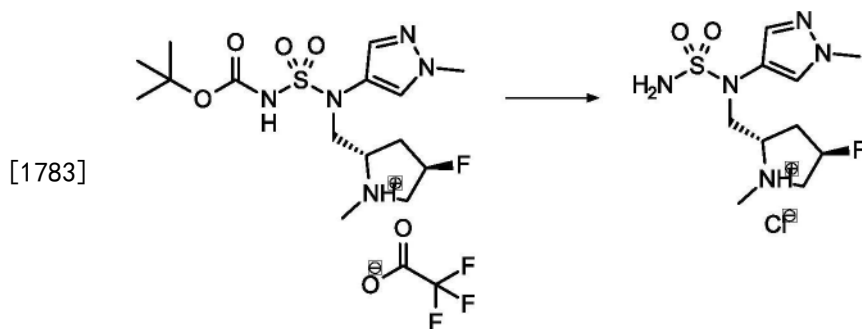
[1779] 步骤5. (2S,4R)-2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}磺酰基(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]甲基}-4-氟-1-甲基吡咯烷-1-鎓三氟乙酸盐



[1781] 向冷却到0℃的N-{[(2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基}-1-甲基-1H-吡唑-4-胺(1.0g粗品, 4.71mmol)在DCM(10ml)中的溶液中添加DIPEA(1.64ml, 9.42mmol)以及N-氯磺酰基氨基甲酸叔丁酯的溶液(在DCM中0.71M, 13.32ml, 9.42mmol)。将RM在0℃下搅拌2h。在真空下浓缩混合物,并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 250x50mm, 10μm; 流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B:1-30%, 20min)纯化所得残留物,得到标题化合物,为无色胶状物。Y=42%。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=392.1。

[1782] 步骤6. N-{[(2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-

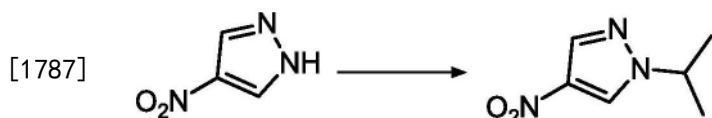
基)氨基磺酰胺盐酸盐



[1784] 将(2S,4R)-2-[[[(叔丁氧基)羰基]氨基]磺酰基](1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]甲基]-4-氟-1-甲基吡咯烷-1-鎗三氟乙酸盐(3.2g,6.33mmol)在4M HCl/EtOAc(25ml)中的混合物在rt下搅拌2h。将混合物过滤,并在真空下干燥固体,得到标题化合物,为白色固体。

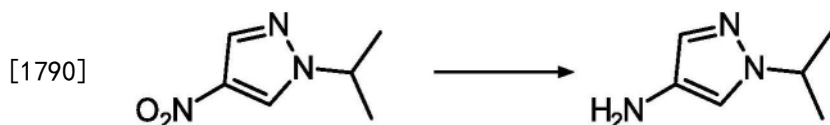
[1785] 中间体40.N-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]-N-[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]氨基磺酰胺盐酸盐

[1786] 步骤1. 4-硝基-1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑



[1788] 向冷却到0℃的4-硝基-1H-吡唑(15g,133mmol)在THF(300ml)中的溶液中添加丙烷-2-醇(12.2ml,159mmol)、PPh₃(52.2g,199mmol)和DIAD(31.0ml,159mmol)。将所得混合物在rt下搅拌12h。在减压下浓缩溶液,并通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中9-33%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=99%。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ8.17(s,1H),8.08(s,1H),4.61-4.46(m,1H),1.56(d,J=7Hz,6H)。

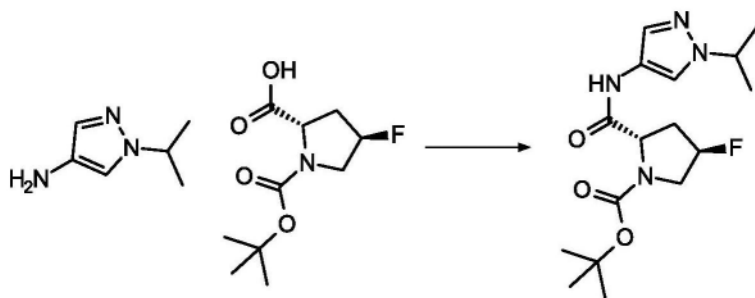
[1789] 步骤2. 1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-胺



[1791] 向4-硝基-1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑(5.0g,32.2mmol)在MeOH(60ml)中的溶液中添加10%Pd/C(在水中50%,1.0g)。将RM脱气,并在H₂(15psi)气氛和rt下搅拌1h。将RM通过硅藻土过滤,并在减压下浓缩滤液,得到标题化合物,为固体。Y=100%。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.14(s,1H),7.03(s,1H),4.40-4.26(m,1H),2.75(s,2H),1.44(d,J=7Hz,6H)。

[1792] 步骤3.(2S,4R)-4-氟-2-[[[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]氨基甲酰基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

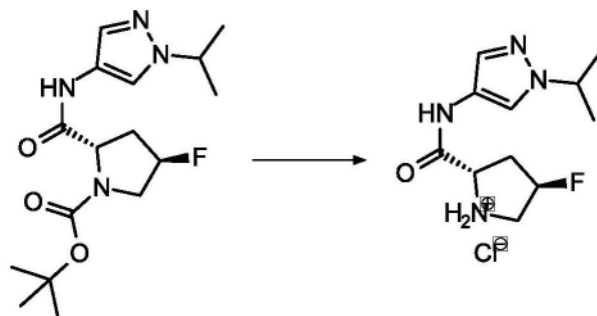
[1793]



[1794] 向冷却到0℃的(2S,4R)-1-叔丁氧羰基-4-氟-吡咯烷-2-甲酸(2.0g,8.58mmol)在DCM(10ml)中的溶液中添加EDCI(2.47g,12.9mmol)和HOBt(1.74g,12.9mmol)。将RM在0℃下搅拌30分钟,然后用DIPEA(4.48ml,25.7mmol)和1-异丙基吡唑-4-胺(1.61g,12.9mmol)处理。将RM在rt下搅拌12h。在减压下浓缩混合物,并通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中50-100%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。 $\text{LCMS (ESI): } m/z: [M+H]^+ = 341.2$ 。

[1795] 步骤4. (2S,4R)-4-氟-N-[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐

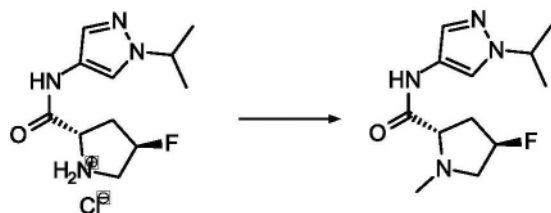
[1796]



[1797] 将(2S,4R)-4-氟-2-{[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]氨基甲酰基}吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.92g,8.58mmol)在4M HCl/EtOAc(20ml)中的溶液在rt下搅拌1h。在减压下浓缩溶液,得到标题化合物,为白色固体。

[1798] 步骤5. (2S,4R)-4-氟-1-甲基-N-[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]吡咯烷-2-甲酰胺

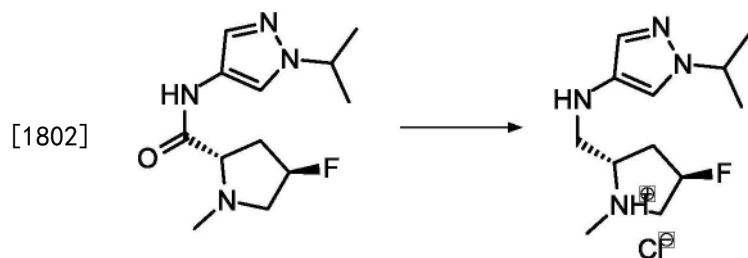
[1799]



[1800] 在0℃下向(2S,4R)-4-氟-N-[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(1.5g,5.42mmol)在MeOH(15ml)中的溶液中添加NaBH₃CN(511mg,8.13mmol)。将RM在0℃下搅拌30分钟,然后用37%的甲醛水溶液(0.81ml,10.8mmol)处理。将RM在rt下搅拌1h,用水(5ml)淬灭,并用EtOAc(3x5ml)萃取。将合并的有机相用盐水(5ml)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空下浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中50-100%EtOAc)纯化残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=80%。¹H NMR(400MHz,MeOD) δ7.96(s,1H),7.57(s,1H),5.34-5.09(m,2H),4.52-4.46(m,1H),3.69-3.56(m,1H),3.39-3.29(m,1H),2.80-2.66

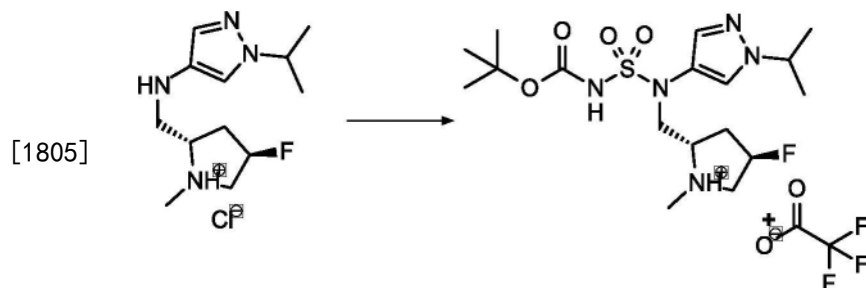
(m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.19-2.03 (m, 1H), 1.47 (d, J=7Hz, 6H)。

[1801] 步骤6. N- {[(2S, 4R) -4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基] 甲基} -1- (丙烷-2-基) -1H-吡唑-4-胺盐酸盐



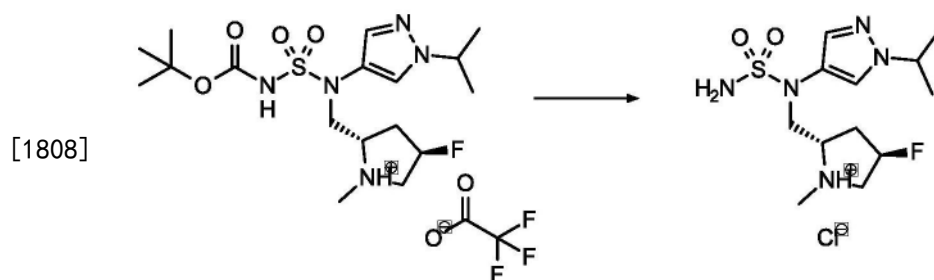
[1803] 在0℃下向 (2S, 4R) -4-氟-1-甲基-N-[1- (丙烷-2-基) -1H-吡唑-4-基]吡咯烷-2-甲酰胺 (500mg, 1.97mmol) 在THF (6ml) 中的溶液中添加10M $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (1.97ml, 19.7mmol)。将RM在80℃下加热12h。将RM在减压下浓缩, 然后将残留物溶解在4M HCl/EtOAc (5ml) 中。将混合物在rt下搅拌12h, 并在减压下浓缩, 得到标题化合物, 为白色固体。LCMS (ESI) : m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 241.2$ 。

[1804] 步骤7. (2S, 4R) -2- {[([(叔丁氧基) 羰基] 氨基) 磺酰基] [1- (丙烷-2-基) -1H-吡唑-4-基] 氨基} 甲基} -4-氟-1-甲基吡咯烷-1-鎗三氟乙酸盐



[1806] 在0℃下向N- {[(2S, 4R) -4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基] 甲基} -1- (丙烷-2-基) -1H-吡唑-4-胺盐酸盐 (1.09g, 3.94mmol) 在DCM (10ml) 中的溶液中添加DIPEA (3.43ml, 19.7mmol)。将RM在0℃下搅拌30分钟, 然后用在DCM (10.5ml DCM, 4.73mmol) 中0.45M的N-氯磺酰基氨基甲酸叔丁酯处理。将所得混合物在rt下搅拌1h, 然后在减压下浓缩。通过制备型HPLC (柱: Phenomenex Luna C18 250x100mm, 10 μm ; 流动相: [水 (0.1% TFA) -ACN]; B: 10-36%, 20min) 纯化残留物, 得到标题化合物, 为白色固体。Y=29%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.88 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.51-5.29 (m, 1H), 4.58-4.42 (m, 1H), 4.35-4.25 (m, 2H), 4.24-4.04 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 1H), 3.69-3.52 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.63-2.48 (m, 1H), 2.32-2.10 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.49 (d, J=7Hz, 6H)。

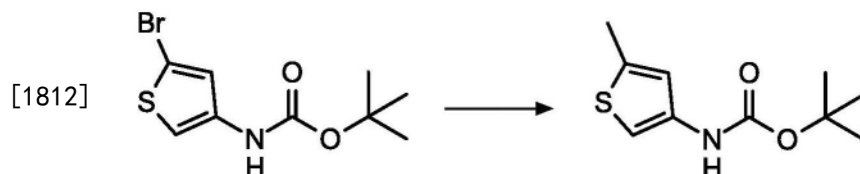
[1807] 步骤8. N- {[(2S, 4R) -4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基] 甲基} -N-[1- (丙烷-2-基) -1H-吡唑-4-基] 氨基磺酰胺盐酸盐



[1809] 将(2S,4R)-2-{{[(叔丁氧基)羰基]氨基}磺酰基}[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]氨基]甲基}-4-氟-1-甲基吡咯烷-1-鎗三氟乙酸盐(500mg,1.19mmol)在4M HCl/EtOAc(10ml)中的溶液在rt下搅拌1h。在减压下浓缩RM,得到标题化合物,为白色固体。LCMS (ESI):m/z:[M+H]⁺=320.2。

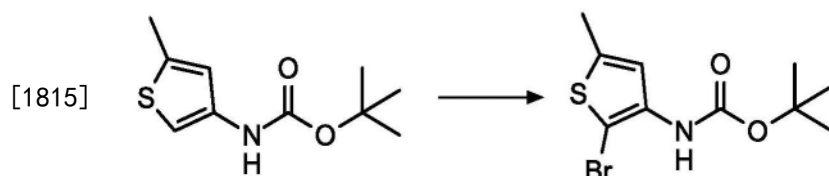
[1810] 中间体41. 3-异氰酸根合-5-甲基-2-(丙烷-2-基)噻吩

[1811] 步骤1.N-(5-甲基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯



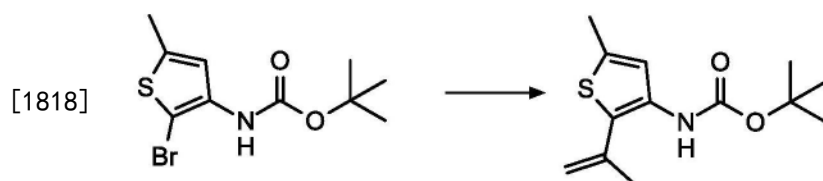
[1813] 向N-(5-溴-3-噻吩基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.36mmol)[关于合成参见实施例31]在二噁烷(2ml)中的溶液中添加甲基硼酸(43mg,0.72mmol)、CsF(191mg,1.26mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯钯(II)与二氯甲烷的络合物(32mg,39.5μmol)。将RM在90℃下搅拌12h。将RM在减压下浓缩,并通过制备型TLC(二氧化硅,在汽油中9%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=25%。

[1814] 步骤2.N-(2-溴-5-甲基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯



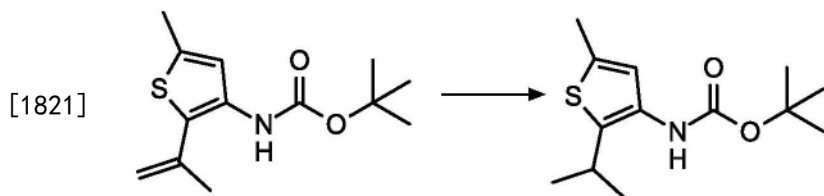
[1816] 向冷却到0℃的N-(5-甲基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯(170mg,0.80mmol)在THF(8ml)中的溶液中分次添加NBS(142mg,0.80mmol)。将RM在rt下搅拌30分钟。在减压下浓缩溶液,并通过制备型TLC(二氧化硅,在汽油中9%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=77%。

[1817] 步骤3.N-[5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯



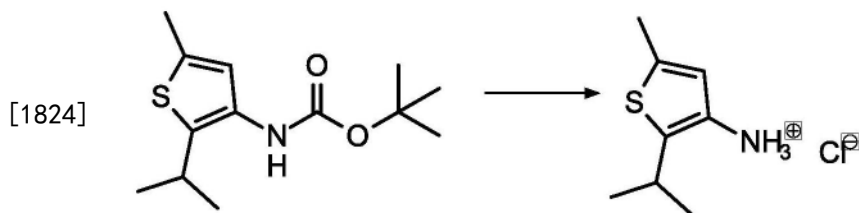
[1819] 向N-(2-溴-5-甲基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯(180mg,0.62mmol)在THF(4ml)和H₂O(0.8ml)中的溶液中添加异丙基-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧戊环-2-基)硼烷(561mg,3.08mmol)、Pd(PPh₃)₄(7.1mg,6.2μmol)和Na₂CO₃(196mg,1.85mmol)。将RM在90℃下搅拌12h。在减压下浓缩混合物,并通过制备型TLC(二氧化硅,在汽油中9%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=77%。LCMS (ESI):m/z:[M+H]⁺=254.2。

[1820] 步骤4.N-[5-甲基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯



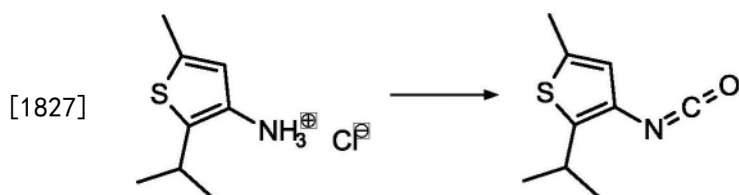
[1822] 向N-[5-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯(120mg,0.47mmol)在MeOH(3ml)中的溶液中添加10%Pd/C(水中50%,60mg)。将RM脱气,并在H₂(15psi)气氛和rt下搅拌5分钟。将溶液过滤,并在减压下浓缩滤液,得到标题化合物,为白色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ6.97(s,1H),6.05(s,1H),3.12-3.05(m,1H),2.39(s,3H),1.51(s,9H),1.30-1.25(m,6H)。

[1823] 步骤5. 5-甲基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-胺盐酸盐



[1825] 将N-[5-甲基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯(140mg,0.55mmol)在4M HCl/EtOAc(2ml)中的溶液在rt下搅拌1h。在减压下浓缩溶液,得到标题化合物,为白色固体。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=156.2。

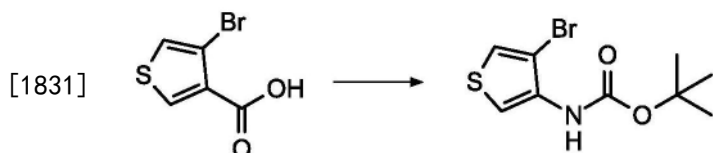
[1826] 步骤6. 3-异氰酸根合-5-甲基-2-(丙烷-2-基)噻吩



[1828] 在40℃下向5-甲基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-胺盐酸盐(110mg,0.57mmol)在二噁烷(3ml)中的溶液中添加氯甲酸三氯甲酯(69.2μl,0.57mmol),然后将混合物在70℃下加热1h。在减压下浓缩溶液,得到标题化合物,为白色固体。在MeOH中的LCMS(ESI):m/z:[M+MeOH+H]⁺=214.1。

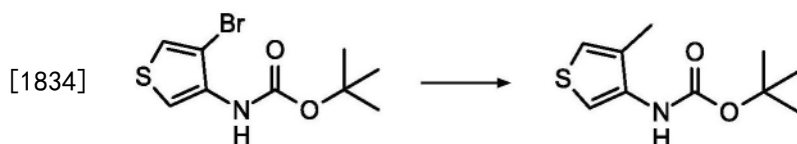
[1829] 中间体42. 3-异氰酸根合-4-甲基-2,5-双(丙烷-2-基)噻吩

[1830] 步骤1.N-(4-溴噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯



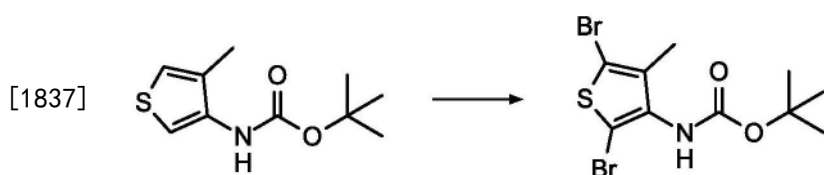
[1832] 在N₂下向4-溴噻吩-3-甲酸(3.0g,14.5mmol)在叔丁醇(40ml)中的溶液中添加DPPA(3.14ml,14.5mmol)和DIPEA(3.79ml,21.7mmol)。将RM在90℃下搅拌12h。在减压下浓缩RM,并通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中5-9%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为固体Y=74%。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.51(s,1H),7.21(d,J=4Hz,1H),6.83(s,1H),1.54(s,9H)。

[1833] 步骤2.N-(4-甲基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯



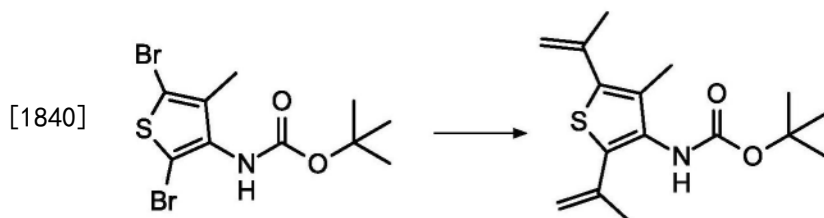
[1835] 在N₂下向N-(4-溴噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯(2.0g, 7.19mmol)在二噁烷(20ml)中的溶液中添加甲基硼酸(861mg, 14.4mmol)、CsF(3.82g, 25.1mmol)和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(646mg, 791μmol)。将RM在90℃下搅拌12h。在减压下浓缩RM,并将所得残留物用H₂O(30ml)稀释。将混合物用EtOAc(3x20ml)萃取。将合并的有机层用盐水(2x20ml)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残留物。通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中9%EtOAc)将其纯化,得到标题化合物,为黄色固体。Y=38%。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.41(s, 1H), 6.87(s, 1H), 6.37(s, 1H), 2.14(s, 3H), 1.54(s, 9H)。

[1836] 步骤3.N-(2,5-二溴-4-甲基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯



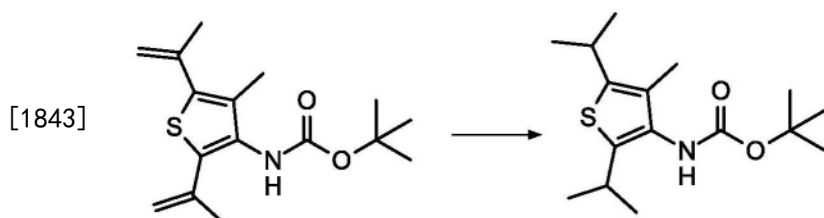
[1838] 向N-(4-甲基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯(578mg, 2.71mmol)在ACN(5ml)中的溶液中添加NBS(1.01g, 5.69mmol)。将混合物在rt下搅拌12h。在减压下浓缩RM,并通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中9%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为黄色固体。Y=65%。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ5.90(s, 1H), 2.11(s, 3H), 1.50(s, 9H)。

[1839] 步骤4.N-[4-甲基-2,5-双(丙-1-烯-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯



[1841] 在N₂下向N-(2,5-二溴-4-甲基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯(651mg, 1.75mmol)和2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.47g, 8.77mmol)在THF(9ml)和H₂O(1ml)中的溶液中添加Pd(PPh₃)₄(20mg, 17.5μmol)和Na₂CO₃(0.56g, 5.26mmol)。将RM在90℃下搅拌12h。在减压下浓缩RM,并通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中9%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为黄色固体。Y=80%。LCMS(ESI):m/z:[M+H-56]⁺=238.0。

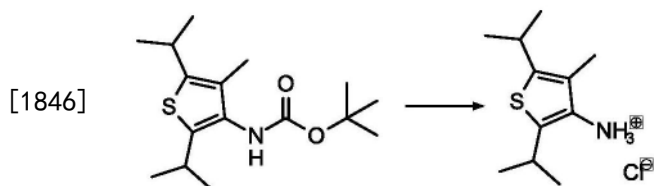
[1842] 步骤5.N-[4-甲基-2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯



[1844] 向N-[4-甲基-2,5-双(丙-1-烯-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯(413mg, 1.41mmol)在MeOH(5ml)中的溶液中添加10%Pd/C(在水中50%, 500mg)。将悬浮液在真空下脱气,并用H₂吹扫数次。将混合物在H₂(15psi)和rt下搅拌0.5h。将RM通过硅藻土过滤,并在

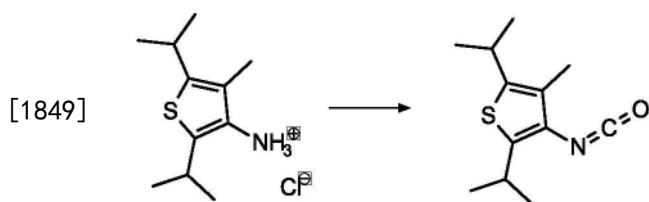
减压下浓缩。通过制备型TLC(二氧化硅,在汽油中9%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为黄色固体。LCMS(ESI): m/z : $[M+H]^+=298.1$ 。

[1845] 步骤6. 4-甲基-2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-胺盐酸盐



[1847] 将N-[4-甲基-2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基](282mg,0.95mmol)在4M HCl/EtOAc(5ml)中的溶液在rt下搅拌0.5h。在减压下浓缩RM,得到标题化合物,为黄色固体。LCMS(ESI): m/z : $[M+H]^+=198.0$ 。

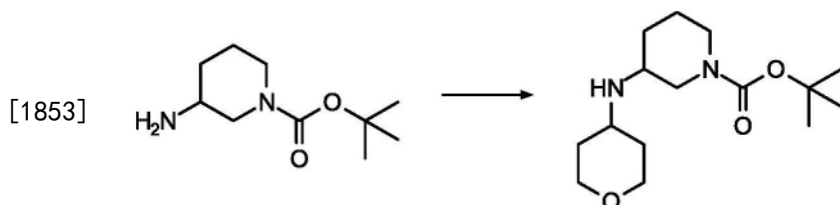
[1848] 步骤7. 3-异氰酸根合-4-甲基-2,5-双(丙烷-2-基)噻吩



[1850] 向升温至40℃的4-甲基-2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-胺盐酸盐(222mg,0.95mmol)在二噁烷(5ml)中的溶液中添加氯甲酸三氯甲酯(137μl,1.1mmol)。将RM在70℃下加热0.5h。在减压下浓缩RM,得到标题化合物,为黄色固体。在MeOH中的LCMS(ESI): m/z : $[M+H+MeOH]^+=256.2$ 。

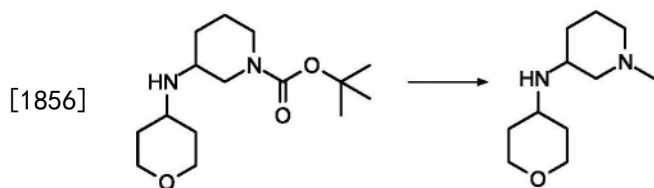
[1851] 中间体43.N-(1-甲基哌啶-3-基)-N-(噁烷-4-基)氨基磺酰胺盐酸盐

[1852] 步骤1. 3-[(噁烷-4-基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



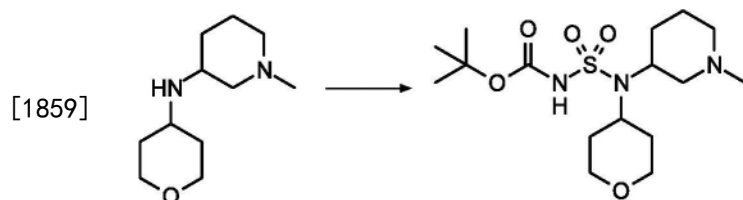
[1854] 向3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.0g,5.0mmol)在DCE(20ml)中的溶液中添加四氢吡喃-4-酮(0.45g,4.5mmol),并将所得混合物在rt下搅拌0.5h。将混合物用NaBH(OAc)₃(1.38g,6.5mmol)处理,并在rt下搅拌1h。将RM用H₂O(10ml)稀释,并用DCM(3x10ml)萃取。将合并的有机层用盐水(2x10ml)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,得到标题化合物,为白色固体。¹H NMR(400MHz,MeOD)δ4.13-4.07(m,1H),4.00-3.97(m,2H),3.88-3.85(m,1H),3.47-3.40(m,2H),3.21-3.08(m,1H),3.03-2.83(m,2H),2.12-1.84(m,5H),1.79-1.72(m,1H),1.58-1.48(m,3H),1.46(s,9H)。

[1855] 步骤2. 1-甲基-N-(噁烷-4-基)哌啶-3-胺



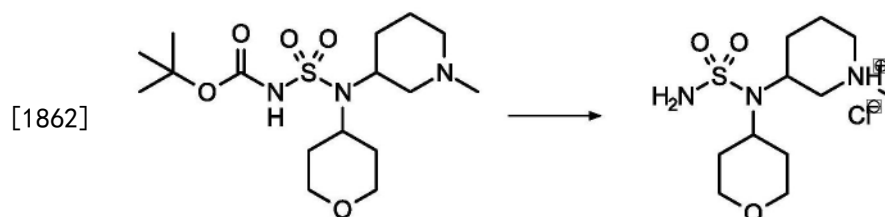
[1857] 在0℃下向3-[(噁烷-4-基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg, 1.76mmol)在THF(10ml)中的溶液中添加氢化铝锂(667mg, 17.6mmol)。将RM在80℃下搅拌2h。使混合物冷却到rt,并通过添加H₂O(7ml)淬灭。将混合物过滤,并在减压下浓缩滤液,得到标题化合物,为无色油状物。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 3.95-3.91 (m, 2H), 3.46-3.36 (m, 2H), 3.01-2.70 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.05-1.67 (m, 6H), 1.65-1.51 (m, 1H), 1.45-1.30 (m, 2H), 1.16-0.99 (m, 1H)。

[1858] 步骤3.N-[(1-甲基哌啶-3-基)(噁烷-4-基)氨基磺酰基]氨基甲酸叔丁酯



[1860] 在N₂下向冷却到0℃的1-甲基-N-(噁烷-4-基)哌啶-3-胺(100mg, 0.50mmol)在DCM(1ml)中的溶液中添加DIPEA(264μl, 1.50mmol)。将RM在0℃下搅拌0.5h,然后用在DCM(713μl, 0.50mmol)中0.70M的N-氯磺酰基氨基甲酸叔丁酯逐滴处理。将所得混合物在0℃下搅拌0.5h。在减压下浓缩混合物,并通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中50-100%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=53%。

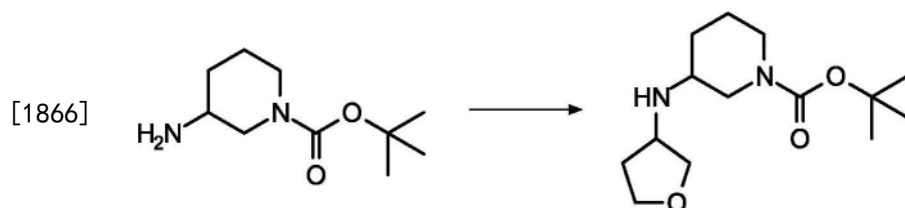
[1861] 步骤4.N-(1-甲基哌啶-3-基)-N-(噁烷-4-基)氨基磺酰胺盐酸盐



[1863] 将N-[(1-甲基哌啶-3-基)(噁烷-4-基)氨基磺酰基]氨基甲酸叔丁酯(100mg, 265μmol)在4M HCl/EtOAc(10ml)中的溶液在rt下搅拌0.5h。在减压下浓缩混合物,得到标题化合物,为白色固体。LCMS(ESI): m/z: [M+H]⁺=278.2。

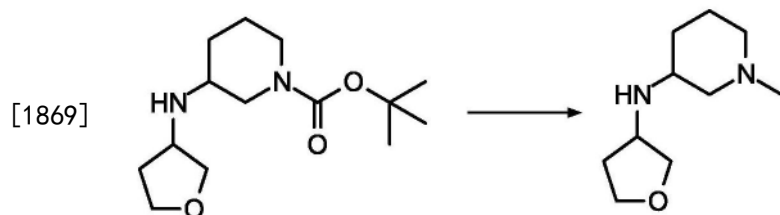
[1864] 中间体44.N-(1-甲基哌啶-3-基)-N-(氧戊环-3-基)氨基磺酰胺盐酸盐

[1865] 步骤1. 3-[(氧戊环-3-基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



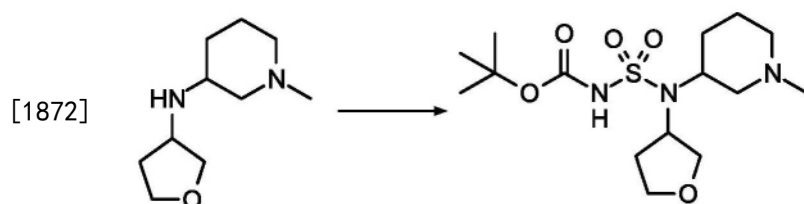
[1867] 在N₂下向3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1g, 5.0mmol)在DCE(20ml)中的溶液中添加四氢呋喃-3-酮(430mg, 5.0mmol),并将混合物在rt下搅拌0.5h。将RM用NaBH(OAc)₃(1.38g, 6.5mmol)处理,并在rt下搅拌3h。在减压下浓缩RM,并通过柱色谱法(二氧化硅,100%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为黄色固体。Y=95%。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 4.10 (s, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 2H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.72-2.60 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.94-1.65 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.44-1.25 (m, 2H)。

[1868] 步骤2. 1-甲基-N-(氧戊环-3-基)哌啶-3-胺



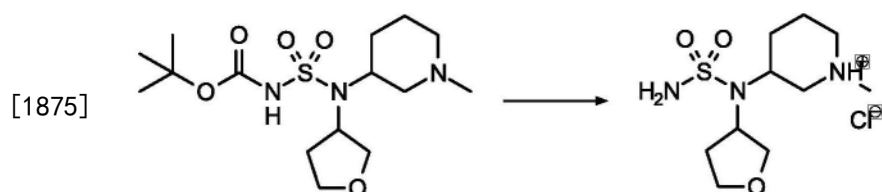
[1870] 向3-[(氧戊环-3-基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.28g, 4.73mmol)在THF(30ml)中的溶液中添加氢化铝锂(1.80g, 47.3mmol)。将RM在80℃下搅拌3h。通过添加H₂O(1.8ml)和NaOH水溶液(1.8ml)将冷却到0℃的RM淬灭。将混合物过滤,并在减压下浓缩滤液,得到残留物。通过柱色谱法(二氧化硅,在DCM中9%MeOH)将其纯化,得到标题化合物,为黄色固体。Y=57%。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ3.95-3.80(m, 2H), 3.70-3.65(m, 1H), 3.60-3.45(m, 2H), 3.05-2.95(m, 1H), 2.80-2.75(m, 1H), 2.70-2.60(m, 1H), 2.25(s, 3H), 2.20-2.10(m, 1H), 2.05-1.90(m, 2H), 1.80-1.65(m, 3H), 1.63-1.50(m, 1H), 1.15-0.95(m, 1H)。

[1871] 步骤3.N-[(1-甲基哌啶-3-基)(氧戊环-3-基)氨基磺酰基]氨基甲酸叔丁酯



[1873] 在N₂下向1-甲基-N-(氧戊环-3-基)哌啶-3-胺(200mg, 1.09mmol)在THF(2ml)中的溶液中添加DIPEA(567μl, 3.26mmol)。将RM在rt下搅拌0.5h,冷却到0℃,并用在DCM(6.92ml)中0.47M的N-氯磺酰基氨基甲酸叔丁酯处理。将RM在0℃下搅拌3h。在减压下浓缩RM,并通过制备型TLC(二氧化硅,在汽油中25%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为黄色固体。Y=27%。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ4.55-4.40(m, 1H), 4.05-3.98(m, 1H), 3.90-3.85(m, 1H), 3.70-3.60(m, 3H), 3.49-3.40(m, 1H), 3.30-3.00(m, 2H), 2.95-2.65(m, 1H), 2.54(d, J=4Hz, 3H), 2.35-2.25(m, 1H), 2.23-2.10(m, 1H), 1.95-1.85(m, 2H), 1.80-1.65(m, 1H), 1.63-1.60(m, 1H), 1.50(s, 9H)。

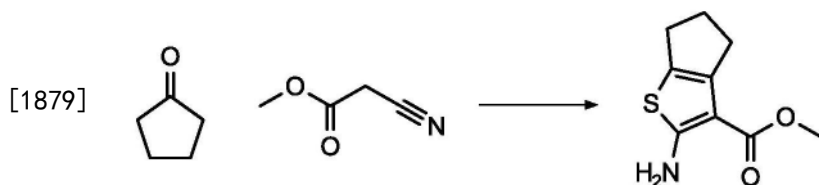
[1874] 步骤4.N-(1-甲基哌啶-3-基)-N-(氧戊环-3-基)氨基磺酰胺盐酸盐



[1876] 将N-[(1-甲基哌啶-3-基)(氧戊环-3-基)氨基磺酰基]氨基甲酸叔丁酯(105mg, 0.29mmol)在4M HCl/EtOAc(2ml)中的溶液在rt下搅拌0.5h。在减压下浓缩RM,得到标题化合物,为黄色固体。LCMS(ESI): m/z: [M+H]⁺=264.1。

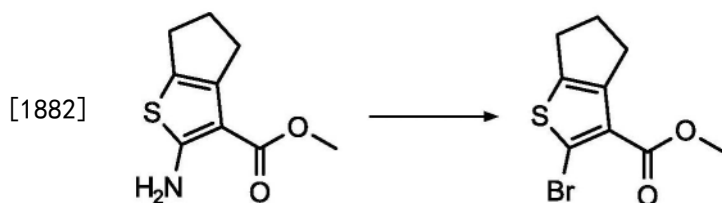
[1877] 中间体45. 3-异氰酸根合-2-(丙烷-2-基)-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩

[1878] 步骤1. 2-氨基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸甲酯



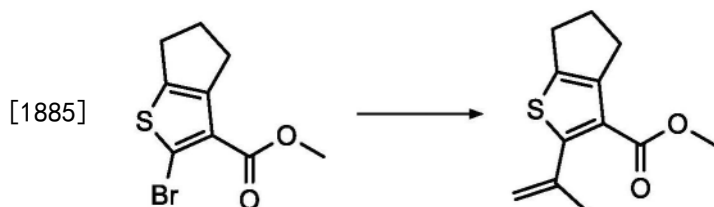
[1880] 向2-氰基乙酸甲酯(1.30g, 13.1mmol)在MeOH(10ml)中的溶液中添加环戊酮(1.0g, 11.9mmol)、二乙胺(1.35ml, 13.1mmol)和硫(419mg, 13.1mmol)。在rt下将RM在超声浴中声处理1h。在减压下浓缩RM,并通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中9-17%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为黄色固体。Y=20%。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 5.87(s, 2H), 3.79(s, 3H), 2.83-2.78(m, 2H), 2.74-2.68(m, 2H), 2.35-2.27(m, 2H)。

[1881] 步骤2. 2-溴-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸甲酯



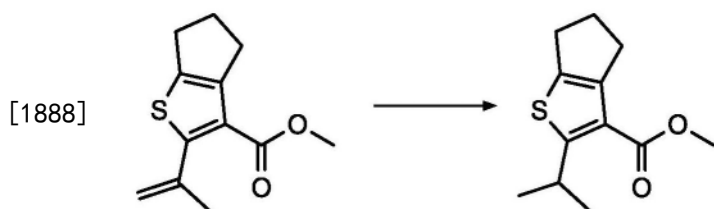
[1883] 向冷却到0℃的CuBr₂(7.81g, 35.0mmol)在MeCN(50ml)中的混合物中添加亚硝酸叔丁酯(3.24g, 31.4mmol),并分次添加2-氨基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸甲酯(5.0g, 25.4mmol)。将RM在0℃下搅拌2h,然后使混合物升温至rt并搅拌3h。将RM用水(40ml)稀释,并用EtOAc(3x50ml)萃取。将合并的有机相用盐水(25ml)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中9-17%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为固体。Y=32%。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 3.87(s, 3H), 2.95(t, J=7Hz, 2H), 2.85(t, J=7Hz, 2H), 2.44-2.37(m, 2H)。

[1884] 步骤3. 2-(丙-1-烯-2-基)-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸甲酯



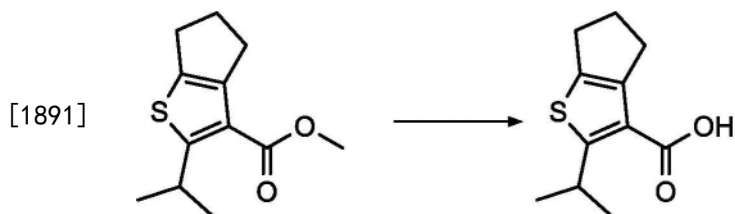
[1886] 在N₂下向2-溴-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸甲酯(500mg, 1.91mmol)和2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.61g, 9.57mmol)在THF(10ml)和H₂O(2ml)中的溶液中添加Na₂CO₃(609mg, 5.74mmol)和Pd(PPh₃)₄(22mg, 19μmol)。将RM在90℃下搅拌12h。在减压下浓缩溶液,得到残留物,通过制备型HPLC(柱:Welch Ultimate AQ-C18 150x30mm, 5μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B:55-80%, 12min)将其纯化,得到标题化合物,为白色固体。Y=38%。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 5.20-5.14(m, 2H), 3.82(s, 3H), 2.92-2.84(m, 4H), 2.45-2.38(m, 2H), 2.14(s, 3H)。

[1887] 步骤4. 2-(丙烷-2-基)-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸甲酯



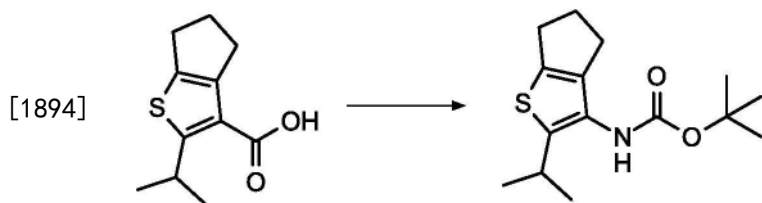
[1889] 向2-(丙-1-烯-2-基)-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸甲酯(160mg,0.72mmol)在MeOH(4ml)中的溶液中添加10%Pd/C(在水中50%,100mg)。将RM脱气,并在H₂气氛和rt下搅拌1h。将RM通过硅藻土过滤,并在减压下浓缩滤液,得到标题化合物,为白色固体。Y=81%。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ4.12-4.05(m,1H),3.82(s,3H),2.90(t,J=7Hz,2H),2.84(t,J=7Hz,2H),2.43-2.36(m,2H),1.31(d,J=7Hz,6H)。

[1890] 步骤5. 2-(丙烷-2-基)-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸



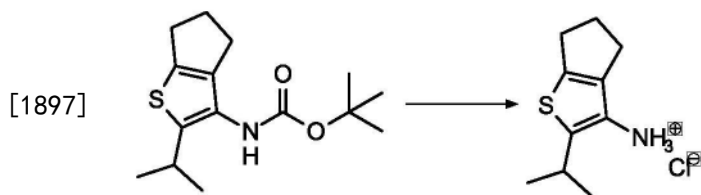
[1892] 向2-(丙烷-2-基)-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸甲酯(130mg,0.58mmol)在H₂O(1ml)和MeOH(2ml)中的溶液中添加NaOH(28mg,0.70mmol)。将RM在50℃下搅拌12h。将溶液过滤,并在减压下浓缩滤液。将残留物用H₂O(5ml)稀释。用6M HCl将溶液酸化至pH~2,然后用EtOAc(3x15ml)萃取。在减压下浓缩合并的有机相,得到标题化合物,为白色固体。Y=89%。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ4.16-4.08(m,1H),2.98-2.83(m,4H),2.45-2.38(m,2H),1.33(d,J=7Hz,6H)。

[1893] 步骤6.N-[2-(丙烷-2-基)-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯



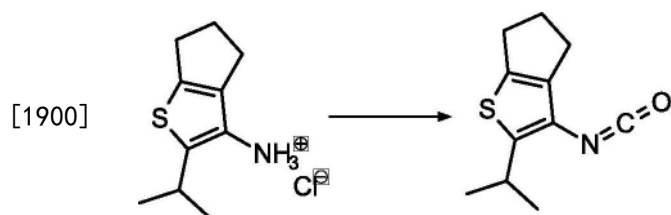
[1895] 在N₂下向2-(丙烷-2-基)-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸(108mg,0.51mmol)在叔丁醇(3ml)中的溶液中添加DPPA(111μl,0.51mmol)和DIPEA(134μl,60.77mmol)。将RM在90℃下搅拌12h。将溶液在减压下浓缩,并通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中9-17%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为黄色固体。Y=35%。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ5.74(s,1H),3.20-3.14(m,1H),2.83(t,J=7Hz,2H),2.68(t,J=7Hz,2H),2.42-2.35(m,2H),1.49(s,9H),1.26(d,J=7Hz,6H)。

[1896] 步骤7. 2-(丙烷-2-基)-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-胺盐酸盐



[1898] 将N-[2-(丙烷-2-基)-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯(50mg, 178 μ mol)和4M HCl在EtOAc(3ml)中的混合物在rt下搅拌1h。在减压下浓缩溶液,得到标题化合物,为黄色固体。Y=83%。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺=182.2。

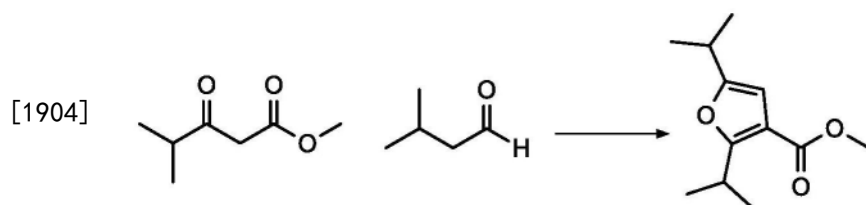
[1899] 步骤8. 3-异氰酸根合-2-(丙烷-2-基)-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩



[1901] 向升温至40℃的2-(丙烷-2-基)-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-胺盐酸盐(32mg, 0.15mmol)在二噁烷(3ml)中的溶液中添加氯甲酸三氯甲酯(21 μ l, 0.18mmol)。将RM在70℃下加热0.5h。在减压下浓缩RM,得到标题化合物,为固体。在MeOH中的LCMS (ESI) :m/z: [M+MeOH+H]⁺=240.2。

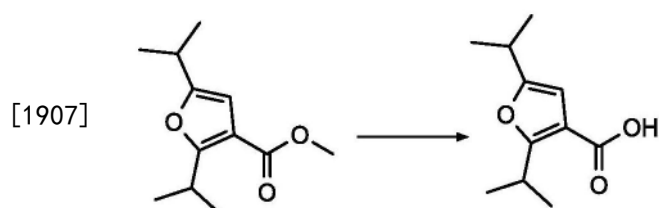
[1902] 中间体46. 3-异氰酸根合-2,5-双(丙烷-2-基)呋喃

[1903] 步骤1. 2,5-双(丙烷-2-基)呋喃-3-甲酸甲酯



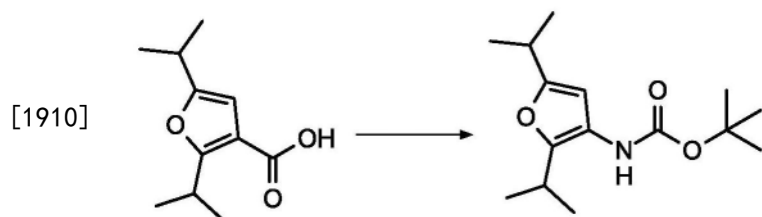
[1905] 向3-甲基丁醛(1.98g, 23.0mmol)在ACN(40ml)中的溶液中添加4-甲基-3-氧代-戊酸甲酯(4.0g, 27.8mmol)、AlCl₃(185mg, 1.39mmol)和NBS(4.94g, 27.8mmol)。将RM在80℃下加热12h。将溶液真空浓缩,并通过硅胶色谱法(在汽油中9%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为黄色油状物。Y=43%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.19(s, 1H), 3.80(s, 3H), 3.77-3.67(m, 1H), 2.94-2.84(m, 1H), 1.30-1.17(m, 12H)。

[1906] 步骤2. 2,5-双(丙烷-2-基)呋喃-3-甲酸



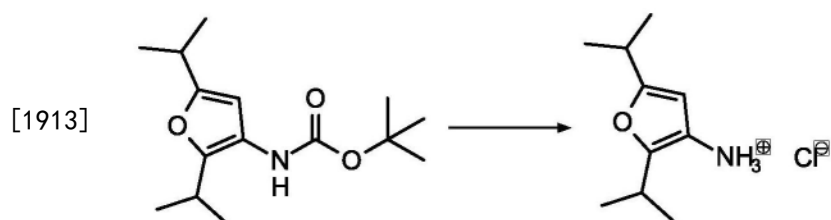
[1908] 向冷却到0℃的2,5-双(丙烷-2-基)呋喃-3-甲酸甲酯(2.5g, 11.9mmol)在EtOH(32ml)和H₂O(4ml)中的溶液中添加NaOH(476mg, 11.9mmol)。将RM在80℃下搅拌12h。将RM用EtOAc(5ml)稀释,并用水(3x3ml)萃取。用1M HCl将合并的水相酸化至pH~4。将混合物用EtOAc(3x3ml)萃取,并将合并的有机物用盐水(2ml)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩,得到标题化合物,为黄色油状物。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺=197.2。

[1909] 步骤3. N-[2,5-双(丙烷-2-基)呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯



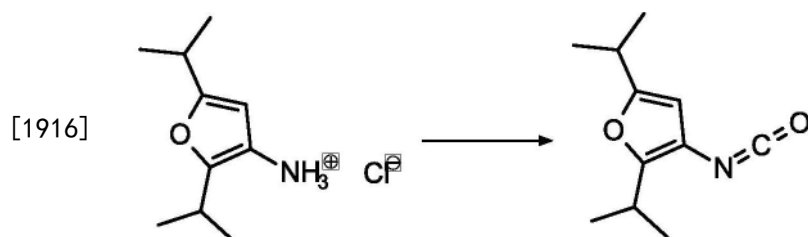
[1911] 向2,5-双(丙烷-2-基)呋喃-3-甲酸(2.6g, 13.3mmol)在叔丁醇(30ml)中的溶液中添加DIPEA(3.46ml, 19.9mmol)和DPPA(3.65g, 13.3mmol)。将RM在85℃下加热12h。将溶液真空浓缩,并通过硅胶色谱法(在汽油中17%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题黄色固体。Y=28%。LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 268.1$ 。

[1912] 步骤4. 2,5-双(丙烷-2-基)呋喃-3-胺盐酸盐



[1914] 将N-[2,5-双(丙烷-2-基)呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯(500mg, 1.87mmol)在4M HCl/EtOAc(20ml)中的溶液在rt下搅拌2h。将溶液真空浓缩,得到标题化合物,为黄色油状物。LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 168.1$ 。

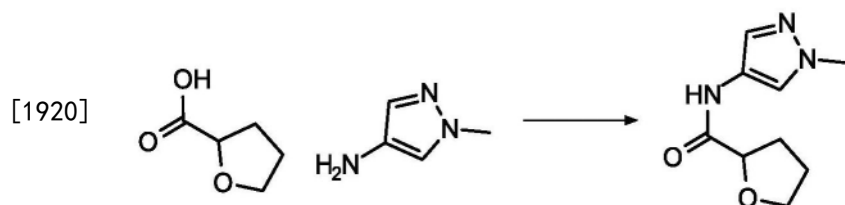
[1915] 步骤5. 3-异氰酸根合-2,5-双(丙烷-2-基)呋喃



[1917] 向升温至40℃的2,5-双(丙烷-2-基)呋喃-3-胺盐酸盐(300mg, 1.79mmol)在二噁烷(6ml)中的溶液中添加氯甲酸三氯甲酯(216μl, 1.79mmol)。将RM在70℃下加热1h。将溶液真空浓缩,得到标题化合物,为液体。在MeOH中的LCMS (ESI): m/z : $[M+MeOH+H]^+ = 226.2$ 。

[1918] 中间体47.N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-[(氧戊环-2-基)甲基]氨基磺酰胺

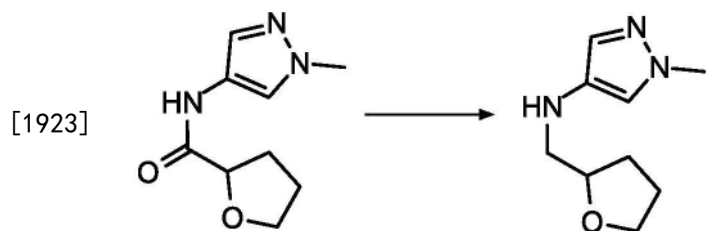
[1919] 步骤1.N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氧戊环-2-甲酰胺



[1921] 向冷却到0℃的四氢呋喃-2-甲酸(500mg, 4.31mmol)在DCM(5ml)中的溶液中添加HATU(2.46g, 6.46mmol),并将混合物搅拌0.5h。将RM用1-甲基吡唑-4-胺(418mg, 4.31mmol)和DIPEA(2.25ml, 12.9mmol)处理。将混合物在rt下搅拌12h。将RM用水(10ml)稀释,并将所得混合物用DCM(3x10ml)萃取。收集有机相,用盐水(10ml)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩滤液。通过柱色谱法(二氧化硅,在DCM中5-9%MeOH)纯化所得残留物,得到标题化

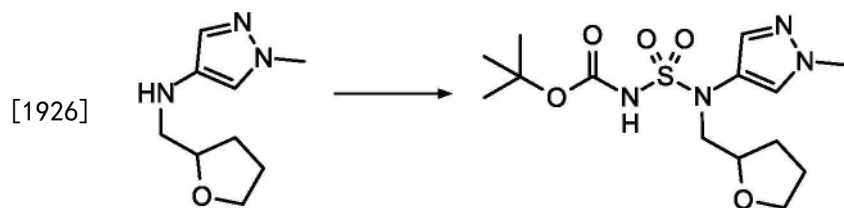
合物,为白色固体。 $Y=83\%$ 。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.33 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.49-4.44 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.15-2.14 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 2H)。

[1922] 步骤2. 1-甲基-N-[(氧戊环-2-基)甲基]-1H-吡唑-4-胺



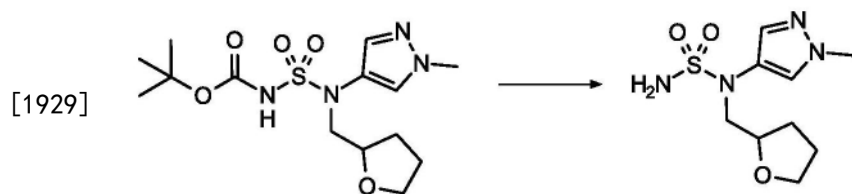
[1924] 在 0°C 下向N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氧戊环-2-甲酰胺(400mg, 2.05mmol)在THF(4ml)中的溶液中添加10M $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (2.05ml, 20.5mmol)。将混合物在 80°C 下加热12h。用MeOH(5ml)淬灭反应,并在rt下搅拌10分钟。将混合物用水(10ml)稀释,并通过EtOAc(3x10ml)萃取。收集有机相,用盐水(10ml)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩滤液,得到标题化合物,为黄色固体。LCMS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=182.1$ 。

[1925] 步骤3. N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(氧戊环-2-基)甲基]氨基磺酰基]-氨基甲酸叔丁酯



[1927] 向冷却到 0°C 的1-甲基-N-[(氧戊环-2-基)甲基]-1H-吡唑-4-胺(380mg, 2.10mmol)在DCM(4ml)中的溶液中添加DIPEA(1.10ml, 6.29mmol)和在DCM(3.86ml, 2.70mmol)中0.70M的N-氯磺酰基氨基甲酸叔丁酯。将混合物在rt下搅拌0.5h。将RM过滤,并在减压下浓缩滤液,得到残留物。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 250x50mm, 10 μm ; 流动相:[水(0.05% HCl)-ACN]; B: 20-50%, 10min)将其纯化,得到标题化合物,为淡黄色油状物。 $Y=46\%$ 。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 7.52 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84-3.68 (m, 4H), 2.00-1.84 (m, 3H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.50 (s, 9H)。

[1928] 步骤4. N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-[(氧戊环-2-基)甲基]氨基磺酰胺

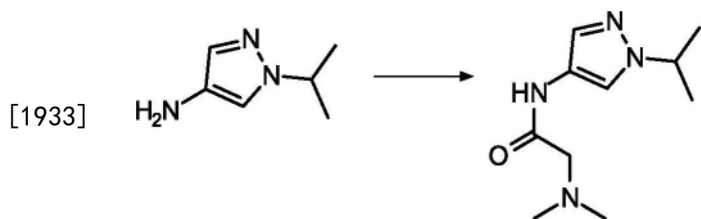


[1930] 将N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(氧戊环-2-基)甲基]氨基磺酰基]-氨基甲酸叔丁酯(350mg, 0.97mmol)在4M HCl/EtOAc(10ml)中的溶液在rt下搅拌1h。将混合物在减压下浓缩,得到标题化合物,为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.94 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.14-4.00 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.88-3.69 (m, 2H), 3.65-3.43 (m, 2H), 2.07-1.81 (m, 3H), 1.72-1.57 (m, 1H)。

[1931] 中间体48. N-[2-(二甲氨基)乙基]-N-[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]氨基-磺酰

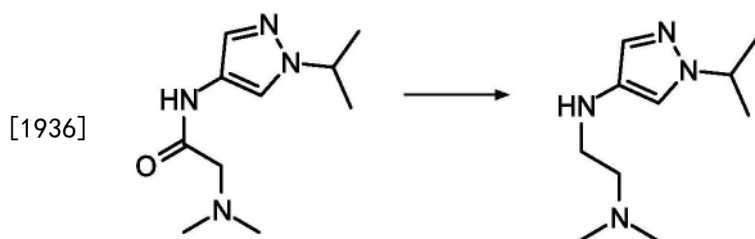
胺盐酸盐

[1932] 步骤1. 2-(二甲氨基)-N-[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]乙酰胺



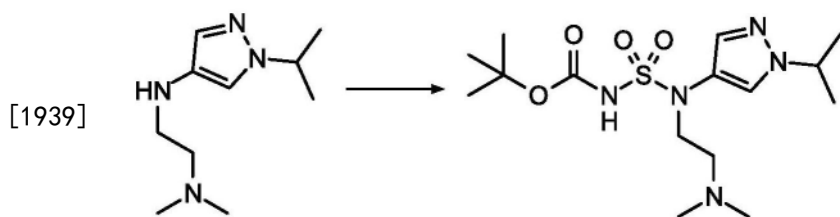
[1934] 在0℃下向2-(二甲氨基)乙酸(1.24g, 12.0mmol)在DCM(20ml)中的溶液中添加HOBt(2.43g, 18.0mmol)和EDCI(3.45g, 18.0mmol)。将溶液在0℃下搅拌0.5h, 然后用1-异丙基吡唑-4-胺(1.5g, 12.0mmol)[关于合成参见中间体40]和DIPEA(6.26ml, 36.0mmol)处理。将RM在rt下搅拌6h。在真空下浓缩溶液, 并通过硅胶色谱法(在EtOAc中9-33%MeOH)纯化所得残留物, 得到标题化合物, 为黄色油状物。Y=46%。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ7.95(s, 1H), 7.55(s, 1H), 4.53-4.42(m, 1H), 3.10(s, 2H), 2.34(s, 6H), 1.50-1.45(m, 6H)。

[1935] 步骤2.N-[2-(二甲氨基)乙基]-1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-胺



[1937] 将2-(二甲氨基)-N-(1-异丙基吡唑-4-基)乙酰胺(580mg, 2.76mmol)在1M BH₃/THF(10ml)中的溶液在50℃下搅拌6h。将RM冷却到0℃, 并用10M BH₃·Me₂S(1.38ml, 13.8mmol)处理。将RM在60℃下加热12h。将溶液冷却到0℃, 并通过添加MeOH(20ml)淬灭。在真空下浓缩溶液, 得到标题化合物, 为黄色胶状物。LCMS(ESI): m/z: [M+H]⁺=197.2。

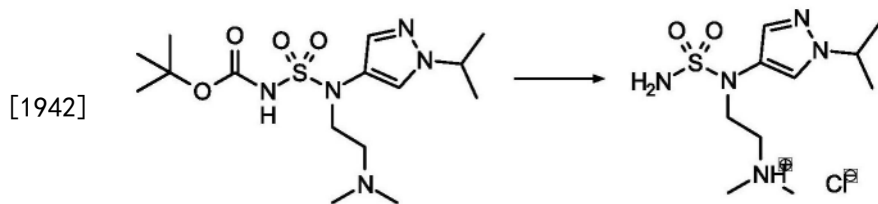
[1938] 步骤3.N-{[2-(二甲氨基)乙基][1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]氨基磺酰基}氨基甲酸叔丁酯



[1940] 向冷却到0℃的N-[2-(二甲氨基)乙基]-1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-胺(500mg, 2.55mmol)在DCM(2ml)中的溶液中添加DIPEA(1.33ml, 7.64mmol), 并将溶液搅拌20分钟。将RM用在DCM(2.70ml, 2.55mmol)中0.99M的N-氯磺酰基氨基甲酸叔丁酯处理, 并将所得溶液在0℃下搅拌4h。将溶液真空浓缩, 并通过制备型HPLC(柱: Phenomenex Luna C18 250x50mm, 10μm; 流动相: [水(0.1% TFA)-ACN]; B: 5-35%, 20min)纯化所得残留物, 得到标题化合物, 为黄色胶状物。Y=53%。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ7.62(s, 1H), 7.56(s, 1H), 4.55-4.51(m, 1H), 4.21-4.18(m, 1H), 3.90-3.88(m, 2H), 3.36-3.35(m, 1H), 3.30-3.25(m, 1H), 3.01(s, 6H), 1.52(s, 9H), 1.51-1.47(m, 6H)。

[1941] 步骤4.N-[2-(二甲氨基)乙基]-N-[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]氨基-磺酰胺

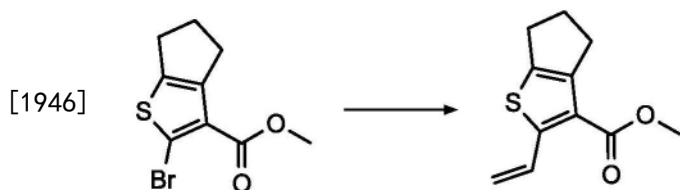
盐酸盐



[1943] 将N-{[2-(二甲氨基)乙基][1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]氨磺酰基}氨基甲酸叔丁酯(100mg, 266 μ mol, 1当量)在4M HCl/EtOAc(5ml)中的溶液在rt下搅拌1h。将溶液真空浓缩,得到标题化合物,为黄色油状物。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=276.1。

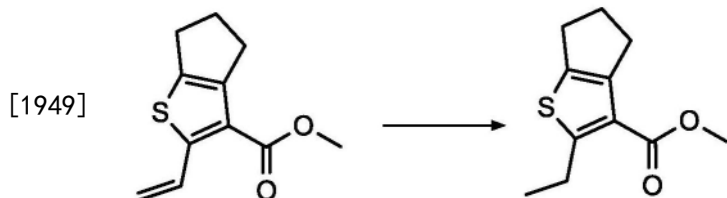
[1944] 中间体49. 2-乙基-3-异氰酸根合-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩

[1945] 步骤1. 2-乙烯基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸甲酯



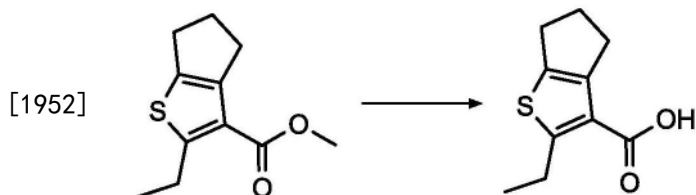
[1947] 向2-溴-5,6-二氢-4H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸甲酯(300mg, 1.15mmol) [关于合成参见中间体28]在THF (5ml) 和H₂O (0.5ml) 中的溶液中添加乙烯三氟硼酸钾(769mg, 5.74mmol)、三苯基膦(18mg, 69μmol)、Cs₂CO₃ (1.12g, 3.45mmol) 和PdCl₂ (4.1mg, 23μmol)。将RM脱气,并在氮气氛下放置。将RM在90℃下加热12h。将RM在减压下浓缩,并通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中5-9%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为固体。Y=30%。

[1948] 步骤2. 2-乙基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸甲酯



[1950] 向2-乙烯基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸甲酯(203mg,0.97mmol)在MeOH(6ml)中的溶液中添加10%Pd/C(在水中50%,100mg)。将RM脱气,并在H₂(15psi)和rt下搅拌1h。将RM通过硅藻土过滤,并在减压下浓缩滤液,得到标题化合物,为黄色固体。LCMS (ESI):m/z:[M+H]⁺=211.0。

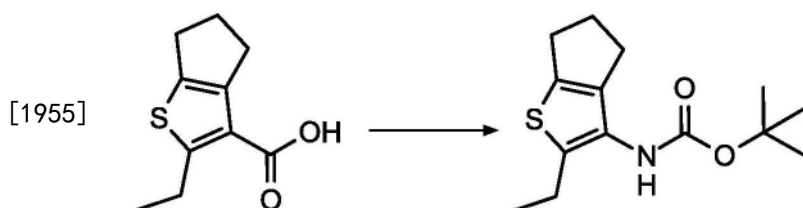
[1951] 步骤3. 2-乙基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸



[1953] 向2-乙基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸甲酯(183mg,0.87mmol)在MeOH(4ml)和H₂O(2ml)中的溶液中添加NaOH(52mg,1.31mmol)。将RM在50℃下搅拌12h。在减压下浓缩RM。将残留物用H₂O(5ml)稀释,并将溶液用1M HCl水溶液酸化至pH~2。将混合物用EtOAc(3x5ml)萃取。在减压下浓缩合并的有机相,得到标题化合物,为黄色固体。LCMS(ESI):m/z:

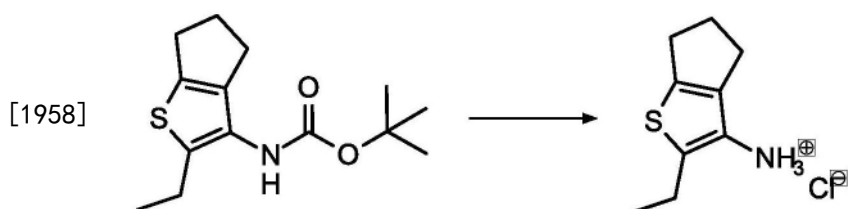
[M-H]⁻ = 195.1。

[1954] 步骤4. N- {2-乙基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基} 氨基甲酸叔丁酯



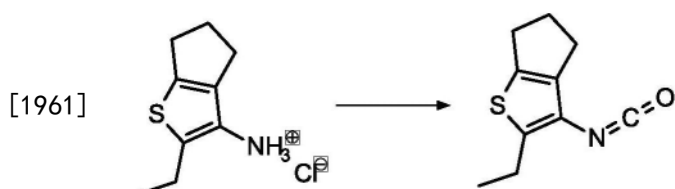
[1956] 在N₂下向2-乙基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸 (245mg, 1.25mmol) 在叔丁醇 (6ml) 中的溶液中添加DPPA (344mg, 1.25mmol) 和DIPEA (326μl, 1.87mmol)。将RM在90℃下加热12h。在减压下浓缩溶液, 并通过柱色谱法 (二氧化硅, 在汽油中5-9% EtOAc) 纯化所得残留物, 得到标题化合物, 为黄色固体。Y = 21%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 2.83 (t, J = 7Hz, 2H), 2.70-2.66 (m, 3H), 2.42-2.36 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.23 (t, J = 7Hz, 3H)。

[1957] 步骤5. 2-乙基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-胺盐酸盐



[1959] 将N- {2-乙基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基} 氨基甲酸叔丁酯 (70mg, 0.26mmol) 在4M HCl/EtOAc (7ml) 中的溶液在rt下搅拌1h。将溶液在减压下浓缩, 得到标题化合物, 为黄色固体。LCMS (ESI) : m/z : [M+H]⁺ = 168.2。

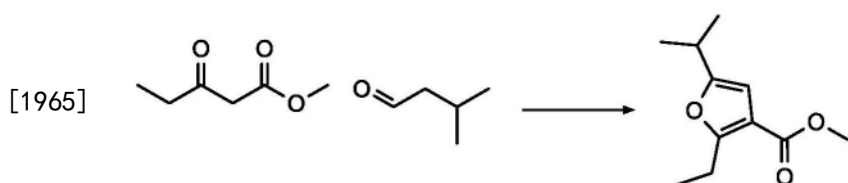
[1960] 步骤6. 2-乙基-3-异氰酸根合-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩



[1962] 向升温至40℃的2-乙基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-胺盐酸盐 (55mg, 0.27mmol) 在二噁烷 (3ml) 中的溶液中添加氯甲酸三氯甲酯 (95mg, 0.48mmol)。将RM在70℃下搅拌0.5h。在减压下浓缩溶液, 得到标题化合物, 为黄色固体, 其直接用于下一步。在MeOH中的LCMS (ESI) : m/z : [M+MeOH+H]⁺ = 226.1。

[1963] 中间体50. 2-乙基-3-异氰酸根合-5-(丙烷-2-基) 呋喃

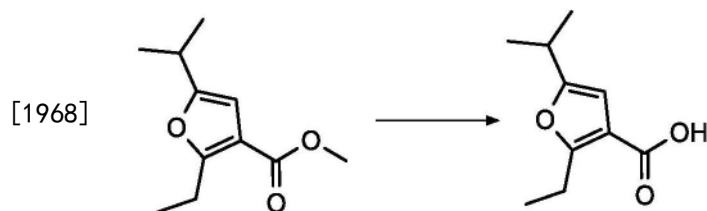
[1964] 步骤1. 2-乙基-5-(丙烷-2-基) 呋喃-3-甲酸甲酯



[1966] 向3-甲基丁醛 (1.10g, 12.8mmol) 在ACN (40ml) 中的溶液中添加3-氧代戊酸甲酯 (2.0g, 15.4mmol)、AlCl₃ (102mg, 0.77mmol) 和NBS (2.74g, 15.4mmol)。将RM在80℃下搅拌12h。将混合物真空浓缩, 并通过硅胶色谱法 (在汽油中9% EtOAc) 纯化所得残留物, 得到标

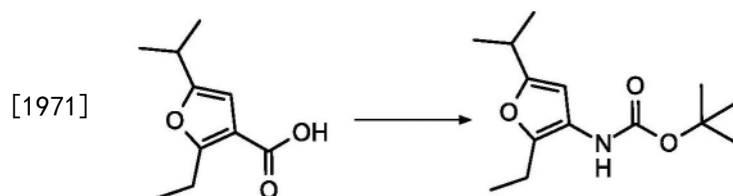
题化合物,为黄色油状物。 $Y=70\%$ 。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 6.12 (s, 1H) , 3.73 (s, 3H) , 2.89 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H) , 2.85-2.75 (m, 1H) , 1.21-1.10 (m, 9H) 。

[1967] 步骤2. 2-乙基-5-(丙烷-2-基)呋喃-3-甲酸



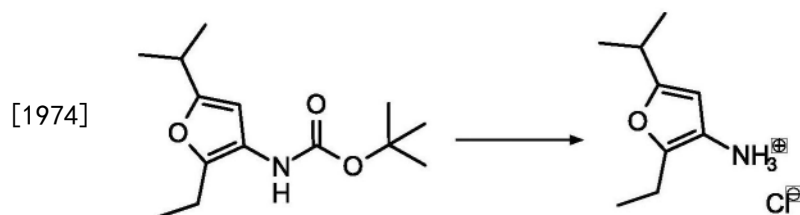
[1969] 向冷却到 0°C 的2-乙基-5-(丙烷-2-基)呋喃-3-甲酸甲酯(2.1g, 10.7mmol)在EtOH (20ml)和 H_2O (4ml)中的溶液中添加NaOH(428mg, 10.7mmol)。将RM在 80°C 下加热12h。将RM浓缩,然后用EtOAc (5ml) 稀释。将混合物用水(3x3ml)萃取,并将合并的水相用1M HCl水溶液酸化至 $\text{pH}\sim 4$ 。将所得水相用EtOAc (3x3ml) 萃取。将合并的有机相用盐水(2ml)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩滤液,得到标题化合物,为黄色液体。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 6.25 (s, 1H) , 3.00 (q, $J=8\text{Hz}$, 2H) , 2.90-2.80 (m, 1H) , 1.31-1.18 (m, 9H) 。

[1970] 步骤3. N-[2-乙基-5-(丙烷-2-基)呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯



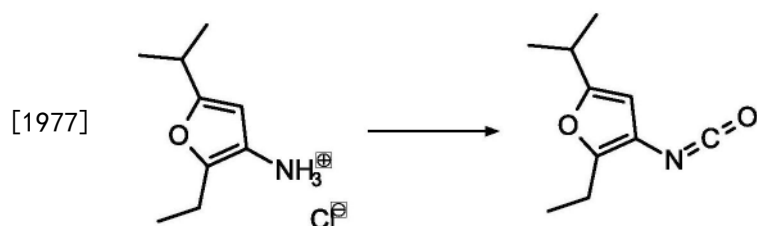
[1972] 向2-乙基-5-(丙烷-2-基)呋喃-3-甲酸(2.0g, 11.0mmol)在叔丁醇(30ml)中的溶液中添加DPPA(3.02g, 11.0mmol)和DIPEA(2.87ml, 16.5mmol)。将RM在 85°C 下加热3h。将溶液真空浓缩,并通过硅胶色谱法(在汽油中17%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。 $Y=76\%$ 。LCMS: m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=254.1$ 。

[1973] 步骤4. 2-乙基-5-(丙烷-2-基)呋喃-3-胺盐酸盐



[1975] 将N-[2-乙基-5-(丙烷-2-基)呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.39mmol)在4M HCl/EtOAc (3ml)中的溶液在rt下搅拌12h。将溶液真空浓缩,得到标题化合物,为黄色油状物。LCMS: m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=154.1$ 。

[1976] 步骤5. 2-乙基-3-异氰酸根合-5-(丙烷-2-基)呋喃

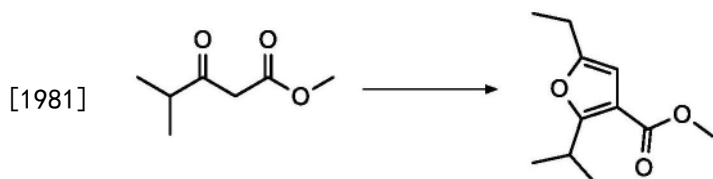


[1978] 向升温至 40°C 的2-乙基-5-(丙烷-2-基)呋喃-3-胺盐酸盐(90mg, 0.47mmol)在二

噁烷(3ml)中的溶液中添加氯甲酸三氯甲酯(116mg, 0.59mmol)。将RM在70℃下加热1h。将溶液真空浓缩,得到标题化合物,为油状物。在MeOH中的LCMS:m/z: $[M+MeOH+H]^+ = 212.2$ 。

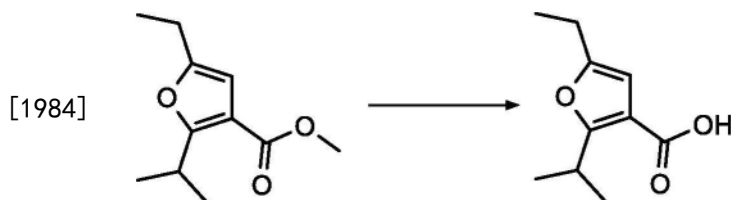
[1979] 中间体51. 5-乙基-3-异氰酸根合-2-(丙烷-2-基)呋喃

[1980] 步骤1. 5-乙基-2-(丙烷-2-基)呋喃-3-甲酸甲酯



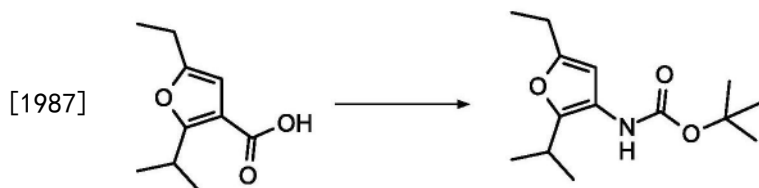
[1982] 向丁醛(2.5g, 34.7mmol)在MeCN(60ml)中的溶液中添加4-甲基-3-氧代-戊酸甲酯(6.02g, 41.8mmol)、NBS(7.43g, 41.8mmol)和 $AlCl_3$ (279mg, 2.09mmol)。将RM在80℃下搅拌12h。在减压下浓缩溶液,并通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中5-9%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=56%。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.25(s, 1H), 3.75(m, 1H), 2.62(m, 2H), 1.29-1.21(m, 9H)。

[1983] 步骤2. 5-乙基-2-(丙烷-2-基)呋喃-3-甲酸



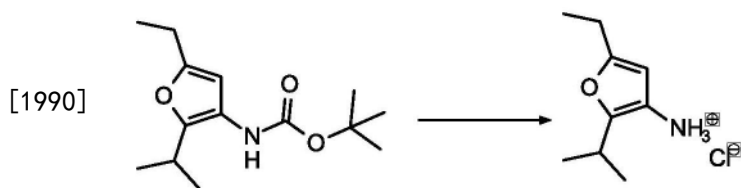
[1985] 向冷却到0℃的5-乙基-2-(丙烷-2-基)呋喃-3-甲酸甲酯(4.5g, 22.9mmol)在EtOH(40ml)和 H_2O (10ml)中的溶液中添加NaOH(1.10g, 27.5mmol)。将溶液在80℃下加热12h。在减压下浓缩溶液,并用1M HCl水溶液将残留物酸化至pH~4。将混合物用EtOAc(3x30ml)萃取。将合并的有机物干燥,并在减压下浓缩,得到标题化合物,为白色固体。Y=91%。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.25(s, 1H), 3.79-3.71(m, 1H), 2.64-2.58(m, 2H), 1.28-1.21(m, 9H)。

[1986] 步骤3. N-[5-乙基-2-(丙烷-2-基)呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯



[1988] 向5-乙基-2-(丙烷-2-基)呋喃-3-甲酸(500mg, 2.74mmol)在叔丁醇(10ml)中的溶液中添加DPPA(755mg, 2.74mmol)和DIPEA(717 μ l, 4.12mmol)。将RM在90℃下搅拌12h。将混合物在减压下浓缩,并通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中5-9%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=33%。LCMS(ESI):m/z: $[M+H]^+ = 254.1$ 。

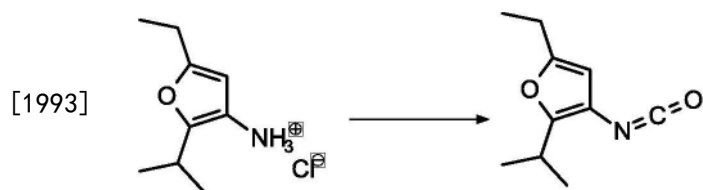
[1989] 步骤4. 5-乙基-2-(丙烷-2-基)呋喃-3-胺盐酸盐



[1991] 将N-[5-乙基-2-(丙烷-2-基)呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯(200mg, 0.79mmol)在4M

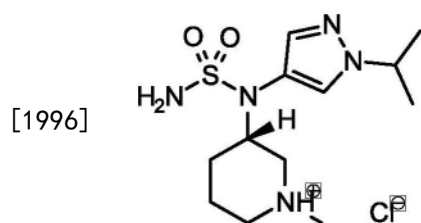
HCl/EtOAc (3ml) 中的溶液在rt下搅拌1h。在减压下浓缩溶液,得到标题化合物,为白色固体。

[1992] 步骤5. 5-乙基-3-异氰酸根合-2-(丙烷-2-基)呋喃



[1994] 在40℃下向5-乙基-2-(丙烷-2-基)呋喃-3-胺盐酸盐(150mg, 0.79mmol)在二噁烷(3ml)中的溶液中添加氯甲酸三氯甲酯(188mg, 0.95mmol)。将RM在70℃下搅拌1h。在减压下浓缩溶液,得到标题化合物,为白色固体。Y=52%。在MeOH中的LCMS (ESI) :m/z: [M+MeOH+H]⁺ =212.2。

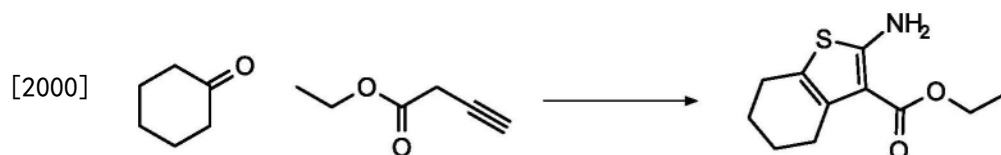
[1995] 中间体52. N-[(3S) -1-甲基哌啶-3-基] -N-[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]氨基-磺酰胺盐酸盐



[1997] 采用与中间体25类似的方法制备,但以(3S)-3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯开始。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ =281.2。

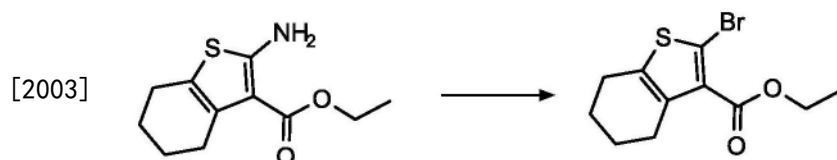
[1998] 中间体53. 2-乙基-3-异氰酸根合-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩

[1999] 步骤1. 2-氨基-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-甲酸乙酯



[2001] 向2-氰基乙酸乙酯(1.27g, 11.2mmol)在EtOH(10ml)中的溶液中添加环己酮(1.0g, 10.2mmol)、二乙胺(1.05ml, 10.2mmol)和硫(0.33g, 10.2mmol)。将RM在25℃超声浴中放置1h。在减压下浓缩溶液,并通过柱色谱法(二氧化硅,石油醚/乙酸乙酯=10/1至5/1)纯化所得残留物,得到标题化合物,为黄色固体。Y=42%。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺ =226.0。

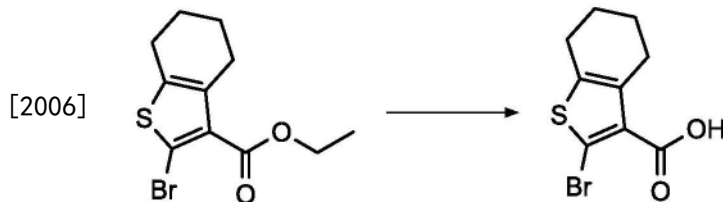
[2002] 步骤2. 2-溴-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-甲酸乙酯



[2004] 向冷却到0℃的亚硝酸叔丁酯(4.09ml, 34.4mmol)在MeCN(58ml)中的溶液中添加CuBr₂(8.54g, 38.2mmol)。向此混合物中分次添加2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻吩-3-甲酸乙酯(6.24g, 27.7mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌2h,然后使之升温至rt并搅拌3h。在减压下浓缩RM以移除MeCN。将残留物用H₂O(40ml)稀释,并用EtOAc(3x20ml)萃取。将合并的有

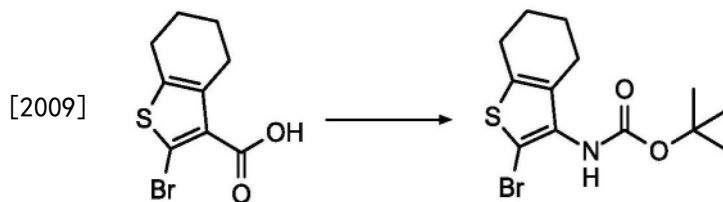
机层用盐水(3x20ml)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩滤液,得到残留物。通过柱色谱法(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯=5:1)纯化残留物,得到标题化合物,为白色固体。 $Y=44\%$ 。 ^1H NMR(400MHz, MeOD) δ 4.30 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2.70 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2.63 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1.80-1.74 (m, 4H), 1.36 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H)。

[2005] 步骤3. 2-溴-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-甲酸



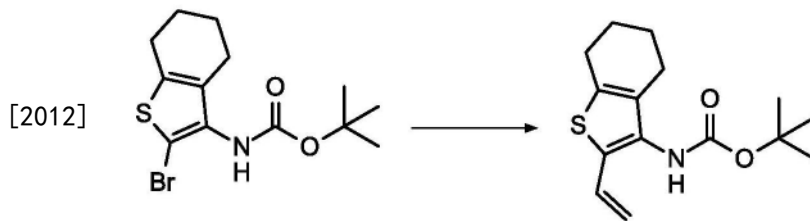
[2007] 向2-溴-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-甲酸乙酯(2.1g, 7.27mmol)在MeOH(20ml)和 H_2O (10ml)中的溶液中添加NaOH(436mg, 10.9mmol)。将RM在50℃下搅拌12h。在减压下浓缩溶液。将残留物用水(10ml)稀释,并将溶液用6M HCl水溶液酸化至pH~4。将混合物用EtOAc(3x20ml)萃取,将合并的有机相干燥,并在减压下浓缩,得到标题化合物,为白色固体。 $Y=90\%$ 。 ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 4.87 (s, 4H), 2.75-2.65 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 2H)。

[2008] 步骤4. N-(2-溴-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯



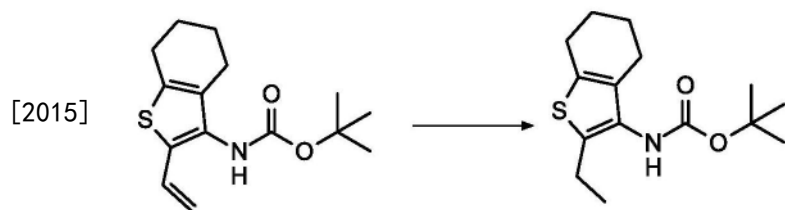
[2010] 向2-溴-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-甲酸(1.7g, 6.51mmol)在叔丁醇(20ml)中的溶液中添加DPPA(1.79g, 6.51mmol)和DIPEA(1.70ml, 9.77mmol)。将RM在90℃下搅拌12h。将溶液在减压下浓缩,并通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中5-9%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为黄色固体。 $Y=38\%$ 。 ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 5.82 (s, 1H), 2.64 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 2.49 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 1.85-1.74 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)。

[2011] 步骤5. N-(2-乙烯基-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯



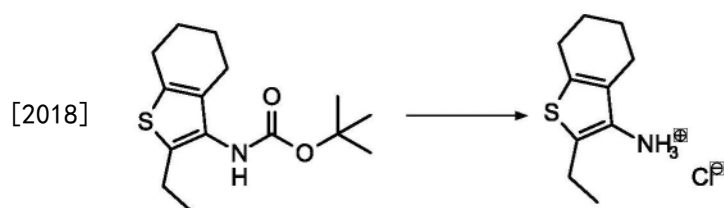
[2013] 在 N_2 下向乙烯三氟硼酸钾(806mg, 6.02mmol)在THF(10ml)中的溶液中添加N-(2-溴-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯(400mg, 1.20mmol)、三苯基膦(19mg, 72 μmol)、 Cs_2CO_3 (1.18g, 3.61mmol)和 PdCl_2 (4.3mg, 24 μmol)。将RM在90℃下加热12h。使RM冷却,过滤并在减压下浓缩滤液,得到残留物。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 250x50mm, 10 μm ;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B:50-80%, 10min)将其纯化,得到标题化合物,为白色固体。 $Y=30\%$ 。 ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 6.75 (dd, $J=11, 17\text{Hz}$, 1H), 5.42 (d, $J=17\text{Hz}$, 1H), 5.07 (d, $J=11\text{Hz}$, 1H), 2.68 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 2.42 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 1.87-1.73 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)。

[2014] 步骤6. N-(2-乙基-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯



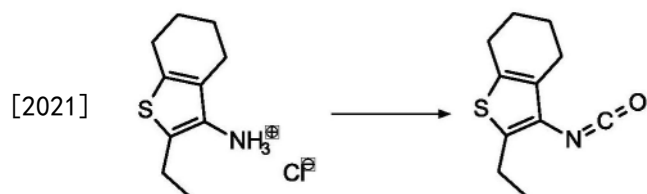
[2016] 向N-(2-乙基-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.36mmol)在MeOH(3ml)中的溶液中添加10%Pd/C(在水中50%, 50mg)。将RM在H₂(15psi)气氛和rt下搅拌1h。将RM过滤,并在减压下浓缩滤液,得到标题化合物,为白色固体。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=282.2。

[2017] 步骤7. 2-乙基-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-胺盐酸盐



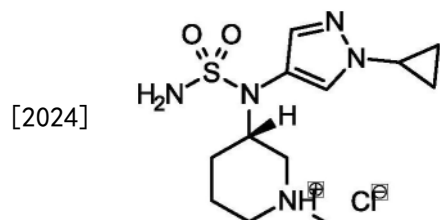
[2019] 将N-(2-乙基-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯(130mg, 0.46mmol)在4M HCl/EtOAc(2ml)中的溶液在rt下搅拌1h。在减压下浓缩溶液,得到标题化合物,为白色固体。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=182.0。

[2020] 步骤8. 2-乙基-3-异氰酸根合-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩



[2022] 向升温至40℃的2-乙基-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-胺盐酸盐(90mg, 0.41mmol)在二噁烷(3ml)中的溶液中添加氯甲酸三氯甲酯(98mg, 0.50mmol)。将RM在70℃下搅拌1h。在减压下浓缩溶液,得到标题化合物,为白色固体。在MeOH中的LCMS (ESI): m/z: [M+MeOH+H]⁺=240.2。

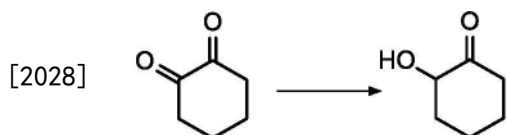
[2023] 中间体54. N-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-N-[(3S)-1-甲基哌啶-3-基]氨基-磺酰胺盐酸盐



[2025] 采用与中间体36类似的方法制备,但以(3S)-3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯开始。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=300.1。

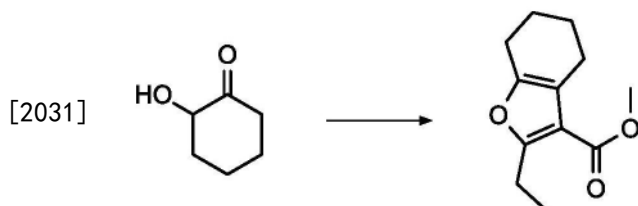
[2026] 中间体55. 2-乙基-3-异氰酸根合-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃

[2027] 步骤1. 2-羟基环己烷-1-酮



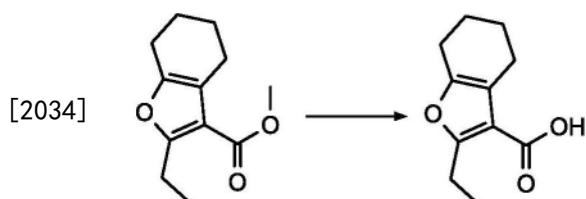
[2029] 将锌(4.67g, 71.4mmol)、NaCl(4.17g, 71.4mmol)和环己烷-1,2-二酮(4.0g, 35.7mmol)在MeOH(40ml)和H₂O(40ml)中的混合物在90℃下加热1h。过滤反应并用EtOAc(3x60ml)萃取滤液。在减压下浓缩合并的有机相,得到标题化合物,为白色固体,其直接用于下一步。

[2030] 步骤2. 2-乙基-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-3-甲酸甲酯



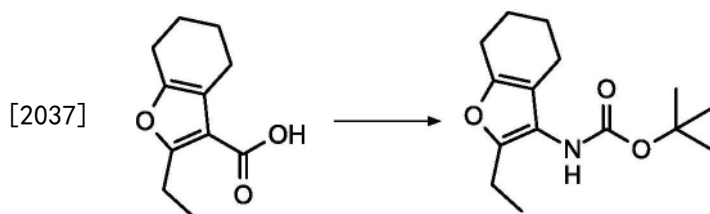
[2032] 向3-氧代戊酸甲酯(1.5g, 11.5mmol)和2-羟基环己烷-1-酮(2.63g, 11.5mmol)在MeOH(20ml)中的溶液中添加ZnCl₂(1.10g, 8.07mmol)。将RM在90℃下搅拌12h。在减压下浓缩反应,并通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中0-17%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为黄色油状物。Y=16%。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ3.78(s, 3H), 3.00-2.90(m, 2H), 2.61-2.46(m, 4H), 1.87-1.77(m, 2H), 1.76-1.67(m, 2H), 1.25-1.15(m, 3H)。

[2033] 步骤3. 2-乙基-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-3-甲酸



[2035] 向冷却到0℃的2-乙基-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-3-甲酸甲酯(390mg, 1.87mmol)在H₂O(1.75ml)和EtOH(7ml)中的溶液添加NaOH(112mg, 2.81mmol)。将RM在80℃下加热12h。在减压下浓缩溶液。将残留物用水(3ml)稀释,并将水溶液用6M HCl(水溶液)酸化至pH~2。将所得混合物用EtOAc(3x8ml)萃取。将合并的有机相用盐水(10ml)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩,得到标题化合物,为黄色固体。

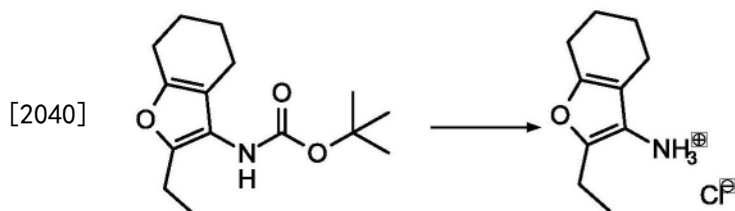
[2036] 步骤4. N-(2-乙基-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[2038] 在N₂下向2-乙基-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-3-甲酸(300mg, 1.54mmol)在叔丁醇(6ml)中的溶液中添加DPPA(425mg, 1.54mmol)和DIPEA(404μl, 2.32mmol)。将RM在90℃下加热12h。在减压下浓缩溶液,并通过制备型TLC(二氧化硅,在汽油中9%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=24%。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ5.55(s, 1H), 2.60-

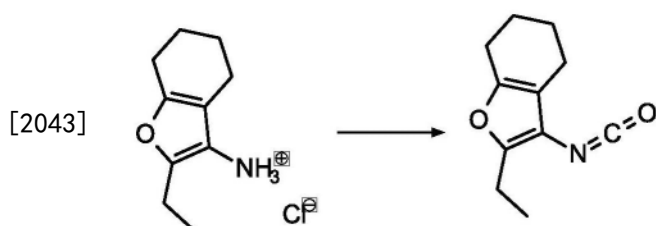
2.46(m, 4H), 2.35-2.30(m, 2H), 1.84-1.76(m, 2H), 1.74-1.66(m, 2H), 1.49(s, 9H), 1.19(t, J=7Hz, 3H)。

[2039] 步骤5. 2-乙基-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-3-胺盐酸盐



[2041] 将N-(2-乙基-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.38mmol)在4M HCl/EtOAc(3ml)中的溶液在rt下搅拌5h。在减压下浓缩溶液,得到标题化合物,为黄色油状物。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=166.1。

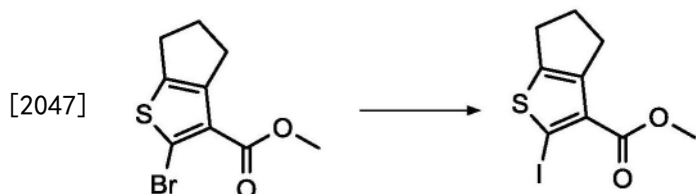
[2042] 步骤6. 2-乙基-3-异氰酸根合-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃



[2044] 向升温至40℃的2-乙基-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-3-胺盐酸盐(75mg, 0.37mmol)在二噁烷(3ml)中的溶液中添加氯甲酸三氯甲酯(53.8μL 0.45mmol),并将溶液在70℃下搅拌1h。在减压下浓缩溶液,得到标题化合物,为油状物,其直接用于下一步。在MeOH中的LCMS(ESI):m/z:[M+MeOH+H]⁺=224.2。

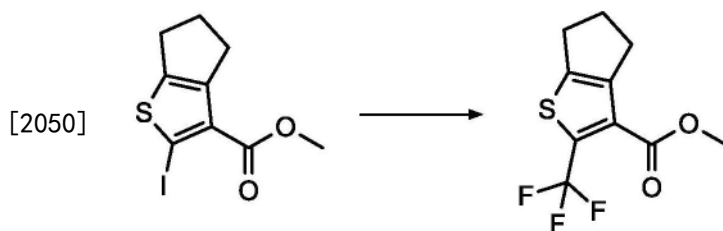
[2045] 中间体56.3-异氰酸根合-2-(三氟甲基)-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩

[2046] 步骤1. 2-碘-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸甲酯



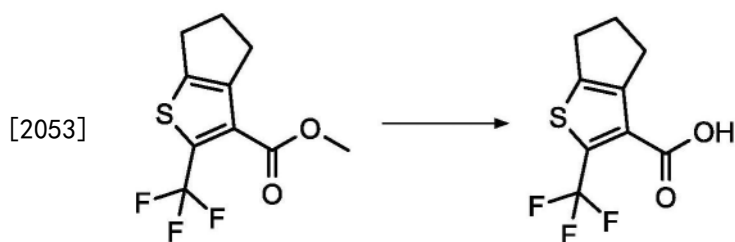
[2048] 向2-溴-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸甲酯(500mg, 1.91mmol)[关于合成参见中间体28]、NaI(574mg, 3.83mmol)和CuI(36.5mg, 0.19mmol)在二噁烷(10ml)中的混合物中添加N,N'-二甲基乙烷-1,2-二胺(41.2μl, 0.38mmol)。将RM在回流下加热16h。将混合物过滤,并在减压下浓缩滤液,得到残留物。通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中5-9%EtOAc)将其纯化,得到标题化合物,为白色固体。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=308.9。

[2049] 步骤2. 2-(三氟甲基)-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸甲酯



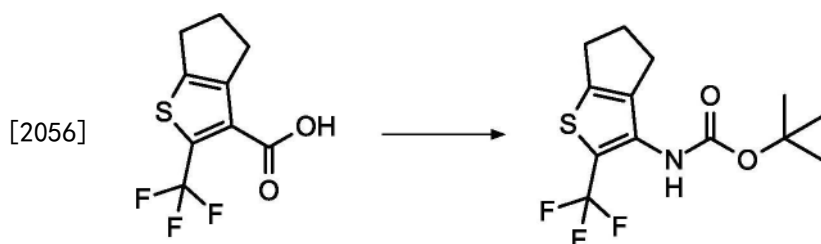
[2051] 在N₂下向2-碘-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸甲酯(950mg,3.08mmol)在DMF(10ml)中的溶液中添加CuI(0.76g,4.01mmol)和六甲基磷酰胺(2.76g,15.4mmol)。将RM在rt下搅拌5分钟,然后用2,2-二氟-2-氟磺酰基乙酸甲酯(2.96g,15.4mmol)处理。将混合物加热到100℃持续1h。在减压下浓缩溶液,并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 250x50mm,10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B:60-90%,10min)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=39%。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ3.89(s,3H),2.99-2.92(m,4H),2.52-2.43(m,2H)。

[2052] 步骤3. 2-(三氟甲基)-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸



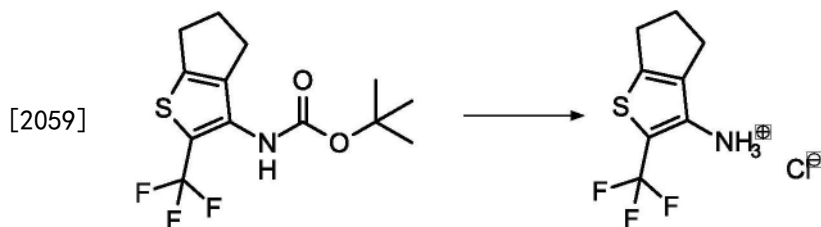
[2054] 向2-(三氟甲基)-5,6-二氢-4H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸甲酯(300mg,1.20mmol)在MeOH(2ml)和H₂O(1ml)中的溶液中添加NaOH(72mg,1.80mmol)。将RM在50℃下搅拌12h。在减压下浓缩溶液。将残留物用水(3ml)稀释,并用1M HCl(水溶液)酸化至pH~2。将混合物用EtOAc(3x3ml)萃取。在减压下浓缩合并的有机相,得到标题化合物,为白色固体。Y=85%。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ3.05-2.94(m,4H),2.51-2.47(m,2H)。

[2055] 步骤4.N-[2-(三氟甲基)-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基]-氨基甲酸叔丁酯



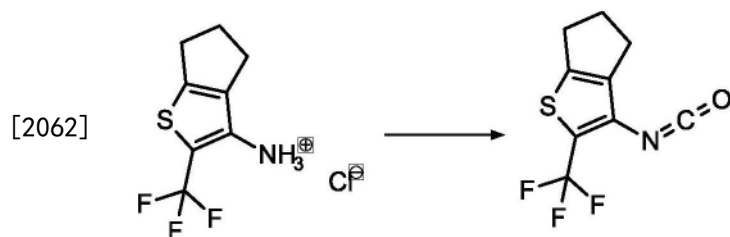
[2057] 向2-(三氟甲基)-5,6-二氢-4H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸(190mg,0.80mmol)在叔丁醇(5ml)中的溶液中添加DPPA(221mg,0.80mmol)和DIPEA(210μl,1.2mmol)。将RM在90℃下加热12h。在减压下浓缩溶液,并通过制备型TLC(二氧化硅,在汽油中9%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=74%。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ6.42(s,1H),2.90(t,J=7Hz,2H),2.82(t,J=7Hz,2H),2.45-2.39(m,2H),1.51(s,9H)。

[2058] 步骤5. 2-(三氟甲基)-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-胺盐酸盐



[2060] 将N-[2-(三氟甲基)-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯(130mg,0.42mmol)在4M HCl/EtOAc(2ml)中的溶液在rt下搅拌30分钟。在减压下浓缩溶液,得到标题化合物,为白色固体。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=208.1。

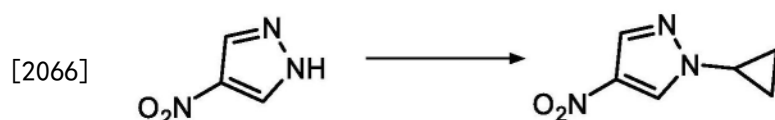
[2061] 步骤6. 3-异氰酸根合-2-(三氟甲基)-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩



[2063] 向升温至40℃的2-(三氟甲基)-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-胺盐酸盐(104mg, 0.43mmol)在二噁烷(3ml)中的溶液中添加氯甲酸三氯甲酯(101mg, 0.51mmol)。将RM在70℃下搅拌1h。在减压下浓缩溶液,得到标题化合物,为白色固体。在MeOH中的LCMS (ESI): m/z: [M+MeOH+H]⁺=266.0。

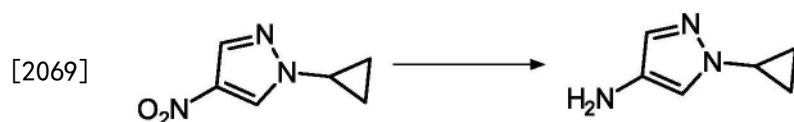
[2064] 中间体57.N-(1-环丙基-5-氟-1H-吡唑-4-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)氨基-磺酰胺

[2065] 步骤1. 1-环丙基-4-硝基-1H-吡唑



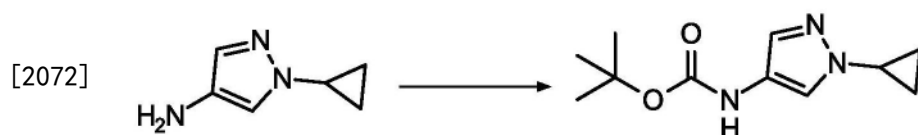
[2067] 在N₂下向4-硝基-1H-吡唑(8.0g, 71mmol)在DCE(6ml)中的溶液中添加环丙基硼酸(12.2g, 142mmol)、4-叔丁基-2-(4-叔丁基-2-吡啶基)吡啶(18.0g, 67mmol)、CuSO₄(12.4g, 78mmol)和Na₂CO₃(15.0g, 142mmol)。将RM在70℃下加热12h。将溶液真空浓缩,并通过硅胶色谱法(在汽油中5-9%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为黄色固体。Y=46%。

[2068] 步骤2. 1-环丙基-1H-吡唑-4-胺



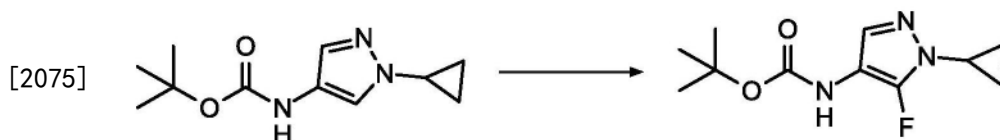
[2070] 在N₂下向1-环丙基-4-硝基-吡唑(5.0g, 32.7mmol)在EtOH(50ml)中的溶液中添加10%Pd/C(在水中50%, 800mg)。将悬浮液在真空下脱气,并用H₂吹扫数次。将混合物在H₂(15psi)和rt下搅拌2h。将RM过滤,并将滤液真空浓缩,得到标题化合物,为黄色油状物。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=124.2。

[2071] 步骤3.N-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯



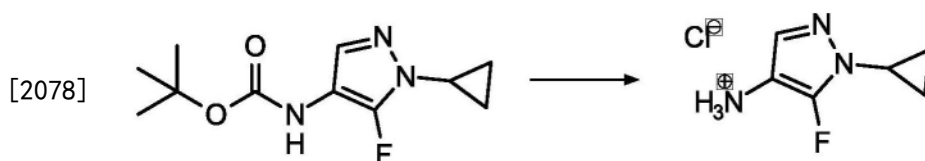
[2073] 向1-环丙基-1H-吡唑-4-胺(3.7g, 30.0mmol)在DCM(50ml)中的溶液中添加二碳酸二叔丁酯(7.21g, 33.1mmol)和三乙胺(12.5ml, 90.1mmol)。将RM在rt下搅拌12h。将反应溶液真空浓缩,并通过硅胶色谱法(在汽油中17%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为黄色固体。Y=58%。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=224.2。

[2074] 步骤4.N-(1-环丙基-5-氟-1H-吡唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯



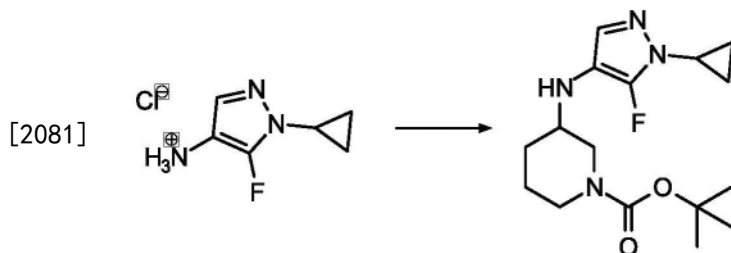
[2076] 向N-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯(3.9g, 17.5mmol)在DMF(30ml)和DCM(30ml)中的溶液中添加1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐)(Selectfluor)(8.66g, 24.5mmol)。将RM搅拌12h。将反应物倒入H₂O(50ml)中,然后用DCM(3x30ml)萃取混合物。将合并的有机相用盐水(10ml)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱法(在汽油中0-50%EtOAc)纯化残留物,得到标题化合物,为黄色油状物。Y=12%。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.43(s, 1H), 5.78(s, 1H), 3.37-3.31(m, 1H), 1.49(s, 9H), 1.17-1.11(m, 2H), 1.05-0.98(m, 2H)。

[2077] 步骤5. 1-环丙基-5-氟-1H-吡唑-4-胺盐酸盐



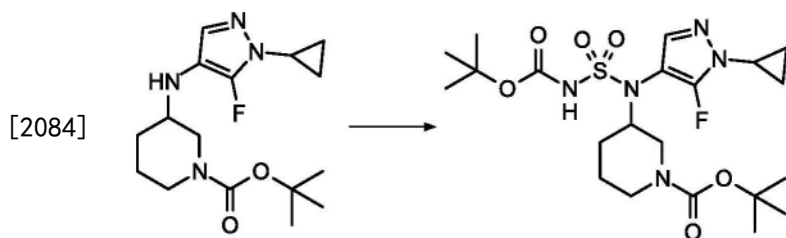
[2079] 将N-(1-环丙基-5-氟-1H-吡唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯(500mg, 2.07mmol, 1当量)在4M HCl/EtOAc(10ml)中的溶液在rt下搅拌2h。将溶液真空浓缩,得到标题化合物,为黄色油状物。

[2080] 步骤6. 3-[(1-环丙基-5-氟-1H-吡唑-4-基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



[2082] 向1-环丙基-5-氟-1H-吡唑-4-胺盐酸盐(500mg, 2.82mmol)在DCE(15ml)和AcOH(1.6ml)中的溶液中添加3-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(706mg, 3.54mmol)。将RM在rt下搅拌1h,然后冷却到0℃。将RM用NaBH(OAc)₃(1.50g, 7.08mmol)处理,并将所得RM在rt下搅拌12h。将溶液真空浓缩,并通过硅胶色谱法(在汽油中0-25%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为黄色固体。Y=55%。LCMS(ESI): m/z: [M+H]⁺=325.2。

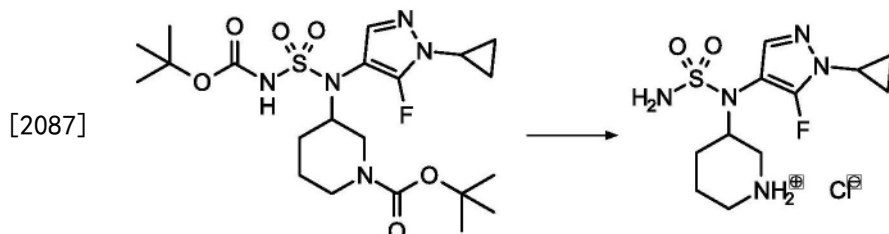
[2083] 步骤7. 3-[(1-环丙基-5-氟-1H-吡唑-4-基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



[2085] 在0℃下向3-[(1-环丙基-5-氟-1H-吡唑-4-基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg, 1.54mmol)在DCM(5ml)中的溶液中添加DIPEA(805μl, 4.62mmol),并将溶液搅拌30分钟。添

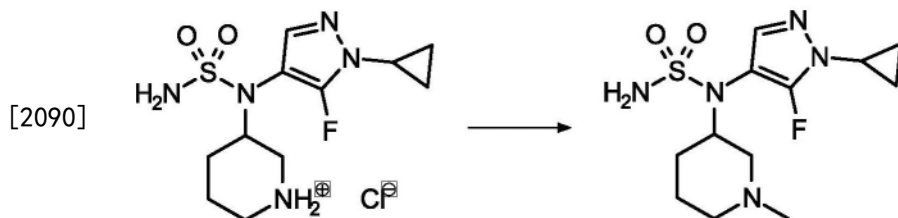
加N-氯磺酰基氨基甲酸叔丁酯在DCM(2.18ml, 1.54mmol)中的0.71M溶液,并将所得RM在0℃下搅拌2h。将溶液真空浓缩,并通过制备型HPLC(柱:Kromasil C18(250x50mm, 10 μ m);流动相:[水(0.05%NH₃·H₂O+10mM NH₄HCO₃)-ACN];B:20-45%, 10min)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=52%。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=504.2。

[2086] 步骤8.N-(1-环丙基-5-氟-1H-吡唑-4-基)-N-(哌啶-3-基)氨基-磺酰胺盐酸盐



[2088] 将3-[(叔丁氧基)羰基]氨基磺酰基(1-环丙基-5-氟-1H-吡唑-4-基)氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(400mg, 0.79mmol)在4M HCl/EtOAc(10ml)中的溶液在rt下搅拌1h。将溶液真空浓缩,得到标题化合物,为黄色油状物。

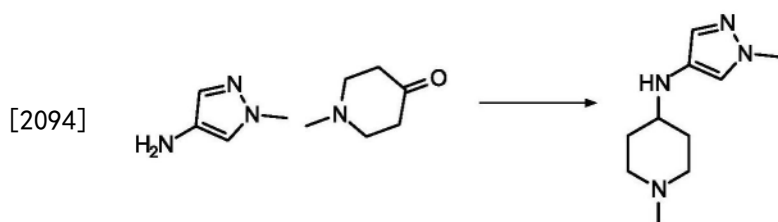
[2089] 步骤9.N-(1-环丙基-5-氟-1H-吡唑-4-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)氨基-磺酰胺



[2091] 在0℃下向N-(1-环丙基-5-氟-1H-吡唑-4-基)-N-(哌啶-3-基)氨基磺酰胺盐酸盐(350mg, 1.15mmol)在MeOH(8ml)中的溶液中添加NaBH₃CN(129mg, 2.06mmol)。向此混合物中添加37%甲醛(水溶液)(153 μ l, 2.06mmol),并将溶液搅拌2h。将溶液真空浓缩,得到标题化合物,为黄色油状物。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=318.1。

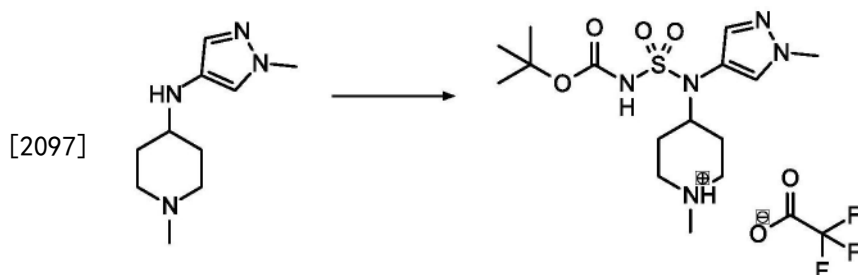
[2092] 中间体58.N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)氨基磺酰胺盐酸盐

[2093] 步骤1. 1-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶-4-胺



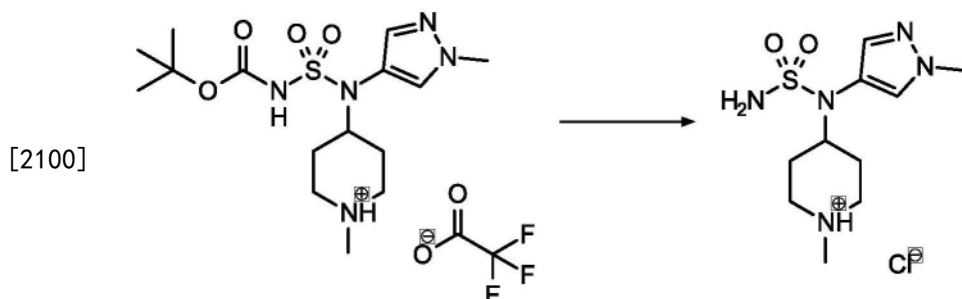
[2095] 在0℃下向1-甲基吡唑-4-胺(2.0g, 20.6mmol)在DCE(20ml)中的溶液中添加1-甲基哌啶-4-酮(2.33g, 20.6mmol)和AcOH(2.00ml, 35.0mmol)。将RM在0℃下搅拌1h,然后添加NaBH(OAc)₃(13.09g, 61.8mmol)。将RM在rt下搅拌1h。在减压下浓缩溶液,并通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中17-100%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为油状物。Y=80%。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.18(s, 1H), 7.12(s, 1H), 3.77(s, 3H), 2.89-2.80(m, 3H), 2.27(s, 3H), 2.16-2.06(m, 2H), 2.01-1.92(m, 2H), 1.52-1.38(m, 2H)。

[2096] 步骤2. 4-[(叔丁氧基)羰基]氨基磺酰基(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基-1-甲基哌啶-1-鎓三氟乙酸盐



[2098] 在0℃下向1-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶-4-胺(1.0g, 5.15mmol)在DCM(10ml)中的溶液中添加DIPEA(4.48ml, 25.7mmol)。将RM在0℃下搅拌1h, 然后用在DCM(13.67ml, 6.18mmol)中0.45M的N-氯磺酰基氨基甲酸叔丁酯处理。将RM在rt下搅拌1h。在减压下浓缩溶液, 并通过制备型HPLC(柱: Phenomenex Luna C18 250x100mm, 10μm; 流动相: [水(0.1% TFA) - ACN]; B: 0-25%, 45min)纯化所得残留物, 得到标题化合物, 为白色固体。Y=60%。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=374.1。

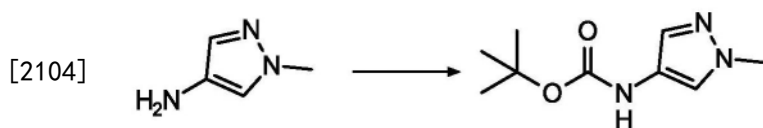
[2099] 步骤3. N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)氨基磺酰胺盐酸盐



[2101] 将4-[(叔丁氧基)羰基]氨基磺酰基(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-1-甲基哌啶-1-鎓三氟乙酸盐(300mg, 616μmol)在4M HCl/EtOAc(3ml)中的溶液在rt下搅拌1h。在减压下浓缩溶液, 得到标题化合物, 为白色固体。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=274.1。

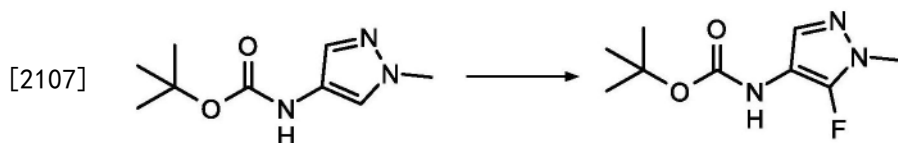
[2102] 中间体59. N-(5-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)氨基-磺酰胺盐酸盐

[2103] 步骤1. N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯



[2105] 向1-甲基吡唑-4-胺(10g, 103mmol)在DCM(100ml)中的混合物中添加二碳酸二叔丁酯(24.7g, 113mmol)和三乙胺(43ml, 309mmol)。将混合物在rt下搅拌12h。将溶液真空浓缩, 并通过硅胶色谱法(在汽油中50% EtOAc)纯化所得残留物, 得到标题化合物, 为黄色固体。Y=65%。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.60(s, 1H) 7.34(s, 1H) 3.82(s, 3H) 1.49(s, 9H)。

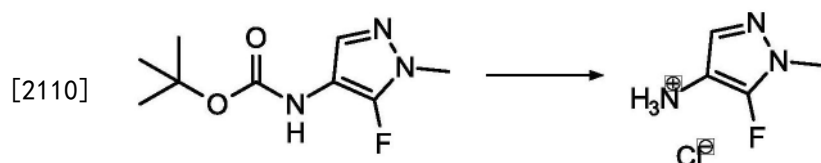
[2106] 步骤2. N-(5-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯



[2108] 向N-(1-甲基吡唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯(13g, 65.9mmol)在DMF(70ml)和DCM(70ml)中的混合物中一次性添加1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼

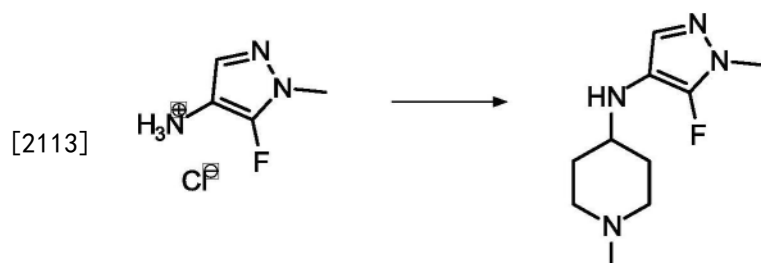
酸盐) (Selectfluor) (32.7g, 92.3mmol)。将混合物在rt下搅拌8h。在减压下将RM浓缩,并用水(50ml)稀释。将混合物用EtOAc(3x40ml)萃取。将合并的有机相用盐水(2x20ml)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到残留物。通过硅胶色谱法(在汽油中50%EtOAc)将其纯化,得到标题化合物,为黄色油状物。Y=14%。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.38(s, 1H) 3.70(s, 3H) 1.48(s, 9H)。

[2109] 步骤3. 5-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-氯化铵



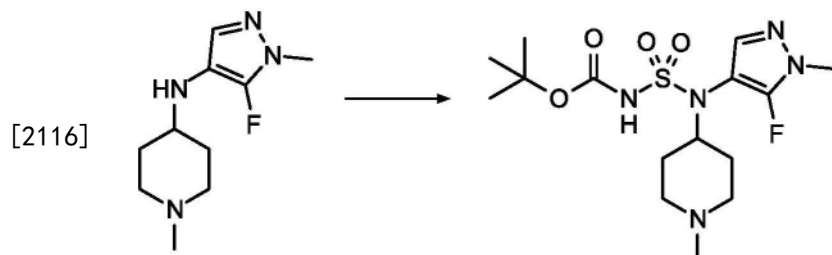
[2111] 将N-(5-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯(1.4g, 6.50mmol)在4M HCl/EtOAc(13ml)中的溶液在rt下搅拌1h。将溶液真空浓缩,得到标题化合物,为白色固体。LCMS:m/z: [M+H]⁺=116.3。

[2112] 步骤4. N-(5-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-甲基哌啶-4-胺



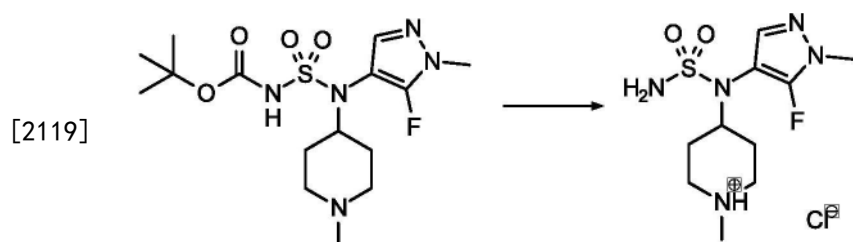
[2114] 向5-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-氯化铵(700mg, 4.62mmol)在DCE(10ml)和AcOH(1.14ml)中的溶液中添加1-甲基哌啶-4-酮(707 μ l, 6.08mmol)。将RM在rt下搅拌2h。将RM冷却到0℃,用NaBH(OAc)₃(2.58g, 12.2mmol)处理,并在此温度下搅拌12h。将溶液真空浓缩,并通过硅胶色谱法(在汽油中0-100%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为黄色油状物。LCMS:m/z: [M+H]⁺=213.2。

[2115] 步骤5. N-[(5-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-(1-甲基哌啶-4-基)氨磺酰基]氨基甲酸叔丁酯



[2117] 在N₂和0℃下向N-(5-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-甲基哌啶-4-胺(1.0g, 4.71mmol)在DCM(10ml)中的溶液中添加DIPEA(821 μ l, 4.71mmol),并将RM搅拌15分钟。将RM用在DCM(9.33ml, 4.71mmol)中0.51M的N-氯磺酰基氨基甲酸叔丁酯处理,并将混合物搅拌1h。将溶液真空浓缩,并通过制备型HPLC(柱:Agela DuraShell C18 250x70mm, 10 μ m;流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN];B:3-20%, 22min)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。LCMS(ESI):m/z: [M+H]⁺392.1。

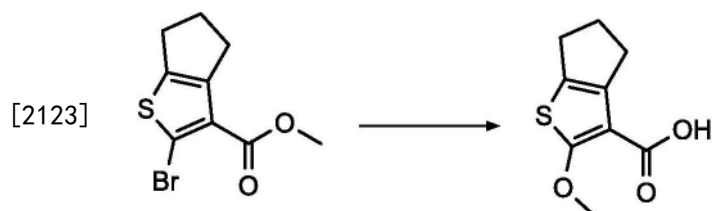
[2118] 步骤6. N-(5-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)氨基-磺酰胺盐酸盐



[2120] 将N-[(5-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-4-基)氨基磺酰基]氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.26mmol)在4M HCl/EtOAc(1ml)中的溶液在rt下搅拌1h。将溶液真空浓缩,得到标题化合物,为黄色油状物。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺=292.1。

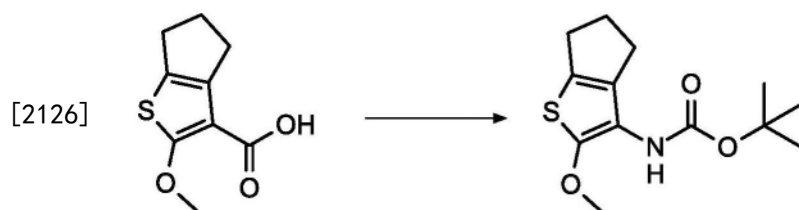
[2121] 中间体60. 3-异氰酸根合-2-甲氧基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩

[2122] 步骤1. 2-甲氧基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸



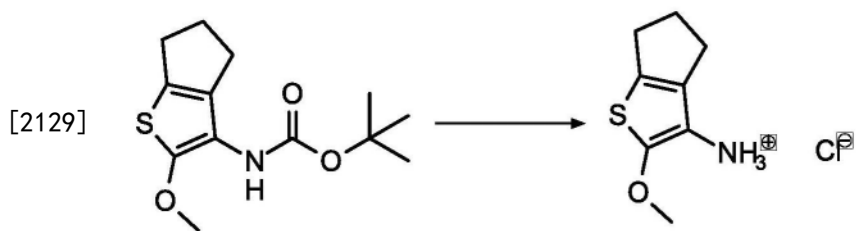
[2124] 向2-溴-5,6-二氢-4H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸甲酯(1.0g, 3.83mmol) (关于合成参见实施例28)在THF(4ml)中的溶液中添加在MeOH(4.14g, 38.3mmol)中50重量%的甲醇钠、CuO(101mg, 1.26mmol)和NaI(20mg, 133μmol)。将RM在80℃下加热12h。在减压下浓缩RM,并将所得残留物用H₂O(15ml)稀释。将溶液用6M HCl(水溶液)酸化至pH~2,并将所得混合物用EtOAc(3x30ml)萃取。在减压下浓缩有机相,并通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中9-25% EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=40%。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺=199.0。

[2125] 步骤2. N-{2-甲氧基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基}氨基甲酸叔丁酯



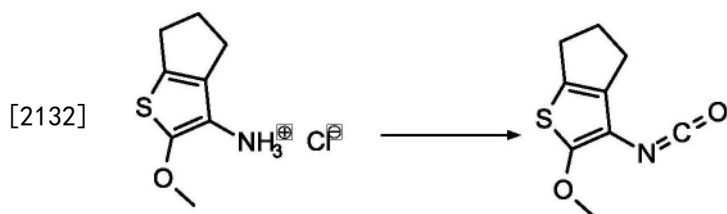
[2127] 在氮气下向2-甲氧基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸(140mg, 0.71mmol)在叔丁醇(4ml)中的溶液中添加DPPA(194mg, 0.71mmol)和DIPEA(185μl, 1.06mmol)。将RM在90℃下加热12h。将溶液在减压下浓缩,并通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中9-17% EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=42%。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺=270.1。

[2128] 步骤3. 2-甲氧基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-氯化铵



[2130] 将三甲基甲硅烷基氯 (583 μ l, 4.60mmol) 在2,2,2-三氟乙醇 (3ml) 中的溶液在0℃下搅拌0.5h。将此用N- {2-甲氧基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基} 氨基甲酸叔丁酯 (70mg, 0.26mmol) 处理,并将所得溶液在rt下搅拌1h。在减压下浓缩溶液,得到标题化合物,为黄色固体。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺=170.0。

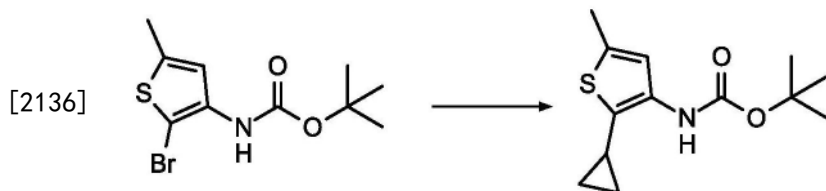
[2131] 步骤4. 3-异氰酸根合-2-甲氧基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩



[2133] 向冷却到0℃的2-甲氧基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-氯化铵 (53mg, 0.26mmol) 在DCM (3ml) 中的溶液中添加三乙胺 (35.6 μ l, 0.26mmol) 和三光气 (23mg, 77.3 μ mol)。将RM在0℃下搅拌1h。在减压下浓缩溶液,得到标题化合物,为黄色固体。在MeOH中的LCMS (ESI) :m/z: [M+MeOH+H]⁺=228.0。

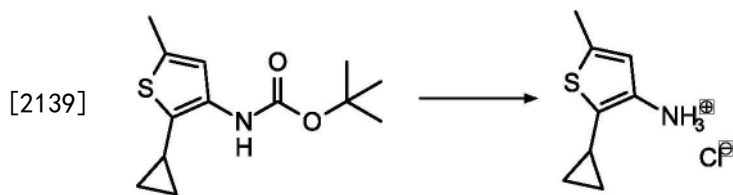
[2134] 中间体61. 2-环丙基-3-异氰酸根合-5-甲基噻吩

[2135] 步骤1.N- (2-环丙基-5-甲基噻吩-3-基) 氨基甲酸叔丁酯



[2137] 向N- (2-溴-5-甲基噻吩-3-基) 氨基甲酸叔丁酯 (600mg, 2.05mmol) (关于合成参见实施例41) 在H₂O (2ml) 和二噁烷 (10ml) 中的溶液中添加环丙基硼酸 (1.76g, 20.5mmol)、Pd₂(dba)₃ (376mg, 0.41mmol)、XPhos (392mg, 0.82mmol) 和K₂CO₃ (1.70g, 12.3mmol)。将RM在回流下加热12h。将混合物在减压下浓缩,并通过制备型TLC (在汽油中9%EtOAc) 纯化所得残留物,得到标题化合物,为黄色固体。Y=58%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.12 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 0.96-0.90 (m, 2H), 0.67-0.61 (m, 2H)。

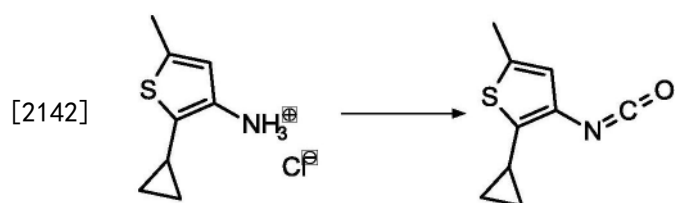
[2138] 步骤2. 2-环丙基-5-甲基噻吩-3-胺盐酸盐



[2140] 将N- (2-环丙基-5-甲基噻吩-3-基) 氨基甲酸叔丁酯 (300mg, 1.18mmol) 在4M HCl/EtOAc (10ml) 中的混合物在rt下搅拌1h。在减压下浓缩混合物,得到标题化合物,为白色固

体。LCMS (ESI) : m/z : $[M+H]^+ = 154.1$ 。

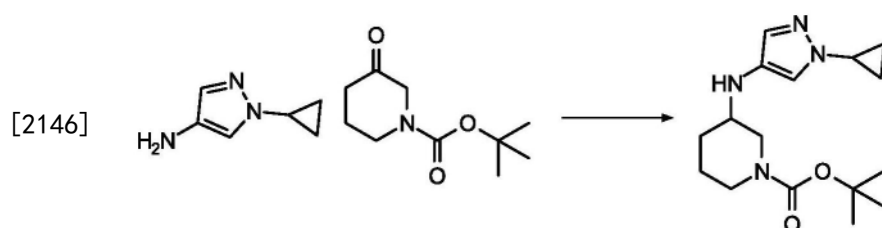
[2141] 步骤3. 2-环丙基-3-异氰酸根合-5-甲基噻吩



[2143] 向升温至40℃的2-环丙基-5-甲基噻吩-3-胺盐酸盐(250mg, 1.63mmol)在二噁烷(2ml)中的溶液中添加氯甲酸三氯甲酯(355mg, 1.79mmol)。将RM在70℃下加热1h。在减压下浓缩混合物,得到标题化合物,为黄色固体。在MeOH中的LCMS (ESI) : m/z : $[M+H+MeOH]^+ = 212.1$ 。

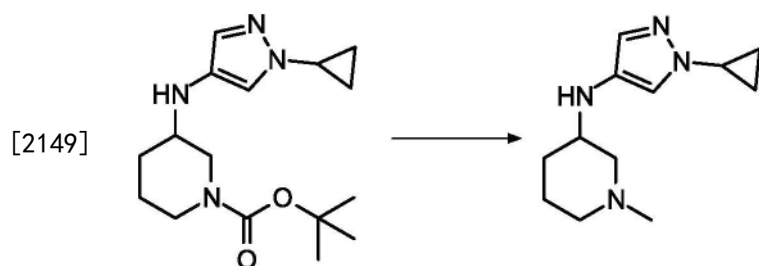
[2144] 中间体62.N-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)氨基-磺酰胺盐酸盐

[2145] 步骤1. 3-[(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



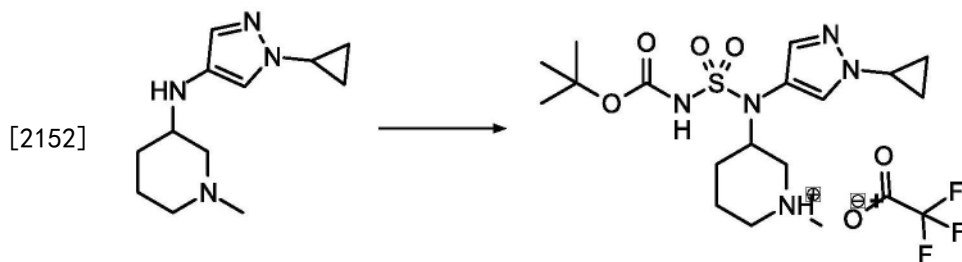
[2147] 向冷却到0℃的1-环丙基-1H-吡唑-4-胺(1.0g, 8.12mmol) [关于合成参见中间体57]在DCM(10ml)中的溶液中添加3-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.62g, 8.12mmol)和乙酸(1ml)。将RM在0℃下搅拌0.5h,然后用NaBH(OAc)₃(3.44g, 16.2mmol)处理。将RM在rt下搅拌12h。在减压下浓缩溶液。通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中50-100%EtOAc)纯化残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=40%。

[2148] 步骤2.N-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-1-甲基哌啶-3-胺



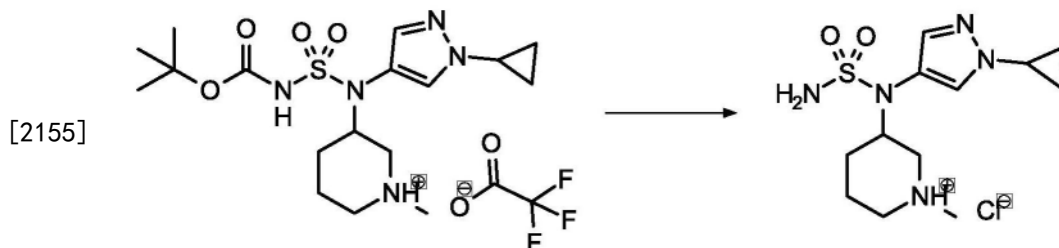
[2150] 在0℃下向3-[(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.0g, 3.26mmol)在THF(20ml)中的溶液中添加LiAlH₄(1.24g, 32.6mmol)。将RM在85℃下加热12h。用水(1ml)和10%NaOH(水溶液)(1ml)淬灭溶液。过滤所得混合物,并在减压下浓缩滤液,得到标题化合物,为油状物。LCMS (ESI) : m/z : $[M+H]^+ = 221.1$ 。

[2151] 步骤3. 3-[(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基]-1-甲基哌啶-1-鎓三氟乙酸盐



[2153] 向N-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-1-甲基哌啶-3-胺(720mg, 3.27mmol)在DCM(10ml)中的溶液中添加DIPEA(1.14ml, 6.54mmol)。将RM在rt下搅拌0.5h,并用在DCM(5.54ml, 3.92mmol)中0.71M的N-氯磺酰基氨基甲酸叔丁酯处理。将RM在rt下搅拌1h。在减压下浓缩溶液,并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 250x50mm, 10 μ m;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B:1-30%, 10min)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=24%。LCMS(ESI):m/z: [M+H]⁺=400.2。

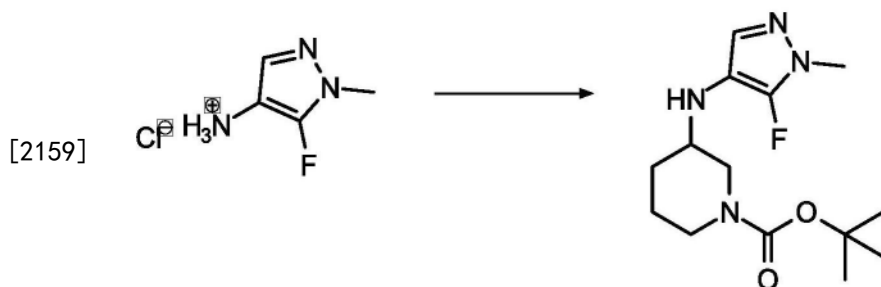
[2154] 步骤4. N-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)氨基-磺酰胺盐酸盐



[2156] 将3-[(叔丁氧基)羰基]氨基磺酰基(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基]-1-甲基哌啶-1-鎗三氟乙酸盐(100mg, 195 μ mol)在4M HCl/EtOAc(2ml)中的溶液在rt下搅拌0.5h。在减压下浓缩溶液,得到标题化合物,为白色固体。LCMS(ESI):m/z: [M+H]⁺=300.1。

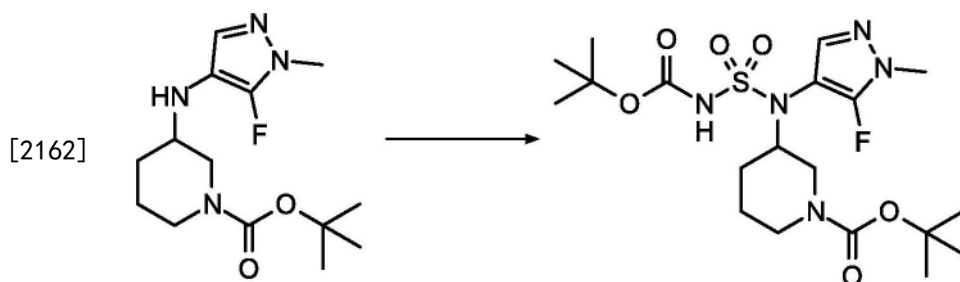
[2157] 中间体63. N-(5-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)氨基-磺酰胺

[2158] 步骤1. 3-[(5-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



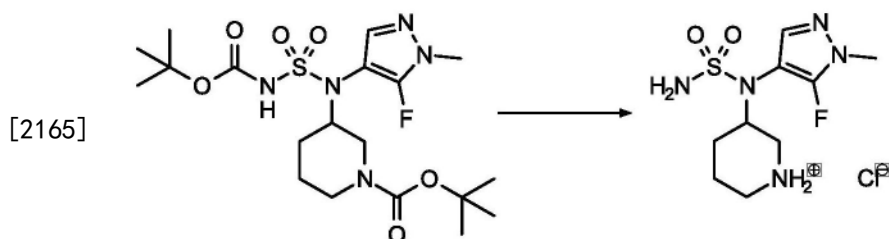
[2160] 向5-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-胺盐酸盐(3.0g, 19.8mmol)[关于合成参见中间体59]在AcOH(3.42ml)和DCE(30ml)中的溶液中添加3-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.94g, 19.8mmol)。将混合物在rt下搅拌2h,然后冷却到0℃。将RM用NaBH(OAc)₃(8.39g, 39.6mmol)处理,并在rt下搅拌12h。将混合物真空浓缩,并通过硅胶色谱法(在汽油中0-100%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为黄色油状物。Y=34%。LCMS:m/z: [M+H]⁺=299.1。

[2161] 步骤2. 3-[(叔丁氧基)羰基]氨基磺酰基(5-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



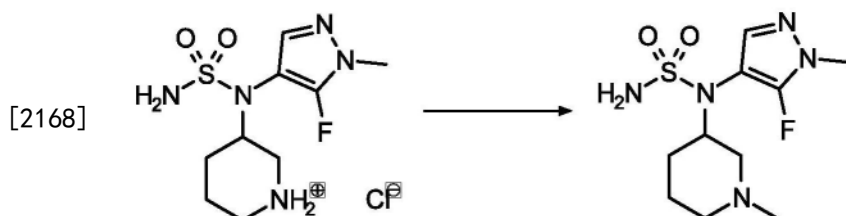
[2163] 在 N_2 和 $0^\circ C$ 下向3-[(5-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.0g, 6.70mmol)在DCM(20ml)中的溶液中添加DIPEA(1.17ml, 6.70mmol), 并将RM搅拌15分钟。将此用在DCM(9.48ml, 6.70mmol)中0.71M的N-氯磺酰基氨基甲酸叔丁酯处理, 并在 $0^\circ C$ 下搅拌1h。将溶液真空浓缩, 并通过制备型HPLC(柱: Phenomenex Luna C18 250x50mm, 10 μm ; 流动相: [水(0.1% TFA) - ACN]; B: 40-70%, 20min)纯化所得残留物, 得到标题化合物, 为白色固体。Y=53%。LCMS: m/z: $[M+H]^+$ = 478.2。

[2164] 步骤3. N-(5-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(哌啶-3-基)氨基磺酰胺盐酸盐



[2166] 将3-[(5-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(800mg, 1.68mmol)在4M HCl/EtOAc(10ml)中的溶液在rt下搅拌1h。将溶液真空浓缩, 得到标题化合物, 为白色固体。LCMS: m/z: $[M+H]^+$ = 278.2。

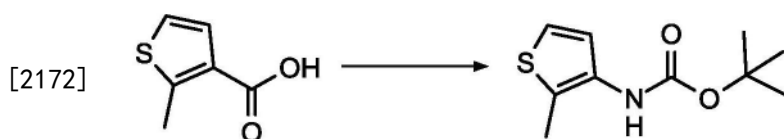
[2167] 步骤4. N-(5-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)氨基-磺酰胺



[2169] 向冷却到 $0^\circ C$ 的N-(5-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(哌啶-3-基)氨基-磺酰胺盐酸盐(800mg, 2.55mmol)在MeOH(10ml)中的混合物中添加37重量%的甲醛(水溶液)(153mg, 1.89mmol)和 $NaBH_3CN$ (320mg, 5.10mmol)。将RM在 $0^\circ C$ 下搅拌2h。将RM真空浓缩, 得到标题产物, 为白色固体。其直接用于下一步。LCMS: m/z: $[M+H]^+$ = 292.2。

[2170] 中间体64. 3-异氰酸根合-2-甲基-5-(三氟甲基)噻吩

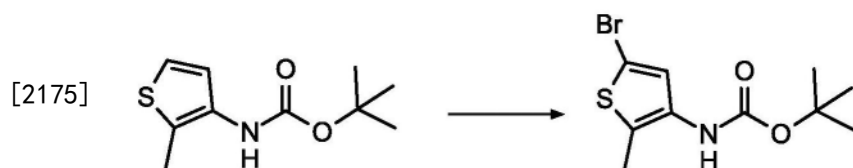
[2171] 步骤1. N-(2-甲基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[2173] 向2-甲基噻吩-3-甲酸(3.0g, 21.1mmol)在叔丁醇(50ml)中的溶液中添加DPPA(5.81g, 21.1mmol)和DIPEA(5.51ml, 31.7mmol)。将RM在 $85^\circ C$ 下加热12h。在减压下浓缩RM,

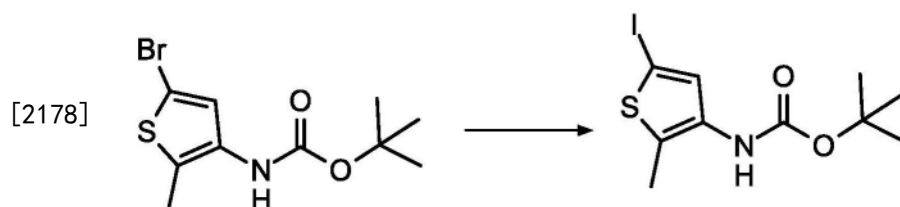
并通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中9%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。 $Y=56\%$ 。 ^1H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.49-7.38(m, 1H), 7.34-7.30(m, 1H), 7.04-6.97(m, 1H), 2.28(s, 3H), 1.50(s, 9H)。

[2174] 步骤2.N-(5-溴-2-甲基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯



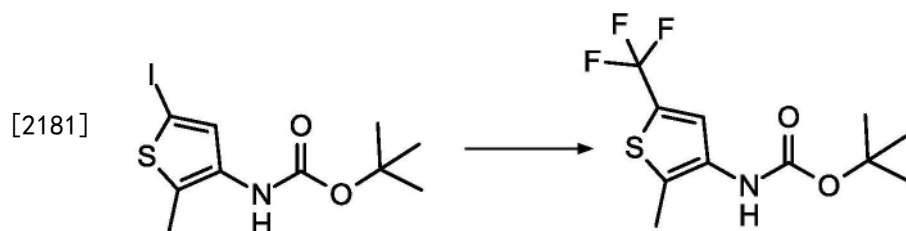
[2176] 向N-(2-甲基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯(500mg, 2.34mmol)在THF(8ml)中的溶液中添加NBS(417mg, 2.34mmol)。将RM在rt下搅拌0.5h。将RM用 H_2O (20ml)稀释,并用EtOAc(3x5ml)萃取。将合并的有机层用盐水(2x5ml)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残留物。通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中9%EtOAc)将其纯化,得到标题化合物,为黄色固体。 $Y=70\%$ 。LCMS: m/z : $[\text{M}+\text{H}-56]^+=237.9$ 。

[2177] 步骤3.N-(5-碘-2-甲基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯



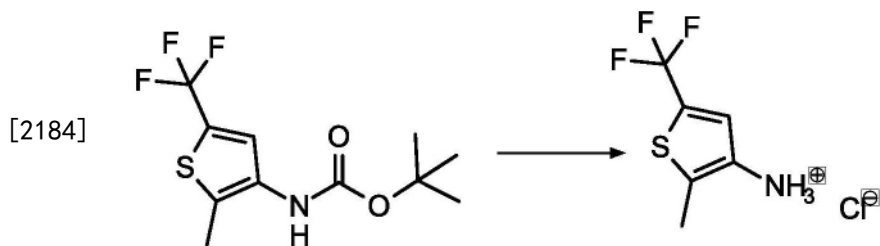
[2179] 向N-(5-溴-2-甲基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g, 3.42mmol)、NaI(1.03g, 6.84mmol)和CuI(65mg, 342 μmol)在二噁烷(10ml)中的混合物中添加N,N'-二甲基乙烷-1,2-二胺(60mg, 0.68mmol)。将所得混合物加热到110 $^\circ\text{C}$ 并搅拌16h。将溶液真空浓缩,并通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中9-17%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为黄色油状物。 ^1H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.18(s, 1H) 2.25(s, 3H) 1.49(s, 9H)。

[2180] 步骤4.N-[2-甲基-5-(三氟甲基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯



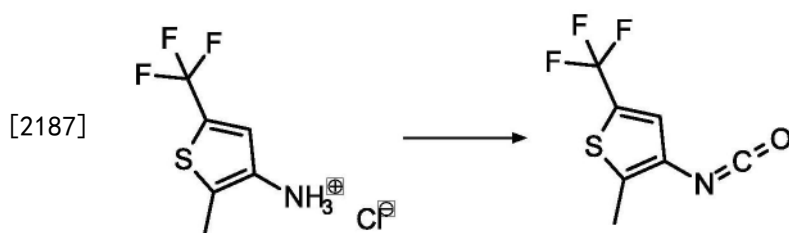
[2182] 在 N_2 下向N-(5-碘-2-甲基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1.2g, 3.54mmol)在DMF(10ml)中的溶液中添加CuI(876mg, 4.60mmol)和HMPA(3.17g, 17.7mmol)。将RM在rt下搅拌5分钟,然后用2,2-二氟-2-氟磺酰基-乙酸甲酯(3.40g, 17.7mmol)处理。将RM在100 $^\circ\text{C}$ 下加热1h。在减压下浓缩反应,并通过硅胶柱色谱法(在汽油中17%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。 $Y=65\%$ 。 ^1H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.53(s, 1H) 2.34(s, 3H) 1.51(s, 9H)。

[2183] 步骤5. 2-甲基-5-(三氟甲基)噻吩-3-胺盐酸盐



[2185] 将N-[2-甲基-5-(三氟甲基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯(300mg, 1.07mmol)在4M HCl/EtOAc (3ml) 中的溶液在rt下搅拌1h。将混合物真空浓缩, 得到标题化合物, 为白色固体。其直接用于下一步。

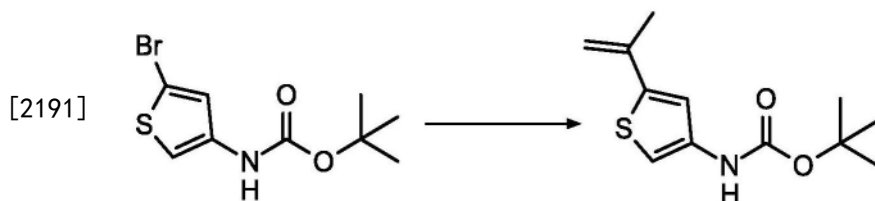
[2186] 步骤6. 3-异氰酸根合-2-甲基-5-(三氟甲基)噻吩



[2188] 向升温至40℃的2-甲基-5-(三氟甲基)噻吩-3-胺盐酸盐(300mg, 1.38mmol)在二噁烷(3ml)中的溶液中添加氯甲酸三氯甲酯(122mg, 0.62mmol)。将RM在70℃下加热1h。将溶液真空浓缩, 得到标题化合物, 为黄色油状物。其不经纯化直接使用。在MeOH中的LCMS: m/z: $[M+MeOH+H]^+ = 240.1$ 。

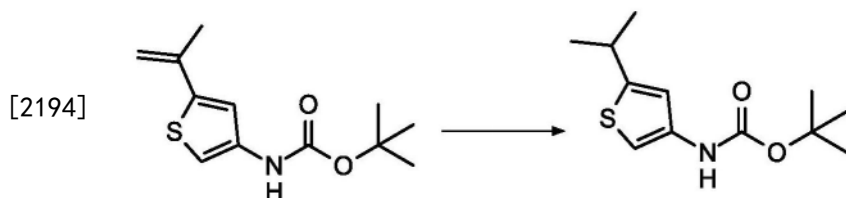
[2189] 中间体65. 3-异氰酸根合-5-(丙烷-2-基)-2-(三氟甲基)噻吩

[2190] 步骤1. N-[5-(丙-1-烯-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯



[2192] 在N₂下向N-(5-溴噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯(2.0g, 7.19mmol) [关于合成参见中间体31]在THF (25ml) 和H₂O (5ml) 中的溶液中添加2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(6.04g, 36.0mmol)、Pd(PPh₃)₄ (83mg, 71.9μmol) 和Na₂CO₃ (2.29g, 21.6mmol)。将RM在90℃下加热12h。将RM真空浓缩, 并通过硅胶色谱法(在汽油中0-17% EtOAc)纯化所得残留物, 得到标题化合物, 为黄色固体。LCMS (ESI): m/z: $[M+H]^+ = 240.1$ 。

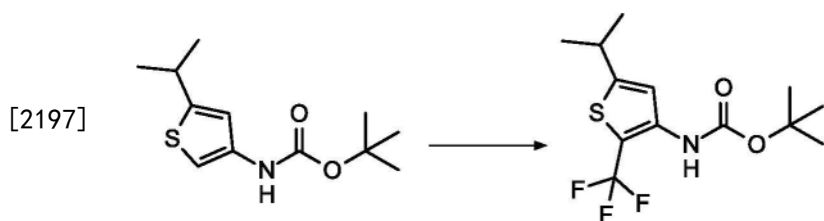
[2193] 步骤2. N-[5-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯



[2195] 向N-[5-(丙-1-烯-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯(1.8g, 7.52mmol)在MeOH (3ml) 中的溶液中添加10% Pd/C(在水中50%, 1g)。将RM在真空下脱气, 并用H₂吹扫数次。将混合物在H₂ (15psi) 和rt下搅拌2h。将RM通过硅藻土过滤, 并将滤液真空浓缩, 得到标题化

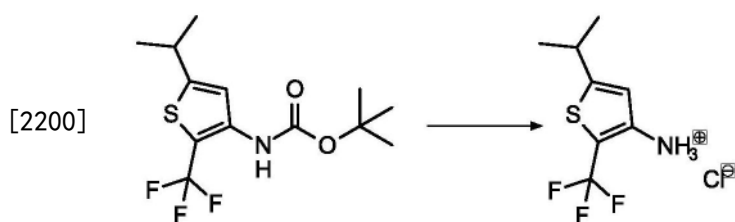
合物,为黄色固体。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺=242.3。

[2196] 步骤3. N-[5-(丙烷-2-基)-2-(三氟甲基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯



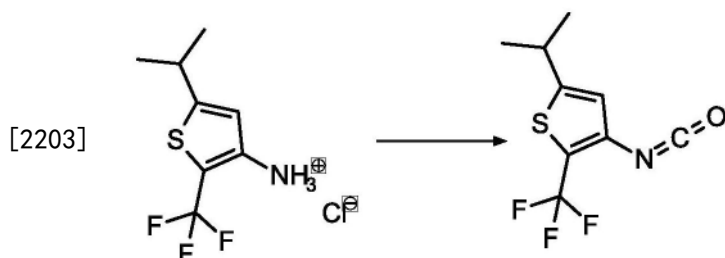
[2198] 向N-[5-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯(150mg, 0.62mmol)在叔丁醇(5ml)中的溶液中添加1-(三氟甲基)-1,2-苯碘酰-3-酮(393mg, 1.24mmol)和CuCl(12.3mg, 124μmol)。将混合物在115℃下搅拌8h。将溶液真空浓缩,并通过硅胶色谱法(在汽油中0-17% EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=42%。

[2199] 步骤4. 5-(丙烷-2-基)-2-(三氟甲基)噻吩-3-胺盐酸盐



[2201] 将N-[5-(丙烷-2-基)-2-(三氟甲基)噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯(80mg, 0.26mmol)在4M HCl/EtOAc(5ml)中的混合物在rt下搅拌1h。将溶液真空浓缩,得到标题化合物,为固体。其直接用于下一步。

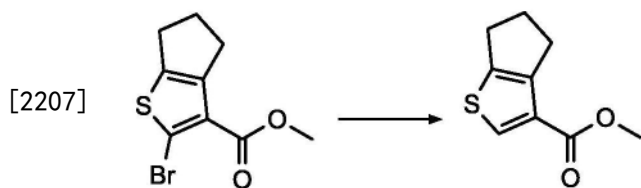
[2202] 步骤5. 3-异氰酸根合-5-(丙烷-2-基)-2-(三氟甲基)噻吩



[2204] 向升温至40℃的5-异丙基-2-(三氟甲基)噻吩-3-胺(80mg, 0.38mmol)在二噁烷(6ml)中的溶液中添加氯甲酸三氯甲酯(83mg, 0.42mmol)。将混合物在70℃下加热1h。将溶液真空浓缩,得到标题化合物,为油状物。在MeOH中的LCMS (ESI) :m/z: [M+MeOH+H]⁺=268.0。

[2205] 中间体66. 2-叔丁基-3-异氰酸根合-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩

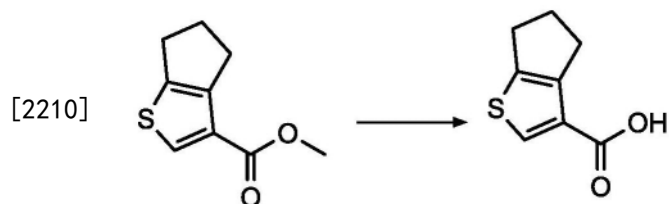
[2206] 步骤1. 4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸甲酯



[2208] 向2-溴-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸甲酯(1.0g, 3.83mmol) [关于合成参见中间体28]在MeOH(20ml)中的溶液中添加10% Pd/C(在水中50%, 500mg)。将RM脱气,并在H₂

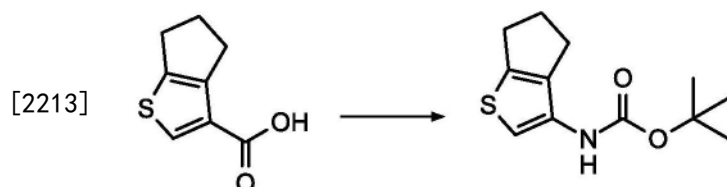
(15psi)和rt下搅拌1h。将RM通过硅藻土过滤,并在减压下浓缩滤液,得到标题化合物,为黄色固体。Y=定量。

[2209] 步骤2. 4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸



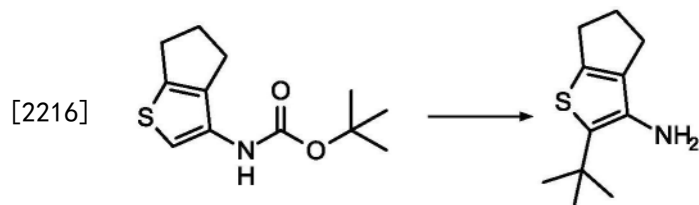
[2211] 向4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸甲酯(690mg,3.79mmol)在MeOH(10ml)和H₂O(5ml)中的溶液中添加NaOH(227mg,5.68mmol),并将溶液在50℃下搅拌12h。在减压下浓缩RM以移除MeOH,并用H₂O(30ml)稀释。通过添加6M HCl(水溶液)将所得溶液的pH调节至5,并将所得混合物用EtOAc(3x60ml)萃取。在减压下浓缩合并的有机相,并通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中9-17%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为黄色固体。

[2212] 步骤3. N-{4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基}氨基甲酸叔丁酯



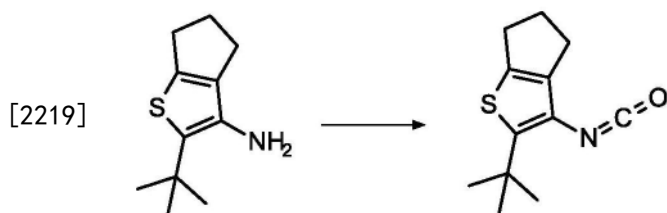
[2214] 在N₂下向4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-甲酸(720mg,4.28mmol)在叔丁醇(15ml)中的溶液中添加DPPA(1.18g,4.28mmol)和DIPEA(1.12ml,6.42mmol)。将RM在90℃下搅拌12h。在减压下浓缩溶液,并通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中9-17%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=69%。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=240.0。

[2215] 步骤4. 2-叔丁基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-胺



[2217] 向冷却到0℃的N-{4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基}氨基甲酸叔丁酯(500mg,2.09mmol)在DCE(10ml)中的溶液中添加2-甲基丙烷-2-醇(599μl,6.27mmol)和三氟化硼醚合物(387μl,3.13mmol)。将RM逐渐升温至85℃,并在此温度下搅拌12h。在减压下浓缩反应,并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 250x50mm,10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B:10-20%,10min)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=25%。¹H NMR(400MHz,MeOD)δ2.85-2.83(m,2H),2.73-2.70(m,1H),2.60-2.53(m,2H),2.46-2.41(m,1H),1.44-1.40(m,9H)。

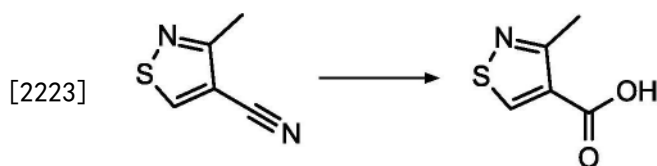
[2218] 步骤5. 2-叔丁基-3-异氰酸根合-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩



[2220] 向升温至40℃的2-叔丁基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-胺(40mg,0.20mmol)在二噁烷(2ml)中的溶液中添加氯甲酸三氯甲酯(48.6mg,0.25mmol)。将RM在70℃下加热1h。在减压下浓缩溶液,得到标题化合物,为油状物。在MeOH中的LCMS (ESI) :m/z: [M+MeOH+H]⁺=254.2。

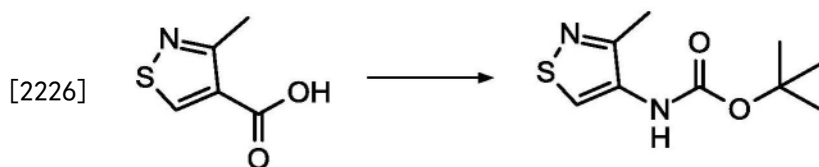
[2221] 中间体67. 4-异氰酸根合-3-甲基-5-(丙烷-2-基)-1,2-噻唑

[2222] 步骤1. 3-甲基-1,2-噻唑-4-甲酸



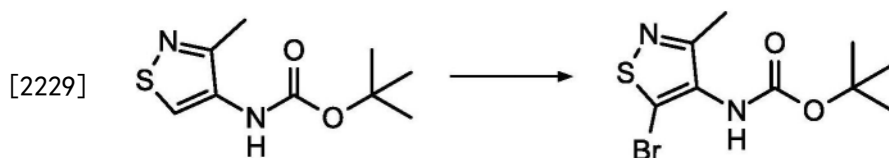
[2224] 在密封管中,将3-甲基-1,2-噻唑-4-甲腈(500mg,4.03mmol)在乙二醇(12.6ml)和H₂O(0.9ml)中的溶液在N₂下用KOH(520mg,9.26mmol)处理。将RM在120℃下加热12h。将残留物用H₂O(20ml)稀释,通过添加6M HCl(水溶液)将所得溶液酸化至pH~2,并将混合物用EtOAc(3x15ml)萃取。在减压下浓缩有机相,得到标题化合物,为黄色固体。Y=78%。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺144.0。

[2225] 步骤2.N-(3-甲基-1,2-噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯



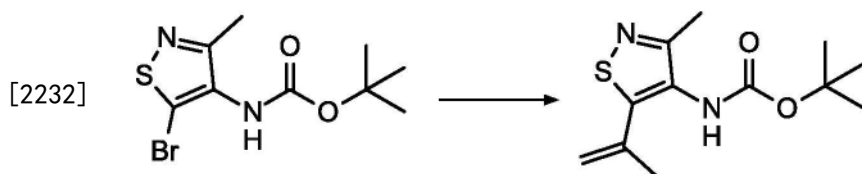
[2227] 在N₂下向3-甲基-1,2-噻唑-4-甲酸(390mg,2.72mmol)在叔丁醇(20ml)中的溶液中添加DPPA(750mg,2.72mmol)和DIPEA(0.71ml,4.09mmol)。将RM在90℃下加热12h。在减压下浓缩溶液,并通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中9-17%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为黄色固体。Y=74%。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺=215.0。

[2228] 步骤3.N-(5-溴-3-甲基-1,2-噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯



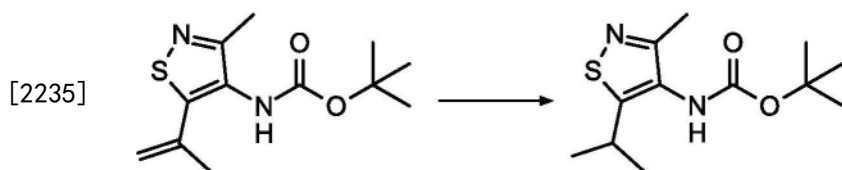
[2230] 在N₂和0℃下向N-(3-甲基-1,2-噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,1.87mmol)在THF(8ml)中的溶液中添加NBS(399mg,2.24mmol)。将RM在rt下搅拌12h。在减压下浓缩混合物,并通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中9-17%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为黄色固体。Y=75%。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺=295.0。

[2231] 步骤4.N-[3-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)-1,2-噻唑-4-基]氨基甲酸叔丁酯



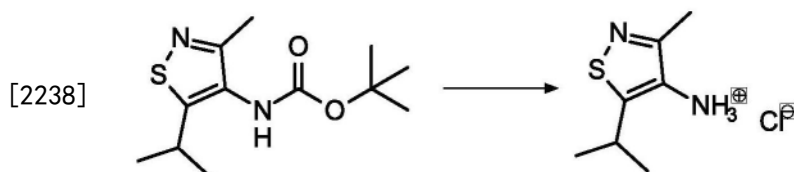
[2233] 向N-(5-溴-3-甲基-1,2-噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,1.36mmol)和2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(573mg,3.41mmol)在THF(10ml)和H₂O(2ml)中的混合物中添加Na₂CO₃(434mg,4.09mmol)和Pd(PPh₃)₄(15.8mg,13.6μmol)。将RM脱气,并在N₂和90℃下加热12h。将RM用水(5ml)稀释,并用EtOAc(3x10ml)萃取。在减压下浓缩合并的有机相,并通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中9-17%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为黄色固体。Y=95%。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=255.1。

[2234] 步骤5.N-[3-甲基-5-(丙烷-2-基)-1,2-噻唑-4-基]氨基甲酸叔丁酯



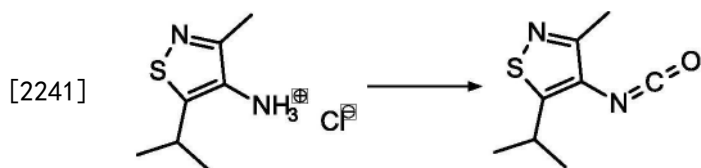
[2236] 向N-[3-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)-1,2-噻唑-4-基]氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.39mmol)在MeOH(10ml)中的溶液中添加10%Pd/C(在水中50%,55mg)。将RM脱气,并用氢气吹扫数次。将RM在H₂(15psi)和rt下搅拌1h。将RM通过硅藻土过滤,并在减压下浓缩滤液,得到标题化合物,为黄色固体。Y=91%。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=257.0。

[2237] 步骤6. 3-甲基-5-(丙烷-2-基)-1,2-噻唑-4-胺盐酸盐



[2239] 将N-[3-甲基-5-(丙烷-2-基)-1,2-噻唑-4-基]氨基甲酸叔丁酯(92mg,0.36mmol)在4M HCl/EtOAc(4ml)中的溶液在rt下搅拌1h。在减压下浓缩溶液,得到标题化合物,为黄色固体。Y=定量。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=157.1。

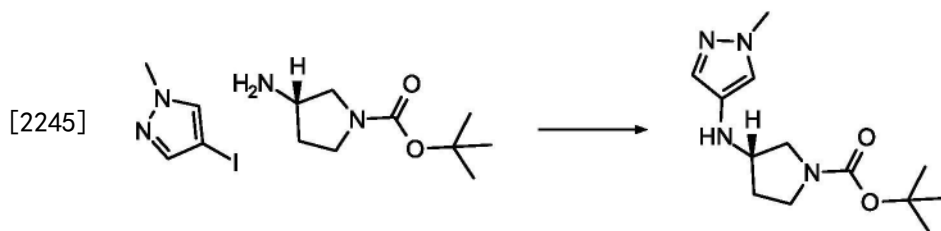
[2240] 步骤7. 4-异氰酸根合-3-甲基-5-(丙烷-2-基)-1,2-噻唑



[2242] 向升温至40℃的3-甲基-5-(丙烷-2-基)-1,2-噻唑-4-胺盐酸盐(69mg,0.36mmol)在二噁烷(4ml)中的溶液中添加氯甲酸三氯甲酯(85mg,0.43mmol)。将RM在70℃下加热1h。在减压下浓缩溶液,得到标题化合物,为白色固体。其直接用于下一步。在MeOH中的LCMS(ESI):m/z:[M+MeOH+H]⁺=215.0。

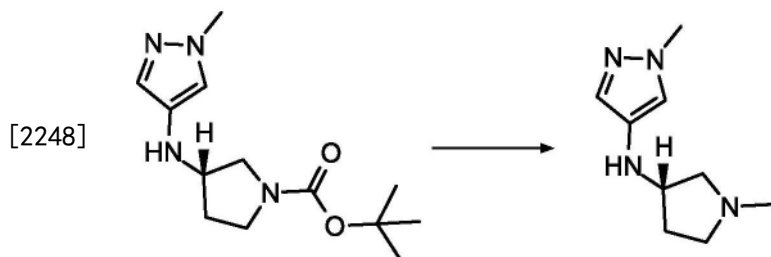
[2243] 中间体68.N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-[(3S)-1-甲基吡咯烷-3-基]氨基-磺酰胺盐酸盐

[2244] 步骤1.(3S)-3-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



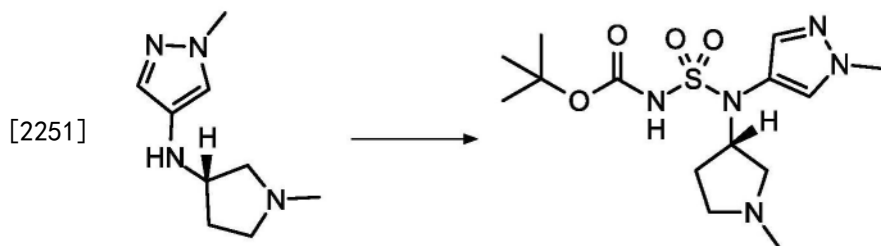
[2246] 向4-碘-1-甲基-吡唑(1.68g, 8.05mmol)在甲苯(20ml)中的溶液中添加(3S)-3-氨基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.0g, 5.37mmol)和[2-(2-氨基乙基)苯基]-氯-钯;二叔丁基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]磷烷(369mg, 0.54mmol)、叔丁醇钠(1.03g, 10.74mmol)。将RM在100℃和N₂下搅拌12h。将溶液真空浓缩,并通过硅胶色谱法(在汽油中0-100%EtOAc)纯化所得残留物,得到标题化合物,为黄色油状物。Y=35%。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=267.2。

[2247] 步骤2. 1-甲基-N-[(3S)-1-甲基吡咯烷-3-基]-1H-吡唑-4-胺



[2249] 在0℃下向(3S)-3-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(500mg, 1.88mmol)在THF(20ml)中的溶液中添加氢化铝锂(713mg, 18.8mmol)。将RM在0℃下搅拌10分钟,然后在80℃下加热12h。将RM用冰冷的水(0.7ml)逐滴处理,并将所得混合物搅拌10分钟。将此用10%NaOH(水溶液)(0.7ml)处理。通过硅藻土过滤所得混合物,并将滤液真空浓缩,得到标题化合物,为黄色胶状物。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=181.2。

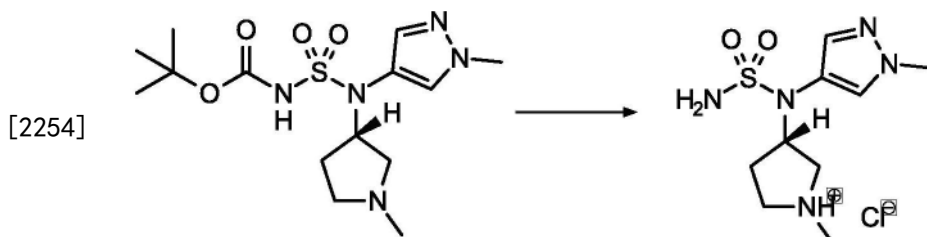
[2250] 步骤3. N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3S)-1-甲基吡咯烷-3-基]氨基磺酰基]氨基甲酸叔丁酯



[2252] 向冷却到0℃的1-甲基-N-[(3S)-1-甲基吡咯烷-3-基]-1H-吡唑-4-胺(340mg, 1.89mmol)在DCM(5ml)中的溶液中添加DIPEA(0.99ml, 5.66mmol)。将RM搅拌30分钟,然后用在DCM(2.67ml, 1.89mmol)中0.71M的N-氯磺酰基氨基甲酸叔丁酯处理。将所得溶液在0℃下搅拌12h。将溶液真空浓缩,并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 250x50mm, 10μm; 流动相:[水(0.1%TFA)-ACN]; B:5-25%, 20min)纯化所得残留物,得到标题化合物,为白色固体。Y=49%。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.52(s, 1H), 7.33(s, 1H), 5.39-5.34(m, 1H), 3.94-3.83(m, 3H), 3.79-3.60(m, 2H), 3.40-3.25(m, 1H), 2.85-2.75(m, 4H), 2.50-2.30(m, 1H), 2.20-1.95(m, 1H), 1.52(s, 9H)。

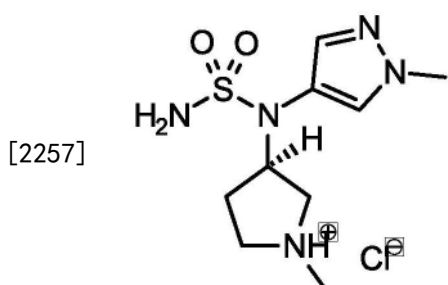
[2253] 步骤4. N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-[(3S)-1-甲基吡咯烷-3-基]氨基-磺酰胺盐

酸盐



[2255] 将N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3S)-1-甲基吡咯烷-3-基]氨基磺酰基]氨基甲酸叔丁酯(160mg, 445 μ mol)在4M HCl/EtOAc(5ml)中的溶液在rt下搅拌1h。将溶液真空浓缩,得到标题化合物,为黄色固体。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=260.0。

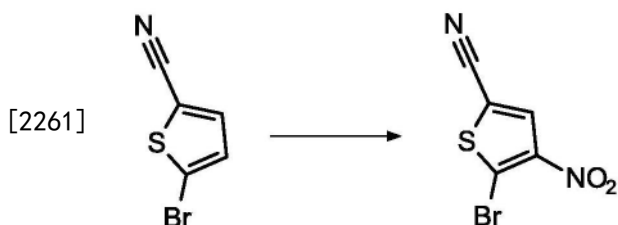
[2256] 中间体69.N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-[(3R)-1-甲基吡咯烷-3-基]氨基-磺酰胺盐酸盐



[2258] 采用与中间体68类似的方法制备,但以(3R)-3-氨基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯开始。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=360.2。

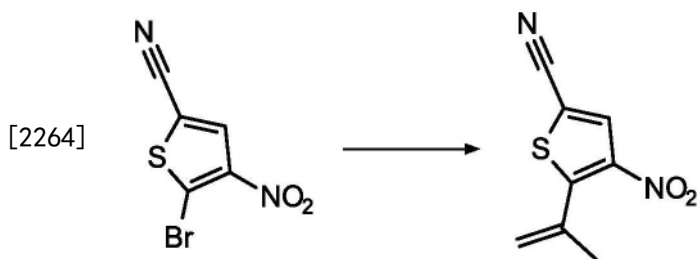
[2259] 中间体70. 4-异氰酸根合-5-(丙烷-2-基)噻吩-2-甲腈

[2260] 步骤1. 5-溴-4-硝基噻吩-2-甲腈



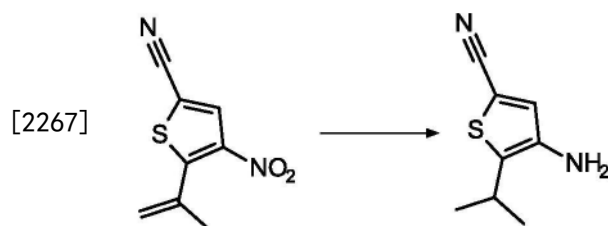
[2262] 向冷却到0℃的发烟硝酸(9.0ml, 200mmol)和乙酸酐(17.80ml, 190mmol)的搅拌溶液中滴加5-溴噻吩-2-甲腈(1.0g, 5.32mmol)。将混合物在0℃下搅拌0.5h,然后在15℃下搅拌4h。将RM倒在碎冰上并搅拌。将所得混合物用EtOAc(3x20ml)萃取。将合并的有机物用盐水(20ml)洗涤,干燥并在减压下浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中2-4%EtOAc)纯化所得油状物,得到标题化合物,为黄色固体。Y=31%。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.30(s, 1H)。

[2263] 步骤2. 4-硝基-5-(丙-1-烯-2-基)噻吩-2-甲腈



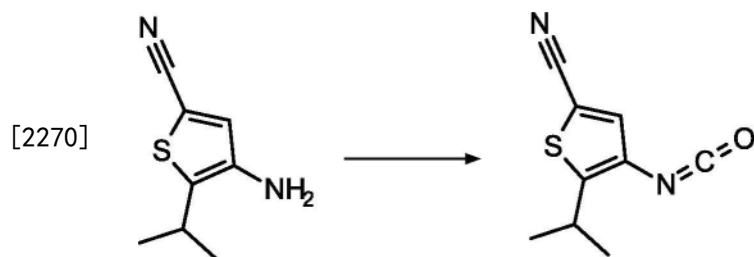
[2265] 在N₂下向5-溴-4-硝基噻吩-2-甲腈(500mg, 2.15mmol)在THF(5ml)和H₂O(1.25ml)中的溶液中添加2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.80g, 10.7mmol)、Na₂CO₃(682mg, 6.44mmol)和Pd(PPh₃)₄(50mg, 42.9μmol)。将RM在70℃下加热3h。将RM用水(10ml)和盐水(5ml)稀释,然后用EtOAc(3x20ml)萃取。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩滤液。通过柱色谱法(二氧化硅,在汽油中2-4%EtOAc)纯化所得油状物,得到标题化合物,为黄色固体。Y=77%。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ8.27(s, 1H), 5.50(s, 1H), 5.38(s, 1H), 2.16(s, 3H)。

[2266] 步骤3. 4-氨基-5-(丙烷-2-基)噻吩-2-甲腈



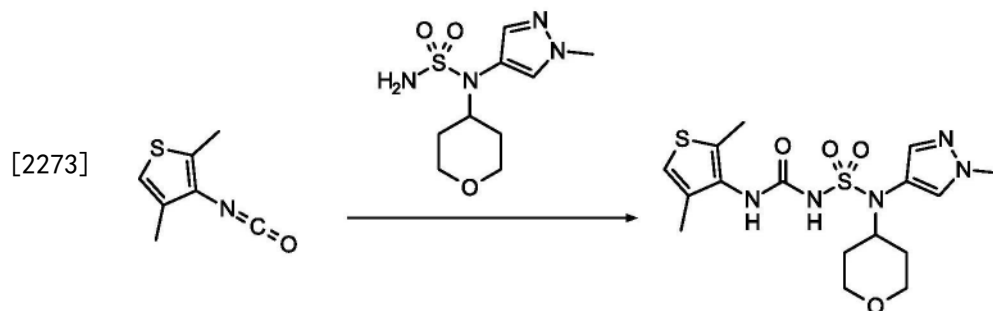
[2268] 向4-硝基-5-(丙-1-烯-2-基)噻吩-2-甲腈(160mg, 0.82mmol)在MeOH(6ml)中的溶液中添加10%Pd/C(在水中50%, 160mg)。将悬浮液在真空下脱气,并用H₂吹扫数次。将混合物在H₂(15psi)和rt下搅拌12h。将RM通过硅藻土过滤并浓缩滤液,得到标题化合物,为黄色油状物。Y=88%。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ7.16(s, 1H), 3.28-3.18(m, 1H), 1.27(d, J=7Hz, 6H)。

[2269] 步骤4. 4-异氰酸根合-5-(丙烷-2-基)噻吩-2-甲腈



[2271] 向升温至40℃的4-氨基-5-(丙烷-2-基)噻吩-2-甲腈(60mg, 0.36mmol)在二噁烷(1ml)中的溶液中添加氯甲酸三氯甲酯(107mg, 0.54mmol)。将所得混合物在70℃下加热1h。在减压下将RM浓缩,得到标题化合物,为黄色油状物。其不经进一步纯化用于下一步。在MeOH中的LCMS(ESI): m/z: [M+MeOH+H]⁺=225.0。

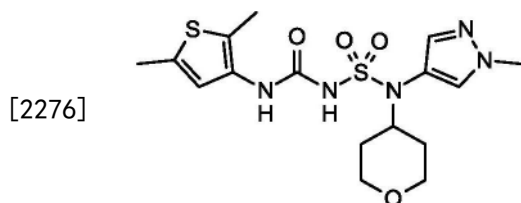
[2272] 实施例1. 3-(2,4-二甲基噻吩-3-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(噁烷-4-基)-氨磺酰基]脲[化合物1]



[2274] 向冷却到0℃的1-甲基-4-[氨磺酰基(四氢吡喃-4-基)氨基]吡唑(中间体1,

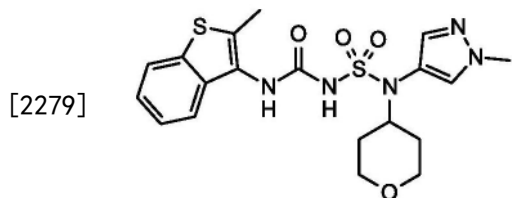
100mg, 0.38mmol) 在 THF (1ml) 中的溶液中添加 NaH (在矿物油中的 60% 悬浮液, 20mg, 0.50mmol)。然后用 3-异氰酸根合-2,4-二甲基-噻吩 (中间体3, 59mg, 0.38mmol) 处理反应, 保持温度在 0℃。使溶液升温至 rt 并搅拌 1h。将溶液过滤, 并在真空下浓缩滤液。通过制备型 HPLC (柱: Waters Xbridge Prep OBD C18 10μm, 150x40mm; 流动相: [水 (10mM NH₄HCO₃) - ACN]; B: 1-25%, 11min) 纯化残留物, 得到 3-(2,4-二甲基噻吩-3-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(噁烷-4-基)氨磺酰基]脲, 为白色固体, 以钠盐形式分离。Y=38%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.67 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.38-4.22 (m, 1H), 3.96-3.85 (m, 5H), 3.47 (t, J=11Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.51-1.34 (m, 2H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=414.1

[2275] 实施例2. 3-(2,5-二甲基噻吩-3-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(噁烷-4-基)氨磺酰基]脲[化合物2]



[2277] 使用中间体1和中间体4, 按照类似于实施例1的程序制备 3-(2,5-二甲基噻吩-3-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(噁烷-4-基)氨磺酰基]脲, 以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.64 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.31-4.21 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.47 (t, J=12Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.49-1.37 (m, 2H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=414.0。

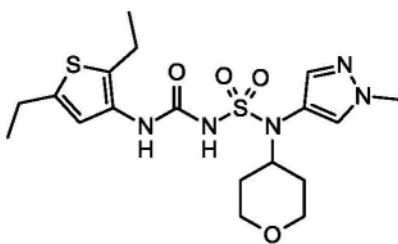
[2278] 实施例3. 3-(2-甲基-1-苯并噻吩-3-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(噁烷-4-基)氨磺酰基]脲[化合物3]



[2280] 使用中间体1和中间体5, 按照类似于实施例1的程序制备 3-(2-甲基-1-苯并噻吩-3-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(噁烷-4-基)氨磺酰基]脲, 以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.74 (d, J=8Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (d, J=8Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 5H), 3.49-3.41 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.50-1.37 (m, 2H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=450.1。

[2281] 实施例4. 3-(2,5-二乙基噻吩-3-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(噁烷-4-基)氨磺酰基]脲[化合物4]

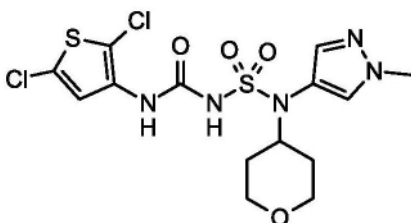
[2282]



[2283] 使用中间体1和中间体6,按照类似于实施例1的程序制备3-(2,5-二乙基噻吩-3-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(噁烷-4-基)氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.70 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.40-4.25 (m, 1H), 3.96-3.89 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.55-3.42 (m, 2H), 2.75 (q, J=8Hz, 2H), 2.61 (q, J=8Hz, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.52-1.39 (m, 2H), 1.26 (t, J=8Hz, 3H), 1.20 (t, J=8Hz, 3H)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺=442.1。

[2284] 实施例5. 3-(2,5-二氯噻吩-3-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(噁烷-4-基)氨磺酰基]脲[化合物5]

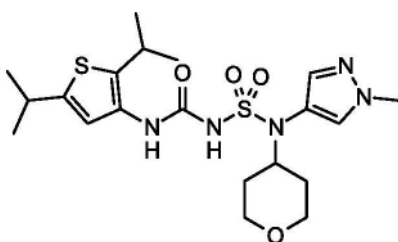
[2285]



[2286] 使用中间体1和中间体7,按照类似于实施例1的程序制备3-(2,5-二氯噻吩-3-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(噁烷-4-基)氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.66 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.33-4.24 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.51-3.44 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.47-1.41 (m, 2H)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺454.0。

[2287] 实施例6. 3-[2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(噁烷-4-基)氨磺酰基]脲[化合物6]

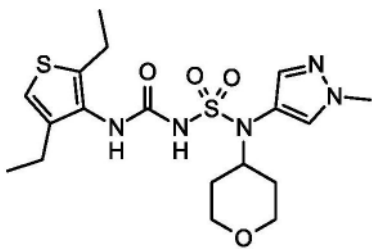
[2288]



[2289] 使用中间体1和中间体8,按照类似于实施例1的程序制备3-[2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(噁烷-4-基)氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.71 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.38-4.27 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.48 (t, J=11Hz, 2H), 3.13-3.01 (m, 2H), 1.88 (dd, J=2, 12Hz, 2H), 1.52-1.40 (m, 2H), 1.29 (d, J=7Hz, 6H), 1.24 (d, J=7Hz, 6H)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺=470.2。

[2290] 实施例7. 3-(2,4-二乙基噻吩-3-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(噁烷-4-基)氨磺酰基]脲[化合物7]

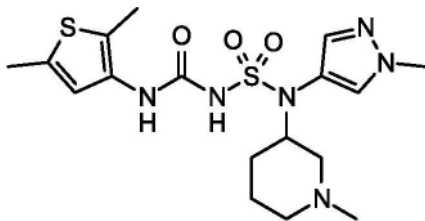
[2291]



[2292] 使用中间体1和中间体9,按照类似于实施例1的程序制备3-(2,4-二乙基噻吩-3-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(噁烷-4-基)氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.71 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 5H), 3.50-3.43 (m, 2H), 2.72 (q, J=7Hz, 2H), 2.46 (q, J=7Hz, 2H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.51-1.41 (m, 2H), 1.28-1.19 (m, 6H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=442.1。

[2293] 实施例8. 3-(2,5-二甲基噻吩-3-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基-哌啶-3-基)氨磺酰基]脲[化合物8]

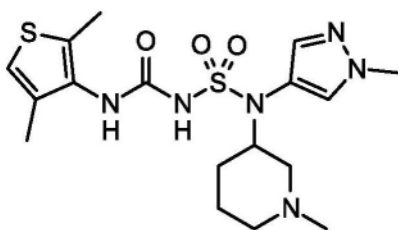
[2294]



[2295] 使用中间体2和中间体4,按照类似于实施例1的程序制备3-(2,5-二甲基噻吩-3-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.64 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.35-4.29 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.50 (d, J=11Hz, 1H), 3.07 (d, J=12Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.45-2.25 (m, 5H), 2.18 (s, 3H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.26-1.13 (m, 1H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=427.0。

[2296] 实施例9. 3-(2,4-二甲基噻吩-3-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基-哌啶-3-基)氨磺酰基]脲[化合物9]

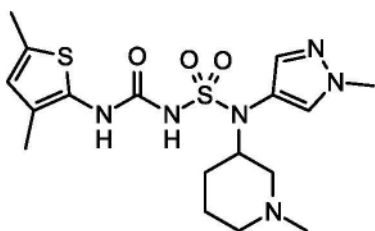
[2297]



[2298] 使用中间体2和中间体3,按照类似于实施例1的程序制备3-(2,4-二甲基噻吩-3-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.65 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.39-4.29 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.58-3.48 (m, 1H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.28-1.09 (m, 2H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=427.0。

[2299] 实施例10. 3-(3,5-二甲基噻吩-2-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基-哌啶-3-基)氨磺酰基]脲[化合物10]

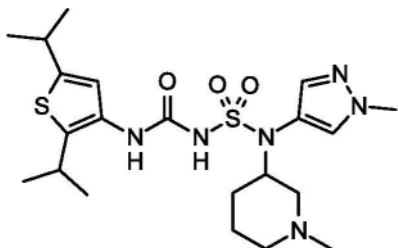
[2300]



[2301] 使用中间体2和中间体10,按照类似于实施例1的程序制备3-(3,5-二甲基噻吩-2-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.65(s, 1H), 7.42(s, 1H), 6.74(s, 1H), 4.39-4.29(m, 1H), 3.86(s, 3H), 3.58-3.48(m, 1H), 3.13-3.03(m, 1H), 2.61(s, 3H), 2.45-2.36(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.09(s, 3H), 2.05-1.97(m, 1H), 1.89-1.85(m, 1H), 1.77-1.73(m, 1H), 1.28-1.09(m, 2H)。LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 427.0$ 。

[2302] 实施例11. 3-[2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲[化合物11]

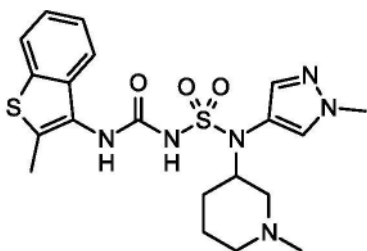
[2303]



[2304] 使用中间体2和中间体8,按照类似于实施例1的程序制备3-[2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.65(s, 1H), 7.41(s, 1H), 6.88(s, 1H), 4.47-4.32(m, 1H), 3.84(s, 3H), 3.61-3.53(m, 1H), 3.18-2.99(m, 3H), 2.63(s, 3H), 2.45-2.33(m, 2H), 2.09-2.00(m, 1H), 1.93-1.74(m, 2H), 1.30-1.17(m, 13H)。LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 483.2$ 。

[2305] 实施例12. 3-(2-甲基-1-苯并噻吩-3-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲[化合物12]

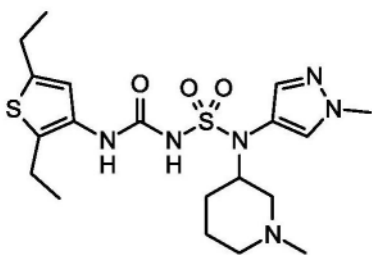
[2306]



[2307] 使用中间体2和中间体5,按照类似于实施例1的程序制备3-(2-甲基-1-苯并噻吩-3-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.72(d, $J=8$ Hz, 1H), 7.65-7.54(m, 2H), 7.46-7.40(br. s, 1H), 7.34(t, $J=7$ Hz, 1H), 7.27(t, $J=7$ Hz, 1H), 4.45-4.33(m, 1H), 3.81(s, 3H), 3.66-3.58(m, 1H), 3.04-2.96(m, 1H), 2.60(s, 3H), 2.46-2.35(m, 5H), 2.04-1.96(m, 1H), 1.82-1.69(m, 2H), 1.24-1.08(m, 1H)。LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 463.0$ 。

[2308] 实施例13. 3-(2,5-二乙基噻吩-3-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲[化合物13]

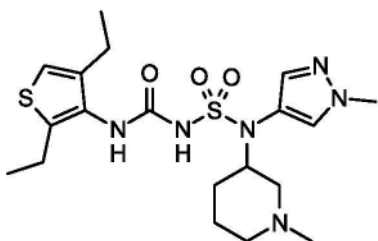
[2309]



[2310] 使用中间体2和中间体6,按照类似于实施例1的程序制备3-(2,5-二乙基噻吩-3-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨基磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.65(s, 1H), 7.41(s, 1H), 6.88(s, 1H), 4.41-4.33(m, 1H), 3.84(s, 3H), 3.60-3.52(m, 1H), 3.13-3.05(m, 1H), 2.74(q, J=8Hz, 2H), 2.66-2.59(m, 5H), 2.47-2.30(m, 2H), 2.08-2.00(m, 1H), 1.94-1.72(m, 2H), 1.29-1.16(m, 7H). LCMS(ESI): m/z: [M+H]⁺=455.2。

[2311] 实施例14. 3-(2,4-二乙基噻吩-3-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨基磺酰基]脲[化合物14]

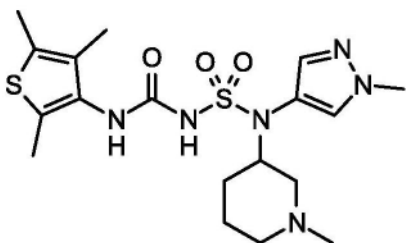
[2312]



[2313] 使用中间体2和中间体9,按照类似于实施例1的程序制备3-(2,4-二乙基噻吩-3-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨基磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.65(s, 1H), 7.42(s, 1H), 6.80(s, 1H), 4.38-4.26(m, 1H), 3.87(s, 3H), 3.55-3.46(m, 1H), 3.12-3.00(m, 1H), 2.73(q, J=8Hz, 2H), 2.60(s, 3H), 2.48(q, J=8Hz, 2H), 2.44-2.24(m, 2H), 2.04-1.95(m, 1H), 1.92-1.82(m, 1H), 1.79-1.67(m, 1H), 1.32-1.10(m, 7H). LCMS(ESI): m/z: [M+H]⁺=455.1。

[2314] 实施例15. 1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨基磺酰基]-3-(2,4,5-三甲基噻吩-3-基)脲[化合物15]

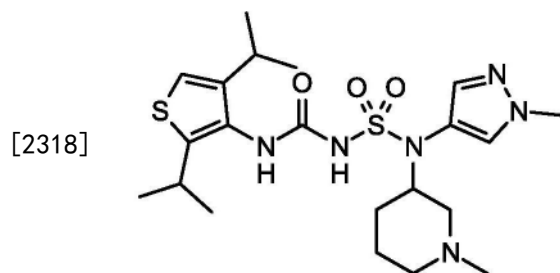
[2315]



[2316] 使用中间体2和中间体11,按照类似于实施例1的程序制备1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨基磺酰基]-3-(2,4,5-三甲基噻吩-3-基)脲,以钠盐形式分离。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.65(s, 1H), 7.42(s, 1H), 4.38-4.30(m, 1H), 3.86(s, 3H), 3.56-3.48(m, 1H), 3.09-3.01(m, 1H), 2.59(s, 3H), 2.38-2.31(m, 2H), 2.26(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.03-1.93(m, 4H), 1.89-1.72(m, 2H), 1.26-1.14(m, 1H). LCMS(ESI): m/z: [M+H]⁺=441.0。

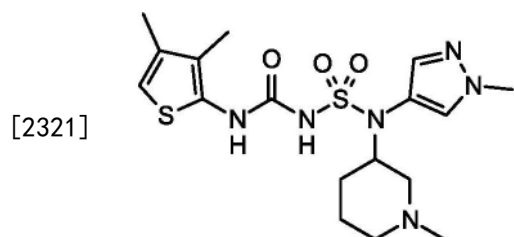
[2317] 实施例16. 3-[2,4-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-

甲基-哌啶-3-基) 氨磺酰基] 脲[化合物16]



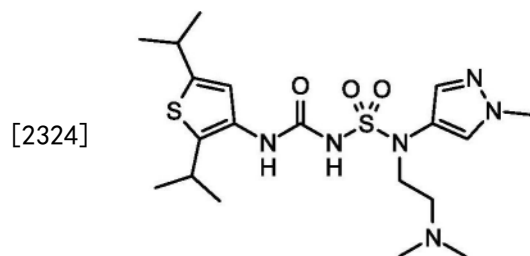
[2319] 使用中间体2和中间体12,按照类似于实施例1的程序制备3-[2,4-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.65 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.38-4.30 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.53-3.45 (m, 1H), 3.27-3.22 (m, 1H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.44-2.25 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.32-1.16 (m, 13H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 483.2。

[2320] 实施例17. 3-(3,4-二甲基噻吩-2-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲[化合物17]



[2322] 使用中间体2和中间体13,按照类似于实施例1的程序制备3-(3,4-二甲基噻吩-2-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.60 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.37-4.29 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.59-3.51 (m, 1H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.45-2.30 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.91-1.74 (m, 2H), 1.27-1.14 (m, 1H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 427.1。

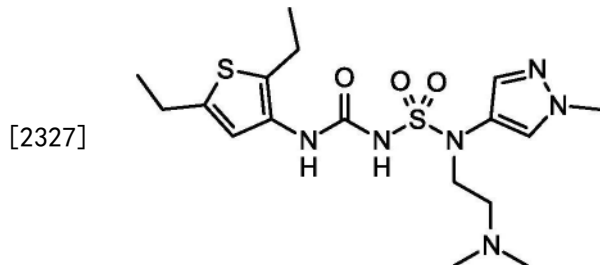
[2323] 实施例18. 3-[2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[[2-(二甲氨基)乙基](1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨磺酰基]脲[化合物18]



[2325] 在0℃下向4-[2-(二甲氨基)乙基-氨磺酰基-氨基]-1-甲基-吡唑盐酸盐(100mg, 0.35mmol) (中间体20) 在THF (3ml) 中的溶液中添加NaOH(42mg, 1.06mmol), 并将混合物搅拌30分钟, 然后添加3-异氰酸根合-2,5-二异丙基-噻吩(74mg, 0.35mmol) (中间体8), 并将所得混合物在rt下搅拌30分钟。在减压下浓缩溶液, 并通过制备型HPLC (柱: Waters Xbridge BEH C18 100x30mm, 10 μ m; 流动相: [水 (10mM NH₄HCO₃) - ACN]; B: 25-55%, 10min), 纯化所得

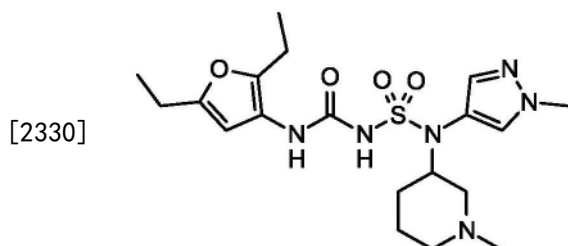
残留物,得到标题化合物,为白色固体,以钠盐形式分离。 $Y=18\%$ 。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.69 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.92-3.84 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.25-3.13 (m, 3H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.95 (s, 6H), 1.30-1.20 (m, 12H)。LCMS (ESI) : m/z : $[M+H]^+ = 457.2$ 。

[2326] 实施例19. 3-(2,5-二乙基噻吩-3-基)-1-{[2-(二甲氨基)乙基](1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨磺酰基}脲[化合物19]



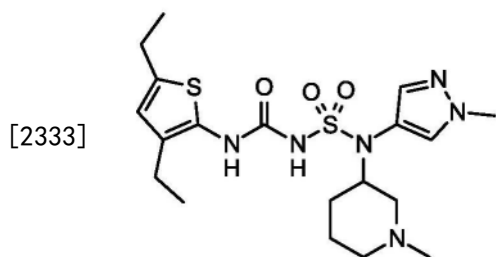
[2328] 使用中间体6和中间体20,按照类似于实施例18的程序制备3-(2,5-二乙基噻吩-3-基)-1-{[2-(二甲氨基)乙基](1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨磺酰基}脲,以钠盐形式分离。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.69 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.92 (t, $J=5\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.31 (t, $J=5\text{Hz}$, 2H), 2.95 (s, 6H), 2.73 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2.64 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1.27-1.18 (m, 6H)。LCMS (ESI) : m/z : $[M+H]^+ = 429.2$ 。

[2329] 实施例20. 3-(2,5-二乙基呋喃-3-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲[化合物28]



[2331] 使用中间体2和中间体26,按照类似于实施例18的程序制备3-(2,5-二乙基呋喃-3-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.64 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.35-4.28 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 1H), 2.63-2.59 (m, 3H), 2.59-2.50 (m, 4H), 2.45-2.27 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.93-1.69 (m, 2H), 1.36-1.12 (m, 7H)。LCMS (ESI) : m/z : $[M+H]^+ = 439.2$ 。

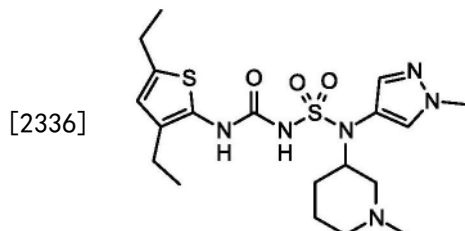
[2332] 实施例21. 3-(3,5-二乙基噻吩-2-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲[化合物29]



[2334] 使用中间体2和中间体21,按照类似于实施例1的程序制备3-(3,5-二乙基噻吩-2-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。 ^1H

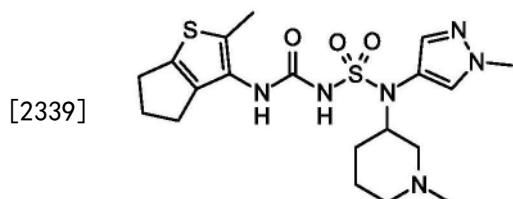
NMR (400MHz, MeOD) δ 7.63 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.46-4.39 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.73-2.68 (m, 5H), 2.55-2.52 (m, 2H), 2.44-2.38 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.27-1.22 (m, 4H), 1.13 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H)。LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 455.2$ 。

[2335] 实施例22. 3-(2,5-二乙基-1,3-噻唑-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲[化合物31]



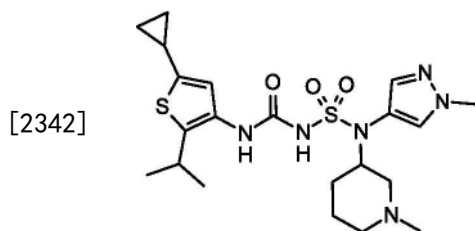
[2337] 使用中间体2和中间体27,按照类似于实施例1的程序制备3-(2,5-二乙基-1,3-噻唑-4-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.70 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.40-4.32 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.57-3.55 (m, 1H), 3.14-3.12 (m, 1H), 2.96-2.89 (m, 2H), 2.76-2.70 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.04-2.02 (m, 1H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.78-1.74 (m, 1H), 1.33 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.27-1.23 (m, 4H)。LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 456.1$ 。

[2338] 实施例23. 1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]-3-{2-甲基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基}脲[化合物32]



[2340] 使用中间体2和中间体28,按照类似于实施例1的程序制备1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]-3-{2-甲基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基}脲,以钠盐形式分离。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.64 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.40-4.38 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.56-3.54 (m, 1H), 3.06-3.03 (m, 1H), 2.87-2.73 (m, 2H), 2.74-2.66 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.45-2.39 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.91-1.70 (m, 2H), 1.20-1.18 (m, 1H)。LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 453.1$ 。

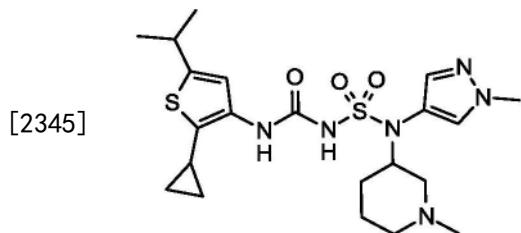
[2341] 实施例24. 3-[5-环丙基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲[化合物37]



[2343] 使用中间体2和中间体29,按照类似于实施例18的程序制备3-[5-环丙基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲,以钠

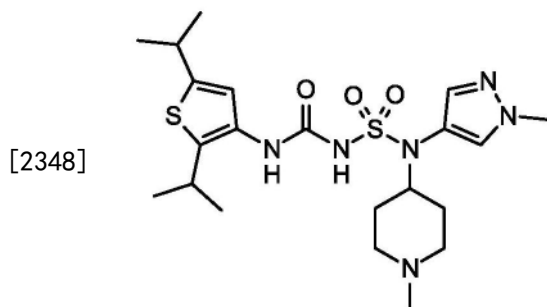
盐形式分离。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.64 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.40-4.32 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.45-2.34 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.25-1.15 (m, 7H), 0.95-0.90 (m, 2H), 0.66-0.62 (m, 2H)。LCMS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 481.3$ 。

[2344] 实施例25. 3-[2-环丙基-5-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲[化合物38]



[2346] 使用中间体2和中间体30,按照类似于实施例18的程序制备3-[2-环丙基-5-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.65 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.37-4.30 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.59-3.47 (m, 1H), 3.18-2.97 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.48-2.25 (m, 2H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.27-1.16 (m, 7H), 0.96-0.88 (m, 2H), 0.59-0.51 (m, 2H)。LCMS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 481.2$ 。

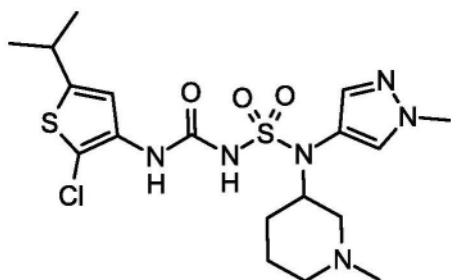
[2347] 实施例26. 3-[2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-4-基)氨磺酰基]脲[化合物43]



[2349] 使用中间体8和中间体22,按照类似于实施例18的程序制备3-(3,5-二乙基噻吩-2-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.66 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.27-4.15 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.19 (d, $J=12\text{Hz}$, 2H), 3.14-3.01 (m, 2H), 2.69 (t, $J=12\text{Hz}$, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.09 (d, $J=12\text{Hz}$, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.30-1.26 (m, 6H), 1.25-1.21 (m, 6H)。LCMS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 483.2$ 。

[2350] 实施例27. 3-[2-氯-5-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲[化合物50]

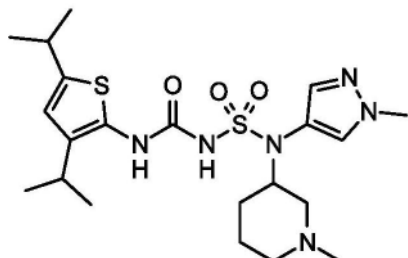
[2351]



[2352] 使用中间体2和中间体31,按照类似于实施例18的程序制备3-[2-氯-5-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.64 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.39-4.32 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.23-3.18 (m, 1H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.55-2.46 (m, 2H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.87-1.74 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 7H)。LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 475.2$ 。

[2353] 实施例28. 3-[3,5-双(丙烷-2-基)噻吩-2-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲[化合物52]

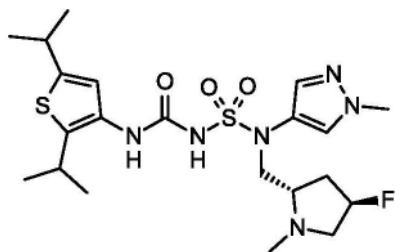
[2354]



[2355] 使用中间体2和中间体23,按照类似于实施例1的程序制备3-[3,5-双(丙烷-2-基)噻吩-2-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.62 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.60-2.45 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.29-1.25 (m, 7H), 1.18-1.14 (m, 6H)。LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 483.1$ 。

[2356] 实施例29. 3-[2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-({[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲基}(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨磺酰基)脲[化合物53]

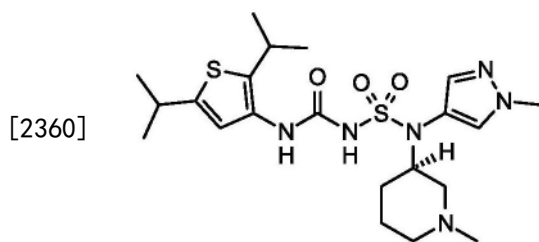
[2357]



[2358] 使用中间体8和中间体24,按照类似于实施例1的程序制备3-[2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-({[(2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基}(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨磺酰基)脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.68 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.42-5.20 (m, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 4.20-4.04 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80-3.79 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.48-3.35 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 1H), 3.01 (s, 3H),

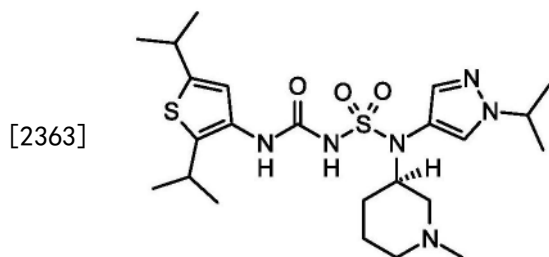
2.35-2.13 (m, 2H), 1.28 (d, J=7Hz, 6H), 1.23 (d, J=7Hz, 6H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=501.1。

[2359] 实施例30. 3-[2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]脲[化合物54]



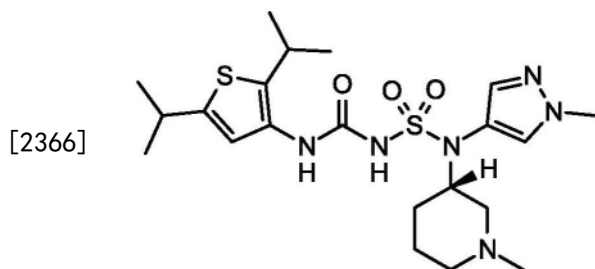
[2361] 使用中间体8和中间体32,按照类似于实施例18的程序制备3-[2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ7.65 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.54-4.32 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.69-3.55 (m, 1H), 3.24-2.99 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.53-2.25 (m, 2H), 2.14-1.99 (m, 1H), 1.96-1.75 (m, 2H), 1.35-1.06 (m, 13H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=483.2。

[2362] 实施例31. 3-[2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-{[(3R)-1-甲基哌啶-3-基][1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]氨磺酰基}脲[化合物55]



[2364] 使用中间体8和中间体25,按照类似于实施例18的程序制备3-[2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-{[(3R)-1-甲基哌啶-3-基][1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]氨磺酰基}脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ7.69 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.52-4.33 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.19-2.99 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.48-2.31 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.94-1.77 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 6H), 1.31-1.15 (m, 13H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=511.2。

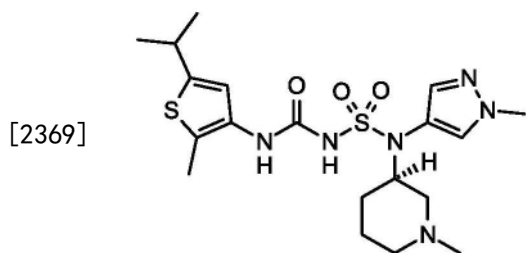
[2365] 实施例32. 3-[2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3S)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]脲[化合物56]



[2367] 使用中间体8和中间体33,按照类似于实施例18的程序制备3-[2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3S)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ7.64 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.37-4.28 (m,

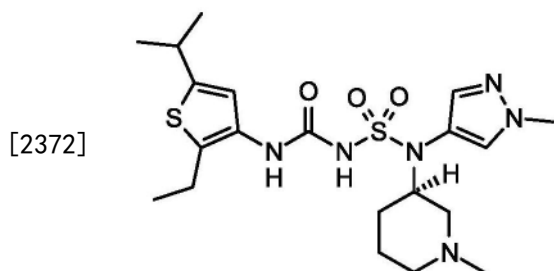
1H), 3.84 (s, 3H), 3.55-3.44 (m, 1H), 3.18-3.00 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.45-2.25 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.94-1.69 (m, 2H), 1.31-1.14 (m, 13H)。LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 483.2$ 。

[2368] 实施例33. 1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]-3-[2-甲基-5-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]脲[化合物57]



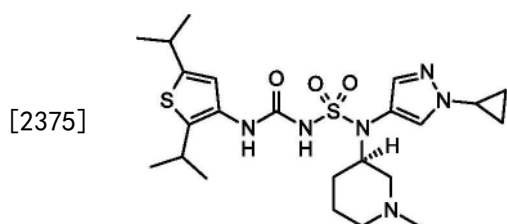
[2370] 使用中间体32和中间体34,按照类似于实施例18的程序制备1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]-3-[2-甲基-5-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.72 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.43-4.37 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.73-3.70 (m, 1H), 3.37-3.24 (m, 1H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.16-2.00 (m, 4H), 1.87-1.83 (m, 1H), 1.28 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 1.26-1.22 (m, 1H)。LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 455.1$ 。

[2371] 实施例34. 3-[2-乙基-5-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]脲[化合物58]



[2373] 使用中间体32和中间体35,按照类似于实施例18的程序制备3-[2-乙基-5-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.65 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.37-4.29 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.53-3.48 (m, 1H), 3.13-3.00 (m, 2H), 2.67-2.59 (m, 5H), 2.45-2.31 (m, 2H), 2.04-2.01 (m, 1H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.28 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 1.25-1.15 (m, 4H)。LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 469.1$ 。

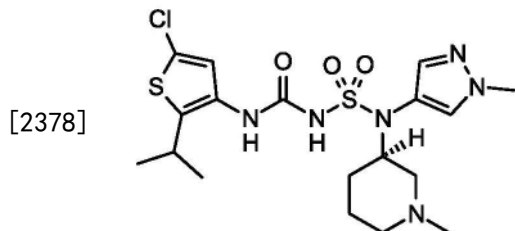
[2374] 实施例35. 3-[2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]脲[化合物59]



[2376] 使用中间体8和中间体36,按照类似于实施例18的程序制备3-[2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]脲,以

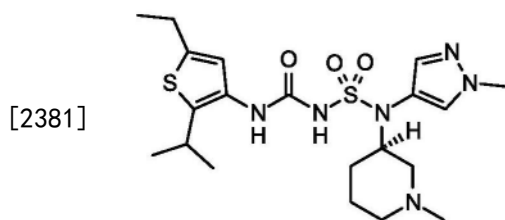
钠盐形式分离。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.70 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.65-3.43 (m, 2H), 3.18-2.99 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.48-2.26 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.81-1.67 (m, 1H), 1.30-1.11 (m, 13H), 1.09-0.94 (m, 4H)。LCMS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 509.3$ 。

[2377] 实施例36. 3-[5-氯-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]脲[化合物60]



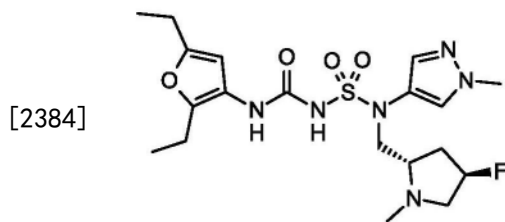
[2379] 使用中间体32和中间体37,按照类似于实施例18的程序制备3-[5-氯-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.64 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.81-1.76 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 7H)。LCMS: m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 475.2$ 。

[2380] 实施例37. 3-[5-乙基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]脲[化合物61]



[2382] 使用中间体32和中间体38,按照类似于实施例18的程序制备3-[5-乙基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.65 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.38-4.27 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.16-3.03 (m, 2H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.46-2.25 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.83-1.67 (m, 1H), 1.33-1.13 (m, 10H)。LCMS: m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 469.2$ 。

[2383] 实施例38. 1-(2,5-二乙基呋喃-3-基)-3-([[(2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基](1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨磺酰基)脲[化合物62]



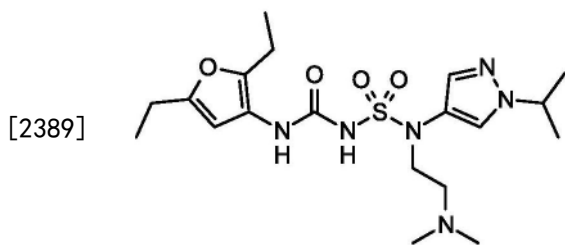
[2385] 使用中间体26和中间体39,按照类似于实施例18的程序制备1-(2,5-二乙基呋喃-3-基)-3-([[(2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基](1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨磺酰基)脲

脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.66 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.39-5.25 (m, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 4.20-4.08 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.58-2.52 (m, 4H), 2.31-2.16 (m, 2H), 1.21-1.15 (m, 6H)。LCMS:m/z: [M+H]⁺=457.1。

[2386] 实施例39. 3-(2,5-二乙基呋喃-3-基)-1-([(2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基)[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]氨磺酰基脲[化合物63]

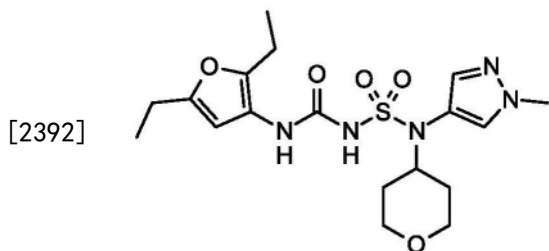
[2387] 使用中间体26和中间体40,按照类似于实施例18的程序制备3-(2,5-二乙基呋喃-3-基)-1-([(2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基)[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]氨磺酰基脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.43-5.24 (m, 1H), 4.50-4.39 (m, 1H), 4.37-4.27 (m, 1H), 4.24-4.07 (m, 1H), 3.84-3.63 (m, 2H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.65 (q, J=8Hz, 4H), 2.36-2.15 (m, 2H), 1.46 (d, J=7Hz, 6H), 1.22-1.13 (m, 6H)。LCMS:m/z: [M+H]⁺=485.3。

[2388] 实施例40. 3-(2,5-二乙基呋喃-3-基)-1-{[2-(二甲氨基)乙基][1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]氨磺酰基}脲[化合物64]



[2390] 使用中间体26和中间体48,按照类似于实施例18的程序制备3-(2,5-二乙基呋喃-3-基)-1-{[2-(二甲氨基)乙基][1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]氨磺酰基}脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 3.92 (t, J=5Hz, 2H), 3.19 (t, J=5Hz, 2H), 2.94 (s, 6H), 2.58-2.51 (m, 4H), 1.45 (d, J=6Hz, 6H), 1.20-1.14 (m, 6H)。LCMS:m/z: [M+H]⁺=441.3。

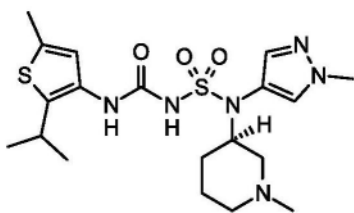
[2391] 实施例41. 3-(2,5-二乙基呋喃-3-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(噁烷-4-基)氨磺酰基]-脲[化合物65]



[2393] 使用中间体26和中间体1,按照类似于实施例18的程序制备3-(2,5-二乙基呋喃-3-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(噁烷-4-基)氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.70 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.34-4.31 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.51-3.44 (m, 2H), 2.60-2.48 (m, 4H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.52-1.49 (m, 2H), 1.23-1.15 (m, 6H)。LCMS:m/z: [M+H]⁺=426.2。

[2394] 实施例42. 1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]-3-[5-甲基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]脲[化合物66]

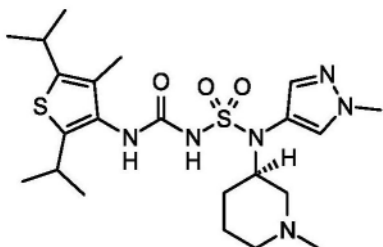
[2395]



[2396] 使用中间体32和中间体41,按照类似于实施例18的程序制备1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基) [(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]-3-[5-甲基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.64 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.35-4.32 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.14-3.06 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.38-2.21 (m, 5H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.83-1.68 (m, 1H), 1.33-1.15 (m, 7H)。LCMS: m/z: [M+H]⁺ = 455.3。

[2397] 实施例43. 1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基) [(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]-3-[4-甲基-2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]脲[化合物67]

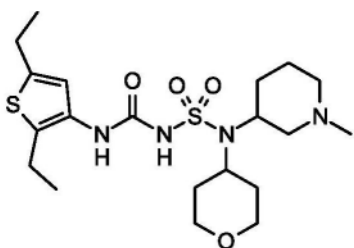
[2398]



[2399] 使用中间体32和中间体42,按照类似于实施例18的程序制备1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基) [(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]-3-[4-甲基-2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, 乙腈-d₃) δ 7.49 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.37-3.34 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.21-2.17 (m, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.75-1.70 (m, 2H), 1.22-1.19 (m, 12H), 1.18-1.11 (m, 1H)。LCMS: m/z: [M+H]⁺ = 497.3。

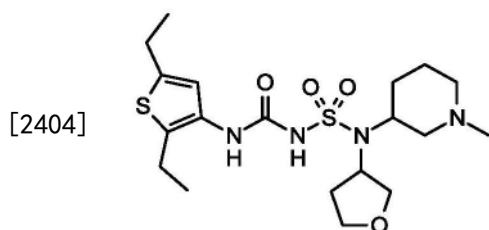
[2400] 实施例44. 3-(2,5-二乙基噻吩-3-基)-1-[(1-甲基哌啶-3-基)(噁烷-4-基)氨磺酰基]脲[化合物68]

[2401]



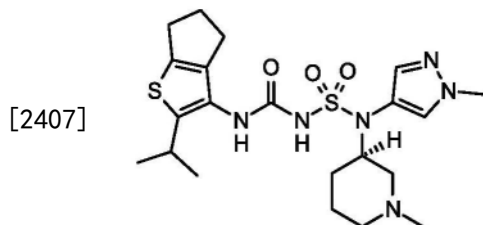
[2402] 使用中间体6和中间体43,按照类似于实施例18的程序制备3-(2,5-二乙基噻吩-3-基)-1-[(1-甲基哌啶-3-基)(噁烷-4-基)氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 6.82 (s, 1H), 3.99-3.82 (m, 2H), 3.89-3.78 (m, 1H), 3.61-3.51 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.25-2.96 (m, 3H), 2.77-2.62 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.39 (t, J=12Hz, 1H), 2.15-1.86 (m, 5H), 1.83-1.64 (m, 3H), 1.27-1.18 (m, 6H)。LCMS: m/z: [M+H]⁺ = 459.2

[2403] 实施例45. 3-(2,5-二乙基噻吩-3-基)-1-[(1-甲基哌啶-3-基)(氧戊环-3-基)氨磺酰基]脲[化合物69]



[2405] 使用中间体6和中间体44,按照类似于实施例18的程序制备3-(2,5-二乙基噻吩-3-基)-1-[(1-甲基哌啶-3-基)(氧戊环-3-基)氨磺酰基]脒,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 6.83 (s, 1H), 4.46-4.42 (m, 1H), 4.00-3.98 (m, 1H), 3.88-3.77 (m, 1H), 3.75-3.67 (m, 3H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.69-2.60 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 3H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.32-1.25 (m, 6H)。LCMS:m/z: [M+H]⁺=445.1

[2406] 实施例46. 1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]-3-[2-(丙烷-2-基)-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基]脒[化合物70]



[2408] 使用中间体32和中间体45,按照类似于实施例18的程序制备1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]-3-[2-(丙烷-2-基)-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基]脒,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.64 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.35-4.28 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.21-3.14 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.69-2.65 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.43-2.32 (m, 4H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.26-1.20 (m, 7H)。LCMS:m/z: [M+H]⁺=481.2。

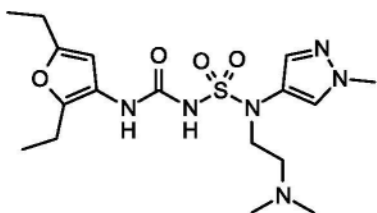
[2409] 实施例47. 3-(2,5-二乙基呋喃-3-基)-1-[(3R)-1-甲基哌啶-3-基][1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]氨磺酰基脒[化合物71]



[2411] 使用中间体25和中间体26,按照类似于实施例18的程序制备3-(2,5-二乙基呋喃-3-基)-1-[(3R)-1-甲基哌啶-3-基][1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]氨磺酰基脒,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.69 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 3.57-3.47 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.59-2.50 (m, 4H), 2.42-2.28 (m, 2H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.46 (d, J=7Hz, 6H), 1.22-1.14 (m, 7H)。LCMS:m/z: [M+H]⁺=467.3。

[2412] 实施例48. 3-(2,5-二乙基呋喃-3-基)-1-[[2-(二甲氨基)乙基](1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨磺酰基]脒[化合物72]

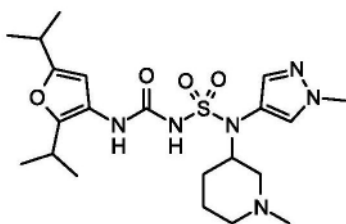
[2413]



[2414] 使用中间体20和中间体26,按照类似于实施例18的程序制备3-(2,5-二乙基呋喃-3-基)-1-{[2-(二甲氨基)乙基](1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基磺酰基}脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.68 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.23-3.18 (m, 2H), 2.95 (s, 6H), 2.58-2.52 (m, 4H), 1.20-1.16 (m, 6H)。LCMS: m/z: $[M+H]^+ = 413.2$ 。

[2415] 实施例49. 3-[2,5-双(丙烷-2-基)呋喃-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨基磺酰基]脲[化合物73]

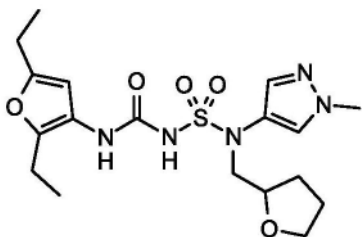
[2416]



[2417] 使用中间体2和中间体46,按照类似于实施例18的程序制备3-[2,5-双(丙烷-2-基)呋喃-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨基磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.64 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.38-4.35 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.55-3.53 (m, 1H), 3.11-3.08 (m, 1H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.39-2.35 (m, 2H), 2.04-2.01 (m, 1H), 1.92-1.71 (m, 2H), 1.22-1.19 (m, 13H)。LCMS: m/z: $[M+H]^+ = 467.3$ 。

[2418] 实施例50. 1-(2,5-二乙基呋喃-3-基)-3-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(氧戊环-2-基)甲基]-氨基磺酰基]脲[化合物74]

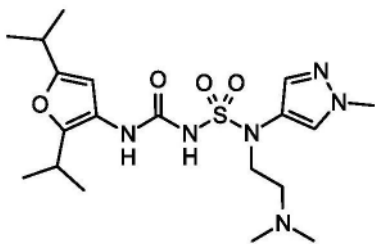
[2419]



[2420] 使用中间体26和中间体47,按照类似于实施例18的程序制备1-(2,5-二乙基呋喃-3-基)-3-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(氧戊环-2-基)甲基]氨基磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.17-3.93 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83-3.77 (m, 2H), 3.75-3.65 (m, 2H), 2.65-2.45 (m, 4H), 2.05-1.82 (m, 3H), 1.74-1.58 (m, 1H), 1.29-1.09 (m, 6H)。LCMS: m/z: $[M+H]^+ = 426.3$ 。

[2421] 实施例51. 3-[2,5-双(丙烷-2-基)呋喃-3-基]-1-{[2-(二甲氨基)乙基](1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基磺酰基}脲[化合物75]

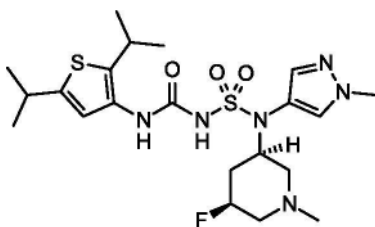
[2422]



[2423] 使用中间体20和中间体46,按照类似于实施例18的程序制备3-[2,5-双(丙烷-2-基)呋喃-3-基]-1-[[2-(二甲氨基)乙基](1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.68 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.91 (t, J=5Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.21 (t, J=5Hz, 2H), 3.00-2.94 (m, 7H), 2.86-2.80 (m, 1H), 1.20 (d, J=7Hz, 12H)。LCMS: m/z: [M+H]⁺=441.3。

[2424] 实施例52. 3-[2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[[(3R,5S)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基](1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨磺酰基]脲[化合物76]

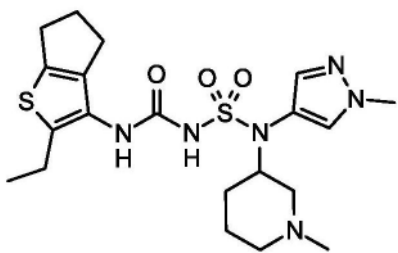
[2425]



[2426] 使用中间体8和中间体14,按照类似于实施例1的程序制备3-[2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[[(3R,5S)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基](1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.40-4.27 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.17-2.99 (m, 4H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.86-1.72 (m, 2H), 1.29 (d, J=7Hz, 6H), 1.25 (d, J=7Hz, 6H), 1.23-1.16 (m, 1H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=501.2。

[2427] 实施例53. 3-{2-乙基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基}-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲[化合物77]

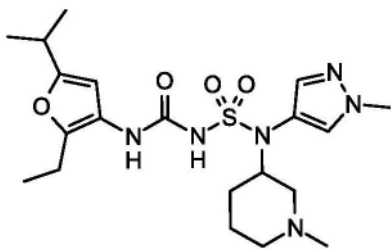
[2428]



[2429] 使用中间体2和中间体49,按照类似于实施例18的程序制备3-{2-乙基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基}-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.64 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.82 (t, J=7Hz, 2H), 2.70-2.64 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.43-2.33 (m, 4H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.25-1.18 (m, 4H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=467.3

[2430] 实施例54. 3-[2-乙基-5-(丙烷-2-基)呋喃-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲[化合物78]

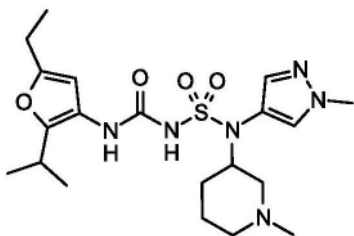
[2431]



[2432] 使用中间体2和中间体50,按照类似于实施例18的程序制备3-[2-乙基-5-(丙烷-2-基)呋喃-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.64 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.39-4.25 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.50 (d, J=13Hz, 1H), 3.08 (d, J=12Hz, 1H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.53 (q, J=8Hz, 2H), 2.48-2.25 (m, 2H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.22-1.15 (m, 10H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=453.3。

[2433] 实施例55. 3-[5-乙基-2-(丙烷-2-基)呋喃-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲[化合物79]

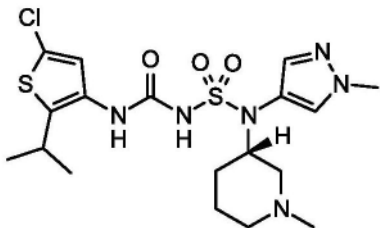
[2434]



[2435] 使用中间体2和中间体51,按照类似于实施例18的程序制备3-[5-乙基-2-(丙烷-2-基)呋喃-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.65 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.41-4.34 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.56-3.54 (m, 1H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.55 (q, J=8Hz, 2H), 2.43-2.37 (m, 2H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.22-1.17 (m, 10H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=453.3。

[2436] 实施例56. 3-[5-氯-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)((3S)-1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲[化合物80]

[2437]

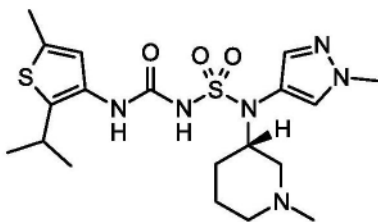


[2438] 使用中间体33和中间体37,按照类似于实施例18的程序制备3-[5-氯-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)((3S)-1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.63 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.42-4.26 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.67-3.51 (m, 1H), 3.24-3.06 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.61-2.37 (m, 2H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.85-1.69 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 1H), 1.23 (d, J=7Hz, 6H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=475.1。

[2439] 实施例57. 1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)((3S)-1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]-3-

[5-甲基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]脲[化合物81]

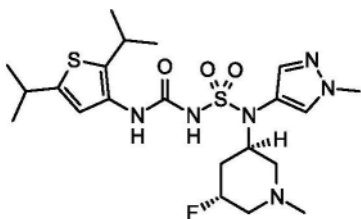
[2440]



[2441] 使用中间体33和中间体41,按照类似于实施例18的程序制备1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3S)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]-3-[5-甲基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.64(s, 1H), 7.40(s, 1H), 6.84(s, 1H), 4.41-4.22(m, 1H), 3.84(s, 3H), 3.55-3.45(m, 1H), 3.13-3.05(m, 2H), 2.60(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.37-2.24(m, 2H), 2.09-1.97(m, 1H), 1.93-1.83(m, 1H), 1.82-1.69(m, 1H), 1.22(d, J=7Hz, 6H), 1.20-1.16(m, 1H)。LCMS(ESI): m/z: [M+H]⁺=455.2。

[2442] 实施例58. 3-[2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-{[(3R,5R)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基](1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨磺酰基}脲[化合物82]

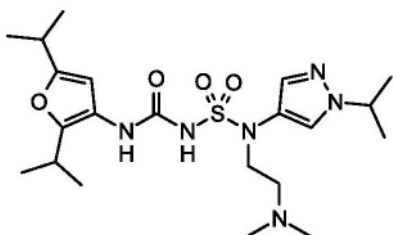
[2443]



[2444] 使用中间体8和中间体15,按照类似于实施例1的程序制备3-[2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-{[(3R,5R)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基](1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨磺酰基}脲,以钠盐形式分离。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.71(s, 1H), 7.43(s, 1H), 6.89(s, 1H), 5.28-5.13(m, 2H), 3.85(s, 3H), 3.16-3.01(m, 3H), 2.36(s, 3H), 2.33-2.24(m, 1H), 2.20-1.96(m, 2H), 1.54-1.33(m, 2H), 1.29(d, J=7Hz, 12H), 1.24(d, J=7Hz, 12H)。LCMS(ESI): m/z: [M+H]⁺=501.1。

[2445] 实施例59. 1-[2,5-双(丙烷-2-基)呋喃-3-基]-3-{[2-(二甲氨基)乙基][1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]氨磺酰基}脲[化合物83]

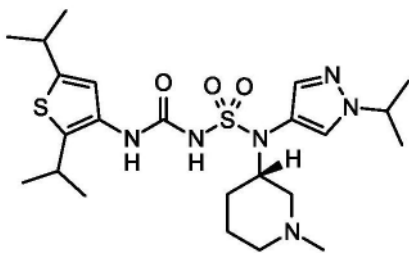
[2446]



[2447] 使用中间体46和中间体48,按照类似于实施例18的程序制备1-[2,5-双(丙烷-2-基)呋喃-3-基]-3-{[2-(二甲氨基)乙基][1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]氨磺酰基}脲,以钠盐形式分离。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.74(s, 1H), 7.51(s, 1H), 6.06(s, 1H), 4.49-4.42(m, 1H), 3.92(t, J=5Hz, 2H), 3.20(t, J=5Hz, 2H), 3.02-2.92(m, 7H), 2.86-2.76(m, 1H), 1.50-1.45(m, 6H), 1.25-1.18(m, 12H)。LCMS(ESI): m/z: [M+H]⁺=469.3。

[2448] 实施例60. 3-[2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-{[(3S)-1-甲基哌啶-3-基][1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]氨磺酰基}脲[化合物84]

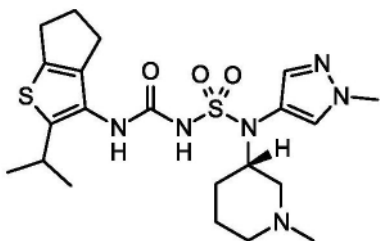
[2449]



[2450] 使用中间体8和中间体52,按照类似于实施例18的程序制备3-[2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[[(3S)-1-甲基哌啶-3-基][1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.69 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.53-4.42 (m, 1H), 4.40-4.28 (m, 1H), 3.61-3.51 (m, 1H), 3.17-3.00 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.46-2.30 (m, 2H), 2.12-1.98 (m, 1H), 1.93-1.71 (m, 2H), 1.44 (d, J=6Hz, 6H), 1.28 (d, J=7Hz, 6H), 1.22 (m, 7H). LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=511.3。

[2451] 实施例61. 1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3S)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]-3-[2-(丙烷-2-基)-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基]脲[化合物85]

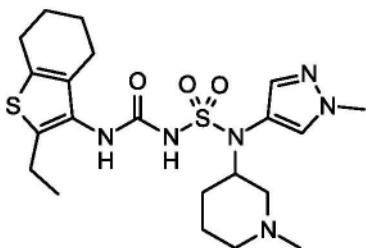
[2452]



[2453] 使用中间体33和中间体45,按照类似于实施例18的程序制备1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3S)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]-3-[2-(丙烷-2-基)-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.64 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.55-3.52 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.85-2.77 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 5H), 2.43-2.37 (m, 4H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.92-1.69 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 7H). LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=481.3。

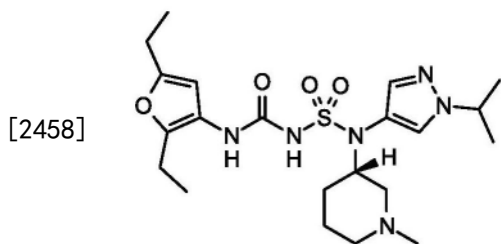
[2454] 实施例62. 3-(2-乙基-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲[化合物86]

[2455]



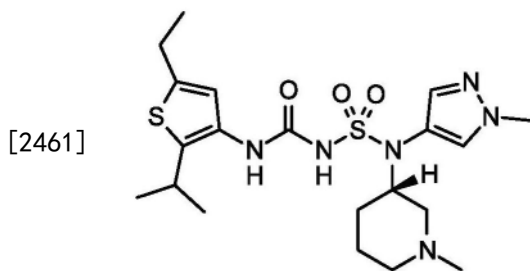
[2456] 使用中间体2和中间体53,按照类似于实施例18的程序制备3-(2-乙基-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.65 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.37-4.28 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.51-3.48 (m, 1H), 3.08-3.04 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.42-2.27 (m, 4H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.84-1.67 (m, 6H), 1.24-1.19 (m, 4H). LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=481.3。

[2457] 实施例63. 3-(2,5-二乙基呋喃-3-基)-1-[[(3S)-1-甲基哌啶-3-基][1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]氨磺酰基]脲[化合物87]



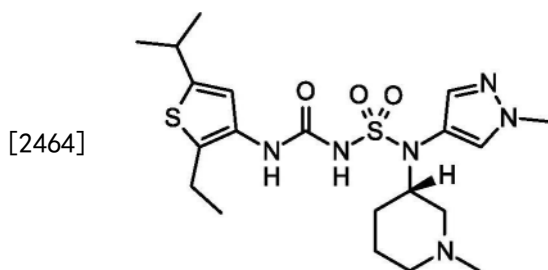
[2459] 使用中间体26和中间体52,按照类似于实施例18的程序制备3-(2,5-二乙基呋喃-3-基)-1-[[(3S)-1-甲基哌啶-3-基][1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.69 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.59-2.49 (m, 4H), 2.47-2.33 (m, 2H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.95-1.69 (m, 2H), 1.46 (d, J=7Hz, 6H), 1.21-1.14 (m, 7H). LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺=467.3。

[2460] 实施例64. 3-[5-乙基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3S)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]脲[化合物88]



[2462] 使用中间体33和中间体38,按照类似于实施例18的程序制备3-[5-乙基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3S)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.64 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.37-4.30 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.14-3.07 (m, 2H), 2.74 (q, J=8Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.49-2.27 (m, 2H), 2.04-2.01 (m, 1H), 1.94-1.68 (m, 2H), 1.28-1.18 (m, 9H). LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺=469.2。

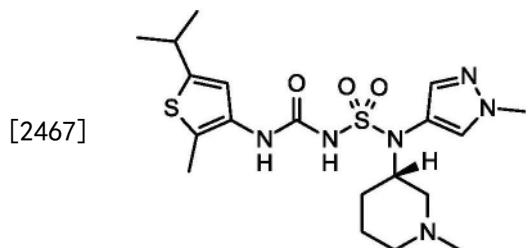
[2463] 实施例65. 3-[2-乙基-5-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3S)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]脲[化合物89]



[2465] 使用中间体33和中间体35,按照类似于实施例18的程序制备3-[2-乙基-5-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3S)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.64 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.35-4.28

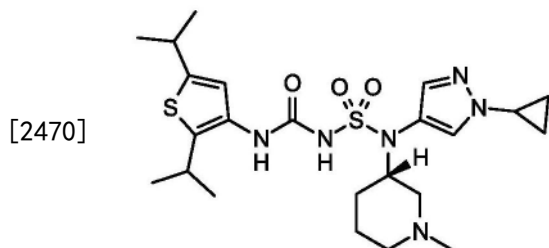
(m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.59-3.44 (m, 1H), 3.18-2.97 (m, 2H), 2.71-2.56 (m, 5H), 2.46-2.26 (m, 2H), 2.04-2.01 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.82-1.69 (m, 1H), 1.36-1.11 (m, 10H)。LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 469.1$ 。

[2466] 实施例66. 1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3S)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]-3-[2-甲基-5-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]脲[化合物90]



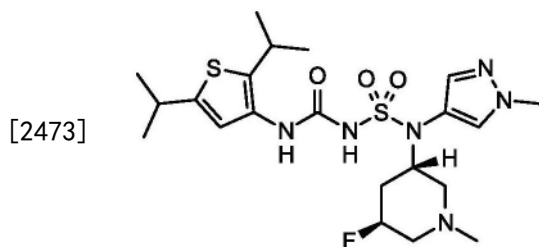
[2468] 使用中间体33和中间体34,按照类似于实施例18的程序制备1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3S)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]-3-[2-甲基-5-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]脲,以钠盐形式分离。 ^1H NMR (400MHz, 乙腈- d_3) δ 7.48 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.25-2.21 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.25 (d, $J=7\text{Hz}$, 6H), 1.18-1.15 (m, 1H)。LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 455.0$ 。

[2469] 实施例67. 3-[2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)[(3S)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]脲[化合物91]



[2471] 使用中间体8和中间体54,按照类似于实施例18的程序制备3-[2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)[(3S)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.70 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 3.61-3.56 (m, 2H), 3.14-3.07 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.42-2.39 (m, 2H), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.89-1.87 (m, 2H), 1.30-1.22 (m, 13H), 1.04-1.00 (m, 4H)。LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 509.3$ 。

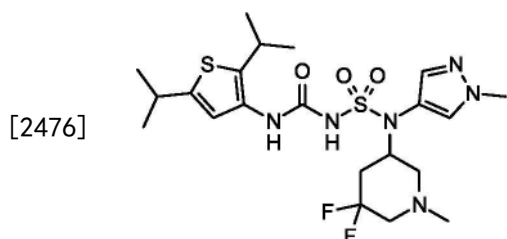
[2472] 实施例68. 3-[2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[[[(3S,5S)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基](1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨磺酰基]脲[化合物92]



[2474] 使用中间体8和中间体16,按照类似于实施例1的程序制备3-[2,5-双(丙烷-2-基)

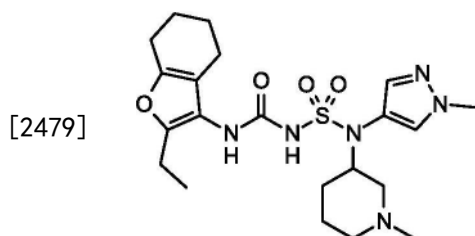
噻吩-3-基]-1-[(3S,5S)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基](1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.71(s, 1H), 7.43(s, 1H), 6.88(s, 1H), 4.99-4.93(m, 2H), 3.85(s, 3H), 3.17-3.01(m, 3H), 2.37(s, 3H), 2.33-2.26(m, 1H), 2.23-1.94(m, 2H), 1.51-1.31(m, 1H), 1.29(d, J=7Hz, 6H), 1.24(d, J=7Hz, 6H)。LCMS(ESI): m/z: [M+H]⁺=501.1。

[2475] 实施例69. 3-[2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(5,5-二氟-1-甲基哌啶-3-基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨磺酰基]脲[化合物93]



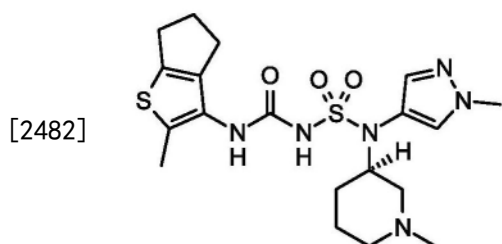
[2477] 使用中间体8和中间体18,按照类似于实施例1的程序制备3-[2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(5,5-二氟-1-甲基哌啶-3-基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.75(s, 1H), 7.44(s, 1H), 6.88(s, 1H), 4.53-4.43(m, 1H), 3.87(s, 3H), 3.20-3.14(m, 1H), 3.14-3.03(m, 2H), 2.96(t, J=11Hz, 1H), 2.51-2.38(m, 1H), 2.33(s, 3H), 2.19-2.02(m, 1H), 1.92(t, J=11Hz, 1H), 1.69-1.46(m, 1H), 1.29(d, J=7Hz, 6H), 1.25(d, J=7Hz, 6H)。LCMS(ESI): m/z: [M+H]⁺=519.1。

[2478] 实施例70. 3-(2-乙基-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-3-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲[化合物94]



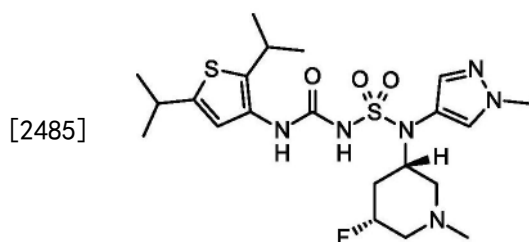
[2480] 使用中间体2和中间体55,按照类似于实施例18的程序制备3-(2-乙基-4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-3-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.64(s, 1H), 7.40(s, 1H), 4.45-3.35(m, 1H), 3.86(s, 3H), 3.54-3.50(m, 1H), 3.10-3.03(m, 1H), 2.61(s, 3H), 2.58-2.46(m, 4H), 2.45-2.29(m, 4H), 2.05-1.98(m, 1H), 1.91-1.77(m, 4H), 1.74-1.68(m, 2H), 1.26-1.13(m, 4H)。LCMS(ESI): m/z: [M+H]⁺=465.3。

[2481] 实施例71. 1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]-3-{2-甲基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基}脲[化合物95]



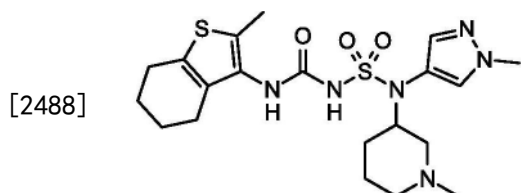
[2483] 使用中间体28和中间体32,按照类似于实施例18的程序制备1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]-3-{2-甲基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基}脲,以钠盐形式分离。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.64(s, 1H), 7.41(s, 1H), 4.47-4.28(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.65-3.49(m, 1H), 3.10-3.05(m, 1H), 2.87-2.79(m, 2H), 2.72-2.64(m, 2H), 2.61(s, 3H), 2.47-2.30(m, 4H), 2.26(s, 3H), 2.11-1.97(m, 1H), 1.92-1.69(m, 2H), 1.26-1.15(m, 1H)。LCMS(ESI): m/z : $[M+H]^+ = 453.2$ 。

[2484] 实施例72. 3-[2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(3S,5R)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基](1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨磺酰基}脲[化合物96]



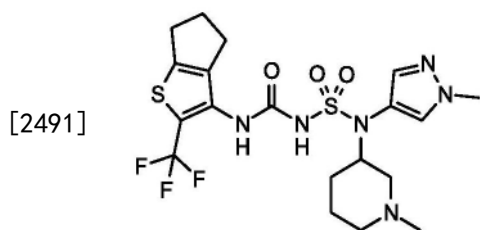
[2486] 使用中间体8和中间体17,按照类似于实施例1的程序制备3-[2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(3S,5R)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基](1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨磺酰基}脲,以钠盐形式分离。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.74(s, 1H), 7.42(s, 1H), 6.87(s, 1H), 4.73-4.62(m, 1H), 4.60-4.54(m, 1H), 4.38-4.22(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.16-2.98(m, 4H), 2.51-2.36(m, 1H), 2.34(s, 3H), 1.88-1.71(m, 2H), 1.29(d, $J=7$ Hz, 6H), 1.25(d, $J=7$ Hz, 6H)。LCMS(ESI): m/z : $[M+H]^+ = 501.2$ 。

[2487] 实施例73. 1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]-3-(2-甲基-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-基)脲[化合物97]



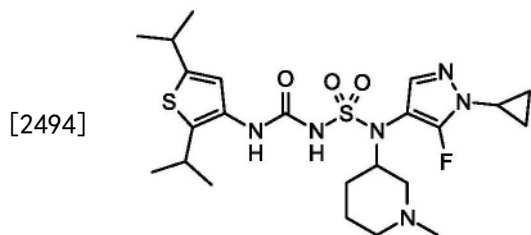
[2489] 使用中间体19和中间体2,按照类似于实施例1的程序制备1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]-3-(2-甲基-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-基)脲,以钠盐形式分离。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.65(s, 1H), 7.42(s, 1H), 4.42-4.26(m, 1H), 3.86(s, 3H), 3.56-3.42(m, 1H), 3.13-2.98(m, 1H), 2.64-2.62(m, 2H), 2.59(s, 3H), 2.40-2.39(m, 2H), 2.34-2.31(m, 1H), 2.25(s, 3H), 2.04-1.99(m, 1H), 2.89-2.69(m, 7H), 1.24-1.14(m, 1H)。LCMS(ESI): m/z : $[M+H]^+ = 467.2$ 。

[2490] 实施例74. 1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]-3-[2-(三氟甲基)-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基]脲[化合物98]



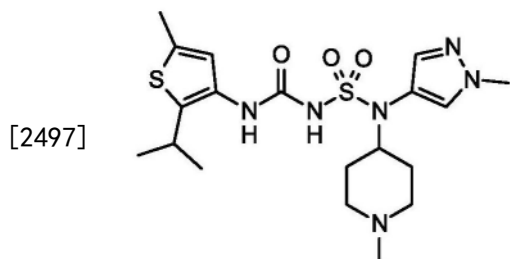
[2492] 使用中间体2和中间体56,按照类似于实施例18的程序制备1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]-3-[2-(三氟甲基)-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基]脒,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.61 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.42-4.37 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.63-3.61 (m, 1H), 3.21-3.19 (m, 1H), 2.96-2.90 (m, 2H), 2.82-2.76 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.58-2.51 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 2H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.29-1.22 (m, 1H)。LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 507.2$ 。

[2493] 实施例75. 3-[2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-环丙基-5-氟-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脒[化合物99]



[2495] 使用中间体8和中间体57,按照类似于实施例18的程序制备3-[2,5-双(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-环丙基-5-氟-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脒,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.35 (d, $J=3$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.49-4.35 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.23-3.10 (m, 2H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.57-2.42 (m, 2H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 2H), 1.28 (d, $J=7$ Hz, 6H), 1.25-1.21 (m, 7H), 1.10-1.03 (m, 4H)。LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 527.3$ 。

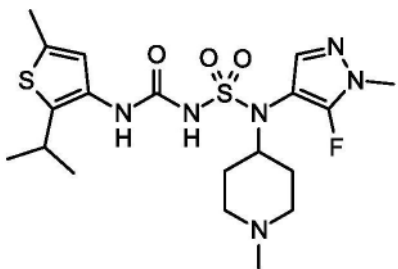
[2496] 实施例76. 1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-4-基)氨磺酰基]-3-[5-甲基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]脒[化合物100]



[2498] 使用中间体41和中间体58,按照类似于实施例18的程序制备1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-4-基)氨磺酰基]-3-[5-甲基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]脒,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.66 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.21-3.17 (m, 2H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.12-2.07 (m, 2H), 1.60-1.52 (m, 2H), 1.23-1.20 (m, 6H)。LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 455.2$ 。

[2499] 实施例77. 1-[(5-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-4-基)氨磺酰基]-3-[5-甲基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]脒[化合物101]

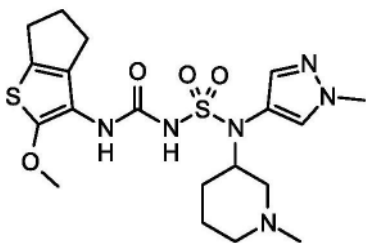
[2500]



[2501] 使用中间体41和中间体59,按照类似于实施例18的程序制备1-[(5-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-4-基)氨磺酰基]-3-[5-甲基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.37 (d, J=3Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.26-3.22 (m, 2H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.15-2.11 (m, 2H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.22 (d, J=7Hz, 6H)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺=473.2。

[2502] 实施例78. 3-{2-甲氧基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基}-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲[化合物102]

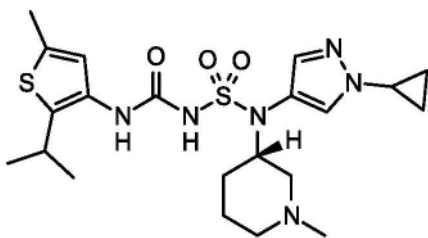
[2503]



[2504] 使用中间体2和中间体60,按照类似于实施例18的程序制备3-{2-甲氧基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基}-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.65 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.10-3.06 (m, 1H), 2.82 (t, J=7Hz, 2H), 2.71 (t, J=7Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.43-2.26 (m, 4H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.24-1.14 (m, 1H)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺=469.2。

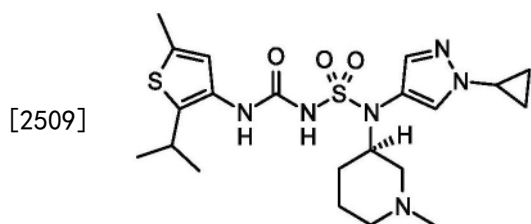
[2505] 实施例79. 1-[(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)((3S)-1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]-3-[5-甲基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]脲[化合物103]

[2506]



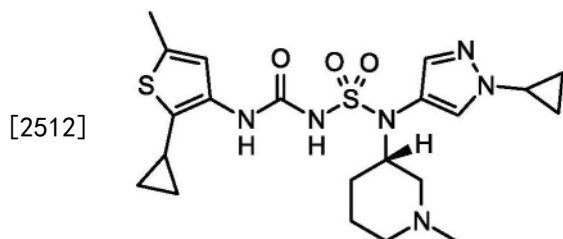
[2507] 使用中间体41和中间体54,按照类似于实施例18的程序制备1-[(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)((3S)-1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]-3-[5-甲基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.70 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 3.61-3.56 (m, 2H), 3.14-3.08 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.45-2.37 (m, 5H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.27-1.20 (m, 7H), 1.05-1.01 (m, 4H)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺=481.3。

[2508] 实施例80. 1-[(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]-3-[5-甲基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]脲[化合物104]



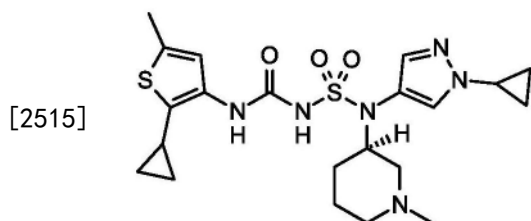
[2510] 使用中间体41和中间体36,按照类似于实施例18的程序制备1-[(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]-3-[5-甲基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.70(s, 1H), 7.40(s, 1H), 6.85(s, 1H), 4.35-4.29(m, 1H), 3.62-3.57(m, 1H), 3.55-3.52(m, 1H), 3.15-3.05(m, 2H), 2.63(s, 3H), 2.50-2.47(m, 5H), 2.06-1.97(m, 1H), 1.95-1.85(m, 1H), 1.83-1.69(m, 1H), 1.22-1.14(m, 7H), 1.07-0.95(m, 4H)。LCMS(ESI): m/z : $[M+H]^+ = 481.2$ 。

[2511] 实施例81. 1-[(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)[(3S)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]-3-(2-环丙基-5-甲基噻吩-3-基)脲[化合物105]



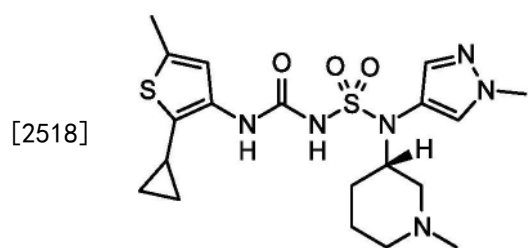
[2513] 使用中间体54和中间体61,按照类似于实施例18的程序制备1-[(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)[(3S)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]-3-(2-环丙基-5-甲基噻吩-3-基)脲,以钠盐形式分离。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.70(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.02(s, 1H), 4.37-4.31(m, 1H), 3.60-3.53(m, 2H), 3.12-3.08(m, 1H), 2.63(s, 3H), 2.40-2.32(m, 5H), 2.05-2.03(m, 1H), 1.93-1.85(m, 1H), 1.84-1.68(m, 2H), 1.24-1.15(m, 1H), 1.03-0.98(m, 4H), 0.92-0.89(m, 2H), 0.54-0.51(m, 2H)。LCMS(ESI): m/z : $[M+H]^+ = 479.2$ 。

[2514] 实施例82. 1-[(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]-3-(2-环丙基-5-甲基噻吩-3-基)脲[化合物106]



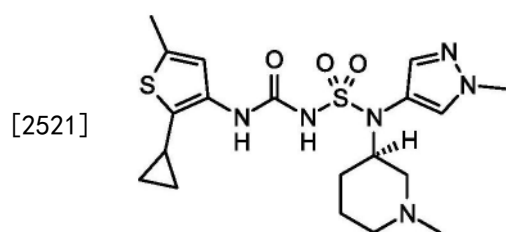
[2516] 使用中间体36和中间体61,按照类似于实施例18的程序制备1-[(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]-3-(2-环丙基-5-甲基噻吩-3-基)脲,以钠盐形式分离。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.70(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.01(s, 1H), 4.37-4.30(m, 1H), 3.65-3.50(m, 2H), 3.13-3.10(m, 1H), 2.64(s, 3H), 2.50-2.29(m, 5H), 2.06-2.03(m, 1H), 1.95-1.68(m, 3H), 1.25-1.15(m, 1H), 1.05-0.96(m, 4H), 0.94-0.87(m, 2H), 0.56-0.50(m, 2H)。LCMS(ESI): m/z : $[M+H]^+ = 479.2$ 。

[2517] 实施例83. 3-(2-环丙基-5-甲基噻吩-3-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3S)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]脲[化合物107]



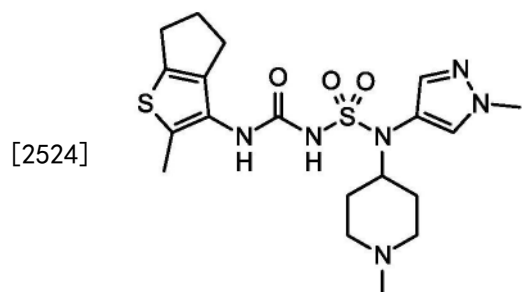
[2519] 使用中间体33和中间体61,按照类似于实施例18的程序制备3-(2-环丙基-5-甲基噻吩-3-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3S)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.65 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.36-4.26 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.10-3.06 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.45-2.31 (m, 5H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.26-1.15 (m, 1H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.58-0.51 (m, 2H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 453.2。

[2520] 实施例84. 3-(2-环丙基-5-甲基噻吩-3-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]脲[化合物108]



[2522] 使用中间体32和中间体61,按照类似于实施例18的程序制备3-(2-环丙基-5-甲基噻吩-3-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.64 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.35-4.29 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 5H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.23-1.16 (m, 1H), 0.93-0.88 (m, 2H), 0.56-0.53 (m, 2H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 453.2。

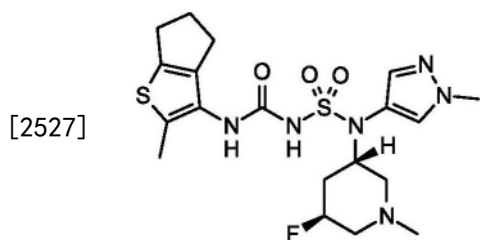
[2523] 实施例85. 1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-4-基)氨磺酰基]-3-{2-甲基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基}脲[化合物109]



[2525] 使用中间体28和中间体58,按照类似于实施例18的程序制备1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-4-基)氨磺酰基]-3-{2-甲基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基}脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.64 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.19-3.16 (m, 2H), 2.80 (t, J = 7Hz, 2H), 2.73-2.62 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.42-2.35

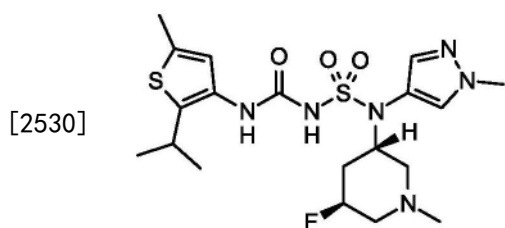
(m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 2H)。LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 453.2$ 。

[2526] 实施例86. 1-{[(3S,5S)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基](1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨磺酰基}-3-{2-甲基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基}脲[化合物110]



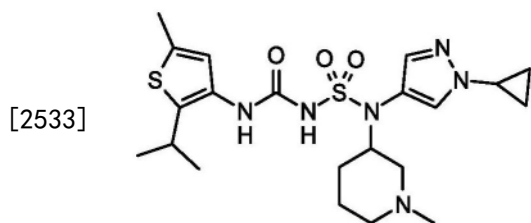
[2528] 使用中间体28和中间体16,按照类似于实施例18的程序制备1-{[(3S,5S)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基](1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨磺酰基}-3-{2-甲基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基}脲,以钠盐形式分离。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.71 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.99-4.92 (m, 1H), 4.63-4.57 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.10 (t, $J=12\text{Hz}$, 1H), 2.82 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2.67 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2.46-2.35 (m, 5H), 2.34-2.29 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.21-1.98 (m, 2H), 1.49-1.35 (m, 1H)。LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 471.1$ 。

[2529] 实施例87. 1-{[(3S,5S)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基](1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨磺酰基}-3-[5-甲基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]脲[化合物111]



[2531] 使用中间体41和中间体16,按照类似于实施例1的程序制备1-{[(3S,5S)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基](1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨磺酰基}-3-[5-甲基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]脲,以钠盐形式分离。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.71 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.98-4.95 (m, 1H), 4.63-4.56 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.16-3.01 (m, 2H), 2.38 (d, $J=9\text{Hz}$, 6H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.21-1.96 (m, 2H), 1.51-1.29 (m, 1H), 1.23 (d, $J=7\text{Hz}$, 6H)。LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 473.1$ 。

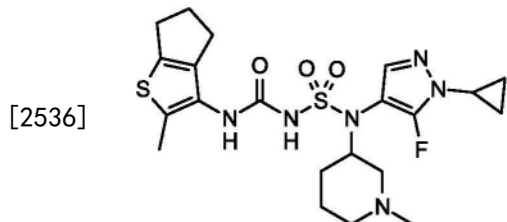
[2532] 实施例88. 1-[(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]-3-[5-甲基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]脲[化合物112]



[2534] 使用中间体41和中间体62,按照类似于实施例18的程序制备1-[(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]-3-[5-甲基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]脲,以钠盐形式分离。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.70 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.40-4.28 (m,

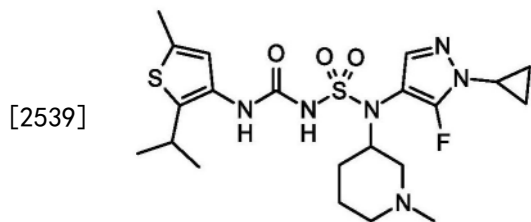
1H), 3.64-3.50 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.49-2.33 (m, 5H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.95-1.71 (m, 2H), 1.25-1.13 (m, 7H), 1.08-0.96 (m, 4H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 481.3。

[2535] 实施例89. 1-[(1-环丙基-5-氟-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]-3-{2-甲基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基}脲[化合物113]



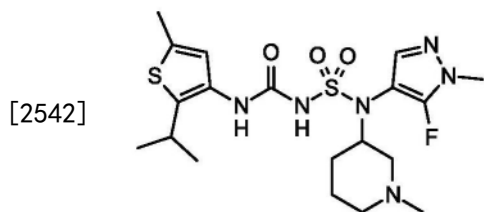
[2537] 使用中间体28和中间体57,按照类似于实施例18的程序制备1-[(1-环丙基-5-氟-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]-3-{2-甲基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基}脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ7.35 (d, J=3Hz, 1H), 4.42 (t, J=11Hz, 1H), 3.64-3.56 (m, 1H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.14-3.05 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 2H), 2.70-2.64 (m, 5H), 2.57-2.33 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.93-1.73 (m, 2H), 1.29-1.17 (m, 1H), 1.14-1.03 (m, 4H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 497.3。

[2538] 实施例90. 1-[(1-环丙基-5-氟-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]-3-[5-甲基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]脲[化合物114]



[2540] 使用中间体41和中间体57,按照类似于实施例18的程序制备1-[(1-环丙基-5-氟-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]-3-[5-甲基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ7.34 (d, J=3Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 3.58-3.56 (m, 1H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.16-3.12 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.56-2.42 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.24-1.21 (m, 7H), 1.10-1.05 (m, 4H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 499.3。

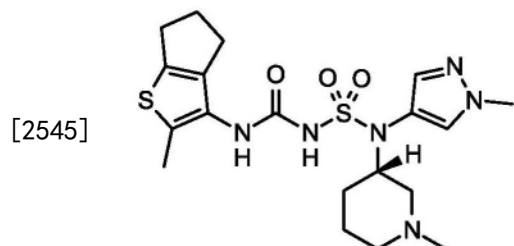
[2541] 实施例91. 1-[(5-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]-3-[5-甲基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]脲[化合物115]



[2543] 使用中间体41和中间体63,按照类似于实施例18的程序制备1-[(5-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]-3-[5-甲基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ7.37 (d, J=2Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.42-4.35 (m,

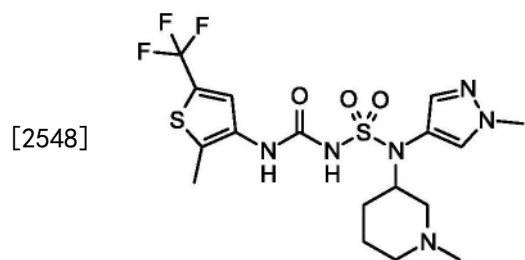
1H), 3.72 (s, 3H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.48-2.35 (m, 5H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.24-1.21 (m, 7H). LCMS (ESI): m/z: $[M+H]^+ = 473.2$ 。

[2544] 实施例92. 1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基) [(3S)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]-3-{2-甲基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基}脲[化合物116]



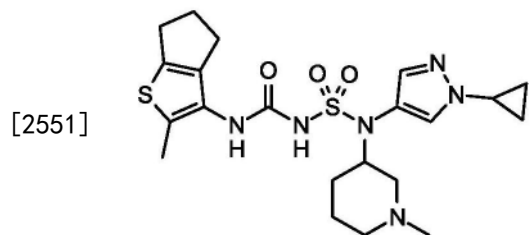
[2546] 使用中间体28和中间体33,按照类似于实施例18的程序制备1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基) [(3S)-1-甲基哌啶-3-基]氨磺酰基]-3-{2-甲基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基}脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.64 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.35 (t, J=11Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.58-3.48 (m, 1H), 3.14-3.05 (m, 1H), 2.81 (t, J=7Hz, 2H), 2.67 (t, J=7Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.43-2.34 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 1H), 1.26-1.14 (m, 1H)。LCMS (ESI): m/z: $[M+H]^+ = 453.2$ 。

[2547] 实施例93. 1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基) (1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]-3-[2-甲基-5-(三氟甲基)噻吩-3-基]脲[化合物117]



[2549] 使用中间体2和中间体64,按照类似于实施例18的程序制备1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基) (1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]-3-[2-甲基-5-(三氟甲基)噻吩-3-基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.68 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.72-2.52 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.06-2.03 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.29-1.24 (m, 1H)。LCMS (ESI): m/z: $[M+H]^+ = 481.2$ 。

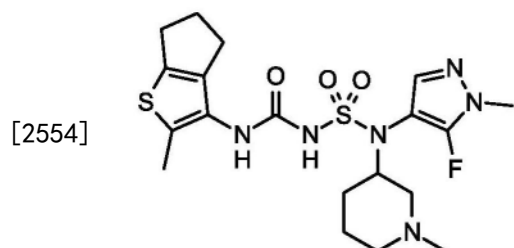
[2550] 实施例94. 1-[(1-环丙基-1H-吡唑-4-基) (1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]-3-{2-甲基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基}脲[化合物118]



[2552] 使用中间体28和中间体62,按照类似于实施例18的程序制备1-[(1-环丙基-1H-吡

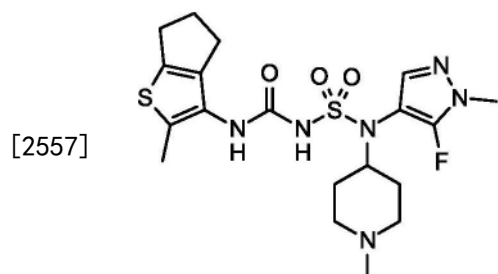
唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]-3-{2-甲基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基}脲,以钠盐形式分离。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.70 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.36-4.25 (m, 1H), 3.68-3.57 (m, 1H), 3.55-3.43 (m, 1H), 3.12-3.00 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.68-2.65 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.45-2.30 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.82-1.62 (m, 1H), 1.26-1.14 (m, 1H), 1.13-0.95 (m, 4H)。LCMS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 479.3$ 。

[2553] 实施例95. 1-[(5-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]-3-{2-甲基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基}脲[化合物119]



[2555] 使用中间体28和中间体63,按照类似于实施例18的程序制备1-[(5-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]-3-{2-甲基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基}脲,以钠盐形式分离。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.37 (s, 1H), 4.39-4.37 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.54-3.52 (m, 1H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.81-2.78 (m, 2H), 2.71-2.63 (m, 5H), 2.48-2.34 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.06-2.03 (m, 1H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.24-1.21 (m, 1H)。LCMS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 471.2$ 。

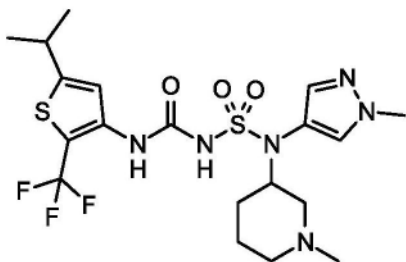
[2556] 实施例96. 1-[(5-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-4-基)氨磺酰基]-3-{2-甲基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基}脲[化合物120]



[2558] 使用中间体28和中间体59,按照类似于实施例18的程序制备1-[(5-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-4-基)氨磺酰基]-3-{2-甲基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基}脲,以钠盐形式分离。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.38 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 4.34-4.25 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.22-3.17 (m, 2H), 2.81 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2.73-2.63 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.42-2.34 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.14-2.08 (m, 2H), 1.55-1.51 (m, 2H)。LCMS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 471.2$ 。

[2559] 实施例97. 1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]-3-[5-(丙烷-2-基)-2-(三氟甲基)噻吩-3-基]脲[化合物121]

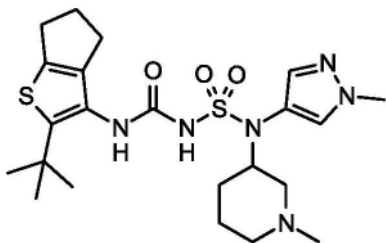
[2560]



[2561] 使用中间体2和中间体65,按照类似于实施例18的程序制备1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]-3-[5-(丙烷-2-基)-2-(三氟甲基)噻吩-3-基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.62 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.66-3.62 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.68-2.51 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.35-1.24 (m, 7H)。LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 509.2$ 。

[2562] 实施例98. 3-{2-叔丁基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基}-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲[化合物122]

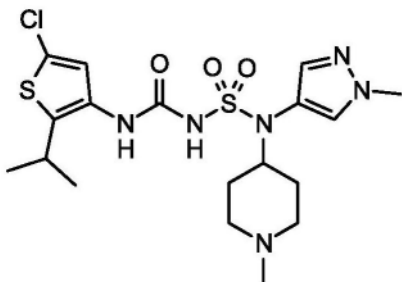
[2563]



[2564] 使用中间体2和中间体66,按照类似于实施例18的程序制备3-{2-叔丁基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基}-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.64 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.34-4.23 (m, 1H), 3.49-3.47 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.81 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2.65 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.39-2.21 (m, 4H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.21-1.10 (m, 1H)。LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 495.3$ 。

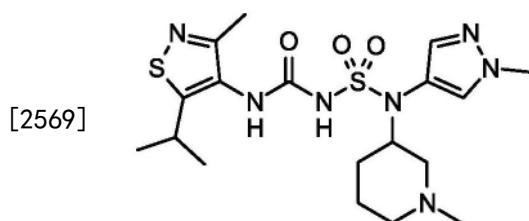
[2565] 实施例99. 3-[5-氯-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-4-基)氨磺酰基]脲[化合物123]

[2566]



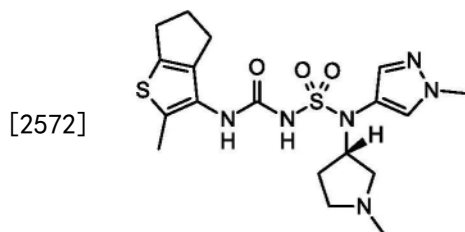
[2567] 使用中间体37和中间体58,按照类似于实施例18的程序制备3-[5-氯-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-4-基)氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.64 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.29-3.25 (m, 2H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.16-2.12 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.23 (d, $J=7$ Hz, 6H)。LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 475.2$ 。

[2568] 实施例100. 1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]-3-[3-甲基-5-(丙烷-2-基)-1,2-噻唑-4-基]脲[化合物124]



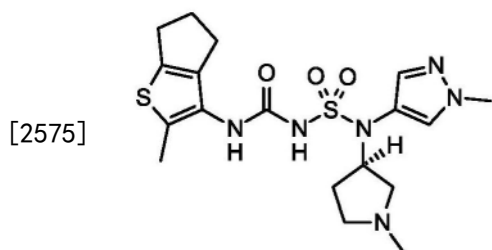
[2570] 使用中间体2和中间体67,按照类似于实施例18的程序制备1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]-3-[3-甲基-5-(丙烷-2-基)-1,2-噻唑-4-基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.64 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.45-4.30 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.57-2.49 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.08-1.94 (m, 1H), 1.91-1.77 (m, 2H), 1.35-1.30 (d, J=6Hz, 6H), 1.25-1.15 (m, 1H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=456.2。

[2571] 实施例101. 1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3S)-1-甲基吡咯烷-3-基]氨磺酰基]-3-{2-甲基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基}脲[化合物125]



[2573] 使用中间体28和中间体68,按照类似于实施例18的程序制备1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3S)-1-甲基吡咯烷-3-基]氨磺酰基]-3-{2-甲基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基}脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.70 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.98-4.93 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.52-3.40 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.81 (t, J=7Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.66 (t, J=7Hz, 2H), 2.44-2.30 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.11-1.99 (m, 1H)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.52 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.05-4.90 (m, 1H), 4.09-3.97 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.72-3.57 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 2H), 2.72-2.62 (m, 6H), 2.58-2.47 (m, 2H), 2.43-2.33 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.04-1.92 (m, 1H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=439.2。

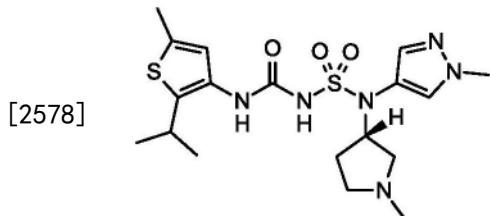
[2574] 实施例102. 1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3R)-1-甲基吡咯烷-3-基]氨磺酰基]-3-{2-甲基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基}脲[化合物126]



[2576] 使用中间体28和中间体69,按照类似于实施例18的程序制备1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3R)-1-甲基吡咯烷-3-基]氨磺酰基]-3-{2-甲基-4H,5H,6H-环戊并[b]噻吩-3-基}脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.55 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.32 (s, 1H),

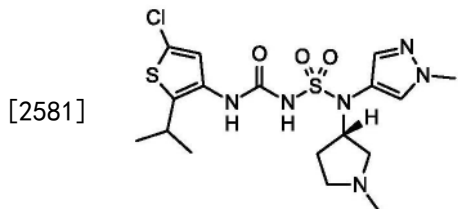
4.95-4.85 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75-3.58 (m, 1H), 3.42-3.11 (m, 1H), 2.86-2.68 (m, 3H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 4H), 2.41-2.26 (m, 3H), 2.25-2.20 (m, 3H), 1.92-1.84 (m, 1H)。LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 439.1$ 。

[2577] 实施例103. 1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3S)-1-甲基吡咯烷-3-基]氨磺酰基]-3-[5-甲基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]脲[化合物127]



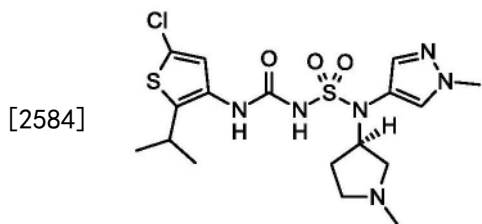
[2579] 使用中间体28和中间体69,按照类似于实施例18的程序制备1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3S)-1-甲基吡咯烷-3-基]氨磺酰基]-3-[5-甲基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]脲,以钠盐形式分离。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.70 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.99-4.94 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.53-3.44 (m, 1H), 3.37-3.34 (m, 1H), 3.17-3.05 (m, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.42-2.30 (m, 4H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.21 (d, $J=7\text{Hz}$, 6H)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 7.86 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.00-4.86 (m, 1H), 4.12-3.96 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77-3.63 (m, 1H), 3.03-2.92 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.73-2.61 (m, 4H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.06-1.94 (m, 1H), 1.20 (d, $J=5\text{Hz}$, 6H)。LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 441.2$ 。

[2580] 实施例104. 3-[5-氯-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[(3S)-1-甲基吡咯烷-3-基]氨磺酰基]脲[化合物128]



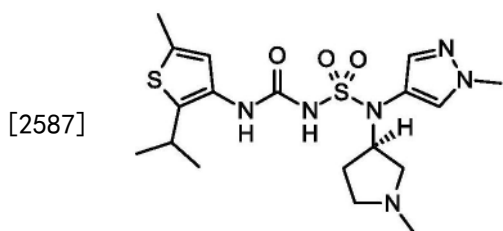
[2582] 使用中间体37和中间体68,按照类似于实施例18的程序制备3-[5-氯-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3S)-1-甲基吡咯烷-3-基]氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.69 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.94-4.91 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.22 (d, $J=7\text{Hz}$, 6H)。LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 461.1$ 。

[2583] 实施例105. 3-[5-氯-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[(3R)-1-甲基吡咯烷-3-基]氨磺酰基]脲[化合物129]



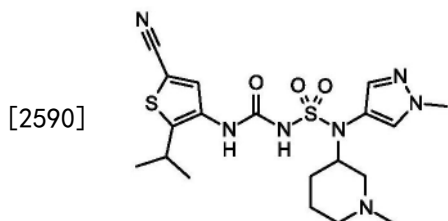
[2585] 使用中间体37和中间体69,按照类似于实施例18的程序制备3-[5-氯-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3R)-1-甲基吡咯烷-3-基]氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.93 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.00-4.86 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.90-3.71 (m, 4H), 3.01-2.82 (m, 2H), 2.80-2.68 (m, 4H), 2.60-2.48 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.23-1.12 (m, 6H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 461.1。

[2586] 实施例106. 1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3R)-1-甲基吡咯烷-3-基]氨磺酰基]-3-[5-甲基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]脲[化合物130]



[2588] 使用中间体41和中间体69,按照类似于实施例18的程序制备1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[(3R)-1-甲基吡咯烷-3-基]氨磺酰基]-3-[5-甲基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.81-7.65 (br. s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.97-4.81 (m, 1H), 3.92-3.72 (m, 4H), 3.53-3.44 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.80-2.46 (m, 5H), 2.40-2.37 (m, 4H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.20 (d, J=6Hz, 6H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 441.2。

[2589] 实施例107. 3-[5-氰基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲[化合物131]



[2591] 使用中间体2和中间体70,按照类似于实施例18的程序制备3-[5-氰基-2-(丙烷-2-基)噻吩-3-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(1-甲基哌啶-3-基)氨磺酰基]脲,以钠盐形式分离。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.03 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.58-4.44 (m, 1H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.52-3.35 (m, 1H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.31-2.27 (m, 4H), 2.01-1.97 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 1H), 1.28-1.18 (m, 6H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 466.2。

[2592] 实施例108. 本公开的化合物的生物活性

[2593] 利用本文所述的测定法确定本公开的化合物的生物活性。

[2594] PBMC IC₅₀测定法

[2595] 测试本公开的化合物在外周血单核细胞(PBMC)中的NLRP3激活时针对IL-1 β 释放的抑制活性。

[2596] 通过在Histopaque-1077 (Sigma, 目录号10771) 上进行密度梯度离心从血沉棕黄层中分离PBMC。将分离的细胞接种到96孔板的孔中(280,000个细胞/孔),并与脂多糖(LPS,

1 μ g/ml,由1mg/ml储备溶液稀释1000x而成)一起温育3h。添加本公开的化合物(每孔单一化合物),并将细胞温育30分钟。接下来,将细胞用ATP(5mM终浓度,由100mM储备溶液稀释20x而成)刺激1h,并收集来自孔的细胞培养基用于进一步分析。

[2597] 通过使用**HTRF®**,CisBio目录号62HIL1BPEH定量检测培养基中的IL-1 β 来测定IL-1 β 向培养基中的释放。简言之,将细胞培养上清液直接分配到含有**HTRF®**供体和受体标记的抗体的测定板中。使用微孔板分光光度计(BMG)检测655nm和620nm处的信号。IL-1 β **HTRF®**的检测范围是39-6500pg/ml。

[2598] 全血(WB)测定

[2599] 测试本公开的化合物在人全血中的NLRP3激活时针对IL-1 β 释放的抑制活性。

[2600] 全血抽取自单个健康供体,并用肝素钠抗凝剂处理。将血液用细胞培养基以9:5的比率稀释,接种在96孔板中,并与脂多糖(LPS,1 μ g/ml终浓度,由1mg/ml储备溶液稀释1000x而成)一起温育3h。添加本公开的化合物(每孔单一化合物),并将血液温育30分钟。接下来,将血液用ATP(5mM终浓度,由100mM储备溶液稀释20x而成)刺激1h,并收集来自孔的细胞培养基用于进一步分析。

[2601] 通过使用**HTRF®**,CisBio目录号62HIL1BPEH定量检测培养基中的IL-1 β 来测定IL-1 β 向培养基中的释放。简言之,将细胞培养上清液适当稀释,以使IL-1 β 水平处于**HTRF®**检测范围(36-6500pg/ml)内,并随后分配到含有**HTRF®**供体和受体标记的抗体的测定板中。使用微孔板分光光度计(BMG)检测655nm和620nm处的信号。

[2602] IC₅₀值的测定

[2603] 使用Graph Pad Prism软件进行IC₅₀值的测定,并将测得的本公开的化合物的IC₅₀值示于下表A中。这些结果显示本公开的化合物能够在炎性体激活时抑制IL-1 β 释放。

[2604] 对于表A中所示的PBMC IC₅₀值,“A”意指IC₅₀<0.1 μ M;“B”意指IC₅₀范围在0.1 μ M与0.5 μ M之间;“C”意指IC₅₀范围在0.5 μ M与1 μ M之间;“D”意指IC₅₀范围在1 μ M与5 μ M之间;“E”意指IC₅₀范围在5 μ M与10 μ M之间;“F”意指IC₅₀>10 μ M。

[2605] 对于表A中所示的WB IC₅₀值,“*****”意指IC₅₀<1 μ M;“****”意指IC₅₀范围在1 μ M与3 μ M之间;“***”意指IC₅₀范围在3 μ M与10 μ M之间;“**”意指IC₅₀范围在10 μ M与20 μ M之间;“*”意指IC₅₀>20 μ M;“ND”意指未测定

[2606] 表A

[2607]

化合物编号	PBMC IC ₅₀	WB IC ₅₀
1	D	***
2	C	***
3	D	*
4	D	**
5	E	*
6	C	*
7	D	**
8	D	****
9	D	***
10	D	**
11	A	*****
12	C	****
13	A	*****
14	A	****
15	C	*
16	B	****
17	E	ND
18	B	****
19	B	****
28	B	****
29	B	****
31	E	ND
32	B	*****
37	A	****
38	A	****
43	A	*****
50	C	****

[2608]

52	A	****
53	A	****
54	A	*****
55	A	*****
56	A	*****
57	B	****
58	A	*****
59	A	****
60	A	*****
61	A	***
62	C	****
63	D	ND
64	D	**
65	D	*
66	A	*****
67	B	*****
68	E	ND
69	F	*
70	B	*****
71	B	****
72	D	ND
73	A	*****
74	D	ND
75	B	***
76	B	***
77	A	*****
78	C	****
79	A	*****
80	A	*****
81	A	*****
82	A	****
83	B	****
84	A	*****
85	A	*****
86	B	****
87	B	****
88	A	*****
89	A	****
90	B	****
91	A	*****
92	A	*****
93	B	***

[2609]

94	B	*****
95	B	*****
96	B	***
97	B	*****
98	B	*****
99	A	*****
100	B	*****
101	A	*****
102	B	*****
103	A	*****
104	A	*****
105	B	ND
106	B	*****
107	B	*****
108	A	*****
109	B	*****
110	B	*****
111	B	*****
112	A	*****
113	A	*****
114	A	*****
115	A	*****
116	A	*****
117	B	*****
118	A	*****
119	A	*****
120	A	*****
121	B	***
122	C	**
123	A	*****
124	F	*
125	A	*****
126	A	*****
127	A	*****
128	A	*****
129	A	*****
130	A	*****
131	C	***

[2610] 等效方案

[2611] 在以上所附的描述中阐述了本公开的一个或多个实施方案的细节。尽管在本公开的实践或测试中可采用与本文所述的那些类似或等效的任何方法和物质,但现在描述优选

的方法和物质。由说明书和权利要求将显而易见本公开的其它特征、目的和优点。在说明书和所附权利要求中,除上下文明确另有规定外,单数形式包括复数指代项。除另有定义外,本文使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常所理解的含义相同的含义。本说明书中引用的所有专利和出版物均以引用的方式并入。

[2612] 前面的描述仅是为了说明的目的而给出的,并不旨在将本公开限制为所公开的确切形式,本公开由所附权利要求限制。