



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112437683 A

(43) 申请公布日 2021.03.02

---

(21) 申请号 201980048411.9 C·斯蒂瓦拉 M·沃尔格拉夫  
(22) 申请日 2019.07.19 (74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所  
11256  
(30) 优先权数据 代理人 郇红  
62/701,358 2018.07.20 US  
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 (51) Int.Cl.  
2021.01.19 A61P 25/00 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
(86) PCT国际申请的申请数据 C07D 498/04 (2006.01)  
PCT/US2019/042703 2019.07.19 A61K 31/4162 (2006.01)  
(87) PCT国际申请的公布数据  
W02020/018970 EN 2020.01.23  
(71) 申请人 豪夫迈·罗氏有限公司  
地址 瑞士巴塞尔  
(72) 发明人 J·A·斯塔福德 J·M·维尔  
L·L·特佐斯 C·麦克布赖德  
R·M·帕斯托尔 S·T·斯塔本  
权利要求书7页 说明书141页

---

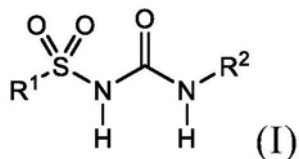
(54) 发明名称

用作白细胞介素-1 活性抑制剂的磺酰脲类化合物

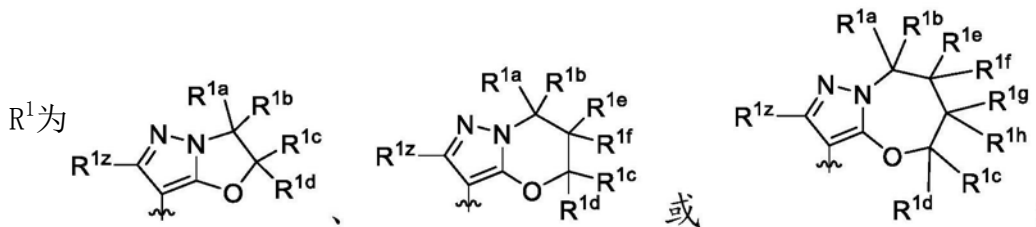
(57) 摘要

本公开涉及新型磺酰脲类化合物及相关化合物,其可用于治疗对细胞因子诸如IL-1 $\beta$ 和IL-18的调节、NLRP3的调节或对NLRP3或炎症过程的相关组分的活化的抑制有应答的疾患。

1. 一种具有式 (I) 结构的化合物,



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体、前药或互变异构体, 其中:



$R^{1z}$  为 H、D、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SR}^{7a}$ 、 $-\text{OR}^{7a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7b}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{7b}\text{R}^{8b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{7b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{7b}$ 、 $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{8a}$ 、 $-\text{NR}^{7a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{8a}$ 、 $-\text{NR}^{7a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8a}$ 、 $-\text{NR}^{7a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{8a}$ 、 $-\text{NR}^{7a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{8a}$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 烯基、 $\text{C}_4$ - $\text{C}_8$ 环烯基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ 环烷基、 $\text{C}_6$ 芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基; 其中所述 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 烯基、 $\text{C}_4$ - $\text{C}_8$ 环烯基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ 环烷基、 $\text{C}_6$ 芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代: D、 $-\text{CN}$ 、卤素、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{OR}^{7a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7b}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{7b}\text{R}^{8b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{7b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{7b}$ 、 $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{8a}$ 、 $-\text{NR}^{7a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{8a}$ 、 $-\text{NR}^{7a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8a}$ 、 $-\text{NR}^{7a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{8a}$ 、 $-\text{NR}^{7a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{8a}$ 、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ 环烷基、 $\text{C}_6$ 芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 、 $R^{1f}$ 、 $R^{1g}$ 和 $R^{1h}$ 各自独立地选自 H、D、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SR}^{11a}$ 、 $-\text{OR}^{11a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11b}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{11b}\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11b}$ 、 $-\text{NR}^{11a}\text{R}^{12a}$ 、 $-\text{NR}^{11a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12a}$ 、 $-\text{NR}^{11a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12a}$ 、 $-\text{NR}^{11a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12a}$ 、 $-\text{NR}^{11a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12a}$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 烯基、 $\text{C}_4$ - $\text{C}_8$ 环烯基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ 环烷基、 $\text{C}_6$ 芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基; 其中所述 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 烯基、 $\text{C}_4$ - $\text{C}_8$ 环烯基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ 环烷基、 $\text{C}_6$ 芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代: D、 $-\text{CN}$ 、卤素、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{OR}^{11a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11b}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{11b}\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11b}$ 、 $-\text{NR}^{11a}\text{R}^{12a}$ 、 $-\text{NR}^{11a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12a}$ 、 $-\text{NR}^{11a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12a}$ 、 $-\text{NR}^{11a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12a}$ 、 $-\text{NR}^{11a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12a}$ 、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ 环烷基、 $\text{C}_6$ 芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基; 或者

当以下基团 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 、 $R^{1f}$ 、 $R^{1g}$ 和 $R^{1h}$ 存在时, 其中两个基团与其所附接至的原子可一起形成 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ 环烷基或3-7元杂环基; 其中所述 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ 环烷基和3-7元杂环基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代: D、 $-\text{CN}$ 、卤素、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{OR}^{13a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13b}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{13b}\text{R}^{14b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{13b}$ 、 $-\text{NR}^{13a}\text{R}^{14a}$ 、 $-\text{NR}^{13a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14a}$ 、 $-\text{NR}^{13a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14a}$ 、 $-\text{NR}^{13a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14a}$ 和 $-\text{NR}^{13a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14a}$ ; 或者

当两个偕基团 $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 和 $R^{1f}$ 、或 $R^{1g}$ 和 $R^{1h}$ 存在时, 可形成氧代基团;

$R^2$ 选自由以下项组成的组:  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ 环烷基、5-7元杂环基、5元杂芳基、含有6-11个环原子的6元杂芳基或 $-\text{NR}^{2g}\text{R}^{2h}$ ; 其中所述 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ 环烷基、5-7元杂环基、5元杂芳基和含有6-11个环原子的6元杂芳基独立地未被取代或被一个或多个取代基取代, 或者可选地当两个取代基存在时, 其中所述取代基与其所附接至的原子可一起形成环;

$R^{2g}$ 和 $R^{2h}$ 各自独立地为 H、D、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ 环烷基、 $\text{C}_6$ 芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基, 其中所述 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ 环烷基、 $\text{C}_6$ 芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代: D、 $-\text{CN}$ 、卤素、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 卤代

烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、氧代、-OR<sup>21a</sup>、-C(O)R<sup>21b</sup>、-P(O)R<sup>21b</sup>R<sup>22b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>21b</sup>、-S(O)R<sup>21b</sup>、-NR<sup>21a</sup>R<sup>22a</sup>、-NR<sup>21a</sup>C(O)R<sup>22a</sup>、-NR<sup>21a</sup>C(O)OR<sup>22a</sup>、-NR<sup>21a</sup>C(O)NR<sup>22a</sup>、-NR<sup>21a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>22a</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

R<sup>7a</sup>、R<sup>8a</sup>、R<sup>11a</sup>、R<sup>12a</sup>、R<sup>13a</sup>、R<sup>14a</sup>、R<sup>21a</sup>和R<sup>22a</sup>在每次出现时独立地为H、D、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代：D、-CN、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；并且

R<sup>7b</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>11b</sup>、R<sup>12b</sup>、R<sup>13b</sup>、R<sup>14b</sup>、R<sup>21b</sup>和R<sup>22b</sup>在每次出现时独立地为H、D、-OH、-O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代：D、-CN、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

2. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中：

R<sup>2</sup>选自由以下项组成的组：C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、5-7元杂环基、5元杂芳基、含有6-11个环原子的6元杂芳基或-NR<sup>2g</sup>R<sup>2h</sup>；其中所述C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、5-7元杂环基、5元杂芳基和含有6-11个环原子的6元杂芳基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代：D、-CN、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、氧代、-OR<sup>23a</sup>、-C(O)R<sup>23b</sup>、-P(O)R<sup>23b</sup>R<sup>24b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>23b</sup>、-S(O)R<sup>23b</sup>、-NR<sup>23a</sup>R<sup>24a</sup>、-NR<sup>23a</sup>C(O)R<sup>24a</sup>、-NR<sup>23a</sup>C(O)OR<sup>24a</sup>、-NR<sup>23a</sup>C(O)NR<sup>24a</sup>、-NR<sup>23a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>24a</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

R<sup>23a</sup>和R<sup>24a</sup>在每次出现时独立地为H、D、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代：D、-CN、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；并且

R<sup>23b</sup>和R<sup>24b</sup>在每次出现时独立地为H、D、-OH、-O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中所述C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代：D、-CN、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

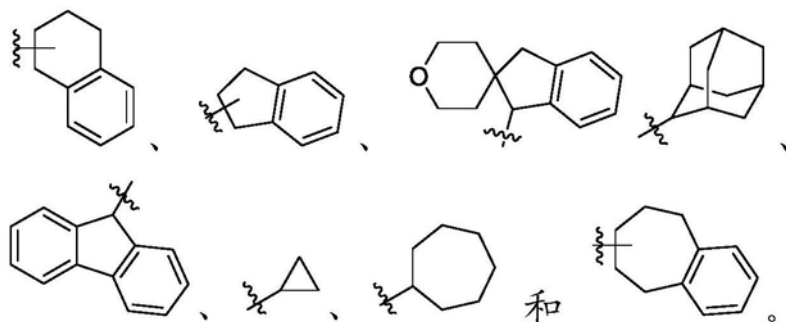
3. 权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中R<sup>2</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，其未被取代或被一个或多个C<sub>6</sub>芳基取代。

4. 权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中R<sup>2</sup>为C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基,其未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代:C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和C<sub>6</sub>芳基。

5. 权利要求4所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中R<sup>2</sup>为C<sub>5</sub>环烷基、C<sub>6</sub>环烷基或C<sub>7</sub>环烷基,其中每个基团独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代:C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和C<sub>6</sub>芳基。

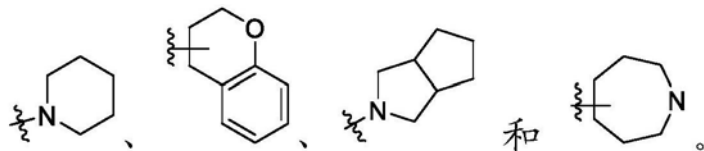
6. 权利要求4或5所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中R<sup>2</sup>的所述C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基为环己基、环庚基、2-金刚烷基、2,3-二氢-1H-茚-2-基或9-芴基,其中每个基团独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代:C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和C<sub>6</sub>芳基。

7. 权利要求4或5所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中R<sup>2</sup>的所述C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基选自由以下项组成的组:



8. 权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中R<sup>2</sup>为5-7元杂环基,其未被取代或被一个或多个C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基取代。

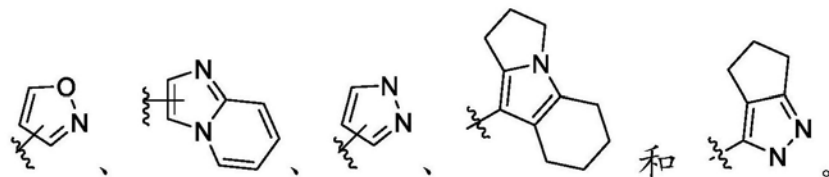
9. 权利要求8所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中R<sup>2</sup>的所述5-7元杂环基选自由以下项组成的组:



10. 权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中R<sup>2</sup>为5元杂芳基,其未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代:C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>6</sub>芳基、氧代和-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基。

11. 权利要求10所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中所述5元杂芳基含有2个氮。

12. 权利要求10或11所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中R<sup>2</sup>的所述5元杂芳基选自由以下项组成的组:

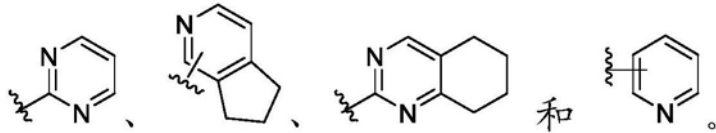


13. 权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构

体,其中 $R^2$ 为含有6-11个环原子的6元杂芳基,其未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代:卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、 $C_6$ 芳基、 $-OR^{23a}$ 、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $-CN$ 和 $-NR^{23a}R^{24a}$ 。

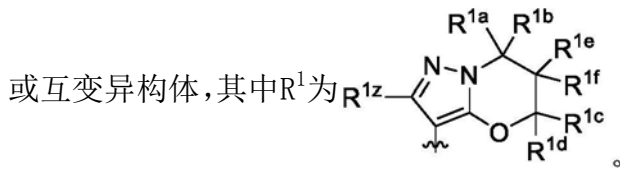
14. 权利要求13所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中 $R^2$ 为所述含有6-11个环原子的6元杂芳基,所述杂芳基含有2个氮。

15. 权利要求13或14所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中 $R^2$ 的所述6元杂芳基选自由以下项组成的组:

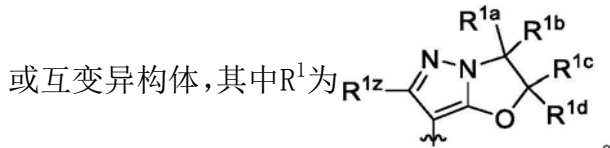


16. 权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中 $R^2$ 为 $-NR^{2g}R^{2h}$ 。

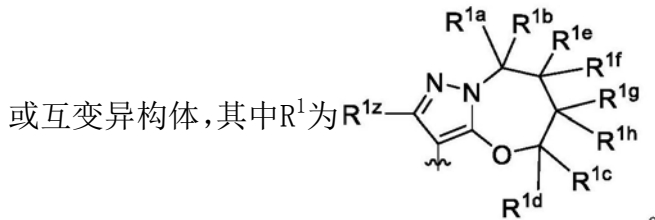
17. 权利要求1至16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体



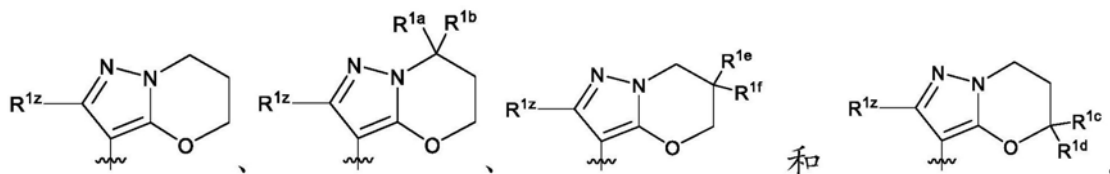
或互变异构体,其中 $R^1$ 为



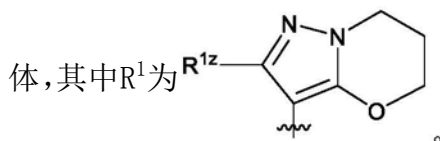
19. 权利要求1至16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体



或互变异构体,其中 $R^1$ 选自由以下项组成的组:

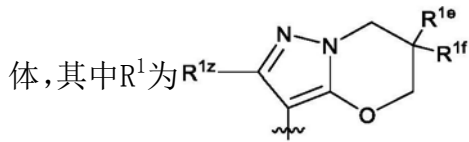


21. 权利要求17所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构

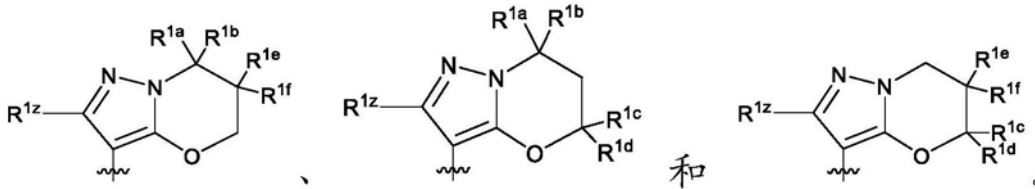


体,其中 $R^1$ 为

22. 权利要求17所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构

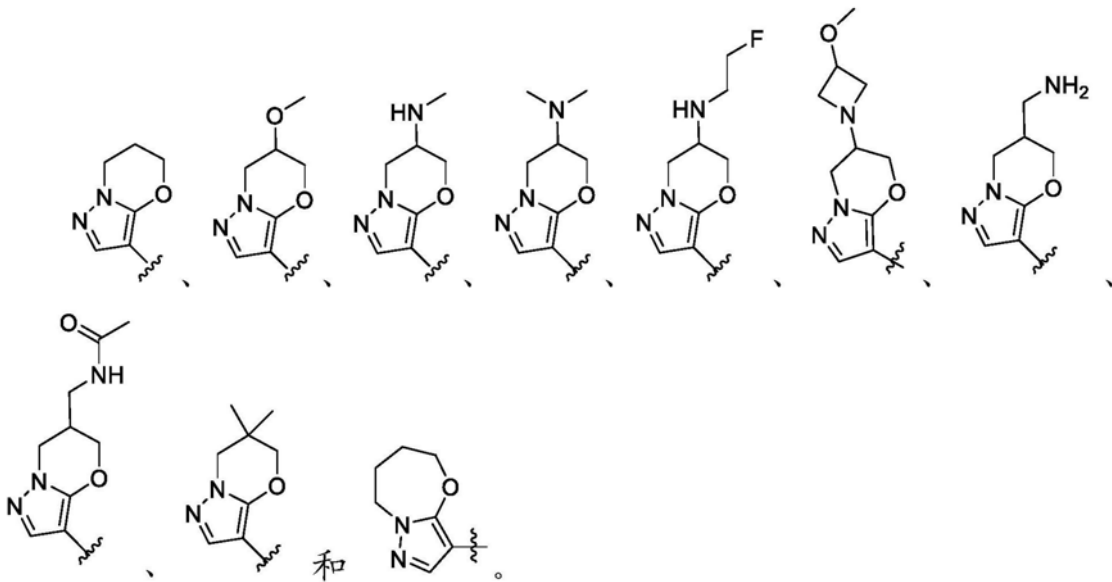


23. 权利要求17所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中R<sup>1</sup>选自由以下项组成的组:

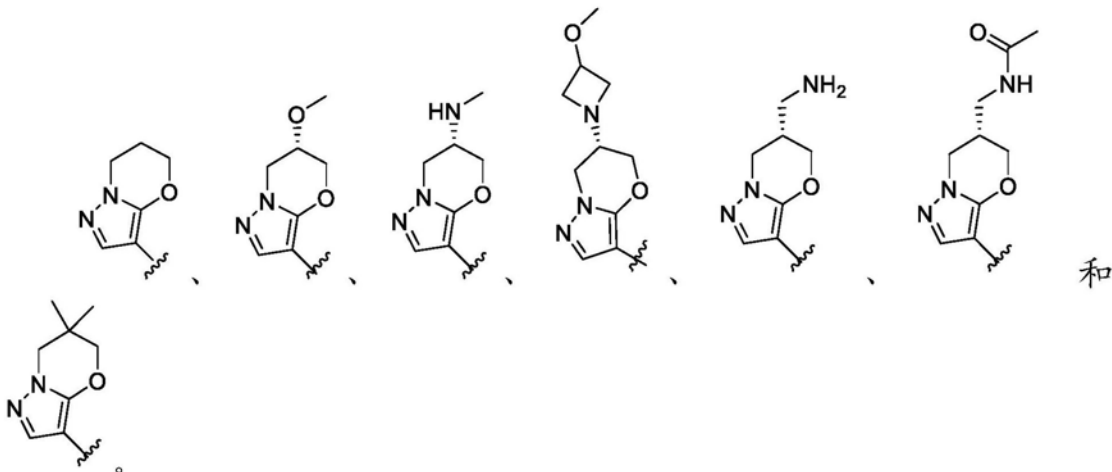


24. 权利要求1至23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中R<sup>1z</sup>为H。

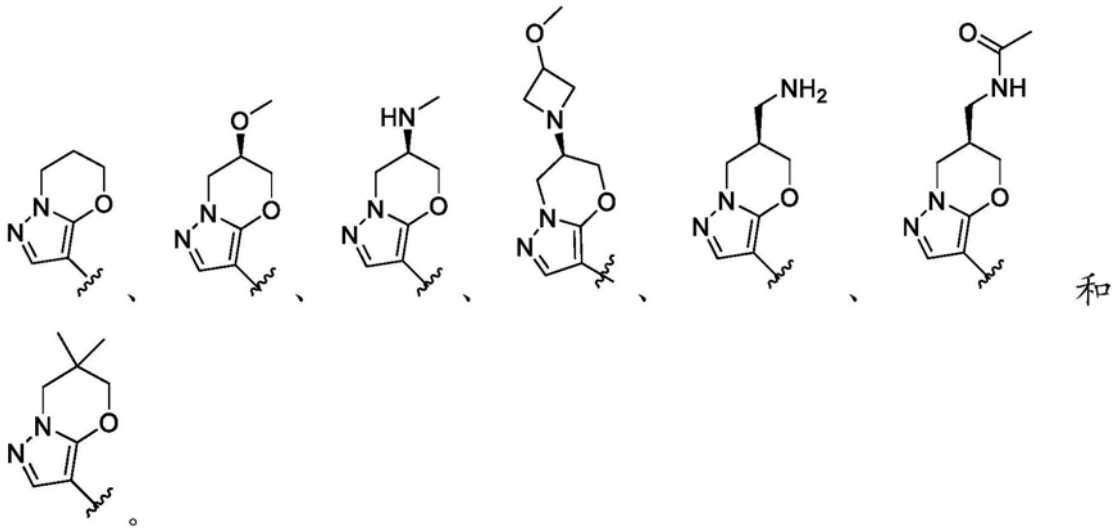
25. 权利要求17所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中R<sup>1</sup>选自由以下项组成的组:



26. 权利要求17所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中R<sup>1</sup>选自由以下项组成的组:



27. 权利要求17所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中R<sup>1</sup>选自由以下项组成的组:



28. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中所述化合物选自由以下项组成的组:表1中的化合物编号1-82。

29. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中所述化合物选自由以下项组成的组:表1中的化合物编号1-56。

30. 一种药物组合物,其包含权利要求1至24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体以及药学上可接受的载体。

31. 一种治疗对炎性体的抑制有应答的疾患的方法,所述方法包括施用有效量的权利要求1至29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体、或权利要求30所述的药物组合物,从而治疗有此需要的受试者的疾患。

32. 权利要求31所述的方法,其中所述疾患为对抑制NLRP3炎性体的活化有应答的疾患。

33. 权利要求31或32所述的方法,其中所述疾患对IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-17、IL-18、IL-1 $\alpha$ 、IL-37、IL-22、IL-33和Th17细胞中的一者或多者的调节有应答。

34. 权利要求31至33中任一项所述的方法,其中所述疾患为免疫系统疾患、肝脏疾患、肺部疾患、皮肤疾患、心血管系统疾患、肾系统疾患、胃肠道疾患、呼吸系统疾患、内分泌系统疾患、中枢神经系统(CNS)疾患、炎症性疾患、自身免疫疾患、或癌症、肿瘤或其他恶性肿瘤。

35. 权利要求31至33中任一项所述的方法,其中所述疾患选自由以下项组成的组:本构性炎症;Cryopyrin相关的周期性综合征(CAPS);Muckle-Wells综合征(MWS);家族性寒冷型自身炎症综合征(FCAS);新生儿发作的多系统炎症性疾病(NOMID);自身炎症性疾病;家族性地中海热(FMF);TNF受体相关的周期性综合征(TRAPS);甲羟戊酸激酶缺乏症(MKD);高免疫球蛋白D血症;周期性发热综合征(HIDS);白细胞介素1受体拮抗剂缺乏症(DIRA);Majeed综合征;化脓性关节炎;坏疽性脓皮病和痤疮(PAPA);A20单倍剂量不足(HA20);小儿肉芽肿性关节炎(PGA);PLCG2相关的抗体缺乏和免疫失调(PLAID);PLCG2相关的自身炎症;抗体缺乏和免疫失调(APLAID);铁粒幼细胞性贫血伴B细胞免疫缺陷;周期性发热;发育迟缓(SIFD);Sweet综合征;慢性非细菌性骨髓炎(CNO);慢性复发性多灶性骨髓炎(CRMO)和滑膜

炎;痤疮;脓疱病;骨质增生;骨炎综合征(SAPHO);包括多发性硬化症(MS)、1型糖尿病、银屑病、类风湿关节炎、白塞氏病、Sjogren综合征、Schnitzler综合征在内的自身免疫性疾病;呼吸系统疾病;特发性肺纤维化(IPF);慢性阻塞性肺疾病(COPD);类固醇耐药性哮喘;石棉肺;硅肺病;囊性纤维化;中枢神经系统疾病;帕金森病;阿尔茨海默病;运动神经元病;亨廷顿氏舞蹈病;脑型疟疾;肺炎球菌性脑膜炎所致脑损伤;代谢性疾病;2型糖尿病;动脉粥样硬化;肥胖症;痛风;假性痛风;眼病;眼上皮疾病;年龄相关性黄斑变性(AMD);角膜感染;葡萄膜炎;干眼症;肾病;慢性肾病;草酸盐肾病;糖尿病性肾病;肝病;非酒精性脂肪性肝炎;酒精性肝病;皮肤炎症反应;接触性超敏反应;晒伤;关节炎炎症反应;骨关节炎;全身型幼年特发性关节炎;成人发作的斯蒂尔病;复发性多软骨炎;病毒感染; $\alpha$ 病毒感染;基孔肯雅病毒感染;罗斯河病毒感染;黄病毒感染;登革热病毒感染;寨卡病毒感染;流感;HIV感染;化脓性汗腺炎(HS);引起囊肿的皮肤病;癌症;肺癌转移;胰腺癌;胃癌;骨髓增生异常综合征;白血病;多肌炎;中风;心肌梗死;移植物抗宿主病;高血压;结肠炎;蠕虫感染;细菌感染;腹主动脉瘤;伤口愈合;抑郁;心理压力;心包炎;德雷斯勒综合征;缺血再灌注损伤;以及其中已确定个体携带NLRP3的种系或体细胞非沉默突变的任何疾病。

36. 权利要求31至33中任一项所述的方法,其中所述疾患为细菌感染、病毒感染、真菌感染、炎症性肠病、乳糜泻、结肠炎、肠道增生、癌症、代谢综合征、肥胖症、类风湿关节炎、肝病、肝脂肪变性、脂肪性肝病、肝纤维化、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、狼疮、狼疮性肾炎、Cryopyrin相关的周期性综合征(CAPS)、骨髓增生异常综合征(MDS)、痛风、骨髓增生性肿瘤(MPN)、动脉粥样硬化、克罗恩病或炎症性肠病(IBD)。

37. 权利要求1至29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体、或权利要求30所述的药物组合物,其用作药物。

38. 权利要求1至29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体、或权利要求30所述的药物组合物,其用于治疗对炎性体的抑制有应答的疾患。

39. 权利要求1至29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体、或权利要求30所述的药物组合物在制造用于治疗对炎性体的抑制有应答的疾患的药物中的用途。

## 用作白细胞介素-1 活性抑制剂的磺酰脲类化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年7月20日提交的美国临时专利申请第 62/701,358号的优先权权益,该临时专利申请的公开内容全文以引用方式并入本文。

### 技术领域

[0003] 本公开涉及新型磺酰脲类化合物及相关化合物,其可用于治疗对细胞因子诸如IL-1 $\beta$ 和IL-18的调节、NLRP3的调节或对 NLRP3或炎症过程的相关组分的活化的抑制有应答的疾患。

### 背景技术

[0004] NOD样受体(NLR)家族(含pyrin结构域的蛋白3(NLRP3)炎性体)为炎症过程的组分之一,并且其异常活化在遗传性疾患诸如Cryopyrin 相关的周期性综合征(CAPS)和复杂疾病诸如多发性硬化症、2型糖尿病、阿尔茨海默病和动脉粥样硬化中具有致病性。

[0005] NLRP3为细胞内受体蛋白,其可感测某些炎症信号。活化后,NLRP3与凋亡相关斑点样蛋白结合,该蛋白含有胱天蛋白酶活化和募集结构域(ASC)。然后,NLRP3-ASC复合物聚合形成大的聚集体,称为ASC斑点。聚合NLRP3-ASC继而与半胱氨酸蛋白酶胱天蛋白酶-1相互作用,以形成称为炎性体的复合物。这导致胱天蛋白酶-1的活化,该酶将促炎性细胞因子IL-1 $\beta$ 和IL-18裂解为活性形式,并且介导一种称为细胞焦亡的炎症性细胞死亡。ASC斑点也可募集并且活化胱天蛋白酶-8,后者可处理pro-IL-1 $\beta$ 和 pro-IL-18并且触发凋亡细胞死亡。

[0006] 胱天蛋白酶-1将pro-IL-1 $\beta$ 和pro-IL-18裂解为其活性形式,这些活性形式由细胞分泌。活性胱天蛋白酶-1还裂解gasdermin-D以触发细胞焦亡。胱天蛋白酶-1也可通过控制焦亡细胞死亡通路来介导警报蛋白分子诸如 IL-33和高迁移率族蛋白1(HMGB1)的释放。胱天蛋白酶-1还裂解细胞内IL-1R2,导致其降解并且使IL-1 $\alpha$ 释放。在人体细胞中,胱天蛋白酶-1还可控制IL-37的加工和分泌。胱天蛋白酶-1的许多其他底物诸如细胞骨架和糖酵解通路的组分可能导致胱天蛋白酶-1依赖性炎症。

[0007] NLRP3依赖性ASC斑点释放到细胞外环境中,在那里该斑点可活化胱天蛋白酶-1、诱导胱天蛋白酶-1底物的加工并且传播炎症。

[0008] 来源于NLRP3炎性体活化的活性细胞因子是炎症的重要驱动因素,并且与其他细胞因子通路相互作用以形成对感染和损伤的免疫应答。例如,IL-1 $\beta$ 信号传导诱导促炎性细胞因子IL-6和TNF的分泌。IL-1 $\beta$ 和 IL-18与IL-23协同作用以诱导记忆性CD4 Th17细胞和 $\gamma$   $\delta$ T细胞在缺乏 T细胞受体参与的情况下产生IL-17。IL-18和IL-12也协同以诱导记忆性 T细胞和NK细胞产生IFN- $\gamma$ ,驱动Th1应答。

[0009] 其他细胞内模式识别受体(PRR)也能够形成炎性体。这些炎性体包括其他NLR家族成员诸如NLRP1和NLRC4,以及非NLR的PRR诸如双链DNA(dsDNA)感应蛋白(不存在于黑素瘤2(AIM2)中)和干扰素 $\gamma$ 诱导的蛋白16(IFI16)。NLRP3依赖性IL-1 $\beta$ 加工也可通过胱天蛋白

酶-11 下游的间接、非经典通路来活化。

[0010] 遗传性CAPS疾病Muckle-Wells综合征 (MWS)、家族性寒冷型自身炎症综合征和新生儿发作的多系统炎症性疾病由NLRP3的功能获得型突变引起,因此将NLRP3定义为炎症过程的关键组分。NLRP3也与许多复杂疾病的发病机理有关,这些疾病特别地包括代谢疾患诸如2型糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖症和痛风。

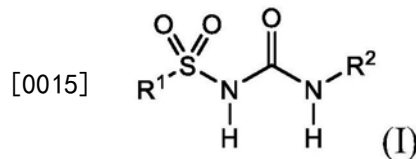
[0011] NLRP3在中枢神经系统疾病中的作用正在显现,并且肺部疾病也被证明受到NLRP3的影响。此外,NLRP3在肝病、肾病和衰老的发展中具有作用。这些关联中的许多是通过使用具有结构性NLRP3活化的小鼠来定义的,但是也有关于这些疾病中NLRP3特异性活化的见解。在2型糖尿病中,胰岛淀粉样蛋白多肽在胰腺中的沉积活化NLRP3和IL-1 $\beta$ 信号传导,从而导致细胞死亡和炎症。

[0012] 需要提供具有改善的药理和/或生理和/或理化特性的化合物和药物组合物和/或为已知化合物和药物组合物提供有用的替代品的化合物和药物组合物。

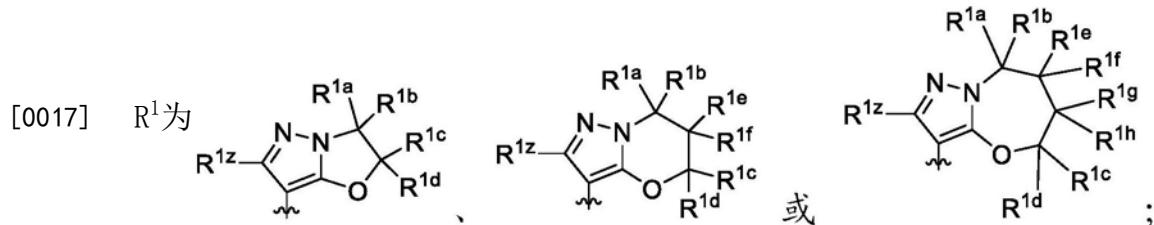
### 发明内容

[0013] 本公开提供了可用于抑制炎性体诸如NLRP3炎性体的化合物和药物组合物。这些化合物和药物组合物还可用于调节白细胞介素。所公开的化合物具有所需的分子量、理化特性和亲脂性,这些特征有助于实现治疗功效并减少非预期的不良效应。

[0014] 本公开提供了一种具有式 (I) 结构的化合物,



[0016] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体、前药或互变异构体,其中:



[0018]  $R^{1z}$  为H、D、卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>7a</sup>、-OR<sup>7a</sup>、-C(O)R<sup>7b</sup>、-P(O)R<sup>7b</sup>R<sup>8b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>、-S(O)R<sup>7b</sup>、-NR<sup>7a</sup>R<sup>8a</sup>、-NR<sup>7a</sup>C(O)R<sup>8a</sup>、-NR<sup>7a</sup>C(O)OR<sup>8a</sup>、-NR<sup>7a</sup>C(O)NR<sup>8a</sup>、-NR<sup>7a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8a</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代:D、-CN、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OR<sup>7a</sup>、-C(O)R<sup>7b</sup>、-P(O)R<sup>7b</sup>R<sup>8b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>、-S(O)R<sup>7b</sup>、-NR<sup>7a</sup>R<sup>8a</sup>、-NR<sup>7a</sup>C(O)R<sup>8a</sup>、-NR<sup>7a</sup>C(O)OR<sup>8a</sup>、-NR<sup>7a</sup>C(O)NR<sup>8a</sup>、-NR<sup>7a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8a</sup>、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0019] 每个R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、R<sup>1d</sup>、R<sup>1e</sup>、R<sup>1f</sup>、R<sup>1g</sup>和R<sup>1h</sup>独立地选自H、D、卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>11a</sup>、-OR<sup>11a</sup>、-C(O)R<sup>11b</sup>、-P(O)R<sup>11b</sup>R<sup>12b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>11b</sup>、-S(O)R<sup>11b</sup>、-NR<sup>11a</sup>R<sup>12a</sup>、-NR<sup>11a</sup>C(O)R<sup>12a</sup>、-NR<sup>11a</sup>C(O)OR<sup>12a</sup>、-NR<sup>11a</sup>C(O)NR<sup>12a</sup>、-NR<sup>11a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12a</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代：D、-CN、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OR<sup>11a</sup>、-C(O)R<sup>11b</sup>、-P(O)R<sup>11b</sup>R<sup>12b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>11b</sup>、-S(O)R<sup>11b</sup>、-NR<sup>11a</sup>R<sup>12a</sup>、-NR<sup>11a</sup>C(O)R<sup>12a</sup>、-NR<sup>11a</sup>C(O)OR<sup>12a</sup>、-NR<sup>11a</sup>C(O)NR<sup>12a</sup>、-NR<sup>11a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12a</sup>、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；或者

[0020] 当以下基团R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、R<sup>1d</sup>、R<sup>1e</sup>、R<sup>1f</sup>、R<sup>1g</sup>和R<sup>1h</sup>存在时，其中两个基团与其所附接至的原子可一起形成C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基或3-7元杂环基；其中C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基和3-7元杂环基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代：D、-CN、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OR<sup>13a</sup>、-C(O)R<sup>13b</sup>、-P(O)R<sup>13b</sup>R<sup>14b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>13b</sup>、-S(O)R<sup>13b</sup>、-NR<sup>13a</sup>R<sup>14a</sup>、-NR<sup>13a</sup>C(O)R<sup>14a</sup>、-NR<sup>13a</sup>C(O)OR<sup>14a</sup>、-NR<sup>13a</sup>C(O)NR<sup>14a</sup>和-NR<sup>13a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>14a</sup>；或者

[0021] 当两个偕基团R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>和R<sup>1d</sup>、R<sup>1e</sup>和R<sup>1f</sup>、或R<sup>1g</sup>和R<sup>1h</sup>存在时，可形成氧代基团；

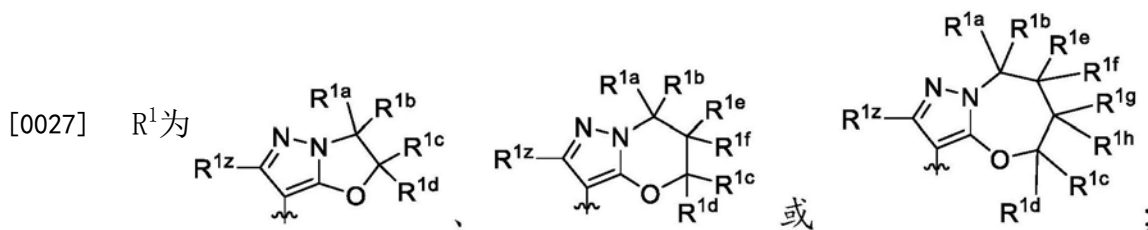
[0022] R<sup>2</sup>选自自由以下项组成的组：C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、5-7元杂环基、5元杂芳基、含有6-11个环原子的6元杂芳基或-NR<sup>2g</sup>R<sup>2h</sup>；其中C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、5-7元杂环基、5元杂芳基和含有6-11个环原子的6元杂芳基独立地未被取代或被一个或多个取代基取代，或者可选地当两个取代基存在时，其中所述取代基与其所附接至的原子可一起形成环；

[0023] 每个R<sup>2g</sup>和R<sup>2h</sup>独立地为H、D、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基，其中C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代：D、-CN、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、氧代、-OR<sup>21a</sup>、-C(O)R<sup>21b</sup>、-P(O)R<sup>21b</sup>R<sup>22b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>21b</sup>、-S(O)R<sup>21b</sup>、-NR<sup>21a</sup>R<sup>22a</sup>、-NR<sup>21a</sup>C(O)R<sup>22a</sup>、-NR<sup>21a</sup>C(O)OR<sup>22a</sup>、-NR<sup>21a</sup>C(O)NR<sup>22a</sup>、-NR<sup>21a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>22a</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0024] R<sup>7a</sup>、R<sup>8a</sup>、R<sup>11a</sup>、R<sup>12a</sup>、R<sup>13a</sup>、R<sup>14a</sup>、R<sup>21a</sup>和R<sup>22a</sup>在每次出现时独立地为H、D、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代：D、-CN、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；并且

[0025] R<sup>7b</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>11b</sup>、R<sup>12b</sup>、R<sup>13b</sup>、R<sup>14b</sup>、R<sup>21b</sup>和R<sup>22b</sup>在每次出现时独立地为H、D、-OH、-O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代：D、-CN、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

[0026] 在一个方面，提供了一种式(I)化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体、前药和互变异构体，其中：



[0028]  $R^{1z}$  为 H、D、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SR}^{7a}$ 、 $-\text{OR}^{7a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7b}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{7b}\text{R}^{8b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{7b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{7b}$ 、 $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{8a}$ 、 $-\text{NR}^{7a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{8a}$ 、 $-\text{NR}^{7a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8a}$ 、 $-\text{NR}^{7a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{8a}$ 、 $-\text{NR}^{7a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{8a}$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 烯基、 $\text{C}_4$ - $\text{C}_8$ 环烯基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ 环烷基、 $\text{C}_6$ 芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 烯基、 $\text{C}_4$ - $\text{C}_8$ 环烯基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ 环烷基、 $\text{C}_6$ 芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代： $\text{D}$ 、 $-\text{CN}$ 、卤素、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{OR}^{7a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7b}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{7b}\text{R}^{8b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{7b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{7b}$ 、 $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{8a}$ 、 $-\text{NR}^{7a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{8a}$ 、 $-\text{NR}^{7a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8a}$ 、 $-\text{NR}^{7a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{8a}$ 、 $-\text{NR}^{7a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{8a}$ 、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ 环烷基、 $\text{C}_6$ 芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0029] 每个 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 、 $R^{1f}$ 、 $R^{1g}$ 和 $R^{1h}$ 独立地选自H、D、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SR}^{11a}$ 、 $-\text{OR}^{11a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11b}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{11b}\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11b}$ 、 $-\text{NR}^{11a}\text{R}^{12a}$ 、 $-\text{NR}^{11a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12a}$ 、 $-\text{NR}^{11a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12a}$ 、 $-\text{NR}^{11a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12a}$ 、 $-\text{NR}^{11a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12a}$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 烯基、 $\text{C}_4$ - $\text{C}_8$ 环烯基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ 环烷基、 $\text{C}_6$ 芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 烯基、 $\text{C}_4$ - $\text{C}_8$ 环烯基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ 环烷基、 $\text{C}_6$ 芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代： $\text{D}$ 、 $-\text{CN}$ 、卤素、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{OR}^{11a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11b}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{11b}\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11b}$ 、 $-\text{NR}^{11a}\text{R}^{12a}$ 、 $-\text{NR}^{11a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12a}$ 、 $-\text{NR}^{11a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12a}$ 、 $-\text{NR}^{11a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12a}$ 、 $-\text{NR}^{11a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12a}$ 、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ 环烷基、 $\text{C}_6$ 芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；或者

[0030] 当以下基团 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 、 $R^{1f}$ 、 $R^{1g}$ 和 $R^{1h}$ 存在时，其中两个基团与其所附接至的原子可一起形成 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ 环烷基或3-7元杂环基；其中 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ 环烷基和3-7元杂环基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代： $\text{D}$ 、 $-\text{CN}$ 、卤素、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{OR}^{13a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13b}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{13b}\text{R}^{14b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{13b}$ 、 $-\text{NR}^{13a}\text{R}^{14a}$ 、 $-\text{NR}^{13a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14a}$ 、 $-\text{NR}^{13a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14a}$ 、 $-\text{NR}^{13a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14a}$ 和 $-\text{NR}^{13a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14a}$ ；或者

[0031] 当两个偕基团 $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 和 $R^{1f}$ 、或 $R^{1g}$ 和 $R^{1h}$ 存在时，可形成氧代基团；

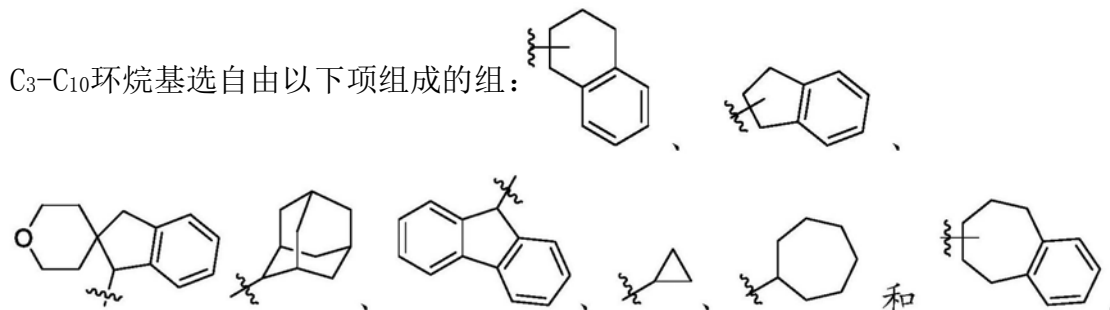
[0032]  $R^2$ 选自由以下项组成的组： $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ 环烷基、5-7元杂环基、5元杂芳基、含有6-11个环原子的6元杂芳基或 $-\text{NR}^{2g}\text{R}^{2h}$ ；其中 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ 环烷基、5-7元杂环基、5元杂芳基和含有6-11个环原子的6元杂芳基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代： $\text{D}$ 、 $-\text{CN}$ 、卤素、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 烯基、氧代、 $-\text{OR}^{23a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{23b}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{23b}\text{R}^{24b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{23b}$ 、 $-\text{NR}^{23a}\text{R}^{24a}$ 、 $-\text{NR}^{23a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{24a}$ 、 $-\text{NR}^{23a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24a}$ 、 $-\text{NR}^{23a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24a}$ 、 $-\text{NR}^{23a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{24a}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ 环烷基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ 环烷基、 $\text{C}_6$ 芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0033] 每个 $R^{2g}$ 和 $R^{2h}$ 独立地为H、D、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ 环烷基、 $\text{C}_6$ 芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基，其中 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ 环烷基、 $\text{C}_6$ 芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代： $\text{D}$ 、 $-\text{CN}$ 、卤素、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 烯基、氧代、 $-\text{OR}^{21a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21b}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{21b}\text{R}^{22b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{21b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{21b}$ 、 $-\text{NR}^{21a}\text{R}^{22a}$ 、 $-\text{NR}^{21a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{22a}$ 、 $-\text{NR}^{21a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22a}$ 、 $-\text{NR}^{21a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{22a}$ 、 $-\text{NR}^{21a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{22a}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ 环烷基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ 环烷基、 $\text{C}_6$ 芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

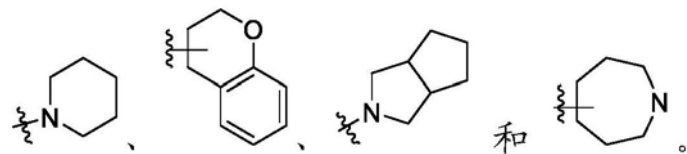
[0034]  $R^{7a}$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{11a}$ 、 $R^{12a}$ 、 $R^{13a}$ 、 $R^{14a}$ 、 $R^{21a}$ 、 $R^{22a}$ 、 $R^{23a}$ 和 $R^{24a}$ 在每次出现时独立地为H、D、 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_2$ - $C_8$ 烯基、 $C_2$ - $C_8$ 炔基、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_4$ - $C_8$ 环烯基、 $C_6$ 芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_2$ - $C_8$ 烯基、 $C_2$ - $C_8$ 炔基、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_4$ - $C_8$ 环烯基、 $C_6$ 芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代：D、-CN、卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、-OH、-O- $C_1$ - $C_6$ 烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-N( $C_1$ - $C_6$ 烷基)<sub>2</sub>、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_6$ 芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；并且

[0035]  $R^{7b}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{11b}$ 、 $R^{12b}$ 、 $R^{13b}$ 、 $R^{14b}$ 、 $R^{21b}$ 、 $R^{22b}$ 、 $R^{23b}$ 和 $R^{24b}$ 在每次出现时独立地为H、D、-OH、-O( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-NH<sub>2</sub>、-NH( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-N( $C_1$ - $C_6$ 烷基)<sub>2</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_2$ - $C_8$ 烯基、 $C_2$ - $C_8$ 炔基、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_4$ - $C_8$ 环烯基、 $C_6$ 芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_2$ - $C_8$ 烯基、 $C_2$ - $C_8$ 炔基、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_4$ - $C_8$ 环烯基、 $C_6$ 芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代：D、-CN、卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、-OH、-O- $C_1$ - $C_6$ 烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-N( $C_1$ - $C_6$ 烷基)<sub>2</sub>、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_6$ 芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

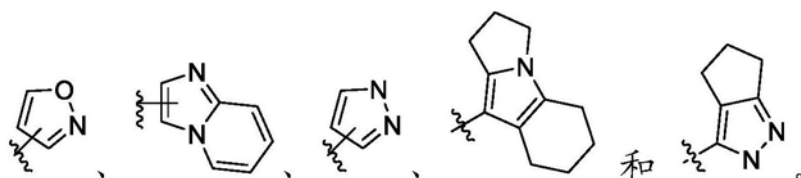
[0036] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体、前药或互变异构体的一些实施例中，其中 $R^2$ 为 $C_1$ - $C_6$ 烷基，其未被取代或被一个或多个 $C_6$ 芳基取代。在这些实施例的一部分中， $R^2$ 为 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基，其未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代： $C_1$ - $C_6$ 烷基和 $C_6$ 芳基。在这些实施例的一部分中， $R^2$ 为 $C_5$ 环烷基、 $C_6$ 环烷基或 $C_7$ 环烷基，其中每个基团独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代： $C_1$ - $C_6$ 烷基和 $C_6$ 芳基。在这些实施例的一部分中， $R^2$ 的 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基为环己基、环庚基、2-金刚烷基、2,3-二氢-1H-茚-2-基或9-芴基，其中每个基团独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代： $C_1$ - $C_6$ 烷基和 $C_6$ 芳基。在这些实施例的一部分中， $R^2$ 的



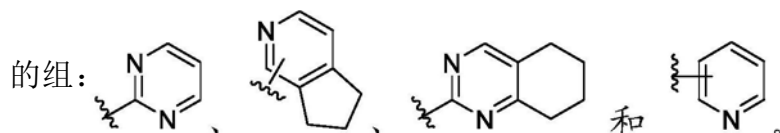
[0037] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体的一些实施例中，其中 $R^2$ 为5-7元杂环基，其未被取代或被一个或多个 $C_1$ - $C_6$ 烷基取代。在这些实施例的一部分中， $R^2$ 的5-7元杂环基选自由以下项组成的组：



[0038] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体的一些实施例中，其中 $R^2$ 为5元杂芳基，其未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代： $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_6$ 芳基、氧代和-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基。在这些实施例的一部分中，5元杂芳基含有2个氮。在这些实施例的一部分中， $R^2$ 的5元杂芳基选自由以下项组成的组：



[0039] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体的一些实施例中,其中 $R^2$ 为含有6-11个环原子的6元杂芳基,其未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代:卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、 $C_6$ 芳基、 $-OR^{23a}$ 、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $-CN$ 和  $-NR^{23a}R^{24a}$ 。在这些实施例的一部分中, $R^2$ 为含有6-11个环原子的6元杂芳基,该6元杂芳基含有2个氮。在这些实施例的一部分中, $R^2$ 的6元杂芳基选自由以下项组成



[0040] 本公开提供了包含本公开的一种或多种化合物,例如式(I)化合物或本文所详述的任何变型或表1中的化合物编号1-82中的一种或多种,及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体,以及药用的载体的药物组合物。

[0041] 本公开提供了治疗疾患的方法,这些方法包括以下步骤:施用有效量的本公开的一种或多种化合物,例如式(I)化合物或本文所详述的任何变型或表1中的化合物编号1-82中的一种或多种,及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体,从而治疗有此需要的受试者的疾患。

[0042] 本公开提供了治疗疾患的方法,这些方法包括以下步骤:施用有效量的本公开的一种或多种药物组合物,从而治疗有此需要的受试者的疾患。

[0043] 本公开提供了本公开的一种或多种化合物,例如式(I)化合物或本文所详述的任何变型或表1中的化合物编号1-82中的一种或多种,及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体,或本公开的一种或多种药物组合物,其用于治疗有此需要的受试者的疾患。

[0044] 本公开提供了本公开的一种或多种化合物,例如式(I)化合物或本文所详述的任何变型或表1中的化合物编号1-82中的一种或多种,及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体在治疗有此需要的受试者的疾患中的用途。

[0045] 本公开提供了本公开的一种或多种药物组合物在治疗有此需要的受试者的疾患中的用途。

[0046] 本公开提供了本公开的一种或多种化合物,例如式(I)化合物或本文所详述的任何变型或表1中的化合物编号1-82中的一种或多种,及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体在制造用于治疗疾患的药物中的用途。

[0047] 本公开提供了本公开的一种或多种药物组合物在制造用于治疗疾患的药物中的用途。

[0048] 在一些实施例中,疾患对炎性体抑制有应答。

[0049] 在一些实施例中,疾患对NLRP3炎性体的活化的抑制有应答。

[0050] 在一些实施例中,疾患为免疫系统、肝脏、肺部、皮肤、心血管系统、肾系统、胃肠道、呼吸系统、内分泌系统、中枢神经系统的疾患,或为癌症或其他恶性肿瘤,或由病原体引

起或与之相关。

[0051] 本公开提供了调节生物靶点活性的方法,该方法包括以下步骤:将生物靶点暴露于本公开的一种或多种化合物,例如式(I)化合物或本文所详述的任何变型或表1中的化合物编号1-82中的一种或多种,及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体。

[0052] 本公开提供了调节生物靶点活性的方法,该方法包括以下步骤:将生物靶点暴露于本公开的一种或多种药物组合物。

[0053] 该生物靶点可选自由以下项组成的组:NLRP3炎性体、IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-17、IL-18、IL-1 $\alpha$ 、IL-37、IL-22、IL-33和Th17细胞。

## 具体实施方式

[0054] 定义

[0055] 如整个本公开所用,除非另外指明,否则以下术语应理解为具有以下含义。如果缺少术语,则以本领域的技术人员已知的常规术语为准。

[0056] 还应当指出的是,本文的文本、方案、实例和表格中的任何碳以及任何具有不饱和的化合价的杂原子均假定为具有足够数量的氢原子以平衡化合价。

[0057] 如本文所述,本公开的化合物可以可选地被一个或多个取代基取代,诸如本文一般性示出的那些取代基,或如本公开的特定类别、亚类和种类所例示。一般而言,术语“被取代的”是指给定结构中的氢原子被指定的取代基取代。本公开设想的取代基组合通常是形成稳定的或化学上可行的化合物的组合。

[0058] 如本文所用,术语“包括”、“含有”和“包含”以其开放的、非限制性的意义使用。

[0059] 如本公开所用的冠词“一”和“一个”可以指该冠词的语法对象中的一个或多个(即,至少一个)。以举例方式,“一个元素”可意指一个元素或多于一个元素。

[0060] 除非另外指明,否则如本公开所用的术语“和/或”可意指“和”或者“或”。

[0061] 为了提供更简明的描述,本文给出的一些数量表述没有用术语“约”修饰。应当理解,无论是否明确地使用了术语“约”,本文所给出的每个量都意在指代实际的给定值,并且还意在指代由本领域的普通技术人员可合理推测出的这些给定值的近似值,包括对于这些给定值的由实验和/或测量条件所引起的等价值和近似值。当以百分比提供产率时,此类产率是指相对于在特定化学计量条件下能够获得的同一实体的最大量给出的产率的实体的质量。除非另外指明,否则以百分比表示的浓度是指质量比。

[0062] “患者”或“受试者”可涵盖哺乳动物和非哺乳动物两者。哺乳动物的实例可包括但不限于哺乳动物类的任何成员:人类;非人灵长类动物,诸如黑猩猩、猴子、狒狒或恒河猴,以及其他猿类和猴类物种;家畜,诸如牛、马、绵羊、山羊和猪;伴侣动物,诸如兔、犬和猫;实验动物,包括啮齿动物诸如大鼠、小鼠和豚鼠;等等。非哺乳动物的实例包括但不限于鸟类、鱼类等。“患者”或“受试者”可包括人类和动物两者。在一些实施例中,患者或受试者是人。

[0063] 术语“抑制剂”可以指阻断或以其他方式干扰特定生物活性的分子,诸如化合物、药物、酶或激素。

[0064] 当与一种或多种化合物或药物组合物结合使用时,术语“有效量”或“治疗有效量”可以指提供所需的生物学结果的一种或多种化合物或药物组合物的足够量。该结果可能是

疾患的征象、症状或原因的减轻和/或缓解或生物系统的任何其他所需的改变。例如,用于治疗用途的“有效量”可为如本文所公开的包含一种或多种化合物或其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、异构体、前药和互变异构体的药物组合物提供临床上显著的疾患减轻所需的量。任何个案中的适当的“有效量”可由本领域的普通技术人员使用常规实验方法确定。因此,表述“有效量”通常是指活性物质具有治疗效果的量。在本例中,活性物质可为炎性体的抑制剂。

[0065] 如本文所用,术语“治疗”或“处理”旨在表示延缓疾患的发展;防止疾患的发展;和/或降低将会或预期发生的此类症状的严重程度。因此,这些术语可能包括减轻现有的疾患症状;防止其他症状;改善或预防症状的潜在病因;抑制疾患,例如阻止疾患的发展;减轻疾患;导致疾患消退;减轻由疾患引起的症状;或者停止或缓解疾患的症状。

[0066] 术语“药用的”或“药理学上可接受的”可以指并非生物学上或在其他方面不需要的材料,该材料可施用于个体而不引起任何显著的不良生物学效应或以有害的方式与包含该组分的组合物的任何其他组分相互作用。

[0067] 如本公开所用,术语“载体”可包括载体、赋形剂和稀释剂,并且可以指参与携带或运送药剂(诸如本公开的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、异构体、前药和互变异构体)从受试者身体的一个器官或一部分到达另一器官或另一部分的材料、组合物或媒介物,诸如液体或固体填料、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料。应基于所需剂型的相容性和释放特性来选择载体。示例性载体材料可包括例如粘结剂、悬浮剂、崩解剂、填充剂、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、润滑剂、润湿剂、稀释剂、喷雾干燥分散体等。参见例如:Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1975。

[0068] 如本文所用,术语“IC<sub>50</sub>”可以指可测量的活性、表型或应答(例如细胞诸如肿瘤细胞的生长或增殖)受到50%的抑制的浓度。IC<sub>50</sub>值可根据适当的剂量应答曲线进行估算,例如通过肉眼或使用适当的曲线拟合或统计软件进行估算。更准确地说,可使用非线性回归分析来确定IC<sub>50</sub>值。

[0069] 如本公开所用的术语“施用的”、“施用”或“施予”可以指向受试者直接施用本公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体或者药物组合物。

[0070] 如本文所用,“烷基”可意指具有1至10个碳原子的直链或支链饱和链。代表性饱和烷基基团包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基等以及更长的烷基基团诸如庚基和辛基等。烷基基团可未被取代或被取代。含有三个或更多个碳原子的烷基基团可为直链或支链基团。如本文所用,“低级烷基”是指具有1至6个碳原子的烷基。

[0071] 如本文所用,“烯基”可包括含有2-12个碳原子的直链或支链烃链。“烯基”基团包含至少一个双键。烯基基团的双键可不共轭或与另一个不饱和基团共轭。烯基基团的实例可包括但不限于亚乙基、乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己

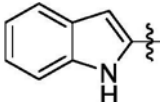
二烯基、2-乙基己烯基、2-丙基-2-丁烯基、4-(2-甲基-3-丁烯)-戊烯基等。烯基基团可未被取代或被取代。如本文所定义，烯基也可为支链或直链基团。

[0072] 如本文所用，“炔基”可包括含有2-12个碳原子的直链或支链不饱和烃链。“炔基”基团包含至少一个三键。炔基基团的三键可不共轭或与另一个不饱和基团共轭。炔基基团的实例包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、甲基丙炔基、4-甲基-1-丁炔基、4-丙基-2-戊炔基、4-丁基-2-己炔基等。炔基基团可未被取代或被取代。

[0073] 术语“卤代”或“卤素”是指氟、氯、溴或碘。


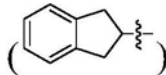
[0074] 术语“卤代烷基”是指被一个或多个如上文所定义的卤代基团取代的如上文所定义的烷基基团，例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基等。

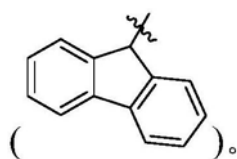
[0075] 与本文所述的环体系有关的术语(例如，环烷基、环烯基、芳基、杂环基和杂芳基)结合使用的术语“环原子”是指存在于该体系中的环原子的总数。因此，“环原子”不包括存在于连接至环的取代基中的原子。因此，“环原子”的数量包括存在于稠合环内的所有原子。

例如，2-吡啶基环  被视为5元杂芳基，但它也是含有9个环原子的杂芳基。在另

一个实例中，吡啶被视为6元杂芳基以及含有6个环原子的杂芳基。

[0076] “环烷基”是指具有3至20个环状碳原子的单个饱和全碳环(即， $C_3$ - $C_{20}$ 环烷基)，例如其含有3至15个环原子，例如其含有3至12个环原子。在某些实施例中，环烷基基团为单环(“单环环烷基”)或包含稠合、桥接或螺环体系诸如双环体系(“双环环烷基”)，并且可以是饱和的。“环烷基”包括其中如上文所定义的单环环烷基与一个或多个环烷基、环烯基、杂环基、芳基或杂芳基基团稠合的环体系，其中附接点在环烷基环上，并且在此类情况下，列举的碳原子数仍然表示包含附接点的环烷基环中的碳原子数。环烷基基团的实例包括环己

基、环庚基、2-金刚烷基 、2-(2,3-二氢-1H-茚)  和9-芴基



如上所述，环烷基环的特征还在于环原子数。例如，环己基环为具有6个环

原子的 $C_6$ 环烷基环，而2-(2,3-二氢-1H-茚)为具有9个环原子的 $C_5$ 环烷基环。另外，例如，9-芴基为具有13个环原子的 $C_5$ 环烷基环，并且2-金刚烷基为具有10个环原子的 $C_6$ 环烷基。

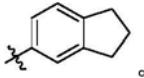
[0077] 在某些实施例中， $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基具有3-14个环原子。在某些实施例中， $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基具有3-10个环原子。在某些实施例中， $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基具有3-12个环原子。在某些实施例中， $C_3$ - $C_7$ 环烷基具有3-7个环原子。在某些实施例中， $C_3$ - $C_9$ 环烷基具有3-14个环原子。在某些实施例中， $C_3$ - $C_9$ 环烷基具有3-10个环原子。在某些实施例中， $C_3$ - $C_9$ 环烷基具有3-9个环原子。在某些实施例中， $C_3$ - $C_8$ 环烷基具有3-8个环原子。在某些实施例中， $C_3$ - $C_8$ 环烷基具有3-14个环原子。在某些实施例中， $C_3$ - $C_7$ 环烷基具有3-14个环原子。在某些实施例中， $C_3$ - $C_7$ 环烷基具有3-10个环原子。在某些实施例中， $C_3$ - $C_7$ 环烷基具有3-7个环原子。

[0078] 如本文所用，术语“环烯基”可以指部分饱和的单环、稠合或螺多环，所有碳环在每

个环中具有3至18个碳原子并且含有至少一个双键。“环烯基”包括其中如上文所定义的环烯基环与一个或多个环烷基、环烯基、杂环基、芳基或杂芳基基团稠合的环体系,其中附接点在环烯基环上,并且在此类情况下,列举的碳原子数仍然表示包含附接点的环烯基环中的碳原子数。环烯基环的特征还在于环原子数。环烯基的实例包括1-环己-1-烯基和环戊-1-烯基。

[0079] 在某些实施例中,环烯基具有3-14个环原子。在某些实施例中,环烯基具有3-10个环原子。在某些实施例中,环烯基具有3-9个环原子。在某些实施例中,环烯基具有3-7个环原子。在某些实施例中,C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烯基具有3-14个环原子。在某些实施例中,C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烯基具有3-10个环原子。在某些实施例中,C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>环烯基具有3-9个环原子。在某些实施例中,C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烯基具有3-8个环原子。在某些实施例中,C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烯基具有3-14个环原子。在某些实施例中,C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烯基具有3-14个环原子。在某些实施例中,C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烯基具有3-10个环原子。在某些实施例中,C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烯基具有3-7个环原子。

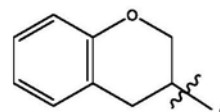
[0080] 如本文所用,术语“芳基”是指单个全碳芳环或双重稠合全碳环体系,其中至少一个环为芳香环。例如,在某些实施例中,芳基基团具有5至20个环状碳原子、5至14个环状碳原子或5至12个环状碳原子。芳基还包括具有约9至20个碳原子的多重稠合环体系(例如,包含2、3或4个环的环体系),其中至少一个环为芳香环,并且其中其他环可为芳香环或非芳香环(即,环烷基)。“芳基”包括其中如上文所定义的芳基环与一个或多个环烷基、环烯基、杂环基、芳基或杂芳基基团稠合的环体系,并且其中附接点在芳基环上,并且在此类情况下,列举的碳原子数仍然表示包含附接点的芳基环中的碳原子数。芳基基团的实例包括苯基和5-

(2,3-二氢-1H-茚):  如上所述,芳基环的特征还在于环原子数。例如,苯基为具有6个环原子的C<sub>6</sub>芳基,而5-(2,3-二氢-1H-茚)为具有9个环原子的C<sub>6</sub>芳基。

[0081] 在某些实施例中,芳基环为具有6-14个环原子的C<sub>6</sub>芳基。在某些实施例中,芳基环为具有6-10个环原子的C<sub>6</sub>芳基。在某些实施例中,芳基环为具有6-12个环原子的C<sub>6</sub>芳基。

[0082] 如本文所用,“杂环基”是指在环中具有至少一个杂原子(选自氧、氮和硫的至少一个环状杂原子)的单个饱和或部分不饱和的非芳香环或非芳香多环体系。除非另外指明,否则杂环基基团具有5至约20个环原子,例如5至15个环原子,例如5至10个环原子。因此,该术语包括环中具有约1至6个环状碳原子和约1至3个环状杂原子(选自由氧、氮和硫组成的组)的单个饱和或部分不饱和的环(例如3、4、5、6或7元环)。该术语还包括环中具有约4至9个环状碳原子和约1至3个环状杂原子(选自由氧、氮和硫组成的组)的单个饱和或部分不饱和的环(例如5、6、7、8、9或10元环)。“杂环基”包括其中如上文所定义的杂环基环与一个或多个环烷基、环烯基、杂环基、芳基或杂芳基基团稠合的环体系,其中附接点在杂环上,并且在此类情况下,列举的环成员数仍然表示包含附接点的杂环中的环原子数。杂环的特征还在于环原子数。杂环基的实例包括哌啶基(具有6个环原子的6元杂环)、氮杂环庚烷基(具有7个

环原子的7元杂环)和3-苯并二氢吡喃基(具有10个环原子的6元杂环)



[0083] 在某些实施例中,3-7元杂环基具有3-7个环原子。在某些实施例中,3-6元杂环基具有3-6个环原子。在某些实施例中,3-5元杂环基具有3-5个环原子。在某些实施例中,3-5

元杂环基具有3-9个环原子。在某些实施例中,3-7元杂环基具有3-14个环原子。在某些实施例中,3-7元杂环基具有3-12个环原子。在某些实施例中,3-7元杂环基具有3-10个环原子。

[0084] 如本文所用,术语“杂芳基”是指在环中具有除碳以外的至少一个原子的单个芳香环,其中该原子选自由氧、氮和硫组成的组;该术语还包括多重稠环体系,其具有至少一个此类芳香环。因此,该术语包括环中具有约1至6个环状碳原子和约1-4个环状杂原子(选自由氧、氮和硫组成的组)的单个杂芳基环。如果环为芳香环,则硫和氮原子也可以以氧化形式存在。“杂芳基”包括其中如上文所定义的杂芳基环与一个或多个环烷基、环烯基、杂环基、芳基或杂芳基基团稠合的环体系,其中附接点在杂芳基环上,并且在此类情况下,环成员数仍然表示包含附接点的杂芳基环中的环成员数。杂芳基环的特征还在于环原子数。例如,吡啶为具有6个环原子的6元杂芳基。

[0085] 在某些实施例中,杂芳基环为具有5-15个环原子的5-6元杂芳基。在某些实施例中,杂芳基环为具有5-10个环原子的5-6元杂芳基。在某些实施例中,杂芳基环为具有5-6个环原子的5-6元杂芳基。在某些实施例中,杂芳基环为具有5-12个环原子的5-6元杂芳基。在某些实施例中,杂芳基环为具有5-15个环原子的5元杂芳基。在某些实施例中,5元杂芳基具有5个环原子。在某些实施例中,5元杂芳基具有5-8个环原子。在某些实施例中,5元杂芳基具有5-9个环原子。在某些实施例中,5元杂芳基具有5-10个环原子。在某些实施例中,5元杂芳基具有5-12个环原子。在某些实施例中,杂芳基环为具有6-15个环原子的6元杂芳基。在某些实施例中,杂芳基环为具有6-10个环原子的6元杂芳基。在某些实施例中,杂芳基环为具有6-14个环原子的6元杂芳基。在某些实施例中,6元杂芳基具有6-13个环原子。在某些实施例中,6元杂芳基具有6个环原子。在某些实施例中,6元杂芳基具有6-9个环原子。在某些实施例中,6元杂芳基具有6-10个环原子。在某些实施例中,6元杂芳基具有6-12个环原子。

[0086] 如本文所用的数值范围可包括连续整数。例如,表示为“0至5”的范围将包括0、1、2、3、4和5。

[0087] 如本文所用,术语“未被取代的”可意指特定基团在列举的部分之外(例如,其中由氢平衡化合价)不带有取代基。

[0088] 如本文所用,术语“氧代”是指“=O”基团。它在本文中也可缩写为C(O) 或C=O。

[0089] 本公开针对如本文所述的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体,以及包含如本文所述的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体的药物组合物。

[0090] 本公开针对如本文所述的化合物及其药学上可接受的盐、对映异构体、水合物、溶剂化物、前药、异构体、前药或互变异构体。术语“盐”、“水合物”、“溶剂化物”、“前药”、“酯”等的使用旨在同样适用于本发明所公开的化合物的对映异构体、异构体、前药、旋转异构体、互变异构体、位置异构体或外消旋体的盐、水合物、溶剂化物、前药或酯。

[0091] 应当理解,所有异构体形式均包括在本公开的范围,包括其混合物。术语“异构体”可以指具有相同组分和分子量但物理和/或化学特性有所不同的化合物。结构差异可能体现在构成(几何异构体或位置异构体)上,或体现在旋转偏振光平面的能力(立体异构体)上。关于立体异构体,本公开的化合物可具有一个或多个不对称碳原子,并且可作为外消旋体、外消旋混合物以及作为个别的对映异构体或非对映异构体存在。例如,本公开的化合物

的个别异构体可基本上不含其他异构体,或者可例如作为外消旋体或者与所有其他或其他选定的异构体混合。如果化合物含有双键,则取代基可以为E 或Z构型或顺式或反式构型,或者为上述任何一者的混合物。本发明所公开的测定结果可反映采集的外消旋形式、对映体纯形式或任何其他形式的立体化学或构造(例如,几何异构体或位置异构体)的数据。

[0092] 本公开的化合物可含有不对称或手性中心,并因此以不同的立体异构形式存在。术语“立体异构体”可以指以下化合物组,其具有相同数量和类型的原子并且在这些原子之间共享相同的键连接性,但在三维结构中有所不同。术语“立体异构体”可以指该化合物组的任意成员。例如,立体异构体可以为对映异构体或非对映异构体。本公开的化合物的所有立体异构体形式及其混合物(包括外消旋混合物)均旨在构成本公开的一部分。

[0093] 术语“对映异构体”可以指一对互为非重叠的镜像的立体异构体。术语“对映异构体”可以指该立体异构体对的单个成员。术语“外消旋”可以指对映异构体对的1:1混合物。除非具体地指出立体化学,否则本文所公开的每种化合物可包括与该化合物的通用结构相符的所有对映异构体(即使在缺乏不对称碳的情况下也可能存在)。这些化合物可为外消旋形式或对映体纯形式,或者就立体化学而言为任何其他形式。本公开的手性中心可具有IUPAC 1974Recommendations所定义的S或R构型。在本公开的一些实例中,合成路线可产生单一对映异构体或对映异构体混合物。在本公开的一些实施例中,本公开的化合物为对映异构体。在一些实施例中,本公开的化合物为(S)-对映异构体。在一些实施例中,本公开的化合物为(R)-对映异构体。在一些实施例中,本公开的化合物可为(+)对映异构体或(-)对映异构体。

[0094] 术语“非对映异构体”可以指无法通过围绕单键旋转而使其重叠的一组立体异构体。例如,顺式和反式双键、双环体系上的内型和外型取代以及含有多个具有不同相对构型的立体异构中心的化合物均可视为非对映异构体。术语“非对映异构体”可以指该化合物组的任意成员。在本公开的一些实例中,合成路线可产生单一非对映异构体或非对映异构体的混合物。本公开可包括本文所述的化合物的非对映异构体。

[0095] 在一些实施例中,本公开的药物组合物可经富集以主要提供本文所述的化合物的一种对映异构体。对映异构体富集的混合物可包含例如至少60摩尔%或更优选至少75摩尔%、至少80摩尔%、至少85摩尔%、至少90 摩尔%、至少95摩尔%、至少96摩尔%、至少97摩尔%、至少98摩尔%、至少99摩尔%、至少99.5摩尔%或甚至100摩尔%的一种对映异构体。在一些实施例中,本文所述的富含一种对映异构体的组合物可基本上不含其他对映异构体,其中“基本上不含”可意指在例如药物组合物或化合物混合物中相比于其他对映异构体的量,该物质占少于10%、或少于5%、或少于4%、或少于3%、或少于2%、或少于1%。例如,如果药物组合物或化合物混合物包含98g第一对映异构体和2g第二对映异构体,则可以说其包含98摩尔%的第一对映异构体和仅2摩尔%的第二对映异构体。

[0096] 在一些实施例中,本公开的药物组合物可经富集以主要提供本文所公开的化合物的一种非对映异构体。非对映异构体富集的混合物可包含例如至少 60摩尔%或更优选至少75摩尔%、至少80摩尔%、至少85摩尔%、至少90摩尔%、至少95摩尔%、至少96摩尔%、至少97摩尔%、至少98 摩尔%、至少99摩尔%、至少99.5摩尔%或甚至100摩尔%的一种非对映异构体。在一些实施例中,本文所述的富含一种非对映异构体的组合物可基本上不含另一种非对映异构体,其中“基本上不含”可意指在例如药物组合物或化合物混合物中相比

于另一种非对映异构体的量,该物质占少于 10%、或少于5%、或少于4%、或少于3%、或少于2%、或少于1%。

[0097] 可通过本领域技术人员公知的方法,例如通过色谱法和/或分级结晶,基于非对映异构体的物理化学差异,将非对映异构体的混合物分离为其个别的非对映异构体。对映异构体可通过如下方式分离:通过使对映异构体的混合物与适当的光学活性化合物(例如手性助剂,诸如手性醇或Mosher酸性氯化物)反应,将对映异构体的混合物转化为非对映异构体的混合物,分离非对映异构体,并将个别的非对映异构体转化(例如水解)为相应的纯对映异构体。对映异构体也可使用手性HPLC柱来分离。此外,本公开的化合物中的一部分可为阻转异构体或旋转异构体形式,并且被视为本公开的一部分。

[0098] 本公开的化合物可以以其互变异构体形式(例如,作为酰胺或亚胺醚)存在。本文将所有此类互变异构体形式视为本公开的一部分。另外,例如,化合物的所有酮-烯醇和亚胺-烯胺形式均包括在本公开内。另外,应当注意,本文所述的磺酰亚胺基氨基脲(sulfonimidamidyl urea)具有互变异构体形式。在整个本文件中,这些结构以图形形式表示为一种形式,但是应当注意,互变异构体可平衡存在。尽管对于每种化合物可能仅表示为一种互变异构体形式(可为主要互变异构体形式或次要互变异构体形式),但每种化合物的所有互变异构体形式均包含在内。

[0099] 本公开可包括本文所公开的化合物的药学上可接受的盐。“药学上可接受的盐”可用于人类或家畜,并且可以指那些保留了游离形式的生物有效性和特性的盐,其并非在生物学上或其他方面是不可取的。代表性“药学上可接受的盐”可包括例如水溶性和水不溶性盐,诸如乙酸盐、安索酸盐(amsonate)(4,4-二氨基二苯乙烯-2,2-二磺酸盐)、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴酸盐、丁酸盐、钙盐、依地酸钙、右旋樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯盐、柠檬酸盐、克拉维酸盐(clavulariate)、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯十二烷基硫酸盐(estolate)、乙磺酸盐、反丁烯二酸盐(fiunarate)、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰氨苯胂酸盐(glycollylarsanilate)、六氟磷酸盐、己基间苯二酚盐(hexylresorcinate)、海巴明、氢溴酸盐、盐酸盐、羟萘甲酸盐、氢碘酸盐、羟乙基磺酸盐(sethionate)、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、镁盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡糖胺铵盐、3-羟基-2-萘甲酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐(pamoate)、1,1-亚甲基-双-2-羟基-3-萘甲酸盐、依伯酸盐(einbonate)、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、苦味酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、对甲苯磺酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、次乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、苏拉酸盐(suramate)、鞣酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸盐、三乙基碘化物和戊酸盐。

[0100] 药学上可接受的盐还可包括酸加成盐和碱加成盐。“药用酸加成盐”可以指那些保留游离碱的生物有效性和特性的盐,其并非在生物学上或其他方面是不希望的,并且其可与无机酸和有机酸形成,这些无机酸诸如但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等,有机酸诸如但不限于乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、樟脑酸、樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、十二烷基磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羟基乙烷磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、葡糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、2-氧代-戊二酸、甘油磷酸、乙

醇酸、马尿酸、异丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘液酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、扑酸、丙酸、焦谷氨酸、丙酮酸,水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸、十一碳烯酸等。

[0101] “药用碱加成盐”可以指那些保留游离酸的生物有效性和特性的盐,其并非在生物学上或其他方面是不希望的。这些盐可通过将无机碱或有机碱加入至游离酸中来制备。衍生自无机碱的盐可包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。例如,无机盐可包括但不限于铵盐、钠盐、钾盐、钙盐和镁盐。衍生自有机碱的盐可包括但不限于伯胺、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氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、丹醇、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明、胆碱、甜菜碱、苄乙苄胺、苕星青霉素、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、三乙醇胺、氨丁三醇、嘌呤、嘧啶、哌啶、N-乙基哌啶、多胺树脂等的盐。

[0102] 本公开可包括本文所公开的化合物的两性离子。“两性离子”可以指同时具有带正电和带负电基团但不带有总电荷的分子,即+和-电荷在该分子内保持平衡。例如,本公开的化合物可包括质子化的氨基基团和去质子化的硫酸酯基。

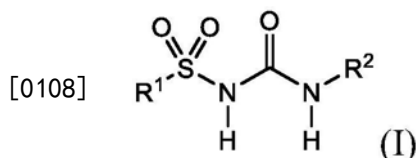
[0103] 本公开的化合物可作为溶剂化物存在。术语“溶剂化物”可以指由溶质和溶剂形成的化学计量比可变的复合物。出于本公开的目的,此类溶剂可能不干扰溶质的生物学活性。合适的溶剂的实例包括但不限于水、MeOH、EtOH 和AcOH。其中水作为溶剂分子的溶剂化物通常称为水合物。水合物可包括含有化学计量的水的组合物以及含有可变量的水的组合物。

[0104] 本文所述的化合物进一步包括所有药用的同位素标记的化合物。“同位素”或“放射性标记的”化合物可为以下化合物,其中一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界通常存在(即,天然存在)的原子质量或质量数的原子替代或取代的化合物。例如,在一些实施例中,在本文所述的化合物中,氢原子被一个或多个氘或氚替代或取代。本公开的某些同位素标记的化合物(例如,掺有放射性同位素的那些)可用于药物和/或底物组织分布研究中。就易于并入和易于检测而言,放射性同位素氘(即,<sup>3</sup>H)和碳14(即,<sup>14</sup>C)可特别用于这一目的。以较重的同位素诸如氘(即<sup>2</sup>H)进行的取代可能由于其更高的代谢稳定性(例如,延长体内半衰期或降低剂量要求)而提供某些治疗优势,因此可优选地用于某些情况。在一些实施例中,化合物包含至少一个氘原子。例如,本公开的化合物中的一个或多个氢原子可被氘替代或取代。在一些实施例中,化合物包含两个或更多个氘原子。在一些实施例中,化合物包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个氘原子。可掺入本文所述的化合物中的合适的同位素包括但不限于<sup>2</sup>H(氘,也写作D)、<sup>3</sup>H(氚,也写作T)、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>13</sup>N、<sup>15</sup>N、<sup>15</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O、<sup>18</sup>F、<sup>35</sup>S、<sup>36</sup>Cl、<sup>82</sup>Br、<sup>75</sup>Br、<sup>76</sup>Br、<sup>77</sup>Br、<sup>123</sup>I、<sup>124</sup>I、<sup>125</sup>I和<sup>131</sup>I。以正电子发射同位素(诸如<sup>11</sup>C、<sup>18</sup>F、<sup>15</sup>O和<sup>13</sup>N)进行的取代可用于正电子发射断层扫描(PET)研究。

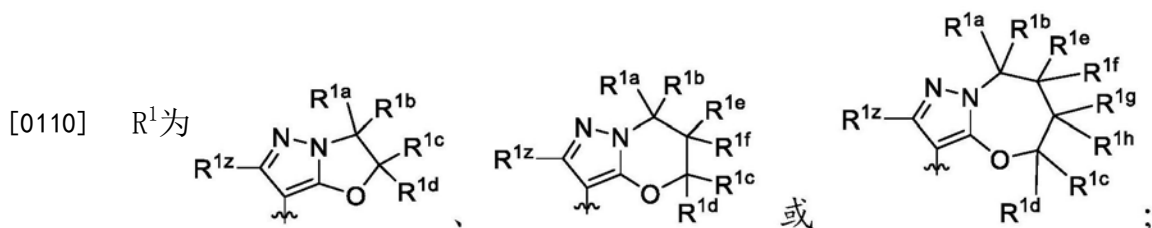
[0105] 本文所公开的化合物的同位素标记的化合物通常可按照类似于在方案和/或本文实例中所公开的那些程序进行制备,通过将适当同位素标记的试剂替换为非同位素标记的试剂。

[0106] 化合物

[0107] 本公开提供了一种具有式 (I) 结构的化合物,



[0109] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体、前药或互变异构体, 其中:



[0111]  $R^{1z}$  为 H、D、卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>7a</sup>、-OR<sup>7a</sup>、-C(O)R<sup>7b</sup>、-P(O)R<sup>7b</sup>R<sup>8b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>、-S(O)R<sup>7b</sup>、-NR<sup>7a</sup>R<sup>8a</sup>、-NR<sup>7a</sup>C(O)R<sup>8a</sup>、-NR<sup>7a</sup>C(O)OR<sup>8a</sup>、-NR<sup>7a</sup>C(O)NR<sup>8a</sup>、-NR<sup>7a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8a</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基; 其中C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代: D、-CN、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OR<sup>7a</sup>、-C(O)R<sup>7b</sup>、-P(O)R<sup>7b</sup>R<sup>8b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>、-S(O)R<sup>7b</sup>、-NR<sup>7a</sup>R<sup>8a</sup>、-NR<sup>7a</sup>C(O)R<sup>8a</sup>、-NR<sup>7a</sup>C(O)OR<sup>8a</sup>、-NR<sup>7a</sup>C(O)NR<sup>8a</sup>、-NR<sup>7a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8a</sup>、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0112] 每个R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、R<sup>1d</sup>、R<sup>1e</sup>、R<sup>1f</sup>、R<sup>1g</sup>和R<sup>1h</sup>独立地选自H、D、卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>11a</sup>、-OR<sup>11a</sup>、-C(O)R<sup>11b</sup>、-P(O)R<sup>11b</sup>R<sup>12b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>11b</sup>、-S(O)R<sup>11b</sup>、-NR<sup>11a</sup>R<sup>12a</sup>、-NR<sup>11a</sup>C(O)R<sup>12a</sup>、-NR<sup>11a</sup>C(O)OR<sup>12a</sup>、-NR<sup>11a</sup>C(O)NR<sup>12a</sup>、-NR<sup>11a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12a</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基; 其中C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代: D、-CN、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OR<sup>11a</sup>、-C(O)R<sup>11b</sup>、-P(O)R<sup>11b</sup>R<sup>12b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>11b</sup>、-S(O)R<sup>11b</sup>、-NR<sup>11a</sup>R<sup>12a</sup>、-NR<sup>11a</sup>C(O)R<sup>12a</sup>、-NR<sup>11a</sup>C(O)OR<sup>12a</sup>、-NR<sup>11a</sup>C(O)NR<sup>12a</sup>、-NR<sup>11a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12a</sup>、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基; 或者

[0113] 当以下基团R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、R<sup>1d</sup>、R<sup>1e</sup>、R<sup>1f</sup>、R<sup>1g</sup>和R<sup>1h</sup>存在时, 其中两个基团与其所附接至的原子可一起形成C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基或3-7元杂环基; 其中C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基和3-7元杂环基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代: D、-CN、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OR<sup>13a</sup>、-C(O)R<sup>13b</sup>、-P(O)R<sup>13b</sup>R<sup>14b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>13b</sup>、-S(O)R<sup>13b</sup>、-NR<sup>13a</sup>R<sup>14a</sup>、-NR<sup>13a</sup>C(O)R<sup>14a</sup>、-NR<sup>13a</sup>C(O)OR<sup>14a</sup>、-NR<sup>13a</sup>C(O)NR<sup>14a</sup>和 -NR<sup>13a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>14a</sup>; 或者

[0114] 当两个偕基团R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>和R<sup>1d</sup>、R<sup>1e</sup>和R<sup>1f</sup>、或R<sup>1g</sup>和R<sup>1h</sup>存在时, 可形成氧代基团;

[0115] R<sup>2</sup>选自由以下项组成的组: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、5-7元杂环基、5元杂芳基、含有6-11个环原子的6元杂芳基或-NR<sup>2g</sup>R<sup>2h</sup>; 其中C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、5-7元杂环基、5元杂芳基和含有6-11个环原子的6元杂芳基独立地未被取代或被一个或多个取代基取代, 或者可选地当两个取代基存在时, 其中所述取代基与其所附接至的原子可一起形成环;

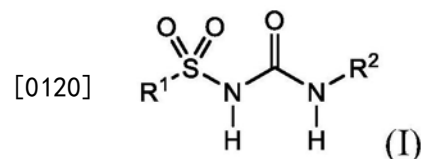
[0116] 每个R<sup>2g</sup>和R<sup>2h</sup>独立地为H、D、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基, 其中C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代: D、-CN、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代

烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、氧代、-OR<sup>21a</sup>、-C(O)R<sup>21b</sup>、-P(O)R<sup>21b</sup>R<sup>22b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>21b</sup>、-S(O)R<sup>21b</sup>、-NR<sup>21a</sup>R<sup>22a</sup>、-NR<sup>21a</sup>C(O)R<sup>22a</sup>、-NR<sup>21a</sup>C(O)OR<sup>22a</sup>、-NR<sup>21a</sup>C(O)NR<sup>22a</sup>、-NR<sup>21a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>22a</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

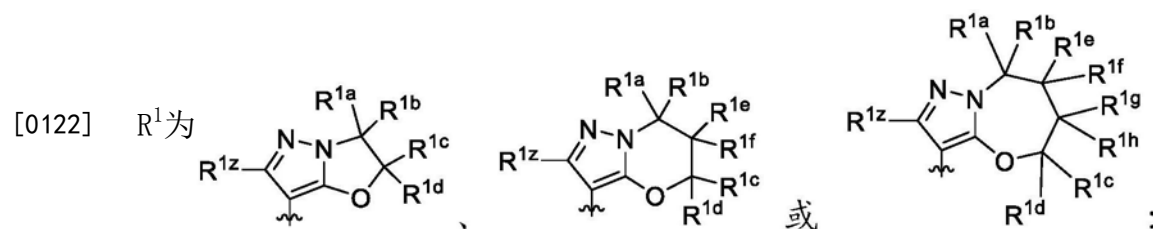
[0117] R<sup>7a</sup>、R<sup>8a</sup>、R<sup>11a</sup>、R<sup>12a</sup>、R<sup>13a</sup>、R<sup>14a</sup>、R<sup>21a</sup>和R<sup>22a</sup>在每次出现时独立地为H、D、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代：D、-CN、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；并且

[0118] R<sup>7b</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>11b</sup>、R<sup>12b</sup>、R<sup>13b</sup>、R<sup>14b</sup>、R<sup>21b</sup>和R<sup>22b</sup>在每次出现时独立地为H、D、-OH、-O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代：D、-CN、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

[0119] 在一些实施例中，提供了一种具有式(I)结构的化合物，



[0121] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体、前药和互变异构体，其中：



[0123] R<sup>1z</sup>为H、D、卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>7a</sup>、-OR<sup>7a</sup>、-C(O)R<sup>7b</sup>、-P(O)R<sup>7b</sup>R<sup>8b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>、-S(O)R<sup>7b</sup>、-NR<sup>7a</sup>R<sup>8a</sup>、-NR<sup>7a</sup>C(O)R<sup>8a</sup>、-NR<sup>7a</sup>C(O)OR<sup>8a</sup>、-NR<sup>7a</sup>C(O)NR<sup>8a</sup>、-NR<sup>7a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8a</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代：D、-CN、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OR<sup>7a</sup>、-C(O)R<sup>7b</sup>、-P(O)R<sup>7b</sup>R<sup>8b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>、-S(O)R<sup>7b</sup>、-NR<sup>7a</sup>R<sup>8a</sup>、-NR<sup>7a</sup>C(O)R<sup>8a</sup>、-NR<sup>7a</sup>C(O)OR<sup>8a</sup>、-NR<sup>7a</sup>C(O)NR<sup>8a</sup>、-NR<sup>7a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8a</sup>、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0124] 每个R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、R<sup>1d</sup>、R<sup>1e</sup>、R<sup>1f</sup>、R<sup>1g</sup>和R<sup>1h</sup>独立地选自H、D、卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>11a</sup>、-OR<sup>11a</sup>、-C(O)R<sup>11b</sup>、-P(O)R<sup>11b</sup>R<sup>12b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>11b</sup>、-S(O)R<sup>11b</sup>、-NR<sup>11a</sup>R<sup>12a</sup>、-NR<sup>11a</sup>C(O)R<sup>12a</sup>、-NR<sup>11a</sup>C(O)OR<sup>12a</sup>、-NR<sup>11a</sup>C(O)NR<sup>12a</sup>、-NR<sup>11a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12a</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未被取代或被选自由

以下项组成的组的一个或多个取代基取代：D、-CN、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OR<sup>11a</sup>、-C(O)R<sup>11b</sup>、-P(O)R<sup>11b</sup>R<sup>12b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>11b</sup>、-S(O)R<sup>11b</sup>、-NR<sup>11a</sup>R<sup>12a</sup>、-NR<sup>11a</sup>C(O)R<sup>12a</sup>、-NR<sup>11a</sup>C(O)OR<sup>12a</sup>、-NR<sup>11a</sup>C(O)NR<sup>12a</sup>、-NR<sup>11a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12a</sup>、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；或者

[0125] 当以下基团R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、R<sup>1d</sup>、R<sup>1e</sup>、R<sup>1f</sup>、R<sup>1g</sup>和R<sup>1h</sup>存在时，其中两个基团与其所附接至的原子可一起形成C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基或3-7元杂环基；其中C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基和3-7元杂环基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代：D、-CN、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OR<sup>13a</sup>、-C(O)R<sup>13b</sup>、-P(O)R<sup>13b</sup>R<sup>14b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>13b</sup>、-S(O)R<sup>13b</sup>、-NR<sup>13a</sup>R<sup>14a</sup>、-NR<sup>13a</sup>C(O)R<sup>14a</sup>、-NR<sup>13a</sup>C(O)OR<sup>14a</sup>、-NR<sup>13a</sup>C(O)NR<sup>14a</sup>和 -NR<sup>13a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>14a</sup>；或者

[0126] 当两个偕基团R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>和R<sup>1d</sup>、R<sup>1e</sup>和R<sup>1f</sup>、或R<sup>1g</sup>和R<sup>1h</sup>存在时，可形成氧代基团；

[0127] R<sup>2</sup>选自由以下项组成的组：C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、5-7元杂环基、5元杂芳基、含有6-11个环原子的6元杂芳基或-NR<sup>2g</sup>R<sup>2h</sup>；其中C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、5-7元杂环基、5元杂芳基和含有6-11个环原子的6元杂芳基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代：D、-CN、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、氧代、-OR<sup>23a</sup>、-C(O)R<sup>23b</sup>、-P(O)R<sup>23b</sup>R<sup>24b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>23b</sup>、-S(O)R<sup>23b</sup>、-NR<sup>23a</sup>R<sup>24a</sup>、-NR<sup>23a</sup>C(O)R<sup>24a</sup>、-NR<sup>23a</sup>C(O)OR<sup>24a</sup>、-NR<sup>23a</sup>C(O)NR<sup>24a</sup>、-NR<sup>23a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>24a</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0128] 每个R<sup>2g</sup>和R<sup>2h</sup>独立地为H、D、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基，其中C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代：D、-CN、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、氧代、-OR<sup>21a</sup>、-C(O)R<sup>21b</sup>、-P(O)R<sup>21b</sup>R<sup>22b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>21b</sup>、-S(O)R<sup>21b</sup>、-NR<sup>21a</sup>R<sup>22a</sup>、-NR<sup>21a</sup>C(O)R<sup>22a</sup>、-NR<sup>21a</sup>C(O)OR<sup>22a</sup>、-NR<sup>21a</sup>C(O)NR<sup>22a</sup>、-NR<sup>21a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>22a</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；

[0129] R<sup>7a</sup>、R<sup>8a</sup>、R<sup>11a</sup>、R<sup>12a</sup>、R<sup>13a</sup>、R<sup>14a</sup>、R<sup>21a</sup>、R<sup>22a</sup>、R<sup>23a</sup>和R<sup>24a</sup>在每次出现时独立地为H、D、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代：D、-CN、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基；并且

[0130] R<sup>7b</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>11b</sup>、R<sup>12b</sup>、R<sup>13b</sup>、R<sup>14b</sup>、R<sup>21b</sup>、R<sup>22b</sup>、R<sup>23b</sup>和R<sup>24b</sup>在每次出现时独立地为H、D、-OH、-O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基；其中C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代：D、-CN、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

[0131] 如上所述，R<sup>2</sup>选自由以下项组成的组：C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、5-7元杂环基、5元杂芳基、含有6-11个环原子的6元杂芳基或-NR<sup>2g</sup>R<sup>2h</sup>。

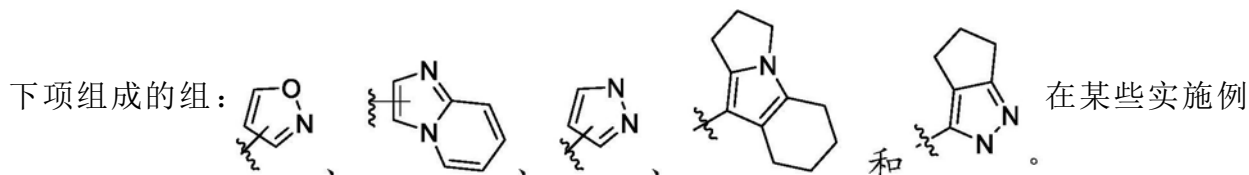
[0132] 在某些实施例中，R<sup>2</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在某些实施例中，R<sup>2</sup>为C<sub>1</sub>烷基、C<sub>2</sub>烷基、C<sub>3</sub>烷基、C<sub>4</sub>烷基、C<sub>5</sub>烷基或C<sub>6</sub>烷基。在某些实施例中，R<sup>2</sup>为被一个或多个C<sub>6</sub>芳基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。



某些实施例中,5元杂芳基具有5-8个环原子。在某些实施例中,5元杂芳基具有5-9个环原子。在某些实施例中,5元杂芳基具有5-10个环原子。在某些实施例中,5元杂芳基具有5-12个环原子。

[0140] 在某些实施例中, $R^2$ 为含有1个或2个氮的5元杂芳基。在某些实施例中, $R^2$ 为含有1个氮的5元杂芳基。在某些实施例中, $R^2$ 为含有2个氮的5元杂芳基。

[0141] 在某些实施例中, $R^2$ 为未被取代或被取代的5元杂芳基,其中5元杂芳基选自自由以下项组成的组:

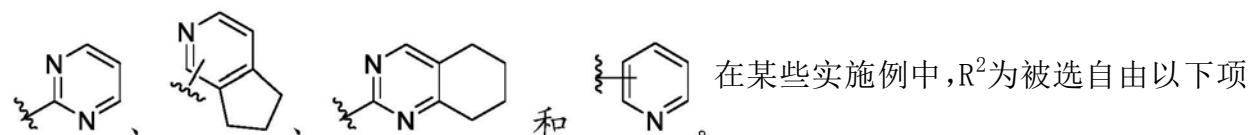


中, $R^2$ 为被选自自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代的5元杂芳基: $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_6$ 芳基、氧代和 $-(CH_2)_{1-4}C_3$ - $C_{10}$ 环烷基。

[0142] 在某些实施例中, $R^2$ 为含有6-11个环原子的6元杂芳基。在某些实施例中,含有6-11个环原子的6元杂芳基具有6个环原子。在某些实施例中,含有6-11个环原子的6元杂芳基具有6-8个环原子。在某些实施例中,含有6-11个环原子的6元杂芳基具有6-9个环原子。在某些实施例中,含有6-11个环原子的6元杂芳基具有6-10个环原子。在某些实施例中,含有6-11个环原子的6元杂芳基具有6-11个环原子。

[0143] 在某些实施例中, $R^2$ 为含有6-11个环原子的6元杂芳基,该杂芳基含有1个或2个氮。在某些实施例中, $R^2$ 为含有6-11个环原子的6元杂芳基,该杂芳基含有1个氮。在某些实施例中, $R^2$ 为含有6-11个环原子的6元杂芳基,该杂芳基含有2个氮。

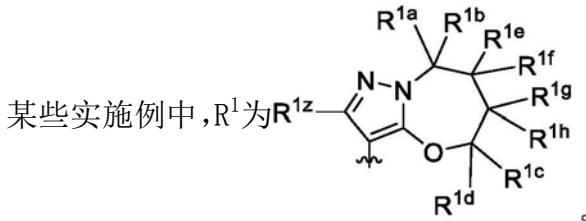
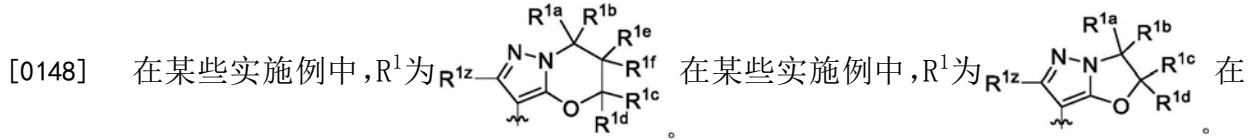
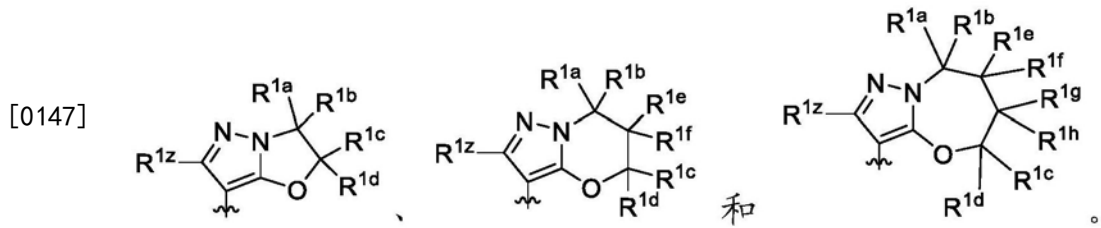
[0144] 在某些实施例中, $R^2$ 为未被取代或被取代的含有6-11个环原子的6元杂芳基,其中含有6-11个环原子的6元杂芳基选自自由以下项组成的组:



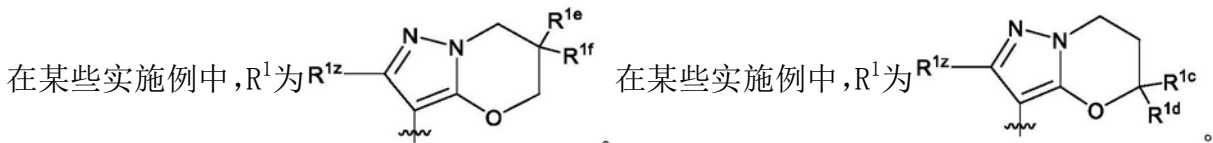
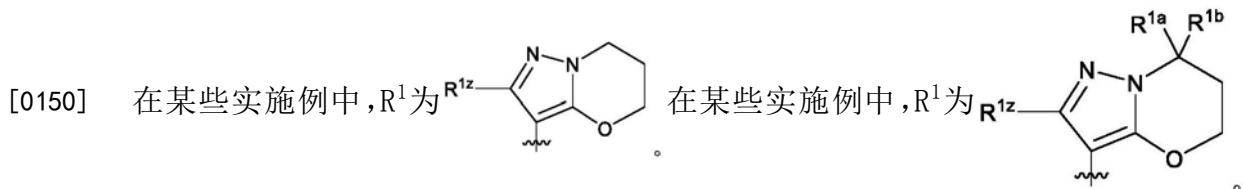
组成的组的一个或多个取代基取代的含有6-11个环原子的6元杂芳基:卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、 $C_6$ 芳基、 $-OR^{23a}$ 、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $-CN$ 和 $-NR^{23a}R^{24a}$ 。

[0145] 在某些实施例中, $R^2$ 为 $-NR^{2g}R^{2h}$ 。如上所述,每个 $R^{2g}$ 和 $R^{2h}$ 独立地为H、D、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_6$ 芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基,其中 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_6$ 芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未被取代或被选自自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代:D、 $-CN$ 、卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、氧代、 $-OR^{21a}$ 、 $-C(O)R^{21b}$ 、 $-P(O)R^{21b}R^{22b}$ 、 $-S(O)_2R^{21b}$ 、 $-S(O)R^{21b}$ 、 $-NR^{21a}R^{22a}$ 、 $-NR^{21a}C(O)R^{22a}$ 、 $-NR^{21a}C(O)OR^{22a}$ 、 $-NR^{21a}C(O)NR^{22a}$ 、 $-NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$ 、 $-(CH_2)_{1-4}C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_6$ 芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。在某些实施例中, $R^{2g}$ 为H,并且 $R^{2h}$ 为D、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_6$ 芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基。

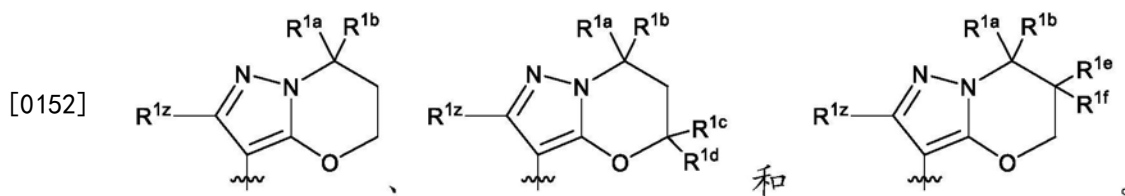
[0146] 如上所述,在某些实施例中, $R^1$ 选自自由以下项组成的组:



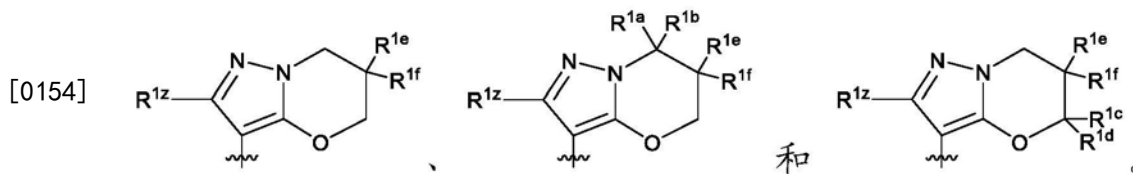
[0149] 在某些实施例中, R<sup>1z</sup>为H。



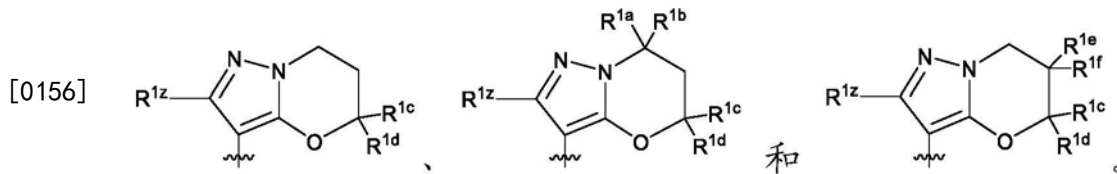
[0151] 在某些实施例中, R<sup>1</sup>选自由以下项组成的组:

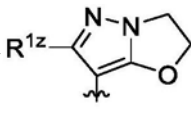
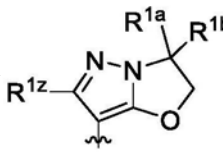


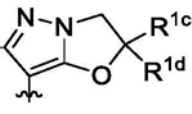
[0153] 在某些实施例中, R<sup>1</sup>选自由以下项组成的组:

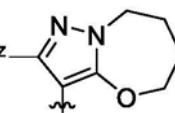
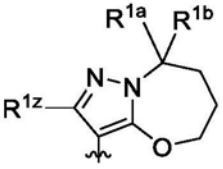


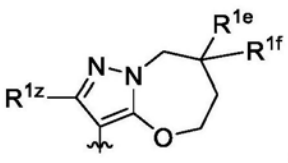
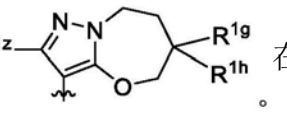
[0155] 在某些实施例中, R<sup>1</sup>选自由以下项组成的组:

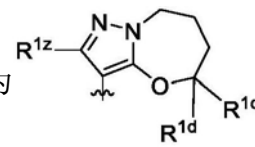


[0157] 在某些实施例中, R<sup>1</sup>为 。在某些实施例中, R<sup>1</sup>为 。在

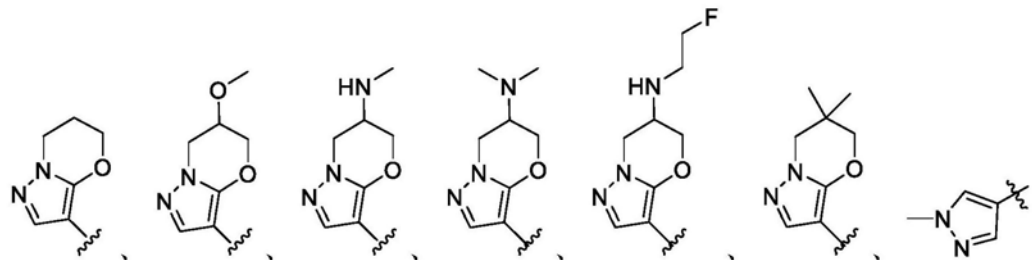
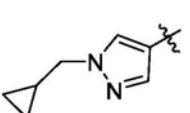
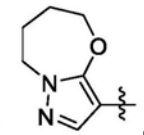
某些实施例中, R<sup>1</sup>为 。

[0158] 在某些实施例中, R<sup>1</sup>为 。在某些实施例中, R<sup>1</sup>为 。

在某些实施例中, R<sup>1</sup>为 。在某些实施例中, R<sup>1</sup>为 。在

某些实施例中, R<sup>1</sup>为 。

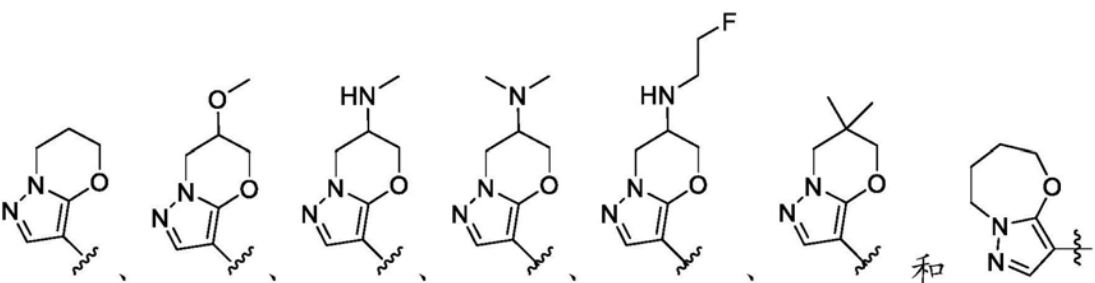
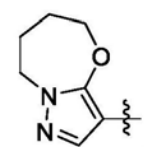
[0159] 在某些实施例中, R<sup>1</sup>选自由以下项组成的组:

[0160]   
 和 。

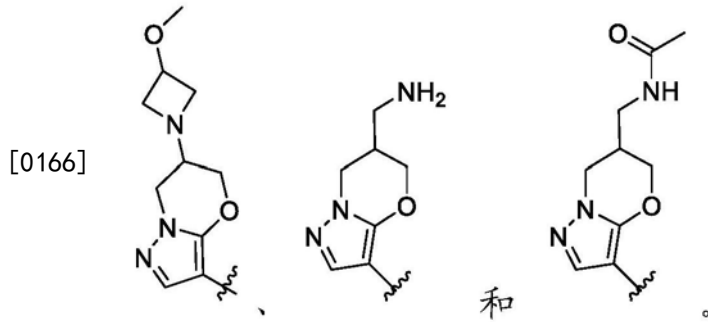
[0161] 在某些实施例中, R<sup>1</sup>选自由以下项组成的组:

[0162]  和 。

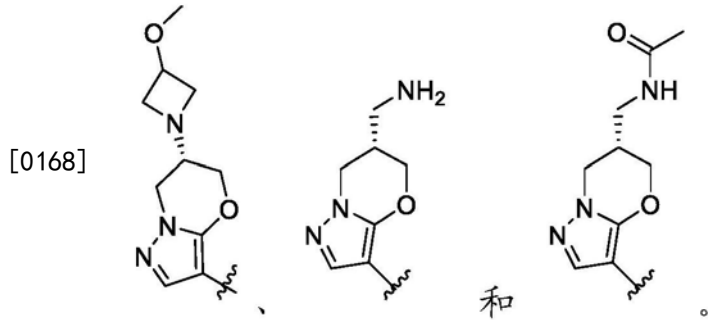
[0163] 在某些实施例中, R<sup>1</sup>选自由以下项组成的组:

[0164]  和 。

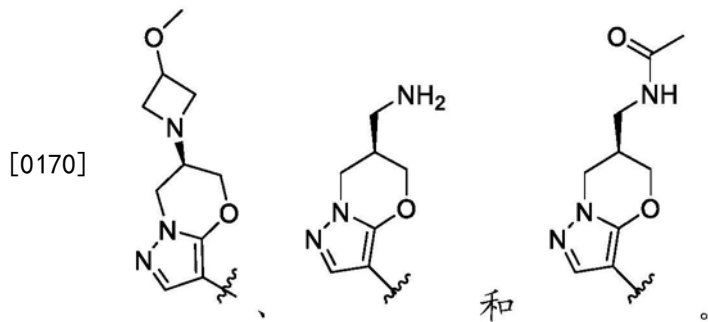
[0165] 在某些实施例中,  $R^1$  选自由以下项组成的组:



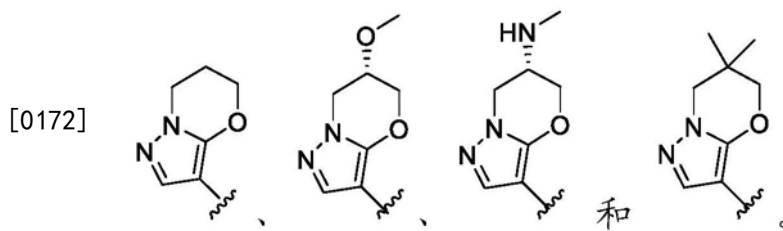
[0167] 在某些实施例中,  $R^1$  选自由以下项组成的组:



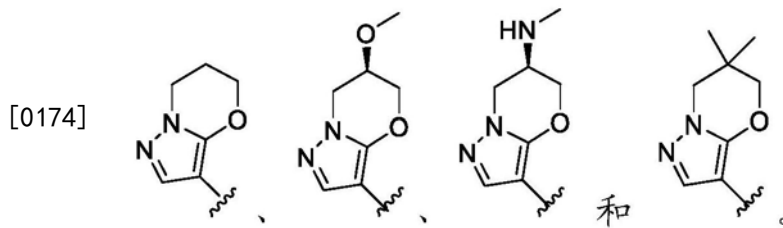
[0169] 在某些实施例中,  $R^1$  选自由以下项组成的组:



[0171] 在某些实施例中,  $R^1$  选自由以下项组成的组:



[0173] 在某些实施例中,  $R^1$  选自由以下项组成的组:



[0175] 在某些实施例中,  $R^{1a}$  和  $R^{1b}$  独立地为 H、卤素、 $-OR^{11a}$ 、 $-C(O)R^{11b}$ 、 $-P(O)R^{11b}R^{12b}$ 、 $-S(O)_2R^{11b}$ 、 $-S(O)R^{11b}$ 、 $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}S(O)$

$2R^{12a}$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、 $C_6$ 芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基。在某些实施例中， $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 中的至少一个不是H。在某些实施例中， $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 中的一个不是H。在某些实施例中， $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 两者都不是H。在某些实施例中， $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 为 H。

[0176] 在某些实施例中， $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 独立地为H、卤素、 $-OR^{11a}$ 、 $-C(O)R^{11b}$ 、 $-P(O)R^{11b}R^{12b}$ 、 $-S(O)2R^{11b}$ 、 $-S(O)R^{11b}$ 、 $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}S(O)2R^{12a}$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、 $C_6$ 芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基。在某些实施例中， $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 中的至少一个不是H。在某些实施例中， $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 中的一个不是H。在某些实施例中， $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 两者都不是H。在某些实施例中， $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 为 H。

[0177] 在某些实施例中， $R^{1e}$ 和 $R^{1f}$ 独立地为H、卤素、 $-OR^{11a}$ 、 $-C(O)R^{11b}$ 、 $-P(O)R^{11b}R^{12b}$ 、 $-S(O)2R^{11b}$ 、 $-S(O)R^{11b}$ 、 $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}S(O)2R^{12a}$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、 $C_6$ 芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基。在某些实施例中， $R^{1e}$ 和 $R^{1f}$ 中的至少一个不是H。在某些实施例中， $R^{1e}$ 和 $R^{1f}$ 中的一个不是H。在某些实施例中， $R^{1e}$ 和 $R^{1f}$ 两者都不是H。在某些实施例中， $R^{1e}$ 和 $R^{1f}$ 为 H。

[0178] 在某些实施例中， $R^{1g}$ 和 $R^{1h}$ 独立地为H、卤素、 $-OR^{11a}$ 、 $-C(O)R^{11b}$ 、 $-P(O)R^{11b}R^{12b}$ 、 $-S(O)2R^{11b}$ 、 $-S(O)R^{11b}$ 、 $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}S(O)2R^{12a}$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、 $C_6$ 芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基。在某些实施例中， $R^{1g}$ 和 $R^{1h}$ 中的至少一个不是H。在某些实施例中， $R^{1g}$ 和 $R^{1h}$ 中的一个不是H。在某些实施例中， $R^{1g}$ 和 $R^{1h}$ 两者都不是H。在某些实施例中， $R^{1g}$ 和 $R^{1h}$ 为 H。

[0179] 本公开的化合物可包含碱性氨基。将碱性氨基掺入本公开的化合物(其也可能带有酸性部分)，预计将以两性离子的形式存在，并且净电荷为零。两性离子化合物可具有与弱有机酸不同的理化特性。特别是体内分布容积可能增加，并且血浆蛋白结合率降低。

[0180] 在某些实施例中， $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 、 $R^{1f}$ 、 $R^{1g}$ 和 $R^{1h}$ 中的至少一个为 $-C(O)R^{11b}$ 、 $-P(O)R^{11b}R^{12b}$ 、 $-S(O)2R^{11b}$ 、 $-S(O)R^{11b}$ 、 $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}S(O)2R^{12a}$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或3-7元杂环基；其中 $C_1$ - $C_6$ 烷基被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代： $-C(O)R^{11b}$ 、 $-P(O)R^{11b}R^{12b}$ 、 $-S(O)2R^{11b}$ 、 $-S(O)R^{11b}$ 、 $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 和 $-NR^{11a}S(O)2R^{12a}$ ；并且其中3-7元杂环基未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代： $-C(O)R^{11b}$ 、 $-P(O)R^{11b}R^{12b}$ 、 $-S(O)2R^{11b}$ 、 $-S(O)R^{11b}$ 、 $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 和 $-NR^{11a}S(O)2R^{12a}$ 。在某些实施例中，3-7元杂环基含有氮。

[0181] 在某些实施例中， $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 、 $R^{1f}$ 、 $R^{1g}$ 和 $R^{1h}$ 中的至少一个为 $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}S(O)2R^{12a}$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或3-7元杂环基；其中 $C_1$ - $C_6$ 烷基被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代： $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 和 $-NR^{11a}S(O)2R^{12a}$ ；并且其中3-7元杂环基未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代： $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 和 $-NR^{11a}S(O)2R^{12a}$ 。在某些实施例中，3-7元杂环基含有氮。

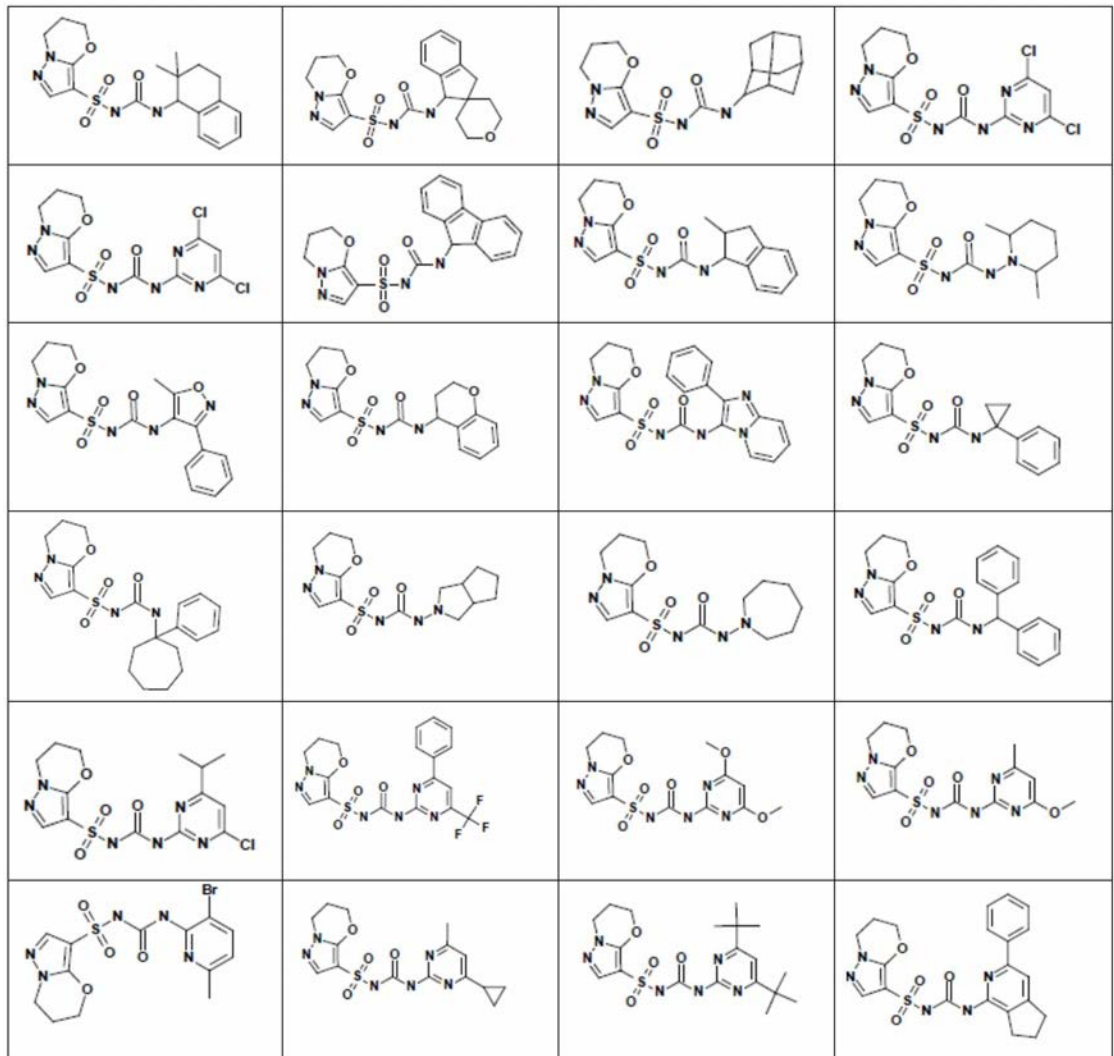
[0182] 在某些实施例中， $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 独立地为H、 $-C(O)R^{11b}$ 、 $-P(O)R^{11b}R^{12b}$ 、 $-S(O)2R^{11b}$ 、 $-S(O)R^{11b}$ 、 $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}S(O)2R^{12a}$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或3-7元杂环基；其中 $C_1$ - $C_6$ 烷基被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代： $-C(O)R^{11b}$ 、 $-P(O)R^{11b}R^{12b}$ 、 $-S(O)2R^{11b}$ 、 $-S(O)R^{11b}$ 、 $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、



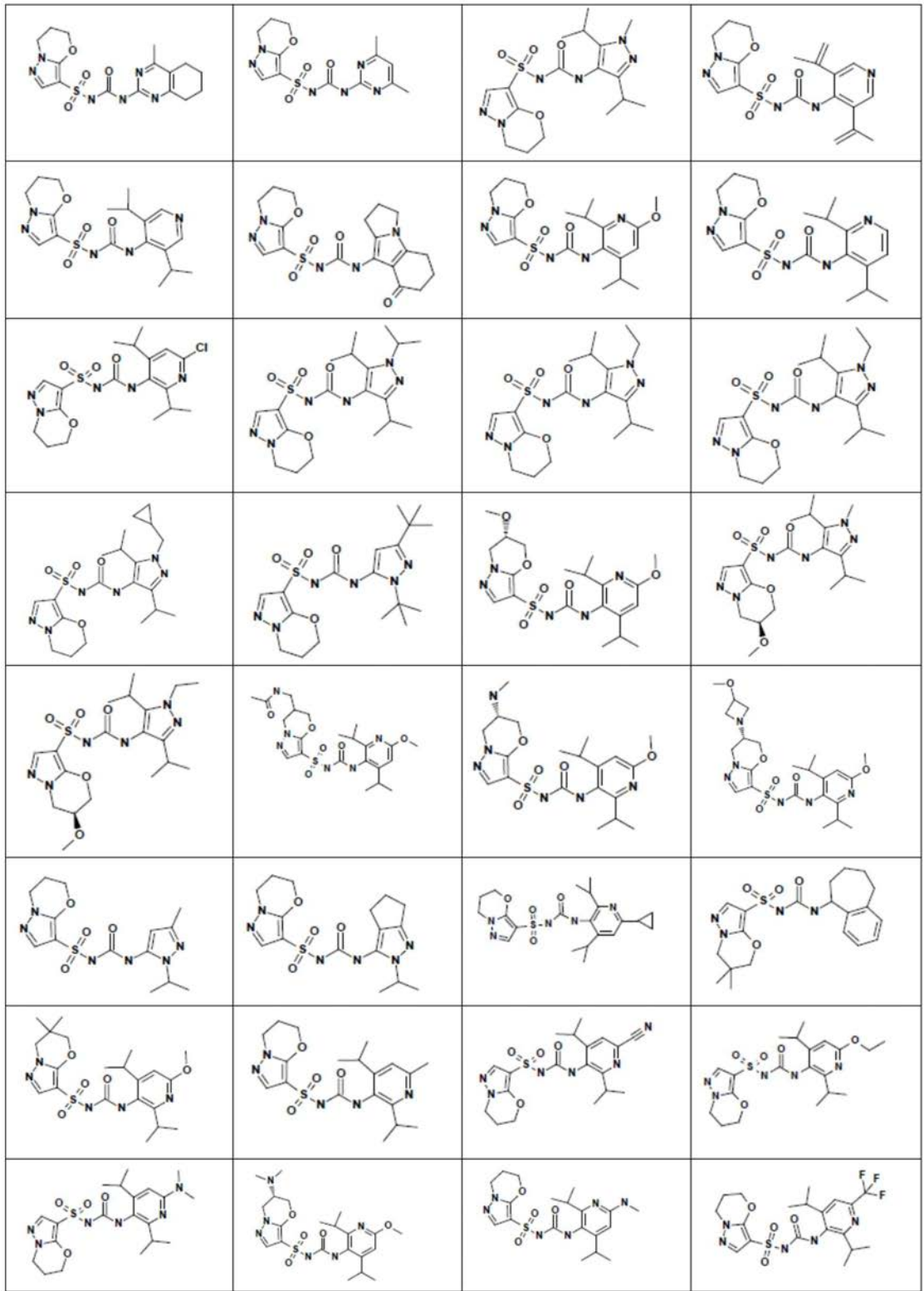




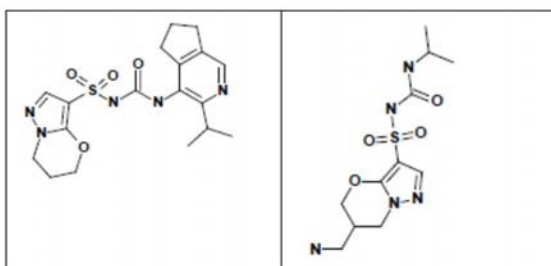
[0191]



[0192]



[0193]



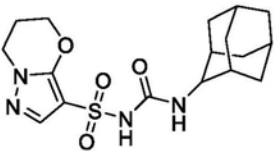
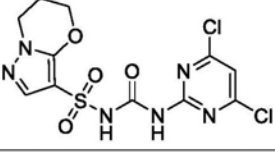
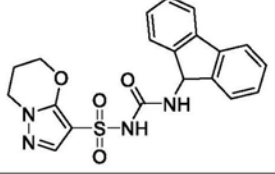
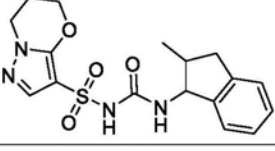
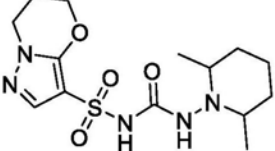
[0194] 在某些实施例中,本公开提供了上述的式I化合物,其中立体化学不确定。

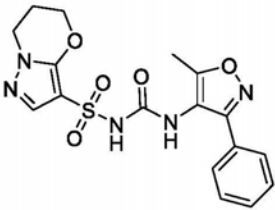
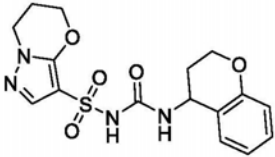
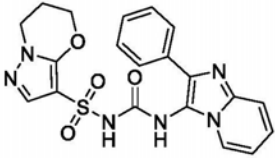
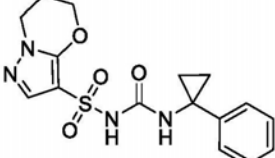
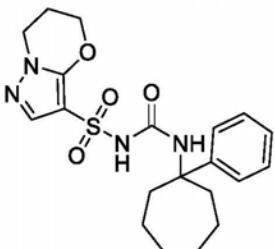
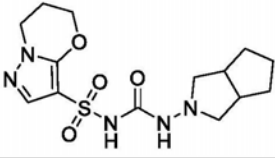
[0195] 代表性化合物列于表1中。应当理解,下表中按化合物编号和化合物名称收录各个对映异构体和非对映异构体,并且它们相应的结构可易于从中确定。在一些例子中,对映异构体或非对映异构体通过其各自的特性(例如在手性HPLC上的保留时间或其生物学活性)来鉴定,并且任意指定手性中心的绝对立体构型。

[0196] 表1

[0197]

Ex. 编号	化合物结构	名称
1		<i>N</i> -((2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢喹-1-基)氨基乙酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
1a 1b		<i>N</i> -(((1 <i>R</i> )-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢喹-1-基)氨基乙酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺 <i>N</i> -(((1 <i>S</i> )-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢喹-1-基)氨基乙酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
2		<i>N</i> -((1,2',3,3',5',6'-六氢螺[茛-2,4'-吡喃]-1-基)氨基乙酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
2a 2b		<i>N</i> -(((1 <i>R</i> )-1,2',3,3',5',6'-六氢螺[茛-2,4'-吡喃]-1-基)氨基乙酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺 <i>N</i> -(((1 <i>S</i> )-1,2',3,3',5',6'-六氢螺[茛-2,4'-吡喃]-1-基)氨基乙酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺

3		<i>N</i> -((金刚烷-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
4		<i>N</i> -((4,6-二氯嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
5		<i>N</i> -((9 <i>H</i> -芴-9-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
6		<i>N</i> -((2-甲基-2,3-二氢-1 <i>H</i> -茚-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
[0198] 6a 6b 6c 6d		<i>N</i> -(((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-2-甲基-2,3-二氢-1 <i>H</i> -茚-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺 <i>N</i> -(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-2-甲基-2,3-二氢-1 <i>H</i> -茚-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺 <i>N</i> -(((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-甲基-2,3-二氢-1 <i>H</i> -茚-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺 <i>N</i> -(((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-甲基-2,3-二氢-1 <i>H</i> -茚-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
7		<i>N</i> -((2,6-二甲基哌啶-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
7a 7b 7c		<i>N</i> -(((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-二甲基哌啶-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺 <i>N</i> -(((2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-二甲基哌啶-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺 <i>N</i> -(((2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-2,6-二甲基哌啶-1-基)氨基

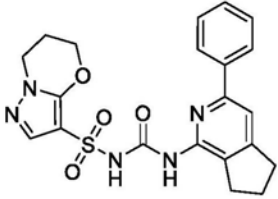
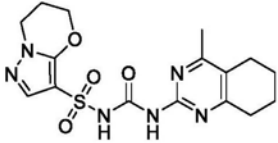
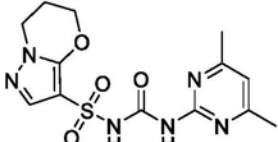
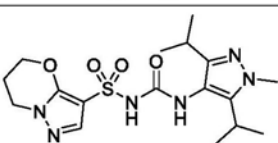
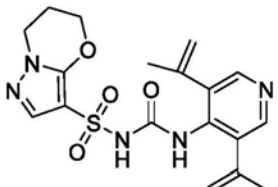
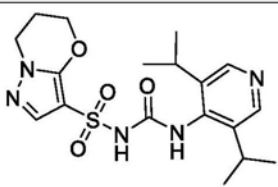
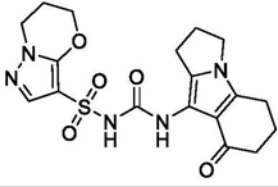
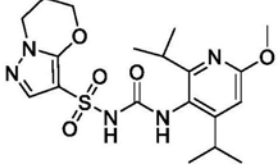
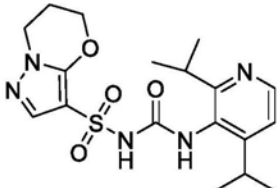
		甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
8		<i>N</i> -((5-甲基-3-苯基异噁唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
9		<i>N</i> -(色烷-4-基氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
9a		<i>N</i> -(( <i>R</i> )-色烷-4-基氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
9b		<i>N</i> -(( <i>S</i> )-色烷-4-基氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
10		<i>N</i> -((2-苯基咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
11		<i>N</i> -((1-苯基环丙基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
12		<i>N</i> -((1-苯基环庚基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
13		<i>N</i> -((六氢环戊二烯并[ <i>c</i> ]吡咯-2(1 <i>H</i> )-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
13a		<i>N</i> -(((3 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i> )-六氢环戊二烯并[ <i>c</i> ]吡咯-2(1 <i>H</i> )-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡
13b		唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
13c		<i>N</i> -(((3 <i>aS</i> ,6 <i>aS</i> )-六氢环戊二烯并[ <i>c</i> ]吡咯-2(1 <i>H</i> )-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡

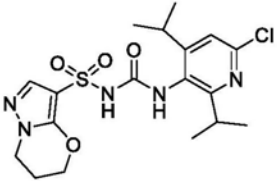
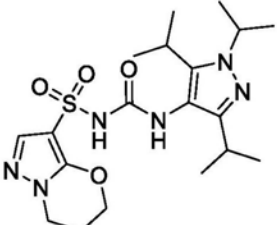
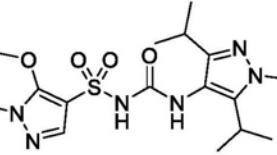
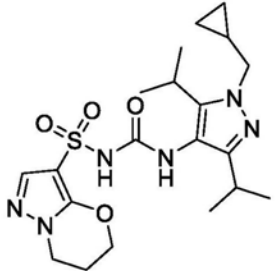
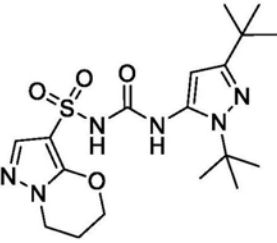
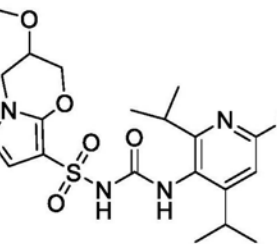
[0199]

[0200]

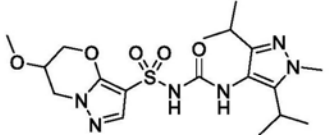
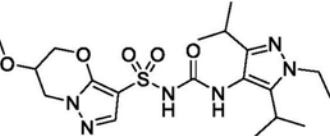
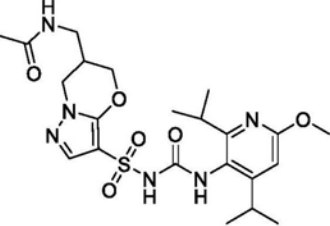
		唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺 <i>N</i> -(((3a <i>R</i> ,6a <i>R</i> )-六氢环戊二烯并[ <i>c</i> ]吡咯-2(1 <i>H</i> )-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
14		<i>N</i> -(氮杂环庚烷-1-基氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
15		<i>N</i> -(二苯甲基氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
16		<i>N</i> -((4-氯-6-异丙基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
17		<i>N</i> -((4-苯基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
18		<i>N</i> -((4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
19		<i>N</i> -((4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
20		<i>N</i> -((3-溴-6-甲基吡啶-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
21		<i>N</i> -((4-环丙基-6-甲基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
22		<i>N</i> -((4,6-二叔丁基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺

[0201]

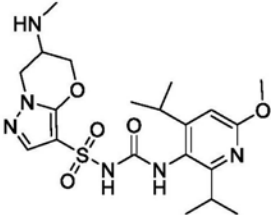
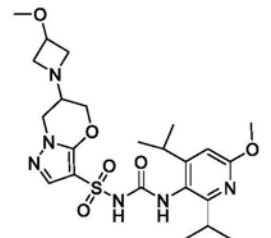
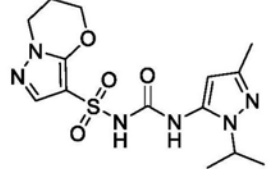
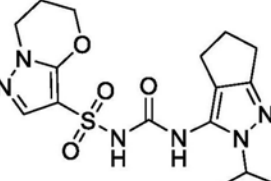
23		<i>N</i> -((3-苯基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -环戊二烯并[ <i>c</i> ]吡啶-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
24		<i>N</i> -((4-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
25		<i>N</i> -((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
26		<i>N</i> -((3,5-二异丙基-1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
27		<i>N</i> -((3,5-二(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
28		<i>N</i> -((3,5-二异丙基吡啶-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
29		<i>N</i> -((8-氧代-2,3,5,6,7,8-六氢-1 <i>H</i> -吡咯并[1,2- <i>a</i> ]嘧啶-9-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
30		<i>N</i> -((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
31		<i>N</i> -((2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺

32		<p><i>N</i>-((6-氯-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡唑并[5,1-<i>b</i>][1,3]噁嗪-3-磺酰胺</p>
33		<p><i>N</i>-((1,3,5-三异丙基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡唑并[5,1-<i>b</i>][1,3]噁嗪-3-磺酰胺</p>
34		<p><i>N</i>-((1-乙基-3,5-二异丙基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡唑并[5,1-<i>b</i>][1,3]噁嗪-3-磺酰胺</p>
35		<p><i>N</i>-((1-(环丙基甲基)-3,5-二异丙基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡唑并[5,1-<i>b</i>][1,3]噁嗪-3-磺酰胺</p>
36		<p><i>N</i>-((1,3-二叔丁基-1<i>H</i>-吡唑-5-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡唑并[5,1-<i>b</i>][1,3]噁嗪-3-磺酰胺</p>
37		<p><i>N</i>-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡唑并[5,1-<i>b</i>][1,3]噁嗪-3-磺酰胺</p>
37a		<p><i>N</i>-(((6<i>S</i>)-2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡唑并[5,1-<i>b</i>][1,3]噁嗪-3-磺酰胺</p>
37b		<p><i>N</i>-(((6<i>R</i>)-2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡唑并[5,1-<i>b</i>][1,3]噁嗪-3-磺酰胺</p>

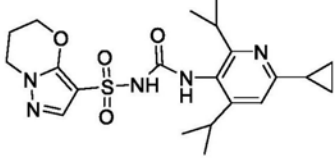
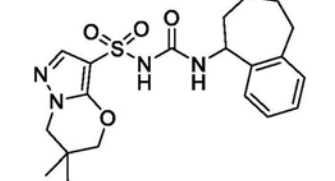
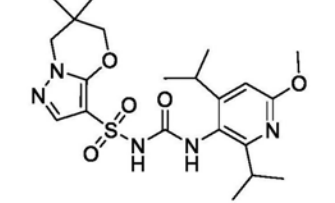
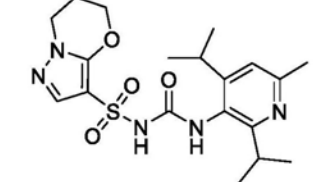
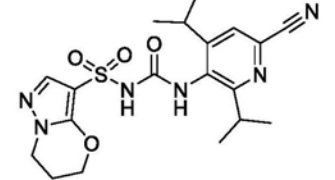
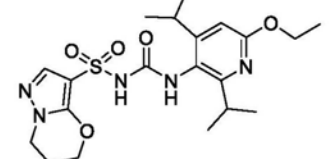
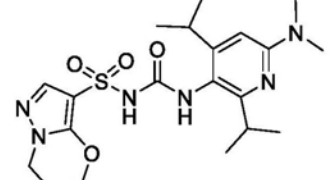
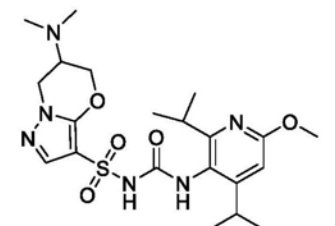
[0202]

38		<i>N</i> -((3,5-二异丙基-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
38a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i> )-3,5-二异丙基-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
38b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i> )-3,5-二异丙基-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
39		<i>N</i> -((1-乙基-3,5-二异丙基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
39a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i> )-3-( <i>N</i> -((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)氨基磺酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-6-基)甲基)乙酰胺
39b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i> )-3-( <i>N</i> -((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)氨基磺酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-6-基)甲基)乙酰胺
40		<i>N</i> -((3-( <i>N</i> -((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)氨基磺酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-6-基)甲基)乙酰胺
40a 40b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i> )-3-( <i>N</i> -((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)氨基磺酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-6-基)甲基)乙酰胺 <i>N</i> -(((6 <i>S</i> )-3-( <i>N</i> -((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)氨基磺酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-6-基)甲基)乙酰胺

[0203]

41		<p><i>N</i>-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡唑并[5,1-<i>b</i>][1,3]噁嗪-3-磺酰胺</p>
41a		<p><i>N</i>-(((6<i>S</i>)-2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡唑并[5,1-<i>b</i>][1,3]噁嗪-3-磺酰胺</p>
41b		<p><i>N</i>-(((6<i>R</i>)-2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡唑并[5,1-<i>b</i>][1,3]噁嗪-3-磺酰胺</p>
42		<p><i>N</i>-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡唑并[5,1-<i>b</i>][1,3]噁嗪-3-磺酰胺</p>
42a		<p><i>N</i>-(((6<i>S</i>)-2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡唑并[5,1-<i>b</i>][1,3]噁嗪-3-磺酰胺</p>
42b		<p><i>N</i>-(((6<i>R</i>)-2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡唑并[5,1-<i>b</i>][1,3]噁嗪-3-磺酰胺</p>
43		<p><i>N</i>-((1-异丙基-3-甲基-1<i>H</i>-吡唑-5-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡唑并[5,1-<i>b</i>][1,3]噁嗪-3-磺酰胺</p>
44		<p><i>N</i>-((2-异丙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[<i>c</i>]吡唑-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡唑并[5,1-<i>b</i>][1,3]噁嗪-3-磺酰胺</p>

[0204]

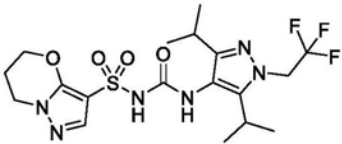
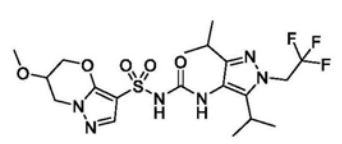
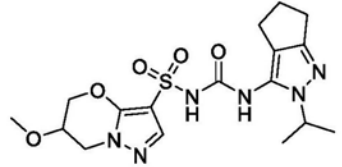
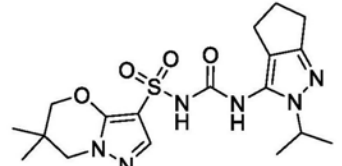
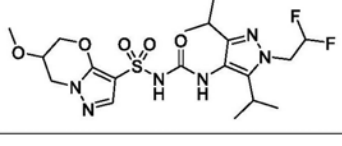
45		<p><i>N</i>-((6-环丙基-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡唑并[5,1-<i>b</i>][1,3]噁嗪-3-磺酰胺</p>
46		<p>6,6-二甲基-<i>N</i>-((6,7,8,9-四氢-5<i>H</i>-苯并[7]轮烯-5-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡唑并[5,1-<i>b</i>][1,3]噁嗪-3-磺酰胺</p>
47		<p><i>N</i>-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡唑并[5,1-<i>b</i>][1,3]噁嗪-3-磺酰胺</p>
48		<p><i>N</i>-((2,4-二异丙基-6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡唑并[5,1-<i>b</i>][1,3]噁嗪-3-磺酰胺</p>
49		<p><i>N</i>-((6-氰基-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡唑并[5,1-<i>b</i>][1,3]噁嗪-3-磺酰胺</p>
50		<p><i>N</i>-((6-乙氧基-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡唑并[5,1-<i>b</i>][1,3]噁嗪-3-磺酰胺</p>
51		<p><i>N</i>-((6-(二甲基氨基)-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡唑并[5,1-<i>b</i>][1,3]噁嗪-3-磺酰胺</p>
52		<p><i>N</i>-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(二甲基氨基)-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡唑并[5,1-<i>b</i>][1,3]噁嗪-3-磺酰胺</p>

[0205]

[0206]

52a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i> )-2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(二甲基氨基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
52b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i> )-2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(二甲基氨基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
53		<i>N</i> -((2,4-二异丙基-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
54		<i>N</i> -((2,4-二异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
55		<i>N</i> -((3-异丙基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -环戊二烯并[ <i>c</i> ]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
56		6-(氨基甲基)- <i>N</i> -(异丙基氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
56a		( <i>R</i> )-6-(氨基甲基)- <i>N</i> -(异丙基氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
56b		(6 <i>S</i> )-6-(氨基甲基)- <i>N</i> -(异丙基氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
57		<i>N</i> -((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二异丙基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺

[0207]

58		<i>N</i> -((3,5-二异丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
59		<i>N</i> -((3,5-二异丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
59a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i> )-3,5-二异丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
59b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i> )-3,5-二异丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
60		<i>N</i> -((2-异丙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[ <i>c</i> ]吡唑-3-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
60a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i> )-2-异丙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[ <i>c</i> ]吡唑-3-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
60b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i> )-2-异丙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[ <i>c</i> ]吡唑-3-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
61		<i>N</i> -((2-异丙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[ <i>c</i> ]吡唑-3-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
62		<i>N</i> -((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二异丙基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
62a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i> )-1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二异丙基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基

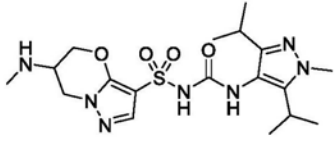
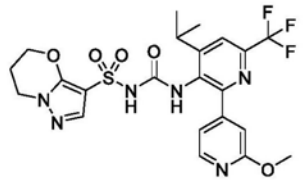
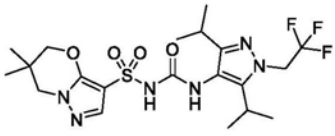
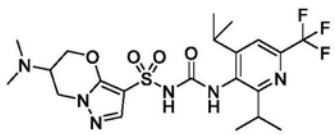
		-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
62b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i> )-1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二异丙基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
63		<i>N</i> -((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二异丙基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
64		<i>N</i> -((3,5-二异丙基-1-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
64a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i> )-3,5-二异丙基-1-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
64b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i> )-3,5-二异丙基-1-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
65		<i>N</i> -((1-乙基-3,5-二异丙基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
66		<i>N</i> -((1-乙基-3,5-二异丙基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
66a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i> )-3,5-二异丙基-1-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
66b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i> )-3,5-二异丙基-1-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺

[0208]

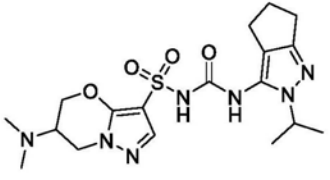
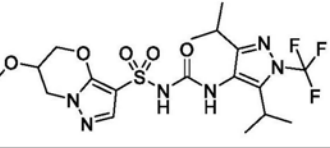
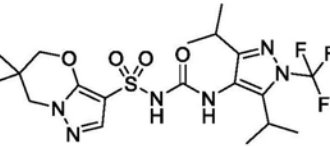
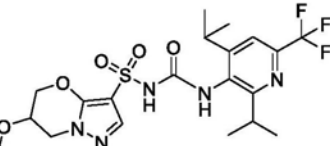
67		N-((3,5-二异丙基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
68		N-((3,5-二异丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
69		N-((2-异丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-[4,4'-联吡啶]-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
70		N-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
70a		N-(((6S)-1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
70b		N-(((6R)-1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
71		N-((2,4-二异丙基-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
72		N-((3,5-二异丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
72a		N-(((6S)-3,5-二异丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺

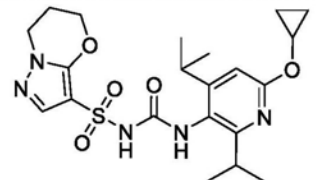
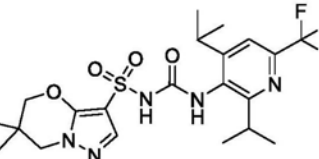
[0209]

[0210]

72b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i> )-3,5-二异丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
73		<i>N</i> -(((3,5-二异丙基-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
73a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i> )-3,5-二异丙基-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
73b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i> )-3,5-二异丙基-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
74		<i>N</i> -((4-异丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
75		<i>N</i> -((3,5-二异丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
76		<i>N</i> -((2,4-二异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(二甲基氨基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
76a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i> )-2,4-二异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(二甲基氨基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
76b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i> )-2,4-二异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(二甲基氨基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺

[0211]

77		6-(二甲基氨基)- <i>N</i> -((2-异丙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[ <i>c</i> ]吡唑-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
77a		6-( <i>S</i> )-(二甲基氨基)- <i>N</i> -((2-异丙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[ <i>c</i> ]吡唑-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
77b		6-( <i>R</i> )-(二甲基氨基)- <i>N</i> -((2-异丙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[ <i>c</i> ]吡唑-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
78		<i>N</i> -((3,5-二异丙基-1-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
78a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i> )-3,5-二异丙基-1-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
78b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i> )-3,5-二异丙基-1-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
79		<i>N</i> -((3,5-二异丙基-1-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
80		<i>N</i> -((2,4-二异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
80a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i> )-2,4-二异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
80b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i> )-2,4-二异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二

		氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
[0212]		<i>N</i> -((6-环丙氧基-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺
		<i>N</i> -((2,4-二异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡唑并[5,1- <i>b</i> ][1,3]噁嗪-3-磺酰胺

[0213] 在一些实施例中,提供了选自表1中的化合物编号1-82中的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施例中,提供了选自表1中的化合物编号1-56中的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施例中,提供了选自表1中的化合物编号57-82中的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[0214] 合成化合物的方法

[0215] 本公开的化合物可通过多种方法制备,这些方法包括标准化学方法。本文所给出的方案中描述了合适的合成路线。

[0216] 本文所公开的化合物可通过有机合成领域中已知的方法进行制备,这些方法部分地如本文中的合成方案所述。在本文所述的方案中,应当理解,根据一般原理或化学方法,在必要时对于敏感或反应性基团采用保护基团。保护基团的操作按照有机合成的标准方法(T.W.Greene和P.G.M.Wuts,“Protective Groups in Organic Synthesis”,第三版,Wiley,New York,1999年)进行。在化合物合成中的便利的阶段,使用对本领域的技术人员显而易见的方法去除这些基团。选择过程以及反应条件及其执行的顺序应与本文所公开的化合物的制备相一致。

[0217] 本领域的技术人员将认识到本文所公开的化合物中是否存在立体中心。在一些实施例中,本公开的化合物可以以对映立体异构体或非对映立体异构体的形式存在。因此,本公开包括两种可能的立体异构体(除非在合成中另有说明),并且不仅包括外消旋化合物,还包括个别的对映异构体和/或非对映异构体。当所需的化合物为单一对映异构体或非对映异构体时,可通过立体定向合成或通过拆分最终产物或任何便利的中间体来获得。例如,本公开的对映体纯化合物可使用对映体纯手性结构单元来制备。替代地,可对最终化合物的外消旋混合物或高级中间体的外消旋混合物进行本文所述的手性纯化,以提供所需的对映体纯中间体或最终化合物。在高级中间体被纯化为其个别对映异构体的情况下,每个个别对映异构体可单独继续参与反应,以提供本公开的最终对映体纯化合物。最终产物、中间体或起始物质的解析可能通过本领域中已知的任何合适的方法的实施。参见例如:E.L.Eliel、S.H. Wilen和L.N.Mander,“Stereochemistry of Organic Compounds”(Wiley-Interscience,1994年)。

[0218] 本文所述的化合物可由可商购获得的起始物质制成,或使用已知的有机、无机和/或酶促方法合成。

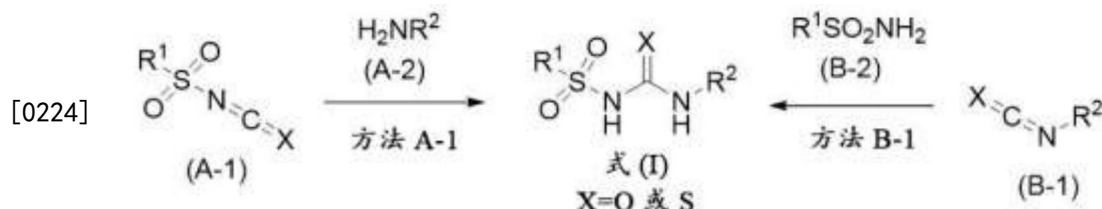
[0219] 化合物的制备

[0220] 以举例方式,本公开的化合物可按照总体方案1和2中概述的步骤来合成,这些步骤包括组装本公开的化合物的顺序的实例。起始物质可商购获得,或通过文献报道或如图所示的已知程序来制备。优选方法包括但不限于本文所述的那些方法。

[0221] 本公开的化合物可按照总体方案1中概述的一般程序来制备。在方法 A-1中,利用磺酰基异氰酸酯或异硫氰酸酯(化合物A-1)与胺(化合物A-2)的反应轻松获得本发明所公开的化合物。在某些实施例中,化合物A-2在适当的溶剂中用碱进行处理。然后,将化合物A-1加入至化合物A-2中。室温下在合适的溶剂(例如,四氢呋喃或二氯甲烷)中回流,以执行反应。

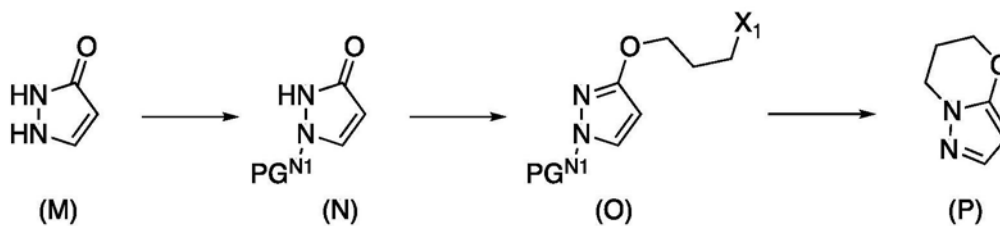
[0222] 继续参考总体方案1,在方法B-1中,利用异氰酸酯或异硫氰酸酯(化合物B-1)与磺酰胺(化合物B-2)的反应轻松获得本公开的化合物。在某些实施例中,化合物B-2在适当的溶剂中用碱进行处理。然后,将化合物 B-1加入至化合物B-2中。室温下在合适的溶剂(例如,四氢呋喃或二氯甲烷)中回流,以执行反应。

[0223] 总体方案1

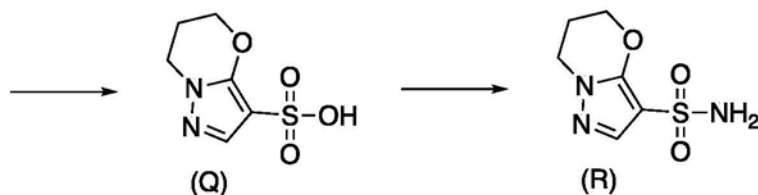


[0225] 总体方案2显示了R<sup>1</sup>部分的代表性合成方案。

[0226] 总体方案2



[0227]



[0228] 总体方案2显示了化合物(R)或其盐或其溶剂化物的制备。在总体方案2中,X<sup>1</sup>为卤素(例如,氯、溴、碘或氟)、磺酸酯(例如,硝基苯磺酸酯、甲苯磺酸酯或甲磺酸酯)、硝酸盐、磷酸盐或其他合适的离去基团,并且PG<sup>N1</sup>为氨基保护基团。

[0229] 保护化合物(M)以得到化合物(N)。然后使化合物(N)烷基化以形成化合物(O),例如通过Mitsunobu反应实现。化合物(O)经过脱保护和环化以形成化合物(P)。然后,化合物(P)与磺化剂反应以形成化合物(Q)。然后,将化合物(Q)活化(即通过氯化),然后与氨源反应以形成化合物(R)。

[0230] 药物组合物

[0231] 本发明所公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体可单独使用,但通常以药物组合物的形式施用,在该药物组合物中,本发明所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体(活性成分)与药用的佐剂或载体相结合。用于选择和制备合适的药物组合物的常规程序描述于例如:“Pharmaceuticals-The Science of Dosage Form Designs”,M.E.Aulton,Churchill Livingstone,1988年,其据此全文以引用方式并入本文。在某些实施例中,化合物或其药学上可接受的盐、异构体、前药和互变异构体为水合物的形式。

[0232] 根据施用方式不同,药物组合物包含约0.05重量%至约99重量%(重量百分比)、更特别是约0.05重量%至约80重量%、更特别是约0.10重量%至约70重量%,并且尤其是约0.10重量%至约50重量%的本发明所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体,所有重量百分比均基于组合物的总重量计。

[0233] 本公开还提供了一种药物组合物,该药物组合物包含本发明所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体(如上文所定义)与药用的载体相结合。

[0234] 本公开进一步提供了制备本公开的药物组合物的方法,该方法包括将本发明所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体(如前文所定义)与药用的佐剂、稀释剂或载体混合。本公开的药物组合物也可按照常规的混合、制粒或包衣方法来制备。

[0235] 本公开的药物组合物可包含治疗有效量的本发明所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体,其与一种或多种药用的载体一起配制。可用作药用的载体的材料的一些实例为:糖,诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;黄耆粉;麦芽;明胶;滑石粉;赋形剂,诸如可可脂和栓剂蜡;油,诸如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇,诸如丙二醇;酯,诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,诸如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇;和磷酸盐缓冲溶液;以及其他无毒的相容性润滑剂,诸如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁;并且根据配方师的判断,药物组合物中还可存在着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂。

[0236] 根据预期的施用方式不同,本发明所公开的药物组合物可为固体、半固体或液体剂型,诸如注射剂、片剂、栓剂、丸剂、延时释放胶囊、酞剂、酞剂、乳剂、糖浆、粉末、液体、混悬剂等,有时呈单位剂型,并且与常规的制药实践一致。这些施用方式可包括全身或局部施用,诸如口服、经鼻、肠胃外(如静脉内(推注和输注)、肌内或皮下注射)、透皮、阴道、口含、直肠或局部给药(如粉末、软膏或滴剂)施用方式。这些施用方式还可包括腹腔内、腹膜内、作为口服或鼻腔喷雾或作为液体气雾剂或吸入用干粉药物组合物。在一些实施例中,本公开的药物组合物包含本发明所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体,其用于口服施用。在一些实施例中,本公开的药物组合物包含本发明所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例

如,水合物)、异构体、前药和互变异构体,其用于静脉内施用。

[0237] 用于口服施用的固体剂型可包括胶囊、片、丸、粉末和颗粒。在此类固体剂型中,本发明所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体可与至少一种惰性、药用的赋形剂或载体混合,该赋形剂或载体为诸如稀释剂、填料或增量剂、粘结剂、保湿剂、崩解剂、溶液阻滞剂、吸收促进剂、润湿剂、吸收剂、润滑剂、乳化剂或分散剂和/或增强本发明所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体的吸收的试剂。在剂型为胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可包含缓冲剂。

[0238] 相似类型的固体药物组合物也可用作软填充明胶胶囊和硬填充明胶胶囊中的填料,该填料使用赋形剂诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等。

[0239] 固体剂型片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒可制备有包衣和外壳,诸如肠溶衣和药物配制领域中众所周知的其他包衣。它们可以可选地包含遮光剂,并且可为释放本发明所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体的组合物,其仅仅或优选在肠道的某个部分释放,并且可选地以延迟方式释放。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。

[0240] 本发明所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体也可与本文所述的一种或多种赋形剂形成微囊形式。固体剂型片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒可制备有包衣和外壳,诸如肠溶衣、控释包衣和药物配制领域中众所周知的其他包衣。在此类固体剂型中,本发明所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体可与至少一种惰性稀释剂诸如蔗糖、乳糖或淀粉混合。此类剂型还可按照惯例包含惰性稀释剂以外的其他物质,例如压片润滑剂及其他压片助剂诸如硬脂酸镁和微晶纤维素。在剂型为胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可包含缓冲剂。它们可以可选地包含遮光剂,并且可为释放本发明所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体的组合物,其仅仅或优选在肠道的某个部分释放,并且可选地以延迟方式释放。可使用的包埋组合物的实例可包括聚合物和蜡。

[0241] 用于口服施用的液体剂型可包括药用的乳剂、微乳剂、溶液、混悬剂、糖浆和酏剂。除本发明所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体以外,液体剂型可还包含本领域中常用的惰性稀释剂,诸如水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和山梨醇脂肪酸酯及其混合物。除惰性稀释剂以外,口服药物组合物还可包括佐剂,诸如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0242] 可注射药物组合物,例如包含本发明所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体的无菌可注射水性或油性混悬剂,可根据已知技术使用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂进行配制。无菌可注射药物组合物也可以是无菌可注射溶液、悬浮液或乳液,其处于非毒性的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中,例如,作为1,3-丁二醇的溶液。在可接受的媒介物和溶剂中,可采用的是水、林格

氏溶液、1%利多卡因、U.S.P.和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的固定油传统上用作溶剂或悬浮介质。对于这一目的,可采用任何温和的固定油,包括合成的单甘油酯或双甘油酯。此外,脂肪酸诸如油酸用于可注射的组合物中。

[0243] 可注射的药物组合物可通过例如以下方式灭菌:通过除菌过滤器过滤,或通过以无菌固体药物组合物的形式并入灭菌剂,该固体药物组合物可在使用前溶解或分散于无菌水中或其他无菌可注射介质中。

[0244] 为延长本发明所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体的效应,可能希望通过皮下或肌内注射减缓本发明所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体的吸收。这可通过使用水溶性差的晶体或无定形材料的液体悬浮液来实现。从而本发明所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体的吸收速率取决于其溶解速率,而溶解速率继而可取决于晶体尺寸和晶形。替代地,经肠胃外施用的本发明所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体的延迟吸收可以通过将本发明所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体溶解或悬浮于油媒介物中来实现。通过形成本发明所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体在可生物降解聚合物诸如聚丙交酯-聚乙交酯中的微胶囊基质来制备可注射储库。根据本发明所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体与聚合物的比率以及所采用的特定聚合物的性质,可控制本发明所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体的释放速率。其他可生物降解的聚合物的实例包括聚原酸酯和聚酐。储库可注射药物组合物也可通过将本发明所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体包埋在与人体组织相容的脂质体或微乳液中来制备。

[0245] 用于直肠或阴道施用的药物组合物可以是栓剂,其可以通过将本发明所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体与合适的非刺激性赋形剂或载体诸如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡混合来制备,这些赋形剂或载体在环境温度下为固体,但在体温下为液体,因此在直肠或阴道腔中融化并且释放出本发明所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体。

[0246] 本发明所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体也可配制为栓剂,其可由脂肪乳剂或混悬剂制得;使用聚亚烷基二醇诸如丙二醇作为载体。

[0247] 用于局部或透皮施用本发明所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体的剂型包括软膏、糊剂、乳霜、洗液、凝胶、粉末、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。本发明所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体在无菌条件下与药用的载体以及可能需要的任何防腐剂或缓冲剂混合。眼科药物组合物、滴耳剂等也被考虑在本公开

的范围内。

[0248] 除本发明所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物（例如，水合物）、异构体、前药和互变异构体以外，软膏、糊剂、乳霜和凝胶可包含赋形剂，该赋形剂诸如动物脂肪和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅氧烷、膨润土、硅酸、滑石粉和氧化锌或其混合物。

[0249] 本发明所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物（例如，水合物）、异构体、前药和互变异构体还可配制成局部用粉末和喷雾剂，其在本发明所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物（例如，水合物）、异构体、前药和互变异构体以外，可包含赋形剂诸如乳糖、滑石粉、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺钠粉或这些物质的混合物。喷雾剂还可包含常规的推进剂诸如氯氟烃。

[0250] 透皮贴剂具有的另一个优点是实现化合物向人体的受控递送。此类剂型可通过将化合物溶解或分散于适当的介质中制成。吸收促进剂也可用于增加本发明所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物（例如，水合物）、异构体、前药和互变异构体透过皮肤的通量。可通过提供速率控制膜或通过本发明所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物（例如，水合物）、异构体、前药和互变异构体分散于聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0251] 本公开的药物组合物还可配制用于作为液体气雾剂或可吸入干粉形式递送。液体气雾剂药物组合物可主要雾化为可递送至末端和呼吸性细支气管的粒径。液体气雾剂和可吸入干粉药物组合物可在整个支气管树中递送至细支气管末端，并且最终递送至实质组织。

[0252] 本公开的雾化药物组合物可使用气雾形成装置来递送，该气雾形成装置例如为喷射器、振动多孔板或超声雾化器，其选择用于形成质量中值平均粒径主要在 $1\mu\text{m}$ 至 $5\mu\text{m}$ 之间的气雾剂颗粒。此外，药物组合物可具有平衡的渗透压离子强度和氯化物浓度以及能够递送有效量的本发明所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物（例如，水合物）、异构体、前药和互变异构体的最小可雾化体积。另外，雾化药物组合物可能对呼吸道的功能无负面影响，并且不引起不良副作用。

[0253] 适合于施用本公开的气雾剂药物组合物的雾化装置包括例如喷射器、振动多孔板、超声雾化器和通电的干粉吸入器，其能够将本公开的药物组合物雾化成主要粒径范围为 $1-5\mu\text{m}$ 的气雾剂。在本申请中，“主要”意指所生成的全部气雾剂颗粒中的至少70%、但可选地超过90%在 $1\mu\text{m}$ 至 $5\mu\text{m}$ 的范围内。喷射雾化器的工作原理是利用气压将液体溶液分解为气雾剂液滴。振动多孔板雾化器的工作原理是利用快速振动的多孔板所产生的声波真空将溶剂液滴从多孔板中挤出。超声雾化器的工作原理是利用压电晶体将液体剪切为小气雾剂液滴。可以使用各种合适的设备，包括例如AeroNeb和 AeroDose振动多孔板雾化器（AeroGen, Inc., Sunnyvale, Calif.）、Sidestream7 雾化器（Medic-Aid Ltd., West Sussex, England）、Pari LC7和Pari LC Star7喷射雾化器（Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Va.）以及Aerosonic（DeVilbiss Medizinische Produkte (Deutschland) GmbH, Heiden, Germany）和 $\mu$ LtraAire7（Omron Healthcare, Inc., Vernon Hills, Ill.）超声雾化器。

[0254] 使用方法

[0255] 本发明所公开的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体以及组合物可用作药物,如本文所述。

[0256] 本公开提供了治疗疾患的方法,这些方法包括以下步骤:施用有效量的本公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体,从而治疗有此需要的受试者的疾患。

[0257] 本公开提供了治疗疾患的方法,这些方法包括以下步骤:施用有效量的本公开的一种或多种药物组合物,从而治疗有此需要的受试者的疾患。

[0258] 本公开提供了本公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体,或本公开的一种或多种药物组合物,其用于治疗有此需要的受试者的疾患。

[0259] 本公开提供了本公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体的用途,其用于治疗有此需要的受试者的疾患。本公开还提供了本公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体的用途,其用于治疗有此需要的受试者的疾患,其中疾患对炎性体抑制有应答。

[0260] 本公开提供了本公开的一种或多种组合物用于治疗有此需要的受试者的疾患中的用途。本公开还提供了本公开的一种或多种组合物用于治疗有此需要的受试者的疾患中的用途,其中疾患对炎性体抑制有应答。

[0261] 本公开提供了本公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体在制造用于治疗疾患的药物中的用途。本公开还提供了本公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体在制造用于治疗疾患的药物中的用途,其中疾患对炎性体抑制有应答。

[0262] 本公开提供了本公开的一种或多种组合物在制造用于治疗疾患的药物中的用途。本公开还提供了本公开的一种或多种组合物在制造用于治疗疾患的药物中的用途,其中疾患对炎性体抑制有应答。

[0263] 本公开提供了本公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体用作治疗疾患的药物的用途。

[0264] 本公开提供了本公开的一种或多种组合物用作治疗疾患的药物的用途。

[0265] 在一些实施例中,疾患为对炎性体的活化的抑制有应答的疾患。在一些实施例中,疾患为对NLRP3炎性体的活化的抑制有应答的疾患。

[0266] 根据一些实施例,本公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体或药物组合物用作 NLRP3的特异性抑制剂。

[0267] 在一些实施例中,疾患对IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-17、IL-18、IL-1 $\alpha$ 、IL-37、IL-22、IL-33和Th17细胞中的一者或多者的调节有应答。在一些实施例中,疾患对IL-1 $\beta$ 和IL-18中的一者或多者的调节有应答。

[0268] 在一些实施例中,调节为抑制IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-17、IL-18、IL-1 $\alpha$ 、IL-37、IL-22和IL-33中的一者或多者。在一些实施例中,调节为抑制IL-1 $\beta$ 和 IL-18中的一者或多者。

[0269] 在一些实施例中,Th17细胞的调节通过抑制IL-17的产生和/或分泌来实现。

[0270] 在一些实施例中,疾患为免疫系统、心血管系统、内分泌系统、胃肠道系统、肾系统、呼吸系统、中枢神经系统的疾患,或为癌症或其他恶性肿瘤,和/或由病原体引起或与之相关。

[0271] 应当认识到,根据广泛的疾患类别定义的一般实施例并非相互排斥。就这一点而言,可根据本文所公开的一般实施例中的多于一个对任何特定的疾患进行分类。一个非限制性实例为I型糖尿病,其为自身免疫性疾病和内分泌系统疾病。

[0272] 在一些实施例中,疾患为免疫系统疾患。在一些实施例中,疾患为炎症性疾患或自身免疫疾患。

[0273] 在一些实施例中,疾患为肝脏疾患。

[0274] 在一些实施例中,疾患为肺部疾患。

[0275] 在一些实施例中,疾患为皮肤疾患。

[0276] 在一些实施例中,疾患为心血管系统疾患。

[0277] 在一些实施例中,疾患为癌症、肿瘤或其他恶性肿瘤。如本文所用,癌症、肿瘤和恶性肿瘤是指疾患或与疾患相关联的细胞或组织,其特征在于异常或不正常的细胞增殖、分化和/或迁移并且通常伴随异常或不正常的分子表型,包括与肿瘤发生、肿瘤标志物的表达、肿瘤抑制物表达或活性的丧失和/或异常或不正常的细胞表面标志物表达相关联的一种或多种基因突变或其他遗传变化。在一些实施例中,癌症、肿瘤和恶性肿瘤可包括肉瘤、淋巴瘤、白血病、实体瘤、胚细胞瘤、神经胶质瘤、癌、黑色素瘤和转移性癌症,但不限于此。更全面的癌症、肿瘤和恶性肿瘤列表可参见美国国家癌症研究所网站<http://www.cancer.gov/cancertopics/types/alphalist>,其据此全文以引用方式并入本文。

[0278] 在一些实施例中,疾患为肾系统疾患。

[0279] 在一些实施例中,疾患为胃肠道疾患。

[0280] 在一些实施例中,疾患为呼吸系统疾患。

[0281] 在一些实施例中,疾患为内分泌系统疾患。

[0282] 在一些实施例中,疾患为中枢神经系统(CNS)疾患。

[0283] 在一些实施例中,疾患由病原体引起或与之相关。病原体可为病毒、细菌、原生生物、蠕虫或真菌或任何其他能够感染哺乳动物的生物,但不限于此。

[0284] 病毒的非限制性实例包括流感病毒、巨细胞病毒、爱泼斯坦巴尔病毒、人类免疫缺陷病毒(HIV)、 $\alpha$ 病毒诸如基孔肯雅病毒和罗斯河病毒、黄病毒诸如登革热病毒、寨卡病毒和乳头瘤病毒,但不限于此。

[0285] 致病菌的非限制性实例包括金黄色葡萄球菌、幽门螺杆菌、炭疽杆菌、百日咳杆菌、白喉棒状杆菌、破伤风梭菌、肉毒梭状芽孢杆菌、肺炎链球菌、酿脓链球菌、单核细胞增多性李斯特菌、流感嗜血杆菌、多杀性巴氏杆菌、痢疾志贺氏菌、结核分枝杆菌、麻风分枝杆菌、肺炎支原体、人型支原体、脑膜炎奈瑟菌、淋球菌、立氏立克次体、嗜肺军团菌、克雷伯氏肺炎菌、铜绿假单胞菌、痤疮丙酸杆菌、梅毒螺旋体、沙眼衣原体,霍乱弧菌鼠伤寒沙门氏菌、伤寒沙门氏菌、伯氏疏螺旋体和鼠疫耶尔森菌,但不限于此。

[0286] 原生生物的非限制性实例包括疟原虫(Plasmodium)、巴贝斯虫(Babesia)、贾第鞭毛虫(Giardia)、内阿米巴属寄生虫(Entamoeba)、利什曼原虫(Leishmania)和锥虫(Trypanosomes),但不限于此。

[0287] 蠕虫的非限制性实例包括蠕虫肠虫,其包括血吸虫、蛔虫、绦虫和吸虫,但不限于此。

[0288] 真菌的非限制性实例包括念珠菌属和曲霉属,但不限于此。

[0289] 在一些实施例中,疾患选自由以下项组成的组:本构性炎症,包括 Cryopyrin相关的周期性综合征(CAPS):Muckle-Wells综合征(MWS)、家族性寒冷型自身炎症综合征(FCAS)和新生儿发作的多系统炎症性疾病(NOMID);自身炎症性疾病:家族性地中海热(FMF)、TNF受体相关的周期性综合征(TRAPS)、甲羟戊酸激酶缺乏症(MKD)、高免疫球蛋白D血症和周期性发热综合征(HIDS)、白细胞介素1受体拮抗剂缺乏症(DIRA)、Majeed综合征、化脓性关节炎、坏疽性脓皮病和痤疮(PAPA)、A20单倍剂量不足(HA20)、小儿肉芽肿性关节炎(PGA)、PLCG2相关的抗体缺乏和免疫失调(PLAID)、PLCG2相关的自身炎症、抗体缺乏和免疫失调(APLAID)、铁粒幼细胞性贫血伴B细胞免疫缺陷、周期性发热和发育迟缓(SIFD);Sweet综合征;慢性非细菌性骨髓炎(CNO);慢性复发性多灶性骨髓炎(CRMO)和滑膜炎;痤疮;脓疱病;骨质增生;骨炎综合征(SAPHO);自身免疫性疾病,包括多发性硬化症(MS)、1型糖尿病、银屑病、类风湿关节炎、白塞氏病、Sjogren综合征和Schnitzler综合征;呼吸系统疾病,包括特发性肺纤维化(IPF)、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、类固醇耐药性哮喘、石棉肺、硅肺病和囊性纤维化;中枢神经系统疾病,包括帕金森病、阿尔茨海默病、运动神经元病、亨廷顿氏舞蹈病、脑型疟疾、肺炎球菌性脑膜炎所致脑损伤;代谢性疾病,包括2型糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖症、痛风、假性痛风;眼病,包括眼上皮疾病、年龄相关性黄斑变性(AMD)、角膜感染、葡萄膜炎和干眼症;肾病,包括慢性肾病、草酸盐肾病和糖尿病性肾病;肝病,包括非酒精性脂肪性肝炎和酒精性肝病;皮肤炎症反应,包括接触性超敏反应和晒伤;关节炎反应,包括骨关节炎、全身型幼年特发性关节炎、成人发作的斯蒂尔病和复发性多软骨炎;病毒感染,包括 $\alpha$ 病毒(基孔肯雅病毒、罗斯河病毒)感染、黄病毒(登革热病毒和寨卡病毒)感染、流感和HIV;化脓性汗腺炎(HS)及引起囊肿的其他皮肤病;癌症,包括肺癌转移、胰腺癌、胃癌、骨髓增生异常综合征和白血病;多肌炎;中风;心肌梗死;移植物抗宿主病;高血压;结肠炎;蠕虫感染;细菌感染;腹主动脉瘤;伤口愈合;抑郁、心理压力;心包炎,包括德雷斯勒综合征;缺血再灌注损伤;以及其中已确定个体携带NLRP3的种系或体细胞非沉默突变的任何疾病。

[0290] 在一些实施例中,疾患为Cryopyrin相关的周期性综合征(CAPS)。

[0291] 在一些实施例中,疾患为动脉粥样硬化。

[0292] 在本文所述的一个非限制性实例中,所治疗的疾患为NASH。NLRP3炎性体活化是NASH炎症募集的中心,并且NLRP3的抑制可预防和逆转肝纤维化。本公开的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、异构体、前药和互变异构体或药物组合物可通过中断肝脏组织中NLRP3炎性体的功能,引起肝脏炎症的组织学减轻、巨噬细胞和中性粒细胞募集减少以及NF- $\kappa$ B活化的抑制。抑制NLRP3可降低pro-IL-1 $\beta$ 的肝表达以及正常的肝和循环IL-1 $\beta$ 、IL-6和MCP-1水平,从而有助于治疗疾患。

[0293] 在本文所述的另一个非限制性实例中,所治疗的疾患为重度类固醇抵抗型(SSR)哮喘。呼吸道感染在肺部中诱发NLRP3炎性体/胱天蛋白酶-1/IL-1 $\beta$ 信号传导轴,从而促进SSR哮喘。NLRP3炎性体募集并且活化前胱天蛋白酶-1以诱导IL-1 $\beta$ 应答。因此,NLRP3炎性体诱导的IL-1 $\beta$ 应答在控制感染中很重要,但是,过度活化导致异常炎症,并且与SSR哮喘和

COPD的发病机理相关联。施用靶向特定疾病过程的本公开的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、异构体、前药和互变异构体或药物组合物，与使用类固醇或IL-1 $\beta$ 非特异性抑制炎症应答相比，在治疗上更具吸引力。因此，使用本公开的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、异构体、前药和互变异构体或药物组合物靶向NLRP3炎性体/胱天蛋白酶-1/IL-1 $\beta$ 信号传导轴可用于治疗 SSR哮喘及其他类固醇抵抗型炎症状态。

[0294] 在本文所述的另一个非限制性实例中，所治疗的疾患为帕金森病。帕金森病是最常见的神经退行性运动疾患，其特征在于多巴胺能神经元选择性丢失，并且伴随错误折叠的 $\alpha$ -突触核蛋白 (Syn) 在路易小体中的累积 (这是该病的病理标志)。慢性小胶质细胞神经炎症在该病的早期很明显，并且已提出其推动了病理学发展。

[0295] 研究人员提出了小胶质细胞NLRP3在帕金森病发展中的核心作用。NLRP3炎性体通过Syk激酶依赖性机制被纤维Syn活化，并且在多巴胺能变性的早期缺乏Syn病理学的情况下发生，并且推动了神经元丢失。本公开的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、异构体、前药和互变异构体或药物组合物可通过纤维Syn或线粒体功能障碍阻断NLRP3炎性体活化，从而给予多巴胺能神经系统有效的神经保护，并且协助治疗帕金森氏症。

[0296] 在一些实施例中，该方法治疗疾患，该疾患包括但不限于细菌感染、病毒感染、真菌感染、炎症性肠病、乳糜泻、结肠炎、肠道增生、癌症、代谢综合征、肥胖症、类风湿关节炎、肝病、肝纤维化、脂肪肝变性、脂肪性肝病、痛风、狼疮、狼疮性肾炎、克罗恩病、IBD (炎症性肠病)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、骨髓增生性肿瘤 (MPN)、非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 和非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)。

[0297] 在一些实施例中，疾患选自由以下项组成的组：NASH (非酒精性脂肪性肝炎)；骨髓增生异常综合征 (MDS)；骨髓增生性肿瘤 (MPN)；CAPS (Cryopyrin相关的周期性综合征)；IPF (特发性肺纤维化)；MI (R/I) (心肌梗死和再灌注损伤)；痛风；I/O (免疫肿瘤学)；哮喘；IBD (炎症性肠病)；肾纤维化；成人发作的斯蒂尔病；全身型幼年特发性关节炎；肿瘤坏死因子受体相关的周期性综合征 (TRAPS)；耐秋水仙碱家族性地中海热 (FMF)；高IgD综合征 (HIDS) / 甲羟戊酸激酶缺乏症 (MKD)；颅脑损伤；帕金森病；中度至重度炎症性痤疮；急性非前部非传染性葡萄膜炎 (NIU)；AD (阿尔茨海默病)；COPD (慢性阻塞性肺疾病)；败血症；MS (多发性硬化症)；白塞氏病；克罗恩病；RA (类风湿关节炎)；糜烂性骨关节炎；T1D (1型糖尿病)；T2D (2型糖尿病)；肥胖症；骨质疏松症；囊性纤维化；酒精性肝病；衰老；HCC (肝细胞癌)；抑郁；子宫内膜异位；坏疽性脓皮病 (PG)，一种罕见的溃疡性皮肤病；狼疮、狼疮性肾炎；癫痫；缺血性中风；耳聋；镰状细胞病；SLE (全身性红斑狼疮)；以及脊髓损伤。

[0298] 在一些实施例中，疾患选自由以下项组成的组：狼疮、狼疮性肾炎、Cryopyrin相关的周期性综合征 (CAPS)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、痛风、骨髓增生性肿瘤 (MPN)、动脉粥样硬化、克罗恩病和炎症性肠病 (IBD)。

[0299] 在一些实施例中，疾患为痛风。

[0300] 在一些实施例中，疾患为狼疮。

[0301] 在一些实施例中，疾患为狼疮性肾炎。

[0302] 在一些实施例中，疾患为克罗恩病。

[0303] 在一些实施例中,疾患为IBD(炎症性肠病)。

[0304] 在一些实施例中,疾患为MDS(骨髓增生异常综合征)。

[0305] 在一些实施例中,疾患为MPN(骨髓增生性肿瘤)。

[0306] 对于本文中提及的治疗用途,施用的剂量当然随采用的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体或药物组合物、施用方式、所需的治疗以及针对的疾患而变化。例如,本公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体在吸入时的日剂量可在约0.05微克/千克体重( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )至约100微克/千克体重( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )的范围内。替代地,如果所述一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体经口施用,则本公开的一种或多种化合物的日剂量可在约0.01微克/千克体重( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )至约100毫克/千克体重( $\text{mg}/\text{kg}$ )的范围内。

[0307] 但是,应当理解,本公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体和药物组合物的总日剂量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。任何特定患者的具体治疗有效剂量水平取决于多种因素,其中包括治疗的疾患和疾患的严重程度;所用特定化合物的活性;所用的特定药物组合物;患者的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食;施用时间、施用途径和所用特定化合物的排泄率;治疗持续时间;与所用特定化合物组合或同时使用的药物;以及医学领域众所周知的类似因素。本领域普通技术水平的医师或兽医可容易地确定并且开具治疗、抵消或阻止疾患进展的治疗有效量的本文所公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体或药物组合物。

[0308] 组合疗法

[0309] 在一些实施例中,本文所述的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体或药物组合物可单独使用,或一起施用或共同施用,或与已知的治疗剂或药物组合物组合使用。共同施用或组合使用可以指两种或更多种不同化合物或药物组合物的任意施用形式,使得在先前施用的化合物或药物组合物在体内仍然有效时施用第二种化合物或药物组合物。例如,不同化合物或药物组合物可以以相同的制剂或以单独的制剂,同时、依次或通过单独给予治疗的个别组分来施用。在一些实施例中,可在彼此间隔1小时、12小时、24小时、36小时、48小时、72小时或一周内施用不同的化合物或药物组合物。因此,接受此类治疗的个体可得益于不同化合物或药物组合物的组合效应。

[0310] 在一些实施例中,本公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体或药物组合物中的一种或多种与本公开的一种或多种其他化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体或药物组合物组合用于本公开的方法或用途中。在某些此类实施例中,本公开的一种或多种其他化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体或药物组合物的组合用于治疗本文所列出的疾患中的一种或多种的方法中。

[0311] 在一些实施例中,本文所提供的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体或药物组合物的组合,或其他已知药剂或药物组合物与本文所提供的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水

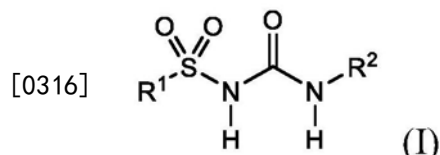
合物)、异构体、前药和互变异构体或药物组合物的组合,配制为可用于本公开的方法和用途中的药物组合物和药物。本公开还提供了此类组合在治疗本文所列的一种或多种疾患中的用途。

[0312] 在本公开的一些实施例中,本公开的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如,水合物)、异构体、前药和互变异构体或药物组合物以治疗不足的剂量施用,其中治疗不足的剂量为单独施用时不足以治疗本文所列的疾患之一的剂量。

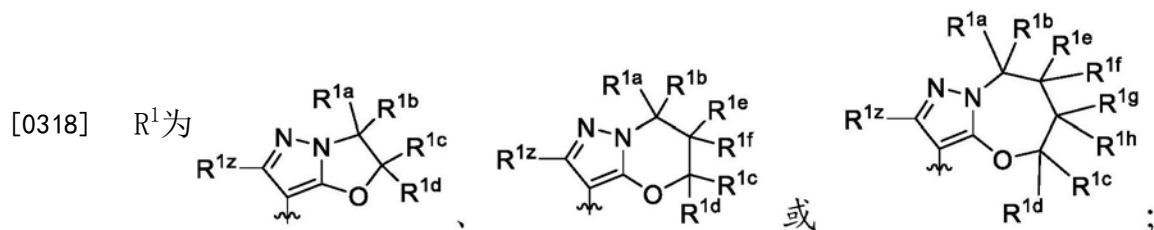
[0313] 示例性实施例

[0314] 本公开的一些实施例为以下实施例I。

[0315] 实施例I-1.一种具有式(I)结构的化合物,



[0317] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体、前药或互变异构体,其中:



[0319]  $R^{1z}$  为 H、D、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{7a}$ 、 $-OR^{7a}$ 、 $-C(O)R^{7b}$ 、 $-P(O)R^{7b}R^{8b}$ 、 $-S(O)_2R^{7b}$ 、 $-S(O)R^{7b}$ 、 $-NR^{7a}R^{8a}$ 、 $-NR^{7a}C(O)R^{8a}$ 、 $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$ 、 $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$ 、 $-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_4$ - $C_8$ 环烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_6$ 芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_4$ - $C_8$ 环烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_6$ 芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代: D、 $-CN$ 、卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $-OR^{7a}$ 、 $-C(O)R^{7b}$ 、 $-P(O)R^{7b}R^{8b}$ 、 $-S(O)_2R^{7b}$ 、 $-S(O)R^{7b}$ 、 $-NR^{7a}R^{8a}$ 、 $-NR^{7a}C(O)R^{8a}$ 、 $-NR^{7a}C(O)OR^{8a}$ 、 $-NR^{7a}C(O)NR^{8a}$ 、 $-NR^{7a}S(O)_2R^{8a}$ 、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_6$ 芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0320] 每个 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 、 $R^{1f}$ 、 $R^{1g}$ 和 $R^{1h}$ 独立地选自H、D、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{11a}$ 、 $-OR^{11a}$ 、 $-C(O)R^{11b}$ 、 $-P(O)R^{11b}R^{12b}$ 、 $-S(O)_2R^{11b}$ 、 $-S(O)R^{11b}$ 、 $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_4$ - $C_8$ 环烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_6$ 芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_4$ - $C_8$ 环烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_6$ 芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代: D、 $-CN$ 、卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $-OR^{11a}$ 、 $-C(O)R^{11b}$ 、 $-P(O)R^{11b}R^{12b}$ 、 $-S(O)_2R^{11b}$ 、 $-S(O)R^{11b}$ 、 $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_6$ 芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;或者

[0321] 当以下基团 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 、 $R^{1f}$ 、 $R^{1g}$ 和 $R^{1h}$ 存在时,其中两个基团与其所附接至的原子可一起形成 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基或3-7元杂环基;其中 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基和3-7元杂环基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代: D、 $-CN$ 、卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $-OR^{13a}$ 、 $-C(O)R^{13b}$ 、 $-P(O)R^{13b}R^{14b}$ 、 $-S(O)_2R^{13b}$ 、 $-S(O)R^{13b}$ 、 $-NR^{13a}R^{14a}$ 、 $-NR^{13a}C(O)R^{14a}$ 、 $-NR^{13a}C(O)OR^{14a}$ 、 $-NR^{13a}C(O)NR^{14a}$ 和  $-NR^{13a}S(O)_2R^{14a}$ ;或者

[0322] 当两个偕基团 $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 和 $R^{1f}$ 、或 $R^{1g}$ 和 $R^{1h}$ 存在时,可形成氧代基团;

[0323]  $R^2$ 选自由以下项组成的组: $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、5-7元杂环基、5元杂芳基、含有6-11个环原子的6元杂芳基或 $-NR^{2g}R^{2h}$ ;其中 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、5-7元杂环基、5元杂芳基和含有6-11个环原子的6元杂芳基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代: $D$ 、 $-CN$ 、卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、氧代、 $-OR^{23a}$ 、 $-C(O)R^{23b}$ 、 $-P(O)R^{23b}R^{24b}$ 、 $-S(O)_2R^{23b}$ 、 $-S(O)R^{23b}$ 、 $-NR^{23a}R^{24a}$ 、 $-NR^{23a}C(O)R^{24a}$ 、 $-NR^{23a}C(O)OR^{24a}$ 、 $-NR^{23a}C(O)NR^{24a}$ 、 $-NR^{23a}S(O)_2R^{24a}$ 、 $-(CH_2)_{1-4}C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_6$ 芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0324] 每个 $R^{2g}$ 和 $R^{2h}$ 独立地为 $H$ 、 $D$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_6$ 芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基,其中 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_6$ 芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代: $D$ 、 $-CN$ 、卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、氧代、 $-OR^{21a}$ 、 $-C(O)R^{21b}$ 、 $-P(O)R^{21b}R^{22b}$ 、 $-S(O)_2R^{21b}$ 、 $-S(O)R^{21b}$ 、 $-NR^{21a}R^{22a}$ 、 $-NR^{21a}C(O)R^{22a}$ 、 $-NR^{21a}C(O)OR^{22a}$ 、 $-NR^{21a}C(O)NR^{22a}$ 、 $-NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$ 、 $-(CH_2)_{1-4}C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_6$ 芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;

[0325]  $R^{7a}$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{11a}$ 、 $R^{12a}$ 、 $R^{13a}$ 、 $R^{14a}$ 、 $R^{21a}$ 、 $R^{22a}$ 、 $R^{23a}$ 和 $R^{24a}$ 在每次出现时独立地为 $H$ 、 $D$ 、 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_2$ - $C_8$ 烯基、 $C_2$ - $C_8$ 炔基、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_4$ - $C_8$ 环烯基、 $C_6$ 芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_2$ - $C_8$ 烯基、 $C_2$ - $C_8$ 炔基、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_4$ - $C_8$ 环烯基、 $C_6$ 芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代: $D$ 、 $-CN$ 、卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-O$ - $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、 $-N$ ( $C_1$ - $C_6$ 烷基) $_2$ 、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_6$ 芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基;并且

[0326]  $R^{7b}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{11b}$ 、 $R^{12b}$ 、 $R^{13b}$ 、 $R^{14b}$ 、 $R^{21b}$ 、 $R^{22b}$ 、 $R^{23b}$ 和 $R^{24b}$ 在每次出现时独立地为 $H$ 、 $D$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、 $-N$ ( $C_1$ - $C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_2$ - $C_8$ 烯基、 $C_2$ - $C_8$ 炔基、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_4$ - $C_8$ 环烯基、 $C_6$ 芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基;其中 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_2$ - $C_8$ 烯基、 $C_2$ - $C_8$ 炔基、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_4$ - $C_8$ 环烯基、 $C_6$ 芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基独立地未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代: $D$ 、 $-CN$ 、卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-O$ - $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、 $-N$ ( $C_1$ - $C_6$ 烷基) $_2$ 、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_6$ 芳基、3-7元杂环基和5-6元杂芳基。

[0327] 实施例I-2.根据实施例I-1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中 $R^2$ 为 $C_1$ - $C_6$ 烷基。

[0328] 实施例I-3.根据实施例I-1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中 $R^2$ 为 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基。

[0329] 实施例I-4.根据实施例I-3所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中 $R^2$ 为 $C_5$ 环烷基、 $C_6$ 环烷基或 $C_7$ 环烷基。

[0330] 实施例I-5.根据实施例I-1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中 $R^2$ 为5-7元杂环基。

[0331] 实施例I-6.根据实施例I-1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中 $R^2$ 为5元杂芳基。

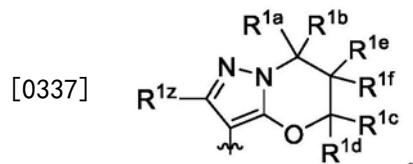
[0332] 实施例I-7.根据实施例I-5所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中5元杂芳基含有2个氮。

[0333] 实施例I-8.根据实施例I-1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中R<sup>2</sup>为含有6-11个环原子的6元杂芳基。

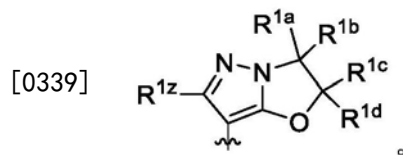
[0334] 实施例I-9.根据实施例I-7所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中R<sup>2</sup>为含有6-11个环原子的6元杂芳基,该杂芳基含有2个氮。

[0335] 实施例I-10.根据实施例I-1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中R<sup>2</sup>为-NR<sup>2g</sup>R<sup>2h</sup>。

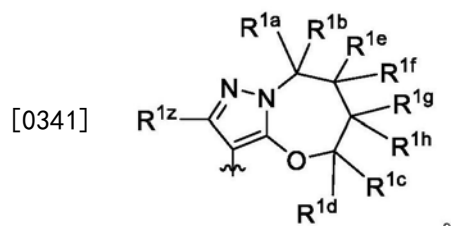
[0336] 实施例I-11.根据实施例I-1至I-10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中R<sup>1</sup>为



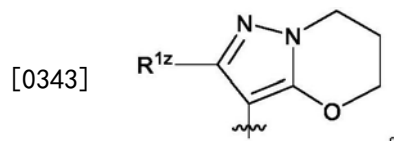
[0338] 实施例I-12.根据实施例I-1至I-10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中R<sup>1</sup>为



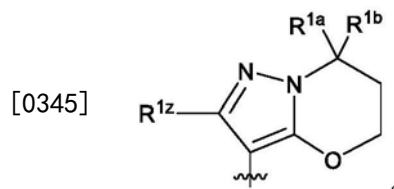
[0340] 实施例I-13.根据实施例I-1至I-10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中R<sup>1</sup>为



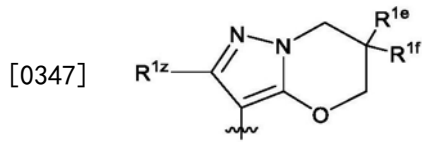
[0342] 实施例I-14.根据实施例I-1至I-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中R<sup>1</sup>为



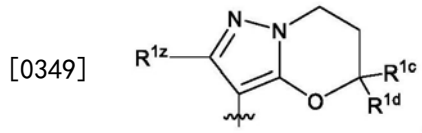
[0344] 实施例I-15.根据实施例I-1至I-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中R<sup>1</sup>为



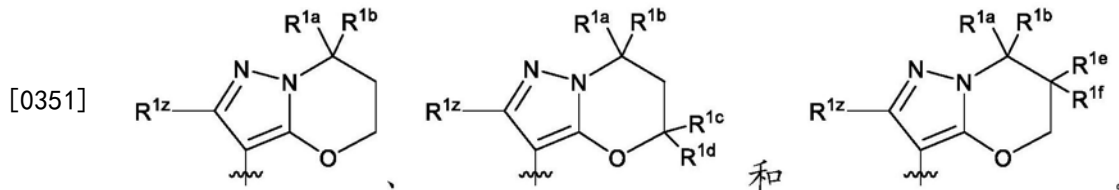
[0346] 实施例I-16.根据实施例I-1至I-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中R<sup>1</sup>为



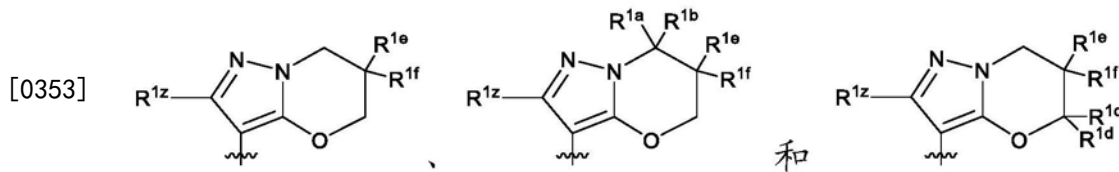
[0348] 实施例I-17. 根据实施例I-1至I-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体, 其中R<sup>1</sup>为



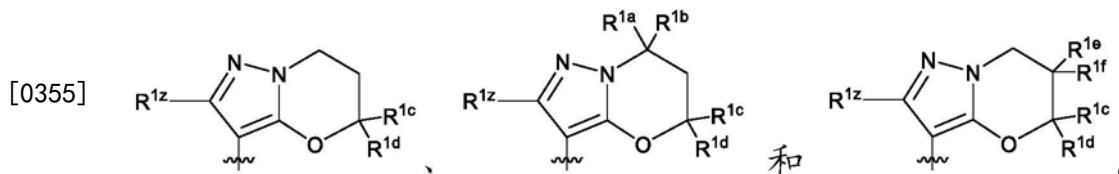
[0350] 实施例I-18. 根据实施例I-1至I-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体, 其中R<sup>1</sup>选自由以下项组成的组:



[0352] 实施例I-19. 根据实施例I-1至I-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体, 其中R<sup>1</sup>选自由以下项组成的组:

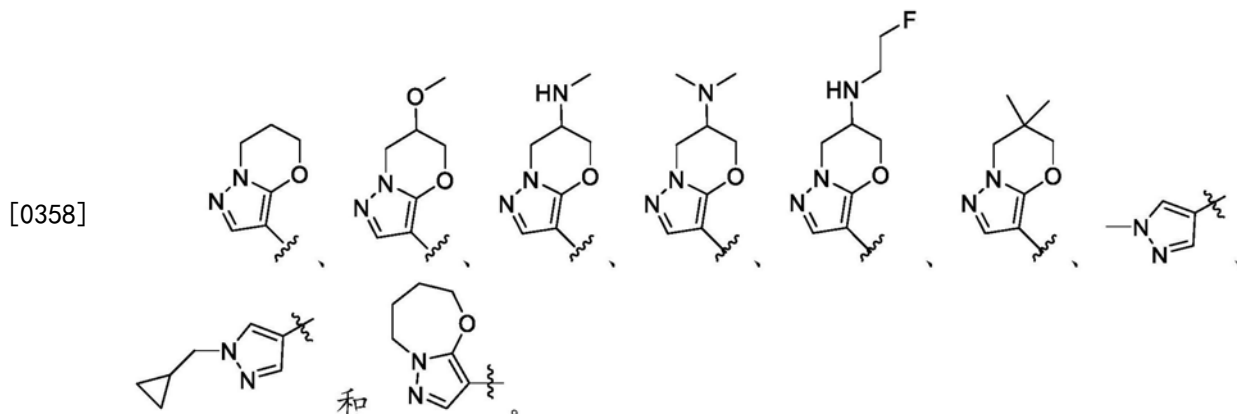


[0354] 实施例I-20. 根据实施例I-1至I-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体, 其中R<sup>1</sup>选自由以下项组成的组:

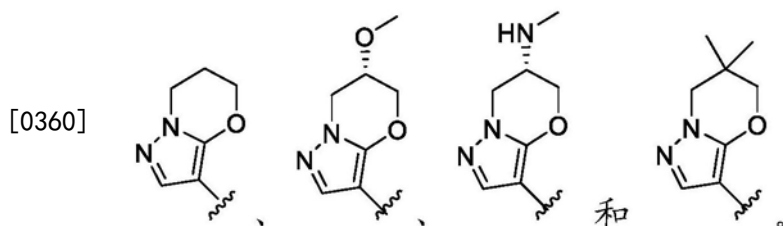


[0356] 实施例I-21. 根据实施例I-1至I-20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体, 其中R<sup>1z</sup>为H。

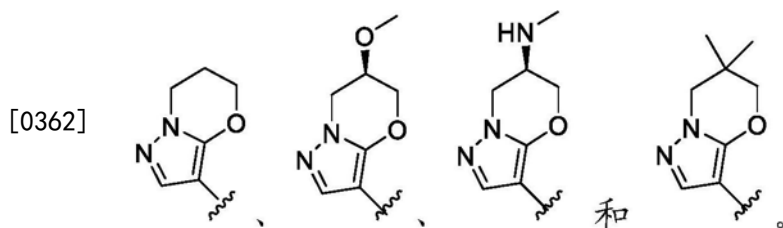
[0357] 实施例I-22. 根据实施例I-1至I-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体, 其中R<sup>1</sup>选自由以下项组成的组:



[0359] 实施例I-23. 根据实施例I-1至I-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体, 其中 $R^1$ 选自由以下项组成的组:



[0361] 实施例I-24. 根据实施例I-1至I-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体, 其中 $R^1$ 选自由以下项组成的组:



[0363] 实施例I-25. 根据实施例I-1至I-13、实施例I-15和实施例I-18至 I-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体, 其中 $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 独立地为H、卤素、 $-OR^{11a}$ 、 $-C(O)R^{11b}$ 、 $-P(O)R^{11b}R^{12b}$ 、 $-S(O)_2R^{11b}$ 、 $-S(O)R^{11b}$ 、 $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_6$ 芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基。

[0364] 实施例I-26. 根据实施例I-1至I-13和实施例I-17至I-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体, 其中 $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 独立地为H、卤素、 $-OR^{11a}$ 、 $-C(O)R^{11b}$ 、 $-P(O)R^{11b}R^{12b}$ 、 $-S(O)_2R^{11b}$ 、 $-S(O)R^{11b}$ 、 $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_6$ 芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基。

[0365] 实施例I-27. 根据实施例I-1至I-11、实施例I-13、实施例I-16和实施例I-18至I-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体, 其中 $R^{1e}$ 和 $R^{1f}$ 独立地为H、卤素、 $-OR^{11a}$ 、 $-C(O)R^{11b}$ 、 $-P(O)R^{11b}R^{12b}$ 、 $-S(O)_2R^{11b}$ 、 $-S(O)R^{11b}$ 、 $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_6$ 芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基。

[0366] 实施例I-28. 根据实施例I-1至I-10、实施例I-13和实施例I-21中任一项所述的化

合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中 $R^{1g}$ 和 $R^{1h}$ 独立地为H、卤素、 $-OR^{11a}$ 、 $-C(O)R^{11b}$ 、 $-P(O)R^{11b}R^{12b}$ 、 $-S(O)_2R^{11b}$ 、 $-S(O)R^{11b}$ 、 $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、 $C_6$ 芳基、3-7元杂环基或5-6元杂芳基。

[0367] 实施例I-29. 根据实施例I-1至I-13、实施例I-15和实施例I-18至 I-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中 $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 独立地为H、 $-C(O)R^{11b}$ 、 $-P(O)R^{11b}R^{12b}$ 、 $-S(O)_2R^{11b}$ 、 $-S(O)R^{11b}$ 、 $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或3-7元杂环基;其中 $C_1$ - $C_6$ 烷基被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代: $-C(O)R^{11b}$ 、 $-P(O)R^{11b}R^{12b}$ 、 $-S(O)_2R^{11b}$ 、 $-S(O)R^{11b}$ 、 $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 和 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ ;并且其中3-7元杂环基未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代: $-C(O)R^{11b}$ 、 $-P(O)R^{11b}R^{12b}$ 、 $-S(O)_2R^{11b}$ 、 $-S(O)R^{11b}$ 、 $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 和 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 。

[0368] 实施例I-30. 根据实施例I-1至I-13、实施例I-15和实施例I-18至 I-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中 $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 独立地为H、 $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或3-7元杂环基;其中 $C_1$ - $C_6$ 烷基被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代: $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 和 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ ;并且其中3-7元杂环基未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代: $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 和 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 。

[0369] 实施例I-31. 根据实施例I-1至I-13和实施例I-17至I-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中 $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 独立地为H、 $-C(O)R^{11b}$ 、 $-P(O)R^{11b}R^{12b}$ 、 $-S(O)_2R^{11b}$ 、 $-S(O)R^{11b}$ 、 $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或3-7元杂环基;其中 $C_1$ - $C_6$ 烷基被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代: $-C(O)R^{11b}$ 、 $-P(O)R^{11b}R^{12b}$ 、 $-S(O)_2R^{11b}$ 、 $-S(O)R^{11b}$ 、 $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 和 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ ;并且其中3-7元杂环基未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代: $-C(O)R^{11b}$ 、 $-P(O)R^{11b}R^{12b}$ 、 $-S(O)_2R^{11b}$ 、 $-S(O)R^{11b}$ 、 $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 和 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 。

[0370] 实施例I-32. 根据实施例I-1至I-13和实施例I-17至I-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中 $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 独立地为H、 $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或3-7元杂环基;其中 $C_1$ - $C_6$ 烷基被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代: $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 和 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ ;并且其中3-7元杂环基未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代: $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ 和 $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$ 。

[0371] 实施例I-33. 根据实施例I-1至I-11、实施例I-13、实施例I-16和实施例I-18至I-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其中 $R^{1e}$ 和 $R^{1f}$ 独立地为H、 $-C(O)R^{11b}$ 、 $-P(O)R^{11b}R^{12b}$ 、 $-S(O)_2R^{11b}$ 、 $-S(O)R^{11b}$ 、 $-NR^{11a}R^{12a}$ 、 $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$ 、

$-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12\text{a}}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或3-7元杂环基；其中 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代： $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11\text{b}}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{11\text{b}}\text{R}^{12\text{b}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11\text{b}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11\text{b}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{R}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12\text{a}}$ 和 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12\text{a}}$ ；并且其中3-7元杂环基未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代： $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11\text{b}}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{11\text{b}}\text{R}^{12\text{b}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11\text{b}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11\text{b}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{R}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12\text{a}}$ 和 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12\text{a}}$ 。

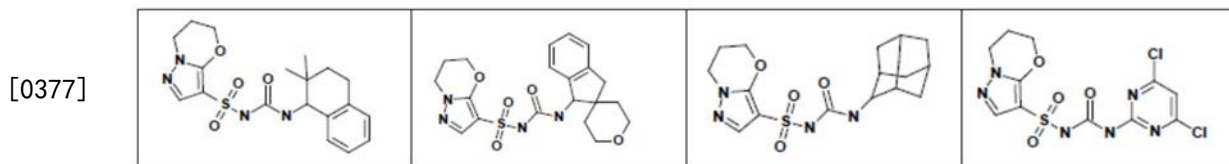
[0372] 实施例I-34. 根据实施例I-1至I-11、实施例I-13、实施例I-16和实施例I-18至I-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中 $\text{R}^{1\text{e}}$ 和 $\text{R}^{1\text{f}}$ 独立地为 $\text{H}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{R}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12\text{a}}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或3-7元杂环基；其中 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代： $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{R}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12\text{a}}$ 和 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12\text{a}}$ ；并且其中3-7元杂环基未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代： $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{R}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12\text{a}}$ 和 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12\text{a}}$ 。

[0373] 实施例I-35. 根据实施例I-1至I-10、实施例I-13和I-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中 $\text{R}^{1\text{g}}$ 和 $\text{R}^{1\text{h}}$ 独立地为 $\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11\text{b}}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{11\text{b}}\text{R}^{12\text{b}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11\text{b}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11\text{b}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{R}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12\text{a}}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或3-7元杂环基；其中 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代： $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11\text{b}}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{11\text{b}}\text{R}^{12\text{b}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11\text{b}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11\text{b}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{R}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12\text{a}}$ 和 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12\text{a}}$ ；并且其中3-7元杂环基未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代： $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11\text{b}}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{11\text{b}}\text{R}^{12\text{b}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11\text{b}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11\text{b}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{R}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12\text{a}}$ 和 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12\text{a}}$ 。

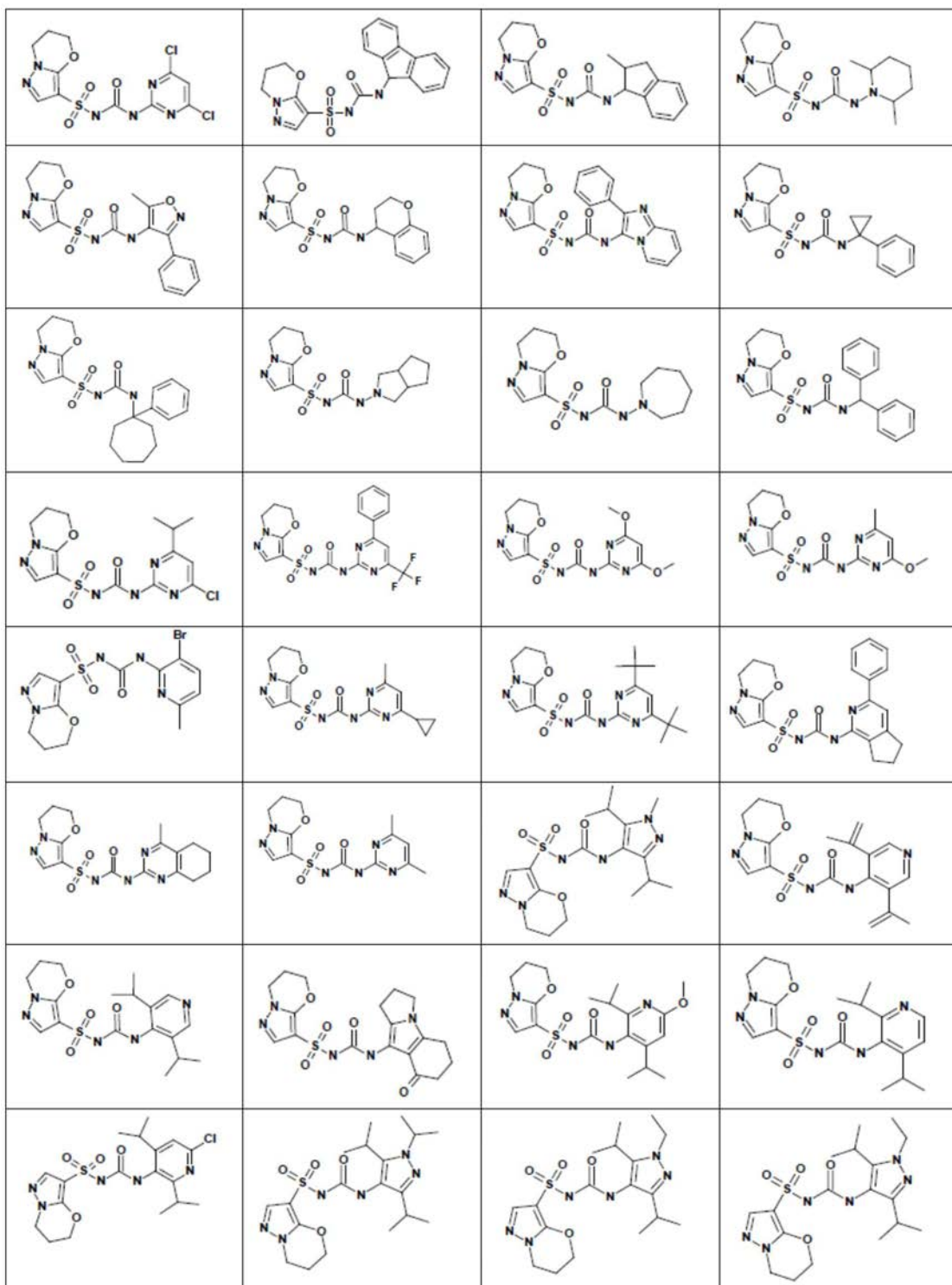
[0374] 实施例I-36. 根据实施例I-1至I-10、实施例I-13和I-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中 $\text{R}^{1\text{g}}$ 和 $\text{R}^{1\text{h}}$ 独立地为 $\text{H}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{R}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12\text{a}}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或3-7元杂环基；其中 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代： $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{R}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12\text{a}}$ 和 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12\text{a}}$ ；并且其中3-7元杂环基未被取代或被选自由以下项组成的组的一个或多个取代基取代： $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{R}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12\text{a}}$ 和 $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12\text{a}}$ 。

[0375] 实施例I-37. 根据实施例I-29至I-36中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中3-7元杂环基含有氮。

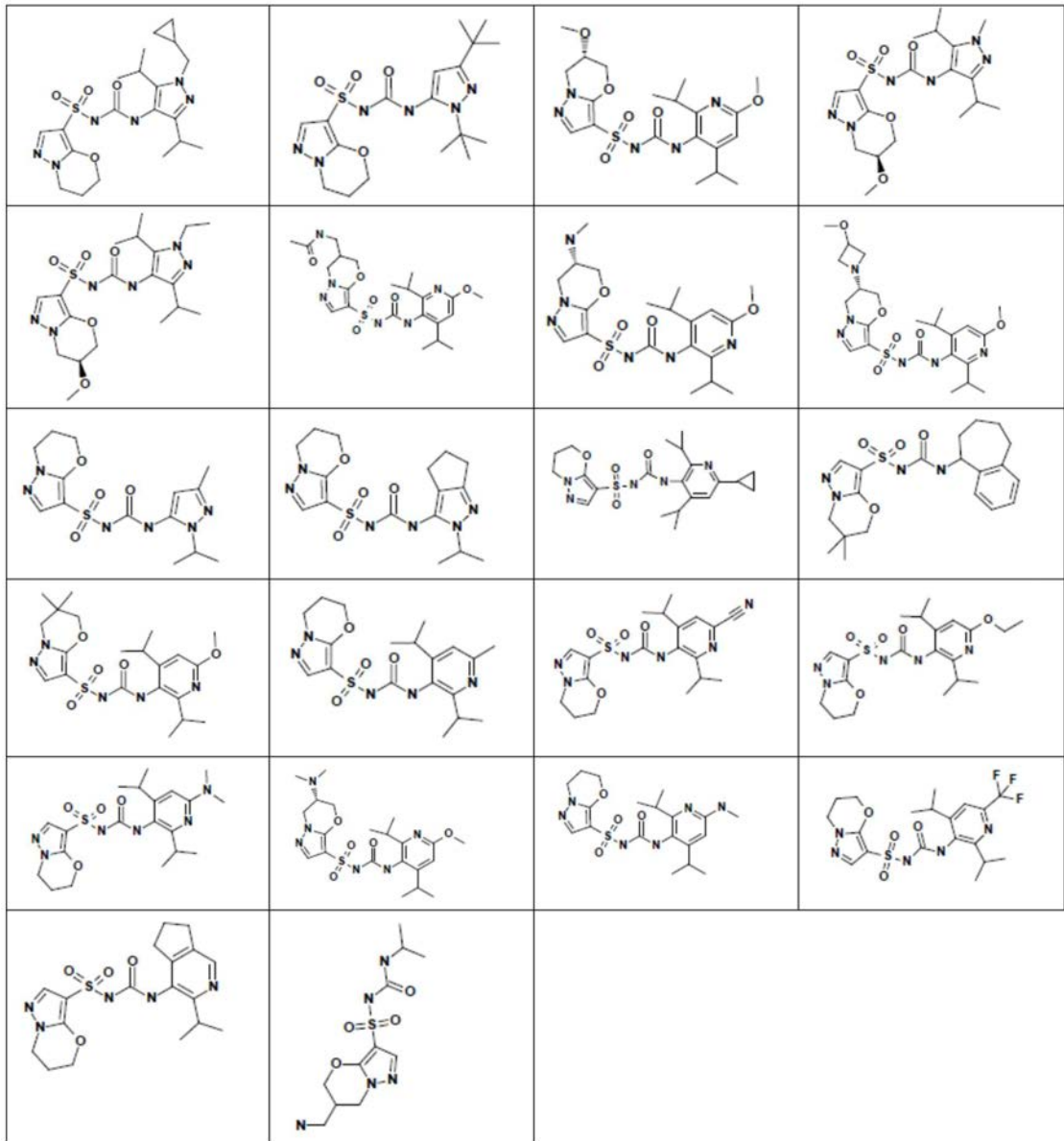
[0376] 实施例I-38. 根据实施例I-1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体，其中化合物选自由以下项组成的组：



[0378]



[0379]



[0380] 实施例I-39. 一种药物组合物,其包含根据实施例I-1至I-38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体以及药用的载体。

[0381] 实施例I-40. 一种治疗对炎症体的抑制有应答的疾患的方法,该方法包括施用有效量的据实施例I-1至I-38中任一项所述的化合物,从而治疗有此需要的受试者的疾患。

[0382] 实施例I-41. 根据实施例I-40所述的方法,其中疾患为对抑制 NLRP3炎症体的活化有应答的疾患。

[0383] 实施例I-42. 根据实施例I-40或I-41所述的方法,其中疾患对 IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-17、IL-18、IL-1 $\alpha$ 、IL-37、IL-22、IL-33和Th17细胞中的一者或多者的调节有应答。

[0384] 实施例I-43. 根据实施例I-40或I-41所述的方法,其中疾患对IL-1  $\beta$ 和IL-18中的一者或多者的调节有应答。

[0385] 实施例I-44. 根据实施例I-40至I-43中任一项所述的方法,其中疾患为免疫系统疾患。

[0386] 实施例I-45. 根据实施例I-40至I-43中任一项所述的方法,其中疾患为炎症性疾

患或自身免疫疾患。

[0387] 实施例I-46. 根据实施例I-40至I-43中任一项所述的方法, 其中疾患为肝脏疾患。

[0388] 实施例I-47. 根据实施例I-40至I-43中任一项所述的方法, 其中疾患为肺部疾患。

[0389] 实施例I-48. 根据实施例I-40至I-43中任一项所述的方法, 其中疾患为皮肤疾患。

[0390] 实施例I-49. 根据实施例I-40至I-43中任一项所述的方法, 其中疾患为心血管系统疾患。

[0391] 实施例I-50. 根据实施例I-40至I-43中任一项所述的方法, 其中疾患为癌症、肿瘤或其他恶性肿瘤。

[0392] 实施例I-51. 根据实施例I-40至I-43中任一项所述的方法, 其中疾患为肾系统疾患。

[0393] 实施例I-52. 根据实施例I-40至I-43中任一项所述的方法, 其中疾患为胃肠道疾患。

[0394] 实施例I-53. 根据实施例I-40至I-43中任一项所述的方法, 其中疾患为呼吸系统疾患。

[0395] 实施例I-54. 根据实施例I-40至I-43中任一项所述的方法, 其中疾患为内分泌系统疾患。

[0396] 实施例I-55. 根据实施例I-40至I-43中任一项所述的方法, 其中疾患为中枢神经系统(CNS)疾患。

[0397] 实施例I-56. 根据实施例I-40至I-43中任一项所述的方法, 其中疾患选自由以下项组成的组: 本构性炎症; Cryopyrin相关的周期性综合征(CAPS); Muckle-Wells综合征(MWS); 家族性寒冷型自身炎症综合征(FCAS); 新生儿发作的多系统炎症性疾病(NOMID); 自身炎症性疾病; 家族性地中海热(FMF); TNF受体相关的周期性综合征(TRAPS); 甲羟戊酸激酶缺乏症(MKD); 高免疫球蛋白D血症; 周期性发热综合征(HIDS); 白细胞介素1受体拮抗剂缺乏症(DIRA); Majeed综合征; 化脓性关节炎; 坏疽性脓皮病和痤疮(PAPA); A20单倍剂量不足(HA20); 小儿肉芽肿性关节炎(PGA); PLCG2相关的抗体缺乏和免疫失调(PLAID); PLCG2相关的自身炎症; 抗体缺乏和免疫失调(APLAID); 铁粒幼细胞性贫血伴B细胞免疫缺陷; 周期性发热; 发育迟缓(SIFD); Sweet综合征; 慢性非细菌性骨髓炎(CNO); 慢性复发性多灶性骨髓炎(CRMO)和滑膜炎; 痤疮; 脓疱病; 骨质增生; 骨炎综合征(SAPHO); 包括多发性硬化症(MS)、1型糖尿病、银屑病、类风湿关节炎、白塞氏病、Sjogren综合征、Schnitzler综合征在内的自身免疫性疾病; 呼吸系统疾病; 特发性肺纤维化(IPF); 慢性阻塞性肺疾病(COPD); 类固醇耐药性哮喘; 石棉肺; 硅肺病; 囊性纤维化; 中枢神经系统疾病; 帕金森病; 阿尔茨海默病; 运动神经元病; 亨廷顿氏舞蹈病; 脑型疟疾; 肺炎球菌性脑膜炎所致脑损伤; 代谢性疾病; 2型糖尿病; 动脉粥样硬化; 肥胖症; 痛风; 假性痛风; 眼病; 眼上皮疾病; 年龄相关性黄斑变性(AMD); 角膜感染; 葡萄膜炎; 干眼症; 肾病; 慢性肾病; 草酸盐肾病; 糖尿病性肾病; 肝病; 非酒精性脂肪性肝炎; 酒精性肝病; 皮肤炎症反应; 接触性超敏反应; 晒伤; 关节炎炎症反应; 骨关节炎; 全身型幼年特发性关节炎; 成人发作的斯蒂尔病; 复发性多软骨炎; 病毒感染;  $\alpha$ 病毒感染; 基孔肯雅病毒感染; 罗斯河病毒感染; 黄病毒感染; 登革热病毒感染; 寨卡病毒感染; 流感; HIV感染; 化脓性汗腺炎(HS); 引起囊肿的皮肤病; 癌症; 肺癌转移; 胰腺癌; 胃癌; 骨髓增生异常综合征; 白血病; 多肌炎; 中风; 心肌梗死; 移植物抗宿主病; 高血压; 结肠

炎;蠕虫感染;细菌感染;腹主动脉瘤;伤口愈合;抑郁;心理压力;心包炎;德雷斯勒综合征;缺血再灌注损伤;以及其中已确定个体携带NLRP3的种系或体细胞非沉默突变的任何疾病。

[0398] 实施例I-57.根据实施例I-40至I-43中任一项所述的方法,其中疾患选自自由以下项组成的组:细菌感染、病毒感染、真菌感染、炎症性肠病、乳糜泻、结肠炎、肠道增生、癌症、代谢综合征、肥胖症、类风湿关节炎、肝病、肝脂肪变性、脂肪性肝病、肝纤维化、非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 和非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)。

[0399] 实施例I-58.根据实施例I-57所述的方法,其中疾患为非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)。

[0400] 实施例I-59.根据实施例I-40至I-43中任一项所述的方法,其中疾患选自自由以下项组成的组:狼疮、狼疮性肾炎、Cryopyrin相关的周期性综合征 (CAPS)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、痛风、骨髓增生性肿瘤 (MPN)、动脉粥样硬化、克罗恩病和炎症性肠病 (IBD)。

[0401] 实施例I-60.一种根据实施例I-1至I-38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其用作药物。

[0402] 实施例I-61.一种根据实施例I-1至I-38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体,其用于治疗对炎性体的抑制有应答的疾患。

[0403] 实施例I-62.一种根据实施例I-1至I-38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体或互变异构体在制造用于治疗对炎性体的抑制有应答的疾患的药物中的用途。

[0404] 实施例I-63.一种根据实施例I-39所述的药物组合物,其用作药物。

[0405] 实施例I-64.一种根据实施例I-39所述的药物组合物,其用于治疗对炎性体的抑制有应答的疾患。

[0406] 实施例I-65.根据实施例I-39所述的药物组合物在制造用于治疗对炎性体的抑制有应答的疾患的药物中的用途。

[0407] 实例

[0408] 提供以下实例以说明本公开,但不应解释为对本公开的限制。在这些实例中,除非另外指出,否则所有份数和百分比均按重量计。实例中的缩写如下所示。

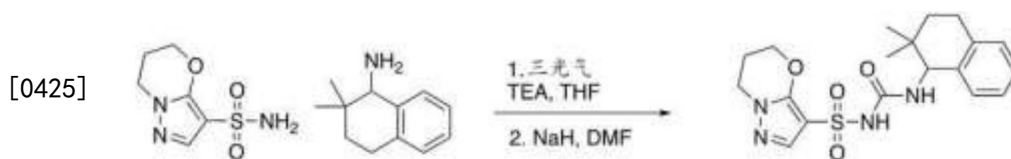
[0409] 缩写

[0410]	aq.	水性
[0411]	EtOAc	乙酸乙酯
[0412]	h	小时
[0413]	HPLC	高效液相色谱法
[0414]	min	分钟
[0415]	mL	毫升
[0416]	mmol	毫摩尔
[0417]	MeOH	甲醇
[0418]	NMR	核磁共振
[0419]	sat.	饱和
[0420]	THF	四氢呋喃
[0421]	TLC	薄层色谱法

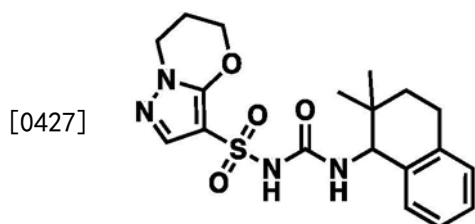
[0422] 合成实例

[0423] 实例1

[0424] N-((2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺:



[0426] 第1步-N-((2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺的合成(实例1):

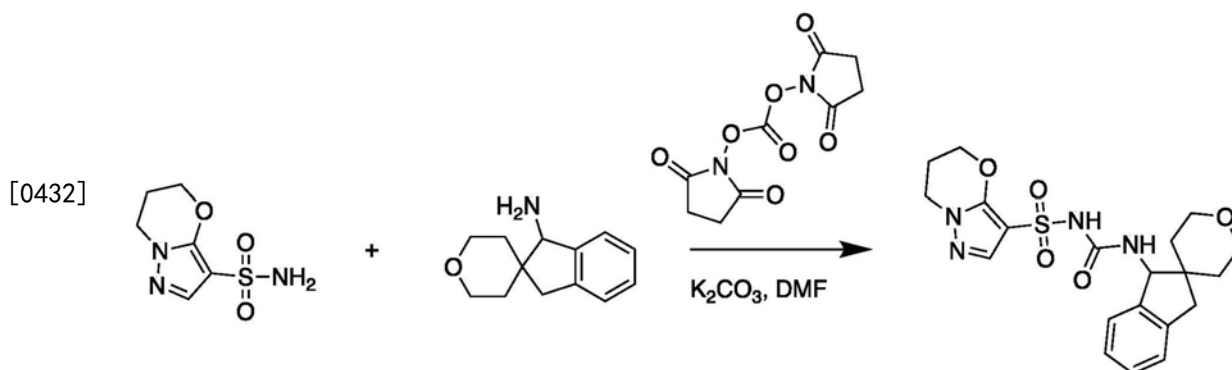


[0428] 在N<sub>2</sub>下,将一份三光气(60mg,0.35Eq,0.20mmol)加入至搅拌的2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-胺(100mg,1Eq,0.57mmol)的无水THF(5 mL)溶液。然后将混合物加热至60℃并且保持4h,之后冷却至室温。然后在减压条件下除去溶剂,并且将残余物吸收于己烷(50mL)中。滤出白色沉淀物,并且在减压条件下浓缩滤液,得到异氰酸基-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘,其为白色固体并且可直接使用而不经进一步纯化。

[0429] 然后将获得的异氰酸基-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘溶于无水DMF(1mL)中。室温下,向该溶液中依次加入6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(80mg,0.39mmol)和氢化钠(16mg,0.9mmol,60%,在矿物油中)。将反应搅拌2h,之后加入1mL MeOH。然后将混合物浓缩并且通过硅胶色谱法(MeOH/DCM,0-10%)进行纯化,得到N-((2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(13.6mg,9%),其为白色固体。LCMS:m/z=405[M+1]。

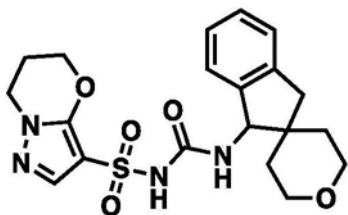
[0430] 实例2

[0431] N-((1,2',3,3',5',6'-六氢螺[茛-2,4'-吡喃]-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺:



[0433] 第1步-N-((1,2',3,3',5',6'-六氢螺[茛-2,4'-吡喃]-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例2)的合成:

[0434]

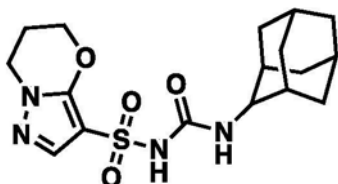


[0435] 将1,2',3,3',5',6'-六氢螺[茛-2,4'-吡喃]-1-胺(0.025g,0.123mmol)与双(2,5-二氧化吡咯烷-1-基)碳酸酯(0.031g,0.123mmol)和 $K_2CO_3$ (0.017g,0.123mmol)在DMF(1mL)中混合3h。然后加入6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(25mg,0.123mmol),并且将混合物继续搅拌过夜。然后将混合物用水稀释,并且滤出细白色沉淀物并干燥。然后将残余物用快速色谱法或制备型色谱法(在本例中为0-100%EtOAc:己烷;然后用5-20% MeOH:DCM)进行纯化,得到N-((1,2',3,3',5',6'-六氢螺[茛-2,4'-吡喃]-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(1.7mg,3.195%),其为白色固体。MS:m/z 432(M+H<sup>+</sup>)。

[0436] 实例3

[0437] N-(((1r,3r,5r,7r)-金刚烷-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺:

[0438]

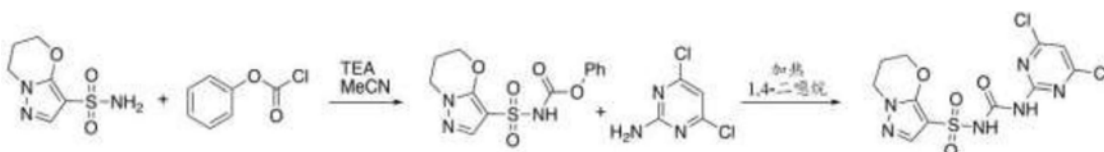


[0439] N-(((1r,3r,5r,7r)-金刚烷-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对N-((2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例1)的制备所述的一般程序进行制备,但在第1步将2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-胺替换为(1r,3r,5r,7r)-金刚烷-2-胺。LCMS:m/z=381[M+1]。

[0440] 实例4

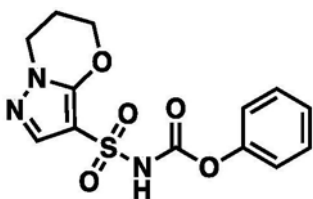
[0441] N-((4,6-二氯嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺

[0442]



[0443] 第1步-((6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-基)磺酰基)氨基甲酸苯酯的合成:

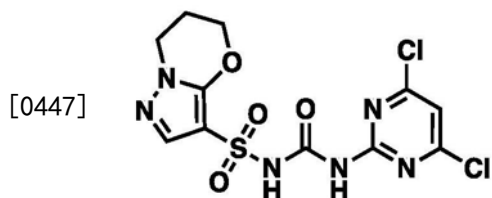
[0444]



[0445] 在0℃下,向6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(500mg,1 Eq,

2.460mmol) 的无水MeCN (10mL) 溶液中加入TEA (0.50g, 0.69mL, 2 Eq, 4.92mmol), 然后滴加氯甲酸苯酯 (0.46g, 0.37mL, 1.2Eq, 2.95mmol)。然后将反应温热至室温并且搅拌2h, 之后用EtOAc (30mL) 稀释。将混合物用水、盐水洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并且在减压条件下浓缩。将获得的残余物用硅胶色谱法 (EtOAc/己烷, 0-100%) 进行纯化, 以得到 ((6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-基) 磺酰基) 氨基甲酸苯酯 (280mg, 35%), 其为白色固体。LCMS: m/z = 324 [M+1]。

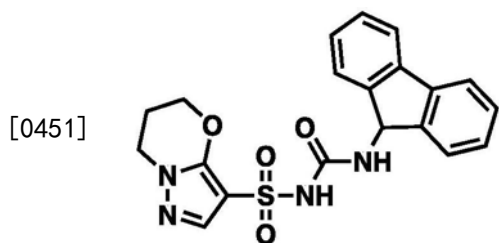
[0446] 第2步-N-((4,6-二氯嘧啶-2-基) 氨基甲酰基) -6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3] 噁嗪-3-磺酰胺 (实例4) 的合成:



[0448] 将 ((6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-基) 磺酰基) 氨基甲酸苯酯 (50 mg, 1Eq, 0.15mmol) 和4,6-二氯嘧啶-2-胺 (32mg, 1.3Eq, 0.201mmol) 溶于无水1,4-二噁烷 (1mL) 中, 并且将反应在100°C下加热过夜, 之后冷却至室温。在减压条件下除去溶剂, 并且将获得的残余物用硅胶色谱法 (MeOH/DCM, 0-10%) 进行纯化, 以得到N-((4,6-二氯嘧啶-2-基) 氨基甲酰基) -6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺 (15mg, 23%), 其为白色物质。LCMS: m/z = 393 [M+1]。

[0449] 实例5

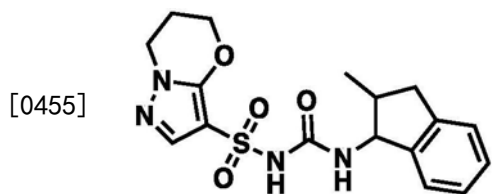
[0450] N-((9H-茛-9-基) 氨基甲酰基) -6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺



[0452] N-((9H-茛-9-基) 氨基甲酰基) -6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对N-((1,2',3,3',5',6'-六氢螺[茛-2,4'-吡喃]-1-基) 氨基甲酰基) -6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺 (实例2) 的制备所述的一般程序进行制备, 但在第1步将1,2',3,3',5',6'-六氢螺[茛-2,4'-吡喃]-1-胺替换为9H-茛-9-胺。LCMS: m/z = 411 [M+1]。

[0453] 实例6

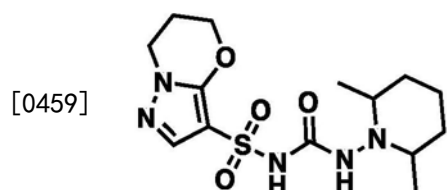
[0454] N-((2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基) 氨基甲酰基) -6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3] 噁嗪-3-磺酰胺



[0456] N-((2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对N-((1,2',3,3',5',6'-六氢螺[茛-2,4'-吡喃]-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例2)的制备所述的一般程序进行制备,但在第1步将1,2',3,3',5',6'-六氢螺[茛-2,4'-吡喃]-1-胺替换为2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-胺。获得对映异构体的混合物。LCMS:m/z=377[M+1]。

[0457] 实例7

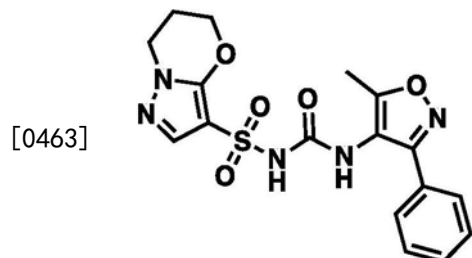
[0458] N-((2,6-二甲基哌啶-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺



[0460] N-((2,6-二甲基哌啶-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对N-((1,2',3,3',5',6'-六氢螺[茛-2,4'-吡喃]-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例2)的制备所述的一般程序进行制备,但在第1步将1,2',3,3',5',6'-六氢螺[茛-2,4'-吡喃]-1-胺替换为2,6-二甲基哌啶-1-胺。获得非对映异构体的混合物。LCMS:m/z=358[M+1]。

[0461] 实例8

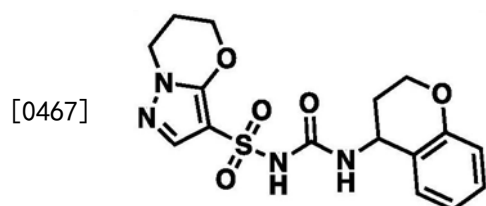
[0462] N-((5-甲基-3-苯基异噁唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺



[0464] N-((5-甲基-3-苯基异噁唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对N-((2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例1)的制备所述的一般程序进行制备,但在第1步将2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-胺替换为(5-甲基-3-苯基异噁唑-4-胺)。LCMS:m/z=404[M+1]。

[0465] 实例9

[0466] N-(色烷-4-基氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺

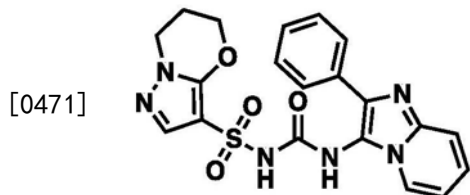


[0468] N-(色烷-4-基氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用

针对N-((2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例1)的制备所述的一般程序进行制备,但在第1步将2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-胺替换为色烷-4-胺。获得对映异构体的混合物。LCMS:m/z=379[M+1]。

[0469] 实例10

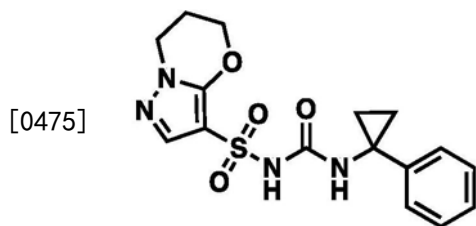
[0470] N-((2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺



[0472] N-((2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对N-((4,6-二氯嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例4)的制备所述的一般程序进行制备,但在第2步将4,6-二氯嘧啶-2-胺替换为2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-胺。LCMS:m/z=439[M+1]。

[0473] 实例11

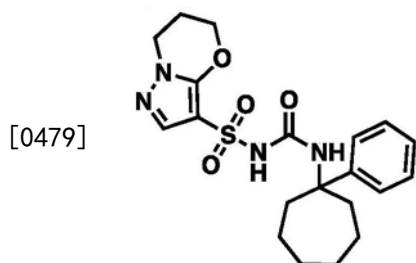
[0474] N-((1-苯基环丙基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺



[0476] N-((1-苯基环丙基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对N-((2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例1)的制备所述的一般程序进行制备,但在第1步将2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-胺替换为1-苯基环丙-1-胺。LCMS:m/z=363[M+1]。

[0477] 实例12

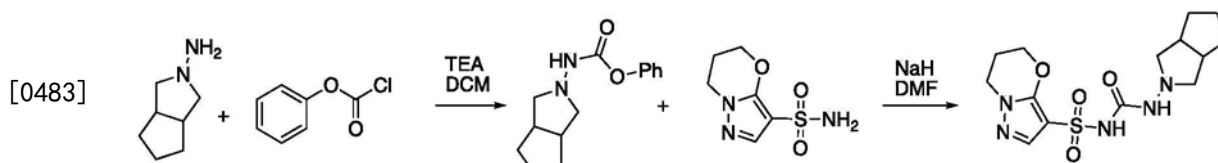
[0478] N-((1-苯基环庚基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺



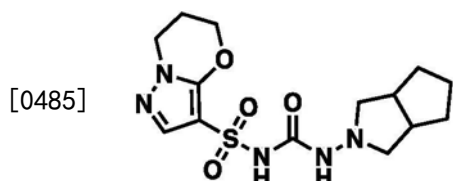
[0480] N-((1-苯基环庚基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对N-((2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例1)的制备所述的一般程序进行制备,但在第1步将2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-胺替换为1-苯基环庚-1-胺。LCMS:m/z=419[M+1]。

## [0481] 实例13

[0482] N-((六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺



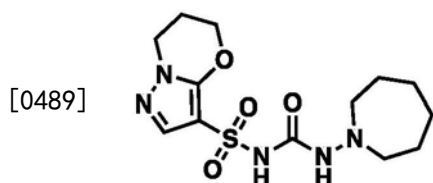
[0484] 第1步-N-((六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例13a)的合成:



[0486] 在0℃下,向六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-胺盐酸盐(200mg,5Eq,1.23mmol)的无水DCM(5mL)溶液中加入TEA(0.19g,0.26mL,7.5Eq,1.85mmol),然后滴加氯甲酸苯酯(0.23g,0.19mL,6Eq,1.48mmol)。然后将反应温热至室温并且搅拌3h,之后用DCM(30mL)稀释。将混合物用水、盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并且在减压条件下进行浓缩,以得到氨基甲酸酯中间体,其为白色固体。然后将获得的固体溶于无水DMF(1mL)中。向该溶液中加入6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(50mg,1Eq,0.25mmol),然后加入NaH(24mg,2.5Eq,0.62mmol,60%,在矿物油中)。将混合物在室温下搅拌过夜,之后加入MeOH(1mL)。在减压条件下除去溶剂,并且将残余物用硅胶色谱法(MeOH/DCM,0-10%)进行纯化,以得到N-((六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(22.2mg,25%),其为白色固体。获得单一未知立体异构体。LCMS:m/z=356[M+1]。

## [0487] 实例14

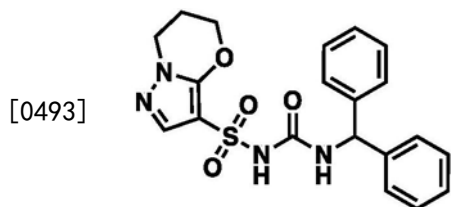
[0488] N-(氮杂环庚烷-1-基氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺



[0490] N-(氮杂环庚烷-1-基氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对N-((六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例13)的制备所述的一般程序进行制备,但在第1步将六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-胺盐酸盐替换为氮杂环庚烷-1-胺。LCMS:m/z=344[M+1]。

## [0491] 实例15

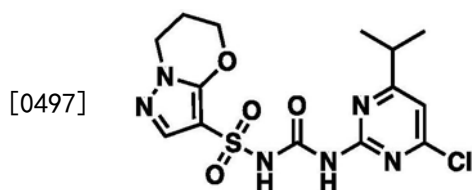
[0492] N-(二苯甲基氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺



[0494] N-(二苯甲基氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对N-((2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例1)的制备所述的一般程序进行制备,但在第1步将2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-胺替换为二苯甲胺。LCMS:m/z=413 [M+1]。

[0495] 实例16

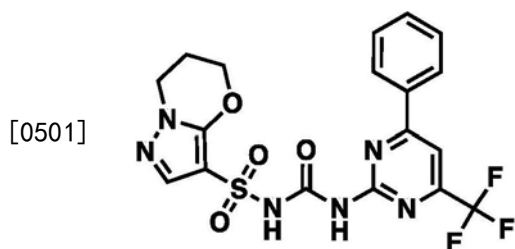
[0496] N-((4-氯-6-异丙基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺



[0498] N-((4-氯-6-异丙基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对N-((六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例13)的制备所述的一般程序进行制备,但在第1步将六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-胺盐酸盐替换为4-氯-6-异丙基嘧啶-2-胺。LCMS:m/z=401 [M+1]。

[0499] 实例17

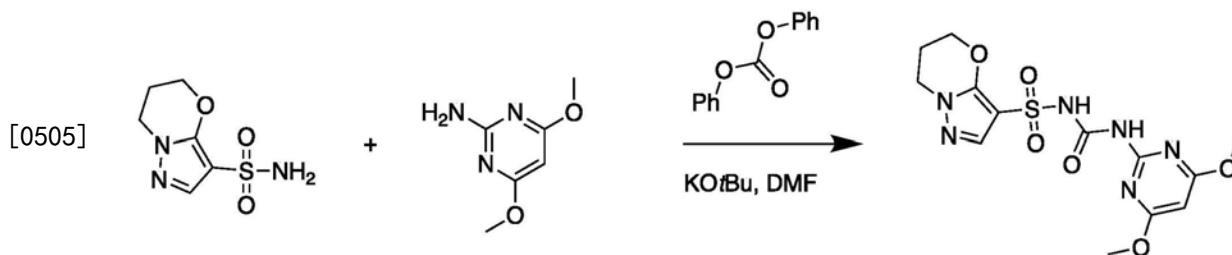
[0500] N-((4-苯基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺



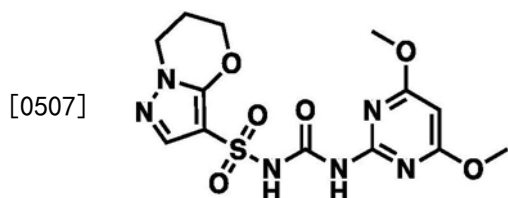
[0502] N-((4-苯基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对N-((六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例13)的制备所述的一般程序进行制备,但在第1步将六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-胺盐酸盐替换为4-苯基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-胺。LCMS:m/z=469 [M+1]。

[0503] 实例18

[0504] N-((4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺



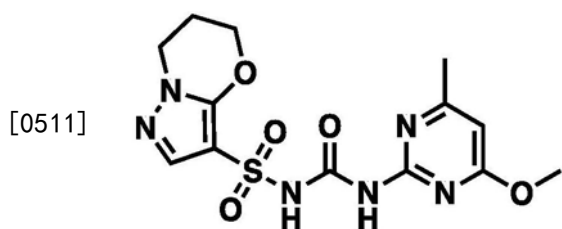
[0506] 第1步-N-((4,6-二甲氧基咪唑-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例18)的合成:



[0508] 将4,6-二甲氧基咪唑-2-胺(31mg, 0.199mmol)溶于DMF(1mL)中,并且在0°C下用叔丁醇钾(0.022g, 0.199mmol)进行处理。将混合物缓慢加入至搅拌的碳酸二苯酯(0.085g, 0.399mmol)溶液中,并且将混合物继续搅拌15min。然后加入6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(0.081 g, 0.399mmol),并且将反应温热至室温并搅拌整个周末。然后将反应用水(25mL)稀释,并且滤出一些尿素杂质。然后将水层用EtOAc(30mL)洗涤,并且弃去该层。然后将水层用HCl酸化,并且用EtOAc(2×25mL)进行萃取。然后将合并的有机萃取物浓缩,并且用快速色谱法(0-100%EtOAc:己烷,然后用5-20%MeOH:DCM)进行纯化,以得到N-((4,6-二甲氧基咪唑-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(15.9mg, 20.70%),其为白色固体。

[0509] 实例19

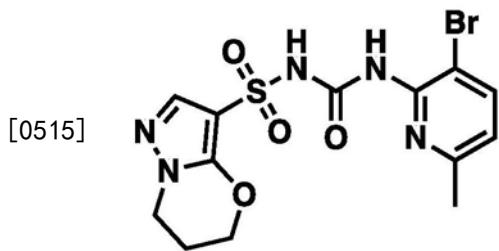
[0510] N-((4-甲氧基-6-甲基咪唑-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺



[0512] N-((4-甲氧基-6-甲基咪唑-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对N-((4,6-二甲氧基咪唑-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例18)的制备所述的一般程序进行制备,但在第1步将4,6-二甲氧基咪唑-2-胺替换为4-甲氧基-6-甲基咪唑-2-胺。LCMS:m/z=369[M+1]。

[0513] 实例20

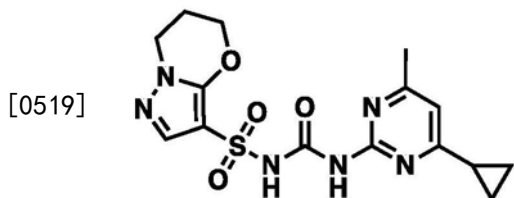
[0514] N-((3-溴-6-甲基咪唑-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺



[0516] N-((3-溴-6-甲基吡啶-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对N-((4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例18)的制备所述的一般程序进行制备,但在第1步将4,6-二甲氧基嘧啶-2-胺替换为3-溴-6-甲基吡啶-2-胺。LCMS:m/z=417[M+1]。

[0517] 实例21

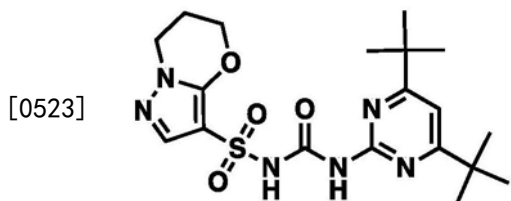
[0518] N-((4-环丙基-6-甲基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺



[0520] N-((4-环丙基-6-甲基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对N-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例25)的制备所述的一般程序进行制备,但在第1步将4,6-二甲基嘧啶-2-胺替换为4-环丙基-6-甲基嘧啶-2-胺。LCMS:m/z=379[M+1]。

[0521] 实例22

[0522] N-((4,6-二叔丁基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺

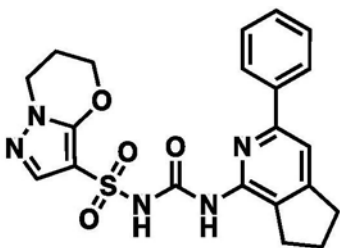


[0524] N-((4,6-二叔丁基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对N-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例25)的制备所述的一般程序进行制备,但在第1步将4,6-二甲基嘧啶-2-胺替换为4,6-二叔丁基嘧啶-2-胺。LCMS: m/z=437[M+1]。

[0525] 实例23

[0526] N-((3-苯基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[c]吡啶-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺

[0527]

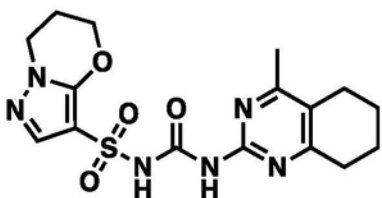


[0528] N-((3-苯基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[c]吡啶-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对N-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例25)的制备所述的一般程序进行制备,但在第1步将4,6-二甲基嘧啶-2-胺替换为3-苯基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[c]吡啶-1-胺。LCMS:m/z=440[M+1]。

[0529] 实例24

[0530] N-((4-甲基-5,6,7,8-四氢喹唑啉-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺

[0531]

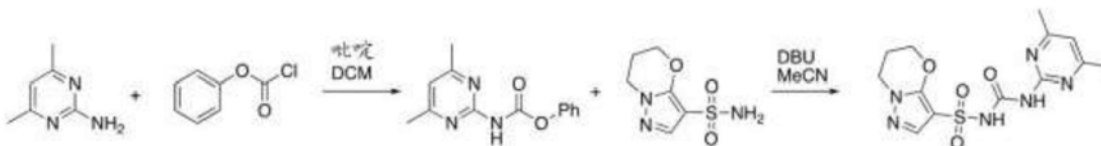


[0532] N-((4-甲基-5,6,7,8-四氢喹唑啉-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对N-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例25)的制备所述的一般程序进行制备,但在第1步将4,6-二甲基嘧啶-2-胺替换为4-甲基-5,6,7,8-四氢喹唑啉-2-胺。LCMS:m/z=393[M+1]。

[0533] 实例25

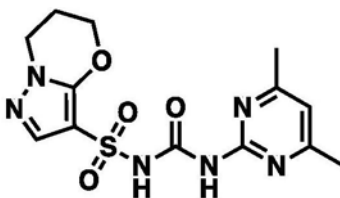
[0534] N-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺

[0535]



[0536] 第1步-N-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例25)的合成:

[0537]

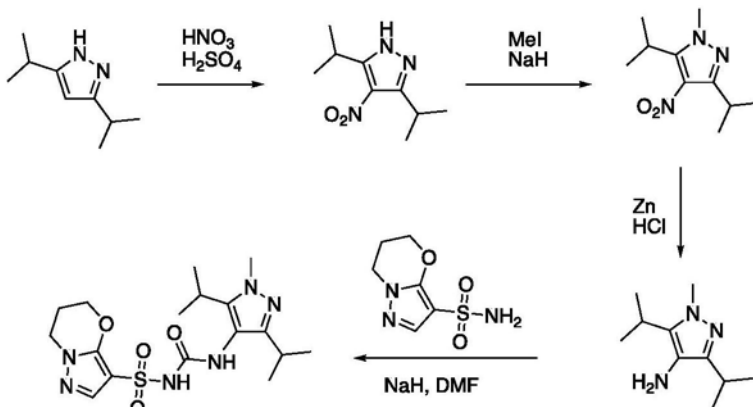


[0538] 室温下,在N<sub>2</sub>下,向氯甲酸苯酯(82mg,66μL,1.3Eq,0.53mmol)和吡啶(51mg,52μL,1.6Eq,0.65mmol)的无水DCM(1mL)溶液中加入4,6-二甲基嘧啶-2-胺(50mg,1Eq,0.41mmol)。将反应在室温下搅拌30min,之后用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(10mL)淬灭。将混合物用DCM(3×10mL)进行萃取,将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并且在减压

条件下浓缩,以得到氨基甲酸酯中间体,其为白色固体。然后将获得的氨基甲酸酯溶于无水 MeCN (1mL) 中。向该溶液中加入 6,7-二氢-5H-吡唑并 [5,1-b] [1,3] 噁嗪-3-磺酰胺 (60mg, 1Eq, 0.31mmol), 然后加入 DBU (61mg, 60 $\mu$ L, 1Eq, 0.41mmol)。将反应在室温下搅拌过夜,之后在减压条件下除去溶剂。将残余物用硅胶色谱法 (EtOAc/己烷, 0-100%, 然后用 0-10% 的 MeOH/DCM), 以得到 N-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并 [5,1-b] [1,3] 噁嗪-3-磺酰胺 (76.2mg, 53%), 其为白色固体。LCMS:  $m/z=353$  [M+1]。

[0539] 实例 26

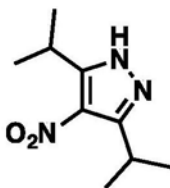
[0540] N-((3,5-二异丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并 [5,1-b] [1,3] 噁嗪-3-磺酰胺



[0541]

[0542] 第 1 步-3,5-二异丙基-4-硝基-1H-吡唑的合成:

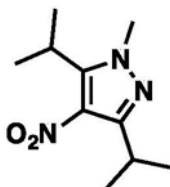
[0543]



[0544] 在 0 $^{\circ}$ C 下,向 3,5-二异丙基-1H-吡唑 (100mg, 1Eq, 657 $\mu$ mol) 中加入浓硝酸 (0.59g, 0.42mL, 10Eq, 6.57mmol), 然后加入浓硫酸 (644mg, 0.35 mL, 10Eq, 6.57mmol)。将反应加热至 100 $^{\circ}$ C 并且过夜,之后冷却至室温。加入 EtOAc (30mL), 并且将混合物用水、饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液、盐水洗涤,用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,并且在减压条件下浓缩。将获得的残余物用硅胶色谱法 (EtOAc/己烷, 0-50%) 进行纯化,以得到 3,5-二异丙基-4-硝基-1H-吡唑 (103 mg, 79.5%), 其为透明晶体。LCMS:  $m/z=198$  [M+1]。

[0545] 第 2 步-3,5-二异丙基-1-甲基-4-硝基-1H-吡唑的合成:

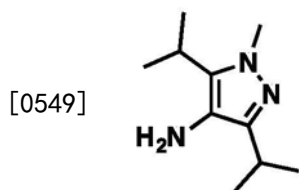
[0546]



[0547] 向 3,5-二异丙基-4-硝基-1H-吡唑 (500mg, 1Eq, 2.53mmol) 的无水 DMF (5mL) 溶液中加入氢化钠 (0.30g, 3Eq, 7.60mmol, 60%, 在矿物油中)。将反应在室温下搅拌 30min,之后逐滴加入碘甲烷 (1.08g, 476 $\mu$ L, 3 Eq, 7.60mmol)。将反应继续搅拌 3h,之后加入水 (20mL)。将混合物用 EtOAc (3 $\times$ 20mL) 进行萃取,将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干

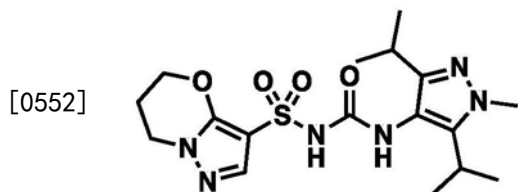
燥,并且在减压条件下浓缩。将获得的残余物用硅胶色谱法 (EtOAc/己烷,0-100%) 进行纯化,以得到3,5-二异丙基-1-甲基-4-硝基-1H-吡唑 (480mg,90%),其为白色固体。LCMS: $m/z=212[M+1]$ 。

[0548] 第3步-3,5-二异丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-胺的合成:



[0550] 将3,5-二异丙基-1-甲基-4-硝基-1H-吡唑 (95mg,1Eq,0.45mmol) 溶于乙酸 (3mL) 中,室温下向混合物中逐滴加入浓盐酸 (0.13g,0.11mL,3Eq, 1.3mmol),然后加入锌 (88mg, 3Eq,1.3mmol)。然后将反应加热至60℃并且保持2h,之后冷却至室温。将锌通过硅藻土滤除,并且在减压条件下除去乙酸。将获得的残余物溶于EtOAc (50mL) 中,并且用饱和NaHCO<sub>3</sub>、水、盐水洗涤,浓缩并且用硅胶色谱法 (EtOAc/己烷,0-100%) 进行纯化,以得到5-二异丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-胺 (76mg,93%),其为白色固体。LCMS:  $m/z=182[M+1]$ 。

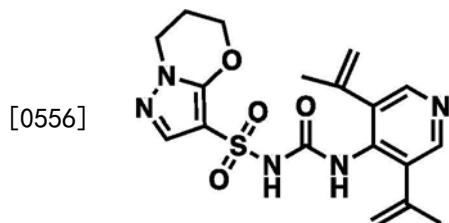
[0551] 第4步-N-((3,5-二异丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺 (实例26) 的合成:



[0553] N-((3,5-二异丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对N-((2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺 (实例1) 的制备所述的一般程序进行制备,但在第1步将2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-胺替换为3,5-二异丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-胺。LCMS: $m/z=411[M+1]$ 。

[0554] 实例27

[0555] N-((3,5-二(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺

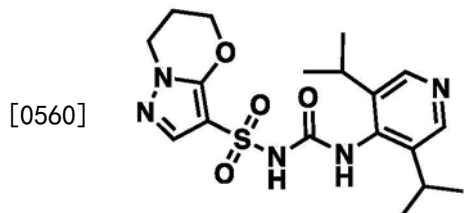


[0557] N-((3,5-二(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对(S)-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺 (实例42) 的制备所述的一般程序进行制备,但在第10步将(S)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺替换为6,7-二氢-5H-吡唑并[5,

1-b] [1,3] 噁嗪-3-磺酰胺并且将2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-胺替换为3,5-二(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ=8.26 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.41 (t, J=4.8Hz, 2H), 4.11 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.21-2.15 (m, 2H), 1.92 (s, 6H)。LCMS:m/z=403.8[M+1]。

[0558] 实例28

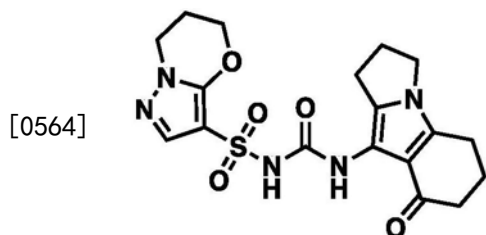
[0559] N-((3,5-二异丙基吡啶-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺



[0561] N-((3,5-二异丙基吡啶-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对(S)-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例42)的制备所述的一般程序进行制备,但在第10步将(S)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺替换为6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺并且将2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-胺替换为3,5-二异丙基吡啶-4-胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ=8.33 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.39 (t, J=4.0Hz, 2H), 4.09 (t, J (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ=8.33 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.39 (t, J=4.0Hz, 2H), 4.09 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.97-2.94 (m, 2H), 2.19-2.15 (m, 2H), 1.12 (d, J=6.8Hz, 12H)。J=6.8Hz, 12H)。LCMS:m/z=408.1[M+1]。

[0562] 实例29

[0563] N-((8-氧代-2,3,5,6,7,8-六氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-9-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺

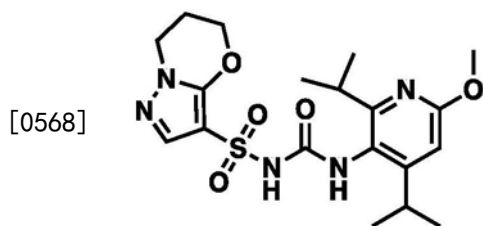


[0565] N-((8-氧代-2,3,5,6,7,8-六氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-9-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对(S)-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例42)的制备所述的一般程序进行制备,但在第10步将(S)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺替换为6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺并且将2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-胺替换为9-氨基-1,2,3,5,6,7-六氢-8H-吡咯并[1,2-a]吡啶-8-酮。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ=11.17 (brs, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.43 (t, J=5.2Hz, 2H), 4.09 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.82 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.84 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.67 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.34-2.26

(m, 4H), 2.21-2.18 (m, 2H), 1.99-1.95 (m, 2H)。LCMS:m/z=419.8 [M+1]。

[0566] 实例30

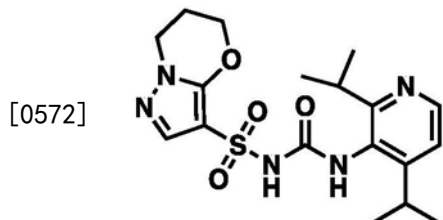
[0567] N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺



[0569] N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对(S)-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例42)的制备所述的一般程序进行制备,但在第10步将(S)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺替换为6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺。<sup>1</sup>H(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):δ=10.71 (brs, 1H), 7.70 (brs, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.45 (t, J=4.8Hz, 2H), 4.11 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 2H), 1.22-0.94 (m, 12H)。LCMS:m/z=438.1 [M+1]。

[0570] 实例31

[0571] N-((2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺

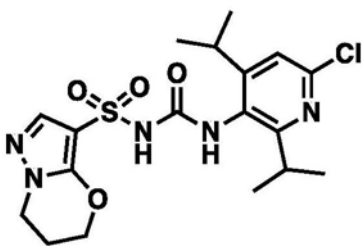


[0573] N-((2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对(S)-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例42)的制备所述的一般程序进行制备,但在第10步将(S)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺替换为6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺并且将2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-胺替换为2,4-二异丙基吡啶-3-胺。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):δ=10.81 (brs, 1H), 8.35 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.14 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.44 (t, J=4.8Hz, 2H), 4.11 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.23-2.18 (m, 2H), 1.06 (d, J=6.0Hz, 12H)。LCMS:m/z=407.9[M+1]。

[0574] 实例32

[0575] N-((6-氯-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺

[0576]

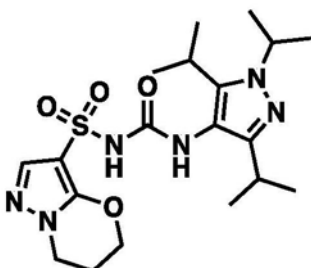


[0577] N-((6-氯-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对(S)-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例42)的制备所述的一般程序进行制备,但在第10步将(S)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺替换为6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺并且将2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-胺替换为6-氯-2,4-二异丙基吡啶-3-胺。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ =7.94(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.23(s, 1H), 4.42(t, J=4.8Hz, 2H), 4.10(t, J=6.0Hz, 2H), 3.08-3.04(m, 1H), 2.92-2.89(m, 1H), 2.20-2.17(m, 2H), 1.15-1.00(m, 12H)。LCMS:m/z=441.8[M+1]。

[0578] 实例33

[0579] N-((1,3,5-三异丙基-1H-吡啶-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺

[0580]

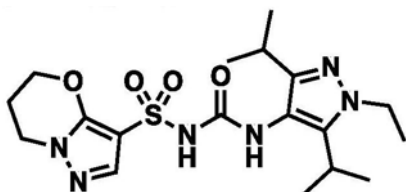


[0581] N-((1,3,5-三异丙基-1H-吡啶-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对N-((3,5-二异丙基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例26)的制备所述的一般程序进行制备,但在第2步将碘甲烷替换为2-碘丙烷。LCMS:m/z=439[M+1]。

[0582] 实例34

[0583] N-((1-乙基-3,5-二异丙基-1H-吡啶-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺

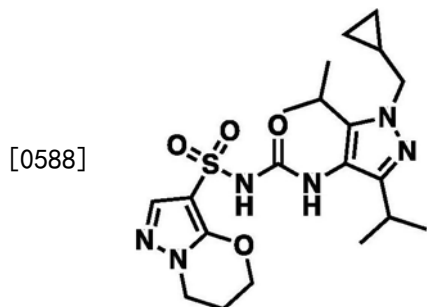
[0584]



[0585] N-((1-乙基-3,5-二异丙基-1H-吡啶-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对N-((3,5-二异丙基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例26)的制备所述的一般程序进行制备,但在第2步将碘甲烷替换为碘乙烷。LCMS: m/z=425[M+1]。

[0586] 实例35

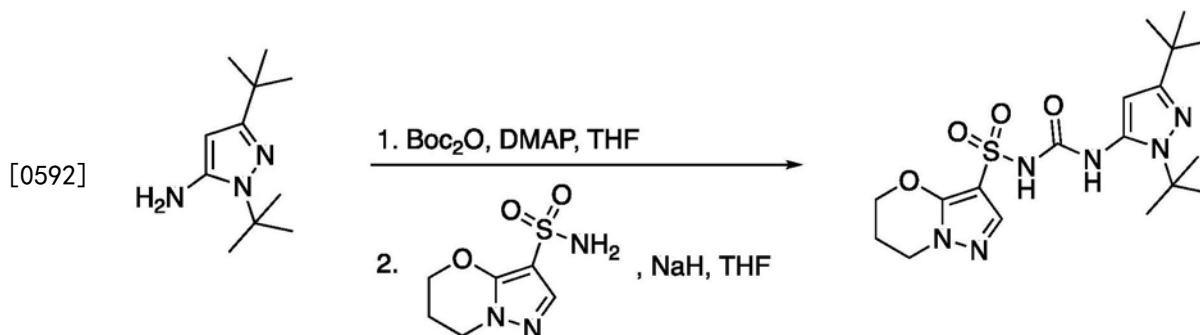
[0587] N-((1-(环丙基甲基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺



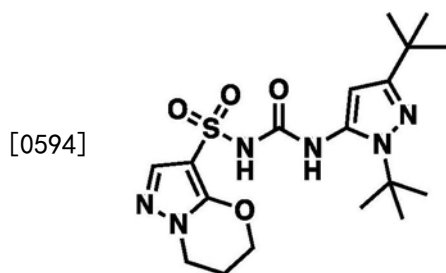
[0589] N-((1-(环丙基甲基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对N-((3,5-二异丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例26)的制备所述的一般程序进行制备,但在第2步将碘甲烷替换为(溴甲基)环丙烷。LCMS:m/z=451[M+1]。

[0590] 实例36

[0591] N-((1,3-二叔丁基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺铵盐



[0593] 第1步-N-((1,3-二叔丁基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺铵盐(实例36)的合成:

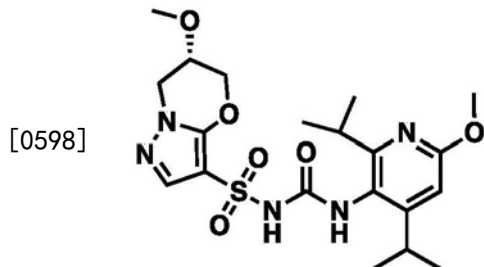


[0595] 在N<sub>2</sub>气氛中将DMAP(9.4mg,77μmol)的THF(0.4mL)溶液缓慢加入至搅拌的的二碳酸二叔丁酯(34mg,0.15mmol)的THF(0.4mL)溶液中。搅拌5min后,加入1,3-二叔丁基-1H-吡唑-5-胺(30mg,0.15mmol)的THF(0.25mL)溶液,并且将反应混合物在室温下搅拌30min。同时,在N<sub>2</sub>气氛中将搅拌的的6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(31mg,0.15mmol)的THF(0.25mL)溶液用氢化钠(60%,6.1mg,0.15mmol)进行处理,并且将反应混合物在室温下继续搅拌20min。此时将两种反应混合物合并,并且在N<sub>2</sub>气氛中继续搅拌24h。然后,将反应混合物用MeOH淬灭,过滤并且将滤液用制备型HPLC(CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/10mM aq.NH<sub>3</sub>)

进行纯化,以得到N-((1,3-二叔丁基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(3mg,产率:5%,其为白色固体(呈铵盐的形式)。MS:m/z 425 (M+H<sup>+</sup>)。

[0596] 实例37

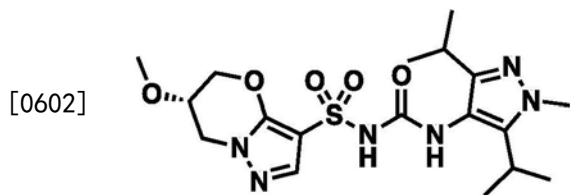
[0597] (S)-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺钠(实例37a)



[0599] (S)-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺钠盐用针对(S)-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例42)的制备所述的一般程序进行制备,但在第10步将(S)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺替换为(S)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺。获得单一已知立体异构体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ=7.33(s,1H),7.29(s,1H),6.38(s,1H),4.47(d,J=11.2Hz,1H),4.17-4.10(m,3H),3.95(s,1H),3.78(s,3H),3.34(overlap,3H),3.22-3.16(m,1H),3.04-2.98(m,1H),1.05-1.01(m,12H)。LCMS:m/z=467.8[M+1]。

[0600] 实例38

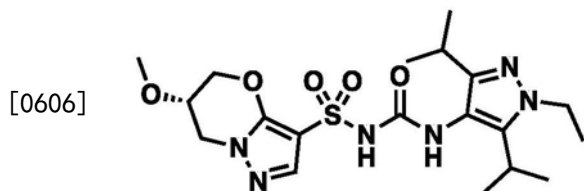
[0601] (S)-N-((3,5-二异丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例38a)



[0603] (S)-N-((3,5-二异丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对N-((2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例1)的制备所述的一般程序进行制备,但在第1步将6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺替换为(S)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺并且将2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-胺替换为3,5-二异丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-胺。获得单一已知立体异构体。LCMS:m/z=441[M+1]。

[0604] 实例39

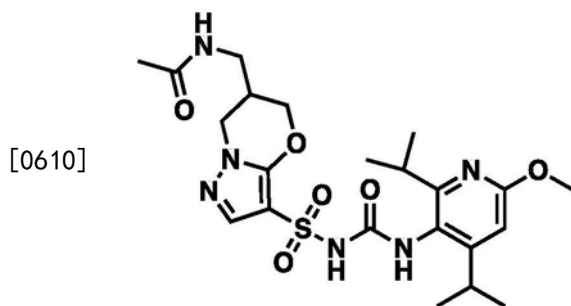
[0605] (S)-N-((1-乙基-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例39a)



[0607] (S)-N-((1-乙基-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对N-((2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例1)的制备所述的一般程序进行制备,但在第1步将6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺替换为(S)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺并且将2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-胺替换为1-乙基-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-胺。获得单一已知立体异构体。LCMS:m/z=455[M+1]。

[0608] 实例40

[0609] N-((3-(N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)氨磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)甲基)乙酰胺

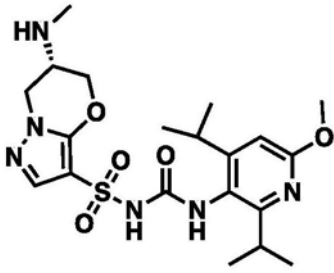


[0611] N-((3-(N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)氨磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)甲基)乙酰胺用针对(S)-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例42)的制备所述的一般程序进行制备,但在第10步将(S)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺替换为N-((3-氨磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)甲基)乙酰胺。获得对映异构体的混合物。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ=8.11(t,J=4.8Hz,1H),7.32(s,1H),7.25(s,1H),6.38(s,1H),4.31(d,J=10.0Hz,1H),4.10(dd,J=12.4,5.2Hz,1H),4.00(t,J=10.0 Hz,1H),3.82-3.74(m,4H),3.20-3.10(m,3H),3.04-2.94(m,1H),2.40-2.30(m,1H),1.83(s,3H),1.10-0.96(m,12H)。LCMS:m/z=509.2[M+1]。

[0612] 实例41

[0613] (S)-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例41a)

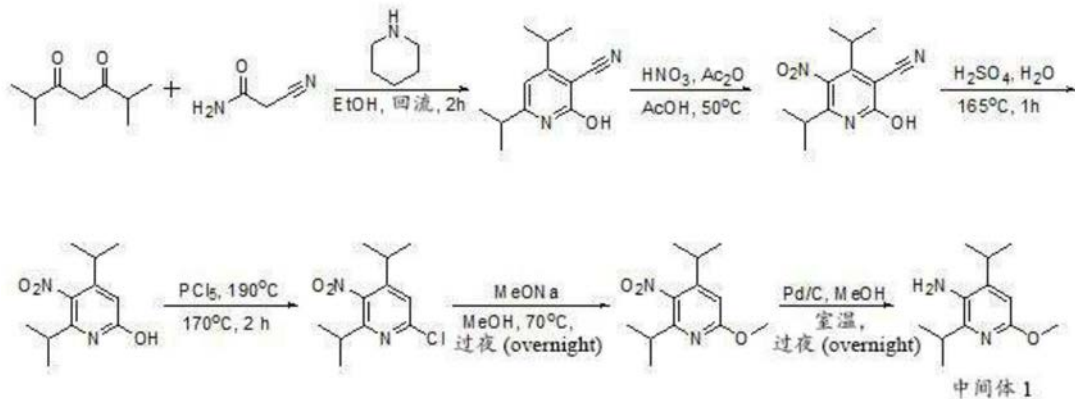
[0614]



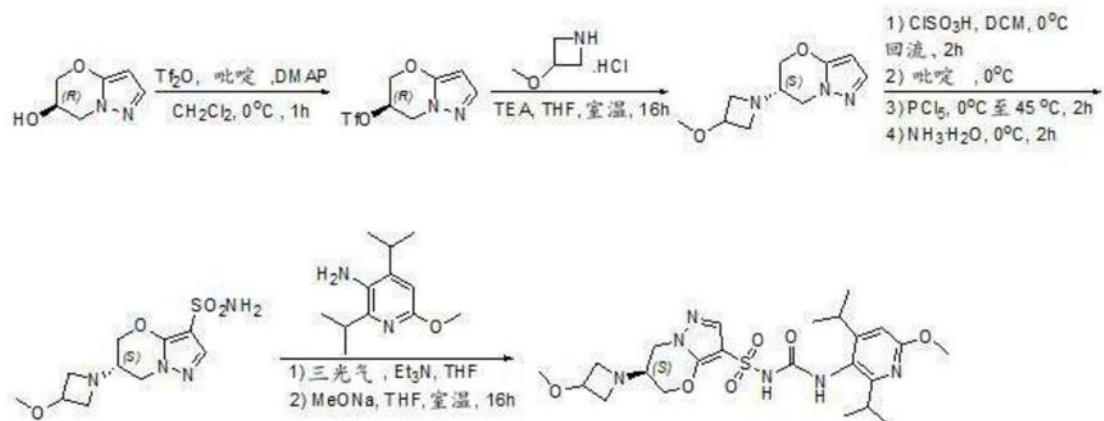
[0615] (S)-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对(S)-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例42)的制备所述的一般程序进行制备,但在第10步将(S)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺替换为(S)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺。获得单一已知立体异构体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=7.33(s, 1H), 7.31(s, 1H), 6.39(s, 1H), 4.26(dd, J=10.8, 2.0 Hz, 1H), 4.15(dd, J=12.4, 4.8Hz, 1H), 4.05(dd, J=10.8, 5.2Hz, 1H), 3.83-3.77(m, 4H), 3.21-3.15(m, 1H), 3.10-2.98(m, 2H), 2.33(d, J=6.0Hz, 3H), 2.02-1.99(m, 1H), 1.10-0.90(m, 12H)。LCMS:m/z=465.2[M+1]。

[0616] 实例42

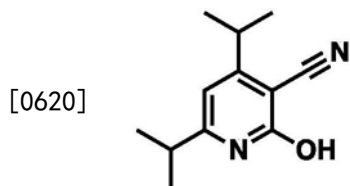
[0617] (S)-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺钠



[0618]

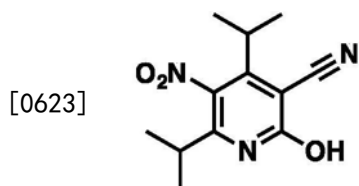


[0619] 第1步-2-羟基-4,6-二异丙基烟腈的合成:



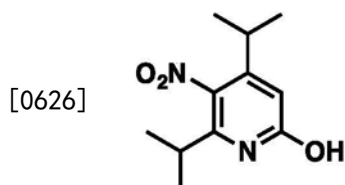
[0621] 向2,6-二甲基庚烷-3,5-二酮(20g,128.2mmol)的EtOH(75mL)溶液中加入2-氰基乙酰胺(10.8g,128.2mmol)和哌啶(1.5mL)。将所得混合物在90℃下搅拌2天。将反应混合物冷却至室温并且过滤。将滤饼用EtOH(5mL)冲洗,并且干燥以得到2-羟基-4,6-二异丙基烟腈(13.6g,产率:52%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ=12.31(brs,1H),6.27(s,1H),3.06-3.03(m,1H),2.84-2.81(m,1H),1.22-1.21(m,12H)。MS:m/z 205.1(M+H<sup>+</sup>)。

[0622] 第2步-2-羟基-4,6-二异丙基-5-硝基烟腈的合成:



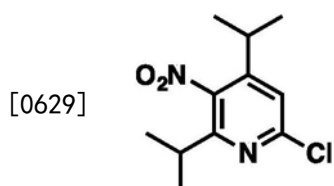
[0624] 在50℃下,向2-羟基-4,6-二异丙基烟腈(1g,4.9mmol)的乙酸酐(3.2mL)悬浮液中缓慢加入0.4mL HNO<sub>3</sub>和0.4mL乙酸的混合物。将所得混合物在50℃下搅拌2h。然后将反应溶液冷却至室温,并且缓慢倒入冰水(20mL)中。通过过滤收集沉淀物。将滤饼用H<sub>2</sub>O(5mL)冲洗,并且干燥以得到2-羟基-4,6-二异丙基-5-硝基烟腈(1.0g,产率:87%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ=13.07(brs,1H),2.88-2.77(m,2H),1.36-1.34(m,12H)。MS:m/z 250.1(M+H<sup>+</sup>)。

[0625] 第3步-4,6-二异丙基-5-硝基吡啶-2-醇的合成:



[0627] 在0℃下,将H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(20mL)加入至H<sub>2</sub>O(10mL)中。达到室温后,分批加入2-羟基-4,6-二异丙基-5-硝基烟腈(3.4g,13.6mmol)。将所得混合物在165℃下搅拌4h。将反应混合物冷却至室温,并且倒入冰水(100mL)中。通过过滤收集沉淀物。将滤饼用H<sub>2</sub>O(10mL)冲洗,干燥,以得到4,6-二异丙基-5-硝基吡啶-2-醇(2.0g,产率:67%),其为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ=6.38(s,1H),2.85-2.80(m,1H),2.68-2.65(m,1H),1.25-1.22(m,12H)。MS:m/z 225.3(M+H<sup>+</sup>)。

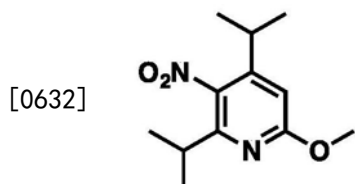
[0628] 第4步-6-氯-2,4-二异丙基-3-硝基吡啶的合成:



[0630] 将4,6-二异丙基-5-硝基吡啶-2-醇(1.2g,5.3mmol)和PCl<sub>5</sub>(1.78g,8.57mmol)的

混合物在190℃下搅拌。在固体全部融化后,将反应冷却至 170℃,并且搅拌2h。然后将反应倒入至饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(75mL)中,并且用EA(50mL×2)进行萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且浓缩。将残余物用硅胶柱(PE)进行纯化,以得到6-氯-2,4-二异丙基-3-硝基吡啶(620mg,产率:48%),其为黄色油状物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ=7.72(s,1H),2.93-2.86(m,1H),2.76-2.73(m,1H),1.24-1.18(m,12H)。

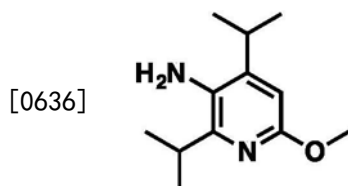
[0631] 第5步-2,4-二异丙基-6-甲氧基-3-硝基-吡啶的合成:



[0633] 在70℃下,将6-氯-2,4-二异丙基-3-硝基吡啶(700mg,2.9mmol)和MeONa(2.3g,43.4mmol)的混合物在MeOH(10mL)中搅拌过夜。将反应倒入水(60mL)中,并且用EA(60mL)进行萃取。将有机层用水(50mL)和盐水(40mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并且浓缩以得到2,4-二异丙基-6-甲氧基-3-硝基-吡啶(500mg,产率:72%),其为白色固体。MS:m/z 239.1(M+H<sup>+</sup>)。

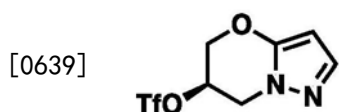
[0634] 可制备其他化合物,其中将NaOMe替换为适当的反应物和溶剂,以提供所述的取代。例如,可使用H<sub>2</sub>NMe-HCl代替NaOMe以得到-NHMe类似物。

[0635] 第6步-2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-胺的合成:



[0637] 向2,4-二异丙基-6-甲氧基-3-硝基吡啶(530mg,2.2mmol)的MeOH(6mL)溶液中加入Pd/C(106mg)。在H<sub>2</sub>下,将反应在室温下搅拌16h。将反应过滤,并且将滤液在真空下浓缩至干。将残余物用硅胶柱(PE/EA=10/1)进行纯化,以得到2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-胺(426mg,产率:92%),其为无色油状物。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ=6.43(s,1H),3.88(s,3H),3.32(brs,2H),3.06-3.02(m,1H),2.94-2.89(m,1H),1.30-1.24(m,12H)。

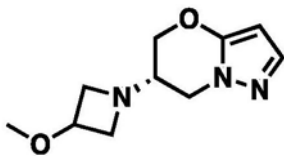
[0638] 第7步-(R)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基三氟甲磺酸盐的合成:



[0640] 在0℃下和N<sub>2</sub>气氛中,向搅拌的(R)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-醇(400mg,2.9mmol)的DCM(4mL)溶液中加入DMAP(35mg,0.3mmol)和吡啶(4mL)。然后,在0℃下将三氟甲基磺酸酐(1.2g,4.3mmol)加入至混合物中。将反应在0℃下搅拌1h,然后将反应混合物用硅胶柱(PE/EA=3/1)进行纯化,以得到(R)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基三氟甲磺酸盐(400mg,产率:51%),其为黄色固体。MS:m/z 273.0(M+H<sup>+</sup>)。

[0641] 第8步-(S)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪的合成:

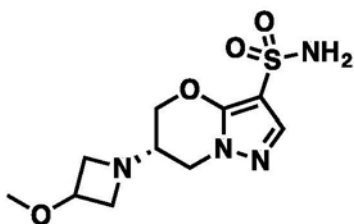
[0642]



[0643] 在0℃下和N<sub>2</sub>气氛中,将3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐(372mg,3.0 mmol)逐滴加入至搅拌的(R)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基三氟甲磺酸盐(400mg,1.5mmol)和TEA(610mg,6.0mmol)的THF(10mL)溶液中。将反应在1h内温热至室温,并且在该温度下继续搅拌16h。然后将混合物用C18反相柱(5%至90%的MeCN水溶液)进行纯化,以得到(S)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪(125mg,产率:31%),其为黄色油状物。MS:m/z 210.1(M+H<sup>+</sup>)。

[0644] 第9步-(S)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺的合成:

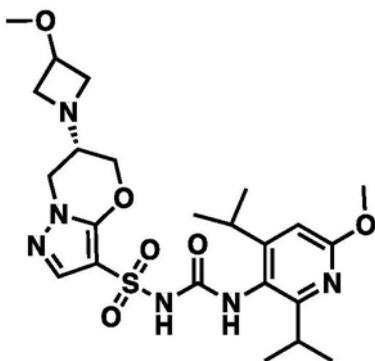
[0645]



[0646] 在0℃下,向(S)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪(428mg,2.1mmol)的DCM(5mL)溶液中逐滴加入ClSO<sub>3</sub>H(1.2mL,9.0mmol)。将混合物在45℃下回流2h。然后在0℃下逐滴加入吡啶(0.5mL,9.0mmol),并且在0℃下分批加入PCl<sub>5</sub>(1.3g,6.3 mmol)。将反应混合物在45℃下回流1h,并且在室温下搅拌2h。冷却至室温后,将反应溶液加入至0℃的NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O(25%,50mL,过量)中。将混合物在0℃下搅拌2h。然后将混合物浓缩,并且将残余物用C18反相柱(5%至60%的MeCN水溶液)进行纯化,以得到(S)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(473mg,产率:78%),其为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ=7.46(s,1H),7.12(s,2H),4.29-4.25(m,2H),4.14(dd,J=12.8Hz,3.6Hz,1H),3.94(t,J=5.6Hz,1H),3.85(d,J=12.4Hz,1H),3.55-3.52(m,2H),3.15(s,3H),3.01-2.97(m,3H)。MS:m/z 289.0(M+H<sup>+</sup>)。

[0647] 第10步-(S)-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺钠盐(实例42a)的合成:

[0648]



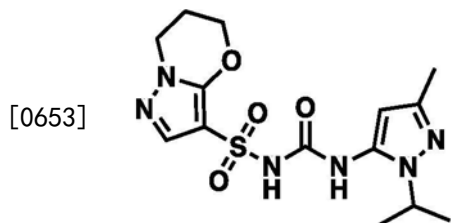
[0649] 向(S)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-

3-磺酰胺 (58mg, 0.2mmol) 的 THF (5mL) 溶液中加入 MeONa (32mg, 0.6mmol), 并且将溶液在室温下搅拌 20min, 以得到钠盐悬浮液。

[0650] 在另一个烧瓶中, 在室温和 N<sub>2</sub> 下, 向 2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-胺 (42mg, 0.2mmol) 和 TEA (22mg, 0.2mmol) 的 THF (3mL) 溶液中加入一份三光气 (24mg, 0.08mmol), 并且将溶液搅拌 20min。然后过滤反应混合物。将滤液加入至上述钠盐悬浮液中, 并且将所得溶液在室温下搅拌 16 h。将反应混合物浓缩至干, 并且将残余物用 C18 反相柱 (5% 至 40% 的 MeCN 溶液) 进行纯化, 以得到 (S)-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基) 氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺钠盐 (58mg, 产率: 55%), 其为白色固体 (单一已知立体异构体)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.49 (brs, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.22-4.15 (m, 2H), 4.14 (dd, J = 12.8Hz, 4.0Hz, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 4H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.13-3.10 (m, 1H), 2.51-2.49 (m, 4H), 1.07-1.03 (m, 12H)。MS: m/z 523.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0651] 实例 43

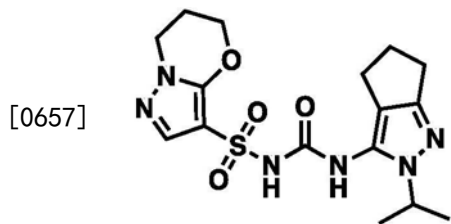
[0652] N-((1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺



[0654] N-((1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对 (S)-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基) 氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺 (实例 42) 的制备所述的一般程序进行制备, 但在第 10 步将 (S)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺替换为 6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺并且将 2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-胺替换为 1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-5-胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.99 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 4.29 (t, J = 4.8Hz, 2H), 4.03 (t, J = 6.4Hz, 2H), 2.15-2.09 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.22 (d, J = 6.4Hz, 6H)。LCMS: m/z = 368.8 [M+1]。

[0655] 实例 44

[0656] N-((2-异丙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡唑-3-基) 氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺



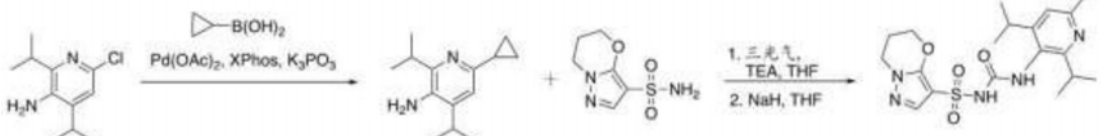
[0658] N-((2-异丙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡唑-3-基) 氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对 N-((4,6-二甲基嘧啶-2-基) 氨基甲酰基)-

6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例25)的制备所述的一般程序进行制备,但在第1步将4,6-二甲基吡啶-2-胺替换为2-异丙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡啶-3-胺。LCMS:m/z=395[M+1]。

[0659] 实例45

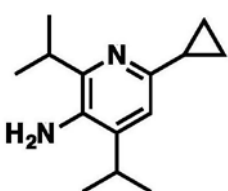
[0660] N-((6-环丙基-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺

[0661]



[0662] 第1步-6-环丙基-2,4-二异丙基吡啶-3-胺的合成:

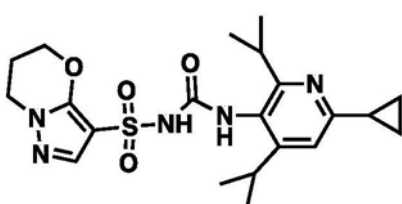
[0663]



[0664] 将6-氯-2,4-二异丙基吡啶-3-胺(215mg,1mmol)、环丙基硼酸(260mg,3mmol)、乙酸钯(II)(23mg)、XPhos(96mg,0.20mmol)、磷酸钾(429mg,2mmol)的混合物在1,4-二噁烷(6.6mL)和水(0.66mL)中用氮气吹扫5min,之后加热至100℃。3h后,LCMS分析显示获得了所需的产物。将混合物冷却至室温,并且通过硅藻土过滤。将滤液用水和EtOAc稀释并且分离。将水相用EtOAc(2X)洗涤后,将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并且在减压条件下浓缩。将所得残余物用硅胶进行纯化,其中用EtOAc(0-50%)的己烷溶液进行梯度洗脱。将馏分浓缩,以得到6-环丙基-2,4-二异丙基吡啶-3-胺(40mg,18%),其为白色固体。MS:m/z=219[M+1]。

[0665] 第2步-N-((6-环丙基-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例45)的合成:

[0666]

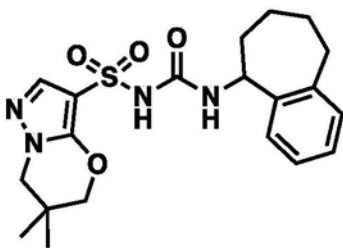


[0667] N-((6-环丙基-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对N-((2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例1)的制备所述的一般程序进行制备,但在第1步将2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-胺替换为6-环丙基-2,4-二异丙基吡啶-3-胺。LCMS:m/z=448[M+1]。

[0668] 实例46

[0669] 6,6-二甲基-N-((6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺

[0670]

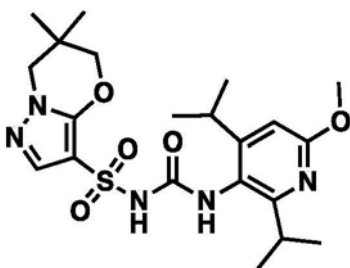


[0671] 6,6-二甲基-N-((6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对N-((1,3-二叔丁基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例36)的制备所述的一般程序进行制备,但在第1步将6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺替换为6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺并且将1,3-二叔丁基-1H-吡唑-5-胺替换为6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-胺。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.52 (br. s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.14-7.10 (m, 4H), 6.75-6.70 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.83-2.73 (m, 2H), 1.84-1.59 (m, 5H), 1.48-1.38 (m, 1H), 1.05 (s, 6H)。MS:m/z 419 (M+H<sup>+</sup>)。LCMS:m/z = 419 [M+1]。

[0672] 实例47

[0673] N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺

[0674]

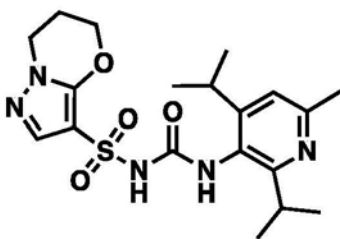


[0675] N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对(S)-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例42)的制备所述的一般程序进行制备,但在第10步将(S)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺替换为6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.39 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.78 (s, 5H), 3.16-3.13 (m, 1H), 2.98-2.97 (m, 1H), 1.10-0.90 (m, 18H)。LCMS:m/z = 466 [M+1]。

[0676] 实例48

[0677] N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺

[0678]

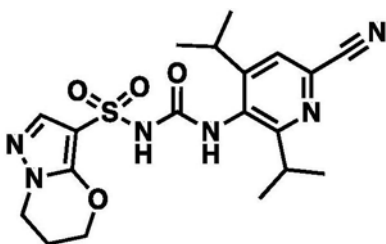


[0679] N-((2,4-二异丙基-6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对(S)-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例42)的制备所述的一般程序进行制备,但在第10步将(S)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺替换为6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺并且将2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-胺替换为2,4-二异丙基-6-甲基吡啶-3-胺。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ =7.54(s,1H),7.41(s,1H),6.90(s,1H),4.31-4.26(m,2H),4.06(t,J=6.0Hz,2H),3.15-3.10(m,1H),3.01-2.90(m,1H),2.37(s,3H),2.12-2.09(m,2H),1.12(d,J=6.4Hz,12H)。LCMS:m/z=422.2[M+1]。

[0680] 实例49

[0681] N-((6-氰基-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺

[0682]

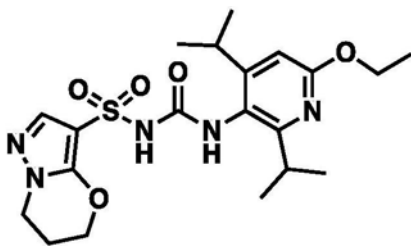


[0683] N-((6-氰基-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对(S)-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例42)的制备所述的一般程序进行制备,但在第10步将(S)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺替换为6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺并且将2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-胺替换为5-氨基-4,6-二异丙基氰基吡啶。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ =7.71(s,2H),7.30(s,1H),4.26(t,J=4.8Hz,2H),4.03(t,J=6.0Hz,2H),3.32(overlap,1H),3.21-3.09(m,1H),2.12-2.09(m,2H),1.10-1.05(m,12H)。LCMS:m/z=433.2[M+1]。

[0684] 实例50

[0685] N-((6-乙氧基-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺

[0686]

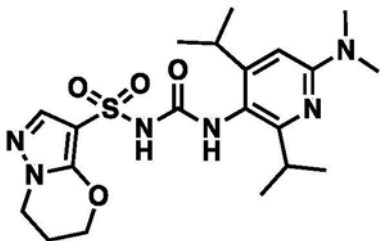


[0687] N-((6-乙氧基-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对(S)-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例42)的制备所述的一般程序进行制备,但在第10步将(S)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺替换为6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺并且将2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-胺替换为6-乙氧基-2,4-二异丙基吡啶-3-胺。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ =7.53(s,1H),7.49(s,1H),6.43(s,1H),4.38(t,J=4.8 Hz,2H),4.27(q,J=6.8Hz,2H),4.08(t,J=6.0Hz,2H),3.05-3.02(m,1H),2.89-2.84(m,1H),2.19-2.17(m,2H),1.29(t,J=6.8Hz,3H),1.10-0.90(m,12H)。LCMS:m/z=452.2[M+1]。

[0688] 实例51

[0689] N-((6-(二甲基氨基)-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺钠

[0690]

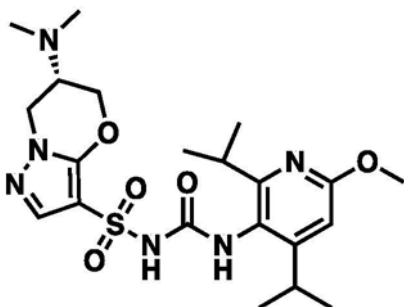


[0691] N-((6-(二甲基氨基)-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺钠盐用针对(S)-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例42)的制备所述的一般程序进行制备,但在第10步将(S)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺替换为6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺并且将2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-胺替换为4,6-二异丙基-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-二甲基吡啶-2,5-二胺。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ =7.56(s,1H),7.45(s,1H),6.26(s,1H),4.42(t,J=4.8Hz,2H),4.10(t,J=6.0Hz,2H),2.99(s,6H),2.96-2.91(m,1H),2.81-2.77(m,1H),2.22-2.18(m,2H),1.05-0.95(m,12H)。LCMS:m/z=451.2[M+1]。

[0692] 实例52

[0693] (S)-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(二甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例52a)

[0694]

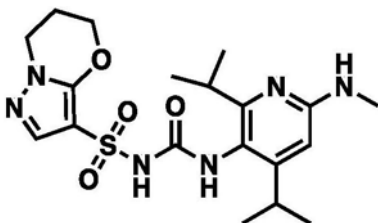


[0695] (S)-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(二甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对(S)-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例42)的制备所述的一般程序进行制备,但在第10步将(S)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺替换为(S)-6-(二甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺。获得单一已知立体异构体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ =7.40(s,1H),7.32(s,1H),6.45(s,1H),4.40(d,J=10.0Hz,1H),4.32-4.26(m,1H),4.21(dd,J=12.4,4.8Hz,1H),4.10(dd,J=12.4,6.0 Hz,1H),3.84(s,3H),3.28-3.18(m,1H),3.12-3.02(m,1H),2.94-2.86(m,1H),2.32(s,6H),1.20-1.00(m,12H)。LCMS:m/z=481.2[M+1]。

[0696] 实例53

[0697] N-((2,4-二异丙基-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺

[0698]

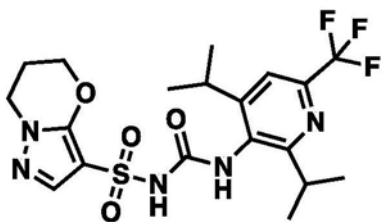


[0699] N-((2,4-二异丙基-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对(S)-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例42)的制备所述的一般程序进行制备,但在第10步将(S)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺替换为6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺并且将2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-胺替换为4,6-二异丙基-N<sup>2</sup>-甲基吡啶-2,5-二胺。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ =10.48(s,1H),7.57(s,1H),7.43(s,1H),6.20-6.18(m,1H),6.11(s,1H),4.43(t,J=5.2Hz,2H),4.11(t,J=6.0Hz,2H),2.94-2.82(m,1H),2.77-2.70(m,4H),2.24-2.17(m,2H),1.10-0.90(m,12H)。LCMS:m/z=437.2[M+1]。

[0700] 实例54

[0701] N-((2,4-二异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺

[0702]

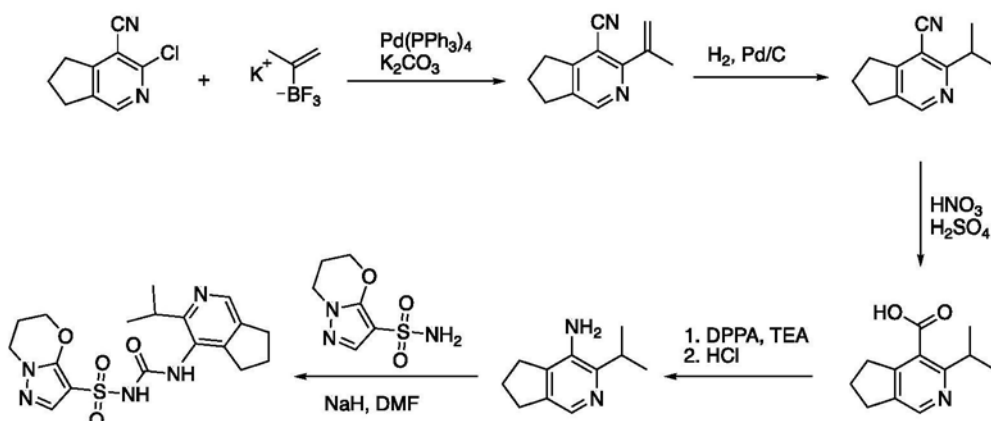


[0703] N-((2,4-二异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对(S)-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例42)的制备所述的一般程序进行制备,但在第10步将(S)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺替换为6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺并且将2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-胺替换为2,4-二异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10.98 (brs, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.43 (t, J=4.8Hz, 2H), 4.10 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.16-3.13 (m, 1H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.16-1.03 (m, 12H)。LCMS: m/z=476.1 [M+1]。

[0704] 实例55

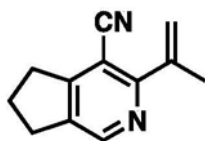
[0705] N-((3-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[c]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺

[0706]



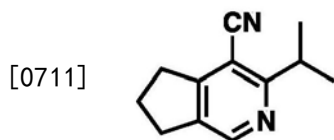
[0707] 第1步-3-(丙-1-烯-2-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[c]吡啶-4-腈的合成:

[0708]



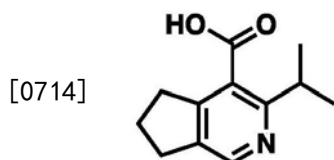
[0709] 将3-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[c]吡啶-4-腈(900mg, 1Eq, 5.04mmol)和三氟(丙-1-烯-2-基)硼酸钾(2.24g, 3Eq, 15.1mmol)溶于无水乙醇(25mL)和甲苯(50mL)中。向该溶液中加入碳酸钾(2.09g, 3Eq, 15.1mmol)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(582mg, 0.1Eq, 504μmol)。将反应加热至100℃并且过夜,之后冷却至室温。将混合物通过硅藻土过滤,并且用DCM彻底洗涤。然后在减压条件下除去溶剂,并且将所得残余物用硅胶色谱法(EtOAc/己烷, 0-100%)进行纯化,以得到3-(丙-1-烯-2-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[c]吡啶-4-腈(800mg, 86%),其为透明油状物。

[0710] 第2步-3-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[c]吡啶-4-腈的合成:



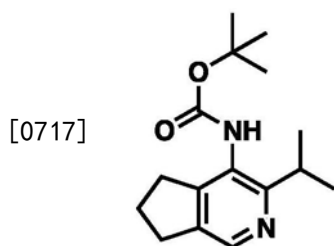
[0712] 向3-(丙-1-烯-2-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[c]吡啶-4-腈(800mg, 1Eq, 4.34mmol)的MeOH(10mL)溶液中加入Pd/C(92mg, 0.1Eq, 434 $\mu$ mol)。将反应用氢气吹扫5min, 然后在室温下搅拌1h。完成后, 将反应通过硅藻土过滤, 并且浓缩以得到3-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[c]吡啶-4-腈(800mg, 99%), 其为透明油状物。

[0713] 第3步-3-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[c]吡啶-4-羧酸的合成:



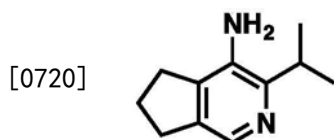
[0715] 向3-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[c]吡啶-4-腈(700mg, 1Eq, 3.76 mmol)的浓硫酸(7.37g, 4.01mL, 20Eq, 72.5mmol)溶液中加入硝酸(4.74 g, 3.36mL, 20Eq, 75.2mmol)。将反应加热至100 $^{\circ}$ C并且保持72h, 之后冷却至室温。加入EtOAc和MeOH(100:1, 80mL)。将溶液用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且浓缩, 以得到3-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[c]吡啶-4-羧酸(550mg, 71%), 其为白色固体。粗产物直接使用而不经进一步纯化。

[0716] 第4步-(3-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[c]吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯的合成:



[0718] 向3-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[c]吡啶-4-羧酸(550mg, 1Eq, 2.68mmol)的tBuOH(20mL)溶液中, 依次加入三乙胺(813mg, 1.12mL, 3 Eq, 8.04mmol)和叠氮磷酸二苯酯(1.47g, 2Eq, 5.36mmol)。将混合物加热至80 $^{\circ}$ C并且过夜, 之后冷却至室温。在减压条件下除去溶剂, 并且将所得残余物用硅胶色谱法(EtOAc/己烷, 0-30%)进行纯化, 以得到(3-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[c]吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(340mg, 45.9%), 其为白色固体。

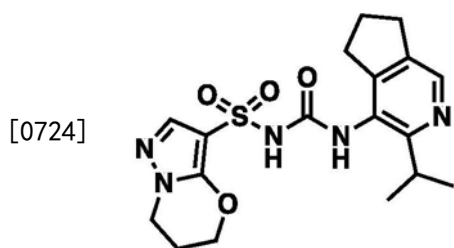
[0719] 第5步-3-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[c]吡啶-4-胺的合成:



[0721] 将获得的如上所述的(3-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[c]吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯溶于HCl的二噁烷溶液(488mg, 3mL, 5Eq, 13.4mmol)中。将反应在室温下搅拌4h, 之后加入乙醚(20mL)。通过过滤收集沉淀物, 以得到3-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[c]吡啶-4-胺(60mg, 13%), 其为白色固体。

[0722] 第6步-N-((3-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[c]吡啶-4-基)氨基甲酰

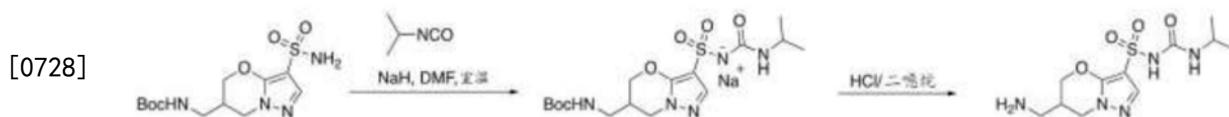
[0723] 基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例55)的合成:



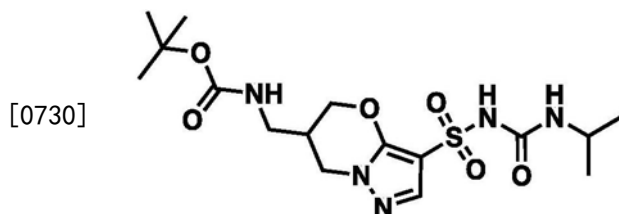
[0725] N-((3-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[c]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺用针对N-((2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例1)的制备所述的一般程序进行制备,但在第1步将2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-胺替换为3-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[c]吡啶-4-胺。LCMS:m/z= 406[M+1]。

[0726] 实例56

[0727] 6-(氨基)-N-(异丙基氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺



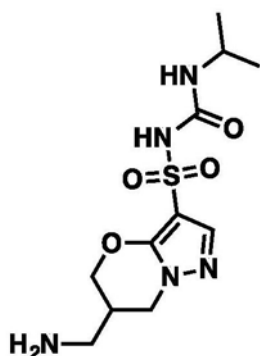
[0729] 第1步-((3-(N-(异丙基氨基甲酰基)氨基磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成:



[0731] ((3-(N-(异丙基氨基甲酰基)氨基磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯用针对N-((2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例1)的制备所述的一般程序进行制备,但在第1步将异氰酸基-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘替换为2-异丙基异氰酸酯并且将6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺替换为((3-氨基磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。MS:m/z 418(M+H<sup>+</sup>)。

[0732] 第2步-6-(氨基)-N-(异丙基氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例56)的合成:

[0733]

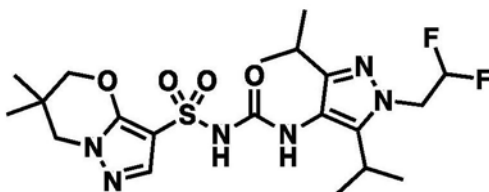


[0734] 在10℃下,将HCl(4N的二噁烷溶液,0.6mL,2.3mmol)逐滴加入至((6-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-基)磺酰基)(异丙基氨基甲酰基)酰胺钠(34mg,77 $\mu$ mol)的1,4-二噁烷(0.5 mL)溶液中。将反应混合物在2小时内温热至室温,此时将其浓缩至干,并且将粗残余物用制备型HPLC(CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/10mM氨水)进行纯化,以得到6-(氨基甲基)-N-(异丙基氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(11.8mg,纯度80%,产率:38%),其为白色固体(对映异构体的混合物)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ =7.72(brs,3H),7.59(s,1H),6.35(s,1H),4.61(dd,J=11.0,2.9Hz,1H),4.31-4.27(m,2H),4.02(dd,J=12.4,7.8Hz,1H),3.66-3.59(m,1H),2.91-2.84(m,2H),2.69-2.62(m,1H),1.03(d,J=6.5Hz,6H)。MS:m/z 318(M+H<sup>+</sup>)。

[0735] 实例57

[0736] N-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺铵盐

[0737]



[0738] 将1,1-二氟-2-碘乙烷(2.0m,22.8mmol)加入至碳酸钾(2.10g,15.2 mmol)和3,5-二异丙基-4-硝基-1H-吡唑(1.50g,7.61mmol)的DMF(15.2 mL)溶液中,并且将反应在50℃下加热4小时。冷却至室温后,将反应用水和乙酸异丙酯进行稀释。将水层用乙酸异丙酯进行萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗残余物直接用于下一步而不经进一步纯化。

[0739] 室温下,将盐酸(11.6mol/L,2mL)加入至粗残余物和锌(1.49g,22.8 mmol)的混合物的乙酸(15.2mL)溶液中。20分钟后,在减压条件下浓缩反应。将粗残余物用水和乙酸异丙酯进行稀释。将水层用乙酸异丙酯进行萃取。合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗残余物直接用于下一步而不经进一步纯化。

[0740] 将一份三光气(220mg,0.72mmol)加入至搅拌的粗制1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二异丙基-吡唑-4-胺(0.50g,2.2mmol)和三乙胺(0.32mL,2.3mmol)的THF(7.2mL)溶液中。将混合物加热回流30分钟,然后冷却至室温。将反应用庚烷稀释,并且滤出三乙铵盐。将滤液在减压条件下浓缩,并且将粗残余物直接用于下一步反应而不经进一步纯化。

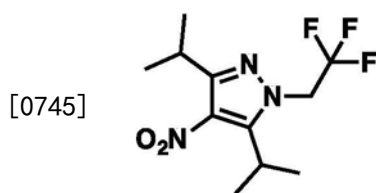
[0741] 室温下,将氢化钠(60%,在矿物油中,23mg,0.583mmol)加入至6,6-二甲基-5,7-二氢吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(90mg,0.389mmol)和1-(2,2-二氟乙基)-4-异氰

酸基-3,5-二异丙基-吡唑 (100mg, 0.389mmol) 的 THF (3.9mL) 溶液中。30分钟后,用3滴水淬灭反应。将反应在减压条件下浓缩,并且将粗残余物用反相HPLC (2-30%MeCN/0.1%氢氧化铵水溶液) 进行纯化,以得到N-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺 (149mg, 78%), 其为铵盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=7.29 (s, 1H), 6.76 (bs, 1H), 6.42-6.05 (m, 1H), 4.35 (td, J=14.6, 4.1Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.00-2.85 (m, 1H), 2.81-2.65 (m, 1H), 1.14 (d, J=7.0Hz, 6H), 1.06 (d, J=6.9Hz, 6H), 1.02 (s, 6H)。MS:m/z 489.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0742] 实例58

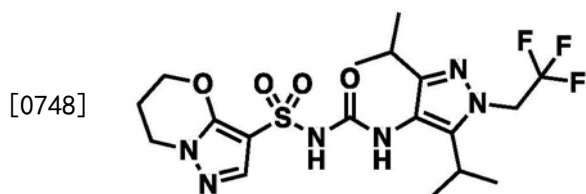
[0743] N-((3,5-二异丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺铵盐

[0744] 第1步-3,5-二异丙基-4-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑的合成:



[0746] 将2-碘-1,1,1-三氟乙烷 (4.5mL 45.6mmol) 加入至碳酸钾 (2.10g, 15.2 mmol) 和 3,5-二异丙基-4-硝基-1H-吡唑 (1.50g, 7.61mmol) 的DMF (15.2 mL) 溶液中,并且将反应在80°C下加热4天。冷却至室温后,将反应用水和乙酸异丙酯进行稀释。将水层用乙酸异丙酯进行萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗残余物用快速柱色谱法 (硅胶柱, 0%-50%乙酸异丙酯-庚烷) 进行纯化,以得到3,5-二异丙基-4-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑 (0.90g, 42%)。

[0747] 第2步-N-((3,5-二异丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺铵盐 (实例58) 的合成:



[0749] 室温下,将盐酸 (11.6mol/L, 0.83mL) 加入至3,5-二异丙基-4-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑 (0.90g, 3.2mmol) 和锌 (0.63g, 9.7mmol) 的混合物的乙酸 (6.4mL) 溶液中。20分钟后,在减压条件下浓缩反应。将粗残余物用水和乙酸异丙酯进行稀释。将水层用乙酸异丙酯进行萃取。合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗残余物直接用于下一步而不经进一步纯化。

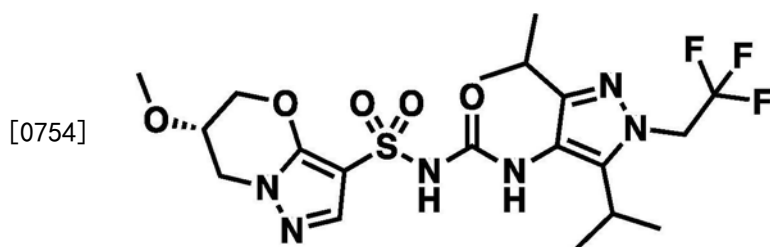
[0750] 将一份三光气 (163mg, 0.534mmol) 加入至搅拌的粗制3,5-二异丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-胺 (400mg, 1.60mmol) 和三乙胺 (0.24mL, 1.68 mmol) 的THF (5.3mL) 溶液中。将混合物加热回流30分钟,然后冷却至室温。将反应用庚烷稀释,并且滤出三乙铵盐。将滤液在减压条件下浓缩,并且将粗残余物直接用于下一步反应而不经进一步纯化。

[0751] 室温下,将氢化钠 (60%, 在矿物油中, 22mg, 0.545mmol) 加入至6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺 (74mg, 0.363mmol) 和4-异氰酸基-3,5-二异丙基-1-(2,

2,2-三氟乙基)吡唑(100mg,0.363mmol)的THF(3.6 mL)溶液中。30分钟后,用3滴水淬灭反应。将反应在减压条件下浓缩,并且将粗残余物用反相HPLC(2-30%MeCN/0.1%氢氧化铵水溶液)进行纯化,以得到N-((3,5-二异丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(93mg,54%),其为铵盐。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ =7.35(s,1H),6.98(s,1H),4.88(q,J=9.1 Hz,2H),4.34-4.25(m,2H),4.04(t,J=6.0Hz,2H),3.03-2.90(m,1H),2.78-2.64(m,1H),2.18-2.07(m,2H),1.12(d,J=6.9Hz,6H),1.06(d,J=6.9Hz,6H)。MS:m/z 479.2(M+H<sup>+</sup>)。

[0752] 实例59

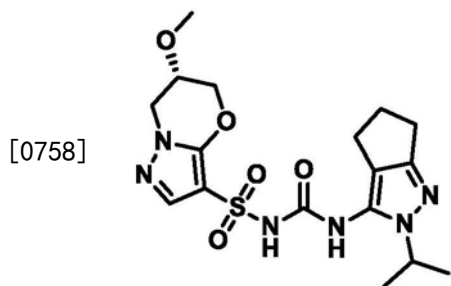
[0753] (S)-N-((3,5-二异丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺铵盐(实例59a)



[0755] (S)-N-((3,5-二异丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺铵盐(经反相HPLC(2-30%MeCN/0.1%氢氧化铵水溶液)纯化;125mg,67%)用针对N-((3,5-二异丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例58)的制备所述的一般程序进行制备,但在第2步将6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺替换为(6S)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺。获得的化合物为铵盐并且为单一已知立体异构体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ =7.42(bs,1H),7.06(bs,1H),4.89(q,J=9.0Hz,2H),4.53(d,J=12.0Hz,1H),4.25-4.09(m,3H),4.00(bs,1H),3.35(s,3H),3.05-2.92(m,1H),2.75-2.66(m,1H),1.12(d,J=6.9Hz,6H),1.06(d,J=7.0,6H)。MS:m/z 509.2(M+H<sup>+</sup>)。

[0756] 实例60

[0757] (S)-N-((2-异丙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡唑-3-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺钠(实例60a)

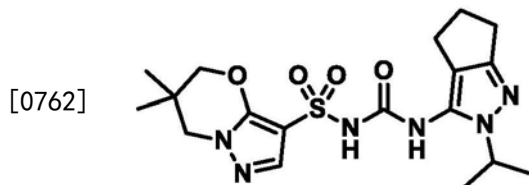


[0759] 在0℃和氮气气氛下,向(S)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(250mg,1.07mmol)的THF(4mL)溶液中加入NaH(60%,在矿物油中,50mg,1.26mmol)。20分钟后,加入3-异氰酸基-2-异丙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡唑(200mg,1.05mmol)。将反应混合物温热至室温,并且继续搅拌12小时。将混合物浓缩,并且

将粗残余物用反相色谱法HPLC (0-30% MeCN/10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 水溶液) 进行纯化, 以得到 (S)-N-(2-异丙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡啶-3-基) 氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺 (83.2mg, 产率: 18%), 其为钠盐。获得单一已知立体异构体。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta=7.99$  (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.56-4.53 (m, 1H), 4.28-4.20 (m, 4H), 4.17-4.01 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.47-2.42 (m, 4H), 2.24-2.11 (m, 2H), 1.25 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H)。MS:  $m/z$  425.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[0760] 实例61

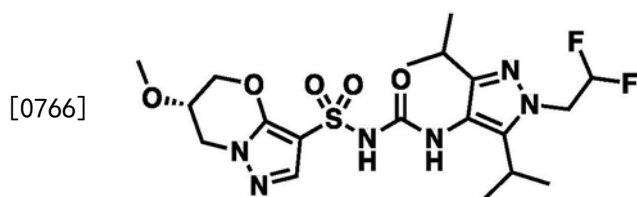
[0761] N-(2-异丙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡啶-3-基) 氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺:



[0763] N-(2-异丙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡啶-3-基) 氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺 (经反相HPLC (0-40% MeCN/0.05%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 水溶液) 纯化), 12.1mg, 产率: 4%) 用针对 (S)-N-(2-异丙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡啶-3-基) 氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺 (实例83) 的制备所述的一般程序进行制备, 但在第1步将 (S)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺替换为6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta=7.82$  (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.25-4.23 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.43-2.40 (m, 4H), 2.21-2.17 (m, 2H), 1.22 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H), 1.01 (s, 6H)。MS:  $m/z$  423.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[0764] 实例62

[0765] (S)-N-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二异丙基-1H-吡啶-4-基) 氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺铵盐 (实例62a)

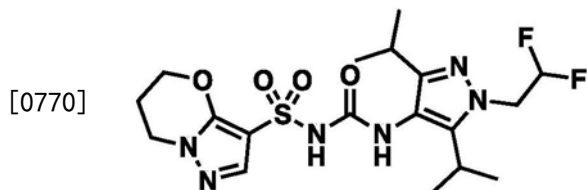


[0767] (S)-N-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二异丙基-1H-吡啶-4-基) 氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺铵盐 (经反相HPLC (2-30% MeCN/0.1% 氢氧化铵水溶液) 纯化; 86.4mg, 45%) 用针对 N-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二异丙基-1H-吡啶-4-基) 氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺 (实例57) 的制备所述的一般程序进行制备, 但在第1步将6,6-二甲基-5,7-二氢吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺替换为(6S)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺。获得的化合物为铵盐并且为单一已知立体异构体。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta=7.31$  (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.24 (tt,  $J=55.4, 4.1\text{Hz}$ , 1H), 4.51-4.30 (m, 3H), 4.21-4.05 (m, 3H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.99-2.86 (m, 1H), 2.81-2.66 (m, 1H),

1.14 (d, J=7.0Hz, 6H), 1.07 (d, J=6.9Hz, 6H)。MS:m/z 491.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0768] 实例63

[0769] N-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺铵盐

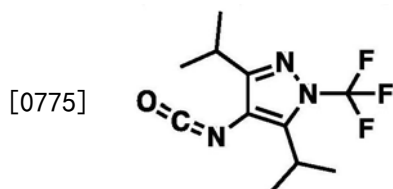


[0771] N-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺铵盐(经反相HPLC(2-30%MeCN/0.1%氢氧化铵水溶液)纯化;58.7mg,33%)用针对N-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例57)的制备所述的一般程序进行制备,但在第1步将6,6-二甲基-5,7-二氢吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺替换为6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺。获得的化合物为铵盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=7.28 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.24 (tt, J=55.4, 4.1Hz, 1H), 4.44-4.30 (m, 2H), 4.29-4.21 (m, 2H), 4.02 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.93 (p, J=7.0Hz, 1H), 2.80-2.65 (m, 1H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.13 (d, J=7.0Hz, 6H), 1.06 (d, J=7.0Hz, 6H)。MS: m/z 461.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0772] 实例64

[0773] (S)-N-((3,5-二异丙基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺铵盐

[0774] 第1步-4-异氰酸基-3,5-二异丙基-1-(三氟甲基)吡唑的合成:



[0776] 将碳酸铯(5.0g, 15mmol)和二溴二氟甲烷(0.93mL, 10mmol)加入至3,5-二异丙基-4-硝基-1H-吡唑(1.0g, 5.1mmol)的乙腈(17mL)溶液中。将反应密封,并且在55℃下加热36小时。将反应用水和乙酸异丙酯进行稀释。将水层用乙酸异丙酯进行萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗残余物直接用于下一步反应而不经进一步纯化。

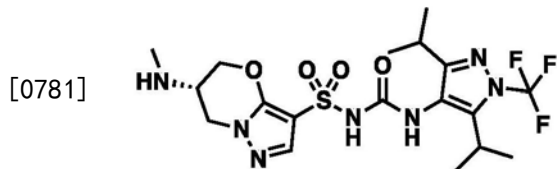
[0777] 在-78℃下,将四氟硼酸银(1.5g, 7.6mmol)加入至粗残余物的二氯甲烷(51mL)溶液中。将反应缓慢温热至室温,并且继续搅拌1小时。将反应用DCM/MeOH稀释,通过硅藻土垫过滤,浓缩,并且将粗残余物直接用于下一步反应而不经进一步纯化。

[0778] 室温下,将盐酸(11.6mol/L, 1.3mL)加入至粗残余物和锌(990mg, 15 mmol)的混合物的乙酸(10mL)溶液中。20分钟后,在减压条件下浓缩反应。将粗残余物用水和乙酸异丙酯进行稀释。将水层用乙酸异丙酯进行萃取。合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗残余物直接用于下一步而不经进一步纯化。

[0779] 将一份三光气(173mg, 0.57mmol)加入至搅拌的3,5-二异丙基-1-(三氟甲基)吡

唑-4-胺 (0.400g, 1.70mmol) 和三乙胺 (0.25mL, 1.79mmol) 的 THF (5.7mL) 溶液中。将混合物加热回流30分钟, 然后冷却至室温。将反应用庚烷稀释, 并且滤出三乙铵盐。将滤液在减压条件下浓缩, 并且将粗残余物直接用于下一步反应而不经进一步纯化。

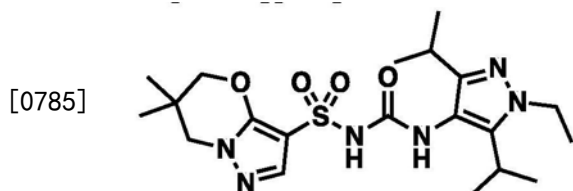
[0780] 第2步-(S)-N-((3,5-二异丙基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺铵盐(实例64a)的合成:



[0782] 室温下, 将氢化钠 (60%, 在矿物油中, 23mg, 0.574mmol) 加入至 2,2,2-三氟-N-甲基-N-[(6S)-3-氨基磺酰基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基]乙酰胺 (126mg, 0.383mmol) 和 4-异氰酸基-3,5-二异丙基-1-(三氟甲基)吡唑 (100mg, 0.383mmol) 的 THF (2.1mL) 溶液中。30分钟后, 用3滴10%氢氧化钠淬灭反应, 并且将反应继续搅拌10分钟。将反应在减压条件下浓缩, 并且将粗残余物用反相HPLC (2-20%MeCN/0.1%氢氧化铵水溶液) 进行纯化, 以得到 (S)-N-((3,5-二异丙基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺 (86.9mg, 46%), 其为铵盐。获得单一已知立体异构体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.37 (s, 1H), 7.30 (bs, 1H), 4.28 (dd, J = 11.0, 2.6Hz, 1H), 4.22-4.05 (m, 2H), 3.84 (dd, J = 12.2, 5.2Hz, 1H), 3.16-3.02 (m, 2H), 2.89-2.69 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.19 (d, J = 7.1Hz, 6H), 1.09 (d, J = 7.0Hz, 6H)。MS: m/z 494.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0783] 实例65

[0784] N-((1-乙基-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺铵盐



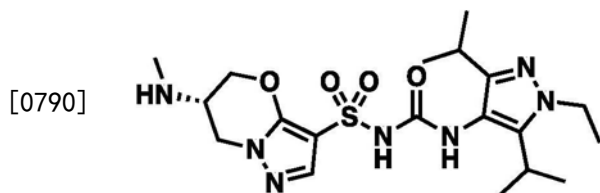
[0786] 将一份三光气 (261mg, 0.853mmol) 加入至搅拌的 1-乙基-3,5-二异丙基-吡唑-4-胺 (0.500g, 2.56mmol) 和三乙胺 (0.380mL, 2.69mmol) 的 THF (8.5mL) 溶液中。将混合物加热回流30分钟, 然后冷却至室温。将反应用庚烷稀释, 并且滤出三乙铵盐。将滤液在减压条件下浓缩, 并且将粗残余物直接用于下一步反应而不经进一步纯化。

[0787] 室温下, 将氢化钠 (60%, 在矿物油中, 27mg, 0.678mmol) 加入至 6,6-二甲基-5,7-二氢吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺 (104.5mg, 0.452mmol) 和 1-乙基-4-异氰酸基-3,5-二异丙基-吡唑 (100mg, 0.452mmol) 的 THF (4.5 mL) 溶液中。30分钟后, 用3滴水淬灭反应。将反应在减压条件下浓缩, 并且将粗残余物用反相HPLC (2-30%MeCN/0.1%氢氧化铵水溶液) 进行纯化, 以得到 N-((1-乙基-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺 (162mg, 79%), 其为铵盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.34 (s, 1H), 6.80 (bs, 1H), 3.98-3.85 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 2.90 (p, J = 7.0Hz, 1H), 2.76-2.62 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 7.0Hz, 6H),

1.09-0.96 (m, 12H)。MS: m/z 453.3 (M+H<sup>+</sup>)。

[0788] 实例66

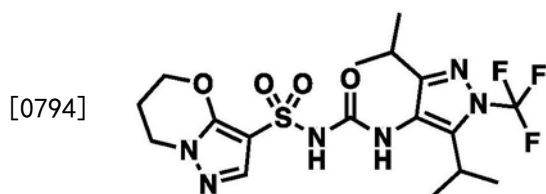
[0789] (S)-N-((1-乙基-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺铵盐(实例66a)



[0791] 室温下,将氢化钠(60%,在矿物油中,27mg,0.678mmol)加入至2,2,2-三氟-N-甲基-N-[(6S)-3-氨基磺酰基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基]乙酰胺(148mg,0.452mmol)和1-乙基-4-异氰酸基-3,5-二异丙基-吡唑(100 mg,0.452mmol)的THF(2.5mL)溶液中。30分钟后,用3滴10%氢氧化钠淬灭反应,并且将反应继续搅拌10分钟。将反应在减压条件下浓缩,并且将粗残余物用反相HPLC(2-20%MeCN/0.1%氢氧化铵水溶液)进行纯化,以得到(S)-N-((1-乙基-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(50.9mg,23%),其为铵盐。获得单一已知立体异构体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ=7.28(s, 1H), 6.71(bs, 1H), 4.25(dd, J=10.9, 2.7Hz, 1H), 4.14(dd, J=12.1, 4.9Hz, 1H), 4.09-3.99(m, 1H), 3.90(q, J=7.1Hz, 2H), 3.79(dd, J=12.0, 5.8Hz, 1H), 3.08(bs, 1H), 2.90(p, J=7.0, 6.5Hz, 1H), 2.34(d, J=5.6Hz, 3H), 1.96(s, 1H), 1.24(t, J=7.1Hz, 3H), 1.15(d, J=7.1Hz, 6H), 1.06(d, J=6.9Hz, 6H)。MS: m/z 454.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0792] 实例67

[0793] N-((3,5-二异丙基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺铵盐



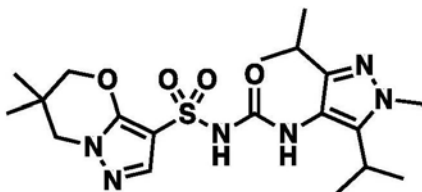
[0795] 室温下,将氢化钠(60%,在矿物油中,23mg,0.574mmol)加入至6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺铵盐(78mg,0.383mmol)和4-异氰酸基-3,5-二异丙基-1-(三氟甲基)吡唑(100mg,0.383mmol)的THF(3.8 mL)溶液中。30分钟后,用3滴水淬灭反应。将反应在减压条件下浓缩,并且将粗残余物用反相HPLC(2-30%MeCN/0.1%氢氧化铵水溶液)进行纯化,以得到N-((3,5-二异丙基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(71.9mg,40%)。获得的化合物为铵盐。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ=7.70-7.30(m, 2H), 4.36(bs, 2H), 4.07(t, J=6.0Hz, 2H), 3.15-3.04(m, 1H), 2.84-2.66(m, 1H), 2.24-2.07(m, 2H), 1.17(d, J=7.0Hz, 6H), 1.09(d, J=6.9Hz, 6H)。MS: m/z 465.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0796] 实例68

[0797] N-((3,5-二异丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-

## 5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺铵盐

[0798]

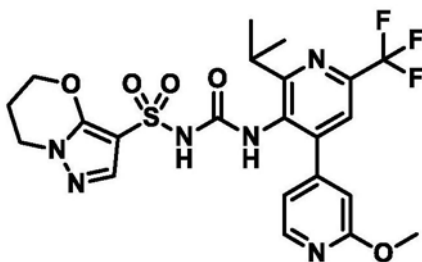


[0799] 室温下,将氢化钠(60%,在矿物油中,29mg,0.72mmol)加入至6,6-二甲基-5,7-二氢吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(112mg,0.482mmol)和4-异氰酸基-3,5-二异丙基-1-甲基-吡唑(100mg,0.482mmol)的THF(4.8 mL)溶液中。30分钟后,用3滴水淬灭反应。将反应在减压条件下浓缩,并且将粗残余物用反相HPLC(2-30%MeCN/0.1%氢氧化铵水溶液)进行纯化,以得到N-((3,5-二异丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(87mg,41%),其为铵盐。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ =7.40(s,1H),6.93(bs,1H),3.98(s,2H),3.79(s,2H),3.62(s,3H),2.90(p,J=7.1Hz,1H),2.73-2.60(m,1H),1.12(d,J=7.1Hz,6H),1.08-0.96(m,12H)。MS:m/z 439.2(M+H<sup>+</sup>)。

[0800] 实例69

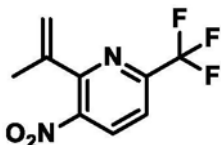
[0801] N-((2-异丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-[4,4'-联吡啶]-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺钠:

[0802]



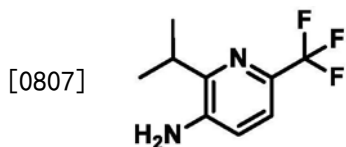
[0803] 第1步-3-硝基-2-(丙-1-烯-2-基)-6-(三氟甲基)吡啶的合成:

[0804]



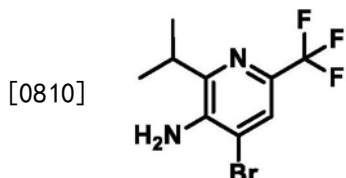
[0805] 在80℃和氮气气氛下,将2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(5.0g,25.44 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(4.7g,27.98 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(1.86g,2.54mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(8.79g,63.59mmol)的混合物在1,4-二噁烷(50mL)和H<sub>2</sub>O(10mL)中搅拌7小时。冷却至室温后,将反应混合物浓缩。将粗残余物用硅胶柱色谱法(0-10%EtOAc的石油醚溶液)进行纯化,以得到3-硝基-2-(丙-1-烯-2-基)-6-(三氟甲基)吡啶(4.68 g,产率:91%),其为淡黄色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ =7.34(d,J=8.4Hz,1H),7.03(d,J=8.4Hz,1H),5.54-5.53(m,1H),5.36-5.34(m,1H),4.22(s,2H),2.18(s,3H)

[0806] 第2步-2-异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺的合成:



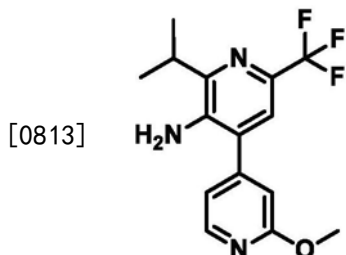
[0808] 在室温和氢气气氛下,将3-硝基-2-(丙-1-烯-2-基)-6-(三氟甲基)吡啶 (4.68g, 23.15mmol) 和10%碳载钯 (2.46g, 23.15mmol) 的混合物在 EtOH (50mL) 中搅拌3小时。将反应混合物通过短硅藻土垫进行过滤。将滤液浓缩,以得到2-异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺 (4.45g, 产率:94%), 其为无色油状物。MS:m/z 205.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0809] 第3步-4-溴-2-异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺的合成:



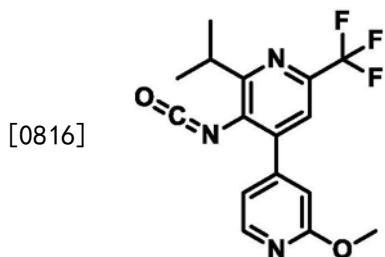
[0811] 室温下,向2-异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺 (500mg, 2.45mmol) 的 MeCN (8mL) 溶液中加入NBS (0.44g, 2.45mmol)。在氮气气氛下,将反应混合物在室温下搅拌1小时。将混合物浓缩,并且将粗残余物用硅胶柱 (0-10%EtOAc的石油醚溶液) 进行纯化,以得到4-溴-2-异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺 (680mg, 产率:98%), 其为淡黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=7.58 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.07-3.01 (m, 1H), 1.32 (d, J=7.2Hz, 6H)。

[0812] 第4步-2-异丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-[4,4'-联吡啶]-3-胺的合成:



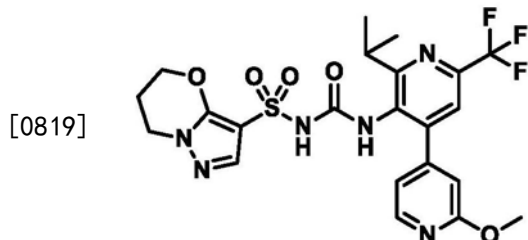
[0814] 在80℃和氮气气氛下,将4-溴-2-异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺 (680 mg, 2.40mmol)、(2-甲氧基吡啶-4-基)硼酸 (551mg, 3.60mmol)、Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (176mg, 0.24mmol) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (830mg, 6.01mmol) 的混合物在1,4-二噁烷 (8mL) 中搅拌3小时。冷却至室温后,将反应混合物浓缩。将粗残余物用硅胶柱 (0-20%EtOAc的石油醚溶液) 进行纯化,以得到2-异丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-[4,4'-联吡啶]-3-胺 (700mg, 产率:94%), 其为淡黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=8.30 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.96 (d, J=6.4Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.07-3.02 (m, 1H), 1.35 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[0815] 第5步-3-异氰酸基-2-异丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-4,4'-联吡啶的合成:



[0817] 向2-异丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-[4,4'-联吡啶]-3-胺(200mg,0.64 mmol)和三乙胺(0.13mL,0.64mmol)的THF(5mL)溶液中加入三光气(76mg,0.26mmol)。将混合物在70℃下搅拌2小时。冷却至室温后,将混合物通过硅胶塞过滤,以除去三乙胺盐酸盐。将滤液在减压条件下浓缩,以得到3-异氰酸基-2-异丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-4,4'-联吡啶(180mg,产率:83%),其为棕色油状物并且直接用于下一步。

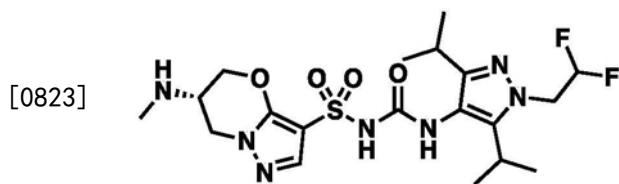
[0818] 第6步-N-((2-异丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-[4,4'-联吡啶]-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例69)的合成:



[0820] 在0℃下,向6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(180mg,0.89mmol)的THF(5mL)溶液中加入NaH(60%,在矿物油中,26mg,1.06 mmol)。20分钟后,加入3-异氰酸基-2-异丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-4,4'-联吡啶(300mg,0.89mmol)。将反应混合物温热至室温,并且继续搅拌12小时。将混合物浓缩,并且将粗残余物用反相色谱法(MeCN 22-52%/10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>水溶液)进行纯化,以得到N-((2-异丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-[4,4'-联吡啶]-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(155mg,产率:30%),其为钠盐。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ= 8.13-8.12(m,2H), 7.65(s,1H), 7.36(s,1H), 6.94(d,J=4.8Hz,1H), 6.89(s,1H), 4.36-4.34(m,2H), 4.11-4.08(m,2H), 3.88(s,3H), 3.39-3.37(m,1H), 2.20-2.17(m,2H), 1.14(d,J=6.4Hz,6H)。MS:m/z 541.0(M+H<sup>+</sup>)。

[0821] 实例70

[0822] (S)-N-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺铵盐(实例70a)

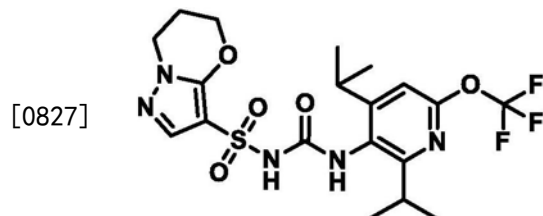


[0824] (S)-N-((1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺铵盐(经反相HPLC(2-30% MeCN/0.1%氢氧化铵水溶液)纯化;71.7mg,38%)用针对(S)-N-((1-乙基-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例66)的制备所述的一般程序进行制备,但在第1步将1-乙基-4-异氰酸基-3,5-二异丙基-吡唑替换为1-(2,2-二氟乙基)-4-异氰酸基-3,5-二异丙基-吡唑。获得的化合物为铵盐并且为单一已知立体异构体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ=7.28(s,1H), 6.79(s,1H), 6.51-5.97(m,1H), 4.36(td,J=14.6,4.1Hz,2H), 4.25(dd,J=11.0,2.7Hz,1H), 4.14(dd,J=12.1,4.9Hz,1H), 4.04(dd,J=11.0,6.3Hz,1H), 3.79(dd,J=12.1,5.7Hz,1H),

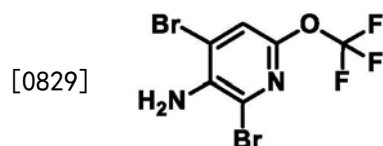
3.13-3.01 (m, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.83- 2.65 (m, 1H), 2.34 (d, J=5.0Hz, 3H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.14 (d, J=7.0Hz, 6H), 1.06 (d, J=6.9Hz, 6H)。MS:m/z 490.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0825] 实例71

[0826] N-((2,4-二异丙基-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺钠:

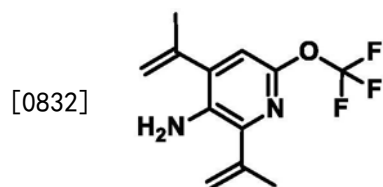


[0828] 第1步-2,4-二溴-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-胺的合成:



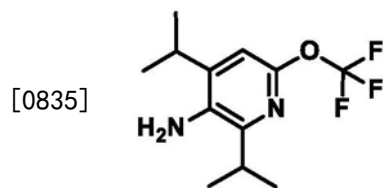
[0830] 在0℃和氮气气氛下,将Br<sub>2</sub> (0.25mL, 4.87mmol)的HOAc (3mL) 溶液逐滴加入至搅拌的6-(三氟甲氧基)吡啶-3-胺 (400mg, 2.25mmol)的 EtOH (15mL)和HOAc (1.5mL) 溶液中。添加完成后,将反应温热至室温,并且继续搅拌15小时。对反应混合物浓缩。将DCM (30mL)和饱和 NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (20mL) 加入至粗残余物中。将水层用DCM (50mL×3) 进行萃取。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物用柱色谱法 (0-10%EtOAc的石油醚溶液) 进行纯化,以得到2,4-二溴-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-胺 (670mg, 产率:89%), 其为淡黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=7.18 (s, 1H), 4.59 (s, 2H)。

[0831] 第2步-2,4-二(丙-1-烯-2-基)-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-胺的合成:



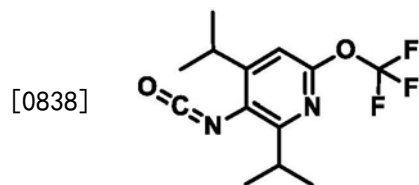
[0833] 在100℃和氮气气氛下,将2,4-二溴-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-胺 (670mg, 1.99mmol)、异丙烯基硼酸频哪醇酯 (771mg, 4.59mmol)、Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (146 mg, 0.2mmol) 和 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.28g, 6.98mmol) 的混合物在1,4-二噁烷 (15 mL) 和水 (1.5mL) 中搅拌8小时。冷却至室温后,将反应混合物浓缩。将粗残余物用硅胶柱色谱法 (0-10%EtOAc的石油醚溶液) 进行纯化,以得到 2,4-二(丙-1-烯-2-基)-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-胺 (450mg, 产率:87%), 其为淡黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=6.64 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.43-5.33 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

[0834] 第3步-2,4-二异丙基-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-胺的合成:



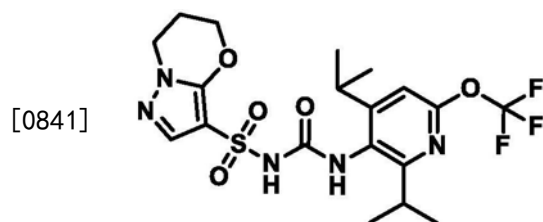
[0836] 向搅拌的2,4-二(丙-1-烯-2-基)-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-胺(450mg, 1.74 mmol)的EtOH(8mL)溶液中加入10%碳载钯(19mg, 0.17mmol), 并且在室温和氢气气氛下将混合物搅拌2小时。将反应混合物通过短硅藻土垫进行过滤。将滤液浓缩, 以得到2,4-二异丙基-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-胺(390 mg, 产率: 85%), 其为淡黄色油状物。MS: m/z 263.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0837] 第4步-3-异氰酸基-2,4-二异丙基-6-(三氟甲氧基)吡啶的合成:



[0839] 在0℃和氮气气氛下, 向搅拌的2,4-二异丙基-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-胺(150mg, 0.57mmol)和三乙胺(0.2mL, 1.43mmol)的THF(5mL)溶液中加入三光气(85mg, 0.29mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌1.5小时。冷却至室温后, 将反应混合物过滤。用EtOAc(5mL)洗涤过滤器。将滤液浓缩, 以得到3-异氰酸基-2,4-二异丙基-6-(三氟甲氧基)吡啶(160mg, 产率: 97%), 其为黄色油状物并且直接用于下一步。

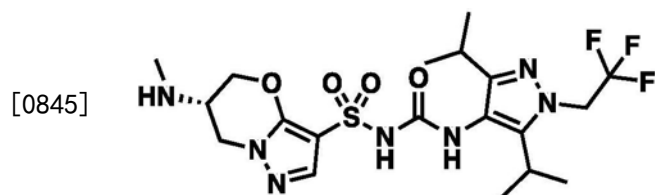
[0840] 第5步-N-((2,4-二异丙基-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例71)的合成:



[0842] 在0℃下, 向6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(100mg, 0.49mmol)的THF(5mL)溶液中加入NaH(60%, 在矿物油中, 26mg, 0.64mmol)。20分钟后, 加入3-异氰酸基-2,4-二异丙基-6-(三氟甲氧基)吡啶(156mg, 0.54mmol)。30分钟后, 加入6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(85mg, 0.42mmol)的THF溶液。将反应混合物温热至室温, 并且继续搅拌12小时。将混合物浓缩, 并且将粗残余物用反相色谱法(MeCN 0-60%/0.1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>水溶液)进行纯化, 以得到N-((2,4-二异丙基-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(147.3mg, 产率: 57%), 其为钠盐。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=7.96(s, 1H), 7.53(s, 1H), 6.98(s, 1H), 4.41-4.39(m, 2H), 4.10-4.07(m, 2H), 3.13-3.02(m, 1H), 3.01-2.88(m, 1H), 2.24-2.12(m, 2H), 1.07-1.03(m, 12H)。MS: m/z 492.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0843] 实例72

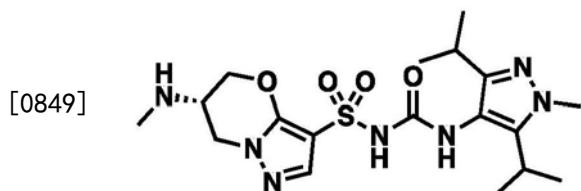
[0844] (S)-N-((3,5-二异丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺铵盐(实例72a)



[0846] (S)-N-((3,5-二异丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺铵盐(经反相 HPLC(2-20% MeCN/0.1% 氢氧化铵水溶液)纯化;91.2mg,46%)用针对 (S)-N-((1-乙基-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例66)的制备所述的一般程序进行制备,但在第1步将1-乙基-4-异氰酸基-3,5-二异丙基-吡唑替换为4-异氰酸基-3,5-二异丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑。获得的化合物为铵盐并且为单一已知对映异构体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ =7.28(s,1H),6.84(s,1H),4.85(q,J=9.0Hz,2H),4.25(dd,J=10.8,2.7Hz,1H),4.20-4.09(m,1H),4.04(dd,J=11.0,6.3Hz,1H),3.79(dd,J=12.1,5.8Hz,1H),3.12-3.03(m,1H),3.01-2.86(m,1H),2.80-2.65(m,1H),2.34(d,J=5.8Hz,3H),2.01-1.91(m,1H),1.14(d,J=6.9Hz,6H),1.06(d,J=6.9Hz,6H)。MS:m/z 508.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0847] 实例73

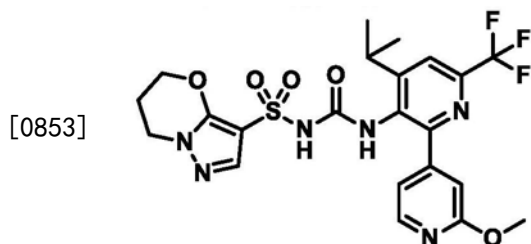
[0848] (S)-N-((3,5-二异丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺铵盐(实例73a)



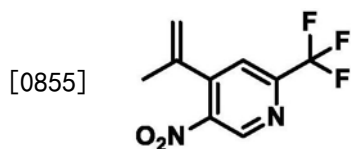
[0850] (S)-N-((3,5-二异丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺铵盐(经反相HPLC(2-20% MeCN/0.1% 氢氧化铵水溶液)纯化;50.4mg,24%)用针对(S)-N-((1-乙基-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例66)的制备所述的一般程序进行制备,但在第1步将1-乙基-4-异氰酸基-3,5-二异丙基-吡唑替换为4-异氰酸基-3,5-二异丙基-1-甲基-吡唑。获得的化合物为铵盐并且为单一已知对映异构体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ =7.28(s,1H),6.74(s,1H),4.25(dd,J=11.0,2.7Hz,1H),4.15(dd,J=12.1,4.9Hz,1H),4.04(dd,J=11.0,6.3Hz,1H),3.79(dd,J=12.1,5.7Hz,1H),3.61(s,3H),3.13-3.03(m,1H),2.98-2.82(m,1H),2.80-2.65(m,1H),2.34(s,3H),2.02-1.90(m,1H),1.14(d,J=7.1Hz,6H),1.05(d,J=6.9Hz,6H)。MS:m/z 440.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0851] 实例74

[0852] N-((4-异丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺钠:

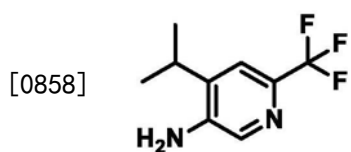


[0854] 第1步-5-硝基-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶的合成:



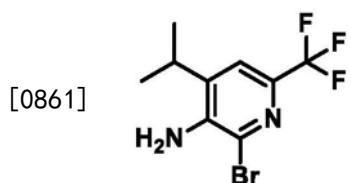
[0856] 在80℃和氮气气氛下,将4-氯-5-硝基-2-(三氟甲基)吡啶(500mg,2.21 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧化杂环戊硼烷(0.41g,2.43 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0.16g,0.22mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.76g,5.52mmol)的混合物在1,4-二噁烷(8mL)和H<sub>2</sub>O(2mL)中搅拌3小时。冷却至室温后,将反应混合物浓缩。将粗残余物用硅胶柱(0-10%EtOAc的石油醚溶液)进行纯化,以得到5-硝基-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶(420mg,产率:82%),其为淡黄色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ=9.12(s,1H),7.69(s,1H),5.40(s,1H),5.15(s,1H),2.14(s,3H)

[0857] 第2步-4-异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺的合成:



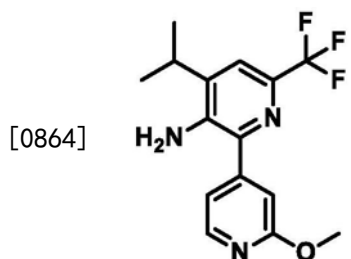
[0859] 在室温和氢气气氛下,将5-硝基-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶(420mg,1.81mmol)和10%碳载钯(190mg,1.81mmol)的混合物在EtOH(8mL)中搅拌3小时。将反应混合物通过短硅藻土垫进行过滤。将滤液浓缩,以得到4-异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(300mg,产率:81%),其为无色油状物并且直接用于下一步。MS:m/z 205.2(M+H<sup>+</sup>)。

[0860] 第3步-2-溴-4-异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺的合成:



[0862] 室温下,向4-异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(300mg,1.47mmol)的MeCN(6mL)溶液中加入NBS(261mg,1.47mmol)。3小时后,将反应混合物浓缩,并且将粗残余物用硅胶柱(0-10%EtOAc的石油醚溶液)进行纯化,以得到2-溴-4-异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(350mg,产率:84%),其为淡黄色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ=7.37(s,1H),4.52(s,2H),3.07-3.01(m,1H),1.32(d,J=7.2Hz,6H)

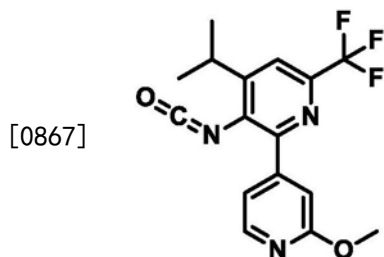
[0863] 第4步-4-异丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-3-胺的合成:



[0865] 在80℃和氮气气氛下,将2-溴-4-异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(300 mg,1.06mmol)、(2-甲氧基吡啶-4-基)硼酸(243mg,1.59mmol),Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(78mg,0.11mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(366mg,2.65mmol)的混合物在1,4-二噁烷(8mL)中搅拌3小时。冷却至室温后,将反

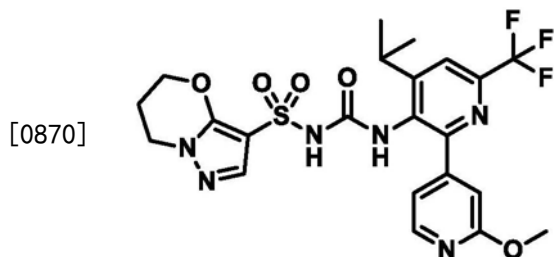
应混合物浓缩。将粗残余物用硅胶柱 (0-20% EtOAc 的石油醚溶液) 进行纯化, 以得到 4-异丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-3-胺 (290mg, 产率: 94%), 其为淡黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.30 (d, J = 5.2Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.17 (d, J = 5.2Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.96-2.88 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.8Hz, 6H)

[0866] 第5步-3-异氰酸基-4-异丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-2,4'-联吡啶的合成:



[0868] 在 0°C 和氮气气氛下, 向 4-异丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-3-胺 (100mg, 0.32mmol) 和三乙胺 (0.13mL, 0.32mmol) 的 THF (4mL) 溶液中加入三光气 (38mg, 0.13mmol)。将反应混合物在 70°C 下搅拌 2 小时。冷却至室温后, 将混合物通过硅胶塞过滤, 以除去三乙胺盐酸盐。将滤液在减压条件下浓缩, 以得到 3-异氰酸基-4-异丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-2,4'-联吡啶 (180mg, 产率: 92%), 其为棕色油状物并且直接用于下一步。

[0869] 第6步-N-((4-异丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺 (实例74) 的合成:

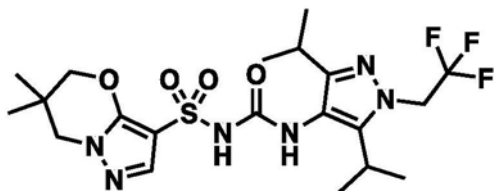


[0871] 在 0°C 下, 向 6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺 (180mg, 0.89mmol) 的 THF (5mL) 溶液中加入 NaH (60%, 在矿物油中, 26mg, 1.06 mmol)。20 分钟后, 加入 3-异氰酸基-4-异丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-2,4'-联吡啶 (300mg, 0.89mmol)。将反应混合物温热至室温, 并且继续搅拌 12 小时。将反应混合物浓缩, 并且将粗残余物用反相色谱法 (MeCN 24-54%/10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 水溶液) 进行纯化, 以得到 N-((4-异丙基-2'-甲氧基-6-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺 (9.2mg, 产率: 2%), 其为钠盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.13-8.12 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.94 (d, J = 4.8Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.35-4.32 (m, 2H), 4.11-4.08 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.19-3.16 (m, 1H), 2.19-2.16 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.4Hz, 6H)。MS: m/z 541.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0872] 实例75

[0873] N-((3,5-二异丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺铵盐

[0874]

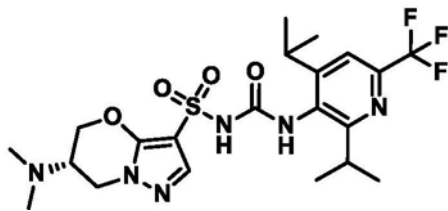


[0875] N-((3,5-二异丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺铵盐(经反相HPLC (2-20% MeCN/0.1% 氢氧化铵水溶液) 纯化; 115mg, 62%) 用针对N-((3,5-二异丙基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例58)的制备所述的一般程序进行制备,但在第2步将6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺替换为6,6-二甲基-5,7-二氢吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺。获得的化合物为铵盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=7.45 (bs, 1H), 7.07 (bs, 1H), 4.90 (q, J=9.0Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.98 (p, J=7.0Hz, 1H), 2.76-2.59 (m, 1H), 1.11 (d, J=6.9Hz, 6H), 1.08-0.97 (m, 12H)。MS:m/z 507.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0876] 实例76

[0877] (S)-N-((2,4-二异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(二甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例76a)

[0878]

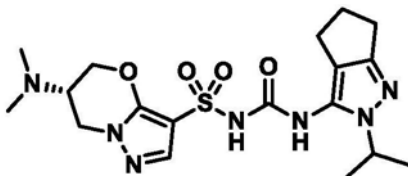


[0879] (S)-N-((2,4-二异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(二甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(经反相HPLC (21-51% MeCN/0.1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>水溶液) 纯化, 27.8mg, 产率: 16%) 用针对(S)-N-((2,4-二异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例80)的制备所述的一般程序进行制备,但在第5步将(S)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺替换为(6S)-6-(二甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺。获得单一已知立体异构体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=11.06 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.61-7.60 (m, 2H), 4.49-4.47 (m, 2H), 4.25-4.18 (m, 2H), 3.17-3.15 (m, 1H), 3.03-3.01 (m, 1H), 2.93-2.91 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.20-0.97 (m, 12H)。MS:m/z 519.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0880] 实例77

[0881] (S)-6-(二甲基氨基)-N-((2-异丙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡唑-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例77a)

[0882]

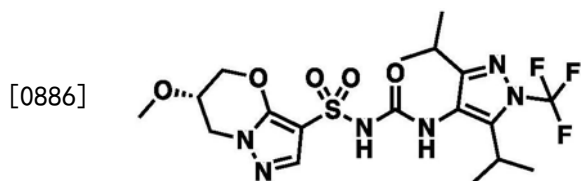


[0883] (S)-6-(二甲基氨基)-N-((2-异丙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡唑-3-基)

氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(经反相HPLC(67-77% MeCN/10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>水溶液)纯化,12.1mg,产率:4%)用针对(S)-N-((2-异丙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡唑-3-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例83)的制备所述的一般程序进行制备,但在第1步将(S)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺替换为(S)-6-(二甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺。获得单一已知立体异构体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ =7.99(s,1H),7.48(s,1H),4.41-4.39(m,2H),4.25-4.20(m,2H),4.18-4.14(m,1H),2.92-2.88(m,1H),2.50-2.42(m,4H),2.26(s,6H),2.24-2.21(m,2H),1.25(d,J=6.8Hz,6H)。MS:m/z 438.1(M+H<sup>+</sup>)。

[0884] 实例78

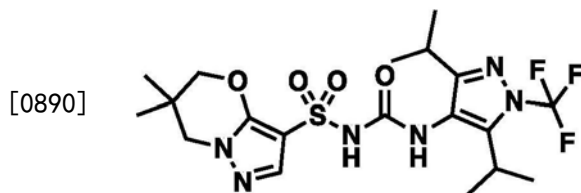
[0885] (S)-N-((3,5-二异丙基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例78a)



[0887] (S)-N-((3,5-二异丙基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(经反相HPLC(2-30%MeCN/水溶液)纯化;78.4mg,41%)用针对N-((3,5-二异丙基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例67)的制备所述的一般程序进行制备,但在第1步将6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺替换为(6S)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺。获得单一已知立体异构体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ =7.55-7.27(m,2H),4.53(d,J=12.0Hz,1H),4.26-4.10(m,3H),4.00(bs,1H),3.35(s,3H),3.15-3.05(m,1H),2.86-2.69(m,1H),1.19(d,J=7.0Hz,6H),1.09(d,J=7.1Hz,6H)。MS:m/z 495.2(M+H<sup>+</sup>)。

[0888] 实例79

[0889] N-((3,5-二异丙基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺

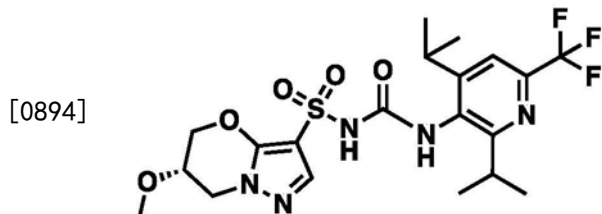


[0891] N-((3,5-二异丙基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(经反相HPLC(2-30%MeCN/水溶液)纯化;53.3mg,28%)用针对N-((3,5-二异丙基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(实例67)的制备所述的一般程序进行制备,但在第1步将6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺替换为6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺。获得单一已知立体异构体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ =10.77(s,1H),7.76-7.49(m,2H),4.10(s,2H),3.86(s,2H),3.15-3.06(m,

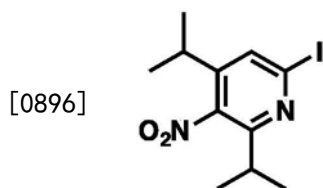
1H), 2.76-2.66 (m, 1H), 1.16 (d, J=7.0Hz, 6H), 1.08 (d, J=6.9Hz, 6H), 1.03 (s, 6H)。MS: m/z 493.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0892] 实例80

[0893] (S)-N-((2,4-二异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺铵盐(实例80a)

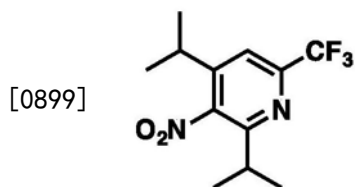


[0895] 第1步-6-碘-2,4-二异丙基-3-硝基吡啶的合成:



[0897] 在室温和氮气气氛下,向6-氯-2,4-二异丙基-3-硝基吡啶(1g,4.12 mmol)和NaI(1.85g,12.36mmol)的MeCN(10mL)溶液中逐滴加入 TMSCl(716mg,6.59mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。冷却至室温后,用水(50mL)淬灭反应,并且用EtOAc(20mL×2)进行萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,然后浓缩。将粗残余物用硅胶柱(石油醚)进行纯化,以得到6-碘-2,4-二异丙基-3-硝基吡啶(370mg,产率:27%),其为黄色固体。MS:m/z 334.9 (M+H<sup>+</sup>)。

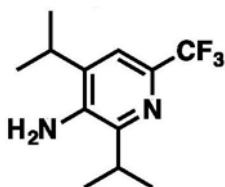
[0898] 第2步-2,4-二异丙基-3-硝基-6-(三氟甲基)吡啶的合成:



[0900] 在室温和氮气气氛下,向6-碘-2,4-二异丙基-3-硝基吡啶(880mg,2.63 mmol)的DMF(50mL)溶液中加入2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(3.54 g,18.43mmol)、CuI(3.51g,18.43mmol)。将混合物在70℃下搅拌16小时。冷却至室温后,用水(50mL)淬灭反应。将所得混合物过滤,并且将滤液用 EtOAc(50mL×2)进行萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,然后浓缩。将粗残余物用硅胶柱(石油醚)进行纯化,以得到2,4-二异丙基-3-硝基-6-(三氟甲基)吡啶(540mg,产率:74%),其为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>):δ=7.57(s,1H),2.95-2.84(m,1H),2.82-2.70(m,1H),1.28(d,J=6.8,6H),1.25(d,J=6.8,6H)。MS:m/z 276.9 (M+H<sup>+</sup>)。

[0901] 第3步-2,4-二异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺的合成:

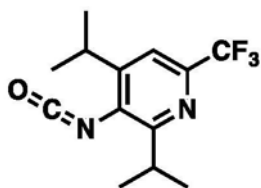
[0902]



[0903] 向2,4-二异丙基-3-硝基-6-(三氟甲基)吡啶 (540mg, 1.95mmol) 的 EtOH (34mL) 溶液中加入10%碳载钯 (228mg, 2.15mmol)。在氢气气氛下 (15psi), 将混合物在室温下搅拌16小时。将反应通过硅藻土塞进行过滤。将滤液浓缩, 以得到2,4-二异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺 (418mg, 产率: 87%), 其为无色液体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.27 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.11-2.99 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.8, 6H), 1.28 (d, J = 6.8, 6H)。MS: m/z 247.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0904] 第4步-3-异氰酸基-2,4-二异丙基-6-(三氟甲基)吡啶的合成:

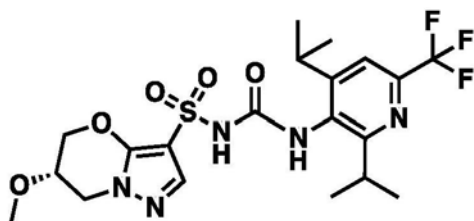
[0905]



[0906] 向2,4-二异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺 (100mg, 0.41mmol) 和三乙胺 (0.08mL, 0.61mmol) 的无水THF (2mL) 溶液中加入三光气 (60mg, 0.20 mmol)。将混合物在70℃下搅拌1小时。冷却至室温后, 将混合物过滤并且浓缩, 以得到3-异氰酸基-2,4-二异丙基-6-(三氟甲基)吡啶 (111mg粗产物, 纯度: 82%), 其为白色固体。

[0907] 第5步-(S)-N-((2,4-二异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺铵盐 (实例80) 的合成:

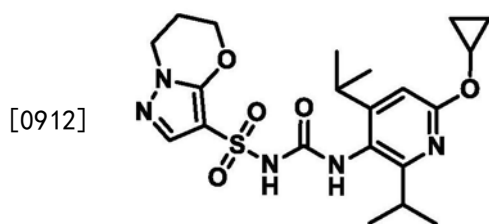
[0908]



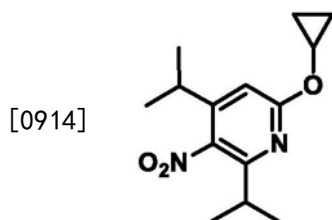
[0909] 在0℃和氮气气氛下, 向(S)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺 (78mg, 0.33mmol) 的无水THF (5mL) 和DMF (1mL) 溶液中加入NaH (60%, 在矿物油中, 16mg, 0.40mmol)。15分钟后, 加入3-异氰酸基-2,4-二异丙基-6-(三氟甲基)吡啶 (109mg, 0.40mmol) 的 THF (2.5mL) 溶液。将反应混合物温热至室温, 并且继续搅拌16小时。将混合物浓缩, 并且将粗残余物用反相色谱法 (MeCN 22-52%/0.1%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>水溶液) 进行纯化, 以得到(S)-N-((2,4-二异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺 (98.6mg, 产率: 57%), 其为铵盐。获得单一已知立体异构体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 11.04 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 4.65 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 11.6Hz, 1H), 4.26-4.20 (m, 2H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.19-3.10 (m, 1H), 3.05-2.94 (m, 1H), 1.15-1.01 (m, 12H)。MS: m/z 506.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0910] 实例81

[0911] N-((6-环丙氧基-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺钠

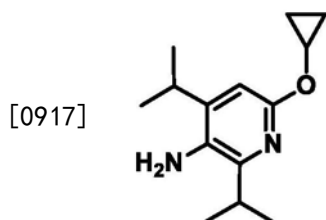


[0913] 第1步-6-环丙氧基-2,4-二异丙基-3-硝基吡啶的合成:



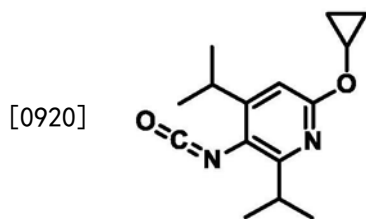
[0915] 向6-氯-2,4-二异丙基-3-硝基吡啶 (518mg, 2.13mmol) 和 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2.1 g, 6.4mmol) 在DMSO (26mL) 中的混合物中加入环丙醇 (1.24g, 21.34 mmol)。在氮气气氛下, 将反应混合物在40℃下搅拌16小时。冷却至室温后, 将反应混合物用水 (50mL) 稀释。将水层用EtOAc (50mL×3) 进行萃取。将合并的有机层用盐水 (100mL×2) 洗涤, 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤, 并且浓缩。将粗残余物用硅胶柱 (10%EtOAc的石油醚溶液) 进行纯化, 以得到6-环丙氧基-2,4-二异丙基-3-硝基吡啶 (116mg, 产率: 21%), 其为黄色油状物。MS:m/z 265.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0916] 第2步-6-环丙氧基-2,4-二异丙基吡啶-3-胺的合成:



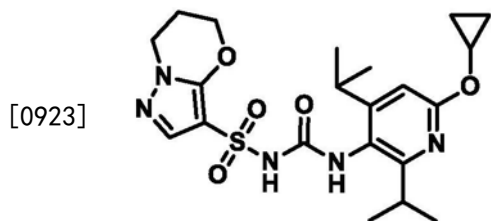
[0918] 在80℃和氮气气氛下, 将6-环丙氧基-2,4-二异丙基-3-硝基吡啶 (178 mg, 0.67mmol)、 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (180mg, 3.37mmol) 和Fe粉 (188mg, 3.37mmol) 在EtOH (10mL) 和水 (2mL) 中的混合物搅拌5小时。冷却至室温后, 将反应混合物通过短硅藻土垫进行过滤。将硅藻土垫用EtOAc (5mL×3) 进行洗涤。在减压条件下浓缩滤液。将粗残余物用硅胶柱 (10-20%EtOAc/石油醚) 进行纯化, 以得到6-环丙氧基-2,4-二异丙基吡啶-3-胺 (110mg, 产率: 51%), 其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =6.54 (s, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.94-2.89 (m, 1H), 1.29 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.25 (d, J=6.8Hz, 6H), 0.79-0.69 (m, 4H)

[0919] 第3步-6-环丙氧基-3-异氰酸基-2,4-二异丙基吡啶的合成:



[0921] 向6-环丙氧基-2,4-二异丙基吡啶-3-胺 (110mg, 0.47mmol) 和三乙胺 (0.18mL, 1.26mmol) 的THF (10mL) 溶液中加入三光气 (56mg, 0.19 mmol)。在氮气气氛下, 将反应混合物在70℃下搅拌2小时。冷却至室温后, 将反应混合物过滤以除去三乙胺盐。将包含6-环丙氧基-3-异氰酸基-2,4-二异丙基吡啶的滤液作为THF溶液直接用于下一步。

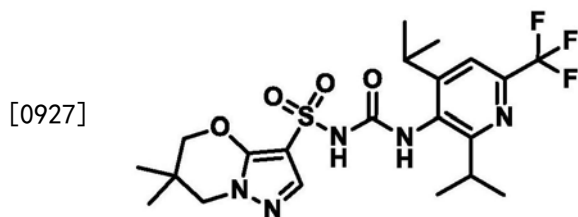
[0922] 第4步-N-((6-环丙氧基-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺 (实例81) 的合成:



[0924] 在0℃和氮气气氛下, 向6-环丙氧基-3-异氰酸基-2,4-二异丙基吡啶 (109mg, 0.42mmol) 的THF (10mL) 和DMF (2mL) 溶液中加入NaH (60%, 在矿物油中, 25mg, 0.63mmol)。30分钟后, 加入6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺 (85mg, 0.42mmol) 的THF溶液。将反应混合物温热至室温, 搅拌16小时。将反应混合物浓缩, 并且将粗残余物用反相色谱法 (MeCN 23-53/10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>水溶液) 进行纯化, 以得到N-((6-环丙氧基-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺 (110mg, 产率: 54%), 其为钠盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=7.67 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.42-4.40 (m, 2H), 4.16-4.14 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 2H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.20-2.18 (m, 2H), 1.05 (d, J=5.2Hz, 12H), 0.76-0.71 (m, 2H), 0.64-0.60 (m, 2H)。MS: m/z 464.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0925] 实例82

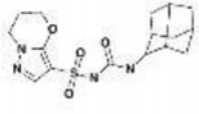
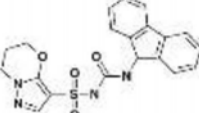
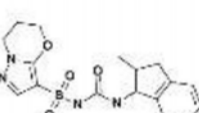

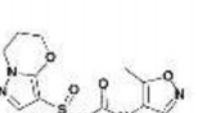
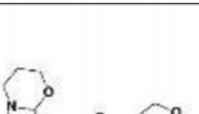
[0926] N-((2,4-二异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺:



[0928] N-((2,4-二异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺 (经反相色谱法HPLC (22-52% MeCN/0.1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>水溶液) 纯化, 59.6mg, 产率: 33%) 用针对(S)-N-((2,4-二异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺 (实例80) 的制备所述的一般程序进行制备, 但在第5步将(S)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺替换为6,6-二甲基-5,7-二氢吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=11.02 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.23-3.07 (m, 1H), 3.04-2.90 (m, 1H), 1.20-1.05 (m, 12H), 1.04 (s, 6H)。MS: m/z 504.1 (M+H<sup>+</sup>)。

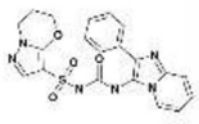
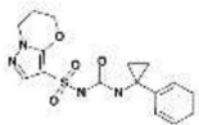
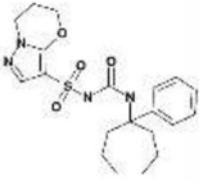
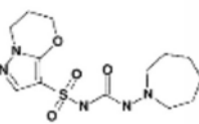
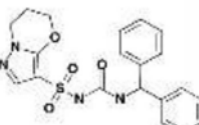
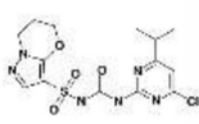
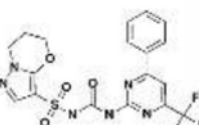
[0929] 表A1中还提供了示例性化合物和化学数据。

[0930] 表A1

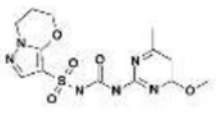
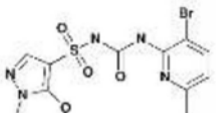
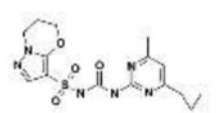

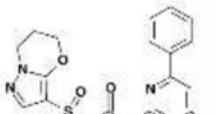
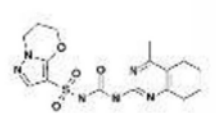
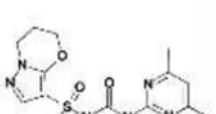
化合物	名称	m/z [M+1]	<sup>1</sup> H NMR 数据
	N-(((1R,3S,5r)-金刚烷-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	381	
	N-((9H-芴-9-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	411	
	N-((2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	377	
	N-((2,6-二甲基哌啶-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	358	
	N-((5-甲基-3-苯基异噁唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	404	
	N-(哌啶-4-基氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	379	

[0931]

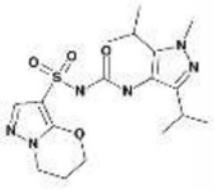
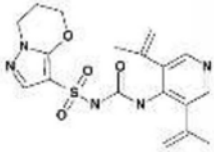
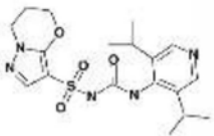
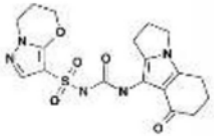
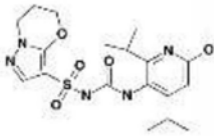
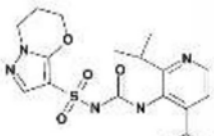
[0932]

	N-((2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	439	
	N-((1-苯基环丙基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	363	
	N-((1-苯基环庚基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	419	
	N-(氮杂环庚烷-1-基氨基甲酰基)-6,7N-(氮杂环庚烷-1-基氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	344	
	N-(二苯甲基氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	413	
	N-((4-氯-6-异丙基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	401	
	N-((4-苯基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	469	

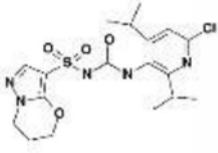
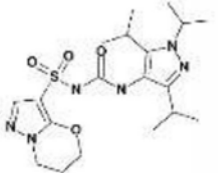
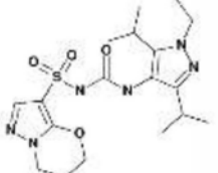
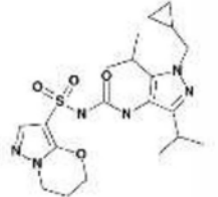
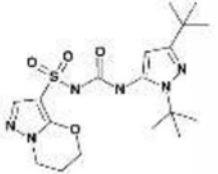
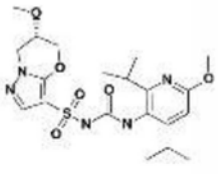
[0933]

	<p>N-((4-甲氧基-6-甲基咪唑-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺</p>	369	
	<p>N-((3-溴-6-甲基咪唑-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺</p>	417	
	<p>N-((4-环丙基-6-甲基咪唑-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺</p>	379	
	<p>N-((4,6-二叔丁基咪唑-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺</p>	437	
	<p>N-((3-苯基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[c]吡啶-1-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺</p>	440	
	<p>N-((4-甲基-5,6,7,8-四氢喹唑啉-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺</p>	393	
	<p>N-((4,6-二甲基咪唑-2-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺</p>	353	

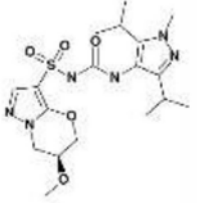
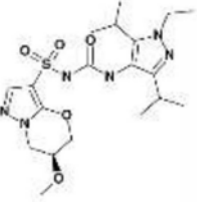
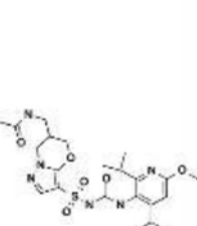
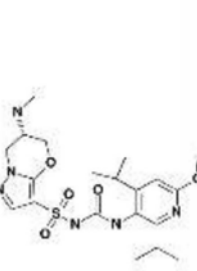
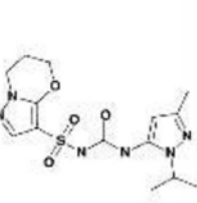
[0934]

	N-((3,5-二异丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	411	
	N-((3,5-二(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	403.8	(400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ = 8.26 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.41 (t, $J$ = 4.8 Hz, 2H), 4.11 (t, $J$ = 5.6 Hz, 2H), 2.21-2.15 (m, 2H), 1.92 (s, 6H).
	N-((3,5-二异丙基吡啶-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	408.1	(400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ = 8.33 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.39 (t, $J$ = 4.0 Hz, 2H), 4.09 (t, $J$ = 6.0 Hz, 2H), 2.97-2.94 (m, 2H), 2.19-2.15 (m, 2H), 1.12 (d, $J$ = 6.8 Hz, 12H).
	N-((8-氧代-2,3,5,6,7,8-六氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-9-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	419.8	(400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ = 11.17 (brs, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.43 (t, $J$ = 5.2 Hz, 2H), 4.09 (t, $J$ = 5.6 Hz, 2H), 3.82 (t, $J$ = 6.8 Hz, 2H), 2.84 (t, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 2.67 (t, $J$ = 6.0 Hz, 2H), 2.34-2.26 (m, 4H), 2.21-2.18 (m, 2H), 1.99-1.95 (m, 2H).
	N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	438.1	(400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ = 10.71 (brs, 1H), 7.70 (brs, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.45 (t, $J$ = 4.8 Hz, 2H), 4.11 (t, $J$ = 5.6 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 2H), 1.22-0.94 (m, 12H).
	N-((2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	407.9	(400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ = 10.81 (brs, 1H), 8.35 (d, $J$ = 4.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.14 (d, $J$ = 4.8 Hz, 1H), 4.44 (t, $J$ = 4.8 Hz, 2H), 4.11 (t, $J$ = 6.0 Hz, 2H), 3.11-3.04 (m, 1H),

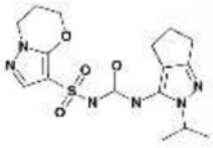
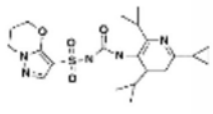
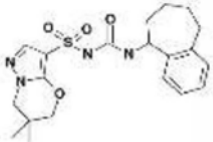
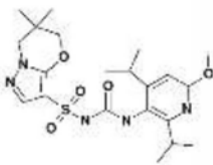
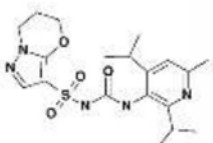
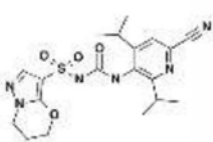
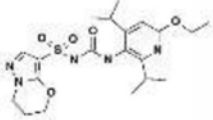
[0935]

			2.94-2.88 (m, 1H), 2.23-2.18 (m, 2H), 1.06 (d, $J = 6.0$ Hz, 12H)。
	N-((6-氯-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	441.8	(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : $\delta = 7.94$ (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.42 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.10 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.08-3.04 (m, 1H), 2.92-2.89 (m, 1H), 2.20-2.17 (m, 2H), 1.15-1.00 (m, 12H)。
	N-((1,3,5-三异丙基-1H-吡啶-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	439	
	N-((1-乙基-3,5-二异丙基-1H-吡啶-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	425	
	N-((1-(环丙基甲基)-3,5-二异丙基-1H-吡啶-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	451	
	N-((1,3-二叔丁基-1H-吡啶-5-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	425	
	(S)-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)((6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-基)磺酰基)酰胺钠	467.8	(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : $\delta = 7.33$ (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.47 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.17-4.10 (m, 3H), 3.95 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.34 (overlap, 3H), 3.22-3.16 (m, 1H), 3.04-2.98 (m, 1H), 1.05-1.01 (m, 12H)。

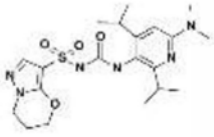
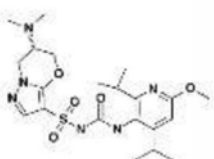
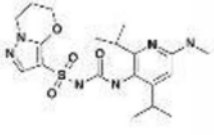
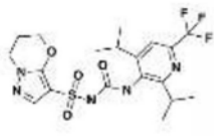
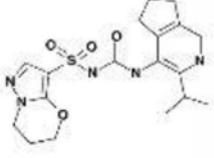
[0936]

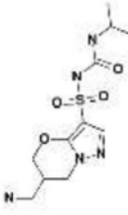
	N-((3,5-二异丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	441	
	(R)-N-((1-乙基-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	455	
	N-((3-(N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)氨基磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)甲基)乙酰胺	509.2	(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : $\delta$ = 8.11 (t, $J$ = 4.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.31 (d, $J$ = 10.0 Hz, 1H), 4.10 (dd, $J$ = 12.4, 5.2 Hz, 1H), 4.00 (t, $J$ = 10.0 Hz, 1H), 3.82-3.74 (m, 4H), 3.20-3.10 (m, 3H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.10-0.96 (m, 12H)。
	(S)-N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	465.2	(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : $\delta$ = 7.33 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.39(s, 1 H), 4.26 (dd, $J$ = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 4.15 (dd, $J$ = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 4.05 (dd, $J$ = 10.8, 5.2 Hz, 1H), 3.83-3.77 (m, 4H), 3.21-3.15 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.33 (d, $J$ = 6.0 Hz, 3H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.10-0.90 (m, 12H)。
	N-((1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	368.8	(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : $\delta$ = 7.99 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 4.29 (t, $J$ = 4.8 Hz, 2H), 4.03 (t, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 2.15-2.09 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.22 (d, $J$ = 6.4 Hz, 6H)。

[0937]

	N-((2-异丙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡唑-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	395	
	N-((6-环丙基-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	448	
	6,6-二甲基-N-((6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	419	(500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : $\delta$ = 7.52 (br.s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.14-7.10 (m, 4H), 6.75-6.70 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.83-2.73 (m, 2H), 1.84-1.59 (m, 5H), 1.48-1.38 (m, 1H), 1.05 (s, 6H). MS: m/z 419 (M+H <sup>+</sup> ).
	N-((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	466	(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : $\delta$ = 7.39 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.78 (s, 5H), 3.16-3.13 (m, 1H), 2.98-2.97 (m, 1H), 1.10-0.90 (m, 18H)
	N-((2,4-二异丙基-6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	422.2	(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : $\delta$ = 7.54 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.31-4.26 (m, 2H), 4.06 (t, $J$ = 6.0 Hz, 2H), 3.15-3.10 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.12 (d, $J$ = 6.4 Hz, 12H).
	N-((6-氰基-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	433.2	(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : $\delta$ = 7.71 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 4.26 (t, $J$ = 4.8 Hz, 2H), 4.03 (t, $J$ = 6.0 Hz, 2H), 3.32 (overlap, 1H), 3.21-3.09 (m, 1H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 12H).
	((6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-基)磺酰基)((6-乙氧基-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)酰胺钠	452.2	(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : $\delta$ = 7.53 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.38 (t, $J$ = 4.8 Hz, 2H), 4.27 (q, $J$ = 6.8 Hz, 2H), 4.08 (t, $J$ = 6.0 Hz, 2H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.19-2.17

[0938]

			(m, 2H), 1.29 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.10-0.90 (m, 12H)。
	((6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-基)磺酰基)((6-(二甲基氨基)-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)酰胺钠	451.2	(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : $\delta = 7.56$ (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.42 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.10 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.99 (s, 6H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 2H), 1.05-0.95 (m, 12H)。
	( <i>S</i> )- <i>N</i> -((2,4-二异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(二甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	481.2	(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : $\delta = 7.40$ (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.40 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 4.21 (dd, $J = 12.4, 4.8$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 12.4, 6.0$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.28-3.18 (m, 1H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 1.20-1.00 (m, 12H)。
	<i>N</i> -((2,4-二异丙基-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	437.2	(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : $\delta = 10.48$ (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.20-6.18 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.43 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.11 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 4H), 2.24-2.17 (m, 2H), 1.10-0.90 (m, 12H)。
	<i>N</i> -((2,4-二异丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	476.1	(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : $\delta = 10.98$ (brs, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.43 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.10 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.16-3.13 (m, 1H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.16-1.03 (m, 12H)。
	<i>N</i> -((3-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[c]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	406	

[0939]		6-(氨基甲基)-N-(异丙基氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺	318	(500 MHz, DMSO $d_6$ ) : $\delta$ = 7.72 (br.s, 3H), 7.59 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.61 (dd, J = 11.0, 2.9 Hz, 1H), 4.31-4.27 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 12.4, 7.8 Hz, 1H), 3.66-3.59 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.69-2.62 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.5 Hz, 6H).
--------	---	---	-----	--

[0940] 生物检测方法

[0941] 缩写

[0942] PBMC:外周血单核细胞

[0943] KC:Kupffer细胞

[0944] FBS:胎牛血清

[0945] LPS:脂多糖

[0946] NLRP3活化和抑制测定

[0947] 用常见的炎性体活化刺激物—尼日利亚菌素,通过以下测定方法确定化合物对NLRP3炎性体的抑制活性。

[0948] 实例B1:细胞培养

[0949] 人外周血单核细胞(PBMC)由淋巴细胞(T、B和NK细胞)、单核细胞和树突状细胞组成,从健康供体的人外周血中新鲜分离得到。细胞由 iXCells Biotechnologies通过获得IRB批准的供体计划获得,其中所有供体均经过细菌和病毒感染测试。用Ficoll梯度离心,从外周血中纯化细胞。

[0950] Samsara Sciences通过梯度分离从采集的死后肝脏样本中获得人 Kupffer细胞(KC),这些细胞是存在于Disse腔中的特化肝脏巨噬细胞。细胞由Samsara Sciences通过获得IRB批准的供体计划获得,并且所有供体的细菌和病毒感染测试结果均呈阴性。

[0951] 实例B2:NLRP3炎性体活化测定

[0952] 将新鲜或冷冻保存的PBMC以每孔 $0.5-1 \times 10^5$ 个细胞的密度接种到V型底96孔板中,并且在 $37^\circ\text{C}$ 和 $5\% \text{CO}_2$ 下在RPMI 1640培养基中孵育过夜,该培养基中包含GlutaMAX补充剂、 $4.5\text{g/L}$  D-葡萄糖、 $10\%$ 胎牛血清(FBS)、 $100\text{mM}$ 丙酮酸钠、 $1\%$ 青霉素/链霉素、 $10\text{mM}$ HEPES和 $0.05\text{mM}$  $\beta$ -巯基乙醇。将新鲜分离或冷冻保存的KC细胞以 $0.6-1.5 \times 10^5$ 个细胞/孔的密度接种到平底96孔板中,并且在 $37^\circ\text{C}$ 和 $5\% \text{CO}_2$ 下在RPMI 1640培养基中孵育过夜,该培养基包含GlutaMAX补充剂、FBS、 $1\%$ 青霉素/链霉素和 $10\text{mM}$ HEPES。第二天,在不含FBS的RPMI 1640中用 $100\text{ng/mL}$ 脂多糖(LPS;Sigma Aldrich)引发细胞3h。在引发步骤之后,除去培养基,并且在不含FBS的培养基中,用一系列浓度的测试化合物( $0.00017-10\mu\text{M}$ )或媒介物(DMSO)将PBMC预孵育30min,然后加入NLRP3活化剂。然后用 $10\mu\text{M}$ 尼日利亚菌素(Sigma Aldrich;InvivoGen)刺激细胞1.5h。将平板在 $1,500\text{rpm}$ 下离心3分钟以使细胞沉淀,并且将上清液转移至新的平板中以执行后续实验。

[0953] 细胞因子的测量/NLRP3炎性体活性的评估

[0954] 在ELISA测定中,将细胞接种到96孔板中。研究后,除去上清液,并且根据制造商的说明,通过ELISA在细胞活化的培养基中测量成熟IL- $1\beta$ 、IL18和TNF $\alpha$ (Quantikine ELISA,

R&D systems)的水平。

[0955] 实例B3:CTG (CellTitre-Glo)测定

[0956] 用CellTiter-Glo®测定法 (Promega, Madison, WI) 测量经化合物处理的细胞的活性,该测定法测量细胞中的ATP含量,该含量与孔内的活细胞数量成正比。这是一种反向筛选,用于确定经LPS和尼日利亚菌素刺激和化合物处理的细胞中IL-1 $\beta$ 水平的下降并非由于细胞毒性而是由于炎性体通路受到抑制。抑制NLRP3炎性体活化的化合物最终通过阻断NLRP3介导的细胞焦亡而提高经LPS和尼日利亚菌素刺激的细胞的活性,否则细胞焦亡将导致细胞裂解。

[0957] 实例B4:TNF- $\alpha$

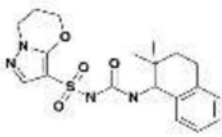
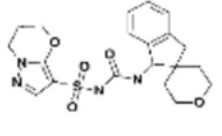
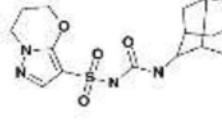
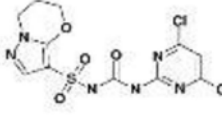
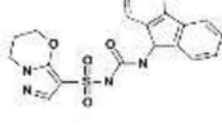
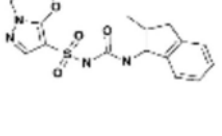
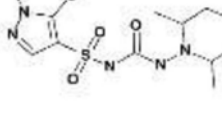
[0958] 利用HTRF测定法 (Cisbio, Bedford, MA) 测量LPS和尼日利亚菌素刺激的细胞中的TNF $\alpha$ 水平。炎性体通路选择性化合物不抑制TNF $\alpha$ 的产生,后者仅依赖于LPS刺激并且通过TLR4/NF $\kappa$ B通路实现。测量 TNF $\alpha$ 的产生还可以用作技术反向筛选,以消除干扰HTRF试剂的化合物。因此,对同时抑制IL-1 $\beta$ 和TNF $\alpha$ 水平的化合物进行分类,以区分对炎性体的非选择性或对HTRF读数的干扰。

[0959] 测定结果

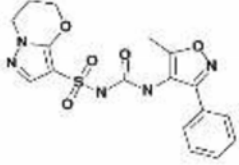
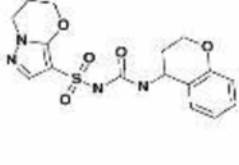
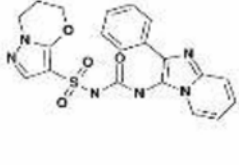
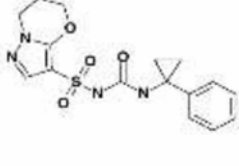
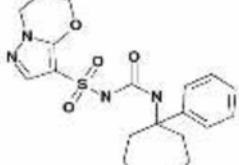
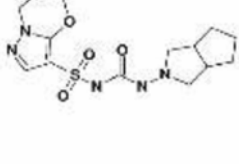
[0960] 某些化合物的结果如下所示。在下表中,

[0961] A:<100nM;B:100nM-1 $\mu$ M;C:1-10 $\mu$ M;D:>10 $\mu$ M。

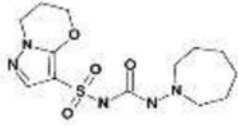
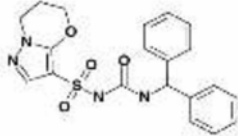
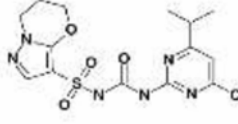
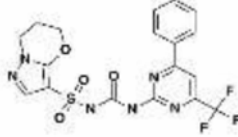
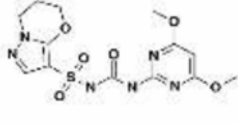
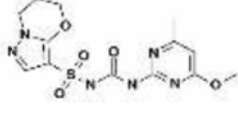
[0962]

化合物	IL-1B pIC50 ( $\mu$ M)	CTG pIC50	TNF $\alpha$ pIC50
	D		
	D		
	C	D	
[0963] 	D		
	D		
	D		
	D		

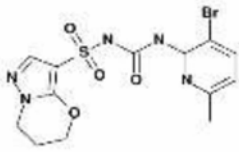
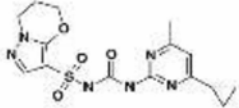
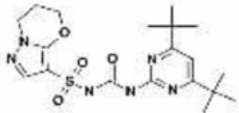
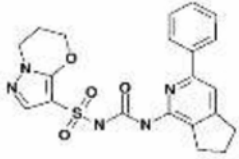
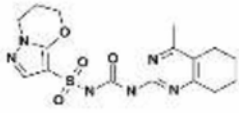
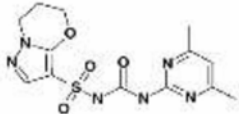
[0964]

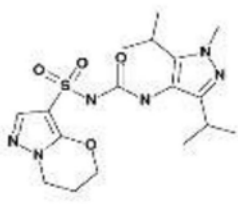
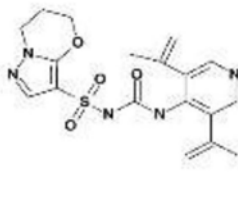
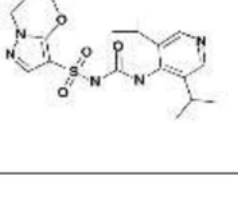
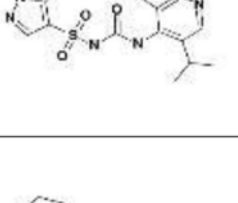
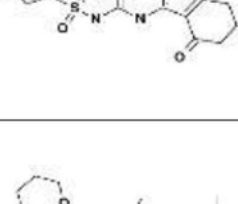
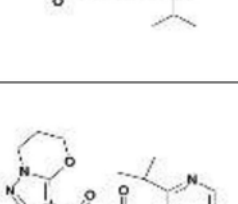
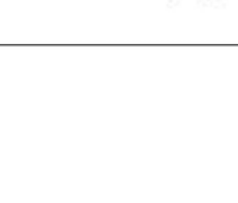
化合物	IL-1B pIC50 ( $\mu$ M)	CTG pIC50	TNF $\alpha$ pIC50
	D	D	
	D		
	D		
	D	D	
	D		
	D		

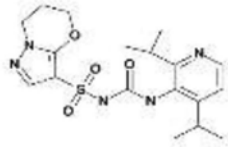
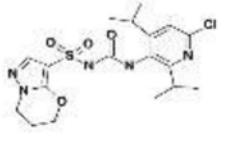
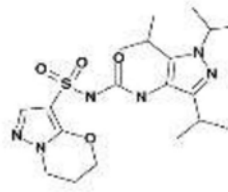
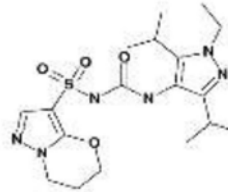
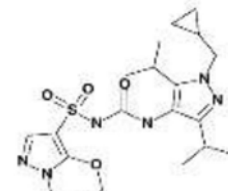
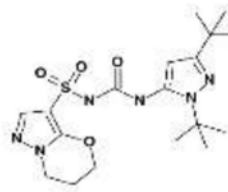
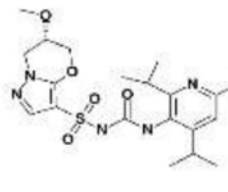
[0965]

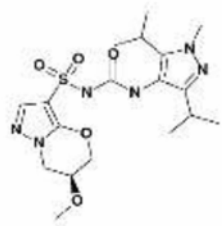
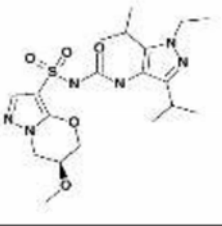
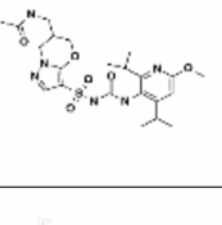
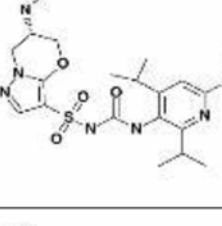
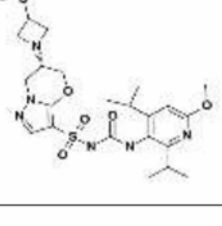
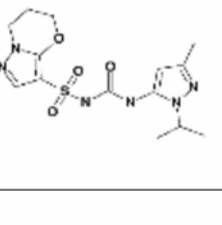
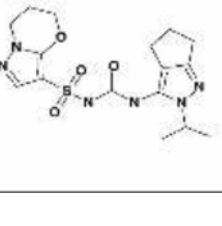
化合物	IL-1B pIC50 ( $\mu$ M)	CTG pIC50	TNF $\alpha$ pIC50
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

[0966]

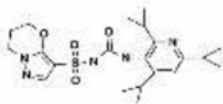
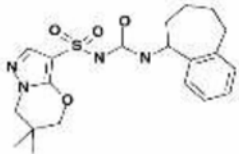
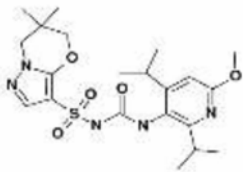
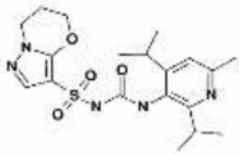
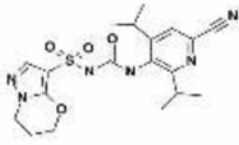
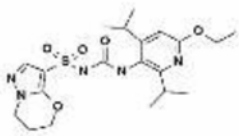
化合物	IL-1B pIC50 ( $\mu$ M)	CTG pIC50	TNF $\alpha$ pIC50
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

化合物	IL-1B pIC50 (μ M)	CTG pIC50	TNFα pIC50
	C		
	D		
	B	B	
[0967] 	C	A	
	D		
	B	B	
	C	C	

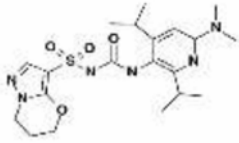
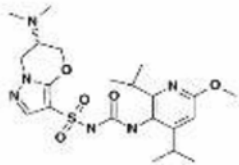
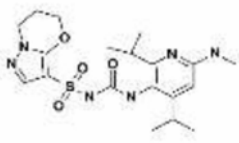
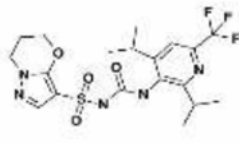
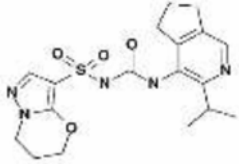
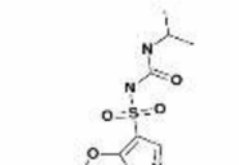
化合物	IL-1B pIC50 (μ M)	CTG pIC50	TNFα pIC50
	C	B	
	B	B	
	C	C	
[0968] 	C	B	
	B	B	
	D		
	B	B	

化合物	IL-1B pIC50 (μ M)	CTG pIC50	TNFα pIC50
	C	B	
	C	B	
	C	C	
[0969] 	B	A	
	A	B	
	D		
	C	D	

[0970]

化合物	IL-1B pIC50 (μ M)	CTG pIC50	TNFα pIC50
	B	B	
	D		
	C	C	D
	C	C	D
	C	B	
	C	C	

[0971]

化合物	IL-1B pIC50 ( $\mu$ M)	CTG pIC50	TNF $\alpha$ pIC50
	C	B	
	B	B	D
	C	B	D
	B	A	D
	D	D	D
	D	D	D

[0972] 实例B5:PMBC IL-1 $\beta$ HTRF测定

[0973] 细胞培养和NLRP3炎性体活化测定:

[0974] 人冷冻PBMC购自StemCells Technologies。将细胞在37°C水浴中快速解冻,并且重悬于新鲜的测定培养基中,该培养基由RPMI 1640培养基组成,其中包含1%丙酮酸钠、10mM HEPES、2.5g/L葡萄糖和55 $\mu$ M 2- 巯基乙醇。将细胞密度调整为 $8.1 \times 10^5$ 个细胞/mL。

通过向细胞悬液中加入最终浓度为100ng/mL的脂多糖(来自大肠杆菌的Invivogen超纯脂多糖, tlr1-3pe1ps)来引发细胞。向384孔板的每个孔中接种37 $\mu$ L含LPS的细胞悬液,并且在37 $^{\circ}$ C和5%CO<sub>2</sub>下孵育3小时。引发后,在37 $^{\circ}$ C和5%CO<sub>2</sub>下,在测定培养基中用系列稀释的测试化合物将PBMC预孵育30 min,测试化合物的起始浓度为40 $\mu$ M,然后稀释2倍,以得到20点曲线,或者用媒介物(DMSO)进行预孵育。然后在37 $^{\circ}$ C和5%CO<sub>2</sub>下,用10  $\mu$ M尼日利亚菌素(Invivogen, tlr1-nig-5)刺激细胞90min,以活化NLRP3 依赖性炎性体通路和细胞培养上清液中IL-1 $\beta$ 的释放。将细胞在1200 RPM下离心1min,并且将40 $\mu$ L上清液转移至新鲜平板中,然后保存于-80 $^{\circ}$ C下直至进行IL-1 $\beta$ 分析。

[0975] IL-1 $\beta$ HTRF测定:

[0976] 将16 $\mu$ L上清液加入至白色384孔HTRF板中,然后向每个孔中加入4 $\mu$ L HTRF混合物。将平板快速离心,密封,并且在室温下孵育过夜。第二天,在Pherastar上读取HTRF信号,并且根据制造商的方案计算 665/620比率,以获得细胞培养上清液中IL-1 $\beta$ 的浓度。

[0977] 实例B6:THP-1ASC-GFP斑点测定

[0978] 细胞培养:

[0979] THP-1ASC-GFP细胞系购自Invivogen(San Diego),用于炎症小体活化测定。THP-1ASC-GFP细胞稳定表达37.6kDa ASC::GFP融合蛋白,可在激活NLRP3依赖性炎性体通路后,通过显微镜检查spec的形成。在37 $^{\circ}$ C和5%CO<sub>2</sub>的生长培养基(由RPMI 1640、2mM L-谷氨酰胺、25mM HEPES和10%热灭活的胎牛血清)中,将细胞密度维持在600,000个细胞/mL。细胞每3-4天传代一次,并且将最多20次传代用于测定。

[0980] NLRP3炎性体活化测定:

[0981] 将细胞在800RPM下离心5分钟,以收集THP-1ASC-GFP细胞。除去细胞培养上清液,将细胞以1 $\times$ 10<sup>6</sup>个细胞/mL的密度重悬于新鲜培养基中,该培养基由RPMI 1640、2mM L-谷氨酰胺、25mM HEPES和10%热灭活的胎牛血清组成。将佛波醇12-十四酸酯13-乙酸酯(PMA)(Invivogen, tlr1-pma)以500ng/mL的最终浓度加入至细胞悬液中,并且充分混合。向384孔板的每个孔中加入40,000个细胞,并且在37 $^{\circ}$ C和5% CO<sub>2</sub>下过夜分化为巨噬细胞。在37 $^{\circ}$ C和5%CO<sub>2</sub>,在测定培养基中,用1  $\mu$ g/mL脂多糖(来自大肠杆菌的Invivogen超纯脂多糖, tlr1-3pe1ps)引发细胞3小时。引发后,除去培养基,并且在37 $^{\circ}$ C和5%CO<sub>2</sub>下,在测定培养基中用系列稀释的测试化合物将THP-1ASC-GFP细胞预孵育30min,测试化合物的起始浓度为40 $\mu$ M,然后稀释2倍,以得到20点曲线,或者用媒介物(DMSO)进行预孵育。然后在37 $^{\circ}$ C和5%CO<sub>2</sub>下,用10 $\mu$ M 尼日利亚菌素(Invivogen, tlr1-nig-5)刺激细胞90min,以活化NLRP3依赖性炎性体通路和spec形成。刺激后,将细胞用4.8%低聚甲醛(Electron Microscopy Sciences# 15710-S)固定,并且在室温下孵育15min。然后将细胞用100 $\mu$ L磷酸盐缓冲盐水洗涤3次,并且在室温下在存在预代谢/封闭缓冲液的情况下使其渗透20min。然后将细胞用100 $\mu$ L磷酸盐缓冲液洗涤 3次,并且在存在Hoechst的情况下在室温下孵育1h。用Hoechst染色后,将细胞用100 $\mu$ L磷酸盐缓冲盐水洗涤3次,并且成像以形成ASC spec。

[0982] ASC-GFP斑点成像:

[0983] 在488和Hoechst通道中对THP-1ASC-GFP细胞进行成像。利用 Hoechst通道进行细胞计数,并且用488通道识别成像区域中GFP ASC斑点的数量。通过将GFP阳性斑点的数量除以细胞总数,计算出具有spec的细胞的百分比。

[0984] 表B1提供了其他测定结果。

[0985] 表B1

[0986]

Ex.编号	PMBC IL-1 $\beta$ IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	PMBC CTG IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	PMBC TNF $\alpha$ IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	THP-1 ASC Speck IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
1	> 10			
2	> 10			
3	2.08	> 10		
4	> 10			> 20
5	> 10			
6	> 10			
7	> 10			
8	> 10	> 10		> 20

[0987]

Ex.编号	PMBC IL-1 $\beta$ IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	PMBC CTG IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	PMBC TNF $\alpha$ IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	THP-1 ASC Speck IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
9	> 10			
10	> 10			
11	> 10	> 10		
12	> 10			
13a	> 10			
14	> 10			
15	> 10			
16	> 10			> 20
17	> 10			> 9.8
18	> 10			> 20
19	> 10			> 20
20	> 10			
21	> 10			12
22	> 10			> 20
23	> 10			> 20
24	> 10			> 20
25	> 10			> 20
26	> 10			
27	> 10			
28	1.79	0.069		
29	> 10			
30	0.85	0.73		1.8
31	4.38	0.89		
32	0.59	0.92		
33	4.96	4.51		4.0
34	3.19	1.98		3.7
35	0.95	0.12		1.4
36	> 10			
37a	0.55	0.60		
38a	1.14	0.68		2.5
39a	1.24	0.97		0.4

[0988]

Ex.编号	PMBC IL-1 $\beta$ IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	PMBC CTG IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	PMBC TNF $\alpha$ IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	THP-1 ASC Speck IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
40	1.50	1.25		0.72
41a	0.37	0.013		0.68
42a	0.12	0.24		1.1
43	> 10			
44	1.22	> 10		
45	0.91	0.37		
46	> 10			
47	2.01	1.16	> 10	8.3
48	2.47	2.43	> 10	2.0
49	1.25	0.56		2.5
50	2.81	1.18		4.7
51	2.07	1.12		
52a	0.79	0.39	> 10	0.50
53	3.40	0.88	> 10	3.3
54	0.32	0.016	> 10	0.62
55	> 10	> 10	> 10	
56	> 10	> 10	> 10	
57				0.56
58				0.20
59a				0.17
60a				0.57
61				0.90
62a				0.64
63				0.35
64a				0.24
65				1.40
66a				3.60
67				0.17
68				1.50
69				0.52
70a				4.10

Ex.编号	PMBC IL-1 $\beta$ IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	PMBC CTG IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	PMBC TNF $\alpha$ IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	THP-1 ASC Speck IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
71				1.9
72a				2.50
73a				8.70
74				0.34
[0989] 75				0.42
76a				0.56
77a				1.9
78a				0.071
79				0.74
80a				0.15
81				8.2
82				1.4

[0990] 等同物

[0991] 尽管已结合本文所述的具体实施例描述了本公开,但是其许多替换、修改及其他变型对于本领域的普通技术人员将是显而易见的。所有这些替换、修改和变型均旨在落入本公开的精神和范围内。