

一种作为二肽基肽酶 1 抑制剂的脲衍生物及其用途

技术领域

本发明涉及一种作为二肽基肽酶 1 抑制剂的脲衍生物，其立体异构体、氘代物、共晶、溶剂化物或药学上可接受的盐，及其在制备治疗二肽基肽酶 1 介导的疾病的药物中的用途。

背景技术

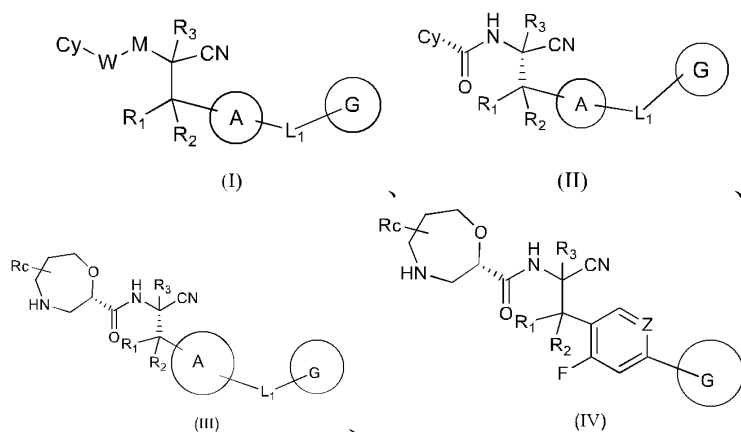
二肽基肽酶 1(DPP1)，又称组织蛋白酶 C，是一种能够从蛋白底物的氨基末端除去二肽的溶酶体半胱氨酸蛋白酶。DPP1 最早由古特曼(Gutman)和弗鲁顿(Fruton)于 1948 年发现(J Biol Chem, 174, 851-858)；然而，最早于 1995 年描述了人类酶的 cDNA (FEBS Lett, 369, 326-330)。DPP1 是作为四聚体起作用的木瓜蛋白酶家族的唯一成员，由四个相同的亚单元组成。每个亚单元由 N-末端片段、重链和轻链构成(J Biol Chem, 270, 21626-21631)。

DPP1 高水平地表达于肺、肾、肝和脾的诸多组织中(Biol. Chem. Hoppe Seyler 373:367-373, 1992)。与其在造血干细胞对丝氨酸蛋白酶的活化作用相一致地，DPP1 也相对较高地表达于中性粒细胞、细胞毒性淋巴细胞、自然杀灭细胞、肺泡巨噬细胞和肥大细胞中。最近数据的表明，除了作为溶酶体蛋白降解中的重要酶之外，DPP1 还在以下细胞的颗粒丝氨酸蛋白酶活化中起到关键酶的作用：细胞毒性 T 淋巴细胞和自然杀灭细胞(粒酶 A 和 B；Proc. Nat. Acad. Sci. 96:8627-8632, 1999)、肥大细胞(糜蛋白酶和纤溶酶；J Biol. Chem. 276:18551-18556, 2001)，以及中性粒细胞(组织蛋白酶 G，弹性蛋白酶和蛋白酶水解酶 3；J Clin. Invest. 109:363.371, 2002)。一旦被活化，这些蛋白酶能够降解多种细胞外基质成分，进而导致组织损伤以及慢性炎症。DPP1 由于在活化这些蛋白酶中起到核心作用，因而被认为是一种有效的治疗靶标 (J Clin Invest, 2002, 109, 363-271； J Immunol, 2004, 173, 7277-7281)。

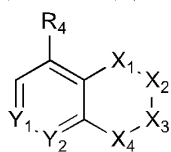
因此，组织蛋白酶 C 抑制剂可潜在地用于治疗以下疾病：中性粒细胞支配的炎症性疾病例如类风湿性关节炎、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、肺气肿、哮喘、多发性硬化和囊性纤维化(Curr. Topics Med. Chem. 10:708-716, 2010; Expert Opin. Ther. Patents 20:497-506, 2010)。鉴于 DPP1 在活化一些促炎性丝氨酸蛋白酶中的作用，所以制备抑制其活性进而抑制下游丝氨酸蛋白酶活性的化合物具有良好的临床应用前景。目前，已有相关专利报道了 DPP1 抑制剂的合成，WO2004/110988 涉及某些脲衍生物及其作为 DPP1 抑制剂的用途。WO 2009/074829 涉及肽基脲及其作为 DPP1 抑制剂的用途。WO2010/128324 涉及 α -氨基酰胺脲及其作为 DPP1 抑制剂的用途。WO2012/119941 涉及肽基脲化合物及其作为 DPP1 抑制剂的用途。WO2013/041497 涉及 N-[1-氰基-2-(苯基)乙基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-甲酰胺及其作为 DPP1 抑制剂的用途。WO2001/096285 和 WO2003/048123 涉及对半胱氨酸蛋白酶具有抑制性活性的 β -氨基酰胺脲。但到目前为止，仍然没有上市的 DPP1 抑制剂，因此抑制活性高、毒性低的 DPP1 抑制剂仍是一种未被满足的临床需求。

发明内容

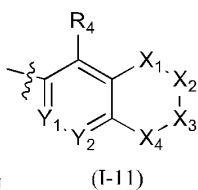
本发明首先提供了一种活性高、生物利用度高、药代动力学好、毒副作用低的式(I)、(II)、(III) 或(IV)的化合物，其立体异构体、氘代物、共晶、溶剂化物或药学上可接受的盐：



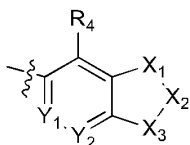
其中，环 G 为 5-12 元碳环、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-12 元单环杂环或者



式(I-1) (I-1) 的稠环, L₁ 替换环 G 环原子(例如所述 5-12 元碳环上的碳原子、所述 5-12 元单环杂环上的环碳原子或环杂原子、式(I-1)稠环上的环碳原子或环杂原子)上任一氢原子进行连接, 所述碳环或单环杂环任选地被 1-3 个 R_G 取代;



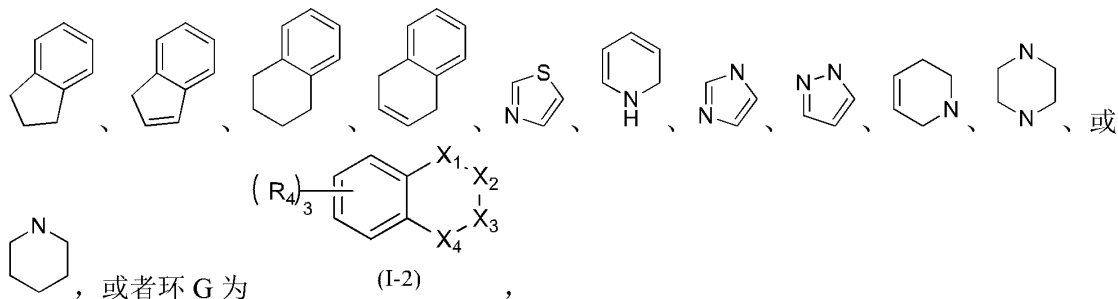
可选地, 式(I-1)具有结构 (I-11),



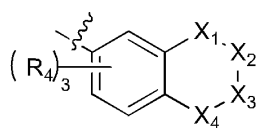
可选地, 式(I-1)具有结构 (I-12) ;

在一些实施方案中，环 G 为 5-9 元单环碳环、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-7 元单环杂环或者式(I-1)的稠环，可选地，式(I-1)具有结构(I-11)，可选地，式(I-1)具有结构(I-12)；

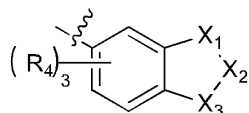
在一些实施方案中，环 G 为任选被 1-3 个 R_G 取代的环戊烷、环己烷、环庚烷、苯环、



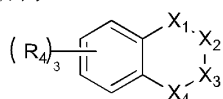
3



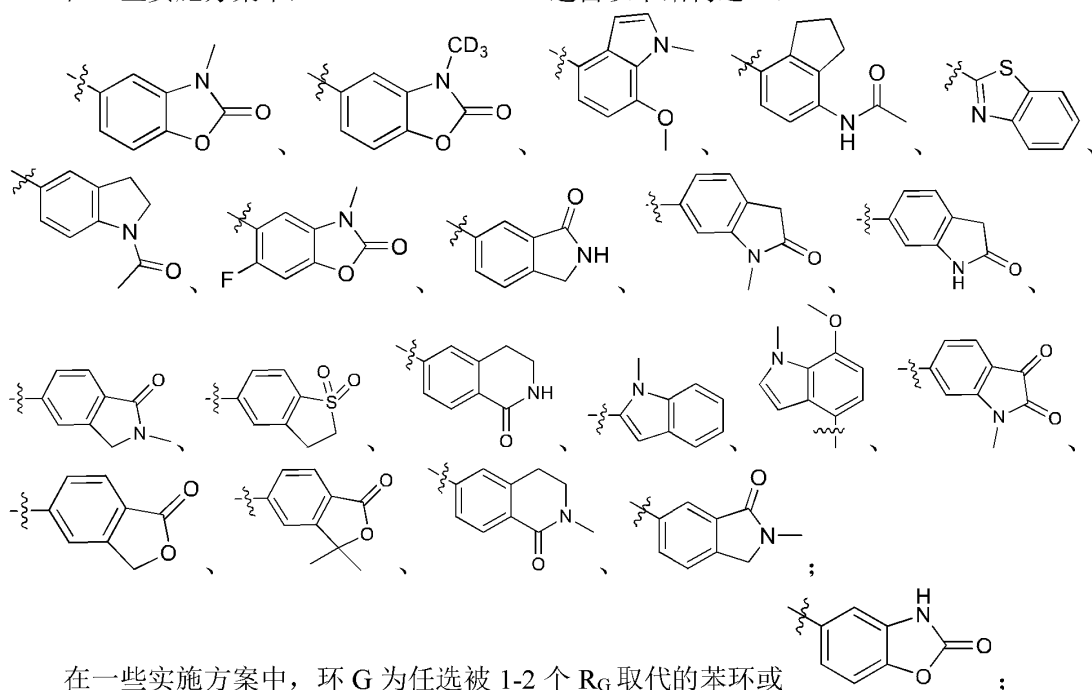
可选地，式(I-2)具有结构 (I-21) ，



可选地，式(I-2)具有结构 (I-22) ，



在一些实施方案中， (I-2) 选自以下结构之一：



在一些实施方案中，环 G 为任选被 1-2 个 R_G 取代的苯环或

每个 R_G 独立地选自氘、 SF_5 、 $=O$ 、卤素、氰基、羟基、 NH_2 、 $-COOH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)₂、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-COOC_{1-4}$ 烷基、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1-4}$ 烷基、 $-CONHC_{3-6}$ 环烷基、 $-CON(C_{1-4}$ 烷基)₂、 $-NHCOC_{1-4}$ 烷基、 $-NHCOC_{3-6}$ 环烷基、 $-P(O)(C_{1-4}$ 烷基)₂、 $-S(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2C_{3-6}$ 环烷基、 $-S(O)NH_2$ 、 $-S(O)NHC_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)N(C_{1-4}$ 烷基)₂、 $-S(O)_2NH_2$ 、和含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环，所述 R_G 任选进一步被 1-3 个选自氘、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、 $-CONH_2$ 、 NH_2 、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、 $-COOH$ 、卤素、和含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-7 元杂环的基团取代，进一步地，所述 5-7 元杂环任选地被 1-2 个 $=O$ 、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基取代；

在一些实施方案中，每个 R_G 独立地选自氘、 SF_5 、 $=O$ 、卤素、氰基、羟基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)₂、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1-4}$ 烷基、 $-CON(C_{1-4}$ 烷基)₂、 $-NHCOC_{1-4}$ 烷基、 $-P(O)(C_{1-4}$ 烷基)

基)₂、和含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环, 所述 R_G 任选进一步被 1-3 个选自氘、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基、-CONH₂、NH₂、C₁₋₆ 烷氧基、羟基、卤素、和含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-7 元杂环的基团取代, 进一步地, 所述 5-7 元杂环任选地被 1-2 个=O、卤素、氰基、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基取代;

在一些实施方案中, 每个 R_G 独立地选自 F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、SF₅ 和 CN; 所述甲基、乙基、丙基任选进一步被 1-3 个选自氘、F、Cl、Br 和 I 的基团取代;

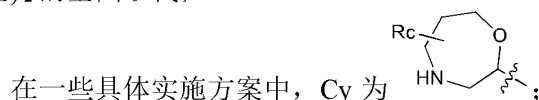
Cy 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-12 元杂环, 所述杂环任选地被 1-3 个选自氘、=O、卤素、氰基、羟基、NH₂、-COOH、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷氧基、C₁₋₆ 烷氧烷基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-COC₁₋₄ 烷基、-COOC₁₋₄ 烷基、-CONH₂、-CONHC₁₋₄ 烷基、-CON(C₁₋₄ 烷基)₂、-NHCOC₁₋₄ 烷基、-S(O)C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂C₁₋₄ 烷基、-S(O)NH₂、-S(O)NHC₁₋₄ 烷基、-S(O)N(C₁₋₄ 烷基)₂、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHC₁₋₄ 烷基、-S(O)₂N(C₁₋₄ 烷基)₂ 的基团取代;

在一些具体实施方案中, Cy 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-12 元单环杂环, 所述单环杂环任选地被 1-3 个选自氘、=O、卤素、氰基、羟基、NH₂、-COOH、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷氧基、C₁₋₆ 烷氧烷基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-COC₁₋₄ 烷基、-COOC₁₋₄ 烷基、-CONH₂、-CONHC₁₋₄ 烷基、-CON(C₁₋₄ 烷基)₂、-NHCOC₁₋₄ 烷基、-S(O)C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂C₁₋₄ 烷基、-S(O)NH₂、-S(O)NHC₁₋₄ 烷基、-S(O)N(C₁₋₄ 烷基)₂、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHC₁₋₄ 烷基、-S(O)₂N(C₁₋₄ 烷基)₂ 的基团取代;

在一些具体实施方案中, Cy 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的如下基团: 5-8 元单环杂环、7-10 元螺环杂环、6-9 元桥环杂环或 6-10 元并环杂环, Cy 任选地被 1-3 个选自=O、卤素、氰基、羟基、NH₂、-COOH、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷氧基、C₁₋₆ 烷氧烷基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-COC₁₋₄ 烷基、-CONH₂、-CONHC₁₋₄ 烷基、-CON(C₁₋₄ 烷基)₂、-NHCOC₁₋₄ 烷基、-S(O)C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂C₁₋₄ 烷基、-S(O)NH₂、-S(O)NHC₁₋₄ 烷基、-S(O)N(C₁₋₄ 烷基)₂、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHC₁₋₄ 烷基、-S(O)₂N(C₁₋₄ 烷基)₂ 的基团取代;

在一些具体实施方案中, Cy 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-8 元单环杂环, 所述单环杂环任选地被 1-3 个选自=O、卤素、氰基、羟基、NH₂、-COOH、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷氧基、C₁₋₆ 烷氧烷基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-COC₁₋₄ 烷基、-CONH₂、-CONHC₁₋₄ 烷基、-CON(C₁₋₄ 烷基)₂、-NHCOC₁₋₄ 烷基、-S(O)C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂C₁₋₄ 烷基、-S(O)NH₂、-S(O)NHC₁₋₄ 烷基、-S(O)N(C₁₋₄ 烷基)₂、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHC₁₋₄ 烷基、-S(O)₂N(C₁₋₄ 烷基)₂ 的基团取代;

在一些具体实施方案中, Cy 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-8 元单环杂环, 所述单环杂环任选地被 1-3 个选自=O、卤素、氰基、羟基、NH₂、-COOH、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-CONH₂、-CONHC₁₋₄ 烷基、-CON(C₁₋₄ 烷基)₂、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHC₁₋₄ 烷基、-S(O)₂N(C₁₋₄ 烷基)₂ 的基团取代;



其中 R_c 为 H、=O、卤素、氰基、羟基、 NH_2 、-COOH、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧烷基、或卤代 C_{1-4} 烷氧基；

在一些具体实施方案中， R_c 为 H、卤素、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基；

W 为 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $C(=N-R_w)$ 、 $S(=O)$ 或 $S(=O)_2$ ， R_w 为 OH、CN、或 C_{1-4} 烷基；

在一些具体实施方案中， W 为 $C(=O)$ ；

M 为 NR_M 或 O， R_M 为 H、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；

在一些具体实施方案中， M 为 NH ；

R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地选自 H、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基和含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基和杂环任选地被 1-3 个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、氰基、羟基、 NH_2 和 -COOH 的基团取代；可选地， R_1 和 R_2 与它们连接的碳原子形成 C_{3-6} 环烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环，所述环烷基或杂环任选地被 1-3 个选自 =O、卤素、氰基、羟基、 NH_2 、-COOH、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代；

在一些具体实施方案中， R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地选自 H、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、氰基、羟基、 NH_2 和 COOH 的基团取代；

可选地， R_1 和 R_2 与它们连接的碳原子形成 C_{3-6} 环烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环，所述环烷基或杂环任选地被 1-3 个选自卤素、氰基、羟基、 NH_2 、COOH、 C_{1-4} 烷基的基团取代；

在一些具体实施方案中， R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地选自 H、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基，所述烷基、烷氧基任选地被 1-3 个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、氰基、羟基、 NH_2 和 COOH 的基团取代；

可选地， R_1 和 R_2 与它们连接的碳原子形成 C_{3-6} 环烷基，所述环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、氰基、羟基、 NH_2 、COOH、 C_{1-4} 烷基的基团取代；

在一些具体实施方案中， R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地选自 H、氘、F、Cl、Br、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基，所述甲基、乙基、甲氧基或乙氧基任选地被 1-3 个选自 F、Cl、Br、氰基、羟基和 NH_2 的基团取代；

L_1 为键、 C_{1-3} 亚烷基、-NH-、-N(C_{1-4} 烷基)-、-O-、-S-、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、-CO-、或 -CONH-，其中所述亚烷基、亚烯基或亚炔基任选地被 1-3 个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、氰基、羟基、 NH_2 和 -COOH 的基团取代；

在一些具体实施方案中， L_1 为键、 C_{1-3} 亚烷基、-NH-、-O-、-S-、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、或 -CO-，所述亚烷基、亚烯基或亚炔基任选地被 1-3 个选自卤素、氰基、羟基、和 NH_2 的基团取代；

在一些具体实施方案中， L_1 为键、

Y_1 和 Y_2 各自独立地选自 CR_4 或 N；

在一些具体实施方案中， Y_1 和 Y_2 为 CH；

每个 R_4 各自独立地选自 H、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、羟基、 NH_2 、-NHC C_{1-4} 烷基、-N(C_{1-4} 烷基) $_2$ 、-COOH、-COC C_{1-4} 烷基、-COOC C_{1-4} 烷基、-CONHC C_{1-4} 烷基、-CON(C_{1-4} 烷基) $_2$ 、-NHCOC C_{1-4} 烷基、和含有 1-3 个选自

N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环；R₄ 中的烷基、烯基、炔基、环烷基和杂环基团任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、NH₂ 和 -COOH 的基团取代；

在一些具体实施方案中，每个 R₄ 各自独立地选自 H、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、氰基、羟基、NH₂；R₄ 中的烷基、烯基、炔基、环烷基任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、NH₂ 和 COOH 的基团取代；

在一些具体实施方案中，R₄ 为 H；

X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 各自独立地选自键、NR₅、O、CR₆R₇、S、S(O) 和 S(O)₂，且 X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 最多有一个为键；

每个 R₅ 各自独立地选自 H、C₁₋₄ 烷基、-COC₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基和 C₃₋₆ 环烷基；所述烷基、烯基、炔基、环烷基任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、NH₂ 和 COOH 的基团取代；

在一些具体实施方案中，每个 R₅ 各自独立地选自 H、C₁₋₄ 烷基、-COC₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基；所述烷基、环烷基任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、NH₂ 和 COOH 的基团取代；

在一些具体实施方案中，R₅ 为甲基；

R₆ 和 R₇ 各自独立地选自 H、氘、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、氰基、羟基、NH₂、-COOH、和含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环，其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基和杂环任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、NH₂ 和 -COOH 的基团取代；

可选地，R₆ 和 R₇ 形成=O；

可选地，X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 中相邻环原子上的两个 R₅、相邻环原子上的两个 R₆、或者相邻环原子上的 R₅ 和 R₆ 与它们连接的原子一起形成双键；

可选地，相同碳原子上的 R₆ 和 R₇ 与它们连接的碳原子形成 C₃₋₁₂ 碳环或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环，所述碳环或杂环任选地被 1-3 个选自=O、卤素、氰基、羟基、NH₂、-COOH、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；

在一些具体实施方案中，R₆ 和 R₇ 各自独立地选自 H、氘、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基；所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、NH₂ 和 COOH 的基团取代；

可选地，R₆ 和 R₇ 形成=O；

可选地，X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 中相邻环原子上的两个 R₅、相邻环原子上的两个 R₆、或者相邻环原子上的 R₅ 和 R₆ 与它们连接的原子一起形成双键；

可选地，相同碳原子上的 R₆ 和 R₇ 与它们连接的碳原子形成 C₃₋₆ 环烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环，所述环烷基或杂环任选地被 1-3 个选自=O、卤素、氰基、羟基、NH₂、COOH、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；

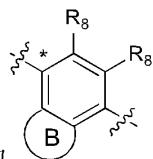
在一些具体实施方案中，R₆ 和 R₇ 各自独立地选自 H、氘、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基；所述烷基、烷氧基任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、NH₂ 和 COOH 的基团取代；

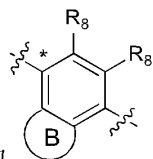
可选地，R₆ 和 R₇ 形成=O；

可选地，X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 中相邻环原子上的两个 R₅、相邻环原子上的两个 R₆、或者相邻环原子上的 R₅ 和 R₆ 与它们连接的原子一起形成双键；

Z 为 CH 或 N;

式(I)-(III)的化合物需满足条件(1)-(4)中的一种情形,

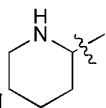


(1) A 为 、六元杂芳基或 5-10 元非芳香杂环, 所述杂芳基和非芳香杂环含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子, 所述杂 A 任选地被 1-3 个 R₈ 取代;

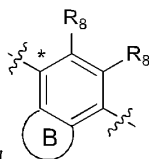
*表示与烷基碳连接端;

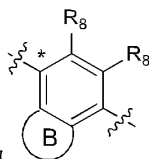
环 B 为 C₃₋₁₂ 碳环或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环;

每个 R₈ 各自独立地选自 H、=O、氘、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-SC₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、氰基、羟基、NH₂、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-COOH、-COC₁₋₄ 烷基、-COOC₁₋₄ 烷基、-CONHC₁₋₄ 烷基、-CON(C₁₋₄ 烷基)₂、-NHCOC₁₋₄ 烷基、和含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环; R₈ 中的烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基和杂环基团任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、NH₂ 和 -COOH 的基团取代;



且 Cy 不是取代或未取代的

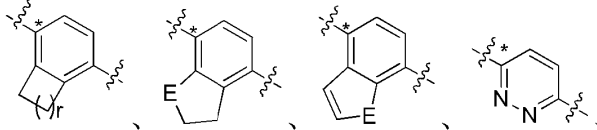


在一些具体实施方案中, A 为 、六元杂芳基或 5-7 元非芳香单环杂环, 所述杂芳基和非芳香单环杂环含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子, 所述 A 任选地被 1-3 个 R₈ 取代;

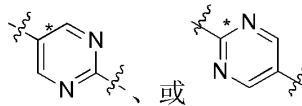
*表示与烷基碳连接端;

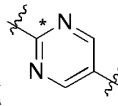
环 B 为 C₄₋₆ 碳环或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环;

每个 R₈ 各自独立地选自 H、=O、氘、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-SC₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、氰基、羟基、-COOH、NH₂、和 C₃₋₆ 环烷基; 所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、NH₂ 和 -COOH 的基团取代;



在另一些具体实施方案中, A 为



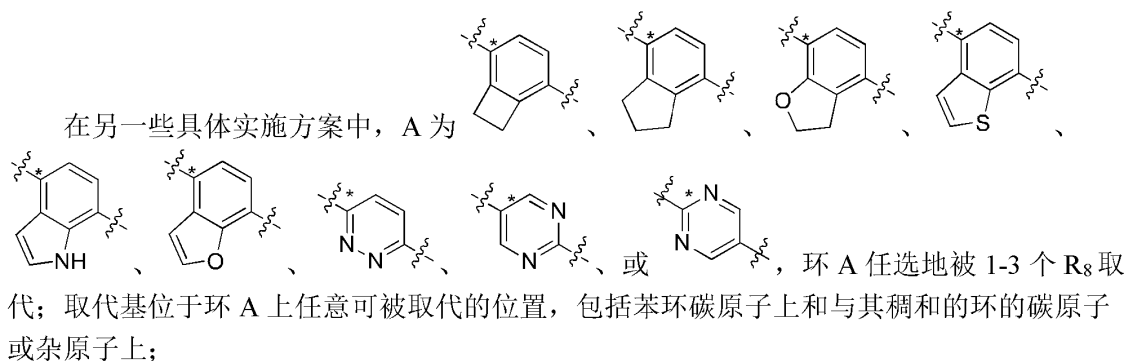
或 , 环 A 任选地被 1-3 个 R₈ 取代;

每个 R₈ 独立地选自卤素、=O、氰基、羟基、NH₂、-COOH、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基和 C₃₋₆ 环烷基;

*表示与烷基碳连接端;

r 为 1-3 的整数;

E 选自 NH、S、O;



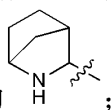
每个 R₈ 独立地选自卤素、=O、氰基、羟基、NH₂、-COOH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-SC₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基和 C₃₋₆ 环烷基；

*表示与烷基碳连接端:

或者，

(2) A 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的五元杂芳基, 所述 A 任选地被 1-3 个 R₈ 取代;

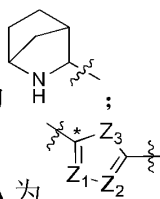
每个 R_8 独立地选自 H、=O、氖、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-SC_{1-4}$ 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、羟基、 NH_2 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-COOH$ 、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-COOC_{1-4}$ 烷基、 $-CONHC_{1-4}$ 烷基、 $-CON(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHCOC_{1-4}$ 烷基、和含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环； R_8 中的烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基和杂环基团任选地被 1-3 个选自氖、卤素、氰基、羟基、 NH_2 和 $-COOH$ 的基团取代；



且 Cy 不是取代或未取代的 NH ;

在一些具体实施方案中，A 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的五元杂芳基，所述 A 任选地被 1-3 个 R₈ 取代；

每个 R₈ 各自独立地选自 H、=O、氘、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-SC₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、氰基、羟基、-COOH、NH₂、和 C₃₋₆ 环烷基；所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、NH₂ 和 -COOH 的基团取代；



且 Cy 不是取代或未取代的 NH ;

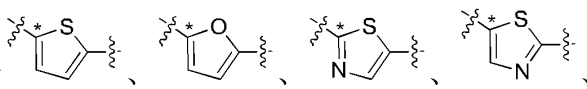
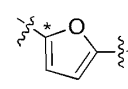
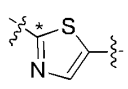
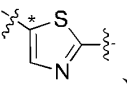
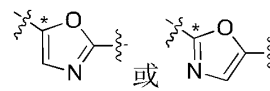
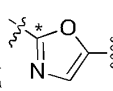
在一些具体实施方案中，A 为 Z_1-Z_2 ，A 任选地被 1-3 个 R_8 取代；

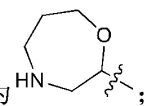
每个 R₈ 各自独立地选自卤素、氰基、羟基、NH₂、-COOH、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基和 C₃₋₆ 环烷基；

Z_1 和 Z_2 各自独立地为 CH 或 N;

Z_3 为 S、O 或 NH:

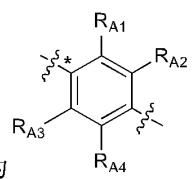
*表示与烷基碳连接端;

在一些具体实施方案中, A 为 、、、、或, A 任选地被 1-3 个选自卤素、氰基、羟基、NH₂、-COOH、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代;

且 Cy 为 ;

*表示与烷基碳连接端;

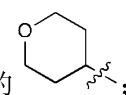
或者,

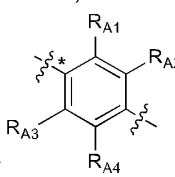
(3) A 为 , *表示与烷基碳连接端;

RA₁、RA₂、RA₃、RA₄ 各自独立为 R₈, 且 RA₁、RA₂、RA₃、RA₄ 不同时为 H;

每个 R₈ 独立地选自 H、=O、氘、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-SC₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、氰基、羟基、NH₂、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-COOH、-COC₁₋₄ 烷基、-COOC₁₋₄ 烷基、-CONHC₁₋₄ 烷基、-CON(C₁₋₄ 烷基)₂、-NHCOC₁₋₄ 烷基、和含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环; R₈ 中的烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基和杂环基团任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、NH₂ 和 -COOH 的基团取代;

Cy 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-12 元单环杂环, 所述单环杂环任选地被 1-3 个选自氘、=O、卤素、氰基、羟基、NH₂、-COOH、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷氧基、C₁₋₆ 烷氧烷基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-COC₁₋₄ 烷基、-COOC₁₋₄ 烷基、-CONH₂、-CONHC₁₋₄ 烷基、-CON(C₁₋₄ 烷基)₂、-NHCOC₁₋₄ 烷基、-S(O)C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂C₁₋₄ 烷基、-S(O)NH₂、-S(O)NHC₁₋₄ 烷基、-S(O)N(C₁₋₄ 烷基)₂、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHC₁₋₄ 烷基、-S(O)₂N(C₁₋₄ 烷基)₂ 的基团取代;

且 Cy 不是取代或未取代的 ;

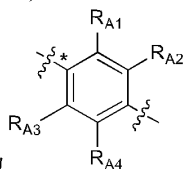
在一些具体实施方案中, A 为 , *表示与烷基碳连接端;

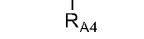
RA₁、RA₂、RA₃、RA₄ 各自独立地为 R₈, 且 RA₁、RA₂、RA₃、RA₄ 不同时为 H;

每个 R₈ 各自独立地选自 H、=O、氘、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-SC₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、氰基、羟基、-COOH、NH₂、和 C₃₋₆ 环烷基; 所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、NH₂ 和 -COOH 的基团取代;

Cy 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-8 元单环杂环, 所述单环杂环任选地被 1-3 个选自=O、卤素、氰基、羟基、NH₂、-COOH、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基、

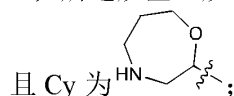
C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷氧基、C₁₋₆ 烷氧烷基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-COC₁₋₄ 烷基、-CONH₂、-CONHC₁₋₄ 烷基、-CON(C₁₋₄ 烷基)₂、-NHCOC₁₋₄ 烷基、-S(O)C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂C₁₋₄ 烷基、-S(O)NH₂、-S(O)NHC₁₋₄ 烷基、-S(O)N(C₁₋₄ 烷基)₂、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHC₁₋₄ 烷基、-S(O)₂N(C₁₋₄ 烷基)₂ 的基团取代；



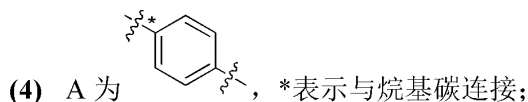
在一些具体实施方案中，A 为 ，*表示与烷基碳连接端；

R_{A1}、R_{A2}、R_{A3}、R_{A4} 各自独立地为 R₈，且 R_{A1}、R_{A2}、R_{A3}、R_{A4} 不同时为 H；

每个 R₈ 各自独立地选自 H、氘、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、氰基、羟基、NH₂、COOH；所述烷基、烷氧基任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、NH₂ 和 COOH；

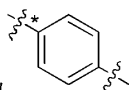


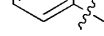
或者，



R₁、R₂ 和 R₃ 各自独立地选自 H、氘、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基和含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基和杂环任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、氰基、羟基、NH₂ 和 -COOH 的基团取代，且 R₁、R₂ 和 R₃ 不同时为 H；

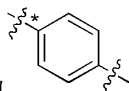
可选地，R₁ 和 R₂ 与它们连接的碳原子形成 C₃₋₆ 环烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环，所述环烷基或杂环任选地被 1-3 个选自=O、卤素、氰基、羟基、NH₂、-COOH、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；

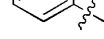


在一些具体实施方案中，A 为 ，*表示与烷基碳连接；

R₁、R₂ 和 R₃ 各自独立地选自 H、氘、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、氰基、羟基、NH₂ 和 COOH 的基团取代，且 R₁、R₂ 和 R₃ 不同时为 H；

可选地，R₁ 和 R₂ 与它们连接的碳原子形成 C₃₋₆ 环烷基，所述环烷基任选地被 1-3 个选自=O、卤素、氰基、羟基、NH₂、COOH、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基的基团取代；



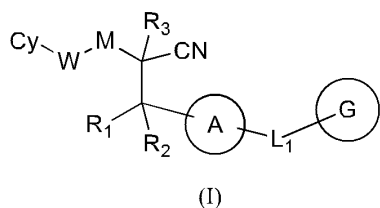
在一些具体实施方案中，A 为 ，*表示与烷基碳连接；

R₁、R₂ 和 R₃ 各自独立地选自 H、氘、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、氰基、羟基、NH₂ 和 COOH 的基团取代，且 R₁、R₂ 和 R₃ 不同时为 H；

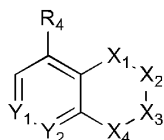
可选地，R₁ 和 R₂ 与它们连接的碳原子形成 C₃₋₆ 环烷基，所述环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、氰基、羟基、NH₂、COOH 的基团取代；

本发明中，“”表示连接位点。

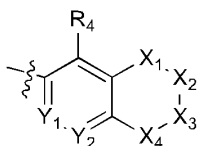
作为本发明更具体的第一技术方案, 本发明提供了一种式(I)的化合物, 其立体异构体、氘代物、共晶、溶剂化物或药学上可接受的盐:



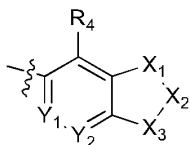
其中, 环 G 为 5-12 元碳环、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-12 元单环杂环或者



式(I-1) (I-1) 的稠环, L₁ 替换环 G 环原子(例如所述 5-12 元碳环上的碳原子、所述 5-12 元单环杂环上的环碳原子或环杂原子、式(I-1)稠环上的环碳原子或环杂原子)上任一氢原子进行连接, 所述碳环或单环杂环任选地被 1-3 个 R_G 取代;



可选地, 式(I-1)具有结构 (I-11),



可选地, 式(I-1)具有结构 (I-12);

每个 R_G 独立地选自氘、SF₅、=O、卤素、氰基、羟基、NH₂、-COOH、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-COC₁₋₄ 烷基、-COOC₁₋₄ 烷基、-CONH₂、-CONHC₁₋₄ 烷基、-CONHC₃₋₆ 环烷基、-CON(C₁₋₄ 烷基)₂、-NHCOC₁₋₄ 烷基、-NHCOC₃₋₆ 环烷基、-P(O)(C₁₋₄ 烷基)₂、-S(O)C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂C₃₋₆ 环烷基、-S(O)NH₂、-S(O)NHC₁₋₄ 烷基、-S(O)N(C₁₋₄ 烷基)₂、-S(O)₂NH₂、和含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环, 所述 R_G 任选进一步被 1-3 个选自氘、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基、-CONH₂、NH₂、C₁₋₆ 烷氧基、羟基、-COOH、卤素、和含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-7 元杂环的基团取代, 进一步地, 所述 5-7 元杂环任选地被 1-2 个选自=O、卤素、氰基、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基的基团取代;

Cy 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-12 元杂环, 所述杂环任选地被 1-3 个选自氘、=O、卤素、氰基、羟基、NH₂、-COOH、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基氧基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-COC₁₋₄ 烷基、-COOC₁₋₄ 烷基、-CONH₂、-CONHC₁₋₄ 烷基、-CON(C₁₋₄ 烷基)₂、-NHCOC₁₋₄ 烷基、-S(O)C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂C₁₋₄ 烷基、-S(O)NH₂、-S(O)NHC₁₋₄ 烷基、-S(O)N(C₁₋₄ 烷基)₂、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHC₁₋₄ 烷基、和-S(O)₂N(C₁₋₄ 烷基)₂ 的基团取代;

W 为 C(=O)、C(=S)、C(=N-R_w)、S(=O)或 S(=O)₂;

M 为 NR_M 或 O;

R_W 为 OH、CN、或 C_{1-4} 烷基;

R_M 为 H、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基;

R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地选自 H、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基和含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环, 所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基和杂环任选地被 1-3 个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、氰基、羟基、 NH_2 和 -COOH 的基团取代;

可选地, R_1 和 R_2 与它们连接的碳原子形成 C_{3-6} 环烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环, 所述环烷基或杂环任选地被 1-3 个选自 =O 、卤素、氰基、羟基、 NH_2 、 -COOH 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代;

L_1 为键、 C_{1-3} 亚烷基、 -NH- 、 $\text{-N(C}_{1-4}\text{ 烷基)-}$ 、 -O- 、 -S- 、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 -CO- 、或 -CONH- , 所述亚烷基、亚烯基或亚炔基任选地被 1-3 个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、氰基、羟基、 NH_2 和 -COOH 的基团取代;

Y_1 和 Y_2 各自独立地选自 CR_4 、N;

每个 R_4 各自独立地选自 H、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、羟基、 NH_2 、 $\text{-NHC}_{1-4}\text{ 烷基}$ 、 $\text{-N(C}_{1-4}\text{ 烷基})}_2$ 、 -COOH 、 $\text{-COC}_{1-4}\text{ 烷基}$ 、 $\text{-COOC}_{1-4}\text{ 烷基}$ 、 $\text{-CONHC}_{1-4}\text{ 烷基}$ 、 $\text{-CON(C}_{1-4}\text{ 烷基})}_2$ 、 $\text{-NHCOC}_{1-4}\text{ 烷基}$ 、和含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环; R_4 中的烷基、烯基、炔基、环烷基和杂环基团任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、 NH_2 和 -COOH 的基团取代;

X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 各自独立地选自键、 NR_5 、O、 CR_6R_7 、S、 S(O) 和 S(O)_2 , 且 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 最多有一个为键;

每个 R_5 各自独立地选自 H、 C_{1-4} 烷基、 $\text{-COC}_{1-4}\text{ 烷基}$ 、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{3-6} 环烷基, 其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、 NH_2 和 COOH 的基团取代;

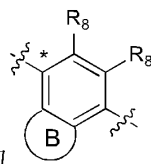
R_6 和 R_7 各自独立地选自 H、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、羟基、 NH_2 、 -COOH 、和含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环; 所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基和杂环任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、 NH_2 和 -COOH 的基团取代;

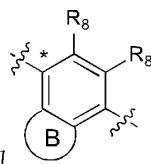
可选地, R_6 和 R_7 形成 =O ;

可选地, X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 中相邻环原子上的两个 R_5 、相邻环原子上的两个 R_6 、或者相邻环原子上的 R_5 和 R_6 与它们连接的原子一起形成双键;

可选地, 相同碳原子上的 R_6 和 R_7 与它们连接的碳原子形成 C_{3-12} 碳环或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环, 所述碳环或杂环任选地被 1-3 个选自 =O 、卤素、氰基、羟基、 NH_2 、 -COOH 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代;

条件是,

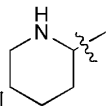


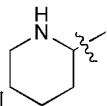
(1) A 为 、六元杂芳基或 5-10 元非芳香杂环，所述 A 任选地被 1-3 个 R_8 取代；

*表示与烷基碳连接端；

环 B 为 C_{3-12} 碳环或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环，所述碳环或杂环任选地被 1-3 个选自 =O、卤素、氰基、羟基、 NH_2 、-COOH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、-SC $_{1-4}$ 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代；

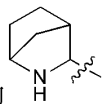
每个 R_8 各自独立地选自 H、=O、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、-SC $_{1-4}$ 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、羟基、 NH_2 、-NHC $_{1-4}$ 烷基、-N(C $_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、-COOH、-COC $_{1-4}$ 烷基、-COOC $_{1-4}$ 烷基、-CONHC $_{1-4}$ 烷基、-CON(C $_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、-NHCOC $_{1-4}$ 烷基、和含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环； R_8 中的烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基和杂环基团任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、 NH_2 和 -COOH 的基团取代；

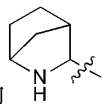


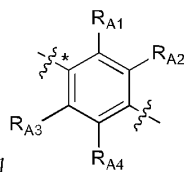
且 Cy 不是取代或未取代的 ；
或者，

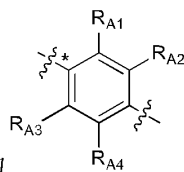
(2) A 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的五元杂芳基，所述 A 任选地被 1-3 个选 R_8 取代；

每个 R_8 独立地选自 H、=O、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、-SC $_{1-4}$ 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、羟基、 NH_2 、-NHC $_{1-4}$ 烷基、-N(C $_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、-COOH、-COC $_{1-4}$ 烷基、-COOC $_{1-4}$ 烷基、-CONHC $_{1-4}$ 烷基、-CON(C $_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、-NHCOC $_{1-4}$ 烷基、和含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环； R_8 中的烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基和杂环基团任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、 NH_2 和 -COOH 的基团取代；



且 Cy 不是取代或未取代的 ；
或者，

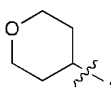


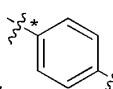
(3) A 为 ，*表示与烷基碳连接端；

RA_1 、 RA_2 、 RA_3 、 RA_4 各自独立为 R_8 ，且 RA_1 、 RA_2 、 RA_3 、 RA_4 不同时为 H；

每个 R_8 独立地选自 H、=O、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、-SC $_{1-4}$ 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、羟基、 NH_2 、-NHC $_{1-4}$ 烷基、-N(C $_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、-COOH、-COC $_{1-4}$ 烷基、-COOC $_{1-4}$ 烷基、-CONHC $_{1-4}$ 烷基、-CON(C $_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、-NHCOC $_{1-4}$ 烷基、和含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环； R_8 中的烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基和杂环基团任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、 NH_2 和 -COOH 的基团取代；

Cy 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-12 元单环杂环, 所述单环杂环任选地被 1-3 个选自氘、=O、卤素、氰基、羟基、NH₂、-COOH、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基氧基、C₁₋₆ 烷氧烷基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-COC₁₋₄ 烷基、-COOC₁₋₄ 烷基、-CONH₂、-CONHC₁₋₄ 烷基、-CON(C₁₋₄ 烷基)₂、-NHCOC₁₋₄ 烷基、-S(O)C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂C₁₋₄ 烷基、-S(O)NH₂、-S(O)NHC₁₋₄ 烷基、-S(O)N(C₁₋₄ 烷基)₂、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHC₁₋₄ 烷基、-S(O)₂N(C₁₋₄ 烷基)₂ 的基团取代;

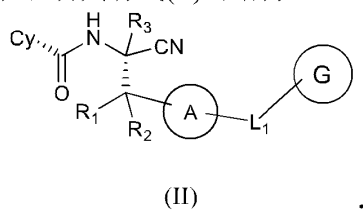
且 Cy 不是取代或未取代的 ;
或者,

(4) A 为 , *表示与烷基碳连接;

R₁、R₂ 和 R₃ 各自独立地选自 H、氘、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基和含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环, 所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基和杂环任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、氰基、羟基、NH₂ 和 -COOH 的基团取代, 且 R₁、R₂ 和 R₃ 不同时为 H;

可选地, R₁ 和 R₂ 与它们连接的碳原子形成 C₃₋₆ 环烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环, 所述环烷基或杂环任选地被 1-3 个选自=O、卤素、氰基、羟基、NH₂、-COOH、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代。

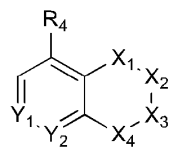
作为本发明的第二技术方案, 式(I)所述的化合物, 其立体异构体、氘代物、共晶、溶剂化物或药学上可接受的盐, 所述化合物具有式(II)的结构:



各基团如第一技术方案所述。

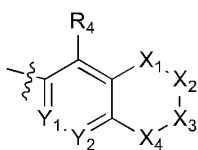
作为本发明的第三技术方案, 式(II) 的化合物, 其立体异构体、氘代物、共晶、溶剂化物或药学上可接受的盐, 其中,

环 G 为 5-9 元单环碳环、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-7 元单环杂环或者式(I-1)

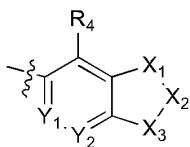


(I-1)

的稠环, L₁ 替换环 G 环原子上任一氢原子进行连接, 所述单环碳环或单环杂环任选地被 1-3 个 R_G 取代;



可选地, 式(I-1)具有结构 (I-11),



可选地, 式(I-1)具有结构 (I-12);

每个 R_G 独立地选自氘、 SF_5 、 $=O$ 、卤素、氰基、羟基、 NH_2 、 $-COOH$ 、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-COOC_{1-4}$ 烷基、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1-4}$ 烷基、 $-CONHC_{3-6}$ 环烷基、 $-CON(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHCOC_{1-4}$ 烷基、 $-NHCOC_{3-6}$ 环烷基、 $-P(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-S(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2C_{3-6}$ 环烷基、 $-S(O)NH_2$ 、 $-S(O)NHC_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、和含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环, 所述 R_G 任选进一步被 1-3 个选自氘、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、 $-CONH_2$ 、 NH_2 、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、 $-COOH$ 、卤素、和含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-7 元杂环的基团取代, 进一步地, 所述 5-7 元杂环任选地被 1-2 个 $=O$ 、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基取代;

C_y 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的如下基团: 5-8 元单环杂环、7-10 元螺环杂环、6-9 元桥环杂环或 6-10 元并环杂环, C_y 任选地被 1-3 个选自 $=O$ 、卤素、氰基、羟基、 NH_2 、 $-COOH$ 、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1-4}$ 烷基、 $-CON(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHCOC_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)NH_2$ 、 $-S(O)NHC_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHC_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 的基团取代;

R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地选自 H、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基, 所述烷基、烷氧基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、氰基、羟基、 NH_2 和 $COOH$ 的基团取代;

可选地, R_1 和 R_2 与它们连接的碳原子形成 C_{3-6} 环烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环, 所述环烷基或杂环任选地被 1-3 个选自卤素、氰基、羟基、 NH_2 、 $COOH$ 、 C_{1-4} 烷基的基团取代;

每个 R_4 各自独立地选自 H、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、羟基、 NH_2 ; R_4 中的烷基、烯基、炔基、环烷基任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、 NH_2 和 $COOH$ 的基团取代;

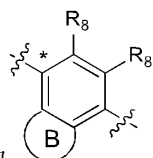
R_6 和 R_7 各自独立地选自 H、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基; 所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、 NH_2 和 $COOH$ 的基团取代;

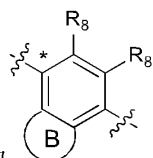
可选地, R_6 和 R_7 形成 $=O$;

可选地, X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 中相邻环原子上的两个 R_5 、相邻环原子上的两个 R_6 、或者相邻环原子上的 R_5 和 R_6 与它们连接的原子一起形成双键;

可选地, 相同碳原子上的 R_6 和 R_7 与它们连接的碳原子形成 C_{3-6} 环烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环, 所述环烷基或杂环任选地被 1-3 个选自=O、卤素、氰基、羟基、 NH_2 、 $COOH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代;

条件是,

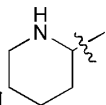


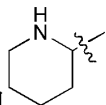
(1) A 为 、六元杂芳基或 5-7 元非芳香单环杂环, 所述杂芳基和非芳香单环杂环含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子, 所述 A 任选地被 1-3 个 R_8 取代;

*表示与烷基碳连接端;

环 B 为 C_{4-6} 碳环或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环, 所述碳环或杂环任选地被 1-3 个选自=O、卤素、氰基、羟基、 NH_2 、 $-COOH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-SC_{1-4}$ 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代;

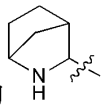
每个 R_8 各自独立地选自 H、=O、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-SC_{1-4}$ 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、氰基、羟基、 $-COOH$ 、 NH_2 、和 C_{3-6} 环烷基; 所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、 NH_2 和 $-COOH$ 的基团取代;

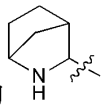


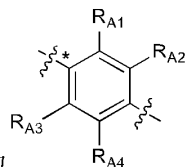
且 Cy 不是取代或未取代的  ;
或者,

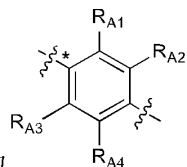
(2) A 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的五元杂芳基, 所述 A 任选地被 1-3 个 R_8 取代;

每个 R_8 各自独立地选自 H、=O、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-SC_{1-4}$ 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、氰基、羟基、 $-COOH$ 、 NH_2 、和 C_{3-6} 环烷基; 所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、 NH_2 和 $-COOH$ 的基团取代;



且 Cy 不是取代或未取代的  ;
或者,



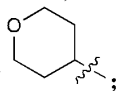
(3) A 为  , *表示与烷基碳连接端;

RA_1 、 RA_2 、 RA_3 、 RA_4 各自独立地为 R_8 , 且 RA_1 、 RA_2 、 RA_3 、 RA_4 不同时为 H;

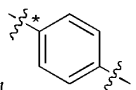
每个 R_8 各自独立地选自 H、=O、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-SC_{1-4}$ 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、氰基、羟基、 $-COOH$ 、 NH_2 、和 C_{3-6} 环烷基; 所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、 NH_2 和 $-COOH$ 的基团取代;

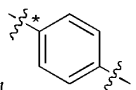
Cy 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-8 元单环杂环, 所述单环杂环任选地被 1-3 个选自=O、卤素、氰基、羟基、NH₂、-COOH、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基氧基、C₁₋₆ 烷氧烷基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-COC₁₋₄ 烷基、-CONH₂、-CONHC₁₋₄ 烷基、-CON(C₁₋₄ 烷基)₂、-NHCOC₁₋₄ 烷基、-S(O)C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂C₁₋₄ 烷基、-S(O)NH₂、-S(O)NHC₁₋₄ 烷基、-S(O)N(C₁₋₄ 烷基)₂、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHC₁₋₄ 烷基、-S(O)₂N(C₁₋₄ 烷基)₂ 的基团取代;

且 Cy 不是取代或未取代的



或者,



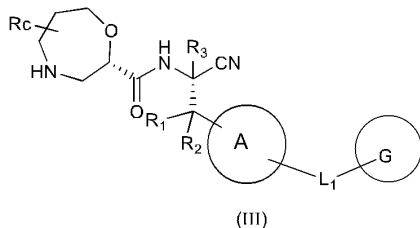
(4) A 为 , *表示与烷基碳连接;

R₁、R₂ 和 R₃ 各自独立地选自 H、氘、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基, 所述烷基、烷氧基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、氰基、羟基、NH₂ 和 COOH 的基团取代, 且 R₁、R₂ 和 R₃ 不同时为 H;

可选地, R₁ 和 R₂ 与它们连接的碳原子形成 C₃₋₆ 环烷基, 所述环烷基任选地被 1-3 个选自=O、卤素、氰基、羟基、NH₂、COOH、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基的基团取代;

未定义基团如第二技术方案所述。

作为本发明的第四技术方案, 式(I)或式(II)的化合物, 其立体异构体、氘代物、共晶、溶剂化物或药理学上可接受的盐, 其中, 所述化合物进一步具有式(III)的结构:



(III)

其中, Rc 为 H、=O、卤素、氰基、羟基、NH₂、-COOH、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧烷基、或卤代 C₁₋₄ 烷氧基;

R₁、R₂ 和 R₃ 各自独立地选自 H、氘、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基, 所述烷基、烷氧基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、氰基、羟基、NH₂ 和 COOH 的基团取代;

可选地, R₁ 和 R₂ 与它们连接的碳原子形成 C₃₋₆ 环烷基, 所述环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、氰基、羟基、NH₂、COOH、C₁₋₄ 烷基的基团取代;

L₁ 为键、C₁₋₃ 亚烷基、-NH-、-O-、-S-、C₂₋₆ 亚烯基、C₂₋₆ 亚炔基、或-CO-, 所述亚烷基、亚烯基或亚炔基任选地被 1-3 个选自卤素、氰基、羟基、和 NH₂ 的基团取代;

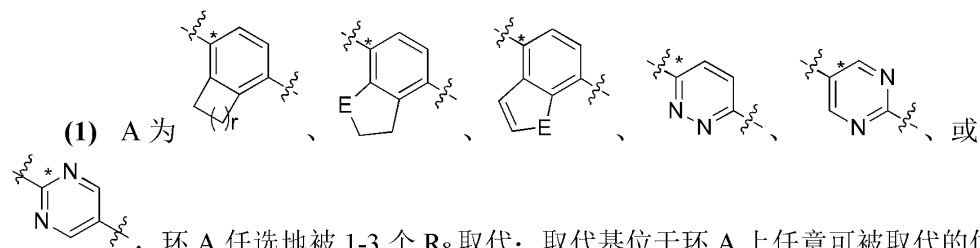
每个 R₅ 各自独立地选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基; 所述烷基、环烷基任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、NH₂ 和 COOH 的基团取代;

R₆ 和 R₇ 各自独立地选自 H、氘、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基; 所述烷基、烷氧基任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、NH₂ 和 COOH 的基团取代;

可选地, R₆ 和 R₇ 形成=O;

可选地, X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 中相邻环原子上的两个 R₅、相邻环原子上的两个 R₆、或者相邻环原子上的 R₅ 和 R₆ 与它们连接的原子一起形成双键;

条件是,



包括苯环碳原子上和与其稠和的环的碳原子或杂原子上;

每个 R₈ 独立地选自卤素、=O、氰基、羟基、NH₂、-COOH、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基和 C₃₋₆ 环烷基;

*表示与烷基碳连接端;

r 为 1-3 的整数;

E 选自 NH、S、O;

或者,



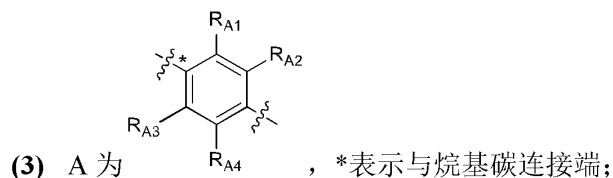
每个 R₈ 各自独立地选自卤素、氰基、羟基、NH₂、-COOH、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基和 C₃₋₆ 环烷基;

Z₁ 和 Z₂ 各自独立地为 CH 或 N;

Z₃ 为 S、O 或 NH;

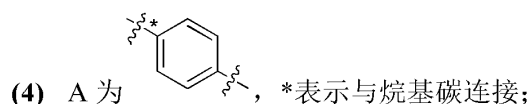
*表示与烷基碳连接端;

或者,



R_{A1}、R_{A2}、R_{A3}、R_{A4} 各自独立地为 R₈, 且 R_{A1}、R_{A2}、R_{A3}、R_{A4} 不同时为 H;

每个 R₈ 各自独立地选自 H、氘、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、氰基、羟基、NH₂、COOH; 所述烷基、烷氧基任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、NH₂ 和 COOH; 或者,

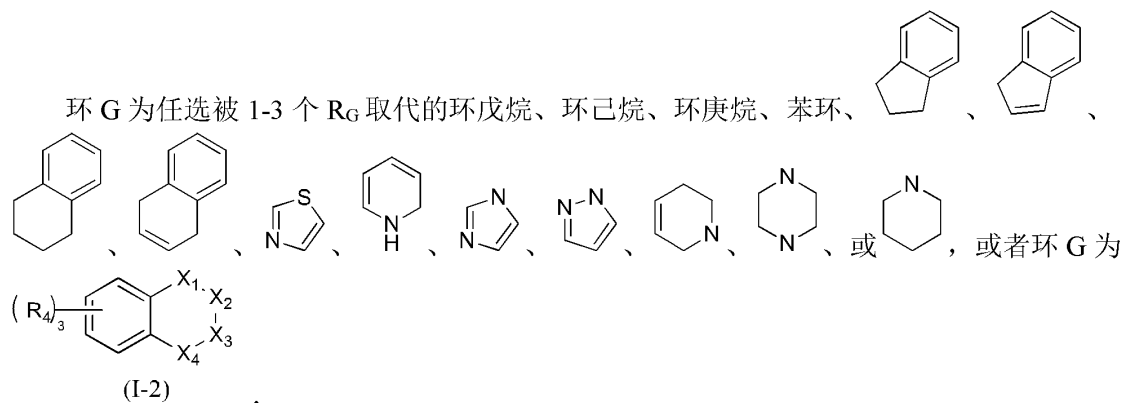


R₁、R₂ 和 R₃ 各自独立地选自 H、氘、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基, 所述烷基、烷氧基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、氰基、羟基、NH₂ 和 COOH 的基团取代, 且 R₁、R₂ 和 R₃ 不同时为 H;

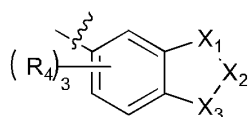
可选地, R₁ 和 R₂ 与它们连接的碳原子形成 C₃₋₆ 环烷基, 所述环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、氰基、羟基、NH₂、COOH 的基团取代;

未定义基团如第三技术方案所述。

作为本发明的第五技术方案，式(III)的化合物，其立体异构体、氘代物、共晶、溶剂化物或药学上可接受的盐，其中，



可选地，式(I-2)具有结构

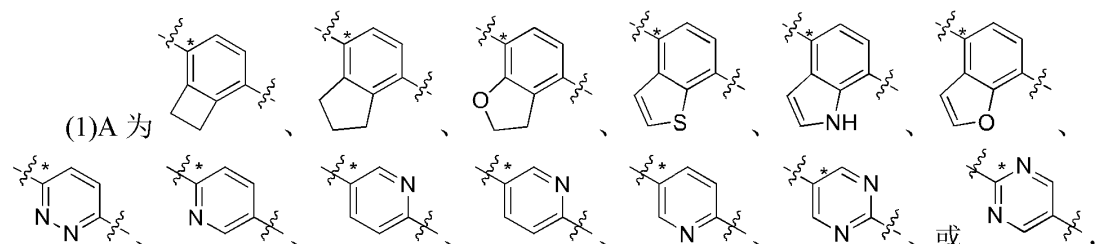


可选地，式(I-2)具有结构

L_1 替换环 G 环原子上任一氢原子进行连接，

每个 R_G 独立地选自氘、 SF_5 、 $=O$ 、卤素、氰基、羟基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1-4}$ 烷基、 $-CON(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHCOC_{1-4}$ 烷基、 $-P(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、和含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环，所述 R_G 任选进一步被 1-3 个选自氘、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、 $-CONH_2$ 、 NH_2 、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素、和含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-7 元杂环的基团取代，进一步地，所述 5-7 元杂环任选地被 1-2 个 $=O$ 、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基取代；

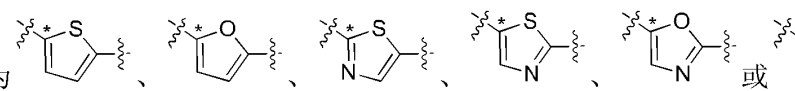
条件是，



环 A 任选地被 1-3 个 R_8 取代；取代基位于环 A 上任意可被取代的位置，包括苯环碳原子上和与其稠和的环的碳原子或杂原子上；

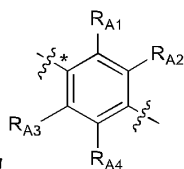
每个 R_8 独立地选自 $=O$ 、卤素、氰基、羟基、 NH_2 、 $-COOH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{3-6} 环烷基；

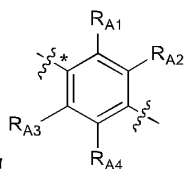
*表示与烷基碳连接端；或者

(2)A 为 , A 任选地被 1-3 个选自卤素、氰基、羟基、NH₂、-COOH、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代;

*表示与烷基碳连接端;

或者,

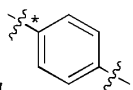


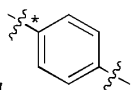
(3)A 为 , *表示与烷基碳连接端;

R_{A1}、R_{A2}、R_{A3}、R_{A4} 各自独立地为 R₈, 且 R_{A1}、R_{A2}、R_{A3}、R_{A4} 不同时为 H;

每个 R₈ 各自独立地选自 H、氘、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、氰基、羟基、NH₂、COOH; 所述烷基、烷氧基任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、NH₂ 和 COOH;

或者,



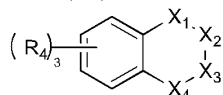
(4)A 为 , *表示与烷基碳连接;

R₁、R₂ 和 R₃ 各自独立地选自 H、氘、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基, 所述烷基、烷氧基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、氰基、羟基、NH₂ 和 COOH 的基团取代, 且 R₁、R₂ 和 R₃ 不同时为 H;

可选地, R₁ 和 R₂ 与它们连接的碳原子形成 C₃₋₆ 环烷基, 所述环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、氰基、羟基、NH₂、COOH 的基团取代,

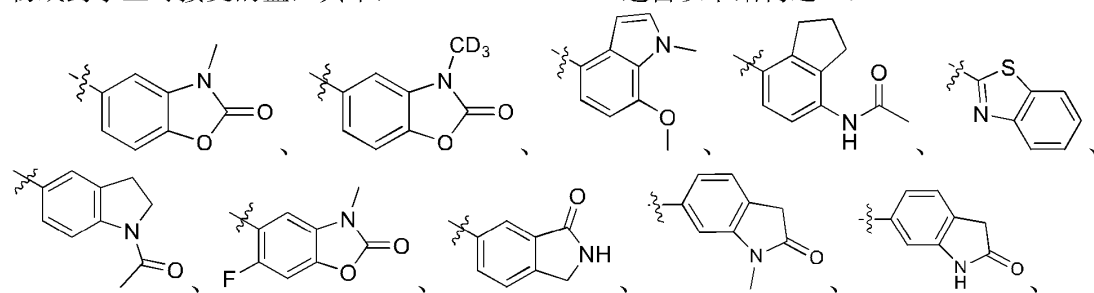
未定义基团如第四技术方案所述。

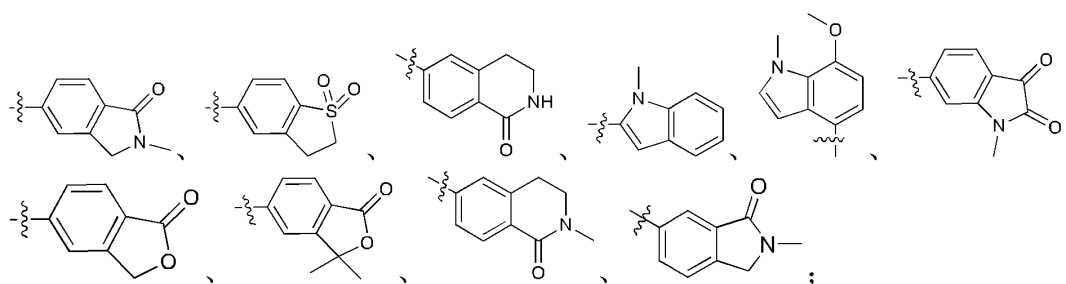
作为本发明的第六技术方案, 式(III)的化合物, 其立体异构体、氘代物、共晶、溶剂化



物或药学上可接受的盐, 其中,

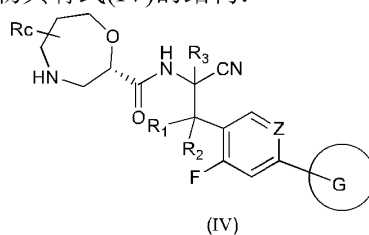
(I-2) 选自以下结构之一:





未定义基团如第五技术方案所述。

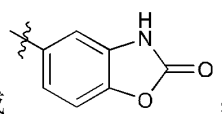
作为本发明的第七技术方案，式(I)的化合物，其立体异构体、氘代物、共晶、溶剂化物或药学上可接受的盐，所述化合物具有式(IV)的结构：



其中， R_c 为 H、卤素、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基；

R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地选自 H、氘、F、Cl、Br、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基，所述甲基、乙基、甲氧基或乙氧基任选地被 1-3 个选自 F、Cl、Br、氰基、羟基和 NH_2 的基团取代；

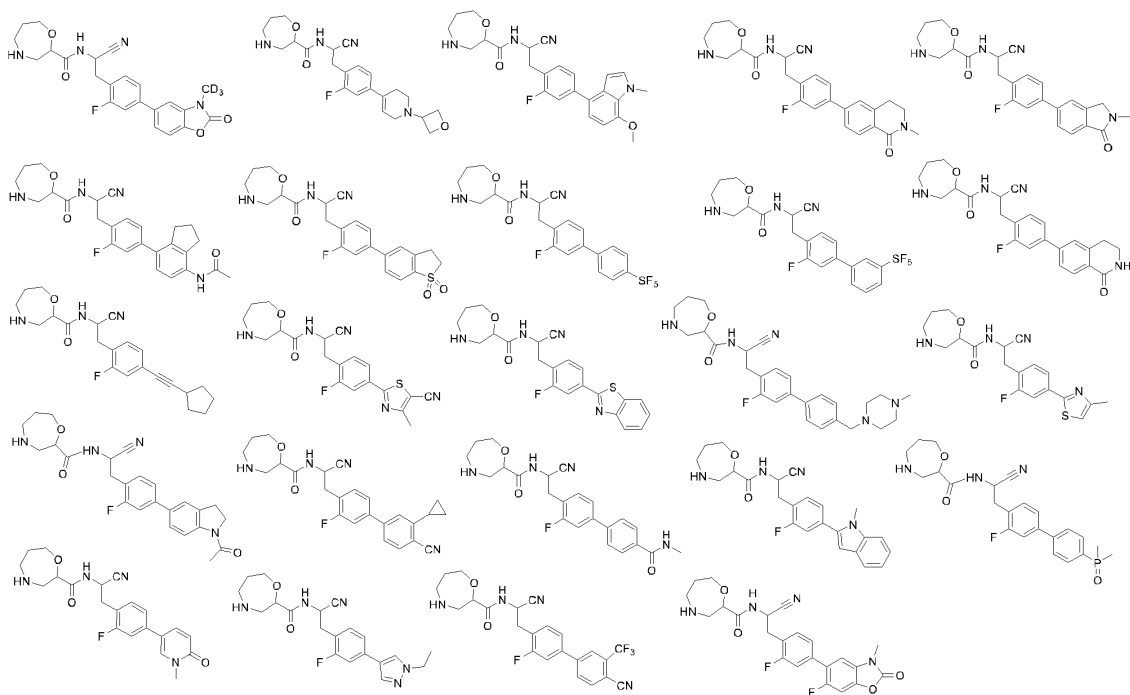
Z 为 CH 或 N；

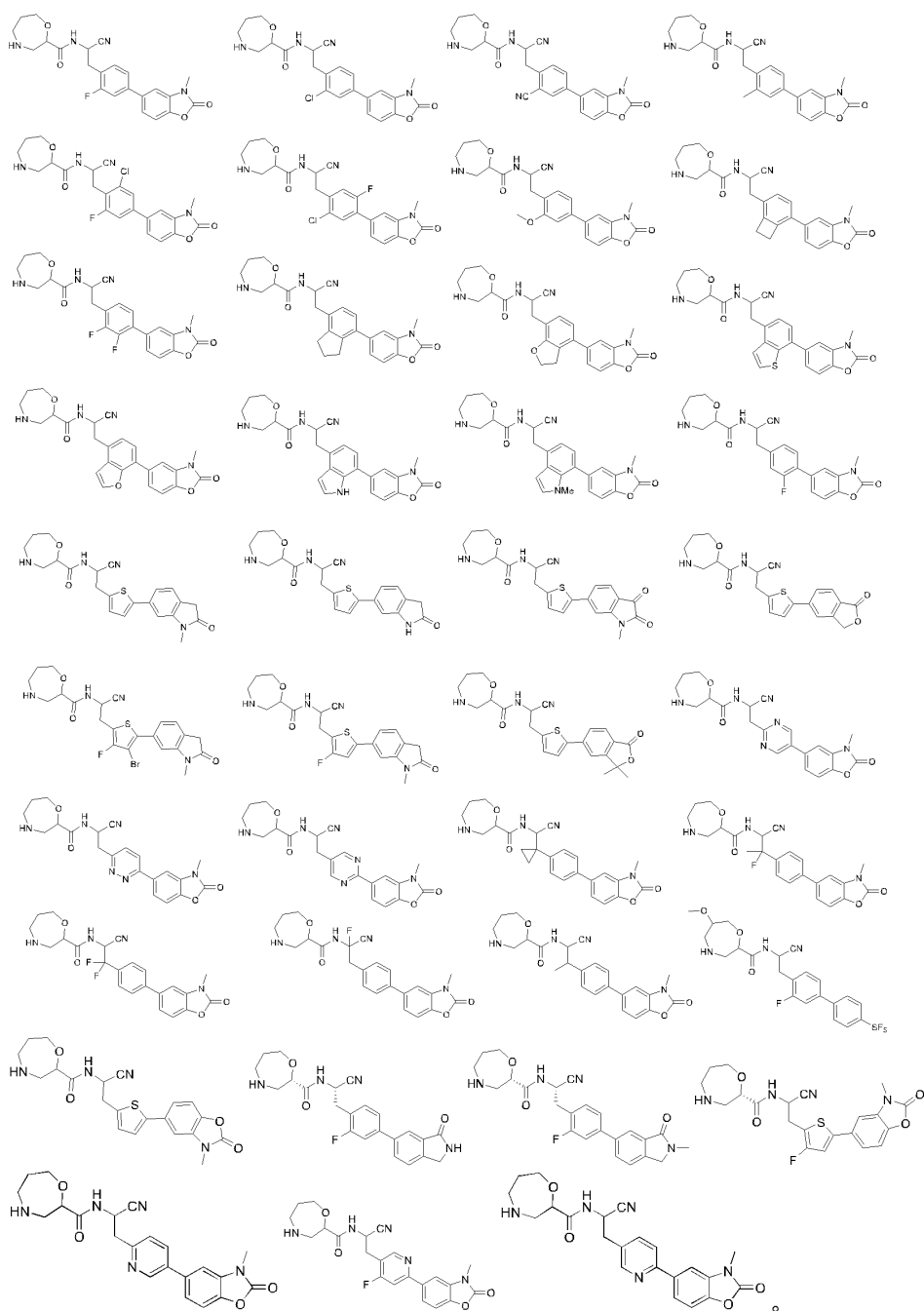


环 G 为任选被 1-2 个 R_G 取代的苯环或

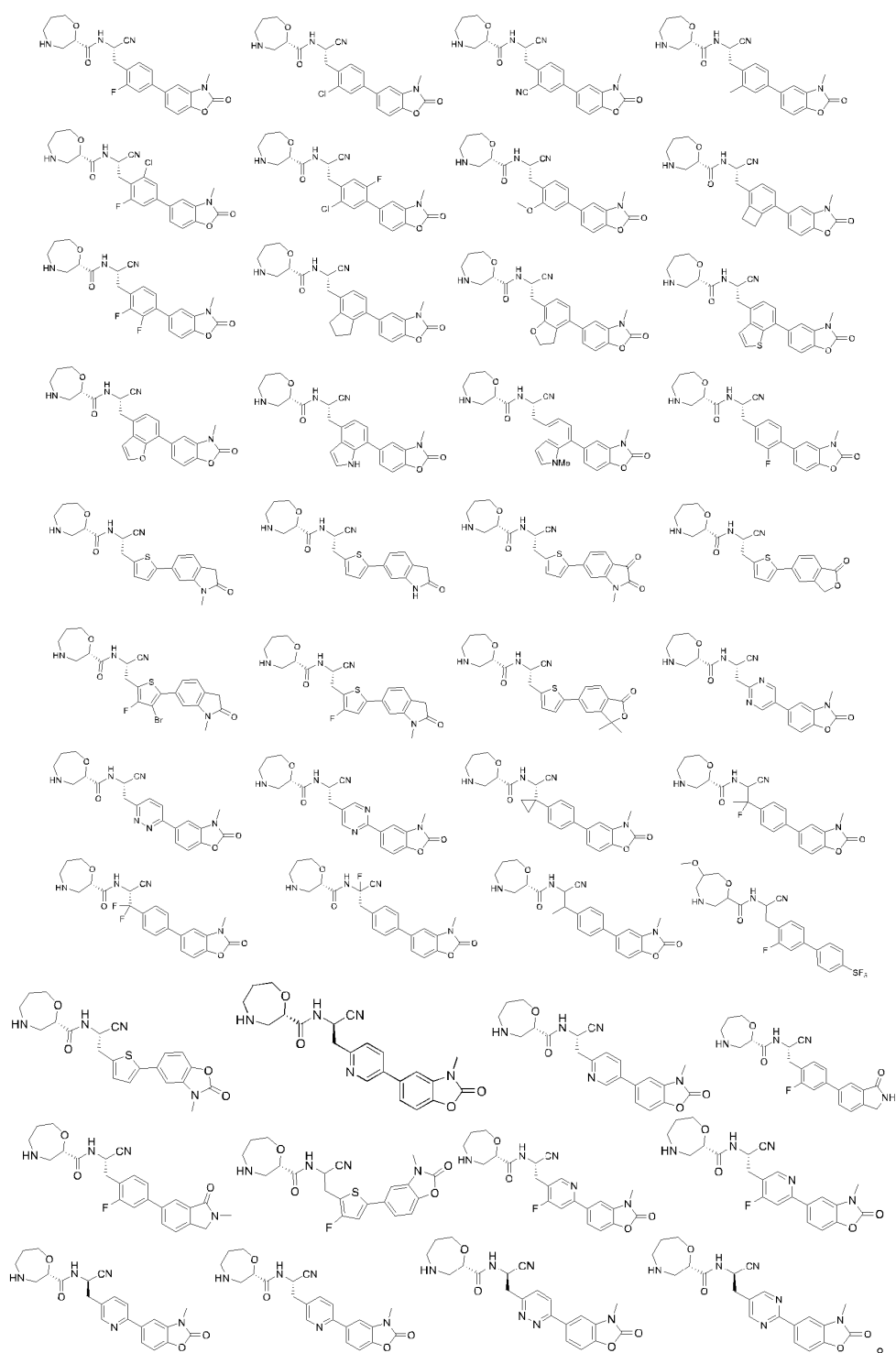
每个 R_G 独立地选自 F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、 SF_5 和 CN，其中所述甲基、乙基或丙基任选进一步被 1-3 个选自氘、F、Cl、Br 和 I 的基团取代。

作为本发明的第八技术方案，式(I)的化合物，其立体异构体、氘代物、共晶、溶剂化物或药学上可接受的盐，其中，所述化合物选自以下结构之一：





作为本发明的第九技术方案，式(I)化合物，其立体异构体、氘代物、共晶、溶剂化物或药学上可接受的盐，其中，所述化合物选自以下结构之一：



作为本发明的第十技术方案，本发明还提供了一种药物组合物，其含有第一至第九技术方案中任意一项所述的化合物，其立体异构体、氘代物、共晶、溶剂化物或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体和/或赋形剂。

本发明还进一步提供了第一至第九技术方案中任意一项所述的化合物，其立体异构体、氘代物、共晶、溶剂化物或药学上可接受的盐，或者第十技术方案所述的组合物在制备治疗二肽基肽酶 1 介导的疾病的药物中的用途。

更进一步地，所述二肽基肽酶 1 介导的疾病选自气道阻塞性疾病、支气管扩张、囊性纤维化、哮喘、肺气肿和慢性阻塞性肺病等。

合成路线

本领域技术人员可以结合已知的有机合成技术制备本发明的化合物，其起始原料为市售化学品和(或)化学文献中所述的化合物。“市售化学品”是从正规商业来源获得的，供应商包括：泰坦科技、安耐吉化学、上海德默、成都科龙化工、韶远化学科技、南京药石、药明康德和百灵威科技等公司。

本领域的参考书和专著，详细介绍了可用于制备本文所述化合物的反应物的合成，或提供了描述该制备方法的文章以供参考。这些参考书和专著包括：“Synthetic Organic Chemistry”, John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., “Organic Functional Group Preparations,” 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, “Modern Synthetic Reactions”, 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, “Heterocyclic Chemistry”, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992; Fuhrhop, J. and Penzlin G. “Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials”, Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. “Organic Chemistry, An Intermediate Text” (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. “Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations” 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure” 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) “Modern Carbonyl Chemistry” (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. “Patai’s 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups” (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. “Organic Chemistry” 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., “Intermediate Organic Chemistry” 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; “Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann’s Encyclopedia” (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes; “Organic Reactions” (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes; and “Chemistry of Functional Groups” John Wiley & Sons, in 73 volumes.

通过美国化学会化学文摘社制备的已知化学物质的索引，可以选择性地识别特定和类似的反应物，这些索引可在大多数公共图书馆和大学图书馆以及在线获得。已知但在目录中不可商购的化学品可选地由定制化学合成工厂制备，其中许多标准化学供应工厂(例如，上面列出的那些)提供定制合成服务。制备和选择本文所述化合物的药用盐的参考文献是 P. H. Stahl & C. G. Wermuth “Handbook of Pharmaceutical Salts”, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

术语

在本发明未特殊说明的情况下，本发明的术语具有以下含义：

本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫、氮或卤素均包括它们的同位素，及本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫、氮或卤素任选进一步被一个或多个它们对应的同位素所替代，其中碳的同位素包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ，氢的同位素包括氕(H)、氘(氘，又称为重氢)、氚(T，又称为超重氢)，氧的同位素包括 ^{16}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ，硫的同位素包括 ^{32}S 、 ^{33}S 、 ^{34}S 和 ^{36}S ，氮的同位素包括 ^{14}N 和 ^{15}N ，氟的同位素 ^{19}F ，氯的同位素包括 ^{35}Cl 和 ^{37}Cl ，溴的同位素包括 ^{79}Br 和 ^{81}Br 。

“卤素”在本文中是指 F、Cl、Br、I、或者它们的同位素。

“卤代”或“卤素取代”是指被一个以上选自 F、Cl、Br、I、或者它们的同位素取代，卤素取代基数量的上限等于被取代基团可被取代的氢数之和，在未作特殊限定下，卤素取代基数量为 1 至该上限之间的任意整数，当卤素取代基数量大于 1 时，可以是相同或不同的卤素进行取代。通常包括 1-5 个卤素取代、1-3 个卤素取代、1-2 个卤素取代、1 个卤素取代的情形。

“氘”是指氢(H)的同位素氘。

“氘代”是指烷基、环烷基、亚烷基、芳基、杂芳基、烯基、炔基等基团上的氢原子被至少一个同位素氘取代的情形，氘代的数量上限等于被取代基团可被取代的氢数之和，在未作特殊限定下，氘代数量为 1 至该上限之间的任意整数，优选 1-20 个氘原子取代，更优选为 1-10 个氘原子取代，更优选为 1-6 个氘原子取代，进一步优选为 1-3 个氘原子取代。

“ C_{x-y} ”基团是指包含 x 至 y 个碳原子的基团，比如“ C_{1-6} 烷基”指包含 1-6 个碳原子的烷基。

“烷基”是指一价的直链或支链饱和脂肪族烃基，无特殊说明时，为 1 至 20 个碳原子的烷基，优选为 1 至 8 个碳原子的烷基，更优选为 1 至 6 个碳原子的烷基，进一步优选为 1 至 4 个碳原子的烷基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、新丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基及其各种支链异构体。

“亚烷基”是指二价的直链和支链饱和烷基。亚烷基实施例包括但不限于亚甲基、亚乙基等。

“卤代烷基”是指烷基中的一个或多个氢被一个或多个卤素原子(如氟、氯、溴、碘或其同位素)替代的情形，卤素取代基的数量的上限等于烷基中可被取代的氢数之和，在未作特殊限定下，卤素取代基数量为 1 至该上限之间的任意整数。通常烷基被 1-5 个卤素取代、或者 1-3 个卤素取代、或者 1-2 个卤素取代或 1 个卤素取代；当卤素取代基数量大于 1 时，可以是相同或不同的卤素进行取代；具体示例包括但不限于 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_2$ 、 CF_3 等。

“烷氧基”或“烷基氧基”是指-O-烷基。例如-O- C_{1-8} 烷基、-O- C_{1-6} 烷基、-O- C_{1-4} 烷基或-O- C_{1-2} 烷基。具体的非限制性实施例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基、环丙氧基和环丁氧基等；所述的烷氧基可以任选被取代基取代。

“卤代烷氧基”是指-O-卤代烷基。例如-O-卤代 C_{1-8} 烷基、-O-卤代 C_{1-6} 烷基、-O-卤代 C_{1-4} 烷基或-O-卤代 C_{1-2} 烷基；卤素取代基的数量的上限等于被取代基团可被取代的氢数之和，在未作特殊限定下，卤素取代基数量为 1 至该上限之间的任意整数，优选 1-5 个卤素取代、1-3 个卤素取代、1-2 个卤素取代、1 个卤素取代；当卤素取代基数量大于 1 时，可以是相同或

不同的卤素进行取代；非限制性实施例包括一氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟乙基氧基等。

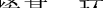
“烷基氨基”或“烷氨基”是指被单个或两个烷基取代的氨基，也写作-N-(烷基)₂或-NH-烷基，后者也写作单烷基氨基。非限制实施例包括二甲氨基、单甲基氨基、二乙氨基、单乙氨基等。

“烯基”是指包含至少一个碳碳双键(C=C)的直链烯基或支链烯基，通常包含 2 至 18 个碳原子，如 2 至 8 个碳原子，进一步如 2 至 6 个碳原子，再进一步如 2 至 4 个碳原子，其示例包括但不限于乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-1-丁烯基、2-甲基-1-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-甲基-1-戊烯基、2-甲基-1-戊烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、1-辛烯基、3-辛烯基、1-壬烯基、3-壬烯基、1-癸烯基、4-癸烯基、1,3-丁二烯、1,3-戊二烯、1,4-戊二烯和 1,4-己二烯等；所述的烯基可以任选进一步被取代基取代。

“亚烯基”是指直链或支链的、含有至少一个碳碳双键($C=C$)的二价不饱和烃基，除非特殊说明，亚炔基含有 2-6 个碳原子，优选含有 2-4 个碳原子，非限制性实施例包括亚乙炔基，所述的亚烯基可以任选地被取代基取代。

“炔基”是指含有至少一个碳碳三键($C\equiv C$)的直链烃基或支链烃基，通常包含 2 至 18 个碳原子，进一步包含 2 至 8 个碳原子，进一步包含 2 至 6 个碳原子，再进一步包含 2 至 4 个的碳原子，其示例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基、4-戊炔基、3-戊炔基、1-甲基-2-丁炔基、2-己炔基、3-己炔基、2-庚炔基、3-庚炔基、4-庚炔基、3-辛炔基、3-壬炔基和 4-癸炔基等；所述的炔基可以任选地被取代基取代。

“亚炔基”是指直链或支链的、含有碳碳三键($C\equiv C$)的二价不饱和烃基，通常包含 2-6 个碳原子，进一步包含 2-4 个碳原子，非限制性实施例包括亚乙炔基、亚丙炔基、亚丁炔基，所述的亚炔基可以任选地被取代基取代。“环烷基”是指饱和或部分不饱和的、不含环杂原子的、非芳香性的碳环烃基。环烷基可以是单环、双环或多环，双环或多环可以是并环、螺环、桥环或其组合形式，双环或多环中可以包括一个及以上的芳环，但环系统整体不具有芳香性，连接位点可以在芳环上或非芳香环上。通常环烷基含有 3 至 20 个碳原子，进一步含有 3-8 个碳原子，更进一步含有 3-6 个碳原子；当为单环环烷基时，含有 3-15 个碳原子，或者 3-10 个碳原子，或者 3-8 个碳原子，或者 3-6 个碳原子；当为双环或多环环烷基时，含有 5-12 个碳原子，或者含有 5-11 个碳原子，或者含有 6-10 个碳原子；非限制性实施例包括环

丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、丁烯基、环戊烯基、环己烯基、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、

环烷基，非限制性实施例包括 、、。

“碳环”或“碳环基”是指取代或未取代、饱和或不饱和、芳香或非芳香的碳环基团，包括单环碳环和双环桥环、双环并环、双环螺环、以及三环以上多元环等，通常有 3 至 14 个碳

原子，优选有 3-12 个碳原子，更优选有 6-8 个碳原子或有 3-6 个碳原子。非限制性实施例中，单环碳环包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或苯基等，双环桥环例如

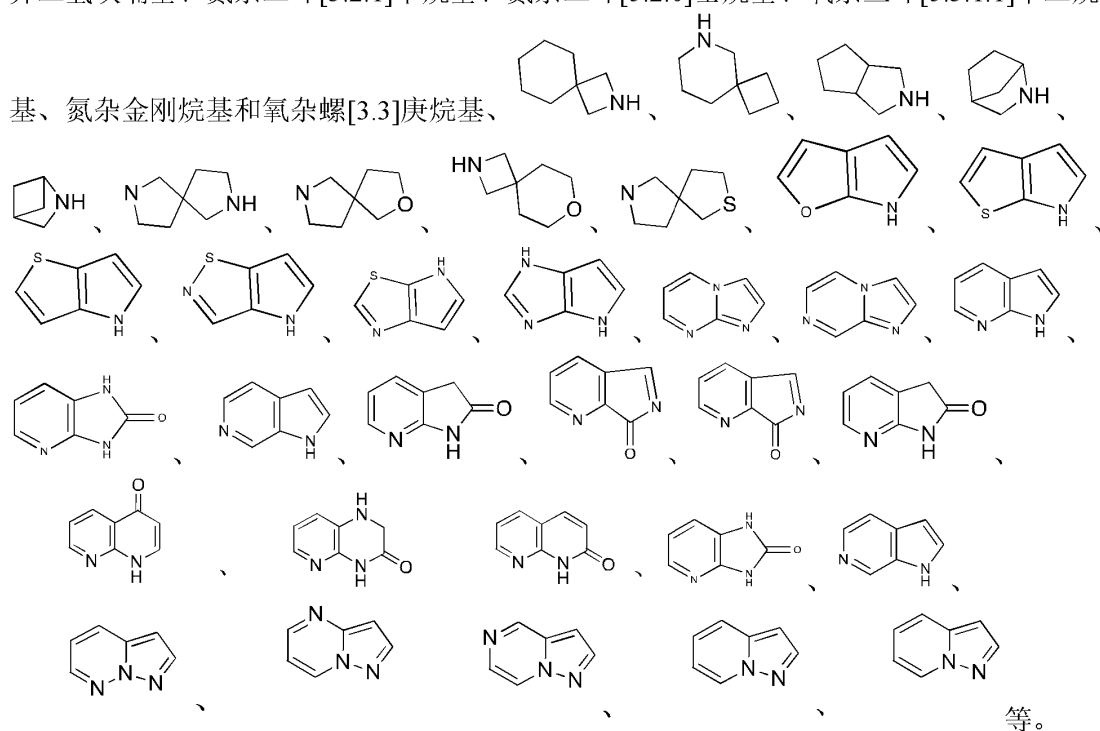
等, 双环并环例如
 和

等, 双环螺环例如
 和
 等,

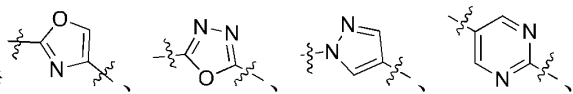
三环例如
 等。

“杂环”或“杂环基”是指取代或未取代、饱和或不饱和、芳香环或者非芳香环，未特殊限定时，包含1至5个选自N、O或S的杂原子，优选含有1至4个杂原子，更优选含有1-3个杂原子，包括单环杂环、双环桥杂环、双环并杂环和双环螺杂环，以及三环以上杂环等。优选3至15元杂环，更优选为4-14元杂环，更优选为4-10元杂环、5-12元杂环，进一步优选5-8元杂环、5-6元杂环。杂环优选为饱和的杂环，例如5-12元饱和杂环，进一步优选5-8元饱和杂环、7元饱和杂环或5-6元饱和杂环。杂环基的环原子N、S可被氧化成各种氧化态。杂环基可以连接在杂原子或者碳原子上，非限制性实施例包括环氧乙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧戊环基、1,3-二氧六环基、哌嗪基、氮杂环庚基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡喃基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、咪唑基、哌啶基、哌叮基、吗啉基、硫代吗啉基、1,3-二噻基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、二噻戊环基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢咪唑基、噁唑基、二氢噁唑基、四氢噁唑基、四氢噻唑基、四氢吡喃基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、吡咯并吡啶基、苯并二氢呋喃基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[5.2.0]壬烷基、氧杂三环[5.3.1.1]十二烷

基、氮杂金刚烷基和氧杂螺[3.3]庚烷基、

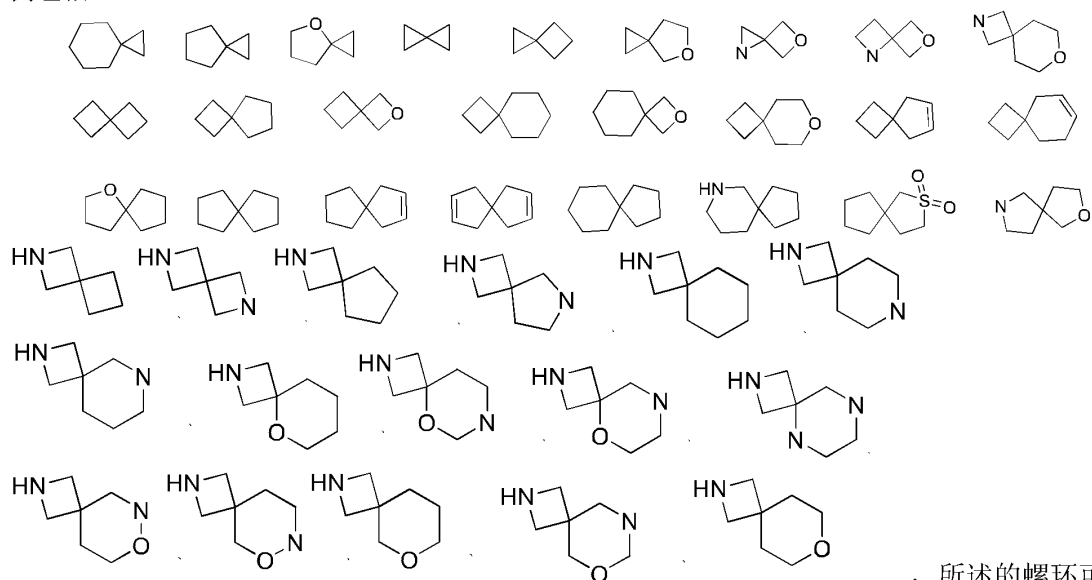


“亚杂环基”是指取代或未取代、饱和或不饱和、芳香或者非芳香的二价杂环基团。非限

制性实施例包括  等。

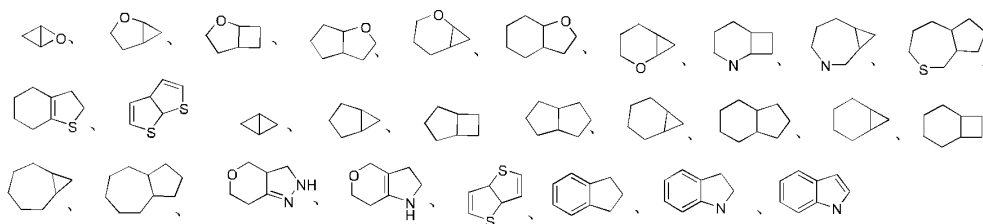
“芳基”是指具有芳香性的基团，包括可包含 0 至 4 个 N、S、O 杂原子的 5-和 6-元单环芳族基团，以及具有至少一个芳环的多环系统。其概念包括芳香碳环和杂芳环，例如苯基、吡咯、呋喃、噻吩、噻唑、异噻唑、咪唑、三唑、四唑、吡唑、噁唑、异噁唑、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶等。多环芳基(三环或双环)例如萘、苯并噁唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并噻吩、亚甲二氧基苯、喹啉、异喹啉、茚啉、苯并呋喃、嘌呤、苯并呋喃、脱氮嘌呤、或中氮茚。在环结构中具有杂原子的那些芳基也可称为“芳基杂环”、“杂芳基”或“杂芳环”。

“螺环”是指环与环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，其可以包含 0 或 1 个以上的双键或三键，可以含有 0 至 5 个选自 N、O、S、P、Si 及其氧化态的杂原子。通常螺环为 6 至 14 元环，或者 6 至 12 元环，或者 6 至 10 元环。通常螺环为三螺三(表示三元环螺三元环)、三螺四、三螺五、三螺六、四螺四、四螺五、四螺六、五螺五或者五螺六。螺环的非限定性实例包括



，所述的螺环可以
任选被取代基所取代。

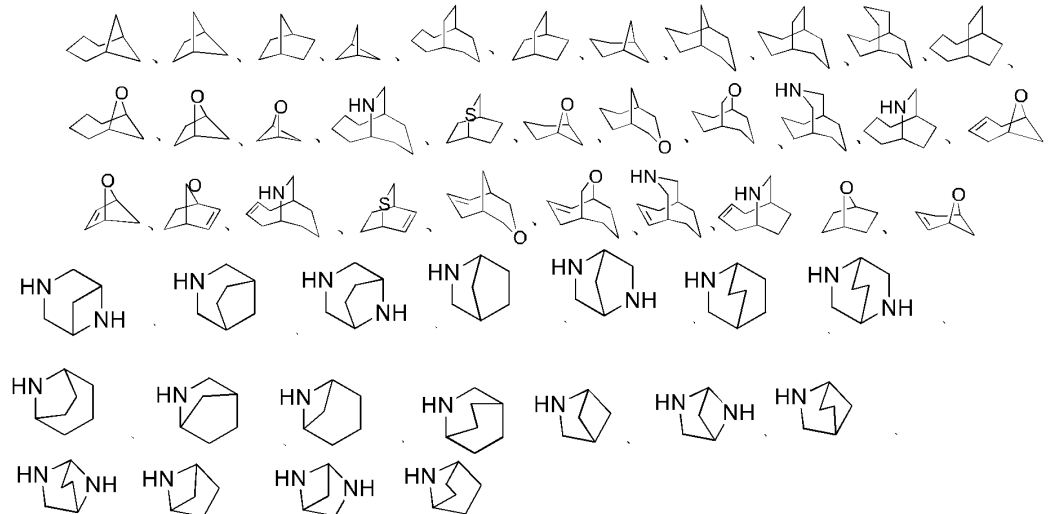
“并环”是指环与环共享毗邻的两个环原子和一个化学键的多环基团，可以含有一个或多个双键或三键，并环可以含 0 至 5 个选自 N、S、O、P、Si 及其氧化态的杂原子。通常并环为 5 至 20 元环，或者 5 至 14 元环，或者 5 至 12 元环，或者 5 至 10 元环。通常并环为三并四(表示三元环与四元环形成的并环，根据 IUPC 命名规则有可能是三元环作为基本环也可能是四元环作为基本环的并环，以下同理)、三并五环、三并六环，四并四、四并五、四并六、五并五、五并六、六并六。并环的非限定性实例包括嘌呤、喹啉、异喹啉、苯并吡喃、苯并呋喃、苯并噻吩、



；所述的

并环可以任选被取代基所取代。

“桥环”是指两个环之间共享两个不相邻的环原子，可以含有 1 个或多个双键或三键。桥环可以含 0 至 5 个选自 N、S、O、P、Si 及其氧化态的杂原子。通常桥环的环原子为 5 至 20 个，或者 5 至 14 个，或者 5 至 12 个，或者 5 至 10 个。桥环的非限定性实例包括金刚烷、



“取代”或“取代基”在未特殊说明时，是指在化学理论允许的位置发生任意取代，取代基个数符合化学键规则。示例性的取代基包括但不限于： C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 杂烷基、 C_{5-12} 芳基、5-12 元杂芳基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{5-12} 芳氧基、硫醇基、 C_{1-6} 烷硫基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷硫代羰基、 C_{1-6} 烷氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、硝基、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、亚砷、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氨基、膦酸、 $-CO_2(C_{1-6}$ 烷基)， $-OC(=O)(C_{1-6}$ 烷基)， $-OCO_2(C_{1-6}$ 烷基)， $-C(=O)NH_2$ ， $-C(=O)N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ ， $-OC(=O)NH(C_{1-6}$ 烷基)， $-NHC(=O)(C_{1-6}$ 烷基)， $-N(C_{1-6}$ 烷基) $C(=O)(C_{1-6}$ 烷基)， $-NHCO_2(C_{1-6}$ 烷基)， $-NHC(=O)N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ ， $-HC(=O)NH(C_{1-6}$ 烷基)， $-NHC(=O)NH_2$ ， $-NHSO_2(C_{1-6}$ 烷基)， $-SO_2N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ ， $-SO_2NH(C_{1-6}$ 烷基)， $-SO_2NH_2$ ， $-SO_2C_{1-6}$ 烷基等。

“任选”或“任选地”是指随后所描述的事件或环境可以但不必须发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。如：“任选被 F 取代的烷基”指烷基可以但不必须被 F 取代，说明包括烷基被 F 取代的情形和烷基不被 F 取代的情形。

当取代基任选进一步被取代时，不包含依据化学常识不能形成的基团。

当某一基团选自 H 或者氕等原子或基团，如果该基团任选进一步被取代时，不包含 H 或者氕原子进一步被取代。

“药学上可接受的盐”是指本发明化合物保持游离酸或者游离碱的生物有效性和特性，且所述的游离酸通过与无毒的无机碱或者有机碱，所述的游离碱通过与无毒的无机酸或者有机酸反应获得的盐。

“药物组合物”表示一种或多种本文所述化合物或其立体异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐或共晶，与其他组成成分的混合物，其中其他组分包含生理学/药学上可接受的载体和/赋形剂。

“载体”指的是：不会对生物体产生明显刺激且不会消除所给予化合物的生物活性和特性，并能改变药物进入人体的方式和在体内的分布、控制药物的释放速度并将药物输送到靶向器官的体系，非限制性的实例包括微囊与微球、纳米粒、脂质体等。

“赋形剂”指的是：其本身并非治疗剂，用作稀释剂、辅料、粘合剂和/或媒介物，用于添加至药物组合物中以改善其处置或储存性质或允许或促进化合物或药物组合物形成用于给药的单位剂型。如本领域技术人员所已知的，药用赋形剂可提供各种功能且可描述为润湿剂、缓冲剂、助悬剂、润滑剂、乳化剂、崩解剂、吸收剂、防腐剂、表面活性剂、着色剂、矫味剂及甜味剂。药用赋形剂的实例包括但不限于：(1) 糖，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2) 淀粉，例如玉米淀粉及马铃薯淀粉；(3) 纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、乙酸纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、微晶纤维素及交联羧甲基纤维素(例如交联羧甲基纤维素钠)；(4) 黄蓍胶粉；(5) 麦芽；(6) 明胶；(7) 滑石；(8) 赋形剂，例如可可脂及栓剂蜡；(9) 油，例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油及大豆油；(10) 二醇，例如丙二醇；(11) 多元醇，例如甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇；(12) 酯，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13) 琼脂；(14) 缓冲剂，例如氢氧化镁及氢氧化铝；(15) 海藻酸；(16) 无热原水；(17) 等渗盐水；(18) 林格溶液(Ringer's solution)；(19) 乙醇；(20) pH 缓冲溶液；(21) 聚酯、聚碳酸酯和/或聚酐；及(22) 其他用于药物制剂中的无毒相容物质。

“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体，包括顺反异构体、对映异构体和构象异构体。

“溶剂化物”指本发明化合物或其盐与分子间非共价力结合的化学计量或非化学计量的溶剂形成的物质。当溶剂为水时，则为水合物。

“共晶”是指活性药物成分(API)和共晶形成物(CCF)在氢键或其他非共价键的作用下结合而成的晶体，其中 API 和 CCF 的纯态在室温下均为固体，并且各组分间存在固定的化学计量比。共晶是一种多组分晶体，既包含两种中性固体之间形成的二元共晶，也包含中性固体与盐或溶剂化物形成的多元共晶。

具体实施方式

以下将通过实施例对本发明的内容进行详细描述。实施例中未注明具体条件的，按照常规条件的实验方法进行。所举实施例是为了更好地对本发明的内容进行说明，但并不能理解为本发明的内容仅限于所举实例。本领域常规技术人员根据上述发明内容对实施方案进行非本质的改进和调整，仍属于本发明的保护范围。

检测方法

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或(和)质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10⁻⁶ (ppm) 的单位给出。NMR 的测定是用(Bruker Avance III 400 和 Bruker Avance 300)核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO-d₆)，氘代氯仿(CDCl₃)，氘代甲醇(CD₃OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)；

MS 的测定用(Agilent 6120B(ESI) 和 Agilent 6120B(APCI))；

HPLC 的测定使用 Agilent 1260DAD 高压液相色谱仪 (Zorbax SB-C18 100 × 4.6 mm, 3.5 μM);

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板, 薄层色谱法 (TLC) 使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm-0.20 mm, 薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm - 0.5 mm;

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200-300 目硅胶为载体。

简写说明:

伯吉斯试剂: (甲氧基羰基氨磺酰基)三乙基氢氧化铵, 内盐

Pd(dppf)Cl₂: 1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II)

X-Phos: 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯

DMF: N,N-二甲基甲酰胺

HATU: 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯

DIPEA: N,N-二异丙基乙胺

LDA: 二异丙基氨基锂

PE: 石油醚

EA: 乙酸乙酯

THF: 四氢呋喃

MeOH: 甲醇

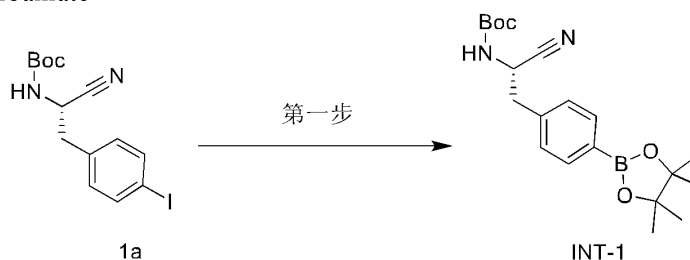
DCM: 二氯甲烷

TMSOTf: 三氟甲磺酸三甲基硅酯

中间体

INT-1: (S)-(1-氰基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯

tert-butyl (S)-(1-cyano-2-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)ethyl)carbamate

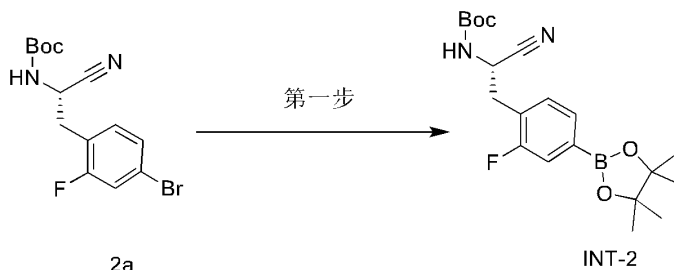


化合物 1a(4.50g, 12.1mmol, 制备方法参考 WO2013041497)溶于 1,4-二氧六环(45ml)中, 加入频哪醇硼烷(3.12g, 24.2mmol), 三乙胺(3.67g, 36.3mmol), Pd(dppf)Cl₂(877mg, 1.2mmol)加完微波 100℃条件下反应 1 小时, 反应完毕过滤, 滤液浓缩, 所得残留物用硅胶柱色谱分离提纯(洗脱剂比例 PE: EA(v/v)=1:0~10:1), 得 INT-1, 白色固体(2.1g, 产率 46.7%)。LCMS m/z = 373.2 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.81(d, 2H), 7.29(d, 2H), 4.81(s, 1H), 4.72(s, 1H), 3.15-3.03(m, 2H), 1.44(s, 9H), 1.34(s, 12H)。

INT-2: (S)-(1-氰基-2-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯

tert-butyl (S)-(1-cyano-2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)ethyl) carbamate

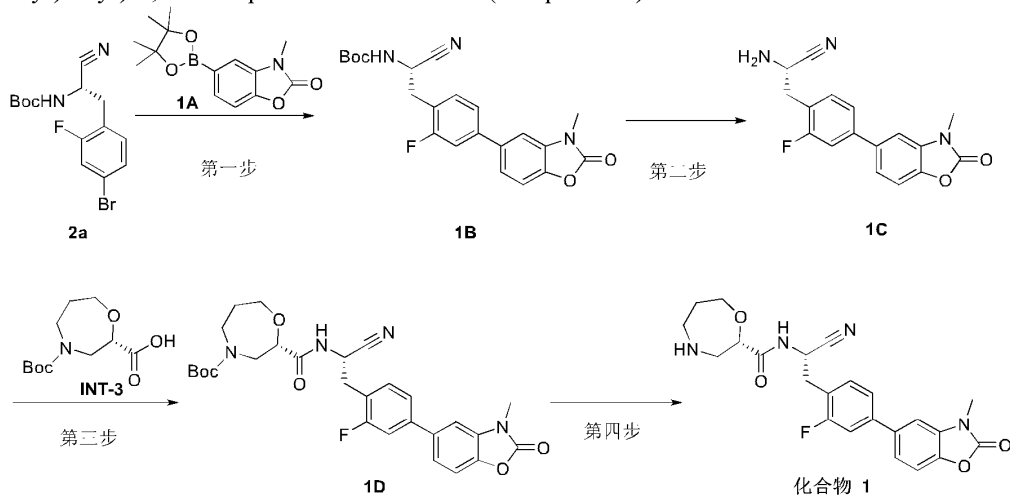


化合物 2a(2.0g, 5.8mmol, 制备方法参考 WO2016016242)溶于乙二醇二甲醚(40ml)中, 加入联硼酸频那醇酯(2.23g, 8.7mmol), 乙酸钾(1.70g, 17.4mmol), Pd(dppf)Cl₂(423.1mg, 0.58mmol)加完升温至 90℃ 反应 3 小时, 反应完毕过滤, 滤液浓缩, 所得残留物用硅胶柱色谱分离提纯(洗脱剂比例 PE: EA(v/v)=1:0~10:1), 得 INT-2, 白色固体(2.1g, 产率 92.1%)。LCMS m/z =335.2 [M+1-56]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.56(d, 1H), 7.50(d, 1H), 7.29(d, 1H), 4.99(d, 1H), 4.82(s, 1H), 3.18-3.16(m, 2H), 1.42(s, 9H), 1.34(s, 12H)。

实施例 1: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(化合物 1)

(S)-N-((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)phenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 1)



第一步: (S)-(1-氰基-2-(2-氟-4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(1B)

(S)-tert-butyl (1-cyano-2-(2-fluoro-4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)phenyl)ethyl)carbamate(1B)

将 1A (0.29 g, 0.85 mmol, 合成方法参考 WO 2016016242 A1) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL), 水(0.4 mL)中, 加入中间体 2a (0.35 g, 1.27 mmol), 碳酸钾 (0.24 g, 1.70 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨二氯甲烷络合物(70 mg, 0.09 mmol), 加完后 90℃反应 3h。冷却至室温, 加入饱和氯化钠水溶液(20 mL), 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA (v/v)= 4:1) 得到标题化合物 1B(白色固体, 0.34 g, 99.0%)。LC-MS (ESI): m/z =412.1 [M+H]⁺。

第二步: (S)-2-氨基-3-(2-氟-4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)苯基)丙腈 (1C)
(S)-2-amino-3-(2-fluoro-4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)phenyl)propanenitrile (1C)

将 1B (0.34 g, 0.83mmol) 溶于甲酸 (5 mL)中, 加完后室温反应过夜。浓缩至干, 加入乙酸乙酯(25 mL), 滴加饱和碳酸氢钠水溶液调至 pH 值为 8 左右, 分出有机层, 用乙酸乙酯 (25 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到粗产物标题化合物 1C(淡黄色固体, 0.21 g, 69.5%)。LC-MS (ESI): m/z =312.1 [M+H]⁺。

第三步: (S)-2-(((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯 (1D)

(S)-tert-butyl 2-(((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)phenyl)ethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate (1D)

将 1C (0.21 g, 0.60 mmol) 溶于 DMF (10 mL)中, 加入 DIPEA(0.23 g, 1.80 mmol), HATU (0.34 g, 0.90 mmol), INT-3 (0.22 g, 0.90 mmol, 制备方法参考 WO2015110826), 加完后室温反应过夜。滴加饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 加入(30 mL)饱和氯化钠水溶液, 用乙酸乙酯(25 mL)萃取, 有机相用饱和氯化钠水溶液(25 mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到标题化合物 1D(淡黄色固体, 0.32 g, 99.0%), 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z =483.1 [M-57+H]⁺。

第四步: (S)-N-(((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 1)

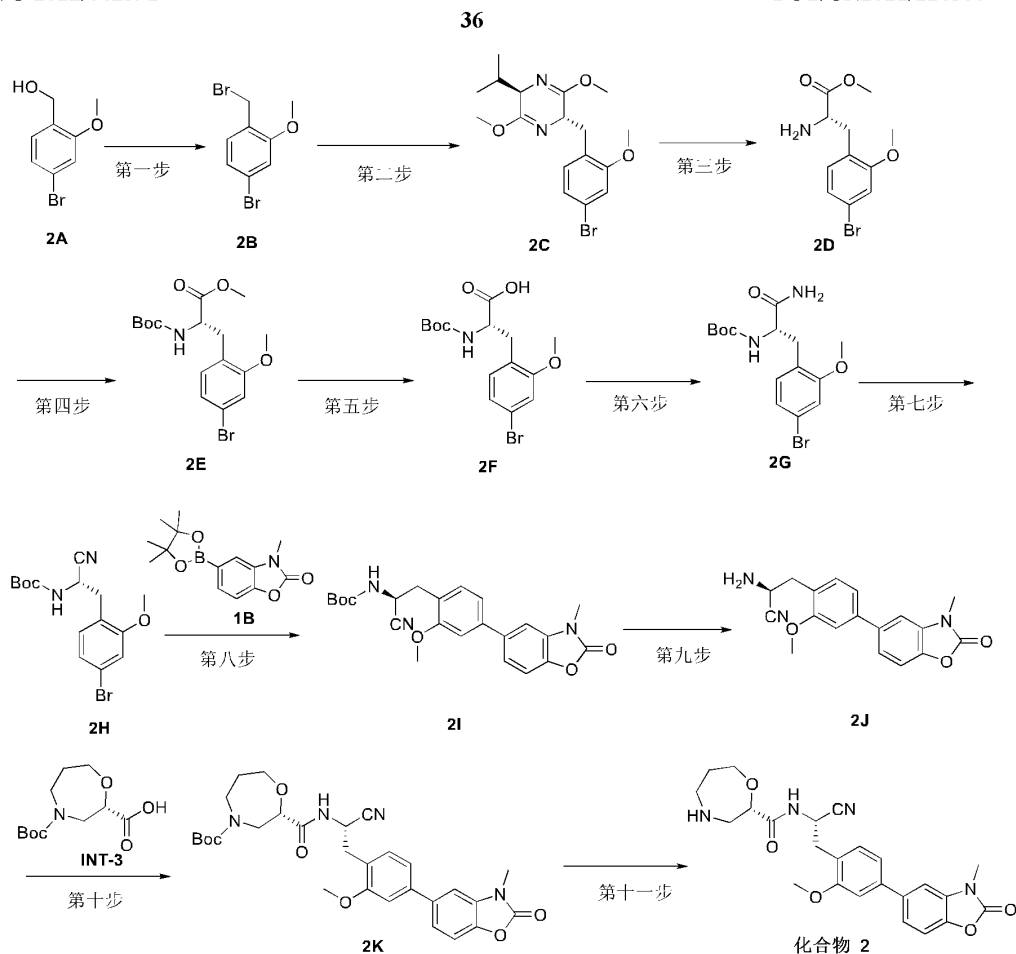
(S)-N-(((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)phenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 1)

将 1D (0.32 g, 0.59mmol) 溶于甲酸 (2.5 mL)中, 加完后 50℃反应 10min。浓缩至干, 加入乙酸乙酯(20 mL), 滴加饱和碳酸氢钠水溶液调至 pH 约为 8, 分出有机层, 用乙酸乙酯 (25 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)= 20:1) 得到标题化合物 1(0.15 g, 58.0%)。LC-MS (ESI): m/z =439.1 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.22 (m, 5H), 7.12 (d, 1H), 5.19 (dd, 1H), 4.18 – 4.04 (m, 1H), 4.05 – 3.95 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.41 – 3.17 (m, 3H), 3.03 – 2.87 (m, 3H), 1.88 (m, 2H).

实施例 2: N-((S)-1-氰基-2-(2-甲氧基-4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 2)

N-((S)-1-cyano-2-(2-methoxy-4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)phenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 2)



第一步：4-溴-1-(溴甲基)-2-甲氧基苯 (2B)

4-bromo-1-(bromomethyl)-2-methoxybenzene(2B)

将(2A) (4 g, 18.43 mmol) 溶于 DCM(60 mL)中, 加入 CBr_4 (9.09 g, 27.64 mmol), 缓慢加入 PPh_3 (7.24 g, 27.64 mmol), 室温反应 1 小时。向反应液中加入 PE/EA (v/v=5:1, 12 mL), 搅拌、抽滤, 滤液浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA (v/v)=30:1~20:1) 得到标题化合物(2B), 白色固体 (3.9 g, 产率 76%)。

第二步：(2S,5R)-2-(4-溴-2-甲氧基苄基)-5-异丙基-3,6-二甲氧基-2,5-二氢吡嗪 (2C)

(2S,5R)-2-(4-bromo-2-methoxybenzyl)-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazine (2C)

将(R)-2-异丙基-3,6-二甲氧基-2,5-二氢吡嗪(1 g, 5.43 mmol)溶于 THF (20 mL)中, 氮气置换, 降温至-78℃, 加入正丁基锂 (6.5 mmol, 2.5 M in toluene, 2.6 mL), 反应 1h, 随后加入 2B(1.67 g, 5.97 mmol)的 THF(8 mL)溶液, 继续-78℃反应 2 小时, 用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭反应, 体系用 EA 萃取 (10 mL × 3), 合并有机相, 有机相用饱和食盐水洗涤 (10 mL), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品硅胶过柱(EA/PE (v/v) = 0%-6%), 得到标题化合物(2C), 无色油状 (1.82 g, 产率 87%)。LCMS $m/z = 383.3$ $[\text{M}+1]^+$

第三步：(S)-2-氨基-3-(4-溴-2-甲氧基苄基)丙酸甲酯 (2D)

methyl (S)-2-amino-3-(4-bromo-2-methoxyphenyl)propanoate (2D)

将 2C (1.82 g, 4.75 mmol)溶于乙腈(15 mL), 加入 1 M HCl (5 mL), 室温反应过夜, 体系旋干, 加入饱和碳酸氢钠水溶液中和体系至弱碱性, 加入 EA (15 mL × 3)萃取分液, 合并有

机相, 有机相用饱和食盐水洗涤 (10 mL), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (DCM: MeOH (v/v)=20:1~10:1) 得到 2D (1.34 g, 产率 97%)。LCMS m/z =288.1

$[M+1]^+$

第四步: (S)-3-(4-溴-2-甲氧基苯基)-2-((叔丁氧羰基)氨基)丙酸甲酯 (2E)

methyl (S)-3-(4-bromo-2-methoxyphenyl)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoate (2E)

将 2D (1.34 g, 4.69 mmol) 溶于 DCM (20 mL), 加入三乙胺 (1.3 mL), 二碳酸二叔丁酯 (1.23 g, 5.63 mmol), 室温反应 3 h, 体系加入水, 萃取分液, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水洗涤 (10 mL), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (DCM: MeOH (v/v)=20:1~10:1) 得到 2E, 无色油状 (0.7 g, 产率 31%)。LCMS m/z =288.1 $[M-boc+1]^+$

第五步: (S)-3-(4-溴-2-甲氧基苯基)-2-((叔丁氧羰基)氨基)丙酸 (2F)

(S)-3-(4-bromo-2-methoxyphenyl)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoic acid (2F)

将 2E (0.7 g, 1.87 mmol) 溶于甲醇 (10 mL), 水 (6 mL), 加入 NaOH (1.50 g, 3.74 mmol), 室温反应 2 小时, 旋走甲醇, 加入稀盐酸调节 pH 至弱酸性, 加入 EA (10 mL $\times$ 3) 萃取分液, 有机相旋干, 得到粗产物 (2F) (0.65 g)。LCMS m/z =274.2 $[M-boc+1]^+$

第六步: (S)-(1-氨基-3-(4-溴-2-甲氧基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (2G)

tert-butyl (S)-(1-amino-3-(4-bromo-2-methoxyphenyl)-1-oxopropan-2-yl)carbamate (2G)

将 2F (0.65 g, 1.73 mmol), NH_4Cl (0.74 g), HATU (0.66 g, 1.73 mmol) 溶于 DMF (15 mL), 加入 DIPEA (1.15 mL), 室温反应过夜, 加水、EA, 分液萃取, 有机相无水 Na_2SO_4 干燥浓缩, 得到粗产物 (2G) (0.62 g)。LCMS m/z =273.1 $[M-boc+1]^+$

第七步: (S)-(2-(4-溴-2-甲氧基苯基)-1-氰基乙基)氨基甲酸叔丁酯 (2H)

tert-butyl (S)-(2-(4-bromo-2-methoxyphenyl)-1-cyanoethyl)carbamate (2H)

将 2G (0.62 g, 1.66 mmol) 溶于 DCM (10 mL), 加入伯吉斯试剂 (0.79 g, 3.32 mmol), 室温反应过夜。体系浓缩旋干, 粗品经硅胶柱层析分离纯化 (EA/PE (v/v) = 0%-25%), 得到 2H (0.5 g, 产率 85%)。LCMS m/z =355.1 $[M+1]^+$

第八步: (S)-(1-氰基-2-(2-甲氧基-4-(3-甲基-2-氧基-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 (2I)

tert-butyl (S)-(1-cyano-2-(2-methoxy-4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)phenyl)ethyl)carbamate (2I)

将 2H (0.5 g, 1.41 mmol), 1B (0.11 g, 1.41 mmol), $[1,1'$ -双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (115 mg, 0.14 mmol), 碳酸钾 (390 mg, 2.82 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (20 mL), 体系氮气置换保护, 90°C 反应 3 小时。浓缩旋干, DCM 溶解, 硅藻土抽滤, 滤液旋干, 粗品硅胶柱层析分离 (EA/PE (v/v) = 0%-40%), 得到 2I, 淡黄色固体 (550 mg, 产率 92%)。LCMS m/z =424.2 $[M+1]^+$

第九步: (S)-2-氨基-3-(2-甲氧基-4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)苯基)丙腈 (2J)

(S)-2-amino-3-(2-methoxy-4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)phenyl)propanenitrile (2J)

将 2I (135 mg, 0.32 mmol) 溶于甲酸 (8 mL), 室温搅拌过夜。体系加 DCM 稀释, 加入饱和碳酸氢钠溶液调节至弱碱性, DCM 与水分液, 有机相干燥浓缩, 旋干, 得到粗产物 (2J) (90 mg), 直接用于下一步反应。LCMS m/z =324.1 $[M+1]^+$

第十步: (S)-2-(((S)-1-氰基-2-(2-甲氧基-4-(3-甲基-2-氧基-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)苯基)乙基)氨基酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯 (2K)

tert-butyl (S)-2-(((S)-1-cyano-2-(2-methoxy-4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)phenyl)ethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate (2K)

将 2J (90 mg, 0.28 mmol), INT-3 (82 mg, 0.34 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 加入 HATU (0.12 g, 0.31 mmol), DIPEA (0.2 mL), 室温反应过夜。反应体系加水、EA, 分液萃取, 有机相干燥浓缩, 得到淡黄色油状粗产物, 经 MeOH/DCM (v/v)=0-10% 得到 2K (90 mg)。LCMS m/z = 549.1 $[M+1]^+$

第十一步: (S)-N-(((S)-1-氰基-2-(2-甲氧基-4-(3-甲基-2-氧基-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 2)

(S)-N-(((S)-1-cyano-2-(2-methoxy-4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)phenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 2)

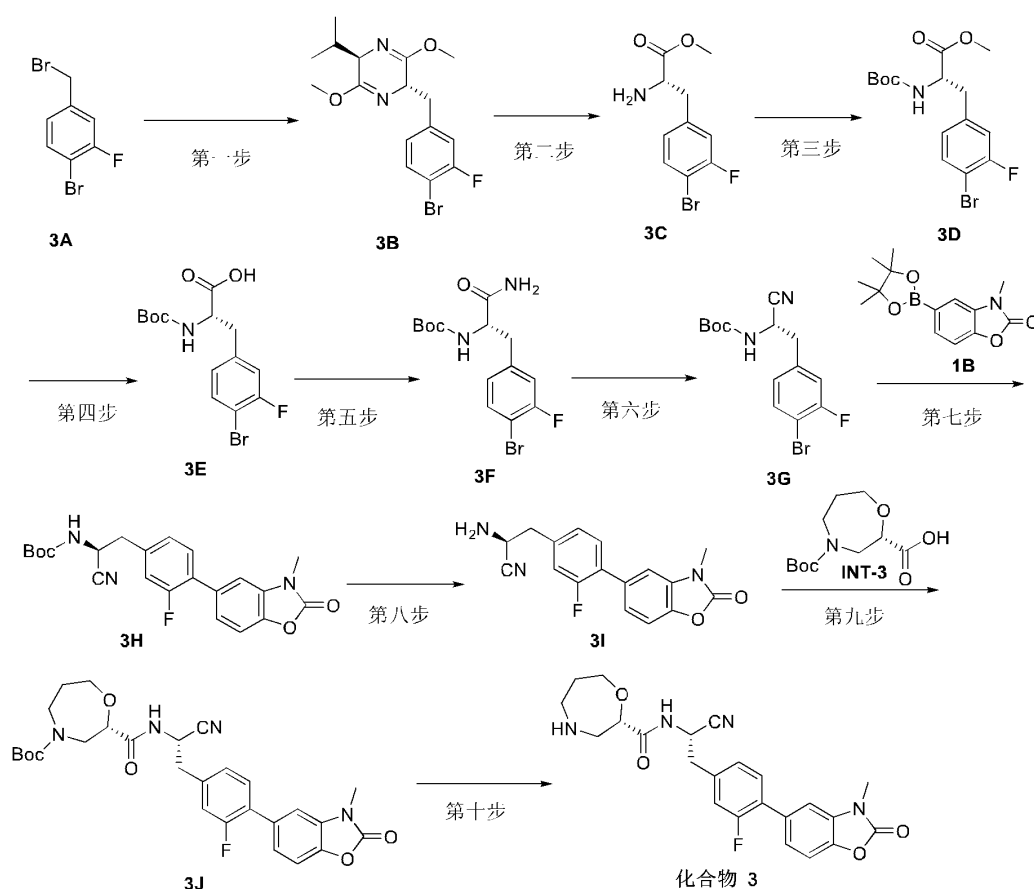
将 2K (90 mg, 0.16 mmol) 溶于甲酸 (5 mL), 室温反应 4 小时。体系加 DCM 稀释, 加入饱和碳酸氢钠溶液调节至弱碱性, DCM 与水分液, 有机相干燥浓缩, 旋干, 得到残留物, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (DCM: MeOH (v/v)=50:1~5:1) 得到标题化合物 2 (13 mg, 产率 18%)。LC-MS m/z = 451.2 $[M+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (d, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 5.13-5.06 (m, 1H), 4.18-4.14 (m, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.82 – 3.76 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.44-3.41 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 3H), 3.07-2.97 (m, 3H), 2.93-2.87 (q, 1H), 1.98-1.94 (q, 2H).

实施例 3: N-(((S)-1-氰基-2-(3-氟-4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 3)

(S)-N-(((S)-1-cyano-2-(3-fluoro-4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)phenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 3)

39



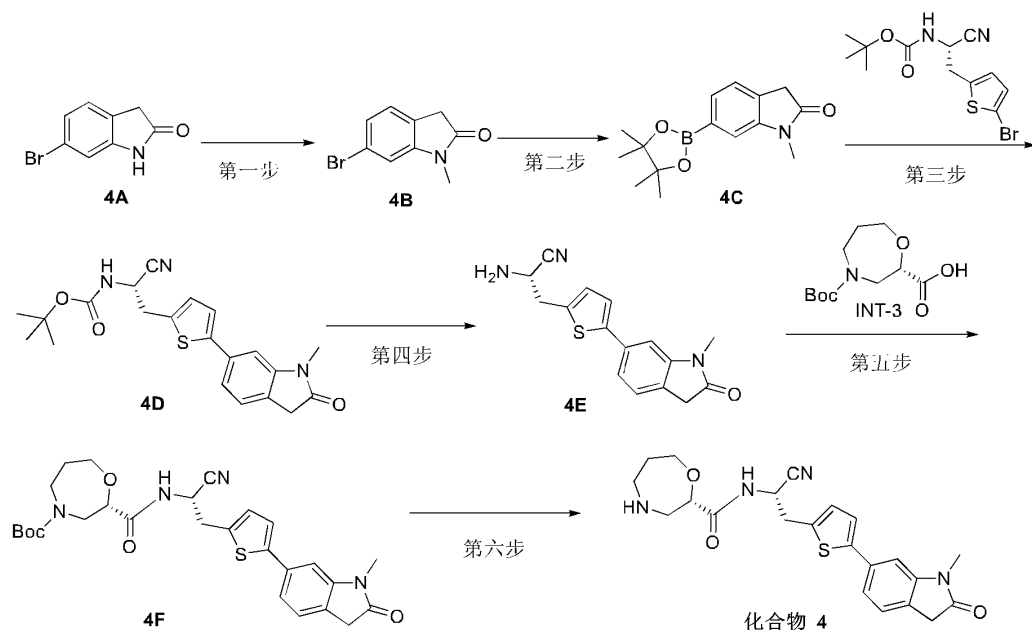
参考化合物 2 的制备方法从化合物 3A 制备化合物 3。LC-MS $m/z = 439.2 [M+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (t, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 5.21-5.15 (m, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.53-3.49 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.23-3.04 (m, 5H), 2.04-2.00 (m, 3H), 1.26-1.22 (m, 1H).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -117.13.

实施例 4: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(5-(1-甲基-2-氧代吲哚啉-6-基)噻吩-2-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 4)

(S)-N-((S)-1-cyano-2-(5-(1-methyl-2-oxoindolin-6-yl)thiophen-2-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 4)



第一步：6-溴-1-甲基吲哚啉-2-酮(4B)

6-bromo-1-methylindolin-2-one(4B)

将 4A (5 g, 23.5 mmol) 溶于 200 mL 乙腈中，加入碳酸钾(23 g, 94.32 mmol)、碘甲烷(2.96 mL, 47.16 mmol)，加热至 70℃ 搅拌过夜。浓缩反应液，DCM、水萃取，有机相干燥浓缩，柱层析分离(PE:EA=2:1(v/v))，得到棕色固体 4B(1.8 g, 34%)。LC-MS (ESI): $m/z = 226.1$ $[M+H]^+$ 。

第二步：1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吲哚啉-2-酮(4C)

methyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-one(4C)

将化合物 4B(1 g, 4.42 mmol)、醋酸钯(200 mg, 0.88 mmol)、乙酸钾(0.87 g, 8.84 mmol)、2-(二环己基膦基)-2,4,6-三异丙基联苯(1.2 g, 2.65 mmol)、联硼酸频那醇酯(1.35 g, 5.3 mmol) 混合溶于 50 mL 1,4-二氧六环中，N₂ 保护下加热至 95℃，反应 3 小时。LCMS 监控反应完全，浓缩反应液，柱层析分离(PE:EA(v/v)=1:1)得到淡黄色固体 4C(880 mg, 73%)。LC-MS (ESI): $m/z = 274.2$ $[M+H]^+$ 。

第三步：(S)-(1-氰基-2-(5-(1-(1-甲基-2-氧代吲哚啉-6-基)噻吩-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(4D)

tert-butyl-(S)-(1-cyano-2-(5-(1-methyl-2-oxoindolin-6-yl)thiophen-2-yl)ethyl)carbamate(4D)

将 N-[(1S)-2-(5-溴噻吩-2-基)-1-氰基乙基]氨基甲酸叔丁基酯 (480 mg, 1.45 mmol)、4C(475 mg, 1.74 mmol)、碳酸钾(400 mg, 2.9 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(21 mg, 0.29 mmol)混合溶于 5 mL 1,4-二氧六环和 0.1 mL 水中，微波加热至 120℃，反应 1 小时。LCMS 监控反应完全，浓缩反应液，柱层析分离(PE:EA(v/v)=1:1)，得到淡黄色固体 4D(175 mg, 33%)。LC-MS (ESI): $m/z = 398.2$ $[M+H]^+$ 。

第四步：(S)-2-氨基-3-(5-(1-甲基-2-氧代吲哚啉-6-基)噻吩-2-基)丙腈(4E)

(S)-2-amino-3-(5-(1-methyl-2-oxoindolin-6-yl)thiophen-2-yl)propanenitrile(4E)

将化合物 4D (175 mg, 0.44 mmol) 中加入 3mL 甲酸, 室温搅拌 3 小时。LCMS 监控反应完全后, 将反应液加入饱和碳酸钠溶液调 pH 至 10, DCM 萃取, 有机相干燥浓缩, 得到产物 4E (119 mg, 91%)。LC-MS (ESI): $m/z = 298.1 [M+H]^+$ 。

第五步: (S)-2-(((S)-1-氰基-2-(5-(1-甲基-2-氧代吲哚啉-6-基)噻吩-2-基)乙基)氨甲酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯 (4F)

tert-butyl-(S)-2-(((S)-1-cyano-2-(5-(1-methyl-2-oxoindolin-6-yl)thiophen-2-yl)ethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate (4F)

将化合物 4E (119 mg, 0.4 mmol)、INT-3 (98 mg, 0.4 mmol)、HATU (180 mg, 0.48 mmol)、DIEA (0.13 mL, 0.8 mmol) 混合溶于 DMF 中, 室温搅拌过夜。LCMS 监控反应完全, 加水、EA 萃取, 有机相干燥浓缩, 柱层析分离 (PE: EA (v/v)=1: 1) 得到黄色固体 4F (165 mg, 78%)。LC-MS (ESI): $m/z = 525.2 [M+H]^+$ 。

第六步: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(5-(1-甲基-2-氧代吲哚啉-6-基)噻吩-2-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 4)

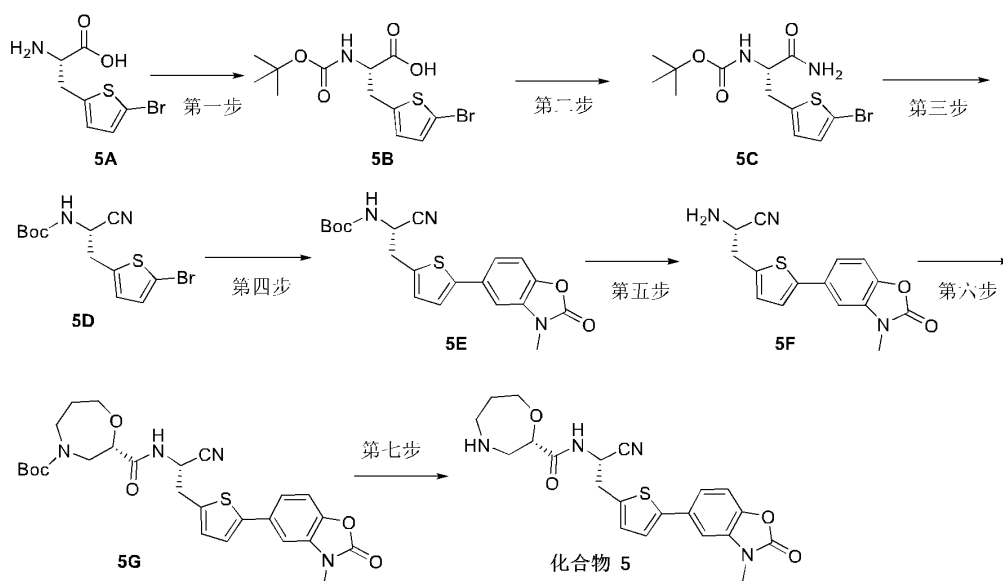
(S)-N-((S)-1-cyano-2-(5-(1-methyl-2-oxoindolin-6-yl)thiophen-2-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 4)

将化合物 4F (145 mg, 0.28 mmol) 溶于 3 mL 甲酸溶液中, 室温反应 3 小时。LCMS 监控反应完全, 将反应液倒入饱和碳酸钠溶液中, 调 pH 至 10, EA 萃取, 有机相干燥浓缩, 用硅胶柱色谱分离提纯 (甲醇: 二氯甲烷 (v/v)=1:100~1:10) 得到化合物 4 (45 mg, 38%)。LC-MS (ESI): $m/z = 425.2 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 8.67-8.69(m, 1H), 7.40-7.41(d, 1H), 7.18-7.28(m, 3H), 6.99-7.00(m, 1H), 4.94-5.03(m, 1H), 4.01-4.04(m, 1H), 3.71-3.77(m, 1H), 3.55(s, 2H), 3.33-3.46(m, 3H), 3.16(s, 3H), 3.07-3.12(m, 1H), 2.61-2.81(m, 4H), 1.69-1.78(m, 2H)。

实施例 5: ((S)-N-((S)-1-氰基-2-(5-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)噻吩-2-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 5)

(S)-N-((S)-1-cyano-2-(5-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)thiophen-2-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 5)



第一步: (S)-3-(5-溴噻吩-2-基)-2-((叔丁氧羰基)氨基)丙酸 (5B)

(S)-3-(5-bromothiophen-2-yl)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoic acid(5B)

将 5A (10 g, 40.3 mmol) 溶于甲醇中(200 mL), 加入三乙胺(12.2 g, 120.9 mmol), 加入二碳酸二叔丁酯 (10.5 g, 48.36 mmol)室温反应 2 小时, 浓缩后用稀盐酸(1 N)调节 pH=6~7, 用二氯甲烷萃取后再浓缩后硅胶柱色谱分离提纯 (甲醇: 二氯甲烷 (v/v)=1:100~1:10)得到标题化合物(5B), 黄色固体 (14 g, 产率 99%)。LCMS m/z =350.23 $[M+1]^+$

第二步: (S)-1-氨基-3-(5-溴噻吩-2-基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁基酯(5C)

tert-butyl (S)-1-amino-3-(5-bromothiophen-2-yl)-1-oxopropan-2-yl)carbamate(5C)

将 5B(4 g, 11.5 mmol)溶于 DMF 中(50 mL), 加入氯化铵(620 mg, 11.5 mmol), 2-(1H-苯并三偶氮 L-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸酯(4.4 mg, 13.8 mmol), DIPEA(2.9 g, 23.0mmol), 室温过夜反应, 加入水(50 mL), 用乙酸乙酯萃取(50 mL $\times$ 3), 水洗三次(50 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥浓缩后用硅胶柱色谱分离提纯 (甲醇: 二氯甲烷 (v/v)=1:100~1:10), 得到标题化合物(5C), 淡黄色固体 (1.8 g, 产率 45%)。LC-MS m/z =349.01 $[M+1]^+$

第三步: (S)-2-(5-溴噻吩-2-基)-1-氰乙基)氨基甲酸叔丁基酯(5D)

tert-butyl (S)-2-(5-bromothiophen-2-yl)-1-cyanoethyl)carbamate(5D)

将 5C(1.8 g, 5.2 mmol)溶于二氯甲烷中(50 mL), 冰浴下加入伯吉斯试剂(1.6 g, 6.2 mmol), 室温反应 2 小时, 加入水(50 mL), 用乙酸乙酯萃取(50 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥浓缩后用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA (v/v)=1:10~1:5), 得到标题化合物(5D), 淡黄色固体 (1.4 g, 产率 81%)。LCMS m/z =331.23 $[M+1]^+$

第四步: (S)-1-氰基-2-(5-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)噻吩-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯 (5E)

tert-butyl (S)-1-cyano-2-(5-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)thiophen-2-yl)ethyl)carbamate(5E)

将 5D (700 mg, 2.1 mmol) 溶于二氧六环中(10 mL), 加入 3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯并[d]噻唑-2(3H)(825 mg, 3.0 mmol), 碳酸钾 (869 mg, 6.3 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (70 mg), 再加入水 (2mL), 氮气保护波 100℃反应 12

小时，浓缩后用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA (v/v)=1:5~1:1)得到标题化合物(5E)，黄色固体 (290 mg, 产率 34%)。LCMS m/z =400.13 $[M+1]^+$

第五步: ((S)-2-氨基-3-(5-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)噻吩-2-基)丙腈 (5F)
(S)-2-amino-3-(5-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)thiophen-2-yl)propanenitrile (5F)

将 5E (290 mg, 0.73 mmol) 溶于甲酸中(5 mL)，室温反应 3 小时，用饱和碳酸钠水溶液调节 pH=7~8，用二氯甲烷萃取 (50 mL $\times$ 3)，合并有机相，有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤 (50 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩后用硅胶柱色谱分离提纯 (甲醇:二氯甲烷 (v/v)=1:100~1:10)得到标题化合物(5F)，黄色固体 (150 mg, 产率 69%)。LCMS m/z =300.07 $[M+1]^+$

第六步: (S)-2-(((S)-1-氰基-2-(5-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)噻吩-2-基)乙基)氨基甲酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯 (5G)

tert-butyl (S)-2-(((S)-1-cyano-2-(5-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)thiophen-2-yl)ethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate (5G)

将 5F (90 mg, 0.30 mmol) 溶于 DMF 中(10 mL)，依次加入 HATU(152 mg, 0.4 mmol)，DIEA(116 mg, 0.9 mmol)，(S)-4-(叔丁氧羰基)-1,4-氧杂庚烷-2-羧酸 (73 mg, 0.30 mmol)，室温反应 12 小时，加入水 (30 mL)，用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 3)，合并有机相，有机相用水洗涤 (30 mL $\times$ 2)，再用饱和食盐水洗涤 (30 mL $\times$ 1)，无水硫酸钠干燥，浓缩后用硅胶柱色谱分离提纯 (甲醇: 二氯甲烷 (v/v)=1:100~1:10)得到标题化合物(5G)，黄色固体 (100 mg, 产率 64%)。LCMS m/z =527.19 $[M+1]^+$

第七步: (S)-N-(((S)-1-氰基-2-(5-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)噻吩-2-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 5)

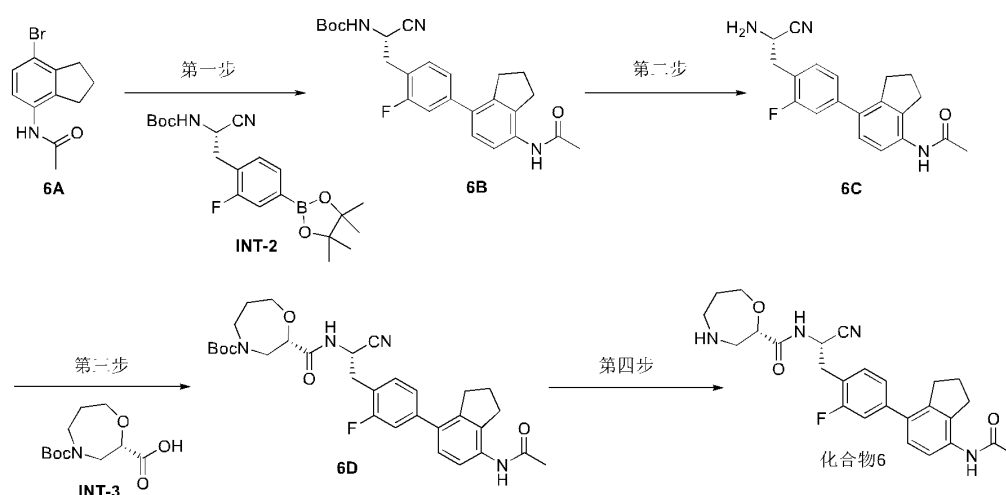
(S)-N-(((S)-1-cyano-2-(5-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)thiophen-2-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 5)

将 5G (100 mg, 0.19 mmol) 溶于甲酸中(2 mL)，室温反应 3 小时，用饱和碳酸钠水溶液调节 pH=7~8，用二氯甲烷萃取 (30 mL $\times$ 3)，合并有机相，有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤 (50 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩后用硅胶柱色谱分离提纯 (甲醇: 二氯甲烷 (v/v)=1:100~1:10)得到标题化合物 5 (25 mg, 产率 31%)。LCMS M/Z (ESI): m/z =427.14 $[M+1]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (d, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 3H), 7.01 (d, 1H), 5.04 – 4.88 (m, 1H), 4.11 – 3.98 (m, 1H), 3.98 – 3.84 (m, 1H), 3.81 – 3.68 (m, 1H), 3.47 – 3.38 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.36 – 3.32 (m, 1H), 3.24 – 3.12 (m, 1H), 2.94 – 2.62 (m, 3H), 1.90 – 1.69 (m, 2H).

实施例 6: (S)-N-(((S)-2-(4-(7-乙酰氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-2-氟苯基)-1-氰基乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 6)

(S)-N-(((S)-2-(4-(7-acetamido-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-2-fluorophenyl)-1-cyanoethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 6)



第一步: (S)-2-(4-(7-乙酰氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-2-氟苯基)-1-氰乙基)氨基甲酸叔丁基酯 (6B)

tert-butyl (S)-2-(4-(7-acetamido-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-2-fluorophenyl)-1-cyanoethyl)carbamate (6B)

将 6A (254.0 mg, 1.00 mmol, 制备方法参考: *Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, 58, 878–887), INT-2(470.0 mg, 1.20 mmol), Pd(dppf)Cl₂(160.0 mg, 0.20 mmol)和碳酸钾(280.0 mg, 2.00 mmol)加入到单口瓶中, 后加入 1,4-二氧六环(10 mL)和水(0.4 mL)。氮气置换 3 次后, 在 95 °C 下反应 4 小时。冷却至室温, 浓缩后用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA (v/v)=2:1) 得到标题化合物 6B, 白色固体 (360.0 mg, 82.3%)。LC-MS (ESI): m/z =381.1 [M-57+H]⁺。

第二步: (S)-N-(7-(4-(2-氨基-2-氰基乙基)-3-氟苯基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)乙酰胺 (6C)
(S)-N-(7-(4-(2-amino-2-cyanoethyl)-3-fluorophenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)acetamide (6C)

将 6B (360.0 mg, 0.82 mmol) 溶于甲酸 (5 mL)中, 35 °C 下反应 4 h。用饱和碳酸钾溶液将反应体系调至碱性, 乙酸乙酯(30 mL×2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到标题化合物 6C, 淡黄色油状物 (270.0 mg, 97.6%), 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z =338.2 [M+H]⁺。

第三步: (S)-2-(((S)-2-(4-(7-乙酰氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-2-氟苯基)-1-氰基乙基)氨基甲酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯 (6D)

tert-butyl (S)-2-(((S)-2-(4-(7-acetamido-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-2-fluorophenyl)-1-cyanoethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate (6D)

将 6C (270 mg, 0.80 mmol) 溶于 DMF (5 mL)中, 加入 INT-3(235.2 mg, 0.96 mmol), HATU(364.8 mg, 0.96 mmol)和 DIPEA(309.6 mg, 2.40 mmol), 加完后室温下反应过夜。向体系加入水(20 mL), 乙酸乙酯(30 mL×2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA (v/v)=2:1) 得到标题化合物 6D, 白色固体 (370.0 mg, 82.0%)。LC-MS (ESI): m/z =563.3 [M-H]⁻。

第四步: (S)-N-(((S)-2-(4-(7-乙酰氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-2-氟苯基)-1-氰基乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 6)

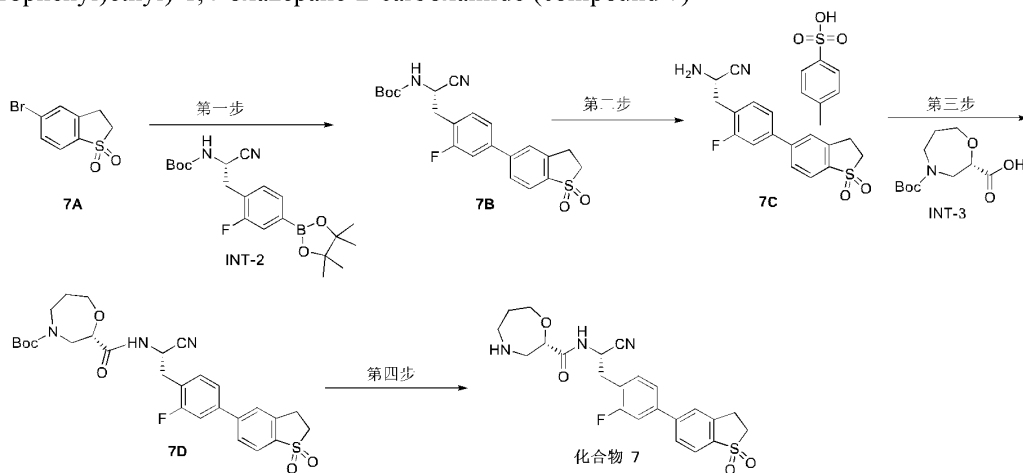
(S)-N-((S)-2-(4-(7-acetamido-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-2-fluorophenyl)-1-cyanoethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 6)

将 6D (370 mg, 0.66 mmol) 溶于甲酸 (5 mL) 中, 35 °C 下反应 4 h。用饱和碳酸钾溶液将反应体系调至碱性, 乙酸乙酯(30 mL×2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)= 30:1) 得到标题化合物 6 (90.0 mg, 30.0%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.19–7.13 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 5.21–5.15 (m, 1H), 4.09 (q, 1H), 4.03–3.97 (m, 1H), 3.79–3.73 (m, 1H), 3.29 (dd, 1H), 3.24–3.17 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.96–2.85 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 2.15–2.07 (m, 2H), 1.87–1.80 (m, 2H), 1.61–1.50 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 465.2 [M+H]⁺。

实施例 7: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(4-(1,1-二氧化-2,3-二氢苯并[b]噻吩-5-基)-2-氟苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 7)

(S)-N-((S)-1-cyano-2-(4-(1,1-dioxido-2,3-dihydrobenzo[b]thiophen-5-yl)-2-fluorophenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 7)



第一步: (S)-1-氰基-2-(4-(1,1-二氧化-2,3-二氢苯并[b]噻吩-5-基)-2-氟苯基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(7B)

Tert-butyl (S)-1-cyano-2-(4-(1,1-dioxido-2,3-dihydrobenzo[b]thiophen-5-yl)-2-fluorophenyl)ethyl)carbamate (7B)

将 7A (0.200 g, 0.81 mmol, 制备方法参考 EP3342765), INT-2(0.316 g, 0.81 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(0.066 g, 0.081 mmol)和碳酸钾(0.33 g, 2.43 mmol)溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 加水(2mL)然后用氮气置换 3 次, 氮气氛围下 90 摄氏度反应 4 小时。反应液浓缩至干, 加二氯甲烷溶解, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA (v/v)= 5:1) 得到标题化合物 7B, 白色固体 (0.25 g, 71.8%)。LC-MS (ESI): m/z = 431.1 [M+H]⁺。

第二步: (S)-2-氨基-3-(4-(1,1-二氧化-2,3-二氢苯并[b]噻吩-5-基)-2-氟苯基)丙腈 4-甲基苯磺酸盐 (7C)

(S)-2-amino-3-(4-(1,1-dioxido-2,3-dihydrobenzo[b]thiophen-5-yl)-2-fluorophenyl)propanenitrile 4-methylbenzenesulfonate (7C)

将 7B (0.25 g, 0.58mmol) 溶于乙腈 (5 mL)中, 加入对甲苯磺酸(0.331 g, 1.74 mmol), 加完后室温反应 16h, 过滤, 滤饼用乙腈(2mL)润洗一次, 滤饼旋干得到标题化合物 7C, 白色固体 (0.240 g, 82.2%), 直接用于下一步反应。

第三步: (S)-2-(((S)-1-氰基-2-(4-(1,1-二氧化-2,3-二氢苯并[b]噻吩-5-基)-2-氟苯基)乙基)氨基甲酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯(7D)

tert-butyl (S)-2-(((S)-1-cyano-2-(4-(1,1-dioxido-2,3-dihydrobenzo[b]thiophen-5-yl)-2-fluorophenyl)ethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate (7D)

将 INT-3 (0.161 g, 0.66 mmol) 溶于二氯甲烷(10 mL)中, 加入三乙胺(0.17 g, 1.32 mmol), N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (0.25 g, 0.66 mmol), 加完后室温反应搅拌 1 小时, 然后加入 7C (0.24 g, 0.477mmol), 室温过夜。反应完后浓缩,粗品 7D 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z =556.3 [M-H]⁻。

第四步: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(4-(1,1-二氧化-2,3-二氢苯并[b]噻吩-5-基)-2-氟苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 7)

(S)-N-((S)-1-cyano-2-(4-(1,1-dioxido-2,3-dihydrobenzo[b]thiophen-5-yl)-2-fluorophenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 7)

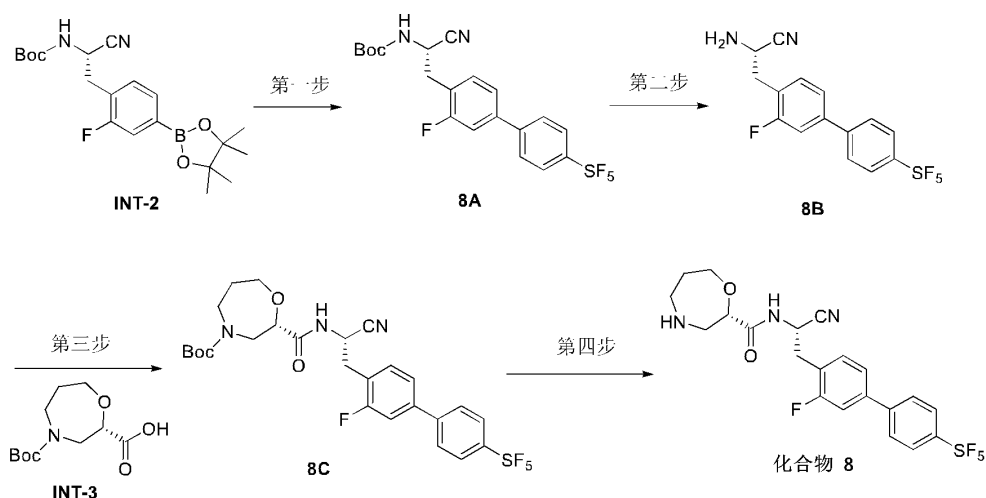
将粗品 7D 溶于乙腈 (10mL)中, 加入对甲苯磺酸(0.331 g, 1.74 mmol), 加完后室温反应 16h, 浓缩至干, 加入乙酸乙酯(25 mL), 滴加饱和碳酸氢钠水溶液调至 pH 约为 8,分出有机层, 用乙酸乙酯(25 mL× 2)萃取, 合并后的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=20:1) 得到标题化合物 7 (110 mg, 两步收率 50.5%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 5.22 – 5.11 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 4.09 – 4.00 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, , 1H), 3.58 – 3.52 (m, 2H), 3.50 – 3.42 (m, 2H), 3.41 – 3.32 (m, 1H), 3.24 (t, 2H), 3.00 – 2.93 (m, 2H), 1.90 (d, 2H), 1.60 – 1.51 (m, 1H), 1.39 (dd, 1H).LC-MS (ESI): m/z =458.1 [M+H]⁺。

实施例 8: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(3-氟-4'-(五氟-16-硫基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 8)

(S)-N-((S)-1-cyano-2-(3-fluoro-4'-(pentafluoro-16-sulfaneyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide

47



第一步: (S)-2-((S)-1-氰基-2-(3-氟-4'-(五氟-16-硫基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯 (8A)

tert-butyl (S)-2-((S)-1-cyano-2-(3-fluoro-4'-(pentafluoro-16-sulfaneyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)carbamate

将 INT-2 (0.69 g, 1.77 mmol) 溶于二氧六环中(30 mL), 加入(4-溴苯基)五氟化硫 (0.5 g, 1.77 mmol), 碳酸钾 (0.24 g, 1.77 mmol) 和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (260 mg, 0.35 mmol), 再加入水 (6 mL), 氮气保护 100℃ 反应 4 小时, 浓缩后用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA (v/v)=1:10~1:5)得到标题化合物 8A (600 mg, 产率 80%)。LCMS m/z =467.11 $[M+1]^+$

第二步: (S)-2-氨基-3-(3-氟-4'-(五氟-16-硫基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙腈 (8B)

(S)-2-amino-3-(3-fluoro-4'-(pentafluoro-16-sulfaneyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanenitrile

将 8A(0.6 g, 1.29 mmol)溶于乙腈(20 mL)中, 加入对甲苯磺酸(0.67 g, 3.87 mmol), 30℃ 反应 2 小时, 加入水(30 mL), 用饱和碳酸钠水溶液调节 pH=7~8, 用二氯甲烷萃取(50 mL × 3), 饱和食盐水水洗 (50 mL × 1), 无水硫酸钠干燥浓缩后得到标题化合物 8B (0.4 g, 产率 84%)。LCMS m/z =367.32 $[M+1]^+$

第三步: (S)-2-(((S)-1-氰基-2-(3-氟-4'-(五氟-16-硫基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙基)氨基甲酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯(8C)

tert-butyl (S)-2-(((S)-1-cyano-2-(3-fluoro-4'-(pentafluoro-16-sulfaneyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate

将 8B (200 mg, 0.55 mmol) 溶于 DMF 中(10 mL), 依次加入 HATU(250 mg, 0.66 mmol), DIPEA(260 mg, 2.02 mmol), INT-3 (130 mg, 0.55 mmol), 室温反应 12 小时, 加入水 (30 mL), 用乙酸乙酯萃取 (30 mL × 3), 合并有机相, 有机相用水洗涤 (30 mL × 2), 再用饱和食盐水洗涤 (30 mL × 1), 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯: 二氯甲烷 (v/v)=1:10~1:5)得到标题化合物 8C (250 mg, 产率 76%)。LCMS m/z =594.18 $[M+1]^+$

第四步: (S)-N-(((S)-1-氰基-2-(3-氟-4'-(五氟-16-硫基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 8)

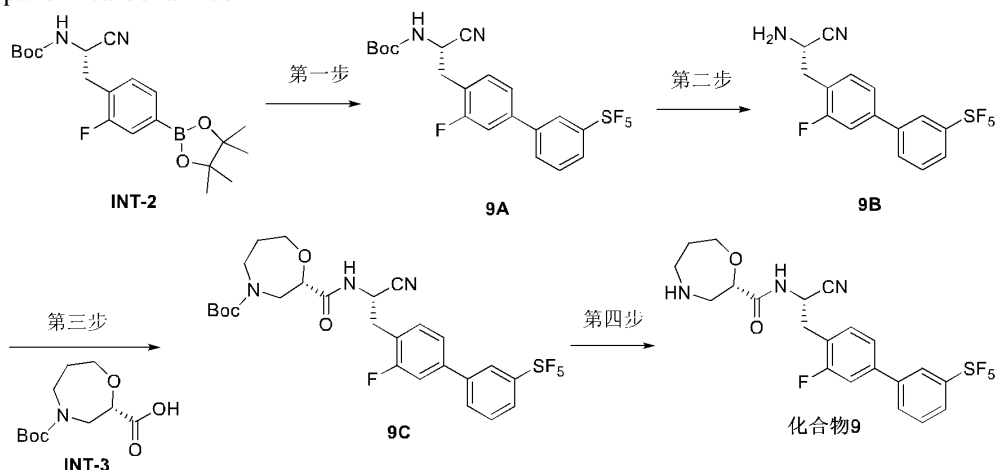
(S)-N-((S)-1-cyano-2-(3-fluoro-4'-(pentafluoro-16-sulfaneyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide

将 8C (250 mg, 0.42 mmol) 溶于乙腈中(20 mL), 加入对甲苯磺酸(220 mg, 1.26mmol), 30℃反应 3 小时, 用饱和碳酸钠水溶液调节 pH=7~8, 用二氯甲烷萃取 (40 mL × 3), 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=0.01:1~0.1:1)得到标题化合物 8(80 mg, 38%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (d, 1H), 8.12 – 7.87 (m, 4H), 7.67 – 7.57 (m, 2H), 7.54 – 7.47 (m, 1H), 5.15 – 4.85 (m, 1H), 4.03 – 3.97 (m, 1H), 3.90 – 3.80 (m, 1H), 3.76 – 3.69 (m, 1H), 3.35 – 3.28 (m, 2H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 3.12 – 3.01 (m, 1H), 2.88 – 2.72 (m, 1H), 2.67 – 2.52 (m, 2H), 1.81 – 1.62 (m, 2H). LCMS m/z (ESI): m/z =494.13 [M+1]⁺

实施例 9: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(3-氟-3'-(五氟-16-硫基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 9)

(S)-N-((S)-1-cyano-2-(3-fluoro-3'-(pentafluoro-16-sulfaneyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide



第一步: (S)-1-氰基-2-(3-氟-3'-(五氟-16-硫基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯 (9A)

tert-butyl (S)-1-cyano-2-(3-fluoro-3'-(pentafluoro-16-sulfaneyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)carbamate

将 INT-2 (0.69 g, 1.77 mmol) 溶于二氧六环中(30 mL), 加入(3-溴苯基)五氟化硫 (0.5 g, 1.77 mmol), 碳酸钾 (0.24 g, 1.77 mmol) 和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (260 mg, 0.35 mmol), 再加入水 (6 mL), 氮气保护 100℃反应 4 小时, 浓缩后用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA (v/v)=1:10~1:5)得到标题化合物 9A (600 mg, 产率 80%)。LCMS m/z =467.11 [M+1]⁺

第二步: (S)-2-氨基-3-(3-氟-4'-(五氟-16-硫基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙腈 (9B)

(S)-2-amino-3-(3-fluoro-4'-(pentafluoro-16-sulfaneyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanenitrile

将 9A(0.6 g, 1.29 mmol)溶于乙腈(20 mL)中, 加入对甲苯磺酸(0.67 g, 3.87 mmol), 30℃反应 2 小时, 加入水(30 mL), 用饱和碳酸钠水溶液调节 pH=7~8, 用二氯甲烷萃取(50 mL ×

3), 饱和食盐水水洗 (50 mL × 1), 无水硫酸钠干燥浓缩后得到标题化合物 9B (0.4 g, 产率 84%)。LCMS $m/z = 367.32 [M+1]^+$

第三步: (S)-2-(((S)-1-氰基-2-(3-氟-3'-(五氟-16-硫基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙基)氨基甲酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯(9C)

tert-butyl (S)-2-(((S)-1-cyano-2-(3-fluoro-3'-(pentafluoro-16-sulfaneyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate

将 9B (200 mg, 0.55 mmol) 溶于 DMF 中(10 mL), 依次加入 HATU(250 mg, 0.66 mmol), DIEA(260 mg, 2.02 mmol), INT-3(130 mg, 0.55 mmol), 室温反应 12 小时, 加入水 (30 mL), 用乙酸乙酯萃取 (30 mL × 3), 合并有机相, 有机相用水洗涤 (30 mL × 2), 再用饱和食盐水洗涤 (30 mL × 1), 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯: 二氯甲烷 (v/v)=1:10~1:5)得到标题化合物 9C (250 mg, 产率 76%)。LCMS $m/z = 594.18 [M+1]^+$

第四步: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(3-氟-3'-(五氟-16-硫基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 9)

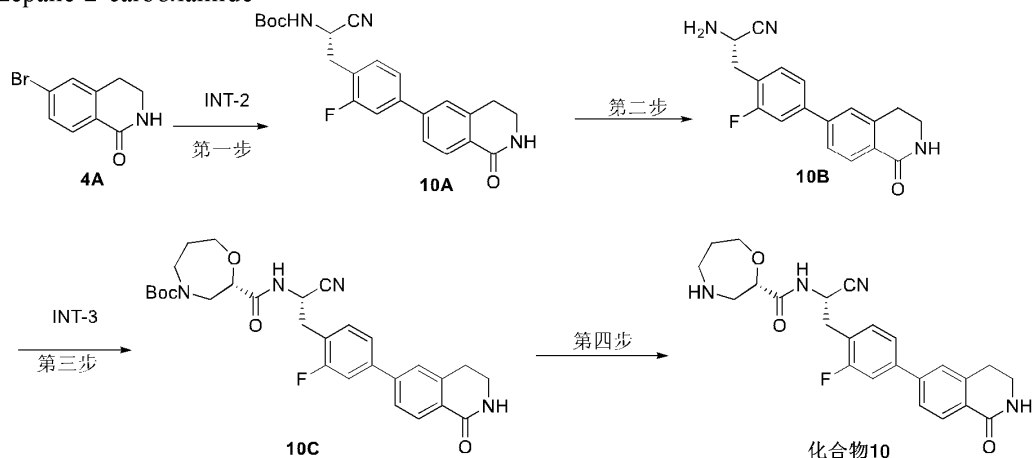
(S)-N-((S)-1-cyano-2-(3-fluoro-3'-(pentafluoro-16-sulfaneyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide

将 9C (250 mg, 0.42 mmol) 溶于乙腈中(20 mL), 加入对甲苯磺酸(220 mg, 1.26 mmol), 30℃反应 3 小时, 用饱和碳酸钠水溶液调节 pH=7~8, 用二氯甲烷萃取 (40 mL × 3), 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=0.01:1~0.1:1)得到标题化合物 9(78 mg, 37%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.76 – 7.44 (m, 4H), 5.21 – 4.95 (m, 1H), 4.05 – 3.97 (m, 1H), 3.91 – 3.80 (m, 1H), 3.77 – 3.63 (m, 1H), 3.32 (d, 2H), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 3.10 – 3.00 (m, 1H), 2.83 – 2.73 (m, 1H), 2.66 – 2.54 (m, 2H), 1.81 – 1.61 (m, 2H).LCMS m/z (ESI): $m/z = 494.13 [M+1]^+$

实施例 10: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 10)

(S)-N-((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)phenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide



第一步: (S)-(1-氰基-2-(2-氟-4-(1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯 (10A)

tert-butyl (S)-(1-cyano-2-(2-fluoro-4-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)phenyl)ethyl) carbamate

将 4A (0.27 g, 1.2 mmol), INT-2 (0.36 g, 0.92 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (71 mg, 0.1 mmol), 碳酸钾 (0.28 g, 2.0 mmol)依次加入到 1,4-二氧六环 (15 mL) 和水 (3 mL)中, 体系用氮气置换三次, 100℃下反应 2 小时。反应结束后冷却至室温, 加入水 (50 mL), 水相用乙酸乙酯 (50mL×2) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠水溶液 (100mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱层析分离 (PE:EA=3:1~1:1) 得到 10A, 棕色固体 (0.32 g, 产率 84%)。LCMS $m/z = 410.2[M+1]^+$ 。

第二步: (S)-2-氨基-3-(2-氟-4-(1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)苯基)丙腈 (10B)

(S)-2-amino-3-(2-fluoro-4-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)phenyl)propanenitrile

将 10A (0.32 g, 0.78 mmol) 溶于甲酸 (5.0 mL)中, 加完后 50℃反应 10 分钟。浓缩至干, 加入乙酸乙酯 (60 mL), 滴加饱和碳酸氢钠水溶液调至 pH 约为 8, 分出有机层, 水相用乙酸乙酯 (60 mL×2) 萃取, 合并后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到标题化合物 10B (0.24 g, 收率 100%)LCMS $m/z = 310.2[M+1]^+$ 。

第三步: (S)-2-(((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯 (10C)

tert-butyl (S)-2-(((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)phenyl)ethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate

将 10B(0.24 g, 0.78 mmol) 溶于 DMF(10 mL)中, 加入 INT-3 (0.25 g, 1.0 mmol), 二异丙基乙胺(0.19 g, 1.5 mmol), N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (0.38 g, 1 mmol), 加完后室温反应 1 小时。加入饱和氯化钠水溶液 (30 mL), 用乙酸乙酯 (60 mL×2) 萃取, 有机相用饱和氯化钠水溶液(60 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物经硅胶柱层析分离 (PE:EA=2:1~1:2) 得到标题化合物 10C, 淡黄色固体 (0.25 g, 收率 60%)。

第四步: (S)-N-(((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 10)

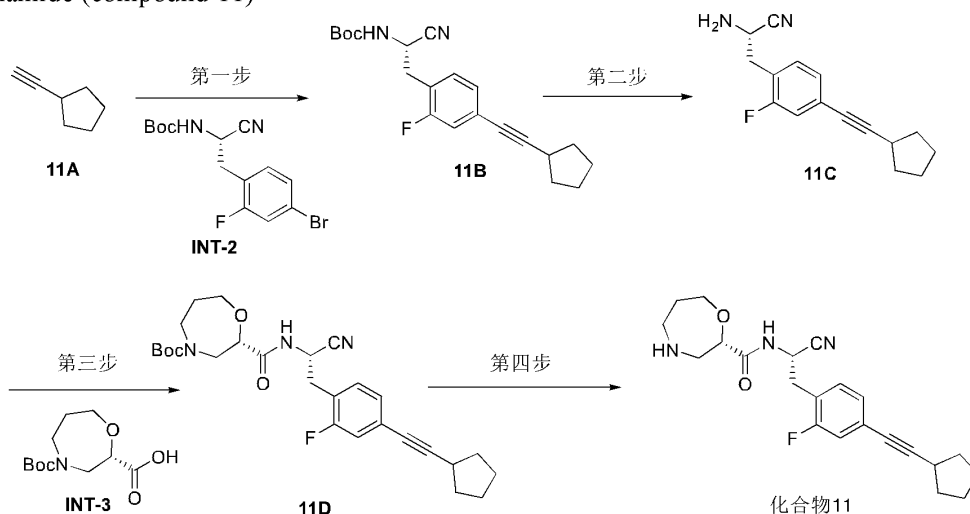
(S)-N-(((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)phenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide

将 10C (0.25 g, 0.47 mmol) 溶于甲酸 (5.0 mL)中, 50℃反应 10 分钟。减压浓缩, 加入乙酸乙酯(60 mL), 滴加饱和碳酸氢钠水溶液调至 pH 约为 8, 分出有机层, 用乙酸乙酯 (60 mL×5) 萃取, 合并后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=4:1) 得到化合物 10 (0.12 g, 收率 59%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (d, 1H), 7.96 – 7.87 (m, 2H), 7.70 – 7.64 (m, 2H), 7.63 – 7.53 (m, 2H), 7.47 (t, 1H), 5.11 – 5.01 (m, 1H), 4.13 – 4.06 (m, 1H), 3.92 – 3.82 (m, 1H), 3.78 – 3.70 (m, 1H), 3.43 – 3.31 (m, 2H), 3.26 – 3.10 (m, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.94 – 2.84 (m, 1H), 2.79 – 2.61 (m, 2H), 2.04 – 1.92 (m, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 2H).LC-MS $m/z = 437.2 [M+1]^+$

实施例 11: (S)-N-(((S)-1-氰基-2-(4-(环戊基乙炔基)-2-氟苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 11)

(S)-N-((S)-1-cyano-2-(4-(cyclopentylethynyl)-2-fluorophenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 11)



第一步: (S)-1-氰基-2-(4-(环戊基乙炔基)-2-氟苯基)乙基氨基甲酸叔丁基酯 (11B)

tert-butyl (S)-1-cyano-2-(4-(cyclopentylethynyl)-2-fluorophenyl)ethylcarbamate (11B)

将 11A (66 mg, 0.70 mmol), INT-2(200 mg, 0.58 mmol), Pd(dppf)Cl₂(115.0 mg, 0.14 mmol)和碳酸钾(193.2 mg, 1.4 mmol)加入到单口瓶中, 后加入 1,4-二氧六环(10 mL)和水(0.4 mL)。氮气置换 3 次后, 在 95 °C 下反应 4 小时。冷却至室温, 浓缩后用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA (v/v)= 3:1) 得到标题化合物 11B, 白色固体 (172.0 mg, 83.5%)。LC-MS (ESI): m/z =300.1 [M-57+H]⁺。

第二步: (S)-2-氨基-3-(4-(环戊基乙炔基)-2-氟苯基)丙腈 (11C)

(S)-2-amino-3-(4-(cyclopentylethynyl)-2-fluorophenyl)propanenitrile (11C)

将 11B (172 mg, 0.48 mmol) 溶于甲酸 (5 mL)中, 35 °C 下反应 4 h。用饱和碳酸钾溶液将反应体系调至碱性, 乙酸乙酯(30 mL× 2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到标题化合物 11C, 淡黄色油状物 (130 mg, 100.0%), 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z =257.1 [M+H]⁺。

第三步: (S)-2-(((S)-1-氰基-2-(4-(环戊基乙炔基)-2-氟苯基)乙基)氨基甲酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯 (11D)

tert-butyl (S)-2-(((S)-1-cyano-2-(4-(cyclopentylethynyl)-2-fluorophenyl)ethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate (11D)

将 11C (130 mg, 0.51 mmol) 溶于 DMF (5 mL)中, 加入 INT-3(150 mg, 0.61 mmol), HATU(230 mg, 0.61 mmol)和 DIPEA(200 mg, 1.53 mmol), 加完后室温下反应过夜。向体系加入水(20 mL), 乙酸乙酯(30 mL× 2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA (v/v)= 2:1) 得到标题化合物 11D, 白色固体 (190.0 mg, 77.0%)。LC-MS (ESI): m/z =428.3 [M-57+H]⁺。

第四步: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(4-(环戊基乙炔基)-2-氟苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 11)

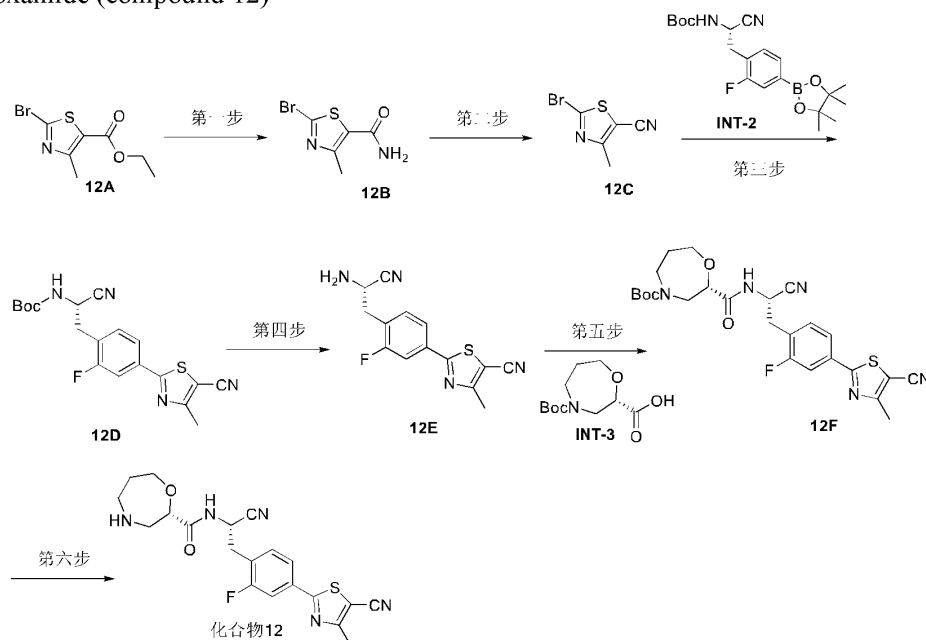
(S)-N-((S)-1-cyano-2-(4-(cyclopentylethynyl)-2-fluorophenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 11)

将 11D (190 mg, 0.39 mmol) 溶于甲酸 (5 mL) 中, 35 °C 下反应 4 h。用饱和碳酸钾溶液将反应体系调至碱性, 乙酸乙酯 (30 mL × 2) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v) = 30:1) 得到化合物 11 (50.0 mg, 33.0%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20–7.17 (m, 2H), 7.07 (dd, 1H), 7.02 (dd, 1H), 5.08–5.02 (m, 1H), 4.09 (q, 1H), 3.94–3.89 (m, 1H), 3.71–3.64 (m, 1H), 3.22 (dd, 1H), 3.13–3.03 (m, 2H), 2.87–2.80 (m, 3H), 2.78–2.70 (m, 1H), 2.02–1.88 (m, 3H), 1.82–1.67 (m, 4H), 1.66–1.50 (m, 4H). LC-MS (ESI): m/z = 384.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 12: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(4-(5-氰基-4-甲基噻唑-2-基)-2-氟苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 12)

(S)-N-((S)-1-cyano-2-(4-(5-cyano-4-methylthiazol-2-yl)-2-fluorophenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 12)



第一步: 2-溴-4-甲基噻唑-5-甲酰胺 (12B)

2-bromo-4-methylthiazole-5-carboxamide (12B)

将 12A (1.20 g, 4.8 mmol) 溶于 30% 氨水 (30 mL) 中, 35 °C 下反应 24 h。冷却至室温, 用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取, 合并后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后得到标题化合物 12B, 黄色固体 (0.80 g, 75.4%)。LC-MS (ESI): m/z = 221.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第二步: 2-溴-4-甲基噻唑-5-腈 (12C)

2-bromo-4-methylthiazole-5-carbonitrile (12C)

将 12B (0.55 g, 2.49 mmol) 溶于二氯甲烷 (25 mL) 中, 加入伯吉斯试剂 (1.19 g, 4.98 mmol), 加完后室温反应过夜。浓缩后用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA (v/v) = 5:1) 得到标题化合物 12C, 白色固体 (0.40 g, 80.1%)。LC-MS (ESI): m/z = 203.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第三步: (S)-1-氰基-2-(4-(5-氰基-4-甲基噻唑-2-基)-2-氟苯基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯 (12D)

(S)-(1-cyano-2-(4-(5-cyano-4-methylthiazol-2-yl)-2-fluorophenyl)ethyl) tert-butyl carbamate (12D)

将 12C (199 mg, 0.98 mmol), INT-2(458.9 mg, 1.18 mmol), Pd(dppf)Cl₂(160.5 mg, 0.20 mmol)和碳酸钾(270.9 mg, 1.96 mmol)加入到单口瓶中, 后加入 1,4-二氧六环(10 mL)和水(0.4 mL)。氮气置换 3 次后, 在 95 °C 下反应 4 小时。冷却至室温, 浓缩后用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA (v/v)= 3:1) 得到标题化合物 12D, 黄色固体 (172.0 mg, 45.5%)。LC-MS (ESI): m/z =331.0 [M-57+H]⁺。

第四步: (S)-2-(4-(2-氨基-2-氰乙基)-3-氟苯基)-4-甲基噻唑-5-腈(12E)

(S)-2-(4-(2-amino-2-cyanoethyl)-3-fluorophenyl)-4-methylthiazole-5-carbonitrile(12E)

将 12D (172 mg, 0.45 mmol) 溶于甲酸 (5 mL)中, 35 °C 下反应 4 h。用饱和碳酸钾溶液将反应体系调至碱性, 乙酸乙酯(30 mL× 2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到标题化合物 12E, 淡黄色油状物 (120 mg, 96.0%), 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z =287.1 [M+H]⁺。

第五步: (S)-2-(((S)-1-氰基-2-(4-(5-氰基-4-甲基噻唑-2-基)-2-氟苯基)乙基)氨基甲酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯(12F)

tert-butyl (S)-2-(((S)-1-cyano-2-(4-(5-cyano-4-methylthiazol-2-yl)-2-fluorophenyl)ethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate(12F)

将 12E (120 mg, 0.42 mmol) 溶于 DMF (5 mL)中, 加入 INT-3(120 mg, 0.50 mmol), HATU(190 mg, 0.50 mmol)和 DIPEA(160 mg, 1.26 mmol), 加完后室温下反应过夜。向体系中加入水(20 mL), 乙酸乙酯(30 mL× 2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA (v/v)= 2:1) 得到标题化合物 12F, 黄色固体 (160.0 mg, 74.2%)。LC-MS (ESI): m/z =458.1 [M-57+H]⁺。

第六步: (S)-N-(((S)-1-氰基-2-(4-(5-氰基-4-甲基噻唑-2-基)-2-氟苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 12)

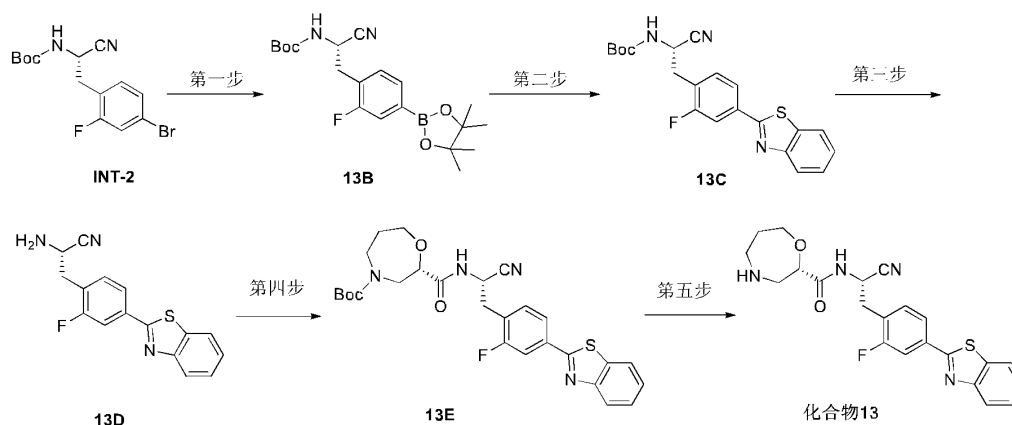
(S)-N-(((S)-1-cyano-2-(4-(5-cyano-4-methylthiazol-2-yl)-2-fluorophenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (化合物 12)

将 12F (160 mg, 0.31 mmol) 溶于甲酸 (5 mL)中, 35 °C 下反应 4 h。用饱和碳酸钾溶液将反应体系调至碱性, 乙酸乙酯(30 mL× 2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)= 30:1) 得到标题化合物 12 (50.0 mg, 39.0%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.44 (t, 1H), 5.22–5.16 (m, 1H), 4.09 (q, 1H), 4.05–3.99 (m, 1H), 3.80–3.73 (m, 1H), 3.30 (dd, 1H), 3.26–3.23 (m, 2H), 2.97–2.90 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.19–1.82 (m, 4H)。LC-MS (ESI): m/z =414.2 [M+H]⁺。

实施例 13: (S)-N-(((S)-2-(4-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟苯基)-1-氰基乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 13)

(S)-N-(((S)-2-(4-(benzo[d]thiazol-2-yl)-2-fluorophenyl)-1-cyanoethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide



第一步: (S)-(1-氰基-2-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯 (13B)

tert-butyl (S)-(1-cyano-2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)ethyl)carbamate

将 INT-2 (5.00 g, 14.57 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (100 mL) 中, 加入联硼酸频那醇酯 (4.81 g, 18.94 mmol), 醋酸钾 (4.29 g, 43.71 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (2.39 g, 2.91 mmol), 加完后氮气保护, 加热至 100℃ 反应 2h。冷却至室温, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA (v/v)= 6:1) 得到标题化合物 13B, 无色液体 (5.00 g, 87.93 %)。LC-MS (ESI): $m/z = 391.2 [M+H]^+$ 。

第二步: (S)-(2-(4-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟苯基)-1-氰基乙基)氨基甲酸叔丁基酯 (13C)

tert-butyl (S)-(2-(4-(benzo[d]thiazol-2-yl)-2-fluorophenyl)-1-cyanoethyl)carbamate

将 13B (0.40 g, 1.02 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL), 水 (0.4 mL) 中, 加入 2-溴苯并噻唑 (0.26 g, 1.22 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (0.17 g, 0.20 mmol), 碳酸钾 (0.28 g, 2.04 mmol), 加完后氮气保护, 加热至 90℃ 反应 2h。室温反应过夜。浓缩至干, 加入饱和氯化铵水溶液 (50 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 合并后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA (v/v)= 4:1) 得到标题化合物 13C, 淡黄色液体 (0.24 g, 59.20 %)。LC-MS (ESI): $m/z = 398.1 [M+H]^+$ 。

第三步: (S)-2-氨基-3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟苯基) 丙腈 (13D)

(S)-2-amino-3-(4-(benzo[d]thiazol-2-yl)-2-fluorophenyl)propanenitrile

将 13C (0.32 g, 0.81 mmol) 溶于甲酸 (5 mL) 中, 加完后 30℃ 反应 3h。滴加饱和碳酸氢钠水溶液调至 pH 约为 8, 用乙酸乙酯 (25 mL × 3) 萃取, 合并后的有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到标题化合物 13D, 无色液体 (0.24 g, 99.65 %), 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): $m/z = 298.1 [M+H]^+$ 。

第四步: (S)-2-(((S)-2-(4-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟苯基)-1-氰基乙基)氨基甲酰基)-1,4-氧杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯 (13E)

tert-butyl (S)-2-(((S)-2-(4-(benzo[d]thiazol-2-yl)-2-fluorophenyl)-1-cyanoethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate

将 13D (0.24 g, 0.81 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入 INT-1 (0.26 g, 1.05 mmol), 二异丙基乙胺 (0.31 g, 2.43 mmol), N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (0.46 g, 1.22 mmol), 加完后室温反应过夜。加入 (30 mL) 饱和氯化钠水溶液, 用乙酸乙酯 (25

mL)萃取, 有机相用饱和氯化钠水溶液(25 mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA (v/v)=4:1) 得到标题化合 13E, 淡黄色固体 (0.25 g, 58.83 %). LC-MS (ESI): m/z =469.2 $[M-57+H]^+$.

第五步: (S)-N-((S)-2-(4-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟苯基)-1-氰基乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 13)

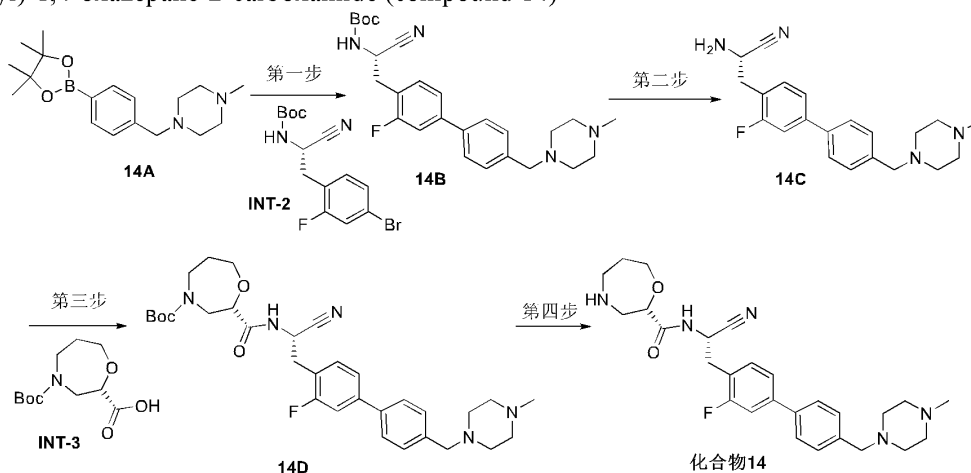
(S)-N-((S)-2-(4-(benzo[d]thiazol-2-yl)-2-fluorophenyl)-1-cyanoethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide

将 13E (0.32 g, 0.59mmol) 溶于甲酸 (2.0 mL)中, 加完后 35℃反应 4 h. 浓缩至干, 加入乙酸乙酯(25 mL), 滴加饱和碳酸氢钠水溶液调至 pH 约为 8, 分出有机层, 用乙酸乙酯(25 mL×3)萃取, 合并后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=20:1) 得到标题化合物 13 (30 mg, 14.72%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (d, 1H), 7.94 – 7.78 (m, 3H), 7.47 (m, 3H), 5.21 (dd, 1H), 4.15 – 3.92 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.38 – 3.19 (m, 3H), 2.95 (dt, 3H), 1.87 (d, 2H). LC-MS (ESI): m/z =425.1 $[M+H]^+$.

实施例 14: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(3-氟-4'-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 14)

(S)-N-((S)-1-cyano-2-(3-fluoro-4'-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 14)



第一步: (S)-((1-氰基-2-(3-氟-4'-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(14B)

tert-butyl-(S)-((1-cyano-2-(3-fluoro-4'-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)carbamate(14B)

将 14A(2.54g, 8.04mmol), INT-2(2.3g, 6.70mmol), 碳酸钾(1.85g, 13.4mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(0.98g, 1.34mmol)溶于 1,4-二氧六环(100ml)和水(10ml)中, 氮气置换三次, 升温至 95℃回流 3h, 过滤, 用乙酸乙酯(100ml)洗涤滤饼, 滤液用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 所得残留物硅胶柱层色谱分离纯化(甲醇: 二氯甲烷(v/v)=0%~15%), 得标题化合物 14B, 深棕色固体(3.00g, 99.0%). LC-MS (ESI): m/z =453.3 $[M+H]^+$.

第二步: (S)-2-氨基-3-(3-氟-4'-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙腈(14C)

(S)-2-amino-3-(3-fluoro-4'-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanenitrile (14C)

将 14B(3.26g, 7.2mmol)溶于甲酸(40ml)中, 室温搅拌过夜, 加入水(40ml)和二氯甲烷(80ml), 用碳酸氢钠调节 pH 至碱性, 分离有机相, 水相再用二氯甲烷(80mlx2)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 所得残留物硅胶柱色谱分离纯化(甲醇: 二氯甲烷(v/v)=0%~10%), 得标题化合物 14C, 深棕色油状物(2.32g, 91.3%)。LC-MS (ESI): m/z =353.3 [M+H]⁺。

第三步: (S)-2-(((S)-1-氰基-2-(3-氟-4'-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙基)氨基甲酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯 (14D)

tert-butyl-(S)-2-(((S)-1-cyano-2-(3-fluoro-4'-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate(14D)

将 14C (500mg, 1.42mmol), INT-3(348mg, 1.42mmol), N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(648mg, 1.70mmol)和 DIPEA(366mg, 2.84 mmol)溶于二氯甲烷(15ml)中, 室温搅拌 4h, 用饱和碳酸氢钠溶液(10mlx3)洗涤反应液, 分离有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 所得残留物硅胶柱色谱分离纯化(甲醇: 二氯甲烷(v/v)=0%~10%), 得标题化合物 14D, 黄色固体(400mg, 48.6%)。LC-MS (ESI): m/z =580.3 [M+H]⁺。

第四步: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(3-氟-4'-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 14)

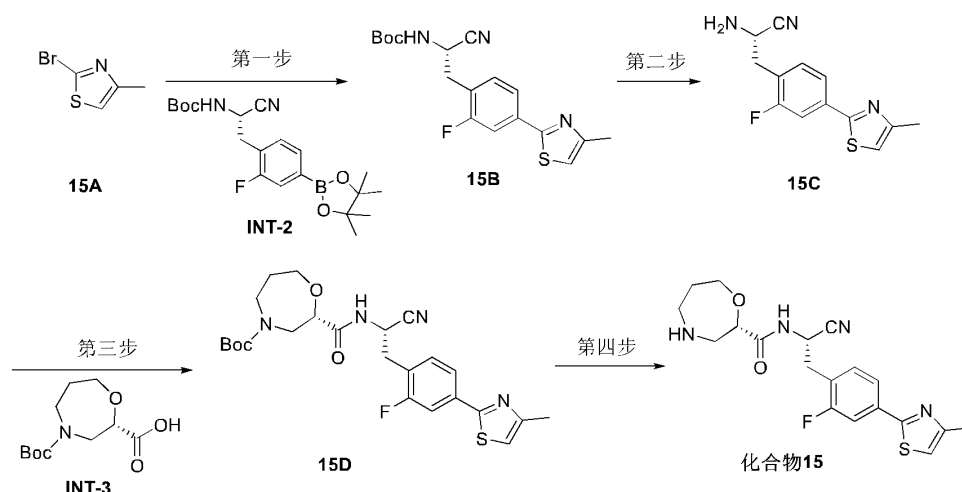
(S)-N-((S)-1-cyano-2-(3-fluoro-4'-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 14)

将 14D(400mg, 0.69mmol)和 2,6-二甲基吡啶(74mg, 0.69mmol)溶于二氯甲烷(20ml)中, 冰水浴中搅拌, 将叔丁基二甲硅基三氟甲磺酸酯(550mg, 2.07mmol)滴入反应瓶中, 滴加完成后移除冰水浴, 室温搅拌反应 2h, 用饱和碳酸氢钠溶液(20mlx2)洗涤反应液, 分离有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 所得残留物硅胶柱色谱分离色谱纯化(甲醇: 二氯甲烷(v/v)=0%~15%), 得标题化合物 14(57mg, 17.2%)。LC-MS (ESI): m/z =480.3 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.54 – 7.46 (m, 2H), 7.43 (t, 1H), 7.37 (d, 2H), 5.04 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 3.90 – 3.82 (m, 1H), 3.73 (ddd, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.19 (dd, 1H), 3.06 (dd, 1H), 2.83 – 2.74 (m, 1H), 2.68 – 2.61 (m, 1H), 2.58 (dd, 1H), 2.35 (d, 8H), 2.15 (s, 3H), 1.74 (ddd, 2H).

实施例 15: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(4-甲基噻唑-2-基)苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 15)

(S)-N-((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(4-methylthiazol-2-yl)phenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 15)



第一步: (S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(4-甲基噻唑-2-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(15B)

tert-butyl (S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(4-methylthiazol-2-yl)phenyl)ethylcarbamate(15B)

将 15A (0.23 g, 1.28 mmol)及 INT-2 (0.50 g, 1.28 mmol)、1,1'-(二苯基膦)二茂铁]二氯钯 (94 mg, 0.13 mmol)以及碳酸钾(0.53 g, 3.84 mmol)溶于二氧六环(27 mL)及水(3 mL)的混合溶剂中, 氮气保护下, 90℃反应 5h。冷却至室温, 加入 50 mL 水, 以乙酸乙酯(20 mL x 3)萃取, 合并有机层, 依次以饱和碳酸氢钠(20 mL)、饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (PE: EA (v/v)= 2:1) 得到标题化合物 15B(0.25 g, 53%)。LC-MS (ESI): $m/z = 362.1$ $[M+H]^+$ 。

第二步: (S)-2-氨基-3-(2-氟-4-(4-甲基噻唑-2-基)苯基)丙腈 (15C)

(S)-2-amino-3-(2-fluoro-4-(4-methylthiazol-2-yl)phenyl)propanenitrile (15C)

将 15B (0.25 g, 0.68 mmol)溶于无水甲酸(4 mL)中, 于 50℃反应 20 min。冷却至室温, 浓缩除去大部分溶剂, 向残留物加入饱和碳酸氢钠溶液(20 mL), 以乙酸乙酯(10 mL x 3)萃取, 合并有机层, 以无水硫酸钠干燥, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)= 97:3) 得到标题化合物 15C(0.17 g, 96%)。LC-MS (ESI): $m/z = 262.2$ $[M+H]^+$ 。

第三步: (S)-2-(((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(4-甲基噻唑-2-基)苯基)乙基)氨甲酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁酯 (15D)

tert-butyl (S)-2-(((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(4-methylthiazol-2-yl)phenyl)ethyl) carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate (15D)

将 INT-3 (0.18 g, 0.73 mmol)溶于 DMF(5 mL)中, 氮气保护下加入 HATU (0.42 g, 1.09 mmol)及 DIPEA (0.28 g, 2.19 mmol), 室温搅拌 20 min 后, 加入 15C (0.19 g, 0.73 mmol), 室温反应 1h。向反应中加入 30 mL 水, 以乙酸乙酯(15 mL x 5)萃取, 合并有机层, 以无水硫酸钠干燥, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)= 97:3) 得到标题化合物 15D(0.26 g, 73%)。LC-MS (ESI): $m/z = 489.1$ $[M+H]^+$ 。

第四步: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(4-甲基噻唑-2-基)苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 15)

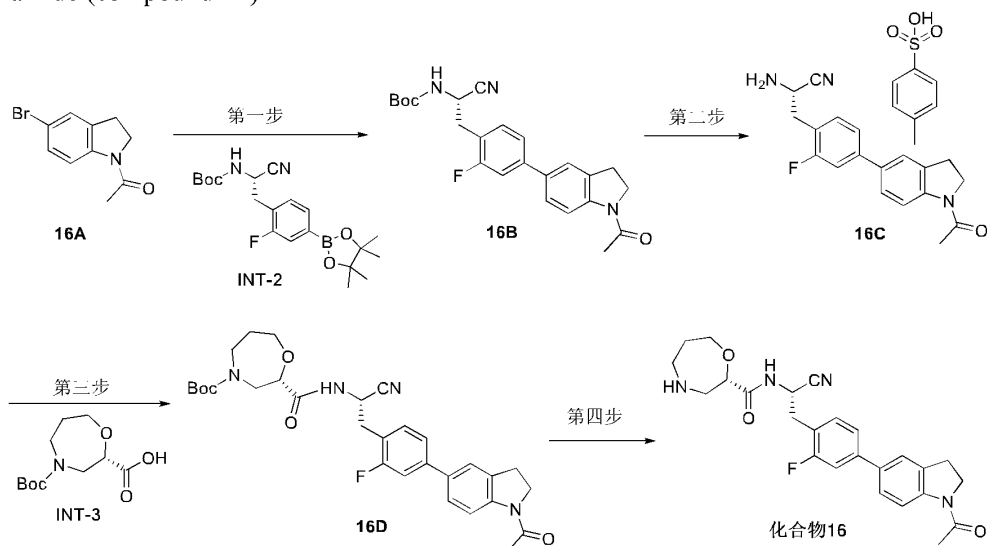
(S)-N-((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(4-methylthiazol-2-yl)phenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 15)

将 15D (0.26 g, 0.53mmol) 溶于甲酸 (4.0 mL)中, 加完后 50℃反应 30 min。浓缩至干, 加入乙酸乙酯(25 mL), 滴加饱和碳酸氢钠水溶液调至 pH 约为 8, 分出有机层, 用乙酸乙酯(25 mL×2)萃取, 合并后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA (v/v)=1:2) 得到标题化合物 15 (80 mg, 39%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.31 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.36 – 3.32 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.15 – 3.07 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.82 (dd, J = 14.0, 9.4 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.92 (p, J = 5.6 Hz, 2H), 1.29 – 1.21 (m, 1H). LC-MS (ESI): m/z = 389.1 [$M+H$] $^+$ 。

实施例 16: (S)-N-((S)-2-(4-(1-乙酰基吲哚啉-5-基)-2-氟苯基)-1-氰基乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 16)

(S)-N-((S)-2-(4-(1-acetylidolin-5-yl)-2-fluorophenyl)-1-cyanoethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 16)



第一步: (S)-2-(4-(1-乙酰基吲哚啉-5-基)-2-氟苯基)-1-氰基乙基)氨基甲酸叔丁基酯 16B)
tert-butyl (S)-2-(4-(1-acetylidolin-5-yl)-2-fluorophenyl)-1-cyanoethylcarbamate (16B)

将 16A (0.200 g, 0.83 mmol), INT-2(0.323 g, 0.83 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(0.067 g, 0.083 mmol)和碳酸钾(0.343 g, 2.49 mmol)溶于 1,4-二氧六环 (10 mL)中, 加水(2mL)然后用氮气置换 3 次, 氮气氛围下 90 摄氏度反应 4 小时。反应液浓缩至干, 加二氯甲烷溶解, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA (v/v)=5:1) 得到标题化合物 16B, 白色固体 (0.100 g, 28.4%)。LC-MS (ESI): m/z = 424.1 [$M+H$] $^+$ 。

第二步: (S)-3-(4-(1-乙酰基吲哚啉-5-基)-2-氟苯基)-2-氨基丙腈 4-甲基苯磺酸盐 (16C)
(S)-3-(4-(1-acetylidolin-5-yl)-2-fluorophenyl)-2-aminopropanenitrile 4-methylbenzenesulfonate (16C)

将 16B (0.100 g, 0.24mmol) 溶于乙腈 (2 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物(0.134 g, 0.71 mmol), 加完后室温反应 16h, 过滤, 滤饼用乙腈(1mL)润洗一次, 滤饼旋干得到标题化合物 16C, 白色固体 (0.100 g, 85.5%), 直接用于下一步反应。

第三步: (S)-2-(((S)-2-(4-(1-乙酰基吲哚啉-5-基)-2-氟苯基)-1-氰乙基)氨基甲酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯(16D)

tert-butyl tert-butyl (S)-2-(((S)-2-(4-(1-acetyllindolin-5-yl)-2-fluorophenyl)-1-cyanoethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate (16D)

将 INT-3(0.074 g, 0.303 mmol) 溶于二氯甲烷(5 mL)中, 加入三乙胺(0.061 g, 0.606 mmol), N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (0.115 g, 0.303 mmol), 加完后室温反应搅拌 1 小时, 然后加入 16C (0.100 g, 0.202 mmol), 室温过夜。反应完后浓缩, 粗品 16D 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): $m/z = 549.2 [M-H]^+$.

第四步: (S)-N-(((S)-2-(4-(1-乙酰基吲哚啉-5-基)-2-氟苯基)-1-氰基乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 16)

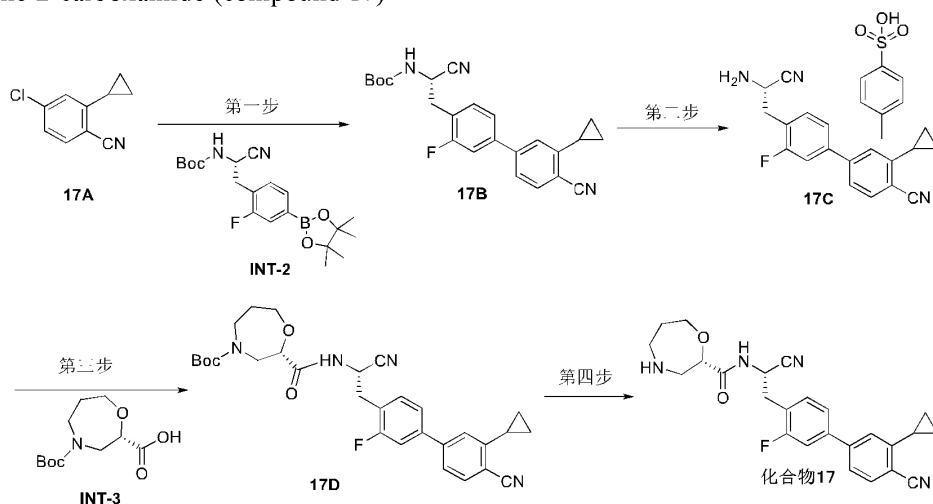
(S)-N-(((S)-2-(4-(1-acetyllindolin-5-yl)-2-fluorophenyl)-1-cyanoethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 16)

将粗品 16D 溶于乙腈 (10 mL) 中, 对甲苯磺酸一水合物(0.134 g, 0.71 mmol), 加完后室温反应 16h, 浓缩至干, 加入乙酸乙酯(25 mL), 滴加饱和碳酸氢钠水溶液调至 pH 约为 8, 分出有机层, 用乙酸乙酯(25 mL $\times$ 2)萃取, 合并后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=20:1) 得到标题化合物 16 (27 mg, 两步收率 29.7%)。

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 – 7.28 (m, 4H), 5.14 (dd, 1H), 4.23 – 4.09 (m, 3H), 4.05 – 3.96 (m, 1H), 3.82–3.74 (m, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.30 – 3.17 (m, 5H), 3.05 – 2.95 (m, 1H), 2.93 – 2.82 (m, 1H), 2.72 (dd, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.97 – 1.83 (m, 2H). LC-MS (ESI): $m/z = 451.2 [M+H]^+$.

实施例 17: (S)-N-(((S)-1-氰基-2-(4'-氰基-3'-环丙基-3-氟-[1,1'-联苯]-4-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 17)

(S)-N-(((S)-1-cyano-2-(4'-cyano-3'-cyclopropyl-3-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 17)



第一步: (S)-1-氰基-2-(4'-氰基-3'-环丙基-3-氟-[1,1'-联苯]-4-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯 (17B)

tert-butyl (S)-(1-cyano-2-(4'-cyano-3'-cyclopropyl-3-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)carbamate (17B)

将 17A (0.300 g, 1.67 mmol), INT-2(0.646 g, 1.67 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(0.134 g, 0.167 mmol)和碳酸钾(0.686 g, 4.98 mmol)溶于 1,4-二氧六环 (15 mL)中, 加水(3mL)然后用氮气置换 3 次, 氮气氛围下 100 摄氏度反应 16 小时。反应液浓缩至干, 加二氯甲烷溶解, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA (v/v)=5:1) 得到标题化合物 17B, 白色固体 (0.380 g, 55.4%)。LC-MS (ESI): m/z =406.1 [M+H]⁺。

第二步: (S)-4'-(2-氨基-2-氰基乙基)-3-环丙基-3'-氟-[1,1'-联苯]-4-腈 4-甲基苯磺酸盐

(S)-4'-(2-amino-2-cyanoethyl)-3-cyclopropyl-3'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitrile 4-methyl benzenesulfonate (17C)

将 17B (0.380 g, 0.94mmol) 溶于乙腈 (5 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物(534 g, 2.81 mmol), 加完后室温反应 16h, 过滤, 滤饼用乙腈(2mL)润洗一次, 滤饼旋干得到标题化合物 17C, 白色固体 (0.360 g, 80.5%), 直接用于下一步反应。

第三步: (S)-2-(((S)-1-氰基-2-(4'-氰基-3'-环丙基-3-氟-[1,1'-联苯]-4-基)乙基)氨基甲酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯(17D)

tert-butyl (S)-2-(((S)-1-cyano-2-(4'-cyano-3'-cyclopropyl-3-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate (17D)

将 INT-3(0.123 g, 0.503 mmol) 溶于二氯甲烷(5 mL)中, 加入三乙胺(0.101 g, 1.00 mmol), N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (0.193 g, 0.503 mmol), 加完后室温搅拌 1 小时, 然后加入 17C (0.160 g, 0.335mmol), 室温过夜。反应完后浓缩, 粗品 17D 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z =531.2 [M-H]⁻。

第四步: (S)-N-(((S)-1-氰基-2-(4'-氰基-3'-环丙基-3-氟-[1,1'-联苯]-4-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 17)

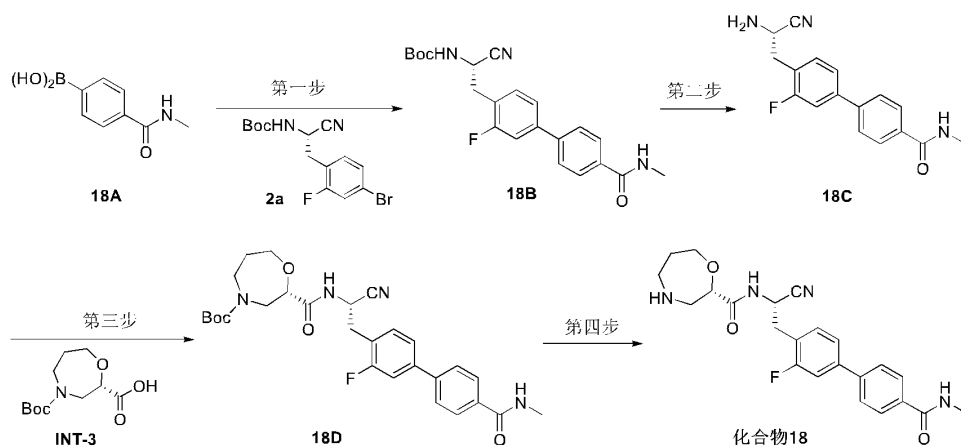
(S)-N-(((S)-1-cyano-2-(4'-cyano-3'-cyclopropyl-3-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 17)

将粗品 17D 溶于乙腈 (10mL)中, 对甲苯磺酸一水合物(0.190 g, 1.00 mmol), 加完后室温反应 16h, 浓缩至干, 加入乙酸乙酯(25 mL), 滴加饱和碳酸氢钠水溶液调至 pH 约为 8, 分出有机层, 用乙酸乙酯(25 mL×2)萃取, 合并后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=20:1) 得到标题化合物 17 (60 mg, 两步收率 41.4%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.33 (dd, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.10 (s, 1H), 5.15 (dt, 1H), 4.22 (dt, 1H), 4.12 – 3.99 (m, 1H), 3.85 – 3.73 (m, 1H), 3.57 – 3.41 (m, 1H), 3.30 – 3.17 (m, 2H), 3.13 – 2.97 (m, 3H), 2.34 (ddd, 1H), 2.07 – 1.94 (m, 2H), 1.24 – 1.15 (m, 2H), 0.92 – 0.83 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z =433.2 [M+H]⁺。

实施例 18: (S)-N-(((S)-1-氰基-2-(3-氟-4'-(甲基氨基甲酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 18)

(S)-N-(((S)-1-cyano-2-(3-fluoro-4'-(methylcarbamoyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 18)



第一步: (S)-(1-氰基-2-(3-氟-4'-(甲基氨甲酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯 (18B)

tert-butyl (S)-(1-cyano-2-(3-fluoro-4'-(methylcarbamoyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl) carbamate (18B)

将 18A (0.50 g, 1.46 mmol) 及 2a (0.26 g, 1.46 mmol)、1,1'-(二苯基膦)二茂铁]二氯钯 (0.11 mg, 0.15 mmol) 以及碳酸钾 (0.61 g, 4.38 mmol) 溶于二氧六环 (27 mL) 及水 (3 mL) 的混合溶剂中, 氮气保护下, 90℃ 反应 5h。冷却至室温, 加入 50 mL 水, 以乙酸乙酯 (20 mL x 3) 萃取, 合并有机层, 依次以饱和碳酸氢钠 (20 mL)、饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (PE: EA (v/v)= 2:1) 得到标题化合物 18B (0.34 g, 59%)。LC-MS (ESI): $m/z = 398.2$ $[M+H]^+$ 。

第二步: (S)-4'-(2-氨基-2-氰基乙基)-3'-氟-N-甲基-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺 (18C)

(S)-4'-(2-amino-2-cyanoethyl)-3'-fluoro-N-methyl-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamide (18C)

将 18B (0.34 g, 0.86 mmol) 溶于无水甲酸 (4 mL) 中, 于 50℃ 反应 20 min。冷却至室温, 浓缩除去大部分溶剂, 向残留物加入饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL), 以乙酸乙酯 (10 mL x 3) 萃取, 合并有机层, 以无水硫酸钠干燥, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)= 97:3) 得到标题化合物 18C (0.22 g, 87%)。LC-MS (ESI): $m/z = 298.1$ $[M+H]^+$ 。

第三步: (S)-2-(((S)-1-氰基-2-(3-氟-4'-(甲基氨甲酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙基)氨基甲酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯 (18D)

tert-butyl (S)-2-(((S)-1-cyano-2-(3-fluoro-4'-(methylcarbamoyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate (18D)

将 INT-3 (0.23 g, 0.76 mmol) 溶于 DMF (5 mL) 中, 氮气保护下加入 HATU (0.43 g, 1.14 mmol) 及 DIPEA (0.29 g, 2.28 mmol), 室温搅拌 20 min 后, 加入 18C (0.23 g, 0.76 mmol), 室温反应 1h。向反应中加入 30 mL 水, 以乙酸乙酯 (15 mL X 5) 萃取, 合并有机层, 以无水硫酸钠干燥, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)= 97:3) 得到标题化合物 18D (0.31 g, 77%)。LC-MS (ESI): $m/z = 469.2$ $[M-56+H]^+$ 。

第四步: (S)-N-(((S)-1-氰基-2-(3-氟-4'-(甲基氨甲酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 18)

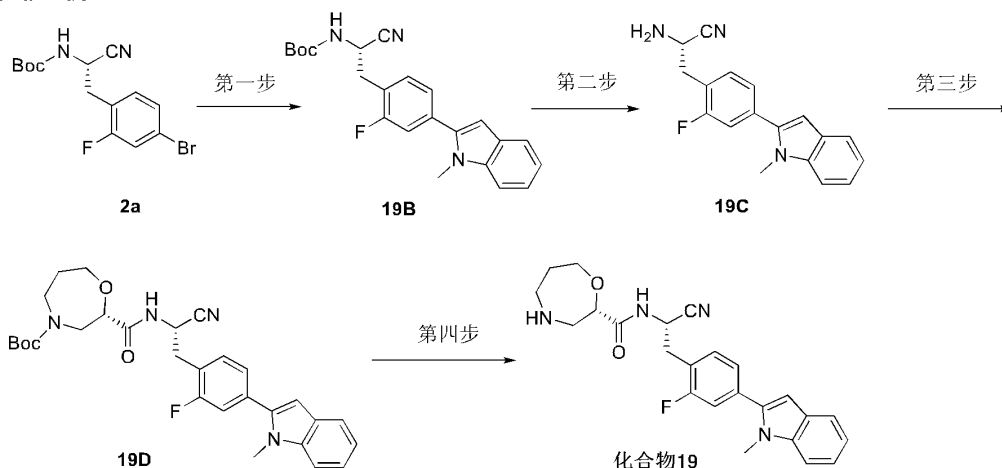
(S)-N-(((S)-1-cyano-2-(3-fluoro-4'-(methylcarbamoyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 18)

将 18D (0.31 g, 0.59mmol) 溶于甲酸 (4.0 mL) 中, 加完后 50℃ 反应 30 min。浓缩至干, 加入乙酸乙酯(25 mL), 滴加饱和碳酸氢钠水溶液调至 pH 约为 8, 分出有机层, 用乙酸乙酯(25 mL×2)萃取, 合并后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA (v/v)=1:2) 得到标题化合物 18 (50 mg, 20%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.98 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.47 (t, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.35 – 4.29 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.80 (d, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.23 (m, 1H). LC-MS (ESI): m/z = 425.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 19: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(1-甲基-1H-吲哚-2-基)苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 19)

(S)-N-((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(1-methyl-1H-indol-2-yl)phenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide



第一步: (S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(1-甲基-1H-吲哚-2-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(19B)
tert-butyl (S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(1-methyl-1H-indol-2-yl)phenyl)ethylcarbamate

将 2a (0.40 g, 1.17 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL), 水(0.4 mL)中, 加入 1-甲基-2-吲哚硼酸频哪醇酯(0.39 g, 1.52 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (0.19 g, 0.23 mmol), 碳酸钾(0.32 g, 2.34 mmol), 加完后氮气保护, 加热至 90℃ 反应 2h。室温反应过夜。浓缩至干, 加入饱和氯化铵水溶液(50 mL), 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 合并后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA (v/v)= 10:1,4:1) 得到标题化合物 19B, 白色固体 (0.25 g, 54.31 %)。LC-MS (ESI): m/z = 394.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第二步: (S)-2-氨基-3-(2-氟-4-(1-甲基-1H-吲哚-2-基)苯基)丙腈 (19C)

(S)-2-amino-3-(2-fluoro-4-(1-methyl-1H-indol-2-yl)phenyl)propanenitrile

将 19B (0.37 g, 0.94 mmol) 溶于乙腈 (30 mL) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物(0.54 g, 2.82 mmol), 加完后室温反应 4 h。浓缩至干, 加入乙酸乙酯(25 mL), 滴加饱和碳酸氢钠水溶液调至 pH 约为 8, 分出有机层, 用乙酸乙酯(25 mL×3)萃取, 合并后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA(v/v)=1:1) 得到标题 19C, 淡黄色固体 (0.25 g, 90.67 %)。LC-MS (ESI): m/z = 294.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第三步: (S)-2-(((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯 (19D)

tert-butyl (S)-2-(((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(1-methyl-1H-indol-2-yl)phenyl)ethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate

将 19C (0.25 g, 0.85 mmol) 溶于二氯甲烷(10 mL)中, 加入 INT-3(0.21 g, 0.85 mmol), 二异丙基乙胺(0.55 g, 4.25 mmol), N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(0.32 g, 0.85 mmol), 加完后室温反应过夜。加入(30 mL)饱和氯化钠水溶液, 用乙酸乙酯(25 mL)萃取, 有机相用饱和氯化钠水溶液(25 mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA (v/v)=2:1) 得到标题化合 19D, 白色固体 (0.40 g, 90.39%)。LC-MS (ESI): m/z =485.1 [M-57+H]⁺。

第四步: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 19)

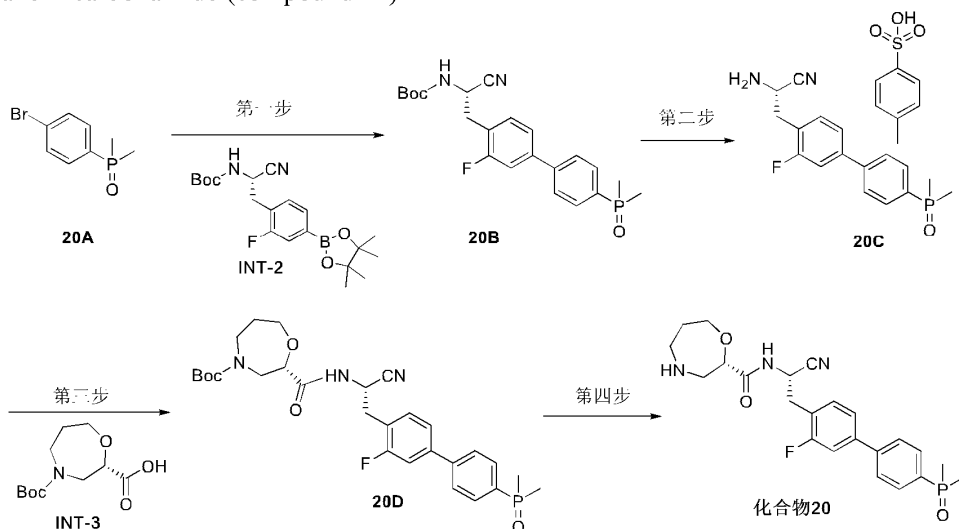
(S)-N-((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(1-methyl-1H-indol-2-yl)phenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide

将 19D (0.40 g, 0.77 mmol) 溶于乙腈 (30 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物(0.44 g, 2.31 mmol), 加完后室温反应 4 h。浓缩至干, 加入乙酸乙酯(25 mL), 滴加饱和碳酸氢钠水溶液调至 pH 约为 8, 分出有机层, 用乙酸乙酯(25 mL×3)萃取, 合并后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇(v/v)=20:1) 得到标题化合物 19, 淡黄色固体 (0.15 g, 46.33%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, 1H), 7.46 – 7.03 (m, 6H), 6.59 (s, 1H), 5.25 – 5.09 (m, 1H), 4.15 (dd, 1H), 4.07 – 3.90 (m, 1H), 3.82 – 3.61 (m, 4H), 3.37 (dd, 1H), 3.25 (t, 2H), 3.12 – 2.86 (m, 3H), 1.93 – 1.75 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z =421.2 [M+H]⁺。

实施例 20: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(4'-(二甲基磷酰基)-3-氟-[1,1'-联苯]-4-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 20)

(S)-N-((S)-1-cyano-2-(4'-(dimethylphosphoryl)-3-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 20)



第一步: (S)-(1-氰基-2-(4'-(二甲基磷酰基)-3-氟-[1,1'-联苯]-4-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯 (20B)

tert-butyl (S)-(1-cyano-2-(4'-(dimethylphosphoryl)-3-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)carbamate (20B)

将 20A (0.200 g, 1.29 mmol), INT-2(0.502 g, 1.29 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(0.105 g, 0.129 mmol)和碳酸钾(0.534 g, 3.87 mmol)溶于 1,4-二氧六环 (15 mL)中, 加水(3mL)然后用氮气置换 3 次, 氮气氛围下 90 摄氏度反应 4 小时。反应液浓缩至干, 加二氯甲烷溶解, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA (v/v)=5:1) 得到标题化合物 20B, 白色固体 (0.420 g, 78.5%)。LC-MS (ESI): m/z =417.2 [M+H]⁺。

第二步: (S)-2-氨基-3-(4'-(二甲基磷酰基)-3-氟-[1,1'-联苯]-4-基)丙腈 4-甲基苯磺酸盐 (20C)

(S)-2-amino-3-(4'-(dimethylphosphoryl)-3-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanenitrile 4-methyl benzenesulfonate (20C)

将 20B (0.420 g, 1.01mmol) 溶于乙腈 (8 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物(0.575 g, 3.03 mmol), 加完后室温反应 16h, 过滤, 滤饼用乙腈(2mL)润洗一次, 滤饼旋干得到标题化合物 20C, 白色固体 (0.500 g, 99.9%), 直接用于下一步反应。

第三步: (S)-2-(((S)-1-氰基-2-(4'-(二甲基磷酰基)-3-氟-[1,1'-联苯]-4-基)乙基)氨基甲酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯 (20D)

tert-butyl (S)-2-(((S)-1-cyano-2-(4'-(dimethylphosphoryl)-3-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)ethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate (20D)

将 INT-3(0.148 g, 0.605 mmol) 溶于二氯甲烷(10 mL)中, 加入三乙胺(0.124 g, 1.23 mmol), N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (0.230 g, 0.605 mmol), 加完后室温反应室温搅拌 1 小时, 然后加入 20C (0.200 g, 0.41mmol), 室温过夜。反应完后浓缩, 粗品 20D 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z =542.2 [M-H]⁻。

第四步: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(4'-(二甲基磷酰基)-3-氟-[1,1'-联苯]-4-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 20)

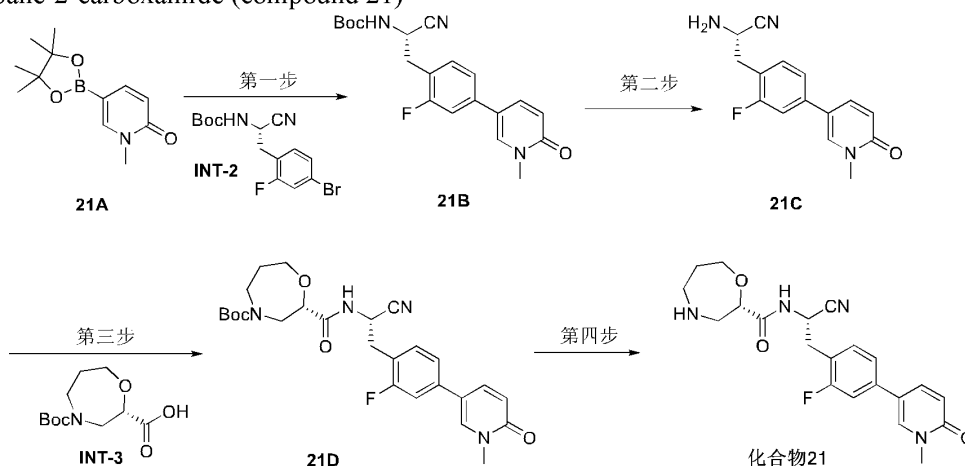
(S)-N-((S)-1-cyano-2-(4'-(dimethylphosphoryl)-3-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 20)

将粗品 20D 溶于乙腈 (10mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物(0.234 g, 1.23 mmol), 加完后室温反应 16h, 浓缩至干, 加入乙酸乙酯(25 mL), 滴加饱和碳酸氢钠水溶液调至 pH 约为 8, 分出有机层, 用乙酸乙酯(25 mL× 2)萃取, 合并后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=20:1) 得到标题化合物 20 (60 mg, 两步收率 33.1%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.69 (dd, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 5.18 (dd, 1H), 4.20 (dd, 1H), 4.09 – 3.98 (m, 1H), 3.84 – 3.74 (m, 1H), 3.41 (dd, 1H), 3.31 – 3.17 (m, 2H), 3.06 – 2.91 (m, 3H), 1.96 (s, 1H), 1.78 (d, 6H), 1.38 (dd, 1H), 1.22 (dd, 1H). LC-MS (ESI): m/z =444.3 [M+H]⁺。

实施例 21: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 21)

(S)-N-(((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 21)



第一步: (S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(21B)

tert-butyl (S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)ethyl)carbamate (21B)

将反应物 21A(0.47g 2.0mmol), INT-2(0.69g 2.0mmol) 溶于 1,4 二氧六环(50ml)中, 再向其中碳酸钾(0.83g 6.0mmol), Pd(dppf)Cl₂(0.15g 0.2mmol), 氮气置换保护, 100 度反应。TLC 与 LC-MS 显示原料有少量的剩余, 浓缩旋干, DCM 溶解, 硅藻土抽滤, 滤液旋干过柱(EA/PE=0%-40%), 得到标题化合物 21B, 淡黄色固体 (0.50 g, 67.3%)。LC-MS (ESI): m/z =372.3 [M+H]⁺。

第二步: (S)-2-氨基-3-(2-氟-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)丙腈 (21C)

(S)-2-amino-3-(2-fluoro-4-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)propanenitrile (21C)

将 21B(0.5g 1.35mmol)溶于无水甲酸(10ml)中, 50°C,反应 0.5h 后 TLC 检测发现底物反应完全, 低温下将甲酸旋掉, 加入饱和碳酸氢钠溶液将 PH 调至 8-10, DCM(20ml x 2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干过柱(DCM:CH₃OH=10:1)得到标题化合物 21C, 淡黄色液体 (0.35g, 95.6%)。LC-MS (ESI): m/z =272.3 [M+H]⁺。

第三步: (S)-(((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯(21D)

tert-butyl(S)-2-(((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)ethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate (21D)

室温条件下将 INT-3(0.32 g, 1.29 mmol), HATU(0.59 g, 1.55 mmol), DIPEA(0.5ml),溶于二氯甲烷中(30 ml), 室温下搅拌 10min 后向其中加入 21C(0.35 g, 1.29 mmol), 在室温下搅拌 1h,TLC 监测反应完全。加入水(10ml)淬灭反应, 二氯甲烷萃取(15ml×2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析纯化(PE:EA=1:1)得到标题化合物 21D (0.4g, 62%)。LC-MS (ESI): m/z =443.1 [M-56+H]⁺。

第四步: (S)-N-(((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 21)

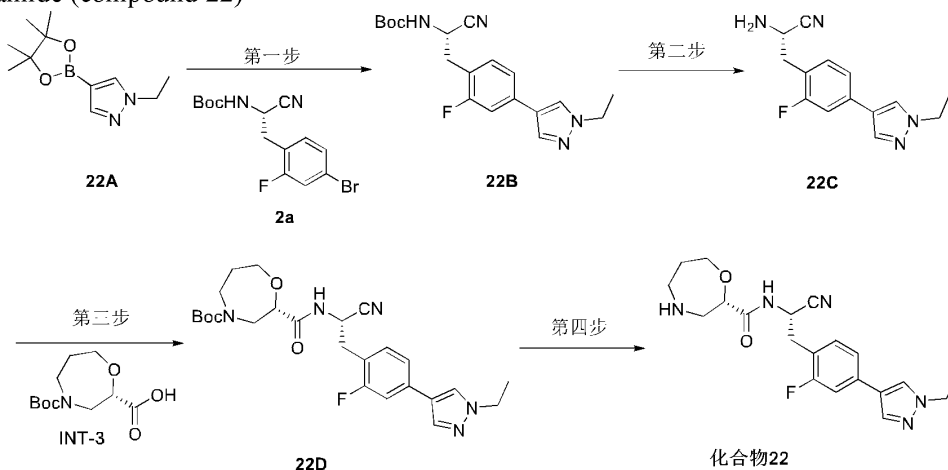
(S)-N-((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 21)

将 21D(0.4g 0.8mmol)溶于无水甲酸(10ml)中, 50°C 搅拌 0.5h 后 TLC 检测发现底物反应完全, 低温下将甲酸旋掉, 加入饱和碳酸氢钠溶液将 PH 调至 8-10, 二氯甲烷(20ml x 2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干过柱(DCM:CH₃OH=10:1)得到化合物 21(0.2g, 62.7%)LC-MS (ESI): m/z =399.1 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71-8.69 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.87-7.84(m, 1H), 7.48-7.37(m, 3H), 6.48-6.46 (m, 1H), 5.03-4.99 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.25-3.09 (m, 4H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.70-2.58 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 2H),.

实施例 22: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-2-氟苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 22)

(S)-N-((S)-1-cyano-2-(4-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-fluorophenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 22)



第一步: (S)-1-氰基-2-(4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-2-氟苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(22B)

(S)-tert-butyl (1-cyano-2-(4-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-fluorophenyl)ethyl)carbamate (22B)

将 2a (0.32 g, 1.46 mmol) 溶于 DMF (10 mL)中, 加入中间体 1 (0.5 g, 1.46 mmol), 碳酸钾(0.61 g, 4.38 mmol)和 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钨(0.11 g, 0.15 mmol), 加完后 100°C 反应 3 小时。冷却至室温, 加入水溶液(20 mL), 用二氯甲烷(20 mL× 3)萃取, 合并后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA (v/v)= 2:1) 得到标题化合物 22B, 无色液体 (0.44 g, 84.1%)。LC-MS (ESI): m/z =359.1 [M+H]⁺。

第二步: (S)-2-氨基-3-(4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-2-氟苯基)丙腈 (22C)

(S)-2-amino-3-(4-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-fluorophenyl)propanenitrile (22C)

将 22B (0.40 g, 1.12 mmol) 溶于甲酸 (10 mL)中, 加完后 50°C 反应 2h 后。浓缩至干, 加入乙酸乙酯(25 mL), 滴加饱和碳酸氢钠水溶液调至 pH 约为 8, 分出有机层, 用乙酸乙酯 (25 mL× 2)萃取, 合并后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到标题化合物 22C, 无色液体 (0.29 g, 100%), 直接用于下一步反应。

第三步: (S)-2-(((S)-1-氰基-2-(4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-2-氟苯基)乙基)氨基甲酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯 (22D)

(S)-tert-butyl 2-(((S)-1-cyano-2-(4-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-fluorophenyl)ethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate (22D)

将 22C (0.30 g, 1.16 mmol) 溶于 DMF(10 mL)中, 加入 INT-3(0.28 g, 1.16 mmol), 二异丙基乙胺(0.45 g, 3.48 mmol), N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (0.66 g, 1.74 mmol), 加完后室温反应过夜。加入(30 mL)饱和氯化钠水溶液, 用乙酸乙酯(25 mL)萃取, 有机相用饱和氯化钠水溶液(25 mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到标题化合物 22D, 淡黄色固体 (0.30 g, 53.3%), 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z =430.1 [M-57+H]⁺。

第四步: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-2-氟苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 22)

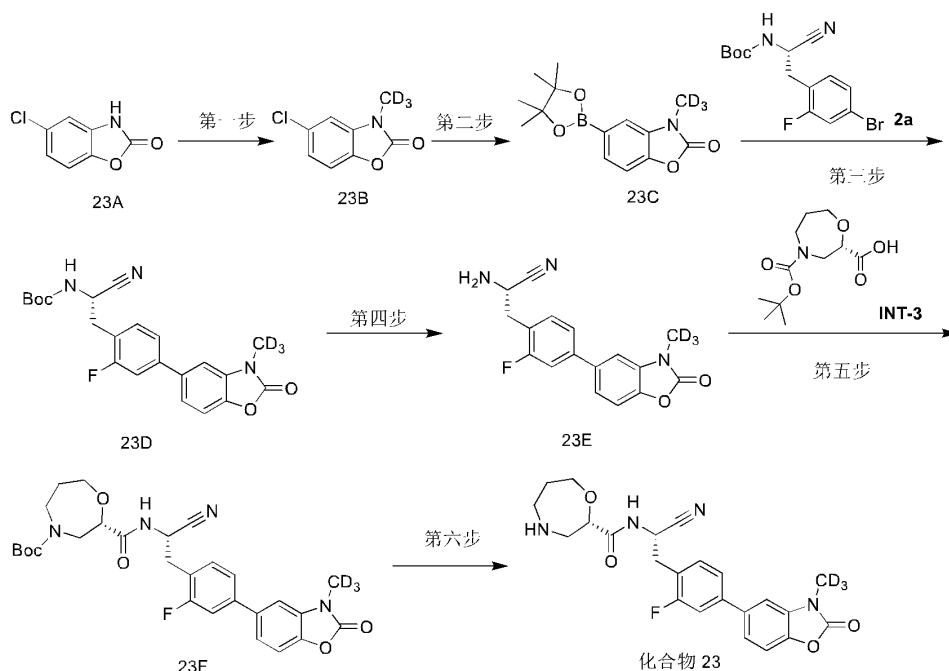
(S)-N-((S)-1-cyano-2-(4-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-fluorophenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 22)

将 22D (0.15 g, 0.31 mmol) 溶于甲酸 (2.0 mL)中, 加完后 35℃反应 4 h。浓缩至干, 加入乙酸乙酯(25 mL), 滴加饱和碳酸氢钠水溶液调至 pH 约为 8, 分出有机层, 用乙酸乙酯(25 mL×2)萃取, 合并后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA (v/v)=1:2) 得到标题化合物 22 (80 mg, 66.9%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.43 (s, 1H), 9.10 – 9.08 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.44 – 7.31 (m, 3H), 5.03 – 4.96 (m, 1H), 4.51 – 4.48 (m, 1H), 4.17 – 4.11 (m, 2H), 3.96 – 3.90 (m, 1H), 5.82 – 4.76 (m, 1H), 3.47 – 3.43 (m, 1H), 3.29 – 3.21 (m, 2H), 3.16 – 3.07 (m, 2H), 2.98 – 2.92 (m, 1H), 2.12 – 1.96 (m, 2H), 1.42 – 1.38 (m, 3H)。LC-MS (ESI): m/z =386.1 [M+H]⁺。

实施例 23: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(3-(甲基-d₃)-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 23)

(S)-N-((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(3-(methyl-d₃)-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)phenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 23)



第一步：5-氯-3-(甲基-d3)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 (23B)

5-chloro-3-(methyl-d3)benzo[d]oxazol-2(3H)-one (23B)

将 23A(5 g, 29.49 mmol)溶于 DMF (25 mL)中, 加入碳酸铯(10.57 g, 32.44 mmol), 氘代碘甲烷(4.28 g, 29.52 mmol), 25℃反应 4 小时, 反应完毕, 将反应液倒入水(60 mL)中, 过滤, 收集滤饼, 滤饼用二氯甲烷溶解, 饱和食盐水洗, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得化合物 23B, 棕色固体(5.4 g, 产率 98.1%)。LCMS m/z =187.0 $[M+1]^+$

第二步：3-(甲基-d3)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 (23C)

3-(methyl-d3)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-one (23C)

将化合物 23B(5.4 g, 28.94 mmol)溶于 1,4-二氧六环(54 ml)中, 加入频哪醇硼烷(12.49 g, 49.20 mmol), 乙酸钾(8.52 g, 86.82 mmol), 醋酸铷(652 mg, 2.89 mmol), X-Phos(2.73 g, 5.79 mmol)加完升温至 100℃反应 3 小时, 反应完毕过滤, 滤液浓缩, 所得残留物用硅胶柱色谱分离提纯(洗脱剂比例 PE: EA(v/v)=1:0-10:1), 得 23C, 白色固体(7.2 g, 产率 89.8%)。LC-MS m/z =279.2 $[M+1]^+$

第三步：(S)-(1-氰基-2-(2-氟-4-(3-(甲基-d3)-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(23D)

tert-butyl (S)-(1-cyano-2-(2-fluoro-4-(3-(methyl-d3)-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)phenyl)ethyl)carbamate (23D)

化合物 23C(2.0 g, 7.19 mmol)溶于 1,4-二氧六环(20 ml)和水(4 ml)的混合溶剂中, 加入 2a(2.47 mg, 7.19 mmol), 然后依次加入碳酸钾(2.98 g, 21.57 mmol), 醋酸铷(161 mg, 0.72 mmol)和 X-Phos(686 mg, 1.44mmol),加完氮气置换 3 次后升温至 100℃反应 5 小时, 反应完毕后直接浓缩, 所得残留物用硅胶柱色谱分离提纯(洗脱剂比例 PE: EA (v/v)=1:0~5:1)得化合物 23D, 白色固体(2.57 g, 86.2%)。LCMS m/z =415.3 $[M+1]^+$

第四步: (S)-2-氨基-3-(2-氟-4-(3-(甲基-d3)-2-oxo-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)苯基)丙腈 (23E)

(S)-2-amino-3-(2-fluoro-4-(3-(methyl-d3)-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)phenyl)propanenitrile (23E)

化合物 23D(1 g, 2.41 mmol)溶于无水甲酸(10 ml)中, 25℃下搅拌 5 小时, 反应完毕后, 将反应液缓慢倾倒入饱和碳酸氢钠溶液(100 ml)中, PH=7~8, 然后二氯甲烷(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(30 ml)洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得化合物 23E, 淡黄色固体(710 mg, 93.5%)。LCMS m/z =315.2 [M+1]⁺

第五步: (S)-2-(((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(3-(甲基-d3)-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯(23F)

tert-butyl (S)-2-(((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(3-(methyl-d3)-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)phenyl)ethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate (23F)

氮气保护下, 化合物 23E(656 mg, 2.07 mmol)溶于 DMF(7 ml)中, 加入 INT-3(510 mg, 2.07 mmol), 二异丙基乙基胺(1.34 g, 10.35 mmol), 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(1.18 g, 3.10 mmol), 加完升至 25℃反应 3 小时, 反应完毕后将反应液倒入水(20 ml)中, 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(40 mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 所得残留物用硅胶柱色谱分离提纯(洗脱剂比例 PE: EA (v/v)=1:0~1:1)得化合物 23F, 黄色固体(837 mg, 74.7%)。LCMS m/z =486.3 [M-tBu+1]⁺

第六步: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(3-(甲基-d3)-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 23)

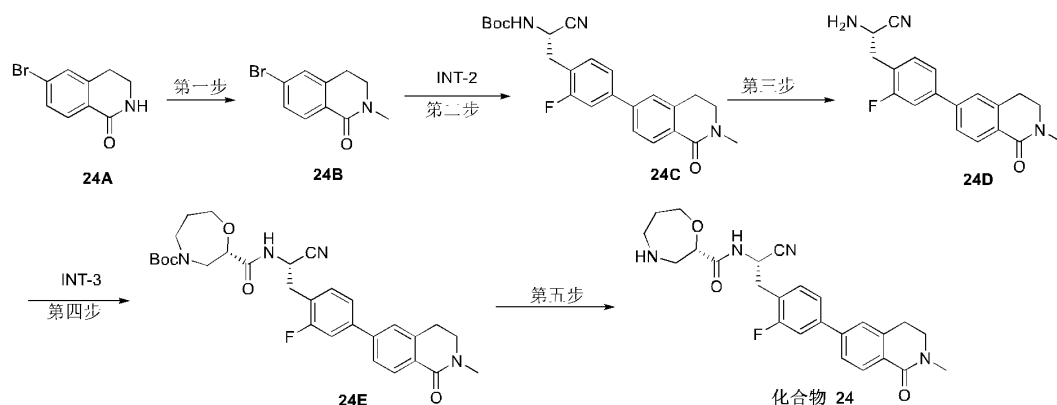
(S)-N-((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(3-(methyl-d3)-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)phenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 23)

化合物 23F(837 mg, 1.55 mmol)溶于无水甲酸(3 ml)中, 25℃下搅拌 3 小时, 反应完毕后将反应液缓慢倾倒入饱和碳酸氢钠溶液(30 ml)中, PH=7~8, 然后二氯甲烷(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(30 ml)洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 残留物用液相制备柱分离提纯。液相制备条件: C18 反相制备柱, 流动相为含 0.1%三氟乙酸的去离子水 (A), 含 0.1%三氟乙酸的乙腈 (B), 梯度洗脱, 流动相 B 含量=5%~50%, 洗脱时间 15 min, 流速 12 mL/min, 柱温: 30℃; 保留时间, 3.7 min, 得到化合物 23 (300 mg, 产率 43.8%)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (d, 1H), 7.65 (d, J=1.8, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.99 – 3.82 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.65 – 3.52 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.00 – 2.80 (m, 1H), 2.74 – 2.58 (m, 1H), 1.88 – 1.68 (m, 2H)。LCMS m/z =442.1 [M+1]⁺

实施例 24: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 24)

(S)-N-((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(2-methyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)phenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide



第一步：6-溴-2-甲基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (24B)

6-bromo-2-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one

将 24A (0.57 g, 2.5 mmol) 溶于干燥 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 氮气保护下冷却至 0℃, 分批加入钠氢 (0.12 g, 3.0 mmol, 60% wt), 加毕, 此条加下反应 20 分钟后, 向体系滴加碘甲烷 (0.51 g, 3.6 mmol)。加毕, 室温反应 30 分钟。加入水 (100 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (100 mL×2), 合并有机相, 饱和食盐水洗 (100 mL×1), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩残留物经硅胶柱层析分离 (PE:EA=6:1) 得到目标化合物 6-溴-2-甲基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(24B), 黄色固体 (0.48 g, 产率 79%)。

第二步：(S)-(1-氰基-2-(2-氟-4-(2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(24C)

tert-butyl (S)-(1-cyano-2-(2-fluoro-4-(2-methyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)phenyl)ethyl)carbamate

将 24B (0.29 g, 1.2 mmol), INT-2 (0.39 g, 1.0 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(71 mg, 0.1 mmol), 碳酸钾 (0.28 g, 2.0 mmol) 依次加入到 1,4-二氧六环 (15 mL) 和水 (3 mL) 中, 体系用氮气置换三次, 100℃ 下反应 2 小时。反应结束后冷却至室温, 加入水 (50 mL), 水相用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠水溶液 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱层析分离 (PE:EA=3:1~2:1) 得到 24C, 棕色固体 (0.35 g, 产率 83%)。LCMS $m/z = 424.2[M+1]^+$ 。

第三步：(S)-2-氨基-3-(2-氟-4-(2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)苯基)丙腈 (24D)

(S)-2-amino-3-(2-fluoro-4-(2-methyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)phenyl)propane nitrile

将 24C (0.35 g, 0.83 mmol) 溶于甲酸 (6.0 mL) 中, 加完后 50℃ 反应 10 分钟。浓缩至干, 加入乙酸乙酯 (60 mL), 滴加饱和碳酸氢钠水溶液调至 pH 约为 8, 分出有机层, 水相用乙酸乙酯 (60 mL×2) 萃取, 合并后的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到标题化合物 24D (0.24 g, 收率 89%)。

第四步：(S)-2-(((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯 (24E)

tert-butyl (S)-2-(((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(2-methyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)phenyl)ethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate

将 24D (0.24 g, 0.74 mmol) 溶于 DMF (10 mL) 中, 加入 INT-3 (0.25 g, 1.0 mmol), 二异丙基乙胺 (0.19 g, 1.5 mmol), N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (0.38 g, 1 mmol), 加完后室温反应 1 小时。加入水 (30 mL), 用乙酸乙酯 (60 mL × 2) 萃取, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (60 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物经硅胶柱层析分离 (PE:EA=2:1~1:2) 得到标题化合物 24E, 淡黄色固体 (0.28 g, 收率 69%)。

第五步: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 24)

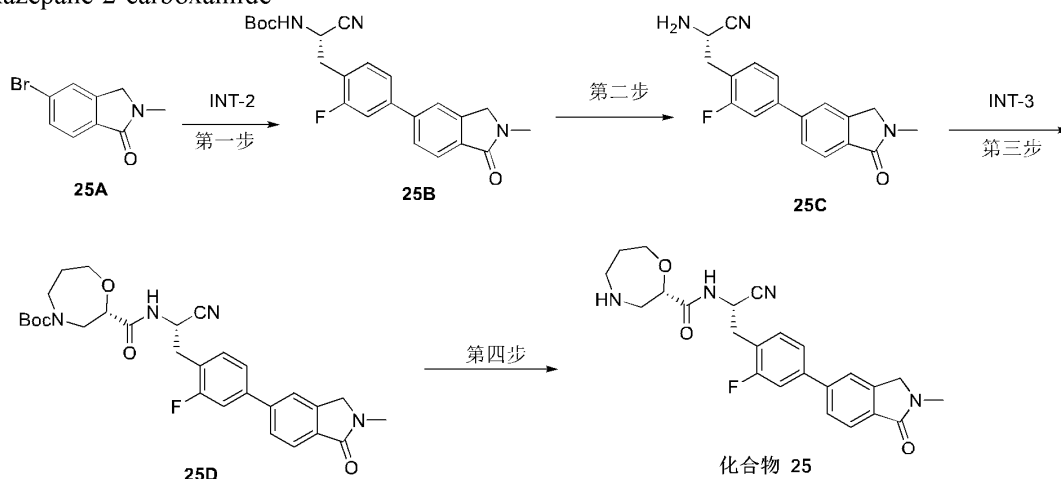
(S)-N-((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(2-methyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)phenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide

将 24E (0.28 g, 0.51 mmol) 溶于甲酸 (6.0 mL) 中, 50°C 反应 10 分钟。减压浓缩, 加入乙酸乙酯 (60 mL), 滴加饱和碳酸氢钠水溶液调至 pH 约为 8, 分出有机层, 用乙酸乙酯 (60 mL × 5) 萃取, 合并后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=10:1) 得到化合物 24 (0.18 g, 收率 78%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 2H), 7.63 – 7.53 (m, 2H), 7.47 (t, 1H), 5.11 – 5.01 (m, 1H), 4.15 (dd, 1H), 3.94 – 3.84 (m, 1H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 3.58 (t, 2H), 3.37 – 3.16 (m, 4H), 3.08 – 3.01 (m, 4H), 3.00 – 2.90 (m, 1H), 2.89 – 2.65 (m, 2H), 1.88 – 1.74 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 451.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 25: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(2-甲基-1-氧代异喹啉-5-基)苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 25)

(S)-N-((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(2-methyl-1-oxoisindolin-5-yl)phenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide



第一步: (S)-((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(2-甲基-1-氧代异喹啉-5-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 (25B)

tert-butyl (S)-((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(2-methyl-1-oxoisindolin-5-yl)phenyl)ethyl)carbamate

将 25A (0.27 g, 1.2 mmol), INT-2 (0.36 g, 0.92 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (71 mg, 0.1 mmol), 碳酸钾 (0.28 g, 2.0 mmol) 依次加入到 1,4-二氧六环 (15 mL) 和水 (3 mL) 中, 体系用氮气置换三次, 100°C 下反应 2 小时。反应结束后冷却至室温, 加入水 (50

mL), 水相用乙酸乙酯 (50mL×2) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠水溶液 (100mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱层析分离 (PE:EA=3:1~2:1) 得到 25B, 棕色固体 (0.36 g, 产率 95%)。LCMS $m/z = 410.1[M+1]^+$ 。

第二步: (S)-2-氨基-3-(2-氟-4-(2-甲基-1-氧代异吲哚啉-5-基)苯基)丙腈(25C)

(S)-2-amino-3-(2-fluoro-4-(2-methyl-1-oxoisindolin-5-yl)phenyl)propanenitrile

将 25B (0.36 g, 0.88 mmol) 溶于甲酸 (6.0 mL) 中, 加完后 50℃ 反应 10 分钟。浓缩至干, 加入乙酸乙酯(60 mL), 滴加饱和碳酸氢钠水溶液调至 pH 约为 8, 分出有机层, 水相用乙酸乙酯(60 mL×2)萃取, 合并后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到标题化合物 25C (0.28 g, 收率 100%)。LCMS $m/z = 310.1[M+1]^+$ 。

第三步: 叔丁基 (S)-2-(((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(2-甲基-1-氧代异吲哚啉-5-基)苯基)乙基)氮杂甲酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸酯(25D)

tert-butyl (S)-2-(((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(2-methyl-1-oxoisindolin-5-yl)phenyl)ethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate

将 25C (0.28 g, 0.88 mmol) 溶于 DMF(10 mL) 中, 加入 INT-3 (0.25 g, 1.0 mmol), 二异丙基乙胺(0.19 g, 1.5 mmol), N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (0.38 g, 1 mmol), 加完后室温反应 1 小时。加入饱和氯化钠水溶液 (30 mL), 用乙酸乙酯 (60 mL×2) 萃取, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (60 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物经硅胶柱层析分离 (PE:EA=2:1~1:2) 得到标题化合物 25D, 淡黄色固体 (0.29 g, 收率 60%)。

第四步: (S)-N-(((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(2-甲基-1-氧代异吲哚啉-5-基)苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 25)

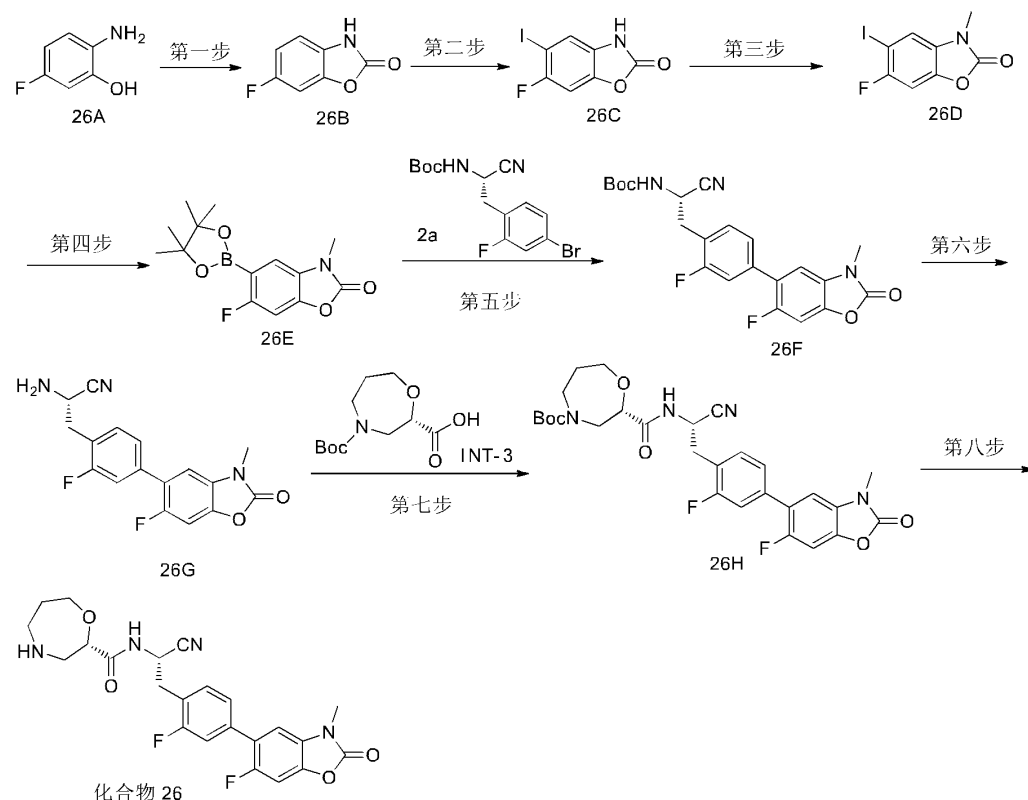
(S)-N-(((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(2-methyl-1-oxoisindolin-5-yl)phenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide

将 25D (0.29 g, 0.55 mmol) 溶于甲酸 (6.0 mL) 中, 50℃ 反应 10 分钟。减压浓缩, 加入乙酸乙酯(60 mL), 滴加饱和碳酸氢钠水溶液调至 pH 约为 8, 分出有机层, 用乙酸乙酯(60 mL×5)萃取, 合并后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=10:1) 得到化合物 25 (0.15 g, 收率 64%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.84 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 5.07 (q, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.16 (dd, 1H), 3.94 – 3.84 (m, 1H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 3.45 – 3.13 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.02 – 2.91 (m, 1H), 2.86 – 2.67 (m, 2H), 1.90 – 1.74 (m, 2H). LC-MS $m/z = 437.2 [M+1]^+$

实施例 26: (S)-N-(((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(6-氟-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 26)

(S)-N-(((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(6-fluoro-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)phenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamid (compound 26)



第一步：6-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(26B)

6-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-one(26B)

将 26A (10 g, 78.67 mmol)溶于无水 DMF (130 mL)中, 冰浴下滴加 N,N'-羰基二咪唑 (15.31 g, 94.40 mmol)的 DMF (100 mL)溶液, 加毕, 60℃反应 4h。冷却至室温, 加入 600 mL 水, 以 EA(100 mL X 4)萃取, 合并有机层以饱和食盐水反洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (PE: EA (v/v)= 3:1) 得到标题化合物 26B (11 g, 91%)。LC-MS (ESI): m/z = 154.1 [M+H]⁺。

第二步：6-氟-5-碘苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 (26C)

6-fluoro-5-iodobenzo[d]oxazol-2(3H)-one (26C)

将 26B (3 g, 19.59 mmol)溶于硫酸 (40 mL)中, 分批加入 N-碘代丁二酰亚胺(5.29 g, 23.51 mmol), 40℃反应过夜。冷却至室温, 将反应液倒入 500 mL 水中, 以 EA(50 mL X 5)萃取, 合并有机层以饱和碳酸氢钠水溶液(200 mL)反洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (PE: EA (v/v)= 4:1) 得到标题化合物 26C (1.1 g, 20%)。LC-MS (ESI): m/z = 280.0 [M+H]⁺。

第三步：6-氟-5-碘-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 (26D)

6-fluoro-5-iodo-3-methylbenzo[d]oxazol-2(3H)-one (26D)

将 26C (1 g, 3.58 mmol)溶于乙腈 (40 mL)中, 加入碳酸钾(0.59 g, 4.30 mmol)后, 于 40℃搅拌 30 min, 转移至室温, 滴加碘甲烷(1.02 g, 7.16 mmol), 室温反应过夜。过滤除去不溶物, 以 EA(50 mL X 3)萃取, 合并有机层以饱和食盐水反洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (PE: EA (v/v)= 5:1) 得到标题化合物 26D (0.92 g, 88%)。LC-MS (ESI): m/z = 294.0 [M+H]⁺。

第四步：6-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(26E)

6-fluoro-3-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-one(26E)

将 26D (0.92 g, 3.14 mmol)、联硼酸频那醇酯(0.96 g, 3.77 mmol)、1,1'-(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(0.23 g, 0.31 mmol)以及乙酸钾(0.92 g, 9.42 mmol)溶于二氧六环 (40 mL)中, 氮气保护下, 于 100℃反应 5h。冷却至室温, 加入 120 mL 水, 以 EA(30 mL X 3)萃取, 合并有机层以饱和食盐水反洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (PE: EA (v/v)= 5:1) 得到标题化合物 26E (0.52 g, 56%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.37 (s, 12H). LC-MS (ESI): m/z = 294.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第五步：(S)-(1-氰基-2-(2-氟-4-(6-氟-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯 (26F)

tert-butyl (S)-(1-cyano-2-(2-fluoro-4-(6-fluoro-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)phenyl)ethyl)carbamate (26F)

将 2a (0.62 g, 1.81 mmol)及 26E (0.53 g, 1.81 mmol)、1,1'-(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(0.13 g, 0.18 mmol)以及碳酸钾(0.75 g, 5.43 mmol)溶于二氧六环(27 mL)及水(3 mL)的混合溶剂中, 氮气保护下, 90℃反应 5h。冷却至室温, 加入 50 mL 水, 以乙酸乙酯(20 mL X 3)萃取, 合并有机层, 依次以饱和碳酸氢钠(20 mL)、饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (PE: EA (v/v)= 2:1) 得到标题化合物 26F (0.6 g, 77%)。LC-MS (ESI): m/z = 430.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第六步：(S)-2-氨基-3-(2-氟-4-(6-氟-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)苯基)丙腈 (26G)

(S)-2-amino-3-(2-fluoro-4-(6-fluoro-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)phenyl)propanenitrile (26G)

将 26F (0.6 g, 1.40 mmol)溶于无水甲酸(3 mL)中, 于 50℃反应 20 min。冷却至室温, 浓缩除去大部分溶剂, 向残留物加入饱和碳酸氢钠溶液(20 mL), 以 EA(10 mL X 3)萃取, 合并有机层, 以无水硫酸钠干燥, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)= 97:3) 得到标题化合物 26G (0.36 g, 78%)。LC-MS (ESI): m/z = 330.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第七步：(S)-2-(((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(6-氟-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)苯基)乙基)氨基酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯 (化合物 26H)

tert-butyl (S)-2-(((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(6-fluoro-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)phenyl)ethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate (compound 26H)

将 INT-3 (0.26 g, 1.06 mmol)溶于 DMF (5 mL)中, 氮气保护下加入 HATU (0.6 g, 1.59 mmol)及 DIPEA (0.41 g, 3.18 mmol), 室温搅拌 20 min 后, 加入 26G (0.35 g, 1.06 mmol), 室温反应 1h。向反应中加入 30 mL 水, 以 EA(15 mL X 5)萃取, 合并有机层, 以无水硫酸钠干燥, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)= 97:3) 得到标题化合物 26H (0.33 g, 56%)。LC-MS (ESI): m/z = 501.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第八步: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(6-氟-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 26)

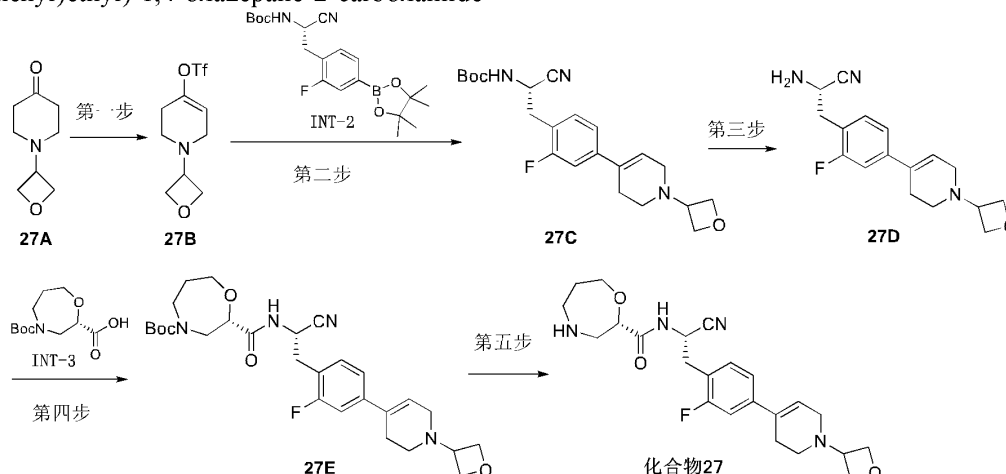
(S)-N-((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(6-fluoro-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d] oxazol-5-yl)phenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamid (compound 26)

将 26H (0.33 g, 0.59 mmol)溶于无水甲酸(3 mL)中, 于 50℃反应 1h。冷却至室温, 浓缩除去大部分溶剂, 向残留物加入饱和碳酸氢钠溶液(25 mL), 以 EA 多次萃取至水层没有产物, 合并有机层, 以无水硫酸钠干燥, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)= 10:1) 得到化合物 26 (120 mg, 44%)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47 – 7.22 (m, 5H), 5.17 (dd, J = 8.8, 6.8 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 8.8, 3.6 Hz, 1H), 4.02 – 3.95 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.38 – 3.34 (m, 1H), 3.27 – 3.18 (m, 2H), 2.99 – 2.91 (m, 1H), 2.87 – 2.78 (m, 1H), 2.67 (dd, J = 14.4, 8.6 Hz, 1H), 2.22 – 2.15 (m, 1H), 2.03 (m, 1H). LC-MS (ESI): m/z = 457.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 27: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(1-(氧杂环丁-3-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺

(S)-N-((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(1-(oxetan-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide



第一步: 1-(氧杂环丁-3-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基 三氟甲磺酸酯(27B)

1-(oxetan-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl trifluoromethanesulfonate

-78℃氮气保护下将 LDA(2.6 mL, 5.2 mmol)缓慢滴加到 27A(400 mg, 2.6 mmol, 制备方法参考 WO2016/172496 A1)的 THF(4.0 mL)中, 此温度下继续搅拌 30 分钟后滴加 N,N-双(三氟甲磺酰基)苯胺(1.40 g, 3.9mmol)的 THF 溶液(2.0 mL), 自然升至室温反应 1 小时; 加入 5mL 水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取(5 mL×3), 合并有机相后水洗(5 mL×1), 饱和氯化钠洗(5 mL×1), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后柱层析(DCM: MeOH=50:1-20:1)得淡黄色液体 27B(240 mg, 32.4%)LC-MS (ESI): m/z = 288.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第二步: (S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(1-(氧杂环丁-3-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)乙基)羧酸叔丁基酯(27C)

tert-butyl-(S)-(1-cyano-2-(2-fluoro-4-(1-(oxetan-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)ethyl)carbamate

室温下将 INT-2(200 mg, 0.6 mmol)、27B(200 mg, 0.7 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(44 mg, 0.06 mmol)、碳酸钠(190 mg, 1.8 mmol)加入到 1,4-二氧六环(5 mL)和水(1 mL)的混合溶剂中, 氮气置换三次, 升温至 60 度反应 2 小时。冷至室温后旋干反应液, 直接柱层析纯化(DCM:MeOH=50:1-20:1), 得标题化合物 27C, 黄色固体(180 mg, 64%)。LC-MS (ESI): m/z = 402.2 [M+H]⁺。

第三步: (S)-2-氨基-3-(2-氟-4-(1-(氧杂环丁-3-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)丙腈(27D)
(S)-2-amino-3-(2-fluoro-4-(1-(oxetan-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)propanenitrile

室温下将 27C(180 mg, 0.4 mmol)加入到无水甲酸(3.0 mL)中, 升温至 50℃反应 20 分钟, 减压除去大部分甲酸, 加入饱和碳酸氢钠中和至碱性, 二氯甲烷萃取(10 mL×4), 饱和氯化钠洗(5 mL×1), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后得化合物 27D 粗品, 黄色粘稠物(200 mg)。LC-MS (ESI): m/z = 302.2 [M+H]⁺。

第四步: (S)-2-(((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(1-(氧杂环丁-3-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)乙基)甲酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯(27E)

tert-butyl-(S)-2-(((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(1-(oxetan-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)ethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate

室温下将 27D 的粗品(200 mg)、INT-3(170 mg, 0.7 mmol)和 DIPEA(180 mg, 1.4 mmol)加入到二氯甲烷中, 然后加入 HATU(270 mg, 0.7 mmol), 室温继续搅拌 1 小时。旋干反应液后直接柱层析纯化(DCM:MeOH=50:1-20:1), 得黄色固体 27E(200 mg, 两步收率 94%)。LC-MS (ESI): m/z = 529.3 [M+H]⁺。

第五步: (S)-N-(((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(1-(氧杂环丁-3-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺(化合物 27)

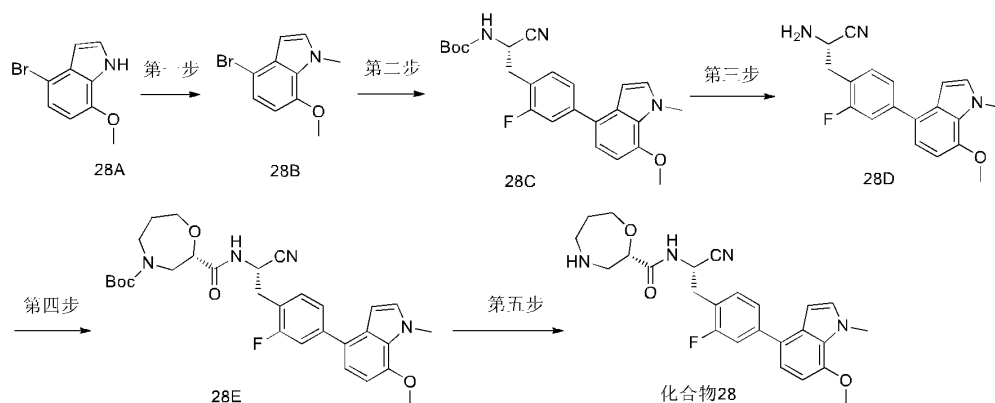
(S)-N-(((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(1-(oxetan-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide

室温下将 27E(150 mg, 0.3 mmol)加入到无水甲酸(3.0 mL)中, 升温至 50℃反应 30 分钟, 减压除去大部分甲酸, 加入饱和碳酸氢钠中和至碱性, 二氯甲烷萃取(10 mL×4), 饱和氯化钠洗(5 mL×1), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后得化合物 27(40 mg, 33%)。LC-MS (ESI): m/z = 429.3 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.21(m, 2H), 7.18-7.15(m, 1H), 7.12-7.08(m, 1H), 6.12-6.10(m, 1H), 5.16-5.10(m, 1H), 4.74-4.68(m, 4H), 4.18-4.15(m, 1H), 4.05-3.99(m, 1H), 3.81-3.75(m, 1H), 3.68-3.63(m, 1H), 3.42-3.37(m, 1H), 3.22-3.14(m, 2H), 3.09-3.07(m, 2H), 3.01-2.92(m, 3H), 2.61-2.56(m, 4H), 1.95-1.92(m, 3H)。

实施例 28: (S)-N-(((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(7-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-4-基)苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 28)

(S)-N-(((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(7-methoxy-1-methyl-1H-indol-4-yl)phenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide



第一步：4-溴-7-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚(28B)

4-bromo-7-methoxy-1-methyl-1H-indole

将 28A (0.50 g, 2.21 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 中, 加入碳酸铯 (1.44 g, 4.22 mmol), 碘甲烷 (0.47 g, 3.31 mmol), 加完后室温反应过夜。加入水 (25 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取, 合并后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA (v/v) = 4:1) 得到标题化合物 28B, 白色固体 (0.50 g, 94.23 %)。LC-MS (ESI): $m/z = 240.1$ $[M+H]^+$ 。

第二步：(S)-2-(4-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟苯基)-1-氰基乙基)氨基甲酸叔丁基酯 (28C)

tert-butyl (S)-2-(4-(benzo[d]thiazol-2-yl)-2-fluorophenyl)-1-cyanoethylcarbamate

将 28B (0.40 g, 1.02 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL), 水 (0.4 mL) 中, 加入 INT-2 (0.26 g, 1.22 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (0.17 g, 0.20 mmol), 碳酸钾 (0.28 g, 2.04 mmol), 加完后氮气保护, 加热至 90°C 反应 2h。室温反应过夜。浓缩至干, 加入饱和氯化铵水溶液 (50 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 合并后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA (v/v) = 4:1) 得到标题化合物 28C, 淡黄色液体 (0.24 g, 59.20 %)。LC-MS (ESI): $m/z = 398.1$ $[M+H]^+$ 。

第三步：(S)-2-氨基-3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟苯基)丙腈 (28D)

(S)-2-amino-3-(4-(benzo[d]thiazol-2-yl)-2-fluorophenyl)propanenitrile

将 28C (0.32 g, 0.81 mmol) 溶于甲酸 (5 mL) 中, 加完后 30°C 反应 3h。滴加饱和碳酸氢钠水溶液调至 pH 约为 8, 用乙酸乙酯 (25 mL × 3) 萃取, 合并后的有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到标题化合物 28D, 无色液体 (0.24 g, 99.65 %), 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): $m/z = 298.1$ $[M+H]^+$ 。

第四步：(S)-2-(((S)-2-(4-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟苯基)-1-氰基乙基)氨基甲酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯 (28E)

tert-butyl (S)-2-(((S)-2-(4-(benzo[d]thiazol-2-yl)-2-fluorophenyl)-1-cyanoethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate

将 28D (0.24 g, 0.81 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入 INT-3 (0.26 g, 1.05 mmol), 二异丙基乙胺 (0.31 g, 2.43 mmol), N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (0.46 g, 1.22 mmol), 加完后室温反应过夜。加入 (30 mL) 饱和氯化钠水溶液, 用乙酸乙酯 (25 mL) 萃取, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (25 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残

留物用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA (v/v)=4:1) 得到标题化合 28E, 淡黄色固体 (0.25 g, 58.83 %). LC-MS (ESI): m/z =469.2 $[M-57+H]^+$.

第五步: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(7-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基)乙基)-1,4-氧杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 28)

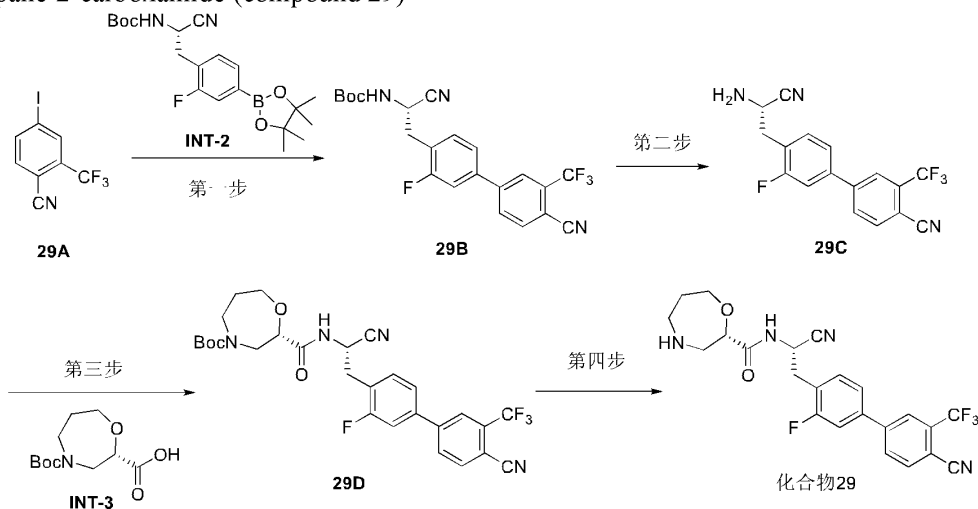
(S)-N-((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(7-methoxy-1-methyl-1H-indol-4-yl)phenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide

将 28E (0.32 g, 0.59mmol) 溶于甲酸 (2.0 mL) 中, 加完后 35℃ 反应 4 h。浓缩至干, 加入乙酸乙酯(25 mL), 滴加饱和碳酸氢钠水溶液调至 pH 约为 8, 分出有机层, 用乙酸乙酯(25 mL×3)萃取, 合并后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=20:1) 得到标题化合物 28 (30 mg, 14.72%)。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 – 7.28 (m, 3H), 7.04 – 6.88 (m, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 5.32 – 5.04 (m, 1H), 4.12 – 4.05 (m, 4H), 4.01 – 3.89 (m, 4H), 3.75 (m, 1H), 3.26 (qd, 3H), 2.97 – 2.82 (m, 3H), 1.90 – 1.68 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z =451.2 $[M+H]^+$.

实施例 29: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(4'-氰基-3-氟-3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 29)

(S)-N-((S)-1-cyano-2-(4'-cyano-3-fluoro-3'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 29)



第一步: (S)-1-氰基-2-(4'-氰基-3-氟-3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯 (29B)

tert-butyl (S)-1-cyano-2-(4'-cyano-3-fluoro-3'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethylcarbamate (29B)

将 29A (300.0 mg, 1.00 mmol), INT-2(470.0 mg, 1.20 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (160.0 mg, 0.20 mmol)和碳酸钾(280.0 mg, 2.00 mmol)加入到单口瓶中, 后加入 1,4-二氧六环(10 mL)和水 (0.4 mL)。氮气置换 3 次后, 在 95 °C 下反应 4 小时。冷却至室温, 浓缩后用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA (v/v)=2:1) 得到标题化合物 29B, 白色固体 (230.0 mg, 53.1%)。LC-MS (ESI): m/z =377.1 $[M-57+H]^+$.

第二步: (S)-4'-(2-氨基-2-氰基乙基)-3'-氟-3-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-腈 (29C)

(S)-4'-(2-amino-2-cyanoethyl)-3'-fluoro-3-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitrile (29C)

将 29B (230.0 mg, 0.53 mmol) 溶于甲酸 (5 mL) 中, 35 °C 下反应 4 h。用饱和碳酸钾溶液将反应体系调至碱性, 乙酸乙酯(30 mL×2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到标题化合物 29C, 淡黄色油状物 (180.0 mg, 100%), 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z = 334.1 [M+H]⁺。

第三步: (S)-2-(((S)-1-氰基-2-(4'-氰基-3-氟-3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙基)氨基甲酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯 (29D)

tert-butyl (S)-2-(((S)-1-cyano-2-(4'-cyano-3-fluoro-3'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate (29D)

将 29C (180 mg, 0.54 mmol) 溶于 DMF (5 mL) 中, 加入 INT-3 (160 mg, 0.65 mmol), HATU (250 mg, 0.65 mmol) 和 DIPEA (210 mg, 1.62 mmol), 加完后室温下反应过夜。向体系加入水 (20 mL), 乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA (v/v) = 2:1) 得到标题化合物 29D, 白色固体 (280 mg, 92.5%)。LC-MS (ESI): m/z = 505.2 [M-57+H]⁺。

第四步: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(4'-氰基-3-氟-3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 29)

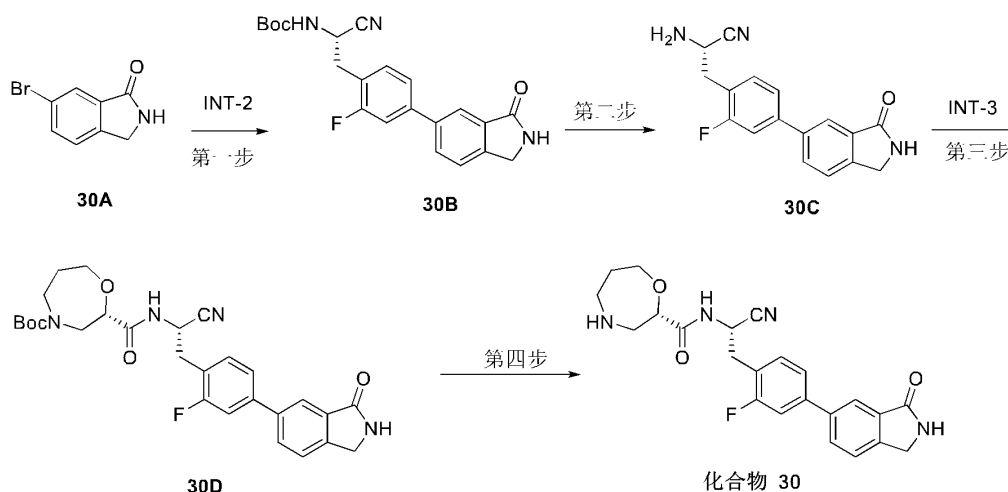
(S)-N-((S)-1-cyano-2-(4'-cyano-3-fluoro-3'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 29)

将 29D (280 mg, 0.50 mmol) 溶于甲酸 (5 mL) 中, 35 °C 下反应 4 h。用饱和碳酸钾溶液将反应体系调至碱性, 乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v) = 30:1) 得到标题化合物 29 (100.0 mg, 43.4%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96–7.92 (m, 2H), 7.85 (dd, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 5.23–5.17 (m, 1H), 4.09 (q, 1H), 4.05–4.00 (m, 1H), 3.80–3.74 (m, 1H), 3.30 (dd, 1H), 3.29–3.20 (m, 2H), 2.98–2.86 (m, 3H), 1.93–1.80 (m, 2H), 1.61–1.50 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 461.2 [M+H]⁺。

实施例 30: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(3-氧代异吲哚啉-5-基)苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 30)

(S)-N-((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(3-oxoisindolin-5-yl)phenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide



第一步: (S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(3-氧代异吲哚啉-5-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(**30B**)
tert-butyl (S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(3-oxoisindolin-5-yl)phenyl)ethyl)carbamate

将 **30A** (0.20 g, 0.95 mmol), **INT-2** (0.31 g, 0.79 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (0.12 g, 0.16 mmol), 碳酸钾 (0.22 g, 1.58 mmol) 依次加入到 1,4-二氧六环 (20 mL) 和水 (4 mL) 中, 体系用氮气置换三次, 100℃ 下反应 2.5 小时。反应结束后冷却至室温, 加入水 (40 mL), 水相用乙酸乙酯 (60 mL×3) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠水溶液 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱层析分离 (PE:EA(v/v)=3:1~2:1) 得到 **30B** (0.26 g, 产率 83%)。LCMS $m/z = 396.1[M+H]^+$ 。

第二步: (S)-2-氨基-3-(2-氟-4-(3-氧代异吲哚啉-5-基)苯基)丙腈(**30C**)

(S)-2-amino-3-(2-fluoro-4-(3-oxoisindolin-5-yl)phenyl)propanenitrile

将 **30B** (0.26 g, 0.66 mmol) 溶于甲酸 (5.0 mL) 中, 加完后 50℃ 反应 10 分钟。浓缩至干, 加入乙酸乙酯 (60 mL), 滴加饱和碳酸氢钠水溶液调至 pH 约为 8, 分出有机层, 水相用乙酸乙酯 (60 mL×3) 萃取, 合并后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到标题化合物 **30C** (0.15 g, 收率 77%)。LCMS $m/z = 296.1[M+H]^+$ 。

第三步: (S)-2-(((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(3-氧代异吲哚啉-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯(**30D**)

tert-butyl (S)-2-(((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(3-oxoisindolin-5-yl)phenyl)ethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate

将 **30C** (0.15 g, 0.51 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入 **INT-3** (0.13 g, 0.51 mmol), 三乙胺 (0.1 g, 1 mmol), N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (0.23 g, 0.61 mmol), 加完后室温反应 1 小时。加入饱和氯化钠水溶液 (30 mL), 用乙酸乙酯 (60 mL×3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (60 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物经硅胶柱层析分离 (PE:EA(v/v)=2:1~1:5) 得到标题化合物 **30D** (0.14 g, 收率 53%)。

第四步: (S)-N-(((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(3-氧代异吲哚啉-5-基)苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 **30**)

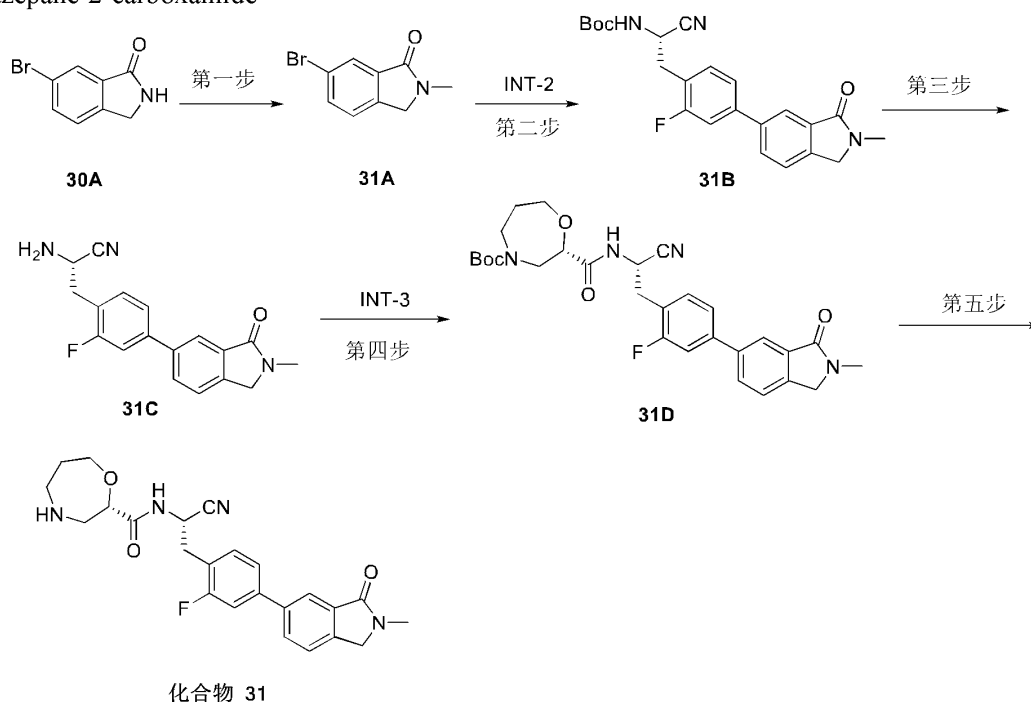
(S)-N-(((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(3-oxoisindolin-5-yl)phenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide

将 **30D** (0.14 g, 0.27 mmol) 溶于甲酸 (6.0 mL) 中, 50℃ 反应 10 分钟。减压浓缩, 加入乙酸乙酯 (60 mL), 滴加饱和碳酸氢钠水溶液调至 pH 约为 8, 分出有机层, 用二氯甲烷 (60 mL×5) 萃取, 合并后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=4:1) 得到 **化合物 30** (48 mg, 收率 42%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.93 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.71 - 7.55 (m, 3H), 7.47 (t, 1H), 5.06 (q, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.27 (dd, 1H), 3.95 - 3.90 (m, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 3H), 3.12 - 3.02 (m, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.81 (dd, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 2H). LC-MS m/z = 423.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 31: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(2-甲基-3-氧代异吲哚啉-5-基)苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 **31**)

(S)-N-((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(2-methyl-3-oxoisindolin-5-yl)phenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide



第一步: 6-溴-2-甲基-异吲哚啉-1-酮 (**31A**)

6-bromo-2-methylisindolin-1-one

将 **30A** (0.49 g, 2.3 mmol) 溶于干燥 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 氮气保护下冷却至 0℃, 分批加入钠氢 (0.14 g, 3.45 mmol, 60% wt), 加毕, 此条加下反应 20 分钟后, 向体系滴加碘甲烷 (0.49 g, 3.45 mmol)。加毕, 室温反应 30 分钟。加入水 (100 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (100 mL×2), 合并有机相, 饱和食盐水洗 (100 mL×1), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩残留物经硅胶柱层析分离 (PE:EA=6:1) 得到目标化合物 **31A** (0.37 g, 产率 71%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.20 (s, 3H).

第二步: (S)-(1-氰基-2-(2-氟-4-(2-甲基-3-氧代异吲哚啉-5-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(**31B**)

tert-butyl (S)-(1-cyano-2-(2-fluoro-4-(2-methyl-3-oxoisindolin-5-yl)phenyl)ethyl)carbamate

将 **31A**(0.18 g, 0.8 mmol), **INT-2** (0.29 g, 0.74 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (0.11 g, 0.15 mmol), 碳酸钾 (0.2 g, 1.48 mmol)依次加入到 1,4-二氧六环 (20 mL) 和水 (4 mL)中, 体系用氮气置换三次, 100℃下反应 2 小时。反应结束后冷却至室温, 加入水 (40 mL), 水相用乙酸乙酯 (60mL×3) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠水溶液 (100mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱层析分离 (PE:EA(v/v)=3:1~1:1) 得到 **31B** (0.27 g, 产率 89%)。LCMS $m/z = 432.1[M + Na]^+$ 。

第三步: (S)-2-氨基-3-(2-氟-4-(2-甲基-3-氧代异吲哚啉-5-基)苯基)丙腈(**31C**)

(S)-2-amino-3-(2-fluoro-4-(2-methyl-3-oxoisindolin-5-yl)phenyl)propanenitrile

将 **31B** (0.27 g, 0.66 mmol) 溶于甲酸 (6.0 mL)中, 加完后 50℃反应 10 分钟。浓缩至干, 加入乙酸乙酯(60 mL), 滴加饱和碳酸氢钠水溶液调至 pH 约为 8, 分出有机层, 水相用乙酸乙酯(60 mL×3)萃取, 合并后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到标题化合物 **31C** (0.16 g, 收率 78%)。LCMS $m/z = 310.2[M + H]^+$ 。

第四步: (S)-2-(((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(2-甲基-3-氧代异吲哚啉-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯(**31D**)

tert-butyl tert-butyl (S)-2-(((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(2-methyl-3-oxoisindolin-5-yl)phenyl)ethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate

将 **31C**(0.16 g, 0.52 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 加入 **INT-3** (0.13 g, 0.52 mmol), 三乙胺(0.1 g, 1 mmol), N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (0.24 g, 0.62 mmol), 加完后室温反应 1 小时。加入饱和氯化钠水溶液 (30 mL), 用乙酸乙酯 (60 mL×3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (60 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物经硅胶柱层析分离 (PE:EA(v/v)=2:1~1:3) 得到标题化合物 **31D** (0.21 g, 收率 75%)。LCMS $m/z = 559.2[M + Na]^+$ 。

第五步: (S)-N-(((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(2-甲基-3-氧代异吲哚啉-5-基)苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 **31**)

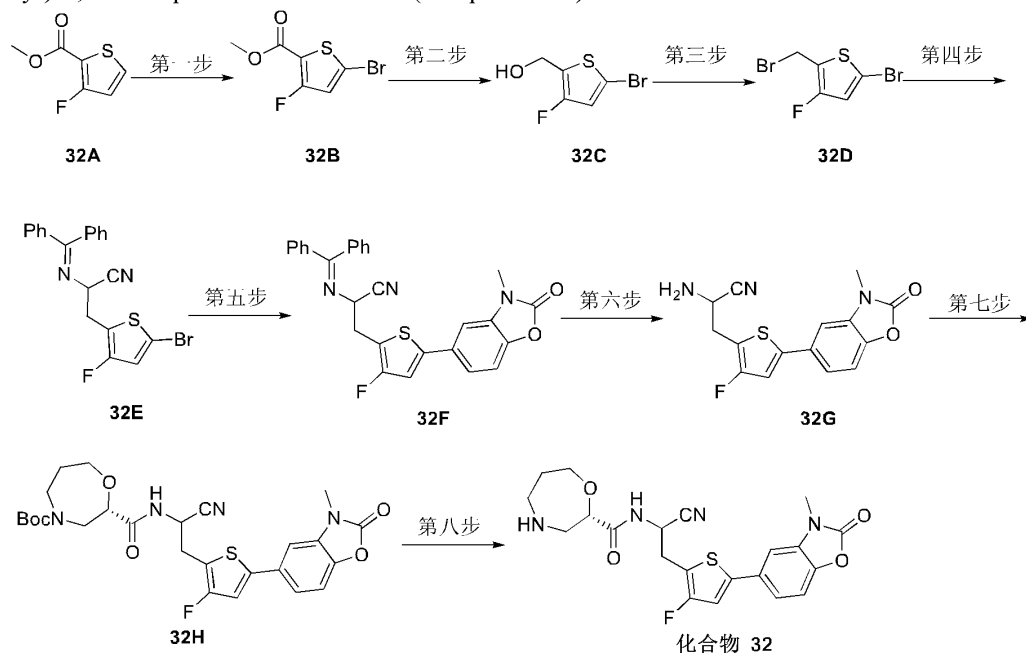
(S)-N-(((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(2-methyl-3-oxoisindolin-5-yl)phenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide

将 **31D** (0.21 g, 0.39 mmol) 溶于甲酸 (6.0 mL)中, 50℃反应 10 分钟。减压浓缩, 加入乙酸乙酯(60 mL), 滴加饱和碳酸氢钠水溶液调至 pH 约为 8,分出有机层, 用二氯甲烷(60 mL×5)萃取, 合并后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=10:1) 得到化合物 **31** (100 mg, 收率 59%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.85 (d, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.46 (t, 1H), 5.11 - 5.01 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.18 (dd, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 3.79 - 3.70 (m, 1H), 3.26 - 3.14 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.02 - 2.92 (m, 1H), 2.87 - 2.69 (m, 2H), 1.90 - 1.77 m, 2H).LC-MS $m/z = 437.2 [M + H]^+$ 。

实施例 32: (2S)-N-(1-氰基-2-(3-氟-5-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)噻吩-2-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 **32**)

(2S)-N-(1-cyano-2-(3-fluoro-5-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)thiophen-2-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 32)



第一步：5-溴-3-氟噻吩-2-羧酸甲酯 (32B)

methyl 5-bromo-3-fluorothiophene-2-carboxylate(32B)

室温下，将 32A (15 g, 93.7 mmol)溶于氯仿 (200 mL)中、加入溴素(120 g, 750 mmol)，加热至 80℃反应 3 小时，将反应液倒入饱和硫代硫酸钠溶液(500 mL)中，有机相浓缩干，制备分离纯化，得到标题化合物 32B(10 g, 产率 45%)。

第二步：(5-溴-3-氟噻吩-2-基)甲醇(32C)

(5-bromo-3-fluorothiophen-2-yl)methanol(32C)

室温下，将 32B(5 g, 20.9 mmol)溶于二氯甲烷 (120 mL)中，将二异丁基氢化铝(42 mL, 62.8 mmol)滴加至其中，室温反应 3 小时，将水(100 mL)加入其中，过滤，有机相浓缩干，得到标题化合物 32C(4 g, 产率 90%)。

第三步：5-溴-2-(溴甲基)-3-氟噻吩(32D)

5-bromo-2-(bromomethyl)-3-fluorothiophene(32D)

室温下，将 32C (4 g, 19.0 mmol)溶于二氯甲烷(60 mL)中，加入四溴化碳(7.5 g, 22.7 mmol)、三苯基膦(7.5 g, 28.4 mmol)，室温反应 2 小时，将反应液浓缩干，直接柱层析纯化(PE:EA(v:v)=20:1-10:1)，得到标题化合物 32D(4 g, 产率 77%)。

第四步：3-(5-溴-3-氟噻吩-2-基)-2-((二苯基亚甲基)氨基)丙腈(32E)

3-(5-bromo-3-fluorothiophen-2-yl)-2-((diphenylmethylene)amino)propanenitrile(32E)

室温下，将 32D (2 g, 7.3 mmol)溶于二氯甲烷(40 mL)和水(4 mL)中，加入氢氧化钠(0.5 g, 13.1 mmol)、苄基三甲基氯化铵(140 mg, 0.73 mmol)，室温反应 16 小时，将反应液用水(50 mL×1)洗，有机相浓缩，直接柱层析纯化(PE:EA(v:v)=20:1-10:1)，得到标题化合物 32E(1.2 g, 产率 40%)。LC-MS (ESI): m/z =413.1[M+H]⁺。

第五步: 2-((二苯亚甲基)氨基)-3-(3-氟-5-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)噻吩-2-基)丙腈 (32F)

2-(((diphenylmethylene)amino)-3-(3-fluoro-5-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)thiophen-2-yl)propanenitrile (32F)

室温下, 将 32E (1.2 g, 2.9 mmol)溶于二氧六环 (30 mL)和水(3 mL)中, 依次加入 1A(1 g, 3.5 mmol)、碳酸钾(1 g, 7.3 mmol)、2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯(0.28 g, 0.6 mmol)、醋酸钨(0.065 g, 0.29 mmol), 100℃反应三小时, 将反应液直接拌样柱层析纯化(PE:EA(v:v)=5:1-1:1), 得到标题化合物 32F(1.4 g, 产率 70%)。LC-MS (ESI): m/z =482.1 [M+H]⁺。

第六步: 2-氨基-3-(3-氟-5-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)噻吩-2-基)丙腈 (32G)

2-amino-3-(3-fluoro-5-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)thiophen-2-yl)propane- nitrile (32G)

室温下, 将 32F (1.4 g, 2.9 mmol)溶于四氢呋喃 (20 mL)中, 加入 1N 盐酸(40 mL), 室温反应 1 小时, 将反应液用乙酸乙酯(50 mL×1)萃取, 水相用碳酸钾调 PH 至 8-9, 乙酸乙酯(50 mL×2)萃取产物, 有机相浓缩, 得到标题化合物 32G(0.45 g, 产率 49%)。LC-MS (ESI): m/z =318.1 [M+H]⁺。

第七步: (2S)-2-((1-氰基-2-(3-氟-5-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)噻吩-2-基)乙基)氨甲酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯 (32H)

(2S)-tert-butyl-2-((1-cyano-2-(3-fluoro-5-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)thiophen-2-yl)ethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate(32H)

室温下, 将 32G (0.45 g, 1.4 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL)中, 加入 N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (0.6 g, 1.6 mmol), INT-3 (0.4 g, 1.7 mmol), 二异丙基乙胺(0.5 g, 3.6 mmol), 室温反应 2 小时, 将反应液倒入水(200 mL)中, 乙酸乙酯(100 mL×2)萃取, 有机相浓缩干, 得到标题化合物 32H(0.4 g, 产率 52%)LC-MS (ESI): m/z =545.2[M+H]⁺

第八步: (2S)-N-(1-氰基-2-(3-氟-5-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)噻吩-2-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 32)

(2S)-N-(1-cyano-2-(3-fluoro-5-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)thiophen-2-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 32)

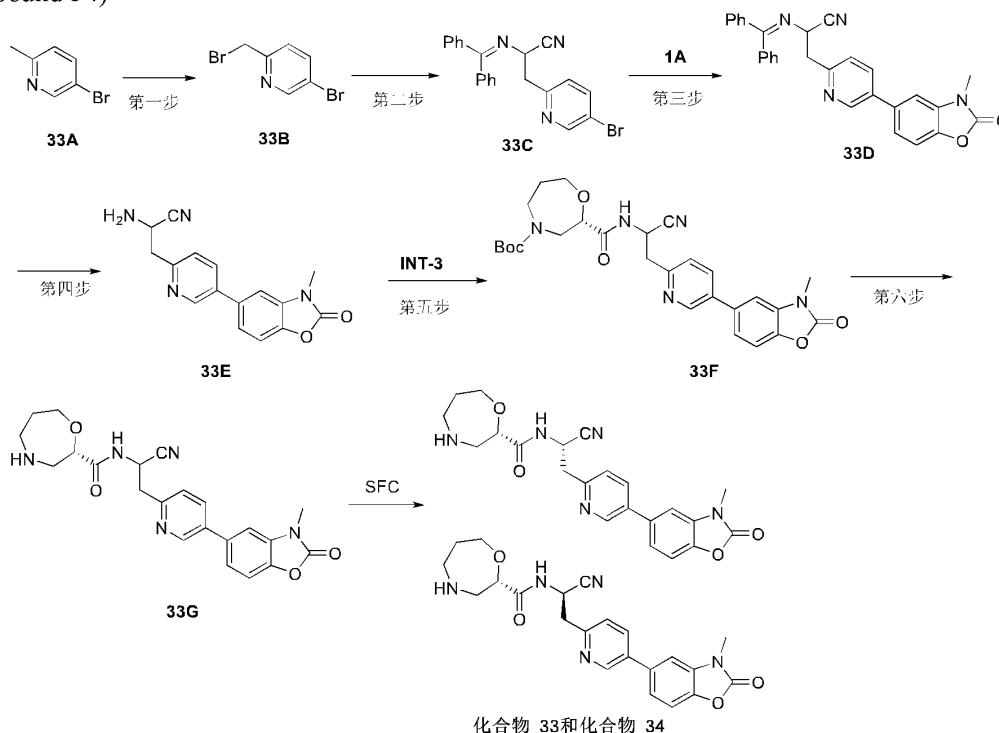
室温下, 将化合物 32G (0.4 g, 0.73 mmol)溶于乙腈 (20 mL)中, 加入对甲苯磺酸 (0.5 g, 3.0 mmol), 50℃反应 1 小时, 将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL)中, 乙酸乙酯(100 mL×2)萃取, 有机相浓缩, 柱层析纯化(DCM: MeOH(v:v)=50:1-20:1), 得化合物 32(0.24 g, 70%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.33-7.29 (s, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.18-5.13 (m, 1H), 4.14-4.00 (m, 2H), 3.81-3.71 (m, 1H), 3.41(s, 3H), 3.36-3.23(m, 3H), 3.04-2.90 (m, 3H), 1.91-1.81(m, 2H).LC-MS (ESI): m/z =445.1[M+H]⁺。

实施例 33 和实施例 34: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(5-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)吡啶-2-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 和 (S)-N-((R)-1-氰基-2-(5-(3-甲基-2-氧代-2,3-

二氢苯并[d]噁唑-5-基)吡啶-2-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 33 和 化合物 34)

(S)-N-((S)-1-cyano-2-(5-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)pyridin-2-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide and (S)-N-((R)-1-cyano-2-(5-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)pyridin-2-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 33 and compound 34)



第一步: 5-溴-2-(溴甲基)吡啶(**33B**)

5-bromo-2-(bromomethyl)pyridine(**33B**)

将 2-甲基-5-溴吡啶 **33A** (5 g, 29.07 mmol)溶于四氯化碳(50 mL)中, 加入 N-溴代琥珀酰亚胺 (5.43 g, 30.52 mmol)和偶氮二异丁腈 (1.19 g, 7.27 mmol)后, 90℃反应 2.5h。冷却至室温, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱层析分离提纯 (PE: EA (v/v)= 10:1) 得到标题化合物 **33B** (4.42 g, 61%)。LC-MS (ESI): m/z = 251.9 [M+H]⁺。

第二步: 3-(5-溴吡啶-2-基)-2-((二苯基亚甲基)氨基)丙腈 (**33C**)

3-(5-bromopyridin-2-yl)-2-((diphenylmethylene)amino)propanenitrile (**33C**)

将 **33B** (4.42 g, 17.54 mmol)及 N-(二苯基亚甲基)氨基乙腈(3.86 g, 17.54 mmol)溶于二氯甲烷(50 mL)中, 加入苄基三甲基氯化铵 (0.33 g, 1.75 mmol)后, 强烈搅拌下加入氢氧化钠(1.40 g, 35.08 mmol)的水溶液(5 mL), 室温反应过夜。加入 100 mL 水, 以二氯甲烷(30 mL X 3)萃取, 合并有机层, 以无水硫酸钠干燥, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (PE: EA (v/v)= 10:1) 得到标题化合物 **33C** (5.20 g, 76%)。LC-MS (ESI): m/z = 390.0 [M+H]⁺。

第三步: 2-((二苯基亚甲基)氨基)-3-(5-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)吡啶-3-基)丙腈 (**33D**)

2-((diphenylmethylene)amino)-3-(5-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)pyridin-3-yl)propanenitrile(**33D**)

将 **33C** (1.73 g, 4.43 mmol)及 **1A**(1.34 g, 4.87 mmol)、1,1'-(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(0.33 g, 0.44 mmol)以及碳酸钾(1.22 g, 8.86 mmol)溶于二氧六环(50 mL)及水(5 mL)的混合溶剂中, 氮气保护下, 90℃反应 5h。冷却至室温, 加入 200 mL 水, 以乙酸乙酯(50 mL X 3)萃取, 合并有机层, 依次以饱和碳酸氢钠(50 mL)、饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (PE: EA (v/v)= 3:1) 得到标题化合物 **33D**(2.03 g, 68.92%)。LC-MS (ESI): m/z =459.1 [M+H]⁺。

第四步: 2-氨基-3-(5-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)吡啶-2-基)丙腈(**33E**)

2-amino-3-(5-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)pyridin-2-yl)propanenitrile (**33E**)

将 **33D** (1.02 g, 2.19 mmol)溶于四氢呋喃(50 mL)及水(5 mL)中, 滴加 2.5 mL 1M HCl 水溶液, 加毕, 于室温反应 5h。以乙醚(15 mL X 3)萃取反应液并弃去, 水层用 2 M NaOH 水溶液调节 PH 至 12 左右, 以 DCM(20 mL X 3)萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到标题化合物 **33E** 粗品 580 mg, 未经进一步纯化, 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z =295.0 [M+H]⁺。

第五步: (2S)-2-((1-氰基-2-(5-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)吡啶-2-基)乙基)氨甲酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯 (**33F**)

tert-butyl (2S)-2-((1-cyano-2-(5-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)pyridin-2-yl)ethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate

将 **33E** (0.4 g, 1.36 mmol)溶于二氯甲烷 (10 mL)中, 依次加入 DIPEA(0.34 g, 2.64 mmol), HATU(0.55 g, 1.45 mmol), 中间体 **INT-3**(0.36 g, 1.5 mmol), 室温反应 1 小时。TLC 检测反应完全后, 向反应液倒入水(20mL), 分层, 有机相依次水(20mL), 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到黄色油状粗品。粗品经快速柱层析纯化(DCM:MeOH(v/v) = 96:4), 得白色固体 **33F** (0.4 g, 产率 56.4%)。LC-MS (ESI): m/z =522.2 [M+H]⁺。

第六步: (2S)-N-(1-氰基-2-(5-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)吡啶-2-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺(**33G**)

(2S)-N-(1-cyano-2-(5-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)pyridin-2-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide

将化合物 **33F** (0.3 g, 0.58 mmol)溶于二氯甲烷中(10 mL), 加入 TMSOTf(0.19g, 0.87 mmol), 冰浴下逐滴滴加 2,6-lutidine(0.12 g, 1.16mmol), 滴毕, 升温至室温反应 1h。将反应液倒入饱和氯化铵溶液 30mL 中, 用二氯甲烷(20 mL×3)萃取, 有机相用饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到淡黄色油状粗品, 粗品经快速柱层析(DCM: MeOH = 95: 5,v/v)纯化分离得到化合物 **33G** (0.14 g)。

化合物 **33G** 通过 SFC 手性制备分离得峰 1 (40 mg, ee%= 100%, 产率 16.5%, 保留时间: 2.728 min, 设定为化合物 33)和峰 2 (50mg, ee% = 98.5%, 收率: 20.6%, 保留时间: 3.987 min, 设定为化合物 34)。

纯化条件如下: (仪器名称: MG II preparative SFC(SFC-14; 色谱柱: ChiralPak AD, 250×30mm I.D., 10μm 流动相: A 相: CO₂ ; B 相: Isopropanol(0.1%NH₃•H₂O) ; 流速: 70 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 35℃; 吸收波长:220nm ; 循环时间: 约为 7 min。)。

峰 1: LC-MS (ESI): $m/z = 422.2 [M+H]^+$;

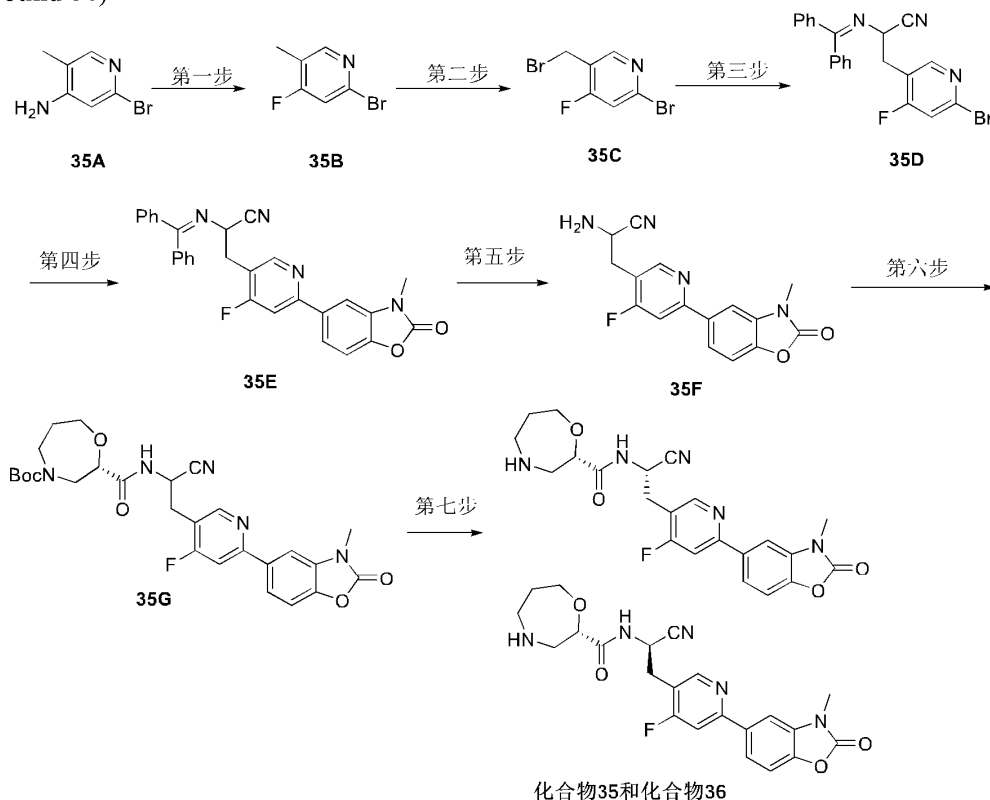
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79-8.78 (m, 1H), 8.50-8.48 (m, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 5.37-5.35 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 4.12-4.08 (m, 1H), 3.85-3.69 (m, 1H), 3.52-3.51 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.37-3.35 (m, 2H), 3.13-3.05 (m, 2H), 2.02-2.01 (m, 2H), 1.26-1.20 (m, 2H)。

峰 2: LC-MS (ESI): $m/z = 422.2 [M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79-8.78 (m, 1H), 8.50-8.48 (m, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 5.39-5.34 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.85-3.71 (m, 1H), 3.52-3.51 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.37-3.34 (m, 2H), 3.14-3.04 (m, 2H), 2.02-2.01 (m, 2H), 1.26-1.20 (m, 2H)。

实施例 35 和实施例 36: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(4-氟-6-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)吡啶-3-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 和 (S)-N-((R)-1-氰基-2-(4-氟-6-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)吡啶-3-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 35 和 化合物 36)

(S)-N-((S)-1-cyano-2-(4-fluoro-6-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)pyridin-3-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide and (S)-N-((R)-1-cyano-2-(4-fluoro-6-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)pyridin-3-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 35 and compound 36)



将化合物 2-溴-4-氨基-5-甲基吡啶 **35A** (1.87 g, 10 mmol) 溶于氢氟酸吡啶 (20 mL) 中, -10°C 条件下分批加入亚硝酸钠 (0.83 g, 12 mmol), 加入完毕后自然升至室温反应过夜。反应结束后, 加入水 (100 mL), 饱和碳酸氢钠调节 pH 至 8, 乙酸乙酯萃取 (100 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 硅胶柱层析分离 (PE: EA=10: 1, v/v) 得到目标化合物 **35B** (1.21 g, 收率 63.4%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 2.23 (s, 3H). LC-MS m/z =190.0/192.0 $[\text{M}+1]^+$

第二步: 2-溴-5-(溴甲基)-4-氟吡啶 (**35C**)

2-bromo-5-(bromomethyl)-4-fluoropyridine

将 **35B** (2.84 g, 15.0 mmol) 溶于四氯化碳 (50 mL) 中, 加入 N-溴代琥珀酰亚胺 (2.93 g, 16.5 mmol) 和偶氮二异丁腈 (0.49 g, 3.0 mmol) 后, 90°C 反应 4h。冷却至室温, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 10:1) 得到标题化合物 **35C** (2.45 g, 61%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.43 (s, 2H).

第三步: 3-(6-溴-4-氟吡啶-3-基)-2-((二苯基亚甲基)氨基)丙腈 (**35D**)

3-(6-bromo-4-fluoropyridin-3-yl)-2-((diphenylmethylene)amino)propanenitrile

将 **35C** (2.4 g, 8.9 mmol) 及 N-(二苯基亚甲基)氨基乙腈 (1.96 g, 8.9 mmol) 溶于二氯甲烷 (40 mL) 中, 加入苄基三甲基氯化铵 (0.17 g, 0.89 mmol) 后, 强烈搅拌下加入氢氧化钠 (1.07 g, 26.8 mmol) 的水溶液 (4 mL), 室温反应过夜。加入 100 mL 水, 以二氯甲烷 (60 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机层, 以无水硫酸钠干燥, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (PE: EA (v/v)= 10:1) 得到标题化合物 **35D** (2.23 g, 61%)。LC-MS (ESI): m/z =408.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第四步: 2-((二苯基亚甲基)氨基)-3-(4-氟-6-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)吡啶-3-基)丙腈 (**35E**)

2-((diphenylmethylene)amino)-3-(4-fluoro-6-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)pyridin-3-yl)propanenitrile (**35E**)

将 **35D** (1.3 g, 3.18 mmol) 及 **1A** (0.87 g, 3.18 mmol)、1,1'-(二苯基膦)二茂铁]二氯钯 (0.35 g, 0.48 mmol) 以及碳酸钾 (0.88 g, 6.36 mmol) 溶于二氧六环 (30 mL) 及水 (5 mL) 的混合溶剂中, 氮气保护下, 90°C 反应 5h。冷却至室温, 加入 80 mL 水, 以乙酸乙酯 (60 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机层, 依次以饱和碳酸氢钠 (50 mL)、饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (PE: EA (v/v)= 3:1) 得到标题化合物 **35E** (1.02 g, 67%)。LC-MS (ESI): m/z =477.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第五步: 2-氨基-3-(4-氟-6-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)吡啶-3-基)丙腈 (**35F**)

2-amino-3-(4-fluoro-6-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)pyridin-3-yl)propanenitrile (**35F**)

将 **35E** (1.02 g, 2.14 mmol) 溶于四氢呋喃 (25 mL) 及水 (5 mL) 中, 滴加 5 mL 1M HCl 水溶液, 加毕, 于室温反应 5h。以乙醚 (40 mL) 萃取反应液并弃去, 水层用 2 M NaOH 水溶液调节 PH 至 12 左右, 以 DCM (50 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到标题化合物 **35F** 粗品 0.64 g, 未经进一步纯化, 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z =313.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第六步: (2S)-N-(1-氰基-2-(4-氟-6-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)吡啶-3-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (**35G**)

(2S)-N-(1-cyano-2-(4-fluoro-6-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)pyridin-3-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide

将 **35F** (0.64 g, 2.05 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 依次加入中间体 **INT-3** (0.5 g, 2.05 mmol), DIPEA (0.53 g, 4.1 mmol), HATU (0.94 g, 2.46 mmol), 室温反应 1 小时。TLC 检测反应完全后, 向反应液倒入水 (20 mL), 分层, 有机相依次水 (20 mL), 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到黄色油状粗品。粗品经快速柱层析纯化 (DCM: MeOH (v/v) = 20:1), 得 **35G** (0.98 g, 产率 88.6%)。LC-MS (ESI): $m/z = 540.2 [M+H]^+$ 。

第七步: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(4-氟-6-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)吡啶-3-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 和 (S)-N-((R)-1-氰基-2-(4-氟-6-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)吡啶-3-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 **35** 和化合物 **36**)

(S)-N-((S)-1-cyano-2-(4-fluoro-6-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)pyridin-3-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide and (S)-N-((R)-1-cyano-2-(4-fluoro-6-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)pyridin-3-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide

将化合物 **35G** (0.98 g, 1.82 mmol) 溶于甲酸 (10 mL) 中, 50°C 室温反应 10 min。减压浓缩, 加入二氯甲烷 (40 mL) 和饱和碳酸氢钠 (40 mL), 分液, 水相用二氯甲烷 (50 mL × 4) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠洗涤 (40 mL), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到目标化合物 (0.76 g, 收率 95%)。通过 SFC 制备得到两个异构体, 峰 1 (保留时间: 2.47 min, 设定为化合物 **35**) 和峰 2 (保留时间: 3.69 min, 设定为化合物 **36**)。

制备条件: 仪器: MG II preparative SFC (SFC-14)。柱子: ChiralPak AD, 250 × 30 mm I.D., 10 μm。流动相: A: CO₂, B: 甲醇 (0.1% NH₃H₂O)。梯度: B 40%。流速: 80 mL/min。背压: 100 bar。柱温: 38°C。波长: 220 nm。循环时间: 约为 10 min。样品准备: 样品溶于 15 mL 甲醇/二氯甲烷。注射: 3.5 mL 每针。

峰 1: LC-MS $m/z = 440.1 [M+1]^+$ 。

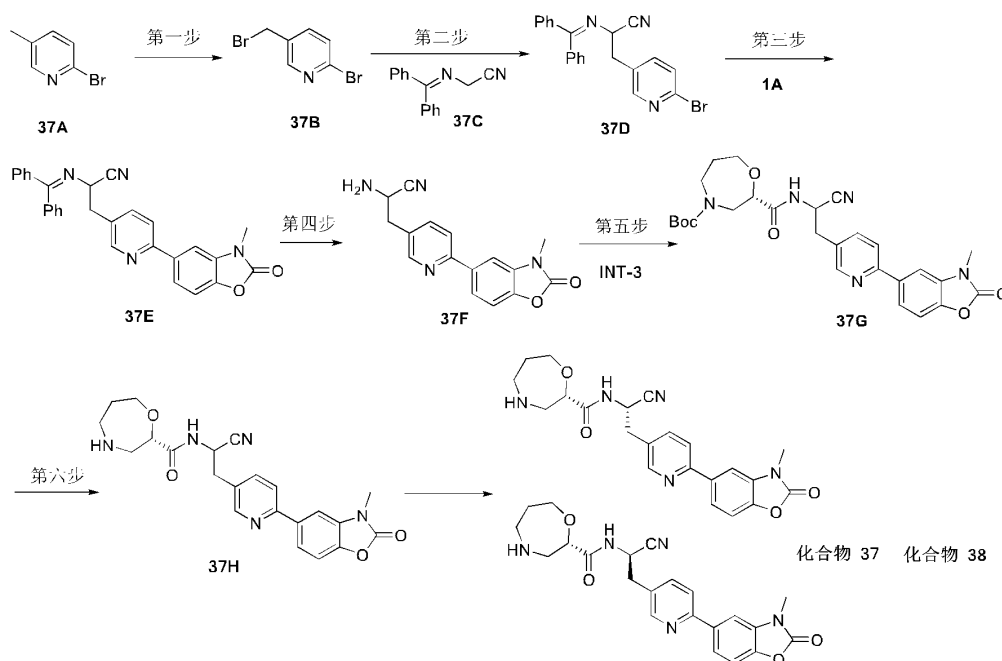
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 5.28 – 5.17 (m, 1H), 4.12 – 3.99 (m, 2H), 3.81 – 3.73 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.34 – 3.16 (m, 3H), 3.01 – 2.80 (m, 3H), 1.97 – 1.75 (m, 2H)。

峰 2: LC-MS $m/z = 440.1 [M+1]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 5.17 (dt, 1H), 4.13 – 4.01 (m, 2H), 3.83 – 3.75 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.38 (dd, 1H), 3.33 – 3.19 (m, 2H), 3.07 (dd, 1H), 3.02 – 2.87 (m, 2H), 2.06 – 1.78 (m, 2H)。

实施例 37 和实施例 38: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(6-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)吡啶-3-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 和 (S)-N-((R)-1-氰基-2-(6-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)吡啶-3-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 **37** 和 化合物 **38**)

(S)-N-((S)-1-cyano-2-(6-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)pyridin-3-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide and (S)-N-((R)-1-cyano-2-(6-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)pyridin-3-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound **37** and compound **38**)



第一步：2-溴-5-(溴甲基)吡啶(**37B**)

2-bromo-5-(bromomethyl)pyridine(**37B**)

将 **37A** (5 g, 29.07 mmol)溶于四氯化碳(50 mL)中,加入 N-溴代琥珀酰亚胺 (5.43 g, 30.52 mmol)和偶氮二异丁腈 (1.19 g, 7.27 mmol)后, 90℃反应 2.5h。冷却至室温, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱层析分离提纯 (PE: EA (v/v)= 10:1) 得到标题化合物 **37B** (4.42 g, 61%)。LC-MS (ESI): m/z = 251.9 [M+H]⁺。

第二步：3-(6-溴吡啶-3-基)-2-((二苯基亚甲基)氨基)丙腈 (**37D**)

3-(6-bromopyridin-3-yl)-2-((diphenylmethylene)amino)propanenitrile (**37D**)

将 **37B** (4.42 g, 17.54 mmol)及 **37C** (3.86 g, 17.54 mmol)溶于二氯甲烷(50 mL)中,加入 苄基三甲基氯化铵 (0.33 g, 1.75 mmol)后,强烈搅拌下加入氢氧化钠(1.40 g, 35.08 mmol)的水溶液(5 mL), 室温反应过夜。加入 100 mL 水, 以二氯甲烷(30 mL X 3)萃取, 合并有机层, 以无水硫酸钠干燥, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (PE: EA (v/v)= 10:1) 得到标题化合物 **37D** (5.20 g, 76%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.50 – 7.32 (m, 8H), 6.96 (q, J = 2.4 Hz, 2H), 4.40 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 6.5 Hz, 2H).LC-MS (ESI): m/z = 390.0 [M+H]⁺。

第三步：2-((二苯基亚甲基)氨基)-3-(6-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)吡啶-3-基)丙腈 (**37E**)

2-((diphenylmethylene)amino)-3-(6-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)pyridin-3-yl)propanenitrile (**37E**)

将 **37D** (1.5 g, 3.84 mmol)及 **1A** (1.06 g, 3.84 mmol)、1,1'-(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (0.28 g, 0.38 mmol)以及碳酸钾(1.59 g, 11.52 mmol)溶于二氧六环(50 mL)及水(5 mL)的混合溶剂中, 氮气保护下, 90℃反应 5h。冷却至室温, 加入 200 mL 水, 以乙酸乙酯(50 mL X 3)萃取, 合并有机层, 依次以饱和碳酸氢钠(50 mL)、饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干

燥，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (PE: EA (v/v)= 3:1) 得到标题化合物 **37E** (1.02 g, 57%)。LC-MS (ESI): m/z = 459.1 $[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 5H), 7.49 – 7.42 (m, 4H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 6.98 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.50 – 4.42 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.29 – 3.24 (m, 2H)。

第四步: 2-氨基-3-(6-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)吡啶-3-基)丙腈 (化合物 **37F**)

2-amino-3-(6-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)pyridin-3-yl)propanenitrile (compound **37F**)

将 **37E** (1.02 g, 2.19 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL) 及水 (5 mL) 中，滴加 2.5 mL 1M HCl 水溶液，加毕，于室温反应 5h。以乙醚 (15 mL X 3) 萃取反应液并弃去，水层用 2 M NaOH 水溶液调节 PH 至 12 左右，以 DCM (20 mL X 3) 萃取，合并有机层，无水硫酸钠干燥，浓缩得到标题化合物 **37F** 粗品 580 mg，未经进一步纯化，直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z = 295.1 $[M+H]^+$ 。

第五步: (2S)-2-((1-氰基-2-(6-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)吡啶-3-基)乙基)氨基甲酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯 (化合物 **37G**)

tert-butyl (2S)-2-((1-cyano-2-(6-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)pyridin-3-yl)ethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate (compound **37G**)

将 INT-3 (0.36 g, 1.22 mmol) 溶于 DMF (5 mL) 中，氮气保护下加入 HATU (0.6 g, 1.59 mmol) 及 N,N-二异丙基乙胺 (0.47 g, 3.66 mmol)，室温搅拌 20 min 后，加入 **37F** (0.3 g, 1.22 mmol)，室温反应 3h。向反应中加入 30 mL 水，以 EA (15 mL X 5) 萃取，合并有机层，以无水硫酸钠干燥，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 DCM: MeOH (v/v)= 97:3 得到标题化合物 **37G** (0.32 g, 51%)。LC-MS (ESI): m/z = 522.2 $[M+H]^+$ 。

第六步: (S)-N-(1-氰基-2-(6-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)吡啶-3-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 **37H**)

(S)-N-(1-cyano-2-(6-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)pyridin-3-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound **37H**)

将 **37G** (0.32 g, 0.61 mmol) 溶于无水甲酸 (3 mL) 中，于 50℃ 反应 1h。冷却至室温，浓缩除去大部分溶剂，向残留物加入饱和碳酸氢钠溶液 (25 mL)，以 EA 多次萃取至水层没有产物，合并有机层，以无水硫酸钠干燥，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (DCM: MeOH (v/v)= 10:1) 得到化合物 **37H** (140 mg, 55%)。

化合物 **37H** 通过 SFC 手性制备分离得峰 1 (63 mg, ee%= 98.22%，产率 24.8%，保留时间: 2.120 min，设定为化合物 37) 和峰 2 (73 mg, ee%= 100%，收率: 28.7%，保留时间: 2.689 min，设定为化合物 38)。

纯化条件如下: (仪器名称: MG II preparative SFC(SFC-14); 色谱柱: ChiralPak AD, 250×30mm I.D., 10 μ m; 流动相: A 相: CO_2 ; B 相: Methanol (0.1% NH_3H_2O); 流速: 80 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 35℃; 吸收波长: 220nm; 循环时间: 约 16.9 min。)

峰 1: LC-MS (ESI): m/z = 422.3 $[M+H]^+$ 。

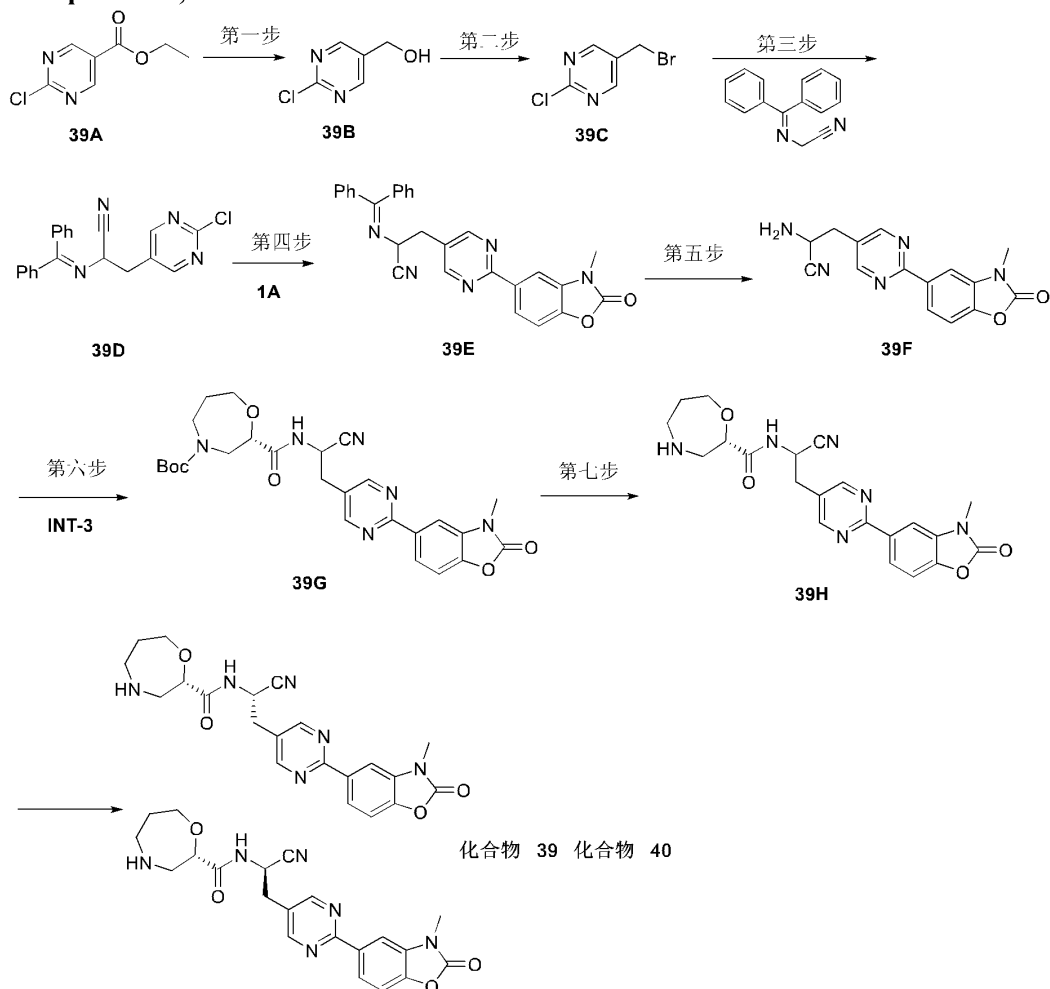
1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (s, 1H), 7.90 – 7.82 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.37 – 7.31 (m, 1H), 5.17 (dd, J = 9.0, 6.8 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 8.6, 3.6 Hz, 1H), 4.03 – 3.95 (m, 1H), 3.78 (m,

1H), 3.47 (s, 3H), 3.34 (m, 1H), 3.27 – 3.14 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.62 (dd, $J = 14.4$, 8.6 Hz, 1H), 1.96 – 1.78 (m, 2H). 峰 2: LC-MS (ESI): $m/z = 422.3 [M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (s, 1H), 7.90 – 7.82 (m, 2H), 7.81 – 7.76 (m, 2H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 5.12 (dd, $J = 8.6$, 6.8 Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 8.6$, 3.6 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.40 – 3.33 (m, 1H), 3.29 – 3.20 (m, 2H), 3.06 – 2.89 (m, 3H), 2.02 – 1.83 (m, 2H).

实施例 39 和 实施例 40: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(2-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)嘧啶基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 和 (S)-N-((R)-1-氰基-2-(2-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)嘧啶基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 39 和化合物 40)

(S)-N-((S)-1-cyano-2-(2-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)pyrimidin-5-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide and (S)-N-((R)-1-cyano-2-(2-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)pyrimidin-5-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 39 and compound 40)



第一步: (2-氯嘧啶-5-基)甲醇(39B)
(2-chloropyrimidin-5-yl)methanol

将 39A(2g, 10.72 mmol)溶于无水 THF(20ml), 在氮气保护下然后将温度降至 0°C。取二异丁基氢化铝(21.5ml)缓慢滴加到反应液中。在冰浴下搅拌 0.5h, TLC 监测原料反应完全, 加入饱和氯化铵(10ml)淬灭反应, 乙酸乙酯萃取(3x20ml), 合并有机相后无水硫酸钠干燥。过柱得到(PE:EA=1:1)产物 39B(1.2g, 77.4%)。LC-MS (ESI): $m/z = 145.1 [M+H]^+$ 。

第二步: 5-(溴甲基)-2-氯嘧啶(**39C**)

5-(bromomethyl)-2-chloropyrimidine

室温下将 39B(1g, 6.92mmol)溶于 DCM(20ml), 在氮气保护下将反应液降温至 0°C, 且保持在该温度下加入三苯基磷(1.82g 6.92mmol), 四溴化碳(2.29g, 6.92mmol)。在 0°C 下搅拌 0.5h 后, 将反应液升温至室温, 继续搅拌 1.5h。TLC 监测底物有一点剩余, 将反应液旋干上柱(PE:EA=5:1)得到 **39C**(1g, 70%)。LC-MS (ESI): $m/z = 207.1 [M+H]^+$ 。

第三步: 3-(2-氯嘧啶-5-基)-2-((二苯基亚甲基)氨基)丙腈(**39D**)

3-(2-chloropyrimidin-5-yl)-2-((diphenylmethylene)amino)propanenitrile

室温下将 39C(1g 4.82mmol), 二苯亚甲基氨基乙腈(1.06g 4.82mmol), 苄基三甲基氯化铵(0.18g 0.96mmol)溶于 DCM(30ml)中, 向反应液中缓慢加入 NaOH(0.8ml 19mol/L), 室温下将反应液搅拌过夜。加入水 20ml 淬灭反应, DCM(20mlx3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 旋干过柱(PE:EA=3:1), 得到产物 **39D** (1.1g, 65.8%)。LC-MS (ESI): $m/z = 347.1 [M+H]^+$ 。

第四步: 2-((二苯基亚甲基)氨基)-3-(2-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)嘧啶-5-基)丙腈(**39E**)

2-((diphenylmethylene)amino)-3-(2-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)pyrimidin-5-yl)propanenitrile

将反应物 **39D**(1.1g, 3.17mmol), **1A**(0.96g, 3.49mmol) 溶于 1,4 二氧六环(100ml)中, 再向其中加入碳酸钾(1.31g 9.51mmol), Pd(dppf)Cl₂(0.23, 0.32mmol), 氮气置换保护, 100 度反应。TLC 与 LC-MS 显示原料有少量的剩余, 浓缩旋干, DCM 溶解, 硅藻土抽滤, 滤液旋干过柱, EA/PE=0%-40%, 过柱得到淡黄色固体 **39E**(1.1g, 75.5%)。LC-MS (ESI): $m/z = 460.2 [M+H]^+$ 。

第五步: 2-氨基-3-(2-(3-(2-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)嘧啶-5-基)丙腈(**39F**)

2-amino-3-(2-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)pyrimidin-5-yl)propanenitrile

将底物 **39E**(1.1g, 2.39mmol)溶于 DCM(30ml)中, 将加入 1M HCl(7.2ml), 室温下搅拌 3h, 点板发现原料反应完全, 将溶液 PH 调至 8-10, EA 萃取(20mlx2), 无水硫酸钠干燥有机相, 旋干得到产物 **39F**(0.6g, 85%)。LC-MS (ESI): $m/z = 296.1 [M+H]^+$ 。

第六步: (2S)-2-(1-氰基-2-(2-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)嘧啶-5-基)乙基氨基甲酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯 (**39G**)

(2S)-tert-butyl 2-(1-cyano-2-(2-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)pyrimidin-5-yl)ethylcarbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate

室温条件下将 INT-3 (0.5 g, 2.03 mmol), HATU(0.85 g, 2.23 mmol), DIPEA(0.7ml), 溶于 DCM 中(30 ml), 室温下搅拌 10min 后向其中加入 **39F**(0.6 g, 2.03 mmol), 在室温下搅拌 1h, TLC 监测反应完全。加入水(10ml)淬灭反应, 二氯甲烷萃取(15mlx2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析纯化(PE:EA=1:1)得到产物 **39G** (0.6g, 56%)。LC-MS (ESI): $m/z = 523.2 [M+H]^+$ 。

第七步: (2S)-N-(1-氰基-2-(2-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)嘧啶-5-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺(**39H**)

(2S)-N-(1-cyano-2-(2-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)pyrimidin-5-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide

将 **39G**(0.6g, 1.15mmol)溶于无水甲酸(20ml)中, 室温下搅拌 2h 后 TLC 检测发现底物反应完全, 低温下将甲酸旋掉, 加入饱和碳酸氢钠溶液将 PH 调至 8-10, DCM(20mlx2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干过柱(DCM:CH₃OH=10:1)得到产化合物 **39H** (0.15g, 31%)。化合物 **39H** 通过 SFC 手性制备分离得峰 1 (保留时间: 1.528 min, 设定为化合物 39)和峰 2 (保留时间: 2.387 min, 设定为化合物 40)。

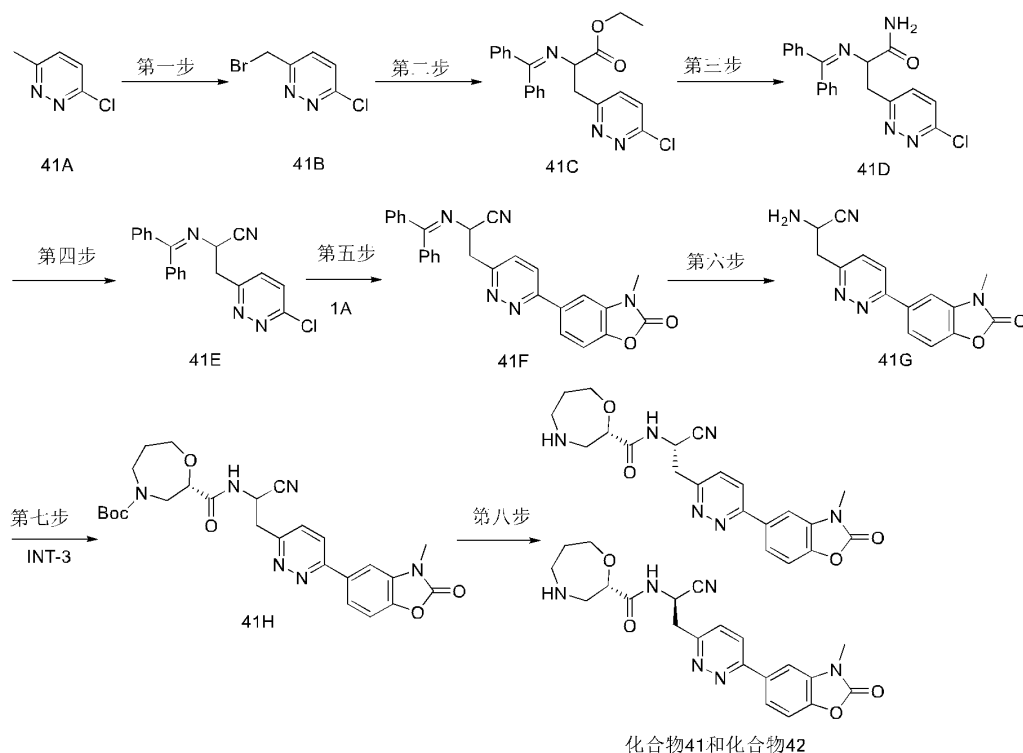
拆分方法如下: (仪器名称: MG II preparative SFC(SFC-14; 色谱柱: ChiralPak AD, 250×30mm I.D., 10μm 流动相: A 相: CO₂; B 相: Isopropanol(0.1%NH₃·H₂O); 流速: 80 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 35℃; 吸收波长: 220nm; 循环时间: 3 min。)

峰 1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79-8.78 (m, 1H), 8.38-8.35 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 3H), 6.48-6.46 (m, 1H), 5.03-4.99 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.25-3.09 (m, 4H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.70-2.58 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 2H).

峰 2: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79-8.78 (m, 1H), 8.38-8.35 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 3H), 6.48-6.46 (m, 1H), 5.03-4.99 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.25-3.09 (m, 4H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.70-2.58 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 2H).

实施例 41 和 42: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(6-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)哒嗪-3-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 和 (S)-N-((R)-1-氰基-2-(6-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)哒嗪-3-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 41 和 化合物 42)

(S)-N-((S)-1-cyano-2-(6-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)pyridazin-3-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide and (S)-N-((R)-1-cyano-2-(6-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)pyridazin-3-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound **41** and compound **42**)



化合物41和化合物42

第一步：3-(溴甲基)-6-氯吡嗪 (41B)

3-(bromomethyl)-6-chloropyridazine

将 3-(甲基)-6-氯吡嗪(12.8 g, 100 mmol) 溶于四氯化碳中(300 mL)，加 N-溴代琥珀酰亚胺(17.8 g, 100 mmol)，加入偶氮二异丁腈 (3.4g, 20 mmol), 70℃反应过夜，过滤浓缩滤液后用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA (v/v)=1:10~1:5)得到标题化合物(41B)，(4 g，产率 20%)。

LCMS m/z =207.46 $[M+1]^+$

第二步：3-(6-氯吡嗪-3-基)-2-((二苯基亚甲基)氨基)丙酸乙酯 (41C)

ethyl 3-(6-chloropyridazin-3-yl)-2-((diphenylmethylene)amino)propanoate

将 2-((二苯基亚甲基)氨基)乙酸乙酯(6.18 g, 23.14 mmol)，四丁基溴化铵(9.32 g, 28.92 mmol)，氢氧化钾(3.25 g, 2.24 mmol)溶于甲苯(100 mL)和水(20 mL)的混合溶剂中，冰浴下加入 41B(4.0 g, 19.28 mmol)，自然升温到室温反应 2 小时，加入水(50 mL)，用乙酸乙酯萃取 (50 mL × 3)，水洗三次(50 mL × 3)，无水硫酸钠干燥浓缩后用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA (v/v)=1:10~1:5)，得到标题化合物(41C) (3.4 g，产率 45%)。LCMS m/z =394.12 $[M+1]^+$

第三步：3-(6-氯吡嗪-3-基)-2-((二苯基亚甲基)氨基)丙酰胺(41D)

3-(6-chloropyridazin-3-yl)-2-((diphenylmethylene)amino)propanamide

将 41C(3.4 g, 8.7 mmol)溶于氨甲醇溶液中(7N, 50 mL)，用封管(120 mL)在 80℃下过夜反应，浓缩后用硅胶柱色谱分离提纯 (MeOH: DCM(v/v)=1:10)，得到标题化合物 41D (1.8 g，产率 56%)。LCMS m/z =365.11 $[M+1]^+$

第四步：3-(6-氯吡嗪-3-基)-2-((二苯基亚甲基)氨基)丙腈 (41E)

3-(6-chloropyridazin-3-yl)-2-((diphenylmethylene)amino)propanenitrile

将 41D(1.8 g, 4.93 mmol) 溶于二氯甲烷(30 mL), 加入伯吉斯试剂(2.35 g, 9.86 mmol) 室温反应 2 小时, 浓缩后用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA (v/v)=1:5~5:5)得到标题化合物 41E(1.4 g, 产率 82%)。LCMS m/z =347.13 $[M+1]^+$

第五步: 2-((二苯基亚甲基)氨基)-3-(6-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)哒嗪-3-基)丙腈 (41F)

2-((diphenylmethylene)amino)-3-(6-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)pyridazin-3-yl)propanenitrile

将 41E(1.4 g, 4.04 mmol) 溶于二氧六环中(30 mL), 加入 1A(2.22 g, 8.08 mmol), 碳酸钾(1.67g, 12.12 mmol) 和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (590 mg, 0.81 mmol), 再加入水(6 mL), 氮气保护微波反应器 120℃反应 2 小时, 浓缩后用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA(v/v)=1:5~1:1)得到标题化合物 41F(800 mg, 产率 43%)。LCMS m/z =460.17 $[M+1]^+$

第六步: 2-氨基-3-(6-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)哒嗪-3-基)丙腈 (41G)

2-amino-3-(6-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)pyridazin-3-yl)propanenitrile

将 41F(800 mg, 1.74 mmol) 溶于二氧六环中(20 mL), 加入盐酸溶液(0.5 N, 8 mL), 室温下反应 0.5 小时, 用饱和碳酸钠水溶液调节 pH=7~8, 二氯甲烷萃取 (30 mL × 3), 合并有机相, 有机相用饱和食盐水洗涤 (30 mL × 1), 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用硅胶柱色谱分离提纯 (MeOH: DCM (v/v)=1:100~1:10)得到标题化合物 41G(300 mg, 产率 58%)。LCMS m/z =296.11 $[M+1]^+$

第七步: (2S)-2-((1-氰基-2-(6-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)哒嗪-3-基)乙基)氨基甲酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯 (41H)

tert-butyl (2S)-2-((1-cyano-2-(6-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)pyridazin-3-yl)ethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate

将 41G(300 mg, 1.02 mmol) 溶于 DMF 中(20 mL), 依次加入 HATU(390 mg, 1.02 mmol), DIPEA(260 mg, 2.02 mmol), INT-3 (250 mg, 1.02 mmol), 室温反应 12 小时, 加入水(30 mL), 用乙酸乙酯萃取 (30 mL × 3), 合并有机相, 有机相用水洗涤 (30 mL × 2), 再用饱和食盐水洗涤 (30 mL × 1), 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用硅胶柱色谱分离提纯 (MeOH: DCM (v/v)=1:100~1:10)得到标题化合物 41H(300 mg, 产率 56%)。LCMS m/z =523.22 $[M+1]^+$

第八步: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(6-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)哒嗪-3-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 和(S)-N-((R)-1-氰基-2-(6-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)哒嗪-3-基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 41 和 化合物 42)

(S)-N-((S)-1-cyano-2-(6-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)pyridazin-3-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide and (S)-N-((R)-1-cyano-2-(6-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)pyridazin-3-yl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide

将 41H(300 mg, 0.57 mmol) 溶于乙腈中(20 mL), 加入对甲苯磺酸(332 mg, 1.71 mmol), 30℃反应 3 小时, 用饱和碳酸钠水溶液调节 pH=7~8, 用二氯甲烷萃取 (40 mL × 3), 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用硅胶柱色谱分离提纯 (DCM: MeOH(v/v)=0.01:1~0.1:1)得到的粗品化合物。

取 150mg 该粗品化合物经手性制备分离, 分离后得到两个光学异构体峰 1 (保留时间: 2.088 min, 30 mg, ee = 99%, 设定为化合物 41), 峰 2 (保留时间: 2.955 min, 30 mg, ee =

99%，设定为化合物 42)。拆分条件：仪器：MG II preparative SFC(SFC-14)；柱：ChiralPak AD, 250×30mm I.D.；流动相：A：CO₂，B：乙醇(0.05%NH₃H₂O)；梯度：B 40%；流量：70mL/min；背压：100bar；柱温：38℃；波长：220nm；周期：13min；样品制备：化合物 1 溶解于甲醇中制得 15mg/ml；注射：1.0ml/针。

峰 1：MS M/Z (ESI)：m/z = 423.17 [M+1]⁺。

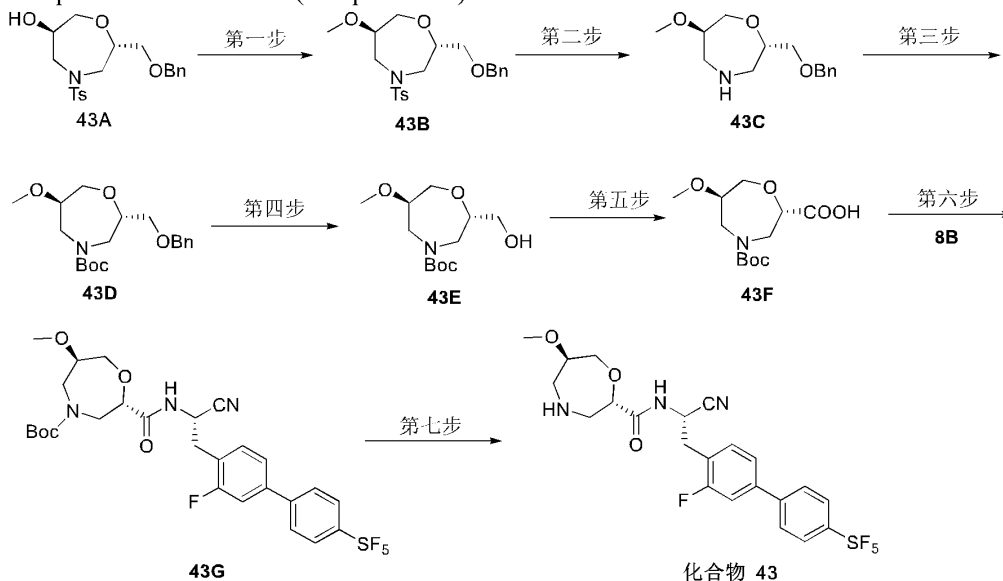
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.00 – 7.90 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 5.41 – 5.32 (m, 1H), 4.02 – 3.84 (m, 2H), 3.78 – 3.49 (m, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.18 – 3.07 (m, 1H), 2.90 – 2.53 (m, 4H), 1.82 – 1.63 (m, 2H)。

峰 2：MS M/Z (ESI)：m/z = 423.17 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.98 – 7.86 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 5.62 – 5.19 (m, 1H), 4.05 – 3.97 (m, 1H), 3.92 – 3.82 (m, 1H), 3.77 – 3.66 (m, 1H), 3.66 – 3.51 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.09 – 3.00 (m, 1H), 2.86 – 2.70 (m, 1H), 2.69 – 2.51 (m, 3H), 1.80 – 1.63 (m, 2H)。

实施例 43：N-((S)-1-氰基-2-(3-氟-4'-(五氟-16-硫基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙基)-6-甲氧基-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 43)

N-((S)-1-cyano-2-(3-fluoro-4'-(pentafluoro-16-sulfanyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-6-methoxy-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound 43)



第一步：(2S,6R)-2-(((苄氧基)甲基)-6-甲氧基-4-甲苯磺酰基-1,4-氧杂氮杂环庚烷(43B)
(2S,6R)-2-(((benzyloxy)methyl)-6-methoxy-4-tosyl-1,4-oxazepane(43B)

将 43A (0.5 g, 1.28 mmol，制备方法参考文献 Eur. J. Org. Chem. 2007, 2107–2113(DOI: 10.1002/ejoc.200700011)溶于四氢呋喃 (20 mL)中，0℃下，加入氢化钠(0.26 g, 6.4 mmol)，搅拌 30min 后，加入碘甲烷(0.91 g, 6.4 mmol)，室温反应 3h 后，0℃加入水(30 mL)，EA(20 mL×3)萃取，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩，得无色油状物 43B (0.4 g，产率 77%)。

第二步：(2S,6R)-2-((苄氧基)甲基)-6-甲氧基-1,4-氧杂氮杂环庚烷(43C)
(2S,6R)-2-(((benzyloxy)methyl)-6-methoxy-1,4-oxazepane(43C)

将 43B (0.3 g, 0.74 mmol)溶于甲醇(10 mL)中, 加入镁屑(2.36 g, 97.08 mmol), 50°C 下超声 2h 后, 室温反应 16h, 过滤, 浓缩得白色油状物 43C(0.18 g, 产率 96%)直接下一步。LC-MS (ESI): m/z = 252.3 $[M+1]^+$

第三步: (2S,6R)-2-((苄氧基)甲基)-6-甲氧基-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯 (43D)
(2S,6R)-tert-butyl 2-((benzyloxy)methyl)-6-methoxy-1,4-oxazepane-4-carboxylate(43D)

将 43C (0.18 g, 0.72 mmol) 溶于 DCM (10 mL)中, 依次加入三乙胺(0.087 g, 0.85 mmol), TBSCl(0.37 g, 1.71 mmol), 氮气保护下, 室温反应 2 小时后, 浓缩干, 柱层析 (PE:EA=10:1-4:1)纯化, 得无色油状物 43D(0.12 g, 产率 47%)。

第四步: (2S,6R)-2-(羟甲基)-6-甲氧基-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁酯(43E)

(2S,6R)-tert-butyl 2-(hydroxymethyl)-6-methoxy-1,4-oxazepane-4-carboxylate(43E) 将 43D (0.12 g, 0.34 mmol)溶于甲醇(10 mL)中, 加入钯碳(0.1 g, 10%), 氢气氛围下反应 24 小时后, 过滤, 浓缩干, 得到无色油状物 43E (0.08 g, 产率 86%)。

第五步: (2S,6R)-4-(叔丁氧羰基)-6-甲氧基-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-羧酸(43F)

(2S,6R)-4-(tert-butoxycarbonyl)-6-methoxy-1,4-oxazepane-2-carboxylic acid (43F)将 43E(0.095 g, 0.3 mmol)溶于丙酮(7 mL)中, 加入饱和碳酸氢钠(3 mL), 溴化钠(0.025 g, 0.24 mmol), TEMPO(0.004 g, 0.024 mmol), 0°C 下加入三氯异氰尿酸 (0.25 g, 1.06 mmol), 反应 16 小时, 加入稀盐酸调 pH 至 5-6, 加入水(30 mL), 二氯甲烷(20 mLx3)萃取, 水(30 mL)洗, 饱和氯化钠(30 mL)洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩干, 得到黄色油状物 43F (0.046 g, 产率 44%)。

第六步: 2-(((S)-1-氰基-2-(3-氟-4'-(五氟-16-硫基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙基)氨基甲酰基)-6-甲氧基-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯 (43G)

tert-butyl-2-(((S)-1-cyano-2-(3-fluoro-4'-(pentafluoro-16-sulfanyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)carbamoyl)-6-methoxy-1,4-oxazepane-4-carboxylate

将化合物 8B(400 mg, 1.1 mmol)、43F (300 mg, 1.1 mmol)、HATU(458 mg, 1.65 mmol)、DIEA(0.54 mL, 3.3 mmol)混合溶于 DMF 中, 室温搅拌过夜。LCMS 监控反应完全, 加水、EA 萃取, 有机相干燥浓缩, 柱层析分离(DCM:MeOH=10:1)得到标题化合物 43G(512 mg, 75%)。LC-MS (ESI): m/z = 624.2 $[M+H]^+$ 。

第七步: N-((S)-1-氰基-2-(3-氟-4'-(五氟-16-硫基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙基)-6-甲氧基-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 43)

N-((S)-1-cyano-2-(3-fluoro-4'-(pentafluoro-16-sulfanyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-6-methoxy-1,4-oxazepane-2-carboxamide

将化合物 43 (512 mg, 0.82 mmol)溶于 40 mL 乙腈中, 加入对甲苯磺酸(706 mg, 2.46 mmol), 加热至 40°C, 反应 2 小时。LCMS 监控反应完全, 浓缩反应液, 加 EA、饱和碳酸氢钠水溶液, 萃取, 分液, 有机相干燥浓缩, 柱层析分离(DCM:MeOH=10:1), 得到标题化合物 43 (75 mg, 17%)LC-MS (ESI): m/z = 524.2 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.74(d, 1H), 7.92-8.00(m, 4H), 7.48-7.66(m, 3H), 5.03-5.09(m, 1H), 3.97-4.01(m, 2H), 3.56-3.59(m, 1H), 3.28-3.30(m, 1H), 3.24-3.25(m, 6H), 2.78-2.89(m, 3H), 1.91(s, 1H).

生物测试

1、体外 DPP1 酶活检测实验

终浓度 100 μg/mL 的重组人 DPP1 酶(R&D Systems , Cat.No 1071-CY)与终浓度 20 μg/mL 重组人组织蛋白酶 L(R&D System, Cat.No 952-CY)混合后于室温孵育 1 小时,使 DPP1 酶活化。活化后的 DPP1 酶稀释 100 倍,于 384 孔板中加入 5 μL 不同浓度的化合物和 5 μL 稀释后的 DPP1 酶,室温孵育 30 分钟。加入 10 μL 浓度为 20 μM 的底物 Gly-Arg-AMC(bachem, Cat.No I-1215)后,继续室温孵育 60 分钟,酶标仪检测荧光强度,其中激发光为 380 nm,发射光为 460 nm。运用 Origin2019 软件 DosResp 函数计算 IC₅₀ 值。

测试结果: 本发明化合物 DPP1 受体显示出抑制活性。实施例化合物对 DPP1 受体的 IC₅₀ 值小于 100nM 范围内。其中,部分实施例的测试结果如表 1 所示。

表 1 DPP1 抑制活性

化合物编号	IC ₅₀ /nM
化合物 1	1.6
化合物 10	6.7
化合物 11	239
化合物 12	21
化合物 13	71
化合物 14	12.9
化合物 15	33
化合物 17	7.4
化合物 23	0.5
化合物 29	4.9
化合物 35	4.0
化合物 43	0.3

结论: 本发明化合物对于 DPP1 受体显示出很高的抑制活性。

2、大鼠药代动力学测试

1.1 试验动物: 雄性 SD 大鼠, 220 g 左右, 6~8 周龄, 6 只/化合物。购于成都达硕实验动物有限公司。

1.2 试验设计: 试验当天, 6 只 SD 大鼠按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14h, 给药后 4h 给食。

表 2 给药信息

组别	数量	给药信息					
	雄性	受试物	给药剂量 (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集样本	给药 方式
G1	3	INS1007	1	0.2	5	血浆	静脉
G2	3	化合物 1	1	0.2	5	血浆	
G3	3	INS1007	3	0.3	10	血浆	灌胃
G4	3	化合物 1	3	0.3	10	血浆	

静脉给药溶媒：5%DMA+5%Solutol+90%Saline；灌胃给药溶媒：0.5%MC；对照化合物 INS1007 即专利 WO2015110826A1 中的化合物 2，按照专利方法制备。

于给药前及给药后异氟烷麻醉经眼眶取血 0.1 ml，置于 EDTAK2 离心管中，5000rpm，4℃ 离心 10min，收集血浆。静脉组采血时间点：0, 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h；灌胃组采血时间点：0, 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h。分析检测前，所有样品存于-80℃。

表 3 测试化合物在大鼠血浆中的药代动力学参数

受试化合物	给药方式	CL(mL/min/kg)	Vd _{ss} (L/kg)	AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	F (%)
INS1007	静脉. (1 mg/kg)	2.08	0.738	8396	-
化合物 1		1.66	0.753	9503	-
INS1007	灌胃. (3 mg/kg)	-	-	22201	88.1
化合物 1		-	-	31159	>100

结论：本发明化合物具有良好的生物利用度和药代动力学特征。

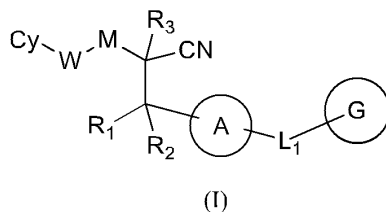
3、大鼠 14 天口服重复给药毒性试验测试

将 SD 大鼠按体重随机分组，分别为溶媒对照组（0.5%MC）、INS1007（30、100、300mg/kg）组、化合物（30、100、300mg/kg）组，给药组每组 16 只，溶媒对照组 10 只，雌雄各半。每天经口灌胃给予相应浓度药物或溶媒，连续给药 14 天，恢复期 7 天。给药期间对各组进行一般症状观察，体重和摄食量的检测，给药期结束和恢复期结束，分别对各组进行血液学、血清生化和大体解剖检测。

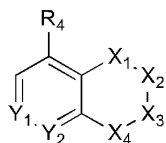
结论：同等剂量下，本发明化合物的毒性小于 INS1007，安全性更高。

权利要求书

1. 一种式(I)的化合物, 其立体异构体、氘代物、共晶、溶剂化物或药学上可接受的盐:



其中, 环 G 为 5-12 元碳环、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-12 元单环杂环或者



式(I-1) 的稠环, L_1 替换环 G 环原子上任一氢原子进行连接, 所述碳环或单环杂环任选地被 1-3 个 R_G 取代;

每个 R_G 独立地选自氘、 SF_5 、 $=O$ 、卤素、氰基、羟基、 NH_2 、 $-COOH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-COOC_{1-4}$ 烷基、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1-4}$ 烷基、 $-CONHC_{3-6}$ 环烷基、 $-CON(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-NHCOC_{1-4}$ 烷基、 $-NHCOC_{3-6}$ 环烷基、 $-P(O)(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-S(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2C_{3-6}$ 环烷基、 $-S(O)NH_2$ 、 $-S(O)NHC_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、和含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环, 所述 R_G 任选进一步被 1-3 个选自氘、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、 $-CONH_2$ 、 NH_2 、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、 $-COOH$ 、卤素、和含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-7 元杂环的基团取代, 进一步地, 所述 5-7 元杂环任选地被 1-2 个选自 $=O$ 、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基的基团取代;

Cy 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-12 元杂环, 所述 Cy 任选地被 1-3 个选自氘、 $=O$ 、卤素、氰基、羟基、 NH_2 、 $-COOH$ 、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-COOC_{1-4}$ 烷基、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1-4}$ 烷基、 $-CON(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-NHCOC_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)NH_2$ 、 $-S(O)NHC_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHC_{1-4}$ 烷基、和 $-S(O)_2N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 的基团取代;

W 为 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $C(=N-R_W)$ 、 $S(=O)$ 或 $S(=O)_2$;

M 为 NR_M 或 O;

R_W 为 OH、CN、或 C_{1-4} 烷基;

R_M 为 H、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基;

R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地选自 H、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基和含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环, 所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基和杂环任选地被 1-3 个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、氰基、羟基、 NH_2 和 $-COOH$ 的基团取代;

可选地, R_1 和 R_2 与它们连接的碳原子形成 C_{3-6} 环烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环, 所述环烷基或杂环任选地被 1-3 个选自 $=O$ 、卤素、氰基、羟基、 NH_2 、 $-COOH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代;

L₁为键、C₁₋₃亚烷基、-NH-、-N(C₁₋₄烷基)-、-O-、-S-、C₂₋₆亚烯基、C₂₋₆亚炔基、-CO-、或-CONH-，其中所述亚烷基、亚烯基或亚炔基任选地被1-3个选自卤素、C₁₋₄烷基、氰基、羟基、NH₂和-COOH的基团取代；

Y₁和Y₂各自独立地选自CR₄或N；

每个R₄各自独立地选自H、氘、卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、氰基、羟基、NH₂、-NHC₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、-COOH、-COC₁₋₄烷基、-COOC₁₋₄烷基、-CONHC₁₋₄烷基、-CON(C₁₋₄烷基)₂、-NHCOC₁₋₄烷基、和含有1-3个选自N、S、O杂原子的4-7元杂环；R₄中的烷基、烯基、炔基、环烷基和杂环基团任选地被1-3个选自氘、卤素、氰基、羟基、NH₂和-COOH的基团取代；

X₁、X₂、X₃和X₄各自独立地选自键、NR₅、O、CR₆R₇、S、S(O)和S(O)₂，且X₁、X₂、X₃和X₄最多有一个为键；

每个R₅各自独立地选自H、C₁₋₄烷基、-COC₁₋₄烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和C₃₋₆环烷基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基任选地被1-3个选自氘、卤素、氰基、羟基、NH₂和COOH的基团取代；

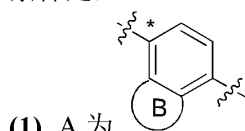
R₆和R₇各自独立地选自H、氘、卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、氰基、羟基、NH₂、-COOH、和含有1-3个选自N、S、O杂原子的4-7元杂环，其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基和杂环任选地被1-3个选自氘、卤素、氰基、羟基、NH₂和-COOH的基团取代；

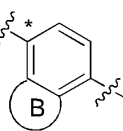
可选地，R₆和R₇形成=O；

可选地，X₁、X₂、X₃和X₄中相邻环原子上的两个R₅、相邻环原子上的两个R₆、或者相邻环原子上的R₅和R₆与它们连接的原子一起形成双键；

可选地，相同碳原子上的R₆和R₇与它们连接的碳原子形成C₃₋₁₂碳环或含有1-3个选自N、S、O杂原子的4-7元杂环，所述碳环或杂环任选地被1-3个选自=O、卤素、氰基、羟基、NH₂、-COOH、C₁₋₄烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和C₃₋₆环烷基的基团取代；

条件是，

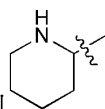


(I) A为 、六元杂芳基或5-10元非芳香杂环，所述杂芳基和非芳香杂环含有1-3个选自N、S、O的杂原子，所述A任选地被1-3个R₈取代；

*表示与烷基碳连接端；

环B为C₃₋₁₂碳环或含有1-3个选自N、S、O杂原子的4-7元杂环；

每个R₈独立地选自H、=O、氘、卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-SC₁₋₄烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、氰基、羟基、NH₂、-NHC₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、-COOH、-COC₁₋₄烷基、-COOC₁₋₄烷基、-CONHC₁₋₄烷基、-CON(C₁₋₄烷基)₂、-NHCOC₁₋₄烷基、和含有1-3个选自N、S、O杂原子的4-7元杂环；R₈中的烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基和杂环基团任选地被1-3个选自氘、卤素、氰基、羟基、NH₂和-COOH的基团取代；

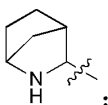


且 Cy 不是取代或未取代的

或者,

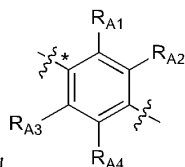
- (2) A 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的五元杂芳基, 所述 A 任选地被 1-3 个 R_8 取代;

每个 R_8 独立地选自 H、=O、氖、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-SC_{1-4}$ 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、羟基、 NH_2 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-COOH$ 、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-COOC_{1-4}$ 烷基、 $-CONHC_{1-4}$ 烷基、 $-CON(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHCOC_{1-4}$ 烷基、和含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环; R_8 中的烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基和杂环基团任选地被 1-3 个选自氖、卤素、氰基、羟基、 NH_2 和 $-COOH$ 的基团取代;



且 Cy 不是取代或未取代的

或者,

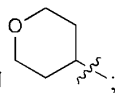


- (3) A 为 , *表示与烷基碳连接端;

RA_1 、 RA_2 、 RA_3 、 RA_4 独立地为 R_8 , 且 RA_1 、 RA_2 、 RA_3 、 RA_4 不同时为 H;

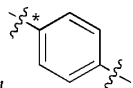
每个 R_8 独立地选自 H、=O、氖、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-SC_{1-4}$ 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、羟基、 NH_2 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-COOH$ 、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-COOC_{1-4}$ 烷基、 $-CONHC_{1-4}$ 烷基、 $-CON(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHCOC_{1-4}$ 烷基、和含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环; R_8 中的烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基和杂环基团任选地被 1-3 个选自氖、卤素、氰基、羟基、 NH_2 和 $-COOH$ 的基团取代;

Cy 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-12 元单环杂环, 所述单环杂环任选地被 1-3 个选自氖、=O、卤素、氰基、羟基、 NH_2 、 $-COOH$ 、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基氧基、 C_{1-6} 烷氧烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-COOC_{1-4}$ 烷基、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1-4}$ 烷基、 $-CON(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHCOC_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)NH_2$ 、 $-S(O)NHC_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHC_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 的基团取代;



且 Cy 不是取代或未取代的

或者,

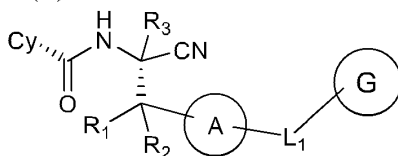


- (4) A 为 , *表示与烷基碳连接;

R_1 、 R_2 和 R_3 独立地选自 H、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基和含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基和杂环任选地被 1-3 个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、氰基、羟基、 NH_2 和 $-COOH$ 的基团取代，且 R_1 、 R_2 和 R_3 不同时为 H；

可选地， R_1 和 R_2 与它们连接的碳原子形成 C_{3-6} 环烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环，所述环烷基或杂环任选地被 1-3 个选自 $=O$ 、卤素、氰基、羟基、 NH_2 、 $-COOH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代。

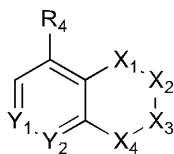
2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其立体异构体、氘代物、共晶、溶剂化物或药学上可接受的盐，所述化合物具有式(II)的结构：



(II)

3. 根据权利要求 2 所述的化合物，其立体异构体、氘代物、共晶、溶剂化物或药学上可接受的盐，其中，

环 G 为 5-9 元单环碳环、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-7 元单环杂环或者式(I-



- 1) (I-1) 的稠环， L_1 替换环 G 环原子上任一氢原子进行连接，所述单环碳环或单环杂环任选地被 1-3 个 R_G 取代；

每个 R_G 独立地选自氘、 SF_5 、 $=O$ 、卤素、氰基、羟基、 NH_2 、 $-COOH$ 、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-COOC_{1-4}$ 烷基、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1-4}$ 烷基、 $-CONHC_{3-6}$ 环烷基、 $-CON(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHCOC_{1-4}$ 烷基、 $-NHCOC_{3-6}$ 环烷基、 $-P(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-S(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2C_{3-6}$ 环烷基、 $-S(O)NH_2$ 、 $-S(O)NHC_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、和含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环，所述 R_G 任选进一步被 1-3 个选自氘、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、 $-CONH_2$ 、 NH_2 、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、 $-COOH$ 、卤素、和含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-7 元杂环的基团取代，进一步地，所述 5-7 元杂环任选地被 1-2 个 $=O$ 、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基取代；

Cy 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的如下基团：5-8 元单环杂环、7-10 元螺环杂环、6-9 元桥环杂环或 6-10 元并环杂环，所述 Cy 任选地被 1-3 个选自 $=O$ 、卤素、氰基、羟基、 NH_2 、 $-COOH$ 、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1-4}$ 烷基、 $-CON(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHCOC_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2C_{1-4}$ 烷基、-

$S(O)NH_2$ 、 $-S(O)NHC_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHC_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 的基团取代；

R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地选自 H、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、氰基、羟基、 NH_2 和 $COOH$ 的基团取代；

可选地， R_1 和 R_2 与它们连接的碳原子形成 C_{3-6} 环烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环，所述环烷基或杂环任选地被 1-3 个选自卤素、氰基、羟基、 NH_2 、 $COOH$ 、 C_{1-4} 烷基的基团取代；

每个 R_4 各自独立地选自 H、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、羟基、 NH_2 ； R_4 中的烷基、烯基、炔基、环烷基任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、 NH_2 和 $COOH$ 的基团取代；

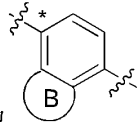
R_6 和 R_7 各自独立地选自 H、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基；所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、 NH_2 和 $COOH$ 的基团取代；

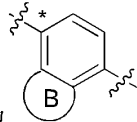
可选地， R_6 和 R_7 形成 $=O$ ；

可选地， X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 中相邻环原子上的两个 R_5 、相邻环原子上的两个 R_6 、或者相邻环原子上的 R_5 和 R_6 与它们连接的原子一起形成双键；

可选地，相同碳原子上的 R_6 和 R_7 与它们连接的碳原子形成 C_{3-6} 环烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环，所述环烷基或杂环任选地被 1-3 个选自 $=O$ 、卤素、氰基、羟基、 NH_2 、 $COOH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代；

条件是，

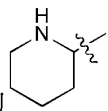


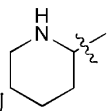
(1) A 为 、六元杂芳基或 5-7 元非芳香单环杂环，所述杂芳基和非芳香单环杂环含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子，所述 A 任选地被 1-3 个 R_8 取代；

*表示与烷基碳连接端；

环 B 为 C_{4-6} 碳环或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环；

每个 R_8 各自独立地选自 H、 $=O$ 、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-SC_{1-4}$ 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、氰基、羟基、 $-COOH$ 、 NH_2 、和 C_{3-6} 环烷基；所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、 NH_2 和 $-COOH$ 的基团取代；

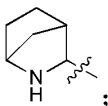


且 Cy 不是取代或未取代的 ；
或者，

(2) A 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的五元杂芳基，所述 A 任选地被 1-3 个 R_8 取代；

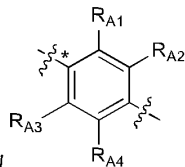
每个 R_8 各自独立地选自 H、 $=O$ 、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-SC_{1-4}$ 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、氰基、羟基、 $-COOH$ 、 NH_2 、和 C_{3-6} 环烷基；所述烷基、烷氧基、

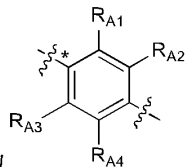
烯基、炔基、环烷基任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、 NH_2 和 $-\text{COOH}$ 的基团取代；



且 Cy 不是取代或未取代的

或者，

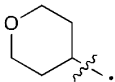


(3) A 为 ，*表示与烷基碳连接端；

R_{A1} 、 R_{A2} 、 R_{A3} 、 R_{A4} 各自独立地为 R_8 ，且 R_{A1} 、 R_{A2} 、 R_{A3} 、 R_{A4} 不同时为 H；

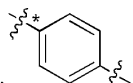
每个 R_8 各自独立地选自 H、 $=\text{O}$ 、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{SC}_{1-4}$ 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、氰基、羟基、 $-\text{COOH}$ 、 NH_2 、和 C_{3-6} 环烷基；所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、 NH_2 和 $-\text{COOH}$ 的基团取代；

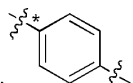
Cy 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-8 元单环杂环，所述单环杂环任选地被 1-3 个选自 $=\text{O}$ 、卤素、氰基、羟基、 NH_2 、 $-\text{COOH}$ 、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基氧基、 C_{1-6} 烷氧烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{NHC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{COC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CON}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{NHCOC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NHC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 的基团取代；



且 Cy 不是取代或未取代的

或者，

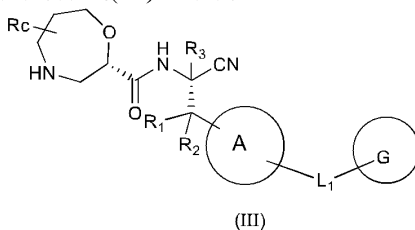


(4) A 为 ，*表示与烷基碳连接；

R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地选自 H、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、氰基、羟基、 NH_2 和 COOH 的基团取代，且 R_1 、 R_2 和 R_3 不同时为 H；

可选地， R_1 和 R_2 与它们连接的碳原子形成 C_{3-6} 环烷基，所述环烷基任选地被 1-3 个选自 $=\text{O}$ 、卤素、氰基、羟基、 NH_2 、 COOH 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基的基团取代。

4. 根据权利要求 3 所述的化合物，其立体异构体、氘代物、共晶、溶剂化物或药学上可接受的盐，其中，所述化合物具有式(III)的结构：



其中, R_c 为 H、=O、卤素、氰基、羟基、 NH_2 、 $-COOH$ 、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧烷基、或卤代 C_{1-4} 烷氧基;

R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地选自 H、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基, 所述烷基、烷氧基任选地被 1-3 个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、氰基、羟基、 NH_2 和 $COOH$ 的基团取代;

可选地, R_1 和 R_2 与它们连接的碳原子形成 C_{3-6} 环烷基, 所述环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、氰基、羟基、 NH_2 、 $COOH$ 、 C_{1-4} 烷基的基团取代;

L_1 为键、 C_{1-3} 亚烷基、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、或 $-CO-$, 所述亚烷基、亚烯基或亚炔基任选地被 1-3 个选自卤素、氰基、羟基、和 NH_2 的基团取代;

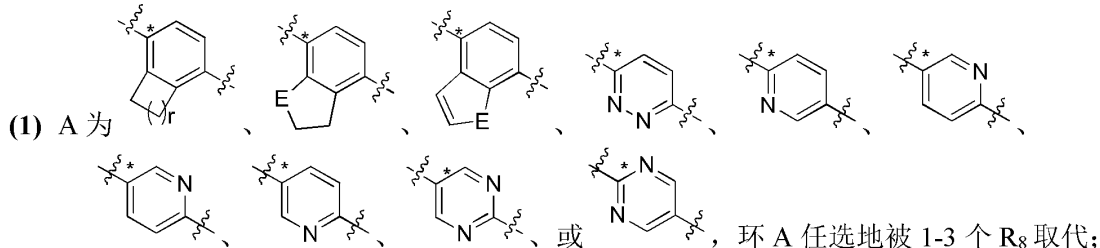
每个 R_5 各自独立地选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基; 所述烷基、环烷基任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、 NH_2 和 $COOH$ 的基团取代;

R_6 和 R_7 各自独立地选自 H、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基; 所述烷基、烷氧基任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、 NH_2 和 $COOH$ 的基团取代;

可选地, R_6 和 R_7 形成=O;

可选地, X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 中相邻环原子上的两个 R_5 、相邻环原子上的两个 R_6 、或者相邻环原子上的 R_5 和 R_6 与它们连接的原子一起形成双键;

条件是,



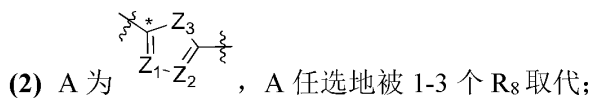
每个 R_8 独立地选自卤素、=O、氰基、羟基、 NH_2 、 $-COOH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{3-6} 环烷基;

*表示与烷基碳连接端;

r 为 1-3 的整数;

E 选自 NH、S、O;

或者,



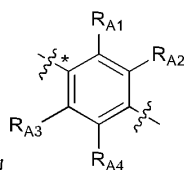
每个 R_8 各自独立地选自卤素、氰基、羟基、 NH_2 、 $-COOH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{3-6} 环烷基;

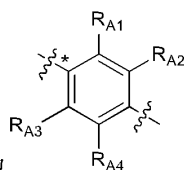
Z_1 和 Z_2 独立地为 CH 或 N;

Z_3 为 S、O 或 NH;

*表示与烷基碳连接端;

或者,

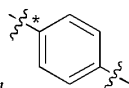


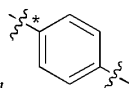
(3) A 为 ，*表示与烷基碳连接端；

R_{A1} 、 R_{A2} 、 R_{A3} 、 R_{A4} 各自独立地为 R_8 ，且 R_{A1} 、 R_{A2} 、 R_{A3} 、 R_{A4} 不同时为 H；

每个 R_8 各自独立地选自 H、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基、羟基、 NH_2 、 $COOH$ ；所述烷基、烷氧基任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、 NH_2 和 $COOH$ ；

或者，

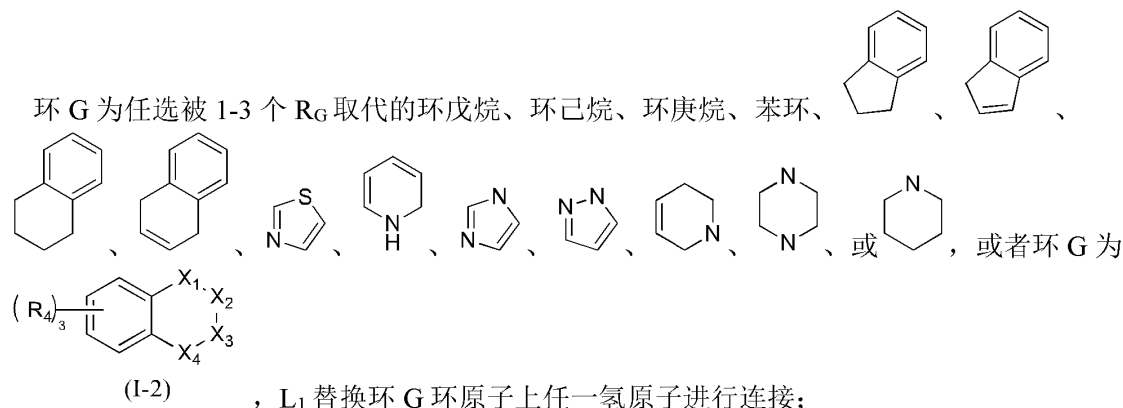


(4) A 为 ，*表示与烷基碳连接；

R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地选自 H、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、氰基、羟基、 NH_2 和 $COOH$ 的基团取代，且 R_1 、 R_2 和 R_3 不同时为 H；

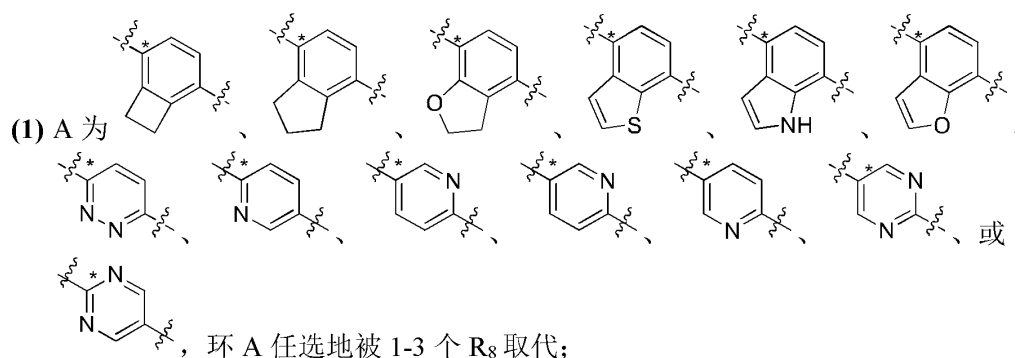
可选地， R_1 和 R_2 与它们连接的碳原子形成 C_{3-6} 环烷基，所述环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、氰基、羟基、 NH_2 、 $COOH$ 的基团取代。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物，其立体异构体、氘代物、共晶、溶剂化物或药学上可接受的盐，其中，



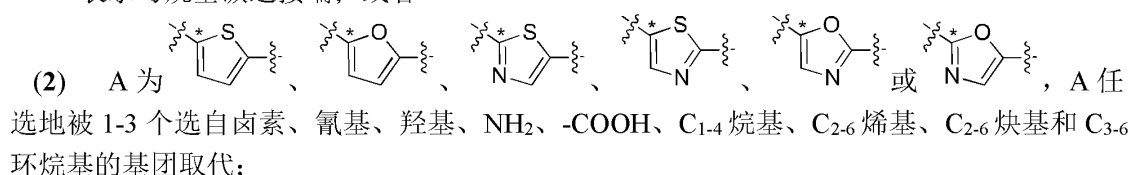
每个 R_G 独立地选自氘、 SF_5 、 $=O$ 、卤素、氰基、羟基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1-4}$ 烷基、 $-CON(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHCOC_{1-4}$ 烷基、 $-P(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、和含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环，所述 R_G 任选进一步被 1-3 个选自氘、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、 $-CONH_2$ 、 NH_2 、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素、和含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-7 元杂环的基团取代，进一步地，所述 5-7 元杂环任选地被 1-2 个 $=O$ 、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基取代；

条件是，

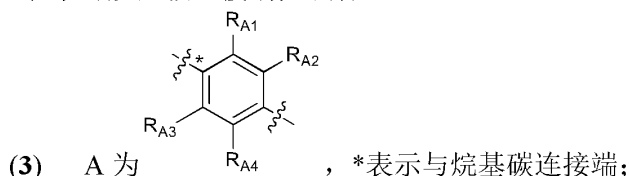


每个 R_8 独立地选自卤素、=O、氰基、羟基、 NH_2 、 $-COOH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-SC_{1-4}$ 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{3-6} 环烷基；

*表示与烷基碳连接端；或者

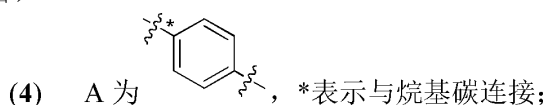


*表示与烷基碳连接端；或者，



RA_1 、 RA_2 、 RA_3 、 RA_4 各自独立地为 R_8 ，且 RA_1 、 RA_2 、 RA_3 、 RA_4 不同时为 H；

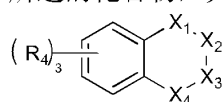
每个 R_8 各自独立地选自 H、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基、羟基、 NH_2 、 $COOH$ ；所述烷基、烷氧基任选地被 1-3 个选自氘、卤素、氰基、羟基、 NH_2 和 $COOH$ ；或者，



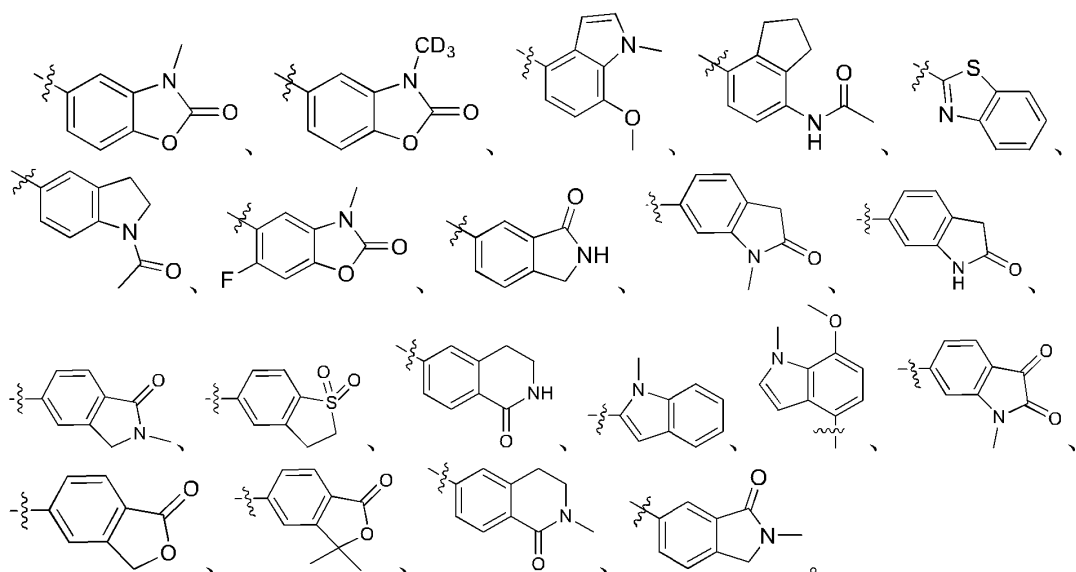
R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地选自 H、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、氰基、羟基、 NH_2 和 $COOH$ 的基团取代，且 R_1 、 R_2 和 R_3 不同时为 H；

可选地， R_1 和 R_2 与它们连接的碳原子形成 C_{3-6} 环烷基，所述环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、氰基、羟基、 NH_2 、 $COOH$ 的基团取代。

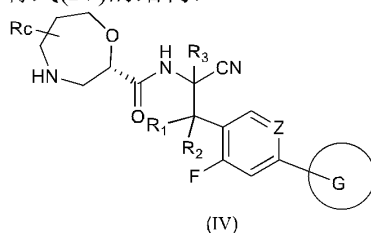
6. 根据权利要求 5 所述的化合物，其立体异构体、氘代物、共晶、溶剂化物或药学上可接



受的盐，其中， (I-2) 选自以下结构之一：



7. 根据权利要求1所述的化合物，其立体异构体、氘代物、共晶、溶剂化物或药学上可接受的盐，其中所述化合物具有式(IV)的结构：



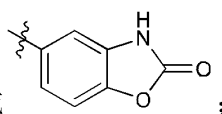
其中，

R_c 为 H、卤素、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基；

R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地选自 H、氘、F、Cl、Br、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基，所述甲基、乙基、甲氧基或乙氧基任选地被 1-3 个选自 F、Cl、Br、氰基、羟基和 NH_2 的基团取代；

Z 为 CH 或 N；

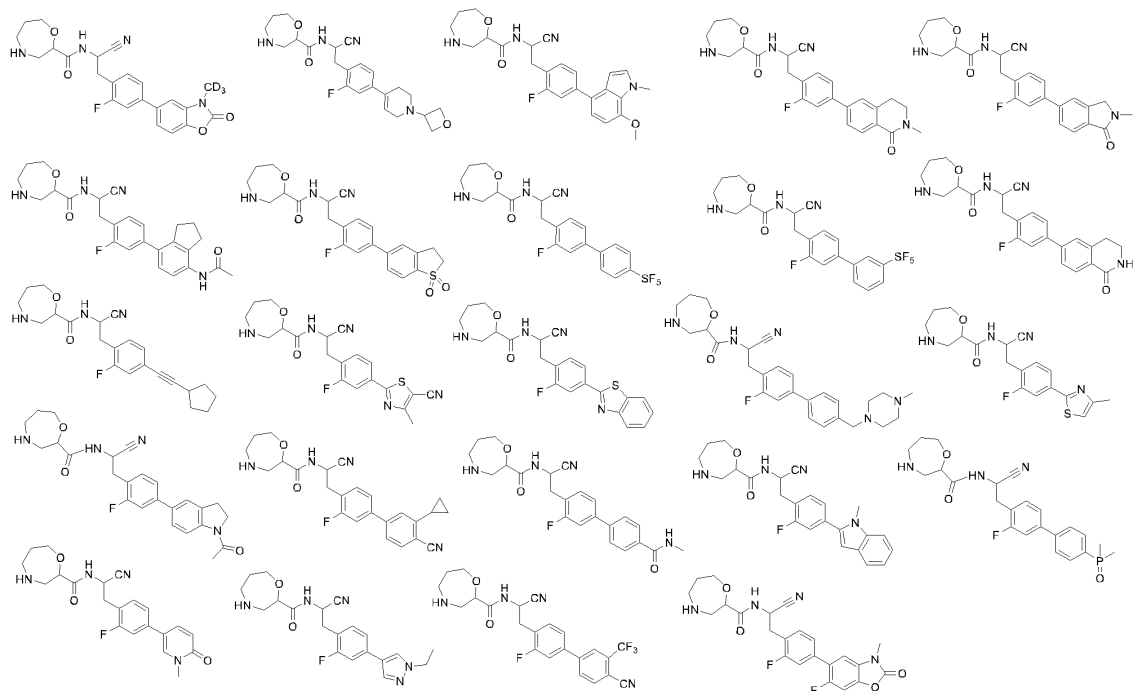
环 G 为任选被 1-2 个 R_G 取代的苯环或

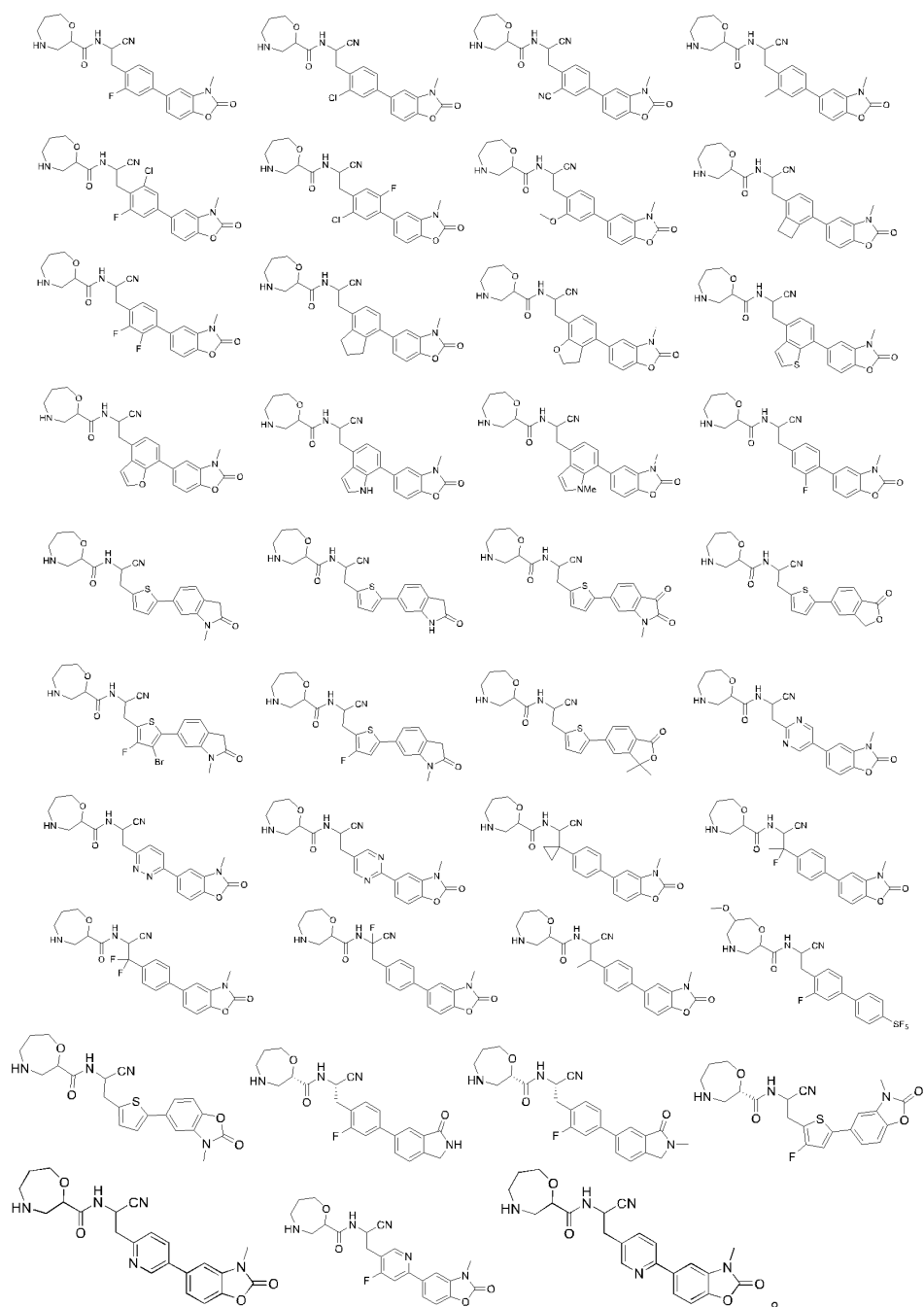


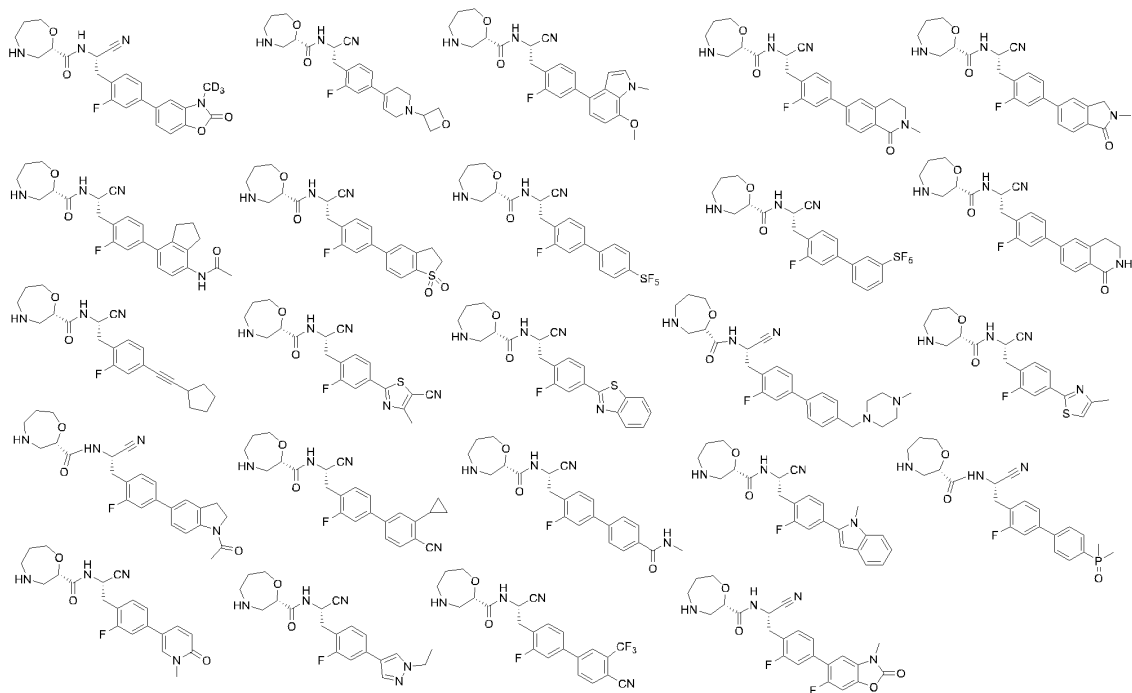
；

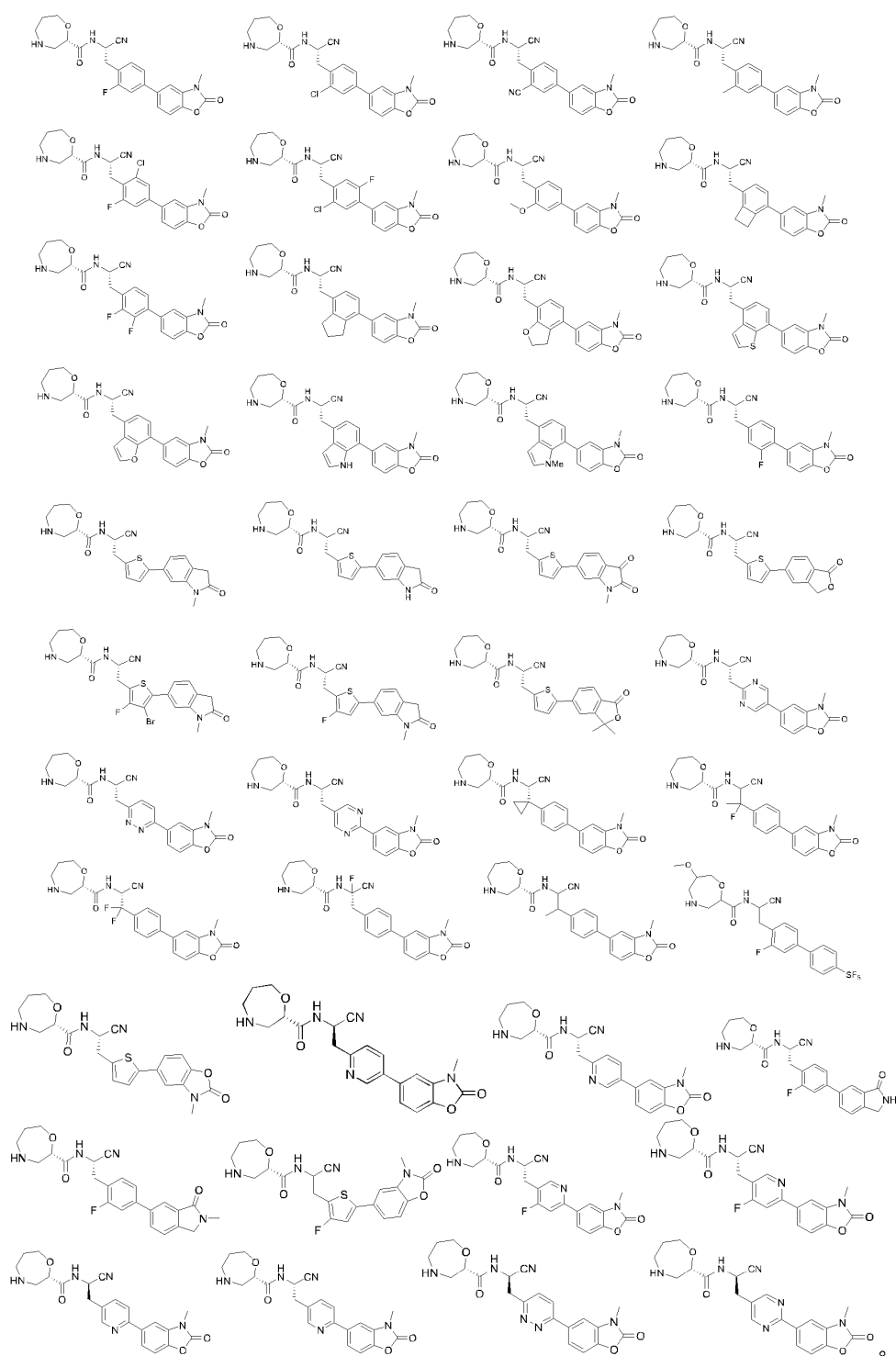
每个 R_G 独立地选自 F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、 SF_5 和 CN，其中所述甲基、乙基或丙基任选进一步被 1-3 个选自氘、F、Cl、Br 和 I 的基团取代。

8. 根据权利要求1所述的化合物，其立体异构体、氘代物、共晶、溶剂化物或药学上可接受的盐，其中，所述化合物选自以下结构之一：









10. 一种药物组合物，其含有权利要求 1-9 任意一项所述的化合物，其立体异构体、氘代物、共晶、溶剂化物或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体和/或赋形剂。

11. 权利要求 1-9 任意一项所述的化合物，其立体异构体、氘代物、共晶、溶剂化物或药学上可接受的盐，或者权利要求 10 所述的组合物在制备治疗二肽基肽酶 1 介导的疾病的药物中的用途。
12. 根据权利要求 11 所述的用途，其中，所述疾病选自气道阻塞性疾病、支气管扩张、囊性纤维化、哮喘、肺气肿和慢性阻塞性肺病。