(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118843616 A
(43)申请公布日 2024.10.25

(21)申请号 202380023915.1
(22)申请日 2023.03.02
(66)本国优先权数据
PCT/CN2022/079326 2022.03.04 CN
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.08.27
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2023/055251 2023.03.02
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/166103 EN 2023.09.07
(71)申请人 豪夫迈·罗氏有限公司
地址 瑞士
(72)发明人 F·戴伊 丁晓 师厚光 谭雪菲 吴俊 郑嘉旻 周明伟
(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
专利代理师 沈晓书 黄革生
(51)Int.Cl.
C07D 213/76(2006.01)
C07D 295/26(2006.01)
C07D 239/42(2006.01)
C07D 213/803(2006.01)
C07D 213/79(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)
C07D 498/10(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
C07D 487/08(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61K 31/495(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61K 31/513(2006.01)
A61K 31/4985(2006.01)
A61P 31/04(2006.01)

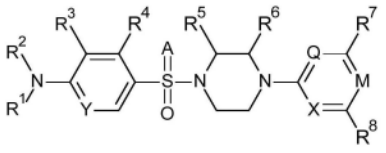
权利要求书10页 说明书111页

(54)发明名称

用于治疗细菌感染的苯甲酰胺化合物

(57)摘要

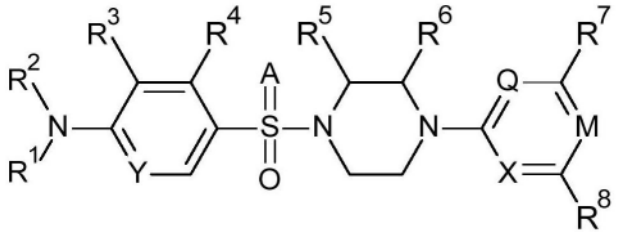
本发明涉及式(I)化合物，


(I)，

其中R^1至R^8、Y、A、Q、X和M如本文所述，及其药用盐，以及包括所述化合物的组合物和使用所述化合物的方法。

CN 118843616 A

1.一种式(I)化合物,



(I),

其中

R^1为COR^9;其中

R^9为((羟基C_{1-6}烷基)氨基)C_{1-6}烷基,

1-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯基,

4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基,

经C_{1-6}烷基取代的4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑基,

6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶基,

经氨基或氨基C_{1-6}烷基氨基取代的茚满基,

异吲哚啉基,

哌嗪基C_{1-6}烷基,

吡唑并[1,5-a]嘧啶基,

经独立地选自氨基C_{1-6}烷基、氮杂环丁烷基、C_{1-6}烷基和羧基的取代基取代一次或两次的吡唑基,

经(氨基C_{1-6}烷基氨基)C_{1-6}烷基取代的吡啶基,或

经独立地选自以下的取代基取代一次或两次的苯基:((氨基(羧基)C_{1-6}烷基)氨基)C_{1-6}烷基、((氨基C_{1-6}烷基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷基)C_{1-6}烷基、((氨基C_{1-6}烷基)吡咯烷基)C_{1-6}烷基、((氨基C_{3-7}环烷基)C_{1-6}烷基氨基)C_{1-6}烷基、((氨基C3-7环烷基)吡咯烷基)C_{1-6}烷基、((氧代噁唑烷基)C_{1-6}烷基氨基)C_{1-6}烷基、((氧代吡咯烷基)C_{1-6}烷基氨基)C_{1-6}烷基、((哌啶基)C_{1-6}烷基氨基)C_{1-6}烷基、(3,3a,4,5,6,6a-六氢-2H-吡咯并[3,4-b]吡咯基)C_{1-6}烷基、(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷基)C_{1-6}烷基、(氨基-2-氮杂螺[3.3]庚烷基)C_{1-6}烷基、(氨基-5-氮杂螺[2.4]庚烷基)C_{1-6}烷基、(氨基C_{1-6}烷基)哌嗪基、(氨基C_{1-6}烷基)吡咯烷基、(氨基C_{1-6}烷基氨基)C_{1-6}烷基、(氨基吡咯烷基)C_{1-6}烷基、(C_{1-6}烷基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[2,3-c]吡咯基)C_{1-6}烷基、(二氨基C_{1-6}烷基羰基)氨基、(吗啉基C_{1-6}烷基氨基)C_{1-6}烷基、(哌嗪基C_{1-6}烷基氨基)C_{1-6}烷基、(哌啶基C_{1-6}烷基氨基)C_{1-6}烷基、[((C_{1-6}烷基)$_2$氨基羰基C_{1-6}烷基)氨基]C_{1-6}烷基、[((羟基C_{1-6}烷基)$_2$氨基)C_{1-6}烷基氨基]C_{1-6}烷基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷基、氨基C_{1-6}烷氧基、氨基C_{1-6}烷基、氨基吡咯烷基、氮杂环丁烷基C_{1-6}烷氧基、氮杂环丁烷基C_{1-6}烷基氨基、C_{1-6}烷基羰基氧基、C_{1-6}烷氧基、羧基、羟基和哌嗪基;

R^2为H;

R^3为H、羟基或C_{1-6}烷氧基;或者

R^2和R^3与它们所连接的原子一起形成吡咯烷基;

R^4为H、羟基或C_{1-6}烷氧基;

R^5为H或C_{1-6}烷基;

R^6为H或C_{1-6}烷基;或者

R^5和R^6与它们所连接的原子一起形成C_{3-7}环烷基;

R^7为卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基羰基;

R^8为H、卤素、氰基、氨基、C_{3-7}环烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或卤代C_{1-6}烷基;

Y为CH或N;

A为O、N(CN)或N(C_{1-6}烷基);

Q为CH或N;

X为CH或N;

M为N或CR^{10};其中R^{10}为H、卤素、C_{1-6}烷基或C_{3-7}环烷基;

条件是Q、X和M不同时为N;

或其药用盐。

2.根据权利要求1所述的化合物,其中

R^1为COR^9;其中

R^9为6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶基,

经氨基或氨基C_{1-6}烷基氨基取代的茚满基,

异吲哚啉基,

吡唑并[1,5-a]嘧啶基,

经(氨基C_{1-6}烷基氨基)C_{1-6}烷基取代的吡啶基,或

经独立地选自以下的取代基取代一次或两次的苯基:((氨基C_{1-6}烷基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷基)C_{1-6}烷基、(氨基C_{1-6}烷基)吡咯烷基、(氨基C_{1-6}烷基氨基)C_{1-6}烷基、氨基C_{1-6}烷氧基、氨基C_{1-6}烷基、氨基吡咯烷基、氮杂环丁烷基C_{1-6}烷氧基、羧基和哌嗪基。

3.根据权利要求1或2所述的化合物,其中R^1为COR^9;其中R^9为6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、氨基茚满基、(3-氨基丙基氨基)茚满基、异吲哚啉基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、((3-氨基丙基氨基)甲基)吡啶基、((3-氨基丙基氨基)甲基)苯基、((3-氨基丙基氨基)乙基)苯基、羧基苯基、(氨基乙氧基)苯基、(氮杂环丁烷-3-基甲氧基)苯基、(氨基吡咯烷-1-基)苯基、(氨基乙基)苯基、(哌嗪-1-基)苯基、(3-氨基丙氧基)$_2$苯基、(1-(3-氨基丙基)吡咯烷-2-基)苯基、(1-(3-氨基丙基)吡咯烷-3-基)苯基或[[1-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基]苯基。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R^2为H;R^3为H;或者R^2和R^3与它们所连接的原子一起形成吡咯烷基。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中R^4为H;R^5为H;并且R^6为H。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中R^7为卤素或卤代C_{1-6}烷基。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中R^7为溴、三氟甲基或二氟乙基。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中R^8为卤素或C_{1-6}烷基。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的化合物,其中R^8为氯或甲基。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的化合物,其中Y为CH。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的化合物,其中A为O。

12.根据权利要求1至11中任一项所述的化合物,其中X为N。

13.根据权利要求1至12中任一项所述的化合物,其中M为CH。

14.根据权利要求1或2所述的化合物,其中

R^1为COR^9;其中

R^9为6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶基,

经氨基或氨基C_{1-6}烷基氨基取代的茚满基,

异吲哚啉基,

吡唑并[1,5-a]嘧啶基,

经(氨基C_{1-6}烷基氨基)C_{1-6}烷基取代的吡啶基,或

经独立地选自以下的取代基取代一次或两次的苯基:((氨基C_{1-6}烷基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷基)C_{1-6}烷基、(氨基C_{1-6}烷基)吡咯烷基、(氨基C_{1-6}烷基氨基)C_{1-6}烷基、氨基C_{1-6}烷氧基、氨基C_{1-6}烷基、氨基吡咯烷基、氮杂环丁烷基C_{1-6}烷氧基、羧基和哌嗪基;

R^2为H;

R^3为H;或者

R^2和R^3与它们所连接的原子一起形成吡咯烷基;

R^4为H;

R^5为H;

R^6为H;

R^7为卤素或卤代C_{1-6}烷基;

R^8为卤素或C_{1-6}烷基;

Y为CH;

A为O;

Q为CH或N;

X为N;

M为CH;

或其药用盐。

15.根据权利要求14所述的化合物,其中

R^1为COR^9;其中R^9为6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、氨基茚满基、(3-氨基丙基氨基)茚满基、异吲哚啉基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、((3-氨基丙基氨基)甲基)吡啶基、((3-氨基丙基氨基)甲基)苯基、((3-氨基丙基氨基)乙基)苯基、羧基苯基、(氨基乙氧基)苯基、(氮杂环丁烷-3-基甲氧基)苯基、(氨基吡咯烷-1-基)苯基、(氨基乙基)苯基、(哌嗪-1-基)苯基、(3-氨基丙氧基)$_2$苯基、(1-(3-氨基丙基)吡咯烷-2-基)苯基、(1-(3-氨基丙基)吡咯烷-3-基)苯基或[[1-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基]苯基;

R^2为H;

R^3为H;或者

R^2和R^3与它们所连接的原子一起形成吡咯烷基;

R^4为H;

R^5为H;

R^6为H;

R^7为溴、三氟甲基或二氟乙基;

R^8为氯或甲基;

Y为CH;

A为O;

Q为CH或N;

X为N;

M为CH;

或其药用盐。

16.一种化合物,其选自:

4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[5-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[2-氯-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[2-氨基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-(4-溴-6-氯-2-吡啶基)哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[5-环丙基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-(环丙氧基)-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-乙氧基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-乙基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

4-[2-(3-氨基丙基氨基)乙基]-N-[4-[4-[5-甲基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

4-[2-(3-氨基丙基氨基)乙基]-N-[4-[4-(4,5-二氯-2-吡啶基)哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

4-[2-(3-氨基丙基氨基)乙基]-N-[4-[4-[4-氰基-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

4-[2-(3-氨基丙基氨基)乙基]-N-[4-[4-[6-氰基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-

基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

4-[2-(3-氨基丙基氨基)乙基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(1,1-二氟乙基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-甲基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

2-[4-[4-[[3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]苯甲酰基]氨基]苯基]磺酰基哌嗪-1-基]-6-氯-吡啶-4-甲酸甲酯;

3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-(6-氯-4-氰基-2-吡啶基)哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2-甲基-哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3-甲基-哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[[5-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基]磺酰基]苯基]苯甲酰胺;

3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

3-[2-(3-氨基丙基氨基)乙基]-N-[4-[S-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]-N-氰基-亚氨磺酰基]苯基]苯甲酰胺;

3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[S-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]-N-甲基-亚氨磺酰基]苯基]苯甲酰胺;

3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-3-甲氧基-苯基]苯甲酰胺;

3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-3-羟基-苯基]苯甲酰胺;

4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-2-吡啶基]苯甲酰胺;

3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-2-甲氧基-苯基]苯甲酰胺;

3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-2-羟基-苯基]苯甲酰胺;

N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2-甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-甲酰胺;

N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-1-甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-甲酰胺;

[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚啉-1-基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基-甲酮;

4-[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚啉-1-羰基]-2-甲基-吡唑-3-甲酸;

[1-(氮杂环丁烷-3-基)吡唑-4-基]-[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚啉-1-基]甲酮;

[1-(3-氨基丙基)吡唑-4-基]-[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚啉-1-基]甲酮;

[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚啉-1-基]-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)甲酮;

[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚啉-1-基]-(1-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)甲酮;

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

1-[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚啉-1-基]-2-(2-羟基乙基氨基)乙酮;

2-[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚啉-1-羰基]苯甲酸;

[2-乙酰氧基-4-[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚啉-1-羰基]苯基]乙酸酯;

N-[4-[4-[4-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺;

N-[4-[4-[6-甲基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺;

N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]异吲哚啉-5-甲酰胺;

N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-(2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯甲酰胺;

3-(2-氨基乙氧基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

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

3-(氮杂环丁烷-3-基甲氧基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

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

N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-[3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷-3-基]苯甲酰胺;

3-(2-氨基乙基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-哌嗪-1-基-苯甲酰胺;

2-氨基-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]茚满-5-甲酰胺;

5-(氨基甲基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2-羟基-苯甲酰胺;

N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-(2,4-二氨基丁酰基氨基)苯甲酰胺;

4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡啶-2-甲酰胺;

6-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡啶-2-甲酰胺;

5-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡啶-3-甲酰胺;

2-(3-氨基丙基氨基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]茚满-5-甲酰胺;

3-(3-氨基丙基氨基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]茚满-5-甲酰胺;

N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2-甲氧基-5-[(5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[2,3-c]吡咯-1-基)甲基]苯甲酰胺;

1-(3-氨基丙基氨基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]茚满-5-甲酰胺;

3,4-双(3-氨基丙氧基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

3-[1-(3-氨基丙基)吡咯烷-2-基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

3-[1-(3-氨基丙基)吡咯烷-3-基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

3-[4-(3-氨基丙基)哌嗪-1-基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

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

4-[2-(7-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)乙基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-[2-(5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[2,3-c]吡咯-1-基)乙基]苯甲酰胺;

N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-[[(2S)-2-(2-氨基乙基)吡咯烷-1-基]甲基]苯甲酰胺;

N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-[2-(3-吗啉代丙基氨基)乙基]苯甲酰胺;

4-[2-(2-氨基-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)乙基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

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

杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)乙基]苯甲酰胺;

N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-[(4-哌啶基甲基氨基)甲基]苯甲酰胺;

3-[[(3-氨基环丁基)甲基氨基]甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-[(3-哌嗪-1-基丙基氨基)甲基]苯甲酰胺;

3-[[3-(1-氨基环丙基)吡咯烷-1-基]甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

3-[[3-[双(2-羟基乙基)氨基]丙基氨基]甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2-甲氧基-5-[[3-(4-哌啶基)丙基氨基]甲基]苯甲酰胺;

3-[[1-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

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

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

N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-[[(5-氧代吡咯烷-3-基)甲基氨基]甲基]苯甲酰胺;

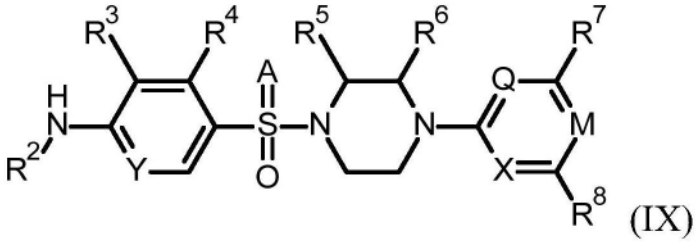
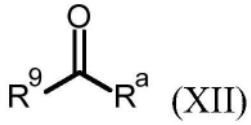
N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-[[[3-(二甲基氨基)-3-氧代-丙基]氨基]甲基]苯甲酰胺;

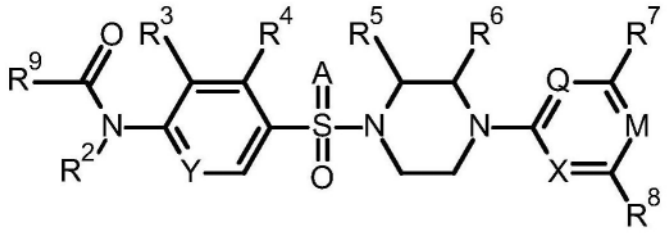
5-(3,3a,4,5,6,6a-六氢-2H-吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基甲基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2-甲氧基-苯甲酰胺;和

2-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

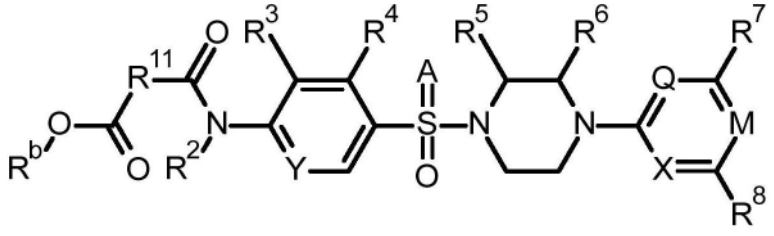
或其药用盐。

17.一种用于制备根据权利要求1至16中任一项所述的化合物的方法,所述方法包括以下步骤中的任一者:

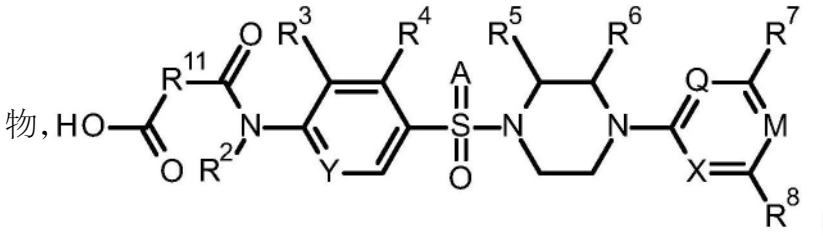
a)经由式(IX)化合物,  (IX) 与式(XII)化合物,  (XII) 之间的偶联反应或酰化反应而形成式(Ia)化合物,


(Ia);

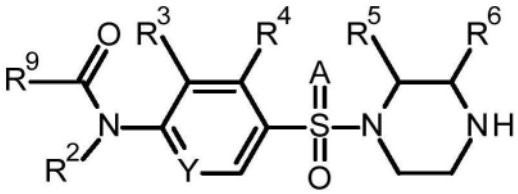
b)经由式(XIV)化合物,


(XIV)

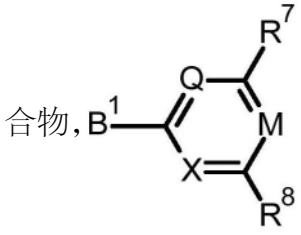
的水解而形成式(Ib)化合物,


(Ib);

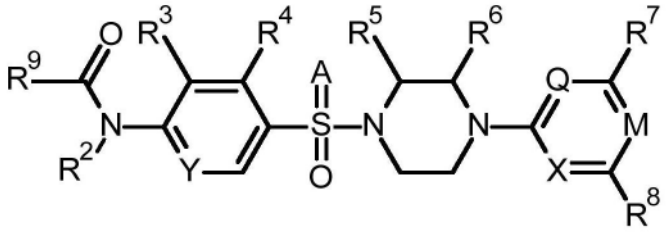
c)经由式(XVIII)化合物,


(XVIII)

与式(II)化合物,


(II)

之间的亲核取代而形成式(Ia)化合物,


(Ia);

其中

在步骤a)中,偶联反应在缩合试剂存在下进行,其中所述缩合试剂为TCFH;所述酰化反应在碱存在下进行,其中所述碱为TEA;

在步骤b)中,水解反应在碱存在下进行,其中所述碱为LiOH;

在步骤c)中,亲核取代反应在碱存在下进行,其中所述碱为Cs_2CO_3;

其中B^1为卤素;PG^1为保护基团,诸如叔丁氧基羰基或苄氧基羰基基团;PG^2为保护基团,

诸如乙酰基基团;R^a为卤素或OH;R^b为C_{1-6}烷基,诸如甲基或乙基,R^{11}为亚吡唑基、亚苯基或氨基C_{1-6}烷基氨基C_{1-6}亚烷基;R^2至R^9、Y、A、Q、X和M如权利要求1至15中任一项中所定义。

18.根据权利要求1至16中任一项所述的化合物或药用盐,其用作治疗活性物质。

19.一种药物组合物,其包含根据权利要求1至16中任一项所述的化合物以及治疗惰性载体。

20.根据权利要求1至16中任一项所述的化合物用于抑制LpxH的用途。

21.根据权利要求1至16中任一项所述的化合物用于治疗或预防细菌感染的用途,特别地,细菌为革兰氏阴性细菌。

22.根据权利要求1至16中任一项所述的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防细菌感染,特别地,细菌为革兰氏阴性细菌。

23.根据权利要求21或22所述的化合物的用途,其中所述革兰氏阴性细菌选自肠杆菌科、淋病奈瑟氏菌、流感嗜血杆菌、幽门螺杆菌、鲍氏不动杆菌和铜绿假单胞菌。

24.根据权利要求23所述的化合物的用途,其中所述革兰氏阴性细菌为肠杆菌科,其中肠杆菌科为肺炎克雷伯氏菌或大肠杆菌。

25.根据权利要求1至16中任一项所述的化合物或药用盐,其用于治疗或预防细菌感染,特别地,细菌为革兰氏阴性细菌。

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

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

28.根据权利要求1至16中任一项所述的化合物或药用盐,其根据权利要求17所述的方法制造。

29.一种用于治疗或预防细菌感染的方法,特别地,细菌为革兰氏阴性细菌,所述方法包括向有此需要的患者施用治疗有效量的如权利要求1至16中任一项中所定义的化合物。

用于治疗细菌感染的苯甲酰胺化合物

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

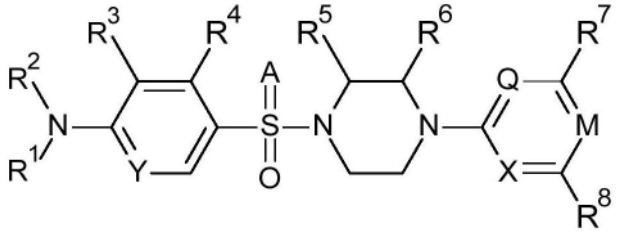
背景技术

[0002] 抗生素的密集使用对微生物施加了选择性进化压力，以产生基于基因的抗性机制。现代医学和社会经济行为因针对病原微生物创造缓慢生长的环境(例如在人工关节中)以及因支持长期宿主储存(例如在免疫受损的患者中)加剧抗性发展的问题。在医院环境中，数量不断增加的金黄色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)、肺炎链球菌(Streptococcus pneumoniae)、肠球菌属物种(Enterococcus spp)、肠杆菌科(Enterobacteriaceae)(诸如肺炎克雷伯氏菌(Klebsiella pneumonia))、鲍氏不动杆菌(Acinetobacter baumannii)和铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa)的菌株(主要感染源)正变得具有多重抗药性，并且因此难以治疗。对于革兰氏阴性生物体来说尤其如此，情况变得令人担忧，因为几十年来没有具有差异化作用机制的新型药剂被批准。因此，对于解决革兰氏阴性抗性菌，特别是第三代抗头孢菌素和抗碳青霉烯的肠杆菌科以及多重抗药性的铜绿假单胞菌和鲍氏不动杆菌的新抗菌化合物，存在重要的医疗需求。解决对确立类别的抗生素的交叉抗性问题的一种方式是抑制当前抗生素不靶向的必需蛋白质或功能。

[0003] 革兰氏阴性细菌的独特之处在于其外膜含有脂多糖(LPS)，该脂多糖对于维持膜完整性至关重要，并且对于细菌活力必不可少(评述于Ann.Rev.Biochem76:295-329,2007中)。LPS的主要脂质组分为脂质A，并且对脂质A生物合成的抑制对细菌来说是致命的。脂质A是通过由九种不同酶组成的途径而在细菌内膜的细胞质表面上合成的。这些酶在大多数革兰氏阴性细菌中高度保守。LpxH(钙调神经磷酸酶样磷酸酶(CLP))会催化UDP-2,3-二酰基-葡萄糖胺(UDP-DAGn)的水解，以产生脂质X和UMP(22,24,25)。LpxH没有哺乳动物同系物，使其成为用于开发靶向革兰氏阴性细菌的新型抗生素的良好靶点。

发明内容

[0004] 本发明涉及具有式(I)的新型化合物，

[0005] 
(I)，

[0006] 其中

[0007] R^1为COR^9；其中

[0008] R^9为((羟基C_{1-6}烷基)氨基)C_{1-6}烷基，

[0009] 1-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯基，

[0010] 4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基，

[0011] 经C_{1-6}烷基取代的4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑基,

[0012] 6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶基,

[0013] 经氨基或氨基C_{1-6}烷基氨基取代的茚满基,

[0014] 异吲哚啉基,

[0015] 哌嗪基C_{1-6}烷基,

[0016] 吡唑并[1,5-a]嘧啶基,

[0017] 经独立地选自氨基C_{1-6}烷基、氮杂环丁烷基、C_{1-6}烷基和羧基的取代基取代一次或两次的吡唑基,

[0018] 经(氨基C_{1-6}烷基氨基)C_{1-6}烷基取代的吡啶基,或

[0019] 经独立地选自以下的取代基取代一次或两次的苯基:((氨基(羧基)C_{1-6}烷基)氨基)C_{1-6}烷基、((氨基C_{1-6}烷基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷基)C_{1-6}烷基、((氨基C_{1-6}烷基)吡咯烷基)C_{1-6}烷基、((氨基C_{3-7}环烷基)C_{1-6}烷基氨基)C_{1-6}烷基、((氨基C3-7环烷基)吡咯烷基)C_{1-6}烷基、((氧代噁唑烷基)C_{1-6}烷基氨基)C_{1-6}烷基、((氧代吡咯烷基)C_{1-6}烷基氨基)C_{1-6}烷基、((哌啶基)C_{1-6}烷基氨基)C_{1-6}烷基、(3,3a,4,5,6,6a-六氢-2H-吡咯并[3,4-b]吡咯基)C_{1-6}烷基、(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷基)C_{1-6}烷基、(氨基-2-氮杂螺[3.3]庚烷基)C_{1-6}烷基、(氨基-5-氮杂螺[2.4]庚烷基)C_{1-6}烷基、(氨基C_{1-6}烷基)哌嗪基、(氨基C_{1-6}烷基)吡咯烷基、(氨基C_{1-6}烷基氨基)C_{1-6}烷基、(氨基吡咯烷基)C_{1-6}烷基、(C_{1-6}烷基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[2,3-c]吡咯基)C_{1-6}烷基、(二氨基C_{1-6}烷基羰基)氨基、(吗啉基C_{1-6}烷基氨基)C_{1-6}烷基、(哌嗪基C_{1-6}烷基氨基)C_{1-6}烷基、(哌啶基C_{1-6}烷基氨基)C_{1-6}烷基、[((C_{1-6}烷基)$_2$氨基羰基C_{1-6}烷基)氨基]C_{1-6}烷基、[((羟基C_{1-6}烷基)$_2$氨基)C_{1-6}烷基氨基]C_{1-6}烷基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷基、氨基C_{1-6}烷氧基、氨基C_{1-6}烷基、氨基吡咯烷基、氮杂环丁烷基C_{1-6}烷氧基、氮杂环丁烷基C_{1-6}烷基氨基、C_{1-6}烷基羰基氧基、C_{1-6}烷氧基、羧基、羟基和哌嗪基;

[0020] R^2为H;

[0021] R^3为H、羟基或C_{1-6}烷氧基;或者

[0022] R^2和R^3与它们所连接的原子一起形成吡咯烷基;

[0023] R^4为H、羟基或C_{1-6}烷氧基;

[0024] R^5为H或C_{1-6}烷基;

[0025] R^6为H或C_{1-6}烷基;或者

[0026] R^5和R^6与它们所连接的原子一起形成C_{3-7}环烷基;

[0027] R^7为卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基羰基;

[0028] R^8为H、卤素、氰基、氨基、C_{3-7}环烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或卤代C_{1-6}烷基;

[0029] Y为CH或N;

[0030] A为O、N(CN)或N(C_{1-6}烷基);

[0031] Q为CH或N;

[0032] X为CH或N;

[0033] M为N或CR^{10};其中R^{10}为H、卤素、C_{1-6}烷基或C_{3-7}环烷基;

[0034] 条件是Q、X和M不同时为N;

[0035] 或其药用盐。

具体实施方式

[0036] 定义

[0037] 术语“C_{1-6}烷基”表示含有1至6个,特别是1至4个碳原子的饱和、直链或支链烷基,例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基等。特别地,“C_{1-6}烷基”基团为甲基、乙基和正丙基。

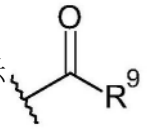
[0038] 术语“(C_{1-6})亚烷基”表示1至6个碳原子的直链或支链饱和二价烃基团或3至6个碳原子的二价支链饱和二价烃基团。(C_{1-6})亚烷基基团的实例包括亚甲基、亚乙基、亚丙基、2-甲基亚丙基、亚丁基、2-乙基亚丁基、亚戊基、亚己基。

[0039] 术语“卤素”和“卤代”在本文中可互换使用,表示氟、氯、溴或碘。

[0040] 术语“卤代C_{1-6}烷基”表示C_{1-6}烷基基团,其中C_{1-6}烷基基团的至少一个氢原子已被相同或不同的卤素原子,特别是氟原子取代。卤代C_{1-6}烷基的实例包括单氟-、二氟-或三氟-甲基、-乙基或-丙基、例如3,3,3-三氟丙基、2-氟乙基、三氟乙基、氟甲基、二氟甲基、二氟乙基或三氟甲基。

[0041] 术语“C_{3-7}环烷基”表示3至7个环碳原子的单价饱和单环或双环烃基。双环意指由两个具有一个或两个共同碳原子的饱和碳环组成。单环环烷基的实例为环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。双环环烷基的实例为双环[1.1.0]丁基、双环[2.2.1]庚烷基或双环[2.2.2]辛烷基。

[0042] 术语“C_{3-7}环烷氧基”表示C_{3-7}环烷基-O-。

[0043] 术语“COR^9”表示。

[0044] 术语“氧代”表示二价氧原子=O。

[0045] 术语“亚苯基”表示二价苯基基团。

[0046] 术语“亚吡唑基”表示二价吡唑基基团。

[0047] 术语“药用盐”表示在生物学上或其他方面不是不期望的盐。“药用盐”包括酸加成盐和碱加成盐两者。

[0048] “药用酸加成盐”是指与无机酸和有机酸形成的那些药用盐,所述无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸等,所述有机酸可以选自脂肪族、脂环族、芳族、芳脂族、杂环、甲酸和磺酸类有机酸,诸如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、天冬氨酸、抗坏血酸、谷氨酸、邻氨基苯甲酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、双羟萘酸、苯乙酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、和水杨酸等。

[0049] 术语“药用碱加成盐”表示与有机或无机碱形成的那些药用盐。可接受的无机碱的实例包括钠、钾、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰和铝盐。衍生自药用有机无毒碱的盐包括伯胺、仲胺和叔胺,取代胺(包括天然存在的取代胺)、环胺和碱性离子交换树脂(诸如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二乙氨基乙醇、氨丁三醇、二环己胺,赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、哈胺(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶和多胺树脂)的盐。

[0050] 术语“药物活性代谢物”表示通过特定化合物或其盐在体内的代谢产生的药理活

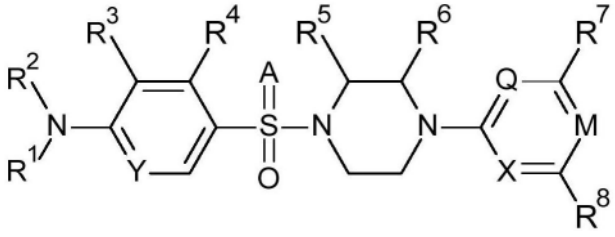
性产物。进入人体后,大多数药物均是化学反应的底物,可能改变其物理性质和生物学效应。这些通常影响本发明化合物极性的代谢转化改变了药物在体内分布和从体内排泄的方式。然而,在某些情况下,药物代谢是治疗效果所必需的。

[0051] 术语“治疗有效量”是表示本发明的化合物或分子的量,当将其施用于受试者时,(i)治疗或预防特定疾病、病症或疾患,(ii)减弱、改善或消除特定疾病、病症或疾患的一种或多种症状,或(iii)预防或延迟本文所述的特定疾病、病症或疾患的一种或多种症状的发作。治疗有效量取决于化合物,所治疗的疾病状态,所治疗疾病的严重程度,受试者的年龄和相对健康状况,施用途径和形式,主治医学或兽医的判断和其他因素。

[0052] 术语“药物组合物”表示包含治疗有效量的活性药物成分和一起施用于有此需要的哺乳动物(例如人)的药用赋形剂的混合物或溶液。

[0053] UDP-2,3-二酰基葡萄糖胺水解酶(LpxH)的抑制剂

[0054] 本发明涉及(i)一种式(I)化合物,

[0055] 
(I),

[0056] 其中

[0057] R^1为COR^9;其中

[0058] R^9为((羟基C_{1-6}烷基)氨基)C_{1-6}烷基,

[0059] 1-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯基,

[0060] 4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基,

[0061] 经C_{1-6}烷基取代的4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑基,

[0062] 6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶基,

[0063] 经氨基或氨基C_{1-6}烷基氨基取代的茚满基,

[0064] 异吲哚啉基,

[0065] 哌嗪基C_{1-6}烷基,

[0066] 吡唑并[1,5-a]嘧啶基,

[0067] 经独立地选自氨基C_{1-6}烷基、氮杂环丁烷基、C_{1-6}烷基和羧基的取代基取代一次或两次的吡唑基,

[0068] 经(氨基C_{1-6}烷基氨基)C_{1-6}烷基取代的吡啶基,或

[0069] 经独立地选自以下的取代基取代一次或两次的苯基:((氨基(羧基)C_{1-6}烷基)氨基)C_{1-6}烷基、((氨基C_{1-6}烷基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷基)C_{1-6}烷基、((氨基C_{1-6}烷基)吡咯烷基)C_{1-6}烷基、((氨基C_{3-7}环烷基)C_{1-6}烷基氨基)C_{1-6}烷基、((氨基C3-7环烷基)吡咯烷基)C_{1-6}烷基、((氧代噁唑烷基)C_{1-6}烷基氨基)C_{1-6}烷基、((氧代吡咯烷基)C_{1-6}烷基氨基)C_{1-6}烷基、((哌啶基)C_{1-6}烷基氨基)C_{1-6}烷基、(3,3a,4,5,6,6a-六氢-2H-吡咯并[3,4-b]吡咯基)C_{1-6}烷基、(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷基)C_{1-6}烷基、(氨基-2-氮杂螺[3.3]庚烷基)C_{1-6}烷基、(氨基-5-氮杂螺[2.4]庚烷基)C_{1-6}烷基、(氨基C_{1-6}烷基)哌嗪基、(氨基C_{1-6}烷基)吡咯烷基、(氨基C_{1-6}烷基氨基)C_{1-6}烷基、(氨基吡咯烷基)C_{1-6}烷基、(C_{1-6}烷基-2,3,3a,4,6,6a-六氢

吡咯并[2,3-c]吡咯基)C_{1-6}烷基、(二氨基C_{1-6}烷基羰基)氨基、(吗啉基C_{1-6}烷基氨基)C_{1-6}烷基、(哌嗪基C_{1-6}烷基氨基)C_{1-6}烷基、(哌啶基C_{1-6}烷基氨基)C_{1-6}烷基、[(((C_{1-6}烷基)$_2$氨基羰基C_{1-6}烷基)氨基]C_{1-6}烷基、[((羟基C_{1-6}烷基)$_2$氨基)C_{1-6}烷基氨基]C_{1-6}烷基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷基、氨基C_{1-6}烷氧基、氨基C_{1-6}烷基、氨基吡咯烷基、氮杂环丁烷基C_{1-6}烷氧基、氮杂环丁烷基C_{1-6}烷基氨基、C_{1-6}烷基羰基氧基、C_{1-6}烷氧基、羧基、羟基和哌嗪基;

[0070] R^2为H;

[0071] R^3为H、羟基或C_{1-6}烷氧基;或者

[0072] R^2和R^3与它们所连接的原子一起形成吡咯烷基;

[0073] R^4为H、羟基或C_{1-6}烷氧基;

[0074] R^5为H或C_{1-6}烷基;

[0075] R^6为H或C_{1-6}烷基;或者

[0076] R^5和R^6与它们所连接的原子一起形成C_{3-7}环烷基;

[0077] R^7为卤素、氰基、卤代C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基羰基;

[0078] R^8为H、卤素、氰基、氨基、C_{3-7}环烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或卤代C_{1-6}烷基;

[0079] Y为CH或N;

[0080] A为O、N(CN)或N(C_{1-6}烷基);

[0081] Q为CH或N;

[0082] X为CH或N;

[0083] M为N或CR^{10};其中R^{10}为H、卤素、C_{1-6}烷基或C_{3-7}环烷基;

[0084] 条件是Q、X和M不同时为N;

[0085] 或其药用盐。

[0086] 本发明的进一步实施例是(ii),其为式(I)化合物,其中

[0087] R^1为COR^9;其中

[0088] R^9为6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶基,

[0089] 经氨基或氨基C_{1-6}烷基氨基取代的茚满基,

[0090] 异吲哚啉基,

[0091] 吡唑并[1,5-a]嘧啶基,

[0092] 经(氨基C_{1-6}烷基氨基)C_{1-6}烷基取代的吡啶基,或

[0093] 经独立地选自以下的取代基取代一次或两次的苯基:((氨基C_{1-6}烷基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷基)C_{1-6}烷基、(氨基C_{1-6}烷基)吡咯烷基、(氨基C_{1-6}烷基氨基)C_{1-6}烷基、氨基C_{1-6}烷氧基、氨基C_{1-6}烷基、氨基吡咯烷基、氮杂环丁烷基C_{1-6}烷氧基、羧基和哌嗪基。

[0094] 本发明的另一个实施方案为(iii)根据(i)或(ii)的式(I)化合物或其药用盐,其中R^1为COR^9;其中R^9为6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、氨基茚满基、(3-氨基丙基氨基)茚满基、异吲哚啉基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、((3-氨基丙基氨基)甲基)吡啶基、((3-氨基丙基氨基)甲基)苯基、((3-氨基丙基氨基)乙基)苯基、羧基苯基、(氨基乙氧基)苯基、(氮杂环丁烷-3-基甲氧基)苯基、(氨基吡咯烷-1-基)苯基、(氨基乙基)苯基、(哌嗪-1-基)苯基、(3-氨基丙氧基)$_2$苯基、(1-(3-氨基丙基)吡咯烷-2-基)苯基、(1-(3-氨基丙基)吡咯烷-3-基)苯基或[[1-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基]苯基。

[0095] 本发明的另一个实施方案为(iv)根据(i)至(iii)中任一项所述的式(I)化合物或药用盐,其中R^2为H;R^3为H;或者R^2和R^3与它们所连接的原子一起形成吡咯烷基。

[0096] 本发明的另一个实施方案为(v)根据(i)至(iv)中任一项所述的式(I)化合物,其中R^4为H;R^5为H;并且R^6为H。

[0097] 本发明的另一个实施方案为(vi)根据(i)至(v)中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中R^7为卤素或卤代C_{1-6}烷基。

[0098] 本发明的另一个实施方案为(vii)根据(i)至(vi)中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中R^7为溴、三氟甲基或二氟乙基。

[0099] 本发明的另一个实施方案为(viii)根据(i)至(vii)中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中R^8为卤素或C_{1-6}烷基。

[0100] 本发明的另一个实施方案为(ix)根据(i)至(viii)中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中R^8为氯或甲基。

[0101] 本发明的另一个实施方案为(x)根据(i)至(ix)中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中Y为CH。

[0102] 本发明的另一个实施方案为(xi)根据(i)至(x)中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中A为O。

[0103] 本发明的另一个实施方案为(xii)根据(i)至(xi)中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中X为N。

[0104] 本发明的另一个实施方案为(xiii)根据(i)至(xii)中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中M为CH。

[0105] 本发明的另一个实施方案为(xiv)式(I)化合物,

[0106] R^1为COR^9;其中

[0107] R^9为6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶基,

[0108] 经氨基或氨基C_{1-6}烷基氨基取代的茚满基,

[0109] 异吲哚啉基,

[0110] 吡唑并[1,5-a]嘧啶基,

[0111] 经(氨基C_{1-6}烷基氨基)C_{1-6}烷基取代的吡啶基,或

[0112] 经独立地选自以下的取代基取代一次或两次的苯基:((氨基C_{1-6}烷基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷基)C_{1-6}烷基、(氨基C_{1-6}烷基)吡咯烷基、(氨基C_{1-6}烷基氨基)C_{1-6}烷基、氨基C_{1-6}烷氧基、氨基C_{1-6}烷基、氨基吡咯烷基、氮杂环丁烷基C_{1-6}烷氧基、羧基和哌嗪基;

[0113] R^2为H;

[0114] R^3为H;或者

[0115] R^2和R^3与它们所连接的原子一起形成吡咯烷基;

[0116] R^4为H;

[0117] R^5为H;

[0118] R^6为H;

[0119] R^7为卤素或卤代C_{1-6}烷基;

[0120] R^8为卤素或C_{1-6}烷基;

[0121] Y为CH;

[0122] A为O;

[0123] Q为CH或N;

[0124] X为N;

[0125] M为CH;

[0126] 或其药用盐。

[0127] 本发明的另一个实施方案为(xv)式(I)化合物,

[0128] R^1为COR^9;其中R^9为6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶基、氨基茚满基、(3-氨基丙基氨基)茚满基、异吲哚啉基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、((3-氨基丙基氨基)甲基)吡啶基、((3-氨基丙基氨基)甲基)苯基、((3-氨基丙基氨基)乙基)苯基、羧基苯基、(氨基乙氧基)苯基、(氮杂环丁烷-3-基甲氧基)苯基、(氨基吡咯烷-1-基)苯基、(氨基乙基)苯基、(哌嗪-1-基)苯基、(3-氨基丙氧基)$_2$苯基、(1-(3-氨基丙基)吡咯烷-2-基)苯基、(1-(3-氨基丙基)吡咯烷-3-基)苯基或[[1-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基]苯基;

[0129] R^2为H;

[0130] R^3为H;或者

[0131] R^2和R^3与它们所连接的原子一起形成吡咯烷基;

[0132] R^4为H;

[0133] R^5为H;

[0134] R^6为H;

[0135] R^7为溴、三氟甲基或二氟乙基;

[0136] R^8为氯或甲基;

[0137] Y为CH;

[0138] A为O;

[0139] Q为CH或N;

[0140] X为N;

[0141] M为CH;

[0142] 或其药用盐。

[0143] 本发明的另一个实施例为式(I)或(Ia)化合物,其选自以下化合物:

[0144] 4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0145] 4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0146] 4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[5-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0147] 4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0148] 4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[2-氯-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0149] 4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[2-氨基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0150] 4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-(4-溴-6-氯-2-吡啶基)哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0151] 4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[5-环丙基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0152] 4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-(环丙氧基)-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0153] 4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-乙氧基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0154] 4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-乙基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0155] 4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0156] 4-[2-(3-氨基丙基氨基)乙基]-N-[4-[4-[5-甲基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0157] 4-[2-(3-氨基丙基氨基)乙基]-N-[4-[4-(4,5-二氯-2-吡啶基)哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0158] 4-[2-(3-氨基丙基氨基)乙基]-N-[4-[4-[4-氰基-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0159] 4-[2-(3-氨基丙基氨基)乙基]-N-[4-[4-[6-氰基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0160] 4-[2-(3-氨基丙基氨基)乙基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(1,1-二氟乙基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0161] 3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-甲基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0162] 2-[4-[4-[[3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]苯甲酰基]氨基]苯基]磺酰基哌嗪-1-基]-6-氯-吡啶-4-甲酸甲酯;

[0163] 3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-(6-氯-4-氰基-2-吡啶基)哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0164] 3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2-甲基-哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0165] 3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3-甲基-哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0166] 3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[[5-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基]磺酰基]苯基]苯甲酰胺;

[0167] 3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0168] 3-[2-(3-氨基丙基氨基)乙基]-N-[4-[S-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]-N-氰基-亚氨磺酰基]苯基]苯甲酰胺;

[0169] 3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[S-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-

1-基]-N-甲基-亚氨磺酰基]苯基]苯甲酰胺;

[0170] 3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-3-甲氧基-苯基]苯甲酰胺;

[0171] 3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-3-羟基-苯基]苯甲酰胺;

[0172] 4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-2-吡啶基]苯甲酰胺;

[0173] 3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-2-甲氧基-苯基]苯甲酰胺;

[0174] 3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-2-羟基-苯基]苯甲酰胺;

[0175] N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2-甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-甲酰胺;

[0176] N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-1-甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-甲酰胺;

[0177] [5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚啉-1-基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基-甲酮;

[0178] 4-[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚啉-1-羰基]-2-甲基-吡唑-3-甲酸;

[0179] [1-(氮杂环丁烷-3-基)吡唑-4-基]-[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚啉-1-基]甲酮;

[0180] [1-(3-氨基丙基)吡唑-4-基]-[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚啉-1-基]甲酮;

[0181] [5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚啉-1-基]-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)甲酮;

[0182] [5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚啉-1-基]-(1-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)甲酮;

[0183] N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2-哌嗪-1-基-乙酰胺;

[0184] 1-[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚啉-1-基]-2-(2-羟基乙基氨基)乙酮;

[0185] 2-[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚啉-1-羰基]苯甲酸;

[0186] [2-乙酰氧基-4-[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚啉-1-羰基]苯基]乙酸酯;

[0187] N-[4-[4-[4-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺;

[0188] N-[4-[4-[6-甲基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺;

[0189] N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]异吲哚啉-5-甲酰胺;

[0190] N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-(2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯甲酰胺;

[0191] 3-(2-氨基乙氧基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0192] 3-(氮杂环丁烷-3-基甲基氨基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0193] 3-(氮杂环丁烷-3-基甲氧基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0194] N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]苯甲酰胺;

[0195] N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-[3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷-3-基]苯甲酰胺;

[0196] 3-(2-氨基乙基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0197] N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-哌嗪-1-基-苯甲酰胺;

[0198] 2-氨基-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]茚满-5-甲酰胺;

[0199] 5-(氨基甲基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2-羟基-苯甲酰胺;

[0200] N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-(2,4-二氨基丁酰基氨基)苯甲酰胺;

[0201] 4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡啶-2-甲酰胺;

[0202] 6-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡啶-2-甲酰胺;

[0203] 5-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡啶-3-甲酰胺;

[0204] 2-(3-氨基丙基氨基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]茚满-5-甲酰胺;

[0205] 3-(3-氨基丙基氨基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]茚满-5-甲酰胺;

[0206] N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2-甲氧基-5-[(5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[2,3-c]吡咯-1-基)甲基]苯甲酰胺;

[0207] 1-(3-氨基丙基氨基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]茚满-5-甲酰胺;

[0208] 3,4-双(3-氨基丙氧基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺

酰基苯基]苯甲酰胺;

[0209] 3-[1-(3-氨基丙基)吡咯烷-2-基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0210] 3-[1-(3-氨基丙基)吡咯烷-3-基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0211] 3-[4-(3-氨基丙基)哌嗪-1-基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0212] 4-[2-(3-氨基吡咯烷-1-基)乙基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0213] 4-[2-(7-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)乙基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0214] N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-[2-(5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[2,3-c]吡咯-1-基)乙基]苯甲酰胺;

[0215] N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-[[(2S)-2-(2-氨基乙基)吡咯烷-1-基]甲基]苯甲酰胺;

[0216] N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-[2-(3-吗啉代丙基氨基)乙基]苯甲酰胺;

[0217] 4-[2-(2-氨基-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)乙基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0218] N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-[2-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)乙基]苯甲酰胺;

[0219] N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-[(4-哌啶基甲基氨基)甲基]苯甲酰胺;

[0220] 3-[[(3-氨基环丁基)甲基氨基]甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0221] N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-[(3-哌嗪-1-基丙基氨基)甲基]苯甲酰胺;

[0222] 3-[[3-(1-氨基环丙基)吡咯烷-1-基]甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0223] 3-[[3-[双(2-羟基乙基)氨基]丙基氨基]甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0224] N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2-甲氧基-5-[[3-(4-哌啶基)丙基氨基]甲基]苯甲酰胺;

[0225] 3-[[1-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0226] (2R)-2-氨基-4-[[3-[[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]氨基甲酰基]苯基]甲基氨基]丁酸;

[0227] N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-[[(2-氧代噁唑烷-4-基)甲基氨基]甲基]苯甲酰胺;

[0228] N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-[[(5-氧代吡咯烷-3-基)甲基氨基]甲基]苯甲酰胺;

[0229] N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-[[[3-(二甲基氨基)-3-氧代-丙基]氨基]甲基]苯甲酰胺;

[0230] 5-(3,3a,4,5,6,6a-六氢-2H-吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基甲基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2-甲氧基-苯甲酰胺;和

[0231] 2-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺;

[0232] 或其药用盐。

[0233] 本发明的另一个实施方案为(xviii)根据(i)至(xvi)中任一项所述的化合物或药用盐,其用作治疗活性物质。

[0234] 本发明的另一个实施方案为(xix)药物组合物,其包含根据权利要求(i)至(xvi)中任一项所述的化合物和治疗惰性载体。

[0235] 本发明的另一个实施方案为(xx)根据(i)至(xvi)中任一项所述的化合物用于抑制LpxH的用途。

[0236] 本发明的另一个实施方案为(xxi)根据(i)至(xvi)中任一项所述的化合物用于治疗或防止细菌感染的用途,特别地,细菌为革兰氏阴性细菌。

[0237] 本发明的另一个实施方案为(xxii)根据(i)至(xvi)中任一项所述的化合物在制备用于治疗或防止细菌感染的药物中的用途,特别地,细菌为革兰氏阴性细菌。

[0238] 本发明的另一个实施方案为(xxiii)根据(xxi)或(xxii)所述的化合物的用途,其中革兰氏阴性细菌选自肠杆菌、淋病奈瑟氏菌、流感嗜血杆菌、幽门螺杆菌、鲍氏不动杆菌和铜绿假单胞菌。

[0239] 本发明的另一个实施方案为(xxiv)根据(xxiii)所述的化合物的用途,其中革兰氏阴性细菌为肠杆菌,其中肠杆菌为肺炎克雷伯氏菌或大肠杆菌。

[0240] 本发明的另一个实施方案为(xxv)根据(i)至(xvi)中任一项所述的化合物或其药用盐,其用于治疗或防止细菌感染,特别地,细菌为革兰氏阴性细菌。

[0241] 本发明的另一个实施方案为(xxvi)根据(xxv)所述的化合物,其中所述革兰氏阴性细菌选自肠杆菌、淋病奈瑟氏菌、流感嗜血杆菌、幽门螺杆菌、鲍氏不动杆菌和铜绿假单胞菌。

[0242] 本发明的另一个实施方案为(xxvii)根据(xxvi)所述的化合物,其中所述革兰氏阴性细菌为肠杆菌,其中肠杆菌为肺炎克雷伯氏菌或大肠杆菌。

[0243] 本发明的另一个实施方案为(xxviii)根据(i)至(xvi)中任一项所述的化合物或药用盐,其根据(xvii)的方法制造。

[0244] 本发明的另一个实施方案为(xxix)用于治疗或防止细菌感染的方法,特别地,细菌为革兰氏阴性细菌,所述方法包括向有此需要的患者施用治疗有效量的根据(i)至(xvi)中任一项定义的化合物。

[0245] 药物组合物和施用

[0246] 另一个实施例提供含有本发明化合物和治疗惰性载体,稀释剂或赋形剂的药物组合物或药物,以及使用本发明化合物制备此类组合物和药物的方法。在一个示例中,式(I)

化合物可以通过在环境温度在适当的pH和期望的纯度下与生理学上可接受的载体(即在所用剂量和浓度下对接受者无毒的载体)混合而配制为盖伦(galenical)施用形式。制剂的pH主要取决于化合物的具体用途和浓度,但是优选地在约3至约8的范围内。在一个实例中,将式(I)化合物在pH 5的乙酸盐缓冲液中配制。在另一个实施例中,式(I)化合物是无菌的。化合物可以例如作为固体或无定形组合物、作为冻干制剂或作为水溶液储存。

[0247] 以与良好医学实践一致的方式配制、计量和施用组合物。在这种情况下需要考虑的因素包括所治疗的特定疾患、所治疗的特定哺乳动物、个体患者的临床病症、疾患的原因、药剂的递送部位、施用方法、施用的时间安排,以及执业医师已知的其他因素。待施用的化合物的"有效量"将由这些考虑决定,并且为通过靶向LpxH酶抑制脂质A生物合成来减少细菌载量或改善宿主存活所必需的最小量。例如,该量可以低于对正常细胞或哺乳动物整体有毒的量。

[0248] 在一个示例中,每剂量肠胃外施用的本发明化合物的药物有效量将在每天约0.1至1000mg/kg患者体重的范围内,另选地约1至100mg/kg患者体重的范围内,通常所用化合物的初始范围为0.3至15mg/kg/天。在另一个实施例中,口服单位剂型诸如片剂和胶囊优选地含有约5至约5000mg的本发明的化合物。

[0249] 本发明的化合物可通过任何适合的方式施用,包括口服、局部(包括颊和舌下)、直肠、阴道、经皮、肠胃外、皮下、腹膜内、肺内、皮内、鞘内和硬膜外和鼻内,以及(如果需要用于局部治疗)病灶内施用。肠胃外输注包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。

[0250] 本发明化合物可以任何方便的施用形式施用,例如,片剂、粉剂、胶囊剂、溶液剂、分散剂、混悬剂、糖浆剂、喷雾剂、栓剂、凝胶剂、乳剂、贴剂等。此类组合物可以包含药物制剂中常规的组分,例如,稀释剂、载体、pH调节剂、甜味剂、填充剂和其他活性剂。

[0251] 通过混合本发明的化合物和载体或赋形剂来制备通常的制剂。适合的载体和赋形剂是本领域技术人员熟知的,并且在例如Ansel、Howard C.等人,Ansel'sPharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.Philadelphia:Lippincott,Williams& Wilkins,2004;Gennaro,Alfonso R.等人Remington:The Science and Practice ofbPharmacy.Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkins,2000;以及Rowe,Raymond C.Handbook of Pharmaceutical Excipients.Chicago,Pharmaceutical Press,2005中有详细描述。制剂还可以包含一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、不透明剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、加香剂、调味剂、稀释剂和其他已知的添加剂,以提供美观的药物(例如,本发明的化合物或其药物组合物)展示或有助于药物产品(例如,药物)的制备。

[0252] 合适的口服剂型的示例为含有约10至500mg的本发明的化合物与约40至400mg无水乳糖、约5至50mg交联羧甲基纤维素钠、约5至50mg聚乙烯吡咯烷酮(PVP)K30和约1至10mg硬脂酸镁复合的片剂。首先将粉状成分混合在一起,然后与PVP溶液混合。可以将所得的组合物干燥、制粒、与硬脂酸镁混合并使用常规设备压制成片剂形式。气溶胶制剂的示例可以通过将本发明的化合物(例如,5至1000mg)溶解在合适的缓冲溶液(例如,磷酸盐缓冲液)中、如果需要的话添加增渗剂(例如,盐诸如氯化钠)来制备。可以例如使用0.2微米的过滤器过滤溶液,以除去杂质和污染物。

[0253] 因此,实施方案包括药物组合物,其包含式(I)化合物或者其立体异构体或药用

盐。进一步实施方案包括药物组合物,其包含式(I)化合物或者其立体异构体或药用盐以及药用载体或赋形剂。

[0254] 另一实施例包括包含式(I)化合物的药物组合物,该药物组合物用于治疗和/或预防细菌感染。

[0255] 以下组合物A和B说明了本发明的典型组合物,但仅作为其代表。

[0256] 组合物A

[0257] 本发明的化合物能以本身已知的方式用作活性成分来产生以下组成的片剂:

	每个片剂
活性成分	200 mg
微晶纤维素	155 mg
[0258] 玉米淀粉	25 mg
滑石	25 mg
羟丙基甲基纤维素	20 mg
	425 mg

[0259] 组合物B

[0260] 本发明的化合物能以本身已知的方式用作活性成分来产生以下组成的胶囊:

	每个胶囊
活性成分	100.0 mg
玉米淀粉	20.0 mg
[0261] 乳糖	95.0 mg
滑石	4.5 mg
硬脂酸镁	0.5 mg
	220.0 mg

[0262] 适应症和治疗方法

[0263] 本发明的化合物为LpxH酶的抑制剂,该酶为大多数革兰氏阴性细菌中所必需的LPS合成途径的关键酶。因此,本发明的化合物可以防止易感生物体的细菌生长,并且可用于:预防或治疗细菌感染,优选地革兰氏阴性细菌感染(全部请求保护),例如由例如以下的革兰氏阴性细菌引起的院内肺炎、尿路感染、全身感染(菌血症和败血症)、皮肤和软组织感染、手术感染、眼部感染、腹腔内感染、肺部感染和糖尿病足感染:第三代抗头孢菌素和抗碳青霉烯的肠杆菌科(例如肺炎克雷伯氏菌、大肠杆菌(Escherichia coli))以及多重抗药性的铜绿假单胞菌和鲍氏不动杆菌或不动杆菌属物种,例如淋病奈瑟氏菌(Neisseria gonorrhoeae),流感嗜血杆菌(Haemophilus influenzae),幽门螺杆菌(例如拟杆菌属物种,例如脆弱拟杆菌(Bacteroides fragilis)、多形拟杆菌(Bacteroides

thetaiotaomicron)、吉氏拟杆菌(Bacteroides distasonis)、空肠弯曲杆菌(Campylobacter jejuni)、胎儿弯曲杆菌(Campylobacter fetus)或大肠弯曲杆菌(Campylobacter coil)),土拉弗朗西斯菌(Francisella tularensis)和普罗维登斯菌属物种(例如斯氏普罗威登斯菌(Providencia stuartii)、雷氏普罗威登斯菌(Providencia rettgeri)或产碱普罗威登斯菌(Providencia alcalifaciens)),以及假单胞菌属物种;以及用于清洁目的,例如从手术器械、导管和人工植入物去除病原微生物和细菌,或使房间或区域无菌。

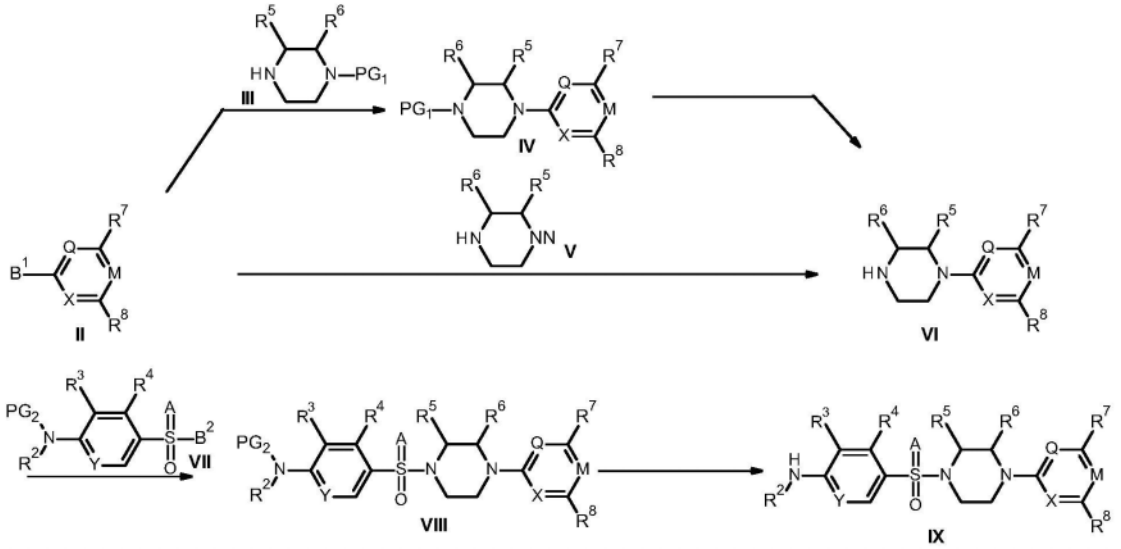
[0264] 本发明的产品可以例如肠胃外施用(例如通过注射),或者口服、经口(诸如以片剂、包衣片剂、糖衣丸、硬和软明胶胶囊、溶液、乳液或悬液的形式)或直肠(诸如以栓剂的形式)施用。含有这些化合物的药物组合物可以使用本领域技术人员熟悉的常规程序来制备,诸如通过将成分与合适的、无毒的、惰性的、治疗上相容的固体或液体载体材料以及必要时的常用药物助剂组合为剂型。预期化合物最终体现为合适的口服、肠胃外或局部剂型的组合物。本发明的组合物可以含有任何通常用于药物制剂的生产的各种助剂作为任选成分。因此,例如,在将本发明组合物配制为期望的口服剂型时,可以使用以下作为任选成分:填充剂,诸如共沉淀的氢氧化铝-碳酸钙、磷酸二钙或乳糖;崩解剂,诸如玉米淀粉;以及润滑剂,诸如滑石粉、硬脂酸钙等。然而,应当完全理解,本文提及的任选成分仅以示例的方式给出并且本发明不限于其使用。本领域熟知的其他此类助剂可以用于实施本发明。适合作为此类载体材料的不仅有无机载体材料,还有有机载体材料。因此,对于片剂、包衣片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊,可以使用例如乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其盐。用于软明胶胶囊的合适载体为例如植物油、蜡、脂肪以及半固体和液体多元醇(取决于活性物质的性质;然而,在软明胶胶囊的情况下载体不是必需的)。用于制备溶液和糖浆的合适的载体材料为例如水、多元醇、蔗糖、转化糖和葡萄糖。适用于栓剂的载体材料为例如天然或硬化油、蜡、脂肪以及半液体或液体多元醇。作为药物助剂,可以设想常用的防腐剂、增溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、调味剂、用于改变渗透压的盐、缓冲剂、包衣剂和抗氧化剂。

[0265] 合成

[0266] 本发明的化合物可以通过任何常规方法制备。在以下方案和实例中提供了合成这些化合物及其原料的合适方法。所有取代基,特别是R^1、R^2、R^3、R^4、Y、Q^1、Q^2、Q^3、Q^4和Q^5如上文所定义。此外,除非另有明确说明,否则所有反应、反应条件、缩写和符号均具有有机化学领域普通技术人员众所周知的含义。

[0267] 制备式(I)化合物的一般合成路线如下所示。

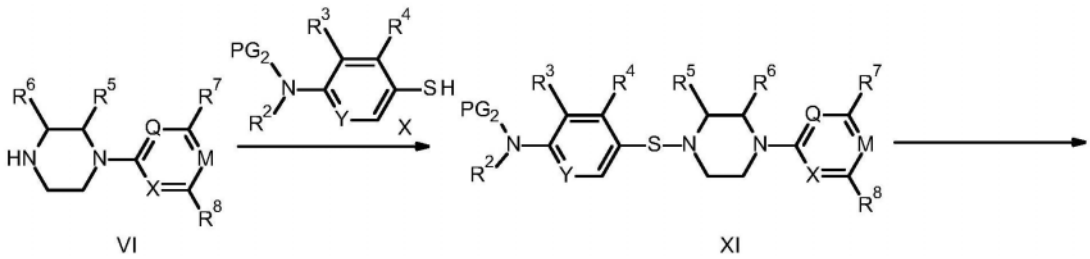
[0268] 方案1:

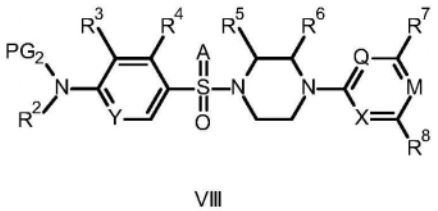
[0269] 

[0270] 其中B^1和B^2为卤素;PG^1为保护基团,例如叔丁氧基羰基或苄氧羰基基团;PG^2为保护基团,例如乙酰基基团。

[0271] 式(II)化合物与式(III)化合物之间的亲核取代反应提供式(IV)化合物,其在H_2下用合适的酸(例如TFA)或还原剂(例如钯碳)脱保护,以得到式(VI)化合物。或者,式(VI)化合物可以在合适的碱(例如TEA)存在下使用式(II)化合物和式(V)化合物之间的亲核取代反应直接获得。式(VIII)化合物可以由卤化苯基磺酰氯(VII)与式(VI)化合物之间的磺化反应获得。化合物(IX)的形成可以通过用合适的酸(例如HCl)或碱(例如K_2CO_3)处理式(VIII)化合物来实现。。

[0272] 方案2:

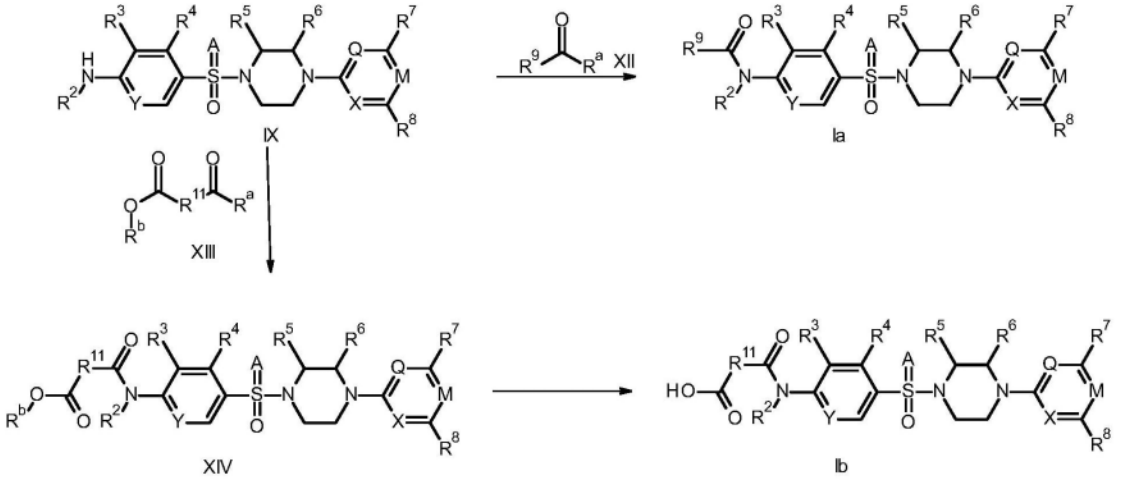


[0273] 

[0274] 其中PG^2为保护基团,例如乙酰基。

[0275] 或者,也可以按照方案2所示的方法制备式(VIII)化合物。式(XI)化合物可以通过式(VI)化合物与式(X)化合物在催化剂(例如CuO)存在下进行偶联反应来获得。在合适的氧化剂(例如PIDA)存在下,式(XI)化合物的氧化将得到式(VIII)化合物。

[0276] 方案3:

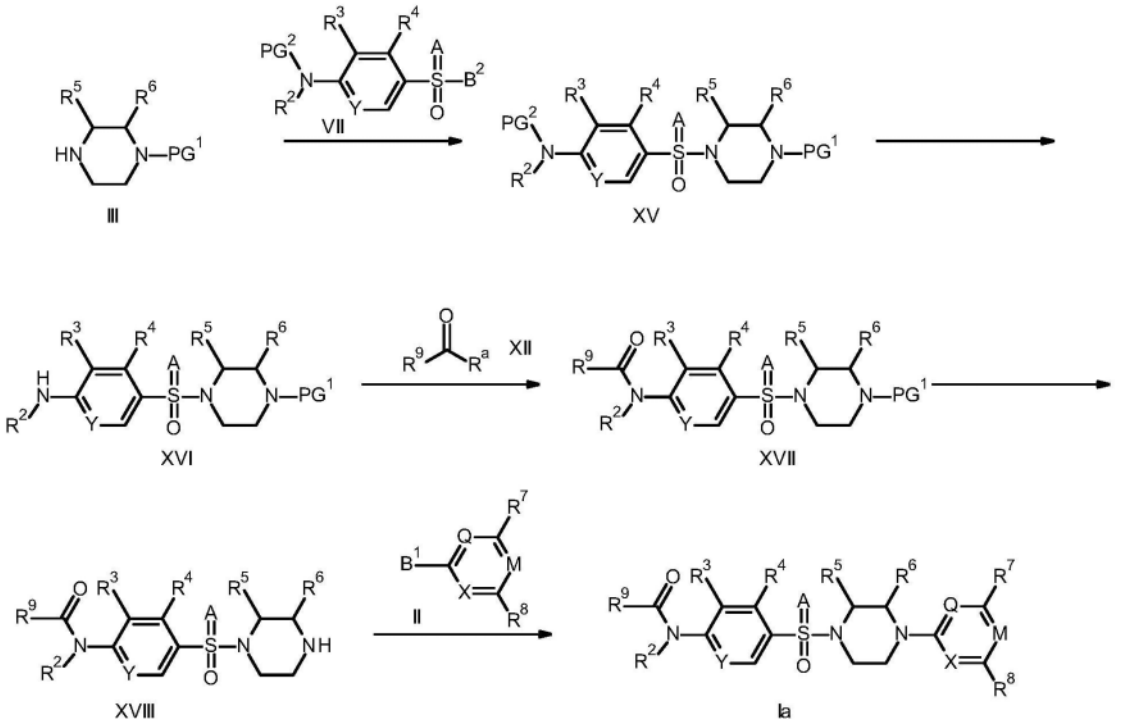
[0277] 

[0278] 其中R^a为卤素或OH;R^b为C_{1-6}烷基,例如甲基或乙基,R^{11}为吡唑基、苯基或氨基C_{1-6}烷基氨基C_{1-6}亚烷基。

[0279] 式(Ia)化合物可以通过式(IX)化合物与式(XII)化合物在缩合试剂(例如TCFH)存在下的偶联反应或在碱(例如TEA)存在下酰化反应来制备。

[0280] 式(Ib)化合物可以通过式(IX)化合物与式(XIII)化合物之间的偶联反应或酰化反应得到式(XIV)化合物开始来制备。式(XIV)化合物在合适的碱(例如LiOH)存在下水解,得到式(Ib)化合物。

[0281] 方案4:

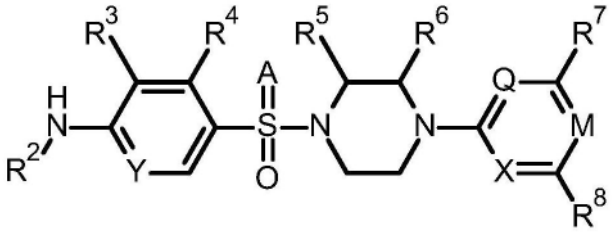
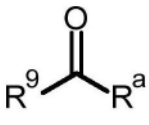
[0282] 

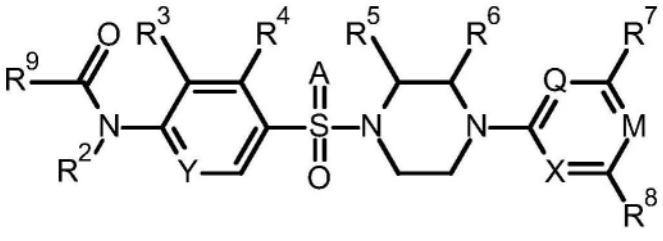
[0283] 式(XV)化合物可以在合适的碱(例如DIPEA或TEA)存在下由式(III)化合物与式(VII)化合物之间的亲核取代反应获得。在合适的酸(例如HCl)或碱(例如K_2CO_3)存在下,式(XV)化合物的脱保护得到式(XVI)化合物。式(XVII)化合物可以通过式(XVI)化合物与式(XII)化合物在合适的碱(例如TEA)存在下进行酰化反应来获得。在一些情况下,式(XVII)化合物需要被另一个PG^1进一步保护。使用合适的酸(例如TFA)或还原剂例如(碳上钯)在H_2

气氛下将式(XVII)化合物脱保护,得到式(XVIII)化合物。在合适的碱(例如Cs_2CO_3)存在下,式(II)化合物与式(XVIII)化合物的亲核取代反应得到式(Ia)化合物。在一些情况下,式(Ia)化合物需要进一步脱保护以除去PG^1。

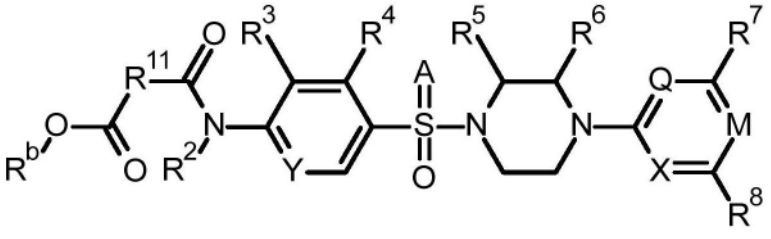
[0284] 本发明的化合物可以以非对映体或对映体的混合物形式获得,它们可以通过本领域熟知的方法分离,例如,(手性)HPLC或SFC。

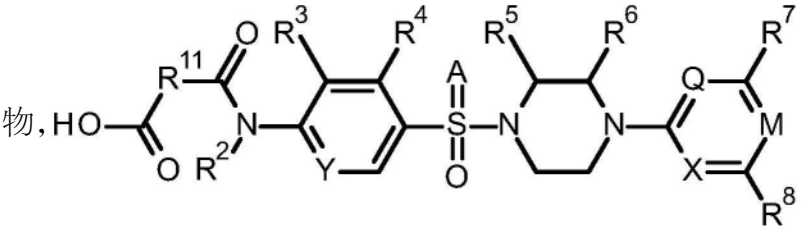
[0285] 本发明还涉及一种制备式(I)化合物的方法,该方法包括以下任何步骤:

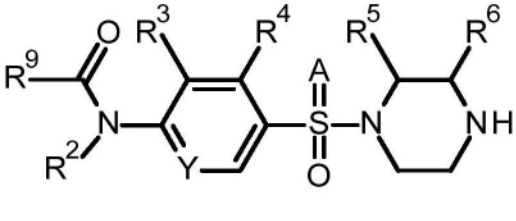
[0286] a)经由式(IX)化合物,(IX)与式(XII)化合物,(XII)之间的偶联反应或酰化反应而形成式(Ia)化合物,

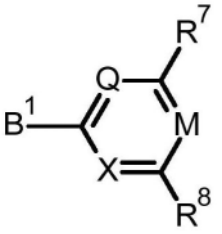
(Ia);

[0287] b)经由式(XIV)化合物,

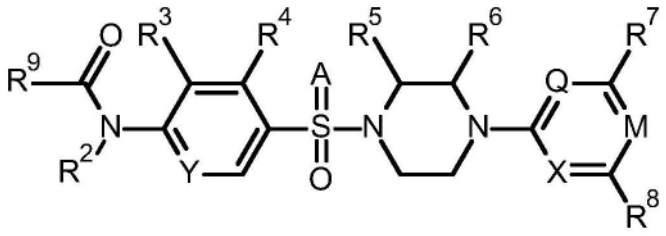
(XIV)的水解而形成式(Ib)化合物,

(Ib);

[0288] c)经由式(XVIII)化合物,(XVIII)与式

(II)化合物， 之间的亲核取代而形成式(Ia)化合物，

(II)

[0289] 

(Ia)；

[0290] 其中B^1为卤素；PG^1为保护基团，诸如叔丁氧基羰基或苄氧基羰基基团；PG^2为保护基团，诸如乙酰基基团；R^a为卤素或OH；R^b为C_{1-6}烷基，诸如甲基或乙基，R^{11}为亚吡唑基、亚苯基或氨基C_{1-6}烷基氨基C_{1-6}亚烷基。

[0291] 一种式(I)化合物，其根据上述方法制造，也是本发明的目的。

[0292] 实例

[0293] 通过参考以下实例将更全面地理解本发明。然而，它们不应被解释为限制本发明的范围。

[0294] 缩写

[0295] 通过参考以下实例将更全面地理解本发明。然而，它们不应被解释为限制本发明的范围。

[0296] 本文使用的缩写如下：

[0297] aq.：水性

[0298] DAST：二乙氨基三氟化硫

[0299] DBU：1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯

[0300] DCM：二氯甲烷

[0301] DIPEA：N,N-二异丙基乙胺

[0302] DMAP：4-二甲基氨基吡啶

[0303] DMEDA:1,2-二甲基乙二胺

[0304] DMP：戴斯-马丁高碘剂

[0305] FA：甲酸

[0306] FBS：胎牛血清

[0307] HATU：1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸盐

[0308] IC_{50}：抑制剂的摩尔浓度，其产生该抑制剂的最大可能响应的50％。

[0309] HPLC：高效液相色谱法

[0310] MS(ESI)：质谱法(电喷雾电离)

[0311] MeCN：乙腈

[0312] MsCl：甲磺酰氯

[0313] MTBE：甲基叔丁基醚

[0314] obsd：观察值

[0315] PE：石油醚

[0316] PIDA：二乙酸苯碘(III)

[0317] TCFH：氯-N,N,N′,N′-四甲基甲脒六氟磷酸盐

[0318] TFA：三氟乙酸

[0319] TEA：三乙胺

[0320] δ：化学位移

[0321] SFC：超临界流体色谱

[0322] TLC：薄层色谱法

[0323] 一般实验条件

[0324] 使用以下仪器之一通过快速色谱法纯化中间体和最终化合物:i)Biotage SP1系统和Quad 12/25Cartridge模块。ii)ISCO combi-flash色谱仪。硅胶品牌和孔径:i)KP-SIL 60 Å,粒径:40-60μm;ii)CAS登录号:硅胶:63231-67-4,粒径:47-60微米硅胶;iii)青岛海洋化学有限公司的ZCX,孔:200-300或300-400。

[0325] 中间体和最终化合物在反相色谱柱上通过制备型HPLC纯化,反相色谱柱使用XBridge™ Prep-C18(5μm,OBDTM 30×100mm)色谱柱,SunFire™ Prep-C18(5μm,OBD™ 30×100mm)色谱柱,Phenomenex Synergi-C18(10μm,25×150mm)或Phenomenex Gemini-C18(10μm,25×150mm)。Waters AutoP纯化系统(样品管理器2767,泵2525,检测器:Micromass ZQ和UV 2487,溶剂系统:乙腈和0.1％氢氧化铵在水中的溶液;乙腈和0.1％ FA在水中的溶液,或乙腈和0.1％ TFA在水中的溶液)。或Gilson-281纯化系统(泵322,检测器:UV 156,溶剂系统:乙腈和0.05％氢氧化铵在水中的溶液;乙腈和0.225％ FA在水中的溶液;乙腈和0.05％ HCl在水中的溶液;乙腈和0.075％TFA在水中的溶液;或乙腈和水)。

[0326] 为了进行SFC手性分离,中间体分离通过手性柱(Daicel chiralpak IC,5μm,30×250mm)、AS(10μm,30×250mm)或AD(10μm,30×250mm),使用Mettler Toledo Multigram III系统SFC、Waters 80Q制备型SFC或Thar80制备型SFC,溶剂系统:CO_2和IPA(在IPA中的0.5％ TEA)或CO_2和MeOH(在MeOH中的0.1％ $NH_3 \cdot H_2O$),背压100bar,检测UV为254nm或220nm。

[0327] 使用LC/MS(Waters™ Alliance 2795-Micromass ZQ、Shimadzu Alliance2020-Micromass ZQ或Agilent Alliance 6110-Micromass ZQ)获得化合物的LC/MS光谱,LC/MS条件如下(运行时间3或1.5分钟):

[0328] 酸性条件I:A:0.1％ TFA在H_2O中的溶液;B:0.1％ TFA在乙腈中的溶液;

[0329] 酸性条件II:A:0.0375％ TFA在H_2O中的溶液;B:0.01875％ TFA在乙腈中的溶液;

[0330] 碱性条件I:A:0.1％ $NH_3 \cdot H_2O$在H_2O中的溶液;B:乙腈;

[0331] 碱性条件II:A:0.025％ $NH_3 \cdot H_2O$在H_2O中的溶液;B:乙腈;

[0332] 中性条件:A:H_2O;B:乙腈。

[0333] 质谱(MS):通常仅报告表示母体质量的离子,除非另有说明,否则所引用的质量离子为正质量离子$(MH)^+$。

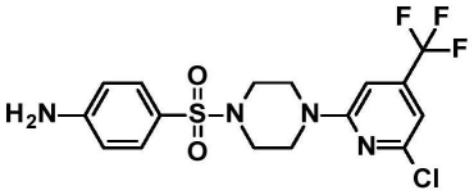
[0334] 使用Bruker Avance 400MHz获得NMR谱。

[0335] 微波辅助反应在Biotage Initiator Sixty微波合成仪中进行。所有涉及对空气敏感的试剂的反应均在氩气或氮气气氛下进行。除非另有说明,否则试剂按原样购自商业供应商,未经进一步纯化。

[0336] 制备实例

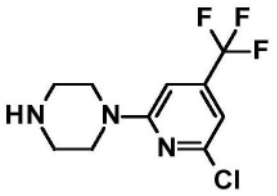
[0337] 以下实例旨在说明本发明的含义,但绝不代表对本发明含义的限制:

[0338] 中间体1:4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯胺

[0339] 

Int-1

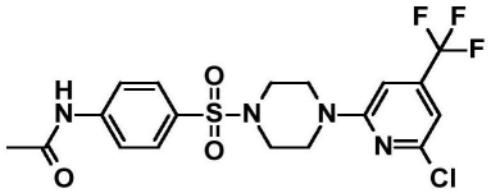
[0340] 步骤1:1-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪

[0341] 

Int-1a

[0342] 向哌嗪(47.86g,555.58mmol)在1,4-二噁烷(150mL)中的溶液中缓慢添加2,6-二氯-4-(三氟甲基)吡啶(15.0g,69.45mmol)。在60℃,将该混合物搅拌1小时。完成后,将混合物用水(300mL)稀释并用EA(200mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(300mL×4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩,得到化合物Int-1a(18g,67.76mmol,97.6%产率),为白色固体。MS观察值:265.8(MH+)。

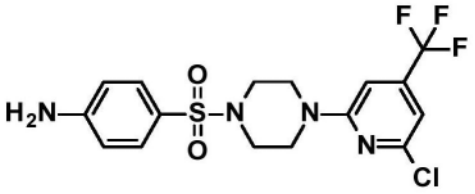
[0343] 步骤2:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]乙酰胺

[0344] 

Int-1b

[0345] 在0℃向化合物Int-1a(500.0mg,1.88mmol)和DIPEA(0.81mL,4.63mmol)在DCM(15mL)中的溶液中添加4-乙酰氨基苯磺酰氯(468.0mg,2.0mmol)。将混合物缓慢升温至室温并在室温搅拌1小时。完成后,将混合物倒入水(20mL)中并用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机层真空浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法纯化(用EtOAc:PE=20%洗脱),得到化合物Int-1b,为白色固体(800mg,92%产率)。MS观察值(ESI+)[$(M+H)^+$]:463.2。

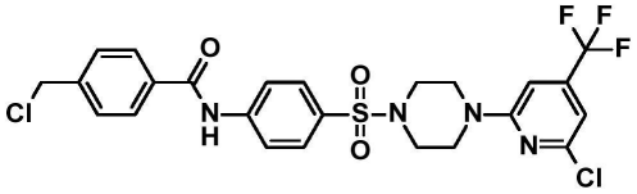
[0346] 步骤2:4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯胺

[0347] 

Int-1

[0348] 在室温向化合物Int-1a(970.0mg,2.1mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加盐酸(12M,5mL)。将混合物加热至40℃持续1小时。完成后,将混合物真空浓缩,得到残余物,将其用饱和$NaHCO_3$(水溶液,30mL)稀释,并用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到化合物Int-1(830mg,94.11%产率),为黄色油状物。MS观察值(ESI^+)[$(M+H)^+$]:421.2。

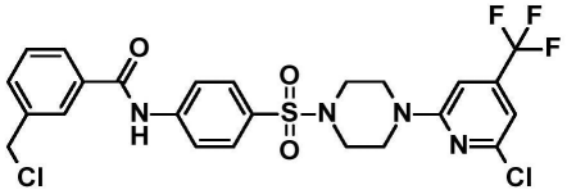
[0349] 中间体2:4-(氯甲基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

[0350] 

Int-2

[0351] 在室温向化合物Int-1(820.0mg,1.95mmol)和TEA(0.81mL,5.85mmol)在DCM(20mL)中的溶液中添加4-(氯甲基)苯甲酰氯(736.68mg,3.9mmol)并搅拌1小时。完成后,将混合物用水(30mL)猝灭并用DCM(20mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩以得到粗产物,将其通过制备型HPLC(TFA作为添加剂)纯化,得到化合物Int-2(600mg,1.05mmol,53.7%产率),为黄色固体。MS观察值(ESI^+)[$(M+H)^+$]:573.2。

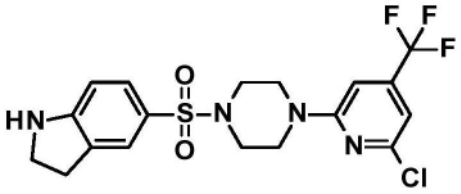
[0352] 中间体3:3-(氯甲基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

[0353] 

Int-3

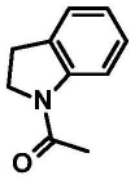
[0354] 在室温向化合物Int-1(2.0g,4.75mmol)和TEA(1.6mL,11.7mmol)在DCM(40mL)中的溶液中添加3-(氯甲基)苯甲酰氯(1.08g,5.7mmol)并将反应混合物搅拌1小时。完成后,将混合物用水(50mL)猝灭并用DCM(30mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩以得到粗产物,该粗产物通过硅胶色谱法纯化(用EtOAc:PE=20%洗脱),得到Int-3(2.0g,3.49mmol,产率73.4%),为白色固体。MS观察值(ESI^+)[$(M+H)^+$]:573.2。

[0355] 中间体4:5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚啉

[0356] 

Int-4

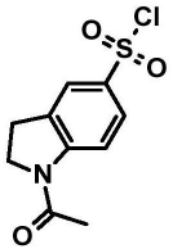
[0357] 步骤1:1-吲哚啉-1-基乙酮

[0358] 

Int-4a

[0359] 将吲哚啉(6.5g,54.5mmol)在乙酸酐(20mL)中的溶液在80℃下加热2小时。然后,浓缩反应混合物得到粗品Int-4a,为黄色胶状物(8.9g,54.6mmol,100%产率),直接用于下一步。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:162.1。

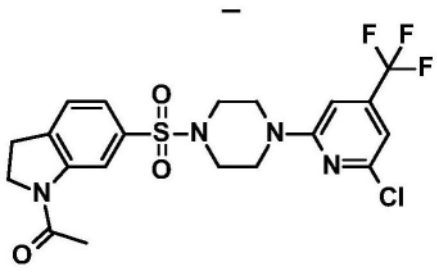
[0360] 步骤2:1-乙酰吲哚啉-5-磺酰氯

[0361] 

Int-4b

[0362] 将化合物Int-4a(8.2g,50.9mmol)在氯磺酸(237g,2.03mol)中的溶液在室温搅拌2小时。然后将混合物倒在冰上,用DCM(100mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗化合物Int-4b(3.0g,产率22.7%),其直接用于下一步。

[0363] 步骤3:1-[6-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚啉-1-基]乙酮

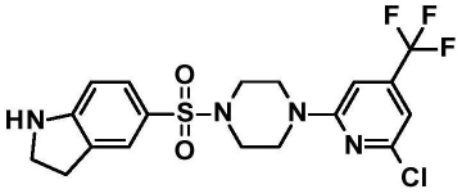
[0364] 

Int-4c

[0365] 在0℃下,向化合物Int-1a(1.8g,6.78mmol)和TEA(1.8g,17.3mmol)在DCM(100mL)中的溶液中分批添加化合物Int-4b(1.5g,5.8mmol)。将混合物在室温搅拌2小时。然后,将混合物用水(50mL)淬灭,用DCM(100mL×3)萃取。将合并的有机层真空浓缩以得到粗产物,

将其通过硅胶色谱法纯化(用EtOAc:PE＝20％洗脱),得到化合物Int-4c(2.5g,75.3％),为浅黄色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:489.3。

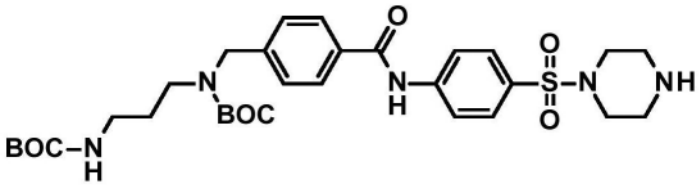
[0366] 步骤4:6-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚啉

[0367] 

Int-4

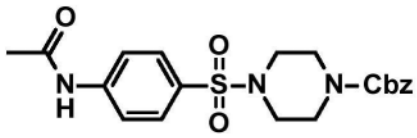
[0368] 在室温向化合物Int-4c(2.0g,4.09mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加盐酸(12M,5mL)。将混合物加热至70℃持续1小时。完成后,将混合物真空浓缩,得到残余物,用饱和$NaHCO_3$(30mL)稀释,并用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗化合物Int-4(1.0g,54.7％产率),为黄色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:447.2。

[0369] 中间体5:N-[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基]-N-[[4-[(4-哌嗪-1-基磺酰基苯基)氨基甲酰基]苯基]甲基]氨基甲酸叔丁酯

[0370] 

Int-5

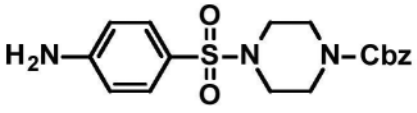
[0371] 步骤1:4-(4-乙酰氨基苯基)磺酰基哌嗪-1-甲酸苄酯

[0372] 

Int-5a

[0373] 在室温向哌嗪-1-甲酸苄酯(5g,22.7mmol)和4-乙酰氨基苯磺酰氯(5.3g,22.7mmol)在DCM(100mL)中的溶液中滴加TEA(6.88g,68.1mmol)。将混合物在室温搅拌2小时。然后,用$NaHCO_3$水溶液(100mL)淬灭混合物,用DCM(100mL×3)萃取。合并的有机层真空浓缩得到粗品,将其用已烷冲洗,得到所需产物Int-5a(9.2g,97.1％产率),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:418.2。

[0374] 步骤2:4-(4-氨基苯基)磺酰基哌嗪-1-甲酸苄酯

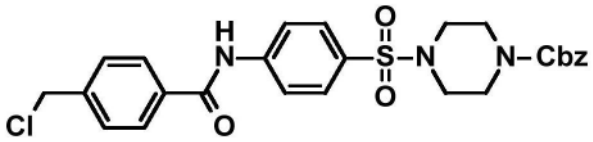
[0375] 

Int-5b

[0376] 在室温向Int-5a(9.2g,22mmol)在MeOH(100mL)中的混合物中滴加AcCl(8mL,

22mmol)。将混合物在60℃加热4小时。然后,将反应混合物浓缩,得到粗化合物Int-5b(8.0g,96.7%产率),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:376.2。

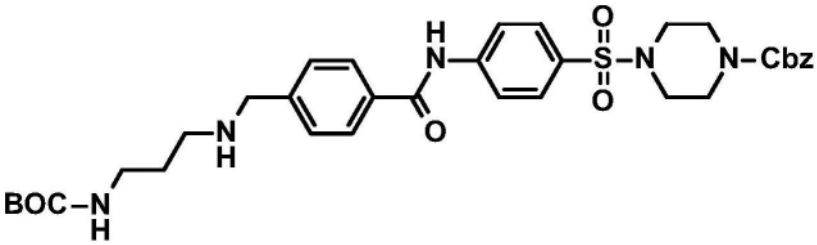
[0377] 步骤3:4-[4-[[4-(氯甲基)苯甲酰基]氨基]苯基]磺酰基哌嗪-1-甲酸苄酯

[0378] 

Int-5c

[0379] 在室温向化合物Int-5b(2.0g,5.32mmol)和TEA(1.6mL,11.7mmol)在DCM(40mL)中的溶液中添加4-(氯甲基)苯甲酰氯(1.08g,5.7mmol)并搅拌1小时。完成后,将混合物用水(50mL)猝灭并用DCM(30mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩以得到粗产物,该粗产物经硅胶色谱法纯化(用EtOAc:PE=20%洗脱),得到化合物Int-5c(2.0g,73.4%产率),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:528.2。

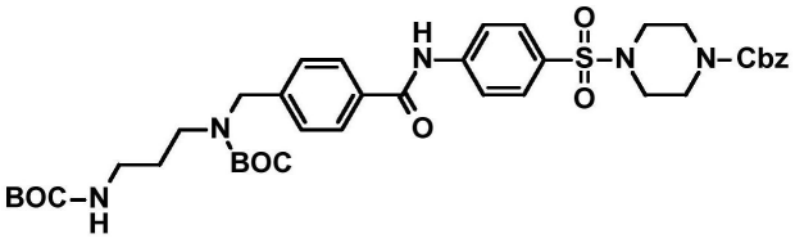
[0380] 步骤4:4-[4-[[4-[[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基氨基]甲基]苯甲酰基]氨基]苯基]磺酰基哌嗪-1-甲酸苄酯

[0381] 

[0382] Int-5d

[0383] 将化合物Int-5c(2.0g,3.78mmol)、DIPEA(2.7mL,15.3mmol)和N-(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯(1.2mL,5.6mmol)在THF(100mL)中的混合物下在70℃搅拌16小时。完成后,在真空下除去溶剂,残余物通过制备型HPLC(TFA作为添加剂)纯化,得到化合物Int-5d(1.5g,59.5%产率)。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:666.3。

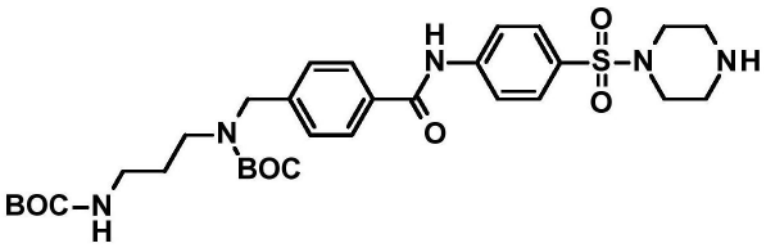
[0384] 步骤5:4-[4-[[4-[[叔丁氧基羰基-[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基]氨基]甲基]苯甲酰基]氨基]苯基]磺酰基哌嗪-1-甲酸苄酯

[0385] 

Int-5e

[0386] 在室温向化合物Int-5d(1.5g,2.25mmol)和DIPEA(1.0mL,5.7mmol)在DCM(40mL)中的混合物中分批添加Boc-酸酐(1.0g,4.58mmol)并在室温搅拌1小时。完成后,将混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(40mL)淬灭,用DCM(40mL×3)萃取。将合并的有机层真空浓缩得到粗品,其经硅胶色谱法纯化(用MeOH:DCM=10%洗脱)得到化合物Int-5e(1.6g,2.08mmol,92.8%产率)。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:766.3。

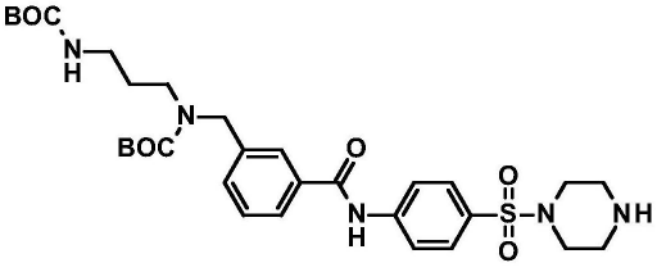
[0387] 步骤7:N-[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基]-N-[[4-[(4-哌嗪-1-基磺酰基苯基)氨基甲酰基]苯基]甲基]氨基甲酸叔丁酯

[0388] 

Int-5

[0389] 将化合物Int-5e(1.6g,2.08mmol)和Pd/C(200mg,10％钯碳)的混合物在H_2气囊下在室温搅拌8小时。完成后,过滤混合物,并将滤液真空浓缩,得到粗品Int-5(1.2g,91.3％),其直接用于下一步。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:632.3。

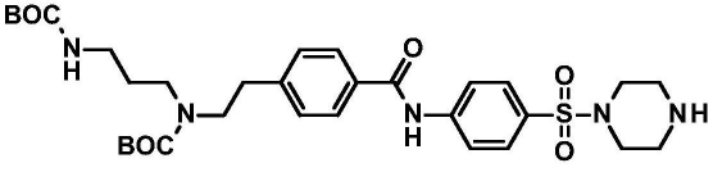
[0390] 中间体6:N-[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基]-N-[[3-[(4-哌嗪-1-基磺酰基苯基)氨基甲酰基]苯基]甲基]氨基甲酸叔丁酯

[0391] 

Int-6

[0392] 通过在步骤3中将4-(氯甲基)苯甲酰氯替换为3-(氯甲基)苯甲酰氯,以类似于化合物Int-5的制备来制备标题化合物。得到化合物Int-6(1.0g)。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:623.3。

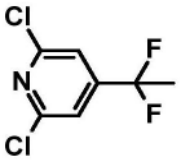
[0393] 中间体7:N-[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基]-N-[2-[4-[(4-哌嗪-1-基磺酰基苯基)氨基甲酰基]苯基]乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0394] 

Int-7

[0395] 类似于化合物Int-5的制备,通过在步骤3中将4-(氯甲基)苯甲酰氯替换为4-(2-溴乙基)苯甲酰氯来制备标题化合物。得到化合物Int-7(1.1g)。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:646.3。

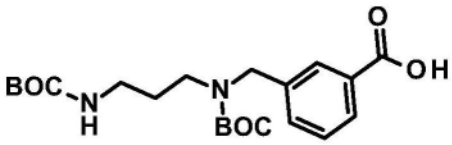
[0396] 中间体8:2,6-二氯-4-(1,1-二氟乙基)吡啶

[0397] 

Int-8

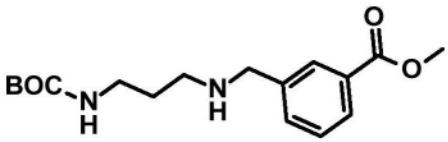
[0398] 将1-(2,6-二氯-4-吡啶基)乙酮(300.0mg,1.58mmol,1当量)溶解于DAST(2.0mL)中并将反应混合物在室温搅拌6小时。完成后,将混合物倒入冰水(40mL)中,用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,真空浓缩得到残余物,将其通过制备型HPLC(TFA缓冲液)纯化,得到化合物Int-8(167mg,44.90%产率)。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:212.1。

[0399] 中间体9:3-[[叔丁氧基羰基-[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基]氨基]甲基]苯甲酸

[0400] 

Int-9

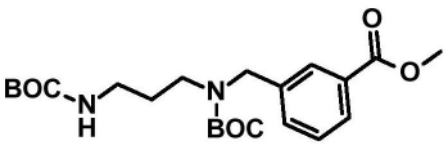
[0401] 步骤1:3-[[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基氨基]甲基]苯甲酸甲酯

[0402] 

Int-9a

[0403] 将3-(溴甲基)苯甲酸甲酯(2.0g,8.73mmol)、N-(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯(2.28g,13.1mmol)、K_2CO_3(12.1g,8.73mmol)和KI(0.05mL,0.870mmol)在MeCN(20mL)中的混合物加热至60℃并保持1小时。完成后,将混合物真空浓缩,得到粗产物,将其用水(20mL)稀释。将水相用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到化合物Int-9a(2.8g,49.74%产率),为无色油状物,其直接用于下一步。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:323.1。

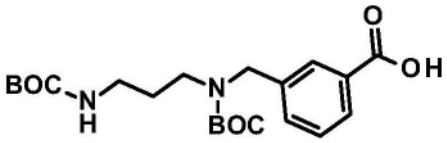
[0404] 步骤2:3-[[叔丁氧基羰基-[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基]氨基]甲基]苯甲酸甲酯

[0405] 

Int-9b

[0406] 向甲基Int-9a(2.8g,8.68mmol)在THF(10mL)和水(10mL)中的溶液中添加Na_2CO_3(1.84g,17.37mmol)和BOC酸酐(1.90g,8.68mmol)。将反应混合物在20℃下搅拌1小时。完成后,反应混合物用水(50mL)稀释,用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到化合物Int-9b(3.5g,47.69%产率),为无色油状物,其可直接用于下一步。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:423.2。

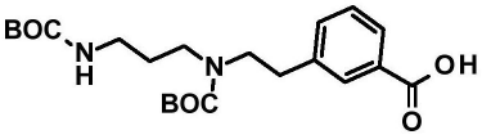
[0407] 步骤3:3-[[叔丁氧基羰基-[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基]氨基]甲基]苯甲酸

[0408] 

Int-9

[0409] 向Int-9b(3.5g,8.28mmol)在EtOH(20mL)和水(10mL)中的溶液中一次性添加NaOH(1.66g,41.42mmol)。将反应混合物在20℃下搅拌2小时。完成后,将混合物真空浓缩以除去EtOH。将残余物用水(20mL)稀释,然后用HCl(2mol/L水溶液)调节至pH 5-6。将水相用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩得到粗品,将其用制备型HPLC(TFA作为添加剂)纯化,得到化合物Int-9(1.4g,41.37%产率),为无色油状物。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:409.2。

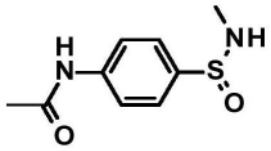
[0410] 中间体10:3-[2-[叔丁氧基羰基-[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基]氨基]乙基]苯甲酸

[0411] 

Int-10

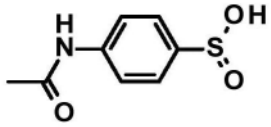
[0412] 类似于化合物Int-9的制备,通过在步骤1中将3-(溴甲基)苯甲酸甲酯替换为3-(2-溴乙基)苯甲酸甲酯来制备标题化合物。得到化合物Int-10(1.2g)。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:423.1。

[0413] 中间体11:N-(4-甲基亚磺酰基苯基)乙酰胺

[0414] 

Int-11

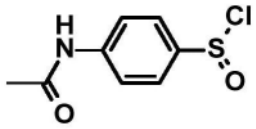
[0415] 步骤1:4-乙酰氨基苯亚磺酸

[0416] 

Int-11a

[0417] 在70℃向亚硫酸钠(12.84g,101.85mmol)和$NaHCO_3$(10.27g,122.22mmol)在水(55mL)中的溶液中缓慢添加N-乙酰基磺胺氯(11.9g,50.93mmol)。添加完成后,将混合物在70℃搅拌2小时。完成后,将混合物用水(100mL)稀释并在0℃下用60% H_2SO_4(50mL)酸化,并通过过滤收集所得沉淀。将滤饼用20% H_2SO_4水溶液(100mL)洗涤,并在真空下干燥,得到化合物Int-11a(8g,78.85%产率),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:200.0。

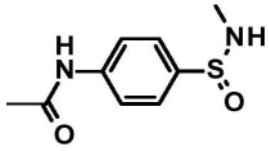
[0418] 步骤2:4-乙酰氨基苯亚磺酰氯

[0419] 

Int-11b

[0420] 向化合物Int-11a(7.0g,35.14mmol)在DCM(30mL)和THF(30mL)中的溶液中一次性添加$SOCl_2$(16.72g,140.54mmol)。将混合物在15℃搅拌4小时。将混合物真空浓缩,得到粗化合物Int-11b(7g,91.53%产率),为黄色固体,其直接用于下一步。

[0421] 步骤3:N-(4-甲基亚磺酰基苯基)乙酰胺

[0422] 

Int-11

[0423] 向单甲胺(27.56mL,55.13mmol)在THF(20mL)中的溶液中滴加4-乙酰氨基苯亚磺酰氯(1.5g,6.89mmol)的DCM(5.0mL)溶液。在15℃,将该混合物搅拌1小时。完成后,将混合物用水(50mL)稀释并且用EtOAc(100mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到化合物Int-11(1.2g,82.04%产率),为黄色固体,其直接用于下一步。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:212.8。

[0424] 中间体12A和12B:2-甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,4-c]吡唑(Int-12A)和1-甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,4-c]吡唑(Int-12B)

[0425] 

Int-12A 和 Int-12B

[0426] 步骤1:2-甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-甲酸叔丁酯(Int-11Aa)和1-甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-甲酸叔丁酯(Int-11Ba)

[0427] 

Int-12Aa 和 Int-12Ba

[0428] 在0℃向4,6-二氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡唑-5-甲酸叔丁酯(600mg,2.87mmol)在DMF(30mL)中的溶液中添加NaH(229.4mg,5.74mmol)。将所得悬浮混合物在室温搅拌15分钟。然后,将碘甲烷(1221mg,8.6mmol)添加到混合物中,并将混合物在25℃搅拌4小时。完成后,将反应用冰水(30mL)淬灭,用EtOAc(30mL×2)萃取。将合并的有机层真空浓缩,得到粗产物,其通过硅胶色谱法纯化(用EtOAc:PE=50%洗脱),得到Int-12Aa和12Ba的混合物(400mg,37.48%产率),为棕色油状物。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:224.1。

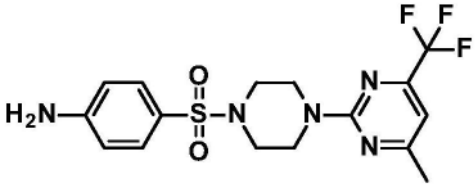
[0429] 步骤2:2-甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,4-c]吡唑(Int-12A)和1-甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,4-c]吡唑(Int-12B)

[0430] 

Int-12A 和 Int-12B

[0431] 将化合物Int-12Aa和12Ba(400mg,1.792mmol)在DCM(10mL)和TFA(2mL)中的混合物在室温搅拌4小时。完成后,将混合物真空浓缩,得到Int-12A和12B的TFA盐(200mg,56.48%产率),为棕色油状物。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:124.1。

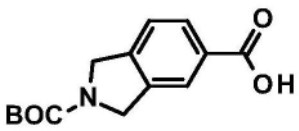
[0432] 中间体13:4-[4-[4-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯胺

[0433] 

Int-13

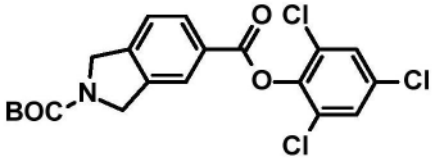
[0434] 类似于化合物Int-1的制备,通过在步骤1中将2,6-二氯-4-(三氟甲基)吡啶替换为2-氯-4-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶来制备标题化合物。得到化合物Int-13(1.2g)。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:402.1。

[0435] 中间体14:2-(叔丁氧基羰基)异吲哚啉-5-甲酸

[0436] 

Int-14

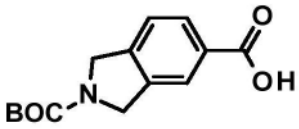
[0437] 步骤1:5-(2,4,6-三氯苯基)异吲哚啉-2,5-二甲酸2-叔丁酯

[0438] 

Int-14a

[0439] 向5-溴异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(238.0mg,0.800mmol)在甲苯(4mL)中的溶液中依次添加9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦)呫吨(92.37mg,0.160mmol)、乙酸钯(II)(17.92mg,0.080mmol)、TEA(0.22mL,1.6mmol,2当量)和(2,4,6-三氯苯基)甲酸酯(215.95mg,0.960mmol)。将反应混合物在N_2下加热至90℃,持续15小时。完成后,将反应混合物浓缩得到残余物,将其通过制备型HPLC(FA作为添加剂)纯化以得到化合物Int-14a(260mg,73.58%产率),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:442.0。

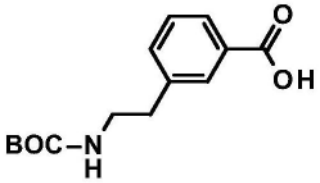
[0440] 步骤2:2-(叔丁氧基羰基)异吲哚啉-5-甲酸

[0441] 

Int-14

[0442] 将化合物Int-14a(240.0mg,0.540mmol)和NaOH(216.84mg,5.42mmol)在THF(1.02mL)和水(0.102mL)中的溶液在20℃搅拌2小时。完成后,用1N HCl将混合物酸化至pH=6。将残余物用DCM(50mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,减压浓缩,得到化合物Int-14(130mg,91.08%产率),为黄色油状物。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:264.0。

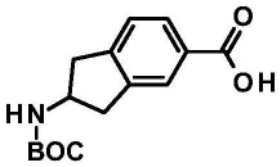
[0443] 中间体15:3-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基]苯甲酸

[0444] 

Int-15

[0445] 类似于化合物Int-14的制备,通过在步骤1中将5-溴异二氢吲哚啉-2-甲酸叔丁酯替换为N-[2-(3-溴苯基)乙基]氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。得到化合物Int-15(1.3g)。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:266.0。

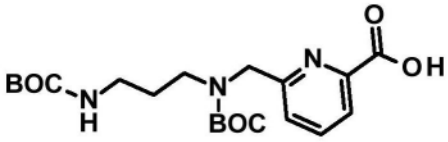
[0446] 中间体16:2-(叔丁氧基羰基氨基)茚满-5-甲酸

[0447] 

Int-16

[0448] 类似于化合物Int-14的制备,通过在步骤1中将5-溴异二氢吲哚啉-2-甲酸叔丁酯替换为N-(5-溴茚满-2-基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。得到化合物Int-16(1.1g)。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:278.1。

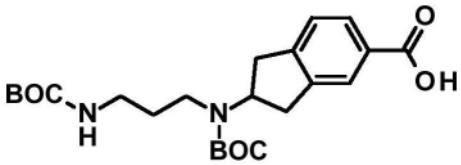
[0449] 中间体17:6-[[叔丁氧基羰基-[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基]氨基]甲基]吡啶-2-甲酸

[0450] 

Int-17

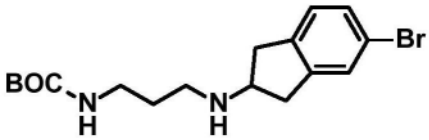
[0451] 类似于化合物Int-9的制备,通过在步骤1中将3-(溴甲基)苯甲酸甲酯替换为6-(溴甲基)吡啶-2-甲酸甲酯来制备标题化合物。得到化合物Int-17(1.0g)。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:410.2

[0452] 中间体18:2-[叔丁氧基羰基-[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基]氨基]茚满-5-甲酸

[0453] 

Int-18

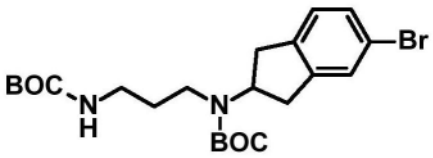
[0454] 步骤1:N-[3-[(5-溴茚满-2-基)氨基]丙基]氨基甲酸叔丁酯

[0455] 

Int-18a

[0456] 将5-溴茚满-2-酮(600.0mg,2.84mmol)、N-(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯(0.99g,5.69mmol)和无水Na_2SO_4(400mg,2.84mmol)在MeOH(5mL)和THF(5mL)中的混合物在25℃搅拌3小时。然后将氰基硼氢化钠(893.21mg,14.21mmol)添加到混合物中并在25℃再搅拌12小时。完成后,将混合物倒入冰水(100mL)中,并用EtOAc(150mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗化合物Int-18a(800mg,76.2%产物),为浅黄色油状物,其直接用于下一步。MS观察值(ESI+)[$(M+H)^+$]:369.1。

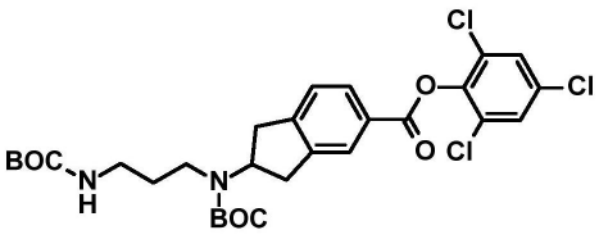
[0457] 步骤2:N-(5-溴茚满-2-基)-N-[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基]氨基甲酸叔丁酯

[0458] 

Int-18b

[0459] 向化合物Int-18a(800.0mg,2.17mmol)和Boc酸酐(0.57g,2.6mmol)在THF(20mL)中的溶液中逐滴添加TEA(0.3mL,2.17mmol)。将混合物在15℃搅拌12小时。完成后,将混合物倒入水(50mL)中,用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩得到残余物,其经硅胶色谱法纯化(用EtOAc:PE=20%洗脱),得到化合物Int-18b(900mg,88.51%产率),为白色固体。MS观察值(ESI+)[$(M+H)^+$]:469.3。

[0460] 步骤3:(2,4,6-三氯苯基)2-[叔丁氧基羰基-[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基]氨基]茚满-5-甲酸酯

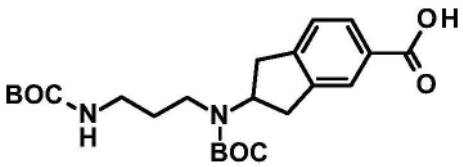
[0461] 

Int-18c

[0462] 类似于化合物Int-14a的制备,通过在步骤1中将5-溴异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯替

换为化合物18b来制备标题化合物。获得化合物Int-18c(800mg),为黄色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:613.0。

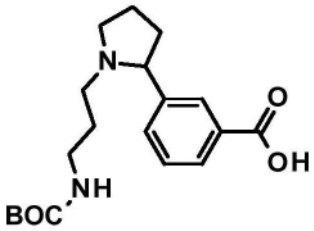
[0463] 步骤4:2-[叔丁氧基羰基-[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基]氨基]茚满-5-甲酸

[0464] 

Int-18

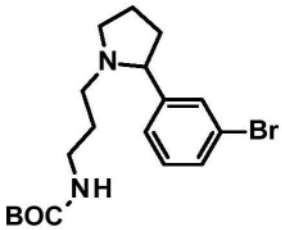
[0465] 类似于化合物Int-14的制备,通过在步骤2中将化合物Int-14a替换为化合物Int-18c来制备标题化合物。获得化合物Int-18(300mg),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:435.2。

[0466] 中间体19:3-[1-[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基]吡咯烷-2-基]苯甲酸

[0467] 

Int-19

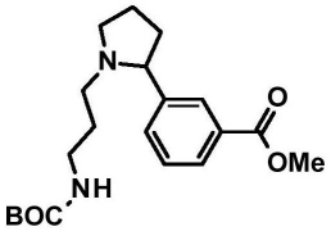
[0468] 步骤1:N-[3-[2-(3-溴苯基)吡咯烷-1-基]丙基]氨基甲酸叔丁酯

[0469] 

Int-19a

[0470] 将2-(3-溴苯基)吡咯烷(2.0g,8.85mmol)、K_2CO_3(2.44g,17.69mmol)、KI(0.23mL,4.42mmol)和N-(3-氯丙基)氨基甲酸叔丁酯(2.56g,13.27mmol)在MeCN(10mL)中的混合物在65℃搅拌2小时。完成后,将混合物倒入水(100mL)中,用EtOAc(100mL×3)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩以得到粗产物,其通过制备型HPLC(FA作为添加剂)纯化,得到化合物Int-18a(2.5g,73.73%产率),为黄色油状物。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:383.2。

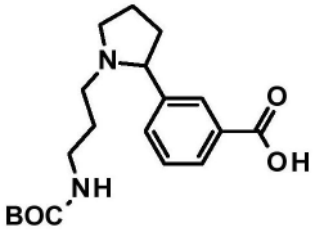
[0471] 步骤2:3-[1-[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基]吡咯烷-2-基]苯甲酸甲酯

[0472] 

Int-19b

[0473] 将Int-19a(1000.0mg,2.61mmol)、TEA(0.65mL,4.7mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(114.53mg,0.160mmol)的混合物用碳氧化物吹扫,并在CO气氛下加热至80℃并持续16小时。完成后,将混合物真空浓缩得到残余物,将其通过硅胶色谱法纯化(用EtOAc:PE=10%洗脱),得到化合物int-19b(500mg,1.38mmol),为黄色油状物。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:363.3。

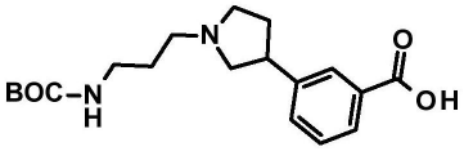
[0474] 步骤3:3-[1-[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基]吡咯烷-2-基]苯甲酸

[0475] 

[0476] Int-19

[0477] 将化合物Int-19b(400.0mg,1.1mmol)和LiOH(264.31mg,11.04mmol)在THF(9.35mL)和水(9.35mL)中的混合物在60℃搅拌2小时。完成后,使用1N HCl溶液将混合物酸化至PH=5~6。用EA:MeOH=10:1(100mL×3)萃取混合物。合并的有机层用Na_2SO_4干燥并真空浓缩以得到粗产物,该粗产物通过硅胶色谱法进一步纯化(用MeOH:DCM=20%洗脱)以提供化合物Int-19(100mg,26.01%产率),为黄色油状物。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:349.1。

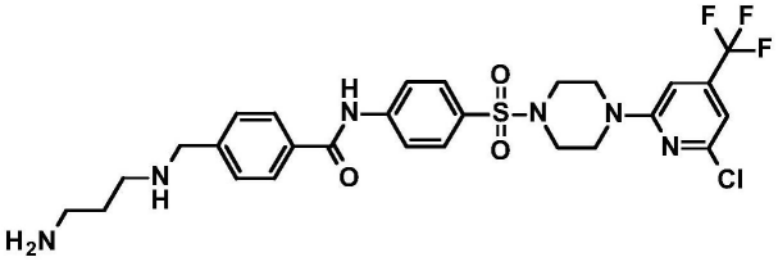
[0478] 中间体20:3-[1-[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基]吡咯烷-3-基]苯甲酸

[0479] 

Int-20

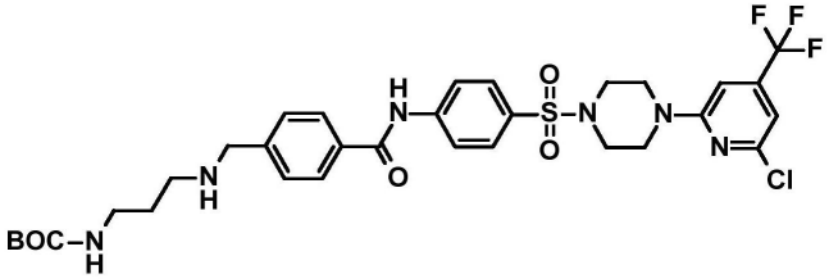
[0480] 类似于化合物Int-19的制备,通过在步骤1中将2-(3-溴苯基)吡咯烷替换为3-(3-溴苯基)吡咯烷来制备标题化合物。获得呈白色固体的化合物Int-20(300mg)。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:349.1。

[0481] 实例001:4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

[0482] 

001

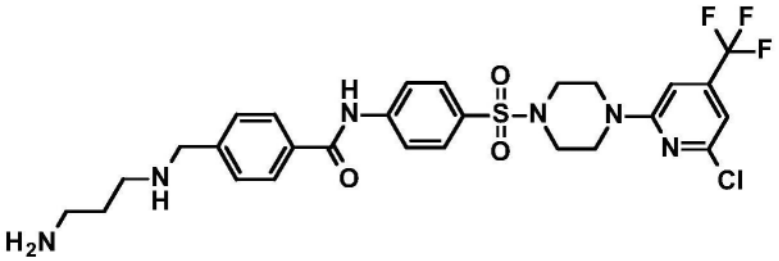
[0483] 步骤1:N-[3-[[4-[[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]氨基甲酰基]苯基]甲基氨基]丙基]氨基甲酸叔丁酯

[0484] 

[0485] 001a

[0486] 向化合物Int-2(60.0mg,0.100mmol)在MeCN(10mL)中的溶液中一次性添加N-(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯(36.46mg,0.210mmol)、K_2CO_3(28.92mg,0.210mmol)和KI(8.3mg,0.050mmol)。将混合物加热至60℃保持2小时。完成后,将混合物真空浓缩,得到残余物,将其用水(20mL)稀释。将水相用DCM(10mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩以得到粗产物,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,得到化合物001a(55mg,73.91%产率),为黄色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)]$^+$:711.3。

[0487] 步骤2:4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

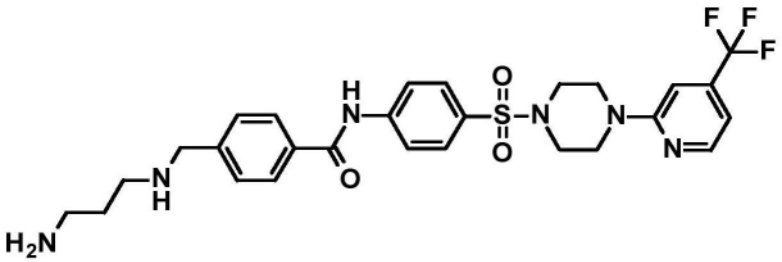
[0488] 

001

[0489] 向化合物001a(55.0mg,0.080mmol)在DCM(1mL)中的溶液中一次性添加TFA(0.6mL,7.73mmol)。在25℃,将该混合物搅拌1小时。完成后,将混合物真空浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(HCl作为添加剂)纯化,得到实例001(25mg,48.07%产率),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)]$^+$:611.3。

[0490] 实例001:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 10.78(s,1H),9.68-9.53(m,2H),8.15-8.01(m,7H),7.80-7.73(m,4H),7.13-7.06(m,1H),6.96(s,1H),4.26-4.18(m,2H),3.76-3.68(m,4H),3.06-2.95(m,6H),2.94-2.85(m,2H),2.08-1.99(m,2H)。

[0491] 实例002:4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

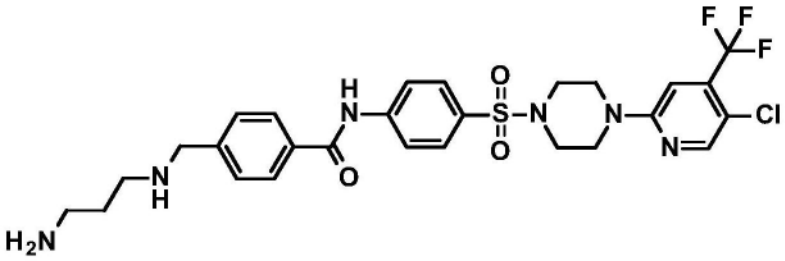
[0492] 

002

[0493] 类似于实例001的制备,在制备Int-1的步骤1中将化合物2,6-二氯-4-(三氟甲基)吡啶替换为2-氯-4-(三氟甲基)吡啶来制备标题化合物。获得实例002(100mg),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:577.2。

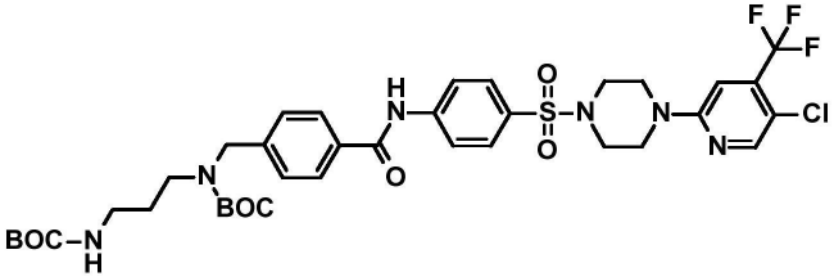
[0494] 实例002:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 10.71(s,1H),8.30(d,J=4.9Hz,1H),8.08(d,J=8.3Hz,2H),7.94(d,J=7.3Hz,2H),7.75(d,J=8.3Hz,2H),7.52(d,J=7.1Hz,2H),7.09(s,1H),6.89(d,J=5.0Hz,1H),3.82(s,2H),3.71(s,4H),2.97(s,4H),2.86(s,2H),2.62(s,2H),1.74(s,2H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d6)δppm-63.57(s,3F)。

[0495] 实例003:4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[5-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

[0496] 

003

[0497] 步骤1:N-[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基]-N-[[4-[[4-[4-[5-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]氨基甲酰基]苯基]甲基]氨基甲酸叔丁酯

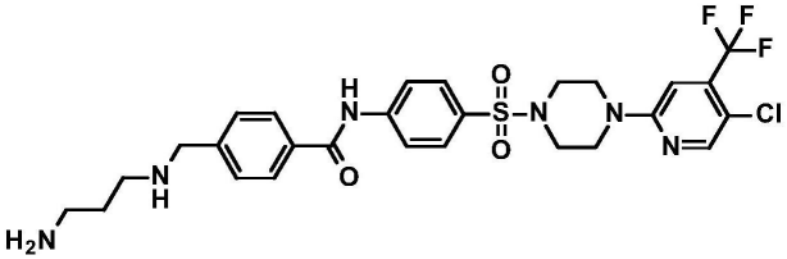
[0498] 

003a

[0499] 将2,5-二氯-4-(三氟甲基)吡啶(38.83mg,0.180mmol)、化合物Int-5(80.0mg,0.180mmol)和Cs_2CO_3(mg,0.180mmol)在NMP(5mL)中的混合物在100℃下加热1小时。完成后,将混合物倒入50mL水中,用EtOAc(25mL×2)萃取。合并的有机层用盐水(25mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到残余物,将其通过硅胶色谱法纯化(用EtOAc:PE=30%洗脱),得到

所需产物化合物003a(65mg,40.11%产率),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:811.2。

[0500] 步骤2:4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[5-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

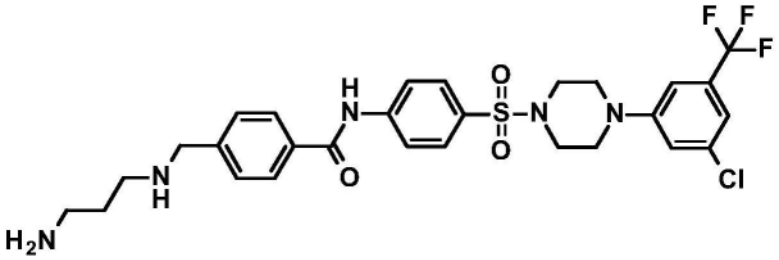
[0501] 

003

[0502] 将化合物003a(55.0mg,0.070mmol)在TFA/二氧六环(4M,5mL)中的溶液在室温搅拌4小时。完成后,在真空除去溶剂,得到粗产物,将其通过制备型HPLC(TFA作为添加剂)纯化,得到实例003(35mg,78.2%产率),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:611.2。

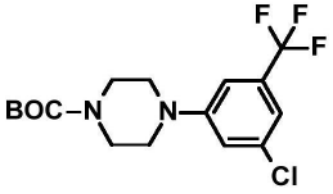
[0503] 实例003:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 10.70(s,1H),8.31(s,1H),8.08(d,J=8.8Hz,2H),7.94(d,J=8.1Hz,2H),7.75(d,J=8.8Hz,2H),7.51(d,J=8.0Hz,2H),7.18(s,1H),3.80(s,2H),3.71(s,4H),2.98(s,4H),2.85(t,J=6.9Hz,2H),2.60(t,J=6.3Hz,2H),1.65-1.79(m,2H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d6)δppm-63.43(s,3F)。

[0504] 实例004:4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

[0505] 

004

[0506] 步骤1:4-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯

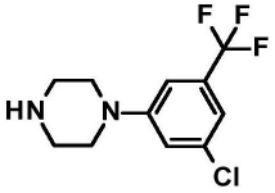
[0507] 

004a

[0508] 将1-氯-3-碘-5-(三氟甲基)苯(2.0g,6.53mmol)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.82g,9.79mmol)、碘化铜(I)(1.24g,6.53mmol)、K_2CO_3(1.8g,13.1mmol)、脯氨酸(225mg,1.96mmol)在DMF(30mL)中的混合物在微波反应器中于130℃下搅拌3小时。完成后,混合物用EtOAc(150mL)稀释,并用水(50mL×3)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并真空浓缩得到残余物,将其经硅胶色谱法纯化(用EtOAc:PE=20%洗脱),得到化合物004a(1.0g,42.0%产率),为

白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:365.1。

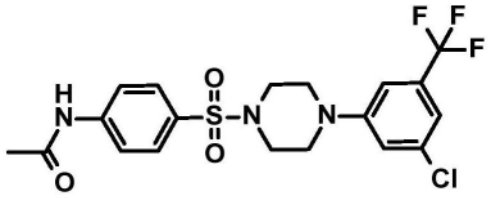
[0509] 步骤2:1-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]哌嗪

[0510] 

004b

[0511] 将化合物004a(800mg,2.19mmol)和TFA(2.5g,21.9mmol)在DCM(15mL)中的混合物在室温搅拌2小时。然后将反应混合物浓缩,得到粗品化合物004b(580mg,100%产率),为黄色胶状物,其直接用于下一步反应。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:265.1。

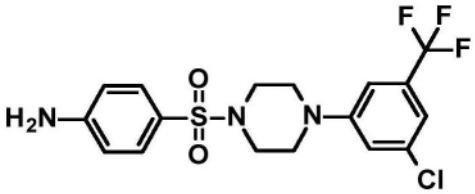
[0512] 步骤3:N-[4-[4-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]乙酰胺

[0513] 

004c

[0514] 将化合物004b(580mg,2.18mmol)、4-乙酰氨基苯磺酰氯(510mg,2.18mmol)和DIPEA(500mg,3.87mmol)在DCM(20mL)中的混合物在室温搅拌1小时。然后用饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL×3)洗涤混合物。有机层经Na_2SO_4干燥并真空浓缩以得到粗残余物,将其经硅胶色谱法纯化(用EtOAc:PE=15%洗脱),得到化合物004c(1.0g,42.0%产率),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:462.1。

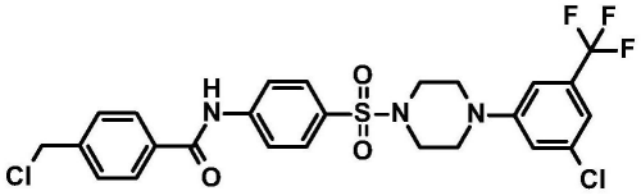
[0515] 步骤4:4-[4-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基]磺酰基苯胺

[0516] 

004d

[0517] 将化合物004c(400mg,866μmol)、HCl水溶液(1mL,866μmol)在MeOH(3mL)中的混合物在微波反应器中在100℃下加热10分钟。除去溶剂后,将残余物溶解于DCM(20mL)中,用饱和$NaHCO_3$溶液(20mL×2)和盐水(20mL×2)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到粗化合物004d(363.6mg,100%),为白色固体,其直接用于下一步。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:419.9。

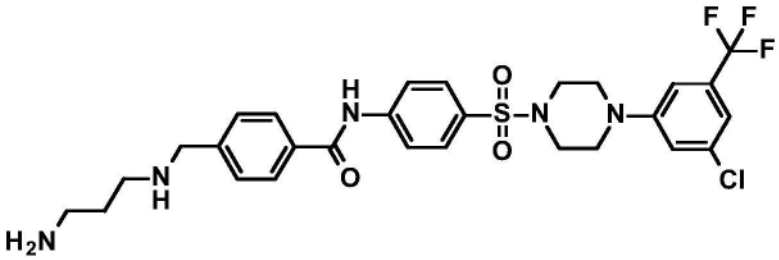
[0518] 步骤5:4-(氯甲基)-N-[4-[4-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

[0519] 

004e

[0520] 将化合物004d(190mg,453μmol)、4-(氯甲基)苯甲酰氯(128mg,679μmol)和吡啶(107mg,1.36mmol)在DCM(3mL)中的混合物在室温搅拌4小时。完成后,将反应混合物浓缩,得到残余物,将其通过硅胶色谱纯化(用EtOAc:PE=20%)洗脱,得到化合物004e(36.1mg,30.0%产率),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:572.1。

[0521] 步骤6:4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

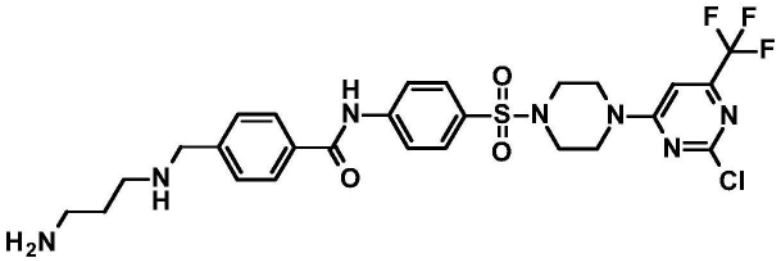
[0522] 

004

[0523] 将化合物004d(80mg,140μmol)、丙烷-1,3-二胺(51.8mg,699μmol)在DMF(5mL)中的混合物在100℃搅拌3小时。反应完成后,将反应混合物浓缩,残余物通过制备型HPLC(TFA作为添加剂)纯化,得到实例004(29.1mg,32.94%)。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:610.3。

[0524] 实例004:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 8.35(s,1H),8.08(d,2H,J=8.8Hz),7.93(d,2H,J=8.3Hz),7.77(d,2H,J=8.9Hz),7.49(d,2H,J=8.2Hz),7.23(s,1H),7.15(s,1H),7.11(s,1H),3.76(s,2H),3.3-3.4(m,4H),3.0-3.0(m,4H),2.8-2.9(m,2H),2.56(s,2H),1.6-1.7(m,2H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d6)δppm-61.38(s,3F)。

[0525] 实例005:4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[2-氯-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

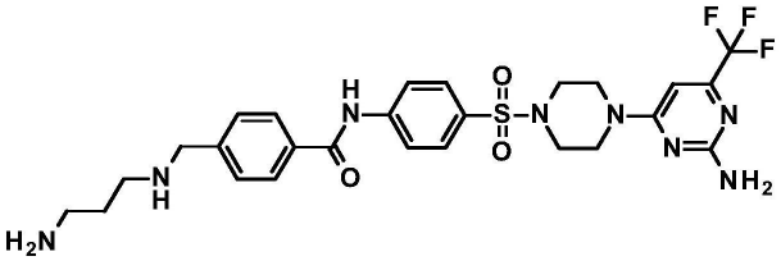
[0526] 

005

[0527] 类似于实例003的制备,通过在步骤1中用化合物2,4-二氯-6-(三氟甲基)嘧啶替代化合物2,5-二氯-4-(三氟甲基)吡啶并在室温下进行反应来制备标题化合物。获得实例005(32mg),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:612.1。

[0528] 实例005:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 10.70(s,1H),8.67(s,1H),8.07(d,J=8.1Hz,2H),7.94(s,2H),7.74(d,J=8.2Hz,2H),7.51(s,2H),3.88(s,4H),3.80(s,2H),2.99(s,4H),2.86(s,2H),2.57(d,J=20.2Hz,2H),1.73(s,2H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d6)δppm-69.48(s,3F)。

[0529] 实例006:4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[2-氨基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

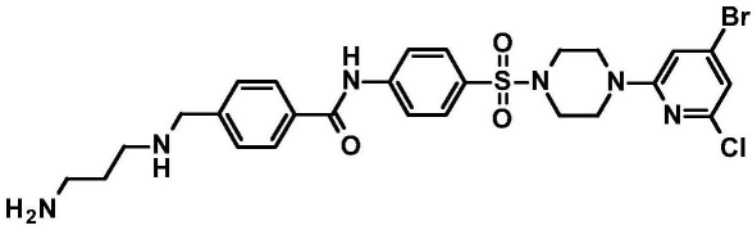
[0530] 

006

[0531] 类似于实例003的制备,通过在步骤1中用化合物2-氯-6-(三氟甲基)嘧啶-4-胺替代化合物2,5-二氯-4-(三氟甲基)吡啶并且将反应在微波反应器中于160℃加热1小时来制备标题化合物。获得实例006(10mg),为白色固体。MS观察值(ESI^{+})[(M+H)$^{+}$]:593.2。

[0532] 实例006:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 10.70(s,1H),8.09(d,J=8.8Hz,2H),7.96(d,J=8.0Hz,2H),7.73(d,J=8.8Hz,2H),7.54(d,J=8.0Hz,2H),7.12(s,2H),6.10(s,1H),3.84(s,2H),3.78(s,4H),2.80-2.97(m,6H),2.65(s,2H),1.77(s,2H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d6)δppm-63.43(s,3F)。

[0533] 实例007:4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-(4-溴-6-氯-2-吡啶基)哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

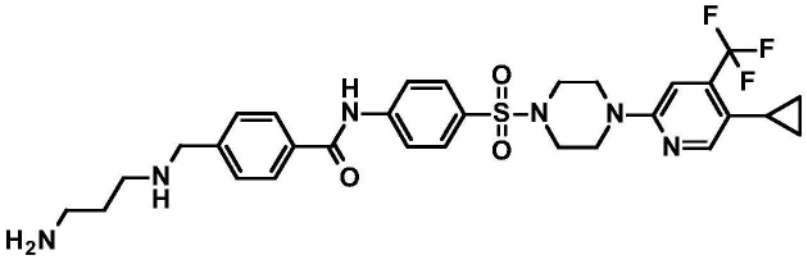
[0534] 

[0535] 007

[0536] 类似于实例003的制备,通过在步骤1中将化合物2,5-二氯-4-(三氟甲基)吡啶替换为4-溴-2,6-二氯-吡啶来制备标题化合物。获得实例007(8mg),为灰白色固体。MS观察值(ESI^{+})[(M+H)$^{+}$]:621.1。

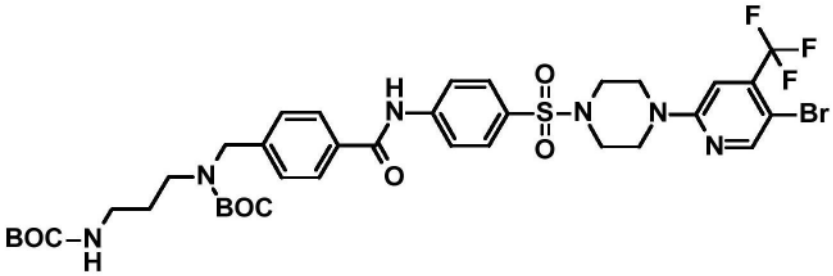
[0537] 实例007:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 10.65(s,1H),8.07(d,J=8.8Hz,2H),7.93(d,J=8.0Hz,2H),7.75(d,J=8.8Hz,2H),7.50(d,J=7.9Hz,2H),7.04(s,1H),6.93(s,1H),3.77(s,2H),3.63(s,4H),2.96(d,J=4.3Hz,4H),2.85(s,2H),2.56(d,J=6.3Hz,2H),1.70(s,2H)。

[0538] 实例008:4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[5-环丙基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

[0539] 

008

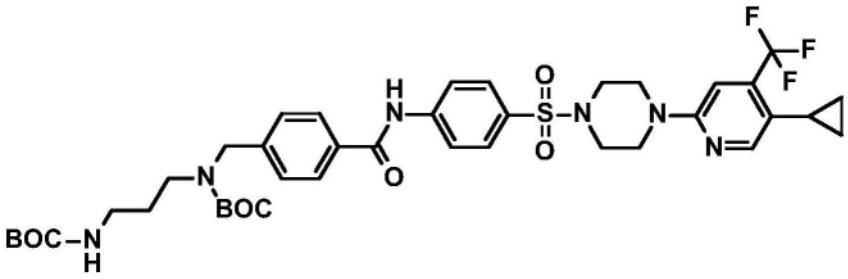
[0540] 步骤1:N-[[4-[[4-[4-[5-溴-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]氨基甲酰基]苯基]甲基]-N-[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基]氨基甲酸叔丁酯

[0541] 

008a

[0542] 类似于化合物003a的制备,通过在步骤1中将2,5-二氯-4-(三氟甲基)吡啶替换为5-溴-2-氯-4-(三氟甲基)吡啶来制备化合物008a。获得化合物008a(48mg)。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:855.1。

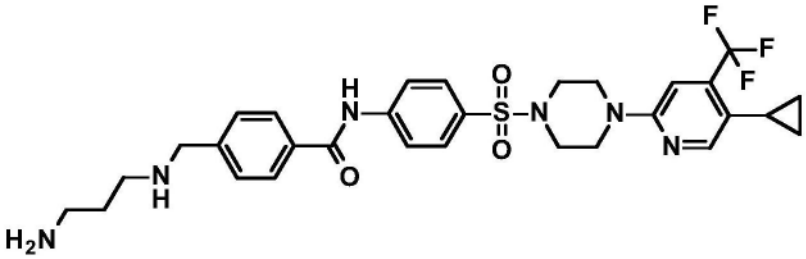
[0543] 步骤2:N-[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基]-N-[[4-[[4-[4-[5-环丙基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]氨基甲酰基]苯基]甲基]氨基甲酸叔丁酯

[0544] 

008b

[0545] 将Pd(OAc)$_2$(4.72mg,0.020mmol)、化合物008a(72.0mg,0.080mmol)、环丙基三氟硼酸钾(3.11mg,0.020mmol)、2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯(0.86mg)在甲苯(8.17mL)和水(0.817mL)中的混合物用N_2鼓泡并在90℃搅拌12小时。完成后,用布氏漏斗过滤反应物,将滤液真空浓缩,得到残余物,将其用制备型HPLC(FA作为添加剂)纯化,得到化合物008b(32mg,41.9%产率),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:817.1。

[0546] 步骤3:4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[5-环丙基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

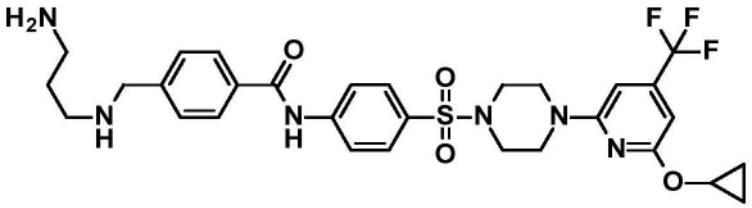
[0547] 

008

[0548] 将化合物008b(30.0mg,0.040mmol)在4M TFA/二氧杂环已烷(5mL)中在室温搅拌4小时。完成后,真空除去溶剂,得到粗产物,将其通过制备型HPLC纯化,得到实例008(8mg,23.53%产率)。MS观察值(ESI+)[(M+H)+]:617.1。

[0549] 实例008:1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.69(s,1H),8.39(s,2H),8.07(d,J=8.5Hz,2H),8.01(s,1H),7.93(d,J=7.5Hz,2H),7.75(d,J=8.5Hz,2H),7.50(d,J=7.4Hz,2H),7.01(s,1H),3.78(s,2H),3.71(s,1H),3.64(s,4H),2.97(s,4H),2.85(s,2H),2.58(s,2H),1.85(s,1H),1.71(s,2H),0.87(d,J=7.6Hz,2H),0.69(d,J=4.7Hz,2H)。19F NMR(376MHz,DMSO-d6)δ-61.59(s,3F)。

[0550] 实例009:4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-(环丙氧基)-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

[0551] 

009

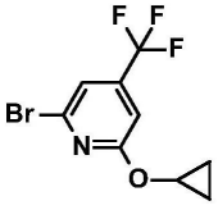
[0552] 步骤1:2,6-二溴-4-(三氟甲基)吡啶

[0553] 

009a

[0554] 向装有2,6-二氯-4-(三氟甲基)吡啶(2.65mL,18.1mmol)的烧瓶中添加AcOH中的HBr(30mL,166mmol)。将反应加热至85℃并搅拌过夜。完成后,用EtOAc(100mL×3)萃取反应。将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到粗化合物009a(4.31g,78%产率),为黄色油状物,其直接用于下一步。

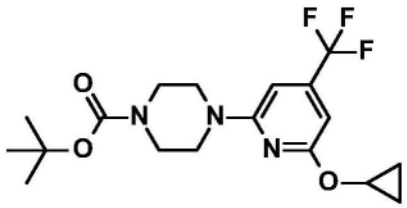
[0555] 步骤2:2-溴-6-(环丙氧基)-4-(三氟甲基)吡啶

[0556] 

009b

[0557] 将化合物009a(0.4g,1.31mmol)溶解在THF(5mL)中,然后在密封管中添加环丙醇(100mg,1.72mmol),再添加NaH(78.7mg,1.97mmol)。将反应加热至90℃并在同一温度下持续搅拌过夜。完成后,将反应冷却至室温并通过添加水(50mL)淬灭。将所得残余物用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到化合物009b(366mg,100%产率),为黄色油状物。MS观察值(ESI+)[$(M+H)^+$]:282.0。

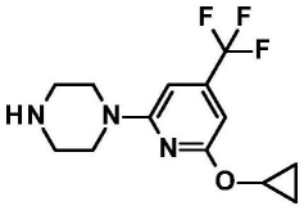
[0558] 步骤3:4-[6-(环丙氧基)-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0559] 

009c

[0560] 将化合物009b(800mg,2.84mmol)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.06g,5.67mmol)和K_2CO_3(1.18g,8.51mmol)溶解在DMSO(20mL)中。将反应加热至100℃并搅拌过夜。起始原料消耗完后,将反应冷却至室温并通过添加水(50mL)淬灭。用EtOAc(50mL×3)萃取反应混合物。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到化合物009c(1.0g,91%产率),为黄色油状物。MS观察值(ESI+)[$(M+H)^+$]:388.4。

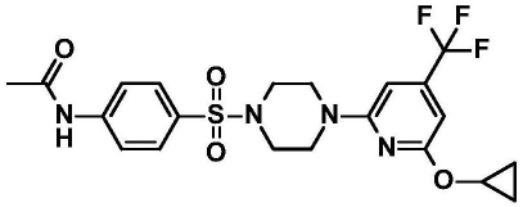
[0561] 步骤4:1-[6-(环丙氧基)-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪

[0562] 

009d

[0563] 将化合物009c(1.0g,2.58mmol)溶解在DCM(2.5mL)中,随后添加TFA(2.5mL,1.86mmol)。将反应在室温搅拌并在1小时后完成。然后将反应混合物真空浓缩并且残余物与甲苯形成共沸物2次以提供化合物009d(0.6g,80%产率),为黄色固体。MS观察值(ESI+)[$(M+H)^+$]:288.4。

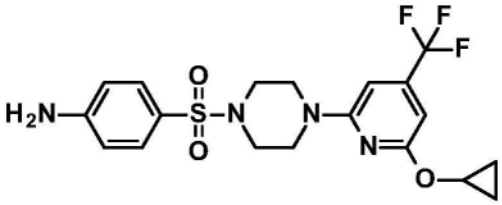
[0564] 步骤5:N-[4-[4-[6-(环丙氧基)-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]乙酰胺

[0565] 

009e

[0566] 将化合物009d(74mg,258μmol)、吡啶(249μL,3.09mmol)和4-乙酰氨基苯磺酰氯(300mg,1.28mmol)在DCM(12.5mL)中的混合物在0℃搅拌30分钟,然后升温至室温。完成后,用EtOAc(10mL×3)萃取反应。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗化合物009e(100mg,80.6%产率),为黄色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:485.2。

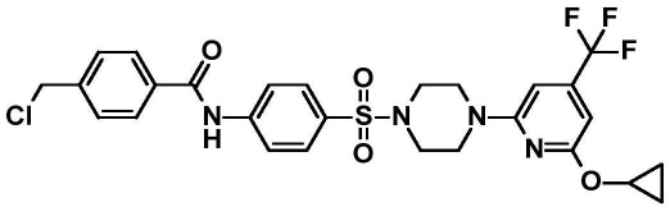
[0567] 步骤5:4-[4-[6-(环丙氧基)-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯胺

[0568] 

009f

[0569] 将化合物009e(100mg,206μmol)溶解在MeOH(5mL)中。向搅拌的溶液中滴加HCl(2mL,8mmol)。然后将混合物加热至70℃并持续搅拌过夜。完成后,用EtOAc(10mL×3)萃取反应。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到粗化合物009f(90mg,98.6%产率),为黄色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:443.2。

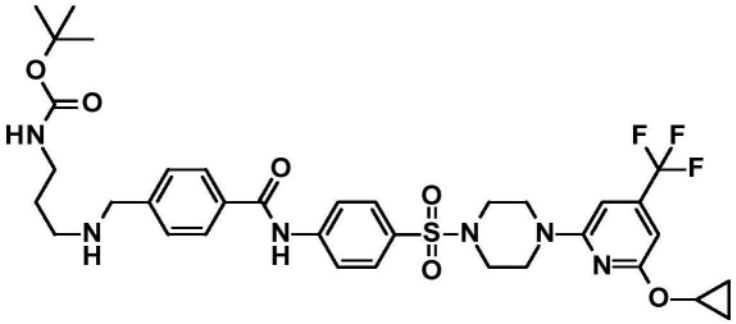
[0570] 步骤6:4-(氯甲基)-N-[4-[4-[6-(环丙氧基)-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

[0571] 

009 g

[0572] 将化合物009f(100mg,226μmol)、4-(氯甲基)苯甲酰氯(128mg,678μmol)和TEA(94.5μL,678μmol)在室温搅拌过夜。完成后,将混合物用水(50mL)淬灭,用DCM(30mL)稀释。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩以得到粗产物,该粗产物经硅胶色谱法纯化(用EtOAc:PE=25%洗脱),得到化合物009g(120mg,89.2%产率),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:595.0。

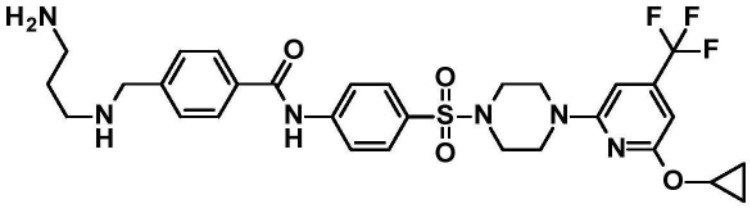
[0573] 步骤7:N-[3-[[4-[[4-[4-[6-(环丙氧基)-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]氨基甲酰基]苯基]甲基氨基]丙基]氨基甲酸叔丁酯

[0574] 

009h

[0575] 将化合物009g(0.1g,168μmol)和(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯(58.6mg,336μmol)溶解在MeCN(1.68mL)中,随后添加碳酸钾(69.7mg,504μmol)。将反应物在70℃搅拌3小时。完成后,将反应冷却至室温并用EtOAc(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到粗化合物009h(105mg,85.7%产率),为黄色油状物。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:733.3。

[0576] 步骤8:4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-(环丙氧基)-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

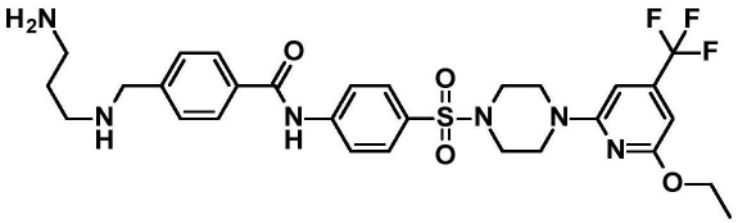
[0577] 

009

[0578] 将化合物009h(0.2g,273μmol)溶解在DCM(10mL)中,随后添加TFA(2.5mL,1.86mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物真空浓缩并通过制备型HPLC(TFA作为添加剂)纯化以得到实例009(20mg,7.3%产率),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:633.1。

[0579] 实例009:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.91-9.08(m,1H),8.00-8.15(m,3H),7.73-7.79(m,3H),7.56-7.69(m,2H),6.54-6.71(m,1H),6.22-6.37(m,1H),4.04-4.32(m,3H),3.60-3.83(m,4H),2.92-3.07(m,6H),2.75-2.92(m,2H),2.02-2.15(m,1H),1.80-2.00(m,2H),0.70-0.82(m,2H),0.55-0.70(m,2H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δppm-63.48(m,3F)。

[0580] 实例010:4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-乙氧基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

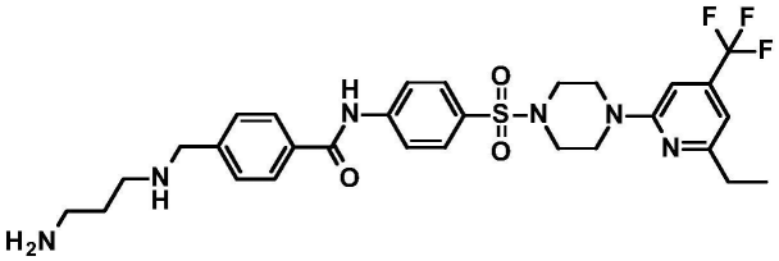
[0581] 

010

[0582] 类似于实例009的制备,通过在步骤2中将环丙醇替换为乙醇来制备标题化合物。获得实例010(15mg),其为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:621.1。

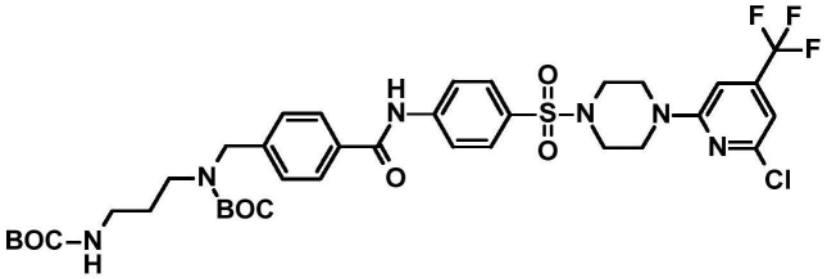
[0583] 实例010:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.98-8.17(m,3H),7.73-7.87(m,4H),7.59-7.70(m,2H),6.48-6.61(m,1H),6.17-6.31(m,1H),4.15-4.36(m,4H),3.62-3.76(m,4H),2.93-3.09(m,6H),2.79-2.93(m,2H),1.78-1.98(m,2H),1.18-1.34(m,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δppm-63.55(m,3F)。

[0584] 实例011:4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-乙基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

[0585] 

011

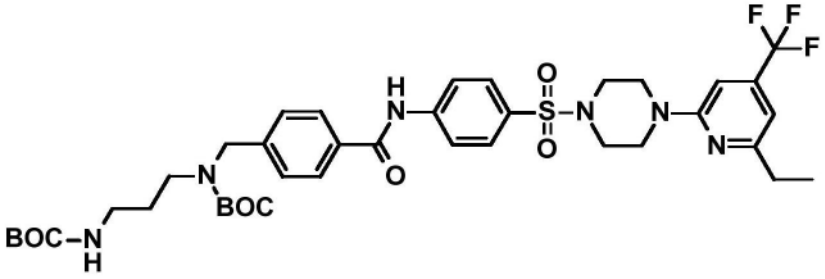
[0586] 步骤1:N-[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基]-N-[[4-[[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]氨基甲酰基]苯基]甲基]氨基甲酸叔丁酯

[0587] 

011a

[0588] 类似于化合物003a的制备步骤1,通过将化合物2,5-二氯-4-(三氟甲基)吡啶替换为化合物2,6-二氯-4-(三氟甲基)吡啶来制备标题化合物。获得化合物011a(1.0g)。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:811.3。

[0589] 步骤2:N-[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基]-N-[[4-[[4-[4-[6-乙基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]氨基甲酰基]苯基]甲基]氨基甲酸叔丁酯

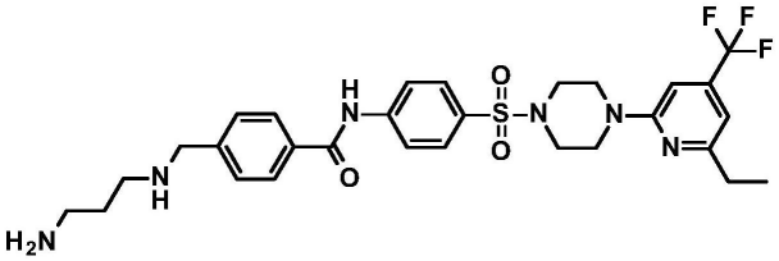
[0590] 

011b

[0591] 将化合物011a(40.0mg,0.050mmol)和双(三叔丁基膦)钯(0)(50.0mg)溶解在DCM

(5mL)中。然后添加Al(Et)$_3$(11.26mg,0.10mmol),并将反应物在室温搅拌12小时。过滤固体并且真空浓缩滤液,得到粗品,将其经硅胶色谱纯化(用EtOAc:PE=40%洗脱),得到化合物011b(35mg,79.38%产率)。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:805.3。

[0592] 步骤3:4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-乙基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

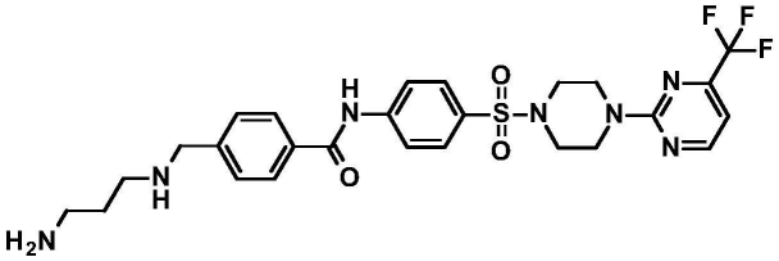
[0593] 

011

[0594] 类似于实例003的制备,通过在步骤2中将化合物003a替换为化合物011b来制备标题化合物。得到实例011(14mg)。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:605.2。

[0595] 实例011:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 10.68(s,1H),8.08(d,J=8.4Hz,2H),7.94(d,J=7.2Hz,2H),7.75(d,J=8.4Hz,2H),7.50(d,J=6.3Hz,2H),6.88(s,1H),6.77(s,1H),3.81(d,J=17.2Hz,2H),3.70(s,4H),2.98(s,4H),2.85(s,2H),2.70-2.54(m,4H),1.72(s,2H),1.17(t,J=7.5Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d6)δppm-63.43(s,3F)。

[0596] 实例012:4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

[0597] 

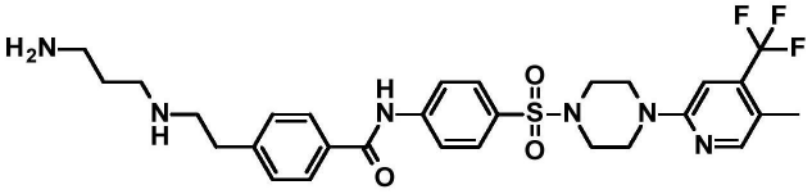
012

[0598] 类似于实例003的制备,通过在步骤1中将2,5-二氯-4-(三氟甲基)吡啶替换为2-氯-4-(三氟甲基)嘧啶来制备标题化合物。得到实例012(14mg)。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:578.3。

[0599] 实例012:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 10.70(s,1H),8.67(d,J=4.6Hz,1H),8.07(d,J=8.1Hz,2H),7.94(s,2H),7.74(d,J=8.2Hz,2H),7.51(s,2H),7.04(d,J=4.7Hz,1H),3.88(s,4H),3.80(s,2H),2.99(s,4H),2.86(s,2H),2.57(d,J=20.2Hz,2H),1.73(s,2H)。

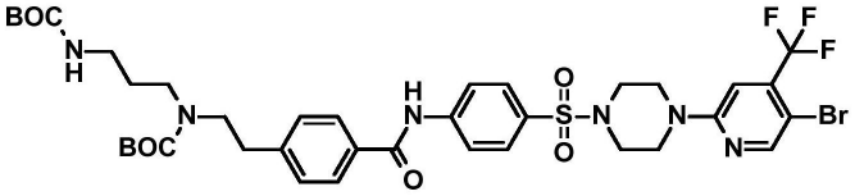
[0600] ^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d6)δppm-69.48(s,3F)。

[0601] 实例013:4-[2-(3-氨基丙基氨基)乙基]-N-[4-[4-[5-甲基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

[0602] 

[0603] **013**

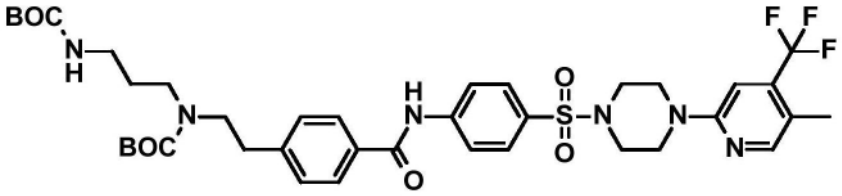
[0604] 步骤1:N-[2-[4-[[4-[4-[5-溴-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]氨基甲酰基]苯基]乙基]-N-[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基]氨基甲酸叔丁酯

[0605] 

013a

[0606] 类似于化合物003a的制备,通过在步骤1中将2,5-二氯-4-(三氟甲基)吡啶替换为5-溴-2-氯-4-(三氟甲基)吡啶并且将化合物Int-5替换为化合物Int-7来制备标题化合物。获得化合物013a(31mg)。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:869.3。

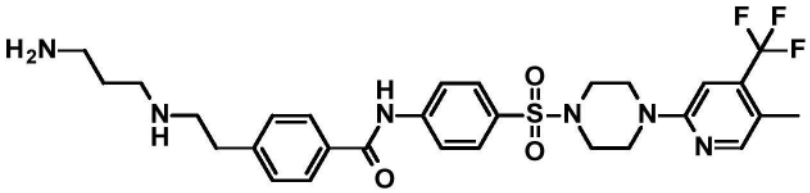
[0607] 步骤2:N-[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基]-N-[2-[4-[[4-[4-[5-甲基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]氨基甲酰基]苯基]乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0608] 

013b

[0609] 将[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(52.16mg,0.070mmol)、化合物013a(31.0mg,0.040mmol)和2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼烷(0.1mmol)在1,4-二氧六环(2.31mL)中的混合物用N_2鼓泡,然后在微波反应器中在110℃下加热1小时。将混合物倒入水(10mL)中,用EtOAc(10mL×3)萃取。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥并真空浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法纯化(用EtOAc:PE=50%洗脱),得到化合物013b,为白色固体(21mg,65.88%产率)。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:805.1。

[0610] 步骤3:4-[2-(3-氨基丙基氨基)乙基]-N-[4-[4-[5-甲基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

[0611] 

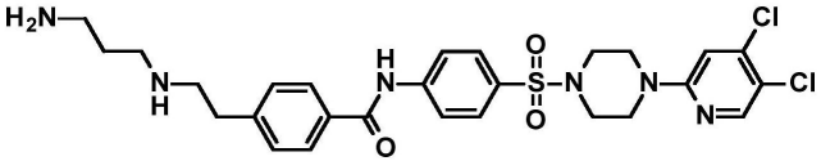
013

[0612] 类似于实例003的制备,通过在步骤2中将化合物003a替换为化合物013b来制备标

题化合物。获得实例013(6mg),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:605.3。

[0613] 实例013:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 10.71(s,1H),8.14(s,1H),8.07(d,J=8.5Hz,2H),7.90(d,J=7.5Hz,2H),7.74(d,J=8.4Hz,2H),7.39(d,J=7.4Hz,2H),7.02(s,1H),3.64(s,4H),2.97(s,4H),2.82(s,6H),2.67(s,2H),2.22(s,3H),1.68(s,2H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d6)δppm-62.89(s,3F)。

[0614] 实例014:4-[2-(3-氨基丙基氨基)乙基]-N-[4-[4-(4,5-二氯-2-吡啶基)哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

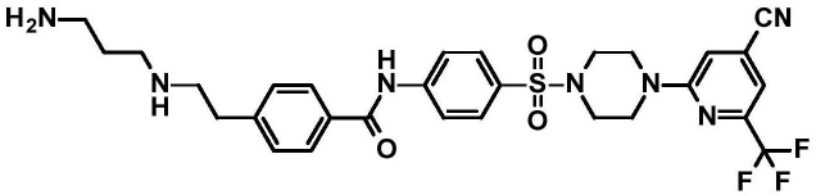
[0615] 

014

[0616] 类似于实例003的制备,通过在步骤1中将化合物2,5-二氯-4-(三氟甲基)吡啶替换为2,4,5-三氯吡啶并且将化合物Int-5替换为化合物Int-7来制备标题化合物。得到实例014(31mg)。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:591.2。

[0617] 实例014:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 8.04(s,1H),7.92(d,J=8.2Hz,2H),7.85(d,J=7.6Hz,2H),7.71(d,J=8.1Hz,2H),7.36(d,J=7.7Hz,2H),6.97(s,1H),3.23(d,J=4.0Hz,4H),3.10(d,J=15.0Hz,6H),2.98(s,6H),1.93(s,2H)。

[0618] 实例015:4-[2-(3-氨基丙基氨基)乙基]-N-[4-[4-[4-氰基-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

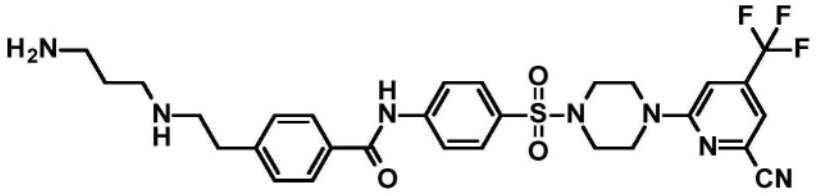
[0619] 

015

[0620] 类似于实例003的制备,通过在步骤1中将化合物2,5-二氯-4-(三氟甲基)吡啶替换为2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-4-腈并将化合物Int-5替换为化合物Int-7来制备标题化合物。获得实例015(10mg),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:616.3。

[0621] 实例015:^{1}H NMR(400M Hz,DMSO-d6)δppm 10.68(s,1H),8.06(d,J=8.7Hz,2H),7.90(d,J=8.0Hz,2H),7.75(d,J=8.7Hz,2H),7.67(s,1H),7.44(s,1H),7.39(d,J=7.9Hz,2H),3.76(s,5H),3.00(s,4H),2.81(s,6H),2.66(s,2H),1.67(s,2H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d6)δppm-67.72(s,3F)。

[0622] 实例016:4-[2-(3-氨基丙基氨基)乙基]-N-[4-[4-[6-氰基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

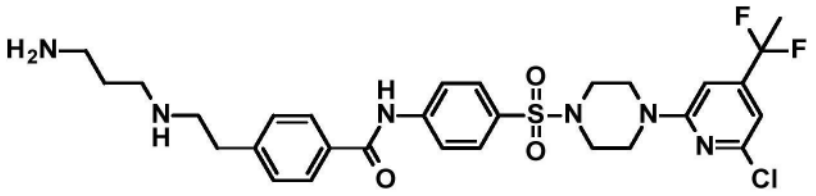
[0623] 

016

[0624] 类似于实例003的制备,通过在步骤1中将化合物2,5-二氯-4-(三氟甲基)吡啶替换为6-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-腈并将化合物Int-5替换为化合物Int-7来制备标题化合物。获得实例016(10mg),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:616.2。

[0625] 实例016:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm10.68(s,1H),8.36(s,2H),8.04(d,J=8.7Hz,2H),7.87(d,J=7.9Hz,2H),7.72(d,J=8.7Hz,2H),7.56(s,1H),7.45(s,1H),7.37(d,J=7.8Hz,2H),3.74(s,4H),2.97(s,4H),2.79(s,6H),2.64(s,2H),1.65(s,2H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d6)δppm-63.71(s,3F)。

[0626] 实例017:4-[2-(3-氨基丙基氨基)乙基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(1,1-二氟乙基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

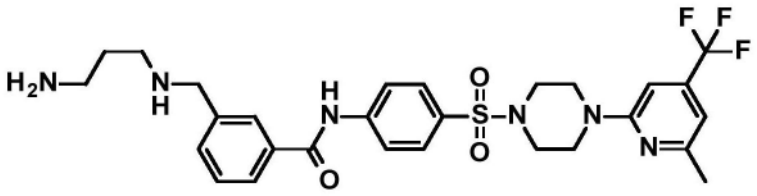
[0627] 

017

[0628] 类似于实例003的制备,通过在步骤1中将化合物2,5-二氯-4-(三氟甲基)吡啶替换为化合物Int-8并且将化合物Int-5替换为用化合物Int-7替换来制备标题化合物。获得实例015(8mg),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:621.1。

[0629] 实例017:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 10.70(s,1H),8.37(s,2H),8.08(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=7.6Hz,2H),7.75(d,J=8.6Hz,2H),7.39(d,J=7.6Hz,2H),6.87(s,1H),6.79(s,1H),3.67(s,4H),2.98(s,4H),2.83(s,6H),2.69(s,2H),1.91(t,J=19.2Hz,3H),1.70(s,2H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δppm-87.87(s,2F)。

[0630] 实例018:3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-甲基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

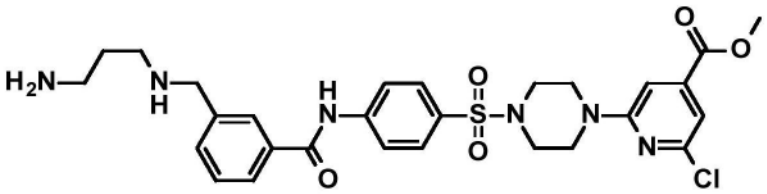
[0631] 

018

[0632] 类似于实例003的制备,通过在步骤1中将2,5-二氯-4-(三氟甲基)吡啶替换为2-氯-6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶并将化合物Int-5替换为化合物Int-6来制备标题化合物。获得实例018(8mg),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:591.1。

[0633] 实例018:^{1}H NMR(CD_3OD,400MHz)δppm 7.99(s,1H),7.9-8.0(m,3H),7.7-7.7(m,2H),7.6-7.7(m,1H),7.5-7.6(m,1H),6.67(s,1H),6.62(s,1H),4.2-4.3(m,2H),3.6-3.6(m,4H),3.1-3.1(m,2H),2.9-3.0(m,6H),2.3-2.3(s,3H),2.0-2.1(m,2H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d6)δppm-66.52(s,3F)。

[0634] 实例019:2-[4-[4-[[3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]苯甲酰基]氨基]苯基]磺酰基哌嗪-1-基]-6-氯吡啶-4-甲酸甲酯

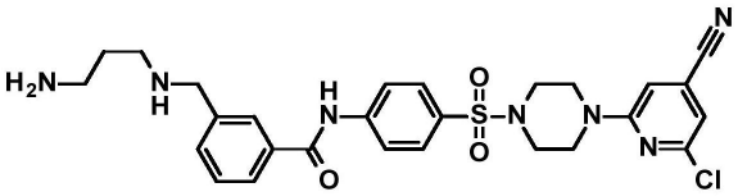
[0635] 

019

[0636] 类似于实例003的制备,通过在步骤1中将2,5-二氯-4-(三氟甲基)吡啶替换为2,6-二氯吡啶-4-甲酸甲酯并将化合物Int-5替换为化合物Int-6来制备标题化合物。获得实例019(12mg),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:601.1。

[0637] 实例019:^{1}H NMR(CD_3OD,400MHz)δppm 7.98(s,1H),7.9-8.0(m,3H),7.7-7.7(m,2H),7.62(d,1H,J=7.6Hz),7.5-7.6(m,1H),7.09(d,1H,J=0.7Hz),6.96(d,1H,J=0.7Hz),4.19(s,2H),3.79(s,3H),3.6-3.6(m,4H),2.9-3.1(m,8H),1.98(quin,2H,J=7.7Hz)。

[0638] 实例020:3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-(6-氯-4-氰基-2-吡啶基)哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

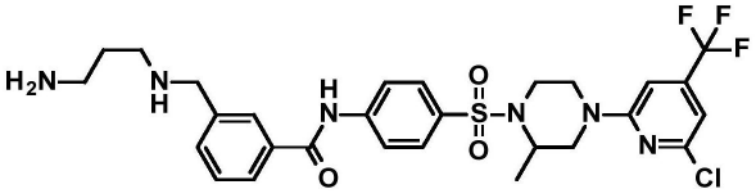
[0639] 

020

[0640] 类似于实例003的制备,通过在步骤1中将2,5-二氯-4-(三氟甲基)吡啶替换为2,6-二氯吡啶-4-腈并将化合物Int-5替换为化合物Int-6来制备标题化合物。获得实例020(15mg),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:568.2。

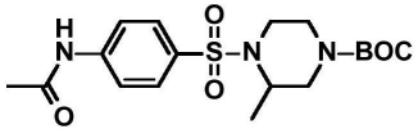
[0641] 实例020:^{1}H NMR(CD_3OD,400MHz)δppm 8.0(s,1H),7.91(d,3H,J=8.8Hz),7.70(d,2H,J=8.8Hz),7.6-7.7(m,1H),7.5-7.6(m,1H),6.94(s,1H),6.77(s,1H),4.23(s,2H),3.6-3.7(m,4H),3.1-3.1(m,2H),2.9-3.0(m,6H),2.01(t,2H,J=7.7Hz)。

[0642] 实例021:3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2-甲基-哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

[0643] 

021

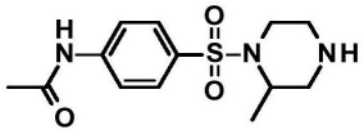
[0644] 步骤1:4-(4-乙酰氨基苯基)磺酰基-3-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0645] 

021a

[0646] 向4-N-BOC-2-甲基哌嗪(857.11mg,4.28mmol)、TEA(1.19mL,8.56mmol)在DCM(10mL)中的溶液中一次性添加N-乙酰磺胺氯(1.0g,4.28mmol),并在25℃下反应1小时。完成后,将混合物用DCM(20mL)稀释,用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤。有机层经无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到化合物021a(1.5g,88.18%产率),为黄色固体,直接用于下一步。MS观察值(ESI$^+$)[(M+Na)$^+$]:420.3。

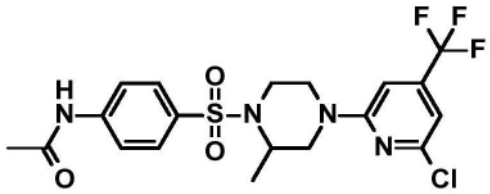
[0647] 步骤2:N-[4-(2-甲基哌嗪-1-基)磺酰基苯基]乙酰胺

[0648] 

021b

[0649] 将化合物021a(1.5g,3.77mmol)在DCM(15mL)和TFA(14.54mL,188.68mmol)中的混合物在20℃搅拌1小时。完成后,将混合物真空浓缩,得到化合物021b(1.5g,96.62%产率),为黄色油状物,其直接用于下一步。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:297.9。

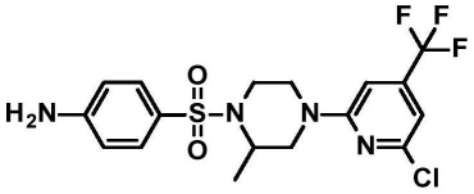
[0650] 步骤3:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2-甲基-哌嗪-1-基]磺酰基苯基]乙酰胺

[0651] 

021c

[0652] 将化合物021b(1.5g,3.65mmol)、DIPEA(1.27mL,7.29mmol)、2,6-二氯-4-(三氟甲基)吡啶(787.52mg,3.65mmol)在DMSO(20mL)中的混合物在90℃下加热24小时。完成后,反应混合物用水(50mL)稀释,用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩得到粗产物,将其通过制备型HPLC(TFA作为添加剂)纯化,得到化合物021c(400mg,23%产率),为黄色油状物。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:477.1。

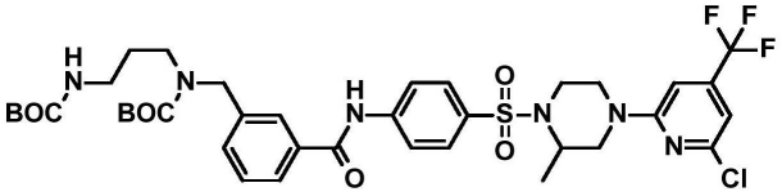
[0653] 步骤4:4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2-甲基-哌嗪-1-基]磺酰基苯胺

[0654] 

021d

[0655] 类似于化合物004d的制备,通过将化合物004c替换为化合物021c来制备化合物021d。获得化合物021d(180mg),为白色固体。MS观察值(ESI+)[(M+Na)+]:435.2。

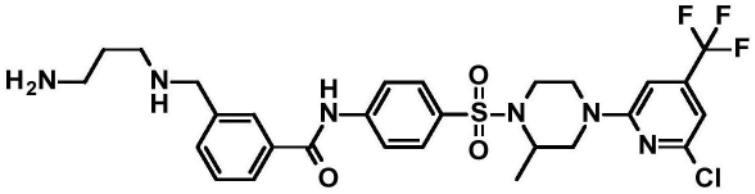
[0656] 步骤5:N-[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基]-N-[[3-[[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2-甲基-哌嗪-1-基]磺酰基苯基]氨基甲酰基]苯基]甲基]氨基甲酸叔丁酯

[0657] 

021e

[0658] 向化合物Int-9(100.0mg,0.240mmol)在MeCN(2mL)中的溶液中一次性添加3-甲基吡啶(45.6mg,0.490mmol)、甲磺酰氯(0.03mL,0.370mmol),并将混合物在室温搅拌1小时。然后,将化合物021d(117.1mg,0.270mmol)添加到混合物中并在室温搅拌反应2小时。完成后,将混合物真空浓缩得到残余物,将其通过制备型HPLC(TFA作为添加剂)纯化以得到化合物021e(78mg,37.96%产率),为黄色油状物。MS观察值(ESI+)[(M+H)+]:825.3。

[0659] 步骤6:3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2-甲基-哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

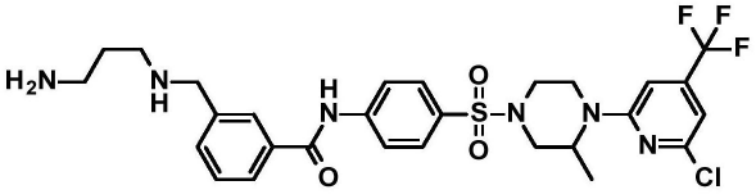
[0660] 

021

[0661] 将化合物021e(78.0mg,0.090mmol)在DCM(1mL)和TFA(0.36mL)中的混合物在20℃搅拌1小时。完成后,将混合物真空浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(NH_4HCO_3作为添加剂)纯化,得到实例021(28mg,47.03%产率),为白色固体。MS观察值(ESI+)[(M+H)+]:625.5。

[0662] 实例021:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.10-7.97(m,2H),7.93-7.88(m,1H),7.86-7.76(m,3H),7.63-7.54(m,1H),7.51-7.44(m,1H),7.03(s,1H),6.92(s,1H),4.17-4.07(m,2H),4.06-3.98(m,1H),3.77(s,2H),3.71-3.63(m,1H),3.20-3.13(m,2H),3.03-2.92(m,2H),1.57-1.45(m,2H),1.02(d,3H)。

[0663] 实例022:3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3-甲基-哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

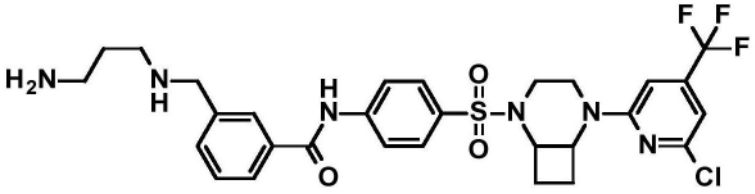
[0664] 

022

[0665] 类似于实例021的制备,通过在步骤1中将4-N-BOC-3-甲基哌嗪替换为4-N-BOC-2-甲基哌嗪来制备标题化合物。获得实例022(18mg),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:625.1。

[0666] 实例022:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 8.12-8.04(m,2H),7.95-7.89(m,1H),7.86-7.79(m,1H),7.77-7.71(m,2H),7.60-7.52(m,1H),7.52-7.43(m,1H),7.04(s,1H),7.00-6.94(m,1H),4.74-4.63(m,1H),4.28-4.16(m,1H),3.76(s,2H),3.72-3.66(m,1H),3.54-3.47(m,2H),3.27-3.16(m,2H),2.91-2.72(m,2H),2.46-2.29(m,2H),1.70-1.50(m,2H),1.19(d,3H)。

[0667] 实例023:3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[[5-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基]磺酰基]苯基]苯甲酰胺

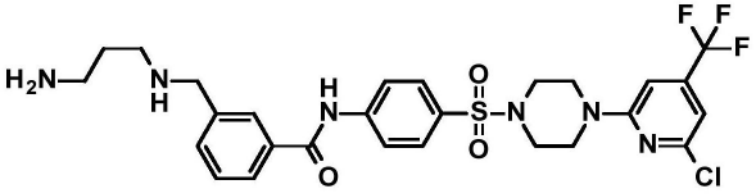
[0668] 

023

[0669] 类似于实例021的制备,通过在步骤1中将4-N-BOC-2-甲基哌嗪替换为2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-甲酸叔丁酯来制备标题化合物。获得实例023(10mg),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:637.2。

[0670] 实例023:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01-10.70(m,1H),9.75-9.44(m,2H),8.33-8.26(m,1H),8.20-8.08(m,5H),8.05-7.96(m,1H),7.86-7.75(m,3H),7.65-7.54(m,1H),7.07-6.98(m,1H),6.85-6.73(m,1H),4.52-4.40(m,1H),4.32-4.18(m,2H),4.10-3.98(m,1H),3.85-3.73(m,1H),3.65-3.51(m,2H),3.10-2.99(m,2H),2.98-2.87(m,3H),2.22-2.10(m,2H),2.07-1.92(m,4H)。

[0671] 实例024:3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

[0672] 

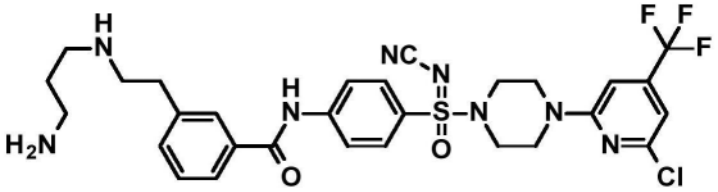
024

[0673] 类似于实例003的制备,通过在步骤1中将化合物Int-5替换为化合物Int-6来制备

标题化合物。获得实例024(10mg),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:611.1。

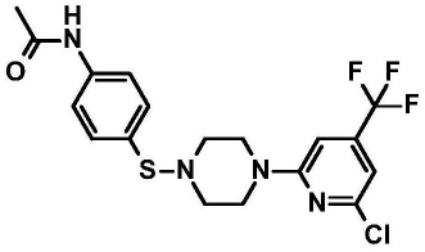
[0674] 实例024:^{1}H NMR(CD_3OD,400MHz)δppm 8.01(s,1H),7.96(d,3H,J=8.7Hz),7.8-7.8(m,2H),7.65(d,1H,J=7.8Hz),7.5-7.6(m,1H),6.83(s,1H),6.70(s,1H),4.41(d,2H,J=13.7Hz),4.24(s,2H),3.1-3.1(m,2H),2.9-3.0(m,2H),2.8-2.9(m,2H),1.9-2.1(m,4H),1.57(dq,2H,J=4.3,12.5Hz)。

[0675] 实例025:3-[2-(3-氨基丙基氨基)乙基]-N-[4-[S-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]-N-氰基-亚氨磺酰基]苯基]苯甲酰胺

[0676] 

025

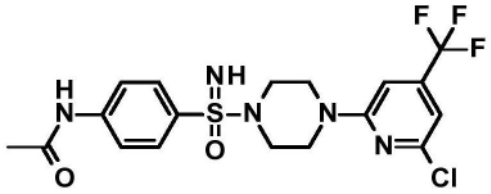
[0677] 步骤1:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]乙酰胺

[0678] 

025a

[0679] 将4-乙酰氨基苯硫酚(2.64g,15.81mmol)、化合物Int-1a(3.5g,13.17mmol)、1,10-菲咯啉(474.84mg,2.63mmol)和氧化铜(210.8mg,2.63mmol)在DMSO(25mL)中的的混合物在氧气(1.5L,0.750mmol)(15Psi,一个气球)下在60℃搅拌24小时。完成后,将混合物用水(100mL)稀释并且用EtOAc(200mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到残余物,将其通过硅胶柱层析纯化(用EtOAc:PE=20%洗脱),得到化合物025a(3g,52.85%产率),为黄色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:430.9。

[0680] 步骤2:N-[4-[[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]亚氨磺酰基]苯基]乙酰胺

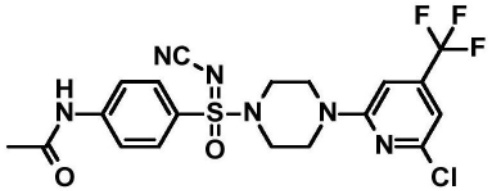
[0681] 

025b

[0682] 在室温向化合物025a(800.0mg,1.86mmol)和氨在THF(2.79mL,2.79mmol)中在甲醇(15mL)中的溶液中分批添加PIDA(1.79g,5.57mmol)。将反应混合物在15℃下搅拌12小时。完成后,混合物用水(100mL)稀释,用EtOAc(100mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(100mL×3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到残余物,其经硅胶色谱法纯化(用

EtOAc:PE＝10％洗脱),得到化合物025b(600mg,69.96％产率),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:461.9。

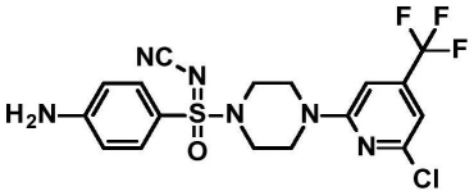
[0683] 步骤3:N-[4-[S-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]-N-氰基-亚氨磺酰基]苯基]乙酰胺

[0684] 

025c

[0685] 向化合物025b(550.0mg,1.19mmol)在MeCN(20mL)中的溶液中添加2,2'-偶氮双(2-甲基丙腈)(293.3mg,1.79mmol)、碳酸钾(329.14mg,2.38mmol)和碘化铜(45.36mg,0.240mmol)。将反应混合物在氧气(1.5L,1.19mmol,1当量)(一个气球压力)下在75℃搅拌12小时。完成后,将混合物用EA(200mL)稀释并过滤。将滤液浓缩得到残余物,将其通过硅胶色谱法(15％ EA的PE溶液)纯化,得到化合物025c(300mg,50.32％产率),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:487.0。

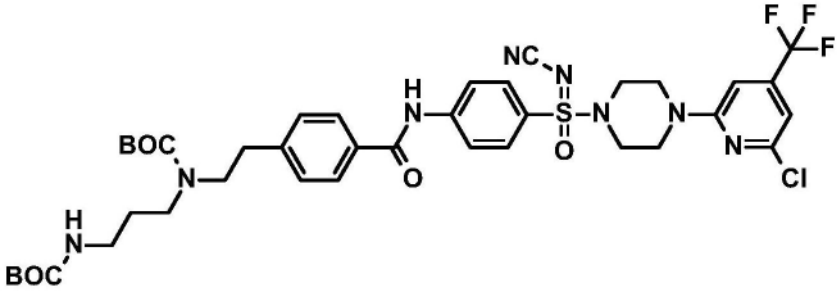
[0686] 步骤4:[(4-氨基苯基)-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]-氧代-λ^{6}-亚磺酰基]氰胺

[0687] 

025d

[0688] 向化合物025c(120.0mg,0.250mmol)在异丙醇(4mL)中的溶液中一次性添加浓盐酸(1.0mL,12mmol)。将混合物在25℃搅拌12小时。完成后,将混合物真空浓缩得到残余物,将其通过制备型TLC纯化(用EtOAc:PE＝50％洗脱),得到化合物025d(70mg,63.85％产率),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:444.9。

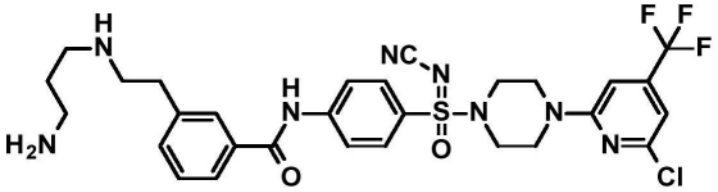
[0689] 步骤5:N-[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基]-N-[2-[3-[[4-[S-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]-N-氰基-亚氨磺酰基]苯基]氨基甲酰基]苯基]乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0690] 

025d

[0691] 向化合物Int-9(79.78mg,0.190mmol)和3-甲基吡啶(43.96mg,0.470mmol,3当量)在MeCN(1.5mL)中的溶液中添加MsCl(0.02mL,0.240mmol),并将混合物在15℃搅拌3小时。然后将化合物025c(70.0mg,0.160mmol)添加混合物中,并将混合物在30℃搅拌12小时。完成后,将混合物真空浓缩,并通过制备型HPLC(FA作为添加剂)纯化残余物,得到化合物025d(80mg,59.86%产率),为白色固体。MS观察值(ESI^+)[$(M+H)^+$]:849.3。

[0692] 步骤6:3-[2-(3-氨基丙基氨基)乙基]-N-[4-[S-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]-N-氰基-亚氨磺酰基]苯基]苯甲酰胺

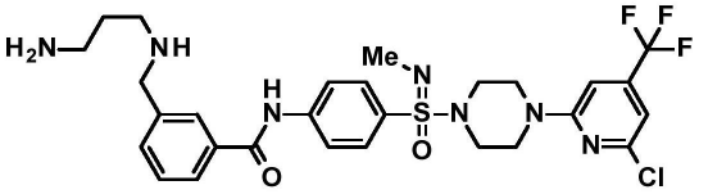
[0693] 

025

[0694] 将化合物025d(70.0mg,0.080mmol)在DCM(2mL)和TFA(0.3mL,0.080mmol)中的混合物在15℃搅拌2小时。完成后,将混合物真空浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(TFA作为添加剂)纯化,得到实例025(20.5mg,29.92%产率),为白色固体。MS观察值(ESI^+)[$(M+H)^+$]:649.3。

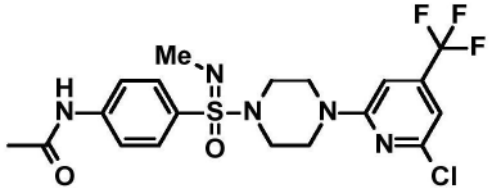
[0695] 实例025:^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 8.33-8.43(m,1H),8.15-8.24(m,2H),7.97-8.07(m,2H),7.83-7.91(m,2H),7.49-7.58(m,2H),7.15-7.18(m,1H),7.01-7.06(m,1H),3.80-3.84(m,4H),3.23-3.32(m,4H),2.86-2.95(m,6H),2.73-2.81(m,2H),1.70-1.81(m,2H)。

[0696] 实例026:3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[S-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]-N-甲基-亚氨磺酰基]苯基]苯甲酰胺

[0697] 

026

[0698] 步骤1:N-[4-[S-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]-N-甲基亚氨磺酰基]苯基]乙酰胺

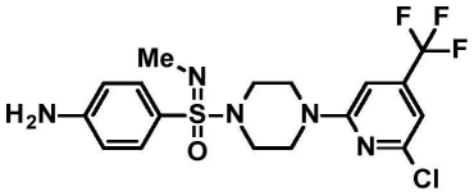
[0699] 

026a

[0700] 向化合物Int-1a(1.0g,3.77mmol)在THF(40mL)中的溶液中一次性添加NCS(1.11g,8.29mmol)。将混合物在45℃搅拌1小时,然后依次将三乙胺(1.58mL,11.31mmol)和

化合物Int-11(800.0mg,3.77mmol)添加到反应混合物中,并在45℃搅拌3小时。完成后,将混合物用水(100mL)稀释并且用EtOAc(150mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(100mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩得到残余物,将其通过硅胶色谱法(20% EA的PE溶液)纯化以得到化合物026a(800mg,40.79%产率),为白色固体。MS观察值(ESI+)[(M+H)+]:476.0。

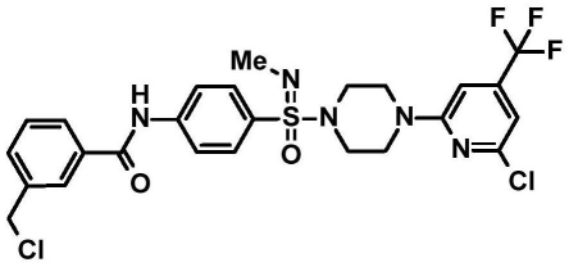
[0701] 步骤2:4-[S-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]-N-甲基-亚氨磺酰基]苯胺

[0702] 

026b

[0703] 将化合物026a(700.0mg,1.47mmol)在THF(15mL)和浓盐酸(4.0mL,48mmol)中的混合物在50℃搅拌2小时。完成后,将混合物真空浓缩,得到残余物,其通过制备型HPLC($NH_3 \cdot H_2O$作为添加剂)纯化,得到化合物026b(500mg,77.1%产率),为白色固体。MS观察值(ESI+)[(M+H)+]:433.9。

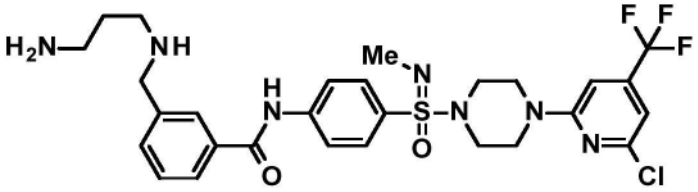
[0704] 步骤3:3-(氯甲基)-N-[4-[S-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]-N-甲基-亚氨磺酰基]苯基]苯甲酰胺

[0705] 

026c

[0706] 向化合物026b(150.0mg,0.350mmol)和3-(氯甲基)苯甲酰氯(78.43mg,0.410mmol)在DCM(4mL)中的混合物中逐滴添加TEA(0.14mL,1.04mmol)。将混合物在20℃搅拌2小时。完成后,混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(100mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL×2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩得到残余物,将其通过制备型HPLC(FA作为添加剂)纯化,得到化合物026c(150mg,73.25%产率),为白色固体。MS观察值(ESI+)[(M+H)+]:586.3。

[0707] 步骤4:3-[2-(3-氨基丙基氨基)乙基]-N-[4-[S-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]-N-氰基-亚氨磺酰基]苯基]苯甲酰胺

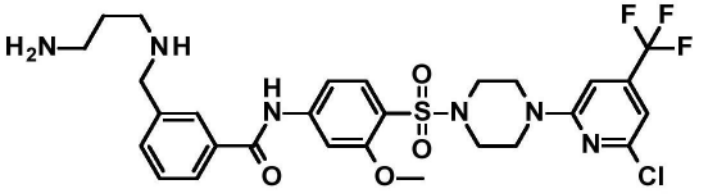
[0708] 

026

[0709] 将化合物026c(100.0mg,0.170mmol)、1,3-二氨基丙烷(101.11mg,1.36mmol)、K_2CO_3(70.7mg,0.510mmol)和KI(0.01mL,0.170mmol)的混合物在60℃搅拌1小时。完成后,将混合物真空浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(HCl作为添加剂)纯化,得到实例026(68.4mg,64.19%产率),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:624.3。

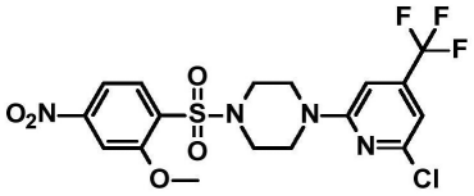
[0710] 实例026:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 10.95-11.12(m,1H),9.63-9.87(m,2H),8.31-8.40(m,1H),8.15-8.27(m,4H),7.98-8.08(m,1H),7.87-7.94(m,2H),7.76-7.87(m,1H),7.54-7.64(m,1H),7.07-7.19(m,1H),6.92-7.01(m,1H),4.15-4.30(m,2H),3.65-3.83(m,4H),2.99-3.20(m,6H),2.88-2.98(m,2H),2.74-2.84(m,3H),1.98-2.16(m,2H)。

[0711] 实例027:3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-3-甲氧基-苯基]苯甲酰胺

[0712] 

027

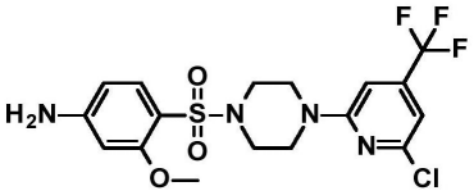
[0713] 步骤1:1-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)磺酰基-哌嗪

[0714] 

027a

[0715] 类似于化合物Int-1b的制备,通过用将4-乙酰氨基苯磺酰氯替换为2-甲氧基-4-硝基苯磺酰氯来制备标题化合物。获得化合物027a(400mg),为浅黄色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:483.0。

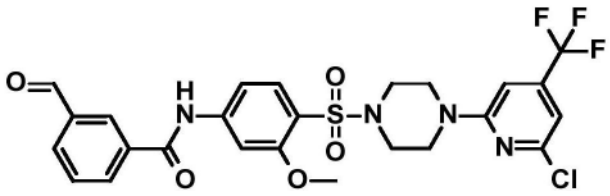
[0716] 步骤2:4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-3-甲氧基苯胺

[0717] 

027b

[0718] 将化合物027a(400.0mg,0.830mmol)和Fe(465.84mg,8.32mmol)在甲醇(15mL)和NH_4Cl(饱和,3mL)中的混合物在65℃下加热1小时。完成后,将混合物过滤,将滤液倒入水(25mL)中并用EtOAc(20mL×2)萃取。合并的有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗化合物027b(320mg,81.91%产率),其直接用于下一步。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:451.1。

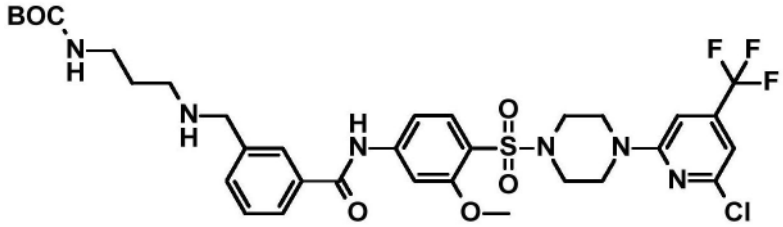
[0719] 步骤3:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-3-甲氧基苯基]-4-甲酰基苯甲酰胺

[0720] 

027c

[0721] 向4-甲酰基苯甲酸(49.95mg,0.330mmol)在DCM(12.86mL)中的混合物中添加草酰氯(42.23mg,0.330mmol,1当量)和一滴DMF。将所得混合物在室温搅拌。完成后,真空除去溶剂,得到残余物,将其添加到化合物027b(150.0mg,0.330mmol)和TEA(0.2mL)、DMAP(25mg)在DCM(12.86mL)中的混合物中。将混合物在室温搅拌1小时。完成后,真空除去溶剂,得到残余物,将其通过硅胶色谱法纯化(用EtOAc:PE=50%洗脱),得到所需产物化合物027c(180mg,33.81%产率),为无色油状物。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:583.0。

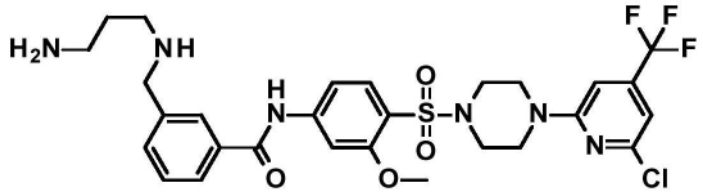
[0722] 步骤4:N-[3-[[3-[[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-3-甲氧基-苯基]氨基甲酰基]苯基]甲基氨基]丙基]氨基甲酸叔丁酯

[0723] 

027d

[0724] 将N-BOC-1,3-二氨基丙烷(89.66mg,0.510mmol)、化合物027c(150.0mg,0.260mmol)和Ti(OEt)$_4$(58.69mg,0.260mmol)在THF(15mL)中的混合物在25℃搅拌2小时。然后,将氰基硼氢化钠(32.34mg,0.510mmol,2当量)添加到该混合物中并将得到的混合物在室温再搅拌1小时。完成后,向该混合物中添加盐水(20mL)。混合物用EtOAc(25mL×2)萃取,用盐水(25mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,经硅胶色谱法纯化(用EtOAc:PE=50%洗脱),得到所需产物化合物027d(40mg,19.3%产率),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:741.2。

[0725] 步骤4:3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-3-甲氧基苯基]苯甲酰胺

[0726] 

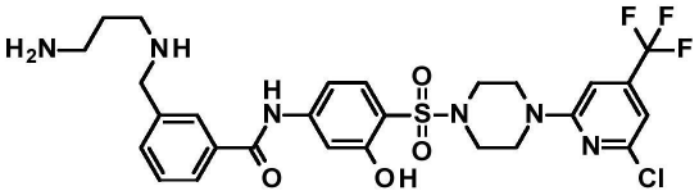
027

[0727] 将化合物027d(60.0mg,0.080mmol)在HCl-二氧六环(5mL,4M)中的混合物在25℃搅拌1小时。完成后,真空除去溶剂,得到残余物,将其通过制备型HPLC(ACN/水=35-45%)

纯化,得到所需产物实例027(TFA作为添加剂),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:641.2。

[0728] 实例027:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 10.68(s,1H),8.23(s,1H),7.99(s,1H),7.85(d,J=7.8Hz,1H),7.80(d,J=1.6Hz,1H),7.70(d,J=8.7Hz,1H),7.54-7.64(m,2H),7.48(t,J=7.7Hz,1H),7.07(s,1H),6.96(s,1H),3.85(s,3H),3.81(s,2H),3.66-3.62(m,4H),3.11-3.18(m,4H),2.84(t,J=7.3Hz,2H),2.62(t,J=6.7Hz,2H),1.74(dd,J=14.0,6.9Hz,2H)。^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δppm-58.72(s,3F)。

[0729] 实例028:3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-3-羟基-苯基]苯甲酰胺

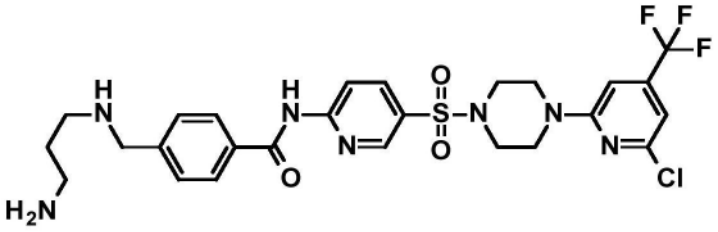
[0730] 

028

[0731] 向实例027(40.0mg,0.060mmol)在DCM(10mL)中的混合物中逐滴添加BBr_3(156.31mg,0.620mmol)。将混合物在室温搅拌2小时。完成后,将混合物倒入20mL冰水中,用DCM(10mL×2)萃取。合并的有机层用$NaHCO_3$水溶液(15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩得到残余物,将其通过制备型HPLC(TFA作为添加剂)纯化,得到实例028(2.6mg,6.03%产率),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:627.2。

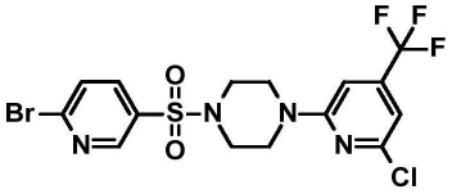
[0732] 实例028:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 8.06(s,1H),8.00(d,J=7.4Hz,1H),7.58-7.77(m,4H),7.24(d,J=8.4Hz,1H),6.93(s,1H),6.83(s,1H),4.32(s,2H),3.71(s,4H),3.26-3.29(m,4H),3.19(s,2H),3.05(s,2H),2.10(s,2H)。^{19}FNMR(376MHz,CD_3OD)δppm-66.50(s,3F)。

[0733] 实例029:4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-2-吡啶基]苯甲酰胺

[0734] 

029

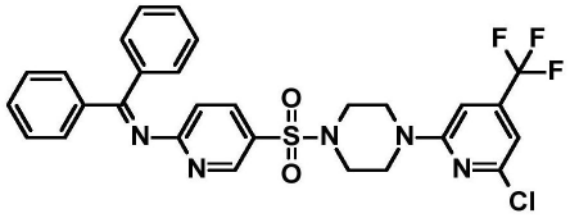
[0735] 步骤1:1-[(6-溴-3-吡啶基)磺酰基]-4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪

[0736] 

029a

[0737] 类似于化合物Int-1b的制备,通过用将4-乙酰氨基苯磺酰氯替换为溴-吡啶-3-磺酰氯来制备标题化合物。获得化合物029a(350mg),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:484.9。

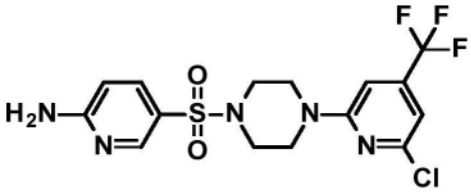
[0738] 步骤2:N-[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-2-吡啶基]-1,1-二苯基-甲亚胺

[0739] 

029b

[0740] 将化合物029a(350.0mg,0.720mmol)、苯甲亚胺(200mg,1.10mmol)、三(二苄叉丙酮)二钯(0)(65.99mg,0.070mmol)、(R)-BINAP(44.87mg,0.070mmol)和Cs_2CO_3(352.18mg,1.08mmol)在1,4-二氧六环(15mL)中的混合物在N_2下于90℃加热16小时。冷却至室温后,将混合物过滤,并将滤液真空浓缩,得到残余物,将其通过硅胶色谱法纯化(用EtOAc:PE=20%洗脱),得到所需产物化合物029b(300mg,39.07%产率),为淡黄色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:586.1。

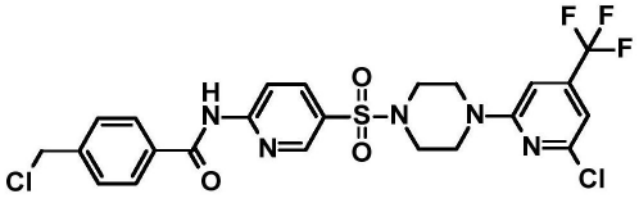
[0741] 步骤3:5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吡啶-2-胺

[0742] 

029c

[0743] 向化合物029b(200.0mg,0.340mmol)在THF(10mL)中的混合物中添加盐酸(0.5mL,6mmol)。在25℃,将该混合物搅拌1小时。完成后,真空除去溶剂,通过硅胶色谱法纯化(用EtOAc:PE=70%洗脱),得到所需产物化合物029c(120mg,80.02%产率),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:422.1。

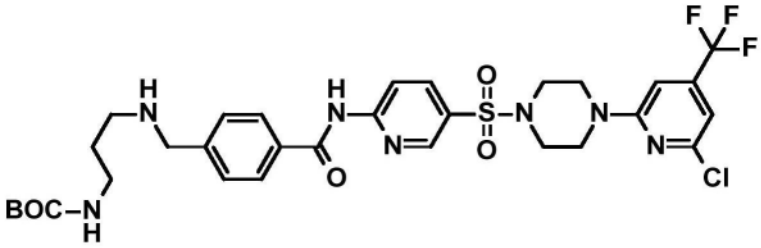
[0744] 步骤4:4-(氯甲基)-N-[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-2-吡啶基]苯甲酰胺

[0745] 

029d

[0746] 类似于化合物Int-2的制备,通过将化合物Int-1替换为化合物029c来制备化合物029d。获得化合物029d(17mg),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:574.0。

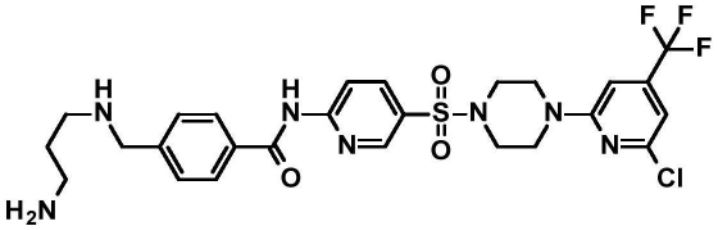
[0747] 步骤5:N-[3-[[4-[[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-2-吡啶基]氨基甲酰基]苯基]甲基氨基]丙基]氨基甲酸叔丁酯

[0748] 

029e

[0749] 类似于化合物001a的制备,通过在步骤1中将化合物Int-2替换为化合物029d来制备化合物029e。获得化合物029e(40mg),为无色油状物。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:712.1。

[0750] 步骤6:4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-2-吡啶基]苯甲酰胺

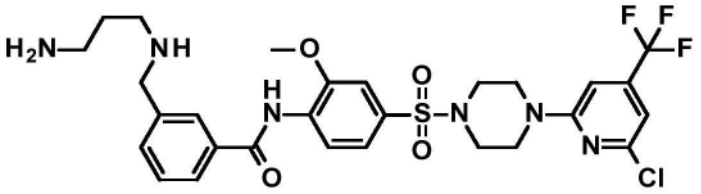
[0751] 

029

[0752] 类似于实例001的制备,通过在步骤2中将化合物001a替换为化合物029e来制备标题化合物。获得实例029(4mg),其为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:612.2。

[0753] 实例029:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 8.71(d,J=2.3Hz,1H),8.44(d,J=8.9Hz,1H),8.35(s,2H),8.21(dd,J=8.9,2.3Hz,1H),7.99(d,J=8.0Hz,2H),7.47(d,J=8.0Hz,2H),7.10(s,1H),6.97(s,1H),3.76(s,6H),3.07(s,4H),2.84(s,2H),2.56(d,J=6.2Hz,2H),1.69(s,2H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d6)δppm-63.45(s,3F)。

[0754] 实例030:3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-2-甲氧基-苯基]苯甲酰胺

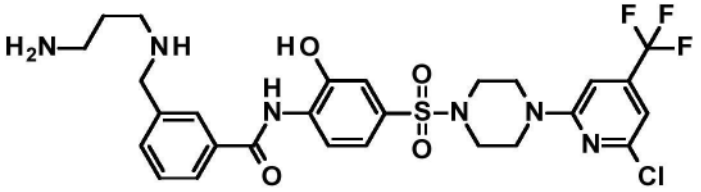
[0755] 

030

[0756] 类似于实例027的制备,通过在步骤1中将2-甲氧基-4-硝基苯磺酰氯替换为3-甲氧基-4-硝基苯磺酰氯来制备标题化合物。获得呈白色固体的实例030(4mg)。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:641.2。

[0757] 实例030:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 9.61(s,1H),8.23(d,J=8.4Hz,1H),7.92(s,1H),7.82(d,J=7.6Hz,1H),7.58(d,J=7.1Hz,1H),7.49(t,J=7.4Hz,1H),7.41(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),7.32(d,J=1.5Hz,1H),7.10(s,1H),6.97(s,1H),3.97(s,3H),3.75(d,J=19.4Hz,6H),3.05(s,4H),2.84(s,2H),2.60(s,2H),1.71(s,2H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d6)δppm-63.46(s,3F)。

[0758] 实例031:3-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基-2-羟基-苯基]苯甲酰胺

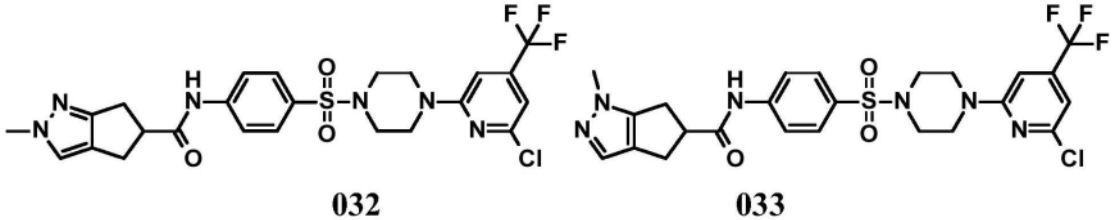
[0759] 

031

[0760] 类似于实例028的制备,通过将实例027替换为实例030来制备标题化合物。获得呈白色固体的实例031(6mg)。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:627.2。

[0761] 实例031:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 8.27(d,J=8.4Hz,1H),7.95(s,1H),7.81(d,J=7.4Hz,1H),7.56(d,J=7.4Hz,1H),7.49(t,J=7.6Hz,1H),7.16(s,1H),7.07(s,1H),6.98(d,J=8.7Hz,2H),3.80(s,2H),3.66(s,4H),2.87(dd,J=19.4,12.4Hz,6H),2.61(t,J=6.3Hz,2H),1.65-1.81(m,2H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d6)δppm-63.50(s,3F)。

[0762] 实例032和033:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2-甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-甲酰胺(实例032)和N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-1-甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-甲酰胺(实例033)

[0763] 

032 033

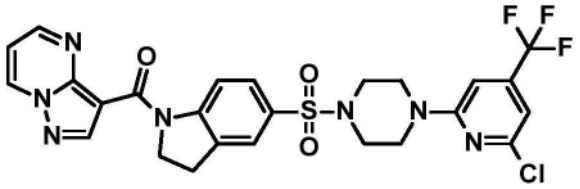
[0764] 向化合物Int-1(130mg,0.309mmol)在DCM(5mL)中的混合溶液中添加DIEA(0.204mL,1.24mmol)、三光气(45.83mg,0.154mmol),并在0℃搅拌15分钟。然后,将化合物

Int-12A和12B的混合物(80.6,mg,0.340mmol)添加到混合物中,并在0℃再搅拌2小时。完成后,将混合物用水(20mL)淬灭,用DCM(10mL×2)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩得到残余物,将其通过制备型HPLC(NH_4HCO_3作为添加剂)纯化,得到110mg所需产物的混合物。进一步经SFC纯化,得到纯的实例032(19.2mg,10.73%产率),为白色固体,以及实例033(19.2mg,10.73%产率),为白色固体。

[0765] 实例032:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.55-7.61(m,4H),6.70(s,1H),6.59(s,1H),6.53(s,1H),4.59(s,2H),4.52(s,2H),3.78(s,3H),3.65(s,4H),3.01(s,4H)。^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)-65.03。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:570.1。

[0766] 实例033:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.64 -7.69(m,4H),7.18(s,1H),6.77(s,1H),6.60(s,1H),4.62(d,J=6.9Hz,4H),3.93(s,3H),3.72(s,4H),3.09(s,4H).^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)-65.03。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:570.1。

[0767] 实例034:[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚啉-1-基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基-甲酮

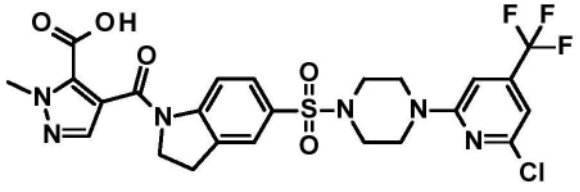
[0768] 

034

[0769] 向吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(84.44mg,0.520mmol)在DCM(6mL)中的溶液中添加草酰氯(0.3mL)并将反应物在室温搅拌3小时。将反应混合物真空浓缩得到粗残余物,将其重新溶解在4mL DCM中。向化合物Int-4(50.0mg,0.110mmol)和DIPEA(129mg,1.0mmol)在DCM(4mL)中的溶液中逐滴添加上述溶液。将反应物在室温搅拌4小时。然后,将混合物真空浓缩并通过硅胶色谱纯化(用EtOAc:PE=50%洗脱),得到实例034(9mg,13.54%产率),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:592.1。

[0770] 实例034:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 9.28(dd,J=7.0,1.7Hz,1H),8.70-8.77(m,1H),8.60(d,J=4.5Hz,1H),8.15(d,J=7.8Hz,1H),7.63(s,1H),7.48(dd,J=39.6,7.9Hz,1H),7.23-7.29(m,1H),7.10(s,1H),6.97(s,1H),4.37(dd,J=10.3,6.5Hz,2H),3.73(s,4H),3.21(t,J=7.0Hz,2H),2.99(s,4H)。^{19}FNMR(376MHz,DMSO-d6):δppm-63.46(s,3F)。

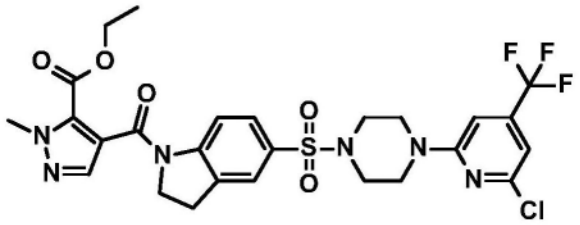
[0771] 实例035:4-[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚啉-1-羰基]-2-甲基-吡唑-3-甲酸

[0772] 

035

[0773] 步骤1:4-[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚啉-1-羰

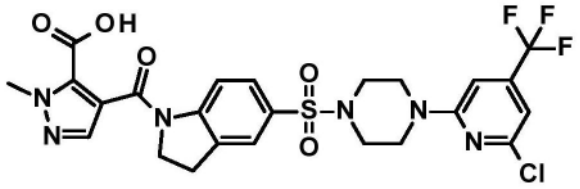
基]-2-甲基-吡唑-3-甲酸乙酯

[0774] 

035a

[0775] 类似于实例034的制备,通过将吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸替换为5-乙氧羰基-1-甲基-吡唑-4-甲酸替代来制备化合物035a。获得化合物035a(50mg),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:627.2。

[0776] 步骤2:4-[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚啉-1-羰基]-2-甲基-吡唑-3-甲酸

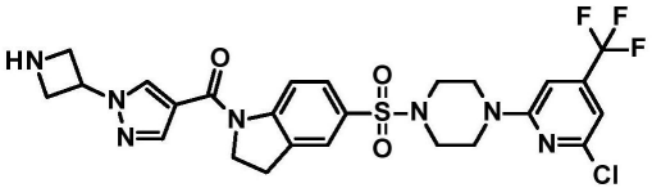
[0777] 

035

[0778] 乙基化合物035a(20mg,0.032mmol)和LiOH(2.93mg,0.128mmol)在THF/MeOH/水(4/4/1mL)中的溶液。将所得混合物在室温搅拌16小时。向该混合物中添加0.1mL 2M HCl水溶液。将得到的混合物真空浓缩得到残余物,将其通过制备型HPLC纯化,得到实例035(3.5mg,18.21%产率),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:599.1。

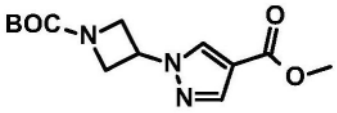
[0779] 实例035:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 8.41(d,J=8.4Hz,1H),7.83(s,1H),7.75 - 7.65(m,2H),6.93(s,1H),6.83(s,1H),4.04(s,2H),3.86(s,3H),3.74(dd,J=12.5,7.6Hz,4H),3.24(t,J=7.7Hz,2H),3.07(dd,J=16.9,12.0Hz,4H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δppm-66.46(s,3F)。

[0780] 实例036:[1-(氮杂环丁烷-3-基)吡唑-4-基]-[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚-1-基]甲酮

[0781] 

036

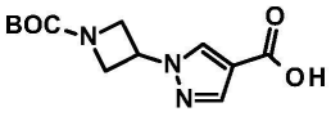
[0782] 步骤1:1-(1-叔丁氧基羰基氮杂环丁烷-3-基)吡唑-4-甲酸甲酯

[0783] 

036a

[0784] 向1H-吡唑-4-甲酸甲酯(63mg,0.500mmol)在MeCN(10mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(325.56mg,0.999mmol)和3-溴氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(129.75mg,0.999mmol)。将所得悬浮混合物在90℃搅拌16小时。完成后,将混合物真空浓缩得到残余物,将其通过硅胶色谱法纯化(用EtOAc:PE=50%洗脱),得到所需的粗化合物036a(50mg,71.32%产率),为白色固体。MS观察值(ESI+)[(M+H)+]:281.0。

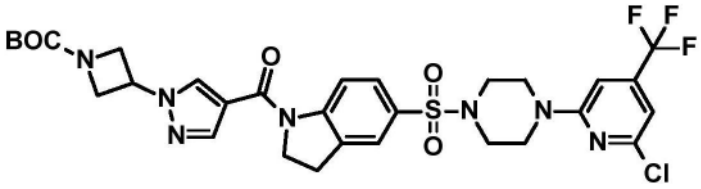
[0785] 步骤2:1-(1-叔丁氧基羰基氮杂环丁烷-3-基)吡唑-4-甲酸

[0786] 

036b

[0787] 将化合物036a(50mg,0.178mmol)和LiOH(8.18mg,0.355mmol)在THF/MeOH/水(5/5/0.5mL)中的溶液在室温搅拌16小时。完成后,将混合物真空浓缩得到残余物,将其通过硅胶色谱法纯化(用EtOAc:PE=50%洗脱),得到所需的粗化合物036b(30mg,63.05%产率),为白色固体。MS观察值(ESI+)[(M+H)+]:267.1。

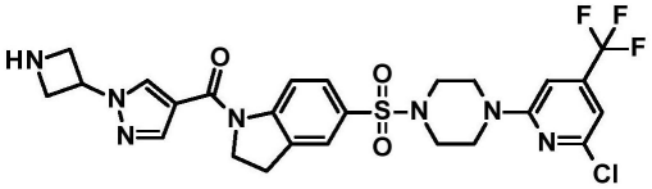
[0788] 步骤3:3-[4-[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚啉-1-羰基]吡唑-1-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0789] 

036c

[0790] 向化合物036b(30mg,0.112mmol)在MeCN(45mL)中的溶液中添加1-甲基咪唑(27.61mg,0.337mmol)、TCFH(62.86mg,0.224mmol)。将所得混合物在室温搅拌15分钟。然后将化合物Int-4的溶液添加到混合物中,并将混合物在25℃搅拌16小时。完成后,将反应用10mL水淬灭,用DCM(10mL×2)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到残余物,将其通过制备型TLC(EtOAc:PE=50%)纯化,得到化合物036c(30mg,19.2%产率),为无色油状物。MS观察值(ESI+)[(M+H)+]:696.1。

[0791] 步骤4:[1-(氮杂环丁烷-3-基)吡唑-4-基]-[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚-1-基]甲酮

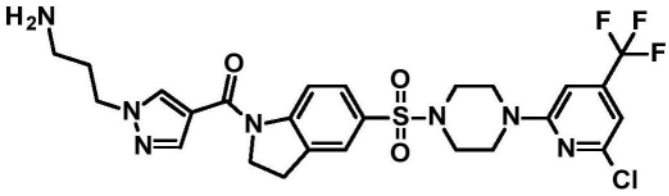
[0792] 

036

[0793] 向化合物036(30mg,0.034mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加TFA(2mL)。将混合物在25℃搅拌3小时。随后将混合物真空浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC纯化,得到实例036(5mg,11.08%产率),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:596.1。

[0794] 实例036:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 8.28(d,J=7.2Hz,2H),8.14(s,1H),7.60(dd,J=40.0,31.3Hz,2H),6.91(s,1H),6.82(s,1H),5.54-5.42(m,1H),4.52(d,J=6.8Hz,4H),4.43(t,J=8.4Hz,2H),3.77-3.68(m,4H),3.34(d,J=8.4Hz,2H),3.12-3.02(m,4H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δppm-63.46(s,3F)。

[0795] 实例037:[1-(3-氨基丙基)吡唑-4-基]-[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚啉-1-基]甲酮

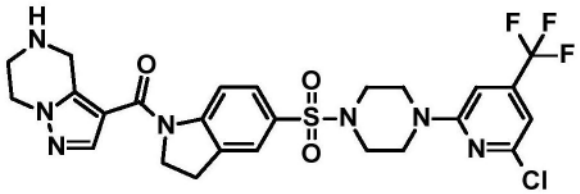
[0796] 

037

[0797] 类似于实例036的制备,通过在步骤1中将3-溴氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯替换为N-(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。获得化合物037a(50mg),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:597.2。

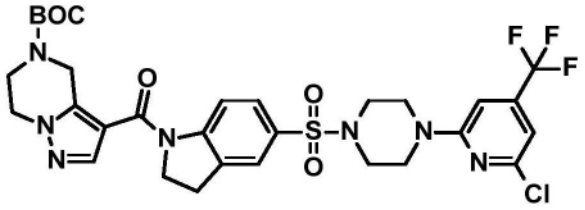
[0798] 实例037:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 8.44(d,J=22.7Hz,2H),8.26(d,J=8.5Hz,1H),7.97(s,1H),7.60(d,J=11.2Hz,1H),7.46(dd,J=40.1,7.7Hz,1H),7.09(s,1H),6.96(s,1H),4.40(s,2H),4.26(s,2H),3.72(s,4H),3.28(d,J=6.2Hz,2H),2.97(s,4H),2.67(s,2H),2.03(s,2H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δppm-63.47(s,3F)。

[0799] 实例038:[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚啉-1-基]-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)甲酮

[0800] 

038

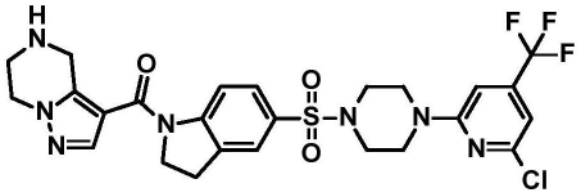
[0801] 步骤1:3-[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚啉-1-羰基]-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-甲酸叔丁酯

[0802] 

038a

[0803] 类似于实例034的制备,通过将吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酸替换为5-叔丁氧基羰基-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酸来制备标题化合物。获得化合物038a(95mg),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:696.2。

[0804] 步骤2:[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚啉-1-基]-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)甲酮

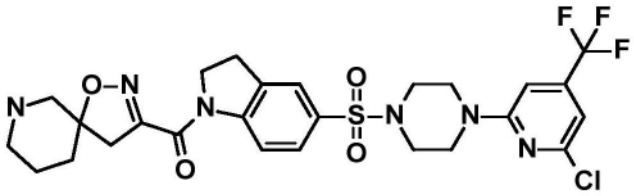
[0805] 

038

[0806] 将化合物038a(95.0mg,0.140mmol)在2M HCl/EA(10mL)中在室温搅拌4小时。完成后,真空除去溶剂,得到粗产物,将其通过制备型HPLC(TFA作为添加剂)纯化,得到实例038(40mg,46.11%产率)。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:596.2。

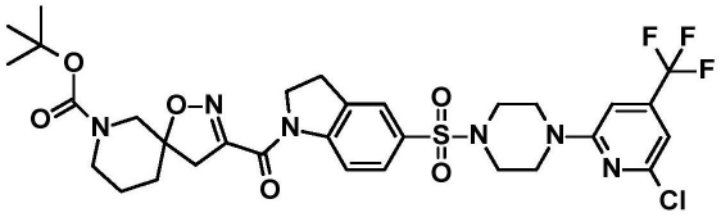
[0807] 实例038:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 8.20(d,J=8.5Hz,1H),7.94(s,1H),7.63-7.54(m,2H),7.09(s,1H),6.97(s,1H),4.40(t,J=8.4Hz,2H),4.09(d,J=11.5Hz,2H),4.02(s,2H),3.72(s,4H),3.24(t,J=8.3Hz,2H),3.12(s,2H),2.97(d,J=4.2Hz,4H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δppm-63.47(s,3F)。

[0808] 实例039:[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚-1-基]-(1-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)甲酮

[0809] 

039

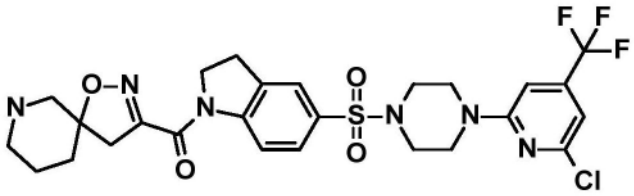
[0810] 步骤1:3-[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚啉-1-羰基]-1-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-9-甲酸叔丁酯

[0811] 

039a

[0812] 向7-(叔丁氧基羰基)-1-氧杂-2,7-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-甲酸(35mg,123μmol)在MeCN(2.5mL)中的溶液中添加1-甲基咪唑(30.3mg,369μmol)和HATU(69.1mg,246μmol)。将所得混合物在室温搅拌15分钟。然后添加化合物Int-4(59mg,132μmol)的MeCN溶液。将混合物在25℃搅拌5小时。完成后,用水(10mL)淬灭反应。用EtOAc(10mL×3)萃取反应混合物。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗化合物039a(80mg,91%产率),为黄色油状物。MS观察值(ESI$^+$)[(M+Na)$^+$]:735.60。

[0813] 步骤2:[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚-1-基]-(1-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)甲酮

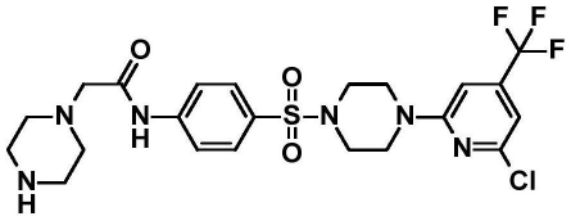
[0814] 

039

[0815] 将化合物039a(70mg,98.2μmol)溶解于DCM(7.5mL)中,然后添加TFA(2mL,98.2μmol)。将反应在室温搅拌并持续2小时完成。完成后,将反应物在真空中浓缩,以得到粗产物,将该粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体状的实例039(34.87mg,产率46.4%)。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:613.3。

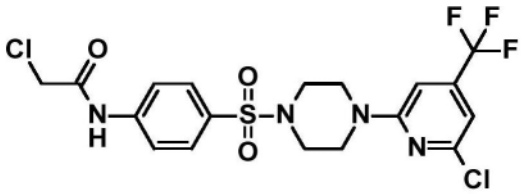
[0816] 实例039:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.8-9.1(m,1H),8.6-8.8(m,1H),8.24(brd,1H,J=7.6Hz),7.5-7.8(m,2H),7.09(s,1H),6.98(s,1H),4.42(s,2H),3.7-3.8(m,4H),3.1-3.3(m,6H),2.9-3.0(m,5H),1.7-2.1(m,4H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δppm-63.46(m,3F)。

[0817] 实例040:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2-哌嗪-1-基-乙酰胺

[0818] 

040

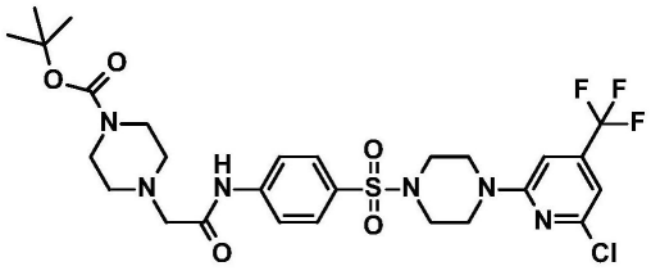
[0819] 步骤1:2-氯-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]乙酰胺

[0820] 

040a

[0821] 将化合物Int-1(100mg,238μmol)、氯乙酰氯(67.1mg,594μmol)和DIPEA(468mg,3.62mmol)在室温搅拌4小时。完成后,用EtOAc(50mL×3)萃取反应混合物。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗产物040a(118mg,100%产率),为黄色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:496.8。

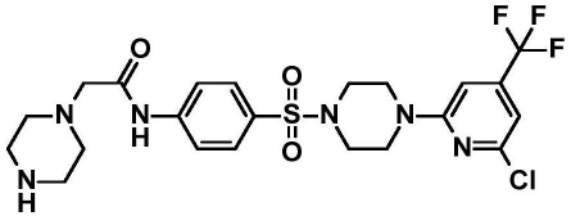
[0822] 步骤2:4-[2-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯胺基]-2-氧代-乙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0823] 

040b

[0824] 将化合物040b(60mg,121μmol)和哌嗪-1-甲酸叔丁酯(44.9mg,241μmol)溶解在DCM(10mL)中,然后添加DIPEA(46.8mg,63.2μL,362μmol)。将反应在室温搅拌1小时。完成后,用EtOAc(50mL×3)萃取反应混合物。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗产物040b(75mg,96.1%产率),为黄色油状物。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:647.8。

[0825] 步骤3:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2-哌嗪-1-基-乙酰胺

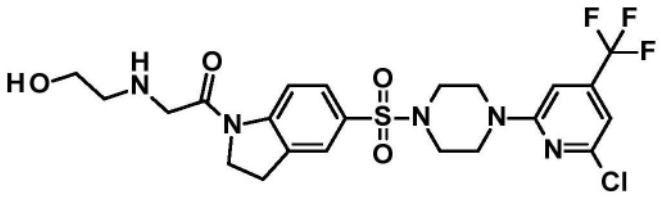
[0826] 

040

[0827] 将化合物040b(70mg,108μmol)在DCM(5mL)和TFA(2mL,108μmol)中在室温搅拌2小时。完成后,将反应混合物真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型HPLC(TFA作为添加剂)纯化,得到实例040(29mg,38.5%产率),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:547.5。

[0828] 实例040:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.4-8.7(m,2H),7.82(d,2H,J=8.7Hz),7.66(d,2H,J=8.8Hz),7.01(s,1H),6.8-6.9(m,1H),3.64(br d,4H,J=4.6Hz),3.10(s,6H),2.89(d,4H,J=4.4Hz),2.7-2.8(m,4H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δppm-63.46(m,3F)。

[0829] 实例041:1-[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚啉-1-基]-2-(2-羟基乙基氨基)乙酮

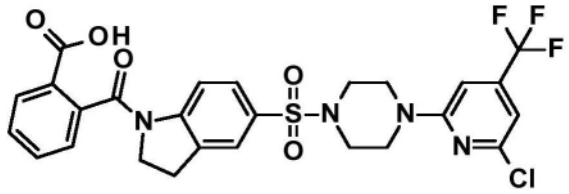
[0830] 

041

[0831] 类似于化合物040的制备,通过在步骤1中将化合物Int-1替换为化合物Int-4并且在步骤2中将哌嗪-1-甲酸叔丁酯替换为2-氨基乙醇来制备标题化合物。获得实例041(20mg),其为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:548.5。

[0832] 实例041:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.8-9.1(m,2H),8.21(d,1H,J=8.3Hz),7.5-7.8(m,2H),7.09(s,1H),6.9-7.0(m,1H),4.0-4.3(m,4H),3.72(br s,6H),3.08(s,2H),2.97(s,4H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δppm-63.45(m,3F)。

[0833] 实例042:2-[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚-1-羰基]苯甲酸

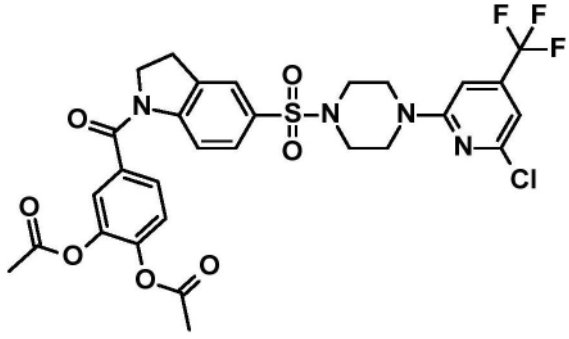
[0834] 

042

[0835] 类似于实例035的制备,通过在步骤1中将5-乙氧羰基-1-甲基-吡唑-4-甲酸替换为2-甲氧羰基苯甲酸来制备标题化合物。获得实例042(15.1mg),其为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:595.2。

[0836] 实例042:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.30(br d,J=8.4Hz,1H),8.08-7.93(m,1H),7.79-7.55(m,4H),7.53-7.43(m,1H),7.09(s,1H),6.97(s,1H),3.76-3.63(m,6H),3.14(br s,1H),3.06-2.82(m,5H)。

[0837] 实例043:[2-乙酰氧基-4-[5-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基吲哚啉-1-羰基]苯基]乙酸酯

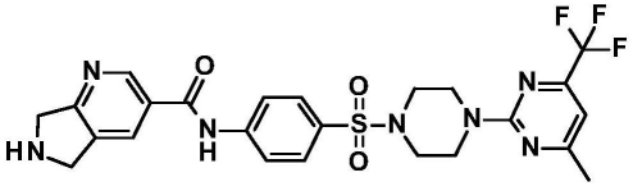
[0838] 

043

[0839] 类似于化合物039a的制备步骤,通过用将(叔丁氧基羰基)-1-氧杂-2,7-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-甲酸替换为7-3,4-二乙酰氧基苯甲酸替换来制备标题化合物。获得实例043(9mg),其为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:667.6。

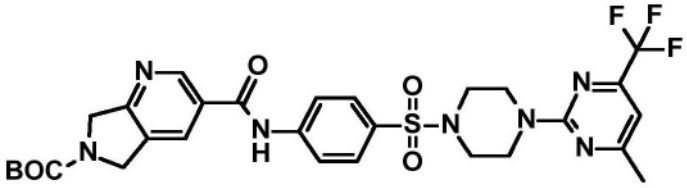
[0840] 实例043:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.5-7.8(m,4H),7.42(s,1H),7.10(s,1H),6.97(s,1H),5.75(s,1H),3.9-4.2(m,2H),3.6-3.8(m,4H),3.1-3.3(m,2H),2.97(brt,4H,J=4.8Hz),2.30(d,6H,J=8.8Hz)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δppm-63.46(m,3F)。

[0841] 实例044:N-[4-[4-[4-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺

[0842] 

044

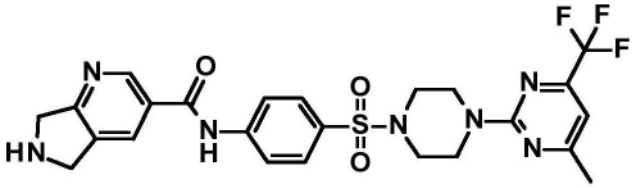
[0843] 步骤1:3-[[4-[4-[4-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]氨基甲酰基]-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-6-甲酸叔丁酯

[0844] 

044a

[0845] 向6-叔丁氧基羰基-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酸(80.0mg,0.300mmol)在ACN(1mL)中的溶液中一次性添加3-甲基吡啶(56.38mg,0.610mmol)、甲磺酰氯(0.04mL,0.450mmol,1.5当量)。将反应物在50℃下加热1小时,然后将化合物Int-13(133.66mg,0.330mmol)添加到混合物中。将反应在50℃再搅拌3小时。完成后,混合物用水(20mL)稀释,用DCM(20mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型HPLC(TFA作为添加剂)纯化,得到实例044a(85mg,43.36%产率),为黄色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:648.2。

[0846] 步骤2:N-[4-[4-[4-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺盐酸盐

[0847] 

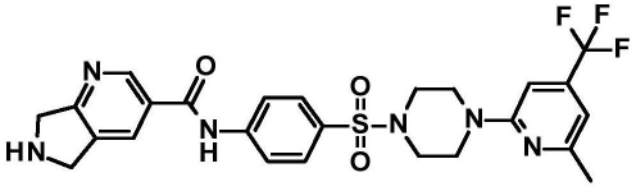
044

[0848] 将化合物044a(85.0mg,0.130mmol)在DCM(1.0mL)和TFA(0.5mL)中的混合物在25℃搅拌1小时。完成后,将反应溶液真空浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(HCl作为添

加剂)纯化,得到实例044(74mg,95.99%产率),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:548.2。

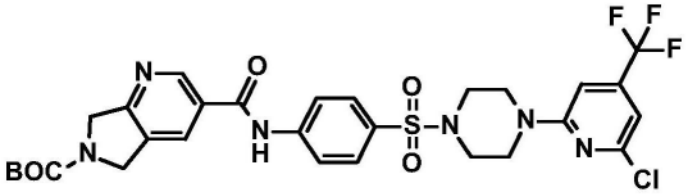
[0849] 实例044:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 11.03-10.97(m,1H),10.30-10.09(m,2H),9.11-9.05(m,1H),8.41-8.32(m,1H),8.11-8.01(m,2H),7.79-7.71(m,2H),6.96(s,1H),4.68-4.62(m,2H),4.59-4.53(m,2H),3.90-3.79(m,4H),3.03-2.92(m,4H),2.37(s,3H)。

[0850] 实例045:N-[4-[4-[6-甲基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺

[0851] 

045

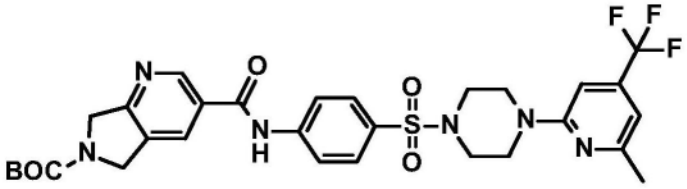
[0852] 步骤1:3-[[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]氨基甲酰基]-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-6-甲酸叔丁酯

[0853] 

045a

[0854] 类似于化合物044a的制备步骤,通过将化合物Int-13替换为化合物Int-1来制备化合物045a。获得化合物045a(34mg),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:667.2。

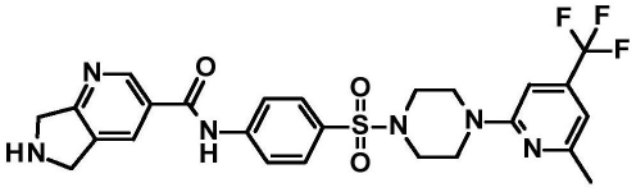
[0855] 步骤2:N-[4-[4-[6-甲基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺

[0856] 

[0857] 045b

[0858] 将三甲基硼氧烷(33.95mg,0.270mmol)、化合物045b(150.0mg,0.220mmol)、K_3PO_4(67.9mg,0.320mmol)和氯[(二(1-金刚烷基)-N-丁基膦)-2-(2-氨基联苯)]钯(II)(15.03mg,0.020mmol)在THF(8mL)和水(0.800mL)中的混合物在70℃下在氩气搅拌3小时。完成后,将混合物倒入水(100mL)中,用EA(100mL×2)萃取。合并的有机层用盐水(100mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩得到残余物,将其通过制备型HPLC(FA作为添加剂)纯化,得到化合物045b(105mg,85.44%产率),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:647.2。

[0859] 步骤3:N-[4-[4-[6-甲基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺

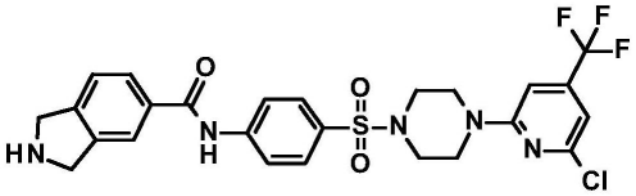
[0860] 

045

[0861] 将化合物045b(100.0mg,0.150mmol)在DCM(2mL)和TFA(1.0mL)中的溶液在25℃搅拌1小时。完成后,将混合物真空浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(HCl作为添加剂)纯化,得到实例045(48.3mg,53.55%产率),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:547.3。

[0862] 实例045:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 11.09-11.24(m,1H),10.38-10.62(m,2H),9.06-9.14(m,1H),8.36-8.42(m,1H),8.04-8.16(m,2H),7.67-7.86(m,2H),6.90-6.98(m,1H),6.76-6.85(m,1H),4.57(br t,J=5.50Hz,4H),3.68-3.79(m,4H),2.90-3.04(m,4H),2.35-2.43(m,3H)。

[0863] 实例046:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]异吲哚啉-5-甲酰胺

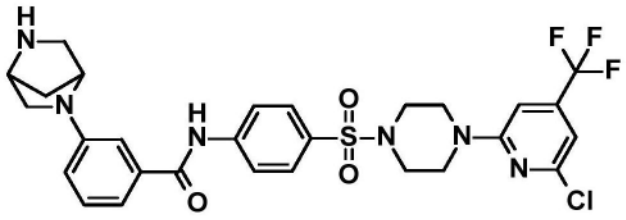
[0864] 

[0865] 046

[0866] 类似于实例044的制备,通过在步骤1中将6-叔丁氧基羰基-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酸替换为化合物Int-14并将化合物Int-13替换为化合物Int-1来制备标题化合物。得到实例045(22.85mg)。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:566.1。

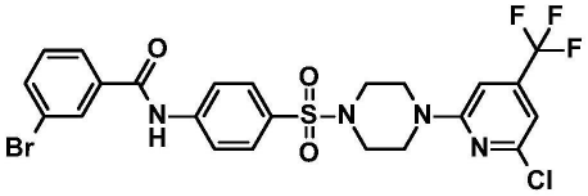
[0867] 实例046:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.87-10.64(m,1H),10.11-9.70(m,2H),8.12-8.03(m,2H),8.01-7.93(m,2H),7.82-7.68(m,2H),7.61-7.52(m,1H),7.13-7.02(m,1H),6.95(s,1H),4.75-4.42(m,4H),3.78-3.64(m,4H),2.98(br t,J=4.6Hz,4H)。

[0868] 实例047:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-(2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯甲酰胺

[0869] 

047

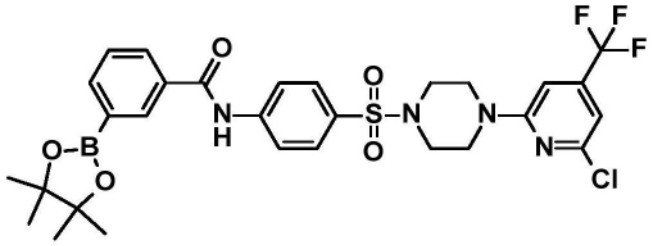
[0870] 步骤1:3-溴-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

[0871] 

047a

[0872] 将化合物Int-1(0.5g,1.19mmol)、3-溴苯甲酰氯(0.3g,1.36mmol)和TEA(331μL,2.38mmol)在DCM(12mL)中的混合物在室温搅拌过夜。完成后,将混合物用水(20mL)淬灭,用DCM(30mL)稀释。将有机层用盐水(25mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗化合物047a(700mg,95.7%产率),为淡黄色固体。MS观察值(ESI+)[(M+H)+]:604.8。

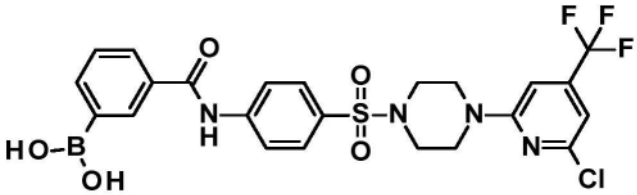
[0873] 步骤2:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酰胺

[0874] 

047b

[0875] 将化合物047a(1.0g,1.66mmol)、双(频哪醇)硼(463mg,1.82mmol)和乙酸钾(406mg,4.14mmol)在1,4-二氧六环(5mL)中的的混合物脱气5分钟,然后添加1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(67.6mg,82.8μmol)。将反应混合物在密封管中在90℃搅拌2小时。完成后,将反应冷却至室温,用水(100mL)淬灭,用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法纯化(用EtOAc:PE=30%洗脱),得到化合物047b(0.6g,55.4%产率),为橙色油状物。MS观察值(ESI+)[(M+H)+]:651.3。

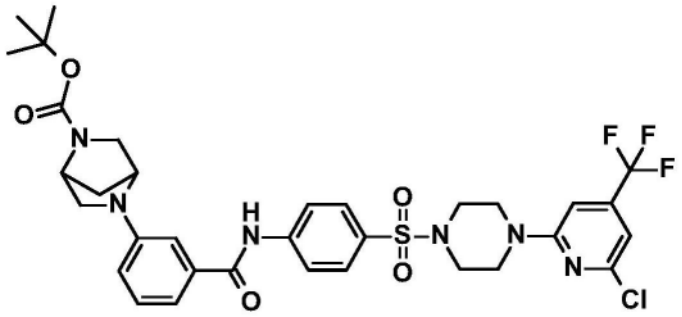
[0876] 步骤3:[3-[[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]氨基甲酰基]苯基]硼酸

[0877] 

047c

[0878] 将化合物047b(0.5g,768μmol)溶解在1,4-二氧六环(10mL)中,然后添加6N HCl(2mL,12mmol)。将反应在90℃加热4小时。完成后,将反应真空浓缩,得到粗品047c(0.4g,91.6%),为棕色油状物,其直接用于下一步。

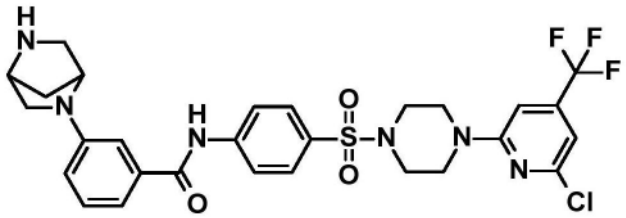
[0879] 步骤4:5-[3-[[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]氨基甲酰基]苯基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[0880] 

047d

[0881] 将化合物047c(130mg,229μmol)、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(45.3mg,229μmol)、氯化铜(I)(22.6mg,229μmol)、TEA(100μL,686μmol)和分子筛4Å(0.2g,229μmol)在MeCN(5mL)中的混合物在空气中搅拌12小时。然后过滤混合物,将滤液真空浓缩,得到粗绿色残余物,将其通过硅胶色谱法(用EtOAc:PE=40%洗脱)纯化,得到化合物047d(90mg,54.6%产率),为黄色油状物。MS观察值(ESI+)[(M+H)$^+$]:721.2。

[0882] 步骤5:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-[2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]苯甲酰胺

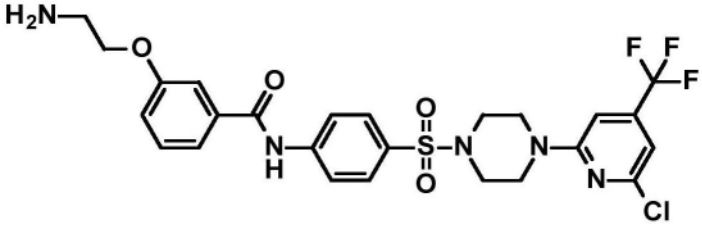
[0883] 

047

[0884] 将化合物047d(100mg,139μmol)溶解于DCM(5mL)中,然后添加TFA(2mL,139μmol)。将反应在室温搅拌1小时。完成后,将反应物真空浓缩,通过制备型HPLC(TFA作为添加剂)纯化,得到实例047(1.5mg,1.4%产率),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:621.2。

[0885] 实例047:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 8.00(d,2H,J=8.8Hz),7.82(d,2H,J=8.8Hz),7.3-7.5(m,2H),7.23(s,1H),6.95(s,2H),6.85(s,1H),4.78(s,1H),4.53(s,1H),3.82(dd,1H,J=2.4,10.6Hz),3.7-3.8(m,4H),3.41(br s,3H),3.1-3.2(m,5H),2.35(br d,1H,J=11.4Hz),2.0-2.2(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δppm-66.49(m,3F)。

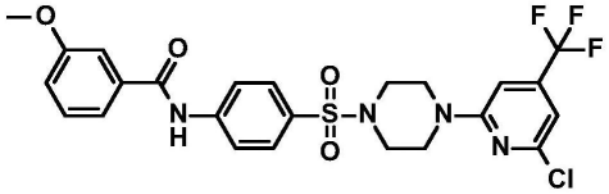
[0886] 实例048:3-(2-氨基乙氧基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

[0887] 

048

[0888] 步骤1:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-甲

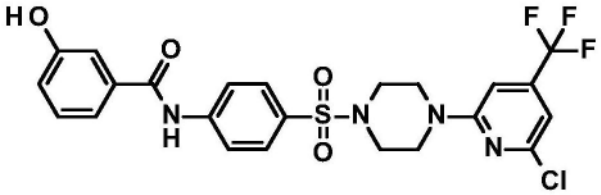
氧基-苯甲酰胺

[0889] 

048a

[0890] 向化合物Int-1(800.0mg,1.9mmol,1当量)在DCM(8mL)中的溶液中依次添加TEA(0.79mL,5.7mmol,3当量)、3-甲氧基苯甲酰氯(0.53mL,3.8mmol,2当量)。将反应物在20℃搅拌1小时。完成后,将混合物用DCM(100mL)稀释,用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤。有机层经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩得到残余物,将其通过制备型HPLC(TFA作为添加剂)纯化,得到化合物048a(1000mg,94.79%产率),为红色固体。MS观察值(ESI+)[$(M+H)^+$]:555.2。

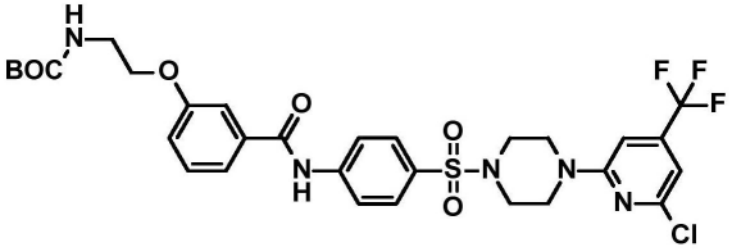
[0891] 步骤2:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-羟基-苯甲酰胺

[0892] 

048b

[0893] 将化合物048a(980.0mg,1.77mmol,1当量)、BBr_3(0.01mL,2.65mmol)在DCM(20mL)中的溶液在20℃搅拌2小时。完成后,将混合物用MeOH(10mL)和水(20mL)淬灭。将混合物用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶色谱法纯化(用EtOAc:PE=20%洗脱),得到化合物048b(810mg,84.8%产率),为红色固体。MS观察值(ESI^+)[$(M+H)^+$]:563.2。

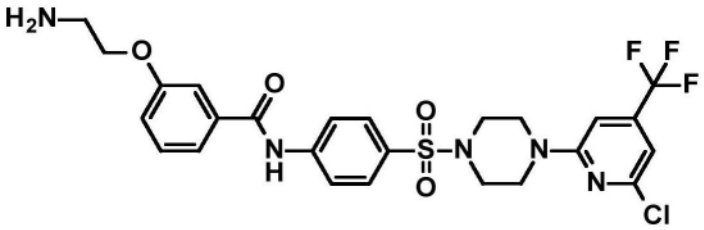
[0894] 步骤3:N-[2-[3-[[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]氨基甲酰基]苯氧基]乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0895] 

048c

[0896] 将化合物048b(150.0mg,0.280mmol)、N-(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯(124.28mg,0.550mmol)和K_2CO_3(114.97mg,0.830mmol)在DMF(1.25mL)中的混合物在90℃搅拌2小时。完成后,将混合物用水(20mL)稀释,然后用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层用水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩得到残余物,将其通过制备型HPLC(TFA作为添加剂)纯化,得到化合物048c(110mg,57.98%产率),为白色固体。MS观察值(ESI+)[$(M+H)^+$]:684.2。

[0897] 步骤4:3-(2-氨基乙氧基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

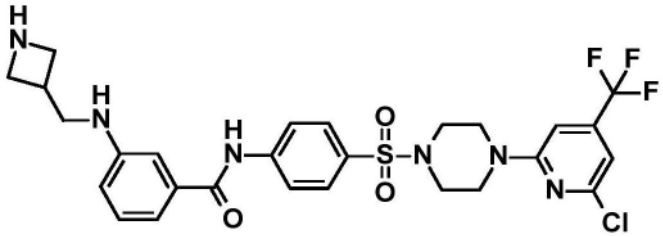
[0898] 

048

[0899] 将化合物048c(110.0mg,0.160mmol)在DCM(1mL)和TFA(0.5mL)中的混合物在20℃搅拌1小时。完成后,将混合物真空浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(HCl作为添加剂)纯化,得到实例048(45mg,45.1%产率),为白色固体。MS观察值(ESI+)[(M+H)$^+$]:584.1。

[0900] 实例048:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm:10.73(s,1H),8.21-8.13(m,3H),8.11-8.05(m,2H),7.78-7.73(m,2H),7.64-7.60(m,1H),7.57-7.54(m,1H),7.52-7.46(m,1H),7.26-7.21(m,1H),7.09(s,1H),6.99-6.94(m,1H),4.31-4.24(m,2H),3.75-3.66(m,4H),3.27-3.21(m,2H),3.02-2.94(m,4H)。

[0901] 实例049:3-(氮杂环丁烷-3-基甲基氨基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

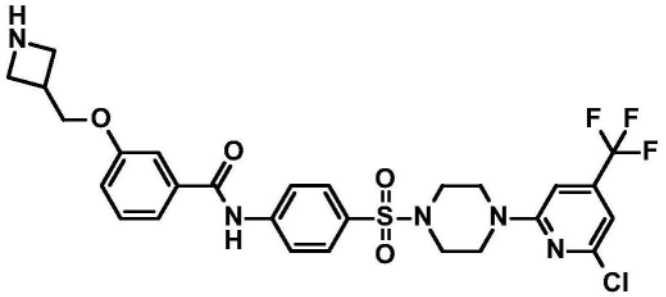
[0902] 

049

[0903] 类似于实例047的制备,通过在步骤4中将2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯替换为3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯来制备标题化合物。获得实例049(1mg),其为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:609.4。

[0904] 实例049:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 7.8-7.9(m,2H),7.69(d,2H,J=8.8Hz),7.3-7.5(m,1H),7.0-7.2(m,3H),6.7-6.9(m,3H),5.25(br,2H,J=4.6Hz),4.06(dd,1H,J=9.4,10.7Hz),3.82(dd,1H,J=7.2,10.9Hz),3.6-3.7(m,4H),3.34(d,2H,J=6.8Hz),2.9-3.1(m,4H),2.10(t,2H,J=7.5Hz)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δppm-66.48(m,3F)。

[0905] 实例050:3-(氮杂环丁烷-3-基甲氧基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

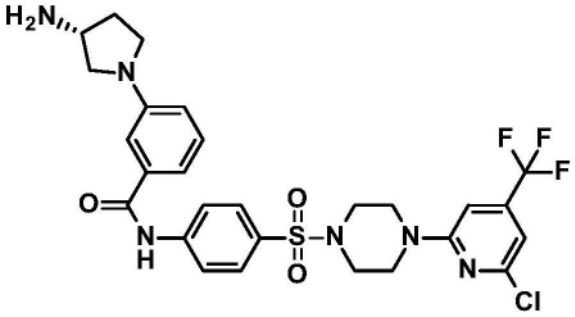
[0906] 

050

[0907] 类似于实例048的制备,通过在步骤3中将N-(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯替换为3-(溴甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯来制备标题化合物。获得实例050(56mg),其为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:610.4。

[0908] 实例050:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 10.74-10.69(m,1H),9.12-8.98(m,2H),8.08(d,J=8.9Hz,2H),7.78-7.73(m,2H),7.62-7.55(m,2H),7.52-7.46(m,1H),7.26-7.22(m,1H),7.10-7.07(m,1H),6.98-6.95(m,1H),4.27-4.22(m,2H),4.13-4.04(m,2H),3.90-3.81(m,2H),3.75-3.66(m,4H),3.26-3.15(m,1H),2.98(br t,J=4.6Hz,4H)。

[0909] 实例051:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]苯甲酰胺

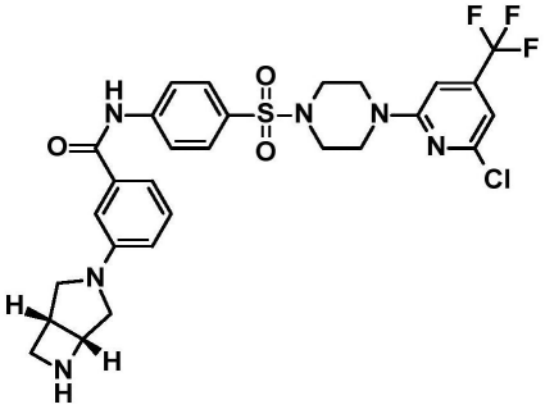
[0910] 

051

[0911] 类似于实例052的制备,通过在步骤2中将3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷-6-甲酸叔丁酯替换为(R)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯盐酸盐来制备标题化合物。获得实例051(18mg),其为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:609.9。

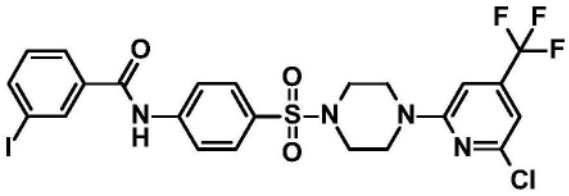
[0912] 实例051:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 10.56(s,1H),8.0-8.2(m,5H),7.75(d,2H,J=8.8Hz),7.3-7.4(m,1H),7.28(s,1H),7.0-7.2(m,2H),6.97(s,1H),6.82(dd,1H,J=1.9,8.1Hz),3.99(br s,1H),3.7-3.8(m,4H),3.5-3.6(m,3H),3.0-3.1(m,4H),2.3-2.4(m,1H),2.0-2.2(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d6)δppm-63.46(m,3F)。

[0913] 实例052:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-[3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷-3-基]苯甲酰胺

[0914] 

052

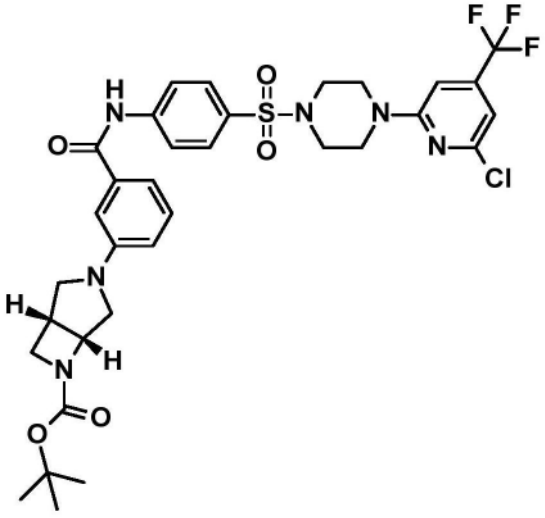
[0915] 步骤1:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-碘苯甲酰胺

[0916] 

052a

[0917] 将化合物Int-1(0.15g,356μmol)、3-碘苯甲酰氯(190mg,713μmol)和TEA(100μL,713μmol)在室温搅拌过夜。完成后,将混合物用水(10mL)淬灭,用DCM(30mL)稀释。有机层用盐水(25mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(用EtOAc:PE=20%洗脱)纯化,得到化合物052a(180mg,77.6%产率),为黄色油状物。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:651.2。

[0918] 步骤2:3-[3-[[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]氨基甲酰基]苯基]-3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷-6-甲酸叔丁酯

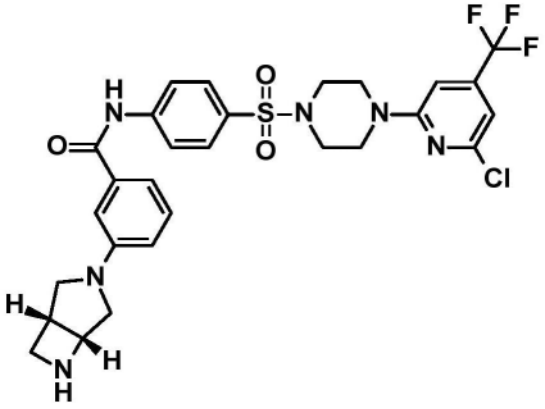
[0919] 

052b

[0920] 将Cs_2CO_3(150mg,461μmol)、氯[(二(1-金刚烷基)-N-丁基膦)-2-(2-氨基联苯)]钯

(II)(15.4mg,23μmol)、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷-6-甲酸叔丁酯(45.7mg,230μmol)、N-(4-((4-(6-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-3-碘苯甲酰胺(75mg,115μmol)在1,4-二氧六环(2.5mL)中的脱气混合物在微波反应器中在75℃下加热1小时。完成后,将混合物倒入冰水(20mL)中,用DCM(10mL×3)萃取,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗产物,通过硅胶色谱法纯化(洗脱剂为EtOAc:PE=40%),得到化合物052b(50mg,60.2%产率),为黄色油状物。MS观察值(ESI+)[(M+H)+]:721.2。

[0921] 步骤3:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-[3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷-3-基]苯甲酰胺

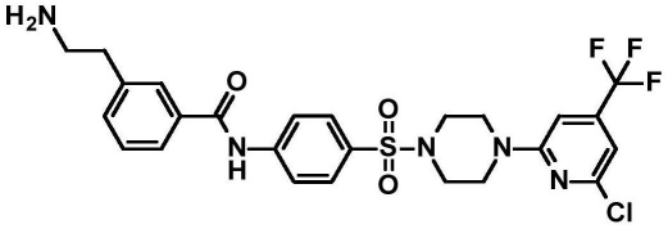
[0922] 

052

[0923] 将化合物052b(50mg,69.3μmol)溶解于DCM(5mL)中,然后添加TFA(2mL,69.3μmol)。将反应在室温搅拌并在1小时后完成。完成后,将反应物真空浓缩,通过制备型HPLC(TFA作为添加剂)纯化,得到实例052(2.7mg,5.2%产率),为白色固体。MS观察值(ESI+)[(M+H)+]:621.2。

[0924] 实例052:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 8.01(d,2H,J=8.9Hz),7.82(d,2H,J=8.9Hz),7.46(d,3H,J=5.0Hz),7.1-7.3(m,1H),6.95(s,1H),6.85(s,1H),4.60(s,3H),4.19(d,1H,J=12.6Hz),3.98(d,1H,J=10.6Hz),3.7-3.8(m,4H),3.5-3.6(m,2H),3.1-3.2(m,4H),3.0-3.1(m,2H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d6)δppm-66.49(m,3F)。

[0925] 实例053:3-(2-氨基乙基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

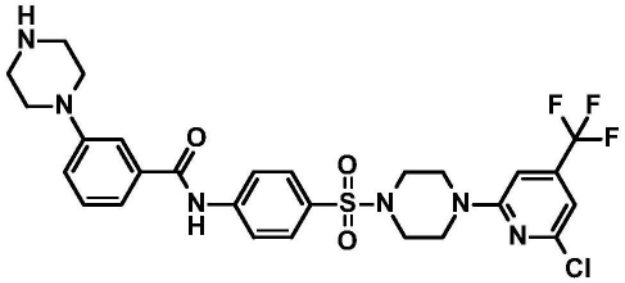
[0926] 

[0927] 类似于实例044的制备,通过在步骤1中将6-叔丁氧基羰基-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酸替换为化合物Int-15并将化合物Int-13替换为化合物Int-1来制备标题化合物。获得实例053(93.9mg),为白色固体。MS观察值(ESI+)[(M+H)+]:568.3。

[0928] 实例053:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 10.51-10.84(m,1H),8.03-8.11(m,2H),7.72-7.83(m,4H),7.41-7.47(m,2H),7.07-7.12(m,1H),6.94-6.99(m,1H),3.65-3.80(m,

4H),2.99(br t,J＝4.77Hz,4H),2.70-2.87(m,4H)。

[0929] 实例054:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-哌嗪-1-基-苯甲酰胺

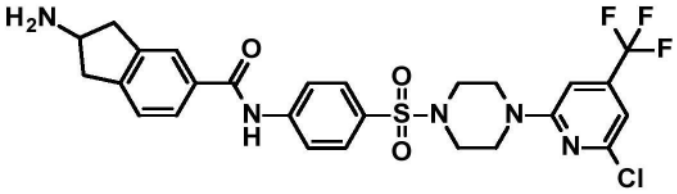
[0930] 

[0931] **054**

[0932] 类似于实例044的制备,通过在步骤1中将6-叔丁氧基羰基-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酸替换为3-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)苯甲酸并将化合物Int-13替换为化合物Int-1来制备标题化合物。获得实例054(100.2mg),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:609.3。

[0933] 实例054:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 10.46-10.70(m,1H),7.98-8.14(m,2H),7.69-7.84(m,2H),7.29-7.51(m,3H),7.08-7.20(m,2H),6.94-7.01(m,1H),3.64-3.83(m,4H),3.08-3.16(m,4H),2.98(br t,J＝4.63Hz,4H),2.86(br d,J＝4.50Hz,4H)。

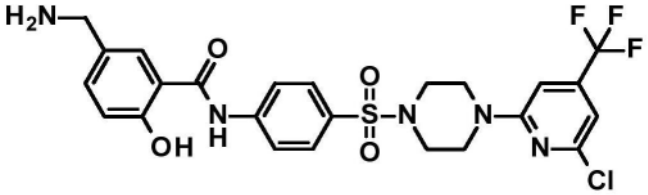
[0934] 实例055:2-氨基-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]茚满-5-甲酰胺

[0935] 

[0936] 类似于实例044的制备,通过在步骤1中将6-叔丁氧基羰基-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酸替换为化合物Int-16并将化合物Int-13替换为化合物Int-1来制备标题化合物。获得实例055(49.6mg),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:580.3。

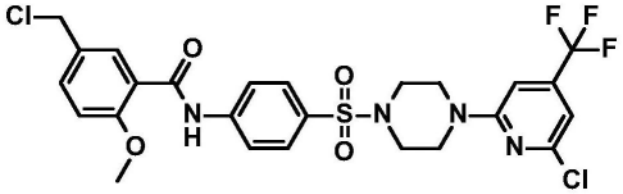
[0937] 实例055:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 10.47-10.64(m,1H),8.04-8.14(m,2H),7.70-7.87(m,4H),7.30-7.40(m,1H),7.08-7.15(m,1H),6.93-6.99(m,1H),3.65-3.83(m,5H),3.09-3.15(m,2H),2.99(br d,J＝4.16Hz,4H),2.60-2.70(m,2H)。

[0938] 实例056:5-(氨基甲基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2-羟基-苯甲酰胺

[0939] 

[0940] **056**

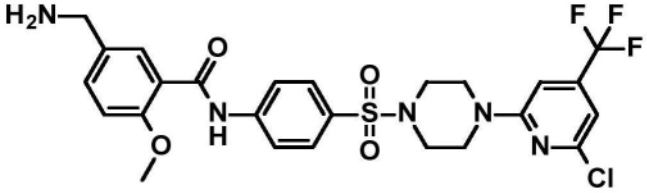
[0941] 步骤1:N-(4-((4-(6-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-5-(氯甲基)-2-甲氧基苯甲酰胺

[0942] 

056a

[0943] 向5-(氯甲基)-2-甲氧基-苯甲酸(100.0mg,0.500mmol)的DCM(1mL)溶液中滴加$SOCl_2$(92.84mg,1mmol)。将混合物在20℃搅拌30分钟。然后,将反应混合物浓缩并将残余物重新溶解在无水DCM(5mL)中。然后将化合物Int-1(0.21g,0.500mmol)和TEA(0.10g,1.0mmol)添加到上述溶液中。将混合物在20℃搅拌3小时。完成后,将反应混合物真空浓缩,得到化合物056a(280mg,93.09%产率),为黄色固体。MS观察值(ESI+)[(M+H)+]:603.2。

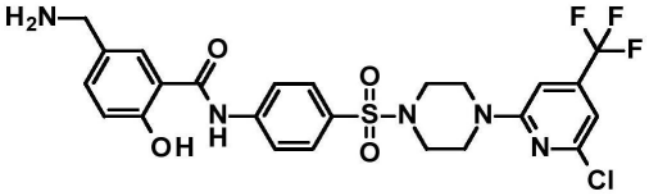
[0944] 步骤2:5-(氨基甲基)-N-(4-((4-(6-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-2-甲氧基苯甲酰胺

[0945] 

056b

[0946] 向化合物056a(200.0mg,0.330mmol)在MeCN(5mL)中的溶液中一次性添加$NH_3.H_2O$(1.0mL,0.430mmol)。将混合物在密封管中在50℃搅拌4小时。完成后,将溶液倒入水(15mL)中,用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到粗化合物056b(185mg,95.58%产率),为黄色固体。MS观察值(ESI+)[(M+H)+]:584.1。

[0947] 步骤3:5-(氨基甲基)-N-(4-((4-(6-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-2-羟基苯甲酰胺

[0948] 

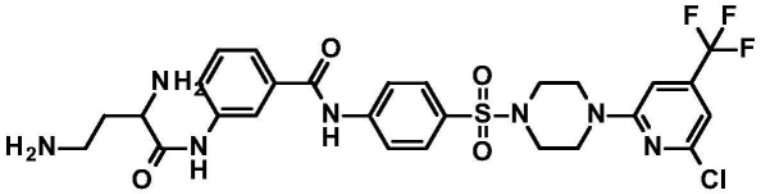
056

[0949] 向化合物056b(100.0mg,0.170mmol,1当量)在DCM(5mL)中的混合物中添加$AlCl_3$(112.92mg,0.860mmol),将混合物在20℃搅拌15小时。完成后,将溶剂真空浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(HCl作为添加剂)纯化,得到实例056(6.1mg,6.13%产率),为蓝色固体。MS观察值(ESI+)[(M+H)+]:570.0。

[0950] 实例056:^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm11.65-11.45(m,1H),10.77(s,1H),8.34-8.17(m,3H),8.07-7.98(m,3H),7.80-7.70(m,2H),7.56-7.48(m,1H),7.11-7.04(m,2H),6.96(s,1H),4.07-3.94(m,2H),3.76-3.66(m,4H),3.06-2.94(m,4H)。

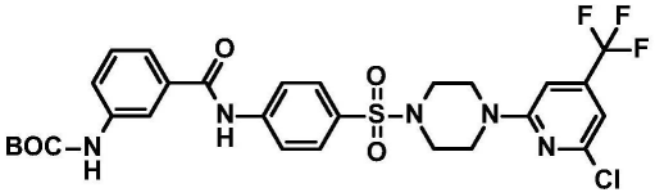
[0951] 实例057:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-

(2,4-二氨基丁酰基氨基)苯甲酰胺

[0952] 

057

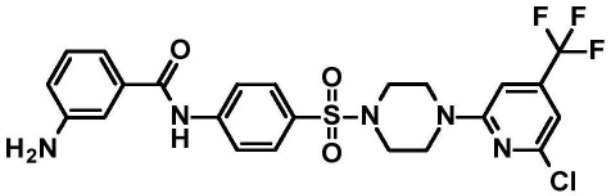
[0953] 步骤1:N-[3-[[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]氨基甲酰基]苯基]氨基甲酸叔丁酯

[0954] 

057a

[0955] 将3-(叔丁氧基羰基氨基)苯甲酸(563.75mg,2.38mmol)和$SOCl_2$(2.83g,23.76mmol)在无水DCM(10.0mL)和THF(10.0mL)中的混合物在25℃搅拌6小时。然后,将混合物真空浓缩得到残余物,将其重新溶解在无水DCM(10.0mL)中并添加到化合物Int-1(500.0mg,1.19mmol)和TEA(0.5mL,3.56mmol)在DCM(10mL)中的混合物中。将混合物在15℃搅拌2小时。完成后,混合物用EtOAc(200mL)稀释,用盐水(50mL×3)洗涤。有机层经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩得到粗产物,将其通过制备型HPLC(FA作为添加剂)纯化,得到化合物057a(620mg,81.53%产率),为淡黄色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:640.1。

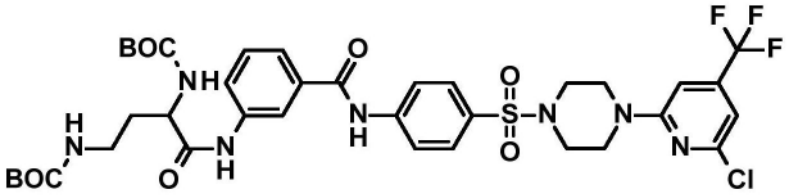
[0956] 步骤2:3-氨基-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

[0957] 

057b

[0958] 将化合物057a(620.0mg,0.970mmol)、盐酸在二氧六环(20.0mL,80mmol)中的混合物在25℃搅拌2小时。完成后,将混合物真空浓缩,得到残余物,将其重新溶解在EtOAc(300mL)中,并用饱和K_2CO_3水溶液碱化至pH 8.0。有机层用盐水(50mL×2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到化合物057b(500mg,95.6%产率),为淡黄色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:540.1。

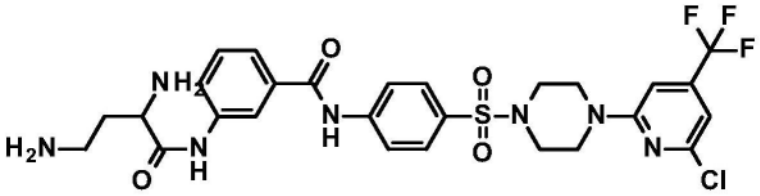
[0959] 步骤3:N-[3-(叔丁氧基羰基氨基)-4-[3-[[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]氨基甲酰基]苯胺基]-4-氧代丁基]氨基甲酸叔丁酯

[0960] 

057c

[0961] 向2,4-双(叔丁氧基羰基氨基)丁酸(176.89mg,0.560mmol)和3-甲基吡啶(137.98mg,1.48mmol)在MeCN(3.03mL)中的溶液中添加MsCl(0.05mL,0.590mmol)并在15℃搅拌4小时。然后,将化合物057b(200.0mg,0.370mmol)添加到上述混合物中,在50℃搅拌2小时。完成后,将混合物真空浓缩,得到粗化合物057c(200mg,64.26%产率),为黄色油状物,其直接用于下一步。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:840.3。

[0962] 步骤4:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-(2,4-二氨基丁酰基氨基)苯甲酰胺

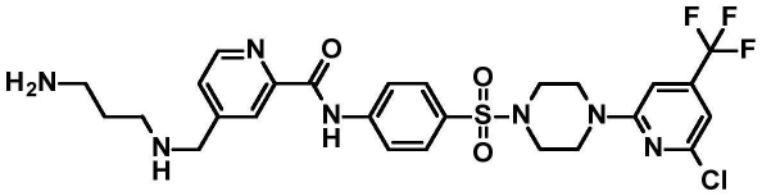
[0963] 

057

[0964] 将化合物057c(200.0mg,0.240mmol)在HCl中在二氧六环(5.0mL,20mmol)中的混合物在25℃搅拌2小时。完成后,将混合物真空浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(NH_4HCO_3作为添加剂)纯化,得到实例057(32.8mg,21.27%产率),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:640.2。

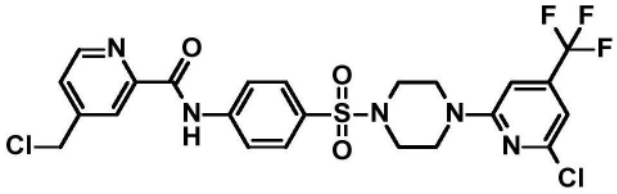
[0965] 实例057:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 10.27-10.96(m,1H),8.17-8.30(m,1H),8.04-8.11(m,2H),7.90-7.96(m,1H),7.73-7.81(m,2H),7.60-7.69(m,1H),7.44-7.53(m,1H),7.07-7.11(m,1H),6.94-6.99(m,1H),3.70-3.80(m,4H),3.29-3.44(m,5H),2.99(brt,J=4.52Hz,4H)。

[0966] 实例058:4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡啶-2-甲酰胺

[0967] 

058

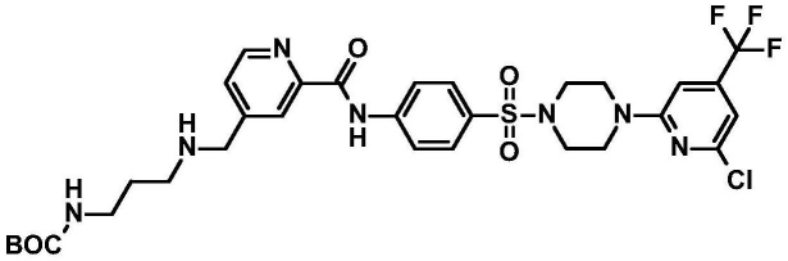
[0968] 步骤1:4-(氯甲基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡啶-2-甲酰胺

[0969] 

058a

[0970] 类似于化合物057a的制备步骤,通过将3-(叔丁氧基羰基氨基)苯甲酸替换为4-(氯甲基)吡啶-2-甲酸来制备化合物058a。获得化合物058a(200mg),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:574.2。

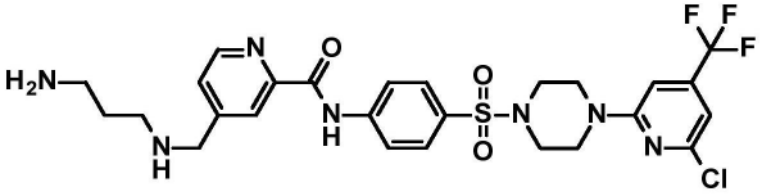
[0971] 步骤2:N-[3-[[2-[[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]氨基甲酰基]-4-吡啶基]甲基氨基]丙基]氨基甲酸叔丁酯

[0972] 

058b

[0973] 将化合物058a(200.0mg,0.350mmol)、K_2CO_3(144.37mg,1.04mmol)、KI(0.01mL,0.170mmol)和N-(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯(121.34mg,0.700mmol)在MeCN(5mL)中的混合物在70℃搅拌2小时。完成后,将混合物真空浓缩,得到粗化合物058b(200mg,80.65%产率),为黄色油状物,其直接用于下一步。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:712.2。

[0974] 步骤3:4-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡啶-2-甲酰胺

[0975] 

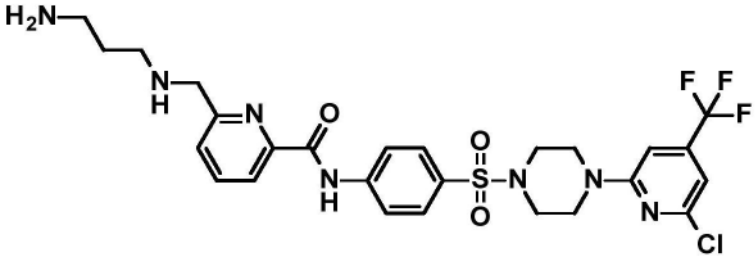
058

[0976] 将化合物058b(200.0mg,0.280mmol)在DCM(4mL)和TFA(3.2g,28.08mmol)中的混合物在25℃搅拌1小时。完成后,将混合物真空浓缩,得到粗品,将其通过制备型HPLC(NH_4HCO_3作为添加剂)纯化,得到实例058(97.5mg,56.3%产率),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:612.3。

[0977] 实例058:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 11.25-10.84(m,1H),8.66(d,J=4.9Hz,1H),8.30-8.08(m,3H),7.76(d,J=8.8Hz,2H),7.64(br d,J=4.6Hz,1H),7.08(s,1H),6.95(s,1H),4.61-3.83(s,2H),3.75-3.65(m,4H),3.07-2.95(m,4H),2.95-2.85(m,2H),2.58-2.51(m,2H),1.69-1.40(m,2H)。

[0978] 实例059:6-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]

哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡啶-2-甲酰胺

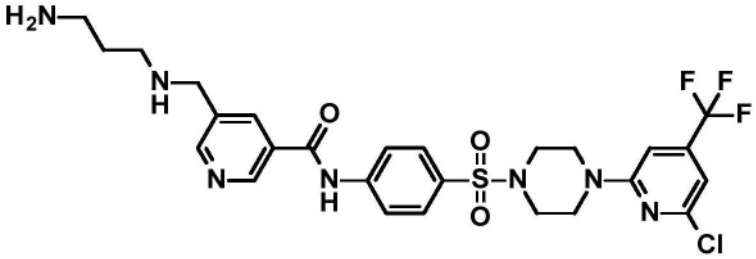
[0979] 

059

[0980] 类似于实例044的制备,通过在步骤1中将6-叔丁氧基羰基-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酸替换为化合物Int-17并将化合物Int-13替换为化合物Int-1来制备标题化合物。获得实例059(51.3mg),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:612.3。

[0981] 实例059:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 8.20(d,J=7.9Hz,2H),8.02(d,J=4.8Hz,2H),7.79(d,J=8.9Hz,2H),7.69(t,J=4.5Hz,1H),7.09(s,1H),6.97(s,1H),3.92(s,2H),3.80-3.69(m,5H),3.01(t,J=4.8Hz,5H),2.62-2.57(m,2H),1.55(t,J=6.8Hz,2H)。

[0982] 实例060:5-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]吡啶-3-甲酰胺

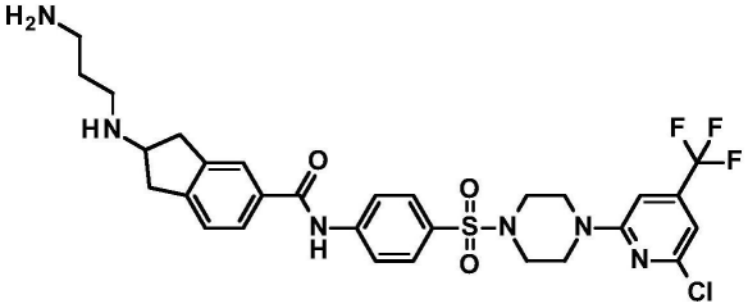
[0983] 

060

[0984] 类似于实例058的制备,通过在步骤1中将4-(氯甲基)吡啶-2-甲酸替换为5-(溴甲基)吡啶-3-甲酸来制备标题化合物。获得实例060(38mg),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:612.0。

[0985] 实例060:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.95(s,1H),8.75-8.64(m,1H),8.31-8.17(m,1H),8.10-8.03(m,2H),7.80-7.74(m,2H),7.09(s,1H),6.98-6.91(m,1H),3.77(s,2H),3.74-3.68(m,4H),2.99(br s,4H),2.66-2.52(m,4H),1.51(s,2H)。

[0986] 实例061:2-(3-氨基丙基氨基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]茚满-5-甲酰胺

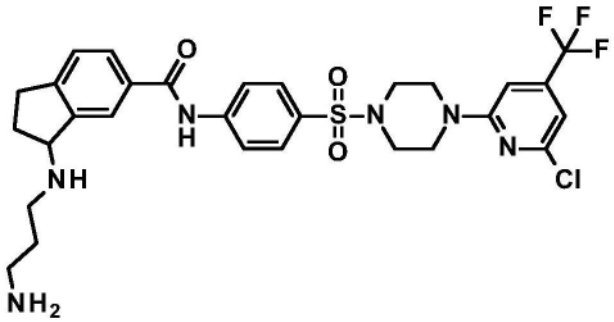
[0987] 

061

[0988] 类似于实例044的制备,通过在步骤1中将6-叔丁氧基羰基-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酸替换为化合物Int-18并将化合物Int-13替换为化合物Int-1来制备标题化合物。获得实例061(87.9mg),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:637.2。

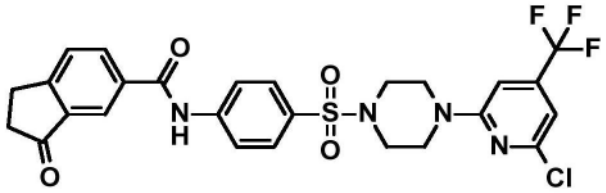
[0989] 实例061:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 10.66-10.82(m,1H),9.71-9.97(m,2H),8.07-8.37(m,5H),7.82-7.96(m,2H),7.70-7.78(m,2H),7.40-7.51(m,1H),7.05-7.15(m,1H),6.87-7.00(m,1H),3.98-4.15(m,1H),3.63-3.79(m,4H),3.22-3.37(m,4H),3.08-3.18(m,2H),2.91-3.02(m,6H),2.00-2.10(m,2H)。

[0990] 实例062:3-(3-氨基丙基氨基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]茚满-5-甲酰胺

[0991] 

062

[0992] 步骤1:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-1-氧代-茚满-5-甲酰胺

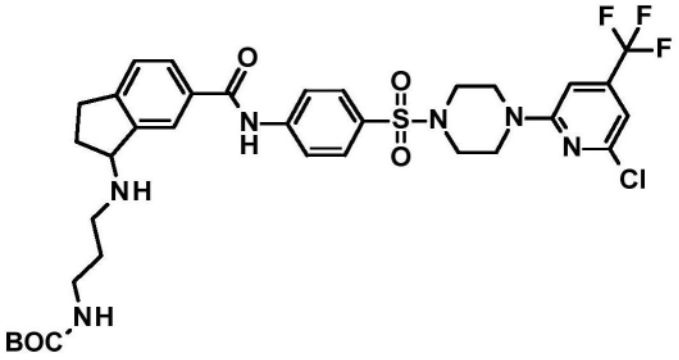
[0993] 

062a

[0994] 在室温向3-氧代茚满-5-甲酸(200.0mg,1.14mmol)、化合物Int-1(477.77mg,1.14mmol)和3-甲基吡啶(0.43mL,4.54mmol)在MeCN(5mL)中的混合物中滴加MsCl(520.18mg,4.54mmol)。将混合物加热至45℃并搅拌2小时。完成后,将混合物倒入水(20mL)中,用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩以得到粗产物,将其通过制备型HPLC(FA作为添加剂)纯化,得到化合物062a(180mg,27.38%产率),

为白色固体。MS观察值(ESI+)[(M+H)+]:579.2。

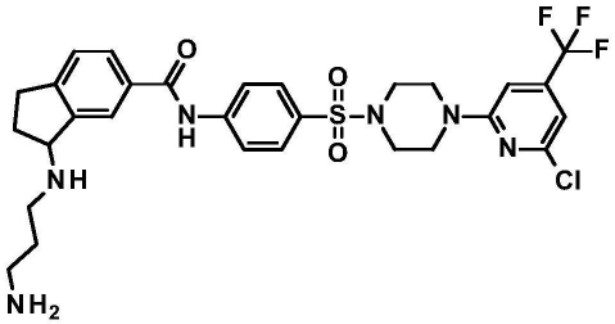
[0995] 步骤2:N-[3-[[6-[[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]氨基甲酰基]茚满-1-基]氨基]丙基]氨基甲酸叔丁酯

[0996] 

062b

[0997] 将化合物062a(100.0mg,0.170mmol)、N-(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯(60.19mg,0.350mmol)和异丙醇钛(IV)(98.18mg,0.350mmol)在甲苯(10mL)中的混合物在50℃搅拌15小时。然后,将混合物真空浓缩,得到残余物。将MeOH中的氰基硼氢化钠(43.41mg,0.690mmol)添加到上述残余物中,并将混合物在50℃搅拌4小时。完成后,将混合物真空浓缩,得到粗化合物062b(100mg,78.54%产率),为黄色油状物,其直接用于下一步。MS观察值(ESI+)[(M+H)+]:737.4。

[0998] 步骤3:3-(3-氨基丙基氨基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]茚满-5-甲酰胺

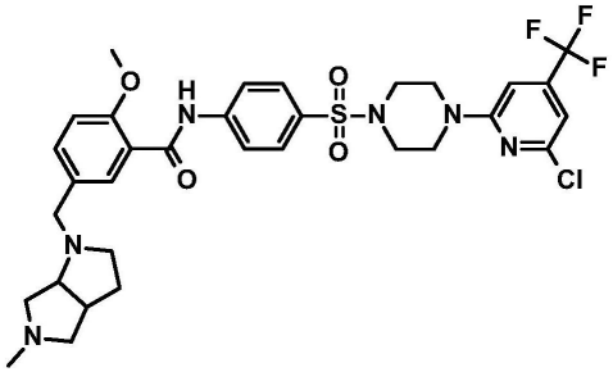
[0999] 

062

[1000] 将化合物062b(100.0mg,0.140mmol)在DCM(5mL)和TFA(10.0mL)中的混合物在25℃搅拌2小时。蒸发溶剂并将残余物真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型HPLC(HCl作为添加剂)纯化,得到实例062(1.9mg,2.16%产率),为白色固体。MS观察值(ESI+)[(M+H)+]:637.3。

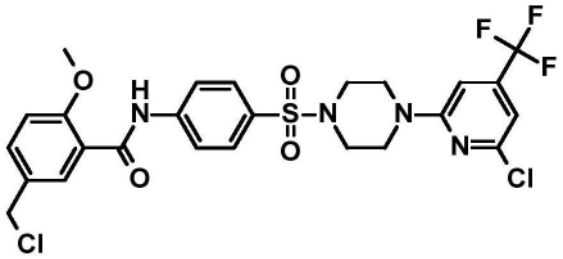
[1001] 实例062:1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 10.85(s,1H),9.66-9.23(m,2H),8.37(s,1H),8.20-8.05(m,4H),8.00(dd,J=1.2,7.9Hz,3H),7.76(d,J=8.8Hz,2H),7.09(s,1H),6.97(s,1H),4.80(br d,J=1.8Hz,1H),3.82-3.65(m,4H),3.31-3.23(m,2H),3.23-3.09(m,2H),3.04-2.89(m,7H),2.47-2.42(m,1H),2.13-1.96(m,2H)。

[1002] 实例063:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2-甲氧基-5-[(5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[2,3-c]吡咯-1-基)甲基]苯甲酰胺

[1003] 

063

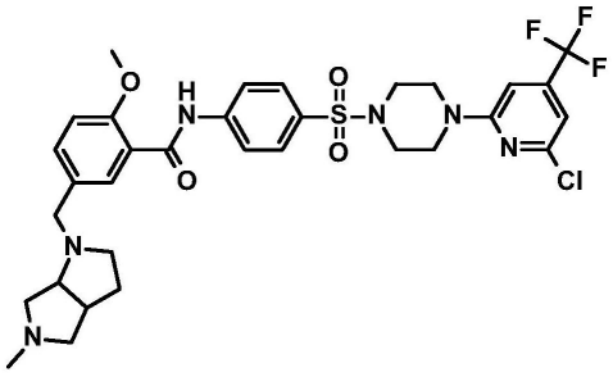
[1004] 步骤1:5-(氯甲基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1005] 

063a

[1006] 将5-(氯甲基)-2-甲氧基苯甲酰氯(687mg,3.14mmol)、化合物Int-1(0.660g,1.57mmol)和TEA(794mg,7.84mmol)在DCM(10mL)中的混合物在室温搅拌16小时。完成后,将混合物用水(20mL)淬灭,用DCM(10mL×3)萃取。合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到粗化合物063a(946mg,100%),其直接用于下一步。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)]$^+$:603.1

[1007] 步骤2:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2-甲氧基-5-[(5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基)甲基]苯甲酰胺

[1008] 

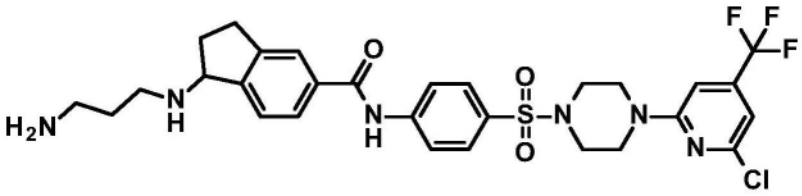
063

[1009] 将化合物063a(0.060g,99.4μmol)、DIPEA(38.6mg,298μmol)和5-甲基八氢吡咯并[3,4-b]吡咯(25.1mg,199μmol)在DMF(10mL)中的混合物在80℃搅拌过夜。完成后,将混合物用EtOAc(20mL)稀释,用水(20mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,真空浓缩得到残余物,将其通过制备型HPLC(TFA作为添加剂)纯化,得到产物(1mg,1.41%),为白色固体。MS观察值

(ESI+)[(M+H)]+:693.1

[1010] 实例063:1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 10.53(s,1H),8.00-7.96(m,2H),7.76-7.71(m,2H),7.60(br s,1H),7.48(br d,J=7.7Hz,1H),7.14(d,J=8.7Hz,1H),7.09(s,1H),6.97(s,1H),3.93-3.90(m,1H),3.88-3.86(m,3H),3.80-3.75(m,1H),3.73-3.70(m,4H),3.43-3.37(m,3H),3.00-2.95(m,6H),2.80-2.72(m,4H),2.64-2.58(m,1H),2.20-2.09(m,1H),2.06-1.96(m,1H),1.56-1.46(m,1H)。19F NMR(376MHz,DMSO-d6)δppm-68.55(s,3F)。

[1011] 实例064:1-(3-氨基丙基氨基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]茚满-5-甲酰胺

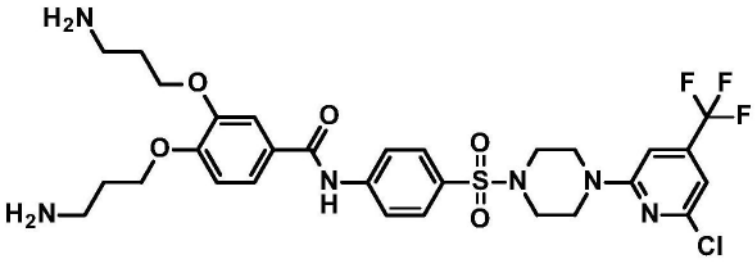
[1012] 

064

[1013] 类似于实例062的制备,通过在步骤1中将3-氧代茚满-5-甲酸替换为1-氧代茚满-5-甲酸来制备标题化合物。获得实例064(87.9mg),为白色固体。MS观察值(ESI+)[(M+H)+]:637.3。

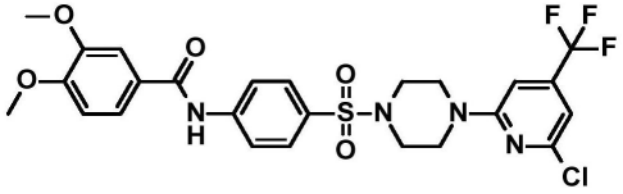
[1014] 实例064:1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 10.79(s,1H),10.03-9.45(m,2H),8.15(br d,J=8.9Hz,4H),8.04-7.92(m,3H),7.80(d,J=8.8Hz,2H),7.12(s,1H),6.97(s,1H),5.92-5.67(m,1H),4.87(br s,1H),3.86-3.73(m,4H),3.70-3.60(m,2H),3.12(br s,2H),3.07-2.93(m,7H),2.18-2.06(m,1H),1.86-1.73(m,2H)。

[1015] 实例065:3,4-双(3-氨基丙氧基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

[1016] 

065

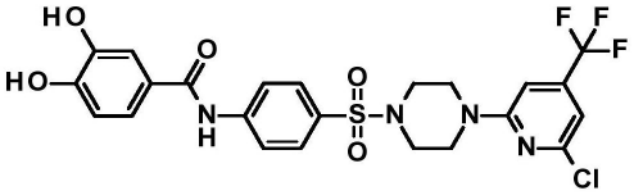
[1017] 步骤1:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3,4-二甲氧基-苯甲酰胺

[1018] 

065a

[1019] 在室温下将$SOCl_2$(4.0mL,0.750mmol,1当量)添加到3,4-二甲氧基苯甲酸(274.44mg,1.51mmol)的甲苯(4mL)溶液中。然后,将混合物加热至100℃,持续3小时。然后,将反应混合物浓缩,并将残余物重新溶解在4mL DCM中,在室温下将其滴加到化合物Int-1(317mg,0.8mmol)和DIPEA(0.3mL)在10mL DCM中的混合物中。完成后,将混合物真空浓缩得到残余物,将其通过硅胶色谱法纯化(用EtOAc:PE=50%洗脱),得到化合物065a(387mg,83.43%产率)。MS观察值(ESI+)[(M+H)+]:585.1。

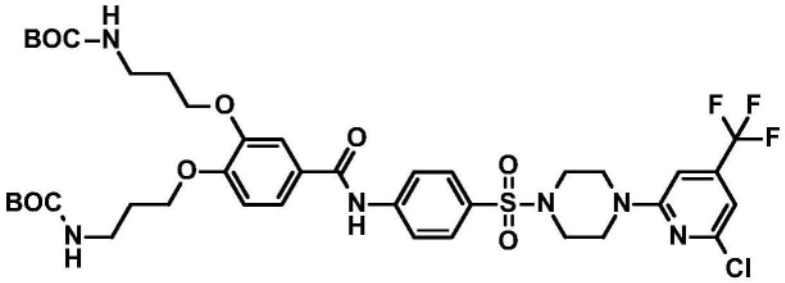
[1020] 步骤2:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3,4-二羟基-苯甲酰胺

[1021] 

065b

[1022] 在25℃向化合物(187.0mg,0.320mmol)在DCM(4mL)中的溶液中滴加BBr_3(240.24mg,0.960mmol)。将所得混合物在室温搅拌2小时。完成后,添加MeOH(5mL)以淬灭反应。然后浓缩反应混合物并通过制备型HPLC(TFA作为添加剂)纯化残余物,得到化合物065b(96mg,48.53%产率),为淡黄色固体。MS观察值(ESI+)[(M+H)+]:557.1。

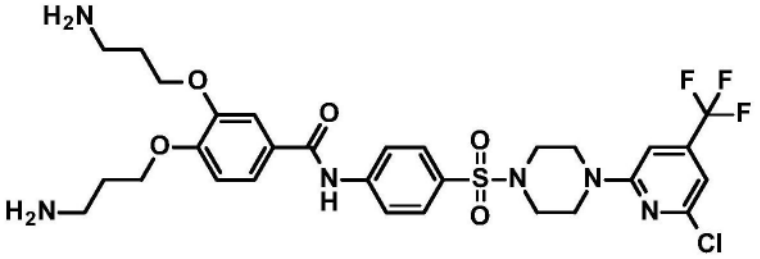
[1023] 步骤3:N-[3-[2-[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙氧基]-4-[[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]氨基甲酰基]苯氧基]丙基]氨基甲酸叔丁基酯

[1024] 

065c

[1025] 将化合物065b(56.0mg,0.100mmol)、K_2CO_3(20.0mg)和N-(3-碘丙基)氨基甲酸叔丁酯(0.08mL,0.150mmol)在DMF(1.4mL)中的混合物在25℃搅拌16小时。然后,将混合物倒入水(5mL)中,用EtOAc(8mL×3)萃取。合并的有机层用Na_2SO_4干燥并真空浓缩得到残余物,将其通过制备型HPLC(TFA作为添加剂)纯化,得到化合物065c(45mg,46.23%产率),为白色固体。MS观察值(ESI+)[(M+H)+]:871.3。

[1026] 步骤4:3,4-双(3-氨基丙氧基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

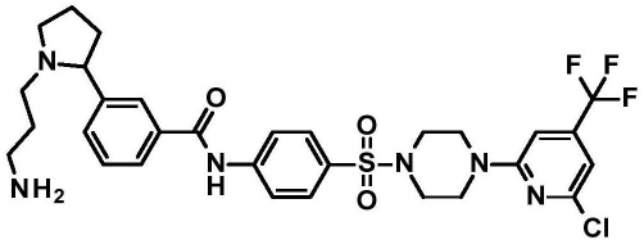
[1027] 

065

[1028] 将化合物065c(45.0mg,0.050mmol)溶解在4M TFA/二氧杂环己烷(4mL)中并将混合物在室温搅拌4小时。完成后,将反应混合物真空浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(TFA作为添加剂)纯化,得到实例065(23mg,65.69%产率),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:671.3。

[1029] 实例065:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 10.67(s,1H),8.08(d,J=8.6Hz,2H),7.74(d,J=8.6Hz,2H),7.70-7.59(m,2H),7.16-7.05(m,2H),6.97(s,1H),4.16(s,4H),3.72(s,4H),2.99(s,8H),2.04(s,4H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δppm-63.46(s,3F)。

[1030] 实例066:3-[1-(3-氨基丙基)吡咯烷-2-基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

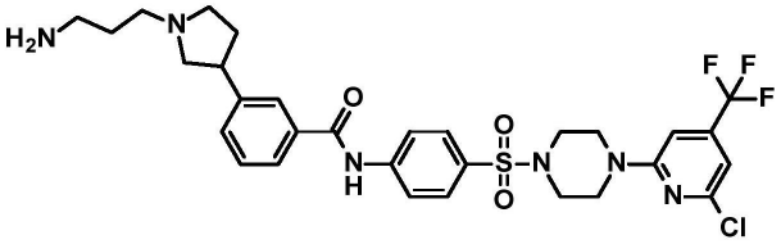
[1031] 

066

[1032] 类似于实例044的制备,通过在步骤1中将6-叔丁氧基羰基-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酸替换为化合物Int-19并将化合物Int-13替换为化合物Int-1来制备标题化合物。得到实例066(22.85mg)。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:651.2。

[1033] 实例066:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 8.06(d,J=8.8Hz,2H),7.88(s,1H),7.84(br d,J=7.8Hz,1H),7.76(d,J=8.8Hz,2H),7.61-7.55(m,1H),7.53-7.46(m,1H),7.09(s,1H),6.97(s,1H),3.78-3.69(m,4H),3.00(br t,J=4.5Hz,4H),2.60-2.55(m,2H),2.47-2.41(m,2H),2.25-2.06(m,4H),1.95-1.72(m,2H),1.67-1.47(m,3H)。

[1034] 实例067:3-[1-(3-氨基丙基)吡咯烷-3-基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

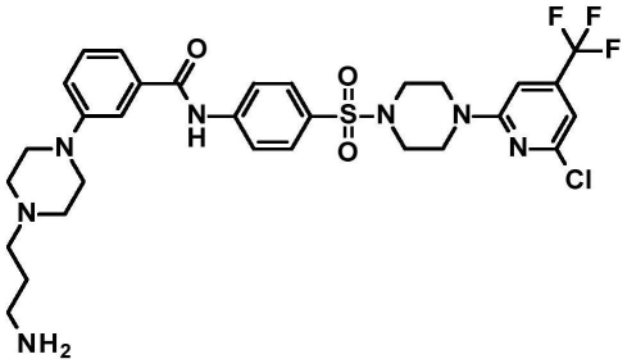
[1035] 

067

[1036] 类似于实例044的制备,通过在步骤1中将6-叔丁氧基羰基-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酸替换为化合物Int-20并将化合物Int-13替换为化合物Int-1来制备标题化合物。得到实例067(22.85mg)。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:651.2。

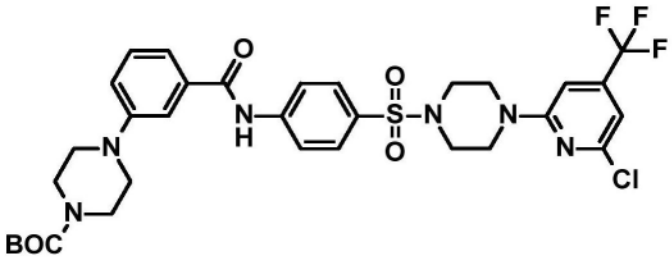
[1037] 实例067:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.06(d,J=8.9Hz,2H),7.86-7.79(m,1H),7.77(s,3H),7.59-7.52(m,1H),7.49-7.42(m,1H),7.13-7.05(m,1H),6.99-6.93(m,1H),3.72(br s,4H),3.02-2.96(m,4H),2.92-2.86(m,1H),2.75-2.60(m,4H),2.32-2.23(m,1H),1.87-1.72(m,1H),1.68-1.50(m,2H)。

[1038] 实例068:3-[4-(3-氨基丙基)哌嗪-1-基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

[1039] 

068

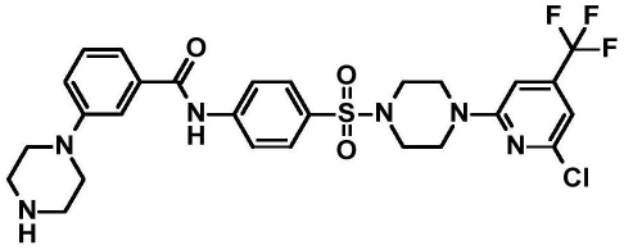
[1040] 步骤1:4-[3-[[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]氨基甲酰基]苯基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1041] 

068a

[1042] 将3-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)苯甲酸(300.0mg,0.980mmol)、3-甲基吡啶(182.39mg,1.96mmol)和MsCl(0.11mL,1.47mmol)在MeCN(5mL)中的混合物在25℃搅拌1小时。然后,将化合物Int-1(412.1mg,0.980mmol)添加到混合物中,并在室温再搅拌2小时。完成后,将混合物用水(10mL)稀释并且用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩得到残余物,将其通过制备型HPLC(TFA作为添加剂)纯化以得到化合物068a(210mg,30.24%产率),为黄色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:709.2。

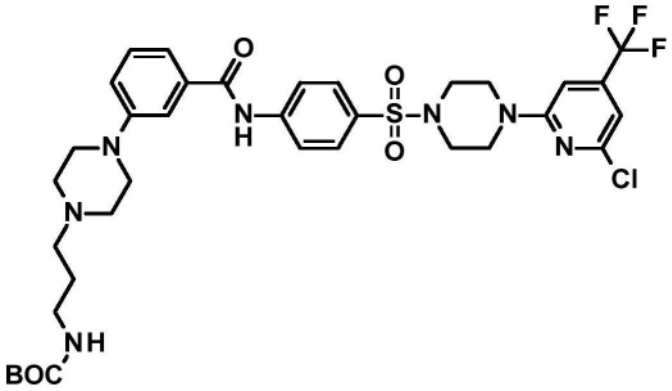
[1043] 步骤2:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-哌嗪-1-基-苯甲酰胺

[1044] 

068b

[1045] 将化合物068a(210.0mg,0.300mmol)在DCM(1mL)和TFA(1.14mL)中的混合物在25℃搅拌1小时。完成后,将混合物真空浓缩,得到化合物068b(180mg,99.8%产率),为黄色油状物,其直接用于下一步。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:609.1。

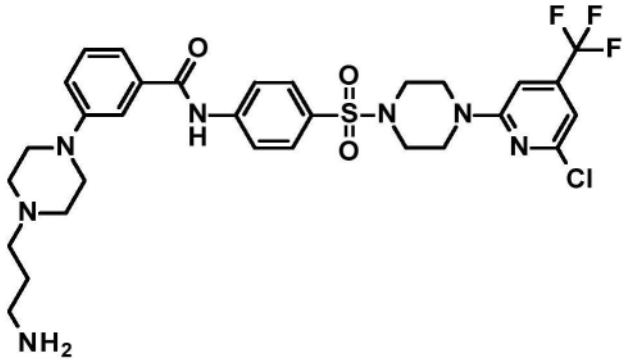
[1046] 步骤3:N-[3-[4-[3-[[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]氨基甲酰基]苯基]哌嗪-1-基]丙基]氨基甲酸叔丁酯

[1047] 

068c

[1048] 将化合物068b(190.0mg,0.310mmol)、KI(0.0mL,0.030mmol)、DIPEA(0.11mL,0.620mmol)和N-(3-氯丙基)氨基甲酸叔丁酯(90.62mg,0.470mmol)在DMF(10mL)中的混合物在80℃搅拌16小时。完成后,将混合物用水(20mL)稀释并且用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩以得到粗品,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,得到化合物068c(120mg,50.2%产率),为黄色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:766.2。

[1049] 步骤4:3-[4-(3-氨基丙基)哌嗪-1-基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

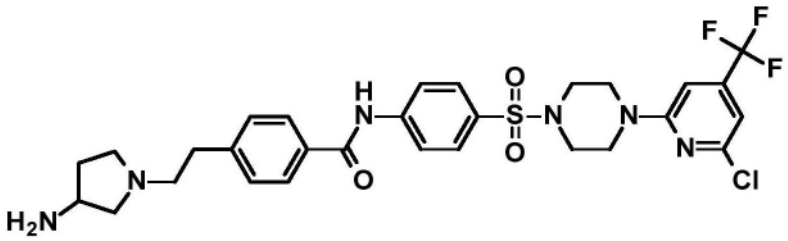
[1050] 

068

[1051] 将化合物068c(120.0mg,0.160mmol)在DCM(1mL)和TFA(0.6mL)中的混合物在室温搅拌1小时。完成后,将混合物真空浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(NH_4HCO_3作为添加剂)纯化,得到实例068(65mg,62.01%产率),为黄色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:666.0。

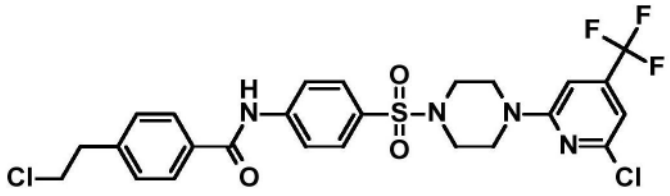
[1052] 实例067:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.07-8.01(m,2H),7.75(s,2H),7.43-7.39(m,1H),7.39-7.30(m,2H),7.19-7.14(m,1H),7.10-7.06(m,1H),6.96(s,1H),3.74-3.67(m,4H),3.23-3.18(m,4H),2.97(s,4H),2.37-2.32(m,2H),1.60-1.50(m,2H)。

[1053] 实例069:4-[2-(3-氨基吡咯烷-1-基)乙基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

[1054] 

069

[1055] 步骤1:4-(2-氯乙基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

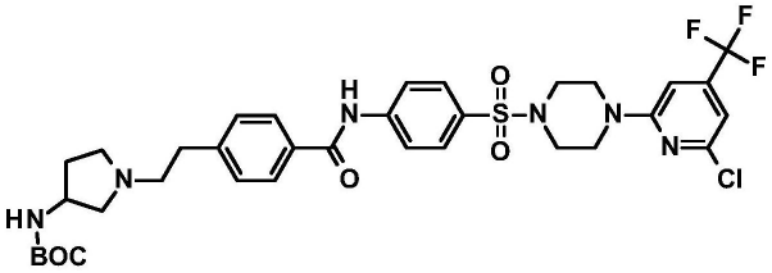
[1056] 

069a

[1057] 在0℃下,向化合物Int-1(1.26g,2.99mmol)和TEA(1.51g,2.09mL)在DCM(20mL)中的混合物中逐滴添加4-(2-氯乙基)苯甲酰氯(1.03g,5.09mmol)在DCM(3mL)中的溶液。将混合物缓慢升温至室温并搅拌40分钟。完成后,将混合物用水(30mL)淬灭并用DCM(30mL)萃取。有机层经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩得到粗产物,其经硅胶色谱法纯化(用EtOAc:PE=10%洗脱)得到化合物069a(0.850g,48%)。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)]$^+$:587.1

[1058] 步骤2:N-[1-[2-[4-[[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基

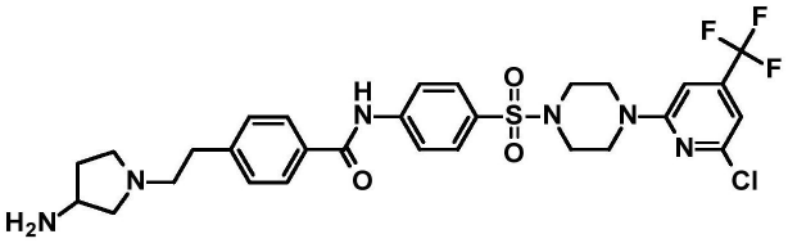
苯基]氨基甲酰基]苯基]乙基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯

[1059] 

069b

[1060] 将吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(66.6mg,357μmol)、化合物069a(0.070g,119μmol)和K_2CO_3(49.4mg,357μmol)在DMF(10mL)中的混合物在80℃搅拌2小时。完成后,将混合物用EtOAc(10mL)稀释,用水(10mL)洗涤。将有机物用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗化合物069b(87.9mg,100%),其直接用于下一步。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)]$^+$:736.9。

[1061] 步骤3:4-[2-(3-氨基吡咯烷-1-基)乙基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

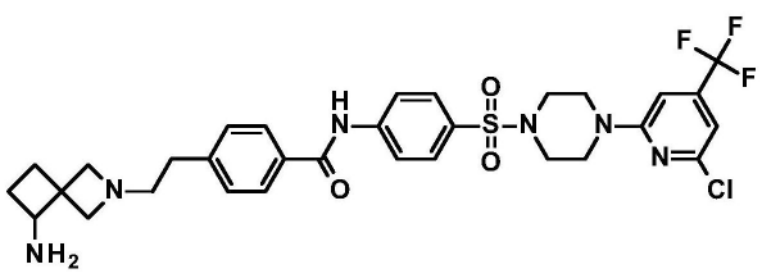
[1062] 

069

[1063] 将化合物069b(0.0879g,119μmol)在TFA(1mL)中的混合物在室温搅拌一小时。然后,将混合物真空浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(TFA作为添加剂)纯化,得到实例069(8mg,10.5%),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)]$^+$:637.2

[1064] 实例069:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 10.59(s,1H),8.08-8.03(m,2H),7.92-7.87(m,2H),7.78-7.72(m,2H),7.44-7.39(m,2H),7.09(s,1H),6.96(s,1H),3.75-3.69(m,4H),3.67-3.60(m,1H),3.01-2.95(m,4H),2.86-2.81(m,2H),2.78(br dd,J=3.0,8.6Hz,1H),2.72-2.67(m,3H),2.61-2.58(m,1H),2.48-2.41(m,1H),2.20-2.04(m,1H),1.65(br d,J=4.2Hz,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d6)δppm-68.53(s,3F)。

[1065] 实例070:4-[2-(7-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)乙基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

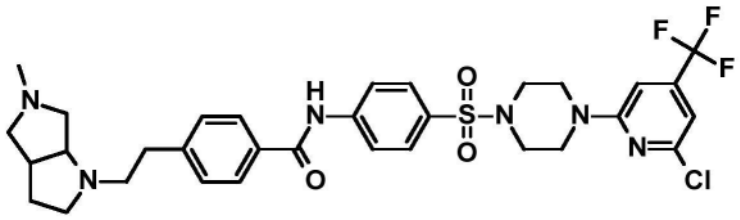
[1066] 

070

[1067] 类似于实例069的制备,通过在步骤2中将吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯替换为(2-氮杂螺[3.3]庚烷-5-基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。获得实例070(3mg),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:663.1。

[1068] 实例070:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 10.62(s,1H),8.07(s,1H),8.05(s,1H),8.00-7.95(m,J=8.1Hz,2H),7.76(d,J=8.9Hz,2H),7.48-7.40(m,2H),7.09(s,1H),6.97(s,1H),4.14-3.92(m,4H),3.75-3.70(m,4H),3.45(m,3H),3.01-2.96(m,4H),2.94-2.86(m,2H),2.22(br d,J=7.6Hz,1H),2.16-2.01(m,2H),1.90(br d,J=6.6Hz,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d6)δppm-68.44(s,3F)。

[1069] 实例071:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-[2-(5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[2,3-c]吡咯-1-基)乙基]苯甲酰胺

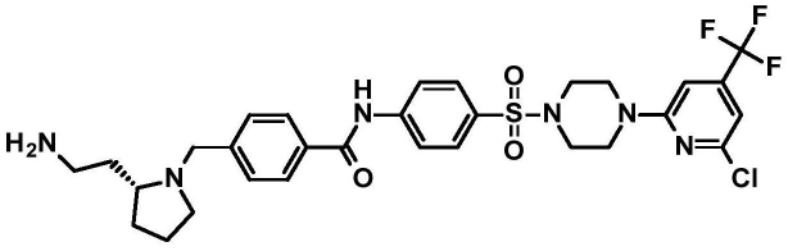
[1070] 

071

[1071] 类似于化合物069b的制备,通过在步骤2中将吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯替换为5-甲基八氢吡咯并[3,4-b]吡咯来制备标题化合物。获得实例071(4mg),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:676.8。

[1072] 实例071:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 10.59(s,1H),8.09-8.04(m,J=8.9Hz,2H),7.94-7.88(m,J=8.2Hz,2H),7.77-7.73(m,J=8.9Hz,2H),7.46-7.39(m,J=8.3Hz,2H),7.09(s,1H),6.96(s,1H),3.75-3.69(m,4H),3.24-3.17(m,2H),3.14-3.04(m,2H),3.01-2.97(m,4H),2.93-2.80(m,5H),2.70-2.63(m,2H),2.52(br s,3H),2.44-2.33(m,1H),2.02(br s,1H),1.56(br t,J=11.3Hz,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d6)δppm-68.55(s,2F)

[1073] 实例072:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-[[(2S)-2-(2-氨基乙基)吡咯烷-1-基]甲基]苯甲酰胺

[1074] 

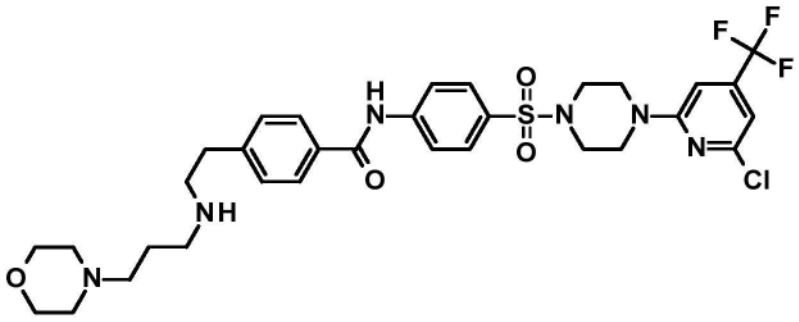
072

[1075] 类似于实例001的制备,通过在步骤1中将化合物N-(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯替换为N-[2-[(2R)-吡咯烷-2-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。获得实例072(31mg),为粉红色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:651.1。

[1076] 实例072:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.09-8.01(m,2H),7.95-7.88(m,2H),

7.77-7.70(m,2H),7.50-7.42(m,2H),7.11-7.05(m,1H),6.95(s,1H),4.08-4.02(m,1H),3.75-3.70(m,4H),3.26-3.21(m,1H),3.03-2.95(m,4H),2.82-2.68(m,4H),2.11-2.00(m,1H),1.95-1.75(m,2H),1.61(br s,2H),1.52-1.39(m,2H)。

[1077] 实例073:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-[2-(3-吗啉代丙基氨基)乙基]苯甲酰胺

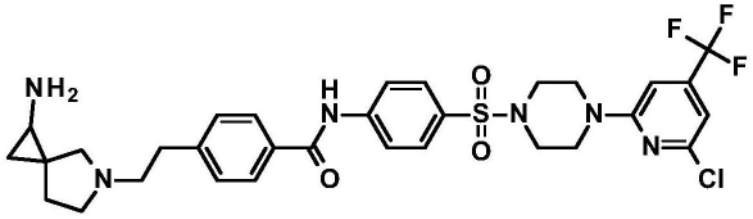
[1078] 

073

[1079] 类似于化合物069b的制备,通过在步骤2中将吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯替换为3-吗啉代丙烷-1-胺来制备标题化合物。获得实例073(10mg),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:695.2。

[1080] 实例073:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 10.62(s,1H),8.10-8.03(m,J=8.9Hz,2H),7.97(d,J=8.3Hz,2H),7.79-7.73(m,J=8.9Hz,2H),7.48-7.40(m,2H),7.11-7.07(m,1H),6.97(s,1H),4.00(br s,2H),3.82-3.61(m,8H),3.24(br s,4H),3.07-2.95(m,10H),2.00(br s,2H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d6)δppm-68.35(s,3F)。

[1081] 实例074:4-[2-(2-氨基-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)乙基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

[1082] 

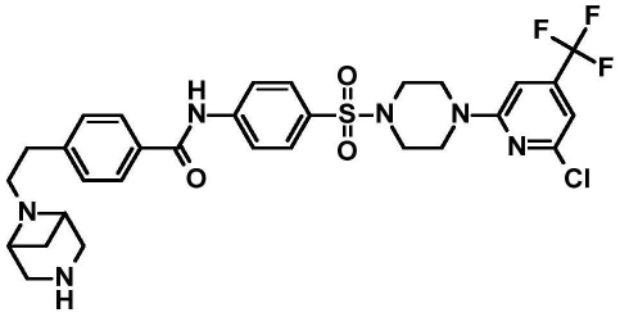
[1083] 074

[1084] 类似于实例069的制备,通过在步骤2中将吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯替换为(5-氮杂螺[2.4]庚烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯盐酸盐来制备标题化合物。获得实例074(5.5mg),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:663.1。

[1085] 实例074:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 10.62(s,1H),8.09-8.04(m,J=8.8Hz,2H),8.00-7.95(m,2H),7.78-7.74(m,J=8.8Hz,2H),7.49-7.43(m,2H),7.09(s,1H),6.97(s,1H),3.74-3.69(m,4H),3.47-3.43(m,2H),3.25-3.15(m,2H),3.13-3.03(m,2H),2.99

[1086] (br t,J=4.6Hz,4H),2.88-2.68(m,2H),2.59-2.52(m,1H),2.03(br s,2H),1.26-1.13(m,1H),1.11-0.97(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d6)δppm-68.42(s,3F)。

[1087] 实例075:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-4-[2-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)乙基]苯甲酰胺

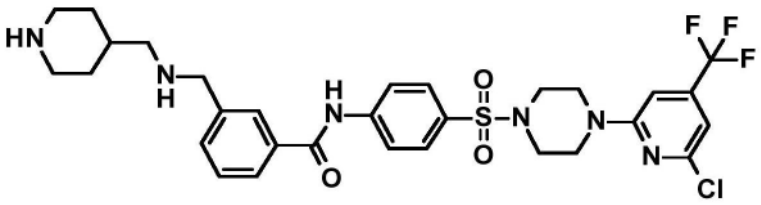
[1088] 

075

[1089] 类似于实例069的制备,通过在步骤2中将吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯替换为3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯来制备标题化合物。获得实例075(3mg),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:649.1。

[1090] 实例075:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 10.62(s,1H),8.09-8.04(m,J=8.8Hz,2H),7.99-7.94(m,J=8.2Hz,2H),7.78-7.74(m,J=8.8Hz,2H),7.50-7.44(m,J=8.3Hz,2H),7.11-7.08(m,1H),6.98-6.96(m,1H),3.74-3.70(m,4H),3.50-3.38(m,8H),3.01-2.97(m,4H),2.60-2.52(m,4H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d6)δppm-68.31(s,3F)。

[1091] 实例076:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-[(4-哌啶基甲基氨基)甲基]苯甲酰胺

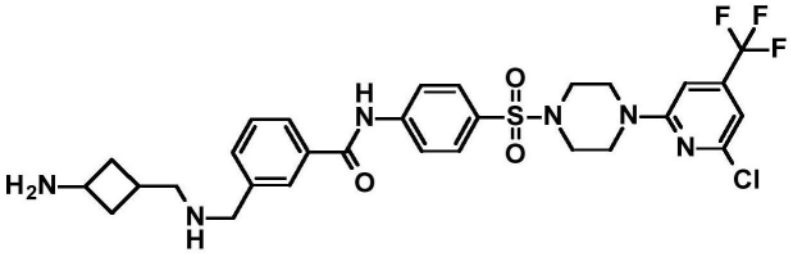
[1092] 

076

[1093] 类似于实例001的制备,通过在步骤1中将化合物N-(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯替换为4-(氨基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯并将Int-2替换为Int-3来制备标题化合物。获得呈白色固体的实例076(10mg)。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:651.1。

[1094] 实例076:^{1}H NMR(CD_3OD,400MHz)δppm 8.01(s,1H),7.9-8.0(m,3H),7.7-7.7(m,2H),7.65(d,1H,J=7.8Hz),7.5-7.6(m,1H),6.82(s,1H),6.73(s,1H),4.24(s,2H),3.6-3.7(m,4H),3.34(br d,2H,J=13.0Hz),2.9-3.0(m,8H),1.9-2.1(m,3H),1.3-1.5(m,2H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δppm-66.48(s,3F)。

[1095] 实例077:3-[[(3-氨基环丁基)甲基氨基]甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

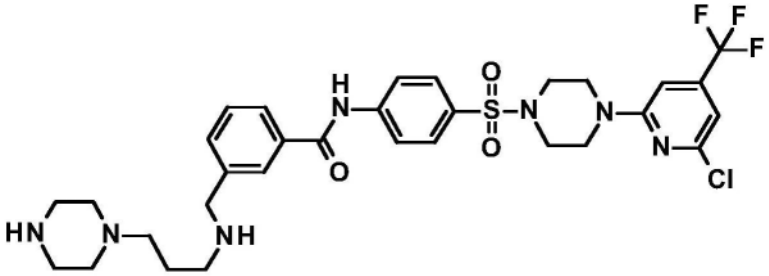
[1096] 

077

[1097] 类似于实例001的制备,通过在步骤1中将化合物N-(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯替换为N-[(3-氨基环丁基)甲基]氨基甲酸叔丁酯并将Int-2替换为Int-3来制备标题化合物。获得呈白色固体的实例077(10mg)。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:637.1。

[1098] 实例077:^{1}H NMR(CD_3OD,400MHz)δppm 8.0-8.0(m,1H),7.8-8.0(m,3H),7.7-7.8(m,2H),7.6-7.7(m,1H),7.5-7.6(m,1H),6.82(s,1H),6.73(s,1H),4.1-4.3(m,2H),3.6-3.8(m,5H),3.1-3.2(m,1H),3.09(d,1H,J=6.8Hz),3.0-3.0(m,4H),2.4-2.6(m,2H),2.2-2.4(m,2H),1.8-2.0(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δppm-66.48(s,3F)。

[1099] 实例078:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-[(3-哌嗪-1-基丙基氨基)甲基]苯甲酰胺

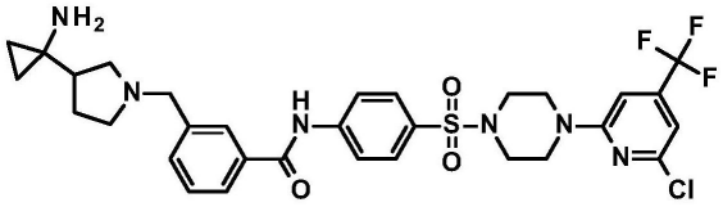
[1100] 

078

[1101] 类似于实例001的制备,通过在步骤1中将化合物N-(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯替换为4-(3-氨基丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯并将Int-2替换为Int-3来制备标题化合物。获得呈白色固体的实例078(12mg)。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:680.2。

[1102] 实例078:^{1}H NMR(CD_3OD,400MHz)δ8.0-8.0(m,1H),7.9-8.0(m,3H),7.7-7.7(m,2H),7.6-7.7(m,1H),7.5-7.6(m,1H),6.83(s,1H),6.73(s,1H),4.23(s,2H),3.6-3.7(m,4H),3.1-3.2(m,4H),3.1-3.1(m,2H),3.0-3.0(m,4H),2.62(br s,4H),2.49(t,2H,J=6.6Hz),1.8-1.9(m,2H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δppm-66.49(s,3F)。

[1103] 实例079:3-[[3-(1-氨基环丙基)吡咯烷-1-基]甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

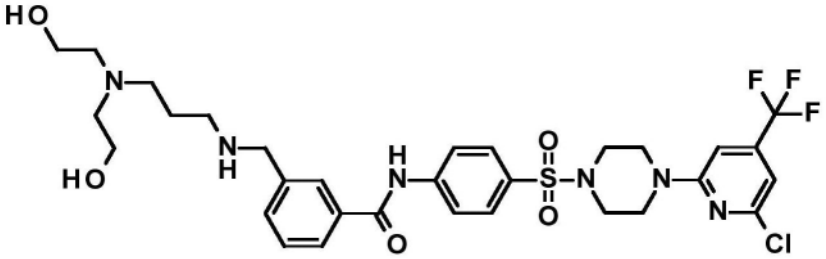
[1104] 

079

[1105] 类似于实例001的制备,通过在步骤1中将N-(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯替换为N-(1-吡咯烷-3-基环丙基)氨基甲酸叔丁酯并将化合物Int-2替换为化合物Int-3来制备标题化合物。获得实例079(46mg),其为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:663.1。

[1106] 实例079:^{1}H NMR(CD3OD,400MHz)δppm 8.02(s,1H),7.9-8.0(m,3H),7.6-7.8(m,3H),7.5-7.6(m,1H),6.82(s,1H),6.73(s,1H),4.4-4.5(m,2H),3.6-3.7(m,4H),3.5-3.6(m,1H),3.3-3.5(m,2H),3.0-3.0(m,4H),2.9-3.1(m,1H),2.7-2.9(m,1H),2.17(br dd,1H,J=5.1,11.7Hz),1.6-1.8(m,1H),0.89(s,4H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δppm-66.47(s,3F)。

[1107] 实例080:3-[[3-[双(2-羟基乙基)氨基]丙基氨基]甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

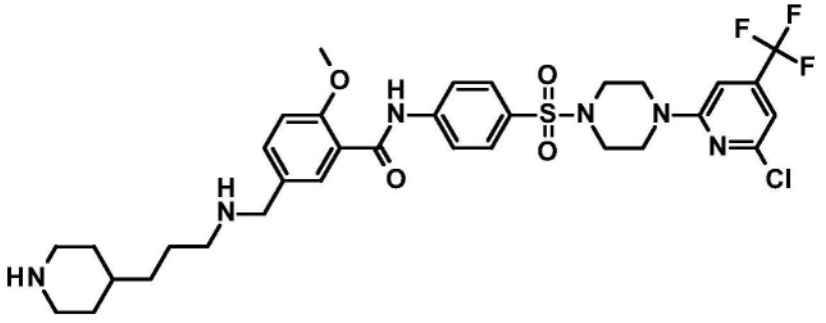
[1108] 

080

[1109] 类似于化合物001a的制备步骤,通过将化合物N-(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯替换为2-[3-氨基丙基(2-羟基乙基)氨基]乙醇并且将Int-2替换为Int-3来制备标题化合物。获得实例080(18mg),其为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:699.1。

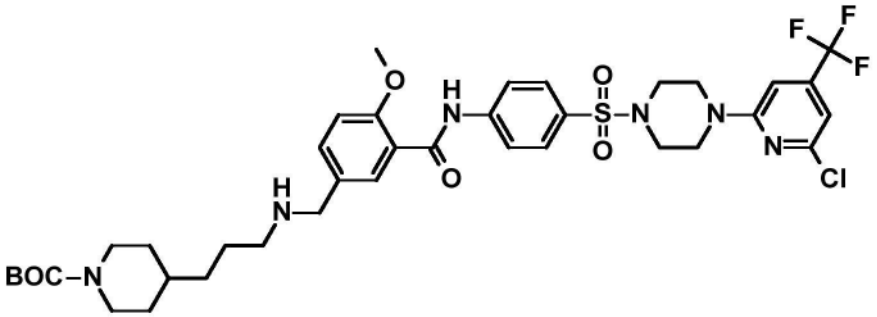
[1110] 实例080:^{1}H NMR(CD_3OD,400MHz)δppm 8.0-8.0(m,1H),7.9-8.0(m,3H),7.7-7.7(m,2H),7.6-7.7(m,1H),7.5-7.6(m,1H),6.83(s,1H),6.73(s,1H),4.23(s,2H),3.6-3.7(m,4H),3.1-3.2(m,4H),3.1-3.1(m,2H),3.0-3.0(m,4H),2.64-2.60(m,4H),2.49(t,2H,J=6.6Hz),1.8-1.9(m,2H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δppm-66.49(s,3F)。

[1111] 实例081:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2-甲氧基-5-[[3-(4-哌啶基)丙基氨基]甲基]苯甲酰胺

[1112] 

081

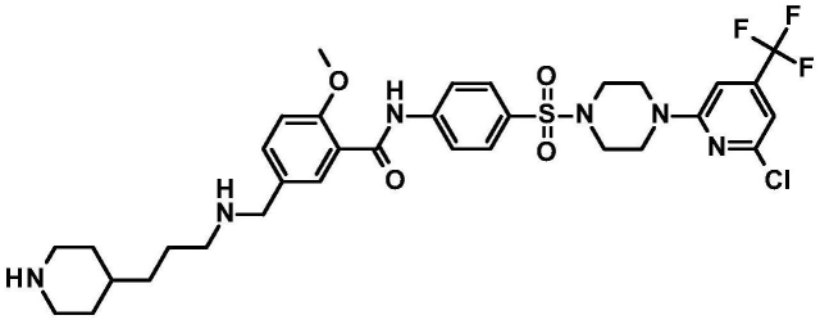
[1113] 步骤1:4-[3-[[3-[[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]氨基甲酰基]-4-甲氧基苯基]甲基氨基]丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1114] 

081a

[1115] 将化合物056a(60mg,99.4μmol)、DIPEA(38.6mg,298μmol)和4-(3-氨基丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(48.2mg,199μmol)在THF(5mL)中的混合物在80℃搅拌过夜。将混合物用EtOAc(20)稀释,用水(10mL)洗涤。有机相经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗化合物081a(80mg,100%),其直接用于下一步。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)]$^+$:809.0

[1116] 步骤2:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2-甲氧基-5-[[3-(4-哌啶基)丙基氨基]甲基]苯甲酰胺

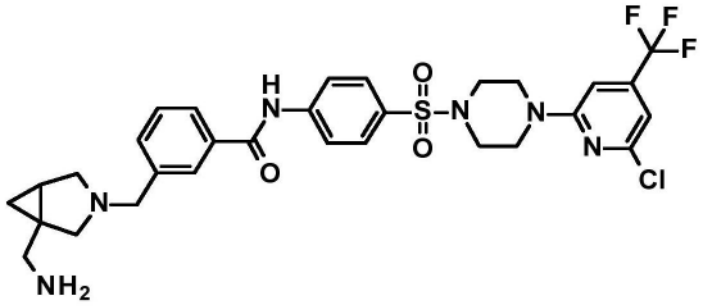
[1117] 

081

[1118] 将化合物081a(80mg,98.8μmol)在TFA(1mL)中的混合物在室温搅拌2小时。将混合物真空浓缩,得到残余物,将其通过HPLC(TFA作为添加剂)纯化,得到实例081(3mg,4%),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)]$^+$:709.1。

[1119] 实例081:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 10.57-10.53(m,1H),8.73-8.69(m,1H),8.01-7.95(m,2H),7.78-7.74(m,4H),7.11-7.07(m,1H),6.99-6.96(m,1H),4.17-4.14(m,1H),3.92-3.91(m,3H),3.73-3.71(m,4H),3.00-2.99(m,4H),2.89-2.86(m,4H),1.79-1.76(m,2H),1.62-1.56(m,5H),1.27-1.23(m,5H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d6)δppm-68.46(s,3F)。

[1120] 实例082:3-[[1-(氨基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

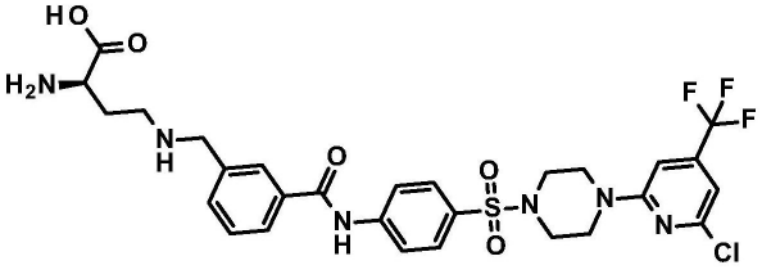
[1121] 

082

[1122] 类似于实例001的制备,通过在步骤1中将化合物N-(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯替换为N-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基甲基)氨基甲酸叔丁酯并将化合物Int-2替换为化合物Int-3来制备标题化合物。获得实例082(26.1mg),其为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:649.2。

[1123] 实例082:^{1}H NMR(CD_3OD,400MHz)δ8.0-8.0(m,1H),7.96(d,1H,J=7.8Hz),7.9-7.9(m,2H),7.7-7.7(m,2H),7.64(d,1H,J=7.9Hz),7.5-7.6(m,1H),6.82(s,1H),6.73(s,1H),4.3-4.5(m,2H),3.6-3.7(m,4H),3.4-3.6(m,4H),3.32(d,1H,J=13.8Hz),2.9-3.1(m,5H),1.89(br s,1H),0.9-1.3(m,2H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δppm-66.48(s,3F)。

[1124] 实例083:(2R)-2-氨基-4-[[3-[[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]氨基甲酰基]苯基]甲基氨基]丁酸

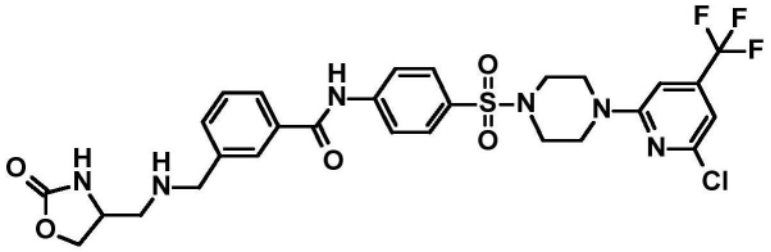
[1125] 

083

[1126] 类似于实例001的制备,通过在步骤1中将化合物N-(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯替换为(2R)-4-氨基-2-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸并将化合物Int-2替换为化合物Int-3来制备标题化合物。获得呈白色固体的实例084(2mg)。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:655.1。

[1127] 实例083:^{1}H NMR(CD_3OD,400MHz)δppm 8.11(t,1H,J=1.5Hz),8.0-8.1(m,3H),7.8-7.9(m,2H),7.7-7.8(m,1H),7.6-7.7(m,1H),6.94(s,1H),6.85(s,1H),4.36(s,2H),4.09(dd,1H,J=5.2,8.4Hz),3.7-3.8(m,4H),3.3-3.5(m,2H),3.1-3.2(m,4H),2.2-2.5(m,2H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δppm-66.49(s,3F)。

[1128] 实例084:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-[[(2-氧代噁唑烷-4-基)甲基氨基]甲基]苯甲酰胺

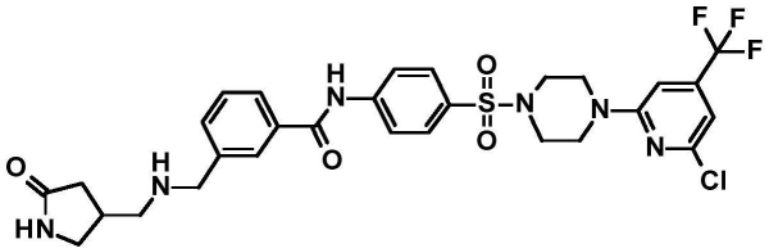
[1129] 

084

[1130] 类似于化合物001a的制备步骤,通过在步骤1中将N-(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯替换为4-(氨基甲基)噁唑烷-2-酮并将化合物Int-2替换为化合物Int-3来制备标题化合物。获得实例084(20mg),其为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:653.1。

[1131] 实例084:^{1}H NMR(CD_3OD,400MHz)δppm 7.8-8.0(m,2H),7.7-7.8(m,2H),7.7-7.7(m,2H),7.3-7.5(m,2H),6.83(s,1H),6.73(s,1H),4.3-4.4(m,2H),3.6-3.7(m,5H),3.3-3.4(m,3H),3.10(dd,1H,J=5.7,9.1Hz),3.0-3.0(m,4H)。^{19}FNMR(376MHz,CD_3OD)δppm-66.49(s,3F)。

[1132] 实例085:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-[[(5-氧代吡咯烷-3-基)甲基氨基]甲基]苯甲酰胺

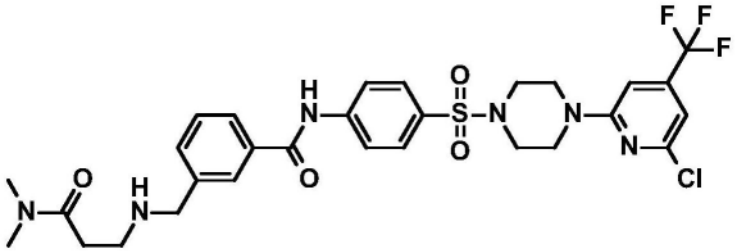
[1133] 

085

[1134] 类似于化合物001a的制备,通过在步骤1中将化合物N-(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯替换为4-(氨基甲基)吡咯烷-2-酮替换并且将化合物Int-2替换为化合物Int-3来制备标题化合物。获得实例085(32mg),其为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:651.2。

[1135] 实例085:^{1}H NMR(CD_3OD,400MHz)δppm 8.01(s,1H),7.9-8.0(m,1H),7.9-7.9(m,2H),7.7-7.8(m,2H),7.65(d,1H,J=7.8Hz),7.5-7.6(m,1H),6.83(s,1H),6.73(s,1H),4.24(s,2H),3.6-3.7(m,4H),3.50(dd,1H,J=7.9,10.1Hz),3.15(dd,2H,J=3.6,7.3Hz),3.08(dd,1H,J=6.6,10.1Hz),3.0-3.0(m,4H),2.79(quind,1H,J=7.7,15.3Hz),2.44(dd,1H,J=8.8,16.9Hz),2.12(dd,1H,J=7.7,16.9Hz)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δppm-66.49(s,3F)。

[1136] 实例086:N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-3-[[[3-(二甲氨基)-3-氧代-丙基]氨基]甲基]苯甲酰胺

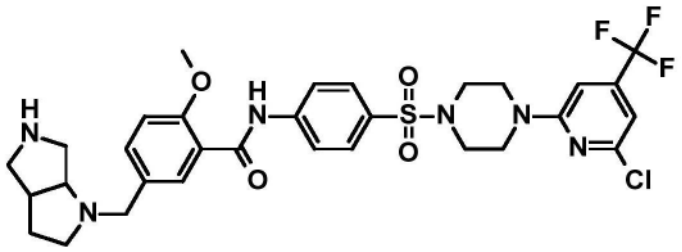
[1137] 

086

[1138] 类似于化合物001a的制备,通过将化合物N-(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯替换为3-氨基-N,N-二甲基-丙酰胺并且将化合物Int-2替换为化合物Int-3来制备标题化合物。获得实例086(32mg),其为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:653.1。

[1139] 实例086:^{1}H NMR(CD_3OD,400MHz)δppm 8.00(s,1H),7.9-8.0(m,3H),7.71(d,2H,J=8.8Hz),7.65(d,1H,J=7.8Hz),7.5-7.6(m,1H),6.82(s,1H),6.73(s,1H),4.26(s,2H),3.6-3.7(m,4H),3.0-3.0(m,4H),2.94(s,3H),2.86(s,3H),2.8-2.8(m,2H),2.73(t,2H,J=6.2Hz)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δppm-66.48(s,3F)。

[1140] 实例087:5-(3,3a,4,5,6,6a-六氢-2H-吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基甲基)-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

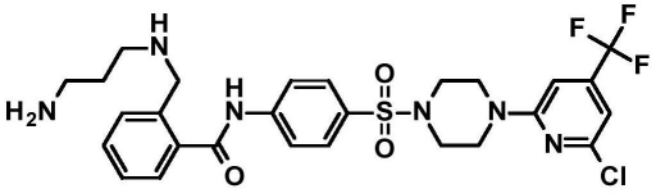
[1141] 

087

[1142] 类似于实例081的制备,通过在步骤1中将4-(3-氨基丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯替换为2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡咯-5-甲酸叔丁酯来制备标题化合物。获得实例087(20mg),其为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:679.0。

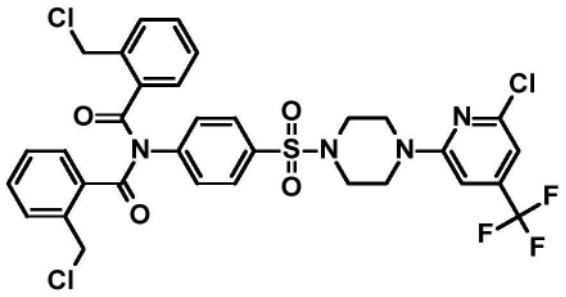
[1143] 实例087:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 10.46(s,1H),7.91(d,J=8.7Hz,2H),7.66(d,J=8.9Hz,2H),7.49(d,J=2.1Hz,1H),7.38(dd,J=2.2,8.4Hz,1H),7.06(d,J=8.6Hz,1H),7.02(s,1H),6.90(s,1H),3.83-3.76(m,4H),3.68-3.61(m,4H),3.38-3.36(m,2H),3.13-3.02(m,3H),2.93-2.89(m,4H),2.79-2.63(m,3H),2.12-1.99(m,1H),1.96-1.85(m,1H),1.43-1.32(m,1H).^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d6)δppm-68.53(s,3F)。

[1144] 实例088:2-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

[1145] 

088

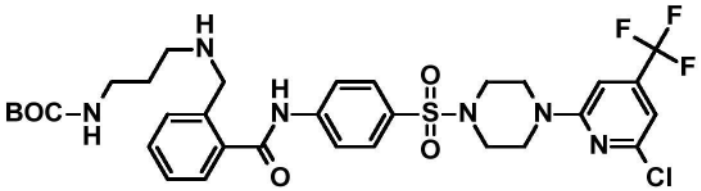
[1146] 步骤1:2-(氯甲基)-N-[2-(氯甲基)苯甲酰基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

[1147] 

088a

[1148] 在室温向化合物Int-1(400mg,950μmol)和TEA(288mg,2.85mmol)在DCM(5mL)中的混合物中逐滴添加2-(氯甲基)苯甲酰氯(216mg,1.14mmol),并将混合物在室温搅拌2小时。完成后,将混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(40mL)淬灭,用DCM(30mL×3)萃取。将合并的有机层真空浓缩以得到粗品,将其通过硅胶色谱法纯化(用EtOAc:PE=10%洗脱),得到化合物088a(200mg,29%产率),为白色固体。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:725.2。

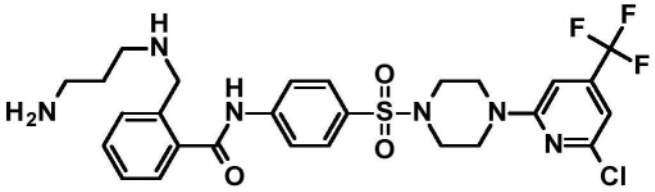
[1149] 步骤2:N-[3-[[2-[[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]氨基甲酰基]苯基]甲基氨基]丙基]氨基甲酸叔丁酯

[1150] 

088b

[1151] 将化合物089a(120mg,165μmol)、(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯(43.2mg,248μmol)和DIEA(64mg,496μmol)在THF(5mL)中的混合物在70℃下加热10小时。完成后,将混合物用DCM(20mL)稀释,用$NaHCO_3$水溶液(20mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥并真空浓缩以得到粗化合物088b(118mg,100%产率),其直接用于下一步骤。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:711.2。

[1152] 步骤3:2-[(3-氨基丙基氨基)甲基]-N-[4-[4-[6-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-基]磺酰基苯基]苯甲酰胺

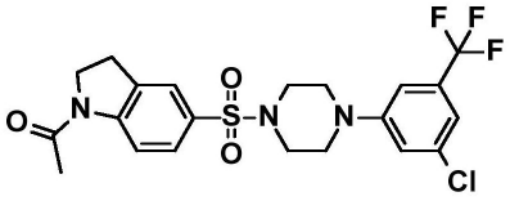
[1153] 

088

[1154] 将化合物088(70mg,98.4μmol)在TFA(10mL)中的粗溶液在室温搅拌2小时。然后浓缩反应混合物并通过制备型HPLC(TFA作为添加剂)纯化残余物,得到实例088(10mg,15.8%产率)。MS观察值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:611.1。

[1155] 实例088:^{1}H NMR(CD_3OD,400MHz)δppm 7.9-7.9(m,2H),7.8-7.9(m,1H),7.7-7.7(m,2H),7.5-7.6(m,3H),6.83(s,1H),6.74(s,1H),4.20(s,2H),3.6-3.7(m,4H),3.1-3.2(m,2H),2.9-3.0(m,6H),2.05(quin,2H,J=7.7Hz)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δppm-66.48(s,3F)。

[1156] 选择文献(Bioorganic Chemistry 102(2020)104055)中公开的化合物F-1作为本发明的参考化合物,该化合物报道具有LPS合成途径抑制活性并展示出针对外排缺陷型大肠杆菌菌株的抗生素活性。

[1157] 

化合物 **F-1**

[1158] 生物学实例

[1159] 实例089:最小抑制浓度方案(MIC)测定:

[1160] 针对常用质控菌株大肠杆菌(Escherichia coli)ATCC 25922和利福平耐药突变菌株肺炎克雷伯菌(Klebsiella pneumonia)ATCC 43816评价了本发明化合物的抗菌活性。两者最初均源自人类临床样品,并且可从ATCC(美国典型培养物保藏中心)获得。通过MIC(最低抑制浓度)肉汤稀释法评定化合物抑制大肠杆菌(ATCC 25922)和肺炎克雷伯氏菌(ATCC 43816)生长的体外效力。具体的化合物稀释液是由10mM DMSO储备液如下制备的:i)在母板(Greiner,目录号:651201)中制备20μL DMSO中的连续2倍稀释液,ii)将180μL无菌蒸馏水添加到每个等分试样以及iii)将10μL稀释化合物转移至新的测定板(Costar,3599)中。

[1161] 每种测试微生物的小瓶在液氮冷冻机的气相中保持冷冻。将具有预定CFU/mL的两种菌株大肠杆菌ATCC 25922(KWIKSTIK,0335K)和肺炎克雷伯氏菌ATCC 43816的一次性冷冻小瓶从冷冻机中取出,在室温下解冻,并在阳离子调节Mueller Hinton肉汤(CAMHB)中稀释以实现5×10^{5}CFU/mL的最终接种物。将90μL含有细菌的肉汤分配到含有预先分配的化合物稀释液的测定板中,并通过移液混合5次。

[1162] 然后将测定平板在35℃在环境空气中孵育20小时。孵育后,借助放大镜读取并记录MIC(μg/mL),即抑制微生物可见生长的最低药物浓度。

[1163] 表1:本发明的化合物针对大肠杆菌和肺炎克雷伯氏菌的MIC值

[1164]

实例编号	MIC (μg/mL)		实例编号	MIC (μg/mL)	
	大肠杆菌 ATCC 25922	*肺炎克雷伯菌* ATCC43816		*大肠杆菌* ATCC 25922	*肺炎克雷伯菌* ATCC43816
F-1	>24	>24	**044**	0.91	1.8
001	0.51	1.5	**045**	0.91	3.6
002	1.8	5.4	**046**	0.47	0.47
003	1.4	3.8	**047**	1.1	2.3
004	1.9	3.8	**048**	0.48	0.97
005	1.9	7.7	**050**	1	1
006	3.7	15	**051**	0.56	1.1
007	0.97	0.97	**052**	1.1	2.3
008	N.A.	7.7	**053**	0.44	0.89
009	5.4	11	**054**	0.48	0.95
010	5.3	11	**055**	0.45	0.91
011	3.8	7.6	**056**	3.8	3.8
012	1.8	3.6	**057**	1	2
013	0.94	N.A.	**058**	3.8	3.8
014	15	30	**059**	1.9	3.8
015	1.9	3.8	**060**	0.48	1.9
016	1.9	3.8	**061**	0.53	1.1
017	0.97	0.97	**062**	2.1	4.2
018	0.64	2.6	**063**	4.3	4.3
019	2.6	5.2	**064**	2.1	4.2
020	1.2	2.5	**065**	0.26	0.52
021	3.9	7.8	**066**	0.51	1
022	3.9	3.9	**067**	0.51	1
023	4.2	4.2	**068**	1	2.1

[1165]

024	0.48	0.96	**069**	1.2	2.3
025	1.3	5.1	**070**	1.2	2.4
026	3.9	7.8	**071**	4.2	4.2
027	4	4	**072**	1	2
028	4.6	9.3	**073**	1.4	2.9
029	1.9	3.8	**074**	2.8	2.8
030	4	8	**075**	2.7	5.5
031	3.9	3.9	**076**	0.69	2.7
032	7.1	7.1	**077**	0.68	2.7
033	3.6	3.6	**078**	1.4	5.7
034	0.92	0.92	**079**	1.1	2.2
035	3.7	7.5	**080**	1.4	2.9
036	3.7	7.4	**081**	1.5	2.9
037	3.7	7.5	**082**	0.69	1.4
038	3.7	7.4	**084**	4.8	4.8
040	2.1	8.3	**085**	1.2	N.A.
041	1	8.3	**086**	2.4	N.A.
042	0.99	2	**087**	1.2	2.5
043	4.2	2.1	**088**	1.3	2.6

[1166] 实例090:人微粒体稳定性测定

[1167] 人微粒体稳定性测定用于早期评定人肝微粒体中测试化合物的代谢稳定性。

[1168] 将人肝微粒体(目录号:452117,美国康宁)在37℃下于100mM磷酸钾缓冲液(pH 7.4)中与受试化合物预孵育10分钟。通过添加NADPH再生系统来引发反应。最终的孵育混合物含有在100mM磷酸钾缓冲液(pH 7.4)中的1μM测试化合物、0.5mg/mL肝微粒体蛋白、1mM $MgCl_2$、1mM NADP、1单位/mL异柠檬酸脱氢酶和6mM异柠檬酸。在37℃下孵育0、3、6、9、15和30分钟后,将300μL冷乙腈(包括内标)添加到100μL孵育混合物中以终止反应。沉淀和离心后,通过LC-MS/MS测定样品中残留的化合物量。还制备并分析了零和30分钟无NADPH再生系统的对照。通过上述测定进行检测,本发明的化合物显示出良好的人肝微粒体稳定性,结果示如下表2所示。(人微粒体清除率:<7mL/min/kg(低);7-16.2mL/min/kg:(中等);>16.2mL/min/kg:(高))

[1169] 表2:本发明化合物的人微粒体清除率值

[1170]

实例编号	人微粒体的清除 (mL/min/kg)	实例编号	人微粒体的清除 (mL/min/kg)
F-1	14	**039**	9.4
001	6.2	**041**	6.2
012	6.2	**043**	6.2
020	8.8	**068**	6.2
034	6.2	**078**	6.2