

KAT6 抑制剂

本申请要求于 2023 年 07 月 04 日提交中国专利局、申请号为 CN202310816102X、发明名称“KAT6 抑制剂”的中国专利申请，2023 年 09 月 08 日提交中国专利局、申请号为 CN2023111614487、发明名称“KAT6 抑制剂”，2023 年 11 月 29 日提交中国专利局、申请号为 CN2023116187290、发明名称“KAT6 抑制剂”，2024 年 01 月 08 日提交中国专利局、申请号为 CN2024100246927、发明名称“KAT6 抑制剂”，2024 年 04 月 15 日提交中国专利局、申请号为 CN2024104524832、发明名称“KAT6 抑制剂”的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合在本申请中。

技术领域

本申请属于药物化学领域，涉及一种 KAT6 抑制剂，具体涉及一种 KAT6 抑制活性的新型化合物，含有所述化合物的药物组合物、制备所述化合物的有用中间体，以及利用本申请化合物治疗由 KAT6 介导的相关疾病的方法。

背景技术

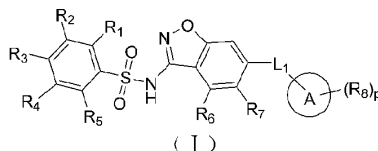
KAT6A(Lysine Acetyltransferase 6A, 也称为 MOZ)和 KAT6B(Lysine Acetyl transferase 6B, 也称为 MORF)属于 MYST 家族的乙酰转移酶。KAT6A 在急性髓系白血病中存在染色体易位，在肺癌、乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、膀胱癌和食管癌等癌症类型中都有扩增突变。类似的，KAT6B 也在多种癌症类型中存在染色体易位突变。在急性髓系白血病中被鉴定的 MOZ-和 MORF-连接的融合蛋白包括 MOZ -CBP、MOZ-p300、MOZ-TIF2、MOZ-NcoA3、MOZ-LEUTX 和 MORF-CBP。其中 MOZ-TIF2 在培养的细胞中具有转化活性，并且可以诱导小鼠发生急性髓系白血病。在 KAT6A 和 KAT6B 扩增的肿瘤细胞中，KAT6A 和 KAT6B 的表达与基因拷贝数密切相关，表明在肿瘤发生过程中，存在选择性的压力来维持他们的活性。此外，细胞增殖试验中，具有 KAT6A 和 KAT6B 高表达的肿瘤细胞通常比较依赖 KAT6A 和 KAT6B 的活性。

KAT6A 和 KAT6B 通常广泛地乙酰化修饰组蛋白 H3 的赖氨酸第 23 位点(H3K23)，KAT6A 还可以仅修饰其调控基因 H3K9 位点的乙酰化。KAT6A 和一些转录因子如 p53、RUNX1 等相互作用，乙酰化修饰组蛋白，调控下游基因的表达。KAT6A 结合到雌激素受体 ER α (Estrogen Receptor α)的近端启动子区域，激活 ER α 基因的表达。在 ER $+$ ，KAT6A 扩增突变或高表达的乳腺癌细胞中，抑制 KAT6A 的乙酰转移酶活性或敲减 KAT6A，可以显著抑制乳腺癌细胞的增殖。另外，KAT6A 的乙酰转移酶活性对促进 MEIS1 和 HOXA9 基因的表达至关重要，这两个基因常在一些淋巴瘤和白血病细胞中过表达。在 MYC 诱导的淋巴瘤小鼠模型中，缺失一个 KAT6A 等位基因可以明显延长小鼠的中位生存期。在小鼠中，KAT6B 等位基因的突变会导致皮质祖细胞分裂和分化显著减少，严重影响大脑皮层的发育，KAT6B 对维持成人神经干细胞的数目也发挥着重要的作用。KAT6B 还在一些罕见类型的白血病中存在基因突变。

目前根据此类作用机制进行的研究很多，但是并未发现 KAT6 抑制剂类药物上市，因此急需开发有效的 KAT6 抑制剂应用于临床患者。

发明内容

本申请提供式 (I) 的化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐，



其中，

R₁、R₂ 各自独立地选自氢、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₄ 烷基-O-C₁₋₄ 烷基、羟基、-C₁₋₄ 烷基羟基、-C₁₋₄ 烷基-S-C₁₋₄ 烷基、氨基、C₁₋₄ 烷基氨基；

R₃ 选自氢、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羟基、氨基，R₄、R₅ 与所连接的碳原子形成 7-8 元杂环基，所述杂环基可以任选地被 m 个 R_a 所取代，位于同一个 C 上的两个 R_a 可以形成 C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基，或者位于相邻 C 上的两个 R_a 可以形成 C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基；

或者 R₅ 选自氢、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羟基、氨基，R₃、R₄ 与所连接的碳原子形成 7-8 元杂环基，所述杂环基可以任选地被 m 个 R_a 所取代，位于同一个 C 上的两个 R_a 可以形成 C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基，或者位于相邻 C 上的两个 R_a 可以形成 C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基；

R_a 选自氢、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羟基、氨基；

m 选自 1、2、3、4；

R₆、R₇ 各自独立地选自氢、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷基氧基、氘代 C₁₋₄ 烷氧基；或者 R₆、R₇ 与所连接的碳原子形成 5-8 元杂环基，所述杂环基可以任选地被 n 个 R_b 所取代；

R_b 选自氢、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羟基、氨基；

n 选自 1、2、3、4；

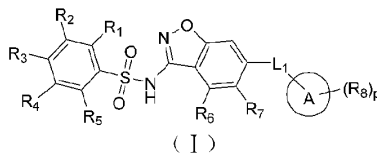
L₁ 选自 C₁₋₄ 亚烷基或-O-、氘代 C₁₋₄ 亚烷基；

环 A 选自 5-6 元杂芳基；

R₈ 选自氢、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基、氨基、-C₁₋₄ 烷基氨基、羟基；

P 选自 1、2、3、4。

本申请提供式 (I) 的化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐。



5 其中，

R₁、R₂ 各自独立地选自氢、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₄ 烷基-O-C₁₋₄ 烷基、羟基、-C₁₋₄ 烷基羟基、-C₁₋₄ 烷基-S-C₁₋₄ 烷基、氨基、C₁₋₄ 烷基氨基；

10 R₃ 选自氢、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羟基、氨基，R₄、R₅ 与所连接的碳原子形成 7-8 元杂环基，所述杂环基可以任选地被 m 个 R_a 所取代，位于同一个 C 上的两个 R_a 可以形成 C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基，或者位于相邻 C 上的两个 R_a 可以形成 C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基；

或者 R₅ 选自氢、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羟基、氨基，R₃、R₄ 与所连接的碳原子形成 7-8 元杂环基，所述杂环基可以任选地被 m 个 R_a 所取代，位于同一个 C 上的两个 R_a 可以形成 C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基，或者位于相邻 C 上的两个 R_a 可以形成 C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基；

15 R_a 选自氢、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羟基、氨基；

m 选自 1、2、3、4；

R₆、R₇ 各自独立地选自氢、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷基氧基、氘代 C₁₋₄ 烷氧基；或者 R₆、R₇ 与所连接的碳原子形成 5-8 元杂环基，所述杂环基可以任选地被 n 个 R_b 所取代；

10 R_b 选自氢、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羟基、氨基；

n 选自 1、2、3、4；

L₁ 选自 C₁₋₄ 亚烷基或-O-、氘代 C₁₋₄ 亚烷基；

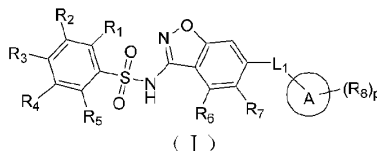
环 A 选自 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基中的杂原子各自独立地选自 S 或 N；

R₈ 选自氢、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、氨基、-C₁₋₄ 烷基氨基、羟基；

P 选自 1、2、3、4；

25 所述杂环基中的杂原子各自独立地选自 O、S 或 N。

本申请提供式 (I) 的化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐。



其中，

30 R₁、R₂ 各自独立地选自氢、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₄ 烷基-O-C₁₋₄ 烷基、羟基、-C₁₋₄ 烷基羟基、-C₁₋₄ 烷基-S-C₁₋₄ 烷基、氨基、C₁₋₄ 烷基氨基；

R₃ 选自氢、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羟基、氨基，R₄、R₅ 与所连接的碳原子形成 7-8 元杂环基，所述杂环基可以任选地被 m 个 R_a 所取代，位于同一个 C 上的两个 R_a 可以形成 C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基，或者位于相邻 C 上的两个 R_a 可以形成 C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基；

35 或者 R₅ 选自氢、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羟基、氨基，R₃、R₄ 与所连接的碳原子形成 7-8 元杂环基，所述杂环基可以任选地被 m 个 R_a 所取代，位于同一个 C 上的两个 R_a 可以形成 C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基，或者位于相邻 C 上的两个 R_a 可以形成 C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基；

R_a 选自氢、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羟基、氨基；

m 选自 1、2、3、4；

40 R₆、R₇ 各自独立地选自氢、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷基氧基；或者 R₆、R₇ 与所连接的碳原子形成 5-8 元杂环基，所述杂环基可以任意被 n 个 R_b 所取代；

R_b 选自氢、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羟基、氨基；

n 选自 1、2、3、4；

L₁ 选自 C₁₋₄ 亚烷基或-O-；

45 环 A 选自 5-6 元杂芳基；

R₈ 选自氢、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基、氨基、-C₁₋₄ 烷基氨基、羟基；

P 选自 1、2、3、4。

在本申请的一些方案中，上述式 (I) 化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐，其中，R₁ 选自 CH₃O-

氢。

在本申请的一些方案中，上述式 (I) 化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐，其中， R_1 选自 CH_3O- 。

在本申请的一些方案中，上述式 (I) 化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐，其中， R_2 选自 H。

在本申请的一些方案中，上述式 (I) 化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐，其中， R_3 、 R_4 与所连

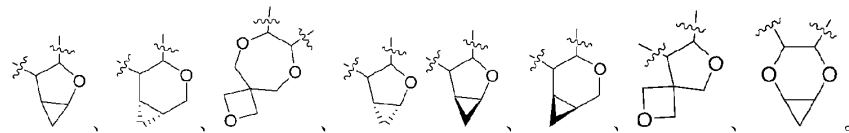
5 接的碳原子形成 7-8 元杂环基选自

在本申请的一些方案中，上述式 (I) 化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐，其中， R_3 、 R_4 与所连

接的碳原子形成 7-8 元杂环基选自

在本申请的一些方案中，上述式 (I) 化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐，其中， R_4 、 R_5 与所连

10 接的碳原子形成的 7-8 元杂环基选自



在本申请的一些方案中，上述式 (I) 化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐，其中， R_4 、 R_5 与所连

接的碳原子形成 7-8 元杂环基选自

在本申请的一些方案中，上述式 (I) 化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐，其中， R_4 、 R_5 与所连

15 接的碳原子形成 7-8 元杂环基选自

在本申请的一些方案中，上述式 (I) 化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐，其中， R_4 、 R_5 与所连

接的碳原子形成 7-8 元杂环基选自

在本申请的一些方案中，上述式 (I) 化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐，其中， R_3 、 R_4 与所连

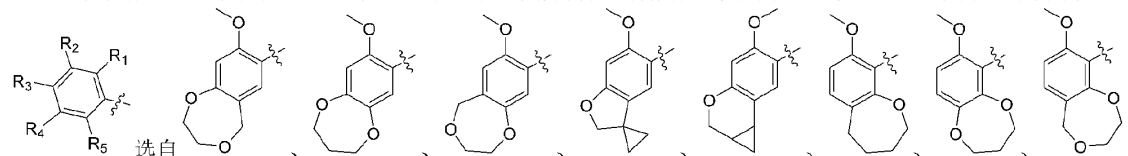
20

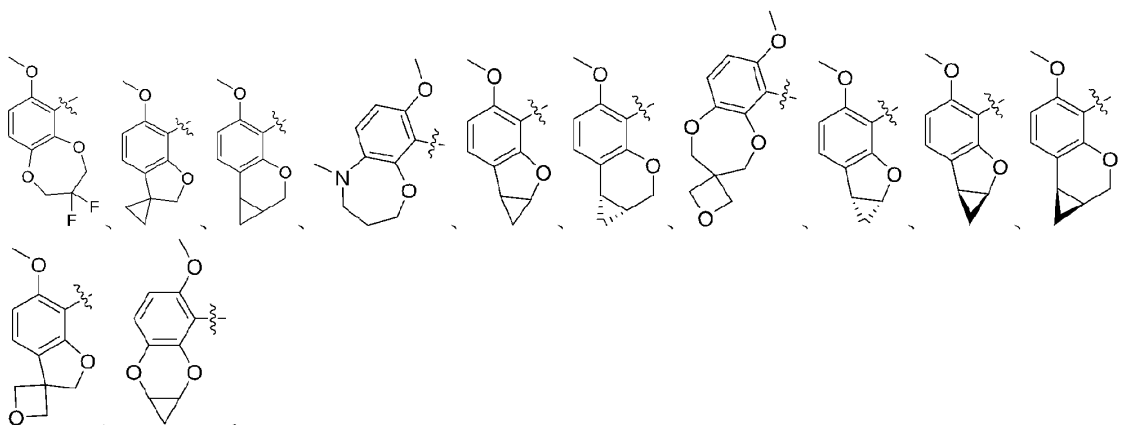
接的碳原子形成 7-8 元杂环基选自

在本申请的一些方案中，上述式 (I) 化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐，其中， R_6 选自 -F。

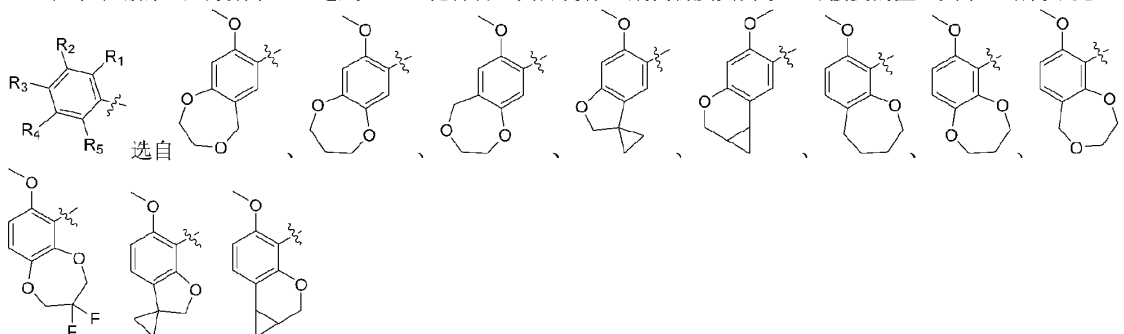
在本申请的一些方案中，上述式 (I) 化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐，其中， R_6 选自 -CH₃。

在本申请的一些方案中，上述式 (I) 化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐，其中，结构单元



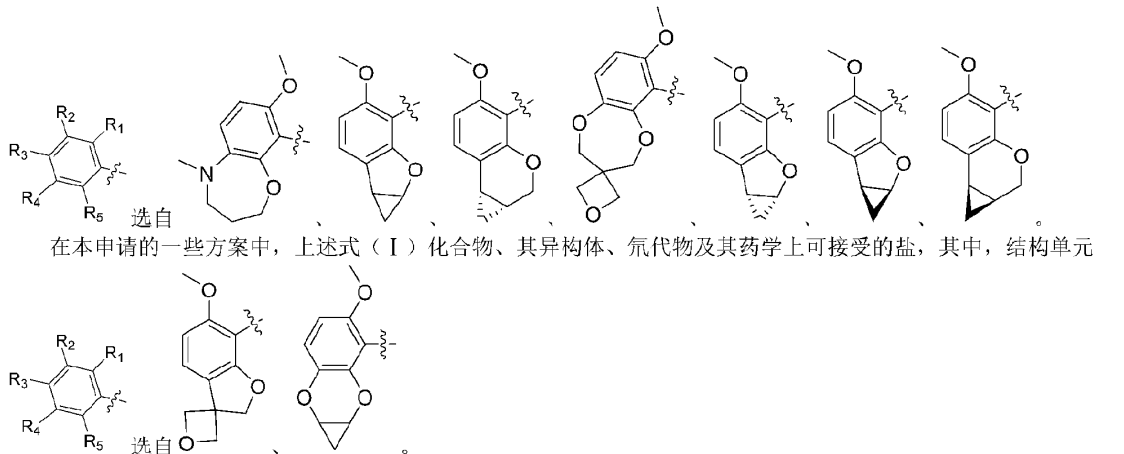


在本申请的一些方案中，上述式 (I) 化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐，其中，结构单元



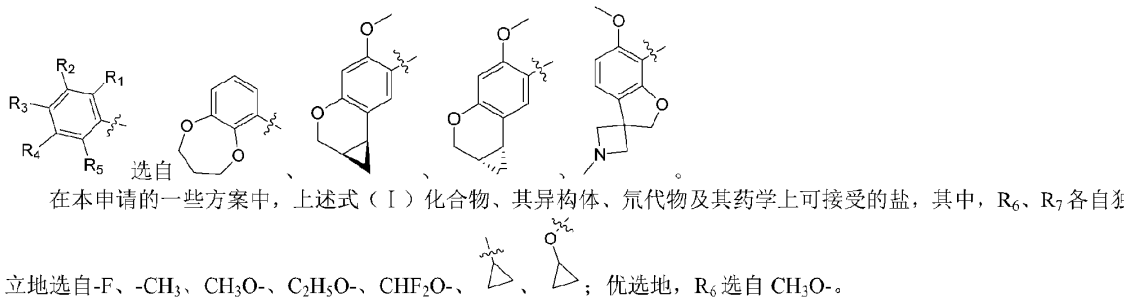
5

在本申请的一些方案中，上述式 (I) 化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐，其中，结构单元



10

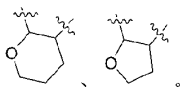
在本申请的一些方案中，上述式 (I) 化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐，其中，结构单元



立地选自 -F、-CH₃、CH₃O-、C₂H₅O-、CHF₂O-、、；优选地，R₆ 选自 CH₃O-。

在本申请的一些方案中,上述式(I)化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐,其中, R_6 、 R_7 各自独立地选自 $-C_2H_5$ 、 $-OCD_3$ 。

在本申请的一些方案中,上述式(I)化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐,其中, R_6 、 R_7 与所连

接的碳原子形成的 5-8 元杂环基选自 。

5 在本申请的一些方案中,上述式(I)化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐,其中, R_6 、 R_7 与所连

接的碳原子形成的 5-8 元杂环基选自 。

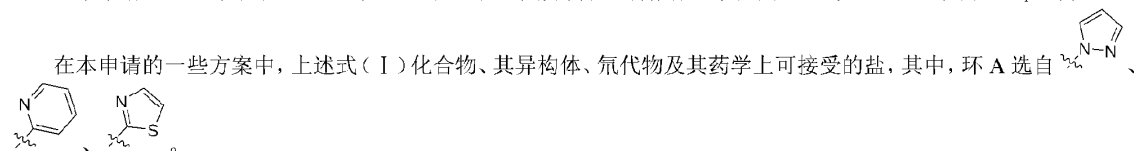
在本申请的一些方案中,上述式(I)化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐,其中, R_6 、 R_7 与所连

接的碳原子形成的 5-8 元杂环基选自 。

10 在本申请的一些方案中,上述式(I)化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐,其中, L_1 选自 $-CH_2-$ 。

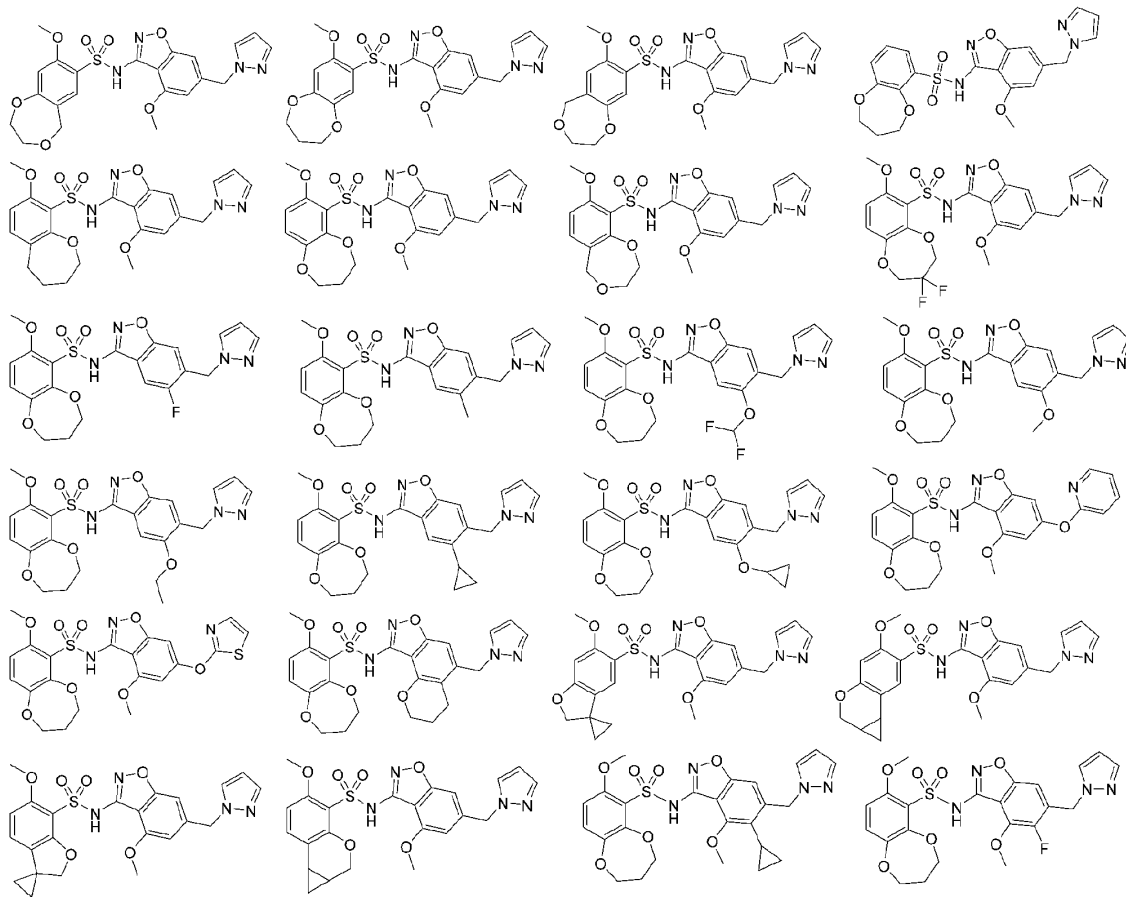
在本申请的一些方案中,上述式(I)化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐,其中, L_1 选自 $-CD_2-$ 。

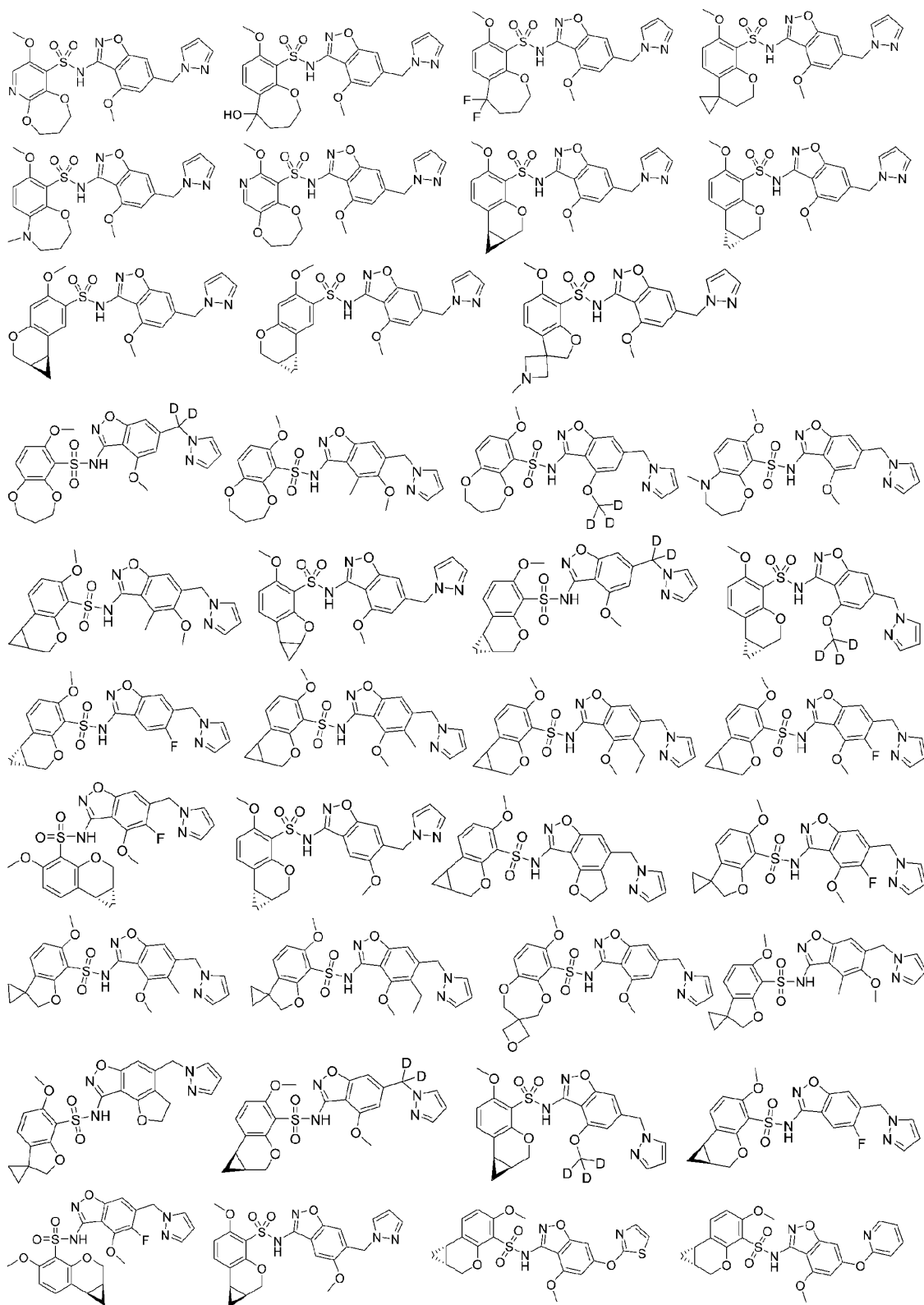
在本申请的一些方案中,上述式(I)化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐,其中, L_1 选自 $-O-$ 。

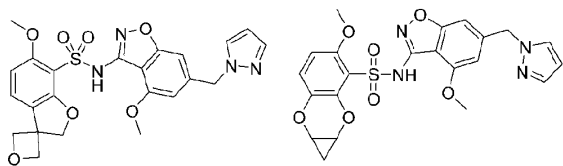
在本申请的一些方案中,上述式(I)化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐,其中,环 A 选自 。

本申请提供一种苯并异噁唑类衍生物及其药学上可接受的盐,其药物组合物以及其在医药上的应用。

15 本申请提供的化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐,其中所述化合物选自如下化合物:







本申请还提供一种药物组合物，其含有治疗有效量的上述化合物、其异构体、氘代物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

在本申请的某些实施方案中，所述的药物组合物中，所述的化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐的含量选自 0.1mg-1000mg。

在本申请的某些实施方案中，所述的药物组合物中，所述的药学上可接受的载体包括填充剂、崩解剂、粘合剂、助流剂、润滑剂中的一种或多种。

本申请还提供上述化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐或上述的药物组合物在制备治疗 KAT6 介导的疾病药物中的应用，所述 KAT6 介导的相关疾病包括癌症。

本申请还提供一种治疗 KAT6 介导的疾病的方法，其包括向有需要的对象施用治疗有效量的上述化合物、其异构体、氘代物或其药学上可接受的盐或上述的药物组合物；优选地，所述 KAT6 介导的相关疾病包括癌症。

技术效果

本申请提供的化合物有明显的 KAT6 酶学抑制活性，可用于癌症的治疗。

附图说明

此处所说明的附图用来提供对本申请的进一步理解，构成本申请的一部分，本申请的示意性实施例及其说明用于解释本申请，并不构成对本申请的不当限定。

图 1 为本申请体内药效学研究中不同组别的小鼠的体重变化结果图；

图 2 为本申请体内药效学研究中不同组别的小鼠的肿瘤生长曲线图。

具体实施方式

说明和定义

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。

本申请的化合物存在异构体包括几何异构体以及立体异构体，例如顺反异构体、对映异构体、非对映异构体、及其外消旋混合物和其他混合物，所有这些混合物都属于本申请的范围之内。

术语“对映异构体”是指互为镜像关系的立体异构体。

术语“非对映异构体”是指分子具有两个或多个手性中心，并且分子间为非镜像的关系的立体异构体。

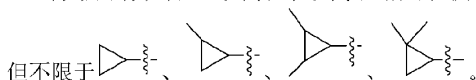
术语“顺反异构体”是指分子中双键或者成环碳原子单键不能自由旋转而存在的构型。

除非另有说明，用楔形实线键  和楔形虚线键  表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键  和直形

虚线键  表示立体中心的相对构型。例如  代表甲基和氨基位于环戊烷同侧。本申请化合物的立体异构体可以通过手性合成或手性试剂或者其它常规技术制备。例如本申请某化合物的一种对映体，可以通过不对称催化技术或者手性助剂衍生技术制备得到。或者通过手性拆分技术，从混合物中得到单一立体构型的化合物。或者用手性起始原料，直接制备得到。本申请中的光学纯化化合物的分离通常是使用制备色谱完成的，采用手性色谱柱，达到分离手性化合物的目的。

化合物的绝对立体构型通过可以通过本领域常规技术手段予以确证。例如单晶 X 射线衍射法，也可以通过原料的手性结构以及不对称合成的反应机理来确证化合物的绝对构型。本文中标记为“绝对构型未测定”的化合物，通常是由消旋体化合物通过手性制备型 SFC 拆分为单一异构体，然后进行表征和测试。

除非另有说明，“取代或未取代”是指可以被取代，也可以不被取代。所述“取代或未取代 C₃₋₆ 环烷基”的实例包括



但不限于 、、、。

术语“卤素”表示氟、氯、溴或碘原子。

术语“C₁₋₄ 烷基”用于表示 C₁₋₄ 直链或支链的饱和烷基。烷基的实例包括，但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基、异丁基等。

术语“C₁₋₄ 卤代烷基”是指一个或多个氢原子被卤原子取代的烷基，实例包括但不限于一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基、2,2,2-三氟乙基，2,2,2 三氯乙基等。

术语“C₁₋₄ 亚烷基”用于表示 C₁₋₄ 直链或支链的饱和亚烷基。C₁₋₄ 亚烷基的实例包括但不限于 -CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-。

术语“C₁₋₄ 氘代亚烷基”用于表示 C₁₋₄ 直链或支链的饱和亚烷基中氢原子被 D 原子取代。C₁₋₄ 氘代亚烷基实例包括但不限于 -CD₂-、-CH(CD₃)-。

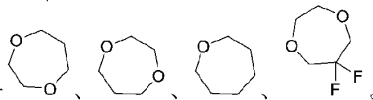
术语“C₁₋₄ 烷氧基”是指通过氧桥连接的 C₁₋₄ 烷基。所述 C₁₋₄ 烷氧基实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基。

术语“氘代烷氧基”是指通过氧桥连接的氘代 C₁₋₄ 烷基。其中氘代所述 C₁₋₄ 烷基表示，直链或支链的烷基中的氢原子完全或部分被 D 原子取代。氘代 C₁₋₄ 烷氧基实例包括但不限于 -OCD₃、-OCD₂CD₃、-OCD₂(CD₃)、-OCH₂(CD₃)。

术语“C₃₋₆ 环烷基”是指 3-6 元单环烷基，这些 C₃₋₆ 环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基。

术语“杂环基”是指含有至少一个杂原子作为环原子、去除一个氢原子所衍生的、非芳族的环状基团；包括饱和或部分饱和的单环杂环基和双环杂环基。术语“5-8 元杂环基”和“7-8 元杂环基”是指取代或未取代的 5-8 元饱和或不饱和的非芳香环或取代或未取代的 7-8 元饱和或不饱和的非芳香环，且包含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子。其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2）。所述杂环基与连接位置无关（即，

可以通过碳原子或杂原子结合）。“杂环基”实例包括但不限于



术语“螺杂环基”是指由两个或两个以上环状结构彼此共用一个环原子所形成的、含有至少一个环原子为杂原子的、饱和或部分饱和的环状结构。所述杂原子一般选自 CO、N、O、S、NO、SO、S(O)₂。本申请所述“7-10 元螺杂环基”包括“7-10 元饱和螺杂环基”和“7-10 元部分饱和螺杂环基”，优选 7-10 元含氧饱和螺杂环基。具体实例包括但

不限于： 等。

术语“稠杂环基”是指由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的原子所形成的、含有至少一个环原子为杂原子的、饱和或部分饱和的非芳香性环状基团；所述杂原子一般选自 N、O、S；所述稠杂环中的环碳原子以及杂原子可以被进一步氧化，形成含有 C(O)、NO、SO、S(O)₂ 基团的环状基团，也包含在本申请所述杂环基的定义范围内。该定义所述的“非芳香性”是指该基团独立存在时不具有芳香性。本申请不限制该基团通过环内或环外不饱和键与其他结构相连、或者通过单键与其他不饱和结构相连、或者在特定的条件下（如特殊溶剂中）而使其具有芳香性。本申请所述的“7-10 元稠杂环基”包括“7-10 元饱和稠杂环基”和“7-10 元部分饱和稠杂环基”。稠和方式可以为 5-6 元杂环基并 3-4 元杂环基、5-6 元杂环基并 3-4 元环烷基、5-6 元杂芳基并 3-4 元杂环基、5-6 元杂芳基并 3-4 元环烷基。所述的稠

杂环基的具体实例包括但不限于：。

术语“杂芳基”指至少一个环原子为杂原子和/或杂原子团的具有芳香性的单环基团，所述杂原子和/或杂原子团一般选自 N、O、S、P、NO、SO、S(O)₂、P(O)以及 NR，R 为 H 或任一可存在的取代基团，其中杂环中的碳原子任选被氧化，即形成 C(O)；优选地，所述的杂原子独立的选自 1-3 个 N 和/或 O。所述的杂芳基包括“5-6 元杂芳基”；具体实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、恶唑基、异恶唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基。

术语“药学上可接受的”指在合理的医学判断范围内适合与人类和动物的组织接触使用而无过度的毒性、刺激、过敏反应或其它的问题或并发症，与合理的收益/风险比相当的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

术语“药学上可接受的盐”是指本申请化合物与相对无毒的酸或碱制备得到的衍生物。这些盐可以在化合物合成、分离、纯化期间就被制备，或者单独使用经过纯化的化合物的游离形式与适合的酸或碱反应。当化合物中含有相对酸性的官能团时，与碱金属、碱土金属氢氧化物或有机胺反应得到碱加成盐，包括基于碱金属与碱土金属的阳离子以及无毒的铵、季铵和胺阳离子，还涵盖氨基酸的盐等。当化合物中含有相对碱性的官能团时，与有机酸或无机酸反应得到酸加成盐。

术语“药学上可接受的载体”是指本领域通常可接受的用于将生物活性药剂递送给动物、特别是哺乳动物的介质，根据给药方式和剂型的性质包括例如佐剂、赋形剂或赋形物，例如稀释剂、防腐剂、填充剂、流动调节剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、助悬剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、抗菌剂、抗真菌剂、润滑剂和分散剂。药学上可接受的载体在本领域普通技术人员的眼界范围内根据大量因素配制。其包括但不限于：配制的活性药剂的类型和性质，要将含有该药剂的组合物给药的对象，组合物的预期给药途径，和目标治疗适应症。药学上可接受的载体包括含水介质和非水介质这两者以及多种固体和半固体剂型。除了活性药剂以外，这样的载体包括许多不同的成分和添加剂，因多种原因（例如稳定活性药剂、粘合剂等）在处方中包括的这样的另外的成分对于本领域普通技术人员是众所周知的。

本申请的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本申请的实施例。

本申请所使用的溶剂可经市售获得。

本申请的化合物结构是通过核磁共振（NMR）或/和液质联用色谱（LC-MS），或超高效液质联用色谱（UPLC-MS）来确定的。NMR 化学位移（ δ ）以百万分之一（ppm）的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker Neo 400M 或者 Bruker Ascend

400 核磁仪器, 测定溶剂为氘代二甲亚砜 ($\text{DMSO}-d_6$), 氘代甲醇 (CD_3OD) 和氘代氯仿 (CDCl_3), 重水 (D_2O), 内标为四甲基硅烷 (TMS)。

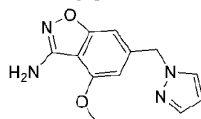
液质联用色谱 LC-MS 的测定用 Agilent 1260-6125B single quadrupole mass spectrometer, 质谱仪 (离子源为电喷雾离子化)。

- 5 超高效液质联用色谱 UPLC-MS 的测定用 Waters UPLC H-class SQD 质谱仪 (离子源为电喷雾离子化)。
HPLC 的测定使用 Waters e2695-2998 或 Waters ARC 和 Agilent 1260 或 Agilent Poroshell HPH 高效液相色谱。
制备 HPLC 使用 Waters 2555-2489 ($10\ \mu\text{m}$, ODS $250\text{cm} \times 5\text{cm}$) 或 GILSON Trilution LC。
手性 HPLC 测定使用 waters acquity UPC2; 柱子为 Daicel chi 环 Clpak AD-H ($5\ \mu\text{m}$, $4.6 \times 250\text{mm}$)。
超临界流体色谱 (SFC) 使用 waters SFC 80Q。

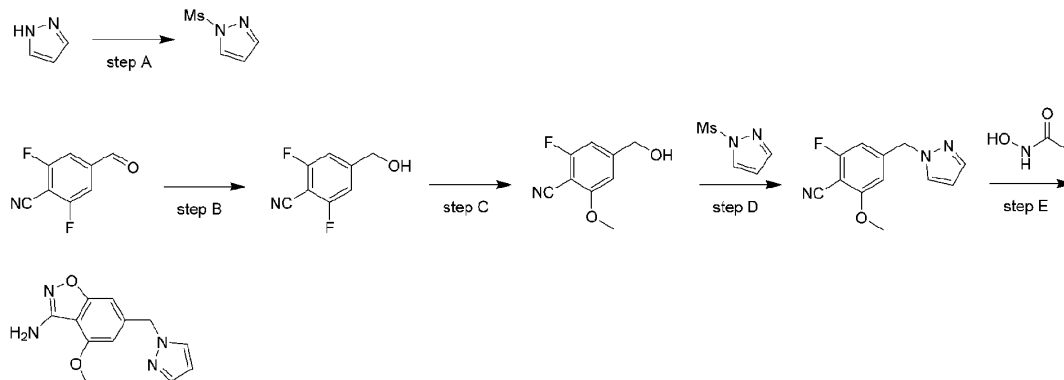
- 10 本申请实施例中的起始原料是已知的并且可以在市场上买到, 或者可以采用或按照本领域已知的方法来合成。
在无特殊说明的情况下, 本申请的所有反应均在连续的磁力搅拌下, 在干燥氮气或氩气氛下进行, 溶剂为干燥溶剂, 反应温度单位为摄氏度。

- 实施例中的反应进程的监测可采用薄层色谱法 (TLC)、LC-MS 等常规方法, 纯化采用的柱层析的洗脱剂体系和薄层色谱法的展开剂体系可由以下一种或多种溶剂组成: 二氯甲烷、甲醇、正己烷、乙酸乙酯、石油醚、乙酸乙酯、丙酮、三氯甲烷等, 溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节, 也可以加入少量的碱性或酸性试剂进行调节, 如三乙胺、醋酸、三氟甲酸等。

中间体 INT-1: 6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-胺



反应路线:



- 20 INT-1

操作步骤:

步骤 A: 在氮气保护下, 将 1H-吡唑 (5 g, 73.5 mmol) 和三乙胺 (11.1 g, 110.3 mmol) 溶于二氯甲烷 (50 mL) 中, 冷却至 0°C 后, 滴加甲磺酰氯 (10.9 g, 95.6 mmol), 该体系在室温下搅拌 1 小时。

- 25 LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入饱和氯化铵溶液淬灭, 加入二氯甲烷 (300 mL), 用水 (100 mL) 和饱和食盐水 ($100\text{ mL} \times 3$) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到 10.7 g 1-(甲基磺酰基)-1H-吡唑。

LCMS (ESI) M/Z : 147.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.28 (d, $J = 2.6\text{ Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J = 1.2\text{ Hz}$, 1H), 6.61 (dd, $J = 2.6, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 3.52 (s, 3H)。

- 30 步骤 B: 在氮气保护下, 将 2,6-二氟-4-甲酰基苄腈 (1 g, 6.0 mmol) 溶于乙醇 (10 mL) 中, 冷却至 0°C 后, 滴加硼氢化钠 (226.5 mg, 6.0 mmol), 该体系在 0°C 下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入饱和柠檬酸溶液, 旋干乙醇, 用二氯甲烷 ($50\text{ mL} \times 3$) 萃取, 用饱和碳酸氢钠 (100 mL), 水 (100 mL) 和饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析得到 680 mg 2,6-二氟-4-(羟甲基)苄腈。

LCMS (ESI) M/Z : 170.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

- 35 步骤 C: 在氮气保护下, 将 2,6-二氟-4-(羟甲基)苄腈 (1 g, 5.9 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 降温至 0°C , 滴加甲酸钠溶液 (4.26 g, 23.67 mmol), 升温至室温下搅拌 8 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液倒入饱和柠檬酸水溶液 (50 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (100 mL) 萃取, 用饱和食盐水 ($100\text{ mL} \times 3$) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。得到 990 mg 2-氟-4-(羟甲基)-6-甲氧基苄腈。

LCMS (ESI) M/Z: 182.1 [M+H]⁺.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.05 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.68 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H).

5 步骤 D: 在氮气保护下, 将 2-氟-4-(羟甲基)-6-甲氧基苄腈 (6.33 g, 35 mmol), 1-(甲基磺酰基)-1H-吡唑 (6.13 g, 42 mmol) 和碳酸铯 (13.7 g, 42 mmol) 溶于乙腈 (80 mL) 中, 该体系在 70℃ 下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入乙酸乙酯 (50mL) 中, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析得到 6.2 g 4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-2-氟-6-甲氧基苄腈。

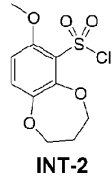
LCMS (ESI) M/Z: 232.2 [M+H]⁺.
10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.33 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).

步骤 E: 在氮气保护下, 将 N-羟基乙酰胺 (6.8 g, 90.9 mmol) 和叔丁醇钾 (10.2 g, 90.9 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (70 mL) 中, 该体系在室温下搅拌 1 小时, 加入 4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-2-氟-6-甲氧基苄腈 (7 g, 30.3 mmol), 该体系在 60℃ 下搅拌 4 小时。

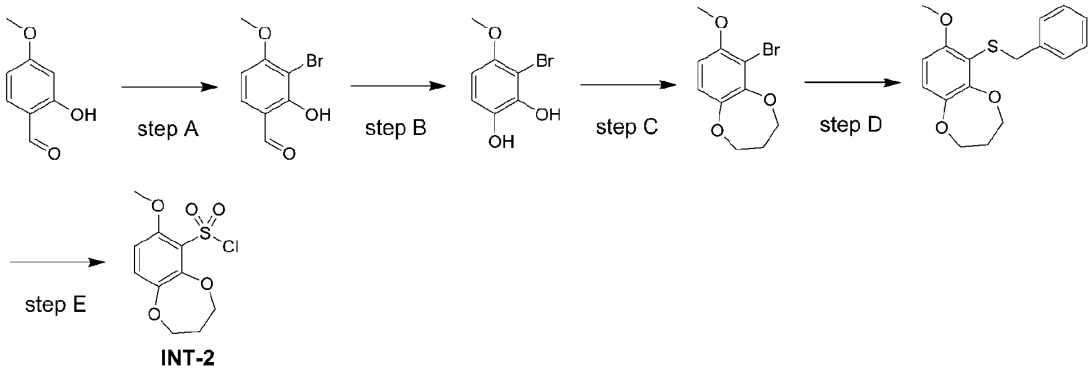
LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入水 (100mL) 中淬灭, 加入二氯甲烷 (100mL) 萃取, 用饱和食盐水 (100mL × 3) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析得到 4 g 6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-胺。

LCMS (ESI) M/Z: 245.3 [M+H]⁺.
15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.30 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

20 中间体 INT-2: 7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰氯



反应路线:



操作步骤:

25 步骤 A: 在氮气保护下, 将 2-羟基-4-甲氧基苯甲醛 (15 g, 98.7 mmol) 和三氯化铝 (13.17 g, 98.7 mmol) 溶于二氯甲烷 (150 mL) 中, 冷却至 -20℃ 后, 滴加溴素 (15.8 g, 98.7 mmol), 该体系在室温下搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入 1M 盐酸 (200 mL) 淬灭, 加入二氯甲烷 (150 mL × 3) 萃取, 用饱和亚硫酸钠 (100 mL) 水溶液, 水 (100 mL) 和饱和食盐水 (150 mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析得到 9.5 g 3-溴-2-羟基-4-甲氧基苯甲醛。

30 MS (ESI) M/Z: 231.0, 233.0 [M+H]⁺.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.69 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).

步骤 B: 在氮气保护下, 将 3-溴-2-羟基-4-甲氧基苯甲醛 (9.5 g, 41.09 mmol) 溶于四氢呋喃 (100 mL) 中, 在 0℃ 下将氢氧化钠溶液 (32 mL) 和过氧化氢 (5.59 g, 49.18 mmol) 分别加入反应液中, 该体系在 0℃ 下搅拌 40 分钟。

35 LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入饱和亚硫酸钠溶液 (200mL) 淬灭, 加入二氯甲烷 (300 mL) 稀释, 用 1M 盐酸水溶液 (100 mL), 水 (100 mL) 和饱和食盐水 (100 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析得到 9 g 3-溴-4-甲氧基苯-1,2-二醇。

MS (ESI) M/Z: 219.0, 220.9 [M+H]⁺.
40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.22 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H).

步骤 C: 在氮气保护下, 将 3-溴-4-甲氧基苯-1,2-二醇 (9 g, 41.1 mmol), 1,3-二溴丙烷 (12.45 g, 61.5 mmol) 和碳酸钾 (11.4 g, 82.2 mmol) 和氟化钾 (1.19 g, 20.4 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (90 mL) 中, 该体系在 135℃ 下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入饱和氯化铵溶液 (500 mL) 中, 加入乙酸乙酯 (300 mL) 稀释, 用水 (100 mL) 和饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析得到 6.7 g 6-溴-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷。

MS (ESI) M/Z: 259.0, 261.0 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.18 – 4.02 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 2.14 – 2.04 (m, 2H)。

步骤 D: 在氮气保护下, 将 6-溴-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷 (6.7 g, 25.8 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL) 中, 降温至 -78℃, 滴加叔丁基锂 (17.74 mL, 28.38 mmol, 1.6M), 并在该温度下搅拌 30 分钟, 在 -78℃ 下滴加 1,2-二苄基二硫烷 (7.64 g, 30.82 mmol) 的四氢呋喃 (15 mL) 溶液, 在相同温度下搅拌 30 分钟, 再升温至室温下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液倒入乙酸乙酯 (150 mL) 和饱和氯化铵 (150 mL) 的混合溶液中, 萃取, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析得到 5.5 g 6-(苄硫基)-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷。

MS (ESI) M/Z: 303.1 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.25 – 7.11 (m, 5H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.96 – 3.79 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 2.03 – 1.92 (m, 2H)。

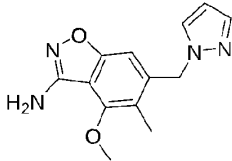
步骤 E: 在氮气保护下, 将 6-(苄硫基)-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷 (1.7 g, 5.63 mmol) 和醋酸 (2.7 g, 45.03 mmol) 溶于水 (5.6 mL) 和乙腈 (61.9 mL) 中, 降温至 0℃, 加入二氟海因 (2.2 g, 11.26 mmol), 该体系在 0℃ 下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入乙酸乙酯 (100 mL) 稀释, 用水 (100 mL × 3) 和饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析得到 1.49 g 7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰氯。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.00 – 3.86 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 2.05 – 1.94 (m, 2H)。

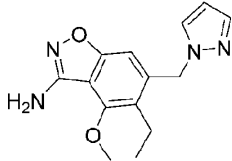
中间体 INT-3 和 4:

6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基-5-甲基苯并[d]异噁唑-3-胺



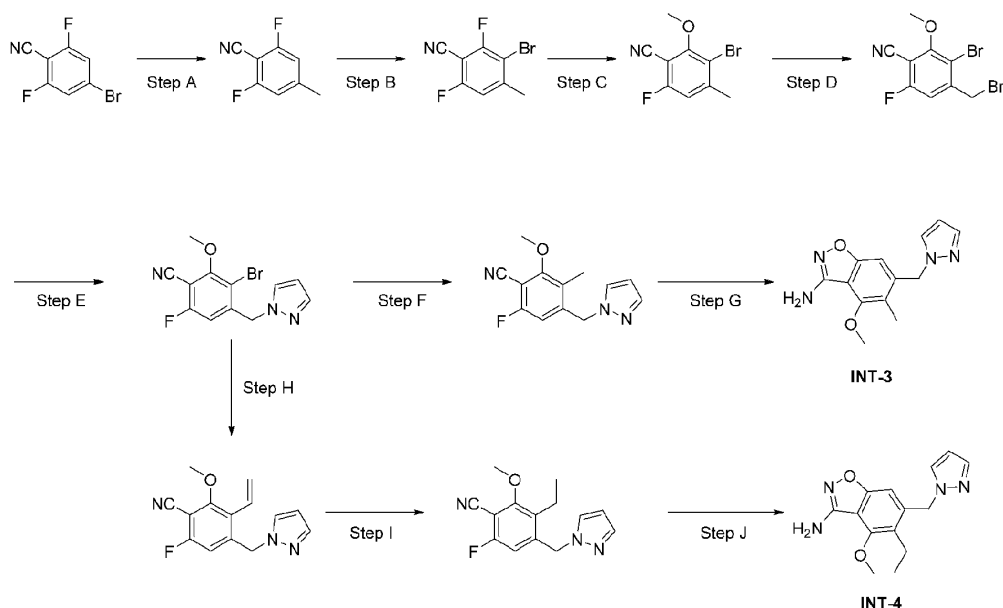
INT-3

6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-乙基-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-胺



INT-4

反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 向 4-溴-2,6-二氟苯甲腈 (20 g, 91.74 mmol), 甲基硼酸(16.47 g, 275.22 mmol)的二氧六环(360 mL)和水 (40 mL)溶液中加入四(三苯基膦)钯 (0.80 g, 0.69 mmol)和碳酸钾 (25.36 g, 183.48 mmol), 然后氮气置换 3 次, 100℃下搅拌 12 小时。薄层层析法显示原料消失, 有新点生成, 减压浓缩除掉溶剂, 经柱层析纯化得到 8.5g 2,6-二氟-4-甲基苯甲腈。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 6.83 – 6.74 (m, 2H), 2.37 (s, 3H).

步骤 B: 在 0℃下, 向 2,6-二氟-4-甲基苯甲腈 (6.5 g, 42.45 mmol)的硫酸 (32.5 mL)溶液中加入 N-溴代丁二酰亚胺 (8.31 g, 46.70 mmol), 然后室温搅拌 12 小时。薄层层析法显示原料消失, 有新点生成。将反应液倒入 150 mL 冰水中, 然后用乙酸乙酯(200 mL×2)萃取, 合并有机相, 有机相经饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 再经柱层析纯化得到 8.4g 3-溴-2,6-二氟-4-甲基苯甲腈。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 6.93 (dt, *J* = 9.0, 1.1 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H).

步骤 C: 在 0℃下, 向 3-溴-2,6-二氟-4-甲基苯甲腈 (2 g, 8.62 mmol)的甲醇 (15 mL)加入甲醇钠 (651.91 mg, 12.07 mmol), 然后继续反应 3 小时。薄层层析法显示原料消失, 有新点生成。减压浓缩除掉溶剂, 然后向反应液中加入 20 mL 水, 然后用乙酸乙酯 20 mL 萃取, 有机相经饱和食盐水洗涤, 过滤, 浓缩, 再经柱层析纯化得到 1.4g 3-溴-6-氟-2-甲氧基-4-甲基苯甲腈。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 6.88 – 6.78 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

步骤 D: 向 3-溴-6-氟-2-甲氧基-4-甲基苯甲腈 (1.38 g, 5.65 mmol)和 2,2'-偶氮二(2-甲基丙腈) (0.093 g, 0.57 mmol)的四氯化碳(25 mL)溶液中加入 N-溴代丁二酰亚胺(1.01 g, 5.65 mmol), 氮气置换 3 次, 然后 80℃反应 3 小时。薄层层析法显示有新点生成, 减压浓缩除掉溶剂, 经柱层析纯化得到 0.88g 3-溴-4-(溴甲基)-6-氟-2-甲氧基苯甲腈。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.06 (s, 3H).

步骤 E: 向 3-溴-4-(溴甲基)-6-氟-2-甲氧基苯甲腈 (610 mg, 1.89 mmol)和 1H-吡唑 (141.54 mg, 2.08 mmol)的乙腈 (15 mL)溶液中加入碳酸铯(677.38 mg, 2.08 mmol), 然后 80℃反应 1.5 小时。LCMS 监测反应完后, 向反应液中加入 20mL 的水, 然后用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水洗涤(30 mL×2), 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 再经柱层析纯化得到产品 390 mg 3-溴-6-氟-2-甲氧基-4-[(1H-吡唑-1-基)甲基]苯甲腈。

MS (ESI) *m/z*: 310.0 [M+H]⁺.

步骤 F: 向 3-溴-6-氟-2-甲氧基-4-[(1H-吡唑-1-基)甲基]苯甲腈 (130 mg, 0.42 mmol), 甲基硼酸 (50.28 mg, 0.84 mmol)和碳酸钾 (174.14 mg, 1.26 mmol)的二氧六环 (4 mL)和水 (1mL)溶液中加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II) (30.73 mg, 0.042 mmol), 氮气置换 3 次, 90℃反应 3 小时。LCMS 显示原料有剩余, 有目标峰生成。减压浓缩除掉溶剂, 残余物经柱层析纯化得到产品 37 mg 6-氟-2-甲氧基-3-甲基-4-[(1H-吡唑-1-基)甲基]苯甲腈。

MS (ESI) *m/z*: 246.1 [M+H]⁺.

步骤 G: 向 6-氟-2-甲氧基-3-甲基-4-[(1H-吡唑-1-基)甲基]苯甲腈 (37 mg, 0.15 mmol)和 N-羟基乙酰胺 (33.78 mg, 0.45 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺 (1.5 mL)和水 (0.22 mL)溶液中加入碳酸钾 (124.39 mg, 0.90 mmol), 60℃反应 12 小时。LCMS 显示原料消失, 有目标峰生成。减压浓缩除掉, 将残余物用水 10mL 稀释, 然后用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取, 合并有机相, 有机相经饱和食盐水 10mL 洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经制备薄层层析法纯化得到产品 30 mg 6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-4-甲氧基-5-甲基苯并[d]异噻唑-3-胺。

MS (ESI) M/Z: 259.1 [M+H]⁺.

步骤 H: 向 3-溴-6-氟-2-甲氧基-4-[(1H-吡唑-1-基)甲基]苯甲腈 (100 mg, 0.32 mmol), 乙基硼酸(4.73 mg, 0.064 mmol) 和碳酸钾 (132.68 mg, 0.96 mmol) 的二氧六环 (4 mL) 和水 (1 mL) 溶液中加入 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁] 二氯化钯(II) (23.41 mg, 0.032 mmol), 氮气置换 3 次, 90℃ 反应 3 小时。LCMS 显示原料消失, 有目标峰生成。减压浓缩除掉溶剂,

MS (ESI) M/Z: 258.1 [M+H]⁺.

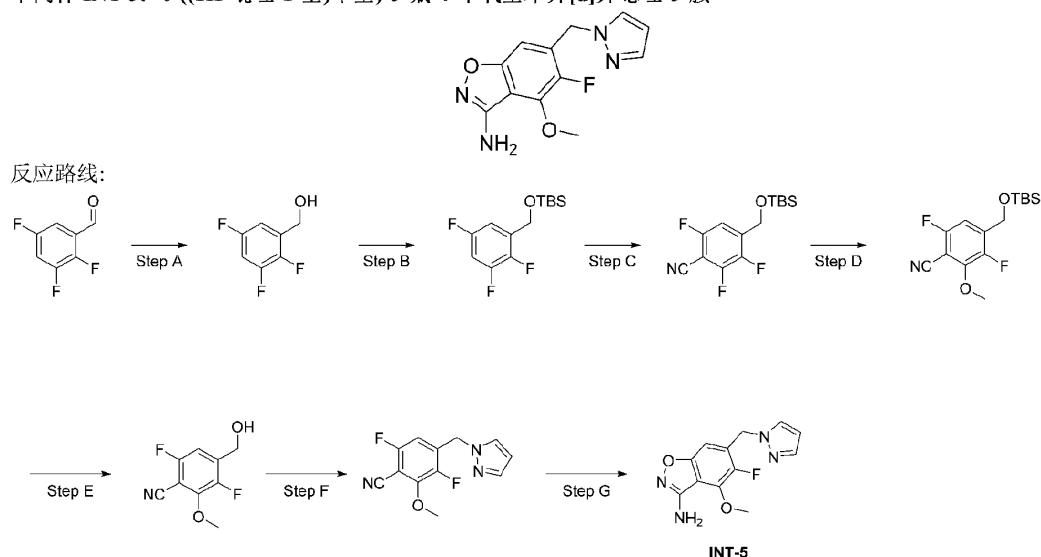
步骤 I: 氮气氛围内, 向 3-乙基-6-氟-2-甲氧基-4-[(1H-吡唑-1-基)甲基]苯甲腈 (65 mg, 0.25 mmol) 的甲醇 (5 mL) 溶液中加入湿钯碳 (6.5 mg, 0.0061 mmol), 氢气置换 3 次, 然后再氢气氛围 (15 psi) 下搅拌 0.5 小时。LCMS 显示原料消失, 有目标峰生成。过滤, 滤液浓缩得到 70 mg 3-乙基-6-氟-2-甲氧基-4-[(1H-吡唑-1-基)甲基]苯甲腈。

MS (ESI) M/Z: 260.2 [M+H]⁺.

步骤 J: 向 3-乙基-6-氟-2-甲氧基-4-[(1H-吡唑-1-基)甲基]苯甲腈 (70 mg, 0.27 mmol), N-羟基乙酰胺 (60.81 mg, 0.81 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 和水 (0.44 mL) 溶液中加入碳酸钾 (186.58 mg, 1.35 mmol), 60℃ 反应 12 小时。LCMS 显示原料消失, 有目标峰生成。减压浓缩除掉, 将残余物用水 10 mL 稀释, 然后用乙酸乙酯 (10 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 有机相经饱和食盐水 10 mL 洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经制备薄层层析法纯化得到产品 50 mg 6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-5-乙基-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-胺。

MS (ESI) M/Z: 273.1 [M+H]⁺.

中间体 INT-5: 6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-5-氟-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-胺



操作步骤:

步骤 A: 0℃ 下, 向 2,3,5-三氟苯甲醛 (5 g, 31.23 mmol) 的四氢呋喃 (100 mL) 溶液中加入硼氢化钠 (1.30 g, 34.35 mmol), 然后 0℃ 反应 2 小时。薄层层析法显示原料消失, 有新点生成。向反应液中缓慢滴加 (5 mL) 饱和氯化铵淬灭反应, 然后过滤, 浓缩得到 5 g (2,3,5-三氟苯基) 甲醇。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 6.93 (ddt, J = 10.8, 5.1, 2.3 Hz, 1H), 6.83 – 6.74 (m, 1H), 4.81 – 4.62 (m, 2H).

步骤 B: 向 (2,3,5-三氟苯基) 甲醇 (5 g, 30.84 mmol), 三乙胺 (4.68 g, 46.26 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (0.38 g, 3.08 mmol) 的二氯甲烷 (80 mL) 溶液中加入叔丁基二甲基氯硅烷 (6.04 g, 40.09 mmol), 然后室温反应 2 小时。薄层层析法显示原料消失, 有新点生成。向反应液中加入 50 mL 水, 然后用二氯甲烷 (50 mL) 萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 再经柱层析纯化得到 7.9 g 叔丁基二甲基[(2,3,5-三氟苯基)甲氧基]硅烷。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 6.92 – 6.83 (m, 1H), 6.67 (dddd, J = 10.1, 8.1, 6.1, 3.2 Hz, 1H), 4.78 – 4.50 (m, 2H), 0.82 (s, 9H), -0.00 (s, 6H).

步骤 C: -70℃ 下, 向叔丁基二甲基[(2,3,5-三氟苯基)甲氧基]硅烷 (3 g, 10.86 mmol) 的四氢呋喃 (30 mL) 溶液中滴加二异丙基氨基 (1.40 g, 13.03 mmol), 搅拌 2 小时, 然后滴加 4-甲苯-1-磺酰脲 (2164.73 mg, 11.95 mmol) 的四氢呋喃 (3 mL) 溶液, 搅拌 1 小时。薄层层析法显示原料消失, 有新点生成。向反应液中加入 (5 mL) 饱和氯化铵和 (20 mL) 水, 然后用乙酸乙酯 (30 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 再经柱层析纯化得到产品 2 g 4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基-2,3,6-三氟苯甲腈。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.07 (dddd, J = 8.8, 4.7, 2.1, 1.0 Hz, 1H), 4.69 (q, J = 1.1 Hz, 2H), 0.81 (s, 9H), -0.00 (s, 6H).

步骤 D: 在 0℃ 下, 向 4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基-2,3,6-三氟苯甲腈 (2 g, 6.64 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液中加入甲醇钠 (286.85 mg, 5.31 mmol), 然后 0℃ 下搅拌 1 小时。薄层层析法显示原料消失, 有新点生成。0℃

下, 向反应液中滴加稀盐酸调节 pH 至 6-7, 然后加入水 20 mL, 然后用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 再经柱层析纯化得到产品 0.8 g 4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基]-3,6-二氟-2-甲氧基苯甲腈。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 6.96 (dd, *J* = 8.9, 4.8 Hz, 1H), 4.71 (t, *J* = 1.2 Hz, 2H), 4.07 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (s, 6H)。

步骤 E: 向 4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基]-3,6-二氟-2-甲氧基苯甲腈 (300 mg, 0.96 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中加入四丁基氟化铵 (502.00 mg, 1.92 mmol), 室温搅拌 1 小时。薄层层析法显示原料消失, 有新点生成。向反应液中加入水 20 mL, 然后用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到产品 0.3 g 3,6-二氟-4-(羟甲基)-2-甲氧基苯甲腈。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.02 – 6.95 (m, 1H), 4.75 (dd, *J* = 1.6, 0.8 Hz, 2H), 4.09 (d, *J* = 3.1 Hz, 3H)。

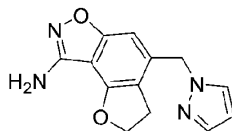
步骤 F: 向 3,6-二氟-4-(羟甲基)-2-甲氧基苯甲腈 (300 mg, 1.51 mmol) 和 1-甲磺酰基-1H-吡唑 (264.86 mg, 1.81 mmol) 的乙腈 (20 mL) 溶液中加入碳酸铯 (590.39 mg, 1.81 mmol), 70°C 搅拌 1 小时。薄层层析法显示原料消失, 有新点生成。向反应液中加入水 20 mL, 然后用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 再经柱层析纯化得到产品 0.28 g 3,6-二氟-2-甲氧基-4-[(1H-吡唑-1-基)甲基]苯甲腈。

MS (ESI) *M/Z*: 250.1 [M+H]⁺。

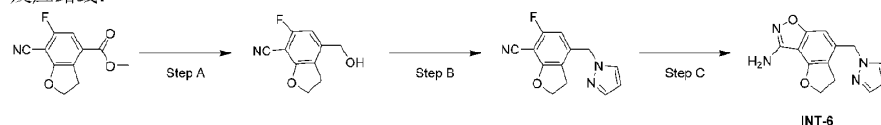
步骤 G: 向 3,6-二氟-2-甲氧基-4-[(1H-吡唑-1-基)甲基]苯甲腈 (250 mg, 1.00 mmol) 和 *N*-羟基乙酰胺 (225.21 mg, 3 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (4 mL) 和水 (0.57 mL) 溶液中加入碳酸钾 (691.05 mg, 5 mmol), 60°C 反应 5 小时。减压浓缩除掉溶剂, 然后加入水 20 mL, 然后用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到产品 0.2 g 6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-5-氟-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-胺。

MS (ESI) *M/Z*: 263.1 [M+H]⁺。

中间体 INT-6: 4-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-d]异噁唑-8-胺 (见专利 WO2023016484)



反应路线:



INT-6

操作步骤:

步骤 A: 在氮气保护下, 将 7-氟基-6-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-甲酸甲酯 (200 mg, 0.905 mmol) 溶于甲醇 (2 mL) 中, 冰浴条件下加入硼氢化钠 (138 mg, 3.62 mmol), 升至 50 度反应 18 小时。LCMS 监测反应, 反应结束后加冰水淬灭, 乙酸乙酯 10 mL 和水 10 mL 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析得到 98 mg 目标产物 6-氟-4-羟甲基-2,3-二氢苯并呋喃-7-甲腈。

MS (ESI) *M/Z*: 194.2 [M+H]⁺。

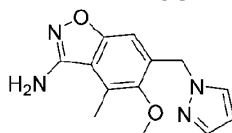
步骤 B: 将 6-氟-4-羟甲基-2,3-二氢苯并呋喃-7-甲腈 (95 mg, 0.492 mmol), 1-(甲磺酰基)-1H-吡唑 (86 mg, 0.591 mmol) 和碳酸铯 (240 mg, 0.738 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 80°C 反应 2 小时。LCMS 监测反应, 原料消耗完后将反应液用乙酸乙酯 (10 mL) 和水 (10 mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥。进行柱层析, 得到 88 mg 4-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-6-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-甲腈。

MS (ESI) *M/Z*: 244.1 [M+H]⁺。

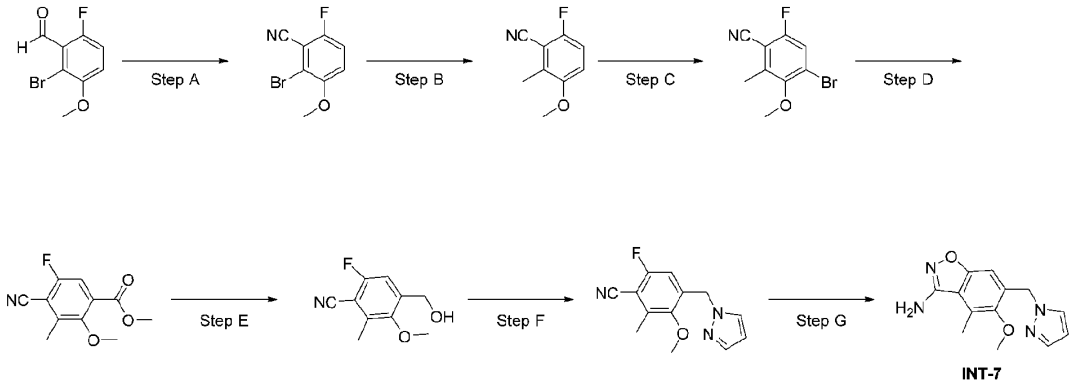
步骤 C: 向 4-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-6-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-甲腈 (88 mg, 0.362 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 溶液中加入乙酰氧肟酸 (82 mg, 1.09 mmol) 和碳酸钾 (250 mg, 1.81 mmol), 60°C 反应 3 小时。薄层层析法显示原料全部转化为产物后, 将反应液减压蒸馏, 得到残渣用乙酸乙酯 10 mL 和水 10 mL 萃取, 饱和食盐水洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 真空浓缩有机相, 进行柱层析得到 44 mg 4-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-d]异噁唑-8-胺。

MS (ESI) *M/Z*: 257.1 [M+H]⁺。

中间体 INT-7: 6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-5-甲氧基-4-甲基苯并[d]异噁唑-3-胺



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在冰浴条件下, 向 2-溴-6-氟-3-甲氧基苯甲醛(4 g, 17.17 mmol)的水 (20 mL)溶液中, 加入氨基磺酸(3.40 g, 30.05 mmol), 50°C 下反应 12 小时。LCMS 显示原料消耗完毕后, 反应液直接过滤, 水洗。得到 3.8 g 2-溴-6-氟-3-甲氧基苯腈。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.64 – 7.48 (m, 2H), 3.91 (s, 3H).

步骤 B: 将 2-溴-6-氟-3-甲氧基苯腈 (3.8 g, 16.59 mmol), 甲基硼酸 (3.13 g, 49.78 mmol), 二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(0.64 g, 0.87 mmol), 碳酸钾(4.58 g, 33.2 mmol)溶于 1,4-二氧六环(50 mL)和水(5 mL)中, 110°C 回流过夜。薄层层析法监测反应, 原料消耗完毕后, 将反应液用乙酸乙酯(150mL)和水(150mL)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(50 mL×3 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 进行柱层析。得到 2.47 g 6-氟-3-甲氧基-2-甲基苯腈。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.39 – 7.29 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

步骤 C: 向 6-氟-3-甲氧基-2-甲基苯腈(330 mg, 2.00 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中加入 N-溴代丁二酰亚胺 (388.00 mg, 2.18 mmol), 室温反应。薄层层析法监测反应, 产物消耗完后, 将反应液倒入冰水中淬灭反应, 用乙酸乙酯(10mL)和水(10mL)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(10 mL×3 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 柱层析得到 426 mg 4-溴-6-氟-3-甲氧基-2-甲基苯腈。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

步骤 D: 在一个标准大气压的一氧化碳气氛下, 向 4-溴-6-氟-3-甲氧基-2-甲基苯腈(2.79 g, 11.48 mmol)的甲醇(20mL)溶液中加入四三苯基磷钯(663 mg, 0.574mmol)和三乙胺(2.3 g, 22.96 mmol), 65°C 反应 12 小时。LCMS 监测反应, 反应结束后反应液用乙酸乙酯(60mL)和水(60mL)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析用石油醚/乙酸乙酯=3/1 得到 2.1 g 4-氟基-5-氟-2-甲氧基-3-甲基苯甲酸甲酯。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).

步骤 E: 将 4-氟基-5-氟-2-甲氧基-3-甲基苯甲酸甲酯 (600 mg, 2.69 mmol)溶于甲醇 (10 mL)中, 冰浴条件下加入硼氢化钠 (407.05 mg, 10.76 mmol), 升至 50°C 反应 18 小时。LCMS 监测反应, 反应结束后加冰水淬灭, 乙酸乙酯(10mL)和水(10mL)萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析得到 420 mg 6-氟-4-羟甲基-3-甲氧基-2-甲基苯腈。

MS (ESI) *m/z*: 196.1 [M+H]⁺.

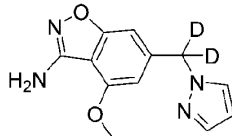
步骤 F: 将 6-氟-4-羟甲基-3-甲氧基-2-甲基苯腈(420 mg, 2.15 mmol), 1-(甲磺酰基)-1H-吡唑(0.38 g, 2.58 mmol)和碳酸铯(1050.77 mg, 3.22 mmol)溶于乙腈(10 mL)中, 80°C 反应 2 小时。LCMS 监测反应, 原料消耗完后将反应液用乙酸乙酯(30mL)和水(30mL)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥。进行柱层析, 得到 570 mg 4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-6-氟-3-甲氧基-2-甲基苯腈。

MS (ESI) *m/z*: 246.1 [M+H]⁺.

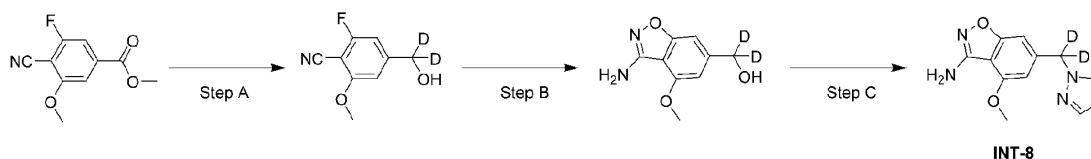
步骤 G: 向 4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-6-氟-3-甲氧基-2-甲基苯腈 (570 mg, 2.32 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL)溶液中加入乙酰氧膦酸 (0.70 g, 9.28 mmol)和碳酸钾 (1.92 g, 13.92 mmol), 60°C 反应 3 小时。薄层层析法显示原料全部转化为产物后, 将反应液减压蒸馏, 得到残渣用乙酸乙酯(20 mL)和水(20 mL)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 真空浓缩有机相, 进行柱层析。得到 310 mg 6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-甲氧基-4-甲基苯并[d]异噁唑-3-胺。

MS (ESI) *m/z*: 259.1 [M+H]⁺.

中间体 INT-8: 6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-d2)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-胺



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在氮气保护下, 将 7-氟基-6-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-甲酸甲酯 (418 mg, 2 mmol) 溶于氘代甲醇 (2 mL) 中, 冰浴条件下加入硼氢化钠 (336 mg, 8 mmol), 升至 50°C 反应 18 小时。LCMS 监测反应, 反应结束后加氘水淬灭, 乙酸乙酯 (10 mL) 和氘水 (10 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析得到 390 mg 2-氟-4-(羟甲基)-6-甲氧基苯胺。

MS (ESI) M/Z: 184.1 [M+H]⁺.

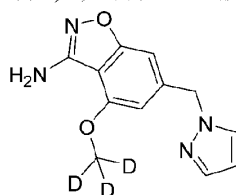
步骤 B: 向 2-氟-4-(羟甲基)-6-甲氧基苯胺 (390 mg, 2.12 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 溶液中加入乙酰肼肟 (480 mg, 6.32 mmol) 和碳酸钾 (1.47 g, 10.6 mmol), 60°C 反应 3 小时。薄层层析法显示原料全部转化为产物后, 将反应液减压蒸馏, 得到残渣用乙酸乙酯 (10 mL) 和水 (10 mL) 萃取, 饱和食盐水洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 真空浓缩有机相, 进行柱层析。得到 198 mg (3-氨基-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-6-基) 甲烷-d2-醇。

MS (ESI) M/Z: 197.1 [M+H]⁺.

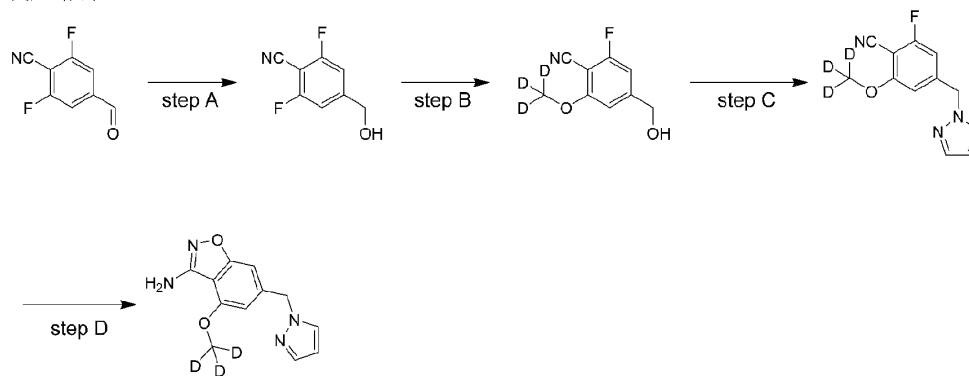
步骤 C: 将 (3-氨基-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-6-基) 甲烷-d2-醇 (196 mg, 1 mmol), 1-(甲磺酰基)-1H-吡啶 (175 mg, 1.2 mmol) 和碳酸铯 (487 mg, 1.5 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 80°C 反应 2 小时。LCMS 监测反应, 原料消耗完后将反应液用乙酸乙酯 (10 mL) 和水 (10 mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥。进行柱层析, 得到 200 mg 6-((1H-吡啶-1-基) 甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-胺。

MS (ESI) M/Z: 247.1 [M+H]⁺.

中间体 **INT-9**: 6-((吡啶-1-基) 甲基)-4-(三氟甲氧基)-1,2-苯并恶唑-3-胺



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 将 2,6-二氟-4-甲酰基-苯甲腈 (5 g, 29.92 mmol) 溶于乙醇 (50 mL) 中, 冷却至 0°C, 分批缓慢加入硼氢化钠 (2.3 g, 60.79 mmol), 该体系在 0°C 搅拌 2 小时。LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤后, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到 5.01 g 2,6-二氟-4-(羟甲基) 苯甲腈。

MS (ESI) M/Z: 170.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.60 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 5.63 - 5.75 (m, 1 H), 7.16 - 7.42 (m, 2 H).

步骤 B: 将 2,6-二氟-4-(羟甲基) 苯甲腈 (500 mg, 2.96 mmol) 溶于氘代甲醇 (2.5 mL) 中, 冷却至 0°C, 分批加入氢化钠 (177.36 mg, 4.43 mmol, 60wt% 纯度), 该体系在 20°C 下搅拌 12 小时。LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤后, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得混合物经硅胶柱层析后得到 303 mg 2-氟-4-(羟甲基)-6-(三氟甲氧基) 苯甲腈。

MS (ESI) M/Z: 185.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4.51 - 4.60 (m, 2 H), 5.55 - 5.61 (m, 1 H), 6.94 - 7.01 (m, 1 H), 7.04 (s, 1 H).

步骤 C: 将 2-氟-4-(羟甲基)-6-(三氟甲氧基)苯甲腈(300 mg, 1.60 mmol), 溶于乙腈(5 mL)中, 加入碳酸铯(676.11 mg, 2.08 mmol)和 1-甲基磺酰吡唑(256.65 mg, 1.76 mmol), 该体系在 70°C 下搅拌 1 小时。LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液用水稀释, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得混合物经硅胶柱层析后得到 345 mg 2-氟-4-(吡唑-1-基甲基)-6-(三氟甲氧基)苯甲腈。

MS (ESI) M/Z: 235.1 [M+H]⁺.

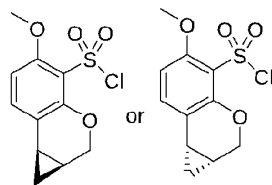
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5.36 - 5.49 (m, 2 H), 6.28 - 6.37 (m, 1 H), 6.62 - 6.75 (m, 1 H), 6.91 - 7.03 (m, 1 H), 7.48 - 7.56 (m, 1 H), 7.85 - 7.92 (m, 1 H).

步骤 D: 将 2-氟-4-(吡唑-1-基甲基)-6-(三氟甲氧基)苯甲腈(340 mg, 1.45 mmol), 碳酸钾(1.20 g, 8.71 mmol)和乙酐(326.87 mg, 4.35 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(6 mL)和水(0.9 mL)中, 60°C 搅拌 12 小时。LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液减压浓缩, 用乙酸乙酯和水萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物经硅胶柱层析得到 256 mg 6-(吡唑-1-基)甲基-4-(三氟甲氧基)-1,2-苯并恶唑-3-胺。

MS (ESI) M/Z: 247.7 [M+H]⁺.

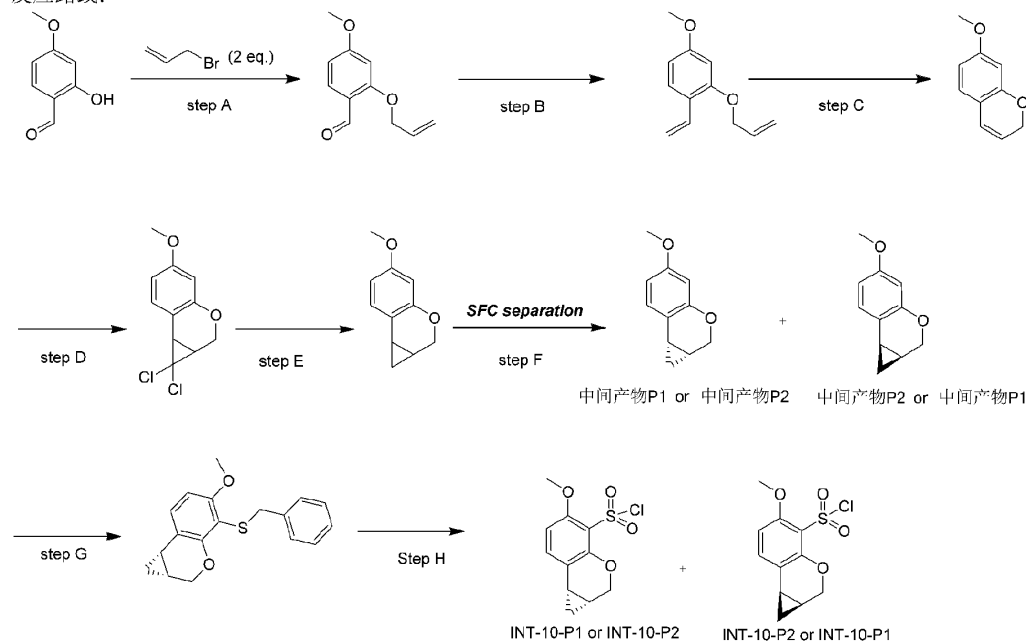
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5.35 - 5.45 (m, 2 H), 5.86 - 5.98 (m, 2 H), 6.30 (t, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 6.59 - 6.65 (m, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 7.43 - 7.52 (m, 1 H), 7.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H)。

中间体 INT-10-P1:(1aR,7bS)-5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙烷并[c]苯并吡喃-4-磺酰氯/(1aS,7bR)-5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙烷并[c]苯并吡喃-4-磺酰氯



20

反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 将 2-羟基-4-甲氧基苯甲醛 (10.0 g, 66 mmol) 和 3-溴-1-丙烯 (12.0 g, 99 mmol) 溶于丙酮 (100 mL) 中, 然后加入无水碳酸钾 (18.2 g, 132 mmol), 反应液逐渐升至 70°C 反应 3 小时。LCMS 监测显示原料消失后, 冷却至室温, 加水 (50 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取, 有机相用水 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品 2-(烯丙氧基)-4-甲氧基苯甲醛 (13 g)。

MS (ESI) M/Z: 193.3 [M+H]⁺.

步骤 B: 在冰浴下, 将氢化钠 (3.5 g, 88 mmol, 60wt%) 加入到溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (100 mL) 的溴(甲基)三苯基-15-磷烷 (31 g, 88 mmol) 溶液中, 搅拌半小时, 将 2-(烯丙氧基)-4-甲氧基苯甲醛 (13 g, 67.7 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (30 mL) 缓慢滴加到混合液中, 该反应体系缓慢升到室温搅拌 2 小时。LCMS 监测显示原料消失

后,冷却到 0℃,滴加水淬灭,滤液用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。有机相用水(50 mL)和饱和食盐水(50 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。所得粗品用快速硅胶层析柱纯化得到 2-(烯丙氧基)-4-甲氧基-1-乙烯基苯(11 g)。

MS (ESI) M/Z: 191.2 [M+H]⁺。

步骤 C: 将 2-(烯丙氧基)-4-甲氧基-1-乙烯基苯(11 g, 57.9 mmol)溶于二氯甲烷(80 mL)溶液中,加入 1,3-双-(2,4,6-三甲基苯基)-2-咪唑烷亚基)二氯(邻异丙氧基苯亚甲基)合钨(1.8 g, 2.9 mmol)。该反应体系在室温下搅拌 1 小时。LCMS 监测显示原料消失后,减压浓缩所得粗品用快速硅胶层析柱纯化得到 7-甲氧基-2H-色烯(8.2 g)。

MS (ESI) M/Z: 163.3 [M+H]⁺。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 6.40 - 6.35 (m, 2H), 5.65 - 5.60 (m, 1H), 4.79 (dd, J = 3.6, 2.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H)。

步骤 D: 将 7-甲氧基-2H-色烯(8.2 g, 50.6 mmol)和苄基三乙基氯化铵(1.2 g, 5.1 mmol)溶于氯仿(80 mL)中,室温下缓慢滴加 33wt%氢氧化钠水溶液,反应液在室温下搅拌 2 小时。LCMS 监测显示原料消失后,将反应液倒入水(100 mL)中,加入二氯甲烷(50 mL×3)洗萃,有机相用水(50 mL)和饱和食盐水(50 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。所得粗品用快速硅胶层析柱纯化得到 1,1-二氯-5-甲氧基-1,1 a,2,7b-四氢环丙基[c]色烯(9.5 g)。

MS (ESI) M/Z: 245.1 [M+H]⁺。

步骤 E: 在室温下,将金属钠(7.1 g, 310 mmol)溶于无水乙醚(70 mL)中,将 1,1-二氯-5-甲氧基-1,1 a,2,7b-四氢环丙基[c]色烯(9.5 g, 38.8 mmol)溶于无水乙醚(30 mL)和无水甲醇(15 mL)的混合溶液中,缓慢滴加到反应液中,每隔一小时补加(5 mL)甲醇,直至原料消失。LCMS 监测显示原料消失后,加无水乙醇(20 mL)淬灭反应,加水(50 mL)稀释,用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。有机相用水(50 mL)和饱和食盐水(50 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品用快速硅胶层析柱纯化得到 5-甲氧基-1,1 a,2,7b-四氢环丙基[c]色烯(5.5 g)。

MS (ESI) M/Z: 244.2 [M+H]⁺。

步骤 F: 5-甲氧基-1,1 a,2,7b-四氢环丙基[c]色烯(30 g, 170.25 mmol, 1 eq)经 SFC 分离纯化得到 12.4 g 中间产物 P1。(保留时间: 2.651 min, 色谱条件: Column (色谱柱): DAICEL CHIRALCELOJ(250mm×50mm, 10μm); mobile phase (流动相): [CO₂-EtOH(0.1% NH₃·H₂O)]; B%: 20%, isocratic elution mode (等压洗脱模式)。其中, [CO₂-EtOH(0.1% NH₃·H₂O)]是指 CO₂为 A 相,含有 0.1vol% NH₃·H₂O 的 EtOH 为 B 相; B%:20%是指 A%: B%=80%: 20% (体积比)。

步骤 G: 在氮气保护下,将上述分离得到的中间产物(3 g, 17.03 mmol), N,N,N',N'-四甲基乙烷-1,2-二胺(197.85 mg, 1.70 mmol)溶于四氢呋喃(45 mL)中,降温至 0℃,滴加正丁基锂(2.5 M, 10.22 mL),并在该温度下搅拌 1 小时,在 0℃下滴加 1,2-二苄基二硫烷(6.29 g, 25.54 mmol)的四氢呋喃(45 mL)溶液,升温至室温,搅拌 3 小时。LCMS 监测显示原料反应完全后,反应液倒入乙酸乙酯和饱和氯化铵的混合溶液中,萃取,用饱和食盐水(100 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析得到 3.3 g 中间产物。

MS (ESI) M/Z: 299.3 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 0.86 - 0.98 (m, 2 H), 1.63 (br d, J = 6.1 Hz, 1 H), 1.83 - 1.93 (m, 1 H), 3.54 (d, J = 10.5 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.86 - 3.93 (m, 1 H), 3.96 - 4.03 (m, 1 H), 4.32 (d, J = 10.5 Hz, 1 H), 6.46 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.06 - 7.24 (m, 6 H)。

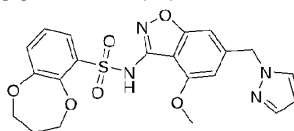
步骤 H: 将步骤 G 得到的中间产物(3.3 g, 11.06 mmol)溶于醋酸(50 mL)和水(5 mL),降温至 0℃,加入 N-氯代丁二酰亚胺(4.43 g, 33.18 mmol),该体系在 0℃下搅拌 0.5 小时。

薄层层析法监测显示原料反应完全后,反应液加入水(50 mL)稀释,用乙酸乙酯(50×2 mL)萃取,饱和食盐水(100 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1)得到 2.44 g INT-10-P1。

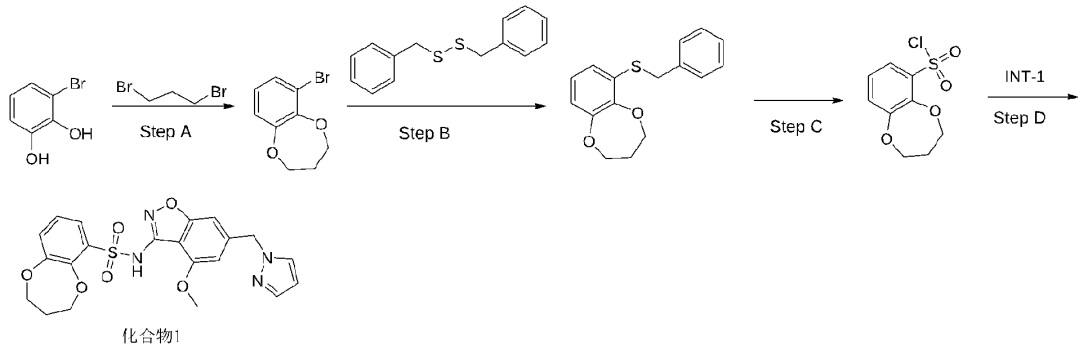
¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 1.04 - 1.13 (m, 2 H), 1.75 - 1.84 (m, 1 H), 1.94 - 2.03 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 4.00 (dd, J = 10.7, 1.9 Hz, 1 H), 4.56 (d, J = 10.5 Hz, 1 H), 6.60 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 1 H)。

实施例 1:

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-磺酰胺



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在氮气保护下, 将 3-溴苯-1,2-二醇 (1 g, 5.3 mmol), 1,3-二溴丙烷 (1.6 g, 8.0 mmol) 和碳酸钾 (1.46 g, 10.6 mmol) 和氟化钾 (153 mg, 2.6 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 该体系在 135°C 下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入饱和氯化铵溶液 (100 mL) 中, 加入乙酸乙酯 (100 mL) 稀释, 用水 (100 mL) 和饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析得到 750 mg 6-溴-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环丙烷。

MS (ESI) *M/Z*: 229.1, 231.0 [*M*+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.26 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.88 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.23 – 4.10 (m, 4H), 2.19 – 2.06 (m, 2H)。

步骤 B: 在氮气保护下, 将 6-溴-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环丙烷 (640 mg, 2.8 mmol) 溶于四氢呋喃 (8 mL) 中, 降温至 -78°C, 滴加叔丁基锂 (1.93 mL), 并在该温度下搅拌 30 分钟, 在 -78°C 下滴加 1,2-二苄基二硫烷 (825 mg, 3.4 mmol) 的四氢呋喃 (2 mL) 溶液, 在相同温度下搅拌 30 分钟, 再升温至室温下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液倒入乙酸乙酯和饱和氯化铵的混合溶液中, 萃取, 用饱和食盐水 (100 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析 得到 320 mg 6-(苄硫基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧噻吩。

MS (ESI) *M/Z*: 273.1 [*M*+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.42 – 7.16 (m, 5H), 6.99 – 6.82 (m, 2H), 6.78 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.08 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 2.16 – 1.98 (m, 2H)。

步骤 C: 在氮气保护下, 将 6-(苄硫基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧噻吩 (320 mg, 1.2 mmol) 和 *N*-氯代丁二酰亚胺 (802.6 mg, 6.0 mmol) 溶于醋酸 (1.2 mL), 水 (1.2 mL) 和乙腈 (9 mL) 中, 该体系在室温下搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入乙酸乙酯 (100 mL) 稀释, 用水 (100 mL) 和饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析 得到 200 mg 3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-磺酰氯。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.36 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.86 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.10 – 3.94 (m, 4H), 2.11 – 2.01 (m, 2H)。

步骤 D: 在氮气保护下, 将 3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-磺酰氯 (200 mg, 0.81 mmol) 和 6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-胺 (131 mg, 0.54 mmol) 溶于吡啶 (5 mL) 中, 该体系在 120°C 下搅拌 2 小时。

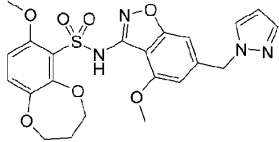
LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入水 (20 mL) 中, 加入乙酸乙酯 (20 mL) 稀释, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析 和爬大板 得到 5.5 mg *N*-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-磺酰胺。

MS (ESI) *M/Z*: 457.1 [*M*+H]⁺。

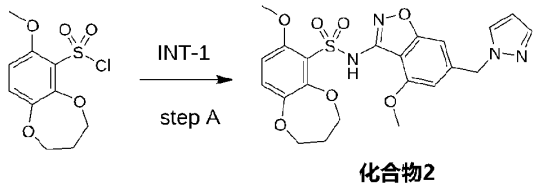
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.48 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.30 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.21 – 4.05 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 2.15 – 2.02 (m, 2H)。

实施例 2:

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰胺



反应路线:



操作步骤:

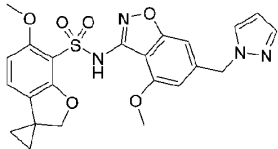
5 **步骤 A:** 在氮气保护下, 将 7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰氯 (1.0 g, 3.60 mmol) 和 6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-胺 (439 mg, 1.80 mmol) 溶于吡啶 (8 mL) 中, 该体系在 130℃微波条件下搅拌 12 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入水 (50mL) 中, 加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析和反相制备分离得到 90 mg N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰胺。

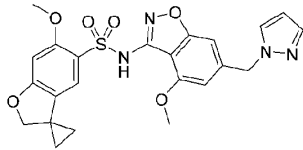
10 MS (ESI) M/Z: 487.2 [M+H]⁺.
 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.95 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 21.6, 12.6 Hz, 3H), 6.30 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.10 – 3.97 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.07 – 2.01 (m, 2H).

实施例 3 和 4:

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-6-甲氧基-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-7-磺酰胺

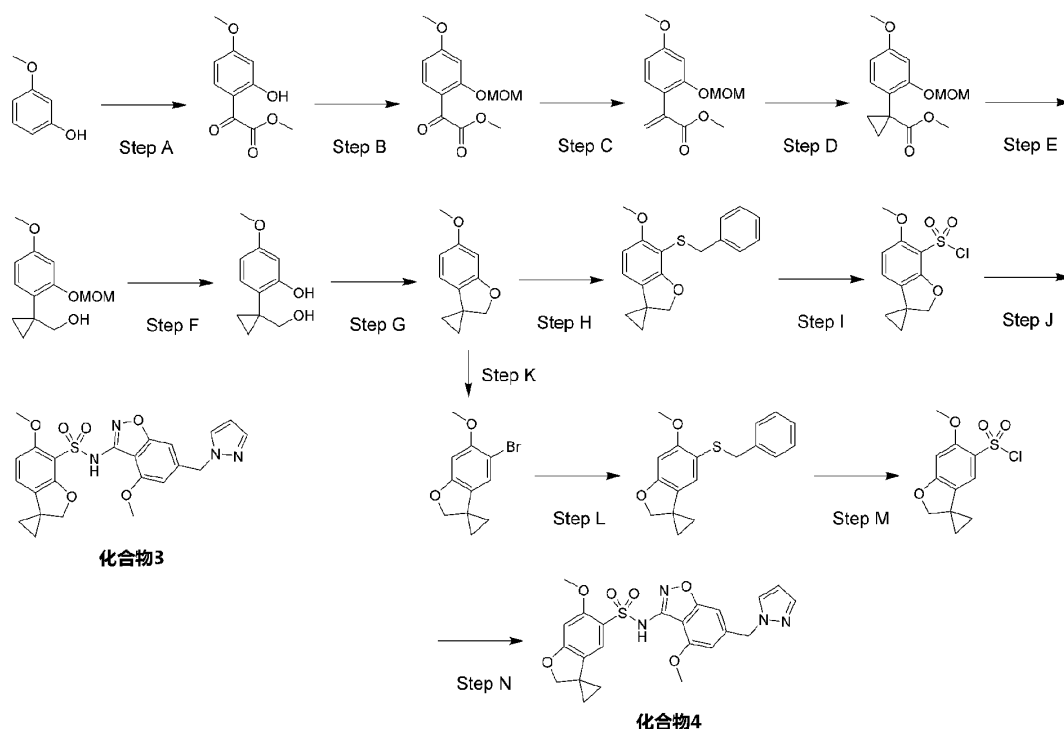


15 **化合物3**
N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-6-甲氧基-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-5-磺酰胺



化合物4

反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在氮气保护下, 将三氯化铝 (11.82 g, 88.61 mmol) 悬浊在二氯甲烷 (100 mL) 中, 并冰浴下缓慢加入草酰氯甲酯 (10.85 g, 88.61 mmol)。冰浴下搅拌至反应液澄清后, 向反应液中缓慢滴加 3-甲氧基苯酚 (5.0 g, 40.28 mmol), 该体系缓慢升温至 25°C 搅拌 2 小时。

LCMS 监测反应完后, 冰浴下向反应液中缓慢加入冰块后加入 2 M 盐酸 (50 mL), 用二氯甲烷溶液 (100 mL×3) 萃取, 收集合并有机相并用 2 M 氢氧化钠溶液 (100 mL×2) 和饱和氯化钠溶液 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品用硅胶柱层析纯化得到 9.0 g 2-(2-(4-甲氧基苯基)-2-氧代乙酸甲酯)。

MS (ESI) M/Z: 211.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 11.74 (s, 1H), 7.67 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.51 – 6.45 (m, 2H), 4.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)。

步骤 B: 在氮气保护下, 将 2-(2-(4-甲氧基苯基)-2-氧代乙酸甲酯 (10.0 g, 47.58 mmol) 和碳酸钾 (13.13 g, 95.15 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (80 mL) 中, 0°C 下缓慢滴加溴甲基甲醚 (5.02 mL, 61.85 mmol) 后, 反应液缓慢升温至 25°C 并搅拌反应 1 小时。

LCMS 监测反应完后, 0°C 下向反应液中缓慢滴加饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (120 mL×3) 萃取, 饱和氯化钠水溶液 (100 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品用硅胶柱层析纯化得到 6.95 g 2-(4-甲氧基-2-(甲氧基甲氧基)苯基)-2-氧代乙酸甲酯。

MS (ESI) M/Z: 255.1 [M+H]⁺.

步骤 C: 0°C 下, 向甲基三苯基溴化磷 (8431.82mg, 23.60mmol) 的四氢呋喃 (100mL) 溶液中加入正丁基锂 (9.05 mL, 22.62mmol, 2.5M), 升温至室温, 搅拌 1 小时, 然后降温至 -78°C, 将 2-(4-甲氧基-2-(甲氧基甲氧基)苯基)-2-氧代乙酸甲酯 (5000mg, 19.67mmol) 的四氢呋喃 (20mL) 溶液加入到反应液中, 升温至室温, 搅拌 12 小时。

LCMS 监测反应完后, 向反应液中加入 5mL 饱和氯化铵和 100mL 水, 然后用乙酸乙酯 (100mL×2) 萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水 (100mL×2) 洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 再经柱层析纯化得到 4.3 g 2-(4-甲氧基-2-(甲氧基甲氧基)苯基)丙烯酸甲酯。

MS (ESI) M/Z: 253.1 [M+H]⁺.

步骤 D: 向三甲基碘化亚砷 (7504.39mg, 34.1mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (70mL) 溶液中加入叔丁醇钾 (3826.36mg, 34.1mmol), 氮气置换 3 次, 20°C 反应 45 分钟, 向反应液中加入 2-(4-甲氧基-2-(甲氧基甲氧基)苯基)丙烯酸甲酯 (4300mg, 17.05mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (30mL), 升温至 45°C, 反应 1 小时。

LCMS 监测反应完后, 将反应液冷却至 0°C, 然后滴加稀盐酸调节 pH 至 6-7, 然后向反应液中加入和 200mL 水, 然后用乙酸乙酯 (100mL×2) 萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水 (100mL×2) 洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 再经柱层析纯化, 得到 3.1 g 1-(4-甲氧基-2-(甲氧基甲氧基)苯基)环丙烷-1-甲酸甲酯。

MS (ESI) M/Z: 267.2 [M+H]⁺.

步骤 E: 在 0°C 下, 向 1-(4-甲氧基-2-(甲氧基甲氧基)苯基)环丙烷-1-甲酸甲酯 (3.1g, 11.64mmol) 的四氢呋喃 (10mL) 溶液中加入四氢铝锂 (12.8 mL, 12.80mmol, 1M), 然后 0°C 反应 1 小时。

LCMS 监测反应完后, 0°C 下, 依次向反应液中加入 500mL 水, 500mL 的 15wt% 的氢氧化钠水溶液和 1500mL 水, 然后过滤, 将滤液浓缩得到 2.7 g 1-(4-甲氧基-2-(甲氧基甲氧基)苯基)环丙基)甲醇。

5 MS (ESI) M/Z: 251.2 [M+Na]⁺

步骤 F: 0°C 下, 向 1-(4-甲氧基-2-(甲氧基甲氧基)苯基)环丙基)甲醇 (2.7g, 11.33mmol) 的甲醇 (30mL) 溶液中加入盐酸 (1652.37mg, 45.32mmol) 的二氧六环溶液, 然后升温至 20°C 反应 1 小时。

10 LCMS 监测反应完后, 减压浓缩除掉溶剂, 然后加入水 20mL, 然后用乙酸乙酯 (30mL×2) 萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水洗涤 (30mL×2), 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 再经柱层析纯化得到 1.9 g 2-(1-(羟甲基)环丙基)-5-甲氧基苯酚。

MS (ESI) M/Z: 195.2 [M+H]⁺

步骤 G: 向 2-(1-(羟甲基)环丙基)-5-甲氧基苯酚 (1600mg, 8.24mmol) 的四氢呋喃 (30mL) 溶液中加入三苯基磷 (3241.90mg, 12.36mmol), 搅拌 10 分钟, 然后加入偶氮二甲酸二异丙酯 (2499.32mg, 12.36mmol), 继续搅拌 1 小时。

15 LCMS 监测反应完后, 向反应液中加入 90mL 石油醚, 然后用 50g 硅胶过滤, 滤液浓缩, 再经柱层析纯化得到 960 mg 6-甲氧基-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]。

MS (ESI) M/Z: 177.1 [M+H]⁺

20 步骤 H: 在 0°C 下, 向 6-甲氧基-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷] (300mg, 1.70mmol) 和 N,N,N',N'-四甲基乙二胺 (0.22g, 1.87mmol) 的四氢呋喃 (8mL) 溶液中滴加正丁基锂 (0.75mL, 1.87mmol, 2.5M), 保温反应 0.5 小时, 降温至 -70°C, 然后将二苯基二硫 (460.75mg, 1.87mmol) 的四氢呋喃 (3mL) 溶液滴加到反应液中, -70°C 反应 0.5 小时, 然后升温至室温反应 1 小时。

LCMS 监测反应完后, 向反应液中加入 5mL 的饱和氯化铵和 10mL 的水, 然后用乙酸乙酯 (30mL×2) 萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水洗涤 (30mL×2), 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 再经柱层析纯化得到 380 mg 7-(苄硫基)-6-甲氧基-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]。

MS (ESI) M/Z: 299.2 [M+H]⁺

25 步骤 I: 0°C 下, 向 7-(苄硫基)-6-甲氧基-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷] (100mg, 0.34mmol) 的醋酸 (3mL) 和水 (0.3mL) 溶液中加入 N-氯代琥珀酰亚胺 (136.20mg, 1.02mmol), 然后 10°C 反应 1 小时。

薄层层析法显示原料消失, 向反应液中加入 10mL 水, 然后用乙酸乙酯 (10mL×2) 萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水洗涤 (10mL×2), 经饱和碳酸钠水溶液洗涤 (10mL×2), 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 再经柱层析纯化得到 60 mg 6-甲氧基-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-7-磺酰氯。

30 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d): δ 6.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.00 (dt, J = 5.7, 2.1 Hz, 4H)。

步骤 J: 向 6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-胺 (20mg, 0.082mmol) 的吡啶 (1mL) 溶液中加入 6-甲氧基-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-7-磺酰氯 (33.79mg, 0.12mmol), 微波 100°C 反应 3 小时。

35 LCMS 显示有目标峰生成, 减压浓缩除掉溶剂, 残余物经制备分离纯化得到 13 mg N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-6-甲氧基-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-7-磺酰胺。

MS (ESI) M/Z: 483.1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.29 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 1.08 – 0.91 (m, 4H)。

40 步骤 K: 向 6-甲氧基-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷] (300mg, 1.70mmol) 的乙腈 (3mL) 溶液中加入 N-溴代琥珀酰亚胺 (332.82mg, 1.87mmol), 室温反应 3 小时。

薄层层析法显示原料消耗完, 向反应液中加入 10 mL 的水, 然后用乙酸乙酯 (10mL×2) 萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水 (10mL) 洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 再经柱层析纯化得到 360 mg 5-溴-6-甲氧基-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]。

45 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d): δ 6.71 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 0.96 – 0.93 (m, 2H), 0.91 (dd, J = 3.9, 1.4 Hz, 2H)。

50 步骤 L: 在 0°C 下, 向 5-溴-6-甲氧基-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷] (360mg, 1.41mmol) 和 N,N,N',N'-四甲基乙二胺 (0.18g, 1.55mmol) 的四氢呋喃 (8mL) 溶液中滴加正丁基锂 (0.62 mL, 1.55mmol, 2.5M), 保温反应 0.5 小时, 降温至 -70°C, 然后将二苯基二硫 (382.15mg, 1.55mmol) 的四氢呋喃 (3mL) 溶液滴加到反应液中, -70°C 反应 0.5 小时, 然后升温至室温反应 1 小时。

LCMS 监测反应完后, 向反应液中加入 5mL 的饱和氯化铵和 10mL 的水, 然后用乙酸乙酯 (30mL×2) 萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水洗涤 (30mL×2), 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 再经柱层析纯化得到 200 mg 5-(苄硫基)-6-甲氧基-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]。

MS (ESI) M/Z: 299.2 [M+H]⁺

55 步骤 M: 0°C 下, 向 5-(苄硫基)-6-甲氧基-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷] (170mg, 0.57mmol) 的醋酸 (5mL) 和水 (0.5mL) 溶液中加入 N-氯代琥珀酰亚胺 (228.34mg, 1.71mmol)。

薄层层析法显示原料消失, 向反应液中加入 10mL 水, 然后用乙酸乙酯 (10mL×2) 萃取, 合并有机相, 经饱和

食盐水洗涤 (10mL×2)，经饱和碳酸钠水溶液洗涤 (10mL×2)，硫酸钠干燥，过滤，浓缩，再经柱层析纯化得到 60 mg 6-甲氧基-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-5-磺酰氯。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.14 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.09 – 0.96 (m, 4H).

5 步骤 N: 向 6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-胺 (20mg, 0.082mmol) 的吡啶(1mL)溶液中加入 6-甲氧基-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-5-磺酰氯(33.79mg, 0.12mmol)，微波 100°C 反应 3 小时。

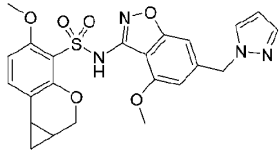
LCMS 显示有目标峰生成，减压浓缩除掉溶剂，残余物经制备分离纯化得到 18 mg N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-6-甲氧基-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-5-磺酰胺。

MS (ESI) M/Z: 483.1 [M+H]⁺.

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.65 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.30 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.03 (d, J = 11.2 Hz, 4H).

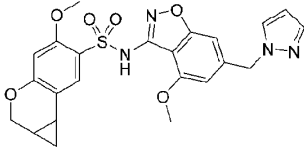
实施例 5:

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙[c]苯并吡喃-4-磺酰胺



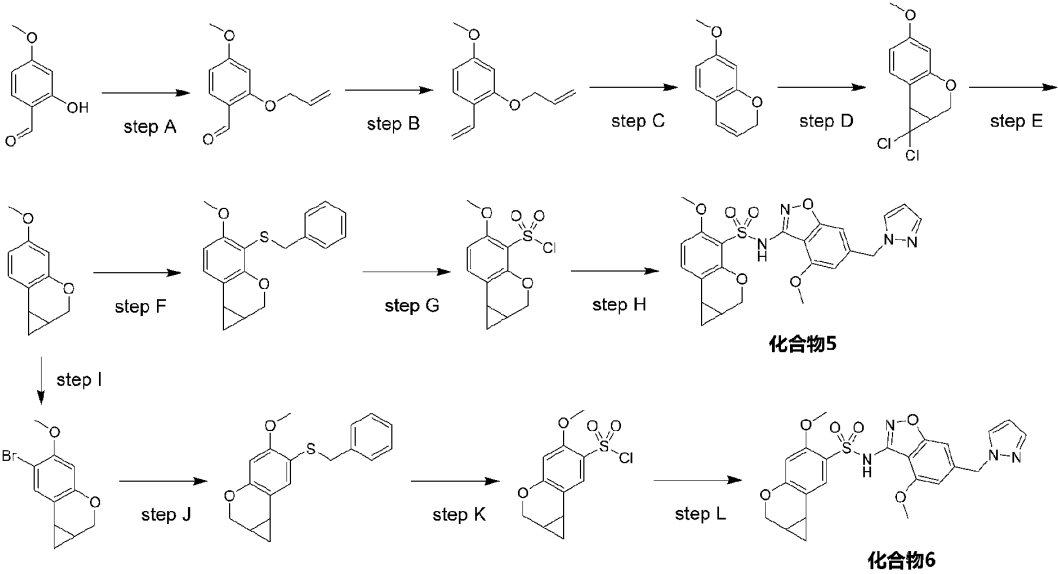
化合物5

15 N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙[c]苯并吡喃-6-磺酰胺



化合物6

反应路线:



操作步骤:

20 步骤 A: 将 2-羟基-4-甲氧基苯甲醛 (10.0 g, 66 mmol) 和 3-溴-1-丙炔 (12.0 g, 99 mmol) 溶于丙酮 (100 mL) 中，然后加入无水碳酸钾 (18.2 g, 132 mmol)，反应液逐渐升至 70°C 反应 3 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，冷却至室温，加水 (50 mL) 稀释，用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取，有机相用水 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到 13 g 粗品 2-(烯丙氧基)-4-甲氧基苯甲醛。

MS (ESI) M/Z: 193.3 [M+H]⁺.

25 步骤 B: 在冰浴下，将氢化钠 (3.5 g, 88 mmol, 60wt%) 加入到溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (100 mL) 的溴化(溴甲基)三苯基磷 (31 g, 71 mmol) 溶液中，搅拌半小时，将 2-(烯丙氧基)-4-甲氧基苯甲醛 (13 g, 67.7 mmol) 溶于 N,N-

二甲基甲酰胺 (30 mL) 缓慢滴加到混合液中, 该反应体系缓慢升到室温搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 冷却到 0 °C, 滴加水淬灭, 滤液用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。有机相用水 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得粗品用快速硅胶层析柱纯化得到 11 g 2-(烯丙氧基)-4-甲氧基-1-乙炔基苯。

5 MS (ESI) M/Z: 191.2 [M+H]⁺。

步骤 C: 将 2-(烯丙氧基)-4-甲氧基-1-乙炔基苯 (11 g, 57.9 mmol) 溶于二氯甲烷 (80 mL) 溶液中, 加入 (1,3-双-(2,4,6-三甲苯基)-2-咪唑烷亚基) 二氯(邻异丙氧基苯亚甲基)合钌 (1.8 g, 2.9 mmol)。该反应体系在室温下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 减压浓缩所得粗品用快速硅胶层析柱纯化得到 8.2 g 7-甲氧基-2H-苯并吡喃。

10 MS (ESI) M/Z: 163.3 [M+H]⁺。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 6.40 - 6.35 (m, 2H), 5.65 - 5.60 (m, 1H), 4.79 (dd, J = 3.6, 2.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H)。

步骤 D: 将 7-甲氧基-2H-苯并吡喃 (8.2 g, 50.6 mmol) 和苄基三乙基氯化铵 (1.2 g, 5.1 mmol) 溶于氯仿 (80 mL) 中, 室温下缓慢滴加 33wt% 氢氧化钠水溶液, 反应液在室温下搅拌 2 小时。

15 LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液倒入水 (100 mL) 中, 加入二氯甲烷 (50 mL×3) 洗萃, 有机相用水 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得粗品用快速硅胶层析柱纯化得到 9.5 g 1,1-二氯-5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙基[c]苯并吡喃。

MS (ESI) M/Z: 245.1 [M+H]⁺。

20 步骤 E: 在室温下, 将金属钠 (7.1 g, 310 mmol) 溶于无水乙醚 (70 mL) 中, 将 1,1-二氯-5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙基[c]苯并吡喃 (9.5 g, 38.8 mmol) 溶于无水乙醚 (30 mL) 和无水甲醇 (15 mL) 的混合溶液中, 缓慢滴加到反应液中, 每隔一小时补加 (5 mL) 甲醇, 直至原料消失。

LCMS 监测显示原料消失后, 加无水乙醇 (20 mL) 淬灭反应, 加水 (50 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。有机相用水 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品用快速硅胶层析柱纯化得到 5.5 g 5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙基[c]苯并吡喃。

MS (ESI) M/Z: 244.2 [M+H]⁺。

25 步骤 F: 将原料 5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙基[c]苯并吡喃 (600 mg, 3.4 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (10 mL), 置换氮气 3 次, 在冰浴下逐滴加入正丁基锂 (1.6 mL, 4.1 mmol), 搅拌 1 小时, 再将 1,2-二苄基二硫醚 (1.0 g, 4.1 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (10 mL) 逐滴加入到反应液中, 逐渐升至室温反应 2 小时。

30 LCMS 监测显示原料消失后, 向反应体系中加水 (30 mL) 稀释。混合液用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并有机相。有机相先用饱和食盐水 (30 mL×3) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。粗品用快速硅胶层析柱纯化得到 250 mg 4-(苄基硫)-5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙基[c]苯并吡喃。

MS (ESI) M/Z: 299.1 [M+H]⁺。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7.24 - 7.10 (m, 6H), 6.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.51 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.96 - 1.91 (m, 1H), 1.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 0.97 - 0.91 (m, 1H), 0.72 - 0.69 (m, 1H)。

35 步骤 G: 将 4-(苄基硫)-5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙基[c]苯并吡喃 (250 mg, 0.84 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 和水 (0.5 mL) 中, 加入醋酸 (403 mg, 6.7 mmol), 冰浴下冷却后将二氯海因 (331 mg, 1.7 mmol) 加入反应液中, 在冰浴下反应半小时。

40 薄层层析法监测显示原料消失后, 向反应体系中加水 (30 mL) 稀释。混合液用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并有机相。有机相先用饱和食盐水 (30 mL×3) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。粗品用快速硅胶层析柱纯化得到 100 mg 5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙基[c]苯并吡喃-4-磺酰氯。

MS (ESI) M/Z: 275.1 [M+H]⁺。

步骤 H: 将原料 5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙基[c]苯并吡喃-4-磺酰氯 (100 mg, 0.36 mmol) 和 6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-胺 (57 mg, 0.24 mmol) 溶于无水吡啶 (1.0 mL), 微波条件下 100 °C 反应 3 小时。

45 LCMS 监测显示原料消失后, 向反应体系中加水 (30 mL) 稀释。混合液用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并有机相。有机相先用饱和食盐水 (30 mL×3) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。粗品通过液相制备纯化得到 12.3 mg N-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙基[c]苯并吡喃-4-磺酰胺。

MS (ESI) M/Z: 483.1 [M+H]⁺。

50 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.69 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.31 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.27 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.59 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.75 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 0.98 - 0.91 (m, 1H), 0.67 - 0.65 (m, 1H)。

步骤 I: 将原料 5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙基[c]苯并吡喃 (600 mg, 3.4 mmol) 溶于无水乙腈 (10 mL), 加入 N-溴代琥珀酰亚胺 (666 mg, 3.7 mmol), 室温反应 3 小时。

55 LCMS 监测显示原料消失后, 向反应体系中加水 (30 mL) 稀释。混合液用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并有机相。有机相先用饱和食盐水 (30 mL×3) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。粗品用快速硅胶层析柱纯化得到 700 mg 6-溴-5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙基[c]苯并吡喃。

MS (ESI) M/Z: 255.1 [M+H]⁺。

步骤 J: 将 6-溴-5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙基[c]苯并吡喃 (700 mg, 2.8 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (20 mL), 置换氮气 3 次, 在干冰丙酮浴下逐滴加入正丁基锂 (1.2 mL, 3.0 mmol), 搅拌 1 小时, 再将 1,2-二苄基二硫醚 (738 mg, 3.0 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (10 mL) 逐滴加入到反应液中, 逐渐升至室温反应 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应体系中加入水 (30 mL) 稀释。混合液用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并有机相。有机相先用饱和食盐水 (30 mL×3) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。粗品用快速硅胶层析柱纯化得到 350 mg 6-(苄基硫)-5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙基[c]苯并吡喃。

MS (ESI) M/Z: 299.1 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.28 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.25 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.77 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.94 – 1.87 (m, 1H), 1.74 (dd, *J* = 13.6, 8.4 Hz, 1H), 1.00 – 0.93 (m, 1H), 0.71 – 0.68 (m, 1H)。

步骤 K: 将 6-(苄基硫)-5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙基[c]苯并吡喃 (350 mg, 1.2 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 和水 (0.5 mL) 中, 加入醋酸 (564 mg, 9.4 mmol), 冰浴下冷却后将二氯海因 (427 mg, 2.4 mmol) 加入反应液中, 在冰浴下反应半小时。

薄层层析法监测显示原料消失后, 向反应体系中加入水 (30 mL) 稀释。混合液用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并有机相。有机相先用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。粗品用快速硅胶层析柱纯化得到 200 mg 5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙基[c]苯并吡喃-6-磺酰氯。

MS (ESI) M/Z: 297.1 [M+Na]⁺。

步骤 L: 将 5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙基[c]苯并吡喃-6-磺酰氯 (200 mg, 0.73 mmol) 和 6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-胺 (119 mg, 0.49 mmol) 溶于无水吡啶 (1.0 mL), 微波条件下 100 °C 反应 3 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应体系中加入水 (30 mL) 稀释。混合液用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 合并有机相。有机相先用饱和食盐水 (10 mL×3) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。粗品通过液相制备纯化得到 14.8 mg N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙基[c]苯并吡喃-6-磺酰胺。

MS (ESI) M/Z: 483.1 [M+H]⁺。

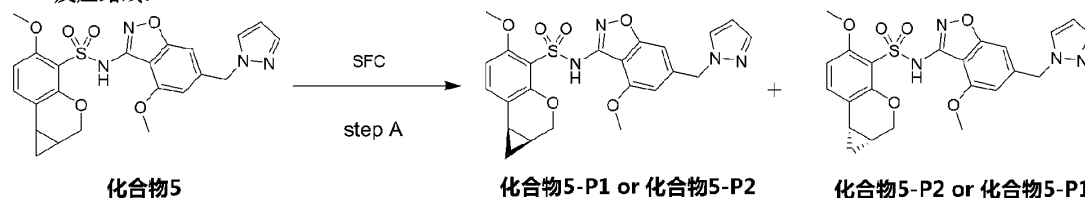
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.77 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.30 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.10 (s, 1H), 1.85 – 1.76 (m, 1H), 1.08 – 0.99 (m, 1H), 0.73 – 0.71 (m, 1H)。

实施例 6:

(1aS,7bR)-N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙基[c]苯并吡喃-4-磺酰胺 (化合物 5-P1 或化合物 5-P2)

(1aR,7bS)-N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙基[c]苯并吡喃-4-磺酰胺 (化合物 5-P2 或化合物 5-P1)

反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 将 498 mg 的 N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙基[c]苯并吡喃-4-磺酰胺用超临界流体色谱法纯化分离 (色谱柱: REGIS(S,S)WHELK-O1(250mm×25mm,10μm); 流动相: [CO₂-EtOH(0.1%NH₃·H₂O)]; B%: 50%, isocratic elution mode) 得到 124.45 mg 的 5-P1 (保留时间: 2.650 分钟) 和 90.10 mg 的 5-P2 (保留时间: 2.912 分钟)。

化合物 5-P1:

MS (ESI) M/Z: 483.1 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ ppm 7.77 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 7.56 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 7.36 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.62 – 6.70 (m, 2 H), 6.37 (t, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 5.46 (s, 2 H), 4.32 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.72 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H), 1.96 (td, *J* = 8.5, 4.4 Hz, 1 H), 1.72 (br d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 0.95 (td, *J* = 8.2, 4.7 Hz, 1 H), 0.73 (q, *J* = 4.8 Hz, 1 H)。

化合物 5-P2:

MS (ESI) M/Z: 483.1 [M+H]⁺。

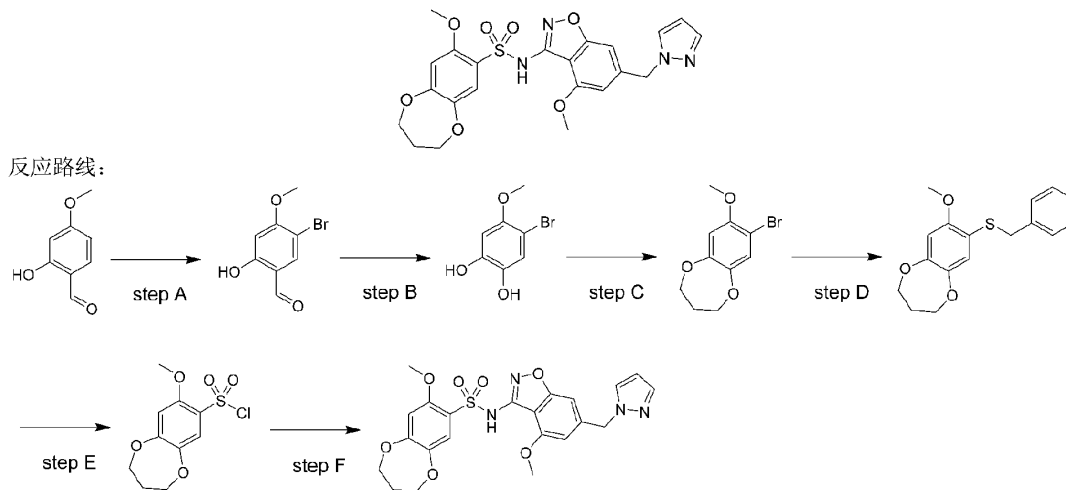
¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ ppm 7.77 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 7.56 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.63 – 6.70 (m, 2 H), 6.37 (t, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 5.47 (s, 2 H), 4.33 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.73 (d, *J* = 10.1 Hz, 1 H), 1.96 (td, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 1 H), 1.73 (br d, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 0.95 (td, *J* = 8.2, 4.7 Hz, 1 H), 0.73 (q, *J* = 4.8 Hz, 1 H)。

实施例 7:

N-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-8-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-7-磺酰胺

5

反应路线:



化合物7

操作步骤:

步骤 A: 在氮气保护下, 将 2-羟基-4-甲氧基苯甲醛 (5 g, 32.9 mmol) 溶于二氯甲烷 (50 mL) 中, 冷却至 0°C 后, 滴加溴素 (5.26 g, 32.9 mmol), 该体系在室温下搅拌 16 小时。

10

LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入 1M 盐酸 (100 mL) 淬灭, 加入二氯甲烷 (100 mL) 萃取, 用饱和亚硫酸钠 (100 mL), 水 (100 mL) 和饱和食盐水 (100 mL×3) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析得到 3.0 g 5-溴-2-羟基-4-甲氧基苯甲醛。

MS (ESI) M/Z: 231.1[M+H]⁺。

15

步骤 B: 在氮气保护下, 将 5-溴-2-羟基-4-甲氧基苯甲醛 (5.4 g, 23.5 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL) 中, 在 0°C 下将氢氧化钠溶液 (18.8 mL) 和过氧化氢 (3.2 g, 28.2 mmol) 分别加入反应液中, 该体系在 0°C 下搅拌 40 分钟。

LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入饱和亚硫酸钠溶液 (100 mL) 淬灭, 加入二氯甲烷 (100 mL) 稀释, 用 1M 盐酸水溶液 (100 mL), 水 (100 mL×3) 和饱和食盐水 (100 mL×3) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析得到 5 g 4-溴-5-甲氧基苯-1,2-二醇。

MS (ESI) M/Z: 219.0 [M+H]⁺。

20

步骤 C: 在氮气保护下, 将 4-溴-5-甲氧基苯-1,2-二醇 (5 g, 22.9 mmol), 1,3-二溴丙烷 (6.9 g, 34.4 mmol) 和碳酸钾 (6.3 g, 45.9 mmol) 和氟化钾 (664.1 mg, 11.5 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中, 该体系在 135°C 下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入饱和氯化铵溶液 (100 mL) 中, 加入乙酸乙酯 (100 mL) 稀释, 用水 (100 mL) 和饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析得到 380 mg 7-溴-8-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷。

25

MS (ESI) M/Z: 259.0 [M+H]⁺。

30

步骤 D: 在氮气保护下, 将 7-溴-8-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷 (380 mg, 2.1 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 降温至 -78°C, 滴加叔丁基锂 (1.4 mL, 2.3 mmol), 并在该温度下搅拌 30 分钟, 在 -78°C 下滴加 1,2-二苄基二硫烷 (618 mg, 2.5 mmol) 和四氢呋喃 (2 mL) 的混合溶液, 在相同温度下搅拌 30 分钟, 再升温至室温下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液倒入乙酸乙酯和饱和氯化铵的混合溶液中, 萃取, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析得到 220 mg 7-(苄硫基)-8-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷。

35

MS (ESI) M/Z: 303.2 [M+H]⁺。

40

步骤 E: 在氮气保护下, 将 7-(苄硫基)-8-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷 (220 mg, 0.73 mmol) 和醋酸 (350 mg, 5.8 mmol) 溶于水 (0.7 mL) 和乙腈 (8 mL) 中, 降温至 0°C, 加入二氯海因 (287 mg, 1.46 mmol), 该体系在 0°C 下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入乙酸乙酯 (100 mL) 稀释, 用水 (100 mL×3) 和饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析得到 170 mg 8-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-7-磺酰氯。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7.26 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.12 – 4.08 (m, 2H), 4.04 – 4.00 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.10

- 2.03 (m, 2H).

步骤 F: 在氮气保护下, 将 8-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-7-磺酰氯 (170 mg, 0.61 mmol) 和 6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-胺 (74.6 mg, 0.31 mmol) 溶于吡啶 (2 mL) 中, 该体系在 100 °C 微波条件下搅拌 3 小时。

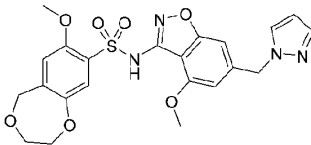
LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入水 (50 mL) 中, 加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物经过反向制备得到 47 mg N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-8-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-7-磺酰胺。

MS (ESI) M/Z: 487.2 [M+H]⁺。

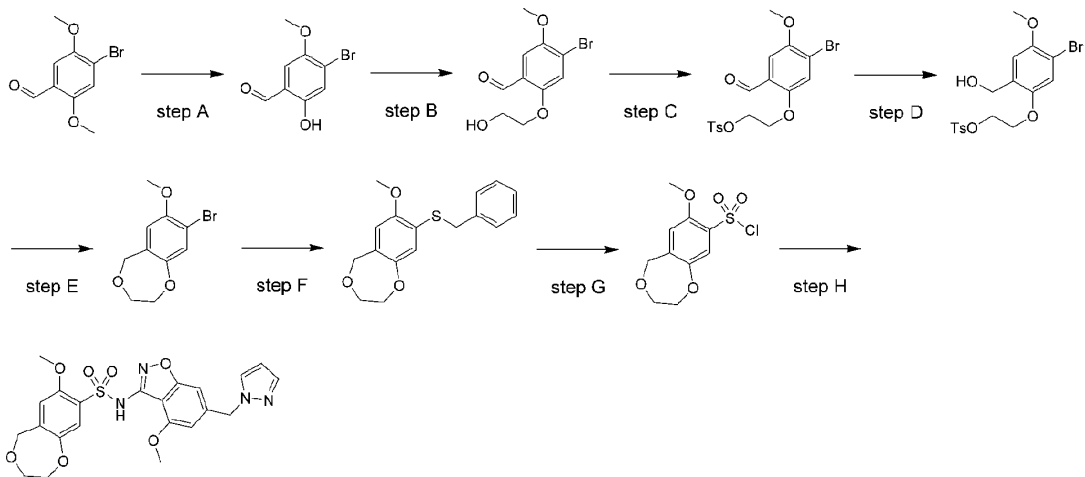
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.10 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 6.30 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.23 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.10 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.16 - 2.07 (m, 2H)。

实施例 8:

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-7-甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[c][1,4]二氧杂环庚烷-8-磺酰胺



反应路线:



化合物8

操作步骤:

步骤 A: 在氮气保护下, 将 4-溴-2,5-二甲氧基苯甲醛 (10.0 g, 40.80 mmol) 和无水氯化锌 (33.36 g, 244.83 mmol) 溶于硝基甲烷 (100 mL) 中, 在 0 °C 下缓慢滴加三氯化硼 (244.83 mL, 244.83 mmol), 反应液缓慢升温至 25 °C 并继续搅拌 8 小时。

LCMS 显示反应完成后, 在 0 °C 下缓慢滴加甲醇 (200 mL) 和水 (150 mL)。混合物旋去大部分溶剂后, 残留物用二氯甲烷 (100 mL×3) 进行萃取。收集有机相后用饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL) 和饱和食盐水 (100 mL) 进行洗涤并用无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液旋干后所得残留物用柱层析纯化得到目标产物 3.1 g 4-溴-2-羟基-5-甲氧基苯甲醛。

MS (ESI) M/Z: 231.0, 233.0 [M+H]⁺。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 10.73 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.91 (s, 3H)。

步骤 B: 在氮气保护下, 向 4-溴-2-羟基-5-甲氧基苯甲醛 (3.1 g, 13.42 mmol) 和 2-溴乙醇-1-醇 (2.01 g, 16.10 mmol) 的乙醇 (25 mL) 溶液中加入碳酸钾 (3.70 g, 26.84 mmol)。该反应体系在 80 °C 下搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示大部分原料消失后, 反应液加入乙酸乙酯 (30 mL) 中, 过滤, 乙酸乙酯 (50 mL) 洗涤滤饼, 滤液减压浓缩。用硅胶柱层析纯化所得残余物, 得到 2.09 g 目标产物 4-溴-2-(2-羟基乙氧基)-5-甲氧基苯甲醛。

MS (ESI) M/Z: 275.0, 277.0 [M+H]⁺。

步骤 C: 在氮气保护下, 0 °C 向 4-溴-2-(2-羟基乙氧基)-5-甲氧基苯甲醛 (2.09 g, 7.60 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中缓慢滴加三乙胺 (3.2 mL, 22.79 mmol)。在 0 °C 下搅拌 15 分钟后, 加入对甲苯磺酰氯 (2.17 g, 11.40 mmol)。该反应体系缓慢升温至 25 °C 并搅拌 16 小时。

LCMS 显示反应完成后, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应, 用二氯甲烷 (50 mL×3) 进行萃取。收

集有机相后用饱和食盐水 (100 mL) 进行洗涤并用无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩后所得残留物用柱层析纯化得到 2.2 g 目标产物 2-(5-溴-2-甲酰基-4-甲氧基苯氧基)乙基-4-甲基苯磺酸酯。

MS (ESI) M/Z: 429.0, 431.0 [M+H]⁺。

步骤 D: 在氮气保护下, 冰浴下向 2-(5-溴-2-甲酰基-4-甲氧基苯氧基)乙基-4-甲基苯磺酸酯 (2.2 g, 5.12 mmol) 的无水四氢呋喃溶液 (20 mL) 中缓慢滴加四氢铝锂 (7.7 mL, 7.69 mmol), 反应液在 0°C 搅拌反应 0.5 小时。

LCMS 显示反应完成后, 向反应液中缓慢滴加 8 mL 水, 8 mL 10wt% NaOH 水溶液和 24 mL 水, 用乙酸乙酯溶液萃取 (50 mL×3), 收集有机相并用饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后所得残留物用柱层析纯化得到 1.2 g 目标产物 2-(5-溴-2-(羟甲基)-4-甲氧基苯氧基)乙基-4-甲基苯磺酸酯。

MS (ESI) M/Z: 413.0, 415.0 [M+H-18]⁺。

步骤 E: 在氮气保护下, 向氢化钠 (200 mg, 5.01 mmol, 60wt% 包裹于矿物油中) 和碘化钾 (208 mg, 1.25 mmol) 的无水 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 悬浊液中缓慢滴加 2-(5-溴-2-(羟甲基)-4-甲氧基苯氧基)乙基-4-甲基苯磺酸酯 (1.8 g, 4.17 mmol) 的无水 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液。该反应体系在 80°C 下搅拌 1 小时。

LCMS 监测反应完后, 反应液恢复室温并缓慢加入水 (30 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 收集有机相并用饱和氯化钠溶液 (100 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后所得残余物用柱层析纯化得到 520 mg 目标产物 8-溴-7-甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[e][1,4]二氧杂环庚烷。

MS (ESI) M/Z: 259.0, 261.0 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.28 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.06 – 4.02 (m, 2H), 3.99 – 3.98 (m, 2H), 3.86 (s, 3H)。

步骤 F: 将 8-溴-7-甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[e][1,4]二氧杂环庚烷 (350 mg, 1.36 mmol) 溶于四氢呋喃 (4 mL) 中, 将体系降温至 -78°C, 并于该温度下滴加正丁基锂 (0.6 mL, 1.49 mmol, 2.5 M), 滴加结束后在该温度下搅拌 40 分钟, 再将二苄基二硫烷 (401 mg, 1.63 mmol) 的四氢呋喃溶液 (1 mL) 滴加入上述反应液。所得混合物在氩气保护下, 缓慢升至 -30°C。整个过程 1.5 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液倒入冰的氯化铵水溶液 (20 mL), 再用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。有机相用盐水 (20 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤后旋干。粗品用正相纯化得到 110 mg 8-(苄硫基)-7-甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[e][1,4]二氧杂环庚烷。

MS (ESI) M/Z: 303.1 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.33 – 7.21 (m, 5H), 6.95 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.08 – 3.98 (m, 4H), 3.79 (s, 3H)。

步骤 G: 将 8-(苄硫基)-7-甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[e][1,4]二氧杂环庚烷 (110 mg, 0.36 mmol) 溶于乙腈/水 (2.2 mL / 0.2 mL) 中, 将体系降至 0°C, 再将醋酸 (160 mg) 加入上述反应液。最后将二氯海因 (142 mg, 0.72 mmol) 加入反应液。所得混合物在 0°C 下搅拌 1 个小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 加水 (10 mL), 水层用乙酸乙酯 (10 mL×2) 洗涤, 再用盐水 (20 mL×2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干得到粗品, 粗品用正相纯化得到 60 mg 7-甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[e][1,4]二氧杂环庚烷-8-磺酰氯。

MS (ESI) M/Z: 301.0 [M+Na]⁺。

步骤 H: 将 7-甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[e][1,4]二氧杂环庚烷-8-磺酰氯 (60 mg, 0.22 mmol) 和 6-((1H-吡啶-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-胺 (27 mg, 0.11 mmol) 溶于吡啶 (1 mL) 中, 氮气置换后, 用微波加热至 100°C 反应 4 小时。

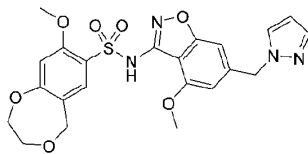
LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液降至室温, 用乙酸乙酯 (10 mL) 和水 (10 mL) 稀释, 再用盐水 (20 mL) 洗涤有机层, 有机相用硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 粗品经反相制备纯化得到 10 mg N-(6-((1H-吡啶-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-7-甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[e][1,4]二氧杂环庚烷-8-磺酰胺。

MS (ESI) M/Z: 487.2 [M+H]⁺。

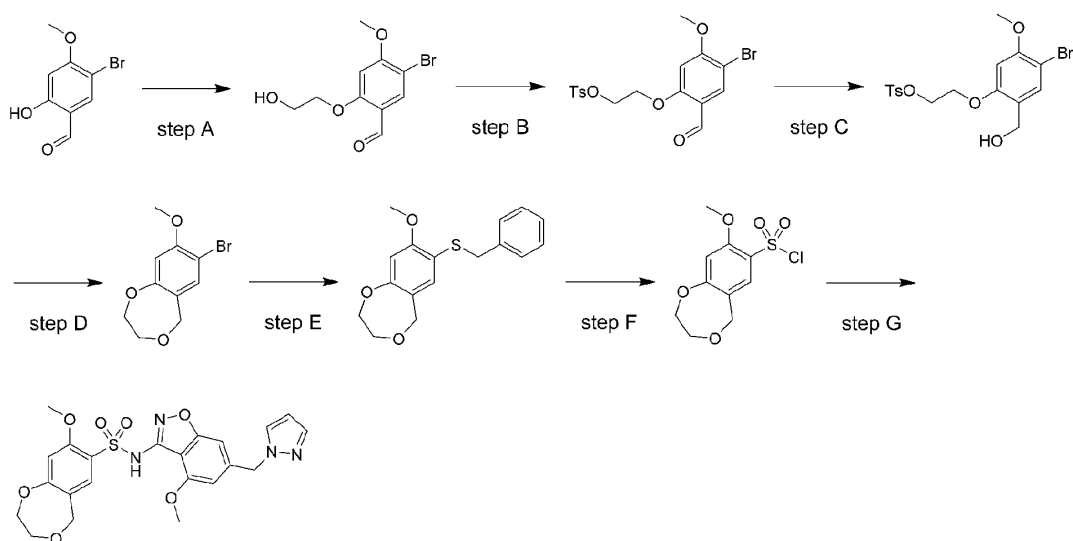
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.04 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.83 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.30 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.14 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 3H)。

实施例 9:

N-(6-((1H-吡啶-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-8-甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[e][1,4]二氧杂环庚烷-7-磺酰胺



反应路线:



化合物9

操作步骤:

步骤 A: 将 5-溴-2-羟基-4-甲氧基苯甲醛 (6 g, 25.97 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中, 再将溴乙醇 (4.22 g, 33.76 mmol) 和碳酸钾 (10.75 g, 77.92 mmol) 加入到反应液中, 再加入碘化钾 (0.2 g), 所得混合物加热至 80°C 并继续搅拌 48 个小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液降至零度, 用氯化铵水溶液 (250 mL) 淬灭, 再用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 有机相用水 (50 mL) 和盐水 (50 mL) 洗涤, 再用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液浓缩后的粗品, 粗品经正相纯化得到 4.5 g 5-溴-2-(2-羟基乙氧基)-4-甲氧基苯甲醛。

MS (ESI) M/Z: 275.0 [M+H]⁺.

步骤 B: 将 5-溴-2-(2-羟基乙氧基)-4-甲氧基苯甲醛 (4.5 g, 16.3 mmol) 溶于二氯甲烷 (50 mL) 中, 再将三乙胺 (11.31 mL, 81.52 mmol) 和对甲苯磺酰氯 (3.73 g, 19.56 mmol) 加入上述反应液。所得混合物于室温搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 用氯化铵水溶液 (250 mL) 淬灭, 再用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 有机相用水 (50 mL) 和盐水 (50 mL) 洗涤, 再用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液浓缩后的粗品, 粗品经正相纯化得到 4.8 g 2-(4-溴-2-甲酰基-5-甲氧基苯氧基)乙基-4-甲基苯磺酸酯。

MS (ESI) M/Z: 429.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.81 (s, 1H), 7.78 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.42 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.46 – 4.43 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

步骤 C: 将 2-(4-溴-2-甲酰基-5-甲氧基苯氧基)乙基-4-甲基苯磺酸酯 (4.8 g, 11.21 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL) 中, 将四氢铝锂 (16.82 mL, 16.82 mmol) 于 0°C 滴加入上述反应液。所得混合物在 0°C 下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 用四氢呋喃 (50 mL) 稀释, 再加十水合硫酸钠 (约 30 g) 进行淬灭, 室温搅拌 30 分钟, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 用正相色谱柱纯化得到 2.7 g 2-(4-溴-2-(羟甲基)-5-甲氧基苯氧基)乙基-4-甲基苯磺酸酯。

MS (ESI) M/Z: 453.1 [M+Na]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.36 – 4.31 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.26 – 4.22 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

步骤 D: 将氢化钠 (0.31 g, 7.53 mmol, 60wt%) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL), 再将 2-(4-溴-2-(羟甲基)-5-甲氧基苯氧基)乙基-4-甲基苯磺酸酯 (2.7 g, 6.27 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 溶液滴加至上述溶液中, 再将碘化钾 (0.1 g) 加入反应液中, 所得混合物加热至 80°C 并搅拌 2 小时。

LCMS 监测发现反应结束, 将反应液降至室温。加水 (150 mL) 稀释, 再用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取。有机相用盐水 (100 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤后旋干。粗品用正相色谱柱纯化得到 1.3 g 7-溴-8-甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[e][1,4]二氧杂环庚烷。

MS (ESI) M/Z: 259.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.49 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.05 – 4.04 (m, 2H), 3.90 – 3.88 (m, 2H), 3.81 (s, 3H)。

步骤 E: 将 7-溴-8-甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[e][1,4]二氧杂环庚烷 (1.3 g, 5.04 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 中, 将体系降温至 -78°C, 并于该温度下滴加正丁基锂 (2.22 mL, 5.54 mmol, 2.5 M), 滴加结束后在该温度下搅拌 40 分钟, 再将二苄基二硫烷 (1.49 g, 6.05 mmol) 的四氢呋喃溶液 (5 mL) 滴加入上述反应液。所得混合物在氩气保护下, 缓慢升至 -30°C。整个过程 1.5 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液倒入冰的氯化铵水溶液 (50 mL), 再用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取, 有机相用盐水 (100 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤后旋干。粗品用正相纯化得到 1.0 g 7-(苄硫基)-8-甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[e][1,4]二氧杂环庚烷。

MS (ESI) M/Z: 303.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.29 – 7.21 (m, 5H), 7.16 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.02 – 4.00 (m, 2H), 3.88 – 3.78 (m, 2H), 3.79 (s, 3H).

步骤 F: 将 7-(苄硫基)-8-甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[e][1,4]二氧杂环庚烷 (400 mg, 1.32 mmol) 溶于乙腈/水 (8.8 mL/0.8 mL) 中, 将体系降至 0°C, 再将醋酸 (640 mg) 加入上述反应液。最后将二氯海因 (520 mg, 2.64 mmol) 加入反应液。所得混合物在 0°C 下搅拌 1 个小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 加水 (50 mL), 水层用乙酸乙酯 (100 mL×2) 洗涤, 再用盐水 (100 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干得到粗品, 粗品用正相纯化两遍得到 160 mg 8-甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[e][1,4]二氧杂环庚烷-7-磺酰氯。

MS (ESI) M/Z: 301.1 [M+Na]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.78 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.23 – 4.21 (m, 2H), 4.15 – 4.02 (m, 5H), 3.79 (s, 3H).

步骤 G: 将 8-甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[e][1,4]二氧杂环庚烷-7-磺酰氯 (160 mg, 0.58 mmol) 和 6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-胺 (70 mg, 0.29 mmol) 溶于吡啶 (2 mL) 中, 氮气置换后, 用微波加热至 100°C 反应 4 小时。

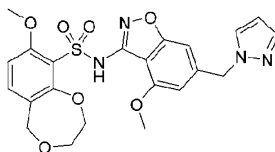
LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液降至室温, 用乙酸乙酯 (10 mL) 和水 (10 mL) 稀释, 再用盐水 (50 mL) 洗涤有机层, 有机相用硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 粗品经反相制备色谱柱纯化得到 30 mg N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-8-甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[e][1,4]二氧杂环庚烷-7-磺酰胺。

MS (ESI) M/Z: 487.2 [M+H]⁺.

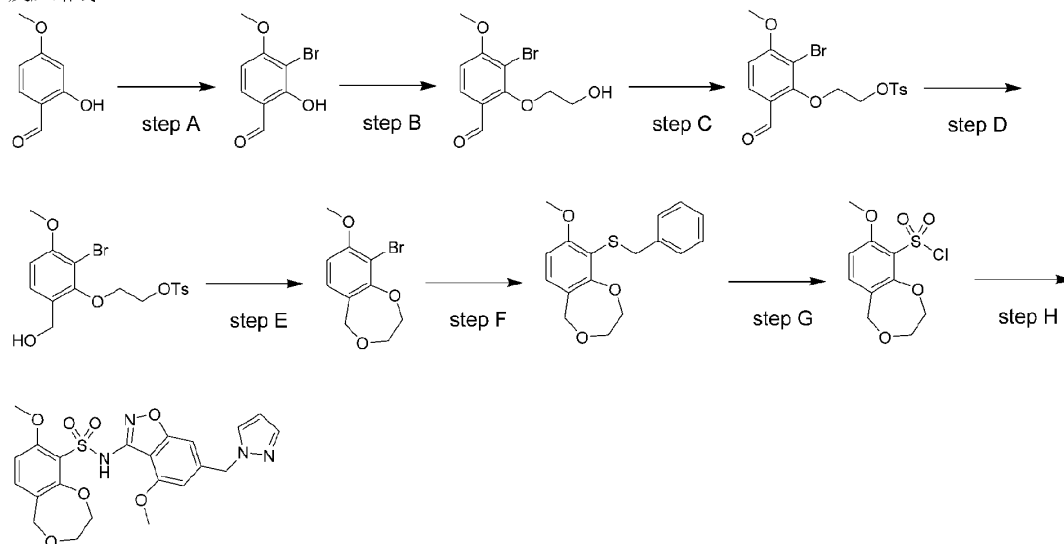
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.04 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.30 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.14 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.91 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

实施例 10:

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-8-甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[e][1,4]二氧杂环庚烷-9-磺酰胺



反应路线:



化合物 10

操作步骤:

步骤 A: 在氮气保护下, 将 2-羟基-4-甲氧基苯甲醛 (5 g, 32.9 mmol) 和三氯化铝 (4.39 g, 32.9 mmol) 溶于二氯

甲烷 (50 mL) 中, 冷却至 -20°C 后, 滴加溴素 (5.26 g, 32.9 mmol), 该体系在室温下搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入 1M 盐酸 (100 mL) 淬灭, 加入二氯甲烷 (100 mL) 萃取, 用饱和亚硫酸钠 (100 mL), 水 (100 mL) 和饱和食盐水 (100 mL×3) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析得到 3.26 g 3-溴-2-羟基-4-甲氧基苯甲醛。

MS (ESI) M/Z: 231.0, 233.0 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.69 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H)。

步骤 B: 在氮气保护下, 向 3-溴-2-羟基-4-甲氧基苯甲醛 (7 g, 30.4 mmol) 和 2-溴-1-醇 (5.7 g, 45.6 mmol) 的乙腈 (70 mL) 溶液中加入碳酸钾 (12.6 g, 91.3 mmol) 和碘化钾 (0.5 g, 3.0 mmol)。该反应体系在 80°C 下搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示大部分原料消失后, 反应液加入乙酸乙酯 (100 mL) 中, 过滤, 乙酸乙酯 (200 mL) 洗涤滤饼, 滤液减压浓缩。用硅胶柱层析纯化所得残余物, 得到 6 g 目标产物 3-溴-2-(2-羟基乙氧基)-4-甲氧基苯甲醛。

MS (ESI) M/Z: 275.0, 277.0 [M+H]⁺。

步骤 C: 在氮气保护下, 将 3-溴-2-(2-羟基乙氧基)-4-甲氧基苯甲醛 (6 g, 21.9 mmol) 和三乙胺 (6.6 g, 65.7 mmol) 溶于二氯甲烷 (60 mL) 中, 冷却至 0°C 后, 缓慢滴加对甲苯磺酰氯 (6.2 g, 32.8 mmol), 该体系在室温下搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入水 (200 mL) 淬灭, 加入二氯甲烷 (200 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析得到 5 g 2-(2-溴-6-甲酰基-3-甲氧基苯氧基)乙基-4-甲基苯磺酸酯。

MS (ESI) M/Z: 427.0, 429.0 [M+H]⁺。

步骤 D: 在氮气保护下, 冰浴下向 2-(2-溴-6-甲酰基-3-甲氧基苯氧基)乙基-4-甲基苯磺酸酯 (5 g, 11.7 mmol) 的无水四氢呋喃溶液 (50 mL) 中缓慢滴加四氢铝锂 (14 mL, 14 mmol), 反应液在 0°C 搅拌反应半个小时。

LCMS 显示反应完成后, 加入十水合硫代硫酸钠 (50 g), 搅拌 30 分钟至澄清, 过滤, 用乙酸乙酯 (100 mL×3) 洗涤滤饼, 滤液浓缩后所得残留物用柱层析纯化得到目标产物 3 g 2-(2-溴-6-(羟甲基)-3-甲氧基苯氧基)乙基-4-甲基苯磺酸酯。

MS (ESI) M/Z: 413.0, 415.0 [M-18+H]⁺。

步骤 E: 在氮气保护下, 向氢化钠 (335 mg, 8.4 mmol, 60wt%) 和碘化钾 (116 mg, 0.7 mmol) 的无水 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 悬浊液中缓慢滴加 2-(2-溴-6-(羟甲基)-3-甲氧基苯氧基)乙基-4-甲基苯磺酸酯 (3 g, 7.0 mmol) 的无水 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液。该反应体系在 70°C 下搅拌 1 小时。

LCMS 监测反应完后, 反应液降至室温并缓慢加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取, 收集有机相并用饱和氯化钠溶液 (100 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后所得残余物用柱层析纯化得到目标产物 1 g 9-溴-8-甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[e][1,4]二氧杂环庚烷。

MS (ESI) M/Z: 259.0, 261.0 [M+H]⁺。

步骤 F: 在氮气保护下, 将 9-溴-8-甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[e][1,4]二氧杂环庚烷 (630 mg, 2.4 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 降温至 -78°C, 滴加叔丁基锂 (2.1 mL, 2.68 mmol), 并在该温度下搅拌 30 分钟, 在 -78°C 下滴加 1,2-二苄基二硫烷 (720 mg, 2.9 mmol) 和四氢呋喃 (5 mL) 的混合溶液, 在相同温度下搅拌 30 分钟, 再升温至室温下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液倒入乙酸乙酯和饱和氯化铵的混合溶液中, 萃取, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析得到 300 mg 9-(苄硫基)-8-甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[e][1,4]二氧杂环庚烷。

MS (ESI) M/Z: 303.1 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.26 – 7.08 (m, 6H), 6.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.81 (s, 5H), 3.74 – 3.64 (m, 2H)。

步骤 G: 在氮气保护下, 将 9-(苄硫基)-8-甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[e][1,4]二氧杂环庚烷 (150 mg, 0.44 mmol) 和醋酸 (213 mg, 3.55 mmol) 溶于水 (0.44 mL) 和乙腈 (4.84 mL) 中, 降温至 0°C, 加入二氯海因 (174.8 mg, 0.89 mmol), 该体系在 0°C 下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入乙酸乙酯 (100 mL) 稀释, 用水 (100 mL×3) 和饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析得到 110 mg 8-甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[e][1,4]二氧杂环庚烷-9-磺酰氯。

MS (ESI) M/Z: 301.0 [M+Na]⁺。

步骤 H: 在氮气保护下, 将 8-甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[e][1,4]二氧杂环庚烷-9-磺酰氯 (110 mg, 0.39 mmol) 和 6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-胺 (48.3 mg, 0.20 mmol) 溶于吡啶 (2 mL) 中, 该体系在 100°C 微波条件下搅拌 3 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入水 (50 mL) 中, 加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物经过反向制备得到 13.6 mg N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-8-甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[e][1,4]二氧杂环庚烷-9-磺酰胺。

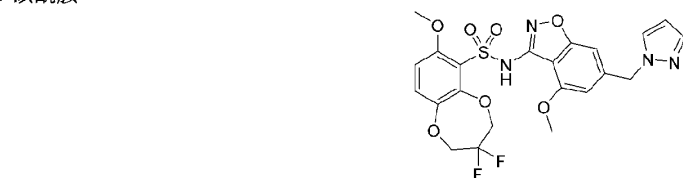
MS (ESI) M/Z: 487.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.01 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz,

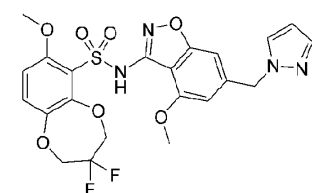
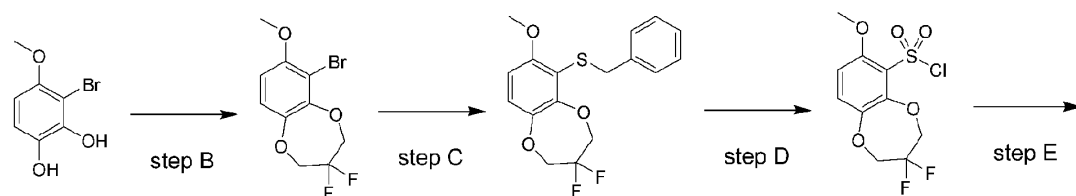
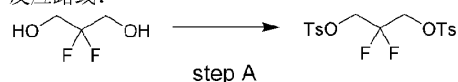
2H), 6.75 (s, 1H), 6.30 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.06 – 3.99 (m, 2H), 3.93 – 3.87 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).

实施例 11:

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-3,3-二氟-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰胺



反应路线:



化合物11

操作步骤:

10 **步骤 A:** 在氮气保护下, 将 2,2-二氟丙烷-1,3-二醇 (1 g, 8.9 mmol) 和三乙胺 (6.2 mL, 44.6 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 冷却至 0°C 后, 缓慢滴加对甲苯磺酰氯 (5.1 g, 26.8 mmol), 该体系在室温下搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入水 (100 mL) 淬灭, 加入二氯甲烷 (100 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析得到 4.39 g 2,2-二氟丙烷-1,3-二基双(4-甲基苯磺酸酯)。

15 MS (ESI) M/Z : 421.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 B: 在氮气保护下, 将 3-溴-4-甲氧基苯-1,2-二醇 (7 g, 32.1 mmol), 2,2-二氟丙烷-1,3-二基双(4-甲基苯磺酸酯) (20.3 g, 48.2 mmol) 和碳酸钾 (6.7 g, 48.2 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (70 mL) 中, 该体系在 120°C 下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入饱和氯化铵溶液 (200 mL) 中, 加入乙酸乙酯 (200 mL) 稀释, 用水 (200 mL) 和饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析得到 2.12 g 6-溴-3,3-二氟-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷。

MS (ESI) M/Z : 295.0, 297.0 $[M+H]^+$ 。

20 **步骤 C:** 在氮气保护下, 将 6-溴-3,3-二氟-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷 (1.95 g, 6.6 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 中, 降温至 -78°C, 滴加叔丁基锂 (5.6 mL), 并在该温度下搅拌 30 分钟, 在 -78°C 下滴加 1,2-二苄基二硫烷 (1.96 g, 8.0 mmol) 和四氢呋喃 (5 mL) 的混合溶液, 在相同温度下搅拌 30 分钟, 再升温至室温下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液倒入乙酸乙酯和饱和氯化铵的混合溶液中, 萃取, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析得到 650 mg 6-(苄硫基)-3,3-二氟-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷。

MS (ESI) M/Z : 339.1 $[M+H]^+$ 。

30 **步骤 D:** 在氮气保护下, 将 6-(苄硫基)-3,3-二氟-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷 (150 mg, 0.44

mmol) 和醋酸 (213 mg, 3.55 mmol) 溶于水 (0.44 mL) 和乙腈 (4.84 mL) 中, 降温至 0°C, 加入二氯海因 (174.8 mg, 0.89 mmol), 该体系在 0°C 下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入乙酸乙酯 (100 mL) 稀释, 用水 (100 mL×3) 和饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析得到 120 mg 3,3-二氟-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰氯。

MS (ESI) M/Z: 337.0 [M+Na]⁺。

步骤 E: 在氮气保护下, 将 3,3-二氟-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰氯 (120 mg, 0.38 mmol) 和 6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-胺 (46.6 mg, 0.19 mmol) 溶于吡啶 (2 mL) 中, 该体系在 100°C 微波条件下搅拌 3 小时。

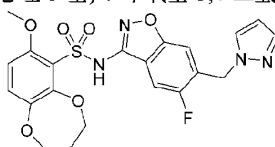
LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入水 (50 mL) 中, 加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物经过反向制备得到 15.7 mg N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-3,3-二氟-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰胺。

MS (ESI) M/Z: 523.2 [M+H]⁺。

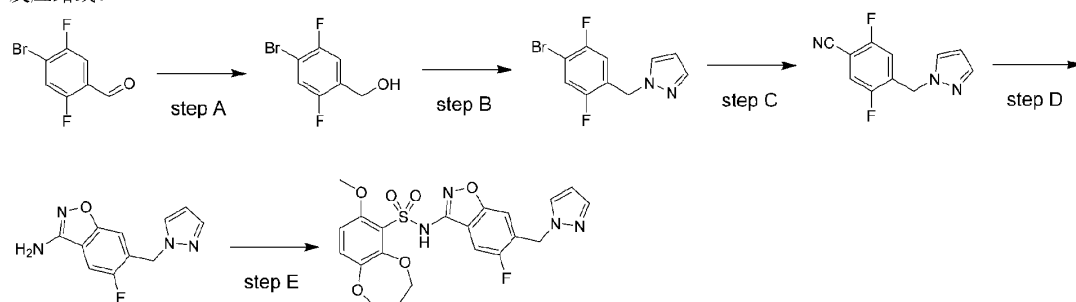
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.32 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.30 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.36 – 4.30 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (s, 3H)。

实施例 12:

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-氟苯并[d]异恶唑-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰胺



反应路线:



化合物 12

操作步骤:

步骤 A: 将 4-溴-2,5-二氟苯甲醛 (5 g, 22.62 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL) 中, 将体系降至 0°C, 再将四氢铝锂 (24.88 mL, 24.88 mmol) 滴加入上述溶液中。所得混合物在同样温度下搅拌 30 分钟。

LCMS 显示反应结束, 加入十水合硫酸钠 (20 g), 搅拌 30 分钟, 过滤, 滤饼用四氢呋喃洗涤两次 (50 mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得 4.3 g 粗品 4-溴-2,5-二氟苯甲醇。

MS (ESI) M/Z: 205.0 [M-18+H]⁺。

步骤 B: 将 4-溴-2,5-二氟苯甲醇 (3.8 g, 17.04 mmol) 溶于乙腈 (50 mL), 再将碳酸铯 (8.33 g, 25.56 mmol) 和 N-甲磺酰基吡唑 (2.74 g, 18.74 mmol) 加入到反应液中, 所得混合物加热至 70°C 继续搅拌 2 个小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液降至室温, 过滤, 将滤液浓缩后得粗品, 粗品经正相色谱柱纯化得到 3.5 g 1-(4-溴-2,5-二氟苄基)-1H-吡唑。

MS (ESI) M/Z: 273.0 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 9.0, 5.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 6.29 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H)。

步骤 C: 将 1-(4-溴-2,5-二氟苄基)-1H-吡唑 (3.5 g, 12.86 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 再将氰化亚铜 (2.3 g, 25.72 mmol) 加入上述反应液。所得混合物加热至 150°C 搅拌 7 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液降至室温。过滤, 滤液用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 水 (30 mL×2) 洗, 盐水 (50 mL×2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经正相色谱柱纯化得到 1.05 g 4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-2,5-二氟苯甲腈。

MS (ESI) M/Z: 220.0 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 6.36 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H)。

步骤 D: 将 4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-2,5-二氟苯甲腈 (150 mg, 0.68 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺和水 (2.1 mL/0.3 mL) 中, N-羟基乙酰胺 (154 mg, 2.05 mmol) 和碳酸钾 (283 mg, 2.05 mmol) 加入上述反应液。所得混合物在 60°C 下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液降至室温, 用乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 再用水洗涤 (30 mL×3), 再用盐水 (50 mL) 洗涤有机层, 有机相用硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 粗品用正相色谱柱纯化得到 80 mg 6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-氟苯并[d]异恶唑-3-胺。

MS (ESI) M/Z: 233.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 6.30 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H)。

步骤 E: 将 7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰氯 (120 mg, 0.42 mmol) 和 6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-氟苯并[d]异恶唑-3-胺 (50 mg, 0.21 mmol) 溶于吡啶 (2 mL) 中, 氮气置换后, 用微波加热至 100°C 反应 4 小时。

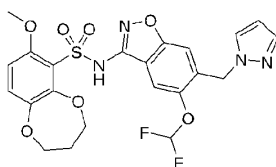
LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液降至室温, 用乙酸乙酯 (10 mL) 和水 (10 mL) 稀释, 再用盐水 (50 mL) 洗涤有机层, 有机相用硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 粗品经反相色谱柱制备纯化得到 50 mg N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-氟苯并[d]异恶唑-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰胺。

MS (ESI) M/Z: 475.2 [M+H]⁺。

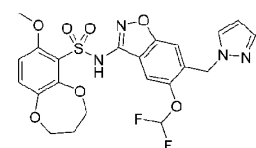
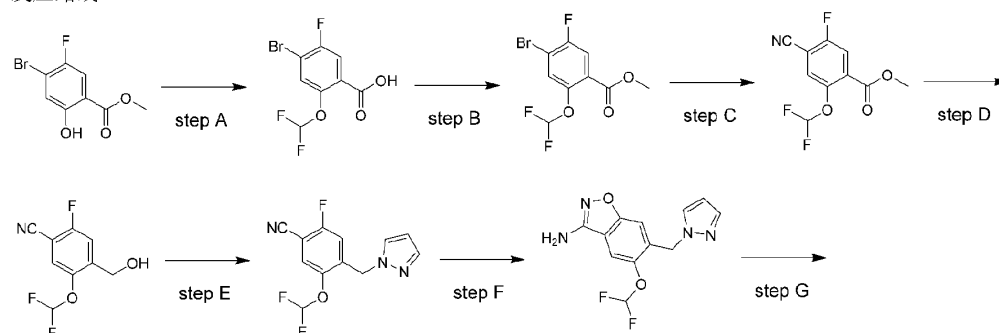
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.66 (s, 1H), 7.88 – 7.84 (m, 2H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.30 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.10 – 4.03 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.09 – 1.98 (m, 2H)。

实施例 13:

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-(二氟甲氧基)苯并[d]异恶唑-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰胺



反应路线:



化合物 13

操作步骤:

步骤 A: 室温下, 将 4-溴-5-氟-2-羟基苯甲酸甲酯 (4 g, 16.1 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (40 mL) 中, 加入氢氧化钾溶液 (10 mL, 2M), 冰水浴下加入(溴二氟甲基)膦酸二乙酯 (6.4 g, 24.1 mmol), 冰水浴下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全。反应液加入氯化铵溶液 (100 mL), 乙酸乙酯 (100 mL) 萃取 2 次, 有机相用水 (100 mL) 洗, 饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到 4 g 4-溴-2-(二氟甲氧基)-5-氟苯甲酸。

MS (ESI) M/Z: 285.0 [M+H]⁺。

步骤 B: 将 4-溴-2-(二氟甲氧基)-5-氟苯甲酸 (4 g, 14.1 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (30 mL) 中, 加入碳酸钾 (3.9 g, 28.2 mmol), 滴加碘甲烷 (3.0 g, 21.1 mmol), 室温搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全。反应液加入水 (150 mL), 乙酸乙酯 (100 mL) 萃取 2 次, 有机相用水 (100 mL) 洗涤, 饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品用硅胶柱层析纯化得到 3.2 g 4-溴-2-(二氟甲氧基)-5-氟苯甲酸甲酯。

MS (ESI) M/Z: 299.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.54 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H).

步骤 C: 向 4-溴-2-(二氟甲氧基)-5-氟苯甲酸甲酯 (3.2 g, 10.7 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (15 mL) 的溶液中, 加入氧化亚铜 (1.93 g, 21.4 mmol), 微波升温至 150 °C, 搅拌 5 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 反应液加入水 (100 mL), 乙酸乙酯 (150 mL) 萃取, 有机相用水 (100 mL) 洗, 盐水 (100 mL) 洗, 干燥, 浓缩, 所得粗品用硅胶柱层析纯化得到 2.1 g 4-氟基-2-(二氟甲氧基)-5-氟苯甲酸甲酯。

MS (ESI) M/Z: 246.1 [M+H]⁺.

步骤 D: 室温下, 4-氟基-2-(二氟甲氧基)-5-氟苯甲酸甲酯 (500 mg, 2.04 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 加入碘化钠 (155 mg, 4.08 mmol), 室温搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全。反应液加入水 (50 mL), 搅拌 10 分钟, 二氯甲烷 (50 mL) 萃取 2 次, 有机相用水 (50 mL) 洗涤, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得 420 mg 粗品 5-(二氟甲氧基)-2-氟-4-(羟甲基)苄腈。

MS (ESI) M/Z: 218.3 [M+H]⁺.

步骤 E: 室温下, 将 5-(二氟甲氧基)-2-氟-4-(羟甲基)苄腈 (420 mg, 1.94 mmol) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加入碳酸铯 (1.26 g, 3.88 mmol), 1-(甲基磺酰基)-1H-吡唑 (340 mg, 2.33 mmol), 升温至 70 °C, 搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 反应液加入水 (50 mL), 乙酸乙酯 (100 mL) 萃取, 有机相用水 (50 mL) 洗, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液干燥, 浓缩, 所得粗品用硅胶柱层析纯化得到产物 380 mg 4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-(二氟甲氧基)-2-氟苯甲腈。

MS (ESI) M/Z: 268.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.61 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.57 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.37 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H).

步骤 F: 室温下, 将 4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-(二氟甲氧基)-2-氟苯甲腈 (380 mg, 1.42 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (7 mL) 和水 (1 mL) 中, 加入 N-羟基乙酰胺 (427 mg, 5.68 mmol), 碳酸钾 (783 mg, 5.68 mmol), 升温至 60 °C, 搅拌 3 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 反应液加入水 (50 mL), 乙酸乙酯 (100 mL) 萃取, 有机相用水 (50 mL) 洗, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液干燥, 浓缩, 粗品用硅胶柱层析纯化得到 280 mg 6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-(二氟甲氧基)苯并[d]异恶唑-3-胺。

MS (ESI) M/Z: 281.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.50 (s, 2H), 6.32 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H).

步骤 G: 将 6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-(二氟甲氧基)苯并[d]异恶唑-3-胺 (50 mg, 0.179 mmol) 和 7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-磺酰氯 (99 mg, 0.358 mmol) 溶于无水吡啶 (1.5 mL), 微波条件下 100 °C 反应 3 小时。

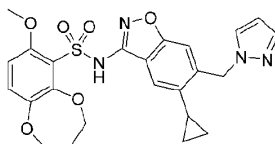
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应体系中加入氯化铵溶液 (30 mL), 乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取, 合并有机相。有机相先用水 (30 mL) 洗, 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品通过反相制备纯化得到 55 mg N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-(二氟甲氧基)苯并[d]异恶唑-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰胺。

MS (ESI) M/Z: 523.2 [M+H]⁺.

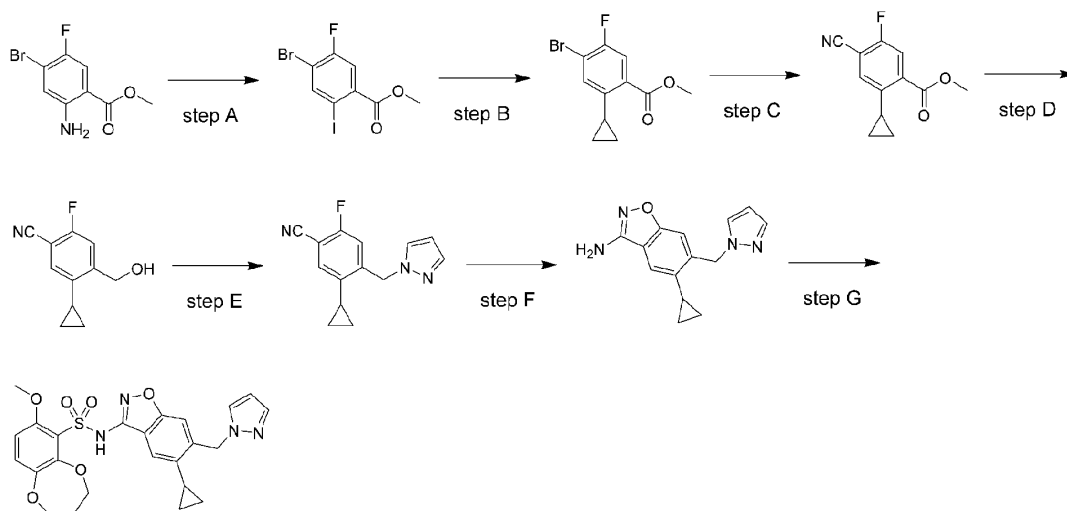
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.69 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 73.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.32 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.06 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.98 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.06 - 2.02 (m, 2H).

实施例 14:

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-环丙基苯并[d]异恶唑-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰胺



反应路线:



化合物14

操作步骤:

步骤 A: 在氮气保护下, 在 6M HCl 水溶液 (100 mL) 和乙腈 (50 mL) 的混合溶液中加入 2-氨基-4-溴-5-氟苯甲酸甲酯 (5.0 g, 20.2 mmol), 降温至 0°C 下, 滴加亚硝酸钠 (1.47 g, 21.2 mmol) 的水 (10 mL) 溶液, 并在相同温度下搅拌 1 小时, 后向反应液中缓慢滴加碘化钾 (6.7 g, 40.5 mmol) 的水 (10 mL) 溶液, 反应液缓慢升温至 25°C 并继续搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入乙酸乙酯 (100 mL) 中, 过滤, 乙酸乙酯 (100 mL) 洗涤滤饼, 滤液减压浓缩。用硅胶柱层析纯化所得残余物, 得到 6.4 g 4-溴-5-氟-2-碘代苯甲酸甲酯。

MS (ESI) M/Z: 358.9, 360.9 [M+H]⁺。

步骤 B: 在氮气保护下, 将 4-溴-5-氟-2-碘代苯甲酸甲酯 (6.4 g, 17.9 mmol), 环丙基硼酸 (1.84 g, 21.5 mmol), 碳酸铯 (11.6 g, 42.4 mmol) 和 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨 (1.3 g, 1.8 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (100 mL) 中, 反应液在 100°C 并继续搅拌 3 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入乙酸乙酯 (100 mL) 中, 过滤, 乙酸乙酯 (100 mL) 洗涤滤饼, 滤液减压浓缩。用硅胶柱层析纯化所得残余物, 得到 3.5 g 4-溴-2-环丙基-5-氟苯甲酸甲酯。

MS (ESI) M/Z: 273.0, 275.0 [M+H]⁺。

步骤 C: 在氮气保护下, 向 4-溴-2-环丙基-5-氟苯甲酸甲酯 (3.5 g, 12.9 mmol) 的无水 N,N-二甲基甲酰胺 (30 mL) 溶液中加入氧化亚铜 (2.3 g, 25.7 mmol), 反应液在 130°C 下搅拌 16 小时。

LCMS 显示反应完成后, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 淬灭, 过滤, 滤液用乙酸乙酯萃取 (100 mL×3), 用饱和氯化钠溶液 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋去溶剂后用柱层析纯化得到 1.3 g 4-氟基-2-环丙基-5-氟苯甲酸甲酯。

MS (ESI) M/Z: 220.1 [M+H]⁺。

步骤 D: 在氮气保护下, 将 4-氟基-2-环丙基-5-氟苯甲酸甲酯 (1.3 g, 5.9 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (15 mL) 中, 0°C 下缓慢滴加硼氢化锂 (5.9 mL, 11.9 mmol, 2M 溶于四氢呋喃) 后, 反应液缓慢升温至 25°C 并搅拌反应 2 小时。

LCMS 监测反应完后, 0°C 下向反应液中缓慢滴加 30 mL 水, 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 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, 得到 1.1 g 5-环丙基-2-氟-4-(羟甲基)苯胺。

MS (ESI) M/Z: 192.1 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.46 (dd, J = 19.6, 8.6 Hz, 2H), 5.60 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 1H), 0.93 - 0.86 (m, 2H), 0.72 - 0.64 (m, 2H)。

步骤 E: 在氮气保护下, 将 5-环丙基-2-氟-4-(羟甲基)苯胺 (1.1 g, 5.7 mmol), 1-(甲基磺酰基)-1H-吡唑 (1.0 g, 6.9 mmol) 和碳酸铯 (3.75 g, 11.5 mmol) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 该体系在 70°C 下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入乙酸乙酯 (50 mL) 中, 过滤, 乙酸乙酯 (100 mL) 洗涤滤饼, 滤液减压浓缩。用硅胶柱层析纯化所得残余物, 得到 1.0 g 4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲胺。

MS (ESI) M/Z: 242.2 [M+H]⁺。

步骤 F: 在氮气保护下, 将 N-羟基乙酰胺 (186.7 mg, 2.5 mmol) 和碳酸钾 (342.7 mg, 2.5 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (7 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶液中, 加入 4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-环丙基-2-氟苯甲胺 (200 mg, 0.83 mmol), 该体系在 60°C 下搅拌 3 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入水 (20 mL) 中淬灭, 加入乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 用饱和氯化钠水溶液 (50 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。用硅胶柱层析纯化所得残余物, 得到 60 mg 6-((1H-

吡唑-1-基)甲基)-5-环丙基苯并[d]异恶唑-3-胺。

MS (ESI) M/Z: 255.2 [M+H]⁺.

步骤 G: 在氮气保护下, 将 6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-环丙基苯并[d]异恶唑-3-胺 (50 mg, 0.20 mmol) 和 7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰氯 (85 mg, 0.31 mmol) 溶于无水吡啶 (1 mL) 中。该反应体系在微波条件下 100°C 搅拌反应 4 小时。

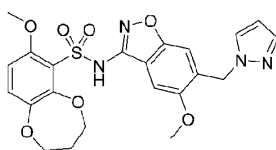
LCMS 监测反应完后, 向反应液中加入 5 mL 水淬灭反应, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 用饱和氯化铵溶液 (50 mL×3) 和饱和氯化钠溶液 (50 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物用反相制备 (甲酸体系) 纯化得到 58.5 mg 目标产物 N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-环丙基苯并[d]异恶唑-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰胺。

MS (ESI) M/Z: 497.3 [M+H]⁺.

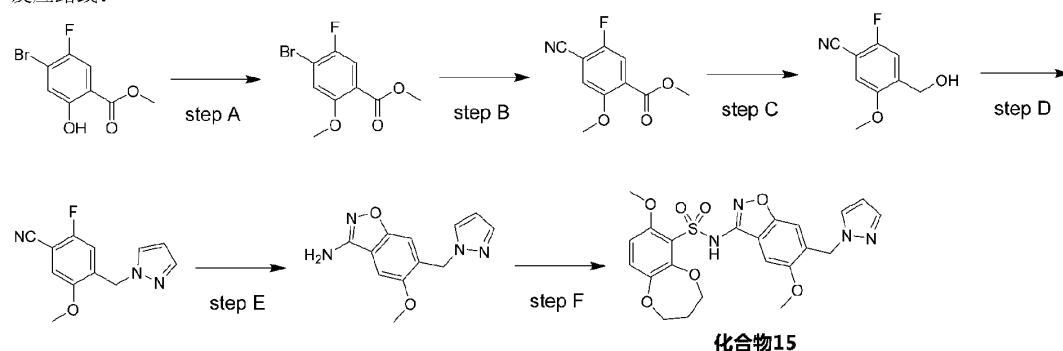
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.50 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.82 – 6.71 (m, 2H), 6.34 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.10 – 3.93 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 2.08 – 1.98 (m, 3H), 1.02 – 0.95 (m, 2H), 0.65 – 0.54 (m, 2H).

实施例 15:

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰胺



反应路线:



化合物15

操作步骤:

步骤 A: 在氮气保护和冰浴下向 4-溴-5-氟-2-羟基苯甲酸甲酯 (4.0 g, 16.06 mmol) 和碳酸钾 (4.43 g, 32.12 mmol) 的丙酮 (35 mL) 溶液中缓慢滴加碘甲烷 (1.20 mL, 19.27 mmol), 反应液缓慢升温至 25°C 并继续搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入乙酸乙酯 (30 mL) 中, 过滤, 乙酸乙酯 (50 mL) 洗涤滤饼, 滤液减压浓缩。用硅胶柱层析纯化得到 3.9 g 4-溴-5-氟-2-甲氧基苯甲酸甲酯。

MS (ESI) M/Z: 263.0, 265.0 [M+H]⁺.

步骤 B: 在氮气保护下, 向 4-溴-5-氟-2-甲氧基苯甲酸甲酯 (3.9 g, 14.83 mmol) 的无水 N,N-二甲基甲酰胺 (30 mL) 溶液中缓慢加入氧化亚铜 (2.66 g, 29.66 mmol), 反应液在 130°C 下搅拌 16 小时。

LCMS 显示反应完成后, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯溶液萃取 (100 mL×3), 用饱和氯化钠溶液 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋去溶剂后用柱层析纯化得到 1.6 g 4-氟基-5-氟-2-甲氧基苯甲酸甲酯。

MS (ESI) M/Z: 210 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 2.4 Hz, 6H).

步骤 C: 在氮气保护下, 将 4-氟基-5-氟-2-甲氧基苯甲酸甲酯 (1.65 g, 7.89 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (15 mL) 中, 0°C 下缓慢滴加硼氢化锂 (7.89 mL, 7.89 mmol, 2M), 滴加完后将反应液缓慢升温至 25°C 并搅拌反应 6 小时。

LCMS 监测反应完后, 0°C 下向反应液中缓慢滴加 30 mL 水, 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 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, 得到 1.05 g 目标产物 2-氟-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯腈。

MS (ESI) M/Z: 182.1 [M+H]⁺.

步骤 D: 在氮气保护下, 将 2-氟-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯腈 (300 mg, 1.66 mmol), 1-(甲磺酰基)-1H-吡唑 (291 mg, 1.99 mmol) 和碳酸铯 (812 mg, 2.49 mmol) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 该体系在 70°C 下搅拌 3 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入乙酸乙酯 (30 mL) 中, 过滤, 乙酸乙酯 (50 mL) 洗涤滤饼, 滤液减压浓缩。用硅胶柱层析纯化得到 200 mg 4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-2-氟-5-甲氧基苯腈。

MS (ESI) M/Z: 232.2 [M+H]⁺.

步骤 E: 在氮气保护下, 将 N-羟基乙酰胺 (259 mg, 3.46 mmol) 和碳酸钾 (477 mg, 3.46 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (7 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶液中, 加入 4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-2-氟-5-甲氧基苯腈 (200 mg, 0.86 mmol), 该体系在 60°C 下搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入水 (20mL) 中淬灭, 加入乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 用饱和氯化钠水溶液 (50mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。用硅胶柱层析纯化得到 50 mg 6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-胺。

MS (ESI) M/Z: 245.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.80 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.30 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 3.84 (d, *J* = 12.6 Hz, 3H).

步骤 F: 在氮气保护下, 将 6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-胺 (50 mg, 0.20 mmol) 和 7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰氯 (85 mg, 0.31 mmol) 溶于无水吡啶 (1 mL) 中。该反应体系在微波条件下 100°C 搅拌反应 4 小时。

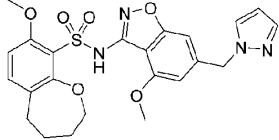
LCMS 监测反应完后, 向反应液中加入 5 mL 水淬灭反应, 用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 用饱和氯化铵溶液 (10 mL×3) 和饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品用反相制备色谱纯化得到 49.2 mg N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰胺。

MS (ESI) M/Z: 487.2 [M+H]⁺.

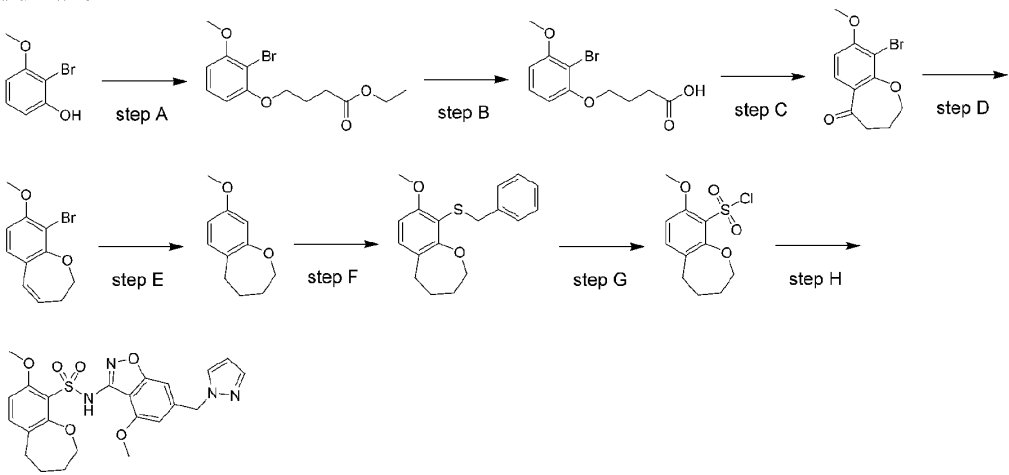
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.44 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.30 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.09–4.05 (m, 2H), 4.00–3.97 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.07–2.02 (m, 2H).

实施例 16:

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-8-甲氧基-2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂环庚烷-9-磺酰胺



反应路线:



化合物16

操作步骤:

步骤 A: 将 2-溴-3-甲氧基苯酚 (2 g, 9.9 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中。再加入碳酸钾 (2.8 g, 20 mmol) 和 4-溴丁酸乙酯 (1.7 mL, 12 mmol)。反应体系室温搅拌过夜。

LC-MS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (50mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (70mL×2 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (50mL×2 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物经硅胶柱层析纯化得到 3 g 4-(2-溴-3-甲氧基苯氧基)丁酸乙酯。

MS (ESI) M/Z: 317.1 [M+H]⁺.

步骤 B: 将 4-(2-溴-3-甲氧基苯氧基)丁酸乙酯 (3 g, 9.49 mmol) 溶于乙醇 (20mL) 中, 加入氢氧化钠 (1.14 g, 28.475 mmol)。室温反应过夜。

LC-MS 监测显示原料消失后, 向反应体系中加稀盐酸调 pH 至酸性。混合液用乙酸乙酯 (70mL×2 次) 萃取, 合

并有有机相，有机相先用饱和食盐水（50mL×3 次）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩，所得残余物石油醚和二氯甲烷打浆得到 2.9 g 4-(2-溴-3-甲氧基苯氧基)丁酸。

MS (ESI) M/Z: 289.1 [M+H]⁺.

5 步骤 C: 将 4-(2-溴-3-甲氧基苯氧基)丁酸（2.9 g, 10.09 mmol）溶于 TFA（三氟乙酸，50 mL）中。再加入 TFAC（三氟乙酸酐，4.2 mL, 30 mmol）。反应体系室温搅拌过夜。

LC-MS 监测显示原料消失后，向反应液中加入水（50mL）淬灭。混合液用乙酸乙酯（70mL×2 次）萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水（50mL×2 次）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物经硅胶柱层析纯化得到 2.0 g 9-溴-8-甲氧基-3,4-二氢苯并[b]氧杂卓-5(2H)-酮。

10 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.33 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.89 (dd, *J* = 7.4, 6.2 Hz, 2H), 2.30 – 2.10 (m, 2H).

步骤 D: 将 9-溴-8-甲氧基-3,4-二氢苯并[b]氧杂卓-5(2H)-酮（1.0 g, 7.4 mmol）溶于甲醇（30 mL）中。再加入硼氢化钠（0.14 g, 7.4 mmol）。反应体系室温搅拌 3 小时。

15 LC-MS 监测显示原料消失后，向反应液中加入稀 HCl（5 mL）。混合液用乙酸乙酯（30mL×2 次）萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水（30mL×2 次）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物经硅胶柱层析纯化得到 0.53 g 9-溴-8-甲氧基-2,3-二氢苯并[b]氧杂卓。

MS (ESI) M/Z: 255.1 [M+H]⁺.

步骤 E: 将 9-溴-8-甲氧基-2,3-二氢苯并[b]氧杂卓（0.53 g, 2.1 mol）溶于甲醇（10 mL）中，加入钯碳 60 mg，真空抽空气置换氢气 3-4 次，反应体系室温搅拌 3 小时。

20 LC-MS 监测显示原料消失后，反应液用硅藻土过滤，得到反应残渣经硅胶柱层析纯化得到 0.44 g 8-甲氧基-2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂卓。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.57 – 6.48 (m, 1H), 3.97 – 3.88 (m, 1H), 3.69 (s, 1H), 2.76 – 2.63 (m, 1H), 1.95 – 1.81 (m, 1H), 1.66 – 1.55 (m, 1H).

25 步骤 F: 在氮气保护下，将 8-甲氧基-2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂卓（0.44 g, 2.44 mmol）和 N,N,N',N'-四甲基乙二醇（0.42 mL, 2.68 mol）溶于四氢呋喃（10 mL），降温至 0 °C，滴加正丁基锂（1.68 mL, 2.68 mmol, 1.6M），并在该温度下搅拌 20 分钟，在 -78 °C 下滴加 1,2-二苄基二硫烷（0.66 g, 2.69 mmol）的四氢呋喃（5 mL）溶液，在相同温度下搅拌 30 分钟，再升温至室温下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后，反应液倒入乙酸乙酯（50 mL）和饱和氯化铵（50 mL）的混合溶液中，萃取，用饱和食盐水（50 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 = 1/10）得到 0.42 g 9-(苄硫基)-8-甲氧基-2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂卓。

30 MS (ESI) M/Z: 301.1 [M+H]⁺.

步骤 G: 在氮气保护下，9-(苄硫基)-8-甲氧基-2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂卓（0.10 g, 0.33 mmol）溶于醋酸（3 mL）中，降温至 0 °C，加入二氯海因（0.13 g, 11.26 mmol），该体系在 0 °C 下搅拌 1 小时。

35 LCMS 监测显示原料反应完全后，反应液加入乙酸乙酯（10 mL）稀释，用水（10 mL×3）和饱和食盐水（10 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 = 3/1）得到 0.043 g 8-甲氧基-2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂卓-9-磺酰氯。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.81 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.69 – 2.61 (m, 1H), 1.87 – 1.78 (m, 1H), 1.60 – 1.54 (m, 1H).

40 步骤 H: 在氮气保护下，将 8-甲氧基-2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂卓-9-磺酰氯（0.035 g, 0.127 mmol）和 6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯[d]异恶唑-3-胺（0.015 g, 0.063 mmol）溶于吡啶（0.5 mL）中，该体系在 100 °C 微波条件下搅拌 3 小时。

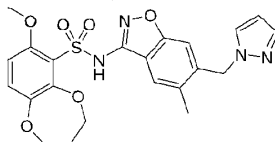
LCMS 监测显示原料反应完全后，反应液加入水（5 mL）中，加入乙酸乙酯（5 mL）稀释，用饱和食盐水（3 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 = 4/5）和反相制备（洗脱剂：0.01vol% 甲酸的水溶液/乙腈 = 1/1）得到 16 mg N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-8-甲氧基-2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂环庚烷-9-磺酰胺。

45 MS (ESI) M/Z: 485.2 [M+H]⁺.

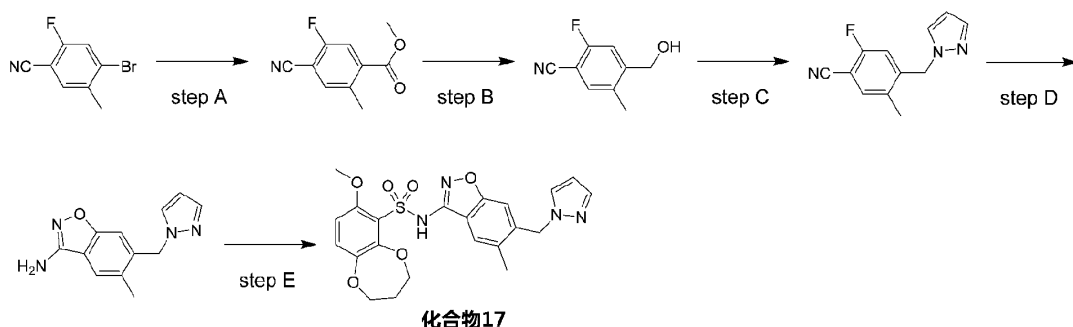
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.87 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 19.2, 10.7 Hz, 3H), 6.30 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.69 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 1.85 (s, 2H), 1.58 (s, 2H).

实施例 17:

50 N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-甲基苯并[d]异恶唑-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰胺



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 将 4-溴-2-氟-5-甲基苄腈 (500 mg, 2.34 mmol) 溶于甲醇 (15 mL) 中, 并加入 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯二氯甲烷络合物 (382 mg, 0.47 mmol) 及三乙胺 (0.98 mL, 7.02 mmol), 与一氧化碳气球抽换气三次后, 反应液在一氧化碳气氛下 65°C 搅拌 16 小时。

LCMS 监测反应完后, 减压浓缩除去甲醇, 加入乙酸乙酯溶液 (30 mL) 和水 (50 mL), 用乙酸乙酯溶液萃取 (50 mL×3), 用饱和氯化钠溶液洗涤 (100 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品用硅胶柱层析纯化得到 330 mg 4-氰基-5-氟-2-甲基苯甲酸甲酯。

MS (ESI) M/Z: 194.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

步骤 B: 在氮气保护下, 将 4-氰基-5-氟-2-甲基苯甲酸甲酯 (330 mg, 1.71 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (15 mL) 中, 0°C 下缓慢滴加硼氢化锂 (1.71 mL, 3.42 mmol) 后, 反应液缓慢升温至 25°C 并搅拌反应 2 小时。

LCMS 监测反应完后, 0°C 下向反应液中缓慢滴加 15 mL 水, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 饱和氯化钠水溶液 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到 190 mg 2-氟-4-(羟甲基)-5-甲基苄腈。

MS (ESI) M/Z: 166.1 [M+H]⁺.

步骤 C: 在氮气保护下, 将 2-氟-4-(羟甲基)-5-甲基苄腈 (190 mg, 1.15 mmol), 1-(甲基磺酰基)-1H-吡唑 (402 mg, 1.38 mmol) 和碳酸铯 (562 mg, 1.73 mmol) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 该体系在 70°C 下搅拌 3 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入乙酸乙酯 (30 mL) 中, 过滤, 乙酸乙酯 (50 mL) 洗涤滤饼, 滤液减压浓缩。粗品用硅胶柱层析纯化得到 220 mg 4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-2-氟-5-甲基苄腈。

MS (ESI) M/Z: 216.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.85 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.34 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.31 (s, 3H).

步骤 D: 在氮气保护下, 将 N-羟基乙酰胺 (307 mg, 4.09 mmol) 和叔丁醇钾 (459 mg, 4.09 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 溶液中, 该体系在室温下搅拌 1 小时后, 加入 4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-2-氟-5-甲基苄腈 (220 mg, 1.02 mmol), 该体系在 60°C 下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入水 (20 mL) 中淬灭, 加入乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 用饱和氯化钠水溶液 (50 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品用硅胶柱层析纯化得到 110 mg 6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-甲基苯并[d]异恶唑-3-胺。

MS (ESI) M/Z: 229.2 [M+H]⁺.

步骤 E: 在氮气保护下, 将 6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-甲基苯并[d]异恶唑-3-胺 (50 mg, 0.22 mmol) 和 7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-磺酰氯 (91 mg, 0.33 mmol) 溶于无水吡啶 (1 mL) 中。该反应体系在微波条件下 100°C 搅拌反应 3 小时。

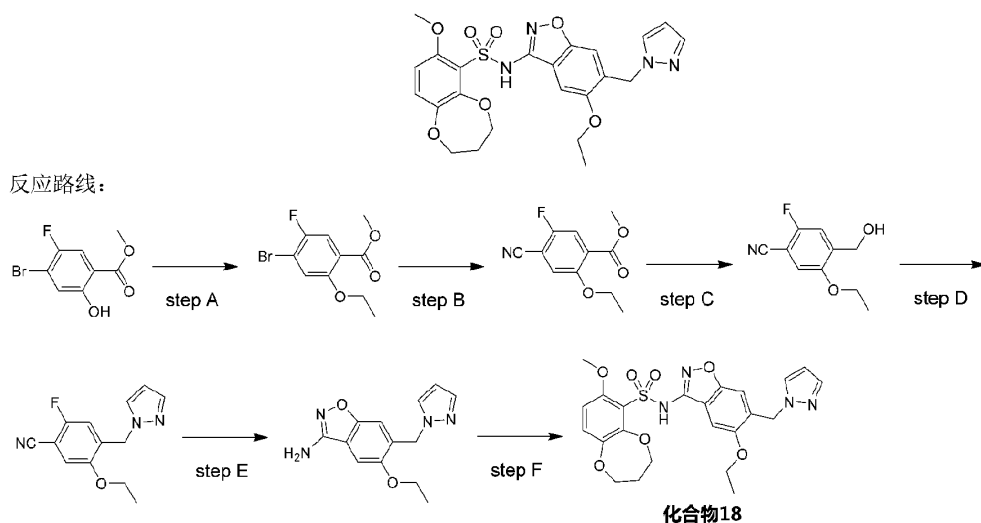
LCMS 监测反应完后, 向反应液中加入 5 mL 水淬灭反应, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 用饱和氯化铵溶液 (50 mL×3) 和饱和氯化钠溶液 (50 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品用反相制备纯化得到 14.8 mg N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-甲基苯并[d]异恶唑-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰胺。

MS (ESI) M/Z: 471.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.52 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.32 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.07 – 4.03 (m, 2H), 4.00 – 3.96 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.07 – 2.01 (m, 2H).

实施例 18:

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-乙氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰胺



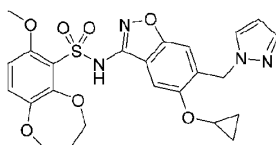
操作步骤：

- 5 步骤 A：将 4-溴-5-氟-2-羟基苯甲酸甲酯（2.0 g, 8.0 mmol）和溴乙烷（1.1 g, 10.4 mmol）溶于乙腈（30 mL）中，然后加入碳酸钾（2.2 g, 16.0 mmol），反应液逐渐升至 70°C 反应 3 小时。
LCMS 监测显示原料消失后，冷却至室温，加水（50 mL）稀释，用乙酸乙酯（50 mL×2）萃取，有机相用水（20 mL）和饱和食盐水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗品 2.0 g 4-溴-2-乙氧基-5-氟苯甲酸甲酯。
MS (ESI) M/Z: 279.0 [M+H]⁺。
- 10 步骤 B：在室温下，将 4-溴-2-乙氧基-5-氟苯甲酸甲酯（2.0 g, 7.2 mmol）溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺（20 mL）中，将氰化亚铜（1.7 g, 14.4 mmol）加到混合液中，该反应体系缓慢升到 150°C 搅拌 5 小时。
LCMS 监测显示原料消失后，冷却到室温，滴加水淬灭，硅藻土过滤，滤液用乙酸乙酯（30 mL×3）萃取。有机相用水（50 mL）和饱和食盐水（50 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得粗品用快速硅胶层析柱纯化得到 850 mg 4-氰基-2-乙氧基-5-氟苯甲酸甲酯。
MS (ESI) M/Z: 224.3 [M+H]⁺。
- 15 步骤 C：将 4-氰基-2-乙氧基-5-氟苯甲酸甲酯（350 mg, 1.6 mmol）溶于无水四氢呋喃（10 mL）溶液中，在冰浴下，滴加硼氢化锂（2.0 mL, 4 mmol）。该反应体系升至室温搅拌 4 小时。
LCMS 监测显示原料消失后，冷却到 0°C，滴加水淬灭，硅藻土过滤，滤液用乙酸乙酯（30 mL×3）萃取。有机相用水（50 mL）和饱和食盐水（50 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得粗品用快速硅胶层析柱纯化得到 250 mg 5-乙氧基-2-氟-4-(羟甲基)苯甲腈。
MS (ESI) M/Z: 196.1 [M+H]⁺。
- 20 步骤 D：将 5-乙氧基-2-氟-4-(羟甲基)苯甲腈（250 mg, 1.3 mmol）和 1-(甲磺酰基)-1H-吡唑（209 mg, 1.4 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（8 mL）中，然后加入碳酸铯（848 mg, 2.6 mmol），反应液逐渐升至 70°C 反应 3 小时。
LCMS 监测显示原料消失后，冷却至室温，加水（50 mL）稀释，用乙酸乙酯（50 mL×2）萃取，有机相用水（20 mL）和饱和食盐水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗品，所得粗品用快速硅胶层析柱纯化得到 350 mg 4-(1H-吡唑-1-基)甲基-5-乙氧基-2-氟苯腈。
MS (ESI) M/Z: 246.2 [M+H]⁺。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.31 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
- 25 步骤 E：将 4-(1H-吡唑-1-基)甲基-5-乙氧基-2-氟苯腈（200 mg, 0.82 mmol）和 N-羟基乙酰胺（184 mg, 2.4 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（8 mL）中，然后加入无水碳酸钾（338 mg, 2.4 mmol），反应液逐渐升至 70°C 反应过夜。
LCMS 监测显示反应停止后，冷却至室温，加水（50 mL）稀释，用乙酸乙酯（50 mL×2）萃取，有机相用水（20 mL）和饱和食盐水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗品，所得粗品用快速硅胶层析柱纯化得到 350 mg 6-(1H-吡唑-1-基)甲基-5-乙氧基苯并[d]异恶唑-3-胺。
MS (ESI) M/Z: 259.2 [M+H]⁺。
- 30 步骤 F：将原料 6-(1H-吡唑-1-基)甲基-5-乙氧基苯并[d]异恶唑-3-胺（40 mg, 0.16 mmol）和 7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-磺酰氯（86 mg, 0.32 mmol）溶于无水吡啶（1.0 mL），微波条件下 100°C 反应 3 小时。
LCMS 监测显示原料消失后，向反应体系中加水（30 mL）稀释。混合液用乙酸乙酯（30 mL×3）萃取，合并有机相。有机相先用饱和食盐水（30 mL×3）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。粗品通过液相制备纯化得到 41.9 mg N-(6-(1H-吡唑-1-基)甲基)-5-乙氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰胺。
MS (ESI) M/Z: 501.2 [M+H]⁺。

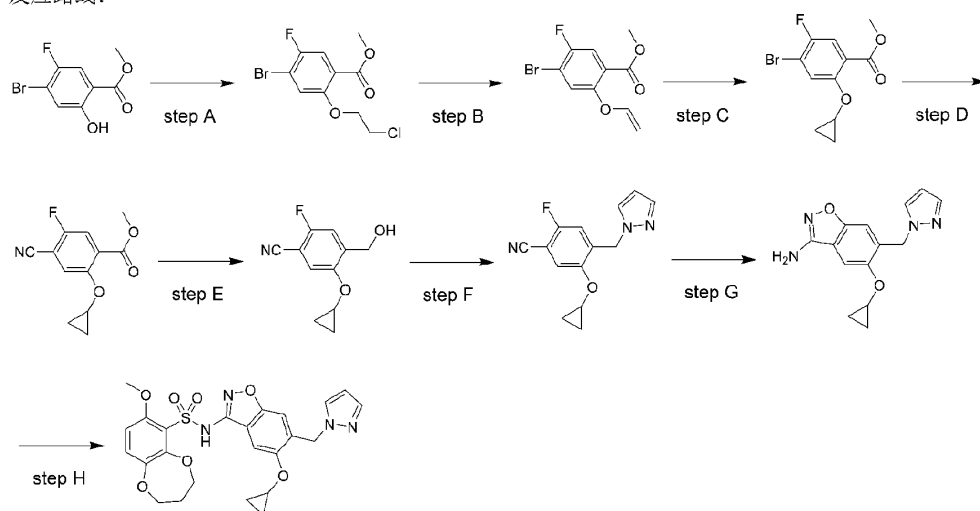
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.62 – 6.55 (m, 2H), 6.27 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.04 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.92 – 3.85 (m, 2H), 3.84 – 3.77 (m, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.36 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

实施例 19:

5 N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-环丙氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰胺



反应路线:



化合物19

10 操作步骤:

步骤 A: 将 4-溴-5-氟-2-羟基苯甲酸甲酯 (3.0 g, 12.0 mmol) 和 2-氯乙基 4-甲基苯磺酸盐 (3.4 g, 14.5 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (30 mL) 中, 然后加入无水碳酸钾 (3.3 g, 24.0 mmol), 反应液逐渐升至 70 °C 反应 3 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 冷却至室温, 加水 (50 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 有机相用水 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品 3.2 g 4-溴-2-(2-氯乙氧基)-5-氟苯甲酸甲酯。

MS (ESI) *M/Z*: 311.0 [M+H]⁺。

步骤 B: 在室温下, 将 4-氟基-2-乙氧基-5-氟苯甲酸甲酯 (3.2 g, 10.3 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (30 mL) 中, 在冰浴下, 将叔丁醇钾 (13.4 mL, 13.4 mmol) 缓慢滴加到混合液中, 该反应体系缓慢升到室温搅拌 3 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 冰浴下, 滴加水淬灭, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。有机相用水 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得粗品用快速硅胶层析柱纯化得到 1.75 g 4-溴-5-氟-2-(乙氧基)苯甲酸甲酯。

MS (ESI) *M/Z*: 277.0 [M+H]⁺。

步骤 C: 在室温下, 将 4-溴-5-氟-2-(乙氧基)苯甲酸甲酯 (1.75 g, 6.4 mmol) 和氯碘甲烷 (3.4 g, 19.1 mmol) 溶于无水 1,2-二氯乙烷 (30 mL) 中, 冰浴下将二乙锌 (1.3 g, 10.2 mmol) 滴加到混合液中, 该反应体系缓慢升到室温搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 冷却到 0 °C, 滴加饱和氯化铵水溶液淬灭, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。有机相用水 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得粗品用快速硅胶层析柱纯化得到 860 mg 4-溴-2-环丙氧基-5-氟苯甲酸甲酯。

MS (ESI) *M/Z*: 289.1 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.74 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.04 – 3.99 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 0.88 – 0.78 (m, 2H), 0.71 – 0.64 (m, 2H)。

步骤 D: 在室温下, 将 4-溴-2-环丙氧基-5-氟苯甲酸甲酯 (860 mg, 3.0 mmol) 溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 将氧化亚铜 (696 mg, 6.0 mmol) 加到混合液中, 该反应体系缓慢升到 150 °C 搅拌 5 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 冷却到室温, 滴加水淬灭, 硅藻土过滤, 滤液用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。有机相用水 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得粗品用快速硅胶层析柱纯

化得到 360 mg 4-氰基-2-环丙氧基-5-氟苯甲酸甲酯。

MS (ESI) M/Z: 236.3 [M+H]⁺.

步骤 E: 将 4-氰基-2-环丙氧基-5-氟苯甲酸甲酯 (360 mg, 1.5 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (10 mL) 溶液中, 在冰浴下, 滴加硼氢化锂 (1.5 mL, 3.0 mmol)。该反应体系升至室温搅拌 4 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 冷却到 0 °C, 滴加水淬灭, 硅藻土过滤, 滤液用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。有机相用水 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得粗品用快速硅胶层析柱纯化得到 230 mg 5-环丙氧基-2-氟-4-(羟甲基)苯甲腈。

MS (ESI) M/Z: 208.3 [M+H]⁺.

步骤 F: 将 5-环丙氧基-2-氟-4-(羟甲基)苯甲腈 (230 mg, 1.1 mmol) 和 1-(甲磺酰基)-1H-吡唑 (178 mg, 1.2 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL) 中, 然后加入无水碳酸铯 (717 mg, 2.2 mmol), 反应液逐渐升至 70 °C 反应 3 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 冷却至室温, 加水 (50 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 有机相用水 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品, 所得粗品用快速硅胶层析柱纯化得到 300 mg 4-(1H-吡唑-1-基)甲基-5-环丙氧基-2-氟苯甲腈。

MS (ESI) M/Z: 258.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.78 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 7.53 – 7.46 (m, 1H), 6.79 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.30 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.06 – 3.99 (m, 1H), 0.86 – 0.79 (m, 2H), 0.68 – 0.61 (m, 2H).

步骤 G: 将 N-羟基乙酰胺 (88 mg, 1.2 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 然后加入叔丁醇钾 (1.2 mL, 1.2 mmol), 室温搅拌 1 小时, 在将 4-(1H-吡唑-1-基)甲基-5-环丙氧基-2-氟苯甲腈 (100 mg, 0.39 mmol) 加入混合液中, 反应液加热升温至 60 °C 反应 3 小时。

LCMS 监测显示反应停止后, 冷却至室温, 加水 (50 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 有机相用水 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品, 所得粗品用快速硅胶层析柱纯化得到 40 mg 6-(1H-吡唑-1-基)甲基-5-环丙氧基苯并[d]异恶唑-3-胺。

MS (ESI) M/Z: 271.2 [M+H]⁺.

步骤 H: 将原料 6-(1H-吡唑-1-基)甲基-5-环丙氧基苯并[d]异恶唑-3-胺 (40 mg, 0.15 mmol) 和 7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-磺酰氯 (83 mg, 0.3 mmol) 溶于无水吡啶 (1.0 mL), 微波条件下 100 °C 反应 3 小时。

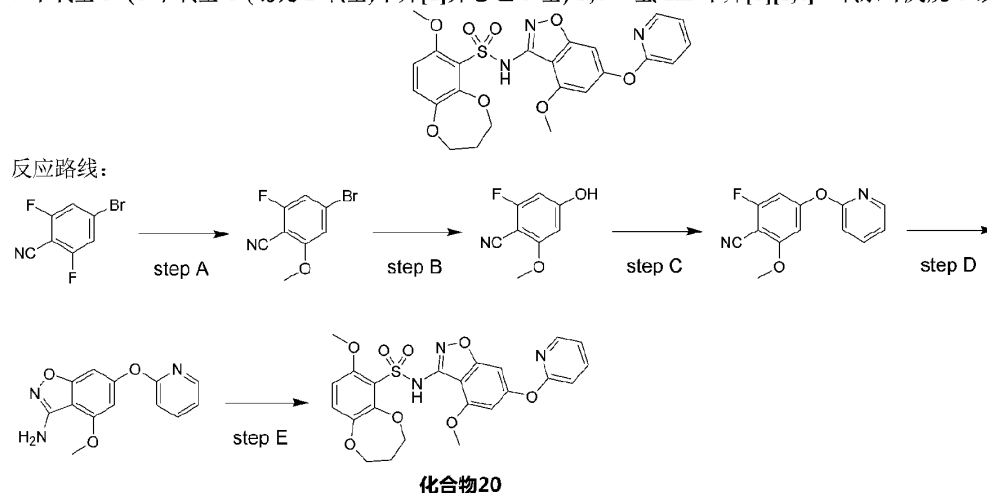
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应体系中加水 (30 mL) 稀释。混合液用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并有机相。有机相先用饱和食盐水 (30 mL×3) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。粗品通过液相制备纯化得到 12.4 mg N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-环丙氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰胺。

MS (ESI) M/Z: 513.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.53 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.29 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.10 – 4.04 (m, 2H), 4.01 – 3.95 (m, 2H), 3.90 – 3.84 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.05 (dd, J = 10.4, 5.2 Hz, 2H), 0.85 (dd, J = 9.6, 3.6 Hz, 2H), 0.71 – 0.65 (m, 2H).

实施例 20:

7-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(吡啶-2-氧基)苯并[d]异恶唑-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰胺



操作步骤:

步骤 A: 将 4-溴-2,6-二氟苯腈 (4.34 g, 20 mmol) 溶于四氢呋喃 (100 mL) 中, 0 °C 加入甲醇钠 (3.7 mL, 20 mmol), 在此温度下反应 1.5 小时。

LC-MS 监测显示原料消失后, 混合液用乙酸乙酯 (100 mL×2 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (100 mL×3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 所得残余物未进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) M/Z: 230.1 [M+H]⁺.

步骤 B: 在氮气保护下, 将 4-溴-2-氟-6-甲氧基苯腈 (4.5 g, 19.65 mmol), 2-二-叔丁膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (2.5 g, 5.89 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二铯 (5.4 g, 5.89 mmol) 和氢氧化钾 (3.3 g, 58.95 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (40 mL) 和水 (40 mL) 中, 反应体系 100°C 搅拌过夜。

LC-MS 监测显示原料消失后, 将反应液用盐酸调 pH 至酸性。混合液用乙酸乙酯 (100 mL×2 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (150 mL×2 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物经硅胶柱层析纯化得到 2 g 2-氟-4-羟基-6-甲氧基苯腈。

MS (ESI) M/Z: 168.1 [M+H]⁺.

步骤 C: 将 2-氟-4-羟基-6-甲氧基苯腈 (0.8 g, 4.79 mmol), 甲磺酸{[(R)-(-)-1[(S)-2-(二环己基膦)二茂铁]乙基-2-丁基膦基}(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)铯(II) (0.44 g, 0.479 mmol), 碳酸铯 (1.56 g, 4.79 mmol), 2-溴吡啶 (1.37 mL, 14.37 mmol) 溶于甲苯 (20 mL) 中。100°C 反应 24 小时。

LC-MS 监测显示原料消失后, 反应液用水 (10 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (20 mL×2 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (20 mL×3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化得到 1.16 g 2-氟-6-甲氧基-4-(吡啶-2-氧基)苯腈。

MS (ESI) M/Z: 245.1 [M+H]⁺.

步骤 D: 将 2-氟-6-甲氧基-4-(吡啶-2-氧基)苯腈 (1.16 g, 4.75 mmol), 碳酸钾 (3.28 g, 23.75 mmol), 乙酰氧膦酸 (1.07 g, 14.26 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (21 mL) 和水 (3 mL) 中。反应体系 60°C 搅拌过夜。

LC-MS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (30 mL×2 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (30 mL×2 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物未进一步纯化得到 0.66 g 4-甲氧基-6-(吡啶-2-氧基)苯并[d]异恶唑-3-胺。

MS (ESI) M/Z: 258.1 [M+H]⁺.

步骤 E: 在氮气保护下, 将 7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰氯 (0.02 g, 0.072 mmol) 和 4-甲氧基-6-(吡啶-2-氧基)苯并[d]异恶唑-3-胺 (0.016 g, 0.06 mmol) 溶于吡啶 (0.5 mL) 中, 该体系在 100°C 微波条件下搅拌 3 小时。

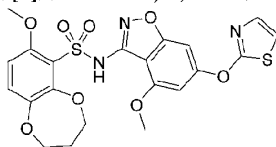
LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入水 (5 mL) 中, 加入乙酸乙酯 (5 mL) 稀释, 用饱和食盐水 (3 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 4/5) 和反相制备 (洗脱剂: 0.01vol% 甲酸的水溶液/乙腈 = 1/1) 得到 2 mg 7-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(吡啶-2-氧基)苯并[d]异恶唑-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰胺。

MS (ESI) M/Z: 500.1 [M+H]⁺.

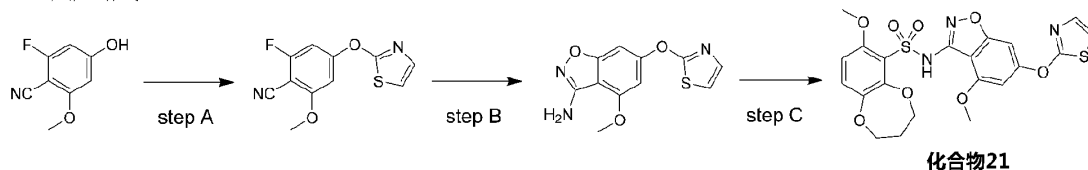
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.20 (dd, J = 5.0, 1.9 Hz, 1H), 7.90 (td, J = 7.7, 2.0 Hz, 1H), 7.27–7.15 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.78 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.04 (dt, J = 28.4, 5.2 Hz, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).

实施例 21:

7-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(噻唑-2-氧基)苯并[d]异恶唑-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰胺



反应路线:



化合物21

操作步骤:

步骤 A: 将 2-氟-4-羟基-6-甲氧基苯腈 (1.0 g, 5.99 mmol), 甲磺酸{[(R)-(-)-1[(S)-2-(二环己基膦)二茂铁]乙基-2-丁基膦基}(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)铯(II) (1.66 g, 1.80 mmol), 碳酸铯 (5.8 g, 17.96 mmol), 2-溴噻唑 (1.64 mL, 17.96 mmol) 溶于甲苯 (20 mL) 中。149°C 反应 24 小时。

LC-MS 监测显示原料消失后, 反应液用水 (10 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (20 mL×2 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (20 mL×3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化得到 0.694 g 2-氟-6-甲氧基-4-(噻唑-2-氧基)苯腈。

MS (ESI) M/Z: 251.1 [M+H]⁺.

步骤 B: 将 2-氟-6-甲氧基-4-(噻唑-2-氧基)苯腈 (0.694 g, 2.78 mmol), 碳酸钾 (1.92 g, 13.88 mmol), 乙酰氧膦酸 (0.625 g, 8.33 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (21 mL) 和水 (3 mL) 中。反应体系 60°C 搅拌过夜。

LC-MS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (30 mL×2 次) 萃取, 合并

有机相，有机相先用饱和食盐水（30mL×2 次）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物未进一步纯化得到 0.31 g 4-甲氧基-6-(噻唑-2-氧基)苯并[d]异恶唑-3-胺。

MS (ESI) M/Z: 264.1 [M+H]⁺.

5 步骤 C：在氮气保护下，将 7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰氯（0.06 g, 0.228 mmol）和 4-甲氧基-6-(噻唑-2-氧基)苯并[d]异恶唑-3-胺（0.05 g, 0.19 mmol）溶于吡啶（0.5 mL）中，该体系在 100 °C 微波条件下搅拌 3 小时。

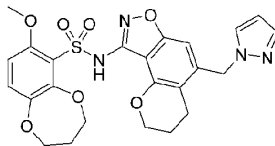
LCMS 监测显示原料反应完全后，反应液加入水（5 mL）中，加入乙酸乙酯（5 mL）稀释，用饱和食盐水（3 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 = 4/5）和反相制备（洗脱剂：0.01vol% 甲酸的水溶液/乙腈 = 1/1）得到 2 mg 7-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(噻唑-2-氧基)苯并[d]异恶唑-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰胺。

MS (ESI) M/Z: 506.0 [M+H]⁺.

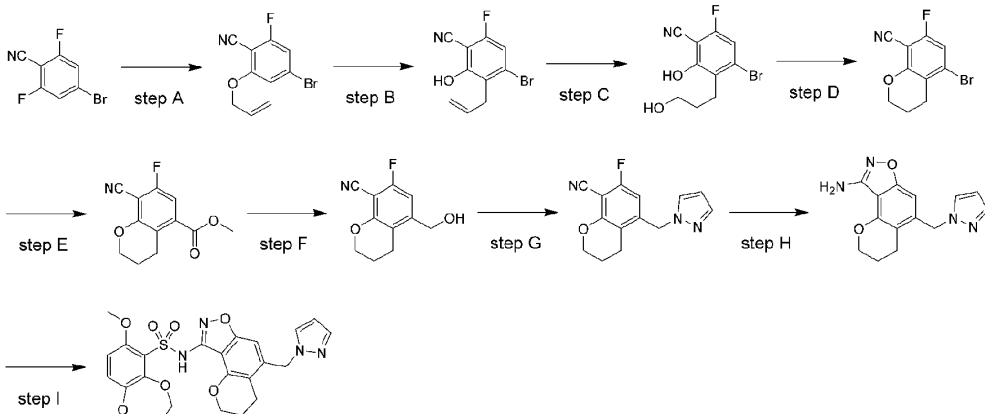
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.36 – 7.28 (m, 2H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 6.87 – 6.73 (m, 2H), 4.05 – 3.96 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.12 – 1.96 (m, 2H).

实施例 22:

15 N-(5-((1H-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2H-苯并吡喃[8,7-d]异恶唑-9-基)-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰胺



反应路线:



化合物22

操作步骤:

20 步骤 A：在氮气保护下，将 4-溴-2,6-二氟苯甲腈（5.0 g, 23.04 mmol）和烯丙醇（1.36 g, 23.54 mmol）溶于四氢呋喃（25 mL）和二氧六环（25 mL）的混合溶液中，在 0 °C 下缓慢加入氢化钠（942 mg, 23.54 mmol, 60wt%），反应液缓慢升温至 25 °C 并继续搅拌 3 小时。

25 LCMS 显示反应完成后，用 1 M 盐酸溶液调节 pH = 3。混合物用乙酸乙酯（100 mL×3）进行萃取。收集有机相后用饱和食盐水（100 mL）进行洗涤并用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干后用柱层析纯化得到 6.3 g 2-(烯丙氧基)-4-溴-6-氟苯甲腈。

MS (ESI) M/Z: 256.0, 258.0 [M+H]⁺.

步骤 B：在氮气保护下，将 2-(烯丙氧基)-4-溴-6-氟苯甲腈（6.3 g, 24.61 mmol）的 1,2-二氯苯（50 mL）溶液在 175 °C 下搅拌 8 小时。

30 LCMS 监测显示大部分原料消失后，反应液降至室温，溶液旋干后用柱层析纯化得到 4.2 g 3-烯丙基-4-溴-6-氟-2-羟基苯甲腈。

MS (ESI) M/Z: 256.0, 258.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.49 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.87 – 5.77 (m, 1H), 5.04 – 5.01 (m, 1H), 4.92 – 4.87 (m, 1H), 3.52 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H).

35 步骤 C：在氮气保护下，0 °C 下向 3-烯丙基-4-溴-6-氟-2-羟基苯甲腈（4.2 g, 16.41 mmol）的四氢呋喃溶液中缓慢滴加硼烷-四氢呋喃络合物（18.1 mL, 18.07 mmol, 1M 溶于四氢呋喃）。在 0 °C 下搅拌 1 小时后，加入 30wt% 过氧化氢溶液（50 mL）和饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）并在 0 °C 下搅拌 1 小时。

LCMS 显示反应完成后,将混合物在 0°C 下用饱和硫代硫酸钠水溶液淬灭并用浓盐酸酸化至 pH=2,乙酸乙酯(100 mL×3)进行萃取。收集有机相后用饱和食盐水(100 mL)进行洗涤并用无水硫酸钠干燥。过滤,旋去溶剂后用柱层析纯化得到 2.7 g 4-溴-6-氟-2-羟基-3-(3-羟丙基)苄腈。

MS (ESI) M/Z: 274.0 [M+H]⁺。

步骤 D: 在氮气保护下,冰浴下向 4-溴-6-氟-2-羟基-3-(3-羟丙基)苄腈(2.7 g, 9.85 mmol)与三苯基膦(2.58 g, 9.85 mmol)的无水四氢呋喃溶液(100 mL)中缓慢滴加偶氮二甲酸二乙酯(1.43 mL, 9.85 mmol),反应液在 0°C 搅拌反应 0.5 小时。

LCMS 显示反应完成后,向反应液中加入(50 mL)饱和氯化铵水溶液淬灭,用乙酸乙酯溶液萃取(100 mL×3),用饱和氯化钠溶液洗涤(100 mL),无水硫酸钠干燥,过滤,旋去溶剂后用柱层析纯化得到 1.5 g 5-溴-7-氟色满-8-腈。

MS (ESI) M/Z: 256.0, 258.0 [M+H]⁺。

步骤 E: 将 5-溴-7-氟色满-8-腈(1.5 g, 5.86 mmol)溶于甲醇(30 mL)中,并加入醋酸钨(263 mg, 1.17 mmol)及三乙胺(2.44 mL, 17.58 mmol),与一氧化碳气球抽换气三次后,反应液在一氧化碳气氛下 65°C 搅拌 16 小时。

LCMS 监测反应完后,减压浓缩除去甲醇,加入乙酸乙酯溶液(30 mL)和水(50 mL),用乙酸乙酯溶液萃取(50 mL×3),饱和氯化钠溶液洗涤(100 mL),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,用硅胶柱层析纯化所得残余物,得到 1.0 g 目标产物 8-氟基-7-氟色满-5-羧酸甲酯。

MS (ESI) M/Z: 236.1 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.32 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.45 – 4.31 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.92 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.99 – 1.90 (m, 2H)。

步骤 F: 在氮气保护下,将 8-氟基-7-氟色满-5-羧酸甲酯(800 mg, 3.40 mmol)溶于无水四氢呋喃(15 mL)中,0°C 下缓慢滴加硼氢化锂(3.40 mL, 6.80 mmol, 2M 溶于四氢呋喃)后,反应液在 0°C 下搅拌反应 1 小时。

LCMS 监测反应完后,0°C 下向反应液中缓慢滴加 20 mL 水,用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取,饱和氯化钠溶液(100 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得到目标产物 700 mg 7-氟-5-(羟甲基)色满-8-腈。

MS (ESI) M/Z: 208.1 [M+H]⁺。

步骤 G: 在氮气保护下,将 7-氟-5-(羟甲基)色满-8-腈(700 mg, 3.38 mmol),1-(甲基磺酰基)-1H-吡唑(593 mg, 4.06 mmol)和碳酸铯(1.65 g, 5.07 mmol)溶于乙腈(10 mL)中,该体系在 70°C 下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后,反应液加入乙酸乙酯(30 mL)中,过滤,乙酸乙酯(50 mL)洗涤滤饼,滤液减压浓缩。用硅胶柱层析纯化所得残余物,得到目标产物 546 mg 5-((1H-吡唑-1-基)甲基)-7-氟色满-8-腈。

MS (ESI) M/Z: 258.1 [M+H]⁺。

步骤 H: 在氮气保护下,将 *N*-羟基乙酰胺(478 mg, 6.37 mmol)和叔丁醇钾(714 mg, 6.37 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)中,该体系在室温下搅拌 1 小时,加入 5-((1H-吡唑-1-基)甲基)-7-氟色满-8-腈(546 mg, 2.12 mmol),该体系在 60°C 下搅拌 6 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后,反应液加入水(30 mL)中淬灭,加入乙酸乙酯(50 mL×3)萃取,用饱和食盐水(50 mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。用硅胶柱层析纯化所得残余物,得到目标产物 50 mg 5-((1H-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2H-苯并吡喃[8,7-*d*]异恶唑-9-胺。

MS (ESI) M/Z: 271.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.78 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.33 – 6.31 (m, 2H), 5.86 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.31 – 4.17 (m, 2H), 2.67 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.06 – 1.92 (m, 2H)。

步骤 I: 在氮气保护下,将 5-((1H-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2H-苯并吡喃[8,7-*d*]异恶唑-9-胺(50 mg, 0.18 mmol)和 7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-磺酰氯(78 mg, 0.28 mmol)溶于无水吡啶(1 mL)中。该反应体系在 100°C 下搅拌反应 16 小时。

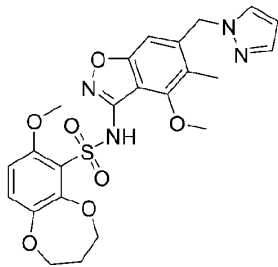
LCMS 监测反应完后,向反应液中加入 5 mL 水淬灭反应,用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取,用饱和氯化铵溶液(50 mL×3)和饱和氯化钠溶液(50 mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,所得残余物用反相制备纯化得到目标产物 32.4 mg *N*-(5-((1H-吡唑-1-基)甲基)-3,4-二氢-2H-苯并吡喃[8,7-*d*]异恶唑-9-基)-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰胺。

MS (ESI) M/Z: 513.2 [M+H]⁺。

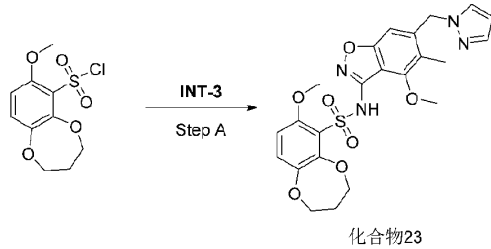
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.74 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.32 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.21 – 4.15 (m, 2H), 4.12 – 4.06 (m, 2H), 4.02 – 3.97 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.69 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.05 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.02 – 1.96 (m, 2H)。

实施例 23:

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基-5-甲基苯[d]异恶唑-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环-6-磺酰胺



反应路线:



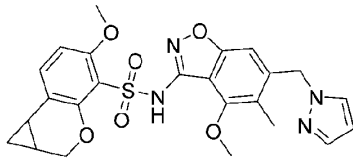
化合物23

操作步骤:

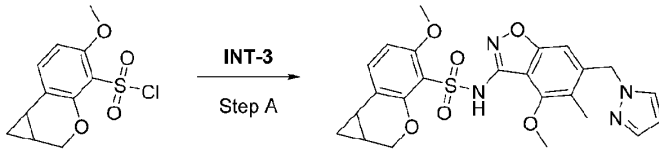
- 5 **步骤 A:** 向 4-甲氧基-5-甲基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并恶唑-3-胺 (30 mg, 0.12 mmol) 的吡啶 (1 mL) 溶液中加入 7-甲氧基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并二氧杂环己烷-6-磺酰氯 (66.89 mg, 0.24 mmol), 微波 100℃ 反应 3 小时。LCMS 显示原料剩余, 有目标峰生成。减压浓缩除掉溶剂, 经制备分离纯化得到 3 mg N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基-5-甲基苯并[d]异恶唑-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环-6-磺酰胺。
- 10 MS (ESI) M/Z: 501.1 [M+H]⁺.
 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.30 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.89 (d, J = 16.7 Hz, 4H), 3.56 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.94 (s, 2H).

实施例 24:

- 15 N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基-5-甲基苯并[d]异恶唑-3-基)-5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙并[c]苯并吡喃-4-磺酰胺



反应路线:



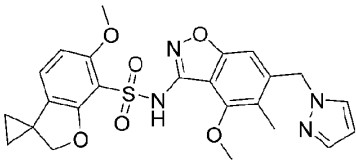
化合物24

操作步骤:

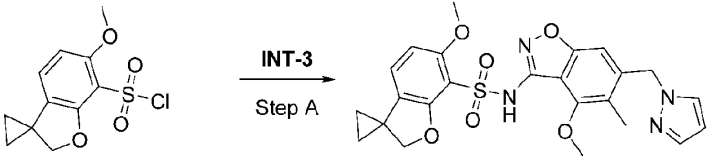
- 20 **步骤 A:** 向 4-甲氧基-5-甲基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并恶唑-3-胺 (20 mg, 0.077 mmol) 的吡啶 (0.3 mL) 溶液中加入 9-甲氧基-6-氧杂三环[5.4.0.0^{2,4}]-十一烷-1(7), 8,10-三烯-8-磺酰氯 (31.73 mg, 0.12 mmol), 微波 100℃ 反应 6 小时。LCMS 显示原料消耗, 有目标峰生成。减压浓缩除掉溶剂, 经制备分离纯化得到 13 mg N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基-5-甲基苯并[d]异恶唑-3-基)-5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙并[c]苯并吡喃-4-磺酰胺。
- 25 MS (ESI) M/Z: 497.1[M+H]⁺.
 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.23 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.32 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.76 (d, J = 34.1 Hz, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.02 (s, 1H), 1.75 (s, 1H), 0.96 (s, 1H), 0.73 (q, J = 4.6 Hz, 1H).

实施例 25:

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基-5-甲基苯并[d]异恶唑-3-基)-6-甲氧基-2H-螺[苯并吡喃-3,1'-环丙烷]-7-磺酰胺



反应路线:



化合物25

操作步骤:

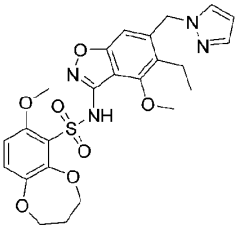
5 步骤 A: 向 4-甲氧基-5-甲基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并恶唑-3-胺 (20 mg, 0.077 mmol) 的吡啶(0.3 mL)溶液中加入 6-甲氧基-2H-螺[1-苯并咪唑-3,1'-环丙烷]-7-磺酰氯(25.38 mg, 0.092 mmol), 微波 100 °C 反应 6 小时。LCMS 显示原料有剩余, 有目标分子峰生成。减压浓缩除掉溶剂, 经制备分离纯化得到 8 mg N-(6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-4-甲氧基-5-甲基苯并[d]异噁唑-3-基)-6-甲氧基-2H-螺[苯并咪唑-3,1'-环丙烷]-7-磺酰胺。

MS (ESI) M/Z: 497.1 [M+H]⁺.

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.28 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.32 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.01 (d, J = 12.2 Hz, 4H).

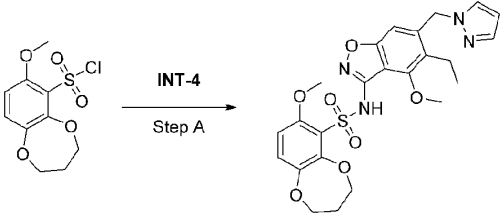
实施例 26:

N-(6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-5-乙基-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环-6-磺酰胺



15

反应路线:



化合物26

操作步骤:

20 步骤 A: 向 5-乙基-4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并恶唑-3-胺(20 mg, 0.073 mmol)的吡啶 (1mL)溶液中加入 7-甲氧基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并二氧杂环己烷-6-磺酰氯(61.04 mg, 0.22 mmol), 微波 100 °C 反应 3 小时。LCMS 显示有目标峰生成, 减压浓缩除掉溶剂, 经制备分离纯化得到产品 13 mg N-(6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-5-乙基-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环-6-磺酰胺。

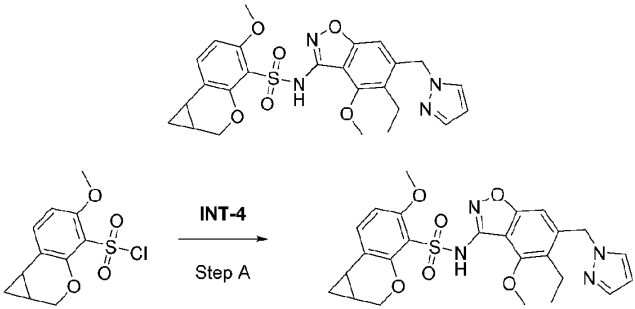
MS (ESI) M/Z: 515.2[M+H]⁺.

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.50 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.03 (s, 5H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.06 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.02 (s, 3H).

实施例 27:

N-(6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-5-乙基-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-5-甲氧基-1,1a, 2,7b-四氢环丙并[c]苯并吡喃-4-磺酰胺

反应路线:



化合物27

操作步骤:

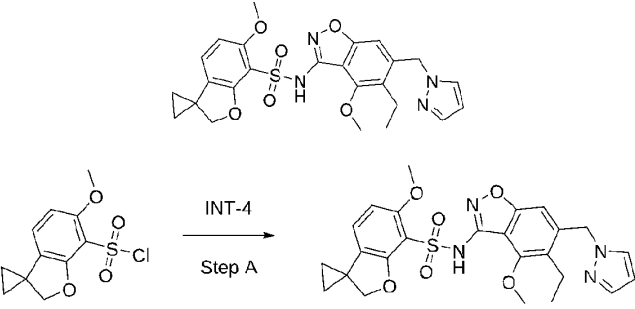
- 5 步骤 A: 向 5-乙基-4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并恶唑-3-胺(20 mg, 0.073 mmol)的吡啶 (0.3 mL)溶液中加入 5-甲氧基-1,1a, 2,7b-四氢环丙并[c]苯并吡喃-4-磺酰氯 (30.08 mg, 0.11 mmol), 微波 100 °C 反应 6 小时。LCMS 显示原料剩余, 有目标峰生成。减压浓缩除掉溶剂, 残余物经制备分离纯化得到 12 mg N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-乙基-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-5-甲氧基-1,1a, 2,7b-四氢环丙并[c]苯并吡喃-4-磺酰胺。
- 10 MS (ESI) M/Z: 511.2 [M+H]⁺.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.35 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.51 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 6.71 (s, 2H), 6.31 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.70 (s, 4H), 2.74 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.74 (s, 1H), 1.01 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 0.73 (q, J = 4.6 Hz, 1H).

实施例 28:

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-乙基-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-6-甲氧基-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-7-磺酰胺

15

反应路线:



化合物28

操作步骤:

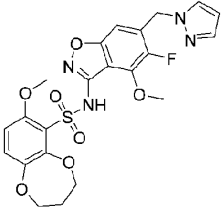
- 20 步骤 A: 向 5-乙基-4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并恶唑-3-胺(20 mg, 0.073 mmol)的吡啶 (0.3mL)溶液中加入 6-甲氧基-2H-螺[1-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-7-磺酰氯 (24.07 mg, 0.088 mmol), 微波 100 °C 反应 6 小时。LCMS 显示原料剩余, 有目标峰生成。减压浓缩除掉溶剂, 经制备分离纯化得到 8 mg N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-乙基-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-6-甲氧基-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-7-磺酰胺。
- 25 MS (ESI) M/Z: 511.2[M+H]⁺.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 (s, 1H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 125.0 Hz, 3H), 6.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.75 – 2.67 (m, 2H), 0.97 (d, J = 11.3 Hz, 7H).

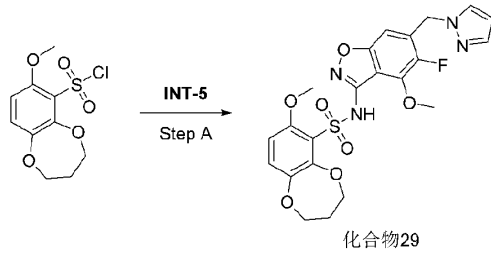
实施例 29:

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-氟-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环-6-磺酰胺

30

反应路线:





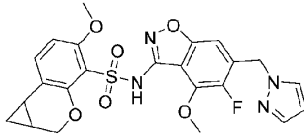
操作步骤:

5 步骤 A: 向 5-氟-4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并恶唑-3-胺(60 mg, 0.23 mmol)的吡啶 (1mL)溶液中加入 7-甲氧基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并二氧杂环己烷-6-磺酰氯 (76.92 mg, 0.28 mmol), 微波 100 °C 反应 3 小时。LCMS 显示原料消耗完, 有产物峰。减压浓缩除掉溶剂, 经制备分离纯化得到 35 mg N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-氟-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环-6-磺酰胺。

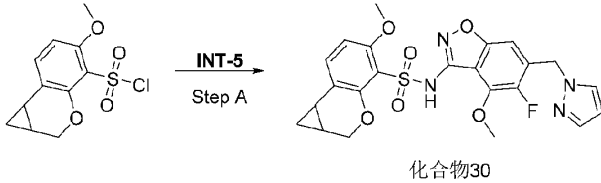
10 MS (ESI) M/Z: 505.1[M+H]⁺.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.36 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.80 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.04 (d, J = 19.0 Hz, 7H), 3.71 (s, 3H), 2.06 (d, J = 10.2 Hz, 2H).

实施例 30:

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-氟-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-5-甲氧基-1,1a, 2,7b-四氢环丙并[c]苯并吡喃-4-磺酰胺



15 反应路线:

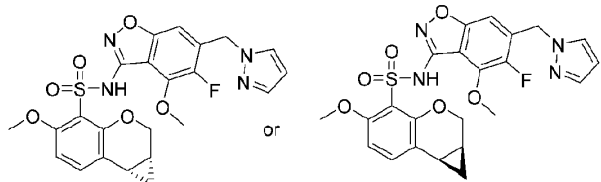


操作步骤:

20 步骤 A: 向 5-氟-4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并恶唑-3-胺 (20 mg, 0.076mmol)的吡啶 (0.3 mL)溶液中加入 5-甲氧基-1,1a, 2,7b-四氢环丙烷并[c]苯并吡喃-4-磺酰氯 (31.32 mg, 0.11mmol), 微波 100 °C 反应 6 小时。LCMS 显示原料消耗, 有目标峰生成, 减压浓缩除掉溶剂, 残余物经制备分离纯化得到 8 mg N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-氟-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-5-甲氧基-1,1a, 2,7b-四氢环丙并[c]苯并吡喃-4-磺酰胺。

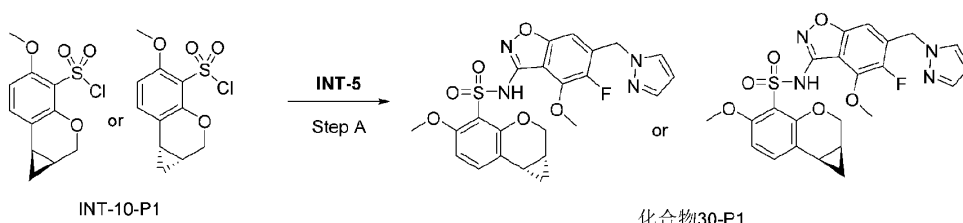
25 MS (ESI) M/Z: 501.1[M+H]⁺.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.73 (d, J = 55.8 Hz, 2H), 6.30 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.07 (s, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.52 (s, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.71 (s, 1H), 0.93 (s, 1H), 0.71 (q, J = 4.6 Hz, 1H).

(1aR, 7bS)-N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-氟-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙烷[c]苯并吡喃-4-磺酰胺/(1aS, 7bR)-N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-氟-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙烷[c]苯并吡喃-4-磺酰胺



化合物30-P1

30 反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 向 5-氟-4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并恶唑-3-胺 (20 mg, 0.076 mmol) 的吡啶 (0.5 mL) 溶液中加入 INT-10-P1 (31.32 mg, 0.11 mmol), 微波 100 °C 反应 6 小时。LCMS 显示原料有剩余, 有目标峰生成。减压浓缩

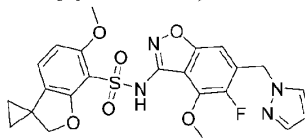
5 除掉溶剂, 经制备分离纯化得到 9 mg 化合物 30-P1。

MS (ESI) M/Z: 501.1 [M+H]⁺。

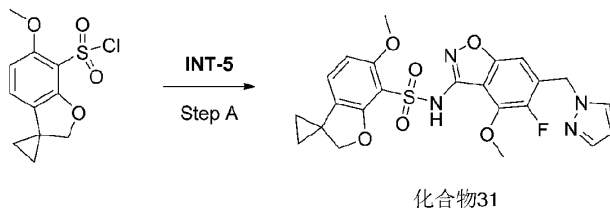
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.21 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.55 – 7.35 (m, 2H), 6.79 (d, J = 73.5 Hz, 2H), 6.30 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.24 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.70 (s, 4H), 2.01 (s, 1H), 1.74 (s, 1H), 0.95 (s, 1H), 0.71 (q, J = 4.6 Hz, 1H)。

10 实施例 31:

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-氟-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-6-甲氧基-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-7-磺酰胺



反应路线:



15 操作步骤:

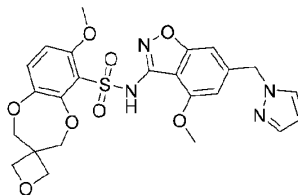
步骤 A: 向 5-氟-4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并恶唑-3-胺 (20 mg, 0.076 mmol) 的吡啶 (0.3 mL) 溶液中加入 6-甲氧基-2H-螺[1-苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-7-磺酰氯 (31.32 mg, 0.11 mmol), 微波 100 °C 反应 6 小时。LCMS 显示原料消耗, 有目标峰生成。减压浓缩除掉溶剂, 经制备分离纯化得到 6 mg N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-氟-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-6-甲氧基-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-7-磺酰胺。

20 MS (ESI) M/Z: 501.1 [M+H]⁺。

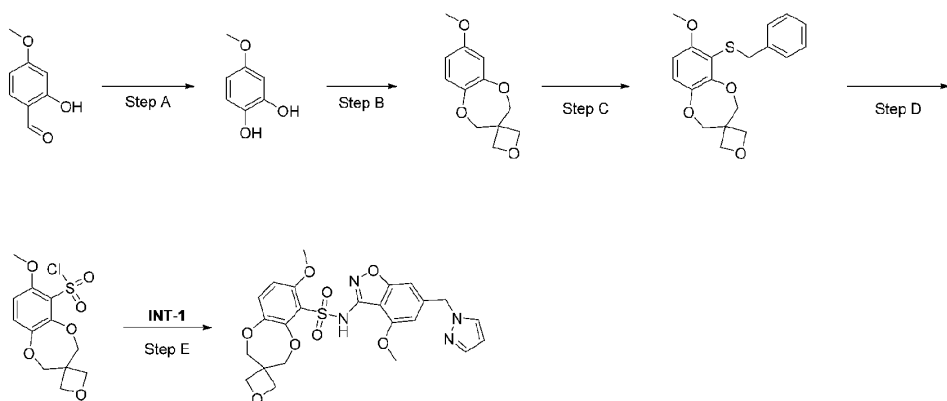
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.30 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 1.10 – 0.90 (m, 4H)。

25 实施例 32:

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-7-甲氧基-2H,4H-螺[苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-3,3'-氧杂环丁烷]-6-磺酰胺



反应路线:



化合物32

操作步骤:

步骤 A: 0 °C 下, 向 2-羟基-4-甲氧基苯甲醛 (5 g, 32.86 mmol) 的四氢呋喃 (125 mL) 和水 (50 mL) 溶液中加入过碳酸钠 (2:3) (5.16 g, 16.43 mmol), 然后 25 °C 反应 1 小时。LCMS 显示原料消失, 有目标峰生成。用 6M 的盐酸调节 pH 至 2-3, 然后用乙酸乙酯(150mL×2)萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 再经柱层析纯化得到 3.8 g 4-甲氧基-1,2-二醇。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H)。

步骤 B: 向 4-甲氧基-1,2-二醇 (2 g, 14.27 mmol), 3,3-双(溴甲基)氧杂环丁烷 (5221.11 mg, 21.41 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (40 mL) 溶液中加入碳酸钾 (5916.77 mg, 42.81 mmol) 和碘化钾 (236.88 mg, 1.43 mmol), 然后 100 °C 下, 搅拌 5 小时。LCMS 显示主峰为目标峰。向反应液中加入水 80mL, 然后用乙酸乙酯(40mL×2)萃取, 合并有机相, 有机相经饱和食盐水(40mL)洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 再经柱层析纯化得到 2.1 g 7-甲氧基-2,4-二氢螺[1,5-苯并二氧杂环庚烷-3,3'-氧杂环丁烷]。

MS (ESI) *M/Z*: 223.1 [*M*+H]⁺。

步骤 C: 0 °C 下, 向 7-甲氧基-2,4-二氢螺[1,5-苯并二氧杂环庚烷-3,3'-氧杂环丁烷] (1000 mg, 4.50 mmol) 和 N,N,N',N'-四甲基乙二胺 (575.19 mg, 4.95 mmol) 的四氢呋喃 (15 mL) 溶液中滴加正丁基锂 (319.98 mg, 5.00 mmol), 0 °C 反应 1 小时。降温至 -70 °C, 将[(苄基二硫基)甲基]苯 (1219.63 mg, 4.95 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液加入到反应液中, -70 °C 反应 0.5 小时, 升温至室温, 然后搅拌 1 小时。LCMS 显示主峰未目标分子峰。0 °C 下, 向反应液中加入 5mL 饱和氯化铵和 20mL 水, 然后用乙酸乙酯(20mL×2)萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水(洗涤), 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 再经柱层析纯化得到产品 1.4 g 6-(苄基硫基)-7-甲氧基-2,4-二氢螺[1,5-苯并二氧杂环庚烷-3,3'-氧杂环丁烷]。

MS (ESI) *M/Z*: 345.1 [*M*+H]⁺。

步骤 D: 0 °C 下, 向 6-(苄基硫基)-7-甲氧基-2,4-二氢螺[1,5-苯并二氧杂环庚烷-3,3'-氧杂环丁烷] (150 mg, 0.44 mmol) 的醋酸 (5 mL) 和水 (0.5 mL) 溶液中加入 N-氯代丁二酰亚胺 (176.26 mg, 1.32 mmol), 在 0-10 °C 下搅拌 1 小时。薄层层析法(石油醚:乙酸乙酯=2:1)显示原料消失, 有新点生成, 新点与小试产物极性一致。向反应液中加入水 10mL, 然后用乙酸乙酯(5mL×2)萃取, 合并有机相, 有机相经饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 再经柱层析纯化得到 75 mg 7-甲氧基-2,4-二氢螺[1,5-苯并二氧杂环庚烷-3,3'-氧杂环丁烷]-6-磺酰氯。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.23 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)。

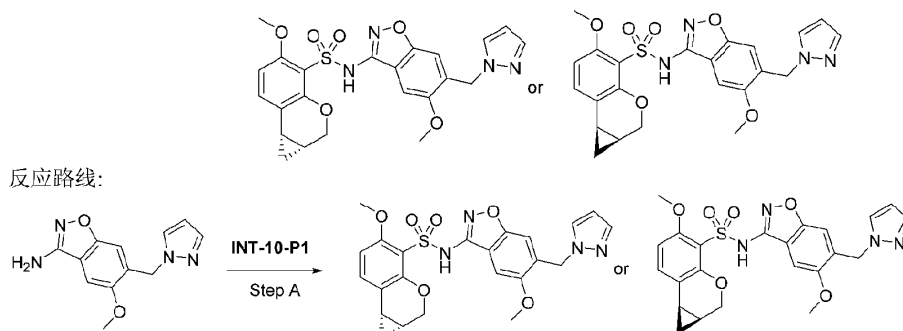
步骤 E: 向 4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并恶唑-3-胺 (20 mg, 0.082 mmol) 的吡啶 (0.5 mL) 溶液中加入 7-甲氧基-2,4-二氢螺[1,5-苯并二氧杂环庚烷-3,3'-氧杂环丁烷]-6-磺酰氯 (39.45 mg, 0.12 mmol), 100 °C 搅拌 12 小时。LCMS 显示有目标峰生成。减压浓缩, 再经制备分离纯化得到产品 3.3 mg N-(6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-7-甲氧基-2H,4H-螺[苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-3,3'-氧杂环丁烷]-6-磺酰胺。

MS (ESI) *M/Z*: 529.2 [*M*+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.67 – 6.55 (m, 3H), 6.28 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.32 (s, 4H), 4.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.59 (s, 3H)。

实施例 33:

(1aR, 7bS)-N-(6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-5-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-5-甲氧基-1,1a, 2,7b-四氢环丙并[c]苯并吡喃-4-磺酰胺/(1aS, 7bR)-N-(6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-5-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-5-甲氧基-1,1a, 2,7b-四氢环丙并[c]苯并吡喃-4-磺酰胺



化合物33

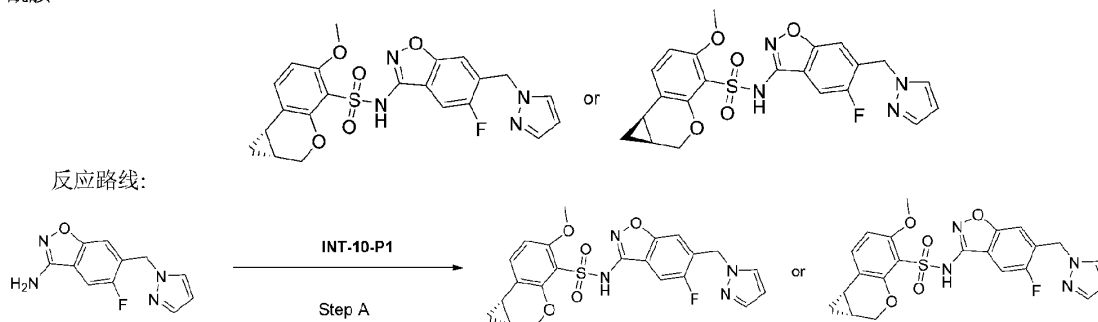
操作步骤:

- 5 **步骤 A:** 向 5-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并恶唑-3-胺 (15 mg, 0.061 mmol,) 的吡啶 (0.5 mL) 溶液中加入 (1aR, 7bS)-5-甲氧基-1,1a, 2,7b-四氢环丙烷并[c]苯并吡喃-4-磺酰氯 (25.14 mg, 0.091 mmol), 微波 100 °C 反应 6 小时。薄层层析法显示原料消失, 有新点生成。减压浓缩除掉溶剂, 经制备分离纯化得到 21 mg (1aR, 7bS)-N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-5-甲氧基-1,1a, 2,7b-四氢环丙并[c]苯并吡喃-4-磺酰胺。

- 10 MS (ESI) M/Z: 483.1 [M+H]⁺.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.35 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.30 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.47 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.98 (td, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 0.93 (q, J = 3.8 Hz, 1H), 0.64 (q, J = 4.7 Hz, 1H).

实施例 34:

- 15 **(1aR,7bS)-N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-氟苯并[d]异恶唑-3-基)-5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙基[c]苯并吡喃-4-磺酰胺**
(1aS,7bR)-N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-氟苯并[d]异恶唑-3-基)-5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙基[c]苯并吡喃-4-磺酰胺



反应路线:

化合物34

操作步骤:

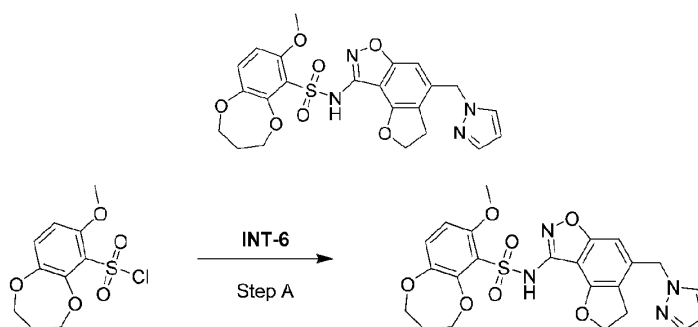
- 20 **步骤 A:** 在氮气保护下, 将 6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-氟苯并[d]异恶唑-3-胺 (9 mg, 0.039 mmol) 和 (1aR, 7bS)-5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙烷并[c]苯并吡喃-4-磺酰氯 (16 mg, 0.058 mmol) 溶于吡啶 (0.4 mL) 中, 该体系在 100 °C 微波条件下搅拌 6 小时。LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入水 (5 mL) 中, 加入乙酸乙酯 (5 mL) 稀释, 用饱和食盐水 (3 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析和反相制备得到 18 mg (1aR,7bS)-N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-氟苯并[d]异恶唑-3-基)-5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙基[c]苯并吡喃-4-磺酰胺。

- 25 MS (ESI) M/Z: 471.1 [M+H]⁺.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.56 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.30 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.00 (dd, J = 15.6, 8.2 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 0.98–0.88 (m, 1H), 0.66 (d, J = 4.9 Hz, 1H).

- 30 **实施例 35:**

N-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-d]异恶唑-8-基)-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰胺

反应路线:



化合物35

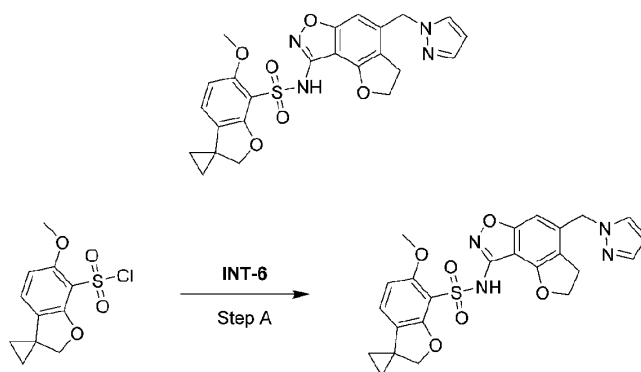
操作步骤:

- 5 步骤 A: 在氮气保护下, 将 4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-d]异恶唑-8-胺(8 mg, 0.031 mmol) 和 7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰氯 (20 mg, 0.072 mmol) 溶于吡啶(0.4 mL)中, 该体系在 100 °C 微波条件下搅拌 6 小时。LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入水(5 mL)中, 加入乙酸乙酯(5 mL)稀释, 用饱和食盐水(3 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析和反相制备得到 6 mg N-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-d]异恶唑-8-基)-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰胺。
- 10 MS (ESI) M/Z: 499.1[M+H]⁺.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.68 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.71 (d, *J* = 33.6 Hz, 2H), 6.35 – 6.23 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.68 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.14 – 3.01 (m, 2H), 2.00 (dd, *J* = 13.8, 6.8 Hz, 2H).

实施例 36:

- 15 N-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-d]异恶唑-8-基)-6-甲氧基-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-7-磺酰胺

反应路线:



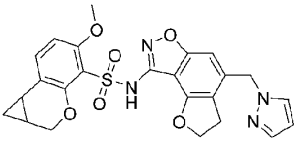
化合物36

操作步骤:

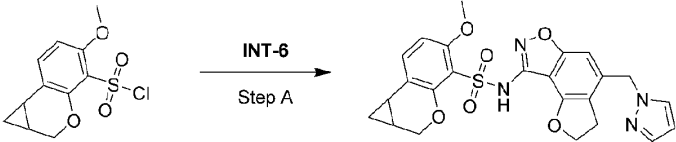
- 20 步骤 A: 在氮气保护下, 将 4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-d]异恶唑-8-胺(12 mg, 0.047 mmol) 和 6-甲氧基-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-7-磺酰氯 (26 mg, 0.095 mmol) 溶于吡啶(0.4 mL)中, 该体系在 100 °C 微波条件下搅拌 6 小时。LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入水(5 mL)中, 加入乙酸乙酯(5 mL)稀释, 用饱和食盐水(3 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析和反相制备得到 N-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-d]异恶唑-8-基)-6-甲氧基-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-7-磺酰胺 8 mg。
- 25 MS (ESI) M/Z: 495.1[M+H]⁺.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.59 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.30 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.70 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.09 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 1.00 (d, *J* = 12.4 Hz, 4H).

实施例 37:

- 30 N-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-d]异恶唑-8-基)-5-甲氧基-1,1a, 2,7b-四氢环丙并[c]苯并吡喃-4-磺酰胺



反应路线:



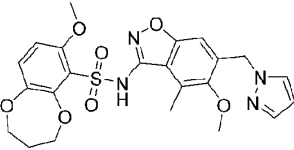
化合物37

操作步骤:

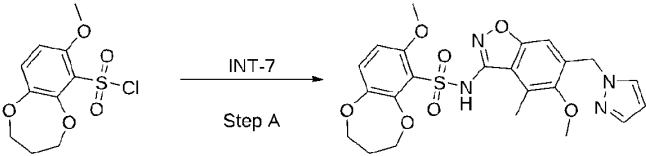
- 5 步骤 A:在氮气保护下, 将 4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-d]异恶唑-8-胺(12 mg, 0.047 mmol) 和 5-甲氧基-1,1a, 2,7b-四氢环丙并[c]苯并吡喃-4-磺酰氯 (26 mg, 0.095 mmol) 溶于吡啶(0.4 mL)中, 该体系在 100 度微波条件下搅拌 6 小时。LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入水(5 mL)中, 加入乙酸乙酯(5 mL)稀释, 用饱和食盐水(3 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析和反相制备得到 N-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃并[7,6-d]异恶唑-8-基)-5-甲氧基-1,1a, 2,7b-四氢环丙并[c]苯并吡喃-4-磺酰胺 10 mg。
- 10 MS (ESI) M/Z: 495.1 [M+H]⁺.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.82 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.72 – 6.50 (m, 2H), 6.30 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.70 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.16 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.64 – 3.49 (m, 1H), 3.09 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 1.99 (q, *J* = 4.4 Hz, 1H), 1.72 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 0.94 (td, *J* = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 0.72 (q, *J* = 4.6 Hz, 1H).

实施例 38:

- 15 N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-甲氧基-4-甲基苯并[d]异恶唑-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰胺



反应路线:



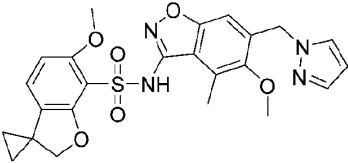
化合物38

操作步骤:

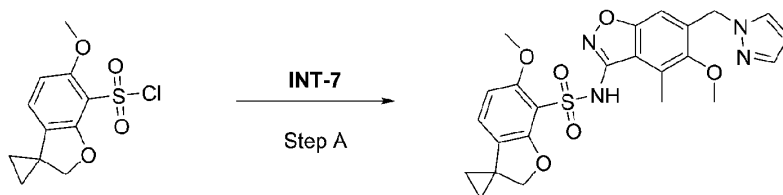
- 20 步骤 A:在氮气保护下, 将 6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-甲氧基-4-甲基苯并[d]异恶唑-3-胺(20 mg, 0.077 mmol) 和 7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰氯 (0.042 g, 0.15 mmol) 溶于吡啶(0.5 mL)中, 该体系在 100 °C 微波条件下搅拌 6 小时。LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入水(5 mL)中, 加入乙酸乙酯(5 mL)稀释, 用饱和食盐水(3 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析和反相制备得到 20 mg 7N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-甲氧基-4-甲基苯并[d]异恶唑-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰胺。
- 25 MS (ESI) M/Z: 497.1 [M+H]⁺.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.29 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.31 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.26 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 3.0 Hz, 6H), 2.56 (s, 3H), 2.10 – 1.96 (m, 2H), 1.77 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 0.99 (q, *J* = 3.9 Hz, 1H), 0.75 (q, *J* = 4.7 Hz, 1H).

实施例 39:

- 30 N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-甲氧基-4-甲基苯并[d]异恶唑-3-基)-6-甲氧基-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-7-磺酰胺



反应路线:



化合物39

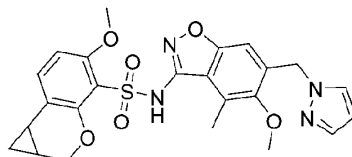
操作步骤:

- 5 步骤 A: 在氮气保护下, 将 6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-甲氧基-4-甲基苯并[d]异恶唑-3-胺(20 mg, 0.077 mmol)和 6-甲
氧基-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-7-磺酰氯 (0.042 g, 0.15 mmol)溶于吡啶(0.5 mL)中, 该体系在 100℃微波条件下搅拌
6 小时。LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入水(5 mL)中, 加入乙酸乙酯(5 mL)稀释, 用饱和食盐水(3 mL)
洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析和反相制备得到 20 mg N-(6-((1H-吡唑-1-基)
甲基)-5-甲氧基-4-甲基苯并[d]异恶唑-3-基)-6-甲氧基-2H-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-7-磺酰胺。

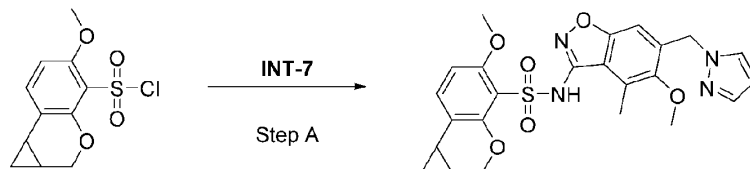
- 10 MS (ESI) M/Z: 497.1[M+H]⁺.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.39 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.95 – 6.85 (m, 2H),
6.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.31 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.69 (d, *J* = 2.9 Hz, 6H), 2.54 (s, 3H), 1.01 (dd, *J*
= 7.6, 2.2 Hz, 4H).

实施例 40:

- 15 N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-甲氧基-4-甲基苯并[d]异恶唑-3-基)-5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙基[c]苯并吡喃-4-磺
酰胺



反应路线:



化合物40

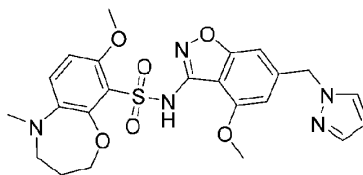
操作步骤:

- 20 步骤 A: 在氮气保护下, 将 6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-甲氧基-4-甲基苯并[d]异恶唑-3-胺(20 mg, 0.077 mmol)和 5-甲
氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙基-4-苯磺酰氯 (0.042 g, 0.15 mmol)溶于吡啶(0.5 mL)中, 该体系在 100 °C微波条件下搅拌 6
小时。LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入水(5 mL)中, 加入乙酸乙酯(5 mL)稀释, 用饱和食盐水(3 mL)洗
涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析和反相制备得到 18 mg N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-
甲氧基-4-甲基苯并[d]异恶唑-3-基)-5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙基[c]苯并吡喃-4-磺酰胺。

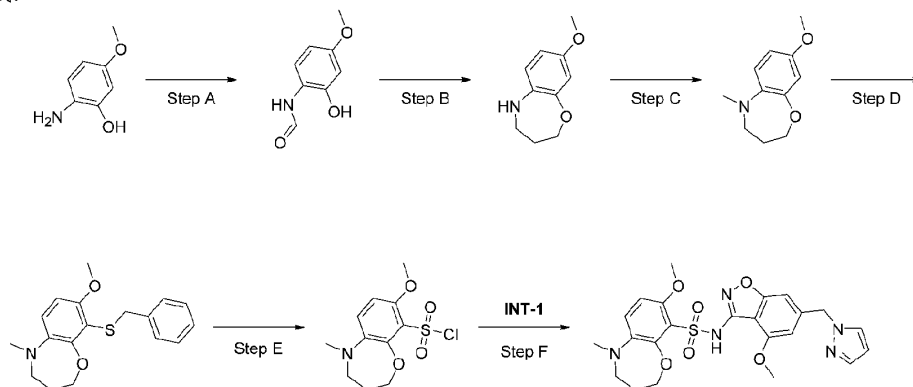
- 25 MS (ESI) M/Z: 497.1 [M+H]⁺.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.29 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.5 Hz,
1H), 6.88 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.31 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.26 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 3.0 Hz,
6H), 2.56 (s, 3H), 2.10 – 1.96 (m, 2H), 1.77 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 0.99 (q, *J* = 3.9 Hz, 1H), 0.75 (q, *J* = 4.7 Hz, 1H).

实施例 41:

- 30 N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-8-甲氧基-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂卓-9-磺
酰胺



反应路线:



化合物41

操作步骤:

5 步骤 A: 在氮气保护下, 将 2-氨基-5-甲氧基苯酚 (2 g, 14.39 mmol) 溶于甲酸 (20 mL) 中, 加入甲酸钠 (988 mg, 14.5 mmol), 升至 90 °C 反应 16 小时。LCMS 监测反应, 反应结束后用乙酸乙酯 (60 mL) 和水 (60 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析用石油醚/乙酸乙酯=3/1 得到 1.8 g N-(2-羟基-4-甲氧基苯基) 甲酰胺。

MS (ESI) M/Z: 168.1 [M+H]⁺.

10 步骤 B: 将 N-(2-羟基-4-甲氧基苯基) 甲酰胺 (1.8 g, 10.78 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 加入氢化钠 (2.59 g, 107.8 mmol, 60wt%) 反应 10 分钟, 后加入 1,3-二溴丙烷 (1.64 mL, 16.17 mmol), 120 °C 反应 12 小时。LCMS 监测反应, 原料消耗完后将反应液用水淬灭, 乙酸乙酯 (60 mL) 和水 (60 mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥。石油醚/乙酸乙酯=3/1 进行柱层析, 得到 400 mg 8-甲氧基-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂卓。

MS (ESI) M/Z: 180.1 [M+H]⁺.

15 步骤 C: 冰浴条件下向 8-甲氧基-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂卓 (350 mg, 1.944 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中加入氢化钠 (117 mg, 4.86 mmol, 60wt%), 10 分钟后加入碘甲烷 (121 μL, 2.92 mmol), 常温反应 3 小时。薄层层析法显示原料全部转化为产物后, 将反应液减压蒸馏, 得到残渣用乙酸乙酯 (20 mL) 和水 (20 mL) 萃取, 饱和食盐水洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 真空浓缩有机相, 展开剂石油醚/乙酸乙酯=3/1 进行柱层析。得到 218 mg 8-甲氧基-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂卓。

MS (ESI) M/Z: 194.2 [M+H]⁺.

20 步骤 D: 0 °C 条件下向 8-甲氧基-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂卓 (218 mg, 1.12 mmol) 和 N,N,N',N'-四甲基乙二胺 (185 μL, 1.24 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中加入正丁基锂 (494 μL, 1.24 mmol), 20 分钟后将温度降至 -78 °C 加入二苄基硫醚 (304 mg, 1.24 mmol) 的四氢呋喃溶液, 常温反应 3 小时。薄层层析法显示原料全部转化为产物后, 加水淬灭, 将反应液减压蒸馏, 得到残渣用乙酸乙酯 (20 mL) 和水 (20 mL) 萃取, 饱和食盐水洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 真空浓缩有机相, 展开剂石油醚/乙酸乙酯=3/1 进行柱层析。得到 304 mg 9-(苄硫基)-8-甲氧基-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂卓。

25 MS (ESI) M/Z: 316.1 [M+H]⁺.

30 步骤 E: 氮气保护下, 向 9-(苄硫基)-8-甲氧基-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂卓 (10 mg, 0.0317 mmol) 的醋酸 (1.5 mL) 和水 (0.5 mL) 溶液中加入 N-氯代丁二酰亚胺 (187.6 mg, 0.952 mmol), 0 °C 反应 3 小时。薄层层析法显示原料全部转化为产物后, 将反应液减压蒸馏, 得到残渣用乙酸乙酯 (10 mL) 和水 (10 mL) 萃取, 饱和食盐水洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 真空浓缩有机相, 进行柱层析, 得到 38 mg 8-甲氧基-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂卓-9-磺酰氯。

MS (ESI) M/Z: 292.0 [M+H]⁺.

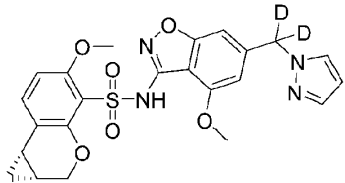
35 步骤 F: 在氮气保护下, 将 6-((1H-吡唑-1-基) 甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-胺醇-1-基) 甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-胺 (12 mg, 0.025 mmol) 和 8-甲氧基-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂卓-9-磺酰氯 (31 mg, 0.095 mmol) 溶于吡啶 (0.4 mL) 中, 该体系在 100 °C 微波条件下搅拌 6 小时。LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入水 (5 mL) 中, 加入乙酸乙酯 (5 mL) 稀释, 用饱和食盐水 (3 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析和反相制备得到 6 mg N-(6-((1H-吡唑-1-基) 甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-8-甲氧基-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂卓-9-磺酰胺。

MS (ESI) M/Z: 500.2 [M+H]⁺.

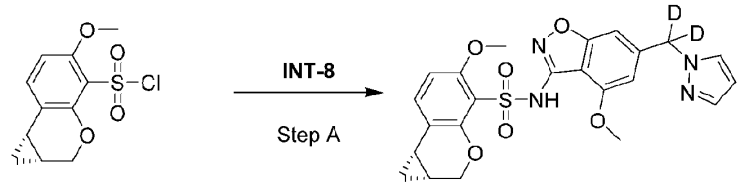
40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.82 – 6.67 (m, 3H), 6.30 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.97 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.90 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.85 (p, J = 5.4 Hz, 2H).

实施例 42:

(1aR,7bS)-N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基-d2)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙基[c]苯并吡喃-4-磺酰胺



反应路线:



5

化合物42

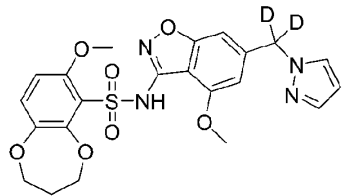
操作步骤:

步骤 A:在氮气保护下,将 6-((1H-吡唑-1-基)甲基-d2)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-胺(20 mg, 0.081 mmol) 和(1aR, 7bS)-5-甲氧基-1,1a, 2,7b-四氢环丙基[c]苯并吡喃-4-磺酰氯 (33 mg, 0.12 mmol) 溶于吡啶(0.4 mL)中,该体系在 100 °C 微波条件下搅拌 6 小时。LCMS 监测显示原料反应完全后,反应液加入水(5 mL)中,加入乙酸乙酯(5 mL)稀释,用饱和食盐水(3 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析和反相制备得到 20 mg (1aR,7bS)-N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基-d2)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙基[c]苯并吡喃-4-磺酰胺。

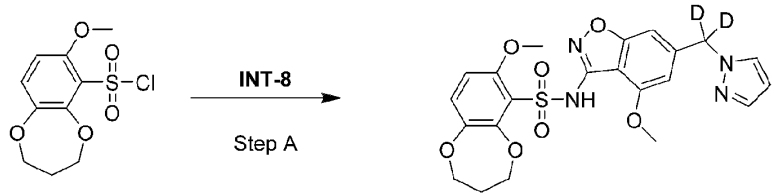
MS (ESI) M/Z: 485.1 [M+H]⁺.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.68 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.30 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.58 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.01 (td, J = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 1.75 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 0.95 (td, J = 8.2, 4.5 Hz, 1H), 0.65 (q, J = 4.7 Hz, 1H).

实施例 43:
N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基-d2)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂卓-6-磺酰胺

20 胺



反应路线:



化合物43

操作步骤:

步骤 A:在氮气保护下,将 6-((1H-吡唑-1-基)甲基-d2)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-胺(20 mg, 0.081 mmol) 和 7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷-6-磺酰氯 (34 mg, 0.12 mmol) 溶于吡啶(0.4 mL)中,该体系在 100 °C 微波条件下搅拌 6 小时。LCMS 监测显示原料反应完全后,反应液加入水(5 mL)中,加入乙酸乙酯(5 mL)稀释,用饱和食盐水(3 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析和反相制备得到 16 mg N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基-d2)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂卓-6-磺酰胺。

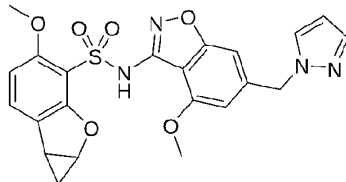
MS (ESI) M/Z: 489.1 [M+H]⁺.

30

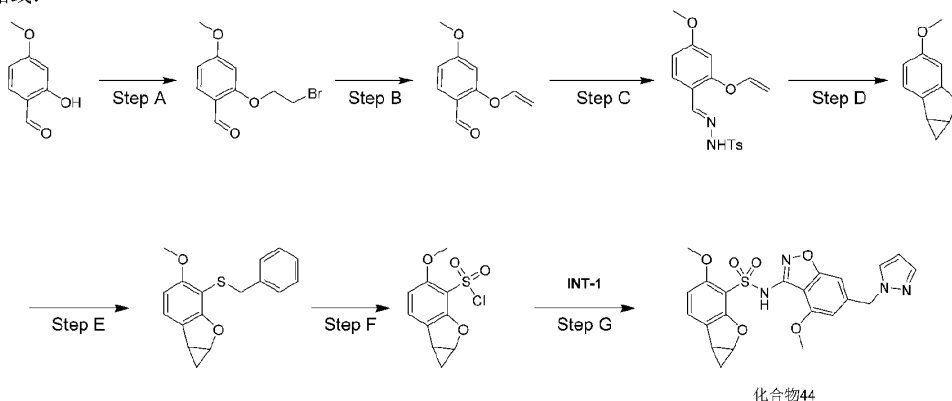
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.94 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.93 – 6.67 (m, 3H), 6.30 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.02 (dt, $J = 26.1, 5.2$ Hz, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.05 (q, $J = 5.3$ Hz, 2H).

实施例 44:

5 4-甲氧基-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并恶唑-3-基]-1a,6b-二氢-1H-环丙烷 [b] 苯并呋喃-3-磺酰胺



反应路线:



操作步骤:

10 **步骤 A:** 将 2-羟基-4-甲氧基苯甲醛(2 g, 13.15 mmol)溶于乙腈(30 mL)中, 加入碳酸钾(3.63 g, 26.29 mmol)和 1,2-二溴乙烷(24.69 g, 131.45 mmol, 9.92 mL), 该体系在 90°C 下搅拌 12 小时。LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液减压浓缩。用乙酸乙酯和水萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析得到 2.53 g 2-(2-溴乙氧基)-4-甲氧基-苯甲醛。

MS (ESI) M/Z : 260.5 $[M+H]^+$.

15 ^1H NMR (400 MHz, $\text{CHLOROFORM}-d$) δ 3.65 - 3.76 (m, 2 H), 3.83 - 3.94 (m, 3 H), 4.34 - 4.44 (m, 2 H), 6.38 - 6.46 (m, 1 H), 6.56 - 6.65 (m, 1 H), 7.81 - 7.89 (m, 1 H), 10.34 - 10.43 (m, 1 H).

20 **步骤 B:** 将 2-(2-溴乙氧基)-4-甲氧基-苯甲醛(2.5 g, 9.65 mmol)溶于二甲基亚砜(25 mL)中, 加入叔丁醇钾(1.30 g, 11.58 mmol), 该体系在 25°C 下搅拌 2 小时。LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液用乙酸乙酯和水萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析得到 495 mg 4-甲氧基-2-乙烯基氧基-苯甲醛。

MS (ESI) M/Z : 178.6 $[M+H]^+$.

25 ^1H NMR (400 MHz, $\text{CHLOROFORM}-d$) δ 3.85 - 3.93 (m, 3 H), 4.60 - 4.68 (m, 1 H), 4.86 - 4.96 (m, 1 H), 6.51 - 6.56 (m, 1 H), 6.64 - 6.75 (m, 2 H), 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 10.26 - 10.37 (m, 1 H).

30 **步骤 C:** 将 4-甲氧基-2-乙烯基氧基-苯甲醛(490 mg, 2.75 mmol), 溶于甲醇(10 mL)中, 加入 4-甲基苯磺酰肼(563.34 mg, 3.02 mmol), 该体系在 25°C 下搅拌 12 小时。LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液过滤, 滤渣减压浓缩后收集, 滤液减压浓缩后经硅胶柱层析共得到 1.1 g N-[(E)-(4-甲氧基-2-乙烯基氧基-苯基)亚甲基氨基]-4-甲基-苯磺酰胺。

MS (ESI) M/Z : 346.7 $[M+H]^+$.

35 ^1H NMR (400 MHz, $\text{CHLOROFORM}-d$) δ 2.42 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 4.50 (dd, $J = 6.0, 1.8$ Hz, 1 H), 4.68 - 4.78 (m, 1 H), 6.46 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 6.55 (dd, $J = 13.8, 6.0$ Hz, 1 H), 6.65 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1 H), 7.29 - 7.35 (m, 2 H), 7.51 - 7.64 (m, 1 H), 7.79 - 7.91 (m, 3 H), 8.00 - 8.05 (m, 1 H).

步骤 D: 在氮气保护下, 将 N-[(E)-(4-甲氧基-2-乙烯基氧基-苯基)亚甲基氨基]-4-甲基-苯磺酰胺(1090 mg, 3.15 mmol), 叔丁醇锂(277.09 mg, 3.46 mmol), 双[(α,α,α' -四甲基-1,3-苯二丙酸)铯] (239.93 mg, 314.67 μmol)溶于甲苯(30 mL)中, 110°C 搅拌 12 小时。LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液减压浓缩, 用乙酸乙酯和水萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析得到 409 mg 4-甲氧基-1a,6b-二氢-1H-环丙烷 [b] 苯并呋喃。

MS (ESI) M/Z : 162.6 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{CHLOROFORM}-d$) δ 0.24 - 0.35 (m, 1 H), 0.89 - 1.00 (m, 1 H), 2.56 (ddd, $J = 8.9, 5.3, 4.1$ Hz, 1 H), 3.73 (br d, $J = 5.8$ Hz, 3 H), 4.75 - 4.87 (m, 1 H), 6.39 - 6.47 (m, 2 H), 7.16 - 7.23 (m, 1 H).

步骤 E: 在氮气保护下, 将 4-甲氧基-1a,6b-二氢-1H-环丙烷 [b] 苯并呋喃 (200 mg, 1.23 mmol)和 N,N,N',N'-四甲基

乙烷-1,2-二胺(157.63 mg, 1.36 mmol, 204.71 μ L), 溶于四氢呋喃(4 mL)中, 降温至 0°C, 滴加正丁基锂(1.6 M, 847.80 μ L), 在该温度下搅拌 1 小时后, 降温至 -78°C, 滴加 1,2-二苄基二硫烷(334.22 mg, 1.36 mmol)的四氢呋喃(2 mL)溶液, 在该温度下搅拌 0.5 小时后, 升温至室温下搅拌 1 小时。LCMS 监测显示大部分原料反应后, 将反应液缓慢倒入冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析得到 295 mg 3-苄基磺酰基-4-甲氧基-1a,6b-二氢-1H-环丙烷 [b] 苯并呋喃。

MS (ESI) M/Z: 284.7 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ 0.10 - 0.20 (m, 1 H), 0.86 - 0.96 (m, 1 H), 2.50 - 2.60 (m, 1 H), 3.75 - 3.82 (m, 3 H), 3.95 - 4.07 (m, 2 H), 4.77 - 4.86 (m, 1 H), 6.33 - 6.39 (m, 1 H), 7.12 - 7.23 (m, 6 H).

步骤 F: 将 3-苄基磺酰基-4-甲氧基-1a,6b-二氢-1H-环丙烷 [b] 苯并呋喃(290 mg, 1.02 mmol)溶于醋酸(5 mL)和水(0.5 mL), 降温至 10°C, 加入 N-氯代丁二酰亚胺(408.53 mg, 3.06 mmol), 该体系在 10°C 下搅拌 1 小时。薄层层析法监测显示原料反应完全后, 反应液加入水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析得到 218 mg 4-甲氧基-1a,6b-二氢-1H-环丙烷 [b] 苯并呋喃-3-磺酰氯。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ 0.47 (ddd, *J* = 6.7, 4.4, 1.8 Hz, 1 H), 1.11 (ddd, *J* = 8.8, 6.8, 5.5 Hz, 1 H), 2.60 - 2.69 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 5.06 - 5.15 (m, 1 H), 6.46 - 6.57 (m, 1 H), 7.48 - 7.55 (m, 1 H).

步骤 G: 将 4-甲氧基-6-(吡啶-1-基甲基)-1,2-苯并恶唑-3-胺(170 mg, 696.01 μ mol)和 4-甲氧基-1a,6b-二氢-1H-环丙烷 [b] 苯并呋喃-3-磺酰氯(217.74 mg, 835.21 μ mol, 1.2 eq)溶于吡啶(1.3 mL)中, 该体系在 110°C 下搅拌 12 小时。LCMS 监测显示大部分原料反应后, 反应液减压浓缩。所得混合物经 高效液相色谱法(column: Xtimate C18 150 $\times$ 40mm $\times$ 10 μ m; mobile phase: [water(FA)-ACN]; gradient: 31%-61% B over 10 min)纯化, 得到 140 mg 4-甲氧基-N-[4-甲氧基-6-(吡啶-1-基甲基)-1,2-苯并恶唑-3-基]-1a,6b-二氢-1H-环丙烷 [b] 苯并呋喃-3-磺酰胺。

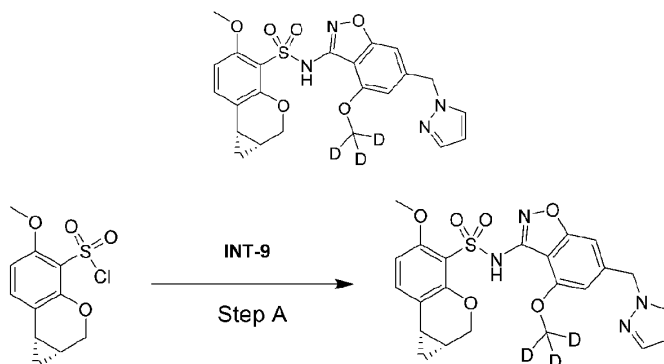
MS (ESI) M/Z: 468.9 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.05 (ddd, *J* = 6.1, 4.2, 1.5 Hz, 1 H), 0.96 - 1.09 (m, 1 H), 2.62 - 2.72 (m, 1 H), 3.62 - 3.72 (m, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 4.98 - 5.08 (m, 1 H), 5.30 - 5.49 (m, 2 H), 6.23 - 6.33 (m, 1 H), 6.50 - 6.60 (m, 1 H), 6.68 - 6.77 (m, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 7.33 - 7.55 (m, 2 H), 7.91 (s, 1 H), 9.73 - 10.04 (m, 1 H).

实施例 45:

(1aR, 7bS)-N-(6-((1H-吡啶-1-基)甲基)-4-(甲氧基-d₃)苯并[d]异噁唑-3-基)-5-甲氧基-1,1a, 2,7b-四氢环丙烷[c]苯并吡喃-4-磺酰胺

反应路线:



化合物45

操作步骤:

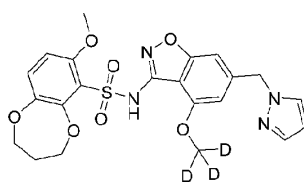
步骤 A: 将 6-(吡啶-1-基甲基)-4-(三氟甲氧基)-1,2-苯并恶唑-3-胺(40 mg, 161.77 μ mol)和(1aR, 7bS)-5-甲氧基-1,1a, 2,7b-四氢环丙烷并[c]苯并吡喃-4-磺酰氯(57.77 mg, 210.30 μ mol)溶于吡啶(0.3 mL)中, 该体系在 100°C 下搅拌 12 小时。LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液减压浓缩。所得混合物经 高效液相色谱法(column: Xtimate C18 150 $\times$ 40mm $\times$ 10 μ m; mobile phase: [water(FA)-ACN]; gradient: 31%-61% B over 10 min)纯化, 得到 23.13 mg (1aR, 7bS)-N-(6-((1H-吡啶-1-基)甲基)-4-(甲氧基-d₃)苯并[d]异噁唑-3-基)-5-甲氧基-1,1a, 2,7b-四氢环丙烷[c]苯并吡喃-4-磺酰胺。

MS (ESI) M/Z: 485.9 [M+H]⁺.

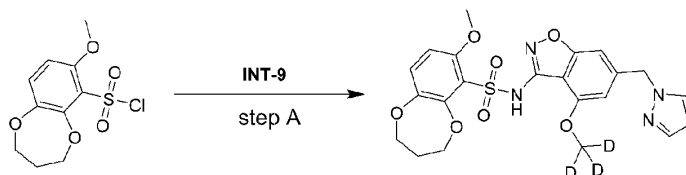
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.58 - 0.71 (m, 1 H), 0.89 - 0.99 (m, 1 H), 1.68 - 1.82 (m, 1 H), 1.95 - 2.06 (m, 1 H), 3.51 - 3.63 (m, 1 H), 3.66 - 3.79 (m, 3 H), 4.16 - 4.31 (m, 1 H), 5.44 (s, 2 H), 6.27 - 6.34 (m, 1 H), 6.66 - 6.77 (m, 2 H), 6.78 - 6.85 (m, 1 H), 7.38 - 7.46 (m, 1 H), 7.47 - 7.52 (m, 1 H), 7.87 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 9.49 - 9.87 (m, 1 H).

实施例 46:

7-甲氧基-N-[6-(吡啶-1-基甲基)-4-(三氟甲氧基)-1,2-苯并恶唑-3-基]-3,4-二氢-2H-1,5-苯并二氧杂卓-6-磺酰胺



反应路线:



化合物46

操作步骤:

5 步骤 A: 将 6-(吡啶-1-基甲基)-4-(三氟甲氧基)-1,2-苯并恶唑-3-胺(40 mg, 161.77 μmol)和 7-甲氧基-3,4-二氢-2H-1,5-苯并二氧杂卓-6-磺酰氯(54.10 mg, 194.12 μmol)溶于吡啶(0.3 mL)中, 该体系在 100 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 12 小时。

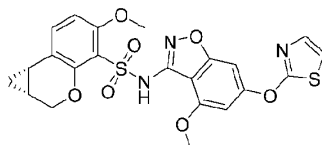
LCMS 监测显示大部分原料反应后, 反应液减压浓缩。所得混合物经高效液相色谱法纯化, 得到 17.82 mg 7-甲氧基-N-[6-(吡啶-1-基甲基)-4-(三氟甲氧基)-1,2-苯并恶唑-3-基]-3,4-二氢-2H-1,5-苯并二氧杂卓-6-磺酰胺。

MS (ESI) M/Z : 489.9 $[M+H]^+$ 。

10 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.98 - 2.12 (m, 2 H), 3.65 - 3.74 (m, 3 H), 3.94 - 4.13 (m, 4 H), 5.40 - 5.48 (m, 2 H), 6.26 - 6.33 (m, 1 H), 6.70 - 6.90 (m, 3 H), 7.17 - 7.27 (m, 1 H), 7.47 - 7.54 (m, 1 H), 7.84 - 7.92 (m, 1 H), 9.89 (br s, 1 H)。

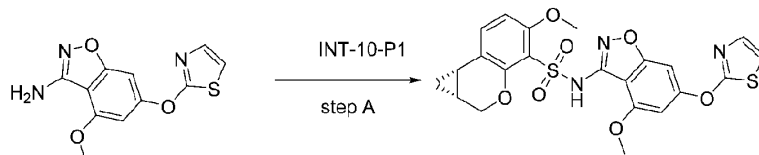
实施例 47:

(1aR,7bS)-5-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(噻唑-2-基氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)-1,1a,2,7b-四氢环丙并[c]苯并吡喃-4-磺酰胺



15

反应路线:



操作步骤:

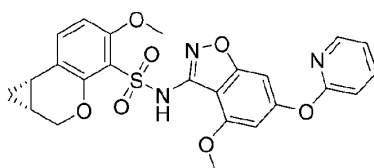
20 步骤 A: 在氮气保护下, 将(1aR,7bS)-5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙并[c]苯并吡喃-4-磺酰氯(0.06 g, 0.228 mmol)和 4-甲氧基-6-(噻唑-2-氧基)苯并[d]异恶唑-3-胺(0.05 g, 0.19 mmol)溶于吡啶(0.5 mL)中, 该体系在 100 $^{\circ}\text{C}$ 微波条件下搅拌 6 小时。

LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入水(5 mL)中, 加入乙酸乙酯(5 mL)稀释, 用饱和食盐水(3 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析和反相制备(洗脱剂: 0.01vol%甲酸的水溶液/乙腈 = 1/1)得到 22 mg (1aR,7bS)-5-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(噻唑-2-基氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)-1,1a,2,7b-四氢环丙并[c]苯并吡喃-4-磺酰胺。

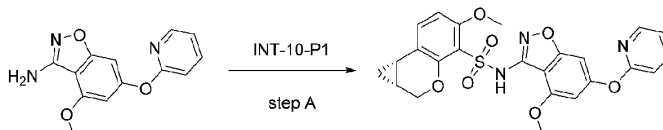
MS (ESI) M/Z : 502.0 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.84 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.59 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 1.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 1.04 - 0.91 (m, 1H), 0.68 (q, J = 4.6 Hz, 1H)。

30 实施例 48: (1aR,7bS)-5-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(吡啶-2-基氧基)苯并[d]异噁唑-3-基)-1,1a,2,7b-四氢环丙并[c]苯并吡喃-4-磺酰胺



反应路线:



操作步骤:

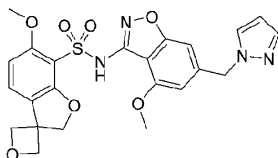
- 5 步骤 A: 在氮气保护下, 将(1aR,7bS)-5-甲氧基-1,1a,2,7b-四氢环丙并[c]苯并吡喃-4-磺酰氯(0.06 g, 0.228 mmol)和4-甲氧基-6-(吡啶-2-基氧基)苯并[d]异恶唑-3-胺(0.05 g, 0.19 mmol)溶于吡啶(0.5 mL)中, 该体系在 100 °C 微波条件下搅拌 6 小时。

- 10 LCMS 监测显示原料反应完全后, 反应液加入水(5 mL)中, 加入乙酸乙酯(5 mL)稀释, 用饱和食盐水(3 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得混合物硅胶柱层析和反相制备(洗脱剂: 0.01%甲酸的水溶液/乙腈 = 1/1)得到 32 mg (1aR,7bS)-5-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(吡啶-2-基氧基)苯并[d]异恶唑-3-基)-1,1a,2,7b-四氢环丙并[c]苯并吡喃-4-磺酰胺。

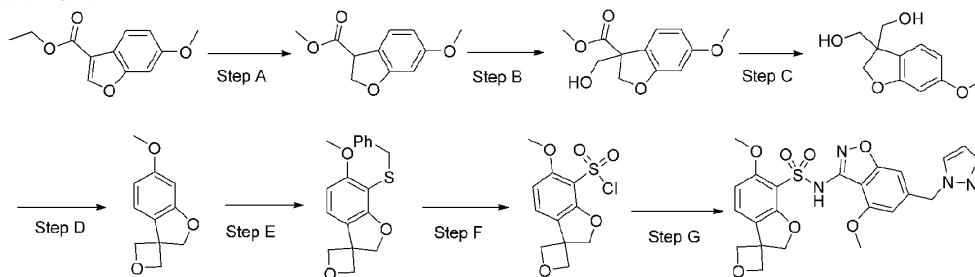
MS (ESI) M/Z: 496.1 [M+H]⁺.

- 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 5.0, 2.0 Hz, 1H), 7.90 (ddd, J = 9.1, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.2, 5.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.29 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.63 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.03 (td, J = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 1.77 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 0.99 (dd, J = 8.3, 4.5 Hz, 1H), 0.69 (q, J = 4.7 Hz, 1H).

实施例 49: N-(6-((1H-吡啶-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-6-甲氧基-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-氧杂环丁烷]-7-磺酰胺



20 反应路线:



操作步骤:

- 25 步骤 A: 向 6-甲氧基-1-苯并呋喃-3-甲酸乙酯(5 g, 22.70 mmol)的甲醇(80 mL)溶液中加入镁屑(2.2 g, 90.8 mmol), 然后室温反应 12 小时。

- 薄层层析显示原料消失, 有新点生成。0 °C 下向反应液中加入稀盐酸至溶液澄清, 然后加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取, 合并有机相, 有机相经饱和食盐水(50 mL×2)洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到产品 4.5 g 6-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-甲酸甲酯。

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.18 (dt, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 6.47–6.41 (m, 2H), 4.76 (dd, J = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.37 (ddd, J = 9.6, 5.9, 1.1 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 9.6 Hz, 6H).

- 30 步骤 B: 向 6-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-甲酸甲酯(4.5 g, 21.61 mmol)的二甲亚砜(90 mL)溶液中加入多聚甲醛(713.13 mg, 23.77 mmol)和甲醇钠 (128.41 mg, 2.38 mmol), 室温反应 2 小时。

LCMS 显示有目标峰生成。降温至 0 °C, 向反应液中加入 15 mL 稀盐酸(1M), 然后加入 60 mL 水, 用乙酸乙酯(80 mL×2)萃取, 合并有机相, 有机相经饱和食盐水(30 mL)洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 再经柱层析纯化得到产品 4.2 g 3-(羟甲基)-6-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-甲酸甲酯。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.46 – 6.40 (m, 2H), 5.32 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 10.4, 5.7 Hz, 1H), 3.69 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 3.54 (dd, *J* = 10.4, 5.2 Hz, 1H).

步骤 C: 0℃下, 向 3-(羟甲基)-6-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-甲酸甲酯(2 g, 8.39 mmol)的四氢呋喃(30 mL)溶液中滴加四氢铝锂(0.32 g, 8.39 mmol), 然后 0℃反应 1 小时。

LCMS 显示原料消失, 有目标峰生成。向反应液中依次加入 32 mL 水, 32 mL 氢氧化钠水溶液, 96 mL 水, 过滤, 浓缩, 再经柱层析纯化得到产品 1.1 g (3-(羟甲基)-6-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基)甲醇。

MS (ESI) *M/Z*: 211.1 [M+H]⁺。

步骤 D: 在 0℃下, 向 3-(羟甲基)-6-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基)甲醇(1 g, 4.76 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)溶液中加入钠氢(0.23 g, 5.71 mmol, 纯度 60%), 在 0℃下搅拌 20 分钟, 然后将对甲苯磺酰氯(952.87 mg, 5.00 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液加入至反应液中, 0℃搅拌 1 小时。0℃将钠氢 (0.23 g, 5.71 mmol, 纯度 60%) 加入至反应液中, 0℃搅拌 40 分钟, 然后升温至 80℃, 继续搅拌 1 小时。

LCMS 显示原料消失, 有目标峰生成。降温至 0℃, 向反应液中加入 5 mL 饱和氯化铵, 50 mL 水, 然后用乙酸乙酯(60 mL×2)萃取, 合并有机相, 有机相经饱和食盐水(30 mL)洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 再经柱层析纯化得到产品 410 mg 6-甲氧基-2H-螺[1-苯并呋喃-3,3'-氧杂环丁烷]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.73 (s, 4H), 3.71 (s, 3H)。

步骤 E: 0℃下, 向 6-甲氧基-2H-螺[1-苯并呋喃-3,3'-氧杂环丁烷] (400 mg, 2.08 mmol)和 N,N,N',N'-四甲基乙二胺(265.87 mg, 2.29 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液中滴加正丁基锂(0.92 mL, 2.29 mmol, 2.5M), 0℃反应 1 小时, 然后降温至 -70℃, 将[(苄基二硫基)甲基]苯 (563.74 mg, 2.29 mmol)的四氢呋喃 (3 mL)滴加至反应液中, 然后保温反应 0.5 小时, 再升温至 20℃反应 1.5 小时。

LCMS 显示原料有剩余, 有目标峰生成。向反应液中加入 2 mL 饱和氯化铵, 15 mL 水, 然后用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取, 合并有机相, 有机相经饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析纯化得到产品 550 mg 7-(苄基硫基)-6-甲氧基-2H-螺[1-苯并呋喃-3,3'-氧杂环丁烷]。

MS (ESI) *M/Z*: 315.2 [M+H]⁺。

步骤 F: 0℃下, 向 7-(苄基硫基)-6-甲氧基-2H-螺[1-苯并呋喃-3,3'-氧杂环丁烷] (100 mg, 0.32 mmol)的醋酸(5 mL)和水(0.5 mL)溶液中加入 N-氯代琥珀酰亚胺 (128.19 mg, 0.96 mmol), 然后 0-10℃反应 1 小时。

薄层层析显示原料消失, 有新点生成。向反应液中加入水 10 mL, 然后用乙酸乙酯(15 mL×2)萃取, 合并有机相, 有机相经饱和食盐水(5 mL)洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 再经柱层析纯化, 得到产品 80 mg 6-甲氧基-2H-螺[1-苯并呋喃-3,3'-氧杂环丁烷]-7-磺酰氯。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.77 – 4.66 (m, 6H), 3.70 (s, 3H)。

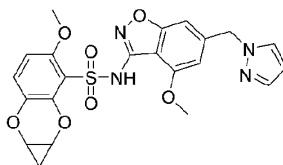
步骤 G: 向 6-甲氧基-2H-螺[1-苯并呋喃-3,3'-氧杂环丁烷]-7-磺酰氯 (20 mg, 0.069 mmol)和 4-二甲氨基吡啶 (0.84 mg, 0.0069 mmol)的吡啶(1 mL)溶液中加入 4-甲氧基-6-[(1H-吡啶-1-基)甲基]-1,2-苯并恶唑-3-胺(13.48 mg, 0.055 mmol), 然后 75℃反应 12 小时。

LCMS 显示原料有剩余, 监测到目标分子峰。减压浓缩除掉溶剂, 经制备分离纯化得到产品 3.5 mg N-(6-[(1H-吡啶-1-基)甲基]-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-6-甲氧基-2H-螺[1-苯并呋喃-3,3'-氧杂环丁烷]-7-磺酰胺。

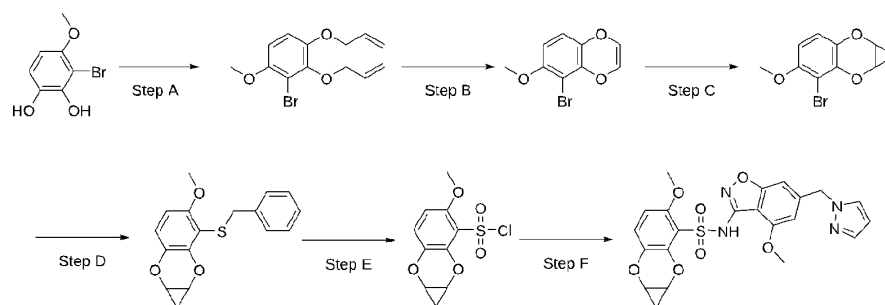
MS (ESI) *M/Z*: 499.0 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.29 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.80 – 4.63 (m, 6H), 3.81 (s, 3H), 3.64 (s, 3H)。

实施例 50: N-(6-[(1H-吡啶-1-基)甲基]-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-4-甲氧基-1a,7a-二氢-1H-苯并[b]环丙[e][1,4]二恶英-3-磺酰胺



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 0℃下, 向 3-溴-4-甲氧基苯-1,2-二醇(6.4 g, 29.22 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(120 mL)溶液中加入碳酸钾(16.15 g, 116.88 mmol), 然后再将 3-溴丙-1-烯(12.37 g, 102.27 mmol)加入到反应液中, 升温至 20℃, 搅拌 12 小时。

薄层层析显示原料消失, 有新点生成。向反应液中加入 20 mL 水, 然后用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取, 合并有机相, 有机相经饱和食盐水(20 mL)洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 再经柱层析纯化, 得到 5.5 g 的 1,2-双(烯丙氧基)-3-溴-4-甲氧基苯。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.04 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.14 – 5.97 (m, 2H), 5.38 (ddd, *J* = 19.2, 17.3, 1.8 Hz, 2H), 5.23 (ddd, *J* = 21.0, 10.5, 1.7 Hz, 2H), 4.53 (ddt, *J* = 18.7, 5.8, 1.5 Hz, 4H), 3.78 (s, 3H)。

步骤 B: 氮气氛围下, 向 1,2-双(烯丙氧基)-3-溴-4-甲氧基苯(5.5 g, 18.38 mmol)的甲苯(80 mL)溶液中加入三(三苯基膦)碳基氯化钨(II) (1748.65 mg, 1.84 mmol), 然后氮气保护 80℃下反应 24 小时。然后向反应液中加入 [1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)咪唑啉-2-亚基]-二氯-[(2-丙-2-基氧基苯基)亚甲基]钨 (1.15 g, 1.84 mmol), 80℃反应 1 小时。

LCMS 显示原料消失, 有新点生成。减压浓缩除掉溶剂, 经柱层析纯化, 得到 3.5 g 的 5-溴-6-甲氧基苯并[b][1,4]二恶英。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.74 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H)。

步骤 C: 0℃下, 向 5-溴-6-甲氧基苯并[b][1,4]二恶英(1 g, 4.11 mmol)的二氯甲烷(20 mL)溶液中滴加二乙基锌(20.55 mL, 20.55 mmol, 1M), 然后再滴加碘甲烷(7.3 g, 41.1 mmol), 0℃下反应 2 小时, 室温反应 12 小时。

薄层层析显示有原料剩余, 有一个新点生成。向反应液中加入 5 mL 饱和氯化铵, 50 mL 水, 然后用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取, 合并有机相, 有机相经饱和食盐水(20 mL)洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析纯化得到 280 mg 3-溴-4-甲氧基-1a,7a-二氢-1H-苯并[b]环丙[c][1,4]二恶英。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.13 – 4.07 (m, 1H), 4.02 – 3.97 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.18 – 1.12 (m, 1H), 1.11 – 1.06 (m, 1H)。

步骤 D: -70℃下, 向 3-溴-4-甲氧基-1a,7a-二氢-1H-苯并[b]环丙[c][1,4]二恶英(270 mg, 1.05 mmol)和 N,N,N',N'-四甲基乙二胺(134.21 mg, 1.16 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液中滴加正丁基锂(0.464 mL, 1.16 mmol, 2.5M), -70℃反应 0.5 小时, 然后将[(苄基二硫基)甲基]苯(284.58 mg, 1.16 mmol)的四氢呋喃 (3 mL)滴加至反应液中, 搅拌 0.5 小时, 然后升温至室温搅拌 1.5 小时。

LCMS 显示原料消失, 有目标峰生成。向反应液中加入 2 mL 氯化铵, 20 mL 水, 然后用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取, 合并有机相, 有机相经饱和食盐水 20 mL 洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 再经柱层析纯化得到产品 190 mg 3-(苄硫基)-4-甲氧基-1a,7a-二氢-1H-苯并[b]环丙[c][1,4]二恶英。

MS (ESI) *m/z*: 301.2 [M+H]⁺。

步骤 E: 0℃下向 3-(苄硫基)-4-甲氧基-1a,7a-二氢-1H-苯并[b]环丙[c][1,4]二恶英 (70 mg, 0.23 mmol)的醋酸(2 mL)和水(0.2 mL)溶液中加入 N-氯代琥珀酰亚胺(92.14 mg, 0.69 mmol), 在 0-10℃下搅拌 1 小时。

薄层层析显示原料消失, 有新点生成。向反应液中加入水 10 mL, 然后用乙酸乙酯(15 mL×2)萃取, 合并有机相, 有机相经饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 再经柱层析纯化得到产品 40 mg 4-甲氧基-1a,7a-二氢-1H-苯并[b]环丙[c][1,4]二恶英-3-磺酰氯。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.93 (ddd, *J* = 6.2, 5.4, 3.4 Hz, 1H), 3.85 (ddd, *J* = 6.4, 5.4, 3.5 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.04 (dt, *J* = 7.7, 6.2 Hz, 1H), 0.93 (dt, *J* = 7.4, 3.5 Hz, 1H)。

步骤 F: 向 4-甲氧基-1a,7a-二氢-1H-苯并[b]环丙[c][1,4]二恶英-3-磺酰氯(20 mg, 0.072 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(0.88 mg, 0.0072 mmol)的吡啶(0.2 mL)溶液中加入 4-甲氧基-6-[(1H-吡啶-1-基)甲基]-1,2-苯并恶唑-3-胺(15.83 mg, 0.065 mmol), 80℃反应 12 小时。

LCMS 显示原料有剩余, 监测到目标峰。建议浓缩除掉溶剂, 经制备分离得到产品 9 mg N-(6-((1H-吡啶-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异恶唑-3-基)-4-甲氧基-1a,7a-二氢-1H-苯并[b]环丙[c][1,4]二恶英-3-磺酰胺。

MS (ESI) *m/z*: 485.0 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.10 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.89 – 6.61 (m, 3H), 6.30 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.84 (s, 5H), 3.68 (s, 3H), 1.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 0.96 (s, 1H)。

生物测试实验

一. KATIs 乙酰转移酶酶活实验

- 5
- 10
1. 通过 TR-FRET（时间分辨荧光+共振能量转移）的方法评估化合物对 KATs 的乙酰转移酶活性抑制效果，实验在 384 孔板和 Tris-HCl 缓冲溶液中进行。

2. 将化合物在 DMSO 中稀释，转移化合物至 384 孔板中，加入酶溶液(KAT6: active motif(试剂盒), 81223; KAT6B: active motif, 81224; KAT5: SignalChem, K314-380G; KAT7: ICE, S2210F-H21HF; KAT8: Active motif, 81225)室温反应 15 分钟。

3. 随后加入 2.5 微升的 KAT6A/KAT6B: Biotin-H3 (1-21, Genscript,C6829GL060)或 KAT5/7/8: Bio-H4 (1-25,Genscript ,C736BGL100) AcCOA (Sigma, A2056)混合液，室温反应 90 分钟。

4. 反应结束后，加入 Europium-anti-acetyl-Histone H4 Lysine (H4Kac pan) Antibody (Perkin Elmer, TRF0412)和 LANCE Ultra ULight™-Streptavidin 检测试剂混合液，检测试剂缓冲溶液为 LANCETM Detection buffer(10x) (Perkin Elmer, CR97-100), 室温反应 60 分钟。

5. 通过 BMG PHERAstar FSX 读取 HTRF 信号值(Ratio:665nm/620nm)，用 GraphPad Prism 8 软件中非线性拟合-四参数公式进行 IC₅₀ 拟合。

测试结果见下表 1:

表 1

化合物编号	KAT6A IC ₅₀ (nM)	KAT6B IC ₅₀ (nM)
化合物 1	12.9	81.7
化合物 2	3.2	25.2
化合物 3	1.8	7.5
化合物 4	2.0	15.0
化合物 5	1.5	3.7
化合物 5-P1	2.5	11.1
化合物 5-P2	1.1	1.6
化合物 6	1.3	11.8
化合物 7	2.7	19.2
化合物 8	2.7	40.8
化合物 9	1.6	9.5
化合物 10	2.2	19.9
化合物 11	2.5	46.8
化合物 12	6.5	40.0
化合物 14	1.4	12.7
化合物 15	1.7	9.3
化合物 22	1.5	7.3
化合物 24	3.1	34.4
化合物 25	5.9	70.3
化合物 26	4.7	80.3
化合物 27	1.3	8.9
化合物 28	2.2	12.3
化合物 29	3.0	23.3
化合物 30	0.8	1.8
化合物 30-P1	1.4	1.4
化合物 31	1.3	2.7
化合物 33	1.1	1.2
化合物 34	1.2	2.2
化合物 35	4.3	45.9
化合物 36	1.7	8.0
化合物 37	1.6	4.1
化合物 39	2.2	37.6
化合物 40	1.7	12.9
化合物 41	8.9	97.5
化合物 42	1.1	1.6
化合物 43	3.7	28.9
化合物 44	1.7	8.6
化合物 45	0.6	1.4
化合物 46	5.4	33.8

化合物 47	0.8	1.5
化合物 48	1.7	15.6
化合物 49	3.0	23.1
化合物 50	6.8	51.6

结果显示：本申请化合物对 KAT6A/6B 具有较好的酶抑制活性。

二. ZR-75-1 细胞增殖实验

- 5
1. 在 96 孔板中种植 ZR-75-1 细胞，并在 37℃&5%CO₂ 培养箱中过夜培养。
2. 使用培养基对化合物进行稀释，并加入到 96 孔板中，置于培养箱中继续培养，每隔 5 天重新消化细胞，计数铺板，待细胞完全贴壁后 重新加入化合物孵育，共计培养 10 天。
3. 培养结束后，每孔加入 60μL 的 CellTiter-Glo reagent (Promega, G7573)，避光震荡 2 分钟裂解细胞，室温避光继续孵育 30 分钟。
4. 使用 BMG PHERAstar FSX 读取光信号值用 GraphPad Prism 8 软件中非线性拟合-四参数公式进行 IC₅₀ 拟合。
- 10
- 测试结果见下表 2：

表 2

化合物编号	ZR-75-1 增殖抑制 IC ₅₀ (nM)
化合物 1	6.7
化合物 2	3.2
化合物 5	0.2
化合物 5-P1	0.3
化合物 5-P2	0.1
化合物 6	0.6
化合物 7	2.4
化合物 8	4.2
化合物 10	1.4
化合物 12	1.4
化合物 13	14.2
化合物 14	8.6
化合物 15	0.6
化合物 17	3.7
化合物 18	22.1
化合物 22	0.5
化合物 27	11.5
化合物 28	16.6
化合物 29	0.6
化合物 30	0.15
化合物 30-P1	0.08
化合物 31	0.3
化合物 33	0.03
化合物 34	0.04
化合物 35	3.3
化合物 36	0.4
化合物 37	0.4
化合物 39	2.6
化合物 40	1.6
化合物 41	4.8
化合物 42	0.1
化合物 43	1.0
化合物 44	0.3
化合物 45	0.04
化合物 46	1.0

结论：本申请所述化合物具有较好的细胞增殖抑制活性。

三. 组蛋白 H3 乙酰化实验

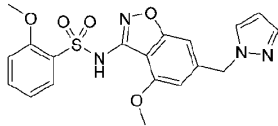
1. 在 384 孔板中种植 5000/40μL ZR-75-1 细胞，并在 37℃&5%CO₂ 培养箱中培养过夜。
2. 加入 40nL 梯度稀释的化合物于 384 孔板中，继续孵育 72 小时。

3. 弃掉上清，直接加入 8w/v%的多聚甲醛（终浓度 4 w/v%），室温孵育固定细胞。
4. PBS 清洗 2 次后，加入破膜剂（40μL 的甲醇）孵育 10 分钟进行细胞膜通透。
5. PBS 清洗 2 次后，加入封闭液室温孵育 1 小时进行封闭处理。
- 5 6. 弃掉封闭液，加入 20μL 封闭液稀释的一抗(重组 Anti-Histone H3 (acetyl K23)抗体和 Anti-Histone H4 抗体)（ 1:1000 体积比稀释），4℃过夜孵育。
7. 使用 PBST (0.05vol% Tween-20 in PBS)清洗 3 次后，加入 20μL 封闭液稀释的荧光二抗(IRDye 680RD Goat anti-MOUSE, Licor, 926-68070; IRDye 800CW Goat anti-Rabbit, Licor, 926-32211)（1:2000 体积比稀释），室温避光孵育 1 小时，PBST 清洗 3 次。
- 10 8. 使用 Odyssey CLx 进行扫描并对每孔的荧光信号值进行量化处理，用 GraphPad Prism 8 软件中非线性拟合-四参数公式进行 IC₅₀ 拟合。
- 测试结果见下表 3:

表 3	
化合物编号	ZR-75-1 H3K23 乙酰化抑制 IC ₅₀ (nM)
化合物 1	9.0
化合物 2	5.1
化合物 5	0.5
化合物 5-P1	1.9
化合物 5-P2	0.5
化合物 6	5.3
化合物 7	8.6
化合物 8	10.3
化合物 9	2.1
化合物 10	2.3
化合物 11	12.7
化合物 12	4.5
化合物 13	34.3
化合物 14	11.5
化合物 15	1.1
化合物 27	27.1
化合物 28	37.7
化合物 29	4.6
化合物 30	0.8
化合物 30-P1	0.3
化合物 31	1.1
化合物 33	0.2
化合物 34	0.4
化合物 35	15.0
化合物 36	3.7
化合物 37	1.2
化合物 39	23.7
化合物 40	12.4
化合物 41	20.2
化合物 47	3.4
化合物 48	17.9
化合物 49	4.2
化合物 50	6.5

- 结论：数据显示，本申请化合物具有明显的靶向细胞活性。
- 四、受试药物化合物 2、化合物 5-P2、化合物 3 和 Compound A（化合物 A）在人源乳腺癌 ZR-75-1 细胞皮下移
- 15 植肿瘤 BALB/c 裸小鼠模型的体内药效学研究
- 1.实验目的
- 本实验的目的是评估受试药物化合物 2、化合物 5-P2、化合物 3 和 Compound A 对人源乳腺癌 ZR-75-1 细胞皮下
- 移植肿瘤 BALB/c 裸小鼠模型的体内药效。
- 2.实验动物
- 20 种属：小鼠；

品系：BALB/c 裸小鼠；
周龄及体重：6-8 周龄，体重 19-26 克；
性别：雌性；
供应商：江苏集萃药康生物科技股份有限公司；
化合物来源：



Compound A：，参照专利 CN114364672A 制备。

3.实验方法与步骤

3.1 细胞培养

人源乳腺癌ZR-75-1（ATCC，CRL-1500）细胞体外贴壁培养，培养条件为1640培养基中加10vol%FBS，100 U/mL青霉素和100 μg/mL链霉素，37℃，5%CO₂细胞培养箱中培养。一周两次进行常规处理传代。当细胞饱和度为80%-90%，数量到达要求时，收取细胞，计数，接种。

3.2雌激素片接种与排尿

细胞接种前3天，将17β-雌激素片（0.36 mg）接种于每只小鼠的左后背。接种1周后动物每周排尿2-3次，如有必要，每天给动物排尿。

3.3肿瘤细胞接种

将含有10×10⁶个ZR-75-1细胞的100 μL PBS同100 μL的Matrigel混合（终体积为200 μL）皮下接种于每只小鼠的右后背（靠上侧），在细胞接种后第18天，肿瘤平均体积达到138 mm³时开始分组给药，选择肿瘤体积范围为100~212 mm³的小鼠入组，根据小鼠体重和肿瘤体积，随机分组，每组7只，分组当天记为PG-D0，所有组从PG-D0开始给药。实验分组和给药方案见表4。

3.4受试物的配制

表 4. 受试物配制方法

化合物	配制方法	浓度 (mg/mL)	储存条件
Vehicle（空白）	5vol%DMSO+10 vol %Solutol（增溶剂）+85 vol %Saline（生理盐水）	-	4℃
化合物 2	按照纯度98.08%计算，盐系数=1。 称取化合物2受试物1.53 mg，加入2.501 mL DMSO，溶解，分装出7瓶，每瓶0.120 mL，冻存于-20℃。 每次使用前拿出一瓶解冻，加入0.240 mL Solutol震荡混匀，再加入Saline 2.040 mL，震荡混匀，得澄清溶液。Solutol提前融化。	0.03	现用 现配
化合物 5-P2	按照纯度98.33%计算，盐系数=1。 称取化合物5-P2受试物1.53 mg，加入2.507 mL DMSO，溶解，分装出7瓶，每瓶0.120 mL，冻存于-20℃。 每次使用前拿出一瓶解冻，加入0.240 mL Solutol震荡混匀，再加入Saline 2.040 mL，震荡混匀，得澄清溶液。Solutol提前融化。	0.03	现用 现配
化合物 3	按照纯度99.95%计算，盐系数=1。 称取化合物3受试物1.50 mg，加入2.499 mL DMSO，溶解，分装出7瓶，每瓶0.120 mL，冻存于-20℃。 每次使用前拿出一瓶解冻，加入0.240 mL Solutol震荡混匀，再加入Saline 2.040 mL，震荡混匀，得澄清溶液。Solutol提前融化。	0.03	现用 现配
化合物 A	按照纯度97.21%计算，盐系数=1。 称取QLS-CPO-018受试物1.50 mg，加入2.430 mL DMSO溶解，分装出7瓶，每瓶0.120 mL，冻存于-20℃。 每次使用前拿出一瓶解冻，加入0.240 mL Solutol震荡混匀，再加入Saline 2.040 mL，震荡混匀，得澄清溶液。Solutol提前融化。	0.03	现用 现配

注：在给药前需要轻轻将药物充分混匀；“-”表示为0。

3.5肿瘤测量和实验指标

实验指标是考察肿瘤生长是否被抑制、延缓或治愈。每周三次用游标卡尺测量肿瘤直径。肿瘤体积的计算公式为：
 $V = 0.5a \times b^2$ ， a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。

化合物的抑瘤疗效用 TGI(%)或相对肿瘤增殖率 T/C(%)评价。TGI(%)，反映肿瘤生长抑制率。TGI(%)的计算：
 $TGI(\%) = [1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}) / (\text{溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积} - \text{溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积})] \times 100\%$ 。

相对肿瘤增殖率 T/C(%): 计算公式如下: $T/C\% = T_{RTV} / C_{RTV} \times 100\%$ (T_{RTV} : 治疗组 RTV; C_{RTV} : 阴性对照组 RTV)。根据肿瘤测量的结果计算出相对肿瘤体积 (relative tumor volume, RTV), 计算公式为 $RTV = V_t / V_0$, 其中 V_0 是分组给药时 (即 d_0) 测量所得每只小鼠的肿瘤体积, V_t 为某一次测量时每只小鼠的肿瘤体积。然后计算出每组的平均值。 V_0 与 V_t 取同一只小鼠的肿瘤体积数据。

5 在实验结束后将检测肿瘤重量, 并计算 T_{weight} / C_{weight} 百分比, T_{weight} 和 C_{weight} 分别表示给药组和溶媒对照组的瘤重。

4.实验结果

4.1体重变化情况

受试药物化合物2、化合物5-P2、化合物3和Compound A对人源乳腺癌ZR-75-1细胞皮下移植肿瘤雌性BALB/c裸小鼠模型的体重影响如图1所示。

10 图 1 显示了人源乳腺癌 ZR-75-1 细胞移植瘤模型荷瘤鼠在给予受试药物化合物 2、化合物 5-P2、化合物 3 和 Compound A 后的体重变化。从图中可以看出, 各组的体重变化差别不明显。

4.2 肿瘤生长曲线

ZR-75-1 细胞皮下移植肿瘤雌性 BALB/c 裸小鼠模型给予受试药物化合物 2、化合物 5-P2、化合物 3 和 Compound A 治疗后各组肿瘤生长曲线如图 2 所示。

15 图 2 显示了 ZR-75-1 移植瘤模型荷瘤鼠在给予受试药物化合物 2、化合物 5-P2、化合物 3 和 Compound A 后的肿瘤生长曲线。从图中可以看出, 化合物 2、化合物 5-P2、化合物 3 与 Compound A 相比, 均具有更显著的抗肿瘤作用。

4.3 抗肿瘤药效评价指标

表 5 显示了化合物 2、化合物 5-P2、化合物 3 和 Compound A 对 ZR-75-1 移植瘤模型的抑瘤药效评价 (基于给药后第 21 天肿瘤体积计算得出)。

20

表 5

组别	肿瘤体积 (mm ³) ^a	T/C ^a (%)	TGI ^a (%)
Vehicle	851 ± 106	--	--
化合物 2 (0.3mg/kg)	182 ± 39	20.83	93.97
化合物 5-P2 (0.3 mg/kg)	102 ± 14	12.10	105.10
化合物 3 (0.3 mg/kg)	106 ± 12	12.95	104.47
Compound A (0.3 mg/kg)	278 ± 44	33.17	80.40

注:

a. 肿瘤生长抑制 T/C 和 TGI 的具体计算见 3.5 部分; "--" 表示不存在。

5.结论

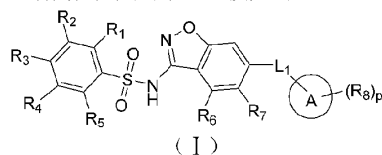
综上所述, 本实验中, 人源乳腺癌 ZR-75-1 模型荷瘤鼠对受试药物化合物 2、化合物 5-P2、化合物 3 耐受, 受试

25 物均具有显著的抗肿瘤作用。化合物 2、化合物 5-P2、化合物 3 与 Compound A 相比, 均具有更显著的抗肿瘤作用。

以上所述仅为本申请的较佳实施例, 并不用以限制本申请, 凡在本申请的精神和原则之内, 所做的任何修改、等同替换、改进等, 均应包含在本申请保护的范围之内。

权 利 要 求

1.式(I)所示的化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐,



其中,

R₁、R₂各自独立地选自氢、卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、取代或未取代的C₃₋₆环烷基、-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基、羟基、-C₁₋₄烷基羟基、-C₁₋₄烷基-S-C₁₋₄烷基、氨基、C₁₋₄烷基氨基;

R₃选自氢、卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、羟基、氨基, R₄、R₅与所连接的碳原子形成7-8元杂环基, 所述杂环基可以任选地被m个R_a所取代, 位于同一个C上的两个R_a可以形成C₃₋₆环烷基、3-6元杂环基, 或者位于相邻C上的两个R_a可以形成C₃₋₆环烷基、3-6元杂环基;

或者R₅选自氢、卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、羟基、氨基, R₃、R₄与所连接的碳原子形成7-8元杂环基, 所述杂环基可以任选地被m个R_a所取代, 位于同一个C上的两个R_a可以形成C₃₋₆环烷基、3-6元杂环基, 或者位于相邻C上的两个R_a可以形成C₃₋₆环烷基、3-6元杂环基;

R_a选自氢、卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、羟基、氨基;

m选自1、2、3、4;

R₆、R₇各自独立地选自氢、卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷基氧基、氘代C₁₋₄烷氧基; 或者R₆、R₇与所连接的碳原子形成5-8元杂环基, 所述杂环基可以任选地被n个R_b所取代;

R_b选自氢、卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、羟基、氨基;

n选自1、2、3、4;

L₁选自C₁₋₄亚烷基或-O-、氘代C₁₋₄亚烷基;

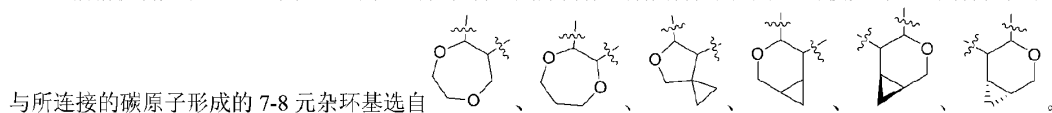
环A选自5-6元杂芳基;

R₈选自氢、卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、取代或未取代的C₃₋₆环烷基、氨基、-C₁₋₄烷基氨基、羟基;

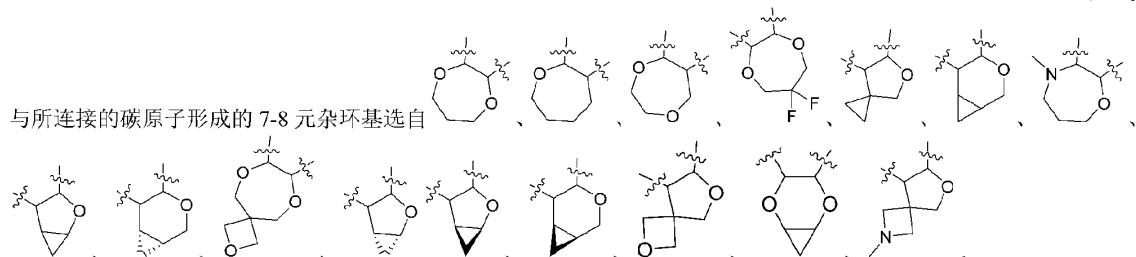
P选自1、2、3、4。

2.根据权利要求1所述的化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐, 其特征在于: R₁选自CH₃O-、氢。

3.根据权利要求1~2中任一项所述的化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐, 其特征在于: R₃、R₄

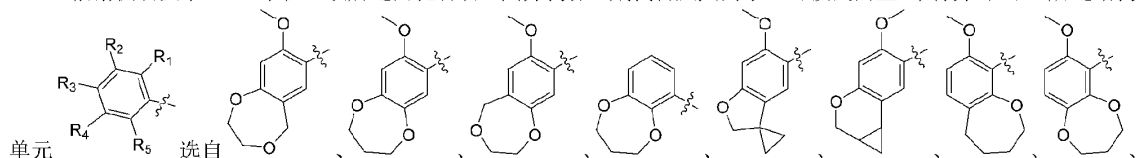


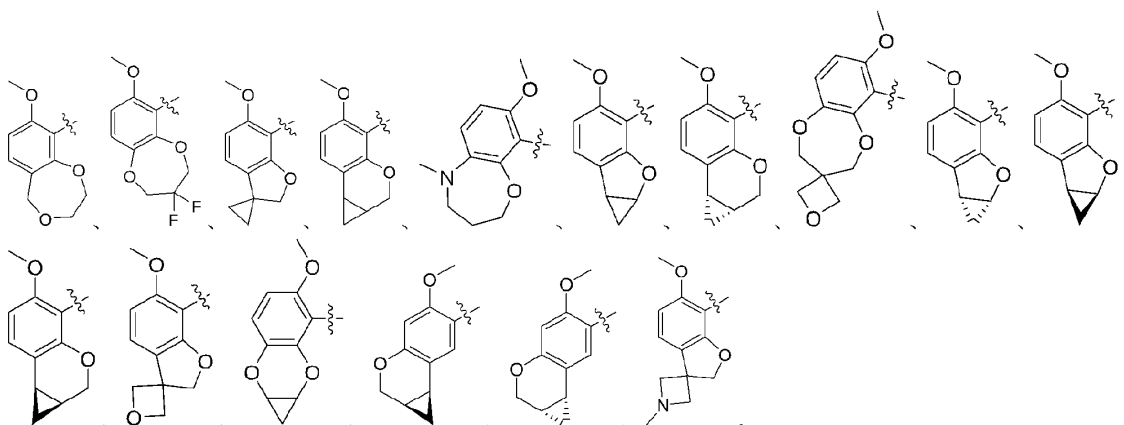
4.根据权利要求1~2中任一项所述的化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐, 其特征在于: R₄、R₅



5.根据权利要求1~4中任一项所述的化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐, 其特征在于: R_a选自-F、-CH₃。

6.根据权利要求1~5中任一项所述的化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐, 其特征在于: 所述结构





7.根据权利要求 1~6 中任一项所述的化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐，其特征在于： R_6 、 R_7

各自独立地选自 -F、-CH₃、CH₃O-、C₂H₅O-、CHF₂O-、、、-C₂H₅、-OCD₃。

5 8.根据权利要求 1~6 中任一项所述的化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐，其特征在于： R_6 、 R_7

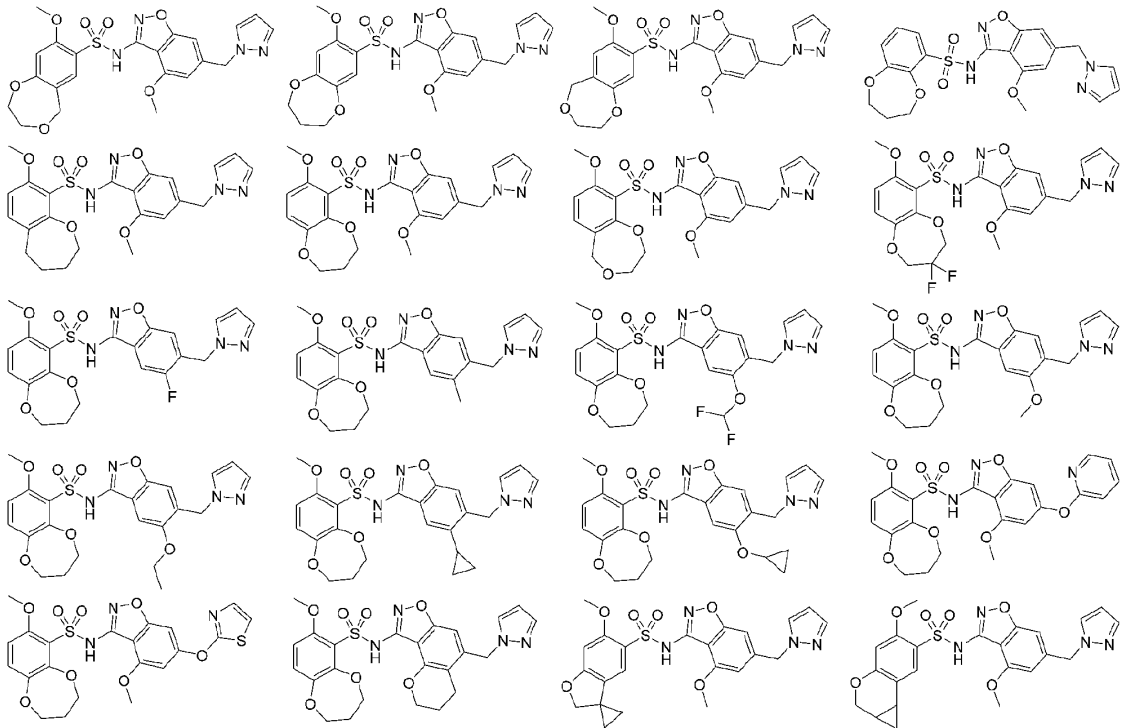
与所连接的碳原子形成地 5-8 元杂环基选自

9.根据权利要求 1~8 中任一项所述的化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐，其特征在于： L_1 选自 -CH₂-、-CD₂-、-O-。

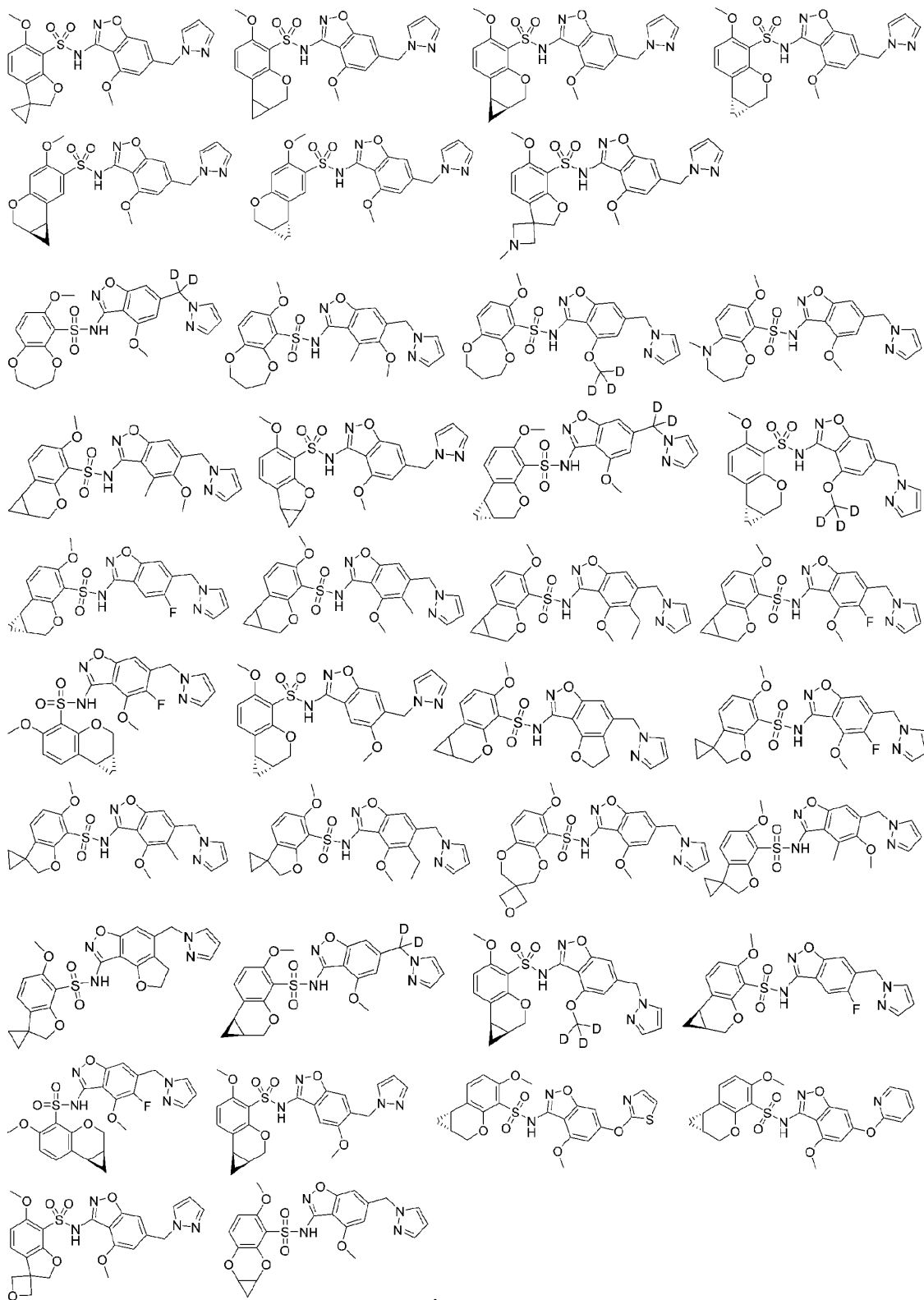
10.根据权利要求 1~9 中任一项所述的化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐，其特征在于：环 A 选

10 自 、、。

11.化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐，其特征在于，所述化合物选自如下化合物：



15



12. 一种药物组合物，其包含权利要求 1~11 中任一所述的化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐及药

学上可接受的载体。

13. 权利要求 1~12 中任一项所述的化合物、其异构体、氘代物及其药学上可接受的盐或权利要求 12 所述的药物组合物在制备治疗 KAT6 靶点介导的相关疾病药物中的应用。