



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118251393 A

(43) 申请公布日 2024. 06. 25

(21) 申请号 202280075492.3

(22) 申请日 2022.09.27

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2021/121548 2021.09.29 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.05.13

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/077120 2022.09.27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/056264 EN 2023.04.06

(71) 申请人 唯久生物技术(苏州)有限公司

地址 215000 江苏省苏州市苏州工业园区
桑田街218号乐橙广场5楼E468单元

(72) 发明人 H·张 P·陈 姜飞 孙佩华

(74) 专利代理机构 北京世峰知识产权代理有限公司 11713

专利代理师 王建秀 刘小立

(51) Int.Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 19/06 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/64 (2006.01)

权利要求书8页 说明书131页

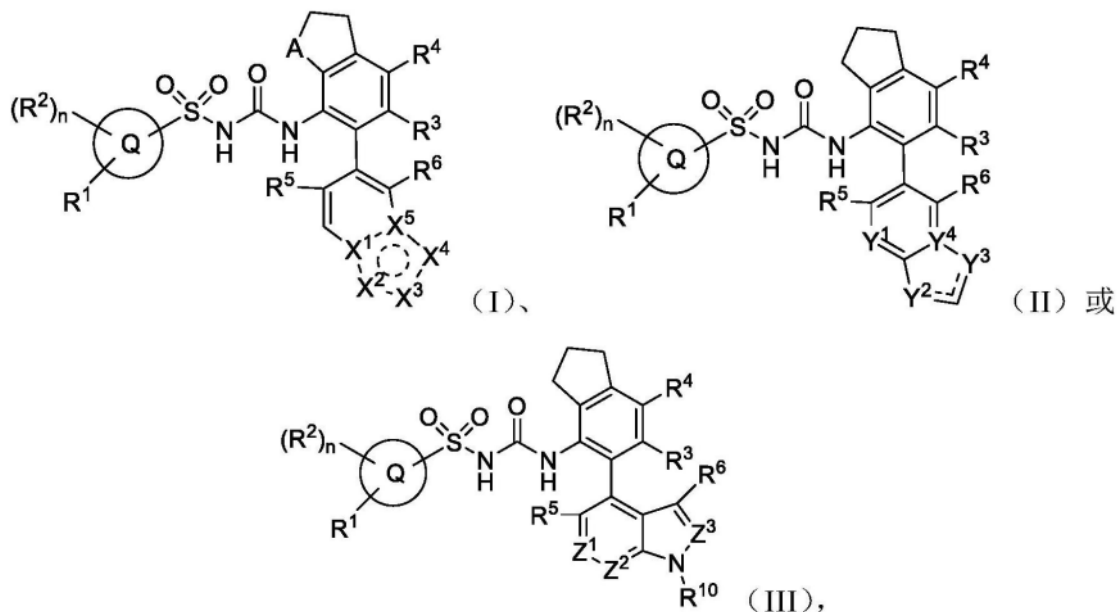
(54) 发明名称

作为白介素-1活性抑制剂的经取代的
磺酰脲化合物

(57) 摘要

本申请涉及新型经取代的磺酰脲化合物和类似物、所述经取代的磺酰脲化合物和类似物的制备、包括所述经取代的磺酰脲化合物和类似物的药物组合物以及所述经取代的磺酰脲化合物和类似物作为用于治疗与细胞因子如IL-1 β 和IL-18的调节、NLRP3的调节、或NLRP3或炎性过程的相关组分的激活的抑制相关的疾病的药物的用途。

1. 一种式 (I) - (III) 的化合物:



或其药学上可接受的盐、互变异构体和/或立体异构体,

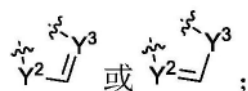
其中:

A是CH₂或O;

Q环在每次出现时独立地是5元杂芳基、6元杂芳基、C₃₋₇环烷基或5-6元杂环基;

X¹和X⁵各自独立地是N或C, X², X³和X⁴各自独立地是N或CR⁷, 并且虚线圆圈表示形成五元芳香族环的键; 条件是X¹, X², X³, X⁴和X⁵中的至少两个但不超过三个是N;

Y¹是N或CH, Y²是N、NR⁸或CH, 并且Y³是N、NR⁸或CH, Y⁴是C或N, 并且式 (II) 中的 表示



Z¹是N或CH, Z²是N或CR⁹, 并且Z³是N或CH;

R¹在每次出现时独立地是氢、C₁₋₄烷基、卤代C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₇环烷氧基、NR^aR^b、C(=O)OR^a、OC(=O)R^a、C(=O)NR^aR^b、NR^bC(=O)R^a、C(=O)NHC(=O)R^a或4-6元杂环基, 其中的每一个任选地被一至三个R¹¹取代;

R²在每次出现时独立地是氢、C₁₋₄烷基、卤代C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、卤素、CN、OH、C₁₋₄烷氧基、NR^aR^b、C(=O)NR^aR^b或4-6元杂环基, 其中的每一个任选地被一至两个R¹¹取代;

R³, R⁴, R⁵和R⁶各自独立地是氢、卤素、CN、C₁₋₄烷基或卤代C₁₋₄烷基;

R⁷在每次出现时独立地是氢或C₁₋₄烷基;

R⁸在每次出现时独立地是氢或C₁₋₄烷基;

R⁹在每次出现时独立地是氢、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基;

R¹⁰在每次出现时独立地是氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基或任选地被C₁₋₄烷基取代的4-6元杂环基;

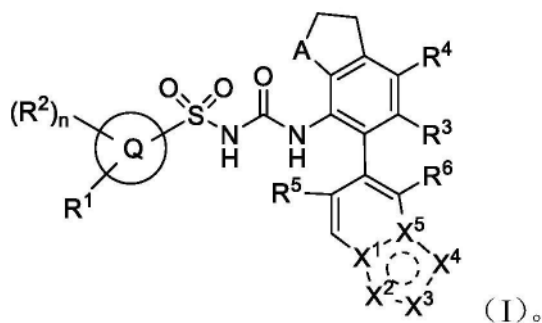
R¹¹在每次出现时独立地是氢、C₁₋₄烷基、卤代C₁₋₄烷基、卤素、CN、OH、C₃₋₇环烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₇环烷氧基、NR^aR^b、C(=O)OR^a、OC(=O)R^a、C(=O)NR^aR^b、NR^bC(=O)R^a、C(=O)NHC(=O)R^a

R^a 或4-6元杂环基;

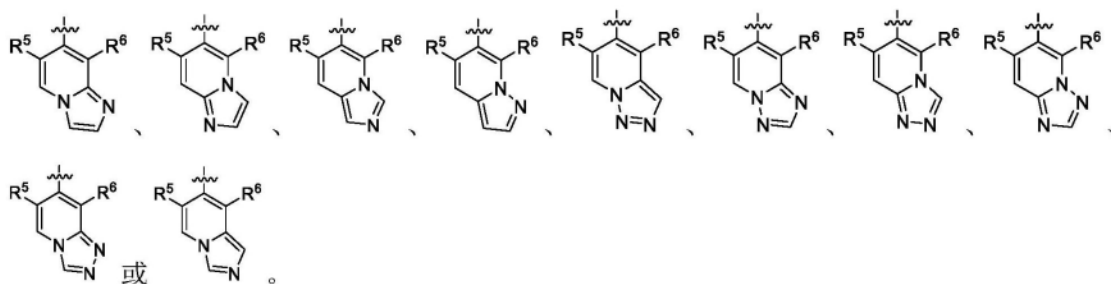
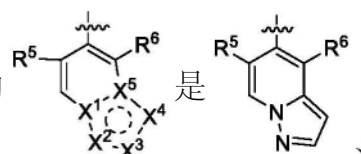
R^a 和 R^b 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-5} 环烷基,或者 R^a 和 R^b 与其所连接的氮原子一起形成含有三至七个环原子的饱和或不饱和的杂环,其中所述环可任选地含有一个或两个另外的选自由氮、氧和硫组成的组的杂原子并且可任选地被一至三个可相同或不同的基团取代,所述基团选自由 C_{1-4} 烷基、苯基和苄基组成的组;并且

n 在每次出现时独立地是0、1或2。

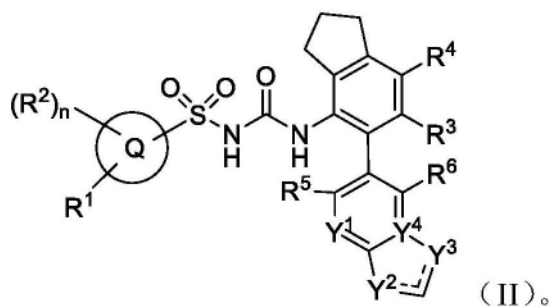
2. 根据权利要求1所述的化合物,其具有式(I)的结构:



3. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中式(I)中的

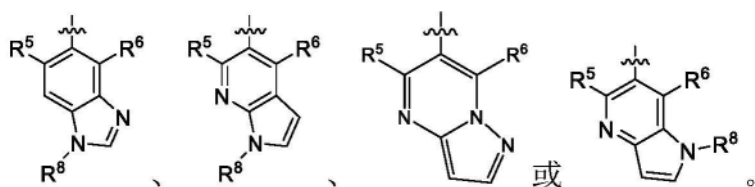


4. 根据权利要求1所述的化合物,其具有式(II)的结构:

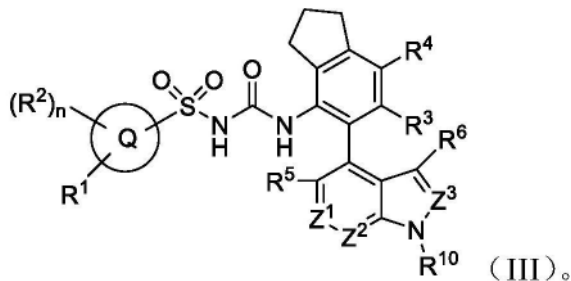


5. 根据权利要求1或4所述的化合物,其中式(II)中的

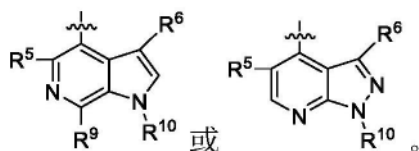




6. 根据权利要求1所述的化合物, 其具有式(III)的结构:



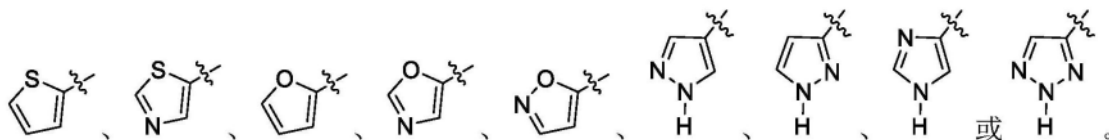
7. 根据权利要求1或6所述的化合物, 其中式(III)中的  是 



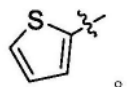
8. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物, 其中Q环在每次出现时独立地是5元杂芳基。

9. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物, 其中Q环在每次出现时独立地是噻吩、吡唑、咪唑、噻唑、呋喃、噁唑、异噁唑或三唑。

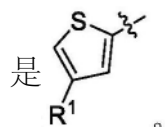
10. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物, 其中Q环在每次出现时独立地是



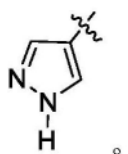
11. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物, 其中Q环在每次出现时独立地是



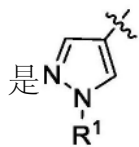
12. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物, 其中Q环在每次出现时与R¹一起独立地



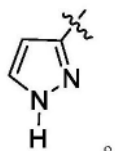
13. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物, 其中Q环在每次出现时独立地是



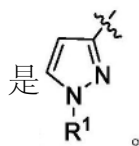
14. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中Q环在每次出现时与R¹一起独立地



15. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中Q环在每次出现时独立地是



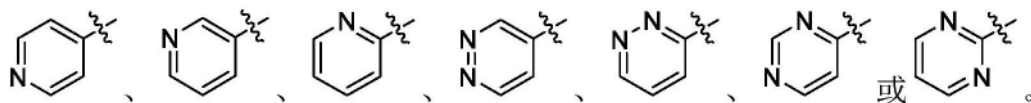
16. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中Q环在每次出现时与R¹一起独立地



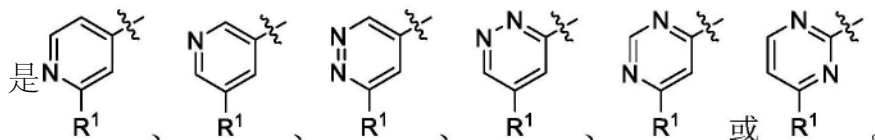
17. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中Q环在每次出现时独立地是6元杂芳基。

18. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中Q环在每次出现时独立地是吡啶、哒嗪、嘧啶或吡嗪。

19. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中Q环在每次出现时独立地是



20. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中Q环在每次出现时与R¹一起独立地



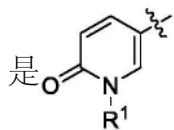
21. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中Q环在每次出现时独立地是C₃₋₇环烷基。

22. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中Q环在每次出现时独立地是环丁基。

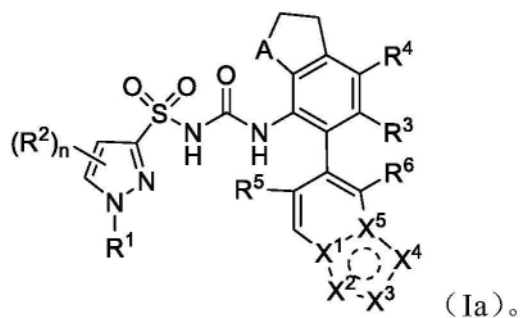
23. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中Q环在每次出现时独立地是5-6元杂环基。

24. 根据权利要求23所述的化合物,其中所述5-6元杂环基含有一至两个选自N、O和S的杂原子。

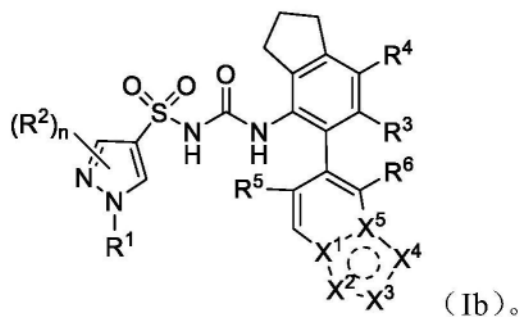
25. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中Q环在每次出现时与R¹一起独立地



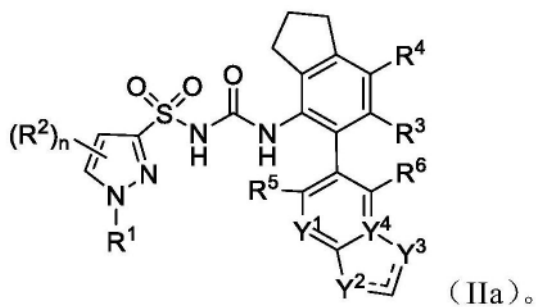
26. 根据权利要求1所述的化合物,其具有式(Ia)的结构:



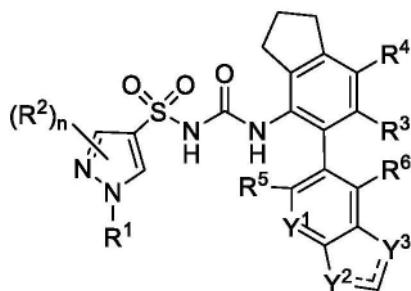
27. 根据权利要求1所述的化合物,其具有式 (Ib) 的结构:



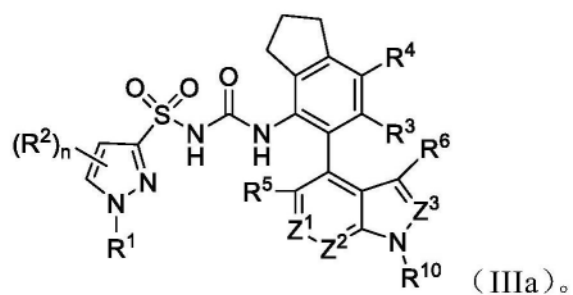
28. 根据权利要求1所述的化合物,其具有式 (IIa) 的结构:



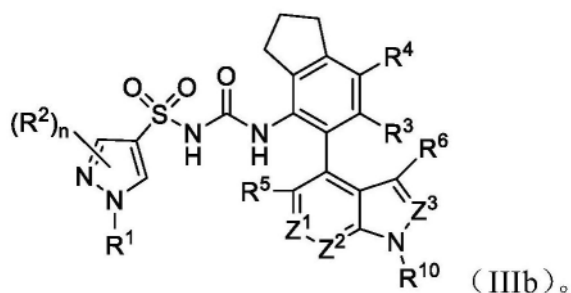
29. 根据权利要求1所述的化合物,其具有式 (IIb) 的结构:



30. 根据权利要求1所述的化合物,其具有式 (IIIa) 的结构:



31. 根据权利要求1所述的化合物,其具有式 (IIIb) 的结构:



32. 根据权利要求1至31中任一项所述的化合物,其中 R^1 在每次出现时独立地是 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、环丙基、环丁基、 C_{1-4} 烷氧基、环丙氧基、环丁氧基、 NR^aR^b 或4-6元杂环基,其中的每一个任选地被一至三个 R^{11} 取代。

33. 根据权利要求1至31中任一项所述的化合物,其中 R^1 在每次出现时独立地是 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-5} 环烷氧基、 NR^aR^b 或4-6元杂环基,其中的每一个任选地被一至三个 R^{11} 取代。

34. 根据权利要求33所述的化合物,其中所述 C_{3-5} 环烷基是环丙基或环丁基,并且所述 C_{3-5} 环烷氧基是环丙氧基或环丁氧基。

35. 根据权利要求1至31中任一项所述的化合物,其中 R^1 在每次出现时独立地是甲基,所述甲基任选地被一个 R^{11} 取代。

36. 根据权利要求1至31中任一项所述的化合物,其中 R^1 在每次出现时独立地是环丙基,所述环丙基任选地被一个 R^{11} 取代。

37. 根据权利要求1至31中任一项所述的化合物,其中 R^1 在每次出现时独立地是环丁基,所述环丁基任选地被一个 R^{11} 取代。

38. 根据权利要求1至37中任一项所述的化合物,其中 R^2 在每次出现时独立地是氢、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 环烷基、卤素、CN、OH、 C_{1-4} 烷氧基、 NR^aR^b 或4-6元杂环基,其中的每一个任选地被一至两个 R^{11} 取代。

39. 根据权利要求1至38中任一项所述的化合物,其中 R^3 在每次出现时独立地是氢、甲基、F或Cl。

40. 根据权利要求1至39中任一项所述的化合物,其中 R^4 在每次出现时独立地是氢、甲基或卤素。

41. 根据权利要求1至40中任一项所述的化合物,其中 R^5 在每次出现时独立地是氢或甲基。

42. 根据权利要求1至41中任一项所述的化合物,其中 R^6 在每次出现时独立地是氢或甲基。

43. 根据权利要求1至42中任一项所述的化合物,其中 R^7 在每次出现时独立地是氢或甲基。

44. 根据权利要求1至43中任一项所述的化合物,其中 R^8 在每次出现时独立地是氢或甲基。

45. 根据权利要求1至44中任一项所述的化合物,其中 R^9 在每次出现时独立地是氢、甲基或甲氧基。

46. 根据权利要求1至45中任一项所述的化合物,其中 R^{10} 在每次出现时独立地是氢气、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 环烷基或任选地被 C_{1-4} 烷基取代的4-6元杂环基,其中所述4-6元杂环基含有一

至两个选自N、O和S的杂原子。

47. 根据权利要求1至46中任一项所述的化合物, 其中 R^{11} 在每次出现时独立地是氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 环烷基、卤素、CN、OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-5} 环烷氧基、 NR^aR^b 或4-6元杂环基, 其中所述4-6元杂环基含有一至两个选自N、O和S的杂原子。

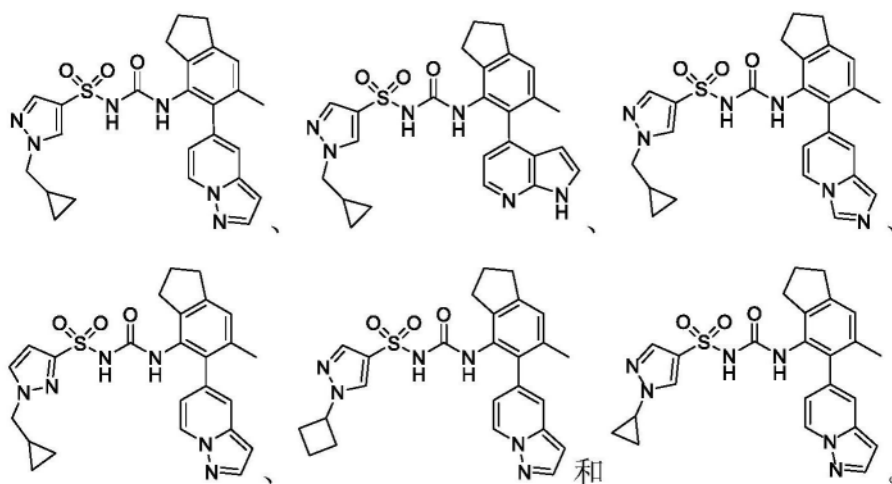
48. 根据权利要求1至47中任一项所述的化合物, 其中 R^{11} 在每次出现时独立地是环丙基。

49. 根据权利要求1至48中任一项所述的化合物, 其中 R^{11} 在每次出现时独立地是环丁基。

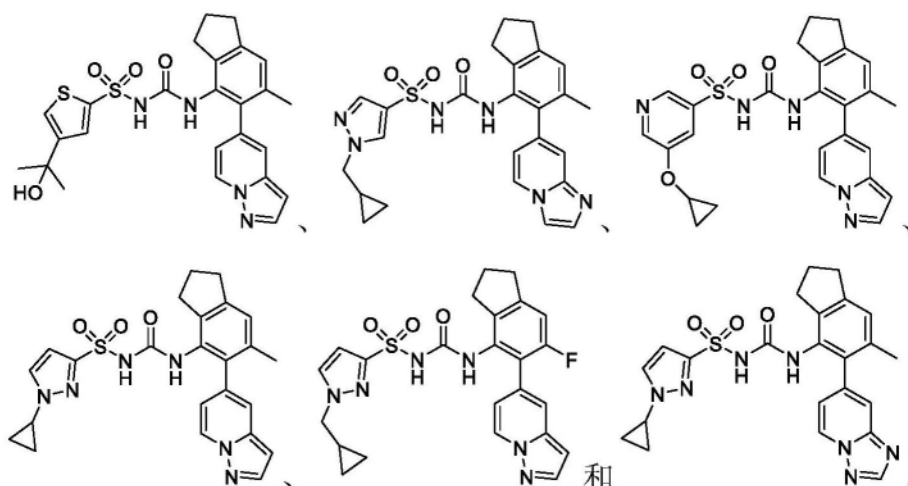
50. 根据权利要求1至49中任一项所述的化合物, 其中 R^{11} 在每次出现时独立地是氧杂环丁烷。

51. 根据权利要求1至50中任一项所述的化合物, 其中n在每次出现时独立地是0。

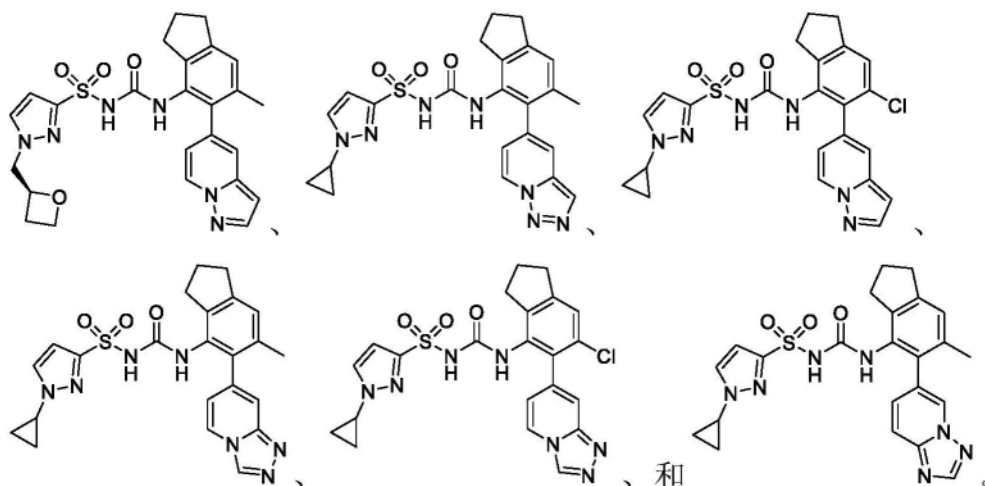
52. 根据权利要求1所述的化合物, 其选自:



53. 根据权利要求1所述的化合物, 其选自:



54. 根据权利要求1所述的化合物, 其选自:



55. 一种药物组合物,其包括根据权利要求1至54中任一项所述的化合物以及药学上可接受的载体。

56. 一种用于治疗或预防有需要的受试者的对NLRP3的抑制有应答的疾病或病状的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的根据权利要求1至54中任一项所述的化合物或根据权利要求55所述的药物组合物。

57. 一种用于治疗或预防有需要的受试者的疾病或病状的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的根据权利要求1至54中任一项所述的化合物或根据权利要求55所述的药物组合物,其中所述疾病或病状是遗传性疾病、神经退行性病症、代谢疾病、炎症综合征或癌症。

58. 根据权利要求57所述的方法,其中所述遗传性疾病是隐热蛋白相关周期综合征;所述神经退行性病症是多发性硬化症、阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)或帕金森氏病(Parkinson's disease);所述代谢疾病是动脉粥样硬化或2型糖尿病;并且所述炎症综合征是痛风发作或骨关节炎。

作为白介素-1活性抑制剂的经取代的磺酰脲化合物

技术领域

[0001] 本申请涉及新型经取代的磺酰脲化合物和类似物、所述经取代的磺酰脲化合物和类似物的制备、包括所述经取代的磺酰脲化合物和类似物的药物组合物以及所述经取代的磺酰脲化合物和类似物作为用于治疗与细胞因子如IL-1 β 和IL-18的调节、NLRP3的调节、或NLRP3或炎性过程的相关组分的激活的抑制相关的疾病的药物的用途。

背景技术

[0002] 核苷酸结合寡聚化结构域样受体(或NOD样受体,NLR)属于模式识别受体家族,充当病原体相关分子模式(PAMP)和损伤相关分子模式(DAMP)的细胞内传感器。越来越多的证据表明,NLR在针对感染和细胞损伤的先天免疫应答中发挥着重要作用。在众多NOD样受体中,含NLR pyrin结构域3(NLRP3)在炎症小体形成中得到了良好表征。

[0003] NLRP3主要在巨噬细胞和一些其它细胞类型中表达,具有某种程度的组织特异性。NLRP3炎症小体的形成会激活胱天蛋白酶-1,这进而催化蛋白水解反应,释放促炎细胞因子,如白介素-1 β (IL-1 β)和IL-18[《自然免疫学综述(Nat Rev Immunol.)》2013年6月;13(6)]。炎症小体激活还与焦亡相关,焦亡是一种通过膜孔形成的加斯德明D片段(gasdermin D fragment)进行的快速和促炎细胞死亡形式。

[0004] 已经表明,炎症小体激活失调参与了若干种人类疾病的发病机制。最值得注意的是,NLRP3的功能获得性突变会导致通过IL-1 β 介导的全身炎症表征的遗传性疾病,如隐热蛋白相关周期综合征(CAPS)。另外,NLRP3炎症小体的异常激活会加剧人类慢性疾病,如神经退行性疾病(多发性硬化症、AD和PD)、代谢疾病(动脉粥样硬化和2型糖尿病)和炎症综合征(痛风发作和骨关节炎)。最近,NLRP3在癌症发生和进展中的作用已被记录[《自然免疫学(Nat Immunol.)》2021年3月11日.doi:10.1038/s41590-021-00886-5]。

[0005] 基于CANTOS研究的发现,在治疗上靶向NLRP3/IL-1 β 先天免疫通路已被证明是成功的,其中卡那单抗(canakinumab)(一种针对IL-1 β 的单克隆抗体)的治疗显著降低了心血管事件的复发率,证明针对心血管疾病高风险患者的炎症具有明显的益处。通过小分子靶向NLRP3激活也是可行的,如通过MCC950所例示的,MCC950直接与NLRP3 NACHT结构域内的Walker B基序相互作用,阻断ATP水解并抑制NLRP3激活和炎性小体形成[《自然化学生物学(Nat Chem Biol.)》2019年6月;15(6):556-559]。

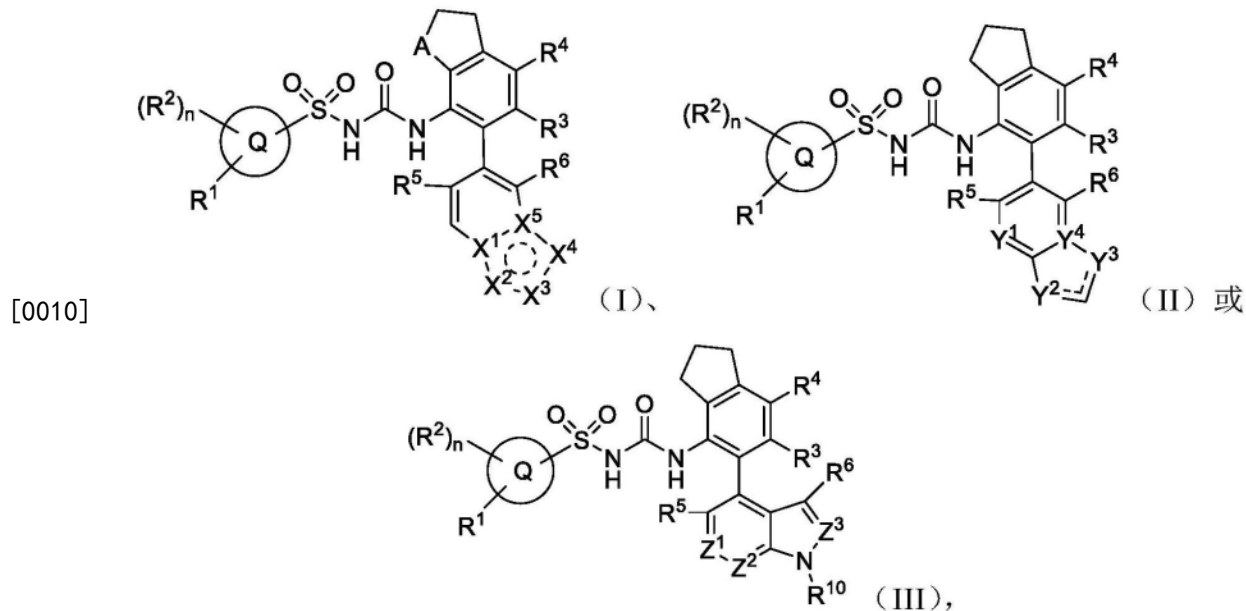
[0006] 因此,通过小分子调节剂抑制NLRP3/IL-1 β 先天免疫通路可能是治疗和预防遗传性疾病(隐热蛋白相关周期综合征,CAPS)、神经退行性疾病(多发性硬化症、AD和PD)、代谢疾病(动脉粥样硬化和2型糖尿病)、炎症综合征(痛风发作和骨关节炎)、癌症以及其它相关人类疾病的有用且实用的方法。

[0007] 需要提供具有改善的药物性质的化合物和/或提供已知化合物的有用替代物的化合物,其可以帮助实现治疗功效,同时减少不期望的副作用。

发明内容

[0008] 本发明技术提供了有效抑制炎症小体(如NLRP3炎症小体)以及调节白细胞介素的新型化合物。另外,本文所公开的小分子化合物显示出良好的药物性质,包含溶解度、ADME(吸收、分配、代谢和排泄)、药代动力学、CYP抑制和其它安全性特性,其有助于获得治疗功效,同时最小化不期望的性质。

[0009] 一方面,本发明技术涉及一种式(I)-(III)的化合物:



[0011] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,

[0012] 其中:

[0013] A是CH₂或O;

[0014] Q环在每次出现时独立地是5元杂芳基、6元杂芳基、C₃₋₇环烷基或5-6元杂环基;

[0015] X¹和X⁵各自独立地是N或C, X²、X³和X⁴各自独立地是N或CR⁷,并且虚线圆圈表示形成五元芳香族环的键;条件是X¹、X²、X³、X⁴和X⁵中的至少两个但不超过三个是N;

[0016] Y¹是N或CH, Y²是N、NR⁸或CH,并且Y³是N、NR⁸或CH, Y⁴是C或N,并且式(II)中的



[0017] Z¹是N或CH, Z²是N或CR⁹,并且Z³是N或CH;

[0018] R¹在每次出现时独立地是氢、C₁₋₄烷基、卤代C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₇环烷氧基、NR^aR^b、C(=O)OR^a、OC(=O)R^a、C(=O)NR^aR^b、NR^bC(=O)R^a、C(=O)NHC(=O)R^a或4-6元杂环基,其中的每一个任选地被一至三个R¹¹取代;

[0019] R²在每次出现时独立地是氢、C₁₋₄烷基、卤代C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、卤素、CN、OH、C₁₋₄烷氧基、NR^aR^b、C(=O)NR^aR^b或4-6元杂环基,其中的每一个任选地被一至两个R¹¹取代;

[0020] R³、R⁴、R⁵和R⁶各自独立地是氢、卤素、CN、C₁₋₄烷基或卤代C₁₋₄烷基;

[0021] R⁷在每次出现时独立地是氢或C₁₋₄烷基;

[0022] R⁸在每次出现时独立地是氢或C₁₋₄烷基;

[0023] R^9 在每次出现时独立地是氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

[0024] R^{10} 在每次出现时独立地是氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或任选地被 C_{1-4} 烷基取代的4-6元杂环基；

[0025] R^{11} 在每次出现时独立地是氢、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤素、CN、OH、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-7} 环烷氧基、 NR^aR^b 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^a$ 、 $C(=O)NR^aR^b$ 、 $NR^bC(=O)R^a$ 、 $C(=O)NHC(=O)R^a$ 或4-6元杂环基；

[0026] R^a 和 R^b 在每次出现时独立地是氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 环烷基，或者 R^a 和 R^b 与其所连接的氮原子一起形成含有三至七个环原子的饱和或不饱和的杂环，所述环可以任选地含有另外一个或两个选自氮、氧和硫组成的组的杂原子并且可以任选地被一至三个可以相同或不同的基团取代，所述基团选自 C_{1-4} 烷基、苯基和苄基组成的组；并且

[0027] n 在每次出现时独立地是0、1或2。

[0028] 本发明技术还涉及一种包括式(I) - (III)的化合物的药物组合物、所述化合物的制备和所述化合物作为用于治疗或预防与细胞因子如IL-1 β 和IL-18的调节、NLRP3的调节、或NLRP3或炎性过程的相关组分的激活的抑制相关的疾病的药物的用途。因此，式(I) - (III)的化合物可用于治疗或预防遗传性疾病(隐热蛋白相关周期综合征, CAPS)、神经退行性疾病(多发性硬化症、AD和PD)、代谢疾病(动脉粥样硬化和2型糖尿病)、炎性综合征(痛风发作和骨关节炎)、癌症以及其它相关人类疾病。

具体实施方式

[0029] 一方面，本发明技术提供了化合物和所述化合物的药学上可接受的形式，包括但不限于其盐、水合物、溶剂化物、异构体、立体异构体、对映异构体、前药和同位素标记的衍生物。

[0030] 另一方面，本发明技术提供了治疗和/或控制各种疾病和病症的方法，所述方法包括向患者施用治疗有效量的本文所提供的化合物或其药学上可接受的形式(例如，盐、水合物、溶剂化物、异构体、立体异构体、对映异构体、前药和同位素标记的衍生物)。本文描述了疾病和病症的非限制性实例。

[0031] 本文还提供了可以用于本文所提供的方法的药物组合物(例如，单一单位剂型)。在一个实施例中，药物组合物包括本文所提供的化合物或其药学上可接受的形式(例如，盐、水合物、溶剂化物、异构体、立体异构体、前药和同位素标记的衍生物)。

[0032] 虽然已经讨论了具体实施例，但是说明书仅是说明性的而非限制性的。对本领域技术人员而言，在阅读了本说明书后，本公开的许多变化将变得显而易见。

[0033] 除非另外定义，否则本文所使用的所有技术和科学术语具有与本说明书所属领域的普通技术人员通常所理解的含义相同的含义。

[0034] 定义

[0035] 如在说明书和权利要求中所使用的，单数形式的“一种/一个(a/an)”以及“所述(the)”包含复数对象，除非上下文中另外明确指明。

[0036] 如本文所使用的，“药剂”或“生物活性剂”是指生物、药物或化学化合物或另一部分。非限制性实例包含简单或复杂的有机或无机分子、肽、蛋白质、寡核苷酸、抗体、抗体衍生物、抗体片段、维生素、维生素衍生物、碳水化合物、毒素或化疗化合物以及其代谢物。可

以合成各种化合物,例如小分子和低聚物(例如寡肽和寡核苷酸)以及基于各种核心结构的合成有机化合物。另外,各种天然来源可以提供活性化合物,如植物或动物提取物等。技术人员可以容易地认识到对于本公开的药剂的结构性质没有限制。

[0037] 所公开的化合物的“施用”涵盖使用如本文讨论的任何合适的调配物或施用途向受试者递送本文所描述的化合物或其前药或其它药学上可接受的衍生物。

[0038] 如本文所使用的,术语“共同施用”、“组合施用”以及其语法等同物涵盖向受试者给药两种或更多种药剂,使得两种药剂和/或其代谢物同时存在于在受试者中。共同施用包含以独立组合物形式同时施用、以独立组合物形式在独立时间施用或以同时存在两种药剂的组合物施用。

[0039] 术语“有效量”或“治疗有效量”是指本文所述描的足以影响预期应用(包括但不限于疾病治疗)的化合物或药物组合物的量,如下所示。在一些实施例中,所述量是对NLRP3的可检测抑制有效的量,所述量例如可以在如本文所描述的生物测定中测定。治疗有效量可以根据预期应用(体外或体内)或本领域的普通技术人员可以容易地测定的被治疗受试者和病状(例如,受试者的体重和年龄、症状的严重程度、施用方式等)而发生变化。所述术语还适用于将在靶细胞中诱导应答例如,细胞迁移减少的剂量。具体剂量将根据例如所选择的化合物、受试者的物种以及其年龄/现有健康状况或健康状况风险、所遵循的给药方案、疾病严重程度、其是否与其它药剂组合施用、施用定时、被施用的组织以及被承载的物理递送系统而变化。

[0040] 除非本文另有说明或者与上下文明确地相矛盾,否则本文所描述的所有方法均可以按任何合适的顺序进行。

[0041] 如本文所使用的,术语“治疗(treatment)”、“治疗(treating)”、“缓和”、“控制”和“改善”在本文中可互换使用。这些术语是指获得有益或期望的结果的方法,包括但不限于治疗益处和/或预防益处。“治疗益处”是指根除或改善所治疗的基础病症。此外,治疗益处通过根除或改善与基础病症相关联的一种或多种生理症状来实现,使得在患者中观察到改善,尽管患者仍可能患有基础病症。对于预防益处,可以将药物化合物和/或组合物向处于发展疾病的风险的患者,或报告疾病的一种或多种生理症状的患者施用,即使尚未对这种疾病作出诊断。

[0042] 如本文所使用的术语“预防(preventing)”和“预防(prophylaxis)”是指在疾病、病症或病状完全显现自身之前向受试者施用药物化合物或药物或包含药物化合物或药物的组合物,以防止出现和/或减轻疾病、病症或病状的一种或多种症状的严重程度。本领域普通技术人员认识到术语“预防”不是绝对术语。在医学领域中,“预防”应理解为是指预防性施用药物以降低疾病、病症或病状或其症状的可能性或严重性,并且这就是本公开中使用此类术语的意义。

[0043] 如本文所使用的所述术语“治疗作用”涵盖如上文所描述的治疗益处和/或预防益处。预防性作用包含延迟或消除疾病或病状的出现,延迟或消除疾病或病状的发作,减缓、停止或逆转疾病或病状的进展,或其任何组合。

[0044] 考虑施用的“受试者”包含但不限于人类(即,任何年龄组的男性或女性例如,儿科受试者(例如婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如,青年、中年或老年))和/或其它灵长类动物(例如食蟹猴、恒河猴);哺乳动物,包含商业上相关的哺乳动物,如牛、猪、马、绵羊、

山羊、猫和/或狗;和/或禽类,包含如鸡、鸭、鹅、鹌鹑和/或火鸡等商业上相关的禽类。

[0045] 术语“体内”是指在受试者体内发生的事件。体内还包含发生在如大鼠、小鼠、豚鼠等啮齿动物中的事件。

[0046] 术语“体外”是指在受试者体外发生的事件。例如,体外测定涵盖在受试者外部进行的任何测定。体外测定涵盖基于细胞的测定,在所述测定中采用活细胞或死细胞。体外测定还涵盖无细胞测定,在所述无细胞测定中不采用完整的细胞。

[0047] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内适合于与受试者的组织接触而没有过度毒性、刺激、过敏反应等并与合理的益处/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐是本领域中熟知的。例如,Berge等人在《药物科学杂志(J.Pharmaceutical Sciences)》(1977)66:1-19中详细地描述了药学上可接受的盐。本文所提供的化合物的药学上可接受的盐包含衍生自适合的无机酸和有机酸以及无机碱和有机碱的那些盐。药学上可接受的无毒性酸加成盐的实例是氨基与无机酸(如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和过氯酸)或有机酸(如乙酸、草酸、顺丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、丁二酸或丙二酸)形成的盐,或通过使用本领域中所用的其它方法(如离子交换)形成的盐。例如,药学上可接受的盐包含己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐(benzenesulfonate)、苯磺酸盐(besylate)、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。在一些实施例中,可以衍生盐的有机酸包含例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、乳酸、三氟乙酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。

[0048] 盐可以在所公开的化合物的分离和纯化期间原位制备或单独制备,如通过使母体化合物的游离碱或游离酸分别与合适的碱或酸反应。衍生自适当碱的药学上可接受的盐包含碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})^4$ 盐。代表性的碱金属盐或碱土金属盐包含钠、锂、钾、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝等。另外药学上可接受的盐包含在适当时使用抗衡离子如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐形成的无毒铵、季铵和胺阳离子。可以衍生盐的有机碱包含例如伯胺、仲胺和叔胺、经取代的胺,包含天然存在的经取代的胺、环状胺、碱性离子交换树脂等,如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。在一些实施例中,药学上可接受的碱加成盐可以选自铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。

[0049] 如本文所使用的,术语“溶剂化物”是指进一步包含通过非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量的量的溶剂的化合物。溶剂化物可以是所公开的化合物或其药学上可接受的盐。当溶剂是水时,溶剂化物是“水合物”。药学上可接受的溶剂化物和水合物是例如可以包含1至约100、或1至约10、或1至约2、约3或约4个溶剂或水分子的复合物。应当理解,本文所使用的术语“化合物”涵盖化合物和化合物的溶剂化物以及其混合物。

[0050] 在一些实施例中,所述药学上可接受的形式是前药。如本文中所使用的,术语“前药”是指在体内转化以产生所公开的化合物或化合物的药学上可接受的形式化合物。前药在向受试者施用时可以是无活性的,但是例如通过水解(例如,在血液中的水解)在体内转化成活性化合物。在某些情况下,前药相较于母体化合物具有改善的物理和/或递送特性。将前药在向受试者施用时可以增加化合物的生物利用度(例如,通过在口服施用后允许增强吸收到血液中)或相对于母体化合物,增强对所关注的生物隔室(例如,脑或淋巴系统)的递送。示例性前药包含所公开的化合物的衍生物,其相对于母体化合物具有增强的水溶性或通过肠膜的主动转运。

[0051] 前药化合物通常在哺乳动物生物体中提供溶解性、组织相容性或延迟释放的优点(参见例如Bundgard, H.,《前药设计 (Design of Prodrugs)》(1985),第7-9页,21-24(阿姆斯特丹的爱思唯尔出版社 (Elsevier, Amsterdam))。Higuchi, T. 等人,“作为新型递送系统的前药 (Pro-drugs as Novel Delivery Systems)”,《A.C.S.会议录 (A.C.S. Symposium Series)》,第14卷以及“药物设计中的生物可逆载体 (Bioreversible Carriers in Drug Design)”,编辑 Edward B. Roche, 美国制药协会 (American Pharmaceutical Association) 和培格曼出版社 (Pergamon Press), 1987提供了前药的讨论,所述文献中的两者均通过引用完全并入本文。前药的示例性优点可以包含但不限于其物理特性,如与母体化合物相比在生理pH下肠胃外施用的水溶性增强,或者它可以增强从消化道的吸收,或者它可以增强药物长期储存的稳定性。

[0052] 术语“前药”还意在包含任何共价键合的载体,当将此类前药向动物受试者施用时,其在体内释放活性化合物。如本文所述的活性化合物的前药可以通过以此类方式修饰活性化合物中存在的官能团来制备,即使得修饰物在常规操控中或在体内裂解为亲本活性化合物。前药包含其中羟基、氨基或巯基分别与当将活性化合物的前药向受试者施用时裂解形成游离羟基、游离氨基或游离巯基的任何基团键合的化合物。前药的实例包含但不限于活性化合物中的醇或乙酰胺的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物、胺官能团的甲酰胺和苯甲酰胺衍生物等。前药的其它实例包含包括-NO、-NO₂、-ONO或-ONO₂部分的化合物。前药通常可以使用众所周知的方法制备,如Burger的《药物化学与药物发现 (Medicinal Chemistry and Drug Discovery)》,172-178,949-982 (Manfred E. Wolff编辑,第5版,1995)以及《前药设计》(H. Bundgaard编辑,纽约的爱思唯尔科学出版 (Elsevier, New York), 1985)中描述的那些方法。

[0053] 前药还包含其中羧酸与当将活性化合物的前药施用于受试者时裂解形成游离羧酸的任何基团键合的化合物。例如,如果所公开的化合物或化合物的药学上可接受的形式含有羧酸官能基,则前药可以包括通过用如以下等基团代替酸基的氢原子形成的药学上可接受的酯:(C₁₋₈)烷基、(C₁₋₁₂)烷酰基氧基甲基、具有4至9个碳原子的1-(烷酰基氧基)乙基、具有5至10个碳原子的1-甲基-1-(烷酰基氧基)-乙基、具有3至6个碳原子的烷氧基羰基氧基甲基、具有4至7个碳原子的1-(烷氧基羰基氧基)乙基、具有5至10个碳原子的1-甲基-1-(烷氧基羰基氧基)乙基、具有3至9个碳原子的N-(烷氧基羰基)氨基甲基、具有4至10个碳原子的1-(N(烷氧基羰基)氨基)乙基、3-酞基、4-巴豆酸内酯基、γ-丁内酯-4-基、二-N,N-(C₁₋₂)烷基氨基(C₂₋₃)烷基(如[3-二甲基氨基乙基)、氨基甲酰基-(C₁₋₂)烷基、N,N-二(C₁₋₂)烷基氨基甲酰基-(C₁₋₂)烷基以及哌啶代-、吡咯烷代-或吗啉代(C₂₋₃)烷基。

[0054] 类似地,如果所公开的化合物含有醇官能团,则前药可以通过用如以下等基团代替醇基团的氢原子而形成:(C₁₋₆) 烷酰基氧基甲基、1-((C₁₋₆) 烷酰基氧基) 乙基、1-甲基-1-((C₁₋₆) 烷酰基氧基) 乙基、(C₁₋₆) 烷氧基羰氧基甲基、N-(C₁₋₆) 烷氧基羰基氨基甲基、琥珀酰基、(C₁₋₆) 烷酰基、 α -氨基(C₁₋₄) 烷酰基、芳基酰基和 α -氨基酰基或 α -氨基酰基- α -氨基酰基,其中每个 α -氨基酰基独立地选自天然存在的L-氨基酸、-P(O)(OH)₂、-P(O)(O(C₁₋₆) 烷基)₂或糖基(由于移除半缩醛型碳水化合物的羟基而产生的自由基)。

[0055] 如果所公开的化合物并入了胺官能团,则前药可以通过用如以下等基团代替胺基中的氢原子而形成:R-羰基、RO-羰基、NRR'-羰基,其中R和R'各自独立地选自(C₁₋₁₀) 烷基、(C₃₋₇) 环烷基、苄基、天然 α -氨基酰基或天然 α -氨基酰基-天然- α -氨基酰基、-C(OH)C(O)OW¹,其中W¹是H、(C₁₋₆) 烷基或苄基;-C(OW²)W³,其中W²是(C₁₋₄) 烷基并且W³是(C₁₋₆) 烷基、羧基(C₁₋₆) 烷基、氨基(C₁₋₄) 烷基或单-N-或二-N,N-(C₁₋₆) 烷基氨基烷基;以及-C(W⁴)W⁵,其中W⁴是H或甲基并且W⁵是单-N-或二-N-(C₁₋₆) 烷基氨基、吗啉代、哌啶-1-基或吡咯烷-1-基。

[0056] 在一些实施例中,所公开的化合物可以涵盖异构体。“异构体”是具有相同分子式的不同化合物。“立体异构体”是仅在原子在空间中布置方式不同的异构体。如本文所使用的,术语“异构体”包含任何和所有几何异构体和立体异构体。例如,“异构体”包含几何双键顺式和反式异构体,也称为E-和Z-异构体;R-和S-对映异构体;非对映异构体、(d)-异构体和(l)-异构体、其外消旋混合物;以及其它混合物,如落入本公开的范围内的。

[0057] 几何异构体可以通过符号-----表示,所述符号表示可以是如本文所描述的单键、双键或三键的键。本文提供了由围绕碳-碳双键的取代基布置或围绕碳环的取代基布置产生的各种几何异构体和其混合物。碳-碳双键周围的取代基被指定为处于“Z”或“E”构型,其中术语“Z”和“E”是根据IUPAC标准使用的。除非另有说明,否则描绘双键的结构涵盖“E”和“Z”异构体两者。

[0058] 碳-碳双键周围的取代基可以可替代地被称为“顺式(cis)”或“反式(trans)”,其中“顺式”表示在双键的同一侧上的取代基并且“反式”表示在双键的相对侧上的取代基。碳环状环周围的取代基布置也可以指定为“顺式”或“反式”。术语“顺式”表示在环的平面的同一侧上的取代基并且“反式”表示在环的平面的相对侧上的取代基。其中取代基被布置在环的平面的统一侧和相对侧上的化合物的混合物被指定为“顺式/反式”。

[0059] “对映异构体”是一对立体异构体,所述立体异构体是彼此不可重叠的镜像。任何比例的一对对映异构体的混合物可以称为“外消旋”混合物。术语“(±)”用于在适当的情况下表示外消旋混合物。“非对映异构体”是具有至少两个不对称原子但不是彼此镜像的立体异构体。绝对立体化学根据Cahn-Ingold-Prelog R-S系统指定。当化合物是对映异构体时,每个手性碳处的立体化学可以通过R或S指定。绝对构型未知的拆分化合物可以指定为(+)或(-),这取决于其在钠D线波长处旋转平面偏振光的方向(右旋或左旋)。本文所描述的化合物中的某些化合物含有一个或多个不对称中心,因此可以产生对映异构体、非对映异构体和根据每个不对称原子处的绝对立体化学定义为(R)-或(S)-的其它立体异构形式。本发明的化学实体、药物组合物和方法意在包含所有此类可能的异构体,包含外消旋混合物、基本上光学纯的形式和中间体混合物。光学活性的(R)-和(S)-异构体可以例如使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术拆分。

[0060] 在一些实施例中,提供的对映异构体部分或基本上不含对应的对映异构体,并且

可以称为“光学富集”、“对映异构体富集”、“对映异构体纯”和“非外消旋”,如本文可互换使用的。化合物的“对映体过量”或“对映体过量%”可以使用以下所示等式计算。在以下所示实例中,组合物含有一种对映异构体,例如90%的S对映异构体,以及另一种对映异构体例如,10%的R对映异构体。

[0061] $ee = (90 - 10) / 100 = 80\%$ 。

[0062] 因此,含有一种对映体的90%和另一种对映体的10%的组合物被称为具有80%的对映体过量。在一些实施例中,本文所描述的组合物含有以下对映异构体过量的S对映异构体:至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%、或至少约99.5%、或介于前述值中的任何两个值之间并包含前述值中的任何两个值的范围(例如,50-99.5% ee)。换言之,所述组合物含有相对于R对映异构体的对映体过量的S对映异构体。在其它实施例中,本文所描述的一些组合物含有以下R对映异构体的对映异构体过量:至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%、或至少约99.5%、或介于前述值中的任何两个值之间的范围(例如,50-99.5% ee)。换言之,所述组合物含有相对于S对映异构体的对映体过量的R对映异构体。在一种对映体的富集量远大于约80重量%的情况下,所述组合物称为“基本上对映异构体富集”、“基本上对映异构体纯”或“基本上非外消旋”制剂。

[0063] 因此,含有一种对映体的90%和另一种对映体的10%的组合物被称为具有80%的对映体过量。在一些实施例中,本文所描述的组合物含有以下对映异构体过量的S对映异构体:至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%、或至少约99.5%、或介于前述值中的任何两个值之间并包含前述值中的任何两个值的范围(例如,50-99.5% ee)。换言之,所述组合物含有相对于R对映异构体的对映体过量的S对映异构体。在其它实施例中,本文所描述的一些组合物含有以下R对映异构体的对映异构体过量:至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%、或至少约99.5%、或介于前述值中的任何两个值之间的范围(例如,50-99.5% ee)。换言之,所述组合物含有相对于S对映异构体的对映体过量的R对映异构体。在一种对映体的富集量远大于约80重量%的情况下,所述组合物称为“基本上对映异构体富集”、“基本上对映异构体纯”或“基本上非外消旋”制剂。

[0064] 光学异构体可以根据常规方法通过拆分外消旋混合物获得,例如通过形成非对映异构体盐,通过用光学活性酸或碱处理。合适的酸的实例包含但不限于酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二甲苯酰基酒石酸和樟脑磺酸。通过结晶分离非对映异构体的混合物,随后从这些盐中释放光学活性碱来分离异构体。另一种方法涉及通过使所公开的化合物与激活形式的光学纯酸或光学纯异氰酸酯反应来合成共价非对映异构体分子。合成的非对映异构体可以通过如色谱法、蒸馏、结晶或升华等常规方法分离,然后水解以提供对映异构体富集的化合物。光学活性化合物也可以通过使用活性起始材料获得。在一些实施例中,这些异构体可以是游离酸、游离碱、酯或盐的形式。

[0065] 在任何实施例中,所述药学上可接受的形式是互变异构体。如本文所使用的,术语“互变异构体”是包含两个或更多个可相互转化化合物的一种类型的异构体,其是通过至少一次形式上氢原子迁移和至少一个化合价变化(例如,单键到双键、三键到单键,反之亦然)产生的。“互变异构化”包含质子异变或质子位移互变异构化,这被认为是酸碱化学的子集。

“质子异变互变异构化”或“质子位移互变异构化”涉及伴随键序变化的质子迁移。互变异构体的确切比率取决于若干因素,包含温度、溶剂和pH。在可能发生互变异构化的情况下(例如,在溶液中),可以达到互变异构体的化学平衡。互变异构化(即,提供互变异构对的反应)可以由酸或碱催化,或者可以在没有外部药剂的作用或存在的情况下发生。示例性互变异构化包含但不限于酮-烯醇;酰胺-酰亚胺;内酰胺-内酰胺;烯胺-亚胺和烯胺-(不同的)烯胺互变异构化。酮-烯醇互变异构化的具体实例是戊烷-2,4-二酮和4-羟基戊-3-烯-2-酮互变异构体的相互转化。互变异构化的另一个实例是苯酚-酮互变异构化。苯酚-酮互变异构化的具体实例是吡啶-4-醇和吡啶-4(1H)-酮互变异构体的相互转化。

[0066] 除非另外说明,否则本文描绘的结构还旨在包含仅在一个或多个同位素富集的原子是否存在方面不同的化合物。例如,具有除了由氕或氘置换氢或由¹³C或¹⁴C富集的碳置换碳之外的本发明结构的化合物处于本公开的范围。

[0067] 本公开还包括作为“同位素标记的衍生物”的药学上可接受的形式,除了一个或多个原子被具有不同于通常在自然界发现的原子质量或质量数的原子质量或质量数的原子代替之外,所述同位素标记的衍生物是与本文中所述的那些化合物相同的化合物。可以并入所公开的化合物的同位素的实例包含氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,如分别为²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F和³⁶Cl。某些同位素标记的公开的化合物(例如,用³H和¹⁴C标记的那些化合物)可用于化合物和/或底物组织分布测定。氘化的同位素(即,³H)和碳-14同位素(即,¹⁴C)可以易于制备和检测。进一步地,用较重同位素(如氕,即²H)取代可以提供由于更大的代谢稳定性而产生的某些治疗优势(例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求)。同位素标记的公开的化合物通常可以通过用同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备。在一些实施例中,本文提供了还可以在构成此类化合物的一个或多个原子处含有非天然比例的原子同位素的化合物。本文所公开的化合物的所有同位素变化(不论是放射性的还是非放射性的)均涵盖在本公开的范围。在一些实施例中,放射性标记的化合物可用于研究化合物的代谢和/或组织分布或改变代谢的速率或途径或生物功能的其它方面。

[0068] “药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”包含任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂以及吸收延缓剂等。药学上可接受的载体或赋形剂不会破坏所公开的化合物的药理活性,并且当以足以递送治疗量的化合物的剂量施用时无毒的。此类介质和药剂用于药学活性物质的用途在本领域中是众所周知的。除非任何常规介质或药剂与活性成分不相容,否则考虑其在本文所公开的治疗性组合中的用途。药学上可接受的载体和赋形剂的非限制性实例包含:糖类,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素和其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸钠;粉末黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石粉;可可脂和栓剂蜡;油,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇,如聚乙二醇和丙二醇;酯,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;等渗盐水;林格氏溶液(Ringer's solution);乙醇;磷酸盐缓冲溶液;无毒相容性润滑剂,如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁;着色剂;脱模剂;涂层剂;甜味剂、调味剂和芳香剂;防腐剂;抗氧化剂;离子交换剂;氧化铝;硬脂酸铝;卵磷脂;自乳化药物递送系统(SEDDS),例如d-α生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯;药物剂型中使用的表面活性剂,如Tween或其它类似的聚合物递送基质;血清蛋白,如人血清白蛋白;甘氨酸;

山梨酸;山梨酸钾;饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物;水、盐或电解质,如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠和锌盐;胶态二氧化硅;三硅酸镁;聚乙烯吡咯烷酮;基于纤维素的物质;聚丙烯酸酯;蜡;以及聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物。还可以使用如 α -、 β -和 γ -环糊精等环糊精或如羟烷基环糊精等经化学修饰的衍生物,包含2-和3-羟丙基-环糊精,或其它溶解的衍生物以增强本文所描述的化合物的递送。

[0069] 下文更详细地描述具体官能团和化学术语的定义。根据元素周期表(Periodic Table of the Elements),CAS版本,《化学和物理手册(Handbook of Chemistry and Physics)》,第75版,内封面来鉴定化学元素,并且通常如本文所描述定义具体官能团。另外,有机化学的一般原理以及具体的官能部分和反应性描述于《有机化学(Organic Chemistry)》,Thomas Sorrell,《大学科学书籍出版社(University Science Books)》,索萨利托(Sausalito),1999;Smith和March《March的高等有机化学(March's Advanced Organic Chemistry)》,第5版,纽约的约翰·威利父子公司(John Wiley&Sons, Inc., New York),2001;Larock,《综合有机转化(Comprehensive Organic Transformations)》,纽约的VCH出版社公司(VCH Publishers, Inc., New York),1989;以及Carruthers,《一些现代有机合成方法(Some Modern Methods of Organic Synthesis)》,第3版,剑桥的剑桥大学出版社(Cambridge University Press, Cambridge),1987。

[0070] 除非在本文中另外指示,否则对本文中值范围的叙述仅充当个别提及属于所述范围的每一单独值和子范围的速记方法,并且每一单独值和子范围并入到本说明书中,如同在本文中单独地叙述一般。例如,“ C_{1-6} 烷基”将被理解为涵盖 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_{1-6} 、 C_{1-5} 、 C_{1-4} 、 C_{1-3} 、 C_{1-2} 、 C_{2-6} 、 C_{2-5} 、 C_{2-4} 、 C_{2-3} 、 C_{3-6} 、 C_{3-5} 、 C_{3-4} 、 C_{4-6} 、 C_{4-5} 和 C_{5-6} 烷基。同样,1-4个取代基将被理解为涵盖1个、2个、3个、4个、1-2个、1-3个、1-4个、2-3个、2-4个或3-4个取代基。

[0071] “烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成的直链或支链烃链基团,所述直链或支链烃链基团不含不饱和度,具有一至十个碳原子(例如, C_{1-10} 烷基)。当本文中出現时,如“1至10”的数值范围是指给定范围内的每个整数;例如,“1至10个碳原子”意指烷基可以由1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子组成,但是本发明的定义也涵盖未指定数字范围的术语“烷基”的出現。在一些实施例中,烷基具有1至10个、1至8个、1至6个或1至3个碳原子。代表性的饱和直链烷基包含但不限于甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基和正己基;而饱和支链烷基包含但不限于异丙基、仲丁基、异丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基丁基等。烷基通过单键与母体分子连接。除非在说明书中另有说明,否则烷基可任选地被本文所公开的一个或多个取代基取代。在非限制性实施例中,经取代的烷基可以选自氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、3-氟丙基、羟甲基、2-羟乙基、3-羟丙基、苄基和苯乙基。

[0072] “烯基”是指仅由碳原子和氢原子组成,含有至少一个双键,并且具有两至十个碳原子(即, C_{2-10} 烯基)的直链或支链烃链基团。每当在本文中出現时,如“2至10”等数值范围是指在给定范围内的每个整数,例如,“2至10个碳原子”意指烯基可以由2个碳原子、3个碳原子等组成,至多并且包含10个碳原子。在任何实施例中,烯基包括两至八个碳原子。在其它实施例中,烯基包括两至六个碳原子(例如, C_{2-6} 烯基)。烯基通过单键与母体分子结构连接例如,乙烯基(ethenyl)(即,乙烯基(vinyl))、丙-1-烯基(即,烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、五-1,4-二烯基等。一个或多个碳-碳双键可以位于内部(如位于2-丁烯基中)或位于

末端(如位于1-丁烯基中)。C₂₋₄烯基的实例包含乙烯基(C₂)、1-丙烯基(C₃)、2-丙烯基(C₃)、1-丁烯基(C₄)、2-丁烯基(C₄)、2-甲基丙-2-烯基(C₄)、丁二烯基(C₄)等。C₂₋₆烯基的实例包含前面提到的C₂₋₄烯基以及戊烯基(C₅)、戊二烯基(C₅)、己烯基(C₆)、2,3-二甲基-2-丁烯基(C₆)等。烯基的另外实例包含庚烯基(C₇)、辛烯基(C₈)、辛三烯基(C₈)等。除非在说明书中另有说明,否则烯基可任选地被本文所公开的一个或多个取代基取代。

[0073] “炔基”是指仅由碳原子和氢原子组成,含有至少一个三键,具有两至十个碳原子(即,C₂₋₁₀炔基)的直链或支链烃链基团。每当在本文中出现时,如“2至10”等数值范围是指在给定范围内的每个整数,例如,“2至10个碳原子”意指炔基可以由2个碳原子、3个碳原子等组成,至多并且包含10个碳原子。在任何实施例中,炔基包括两至八个碳原子。在其它实施例中,炔基具有两至六个碳原子(例如,C₂₋₆炔基)。炔基通过单键与母体分子结构连接例如,乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、3-甲基-4-戊炔基、己炔基等。除非在说明书中另有说明,否则炔基可任选地被本文所公开的一个或多个取代基取代。

[0074] “烷氧基”是指基团-O-烷基,其包含通过氧与母体分子结构连接的1至10个直链、支链、饱和环状构型的碳原子和其组合。实例包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、环丙氧基、环己氧基等。“低级烷氧基”是指含有一个至六个碳的烷氧基。在一些实施例中,C₁₋₄烷氧基是包含1至4个碳原子的直链和支链烷基两者的烷氧基。除非在说明书中另有说明,否则烷氧基可任选地被本文所公开的一个或多个取代基取代。术语“烯氧基”和“炔氧基”与以上对“烷氧基”的描述十分类似,其中前缀“烷”分别被“烯”或“炔”代替,并且母体“烯基”或“炔基”术语如本文所描述。

[0075] “芳香族”或“芳基”是指具有6至14个环原子的基团(例如,C₆₋₁₄芳香族或C₆₋₁₄芳基),所述基团具有至少一个环,所述环具有碳环共轭 π 电子系统(例如,苯基、茛基和萘基)。在一些实施例中,芳基是C₆₋₁₀芳基。例如,由经取代的苯衍生物形成并在环原子处具有自由价的二价基团被命名为经取代的亚苯基。在其它实施例中,通过从具有自由价的碳原子上去除一个氢原子而衍生自名称以“-基”结尾的一价多环烃基的二价基团通过将“idene”添加到对应的一价基团的名称来命名例如,具有两个连接点的萘基被称为亚萘基。每当在本文中出现时,如“6至14个芳基”等数值范围是指在给定范围内的每个整数,例如,“6至14个环原子”意指芳基可以由6个环原子、7个环原子等组成,至多并且包含14个环原子。术语包含单环或稠环多环(即,共享相邻环原子对的环)基团。多环芳基团包含双环、三环、四环等。在多环基团中,只需要一个环是芳香族的,因此如茛满基等基团涵盖在芳基定义中。芳基的非限制性实例包含苯基、苯萘基、萘基、四氢萘基、菲基、蒽基、茛基、吲哚基、茛满基等。除非在说明书中另有说明,否则芳基可任选地被本文所公开的一个或多个取代基取代。

[0076] “环烷基”和“碳环基”各自是指仅包含碳和氢的单环或多环自由基,并且可以是饱和的或部分不饱和的。如果碳环含有至少一个双键,则部分不饱和的环烷基可以被称为“环烯基”,或者如果碳环含有至少一个三键,则部分不饱和的环烷基可以被称为“环炔基”。环烷基包含具有3至13个环原子的基团(即,C₃₋₁₃环烷基)。每当在本文中出现时,如“3至10”等数值范围是指在给定范围内的每个整数,例如,“3至13个碳原子”意指环烷基可以由3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子等组成,至多并且包含13个碳原子。术语“环烷基”还包含不含杂原子的桥连的和螺稠合的环状结构。所述术语也包含单环或稠环多环(即,共享相邻环原子对的环)基团。多环芳基团包含双环、三环、四环等。在一些实施例中,“环烷基”可以是C₃₋₈

环烷基。在一些实施例中，“环烷基”可以是 C_{3-5} 环烷基。环烷基的说明性实例包含但不限于以下部分： C_{3-6} 碳环基包含但不限于环丙基(C_3)、环丁基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)等。 C_{3-7} 碳环基的实例包含降冰片基(C_7)。 C_{3-8} 碳环基的实例包含前述 C_{3-7} 碳环基以及环庚基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、双环[2.2.1]庚基、双环[2.2.2]辛基等。 C_{3-13} 碳环基的实例包含上述 C_{3-8} 碳环基以及八氢-1H茚基、十氢萘基、螺[4.5]癸基等。除非在说明书中另有说明，否则环烷基可任选地被本文所公开的一个或多个取代基取代。术语“环烯基”和“环炔基”与以上对“环烷基”的描述十分类似，其中前缀“烷”分别被“烯”或“炔”代替，并且母体“烯基”或“炔基”术语如本文所描述。例如，环烯基可以具有3至13个环原子，如5至8个环原子。在一些实施例中，环炔基可以具有5至13个环原子。

[0077] “卤代”、“卤化物”或可替代地“卤素”意指氟、氯、溴或碘。术语“卤代烷基”、“卤代烯基”、“卤代炔基”和“卤代烷氧基”包含被一个或多个卤代基团或其组合取代的烷基、烯基、炔基和烷氧基结构，优选地被一个、两个或三个卤代基团取代。例如，术语“氟烷基”和“氟烷氧基”分别包含卤代烷基和卤代烷氧基，其中卤代是氟，如但不限于三氟甲基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基、-O-CHF₂等。烷基、烯基、炔基和烷氧基中的每一者如本文所定义并且可任选地如本文所定义被进一步取代。

[0078] “杂芳基”或可替代地“杂芳香族”是指具有在芳香族环系统中提供的一个或多个环碳原子和1-6个环杂原子的5-18元单环或多环(例如双环、三环、四环等)芳香族环系统(例如，具有在环阵列中共享的6个、10个或14个 π 电子)的基团，其中每个杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫(“5-18元杂芳基”)。杂芳基多环系统可以在一个或两个环中包含一个或多个杂原子。每当在本文中出现时，如“5至18”等数值范围是指在给定范围内的每个整数，例如，“5至18个环原子”意指杂芳基可以由5个环原子、6个环原子等组成，至多并且包含18个环原子。在一些实例中，杂芳基可以具有5至14个环原子。在一些实施例中，杂芳基具有例如通过从具有自由价的原子上去除一个氢原子而衍生自名称以“-基”结尾的一价杂芳基的二价基团，所述二价基团通过将“-ene”添加到对应的一价基团的名称来命名例如，具有两个连接点的吡啶基是亚吡啶。

[0079] 例如，含N的“杂芳香族”或“杂芳基”部分是指其中环的骨架原子中的至少一个骨架原子是氮原子的芳香族基团。杂芳基中的一个或多个杂原子可任选地被氧化。一个或多个氮原子(如果存在的话)还可任选地被季铵化。杂芳基还包含被一个或多个氮氧化物(-O-)取代基取代的环系统，如吡啶基N-氧化物。杂芳基通过环的任何原子与母体分子结构连接。

[0080] “杂芳基”还包含其中如上文所定义的杂芳基环与一个或多个芳基稠合的环系统，其中与母体分子结构的连接点在芳基上或在杂芳基环上，或其中如上文所定义的杂芳基环与一个或多个环烷基或杂环基稠合，其中与母体分子结构的连接点在杂芳基环上。对于多环杂芳基，其中一个环不含有杂原子(例如，吡啶基、喹啉基、呋唑基等)，与母体分子结构的连接点可以在任一环上，即，带有杂原子的环(例如，2-吡啶基)或不含有杂原子的环(例如，5-吡啶基)。在一些实施例中，杂芳基是具有在芳香族环系统中提供的一个或多个环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元芳香族环系统，其中每个杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫(“5-10元杂芳基”)。在一些实施例中，杂芳基是具有在芳香族环系统中提供的一个或多个环碳

原子和1-4个环杂原子的5-8元芳香族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫(“5-8元杂芳基”)。在一些实施例中,杂芳基是具有在芳香族环系统中提供的一个或多个环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元芳香族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫(“5-6元杂芳基”)。在一些实施例中,5-6元杂芳基具有独立地选自氮、氧、磷和硫的1-3个环杂原子。在一些实施例中,5-6元杂芳基具有独立地选自氮、氧、磷和硫的1-2个环杂原子。在一些实施例中,5-6元杂芳基具有选自氮、氧、磷和硫的1个环杂原子。

[0081] 杂芳基的实例包含但不限于氮杂环基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂环庚三烯基、苯并[b][1,4]噁嗪基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二噁英基、苯并噁唑基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基(苯并硫苯基)、苯并噻吩[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋唑基、噁唑基、环戊烯并[d]嘧啶基、6,7-二氢-5H-环戊烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氢苯并[h]喹唑啉、5,6-二氢苯并[h]噁唑基、6,7-二氢-5H苯并[6,7]环庚[1,2-c]噻嗪基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛烷并[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛烷并[d]噻嗪基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛烷并[d]吡啶基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡唑基、吡唑基、异吡唑基、吡唑基、异吡唑基、异噻唑基、吡唑基、异噻唑基、5,8-甲醇-5,6,7,8-四氢喹唑啉基、萘啶基、1,6-萘啶酮基、噁二唑基、2-氧代氮杂环基、噁唑基、环氧乙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹唑啉基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢喹唑啉基、5,6,7,8-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氢-5H-环庚[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,5-c]噻嗪基、噻唑基、噻二唑基、噻吡喃基(thiapyranyl)、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基和苯硫基(即,噻吩基)。除非在说明书中另有说明,否则杂芳基可任选地被本文所公开的一个或多个取代基取代。

[0082] “杂环基”、“杂环烷基”或“杂碳环基”各自指包括至少一个碳原子和至少一个选自氮、氧、磷和硫的杂原子的任何3元至18元非芳香族基团单环或多环部分。杂环基可以是单环、双环、三环或四环环系统,其中多环环系统可以是稠环、桥环或螺环系统。杂环基多环系统可以在一个或两个环中包含一个或多个杂原子。杂环基可以是饱和的或部分不饱和的。如果杂环基含有至少一个双键,则部分不饱和的杂环烷基可以被称为“杂环烯基”,或者如果杂环基含有至少一个三键,则部分不饱和的杂环烷基可以被称为“杂环炔基”。每当在本文中出現时,如“5至18”等数值范围是指在给定范围内的每个整数,例如,“5至18个环原子”意指杂环基可以由5个环原子、6个环原子等组成,至多并且包含18个环原子。例如,通过从具有自由价的原子上去除一个氢原子而衍生自名称以“-基”结尾的一价杂环基的二价基团通过将“-ene”添加到对应的一价基团的名称来命名例如,具有两个连接点的哌啶基是亚哌啶基。

[0083] 含N的杂环基部分是指其中至少一个环原子是氮原子的非芳香族基团。杂环基中

的杂原子可任选地被氧化。一个或多个氮原子(如果存在的话)可任选地被季铵化。杂环基还包含被一个或多个氮氧化物(-O-)取代基取代的环系统,如哌啶基N-氧化物。杂环基通过环中的任何环的任何原子与母体分子结构连接。

[0084] “杂环基”还包含其中如上文所定义的杂环基环与一个或多个碳环基稠合的环系统,其中连接点在碳环基或杂环基环或环系统上,其中如上文所定义的杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合,其中与母体分子结构的连接点在杂环基环上。在一些实施例中,杂环基是具有一个或多个环碳原子和1-4个环杂原子的5-14元非芳香族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫(“5-14元杂环基”)。在一些实施例中,杂环基是具有一个或多个环碳原子和1-4个环杂原子的3-10元非芳香族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫(“3-10元杂环基”)。在一些实施例中,杂环基是具有一个或多个环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元非芳香族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫(“5-8元杂环基”)。在一些实施例中,杂环基是具有一个或多个环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元非芳香族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫(“5-6元杂环基”)。在一些实施例中5-6元杂环基具有独立地选自氮、氧、磷和硫的1-3个环杂原子。在一些实施例中5-6元杂环基具有独立地选自氮、氧、磷和硫的1-2个环杂原子。在一些实施例中,5-6元杂环基具有选自氮、氧、磷和硫的1个环杂原子。

[0085] “杂环基”可以包含一个或多个酮基(-C(=O)-)作为环的一部分。含酮杂环的实例包含但不限于吡啶-2(1H)-酮、吡嗪-2(1H)-酮、嘧啶-2(1H)-酮、嘧啶-4(3H)-酮、哒嗪-3(2H)-酮、吡啶-4(1H)-酮、咪唑烷-2-酮、1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮、2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮、噁唑-2(3H)-酮和噁唑烷-2-酮。含酮杂环基可通过在任何可用的N-H或C-H位置处从其对应的含酮杂环去除氢原子而获得。

[0086] 含有1个杂原子的示例性3元杂环基包含但不限于氮杂环丙烷基(azirdinyl)、环氧乙烷基(oxiranyl)和硫杂环丙烷基(thiorenlyl)。含有1个杂原子的示例性4元杂环基包含但不限于氮杂环丁烷基(azetidinylyl)、氧杂环丁烷基(oxetanylyl)和硫杂环丁烷基(thietanylyl)。含有1个杂原子的示例性5元杂环基包含但不限于四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。含有2个杂原子的示例性5元杂环基包含但不限于二氧戊环基、氧硫杂环戊烷基、四氢噻唑基和二硫杂环戊基。含有3个杂原子的示例性5元杂环基包含但不限于三唑啉基、二唑酮基(diazolonyl)、噁二唑啉基和噻二唑啉基。含有1个杂原子的示例性6元杂环基包含但不限于哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和硫杂环己烷基。含有2个杂原子的示例性6元杂环基包含但不限于哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、二噻烷基、二噁烷基和三嗪基。含有1个杂原子的示例性7元杂环基包含但不限于氮杂环庚烷基(azepanylyl)、氧杂环庚烷基(oxepanylyl)和硫杂环庚烷基(thiepanylyl)。含有1个杂原子的示例性8元杂环基包含但不限于氮杂环辛基(azocanylyl)、氧杂环辛基(oxecanylyl)和硫杂环辛基(thiocanylyl)。示例性二环杂环基包含但不限于吡啶基、异吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、四氢苯并噻吩基、四氢苯并呋喃基、苯并噁烷基、苯并吡咯烷基、苯并哌啶基、苯并氧杂环戊基(benzoxolanylyl)、苯并硫杂环戊基(benzothiolyanylyl)、苯并噻烷基(benzothianlylyl)、四氢吡啶基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、3-1H-苯并咪唑-2-酮、(1-取代)-2-氧代-苯并咪唑-3-基、八氢色烯基、八氢异色烯基、十氢萘吡啶基、十氢-1,8-萘吡啶基、八氢吡咯并[3,2-b]吡咯、菲啶

基、吡啶基、邻苯二甲酰亚胺基、萘酰亚胺基、苯并二氢吡喃基、苯并噻吩基、1H-苯并[e][1,4]二氮杂吡啶基、1,4,5,7-四氢吡喃并[3,4-b]吡咯基、5,6-二氢-4H-呋喃并[3,2-b]吡咯基、6,7-二氢-5H-呋喃并[3,2-b]吡喃基、5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃基、2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、氢呋喃并[2,3-b]吡啶基、4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、4,5,6,7-四氢呋喃并[3,2-c]吡啶基、4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-b]吡啶基、1,2,3,4-四氢-1,6-萘啶基等。

[0087] 除非在说明书中另有说明,否则杂环基可以任选地被本文所公开的一个或多个取代基取代。

[0088] 当取代基由它们的常规化学式(从左到右书写)指定时,它们同等地涵盖从右到左书写结构时产生的化学上相同的取代基,例如, $-\text{CH}_2\text{O}-$ 等价于 $-\text{OCH}_2-$ 。

[0089] “离去基团或原子”是在反应条件下将从起始材料裂解从而促进在特定位置处反应的任何基团或原子。除非另有说明,否则此类基团的合适的非限制性实例包含卤素原子、甲磺酰氧基、对硝基苯磺酰氧基、三氟甲氧基和甲苯磺酰氧基。

[0090] “保护基团”具有有机合成中通常与之相关的含义,即选择性地阻断多官能化合物中一个或多个反应性位点的基团,使得化学反应可以选择性地在另一个未保护的反应性位点上进行,并且使得选择性反应完成后,可以很容易地去除基团。可以用保护基团掩蔽的官能团的非限制性实施例包含胺、羟基、硫醇、羧酸和醛。例如,羟基保护形式是用羟基保护基团保护化合物中存在的至少一个羟基。公开了各种保护基团,例如,《格林氏有机合成中的保护基团(Greene's Protective Groups in Organic Synthesis)》,第五版,威利出版社(Wiley) (2014),所述文献通过引用以其整体并入本文。关于保护基团方法论(用于保护和脱保护的材料、方法和策略)和可用于产生本文所述的化合物的其它合成化学转换的另外的背景信息,参见R.Larock,《综合有机转换(Comprehensive organic transformations)》,VCH出版社(VCH Publishers) (1989);《格林氏有机合成中的保护基团》,第五版,威利出版社(2014);L.Fieser和M.Fieser,《费舍尔和用于有机合成的费舍尔氏试剂(Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis)》,约翰威利父子公司(John Wiley and Sons) (1994);以及L.Paquette编辑,《用于有机合成的试剂百科全书(Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis)》,约翰威利父子公司(1995)。这些参考文献通过引用以其整体并入本文。

[0091] 术语“经取代的”或“取代”意指基团原子(例如,碳或氮原子)上存在的至少一个氢被可允许的取代基例如,取代氢时产生稳定化合物的取代基取代,例如,不会自发地经历如通过重排、环化、消除或其它反应等转化的化合物。除非另有说明,否则“经取代的”基团可以在所述基团的一个或多个可取代位置处具有取代基,并且当任何给定结构中的一个以上位置被取代时,所述取代基在每个位置处相同或不同。取代基包含单独且独立地选自以下的一个或多个基团:酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷芳基、环烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、氨基、酰氨基、脒基、亚氨基、叠氮化物、碳酸盐、氨基甲酸盐、羰基、杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、羟基、氰基、卤代、卤代烷氧基、卤代烷基、酯、醚、巯基、硫代、烷硫代、芳硫代、硫代羰基、硝基、氧代、磷酸盐、膦酸盐、亚膦酸盐、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、次硫酸基、磺酸盐、脲、 $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}$

$(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 是1或2)、 $-P(=O)(R^a)(R^a)$ 或 $-O-P(=O)(OR^a)_2$, 其中每个 R^a 独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 并且这些部分中的每个部分 (除氢之外) 可以任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基 (至多六个, 化合价允许) 取代: OH 、 NH_2 、氧代、卤代、硝基、 $COOH$ 、 $C(O)NH_2$ 或氰基。例如, 环烷基取代基可以具有在一个或多个环碳处取代的卤化物等。可以形成上述取代基的保护性衍生物的保护基是本领域技术人员已知的并且可见于如上述Greene和Wuts等参考文献。

[0092] 合适的取代基包含但不限于卤代烷基和三卤代烷基、烷氧基烷基、卤代苯基、 $-M$ -杂芳基、 $-M$ -杂环、 $-M$ -芳基、 $-M-OR^a$ 、 $-M-SR^a$ 、 $-M-N(R^a)_2$ 、 $-M-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-M-C(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-M-C(=NR^a)OR^a$ 、 $-M-P(O)(R^a)_2$ 、 $-Si(R^a)_3$ 、 $-M-NR^aC(O)R^a$ 、 $-M-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-M-C(O)R^a$ 、 $-M-C(=S)R^a$ 、 $-M-C(=S)NR^aR^a$ 、 $-M-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-M-C(O)NR^a-M-N(R^a)_2$ 、 $-M-NR^aC(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-M-NR^aC(S)N(R^a)_2$ 、 $-M-S(O)_2R^a$ 、 $-M-C(O)R^a$ 、 $-M-OC(O)R^a$ 、 $-MC(O)SR^a$ 、 $-M-S(O)_2N(R^a)_2$ 、 $-C(O)-M-C(O)R^a$ 、 $-MCO_2R^a$ 、 $-MC(=O)N(R^a)_2$ 、 $-M-C(=NH)N(R^a)_2$ 和 $-M-OC(=NH)N(R^a)_2$ (其中 M 是 C_{1-6} 烷基)。

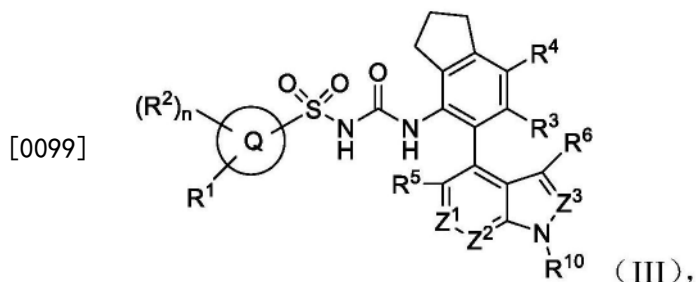
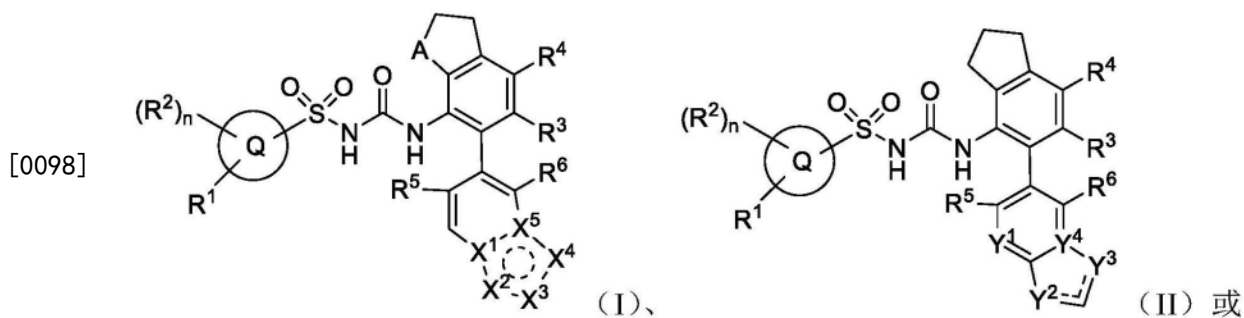
[0093] 当环系统 (例如, 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基) 被若干个在明确定义范围内变化的取代基取代时, 应理解取代基的总数不超过现有条件下的正常可用化合价。因此, 例如, 被“ p ”取代基 (其中“ p ”的范围为0至5) 取代的苯基环可以具有0至5个取代基, 而应理解, 被“ p ”取代基取代的吡啶基环具有若干个取代基, 范围为0至4。可以容易地确定所公开的化合物中的基团可以具有的最大取代基数。经取代的基团仅涵盖那些产生稳定的或化学上可行的化合物的取代基和变量的组合。稳定的化合物或化学上可行的化合物是具有除其它因素外, 足以允许其制备和检测的稳定性的一种化合物。在一些实施例, 所公开的化合物足够稳定, 以至于当保持在 $40^\circ C$ 或更低的温度下, 在没有水分 (例如, 小于约10%、小于约5%、小于约2%、小于约1%或小于约0.5%) 或其它化学反应条件下, 持续例如至少约3天、至少约一周、至少约2周、至少约4周或至少约6周时, 所述化合物不会发生实质性变化。

[0094] 术语“组合 (combine、combining、to combine、combination)”是指将至少一种化学物质依次或同时添加到另一种化学物质中的动作。在一些实施例中, 将这些化学物质放在一起可能导致初始化学物质转化为一种或多种不同的化学物质。这种转化可以通过一种或多种化学反应发生, 例如共价键形成、断裂、重排等的情况。一个非限制性实例可以包含酯水解成醇和羧酸, 这可以由酯与合适的碱的组合产生。在另一个非限制性实例中, 芳基氟化物可以与胺组合以通过取代过程提供芳基胺。这些术语还包含带电化学物质缔合的变化和带电化学物质的产生, 如但不限于 N -氧化物形成、酸加成盐形成、碱加成盐形成等。这些术语包含自由基化学物质和同位素标记的化学物质的产生和/或转化。

[0095] 术语“转换 (convert、converting、to convert、conversion)”是指“组合”的子集和其语法等同物, 其中一种或多种试剂的作用将化学物质上的一个或多个官能团转化为另一种官能团。例如, 转换包含但不限于用还原剂将化学物质上的硝基官能团转化为胺。转换还包含带电化学物质、自由基化学物质和同位素标记的化学物质的变化。然而, 术语“转换”不包含所公开的属和化合物中保守键的改变。

[0096] 化合物

[0097] 一方面, 本发明技术涉及一种式 (I) - (III) 的化合物:



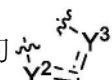
[0100] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体，

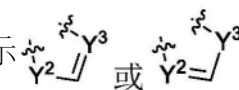
[0101] 其中：

[0102] A是CH₂或O；

[0103] Q环在每次出现时独立地是5元杂芳基、6元杂芳基、C₃₋₇环烷基或5-6元杂环基；

[0104] X¹和X⁵各自独立地是N或C，X²、X³和X⁴各自独立地是N或CR⁷，并且虚线圆圈表示形成五元芳香族环的键；条件是X¹、X²、X³、X⁴和X⁵中的至少两个但不超过三个是N；

[0105] Y¹是N或CH，Y²是N、NR⁸或CH，并且Y³是N、NR⁸或CH，Y⁴是C或N，并且式(II)中的 

表示  或  ；

[0106] Z¹是N或CH，Z²是N或CR⁹，并且Z³是N或CH；

[0107] R¹在每次出现时独立地是氢、C₁₋₄烷基、卤代C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₇环烷氧基、NR^aR^b、C(=O)OR^a、OC(=O)R^a、C(=O)NR^aR^b、NR^bC(=O)R^a、C(=O)NHC(=O)R^a或4-6元杂环基，其中的每一个任选地被一至三个R¹¹取代；

[0108] R²在每次出现时独立地是氢、C₁₋₄烷基、卤代C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、卤素、CN、OH、C₁₋₄烷氧基、NR^aR^b、C(=O)NR^aR^b或4-6元杂环基，其中的每一个任选地被一至两个R¹¹取代；

[0109] R³、R⁴、R⁵和R⁶各自独立地是氢、卤素、CN、C₁₋₄烷基或卤代C₁₋₄烷基；

[0110] R⁷在每次出现时独立地是氢或C₁₋₄烷基；

[0111] R⁸在每次出现时独立地是氢或C₁₋₄烷基；

[0112] R⁹在每次出现时独立地是氢、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基；

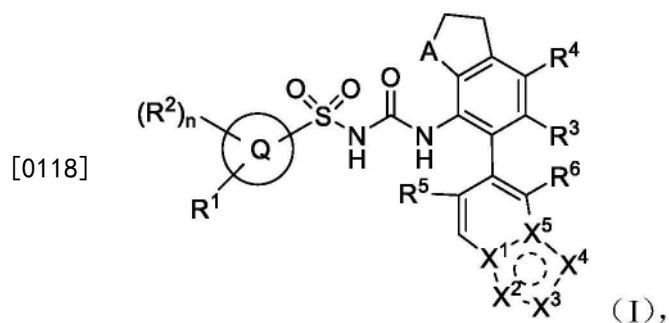
[0113] R¹⁰在每次出现时独立地是氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基或任选地被C₁₋₄烷基取代的4-6元杂环基；

[0114] R¹¹在每次出现时独立地是氢、C₁₋₄烷基、卤代C₁₋₄烷基、卤素、CN、OH、C₃₋₇环烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₇环烷氧基、NR^aR^b、C(=O)OR^a、OC(=O)R^a、C(=O)NR^aR^b、NR^bC(=O)R^a、C(=O)NHC(=O)R^a或4-6元杂环基；

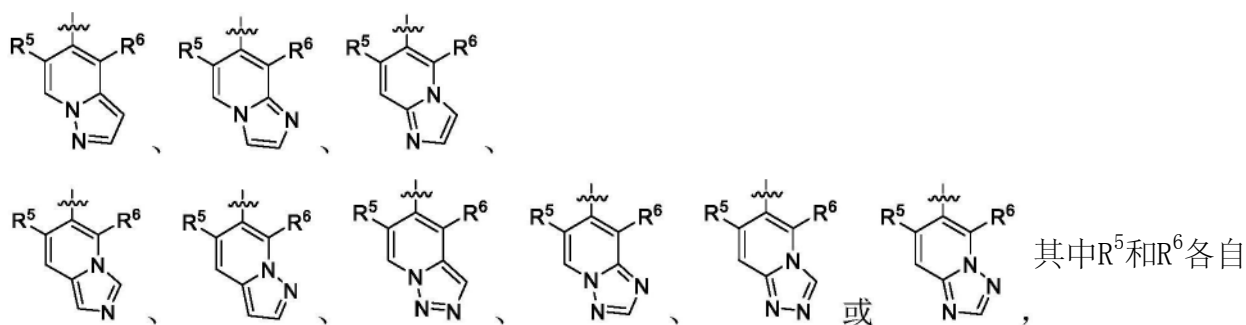
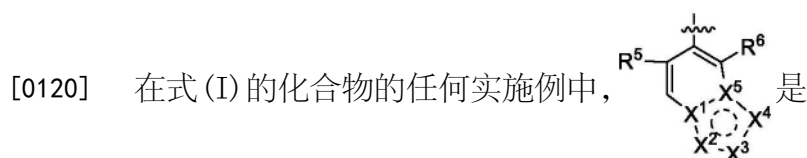
[0115] R^a 和 R^b 在每次出现时独立地是氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 环烷基,或者 R^a 和 R^b 与其所连接的氮原子一起形成含有三至七个环原子的饱和或不饱和的杂环,所述环可以任选地含有另外一个或两个选自由氮、氧和硫组成的组的杂原子并且可以任选地被一至三个可以相同或不同的基团取代,所述基团选自由 C_{1-4} 烷基、苯基和苄基组成的组;并且

[0116] n 在每次出现时独立地是0、1或2。

[0117] 在一些实施例中,本发明技术涉及式(I)的化合物:

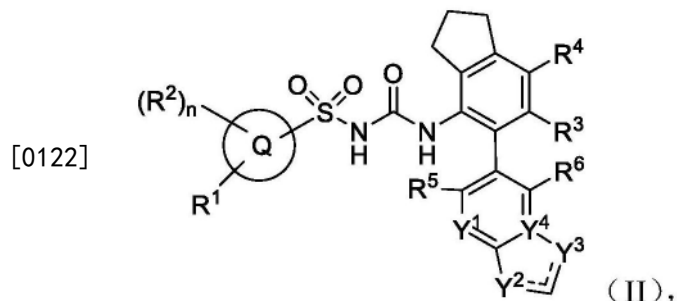


[0119] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,其中A、Q、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{11} 、 R^a 、 R^b 和 n 各自如上文所定义,或者可以具有本文所公开的值中的任何值。



如上文所定义,或者可以具有本文所公开的值中的任何值。

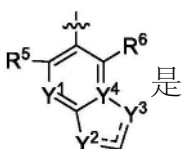
[0121] 在一些实施例中,本发明技术涉及式(II)的化合物:



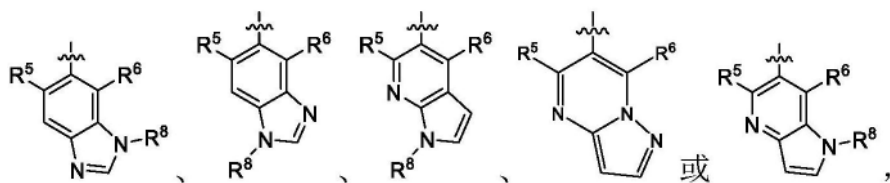
[0123] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,

[0124] 其中Q、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^{11} 、 R^a 、 R^b 和 n 各自如上文所定义,或者可以具有本文所公开的值中的任何值。

[0125] 在式(II)的化合物的任何实施例中,



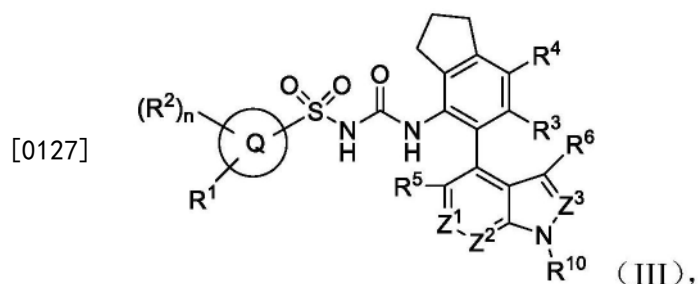
是



其中 R^5 、 R^6 和 R^8 各自如上文

所定义,或者可以具有本文所公开的值中的任何值。

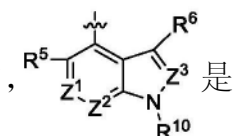
[0126] 在一些实施例中,本发明技术涉及式(III)的化合物:



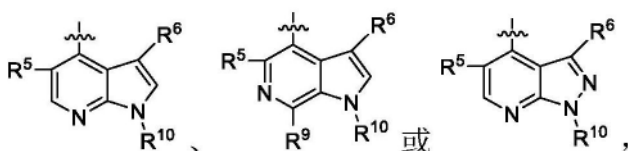
[0128] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,

[0129] 其中 Q 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^a 、 R^b 和 n 各自如上文所定义,或者可以具有本文所公开的值中的任何值。

[0130] 在式(III)的化合物的任何实施例中,



是

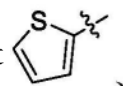
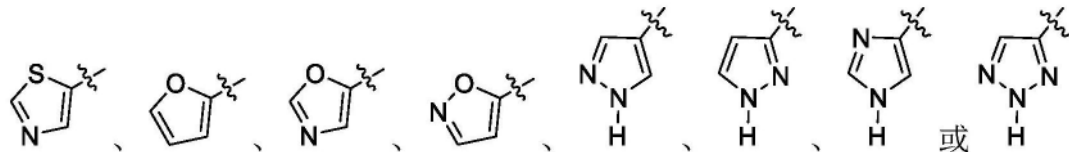


其中 R^5 、 R^6 、 R^9 和 R^8 各自如上文所定义,或者可

以具有本文所公开的值中的任何值。

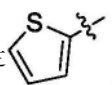
[0131] 在本发明的化合物(包含但不限于式I、II和III的化合物)的任何实施例中, Q 在每次出现时独立地是5元杂芳基。在一些实施例中, Q 在每次出现时独立地是噻吩、吡唑、咪唑、

噻唑、噁唑、异噁唑或三唑。在一些实施例中, Q 在每次出现时独立地是

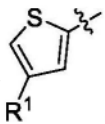
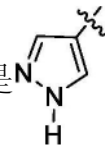



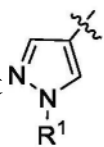
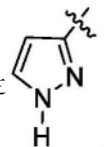
在一些实

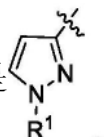
施例中, Q 在每次出现时独立地是



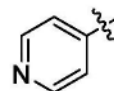
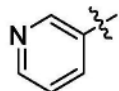
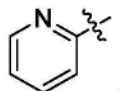
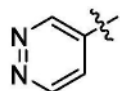
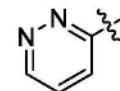
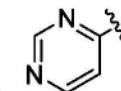
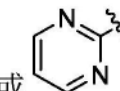
。在一些实施例中, Q 在每次出现时与 R^1 一起独立地

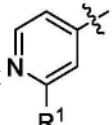
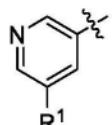
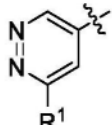
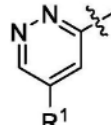
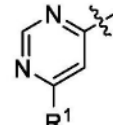
是 。 在一些实施例中,Q在每次出现时独立地是 。 在一些实施例中,Q在每次出

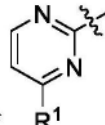
现时与R¹一起独立地是 。 在一些实施例中,Q在每次出现时独立地是 。 在一些

实施例中,Q在每次出现时与R¹一起独立地是 。

[0132] 在一些实施例中,Q在每次出现时独立地是6元杂芳基。在一些实施例中,Q在每次出现时独立地是吡啶、哒嗪、嘧啶或吡嗪。在一些实施例中,Q在每次出现时独立地是

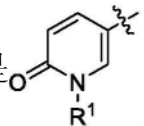
、、、、、或 。 在一些实施例

中,Q在每次出现时与R¹一起独立地是 、、、、。

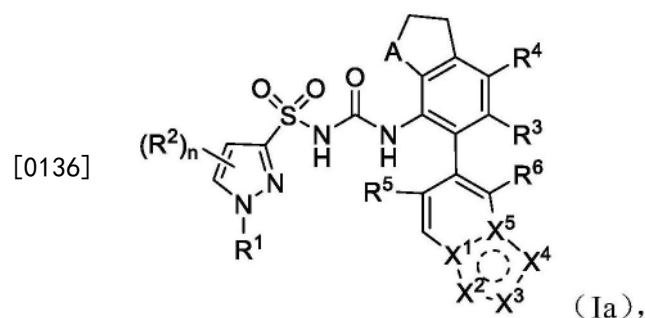
或 。

[0133] 在一些实施例中,Q在每次出现时独立地是C₃₋₇环烷基。在一些实施例中,Q在每次出现时独立地是环丁基。

[0134] 在一些实施例中,Q在每次出现时独立地是5-6元杂环基。在一些实施例中,5-6元杂环基含有一至两个选自N、O和S的杂原子。在一些实施例中,Q在每次出现时与R¹一起独立

地是 。

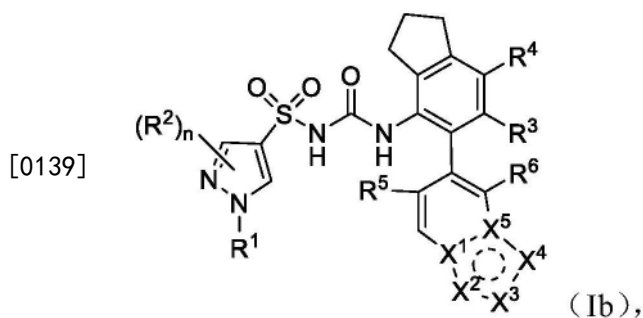
[0135] 在一些实施例中,本发明技术涉及式(Ia)的化合物:



[0137] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,其中A、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R¹¹、R^a、R^b和n各自如上文所定义,或者可以具有本文所公开的值中的任何

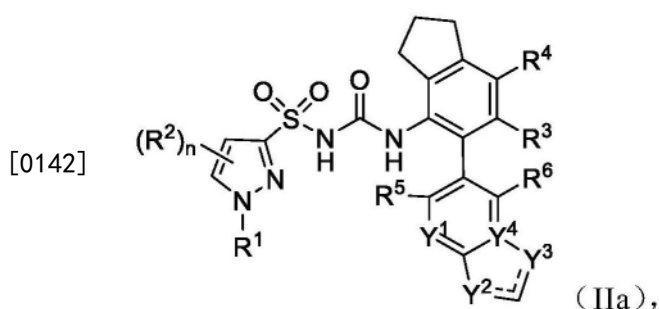
值。

[0138] 在一些实施例中,本发明技术涉及式 (Ib) 的化合物:



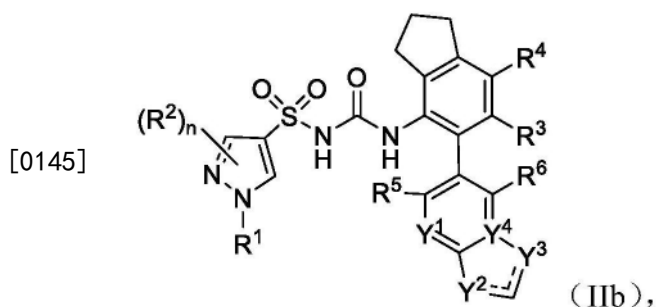
[0140] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,其中 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{11} 、 R^a 、 R^b 和 n 各自如上文所定义,或者可以具有本文所公开的值中的任何值。

[0141] 在一些实施例中,本发明技术涉及式 (IIa) 的化合物:



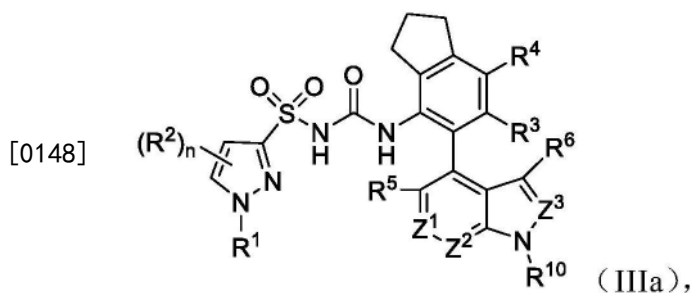
[0143] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,其中 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^{11} 、 R^a 、 R^b 和 n 各自如上文所定义,或者可以具有本文所公开的值中的任何值。

[0144] 在一些实施例中,本发明技术涉及式 (IIb) 的化合物:



[0146] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,其中 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^{11} 、 R^a 、 R^b 和 n 各自如上文所定义,或者可以具有本文所公开的值中的任何值。

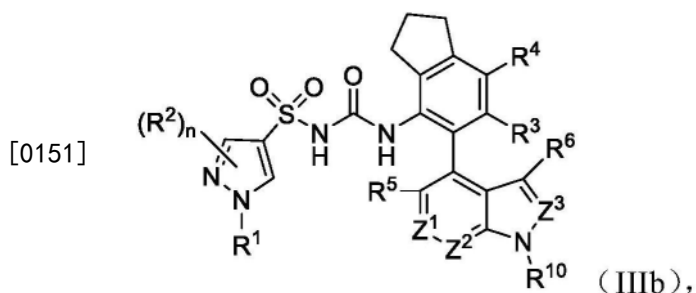
[0147] 在一些实施例中,本发明技术涉及式 (IIIa) 的化合物:



[0149] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,其中 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、

R^6 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^a 、 R^b 和 n 各自如上文所定义,或者可以具有本文所公开的值中的任何值。

[0150] 在一些实施例中,本发明技术涉及式(IIIb)的化合物:



[0152] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,其中 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^a 、 R^b 和 n 各自如上文所定义,或者可以具有本文所公开的值中的任何值。

[0153] 在本发明的化合物的任何实施例中, R^1 在每次出现时独立地是 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、环丙基、环丁基、 C_{1-4} 烷氧基、环丙氧基、环丁氧基、 NR^aR^b 或4-6元杂环基,其中的每一个任选地被一至三个 R^{11} 取代。在一些实施例中, R^1 在每次出现时独立地是 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-5} 环烷氧基、 NR^aR^b 或4-6元杂环基,其中的每一个任选地被一至三个 R^{11} 取代。在一些实施例中,所述 C_{3-5} 环烷基是环丙基或环丁基,并且所述 C_{3-5} 环烷氧基是环丙氧基或环丁氧基。在一些实施例中, R^1 在每次出现时独立地是 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, R^1 在每次出现时独立地是任选地被一至三个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, R^1 在每次出现时独立地是甲基。在一些实施例中, R^1 在每次出现时独立地是任选地被一个 R^{11} 取代的甲基。在一些实施例中, R^1 在每次出现时独立地是环丙基。在一些实施例中, R^1 在每次出现时独立地是任选地被一个 R^{11} 取代的环丙基。在一些实施例中, R^1 在每次出现时独立地是环丁基。在一些实施例中, R^1 在每次出现时独立地是任选地被一个 R^{11} 取代的环丁基。在一些实施例中, R^1

在每次出现时独立地是 在一些实施例中, R^1 在每次出现时独立地是 在一

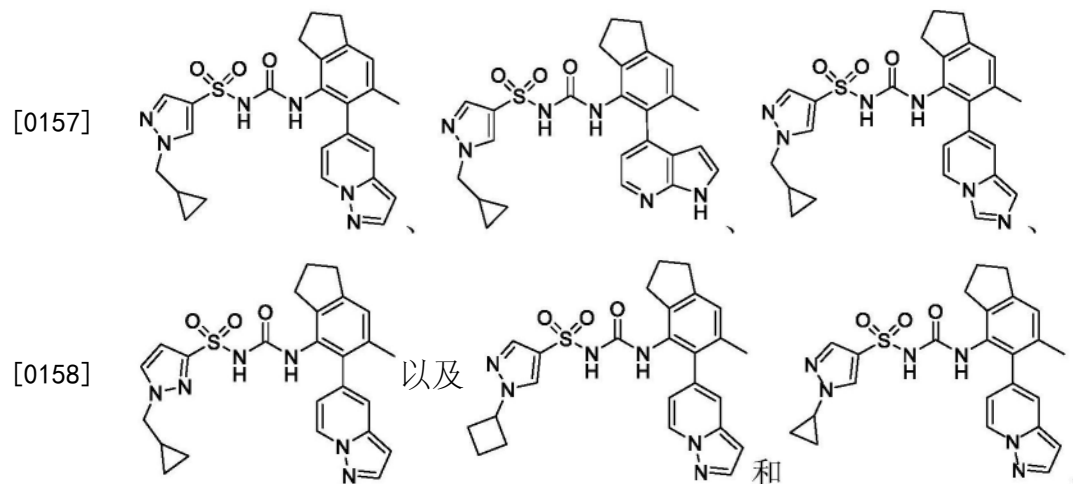
些实施例中, R^1 在每次出现时独立地是 。

[0154] 在本发明的化合物的任何实施例中, R^2 在每次出现时独立地是氢、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 环烷基、卤素、CN、OH、 C_{1-4} 烷氧基、 NR^aR^b 或4-6元杂环基,其中的每一个任选地被一至两个 R^{11} 取代。在一些实施例中, R^3 在每次出现时独立地是氢、甲基、F或Cl。在一些实施例中, R^4 在每次出现时独立地是氢、甲基或卤素。在一些实施例中, R^5 在每次出现时独立地是氢或甲基。在一些实施例中, R^6 在每次出现时独立地是氢或甲基。在一些实施例中, R^7 在每次出现时独立地是氢或甲基。在一些实施例中, R^8 在每次出现时独立地是氢或甲基。在一些实施例中, R^9 在每次出现时独立地是氢、甲基或甲氧基。在一些实施例中, R^{10} 在每次出现时独立地是氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 环烷基或任选地被 C_{1-4} 烷基取代的4-6元杂环基,其中所述4-6元杂环基含有一至两个选自N、O和S的杂原子。在一些实施例中, R^{11} 在每次出现时独立地是氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 环烷基、卤素、CN、OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-5} 环烷氧基、 NR^aR^b 或4-6元杂环基,其中所述4-6元杂环基含有一至两个选自N、O和S的杂原子。在一些实施例中, R^{11} 在每次出现时独立地

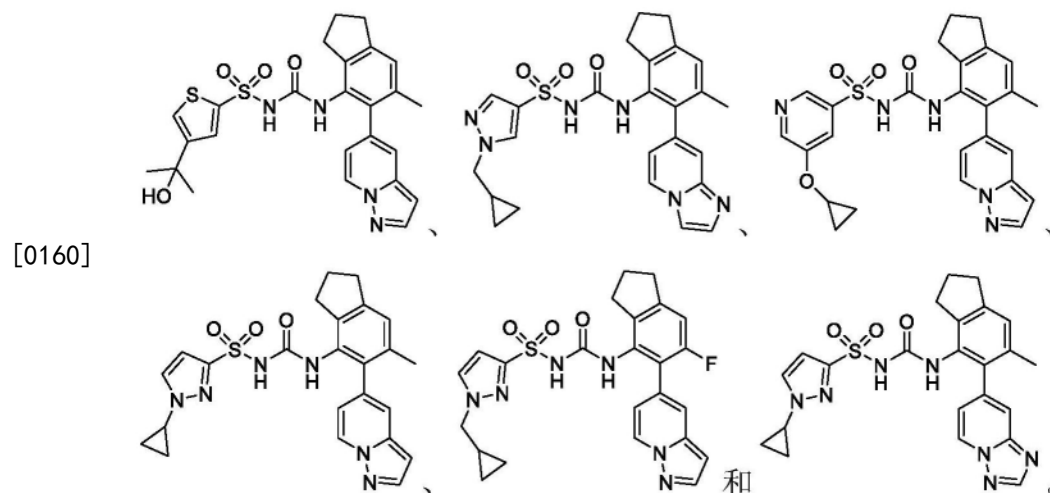
是环丙基。在一些实施例中, R^{11} 在每次出现时独立地是环丁基。在一些实施例中, R^{11} 在每次出现时独立地是氧杂环丁烷。

[0155] 在本发明的化合物的任何实施例中, n 是 0。在一些实施例中, n 是 1。在一些实施例中, n 是 2。

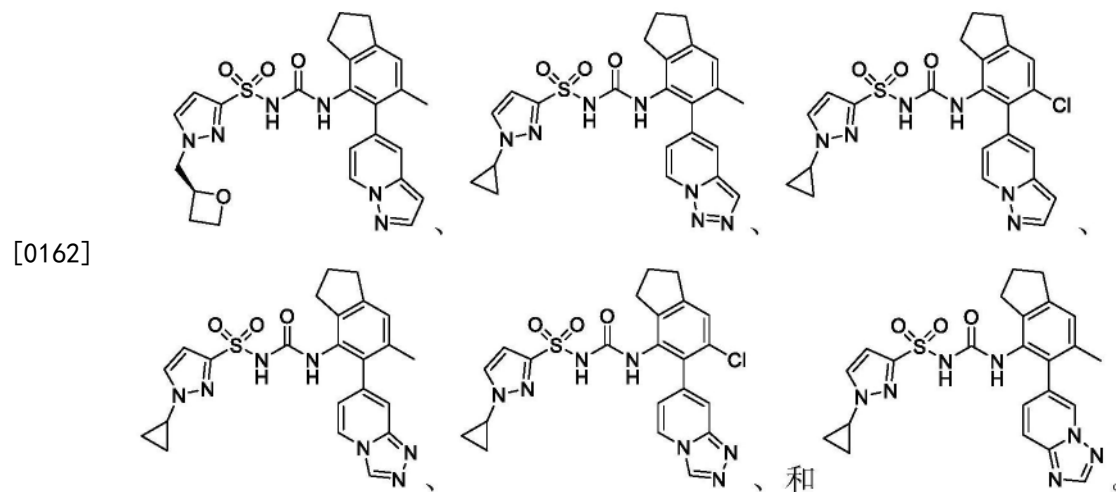
[0156] 在任何实施例中, 所述化合物选自:



[0159] 在任何实施例中, 所述化合物选自:



[0161] 在任何实施例中, 所述化合物选自:



[0163] 在一些实施例中,本发明技术涉及一种式(I)、(II)和(III)的化合物,包含每种例示性化合物,其中至少一个氢(H)被氘(D)取代。富集氘可以提供某些治疗优势,如增加体内半衰期或降低剂量要求,或可以提供可用作表征生物样品的标准的化合物。在一些其它实施例中,本文提供的化合物对于存在于指定为化合物上的潜在氘化位点的位点处的每个氘的同位素富集因子可以是至少3500(52.5%的氘掺入)、至少4000(60%的氘掺入)、至少4500(67.5%的氘掺入)、至少5000(75%的氘)、至少5500(82.5%的氘掺入)、至少6000(90%的氘掺入)、至少6333.3(95%的氘掺入)、至少6466.7(97%的氘掺入)、至少6600(99%的氘掺入)或至少6633.3(99.5%的氘掺入)。

[0164] 另一方面,本发明技术涉及一种药物组合物,其包括本文所公开的化合物(包括但不限于式(I)、(II)和(III)的化合物)以及药学上可接受的载体。

[0165] 在又另一方面,本发明技术涉及一种用于治疗或预防有需要的受试者的对NLRP3的抑制有应答的疾病或病状的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本文所公开的化合物(包括但不限于式(I)、(II)和(III)的化合物)。

[0166] 在又另一方面,本发明技术涉及一种用于治疗或预防有需要的受试者的疾病或病状的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本文所公开的化合物(包括但不限于式(I)、(II)和(III)的化合物),其中所述疾病或病状是遗传性疾病、神经退行性病症、代谢疾病、炎性综合征或癌症。在一些实施例中,遗传性疾病是隐热蛋白相关周期综合征。在一些实施例中,神经退行性病症是多发性硬化症、阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)或帕金森氏病(Parkinson's disease)。在一些实施例中,所述代谢疾病是动脉粥样硬化或2型糖尿病。在一些实施例中,炎性综合征是痛风发作或骨关节炎。

[0167] 在又另一方面,本发明技术涉及一种制备式(I)、(II)和(III)的化合物的方法,所述化合物包含本文所描述的每个例示性化合物和中间体。

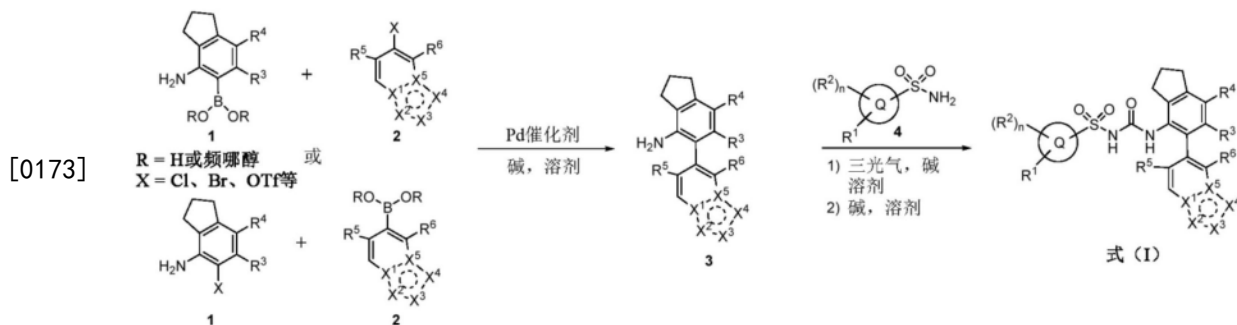
[0168] 实例

[0169] 通用合成方法

[0170] 本发明技术的化合物可以使用本文所描述的方法,连同合成有机化学领域中已知的合成方法或如通过本领域技术人员所了解的其上的变型进行合成。优选的方法包括但不限于下文所描述的那些示例性方案和工作实例。除非另有说明,否则所有取代基均如上文所定义。反应在适合所用试剂和材料并且适合所提出的转化的溶剂或溶剂混合物中进行。这有时将需要判断以修改合成步骤的顺序或选择特定的方法方案而不是另一个以获得所期望的本发明技术的化合物。

[0171] 将认识到,在此领域中任何合成途径的规划中的另一个主要考虑是用于保护存在于本发明技术中所描述的化合物中的反应性官能团的保护基团的明智选择。描述了训练有素的从业者的许多替代方案的权威说明是Greene等人,《格林氏有机合成中的保护基团》,第五版,威利出版社(2014)。还将认识到,方案1-3的描述中提到的化合物名称仅出于方便起见,并且不一定反映那些化合物的实际化学名称。

[0172] 方案1



[0174] 方案1描述了式(I)的化合物的一般合成途径。在适当溶剂(例如1,4-二噁烷/水)中,在存在Pd催化剂(例如Pd(dppf)Cl₂)和碱(例如K₂CO₃)的情况下,在铃木偶联条件(Suzuki coupling condition)下处理化合物1和化合物2,得到化合物3。在适当溶剂(例如DCM、THF)中,在存在碱(例如TEA、DIPEA)的情况下,用三光气处理化合物3产生异氰酸酯中间体,然后将所述异氰酸酯中间体与化合物4在适当溶剂(例如THF、CH₃CN)中,在存在碱(例如NaH、t-BuONa)的情况下反应以得到期望的式(I)的化合物。

[0175] 方案2



[0177] 方案2描述了式(II)的化合物的一般合成途径。在适当溶剂(例如1,4-二噁烷/水)中,在存在Pd催化剂(例如Pd(dppf)Cl₂)和碱(例如K₂CO₃)的情况下,在铃木偶联条件下处理化合物1和化合物5,得到化合物6。在适当溶剂(例如DCM、THF)中,在存在碱(例如TEA、DIPEA)的情况下,用三光气处理化合物6产生异氰酸酯中间体,然后将所述异氰酸酯中间体与化合物4在适当溶剂(例如THF、CH₃CN)中,在存在碱(例如NaH、t-BuONa)的情况下反应以得到式(II)的化合物。

[0178] 方案3



[0180] 方案3描述了式(III)的化合物的一般合成途径。在适当溶剂(例如1,4-二噁烷/水)中,在存在Pd催化剂(例如Pd(dppf)Cl₂)和碱(例如K₂CO₃)的情况下,在铃木偶联条件下处理化合物1和化合物7,得到化合物8。在适当溶剂(例如DCM、THF)中,在存在碱(例如TEA、DIPEA)的情况下,用三光气处理化合物8产生异氰酸酯中间体,然后将所述异氰酸酯中间体

与化合物4在适当溶剂(例如THF、CH₃CN)中,在存在碱(例如NaH、t-BuONa)的情况下反应以得到式(III)的化合物。

[0181] 药物组合和方法

[0182] 可以将本文所描述的方法中使用的化合物与药学上可接受的载体或佐剂一起调配成药学上可接受的组合物,然后向受试者施用。在另一个实施例中,此类药学上可接受的组合物进一步包括有效实现疾病或疾病症状调节的量的另外治疗剂,包含本文所描述的那些。

[0183] 术语“药学上可接受的载体或佐剂”是指可以与本发明技术的化合物一起向受试者施用并且不干扰其药理活性的载体或佐剂,并且当以足以递送治疗量的化合物的剂量施用时无毒的。

[0184] 可以在本发明技术的药物组合物中使用的药学上可接受的载体、佐剂和媒剂包括但不限于:离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、如d- α 生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯等自乳化药物递送系统(SEDDS)、如Tween或其它类似的聚合物递送基质等用于药物剂型的表面活性剂、如人血清白蛋白等血清蛋白、如磷酸盐等缓冲物质、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇以及羊毛脂。如 α -、 β -和 γ -环糊精等环糊精或如羟烷基环糊精等化学修饰的衍生物,包含2-和3-羟丙基- β -环糊精,或其它溶解的衍生物也可以有利地用于增强本文所描述的式化合物的递送。

[0185] 本发明技术的药物组合物可以口服、肠胃外、通过吸入喷雾、局部、直肠、鼻腔、口腔、阴道或通过植入的储库施用,优选地通过口服施用或通过注射施用。本发明技术的药物组合物可以包括任何常规无毒的药学上可接受的载体、佐剂或媒剂。在一些情况下,可以用药学上可接受的酸、碱或缓冲剂调节调配物的pH以增强经调配的化合物或其递送形式的稳定性。如本文所使用的,术语肠胃外包含皮下、皮内、静脉内、肌肉内、关节内、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内和颅内注射或输注技术。

[0186] 药物组合物可以呈无菌可注射制剂形式,例如呈一种无菌可注射水性或油性悬浮液形式。此悬浮液可以根据本领域中已知的技术,使用合适的分散剂或湿润剂(例如,Tween80)和悬浮剂进行调配。无菌可注射制剂还可以为在无毒胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如呈在1,3-丁二醇中的溶液形式。可以采用的可接受的媒剂和溶剂有甘露醇、水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌不挥发性油常规地用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以采用包含合成的甘油单酯或甘油二酯的任何温和的不挥发性油。如油酸等脂肪酸及其甘油酯衍生物可用于制备可注射物,天然的药学上可接受的油类(如橄榄油或蓖麻油,尤其是其聚氧乙烯化的形式)也是如此。这些油溶液或悬浮液还可以含有长链醇稀释剂或分散剂,或羧甲基纤维素或通常用于调配药学上可接受的剂型,如乳液和或悬浮液的类似分散剂。其它常用的表面活性剂如吐温或司盘(Spans)和/或其它常用于制备药学上可接受的固体、液体或其它剂型的类似的乳化剂或生物利用度增强剂也可以用于调配物目的。

[0187] 本发明技术的药物组合物可以以任何口服可接受的剂型口服施用,包含但不限于胶囊、片剂、乳剂和水性悬浮液、分散液和溶液。在用于口服使用的片剂情况下,常见使用的

载体包含乳糖和玉米淀粉。通常还添加润滑剂,如硬脂酸镁。对于以胶囊形式的经口施用,有用的稀释剂包含乳糖和干玉米淀粉。当口服施用水悬浮液和/或乳剂时,活性成分可以悬浮或溶解于油相中,与乳化剂和/或悬浮剂混合。如果需要,可以添加某些甜味剂和/或调味剂和/或着色剂。

[0188] 本发明技术的药物组合物可以以用于直肠施用的栓剂形式来施用。这些组合物可以通过将本发明技术的化合物与合适的非刺激性赋形剂混合来制备,所述赋形剂在室温下是固体而在直肠温度下为液体,因此将在直肠中融化以释放活性组分。此类材料包含但不限于可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0189] 当所期望的治疗涉及易于通过局部应用接近的区域或器官时,本发明技术的药物组合物的局部施用有用。关于对皮肤的局部施用,应该用含有悬浮或溶解于载体中的活性组分的合适软膏来调配药物组合物。用于本发明技术的化合物的局部施用的载体包含但不限于矿物油、液体凡士林、白凡士林、丙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。可替代地,所述药物组合物可以用含有活性化合物的合适的洗液或乳膏来调配,所述活性化合物悬浮或溶解于具有合适乳化剂的载体中。合适的载体包含但不限于矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、十六烷基酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苧醇和水。本发明技术的药物组合物也可以通过直肠栓剂调配物或以合适的灌肠调配物局部应用于下部肠道。本发明技术还包含局部经皮贴剂。

[0190] 本发明技术的药物组合物可以通过鼻腔气雾剂或吸入来施用。此类组合物是根据药物调配物领域中众所周知的技术制备的,并且可以采用苯甲醇或其它合适的防腐剂、用于增强生物利用度的吸收促进剂、氟碳化合物和/或本领域已知的其它增溶剂或分散剂制备为盐水中的溶液。

[0191] 当本发明技术的组合物包括本文所描述的式的化合物与一种或多种另外的治疗剂或预防剂的组合时,化合物和另外的药剂应以单一疗法方案中通常施用的剂量的介于约1至100%之间,和更优选地介于约5%至95%之间的剂量水平存在。作为多剂量方案的一部分,可以与本发明技术的化合物分开施用另外的药剂。可替代地,那些药剂可以是单个剂型的一部分,其与本发明技术的化合物一起混合在单个组合物中。

[0192] 本文所描述的化合物可以例如通过以下施用:注射、静脉内、动脉内、真皮下、腹膜内、肌肉内或皮下;或口服、口腔、鼻腔、经粘膜、局部、以眼用制剂或通过吸入,剂量范围为体重的约0.5至约100mg/kg,可替代地,剂量介于1mg与1000mg/剂之间,每4至120小时一次,或根据药物要求。本文的方法考虑施用有效量的化合物或化合物组合物以实现期望的或规定的作用。通常,本发明技术的药物组合物将每天施用约1至约6次,或可替代地作为连续输注施用。这种施用可以用作慢性或急性疗法。可以与载体材料组合以产生单个剂型的活性成分的量将根据所治疗的宿主和施用模式而变化。典型的制剂将含有约5%至约95%的活性化合物(w/w)。可替代地,此类制剂含有约20%至约80%的活性化合物。

[0193] 可能需要比上文所述的那些剂量要低或高的剂量。针对任何受试者的特定剂量和治疗方案将取决于各种因素,包含所采用的具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、施用时间、排泄率、药物组合、疾病、病状或症状的严重程度和病程、受试者对疾病、病状或症状的倾向和治疗医师的判断。

[0194] 当受试者的病状改善时,如果需要,可以施用维持剂量的本发明技术的化合物、组

合物或组合。随后,随着症状的变化,当症状已经减轻到期望水平时,施用的剂量或频率或两者可以减少到维持改善的病状的水平。然而,在疾病症状出现任何复发时,受试者可能需要长期的间歇性治疗。

[0195] 本说明书中所提及的所有公开、专利和专利申请通过引用并入本文,其程度如同每个单独的公开、专利或专利申请被专门地且单独地指示通过引用并入。在冲突的情况下,以本申请(包含本文中的任何定义)为准。

[0196] 提供本文实例以说明本发明技术的优点并进一步帮助本领域普通技术人员制备或使用本发明技术的化合物或盐、药物组合物、衍生物、溶剂化物、代谢物、前药、外消旋混合物或其互变异构形式。还呈现本文的实例以便更全面地说明本发明技术的优选方面。实例决不应被解释为限制由所附权利要求限定的本发明技术的范围。实例可以包含或并入有以上所述的本发明技术的任何变体、一个或多个方面。以上所述的变体、一个或多个方面也可以进一步各自包含或并入有本发明技术的任何或所有其它变体、一个或多个方面的变化。

[0197] 实例

[0198] 本文所使用的缩写如下:

缩写	全称	缩写	全称
anhy.	无水	aq.	水溶液
min	分钟	satd.	饱和的
mL	毫升	hrs	小时
mmol	毫摩尔	mol	摩尔
MS	质谱法	NMR	核磁共振
TLC	薄层色谱法	HPLC	高效液相色谱法
r.t.	室温	SFC	超临界流体色谱法
LCMS	液相色谱法-质谱法	PPTS	对甲苯磺酸吡啶鎓
DCE	1,2-二氯乙烷	CHCl ₃	氯仿
DCM	二氯甲烷	DMF	二甲基甲酰胺
Et ₂ O	二乙醚	EtOH	乙醇
EtOAc	乙酸乙酯	MeOH	甲醇
MeCN	乙腈	PE	石油醚
THF	四氢呋喃	DMSO	二甲基亚砷
AcOH	乙酸	HCl	盐酸
H ₂ SO ₄	硫酸	NH ₄ Cl	氯化铵
KOH	氢氧化钾	NaOH	氢氧化钠
K ₂ CO ₃	碳酸钾	Na ₂ CO ₃	碳酸钠
TFA	三氟乙酸	Na ₂ SO ₄	硫酸钠
NaBH ₄	硼氢化钠	NaHCO ₃	碳酸氢钠
LiHMDS	六甲基二甲硅烷基酰胺锂	NaBH ₄	硼氢化钠
NMP	N-甲基吡咯烷酮	<i>t</i> -BuONO	亚硝酸叔丁酯

[0199]

[0200]	Et ₃ N 或 TEA	三乙胺	Py 或 Pyr	吡啶
	TBAF	四丁基氟化铵	MsCl	甲磺酰氯
	BnBr	苄基溴	DHP	3,4-二氢-2H-吡喃
	Cbz	苄氧羰基	m-CPBA	3-氯过氧苯甲酸
	戴斯-马丁 (Dess-Martin)	1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢- 1,2-苯碘酰-3(1H)-酮	DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
	DMAP	4-(二甲基氨基)吡啶	DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
	ClSO ₃ H	氯磺酸	PCl ₅	五氯化磷
	MeMgBr	溴化甲基镁	KSAc	硫代乙酸钾
	NCS	N-氯代琥珀酰亚胺	PTSA	对甲苯磺酸
	TosCl	对甲苯磺酰氯	MTBE	叔丁基甲基醚
	DIBAL-H	二异丁基氢化铝		
	Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苄基丙酮)二钯		
	Pd(OAc) ₂	乙酸钯		
	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)		
	Xant-Phos	4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基-氧杂蒽		

[0201] 通用条件和程序

[0202] 在以下实例中,化学试剂购自商业来源(如阿法公司(Alfa)、阿克洛斯公司(Acros)、西格玛奥德里奇公司(Sigma Aldrich)、TCI公司(TCI)和上海化学试剂公司(Shanghai Chemical Reagent Company)),并且无需进一步纯化即可使用。将THF在氮气下连续回流并且从钠和二苯甲酮中新鲜蒸馏,将二氯甲烷在氮气下连续回流并且从CaH₂中新鲜蒸馏。

[0203] 在Ez Purifier III上通过具有200-300目硅胶颗粒的柱进行快速色谱法。分析型和制备型薄层色谱法(TLC)板是HSGF 254(0.15-0.2mm厚度,中国上海安邦公司(Shanghai Anbang Company,China))。除非另有说明,否则核磁共振(NMR)光谱是使用布鲁克AMX-300或AMX-400NMR(瑞士布鲁克公司(Bruker,Switzerland))在20-30℃左右下记录的。使用以下缩写:s,单峰;d,双重峰;t,三重峰;q,四重峰;m,多重峰;dd,双二重峰;ddd,双二重峰的双峰;dt,双三重峰;bs,宽信号。以百万分率(ppm,δ)从四甲基硅烷的低场报告了化学位移。使用沃特世LCT TOF质谱仪(美国沃特世公司(Waters,USA))的电喷雾电离(ESI)运行质谱。根据需要使用各种传统方法进行化合物纯化,包括但不限于在酸性、中性或碱性条件下使用正相或反相HPLC或快速柱或Prep-TLC板进行的制备型色谱法。

[0204] 制备型HPLC:除非另有说明,否则将化合物使用配备有YMC Pack Pro d₈柱(5μm, 120A, 50x 20mm)和以下溶剂系统的沃特世Fractionlynx系统纯化:H₂O,AcCN和含2% TFA的H₂O。特定的洗脱梯度基于用分析型LC-MS获得的保留时间,然而,通常H₂O和MeCN的所有洗脱梯度均以35mL/min的流速在7分钟的运行时间内运行。使用自动共混方法确保每次运行中TFA的浓度为0.1%。特定的洗脱梯度基于用分析型LC-MS获得的保留时间,然而,通常H₂O和MeCN的所有洗脱梯度均以50mL/min的流速在8分钟的运行时间内运行。

[0205] 分析型LC-MS:在配备有ACQUITY UPLC BEH C₁₈柱(2.1×50mm,1.7μm)的沃特世Acquity UPLC-MS仪器上,45℃的柱温下并且使用以下溶剂系统进行分析型LC-MS:溶剂A:

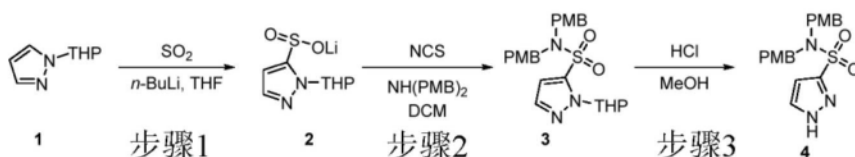
含0.1% HCOOH的H₂O;溶剂B:含0.1% HCOOH的AcCN。所有化合物均使用相同的洗脱梯度运行,即,在1.5min的运行时间内5%至95%溶剂B,其中流速为0.6mL/min。

[0206] 制备型手性SFC分离:使用Berger Minigram SFC仪器在以下柱之一上分离立体异构体混合物:ChiralPak AS-H(10×250mm)、ChiralPak IA(10×250mm)、ChiralPak AD-H(21×250mm)、Phenomenex Lux-2(21.2×250mm)或ChiralPak IC(10×250mm);用含0.1%二乙胺的MeOH/CO₂或含0.1%二乙胺的EtOH/CO₂或含0.1%二乙胺的异丙醇/CO₂洗脱,其中流速为2.5mL/min并且柱温为35℃。

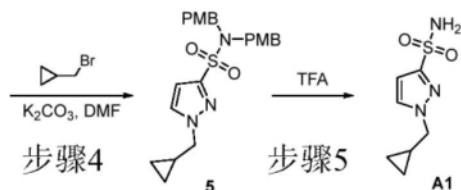
[0207] 分析型手性SFC分离:使用JASCO分析型SFC仪器在以下柱之一上分析立体异构体混合物或单一对映异构体:ChiralPak AS-H(4.6×250mm)、ChiralPak IA(4.6×250mm)、ChiralPak AD-H(4.6×250mm)、Phenomenex Lux-2(4.6×250mm)或ChiralPak IC(4.6×250mm);用含0.1%二乙胺的MeOH/CO₂或含0.1%二乙胺的EtOH/CO₂或含0.1%二乙胺的异丙醇/CO₂洗脱,其中流速为6.0mL/min并且柱温为35℃。

[0208] 中间体的制备

[0209] 中间体A1:1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



[0210]



[0211] 步骤1:1-(噁烷-2-基)-1H-吡唑-5-亚磺酸锂(2)

[0212] 在-70℃下向1-(噁烷-2-基)-1H-吡唑(5g,32.8mmol)于THF(80mL)中的溶液中逐滴添加n-BuLi(14.4mL,36.1mmol,THF中2.5M),并且将混合物在-70℃下搅拌1hr。将二氧化硫气体鼓泡通过混合物,持续10min,并且将所得混合物在-70℃至r.t.下搅拌1hr。将混合物浓缩到干燥,并且将残余物与MTBE(40mL)一起研磨。将混合物过滤,并且将滤饼在真空下干燥以得到呈淡黄色固体的标题化合物(6.4g,87.6%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.26(d,J=1.3Hz,1H),6.12(d,J=1.5Hz,1H),5.97(dd,J=10.0,2.4Hz,1H),3.93-3.88(m,1H),3.56-3.50(m,1H),2.25-2.16(m,1H),1.99-1.93(m,1H),1.75-1.70(m,1H),1.61-1.48(m,3H)。LC/MS(ESI)(m/z):215(M-Li)⁻。

[0213] 步骤2:N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]-1-(噁烷-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺(3)

[0214] 在0℃下向1-(噁烷-2-基)-1H-吡唑-5-亚磺酸(200mg,0.92mmol)于DCM(6mL)中的溶液中添加NCS(135mg,1.01mmol),并且将混合物在r.t.下搅拌1hr。将混合物用水淬灭并且用DCM(2×10mL)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物溶解于DCM(5mL)中,并且在0℃下添加双[(4-甲氧基苯基)甲基]胺(238mg,0.92mmol)和TEA(0.4mL,2.77mmol)。在r.t.下搅拌1hr后,将混合物用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥,以得到呈黄色固体的标题化合物

(0.4g, 91.7%产率)。LC/MS (ESI) m/z : 472 (M+H)⁺。

[0215] 步骤3: N,N-双(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

[0216] 向N,N-双[(4-甲氧基苄基)甲基]-1-(噁烷-2-基)-1H-吡唑-3-磺酰胺(400mg, 0.85mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加1N HCl水溶液(1.6mL, 1.6mmol), 并且将混合物在25℃下搅拌16hr。将混合物用EtOAc稀释, 用水和盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-60% EtOAc/PE)进行纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物(0.32g, 97.4%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.88(d, J=2.4Hz, 1H), 7.01(t, J=5.7Hz, 4H), 6.76-6.72(m, 4H), 6.61(d, J=2.4Hz, 1H), 4.27(s, 4H), 3.75(s, 6H)。LC/MS (ESI) (m/z): 388 (M+H)⁺。

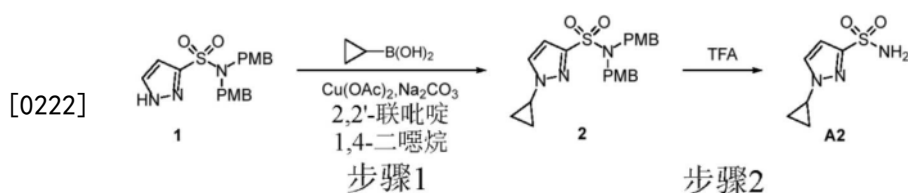
[0217] 步骤4: 1-(环丙基甲基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

[0218] 向N,N-双(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-磺酰胺(480mg, 1.23mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加甲基(溴甲基)环丙烷(334mg, 2.47mmol)和K₂CO₃(513mg, 3.71mmol), 并且将混合物在80℃下搅拌2hr。将混合物用EtOAc稀释, 用水和盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-50% EtOAc/PE)进行纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物(480mg, 87.4%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.54(d, J=2.3Hz, 1H), 7.05(d, J=8.6Hz, 4H), 6.76(d, J=8.6Hz, 4H), 6.66(d, J=2.3Hz, 1H), 4.32(s, 4H), 4.04(d, J=7.2Hz, 2H), 3.78(s, 6H), 1.35-1.25(m, 1H), 0.69(q, J=5.8Hz, 2H), 0.41(q, J=5.0Hz, 2H)。LC/MS (ESI) m/z : 442 (M+H)⁺。

[0219] 步骤5: 1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

[0220] 将1-(环丙基甲基)-N,N-双[(4-甲氧基苄基)甲基]-1H-吡唑-3-磺酰胺(480mg, 1.08mmol)于TFA(5mL)中的溶液在35℃下搅拌1hr。将反应混合物浓缩到干燥, 并且将残余物用饱和NaHCO₃水溶液中和。将混合物用DCM(2×10mL)萃取, 并且将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-60% EtOAc/PE)进行纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物(190mg, 87.4%产率)。LC/MS (ESI) m/z : 202 (M+H)⁺。

[0221] 中间体A2: 1-环丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺



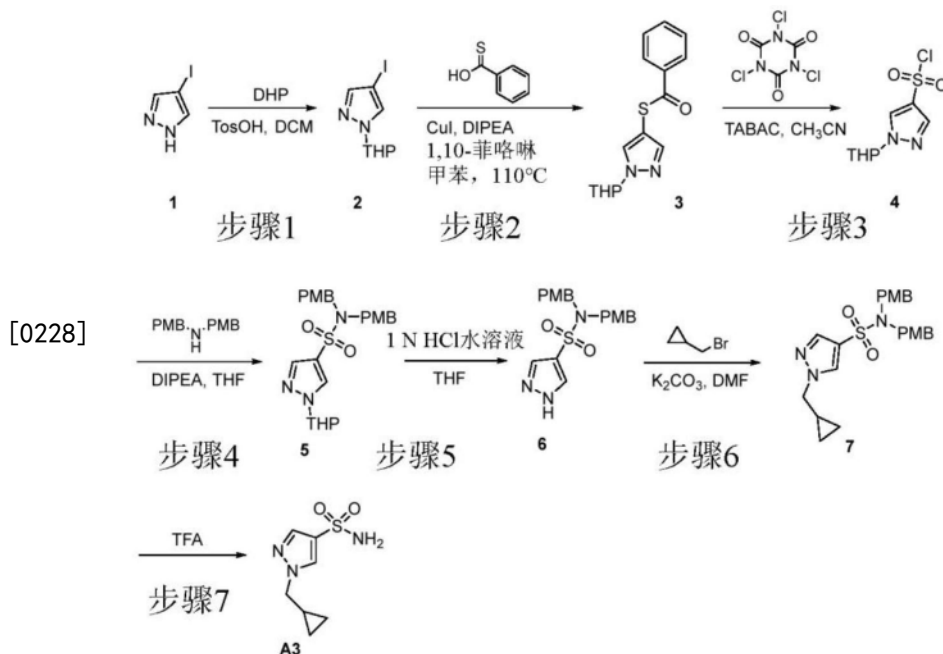
[0223] 步骤1: 1-环丙基-N,N-双(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

[0224] 在室温下向N,N-双(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-磺酰胺(200mg, 0.52mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的溶液中添加环丙基硼酸(49mg, 0.57mmol)、2,2'-联吡啶(80mg, 0.52mmol)和碳酸钠(82mg, 0.77mmol), 并且将混合物在25℃下搅拌0.5hr。然后添加Cu(OAc)₂(94mg, 0.52mmol), 并且将混合物在70℃下搅拌16hr。将混合物用EtOAc稀释, 用水和盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-30% EtOAc/PE)进行纯化, 以得到呈黄色固体的标题化合物(140mg, 63.4%产率)。LC/MS (ESI) (m/z): 428 (M+H)⁺。

[0225] 步骤2: 1-环丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺

[0226] 在0℃下向1-环丙基-N,N-双(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-磺酰胺(130mg, 0.30mmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(4mL),并且将混合物在25℃下搅拌1hr。将混合物浓缩到干燥,并且将残余物用饱和NaHCO₃水溶液中和,并用DCM(2×10mL)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-40% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(45mg,79.1%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.91(d,J=1.9Hz,1H),7.38(s,2H),6.55(d,J=2.1Hz,1H),3.86-3.75(m,1H),1.10-1.04(m,2H),1.03-0.98(m,2H)。LC/MS(ESI)(m/z):188(M+H)⁺。

[0227] 中间体A3:1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-磺酰胺



[0229] 步骤1:4-碘代-1-(噁烷-2-基)-1H-吡唑

[0230] 向4-碘代-1H-吡唑(7g,36mmol)和对甲苯磺酸(620mg,3.6mmol)于DCM(40mL)中的混合物中添加3,4-二氢-2H-吡喃(4.6g,54.1mmol),将反应在r.t.下搅拌3hr。将混合物用DCM(50mL)稀释,用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-20% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(6.5g,64.8%产率)。LC/MS(ESI)m/z:279(M+H)⁺。

[0231] 步骤2:S-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)硫代苯甲酸酯

[0232] 在N₂气氛下向4-碘代-1-(噁烷-2-基)-1H-吡唑(6.5g,23.4mmol)于甲苯(100mL)中的溶液中添加苯甲硫基O酸(3.9g,28.0mmol)、1,10-菲咯啉(840mg,4.7mmol)、DIPEA(6.0g,46.7mmol)和CuI(450mg,2.3mmol),将混合物在N₂气氛下脱气三次,并且在110℃下搅拌16hr。将混合物用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-20% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(5.1g,75.7%产率)。LC/MS(ESI)m/z:289(M+H)⁺。

[0233] 步骤3:1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-磺酰氯

[0234] 向苄基三甲基氯化铵(10.8g,58.4mmol)于CH₃CN(30mL)中的溶液中添加1,3,5-三氯-1,3,5-三嗪烷-2,4,6-三酮(4.52g,19.5mmol),并且将混合物在室温下搅拌30min。将混合物过滤,并且在0℃下将滤液逐滴添加到S-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)硫

代苯甲酸酯 (5.1g, 17.7mmol) 于CH₃CN (30mL) 中的溶液中。将1N Na₂CO₃水溶液 (5.2mL) 添加到上述混合物中, 并且将所得混合物在r. t. 下搅拌30min。将混合物用EtOAc稀释, 用水和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法 (硅胶, 0-20% EtOAc/PE) 进行纯化, 以得到呈无色油的标题化合物 (4.3g, 96.9% 产率)。

[0235] 步骤4: N,N-双(4-甲氧基苄基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-磺酰胺

[0236] 在0℃下向1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-磺酰氯 (4.3g, 17.1mmol) 于THF (80mL) 中的溶液中添加bs (4-甲氧基苄基) 胺 (6.8g, 26.5mmol), 随后添加含DIPEA (6.9g, 53.1mmol) 的THF (80mL), 并且将混合物在室温下搅拌16hr。将混合物用EtOAc (50mL) 稀释, 用水和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法 (硅胶, 0-20% EtOAc/PE) 进行纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物 (5.6g, 69.4% 产率)。LC/MS (ESI) m/z: 472 (M+H)⁺。

[0237] 步骤5: N,N-双[(4-甲氧基苄基)甲基]-1H-吡唑-4-磺酰胺

[0238] 向N,N-双[(4-甲氧基苄基)甲基]-1-(噁烷-2-基)-1H-吡唑-4-磺酰胺 (5.6g, 11.9mmol) 于THF (40mL) 和EtOH (40mL) 中的溶液中添加1NHCl水溶液 (23.7mL, 23.7mmol), 并且将混合物在r. t. 下搅拌16hr。将反应混合物用EtOAc稀释, 用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法 (硅胶, 0-20% EtOAc/PE) 进行纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物 (3.6g, 78.2% 产率)。LC/MS (ESI) m/z: 472 (M+H)⁺。

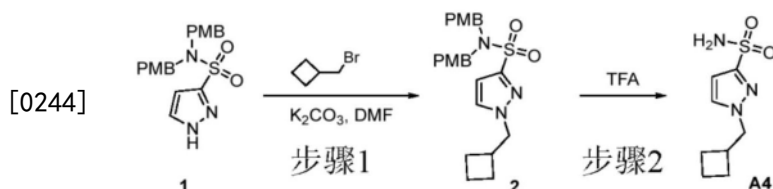
[0239] 步骤6: 1-(环丙基甲基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-磺酰胺

[0240] 向N,N-双[(4-甲氧基苄基)甲基]-1H-吡唑-4-磺酰胺 (2g, 5.16mmol) 和(溴甲基)环丙烷 (836mg, 6.19mmol) 于DMF (10mL) 中的混合物中添加K₂CO₃ (2.14g, 15.5mmol), 并且将反应溶液在90℃下搅拌4hr。将混合物用EtOAc稀释, 用水和盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法 (硅胶, 0-5% MeOH/DCM) 进行纯化, 以得到呈黄色固体的标题化合物 (1.8g, 78.9% 产率)。LC/MS (ESI) m/z: 442 (M+H)⁺。

[0241] 步骤7: 1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-磺酰胺

[0242] 将1-(环丙基甲基)-N,N-双[(4-甲氧基苄基)甲基]-1H-吡唑-4-磺酰胺 (1.8g, 4.08mmol) 于TFA (10mL) 中的混合物在r. t. 下搅拌16hr。将混合物浓缩到干燥, 并且将残余物用饱和NaHCO₃水溶液中和。将混合物用EtOAc (2×20mL) 萃取, 并且将合并的有机层洗涤, 用水和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩到干燥以得到呈黄色固体的标题化合物 (310mg, 94.5% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.20 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 4.00 (d, J=7.2Hz, 2H), 1.27-1.21 (m, 1H), 0.56-0.51 (m, 2H), 0.41-0.33 (m, 2H)。LC/MS (ESI) m/z: 202 (M+H)⁺。

[0243] 中间体A4: 1-(环丁基甲基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



[0245] 步骤1: 1-(环丁基甲基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

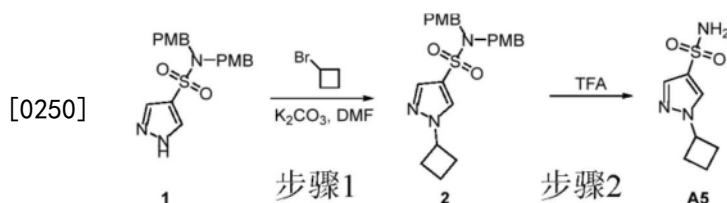
[0246] 在r. t. 下向N,N-双(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-磺酰胺 (400mg, 1.03mmol) 于DMF (5mL) 中的溶液中添加(溴甲基)环丁烷 (0.17mL, 1.55mmol) 和K₂CO₃ (428mg, 3.1mmol), 并且

将混合物在80℃下搅拌30分钟。冷却到室温后,将混合物用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-20% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(330mg,70.2%产率)。LC/MS (ESI) (m/z): 456 (M+H)⁺。

[0247] 步骤2:1-(环丁基甲基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

[0248] 在0℃下向1-(环丁基甲基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-磺酰胺(330mg,0.72mmol)于DCM(4mL)中的溶液中添加TFA(2mL),并且将混合物在室温下搅拌3hr。将反应混合物浓缩到干燥,并且将残余物用饱和NaHCO₃水溶液中和。将混合物用DCM(2×10mL)萃取,并且将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-60% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈淡黄色固体的标题化合物(110mg,70.9%产率)。LC/MS (ESI) (m/z): 216 (M+H)⁺。

[0249] 中间体A5:1-环丁基-1H-吡唑-4-磺酰胺



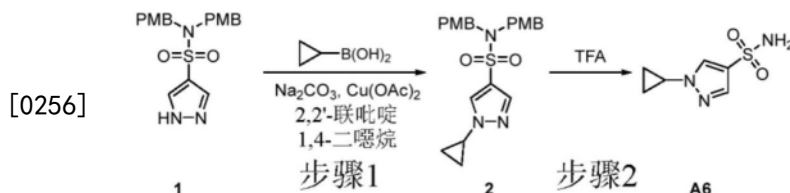
[0251] 步骤1:1-环丁基-N,N-双(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-磺酰胺

[0252] 向N,N-双(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-磺酰胺(150mg,0.38mmol)和溴代环丁烷(78mg,0.58mmol)于DMF(3mL)中的混合物中添加K₂CO₃(160mg,1.16mmol),并且将混合物在80℃下搅拌1hr。将混合物用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-30% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(150mg,93.2%产率)。LC/MS (ESI) (m/z): 442 (M+H)⁺。

[0253] 步骤2:1-环丁基-1H-吡唑-4-磺酰胺

[0254] 将1-环丁基-N,N-双(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-磺酰胺(150mg,0.34mmol)于TFA(2mL)中的溶液在50℃下搅拌2hr。将反应混合物浓缩到干燥,并且将残余物用饱和NaHCO₃水溶液中和。将混合物用DCM(2×10mL)萃取,并且将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥以得到呈白色固体的标题化合物(60mg,87.8%产率)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ8.24(s,1H),7.75(s,1H),7.21(s,2H),4.94-4.85(m,2H),2.45(d,J=9.7Hz,2H),2.41-2.30(m,2H),1.87-1.71(m,2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 202 (M+H)⁺。

[0255] 中间体A6:1-环丙基-1H-吡唑-4-磺酰胺



[0257] 步骤1:1-环丙基-N,N-双(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-磺酰胺

[0258] 向N,N-双(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-磺酰胺(140mg,0.36mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的溶液中添加环丙基硼酸(34mg,0.40mmol)、2,2'-联吡啶(56mg,0.36mmol)、Na₂CO₃(61mg,0.58mmol)和Cu(OAc)₂(65mg,0.36mmol),并且将混合物在O₂气氛下在70℃下搅拌

16hr。将混合物用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-30% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(130mg,84.2%产率)。LC/MS (ESI) (m/z):428 ($M+H$)⁺。

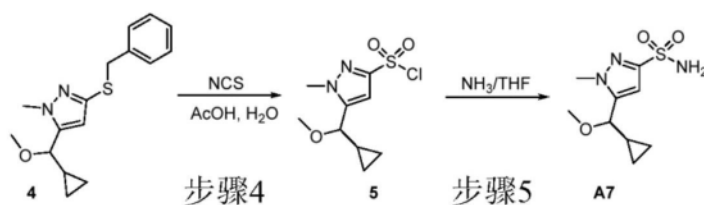
[0259] 步骤2:1-环丙基-1H-吡唑-4-磺酰胺

[0260] 在0℃下向1-环丙基-N,N-双(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-磺酰胺(130mg,0.30mmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(4mL),并且将混合物在25℃下搅拌1hr。将混合物浓缩到干燥。将残余物用饱和 NaHCO_3 水溶液中和,并用DCM(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥以得到呈黄色固体的标题化合物(80mg,45.5%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl_3 - d_6) δ 7.93(s,1H),7.77(s,1H),5.17(s,2H),3.70-3.59(m,1H),1.17-1.12(m,2H),1.10-1.05(m,2H)。LC/MS (ESI) (m/z):188 ($M+H$)⁺。

[0261] 中间体A7:5-(环丙基(甲氧基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺



[0262]



[0263] 步骤1:(3-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-基)(环丙基)甲醇

[0264] 在-70℃下向3-溴-1-甲基-1H-吡唑(5g,31.0mmol)于THF(10mL)中的溶液中逐滴添加LDA(18.6mL,37.2mmol),并且将混合物在-70℃下搅拌0.5hr。在-70℃下将环丙烷甲醛(3.4mL,46.5mmol)于THF(10mL)中的溶液逐滴添加到混合物中,并且将所得混合物在-70℃至r.t.下搅拌2hr。将反应混合物倒入饱和 NH_4Cl 水溶液中,并用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-50% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈淡黄色油的标题化合物(2.1g,29.3%产率)。LC/MS (ESI) (m/z):231 ($M+H$)⁺。

[0265] 步骤2:3-溴-5-(环丙基(甲氧基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑

[0266] 在0℃下向(3-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-基)(环丙基)甲醇(500mg,2.1mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加NaH(104mg,4.3mmol,60%分散于矿物油中),并且将混合物在此温度下搅拌30min。将碘甲烷(0.6mL,10.8mmol)添加到所述混合物中,并且将所得混合物在r.t.下搅拌2hr。将反应混合物倒入到冰水中并且用EtOAc(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(0-20% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈淡黄色油的标题化合物(500mg,94.2%产率)。LC/MS (ESI) (m/z):245 ($M+H$)⁺。

[0267] 步骤3:3-(苄硫基)-5-(环丙基(甲氧基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑

[0268] 向3-溴-5-[(R)-环丙基(甲氧基)甲基]-1-甲基-1H-吡唑(500mg,2.1mmol)于1,4-

二噁烷(10mL)中的溶液中添加苯基甲硫醇(0.24mL, 2.0mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (187mg, 0.2mmol)、Xant-Phos(236mg, 0.4mmol)和DIPEA(1.0mL, 6.1mmol), 并且将混合物在120℃下搅拌16hr。将混合物用EtOAc稀释, 用水和盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-30% EtOAc/PE)进行纯化, 以得到呈淡黄色油的标题化合物(300mg, 50.9%产率)。LC/MS (ESI) (m/z): 289 (M+H)⁺。

[0269] 步骤4: 5-(环丙基(甲氧基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰氯

[0270] 向3-(苄基硫烷基)-5-[环丙基(甲氧基)甲基]-1-甲基-1H-吡唑(150mg, 0.5mmol)于 H_2O (1mL)和AcOH(5mL)中的溶液中添加NCS(347mg, 2.6mmol), 并且将混合物在r.t.下搅拌1hr。将混合物倒入到水中并且用DCM(2×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-50% EtOAc/PE)进行纯化, 以得到呈淡黄色油的标题化合物(100mg, 72.6%产率)。LC/MS (ESI) (m/z): 265 (M+H)⁺。

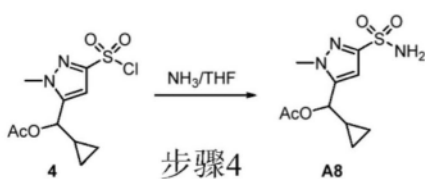
[0271] 步骤5: 5-(环丙基(甲氧基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺

[0272] 向5-(环丙基(甲氧基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰氯(100mg, 0.38mmol)于THF(2mL)中的溶液中添加 NH_3 /THF(2mL, 1M), 并且将混合物在r.t.下搅拌1hr。将反应混合物过滤, 并且将滤液浓缩到干燥。将残余物通过制备型TLC(10% MeOH/DCM)进行纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物(80mg, 86.3%产率)。¹H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.58 (s, 1H), 4.25 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 1.28-1.22 (m, 1H), 0.70-0.64 (m, 1H), 0.56-0.44 (m, 2H), 0.22-0.18 (m, 1H)。LC/MS (ESI) (m/z): 246 (M+H)⁺。

[0273] 中间体A8: 乙酸环丙基(1-甲基-3-氨磺酰基-1H-吡唑-5-基)甲酯



[0274]



[0275] 步骤1: 乙酸(3-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-基)(环丙基)甲酯

[0276] 将(3-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-基)(环丙基)甲醇(1g, 4.33mmol)于 Ac_2O (2.21g, 21.6mmol)中的溶液在90℃下搅拌16hr。将混合物用EtOAc稀释, 用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-5% MeOH/DCM)进行纯化, 以得到呈无色油的标题化合物(610mg, 51.6%产率)。LC/MS (ESI) (m/z): 273 (M+H)⁺。

[0277] 步骤2: 乙酸[3-(苄基硫烷基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基](环丙基)甲酯

[0278] 在 N_2 气氛下向乙酸(3-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-基)(环丙基)甲酯(600mg, 2.19mmol)和苯基甲硫醇(545mg, 4.39mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的混合物中添加Xant-Phos(254mg, 0.44mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (201mg, 0.22mmol)和DIPEA(1.09mL, 6.59mmol)。将混合

物在 N_2 气氛下脱气三次,并在 N_2 气氛下在 95°C 下搅拌12hr。将混合物用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-50% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(420mg,60.5%产率)。LC/MS (ESI) (m/z):317 ($M+H$)⁺。

[0279] 步骤3:乙酸[3-(氯磺酰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基](环丙基)甲酯

[0280] 在 0°C 下向乙酸[3-(苄基硫烷基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基](环丙基)甲酯(400mg, 1.26mmol)于AcOH(4mL,69.8mmol)中的溶液中添加1,3-二氯-5,5-二甲基乙内酰脲(1.24g, 6.32mmol)和 H_2O (1mL),并且将混合物在r.t.下搅拌4hr。将混合物用EtOAc稀释,用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-30% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(80mg,21.6%产率)。LC/MS (ESI) (m/z):293 ($M+H$)⁺。

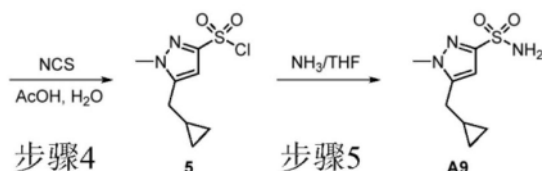
[0281] 步骤4:乙酸环丙基(1-甲基-3-氨磺酰基-1H-吡唑-5-基)甲酯

[0282] 在 0°C 下向乙酸[3-(氯磺酰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基](环丙基)甲酯(50mg, 0.17mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加 NH_3 /THF(5mL,1M),并且将混合物在r.t.下搅拌2hr。将混合物过滤,并且将滤液浓缩到干燥以得到呈黄色固体(35mg,75%产率)。LC/MS (ESI) m/z :274 ($M+H$)⁺。

[0283] 中间体A9:5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺



[0284]



[0285] 步骤1:(3-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-基)(环丙基)甲醇

[0286] 在 -70°C 下向3-溴-1-甲基-1H-吡唑(2g,12.4mmol)于THF(15mL)中的溶液中逐滴添加LDA(6.5mL,13mmol,THF中2M),并且将混合物在 -70°C 下搅拌1hr。在 -70°C 下将环丙烷甲醛(0.9mL,12.4mmol)于THF(5mL)中的溶液添加到混合物中,并且将所得混合物在 -70°C 至r.t.下搅拌1hr。将反应混合物倒入饱和 NH_4Cl 水溶液中,并用EtOAc($2 \times 10\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-10% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈淡黄色油的标题化合物(700mg,24.3%产率)。LC/MS (ESI) (m/z):231 ($M+H$)⁺。

[0287] 步骤2:3-溴-5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑

[0288] 在r.t.下向(3-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-基)(环丙基)甲醇(700mg,3.0mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加三乙基硅烷(2.9mL,18.1mmol)和TFA(1.3mL,18.1mmol),并且将混合

物在40℃下搅拌16hr。将反应混合物倒入饱和NaHCO₃水溶液中,并用DCM(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-30% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈淡黄色油的标题化合物(330mg,50.6%产率)。LC/MS (ESI) (m/z):215 (M+H)⁺。

[0289] 步骤3:3-(苄硫基)-5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑

[0290] 在N₂气氛下向3-溴-5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑(150mg,0.7mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的溶液中添加苯基甲硫醇(0.1mL,0.7mmol)、Pd₂(dba)₃(127.7mg,0.1mmol)、Xant-Phos(161.4mg,0.2mmol)和DIPEA(0.3mL,2.0mmol)。将混合物在N₂气氛下脱气3次,并在120℃下搅拌16hr。将混合物用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-30% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色油的标题化合物(70mg,38.8%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.33-7.21(m,5H),6.08(s,1H),4.11(s,2H),3.67(s,3H),2.48(d,J=7.2Hz,2H),0.97-0.91(m,1H),0.51-0.46(m,2H),0.16-0.13(m,2H)。LC/MS (ESI) (m/z):259 (M+H)⁺。

[0291] 步骤4:5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰氯

[0292] 在0℃下向3-(苄基硫烷基)-5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑(70mg,0.27mmol)于AcOH(5mL)和H₂O(1mL)中的溶液中添加NCS(144mg,1.1mmol),并且将混合物在r.t.下搅拌1hr。将混合物用EtOAc稀释,用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-30%EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈淡黄色油的标题化合物(60mg,94.4%产率)。LC/MS (ESI) (m/z):235 (M+H)⁺。

[0293] 步骤5:5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺

[0294] 在0℃下向5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰氯(60mg,0.2mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加NH₃/THF(5mL,1M),并且将混合物在r.t.下搅拌2hr。将混合物过滤,并且将滤液浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-50% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(50mg,90%产率)。LC/MS (ESI) (m/z):216 (M+H)⁺。

[0295] 中间体A10:1-环丁基-1H-吡唑-3-磺酰胺



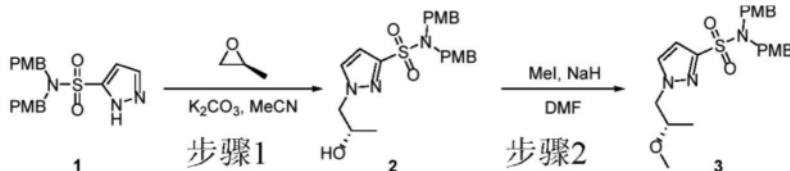
[0297] 步骤1:1-环丁基-N,N-双(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

[0298] 在N₂气氛下在0℃下向N,N-双(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-磺酰胺(500mg,1.29mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加NaH(67mg,1.68mmol,60%分散于矿物油中),并且将混合物在25℃下搅拌0.5hr。向混合物中添加溴代环丁烷(0.13mL,1.42mmol),并且将混合物在50℃下搅拌3hr。将反应用饱和NH₄Cl水溶液淬灭,并用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-20% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈无色油的标题化合物(400mg,70.2%产率)。LC/MS (ESI) (m/z):442 (M+H)⁺。

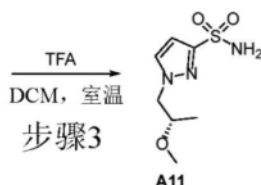
[0299] 步骤2:1-环丁基-1H-吡唑-3-磺酰胺

[0300] 在0℃下向1-环丁基-N,N-双(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-磺酰胺(300mg, 0.68mmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(4mL),并且将混合物在25℃下搅拌1hr。将混合物在真空中浓缩到干燥以得到呈黄色固体的标题化合物(100mg, 73.5%产率)。LC/MS (ESI) (m/z): 202 (M+H)⁺。

[0301] 中间体A11: (S)-1-(2-甲氧基丙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



[0302]



[0303] 步骤1: (S)-1-(2-羟基丙基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

[0304] 在室温下向N,N-双(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-磺酰胺(300mg, 0.77mmol)于MeCN(5mL)中的搅拌溶液中添加(S)-2-甲基环氧乙烷(0.11mL, 1.55mmol)和K₂CO₃(214.0mg, 1.55mmol)。然后将混合物在密封管中在65℃下搅拌16hr。将混合物用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-10% MeOH/DCM)进行纯化,以得到呈黄色油的标题化合物(300mg, 86.9%产率)。LC/MS (ESI) (m/z): 345 (M+H)⁺。

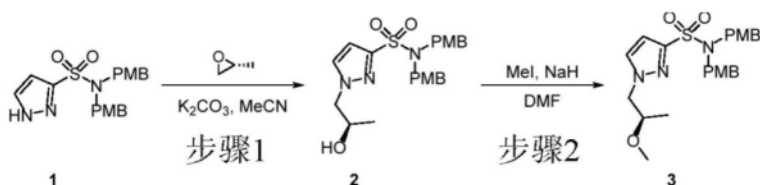
[0305] 步骤2: (S)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-1-(2-甲氧基丙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

[0306] 在N₂气氛下在0℃下向(S)-1-(2-羟基丙基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-磺酰胺(300mg, 0.673mmol)于DMF(3mL)中的溶液中添加NaH(19.4mg, 0.81mmol, 60%分散于矿物油中),并且将混合物在室温下搅拌30min。添加MeI(382mg, 2.69mmol),并且将所得混合物在25℃下搅拌2hr。将混合物用NH₄Cl水溶液淬灭,并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-50% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈无色油的标题化合物(200mg, 64.6%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.5Hz, 4H), 6.76 (d, J=8.6Hz, 4H), 6.62 (d, J=2.2Hz, 1H), 4.29 (s, 3H), 4.22 (dd, J=14.0, 3.7Hz, 1H), 4.10 (dd, J=14.0, 7.4Hz, 1H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 1.14 (d, J=6.3Hz, 3H)。LC/MS (ESI) (m/z): 460 (M+H)⁺。

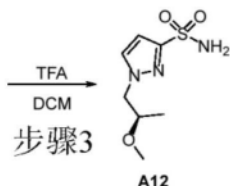
[0307] 步骤3: (S)-1-(2-甲氧基丙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

[0308] 在0℃下向(S)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-1-(2-甲氧基丙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺(130mg, 0.30mmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(4mL),并且将混合物在25℃下搅拌1hr。将混合物在减压到干燥下浓缩到干燥以得到呈黄色固体的标题化合物(60mg, 62.9%产率)。LC/MS (ESI) (m/z): 220 (M+H)⁺。

[0309] 中间体A12: (R)-1-(2-甲氧基丙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



[0310]



[0311] 步骤1: 1-[(2R)-2-羟基丙基]-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑-3-磺酰胺

[0312] 在室温下向N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑-3-磺酰胺(500mg, 1.29mmol)和(2R)-2-甲基环氧乙烷(0.18mL, 2.58mmol)于MeCN(5mL)中的混合物中添加 K_2CO_3 (357mg, 2.58mmol), 并且将混合物在密封管中在65℃下搅拌16hr。将混合物用EtOAc稀释, 用水和盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-50% EtOAc/PE)进行纯化, 以得到呈无色油的标题化合物(440mg, 76.5%产率)。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.48(d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.06(d, $J=8.6$ Hz, 4H), 6.66(d, $J=2.2$ Hz, 1H), 4.32(s, 4H), 4.23-4.15(m, 2H), 4.05-4.00(m, 1H), 3.78(s, 6H), 1.23(d, $J=6.3$ Hz, 3H)。LC/MS(ESI) (m/z): 446(M+H) $^+$ 。

[0313] 步骤2: N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]-1-[(2R)-2-甲氧基丙基]-1H-吡唑-3-磺酰胺

[0314] 在 N_2 气氛下在0℃下向1-[(2R)-2-羟基丙基]-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑-3-磺酰胺(240mg, 0.54mmol)于DMF(3mL)中的溶液中添加NaH(25.9mg, 0.65mmol, 60%分散于矿物油中), 并且将混合物在室温下搅拌30min。在0℃下添加MeI(0.13mL, 2.16mmol), 并且将混合物在室温下搅拌另外1hr。将混合物用冰水淬灭并且用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-20% EtOAc/PE)进行纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物(210mg, 84.8%产率)。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.52(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.05(d, $J=8.5$ Hz, 4H), 6.76(d, $J=8.5$ Hz, 4H), 6.63(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.30(s, 4H), 4.26-4.20(m, 1H), 4.14-4.08(m, 1H), 3.78(s, 6H), 3.74-3.69(m, 1H), 3.26(s, 3H), 1.15(d, $J=6.2$ Hz, 3H)。LC/MS(ESI) (m/z): 460(M+H) $^+$ 。

[0315] 步骤3: (R)-1-(2-甲氧基丙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

[0316] 在0℃下向N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]-1-[(2R)-2-甲氧基丙基]-1H-吡唑-3-磺酰胺(210mg, 0.46mmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(1mL), 并且将混合物在室温下搅拌3hr。将混合物浓缩到干燥并与DCM共蒸发两次。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-10% MeOH/DCM)进行纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物(93mg, 92.8%产率)。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.53(d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.70(d, $J=2.1$ Hz, 1H), 5.21(s, 2H), 4.23(dd, $J=14.0, 3.3$ Hz, 1H), 4.10(dd, $J=14.0, 7.6$ Hz, 1H), 3.75-3.68(m, 1H), 3.26(s, 3H), 1.16(d, $J=6.2$ Hz, 3H)。LC/MS(ESI) (m/z): 220(M+H) $^+$ 。

[0317] 中间体A13:1-(环丁基甲基)-1H-吡唑-4-磺酰胺



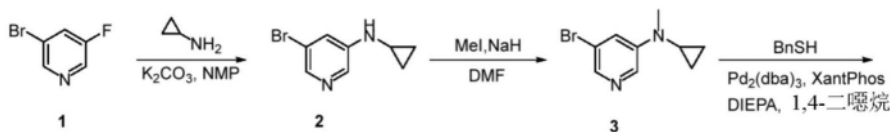
[0319] 步骤1:1-(环丁基甲基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-磺酰胺

[0320] 在室温下向N,N-双(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-磺酰胺(150mg,0.38mmol)于MeCN(3mL)中的溶液中添加(溴甲基)环丁烯(86.5mg,0.58mmol)和K₂CO₃(161mg,1.16mmol),并且将混合物在85℃下搅拌3hr。将混合物用水稀释并用EtOAc(2×10mL)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-10% MeOH/DCM)进行纯化,以得到呈黄色油的标题化合物(150mg,85%产率)。LC/MS(ESI)(m/z):321(M+H)⁺。

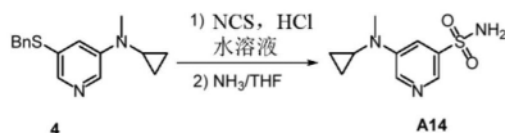
[0321] 步骤2:1-(环丁基甲基)-1H-吡唑-4-磺酰胺

[0322] 将1-(环丁基甲基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-磺酰胺(150mg,0.33mmol)于TFA(5mL)中的溶液在55℃下搅拌2hr。将混合物浓缩到干燥,并且将残余物用饱和NaHCO₃水溶液中和。将混合物用EtOAc(3×10mL)萃取,并且将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥以得到呈黄色固体的标题化合物(70.9mg,100%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.81(s,2H),4.14(d,J=7.4Hz,2H),2.87-2.79(m,1H),2.14-2.07(m,2H),1.97-1.88(m,2H),1.83-1.76(m,2H)。LC/MS(ESI)m/z:216(M+H)⁺。

[0323] 中间体A14:5-(环丙基(甲基)氨基)吡啶-3-磺酰胺



[0324]



[0325] 步骤1:5-溴-N-环丙基吡啶-3-胺

[0326] 向3-溴-5-氟吡啶(5g,0.028mol)和环丙胺(1.90mL,0.056mol)于NMP(50mL)中的混合物中添加K₂CO₃(11.6g,0.084mol),并且将反应混合物在180℃下搅拌3hr。将反应混合物倒入到冰水中并且用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-30% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈淡黄色固体的标题化合物(1.3g,45.3%产率)。LC/MS(ESI)(m/z):214(M+H)⁺。

[0327] 步骤2:5-溴-N-环丙基-N-甲基吡啶-3-胺

[0328] 在0℃下向5-溴-N-环丙基吡啶-3-胺(780mg,3.66mmol)于干燥DMF(10mL)中的溶液中添加NaH(176mg,4.4mmol,60%分散于矿物油中),并且将混合物在此温度下搅拌20min。将碘甲烷(0.27mL,4.39mmol)逐滴添加到所述混合物中,并且将所得混合物在室温下搅拌30min。将混合物用饱和NH₄Cl水溶液淬灭,并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法

(硅胶, 0-20% EtOAc/PE) 进行纯化, 以得到呈无色油的标题化合物 (600mg, 92.3% 产率)。LC/MS (ESI) (m/z): 228 ($M+H$)⁺。

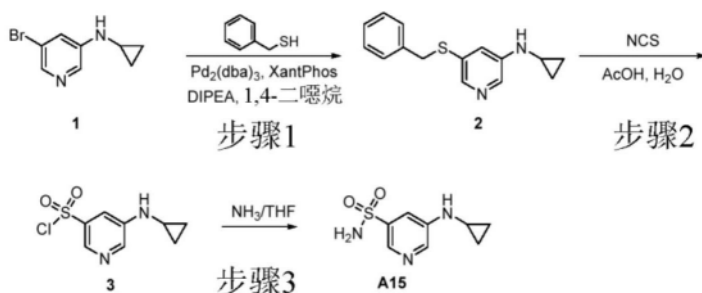
[0329] 步骤3: 5-(苄硫基)-N-环丙基-N-甲基吡啶-3-胺

[0330] 在N₂气氛下向5-溴-N-环丙基-N-甲基吡啶-3-胺 (200mg, 0.88mmol) 和苯基甲硫醇 (0.13mL, 1.14mmol) 于无水1,4-二噁烷 (5mL) 中的混合物中添加DIPEA (0.3mL, 1.76mmol)、Xant-Phos (25mg, 0.044mmol) 和Pd₂(dba)₃ (16mg, 0.017mmol)。将混合物在N₂气氛下脱气三次, 并在120℃下搅拌过夜。将混合物用EtOAc稀释, 用水和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法 (硅胶, 0-17% EtOAc/PE) 进行纯化, 以得到呈黄色固体的标题化合物 (220mg, 93.2% 产率)。LC/MS (ESI) (m/z): 272 ($M+H$)⁺。

[0331] 步骤4: 5-(环丙基(甲基)氨基)吡啶-3-磺酰胺

[0332] 在N₂气氛下向5-(苄硫基)-N-环丙基-N-甲基吡啶-3-胺 (100mg, 0.37mmol) 于AcOH (4mL) 和水 (1mL) 中的溶液中添加NCS (197mg, 1.48mmol) 和1N HCl 水溶液 (2mL), 并且将混合物在r.t. 下搅拌1hr。将混合物倒入到水中并且用EtOAc (2×10mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并且过滤。在-50℃下将滤液添加到NH₃/THF 溶液 (10mL, 1M) 中, 并且将所得混合物在此温度下搅拌30min。将混合物在减压下浓缩到干燥, 并且将残余物通过快速色谱法 (硅胶, 0-60% EtOAc/PE) 进行纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物 (80mg, 50% 产率)。LC/MS (ESI) (m/z): 228 ($M+H$)⁺。

[0333] 中间体A15: 5-(环丙基氨基)吡啶-3-磺酰胺



[0335] 步骤1: 5-(苄硫基)-N-环丙基吡啶-3-胺

[0336] 在N₂气氛下向5-溴-N-环丙基吡啶-3-胺 (2.0g, 8.81mmol) 于1,4-二噁烷 (25mL) 中的搅拌溶液中添加苯基甲硫醇 (1.3mL, 11.4mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.14g, 0.18mmol)、Xant-Phos (250mg, 0.44mmol) 和DIPEA (2.3g, 17.6mmol)。将混合物在N₂气氛下脱气三次, 并在100℃下搅拌3hr。将混合物用EtOAc稀释, 用水和盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法 (硅胶, 0-30% EtOAc/PE) 进行纯化, 以得到呈棕色固体的标题化合物 (1.2g, 50.4% 产率)。LC/MS (ESI) (m/z): 257 ($M+H$)⁺。

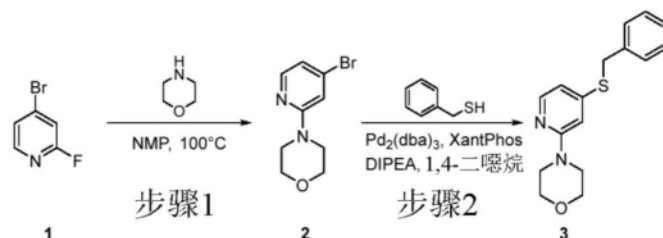
[0337] 步骤2: 5-(环丙基氨基)吡啶-3-磺酰氯

[0338] 在0℃下向5-(苄硫基)-N-环丙基吡啶-3-胺 (200mg, 0.78mmol) 于AcOH (4mL)/H₂O (1mL) 中的搅拌溶液中分批添加NCS (416mg, 3.12mmol)。在r.t. 下搅拌1hr后, 将混合物倒入水中并且用DCM (3×10mL) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩到干燥以得到呈黄色固体的标题化合物 (120mg, 66.0% 产率), 其在无需纯化的情况下直接用于下一反应。LC/MS (ESI) (m/z): 233 ($M+H$)⁺。

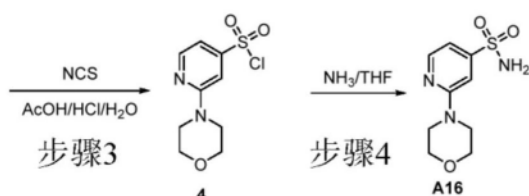
[0339] 步骤3: 5-(环丙基氨基)吡啶-3-磺酰胺

[0340] 将5-(环丙基氨基)吡啶-3-磺酰氯(120mg, 0.48mmol)于 NH_3 /THF溶液(5mL, 1M)中的混合物在r. t.下搅拌1hr。将混合物倒入到水中并且用DCM($3 \times 10\text{mL}$)萃取。将合并的有机相用水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-50% EtOAc/PE)进行纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物(40mg, 36.0%产率)。LC/MS (ESI) (m/z): 214 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0341] 中间体A16: 2-吗啉代吡啶-4-磺酰胺



[0342]



[0343] 步骤1: 4-(4-溴吡啶-2-基)吗啉

[0344] 在r. t.下向4-溴-2-氟吡啶(0.6mL, 5.68mmol)于NMP(15mL)中的搅拌溶液中添加吗啉(0.5mL, 5.68mmol), 并且将混合物在100°C下搅拌2hr。将混合物用水稀释并用EtOAc($2 \times 15\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-40% EtOAc/PE)进行纯化, 以得到呈黄色油的标题化合物(1.2g, 86.9%产率)。LC/MS (ESI) (m/z): 243 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0345] 步骤2: 4-(4-(苄硫基)吡啶-2-基)吗啉

[0346] 在 N_2 气氛下在r. t.下向4-(4-溴吡啶-2-基)吗啉(800mg, 3.29mmol)于1,4-二噁烷(8mL)中的搅拌溶液中添加苄基甲硫醇(0.5mL, 4.28mmol)和DIPEA(849mg, 6.58mmol), 随后添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (53mg, 0.07mmol)和XantPhos(95mg, 0.17mmol)。将混合物在 N_2 气氛下脱气三次, 并且在 N_2 气氛下在100°C下搅拌3hr。将混合物用EtOAc稀释, 用水和盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-30% EtOAc/PE)进行纯化, 以得到呈黄色油的标题化合物(500mg, 53.1%产率)。LC/MS (ESI) (m/z): 287 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0347] 步骤3: 2-吗啉代吡啶-4-磺酰氯

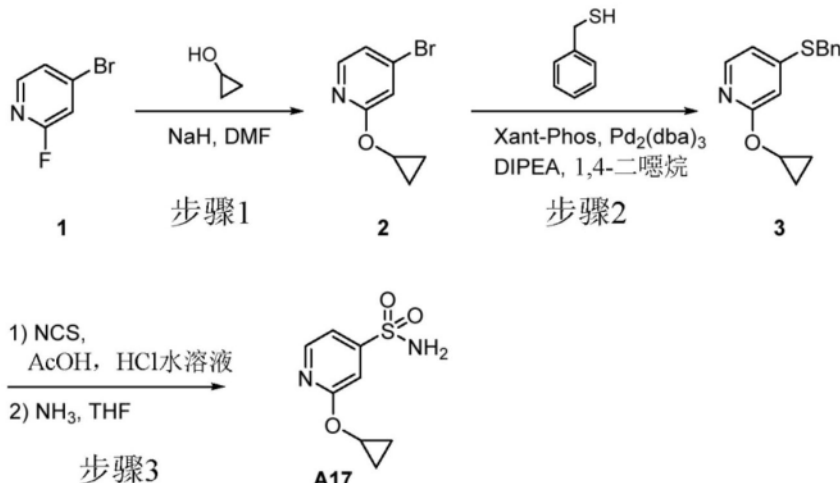
[0348] 在0°C下向4-(4-(苄硫基)吡啶-2-基)吗啉(500mg, 1.75mmol)于AcOH(4mL)和 H_2O (1mL)中的搅拌溶液中分批添加NCS(932mg, 6.98mmol), 并且将混合物在r. t.下搅拌1hr。将混合物倒入到冰水中并且用DCM($3 \times 10\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩以得到呈黄色油的标题化合物(300mg, 65.5%产率)。LC/MS (ESI) (m/z): 263 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0349] 步骤4: 2-吗啉代吡啶-4-磺酰胺

[0350] 将2-吗啉代吡啶-4-磺酰氯(300mg, 1.14mmol)于 NH_3 /THF(10mL, 1M)中的混合物在

室温下搅拌1hr。将混合物倒入到水中并且用DCM($3 \times 10\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-50% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(200mg,47.1%产率)。LC/MS (ESI) (m/z):244($M+H$)⁺。

[0351] 中间体A17:2-环丙氧基吡啶-4-磺酰胺



[0353] 步骤1:4-溴-2-环丙氧基吡啶

[0354] 在 N_2 气氛下在0℃下向环丙醇(0.73g,12.5mmol)于DMF(20mL)中的溶液中添加NaH(0.75g,18.6mmol,60%分散于矿物油中),并且将混合物在0℃下搅拌30min。在℃下添加4-溴-2-氟吡啶(1.17mL,11.36mmol),并且将混合物在25℃下搅拌2hr。将混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭,并用EtOAc($3 \times 10\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-20% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(1.4g,57.6%产率)。

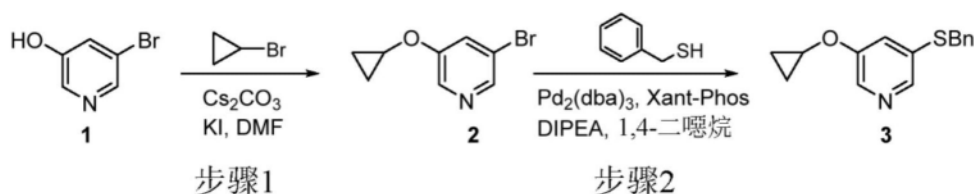
[0355] 步骤2:4-(苄基硫烷基)-2-环丙氧基吡啶

[0356] 在 N_2 气氛下向4-溴-2-环丙氧基吡啶(1g,4.67mmol)、苯基甲硫醇(0.71mL,6.07mmol)、Xantphos(0.54g,0.93mmol)和DIPEA(1.54mL,9.34mmol)于1,4-二噁烷(15mL)中的混合物中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.43g,0.47mmol),并且将混合物在 N_2 气氛下脱气三次,并且在120℃下搅拌3hr。将混合物用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-20% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(850mg,70.7%产率)。LC/MS (ESI) (m/z):258($M+H$)⁺。

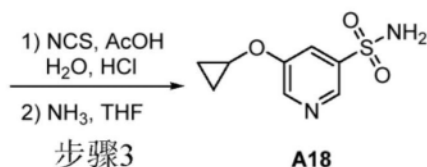
[0357] 步骤3:2-环丙氧基吡啶-4-磺酰胺

[0358] 在0℃下向4-(苄基硫烷基)-2-环丙氧基吡啶(800mg,3.11mmol)于AcOH(4mL)、 H_2O (1mL)和1NHC1水溶液(2mL,2.00mmol)中的溶液中分批添加NCS(2.15g,16.2mmol),并且将混合物在25℃下搅拌2hr。将混合物倒入到冰水中并且用DCM($3 \times 10\text{mL}$)萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,并过滤。在-50℃下将滤液添加到 NH_3 /THF溶液(50mL,1M)中,并且将所得混合物在25℃下搅拌3hr。将混合物浓缩到干燥,并且将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-60% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈棕色固体的标题化合物(100mg,15.0%产率)。LC/MS (ESI) (m/z):215($M+H$)⁺。

[0359] 中间体A18:5-环丙氧基吡啶-3-磺酰胺



[0360]



[0361] 步骤1: 3-溴-5-环丙氧基吡啶

[0362] 向5-溴吡啶-3-醇 (3.0g, 17.2mmol) 和溴环丙烷 (4.17mL, 51.7mmol) 于DMF (30mL) 中的混合物中添加 Cs_2CO_3 (16.9g, 51.7mmol) 和KI (2.86g, 17.2mmol), 并且将反应混合物在高压釜中在140℃下搅拌3hr。将反应混合物倒入到水中并且用EtOAc (2×30mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法 (硅胶, 0-10% EtOAc/PE) 进行纯化, 以得到呈淡黄色固体的标题化合物 (800mg, 32.3% 产率)。LC/MS (ESI) (m/z): 214/216 (M+H)⁺。

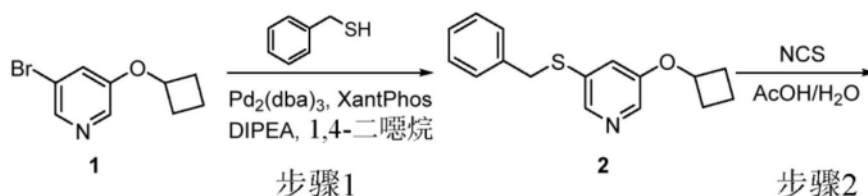
[0363] 步骤2: 3-(苄硫基)-5-环丙氧基吡啶

[0364] 在 N_2 气氛下向3-溴-5-环丙氧基吡啶 (800mg, 3.72mmol) 和苯基甲硫醇 (0.56mL, 4.83mmol) 于1,4-二噁烷 (5.0mL) 中的混合物中添加DIPEA (1.30mL, 7.44mmol)、Xant-Phos (108mg, 0.05mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (85mg, 0.02mmol), 将混合物在 N_2 气氛下脱气三次, 并且在120℃下搅拌16hr。将混合物用EtOAc稀释, 用水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法 (硅胶, 0-15% EtOAc/PE) 进行纯化, 以得到呈黄色固体的标题化合物 (950mg, 93.2% 产率)。LC/MS (ESI) (m/z): 258 (M+H)⁺。

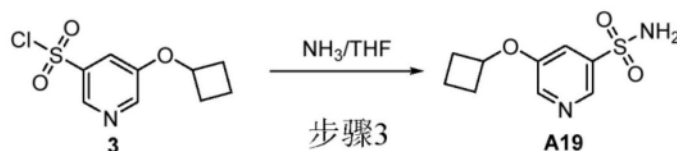
[0365] 步骤3: 3-(苄硫基)-5-环丙氧基吡啶

[0366] 向3-(苄硫基)-5-环丙氧基吡啶 (100mg, 0.37mmol) 于AcOH (4.0mL) 和水 (1.0mL) 中的溶液中添加NCS (197mg, 1.48mmol) 和1NHCl水溶液 (2.0mL), 并且将混合物在r.t.下搅拌1hr。将混合物倒入到冰水中并且用DCM (3×5mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。在-50℃下将滤液添加到 NH_3 /THF (10mL, 1N) 中, 并且将所得混合物在r.t.下搅拌1hr。将混合物浓缩到干燥, 并且将残余物通过快速色谱法 (硅胶, 0-60% EtOAc/PE) 进行纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物 (45mg, 54% 产率)。LC/MS (ESI) (m/z): 215 (M+H)⁺。

[0367] 中间体A19: 5-环丁氧基吡啶-3-磺酰胺



[0368]



[0369] 步骤1: 3-(苄硫基)-5-环丁氧基吡啶

[0370] 在 N_2 气氛下在r.t.下向3-溴-5-环丁氧基吡啶(1.0g, 4.38mmol)于1,4-二噁烷(15mL)中的搅拌溶液中添加苯基甲硫醇(0.7mL, 5.69mmol)和DIPEA(1.1g, 8.77mmol),随后添加 $Pd_2(dba)_3$ (70mg, 0.09mmol)和XantPhos(130mg, 0.22mmol)。将混合物在 N_2 气氛下脱气三次,并且在 N_2 气氛下在100℃下搅拌过夜。将混合物用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-20% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色油的标题化合物(1.0g, 84.1%产率)。LC/MS (ESI) (m/z): 272 (M+H)⁺。

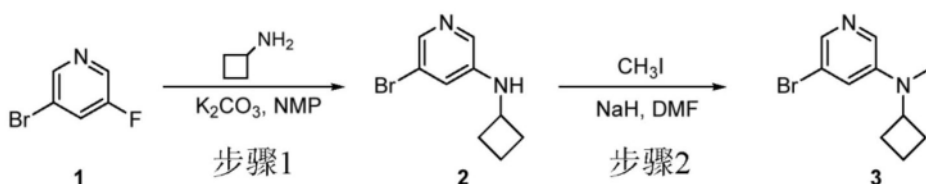
[0371] 步骤2: 5-环丁氧基吡啶-3-磺酰氯

[0372] 在0℃下向3-(苄硫基)-5-环丁氧基吡啶(200mg, 0.74mmol)于AcOH(4mL)和 H_2O (1mL)中的搅拌溶液中分批添加NCS(394mg, 2.95mmol),并且将混合物在室温下搅拌1hr。将混合物倒入到冰水中并且用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥以得到呈黄色油的标题化合物(150mg, 82.4%产率)。LC/MS (ESI) (m/z): 248 (M+H)⁺。

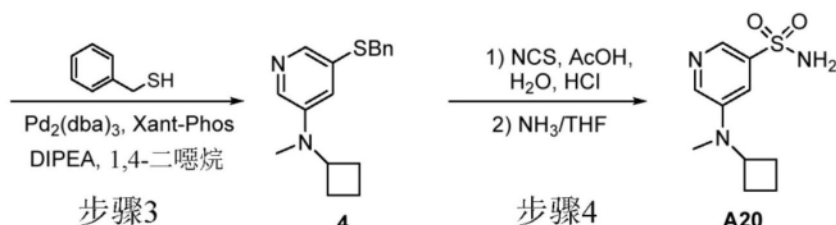
[0373] 步骤3: 5-环丁氧基吡啶-3-磺酰胺

[0374] 将5-环丁氧基吡啶-3-磺酰氯(150mg, 0.61mmol)于 NH_3/THF (10mL, 1M)中的混合物在室温下搅拌1hr。将混合物倒入到水中并且用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-10% MeOH/DCM)进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(120mg, 71.3%产率)。LC/MS (ESI) (m/z): 229 (M+H)⁺。

[0375] 中间体A20: 5-(环丁基(甲基)氨基)吡啶-3-磺酰胺



[0376]



[0377] 步骤1:5-溴-N-环丁基吡啶-3-胺

[0378] 在室温下向3-溴-5-氟吡啶 (3.5g, 19.9mmol) 和环丁胺 (3.41mL, 39.8mmol) 于NMP (35mL) 中的溶液中添加 K_2CO_3 (8.25g, 59.7mmol), 并且将混合物在高压釜中在200℃下搅拌3hr。将混合物冷却到室温, 并且用EtOAc稀释, 用水和盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法 (硅胶, 0-50% EtOAc/PE) 进行纯化, 以得到呈黄色固体的标题化合物 (570mg, 12.6% 产率)。LC/MS (ESI) (m/z): 227 (M+H)⁺。

[0379] 步骤2:5-溴-N-环丁基-N-甲基吡啶-3-胺

[0380] N_2 气氛下在0℃下向5-溴-N-环丁基吡啶-3-胺 (300mg, 1.32mmol) 于DMF (3mL) 中的溶液中添加NaH (79mg, 1.98mmol, 60% 分散于矿物油中), 并且将混合物在室温下搅拌0.5hr。在0℃下添加 CH_3I (0.12mL, 1.98mmol), 并且将混合物在 N_2 气氛下在r.t.下搅拌2hr。将混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭, 并用EtOAc (3×5mL) 萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法 (硅胶, 0-50% EtOAc/PE) 进行纯化, 以得到呈无色油的标题化合物 (210mg, 65.9% 产率)。LC/MS (ESI) (m/z): 241 (M+H)⁺。

[0381] 步骤3:5-(苄基硫烷基)-N-环丁基-N-甲基吡啶-3-胺

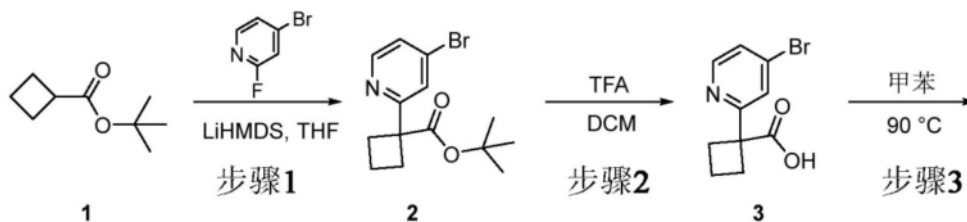
[0382] 在 N_2 气氛下向5-溴-N-环丁基-N-甲基吡啶-3-胺 (200mg, 0.83mmol)、苯基甲硫醇 (0.13mL, 1.08mmol) 和DIPEA (214mg, 1.66mmol) 于1,4-二噁烷 (3mL) 中的混合物中添加XantPhos (48mg, 0.08mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (38mg, 0.04mmol), 并且将混合物在 N_2 气氛下脱气三次, 并且在120℃下搅拌3hr。将混合物用EtOAc稀释, 用水和盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法 (硅胶, 0-50% EtOAc/PE) 进行纯化, 以得到呈黄色固体的标题化合物 (210mg, 89.0% 产率)。LC/MS (ESI) (m/z): 285 (M+H)⁺。

[0383] 步骤4:5-[环丁基(甲基)氨基]吡啶-3-磺酰胺

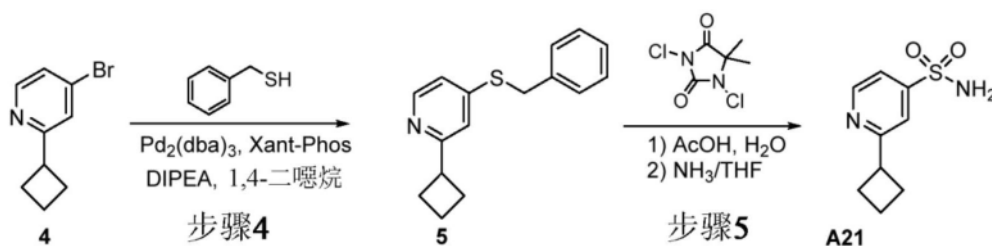
[0384] 在0℃下向5-(苄基硫烷基)-N-环丁基-N-甲基吡啶-3-胺 (100mg, 0.35mmol) 于AcOH (4mL) 和 H_2O (1mL) 中的溶液中添加NCS (141mg, 1.06mmol) 和1N HCl水溶液 (2mL, 2.00mmol)。将混合物在室温下搅拌1hr, 并且倒入到冰水中。将混合物用DCM (2×5mL) 萃取, 并且将合并的有机层用水和盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。在0℃下将滤液倒入 NH_3 /THF (10mL, 1M) 中, 并且将所得混合物在25℃下搅拌2hr。将混合物用DCM稀释, 用水和盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法 (硅胶, 0-60% EtOAc/

PE) 进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(40mg, 47.1%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.42(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.41(s, 1H), 4.94(s, 2H), 4.13-4.05(m, 1H), 2.94(s, 3H), 2.35-2.29(m, 2H), 2.18-2.10(m, 2H), 1.79-1.70(m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 242 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0385] 中间体A21: 2-环丁基吡啶-4-磺酰胺



[0386]



[0387] 步骤1: 1-(4-溴吡啶-2-基)环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0388] 在 N_2 气氛下在 -78°C 下向环丁烷甲酸叔丁酯(1.4g, 8.96mmol)于THF(20mL)中的溶液中添加LiHMDS(13.44mL, THF中1M), 并且将混合物在 -78°C 下搅拌1hr。然后, 添加4-溴-2-氟吡啶(1.58g, 8.96mmol)于THF(5mL)中的溶液。将所得混合物反应在 -78°C 至r. t. 下搅拌16hr。将反应用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭, 并用EtOAc($2 \times 30\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-10% EtOAc/PE)进行纯化, 以得到呈黄色油的标题化合物(1.2g, 42.9%产率)。LC/MS (ESI) m/z : 312 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0389] 步骤2: 1-(4-溴吡啶-2-基)环丁烷-1-甲酸

[0390] 向1-(4-溴吡啶-2-基)环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.2g, 3.84mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加TFA(3mL), 并且将混合物在 30°C 下搅拌2hr。将混合物浓缩到干燥以得到呈棕色油的标题化合物(0.8g, 81.3%产率), 其直接用于下一反应。LC/MS (ESI) (m/z): 256 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0391] 步骤3: 4-溴-2-环丁基吡啶

[0392] 将1-(4-溴吡啶-2-基)环丁烷-1-甲酸(0.8g, 3.12mmol)于甲苯(6mL)中溶液在 90°C 下搅拌16hr。将混合物浓缩到干燥, 并且将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-20% EtOAc/PE)进行纯化, 以得到呈黄色油的标题化合物(620mg, 93.6%产率)。LC/MS (ESI) m/z : 212 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0393] 步骤4: 4-(苄硫基)-2-环丁基吡啶

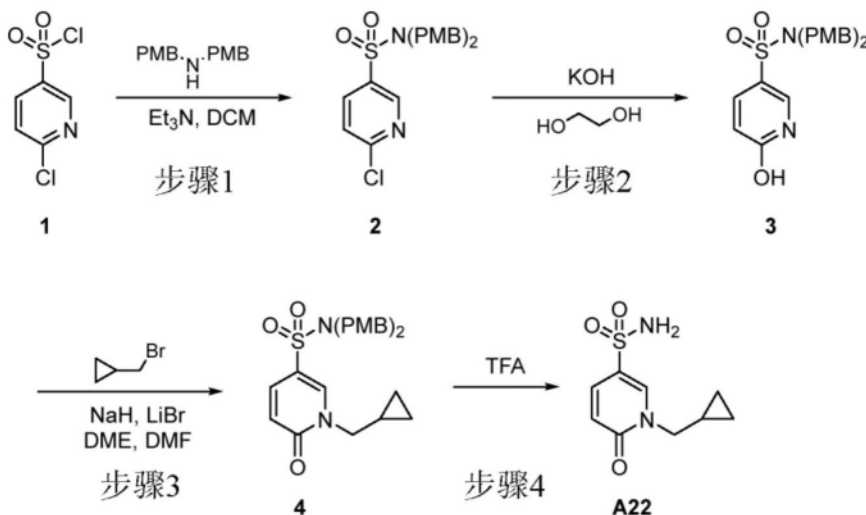
[0394] 在 N_2 气氛下向4-溴-2-环丁基吡啶(620mg, 2.92mmol)和苯基甲硫醇(0.52mL, 4.39mmol)于1, 4-二噁烷(6mL)中的混合物中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (268mg, 0.29mmol), 随后添加XantPhos(338mg, 0.59mmol)和DIEA(1.45mL, 8.77mmol)。将混合物在 N_2 气氛下脱气三次, 并在 100°C 下搅拌3hr。将反应用饱和 NH_4Cl 水溶液洗涤, 并用EtOAc($2 \times 20\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-60% EtOAc/PE)进行纯化, 以得到呈黄色固体的标题化合物(550mg, 73.7%产率)。

率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.33 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.02-7.38 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.29-7.28 (m, 1H), 6.99-6.98 (m, 1H), 6.93 (dd, J=5.3, 1.8Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.63-3.54 (m, 1H), 2.35-2.22 (m, 4H), 2.10-1.9 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H)。LC/MS (ESI) m/z: 256 (M+H)⁺。

[0395] 步骤5: 2-环丁基吡啶-4-磺酰胺

[0396] 在0℃下向4-(苄硫基)-2-环丁基吡啶 (100mg, 0.39mmol) 于AcOH (3mL) 和H₂O (1mL) 中的溶液中添加1,3-二氯-5,5-二甲基乙内酰脲 (154mg, 0.78mmol), 并且将混合物在0℃下搅拌1.5hr。将混合物用水稀释并用DCM (3x 10mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并且过滤。在0℃下将滤液添加到NH₃/THF溶液 (10mL, 1M) 中, 并且将所得混合物在r.t.下搅拌1hr。将混合物用水和盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法 (硅胶, 0-30% EtOAc/PE) 进行纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物 (50mg, 60.2% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.78 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (dd, J=5.1, 1.6Hz, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 2.42-2.32 (m, 4H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 1H)。LC/MS (ESI) (m/z): 213 (M+H)⁺。

[0397] 中间体A22: 1-(环丙基甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺



[0399] 步骤1: 6-氯-N,N-双[(4-甲氧基苄基)甲基]吡啶-3-磺酰胺

[0400] 在0℃下向6-氯吡啶-3-磺酰氯 (2.3g, 10.9mmol) 于DCM (25mL) 中的溶液中添加双(4-甲氧基苄基)胺 (2.73mL, 11.4mmol) 和TEA (1.96mL, 14.1mmol), 并且将混合物在r.t.下搅拌2hr。将混合物用饱和NH₄Cl水溶液和盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物与MTBE一起研磨, 过滤, 并且将滤饼在真空下干燥以得到呈白色固体的标题化合物 (4.4g, 93.7% 产率)。LC/MS (ESI) (m/z): 433 (M+H)⁺。

[0401] 步骤2: 6-羟基-N,N-双[(4-甲氧基苄基)甲基]吡啶-3-磺酰胺

[0402] 在r.t.下向6-氯-N,N-双[(4-甲氧基苄基)甲基]吡啶-3-磺酰胺 (4.4g, 10.2mmol) 于乙烷-1,2-二醇 (80mL) 中的溶液中添加KOH (40mL, 80mmol), 并且将混合物在150℃下搅拌2hr。将混合物用水稀释并用CHCl₃/i-PrOH (3x 40mL, v/v=3/1) 萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法 (硅胶, 0-20% MeOH/DCM) 进行纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物 (4g, 94.9% 产率)。

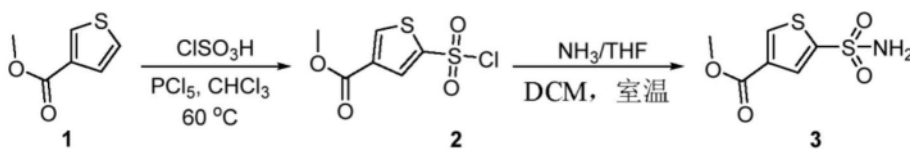
[0403] 步骤3: 1-(环丙基甲基)-N,N-双[(4-甲氧基苄基)甲基]-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺

[0404] 在 N_2 气氛下在 0°C 下向6-羟基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]吡啶-3-磺酰胺(1g, 2.41mmol)和LiBr(0.03mL, 0.48mmol)于DME(16mL)和DMF(4mL)中的混合物中添加NaH(0.09g, 3.62mmol, 60%分散于矿物油中),并且将混合物在 25°C 下搅拌10min。然后向混合物中添加(溴甲基)环丙烷(0.25mL, 2.58mmol),并且将所得混合物在 60°C 下搅拌16hr。将混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭,并用EtOAc($2 \times 30\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-20% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈无色油的标题化合物(490mg, 43.3%产率)。LC/MS(ESI)(m/z): 469(M+H)⁺。

[0405] 步骤4: 1-(环丙基甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺

[0406] 将1-(环丙基甲基)-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺(490mg, 1.05mmol)和TFA(10mL)的混合物在 70°C 下搅拌3hr。将混合物浓缩到干燥并与DCM共蒸发两次。将残余物用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液中和,并用DCM($3 \times 10\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥以得到呈黄色固体的标题化合物(200mg, 83.7%产率)。LC/MS(ESI)(m/z): 229(M+H)⁺。

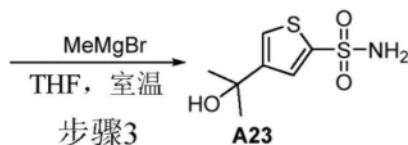
[0407] 中间体A23: 4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺



[0408]

步骤1

步骤2



[0409] 步骤1: 5-(氯磺酰基)噻吩-3-甲酸甲酯

[0410] 在 N_2 气氛下在 0°C 下向噻吩-3-甲酸甲酯(5.0g, 35.17mmol)于 $CHCl_3$ (70mL)中的溶液中添加 $ClSO_3H$ (6.15g, 52.75mmol)、 PCl_5 (14.65g, 70.33mmol),添加之后,将混合物在 60°C 下搅拌2hr。将混合物倒入到冰水中并且用DCM($2 \times 50\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥以得到呈黄色油的标题化合物(6.5g, 76.8%产率),其直接用于下一反应。

[0411] 步骤2: 5-氨磺酰基噻吩-3-甲酸甲酯

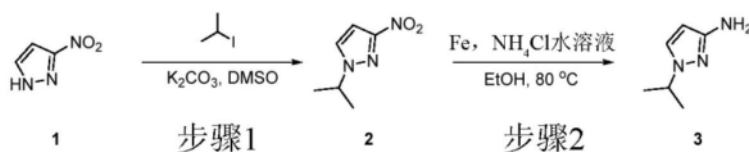
[0412] 向5-(氯磺酰基)噻吩-3-甲酸甲酯(6.5g, 27mmol)于DCM(50mL)中的溶液中添加 NH_3/THF 溶液(150mL, 1M),并且将混合物在r.t.下搅拌2hr。将混合物用水稀释并用DCM($2 \times 50\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-5% MeOH/DCM)进行纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(3.7g, 61.9%产率)。LC/MS(ESI)m/z: 219(M-H)⁻。

[0413] 步骤3: 4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺

[0414] 在 0°C 下向5-氨磺酰基噻吩-3-甲酸甲酯(3.7g, 16.7mmol)于THF(100mL)中的溶液中逐滴添加MeMgBr溶液(25.0mL, 75mmol, THF中3M),并且将混合物在 N_2 气氛下搅拌2hr。将混合物用 NH_4Cl 水溶液淬灭,并用EtOAc($2 \times 30\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-5% MeOH/DCM)进行

纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(2.78g,75.1%产率)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ 7.60(s,2H),7.56(d,J=1.7Hz,1H),7.53(d,J=1.7Hz,1H),5.22(s,1H),1.42(s,6H)。LC/MS (ESI) m/z:222(M+H)⁺。

[0415] 中间体A24:1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺



[0416]



[0417] 步骤1:3-硝基-1-(丙-2-基)-1H-吡唑

[0418] 在0℃下向3-硝基-1H-吡唑(5g,44.2mmol)于DMF(50mL)中的溶液中以小部分添加NaH(1.95g,48.6mmol,60%分散于矿物油中),并且将混合物在r.t.下搅拌0.5hr。在0℃下向上述混合物中添加2-溴丙烷(5.0mL,53mmol),并且将所得混合物在r.t.下搅拌过夜。将反应混合物倒入到冰水中并且用MTBE(4×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-35% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(3.75g,54.7%产率)。LC/MS (ESI) m/z:156(M+H)⁺。

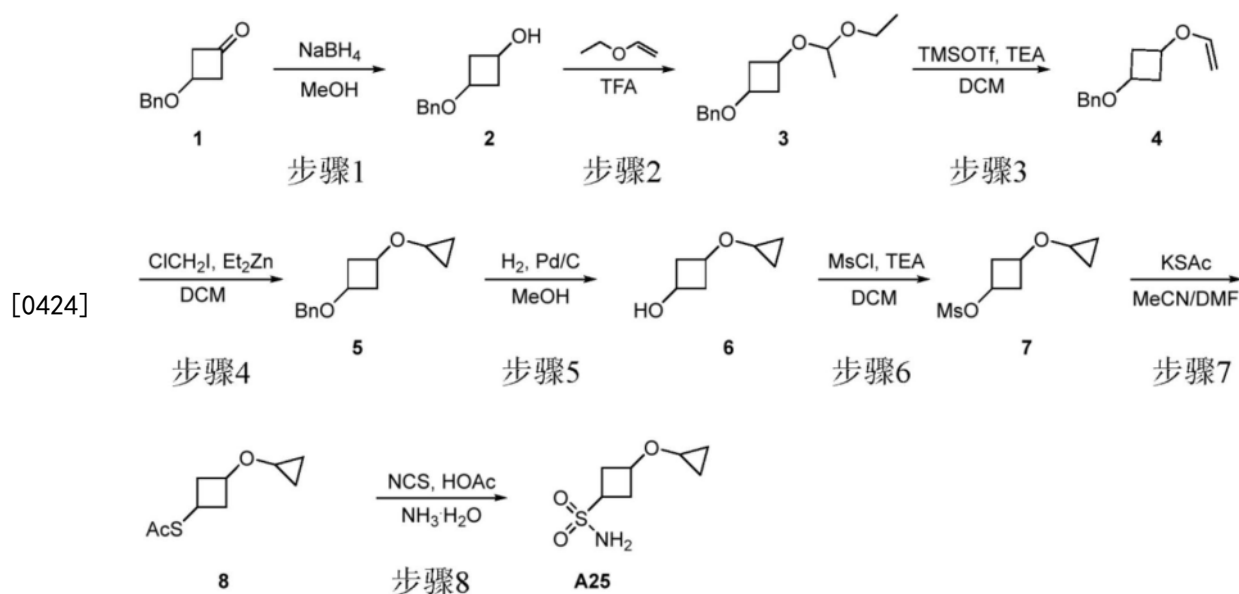
[0419] 步骤2:1-(丙-2-基)-1H-吡唑-3-胺

[0420] 向3-硝基-1-(丙-2-基)-1H-吡唑(7.7g,49.63mmol)于EtOH(100mL)和水(25mL)中的溶液中添加NH₄Cl(7.97g,149mmol)和Fe(8.34g,149mmol),并且将混合物在80℃下搅拌1hr。完成之后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤。将滤饼用EtOH(2×20mL)洗涤。将滤液用DCM(100mL)稀释,用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-10% MeOH/DCM)进行纯化,以得到呈淡黄色固体的标题化合物(4.4g,70.8%产率)。LC/MS (ESI) m/z:126(M+H)⁺。

[0421] 步骤3:1-(丙-2-基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

[0422] 在0℃下向1-(丙-2-基)-1H-吡唑-3-胺(2g,16mmol)于6N HCl水溶液(40mL)中的溶液中逐滴添加NaNO₂(1.66g,24mmol)于水(10mL)中的溶液,并且将混合物在0℃下搅拌30min。在0℃下将混合物逐滴添加到饱和SO₂/AcOH溶液(40mL)中,随后添加CuCl₂(2.1g,16mmol),并且将所得混合物在0℃至r.t.下搅拌2hr。将混合物倒入到冰水中并且用DCM(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤。在0℃下将滤液逐滴添加到NH₃/THF溶液(60mL,1M)中,并且将所得混合物在r.t.下搅拌过夜。将混合物浓缩到干燥,并且将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-5% MeOH/DCM)进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(860mg,28.4%产率)。LC/MS (ESI) m/z:190(M+H)⁺。

[0423] 中间体A25:3-环丙氧基环丁烷-1-磺酰胺



[0425] 步骤1: 3-(苄氧基)环丁-1-醇

[0426] 在0℃下向3-(苄氧基)环丁-1-酮(4.50mL, 28.4mmol)于MeOH(50mL)中的溶液中分批添加NaBH₄(1.44g, 42.5mmol), 并且将混合物在0℃下搅拌3hr。将反应用饱和NH₄Cl水溶液淬灭, 并用EtOAc(2×15mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩到干燥以得到呈黄色油的标题化合物(5g, 98.9%产率)。LC/MS(ESI)m/z: 179(M+H)⁺。

[0427] 步骤2: ((3-(1-乙氧基乙氧基)环丁氧基)甲基)苯

[0428] 在N₂气氛下在0℃下向3-(苄氧基)环丁-1-醇(2.5g, 14.0mmol)于乙基乙烯基醚(15mL)中的溶液中添加TFA(0.02mL, 0.28mmol), 并且将混合物在25℃下搅拌过夜。将混合物用饱和NaHCO₃水溶液稀释, 并且用EtOAc(2×10mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以得到呈黄色油的标题化合物(3.5g, 99.7%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.26(m, 5H), 4.66(q, J=5.3Hz, 1H), 4.42(s, 2H), 3.85-3.75(m, 1H), 3.70-3.57(m, 2H), 3.49-3.42(m, 1H), 2.70-2.58(m, 2H), 2.09-1.93(m, 2H), 1.28(d, J=5.4Hz, 3H), 1.22-1.12(m, 4H)。

[0429] 步骤3: ((3-(乙烯基氧基)环丁氧基)甲基)苯

[0430] 在N₂气氛下在0℃下向{[3-(1-乙氧基乙氧基)环丁氧基]甲基}苯(3.5g, 14.0mmol)于DCM(35mL)中的溶液中添加TEA(5.90mL, 42.6mmol)和TMSOTf(7.60mL, 41.9mmol), 并且将混合物在25℃下搅拌3hr。在0℃下将混合物用1N NaOH水溶液(42mL)淬灭, 并且用DCM(2×20mL)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-2% EtOAc/PE)进行纯化, 以得到呈无色油的标题化合物(1g, 35.0%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.28(m, 5H), 6.34(dd, J=14.4, 6.8Hz, 1H), 4.44(s, 2H), 4.14-4.06(m, 1H), 4.04-3.95(m, 2H), 3.79-3.71(m, 1H), 2.80-2.69(m, 2H), 2.13-2.02(m, 2H)。

[0431] 步骤4: ((3-(环丙氧基)环丁氧基)甲基)苯

[0432] 在N₂气氛下在0℃下将Et₂Zn(5.40mL, 甲苯中1M)添加到DCM(5mL)中, 随后在0℃下添加ClCH₂I(0.90mL, 12.2mmol)。将混合物在0℃下搅拌10min, 并且添加{[3-(乙烯基氧基)环丁氧基]甲基}苯(500mg, 2.45mmol)于DCM(3.5mL)中的溶液。将混合物在0℃下搅拌1小

时,并且用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭。将混合物用DCM ($2 \times 10\text{mL}$) 萃取,并且将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-5% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈无色油的标题化合物(400mg,74.9%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.27(m,5H),4.42(s,2H),3.73-3.65(m,2H),3.24-3.19(m,1H),2.62-2.62(m,2H),2.07-1.96(m,2H),0.58-0.54(m,2H),0.45-0.41(m,2H)。

[0433] 步骤5:3-环丙氧基环丁-1-醇

[0434] 在 N_2 气氛下在r.t.下向[(3-环丙氧基环丁氧基)甲基]苯(400mg,1.83mmol)于MeOH(4mL)中的溶液中添加Pd/C(20mg,10%wt),并且将混合物在 H_2 气囊下在40℃下搅拌2hr。将混合物过滤,并且将滤液在减压下浓缩到干燥以得到呈无色油的标题化合物(230mg,97.9%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 3.95-3.86(m,1H),3.68-3.61(m,1H),3.23-3.18(m,1H),2.76-2.70(m,2H),1.98(s,1H),1.93-1.87(m,2H),0.55(t, $J=7.3\text{Hz}$,2H),0.45-0.42(m,2H)。

[0435] 步骤6:甲磺酸3-环丙氧基环丁酯

[0436] 在 N_2 气氛下在0℃下向3-环丙氧基环丁-1-醇(150mg,1.17mmol)于DCM(4mL)中的溶液中添加TEA(0.32mL,2.34mmol)和MsCl(0.10mL,1.29mmol),并且将混合物在30℃下搅拌2.5hr。将混合物用水淬灭并且用DCM($3 \times 10\text{mL}$)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩到干燥以得到呈棕色油的标题化合物(240mg,99.9%产率),其在无需进一步纯化的情况下直接用于下一步骤。

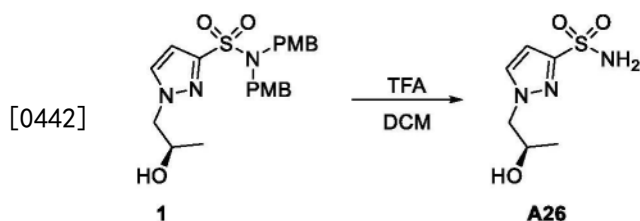
[0437] 步骤7:S-(3-环丙氧基环丁基)乙酰硫基

[0438] 在 N_2 气氛下在室温下向[3-(环丙基甲基)环丁基]甲磺酸(240mg,1.17mmol)于MeCN(1mL)和DMF(4mL)中的溶液中添加KSAc(534mg,4.68mmol),并且将混合物在90℃下搅拌2hr。将混合物用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-5% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色油的标题化合物(217mg,99.9%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 4.30-4.24(m,1H),3.99-3.92(m,1H),3.21-3.18(m,1H),2.62-2.52(m,2H),2.32-2.23(m,5H),0.58-0.53(m,2H),0.45-0.41(m,2H)。

[0439] 步骤8:3-环丙氧基环丁烷-1-磺酰胺

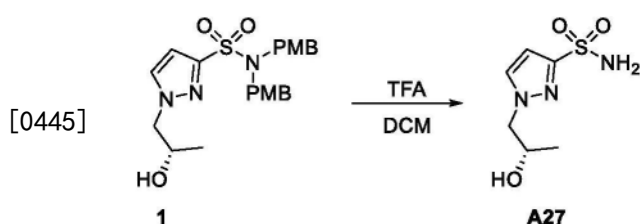
[0440] 在 N_2 气氛下在0℃下向1-[(3-环丙氧基环丁基)硫烷基]乙-1-酮(100mg,0.537mmol)于AcOH(1mL)和 H_2O (0.2mL)中的溶液中添加NCS(233mg,1.75mmol),并且将混合物在30℃下搅拌2hr。在0℃下将混合物倒入 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10mL,15%wt)中,并且将混合物在30℃下搅拌过夜。将混合物浓缩到干燥,并且将残余物与THF一起研磨。将混合物过滤并将滤液在减压下浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-5%MeOH/DCM)进行纯化,以得到呈无色固体的标题化合物(70mg,68.2%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 4.74(d, $J=4.0\text{Hz}$,2H),4.41-4.35(m,1H),4.06-3.98(m,1H),3.79-3.76(m,1H),3.46-3.42(m,1H),3.25-3.22(m,1H),2.74-2.65(m,2H),2.50-2.35(m,2H),0.59-0.53(m,2H),0.48-0.43(m,2H)。LC/MS(ESI) m/z :192(M+H) $^+$ 。

[0441] 中间体A26:(R)-1-(2-羟基丙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



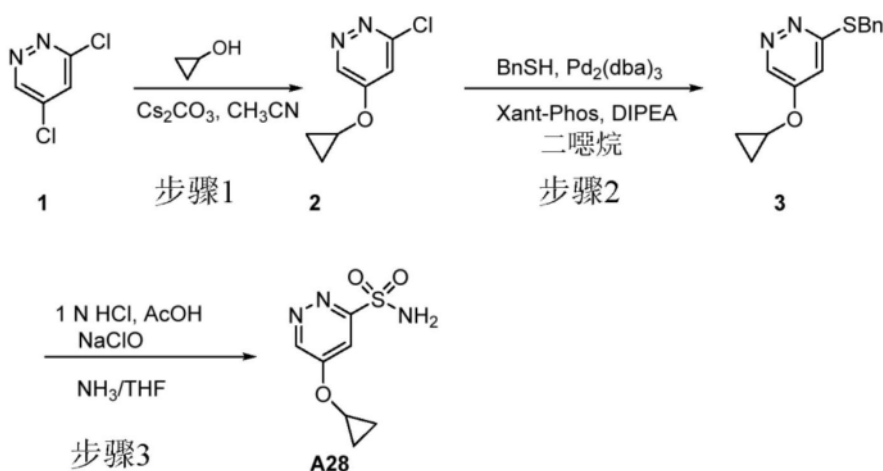
[0443] 在0℃下向1-[(2R)-2-羟基丙基]-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑-3-磺酰胺(200mg, 0.45mmol)于DCM(3mL)中的溶液中添加TFA(2mL), 并且将混合物在25℃下搅拌3hr。将混合物在减压下浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-20% MeOH/DCM)进行纯化, 以得到呈无色油的标题化合物(38mg, 41.3%产率)。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ7.51(d, J=2.0Hz, 1H), 6.72(d, J=2.0Hz, 1H), 5.30(s, 2H), 4.29-4.15(m, 2H), 4.04(dd, J=14.4, 8.8Hz, 1H), 1.25(s, 3H)。LC/MS(ESI)m/z: 206(M+H)⁺。

[0444] 中间体A27: (S)-1-(2-羟基丙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



[0446] 在0℃下向1-[(2S)-2-羟基丙基]-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑-3-磺酰胺(130mg, 0.28mmol)于DCM(3mL)中的溶液中添加TFA(2mL), 并且将混合物在25℃下搅拌3hr。将混合物在减压下浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-20% MeOH/DCM)进行纯化, 以得到呈无色油的标题化合物(50mg, 84.7%产率)。LC/MS(ESI)m/z: 206(M+H)⁺。

[0447] 中间体A28: 5-环丙氧基吡嗪-3-磺酰胺



[0449] 步骤1: 3-氯-5-环丙氧基吡嗪

[0450] 在N₂气氛下在室温下向3,5-二氯吡嗪(1.0g, 6.7mmol)和Cs₂CO₃(3.3g, 10mmol)于MeCN(10mL)中的混合物中添加环丙醇(780mg, 13.5mmol)。将混合物在N₂气氛下在80℃下搅拌过夜。将混合物过滤, 并且将滤液浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-30% EtOAc/PE)进行纯化, 以得到呈淡黄色油的标题化合物(320mg, 33.2%产率)。

[0451] 步骤2: 3-(苄硫基)-5-环丙氧基吡嗪

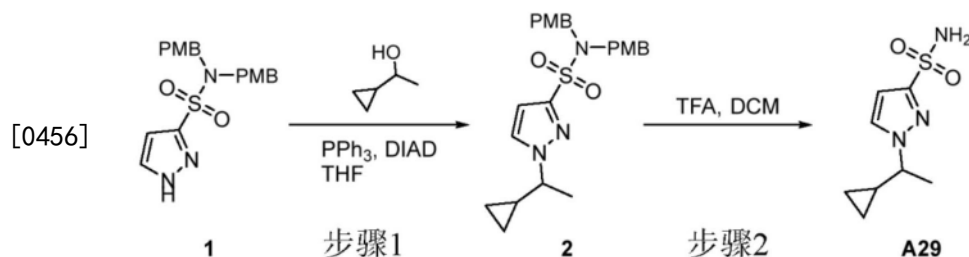
[0452] 在N₂气氛下在室温下向5-氯-3-环丙氧基吡嗪(300mg, 1.8mmol)和DIEA(460mg,

3.6mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的混合物中添加Xantphos(105mg,0.18mmol)和Pd(dba)₃(72mg,0.1mmol)。将混合物在N₂气氛下在100℃下搅拌5hr。将混合物倒入到冰水中并且用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-50% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(320mg,70.4%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.65(d,J=2.6Hz,1H),7.45(d,J=7.2Hz,2H),7.31(t,J=7.3Hz,2H),7.22(dd,J=20.4,4.9Hz,1H),6.95(d,J=2.6Hz,1H),4.61(s,2H),3.82-3.71(m,1H),0.88-0.84(m,2H),0.82-0.77(m,2H)。LC/MS(ESI)m/z:259(M+H)⁺。

[0453] 步骤3:5-环丙氧基吡嗪-3-磺酰胺

[0454] 在N₂气氛下在0℃下向3-(苄基硫烷基)-5-环丙氧基吡嗪(130mg,0.5mmol)和1NHC1水溶液(3mL,3.0mmol)于DCM(5mL)中的混合物中逐滴添加NaClO水溶液(1.5mL,10-15%wt)。将混合物在N₂气氛下在0℃下搅拌2hr。将层分离,并且在N₂气氛下在0℃下将有机层逐滴添加到NH₃/THF溶液(3mL,2M)中。将混合物在0℃至r.t.下搅拌2hr。将混合物浓缩到干燥,并且将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(32mg,29.6%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ9.00(d,J=2.2Hz,1H),7.78(d,J=2.4Hz,1H),5.69(s,2H),4.02-3.93(m,1H),1.04-0.96(m,2H),0.93-0.86(m,2H)。LC/MS(ESI)m/z:216(M+H)⁺。

[0455] 中间体A29:1-(1-环丙基乙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



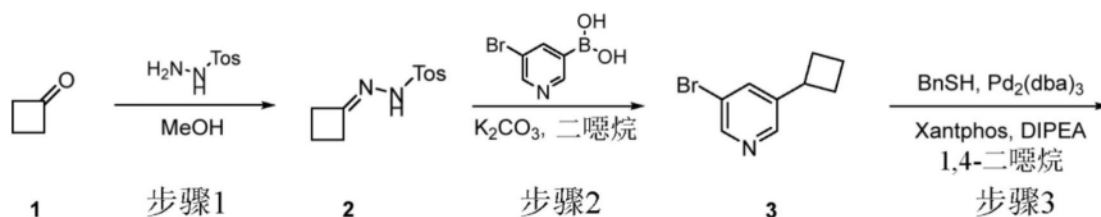
[0457] 步骤1:1-(1-环丙基乙基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

[0458] 在N₂气氛下在r.t.下向N,N-双[4-(4-甲氧基苄基)甲基]-1H-吡唑-3-磺酰胺(700mg,1.81mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加PPh₃(949mg,3.62mmol)和1-甲基环丙-1-醇(234mg,2.72mmol),随后逐滴添加DIAD(732mg,3.62mmol)。将混合物在室温下搅拌16hr。将混合物用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-30% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈无色油的标题化合物(650mg,79.0%产率)。LC/MS(ESI)m/z:456(M+H)⁺。

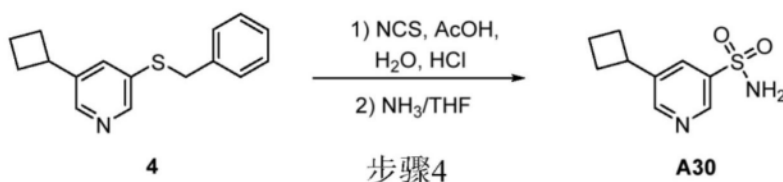
[0459] 步骤2:1-(1-环丙基乙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

[0460] 在0℃下向1-(1-环丙基乙基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-磺酰胺(650mg,1.43mmol)于MeCN(8mL)中的溶液中添加CAN(3.95g,7.14mmol),并且将混合物在0℃下搅拌2hr。将混合物用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-60% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(50mg,16.3%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.55(d,J=1.5Hz,1H),6.73(d,J=1.9Hz,1H),5.18(s,2H),4.19-4.12(m,1H),1.60(d,J=6.7Hz,4H),1.55-1.47(m,1H),0.72-0.65(m,1H),0.50-0.40(m,2H),0.38-0.31(m,1H)。LC/MS(ESI)m/z:216(M+H)⁺。

[0461] 中间体A30:5-环丁基吡啶-3-磺酰胺



[0462]



[0463] 步骤1:N'-环亚丁基-4-甲基苯-1-磺酰肼

[0464] 将环丁酮(2.69mL, 35.6mmol)和4-甲基苯磺酰肼(6.64g, 35.6mmol)于MeOH(25mL)中的混合物在50℃下搅拌1hr。将混合物在真空下浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(8.5g, 99.0%产率),其在无需进一步纯化的情况下直接用于下一步骤。LC/MS(ESI) (m/z): 239(M+H)⁺。

[0465] 步骤2:3-溴-5-环丁基吡啶

[0466] 在室温下向(5-溴吡啶-3-基)硼酸(3g, 14.8mmol)和N'-环亚丁基-4-甲基苯-1-磺酰肼(4.25g, 17.8mmol)于1,4-二噁烷(30mL)中的混合物中添加K₂CO₃(6.16g, 44.6mmol),并且将混合物在100℃下搅拌16hr。将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-50% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈棕色油的标题化合物(800mg, 25.4%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.69(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.00(s, 1H), 3.68-3.61(m, 1H), 2.84(d, J=7.2Hz, 2H), 1.97-1.82(m, 4H)。

[0467] 步骤3:3-(苄基硫烷基)-5-环丁基吡啶

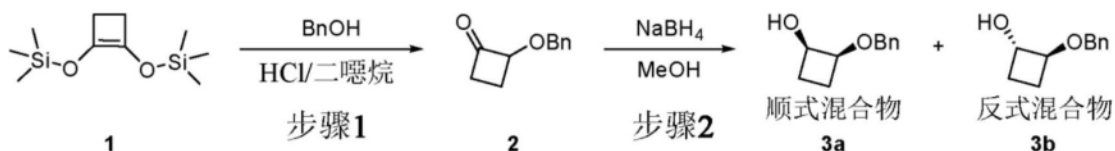
[0468] 在N₂气氛下在室温下向3-溴-5-环丁基吡啶(300mg, 1.41mmol)和苯基甲硫醇(0.20mL, 1.70mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的混合物中添加Xantphos(81.8mg, 0.14mmol)、Pd₂(dba)₃(64.76mg, 0.071mmol)和DIPEA(0.47mL, 2.83mmol),并且将混合物在N₂气氛下在120℃下搅拌3hr。将混合物用EtOAc(20mL)稀释,用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-20% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色油的标题化合物(170mg, 47.1%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.69(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.41-7.23(m, 5H), 4.96(s, 2H), 3.68-3.61(m, 1H), 2.84(d, J=7.2Hz, 2H), 1.97-1.82(m, 4H)。

[0469] 步骤4:5-环丁基吡啶-3-磺酰胺

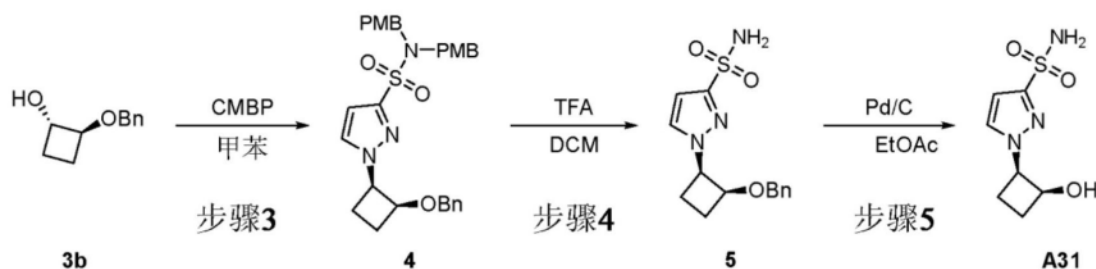
[0470] 在0℃下向3-(苄基硫烷基)-5-环丁基吡啶(170mg, 0.67mmol)于AcOH(8mL)和H₂O(2mL)中的溶液中添加NCS(267mg, 1.99mmol)和HCl水溶液(4mL, 4.00mmol, 1M),并且将混合物在25℃下搅拌2hr。将混合物倒入到水(30mL)中并且用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机

层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。将滤液添加到 NH_3/THF 溶液(5mL,2M)中,并且将混合物在25℃下搅拌3hr。将混合物浓缩到干燥,并且将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-20% MeOH/DCM)进行纯化,以得到呈棕色固体的标题化合物(48mg,34.0%产率)。 ^1H NMR (400MHz,DMSO- d_6) δ 8.79(s,1H),8.66(s,1H),8.05(s,1H),7.57(s,2H),3.77-3.61(m,1H),2.39-2.33(m,2H),2.21-2.00(m,3H),1.88(t,J=9.1Hz,1H)。LC/MS (ESI) m/z :213($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0471] 中间体A31:1-(rel-(1R,2S)-2-羟基环丁基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



[0472]



[0473] 步骤1:2-(苄氧基)环丁-1-酮

[0474] 在0℃下向苯基甲醇(2.70mL,26.0mmol)于HCl/1,4-二噁烷(30mL)中的溶液中添加1,2-双((三甲基甲硅烷基)氧基)环丁-1-烯(5.57mL,21.70mmol)。将混合物在80℃下搅拌2hr。将混合物用水稀释并用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-30% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色油的标题化合物(2.3g,60.2%产率)。LC/MS (ESI) (m/z):177($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0475] 步骤2:rel-(1R,2S)-2-(苄氧基)环丁-1-醇和rel-(1S,2S)-2-(苄氧基)环丁-1-醇

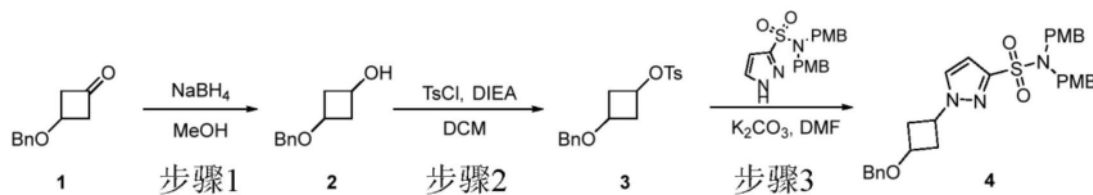
[0476] 在0℃下向2-(苄氧基)环丁-1-酮(2.3g,13.05mmol)于MeOH(20mL)中的溶液中分批添加 NaBH_4 (0.99g,26.1mmol),并且将混合物在r.t.下搅拌2hr。将混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液(10mL)淬灭,并用EtOAc(3x 15mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-60% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色油的化合物3a(1.0g,43.0%产率)和化合物3b(1.1g,47.3%产率)。化合物3a: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.29(m,5H),4.60-4.51(m,2H),4.11-4.05(m,1H),3.81-3.76(m,1H),2.08-1.96(m,2H),1.40-1.31(m,2H);LC/MS (ESI) (m/z):179($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。化合物3b: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.28(m,5H),4.58-4.49(m,2H),4.30-4.26(m,1H),4.13-4.08(m,1H),2.09-1.92(m,4H)。LC/MS (ESI) (m/z):179($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0477] 步骤3:1-(rel-(1R,2S)-2-(苄氧基)环丁基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

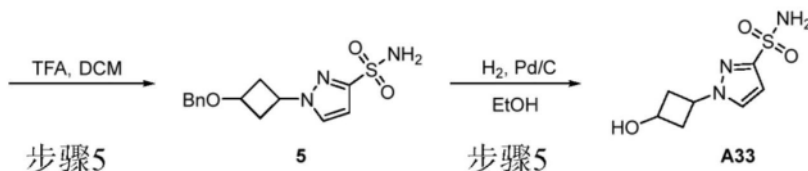
[0478] 在 N_2 气氛下在0℃下向N,N-双(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-磺酰胺(350mg,0.90mmol)和rel-(1S,2S)-2-(苄氧基)环丁-1-醇(161mg,0.90mmol)于甲苯(10mL)中的混合物中添加CMBP(654mg,2.71mmol)。将混合物在110℃下搅拌16hr。将混合物浓缩到干燥,

1H), 4.43-4.39 (m, 1H), 4.37-4.28 (m, 1H), 2.81-2.60 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 1H), 1.46-1.39 (m, 1H)。LC/MS (ESI) (m/z): 218 (M+H)⁺。

[0489] 中间体A33: 1-(3-羟基环丁基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



[0490]



[0491] 步骤1: 3-(苄氧基)环丁-1-醇

[0492] 在N₂气氛下在0℃下向3-(苄氧基)环丁-1-酮(1.8g, 10.2mmol)于MeOH(20mL)中的溶液中分批添加NaBH₄(0.69g, 20.4mmol), 并且将混合物在N₂气氛下在r.t.搅拌下3hr。将混合物用饱和NH₄Cl水溶液淬灭, 并用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-50% EtOAc/PE)进行纯化, 以得到呈无色油的标题化合物(1.7g, 93.4%产率)。LC/MS (ESI) m/z: 179 (M+H)⁺。

[0493] 步骤2: 4-甲基苯-1-磺酸3-(苄氧基)环丁酯

[0494] 在N₂气氛下在0℃下向3-(苄氧基)环丁-1-醇(360mg, 2.0mmol)和TEA(410mg, 4.0mmol)于DCM(10mL)中的混合物中逐滴添加TosCl(580mg, 3.0mmol)于DCM(2mL)中的溶液。将混合物在N₂气氛下在r.t.下搅拌3hr。将反应混合物用冰水(20mL)淬灭, 并用DCM(2×10mL)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-30% EtOAc/PE)进行纯化, 以得到呈无色油的标题化合物(490mg, 72.8%产率)。LC/MS (ESI) m/z: 333 (M+H)⁺。

[0495] 步骤3: 1-[3-(苄氧基)环丁基]-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑-3-磺酰胺

[0496] 在室温下向4-甲基苯-1-磺酸3-(苄氧基)环丁酯(200mg, 0.6mmol)、N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑-3-磺酰胺(200mg, 0.5mmol)于DMF(10mL)中的混合物中添加K₂CO₃(145mg, 1.0mmol), 并且将混合物在N₂气氛下在60℃下搅拌2天。将混合物用EtOAc稀释, 用水和盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-10% EtOAc/PE)进行纯化, 以得到呈无色油的标题化合物(185mg, 65.4%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.03 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.43-7.24 (m, 5H), 7.03 (d, J=8.6Hz, 4H), 6.81 (d, J=8.6Hz, 4H), 6.72 (d, J=2.3Hz, 1H), 5.19-4.98 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.37-4.29 (m, 1H), 4.21 (s, 4H), 3.71 (s, 6H), 2.66-2.53 (m, 4H)。LC/MS (ESI) m/z: 548 (M+H)⁺。

[0497] 步骤4: 1-[3-(苄氧基)环丁基]-1H-吡唑-3-磺酰胺

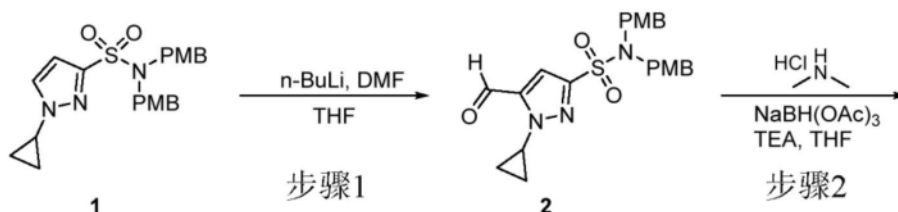
[0498] 在N₂气氛下在0℃下向1-[3-(苄氧基)环丁基]-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑-3-磺酰胺(180mg, 0.329mmol)于DCM(5mL)中的溶液中逐滴添加TFA(5mL), 并且将混合物在N₂气氛下在室温下搅拌3hr。将混合物浓缩到干燥, 并且将残余物通过快速色谱法

(硅胶, 0-10% MeOH/DCM) 进行纯化, 以得到呈无色油的标题化合物 (90mg, 89.1% 产率)。LC/MS (ESI) m/z : 308 (M+H)⁺。

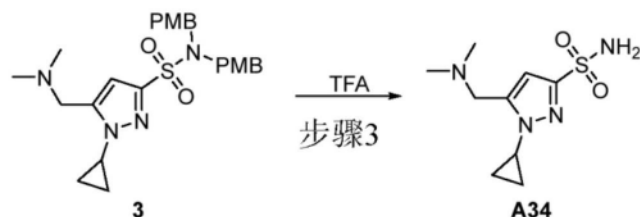
[0499] 步骤5: 1-(3-羟基环丁基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

[0500] 在N₂气氛下在室温下向1-[3-(苄氧基)环丁基]-1H-吡唑-3-磺酰胺 (90mg, 0.293mmol) 于EtOH (5mL) 中的溶液中添加Pd/C (20mg, 10% wt), 并且将混合物在H₂气囊下在室温下搅拌3hr。将混合物过滤, 并且将滤液浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法 (硅胶, 0-10% MeOH/DCM) 进行纯化, 以得到呈无色油的标题化合物 (45mg, 70.7% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 6.59 (d, J=2.2Hz, 1H), 5.28 (d, J=1.7Hz, 1H), 5.10-4.95 (m, 1H), 4.52-4.40 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.41-2.31 (m, 2H)。LC/MS (ESI) m/z : 218 (M+H)⁺。

[0501] 中间体A34: 1-环丙基-5-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



[0502]



[0503] 步骤1: 1-环丙基-5-甲酰基-N,N-双(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

[0504] 在N₂气氛下在-70℃下向1-环丙基-N,N-双(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-磺酰胺 (1.0g, 2.34mmol) 于THF (15mL) 中的溶液中逐滴添加n-BuLi (1.2mL, 2.34mmol, 己烷中 2.5M), 并且将混合物在-70℃下搅拌1小时。将DMF (0.2mL, 2.57mmol) 于THF (5mL) 中的溶液逐滴添加到上述混合物中, 同时保持内部温度低于-65℃。将反应混合物在-70℃下另外搅拌1hr。将反应用饱和NH₄Cl水溶液 (10mL) 淬灭, 并用EtOAc (3×10mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法 (硅胶, 0-60% EtOAc/PE) 进行纯化, 以得到呈黄色油的标题化合物 (400mg, 37.5% 产率)。LC/MS (ESI) (m/z): 456 (M+H)⁺。

[0505] 步骤2: 1-环丙基-5-((二甲基氨基)甲基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

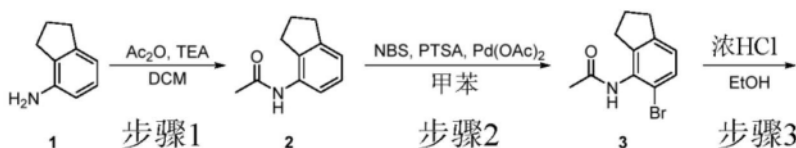
[0506] 在N₂气氛下在室温下向1-环丙基-5-甲酰基-N,N-双(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-磺酰胺 (400mg, 0.88mmol) 于THF (5mL) 中的溶液中添加二甲胺盐酸盐 (144mg, 1.76mmol)、TEA (0.2mL, 1.76mmol) 和4 Å 分子筛。在0℃下添加NaBH(OAc)₃ (280mg, 1.32mmol) 之前将混合物在室温下搅拌1hr, 并且将所得混合物在r.t.下另外搅拌3hr。将混合物通过硅藻土垫过滤, 并且将滤液用水 (15mL) 稀释。将水层用EtOAc (3×10mL) 萃取, 并且将合并的有机层经

无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-50% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色油的标题化合物(160mg,37.6%产率)。LC/MS (ESI) (m/z):485 ($M+H$)⁺。

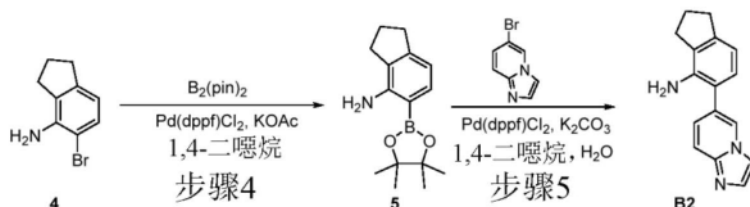
[0507] 步骤3:1-环丙基-5-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

[0508] 在0℃下向1-环丙基-5-((二甲基氨基)甲基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-磺酰胺(160mg,0.33mmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(4mL),并且将混合物在25℃下搅拌3hr。将混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液淬灭,并用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-10% MeOH/DCM)进行纯化,以得到呈黄色油的标题化合物(30mg,37.2%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.52(s,1H),3.73-3.65(m,1H),3.54(s,2H),2.27(s,6H),1.08-0.99(m,2H),0.90-0.83(m,2H)。LC/MS (ESI) (m/z):245 ($M+H$)⁺。

[0509] 中间体B2:5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺



[0510]



[0511] 步骤1:N-(2,3-二氢-1H-茛-4-基)乙酰胺

[0512] 在0℃下向2,3-二氢-1H-茛-4-胺(1.0g,7.52mmol)和TEA(1.25mL,9.02mmol)于DCM(15mL)中的混合物中逐滴添加 Ac_2O (767mg,7.52mmol),并且将混合物在r.t.下搅拌2hr。将混合物倒入到水中并且用DCM(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥以得到呈白色固体的标题化合物(1.1g,91.8%产率)。LC/MS (ESI) m/z :176 ($M+H$)⁺。

[0513] 步骤2:N-(5-溴-2,3-二氢-1H-茛-4-基)乙酰胺

[0514] 将N-(2,3-二氢-1H-茛-4-基)乙酰胺(780mg,4.50mmol)、PTSA(460mg,2.44mmol)和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (38mg,0.17mmol)于甲苯(10mL)中的混合物在空气下在室温下搅拌0.5hr。添加NBS(670mg,3.77mmol),并且将混合物在室温下搅拌2hr。将混合物倒入到水中并且用EtOAc(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-30% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(700mg,61.9%产率)。LC/MS (ESI) m/z :255 ($M+H$)⁺。

[0515] 步骤3:5-溴-2,3-二氢-1H-茛-4-胺

[0516] 将N-(5-溴-2,3-二氢-1H-茛-4-基)乙酰胺(650mg,2.56mmol)于EtOH(10mL)和浓HCl(15mL,水中36wt%)中的混合物在80℃下搅拌16hr。将混合物浓缩到干燥。将混合物用水稀释并用饱和 NaHCO_3 水溶液碱化到pH~8。将混合物用EtOAc(3×10mL)萃取,并且将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-16% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈灰色固体的标题化合物(300mg,55.3%产率)。LC/MS (ESI) m/z :

z:212 (M+H)⁺。

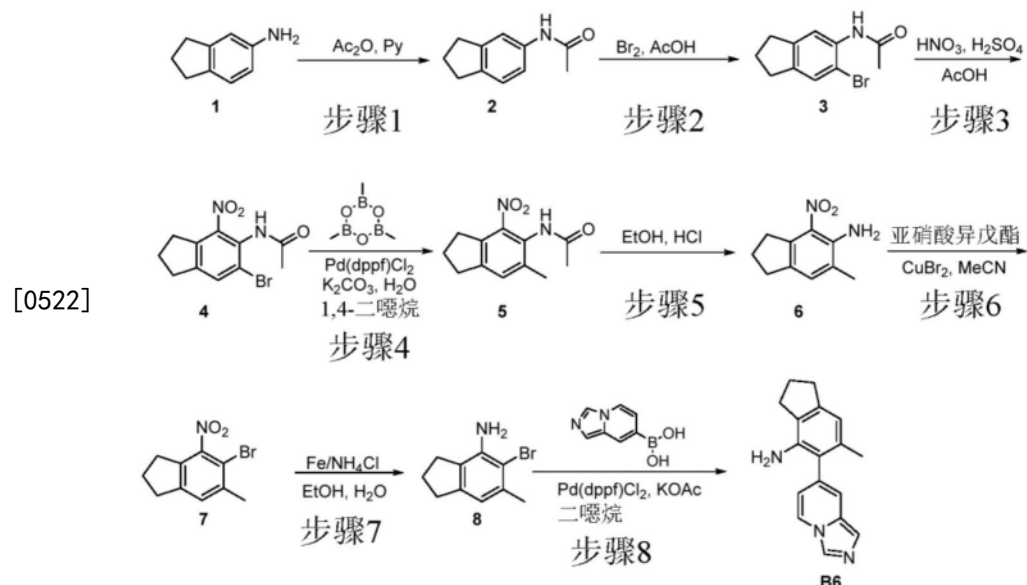
[0517] 步骤4:5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺

[0518] 在N₂气氛下向5-溴-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(500mg,2.36mmol)和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(780mg,3.07mmol)于1,4-二噁烷(8mL)中的混合物中添加KOAc(463mg,4.72mmol)和Pd(dppf)Cl₂(173mg,0.24mmol)。将混合物在N₂气氛下脱气三次,并在100℃下搅拌3hr。将混合物用EtOAc稀释,用饱和NH₄Cl水溶液和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-5% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(200mg,32.7%产率)。LC/MS (ESI) (m/z):260 (M+H)⁺。

[0519] 步骤5:5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺

[0520] 在N₂气氛下向6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶(190mg,0.96mmol)和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(250mg,0.96mmol)于1,4-二噁烷(5mL)和H₂O(1mL)中的混合物中添加K₂CO₃(333mg,2.41mmol),随后添加Pd(dppf)Cl₂(71mg,0.09mmol)。将混合物在N₂气氛下脱气三次,并在100℃下搅拌2hr。将混合物用EtOAc(20mL)稀释,用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-5% MeOH/DCM)进行纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(150mg,62.4%产率)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ8.20(s,1H),7.75-7.54(m,4H),6.98(d,J=7.4Hz,1H),6.77(d,J=7.2Hz,1H),2.97(t,J=7.4Hz,2H),2.78(t,J=7.2Hz,2H),2.25-2.12(m,2H)。LC/MS (ESI) (m/z):250 (M+H)⁺。

[0521] 中间体B6:5-(咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-甲基-2,3-二氢-1H-茛-4-胺



[0523] 步骤1:N-(2,3-二氢-1H-茛-5-基)乙酰胺

[0524] 在0℃下向2,3-二氢-1H-茛-5-胺(5g,37.5mmol)和吡啶(4.86mL,60.1mmol)于DCM(50mL)中的混合物中逐滴添加乙酸酐(3.88mL,41.3mmol),并且将混合物在0℃下搅拌1hr。将混合物用水淬灭并且用DCM(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥以得到呈黄色固体的标题化合物(5.9g,89.7%产率)。¹H NMR

(400MHz, CDCl_3) δ 7.44 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 2.91-2.84 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.10-2.02 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 176 (M+H)⁺。

[0525] 步骤2: N-(6-溴-2,3-二氢-1H-茛-5-基)乙酰胺

[0526] 在10℃下在1hr时间段内向N-(2,3-二氢-1H-茛-5-基)乙酰胺(5.9g, 33.7mmol)于AcOH(90mL)中的溶液中逐滴添加 Br_2 (2.08mL, 40.4mmol)。在10℃下另外搅拌10min之后,将混合物倒入冰水中,并且用DCM(2×50mL)萃取。将合并的有机层依次用盐水、饱和 NaHCO_3 水溶液和饱和 NaHSO_3 水溶液洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥以得到呈白色固体的标题化合物(7g, 81.8%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.44 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 2.91-2.84 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.10-2.02 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 254 (M+H)⁺。

[0527] 步骤3: N-(6-溴-4-硝基-2,3-二氢-1H-茛-5-基)乙酰胺

[0528] 在低于20℃下向N-(6-溴-2,3-二氢-1H-茛-5-基)乙酰胺(7g, 27.6mmol)于AcOH(40mL)和硫酸(20mL)中的搅拌溶液中逐滴添加硫酸(20mL)和硝酸(24.8mL, 275.5mmol)的预冷却混合物,持续1hr,并且将所得混合物在r.t.下另外搅拌1hr。将混合物倒入冰水中,并且在0℃下搅拌2hr。将混合物过滤,并且将滤饼用水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥以得到呈棕色固体的标题化合物(7.3g, 88.6%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.65 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 3.11-3.07 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.01-2.97 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.19-2.11 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 299 (M+H)⁺。

[0529] 步骤4: N-(6-甲基-4-硝基-2,3-二氢-1H-茛-5-基)乙酰胺

[0530] 在 N_2 气氛下向N-(6-溴-4-硝基-2,3-二氢-1H-茛-5-基)乙酰胺(7g, 23.4mmol)、三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼烷(11.7mL, 46.8mmol)和 K_2CO_3 (34.7g, 251mmol)于1,4-二噁烷(70mL)和 H_2O (15mL)中的混合物中添加Pd(dppf) Cl_2 (1.71g, 2.34mmol),将混合物在 N_2 气氛下脱气三次,并且在100℃下搅拌16hr。将混合物用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(0-20% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(2.9g, 52.9%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.74 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.11-3.07 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.96-2.93 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 235 (M+H)⁺。

[0531] 步骤5: 6-甲基-4-硝基-2,3-二氢-1H-茛-5-胺

[0532] 向N-(6-甲基-4-硝基-2,3-二氢-1H-茛-5-基)乙酰胺(2.9g, 12.4mmol)于EtOH(60mL)中的溶液中添加浓HCl(60mL),并且将混合物在80℃下搅拌过夜。将混合物浓缩到干燥,并且将残余物用2MNaOH水溶液中和。将混合物用DCM(2×20mL)萃取,并且将合并的有机层洗涤,用水和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥以得到呈黄色固体的标题化合物(2.1g, 88.3%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.15 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 3.32-3.28 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.84-2.81 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.09-2.01 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 193 (M+H)⁺。

[0533] 步骤6: 5-溴-6-甲基-4-硝基-2,3-二氢-1H-茛

[0534] 将6-甲基-4-硝基-2,3-二氢-1H-茛-5-胺(2.1g, 10.9mmol)和亚硝酸异戊酯(1.41g, 12.0mmol)于 CH_3CN (30mL)中的混合物加热到55℃,并且在 N_2 气氛下添加 CuBr_2 (2.44g, 10.9mmol),并且将混合物在70℃下搅拌1hr。将反应混合物冷却到r.t.,并且添加1M HCl水溶液(20mL)。将反应混合物用DCM(3×20mL)萃取,并且将合并的有机层用盐水洗

涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-10% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(1.7g,60.8%产率)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 7.49(s,1H),2.93-2.87(m,4H),2.40(s,3H),2.12-2.05(m,2H)。LC/MS(ESI) (m/z):256(M+H) $^+$ 。

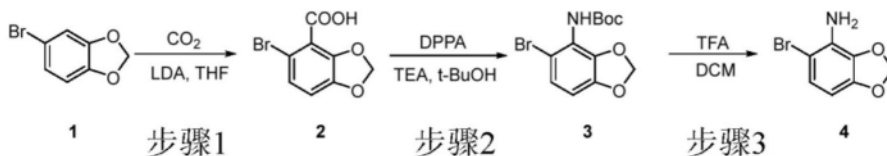
[0535] 步骤7:5-溴-6-甲基-2,3-二氢-1H-茛-4-胺

[0536] 向5-溴-6-甲基-4-硝基-2,3-二氢-1H-茛(1.7g,6.64mmol)于EtOH(20mL)中的溶液中添加饱和 NH_4Cl 水溶液(4mL)和Fe(3.7g,66.4mmol),并且将混合物在80℃下搅拌2hr。冷却到室温之后,将反应用EtOAc(30mL)稀释,并且通过硅藻土垫过滤。将滤液用水和盐水洗涤,经无水 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-10% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈粉色固体的标题化合物(1.4g,93.3%产率)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 6.47(s,1H),4.94(s,2H),2.75-2.71(t,J=7.5Hz,2H),2.70-2.66(t,J=7.3Hz,2H),2.23(s,3H),2.02-1.93(m,2H)。LC/MS(ESI) (m/z):226(M+H) $^+$ 。

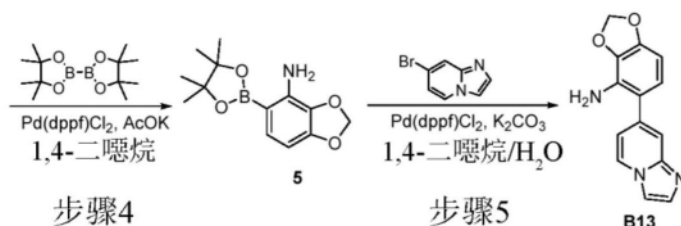
[0537] 步骤8:5-(咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-甲基-2,3-二氢-1H-茛-4-胺

[0538] 在 N_2 气氛下向咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基硼酸(100mg,0.6mmol)和5-溴-6-甲基-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(150mg,0.6mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和水(2mL)中的混合物中添加 K_2CO_3 (260mg,1.9mmol),随后添加Pd(dppf) Cl_2 (50mg,0.07mmol)。将混合物在 N_2 气氛下脱气三次,并在90℃下搅拌16hr。冷却之后,将反应用EtOAc稀释,并且通过硅藻土垫过滤。将滤液用水和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-40% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(110mg,67.7%产率)。LC/MS(ESI)m/z:264(M+H) $^+$ 。

[0539] 中间体B13:5-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-胺



[0540]



[0541] 步骤1:5-溴苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-甲酸

[0542] 在-70℃下向5-溴-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯(5g,24.9mmol)于THF(60mL)中的溶液中逐滴添加LDA(25mL,THF中1M),并且将混合物-70℃下搅拌30min。然后在-70℃下将 CO_2 鼓泡到混合物中,持续30min,并且将所得混合物在r.t.下另外搅拌1hr。将混合物用水淬灭。将溶剂蒸发,并且将混合物用2N HCl 水溶液酸化到pH~3。将浆料过滤,并且将滤饼用水洗涤,在真空下干燥以得到呈白色固体的标题化合物(5.6g,91.9%产率)。LC/MS(ESI) (m/z):243(M-H) $^-$ 。

[0543] 步骤2:(5-溴苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)氨基甲酸叔丁酯

[0544] 在0℃下向5-溴苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-甲酸(2g,8.16mmol)于t-BuOH

(20L)中的溶液中添加DPPA(2.47g,8.98mmol)和TEA(1.24g,12.24mmol),并且将混合物在100℃下搅拌1hr。将混合物用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-10% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(1.8g,69.8%产率)。LC/MS(ESI)(m/z):317(M+H)⁺。

[0545] 步骤3:5-溴苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-胺

[0546] 在0℃下向(5-溴苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)氨基甲酸叔丁酯(1.8g,5.69mmol)于DCM(8mL)中的溶液中添加TFA(4mL),并且将混合物在r.t.下搅拌1hr。将混合物浓缩到干燥。将残余物用1NNaHCO₃水溶液中和,并用DCM(2×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-10% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(1.2g,97.6%产率)。LC/MS(ESI)(m/z):217(M+H)⁺。

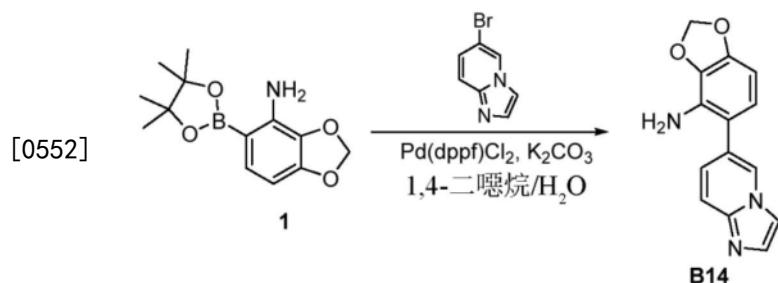
[0547] 步骤4:5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-胺

[0548] 在N₂气氛下向5-溴苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-胺(500mg,2.31mmol)和AcOK(681mg,6.94mmol)于无水1,4-二噁烷(10mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(881mg,3.47mmol)和Pd(dppf)Cl₂(169mg,0.23mmol)。将反应混合物在N₂气氛下脱气三次,并在N₂气氛下在90℃下搅拌3hr。将混合物用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-10% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(195mg,32.0%产率)。LC/MS(ESI)m/z:264(M+H)⁺。

[0549] 步骤5:5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-胺

[0550] 在N₂气氛下向5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-胺(190mg,0.72mmol)和7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶(171mg,0.87mmol)于1,4-二噁烷(5mL)和H₂O(1mL)中的混合物中添加K₂CO₃(249mg,1.81mmol)和Pd(dppf)Cl₂(52.8mg,0.072mmol)。将混合物在N₂气氛下脱气三次,并在N₂气氛下在80℃下搅拌过夜。将混合物用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-5% MeOH/DCM)进行纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(42mg,77.6%产率)。LC/MS(ESI)m/z:254(M+H)⁺。

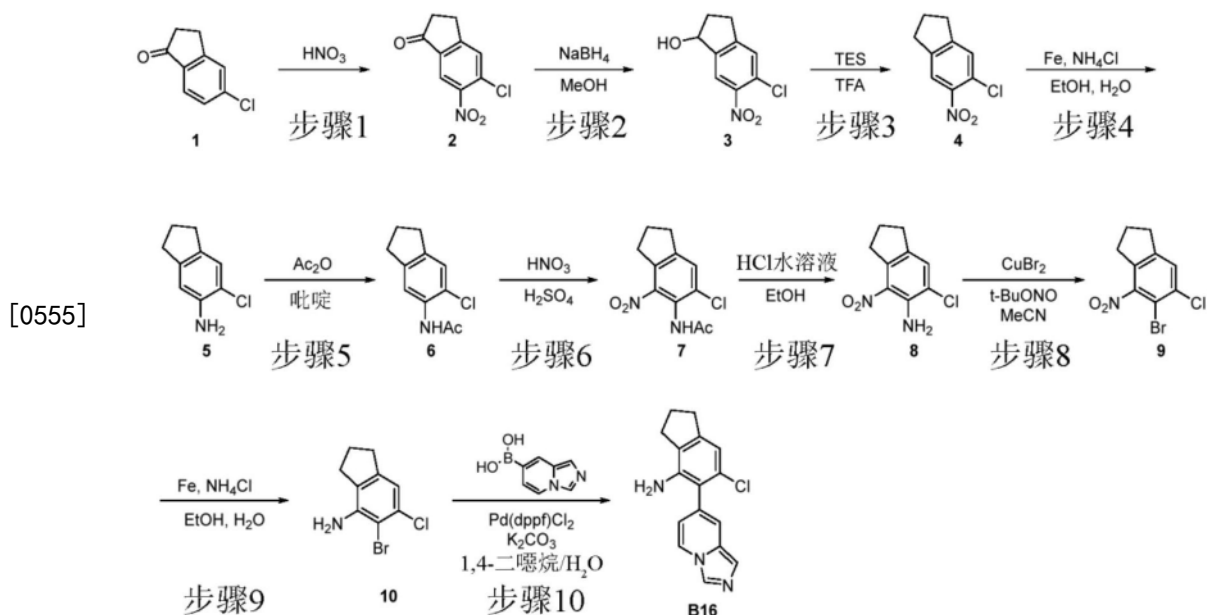
[0551] 中间体B14:5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-胺



[0553] 在N₂气氛下向5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-胺(200mg,0.76mmol)和6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶(165mg,0.84mmol)于1,4-二噁烷(5mL)和H₂O(1mL)中的溶液中添加K₂CO₃(263mg,1.9mmol)和Pd(dppf)Cl₂(56mg,0.076mmol)。将混合物在N₂气氛下脱气三次,并在N₂气氛下在90℃下搅拌3hr。将混合物用

EtOAc稀释,用水和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-5% MeOH/DCM)进行纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(160mg,83.1%产率)。LC/MS (ESI) m/z : 254 ($M+H$)⁺。

[0554] 中间体B16:6-氯-5-(咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺



[0556] 步骤1:5-氯-6-硝基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮

[0557] 将5-氯-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(5g,30mmol)于发烟硝酸中的溶液在-10℃下搅拌2hr。将混合物倒入冰水中,并且在此温度下搅拌1hr。将浆料过滤,并且将滤饼用水洗涤两次,在真空下干燥以得到呈白色固体的标题化合物(3g,47.2%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.19(s,1H),7.70(s,1H),3.34-3.13(m,2H),2.92-2.71(m,2H)。

[0558] 步骤2:5-氯-6-硝基-2,3-二氢-1H-茛-1-醇

[0559] 在0℃下向5-氯-6-硝基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(3g,14.2mmol)于MeOH(30mL)中的溶液中分批添加 NaBH_4 (720mg,21.3mmol),并且将混合物在0℃下搅拌1hr。将混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液在0℃下淬灭,并用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-40% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(2.6g,85.9%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.91(s,1H),7.41(s,1H),5.28(t, $J=6.5\text{Hz}$,1H),3.16-3.03(m,1H),2.95-2.82(m,1H),2.67-2.51(m,1H),2.09-1.99(m,1H)。

[0560] 步骤3:5-氯-6-硝基-2,3-二氢-1H-茛

[0561] 在0℃下向5-氯-6-硝基-2,3-二氢-1H-茛-1-醇(2.5g,11.7mmol)于TFA(30mL)中的溶液中逐滴添加TES(3.8mL,23.4mmol),并且将混合物在30℃下搅拌16hr。将混合物倒入到冰水中并且用EtOAc(2×30mL)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-10%EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(1.6g,69.2%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.72(s,1H),7.36(s,1H),2.96(td, $J=7.5,4.7\text{Hz}$,4H),2.17(p, $J=7.6\text{Hz}$,2H)。

[0562] 步骤4:6-氯-2,3-二氢-1H-茛-5-胺

[0563] 向5-氯-6-硝基-2,3-二氢-1H-茛(1.40g,7.1mmol)于EtOH(10mL)和 H_2O (10mL)中

的溶液中添加Fe粉末(1.98g, 35.4mmol), 随后添加 NH_4Cl (1.89g, 35.4mmol), 并且将混合物在100℃下搅拌2hr。将混合物过滤, 并且将滤饼用EtOAc(2×20mL)洗涤。将滤液用水和盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-40% EtOAc/PE)进行纯化, 以得到呈黄色油的标题化合物(1.1g, 92.6%产率)。LC/MS (ESI) m/z : 168 (M+H)⁺。

[0564] 步骤5: N-(6-氯-2,3-二氢-1H-茛-5-基)乙酰胺

[0565] 在0℃下向6-氯-2,3-二氢-1H-茛-5-胺(1.1g, 6.6mmol)于DCM(15mL)中的溶液中添加吡啶(1.59mL, 19.7mmol), 随后添加乙酸酐(1.00g, 9.84mmol), 并且将混合物在r.t.下搅拌2hr。将混合物用1N HCl水溶液和盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-50% EtOAc/PE)进行纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物(1.12g, 87.2%产率)。LC/MS (ESI) m/z : 210 (M+H)⁺。

[0566] 步骤6: N-(6-氯-4-硝基-2,3-二氢-1H-茛-5-基)乙酰胺

[0567] 在冰水浴下将硝酸(5mL)缓慢添加到硫酸(5mL)中, 同时保持温度低于20℃。将混合物搅拌10min并且逐滴添加到N-(6-氯-2,3-二氢-1H-茛-5-基)乙酰胺(1.2g, 5.7mmol)于AcOH(10mL)和硫酸(5mL)中的搅拌溶液中, 同时保持温度低于30℃。将混合物在r.t.下搅拌4hr, 并且倒入冰水中。将混合物过滤, 并且将滤饼用水洗涤两次, 在真空下干燥以得到呈黄色固体的标题化合物(1.1g, 75.5%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.48 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.11 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.98 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.16 (dd, J=15.2, 7.7Hz, 2H)。LC/MS (ESI) m/z : 255 (M+H)⁺。

[0568] 步骤7: 6-氯-4-硝基-2,3-二氢-1H-茛-5-胺

[0569] 在0℃下向N-(6-氯-4-硝基-2,3-二氢-1H-茛-5-基)乙酰胺(1.0g, 3.9mmol)于EtOH(10mL)中的溶液中添加6N HCl水溶液(5mL), 并且将混合物在100℃下搅拌16hr。将混合物浓缩到干燥, 并且将残余物用1N NaOH水溶液中和。将混合物用DCM(2×20mL)萃取, 并且将合并的有机层洗涤, 用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩到干燥以得到呈棕色固体的标题化合物(750mg, 89.8%产率)。LC/MS (ESI) m/z : 213 (M+H)⁺。

[0570] 步骤8: 5-溴-6-氯-4-硝基-2,3-二氢-1H-茛

[0571] 在 N_2 气氛下在55℃下向6-氯-4-硝基-2,3-二氢-1H-茛-5-胺(600mg, 2.82mmol)和亚硝酸异戊酯(0.44mL, 3.67mmol)于MeCN(10mL)中的混合物中分批添加 CuBr_2 (940mg, 4.23mmol), 并且将混合物在70℃下搅拌1hr。使混合物冷却到r.t., 并且添加1N HCl水溶液。将混合物用DCM(2×10mL)萃取, 并且将合并的有机相经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-10% EtOAc/PE)进行纯化, 以得到呈黄色固体的标题化合物(650mg, 83.3%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.46 (s, 1H), 2.97 (dd, J=14.2, 7.0Hz, 4H), 2.23-2.12 (m, 2H)。

[0572] 步骤9: 5-溴-6-氯-2,3-二氢-1H-茛-4-胺

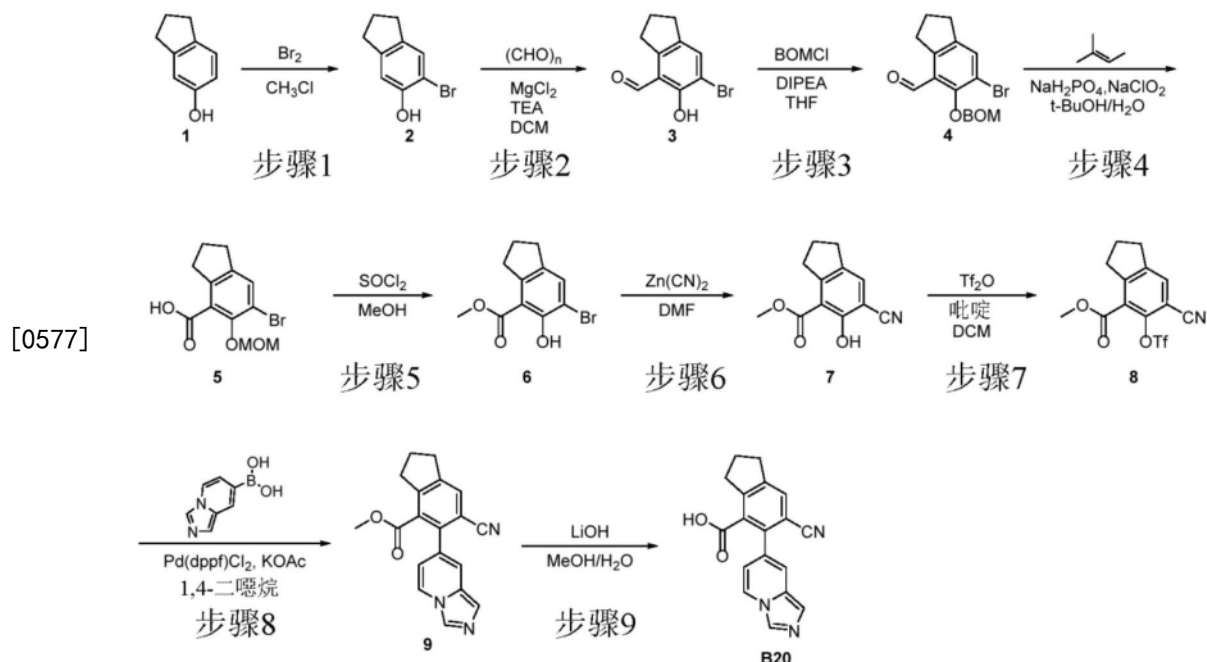
[0573] 向5-溴-6-氯-4-硝基-2,3-二氢-1H-茛(650mg, 2.35mmol)于EtOH(6mL)和 H_2O (7mL)中的溶液中添加 NH_4Cl (628mg, 11.7mmol), 随后添加Fe粉末(628mg, 11.7mmol), 并且将混合物在90℃下搅拌2hr。将混合物通过硅藻土过滤, 并且将滤饼用EtOAc(2×10mL)洗涤。将滤液用水和盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-40% EtOAc/PE)进行纯化, 以得到呈黄色固体的标题化合物(0.45g, 77.7%产率)。

率)。LC/MS (ESI) m/z : 246 (M+H)⁺。

[0574] 步骤10: 6-氯-5-(咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺

[0575] 在N₂气氛下向7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶(500mg, 2.54mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的溶液中添加KOAc(498mg, 5.08mmol), 随后添加4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(644mg, 2.54mmol)和Pd(dppf)Cl₂(185mg, 0.25mmol)。将混合物在N₂气氛下脱气三次,并在100℃下搅拌3hr。冷却到r.t.之后,添加5-溴-6-氯-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(350mg, 1.42mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的溶液,随后添加K₂CO₃(392mg, 2.8mmol)于水(5mL)和Pd(dppf)Cl₂(104mg, 0.14mmol)中的溶液。将所得混合物在N₂气氛下脱气三次,并在100℃下搅拌16hr。将混合物用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-30% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(250mg, 62.1%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.38(d, J=7.1Hz, 2H), 7.36(s, 2H), 6.64(s, 1H), 4.69(s, 2H), 2.81(t, J=7.3Hz, 2H), 2.66(t, J=7.1Hz, 2H), 2.07-1.91(m, 2H)。LC/MS (ESI) m/z : 284 (M+H)⁺。

[0576] 中间体B20: 6-氰基-5-(咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-甲酸



[0578] 步骤1: 6-溴-2,3-二氢-1H-茛-5-醇

[0579] 在N₂气氛下在0℃下向2,3-二氢-1H-茛-5-醇(5.4g, 40.2mmol)于CHCl₃(100mL)中的溶液中逐滴添加Br₂(2.5mL, 48.7mmol)于CHCl₃(30mL)中的溶液,并且将混合物在r.t.下搅拌3hr。将混合物用饱和Na₂S₂O₃水溶液和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-20% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(7.9g, 92.1%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.27(s, 1H), 6.88(s, 1H), 5.33(s, 1H), 2.82(t, J=7.4Hz, 4H), 2.11-2.02(m, 2H)。LC/MS (ESI) m/z : 214 (M+H)⁺。

[0580] 步骤2: 6-溴-5-羟基-2,3-二氢-1H-茛-4-甲醛

[0581] 在N₂气氛下向6-溴-2,3-二氢-1H-茛-5-醇(6.4g, 30.0mmol)和MgCl₂(8.2g, 90.1mmol)于THF(100mL)中的混合物中添加多聚甲醛(3.6g, 120mmol),并且将混合物在80℃下搅拌3hr。冷却到r.t.之后,将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释,并且通过硅藻土垫过

滤。将滤液用1N HCl水溶液和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥以得到呈黄色固体的标题化合物(5.9g, 81.5%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11.82 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.17 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.87 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.19 (p, J=7.5Hz, 2H)。LC/MS (ESI) m/z: 242 (M+H)⁺。

[0582] 步骤3: 5-[(苄氧基)甲氧基]-6-溴-2,3-二氢-1H-茛-4-甲醛

[0583] 在N₂气氛下在0℃下向6-溴-5-羟基-2,3-二氢-1H-茛-4-甲醛(5.0g, 20.7mmol)和DIPEA(6.9mL, 41.8mmol)于DCM(100mL)中的混合物中逐滴添加BOMCl(3.5mL, 25.3mmol),并且将混合物在r.t.下搅拌3hr。将混合物浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-10% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(6.6g, 88.1%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11.82 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.35 (ddd, J=9.2, 4.6, 1.7Hz, 5H), 5.28 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.21 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.86 (dd, J=9.7, 5.5Hz, 3H), 2.11 (p, J=7.6Hz, 2H)。LC/MS (ESI) m/z: 361 (M+H)⁺。

[0584] 步骤4: 6-溴-5-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氢-1H-茛-4-甲酸

[0585] 在0℃下向5-[(苄氧基)甲氧基]-6-溴-2,3-二氢-1H-茛-4-甲醛(2g, 5.54mmol)、NaClO₂(1.1g, 14.78mmol)和NaH₂PO₄(3.3g, 27.50mmol)于t-BuOH(30mL)和H₂O(10mL)中的混合物中添加2-甲基丁-2-烯(3.2g, 45.6mmol),并且将混合物在r.t.下搅拌3hr。将混合物用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-30% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(1.5g, 71.8%产率)。LC/MS (ESI) m/z: 378 (M+H)⁺。

[0586] 步骤5: 6-溴-5-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氢-1H-茛-4-甲酸

[0587] 在0℃下向6-溴-5-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氢-1H-茛-4-甲酸(1.5g, 3.98mmol)于MeOH(20mL)中的溶液中添加SOCl₂(1.44mL, 19.9mmol),并且将混合物在70℃下搅拌3hr。将混合物浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-20% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(1.0g, 92.7%产率)。LC/MS (ESI) m/z: 272 (M+H)⁺。

[0588] 步骤6: 6-氰基-5-羟基-2,3-二氢-1H-茛-4-甲酸酯

[0589] 在N₂气氛下向6-溴-5-羟基-2,3-二氢-1H-茛-4-甲酸甲酯(1g, 3.69mmol)和Zn(CN)₂(0.52g, 4.43mmol)于DMF(15mL)中的混合物中添加Pd(PPh₃)₄(0.3g, 0.25mmol)。将混合物在N₂气氛下脱气三次,并在110℃下搅拌过夜。将混合物用EtOAc(20mL)稀释,用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-25% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(450mg, 81.1%产率)。LC/MS (ESI) m/z: 218 (M+H)⁺。

[0590] 步骤7: 6-氰基-5-(三氟甲磺酰基氧基)-2,3-二氢-1H-茛-4-甲酸甲酯

[0591] 在0℃下向6-氰基-5-羟基-2,3-二氢-1H-茛-4-甲酸甲酯(400mg, 1.8mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加吡啶(0.5mL, 5.5mmol)和Tf₂O(779mg, 2.7mmol),并且将混合物在r.t.下搅拌3hr。将混合物用DCM(10mL)稀释,用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥以得到呈黄色油的标题化合物(500mg, 77.7%产率)。LC/MS (ESI) m/z: 350 (M+H)⁺。

[0592] 步骤8: 6-氰基-5-{咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-2,3-二氢-1H-茛-4-甲酸甲酯

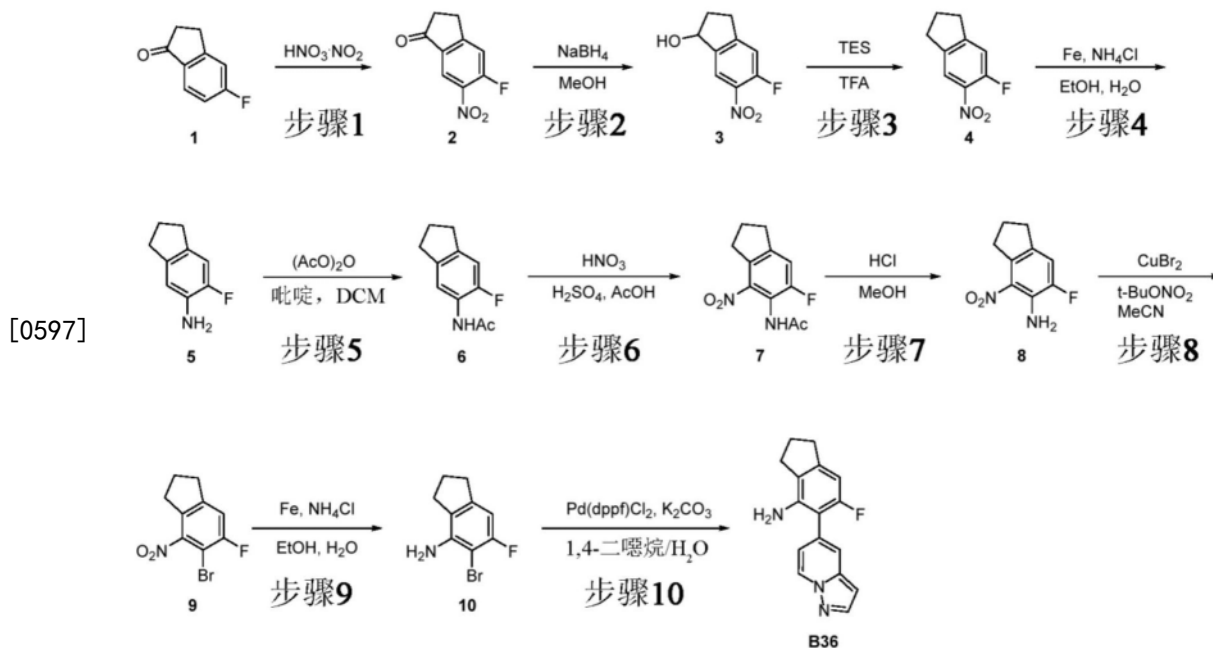
[0593] 在N₂气氛下向6-氰基-5-(三氟甲磺酰基氧基)-2,3-二氢-1H-茛-4-甲酸甲酯(500mg, 1.50mmol)和7-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶

(366mg, 1.5mmol) 于1,4-二噁烷(8mL)和水(2mL)中的混合物中添加 K_2CO_3 (622mg, 4.5mmol), 随后添加Pd(dppf) Cl_2 (42mg, 0.06mmol)。将混合物在 N_2 气氛下脱气三次,并在80℃下搅拌16hr。将混合物用EtOAc(15mL)稀释,用水和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-5% MeOH/DCM)进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(450mg, 94.5%产率)。LC/MS (ESI)m/z:318(M+H)⁺。

[0594] 步骤9:6-氟基-5-{咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-2,3-二氢-1H-茛-4-甲酸

[0595] 向6-氟基-5-{咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-2,3-二氢-1H-茛-4-甲酸甲酯(450mg, 1.4mmol)于THF(4mL)、水(1mL)和MeOH(1mL)中的溶液中添加LiOH(280mg, 7.0mmol),并且将混合物在50℃下搅拌3hr。将混合物浓缩到~1/5体积,用水稀释并用EtOAc(2×10mL)洗涤。将水层用1N HCl水溶液酸化到pH~3,并且用DCM(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥以得到呈白色固体的标题化合物(430mg, 93.0%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.35(s, 1H), 8.63(d, J=7.3Hz, 1H), 7.96(d, J=15.2Hz, 2H), 7.76(s, 1H), 6.97(dd, J=7.3, 1.6Hz, 1H), 3.01(dd, J=13.7, 6.1Hz, 4H), 2.14-2.08(m, 2H)。LC/MS (ESI)m/z:304(M+H)⁺。

[0596] 中间体B36:6-氟-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺



[0598] 步骤1:5-氟-6-硝基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮

[0599] 在-10℃下向发烟硝酸(150mL)分批添加5-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(15g, 99.9mmol),并且将反应在0℃下搅拌1hr。将混合物倒入冰水中并且过滤。将滤饼用水洗涤,在真空下干燥以得到呈黄色固体的标题化合物(13g, 66.7%产率)。¹H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.40(d, J=7.1Hz, 1H), 7.41(d, J=10.1Hz, 1H), 3.28-3.25(m, 2H), 2.83-2.80(m, 2H)。

[0600] 步骤2:5-氟-6-硝基-2,3-二氢-1H-茛-1-醇

[0601] 在0℃下向5-氟-6-硝基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(13g, 66.6mmol)于MeOH(150mL)中的溶液中分批添加 $NaBH_4$ (3.38g, 99.9mmol),并且将反应在0℃下搅拌1hr。在0℃下将反应用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭,并用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-30% EtOAc/PE)进

行纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(12.5g,95.1%产率)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 8.08 (d,J=7.0Hz,1H),7.14 (d,J=10.7Hz,1H),5.30-5.27 (m,1H),3.17-3.10 (m,1H),2.94-2.86 (m,1H),2.63-2.55 (m,1H),2.10-2.01 (m,1H)。

[0602] 步骤3:5-氟-6-硝基-2,3-二氢-1H-茛

[0603] 在0℃下向5-氟-6-硝基-2,3-二氢-1H-茛-1-醇(12.5g,63.4mmol)于TFA(80mL)中的溶液中添加TES(20.5mL,126.8mmol),并且将反应在30℃下搅拌16hr。将混合物倒入到冰水中并且用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-10%EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(10g,87.1%产率)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 7.88 (d,J=7.0Hz,1H),7.10 (d,J=10.9Hz,1H),3.00-2.97 (m,2H),2.22-2.14 (m,2H),0.93 (t,J=7.9Hz,2H)。

[0604] 步骤4:6-氟-2,3-二氢-1H-茛-5-胺

[0605] 向5-氟-6-硝基-2,3-二氢-1H-茛(10g,55.2mmol)于EtOH(80mL)和H₂O(80mL)中的溶液中添加Fe粉末(15.4g,276mmol),随后添加NH₄Cl(14.8g,276mmol),并且将混合物在100℃下搅拌30min。将混合物过滤,并将滤液用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥以得到呈黄色固体的标题化合物(8g,95.9%产率)。LC/MS (ESI)m/z:152 (M+H)⁺。

[0606] 步骤5:N-(6-氟-2,3-二氢-1H-茛-5-基)乙酰胺

[0607] 在0℃下向6-氟-2,3-二氢-1H-茛-5-胺(8g,52.9mmol)于DCM(80mL)中的溶液中添加吡啶(12.8mL,158.7mmol),随后添加乙酸酐(8.1g,79.4mmol),并且将混合物在r.t.下搅拌1hr。将混合物用1N HCl水溶液和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-30% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(9g,88.0%产率)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 8.05 (d,J=7.4Hz,1H),7.32 (s,1H),6.92 (d,J=10.9Hz,1H),2.86 (q,J=7.3Hz,5H),2.20 (s,3H),2.11-2.04 (m,2H)。LC/MS (ESI)m/z:194 (M+H)⁺。

[0608] 步骤6:N-(6-氟-4-硝基-2,3-二氢-1H-茛-5-基)乙酰胺

[0609] 在0℃下将硝酸(40mL)缓慢添加到硫酸(40mL)中,同时保持内部温度低于20℃。将混合物搅拌10min并且逐滴添加到N-(6-氟-2,3-二氢-1H-茛-5-基)乙酰胺(9.0g,46.6mmol)于AcOH(80mL)和硫酸(40mL)中的搅拌混合物中,同时保持内部温度低于30℃。将混合物在室温下搅拌1hr,并且然后倒入冰水中。将混合物过滤,并且将滤饼用水洗涤,在真空下干燥以得到呈黄色固体的标题化合物(7.0g,63.1%产率)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 7.24 (d,J=9.4Hz,1H),3.13 (t,J=7.4Hz,2H),2.99 (t,J=7.5Hz,2H),2.20-2.12 (m,5H)。LC/MS (ESI)m/z:255 (M+H)⁺。

[0610] 步骤7:6-氟-4-硝基-2,3-二氢-1H-茛-5-胺

[0611] 在0℃下向N-(6-氟-4-硝基-2,3-二氢-1H-茛-5-基)乙酰胺(7g,29.4mmol)于EtOH(70mL)中的溶液中添加6N HCl水溶液(20mL),并且将混合物在100℃下搅拌16hr。将混合物浓缩到干燥,并且将残余物用2M NaOH水溶液碱化到pH~10。将混合物用DCM(3×20mL)萃取,并且将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-10% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(5.1g,88.5%产率)。LC/MS (ESI)m/z:197 (M+H)⁺。

[0612] 步骤8:5-溴-6-氟-4-硝基-2,3-二氢-1H-茛

[0613] 在N₂气氛下向CuBr₂ (4.27g, 19.12mmol) 于MeCN (30mL) 中的混合物中添加t-BuONO (2.89g, 28.04mmol), 并且将混合物在60℃下搅拌10min。然后逐滴添加6-氟-4-硝基-2,3-二氢-1H-茛-5-胺 (2.5g, 12.7mmol) 于MeCN (20mL) 中的溶液, 并且将所得混合物在60℃下另外搅拌30min。将反应用1M HCl水溶液淬灭, 并用EtOAc (2×20mL) 萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法 (硅胶, 0-2% EtOAc/PE) 进行纯化, 以得到呈黄色固体的标题化合物 (2.3g, 69.4% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.15 (d, J=7.8Hz, 1H), 3.03-2.96 (m, 4H), 2.22-2.15 (m, 2H)。

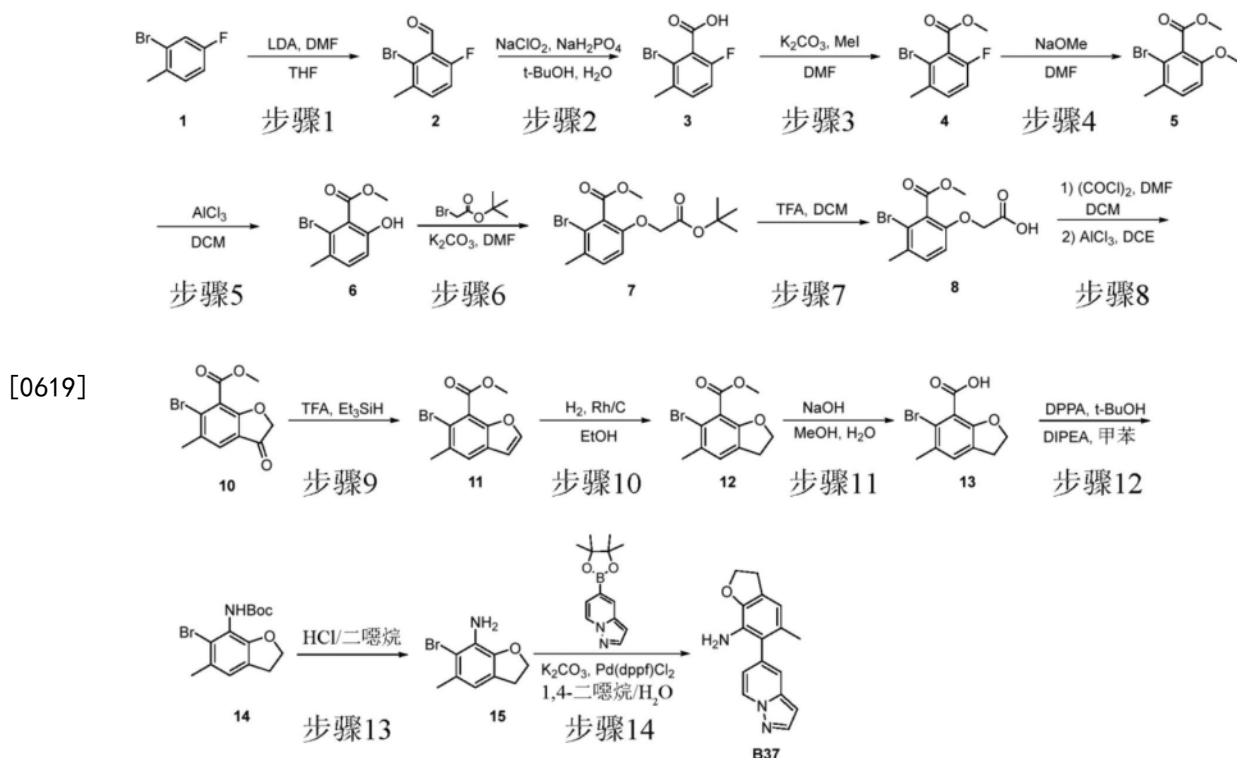
[0614] 步骤9:5-溴-6-氟-2,3-二氢-1H-茛-4-胺

[0615] 向5-溴-6-氟-4-硝基-2,3-二氢-1H-茛 (2.3g, 8.84mmol) 于EtOH (30mL) 和H₂O (30mL) 中的溶液中添加Fe粉末 (2.47g, 44.2mmol), 随后添加NH₄Cl (2.37g, 44.2mmol), 并且将混合物在100℃下搅拌30min并将混合物过滤。将滤液用EtOAc萃取三次, 并且将合并的有机层洗涤, 用水和盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以得到呈黄色固体的标题化合物 (2.0g, 98.3% 产率)。LC/MS (ESI) m/z: 230 (M+H)⁺。

[0616] 步骤10:6-氟-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺

[0617] 在N₂气氛下向5-溴-6-氟-2,3-二氢-1H-茛-4-胺 (500mg, 2.17mmol) 和5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶 (690mg, 2.82mmol) 于1,4-二噁烷 (10mL) 和H₂O (1.5mL) 中的混合物中添加K₂CO₃ (751mg, 5.43mmol), 随后添加Pd (dppf) Cl₂ (80mg, 0.11mmol)。将混合物在N₂气氛下脱气三次, 并在100℃下搅拌1hr。将混合物用EtOAc稀释, 用水和盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法 (硅胶, 0-30% EtOAc/PE) 进行纯化, 以得到呈黄色固体的标题化合物 (530mg, 91.2% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.54 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.78 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.54 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.51 (d, J=9.5Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.94 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.72 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.21-2.13 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 268 (M+H)⁺。

[0618] 中间体B37:5-甲基-6-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-胺



[0620] 步骤1:2-溴-6-氟-3-甲基苯甲醛

[0621] 在 N_2 气氛下在 -70°C 下向2-溴-4-氟-1-甲基苯(13.2mL, 106mmol)于THF(200mL)中的溶液中逐滴添加LDA(63.5mL, 127mmol, THF中2M), 并且将混合物在 -70°C 下搅拌30min。在 -70°C 下将DMF(18.0mL, 233mmol)逐滴添加到混合物中, 并且将所得混合物在 -70°C 下搅拌0.5小时。将混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液在 0°C 下淬灭, 并用EtOAc($2 \times 100\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-9% EtOAc/PE)进行纯化, 以得到呈黄色固体的标题化合物(22g, 95.8%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 10.39(s, 1H), 7.42(dd, $J=8.2, 5.9\text{Hz}$, 1H), 7.05(t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 2.44(s, 3H)。

[0622] 步骤2:2-溴-6-氟-3-甲基苯甲酸

[0623] 在 0°C 下向2-溴-6-氟-3-甲基苯甲醛(22g, 101mmol)和2-甲基-2-丁烯(59.6mL, 710mmol)于t-BuOH(440mL)中的混合物中逐滴添加 NaClO_2 (18.3g, 203mmol)和 NaH_2PO_4 (25.8mL, 304mmol)于 H_2O (260mL)中的混合物, 并且将混合物在室温下搅拌30min。将混合物用1N HCl水溶液酸化到 $\text{pH} \sim 3$, 并且用DCM($3 \times 50\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-10% MeOH/DCM)进行纯化, 以得到呈黄色固体的标题化合物(18.6g, 78.7%产率)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.47(dd, $J=8.3, 6.4\text{Hz}$, 1H), 7.28(t, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 2.35(s, 3H)。LC/MS(ESI) m/z : 231/233 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ 。

[0624] 步骤3:2-溴-6-氟-3-甲基苯甲酸甲酯

[0625] 在 0°C 下向2-溴-6-氟-3-甲基苯甲酸(18g, 77.240mmol)于DMF(180mL)中的溶液中添加 K_2CO_3 (16.0g, 116mmol)和MeI(5.77mL, 92.7mmol), 并且将混合物在r.t.下搅拌2hr。将混合物用EtOAc稀释, 用水和盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-2% EtOAc/PE)进行纯化, 以得到呈黄色油的标题化合物(18.6g,

97.5%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.27 (dd, J=8.3, 6.2Hz, 1H), 7.00 (t, J=8.5Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。

[0626] 步骤4: 2-溴-6-甲氧基-3-甲基苯甲酸甲酯

[0627] 在N₂气氛下在0℃下向2-溴-6-氟-3-甲基苯甲酸甲酯(16.5g, 66.8mmol)于DMF(160mL)中的溶液中添加NaOMe(26.5g, 147mmol), 并且将混合物在50℃下搅拌2hr。将混合物倒入到冰水(100mL)中并且用EtOAc(3×80mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-5% EtOAc/PE)进行纯化, 以得到呈黄色油的标题化合物(14.1g, 81.5%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.21 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

[0628] 步骤5: 2-溴-6-羟基-3-甲基苯甲酸甲酯

[0629] 在N₂气氛下在0℃下向2-溴-6-甲氧基-3-甲基苯甲酸甲酯(14g, 54.0mmol)于DCM(260mL)中的溶液中添加AlCl₃(14.4g, 108mmol), 并且将混合物在45℃下搅拌20min。将混合物倒入到冰水(100mL)中并且用DCM(4×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-10% EtOAc/PE)进行纯化, 以得到呈黄色油的标题化合物(13g, 98.2%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ10.06 (s, 1H), 7.26 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。LC/MS (ESI) m/z: 245/247 (M+H)⁺。

[0630] 步骤6: 2-溴-6-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)-3-甲基苯甲酸甲酯

[0631] 向2-溴-6-羟基-3-甲基苯甲酸甲酯(11g, 44.9mmol)于DMF(110mL)中的混合物中添加2-溴乙酸叔丁酯(9.81mL, 67.3mmol)和K₂CO₃(12.4g, 89.8mmol), 并且将混合物在65℃下搅拌过夜。将混合物用EtOAc稀释, 用水和盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-10% EtOAc/PE)进行纯化, 以得到呈黄色油的标题化合物(16g, 99.2%产率)。LC/MS (ESI) m/z: 359/361 (M+H)⁺。

[0632] 步骤7: 2-(3-溴-2-(甲氧基羰基)-4-甲基苯氧基)乙酸

[0633] 在0℃下向2-溴-6-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基]-3-甲基苯甲酸甲酯(17g, 47.3mmol)于DCM(200mL)中的溶液中添加TFA(100mL), 并且将混合物在r. t.下搅拌2hr。将混合物浓缩到干燥并且与DCM共蒸发两次, 以得到呈黄色油的标题化合物(14g, 97.6%产率), 其在无需纯化的情况下直接用于下一反应。LC/MS (ESI) m/z: 301/303 (M-H)⁻。

[0634] 步骤8: 6-溴-5-甲基-3-氧代-2,3-二氢苯并呋喃-7-甲酸甲酯

[0635] 在N₂气氛下在0℃下向2-[3-溴-2-(甲氧基羰基)-4-甲基苯氧基]乙酸(16.9g, 55.7mmol)于DCM(200mL)中的溶液中添加DMF(4.30mL, 55.7mmol), 随后逐滴添加草酰氯(9.4mL, 111mmol), 并且将混合物在r. t.下搅拌1hr。将混合物浓缩到干燥, 并且将残余物溶解于DCE(200mL)中。在N₂气氛下在0℃下添加AlCl₃(14.8g, 111mmol), 并且将所得混合物在50℃下搅拌3hr。将混合物倒入到冰水(200mL)中并且用DCM(4×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-10% EtOAc/PE)进行纯化, 以得到呈黄色固体的标题化合物(2.2g, 13.8%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.58 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。LC/MS (ESI) m/z: 285/287 (M+H)⁺。

[0636] 步骤9: 6-溴-5-甲基-1-苯并呋喃-7-甲酸甲酯

[0637] 在0℃下向6-溴-5-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-甲酸甲酯(3.2g, 11.2mmol)于TFA(32mL)中的溶液中添加Et₃SiH(18.1mL, 112mmol),并且将混合物在70℃下搅拌16hr。将混合物冷却到室温,并且在减压下浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-20% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(1.9g, 62.9%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.62(d, J=2.0Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 6.71(d, J=2.4Hz, 1H), 4.04(s, 3H), 2.51(s, 3H)。LC/MS(ESI)m/z: 269/271(M+H)⁺。

[0638] 步骤10: 6-溴-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-甲酸甲酯

[0639] 在N₂气氛下在r.t.下向6-溴-5-甲基-1-苯并呋喃-7-甲酸甲酯(1.9g, 7.06mmol)于EtOH(20mL)中的溶液中添加Rh/C(0.19g, 5%wt),并且将混合物在H₂气囊下在30℃下搅拌3hr。将混合物过滤,并且将滤液在真空下浓缩以得到呈白色固体的标题化合物(1.7g, 88.8%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.11(s, 1H), 4.63(t, J=8.7Hz, 2H), 3.94(s, 3H), 3.15(t, J=8.7Hz, 2H), 2.33(s, 3H)。LC/MS(ESI)m/z: 271/273(M+H)⁺。

[0640] 步骤11: 6-溴-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-甲酸

[0641] 在0℃下向6-溴-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-甲酸甲酯(1.7g, 6.27mmol)于MeOH(20mL)和水(7mL)中的溶液中添加NaOH(0.75g, 18.81mmol),并且将混合物在80℃下搅拌12hr。将混合物浓缩到干燥,并且将残余物溶解于水(20mL)中。将混合物用1N HCl水溶液酸化到pH~3,并且用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥以得到呈棕色固体的标题化合物(1.3g, 80.6%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.25(s, 1H), 4.57(t, J=8.8Hz, 2H), 3.14(t, J=8.4Hz, 2H), 2.27(s, 3H)。LC/MS(ESI)m/z: 255/257(M-H)⁻。

[0642] 步骤12: N-(6-溴-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-基)氨基甲酸叔丁酯

[0643] 在N₂气氛下向6-溴-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-甲酸(1.3g, 5.06mmol)于t-BuOH(10mL)和甲苯(10mL)中的溶液中添加DPPA(1.20mL, 5.56mmol)和DIPEA(1.09mL, 6.57mmol),并且将混合物在100℃下搅拌3hr。将混合物冷却到r.t.,并且在减压下浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-20% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈棕色固体的标题化合物(1g, 60.3%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.41(s, 1H), 7.10(s, 1H), 4.53(t, J=8.8Hz, 2H), 3.15(t, J=8.8Hz, 2H), 2.27(s, 3H), 1.40(s, 9H)。LC/MS(ESI)m/z: 328/330(M+H)⁺。

[0644] 步骤13: 6-溴-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-胺

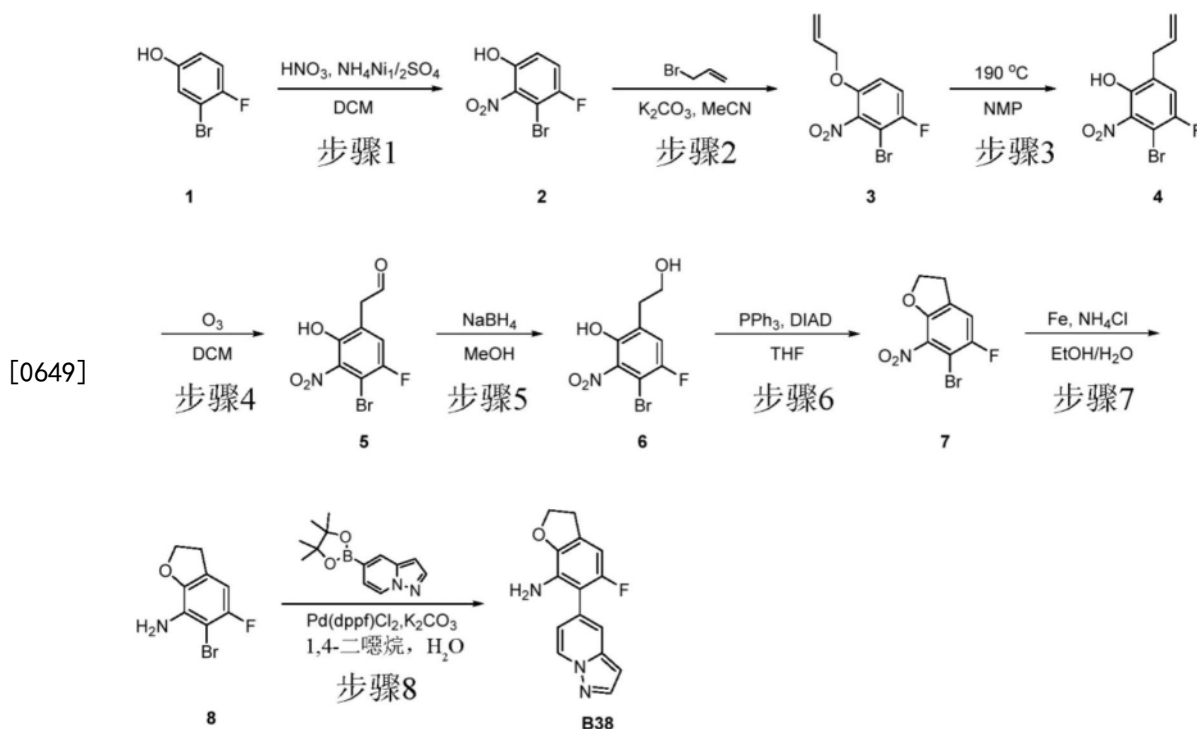
[0645] 在0℃下向N-(6-溴-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-基)氨基甲酸叔丁酯(1.1g, 3.35mmol)于EtOAc(4mL)中的溶液中添加HCl/1,4-二噁烷(4mL, 4M),并且将反应在30℃下搅拌3hr。将混合物在减压下浓缩到干燥,并且将残余物用饱和NaHCO₃水溶液中和。将混合物用DCM(3×10mL)萃取,并且将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥以得到呈黄色固体的标题化合物(660mg, 86.4%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ6.51(s, 1H), 4.51(t, J=8.8Hz, 3H), 3.08(t, J=8.6Hz, 2H), 2.21(s, 3H)。LC/MS(ESI)m/z: 228/230(M+H)⁺。

[0646] 步骤14: 5-甲基-6-{吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-胺

[0647] 在N₂气氛下向6-溴-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-胺(500mg, 2.16mmol)、5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(107mg, 0.44mmol)和K₂CO₃

(182mg, 1.32mmol) 于1,4-二噁烷(8mL)和H₂O(2mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl₂(32.1mg, 0.04mmol),将混合物在N₂气氛下脱气三次,并且在N₂气氛下在100℃下搅拌1hr。将混合物用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-50% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈灰色固体的标题化合物(126mg, 22.3%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.55(d, J=7.1Hz, 1H), 7.98(d, J=1.9Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 6.65(d, J=7.1Hz, 1H), 6.61(s, 1H), 6.53(s, 1H), 4.61(t, J=8.7Hz, 2H), 3.45(s, 2H), 3.23(t, J=8.7Hz, 2H), 2.03(s, 3H)。LC/MS(ESI)m/z:266(M+H)⁺。

[0648] 中间体B38:5-氟-6-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-胺



[0650] 步骤1:3-溴-4-氟-2-硝基苯酚

[0651] 在10min内向3-溴-4-氟苯酚(16g, 84mmol)和硫酸镍(II)铵(12g, 42mmol)于DCM(100mL)中的悬浮液中添加浓HNO₃(5.74mL, 89mmol),同时用冰浴保持内部温度低于25℃。将所得混合物搅拌20min,并且倒入冰水中。将各层分离,并且将水层用DCM(3×30mL)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-30% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(7g, 35.3%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ9.09(s, 1H), 7.30(dd, J=9.2, 7.6Hz, 1H), 7.12(dd, J=9.3, 4.6Hz, 1H)。

[0652] 步骤2:2-溴-1-氟-3-硝基-4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯

[0653] 在室温下向3-溴-4-氟-2-硝基苯酚(20g, 84.8mmol)于乙腈(110mL)中溶液中添加K₂CO₃(35.1g, 254mmol)和3-溴丙-1-烯(14.75mL, 169.5mmol),并且将混合物在90℃下搅拌3hr。将混合物过滤并将滤液在减压下浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-5% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈淡黄色油的标题化合物(23g, 98.3%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.63(t, J=9.2Hz, 1H), 7.43(dd, J=9.2, 4.0Hz, 1H), 5.60-5.91(m, 1H), 5.31(m, 2H), 5.37-5.26(d, J=4.8Hz, 2H)。LC/MS(ESI)m/z:276/278(M+H)⁺。

[0654] 步骤3:3-溴-4-氟-2-硝基-6-(丙-2-烯-1-基)苯酚

[0655] 将2-溴-1-氟-3-硝基-4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯(13.8g, 50.0mmol)于NMP(65mL)中的溶液在190℃下搅拌3hr。将混合物冷却到室温并且倒入冰水(100mL)中。将混合物用EtOAc(3×60mL)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-10% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色油的标题化合物(4.9g, 35.5%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ9.29(s, 1H), 7.22(d, J=8.5Hz, 1H), 5.97(d, J=2.7Hz, 1H), 5.37-5.29(m, 1H), 3.44(d, J=6.6Hz, 2H)。LC/MS(ESI)m/z:276/278(M+H)⁺。

[0656] 步骤4:2-(4-溴-5-氟-2-羟基-3-硝基苯基)乙醛

[0657] 在-55℃下用O₃向3-溴-4-氟-2-硝基-6-(丙-2-烯-1-基)苯酚(4.9g, 17.8mmol)于DCM(10mL)中的溶液中鼓泡,持续20min,随后添加Me₂S(1mL, 13.52mmol),并且将混合物在25℃下搅拌20min。将混合物浓缩到干燥,并且将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-5% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(4.5g, 91.2%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ9.87(t, J=7.6Hz, 1H), 7.05(d, J=5.8Hz, 1H), 3.64(d, J=1.3Hz, 2H)。LC/MS(ESI)m/z:278/280(M+H)⁺。

[0658] 步骤5:3-溴-4-氟-6-(2-羟基乙基)-2-硝基苯酚

[0659] 在0℃下向2-(4-溴-5-氟-2-羟基-3-硝基苯基)乙醛(4.5g, 16.2mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中分批添加NaBH₄(733mg, 19.4mmol),并且将混合物在25℃下搅拌30min。将混合物用饱和NH₄Cl水溶液(50mL)淬灭,用1N HCl水溶液酸化到pH~5,并且用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥以得到呈黄色固体的标题化合物(4.3g, 94.9%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.09(d, J=5.2Hz, 1H), 2.94(t, J=5.3Hz, 2H), 2.84(t, J=5.2Hz, 2H)。LC/MS(ESI)m/z:280/282(M+H)⁺。

[0660] 步骤6:6-溴-5-氟-7-硝基-2,3-二氢-1-苯并呋喃

[0661] 在N₂气氛下在0℃下向3-溴-4-氟-6-(2-羟基乙基)-2-硝基苯酚(4.3g, 15.4mmol)和PPh₃(8.05g, 30.7mmol)于THF(3mL)中的混合物中逐滴添加DIAD(4.57mL, 23.03mmol),并且将混合物在25℃下搅拌3hr。将混合物浓缩到干燥,并且将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-10% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(3.9g, 96.9%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.14(d, J=7.2Hz, 1H), 4.79(t, J=8.8Hz, 2H), 3.29(t, J=8.7Hz, 2H)。LC/MS(ESI)m/z:262/264(M+H)⁺。

[0662] 步骤7:6-溴-5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-胺

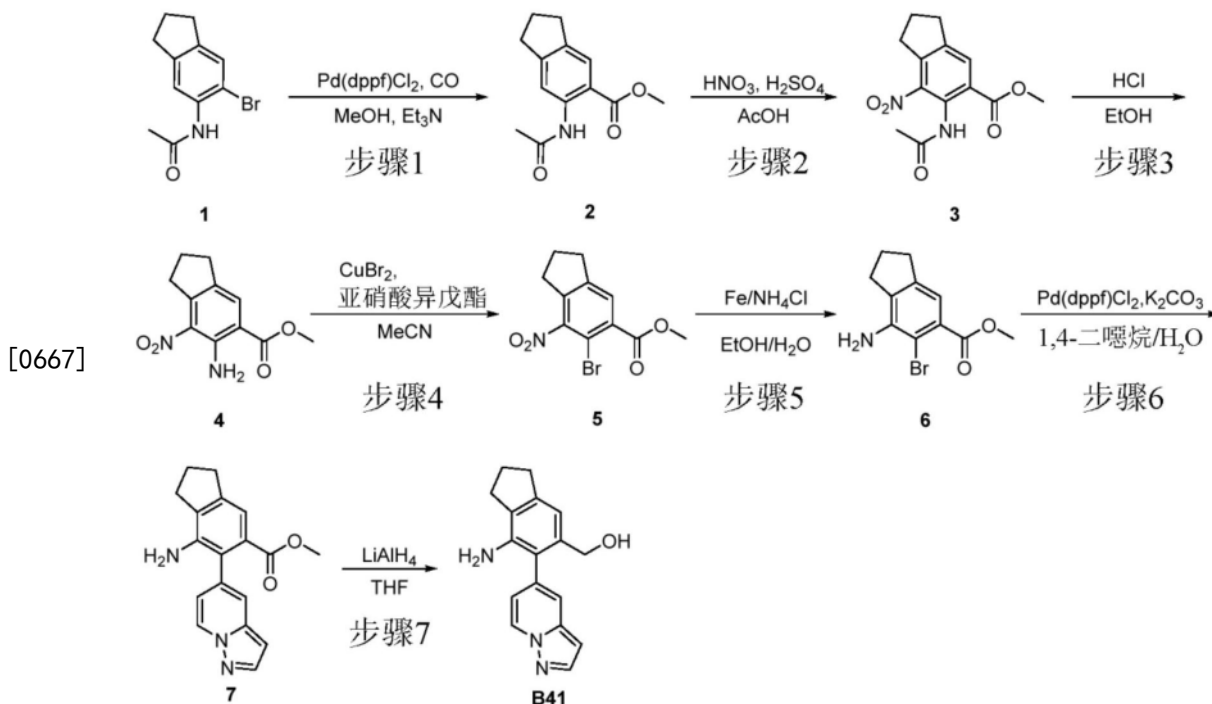
[0663] 在N₂气氛下在室温下向6-溴-5-氟-7-硝基-2,3-二氢苯并呋喃(1g, 3.82mmol)于EtOH(10mL)和H₂O(3mL)中的溶液中添加Fe粉末(0.85g, 15.3mmol),随后添加NH₄Cl(1.63g, 30.53mmol),并且将反应在50℃下搅拌1hr。将混合物过滤,并且将滤液浓缩到干燥以得到呈黄色固体的标题化合物(850mg, 95.9%产率)。LC/MS(ESI)m/z:232/234(M+H)⁺。

[0664] 步骤8:5-氟-6-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-胺

[0665] 在N₂气氛下向6-溴-5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-胺(250mg, 1.08mmol)和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(263mg, 1.08mmol)于1,4-二噁烷(6mL)和H₂O(2mL)中的混合物中添加K₂CO₃(372.3mg, 2.69mmol),随后添加Pd(dppf)Cl₂(78.8mg, 0.11mmol)。将混合物在N₂气氛下脱气三次,并在N₂气氛下在100℃下搅拌1hr。将混合物用水稀释并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-30% EtOAc/PE)进行纯

化,以得到呈黄色固体的标题化合物(140mg,48.3%产率)。LC/MS (ESI) (m/z):270(M+H)⁺。

[0666] 中间体B41: (7-氨基-6-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基) 甲醇



[0668] 步骤1:6-乙酰胺基-2,3-二氢-1H-茛-5-甲酸甲酯

[0669] 在N₂气氛下在室温下向N-(6-溴-2,3-二氢-1H-茛-5-基)乙酰胺(7g,27.5mmol)于MeOH(80mL)和TEA(20mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl₂(2.02g,2.75mmol)。将混合物在N₂气氛下脱气三次,并且在CO气氛下在80℃下搅拌16hr。将混合物冷却到室温并且浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-50% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(3.6g,56.0%产率)。LC/MS (ESI)m/z:234(M+H)⁺。

[0670] 步骤2:6-乙酰胺基-7-硝基-2,3-二氢-1H-茛-5-甲酸甲酯

[0671] 在0℃下将HNO₃(10mL,42%w.t.)缓慢添加到H₂SO₄(8mL)中,同时保持内部温度低于20℃。将混合物在0℃下搅拌10min。然后在0℃下添加6-乙酰胺基-2,3-二氢-1H-茛-5-甲酸甲酯(1.9g,8.15mmol)于AcOH(10mL)和H₂SO₄(5mL)中的混合物。将所得混合物在室温下搅拌10min,并且倒入冰水中。将混合物用2M NaOH水溶液碱化到pH~8并且用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-40%EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(1.5g,66.2%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ10.19(s,1H),8.01(s,1H),3.95(s,3H),3.20(t,J=7.5Hz,2H),3.02-2.98(m,2H),2.21(s,3H),2.18-2.13(m,2H)。LC/MS (ESI)m/z:279(M+H)⁺。

[0672] 步骤3:6-氨基-7-硝基-2,3-二氢-1H-茛-5-甲酸甲酯

[0673] 在室温下向6-乙酰胺基-7-硝基-2,3-二氢-1H-茛-5-甲酸甲酯(1.5g,5.39mmol)于EtOH(20mL)中的溶液中添加HCl水溶液(10mL,6M),并且将混合物在100℃下搅拌8hr。将混合物在减压下浓缩到干燥,并且将残余物通过逐滴添加2M NaOH水溶液碱化。将水层用DCM(2×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(0-20% EtOAc/PE)进行纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(0.92g,72.3%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ8.18(s,2H),8.03(s,1H),3.89(s,3H),3.35

(t, J=7.5Hz, 2H), 2.86 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.12-2.04 (m, 2H)。LC/MS (ESI) m/z: 237 (M+H)⁺。

[0674] 步骤4: 6-溴-7-硝基-2,3-二氢-1H-茛-5-甲酸甲酯

[0675] 向6-氨基-7-硝基-2,3-二氢-1H-茛-5-甲酸甲酯(0.9g, 3.81mmol)于MeCN(8mL)中的溶液中添加亚硝酸3-甲基丁酯(0.56mL, 4.19mmol), 并且将混合物在55℃下搅拌10min。然后添加CuBr₂(0.94g, 4.19mmol), 并且将所得混合物在70℃下搅拌20min。将混合物冷却到室温, 并且添加1N HCl水溶液(20mL)。将混合物用EtOAc(3×20mL)萃取, 并且将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(0-30% EtOAc/PE)进行纯化, 以得到呈黄色固体的标题化合物(0.7g, 61.2%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.71 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.04-2.98 (m, 4H), 2.25-2.17 (m, 2H)。

[0676] 步骤5: 6-溴-7-硝基-2,3-二氢-1H-茛-5-甲酸甲酯

[0677] 在室温下向6-溴-7-硝基-2,3-二氢-1H-茛-5-甲酸甲酯(700mg, 2.33mmol)于EtOH(10mL)和H₂O(5mL)中的溶液中添加Fe(521mg, 9.33mmol)和NH₄Cl(998mg, 18.7mmol), 并且将混合物在90℃下搅拌20min。将混合物过滤, 并将滤液用EtOAc(2×10mL)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-10% EtOAc/PE)进行纯化, 以得到呈黄色固体的标题化合物(500mg, 79.4%产率)。LC/MS (ESI) m/z: 270/272 (M+H)⁺。

[0678] 步骤6: 7-氨基-6-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-5-甲酸甲酯

[0679] 在N₂气氛下向6-溴-7-硝基-2,3-二氢-1H-茛-5-甲酸甲酯(100mg, 0.37mmol)和5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(108mg, 0.44mmol)于1,4-二噁烷(4mL)和H₂O(1mL)中的混合物中添加K₂CO₃(128mg, 0.93mmol), 随后添加Pd(dppf)Cl₂(27mg, 0.04mmol)。将混合物在N₂气氛下脱气三次, 并在100℃下搅拌2hr。将混合物用EtOAc稀释, 用水和盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩到干燥。将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-40% EtOAc/PE)进行纯化, 以得到呈黄色固体的标题化合物(60mg, 52.7%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.54 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.67 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.00 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.78 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.23-2.16 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 308 (M+H)⁺。

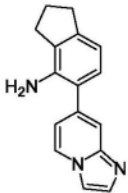
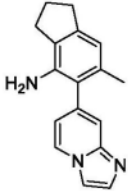
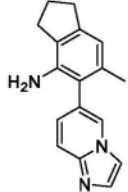
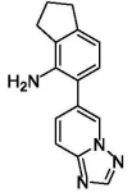
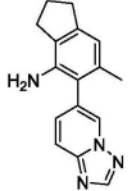
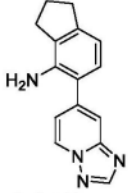
[0680] 步骤7: (7-氨基-6-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基)甲醇

[0681] 在N₂气氛下在0℃下向7-氨基-6-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-5-甲酸甲酯(60mg, 0.20mmol)于THF(3mL)中的溶液中添加LiAlH₄(14.8mg, 0.39mmol), 并且将混合物在室温下搅拌2hr。在0℃下将混合物用十水硫酸钠淬灭, 并过滤。将滤液浓缩到干燥, 并且将残余物通过快速色谱法(硅胶, 0-70% EtOAc/PE)进行纯化, 以得到呈黄色固体的标题化合物(30mg, 55.0%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.56 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.00 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.72-6.70 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.43-4.36 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.99 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.77 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.22-2.14 (m, 2H)。LC/MS (ESI) m/z: 280 (M+H)⁺。

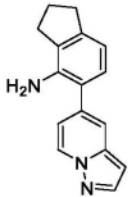
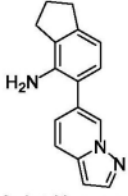
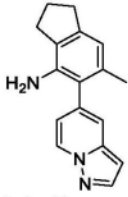
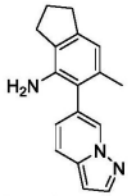
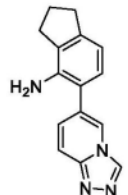
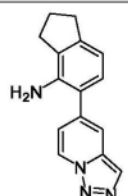
[0682] 下表1中的中间体通过使用类似于用于制备如本文所描述的中间体的方法来制备。

[0683] 表1

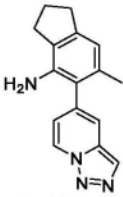
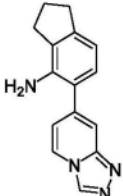
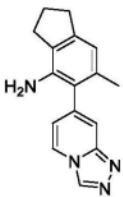
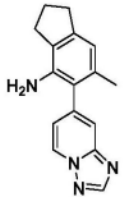
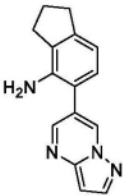
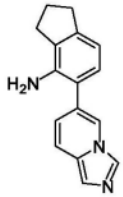
[0684]

中间体	分析数据	方法
 中间体 B1	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.23 - 2.11 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 250 (M+H) $^+$ 。	中间体 B2
 中间体 B1-1	LC/MS (ESI) m/z: 264 (M+H) $^+$ 。	中间体 B6
 中间体 B3	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.32 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 6.96 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.65 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.92 (s, 3H)。LC/MS (ESI) m/z: 264 (M+H) $^+$ 。	中间体 B6
 中间体 B4	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.26 - 2.12 (m, 2H)。LC/MS (ESI) m/z: 251 (M+H) $^+$ 。	中间体 B2
 中间体 B4-1	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 9.0, 1.4$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 2.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 2.03 (s, 3H)。LC/MS (ESI) m/z: 265 (M+H) $^+$ 。	中间体 B6
 中间体 B5	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.25 - 2.09 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 251 (M+H) $^+$ 。	中间体 B2

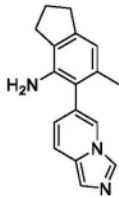
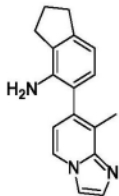
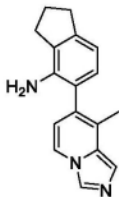
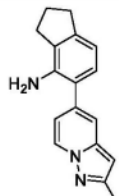
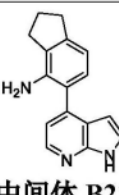
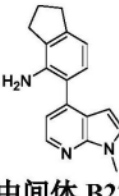
[0685]

 中间体 B7	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.67 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 6.60 - 6.58 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 2.83 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.71 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 250 (M+H) ⁺ 。	中间体 B2
 中间体 B7-1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.55 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 2.97 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.78 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 250 (M+H) ⁺ 。	中间体 B2
 中间体 B7-2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.55 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.74 - 6.62 (m, 2H), 6.53 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 2.94 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.74 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.18 - 2.11 (m, 2H), 2.06 (s, 3H)。LC/MS (ESI) (m/z): 264 (M+H) ⁺ 。	中间体 B6
 中间体 B7-3	LC/MS (ESI) (m/z): 264 (M+H) ⁺ 。	
 中间体 B8	LC/MS (ESI) (m/z): 251 (M+H) ⁺ 。	中间体 B2
 中间体 B9	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.77 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 2.98 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.79 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.28 - 2.11 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 251 (M+H) ⁺ 。	中间体 B2

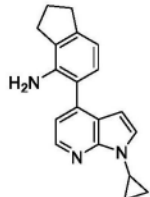
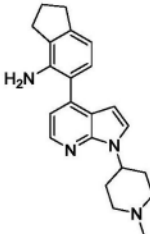
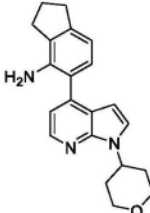
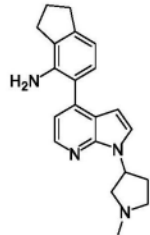
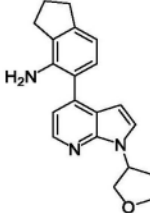
[0686]

 中间体 B9-1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.83 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 2.94 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.76 - 2.72 (m, 2H), 2.16 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H)。 LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 267 (M+H) ⁺ 。	中间体 B6
 中间体 B10	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.17 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.47 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 2.93 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.73 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.19 - 2.10 (m, 2H)。 LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 251 (M+H) ⁺ 。	中间体 B2
 中间体 B10-1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.87 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 2.94 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.74 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 2.06 (s, 3H)。 LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 265 (M+H) ⁺ 。	中间体 B6
 中间体 B11	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.95 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.79 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.65 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.02 - 1.96 (m, 2H), 1.91 (s, 3H)。 LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 265 (M+H) ⁺ 。	中间体 B6
 中间体 B12	LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 251 (M+H) ⁺ 。	中间体 B2
 中间体 B15	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.14 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 2.97 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.77 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.23 - 2.12 (m, 2H)。 LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 250 (M+H) ⁺ 。	中间体 B2

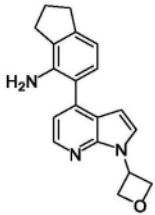
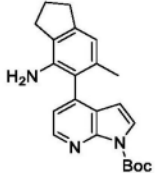
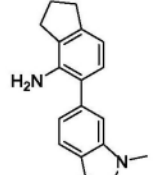
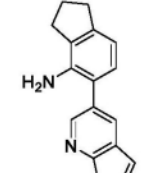
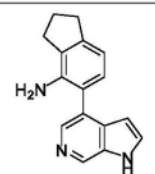
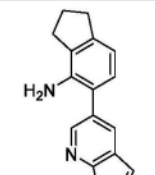
[0687]

 中间体 B15-1	LC/MS (ESI) (m/z): 264 (M+H) ⁺ 。	中间体 B6
 中间体 B17	LC/MS (ESI) (m/z): 264 (M+H) ⁺ 。	中间体 B2
 中间体 B18	LC/MS (ESI) (m/z): 264 (M+H) ⁺ 。	中间体 B2
 中间体 B19	LC/MS (ESI) (m/z): 264 (M+H) ⁺ 。	中间体 B2
 中间体 B21	LC/MS (ESI) (m/z): 250 (M+H) ⁺ 。	中间体 B2
 中间体 B22	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.29 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.26 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.86 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.73 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.12 - 1.95 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 264 (M+H) ⁺	中间体 B2

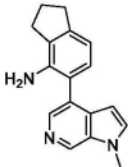
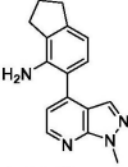
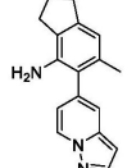
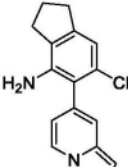
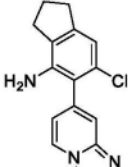
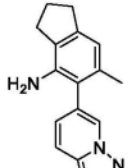
[0688]

 中间体 B23	LC/MS (ESI) (m/z): 290 (M+H) ⁺ 。	中间体 B2
 中间体 B24	LC/MS (ESI) (m/z): 295 (M+H) ⁺ 。	中间体 B2
 中间体 B25	LC/MS (ESI) (m/z): 334 (M+H) ⁺ 。	中间体 B2
 中间体 B26	LC/MS (ESI) (m/z): 333 (M+H) ⁺ 。	中间体 B2
 中间体 B27	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.30 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.32 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 5.57 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.11 (dd, <i>J</i> = 14.9, 7.9 Hz, 1H), 4.02 (dd, <i>J</i> = 9.1, 6.1 Hz, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 2H), 2.87 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.75 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.27 - 2.12 (m, 1H), 2.13 - 1.96 (m, 2H)。 LC/MS (ESI) (m/z): 320 (M+H) ⁺ 。	中间体 B2

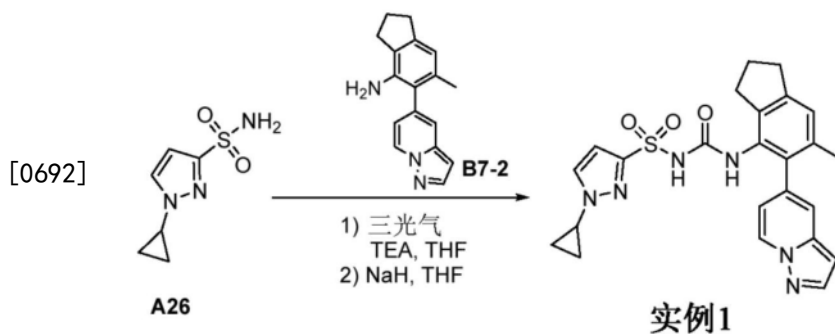
[0689]

 中间体 B27-1	LC/MS (ESI) (m/z): 306 (M+H) ⁺ 。	中间体 B2
 中间体 B27-2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.59 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.28 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 2.95 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.74 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.19 - 2.12 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.24 (s, 9H)。 LC/MS (ESI) (m/z): 364 (M+H) ⁺ 。	中间体 B6
 中间体 B28	LC/MS (ESI) (m/z): 264 (M+H) ⁺ 。	中间体 B2
 中间体 B29	LC/MS (ESI) (m/z): 264 (M+H) ⁺ 。	中间体 B2
 中间体 B30	LC/MS (ESI) (m/z): 250 (M+H) ⁺ 。	中间体 B6
 中间体 B31	LC/MS (ESI) (m/z): 250 (M+H) ⁺ 。	中间体 B2

[0690]

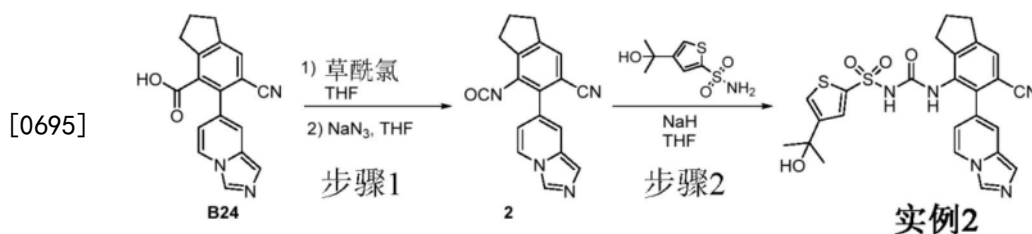
 中间体 B32	LC/MS (ESI) (m/z): 264 (M+H) ⁺ 。	中间体 B2
 中间体 B33	LC/MS (ESI) (m/z): 265 (M+H) ⁺ 。	中间体 B2
 中间体 B34	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.44 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 2.93 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.73 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.15 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H)。 LC/MS (ESI) m/z: 278 (M+H) ⁺	中间体 B6
 中间体 B35	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.56 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.69 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.94 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.72 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 2H)。 LC/MS (ESI) m/z: 284 (M+H) ⁺ 。	中间体 B16
 中间体 B39	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.28 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.61 (dd, <i>J</i> = 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.79 - 6.70 (m, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 2.83 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.67 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 2H)。 LC/MS (ESI) (m/z): 285 (M+H) ⁺ 。	中间体 B16
 中间体 B40	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.51 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 9.0, 1.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 2.94 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.74 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 2.03 (s, 3H)。 LC/MS (ESI) m/z: 265 (M+H) ⁺ 。	中间体 B6

[0691] 实例1: 1-环丙基-N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



[0693] 在 N_2 气氛下在 0°C 下向6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(60mg, 0.23mmol)和 Et_3N (0.06mL, 0.46mmol)于THF(4mL)中的混合物中添加三光气(36mg, 0.11mmol),并且将混合物在 0°C 下搅拌0.5hr。将混合物过滤,并且在 0°C 下将滤液添加到1-环丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺(43mg, 0.23mmol)和NaH(23mg, 0.57mmol, 60%分散于矿物油中)于THF(5mL)中的混合物中。将所得混合物在r.t.下搅拌15min,并且倒入冰水中。将混合物用EtOAc洗涤两次,并且将水层用1N HCl水溶液酸化到pH~5。将混合物用EtOAc($3 \times 10\text{mL}$)萃取,并且将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(18.0mg, 16.6%产率)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.26(d, $J=28.8\text{Hz}$, 2H), 7.93(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.77(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.38(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.28(d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.19(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.94(d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.93(d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.02-1.98(m, 2H), 1.26-1.22(m, 2H), 0.88-0.83(m, 1H), 0.54-0.48(m, 2H), 0.38-0.31(m, 2H)。LC/MS(ESI) (m/z): 477 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0694] 实例2: N-((6-氰基-5-(咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺



[0696] 步骤1: 6-(咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-7-异氰酸基-2,3-二氢-1H-茛-5-甲腈

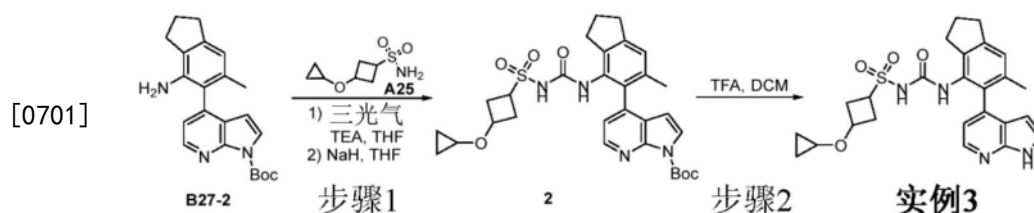
[0697] 在 0°C 下向6-氰基-5-(咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-甲酸(100mg, 0.30mmol)于THF(5mL)中的溶液中添加草酰氯(42mg, 0.30mmol),随后添加DMF(0.05mL),将混合物在r.t.下搅拌1.5hr。将混合物浓缩到干燥。将残余物用THF(5mL)溶解,并且在 0°C 下添加 NaN_3 (50mg, 1.5mmol)。将所得混合物在 70°C 下搅拌1hr,并且在不进行任何后处理的情况下直接用于下一反应。LC/MS(ESI) m/z : 301 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0698] 步骤2: N-((6-氰基-5-(咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺

[0699] 在 0°C 下向5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-3-磺酰胺(60mg, 0.27mmol)于THF(3mL)中的溶液中添加NaH(19mg, 0.71mmol, 60%分散于矿物油中),并且将混合物在 0°C 下搅拌30min。然后添加含6-(咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-7-异氰酸基-2,3-二氢-1H-茛-5-甲腈(80mg, 0.27mmol)的THF(5mL),并且将混合物在 0°C 下搅拌1hr。将混合物倒入冰水中并且用1N HCl

水溶液中和到pH~5。将混合物用DCM(2×10mL)萃取,并且将合并的有机层用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过制备型HPLC(C₁₈,具有0.1%碳酸氢铵的10-80%乙腈/H₂O)进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(16mg,11.5%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.43(s,1H),8.28(d,J=7.2Hz,1H),7.63-7.52(m,2H),7.47(s,1H),7.41(s,1H),6.98(s,1H),6.41(d,J=7.3Hz,1H),5.14(s,1H),2.95(t,J=7.4Hz,2H),2.80-2.74(m,2H),2.03-1.95(m,2H),1.41(s,6H)。LC/MS(ESI)m/z:522(M+H)⁺。

[0700] 实例3:3-环丙氧基-N-((6-甲基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)环丁烷-1-磺酰胺



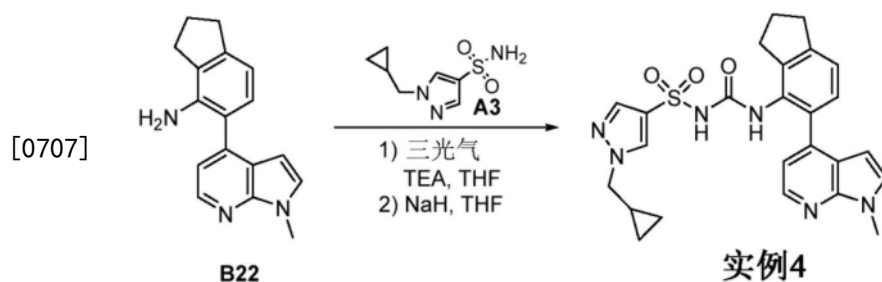
[0702] 步骤1:4-(4-(3-((3-环丙氧基环丁基)磺酰基)脲基)-6-甲基-2,3-二氢-1H-茛-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯

[0703] 如针对实例1所描述由3-环丙氧基环丁烷-1-磺酰胺(中间体A25)和4-(4-氨基-6-甲基-2,3-二氢-1H-茛-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(中间体B27-2)制备标题化合物。LC/MS(ESI)m/z:581(M+H)⁺。

[0704] 步骤2:3-环丙氧基-N-((6-甲基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)环丁烷-1-磺酰胺(实例53)

[0705] 在0℃下向4-[4-({[(3-环丙氧基环丁基)磺酰基]氨基甲酰基)氨基]-6-甲基-2,3-二氢-1H-茛-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(63mg,0.11mmol)于DCM(9mL)中的溶液中添加TFA(2.20mL,30.3mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物用饱和NaHCO₃水溶液中和,并且用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩到干燥。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(3mg,4.03%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.73(d,J=8.4Hz,1H),8.27(dd,J=6.5,4.9Hz,1H),7.54-7.42(m,1H),7.24(s,1H),7.14(s,1H),6.80(t,J=5.1Hz,1H),5.96(s,1H),4.14-3.93(m,1H),3.70-3.39(m,1H),3.25-3.19(m,1H),2.97-2.88(m,2H),2.84-2.66(m,2H),2.42-2.21(m,3H),2.08-1.92(m,3H),1.92(s,3H),0.50-0.42(m,4H)。LC/MS(ESI)m/z:481(M+H)⁺。

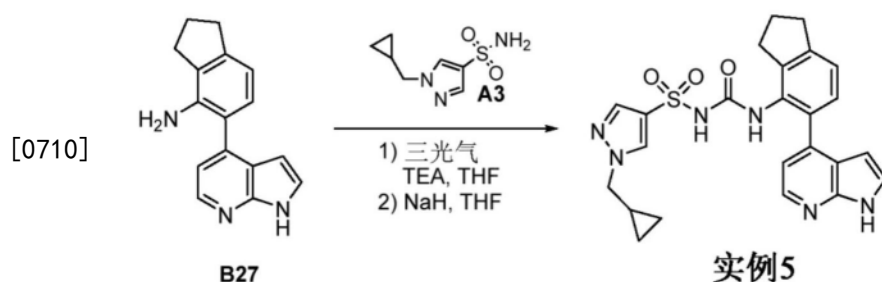
[0706] 实例4:1-(环丙基甲基)-N-((5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-4-磺酰胺



[0708] 如针对实例1所描述由1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-4-磺酰胺(中间体A3)和5-(1-甲

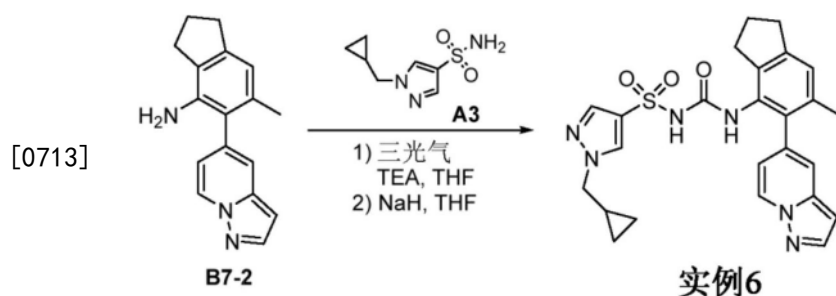
基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B22)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.18 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.33 (d, J=3.5Hz, 1H), 7.13 (d, J=3.1Hz, 2H), 6.91 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.17 (d, J=3.5Hz, 1H), 3.99 (d, J=7.2Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.93 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.76 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.29-1.17 (m, 1H), 0.52 (dt, J=8.0, 2.9Hz, 2H), 0.40-0.34 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 491 (M+H)⁺。

[0709] 实例5: N-((5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-磺酰胺



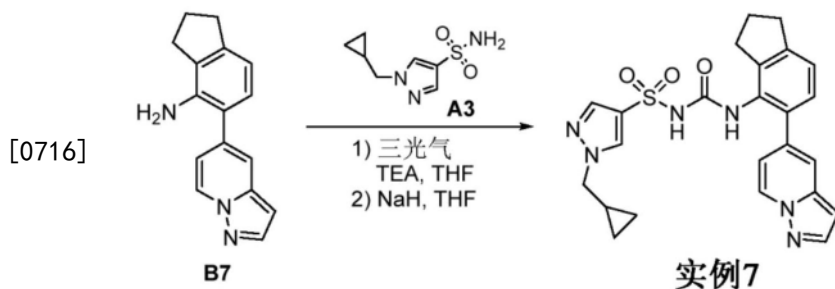
[0711] 如针对实例1所描述由1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-磺酰胺(中间体A3)和5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B27)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.65 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.24-7.23 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 6.83 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.10-6.09 (m, 1H), 4.04 (d, J=7.2Hz, 2H), 2.94 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.73 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.29-1.21 (m, 1H), 0.56-0.51 (m, 2H), 0.41-0.37 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 477 (M+H)⁺。

[0712] 实例6: 1-(环丙基甲基)-N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-磺酰胺



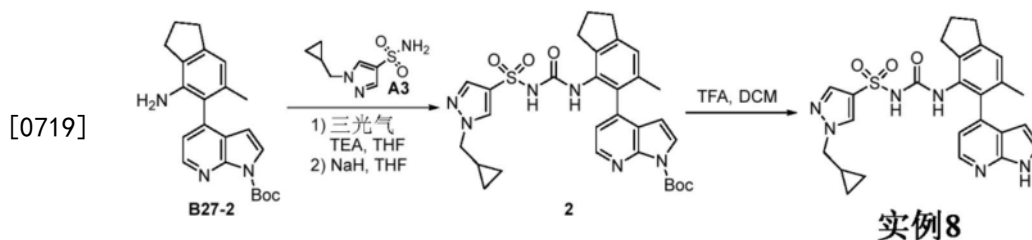
[0714] 如针对实例1所描述由1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-磺酰胺(中间体A3)和6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B7-2)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (d, J=7.1Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.52 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.48 (dd, J=7.2, 1.7Hz, 1H), 3.99 (d, J=7.2Hz, 2H), 2.87 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.72-2.61 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.30-1.17 (m, 1H), 0.55-0.51 (m, 2H), 0.39-0.35 (m, 2H)。LC/MS (ESI) m/z: 491 (M+H)⁺。

[0715] 实例7: 1-(环丙基甲基)-N-((5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-磺酰胺



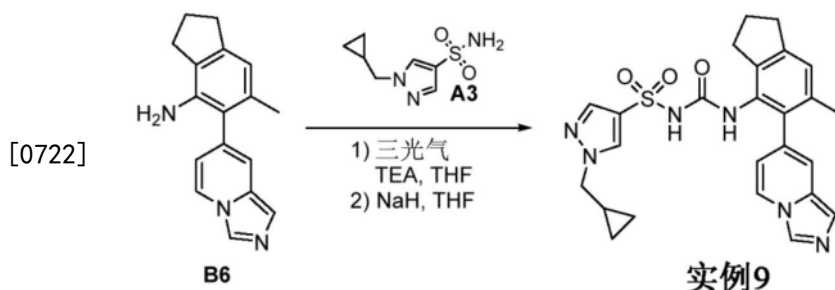
[0717] 如针对实例1所描述由1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-磺酰胺(中间体A3)和5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B7)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.51(d, J=7.2Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 8.00(d, J=2.2Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.20(dd, J=17.9, 7.7Hz, 2H), 6.65(dd, J=7.2, 1.7Hz, 1H), 6.55(d, J=1.8Hz, 1H), 4.01(d, J=7.2Hz, 2H), 2.93(t, J=7.4Hz, 2H), 2.69(t, J=7.3Hz, 2H), 2.04-1.95(m, 2H), 1.30-1.19(m, 1H), 0.55-0.49(m, 2H), 0.40-0.35(m, 2H)。LC/MS(ESI)m/z: 477(M+H)⁺。

[0718] 实例8: 1-(环丙基甲基)-N-((6-甲基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-磺酰胺



[0720] 如针对实例3所描述由1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-磺酰胺(中间体A3)和6-甲基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B27-2)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.61(s, 1H), 8.10(d, J=4.7Hz, 2H), 7.58(s, 1H), 7.23-7.18(m, 1H), 7.02(s, 1H), 6.63(d, J=4.6Hz, 1H), 5.84(s, 1H), 3.98(d, J=7.3Hz, 2H), 2.87-2.82(m, 2H), 2.62(t, J=7.8Hz, 2H), 1.90(d, J=8.1Hz, 2H), 1.84(s, 3H), 1.11(t, J=7.2Hz, 1H), 0.51-0.46(m, 2H), 0.34(q, J=4.7Hz, 2H)。LC/MS(ESI)m/z: 491(M+H)⁺。

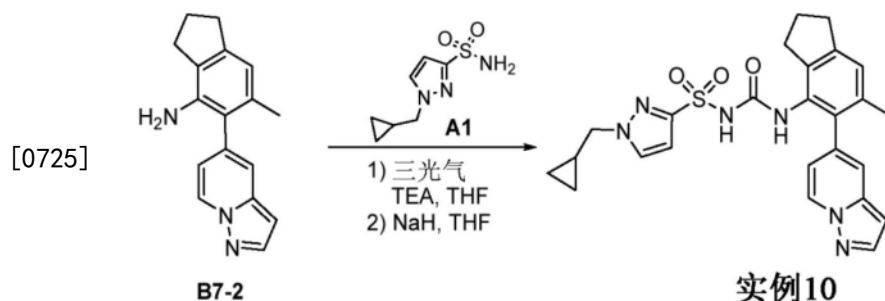
[0721] 实例9: 1-(环丙基甲基)-N-((5-(咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-甲基-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-磺酰胺



[0723] 如针对实例1所描述由1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-磺酰胺(中间体A3)和5-(咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-甲基-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B6)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ

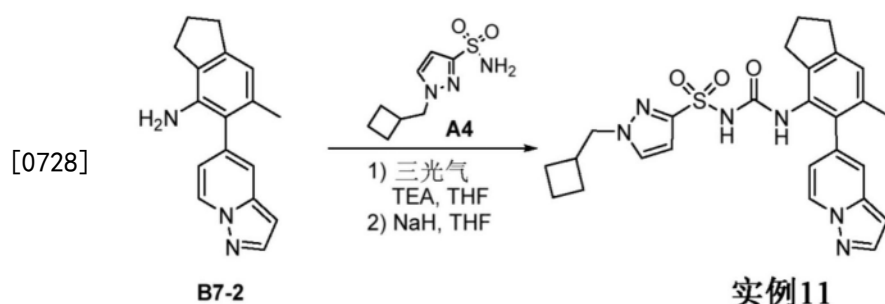
8.38 (s, 1H), 8.24 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.22 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.01 (d, J=7.4Hz, 2H), 2.86 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.33-2.34 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.93 (d, J=18.2Hz, 2H), 1.23-1.24 (m, 2H), 0.52 (d, J=6.5Hz, 2H), 0.35-0.37 (m, 2H)。LC/MS (ESI) m/z: 491 (M+H)⁺。

[0724] 实例10: 1-(环丙基甲基)-N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



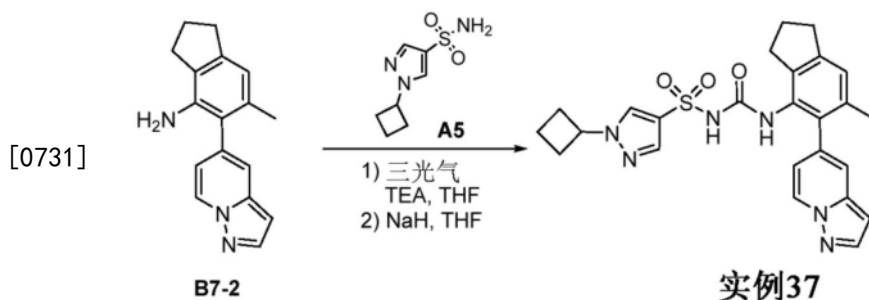
[0726] 如针对实例1所描述由1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-3-磺酰胺(中间体A1)和6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B7-2)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.04 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.55-6.47 (m, 2H), 4.03 (d, J=7.2Hz, 2H), 2.88 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.60 (d, J=7.3Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.24-1.25 (m, 1H), 0.56 (d, J=6.7Hz, 2H), 0.40 (d, J=4.2Hz, 2H)。LC/MS (ESI) m/z: 491 (M+H)⁺。

[0727] 实例11: 1-(环丁基甲基)-N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



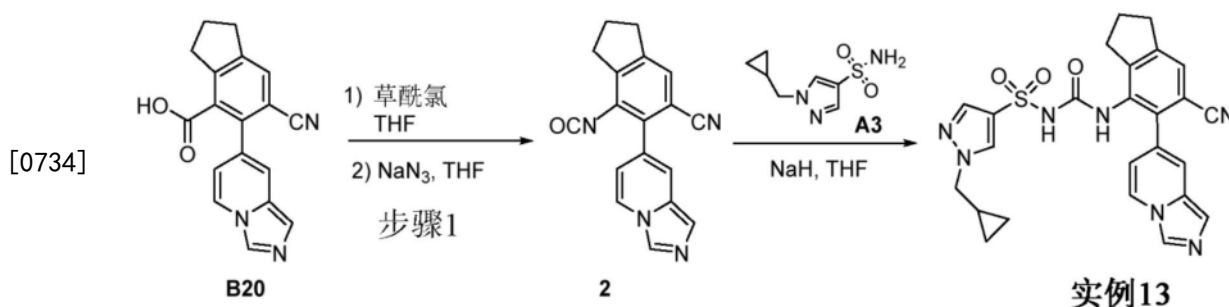
[0729] 如针对实例1所描述由1-(环丁基甲基)-1H-吡唑-3-磺酰胺(中间体A4)和6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B7-2)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (d, J=7.1Hz, 1H), 8.04 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.86-7.74 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.53-6.45 (m, 2H), 4.18 (d, J=7.1Hz, 2H), 2.88 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.98-1.92 (m, 4H), 1.88-1.71 (m, 5H), 1.24-1.25 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 505 (M+H)⁺。

[0730] 实例12: 1-环丁基-N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-磺酰胺



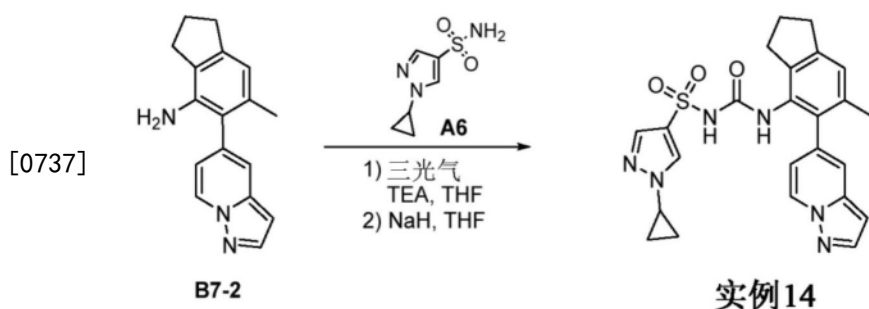
[0732] 如针对实例1所描述由1-环丁基-1H-吡唑-4-磺酰胺(中间体A5)和6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B7-2)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (d, J=7.1Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.01 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.47 (d, J=5.7Hz, 1H), 4.95-4.81 (m, 1H), 2.88 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.66 (dd, J=16.9, 1.4Hz, 2H), 2.47 (d, J=10.6Hz, 2H), 2.39 (d, J=7.9Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.81 (dd, J=14.4, 8.1Hz, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 491 (M+H)⁺。

[0733] 实例13: N-((6-氰基-5-(咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-磺酰胺



[0735] 如针对实例2所描述由1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-磺酰胺(中间体A3)和6-氰基-5-(咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-甲酸(中间体B20)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (s, 1H), 8.31-8.26 (m, 1H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.24-6.96 (m, 1H), 6.57-6.30 (m, 1H), 4.01 (d, J=7.1Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.78-2.68 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.28-1.22 (m, 1H), 0.52-0.53 (m, 2H), 0.37 (d, J=5.4Hz, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 502 (M+H)⁺。

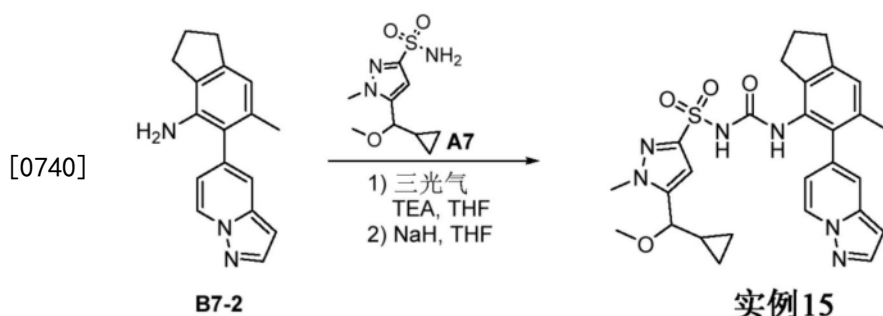
[0736] 实例14: 1-环丙基-N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-磺酰胺



[0738] 如针对实例1所描述由1-环丙基-1H-吡唑-4-磺酰胺(中间体A6)和6-甲基-5-(吡

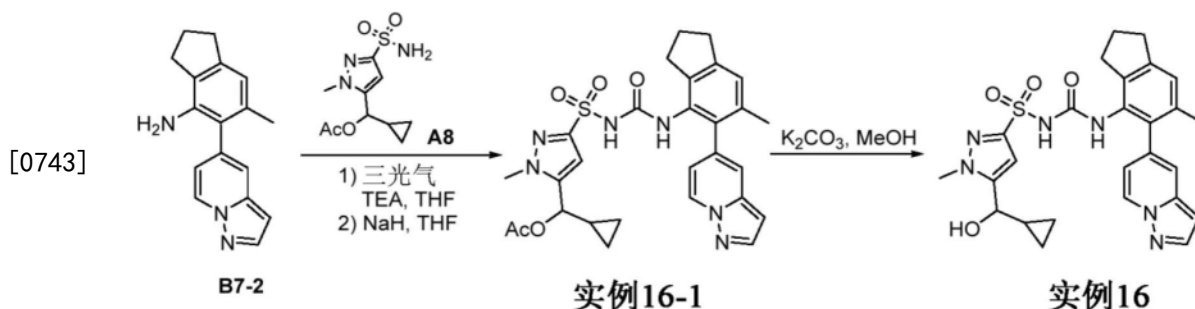
唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B7-2)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.45 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 1H), 2.88 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.01-1.90 (m, 3H), 1.11-1.06 (m, 2H), 1.04-0.99 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 477 ($M+H$) $^+$ 。

[0739] 实例15: 5-(环丙基(甲氧基)甲基)-1-甲基-N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



[0741] 如针对实例1所描述由5-(环丙基(甲氧基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺(中间体A7)和6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B7-2)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.41 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.59-6.52 (m, 2H), 3.84 (d, $J=17.8\text{Hz}$, 4H), 3.25 (s, 3H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.54-2.53 (s, 2H), 2.32-2.31 (m, 1H), 2.03-2.01 (m, 2H), 1.93-1.92 (m, 2H), 1.23-1.22 (m, 1H), 0.68 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 0.48 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 0.20 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H)。LC/MS (ESI) (m/z): 535 ($M+H$) $^+$ 。

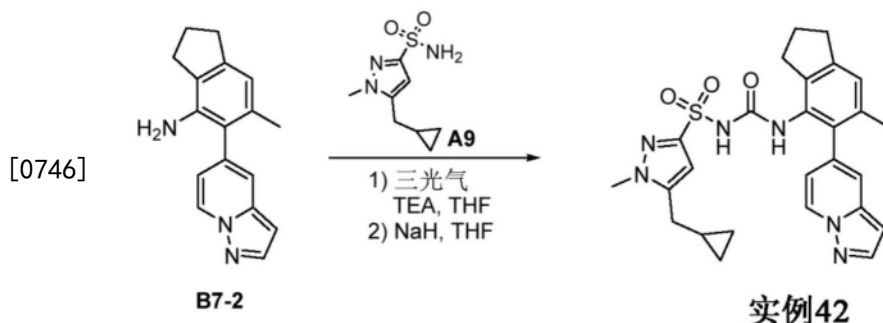
[0742] 实例16: 5-(环丙基(羟基)甲基)-1-甲基-N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



[0744] 如针对实例1所描述由乙酸环丙基(1-甲基-3-氨磺酰基-1H-吡唑-5-基)甲酯(中间体A8)和6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B7-2)制备标题化合物,以得到实例16-1,在r. t.下将中间体用含 K_2CO_3 的MeOH处理2hr。将混合物过滤,并且将滤液浓缩到干燥。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.54 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.07 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.85 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.69 (d, $J=17.8\text{Hz}$, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.23-1.19 (m, 1H), 0.53-0.51 (m, 1H), 0.47-0.41 (m, 2H),

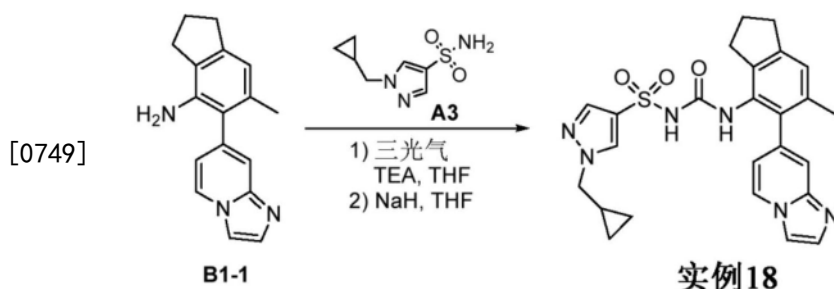
0.27 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H)。LC/MS (ESI) (m/z): 521 ($M+H$)⁺。

[0745] 实例17: 5-(环丙基甲基)-1-甲基-N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



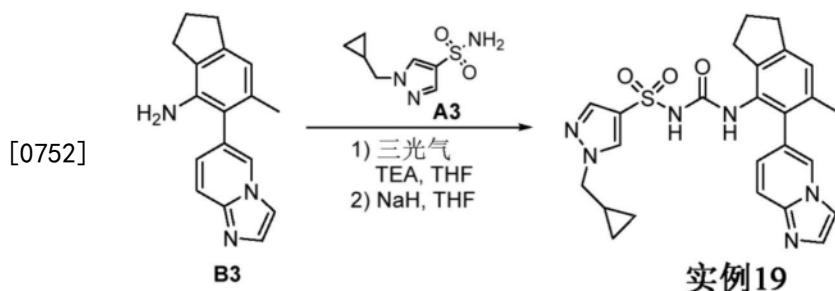
[0747] 如针对实例1所描述由5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺(中间体A9)和6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B7-2)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.52 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.86 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.69-2.62 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.03-0.93 (m, 1H), 0.52 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 0.19 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 505 ($M+H$)⁺。

[0748] 实例18: 1-(环丙基甲基)-N-((5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-6-甲基-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-磺酰胺



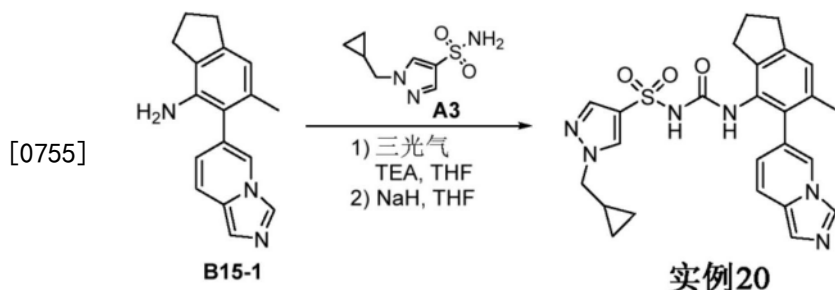
[0750] 如针对实例1所描述由1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-磺酰胺(中间体A3)和5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-6-甲基-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B1-1)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.47 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.07 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.89 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.58 (dd, $J=15.4, 9.1\text{Hz}$, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.96 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 1.26 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 0.54 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 0.40 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 491 ($M+H$)⁺。

[0751] 实例19: 1-(环丙基甲基)-N-((5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-6-甲基-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-磺酰胺



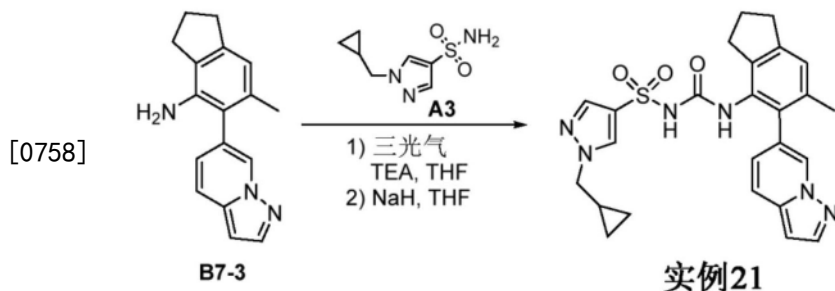
[0753] 如针对实例1所描述由1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-磺酰胺(中间体A3)和5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-6-甲基-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B3)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.32(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.44(d, J=9.2Hz, 1H), 7.11(s, 1H), 6.75(d, J=9.2Hz, 1H), 4.05(d, J=7.2Hz, 2H), 2.88(t, J=7.2Hz, 2H), 2.70-2.55(m, 2H), 2.05(s, 3H), 1.94(dd, J=15.6, 7.2Hz, 2H), 1.31-1.21(m, 1H), 0.53(d, J=7.2Hz, 2H), 0.39(d, J=4.4Hz, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 491 (M+H)⁺。

[0754] 实例20:1-(环丙基甲基)-N-((5-(咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-甲基-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-磺酰胺



[0756] 如针对实例1所描述由1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-磺酰胺(中间体A3)和5-(咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-甲基-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B15-1)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.24(s, 1H), 8.15(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.43(d, J=9.3Hz, 1H), 7.36(s, 2H), 7.04(s, 1H), 6.35(d, J=9.0Hz, 1H), 4.00(d, J=7.1Hz, 2H), 2.87(t, J=7.5Hz, 2H), 2.69-2.64(m, 2H), 2.06(s, 3H), 1.99-1.91(m, 2H), 1.27-1.20(m, 1H), 0.55-0.48(m, 2H), 0.41-0.32(m, 2H)。LC/MS (ESI) m/z: 491 (M+H)⁺。

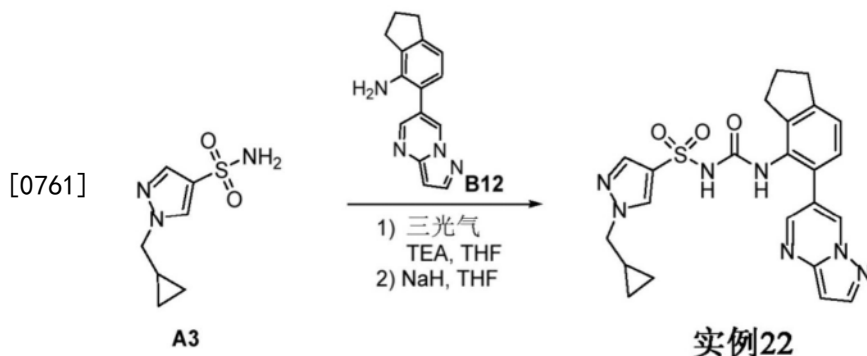
[0757] 实例21:1-(环丙基甲基)-N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-磺酰胺



[0759] 如针对实例1所描述由1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-磺酰胺(中间体A3)和6-甲基-

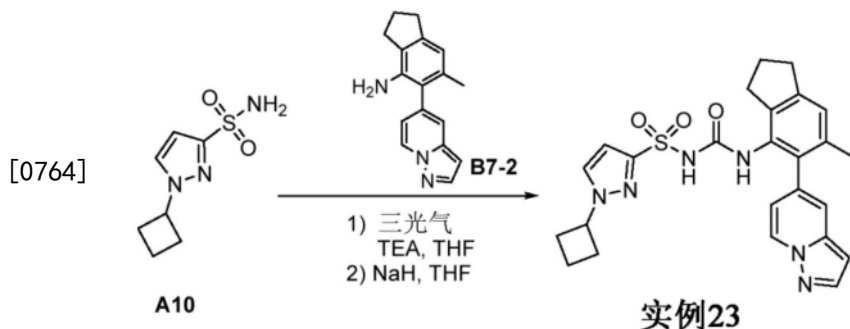
5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B7-3)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.41(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.02(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.72(s, 1H), 7.60(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.11(s, 1H), 6.77(d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 6.65(d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 4.05(d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.89(t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.72-2.56(m, 2H), 2.06(s, 3H), 2.03-1.89(m, 2H), 1.33-1.22(m, 1H), 0.54(d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 0.39(d, $J=4.2\text{Hz}$, 2H)。LC/MS(ESI) m/z : 491(M+H) $^+$ 。

[0760] 实例22(作为比较实例): 1-(环丙基甲基)-N-((5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-磺酰胺



[0762] 如针对实例1所描述由1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-磺酰胺(中间体A3)和5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B12)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.94(d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.39(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.23(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.20(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.25(d, $J=3.7\text{Hz}$, 2H), 6.74(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 3.99(d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.94(t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.69(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.03-1.96(m, 2H), 1.26-1.22(m, 1H), 0.55-0.50(m, 2H), 0.37(t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H)。LC/MS(ESI) (m/z): 478(M+H) $^+$ 。

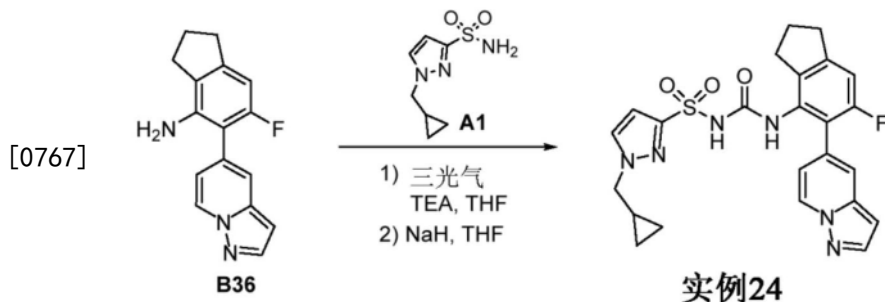
[0763] 实例23: 1-环丁基-N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



[0765] 如针对实例1所描述由1-环丁基-1H-吡唑-3-磺酰胺(中间体A10)和6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B7-2)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.59(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.07(s, 1H), 6.59(s, 1H), 6.52(d, $J=32.6\text{Hz}$, 2H), 4.96-4.83(m, 1H), 3.73(s, 1H), 2.88(d, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 2.44-2.37(m, 4H), 2.04(s, 3H), 1.94(s, 2H), 1.86-1.76(m, 3H)。LC/MS(ESI) (m/z): 491(M+H) $^+$ 。

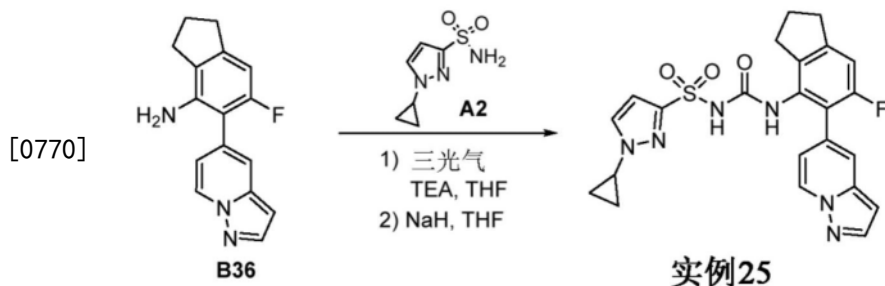
[0766] 实例24: 1-(环丙基甲基)-N-((6-氟-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-

1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



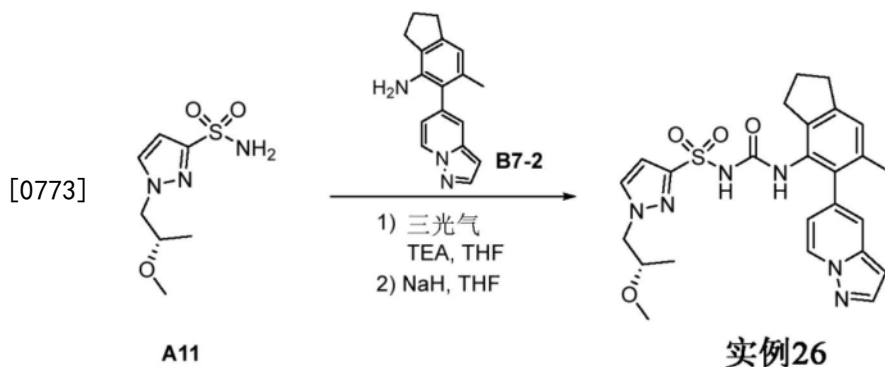
[0768] 如针对实例1所描述由1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-3-磺酰胺(中间体A1)和6-氟-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B36)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.01-8.00 (m, 1H), 7.88-7.87 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.74 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.63-6.58 (m, 2H), 6.40 (d, J=9.8Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.04 (d, J=7.2Hz, 2H), 2.84 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.70-2.67 (m, 2H), 2.08-1.98 (m, 3H), 0.59-0.54 (m, 2H), 0.41-0.38 (m, 2H)。LC/MS (ESI) m/z: 495 (M+H)⁺。

[0769] 实例25: 1-环丙基-N-((6-氟-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



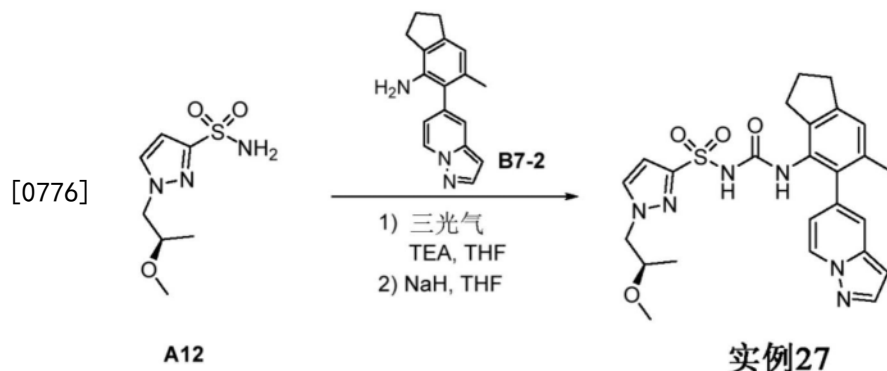
[0771] 如针对实例1所描述由1-环丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺(中间体A2)和6-氟-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B36)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.63-8.57 (m, 1H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.73-7.63 (m, 2H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.67-6.56 (m, 2H), 6.37-6.31 (m, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 2.94-2.86 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.06-0.94 (m, 4H)。LC/MS (ESI) m/z: 481 (M+H)⁺。

[0772] 实例26: (S)-1-(2-甲氧基丙基)-N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



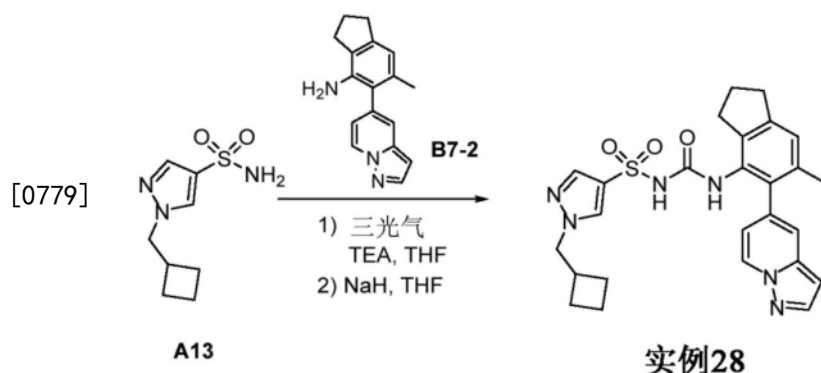
[0774] 如针对实例1所描述由(S)-1-(2-甲氧基丙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺(中间体A11)和6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-胺(中间体B7-2)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.59 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.02 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.55-6.51 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.13 (d, J=3.7Hz, 2H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.04 (d, J=6.2Hz, 3H)。LC/MS (ESI) (m/z): 509 (M+H)⁺。

[0775] 实例27: (R)-1-(2-甲氧基丙基)-N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



[0777] 如针对实例1所描述由(R)-1-(2-甲氧基丙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺(中间体A12)和6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-胺(中间体B7-2)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.62 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.02 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.50 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.16 (t, J=4.4Hz, 2H), 3.66 (dd, J=11.6, 6.0Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.86 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.67-2.57 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.97-1.91 (m, 2H), 1.04 (d, J=6.4Hz, 3H)。LC/MS (ESI) (m/z): 509 (M+H)⁺。

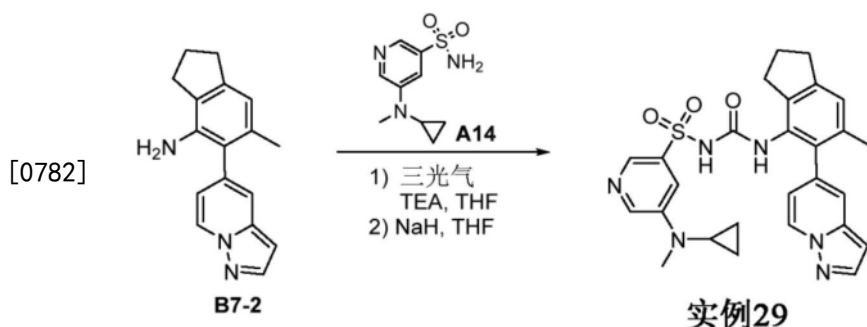
[0778] 实例28: 1-(环丁基甲基)-N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-磺酰胺



[0780] 如针对实例1所描述由1-(环丁基甲基)-1H-吡唑-4-磺酰胺(中间体A29)和6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-胺(中间体B7-2)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.55 (d, J=7.1Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.01 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.44 (d, J=7.0Hz, 1H), 4.18 (d, J=7.3Hz, 2H), 2.87 (t, J

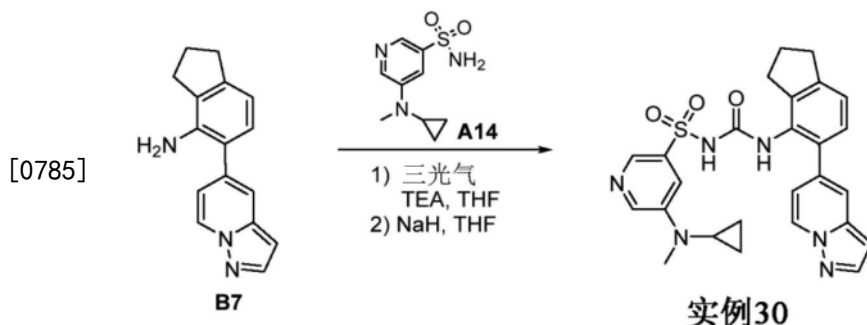
$=7.5\text{Hz}, 2\text{H}), 2.80-2.65 (\text{m}, 2\text{H}), 2.03 (\text{s}, 3\text{H}), 1.94 (\text{d}, J=6.1\text{Hz}, 5\text{H}), 1.85-1.72 (\text{m}, 4\text{H})$ 。
LC/MS (ESI) $m/z: 505 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0781] 实例29: 5-(环丙基(甲基)氨基)-N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)吡啶-3-磺酰胺



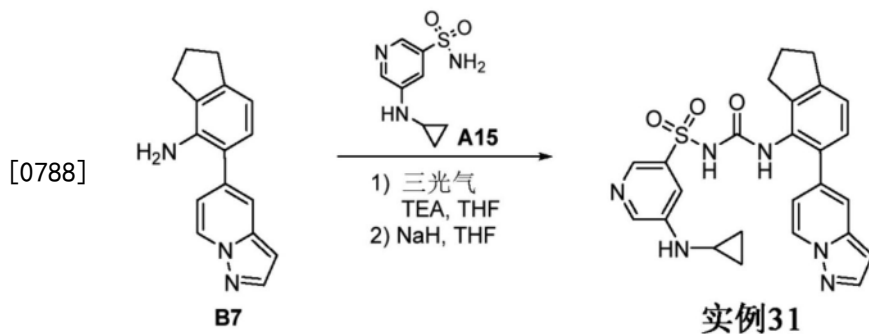
[0783] 如针对实例1所描述由5-(环丙基(甲基)氨基)吡啶-3-磺酰胺(中间体A14)和6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B7-2)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.48(d, $J=6.8\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.37(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.31(s, 1H), 7.00(s, 1H), 6.56(s, 1H), 6.44(s, 1H), 2.96(s, 3H), 2.86(d, $J=7.4\text{Hz}, 2\text{H}$), 2.68(s, 2H), 2.02(s, 3H), 1.93(d, $J=5.8\text{Hz}, 2\text{H}$), 1.24-1.23(m, 1H), 0.87(d, $J=5.8\text{Hz}, 2\text{H}$), 0.58-0.57(m, 2H)。LC/MS (ESI) $m/z: 517 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0784] 实例30: 5-(环丙基(甲基)氨基)-N-((5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)吡啶-3-磺酰胺



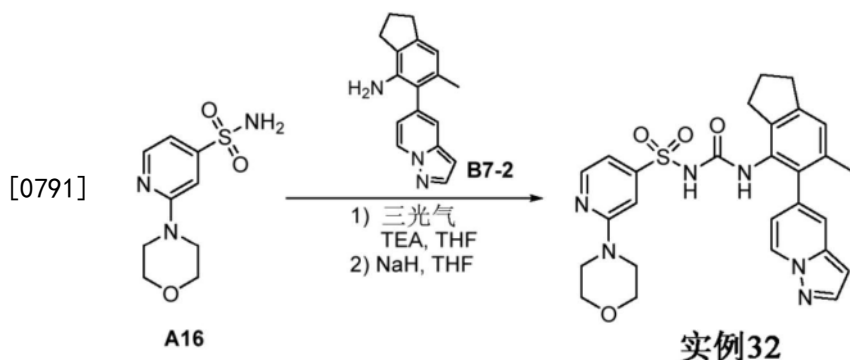
[0786] 如针对实例1所描述由5-(环丙基(甲基)氨基)吡啶-3-磺酰胺(中间体A14)和5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B7)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.43(d, $J=7.2\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.37(s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.98(d, $J=2.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.59(s, 1H), 7.49(s, 1H), 7.11(d, $J=8.0\text{Hz}, 2\text{H}$), 6.68(d, $J=7.3\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.55(d, $J=1.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 2.96(s, 3H), 2.90(t, $J=7.5\text{Hz}, 2\text{H}$), 2.70(t, $J=7.2\text{Hz}, 2\text{H}$), 2.47(s, 1H), 2.04-1.88(m, 2H), 0.86(d, $J=5.0\text{Hz}, 2\text{H}$), 0.58(d, $J=2.6\text{Hz}, 2\text{H}$)。LC/MS (ESI) $m/z: 503 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0787] 实例31: 5-(环丙基氨基)-N-((5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)吡啶-3-磺酰胺



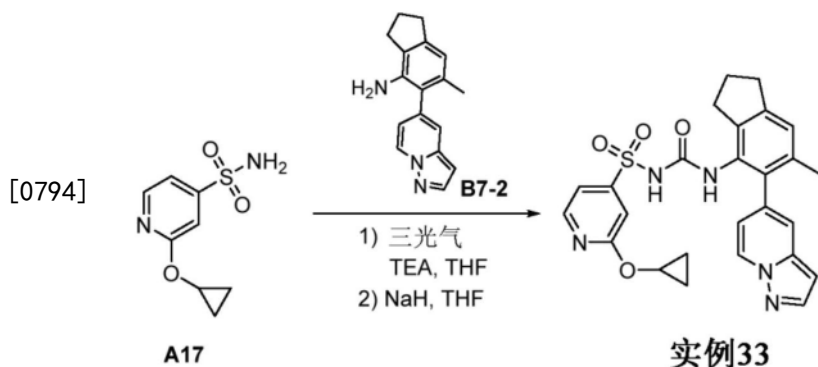
[0789] 如针对实例1所描述由5-(环丙基氨基)吡啶-3-磺酰胺(中间体A15)和5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-胺(中间体B7)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.48 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.18 (d, J=13.8Hz, 2H), 7.99 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.15 (d, J=5.3Hz, 2H), 6.64 (d, J=6.3Hz, 1H), 6.58 (d, J=1.7Hz, 1H), 2.90 (d, J=4.4Hz, 2H), 2.69 (d, J=7.6Hz, 2H), 2.38 (s, 1H), 2.01-1.95 (m, 2H), 0.73 (m, J=6.2Hz, 2H), 0.42 (d, J=2.7Hz, 2H)。LC/MS (ESI) m/z: 489 (M+H)⁺。

[0790] 实例32:N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-2-吗啉代吡啶-4-磺酰胺



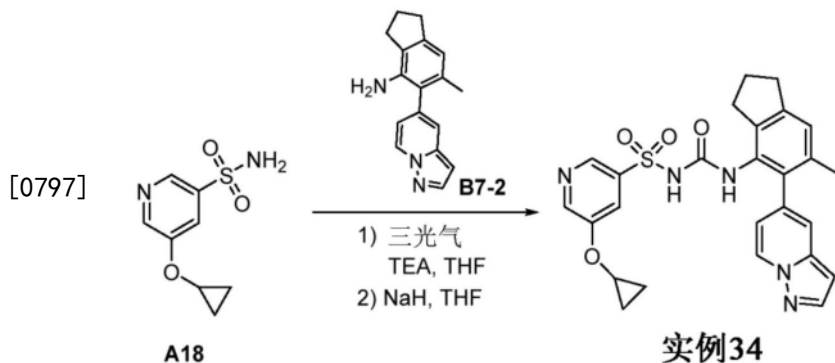
[0792] 如针对实例1所描述由2-吗啉代吡啶-4-磺酰胺(中间体A16)和6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-胺(中间体B7-2)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.56 (d, J=7.1Hz, 1H), 8.27 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.03 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.09 (d, J=4.9Hz, 2H), 6.83 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.55 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.45 (d, J=6.6Hz, 1H), 3.73-3.70 (m, 4H), 3.51-3.48 (m, 6H), 2.88 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.99-1.93 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 533 (M+H)⁺。

[0793] 实例33:2-环丙氧基-N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)吡啶-4-磺酰胺



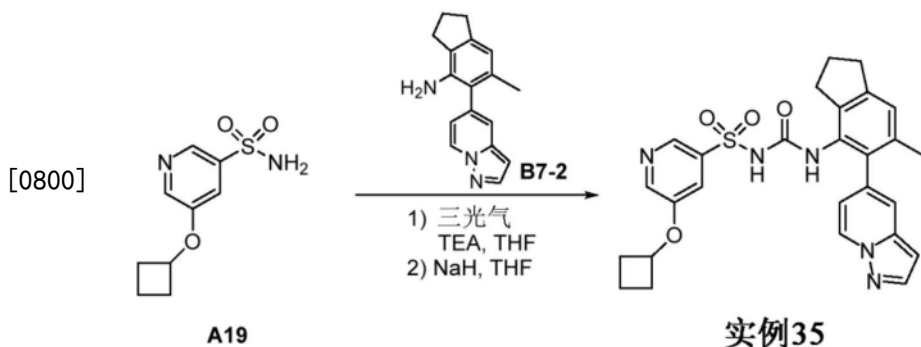
[0795] 如针对实例1所描述由2-环丙氧基吡啶-4-磺酰胺(中间体A17)和6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B7-2)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.55 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.32 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.02 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.07 (d, J=13.2Hz, 2H), 6.54 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.46 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 2.86 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.61 (d, J=6.0Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.98-1.93 (m, 2H), 0.82-0.78 (m, 2H), 0.73-0.70 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 504 (M+H)⁺。

[0796] 实例34:5-环丙氧基-N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)吡啶-3-磺酰胺



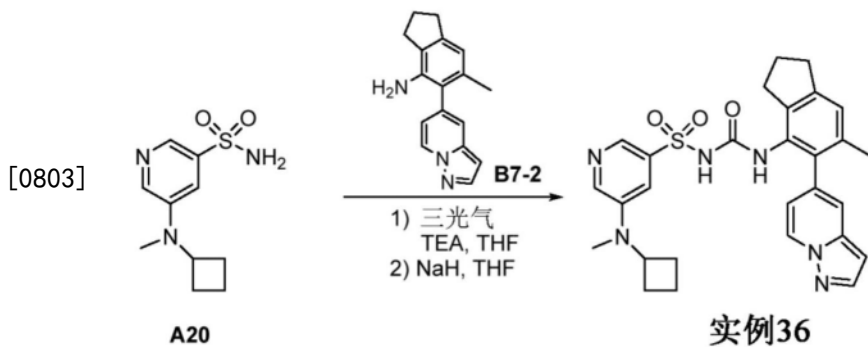
[0798] 如针对实例1所描述由5-环丙氧基吡啶-3-磺酰胺(中间体A18)和6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B7-2)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ8.52 (d, J=5.3Hz, 2H), 8.01 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.44 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 2.87 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.59 (s, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.94 (t, J=7.2Hz, 2H), 0.85 (d, J=6.2Hz, 2H), 0.73 (m, 2H)。

[0799] 实例35:5-环丁氧基-N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)吡啶-3-磺酰胺



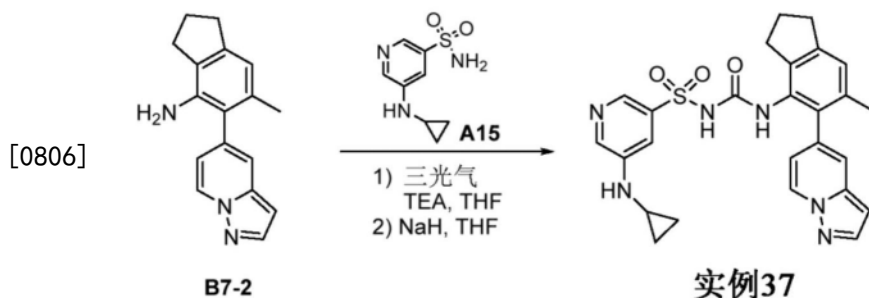
[0801] 如针对实例1所描述由5-环丁氧基吡啶-3-磺酰胺(中间体A19)和6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B7-2)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.52 (d, J=7.1Hz, 1H), 8.49 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.43 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.55 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.43 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.86-4.74 (m, 1H), 2.87 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.56 (d, J=3.6Hz, 2H), 2.48-2.42 (m, 2H), 2.12-2.06 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.94 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.82 (d, J=10.2Hz, 1H), 1.73-1.61 (m, 1H)。LC/MS (ESI) (m/z): 518 (M+H)⁺。

[0802] 实例36: 5-(环丁基(甲基)氨基)-N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)吡啶-3-磺酰胺



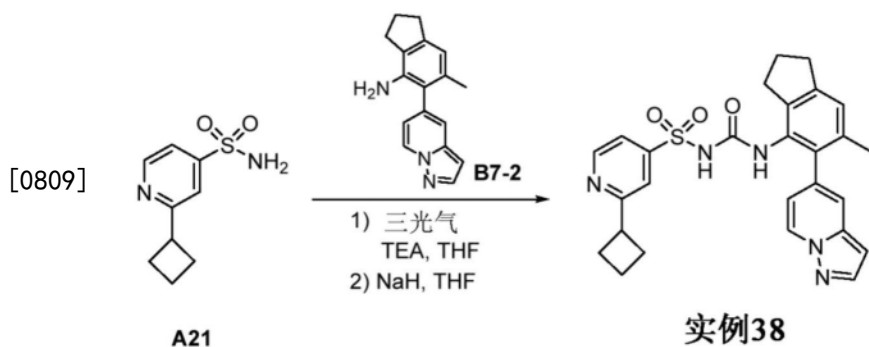
[0804] 如针对实例1所描述由5-(环丁基(甲基)氨基)吡啶-3-磺酰胺(中间体A20)和6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B7-2)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.50 (d, J=7.1Hz, 1H), 8.28 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.18 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.00 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.56 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.43 (d, J=6.2Hz, 1H), 4.11 (t, J=8.2Hz, 1H), 2.89-2.83 (m, 5H), 2.57 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.27-2.19 (m, 2H), 2.13-2.06 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.93 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.71-1.64 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 531 (M+H)⁺。

[0805] 实例37: 5-(环丙基氨基)-N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)吡啶-3-磺酰胺



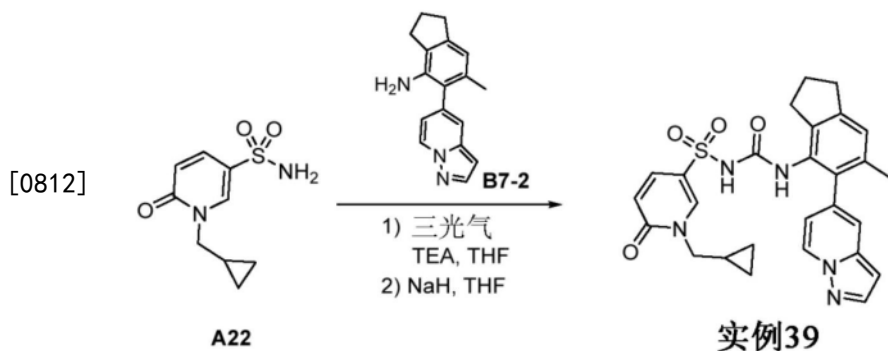
[0807] 如针对实例1所描述由5-(环丙基氨基)吡啶-3-磺酰胺(中间体A15)和6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B7-2)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.54(d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 8.24(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.02(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.40(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.08(s, 1H), 6.59(s, 1H), 6.41(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 2.89-2.84(m, 2H), 2.61-2.54(m, 2H), 2.39(s, 1H), 2.03(s, 3H), 1.98-1.91(m, 2H), 0.78-0.73(m, 2H), 0.45-0.40(m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 504($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0808] 实例38: 2-环丁基-N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)吡啶-4-磺酰胺



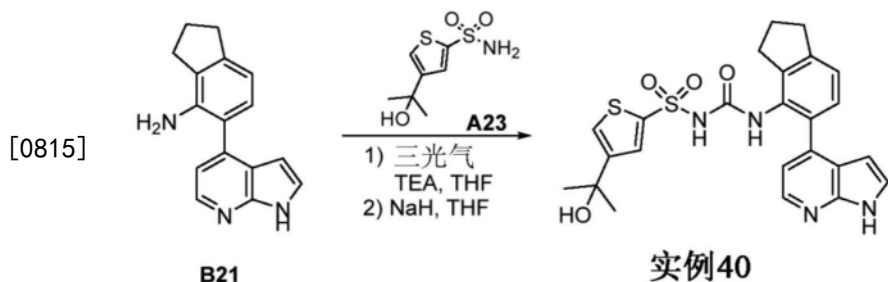
[0810] 如针对实例1所描述由2-环丁基吡啶-4-磺酰胺(中间体A21)和6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B7-2)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.65(s, 1H), 8.53(d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 8.01(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.59(m, 1H), 7.51-7.49(m, 1H), 7.04-7.34(m, 2H), 7.21-7.05(m, 2H), 6.53-6.51(m, 1H), 6.47-6.45(m, 1H), 2.68-2.66(m, 1H), 2.34-2.27(m, 4H), 2.07-2.04(m, 1H), 2.03(s, 3H), 2.01-1.82(m, 7H)。LC/MS (ESI) m/z : 502($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0811] 实例39: 1-(环丙基甲基)-N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺



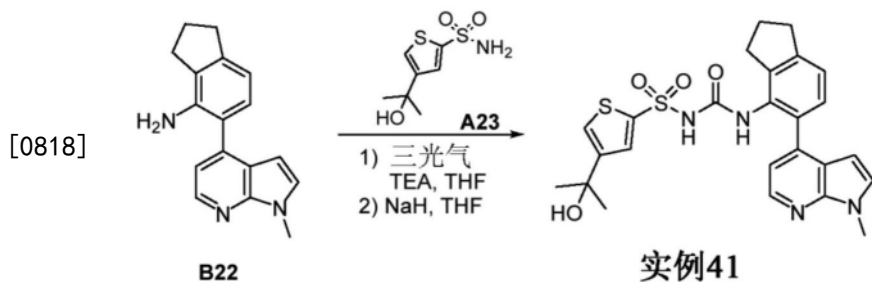
[0813] 如针对实例1所描述由1-(环丙基甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺(中间体A22)和6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B7-2)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.26 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.00 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.54 (dd, J=9.6, 2.8Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.52 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.51-6.40 (m, 2H), 3.82 (d, J=7.2Hz, 2H), 2.87 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.72-2.57 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.96-1.91 (m, 2H), 0.90-0.78 (m, 1H), 0.53-0.42 (m, 2H), 0.36 (d, J=4.0Hz, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 518 (M+H)⁺。

[0814] 实例40: N-((5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺



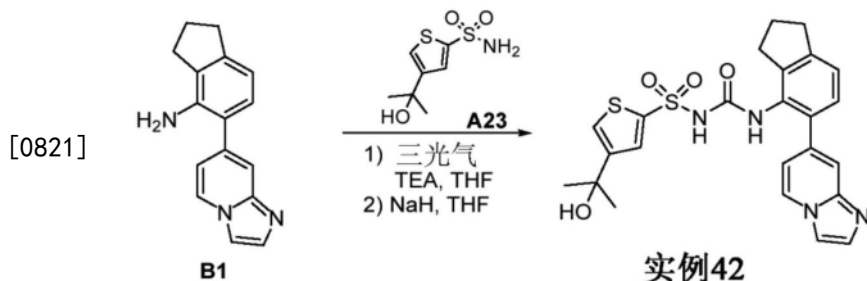
[0816] 如针对实例1所描述由4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(中间体A23)和5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B21)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.63 (s, 1H), 8.15 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.53 (dt, J=15.2, 9.1Hz, 2H), 7.29 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.32-4.95 (m, 1H), 2.94 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.75 (dd, J=6.9, 5.6Hz, 2H), 1.98 (dd, J=14.5, 7.2Hz, 2H), 1.42 (s, 6H)。LC/MS (ESI) m/z: 497 (M+H)⁺。

[0817] 实例41: 4-(2-羟基丙-2-基)-N-((5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰胺



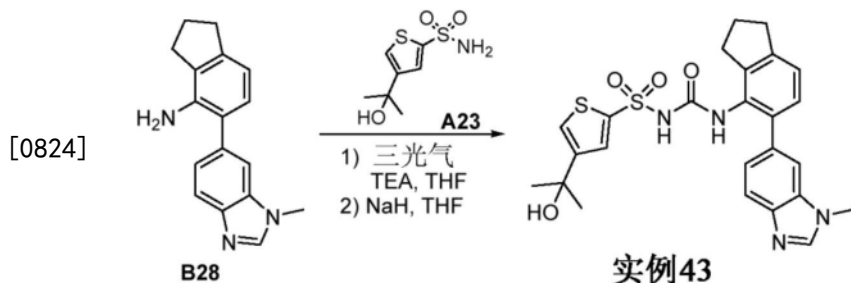
[0819] 如针对实例1所描述由4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(中间体A23)和5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-胺(中间体B22)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。LC/MS (ESI) m/z : 511 ($M+H$)⁺。

[0820] 实例42: 4-(2-羟基丙-2-基)-N-((5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰胺



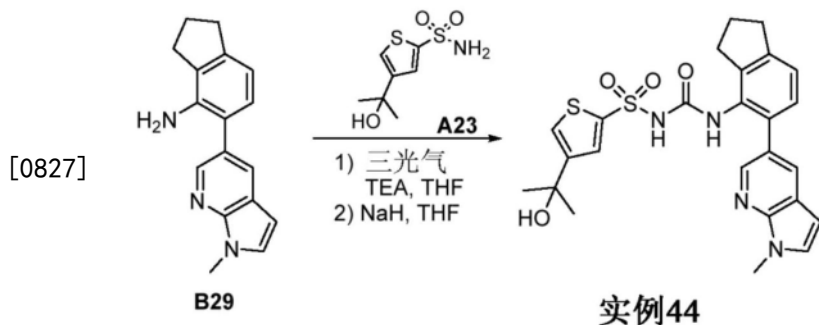
[0822] 如针对实例1所描述由4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(中间体A23)和5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-胺(中间体B1)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 (d, $J=13.5$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.18 (q, $J=7.7$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 2.91 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.41 (s, 6H)。LC/MS (ESI) m/z : 497 ($M+H$)⁺。

[0823] 实例43: 4-(2-羟基丙-2-基)-N-((5-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰胺



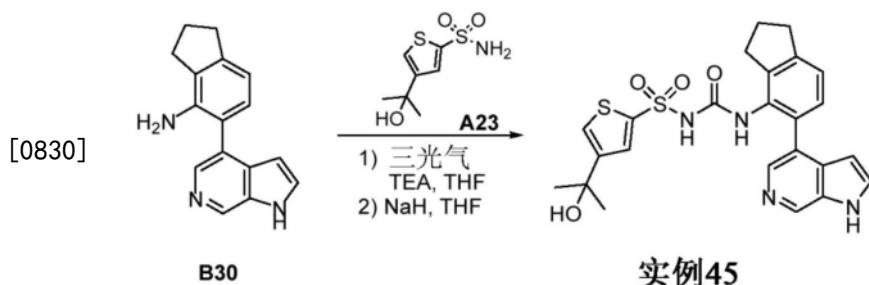
[0825] 如针对实例1所描述由4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(中间体A23)和5-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-胺(中间体B28)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.81 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.73-7.63 (m, 2H), 7.57 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.21-7.14 (m, 2H), 7.04 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.92 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.70-2.65 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.42 (s, 6H)。LC/MS (ESI) m/z : 511 ($M+H$)⁺。

[0826] 实例44: 4-(2-羟基丙-2-基)-N-((5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰胺



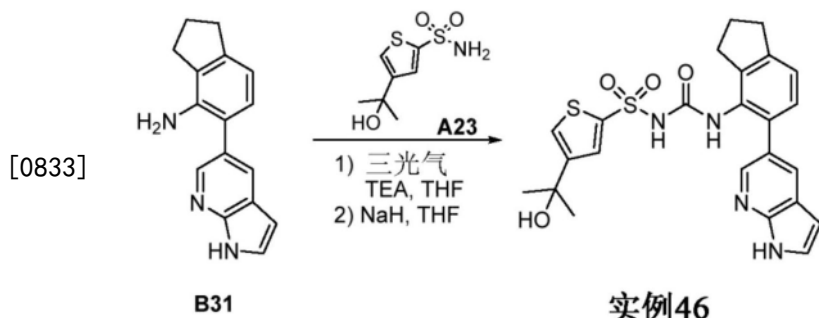
[0828] 如针对实例1所描述由4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(中间体A23)和5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B29)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.81 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.65-7.52 (m, 3H), 7.20 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.43 (d, J=3.4Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.92 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.67 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.43 (s, 6H)。LC/MS (ESI) m/z: 511 (M+H)⁺。

[0829] 实例45:N-((5-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺



[0831] 如针对实例1所描述由4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(中间体A23)和5-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B30)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.83 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.65 (d, J=5.1Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.22 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 2.94 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.68 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.42 (s, 3H)。LC/MS (ESI) m/z: 497 (M+H)⁺。

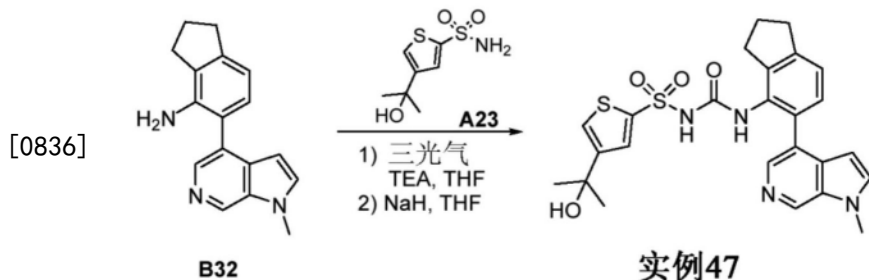
[0832] 实例46:N-((5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺



[0834] 如针对实例1所描述由4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(中间体A23)和5-(1H-

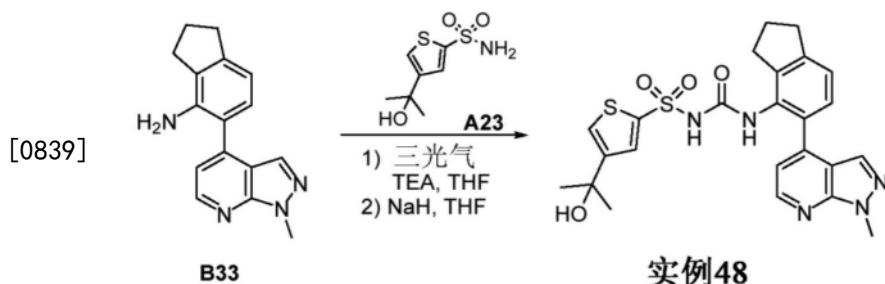
吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-胺(中间体B31)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.67(s, 1H), 10.80(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.68(s, 2H), 7.51-7.48(m, 1H), 7.20(d, J=6.7Hz, 1H), 7.12(d, J=7.3Hz, 1H), 6.41(dd, J=3.4, 1.8Hz, 1H), 5.26(s, 1H), 2.91(t, J=7.3Hz, 2H), 2.64(t, J=7.7Hz, 2H), 2.01-1.93(m, 2H), 1.42(s, 6H)。LC/MS (ESI) m/z: 497 (M+H)⁺。

[0835] 实例47: 4-(2-羟基丙-2-基)-N-((5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰胺



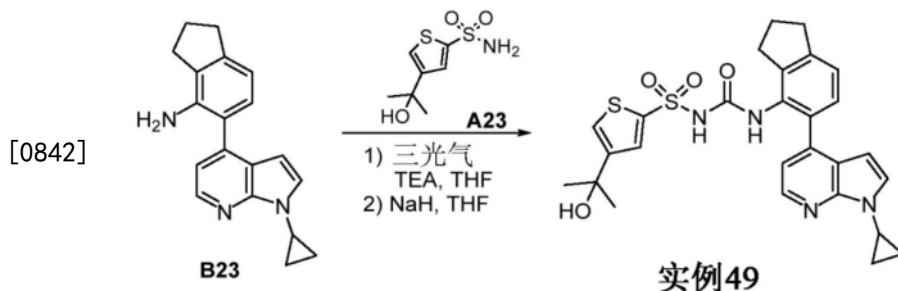
[0837] 如针对实例1所描述由4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(中间体A23)和5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-胺(中间体B32)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.87(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.66(s, 2H), 7.60-7.57(m, 1H), 7.43(d, J=2.8Hz, 1H), 7.23(d, J=7.6Hz, 1H), 7.14(d, J=7.6Hz, 1H), 6.13(d, J=2.3Hz, 1H), 3.95(s, 3H), 2.95(t, J=7.4Hz, 2H), 2.68(t, J=7.2Hz, 2H), 2.03-1.96(m, 2H), 1.45(s, 6H)。LC/MS (ESI) m/z: 511 (M+H)⁺。

[0838] 实例48: 4-(2-羟基丙-2-基)-N-((5-(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰胺



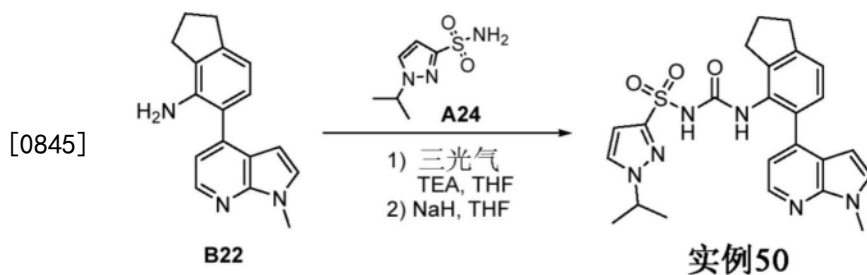
[0840] 如针对实例1所描述由4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(中间体A23)和5-(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-胺(中间体B33)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.45(d, J=4.7Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.24(s, 2H), 7.03(d, J=4.3Hz, 1H), 5.21(s, 1H), 4.08(s, 3H), 2.95(t, J=7.5Hz, 2H), 2.71(d, J=7.0Hz, 2H), 2.04-1.96(m, 2H), 1.42(s, 6H)。LC/MS (ESI) m/z: 512 (M+H)⁺。

[0841] 实例49: N-((5-(1-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺



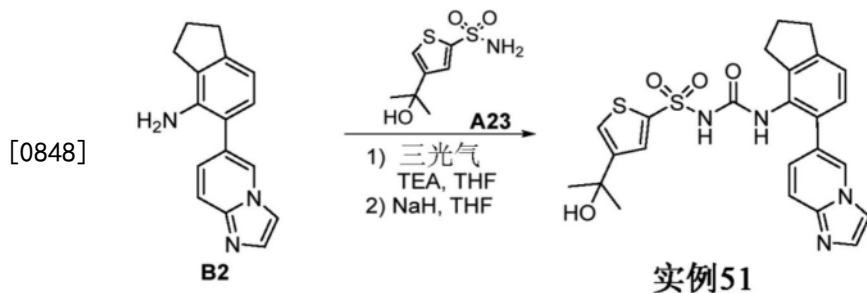
[0843] 如针对实例1所描述由4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(中间体A23)和5-(1-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B23)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.17(d, J=4.9Hz, 1H), 7.33(d, J=1.6Hz, 1H), 7.27(d, J=3.6Hz, 1H), 7.20(d, J=1.6Hz, 1H), 7.08(s, 2H), 6.98(d, J=4.9Hz, 1H), 6.92(s, 1H), 6.19(d, J=3.6Hz, 1H), 5.08(s, 1H), 2.90(t, J=7.4Hz, 2H), 2.77(t, J=7.4Hz, 2H), 2.02-1.91(m, 3H), 1.39(s, 6H), 1.05-1.00(m, 4H)。LC/MS (ESI) m/z: 537 (M+H)⁺。

[0844] 实例50: 1-异丙基-N-((5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



[0846] 如针对实例1所描述由1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺(中间体A24)和5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B22)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.25(d, J=4.8Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 7.46(d, J=3.4Hz, 1H), 7.21(s, 1H), 7.16(d, J=7.6Hz, 1H), 6.91(d, J=4.9Hz, 1H), 6.57(s, 1H), 6.18(s, 1H), 4.59(s, 1H), 3.86(s, 3H), 2.93(t, J=7.3Hz, 2H), 2.64(s, 2H), 2.04-1.95(m, 2H), 1.43(d, J=6.6Hz, 6H)。LC/MS (ESI) m/z: 479 (M+H)⁺。

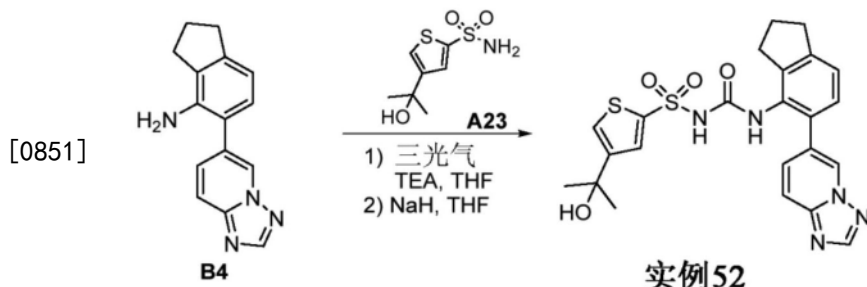
[0847] 实例51: 4-(2-羟基丙-2-基)-N-((5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰胺



[0849] 如针对实例1所描述由4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(中间体A23)和5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B2)制备标题化合物。将残余物通过

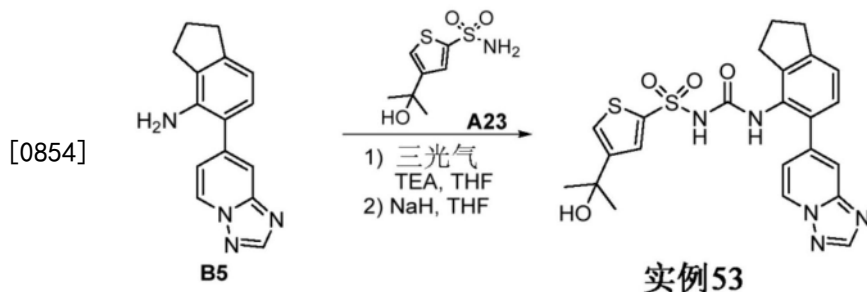
制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71-7.57 (m, 3H), 7.44 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.20 (dd, $J=15.5\text{Hz}$, 2H), 7.03 (d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 2.93 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.68 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.42 (s, 6H)。LC/MS (ESI) m/z : 497 ($M+H$) $^+$ 。

[0850] 实例52: N-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺



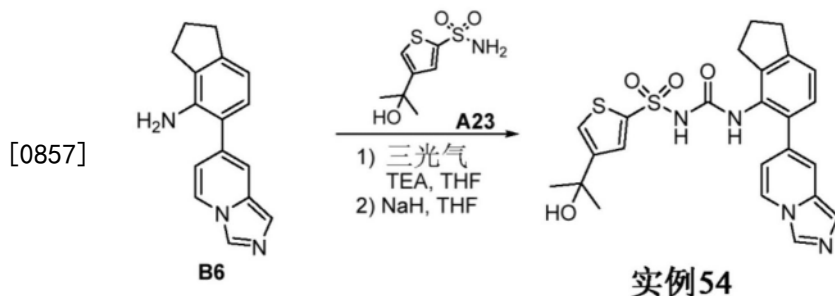
[0852] 如针对实例1所描述由4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(中间体A23)和5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B4)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.21 (s, 2H), 7.12-6.86 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 2.93 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.41 (s, 6H)。LC/MS (ESI) m/z : 498 ($M+H$) $^+$ 。

[0853] 实例53: N-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺



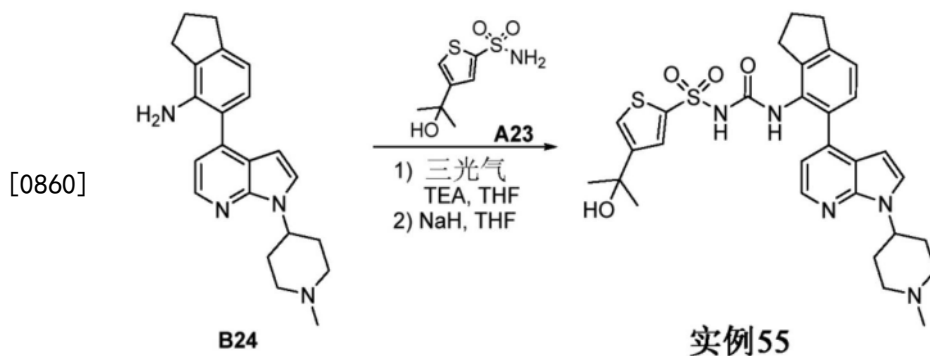
[0855] 如针对实例1所描述由4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(中间体A23)和5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B5)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.69 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.06 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 5.19 (s, 1H), 2.93 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.74 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.41 (s, 6H)。LC/MS (ESI) m/z : 498 ($M+H$) $^+$ 。

[0856] 实例54: 4-(2-羟基丙-2-基)-N-((5-(咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰胺



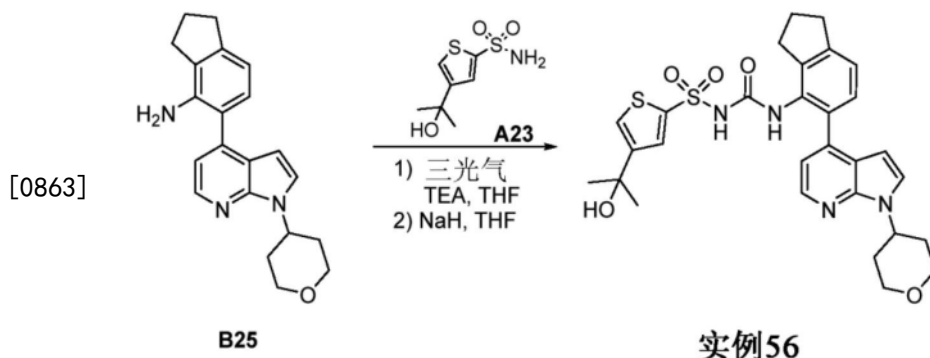
[0858] 如针对实例1所描述由4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(中间体A23)和5-(咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B6)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.36(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.24-8.22(d, J=7.2Hz, 1H), 7.85(br, 1H), 7.69(d, J=0.8Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.31(s, 1H), 7.20-7.13(m, 2H), 6.67-6.45(d, J=7.2Hz, 1H), 5.24(s, 1H), 2.93-2.89(t, J=7.4Hz, 2H), 2.68-2.64(t, J=7.4Hz, 2H), 1.99-1.96(m, 2H), 1.41(s, 6H)。LC/MS(ESI)m/z: 497(M+H)⁺。

[0859] 实例55: 4-(2-羟基丙-2-基)-N-((5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰胺



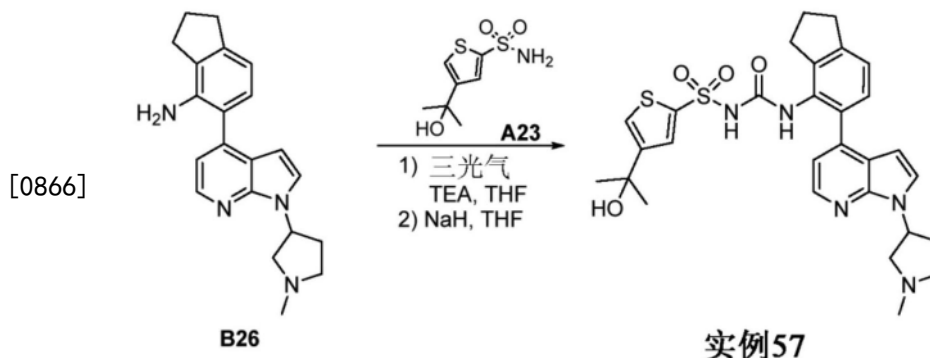
[0861] 如针对实例1所描述由4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(中间体A23)和5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B24)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.18(d, J=4.9Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 7.66-7.50(m, 1H), 7.48(s, 1H), 7.43(d, J=3.6Hz, 1H), 7.40(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.13(t, J=5.5Hz, 2H), 6.96(d, J=4.8Hz, 1H), 6.24(d, J=3.6Hz, 1H), 4.82(s, 1H), 3.22(s, 2H), 2.92(t, J=7.3Hz, 2H), 2.73(dd, J=21.0, 13.5Hz, 4H), 2.20(d, J=9.7Hz, 2H), 2.01(dt, J=14.9, 7.7Hz, 4H), 1.41(s, 6H)。LC/MS(ESI)m/z: 594(M+H)⁺。

[0862] 实例56: 4-(2-羟基丙-2-基)-N-((5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰胺



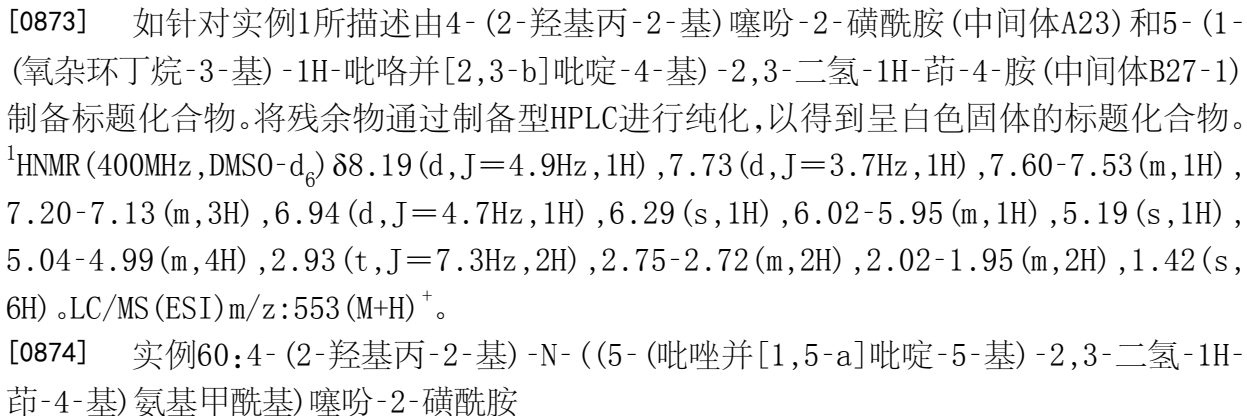
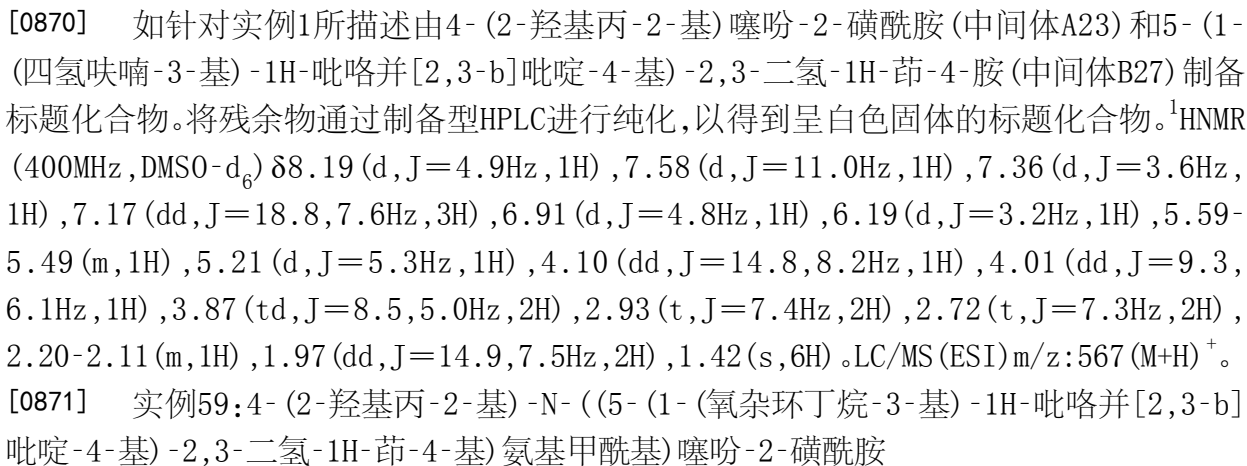
[0864] 如针对实例1所描述由4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(中间体A23)和5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B25)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.18 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 3H), 7.20-7.15 (m, 2H), 6.91 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.21 (d, J=3.5Hz, 1H), 5.22-5.21 (m, 1H), 5.01-4.94 (m, 1H), 4.03 (dd, J=11.2, 3.9Hz, 2H), 3.58 (t, J=11.2Hz, 2H), 2.94 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.74 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.16-2.06 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.43 (s, 6H)。LC/MS (ESI) m/z: 581 (M+H)⁺。

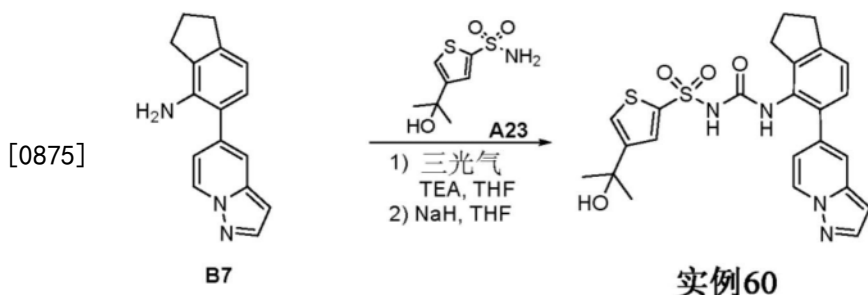
[0865] 实例57: 4-(2-羟基丙-2-基)-N-((5-(1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰胺



[0867] 如针对实例1所描述由4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(中间体A23)和5-(1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B26)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.20 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.19 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.96 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.23 (d, J=3.6Hz, 1H), 5.57-5.50 (m, 1H), 5.20 (d, J=14.0Hz, 1H), 2.94 (t, J=7.4Hz, 3H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.73 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.63 (d, J=7.2Hz, 3H), 2.56 (d, J=8.8Hz, 2H), 2.12 (dd, J=12.4, 3.8Hz, 1H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.43 (s, 6H)。LC/MS (ESI) m/z: 580 (M+H)⁺。

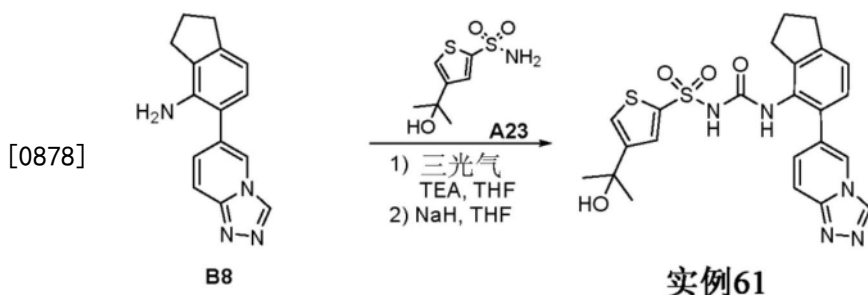
[0868] 实例58: 4-(2-羟基丙-2-基)-N-((5-(1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰胺





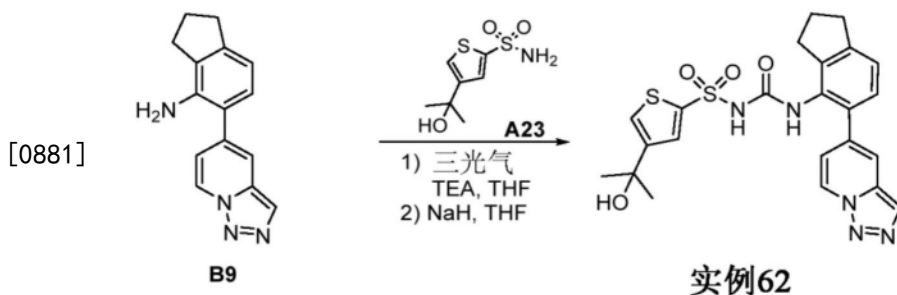
[0876] 如针对实例1所描述由4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(中间体A23)和5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B7)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.54(d, J=7.2Hz, 1H), 8.01(d, J=2.2Hz, 2H), 7.74(d, J=1.5Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.22(dd, J=22.4, 7.7Hz, 2H), 6.63(dd, J=7.2, 1.8Hz, 1H), 6.57(d, J=1.5Hz, 1H), 5.29(s, 1H), 2.93(t, J=7.4Hz, 2H), 2.66(t, J=7.4Hz, 2H), 2.02-1.96(m, 2H), 1.42(s, 6H)。LC/MS(ESI)m/z: 497(M+H)⁺。

[0877] 实例61:N-((5-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺



[0879] 如针对实例1所描述由4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(中间体A23)和5-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B8)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.84(d, J=2.4Hz, 1H), 8.39(d, J=2.4Hz, 1H), 7.84(s, 1H), 7.74(d, J=1.6Hz, 1H), 7.60-7.56(m, 1H), 7.53(s, 1H), 7.24-7.21(m, 2H), 5.21(s, 1H), 2.94(t, J=7.6Hz, 2H), 2.70(t, J=7.6Hz, 2H), 2.04-1.98(m, 2H), 1.41(s, 6H)。LC/MS(ESI)m/z: 498(M+H)⁺。

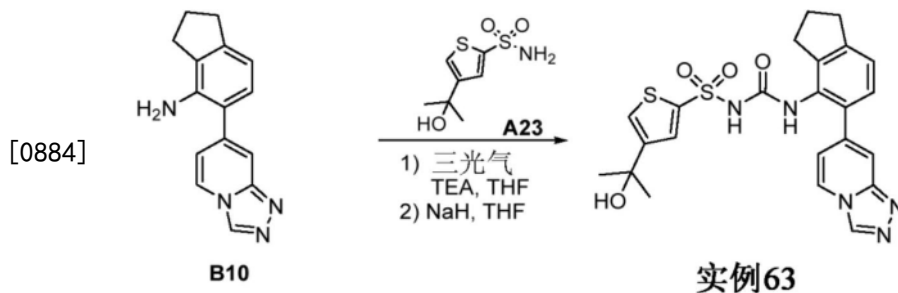
[0880] 实例62:N-((5-([1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺



[0882] 如针对实例1所描述由4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(中间体A23)和5-([1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B9)制备标题化合物。将残

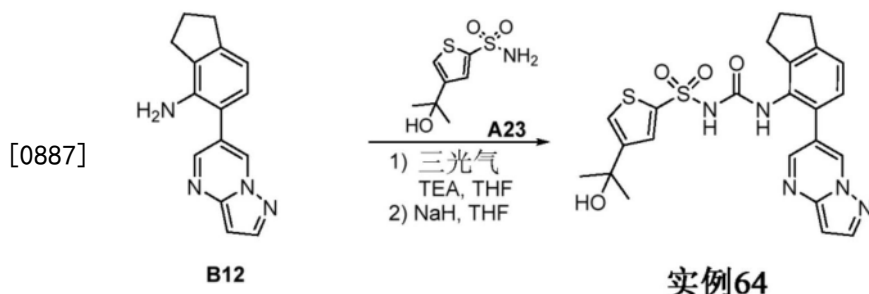
余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.94(d,J=7.2Hz,1H),8.15(d,J=0.8Hz,2H),7.77(s,1H),7.71(d,J=1.5Hz,1H),7.63(d,J=1.5Hz,1H),7.25(dd,J=20.1,7.7Hz,2H),6.93(dd,J=7.2,1.6Hz,1H),5.28(s,1H),2.94(t,J=7.4Hz,2H),2.68(t,J=7.4Hz,2H),2.06-1.95(m,2H),1.42(s,6H)。LC/MS(ESI)m/z:498(M+H)⁺。

[0883] 实例63:N-((5-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺



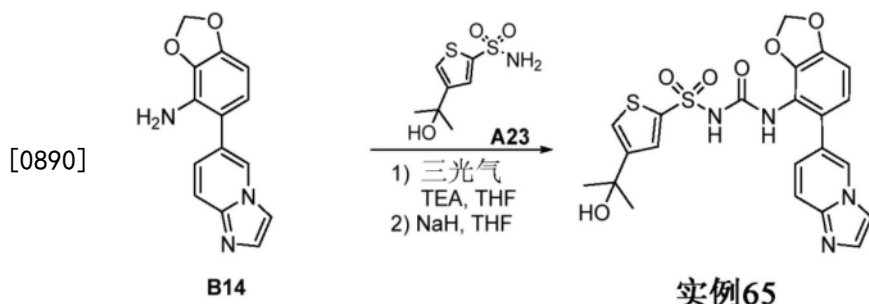
[0885] 如针对实例1所描述由4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(中间体A23)和5-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B10)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.32(s,1H),8.53(d,J=7.1Hz,1H),8.25(s,1H),7.71-7.66(m,2H),7.61(d,J=1.7Hz,1H),7.26(m,J=7.7Hz,2H),6.88(dd,J=7.1,1.3Hz,1H),2.94(t,J=7.4Hz,2H),2.67(t,J=7.3Hz,2H),2.04-1.96(m,2H),1.41(s,6H)。LC/MS(ESI)m/z:498(M+H)⁺。

[0886] 实例64:4-(2-羟基丙-2-基)-N-((5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰胺



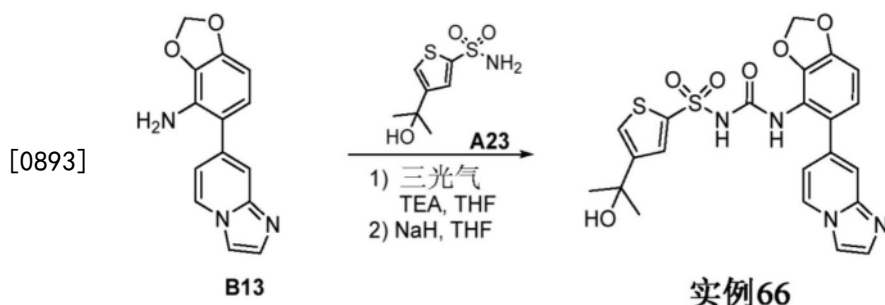
[0888] 如针对实例1所描述由4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(中间体A23)和5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B12)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.93(d,J=1.3Hz,1H),8.49(d,J=2.1Hz,1H),8.21(d,J=2.3Hz,1H),7.54(dd,J=12.3,1.7Hz,1H),7.31(d,J=1.6Hz,1H),7.20(d,J=7.6Hz,1H),7.15-7.11(m,2H),6.72(dd,J=2.3,0.8Hz,1H),2.91(t,J=7.4Hz,2H),2.78(t,J=7.4Hz,2H),2.02-1.92(m,2H),1.39(s,6H)。LC/MS(ESI)m/z:498(M+H)⁺。

[0889] 实例65:4-(2-羟基丙-2-基)-N-((5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰胺



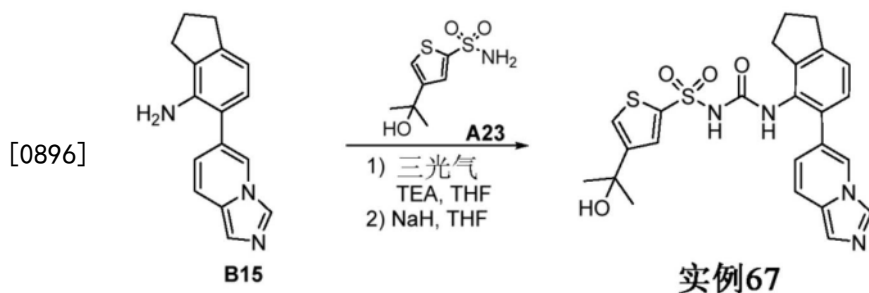
[0891] 如针对实例1所描述由4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(中间体A23)和5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-胺(中间体B14)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。LC/MS (ESI) m/z : 501 (M+H)⁺。

[0892] 实例66: 4-(2-羟基丙-2-基)-N-((5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰胺



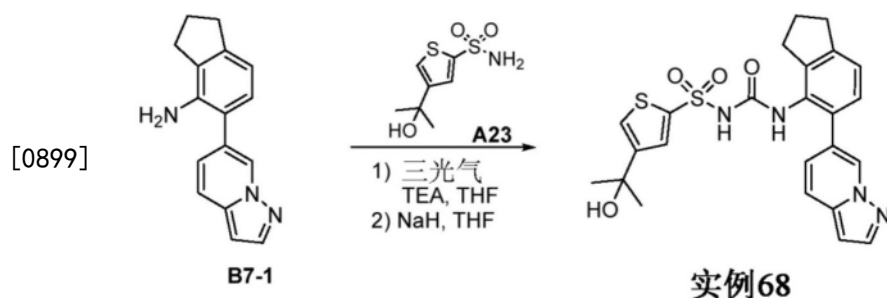
[0894] 如针对实例1所描述由4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(中间体A23)和5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-胺(中间体B13)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, J=6.9Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.03 (s, 2H), 1.39 (s, 6H)。LC/MS (ESI) m/z : 501 (M+H)⁺。

[0895] 实例67: 4-(2-羟基丙-2-基)-N-((5-(咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰胺



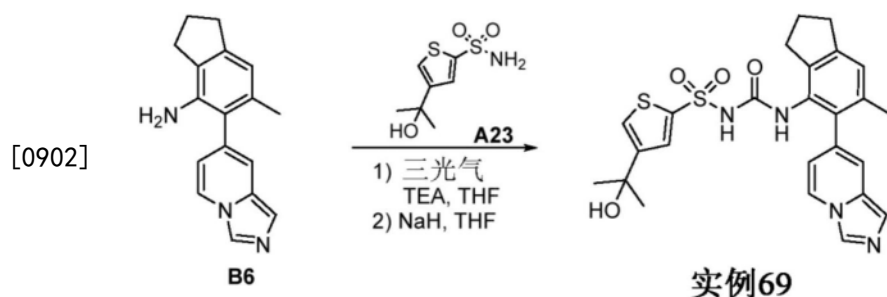
[0897] 如针对实例1所描述由4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(中间体A23)和5-(咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-胺(中间体B15)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (d, J=2.7Hz, 2H), 7.45-7.37 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.71 (d, J=9.4Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 2.90 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.75 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.97 (p, J=7.5Hz, 2H), 1.41 (d, J=4.5Hz, 6H)。LC/MS (ESI) m/z : 497 (M+H)⁺。

[0898] 实例68:4-(2-羟基丙-2-基)-N-((5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰胺



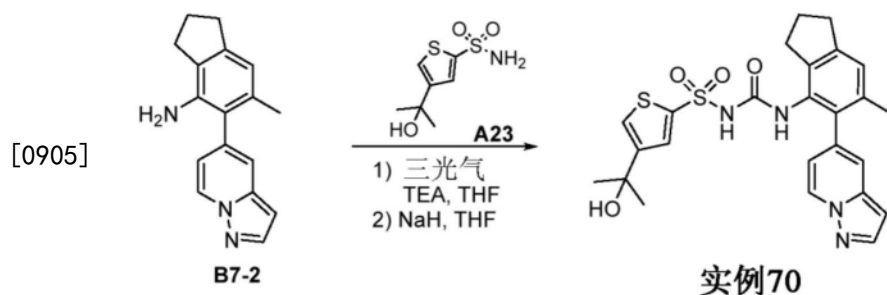
[0900] 如针对实例1所描述由4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(中间体A23)和5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-胺(中间体B7-1)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.59 (d, J=9.3Hz, 2H), 7.18 (s, 2H), 7.05 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 2.92 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.41 (s, 6H)。LC/MS (ESI) m/z: 497 (M+H)⁺。

[0901] 实例69:4-(2-羟基丙-2-基)-N-((5-(咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-甲基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰胺



[0903] 如针对实例1所描述由4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(中间体A23)和5-(咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-甲基-2,3-二氢-1H-茚-4-胺(中间体B6)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (s, 1H), 8.24 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.65-7.39 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.26 (d, J=6.6Hz, 1H), 5.24-5.11 (m, 1H), 2.86 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.42 (s, 6H)。LC/MS (ESI) m/z: 511 (M+H)⁺。

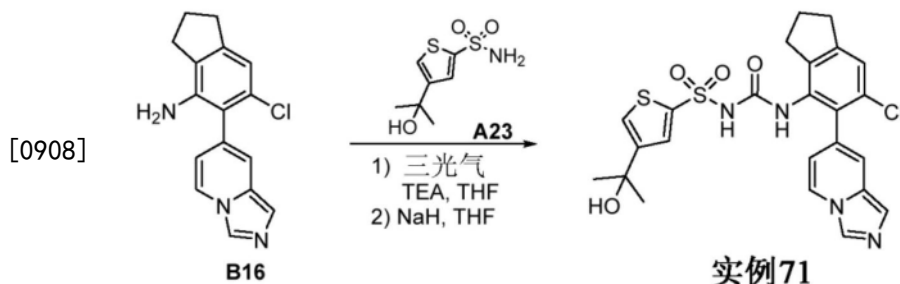
[0904] 实例70:4-(2-羟基丙-2-基)-N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰胺



[0906] 如针对实例1所描述由4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(中间体A23)和6-甲基-

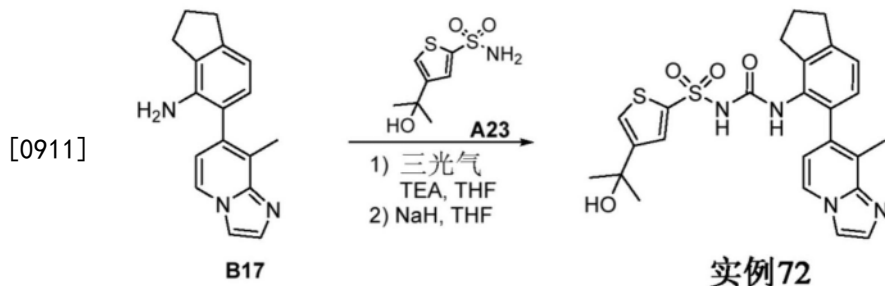
5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B7-2)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.51(d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 7.97(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.37(s, 1H), 7.29(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.17(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 6.96(s, 1H), 6.82(s, 1H), 6.55-6.52(m, 2H), 5.76(s, 1H), 5.05(s, 1H), 2.85(t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.75-2.67(m, 2H), 2.03(s, 3H), 1.96-1.91(m, 2H), 1.40(s, 6H)。LC/MS(ESI) m/z : 511(M+H) $^+$ 。

[0907] 实例71: N-((6-氯-5-(咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺



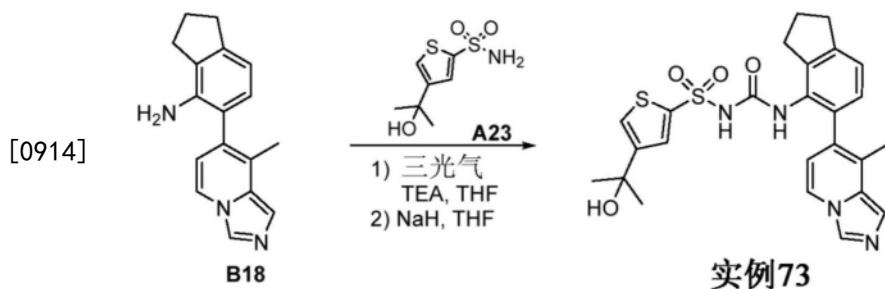
[0909] 如针对实例1所描述由4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(中间体A23)和6-氯-5-(咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B16)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.39(s, 1H), 8.25(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.49(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.33(s, 1H), 7.29(s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.09(s, 1H), 6.30(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 5.17(s, 1H), 2.91(t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.71-2.61(m, 2H), 2.02-1.91(m, 2H), 1.42(s, 6H)。LC/MS(ESI) m/z : 531(M+H) $^+$ 。

[0910] 实例72: 4-(2-羟基丙-2-基)-N-((5-(8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰胺



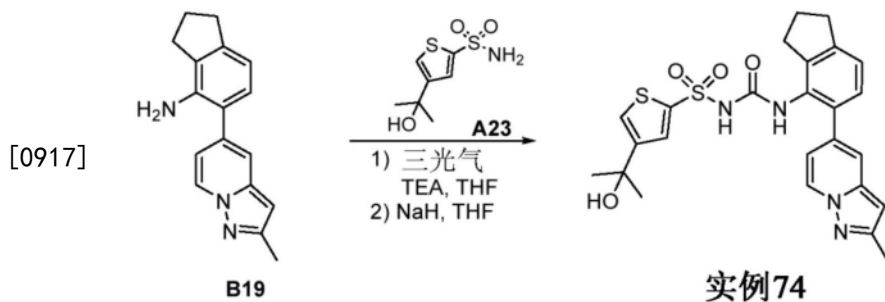
[0912] 如针对实例1所描述由4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(中间体A23)和5-(8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B17)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.28(d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.93(s, 1H), 7.55(dt, $J=6.3, 5.3\text{Hz}$, 3H), 7.15(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.98(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.49(d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 2.92(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.70(dd, $J=13.1, 7.6\text{Hz}$, 2H), 2.15(s, 3H), 1.98(dd, $J=14.9, 10.1\text{Hz}$, 2H), 1.42(s, 6H)。LC/MS(ESI) m/z : 511(M+H) $^+$ 。

[0913] 实例73: 4-(2-羟基丙-2-基)-N-((5-(8-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰胺



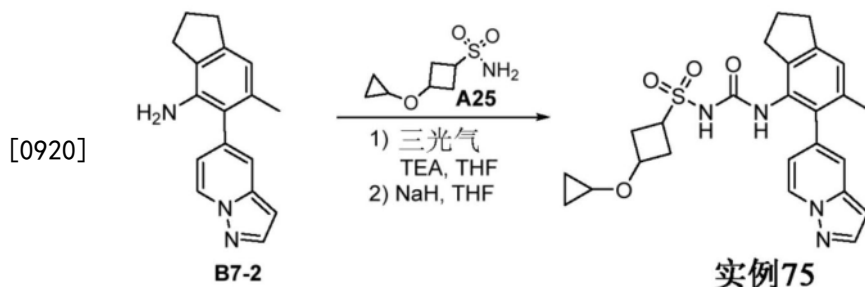
[0915] 如针对实例1所描述由4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(中间体A23)和5-(8-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B18)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.08(d, J=7.1Hz, 1H), 7.34-7.28(m, 2H), 7.19(d, J=1.6Hz, 1H), 7.04(d, J=7.4Hz, 2H), 6.90(d, J=7.5Hz, 1H), 6.34(d, J=7.1Hz, 1H), 2.90(t, J=7.3Hz, 2H), 2.78(dd, J=8.3, 5.9Hz, 2H), 2.09(s, 3H), 2.02-1.91(m, 2H), 1.41(s, 6H)。LC/MS (ESI) m/z: 511 (M+H)⁺。

[0916] 实例74: 4-(2-羟基丙-2-基)-N-((5-(2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰胺



[0918] 如针对实例1所描述由4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(中间体A23)和5-(2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B19)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.37(d, J=7.2Hz, 1H), 7.59-7.48(m, 2H), 7.39-7.38(m, 1H), 7.16-7.11(m, 2H), 6.62(d, J=7.3Hz, 1H), 6.30(s, 1H), 5.76(s, 1H), 5.16(s, 1H), 2.90(t, J=7.4Hz, 2H), 2.71(t, J=7.4Hz, 2H), 2.39(s, 3H), 2.03-1.93(m, 2H), 1.41(s, 6H)。LC/MS (ESI) m/z: 511 (M+H)⁺。

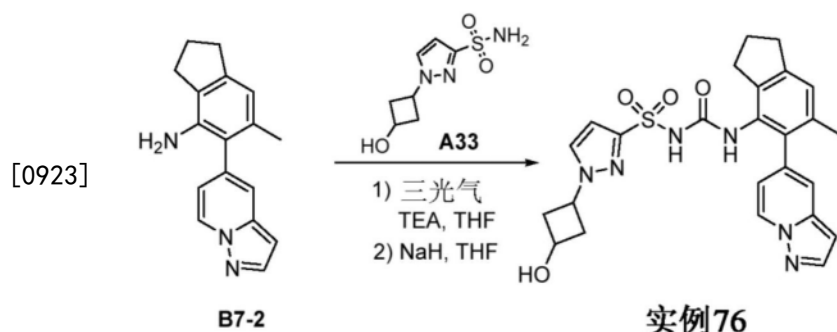
[0919] 实例75: 3-环丙氧基-N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)环丁烷-1-磺酰胺



[0921] 如针对实例1所描述由3-环丙氧基环丁烷-1-磺酰胺(中间体A25)和6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B7-2)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ

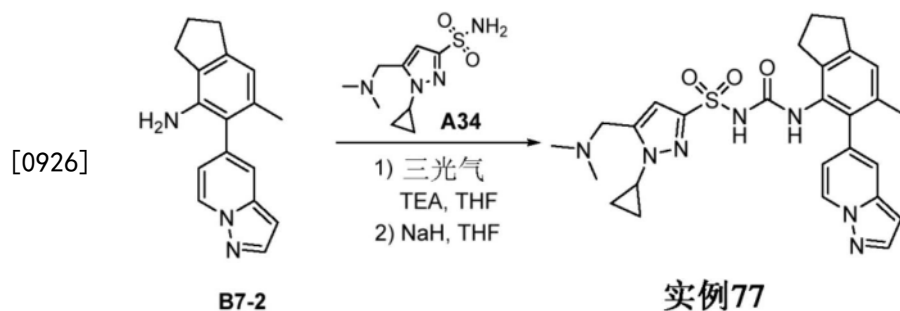
8.71 (t, J=7.8Hz, 1H), 8.02 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.61 (d, J=6.8Hz, 2H), 4.25 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.93-2.89 (m, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.04-1.92 (m, 4H), 0.47-0.39 (m, 4H)。LC/MS (ESI) m/z: 481 (M+H)⁺。

[0922] 实例76: 1-(3-羟基环丁基)-N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



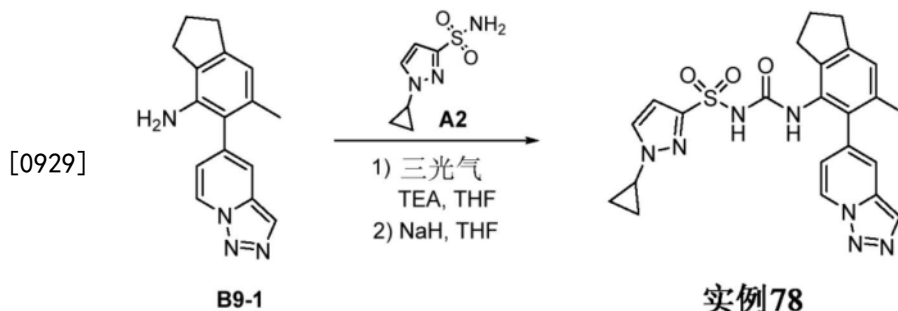
[0924] 如针对实例1所描述由1-(3-羟基环丁基)-1H-吡唑-3-磺酰胺(中间体A33)和6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-胺(中间体B7-2)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.61 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.61-6.46 (m, 3H), 5.31 (d, J=4.7Hz, 1H), 5.06-4.95 (m, 1H), 4.46-4.39 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.63-2.58 (m, 4H), 2.42-2.37 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.98-1.93 (m, 2H)。LC/MS (ESI) m/z: 507 (M+1)⁺

[0925] 实例77: 1-环丙基-5-((二甲基氨基)甲基)-N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



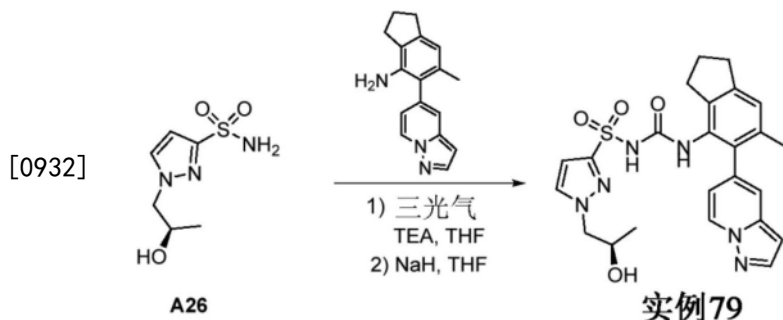
[0927] 如针对实例1所描述由1-环丙基-5-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-3-磺酰胺(中间体A34)和6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-胺(中间体B7-2)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.63 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.50 (s, 2H), 3.58-3.56 (m, 2H), 2.89-2.84 (m, 2H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.04 (s, 3H), 1.97-1.93 (m, 2H), 1.24-1.21 (m, 2H), 1.07-1.04 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 534 (M+H)⁺。

[0928] 实例78: N-((5-([1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-6-甲基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-1-环丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺



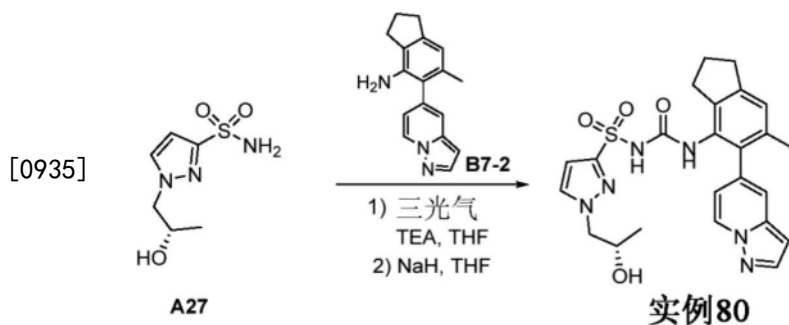
[0930] 如针对实例1所描述由1-环丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺(中间体A2)和5-([1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-6-甲基-2,3-二氢-1H-茚-4-胺(中间体B9-1)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.81 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.44 (d, J=21.4Hz, 1H), 2.89 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.65-2.61 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.05-1.01 (m, 4H)。LC/MS (ESI) m/z: 477 (M+H)⁺。

[0931] 实例79: (R)-1-(2-羟基丙基)-N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



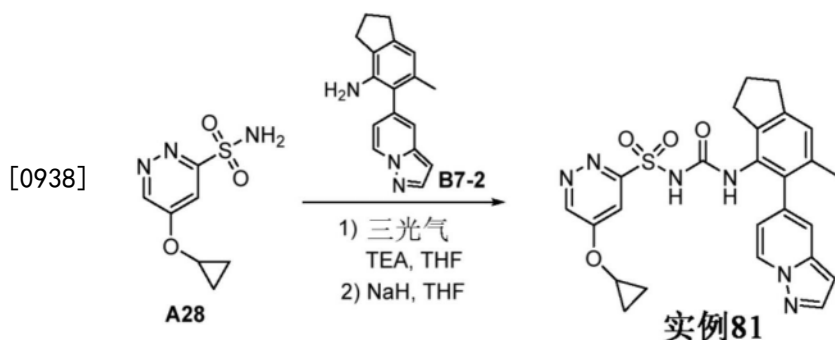
[0933] 如针对实例1所描述由(R)-1-(2-羟基丙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺(中间体A26)和6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-胺(中间体B7-2)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.02 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.50 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.00 (d, J=3.6Hz, 1H), 4.03 (d, J=5.2Hz, 2H), 3.97-3.91 (m, 1H), 2.86 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.62 (d, J=7.2Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.93 (t, J=6.0Hz, 2H), 1.03 (d, J=6.4Hz, 3H)。LC/MS (ESI) (m/z): 495 (M+H)⁺。

[0934] 实例80: (S)-1-(2-羟基丙基)-N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



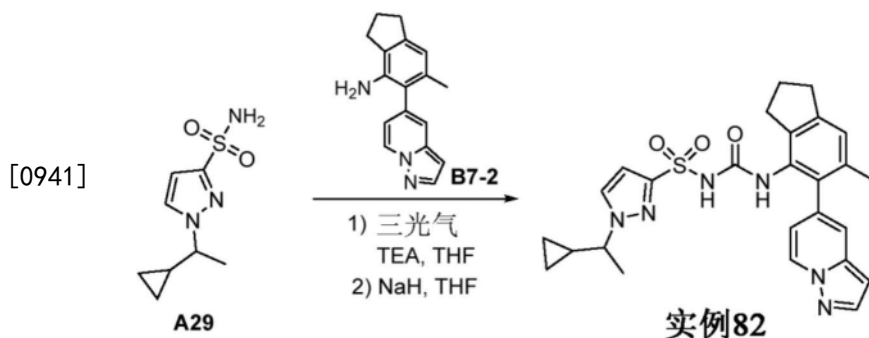
[0936] 如针对实例1所描述由(S)-1-(2-羟基丙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺(中间体A27)和6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B7-2)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.62(d, J=6.7Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 7.39(s, 2H), 7.08(s, 1H), 6.60(s, 1H), 6.48(d, J=7.5Hz, 2H), 5.09-5.04(m, 1H), 4.05(d, J=6.9Hz, 2H), 2.87(t, J=7.1Hz, 2H), 2.68-2.62(m, 2H), 2.04(s, 3H), 1.99-1.95(m, 2H), 1.04(d, J=6.3Hz, 3H)。LC/MS (ESI) (m/z): 495 (M+H)⁺。

[0937] 实例81:5-环丙氧基-N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)哒嗪-3-磺酰胺



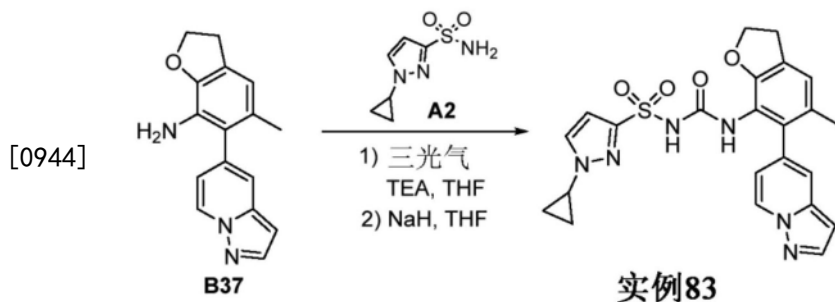
[0939] 如针对实例1所描述由5-环丙氧基哒嗪-3-磺酰胺(中间体A28)和6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B7-2)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.99(d, J=2.7Hz, 1H), 8.56(d, J=7.0Hz, 1H), 7.97(d, J=1.9Hz, 1H), 7.63(d, J=2.7Hz, 1H), 7.37(s, 1H), 6.96(s, 1H), 6.90-6.75(m, 1H), 6.60(d, J=1.4Hz, 1H), 6.58-6.52(m, 1H), 6.28-6.19(m, 1H), 4.12-4.04(m, 1H), 2.85(t, J=7.1Hz, 2H), 2.72-2.64(m, 2H), 2.04(s, 3H), 1.95-1.89(m, 2H), 0.89-0.84(m, 2H), 0.78-0.73(m, 2H)。LC/MS (ESI) m/z: 505 (M+H)⁺。

[0940] 实例82:1-(1-环丙基乙基)-N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



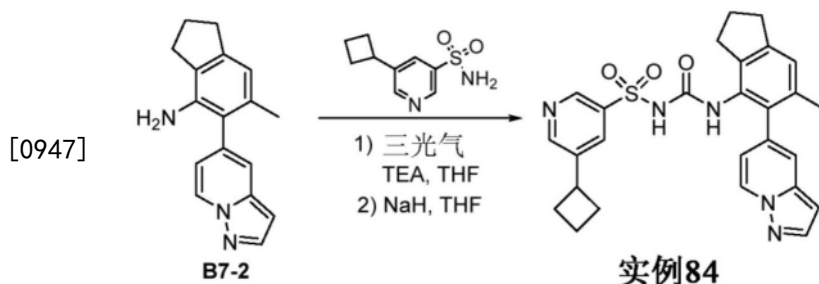
[0942] 如针对实例1所描述由1-(1-环丙基乙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺(中间体A29)和6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B7-2)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.41 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.95-6.79 (m, 2H), 6.41-6.34 (m, 2H), 4.02-3.91 (m, 1H), 2.75-2.65 (s, 3H), 2.54-2.47 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.12-1.09 (m, 2H), 1.08-1.03 (m, 2H), 0.38-0.29 (m, 1H), 0.18-0.09 (m, 1H), 0.05-0.00 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 505 (M+H)⁺。

[0943] 实例83:1-环丙基-N-((5-甲基-6-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



[0945] 如针对实例1所描述由1-环丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺(中间体A2)和5-甲基-6-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-胺(中间体B37)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (d, J=7.1Hz, 1H), 8.00 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.55 (d, J=9.7Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.50 (t, J=8.6Hz, 2H), 3.25-3.18 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.29-1.21 (m, 1H), 1.03-0.95 (m, 4H)。LC/MS (ESI) (m/z): 479 (M+H)⁺。

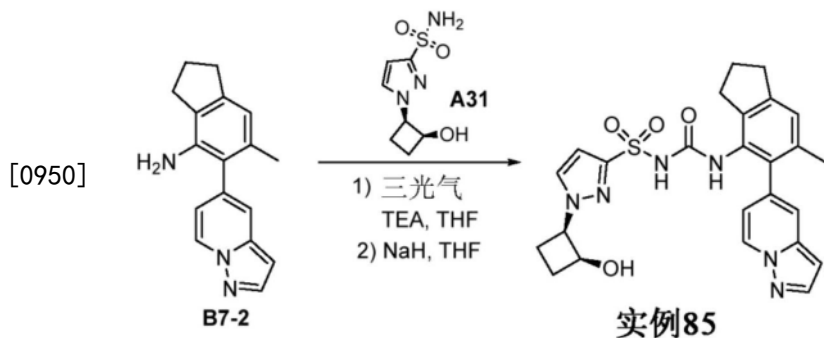
[0946] 实例84:5-环丁基-N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)吡啶-3-磺酰胺



[0948] 如针对实例1所描述由5-环丁基吡啶-3-磺酰胺(中间体A30)和6-甲基-5-(吡唑并

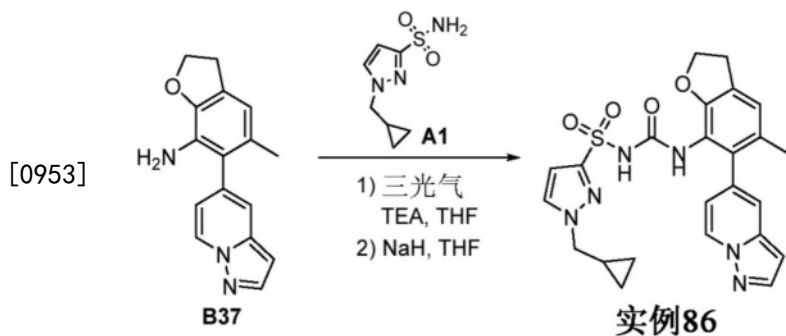
[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B7-2)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.69(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.49(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 8.00(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.30(s, 1H), 7.03(s, 1H), 6.54(s, 1H), 6.43(d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 3.68-3.61(m, 1H), 2.84(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.35(d, $J=8.9\text{Hz}$, 3H), 2.16-2.04(m, 3H), 2.02(s, 3H), 1.97-1.82(m, 4H)。LC/MS(ESI) (m/z): 509(M+H) $^+$ 。

[0949] 实例85:1-(rel-(1R,2S)-2-羟基环丁基)-N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



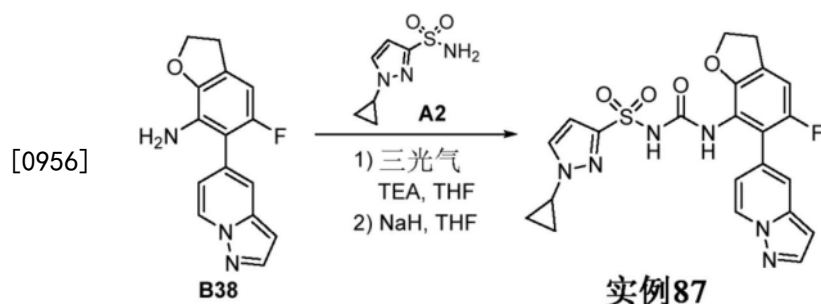
[0951] 如针对实例1所描述由1-(rel-(1R,2S)-2-羟基环丁基)-1H-吡唑-3-磺酰胺(中间体A31)和6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B7-2)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.65-8.64(m, 1H), 7.99(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.38-7.35(m, 1H), 7.11(s, 1H), 6.65(s, 1H), 6.60-6.53(m, 2H), 5.38-5.31(m, 1H), 5.20-5.15(m, 1H), 2.89(t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.71-2.67(m, 2H), 2.27-2.11(m, 1H), 2.16-2.10(m, 1H), 2.06(s, 3H), 2.01-1.96(m, 3H), 1.79-1.71(m, 1H), 1.54-1.42(m, 2H)。LCMS(ESI) m/z : 507(M+H) $^+$ 。

[0952] 实例86:1-(环丙基甲基)-N-((5-甲基-6-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



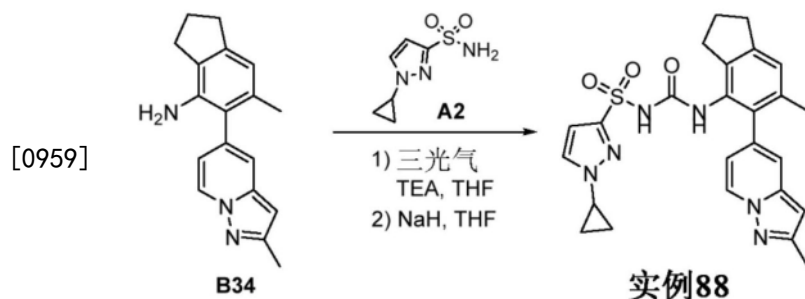
[0954] 如针对实例1所描述由1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-3-磺酰胺(中间体A1)和5-甲基-6-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-胺(中间体B37)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.50(d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 8.00(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.36(s, 1H), 7.05(s, 1H), 6.60(d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 6.54(s, 2H), 4.51(t, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 4.08-4.01(m, 1H), 3.94(d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.00(s, 3H), 1.27-1.20(m, 2H), 0.59-0.53(m, 2H), 0.40-0.36(m, 2H)。LC/MS(ESI) (m/z): 493(M+H) $^+$ 。

[0955] 实例87:1-环丙基-N-((5-氟-6-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



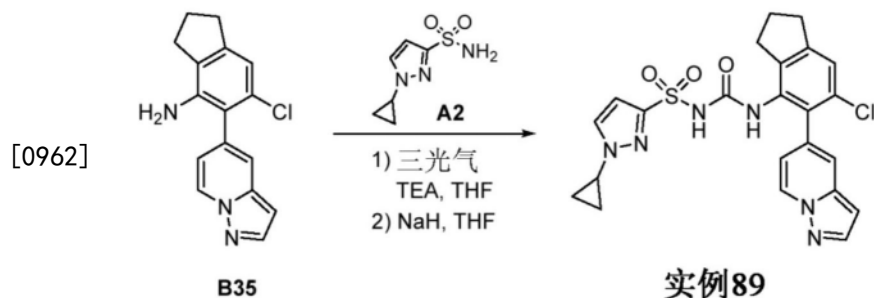
[0957] 如针对实例1所描述由1-环丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺(中间体A2)和5-氟-6-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-胺(中间体B38)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.55 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.02 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.65 (d, J=6.9Hz, 1H), 6.58 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.57 (t, J=8.7Hz, 2H), 3.267-3.25 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.02-1.00 (m, 4H)。LC/MS (ESI) (m/z): 483 (M+H)⁺。

[0958] 实例88:1-环丙基-N-((6-甲基-5-(2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



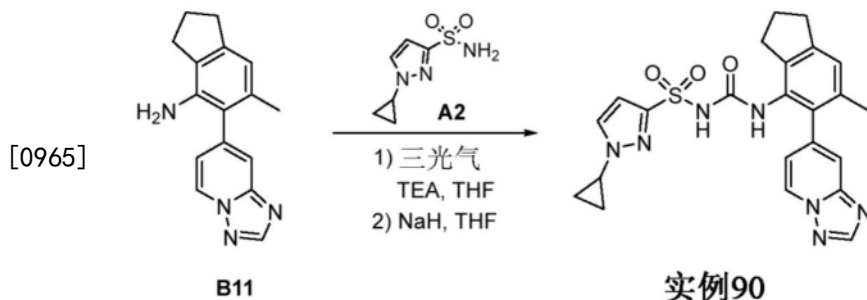
[0960] 如针对实例1所描述由1-环丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺(中间体A2)和6-甲基-5-(2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-胺(中间体B34)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.49 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.40 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 2.87 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.61-2.54 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.97-1.91 (m, 2H), 1.10-1.00 (m, 4H)。LC/MS (ESI) m/z: 491 (M+H)⁺。

[0961] 实例89:N-((6-氯-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)-1-环丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺



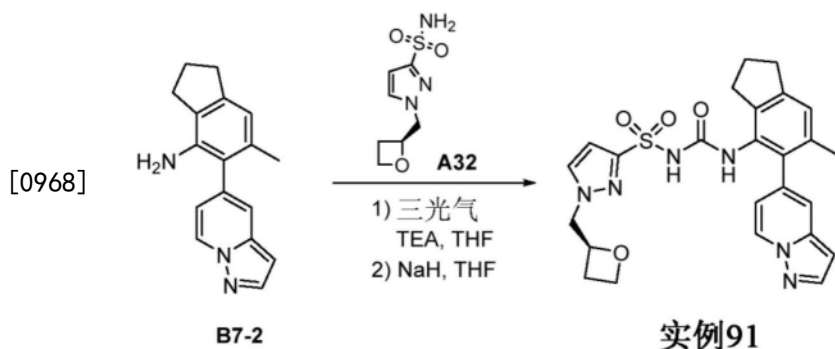
[0963] 如针对实例1所描述由1-环丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺(中间体A2)和6-氯-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B35)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.65(d,J=7.1Hz,1H),8.05(d,J=1.9Hz,1H),7.95-7.79(m,1H),7.77-7.60(m,1H),7.48(d,J=24.3Hz,1H),7.37(d,J=13.2Hz,1H),6.64(s,1H),6.55(d,J=7.2Hz,1H),6.52-6.38(m,1H),3.84-3.80(m,1H),2.93(t,J=7.3Hz,2H),2.66-2.59(m,2H),2.06-1.95(m,2H),1.08-1.00(m,4H)。LC/MS(ESI)m/z:498(M+H)⁺。

[0964] 实例90:N-((6-氯-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-1-环丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺



[0966] 如针对实例1所描述由1-环丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺(中间体A2)和5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-甲基-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B11)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.87(d,J=6.9Hz,1H),8.52(s,1H),7.76(s,1H),7.52(s,1H),7.09(s,1H),6.84(d,J=6.9Hz,1H),6.39(s,1H),3.82-3.76(m,1H),2.88(t,J=7.3Hz,2H),2.66-2.58(m,2H),2.02(s,3H),2.80-1.93(m,2H),1.02(d,J=4.8Hz,4H)。LC/MS(ESI)m/z:478(M+H)⁺。

[0967] 实例91:(S)-N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

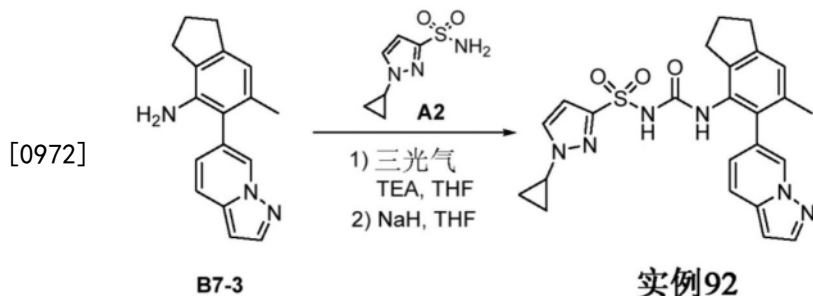


[0969] 如针对实例1所描述由(S)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-吡唑-3-磺酰胺(中间体A32)和6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B7-2)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.63(d,J=7.1Hz,1H),8.03(s,1H),7.79(s,1H),7.39(s,1H),7.08(s,1H),6.59(s,1H),6.53-6.43(m,2H),5.03-4.94(m,1H),4.50-4.38(m,3H),4.30-4.22(m,1H),2.91-2.83(m,2H),2.69-2.58(m,3H),2.39-2.31(m,1H),2.04(s,3H),1.98

[0970] -1.92(m,2H)。LC/MS(ESI)(m/z):507(M+H)⁺。

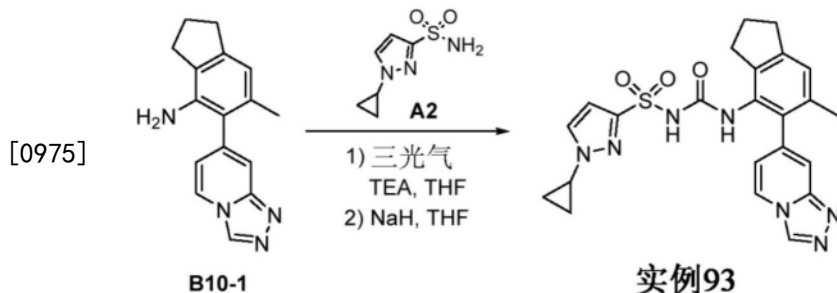
[0971] 实例92:1-环丙基-N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-茛-

4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



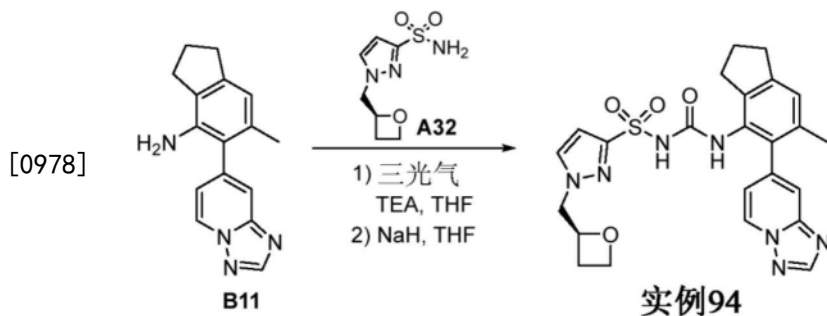
[0973] 如针对实例1所描述由1-环丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺(中间体A2)和6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B7-3)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.39(s, 1H), 8.01(d, J=7.4Hz, 1H), 7.77(d, J=9.1Hz, 1H), 7.39(s, 1H), 7.07(s, 1H), 6.85(d, J=8.9Hz, 1H), 6.65(d, J=6.1Hz, 1H), 6.48(s, 1H), 3.84-3.76(m, 1H), 2.88(t, J=7.0Hz, 1H), 2.80(t, J=7.4Hz, 1H), 2.70-2.62(m, 2H), 2.09-1.86(m, 5H), 1.06-1.01(m, 4H)。LC/MS (ESI) m/z: 477 (M+H)⁺。

[0974] 实例93: N-((5-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-6-甲基-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-1-环丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺



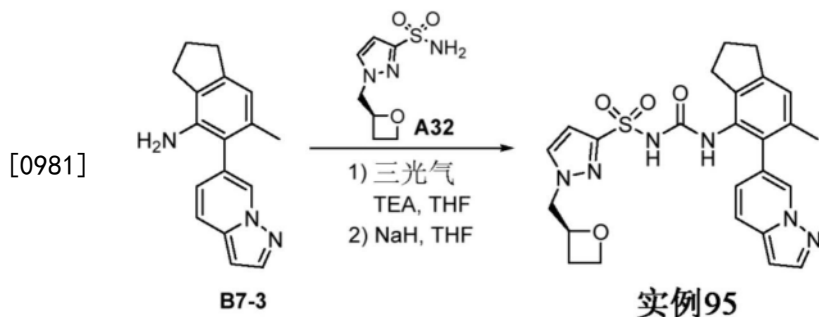
[0976] 如针对实例1所描述由1-环丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺(中间体A2)和5-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-6-甲基-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B10-1)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.31(s, 1H), 8.55(d, J=7.0Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.11(s, 1H), 6.63(d, J=7.0Hz, 1H), 6.47(s, 1H), 3.85-3.79(m, 1H), 2.89(t, J=7.3Hz, 2H), 2.61-5.57(m, 2H), 2.06(s, 3H), 2.02-1.95(m, 2H), 1.06-0.99(m, 4H)。LC/MS (ESI) m/z: 478 (M+H)⁺。

[0977] 实例94: (S)-N-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-甲基-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



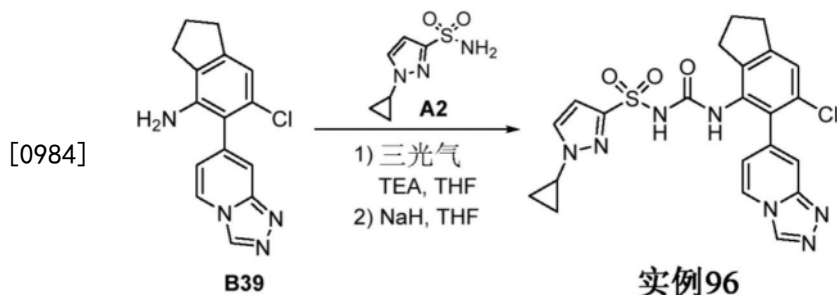
[0979] 如针对实例1所描述由(S)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-吡唑-3-磺酰胺(中间体A32)和5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-甲基-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B11)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.90 (d, J=6.7Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.85 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.03-4.94 (m, 1H), 4.51-4.36 (m, 3H), 4.25-4.29 (m, 2H), 2.90-2.86 (m, 2H), 2.66-2.63 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.99-1.92 (m, 2H)。LC/MS (ESI) m/z: 508 (M+H)⁺。

[0980] 实例95: (S)-N-((6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



[0982] 如针对实例1所描述由(S)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-吡唑-3-磺酰胺(中间体A32)和6-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B7-3)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.38 (s, 1H), 8.01 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.85 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.06-4.92 (m, 1H), 4.52-4.38 (m, 3H), 4.29-4.24 (m, 1H), 2.87 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.70-2.59 (m, 3H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.00-1.93 (m, 2H)。LC/MS (ESI) m/z: 507 (M+H)⁺。

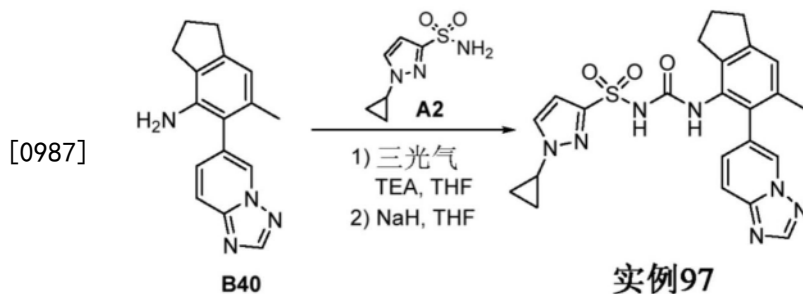
[0983] 实例96: N-((5-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-6-氯-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-1-环丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺



[0985] 如针对实例1所描述由1-环丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺(中间体A2)和5-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-6-氯-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B39)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.31 (s, 1H), 8.54 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.66 (d, J=5.6Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.92 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.70-2.65 (m, 2H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.03-0.98 (m, 4H)。LC/MS (ESI) (m/z): 498 (M+H)⁺。

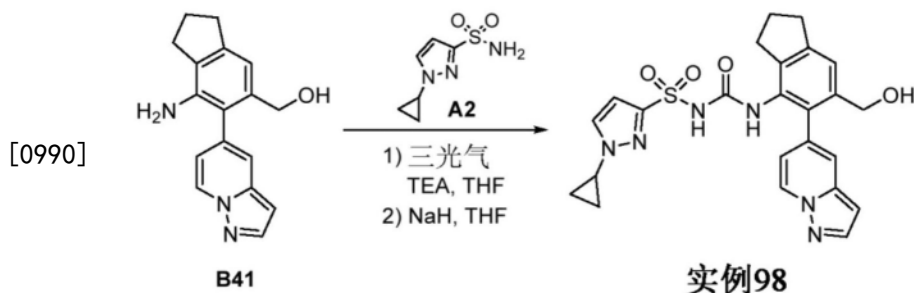
[0986] 实例97: N-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-甲基-2,3-二氢-1H-茛-4-

基)氨基甲酰基)-1-环丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺



[0988] 如针对实例1所描述由1-环丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺(中间体A2)和5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-甲基-2,3-二氢-1H-茛-4-胺(中间体B40)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.31 (s, 1H), 8.54 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.66 (d, J=5.6Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.92 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.70-2.65 (m, 2H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.03-0.98 (m, 4H)。LC/MS (ESI) (m/z): 498 (M+H)⁺。

[0989] 实例98:1-环丙基-N-((6-(羟基甲基)-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰胺



[0991] 如针对实例1所描述由1-环丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺(中间体A2)和(7-氨基-6-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基)甲醇(中间体B41)制备标题化合物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,以得到呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.59 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.41-7.39 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.56-6.51 (m, 2H), 4.19 (d, J=4.7Hz, 2H), 2.93-2.90 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 4H), 1.31-1.27 (m, 2H), 1.08-1.04 (m, 2H), 0.88-0.84 (m, 1H)。LC/MS (ESI) m/z: 493 (M+H)⁺。

[0992] 生物测定

[0993] 以下方法用于化合物筛选。

[0994] 1.将45uL RPMI 1640培养基(不含FBS)中含有1.0ug/mL LPS(西格玛公司,L6529)的THP-1细胞(5.56*10⁵个细胞/mL)接种到384孔板(赛默科技公司(Thermo Scientific), 164688)中。

[0995] 2.将5uL化合物(10个剂量,从5uM开始,1:3稀释)或媒介(培养基中0.05%DMSO)添加到适当的孔中。

[0996] 3.将板以1000rpm离心2min,并且在37℃,5% CO₂下温育3hr。

[0997] 4.将5uL尼日利亚菌素(MEC, HY-100381)(最终浓度5uM)添加到样品孔和阳性对照孔中;将5uL RPMI 1640培养基添加到阴性对照孔中。

[0998] 5.将板以1000rpm离心2min,并且在37℃,5% CO₂下温育1hr。

- [0999] 6. 温育期结束时,将板以1000rpm离心6min,并且将8uL上清液转移到384孔测定板(珀金埃尔默公司(PerkinElmer),6008280)中。
- [1000] 7. 将8uL RPMI 1640培养基添加到每个孔中,并且离心沉降(spin down)10秒。
- [1001] 8. 根据说明书制备人IL1 β 试剂盒(珀金埃尔默公司,62HIL1BPEH)的标准溶液和预混IL1 β 抗体溶液。
- [1002] 9. 将16uL标准溶液添加到384孔测定板的透明孔中。
- [1003] 10. 将4uL预混IL1 β 抗体溶液添加到所有孔中,包含样品孔、阳性对照孔、阴性对照孔和标准溶液孔。
- [1004] 11. 密封板,离心沉降10秒,在RT下温育过夜,并且在HTRF®兼容阅读器(BMG LABTECH公司(BMG LABTECH),PHERAstar FS)上读取。
- [1005] 12. 通过标准曲线计算经处理的孔的IL1 β 浓度。
- [1006] 13. 将IC₅₀数据拟合到非线性回归方程(log抑制剂对应答-可变斜率四个参数)。
- [1007] 细胞焦亡测定的结果作为THP IC₅₀汇总于下表2中。*
- [1008] 表2

[1009]

实例编号	THP IC ₅₀	实例编号	THP IC ₅₀
1	A	50	C
2	A	51	A
3	B	52	A
4	B	53	A
5	A	54	A
6	A	55	C
7	A	56	B
8	A	57	C
9	A	58	B
10	A	59	B
11	A	60	A
12	A	61	C
13	A	62	B
14	A	63	A
15	B	64	D
16	A	65	B
17	A	66	A
18	A	67	B
19	A	68	A
20	B	69	A
21	A	70	A
22	E	71	A
23	A	72	B
24	A	73	B
25	A	74	A
26	A	75	B
27	A	76	A
28	A	77	B
29	B	78	A
30	B	79	A
31	A	80	A
32	A	81	A
33	A	82	C
34	A	83	B

[1010]

35	A	84	A
36	B	85	E
37	A	86	B
38	B	87	C
39	B	88	A
40	A	89	A
41	A	90	A
42	A	91	A
43	C	92	B
44	B	93	A
45	C	94	B
46	B	95	B
47	C	96	A
48	B	97	A
49	B	98	B

[1011] *NLRP3抑制性活性-THP IC₅₀:A:≤30nM;B:>30nM且≤300nM;C:>300nM且≤1uM;D:>1uM且≤2uM;E:>2uM。