

说明书

发明名称: 磺酰脲衍生物及其应用

[0001] 本申请要求于2023年12月1日提交的、申请号为202311640461.0、发明名称为“磺酰脲衍生物及其应用”的中国专利申请的优先权，其内容应理解为通过引用的方式并入本申请中。

技术领域

[0002] 本文涉及但不限于医药领域，尤指一种磺酰脲衍生物或其药学上可接受的盐及其应用。

背景技术

[0003] 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体是一种多聚体蛋白复合物，可致半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶1(cysteine aspartate protease-1, caspase-1)活化，从而进一步诱导白介素(interleukin, IL)-1 β 和IL-18的成熟。

[0004] NLRP3抑制剂直接靶向NLRP3，直接与NLRP3的NACHT或PYD结构域相互作用，产生的可能影响包括抑制NLRP3的酶活性，抑制NLRP3之间的相互作用进而影响了NLRP3炎症小体组装过程(即激活过程)。

[0005] 最初，在对人单核细胞分泌的白细胞介素1 β (IL-1 β)用表型筛选二芳基磺酰脲库时发现磺酰脲类化合物格列本脲是一种有效NLRP3抑制剂(J.Pharmacol.Experimental Therapeutics 2001,299(1),187-197.)，虽然它的活性很弱。随后，进一步优化了这些化合物，并初步研究了它们的机制，初步假设它们通过抑制GST omega 1-1起作用。进一步的工作发现这些化合物通过NLRP3抑制起作用(J.Biol.Chem.2003,278,16567-16578.)。其中一种格列本脲的衍生物CRID3或CP456,773被更名为MCC950，并被发现是NLRP3炎症小体的有效抑制剂(Nat.Med.2015,21(3),248-255.)。MCC950在类风湿关节炎的临床上进行了测试，但可能由于病人血清肝酶水平的升高而终止了试验。MCC950通过与NLRP3的NACHT结构域中的Walker B基序结合并阻断NLRP3介导的ATP水解而发挥作用。此后，MCC950被用作一种工具化合物，在一系列涉及NLRP3疾病的体外和体内研究中得到了广泛的应

用。这种工具化合物与一系列靶验证技术一起使用，已证明NLRP3在许多疾病中都表现出明显的活性，包括隐热蛋白相关周期综合征(cryopyrin associated periodic syndrome, CAPS)、炎症性肠病(IBD)、非酒精性脂肪肝(NASH)、痛风、多发性硬化症、脑卒中、阿尔茨海默病和帕金森氏症。

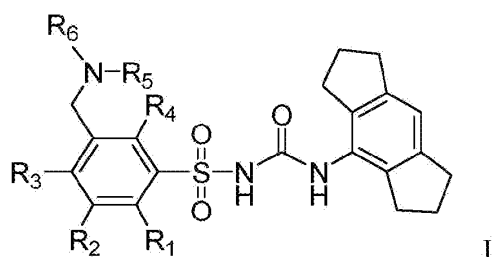
[0006] MCC950是一个作用机制明确、细胞活性高、口服利用度和血药浓度较高、动物模型药效明确的化合物，但MCC950无法有效透过血脑屏障(BBB)，对多种需要透过血脑屏障发挥作用的疾病(如多发性硬化症、脑卒中、阿尔茨海默病和帕金森氏症)疗效有限。因此，通过改进结构以得到同时具有良好细胞活性、优良药代性质而且又能高效透过血脑屏障的NLRP3抑制剂一直是NLRP3抑制剂开发中的难点和重要研究方向。

发明内容

[0007] 以下是对本文详细描述的主题的概述。本概述并非是为了限制权利要求的保护范围。

[0008] 本申请提供了一种磺酰脲衍生物或其药学上可接受的盐，该磺酰脲衍生物的结构如式I所示，其中各取代基如本文定义。本申请提供的磺酰脲衍生物或其药学上可接受的盐可以用作NLRP3炎症小体的抑制剂。

[0009] 具体地，本申请提供了一种磺酰脲衍生物或其药学上可接受的盐，其中所述磺酰脲衍生物的结构如式I所示，

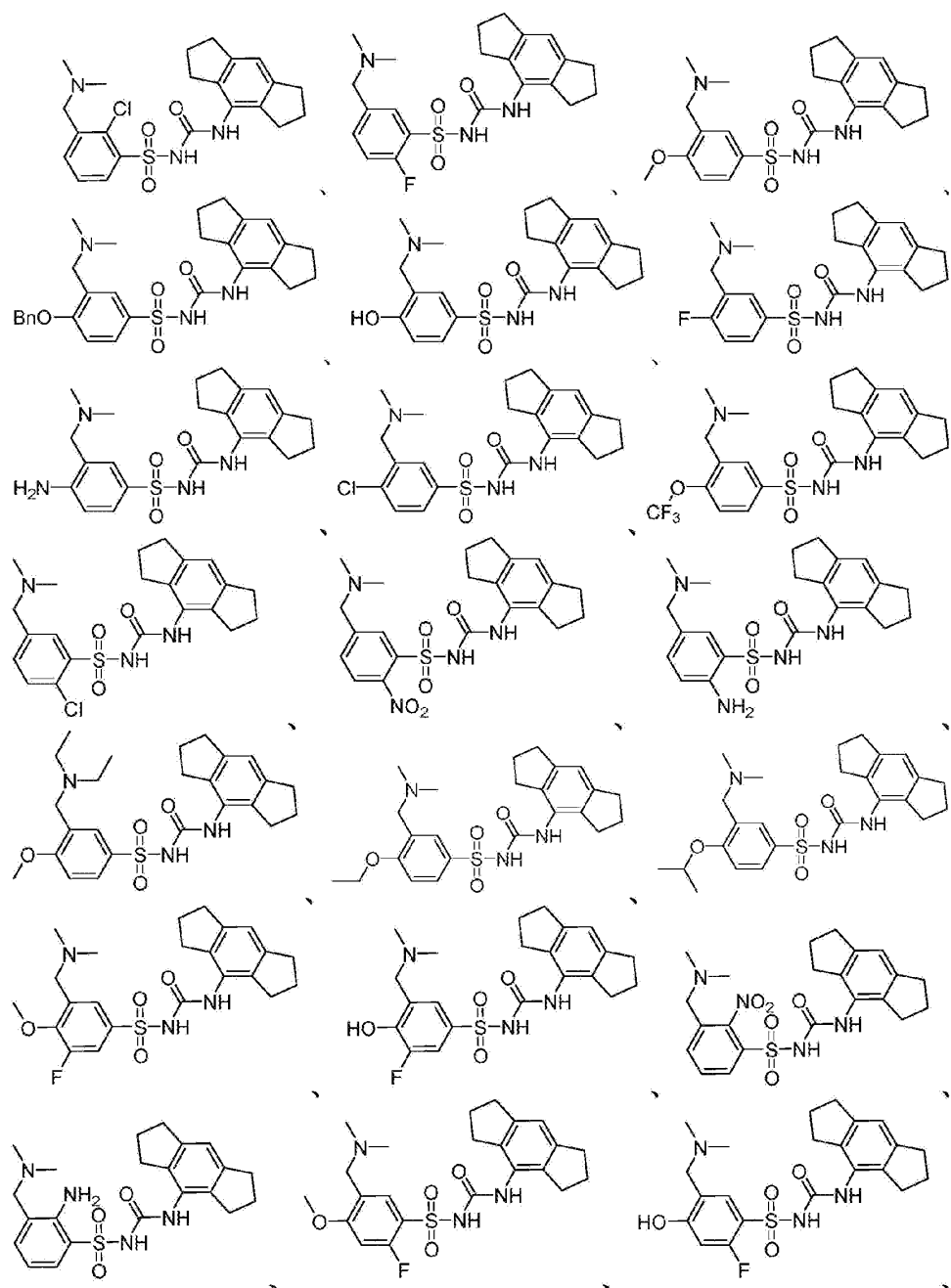


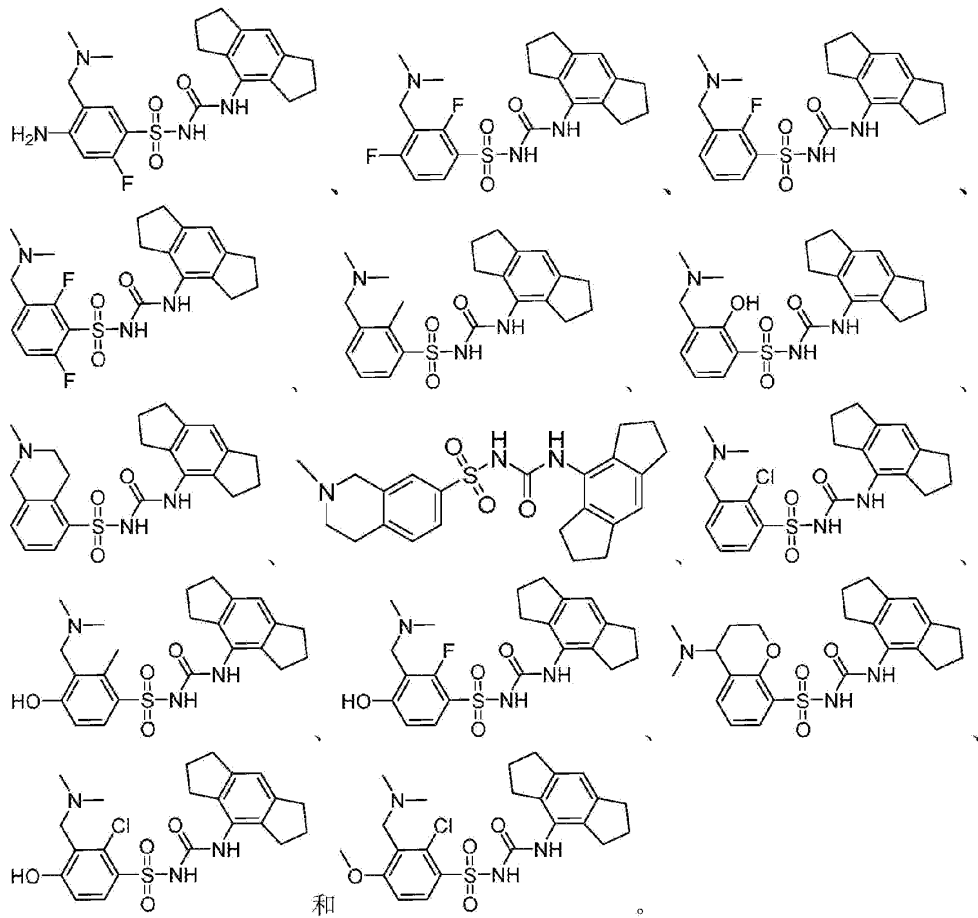
[0010] 其中：

[0011] R_1 为非烷基取代基，例如选自H、卤素、硝基、氨基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氨基、芳基、芳基氧基、杂芳基、羧基和杂烷基；

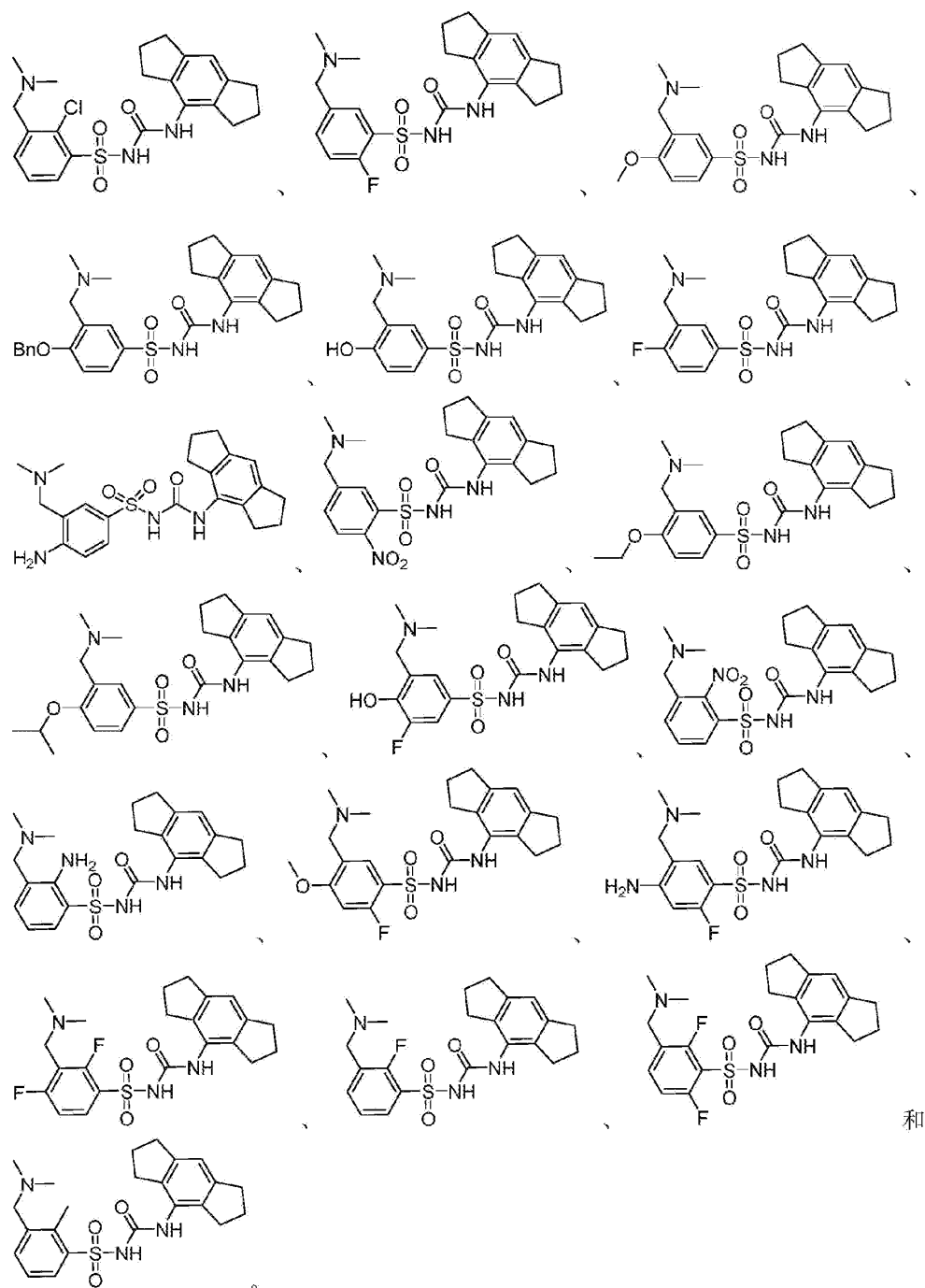
[0012] R_2 选自H、卤素、硝基、氨基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烷氨基、芳基、芳基氧基、杂芳基、羧基和杂烷基；

- [0013] R_3 为非烷基取代基,例如选自H、卤素、硝基、氨基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氨基、芳基、芳基氧基、芳基 C_{1-6} 烷氧基、杂芳基、羧基和杂烷基;
- [0014] R_4 选自H、卤素、硝基、氨基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烷氨基、芳基、芳基氧基、杂芳基、羧基和杂烷基;
- [0015] 其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 四个取代基不同时为H;
- [0016] R_5 为 C_{1-6} 烷基;
- [0017] R_6 为 C_{1-6} 烷基;
- [0018] 当 R_4 为 C_{1-6} 烷基时, R_6 与 R_4 一起形成杂环烷基;
- [0019] 或者当 R_3 为 C_{1-6} 烷基时, R_6 与 R_3 一起形成杂环烷基;
- [0020] 或者当 R_4 为 C_{1-6} 烷氧基时, 与N原子相连的亚甲基与 R_4 一起形成杂环烷基。
- [0021] 在一些实施方案中, 卤素为F、Cl、Br或I, 优选为F或Cl。
- [0022] 在一些实施方案中, R_1 选自H、卤素、硝基或氨基, 优选为H、F、Cl、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{NH}_2$ 。
- [0023] 在一些实施方案中, R_2 为H或卤素, 优选为H或F。
- [0024] 在一些实施方案中, R_3 选自H、 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、芳基 C_{1-3} 烷氧基、羟基、卤素或氨基, 优选为H、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OBn}$ 、F、Cl、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{OH}$ 。
- [0025] 在一些实施方案中, R_4 选自H、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基、羟基或硝基, 优选为H、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{OH}$; 当 R_4 为 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 时, 与N原子相连的亚甲基与 R_4 一起形成六元杂环烷基。
- [0026] 在一些实施方案中, R_5 和 R_6 各自独立地为甲基或乙基; 优选地, 所述 R_5 和 R_6 同时为甲基或同时为乙基。
- [0027] 在一些实施方案中, R_6 与 R_4 一起形成六元杂环烷基。
- [0028] 在一些实施方案中, R_6 与 R_3 一起形成六元杂环烷基。
- [0029] 在一些实施方案中, 所述磺酰脲衍生物选自:

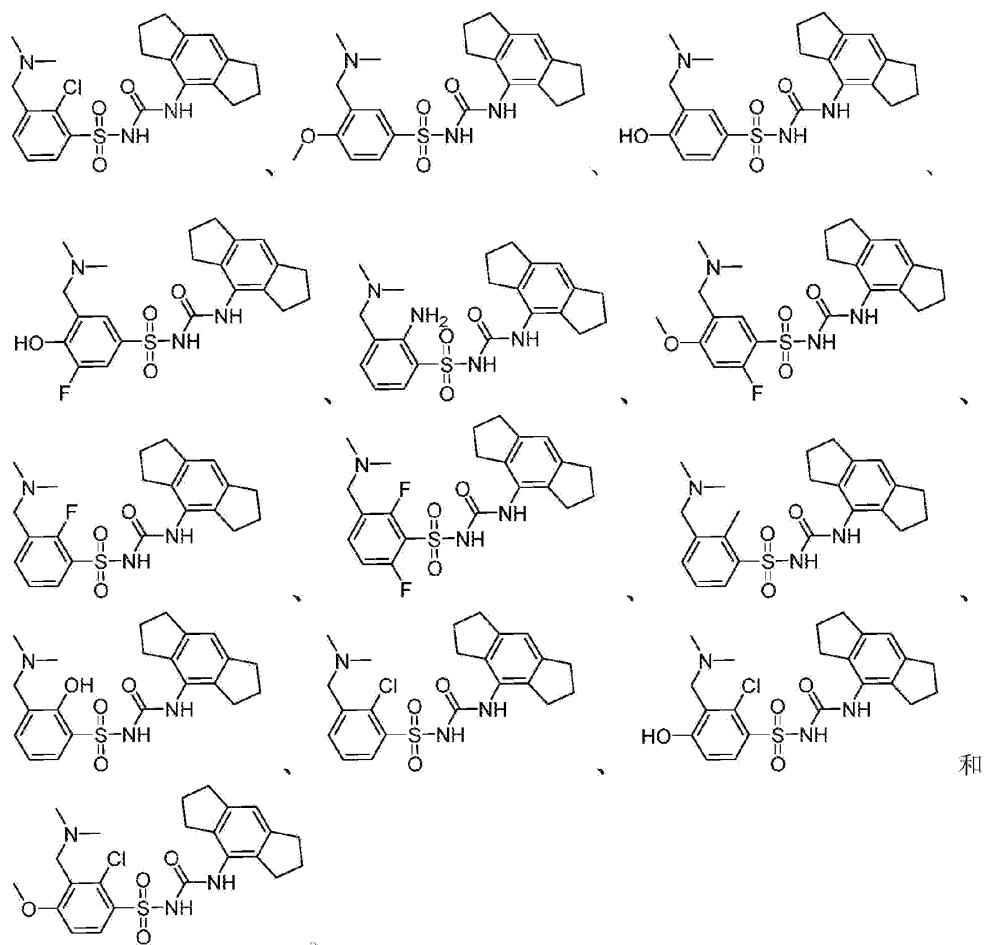




- [0030] 在一些实施方案中，所述磺酰脲衍生物为结构如式I所示的化合物，其中：
- [0031] R_1 选自H、卤素(优选为F)和硝基；
- [0032] R_2 选自H和卤素(优选为F)；
- [0033] R_3 选自H、卤素(优选为F)、氨基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基和芳基 C_{1-6} 烷氧基；
- [0034] R_4 选自H、卤素(优选为F)、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基；
- [0035] 其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 四个取代基不同时为H；
- [0036] R_5 和 R_6 各自独立地为 C_{1-6} 烷基；优选地， R_5 和 R_6 同时为甲基或乙基。
- [0037] 在一些实施方案中，所述磺酰脲衍生物选自：



[0038] 在一些实施方案中，所述磺酰脲衍生物选自：



[0039] 本申请还提供了上述磺酰脲衍生物或其药学上可接受的盐，用作：

[0040] (i)NLRP3炎症小体抑制剂；和/或

[0041] (ii)IL-1 β 、IL-17、IL-18、IL-1 α 、IL-37、IL-33和Th17细胞中的一种或多
种的调节剂。

[0042] 本申请还提供了一种组合物，所述组合物包含上述磺酰脲衍生物或其药学上可
接受的盐，以及药学上可接受的赋形剂。

[0043] 本申请还提供了上述磺酰脲衍生物或其药学上可接受的盐或者上述组合物在制
备治疗或预防疾病、病症或病况的药物中的用途。

[0044] 本申请还提供了上述磺酰脲衍生物或其药学上可接受的盐或者上述组合物，用
于在治疗或预防疾病、病症或病况中使用。

- [0045] 本申请还提供了一种治疗或预防疾病、病症或病况的方法，包括向有相应需要的受试者施用上述磺酰脲衍生物或其药学上可接受的盐或者上述组合物。
- [0046] 可以使用上述磺酰脲衍生物或其药学上可接受的盐或者上述组合物治疗或预防的疾病、病症或病况是：
- [0047] (i)免疫系统疾病、病症或病况；
- [0048] (ii)炎性疾病、病症或病况或自身免疫疾病、病症或病况；
- [0049] (iii)皮肤疾病、病症或病况；
- [0050] (iv)心血管系统疾病、病症或病况；
- [0051] (v)肿瘤；
- [0052] (vi)肾脏系统疾病、病症或病况；
- [0053] (vii)胃肠道疾病、病症或病况；
- [0054] (viii)呼吸系统疾病、病症或病况；
- [0055] (ix)内分泌系统疾病、病症或病况；
- [0056] (x)中枢神经系统(CNS)疾病、病症或病况；和/或
- [0057] (xi)局部或全身性感染。
- [0058] 在一些实施方案中，所述疾病、病症或病况选自由以下组成的组：组成型炎症，包括隐热蛋白相关周期综合征(CAPS)、穆克尔-韦尔斯综合征(MWS)、家族性寒冷性自身炎症综合征(FCAS)和新生儿发病多系统炎性疾病(NOMID)、自身炎性疾病、家族性地中海热(FMF)、TNF受体相关周期综合征(TRAPS)、甲羟戊酸激酶缺陷(MKD)、超免疫球蛋白血症D和周期性发热综合征(HIDS)、白细胞介素1受体拮抗剂缺陷(DIRA)、马吉德综合征、化脓性关节炎、坏疽性脓皮病和痤疮综合征(PAPA)、A20单倍剂量不足(HA20)、儿童肉芽肿性关节炎(PGA)、PLCG2相关抗体缺陷和免疫失调(PLAID)、PLCG2相关自身炎症、抗体缺陷和免疫失调(APLAID)和铁粒幼红细胞性贫血伴B细胞免疫缺陷、周期性发热和发育迟缓(SIFD)；自身免疫疾病，包括多发性硬化(MS)、1型糖尿病、银屑病、类风湿性关节炎、白塞氏病、舍格伦氏综合征和施尼茨综合征；巨噬细胞活化综合征；布劳综合征；呼吸系统疾病，包括慢性阻塞性肺病症(COPD)、哮喘诸如变应性哮喘和类固醇抵抗型哮喘、石棉沉滞症、矽肺和囊性纤维化；皮炎，包括接触性

皮炎；中枢神经系统疾病，包括帕金森病、阿尔茨海默病、运动神经元疾病、亨廷顿病、脑型疟疾和肺炎球菌性脑膜炎导致的脑损伤；代谢疾病，包括2型糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖、痛风、假性痛风；眼部疾病，包括眼上皮的那些疾病、年龄相关性黄斑变性(AMD)、葡萄膜炎、角膜感染和干眼症；肾疾病，包括慢性肾疾病、草酸盐肾病、肾钙质沉着症和糖尿病性肾病；肝疾病，包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和酒精性肝病；皮肤炎性反应，包括接触性超敏和晒伤；关节炎性反应，包括骨关节炎、全身性青少年特发性关节炎、成人发病型斯提耳病、复发性多软骨炎；病毒感染，包括 α 病毒(切昆贡亚热病毒、罗斯河病毒)和黄病毒(登革热病毒、寨卡病毒)、流感病毒、HIV；化脓性汗腺炎(HS)及其他引起囊肿的皮肤病；癌症，包括肺癌转移、胰腺癌、胃癌、骨髓增生异常综合征、白血病；多发性肌炎；中风，包括缺血性中风；心肌梗死，包括复发性心肌梗死；充血性心力衰竭；栓塞；心血管疾病；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、心理应激；败血症；败血性休克；局部缺血再灌注损伤和其中个体已被确定携带NLRP3中的种系或体细胞非沉默突变的任何疾病。

[0059] 在一些实施方案中，所述疾病、病症或病况是：

[0060] (i)自身炎性疾病诸如隐热蛋白相关周期综合征(CAPS)、穆克尔-韦尔斯综合征(MWS)、家族性寒冷性自身炎症综合征(FCAS)、家族性地中海热(FMF)、新生儿发病多系统炎性疾病(NOMID)、肿瘤坏死因子(TNF)受体相关周期综合征(TRAPS)、超免疫球蛋白血症D和周期性发热综合征(HIDS)、白细胞介素1受体拮抗剂缺陷(DIRA)、马吉德综合征或化脓性关节炎、坏疽性脓皮病和痤疮(PAPA)；

[0061] (ii)帕金森病或亨廷顿病；

[0062] (iii)痛风或青少年特发性关节炎；

[0063] (iv)非酒精性脂肪性肝炎(NASH)；

[0064] (v)草酸盐肾病或肾钙质沉着症；

[0065] (vi)葡萄膜炎；

[0066] (vii)化脓性汗腺炎(HS)；

- [0067] (viii)骨髓增生异常综合征、巨噬细胞活化综合征、施尼茨综合征、成人发病型斯提耳病或白塞氏病；或
- [0068] (ix)败血症、败血性休克。
- [0069] 与现有技术相比，本申请取得了以下有益效果：本发明中的化合物同时具有良好NLRP3抑制活性、优良药代性质而且又能高效透过血脑屏障，既可用于非神经系统的疾病又可用于需要透过血脑屏障的神经系统疾病。
- [0070] 本申请的其它特征和优点将在随后的说明书中阐述，并且，部分地从说明书中变得显而易见，或者通过实施本申请而了解。本申请的其他优点可通过在说明书以及附图中所描述的方案来实现和获得。在阅读并理解了附图和详细描述后，可以明白其他方面。
- [0071] 附图概述
- [0072] 附图用来提供对本申请技术方案的理解，并且构成说明书的一部分，与本申请的实施例一起用于解释本申请的技术方案，并不构成对本申请技术方案的限制。不同NLRP3激活模型对应于不同的病理条件，因此相同实施例体现出的抑制作用可能有所不同。
- [0073] 图1示出了实验例1中，实施例1、实施例5、实施例17、实施例20、实施例24、实施例25、实施例26、实施例27、实施例28在1 μ M浓度可以有效抑制IL-1 β 的释放(与阳性对照相比释放量降低80%以上)。而实施例16、实施例21在1 μ M浓度具有较弱的抑制IL-1 β 释放的作用(与阳性对照相比释放量降低介于20%–80%之间)。
- [0074] 图2示出了实验例1中，实施例2、实施例3、实施例4、实施例6在1 μ M浓度可以有效抑制IL-1 β 的释放(与阳性对照相比释放量降低80%以上)，而实施例8和实施例9在1 μ M只具有较弱的抑制作用(与阳性对照相比释放量降低介于20%–80%之间)。
- [0075] 图3示出了实验例1中，实施例7、实施例10、实施例14、实施例15、实施例18、实施例19、实施例22、实施例23在1 μ M浓度可以有效抑制IL-1 β 的释放(与阳性对照相比释放量降低80%以上)。而实施例10在1 μ M浓度不具有抑制作用。

- [0076] 图4示出了实验例1中, 实施例11在1 μ M浓度可以有效抑制IL-1 β 的释放(与阳性对照相比释放量降低80%以上)。实施例12在1 μ M浓度具有较弱的抑制IL-1 β 释放的作用(与阳性对照相比释放量降低介于20%–80%之间), 实施例13在1 μ M浓度不具有抑制作用。
- [0077] 图5示出了实验例2中, 实施例3、实施例5、实施例14、实施例17、实施例18、实施例19、实施例20、实施例22、实施例23、实施例24、实施例25、实施例26在10 μ M的浓度具有有效的抑制作用(与阳性对照相比降低50%以上)。
- [0078] 图6示出了实验例4中, 实施例17、实施例27在1 μ M的浓度具有有效的抑制作用(与阳性对照释放量减去单独LPS对照相比降低75%以上)。
- [0079] 图7示出了实验例4中, 实施例29在1 μ M的浓度具有有效的抑制作用(与阳性对照相比降低50%以上)。
- [0080] 图8示出了实验例4中, 实施例31在1 μ M的浓度具有有效的抑制作用(与阳性对照相比降低50%以上)。
- [0081] 图9示出了实验例4中, 实施例32在1 μ M的浓度具有有效的抑制作用(与阳性对照相比降低50%以上)。
- [0082] 图10示出了实验例7中, 实施例19在小鼠脓毒症模型上能够显著抑制IL-1 β 释放, 起效速度快于MCC950, 对小鼠存活率的改善优于MCC950。
- [0083] 图11示出了实验例8中, 实施例19在小鼠痛风相关的腹膜炎模型上能够显著抑制IL-1 β 释放, 抑制作用强于MCC950。
- [0084] 图12示出了实施例3的小鼠血浆药代分析结果。
- [0085] 图13示出了实施例5的小鼠血浆药代分析结果。
- [0086] 图14示出了实施例19的小鼠血浆药代分析结果。
- [0087] 图15示出了对照药MCC950的小鼠血浆药代分析结果。
- [0088] 图16示出了实施例17的小鼠血浆药代分析结果。
- [0089] 图17示出了实施例27的小鼠血浆药代分析结果。
- [0090] 图18示出了实施例29的小鼠血浆药代分析结果。
- [0091] 图19示出了实施例5的大鼠血浆药代分析结果。
- [0092] 图20示出了实施例19的大鼠血浆药代分析结果。

- [0093] 图21示出了MCC950的大鼠血浆药代分析结果。
- [0094] 详述
- [0095] 本发明通过下述实施例进一步阐明，但任何实施例或其组合不应当理解为对本发明的范围或实施方式的限制。本发明的范围由所附权利要求书限定，结合本说明书和本领域一般常识，本领域普通技术人员可以清楚地明白权利要求书所限定的范围。在不偏离本发明的精神和范围的前提下，本领域技术人员可以对本发明的技术方案进行任何修改或改变，这种修改和改变也包含在本发明的范围内。
- [0096] 术语
- [0097] 在本文中，卤素是指氟、氯、溴或碘原子。
- [0098] 本文中的 C_{m-n} 是指具有给定范围中的整数个碳原子的部分。例如“ C_{1-6} ”是指基团可具有1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子。
- [0099] 术语“烷基”是指通式为 C_nH_{2n+1} 的烃基。烷基可以是直链或支链的。例如，术语“ C_{1-6} 烷基”指含有1至6个(例如1、2、3、4、5、6个)碳原子的烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、己基、2-甲基戊基等)。类似地，烷氧基、烷氨基、杂烷基的烷基部分(即烷基)具有上述相同定义。
- [0100] 术语“烯基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的且具有至少一个双键的不饱和脂肪族烃基。例如，术语“ C_{2-6} 烯基”应理解为优选表示直链或支链的、包含一个或多个双键并且具有2、3、4、5、或6个碳原子的一价烃基。应理解，在烯基包含多于一个双键的情况下，所述双键可相互分离或共轭。所述烯基包括但不限于乙烯基、丙烯基、(E)-2-甲基乙烯基、(Z)-2-甲基乙烯基、(E)-丁-2-烯基、(Z)-丁-2-烯基、(E)-丁-1-烯基、(Z)-丁-1-烯基、异丙烯基、2-甲基丙-2-烯基、1-甲基丙-2-烯基、2-甲基丙-1-烯基、(E)-1-甲基丙-1-烯基、(Z)-1-甲基丙-1-烯基等。关于烯基的以上描述可以适用于亚烯基，但亚烯基是二价基团。

- [0101] 术语“炔基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的且具有至少一个三键的不饱和脂肪族烃基。例如，术语“C₂₋₆炔基”应理解为优选表示直链或支链的、包含一个或多个三键并且具有2、3、4、5、或6个碳原子的烃基。炔基包括但不限于乙炔基、丙炔基。
- [0102] 术语“烷氧基”指-O-烷基。
- [0103] 术语“烷氨基”指-NH-烷基。
- [0104] 术语“杂烷基”指烷基中含有1至5个独立地选自硫、氧和/或氮的杂原子(例如1、2、3、4、或5个杂原子)。
- [0105] 术语“羟基”指-OH基团。
- [0106] 术语“硝基”指-NO₂基团。
- [0107] 术语“氨基”指-NH₂基团。
- [0108] 术语“羧基”指-COOH基团。
- [0109] 术语“元”是表示构成环的骨架原子的个数。例如“3元-12元”是表示构成环的骨架原子的个数为3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个。
- [0110] 术语“芳基”是指仅由碳原子作为成环原子组成并且具有至少一个芳香环的单环或稠合多环体系。术语“C₆₋₁₈芳基”是指具有含有6个至18个(例如6至15个、6至12个、6至10个、6至8个)碳原子的如上所定义的芳基基团。芳基包括芳香环与芳香环、或芳香环与非芳香性的碳环(例如环烷烃、环烯烃或环炔烃)稠合而成的环体系。芳基的非限制性实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基、1,2,3,4-四氢萘基、茚满基等。
- [0111] 术语“杂芳基”是指其中含有至少一个(例如1至5个，例如1、2、3、4或5个)选自N、O、S的环原子，其余环原子为碳，并且具有至少一个芳香环的单环或稠合多环体系。成环碳原子和杂原子可以被氧代或硫代基团取代。术语“C₂₋₁₈杂芳基”是指具有2-18个(例如2至15个、2至12个、2至10个、2至8个)碳原子的如上所定义的杂芳基基团。所述杂芳基包括杂芳环与芳香碳环、杂芳环与杂芳环、或杂芳环与非芳香性的碳环(例如环烷烃、环烯烃或环炔烃)或杂环(例如杂环烷烃、杂环烯烃或杂环炔烃)稠合而成的环体系，并且在前述稠合的杂芳基中该杂芳基与分子的剩余部分连接的连接位点既可以在杂芳环上也可以在前述与杂

芳环稠合的其他环上。杂芳基的非限制性实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、三唑基、三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基和异吲哚基等。

[0112] 术语“芳基氧基”指-O-芳基。

[0113] 术语“杂环烷基”是指完全饱和或部分饱和的并且可以以单环、稠环、桥环或螺环存在的环状基团。杂环可以为含有1至5个独立地选自硫、氧和/或氮的杂原子(例如1、2、3、4、或5个杂原子)的3-12元环,例如3至10元、3至8元、3至7元、5-7元环。3元杂环烷基的实例包括但不限于环氧乙烷基、环硫乙烷基、环氮乙烷基,4元杂环烷基的非限制性实例包括但不限于吡丁烷基、噁丁烷基、噻丁烷基、氮杂环丁烷基,5元杂环烷基的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、异噁唑烷基、噁唑烷基、异噻唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、四氢吡唑基,6元杂环烷基的实例包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吗啉基、哌嗪基、1,4-噻噁烷基、1,4-二氧六环基、硫代吗啉基、1,3-二噻烷基、1,4-二噻烷基,7元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、2-氧杂-6-氮杂-螺[3,3]庚烷基。8元杂环烷基的实例包括但不限于8-氮杂双环[3.2.1]辛烷基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷基、六氢吡咯嗪基。其他杂环烷基的实例包括但不限于八氢喹嗪基和1,1-二氧化硫代吗啉基等。

[0114] 在本文中,本申请的磺酰脲类化合物包括所描述结构的全部立体异构体、几何异构体、互变异构体和同位素变体。除特别说明外,本文以一种特定互变异构体进行结构或命名确定的化合物,也包括其他的互变异构体。除特别声明外,本申请的磺酰脲类化合物可以对映体、差向异构体、或其外消旋体或混合物而存在。本申请的磺酰脲类化合物的立体异构体包括本申请的磺酰脲类化合物的顺式和反式异构体,光学异构体(诸如对映体),差向异构体,几何异构体,旋转异构体,位阻异构体,构象异构体和互变异构体,也包括多种异构化的存在的混合物,以及外消旋体和差向异构体对的混合物。

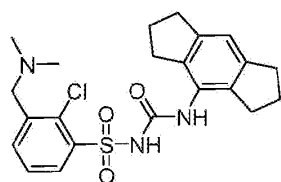
- [0115] 在本文中，本申请的磺酰脲类化合物中的原子可以是以天然同位素丰度而存在，或者所述原子中的一个或多个是以人工富集而存在的特定同位素，所述同位素具有相同原子数，但是其原子质量不同于在自然界中占优势地存在的原子质量。本申请包括了本文中所描述的磺酰脲类化合物的所有合适的同位素变体，例如氘代化合物，氘富集可以提供某些治疗优点，诸如增加体内半衰期或减小剂量需求，或者可以提供可用作生物样品表征的标准品的化合物。本领域技术人员可根据已知的常规技术，或者参考本文实施例中的制备方法，采用适当的同位素富集的试剂或中间体，就可以制备同位素富集的化合物。可掺入本申请磺酰脲类化合物的同位素的示例包括 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{129}I 和 ^{131}I 。
- [0116] 在本文中，本申请的磺酰脲类化合物可以是以溶剂化物或非溶剂化物而存在。这里所述的溶剂化物包括水合物，而且，所述的溶剂化物或水合物中溶剂或水与本申请的磺酰脲类化合物可以是强结合关系(即化学计量)，也可以是弱结合关系(例如吸附的溶剂或水)。所述溶剂化物是指本申请的磺酰脲类化合物与一种以上的药学上可接受的溶剂分子形成的复合物，所述的药学上可接受的溶剂可以为甲醇、乙醇、丙酮、二甲酰胺或水等。当溶剂为水时，所述溶剂化物为水合物。
- [0117] 在本文中，本发明的磺酰脲类化合物可以是以其药学上可接受的盐形式存在，例如本发明磺酰脲类化合物的酸加成盐或碱加成盐，这里，所述的酸可以是无机酸或有机酸，所述的无机酸例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、硫酸、酸式硫酸、亚硫酸、酸式亚硫酸、磷酸、酸式磷酸、碳酸、酸式碳酸，所述的有机酸例如甲酸、乙酸、丙酸、泛酸、乳酸、草酸、水杨酸、枸橼酸、酸式枸橼酸、酒石酸、酸式酒石酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、葡萄糖醛酸、葡萄糖酸、苯甲酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、抗坏血酸、龙胆酸、双羟萘酸、樟脑磺酸、扁桃酸、糖二酸、氨基酸(诸如天然氨基酸，L-甘氨酸、L-天冬氨酸、L-谷氨酸、L-缬氨酸等)；所述碱可以是无机碱或有机碱，所述无机碱例如钠、钾、钙、镁、锰、铁、锌或铝的氢氧化物，所述有机碱包括碱性氨

基酸(例如精氨酸、赖氨酸、组氨酸)、氨、伯胺、仲胺、叔胺、环胺(诸如哌啶、吗啉、哌嗪)。

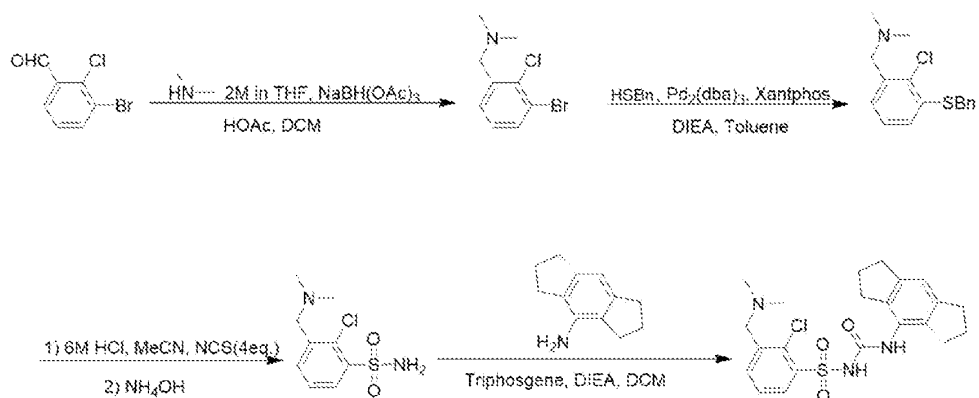
- [0118] 在本文中，术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。
- [0119] 在本文中，术语“药学上可接受的赋形剂”是指对有机体无明显刺激作用，而且不会损害活性化合物的生物活性及性能的那些辅料。合适的辅料是本领域技术人员熟知的，例如碳水化合物、蜡、水溶性和/或水可膨胀的聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶剂、水等。
- [0120] 在本文中，词语“包括(comprise)”或“包含(comprise)”及其英文变体例如comprises或comprising应理解为开放的、非排他性的意义，即“包括但不限于”。
- [0121] 在本文中，术语“药物组合物”是指一种或多种本申请的化合物或其盐与药学上可接受的辅料组成的混合物。药物组合物的目的是有利于对有机体给予本申请的化合物。
- [0122] 在本文中，所述有效量是指本申请的磺酰脲类化合物或药物组合物是足以影响疾病，包括疾病的生物化学、组织学和/或行为症状，其并发症和在疾病发展期间呈现的中间病理表型的任何一种或多种有益或期望的量。所述治疗有效量是指在一定程度上减轻正在治疗的病症的一种或多种症状的化合物的量。
- [0123] 在本文中，术语“治疗”意为将本申请所述化合物或制剂进行给药以改善或消除疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，且包括：
- [0124] (i)抑制疾病或疾病状态，即遏制其发展；
- [0125] (ii)缓解疾病或疾病状态，即使该疾病或疾病状态消退。
- [0126] 在本文中，术语“预防”意为将本申请所述化合物或制剂进行给药以预防疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，且包括：
- [0127] 预防疾病或疾病状态在对象(例如哺乳动物)中出现，特别是当这类对象易患有该疾病状态，但尚未被诊断为已患有该疾病状态时。

- [0128] 本申请的化合物可以通过多种合成方法来制备,包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式,优选的实施方式包括但不限于本申请的实施例。
- [0129] 本申请具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的,所述的溶剂须适合于本申请的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本申请的化合物,有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。
- [0130] 本申请采用下述缩略词:
- [0131] Toluene: 甲苯; NCS: N-氯代丁二酰亚胺; HCl: 盐酸; ACN或MeCN: 乙腈; H₂O: 水; NH₃: 氨气; BTC或triphosgene: 三光气; TFA: 三氟乙酸; NH₄HCO₃: 碳酸氢铵; DMSO: 二甲基亚砜; EA: 乙酸乙酯; THF: 四氢呋喃; DIEA: N,N-二异丙基乙胺; DMF: N,N-二甲基甲酰胺; DCM: 二氯甲烷; Pd₂(dba)₃: 三二亚苄基丙酮二钯; LCMS: 液质联用; TLC: 薄层色谱; HPLC: 高效液相色谱; RP-HPLC: 反相高效液相色谱; STAB或NaBH(AcO)₃: 三乙酰氧基硼氢化钠; AcOH: 乙酸; MeOH: 甲醇; EtOH: 乙醇; PPh₃: 三苯基膦; Pd(PPh₃)₄: 四(三苯基膦)钯; TEA或Et₃N: 三乙胺; Boc₂O: 二叔丁基二碳酸酯; DMAP: 4-二甲氨基吡啶; XantPhos: 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽; HSBn: 苄硫醇; PE: 石油醚; t-BuXphos: 2-二-叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯; TTC: 2,3,5-氯化三苯基四氮唑; HEPES: 4-羟乙基哌嗪乙磺酸; EGTA: 乙二醇双(2-氨基乙基醚)四乙酸; Na₂-ATP: 三磷酸腺苷二钠; -OBn: 苄氧基; flash: 中压制备,快速柱层析; 2M in THF: 2摩尔/升的四氢呋喃溶液; 1M in THF: 1摩尔/升的四氢呋喃溶液。如无特殊说明,化学试剂均采购自上海吉至生化科技有限公司。
- [0132] 实验中涉及的仪器型号信息如下:
- [0133] LCMS: 安捷伦1260-G6125液质联用仪,反应监测和化合物鉴定使用默认ESI模式; 药代动力学(DMPK)测试使用SIM模式。
- [0134] 检测HPLC: 安捷伦1260高效液相色谱仪
- [0135] 制备型-HPLC: 小禾LC5100制备型高效液相

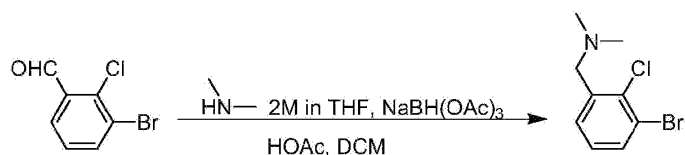
- [0136] NMR仪器：中科牛津Quantum-1plus AS400核磁
- [0137] 中压制备仪器(flash, 快速柱层析)：艾尔世AP-200中压制备仪
- [0138] 如无特殊说明，制备型HPLC使用从10%乙腈/水到100%乙腈/水的梯度洗脱，流动相添加0.05%三氟乙酸；LCMS使用从10%乙腈/水到100%乙腈的梯度洗脱，流动相添加0.1%甲酸；中压制备若未说明流动相则默认使用乙腈/水，从10%乙腈/水到100%乙腈的梯度洗脱，其余会列出前(一)后(二)两种溶剂，默认从第一种溶剂占比100%到第二种溶剂占比100%的梯度洗脱，如添加三氟乙酸，三氟乙酸占比固定在0.05%，如添加碳酸氢铵，碳酸氢铵占比固定在0.05%。
- [0139] 如无特殊说明，本文提到的溶剂或液体试剂的比例为体积比。
- [0140] 实施例1：2-氯-3-((二甲基氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺



[0141] 合成路线：

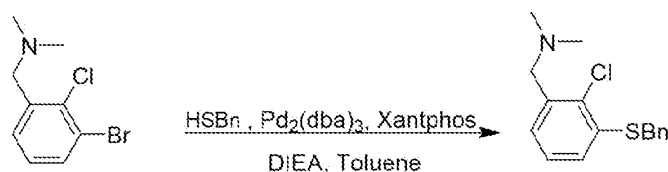


[0142] 步骤1：1-(3-溴-2-氯苯基)-N,N-二甲基甲胺



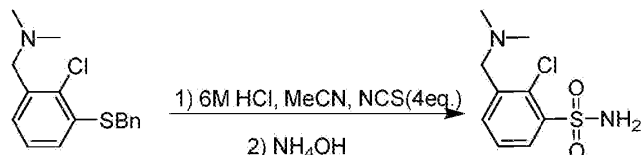
[0143] 称取3-溴-2-氯苯甲醛(0.6g)于100mL单口瓶中, 然后加入DCM(15mL), 搅拌下加入二甲胺(2M的THF溶液)(2eq.), HOAc(0.2eq.), 室温搅拌2h。2h后室温下将NaBH(OAc)₃(3eq.)分批加入到反应液中。室温搅拌2h, LCMS显示目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液倒入适量冰水中, DCM:MeOH=10:1v/v(50mL)萃取两次, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 干燥旋蒸, 过快速柱层析柱(DCM/MeOH)得目标化合物, 黄色油状液体520mg。

[0144] 步骤2: 1-(3-(苄硫基)-2-氯苯基)-N,N-二甲基甲胺



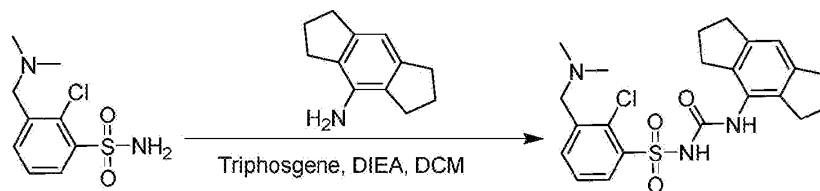
[0145] 称取1-(3-溴-2-氯苯基)-N,N-二甲基甲胺(520mg)于40mL微波管, 加入甲苯(15mL), 苄硫醇(2eq.), 氮气下加入DIEA(3eq.), Pd₂(dba)₃(0.1eq.), Xantphos(0.2eq.). 升温到115℃反应12h, LCMS显示目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液拌入硅胶, 旋蒸, 过快速柱层析柱(DCM/MeOH)得目标化合物粗产品黄色油状液体400mg。

[0146] 步骤3: 3-((二甲氨基)甲基)-2-氯苯磺酰胺



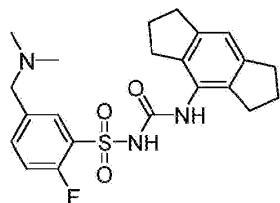
[0147] 量取6M HCl(0.3mL)置于50mL单口瓶, 加入MeCN(5mL), 搅拌降温, 在0℃加入NCS(3eq.), 形成反应液。将1-(3-(苄硫基)-2-氯苯基)-N,N-二甲基甲胺(200mg)溶于5mL MeCN, 在0℃滴入上述反应液, 搅拌0.5h, 另准备100mL单口瓶, 加入NH₄OH(10mL), 室温搅拌下将上述反应液用恒压滴液漏斗滴入NH₄OH中, 搅拌0.5h, LCMS确认目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液旋蒸除去MeCN, 用DCM:MeOH=10:1(50mL)萃取两次。干燥, 减压浓缩得到目标化合物黄色油状粗品产物210mg。

[0148] 步骤4: 2-氯-3-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺

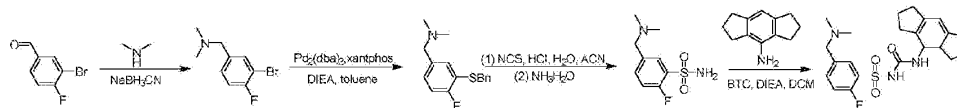


[0149] 称取1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺(100mg)于40mL单口瓶中, 加入DCM(8 mL), DIEA(5eq.), 室温搅拌下分批加入三光气(0.4eq.), 将反应液升至50℃反应1h。将3-((二甲氨基)甲基)-2-氯苯磺酰胺210mg粗品溶于DCM(4mL), DIEA(3eq.)。溶好后将该溶液50℃滴入上述反应液中。50℃反应2h, LCMS确认目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液直接拌硅胶, 过flash(DCM/MeOH)得粗品, 粗品经flash(0.05% NH_4HCO_3)制备冻干得目标化合物白色固体20mg。MS:448[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.15(s,1H),7.92(t,J=7.2Hz,1H),7.56(s,1H),7.40-7.32(m,1H),6.80(s,1H),3.56(s,2H),2.74(t,J=7.2Hz,4H),2.64-2.54(m,4H),2.22(s,6H),1.93-1.85(m,4H)。

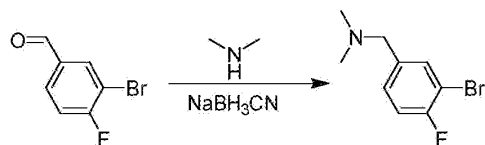
[0150] 实施例2: 5-((二甲氨基)甲基)-2-氟-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺



[0151] 合成路线:

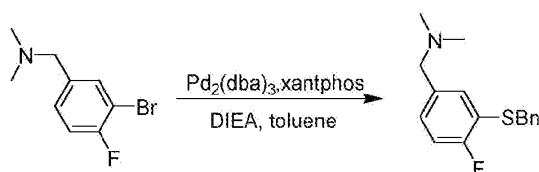


[0152] 步骤1: 1-(3-溴-4-氟苯基)-N,N-二甲基甲胺



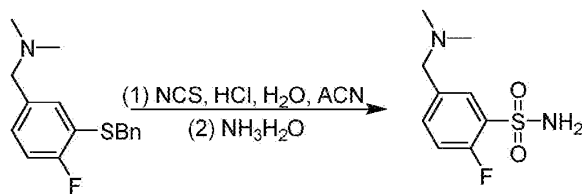
[0153] 称取3-溴-4-氟苯甲醛(1.0g)于单口瓶中, 然后加入无水甲醇(15mL)、二甲胺四氢呋喃溶液(2eq.)于室温搅拌过夜。加入氰基硼氢化钠(2eq.)于室温搅拌1h。后处理以及纯化: LCMS显示目标化合物生成, 原料反应完全。将体系拌硅胶经快速柱层析(二氯甲烷/甲醇, 甲醇比例0-100%梯度)正向纯化得到目标化合物0.61g。

[0154] 步骤2: 1-(3-(苄硫基)-4-氟苯基)-N,N-二甲基甲胺



[0155] 称取1-(3-溴-4-氟苯基)-N,N-二甲基甲胺(450mg)于单口瓶中, 然后加入Pd₂(dba)₃(0.1eq.)、Xantphos(0.2eq.)、二异丙基乙胺(2eq.)、甲苯(10mL)、苄硫醇(1.5eq.)。氮气保护下110℃搅拌过夜。后处理以及纯化: LCMS确认目标化合物生成, 原料反应完全。过滤反应体系, 用二氯甲烷淋洗滤饼, 将滤液浓缩得到粗品。经快速柱层析(二氯甲烷/甲醇, 甲醇比例0-100%梯度)纯化, 得到目标化合物纯品420mg。

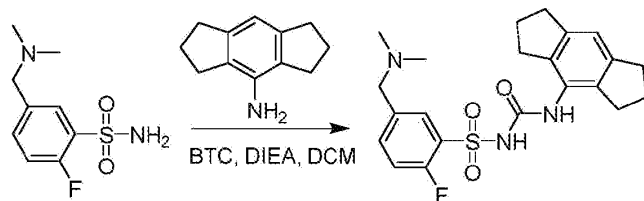
[0156] 步骤3: 5-((二甲氨基)甲基)-2-氟苯磺酰胺



[0157] 称取NCS(4eq.)于单口瓶中, 然后加入乙腈(6mL)、6M HCl(3mL)于0℃搅拌15min。

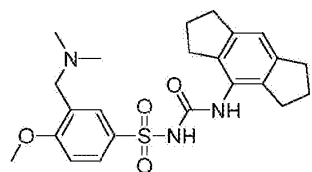
加入1-(3-(苄硫基)-4-氟苯基)-N,N-二甲基甲胺(400mg)于0℃搅拌1h, 将反应体系缓慢滴加到氨水(25mL)中, 室温搅拌1h。后处理以及纯化: LCMS确认目标化合物生成。加入适量DCM萃取反应体系三次, 合并有机相, 饱和食盐水洗一次, 浓缩得到粗品420mg。

[0158] 步骤4: 5-((二甲氨基)甲基)-2-氟-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺

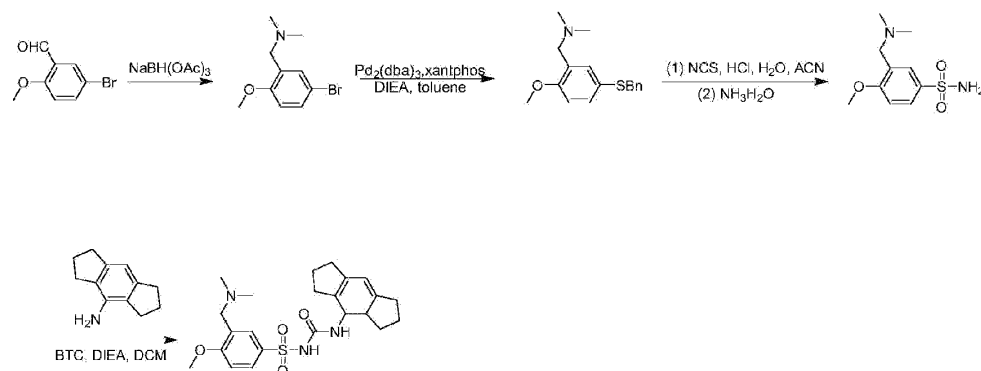


[0159] 称取1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺(1eq.)于单口瓶中, 然后加入DCM(5mL)、DIEA(3eq.), 于0℃加入三光气(0.5eq.), 50℃搅拌1h(称为体系A)。称取5-((二甲氨基)甲基)-2-氟苯磺酰胺(400mg)于单口瓶中, 然后加入DCM(5mL)、DIEA(3eq.)室温搅拌1h(称为体系B)。于室温将体系B缓慢加入体系A中, 50℃搅拌3h。后处理以及纯化: LCMS确认目标化合物生成, 原料反应完全。浓缩反应体系, 经快速柱层析(TFA.H₂O/MeCN)纯化, 得到粗品产物。经快速柱层析(NH₄HCO₃.H₂O/MeCN)纯化, 冻干得到白色固体产物191mg。MS:432[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.97(s,1H),8.56(s,1H),8.16(dd,J=6.9,2.1Hz,1H),7.88(d,ddd,J=8.3,6.9,4.5,2.2Hz,1H),7.65(dd,J=10.1,8.7Hz,1H),6.94(s,1H),4.39(d,J=7.4Hz,2H),2.82-2.69(m,13H),2.55(d,J=7.2Hz,2H),1.93(p,J=7.4Hz,4H)。

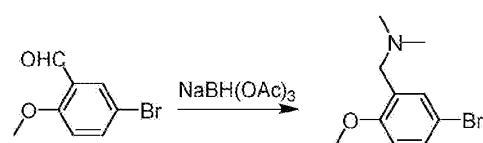
[0160] 实施例3: 3-((二甲胺基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-甲氧基苯磺酰胺



[0161] 合成路线:

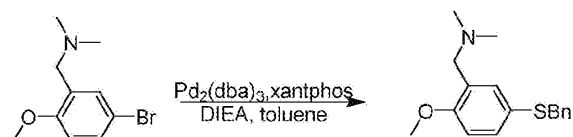


[0162] 步骤1: (5-溴-2-甲氧基苯基)-N,N-二甲基甲胺



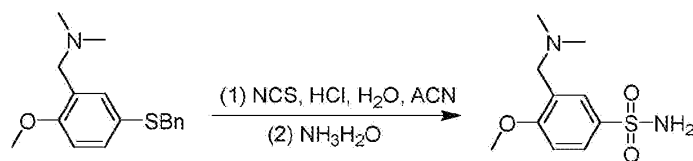
[0163] 称取5-溴-2-甲氧基苯甲醛(3.0g)于单口瓶中, 然后加入二氯甲烷(50mL)、二甲胺四氢呋喃溶液(2eq.)、醋酸(1滴)于室温搅拌15min。加入醋酸硼氢化钠(4eq.)于室温搅拌2h。后处理以及纯化: LCMS显示目标化合物生成, 原料反应完全。加水稀释反应体系, 饱和碳酸氢钠调pH>7, 二氯甲烷萃取体系, 干燥, 浓缩得到目标化合物粗品3.6g。

[0164] 步骤2: 1-(5-(苄硫基)-2-甲氧基苯基)-N,N-二甲基甲胺



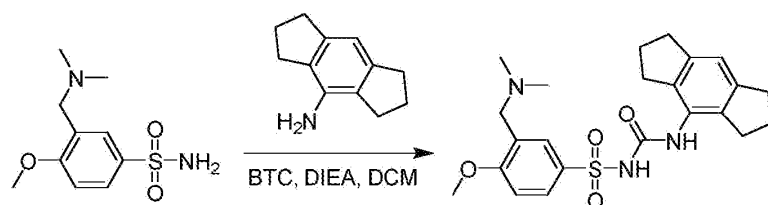
[0165] 称取(5-溴-2-甲氧基苯基)-N,N-二甲基甲胺(3.6g)于单口瓶中, 然后加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.1eq.)、Xantphos(0.2eq.)、二异丙基乙胺(2eq.)、甲苯(50mL)、苄硫醇(1.5eq.)。氮气保护下110℃搅拌过夜。后处理以及纯化: LCMS确认目标化合物生成, 原料反应完全。过滤反应体系, 用二氯甲烷淋洗滤饼, 将滤液浓缩得到粗品。经快速柱层析(二氯甲烷/甲醇)纯化, 得到目标化合物纯品4.1g。

[0166] 步骤3: 3-((二甲氨基)甲基)-4-甲氧基苯磺酰胺



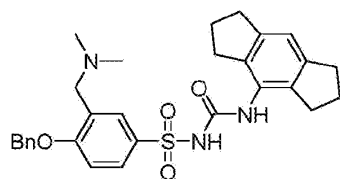
[0167] 称取NCS(4eq.)于单口瓶中, 然后加入乙腈(40mL)、6M HCl(12mL)于0℃搅拌15min。加入1-(5-(苄巯基)-2-甲氧基苯基)-N,N-二甲基甲胺(4g)于0℃搅拌1h, 将反应体系缓慢滴加到氨水(200mL)中, 室温搅拌1h。后处理以及纯化: LCMS确认目标化合物生成。加入适量DCM萃取反应体系三次, 合并有机相, 饱和食盐水洗一次, 浓缩得到粗品2g。

[0168] 步骤4: ((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-甲氧基苯磺酰胺

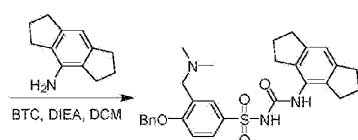
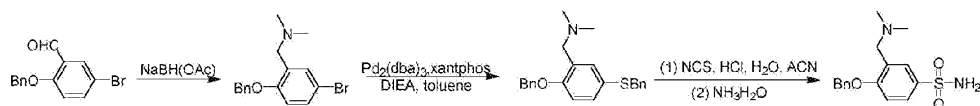


[0169] 称取1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺(1eq.)于单口瓶中, 然后加入DCM(20mL)、DIEA(3eq.), 于0℃加入三光气(0.5eq.), 50℃搅拌1h(称为体系A)。称取3-((二甲氨基)甲基)-4-甲氧基苯磺酰胺(2g)于单口瓶中, 然后加入DCM(20mL)、DIEA(3eq.)室温搅拌1h(称为体系B)。于室温将体系B缓慢加入体系A中, 50℃搅拌3h。后处理以及纯化: LCMS确认目标化合物生成, 原料反应完全。浓缩反应体系, 经快速柱层析(TFA.H₂O/MeCN)纯化, 得到粗品产物。经快速柱层析(NH₄HCO₃.H₂O/MeCN)纯化, 冻干得到白色固体产物1.08g。MS:444[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.50(s,1H),8.20(s,1H),8.08-7.98(m,2H),7.35(dJ=8.8Hz,1H),6.92(s,1H),4.28(s,2H),3.94(s,3H),2.77(tJ=7.3Hz,4H),2.70(s,6H),2.54(dJ=7.3Hz,4H),1.96-1.89(m,4H)。

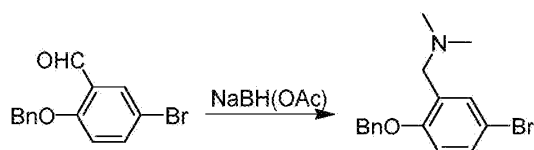
[0170] 实施例4: 4-(苄氧基-3-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺



[0171] 合成路线:

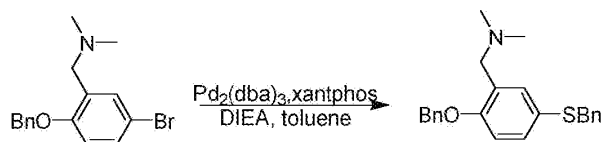


[0172] 步骤1: (2-(苄氧基)-5-溴苯基)-N,N-二甲基甲胺



[0173] 称取2-(苄氧基)-5-溴苯甲醛(800mg)于单口瓶中, 然后加入二氯甲烷(20mL)、二甲胺四氢呋喃溶液(2eq.)、醋酸(1滴)于室温搅拌15min。加入醋酸硼氢化钠(4eq.)于室温搅拌2h。后处理以及纯化: LCMS显示目标化合物生成, 原料反应完全。加水稀释反应体系, 饱和碳酸氢钠调pH>7, 二氯甲烷萃取体系, 干燥, 浓缩得到目标化合物粗品950mg。

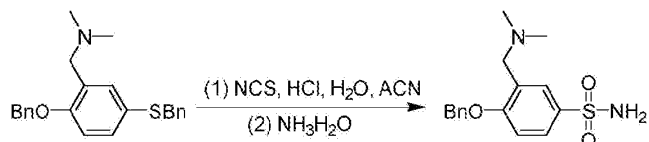
[0174] 步骤2: 1-(2-(苄氧基)-5-(苄基)苯基)-N,N-二甲基甲胺



[0175] 称取(2-(苄氧基)-5-溴苯基)-N,N-二甲基甲胺(950mg)于单口瓶中, 然后加入 Pd₂(dba)₃(0.1eq.)、Xantphos(0.2eq.)、二异丙基乙胺(2eq.)、甲苯(15mL)、苄硫醇(1.

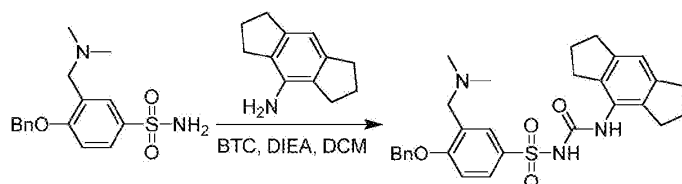
5eq.)。氮气保护下110℃搅拌过夜。后处理以及纯化：LCMS确认目标化合物生成，原料反应完全。过滤反应体系，用二氯甲烷淋洗滤饼，将滤液浓缩得到粗品。经快速柱层析(二氯甲烷/甲醇)纯化，得到目标化合物纯品790mg。

[0176] 步骤3：4-(苄氧基)-3-((二甲氨基)甲基)苯磺酰胺



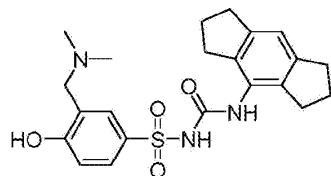
[0177] 称取NCS(4eq.)于单口瓶中，然后加入乙腈(10mL)、6M HCl(5mL)于0℃搅拌15 min。加入1-(2-(苄氧基)-5-(苄硫基)苯基)-N,N-二甲基甲胺(790mg)于0℃搅拌1h，将反应体系缓慢滴加到氨水(40mL)中，室温搅拌1h。后处理以及纯化：LCMS确认目标化合物生成。加入适量DCM萃取反应体系三次，合并有机相，饱和食盐水洗一次，浓缩得到粗品666mg。

[0178] 步骤4：4-(苄氧基)-3-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺

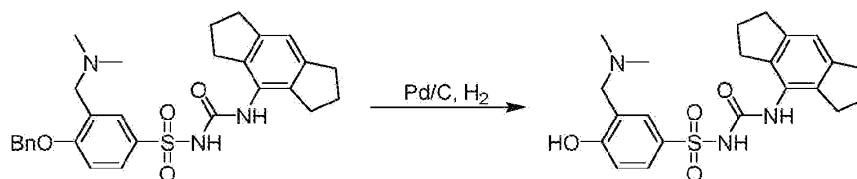


[0179] 称取1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺(1eq.)于单口瓶中，然后加入DCM(6mL)、DIEA(3eq.)，于0℃加入BTC(0.5eq.)，50℃搅拌1h(称为体系A)。称取4-(苄氧基)-3-((二甲氨基)甲基)苯磺酰胺(666mg)于单口瓶中，然后加入DCM(6mL)、DIEA(3eq.)室温搅拌1h(称为体系B)。于室温将体系B缓慢加入体系A中，50℃搅拌3h。后处理以及纯化：LCMS确认目标化合物生成，原料反应完全。浓缩反应体系，经快速柱层析(TFA.H₂O/MeCN)纯化，得到粗品产物。经快速柱层析(NH₄HCO₃.H₂O/MeCN)纯化，冻干得到白色固体产物313mg。MS:520[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.52(s,1H),8.42(s,1H),8.11(dJ=2.1Hz,1H),8.01(ddJ=8.8,2.1Hz,1H),7.52(dJ=7.4Hz,2H),7.44-7.35(m,4H),6.92(s,1H),5.32(s,2H),4.38(s,2H),2.76(dJ=7.3Hz,10H),2.53(dJ=7.3Hz,4H),1.94-1.88(m,4H).

[0180] 实施例5: 3-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-羟基苯磺酰胺

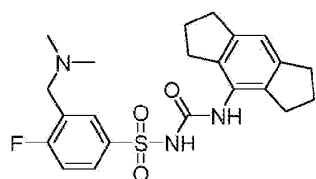


[0181] 合成路线:

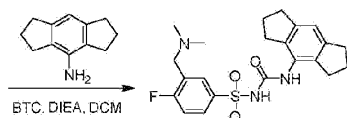
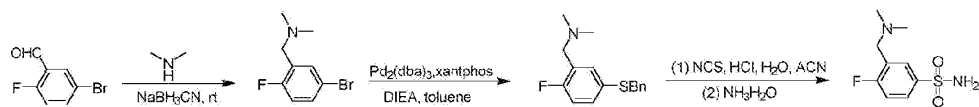


[0182] 称取5-溴-2-甲氧基苯甲醛(3.5g)于单口瓶中, 然后加入无水乙醇(100mL)、钯碳(0.2eq.), 氢气保护下于室温搅拌1h。后处理以及纯化: LCMS显示目标化合物生成, 原料反应完全。过滤反应体系, 乙醇淋洗滤饼三次, 浓缩得到粗品。经快速柱层析($\text{NH}_4\text{HCO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{MeCN}$)纯化, 冻干得到白色固体产物512mg。MS: 430[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.87(s, 1H), 7.69–7.61(m, 2H), 6.90–6.81(m, 2H), 3.65(s, 2H), 2.76(t, $J=7.3\text{Hz}$, 4H), 2.54(t, $J=7.2\text{Hz}$, 4H), 2.28(s, 6H), 1.89(dd, $J=14.4, 7.0\text{Hz}$, 4H).

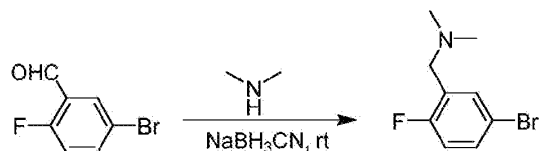
[0183] 实施例6: 3-((二甲氨基)甲基)-4-氟-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺



[0184] 合成路线:

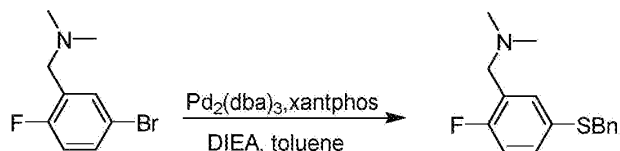


[0185] 步骤1: (5-溴-2-氟苯)-N,N-二甲基甲胺



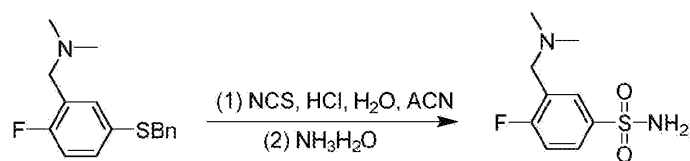
[0186] 称取5-溴-2-氟苯甲醛(2.0g)于单口瓶中, 然后加入无水甲醇(30mL)、二甲胺四氢呋喃溶液(2eq.)于室温搅拌过夜。加入氰基硼氢化钠(2eq.)于室温搅拌1h。后处理以及纯化: LCMS显示目标化合物生成, 原料反应完全。将体系拌硅胶经快速柱层析(二氯甲烷/甲醇)正向纯化得到目标化合物0.88g。

[0187] 步骤2: 1-(5-(苄硫基)-2-氟苯)-N,N-二甲基甲胺



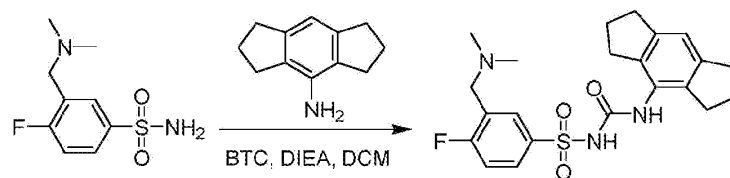
[0188] 称取1-(5-溴-2-氟苯基)-N,N-二甲基甲胺(600mg)于单口瓶中, 然后加入Pd₂(dba)₃(0.1eq.)、Xantphos(0.2eq.)、二异丙基乙胺(2eq.)、甲苯(10mL)、苄硫醇(1.5eq.)。氮气保护下110℃搅拌过夜。后处理以及纯化: LCMS确认目标化合物生成, 原料反应完全。过滤反应体系, 用二氯甲烷淋洗滤饼, 将滤液浓缩得到粗品。经快速柱层析(二氯甲烷/甲醇)纯化, 得到目标化合物纯品560mg。

[0189] 步骤3: 3-((二甲氨基)甲基)-4-氟苯磺酰胺



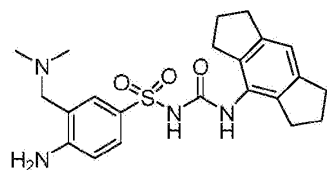
[0190] 称取NCS(4eq.)于单口瓶中, 然后加入乙腈(6mL)、6M HCl(3mL)于0℃搅拌15min。加入1-(5-(苄巯基)-2-氟苯)-N,N-二甲基甲胺(540mg)于0℃搅拌1h, 将反应体系缓慢滴加到氨水(25mL)中, 室温搅拌1h。后处理以及纯化: LCMS确认目标化合物生成。加入适量DCM萃取反应体系三次, 合并有机相, 饱和食盐水洗一次, 浓缩得到粗品600mg。

[0191] 步骤4: 3-((二甲氨基)甲基)-4-氟-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺

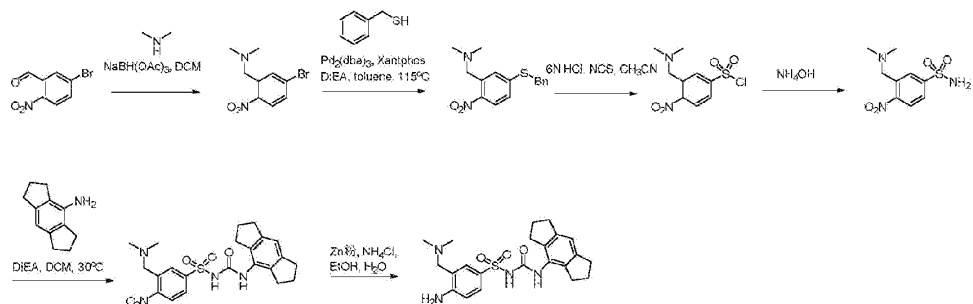


[0192] 称取1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺(1eq.)于单口瓶中, 然后加入DCM(10mL)、DIEA(3eq.), 于0℃加入三光气(0.5eq.), 50℃搅拌1h(称为体系A)。称取3-((二甲氨基)甲基)-4-氟苯磺酰胺(580mg)于单口瓶中, 然后加入DCM(10mL)、DIEA(3eq.)室温搅拌1h(称为体系B)。于室温将体系B缓慢加入体系A中, 50℃搅拌3h。后处理以及纯化: LCMS确认目标化合物生成, 原料反应完全。浓缩反应体系, 经快速柱层析(TFA.H₂O/MeCN)纯化, 得到粗品产物。经快速柱层析(NH₄HCO₃.H₂O/MeCN)纯化, 冻干得到白色固体产物336mg。MS:432[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.23(s,1H),8.74(s,1H),8.28(dd,J=6.7,2.4Hz,1H),8.12(dd,dJ=8.7,4.7,2.4Hz,1H),7.67-7.56(m,1H),6.92(s,1H),4.44(d,J=9.8Hz,2H),2.77(dJ=5.0Hz,10H),2.54(dJ=7.2Hz,3H),1.93(tt,J=14.8,7.5Hz,5H)。

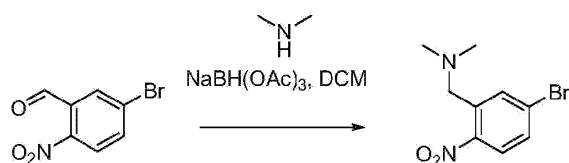
[0193] 实施例7:4-氨基-3-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺



[0194] 合成路线:

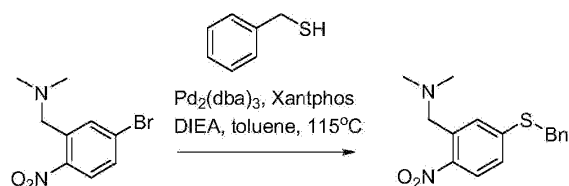


[0195] 步骤1: 1-(5-溴-2-硝基苯基)-N,N-二甲基甲胺



[0196] 称取5-溴-2-硝基苯甲醛(1.5g)于100mL单口瓶中, 然后加入二甲胺的THF溶液(6.5mL, 2M)和DCM(50mL), 分批加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (6.9g), 两滴醋酸, 室温搅拌5 h。后处理以及纯化: LCMS显示目标化合物生成, 原料反应完全。在体系中加入适量水稀释, DCM萃取3次, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥有机相、浓缩。得到目标化合物粗产品白色固体1.3g, 未进一步纯化直接用于下一步。

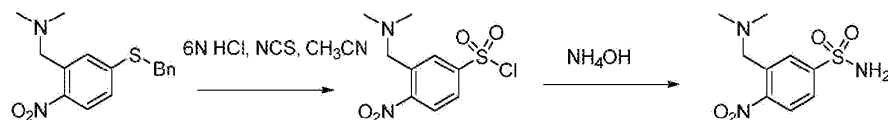
[0197] 步骤2: 1-(5-(苄硫基)-2-硝基苯基)-N,N-二甲基甲胺



[0198] 称取1-(5-溴-2-硝基苯基)-N,N-二甲基甲胺(1.3g)于100mL单口瓶中, 然后分别加入苄硫醇(750mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (231mg), XantPhos(175mg), DTEA(1.3g)和甲苯(50mL)。升温到115°C后继续搅拌过夜。后处理以及纯化: TLC确认原料反应完全。

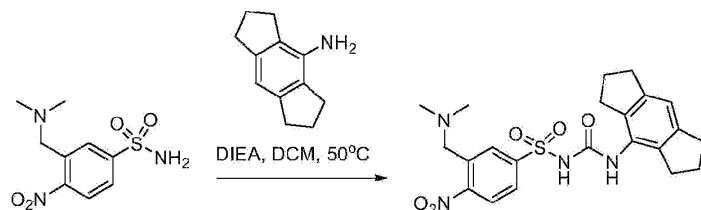
在反应体系中加入适量水稀释，用乙酸乙酯提取水层3次，有机相合并。用饱和食盐水洗涤2次，无水 Na_2SO_4 干燥、浓缩。经柱层析纯化得到730mg黄色固体目标化合物。

[0199] 步骤3: 3-((二甲氨基)甲基)-4-硝基苯磺酰胺



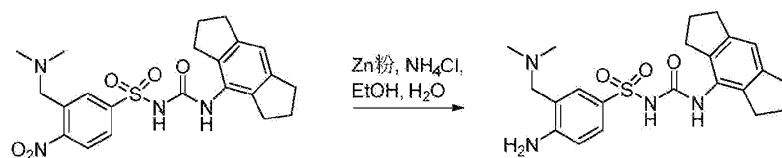
[0200] 取25mL单口烧瓶，分别加入6mL乙腈和1.9mL 6N HCl水溶液，降温到0℃以下，分批加入NCS(1.28g)，然后滴加1-(5-(苄巯基)-2-硝基苯基)-N,N-二甲胺(730mg)的乙腈溶液。室温下搅拌1h后，TLC确认原料反应完全。缓慢滴加到氨水(30mL)中，继续搅拌过夜，后处理以及纯化：TLC确认原料反应完全。浓缩柱层析(二氯甲烷/甲醇)纯化，得到510mg白色固体化合物为目标产物。

[0201] 步骤4: 3-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-基)氨基甲酰基)-4-硝基苯磺酰胺



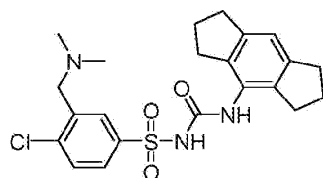
[0202] 称取3-((二甲氨基)甲基)-4-硝基苯磺酰胺(510mg)，1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺(341mg)，DIEA(508mg)和DCM(50mL)于100mL单口瓶中，室温下分批加入三光气(583mg)。升温到50℃搅拌12h。后处理以及纯化：TLC确认原料反应完全。浓缩柱层析(石油醚/乙酸乙酯，乙酸乙酯占比0-100%梯度)纯化，得到173mg黄色固体化合物为目标产物。

[0203] 步骤5: 4-氨基-3-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺

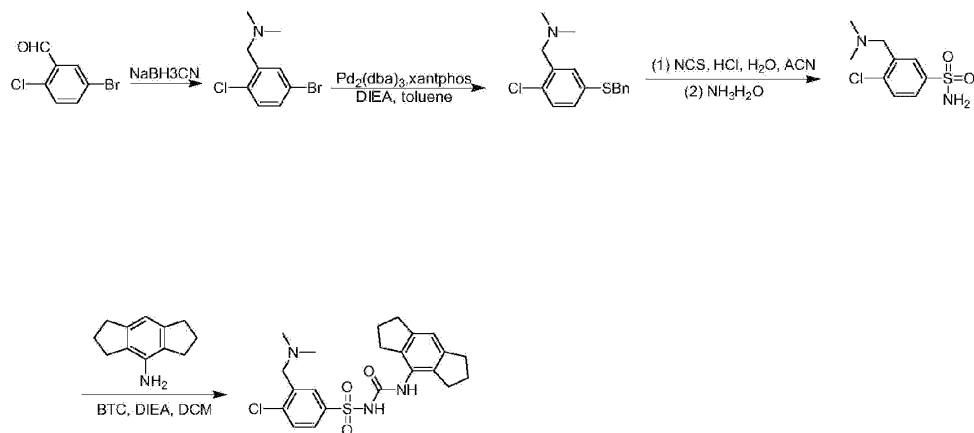


[0204] 称取3-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-基)氨基甲酰基)-4-硝基苯磺酰胺(120mg), 锌粉(95mg), 饱和NH₄Cl溶液(5mL)和乙醇(15mL)于50mL单口瓶中, 回流搅拌过夜。后处理以及纯化: LCMS确认目标化合物生成, 原料反应完全。浓缩, 用乙酸乙酯提取水层3次, 有机相合并、干燥、浓缩。经制备型-HPLC制备纯化, 冻干得到85mg白色固体产物的三氟醋酸盐。MS:429[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 8.82(s,1H),7.66-7.45(m,2H),6.89(s,1H),6.72(d,J=8.6Hz,1H),3.34(s,6H),2.76(t,J=7.3Hz,4H),2.55(t,J=7.3Hz,4H),2.50(s,2H),2.06-1.82(m,6H)。

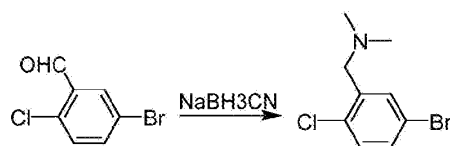
[0205] 实施例8: 4-氯-3-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺



[0206] 合成路线:

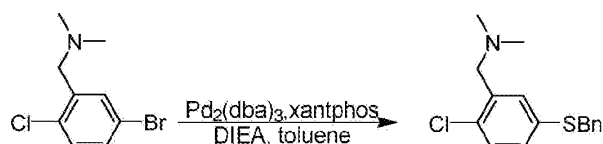


[0207] 步骤1: (5-溴-2-氯苯基)-N,N-二甲基甲胺



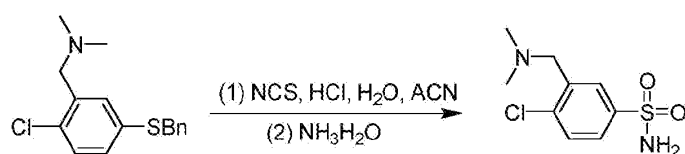
[0208] 称取5-溴-2-氯苯甲醛(2.0g)于单口瓶中, 然后加入无水甲醇(30mL)、二甲胺四氢呋喃溶液(2eq.)于室温搅拌过夜。加入氰基硼氢化钠(2eq.)于室温搅拌1h。后处理以及纯化: LCMS显示目标化合物生成, 原料反应完全。将体系拌硅胶经快速柱层析(二氯甲烷/甲醇)正向纯化得到目标化合物1.3g。

[0209] 步骤2: 1-(5-(苄硫基)-2-氯苯基)-N,N-二甲基甲胺



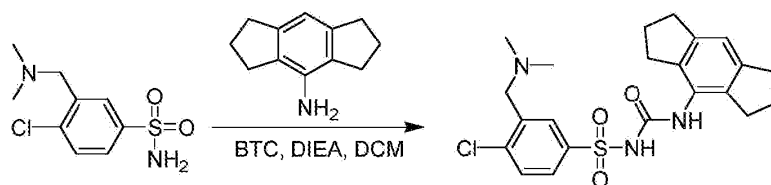
[0210] 称取1-(5-溴-2-氯苯基)-N,N-二甲基甲胺(800mg)于单口瓶中, 然后加入Pd₂(dba)₃(0.1eq.)、Xantphos(0.2eq.)、二异丙基乙胺(2eq.)、甲苯(10mL)、苄硫醇(1.5eq.)。氮气保护下110℃搅拌过夜。后处理以及纯化: LCMS确认目标化合物生成, 原料反应完全。过滤反应体系, 用二氯甲烷淋洗滤饼, 将滤液浓缩得到粗品。经快速柱层析(二氯甲烷/甲醇)纯化, 得到目标化合物纯品840mg。

[0211] 步骤3: 4-氯-3-((二甲氨基)甲基)苯磺酰胺



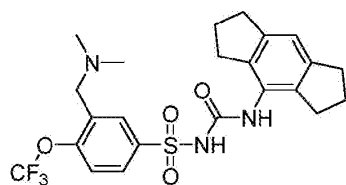
[0212] 称取NCS(4eq.)于单口瓶中, 然后加入乙腈(8mL)、6M HCl(4mL)于0℃搅拌15min。加入1-(5-(苄硫基)-2-氯苯基)-N,N-二甲基甲胺(840mg)于0℃搅拌1h, 将反应体系缓慢滴加到氨水(35mL)中, 室温搅拌1h。后处理以及纯化: LCMS确认目标化合物生成。加入适量DCM萃取反应体系三次, 合并有机相, 饱和食盐水洗一次, 浓缩得到粗品810mg。

[0213] 步骤4: 4-氯-3-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺

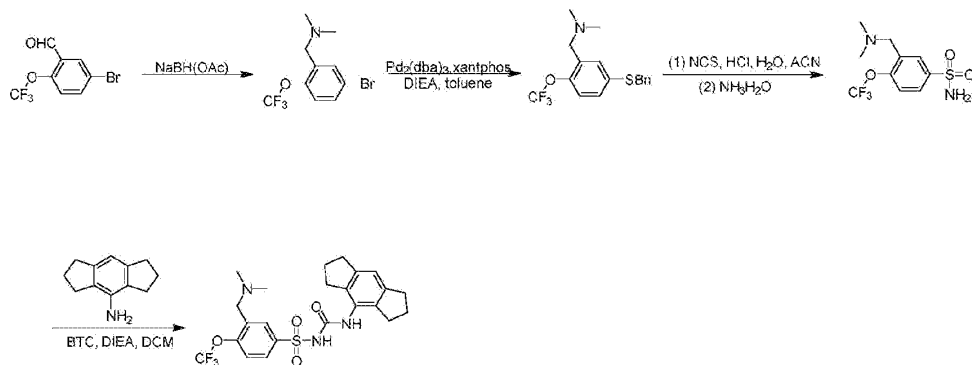


[0214] 称取1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺(1eq.)于单口瓶中, 然后加入DCM(10mL)、DIEA(3eq.), 于0°C加入三光气(0.5eq.), 50°C搅拌1h(称为体系A)。称取4-氯-3-((二甲氨基)甲基)苯磺酰胺(800mg)于单口瓶中, 然后加入DCM(10mL)、DIEA(3eq.)室温搅拌1h(称为体系B)。于室温将体系B缓慢加入体系A中, 50°C搅拌3h。后处理以及纯化: LCMS确认目标化合物生成, 原料反应完全。浓缩反应体系, 经快速柱层析(TFA.H₂O/MeCN)纯化, 得到粗品产物。经快速柱层析(NH₄HCO₃.H₂O/MeCN)纯化, 冻干得到白色固体产物89mg。MS:448[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.02(s,1H),8.77(s,1H),8.31(d,J=2.1Hz,1H),8.03(dd,J=8.5,2.2Hz,1H),7.88(d,J=8.5Hz,1H),6.92(s,1H),4.53(s,2H),2.78(d,J=12.8Hz,10H),2.54(d,J=7.2Hz,3H),1.92(h,J=8.1,7.5Hz,4H)。

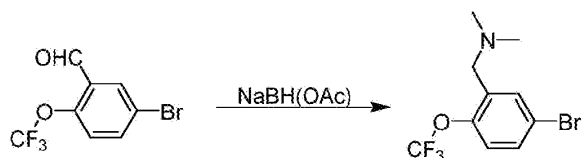
[0215] 实施例9: 3-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(三氟甲氧基)苯磺酰胺



[0216] 合成路线:

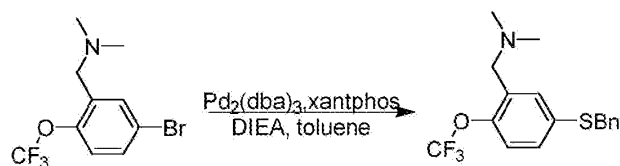


[0217] 步骤1: 1-(5-溴-2-(三氟甲氧基)苯基)-N,N-二甲基甲胺



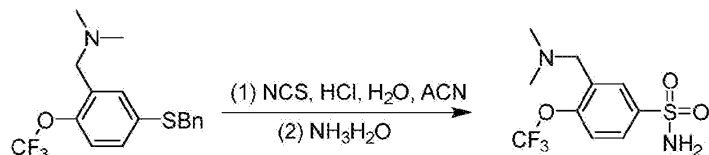
[0218] 称取5-溴-2-(三氟甲氧基)苯甲醛(200mg)于单口瓶中, 然后加入DCM(10mL)、二甲胺四氢呋喃溶液(2eq.)、醋酸(1滴)于室温搅拌15min。加入STAB(4eq.)于室温搅拌2h。后处理以及纯化: LCMS显示目标化合物生成, 原料反应完全。在体系中加入适量DCM稀释体系, 饱和碳酸氢钠调pH>7用水洗涤3次, 饱和食盐水洗涤1次。有机相干燥、浓缩。得到目标化合物粗产品220mg。

[0219] 步骤2: 1-(5-(苄硫基)-2-(三氟甲氧基)苯基)-N,N-二甲基甲胺



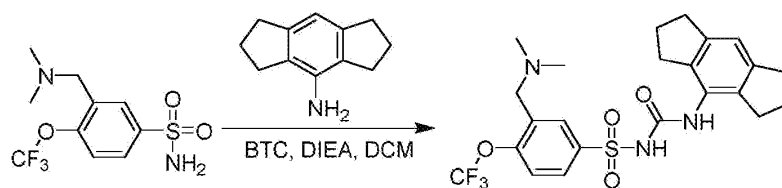
[0220] 称取1-(5-溴-2-(三氟甲氧基)苯基)-N,N-二甲基甲胺(200mg)于单口瓶中, 然后加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.1eq.)、Xantphos(0.2eq.)、二异丙基乙胺(2eq.)、甲苯(10mL)、苄硫醇(1.5eq.)。氮气保护下110°C搅拌过夜。后处理以及纯化: LCMS确认目标化合物生成, 原料反应完全。过滤反应体系, 用二氯甲烷淋洗滤饼, 将滤液浓缩得到粗品。经快速柱层析(二氯甲烷/甲醇)纯化, 得到目标化合物纯品193mg。

[0221] 步骤3: 3-((二甲氨基)甲基)-4-(三氟甲氧基)苯磺酰胺



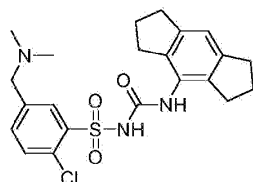
[0222] 称取NCS(4eq.)于单口瓶中, 然后加入乙腈(5mL)、6M HCl(2mL)于0°C搅拌15min。加入1-(5-(苄硫基)-2-(三氟甲氧基)苯基)-N,N-二甲基甲胺(160mg)于0°C搅拌1h, 将反应体系缓慢滴加到氨水(10mL)中, 室温搅拌1h。后处理以及纯化: LCMS确认目标化合物生成。加入适量DCM萃取反应体系三次, 合并有机相, 饱和食盐水洗一次, 浓缩得到粗品150mg。

[0223] 步骤4: 3-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(三氟甲氧基)苯磺酰胺

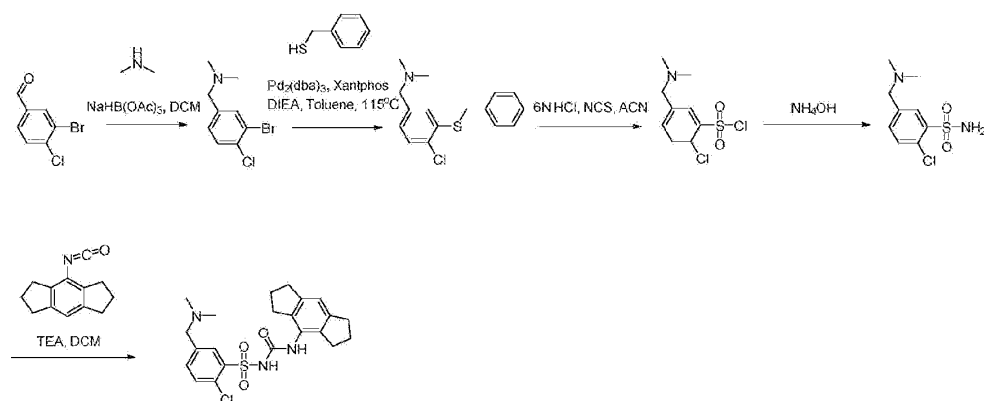


[0224] 称取1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺(1eq.)于单口瓶中, 然后加入DCM(5mL)、DIEA(3eq.), 于0℃加入三光气(0.5eq.), 50℃搅拌1h(称为体系A)。称取3-((二甲氨基)甲基)-4-(三氟甲氧基)苯磺酰胺(120mg)于250mL单口瓶中, 然后加入DCM(5mL)、DIEA(3eq.)室温搅拌1h(称为体系B)。于室温将体系B缓慢加入体系A中, 50℃搅拌3h。后处理以及纯化: LCMS确认目标化合物生成, 原料反应完全。浓缩反应体系, 经快速柱层析(TFA.H₂O/MeCN)纯化, 得到粗品产物。经快速柱层析(NH₄HCO₃.H₂O/MeCN)纯化, 冻干得到白色固体产物61mg。MS:498[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.02(s,1H),8.57(s,1H),8.36(dJ=2.1Hz,1H),8.17(ddJ=8.8,2.1Hz,1H),7.81-7.74(m,1H),6.93(s,1H),4.46(s,2H),2.76(dJ=9.4Hz,11H),2.52-2.51(m,3H),1.90(pJ=7.4Hz,4H)。

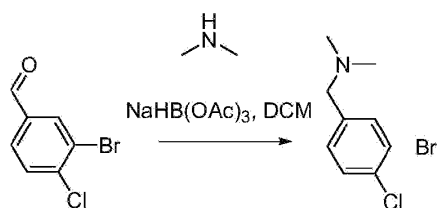
[0225] 实施例10:2-氯-5-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺



[0226] 合成路线:

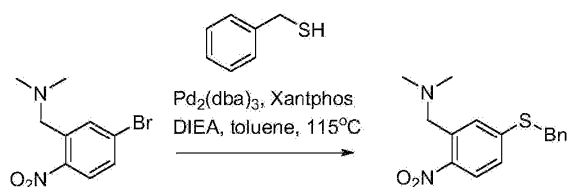


[0227] 步骤1: 1-(3-溴-4-氯苯基)-N,N-二甲基甲胺



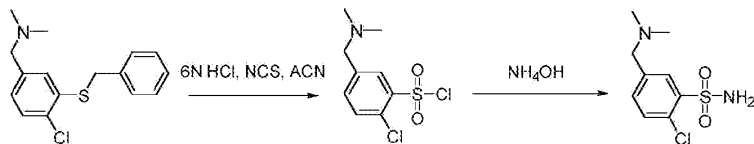
[0228] 称取3-溴-4-氯苯甲醛(1.0g)于100mL单口瓶中, 然后加入二甲胺THF溶液(2.3 mL, 2M)和DCM(30mL), 分批加入NaBH(OAc)₃(4.84g), 两滴醋酸, 室温搅拌5h。后处理以及纯化: LCMS显示目标化合物生成, 原料反应完全。在体系中加入适量水稀释, DCM萃取3次, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥有机相、浓缩。得到目标化合物粗产品白色固体920mg, 未进一步纯化直接用于下一步。

[0229] 步骤2: 1-(5-(苄硫基)-2-硝基苯基)-N,N-二甲基甲胺



[0230] 称取1-(3-溴-4-氯苯基)-N,N-二甲基甲胺(920mg)于100mL单口瓶中, 然后分别加入苄硫醇(750mg), Pd₂(dba)₃(231mg), XantPhos(175mg), DTEA(1.3g)和甲苯(50mL)。升温到115°C后继续搅拌过夜。后处理以及纯化: TLC确认原料反应完全。在反应体系中加入适量水稀释, 用乙酸乙酯提取水层3次, 有机相合并。用饱和食盐水洗涤2次, 无水NaSO₄干燥、浓缩。经柱层析纯化得到380mg黄褐色固体目标化合物。

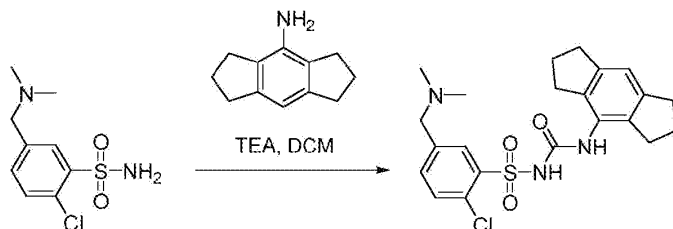
[0231] 步骤3: 2-氯-5-((二甲氨基)甲基)苯磺酰胺



[0232] 取25mL单口烧瓶, 分别加入6mL乙腈和1mL 6N HCl水溶液, 降温到0°C下, 分批加入NCS(694.7mg), 然后滴加1-(5-(苄硫基)-2-硝基苯基)-N,N-二甲基甲胺(380mg)的乙腈溶液。室温下搅拌1h后, TLC确认原料反应完全。缓慢滴加到氨

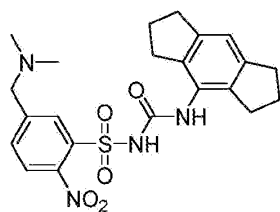
水(20mL)中,继续搅拌过夜,后处理以及纯化:TLC确认原料反应完全。浓缩柱层析(二氯甲烷/甲醇)纯化,得到160mg白色固体化合物为目标产物。

[0233] 步骤4: 2-氯-5-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺

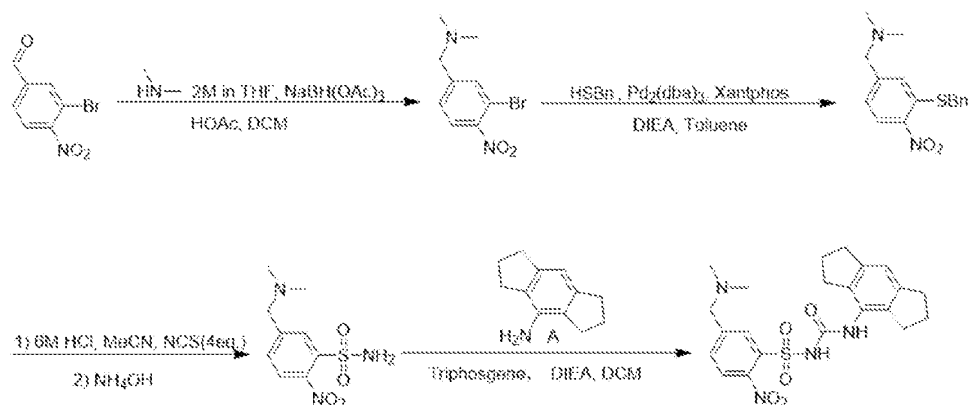


[0234] 称取2-氯-5-((二甲氨基)甲基)苯磺酰胺(150mg), 1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺(105mg), DIEA(195mg)和DCM(30mL)于100mL单口瓶中, 室温下分批加入三光气(174mg)。升温到50℃搅拌12h。后处理以及纯化: LCMS确认目标化合物生成, 原料反应完全。浓缩, 用乙酸乙酯提取水层3次, 有机相合并、干燥、浓缩。经制备型-HPLC制备纯化(乙腈/水二元流动相, 乙腈比例10-100%梯度, 流动相添加0.05%三氟乙酸), 冻干得到160mg白色固体产物的三氟醋酸盐。MS: 448[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.59(s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.62-7.55(m, 2H), 6.85(s, 1H), 3.90(s, 2H), 2.74(t, J=7.3Hz, 4H), 2.58(t, J=7.0Hz, 4H), 2.42(s, 6H), 1.92-1.85(m, 4H).

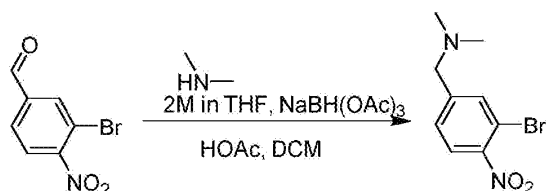
[0235] 实施例11: 5-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-硝基苯磺酰胺



[0236] 合成路线:

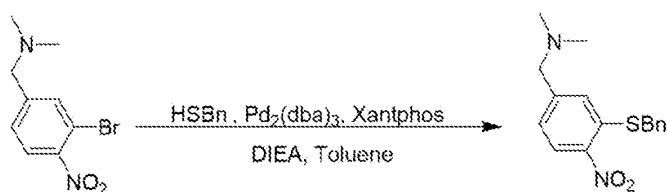


[0237] 步骤1: 1-(3-溴-4-硝基苯基)-N,N-二甲基甲胺



[0238] 称取3-溴-4-硝基苯甲醛(1.0g)于100mL单口瓶中, 然后加入DCM(30mL), 搅拌下加入二甲胺(于THF中2M)(2eq.)、HOAc(0.2eq.)。室温搅拌2h。2h后室温下将NaBH(OAc)₃(3eq.)分批加入到反应液中。室温搅拌2h, LCMS显示目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液倒入适量冰水中, DCM:MeOH=10:1v/v(30mL)萃取两次, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 干燥旋蒸, 经快速柱层析(DCM/MeOH)得目标化合物粗产品黄色油状液体1.0g。

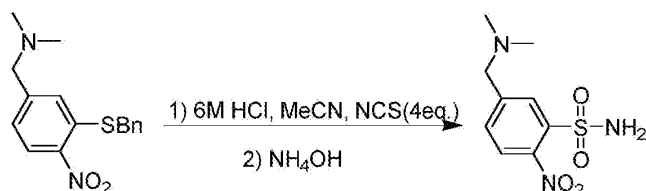
[0239] 步骤2: 1-(3-(苄硫基)-4-硝基苯基)-N,N-二甲基甲胺



[0240] 称取1-(3-溴-4-硝基苯基)-N,N-二甲基甲胺(1.0g)于40mL微波管, 然后氮气下加入甲苯(15mL), 苄硫醇(2eq.), DIEA(3eq.), Pd₂(dba)₃(0.1eq.), Xantphos(0.2eq.)。升温到115℃反应12h, LCMS显示目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液拌

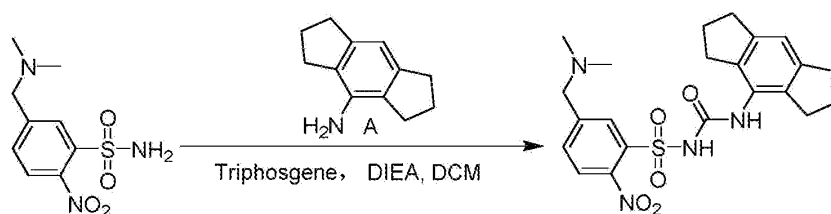
入硅胶, 旋蒸, 经快速柱层析(DCM/MeOH)得目标化合物粗产品黄色油状液体1.0g。

[0241] 步骤3: 5-((二甲氨基)甲基)-2-硝基苯磺酰胺



[0242] 量取6M HCl(2.8mL)置于50mL单口瓶, 加入MeCN(15mL), 搅拌降温至0℃, 加入NCS(4eq.), 将1-(3-(苄基硫基)-4-硝基苯基)-N,N-二甲基甲胺(1.0g)溶于10mL MeCN, 在0℃滴入上述反应液, 搅拌0.5h, 另准备100mL单口瓶, 加入NH₄OH (50mL), 室温搅拌下将上述反应液用恒滴滴入NH₄OH中, 搅拌0.5h, LCMS确认目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液旋蒸除去MeCN, 用DCM:MeOH = 10:1v/v(50mL)萃取两次。干燥, 减压浓缩得到目标化合物黄色油状粗品产物1.2g。

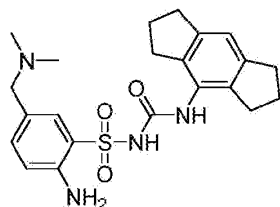
[0243] 步骤4: 5-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-硝基苯磺酰胺



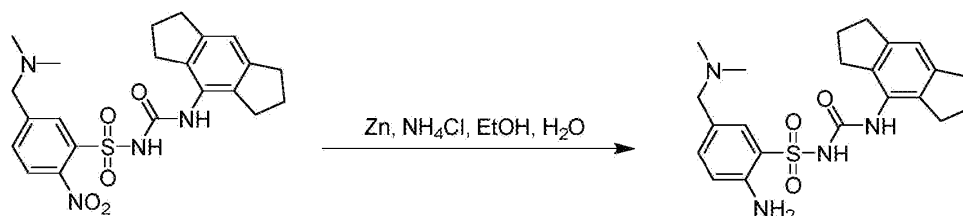
[0244] 称取1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺(400mg)于40mL单口瓶中, 加入DCM(10 mL), DIEA(5eq.), 室温搅拌下分批加入三光气(0.4eq.), 将反应液升至50℃反应1h。将5-((二甲氨基)甲基)-2-硝基苯磺酰胺800mg粗品溶于DCM(5mL), DIEA(3eq.)。溶好后将该溶液在50℃滴入上述反应液中。在50℃反应2h, LCMS确认目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液直接拌硅胶, 过快速柱(DCM/MeOH)得粗品, 粗品经快速柱层析(乙腈/水梯度洗脱, 乙腈比例0-100%, 流动相添加0.05% NH₄HCO₃)制备纯化, 冻干得目标化合物白色固体240mg。MS: 459[M+H]⁺。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.70(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.77(d, J=8.2Hz, 1H), 7.66(d,

J=8.2Hz,2H),6.80(s,1H),4.13(s,2H),2.74(t,J=7.6Hz,4H),2.63(t,J=7.4Hz,4H),2.57(s,6H),1.93~1.83(m,4H).

[0245] 实施例12: 2-氨基-5-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺

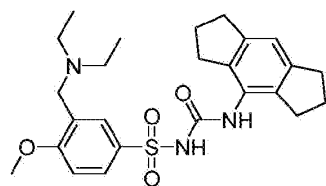


[0246] 合成路线:

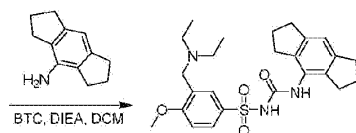
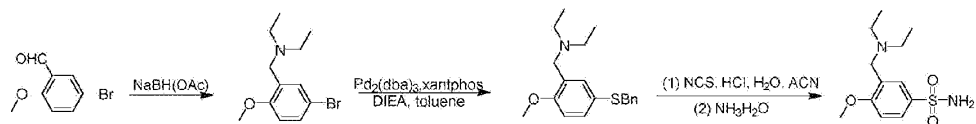


[0247] 称取5-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-硝基苯磺酰胺(140mg)于40mL单口瓶中,加入EtOH(6mL),H₂O(3mL),室温搅拌下加入锌粉(15eq.)、氯化铵(5eq.),加毕,将反应液升至60℃反应4h,LCMS确认目标化合物生成,原料反应完全。后处理以及纯化:将反应液用硅藻土过滤。滤饼用DCM/MeOH=10/1v/v 100mL冲洗,滤液浓缩,剩余少量时将粗品过快速柱,粗品经快速柱层析(0.05%NH₄HCO₃)制备纯化、冻干得目标化合物,白色固体240mg。MS:429[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.52(s,1H),8.20-7.96(m,1H),7.65-7.55(m,1H),7.34-7.19(m,1H),7.00-6.71(m,2H),6.33(s,1H),3.94(s,1H),3.85(s,1H),2.79-2.68(m,4H),2.60-2.53(m,4H),2.50(s,6H),1.99-1.86(m,4H).

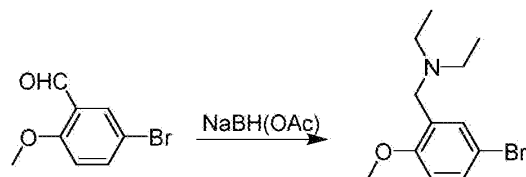
[0248] 实施例13: 3-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-甲氧基苯磺酰胺



[0249] 合成路线:



[0250] 步骤1: N-(5-溴-2-甲氧基苄基)-N-乙基乙胺



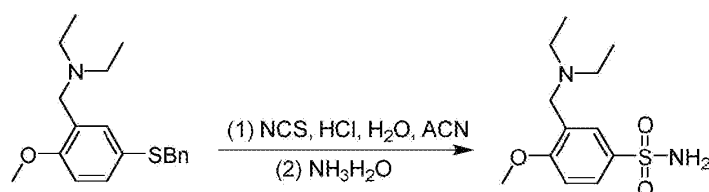
[0251] 称取5-溴-2-甲氧基苯甲醛(1g)于单口瓶中, 然后加入二氯甲烷(30mL)、二乙胺(5eq.)、醋酸(1滴)于室温搅拌15min。加入醋酸硼氢化钠(5eq.)于室温搅拌过夜。后处理以及纯化: LCMS显示目标化合物生成, 原料反应完全。加水稀释反应体系, 饱和碳酸氢钠调pH>7, 二氯甲烷萃取体系, 干燥, 浓缩得到目标化合物粗品1.3g。

[0252] 步骤2: N-(5-(苄巯基)-2-甲氧基苄基)-N-乙基乙胺



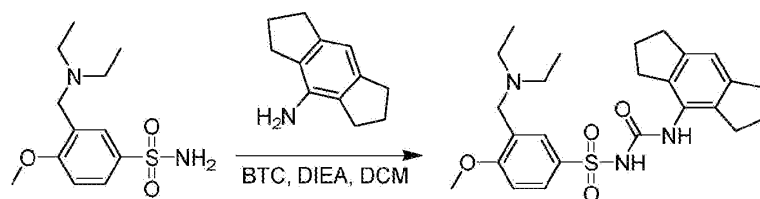
[0253] 称取N-(5-溴-2-甲氧基苄基)-N-乙基乙胺(1g)于单口瓶中, 然后加入Pd₂(dba)₃(0.1eq.)、Xantphos(0.2eq.)、二异丙基乙胺(2eq.)、甲苯(15mL)、苄硫醇(1.5eq.)。氮气保护下110℃搅拌过夜。后处理以及纯化: LCMS确认目标化合物生成, 原料反应完全。过滤反应体系, 用二氯甲烷淋洗滤饼, 将滤液浓缩得到粗品。经快速柱层析(二氯甲烷/甲醇)纯化, 得到目标化合物纯品900mg。

[0254] 步骤3: 3-((二乙氨基)甲基)-4-甲氧基苯磺酰胺



[0255] 称取NCS(4eq.)于单口瓶中, 然后加入乙腈(10mL)、6M HCl(5mL)于0℃搅拌15 min。加入N-(5-(苄硫基)-2-甲氧基苄基)-N-乙基乙胺(800mg)于0℃搅拌1h, 将反应体系缓慢滴加到氨水(40mL)中, 室温搅拌1h。后处理以及纯化: LCMS确认目标化合物生成。加入适量DCM萃取反应体系三次, 合并有机相, 饱和食盐水洗一次, 浓缩得到粗品621mg。

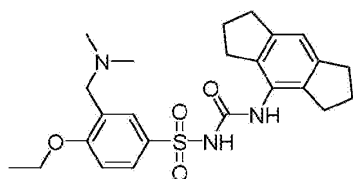
[0256] 步骤4: ((二乙氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-甲氧基苯磺酰胺



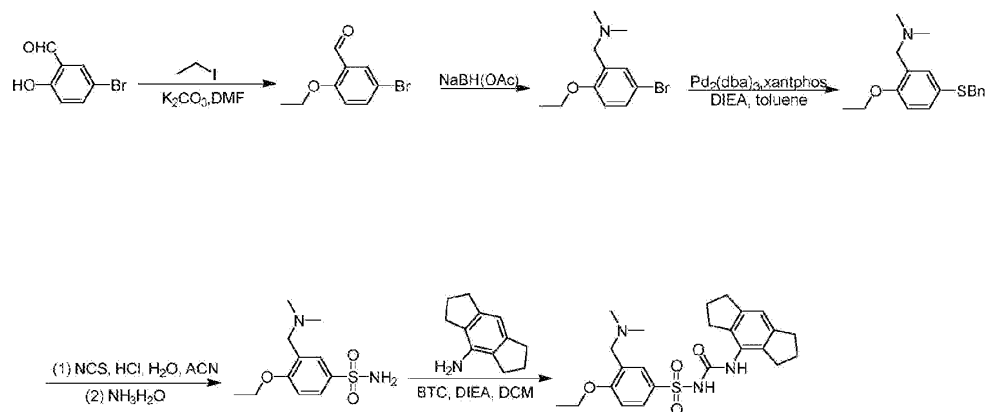
[0257] 称取1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺(1eq.)于单口瓶中, 然后加入DCM(6mL)、DIEA(3eq.), 于0℃加入BTC(0.5eq.), 50℃搅拌1h(称为体系A)。称取3-((二乙氨基)甲基)-4-甲氧基苯磺酰胺(500mg)于单口瓶中, 然后加入DCM(6mL)、DIEA(3eq.)室温搅拌1h(称为体系B)。于室温将体系B缓慢加入体系A中, 50℃搅拌3h。后处理以及纯化: LCMS确认目标化合物生成, 原料反应完全。浓缩反应体系, 经快速柱层析(TFA·H₂O/MeCN)纯化, 得到粗品产物。经快速柱层析(NH₄HCO₃·H₂O/MeCN)纯化, 冻干得到白色固体产物40mg。MS:472[M+H]⁺。¹H NM

R (400MHz,DMSO- d_6) δ 9.05(s,1H),8.48(s,1H),8.12–7.89(m,2H),7.40–7.29(m,1H),6.92(s,1H),4.33(dd,J=11.0,5.0Hz,2H),3.94(d,J=5.8Hz,3H),3.09(dd,J=11.4,6.1Hz,4H),2.76(d,J=7.4Hz,4H),2.55(d,J=7.3Hz,2H),1.91(p,J=7.4Hz,4H),1.23(dt,J=14.4,7.2Hz,8H).

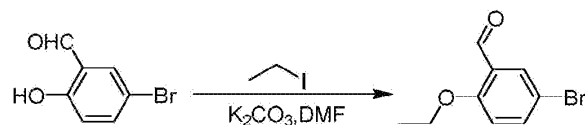
[0258] 实施例14: 3-((二甲氨基)甲基)-4-乙氧基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺



[0259] 合成路线:

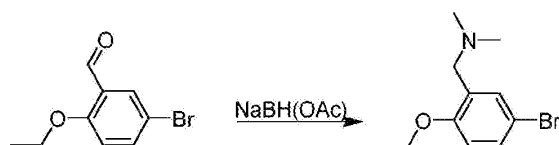


[0260] 步骤1: 5-溴-2-乙氧基苯甲醛



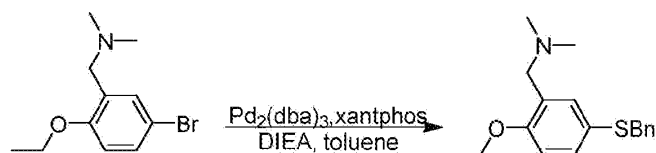
[0261] 称取5-溴-2-羟基苯甲醛(1.0g)于单口瓶中, 然后加入DMF(20mL)、碳酸钾(2 eq.)、碘乙烷(1.2eq.)于60℃搅拌2h。后处理以及纯化: LCMS确认目标化合物生成。将体系拌硅胶经快速柱层析(二氯甲烷/甲醇)正向纯化得到目标化合物1.1g。

[0262] 步骤2: (5-溴-2-乙氧基苯基)-N,N-二甲基甲胺



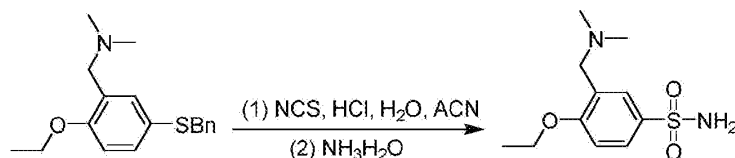
[0263] 称取5-溴-2-乙氧基苯甲醛(1.0g)于单口瓶中, 然后加入二氯甲烷(20mL)、二甲胺四氢呋喃溶液(2eq.)、醋酸(1滴)于室温搅拌15min。加入醋酸硼氢化钠(4eq.)于室温搅拌2h。后处理以及纯化: LCMS显示目标化合物生成, 原料反应完全。加水稀释反应体系, 饱和碳酸氢钠调pH>7, 二氯甲烷萃取体系, 干燥, 浓缩得到目标化合物粗品1.3g。

[0264] 步骤3: 1-(5-(苄硫基)-2-乙氧基苯基)-N,N-二甲基甲胺



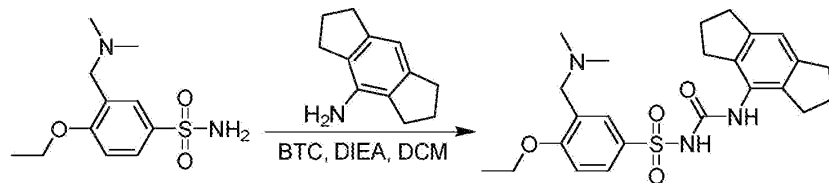
[0265] 称取(5-溴-2-乙氧基苯基)-N,N-二甲基甲胺(600mg)于单口瓶中, 然后加入Pd₂(dba)₃(0.1eq.)、Xantphos(0.2eq.)、二异丙基乙胺(2eq.)、甲苯(10mL)、苄硫醇(1.5eq.)。氮气保护下110℃搅拌过夜。后处理以及纯化: LCMS确认目标化合物生成, 原料反应完全。过滤反应体系, 用二氯甲烷淋洗滤饼, 将滤液浓缩得到粗品。经快速柱层析(二氯甲烷/甲醇, 比例)纯化, 得到目标化合物纯品660mg。

[0266] 步骤4: 3-((二甲氨基)甲基)-4-乙氧基苯磺酰胺



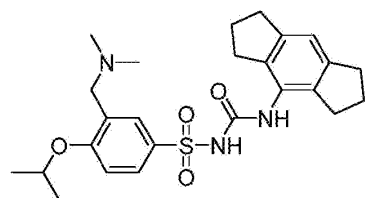
[0267] 称取NCS(4eq.)于单口瓶中, 然后加入乙腈(10mL)、6M HCl(5mL)于0℃搅拌15min。加入1-(5-(苄硫基)-2-乙氧基苯基)-N,N-二甲基甲胺(600mg)于0℃搅拌1h, 将反应体系缓慢滴加到氨水(40mL)中, 室温搅拌1h。后处理以及纯化: LCMS确认目标化合物生成。加入适量DCM萃取反应体系三次, 合并有机相, 饱和食盐水洗一次, 浓缩得到粗品350mg。

[0268] 步骤5: 3-((二甲氨基)甲基)-4-乙氧基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺

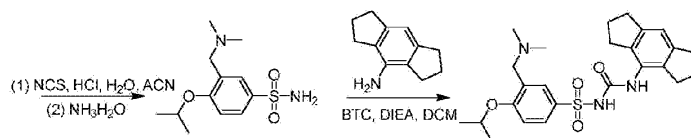
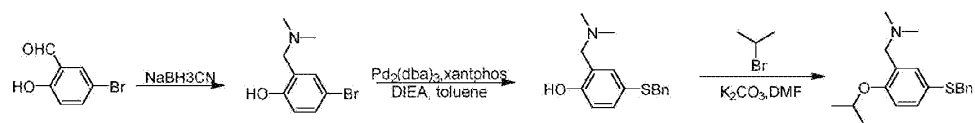


[0269] 称取1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺(1eq.)于单口瓶中, 然后加入DCM(8mL)、DIEA(3eq.), 于0°C加入BTC(0.5eq.), 50°C搅拌1h(称为体系A)。称取3-((二甲氨基)甲基)-4-乙氧基苯磺酰胺(300mg)于单口瓶中, 然后加入DCM(8mL)、DIEA(3eq.)室温搅拌1h(称为体系B)。于室温将体系B缓慢加入体系A中, 50°C搅拌3h。后处理以及纯化: LCMS确认目标化合物生成, 原料反应完全。浓缩反应体系, 经快速柱层析(TFA.H₂O/MeCN)纯化, 得到粗品产物。经快速柱层析(NH₄HCO₃.H₂O/MeCN)纯化, 冻干得到白色固体产物189mg。MS:458[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.57(s,1H),8.50(s,1H),8.10(d,J=2.3Hz,1H),8.03(dd,J=8.8,2.3Hz,1H),7.36(d,J=8.9Hz,1H),6.94(s,1H),4.35(s,2H),4.24(q,J=7.0Hz,2H),2.78(d,J=6.5Hz,10H),2.56(d,J=7.3Hz,4H),1.95(dp,J=14.8,7.4Hz,4H),1.42(t,J=6.9Hz,3H)。

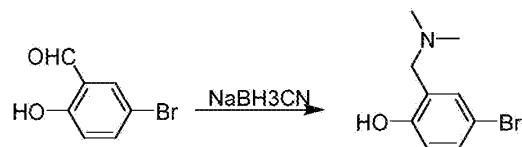
[0270] 实施例15: 3-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-异丙氧基苯磺酰胺



[0271] 合成路线:

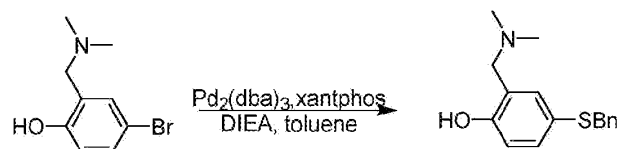


[0272] 步骤1: 4-溴-2-((二甲氨基)甲基)苯酚



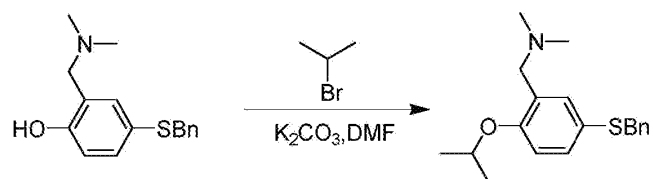
[0273] 称取5-溴-2-羟基苯甲醛(3.0g)于单口瓶中, 然后加入无水甲醇(50mL)、二甲胺四氢呋喃溶液(2eq.)于室温搅拌过夜。加入氰基硼氢化钠(2eq.)于室温搅拌1h。后处理以及纯化: LCMS显示目标化合物生成, 原料反应完全。将体系拌硅胶经快速柱层析(二氯甲烷/甲醇)正向纯化得到目标化合物2.3g。

[0274] 步骤2: 4-(苄硫基)-2-((二甲氨基)甲基)苯酚



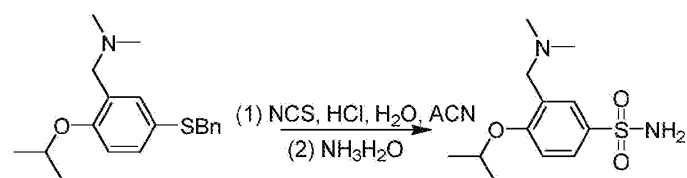
[0275] 称取4-溴-2-((二甲氨基)甲基)苯酚(2.1g)于单口瓶中, 然后加入Pd₂(dba)₃(0.1eq.)、Xantphos(0.2eq.)、二异丙基乙胺(2eq.)、甲苯(25mL)、苄硫醇(1.5eq.)。氮气保护下110℃搅拌过夜。后处理以及纯化: LCMS确认目标化合物生成, 原料反应完全。过滤反应体系, 用二氯甲烷淋洗滤饼, 将滤液浓缩得到粗品。经快速柱层析(二氯甲烷/甲醇)纯化, 得到目标化合物纯品2.5g。

[0276] 步骤3: 1-(5-(苄硫基)-2-异丙氧基苯基)-N,N-二甲基甲胺



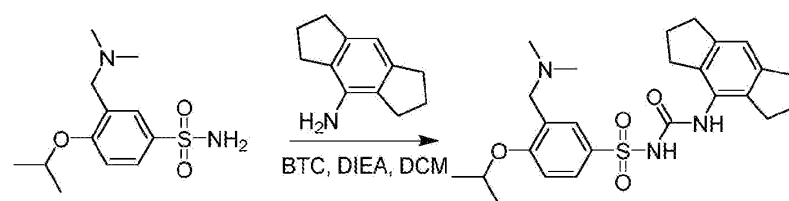
[0277] 称取4-(苄巯基)-2-((二甲氨基)甲基)苯酚(500mg)于单口瓶中, 然后加入DMF(5 mL)、碳酸钾(2eq.)、2-溴丙烷(1.1eq.)于60℃搅拌2h。后处理以及纯化: LCMS确认目标化合物生成。将体系拌硅胶经快速柱层析(二氯甲烷/甲醇)正向纯化得到目标化合物200mg。

[0278] 步骤4: 3-((二甲氨基)甲基)-4-异丙氧基苯磺酰胺



[0279] 称取NCS(4eq.)于单口瓶中, 然后加入乙腈(4mL)、6M HCl(1.5mL)于0℃搅拌15 min。加入1-(5-(苄巯基)-2-异丙氧基苯基)-N,N-二甲基甲胺(170mg)于0℃搅拌1h, 将反应体系缓慢滴加到氨水(15mL)中, 室温搅拌1h。后处理以及纯化: LCMS确认目标化合物生成。加入适量DCM萃取反应体系三次, 合并有机相, 饱和食盐水洗一次, 浓缩得到粗品95mg。

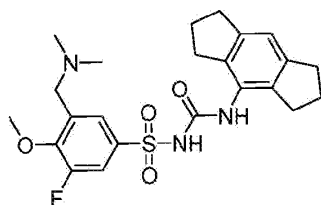
[0280] 步骤5: 3-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-异丙氧基苯磺酰胺



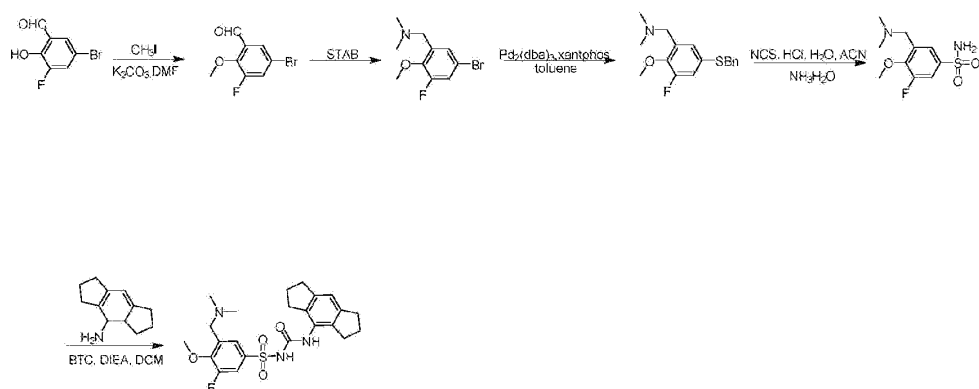
[0281] 称取1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺(1eq.)于单口瓶中, 然后加入DCM(3mL)、DIEA(3eq.), 于0℃加入三光气(0.5eq.), 50℃搅拌1h(称为体系A)。称取3-((二甲氨基)甲基)-4-异丙氧基苯磺酰胺(95mg)于单口瓶中, 然后加入DCM(3mL)、DIEA(3eq.)室温搅拌1h(称为体系B)。于室温将体系B缓慢加入体系A中, 50

℃搅拌3h。后处理以及纯化：LCMS确认目标化合物生成，原料反应完全。浓缩反应体系，经快速柱层析(TFA.H₂O/MeCN)纯化，得到粗品产物。经快速柱层析(NH₄HCO₃.H₂O/MeCN)纯化，冻干得到白色固体产物16mg。MS:472[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.65(s,1H),8.57(s,1H),8.11(d,J=2.3Hz,1H),8.01(dd,J=8.9,2.3Hz,1H),7.39(d,J=9.0Hz,1H),6.94(s,1H),4.87(dq,J=11.8,6.0Hz,1H),4.32(s,2H),2.78(d,J=7.1Hz,1H),2.70(t,J=7.2Hz,1H),2.56(s,2H),1.92(p,J=7.3Hz,4H),1.37(d,J=6.0Hz,6H)。

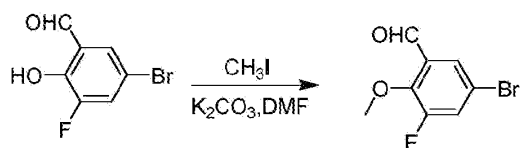
[0282] 实施例16：3-((二甲氨基)甲基)-5-氟-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-甲氧基苯磺酰胺



[0283] 合成路线：



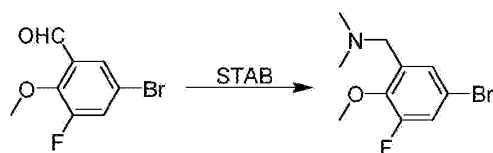
[0284] 步骤1：5-溴-3-氟-2-甲氧基苯甲醛



[0285] 称取5-溴-3-氟-2-羟基苯甲醛(0.8g)于单口瓶中，然后加入DMF(20mL)、碳酸钾(2eq.)、碘甲烷(1.2eq.)于60℃搅拌2h。后处理以及纯化：LCMS确认目标化合

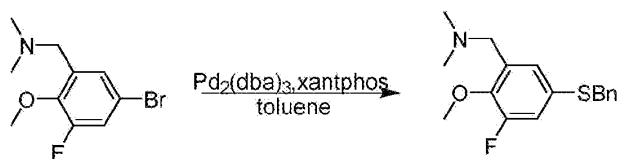
物生成。将体系拌硅胶经快速柱层析(二氯甲烷/甲醇)正向纯化得到目标化合物0.67g。

[0286] 步骤2: 1-(5-溴-3-氟-2-甲氧基苯基)-N,N-二甲基甲胺



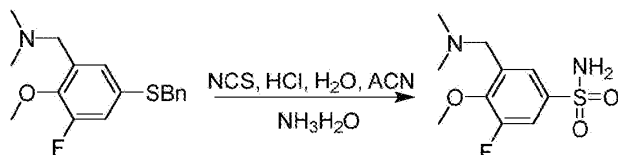
[0287] 称取5-溴-3-氟-2-甲氧基苯甲醛(0.67g)于单口瓶中, 然后加入二氯甲烷(20mL)、二甲胺四氢呋喃溶液(2eq.)、醋酸(1滴)于室温搅拌15min。加入醋酸硼氢化钠(4eq.)于室温搅拌2h。后处理以及纯化: LCMS显示目标化合物生成, 原料反应完全。加水稀释反应体系, 饱和碳酸氢钠调pH>7, 二氯甲烷萃取体系, 干燥, 浓缩得到目标化合物粗品0.47g。

[0288] 步骤3: 1-(5-(苄硫基)-3-氟-2-甲氧基苯基)-N,N-二甲基甲胺



[0289] 称取1-(5-溴-3-氟-2-甲氧基苯基)-N,N-二甲基甲胺(400mg)于单口瓶中, 然后加入Pd₂(dba)₃(0.1eq.)、Xantphos(0.2eq.)、二异丙基乙胺(2eq.)、甲苯(10mL)、苄硫醇(1.5eq.)。氮气保护下110℃搅拌过夜。后处理以及纯化: LCMS确认目标化合物生成, 原料反应完全。过滤反应体系, 用二氯甲烷淋洗滤饼, 将滤液浓缩得到粗品。经快速柱层析(二氯甲烷/甲醇)纯化, 得到目标化合物纯品480mg。

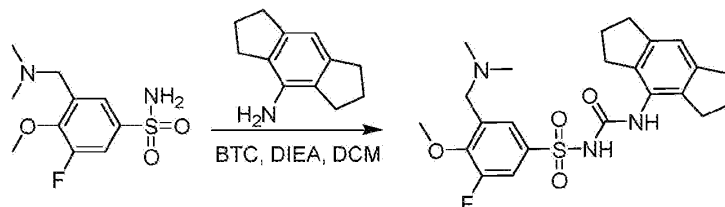
[0290] 步骤4: 3-((二甲氨基)甲基)-5-氟-4-甲氧基苯磺酰胺



[0291] 称取NCS(4eq.)于单口瓶中, 然后加入乙腈(10mL)、6M HCl(5mL)于0℃搅拌15min。加入1-(5-(苄硫基)-3-氟-2-甲氧基苯基)-N,N-二甲基甲胺(400mg)于0℃搅拌1h, 将反应体系缓慢滴加到氨水(40mL)中, 室温搅拌1h。后处理以及纯化:

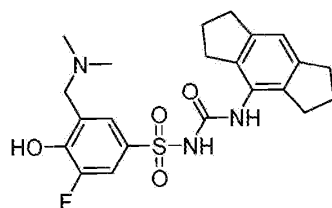
LCMS确认目标化合物生成。加入适量DCM萃取反应体系三次，合并有机相，饱和食盐水洗一次，浓缩得到粗品270mg。

[0292] 步骤5: 3-((二甲氨基)甲基)-5-氟-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-甲氧基苯磺酰胺

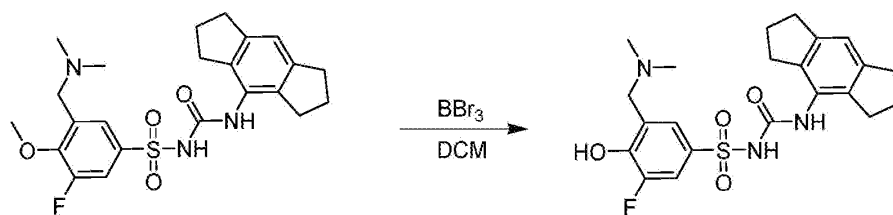


[0293] 称取1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺(1eq.)于单口瓶中，然后加入DCM(8mL)、DIEA(3eq.)，于0℃加入三光气(0.5eq.)，50℃搅拌1h(称为体系A)。称取3-((二甲氨基)甲基)-5-氟-4-甲氧基苯磺酰胺(200mg)于单口瓶中，然后加入DCM(8mL)、DIEA(3eq.)室温搅拌1h(称为体系B)。于室温将体系B缓慢加入体系A中，50℃搅拌3h。后处理以及纯化：LCMS确认目标化合物生成，原料反应完全。浓缩反应体系，经快速柱层析(TFA.H₂O/MeCN)纯化，得到粗品产物。经快速柱层析(NH₄HCO₃.H₂O/MeCN)纯化，冻干得到白色固体产物58mg。MS:462[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.40(s,1H),7.97(s,1H),7.77(s,1H),7.70(dd,J=11.4,1.8Hz,1H),6.87(s,1H),3.95(d,J=2.3Hz,3H),3.77(s,2H),2.76(t,J=7.3Hz,4H),2.56(t,J=7.1Hz,4H),2.50(s,6H),1.90(p,J=7.3Hz,4H).

[0294] 实施例17: 3-((二甲氨基)甲基)-5-氟-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-羟基苯磺酰胺

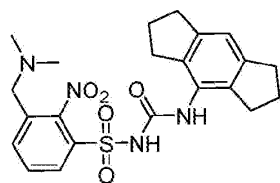


[0295] 合成路线:

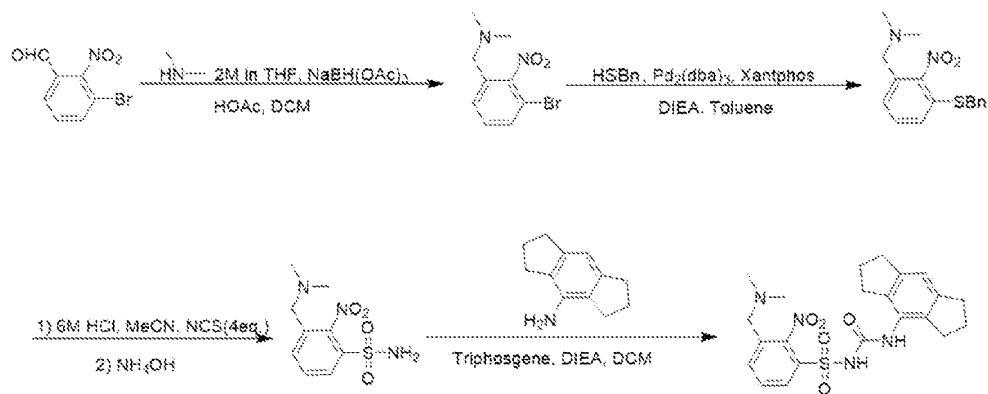


[0296] 称取3-((二甲氨基)甲基)-5-氟-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-甲氧基苯磺酰胺(40mg)于单口瓶中, 然后加入超干二氯甲烷(3mL), 氮气保护下于0℃加入三溴化硼(2eq.), 升到室温搅拌过夜。后处理以及纯化: LC MS显示目标化合物生成, 原料反应完全。于0℃加入甲醇淬灭反应体系。经快速柱层析($\text{NH}_4\text{HCO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{MeCN}$)纯化, 冻干得到白色固体产物5mg。MS: 448[M+H]⁺。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.32(d, J=26.1Hz, 2H), 6.70(d, J=41.6Hz, 1H), 3.67(s, 2H), 2.74(t, J=7.0Hz, 3H), 2.62(s, 3H), 2.50(s, 4H), 2.27(s, 4H), 1.92-1.84(m, 4H).

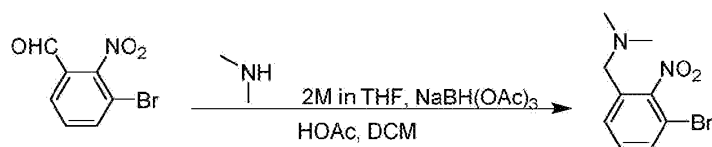
[0297] 实施例18: 3-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-硝基苯磺酰胺



[0298] 合成路线:

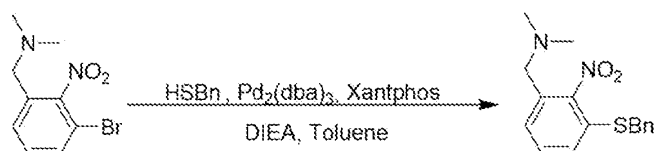


[0299] 步骤1: 1-(3-溴-2-硝基苯基)-N,N-二甲基甲胺



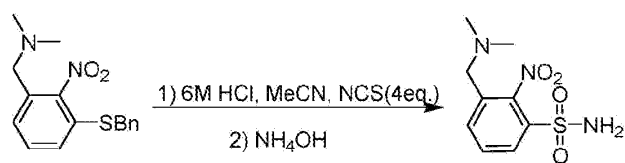
[0300] 称取3-溴-2-硝基苯甲醛(600mg)于100mL单口瓶中, 然后加入DCM(25mL), 搅拌下加入二甲胺(THF中2M)(2eq.), HOAc(0.2eq.)。室温搅拌2h。2h后室温下将NaBH(OAc)₃(3eq.)分批加入到反应液中。室温搅拌2h, LCMS显示目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液倒入适量冰水中, DCM:MeOH=10:1v/v(30mL)萃取两次, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 干燥旋蒸, 经快速柱层析(DCM/MeOH)得目标化合物粗产品黄色油状液体520mg。

[0301] 步骤2: 1-(3-(苄硫基)-2-硝基苯基)-N,N-二甲基甲胺



[0302] 称取1-(3-溴-2-硝基苯基)-N,N-二甲基甲胺(520mg)于40mL微波管, 然后氮气下加入甲苯(12mL)、苄硫醇(2eq.)、DIEA(3eq.)、Pd₂(dba)₃(0.1eq.)、Xantphos(0.2eq.)。升温至115℃反应12h, LCMS显示目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液拌入硅胶, 旋蒸, 经快速柱层析(DCM/MeOH)得目标化合物粗产品黄色油状液体420mg。

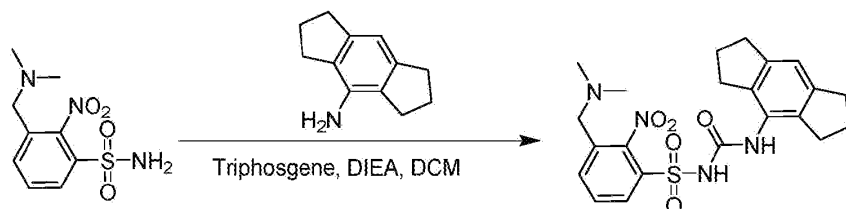
[0303] 步骤3: 3-((二甲氨基)甲基)-2-硝基苯磺酰胺



[0304] 量取6M HCl(1.0mL)置于50mL单口瓶, 加入MeCN(15mL), 搅拌降温0℃加入NCS(3eq.), 将1-(3-(苄硫基)-2-硝基苯基)-N,N-二甲基甲胺(420mg)溶于10mL MeCN作为反应液, 在0℃将上述反应液滴入单口瓶中, 搅拌0.5h, 另准备100mL单口瓶, 加入NH₄OH(35mL), 室温搅拌下将上述反应液用滴入NH₄OH中, 搅拌0.5h, LCMS确认目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液旋蒸除去MeCN, 用

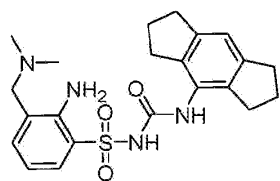
DCM:MeOH=10:1v/v(50mL)萃取两次。干燥，减压浓缩得到目标化合物黄色油状粗品产物0.5g。

[0305] 步骤4: 3-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-硝基苯磺酰胺

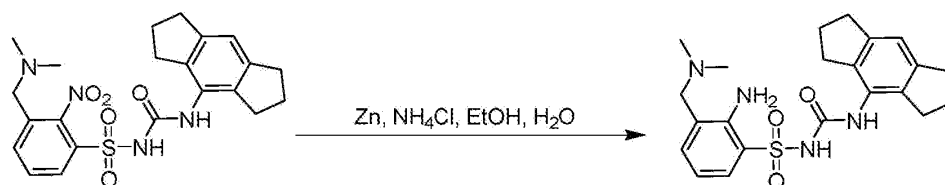


[0306] 称取1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺300mg于40mL单口瓶中，加入DCM(10mL)，DIEA(5eq.)，室温搅拌下分批加入三光气(0.4eq.)，将反应液升至50℃反应1h。将3-((二甲氨基)甲基)-2-硝基苯磺酰胺500mg粗品溶于DCM(5mL)、DIEA(3eq.)。溶好后将该溶液50℃滴入上述反应液中。50℃反应2h，LCMS确认目标化合物生成。后处理以及纯化：将反应液直接拌硅胶，经快速柱层析(DCM/MeOH)得粗品，粗品经快速柱层析(0.05% NH₄HCO₃)制备纯化，冻干得目标化合物白色固体280mg。MS:459[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.53(s,1H),8.09(d,J=7.6Hz,1H),7.94(s,1H),7.85(dJ=7.2Hz,1H),7.76(tJ=7.6Hz,1H),6.90(s,1H),3.64(s,2H),2.78(tJ=7.2Hz,4H),2.60(tJ=7.0Hz,4H),2.27(s,6H),1.98-1.86(m,4H).

[0307] 实施例19: 2-氨基-3-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺

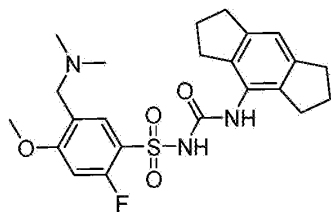


[0308] 合成路线:

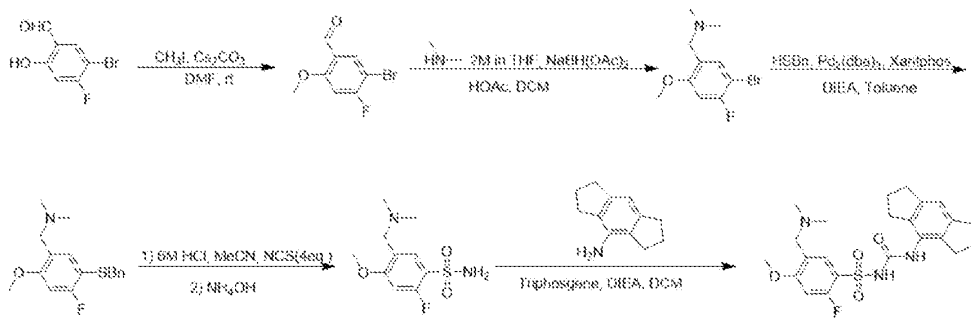


[0309] 称取3-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-硝基苯磺酰胺(280mg)于40mL单口瓶中,加入EtOH(6mL),H₂O(3mL),室温搅拌下加入锌粉(15eq.)、氯化铵(5eq.),加毕,将反应液升至60℃反应4h,LCMS确认目标化合物生成,原料反应完全。后处理以及纯化:将反应液硅藻土过滤。滤饼用DCM/MeOH=10/1v/v 100mL冲洗,滤液浓缩,剩余少量时将粗品过快速柱,粗品经快速柱层析(0.05%NH₄HCO₃)制备纯化,冻干得目标化合物白色固体210mg。MS:429[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.00(s,1H),7.63(d,J=8.4,Hz,1H),7.24(d,J=6.8Hz,1H),6.90(s,1H),6.62(t,J=7.6Hz,1H),3.56(s,2H),2.76(t,J=7.4Hz,4H),2.52(t,J=7.4Hz,4H),2.24(s,6H),1.95-1.86(m,4H)。

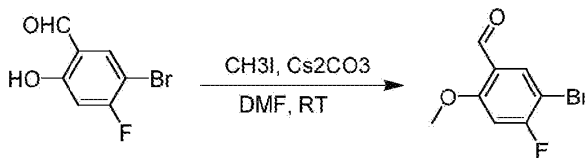
[0310] 实施例20: 5-((二甲氨基)甲基)-2-氟-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-甲氧基苯磺酰胺



[0311] 合成路线:

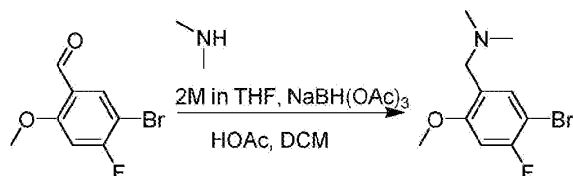


[0312] 步骤1: 5-溴-4-氟-2-甲氧基苯甲醛



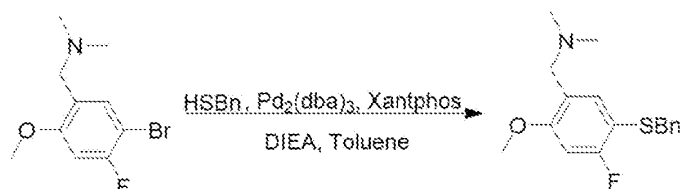
[0313] 称取5-溴-4-氟-2-羟基苯甲醛(1.0g)于100mL单口瓶中, 然后加入DMF(20mL), 加入 Cs_2CO_3 (3eq.), 室温搅拌下加入 CH_3I (2eq.), 室温搅拌4h, LCMS显示目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液倒入适量冰水中, 乙酸乙酯萃取两次, 水洗有机相三次, 饱和食盐水洗, 干燥旋蒸得目标化合物黄色固体1g。

[0314] 步骤2: 1-(5-溴-4-氟-2-甲氧基苯基)-N,N-二甲基甲胺



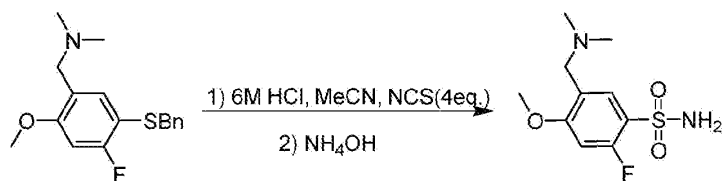
[0315] 称取5-溴-4-氟-2-甲氧基苯甲醛(1.0g)于100mL单口瓶中, 然后加入DCM(30mL), 搅拌下加入二甲胺(THF中2M)(2eq.), HOAc(0.2eq.), 室温搅拌2h。2h后室温下将 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3eq.)分批加入到反应液中。室温搅拌2h, LCMS显示目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液倒入适量冰水中, $\text{DCM}:\text{MeOH}=10:1\text{v/v}$ (30mL)萃取两次, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 干燥旋蒸, 经快速柱层析(DCM/MeOH)得目标化合物粗产品黄色油状液体800mg。

[0316] 步骤3: 1-(5-(苄硫基)-4-氟-2-甲氧基苯基)-N,N-二甲基甲胺



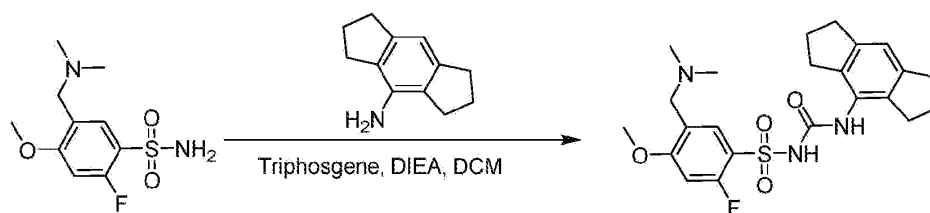
[0317] 称取1-(5-溴-4-氟-2-甲氧基苯基)-N,N-二甲基甲胺(600mg)于40mL微波管, 然后氮气下加入甲苯(12mL)和8滴THF, 苄硫醇(2eq.), DIEA(3eq.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.1eq.), Xantphos(0.2eq.)。升温到115℃反应12h, LCMS显示目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液拌入硅胶, 旋蒸, 经快速柱层析(DCM/MeOH)得目标化合物粗产品黄色油状液体300mg。

[0318] 步骤4: 5-((二甲氨基)甲基)-2-氟-4-甲氧基苯磺酰胺



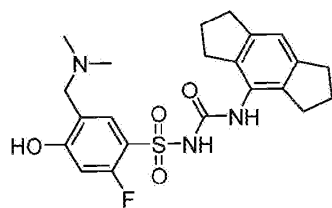
[0319] 量取6M HCl(0.8mL)置于50mL单口瓶, 加入MeCN(10mL), 搅拌降温0℃加入NCS(3eq.), 将1-(5-(苄巯基)-4-氟-2-甲氧基苯基)-N,N-二甲基甲胺(300mg)溶于5mL MeCN, 0℃滴入上述反应液, 搅拌0.5h, 另准备100mL单口瓶, 加入NH₄OH(25mL), 室温搅拌下将上述反应液用恒滴滴入NH₄OH中, 搅拌0.5h, LCMS确认目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液旋蒸除去MeCN, 用DCM:MeOH=10:1v/v(50mL)萃取两次。干燥, 减压浓缩经快速柱层析(0.05% NH₄HCO₃)纯化得到目标化合物淡黄色固体产物60mg。

[0320] 步骤5: 5-((二甲氨基)甲基)-2-氟-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-甲氧基苯磺酰胺

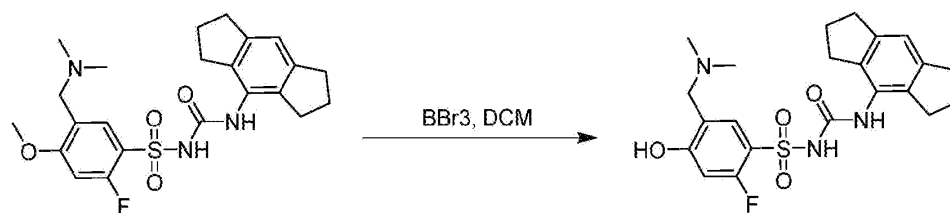


[0321] 称取1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺(100mg)于40mL单口瓶中, 加入DCM(6mL), DIEA(5eq.), 室温搅拌下分批加入三光气(0.4eq.), 将反应液升至50℃反应1h。将5-((二甲氨基)甲基)-2-氟-4-甲氧基苯磺酰胺60mg溶于DCM(5mL), DIEA(3eq.)。溶好后将该溶液50℃滴入上述反应液中。50℃反应2h, LCMS确认目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液直接拌硅胶, 经快速柱层析(DCM/MeOH)得粗品, 粗品经快速柱层析(乙腈/水, 0.05% NH₄HCO₃)制备纯化, 冻干得目标化合物白色固体40mg。MS: 462[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.24(s, 1H), 8.01-7.88(m, 2H), 7.17(d, J=12.0Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 3.94(s, 2H), 3.89(s, 3H), 2.76(t, J=7.2Hz, 4H), 2.57(t, J=7.2Hz, 4H), 2.50(s, 6H), 1.95-1.86(m, 4H).

[0322] 实施例21: 5-((二甲氨基)甲基)-2-氟-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-羟基苯甲酰胺

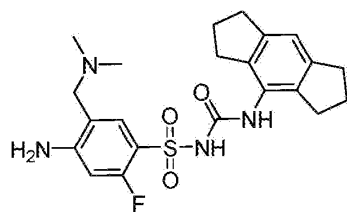


[0323] 合成路线:

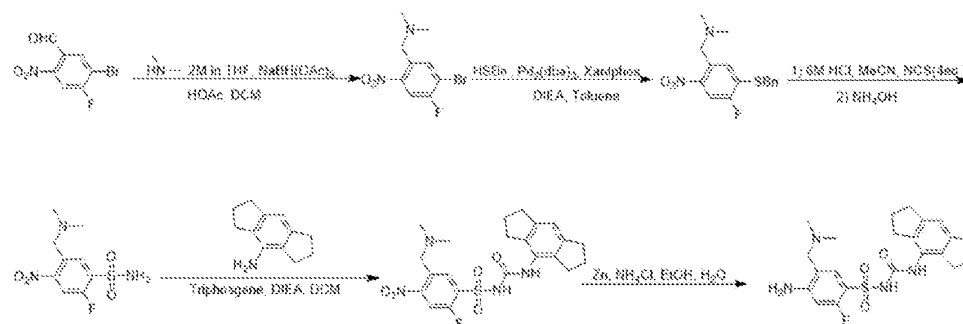


[0324] 称取5-((二甲氨基)甲基)-2-氟-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-甲氧基苯磺酰胺(30mg)于20mL单口瓶中,加入DCM(5mL),氮气保护降温至0℃,滴管滴加3滴BBr₃,升至室温搅拌2h,LCMS确认目标化合物生成,原料反应完全(若原料未反应完补加BBr₃)。后处理以及纯化:将反应液降至0℃,滴加0.5mL甲醇淬灭反应,加入3mL乙腈,低温旋除二氯甲烷,剩余少量液体时,将反应液经快速柱层析,粗品经快速柱层析(0.05% HCOOH)制备,冻干得目标化合物白色固体210mg。MS:448[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.50(s,1H),6.81(s,1H),6.51(s,1H),3.57(s,2H),2.82–2.61(m,8H),2.25(s,6H),1.99–1.83(m,4H)。

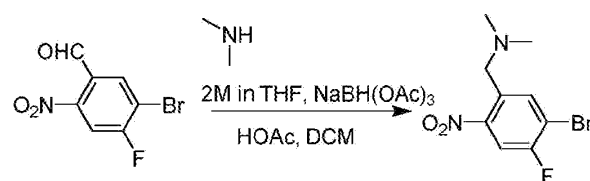
[0325] 实施例22: 4-氨基-5-((二甲氨基)甲基)-2-氟-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺



[0326] 合成路线:

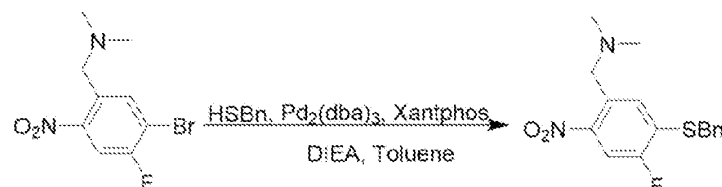


[0327] 步骤1: 1-(5-溴-4-氟-2-硝基苯基)-N,N-二甲基甲胺



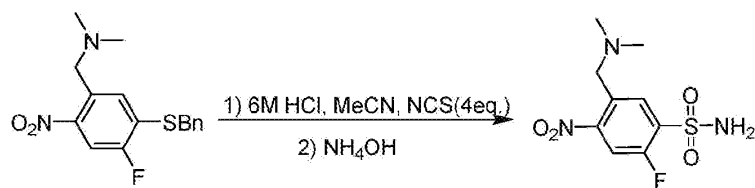
[0328] 称取5-溴-4-氟-2-硝基苯甲醛(500mg)于100mL单口瓶中, 然后加入DCM(25 mL), 搅拌下加入二甲基甲胺(THF中2M)(2eq.), HOAc(0.2eq.)。室温搅拌2h。2h后室温下将NaBH(OAc)₃(3eq.)分批加入到反应液中。室温搅拌2h, LCMS显示目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液倒入适量冰水中, DCM:MeOH=10:1v/v(50mL)萃取两次, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 干燥旋蒸, 经快速柱层析(DCM/MeOH)得目标化合物黄色油状液体300mg。

[0329] 步骤2: 1-(5-(苄硫基)-4-氟-2-硝基苯基)-N,N-二甲基甲胺



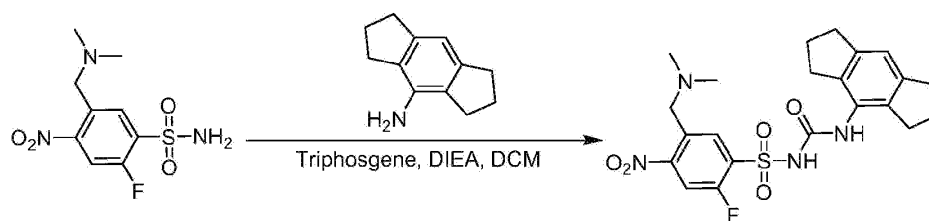
[0330] 称取1-(5-溴-4-氟-2-硝基苯基)-N,N-二甲基甲胺(300mg)于40mL微波管, 然后氮气下加入甲苯(8mL), 苄硫醇(2eq.), DIEA(3eq.), Pd₂(dba)₃(0.1eq.), Xantphos(0.2eq.)。升温到115℃反应12h, LCMS显示目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液拌入硅胶, 旋蒸, 经快速柱层析(DCM/MeOH)得目标化合物粗品黄色油状液体100mg。

[0331] 步骤3: 5-((二甲氨基)甲基)-2-氟-4-硝基苯磺酰胺



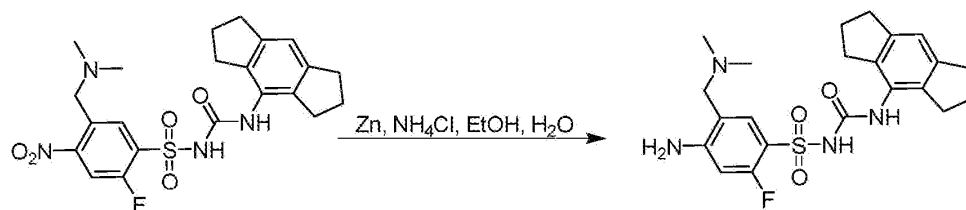
[0332] 量取6M HCl(0.25mL)置于50mL单口瓶, 加入MeCN(15mL), 降温0℃加入NCS (3eq.), 将1-(5-(苄巯基)-4-氟-2-硝基苯基)-N,N-二甲基甲胺(100mg)溶于3mL MeCN, 0℃滴入上述反应液, 搅拌0.5h, 另准备100mL单口瓶, 加入NH₄OH (10mL), 室温搅拌下将上述反应液用恒滴滴入NH₄OH中, 搅拌0.5h, LCMS确认目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液旋蒸除去MeCN, 用DCM:MeOH=10:1(50mL)萃取两次。干燥, 减压浓缩得到目标化合物黄色油状粗品产物125mg。

[0333] 步骤4: 5-((二甲氨基)甲基)-2-氟-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-硝基苯磺酰胺



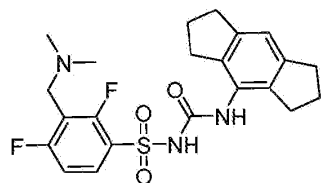
[0334] 称取1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺(100mg)于40mL单口瓶中, 加入DCM(8mL), DIEA(5eq.), 室温搅拌下分批加三光气(0.4eq.), 将反应液升至50℃反应1h。将5-((二甲氨基)甲基)-2-氟-4-硝基苯磺酰胺125mg粗品溶于DCM(4mL), DIEA (3eq.), 溶好后将该溶液50℃滴入上述反应液中。50℃反应2h, LCMS确认目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液直接拌硅胶, 经快速柱层析(DCM/MeOH)得粗品, 粗品经快速柱层析(0.05% NH₄HCO₃)制备纯化, 冻干得目标化合物白色固体50mg。

[0335] 步骤5: 4-氨基-5-((二甲氨基)甲基)-2-氟-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺

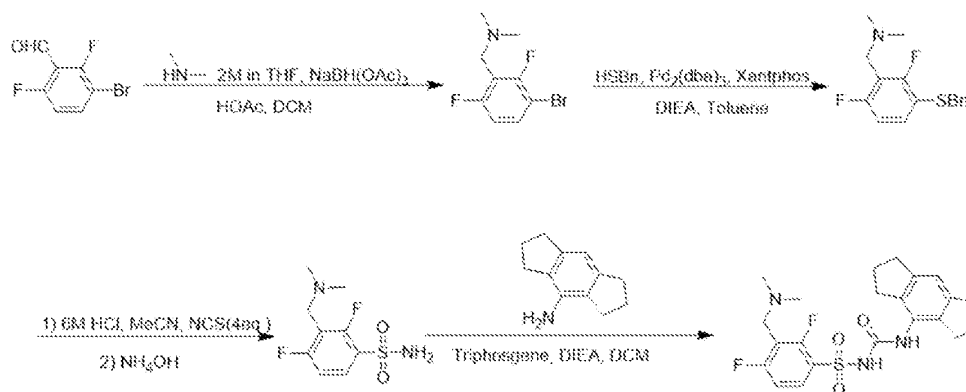


[0336] 称取5-((二甲氨基)甲基)-2-氟-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-硝基苯磺酰胺(35mg)于40mL单口瓶中,加入EtOH(6mL),H₂O(3mL),室温搅拌下加入锌粉(15eq.)、氯化铵(5eq.),加毕,将反应液升至60℃反应4h,LCMS确认目标化合物生成,原料反应完全。后处理以及纯化:将反应液硅藻土过滤。滤饼用DCM/MeOH=10/1v/v 100mL冲洗,滤液浓缩,剩余少量时将粗品经快速柱层析,粗品经快速柱层析(0.05%NH₄HCO₃)制备纯化,冻干得到目标化合物白色固体10mg。MS:447[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.47(s, 1H),7.88(s,1H),7.41(dJ=8.2Hz,1H),6.90(s,1H),6.54–6.30(m,3H),3.36(s,2H),2.77(tJ=7.2Hz,4H),2.55(tJ=7.2Hz,4H),2.16(s,6H),1.97–1.88(m,4H)。

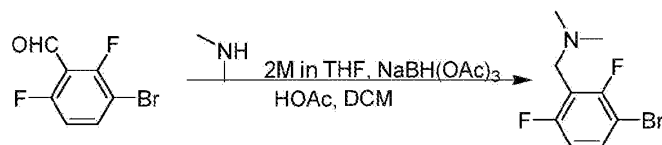
[0337] 实施例23: 3-((二甲氨基)甲基)-2,4-二氟-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺



[0338] 合成路线:

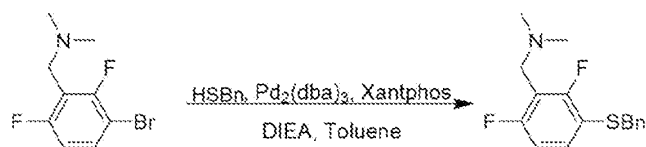


[0339] 步骤1: 1-(3-溴-2,6-二氟苯基)-N,N-二甲基甲胺



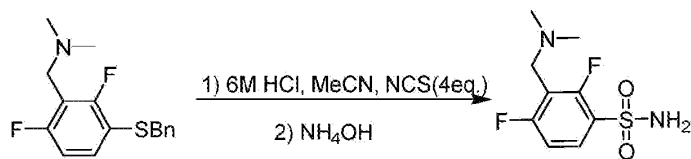
[0340] 称取3-溴-2,6-二氟苯甲醛(400mg)于100mL单口瓶中, 然后加入DCM(20mL), 搅拌下加入二甲胺(THF中2M)(2eq.), HOAc(0.2eq.). 室温搅拌2h. 2h后室温下将NaBH(OAc)₃(3eq.)分批加入到反应液中. 室温搅拌2h, LCMS显示目标化合物生成. 后处理以及纯化: 将反应液倒入适量冰水中, DCM:MeOH=10:1(30mL)萃取两次, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 干燥旋蒸, 经快速柱层析(DCM/MeOH)得目标化合物粗产品黄色油状液体200mg.

[0341] 步骤2: 1-(3-(苄硫基)-2,6-二氟苯基)-N,N-二甲基甲胺



[0342] 称取1-(3-溴-2,6-二氟苯基)-N,N-二甲基甲胺(200mg)于40mL微波管, 然后氮气下加入甲苯(6mL), SHBn(2eq.), DIEA(3eq.), Pd₂(dba)₃(0.1eq.), Xantphos(0.2eq.). 升温到115℃反应12h, LCMS显示目标化合物生成. 后处理以及纯化: 将反应液拌入硅胶, 旋蒸, 经快速柱层析(DCM/MeOH)得目标化合物粗产品黄色油状液体120mg.

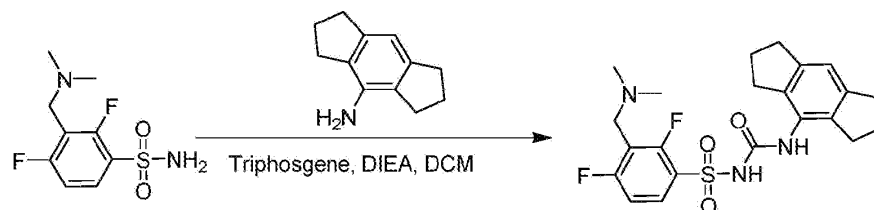
[0343] 步骤3: 3-((二甲氨基)甲基)-2,4-二氟苯磺酰胺



[0344] 量取6M HCl(0.3mL)置于50mL单口瓶, 加入MeCN(6mL), 搅拌降温0℃加入NCS(3eq.), 将1-(3-(苄硫基)-2,6-二氟苯基)-N,N-二甲基甲胺(120mg)溶于3mL MeCN, 0℃滴入上述反应液, 搅拌0.5h, 另准备100mL单口瓶, 加入NH₄OH(15mL), 室温搅拌下将上述反应液用恒滴滴入NH₄OH中, 搅拌0.5h, LCMS确认目标

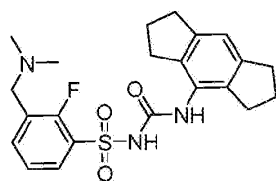
化合物生成。后处理以及纯化：将反应液旋蒸除去MeCN,用DCM:MeOH=10:1 (50mL)萃取两次。干燥，减压浓缩粗品经快速柱层析(乙腈/水，乙腈占比10-100%，添加0.05% HCOOH)制备纯化得到目标化合物淡黄色固体50mg。

[0345] 步骤4：3-((二甲氨基)甲基)-2,4-二氟-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺

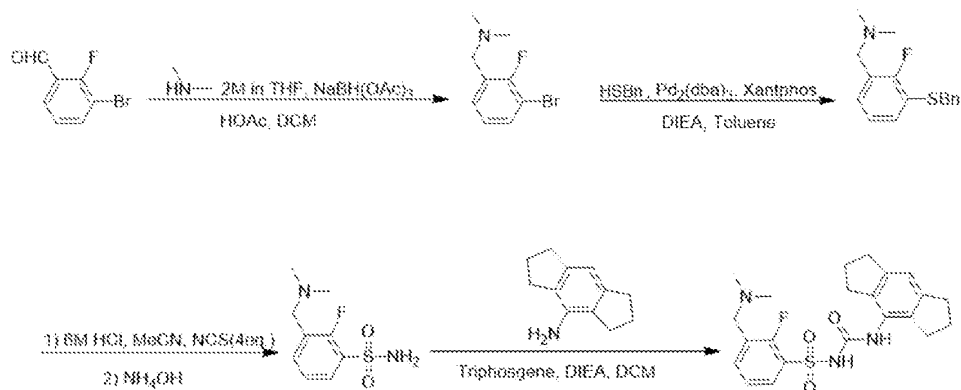


[0346] 称取1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺(60mg)于40mL单口瓶中，加入DCM(6mL)，DIEA(5eq.)，室温搅拌下分批加入三光气(0.4eq.)，将反应液升至50℃反应1h。将3-((二甲氨基)甲基)-2,4-二氟苯磺酰胺60mg粗品溶于DCM(3mL)，DIEA(3eq.)，溶好后将该溶液50℃滴入上述反应液中。50℃反应2h，LCMS确认目标化合物生成。后处理以及纯化：将反应液直接拌硅胶，经快速柱层析(DCM/MeOH)得粗品，粗品经快速柱层析(乙腈/水，添加0.05% NH₄HCO₃)制备纯化冻干得目标化合物白色固体15mg。MS:450[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.82(s,1H),7.98-7.88(m,2H),7.31(t,J=8.8Hz,1H),6.90(s,1H),3.77(s,2H),2.78(t,J=7.2Hz,4H),2.57(t,J=7.2Hz,4H),2.32(s,6H),1.97-1.88(m,4H).

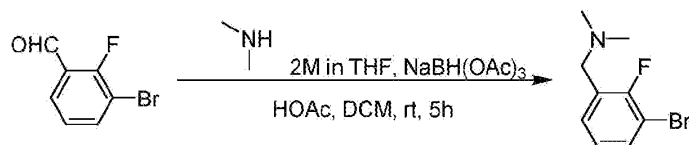
[0347] 实施例24：3-((二甲氨基)甲基)-2-氟-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺



[0348] 合成路线：

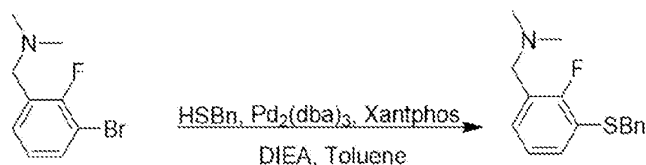


[0349] 步骤1: 1-(3-溴-2-氟苯基)-N,N-二甲基甲胺



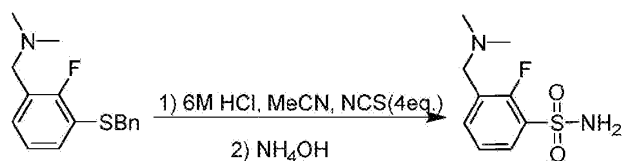
[0350] 称取3-溴-2-氟苯甲醛(1.0g)于100mL单口瓶中, 然后加入DCM(30mL), 搅拌下加入二甲胺(THF中2M)(2eq.), HOAc(0.2eq.)。室温搅拌2h。2h后室温下将NaBH(OAc)₃(3eq.)分批加入到反应液中。室温搅拌2h, LCMS显示目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液倒入适量冰水中, DCM:MeOH=10:1v/v(50mL)萃取两次, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 干燥旋蒸, 经快速柱层析(DCM/MeOH)得目标化合物, 黄色油状液体900mg。

[0351] 步骤2: 1-(3-(苄硫基)-2-氟苯基)-N,N-二甲基甲胺



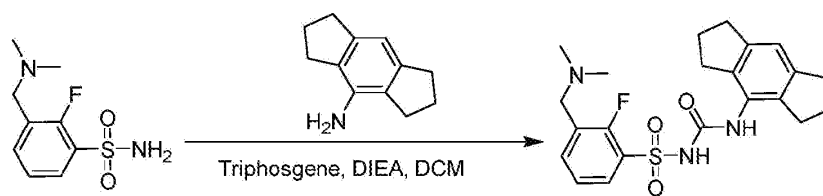
[0352] 称取1-(3-溴-2-氟苯基)-N,N-二甲基甲胺(400mg)于40mL微波管, 加入甲苯(15mL), 苄硫醇(2eq.), 氮气下加入DIEA(3eq.), Pd₂(dba)₃(0.1eq.), Xantphos(0.2eq.)。升温到115℃反应12h, LCMS显示目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液拌入硅胶, 旋蒸, 经快速柱层析(DCM/MeOH)得目标化合物粗产品黄色油状液体100mg。

[0353] 步骤3: 3-((二甲氨基)甲基)-2-氟苯磺酰胺



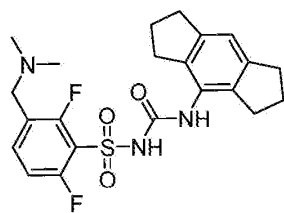
[0354] 量取6M HCl(0.3mL)置于50mL单口瓶，加入MeCN(5mL)，搅拌降温0℃加入NCS(3eq.)，将1-(3-(苄巯基)-2-氟苯基)-N,N-二甲基甲胺(200mg)溶于3mL MeCN，0℃滴入上述反应液，搅拌0.5h，另准备100mL单口瓶，加入NH₄OH(10mL)，室温搅拌下将上述反应液用恒滴滴入NH₄OH中，搅拌0.5h，LCMS确认目标化合物生成。后处理以及纯化：将反应液旋蒸除去MeCN，用DCM:MeOH=10:1(50mL)萃取两次。干燥，减压浓缩得到目标化合物黄色油状粗品产物95mg。

[0355] 步骤4：3-((二甲氨基)甲基)-2-氟-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺

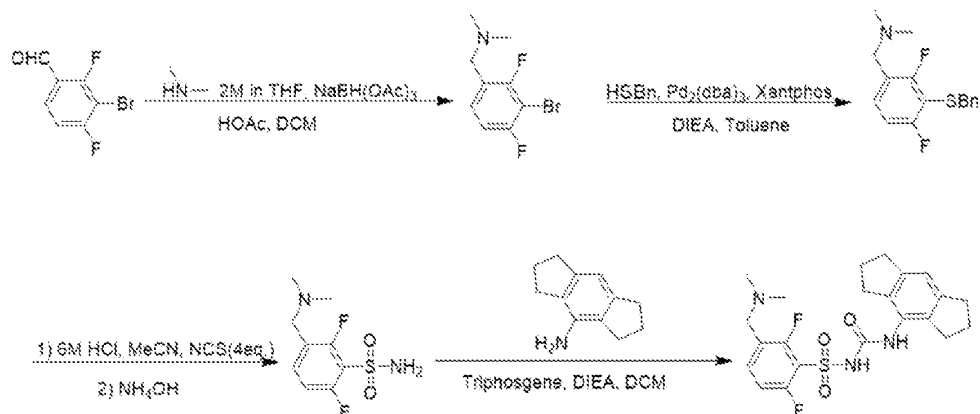


[0356] 称取1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺(100mg)于40mL单口瓶中，加入DCM(8mL)，DIEA(5eq.)，室温搅拌下分批加入三光气(0.4eq.)，将反应液升至50℃反应1h。将3-((二甲氨基)甲基)-2-氟苯磺酰胺95mg粗品溶于DCM(4mL)，DIEA(3eq.)，溶好后将该溶液50℃滴入上述反应液中，50℃反应2h，LCMS确认目标化合物生成。后处理以及纯化：将反应液直接拌硅胶，经快速柱层析(DCM/MeOH)得粗品，粗品经快速柱层析(乙腈/水，0.05% NH₄HCO₃)制备冻干得目标化合物白色固体80mg。MS:432[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.71(s,1H),7.97(s,1H),7.82(t,J=7.2Hz,1H),7.67(t,J=6.6Hz,1H),7.33(t,J=7.6Hz,1H),6.86(s,1H),3.79(s,2H),2.75(t,J=7.2Hz,4H),2.55(t,J=6.8Hz,4H),2.35(s,6H),1.95-1.85(m,4H)。

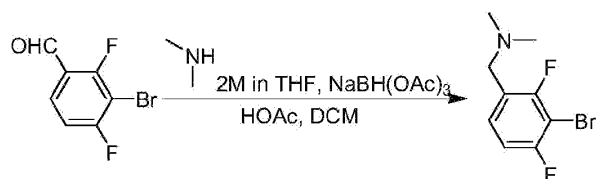
[0357] 实施例25：3-((二甲氨基)甲基)-2,6-二氟-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺



[0358] 合成路线:

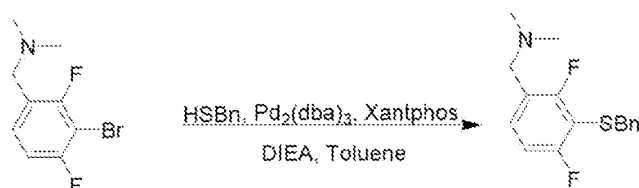


[0359] 步骤1: 1-(3-溴-2,4-二氟苯基)-N,N-二甲基甲胺



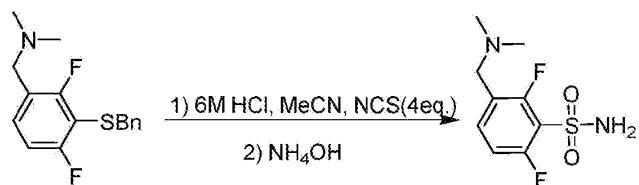
[0360] 称取3-溴-2,4-二氟苯甲醛(600mg)于100mL单口瓶中, 然后加入DCM(25mL), 搅拌下加入二甲胺(THF中2M)(2eq.), HOAc(0.2eq.)。室温搅拌2h。2h后室温下将NaBH(OAc)₃(3eq.)分批加入到反应液中。室温搅拌2h, LCMS显示目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液倒入适量冰水中, DCM:MeOH=10:1v/v(50mL)萃取两次, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 干燥旋蒸, 经快速柱层析(DCM/MeOH)得目标化合物, 黄色油状液体450mg。

[0361] 步骤2: 1-(3-(苄巯基)-2,4-二氟苯基)-N,N-二甲基甲胺



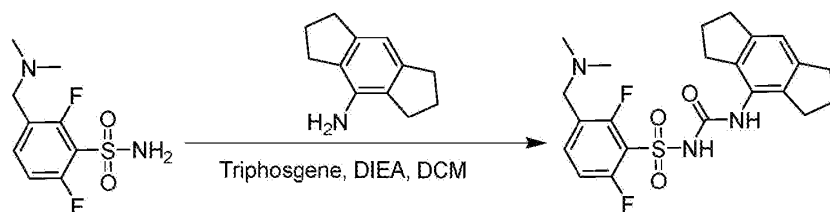
[0362] 称取1-(3-溴-2,4-二氟苯基)-N,N-二甲基甲胺(450mg)于40mL微波管,加入甲苯(15mL),苄硫醇(2eq.),氮气下加入DIEA(3eq.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.1eq.), Xantphos(0.2eq.)。升温到115℃反应12h, LCMS显示目标化合物生成。后处理以及纯化:将反应液拌入硅胶,旋蒸,经快速柱层析(DCM/MeOH)得目标化合物粗产品黄色油状液体400mg。

[0363] 步骤3: 3-((二甲氨基)甲基)-2,6-氟苯磺酰胺



[0364] 量取6M HCl(0.4mL)置于50mL单口瓶,加入MeCN(6mL),搅拌降温0℃加入NCS(4eq.),将1-(3-(苄硫基)-2,4-二氟苯基)-N,N-二甲基甲胺(200mg)溶于4mL MeCN, 0℃滴入上述反应液,搅拌0.5h,另准备100mL单口瓶,加入 NH_4OH (10 mL),室温搅拌下将上述反应液用恒滴滴入 NH_4OH 中,搅拌0.5h, LCMS确认目标化合物生成。后处理以及纯化:将反应液旋蒸除去MeCN,用DCM:MeOH=10:1(50mL)萃取两次。干燥,减压浓缩得到目标化合物黄色油状粗品产物200mg。

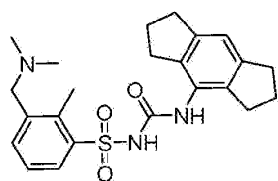
[0365] 步骤4: 3-((二甲氨基)甲基)-2,6-二氟-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺



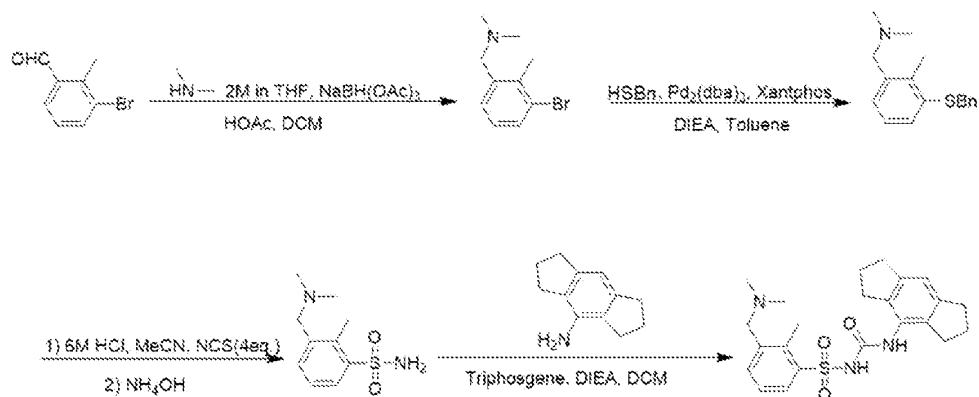
[0366] 称取1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺(120mg)于40mL单口瓶中,加入DCM(10 mL), DIEA(5eq.),室温搅拌下分批加入三光气(0.4eq.),将反应液升至50℃反应1

h. 将3-((二甲氨基)甲基)-2,6-氟苯磺酰胺800mg粗品溶于DCM(5mL), DIEA(3eq.), 溶好后将该溶液50°C滴入上述反应液中。50°C反应2h, LCMS确认目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液直接拌硅胶, 经快速柱层析(DCM/MeOH)得粗品, 粗品经快速柱层析(0.05% NH_4HCO_3)制备冻干得目标化合物白色固体25mg。MS:450[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.49(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.64-7.55(m, 1H), 7.16(t, J=9.2Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 3.94(s, 2H), 2.75(t, J=7.2Hz, 4H), 2.60(t, J=7.2Hz, 4H), 2.48(s, 6H), 1.95-1.84(m, 4H).

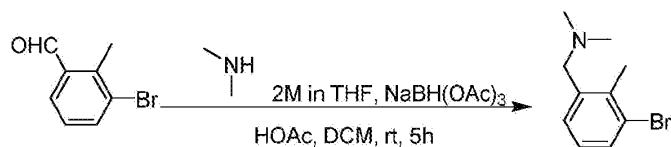
[0367] 实施例26: 3-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯磺酰胺



[0368] 合成路线:



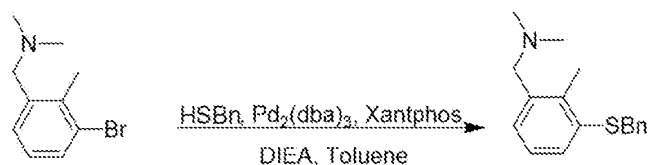
[0369] 步骤1: 1-(3-溴-2-甲基苯基)-N,N-二甲基甲胺



[0370] 称取3-溴-2-甲基苯甲醛(500mg)于100mL单口瓶中, 然后加入DCM(25mL), 搅拌下加入二甲胺(THF中2M)(2eq.), HOAc(0.2eq.)。室温搅拌2h。2h后室温下

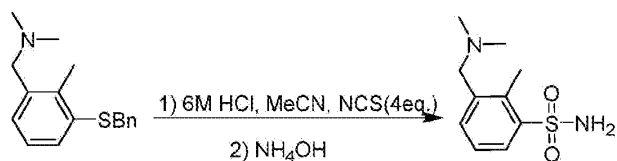
将NaBH(OAc)₃(3eq.)分批加入到反应液中。室温搅拌2h, LCMS显示目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液倒入适量冰水中, DCM:MeOH=10:1v/v(50mL)萃取两次, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 干燥旋蒸, 经快速柱层析(DCM/MeOH)得目标化合物, 黄色油状液体400mg。

[0371] 步骤2: 1-(3-(苄巯基)-2-甲基苯基)-N,N-二甲基甲胺



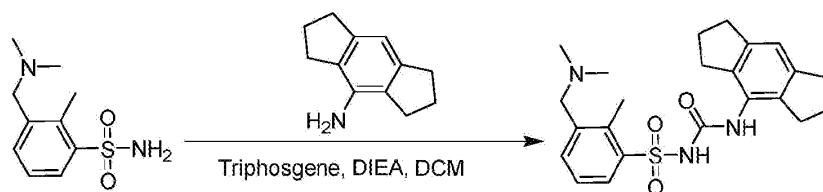
[0372] 称取1-(3-溴-2-甲基苯基)-N,N-二甲基甲胺(400mg)于40mL微波管, 加入甲苯(10mL), 苄硫醇(2eq.), 氮气下加入DIEA(3eq.), Pd₂(dba)₃(0.1eq.), Xantphos(0.2eq.). 升温到115℃反应12h, LCMS显示目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液拌入硅胶, 旋蒸, 经快速柱层析(DCM/MeOH)得目标化合物粗品, 粗品经快速柱层析(0.05% HCOOH)制备纯化得黄色油状液体50mg。

[0373] 步骤3: 3-((二甲氨基)甲基)-2-甲基苯磺酰胺



[0374] 量取6M HCl(0.2mL)置于50mL单口瓶, 加入MeCN(5mL), 搅拌降温0℃加入NCS(3eq.), 将1-(3-(苄巯基)-2-甲基苯基)-N,N-二甲基甲胺(50mg)溶于3mL MeCN, 0℃滴入上述反应液, 搅拌0.5h, 另准备50mL单口瓶, 加入NH₄OH(8mL), 室温搅拌下将上述反应液用恒滴滴入NH₄OH中, 搅拌0.5h, LCMS确认目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液旋蒸除去MeCN, 用DCM:MeOH=10:1v/v(50mL)萃取两次。干燥, 减压浓缩得到目标化合物黄色油状粗品产物45mg。

[0375] 步骤4: 3-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯磺酰胺

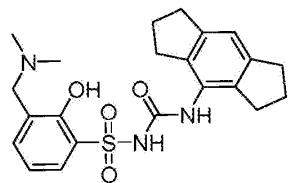


[0376] 称取1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺(50mg)于40mL单口瓶中, 加入DCM(8mL), DIEA(5eq.), 室温搅拌下分批加入三光气(0.4eq.), 将反应液升至50℃反应1h。将3-((二甲氨基)甲基)-2-甲基苯磺酰胺45mg粗品溶于DCM(4mL), DIEA(3eq.), 溶好后将该溶液50℃滴入上述反应液中。50℃反应2h, LCMS确认目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液直接拌硅胶, 经快速柱层析(DCM/MeOH)得粗品, 粗品经快速柱层析(0.05% NH_4HCO_3)制备冻干得目标化合物白色固体80mg。

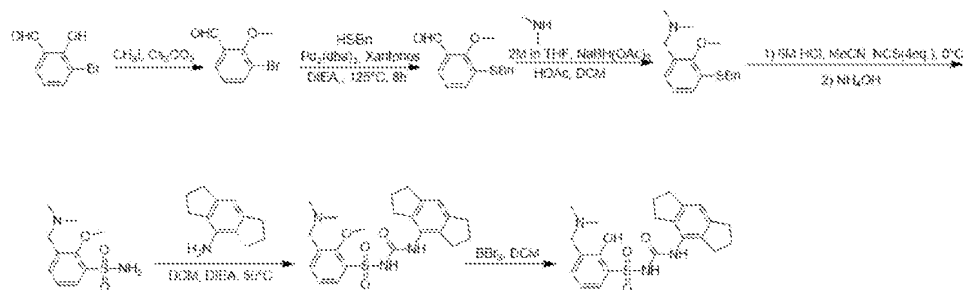
[0377] MS:428[M+H]⁺。

[0378] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.79(s,1H),8.10(s,1H),7.90(d,J=8.0Hz,1H),7.51(d,J=7.2Hz,1H),7.32(t,J=8.0Hz,1H),6.88(s,1H),3.60(s,2H),2.75(t,J=7.2Hz,4H),2.66(s,3H),2.52(t,J=7.2Hz,4H),2.25(s,6H),1.94-1.85(m,4H)。

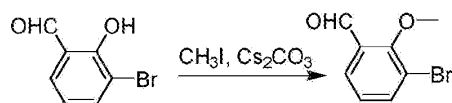
[0379] 实施例27: 3-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-羟基苯磺酰胺



[0380] 合成路线:

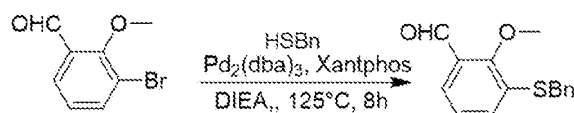


[0381] 步骤1: 3-溴-2-甲氧基苯甲醛



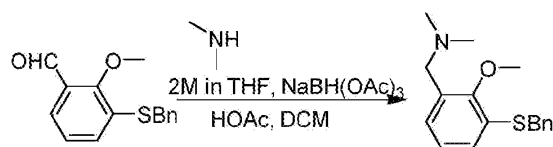
[0382] 称取3-溴-2-羟基苯甲醛(1.8g,1eq.)于100mL单口瓶中,加入DMF(40mL),加入 Cs_2CO_3 (5.85g,2eq.),室温搅拌下加入 CH_3I (1.9g,1.5eq.),室温反应2h,TLC显示目标化合物生成。后处理以及纯化:将反应液倒入适量水中,EA 60mL*2萃取,水洗两次,饱和食盐水洗,干燥,拌入硅胶旋蒸,经flash(PE/EA)纯化得目标化合物淡黄色固体产物1.8g。

[0383] 步骤2: 3-(苄硫基)-2-甲氧基苯甲醛



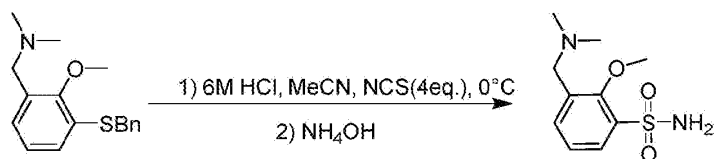
[0384] 称取3-溴-2-甲氧基苯甲醛(900mg,1eq.)于40mL单口瓶,氮气下加入二甲苯(10 mL),苄硫醇(780mg,1.5eq.),DIEA(1.65g,3eq.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (385mg,0.1eq.),Xantphos(486mg,0.2eq.)。升温125°C反应8h,TLC显示目标化合物生成。后处理以及纯化:将反应液拌入硅胶,旋蒸,粗品经flash(PE/EA)纯化得目标化合物粗品1.2g黄色油状液体。

[0385] 步骤3: 1-(3-(苄硫基)-2-甲氧基苯基)-N,N-二甲基甲胺



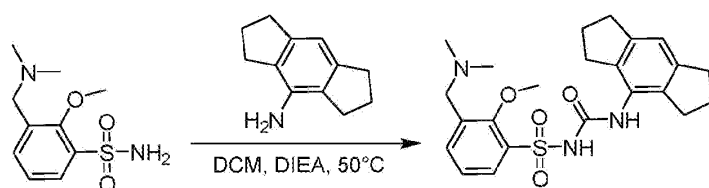
[0386] 称取3-(苄硫基)-2-甲氧基苯甲醛(1.2g,1eq.)于100mL单口瓶中,然后加入DCM(30mL),搅拌下加入二甲胺(2M in THF)(4.6mL,2eq.),HOAc(55mg,0.2eq.)。室温搅拌3h。2h后室温下将 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3.45g,3.5eq.)分批加入到反应液中。室温搅拌2h,LCMS显示目标化合物生成。后处理以及纯化:将反应液倒入适量冰水中,DCM:MeOH=10:1(50mL)萃取两次,合并有机相,饱和食盐水洗,干燥旋蒸,过flash(DCM/MeOH)得目标化合物粗产品黄色油状液体450mg。

[0387] 步骤4: 3-((二甲氨基)甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺



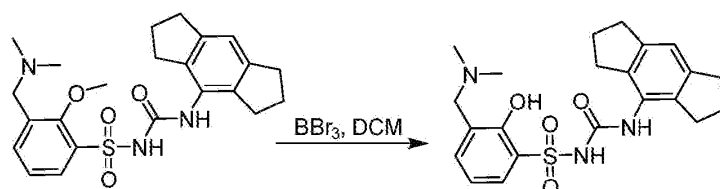
[0388] 量取6M HCl(1.5mL)置于40mL单口瓶, 加入MeCN(6mL), 搅拌降温0°C加入NCS(625mg, 3eq.), 将1-(3-(苄硫基)-2-甲氧基苯基)-N,N-二甲基甲胺(450mg, 1eq.)溶于4mL MeCN, 0°C滴入上述反应液, 搅拌0.5h作备用液。另准备100mL单口瓶, 加入NH₄OH(15mL), 室温搅拌下将上述备用液0°C滴入NH₄OH中, 滴毕升至室温搅拌0.5h, LCMS确认目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液旋蒸除去MeCN, 用DCM:MeOH=10:1(30mL)萃取两次。干燥, 减压浓缩得到目标化合物黄色油状粗品产物500mg。

[0389] 步骤5: 3-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-甲氧基苯磺酰胺



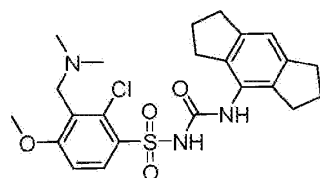
[0390] 称取1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺(354mg, 1.0eq.)于40mL单口瓶中, 加入DCM(10mL), DIEA(1.3g, 5eq.), 室温搅拌下分批加入三光气(242mg, 0.4eq.), 加毕将反应液升至50°C反应1h。将3-((二甲氨基)甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺(500mg, 1.0eq.)粗品溶于DCM(5mL), DIEA(790mg, 3eq.)。溶好后将该溶液50°C滴入上述反应液中。50°C反应2h, LCMS确认目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液直接拌硅胶, 过flash(DCM/MeOH)纯化得类白色固体350mg。

[0391] 步骤6: 3-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-羟基苯磺酰胺

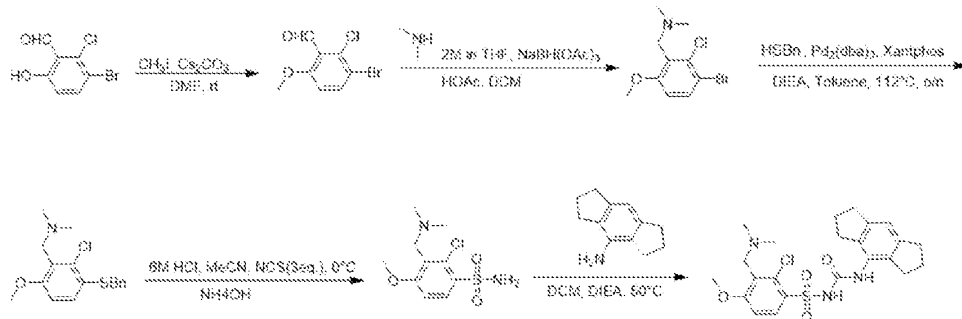


[0392] 称取3-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-甲氧基苯磺酰胺(200mg,1eq.)置于25mL单口瓶,加入DCM(5mL),降至0°C滴加 BBr_3 (15滴),升至室温反应4h, LCMS确认目标化合物生成。后处理以及纯化:将反应液冰水浴下滴加甲醇2mL淬灭反应,加入MeCN 5mL,低温旋除DCM,剩余液体经flash(0.05% HCOOH)纯化冻干得到目标化合物,白色固体14mg。MS:430 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.18(s,1H),7.68(dJ=7.6Hz,1H),7.35(dJ=7.4,1H),6.86-6.78(m,2H),4.15(s,2H),2.76(tJ=7.4Hz,4H),2.71-2.61(m,10H),1.98-1.86(m,4H)。

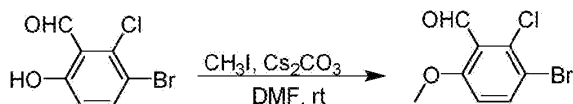
[0393] 实施例28: 2-氯-3-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-甲氧基苯磺酰胺



[0394] 合成路线:



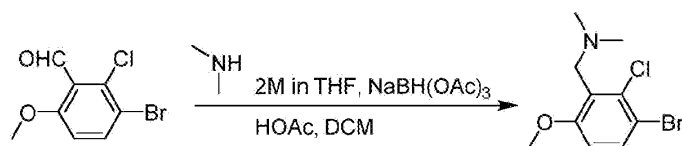
[0395] 步骤1: 3-溴-2-氯-6-甲氧基苯甲醛



[0396] 称取3-溴-2-氯-6-羟基苯甲醛(610mg,1eq.)于100mL单口瓶中,加入DMF(40mL),加入 Cs_2CO_3 (1.7g,2eq.),室温搅拌下加入 CH_3I (556mg,1.5eq.),室温反应2h, TLC显示目标化合物生成。后处理以及纯化:将反应液倒入适量水中,EA 40mL*2萃

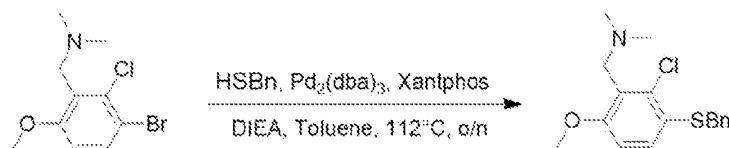
取, 水洗两次, 饱和食盐水洗, 干燥, 拌入硅胶旋蒸, 经flash(PE/EA)纯化得目标化合物淡黄色固体产物620mg。

[0397] 步骤2: 1-(3-溴-2-氯-6-甲氧基苯基)-N,N-二甲基甲胺



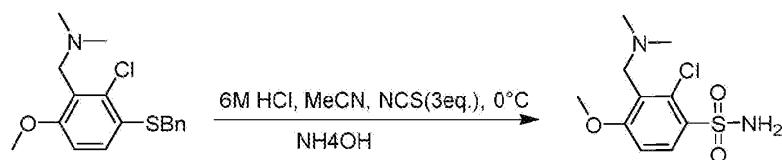
[0398] 称取3-溴-2-氯-6-甲氧基苯甲醛(320mg, 1eq.)于100mL单口瓶中, 然后加入DCM(15mL), 搅拌下加入二甲胺(2M in THF)(1.3mL, 2eq.), HOAc(17mg, 0.2eq.)。室温搅拌2h。2h后室温下将NaBH(OAc)₃(1.1g, 4eq.)分批加入到反应液中。室温搅拌2h, LCMS显示目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液倒入适量冰水中, DCM:MeOH=10:1(50mL)萃取两次, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 干燥旋蒸, 过flash(DCM/MeOH)得目标化合物粗产品黄色油状液体200mg。

[0399] 步骤3: 1-(3-(苄硫基)-2-氯-6-甲氧基苯基)-N,N-二甲基甲胺



[0400] 称取1-(3-溴-2-氯-6-甲氧基苯基)-N,N-二甲基甲胺(200mg, 1eq.)于20mL微波管, 氮气下加入甲苯(5mL), 苄硫醇(135mg, 1.5eq.), DIEA(279mg, 3eq.), Pd₂(dba)₃(66mg, 0.1eq.), Xantphos(83mg, 0.2eq.)。升温112°C反应24h, LCMS显示目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液拌入硅胶, 旋蒸, 粗品经flash(DCM/MeOH)得目标化合物粗品220mg黄色油状液体。

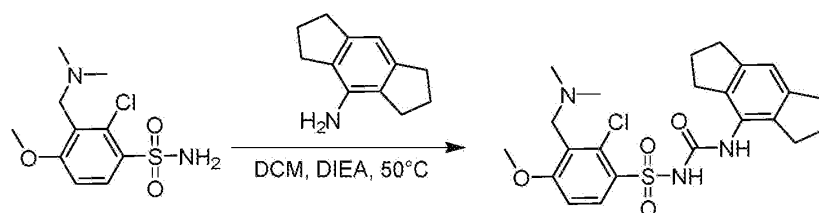
[0401] 步骤4: 2-氯-3-((二甲氨基)甲基)-4-甲氧基苯磺酰胺



[0402] 量取6M HCl(0.5mL)置于40mL单口瓶, 加入MeCN(4mL), 搅拌降温到0°C加入NCS(274mg, 3eq.), 将1-(3-(苄硫基)-2-氯-6-甲氧基苯基)-N,N-二甲基甲胺(22

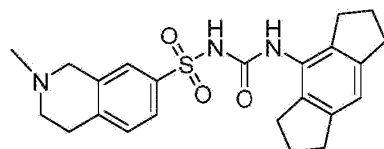
0mg, 1eq.)溶于3mL MeCN, 0°C滴入上述反应液, 搅拌0.5h作备用液。另准备100mL单口瓶, 加入NH₄OH(10mL), 室温搅拌下将上述备用液0°C滴入NH₄OH中, 滴毕升至室温搅拌0.5h, LCMS确认目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液旋蒸除去MeCN, 用DCM:MeOH=10:1(30mL)萃取两次。干燥, 减压浓缩得到目标化合物黄色油状粗品产物240mg。

[0403] 步骤5: 2-氯-3-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-甲氧基苯磺酰胺

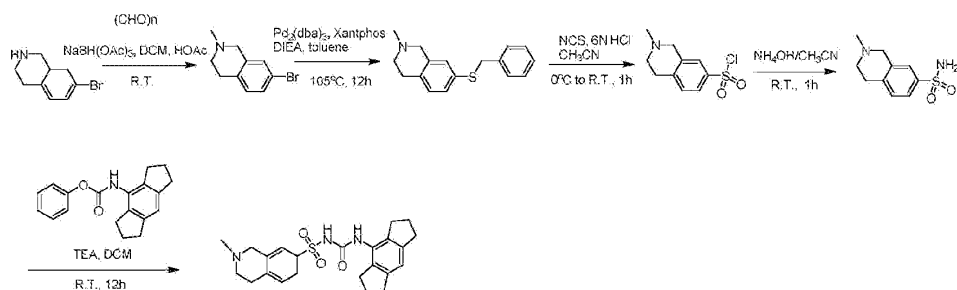


[0404] 称取1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺(150mg, 1.0eq.)于40mL单口瓶中, 加入DCM(6mL), DIEA(560mg, 5eq.), 室温搅拌下分批加入三光气(102mg, 0.4eq.), 加毕将反应液升至50°C反应1h。将2-氯-3-((二甲氨基)甲基)-4-甲氧基苯磺酰胺(240mg, 1.0eq.)粗品溶于DCM(3mL), DIEA(340mg, 3eq.)。溶好后将该溶液50°C滴入上述反应液中。50°C反应2h, LCMS确认目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液直接拌硅胶, 过flash(DCM/MeOH)纯化得粗品, 粗品经flash(0.05% NH₄HCO₃)纯化冻干得目标化合物白色固体25mg。MS: 478[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.34(s, 1H), 8.02(d, J=9.2Hz, 1H), 7.96(s, 1H), 7.17(d, J=9.2Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 3.89(s, 3H), 3.79(s, 2H), 2.75(t, J=7.6Hz, 4H), 2.55(t, J=7.6Hz, 4H), 2.33(s, 6H), 1.96-1.84(m, 4H).

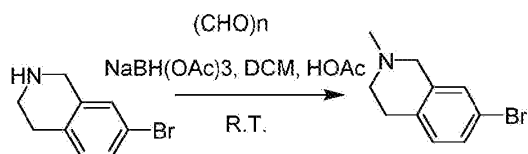
[0405] 实施例29: N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-磺酰胺



[0406] 合成路线:

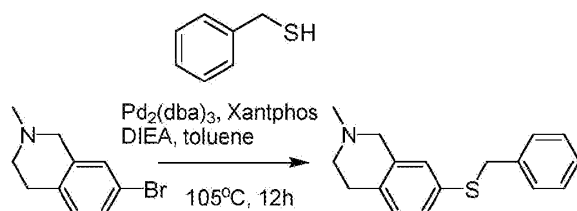


[0407] 步骤1: 7-溴-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉



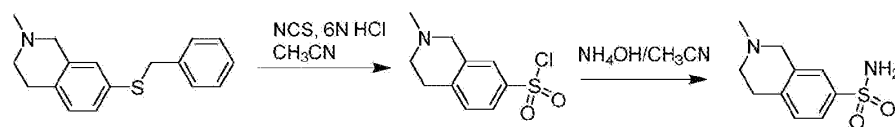
[0408] 称取7-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉(2.5g)于100mL单口瓶中, 然后加入多聚甲醛(3.5g)和DCM(50mL), 分批加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (7.5g), 两滴醋酸, 室温搅拌12h。后处理以及纯化: LCMS显示目标化合物生成, 原料反应完全。在体系中加入适量水稀释, DCM(30mL*3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥、浓缩。得到目标化合物粗产品白色固体2.2g。

[0409] 步骤2: 7-(苄巯基)-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉



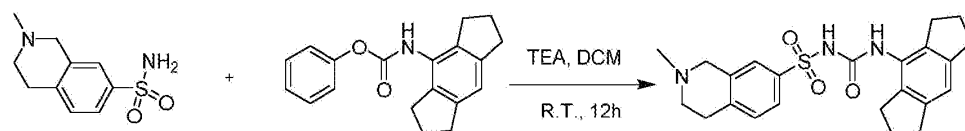
[0410] 称取7-溴-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉(1.0g)于100mL单口瓶中, 然后分别加入苄硫醇(658mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (200mg, 0.05eq.), XantPhos(128mg), DIEA(1.14g)和甲苯(50mL)。升温到105°C后继续搅拌过夜。后处理以及纯化: TLC确认原料反应完全。冷却至室温后, 在反应体系中加入适量水稀释, 加入6N HCl溶液搅拌30min, 乙酸乙酯萃取, 分液, 丢掉有机相, 水相用氨水调pH值至碱性, 乙酸乙酯萃取水层3次, 合并有机相。用饱和食盐水洗涤2次, 无水 Na_2SO_4 干燥、浓缩。得到目标化合物粗产品黄色固体920mg。

[0411] 步骤3: 2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-磺酰胺



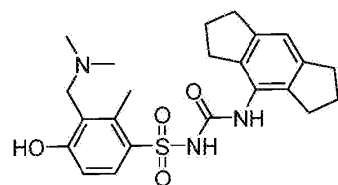
[0412] 取50mL单口烧瓶，分别加入乙腈(10mL)和6N HCl(1.7mL)水溶液，降温到0℃下，分批加入NCS(1.0g)，然后滴加7-(苄巯基)-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉(500mg)的乙腈溶液。室温下搅拌1h后，将反应液缓慢滴加到氨水(30mL)中，室温下继续搅拌1h。后处理以及纯化：TLC确认原料反应完全。浓缩、柱层析{二氯甲烷/甲醇}纯化，得到目标产物白色固体320mg。

[0413] 步骤4：N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-磺酰胺

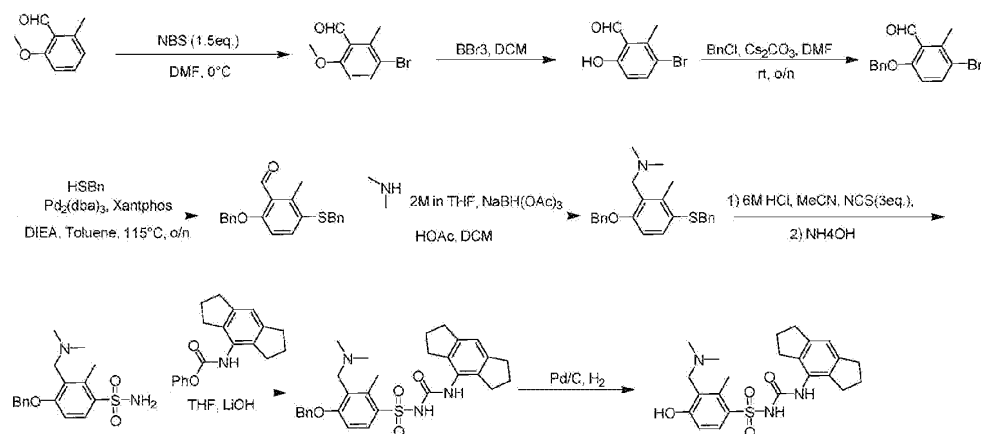


[0414] 称取2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-磺酰胺(100mg)，(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酸苯酯(129mg)，三乙胺(90mg)和DCM(20mL)于100mL单口瓶中，室温下搅拌12h。后处理以及纯化：LCMS确认目标化合物生成，原料反应完全。浓缩，经制备型-HPLC制备纯化，冻干得到产品的三氟醋酸盐，白色固体150mg。MS:426[M+H]⁺。¹HNMR(400MHz,DMSO) δ 8.02(s,1H),7.68(dd,J=8.1,2.0Hz,1H),7.63(d,J=2.0Hz,1H),7.34(d,J=8.1Hz,1H),6.90(s,1H),3.72(s,2H),2.93(t,J=6.0Hz,2H),2.83-2.71(m,6H),2.54(t,J=7.3Hz,4H),2.46(s,3H),1.92(p,J=7.4Hz,4H).

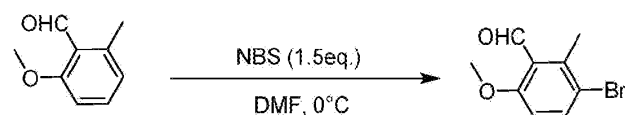
[0415] 实施例30：3-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-羟基-2-甲基苯磺酰胺



[0416] 合成路线：

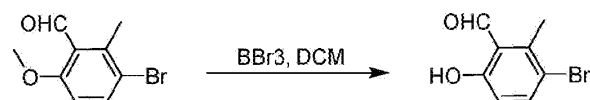


[0417] 步骤1: 3-溴-6-甲氧基-2-甲基苯甲醛



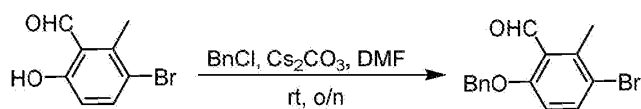
[0418] 称取2-甲氧基-6-甲基苯甲醛(0.9g,1eq.)于100mL单口瓶中, 然后加入DMF(20 mL), 降至0°C, 分批加入NBS(1.6g,1.5eq.), 加毕保温反应2h, TLC显示目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液倒入适量冰水中, EA 50mL*2萃取, 饱和食盐水洗有机相, 干燥旋蒸, 经flash(PE/EA)纯化得目标化合物淡黄色固体0.95 g。

[0419] 步骤2: 3-溴-6-羟基-2-甲基苯甲醛



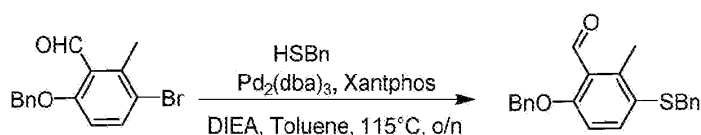
[0420] 称取3-溴-6-甲氧基-2-甲基苯甲醛(350mg,1eq.)于25mL单口瓶中, 然后加入DCM(10mL), 降至0°C, 滴入BBr3(1.2g,3eq.),滴毕保温反应4h, LCMS显示目标化合物生成。后处理以及纯化: 冰浴下滴加0.5mL甲醇淬灭反应, 将反应液倒入适量冰水中, DCM 30mL*2萃取, 饱和食盐水洗有机相, 干燥旋蒸经flash(PE/EA)纯化得目标化合物类白色固体250mg。

[0421] 步骤3: 6-(苄氧基)-3-溴-2-甲基苯甲醛



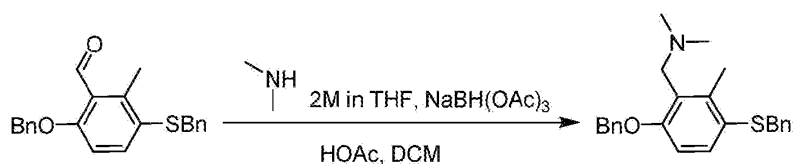
[0422] 称取3-溴-6-羟基-2-甲基苯甲醛(250mg,1eq.)于20mL单口瓶中,加入DMF(6mL),加入Cs₂CO₃(760mg,2eq.),室温搅拌下加入氯化苄(275mg,1.5eq.),室温反应过夜,TLC显示目标化合物生成。后处理以及纯化:将反应液倒入适量水中,EA 30mL*2萃取,水洗两次,饱和食盐水洗,干燥,拌入硅胶旋蒸,经flash(PE/EA)纯化得目标化合物粗产淡黄色油状液体280mg。

[0423] 步骤4: 6-苄氧基-3-苄巯基-2-甲基苯甲醛



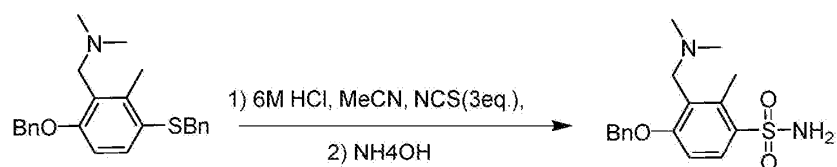
[0424] 称取6-(苄氧基)-3-溴-2-甲基苯甲醛(280mg,1eq.)于20mL微波管，然后氮气下加入甲苯(5mL)，苄硫醇(225mg,2eq.)，DIEA(475mg,4eq.)，Pd₂(dba)₃(84mg,0.1eq.)，Xantphos(105mg,0.2eq.)。升温115℃反应24h，TLC显示目标化合物生成。后处理以及纯化：将反应液拌入硅胶，旋蒸，粗品经flash(PE/EA)得目标化合物黄色油状液体200mg。

[0425] 步骤5: 1-(6-(苄氧基)-3-(苄硫基)-2-甲基苯基)-N,N-二甲基甲胺



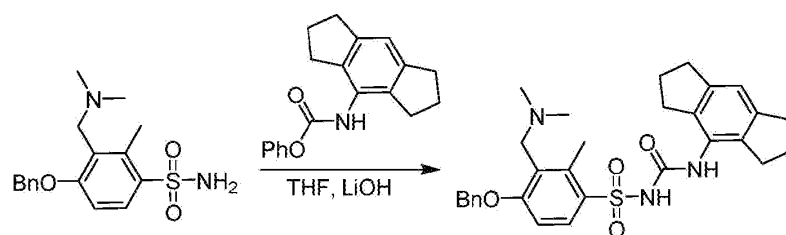
[0426] 称取6-苄氧基-3-苄巯基-2-甲基苯甲醛(200mg,1eq.)于40mL单口瓶中,然后加入DCM(10mL),搅拌下加入二甲胺(2M in THF)(0.57mL,2eq.),HOAc(7mg,0.2eq.),室温搅拌2h后,室温下将NaBH(OAc)₃(425mg,3.5eq.)分批加入到反应液中,室温搅拌2h,LCMS显示目标化合物生成。后处理以及纯化:将反应液倒入适量冰水中,DCM:MeOH=10:1(30mL)萃取两次,合并有机相,饱和食盐水洗,干燥旋蒸,过flash(DCM/MeOH)得目标化合物粗产品黄色油状液体150mg。

[0427] 步骤6: 4-苄氧基-3-((二甲氨基)甲基)-2-甲基苯磺酰胺



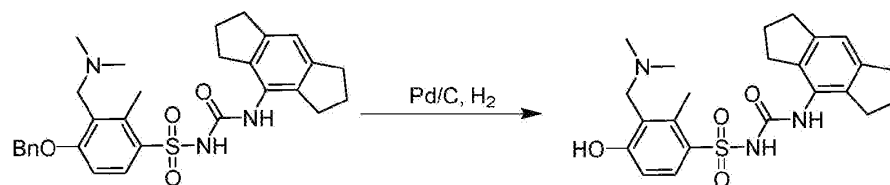
[0428] 量取6M HCl(0.4mL)置于20mL单口瓶, 加入MeCN(6mL), 搅拌降温0℃, 加入NCS(158mg, 3eq.), 将1-(6-(苄氧基)-3-((二甲氨基)甲基)-2-甲基苯基)-N,N-二甲胺(150mg, 1eq.)溶于3mL MeCN, 0℃滴入上述反应液, 搅拌0.5h作备用液, 另准备40mL单口瓶, 加入NH₄OH(6mL), 室温搅拌下将上述备用液滴入NH₄OH中, 搅拌0.5h, LCMS确认目标化合物生成。后处理以及纯化: 将反应液旋蒸除去MeCN, 用DCM:MeOH=10:1(30mL)萃取两次。干燥, 减压浓缩得到目标化合物黄色油状粗品产物180mg。

[0429] 步骤7: 4-(苄氧基)-3-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯磺酰胺

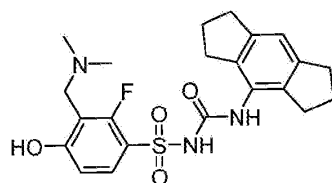


[0430] 称取4-苄氧基-3-((二甲氨基)甲基)-2-甲基苯磺酰胺(180mg, 1eq.)置于25mL单口瓶, 加入THF(6mL), 加入(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酸酯苯酯(126mg, 0.8eq.), 室温搅拌下加入LiOH(20mg, 1.5eq.), 室温搅拌2h, LCMS确认目标化合物生成。后处理以及纯化, 反应液过滤, 旋蒸, 粗品经TLC(DCM/MeOH=10:1)纯化得黄色固体产物70mg。

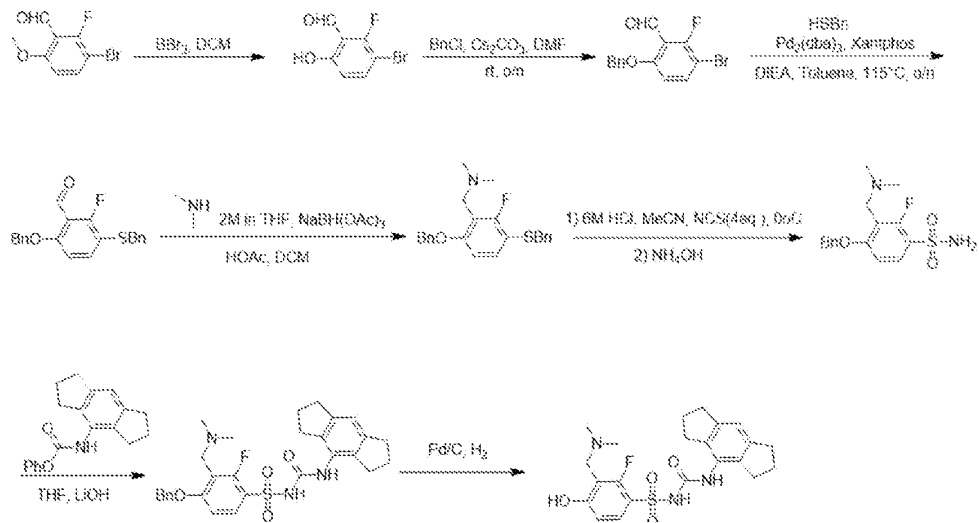
[0431] 步骤8: 3-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-羟基-2-甲基苯磺酰胺



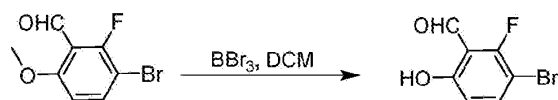
- [0432] 称取4-(苄氧基)-3-((二甲氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯磺酰胺(70mg,1eq.)置于25mL单口瓶,加入EtOH(3mL),加入DCM(3mL),不溶,室温搅拌下加入Pd/C(含水60%,50mg),置换H₂,室温搅拌3h,LCMS确认目标化合物生成。后处理以及纯化:将反应液硅藻土过滤,滤饼用DCM:MeOH=2:1 50mL冲洗,滤液旋蒸,经flash(0.5%TFA)纯化冻干得到目标化合物,白色固体20mg。MS:444[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.88-10.71(m,2H),9.00(s,1H),8.24(s,1H),7.97(dJ=8.8Hz,1H),6.97(dJ=8.8Hz,1H),6.94(s,1H),4.39(s,2H),2.83-2.76(m,10H),2.69(s,3H),2.54(tJ=6.4Hz,4H),1.98-1.87(m,4H)。
- [0433] 实施例31: 3-((二甲氨基)甲基)-2-氟-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-羟基苯磺酰胺



- [0434] 合成路线:

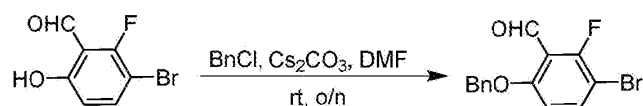


- [0435] 步骤1: 3-溴-2-氟-6-羟基苯甲醛



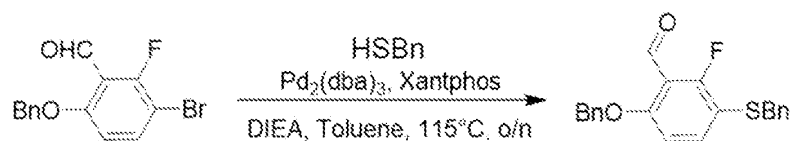
[0436] 称取3-溴-2-氟-6-甲氧基苯甲醛(350mg,1eq.)于25mL单口瓶中,然后加入DCM(10mL),降至0°C,滴入BBr₃(1.15g,3eq.),滴毕保温反应4h, LCMS显示目标化合物生成。后处理以及纯化:冰浴下滴加0.5mL甲醇淬灭反应,将反应液倒入适量冰水中,DCM 30mL*2萃取,饱和食盐水洗有机相,干燥旋蒸经flash(PE/EA)纯化得目标化合物类白色固体280mg。

[0437] 步骤2: 6-(苄氧基)-3-溴-2-氟苯甲醛



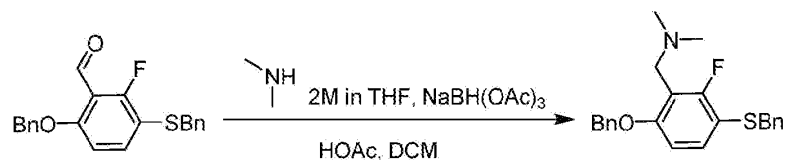
[0438] 称取3-溴-2-氟-6-羟基苯甲醛(280mg,1eq.)于20mL单口瓶中,加入DMF(6mL),加入Cs₂CO₃(835mg,2eq.),室温搅拌下加入BnCl(305mg,1.5eq.),室温反应过夜, TLC显示目标化合物生成。后处理以及纯化:将反应液倒入适量水中,EA 30mL*2萃取,水洗两次,饱和食盐水洗,干燥,拌入硅胶旋蒸,经flash(PE/EA)纯化得目标化合物粗产淡黄色油状液体250mg。

[0439] 步骤3: 6-(苄氧基)-3-(苄硫基)-2-氟苯甲醛



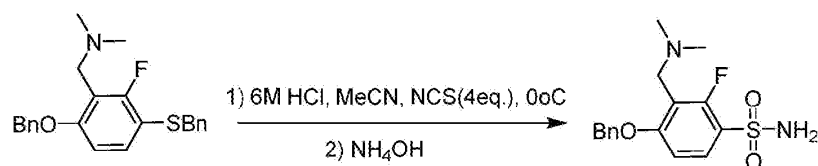
[0440] 称取6-(苄氧基)-3-溴-2-氟苯甲醛(240mg,1eq.)于20mL微波管,然后氮气下加入甲苯(5mL),苄硫醇(190mg,2eq.),DIEA(402mg,4eq.),Pd₂(dba)₃(70mg,0.1eq.),Xantphos(90mg,0.2eq.)。升温115°C反应24h, TLC显示目标化合物生成。后处理以及纯化:将反应液拌入硅胶,旋蒸,粗品经flash(PE/EA)得目标化合物黄色油状液体150mg。

[0441] 步骤4: 1-(6-(苄氧基)-3-(苄硫基)-2-氟苯基)-N,N-二甲基甲酰胺



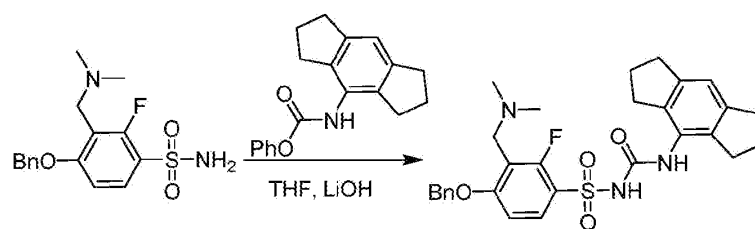
[0442] 称取6-(苄氧基)-3-(苄巯基)-2-氟苯甲醛(150mg,1eq.)于40mL单口瓶中,然后加入DCM(10mL),搅拌下加入二甲胺(2M in THF)(0.4mL,2eq.),HOAc(6mg,0.2eq.)。室温搅拌2h。2h后室温下将NaBH(OAc)₃(271mg,3eq.)分批加入到反应液中。室温搅拌2h, LCMS显示目标化合物生成。后处理以及纯化:将反应液倒入适量冰水中, DCM:MeOH=10:1(30mL)萃取两次, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 干燥旋蒸, 过flash(DCM/MeOH)得目标化合物粗产品黄色油状液体80mg。

[0443] 步骤5: 4-(苄氧基)-3-((二甲氨基)甲基)-2-氟苯磺酰胺



[0444] 量取6M HCl(0.2mL)置于20mL单口瓶, 加入MeCN(6mL),搅拌降温0°C加入NCS(84mg,3eq.), 将1-(6-(苄氧基)-3-(苄巯基)-2-氟苯基)-N,N-二甲基甲酰胺(80mg,1eq.)溶于3mL MeCN, 0°C滴入上述反应液, 搅拌0.5h作备用液, 另准备40mL单口瓶, 加入氨水(5mL),室温搅拌下将上述备用液滴入氨水中, 搅拌0.5h, LCMS确认目标化合物生成。后处理以及纯化:将反应液旋蒸除去MeCN,用DCM:MeOH=10:1(30mL)萃取两次。干燥, 减压浓缩得到目标化合物黄色油状粗品产物100mg。

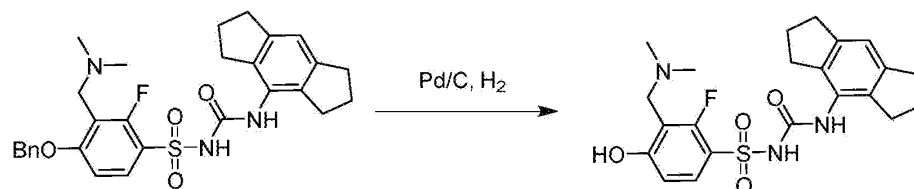
[0445] 步骤6: 4-(苄氧基)-3-((二甲氨基)甲基)-2-氟-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺



[0446] 称取4-(苄氧基)-3-((二甲氨基)甲基)-2-氟苯磺酰胺(100mg,1eq.)置于25mL单口瓶, 加入THF(5mL),加入(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酸苯酯(70mg,0.8eq.),室温搅拌下加入LiOH(11mg,1.5eq.),室温搅拌2h, LCMS确认目标化合物生

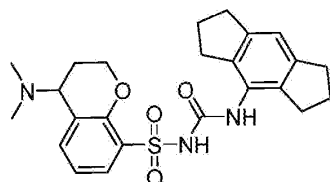
成。后处理以及纯化，反应液过滤，旋蒸，粗品经TLC(DCM/MeOH=10:1)纯化得黄色固体产物80mg。

[0447] 步骤7: 3-((二甲氨基)甲基)-2-氟-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-羟基苯磺酰胺

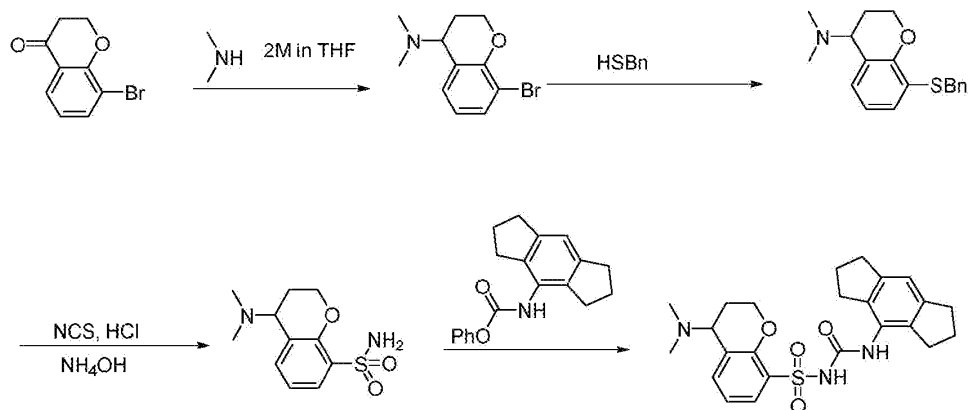


[0448] 称取4-(苄氧基)-3-((二甲氨基)甲基)-2-氟-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)苯磺酰胺(80mg,1eq.)置于25mL单口瓶，加入乙醇(3mL),加入DCM(3mL)，不溶，室温搅拌下加入Pd/C(含水60%，50mg)，置换H₂，室温搅拌3h，LCMS确认目标化合物生成。后处理以及纯化：将反应液硅藻土过滤，滤饼DCM:MeOH=2:1 50mL冲洗，滤液旋蒸，经flash(0.5%TFA)纯化冻干得到目标化合物，白色固体20mg。MS:448[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 12.80–10.52(m,1H),9.63(s,1H),8.38–8.23(m,1H),7.84(t,J=8.8Hz,1H),6.98–6.90(m,2H),4.31(s,2H),2.83–2.74(m,10H),2.54(t,J=7.6Hz,4H),1.98–1.87(m,4H)。

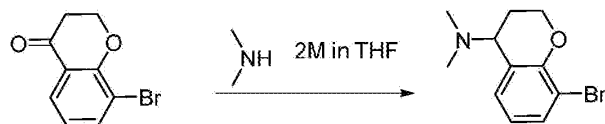
[0449] 实施例32: 4-(二甲氨基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)色烷-8-磺酰胺



[0450] 合成路线:

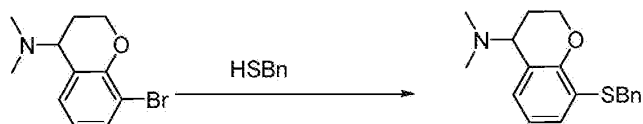


[0451] 步骤1: 8-溴-N,N-二甲基色烷-4-胺



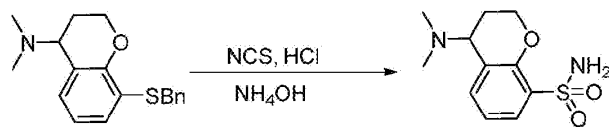
[0452] 称取8-溴色烷-4-酮(240mg,1eq.)于20mL微波管,加入MeOH(3mL),二甲胺(2M in THF,1mL,2eq.),氯化锌(1M in THF,4.5mL 4eq.),NaBH₃CN(290mg,4eq.),加毕密封好,升至65℃反应72h,LCMS显示目标化合物生成。后处理以及纯化:将反应液加入20mL水中,DCM:MeOH=10:1(30mL*2)萃取,干燥,旋蒸,经反向flash(乙腈/水+0.05% HCOOH)纯化得淡黄色油状产物60mg。

[0453] 步骤2: 8-(苄巯基)-N,N-二甲基色烷-4-胺



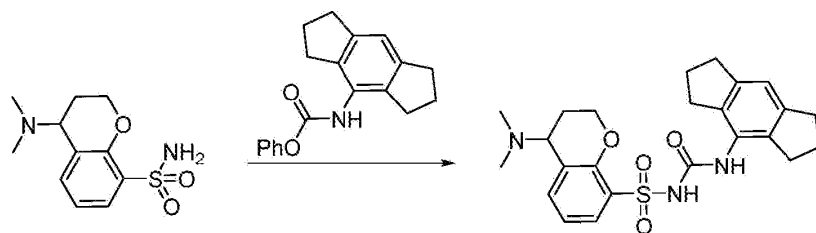
[0454] 称取8-溴-N,N-二甲基色烷-4-胺(60mg,1eq.)于20mL微波管,然后氮气下加入甲苯(3mL),苄硫醇(58mg,2eq.),DIEA(150mg,5eq.),Pd₂(dba)₃(21mg,0.1eq.),Xantphos(27mg,0.2eq.)。升温115℃反应24h,LCMS显示目标化合物生成。后处理以及纯化:将反应液过滤,旋蒸,粗品经flash(乙腈/水+0.05% HCOOH)纯化得目标化合物淡黄色油状48mg。

[0455] 步骤3: 4-(二甲氨基)色烷-8-磺酰胺



[0456] 量取6M HCl(0.12mL)置于20mL单口瓶，加入MeCN(3mL),搅拌降温0℃加入NCS(64mg,3eq.)，将8-(苄巯基)-N,N-二甲基色烷-4-胺(48mg,1eq.)溶于2mL MeCN, 0℃滴入上述反应液，搅拌15min作备用液，另准备40mL单口瓶，加入氨水(4 mL),0℃搅拌下将上述备用液滴入氨水中，滴毕升室温搅拌20min，LCMS确认目标化合物生成。后处理以及纯化：将反应液旋蒸除去MeCN,用DCM:MeOH=9:1(30mL*2)萃取。干燥，减压浓缩得到目标化合物黄色油状粗品产物80mg。

[0457] 步骤4：4-(二甲氨基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)色烷-8-磺酰胺



[0458] 称取4-(二甲氨基)色烷-8-磺酰胺(80mg,1eq.)于25mL单口瓶中，加入THF(6mL)，室温搅拌下加入(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酸苯酯(73mg,0.8eq.)，室温搅拌下加入LiOH(12mg,1.5eq.)。室温搅拌2h，LCMS确认目标化合物生成。后处理以及纯化：将反应液加入1mL MeOH助溶，过flash(NH₄HCO₃ 0.05%)制备纯化,冻干得目标化合物，白色固体13mg。MS:456[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.28(s,1H),8.01(s,1H),7.66(d,J=7.8Hz,2H),7.01(t,J=7.8Hz,1H),6.91(s,1H),4.53-4.46(m,1H), 4.33-4.24(m,1H), 3.86-3.79(m,1H),2.76(t,J=7.4Hz,4H), 2.52(t,J=6.8Hz,4H)2.20(s,6H),2.01-1.85(m,6H)。

[0459] 生物学评价：对本发明的化合物的抑制NLRP3活性研究

[0460] 实验内容

[0461] 1)利用小鼠巨噬细胞系J774A.1，通过LPS作为第一信号，ATP作为第二信号激活NLRP3。NLRP3激活后会释放成熟的IL-1β，通过ELISA检测IL-1β可判断NLRP3激活。在此基础上再添加化合物可观察其对IL-1β释放的作用。

- [0462] 2)利用小鼠巨噬细胞系J774A.1,通过APOE肽段作为第一和第二信号激活NLRP3。NLRP3激活后会释放成熟的IL-1 β ,通过ELISA检测IL-1 β 可判断NLRP3激活。在此基础上再添加化合物可观察其对IL-1 β 释放的作用。
- [0463] 3)利用小鼠巨噬细胞系J774A.1,通过LPS作为第一信号,ATP作为第二信号激活NLRP3。NLRP3激活后会释放成熟的IL-1 β ,通过ELISA检测IL-1 β 可判断NLRP3激活。在此基础上再添加不同浓度的相同化合物可绘制其抑制曲线。
- [0464] 4)利用人源单核细胞系THP-1,通过PMA诱导分化为单核巨噬细胞样细胞,通过LPS作为第一信号,Nig(尼日利亚菌素)作为第二信号激活NLRP3。NLRP3激活后会释放成熟的IL-1 β ,通过ELISA检测IL-1 β 可判断NLRP3激活。在此基础上再添加化合物可观察其对IL-1 β 释放的作用。
- [0465] 5)利用人源单核细胞系THP-1,通过PMA诱导分化为单核巨噬细胞样细胞,通过LPS作为第一信号,Nig(尼日利亚菌素)作为第二信号激活NLRP3。NLRP3激活后会释放成熟的IL-1 β ,通过ELISA检测IL-1 β 可判断NLRP3激活。在此基础上再添加不同浓度的相同化合物可绘制其抑制曲线。
- [0466] 6)利用人全血,通过LPS作为第一信号,尼日利亚菌素作为第二信号激活NLRP3。NLRP3激活后会释放成熟的IL-1 β ,通过ELISA检测IL-1 β 可判断NLRP3激活。在此基础上再添加不同浓度的相同化合物可绘制其抑制曲线。
- [0467] 7)C57小鼠上LPS诱导的脓毒症模型上,LPS注射后会引发NLRP3激活以及IL-1 β 释放,影响小鼠的存活。在此基础上提前添加化合物可观察其对于IL-1 β 释放的作用以及对小鼠存活率的影响。
- [0468] 8)小鼠尾静脉注射化合物,通过测定血浆、肝脏、脑组织中化合物浓度可分析其药物代谢学性质。
- [0469] 9)hERG抑制的测定。
- [0470] 实验例1:化合物抑制鼠源细胞系J774A.1上NLRP3经典途径激活
- [0471] 将J774A.1细胞按 1.0×10^6 细胞/mL的密度铺板于48孔板,每孔300 μ L。随后进行LPS+5mM ATP(三磷酸腺苷)或10 μ M Nig(尼日利亚菌素)激活NLRP3。细胞培养基成分为:DMEM(品牌:Gibco,参考号:C12430500)+10%胎牛血清(品牌:Gibco,参考号:10099-141)+1%丙酮酸钠(品牌:Gibco,参考号:11360-070)+

1%青链霉素混合液(品牌: Solarbio, 参考号: P1400)。J774A.1小鼠单核巨噬细胞系购自中国医学科学院基础医学研究所细胞资源中心(资源编号1101MOU-PU MC000222)。ATP购自Sigma, 货号: L2654。Nig购自上海源叶生物, 货号: S45490。

- [0472] 实验分组: 阴性对照组、单独孵育LPS对照组、LPS联合ATP或Nig阳性对照组、实施例化合物实验组。
- [0473] 在铺板的J774A.1细胞贴壁后, 更换培养基, 除阴性对照组外的其他组的培养基完全更换为含 $1\mu\text{g/mL}$ LPS的细胞培养基, 阴性对照组更换为细胞培养基, 然后孵育过夜。18h后再次更换培养基, 实施例化合物实验组的培养基完全更换为含化合物的细胞培养基; 阴性对照组、单独孵育LPS对照组、LPS联合ATP/Nig阳性对照组则更换为细胞培养基。1h后将LPS联合ATP/Nig阳性对照组、实施例化合物实验组的培养基完全更换为含 5mM ATP或 $10\mu\text{M}$ Nig的细胞培养基。1h后收集细胞上清进行IL-1 β 检测。
- [0474] 实验结果
- [0475] 因为LPS+ATP/Nig激活NLRP3之后会释放成熟的IL-1 β , 而这种释放可以被NLRP3抑制剂所抑制, IL-1 β 释放量的相对变化可直接反应NLRP3抑制作用。结果如图1-图4所示。
- [0476] 本实验例中, 有效抑制IL-1 β 的释放指的是与阳性对照相比释放量降低80%以上, 有较弱的抑制作用指的是与阳性对照相比释放量降低介于20%-80%之间。结果表明, 实施例16在 $1\mu\text{M}$ 浓度具有较弱的抑制IL-1 β 的释放作用, MCC950, 实施例1、实施例5、实施例17、实施例20、实施例21、实施例24、实施例25、实施例26、实施例27、实施例28在 $1\mu\text{M}$ 浓度可以有效抑制IL-1 β 的释放(图1)。实施例2、实施例3、实施例4、实施例6在 $1\mu\text{M}$ 浓度可以有效抑制IL-1 β 的释放, 而实施例8和实施例9在 $1\mu\text{M}$ 浓度只具有较弱的抑制作用(图2)。实施例7、实施例14、实施例15、实施例18、实施例19、实施例22、实施例23在 $1\mu\text{M}$ 浓度可以有效抑制IL-1 β 的释放; 而实施例10在 $1\mu\text{M}$ 浓度不具有抑制作用(图3)。实施例11在 $1\mu\text{M}$ 浓度可以有效抑制IL-1 β 的释放, 实施例12在 $1\mu\text{M}$ 浓度具有较弱的抑制IL-1 β 的释放作用, 实施例13在 $1\mu\text{M}$ 浓度不具有抑制作用(图4)。

- [0477] 实验例2：化合物抑制鼠源细胞系J774A.1上APOE肽段诱导的NLRP3激活
- [0478] 将J774A.1细胞按 1.0×10^6 细胞/mL的密度铺板于48孔板，每孔 $300 \mu\text{L}$ 。随后进行APOE肽段激活NLRP3。细胞培养基成分为：DMEM(品牌：Gibco，参考号：C12430500)+10%胎牛血清(品牌：Gibco，参考号：10099-141)+1%丙酮酸钠(品牌：Gibco，参考号：11360-070)+1%青链霉素混合液(品牌：Solarbio，参考号：P1400)。J774A.1小鼠单核巨噬细胞系购自中国医学科学院基础医学研究所细胞资源中心(资源编号1101MOU-PUMC000222)。APOE2/3肽段1-151由拜西欧斯(北京)生物技术有限公司通过重组蛋白表达纯化之后获得，步骤为：将下文示出的序列(SEQ ID NO：1)插入pET-28A质粒，转化至BL-21(DE3)表达株，通过IPTG低温诱导表达目的蛋白，离心收集菌体后进行超声破碎，离心后上清通过镍离子亲和层析(AKTA pure)纯化后产物经超滤浓缩及BCA+蛋白电泳鉴定。
- 序列：CCATGGGCCATCATCATCATCACGGTGGCTCCGGCGGTAGCA
AGGTTGAACAGGCTGTTGAAACCGAACCGGAACCGGAAGTGCCTCAGCA
AACCGAGTGGCAGTCTGGCCAGCGTTGGGAGCTGGCGCTGGGCCGCTT
TTGGGACTACCTGCGTTGGGTACAGACTCTGTCCGAACAGGTTTCAGGAA
GAACTGCTGTCTTCCCAGGTAACCCAGGAGCTGCGCGCACTGATGGACG
AGACCATGAAAGAACTGAAAGCCTACAAGTCCGAAGTGAAGAACAGCT
GACGCCGGTTGCGGAAGAACTCGTGCTCGCCTGTCTAAAGAACTGCAG
GCTGCGCAGGCGCGCCTGGGCGCGGATATGGAAGATGTTTTCGGTTCGT
CTGGTACAGTACCGTGGCGAAGTTCAAGCTATGCTGGGCCAGAGCACCG
AAGAACTGCGTGTTTCGCCTGGCATCCACCTGCGCAAAGTGCAGCAAACG
TCTGCTGCGTGACTAACTCGAG(SEQ ID NO：1)。
- [0479] 实验分组：阴性对照组、APOE处理对照组、实施例化合物实验组。
- [0480] 在铺板的J774A.1细胞贴壁后，更换培养基，APOE处理对照组的培养基更换为含 $30 \mu\text{g/mL}$ APOE肽段的细胞培养基，实施例化合物实验组的培养基更换为含 $30 \mu\text{g/mL}$ APOE肽段联合化合物的培养基，阴性对照组更换为细胞培养基，然后孵育过夜。18h后收集细胞上清进行IL-1 β 检测。
- [0481] 实验结果

- [0482] 因为APOE肽段激活NLRP3之后会释放成熟的IL-1 β ，而这种释放可以被NLRP3抑制剂所抑制，IL-1 β 释放量的相对变化可直接反应NLRP3抑制作用。结果如图5所示。
- [0483] 本实验例中，有效抑制指的是与阳性对照释放量减去阴性对照相比降低70%以上。结果表明，实施例3、实施例5、实施例14、实施例17、实施例18、实施例19、实施例20、实施例22、实施例23、实施例24、实施例25、实施例26在10 μ M的浓度可有效抑制IL-1 β 释放(图5)。
- [0484] 实验例3：化合物抑制鼠源细胞系J774A.1上NLRP3经典途径激活抑制曲线
- [0485] 将J774A.1细胞按1.0 $\times$ 10⁶细胞/mL的密度铺板于48孔板，每孔300 μ L。随后进行LPS+ATP或Nig激活NLRP3。细胞培养基成分为：DMEM(品牌：Gibco，参考号：C12430500)+10%胎牛血清(品牌：Gibco，参考号：10099-141)+1%丙酮酸钠(品牌：Gibco，参考号：11360-070)+1%青链霉素混合液(品牌：Solarbio，参考号：P1400)。J774A.1小鼠单核巨噬细胞系购自中国医学科学院基础医学研究所细胞资源中心(资源编号1101MOU-PUMC000222)。ATP购自Sigma，货号：L2654。Nig购自上海源叶生物，货号：S45490。
- [0486] 实验分组：阴性对照组、单独孵育LPS对照组、LPS联合ATP/Nig阳性对照组、不同浓度实施例化合物实验组。
- [0487] 在铺板的J774A.1细胞贴壁后，更换培养基，除阴性对照组外的其他组的培养基完全更换为含1 μ g/mL LPS的细胞培养基，阴性对照组更换为细胞培养基，然后孵育过夜。18h后再次更换培养基，实施例化合物实验组的培养基完全更换为含不同浓度的化合物的培养基；阴性对照组、单独孵育LPS对照组、LPS联合ATP/Nig阳性对照组则更换为细胞培养基。1h后将LPS联合ATP/Nig阳性对照组、不同浓度实施例化合物实验组的培养基完全更换为含5mM ATP或10 μ M Nig的细胞培养基。1h后收集细胞上清进行IL-1 β 检测。
- [0488] 实验结果
- [0489] 因为LPS+ATP激活NLRP3之后会释放成熟的IL-1 β ，而这种释放可以被NLRP3抑制剂所抑制，IL-1 β 释放量的相对变化可直接反应NLRP3抑制作用。不同浓

度的化合物抑制作用强度不同可据此构建抑制曲线，通过IC₅₀评估化合物的抑制作用。结果如表1-表2所示。

[0490] 结果表明，实施例3的IC₅₀为203.4nM；实施例5的IC₅₀为224.3nM，实施例19的IC₅₀为113.9nM(表1)；实施例1的IC₅₀为64.6nM；实施例17的IC₅₀为194.3nM；实施例22的IC₅₀为127.4nM；实施例26的IC₅₀为81.61nM；实施例27的IC₅₀为79.6nM；实施例30的IC₅₀为144.2nM；实施例31的IC₅₀为203.2nM；实施例32的IC₅₀为389.6nM；MCC950的IC₅₀为121.5nM(表2)。

[0491] 表1(实验例3J774A.1细胞LPS+ATP激活模型下IC₅₀测定结果)

实施例编号	IC ₅₀ (nM)
实施例 19	113.9
实施例 3	203.4
实施例 5	224.3

[0492] 表2(实验例3J774A.1细胞LPS+Nig激活模型下IC₅₀测定结果)

实施例编号	IC ₅₀ (nM)
实施例 1	64.6
实施例 17	194.3
实施例 22	127.4
实施例 26	81.61
实施例 27	79.6
实施例 30	144.2
实施例 31	203.2
实施例 32	389.6
MCC950	121.5

[0493] 实验例4：化合物抑制人源细胞系THP-1上NLRP3经典途径激活

[0494] 将THP-1细胞按1.0X10⁶细胞/mL的密度铺板于96孔板，每孔100μL。随后进行PMA诱导分化以及细胞休养，然后通过LPS+Nig激活NLRP3。细胞培养基成分为：1640培养基(品牌：Gibco，参考号：C11875500BT)+10%胎牛血清(品牌：Gibco，参考号：11360-070)+1%青链霉素混合液(品牌：Solarbio，参考号：P1400)。THP-1人急性单核细胞白血病细胞系购自中国医学科学院基础医学研究所细胞资源中心(资源编号1101HUM-PUMC000057)。PMA购自Sgima，货号：P1585。Nig购自上海源叶生物，货号：S45490。

- [0495] 实验分组：阴性对照组、单独孵育LPS对照组、LPS联合Nig阳性对照组、1 μ M 实施例化合物实验组。
- [0496] 在THP-1细胞铺板的同时添加100ng/mL的PMA，孵育24h后PBS洗三次之后更换培养基并让细胞休息24h，然后完全更换培养基1 μ g/mL LPS孵育过夜，第二天对添加LPS的孔完全更换培养基，然后孵育指定实施例化合物1h，再直接添加5 μ M Nig孵育45min，然后收集细胞上清进行IL-1 β 检测。
- [0497] 实验结果
- [0498] 因为LPS+Nig激活NLRP3之后会释放成熟的IL-1 β ，而这种释放可以被NLRP3抑制剂所抑制，IL-1 β 释放量的相对变化可直接反应NLRP3抑制作用。结果如图6-图7所示。
- [0499] 本实验例中，有效抑制IL-1 β 的释放指的是各组与阳性对照相比释放量降低50%以上。结果表明，MCC950和实施例17，实施例27在1 μ M浓度可以有效抑制IL-1 β 的释放(图6)。实施例29，实施例31，实施例32在1 μ M浓度可以有效抑制IL-1 β 的释放(图7-图9)。
- [0500] 实验例5：化合物抑制人源细胞系THP-1上NLRP3经典途径激活抑制曲线
- [0501] 将THP-1细胞按 1.0×10^6 细胞/mL的密度铺板于96孔板，每孔100 μ L。随后进行PMA诱导分化以及细胞休养，然后通过LPS+Nig激活NLRP3。细胞培养基成分为：1640培养基(品牌：Gibco，参考号：C11875500BT)+10%胎牛血清(品牌：Gibco，参考号：11360-070)+1%青链霉素混合液(品牌：Solarbio，参考号：P1400)。THP-1人急性单核细胞白血病细胞系购自中国医学科学院基础医学研究所细胞资源中心(资源编号1101HUM-PUMC000057)。PMA购自Sgima，货号：P1585。Nig购自上海源叶生物，货号：S45490。
- [0502] 实验分组：阴性对照组、单独孵育LPS对照组、LPS联合Nig阳性对照组、不同浓度实施例化合物实验组。
- [0503] 在THP-1细胞铺板的同时添加100ng/mL的PMA，孵育24h后PBS洗三次之后更换培养基并让细胞休息24h，然后完全更换培养基1 μ g/mL LPS孵育过夜，第二天对添加LPS的孔完全更换培养基，然后孵育不同浓度的指定实施例化合物1h，再直接添加5 μ M Nig孵育45min，然后收集细胞上清进行IL-1 β 检测。

[0504] 实验结果

[0505] 因为LPS+Nig激活NLRP3之后会释放成熟的IL-1 β ，而这种释放可以被NLRP3抑制剂所抑制，IL-1 β 释放量的相对变化可直接反应NLRP3抑制作用。不同浓度的化合物抑制作用强度不同可据此构建抑制曲线，通过IC₅₀评估化合物的抑制作用。结果如表1-表2所示。

[0506] 结果表明，实施例19的IC₅₀为278.0nM；实施例30的IC₅₀为36.7nM；MCC950为315.0nM(表3)。

[0507] 表3(实验例3THP-1细胞LPS+Nig激活模型下IC₅₀测定结果)

实施例编号	IC ₅₀ (nM)
实施例 19	278.0
实施例 30	36.7
MCC950	315.0

[0508] 实验例6：健康人全血上实施例化合物抑制NLRP3经典途径激活抑制曲线绘制

[0509] 静脉无菌采集人全血10mL，铺于96孔板，每孔198 μ L，然后加入2 μ L指定浓度的100X实施例化合物梯度稀释液，然后立刻加入10 μ L的21 μ g/mL的LPS梯度稀释液，3h后加入工作浓度为5 μ M的尼日利亚菌素或1mM ATP，刺激1h后收集全血，离心收集上清，再通过ELISA的方法检测样本上清中的IL-1 β 。肝素钠注射液购自常生干红；LPS购自Sigma,货号：L2654；ATP购自Sigma，货号：L2654；尼日利亚菌素(Nig)购自上海源叶生物，货号：S45490；PBS(1 $\times$)PH7.4购自EallBio,货号：03.15018C；人IL-1 β ELISA检测试剂盒购自Thermo Invitrogen，货号：88-7261-88。

[0510] 实验分组：阴性对照组、单独孵育LPS对照组、LPS联合Nig/ATP阳性对照组、1 μ M实施例化合物实验组。

[0511] 静脉无菌采集人全血10mL，提前加入抗凝剂肝素钠于50mL离心管中。收集的全血直接铺板于96孔板中，每孔198 μ L，然后加入2 μ L指定浓度的100 $\times$ 实施例化合物梯度稀释液，然后立刻加入10 μ L的21 μ g/mL的LPS梯度稀释液，3h后加入工作浓度为5 μ MNig/1mM ATP，刺激1h后收集全血，离心收集上清，再通过ELISA的方法检测样本上清中的IL-1 β 。

[0512] 实验结果

[0513] 因为经典途径激活NLRP3之后会释放成熟的IL-1 β ，而这种释放可以被NLRP3抑制剂所抑制，IL-1 β 释放量的相对变化可直接反应NLRP3抑制作用。不同浓度的化合物抑制作用强度不同可据此构建抑制曲线，通过IC₅₀评估化合物的抑制作用。结果如表4所示。

[0514] 结果表明，在LPS+1mM ATP的模型体系下，MCC950的IC₅₀为151.3 μ M；实施例27的IC₅₀为55.8 μ M(表4)。在LPS+5 μ M Nig的模型体系下，MCC950的IC₅₀为3.22 μ M；实施例19为1.27 μ M(表5)。

[0515] 表4(实验例6人全血LPS+ATP经典途径激活模型下IC₅₀测定结果)

实施例编号	IC ₅₀ (μ M)
实施例 27	55.8
MCC950	151.3

[0516] 表5(实验例6人全血LPS+Nig经典途径激活模型下IC₅₀测定结果)

实施例编号	IC ₅₀ (μ M)
实施例 19	1.27
MCC950	3.22

[0517] 实验例7：LPS诱导的脓毒血症模型上实施例化合物抑制NLRP3激活

[0518] 腹腔注射20mg/kg LPS可诱导C57BL/6小鼠出现脓毒症的状态并在注射后引起血清中的IL-1 β 大幅上升，提前腹腔注射实施例化合物研究对IL-1 β 上升的影响及小鼠存活率的影响。LPS购自Sigma，货号L2630；6-8周龄C57BL/6J雄性小鼠购自中国食品药品检定研究院。

[0519] 实验分组：假造模组，造模组，实施例化合物给药组。

[0520] 腹腔注射30mg/kg实施例化合物，1h后对于造模组及实施例化合物给药组腹腔注射20mg/kg LPS进行造模，对假造模组注射对照溶剂。一批小鼠在造模后2.5h及4h收集血清样本，分析其中的IL-1 β 水平。另一批小鼠则在造模后统计小鼠存活率。

[0521] 实验结果

[0522] 造模后2.5h及4h血清中IL-1 β 检测结果如图10(a)所示(每组5只鼠)，小鼠存活率统计结果如图10(b)所示(每组10只鼠)。统计学分析结果显示，IL-1 β 水平方面MCC950与造模组相比在2.5h差异不显著(ns,P>0.05)，在4h差异达到显著(****, P<

0.0001); 实施例19与造模组相比在2.5h和4h差异全部为显著(**, $P < 0.01$, 2.5h; ****, $P < 0.0001$, 4h)。存活率方面, 实施例19相对于造模组显著提高小鼠存活率($P < 0.0001$, ****), 实施例19相对于MCC950有显著的进一步提高存活率($P < 0.05$, *)。

- [0523] 实验例8: MSU诱导的小鼠腹膜炎模型上实施例化合物抑制NLRP3激活
- [0524] 小鼠腹腔注射LPS和单钠尿酸盐晶体(MSU)可诱导NLRP3激活并释放大量的IL-1 β , 通过提前灌胃NLRP3抑制剂可抑制IL-1 β 释放。LPS购自Sigma, 货号L2654。MSU购自毕得医药, 货号BD367417。8周龄C57BL/6J雌性小鼠购自中国食品药品检定研究院。
- [0525] 口服灌胃实施例化合物, 2h后腹腔注射1.25 μ g LPS, 2h后腹腔注射MSU, 30min后收集腹水, 然后进行腹水中的IL-1 β 蛋白检测。
- [0526] 实验分组: 造模组, 实施例化合物给药组。
- [0527] 实验结果
- [0528] 腹水中的IL-1 β 水平如图11所示(每组9-14只)。统计学分析结果显示, 与造模组相比, 实施例19显著抑制IL-1 β 的水平(**, $P < 0.01$), MCC950仅有抑制差异趋势(ns, $P = 0.06$)。
- [0529] 实验例9: 化合物药物代谢学性质分析
- [0530] C57小鼠进行静脉给药, 各组给药浓度为5mg/kg, 在药物作用1min、30min、1h和2h对小鼠进行眼球取血, 后在4 $^{\circ}$ C、3000rpm离心10min取血浆, 按血浆:乙腈1:3的体积比加入乙腈沉淀蛋白, 离心, 取上清液, 过滤后, 用LC-MS(安捷伦1260-G6125, SIM模式)检测化合物浓度。此外, 在药物注射2h后, 对小鼠进行心脏灌流然后取其脑, 组织研磨后进行离心沉淀取上清液, 按上清液:乙腈1:3的体积比加入乙腈沉淀蛋白离心, 取上清液经过滤后, 用LC-MS(安捷伦1260-G6125, SIM模式)检测化合物浓度。
- [0531] 实验分组: 溶剂对照组、给药组。
- [0532] 实验结果
- [0533] 实施例3、实施例5、实施例19和对照药MCC950的血浆药代分析结果在图12-图18示出。

- [0534] 结果表明, 实施例3的半衰期为63min, 1-120min药时曲线下面积为257227ng · h/mL, 120min时脑药浓度为35492ng/mL。
- [0535] 实施例5的半衰期为138min, 1-120min药时曲线下面积为67433ng · h/mL, 120min时脑药浓度为3869ng/mL。
- [0536] 实施例19的半衰期为139min, 1-120min药时曲线下面积为14664ng · h/mL, 120min时脑药浓度为242ng/mL。
- [0537] 平行测试的对照药MCC950的半衰期为77min, 1-120min药时曲线下面积为29642ng · h/mL, 120min时脑药浓度为0ng/mL(低于检测限)。
- [0538] 实施例17的半衰期为231min, 1-120min药时曲线下面积为15511ng · h/mL, 120min时脑药浓度为184ng/mL。
- [0539] 实施例27的半衰期为173min, 1-120min药时曲线下面积为47287ng · h/mL, 120min时脑药浓度为96ng/mL。
- [0540] 实施例29的半衰期为99min, 1-120min药时曲线下面积为14861ng · h/mL, 120min时脑药浓度为197ng/mL。
- [0541] 实验例10: 化合物药物大鼠代谢学性质分析
- [0542] SD大鼠进行静脉给药, 各组给药浓度为2.5mg/kg, 1min、30min、1h、2h、4h、6h、24h时间点取血, 后在4℃、3000rpm离心10min取血浆, 按血浆:乙腈1:3的体积比加入乙腈沉淀蛋白, 离心, 取上清液, 过滤后, 用LC-MS(安捷伦1260-G6125, SIM模式)检测化合物浓度。
- [0543] 实验分组: 溶剂对照组、给药组。
- [0544] 实验结果
- [0545] 实施例5、实施例19和对照药MCC950的血浆药代分析结果在图19-图21示出。
- [0546] 结果表明, 实施例5的半衰期为116min, 1-1440min药时曲线下面积为33916ng · h/mL。
- [0547] 实施例19的半衰期为231min, 1-1440min药时曲线下面积为56453ng · h/mL。
- [0548] 平行测试的对照药MCC950的半衰期为16min, 1-1440min药时曲线下面积为4376ng · h/mL。
- [0549] 实验例11: 实施例化合物的心脏毒性评价——hERG抑制的测定

[0550] 5.1细胞培养

[0551] 本专题中,采用稳定表达hERG钾通道的HEK-293细胞系,hERG钾通道细胞购于Creacell公司(货号:A-0320)。细胞培养方法如下:

[0552] hERG钾通道稳定表达的HEK-293细胞系在含有10%胎牛血清(品牌:Gibco,参考号:10099-141)及0.8mg/mL G418(遗传霉素,ST081,碧云天)的DMEM培养基(以下简称为完全培养基)中培养,培养温度为37℃,二氧化碳浓度为5%。

[0553] 细胞传代:除去旧培养基并用PBS洗一次,然后加入1mL TrypLE™Express溶液(Gibco 12604-021),37℃孵育1min左右。当细胞从皿底脱离,加入约5mL 37℃预热的完全培养基。将细胞悬液用吸管轻轻吹打使聚集的细胞分离。将细胞悬液转移至无菌的离心管中,1000rpm离心5min收集细胞。扩增或维持培养,将细胞接种于10cm细胞培养皿,每个细胞培养皿接种细胞量为 6×10^5 细胞(最终体积:5mL)。

[0554] 为维持细胞的电生理活性,细胞密度必须不能超过80%。

[0555] 膜片钳检测前,细胞用TrypLE™Express(Gibco12604-021)分离,加入培养基终止消化后离心,重悬细胞并计数,调整细胞密度为 $2-3 \times 10^6$ 细胞/mL,然后在室温用平衡摇床轻混细胞15-20min后上机检测。

[0556] 5.2电生理记录

[0557] 5.2.1记录所用液体

[0558] 细胞外液:K-007-1

[0559] 140mM NaCl, 3.5mM KCl, 1mM $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 2mM $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 10mM D-Glucose, 10mM HEPES, 1.25mM $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, NaOH调节pH=7.4。

[0560] 细胞内液:K-002-2

[0561] 20mM KCl, 115mM K-Aspartic, 1mM $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 5mM EGTA, 10mM HEPES, 2mM $\text{Na}_2\text{-ATP}$, KOH调节pH=7.2。

[0562] 细胞外液保存时间为1周,细胞内液配好后分装为每管10mL,冻存于-20℃冰箱,每天试验使用新融化的细胞内液。所有细胞内液在一周内用完。超过一周,丢弃旧细胞内液,并重新配制。

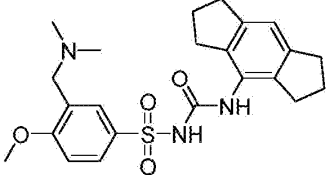
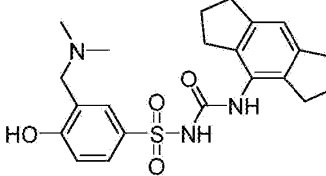
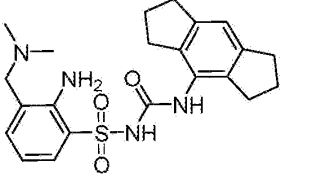
[0563] 5.2.2膜片钳检测

- [0564] 本专题使用全自动膜片钳QPatch 48X(Sophion)设备进行电生理检测。
- [0565] 首先将制备好的细胞放置于Qpatch工作台的离心机上，使用多次离心/悬浮方法清洗细胞，将细胞培养基置换为细胞外液。取出一个MTP-96板放置到MTP source位置。取出QPlate芯片并放置在QPlate source位置。机械手臂扫描MTP-96板以及QPlate芯片条形码，并抓取至测量站。从液体池中分别吸取细胞内液、外液加到QPlate芯片的细胞内液池、细胞与化合物池中。在测量站，QPlate上所有测量位点都要经过初始质量控制。质量控制流程包括从离心机的细胞容器中吸取细胞悬液，以及通过压力控制器将细胞定位到芯片孔上，建立高阻封接，形成全细胞记录模式。一旦获得稳定的对照电流基线，即可从受试物MTP-96板中按照浓度顺序依次吸取受试物施加到细胞上。
- [0566] 全细胞膜片钳记录hERG电流的电压刺激方案如下：当形成全细胞封接后细胞膜电压钳制于-80mV。钳制电压由-80mV除极至-50mV维持0.5s(作为漏电流检测)，然后阶跃至30mV维持2.5s，再迅速恢复至-50mV维持4s可以激发出hERG通道的尾电流。每隔10s重复采集数据，观察药物对hERG尾电流的作用。试验数据由QPatch筛选工作站进行采集并储存于数据库服务器中。
- [0567] 每个药物浓度设定为两次给药方式，时间至少为5min。每一个细胞在不含化合物的外液中检测到的电流作为自己的对照组，独立重复检测两个细胞。所有电生理试验在室温下进行。
- [0568] 5.3数据质量标准
- [0569] 以下标准用来判断数据是否可以接受：
- [0570] (1)封接电阻 $>1\text{G}\Omega$
- [0571] (2)接入电阻起始 $<15\text{M}\Omega$
- [0572] (3)接入电阻结束 $<15\text{M}\Omega$
- [0573] (4)起始尾电流峰值 $>200\text{pA}$
- [0574] (5)起始尾电流峰值大于激活电流峰值
- [0575] (6)尾电流没有明显的自发性衰减
- [0576] (7)在膜电位为-80mV下无明显的漏电流(绝对值无明显的漏的最大电流峰值)
- [0577] 5.4数据分析

[0578] 两次给药中的第二次给药被用于数据分析。每一个药物浓度取下一个给药浓度前最后三个数据点的平均值代表该浓度作用后的电流值，将代表每一个药物浓度的电流值和作为空白对照的参考电流值归一化，然后计算每一个药物浓度对应的抑制率。

[0579] 实验结果

[0580] 用上述方法分别测试了多个实施例在1 μM和10 μM的hERG抑制率，并与抗心律失常药多非利特进行对比，经测定多非利特的IC₅₀为0.016 μM，各个实施例的抑制率结果如下表所示。

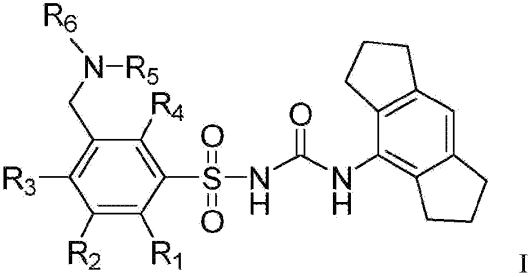
化合物	结构式	hERG 抑制率	
		1 μM	10 μM
实施例 3		0.45	1.56
实施例 5		0.28	-0.61
实施例 19		0.3	2.96

[0581] 以上结果表明，本项目典型实施例在hERG抑制相关的毒性方面有良好安全性。

[0582] 虽然本申请所揭露的实施方式如上，但所述的内容仅为便于理解本申请而采用的实施方式，并非用以限定本申请。任何本申请所属领域内的技术人员，在不脱离本申请所揭露的精神和范围的前提下，可以在实施的形式及细节上进行任何的修改与变化，但本申请的专利保护范围，仍须以所附的权利要求书所界定的范围为准。

权利要求书

[权利要求 1] 一种磺酰脲衍生物或其药学上可接受的盐，其中所述磺酰脲衍生物的结构如式I所示，



其中：

R₁选自H、卤素、硝基、氨基、羟基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氨基、芳基、芳基氧基、杂芳基、羧基和杂烷基；

R₂选自H、卤素、硝基、氨基、羟基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₂₋₆烷氨基、芳基、芳基氧基、杂芳基、羧基和杂烷基；

R₃选自H、卤素、硝基、氨基、羟基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氨基、芳基、芳基氧基、芳基C₁₋₆烷氧基、杂芳基、羧基和杂烷基；

R₄选自H、卤素、硝基、氨基、羟基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₂₋₆烷氨基、芳基、芳基氧基、杂芳基、羧基和杂烷基；

其中，R₁、R₂、R₃、R₄四个取代基不同时为H；

R₅为C₁₋₆烷基；

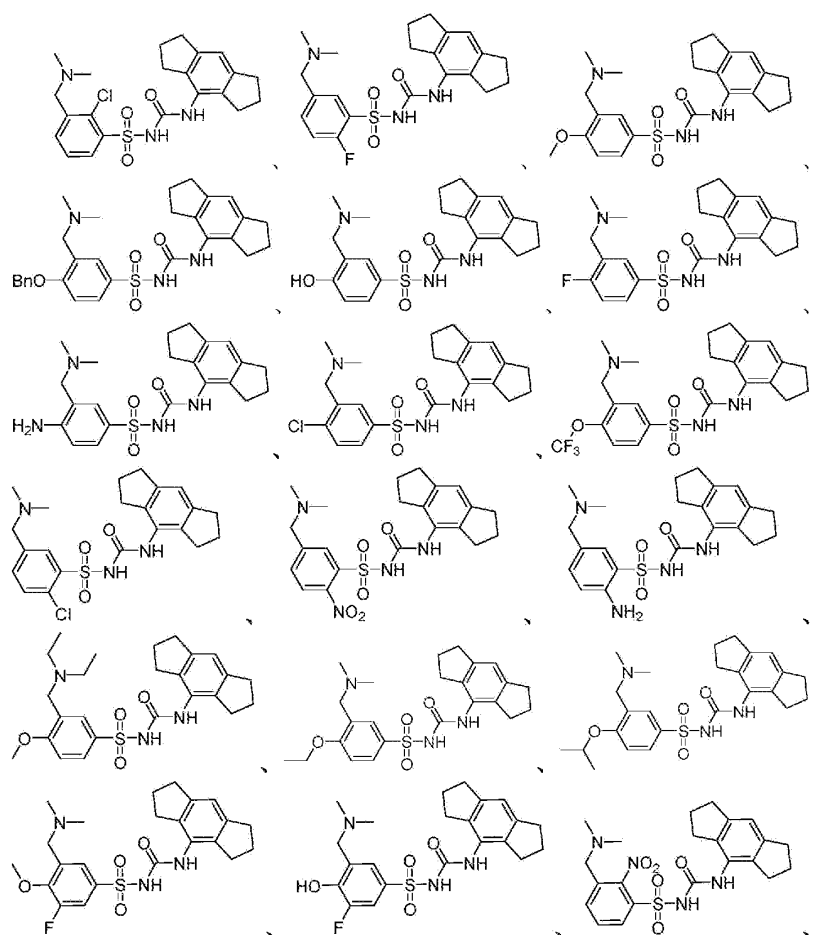
R₆为C₁₋₆烷基；

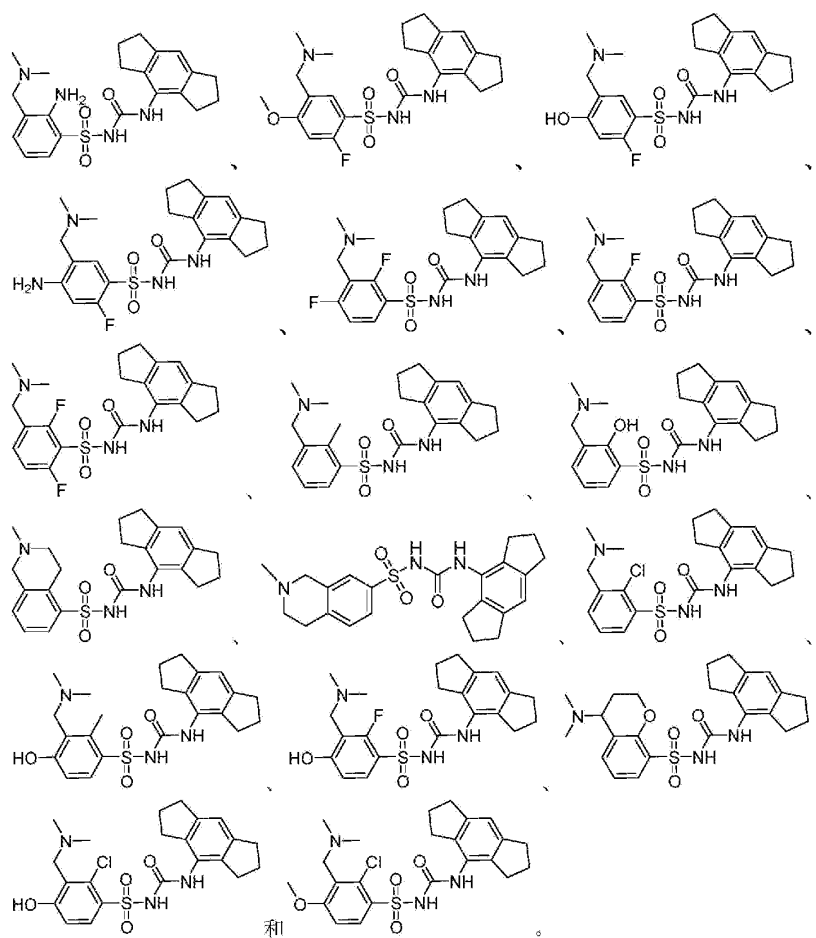
当R₄为C₁₋₆烷基时，R₆与R₄一起形成杂环烷基；

或者当R₃为C₁₋₆烷基时，R₆与R₃一起形成杂环烷基；

或者当R₄为C₁₋₆烷氧基时，与N原子相连的亚甲基与R₄一起形成杂环烷基。

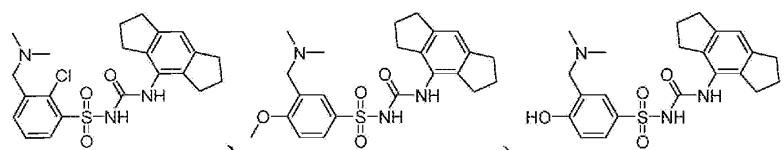
- [权利要求 2] 根据权利要求1所述的磺酰脲衍生物或其药学上可接受的盐，其中所述卤素为F、Cl、Br或I，优选为F或Cl。
- [权利要求 3] 根据权利要求1所述的磺酰脲衍生物或其药学上可接受的盐，其中所述R₁选自H、卤素、硝基或氨基，优选为H、F、Cl、-NO₂或-NH₂。
- [权利要求 4] 根据权利要求1所述的磺酰脲衍生物或其药学上可接受的盐，其中所述R₂为H或卤素，优选为H或F。
- [权利要求 5] 根据权利要求1所述的磺酰脲衍生物或其药学上可接受的盐，其中所述R₃选自H、C₁₋₃烷氧基、卤代C₁₋₃烷氧基、芳基氧基、芳基C₁₋₃烷氧基、羟基、卤素或氨基，优选为H、-OCH₃、-OBn、F、Cl、-NH₂、-OCF₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂或-OH。
- [权利要求 6] 根据权利要求1所述的磺酰脲衍生物或其药学上可接受的盐，其中所述R₄选自H、卤素、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、氨基、羟基或硝基，优选为H、-NO₂、-OCH₂CH₃、-NH₂、F、Cl、-CH₃或-OH；当R₄为-OCH₂CH₃时，与N原子相连的亚甲基与R₄一起形成六元杂环烷基。
- [权利要求 7] 根据权利要求1所述的磺酰脲衍生物或其药学上可接受的盐，其中所述R₅和R₆各自独立地为甲基或乙基，优选地，所述R₅和R₆同时为甲基或同时为乙基；R₆与R₄一起形成六元杂环烷基；或者R₆与R₃一起形成六元杂环烷基。
- [权利要求 8] 根据权利要求1所述的磺酰脲衍生物或其药学上可接受的盐，所述磺酰脲衍生物选自：

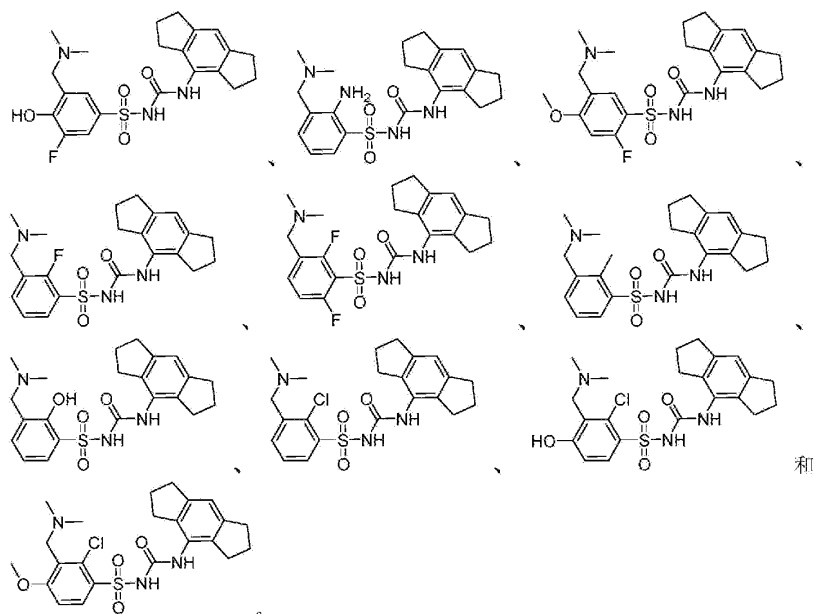




[权利要求 9]

根据权利要求8所述的磺酰脲衍生物或其药学上可接受的盐，所述磺酰脲衍生物选自：





[权利要求 10] 根据权利要求1-9中任一项所述的磺酰脲衍生物或其药学上可接受的盐，用作：

- (i)NLRP3炎症小体抑制剂；和/或
- (ii)IL-1 β 、IL-17、IL-18、IL-1 α 、IL-37、IL-33和Th17细胞中的一种或多种的调节剂。

[权利要求 11] 一种组合物，包含权利要求1-9中任一项所述的磺酰脲衍生物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的赋形剂。

[权利要求 12] 根据权利要求1-10中任一项所述的磺酰脲衍生物或其药学上可接受的盐或者根据权利要求11所述的组合物，用于在治疗或预防疾病、病症或病况中使用，其中所述疾病、病症或病况是：

- (i)免疫系统疾病、病症或病况；
- (ii)炎性疾病、病症或病况或自身免疫疾病、病症或病况；
- (iii)皮肤疾病、病症或病况；
- (iv)心血管系统疾病、病症或病况；
- (v)肿瘤；
- (vi)肾脏系统疾病、病症或病况；
- (vii)胃肠道疾病、病症或病况；

- (viii)呼吸系统疾病、病症或病况；
- (ix)内分泌系统疾病、病症或病况；
- (x)中枢神经系统(CNS)疾病、病症或病况；和/或
- (xi)局部或全身性感染。

[权利要求 13]

根据权利要求1-10中任一项所述的磺酰脲衍生物或其药学上可接受的盐或者根据权利要求11所述的组合物在制备治疗或预防疾病、病症或病况的药物中的用途，其中所述疾病、病症或病况是：

- (i)免疫系统疾病、病症或病况；
- (ii)炎性疾病、病症或病况或自身免疫疾病、病症或病况；
- (iii)皮肤疾病、病症或病况；
- (iv)心血管系统疾病、病症或病况；
- (v)肿瘤；
- (vi)肾脏系统疾病、病症或病况；
- (vii)胃肠道疾病、病症或病况；
- (viii)呼吸系统疾病、病症或病况；
- (ix)内分泌系统疾病、病症或病况；
- (x)中枢神经系统(CNS)疾病、病症或病况；和/或
- (xi)局部或全身性感染。

[权利要求 14]

根据权利要求12所述的用于使用的磺酰脲衍生物或其药学上可接受的盐或者组合物或者根据权利要求13所述的用途，其中所述疾病、病症或病况选自由以下组成的组：组成型炎症，包括隐热蛋白相关周期综合征(CAPS)、穆克尔-韦尔斯综合征(MWS)、家族性寒冷性自身炎症综合征(FCAS)和新生儿发病多系统炎性疾病(NOMID)、自身炎性疾病、家族性地中海热(FMF)、TNF受体相关周期综合征(TRAPS)、甲羟戊酸激酶缺陷(MKD)、超免疫球蛋白血症D和周期性发热综合征(HIDS)、白细胞介素1受体拮抗剂缺陷(DIRA)、马吉德综合征、化脓性关节炎、坏疽性脓皮病和痤疮综合征(PAPA)、A20单倍剂量不足(HA20)、儿童肉芽肿性关节炎(PGA)、PLCG2相关

抗体缺陷和免疫失调(PLAID)、PLCG2相关自身炎症、抗体缺陷和免疫失调(APLAID)和铁粒幼红细胞性贫血伴B细胞免疫缺陷、周期性发热和发育迟缓(SIFD)；自身免疫疾病，包括多发性硬化(MS)、1型糖尿病、银屑病、类风湿性关节炎、白塞氏病、舍格伦氏综合征和施尼茨综合征；巨噬细胞活化综合征；布劳综合征；呼吸系统疾病，包括慢性阻塞性肺病症(COPD)、哮喘诸如变应性哮喘和类固醇抵抗型哮喘、石棉沉滞症、矽肺和囊性纤维化；皮炎，包括接触性皮炎；中枢神经系统疾病，包括帕金森病、阿尔茨海默病、运动神经元疾病、亨廷顿病、脑型疟疾和肺炎球菌性脑膜炎导致的脑损伤；代谢疾病，包括2型糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖、痛风、假性痛风；眼部疾病，包括眼上皮的那些疾病、年龄相关性黄斑变性(AMD)、葡萄膜炎、角膜感染和干眼症；肾疾病，包括慢性肾疾病、草酸盐肾病、肾钙质沉着症和糖尿病性肾病；肝疾病，包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和酒精性肝病；皮肤炎性反应，包括接触性超敏和晒伤；关节炎性反应，包括骨关节炎、全身性青少年特发性关节炎、成人发病型斯提耳病、复发性多软骨炎；病毒感染，包括 α 病毒(切昆贡亚热病毒、罗斯河病毒)和黄病毒(登革热病毒、寨卡病毒)、流感病毒、HIV；化脓性汗腺炎(HS)及其他引起囊肿的皮肤病；癌症，包括肺癌转移、胰腺癌、胃癌、骨髓增生异常综合征、白血病；多发性肌炎；中风，包括缺血性中风；心肌梗死，包括复发性心肌梗死；充血性心力衰竭；栓塞；心血管疾病；移植物抗宿主病；高血压；结肠炎；蠕虫感染；细菌感染；败血症；败血性休克；腹主动脉瘤；伤口愈合；抑郁、心理应激；局部缺血再灌注损伤和其中个体已被确定携带NLRP3中的种系或体细胞非沉默突变的任何疾病。

[权利要求 15]

根据权利要求12所述的用于使用的磺酰脲衍生物或其药学上可接受的盐或者组合物或者根据权利要求13所述的用途，其中所述疾病、病症或病况是：

- (i) 自身炎性疾病诸如隐热蛋白相关周期综合征(CAPS)、穆克尔-韦尔斯综合征(MWS)、家族性寒冷性自身炎症综合征(FCAS)、家族性地中海热(FMF)、新生儿发病多系统炎性疾病(NOMID)、肿瘤坏死因子(TNF)受体相关周期综合征(TRAPS)、超免疫球蛋白血症D和周期性发热综合征(HIDS)、白细胞介素1受体拮抗剂缺陷(DIRA)、马吉德综合征或化脓性关节炎、坏疽性脓皮病和痤疮(PAPA);
- (ii) 帕金森病或亨廷顿病;
- (iii) 痛风或青少年特发性关节炎;
- (iv) 非酒精性脂肪性肝炎(NASH);
- (v) 草酸盐肾病或肾钙质沉着症;
- (vi) 葡萄膜炎;
- (vii) 化脓性汗腺炎(HS);
- (viii) 骨髓增生异常综合征、巨噬细胞活化综合征、施尼茨综合征、成人发病型斯提耳病或白塞氏病; 或
- (ix) 败血症、败血性休克。

[权利要求 16]

一种治疗或预防疾病、病症或病况的方法，包括向有相应需要的受试者施用根据权利要求1-10中任一项所述的磺酰脲衍生物或其药学上可接受的盐或者根据权利要求11所述的组合物，其中所述疾病、病症或病况是：

- (i) 免疫系统疾病、病症或病况;
- (ii) 炎性疾病、病症或病况或自身免疫疾病、病症或病况;
- (iii) 皮肤疾病、病症或病况;
- (iv) 心血管系统疾病、病症或病况;
- (v) 肿瘤;
- (vi) 肾脏系统疾病、病症或病况;
- (vii) 胃肠道疾病、病症或病况;
- (viii) 呼吸系统疾病、病症或病况;
- (ix) 内分泌系统疾病、病症或病况;

(x)中枢神经系统(CNS)疾病、病症或病况；和/或

(xi)局部或全身性感染。

[权利要求 17]

根据权利要求16所述的方法，其中所述疾病、病症或病况选自由以下组成的组：组成型炎症，包括隐热蛋白相关周期综合征(CAP S)、穆克尔-韦尔斯综合征(MWS)、家族性寒冷性自身炎症综合征(FCAS)和新生儿发病多系统炎性疾病(NOMID)、自身炎性疾病、家族性地中海热(FMF)、TNF受体相关周期综合征(TRAPS)、甲羟戊酸激酶缺陷(MKD)、超免疫球蛋白血症D和周期性发热综合征(HIDS)、白细胞介素1受体拮抗剂缺陷(DIRA)、马吉德综合征、化脓性关节炎、坏疽性脓皮病和痤疮综合征(PAPA)、A20单倍剂量不足(HA20)、儿童肉芽肿性关节炎(PGA)、PLCG2相关抗体缺陷和免疫失调(PLAID)、PLCG2相关自身炎症、抗体缺陷和免疫失调(APLAID)和铁粒幼红细胞性贫血伴B细胞免疫缺陷、周期性发热和发育迟缓(SIFD)；自身免疫疾病，包括多发性硬化(MS)、1型糖尿病、银屑病、类风湿性关节炎、白塞氏病、舍格伦氏综合征和施尼茨综合征；巨噬细胞活化综合征；布劳综合征；呼吸系统疾病，包括慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘诸如变应性哮喘和类固醇抵抗型哮喘、石棉沉滞症、矽肺和囊性纤维化；皮炎，包括接触性皮炎；中枢神经系统疾病，包括帕金森病、阿尔茨海默病、运动神经元疾病、亨廷顿病、脑型疟疾和肺炎球菌性脑膜炎导致的脑损伤；代谢疾病，包括2型糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖、痛风、假性痛风；眼部疾病，包括眼上皮的那些疾病、年龄相关性黄斑变性(AMD)、葡萄膜炎、角膜感染和干眼症；肾疾病，包括慢性肾疾病、草酸盐肾病、肾钙质沉着症和糖尿病性肾病；肝疾病，包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和酒精性肝病；皮肤炎性反应，包括接触性超敏和晒伤；关节炎性反应，包括骨关节炎、全身性青少年特发性关节炎、成人发病型斯提耳病、复发性多软骨炎；病毒感染，包括 α 病毒(切昆贡亚热病毒、罗斯河病毒)和黄病毒(登革热病毒、寨卡

病毒)、流感病毒、HIV;化脓性汗腺炎(HS)及其他引起囊肿的皮肤
病;癌症,包括肺癌转移、胰腺癌、胃癌、骨髓增生异常综合征、
白血病;多发性肌炎;中风,包括缺血性中风;心肌梗死,包括复
发性心肌梗死;充血性心力衰竭;栓塞;心血管疾病;移植物抗宿
主病;高血压;结肠炎;蠕虫感染;细菌感染;败血症;败血性休
克;腹主动脉瘤;伤口愈合;抑郁、心理应激;局部缺血再灌注损
伤和其中个体已被确定携带NLRP3中的种系或体细胞非沉默突变
的任何疾病。

[权利要求 18]

根据权利要求16或权利要求17所述的方法,其中所述疾病、病症或
病况是:

- (i)自身炎性疾病诸如隐热蛋白相关周期综合征(CAPS)、穆克尔-韦
尔斯综合征(MWS)、家族性寒冷性自身炎症综合征(FCAS)、家族性
地中海热(FMF)、新生儿发病多系统炎性疾病(NOMID)、肿瘤坏死
因子(TNF)受体相关周期综合征(TRAPS)、超免疫球蛋白血症D和
周期性发热综合征(HIDS)、白细胞介素1受体拮抗剂缺陷(DIRA)、
马吉德综合征或化脓性关节炎、坏疽性脓皮病和痤疮(PAPA);
- (ii)帕金森病或亨廷顿病;
- (iii)痛风或青少年特发性关节炎;
- (iv)非酒精性脂肪性肝炎(NASH);
- (v)草酸盐肾病或肾钙质沉着症;
- (vi)葡萄膜炎;
- (vii)化脓性汗腺炎(HS);
- (viii)骨髓增生异常综合征、巨噬细胞活化综合征、施尼茨综合征、
成人发病型斯提耳病或白塞氏病;或
- (ix)败血症、败血性休克。