

NLRP3 炎症小体抑制剂及其应用

相关申请的交叉引用

本申请要求于2022年1月7日提交的中国专利申请号202210015181.X、于2022年1月7日提交的中国专利申请号202210015699.3、于2022年5月20日提交的中国专利申请号202210563248.3、于2022年7月26日提交的中国专利申请号202210895164.X、以及于2022年9月8日提交的中国专利申请号202211093807.5的权益和优先权，其公开内容通过引用整体并入本文。

技术领域

本发明属于医药技术领域，具体涉及 NLRP3 炎症小体抑制剂及其应用。

背景技术

核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 属于核苷酸结合寡聚化结构域样受体 (NOD-like receptors, NLRs) 家族，也被称为“含热蛋白 (pyrin) 结构域蛋白 3”。NLRP3 包含热蛋白结构域 (PYD)、核苷酸结合位点结构域 (NBD) 和富含亮氨酸的重复序列 (LRR) 三个模块。当接收到无菌性炎症危险信号的刺激时，NLRP3 与衔接蛋白细胞凋亡相关斑点样蛋白 (ASC) 和胱天蛋白酶原-1 (pro-caspase 1) 相互作用，形成 NLRP3 炎症小体。NLRP3 炎症小体的激活导致白介素-1 β (IL-1 β) 和白介素-18 (IL-18) 的释放。

NLRP3 炎症小体的激活通常需要两个步骤。第一步涉及引发信号，在该信号中，Toll 样受体识别病原相关分子模式 (PAMP) 或损伤相关分子模式 (DAMP)，进而将信号传至细胞内，介导 NF- κ B 信号通路的激活，进而上调包括非活性 NLRP3 和 pro-IL-1 β 等 NLRP3 炎症小体相关组分的转录水平。第二步为激活信号，P2X7 受体等在接收到 ATP、尼日利亚菌素等信号刺激后，NLRP3 单体寡聚化形成 NLRP3 寡聚体，然后招募 ASC 和 pro-caspase 1 组装成 NLRP3 炎症小体复合物。这触发了 pro-caspase 1 向 caspase 1 的转化，以及成熟 IL-1 β 和 IL-18 的产生和分泌。

NLRP3 炎症小体的激活与多种疾病相关。例如：自身炎症性发热综合征如冷吡啉相关周期性综合征 (CAPS)、镰状细胞疾病、系统性红斑狼疮 (SLE)、慢性肝病、非酒精性脂肪肝炎 (NASH)、痛风、假性痛风 (软骨钙质沉着病)、I 型和 II 型糖尿病及相关并发症 (例如肾病、视网膜病)、神经炎症相关障碍 (例如多发性硬化症、脑感染、急性损伤、神经退行性疾病、阿尔兹海默症)、动脉粥样硬化和心血管风险 (如高血压)、化脓性汗腺炎、创伤愈合和瘢痕形成以及癌症 (例如大肠癌、肺癌、骨髓增生性肿瘤、白血病、骨髓发育不良症候群 (MDS)、骨髓纤维化)。大多数的治疗方法包括对症治疗、减慢疾病/障碍的进展以及将手术作为最后的治疗手段。

目前在研的 NLRP3 炎症小体抑制剂品种较少，开发出具有较高活性、成药性更好的 NLRP3 炎症小体抑制剂，成为临床所需。

发明内容

本发明研究了如下的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体，研究发现，该化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体对 NLRP3 炎症小体具有较高的生物活性，对于治疗 NLRP3 相关疾病具有重要的临床开发价值。

为实现上述目的，本发明提供了下述方案：

通式 (A) 表示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体：



(A)



其中，W 选自

X₁、X₂ 分别独立地选自 C 或 N；

R₁ 选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-S-C₁₋₆ 烷基或不存在；

R₂ 选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-S-C₁₋₆ 烷基或不存在；

R₁、R₂ 分别任选被 1-3 个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基的取代基取代；

或

R₁、R₂ 与它们所连接的 C 或 N 原子形成 5-12 元环 A；所述 5-12 元环 A 任选被 1-4 个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、C₁₋₆ 烷基、-NH-C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的取代基取代；

R₃ 选自 -(C₁₋₆ 亚烷基)₀₋₂-NR₄R₅、-(C₁₋₆ 亚烷基)₀₋₂-NR₄-COR₅、-(C₁₋₆ 亚烷基)₀₋₂-CO-NR₄R₅、-(C₁₋₆ 亚烷基)₀₋₂-NR₄-C₁₋₆ 亚烷基-R₅；

R₄ 选自氢或 C₁₋₆ 烷基；

R₅ 选自 3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基；所述 R₅ 任选被 1-4 个选自卤素、氰基、氨基、羟基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、磺酰基、C₁₋₆ 烷基磺酰基的取代基取代；

当 R₅ 被取代时，

R₅ 上的取代基：C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基、磺酰基，任选被 1-3 个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、C₁₋₆ 烷基、3-6 元环烷基、3-6 元杂环基、羧基、C₁₋₆ 烷基磺酰基的取代基取代；

Y 选自芳基、5-14 元杂芳基、3-14 元杂环基、3-12 元环烷基；

(1) 当 X₁、X₂ 分别选自 C 时，

所述 Y 被 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基取代，以及任选被 1-2 个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₁₋₆ 烷基羰基氨基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、氨基羰基、C₁₋₆ 烷基氨基羰基、磺酰基的取代基取代；

(2) 当 X₁、X₂ 中的任意一个或两个选自 N 时，

所述 Y 任选被 1-3 个选自 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₁₋₆ 烷基羰基氨基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、氨基羰基、C₁₋₆ 烷基氨基羰基、磺酰基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-S-C₁₋₆ 烷基的取代基取代；

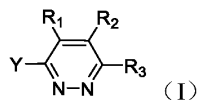
在上述 (1) 和 (2) 中，当 Y 被取代时，

Y 上的取代基：C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基、磺酰基，任选被 1-3 个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、C₁₋₆ 烷基、3-6 元环烷基的取代基取代；

Y 上的取代基：C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基，任选被 1-3 个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、未被取代或被羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、未被取代或被羟基取代的 3-6 元环烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基的取代基取代。

在一些实施方案中，本发明还提供通式 (I) 表示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互

变异构体:



其中,

R_1 选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基;

R_2 选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基;

R_1 、 R_2 分别任选被1-3个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基的取代基取代;

或

R_1 、 R_2 与它们所连接的碳原子形成5-12元环A; 所述5-12元环A任选被1-4个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、 C_{1-6} 烷基、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ 的取代基取代;

R_3 选自 $-(C_{1-6}亚烷基)_{0-2}-NR_4R_5$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)_{0-2}-NR_4-COR_5$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)_{0-2}-CO-NR_4-R_5$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)_{0-2}-NR_4-C_{1-6}亚烷基-R_5$;

R_4 选自氢或 C_{1-6} 烷基;

R_5 选自3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基; 所述 R_5 任选被1-4个选自卤素、氰基、氨基、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基的取代基取代;

Y 选自芳基、5-14元杂芳基、3-14元杂环基、3-12元环烷基, 所述 Y 被 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基取代, 以及任选被1-2个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、磺酰基的取代基取代;

当 R_5 被取代时,

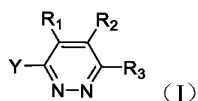
R_5 上的取代基: C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基、磺酰基, 任选被1-3个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、 C_{1-6} 烷基、3-6元环烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基的取代基取代;

当 Y 被取代时,

Y 上的取代基: C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基、磺酰基, 任选被1-3个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、 C_{1-6} 烷基、3-6元环烷基的取代基取代;

Y 上的取代基: C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基, 任选被1-3个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、 C_{1-6} 烷基、3-6元环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基的取代基取代。

在一些实施方案中, 本发明提供通式 (I) 表示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体:



其中,

R_1 选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基;

R_2 选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基;

R_1 、 R_2 分别任选被1-3个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基的取代基取代;

或

R_1 、 R_2 与它们所连接的碳原子形成5-12元环A; 所述5-12元环A任选被1-4个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、 C_{1-6} 烷基、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ 的取代基取代;

R_3 选自 $-(C_{1-6}亚烷基)_{0-2}-NR_4R_5$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)_{0-2}-NR_4-COR_5$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)_{0-2}-CO-NR_4-R_5$;

R_4 选自氢或 C_{1-6} 烷基;

R₅选自3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基；所述R₅任选被1-4个选自卤素、氰基、氨基、羟基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基、C₂₋₆烯基羰基、磺酰基、C₁₋₆烷基羰基的取代基取代；

Y选自芳基、5-14元杂芳基、3-14元杂环基、3-12元环烷基，所述Y被C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基取代，以及任选被1-2个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆烷基羰基氨基、C₁₋₆烷基磺酰基、氨基羰基、C₁₋₆烷基氨基羰基、磺酰基的取代基取代；

当R₅被取代时，

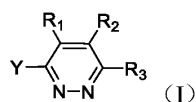
R₅上的取代基：C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基、磺酰基，任选被1-3个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、C₁₋₆烷基、3-6元环烷基的取代基取代；

当Y被取代时，

Y上的取代基：C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基、磺酰基，任选被1-3个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、C₁₋₆烷基、3-6元环烷基的取代基取代；

Y上的取代基：C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基不被取代。

在一些实施方案中，通式(I)表示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体：



其中，

R₁选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基；

R₂选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基；

R₁、R₂分别任选被1-3个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基的取代基取代；

或

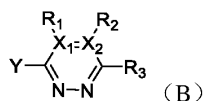
R₁、R₂与它们所连接的碳原子形成5-12元环A；所述5-12元环A任选被1-4个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、C₁₋₆烷基、-NH-C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基、C₁₋₆烷基磺酰基、-N(C₁₋₆烷基)₂的取代基取代；

R₃选自-(C₁₋₆亚烷基)₀₋₂-NR₄R₅、-(C₁₋₆亚烷基)₀₋₂-NR₄-COR₅、-(C₁₋₆亚烷基)₀₋₂-CO-NR₄-R₅；R₄选自氢或C₁₋₆烷基；R₅选自3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基；所述R₅任选被1-4个选自卤素、氰基、氨基、羟基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基、C₂₋₆烯基羰基、磺酰基、C₁₋₆烷基羰基的取代基取代；

Y选自芳基、5-14元杂芳基、3-14元杂环基、3-12元环烷基，所述Y任选被1-3个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆烷基羰基氨基、C₁₋₆烷基磺酰基、氨基羰基、C₁₋₆烷基氨基羰基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、磺酰基的取代基取代；

R₅、Y被取代的取代基：C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基、磺酰基，任选被1-3个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、C₁₋₆烷基、3-6元环烷基的取代基取代。

在一些实施方案中，本发明还提供所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体，具有通式(B)所示结构：



R₁选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基、-N(C₁₋₆

烷基)₂、-S-C₁₋₆烷基或不存在；

R₂选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-S-C₁₋₆烷基或不存在；

R₁、R₂分别任选被1-3个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基的取代基取代；

X₁、X₂中的任意一个或两个选自N；

Y被羟基取代以及任选被1-2个选自C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆烷基羰基氨基、C₁₋₆烷基磺酰基、氨基羰基、C₁₋₆烷基氨基羰基、磺酰基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-S-C₁₋₆烷基的取代基取代。

在一些实施方案中，Y选自苯基、5-7元杂芳基、3-8元杂环基、3-7元环烷基；Y被C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基取代以及任选被1-2个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆烷基羰基氨基、C₁₋₆烷基磺酰基、氨基羰基、C₁₋₆烷基氨基羰基、磺酰基的取代基取代；

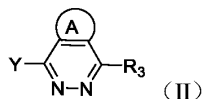
当Y被取代时，所述Y上的取代基：C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、磺酰基，任选被1-3个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、C₁₋₆烷基的取代基取代；

R₃选自-NH-R₅，R₅为被1-2个选自C₁₋₆烷基的取代基取代的3-7元杂环基。

在一些实施方案中，环A选自5-12元环烷基、5-12元环烯基、5-12元杂环基、芳基、5-12元杂芳基。

在一些实施方案中，环A选自5-8元环烷基、5-8元环烯基、5-8元杂环基、苯基、5-8元杂芳基。

在一些实施方案中，本发明提供具有通式(II)所示结构地化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体，



其中，

环A选自5-7元环烯基、5-7元环烷基、5-7元杂环基、苯基、5-7元杂芳基；环A任选被1-4个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C₁₋₆烷基、-NH-C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基、C₁₋₆烷基磺酰基、-N(C₁₋₆烷基)₂的取代基取代。

在一些实施方案中，环A选自苯基、5-7元杂芳基；环A任选被1-4个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C₁₋₆烷基、-NH-C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、C₁₋₆烷基磺酰基、-N(C₁₋₆烷基)₂的取代基取代。

在一些实施方案中，环A选自苯基、含有1-2个选自O、S、N杂原子的5-6元杂芳基、5-6元饱和环。

在一些实施方案中，环A任选被1-4个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、C₁₋₆烷基、-NH-C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基、C₁₋₆烷基磺酰基、-N(C₁₋₆烷基)₂的取代基取代。

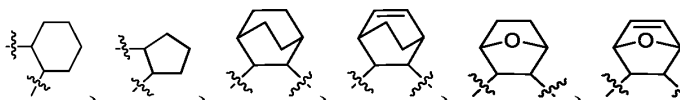
在一些实施方案中，环A不被取代。

在一些实施方案中，环A被1-4个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C₁₋₆烷基、-NH-C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基、C₁₋₆烷基磺酰基、-N(C₁₋₆烷基)₂的取代基取代。

在一些实施方案中，环A被1-2个选自氰基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基磺酰基、-N(C₁₋₆烷基)₂的取代基取代。

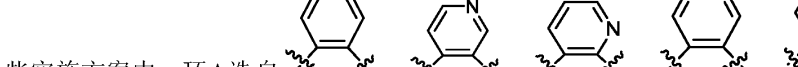
在一些实施方案中，环A被1个选自氰基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基磺酰基、-N(C₁₋₆烷基)₂的取代基取代。

在一些实施方案中，环A选自苯基、含有1-2个选自O、S、N杂原子的5-6元杂芳基、5-6元饱和环，环A不被取代或被1个选自氰基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基磺酰基、-N(C₁₋₆烷基)₂的取代基取代。



在一些实施方案中，环A选自 、、、、、；环A任选被1-4个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C₁₋₆烷基、-NH-C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、

在一些实施方案中，环A选自



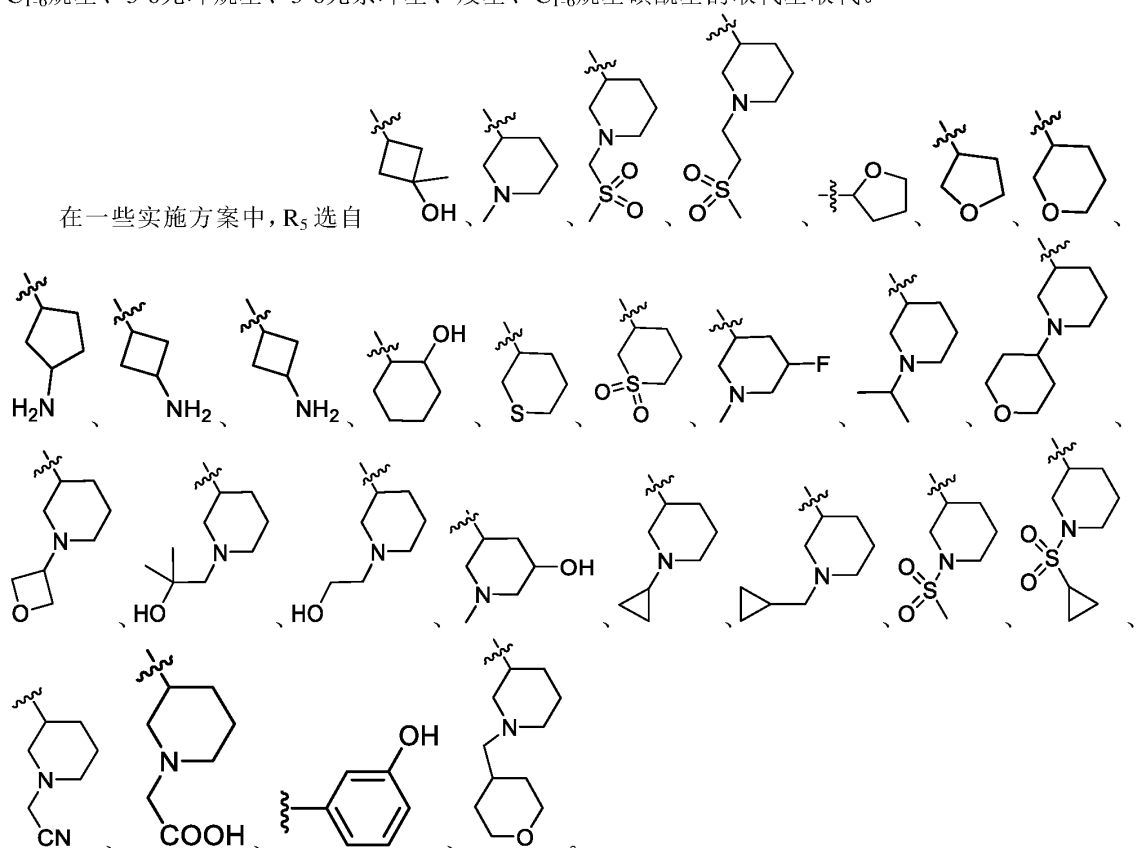
，环A任选被1-2个选自氟基、硝基、卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基

在一些实施方案中，环 A 为

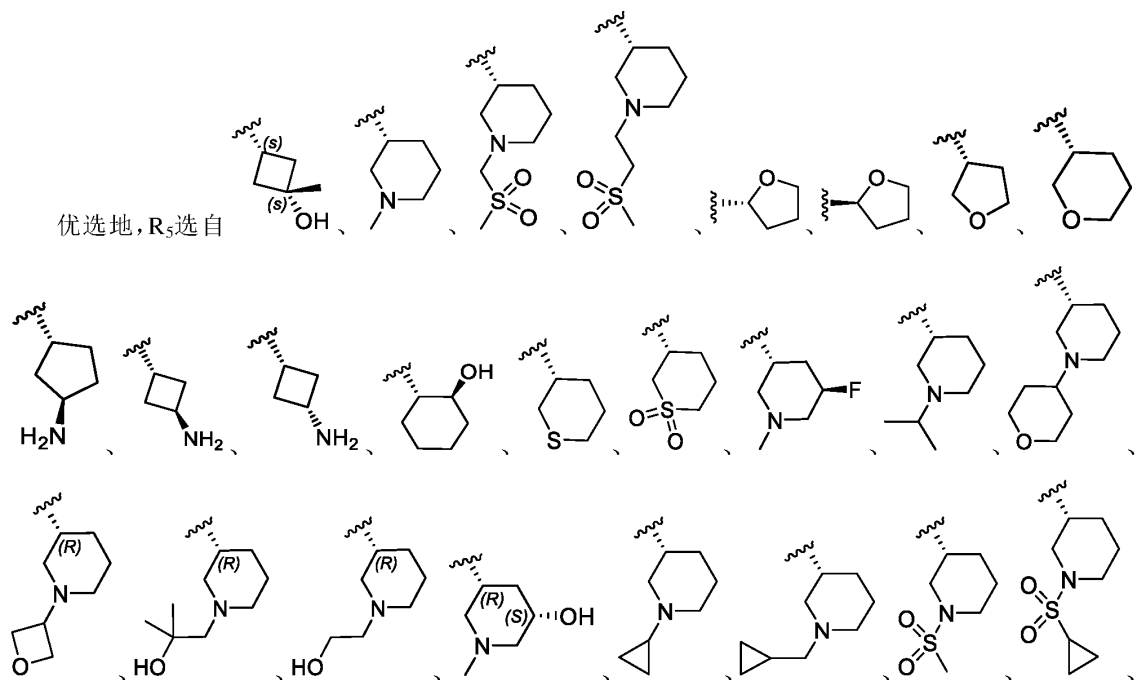
在一些实施方案中,当R₅被取代时,R₅上的取代基:C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基、磺酰基不被取代。

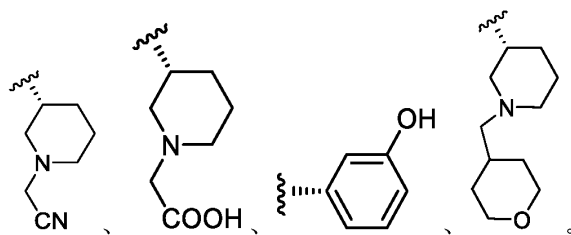
在一些实施方案中，当R₅被取代时，R₅上的取代基：C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基、磺酰基被1-3个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、C₁₋₆烷基、3-6元环烷基、3-6元杂环基、羧基、C₁₋₆烷基磺酰基的取代基取代。

在一些实施方案中, R_5 选自



优选地, R_5 选自





在一些实施方案中，Y选自芳基、5-14元杂芳基、3-14元杂环基、3-12元环烷基，所述Y被C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基取代，以及任选被1-2个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆烷基羰基氨基、C₁₋₆烷基磺酰基、氨基羰基、C₁₋₆烷基氨基羰基、磺酰基的取代基取代。

在一些实施方案中，Y选自苯基、5-7元杂芳基、3-8元杂环基、3-7元环烷基；Y被C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基取代以及任选被1-2个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆烷基羰基氨基、C₁₋₆烷基磺酰基、氨基羰基、C₁₋₆烷基氨基羰基、磺酰基的取代基取代。

在一些实施方案中，Y选自苯基、5-8元杂芳基、3-8元杂环基、3-7元环烷基。

在一些实施方案中，Y选自苯基、5-6元杂芳基。

在一些实施方案中，Y选自苯基、含1-2个N杂原子的5-6元杂芳基。

在一些实施方案中，Y任选被1-3个选自C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆烷基羰基氨基、C₁₋₆烷基磺酰基、氨基羰基、C₁₋₆烷基氨基羰基、磺酰基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-S-C₁₋₆烷基的取代基取代。

在一些实施方案中，Y被1个选自C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基的取代基取代以及任选被1-2个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基取代。

在一些实施方案中，Y被1-2个选自C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基的取代基取代。

在一些实施方案中，Y被1个选自C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基的取代基取代。在一些实施方案中，Y任选被1-3个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基取代。

在一些实施方案中，Y任选被1-2个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基取代。

在一些实施方案中，Y被1-2个选自C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基的取代基取代以及任选被1-3个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基取代。

在一些实施方案中，Y被1个选自C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基的取代基取代以及Y任选被1个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基取代。在一些实施方案中，Y被C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基取代以及任选被1-2个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆烷基羰基氨基、C₁₋₆烷基磺酰基、氨基羰基、C₁₋₆烷基氨基羰基、磺酰基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-S-C₁₋₆烷基的取代基取代。

在一些实施方案中，Y被1个选自C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基的取代基取代以及Y被1个羟基取代；所述C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基不被取代或被1-3个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、未被取代或被羟基取代的C₁₋₆烷基、未被取代或被羟基取代的3-6元环烷基、卤代C₁₋₆烷基的取代基取代。

在一些实施方案中，当Y被取代时，Y上的取代基：C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基、5-7元杂芳基、磺酰基，任选被1-3个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、C₁₋₆烷基、3-6元环烷基的取代基取代。

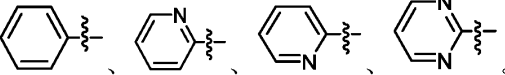
在一些实施方案中，Y上的取代基：C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基被1-3个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、未被取代或被羟基取代的C₁₋₆烷基、未被取代或被羟基取代的3-6元环烷基、卤代C₁₋₆烷基的取代基取代。

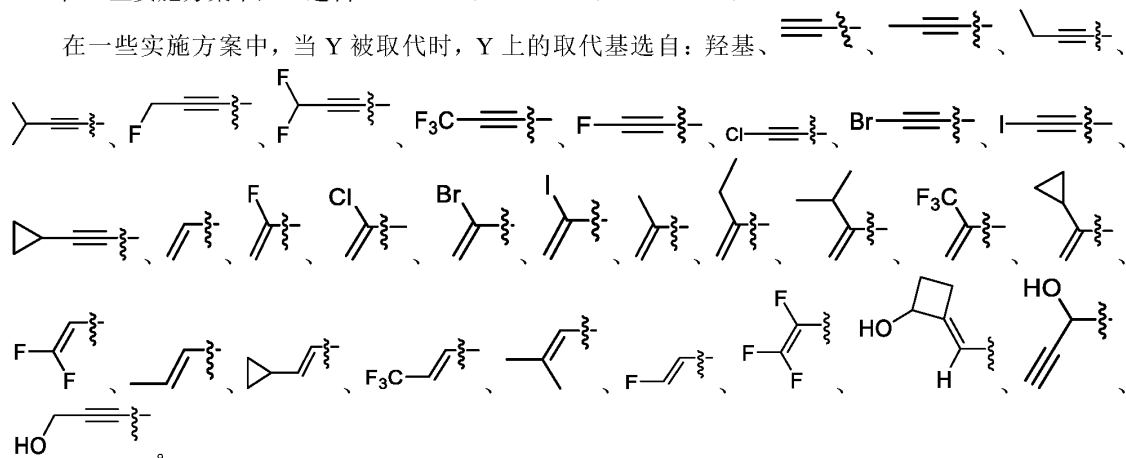
在一些实施方案中，Y上的取代基：C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基不被取代。

在一些实施方案中, Y 选自苯基、5-7 元杂芳基、3-8 元杂环基、3-7 元环烷基; Y 被 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基取代以及任选被 1-2 个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₁₋₆ 烷基羰基氨基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、氨基羰基、C₁₋₆ 烷基氨基羰基、磺酰基的取代基取代;

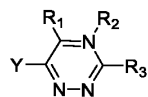
当 Y 被取代时, Y 上的取代基: C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、磺酰基, 任选被 1-3 个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、C₁₋₆ 烷基的取代基取代。

在一些实施方案中, Y 选自苯基、5-6 元杂芳基, 所述 Y 被 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基取代以及任选被 1-2 个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基取代; 所述 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基被 1-3 个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、C₁₋₆ 烷基、3-6 元环烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基的取代基取代。

在一些实施方案中, Y 选自 .

在一些实施方案中, 当 Y 被取代时, Y 上的取代基选自: 羟基、.

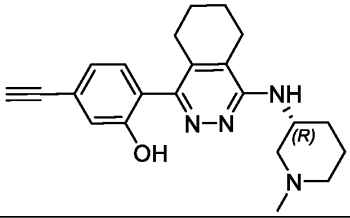
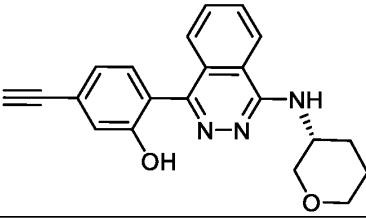
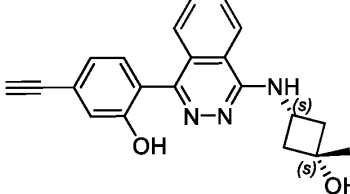
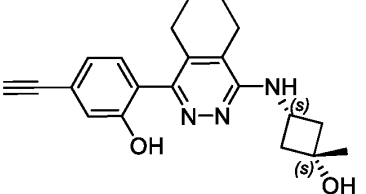
本发明还提供所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体, 具有通式 (C) 所示结构:

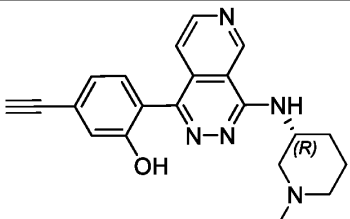
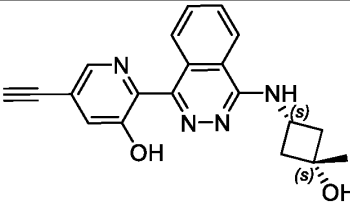
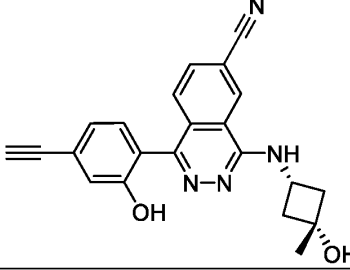
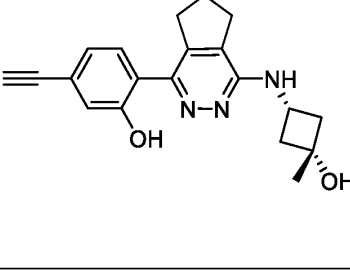
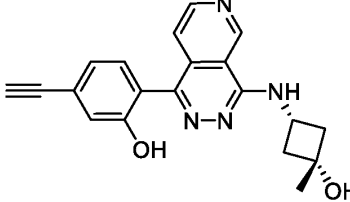
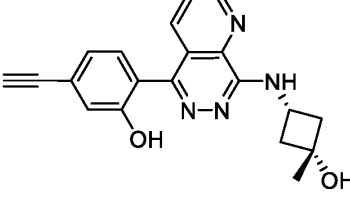
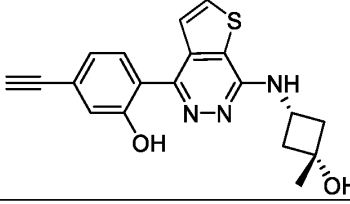
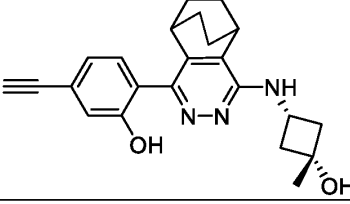
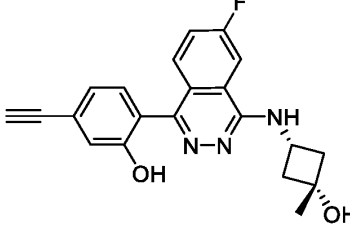
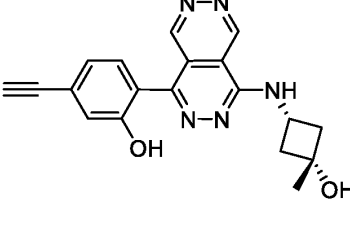
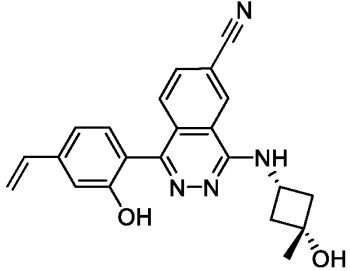
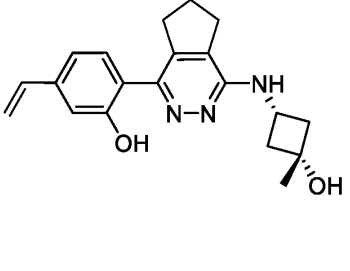
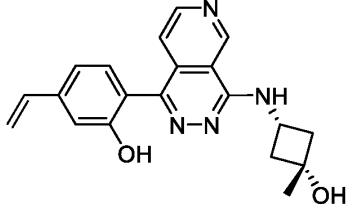
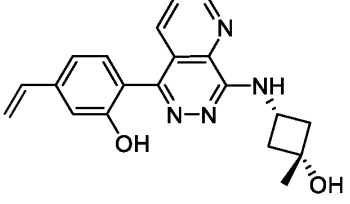


(C), 其中 R₁、R₂、R₃、Y 的选择如前文中所述。

在本发明的一种实施方案中, 如前述式 (A)、(B)、(C)、(I) 或 (II) 所示的化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体、互变异构体见表 1:

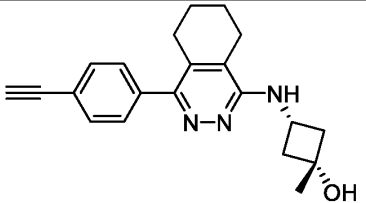
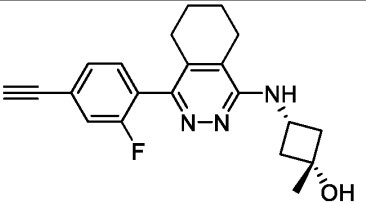
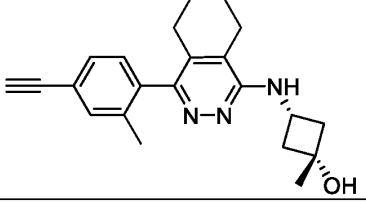
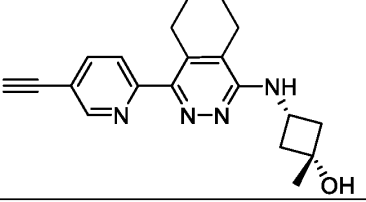
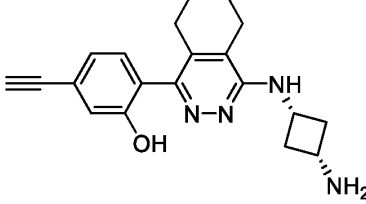
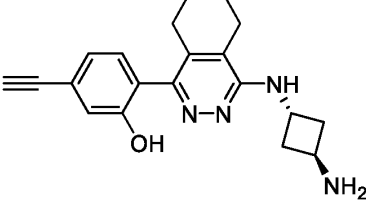
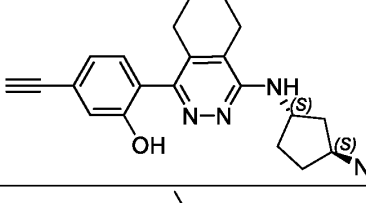
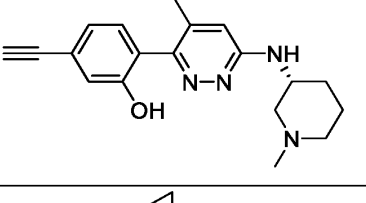
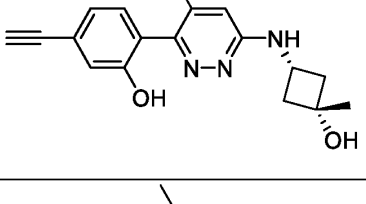
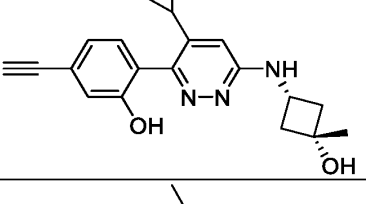
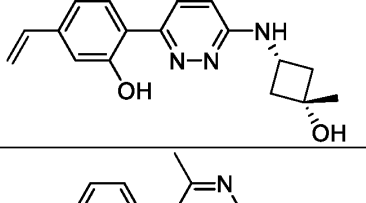
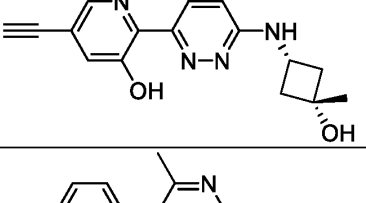
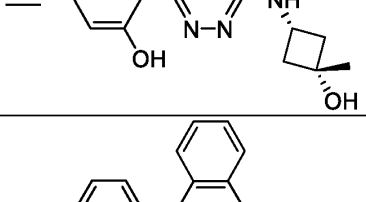
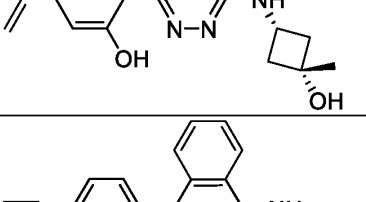
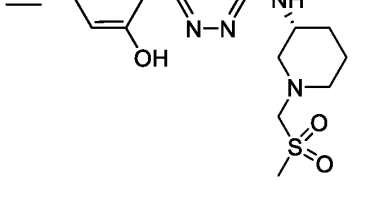
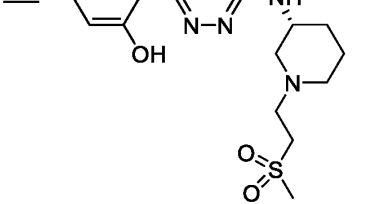
表 1

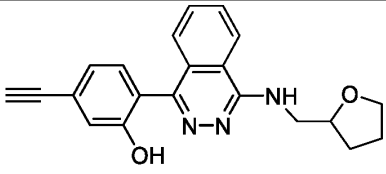
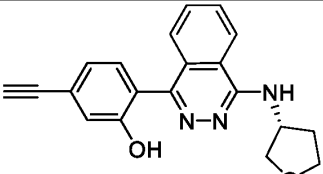
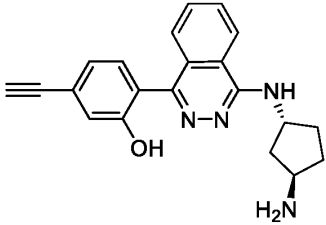
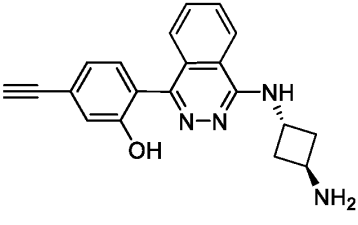
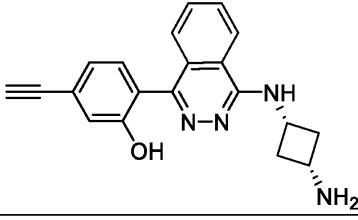
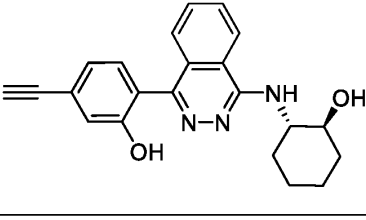
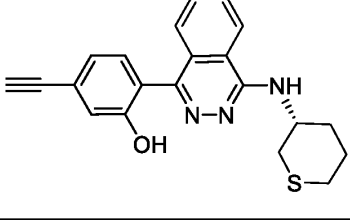
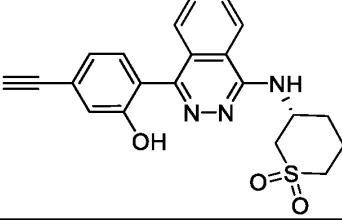
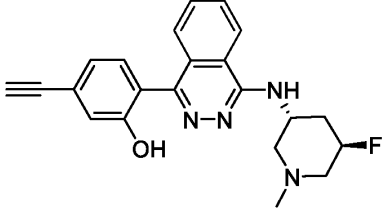
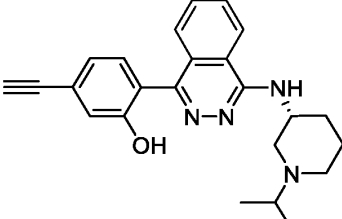
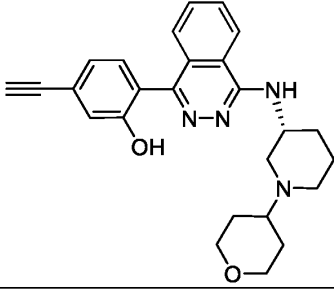
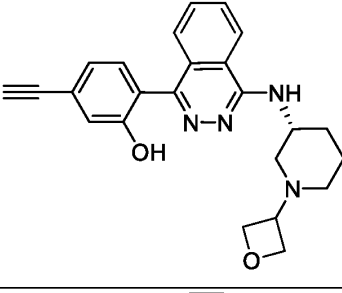
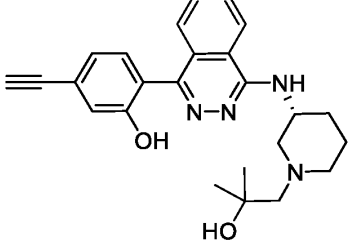
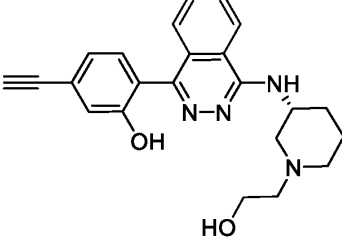
序号	结构	序号	结构
1		2	
3		4	

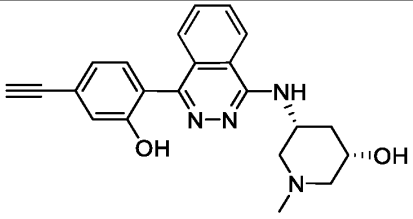
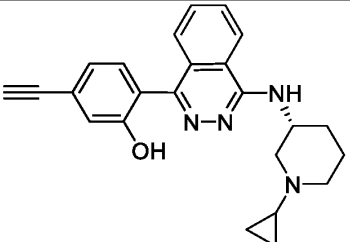
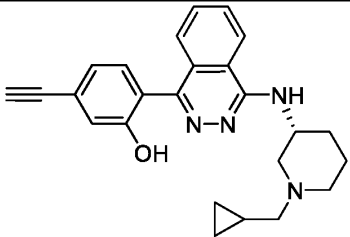
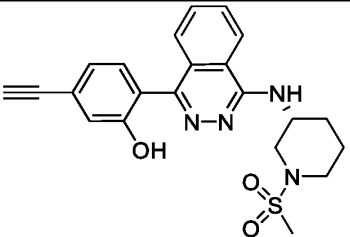
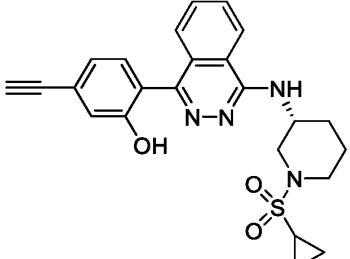
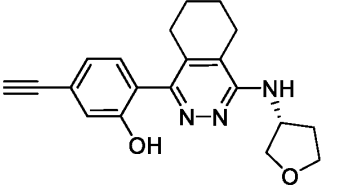
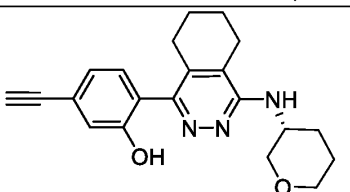
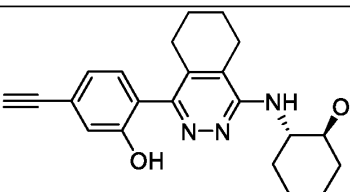
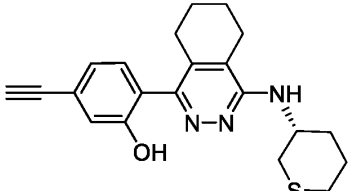
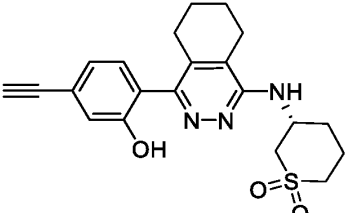
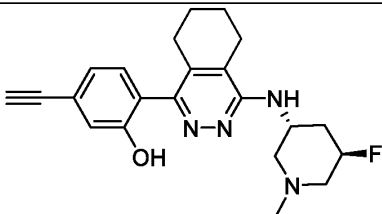
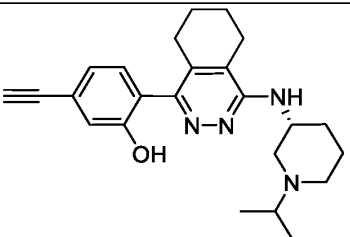
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	

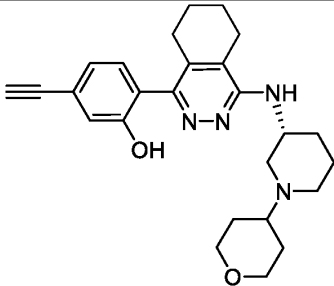
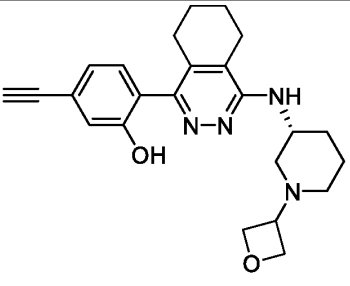
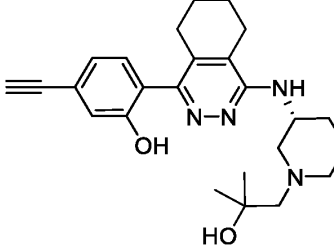
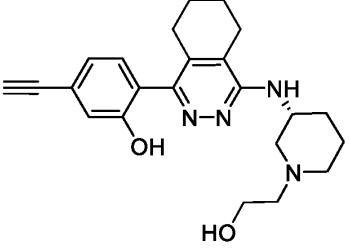
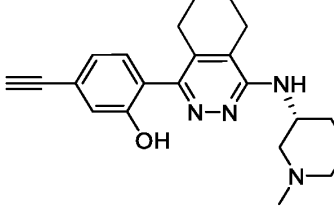
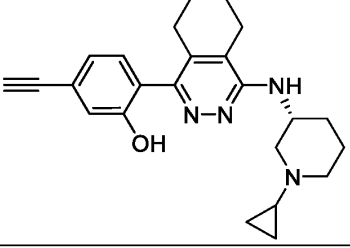
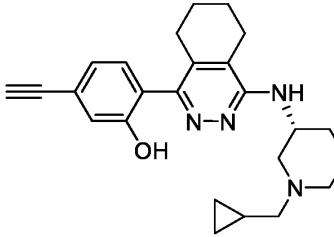
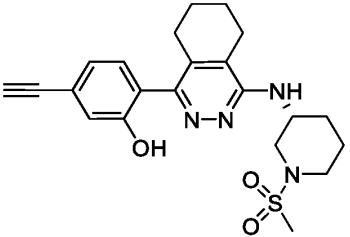
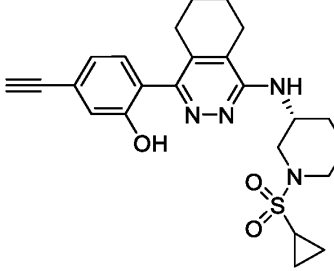
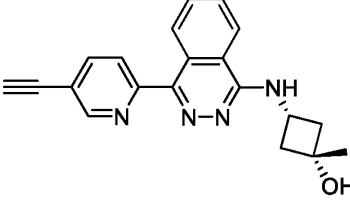
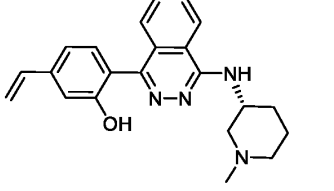
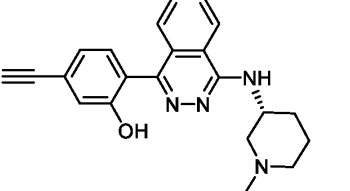
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

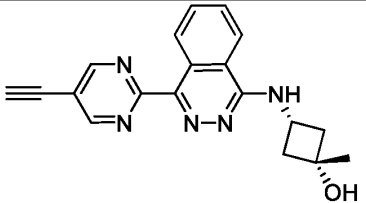
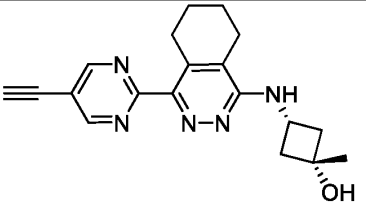
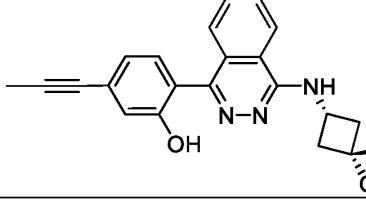
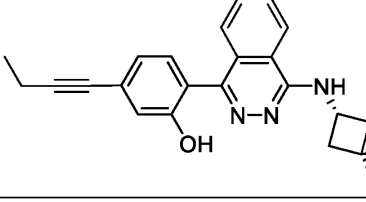
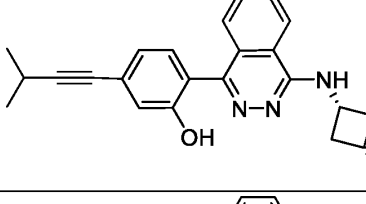
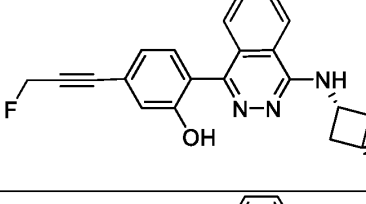
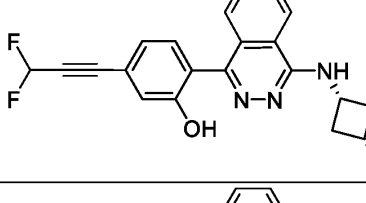
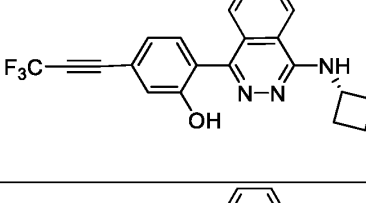
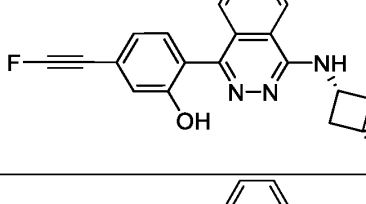
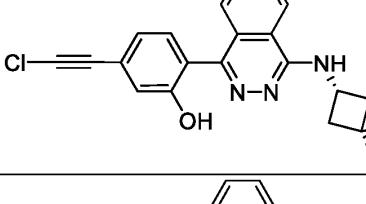
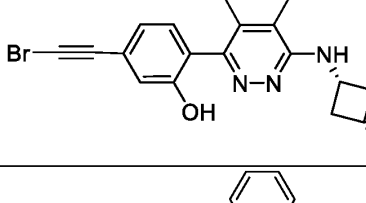
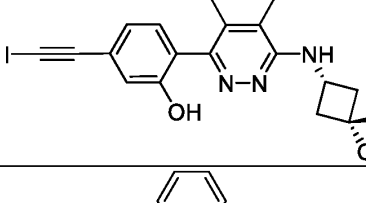
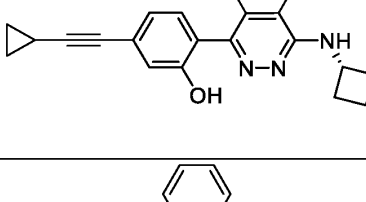
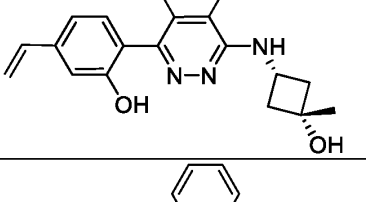
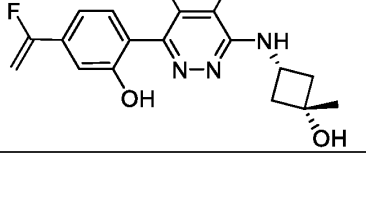
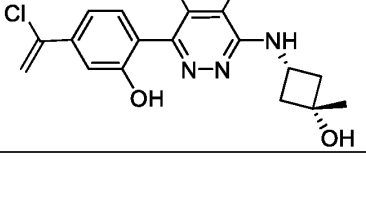
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	

47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	

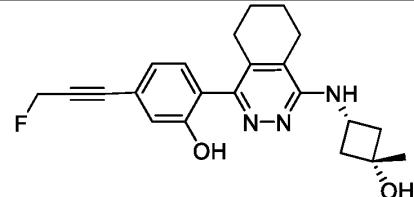
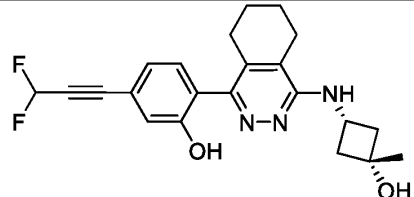
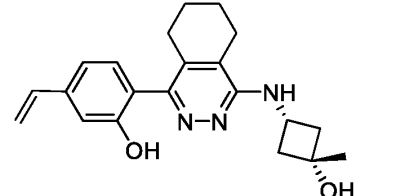
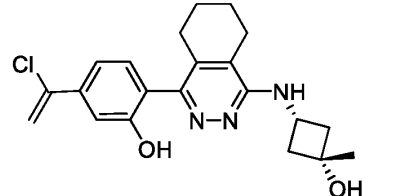
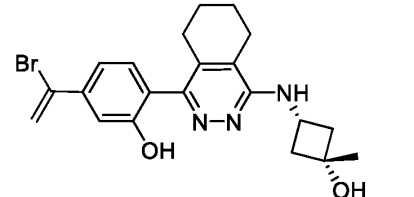
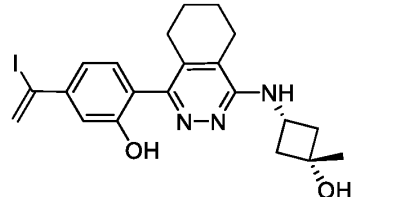
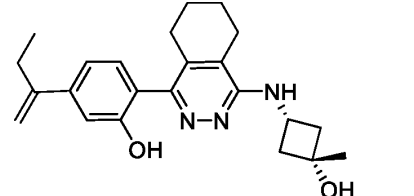
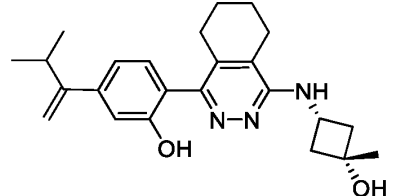
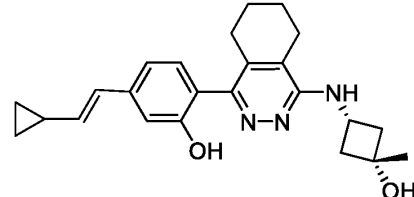
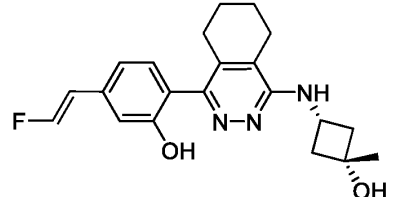
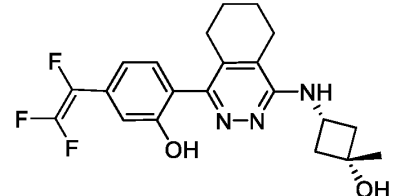
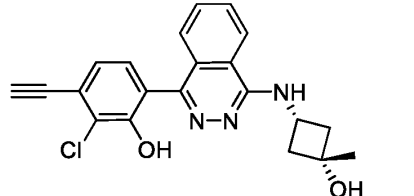
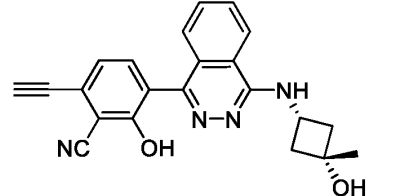
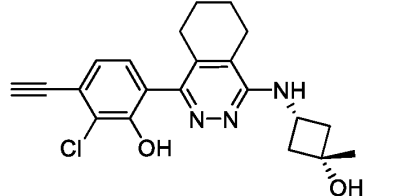
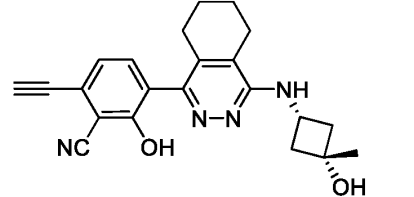
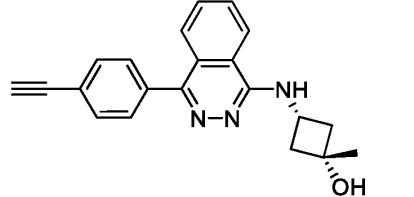
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	

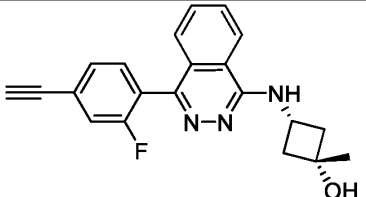
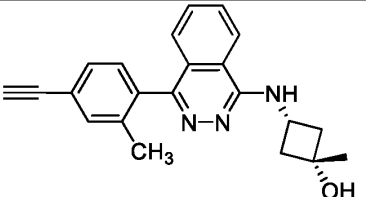
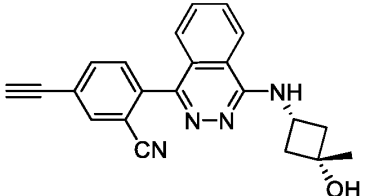
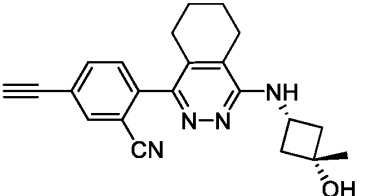
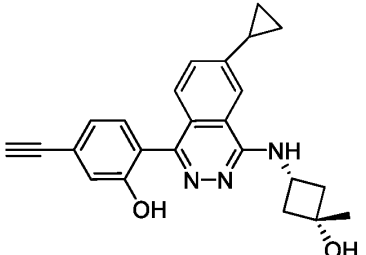
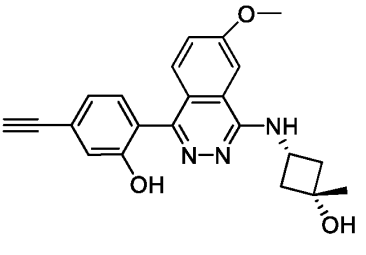
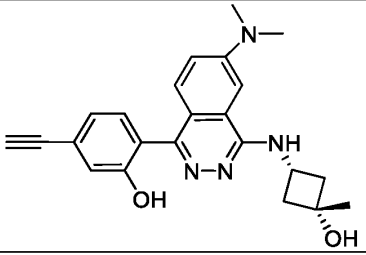
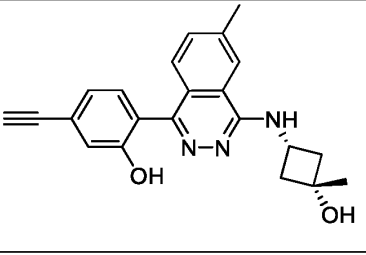
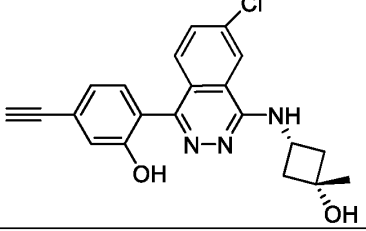
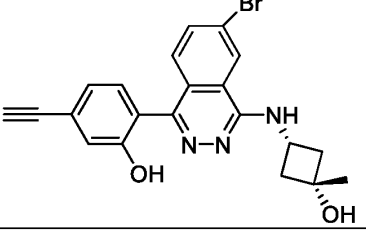
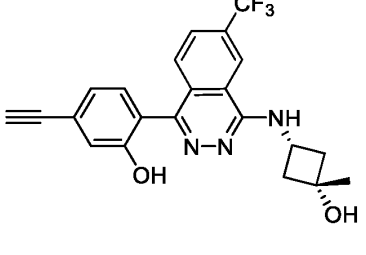
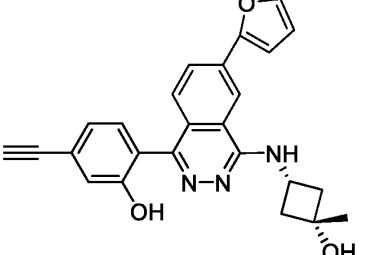
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	

89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	

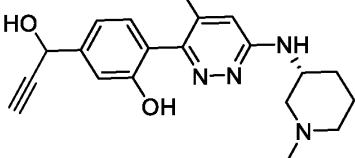
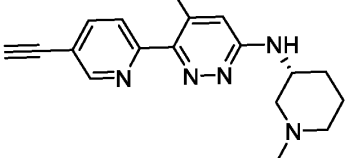
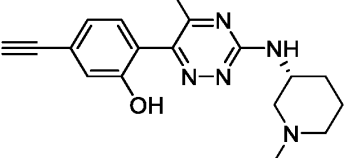
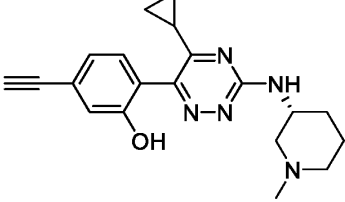
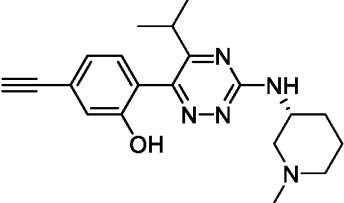
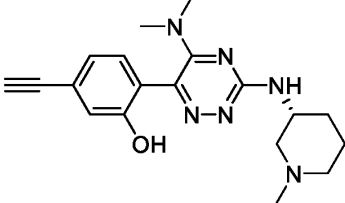
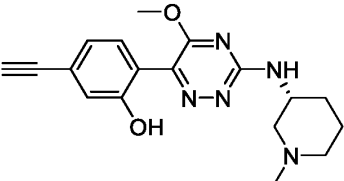
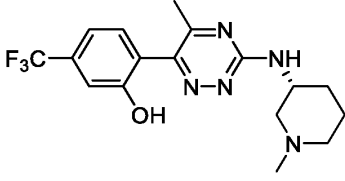
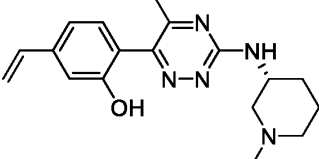
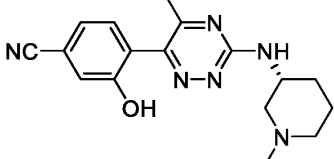
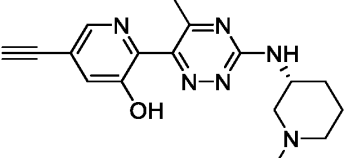
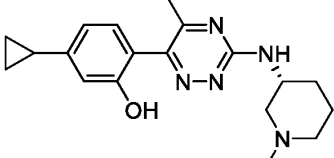
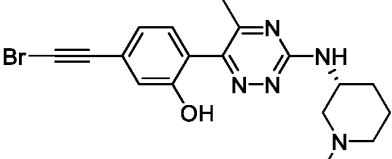
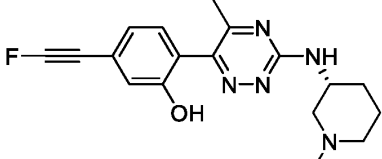
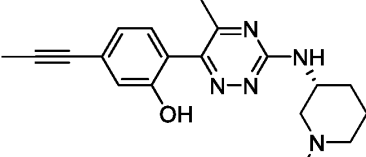
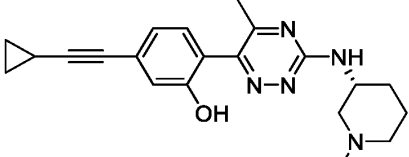
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	

117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	

133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	

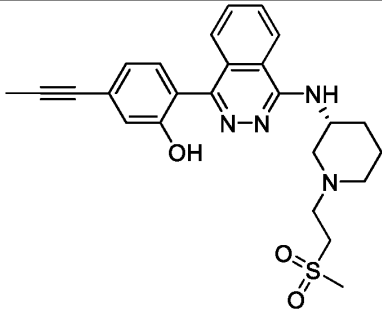
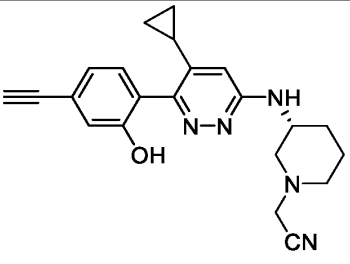
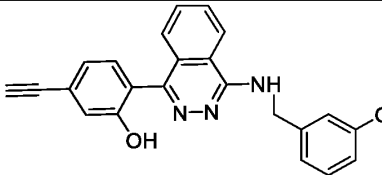
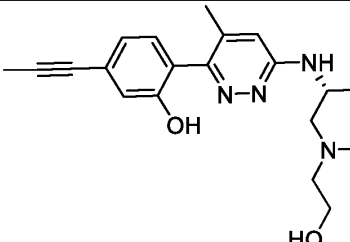
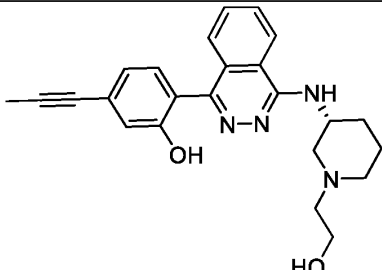
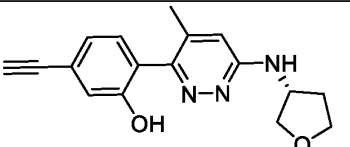
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	

161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	
173		174	

175		176	
177		179	
180		181	
182		188	
189		190	
191		192	
193		194	
195		197	

198		201	
202		203	
206		221	
222		247	
248		249	
250		251	
252		253	

254		255	
256		257	
258		259	
260		261	
262		263	
264		265	

266		267	
268		269	
270		271	

在本发明的一种实施方案中，提供一种药物组合物，其包含任一项上述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体，和药学上可接受的载体。

在本发明的一种实施方案中，所述药物组合物可以包含一种或多种药用载体，可以以口服、肠胃外、直肠或经肺给药等方式施用于需要这种治疗的患者或受试者。用于口服给药时，所述药物组合物可制成常规的固体制剂，如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等；也可制成口服液体制剂，如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。制成口服制剂时，可以加入适宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。用于肠胃外给药时，所述药物组合物可制成注射剂、包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。制成注射剂时，可采用现有制药领域中的常规方法生产，配置注射剂时，可以不加入附加剂，也可以根据药物的性质加入适宜的附加剂。用于直肠给药时，所述药物组合物可制成栓剂等。用于经肺给药时，所述药物组合物可制成吸入剂或喷雾剂等。

本发明还提供上述的通式(A)、(B)、(C)、(D)或通式(II)表示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体，或上述的药物组合物在制备预防和/或治疗 NLRP3 炎症小体相关的疾病的药物中的用途。

本发明还提供上述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体，或上述的药物组合物在制备预防和/或治疗炎症小体相关的疾病、免疫性疾病、炎症性疾病、自身免疫性疾病或自身炎症性疾病的药物中的用途。

发明详述

本发明所述的“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

本发明所述的“羟基”是指-OH 基团。

本发明所述的“氰基”是指-CN 基团。

本发明所述的“氨基”是指-NH₂ 基团。

本发明所述的“羧基”是指-COOH 基团。

本发明所述的“硝基”是指-NO₂ 基团。

本发明所述“C₁₋₆烷基”指含有 1-6 个碳原子的烃部分去除一个氢原子衍生的直链或支链的烷基，如甲基、

乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、异己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基和 1-甲基-2-甲基丙基等。

本发明所述的“C₁₋₆亚烷基”的“亚”是指 C₁₋₆ 烷基基团去除两个氢原子衍生的二价基团。

本发明所述“卤代 C₁₋₆ 烷基”指被如上定义的一种或多种卤素基团取代的 C₁₋₆ 烷基基团。卤代 C₁₋₆ 烷基的实例包括但不限于三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,3-二溴丙-2-基、3-溴-2-氟丙基和 1,4,4-三氟丁-2-基。

本发明所述的“C₁₋₆ 烷氧基”是指前文所定义的“C₁₋₆ 烷基”通过氧原子与母体分子连接的基团，即“C₁₋₆ 烷基-O-”基团，如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、新戊氧基和正己氧基等。

本发明所述“卤代 C₁₋₆ 烷氧基”指被如上定义的一种或多种卤素基团取代的 C₁₋₆ 烷氧基基团，其实例包括但不限于氟甲氧基、氯甲氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、氟乙氧基和氟丙氧基。

本发明所述的“C₂₋₆ 烯基”是指含有至少一个碳碳双键的 2-6 个碳原子的烯烃部分去除一个氢原子衍生的直链或支链的烯基，如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1,3-丁二-1-烯基、1-戊烯-3-基、2-戊烯-1-基、3-戊烯-1-基、3-戊烯-2-基、1,3-戊二烯-1-基、1,4-戊二烯-3-基、1-己烯-3-基、1,4-己二烯-1-基。优选地，“C₂₋₆ 烯基”中含有一个碳碳双键。

本发明所述的“C₂₋₆ 炔基”是指含有至少一个碳碳三键的 2-6 个碳原子的炔基部分去除一个氢原子衍生的直链或支链的炔基，如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。优选地，“C₂₋₆ 炔基”中含有一个碳碳三键。

本发明所述的“C₁₋₆ 烷基氨基”、“C₁₋₆ 烷基羰基氨基”、“C₁₋₆ 烷基磺酰基”、“氨基羰基”分别指以 C₁₋₆ 烷基-NH-、C₁₋₆ 烷基-C(O)-NH-、C₁₋₆ 烷基-S(O)₂-、NH₂-C(O)-方式所形成的基团。

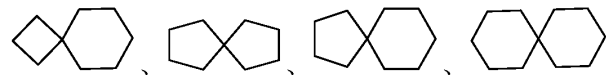


可以理解的，在本发明中， $\begin{matrix} R_1 & R_2 \\ & \diagup \quad \diagdown \\ & X_1-X_2 \\ & \diagdown \quad \diagup \\ N & - & N \end{matrix}$ 中 R₁、R₂ 与它们所连接的 C 或 N 原子形成环时，X₁ 与 X₂ 根据化学成键规律，成双键或单键。

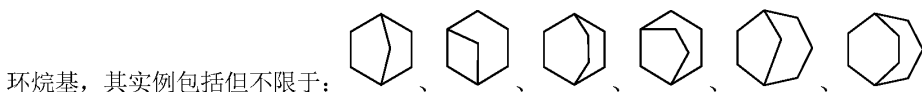
本发明所述的“5-12 元环”包括化学上可能形成的碳环或杂环，如 5-12 元环烷基、5-7 元环烷基、5-12 元环烯基、5-7 元环烯基、6-12 元稠环烷基、5-12 元杂环基、5-7 元杂环基、6-12 元稠杂环、芳基、5-12 元杂芳基、8-12 元稠杂芳基、5-7 元杂芳基等。

本发明所述的“3-12 元环烷基”是指从 3-12 元环烷烃衍生得到的一价基团或(根据需要的)二价基团(例如 5-12 元环烷基)，其可以是单环、双环、或者多环环烷基系统。在不特别指明的情况下，包括可能形成的所有单环、稠环(如 6-12 元稠环烷基)包括以并、螺、桥的形式稠合的情形。单环系统通常是含 3-12 个碳原子如 3-8 个或 3-6 个碳原子的环烷基基团。环烷基的实例包括但不限于：环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、环辛烷基、环戊烷-1,3-二基、环己烷-1,4-二基、环庚烷-1,4-二基等。稠环环烷基包括并环烷基、桥环烷基、螺环烷基。并环烷基可以为 6-11 元并环烷基如 7-10 元并环烷基，其代表性例子包括但不限于双环[3.1.1]庚烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷、双环[3.3.1]壬烷和双环[4.2.1]

壬烷基。螺环烷基可以为 7-12 元螺环烷基如 7-11 元螺环烷基，其实例包括但不限于：



基。桥环烷基可以是 6-10 元桥环烷基如 7-10 元桥



环烷基，其实例包括但不限于：

本发明所述的“3-7 元环烷基”是指从 3-7 元环烷烃衍生得到的一价基团或(根据需要的)二价基团。“3-7 元环烷基”可以是 3、4、5、6、7 元环烷基，3-7 元环烷基的实例包括环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基。

本发明所述的“环烯基”是指在上述环烷基的基团中具有至少一个双键而得的基团。其例如可以是“3-12 元环烯基”，即可以具有 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个成环碳原子。在不特别指明的情况下，某

元环烯基, 包括可能形成的所有单环、稠环(包括以并、螺、桥的形式稠合)的情形。环烯基可以是 3-12 元环烯基、3-8 元环烯基、5-8 元环烯基、5-7 元环烯基、4-6 元环烯基、7-11 元螺环烯基、7-11 元并环烯基、6-11 元桥环烯基等。环烯基的实例可以列举环丁烯基、环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、1,4-环己二烯-1-基、环庚烯基、1,4-环庚二烯-1-基、环辛烯基、1,5-环辛二烯-1-基等, 但不限于此。

本发明所述的“5-7 元环烯基”, 是指在 5-7 元环烯基的基团中具有至少一个双键而得的基团, 如环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基等。

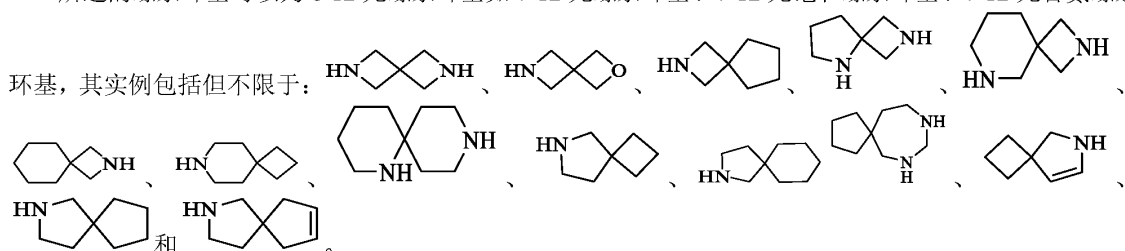
本发明所述的“3-14 元杂环基”, 是指从 3-14 元杂环烷烃衍生得到的一价基团或(根据需要的)二价基团, 即 3-14 元的至少一个环碳原子被选自 O、S、S(O)、S(O)₂、C(O)、N 的杂原子替代的非芳香性的环状基团, 其优选含有 1-3 个杂原子, 同时包括碳原子、氮原子和硫原子在内的成环原子被氧代的情况。“3-14 元杂环基”(例如 5-14 元杂环基、5-12 元杂环基)包括单环杂环基、双环杂环基系统或多环杂环基系统, 其中一个或多个环可以是饱和或部分饱和的, 但不包括芳环。在不特别指明的情况下, 某元杂环基(例如 3-8 元杂环基、3-7 元杂环基、5-8 元杂环基、5-7 元杂环基、5-6 元杂环基、4-6 元杂环基、6 元杂环基)包括可能形成的所有单环、稠环(包括以并、螺、桥的形式稠合)、饱和和部分饱和的情形。

单环杂环基可以为 3-8 元杂环基如 5-7 元杂环基、3-7 元杂环基、4-7 元杂环基或 5-6 元杂环基, 3-8 元含氮杂环基如 4-7 元含氮杂环基或 5-6 元含氮杂环基, 3-8 元饱和杂环基如 5-6 元饱和杂环基等。其实例包括但不限于氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢噻吩基、咪唑烷基、吡唑烷基、1,2-噁唑烷基、1,3-噁唑烷基、1,2-噻唑烷基、1,3-噻唑烷基、四氢-2H-吡喃基、四氢-2H-噻喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、1,4-二氧杂环己烷基、1,4-氧硫杂环己烷基、4,5-二氢异噁唑基、4,5-二氢噁唑基、2,5-二氢噁唑基、2,3-二氢噁唑基、3,4-二氢-2H-吡咯基、2,3-二氢-1H-吡咯基、2,5-二氢-1H-咪唑基、4,5-二氢-1H-咪唑基、4,5-二氢-1H-吡唑基、4,5-二氢-3H-吡唑基、4,5-二氢噻唑基、2,5-二氢噻唑基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、2H-噻喃基、4H-噻喃基、2,3,4,5-四氢吡啶基、1,2-异噁嗪基、1,4-异噁嗪基或 6H-1,3-噁嗪基等。

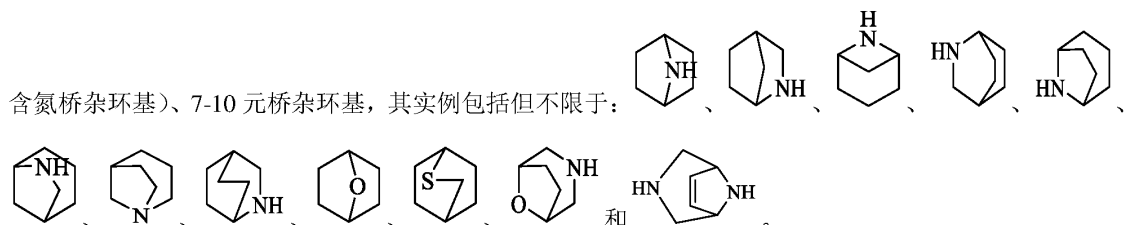
稠杂环基(如 6-12 元稠杂环基)包括并杂环基、螺杂环基和桥杂环基, 其可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的, 但不是芳香性的。稠杂环基可以是稠合到苯环、5-6 元单环杂烷基、5-6 元单环杂烯基、5-6 元单环杂环基或 5-6 元单环杂芳基的 5-6 元单环杂环基。

所述的并杂环基可以为 6-12 元并杂环基如 6-11 元并杂环基或 7-10 元并杂环基, 6-11 元饱和并杂环基, 6-11 元含氮并杂环基, 其代表性实例包括但不限于: 3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷基、3,8-二氮杂双环[4.2.0]辛烷基、3,7-二氮杂双环[4.2.0]辛烷基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-b]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪基、八氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、2,3-二氢苯并呋喃-2-基、2,3-二氢苯并呋喃-3-基、二氢吲哚-1-基、二氢吲哚-2-基、二氢吲哚 3-基、2,3-二氢苯并噻吩-2 基、八氢-1H-吲哚基、八氢苯并呋喃基。

所述的螺杂环基可以为 6-12 元螺杂环基如 7-12 元螺杂环基、7-12 元饱和螺杂环基、7-12 元含氮螺杂



所述的桥杂环基可以为 6-12 元桥杂环基如 6-10 元桥杂环基(例如 6-10 元含氮桥杂环基, 特别是 7 元



本发明所述的“芳基”是指含有 6-14 个碳原子的从芳香性的碳环衍生得到一价或根据需要的二价环状芳香性基团, 包括苯、萘基、菲基等。

本发明所述的“5-14 元杂芳基”是指至少一个环碳原子被选自 O、S、N 的杂原子替代的芳香性的 5-14

元环状基团,“5-14 元杂芳基”可以是 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 元杂芳基,优选含有 1-3 个杂原子,同时包括碳原子、硫原子被氧代、氮代的情况,例如碳原子被 C(O)替代,硫原子被 S(O)、S(O)₂ 替代。杂芳基包括单杂芳基和稠杂芳基,在不特别指明的情况下,某元杂芳基,包括可能形成的所有单环、稠环、全部芳香、部分芳香的情形。单杂芳基可以为 5-7 元杂芳基如 5-6 元杂芳基,其实例包括但不限于呋喃基、咪唑基、异噻唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻吩基、三唑基和三嗪基。

在某些实施方案中,稠杂芳基是指单环杂芳环稠合到苯基、环烯基、杂芳基、环烷基或杂环基所形成的基团。在某些实施方案中,稠杂芳基(如 8-14 元稠杂芳基)可以为 8-14 元并杂芳基如 9-10 元并杂芳基,例子包括但不限于苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、噌啉基、5,6-二氢喹啉-2-基、5,6-二氢异喹啉-1-基、呋喃并吡啶基、吡啶基、吡啶基、异吡啶基、异喹啉基、萘啶基、嘌呤基、喹啉基、5,6,7,8-四氢喹啉-2-基、5,6,7,8-四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢喹啉-4-基、5,6,7,8-四氢异喹啉-1-基、噻吩并吡啶基、4,5,6,7-四氢并[c][1,2,5]噁二唑基和 6,7-二氢并[c][1,2,5]噁二唑-4(5H)酮基。

本发明的杂环、杂芳基包括碳原子、氮原子和硫原子在内的成环原子被氧代的情况。

本发明所述的“药学上可接受的盐”是指可药用的酸和碱的加成盐和溶剂化物。这样的可药用盐包括诸如以下的酸的盐:盐酸、磷酸、氢溴酸、硫酸、亚硫酸、甲酸、甲苯磺酸、甲磺酸、硝酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、马来酸、氢碘酸、链烷酸(诸如乙酸、HOOC-(CH₂)_n-COOH(其中 n=0-4))等。这样的可药用盐还包括诸如以下的碱的盐:钠、钾、钙、铵等。本领域技术人员知晓多种无毒的可药用加成盐。

本发明所述的所有数值范围,均表示包括该范围的两个端点、该范围之内所有整数以及由这些整数形成的子范围。例如“3-7 元”包括 3、4、5、6、7 元;“1-4”包括 1、2、3、4;“1-3”包括 1、2、3。

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的情况可能发生或可能不发生,该描述包括发生所述情况和不发生所述情况。

本发明所述的化合物的“立体异构体”是指由分子中的原子因空间排列方式不同而产生的异构体。当化合物存在不对称碳原子时,会产生对映异构体;当化合物存在碳碳双键或环状结构时,会产生顺反异构体。

术语“互变异构体”是不同官能团异构体处于动态平衡,能很快地相互转变,是一种特殊的官能团异构。例如存在酮或肟时,会产生互变异构体,代表性实例如:酮-烯醇互变异构体、苯酚-酮互变异构体、亚硝基-肟互变异构体、亚胺-烯胺互变异构体等。

所有化合物的对映异构体、非对映异构体、消旋异构体、顺反异构体、互变异构体、几何异构体、差向异构体及其混合物,均包括在本发明范围内。

本发明所述化合物的化学构型中,键“/”表示未指定构型,即如果化学结构中存在手性异构体,键“/”可以为“”或“”或者同时包含“”和“”两种构型。本发明所述化合物的化学结构中,“”表示与母体分子的连接点。

本发明的有益效果

研究发现,本发明提供的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体,对 NLRP3 炎症小体具有良好的抑制活性,因此本发明化合物可用于预防和/或治疗与 NLRP3 炎症小体相关的疾病。

具体实施方式

为使本发明的目的、技术方案、及优点更加清楚明白,以下对本发明进一步详细说明。显然,所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有作出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

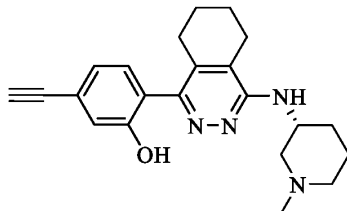
在本发明中所使用的缩写和英文表述具有以下含义:

“THF”是指四氢呋喃;“DMF”是指 N,N-二甲基甲酰胺;“MeOH”是指甲醇;“EA”是指乙酸乙酯;“DCM”是指二氯甲烷;“DMAC”和“DMA”是指 N,N-二甲基乙酰胺;“MTBE”是指甲基叔丁醚;“EtOH”是指乙醇;“PE”是指石油醚;“n-BuLi”是指正丁基锂;“NMP”是指 N-甲基吡咯烷

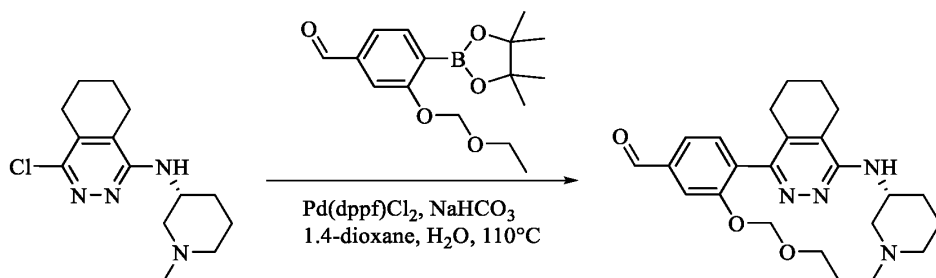
酮; “DBDMH”和“DBH”是指二溴海因; “mCPBA”是指间氯过氧苯甲酸; “BINAP”是指1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦; “TMSOTf”是指三氟甲磺酸三甲基硅酯; “TBAF”是指四丁基氟化铵; “DIPEA”是指N,N-二异丙基乙胺; “LDA”是指二异丙基氨基锂; “B₂Pin₂”是指联硼酸频那醇酯。

“FBS”是指胎牛血清; “PBS”是指磷酸盐缓冲盐溶液; “PMA”是指佛波酯; “LPS”是指脂多糖; “Nigericin”是指尼日利亚菌素。

实施例1 (R)-5-乙炔基-2-(4-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)苯酚的合成(化合物1)

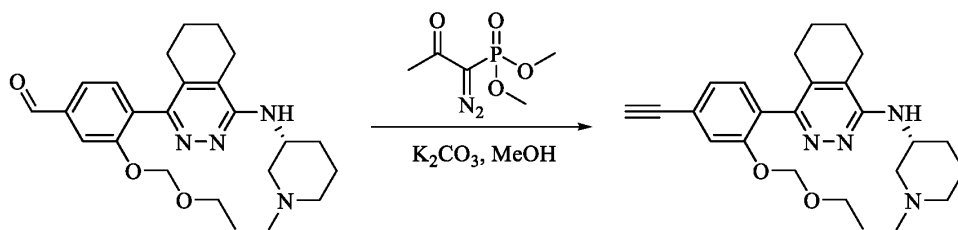


步骤1: (R)-3-(乙氧基甲氧基)-4-(4-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)苯甲醛的合成



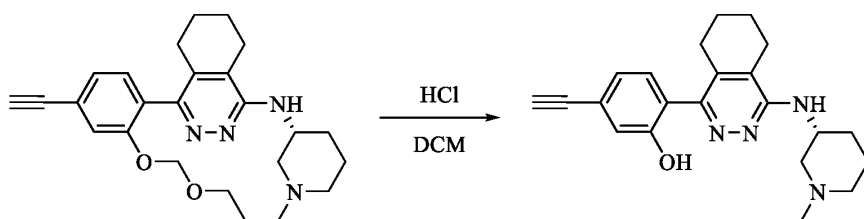
将3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(393 mg, 1.28 mmol, 1.2 eq)、(R)-4-氯-N-(1-甲基哌啶-3-基)-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-胺(300 mg, 1.07 mmol, 1.0 eq)、Pd(dppf)Cl₂(78.3 mg, 0.107 mmol, 0.1 eq)和NaHCO₃(180 mg, 2.14 mmol, 2.0 eq)依次加入到1,4-二氧六环(6 mL)和水(3 mL)中,氮气保护下加热至110°C,反应2小时。冷却至室温,加入水(30 mL)淬灭,用EA(30 mL×2)萃取,有机相无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1~10:1)分离得到产物(320 mg, 产率:70.6%)。

步骤2: (R)-4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-胺的合成



将(R)-3-(乙氧基甲氧基)-4-(4-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)苯甲醛(320 mg, 0.754 mmol, 1.0 eq)溶于MeOH(5 mL),加入K₂CO₃(209 mg, 1.51 mmol, 2.0 eq)和(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(217 mg, 1.13 mmol, 1.5 eq),室温搅拌5小时。浓缩,加入水溶解,用DCM(20 mL×3)萃取,有机相无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1~20:1)分离得到产物(275 mg, 产率:86.8%)。

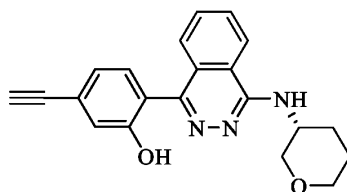
步骤3: (R)-5-乙炔基-2-(4-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)苯酚的合成



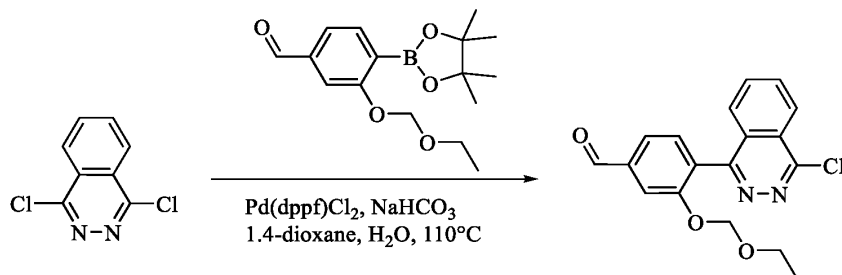
将(R)-4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-胺(275 mg, 0.654 mmol, 1.0 eq)溶于DCM (5 mL), 然后滴加氯化氢的1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 0.82 mL, 3.27 mmol, 5.0 eq), 室温搅拌2小时。饱和Na₂CO₃水溶液调节pH值至9, 再用DCM(20 mL×3)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1~10:1)分离得到产物(198 mg, 产率: 83.5%)。 ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.11 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.20 (s, 1H), 2.70 (s, 5H), 2.44 (s, 2H), 2.34-2.32 (m, 2H), 1.94 (s, 2H), 1.76 (s, 4H), 1.61 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H).

分子式: C₂₂H₂₆N₄O 精确分子量: 362.21 LC-MS(Pos, *m/z*)=363.14[M+H]⁺.

实施例2 (R)-5-乙炔基-2-(4-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)酞嗪-1-基)苯酚的合成(化合物2)

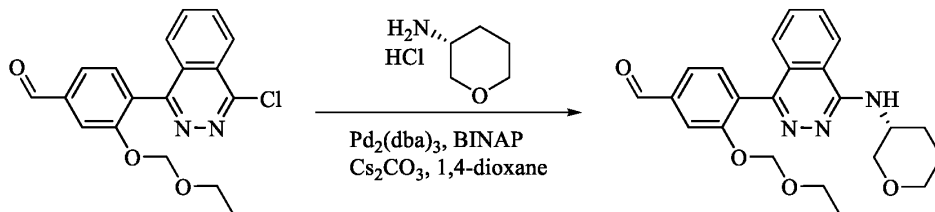


步骤1: 4-(4-氯酞嗪-1-基)-3-(乙氧基甲氧基)苯甲醛的合成



将3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(462 mg, 1.51 mmol, 1.0 eq)、1,4-二氯酞嗪(300 mg, 1.51 mmol, 1.0 eq)、Pd(dppf)Cl₂ (110 mg, 0.151 mmol, 0.1 eq)和NaHCO₃ (254 mg, 3.02 mmol, 2.0 eq)依次加入到1,4-二氧六环(5 mL)和水(2.5 mL)中, 氮气保护下加热至110°C, 反应2小时。冷却至室温, 加入水(30 mL)淬灭, 用EA(30 mL×2)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=100:1)分离得到产物(290 mg, 产率:56.1%)。

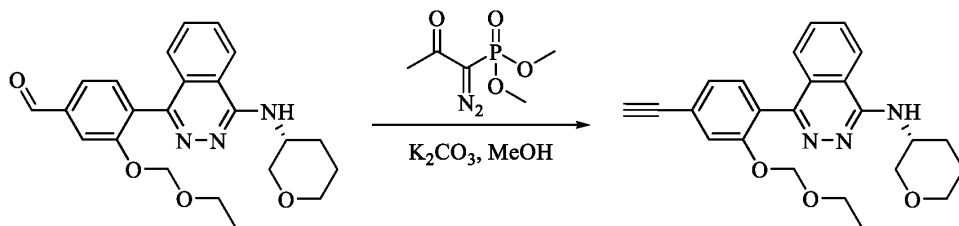
步骤2: (R)-3-(乙氧基甲氧基)-4-(4-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)酞嗪-1-基)苯甲醛的合成



将4-(4-氯酞嗪-1-基)-3-(乙氧基甲氧基)苯甲醛(240 mg, 0.700 mmol, 1.0 eq)、(R)-3-氨基四氢吡喃盐酸盐(144 mg, 1.05 mmol, 1.5 eq)、Pd₂(dba)₃ (64.1 mg, 0.0700 mmol, 0.1 eq)、BINAP (87.1 mg, 0.140 mmol, 0.2 eq)和Cs₂CO₃ (456 mg, 1.40 mmol, 2.0 eq), 依次加入到1,4-二氧六环(10 mL)中, 氮气保护下加热至90°C, 反应2小时。冷却至室温, 加水(30 mL)淬灭, 用EA(20 mL×2)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减

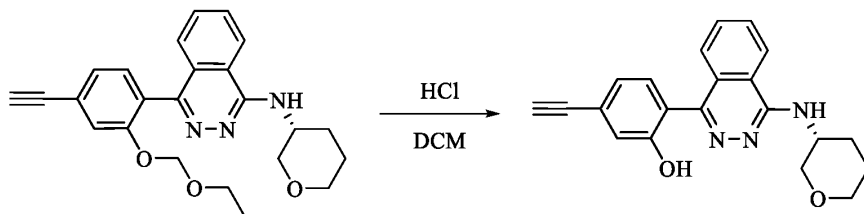
压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=100:1~20:1)分离得到产物(212 mg, 产率: 74.3%)。

步骤 3: (R)-4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)酞嗪-1-胺的合成



将(R)-3-(乙氧基甲氧基)-4-(4-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)酞嗪-1-基)苯甲醛(210 mg, 0.515 mmol, 1.0 eq)溶于 MeOH(4 mL), 加入 K_2CO_3 (142 mg, 1.03 mmol, 2.0 eq)和(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(119 mg, 0.618 mmol, 1.2 eq), 室温搅拌 16 小时。浓缩, 加入水溶解, 用 DCM(20 mL×2)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=100:1~20:1)分离得到产物(122 mg, 产率: 58.7%)。

步骤 4: (R)-5-乙炔基-2-(4-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)酞嗪-1-基)苯酚的合成

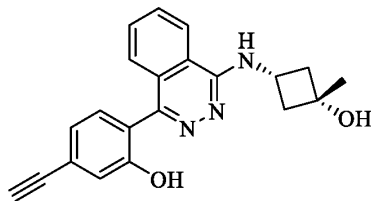


将(R)-4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)酞嗪-1-胺(120 mg, 0.297 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM (4 mL), 然后滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 0.22 mL, 0.891 mmol, 3.0 eq), 室温搅拌 1 小时。用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液调节 pH 值至 8, 再用 DCM(20 mL×3)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备薄层色谱分离(DCM:MeOH=20:1)得到产物(62.0 mg, 产率: 60.4%)。

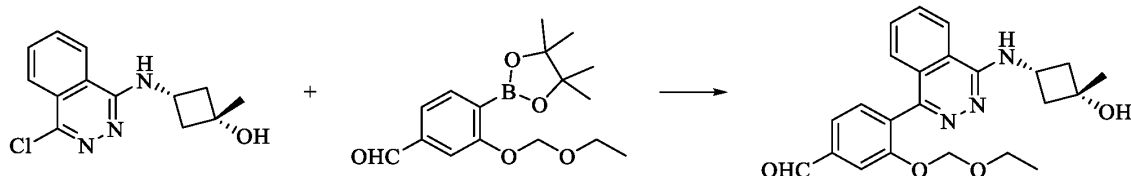
1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 10.02 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.09-7.06 (m, 2H), 4.41-4.39 (m, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.10-4.07 (m, 1H), 3.84 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.28-3.23 (m, 1H), 2.12-2.11 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 3H)。

分子式: $C_{21}H_{19}N_3O_2$ 精确分子量: 345.15 LC-MS(Pos, m/z)=346.03[M+H] $^+$ 。

实施例 3: 5-乙炔基-2-(4-((顺式)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)酞嗪-1-基)苯酚的合成(化合物 3)



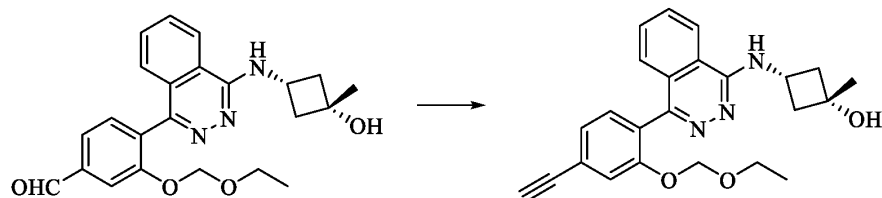
步骤 1: 3-(乙氧基甲氧基)-4-(4-((顺式)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)酞嗪-1-基)苯甲醛的合成



将(顺式)-3-((4-氯酞嗪-1-基)氨基)-1-甲基环丁烷-1-醇 (290.0 mg, 1.09 mmol, 1.0 eq)、3-(乙氧基甲氧

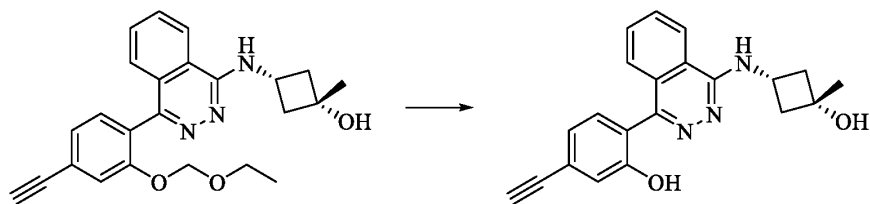
基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛 (505.0 mg, 1.64 mmol, 1.5 eq.)、碳酸氢钠(184.6 mg, 2.19 mmol, 2.0 eq.)、水(5.0 mL)和 Pd(dppf)Cl₂ (40.2 mg, 0.05 mmol, 0.05 eq.) 加入到 1,4-二氧六环(10.0 mL) 中, 氮气保护下, 110℃反应 3 小时, TLC 监测反应完全, 体系冷却至室温, 加水(50.0 mL), 乙酸乙酯(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(硅胶规格:100-200 目, 二氯甲烷:甲醇=100:1-40:1)得产物(240.0 mg, 产率: 53.5%)。

步骤 2: (顺式)-3-((4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)酞嗪-1-基)氨基)-1-甲基环丁-1-醇的合成



将 3-(乙氧基甲氧基)-4-(4-(((1*s*,3*s*)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)酞嗪-1-基)苯甲醛(240 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq.)、碳酸钠(162.8 mg, 1.17 mmol, 2.0 eq)和(1-重氨基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(169.7 mg, 0.88 mmol, 1.5 eq) 加入到甲醇(10.0 mL)中, 室温搅拌 2 小时, LC-MS 监测反应完全, 加水(50.0 mL), 二氯甲烷(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备薄层色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)得到产物(130.0 mg, 产率: 54.7%)。

步骤 3: 5-乙炔基-2-(4-(((顺式)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)酞嗪-1-基)苯酚的合成



将(顺式)-3-((4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)酞嗪-1-基)氨基)-1-甲基环丁-1-醇(130.0 mg, 0.32 mmol, 1.0 eq.) 加入到二氯甲烷(2.0 mL)中, 滴加氯化氢-1,4-二氧六环溶液(4.0 mol/L, 4.0 mL), 室温反应 2 小时, TLC 监测反应完全, 体系用饱和碳酸氢钠调节 pH=7-8, 二氯甲烷(50.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得产物 (50.0 mg, 产率: 44.9%)。

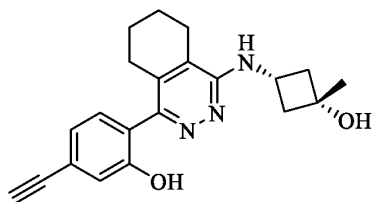
¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.01 (s, 1H), 8.42-8.40 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.84 (t, *J*=8 Hz, 1H), 7.77 (t, *J*=8 Hz, 1H), 7.58-7.57 (d, *J*=4 Hz, 1H), 7.47-7.45 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.30-7.28 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.07-7.05 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.27-4.22 (m, 2H), 2.50-2.47 (m, 2H), 2.20-2.15 (m, 2H), 1.34 (s, 3H)。

分子式: C₂₁H₁₉N₃O₂

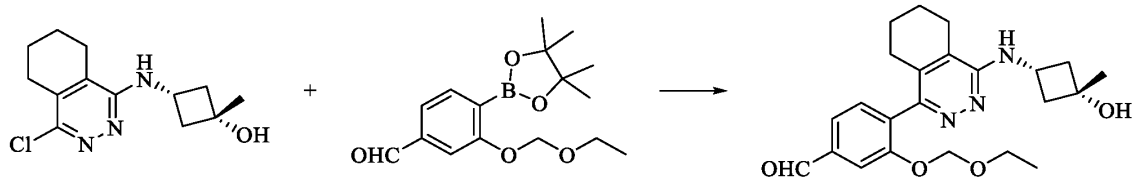
精确分子量: 345.15

LC-MS(Pos, *m/z*)=346.07[M+H⁺].

实施例 4: 5-乙炔基-2-(4-(((顺式)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)苯酚的合成(化合物 4)

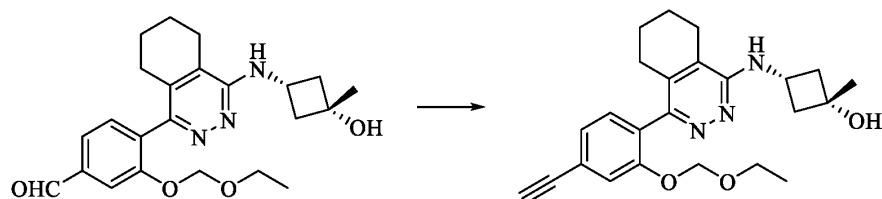


步骤 1: 3-(乙氧基甲氧基)-4-(4-(((顺式)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)苯甲醛的合成



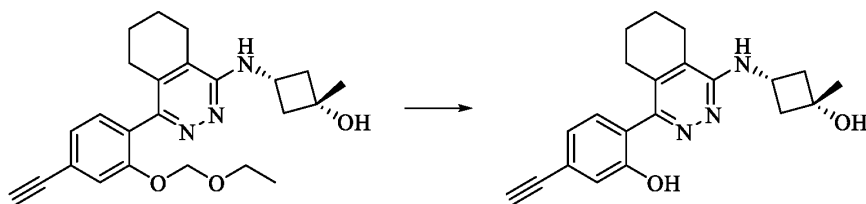
将(顺式)-3-((4-氯-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)氨基)-1-甲基环丁-1-醇 (390.0 mg, 1.45 mmol, 1.0 eq.)、3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛 (624.3 mg, 2.03 mmol, 1.4 eq.)、碳酸氢钠 (244.6 mg, 2.91 mmol, 2.0 eq.)、水(6.0 mL)和 Pd(dppf)Cl₂ (53.2 mg, 0.07 mmol, 0.05 eq.) 加入到 1,4-二氧六环 (12.0 mL)中, 氮气保护下, 110℃反应 4 小时, TLC 监测反应完全, 体系冷却至室温, 加水(50.0 mL), 乙酸乙酯(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(硅胶规格:100-200 目, 二氯甲烷:甲醇=80:1-30:1)得产物(143.0 mg, 产率: 23.8%)。

步骤 2: (顺式)-3-((4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)氨基)-1-甲基环丁-1-醇的合成



将 3-(乙氧基甲氧基)-4-(4-(((1*s*,3*s*)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)苯甲醛(143.0 mg, 0.34 mmol, 1.0 eq.)、碳酸钠 (95.9 mg, 0.69 mmol, 2.0 eq)和(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(100.1 mg, 0.52 mmol, 1.5 eq) 加入到甲醇(6.0 mL)中, 室温搅拌 14 小时, LC-MS 监测反应完全, 加水(50.0 mL), 二氯甲烷(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备薄层色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)得产物(120.0 mg, 产率: 84.8%)。

步骤 3: 5-乙炔基-2-(4-(((顺式)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)苯酚的合成



将(顺式)-3-((4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)氨基)-1-甲基环丁-1-醇(120.0 mg, 0.29 mmol, 1.0 eq.)加入到二氯甲烷(2.0 mL)中, 滴加氯化氢-1,4-二氧六环溶液(4.0 mol/L, 4.0 mL), 室温反应 2 小时, TLC 监测反应完全, 体系用饱和碳酸氢钠调节 pH=7-8, 二氯甲烷(50.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得产物 (80.0 mg, 产率: 77.8%)。

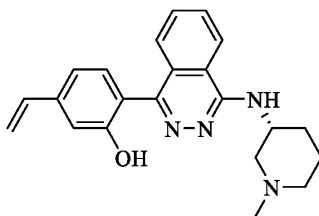
¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 9.99 (s, 1H), 7.13-7.11 (d, *J*=8 Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.08-6.06 (d, *J*=8 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.11-4.06 (m, 1H), 2.42-2.37 (m, 4H), 2.33-2.30 (m, 2H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.76-1.73 (m, 2H), 1.60-1.58 (m, 2H), 1.30 (s, 3H).

分子式: C₂₁H₂₃N₃O₂

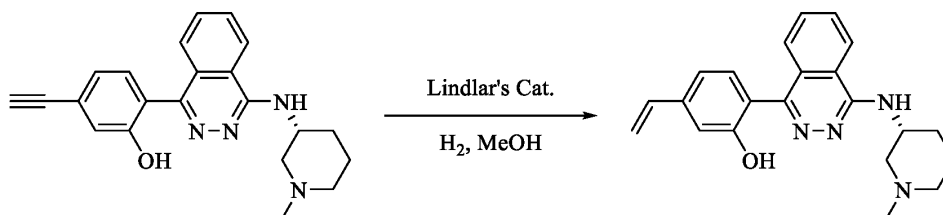
精确分子量: 349.18

LC-MS(Pos, *m/z*)=350.14[M+H⁺].

实施例 5 (R)-2-(4-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)酞嗪-1-基)-5-乙炔基苯酚的合成(化合物 99)



步骤 1: (R)-2-(4-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)酞嗪-1-基)-5-乙炔基苯酚的合成

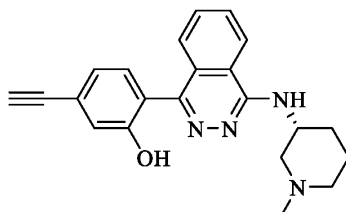


将(R)-5-乙炔基-2-(4-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)酞嗪-1-基)苯酚(300 mg, 0.837 mmol, 1.0 eq)溶于 MeOH(10 mL), 加入 Lindlar 催化剂(30 mg, 10%), 置换 H₂, 室温反应 1 小时。反应液经硅藻土抽滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备薄层色谱(DCM:MeOH=10:1)分离得到产物(240 mg, 产率: 79.6%)。

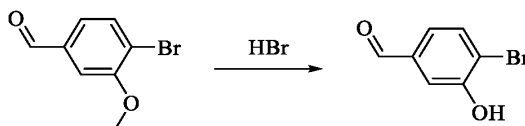
¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 9.88 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.88-7.77 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10-7.07 (m, 2H), 6.79-6.72 (m, 1H), 5.82 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.39 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.55 (s, 5H), 1.92 (s, 2H), 1.77-1.71 (m, 2H)。

分子式: C₂₂H₂₄N₄O 精确分子量: 360.20 LC-MS(Pos, *m/z*)=361.09[M+H]⁺。

实施例 6 (R)-5-乙炔基-2-(4-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)酞嗪-1-基)苯酚的合成(化合物 100)

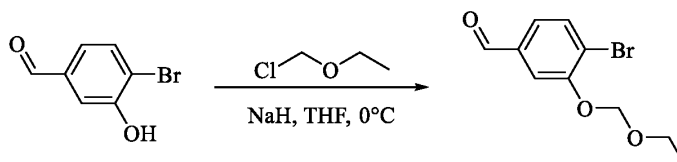


步骤 1: 4-溴-3-羟基苯甲醛的合成



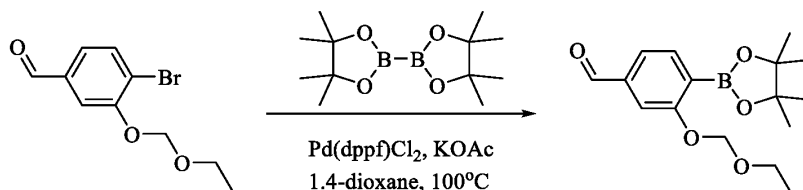
将 4-溴-3-甲氧基苯甲醛(10.0 g, 46.5 mmol, 1.0 eq)加入到质量分数 40%的 HBr 水溶液中(60 mL), 加热至 100°C反应 20 小时。冷却至室温, 加入水淬灭, 用 EA(50 mL×2)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(PE:EA=50:1~5:1)分离得到产物(7.80 g, 产率: 83.4%)。

步骤 2: 4-溴-3-(乙氧基甲氧基)苯甲醛的合成



将 4-溴-3-羟基苯甲醛(7.80 g, 38.8 mmol, 1.0 eq)溶于 THF (100 mL)中, 降温至 0°C, 分批加入质量分数为 60%的 NaH(2.33 g, 58.2 mmol, 1.5 eq), 搅拌 20 分钟, 再加入氯甲基乙醚(5.50 g, 86.2 mmol, 1.5 eq), 反应 2 小时。加入饱和 NH₄Cl 水溶液淬灭, 分液, 水相用 EA(30 mL×2)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(PE:EA=50:1~5:1)分离得到产物(7.60 g, 产率: 75.6%)。

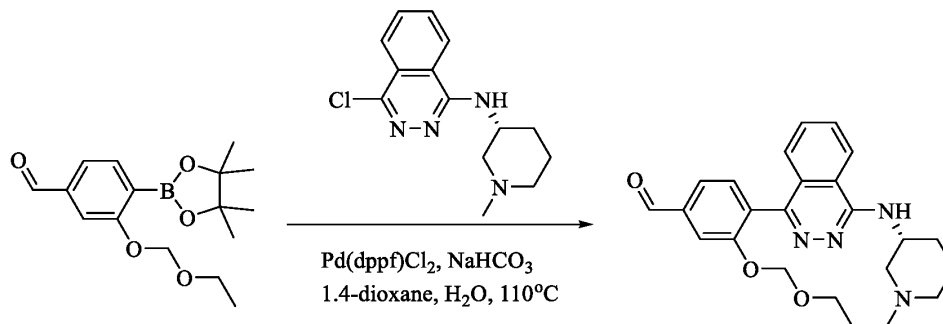
步骤 3: 3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛的合成



将 4-溴-3-(乙氧基甲氧基)苯甲醛(5.00 g, 19.3 mmol, 1.0 eq)、联硼酸频那醇酯(7.35 g, 29.0 mmol, 1.5 eq)、

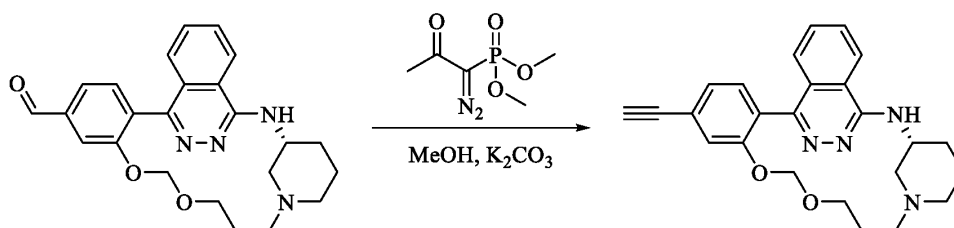
Pd(dppf)Cl_2 (1.41 g, 1.93 mmol, 0.1 eq) 和 KOAc (3.79 g, 38.6 mmol, 2.0 eq), 依次加入到 1,4-二氧六环 (50 mL) 中, 氮气保护下加热至 100°C , 反应 20 小时。冷却至室温, 加入水 (50 mL) 淬灭, 用 EA (50 mL $\times$ 2) 萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析 (PE:EA=20:1~5:1) 分离得到产物 (5.20 g, 产率: 88.0%)。

步骤 4: (R)-3-(乙氧基甲氧基)-4-(4-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)酞嗪-1-基)苯甲醛的合成



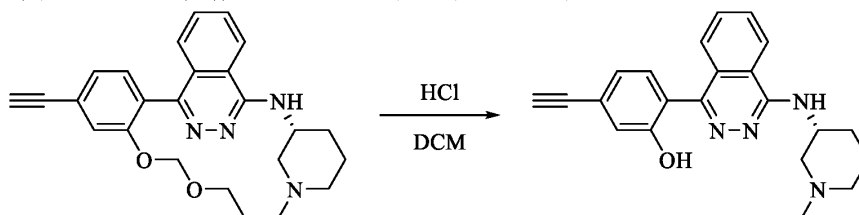
将 3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛 (1.66 g, 5.42 mmol, 1.5 eq)、(R)-4-氯-N-(1-甲基哌啶-3-基)酞嗪-1-胺 (1.00 g, 3.61 mmol, 1.0 eq)、 Pd(dppf)Cl_2 (264 mg, 0.361 mmol, 0.1 eq) 和 NaHCO_3 (607 mg, 7.22 mmol, 2.0 eq) 依次加入到 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (5 mL) 中, 氮气保护下加热至 110°C , 反应 3 小时。冷却至室温, 加入水 (30 mL) 淬灭, 用 EA (30 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析 (DCM:MeOH=50:1~10:1) 分离得到产物 (1.22 g, 产率: 53.5%)。

步骤 5: (R)-4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)酞嗪-1-胺的合成



将 (R)-3-(乙氧基甲氧基)-4-(4-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)酞嗪-1-基)苯甲醛 (1.20 g, 2.85 mmol, 1.0 eq) 溶于 MeOH (15 mL), 加入 K_2CO_3 (788 mg, 5.70 mmol, 2.0 eq) 和 (1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯 (657 mg, 3.42 mmol, 1.2 eq), 室温搅拌 2 小时。浓缩, 加入水溶解, 用 DCM (30 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析 (DCM:MeOH=50:1~10:1) 分离得到产物 (1.08 g, 产率: 90.9%)。

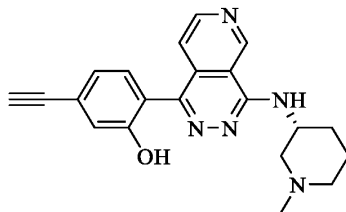
步骤 6: (R)-5-乙炔基-2-(4-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)酞嗪-1-基)苯酚的合成



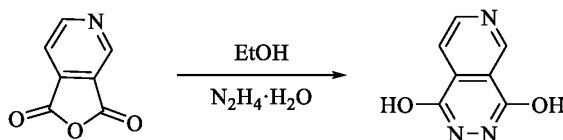
将 (R)-4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)酞嗪-1-胺 (1.08 g, 2.95 mmol, 1.0 eq) 溶于 DCM (10 mL), 然后滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (4 mol/L, 3.24 mL, 12.9 mmol, 5.0 eq), 室温搅拌 4 小时。饱和 NaHCO_3 水溶液调节 pH 值至 8, 再用 DCM (30 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析 (DCM:MeOH=50:1~10:1) 分离得到产物 (760 mg, 产率: 81.8%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10.10 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.88-7.78 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.43 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.59 (s, 5H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 2H)。

分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$ 精确分子量: 358.18 LC-MS (Pos, m/z) = 359.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

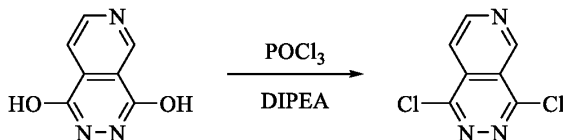
实施例 7 (R)-5-乙炔基-2-(4-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-1-基)苯酚的合成(化合物 5)


步骤 1: 吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-1,4-二醇的合成



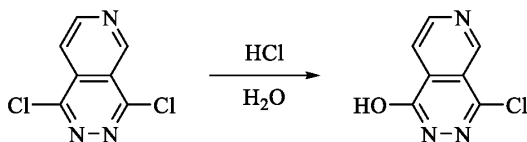
将吡啶-3,4-二甲酸酐(16.0 g, 0.11 mol, 1.0 eq)溶于 EtOH(450 mL), 加入水合肼(27.0 g, 0.54 mol, 5.0 eq), 加热至 80°C, 反应 7 小时, 有大量固体析出。冷却至室温, 抽滤, 滤饼用 EtOH 洗涤, 干燥, 得到产物(15.0 g, 产率: 85.0%)。

步骤 2: 1,4-二氯吡啶并[3,4-*d*]哒嗪的合成



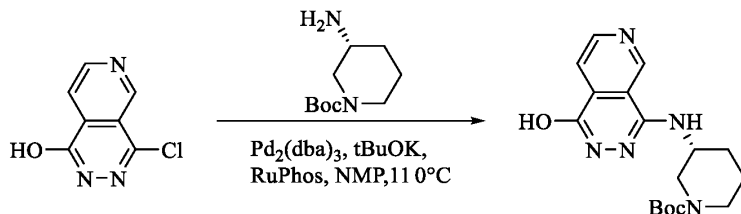
将吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-1,4-二醇(1.0 g, 6.13 mmol, 1.0 eq)加入到 POCl₃(4.70 g, 30.7 mmol, 5.0 eq)中, 然后加入 DIPEA(785 mg, 6.13 mmol, 1.0 eq), 加热至 100°C, 反应 2 小时。减压浓缩, EA 稀释, NaHCO₃ 水溶液调节 pH 值至碱性, DCM 萃取, 有机相减压浓缩, 经硅胶柱层析(PE:EA=5:1)分离得到产物(150 mg, 产率: 12.5%)。

步骤 3: 4-氯吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-1-醇的合成



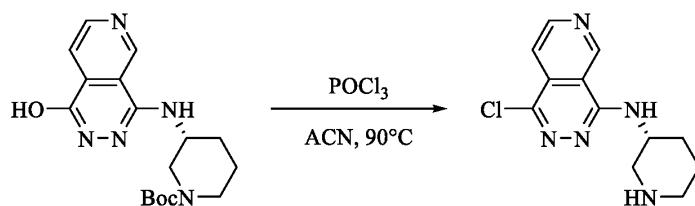
将 1,4-二氯吡啶并[3,4-*d*]哒嗪(5.0 g, 25.0 mmol, 1.0 eq)加入到 1% 的稀盐酸(150 mL)中, 加热至 110°C, 反应 2 小时。冷却至室温, 抽滤, 滤饼用醋酸重结晶得到产物(1.50 g, 产率: 33.0%)。

步骤 4: (R)-3-((1-羟基吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



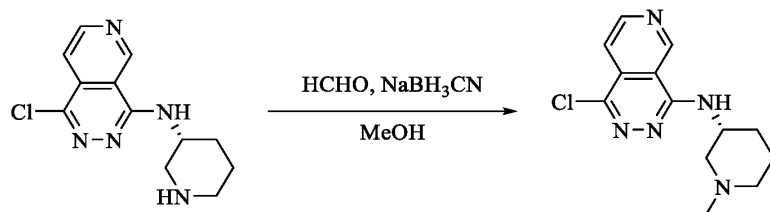
将 4-氯吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-1-醇(1.40 g, 7.73 mmol, 1.0 eq)、(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.86 g, 9.28 mmol, 1.2 eq)、Pd₂(dba)₃(708 mg, 0.773 mmol, 0.1 eq)、RuPhos(721 mg, 1.55 mmol, 0.2 eq)和 tBuOK(2.20 g, 19.3 mmol, 2.5 eq), 依次加入到 NMP(30 mL)中, 氮气保护下, 加热至 110°C, 反应 2.5 小时。冷却至室温, 减压浓缩, 经硅胶柱层析(DCM:MeOH=100:1~30:1)分离得到产物(1.0 g, 产率: 37.5%)。

步骤 5: (R)-1-氯-N-(哌啶-3-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-胺的合成



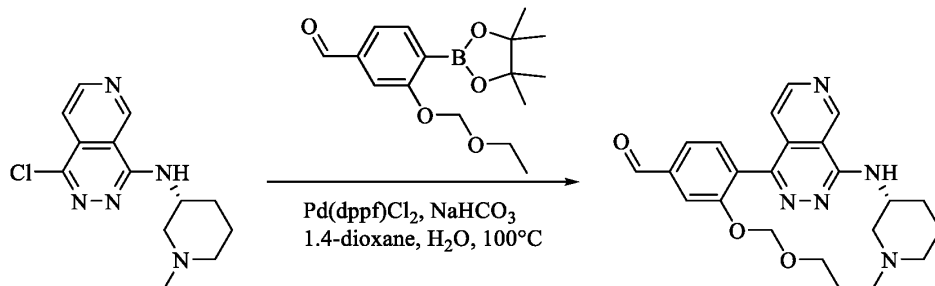
将(R)-3-((1-羟基吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(582 mg, 1.60 mmol, 1.0 eq)加入到ACN(10 mL)中, 加入POCl₃(736 mg, 4.80 mmol, 3.0 eq)中, 加热至90°C, 反应4小时。冷却至室温, 加入饱和NaHCO₃水溶液调节pH值至8, 用DCM(20 mL×3)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1~10:1)分离得到产物(262 mg, 产率: 62.1%)。

步骤6: (R)-1-氯-N-(1-甲基哌啶-3-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-胺的合成



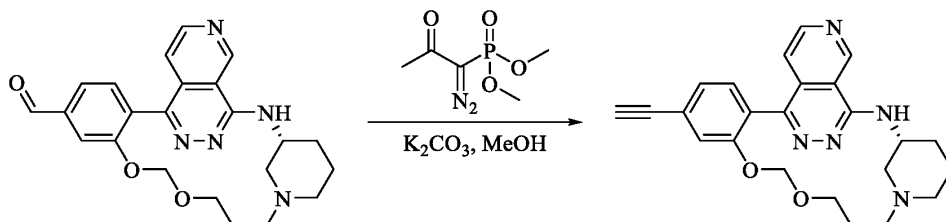
将(R)-1-氯-N-(哌啶-3-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-胺(262 mg, 0.993 mmol, 1.0 eq)溶于MeOH(5 mL), 加入甲醛水溶液(37%, 121 mg, 1.49 mmol, 1.5 eq), 室温搅拌20分钟。然后加入NaBH₃CN(93.6 mg, 1.49 mmol, 1.5 eq), 反应1小时。饱和NaHCO₃水溶液淬灭, 用DCM(20 mL×2)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经制备薄层色谱(DCM:MeOH=10:1)分离得到产物(215 mg, 产率: 77.9%)。

步骤7: (R)-3-(乙氧基甲氧基)-4-(4-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-1-基)苯甲醛的合成



将3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(284 mg, 0.929 mmol, 1.2 eq)、(R)-1-氯-N-(1-甲基哌啶-3-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-胺(215 mg, 0.774 mmol, 1.0 eq)、Pd(dppf)Cl₂(56.6 mg, 0.0774 mmol, 0.1 eq)和NaHCO₃(130 mg, 1.55 mmol, 2.0 eq)依次加入到1,4-二氧六环(4 mL)中, 加入H₂O(2 mL), 氮气保护下, 加热至110°C, 反应3小时。冷却至室温, 加入水(20 mL), 用EA(20 mL×2)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经硅胶柱层析(DCM:MeOH=100:1~10:1)分离得到产物(40.0 mg, 产率: 12.3%)。

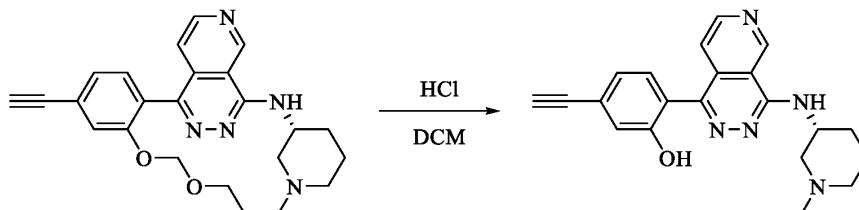
步骤8: (R)-1-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-胺的合成



将(R)-3-(乙氧基甲氧基)-4-(4-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-1-基)苯甲醛(40.0 mg, 0.0949 mmol, 1.0 eq)溶于MeOH(2 mL), 加入K₂CO₃(26.3 mg, 0.190 mmol, 2.0 eq)和(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二

甲酯(27.3 mg, 0.142 mmol, 1.5 eq), 室温搅拌 3 小时。浓缩, 加入水溶解, 用 DCM(5 mL×3)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经制备薄层色谱(DCM:MeOH=10:1)分离得到产物(22.0 mg, 产率:55.5%)。

步骤 9: (R)-5-乙炔基-2-(4-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]呋喃-1-基)苯酚的合成

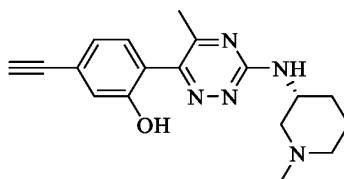


将(R)-1-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-*N*-(1-甲基哌啶-3-基)吡啶并[3,4-*d*]呋喃-4-胺(122 mg, 0.0527 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM (2 mL), 然后滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 0.06 mL, 0.264 mmol, 5.0 eq), 室温搅拌 1 小时, 饱和 NaHCO₃ 水溶液调节 pH 值至 8, 用 DCM: MeOH=10:1 混合溶剂 (5 mL×3)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经制备薄层色谱(DCM:MeOH=10:1)分离得到产物 (12.0 mg, 产率: 63.4%)。

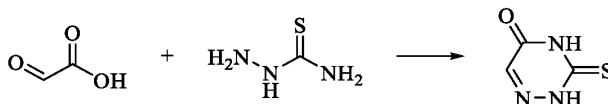
¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 9.72 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.71-4.65 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.43 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.02 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.67 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.16-2.14 (m, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 2H).

分子式: C₂₁H₂₁N₅O 精确分子量: 359.17 LC-MS(Pos, *m/z*)=360.13[M+H]⁺.

实施例 8 (R)-5-乙炔基-2-(5-甲基-3-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)苯酚的合成(化合物 177)

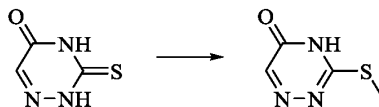


步骤 1: 6-杂氮-2-硫脲嘧啶的合成



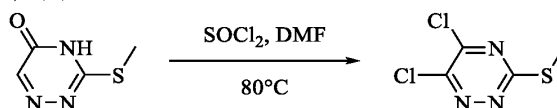
将氨基硫脲(100g, 1.10 mol, 1.0 eq)溶于水(300 mL), 滴加 50% 乙醛酸(162.89 g, 1.1 mol, 1.0 eq), 100°C 反应 1.5 h。有大量固体析出, 冷却至室温, 过滤, 将滤饼分批加入 NaOH(44g, 1.10 mol, 1.0 eq)的水溶液(300 mL)中, 100°C 反应 1 h, 冷却至室温, 水相用盐酸调 pH 值至 1, 有大量固体析出, 抽滤, 滤饼干燥得产物(90 g, 产率: 63.4%)。

步骤 2: 3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪-5(4*H*)-酮的合成



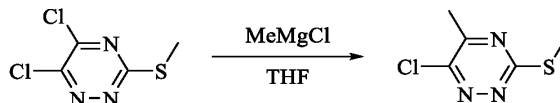
将 6-杂氮-2-硫脲嘧啶(90 g, 696.91 mmol, 1.0 eq)溶于 EtOH (1 L), 分批加入叔丁醇钠(66.97 g, 696.91 mmol, 1.0 eq), 搅拌 10 min, 缓慢滴加碘甲烷(98.93 g, 696.91 mmol, 1.0 eq), 反应 50 min。TLC 监测反应完全, 抽滤, 滤液减压浓缩, 粗品先经硅胶柱层析(MeOH:DCM=1:15)纯化, 再经 EA(100 mL)打浆, 抽滤, 滤饼干燥得产物(30 g, 产率: 30%)。

步骤 3: 5,6-二氯-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪的合成



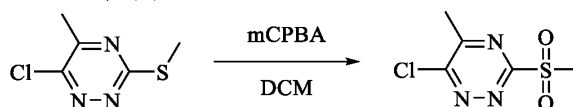
将 3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪-5(4*H*)-酮(8.50 g, 59.4 mmol, 1.0 eq)加入到 SOCl_2 (40 mL)中,加入 DMF(0.4 mL),加热至 80°C ,反应 2 小时。冷却至室温,减压浓缩得到粗产物(12.2g)。

步骤 4: 6-氯-5-甲基-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪的合成



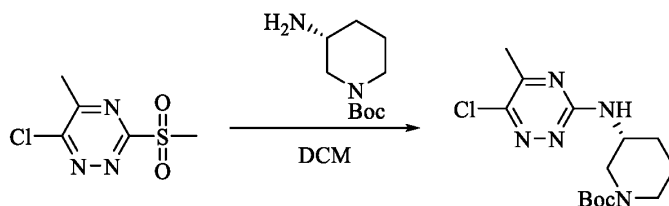
将 5,6-二氯-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪(12.2 g, 62.2 mmol, 1.0 eq)溶于 THF(50 mL),降温至 -60°C ,滴加 MeMgCl (20.7 mL, 62.2 mmol, 1.0 eq),反应 0.5 小时。加入饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭,用 EA(50 mL $\times$ 2)萃取,有机相无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,经硅胶柱层析(PE:EA=100:1~10:1)分离得到产物(1.52 g, 两步产率: 20.0%)。

步骤 5: 6-氯-5-甲基-3-(甲基磺酰基)-1,2,4-三嗪的合成



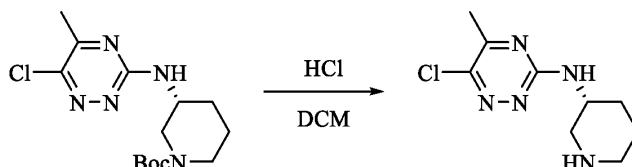
将 6-氯-5-甲基-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪(1.52 g, 8.65 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM (50 mL),室温搅拌,加入间氯过氧苯甲酸(3.73 g, 21.6 mmol, 2.5 eq),反应 2 小时。加入饱和 NaHCO_3 水溶液调节 pH 值至 8,用 DCM(30 mL $\times$ 2)萃取,有机相无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得到产物(1.38 g, 产率: 76.8%)。

步骤 6: (*R*)-3-((6-氯-5-甲基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



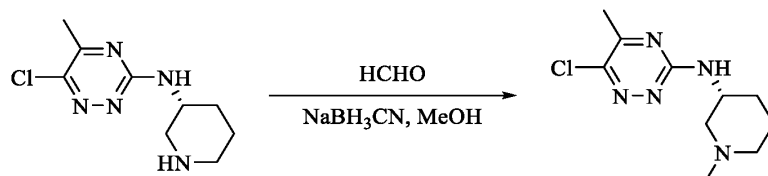
将 6-氯-5-甲基-3-(甲基磺酰基)-1,2,4-三嗪(1.38 g, 6.65 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM(30 mL),加入(*R*)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.00 g, 9.98 mmol, 1.5 eq),室温反应 3 小时。减压浓缩,经硅胶柱层析(PE:EA=20:1~2:1)分离得到产物(540 mg, 产率: 24.8%)。

步骤 7: (*R*)-6-氯-5-甲基-*N*-(哌啶-3-基)-1,2,4-三嗪-3-胺的合成



将(*R*)-3-((6-氯-5-甲基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(540 mg, 1.65 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM (5 mL),滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 1.24 mL, 4.95 mmol, 3.0 eq),室温搅拌 1 小时。饱和 NaHCO_3 水溶液调节 pH 值至 8,用 DCM (20 mL $\times$ 3)萃取,有机相无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,经硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1~10:1)分离得到产物(332 mg, 产率: 88.5%)。

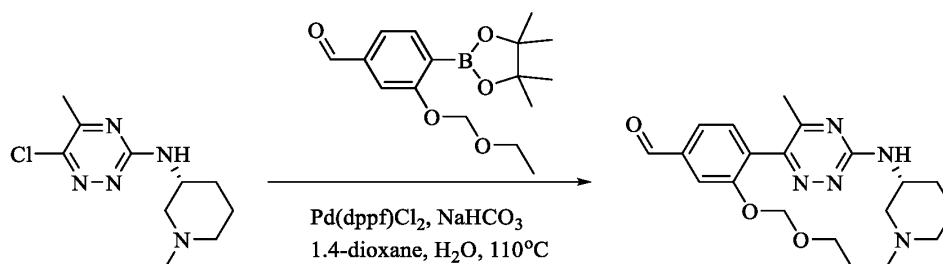
步骤 8: (*R*)-6-氯-5-甲基-*N*-(1-甲基哌啶-3-基)-1,2,4-三嗪-3-胺的合成



将(*R*)-6-氯-5-甲基-*N*-(哌啶-3-基)-1,2,4-三嗪-3-胺(330 mg, 1.45 mmol, 1.0 eq)溶于 MeOH (5 mL),加入甲醛水溶液 (37%, 183 mg, 2.18 mmol, 1.5 eq),室温搅拌 20 分钟。然后加入 NaBH_3CN (137 mg, 2.18 mmol, 1.5 eq),反应 1 小时。饱和 NaHCO_3 水溶液淬灭,用 DCM(20 mL $\times$ 2)萃取,有机相无水硫酸钠干燥,过滤,滤

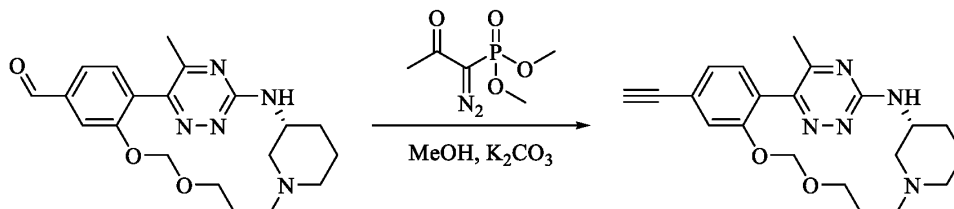
液减压浓缩, 经硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1~10:1)分离得到产物(280 mg, 产率: 77.9%)。

步骤 9: (R)-3-(乙氧基甲氧基)-4-(5-甲基-3-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)苯甲醛的合成



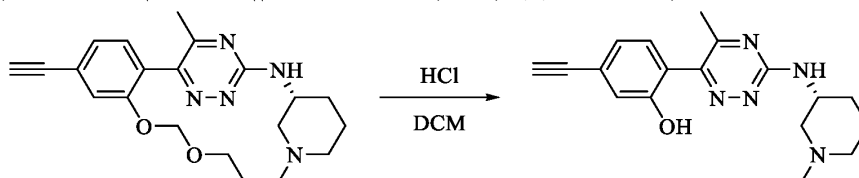
将 3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(380 mg, 1.24 mmol, 1.5 eq)、(R)-6-氯-5-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)-1,2,4-三嗪-3-胺(200 mg, 0.827 mmol, 1.0 eq)、Pd(dppf)Cl₂(60.5 mg, 0.0827 mmol, 0.1 eq)和 NaHCO₃(139 mg, 1.65 mmol, 2.0 eq)依次加入到 1,4-二氧六环(6 mL)中, 加入 H₂O(3 mL), 氮气保护下, 加热至 110°C, 反应 1 小时。冷却至室温, 加入水(20 mL), 用 EA(30 mL×2)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经硅胶柱层析(DCM:MeOH=100:1~10:1)分离得到产物(180 mg, 产率: 56.4%)。

步骤 10: (R)-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)-1,2,4-三嗪-3-胺的合成



将(R)-3-(乙氧基甲氧基)-4-(5-甲基-3-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)苯甲醛(180 mg, 0.467 mmol, 1.0 eq)溶于 MeOH(5 mL), 加入 K₂CO₃(129 mg, 0.934 mmol, 2.0 eq)和(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(135 mg, 0.701 mmol, 1.5 eq), 室温搅拌 2 小时。浓缩, 加水溶解, 用 EA(20 mL×2)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1~10:1)分离得到产物(152 mg, 产率: 85.3%)。

步骤 11: (R)-5-乙炔基-2-(5-甲基-3-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)苯酚的合成



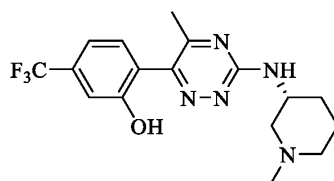
将(R)-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)-1,2,4-三嗪-3-胺(152 mg, 0.398 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM(3 mL), 滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 0.3 mL, 1.19 mmol, 3.0 eq), 室温搅拌 2 小时。饱和 NaHCO₃ 水溶液调节 pH 值至 8, 用 DCM(10 mL×3)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1~10:1)分离得到产物(82.0 mg, 产率: 63.6%)。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.10 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.04-7.03 (m, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 2.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.90-1.85 (m, 3H), 1.72-1.68 (m, 1H), 1.57-1.49 (m, 1H), 1.36-1.30 (m, 1H)。

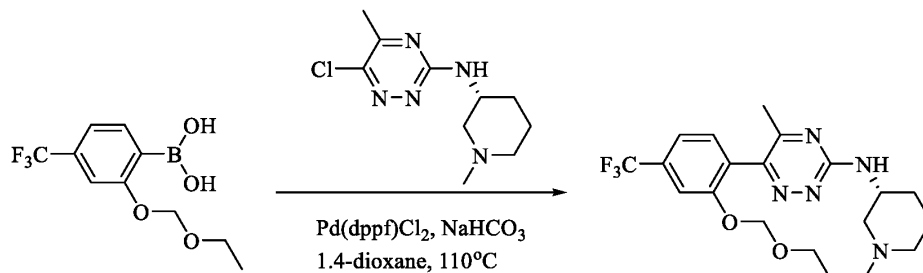
分子式: C₁₈H₂₁N₅O 精确分子量: 323.17 LC-MS(Pos, *m/z*)=324.11[M+H]⁺。

实施例 9 (R)-2-(5-甲基-3-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)-5-(三氟甲基)苯酚的合成(化合物 188)

41

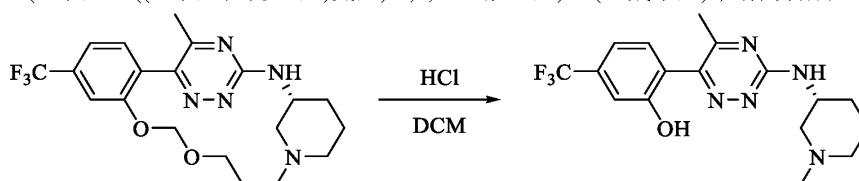


步骤 1: (R)-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)-1,2,4-三嗪-3-胺的合成



将(2-(乙氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)硼酸(131 mg, 0.496 mmol, 1.5 eq)、(R)-6-氯-5-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)-1,2,4-三嗪-3-胺(80 mg, 0.331 mmol, 1.0 eq)、Pd(dppf)Cl₂(24.2 mg, 0.0331 mmol, 0.1 eq)和NaHCO₃(55.6 mg, 0.662 mmol, 2.0 eq)依次加入到1,4-二氧六环(5 mL)中,加入H₂O(2.5 mL),氮气保护下,加热至110°C,反应1小时。冷却至室温,加入水(10 mL),用EA(15 mL×2)萃取,有机相无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,经硅胶柱层析(DCM:MeOH=100:1~10:1)分离得到产物(83.0 mg, 产率: 58.9%)。

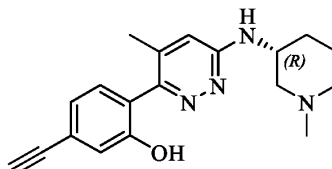
步骤 2: (R)-2-(5-甲基-3-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)-5-(三氟甲基)苯酚的合成



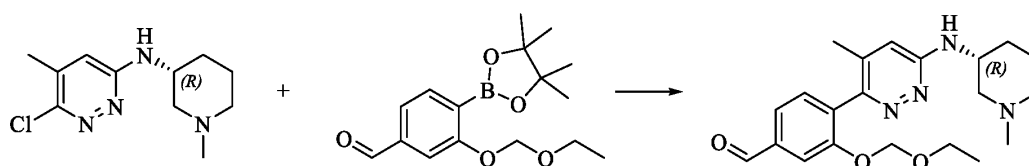
将(R)-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)-1,2,4-三嗪-3-胺(83 mg, 0.195 mmol, 1.0 eq)溶于DCM(3 mL),然后滴加氯化氢的1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 0.15 mL, 0.585 mmol, 3.0 eq),室温搅拌2小时。饱和NaHCO₃水溶液调节pH值至8,用DCM(10 mL×3)萃取,有机相无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,经硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1~10:1)分离得到产物(47.0 mg, 产率: 65.6%)。 ¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.56 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.28-7.25 (m, 2H), 4.02 (s, 1H), 2.92 (s, 1H), 2.67 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.95-1.89 (m, 3H), 1.71-1.69 (m, 1H), 1.60-1.51 (m, 1H), 1.35-1.32(m, 1H)。

分子式: C₁₇H₂₀N₅O 精确分子量: 367.16 LC-MS(Pos, *m/z*)=368.11[M+H]⁺。

实施例 10: (R)-5-乙炔基-2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)哒嗪-3-基)苯酚的合成(化合物 54)



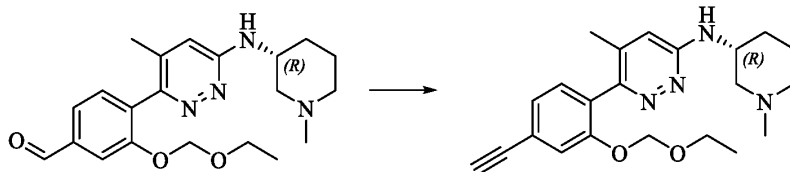
步骤 1: (R)-3-(乙氧基甲氧基)-4-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)哒嗪-3-基)苯甲醛的合成



将(R)-6-氯-5-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)哒嗪-3-胺(300.0 mg, 1.24 mmol, 1.0 eq)、3-(乙氧基甲氧基)-4-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)哒嗪-3-基)苯甲醛(300.0 mg, 1.24 mmol, 1.0 eq)依次加入到1,4-二氧六环(5 mL)中,加入H₂O(2.5 mL),氮气保护下,加热至110°C,反应1小时。冷却至室温,加入水(10 mL),用EA(15 mL×2)萃取,有机相无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,经硅胶柱层析(DCM:MeOH=100:1~10:1)分离得到产物(47.0 mg, 产率: 65.6%)。

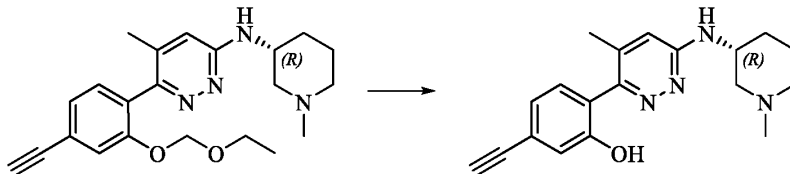
基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧戊环-2-基)苯甲醛(572.3 mg, 1.869 mmol, 1.5 eq.)、碳酸氢钠(209.3 mg, 2.49 mmol, 2.0 eq.)和Pd(dppf)Cl₂ (45.5 mg, 0.06 mmol, 0.05 eq.)加入到1,4-二氧六环(12.0 mL)和水(4.0 mL)的混合溶液中, 氮气保护下, 110°C反应4小时, TLC监测反应完全, 体系冷却至室温, 加入水(50.0 mL), 乙酸乙酯(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(硅胶规格:100-200目, 二氯甲烷:甲醇=50:1-10:1)得产物(283.0 mg, 产率:59.0%)。

步骤2: (R)-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)哒嗪-3-胺的合成



将(R)-3-(乙氧基甲氧基)-4-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)哒嗪-3-基)苯甲醛(283.0 mg, 0.73 mmol, 1.0 eq.)、无水碳酸钾(203.4 mg, 1.17 mmol, 2.0 eq)和(1-重氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(212.1 mg, 1.10 mmol, 1.5 eq.)加入至甲醇(10.0 mL)中, 室温反应12小时, TLC监测反应完全, 加入饱和氯化钠水溶液(50.0 mL), 二氯甲烷(50.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(硅胶规格:100-200目, 二氯甲烷:甲醇=50:1-10:1)得到产物(190.0 mg, 产率:67.8%)。

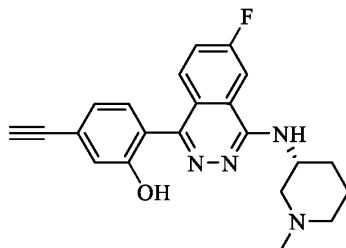
步骤3: (R)-5-乙炔基-2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)哒嗪-3-基)苯酚的合成



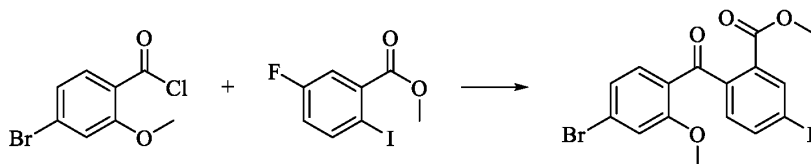
将(R)-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)哒嗪-3-胺(190.0 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq)加入到二氯甲烷(2.0 mL)中, 滴加氯化氢的1,4-二氧六环溶液(4.0 mol/L, 4.0 mL), 室温反应1小时, TLC监测反应完全。体系用饱和碳酸氢钠水溶液调节pH=7-8, 二氯甲烷(50.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经制备薄层色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)得产物(110.0 mg, 产率:68.7%)。
¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.09 (s, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.00-6.98 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.60-6.58 (d, *J*=8 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.04-4.01 (m, 1H), 2.86-2.84 (d, *J*=8 Hz, 1H), 2.51-2.50 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.99-2.02 (m, 4H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.73-1.69 (m, 1H), 1.55-1.52 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 1H)。

分子式: C₁₉H₂₂N₄O 精确分子量: 322.18 LC-MS(Pos, *m/z*)=323.11[M+H]⁺。

实施例 11: (R)-5-乙炔基-2-(6-氟-4-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)哒嗪-1-基)苯酚的合成(化合物 172)



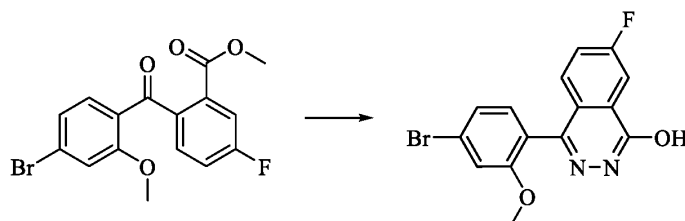
步骤1: 2-(4-溴-2-甲氧基苯甲酰基)-5-氟苯甲酸甲酯的合成



将5-氟-2-碘苯甲酸甲酯(10.0 g, 35.71 mmol, 1.0 eq.)溶于THF(200 mL), 氮气保护下, 降温至-30°C, 加入异丙基氯化镁氯化锂的四氢呋喃溶液(1.3 mol/L, 30.2 mL, 39.28 mmol, 1.1 eq.), 搅拌20min, 加入

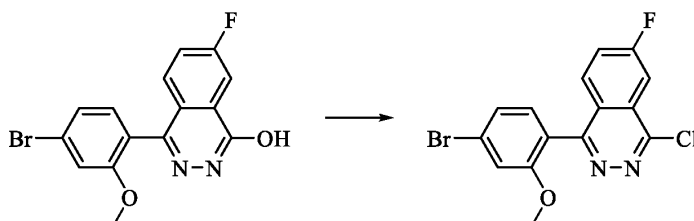
CuCN(3.2 g, 35.71 mmol, 1.0 eq.), 搅拌 20 min, 加入 4-溴-2-甲氧基苯甲酰氯(10.7 g, 42.85 mmol, 1.0 eq.), 反应 20 min, TLC 监测反应完全。将反应液倒入水(100 mL)中, 搅拌 10 min, 抽滤, 滤液分液, 水相用 EA(100 mL×2)萃取, EA 相再用碳酸钾水溶液(100 mL×2)洗, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品(13.13 g, 产率: 100%)。

步骤 2: 4-(4-溴-2-甲氧基苯基)-7-氟酞嗪-1-醇的合成



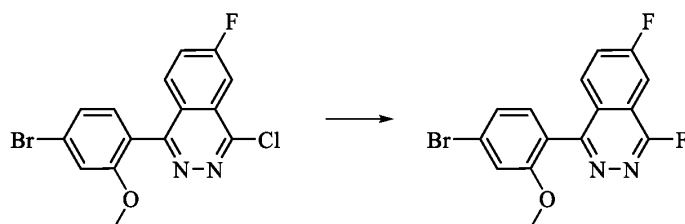
将 2-(4-溴-2-甲氧基苯甲酰基)-5-氟苯甲酸甲酯(13.13 g, 35.71 mmol, 1.0 eq.)和 85%水合肼(4.20 g, 71.42 mmol, 2.0 eq.)溶于乙醇(200 mL), 室温反应 40 min, TLC 监测反应完全, 反应冷却至室温, 过滤, 滤饼烘干得产物(6.5 g, 产率: 52.1%)。

步骤 3: 1-(4-溴-2-甲氧基苯基)-4-氯-6-氟酞嗪的合成



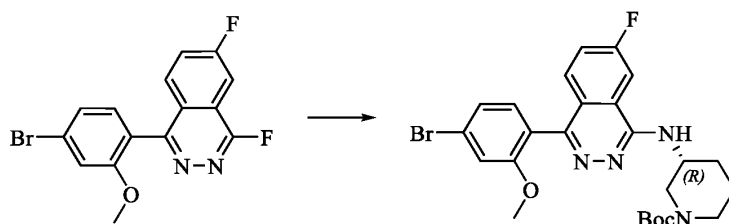
将 4-(4-溴-2-甲氧基苯基)-7-氟酞嗪-1-醇(6.5 g, 18.61 mmol, 1.0 eq.)和三氯氧磷(5.71 g, 37.22 mmol, 2.0 eq.)溶于乙腈(130 mL), 90°C反应 2 h, TLC 监测反应完全, 反应液减压浓缩, 加入水(100 mL), 碳酸钠调 pH 值至 10, 用 EA(100 mL×3)萃取, 有机相干燥, 浓缩, 经硅胶柱层析纯化(DCM:PE=1:1)得产物(5.5 g, 产率: 80.4%)。

步骤 4: 1-(4-溴-2-甲氧基苯基)-4,6-二氟酞嗪的合成



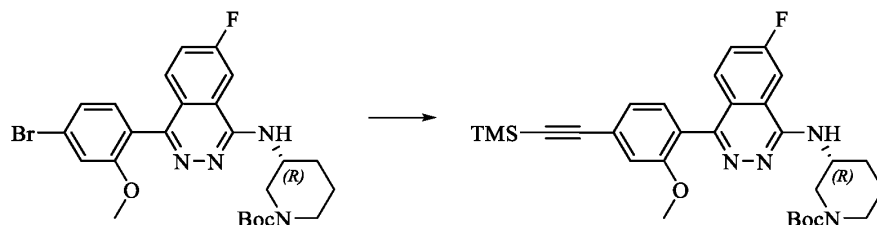
将 1-(4-溴-2-甲氧基苯基)-4-氯-6-氟酞嗪(2.0 g, 5.44 mmol, 1.0 eq.)和四甲基氟化铵(760 mg, 8.16 mmol, 1.5 eq.)溶于 DMF(20 mL), 100°C反应 1 h, LC-MS 监测反应完全, 反应液倒入水(20 mL)中, 用 MTBE(20 mL×2)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩, 经硅胶柱层析纯化(PE:EA=5:1)得产物(0.9 g, 产率: 47.1%)。

步骤 5: (R)-3-((4-(4-溴-2-甲氧基苯基)-7-氟酞嗪-1-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



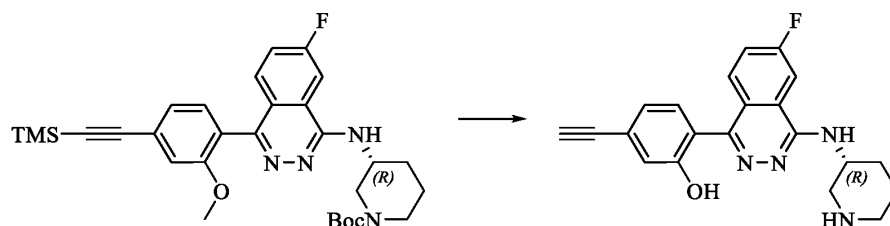
将 1-(4-溴-2-甲氧基苯基)-4,6-二氟酞嗪(0.9 g, 2.56 mmol, 1.0 eq.)、(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(566 mg, 2.82 mmol, 1.1 eq.)和 TEA(777 mg, 7.68 mmol, 3.0 eq.)溶于 1,4-二氧六环(10 mL), 80°C反应 20 h。LC-MS 检测反应完全, 反应液减压浓缩, 粗品用 PE 和 EA 混合溶剂(10:1, 20 mL)打浆, 抽滤, 滤饼烘干得(1.0 g, 产率: 73.5 %)。

步骤 6: (R)-3-((7-氟-4-(2-甲氧基-4-((三甲基硅烷基)乙炔基)苯基)酞嗪-1-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



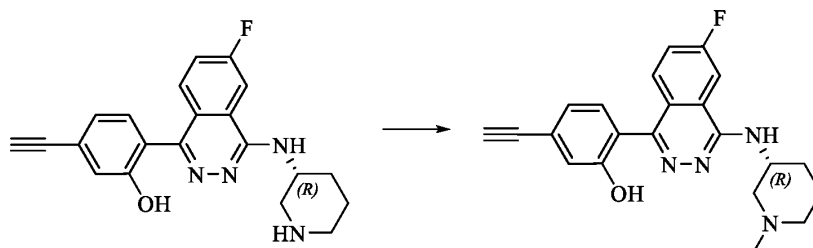
将(R)-3-((4-(4-溴-2-甲氧基苯基)-7-氟酞嗪-1-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.0 mg, 1.88 mmol, 1.0 eq.)、PdCl₂(dppf)₂(133 mg, 0.19 mmol, 0.1 eq.)和 CuI(107 mg, 0.26 mmol, 0.3 eq.)溶于二异丙胺(10 mL), 氮气保护下, 加入三甲基硅乙炔(1.85 mg, 18.80 mmol, 10 eq.), 60°C反应 16 h。TLC 检测反应完全, 反应液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=2:1)得产物(510 mg, 产率: 49.5 %)。

步骤 7: (R)-5-乙炔基-2-(6-氟-4-(哌啶-3-基氨基)酞嗪-1-基)苯酚的合成



将(R)-3-((7-氟-4-(2-甲氧基-4-((三甲基硅烷基)乙炔基)苯基)酞嗪-1-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.5 g, 0.91 mmol, 1.0 eq.)溶于 DCM(10 mL), 加入三溴化硼(456 mg, 1.82 mmol, 2.0 eq.), 0°C反应 3h, TLC 检测反应完全, 反应液倒入水中(20 mL), 用 NaHCO₃ 调 pH 值至 9, DCM(15 mL×3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得产物(300 mg, 产率: 90.9%)。

步骤 8: (R)-5-乙炔基-2-(6-氟-4-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)酞嗪-1-基)苯酚的合成



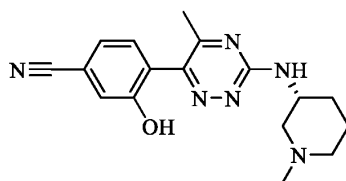
将(R)-5-乙炔基-2-(6-氟-4-(哌啶-3-基氨基)酞嗪-1-基)苯酚(300 mg, 0.82 mmol, 1.0 eq.)和甲醛水溶液(37%)(67 mg, 0.82 mmol, 1.0 eq.)溶于甲醇(5 mL), 室温搅拌 5min, 加入氰基硼氢化钠(52 mg, 0.82 mmol, 1.0 eq.), 室温反应 5min。LC-MS 监测反应完全, 反应液减压浓缩, 加入水(10 mL), 用 DCM(10 mL×3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩, 粗品经制备薄层色谱纯化(DCM:MeOH=10:1)得产物(108 mg, 产率: 35.1%)

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.01 (s, 1H), 8.32-8.29 (d, 1H), 7.71-7.66 (t, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.31-7.29 (d, 1H), 7.13-7.07 (m, 3H), 4.43 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.17-3.14 (d, 1H), 2.80-2.78 (d, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.02 (s, 2H), 1.81-1.78 (d, 1H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.49-1.46 (d, 1H), 1.24 (s, 1H).

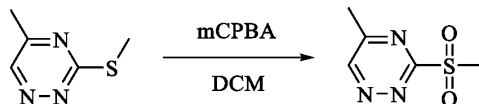
分子式: C₂₂H₂₁FN₄O 精确分子量: 376.17 LC-MS(Pos,*m/z*)=377.11[M+H]⁺.

实施例 12: (R)-3-羟基-4-(5-甲基-3-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)苯甲腈的合成(化合物 190)

45

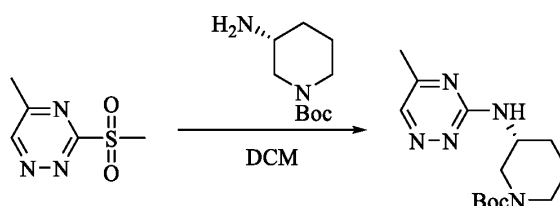


步骤 1: 5-甲基-3-(甲基磺酰基)-1,2,4-三嗪的合成



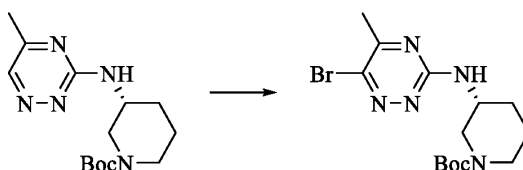
将 5-甲基-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪(1.5 g, 10.62 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM (50 mL), 加入间氯过氧苯甲酸(4.53 g, 22.30 mmol, 2.1 eq), 室温反应 0.5 h。反应液倒入水中(20 mL), 用 NaHCO_3 调 pH 值至 9, DCM(20 mL $\times$ 2)萃取, 有机相干燥, 浓缩得产物(1.84 g, 产率: 100%)。

步骤 2: (R)-3-((5-甲基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



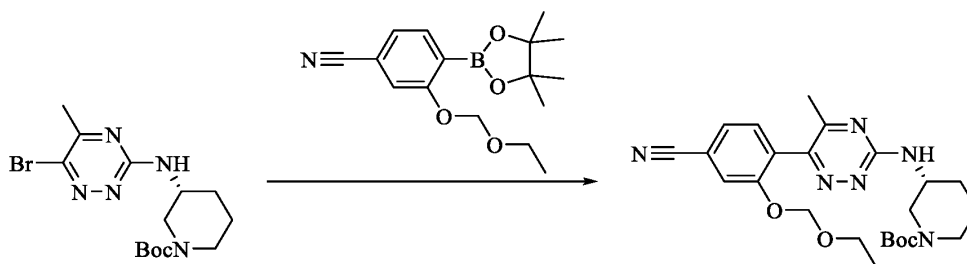
将 5-甲基-3-(甲基磺酰基)-1,2,4-三嗪(1.84 g, 10.62 mmol, 1.0 eq)、(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.13 g, 10.62 mmol, 1.5 eq)和 TEA(1.61 g, 15.93 mmol, 1.5 eq)溶于 1,4-二氧六环(20 mL), 100°C 反应 1 小时。反应液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=2:1)得产物(700 mg, 产率: 22.4%)。

步骤 3: (R)-3-((6-溴-5-甲基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



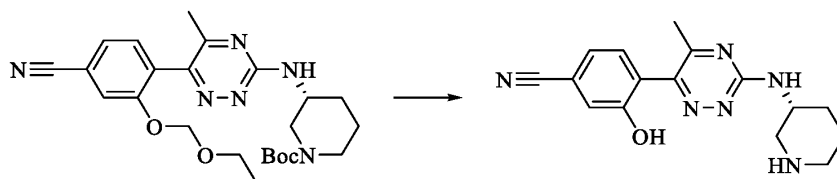
将(R)-3-((5-甲基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.7 g, 2.38 mmol, 1.0 eq)和 NBS(466 mg, 2.62 mmol, 1.1 eq)溶于 DMF(7 mL), 室温反应 19 小时。反应液倒入水中(20 mL), 用 MTBE(15 mL $\times$ 3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=5:1)得产物(300 mg, 产率: 33.9%)。

步骤 4: (R)-3-((6-(4-氰基-2-(乙氧基甲氧基)苯基)-5-甲基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



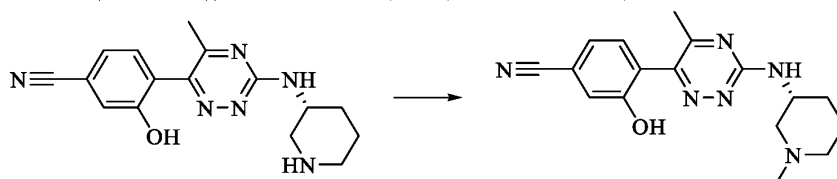
将(R)-3-((6-溴-5-甲基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(300 mg, 0.8 mmol, 1.5 eq)、3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲腈(364 mg, 1.2 mmol, 1.5 eq)、Pd(dppf) Cl_2 (58 mg, 0.08 mmol, 0.1 eq)和 NaHCO_3 (134 mg, 1.6 mmol, 2.0 eq)加入 1,4-二氧六环(6 mL)和 H_2O (2 mL)中, 氮气保护下, 加热至 110°C, 反应 1 小时。反应液倒入水中(10 mL), 用 EA(20 mL $\times$ 2)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=2:1)得产物(280 mg, 产率: 74.7%)。

步骤 5: (R)-3-羟基-4-(5-甲基-3-(哌啶-3-基氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)苯甲腈的合成



将(R)-3-((6-(4-氰基-2-(乙氧基甲氧基)苯基)-5-甲基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(280 mg, 0.6 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM (3 mL), 然后滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 1 mL), 室温反应 1.5 h。LC-MS 监测反应完全, 反应液倒入水中(10 mL), 用 DCM(10 mL×3)反萃, 水相用 NaHCO₃ 水溶液调节 pH 值至 10, 用 DCM (10 mL×4)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得产物(150 mg, 产率: 80.6%)。

步骤 6: (R)-3-羟基-4-(5-甲基-3-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)苯甲腈的合成

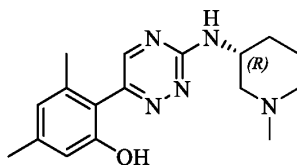


将(R)-3-羟基-4-(5-甲基-3-((哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)苯甲腈(150 mg, 0.48 mmol, 1.0 eq.)和甲醛水溶液(37%)(39 mg, 0.48 mmol, 1.0 eq.)溶于甲醇(3 mL), 室温搅拌 5min, 加入氰基硼氢化钠(30 mg, 0.48 mmol, 1.0 eq.), 室温反应 5min。TLC 监测反应完全, 反应液倒入水(10 mL)中, 用 DCM(30 mL×3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩, 粗品经制备薄层色谱纯化(DCM:MeOH=10:1)得产物(65 mg, 产率: 41.9%)。

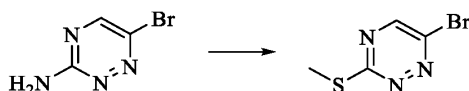
¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.71 (s, 1H), 7.48-7.46 (d, 1H), 7.40-7.38 (t, 1H), 7.33-7.31 (d, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.99 (s, 2H), 1.88-1.86 (d, 1H), 1.75-1.71 (t, 1H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 1H)。

分子式: C₁₇H₂₀N₆O 精确分子量: 324.17 LC-MS(Pos,*m/z*)=325.14[M+H]⁺。

实施例 13: (R)-3,5-二甲基-2-(3-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)苯酚的合成 (化合物 202)

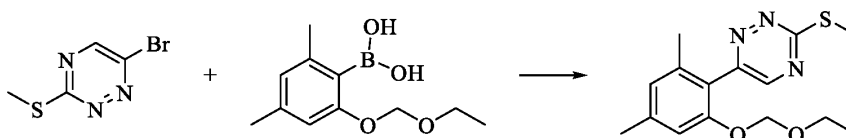


步骤 1: 6-溴-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪的合成



将 6-溴-1,2,4-三嗪-3-胺(3.0 g, 17.14 mmol, 1.0 eq)和 1,2-二甲基二硫(2.4 g, 25.71 mmol, 1.5 eq)加入到乙醇(20 mL)中, 滴加亚硝酸叔丁酯(3.5 g, 34.28 mmol, 2.0 eq), 室温反应 2 小时, TLC 监测反应完全, 用甲醇(20.0 mL)淬灭, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(硅胶规格:100-200 目, 石油醚:乙酸乙酯=5:1)得到产物(1.5 g, 产率:42.4%)。

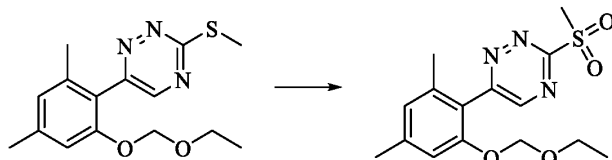
步骤 2: 6-(2-(乙氧基甲氧基)-4,6-二甲基苯基)-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪的合成



将 6-溴-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪(230.0 mg, 1.11 mmol, 1.0 eq.)、(2-(乙氧基甲氧基)-4,6-二甲基苯基)硼酸(250.0 mg, 1.11 mmol, 1.0 eq.)、碳酸氢钠(187.5 mg, 2.22 mmol, 2.0 eq.)和 Pd(dppf)Cl₂ (40.8 mg, 0.05 mmol, 0.05 eq.)加入到 1,4-二氧六环(12.0 mL)和水(6.0 mL)的混合溶液中, 氮气保护下, 110°C 反应 3 小时, TLC 监测反应完全, 体系冷却至室温, 加水(50.0 mL), 乙酸乙酯(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过

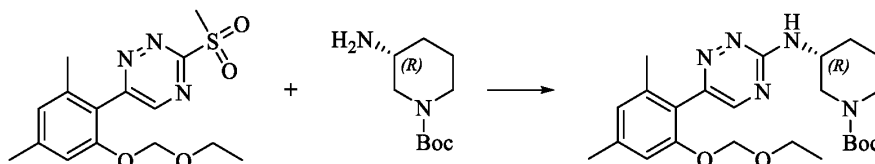
滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(硅胶规格:100-200 目, 石油醚:乙酸乙酯=10:1)得产物 (167.0 mg, 产率:49.0%)。

步骤 3:6-(2-(乙氧基甲氧基)-4,6-二甲基苯基)-3-(甲基磺酰基)-1,2,4-三嗪的合成



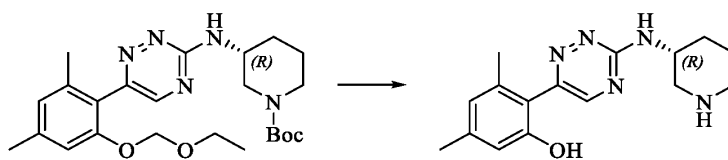
将 6-(2-(乙氧基甲氧基)-4,6-二甲基苯基)-3-(甲基磺基)-1,2,4-三嗪(167.0 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq)溶解于二氯甲烷(10.0 mL)中, 加入间氯过氧苯甲酸(85%) (222.0 mg, 1.08 mmol, 2.0 eq), 室温反应 1 小时, TLC 监测反应完全, 加入饱和碳酸氢钠水溶液(50.0 mL), 二氯甲烷(50.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(硅胶规格:100-200 目, 石油醚:乙酸乙酯=5:1-2:1)得到产物(137.0 mg, 产率: 74.4%)。

步骤 4:(R)-3-((6-(2-(乙氧基甲氧基)-4,6-二甲基苯基)-1,2,4-三嗪-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



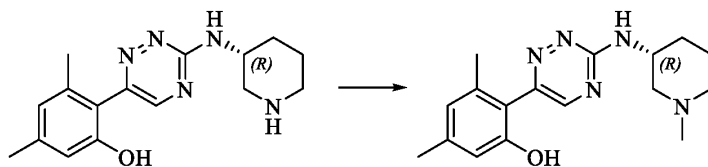
将 6-(2-(乙氧基甲氧基)-4,6-二甲基苯基)-3-(甲基磺酰基)-1,2,4-三嗪(108.0 mg, 0.32 mmol, 1.0 eq)和 (R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(128.2 mg, 0.64 mmol, 2.0 eq)加入到 *N,N*-二甲基乙酰胺(4.0 mL)中, 108°C 反应 16 小时, TLC 监测反应完全。体系冷却至室温, 加入水(50.0 mL), 乙酸乙酯(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备薄层色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1)得到产物(60.0 mg, 产率: 41.0%)。

步骤 5:(R)-3,5-二甲基-2-(3-(哌啶-3-基氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)苯酚的合成



将(R)-3-((6-(2-(乙氧基甲氧基)-4,6-二甲基苯基)-1,2,4-三嗪-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(60.0 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.) 加入到二氯甲烷(2.0 mL)中, 滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4.0 mol/L)(3.0 mL), 室温反应 1 小时, TLC 监测反应完全。体系用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH=7-8, 二氯甲烷(50.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得产物 (39.0 mg, 产率:99.4%)。

步骤 6:(R)-3,5-二甲基-2-(3-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)苯酚的合成



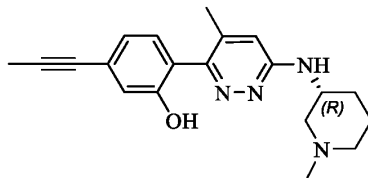
将(R)-3,5-二甲基-2-(3-(哌啶-3-基氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)苯酚(39.0 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.)和甲醛水溶液(37%) (13.7 mg, 0.16 mmol, 1.3 eq.)加入到甲醇(5.0 mL)中, 室温反应 0.5 小时后加入氧基硼氢化钠(12.2 mg, 0.19 mmol, 1.5 eq.), 继续反应 1 小时, TLC 监测反应完全, 加入饱和碳酸氢钠水溶液(20.0 mL), 二氯甲烷(50.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备薄层色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)得产物(15.0 mg, 产率:50.0%)。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 9.43 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.02 (s,

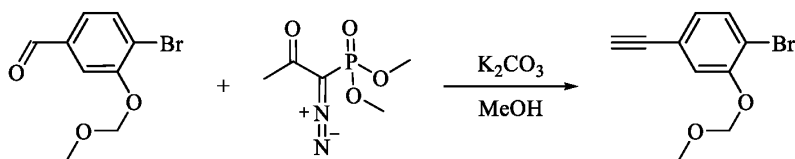
1H), 2.76 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.06 (s, 4H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.78-1.74 (m, 1H), 1.59-1.53 (m, 1H), 1.40-1.34 (m, 2H).

分子式: $C_{17}H_{23}N_5O$ 精确分子量: 313.19 LC-MS(Pos, m/z)=314.15[M+H]⁺.

实施例 14: (R)-2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)吡嗪-3-基)-5-(丙-1-炔-1-基)苯酚的合成(化合物 174):

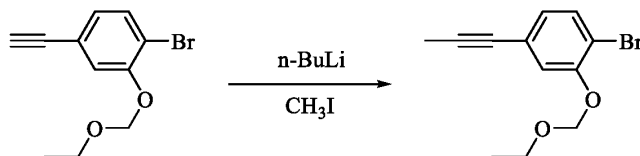


步骤 1: 1-溴-2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯的合成:



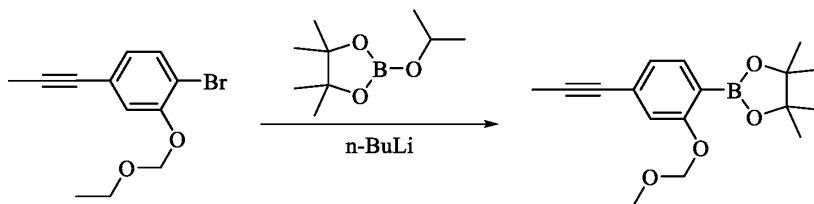
将 4-溴-3-(乙氧基甲氧基)苯甲醛(8 g, 30.88 mmol, 1.0 eq)、(1-重氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(8.9 g, 46.32 mmol, 1.5 eq)和无水碳酸钾(8.5 g, 61.76 mmol, 2.0 eq)加入甲醇(150 mL)中, 室温反应 3h。TLC 监测无原料, 减压浓缩, 加水(30 mL), 用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:150)纯化得到产品(3 g, 产率: 38.5%)。

步骤 2: 1-溴-2-(乙氧基甲氧基)-4-(丙-1-炔-1-基)苯的合成



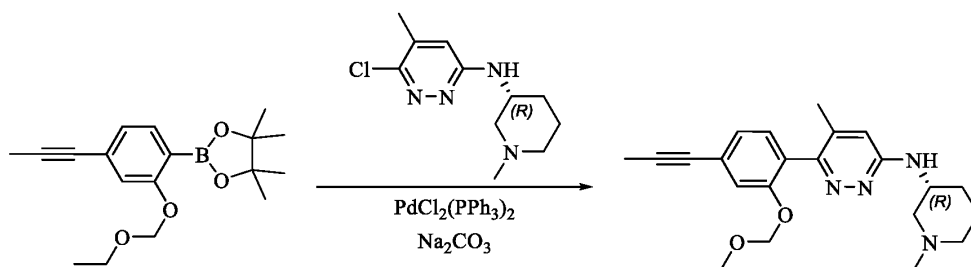
将 1-溴-2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯(500 mg, 1.96 mmol, 1.0 eq)溶于无水 THF(10 mL)中, 降温至 -70°C, 滴加 1.6mol/L 正丁基锂的 THF 溶液(1.35 mL, 1.1 eq), -75°C~-70°C 反应 1h, 滴加碘甲烷(834.6 mg, 5.88 mmol, 3.0 eq), 滴毕自然升至室温反应 16h。LC-MS 检测原料还有 20% 剩余, 加饱和氯化铵水溶液(50 mL), 用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:100)纯化得到产品(485 mg, 产率: 91.9%)。

步骤 3: 2-(2-(乙氧基甲氧基)-4-(丙-1-炔-1-基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷的合成



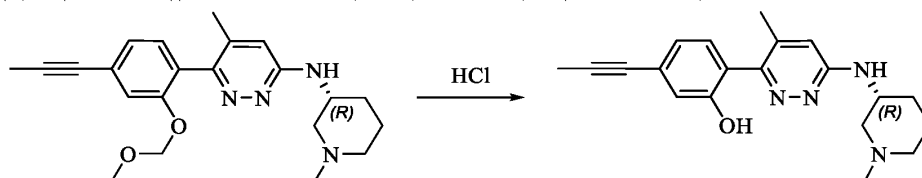
将 1-溴-2-(乙氧基甲氧基)-4-(丙-1-炔-1-基)苯(485 mg, 1.8 mmol, 1.0 eq)溶于无水 THF(10 mL)中, 降温至 -70°C, 滴加 1.6mol/L 正丁基锂的 THF 溶液(1.5 mL, 1.3 eq), -70°C 反应 1h, 滴加 2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(502.4 mg, 2.7 mmol, 1.5 eq), 滴毕自然升至室温反应 24h。LC-MS 检测无原料, 加饱和氯化铵水溶液(30 mL), 用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:100~EA=100%)纯化得到产品(383 mg, 产率: 67.3%)。

步骤 4: (R)-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-(丙-1-炔-1-基)苯基)-5-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)吡嗪-3-胺的合成



将双三苯基膦二氯化钯(70.2 mg, 0.1 mmol, 0.1 eq)、无水碳酸钠(530 mg, 5 mmol, 5.0 eq)加入 1,4-二氧六环(10 mL)中, 氮气保护下加入 2-(2-(乙氧基甲氧基)-4-(丙-1-炔-1-基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(379.4 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq)、(R)-6-氯-5-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)吡啶-3-胺(240.7 mg, 1 mmol, 1.0 eq)和水(2 mL), 氮气保护下加热至 100°C 反应 48h。加水(30 mL), 用 DCM (30 mL×2)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:10)纯化得到产品(150 mg, 产率: 38%)。

步骤 5: (R)-2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)-5-(丙-1-炔-1-基)苯酚的合成

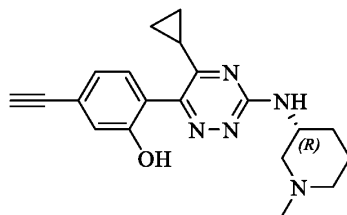


将(R)-2-(2-(乙氧基甲氧基)-4-(丙-1-炔-1-基)苯基)-5-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)吡啶-3-胺(150 mg, 0.38 mmol, 1.0 eq)加入 DCM(5 mL)中, 滴加 4mol/L 氯化氢的二氧六环溶液 (3 mL), 室温反应 1h。TLC 检测无原料, 加水(30 mL), 用 DCM(30 mL×2)反萃, 水相加碳酸钠调 pH=8 左右, 用 DCM(30 mL×2)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到产品 (100 mg, 产率: 78.2%)。

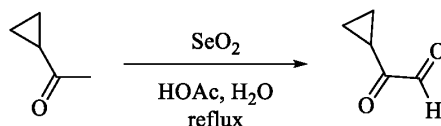
¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.00 (s, 0.95H), 7.14-7.12 (d, 1H), 6.91-6.89 (d, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.61-6.59 (d, 1H), 4.05-4.03 (m, 1H), 2.89-2.87 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.05-2.02 (m, 7H), 1.92 (m, 1H), 1.85-1.82 (m, 1H), 1.73-1.70 (m, 1H), 1.56-1.54 (m, 1H), 1.33-1.29 (m, 1H)。

分子式: C₂₀H₂₄N₄O 精确质量: 336.20 LC-MS (Pos, *m/z*) = 337.30[M+H]⁺。

实施例 15: (R)-2-(5-环丙基-3-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)-5-乙炔基苯酚的合成(化合物 179):



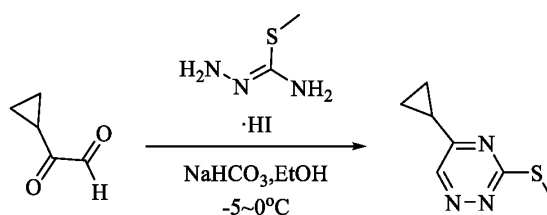
步骤 1: 2-环丙基-2-氧代乙醛的合成



将二氧化硒(18.5 g, 166.43 mmol, 1.4 eq)、乙酸(5 g, 83.22 mmol, 0.7 eq)和水(3.3 g, 184.26 mmol, 1.55 eq)加入 1,4-二氧六环(75 mL)中, 加热至回流 2h, 加 1-环丙基乙酮(10 g, 118.88 mmol, 1.0 eq), 加热回流反应 22 h。降至室温, 过滤, 滤饼用 1,4-二氧六环淋洗, 滤液按理论量投入下一步。

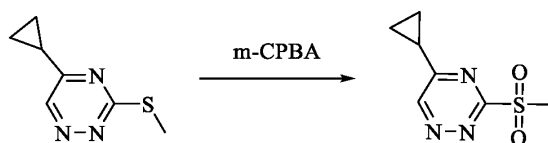
步骤 2: 5-环丙基-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪的合成

50



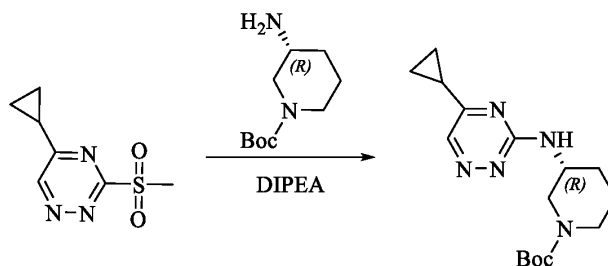
向 2-环丙基-2-氧代乙醛(118.88 mmol, 1.0 eq)的二氧六环溶液中,加水(150 mL),缓慢加入碳酸氢钠 (20 g, 237.76 mmol, 2.0 eq),降温至-5~0°C,滴加 S-甲基异硫氨基脲氢碘酸盐(30.5 g,130.77 mmol, 1.1 eq)的水溶液(100 mL),自然升至室温反应 48 h, TLC 监测无原料,用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取,有机相合并,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:30~1:10)纯化得到产品(12.6 g, 两步产率: 63.3%)。

步骤 3: 5-环丙基-3-(甲基磺酰基)-1,2,4-三嗪的合成



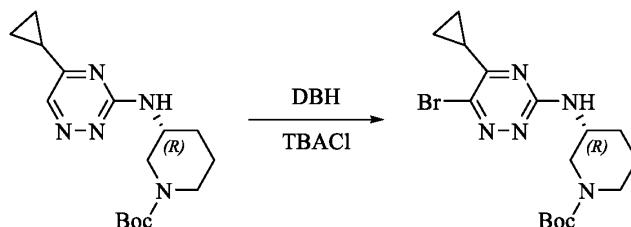
将 5-环丙基-3-(甲基磺基)-1,2,4-三嗪(2 g, 11.96 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM(40 mL)中,分批加入质量分数 85% 的间氯过氧苯甲酸(6 g, 29.9 mmol, 2.5 eq),室温反应 1 h, TLC 监测无原料剩余,加饱和碳酸钠水溶液(50 mL),搅拌 2min,用 DCM(50 mL×3)萃取,有机相合并,用 10%硫代硫酸钠水溶液(50 mL)洗涤,有机相无水硫酸镁干燥,过滤,滤液减压浓缩得到产品(2.1 g, 产率: 88.2%)。

步骤 4: (R)-3-((5-环丙基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



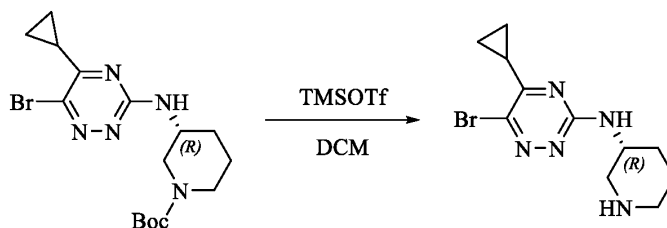
将 5-环丙基-3-(甲基磺酰基)-1,2,4-三嗪(2.1 g, 10.54 mmol, 1.0 eq)加入 1,4-二氧六环(30 mL)中,加(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.2 g, 21.08 mmol, 2.0 eq)和 DIPEA(4.1 g, 31.62 mmol, 3.0 eq),加热至 80°C 反应 20 h。TLC 监测无原料剩余,降至室温,加水(50 mL),用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取,有机相合并,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:10~1:2)纯化得到产品(2.5 g, 产率: 73.5%)。

步骤 5: (R)-3-((6-溴-5-环丙基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成:



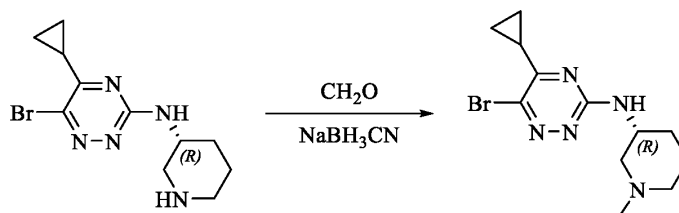
将(R)-3-((5-环丙基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.5 g, 7.83 mmol, 1.0 eq)、四丁基氯化铵(2.2 g, 7.83 mmol, 1.0 eq)、无水碳酸钾(2.2 g, 15.66 mmol, 2.0 eq)和二溴海因(1.3 g, 4.7 mmol, 0.6 eq)加入乙腈(50 mL)中,室温反应 48 h,加水(50 mL),用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取,有机相合并,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:10~1:5)纯化得到产品 (1.5 g, 产率: 48.4%)。

步骤 6: (R)-6-溴-5-环丙基-N-(哌啶-3-基)-1,2,4-三嗪-3-胺的合成:



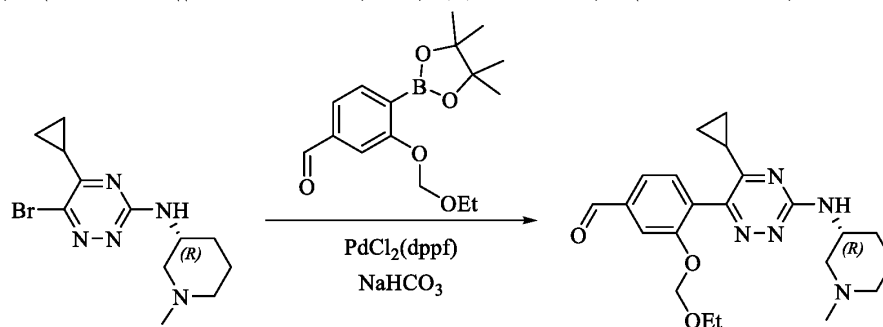
将(R)-3-((6-溴-5-环丙基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.5 g, 3.76 mmol, 1.0 eq)溶于DCM(20 mL)中, 加入 2,6-二甲基吡啶(2.4 g, 22.56 mmol, 6.0 eq), 冰水浴降温, 滴加三氟甲磺酸三甲基硅酯(2.5 g, 11.28 mmol, 3.0 eq), 反应 0.5h, TLC 监测无原料剩余, 加水 (50 mL), 碳酸钠调 pH=8 左右, 用 DCM(50 mL×3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(MeOH:DCM=1:100~1:20)纯化得到产品(1.1 g, 产率: 100%)。

步骤 7: (R)-6-溴-5-环丙基-N-(1-甲基哌啶-3-基)-1,2,4-三嗪-3-胺的合成:



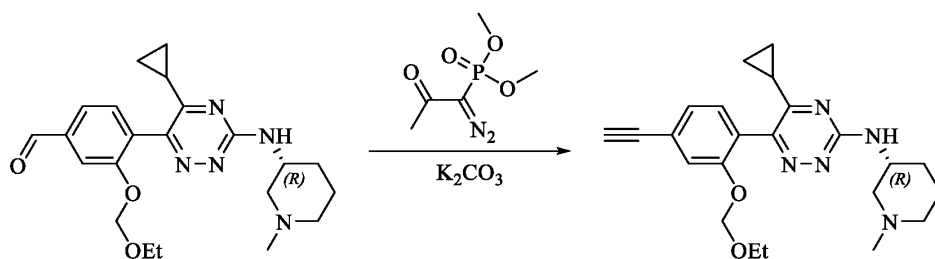
将(R)-6-溴-5-环丙基-N-(哌啶-3-基)-1,2,4-三嗪-3-胺(1.1 g, 3.76 mmol, 1.0 eq)、乙酸(225.6 mg, 3.76 mmol, 1.0 eq)和 37% 甲醛 (305.2 mg, 3.76 mmol, 1.0 eq)加入甲醇(7 mL)中, 室温反应 1 h, 加氰基硼氢化钠(472.5 mg, 7.52 mmol, 2.0 eq), TLC 监测无原料剩余, 加饱和碳酸钠水溶液 (30 mL), 用 DCM(30 mL×3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(MeOH:DCM=1:100~1:20)纯化得到产品(776 mg, 产率: 66.3%)。

步骤 8: (R)-4-(5-环丙基-3-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)-3-(乙氧基甲氧基)苯甲醛的合成:



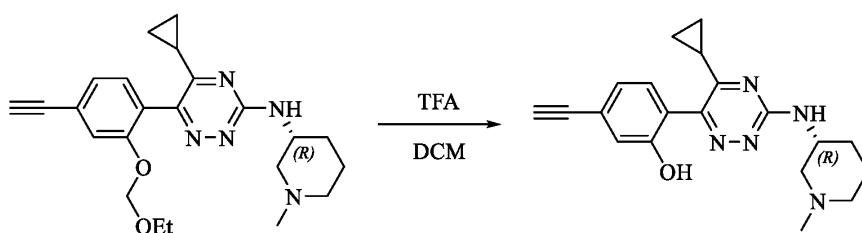
将(R)-5-环丙基-N-(1-甲基哌啶-3-基)-1,2,4-三嗪-3-胺(776 mg, 2.47 mmol, 1.0 eq)、3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(1.1 g, 3.71 mmol, 1.5 eq)、碳酸氢钠(622.4 mg, 7.41 mmol, 1.0 eq)和 PdCl₂(dppf)(182.9 mg, 0.25 mmol, 0.1 eq)溶于 1,4-二氧六环(20 mL)和水(5 mL)的混合溶液中, 氮气保护下, 加热至 110°C 反应 2h, TLC 监测无原料剩余, 降至室温, 加水 (50 mL), 用 DCM(50 mL×3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(MeOH:DCM=1:100~1:20)纯化得到产品(1.1 g, 产率: 100%)。

步骤 9: (R)-5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-1,2,4-三嗪-3-胺的合成:



将(R)-4-(5-环丙基-3-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)-3-(乙氧基甲氧基)苯甲醛(1 g, 2.43 mmol, 1.0 eq)加入甲醇(10 mL)中, 加无水碳酸钾(671.7 mg, 4.86 mmol, 2.0eq)和(1-重氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(699.2 mg, 3.64 mmol, 1.5 eq), 室温反应 1 h, LC-MS 监测无原料剩余, 减压浓缩, 加水(50 mL), 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到产品(940 mg, 产率: 94.9%)。

步骤 10: (R)-2-(5-环丙基-3-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)-5-乙炔基苯酚的合成:

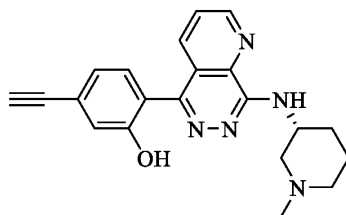


将(R)-5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-1,2,4-三嗪-3-胺(324 mg, 0.79 mmol, 1.0 eq)加入 DCM(9 mL)中, 滴加三氟乙酸(1 mL), 室温反应 3 h, TLC 监测无原料, 加水(30 mL), 加碳酸钠调 pH=8 左右, DCM(30 mL×3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:7)纯化得到产品(130 mg, 产率:47.1%)。

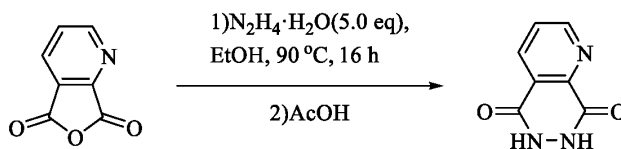
¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.1 (s, 1H), 7.74-7.44 (d, 1H), 7.30-7.28 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.64-2.62 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.91-1.84 (m, 3H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.54-1.52 (m, 1H), 1.35-1.30 (m, 1H), 1.02-0.97 (m, 4H)。

分子式: C₂₀H₂₃N₅O 精确质量: 249.19 LC-MS (Pos, *m/z*) = 350.28 [M+H]⁺。

实施例 16 (R)-5-炔基-2-(8-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)吡啶并[2,3-*d*]哒嗪-5-基)苯酚的合成 (化合物 203):

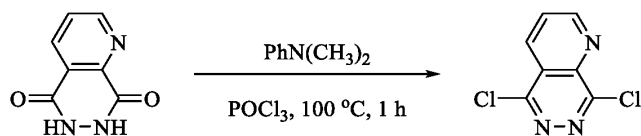


步骤 1: 中间体 6,7-二氢吡啶并[2,3-*d*]哒嗪-5,8-二酮的合成:



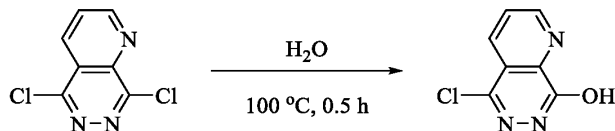
将 2,3-吡啶二羧酸酐(10.0 g, 67.06 mmol, 1.0 eq)溶于乙醇(150 mL)中, 加入 85 %的水合肼(19.74 g, 335.3 mmol, 5.0 eq), 90°C下反应 16 h, LC-MS 检测反应完全。反应液冷却, 过滤, 滤饼用水(100 mL)溶解, 醋酸调节 pH 值至酸性, 大量固体析出, 过滤, 滤饼烘干得产物(7.95 g, 产率: 72.6 %)。

步骤 2: 中间体 5,8-二氯吡啶并[2,3-*d*]哒嗪的合成



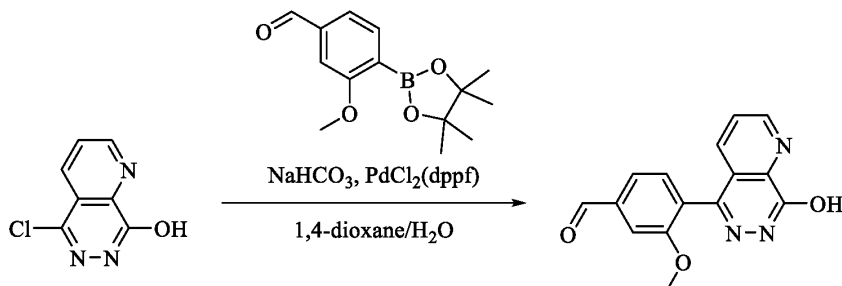
向 6,7-二氢吡啶并[2,3-*d*]哒嗪-5,8-二酮(7.16 g, 43.89 mmol, 1.0 eq)中加入三氯氧磷(70 mL)和 *N,N*-二甲基苯胺(7 mL), 升温至 100°C 反应 1 h, TLC 检测反应完全。反应液浓缩, 倒入冰水中。大量固体析出, 过滤, 滤饼用二氯甲烷(100 mL)溶解, 无水硫酸镁干燥, 浓缩得产物(6.0 g, 产率: 68.3 %)。

步骤 3: 中间体 5-氯吡啶并[2,3-*d*]哒嗪-8-醇的合成



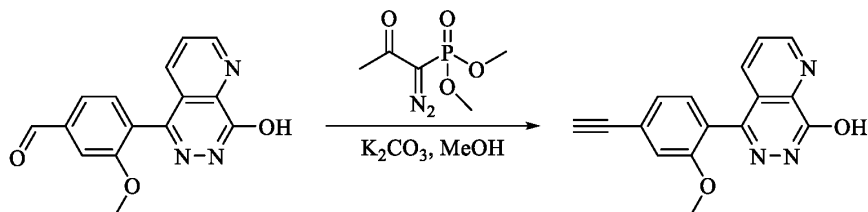
将 5,8-二氯吡啶并[2,3-*d*]哒嗪(6 g, 30 mmol, 1.0 eq)溶于 1% 盐酸水溶液(75 mL)中, 100°C 反应 1 h, TLC 检测反应完全。反应液浓缩, 经硅胶柱层析得粗品, 将粗品溶于 1% NaOH 水溶液(40 mL)中, 100°C 反应 1 h, 冷却, 过滤, 滤饼为产物(3.6 g, 产率: 66 %)。

步骤 4: 中间体 4-(8-羟基吡啶并[2,3-*d*]哒嗪-5-基)-3-甲氧基苯甲醛的合成



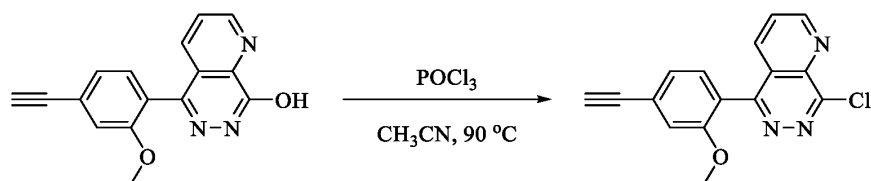
将 5-氯吡啶并[2,3-*d*]哒嗪-8-醇(1.5 g, 8.26 mmol, 1.0 eq)溶于 1,4-二氧六环(20 mL)中, 向其中加入 3-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(4.33 g, 16.52 mmol, 2.0 eq)、碳酸氢钠(1.39 g, 16.52 mmol, 2.0 eq)、PdCl₂(dppf)(604 mg, 0.826 mmol, 0.1 eq)和水(5 mL), 氮气保护下, 升温至 100°C 反应 2 h, TLC 检测反应完毕。反应液经硅藻土过滤, 向滤液中加入水(10 mL), 二氯甲烷(20 mL×3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1, 二氯甲烷:甲醇=100:1~30:1)得产物(1.03 g, 产率: 44.4 %)。

步骤 5: 中间体 5-(4-炔基-2-甲氧基)吡啶并[2,3-*d*]哒嗪-8-苯酚的合成



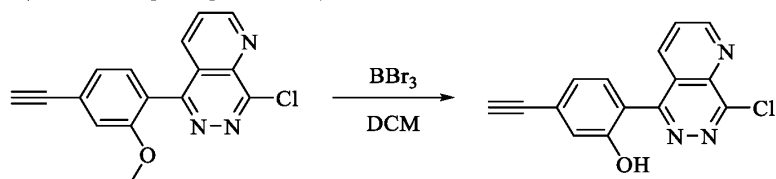
将 4-(8-羟基吡啶并[2,3-*d*]哒嗪-5-基)-3-甲氧基苯甲醛(1.03 g, 3.66 mmol, 1.0 eq)溶于甲醇(10 mL)中, 向其中依次加入碳酸钾(1.01 g, 7.32 mmol, 2.0 eq)和(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(1.05 g, 5.49 mmol, 1.5 eq), 25°C 反应 2 h, TLC 检测反应基本完全。向反应液加入水(20 mL), 二氯甲烷(20 mL×3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸镁干燥, 浓缩, 粗品直接投入下一步。

步骤 6: 中间体 8-氯-5-(4-炔基-2-甲氧基)吡啶并[2,3-*d*]哒嗪的合成



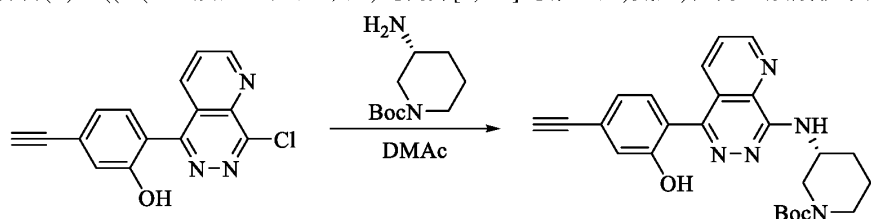
将 5-(4-炔基-2-甲氧基)吡啶并[2,3-*d*]喹啉-8-苯酚(3.66 mmol, 1.0 eq)溶于乙腈(10 mL)中, 向其中加入三氯氧磷(1.12 g, 7.32 mmol, 2.0 eq), 100°C反应 2 h, TLC 检测反应完毕。反应液浓缩, 倒入冰水(10 mL)中, MTBE(20 mL×3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(PE: EA=5:1)得产物(300 mg, 两步产率: 27.8 %)。

步骤 7: 中间体 2-(8-氯吡啶并[2,3-*d*]喹啉-5-基)-5-乙炔基苯酚的合成



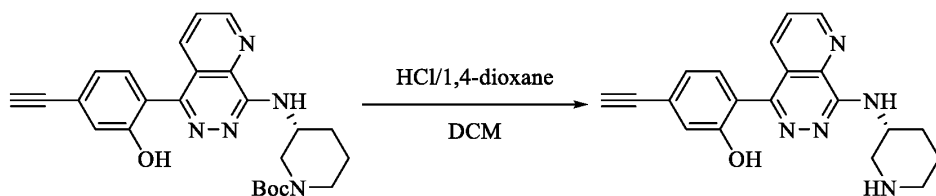
将 8-氯-5-(4-炔基-2-甲氧基)吡啶并[2,3-*d*]喹啉(300 mg, 1.01 mmol, 1.0 eq)溶于二氯甲烷(3 mL), 向其中滴加三溴化硼(759 mg, 3.03 mmol, 3.0 eq), 25°C反应 30 min, TLC 检测反应基本完全。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL)中, MTBE(10 mL×3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品直接投入下一步。

步骤 8: 化合物(*R*)-3-((5-(4-乙炔基-2-羟基苯基)吡啶并[2,3-*d*]喹啉-8-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



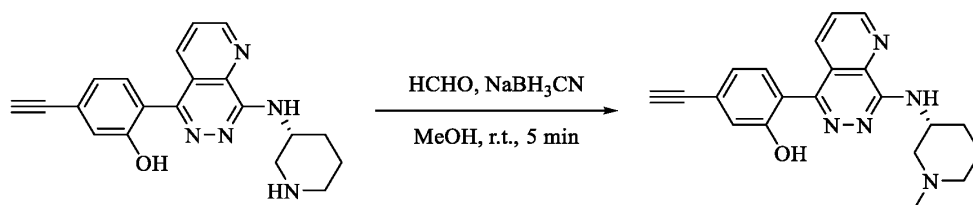
将 2-(8-氯吡啶并[2,3-*d*]喹啉-5-基)-5-乙炔基苯酚(230 mg, 0.816 mmol, 1.0 eq)溶于 DMAc(3 mL)中, 向其中加入(*R*)-1-叔丁氧羰基-3-氨基哌啶(327 mg, 1.632 mmol, 2.0 eq), 100°C反应 24 h, LC-MS 检测反应基本完全。将反应液倒入水(10 mL)中, 过滤, 滤饼用二氯甲烷(10 mL)溶解, 无水硫酸镁干燥, 浓缩, 粗品直接投入下一步。

步骤 9: 中间体(*R*)-5-炔基-2-(8-((哌啶-3-基)氨基)吡啶并[2,3-*d*]喹啉-5-基)苯酚的合成



将(*R*)-3-((5-(4-乙炔基-2-羟基苯基)吡啶并[2,3-*d*]喹啉-8-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(300 mg, 0.673 mmol, 1.0 eq)溶于二氯甲烷(2 mL), 将其滴入到氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(2 mL, 4 mol/L)中, 25°C反应 5 min, TLC 检测反应完全。向反应液中加入水(10 mL), 二氯甲烷(10 mL×2)反萃, 水相用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 值至碱性。浓缩, 粗品用二氯甲烷/甲醇混合溶液溶解, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩得产物(232 mg, 三步产率: 66.5 %)。

步骤 10: 化合物(*R*)-5-炔基-2-(8-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)吡啶并[2,3-*d*]喹啉-5-基)苯酚的合成

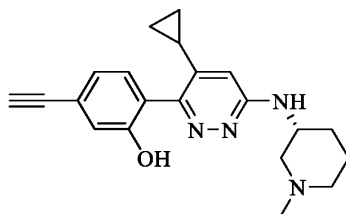


将(R)-5-炔基-2-(8-((哌啶-3-基)氨基)吡啶并[2,3-*d*]哒嗪-5-基)苯酚(232 mg, 0.671 mmol, 1.0 eq)溶于甲醇(3 mL)中, 向其中加入 37% 甲醛水溶液(55 mg, 0.671 mmol, 1.0 eq)和氰基硼氢化钠(46 mg, 0.738 mmol, 1.1 eq), 常温反应 5 min, TLC 检测反应完毕。反应液浓缩, 加入饱和食盐水(5 mL), 二氯甲烷/甲醇=7/1 混合溶剂(20 mL×3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩, 粗品经制备薄层色谱纯化(二氯甲烷:氨/甲醇溶液(7 mol/L)=14:1)得产物(40 mg, 产率: 16.6%)。

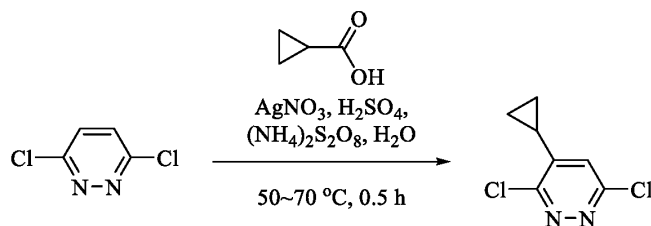
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.07 (s, 1H), 9.12-9.11 (d, 1H), 7.93-7.91 (m, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 2.78-2.66 (m, 1H), 2.40-2.34 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.59 (m, 1H)。

分子式: C₂₁H₂₁N₅O 精确分子量: 359.17 LC-MS(*m/z*): 360.08 [M+H]⁺

实施例 17 (R)-2-(4-环丙基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)哒嗪-3-基)-5-乙炔基苯酚的合成 (化合物 173):

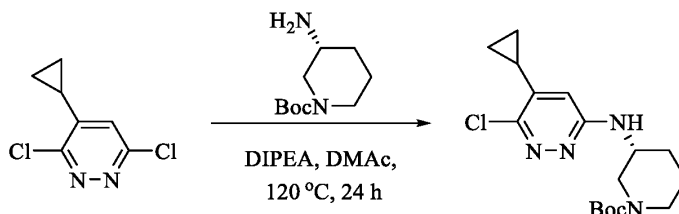


步骤 1: 中间体 3,6-二氯-4-环丙基哒嗪的合成



将 3,6-二氯哒嗪(20.0 g, 134.2 mmol, 1.0 eq)溶于水(200 mL)中, 向其中加入环丙基甲酸(11.56 g, 134.2 mmol, 1.0 eq)和硝酸银(22.8 g, 134.2 mmol, 1.0 eq), 50°C下, 向反应液中滴加浓硫酸(21.6 mL, 402.6 mmol, 3.0 eq), 滴加完毕, 升温至 60°C, 向反应液中滴加过硫酸铵(91.88 g, 402.6 mmol, 3.0 eq)的水溶液(200 mL)。滴加完毕, 升温至 70°C 反应 30 min, TLC 检测反应完全。将反应液用 1 mol/L 氢氧化钠水溶液调节 pH 值至 8, 乙酸乙酯(400 mL×2)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=50:1)得混合产物 (18 g), 放置过夜, 大量固体析出, 过滤, 滤饼用石油醚/乙酸乙酯混合溶剂打浆得产物(17 g, 产率: 67.1 %)。

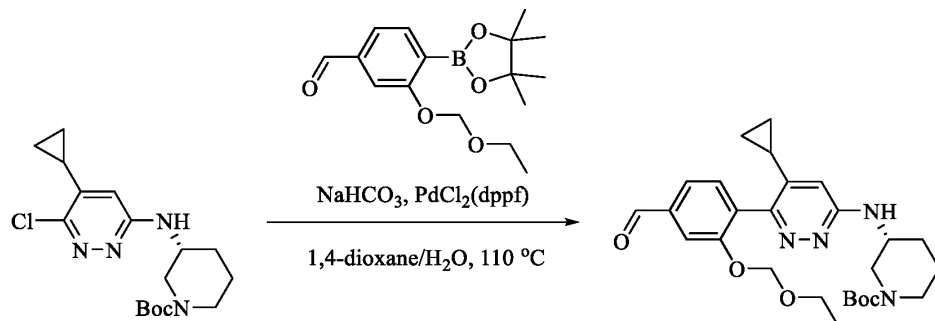
步骤 2: (R)-3-((6-氯-5-环丙基哒嗪-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



将 3,6-二氯-4-环丙基哒嗪(5.0 g, 26.45 mmol, 1.0 eq)溶于 DMAc(50 mL)中, 向其中加入(R)-1-叔丁氧羰基-3-氨基哌啶(26.5 g, 132.25 mmol, 5.0 eq)和 *N,N*-二异丙基乙胺(10.26 g, 79.35 mmol, 3.0 eq), 120°C 反应 24

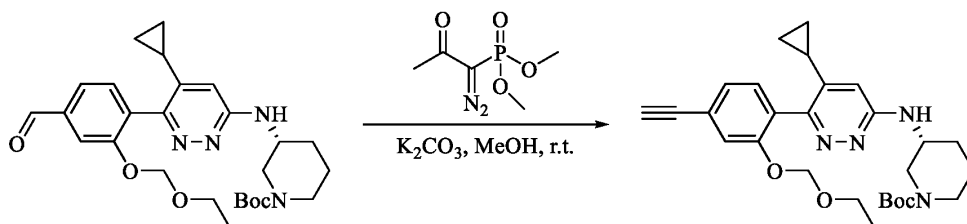
h, 将反应液倒入水(100 mL)中, MTBE(50 mL×3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=10:1~4:1)得产物(2.5 g, 产率: 26.8%)。

步骤 3: 中间体(R)-3-((5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-甲醛基苯基)哒嗪-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



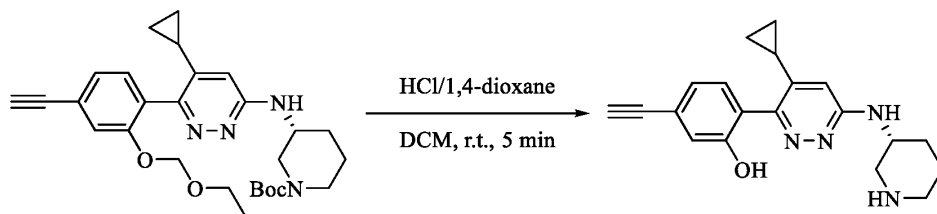
将(R)-3-((6-氯-5-环丙基哒嗪-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.0 g, 3.95 mmol, 1.0 eq)溶于 1,4-二氧六环(10 mL)中, 向其中加入 3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(1.45 g, 4.74 mmol, 1.2 eq)、碳酸氢钠(664 mg, 7.9 mmol, 2.0 eq)、PdCl₂(dppf)(289 mg, 0.395 mmol, 0.1 eq)和水(2.5 mL), 氮气保护下, 升温至 110°C 反应 1 h, TLC 检测反应完毕。反应液经硅藻土过滤, 向滤液中加入水(20 mL), MTBE(20 mL×3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1~2:1)得产物(760 mg, 产率: 38.8%)。

步骤 4: 中间体(R)-3-((5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)哒嗪-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



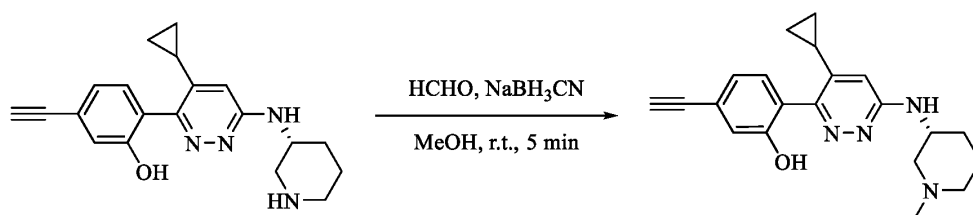
将(R)-3-((5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-甲醛基苯基)哒嗪-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(760 mg, 1.53 mmol, 1.0 eq)溶于甲醇(8 mL)中, 向其中依次加入碳酸钾(423 mg, 3.06 mmol, 2.0 eq)和(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(422 mg, 2.3 mmol, 1.5 eq), 25°C 反应 5 min, TLC 检测反应完全。向反应液加入水(10 mL), 二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸镁干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1~2:1)得产物(340 mg, 产率: 45.2%)。

步骤 5: 中间体(R)-2-(4-环丙基-6-(哌啶-3-基氨基)哒嗪-3-基)-5-乙炔基苯酚的合成



将(R)-3-((5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)哒嗪-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(340 mg, 0.69 mmol, 1.0 eq)溶于二氯甲烷(1.5 mL)中, 将其滴入到氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(1.5 mL, 4 mol/L)中, 25°C 反应 5 min, TLC 检测反应完全。反应液浓缩, 将浓缩液溶于二氯甲烷(5 mL)中, 缓慢滴入饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)中, 二氯甲烷:甲醇=10:1(20 mL×3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得产物(90 mg, 产率: 39.1%)。

步骤 6: 化合物(R)-2-(4-环丙基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)哒嗪-3-基)-5-乙炔基苯酚的合成

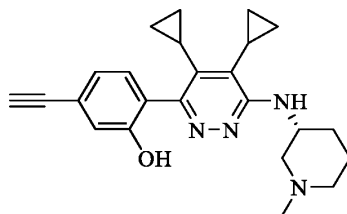


将(R)-2-(4-环丙基-6-(哌啶-3-基氨基)哒嗪-3-基)-5-乙炔基苯酚(90 mg, 0.269 mmol, 1.0 eq)溶于甲醇(1 mL)中,向其中加入37%的甲醛水溶液(22 mg, 0.269 mmol, 1.0 eq)、氰基硼氢化钠(19 mg, 0.296 mmol, 1.1 eq), 25°C反应5 min, TLC检测反应完毕。反应液浓缩,加入饱和食盐水(2 mL),二氯甲烷:甲醇=10:1混合溶剂(10 mL×3)萃取,有机相合并,干燥,粗品经制备薄层色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=7:1)得产物(31 mg, 产率: 33.3%)。

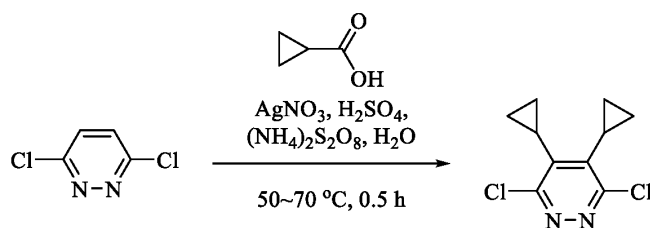
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.09 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.01-6.99 (m, 2H), 6.59-6.58 (d, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 1H), 1.26-1.21 (m, 2H), 0.88-0.85 (m, 2H), 0.63-0.59 (m, 2H)。

分子式: C₂₁H₂₄N₄O 精确分子量: 348.20 LC-MS(*m/z*): 349.11 [M+H]⁺

实施例 18 (R)-2-(4,5-二环丙基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)哒嗪-3-基)-5-乙炔基苯酚的合成(化合物 221):

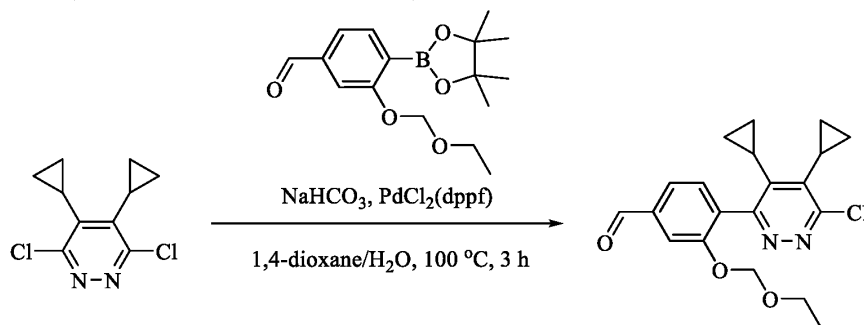


步骤 1: 中间体 3,6-二氯-4,5-二环丙基哒嗪的合成:



将3,6-二氯哒嗪(8.83 g, 59.24 mmol, 1.0 eq)溶于水(200 mL)中,向其中加入环丙基甲酸(12.75 g, 148.1 mmol, 2.5 eq)和硝酸银(25.16 g, 148.1 mmol, 2.5 eq), 50°C下,向反应液中滴加浓硫酸(24 mL, 444.3 mmol, 7.5 eq),滴加完毕,升温至60°C,向反应液中滴加过硫酸铵(101 g, 444.3 mmol, 7.5 eq)的水溶液(200 mL),滴加完毕, TLC检测反应完全。将反应液用1 mol/L氢氧化钠水溶液调节pH值至8,乙酸乙酯(200 mL×2)萃取,有机相合并,干燥,浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=50:1)得产物(5.69 g, 产率: 41.9%)。

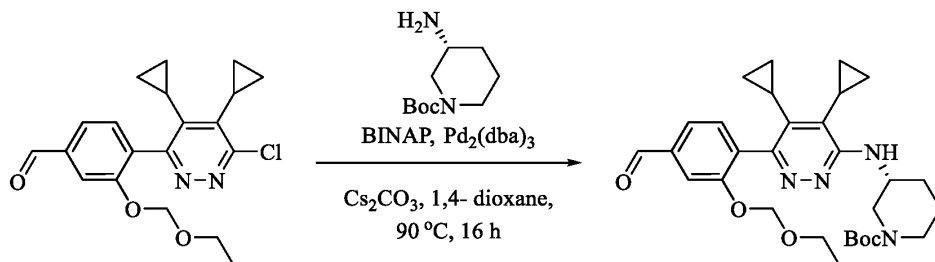
步骤 2: 中间体 4-(6-氯-4,5-二环丙基哒嗪-3-基)-3-(乙氧基甲氧基)苯甲醛的合成



将3,6-二氯-4,5-二环丙基哒嗪(2.0 g, 8.73 mmol, 1.0 eq)溶于1,4-二氧六环(20 mL)中,向其中加入3-(乙

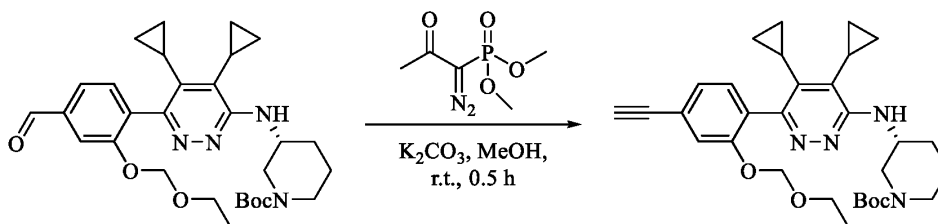
氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(2.67 g, 8.73 mmol, 1.0 eq)、碳酸氢钠(1.47 g, 17.46 mmol, 2.0 eq)、PdCl₂(dppf)(639 mg, 0.873 mmol, 0.1 eq)和水(5 mL), 氮气保护下, 升温至 100°C 反应 3 h, TLC 检测反应完毕。反应液经硅藻土过滤, 向滤液中加入水(20 mL), MTBE(20 mL×3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=50:1~10:1)得产物(1.19 g, 产率: 36.6%)。

步骤 3: (R)-3-((4,5-二环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-甲醛基苯基)哒嗪-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



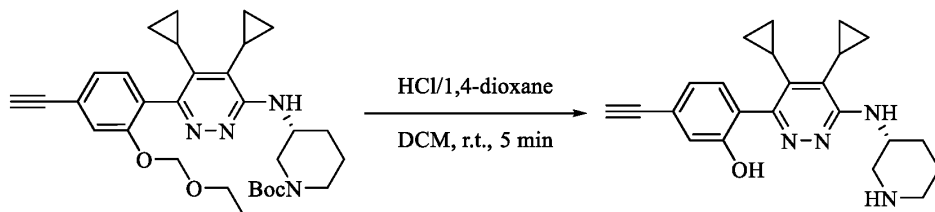
将 4-(6-氯-4,5-二环丙基哒嗪-3-基)-3-(乙氧基甲氧基)苯甲醛(1.19 g, 3.19 mmol, 1.0 eq)溶于 1,4-二氧六环(12 mL)中, 向其中加入(R)-1-叔丁氧羰基-3-氨基哌啶(639 mg, 3.19 mmol, 1.0 eq)、BINAP(199 mg, 0.319 mmol, 0.1 eq)、碳酸铯(3.12 g, 9.57 mmol, 3.0 eq)和 Pd₂(dba)₃(292 mg, 0.319 mmol, 0.1 eq), 氮气保护下 90°C 反应 16 h, TLC 检测反应基本完全。反应液经硅藻土过滤, 滤液浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=10:1~1:1)得产物(1.14 g, 产率:66.7%)。

步骤 4: 中间体(R)-3-((4,5-二环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)哒嗪-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



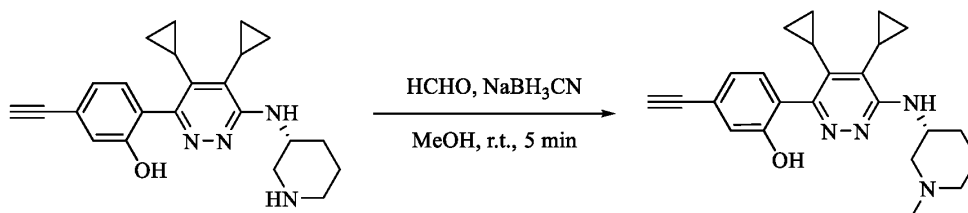
将(R)-3-((4,5-二环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)哒嗪-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.14 g, 2.12 mmol, 1.0 eq)溶于甲醇(10 mL)中, 向其中依次加入碳酸钾(586 mg, 4.24 mmol, 2.0 eq)和(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(611 mg, 3.18 mmol, 1.5 eq), 25°C反应 30 min, TLC 检测反应完全。向反应液加入水(20 mL), MTBE(20 mL×3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1~3:1)得产物(340 mg, 产率:30.1%)。

步骤 5: 中间体(R)-2-(4,5-二环丙基-6-(哌啶-3-基氨基)哒嗪-3-基)-5-乙炔基苯酚的合成



将(R)-3-((4,5-二环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)哒嗪-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(340 mg, 0.638 mmol, 1.0 eq)溶于二氯甲烷(2 mL)中, 滴入到氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(2 mL, 4 mol/L)中, 25°C反应 30 min, TLC 检测反应完全。反应液浓缩, 将浓缩液溶于二氯甲烷(5 mL)中, 缓慢滴入饱和碳酸氢钠溶液(10 mL)中, 二氯甲烷:甲醇=10:1(20 mL×3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得产物(120 mg, 产率: 50.2%)。

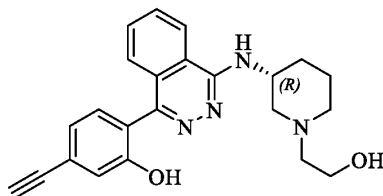
步骤 6: 化合物(R)-2-(4,5-二环丙基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)哒嗪-3-基)-5-乙炔基苯酚的合成



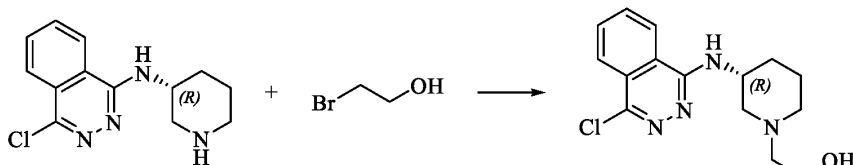
将(R)-2-(4,5-二环丙基-6-(吡咯-3-基氨基)哒嗪-3-基)-5-乙炔基苯酚(120 mg, 0.32 mmol, 1.0 eq)溶于甲醇(1 mL)中, 向其中加入 37 %的甲醛水溶液(26 mg, 0.32 mmol, 1.0 eq)和氰基硼氢化钠(22 mg, 0.35 mmol, 1.1 eq), 25°C反应 5 min, TLC 检测反应完毕。反应液浓缩, 加入饱和食盐水(2 mL), 二氯甲烷:甲醇=10:1 混合溶剂(10 mL×3)萃取, 有机相合并, 干燥, 粗品经制备薄层色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=8:1)得产物(30 mg, 产率: 24.2 %)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.14 (s, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 6.98-6.96 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 4.38-4.36 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.34-2.33 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.63 (m, 3H), 1.26-1.24 (m, 1H), 1.16-1.14 (m, 2H), 0.63-0.60 (m, 4H), 0.25-0.20 (m, 2H)。分子式: C₂₄H₂₈N₄O 精确分子量: 388.23 LC-MS(*m/z*): 389.15 [M+H]⁺

实施例 19: (R)-5-乙炔基-2-(4-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)酞嗪-1-基)苯酚的合成(化合物 76)

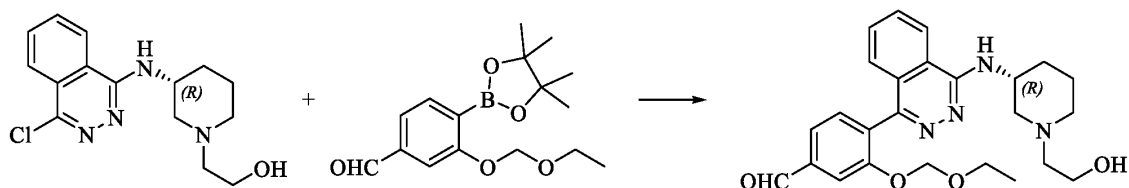


步骤 1: (R)-2-(3-((4-氯酞嗪-1-基)氨基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇的合成



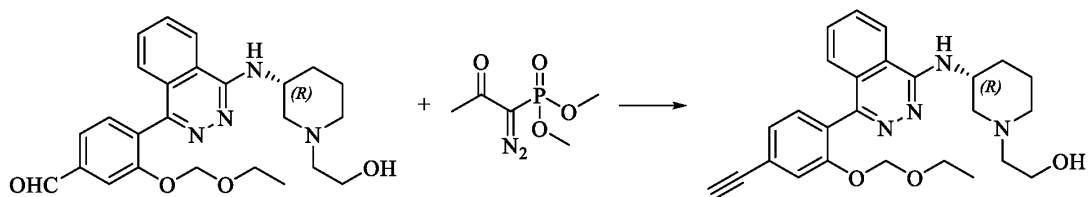
将(R)-4-氯-N-(哌啶-3-基)酞嗪-1-胺(1.5 g, 5.70 mmol, 1.0 eq.)、2-溴代-1-醇(1.0 g, 8.56 mmol, 1.5 eq.)和三乙胺(1.15 g, 11.41 mmol, 2.0 eq.)加入到二氯甲烷(15.0 mL)中, 50°C搅拌 12 小时。TLC 监测反应完全, 加入饱和氯化铵水溶液(100.0 mL), 二氯甲烷(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=50:1-20:1)得产物 (1.2 g, 产率:68.5%)。

步骤 2: (R)-3-(乙氧基甲氧基)-4-(4-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)酞嗪-1-基)苯甲醛的合成



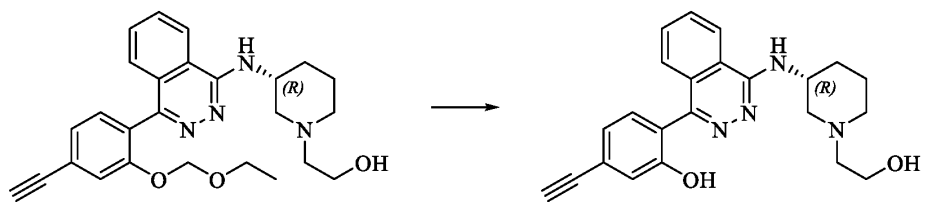
将(R)-2-(3-((4-氯酞嗪-1-基)氨基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇(500.0 mg, 1.62 mmol, 1.0 eq.)、3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(598.7 mg, 1.94 mmol, 1.2 eq.)、碳酸氢钠(273.8 mg, 3.25 mmol, 2.0 eq.)和 Pd(dppf)Cl₂(59.6 mg, 0.08 mmol, 0.05 eq.)加入到 1,4-二氧六环(10.0 mL)和水(5.0 mL)的混合溶液中, 氮气置换 2 分钟, 110°C反应 3 小时, TLC 监测反应完全, 加水(50.0 mL), 乙酸乙酯(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=80:1~10:1)得产物(400.0 mg, 产率:54.4%)。

步骤 3: (R)-2-(3-((4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)酞嗪-1-基)氨基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇的合成



将(R)-3-(2-乙氧基甲氧基)-4-(4-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)酞嗪-1-基)苯甲醛(395.0 mg, 0.87 mmol, 1.0 eq.)、(1-重氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(252.6 mg, 1.31 mmol, 1.3 eq.)和无水碳酸钾(242.1 mg, 1.75 mmol, 2.0 eq.)加入到甲醇(10.0 mL)中, 室温反应 2 小时, TLC 监测反应完全。体系减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=50:1~10:1)得产物 (293.0 mg, 产率:74.9%)。

步骤 4: (R)-5-乙炔基-2-(4-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)酞嗪-1-基)苯酚的合成

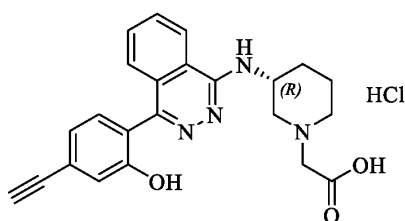


将(R)-2-(3-((4-(2-(2-乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)酞嗪-1-基)氨基)哌啶-1-基)乙醇(293.0 mg, 0.65 mmol, 1.0 eq.)加入到二氯甲烷(4.0 mL)中, 滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4.0 mol/L, 3.0 mL), 室温反应 2 小时, TLC 监测反应完全。体系用饱和碳酸钠水溶液调节 pH=8-9, 二氯甲烷(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得产物 (100.0 mg, 产率:39.3%)。

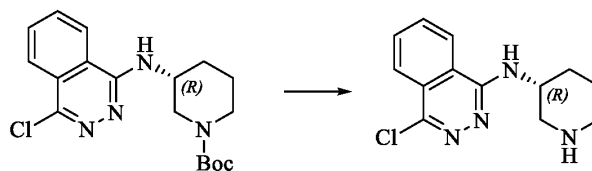
¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10.00 (s, 1H), 8.40-8.38 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.87-7.77 (m, 2H), 7.47-7.45 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.30-7.28 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.08-7.06 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.38-3.36 (m, 2H), 2.94 (s, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.33-1.99 (m, 3H), 1.79-1.52 (m, 3H)。

分子式: C₂₃H₂₄N₄O₂ 精确分子量: 388.19 LC-MS(Pos, *m/z*)=389.14[M+H]⁺。

实施例 20: (R)-2-(3-((4-(4-乙炔基-2-羟基苯基)酞嗪-1-基)氨基)哌啶-1-基)乙酸盐酸盐的合成(化合物 257 的盐酸盐)

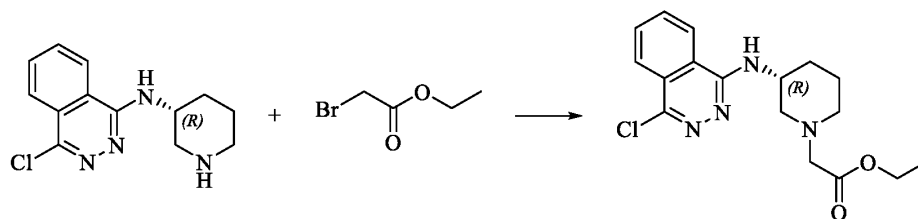


步骤 1:(R)-4-氯-N-(哌啶-3-基)酞嗪-1-胺的合成



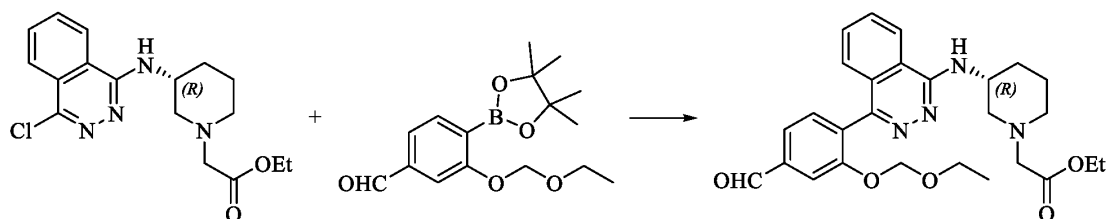
将叔丁基(R)-3-((4-氯酞嗪-1-基)氨基)哌啶-1-甲酸酯(5.0 g, 13.78 mmol, 1.0 eq.)加入到二氯甲烷(50.0 mL)中, 滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4.0 mol/L)(10.0 mL), 室温反应 2 小时, TLC 监测反应完全, 体系用饱和碳酸钠水溶液调节 pH=8-9, 二氯甲烷(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得产物 (3.5 g, 产率:96.6%)。

步骤 2:(R)-2-(3-((4-氯酞嗪-1-基)氨基)哌啶-1-基)乙酸乙酯的合成



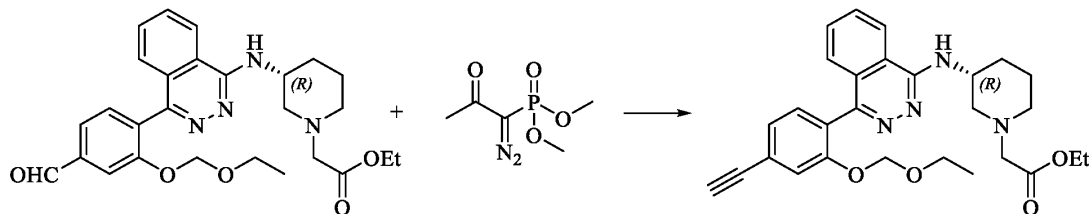
将(R)-4-氯-N-(吡咯-3-基)酞嗪-1-胺(2.0 g, 7.61 mmol, 1.0 eq.)、溴乙酸乙酯(2.0 g, 12.18 mmol, 1.6 eq.)和三乙胺(1.54 g, 15.22 mmol, 2.0 eq.)加入到二氯甲烷(20.0 mL)中, 室温搅拌 12 小时。TLC 监测反应完全, 加入饱和氯化铵水溶液(100.0 mL), 二氯甲烷(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(庚烷:乙酸乙酯=5:1~1:1)得产物 (2.4 g, 产率:90.5%)。

步骤 3:(R)-2-(3-((4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-甲酰基苯基)酞嗪-1-基)氨基)吡咯-1-基)乙酸乙酯的合成



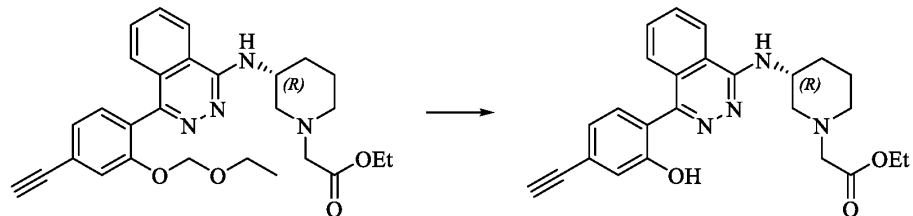
将(R)-2-(3-((4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-甲酰基苯基)酞嗪-1-基)氨基)吡咯-1-基)乙酸乙酯(1.2 g, 3.44 mmol, 1.0 eq.)、3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(1.36 g, 4.47 mmol, 1.3 eq.)、碳酸氢钠(577.9 mg, 6.88 mmol, 2.0 eq.)和 Pd(dppf)Cl₂(125.8 mg, 0.17 mmol, 0.05 eq.)加入到 1,4-二氧六环(12.0 mL)和水(6.0 mL)的混合溶液中, 氮气置换 2 分钟, 110°C 反应 3 小时, TLC 监测反应完全, 加水(50.0 mL), 乙酸乙酯(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=80:1~40:1)得产物(1.1 g, 产率:65%)。

步骤 4:(R)-2-(3-((4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)酞嗪-1-基)氨基)吡咯-1-基)乙酸乙酯的合成



将(R)-2-(3-((4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-甲酰基苯基)酞嗪-1-基)氨基)吡咯-1-基)乙酸乙酯(1.1 g, 2.23 mmol, 1.0 eq.)、(1-重氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(557.6 mg, 2.90 mmol, 1.3 eq.)和无水碳酸钾(617.2 mg, 4.46 mmol, 2.0 eq.)加入到甲醇(15.0 mL)中, 室温反应 2 小时, TLC 监测反应完全, 体系减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=80:1~50:1)得产物 (550.0 mg, 产率: 51.9%)。

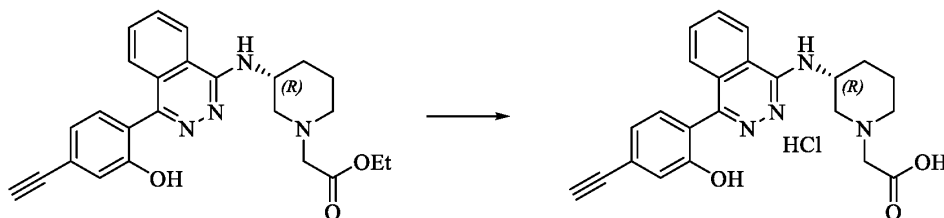
步骤 5:(R)-2-(3-((4-(4-乙炔基-2-羟基苯基)酞嗪-1-基)氨基)吡咯-1-基)乙酸乙酯的合成



将(R)-2-(3-((4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)酞嗪-1-基)氨基)吡咯-1-基)乙酸乙酯(528.0 mg, 1.11 mmol, 1.0 eq.)加入到二氯甲烷(5.0 mL)中, 滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4.0 mol/L, 5.0 mL), 室温反应 2

小时, TLC 监测反应完全。体系用饱和碳酸钠水溶液调节 pH=8-9, 二氯甲烷(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=80:1)得产物 (370.0 mg, 产率:79.9%)。

步骤 6:(*R*)-2-(3-((4-(4-乙炔基-2-羟基苯基)酞嗪-1-基)氨基)哌啶-1-基)乙酸盐酸盐的合成

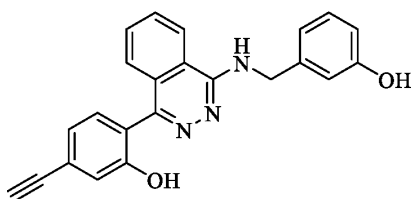


将(*R*)-2-(3-((4-(4-乙炔基-2-羟基苯基)酞嗪-1-基)氨基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(370.0 mg, 0.88 mmol, 1.0 eq.)加入到甲醇(10.0 mL)中, 滴加一水合氢氧化锂 (111.8 mg, 2.66 mmol, 3.0 eq.)的水溶液(5.0 mL), 室温反应 2 小时, TLC 监测反应完全, 体系滴加盐酸(2.0 mol/L)调节 pH=2, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼干燥得产物 (365.0 mg, 产率:93.8%)。

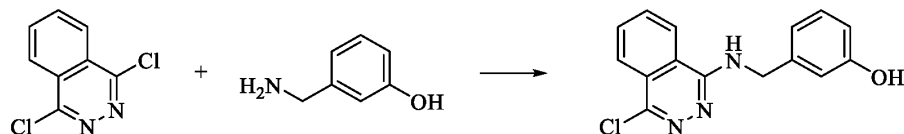
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10.72 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.16-8.04 (m, 2H), 7.70-7.68 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.41-7.39 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.24-4.14 (m, 2H), 3.72-3.70 (d, $J=8$ Hz, 1H), 3.46-3.20 (m, 3H), 2.08-1.88 (m, 4H)。

分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_3$ 游离碱精确分子量: 402.17 LC-MS(Pos, m/z)=403.11[M+H] $^+$ 。

实施例 21: 5-乙炔基-2-(4-((3-羟基苄基)氨基)酞嗪-1-基)苯酚的合成(化合物 268)

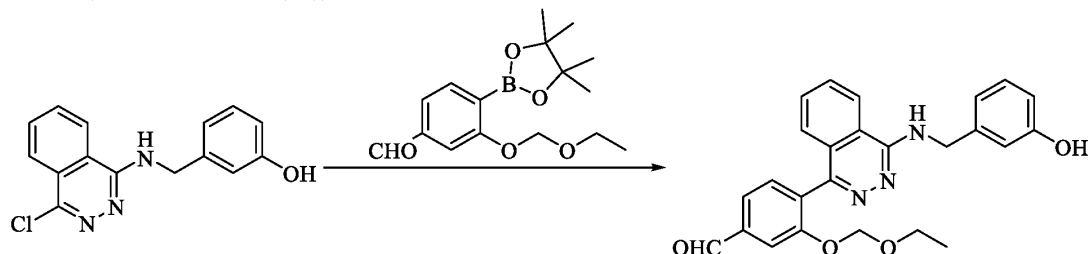


步骤 1: 3-(((4-氯酞嗪-1-基)氨基)甲基)苯酚的合成



将 1,4-二氯酞嗪(1.0 g, 5.02 mmol, 1.0 eq.)、3-(氨基甲基)苯酚 (618.8 mg, 5.02 mmol, 1.0 eq.)和 *N,N*-二异丙基乙胺 (1.29 g, 10.04 mmol, 2.0 eq.)加入到 *N,N*-二甲基乙酰胺(10.0 mL)中, 120°C 搅拌 4 小时。TLC 监测反应完全, 加水(100.0 mL), 乙酸乙酯(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=80:1~30:1)得产物 (714.0 mg, 产率:49.7%)。

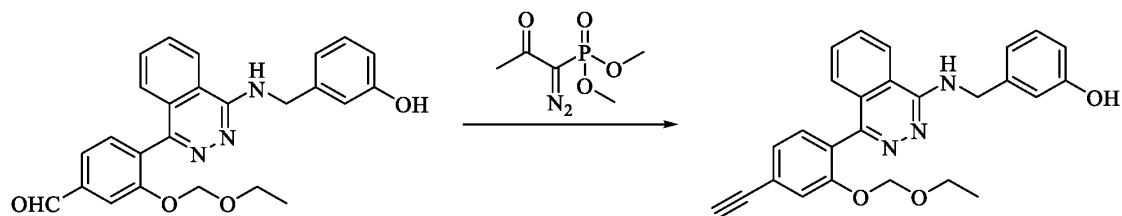
步骤 2: 3-(乙氧基甲氧基)-4-(4-((3-羟基苄基)氨基)酞嗪-1-基)苯甲醛的合成



将 3-(((4-氯酞嗪-1-基)氨基)甲基)苯酚(388.8 mg, 1.36 mmol, 1.0 eq.)、3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(500.0 mg, 1.63 mmol, 1.2 eq.)、碳酸氢钠(228.6 mg, 2.72 mmol, 2.0 eq.)和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (49.7 mg, 0.06 mmol, 0.05 eq.)加入到 1,4-二氧六环(10.0 mL)和水(5.0 mL)的混合溶液中,

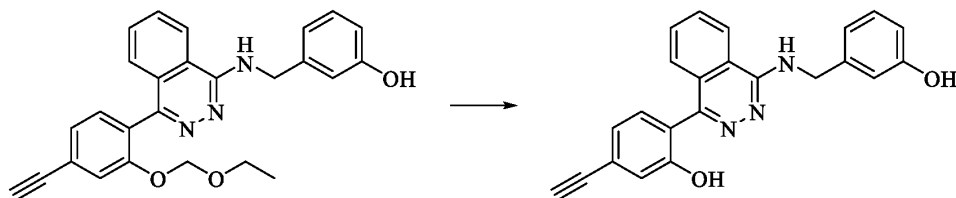
氮气置换 2 分钟, 110°C 反应 3 小时, TLC 监测反应完全, 加水(50.0 mL), 乙酸乙酯(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇=80:1~50:1)得产物(180.0 mg, 产率: 30.8%)。

步骤 3: 3-((4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)酞嗪-1-基)氨基)甲基苯酚的合成



将 3-(乙氧基甲氧基)-4-(4-((3-羟基苄基)氨基)酞嗪-1-基)苯甲醛(174.0 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq.)、(1-重氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(116.7 mg, 0.60 mmol, 1.5 eq.)和无水碳酸钾(140.0 mg, 1.01 mmol, 2.5 eq.)加入到甲醇(10.0 mL)中, 室温反应 2 小时, TLC 监测反应完全。体系减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇=80:1~60:1)得产物 (158.0 mg, 产率: 91.8%)。

步骤 4: 5-乙炔基-2-(4-((3-羟基苄基)氨基)酞嗪-1-基)苯酚的合成

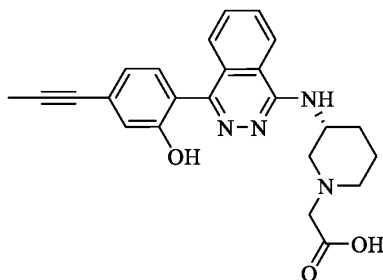


将 3-((4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)酞嗪-1-基)氨基)甲基苯酚(158.0 mg, 0.37 mmol, 1.0 eq.)加入到二氯甲烷(4.0 mL)中, 滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4.0 mol/L, 2.0 mL), 室温反应 1 小时, TLC 监测反应完全。体系用饱和碳酸钠水溶液调节 pH=8-9, 二氯甲烷(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇=80:1~50:1)得产物 (100.0 mg, 产率: 73.5%)。

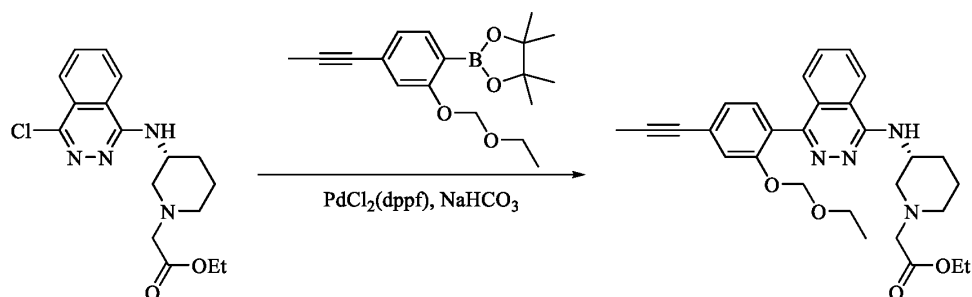
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9.97 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.41-8.39 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.13-8.10 (m, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.50-7.48 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.30-7.28 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.13-7.05 (m, 3H), 6.86-6.84 (d, $J=8$ Hz, 2H), 6.63-6.60 (m, 1H), 4.78-4.77 (d, $J=4$ Hz, 2H), 4.23 (s, 1H)。

分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ 精确分子量: 367.13 LC-MS(Pos, m/z)=368.11[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

实施例 22: (R)-2-(3-((4-(2-羟基-4-(丙炔-1-基)苯基)酞嗪-1-基)氨基)哌啶-1-基)乙酸的合成(化合物 265)

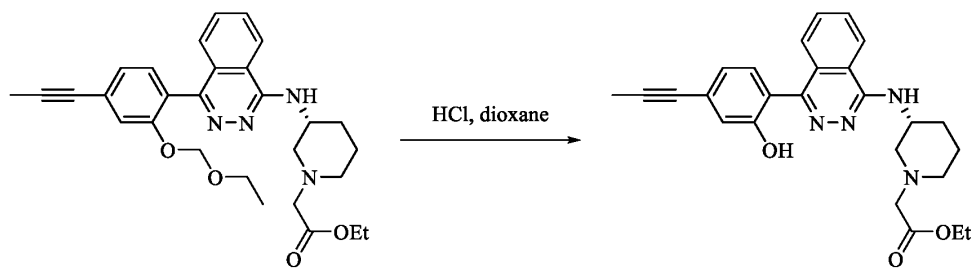


步骤 1: (R)-2-(3-((4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-(丙炔-1-基)苯基)酞嗪-1-基)氨基)哌啶-1-基)乙酸乙酯的合成



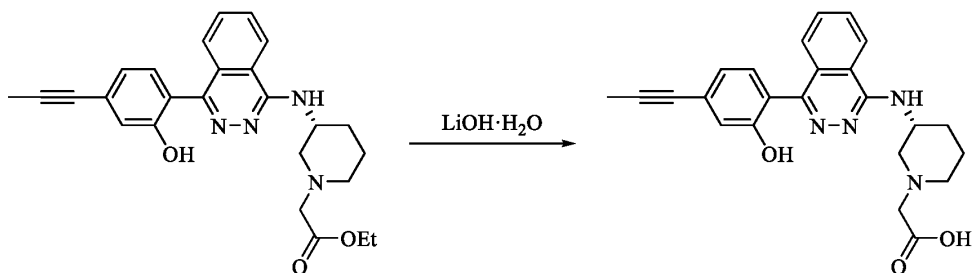
将(R)-2-(3-((4-氯喹啉-1-基)氨基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(279.5 mg, 1.20 mmol, 1.0 eq)、2-(2-(乙氧基甲氧基)-4-(丙炔-1-基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(380 mg, 0.80 mmol, 1.5 eq)、PdCl₂(dppf) (58.6 mg, 0.08 mmol, 0.1 eq)和碳酸氢钠(134.6 mg, 1.60 mmol, 2.0 eq)加入 1,4-二氧六环(4 mL)和水(1 mL)的混合溶剂中, 氮气保护下, 加热至 100°C 反应 4 h。LC-MS 监测反应完全, 降至室温, 加水(5 mL), 用混合溶剂(DCM:MeOH = 10:1, 5 mL×3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用制备薄层色谱(DCM:MeOH = 10:1)纯化, 得到产品(310.2 mg, 产率: 77.0%)。

步骤 2: (R)-2-(3-((4-(2-羟基-4-(丙炔-1-基)苯基)喹啉-1-基)氨基)哌啶-1-基)乙酸乙酯的合成



将(R)-2-(3-((4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-(丙炔-1-基)苯基)喹啉-1-基)氨基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(310.2 mg, 0.62 mmol, 1.0 eq)加入 DCM(2.5 mL)中, 滴加 4mol/L 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(2.5 mL), 室温反应 1 h。LC-MS 监测反应完全, 加水(5 mL), 加碳酸氢钠调 pH 值至 8 左右, 用混合溶剂(DCM:MeOH = 10:1, 5 mL×3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品用制备薄层色谱(DCM:MeOH = 10:1)纯化, 得到产品(240 mg, 产率: 87.5%)。

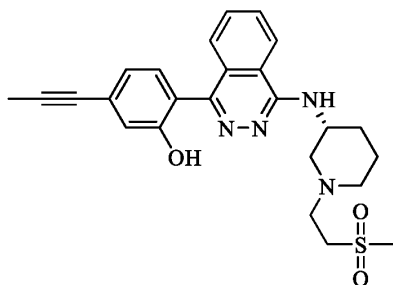
步骤 3: (R)-2-(3-((4-(2-羟基-4-(丙炔-1-基)苯基)喹啉-1-基)氨基)哌啶-1-基)乙酸的合成



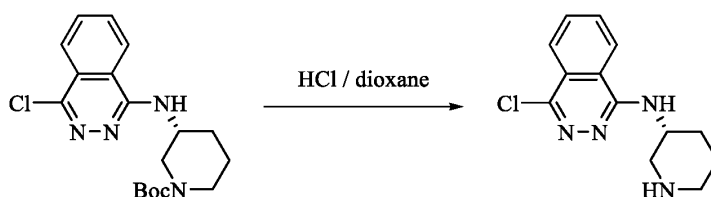
将(R)-2-(3-((4-(2-羟基-4-(丙炔-1-基)苯基)喹啉-1-基)氨基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(240 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq)加入 MeOH(4 mL)中, 加入水(2 mL)和 LiOH·H₂O(68.0 mg, 1.62 mmol, 3.0 eq), 室温反应 2 h。LC-MS 监测反应完全, 减压浓缩, 粗品加水(5 mL), 加 2N HCl 调 pH 值至 2 左右, 析出固体。加入 DMAc(3 mL)溶解, 用反相柱层析(C18 柱, MeCN:H₂O = 0~4:1, 30 min)纯化, 得到产品 (129.6 mg, 产率: 57.6%)。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 8.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90-7.80 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.98-6.96 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.13-3.10 (m, 1H), 2.73-2.68 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 5H), 1.88-1.85 (m, 1H), 1.78-1.75 (m, 1H), 1.64-1.61 (m, 1H)。

分子式: C₂₄H₂₄N₄O₃ 精确分子量: 416.18 LC-MS (Pos, *m/z*) = 417.11[M+H]⁺。

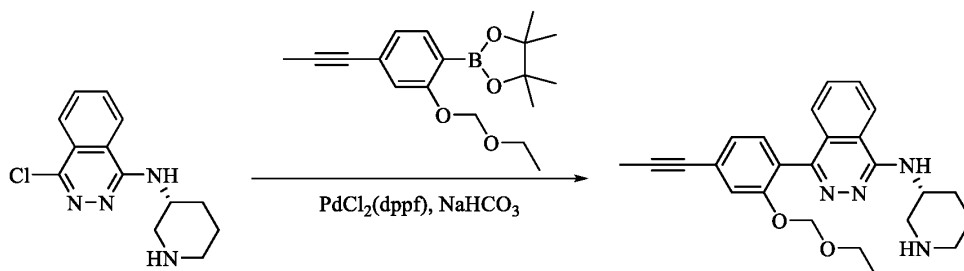
实施例 23: (R)-2-(4-((1-(2-(甲磺酰基)乙基)哌啶-3-基)氨基)酞嗪-1-基)-5-(丙炔-1-基)苯酚的合成(化合物 266)


步骤 1: (R)-4-氯-N-(哌啶-3-基)酞嗪-1-胺的合成:



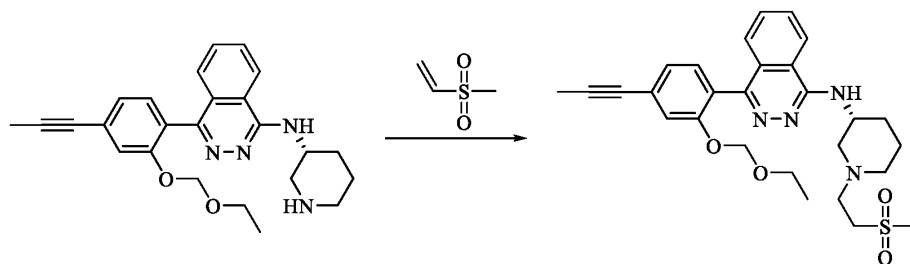
将(R)-3-((4-氯酞嗪-1-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.965 g, 13.68 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM (25 mL)中, 滴加 4 mol/L 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(15.0 mL), 室温反应 2 h。LC-MS 监测反应完全, 加水(25 mL), 加碳酸氢钠调 pH 值至 8 左右, 用混合溶剂(DCM:MeOH = 10:1, 25 mL×3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到产品(3.376 g, 产率: 93.9%)。

步骤 2: (R)-4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-(丙炔-1-基)苯基)-N-(哌啶-3-基)酞嗪-1-胺的合成



将(R)-4-氯-N-(哌啶-3-基)酞嗪-1-胺(210.5 mg, 1.20 mmol, 1.0 eq)、2-(2-(乙氧基甲氧基)-4-(丙炔-1-基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(380 mg, 0.80 mmol, 1.5 eq)、PdCl₂(dppf) (58.6 mg, 0.08 mmol, 0.1 eq)和碳酸氢钠(134.6 mg, 1.60 mmol, 2.0 eq)加入 1,4-二氧六环(4 mL)和水(1 mL)的混合溶剂中, 氮气保护下, 加热至 100°C 反应 4 h。LC-MS 监测反应完全, 降至室温, 加水(5 mL), 用混合溶剂(DCM:MeOH = 10:1, 5 mL×3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用制备薄层色谱(DCM:MeOH = 10:1)纯化, 得到产品(245.8 mg, 产率: 73.6%)

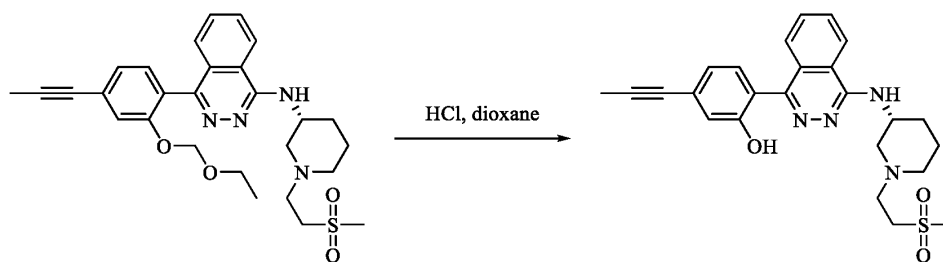
步骤 3: (R)-4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-(丙炔-1-基)苯基)-N-(1-(2-(甲磺酰基)乙基)哌啶-3-基)酞嗪-1-胺的合成



将(R)-4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-(丙炔-1-基)苯基)-N-(哌啶-3-基)酞嗪-1-胺(245.8 mg, 0.59 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM (3 mL)中, 滴加(甲磺酰基)乙烯(162.2 mg, 1.53 mmol, 2.6 eq), 室温反应 48 h。LC-MS 监测反应

完全, 减压浓缩, 用制备薄层色谱(DCM:MeOH = 10:1)纯化, 得到产品(154.4 mg, 产率: 50.0%)。

步骤 4: (R)-2-(4-((1-(2-(甲磺酰基)乙基)哌啶-3-基)氨基)酞嗪-1-基)-5-(丙炔-1-基)苯酚的合成

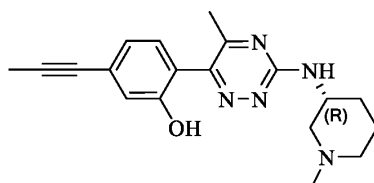


将(R)-4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-(丙炔-1-基)苯基)-N-(1-(2-(甲磺酰基)乙基)哌啶-3-基)酞嗪-1-胺(2.8 g, 9.48 mmol, 1.0 eq) 溶于 DCM (1.5 mL) 中, 滴加 4 mol/L 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(1.5 mL), 室温反应 2 h。LC-MS 监测反应完全, 加水(1.5 mL), 碳酸氢钠调 pH 值至 8 左右, 用混合溶剂(DCM:MeOH = 10:1, 1.5 mL×3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用制备薄层色谱(DCM:MeOH = 10:1)纯化, 得到产品(57.6 mg, 产率: 42.0%)。

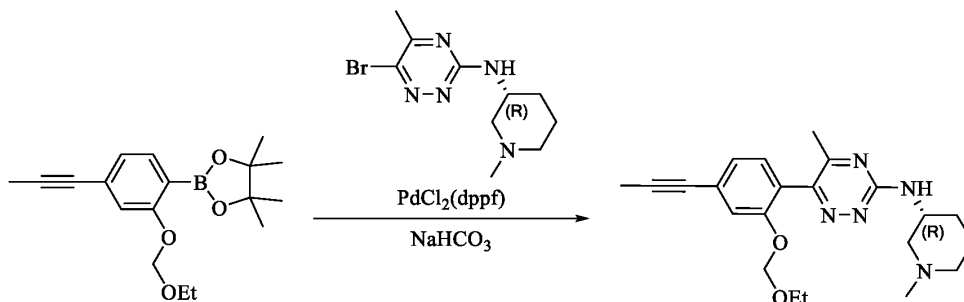
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.90 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87-7.77 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 6.99-6.96 (m, 2H), 4.43-4.42 (m, 1H), 3.35-3.33 (m, 2H), 3.18-3.16 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.86-2.77 (m, 3H), 2.12-2.08 (m, 5H), 2.00-1.98 (m, 1H), 1.80-1.77 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 2H).

分子式: $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ 精确分子量: 464.19 LC-MS (Pos, m/z) = 465.09[M+H] $^+$.

实施例 24: (R)-2-(5-甲基-3-(1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)-5-(丙-1-炔-1-基)苯酚的合成(化合物 195)

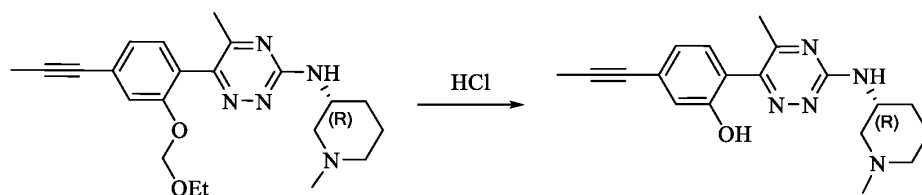


步骤 1: (R)-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-(丙-1-炔-1-基)苯基)-5-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)-1,2,4-三嗪-3-胺的合成



将(R)-6-溴-5-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)-1,2,4-三嗪-3-胺(200 mg, 0.7 mmol, 1.0 eq)、2-(2-(乙氧基甲氧基)-4-(丙-1-炔-1-基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(332 mg, 1.05 mmol, 1.5 eq)、PdCl₂(dppf) (51.2 mg, 0.07 mmol, 0.1 eq)和碳酸氢钠(176.4 mg, 2.1 mmol, 3.0 eq)加入 1,4-二氧六环(5 mL)和水(1 mL)的混合溶剂中, 氮气保护下加热至 100°C 反应 3 h。LC-MS 监测无原料, 降至室温, 加水(30 mL), 用 DCM (30 mL×3) 萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:10)纯化, 得到产品(217 mg, 产率: 78.4%)。

步骤 2: (R)-2-(5-甲基-3-(1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)-5-(丙-1-炔-1-基)苯酚的合成

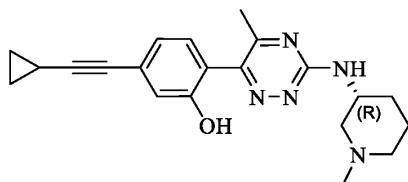


将(R)-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-(丙-1-炔-1-基)苯基)-5-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)-1,2,4-三嗪-3-胺(217 mg, 0.55 mmol, 1.0 eq)加入 DCM(10 mL)中, 滴加 4 mol/L 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4 mL), 室温反应 1h。TLC 检测无原料, 加水(30 mL), 加碳酸钠调 pH 值至 8 左右, 用 DCM(30 mL×3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品, 加叔丁基甲醚(4 mL)打浆, 过滤, 滤饼烘干, 得到产品(130 mg, 产率: 70%)。

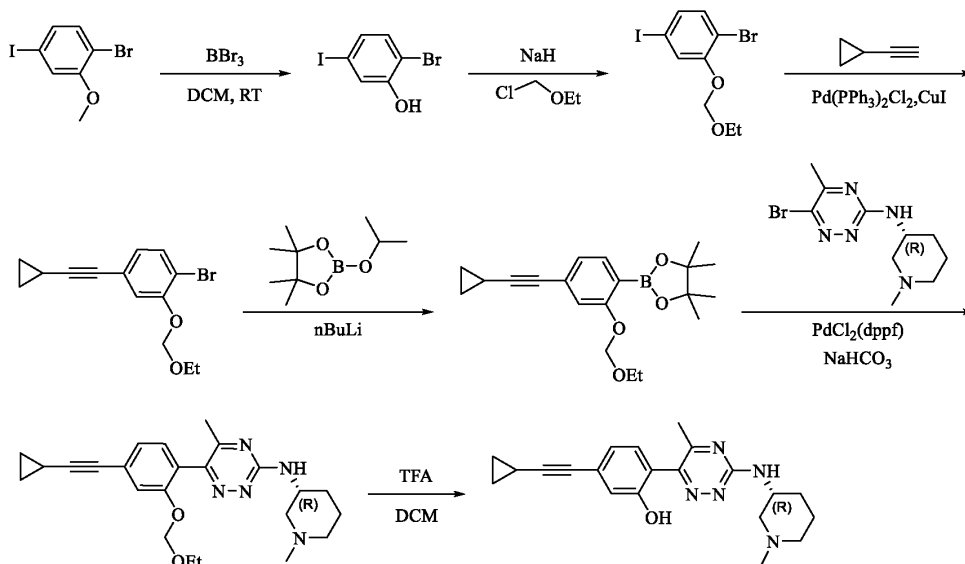
¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 9.97 (s, 1.0H), 7.44-7.42 (d, 1H), 7.22-7.20 (s, 1H), 6.94-6.93 (d, 2H), 3.99 (m, 1H), 2.89-2.88 (m, 1H), 2.65-2.62 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 2.06 (s, 3H), 1.86 (m, 3H), 1.72-1.68 (m, 1H), 1.55-1.52 (m, 1H), 1.33-1.29 (m, 1H).

分子式: C₁₉H₂₃N₅O 精确分子量: 337.19 LC-MS (Pos, *m/z*) = 338.33[M+H]⁺.

实施例 25: (R)-5-(环丙基乙炔基)-2-(5-甲基-3-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)苯酚的合成(化合物 197)



步骤:



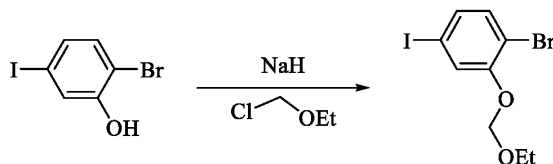
步骤 1: 2-溴-5-碘苯酚的合成



将 2-溴-5-碘苯甲醚(3.8 g, 12.14 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM (40 mL)中, 降温至-10℃, 滴加三溴化硼(6.1 g,

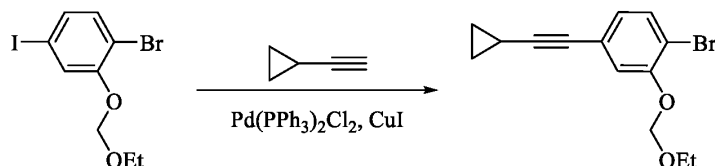
24.28 mmol, 2.0 eq), 滴毕, 自然升至室温反应 17h。TLC 监测无原料, 滴加甲醇(10 mL), 搅拌 10min, 加水(30 mL), 用 DCM(30 mL×2)萃取, 有机相合并, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到产品(3.6 g, 产率: 100%)。

步骤 2: 1-溴-2-(乙氧基甲氧基)-4-碘苯的合成



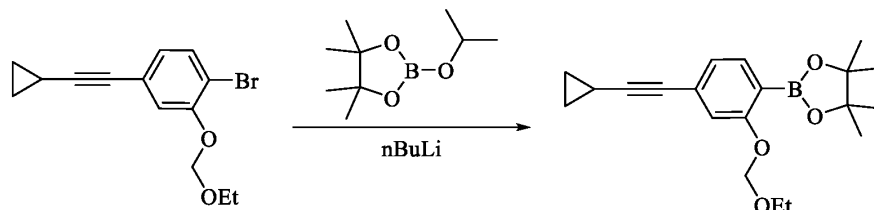
将 2-溴-5-碘苯酚(3.6 g, 12.14 mmol, 1.0 eq)溶于无水 THF(40 mL)中, 缓慢加入 60%的氢化钠(728.4 mg, 18.21 mmol, 1.5 eq), 室温反应 0.5h。滴加氯甲基乙醚(1.7 g, 18.21 mmol, 1.5 eq), 室温反应 1h。LC-MS 检测无原料, 加饱和氯化铵溶液 (40 mL), 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:10)纯化得到产品(4.3 g, 产率: 100%)。

步骤 3: 1-溴-4-(环丙基乙炔基)-2-(乙氧基甲氧基)苯的合成



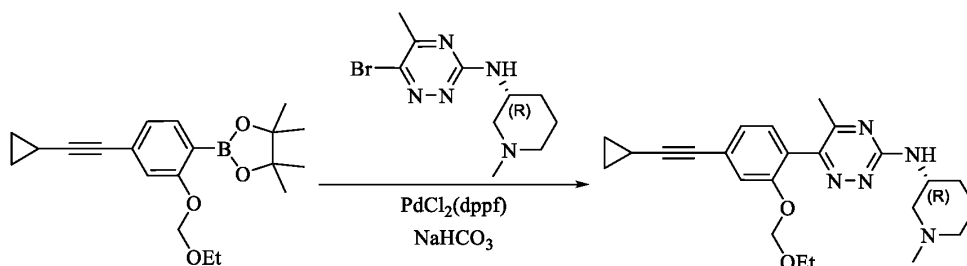
将 1-溴-2-(乙氧基甲氧基)-4-碘苯(3.6 g, 10.08 mmol, 1.0 eq)、双(三苯基膦)二氯化钯(701.9 mg, 1 mmol, 0.1 eq)、碘化亚铜(380.9 mg, 2 mmol, 0.2 eq)和 DIPEA(1.9 g, 15.12 mmol, 1.5 eq)溶于无水 THF(40 mL)中, 氮气保护下搅拌 10 min, 加环丙乙炔(733 mg, 11.09 mmol, 1.1 eq), 室温反应 16h。TLC 检测无原料, 加水(100 mL), 用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:200~1:100)纯化得到产品(2.8 g, 产率: 93.3%)。

步骤 4: 2-(4-(环丙基乙炔基)-2-(乙氧基甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷的合成



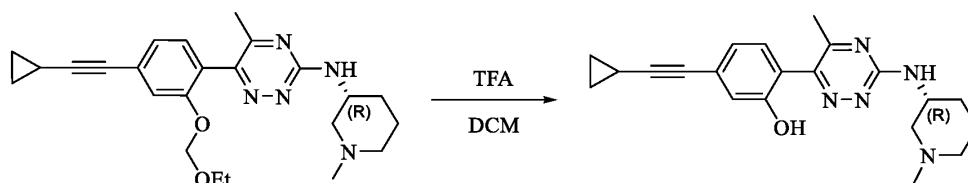
将 1-溴-4-(环丙基乙炔基)-2-(乙氧基甲氧基)苯(2.8 g, 9.48 mmol, 1.0 eq)溶于无水 THF(30 mL)中, 降温至 -75°C, 滴加 1.6 mol/L 正丁基锂的 THF 溶液(7.7 mL, 12.32 mmol, 1.3 eq), 滴毕, 保温 -70°C 反应 1h, 滴加 2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(2.6 g, 14.22 mmol, 1.5 eq), 滴毕, 保温 -70°C 反应 1h, 自然升至室温反应 15h。TLC 检测无原料, 加饱和氯化铵水溶液(30 mL), 搅拌 5min, 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:100~EA=100%)纯化得到产品(2.3 g, 产率: 71.9%)。

步骤 5: (R)-6-(4-(环丙基乙炔基)-2-(乙氧基甲氧基)苯基)-5-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)-1,2,4-三嗪-3-胺的合成



将(R)-6-溴-5-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)-1,2,4-三嗪-3-胺(286.2 mg, 1 mmol, 1.0 eq)、2-(4-(环丙基乙炔基)-2-(乙氧基甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(684.5 mg, 2 mmol, 2.0 eq)、碳酸氢钠(252 mg, 3 mmol, 3.0 eq)和PdCl₂(dppf)(73.2 mg, 0.1 mmol, 0.1 eq)加入1,4-二氧六环(10 mL)和水(2 mL)的混合溶液中,氮气保护下加热至100°C反应3h。LC-MS监测无原料,降至室温,加水(50 mL),用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取,有机相合并,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,粗品经硅胶柱层析(MeOH:DCM=1:100~1:20)纯化得到产品(412 mg, 产率: 97.7%)。

步骤6: (R)-5-(环丙基乙炔基)-2-(5-甲基-3-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)苯酚的合成

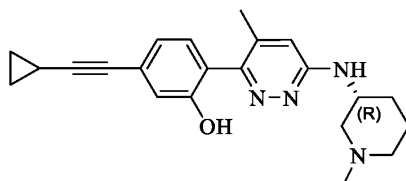


将(R)-6-(4-(环丙基乙炔基)-2-(乙氧基甲氧基)苯基)-5-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)-1,2,4-三嗪-3-胺(410 mg, 0.97 mmol, 1.0 eq)加入DCM(5 mL)中,冰水降温至0°C左右,滴加TFA(0.5 mL)的DCM(5 mL)溶液,室温反应8h。LC-MS检测原料剩余5%左右,加饱和碳酸氢钠水溶液(30 mL),用DCM(30 mL×5)萃取,有机相合并,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:10)纯化,得到产品(125 mg, 产率: 35.4%)。

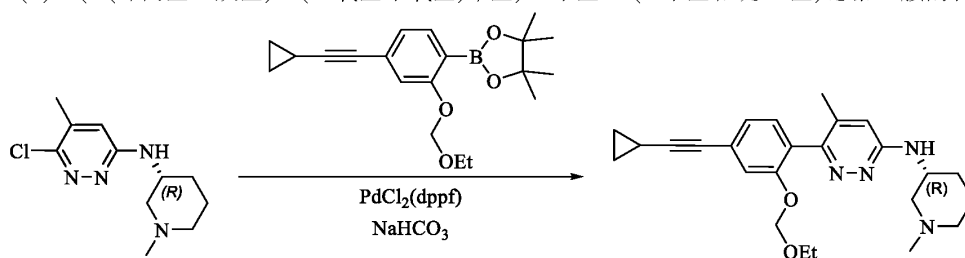
¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 9.98 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.20-7.18 (d, 1H), 6.92-6.90 (d, 2H), 3.98 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.65-2.63 (m, 1H), 2.18-2.17 (s, 6H), 1.86-1.84 (m, 3H), 1.71-1.68 (m, 1H), 1.58-1.52 (m, 2H), 1.34-1.28 (m, 1H), 0.91-0.88 (m, 2H), 0.75-0.74 (m, 2H)。

分子式: C₂₁H₂₅N₅O 精确分子量: 363.21 LC-MS (Pos, *m/z*) = 364.30[M+H]⁺。

实施例26: (R)-5-(环丙基乙炔基)-2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)哒嗪-3-基)苯酚的合成(化合物254)

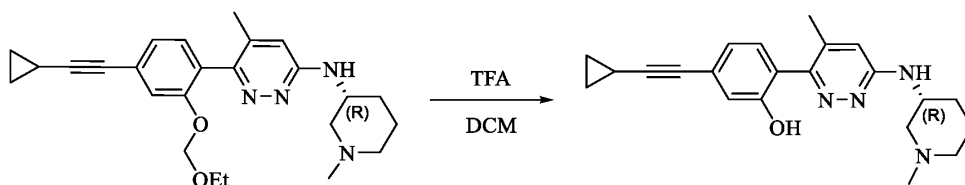


步骤1: (R)-6-(4-(环丙基乙炔基)-2-(乙氧基甲氧基)苯基)-5-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)哒嗪-3-胺的合成



将(R)-6-氯-5-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)哒嗪-3-胺(142.6 mg, 0.59 mmol, 1.0 eq)、2-(4-(环丙基乙炔基)-2-(乙氧基甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(403.8 mg, 1.18 mmol, 2.0 eq)、碳酸氢钠(147.8 mg, 1.77 mmol, 3.0 eq)和PdCl₂(dppf)(43.9 mg, 0.06 mmol, 0.1 eq)加入1,4-二氧六环(10 mL)和水(2 mL)的混合溶液中,氮气保护下加热至100°C反应3h。LC-MS监测无原料,降至室温,加水(30 mL),用DCM(30 mL×2)萃取,有机相合并,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,粗品经硅胶柱层析(MeOH:DCM=1:100~1:20)纯化得到产品(183 mg, 产率: 73.7%)。

步骤2: (R)-5-(环丙基乙炔基)-2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)哒嗪-3-基)苯酚的合成

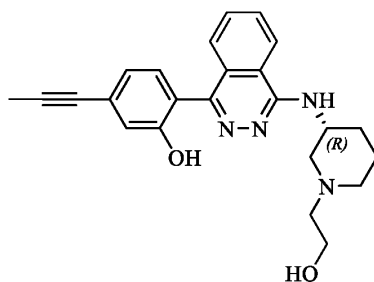


将(R)-6-(4-(环丙基乙炔基)-2-(乙氧基甲氧基)苯基)-5-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)吡啶-3-胺(183 mg, 0.43 mmol, 1.0 eq)加入 DCM(5 mL)中, 冰水降温, 滴加 TFA (0.5 mL)的 DCM (5 mL)溶液, 室温反应 8h。LC-MS 检测原料剩余 5%左右, 加饱和碳酸氢钠水溶液(30 mL), 搅拌 5min, 用 DCM(50 mL×3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:10)纯化得到产品(78 mg, 产率: 50%)。

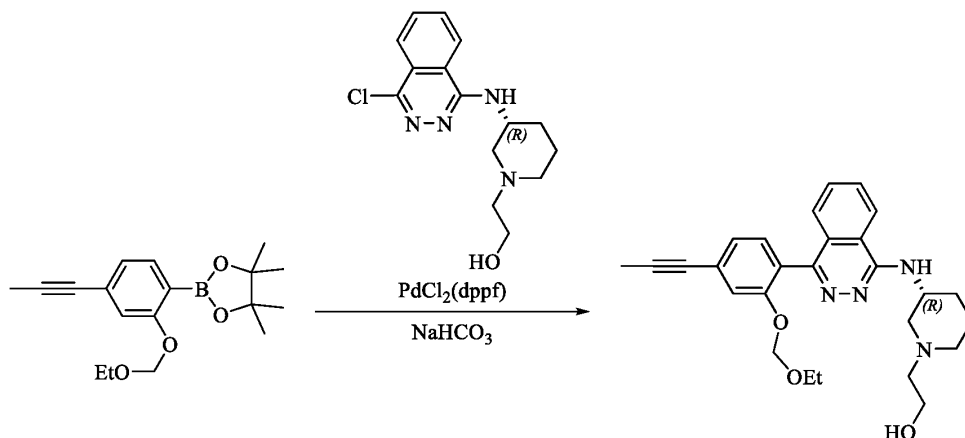
¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.01 (s, 1H), 7.12-7.10 (d, 1H), 6.88-6.86 (d, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.62-6.60 (d, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 2.87-2.85 (m, 1H), 2.51(m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.00 (m, 4H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.72-1.69 (m, 1H), 1.57-1.52 (m, 2H), 1.29-1.27 (m, 1H), 0.91-0.88 (m, 2H), 0.75-0.73 (m, 2H).

分子式: C₂₂H₂₆N₄O 精确分子量: 362.21 LC-MS (Pos, *m/z*) = 363.07[M+H]⁺.

实施例 27: (R)-2-(4-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)吡啶-1-基)-5-(丙-1-炔-1-基)苯酚的合成(化合物 270)

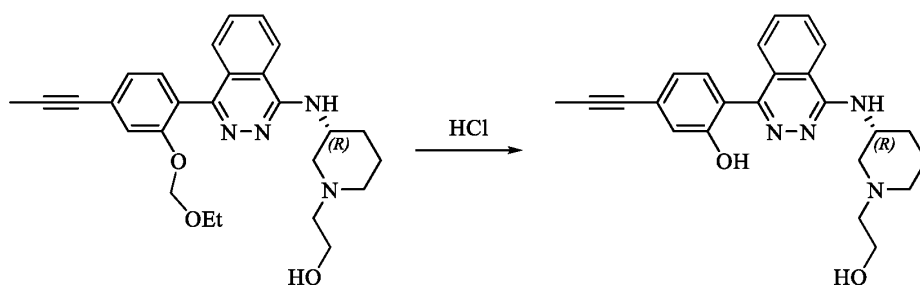


步骤 1: (R)-2-(3-((4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-(丙-1-炔-1-基)苯基)吡啶-1-基)氨基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇的合成



将(R)-2-(3-((4-氯吡啶-1-基)氨基)哌啶-1-基)乙-1-醇(200 mg, 0.65 mmol, 1.0 eq)、2-(2-(乙氧基甲氧基)-4-(丙-1-炔-1-基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(306.7 mg, 0.97 mmol, 1.5 eq)、碳酸氢钠(163.8 mg, 1.95 mmol, 3.0 eq)和 PdCl₂(dppf) (43.9 mg, 0.06 mmol, 0.1 eq)加入 1,4-二氧六环(10 mL)和水(2 mL)的混合溶液中, 氮气保护下加热至 100°C反应 18h。LC-MS 监测无原料, 降至室温, 加水(30 mL), 用 DCM (30 mL×2)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(MeOH:DCM=1:100~1:10)纯化得到产品(166 mg, 产率: 55.4%)。

步骤 2: (R)-2-(4-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)吡啶-1-基)-5-(丙-1-炔-1-基)苯酚的合成

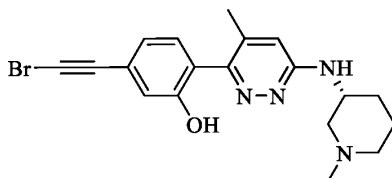


将(R)-2-(3-((4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-(丙-1-炔-1-基)苯基)吡啶-1-基)氨基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇(166 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq)加入 DCM(5 mL)中, 滴加 4 mol/L 的氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(3 mL), 室温反应 1h。LC-MS 检测无原料, 加水 (30 mL), 加碳酸氢钠调 pH=7 左右, 用 DCM(30 mL×3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:10)纯化得到产品(72 mg, 产率: 49.7%)。

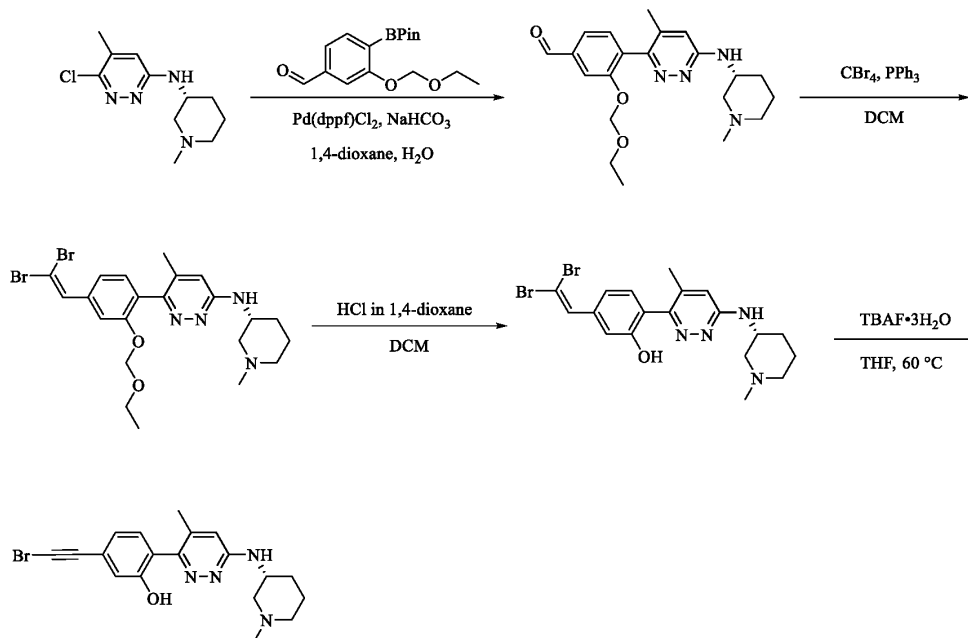
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9.88 (s, 1H), 8.38-8.36 (d, 1H), 7.86-7.76 (d, 2H), 7.48-7.46 (d, 1H), 7.26-7.24 (d, 1H), 7.09-7.07 (d, 1H), 6.98-6.96 (d, 1H), 4.44 (m, 2H), 3.53-3.52 (m, 2H), 3.16-3.14 (m, 1H), 2.83-2.81 (m, 1H), 2.47-2.44 (m, 2H), 2.08 (m, 5H), 1.97 (m, 1H), 1.76-1.73 (m, 1H), 1.61-1.49 (m, 2H).

分子式: $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ 精确分子量: 402.21 LC-MS (Pos, m/z) = 403.35 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

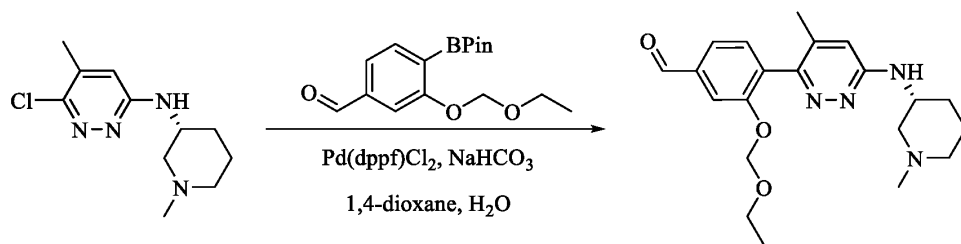
实施例 28: (R)-5-溴乙炔基-2-(4-甲基-6-(1-甲基哌啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯酚的合成 (化合物 259)



步骤:

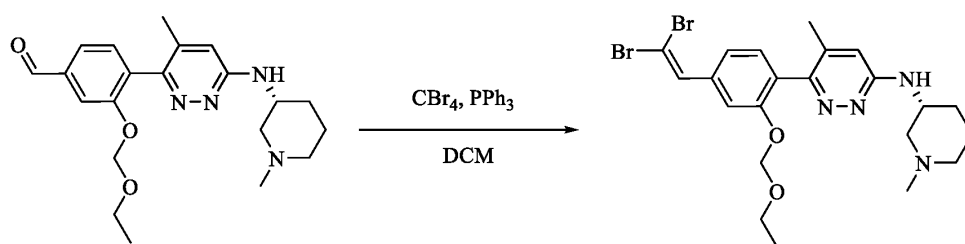


步骤 1: (R)-3-(2-(乙氧基甲氧基)-4-(4-甲基-6-(1-甲基哌啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲醛的合成



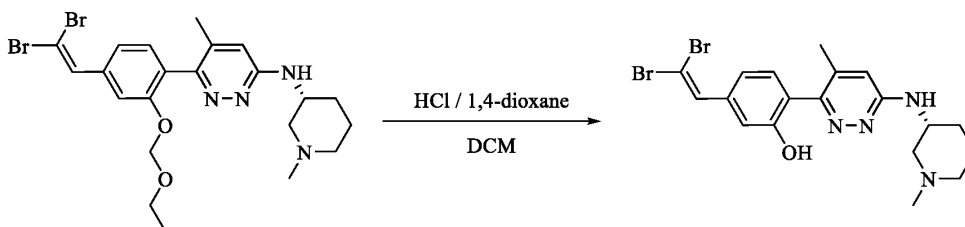
将(R)-6-氯-5-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)吡啶-3-胺(650 mg, 2.70 mmol, 1.0 eq)溶于1,4-二氧六环 (7 mL) 和水(3 mL)中, 依次加入 3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(1.16 g, 3.78 mmol, 1.4 eq), 碳酸氢钠(454 mg, 5.40 mmol, 2.0 eq)和 Pd(dppf)Cl₂(198 mg, 0.27 mmol, 0.1 eq), 氮气保护下, 90°C搅拌 2 h。LC-MS 检测反应完全。反应液浓缩, 加水(5 mL), 二氯甲烷(5 mL×3)萃取, 有机相干燥, 抽滤, 滤液浓缩, 粗品经硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=20:1~10:1)纯化得产物(520 mg, 产率: 50.0%)。

步骤 2: (R)-6-(4-(2,2-二溴乙烯基)-2-(乙氧基甲氧基)苯基)-5-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)吡啶-3-胺的合成



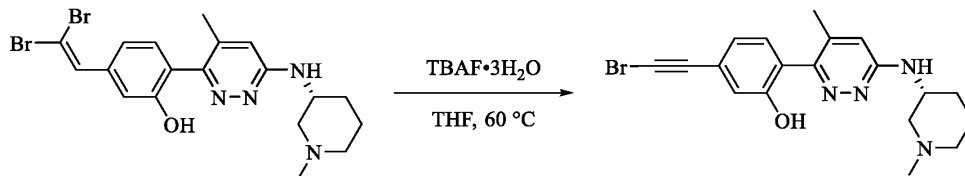
将上步所得(R)-3-(乙氧基甲氧基)-4-(4-甲基-6-(1-甲基哌啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲醛(400 mg, 1.04 mmol, 1.0 eq) 溶于二氯甲烷 (5 mL)中, 加入四溴化碳(2.07 g, 6.24 mmol, 6.0 eq), 冰水浴下滴加三苯基膦(3.27 g, 12.5 mmol, 12.0 eq)的二氯甲烷溶液(12 mL), 滴毕, 搅拌 30 min, 撤去冰水浴, 继续搅拌 1 h, TLC 检测反应完全, 反应液加二氯甲烷稀释, 粗品经硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=40:1~20:1)得粗品 (900 mg)。

步骤 3: (R)-5-(2,2-二溴乙烯基)-2-(4-甲基-6-(1-甲基哌啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯酚的合成



将(R)-6-(4-(2,2-二溴乙烯基)-2-(乙氧基甲氧基)苯基)-5-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)吡啶-3-胺的粗品(700 mg)溶于二氯甲烷(7 mL)中, 加入 4 mol/L 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(1 mL), 室温下搅拌 1 h, LC-MS 检测反应完全。反应液倒入水中, 用碳酸氢钠调节 pH 值至 8 左右, 分液, 二氯甲烷(5 mL×2)萃取, 干燥, 抽滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=40:1~20:1)得产物(390 mg, 两步产率: 99.9%)。

步骤 4: (R)-5-溴乙炔基-2-(4-甲基-6-(1-甲基哌啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯酚的合成

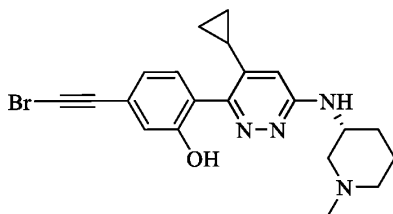


将上步所得(R)-5-(2,2-二溴乙烯基)-2-(4-甲基-6-(1-甲基哌啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯酚(200 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃(3 mL)中, 加入 TBAF 的三水合物(786 mg, 2.49 mmol, 6.0 eq), 60°C下搅拌 4 h, TLC 检测反应完全。反应液浓缩, 粗品经制备薄层色谱纯化(二氯甲烷:7%氨的甲醇溶液=20:1)得产物(100 mg, 产率: 60.8%)。

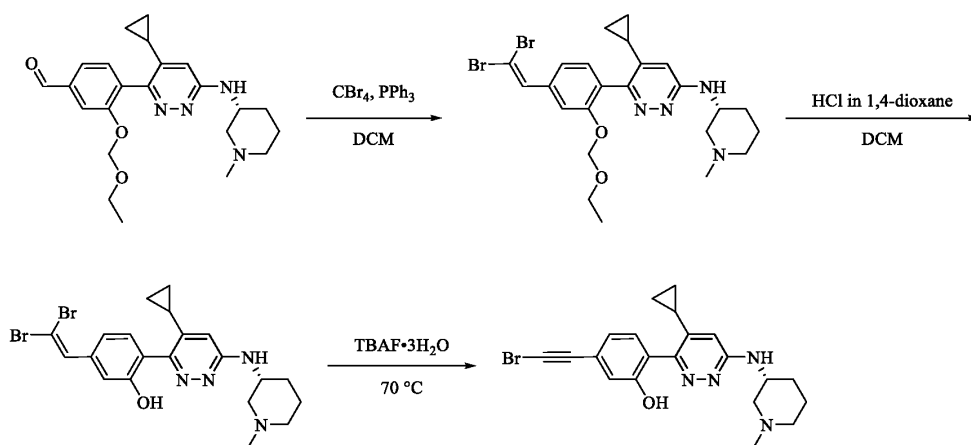
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta(\text{ppm})$: 10.20 (s, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.87 (s, 1H), 2.44-2.24 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.67 (s, 1H), 1.40 (s, 1H)。

分子式: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}$ 精确分子量: 400.09 LC-MS(m/z): 401.07, 403.06 $[\text{M}+\text{H}]^+$

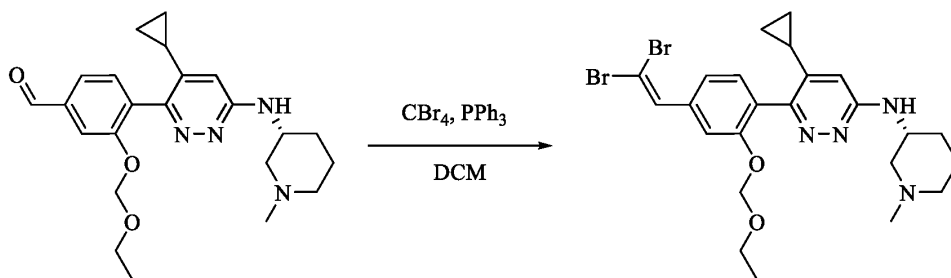
实施例 29: 化合物 (R)-5-溴乙炔基-2-(4-环丙基-6-(1-甲基哌啶-3-基)氨基)吡嗪-3-基)苯酚的合成 (化合物 260)



步骤:

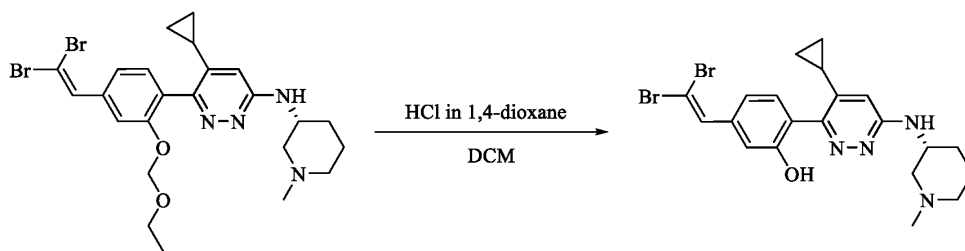


步骤 1: (R)-5-环丙基-6-(4-(2,2-二溴乙基)-2-(乙氧基甲氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)吡嗪-3-胺的合成



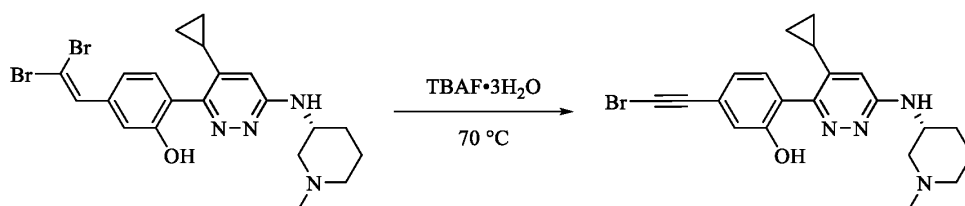
将上步所得(R)-4-(4-环丙基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)吡嗪-3-基)-3-(乙氧基甲氧基)苯甲醛(300 mg, 0.73 mmol, 1.0 eq)溶于二氯甲烷(4 mL)中,加入四溴化碳(1.45 g, 4.38 mmol, 6.0 eq),冰水浴下滴加三苯基膦(2.30 g, 8.77 mmol, 12.0 eq)的二氯甲烷溶液(9 mL),滴毕,搅拌 30 min,撤去冰水浴,继续搅拌 30 min,LC-MS 检测反应完全,反应液加二氯甲烷稀释,粗品经硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=50:1-10:1)得包含产物的粗品(560 mg)。

步骤 2: (R)-2-(4-环丙基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)吡嗪-3-基)-5-(2,2-二溴乙基)苯酚的合成



将 (R)-5-环丙基-(6-(4-(2,2-二溴乙烯基)-2-(乙氧基甲氧基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)哒嗪-3-胺的粗品 (560 mg) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入 4 mol/L 的氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (0.5 mL), 室温下搅拌 1 h, LC-MS 检测反应完全。反应液倒入水中, 用碳酸氢钠调节 pH 值至 8 左右, 分液, 二氯甲烷 (5 mL×2) 萃取, 有机相干燥, 抽滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇=20:1-10:1) 得产物 (300 mg, 两步产率: 80.8%)。

步骤 3: 化合物 (R)-5-溴乙炔基-2-(4-环丙基-6-(1-甲基哌啶-3-基)氨基)哒嗪-3-基)苯酚的合成

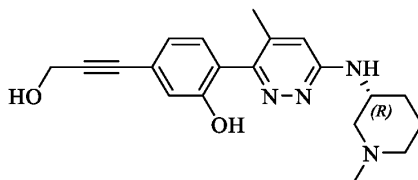


将上步所得 (R)-2-(4-环丙基-6-(1-甲基哌啶-3-基)氨基)哒嗪-3-基)-5-(2,2-二溴乙烯基)苯酚 (300 mg, 0.59 mmol, 1.0 eq) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 加入 TBAF 的三水合物 (931 mg, 2.95 mmol, 6.0 eq), 70°C 下搅拌过夜, LC-MS 检测反应完全。反应液浓缩, 粗品经制备薄层色谱纯化 (二氯甲烷: 7% 氨的甲醇溶液=20:1) 得产物 (90 mg, 产率: 35.7%)。

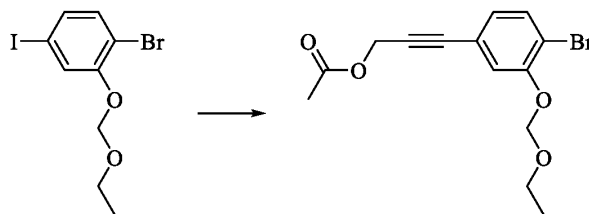
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 10.14 (s, 1H), 7.22 (d, $J=7.68$ Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 2H), 6.55 (d, $J=7.48$ Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.16-2.01 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.58-1.51 (m, 2H), 1.34-1.25 (m, 1H), 0.88-0.85 (m, 2H), 0.61-0.60 (m, 2H),。

分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{BrN}_4\text{O}$ 精确分子量: 426.11 LC-MS(m/z): 427.10, 429.08 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

实施例 30: (R)-5-(3-羟丙-1-炔-1-基)-2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)哒嗪-3-基)苯酚的合成 (化合物 262)



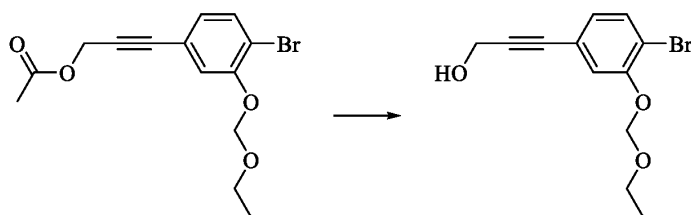
步骤 1: 3-(4-溴-3-(乙氧基甲氧基)苯基)丙-2-炔-1-基乙酸酯的合成



将 1-溴-2-(乙氧基甲氧基)-4-碘苯 (5.0 g, 14.00 mmol, 1.0 eq.)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (983 mg, 1.40 mmol, 0.1 eq.)、 CuI (267 mg, 1.40 mmol, 0.1 eq.) 和 DIPEA (5.43 g, 42.00 mmol, 3.0 eq.) 分散于 THF (50 mL), 氮气保护下, 降温至 0-5°C, 反应 20 min。加入乙酸炔丙酯 (1.65 mg, 16.8 mmol, 1.2 eq.), 反应 40 min, TLC 监测反应完全。将反应液倒入水 (100 mL) 中, 用 EA (50 mL×2) 萃取, 有机相干燥, 浓缩得粗品 (4.58 g, 收率: 100%)。

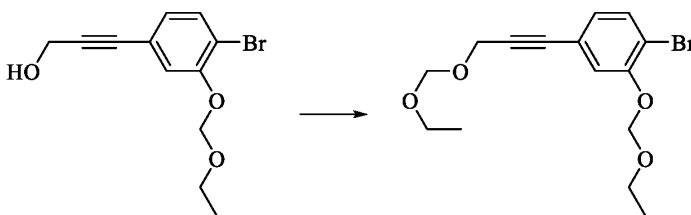
步骤 2: 3-(4-溴-3-(乙氧基甲氧基)苯基)丙-2-炔-1-醇的合成

75



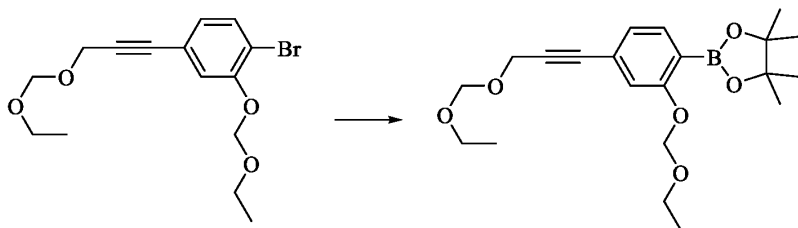
将 3-(4-溴-3-(乙氧基甲氧基)苯基)丙-2-炔-1-基乙酸酯(4.58 g, 14.00 mmol, 1.0 eq.)和一水合氢氧化钾(1.76 g, 42.00 mmol, 3.0 eq.)溶于甲醇(50 mL)和水(10 mL)中, 50℃反应 5 min, TLC 监测反应完全, 反应液减压浓缩, 粗品用水(30 mL)分散, EA(30 mL×2)萃取, 有机相干燥, 浓缩, 经硅胶柱层析纯化(EA:PE=1:4)得产物(2.3 g, 收率: 56.7%)。

步骤 3: 1-溴-2-(乙氧基甲氧基)-4-(3-(乙氧基甲氧基)丙-1-炔-1-基)苯的合成



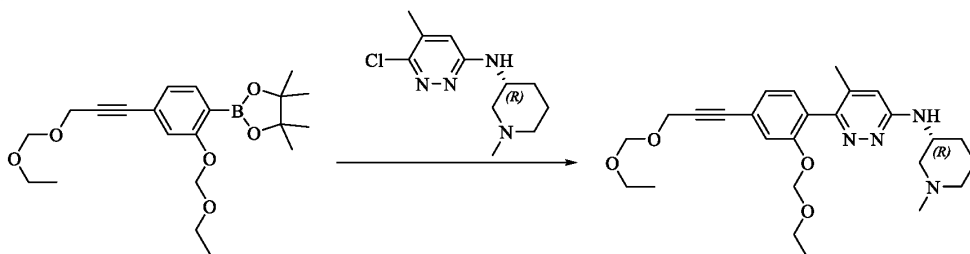
将 3-(4-溴-3-(乙氧基甲氧基)苯基)丙-2-炔-1-醇(2.3 g, 8.07 mmol, 1.0 eq.)溶于 THF (25 mL), 加入 60% NaH(484 mg, 12.10 mmol, 1.5 eq.), 室温反应 0.5 h, 加入氯甲基乙基醚(1.14 g, 12.10 mmol, 1.5 eq.), 室温反应 1 h. TLC 监测反应完全, 反应液倒入水(50 mL)中, EA(20 mL×2)萃取, 有机相干燥, 浓缩, 经硅胶柱层析纯化(EA:PE=70:1)得产物(2.0 g, 收率: 72.5%)。

步骤 4: 2-(2-(乙氧基甲氧基)-4-(3-(乙氧基甲氧基)丙-1-炔-1-基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷的合成



将 1-溴-2-(乙氧基甲氧基)-4-(3-(乙氧基甲氧基)丙-1-炔-1-基)苯(2.0 g, 5.83 mmol, 1.0 eq.)溶于 THF(20 mL), 氮气保护下, 降温至-65℃, 滴加正丁基锂(1.6 mol/L, 5.5 mL), 搅拌反应 1 h。加入异丙醇频哪醇硼酸酯(1.63 g, 8.74 mmol, 1.5 eq.), -65℃反应 1.5 h, TLC 监测反应完全, 反应液倒入水(20 mL)中, 用 EA(20 mL×2)萃取, 有机相干燥, 浓缩, 经硅胶柱层析纯化(EA:PE=10:1)得产物(1.45 g, 收率: 63.9%)。

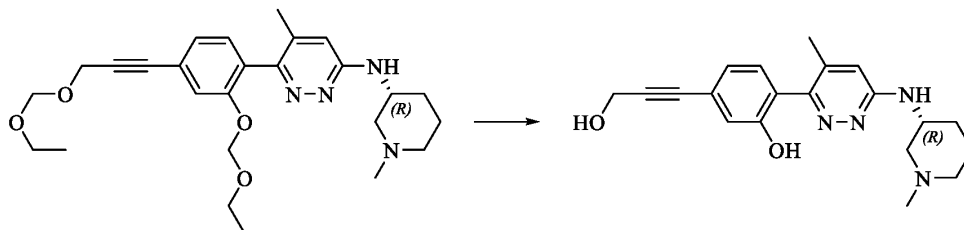
步骤 5: (R)-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-(3-(乙氧基甲氧基)丙-1-炔-1-基)苯基)-5-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)吡嗪-3-胺的合成



将(R)-6-氯-5-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)吡嗪-3-胺(130 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq.)、(R)-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-(3-(乙氧基甲氧基)丙-1-炔-1-基)苯基)-5-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)吡嗪-3-胺(316 mg, 0.81 mmol, 1.5 eq.)、Pd(dppf)Cl₂(40 mg, 0.054 mmol, 0.1 eq)和 NaHCO₃(91 mg, 1.08 mmol, 2.0 eq)加入 1,4-dioxane(5 mL)和

H₂O(1 mL)中, 氮气保护下, 加热至 110°C, 反应 20 小时。反应液倒入水(10 mL)中, 用 EA(20 mL×3)萃取, 有机相干燥, 浓缩得粗品(253 mg, 收率: 100%)。

步骤 6: (R)-5-(3-羟丙-1-炔-1-基)-2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)吡嗪-3-基)苯酚的合成

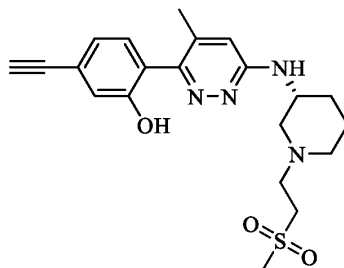


将(R)-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-(3-(乙氧基甲氧基)丙-1-炔-1-基)苯基)-5-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)吡嗪-3-胺(253 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq.)溶于 DCM(2 mL)中, 加入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 5 mL), 室温反应 10 min。反应液倒入水(10 mL)中, 用 DCM(10 mL×2)萃取, 保留水相, 用 NaHCO₃ 调 pH 值至 9 左右, 再用 DCM(15 mL×4)萃取, 有机相干燥, 浓缩, 粗品经制备薄层色谱纯化(MeOH:DCM=1:10)得产品(30 mg, 收率: 15.8%)。

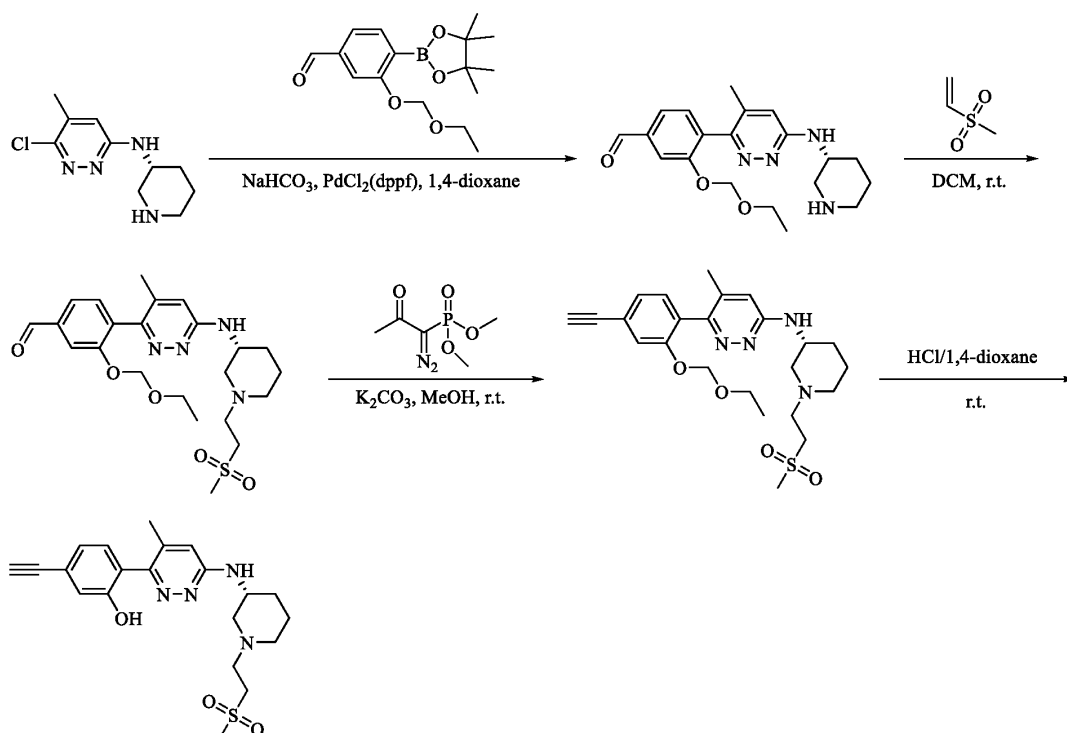
¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆, D₂O 交换) δ(ppm): 7.15-7.13 (d, 1H), 6.97-6.95 (t, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.26-4.20 (t, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.68 (s, 1H), 2.02 (s, 4H), 1.79-1.77 (d, 2H), 1.47-1.44 (d, 1H)。

分子式: C₂₀H₂₄N₄O₂ 精确分子量: 352.19 LC-MS(Pos, *m/z*)=353.18[M+H]⁺。

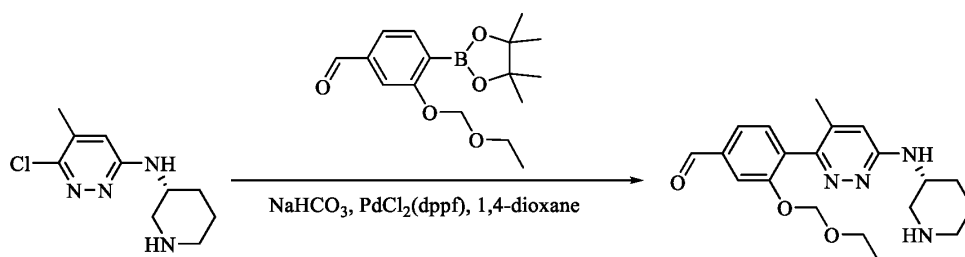
实施例 31: 化合物(R)-5-乙炔基-2-(4-甲基-6-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-3-基)氨基)吡嗪-3-基)苯酚的合成(化合物 263)



步骤:

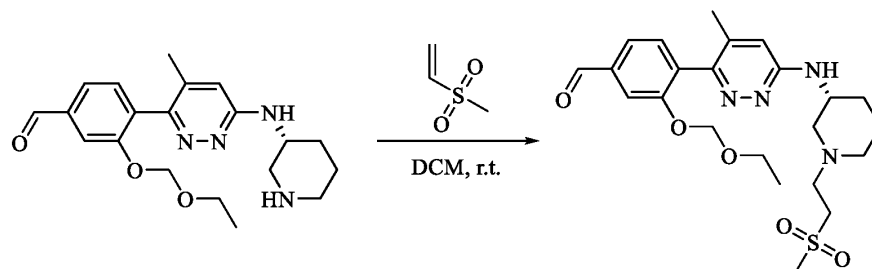


步骤 1: 中间体(R)-3-(乙氧基甲氧基)-4-(4-甲基-6-(哌啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯甲醛的合成



将(R)-6-氯-5-甲基-N-(哌啶-3-基)吡啶-3-胺(200 mg, 0.88 mmol, 1.0 eq)溶于1,4-二氧六环(2 mL)中, 向其加入3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(404 mg, 1.32 mmol, 1.5 eq)、碳酸氢钠(148 mg, 1.76 mmol, 2.0 eq)、PdCl₂(dppf)(64 mg, 0.088 mmol, 0.1 eq)和水(0.5 mL), 氮气保护下, 升温至100℃反应2 h, TLC检测反应完毕。反应液经硅藻土过滤, 滤液干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=100:1~7:1)得产物(250 mg, 产率: 76.7%)。

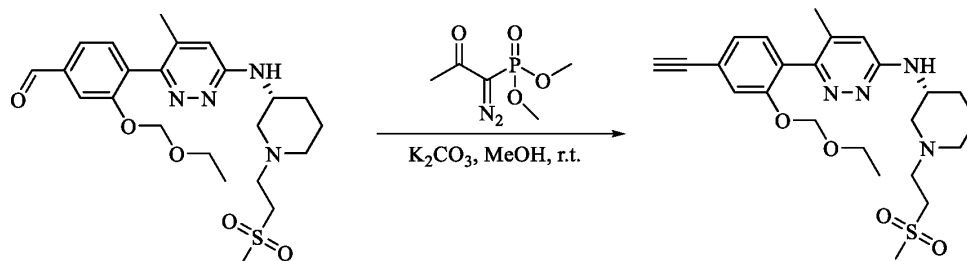
步骤 2: 中间体(R)-3-(乙氧基甲氧基)-4-(4-甲基-6-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯甲醛的合成



将(R)-3-(乙氧基甲氧基)-4-(4-甲基-6-(哌啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯甲醛(250 mg, 0.675 mmol, 1.0 eq)溶

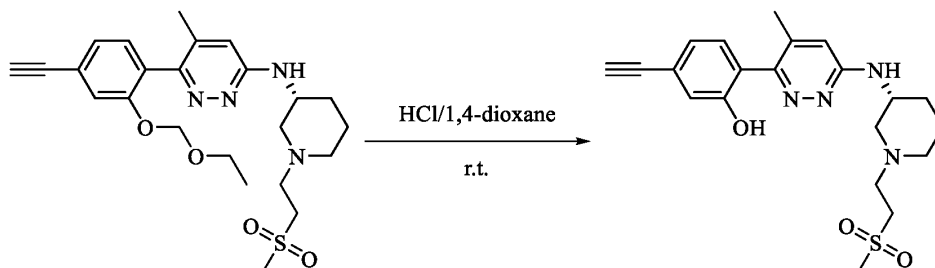
于二氯甲烷(3 mL)中,向其中加入甲基烯砷(72 mg, 0.675 mmol, 1.0 eq), 25 °C反应 2 h, TLC 检测反应完全。反应液浓缩,得产物(300 mg 粗品, 产率: 93.5 %), 直接投入下一步。

步骤 3: 中间体(R)-6-(2-乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5-甲基-N-(1-(2-甲基磺酰基)乙基)哌啶-3-基)哒嗪-3-基)胺的合成



将(R)-3-(乙氧基甲氧基)-4-(4-甲基-6-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-3-氨基)哒嗪-3-基)苯甲醛(300 mg, 0.629 mmol, 1.0 eq)溶于甲醇(3 mL)中,向其中依次添加碳酸钾(174 mg, 1.258 mmol, 2.0 eq)和(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(182 mg, 0.944 mmol, 1.5 eq), 25°C反应 5 min, LC-MS 检测反应完全。向反应液加入水(10 mL), 二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸镁干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=50:1)得产物(148 mg, 产率: 49.8 %).

步骤 4: 化合物(R)-5-乙炔基-2-(4-甲基-6-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-3-氨基)哒嗪-3-基)苯酚的合成

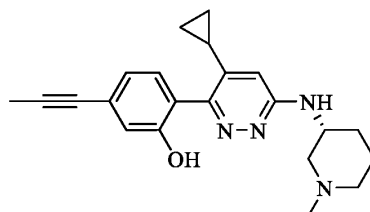


将(R)-6-(2-乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5-甲基-N-(1-(2-甲基磺酰基)乙基)哌啶-3-基)哒嗪-3-基)胺(148 mg, 0.313 mmol)溶于二氯甲烷(1 mL)中,将其滴入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(1 mL, 4 mol/L)中, 25°C反应 5 min, LC-MS 检测反应完全。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液(5 mL)中, 用二氯甲烷/甲醇(10:1, 10 mL×5)萃取, 有机相合并, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=50:1~20:1)得产物(59 mg, 产率: 45 %).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.09 (s, 1H), 7.19-7.17 (d, 1H), 7.00-6.99 (m, 2H), 6.66-6.62 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.03-3.00 (m, 1H), 2.76-2.72 (m, 3H), 2.11-2.06 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 1H), 1.74-1.71 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 1H), 1.33-1.24 (m, 1H).

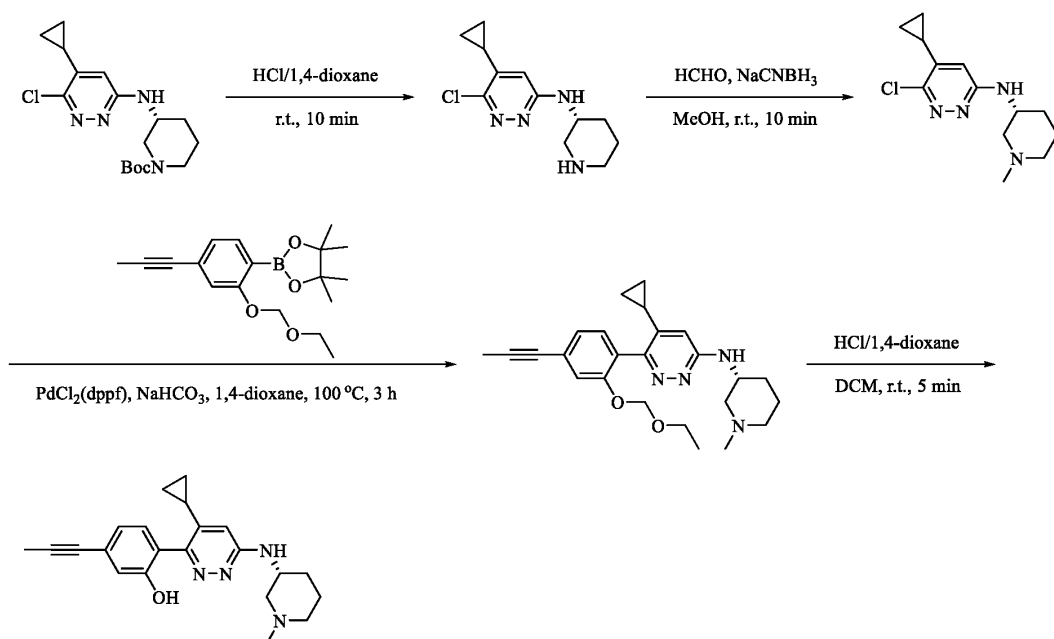
分子式: C₂₁H₂₆N₄O₃S 精确分子量: 414.17 LC-MS(*m/z*): 415.16 [M+H]⁺

实施例 32: 化合物(R)-2-(4-环丙基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)哒嗪-3-基)-5-(丙基-1-炔-1-基)苯酚的合成 (化合物 264)

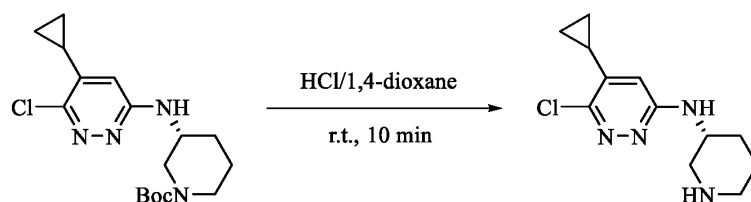


步骤:

79

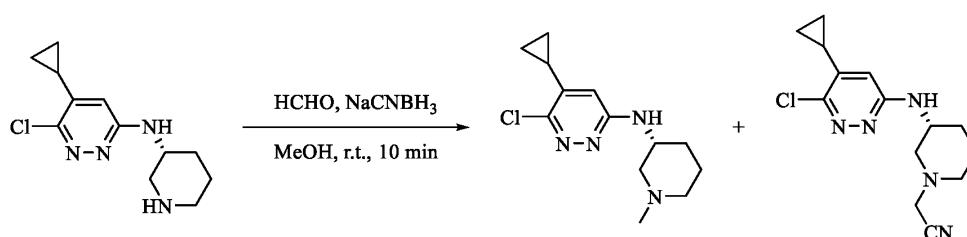


步骤 1: 中间体(R)-6-氯-5-环丙基-N-(哌啶-3-基)哒嗪-3-胺的合成



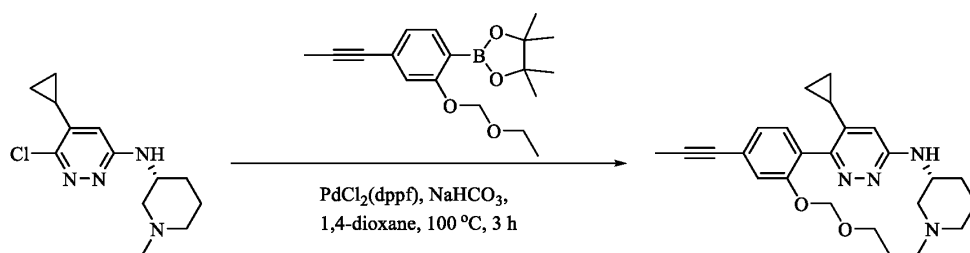
将(R)-3-((6-氯-5-环丙基哒嗪-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.0 g, 11.34 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 将其滴入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(40 mL, 4 mol/L)中, 25℃反应 5 min, TLC 检测反应完全。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液(50 mL)中, 用二氯甲烷/甲醇(10:1, 50 mL)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩, 得产物(1.93 g, 产率: 67.2 %)。

步骤 2: 中间体(R)-6-氯-5-环丙基-N-(1-甲基哌啶-3-基)哒嗪-3-胺的合成



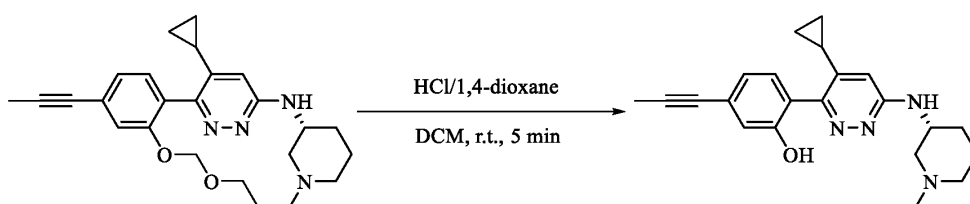
将(R)-6-氯-5-环丙基-N-(哌啶-3-基)哒嗪-3-胺(1.93 g, 7.64 mmol, 1.0 eq)溶于甲醇(20 mL)中, 向其中加入 37 % 甲醛水溶液(620 mg, 7.64 mmol, 1.0 eq)和氰基硼氢化钠(528 mg, 8.40 mmol, 1.1 eq), 25℃反应 5 min, TLC 检测反应完全。浓缩, 加入饱和食盐水(15 mL), 用二氯甲烷/甲醇(10:1, 20 mL×3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=100:1~30:1)得产物(645 mg, 产率: 31.6 %)和副产物(R)-2-(3-(6-氯-5-环丙基哒嗪-3-基)氨基)哌啶-1-基)乙腈(110 mg, 产率: 4.9 %)。

步骤 3: 中间体(R)-5-环丙基-6-(2-乙氧基甲氧基)-4-(丙基-1-炔-1-基)苯基-N-(1-甲基哌啶-3-基)哒嗪-3-胺的合成



将(R)-6-氯-5-环丙基-N-(1-甲基哌啶-3-基)吡嗪-3-胺(125 mg, 0.469 mmol, 1.0 eq)溶于 1,4-二氧六环(2 mL)中, 向其中加入 2-(2-(乙氧基甲氧基)-4-(丙基-1-炔-1-基苯基)-4,4,5,5-三甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(223 mg, 0.704 mmol, 1.5 eq)、碳酸氢钠(79 mg, 0.938 mmol, 2.0 eq)、PdCl₂(dppf)(34 mg, 0.469 mmol, 0.1 eq)和水(0.5 mL), 氮气保护下升温至 100°C 反应 3h, LC-MS 检测反应完全。反应液经硅藻土过滤, 干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=50:1~20:1)得产物(110 mg, 产率:55.8%)。

步骤 4: 化合物(R)-2-(4-环丙基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)吡嗪-3-基)-5-(丙基-1-炔-1-基)苯酚的合成

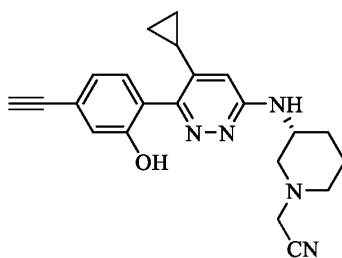


将(R)-5-环丙基-6-(2-乙氧基甲氧基)-4-(丙基-1-炔-1-基)苯基-N-(1-甲基哌啶-3-基)吡嗪-3-胺(110 mg, 0.262 mmol)溶于二氯甲烷(1 mL)中, 将其滴入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(1 mL, 4 mol/L)中, 25°C 反应 5 min, LC-MS 检测反应完全。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液(5 mL)中, 用二氯甲烷/甲醇(10:1, 10 mL×5)萃取, 有机相合并, 无水硫酸镁干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=100:1~20:1)得产物(123 mg, 产率: 59.4%)。

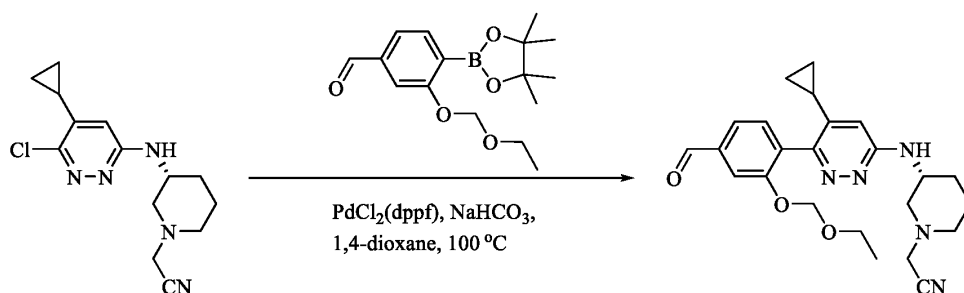
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.00 (s, 1H), 7.17-7.15 (d, 1H), 6.94-6.90 (m, 3H), 6.33 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.18-3.16 (m, 1H), 2.94-2.78 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 1H), 1.61-1.54 (m, 1H), 1.46-1.42 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 2H), 0.93-0.84 (m, 2H), 0.66-0.60 (m, 2H).

分子式: C₂₂H₂₆N₄O 精确分子量: 362.21 LC-MS(*m/z*): 363.20 [M+H]⁺

实施例 33: 化合物(R)-2-(3-((5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)吡嗪-3-基)氨基)哌啶-1-基)乙腈的合成 (化合物 267)

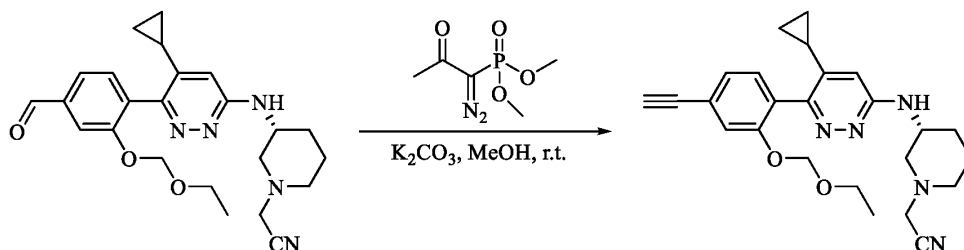


步骤 1: 中间体(R)-2-(5-环丙基-6-(2-乙氧基甲氧基)-4-甲酰基苯基)吡嗪-3-基)氨基)哌啶-1-基)乙腈的合成



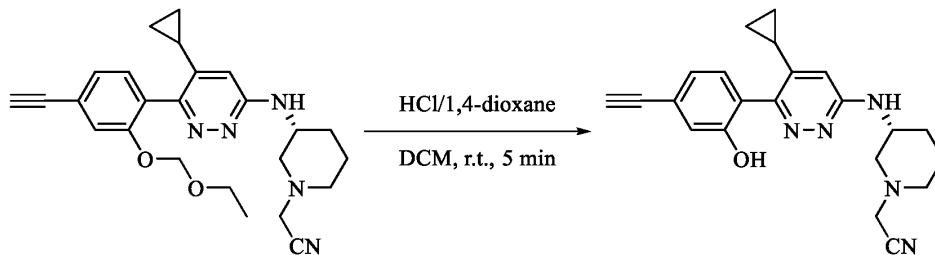
将(R)-2-(3-(6-氯-5-环丙基-哒嗪-3-基)氨基)哌啶-1-基)乙腈(110 mg, 0.377 mmol, 1.0 eq)溶于1,4-二氧六环(2 mL)中, 向其中加入 3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-三甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(173 mg, 0.566 mmol, 1.5 eq)、碳酸氢钠(64 mg, 0.754 mmol, 2.0 eq)、PdCl₂(dppf)(28 mg, 0.0377 mmol, 0.1 eq)和水(0.5 mL), 氮气保护下升温至 100℃反应 1 h, TLC 检测反应完毕。反应液经硅藻土过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=100:1~70:1)得产物(90 mg, 产率: 54.9 %)。

步骤 2: 中间体(R)-2-(5-环丙基-6-(2-乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)哒嗪-3-基)氨基)哌啶-1-基)乙腈的合成



将(R)-2-(5-环丙基-6-(2-乙氧基甲氧基)-4-甲酰基苯基)哒嗪-3-基)氨基)哌啶-1-基)乙腈(90 mg, 0.207 mmol, 1.0 eq)溶于甲醇(1 mL)中, 向其中依次加入碳酸钾(57 mg, 0.414 mmol, 2.0 eq)和(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(60 mg, 0.311 mmol, 1.5 eq), 25℃反应 20 min, TLC 检测反应完全。浓缩, 加入水(10 mL), 二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸镁干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=100:1)得粗品, 直接投入下一步。

步骤 3: 化合物(R)-2-(3-((5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)氨基)哌啶-1-基)乙腈的合成



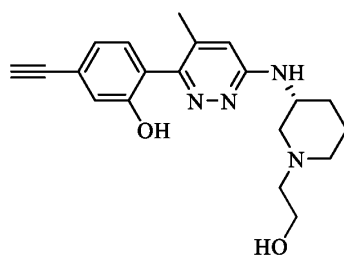
将上步粗品(R)-2-(5-环丙基-6-(2-乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)哒嗪-3-基)氨基)哌啶-1-基)乙腈溶于二氯甲烷(1 mL)中, 将其滴入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(1 mL, 4 mol/L)中, 25℃反应 5 min, LC-MS 检测反应完全。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液(5 mL)中, 用二氯甲烷/甲醇(10:1, 10 mL×5)萃取, 有机相合并, 无水硫酸镁干燥, 浓缩, 粗品经制备薄层色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)得产物(5 mg, 两步产率: 6.5 %)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.07 (s, 1H), 7.24-7.22 (d, 1H), 7.02-6.99 (m, 2H), 6.58-6.56 (d, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.09-4.07 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.97-2.95 (m, 1H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.28-2.23 (m, 1H), 2.13-2.08 (s, 1H), 1.86-1.83 (m, 1H), 1.78-1.75 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.34-1.28 (m, 1H), 0.88-0.84 (m, 2H), 0.63-0.60 (m, 2H).

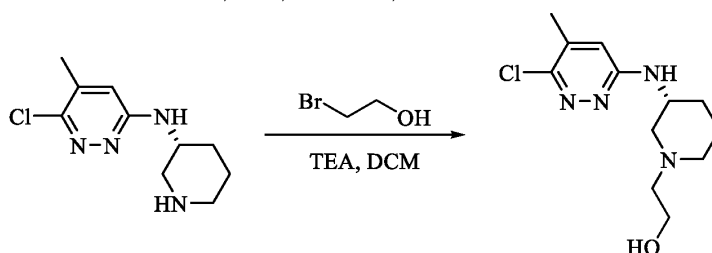
分子式: C₂₂H₂₃N₅O 精确分子量: 373.19 LC-MS(*m/z*): 374.11 [M+H]⁺

实施例 34 (R)-5-乙炔基-2-(6-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)-4-甲基哒嗪-3-基)苯酚的合成 (化合物 253)

82

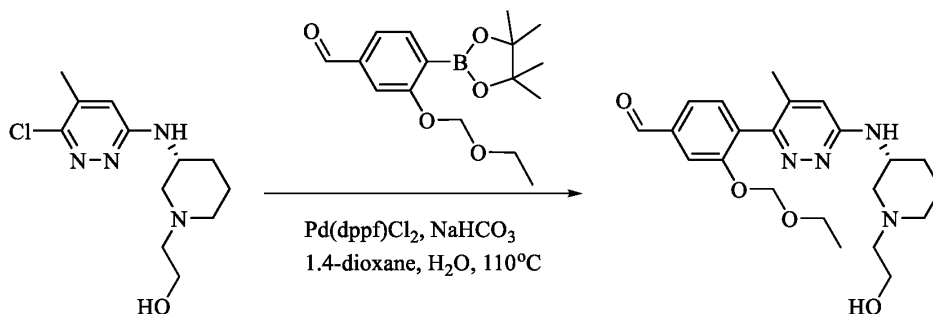


步骤 1: (R)-2-(3-((6-氯-5-甲基吡嗪-3-基)氨基)哌啶-1-基)乙-1-醇的合成



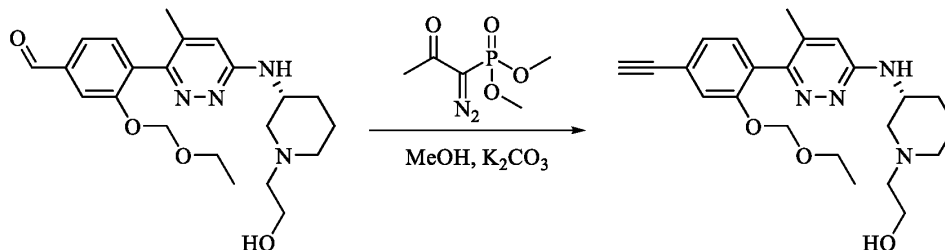
将(R)-6-氯-5-甲基-N-(哌啶-3-基)吡嗪-3-胺(250 mg, 1.10 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM(5 mL), 加入三乙胺(223 mg, 2.20 mmol, 2.0 eq)和 2-溴乙醇(275 mg, 2.20 mmol, 2.0 eq), 室温搅拌 22 小时。浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=50:1~15:1)得到产物(282 mg, 产率: 94.4%)。

步骤 2: (R)-3-(乙氧基甲氧基)-4-(6-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)-4-甲基吡嗪-3-基)苯甲醛的合成



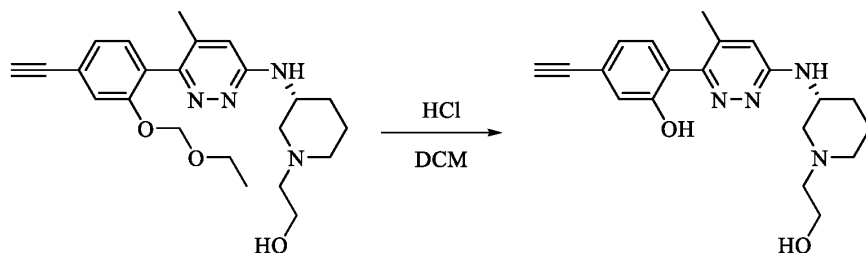
将 3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(382 mg, 1.25 mmol, 1.2 eq)、(R)-2-(3-((6-氯-5-甲基吡嗪-3-基)氨基)哌啶-1-基)乙-1-醇的(282 mg, 1.04 mmol, 1.0 eq)、Pd(dppf)Cl₂(76.1 mg, 0.104 mmol, 0.1 eq)和 NaHCO₃(175 mg, 2.08 mmol, 2.0 eq), 依次加入到 1,4-二氧六环(10 mL)中, 加入 H₂O(5 mL), 氮气保护下加热 110°C, 反应 2 小时。冷却至室温, 加入水(30 mL)淬灭, 用 EA(30 mL×2)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=50:1~15:1)得到产物(314 mg, 产率: 72.7%)。

步骤 3: (R)-2-(3-((6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5-甲基吡嗪-3-基)氨基)哌啶-1-基)乙-1-醇的合成



将(R)-3-(乙氧基甲氧基)-4-(6-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)-4-甲基吡嗪-3-基)苯甲醛(314 mg, 0.758 mmol, 1.0 eq)溶于 MeOH(10 mL), 加入 K₂CO₃(210 mg, 1.52 mmol, 2.0 eq)和(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(218 mg, 1.14 mmol, 1.5 eq), 室温搅拌 2 小时。浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=50:1~15:1)得到产物(253 mg, 产率: 81.4%)。

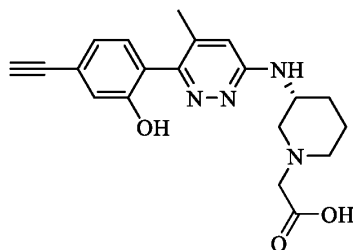
步骤4: (R)-5-乙炔基-2-(6-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)-4-甲基哒嗪-3-基)苯酚的合成



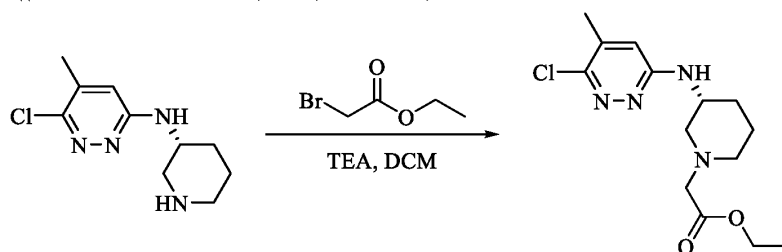
将(R)-2-(3-((6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5-甲基哒嗪-3-基)氨基)哌啶-1-基)乙醇(253 mg, 0.616 mmol, 1.0 eq)溶于DCM (5 mL), 然后滴加氯化氢的1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 0.46 mL, 1.85 mmol, 3.0 eq), 室温搅拌2小时。饱和NaHCO₃水溶液调节pH值至8, 用DCM(20 mL×2)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备薄层色谱纯化(DCM:MeOH=8:1)得到产物 (158 mg, 产率: 72.7%)。 ¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.15 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.60 (s, 2H), 2.35-2.19 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.86 (s, 1H), 1.74 (s, 1H), 1.62 (s, 1H), 1.38 (s, 1H)。

分子式: C₂₀H₂₄N₄O₂ 精确分子量: 352.19 LC-MS(Pos, *m/z*)=353.17[M+H]⁺。

实施例 35 (R)-2-(3-((6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)-5-甲基哒嗪-3-基)氨基)哌啶-1-基)乙酸的合成 (化合物 256)

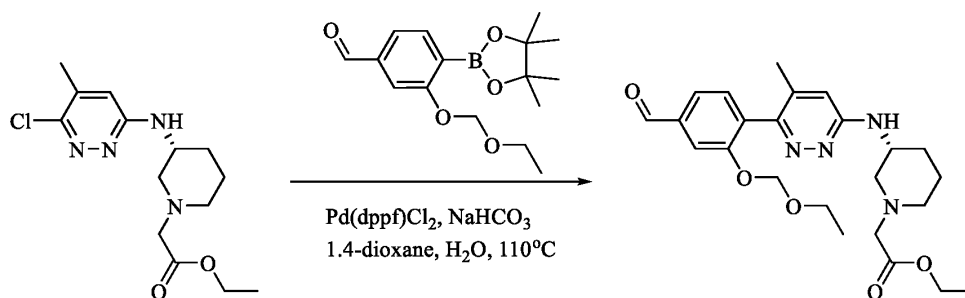


步骤1: (R)-2-(3-((6-氯-5-甲基哒嗪-3-基)氨基)哌啶-1-基)乙酸乙酯的合成



将(R)-6-氯-5-甲基-N-(哌啶-3-基)哒嗪-3-胺(250 mg, 1.10 mmol, 1.0 eq)溶于DCM(5 mL), 加入三乙胺(223 mg, 2.20 mmol, 2.0 eq)和溴乙酸乙酯(367 mg, 2.20 mmol, 2.0 eq), 室温搅拌20小时。浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=50:1~15:1)得到产物(325 mg, 产率: 94.2%)。

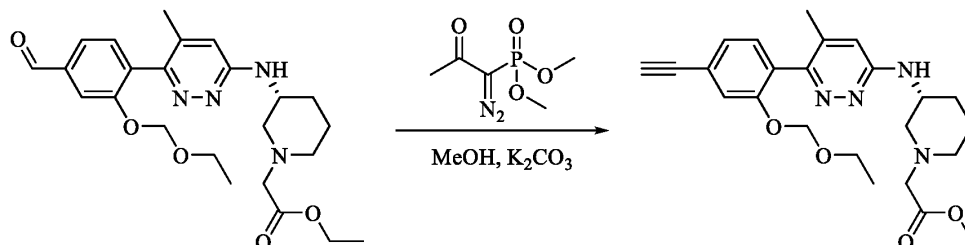
步骤2: (R)-2-(3-((6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-甲酰基苯基)-5-甲基哒嗪-3-基)氨基)哌啶-1-基)乙酸乙酯的合成



将3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(382 mg, 1.25 mmol, 1.2 eq)、

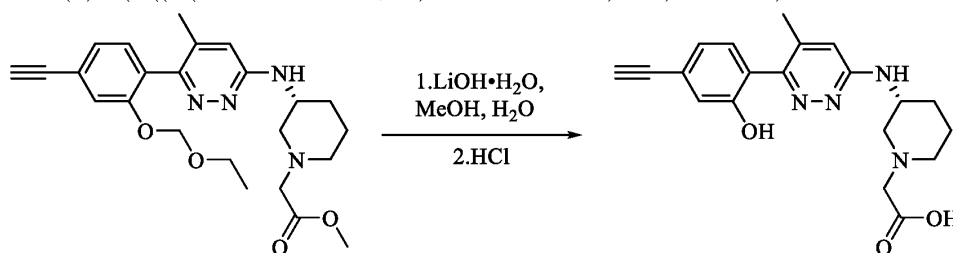
(*R*)-2-(3-((6-氯-5-甲基哒嗪-3-基)氨基)哌啶-1-基)乙-1-醇(282 mg, 1.04 mmol, 1.0 eq)、Pd(dppf)Cl₂(76.1 mg, 0.104 mmol, 0.1 eq)和 NaHCO₃(175 mg, 2.08 mmol, 2.0 eq), 依次加入到 1,4-二氧六环(10 mL)中, 加入 H₂O(5 mL), 氮气保护下加热 110°C, 反应 1 小时。冷却至室温, 加入水(30 mL)淬灭, 用 EA(30 mL×2)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=100:1~50:1)得到产物(402 mg, 产率: 84.7%)。

步骤 3: (*R*)-2-(3-((6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5-甲基哒嗪-3-基)氨基)哌啶-1-基)乙酸甲酯的合成



将(*R*)-2-(3-((6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-甲酰基苯基)-5-甲基哒嗪-3-基)氨基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(402 mg, 0.881 mmol, 1.0 eq)溶于 MeOH(10 mL), 加入 K₂CO₃ (243 mg, 1.76 mmol, 2.0 eq)和(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(254 mg, 1.32 mmol, 1.5 eq), 室温搅拌 2 小时。浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=100:1~50:1)得到产物(352 mg, 产率: 91.2%)。

步骤 4: (*R*)-2-(3-((6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)-5-甲基哒嗪-3-基)氨基)哌啶-1-基)乙酸的合成

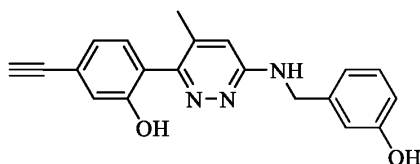


将(*R*)-2-(3-((6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5-甲基哒嗪-3-基)氨基)哌啶-1-基)乙酸甲酯(330 mg, 0.753 mmol, 1.0 eq)溶于 MeOH (2 mL), 加入 H₂O (2 mL)和氢氧化锂一水合物(63.2 mg, 1.51 mmol, 2.0 eq), 室温搅拌 2 小时。浓缩, 用稀盐酸调节 pH 值至 2, 室温搅拌 1 小时, 经反相柱层析纯化(ACN:H₂O=20:80)得到产物 (182 mg, 产率: 66.0%)。

¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.37 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.34-4.33 (m, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.54 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.28 (d, *J* = 11.3Hz, 1H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.52-1.44 (m, 1H).

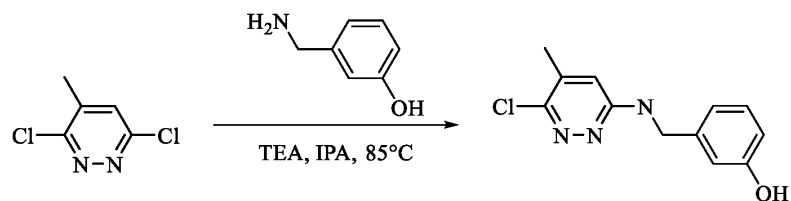
分子式: C₂₀H₂₂N₄O₃ 精确分子量: 366.17 LC-MS(Pos, *m/z*)=367.14[M+H]⁺.

实施例 36 5-乙基-2-(6-((3-羟基苯基)氨基)-4-甲基哒嗪-3-基)苯酚的合成(化合物 261)



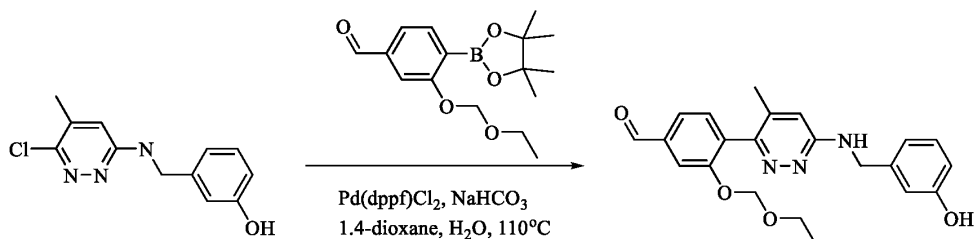
步骤 1: 3-(((6-氯-5-甲基哒嗪-3-基)氨基)甲基)苯酚的合成

85



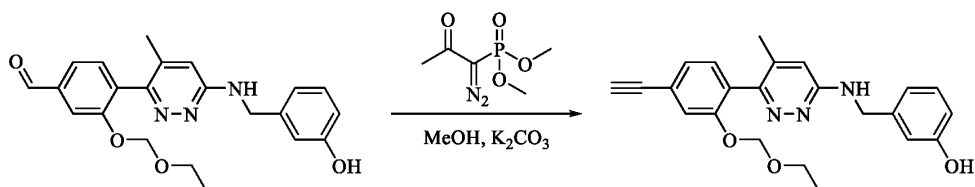
将 3,6-二氯-4-甲基吡啶(2.0 g, 12.3 mmol, 1.0 eq)、3-(氨基甲基)苯酚(1.51 g, 12.3 mmol, 1.0 eq)和三乙胺(6.22 g, 61.5 mmol, 5.0 eq), 加入到异丙醇(30 mL)中, 加热 85°C, 反应 24 小时。浓缩, 加入 EA(30 mL)溶解, 水洗(20 mL×2), 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=100:1~60:1)得到产物(300 mg, 产率: 9.8%)。

步骤 2: 3-(乙氧基甲氧基)-4-(6-((3-羟基苄基)氨基)-4-甲基吡啶-3-基)苯甲醛的合成



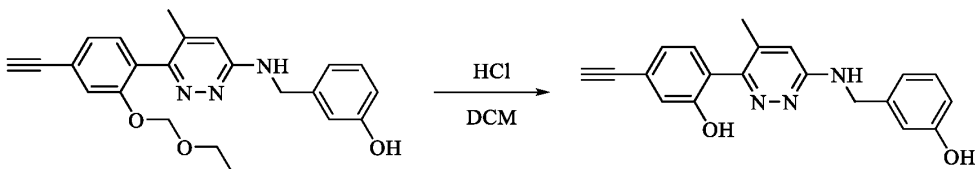
将 3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(294 mg, 0.961 mmol, 1.2 eq)、3-(((6-氯-5-甲基吡啶-3-基)氨基)甲基)苯酚(200 mg, 0.801 mmol, 1.0 eq)、Pd(dppf)Cl₂(58.6 mg, 0.0801 mmol, 0.1 eq)和 NaHCO₃(135 mg, 1.60 mmol, 2.0 eq)依次加入到 1,4-二氧六环(10 mL)中, 加入 H₂O(5 mL), 氮气保护下加热 110°C, 反应 1 小时。冷却至室温, 加入水(30 mL)淬灭, 用 EA(20 mL×2)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=100:1~50:1)得到产物(248 mg, 产率: 78.7%)。

步骤 3: 3-((6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5-甲基吡啶-3-基)氨基)甲基)苯酚的合成



将 3-(乙氧基甲氧基)-4-(6-((3-羟基苄基)氨基)-4-甲基吡啶-3-基)苯甲醛(248 mg, 0.630 mmol, 1.0 eq)溶于 MeOH(10 mL), 加入 K₂CO₃(174 mg, 1.26 mmol, 2.0 eq)和(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(182 mg, 0.945 mmol, 1.5 eq), 室温搅拌 2 小时。浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=100:1~50:1)得到产物(215 mg, 产率: 87.6%)。

步骤 4: 5-乙基-2-(6-((3-羟基苄基)氨基)-4-甲基吡啶-3-基)苯酚的合成



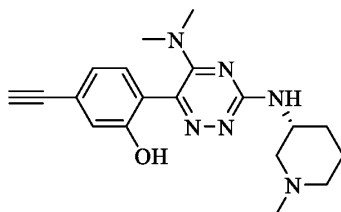
将 3-((6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5-甲基吡啶-3-基)氨基)甲基)苯酚(215 mg, 0.552 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM (5 mL), 然后滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 0.42 mL, 1.66 mmol, 3.0 eq), 室温搅拌 1 小时。饱和 NaHCO₃ 水溶液调节 pH 值至 8, 再用 DCM(20 mL×3)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=100:1~20:1)得到产物 (116 mg, 产率: 63.4%)。

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.10 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H),

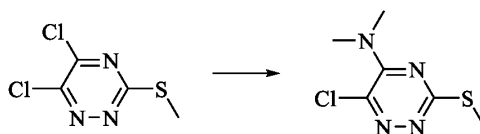
7.14-7.10 (m, 1H), 6.99 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.19 (s, 1H), 2.03 (s, 3H).

分子式: $C_{20}H_{17}N_3O_2$ 精确分子量: 331.13 LC-MS(Pos, m/z)=332.10[M+H]⁺.

实施例 37: (R)-2-(5-(二甲氨基)-3-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)-5-乙炔基苯酚的合成(化合物 181)

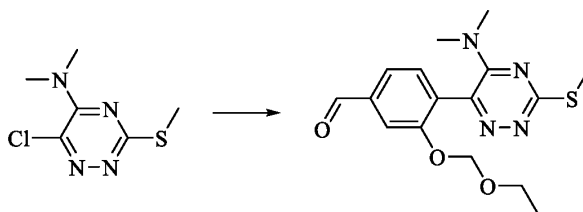


步骤 1: 6-氯-*N,N*-二甲基-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪-5-胺的合成



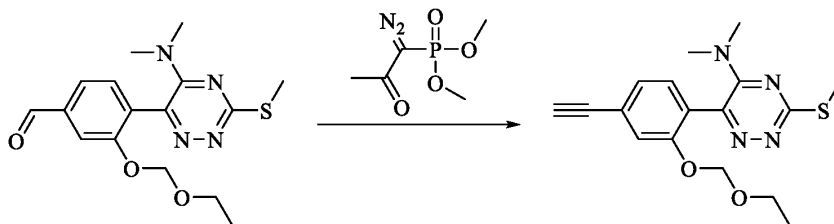
将 5,6-二氯-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪(6.85 g, 34.92 mmol, 1.0 eq)分散于 THF(100 mL)和二甲胺的四氢呋喃溶液(2 mol/L, 30 mL)中, 室温反应 20 min。反应液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(EA:PE=1:10)得产物(1.2 g, 产率: 16.8%)。

步骤 2: 4-(5-(二甲氨基)-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪-6-基)-3-(乙氧基甲氧基)苯甲醛的合成



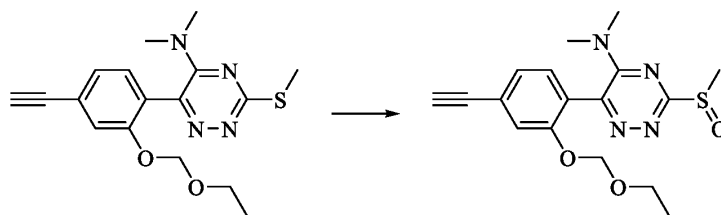
将 6-氯-*N,N*-二甲基-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪-5-胺(1.2 g, 5.86 mmol, 1.0 eq)、3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(2.15 g, 7.03 mmol, 1.2 eq)、Pd(dppf)Cl₂(432 mg, 0.59 mmol, 0.1 eq)和 NaHCO₃(984 mg, 11.72 mmol, 2.0 eq)溶于 1,4-二氧六环(20 mL)和 H₂O(4 mL)中, 氮气保护下 110°C 反应 3 小时。TLC 检测反应完全, 反应液倒入水(30 mL)中, 用 EA(30 mL×3)萃取, 有机相干燥, 浓缩, 经硅胶柱层析纯化(MeOH:DCM=1:100)得产物(1.7 g, 产率: 83.3%)。

步骤 3: 6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-*N,N*-二甲基-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪-5-胺的合成



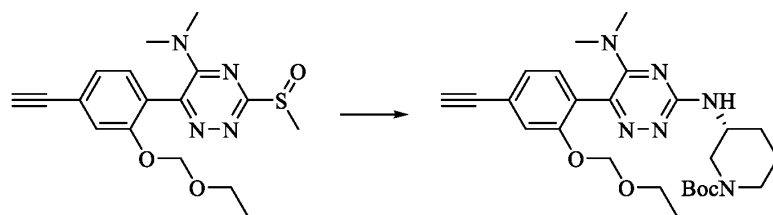
将 4-(5-(二甲氨基)-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪-6-基)-3-(乙氧基甲氧基)苯甲醛(1.7 g, 4.88 mmol, 1.0 eq)和碳酸钾(1.01 g, 7.32 mmol, 1.5 eq)分散于 MeOH(30 mL)中, 5 min 后, 加入(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(1.41 g, 7.32 mmol, 1.5 eq), 反应 2 小时。TLC 检测反应完全, 反应液减压浓缩, 粗品用水(30 mL)分散, EA(20 mL×2)萃取, 有机相干燥, 浓缩, 得产物(1.5 g, 产率: 89.3%)。

步骤 4: 6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-*N,N*-二甲基-3-(甲亚磺酰基)-1,2,4-三嗪-5-胺的合成



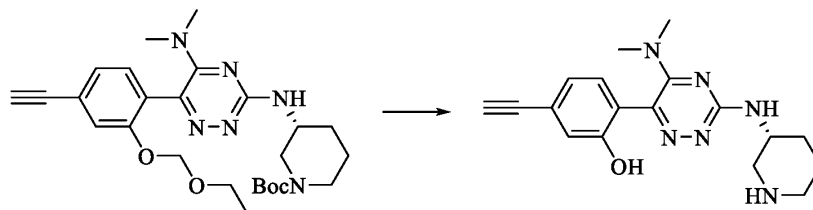
将 6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-*N,N*-二甲基-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪-5-胺(1.5 g, 4.35 mmol, 1.0 eq.)溶于 DCM(30 mL), 加入质量分数 85%的间氯过氧苯甲酸(883 mg, 4.35 mmol, 1.0 eq.), 室温反应 30 min。TLC 监测反应完全, 反应液减压浓缩得粗品(1.57 g, 产率: 100%)。

步骤 5: (*R*)-3-((5-(二甲氨基)-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-1,2,4-三嗪-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



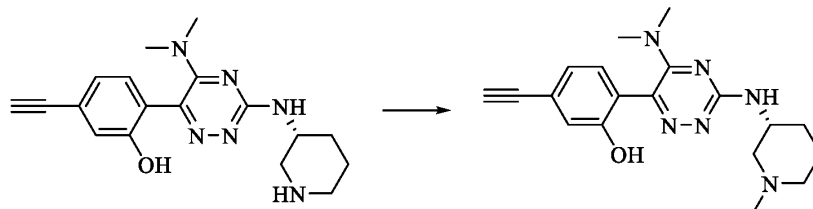
将 6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-*N,N*-二甲基-3-(甲亚磺酰基)-1,2,4-三嗪-5-胺(1.57 mg, 4.35 mmol, 1.0 eq.)、(*R*)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.30 g, 6.52 mmol, 1.5 eq.)和 TEA (880 mg, 8.70 mmol, 2.0 eq.)溶于二氧六环(30 mL), 100℃反应 23h。TLC 监测反应完全, 反应液浓缩, 粗品用水(20 mL)分散, EA(20 mL×3)萃取, 有机相干燥, 浓缩得产物(1.5 g, 产率: 69.4%)。

步骤 6: (*R*)-2-(5-(二甲氨基)-3-(哌啶-3-基氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)-5-乙炔基苯酚的合成



将(*R*)-3-((5-(二甲氨基)-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-1,2,4-三嗪-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.5 g, 3.02 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM (30 mL), 然后滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (4 mol/L, 6 mL), 室温反应 2 h。LC-MS 监测反应完全, 反应液倒入水中(30 mL), 分液, 保留水相, 用 NaHCO₃ 水溶液调节 pH 值至 10 左右, 再用 DCM (20 mL×2)萃取, 有机相干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(MeOH:DCM=1:15)得产物 (600 mg, 产率: 58.8%)。

步骤 7: (*R*)-2-(5-(二甲氨基)-3-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)-5-乙炔基苯酚的合成



将(*R*)-2-(5-(二甲氨基)-3-(哌啶-3-基氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)-5-乙炔基苯酚(600 mg, 1.77 mmol, 1.0 eq.)和甲醛水溶液(37%)(144 mg, 1.77 mmol, 1.0 eq.)溶于甲醇(6 mL), 室温搅拌 5min, 加入氰基硼氢化钠(111 mg, 1.77 mmol, 1.0 eq.), 室温反应 5min。TLC 监测反应完全, 反应液减压浓缩, 粗品用水(10 mL)分散, 用 DCM(20 mL×3)萃取, 有机相干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(MeOH:DCM=1:15)得产物(200 mg, 产率: 32.1%)。
¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 9.91 (s, 1H), 7.29-7.27 (d, 1H), 7.01-6.99 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 2.88-2.86 (d, 1H), 2.82 (s, 6H), 2.61-2.58 (d, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.95-1.79 (m, 3H),

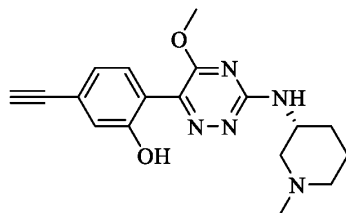
1.71-1.66 (m, 1H), 1.57-1.47 (m, 1H), 1.35-1.27 (m, 1H).

分子式: $C_{19}H_{24}N_6O$

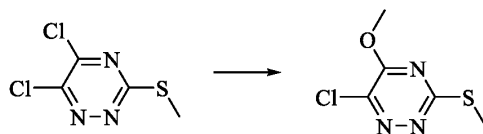
精确分子量: 352.20

LC-MS(Pos, m/z)=353.15 $[M+H]^+$.

实施例 38: (R)-5-乙炔基-2-(5-甲氧基-3-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)苯酚的合成(化合物 182)

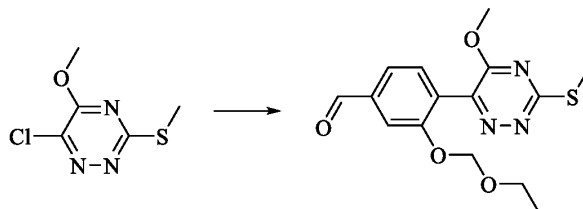


步骤 1: 6-氯-5-甲氧基-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪的合成



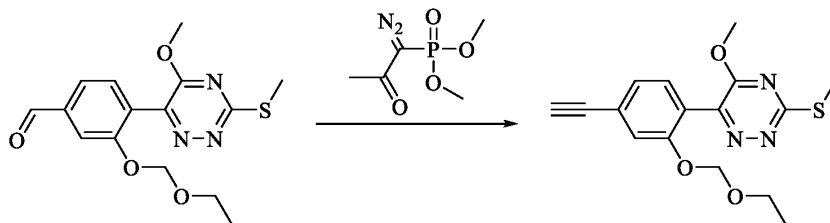
将 5,6-二氯-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪(6.85 g, 34.92 mmol, 1.0 eq)分散于 MeOH(50 mL), 室温反应 10 min。反应液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(EA:PE=1:20)得产物(1.5 g, 产率: 22.4%)。

步骤 2: 3-(乙氧基甲氧基)-4-(5-甲氧基-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪-6-基)苯甲醛的合成



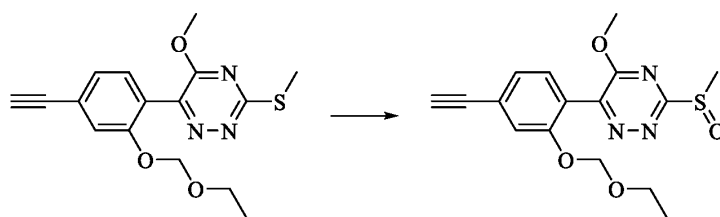
将 6-氯-5-甲氧基-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪(1.5 g, 7.82 mmol, 1.0 eq)、3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(2.63 g, 8.60 mmol, 1.1 eq)、Pd(dppf)Cl₂(571 mg, 0.78 mmol, 0.1 eq)和 NaHCO₃(1.31 g, 15.64 mmol, 2.0 eq)溶于 1,4-二氧六环(20 mL)和 H₂O(4 mL), 氮气保护下 110°C 反应 2 小时。TLC 检测反应完全, 反应液倒入水(20 mL)中, 用 EA(20 mL×3)萃取, 有机相干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(EA:PE=1:20)得产物(1.0 g, 产率: 38.2%)。

步骤 3: 6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5-甲氧基-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪的合成



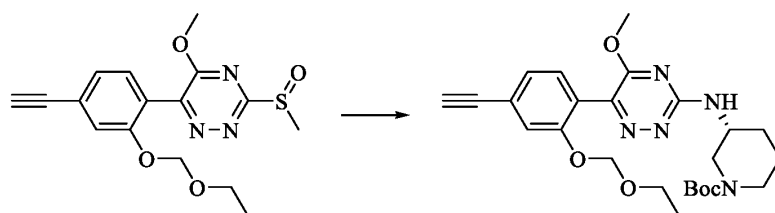
将 3-(乙氧基甲氧基)-4-(5-甲氧基-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪-6-基)苯甲醛(1.0 g, 2.98 mmol, 1.0 eq)、(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(859 mg, 4.47 mmol, 1.5 eq)和碳酸钾(617 mg, 4.47 mmol, 1.5 eq)分散于 MeOH(20 mL), 反应 1 h。TLC 检测反应完全, 反应液减压浓缩, 粗品用水(30 mL)分散, EA(20 mL×2)萃取, 有机相干燥, 浓缩得产物(988 mg, 产率: 100%)。

步骤 4: 6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-N,N-二甲基-3-(甲亚磺酰基)-1,2,4-三嗪-5-胺的合成



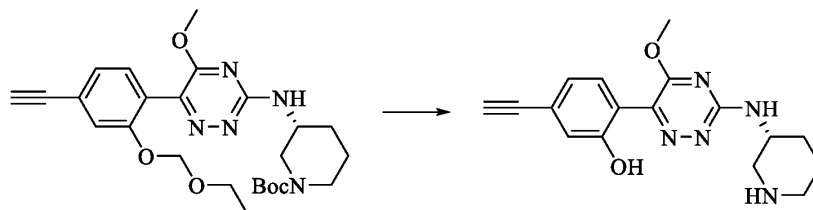
将 6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5-甲氧基-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪(988 mg, 2.98 mmol, 1.0 eq.)溶于 DCM(20 mL), 加入质量分数为 85%的间氯过氧苯甲酸(605 mg, 2.98 mmol, 1.0 eq.), 室温反应 20 min。TLC 监测反应完全, 反应液倒入饱和碳酸钠水溶液(20 mL)中, 用 DCM(20 mL×2)萃取, 有机相干燥, 浓缩得产物 (1.03 g, 产率: 100%)。

步骤 5: (R)-3-((6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5-甲氧基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



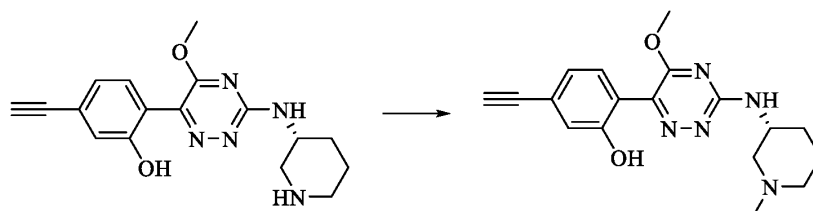
将 6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-N,N-二甲基-3-(甲亚磺酰基)-1,2,4-三嗪-5-胺(1.03 mg, 2.98 mmol, 1.0 eq.)和(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.20 g, 5.96 mmol, 2.0 eq.)溶于 1,4-二氧六环(20 mL), 100℃反应 1h。LC-MS 监测反应完全, 反应液浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(EA:PE=1:1)得产物(600 mg, 产率: 41.7%)。

步骤 6: (R)-5-乙炔基-2-(5-甲氧基-3-(哌啶-3-基氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)苯酚的合成



将(R)-3-((6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5-甲氧基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.6 g, 1.03 mmol, 1.0 eq.)溶于 DCM (10 mL), 然后滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (4 mol/L, 1 mL), 室温反应 2.5 h。LC-MS 监测反应完全, 反应液用水(20 mL)洗, 保留水相, 用 NaHCO₃ 水溶液调节 pH 值至 9 左右, DCM (20 mL×2)萃取, 有机相干燥, 浓缩得产物 (250 mg, 产率: 74.6%)。

步骤 7: (R)-5-乙炔基-2-(5-甲氧基-3-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)苯酚的合成



将(R)-5-乙炔基-2-(5-甲氧基-3-(哌啶-3-基氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)苯酚(250 mg, 0.77 mmol, 1.0 eq.)和 37% 甲醛水溶液(62 mg, 0.77 mmol, 1.0 eq.)溶于甲醇(5 mL), 室温搅拌 5min, 加入氰基硼氢化钠(48 mg, 0.77 mmol, 1.0 eq.), 室温反应 5min。TLC 监测反应完全, 反应液减压浓缩, 粗品用水(15 mL)分散, DCM(20 mL×2)萃取, 有机相干燥, 浓缩, 经制备薄层色谱纯化(MeOH:DCM=1:8)得产物(120 mg, 产率: 46.0%)。

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.61 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.42-7.40 (d, 1H), 7.00-6.98 (d, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.00 (s, 1H), 2.51 (s, 6H), 1.91-1.83 (d, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.49 (s, 1H).

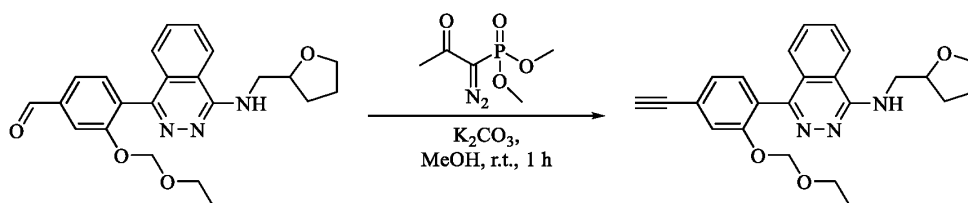
分子式: C₁₈H₂₁N₅O₂

精确分子量: 339.17

LC-MS(Pos, *m/z*)=340.19 [M+H]⁺.

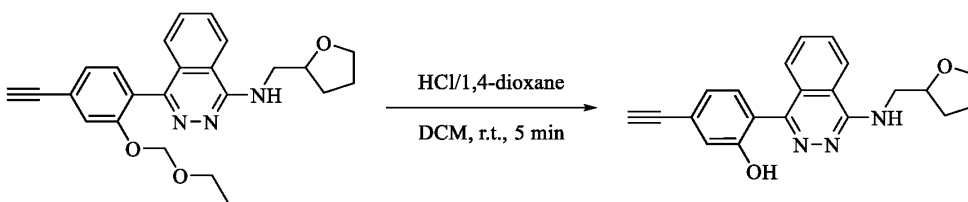
将 4-氯-*N*-(四氢呋喃-2-基)甲基酞嗪-1-胺(500 mg, 1.89 mmol, 1.0 eq)溶于 1,4-二氧六环(5 mL)中, 向其中加入 3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-三甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(753 mg, 2.46 mmol, 1.3 eq)、碳酸氢钠(318 mg, 3.78 mmol, 2.0 eq)、PdCl₂(dppf)(69 mg, 0.095 mmol, 0.05 eq)和水(1 mL), 氮气置换, 升温至 100°C 反应 4 h, TLC 检测反应完毕。反应液经硅藻土过滤, 滤饼用二氯甲烷(20 mL)洗涤, 滤液用无水硫酸镁干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=2:1~乙酸乙酯)得产物(377 mg, 两步产率: 52.4 %)。

步骤 3: 中间体 4-(2-乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基-*N*-(四氢呋喃-2-基)甲基酞嗪-1-胺的合成



将 3-(乙氧基甲氧基)-4-(4-(((四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)酞嗪-1-基)苯甲醛(377 mg, 0.925 mmol, 1.0 eq)溶于甲醇(4 mL)中, 向其中依次加入碳酸钾(256 mg, 1.85 mmol, 2.0 eq)和(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(267 mg, 1.388 mmol, 1.5 eq), 25°C 反应 1 h, TLC 检测反应完全。反应液浓缩, 加入水(10 mL), 二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸镁干燥, 浓缩, 粗品直接投入下一步。

步骤 4: 化合物 5-乙炔基-2-(4-(((四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)酞嗪-1-基)苯酚的合成

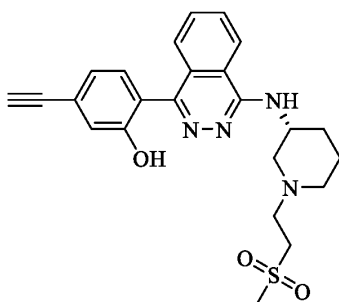


将 4-(2-乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基-*N*-(四氢呋喃-2-基)甲基酞嗪-1-胺(粗品, 0.925 mmol, 1.0 eq)溶于二氯甲烷(2 mL)中, 将其滴入到氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(2 mL, 4 mol/L)中, 25°C 反应 5 min, TLC 检测反应完全。将反应液缓慢倒入饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL)中, 二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩, 粗品先经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=20:1), 再用乙酸乙酯(2 mL)打浆, 干燥, 得产物(101 mg, 产率: 31.7 %)。

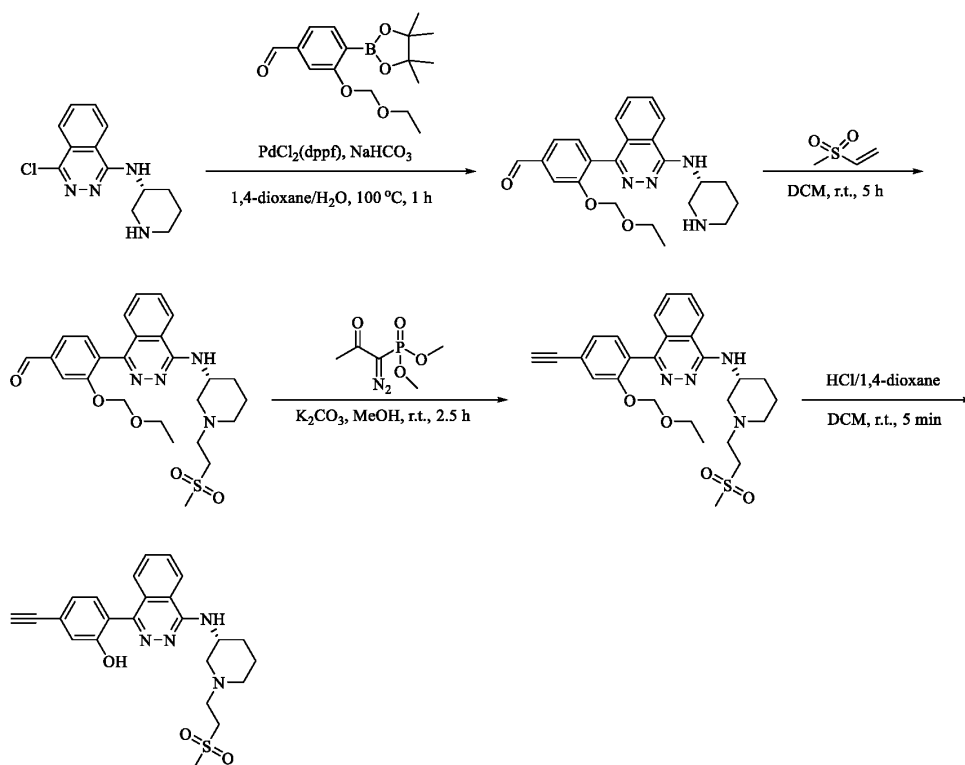
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 9.97 (s, 1H), 8.37-8.35 (d, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.63-7.60 (t, 1H), 7.49-7.47 (d, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.08-7.06 (m, 2H), 4.31-4.24 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 3H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 1H).

分子式: C₂₁H₁₉N₃O₂ 精确分子量: 345.15 LC-MS(*m/z*): 346.06 [M+H]⁺

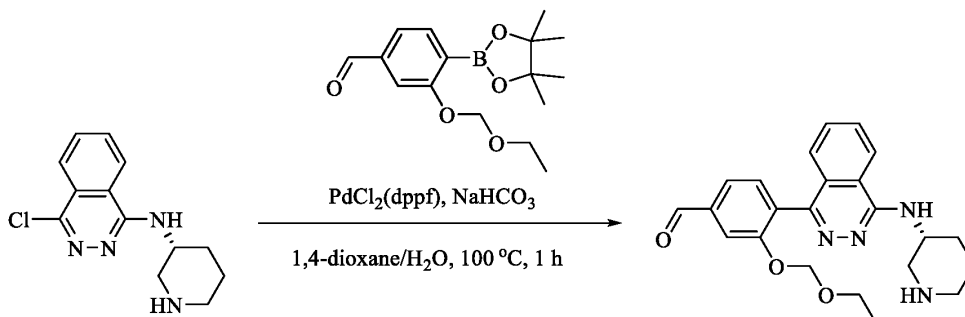
实施例 40: 化合物(R)-5-乙炔基-2-(4-(((1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-3-基)氨基)酞嗪-1-基)苯酚的合成 (化合物 62)



步骤:

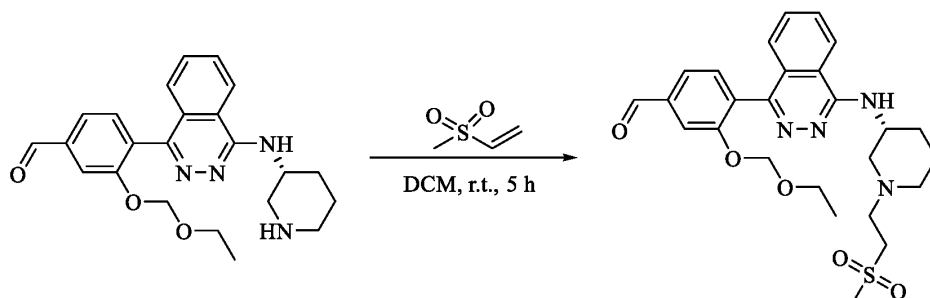


步骤 1: 中间体(R)-3-(乙氧基甲氧基)-4-(4-(哌啶-3-基氨基)喹啉-1-基)苯甲醛的合成



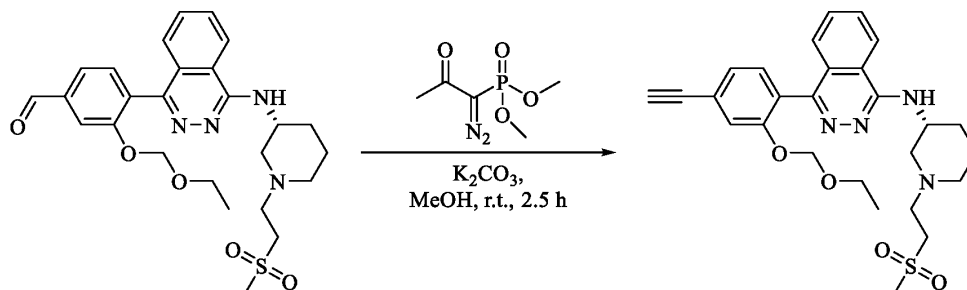
将(R)-6-氯-5-甲基-N-(哌啶-3-基)喹啉-3-胺(500 mg, 1.9 mmol, 1.0 eq)溶于1,4-二氧六环(4 mL)中, 向其中加入3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(873 mg, 2.85 mmol, 1.5 eq)、碳酸氢钠(319 mg, 3.8 mmol, 2.0 eq)、PdCl₂(dppf)(139 mg, 0.19 mmol, 0.1 eq)和水(1 mL), 氮气置换, 升温至100°C反应1 h, TLC检测反应完毕。反应液经硅藻土过滤, 依次用二氯甲烷(10 mL)和水(5 mL)洗涤滤饼, 分液, 有机相干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=50:1~7:1)得产物(560 mg, 产率: 72.5%)。

步骤 2: 中间体(R)-3-(乙氧基甲氧基)-4-(4-((1-(2-(甲磺酰基)乙基)哌啶-3-基氨基)喹啉-1-基)苯甲醛的合成



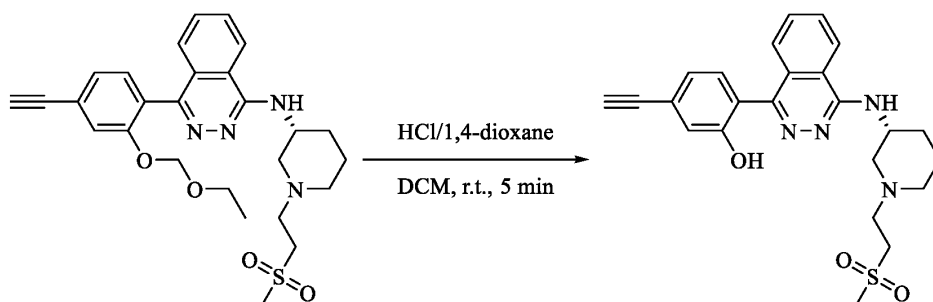
将(R)-3-(乙氧基甲氧基)-4-(4-(哌啶-3-基氨基)酞嗪-1-基)苯甲醛(200 mg, 0.492 mmol, 1.0 eq)溶于二氯甲烷(2 mL)中, 向其中加入甲基乙烯砷(52 mg, 0.492 mmol, 1.0 eq), 25°C反应 5 h, TLC 检测反应完全。反应液浓缩, 直接投入下一步。

步骤 3: 中间体(R)-4-(2-乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-N-(1-(2-甲基磺酰基)乙基)哌啶-3-基)酞嗪-1-胺的合成



将(R)-3-(乙氧基甲氧基)-4-(4-((1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-3-氨基)酞嗪-1-基)苯甲醛(粗品, 0.492 mmol, 1.0 eq)溶于甲醇(2 mL)中, 向其中依次加入碳酸钾(136 mg, 0.984 mmol, 2.0 eq)和(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(142 mg, 0.738 mmol, 1.5 eq), 25°C反应 2.5h, TLC 检测反应完全。反应液浓缩, 加入水(5 mL), 二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸镁干燥, 浓缩, 粗品直接投入下一步。

步骤 4: 化合物(R)-5-乙炔基-2-(4-((1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-3-氨基)酞嗪-1-基)苯酚的合成

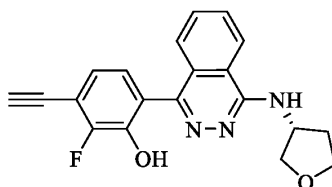


将(R)-4-(2-乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-N-(1-(2-甲基磺酰基)乙基)哌啶-3-基)酞嗪-1-胺(粗品, 0.492 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL)中, 将其滴入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(2 mL, 4 mol/L)中, 25°C反应 5 min, LC-MS 检测反应完全。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液(15 mL)中, 二氯甲烷:甲醇=20:1(20 mL×3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸镁干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=100:1~50:1)得产物(112 mg, 三步产率: 50.7 %).

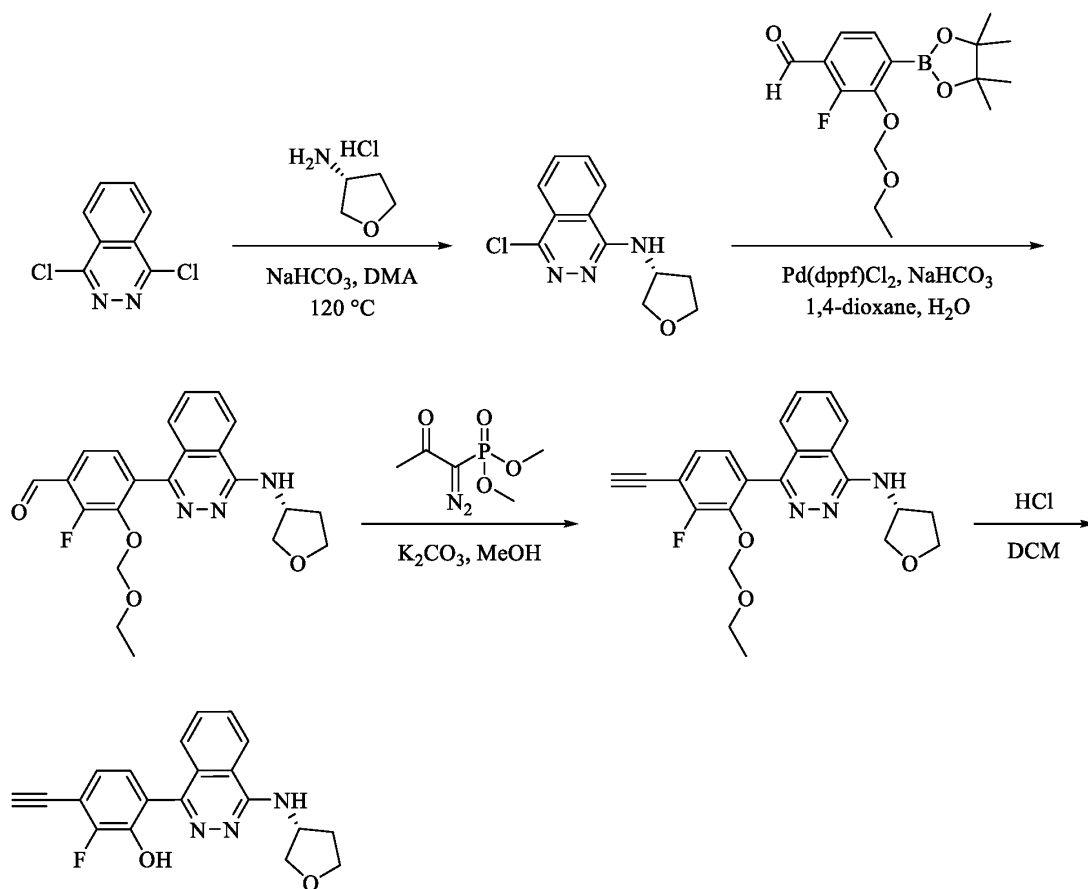
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10.00 (s, 1H), 8.39-8.37 (d, 1H), 7.89-7.83 (m, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.49-7.47 (d, 1H), 7.31-7.29 (d, 1H), 7.11-7.06 (m, 3H), 4.43-4.42 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.35-3.28 (m, 2H), 3.18-3.16 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.85-2.77 (m, 3H), 2.14-2.09 (m, 2H), 2.00-1.98 (m, 1H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.61-1.53 (m, 2H).

分子式: $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ 精确分子量: 450.17 LC-MS(m/z): 451.12 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

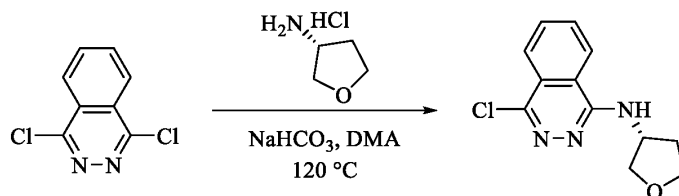
实施例 41: 化合物 (R)-3-乙炔基-2-氟-6-(4-((四氢呋喃-3-基)氨基)酞嗪-1-基)苯酚的合成 (化合物 46)



步骤:

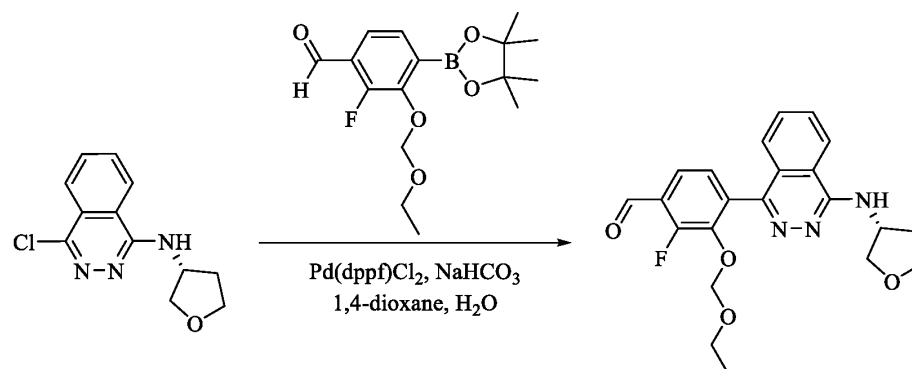


步骤 1: 中间体(R)-4-氯-N-(四氢呋喃-3-基)酞嗪-1-胺的合成

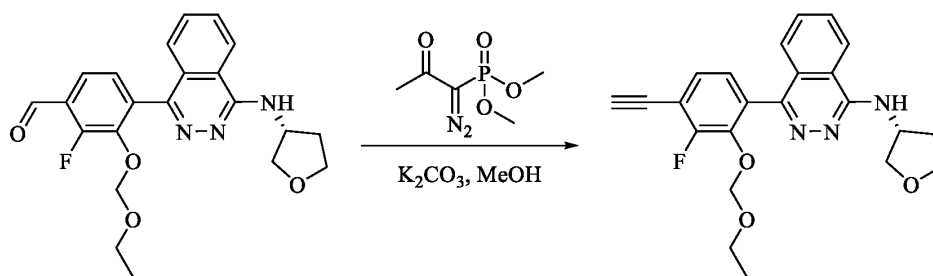


将 1,4-二氯酞嗪(1 g, 5.02 mmol, 1.0 eq)溶于二甲基乙酰胺(10 mL)中,加入(R)-四氢呋喃-3-胺盐酸盐(683 mg, 5.53 mmol, 1.1 eq)和碳酸氢钠(924 mg, 11.04 mmol, 2.2 eq), 120°C下搅拌 3h, TLC 检测反应完全。反应液加水(50 mL)和二氯甲烷(25 mL), 分液, 水相用二氯甲烷(25 mL)萃取, 有机相合并, 依次用水(15 mL×2)和饱和食盐水(15 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=40:1~20:1)纯化得产物(1.25 g, 产率: 99.7%)。

步骤 2: 中间体(R)-3-(乙氧基甲氧基)-2-氟-4-(4-((R)-4-氯-1H-苯并三唑-1-基)氨基)酞嗪-1-基)苯甲醛的合成

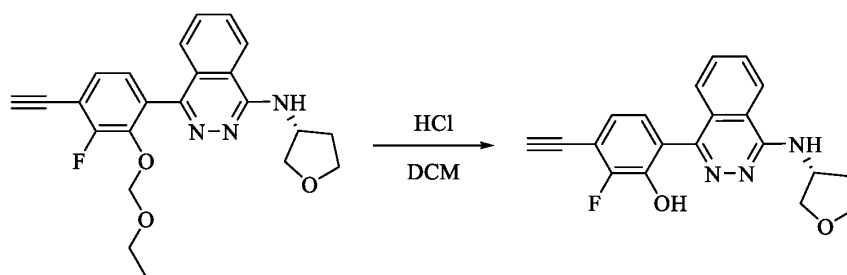


将上步所得(R)-4-氯-N-(四氢呋喃-3-基)酞嗪-1-胺(400 mg, 1.60 mmol, 1.0 eq)溶于 1,4-二氧六环(4 mL)和水(2 mL)中, 依次加入 3-(乙氧基甲氧基)-2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(675 mg, 2.08 mmol, 1.3 eq)、碳酸氢钠(269 mg, 3.20 mmol, 2.0 eq)和 Pd(dppf)Cl₂(117 mg, 0.16 mmol, 0.1 eq), 氮气保护下, 90°C搅拌 2h。LC-MS 检测反应完全。反应液浓缩, 加水(5 mL), 二氯甲烷(5 mL×3)萃取, 有机相干燥, 抽滤, 滤液浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=50:1~20:1)纯化得产物(420 mg, 产率: 63.8%)。步骤 3: 中间体(R)-4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基-3-氟苯基)-N-(四氢呋喃-3-基)酞嗪-1-胺的合成



将(R)-3-(乙氧基甲氧基)-2-氟-4-(4-((4-(3-chloro-2-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl)pyridin-3-yl)amino)phenyl)phenol(400 mg, 0.97 mmol, 1.0 eq)溶于甲醇(5 mL)中, 依次加入(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(224 mg, 1.17 mmol, 1.2 eq)和碳酸钾(251 mg, 1.82 mmol, 2.0 eq), 室温搅拌 1h。LC-MS 检测反应完全。反应液浓缩, 加水(5 mL), 二氯甲烷(5 mL×3)萃取, 有机相干燥, 浓缩得粗品(550 mg)。

步骤 4: 化合物(R)-3-乙炔基-2-氟-6-(4-((4-(3-chloro-2-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl)pyridin-3-yl)amino)phenyl)phenol的合成



将上步所得(R)-4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基-3-氟苯基)-N-(四氢呋喃-3-基)酞嗪-1-胺粗品(550 mg)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 加入 4 mol/L 的氯化氢/1,4-二氧六环溶液(1.25 mL), 室温下搅拌 30min, LC-MS 检测反应完全。反应液倒入水中, 用碳酸氢钠调节 pH 值至 8 左右, 分液, 水相用二氯甲烷(5 mL×2)萃取, 有机相干燥, 抽滤, 浓缩, 粗品经制备薄层色谱纯化得产物(130 mg, 两步产率: 38.3%)。

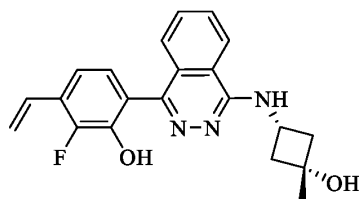
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.23 (s, 1H), 8.45 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.15-7.06 (m, 2H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 2H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 1H)。

分子式: C₂₀H₁₆FN₃O₂

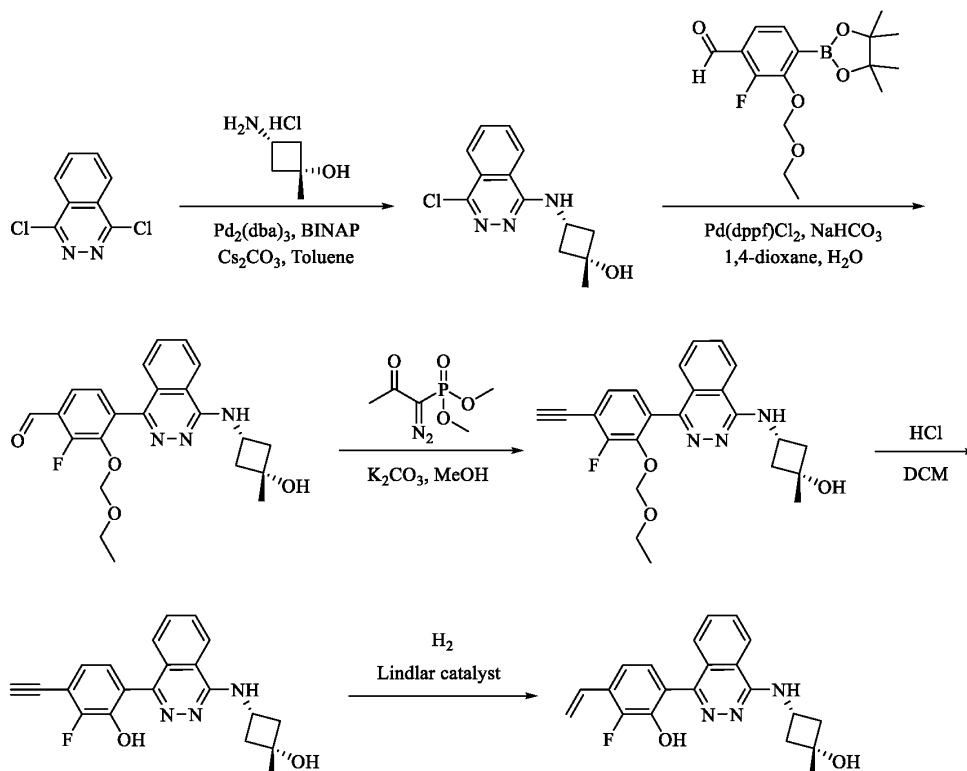
精确分子量: 349.12

LC-MS(*m/z*): 350.03 [M+H]⁺

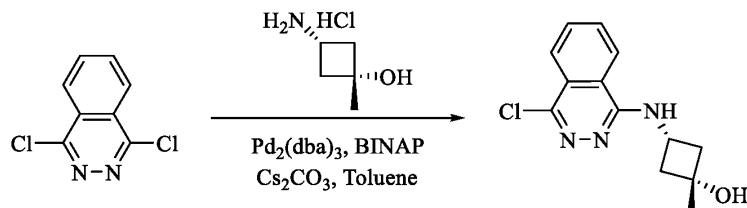
实施例 42: 化合物 2-氟-6-(4-(((顺式)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)酞嗪-1-基)-3-乙烯基苯酚的合成 (化合物 171)



步骤:

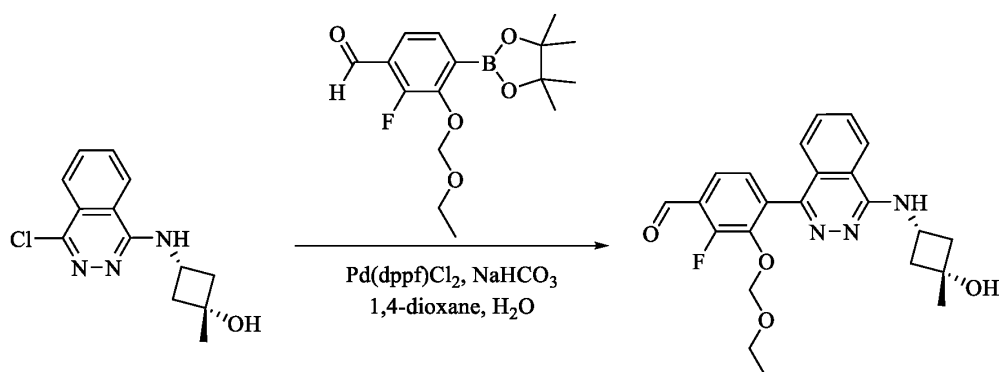


步骤 1: 中间体(顺式)-3-((4-氯酞嗪-1-基)氨基)-1-甲基环丁烷-1-醇的合成



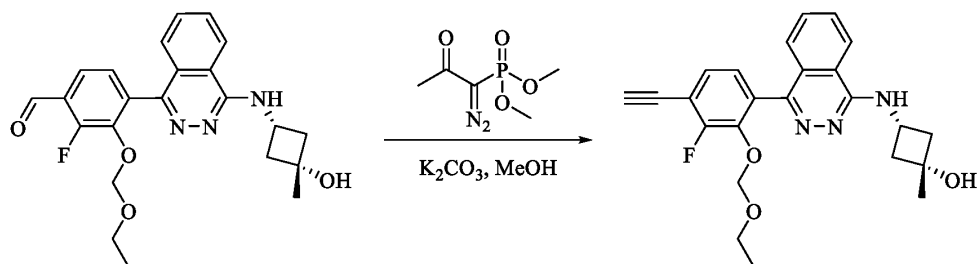
将 1,4-二氯酞嗪(2 g, 10.04 mmol, 1.0 eq)溶于 1,4-二氧六环(40 mL)中, 依次加入(顺式)-3-氨基-1-甲基环丁烷-1-醇盐酸盐(683 mg, 5.53 mmol, 1.1 eq)、BINAP(1.25 g, 2.01 mmol, 0.2 eq)、Pd₂(dba)₃(915 mg, 1.00 mmol, 0.1 eq)和碳酸铯(9.78 g, 30.12 mmol, 3.0 eq), 氮气保护下, 90℃搅拌过夜, TLC 检测反应完全。硅藻土抽滤, 滤液浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=50:1~10:1)纯化得产物(1.50 g, 产率: 56.9%)。

步骤 2: 中间体 3-(乙氧基甲氧基)-2-氟-4-(4-(((顺式)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)酞嗪-1-基)苯甲醛的合成



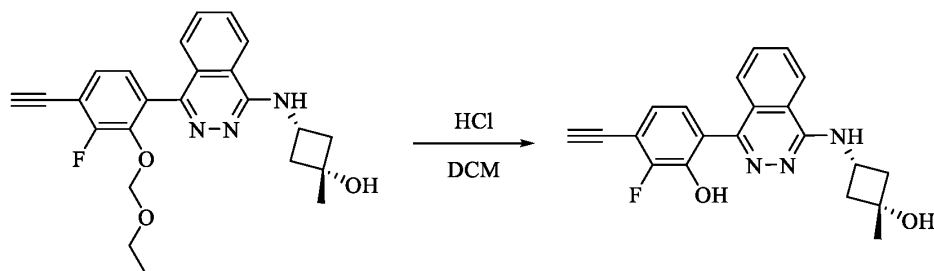
将上步所得(顺式)-3-((4-氯喹啉-1-基)氨基)-1-甲基环丁烷-1-醇(600 mg, 2.28 mmol, 1.0 eq)溶于 1,4-二氧六环(6 mL)和水(2 mL)中,依次加入 3-(乙氧基甲氧基)-2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(958 mg, 2.96 mmol, 1.3 eq)、碳酸氢钠(383 mg, 4.56 mmol, 2.0 eq)和 Pd(dppf)Cl₂(167 mg, 0.23 mmol, 0.1 eq),氮气保护下,90°C搅拌 2h。LC-MS 检测反应完全。反应液浓缩,加水(5 mL),二氯甲烷(5 mL×3)萃取,有机相干燥,抽滤,滤液浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=50:1~20:1)纯化得产物(700 mg, 产率: 72.2%)。

步骤 3: 中间体(顺式)-3-((4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基-3-氟苯基)喹啉-1-基)氨基)-1-甲基环丁烷-1-醇的合成



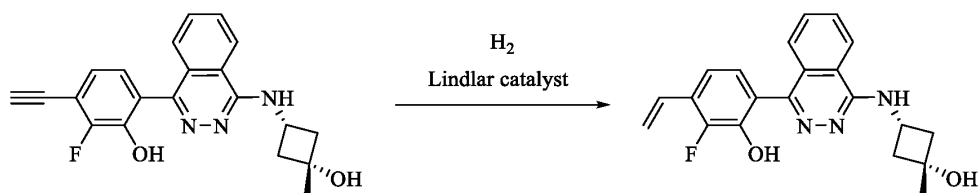
将 3-(乙氧基甲氧基)-2-氟-4-(((顺式)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)喹啉-1-基)苯甲醛(500 mg, 1.18 mmol, 1.0 eq)溶于甲醇(5 mL)中,依次加入(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(271 mg, 1.41 mmol, 1.2 eq)和碳酸钾(326 mg, 2.36 mmol, 2.0 eq),室温搅拌 2h。LC-MS 检测反应完全。反应液浓缩,加水(5 mL),二氯甲烷(5 mL×3)萃取,有机相干燥,浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=20:1)纯化得产物(300 mg, 产率: 60.3%)。

步骤 4: 中间体 3-乙炔基-2-氟-6-(4-(((顺式)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)喹啉-1-基)苯酚的合成



将上步所得(顺式)-3-((4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基-3-氟苯基)喹啉-1-基)氨基)-1-甲基环丁烷-1-醇(300 mg, 0.71 mmol, 1.0 eq)溶于二氯甲烷(3 mL)中,加入 4 mol/L 的氯化氢/1,4-二氧六环溶液(0.9 mL),室温下搅拌 30min, LC-MS 检测反应完全。反应液倒入水中,用碳酸氢钠调节 pH 值至 8 左右,分液,水相用二氯甲烷(5 mL×2)萃取,有机相干燥,抽滤,浓缩,粗品经制备薄层色谱纯化得产物(220 mg, 产率: 85.3%)。

步骤 5: 化合物 2-氟-6-(4-(((顺式)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)喹啉-1-基)-3-乙炔基苯酚的合成

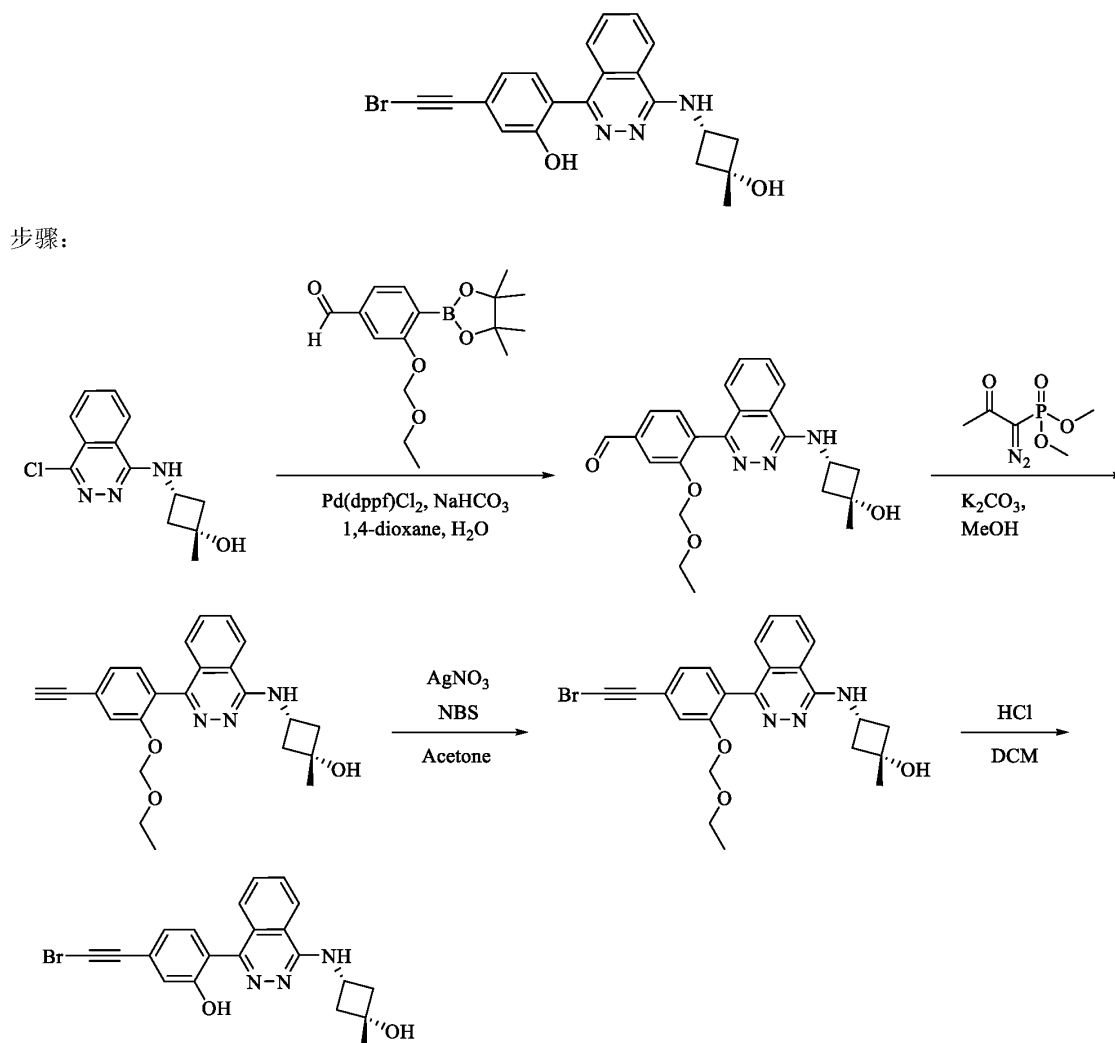


将上步所得 3-乙炔基-2-氟-6-(4-((顺式)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)苯酚(120 mg, 0.33 mmol, 1.0 eq)溶于甲醇(4 mL)中, 加入 Lindlar 催化剂 (12 mg, 12wt%), 室温下搅拌 1h 后, LC-MS 检测有大量原料剩余, 补加 Lindlar 催化剂 (12 mg, 12wt%), 反应过夜, LC-MS 检测反应完全。硅藻土抽滤, 滤液浓缩, 粗品经制备薄层色谱纯化得产物(25 mg, 产率: 20.7%)。

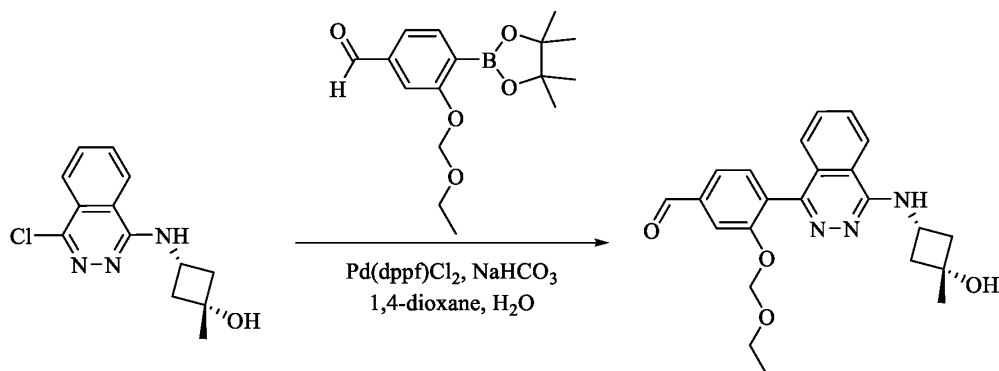
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.03 (s, 1H), 8.45 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.68-7.67 (m, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.15-7.13 (m, 1H), 6.96-6.89 (m, 1H), 6.01-5.96 (m, 1H), 5.51-5.48 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.30-4.21 (m, 1H), 2.49-2.46 (m, 2H), 2.22-2.17 (m, 2H), 1.35 (s, 3H)。

分子式: C₂₁H₂₀FN₃O₂ 精确分子量: 365.15 LC-MS(*m/z*): 366.10 [M+H]⁺

实施例 43: 化合物 5-(溴乙炔基)-2-(4-((顺式)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)苯酚的合成(化合物 111)

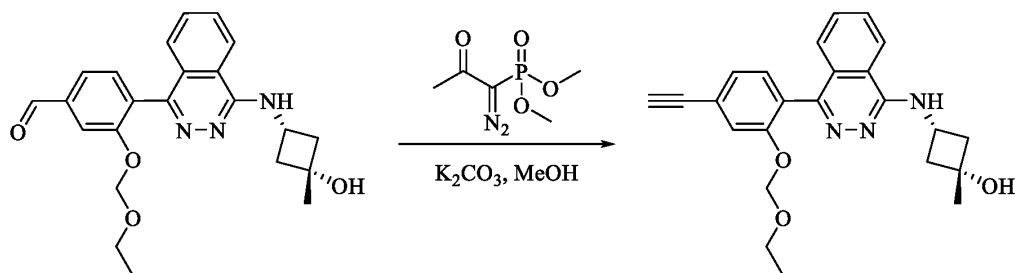


步骤 1: 中间体 3-(乙氧基甲氧基)-4-(4-((顺式)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)苯甲酸的合成



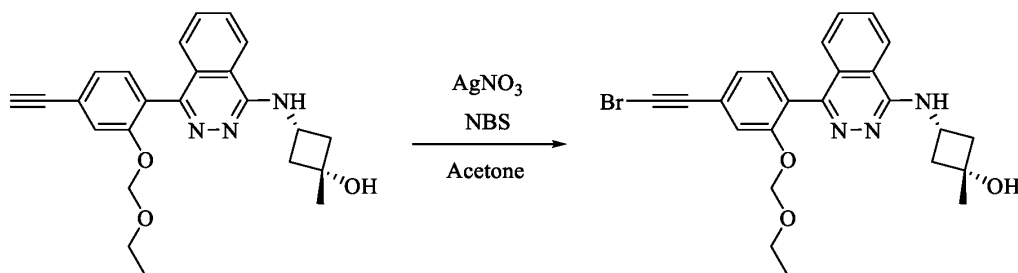
将 (顺式)-3-((4-氯酞嗪-1-基)氨基)-1-甲基环丁烷-1-醇(486 mg, 1.85 mmol, 1.0 eq)溶于 1,4-二氧六环(5 mL)和水(2 mL)中, 依次加入 3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(849 mg, 2.78 mmol, 1.5 eq)、碳酸氢钠(311 mg, 3.70 mmol, 2.0 eq)和 Pd(dppf)Cl₂(135 mg, 0.19 mmol, 0.1 eq), 氮气保护下, 90°C搅拌 2h。LC-MS 检测反应完全。反应液浓缩, 加水(5 mL), 用二氯甲烷(5 mL×3)萃取, 有机相干燥, 抽滤, 滤液浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=50:1~20:1)纯化得产物(450 mg, 产率: 60.0%)。

步骤 2: 中间体(顺式)-3-((4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)酞嗪-1-基)氨基)-1-甲基环丁烷-1-醇的合成



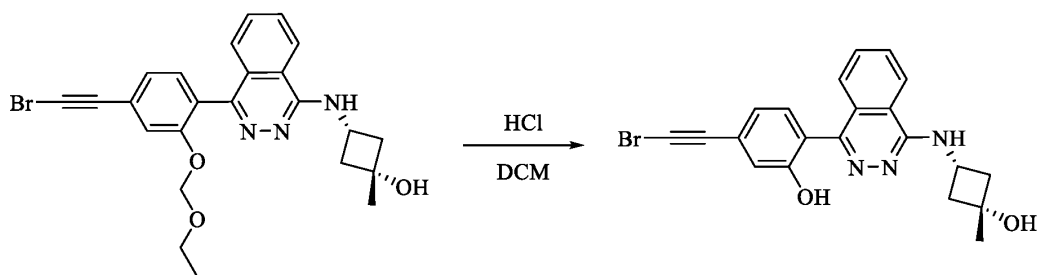
将 3-(乙氧基甲氧基)-4-((顺式)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)酞嗪-1-基)苯甲醛(450 mg, 1.10 mmol, 1.0 eq)溶于甲醇(5 mL)中, 依次加入(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(254 mg, 1.33 mmol, 1.2 eq)和碳酸钾(304 mg, 2.20 mmol, 2.0 eq), 室温搅拌 1h。LC-MS 检测反应完全。反应液浓缩, 加水(5 mL), 二氯甲烷(5 mL×3)萃取, 有机相干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=20:1)纯化得产物(430 mg, 产率: 96.8%)。

步骤 3: 中间体(顺式)-3-((4-(4-(溴乙炔基)-2-(乙氧基甲氧基)苯基)酞嗪-1-基)氨基)-1-甲基环丁烷-1-醇的合成



将上步所得(顺式)-3-((4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)酞嗪-1-基)氨基)-1-甲基环丁烷-1-醇(300 mg, 0.74 mmol, 1.0 eq)溶于丙酮(6 mL)中, 加入 NBS(158 mg, 0.89 mmol, 1.2 eq)和硝酸银(13 mg, 0.074 mmol, 0.1 eq), 室温下搅拌过夜, LC-MS 检测反应完全。反应液浓缩, 加水(5 mL), 二氯甲烷(5 mL×3)萃取, 有机相干燥, 浓缩得产物(350 mg 粗品)。

步骤 4: 化合物 5-(溴乙炔基)-2-(4-((顺式)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)酞嗪-1-基)苯酚的合成

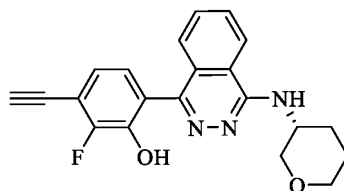


将上步所得(顺式)-3-((4-(4-(溴乙炔基)-2-(乙氧基甲氧基)苯基)酞嗪-1-基)氨基)-1-甲基环丁烷-1-醇(350 mg 粗品)溶于二氯甲烷(6 mL)中,加入 4 mol/L 的氯化氢/1,4-二氧六环溶液(0.9 mL),室温下搅拌 30min, LC-MS 检测反应完全。反应液倒入水中,用碳酸氢钠调节 pH 值至 8 左右,分液,水相用二氯甲烷(5 mL×2)萃取,有机相干燥,抽滤,浓缩,粗品经制备薄层色谱纯化得产物(30 mg, 两步产率: 28.3%)。

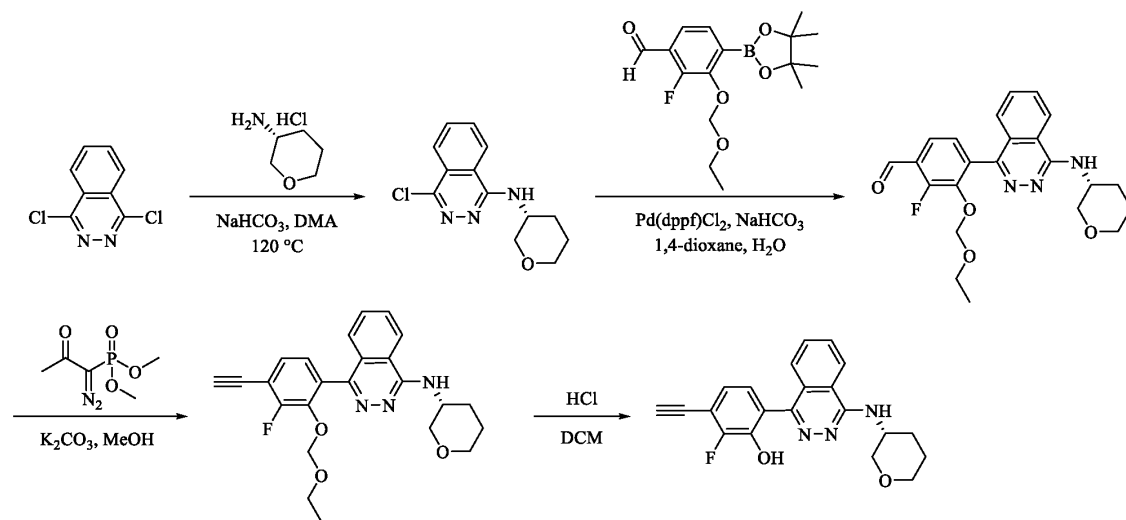
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 9.90 (s, 1H), 8.42 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.87-7.76 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (m, d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.08-7.06 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 2.48-2.47 (m, 2H), 2.21-2.16 (m, 2H), 1.35 (s, 3H)。

分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_2$ 精确分子量: 423.06 LC-MS(m/z): 423.98, 425.98 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

实施例 44: 化合物(R)-3-乙炔基-2-氟-6-(4-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)酞嗪-1-基)苯酚的合成(化合物 45)



步骤:

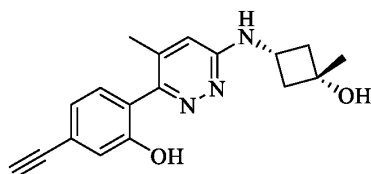


该化合物的合成参考前述实施例步骤进行制备。

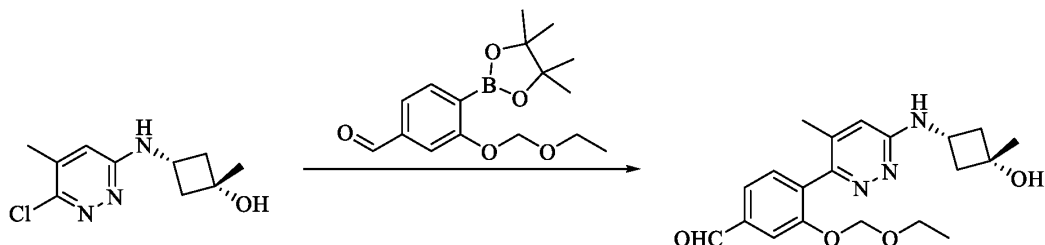
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 10.16 (s, 1H), 8.43 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.90-7.79 (m, 2H), 7.50 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.23-7.10 (m, 3H), 4.57 (s, 1H), 4.45-4.41 (m, 1H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.39-3.24 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.80-1.66 (m, 3H)。

分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2$ 精确分子量: 363.14 LC-MS(m/z): 364.09 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

实施例 45: 5-乙炔基-2-(6-(((顺式)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)-4-甲基吡嗪-3-基)苯酚的合成(化合物 55)

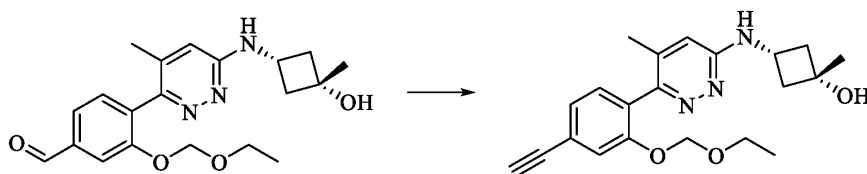


步骤 1: 3-(乙氧基甲氧基)-4-(6-(((顺式)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)-4-甲基哒嗪-3-基)苯甲醛的合成



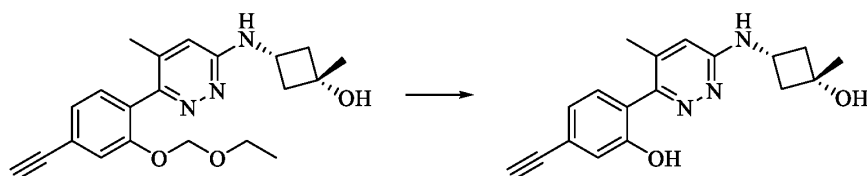
将(顺式)-3-((6-氯-5-甲基哒嗪-3-基)氨基)-1-甲基环丁烷-1-醇 (266.0 mg, 1.16 mmol, 1.0 eq.)、3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(536.4 mg, 1.75 mmol, 1.5 eq.)、碳酸氢钠(196.2 mg, 2.33 mmol, 2.0 eq.)和 Pd(dppf)Cl₂(42.7 mg, 0.05 mmol, 0.05 eq.)加入到 1,4-二氧六环(12.0 mL)和水(4.0 mL)的混合溶液中, 氮气保护下, 110°C 反应 3 小时, TLC 监测反应完全。加水(50.0 mL), 乙酸乙酯(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=80:1~20:1)得产物(300.0 mg, 产率: 69.2%)。

步骤 2: (顺式)-3-((6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5-甲基哒嗪-3-基)氨基)-1-甲基环丁烷-1-醇的合成



将 3-(乙氧基甲氧基)-4-(6-(((顺式)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)-4-甲基哒嗪-3-基)苯甲醛(300.0 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.)、(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(232.7 mg, 1.21 mmol, 1.5 eq.)和无水碳酸钾(223.2 mg, 1.60 mmol, 2.0 eq.)加入到甲醇(15.0 mL)中, 室温反应 2 小时, TLC 监测反应完全。减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=60:1~20:1)得产物 (270.0 mg, 产率: 91.0%)。

步骤 3: 5-乙炔基-2-(6-(((顺式)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)-4-甲基哒嗪-3-基)苯酚的合成



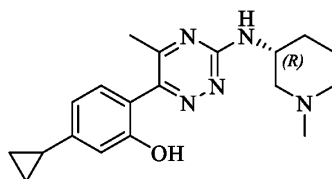
将(顺式)-3-((6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5-甲基哒嗪-3-基)氨基)-1-甲基环丁烷-1-醇(270.0 mg, 0.73 mmol, 1.0 eq.)加入到二氯甲烷(2.0 mL)中, 滴加氯化氢-1,4-二氧六环溶液(4.0 mol/L, 4.0 mL), 室温反应 1 小时, TLC 监测反应完全。用饱和碳酸钠水溶液调节 pH=8-9, 二氯甲烷(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=50:1~20:1)得产物 (150.0 mg, 产率: 66.0%)

¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.09 (s, 1H), 7.18-7.16 (d, *J*=8 Hz, 1H), 6.99 (s, 3H), 6.61 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.93-3.88 (m, 1H), 2.43-2.39 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.97-1.92 (m, 2H), 1.29 (s, 3H).

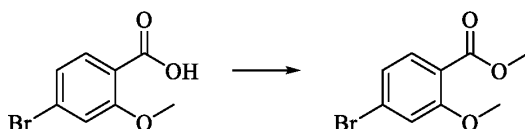
分子式: C₁₈H₁₉N₃O₂ 分子量: 309.15

LC-MS(Pos, *m/z*)=310.11[M+H]⁺.

实施例 46: (R)-5-环丙基-2-(5-甲基-3-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)苯酚的合成(化合物 192)

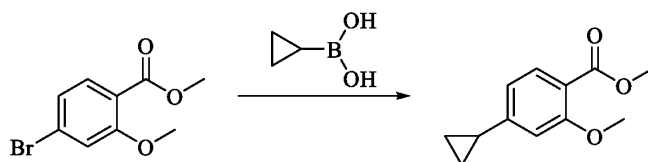


步骤 1: 4-溴-2-甲氧基苯甲酸甲酯的合成



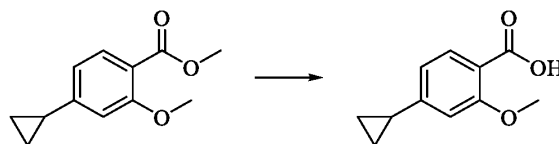
将 4-溴-2-甲氧基苯甲酸(15.0 g, 64.92 mmol, 1.0 eq.)、碘甲烷(11.97 g, 84.40 mmol, 1.3 eq.)和无水碳酸钾(11.60 g, 84.40 mmol, 1.3 eq.)加入到乙腈(50.0 mL)和 *N,N*-二甲基甲酰胺(50.0 mL)的混合溶液中, 室温反应 12 小时, TLC 监测反应完全。加水(150.0 mL), 乙酸乙酯(200.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(硅胶规格:100-200 目, 庚烷:乙酸乙酯=20:1)得产物(15.0 g, 产率: 94.3%)。

步骤 2: 4-环丙基-2-甲氧基苯甲酸甲酯的合成



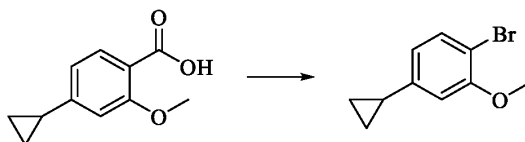
将 4-溴-2-甲氧基苯甲酸甲酯(6.0 g, 24.48 mmol, 1.0 eq.)、环丙基硼酸(4.2 g, 48.96 mmol, 2.0 eq.)、磷酸钾(15.6 g, 73.44 mmol, 3.0 eq.)、醋酸钯(1.0 g, 4.89 mmol, 0.2 eq.)和三环己基膦(2.7 g, 9.79 mmol, 0.4 eq.)加入到 1,4-二氧六环(30.0 mL)和水(6.0 mL)的混合溶液中, 氮气保护下, 100°C 反应 12 小时, TLC 监测反应完全, 加水(50.0 mL), 乙酸乙酯(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(庚烷:乙酸乙酯=100:1~40:1)得产物(4.4 g, 产率: 80.0%)。

步骤 3: 4-环丙基-2-甲氧基苯甲酸的合成



将 4-环丙基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(4.4 g, 21.33 mmol, 1.0 eq.)加入到甲醇(20.0 mL)中, 滴加氢氧化锂一水合物(4.4 g, 106.67 mmol, 5.0 eq.)的水溶液(10.0 mL), 室温反应 12 小时, TLC 监测反应完全, 滴加盐酸(2.0 mol/L)调节 pH=2-3, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼干燥得产物(3.8 g, 产率: 92.6%)。

步骤 4: 1-溴-4-环丙基-2-甲氧基苯的合成



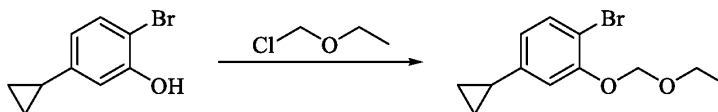
将 4-环丙基-2-甲氧基苯甲酸(3.8 g, 19.77 mmol, 1.0 eq.)、磷酸钾(4.2 g, 19.77 mmol, 1.0 eq.)、四丁基溴化铵(9.53 g, 19.77 mmol, 1.0 eq.)加入到乙腈(40.0 mL)中, 100°C 反应 2 小时, TLC 监测反应完全。加水(50.0 mL), 乙酸乙酯(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(庚烷:乙酸乙酯=200:1)得产物 (3.5 g, 产率: 78.1%)。

步骤 5: 2-溴-5-环丙基苯酚的合成



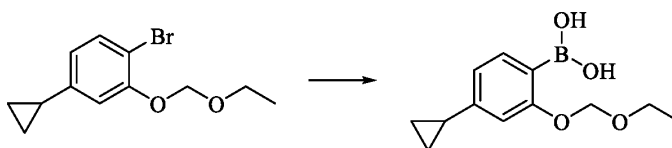
将 1-溴-4-环丙基-2-甲氧基苯(3.5 g, 15.41 mmol, 1.0 eq.)加入到二氯甲烷(20.0 mL)中, 冰水浴下滴加三溴化硼(11.5g, 46.23 mmol, 3.0 eq.), 升至室温反应 1 小时, TLC 监测反应完全, 冰浴下用甲醇(10.0 mL)淬灭, 减压浓缩, 加入二氯甲烷(100.0 mL), 用水(50.0 mL)反萃, 水相用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH=7-8, 二氯甲烷(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(庚烷:乙酸乙酯=10:1)得产物(2.6 g, 产率: 79.2%)。

步骤 6: 1-溴-4-环丙基-2-(乙氧基甲氧基)苯的合成



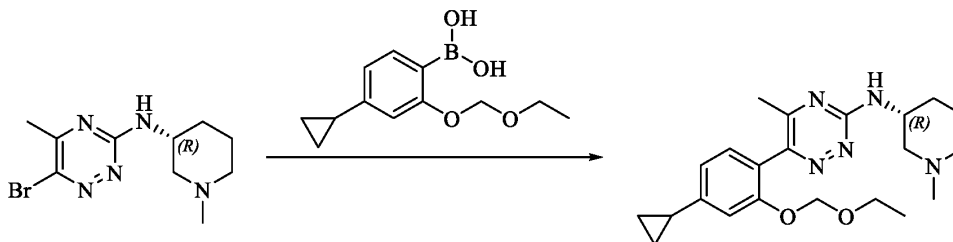
将 2-溴-5-环丙基苯酚(2.1 g, 9.85 mmol, 1.0 eq.)加入干燥的四氢呋喃(20.0 mL)中, 氮气保护下降温至 0°C, 缓慢分批加入氢化钠(质量分数 60%, 591.3 mg, 14.78 mmol, 1.5 eq.), 反应 0.5 小时, 加入氯甲氧基乙烷(1.39 g, 14.78 mmol, 1.5 eq.), 升至室温反应 2 小时, TLC 监测反应完全。加水(20.0 mL), 乙酸乙酯(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(硅胶规格:100-200 目, 庚烷:乙酸乙酯=100:1)得产物(2.5 g, 产率: 96.1%)。

步骤 7: (4-环丙基-2-(乙氧基甲氧基)苯基)硼酸的合成



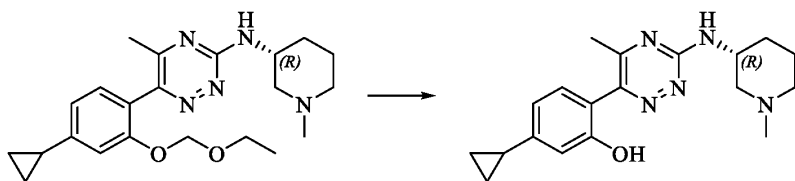
将 1-溴-4-环丙基-2-(乙氧基甲氧基)苯(2.5 g, 9.21 mmol, 1.0 eq.)加入到干燥四氢呋喃(20.0 mL)中, 氮气保护下降温至 -70°C, 缓慢滴加正丁基锂的正己烷溶液(2.5 mol/L, 5.5 mL, 13.82 mmol, 1.5 eq.), 反应 1 小时, 加入硼酸三异丙酯(2.25 g, 11.98 mmol, 1.3 eq.), 升至室温反应 3 小时, TLC 监测反应完全。加入饱和氯化铵水溶液(50.0 mL), 乙酸乙酯(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得产物(1.5 g, 产率: 69.1%)

步骤 8: (R)-6-(4-环丙基-2-(乙氧基甲氧基)苯基)-5-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)-1,2,4-三嗪-3-胺的合成



将(R)-6-溴-5-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)-1,2,4-三嗪-3-胺(311.0 mg, 1.08 mmol, 1.0 eq.)、(4-环丙基-2-(乙氧基甲氧基)苯基)硼酸(384.8 mg, 1.63 mmol, 1.5 eq.)、碳酸氢钠(182.4 mg, 2.17 mmol, 2.0 eq.)和 Pd(dppf)Cl₂(79.4 mg, 0.10 mmol, 0.1 eq.)加入到 1,4-二氧六环(10.0 mL)和水(5.0 mL)的混合溶液中, 氮气保护下, 110°C反应 2 小时, TLC 监测反应完全, 加水(50.0 mL), 乙酸乙酯(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=80:1~40:1)得产物(333.0 mg, 产率: 77.2%)。

步骤 9: (R)-5-环丙基-2-(5-甲基-3-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)苯酚的合成



将(R)-6-(4-环丙基-2-(乙氧基甲氧基)苯基)-5-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)-1,2,4-三嗪-3-胺(300.0 mg, 0.75 mmol, 1.0 eq.)加入到二氯甲烷(4.0 mL)中, 滴加氯化氢-1,4-二氧六环溶液(4.0 mol/L, 4.0 mL), 室温反应 1 小时, TLC 监测反应完全。用饱和碳酸钠水溶液调节 pH=8-9, 二氯甲烷(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备薄层色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)得产物 (200.0 mg, 产率: 78.1%)

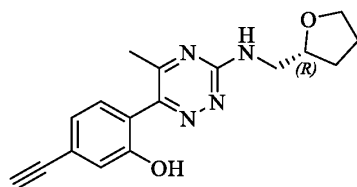
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.61 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.11-7.09 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.64-6.62 (m, 2H), 3.97 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.65-2.62 (m, 1H), 2.18-2.17 (m, 6H), 1.92-1.85 (m, 4H), 1.72-1.68 (m, 1H), 1.57-1.47 (m, 1H), 1.35-1.23 (m, 1H), 0.99-0.92 (m, 2H), 0.68-0.64 (m, 2H).

分子式: $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$

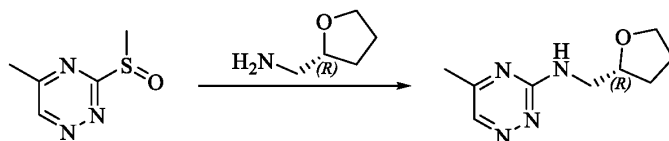
分子量: 339.21

LC-MS(Pos, m/z)=340.15[M+H] $^+$.

实施例 47: (R)-5-乙炔基-2-(5-甲基-3-(((四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)苯酚的合成(化合物 250)

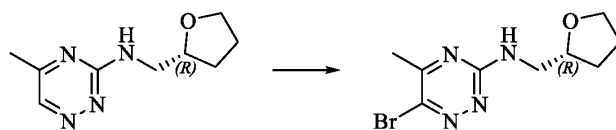


步骤 1: (R)-5-甲基-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1,2,4-三嗪-3-胺的合成



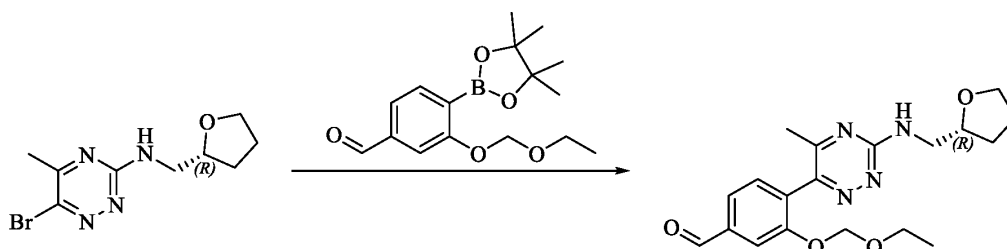
将 5-甲基-3-(甲基亚磺酰基)-1,2,4-三嗪(1.39 g, 8.85 mmol, 1.0 eq.)、(R)-((四氢呋喃-2-基)甲基)胺(1.34 g, 13.27 mmol, 1.5 eq.)和三乙胺(2.68 g, 26.55 mmol, 3.0 eq.)加入到 1,4-二氧六环(20.0 mL)中, 100°C 搅拌 1 小时, TLC 监测反应完全。减压浓缩, 加入饱和氯化铵水溶液(100.0 mL), 二氯甲烷(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=100:1~80:1)得产物(1.27 g, 产率: 73.8%)。

步骤 2: (R)-6-溴-5-甲基-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1,2,4-三嗪-3-胺的合成



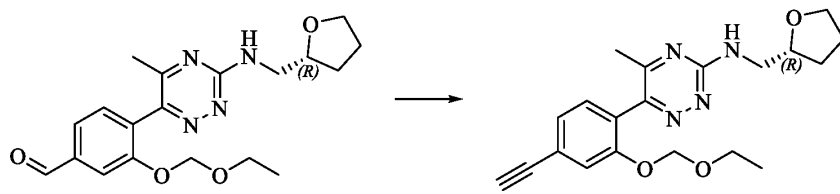
将(R)-5-甲基-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1,2,4-三嗪-3-胺(1.27 g, 6.53 mmol, 1.0 eq.)和 N-溴代琥珀酰亚胺(1.22 g, 6.86 mmol, 1.05 eq.)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(10.0 mL)中, 室温反应 2 小时, TLC 监测反应完全。加水(50.0 mL), 乙酸乙酯(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(庚烷:乙酸乙酯=10:1~6:1)得产物(520.0 mg, 产率: 29.1%)。

步骤 3: (R)-3-(乙氧基甲氧基)-4-(5-甲基-3-(((四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)苯甲醛的合成



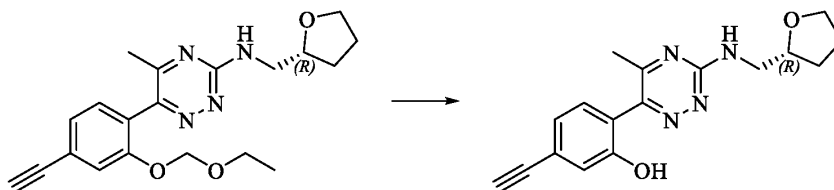
将(R)-6-溴-5-甲基-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1,2,4-三嗪-3-胺(520.0 mg, 1.90 mmol, 1.0 eq.)、3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(874.3 mg, 2.85 mmol, 1.5 eq.)、碳酸氢钠(319.7 mg, 3.80 mmol, 2.0 eq.)和 Pd(dppf)Cl₂(69.6 mg, 0.09 mmol, 0.05 eq.)加入到 1,4-二氧六环(10.0 mL)和水(5.0 mL)的混合溶液中, 氮气保护下, 110°C反应 3 小时, TLC 监测反应完全。加水(50.0 mL), 乙酸乙酯(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=100:1~80:1)得产物(630.0 mg, 产率: 88.9%)。

步骤 4: (R)-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5-甲基-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1,2,4-三嗪-3-胺的合成



将(R)-3-(乙氧基甲氧基)-4-(5-甲基-3-(((四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)苯甲醛(315.0 mg, 0.84 mmol, 1.0 eq.)、(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(243.7 mg, 1.26 mmol, 1.5 eq.)和无水碳酸钾(350.3 mg, 2.53 mmol, 3.0 eq.)加入到甲醇(10.0 mL)中, 室温反应 2 小时, TLC 监测反应完全。减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=100:1~80:1)得产物(290.0 mg, 产率: 93.2%)

步骤 5: (R)-5-乙炔基-2-(5-甲基-3-(((四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)苯酚的合成



将(R)-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5-甲基-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1,2,4-三嗪-3-胺(280.0 mg, 0.75 mmol, 1.0 eq.)加入到二氯甲烷(3.0 mL)中, 滴加氯化氢-1,4-二氧六环溶液(4.0 mol/L, 3.0 mL), 室温反应 1 小时, TLC 监测反应完全。用饱和碳酸钠水溶液调节 pH=8-9, 二氯甲烷(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备薄层色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=20:1)得产物(150.0 mg, 产率: 63.6%)。

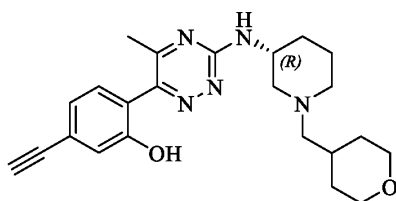
¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.11 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.27-7.25 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.98-1.75 (m, 3H), 1.66-1.58 (m, 1H).

分子式: C₁₇H₁₈N₄O₂

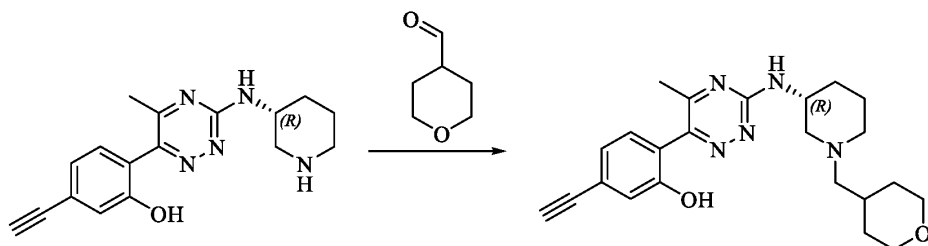
分子量: 310.14

LC-MS(Pos, *m/z*)=311.10[M+H]⁺.

实施例 48: (R)-5-乙炔基-2-(5-甲基-3-((1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)苯酚的合成(化合物 255)



步骤 1: (R)-5-乙炔基-2-(5-甲基-3-((1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)苯酚的合成



将(R)-5-乙炔基-2-(5-甲基-3-(哌啶-3-基氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)苯酚(211.7 mg, 0.68 mmol, 1.0 eq.)和甲醛水溶液(质量分数 37%, 117.1 mg, 1.02 mmol, 1.5 eq.)加入到甲醇(10.0 mL)中, 室温反应 0.5 小时, 加入氰基硼氢化钠(64.5 mg, 1.02 mmol, 1.5 eq.), 室温继续反应 1 小时, TLC 监测反应完全。加入饱和碳酸氢钠水溶液(50.0 mL), 搅拌 30 分钟, 二氯甲烷(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备薄层色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)得到产物 (80.0 mg, 产率: 28.7%)。

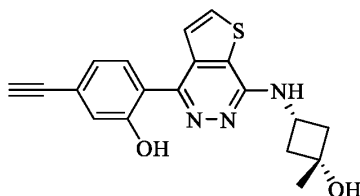
¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.11 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.27-7.25 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.04-7.01 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.29-3.23 (m, 3H), 2.94-2.92 (m, 1H), 2.70-2.68 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.15-2.13 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 5H), 1.61-1.47 (m, 4H), 1.40-1.33 (m, 1H).

分子式: C₂₃H₂₉N₅O₂

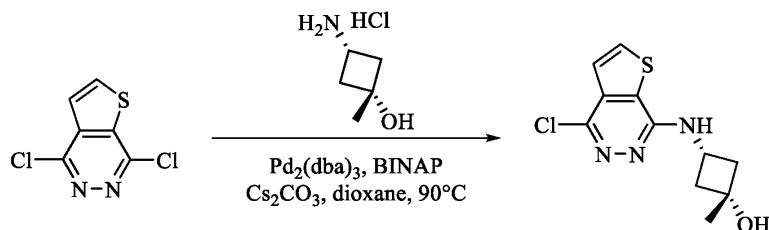
分子量: 407.23

LC-MS(Pos, *m/z*)=408.18[M+H]⁺.

实施例 49 5-乙炔基-2-(7-((顺式-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)噻吩并[2,3-*d*]哒嗪-4-基)苯酚的合成 (化合物 11)

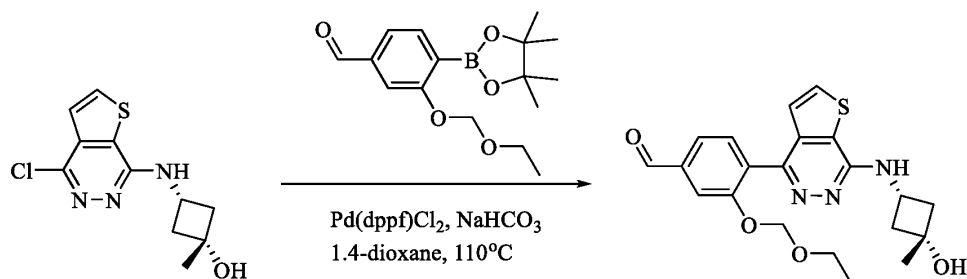


步骤 1: 顺式-3-((4-氯噻吩并[2,3-*d*]哒嗪-7-基)氨基)-1-甲基环丁烷-1-醇的合成



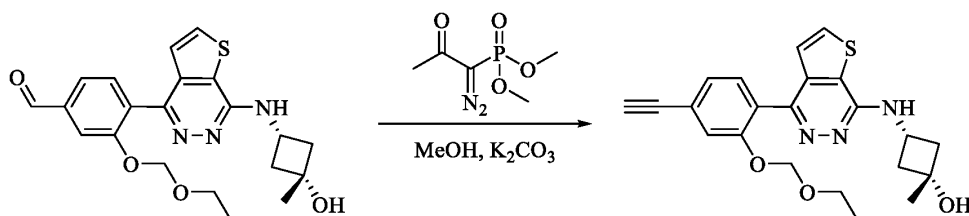
将 4,7-二氯噻吩并[2,3-*d*]哒嗪(1.00 g, 4.88 mmol, 1.0 eq)、顺式-3-氨基-1-甲基环丁醇盐酸盐(671 mg, 4.88 mmol, 1.1 eq)、Pd₂(dba)₃(447 mg, 4.88 mmol, 0.1 eq)、BINAP(607 mg, 0.976 mmol, 0.2 eq)和 Cs₂CO₃(3.18 g, 9.76 mmol, 2.0 eq)依次加入到 1,4-二氧六环 (50 mL)中, 氮气保护下, 加热至 90°C, 反应 2 小时。冷却至室温, 加入水(50 mL)淬灭, 用 EA(30 mL×2)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备薄层色谱纯化(DCM:MeOH=20:1)得到产物(240 mg, 产率: 18.2%)。

步骤 2: 3-(乙氧基甲氧基)-4-(7-((顺式-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)噻吩并[2,3-*d*]哒嗪-4-基)苯甲醛的合成



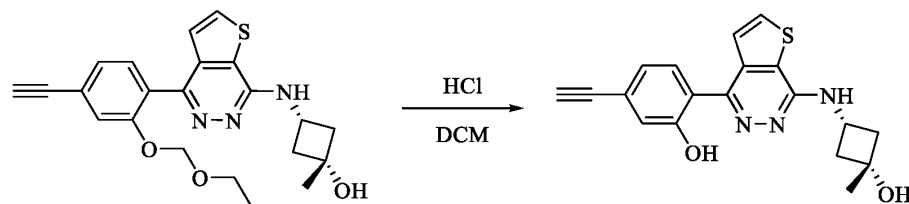
将 3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(409 mg, 1.34 mmol, 1.5 eq)、顺式-3-((4-氯噻吩[2,3-*d*]吡嗪-7-基)氨基)-1-甲基环丁烷-1-醇(240 mg, 0.890 mmol, 1.0 eq)、Pd(dppf)Cl₂(65.1 mg, 0.0890 mmol, 0.1 eq)和 NaHCO₃(150 mg, 1.78 mmol, 2.0 eq)依次加入到 1,4-二氧六环(6 mL)中, 加入 H₂O(3 mL), 氮气保护下, 加热至 100°C, 反应 2 小时。冷却至室温, 加入水(20 mL)淬灭, 用 EA(30 mL×2)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=100:1~20:1)得到产物(214 mg, 产率: 58.2%)。

步骤 3: 顺式-3-((4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)噻吩并[2,3-*d*]吡嗪-7-基)氨基)-1-甲基环丁烷-1-醇的合成



将 3-(乙氧基甲氧基)-4-(7-((顺式-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)噻吩[2,3-*d*]吡嗪-4-基)苯甲醛(214 mg, 0.518 mmol, 1.0 eq)溶于 MeOH(4 mL), 加入 K₂CO₃(144 mg, 1.04 mmol, 2.0 eq)和(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(149 mg, 0.777 mmol, 1.5 eq), 室温搅拌 2 小时。加入水(10 mL)淬灭, 用 EA(10 mL×2)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=100:1~30:1)得到产物(192 mg, 产率: 90.6%)。

步骤 4: 5-乙炔基-2-(7-((顺式-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)噻吩并[2,3-*d*]吡嗪-4-基)苯酚的合成

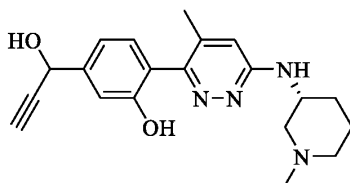


将顺式-3-((4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)噻吩并[2,3-*d*]吡嗪-7-基)氨基)-1-甲基环丁烷-1-醇(192 mg, 0.469 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM (3 mL), 然后滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 0.59 mL, 2.35 mmol, 5.0 eq), 室温搅拌 1 小时。饱和 NaHCO₃ 水溶液调节 pH 值至 8, 再用 DCM:MeOH=10:1 混合溶剂 (20 mL×3) 萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=50:1~20:1)得到产物 (142 mg, 产率: 86.2%)。

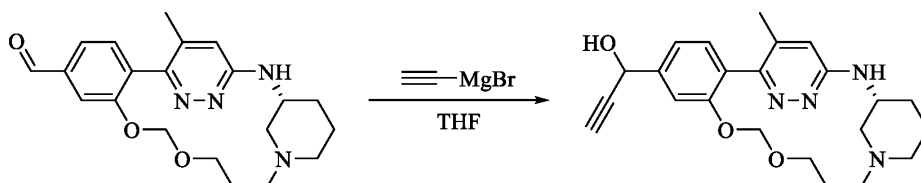
¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11.52 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.29-4.20 (m, 2H), 2.47-2.45 (m, 2H), 2.19-2.14 (m, 2H), 1.34 (s, 3H).

分子式: C₁₉H₁₇N₃O₂S 精确分子量: 351.10 LC-MS(Pos, *m/z*)=352.05[M+H]⁺.

实施例 50 5-(1-羟基-2-炔基)-2-(4-甲基-6-(((*R*)-1-甲基哌啶-3-基)氨基)吡嗪-3-基)苯酚的合成 (化合物 175)

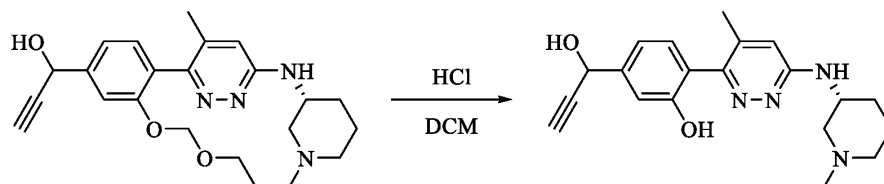


步骤 1: 1-(3-(乙氧基甲氧基)-4-(4-甲基-6-((*R*)-1-甲基哌啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)丙-2-炔-1-醇的合成



将(*R*)-3-(乙氧基甲氧基)-4-(4-甲基-6-((*R*)-1-甲基哌啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯甲醛(160 mg, 0.416 mmol, 1.0 eq)溶于 THF (3 mL)中, 氮气保护下, 室温滴加 0.5 mol/L 的乙炔基溴化镁的四氢呋喃溶液(2.50 mL, 1.25 mmol, 3.0 eq), 室温反应 3 小时。加入饱和氯化铵水溶液淬灭, 用 DCM(15 mL×2)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=50:1~10:1)得到产物(112 mg, 产率: 65.6%)。

步骤 2: 5-(1-羟基-2-炔-1-基)-2-(4-甲基-6-((*R*)-1-甲基哌啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯酚的合成

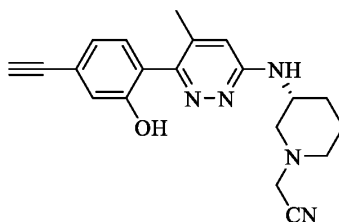


将 1-(3-(乙氧基甲氧基)-4-(4-甲基-6-((*R*)-1-甲基哌啶-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯基)丙-2-炔-1-醇(90 mg, 0.219 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM(2 mL), 然后滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 0.16 mL, 0.675 mmol, 3.0 eq), 室温搅拌 1 小时, 饱和 NaHCO₃ 水溶液调节 pH 值至 8, 再用混合溶剂(DCM:MeOH=10:1, 15 mL×3)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备薄层色谱纯化(DCM:MeOH=8:1)得到产物 (46.3 mg, 产率: 59.9%)。

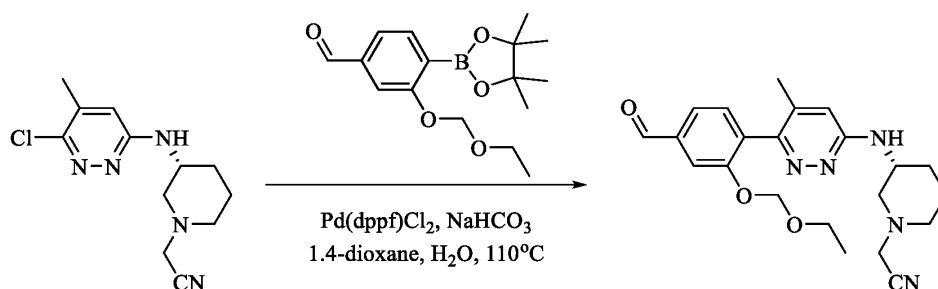
¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 9.89 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.07 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.51 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.01-1.98 (m, 1H), 1.90 (s, 2H), 1.75-1.73 (m, 2H), 1.48-1.40 (m, 2H).

分子式: C₂₀H₂₄N₄O₂ 精确分子量: 352.19 LC-MS(Pos, *m/z*)=353.12[M+H]⁺.

实施例 51 (*R*)-2-(3-((6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)-5-甲基吡啶-3-基)氨基)哌啶-1-基)乙腈的合成 (化合物 222)

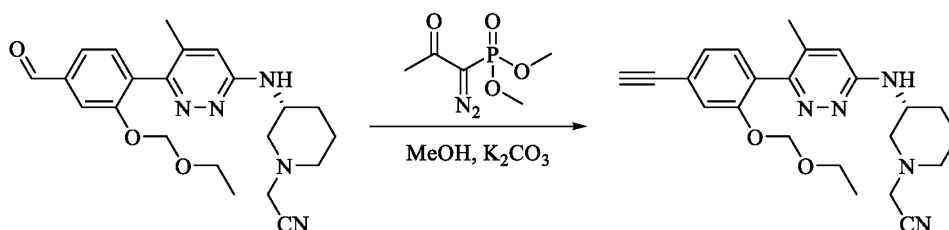


步骤 1: (*R*)-2-(3-((6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-甲酰基苯基)-5-甲基吡啶-3-基)氨基)哌啶-1-基)乙腈的合成



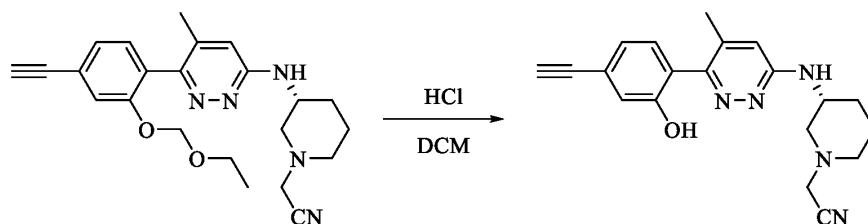
将3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(346 mg, 1.13 mmol, 1.5 eq)、(R)-2-(3-((6-氯-5-甲基噻唑-3-基)氨基)哌啶-1-基)乙腈(200 mg, 0.753 mmol, 1.0 eq)、Pd(dppf)Cl₂(55.1 mg, 0.0753 mmol, 0.1 eq)和NaHCO₃(127 mg, 1.51 mmol, 2.0 eq)依次加入到1,4-二氧六环(6 mL)中,加入H₂O(3 mL),氮气保护下,加热至110°C,反应2小时。冷却至室温,加入水(20 mL)淬灭,用EA(20 mL×2)萃取,有机相无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=100:1~20:1)得到产物(126 mg, 产率: 40.9%)。

步骤2: (R)-2-(3-((6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5-甲基噻唑-3-基)氨基)哌啶-1-基)乙腈的合成



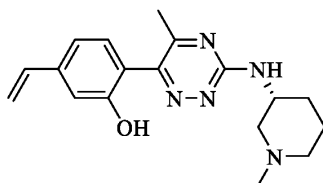
将(R)-2-(3-((6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-甲酰基苯基)-5-甲基噻唑-3-基)氨基)哌啶-1-基)乙腈(126 mg, 0.308 mmol, 1.0 eq)溶于MeOH(4 mL),加入K₂CO₃(85.1 mg, 0.616 mmol, 2.0 eq)和(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(88.7 mg, 0.462 mmol, 1.5 eq),室温搅拌2小时。加入水(20 mL)淬灭,用EA(20 mL×2)萃取,有机相无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=100:1~50:1)得到产物(72.0 mg, 产率: 57.7%)。

步骤3: (R)-2-(3-((6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)-5-甲基噻唑-3-基)氨基)哌啶-1-基)乙腈的合成

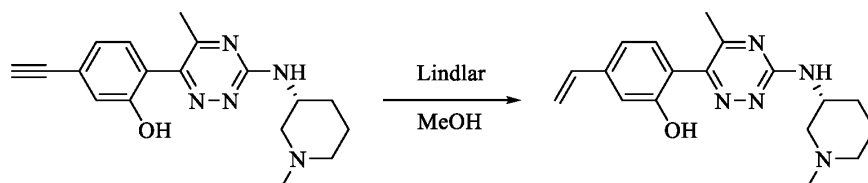


将(R)-2-(3-((6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5-甲基噻唑-3-基)氨基)哌啶-1-基)乙腈(72.0 mg, 0.178 mmol, 1.0 eq)溶于DCM(2 mL),然后滴加氯化氢的1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 0.13 mL, 0.534 mmol, 3.0 eq),室温搅拌1小时。饱和NaHCO₃水溶液调节pH值至8,再用DCM(10 mL×3)萃取,有机相无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=100:1~50:1)得到产物(26.0 mg, 产率: 42.1%)。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.12 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01-6.98 (m, 2H), 6.72-6.69 (m, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.09-4.07 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.99 (d, *J* = 87.3 Hz, 1H), 2.68-2.66 (m, 1H), 2.26-2.21 (m, 1H), 2.14-2.09 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.34-1.30 (m, 1H).
 分子式: C₂₀H₂₁N₅O₂ 精确分子量: 347.17 LC-MS(Pos, *m/z*)=348.14[M+H]⁺.

实施例52 (R)-2-(5-甲基-3-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)-5-乙炔基苯酚的合成(化合物189)



步骤 1: (R)-2-(5-甲基-3-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)-5-乙炔基苯酚的合成

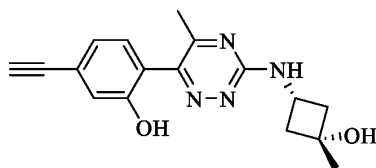


将(R)-5-乙炔基-2-(5-甲基-3-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)苯酚(80.0 mg, 0.247 mmol, 1.0 eq)溶于 MeOH(5 mL)中, 加入 Lindlar 催化剂(8 mg, 10%), 置换氢气, 室温反应 1 小时。经硅藻土抽滤, 滤液减压浓缩, 经 PE:EA=5:1 混合溶剂打浆得到产物(65.0 mg, 产率: 80.7%)。

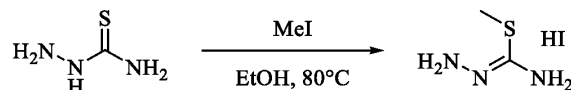
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.96 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.75-6.68 (m, 1H), 5.79 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.33 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.82-1.79 (m, 1H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.44-1.40 (m, 1H).

分子式: $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$ 精确分子量: 325.19 LC-MS(Pos, m/z)=326.12[M+H] $^+$.

实施例 53 5-乙炔基-2-(3-((顺式-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)-5-甲基-1,2,4-三嗪-6-基)苯酚的合成 (化合物 59)

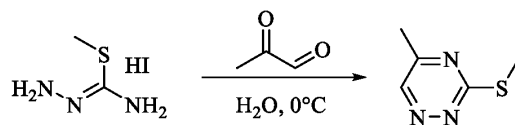


步骤 1: 1-氨基-3-甲基异硫脲氢碘酸盐的合成



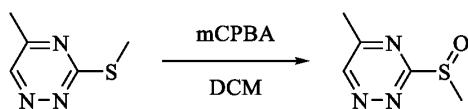
将氨基硫脲(100 g, 1.10 mol, 1.0 eq)和碘甲烷(187 g, 1.32 mol, 1.2 eq)加入到乙醇(400 mL)中, 加热至 80°C, 反应 16 小时。冷却至室温, 有固体析出, 抽滤, 滤饼干燥得到产物(233 g, 产率: 91.1%)。

步骤 2: 5-甲基-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪的合成



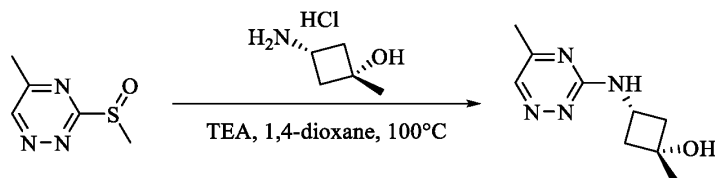
将 40%丙酮醛水溶液(180 g, 1.00 mol, 1.0 eq)溶于 H_2O (500 mL)中, 冰水浴降至 0°C, 然后加入 NaHCO_3 (84.0 g, 1.00 mol, 1.0 eq), 再将 1-氨基-3-甲基异硫脲氢碘酸盐(233 g, 1.00 mol, 1.0 eq)溶于水中, 并将其在 0°C 下滴加到丙酮醛水溶液中, 反应 6 小时。用 DCM(300 mL $\times$ 4)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=50:1~10:1)得到粗产物, 再经 PE:EA=20:1 混合溶剂重结晶得到产物(85.0 g, 产率: 60.2%)。

步骤 3: 5-甲基-3-(甲亚磺酰基)-1,2,4-三嗪的合成



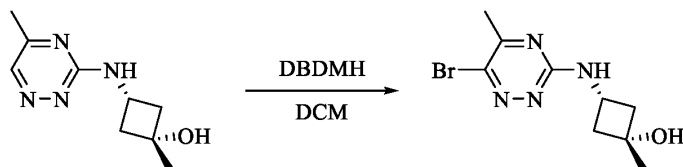
将 5-甲基-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪(2.00 g, 0.0142 mol, 1.0 eq)溶于 DCM (20 mL), 室温搅拌, 分批加入间氯过氧苯甲酸(2.88 g, 0.0142 mol, 1.0 eq), 室温搅拌 1 小时。抽滤, 滤液减压浓缩, 直接投入下一步。

步骤 4: 顺式-1-甲基-3-((5-甲基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基)环丁烷-1-醇的合成



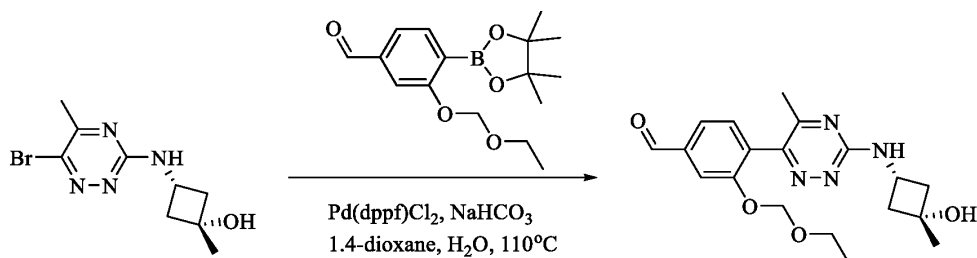
将 5-甲基-3-(甲基亚磺酰基)-1,2,4-三嗪溶于 1,4-二氧六环(30 mL), 加入三乙胺(2.87 g, 0.0284 mol, 2.0 eq)和顺式-3-氨基-1-甲基环丁醇盐酸盐(1.95 g, 0.0142 mol, 1.0 eq), 加热至 100°C 反应 1 小时。冷却至室温, 加入水(100 mL)淬灭, 用 EA(30 mL×3)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=100:1~20:1)得到产物(2.10 g, 两步产率: 76.3%)。

步骤 5: 顺式-3-((6-溴-5-甲基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基)-1-甲基环丁烷-1-醇的合成



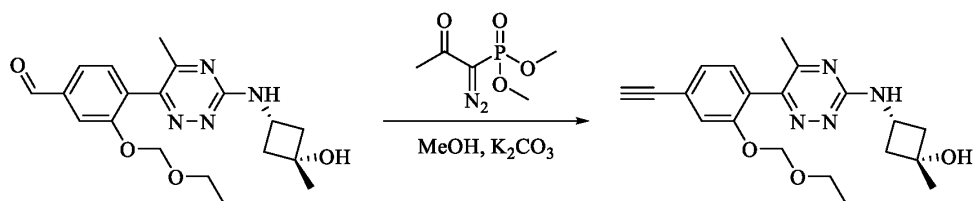
将顺式-1-甲基-3-((5-甲基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基)环丁烷-1-醇(1.20 g, 6.18 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM (20 mL), 加入二溴海因(3.53 g, 12.4 mmol, 2.0 eq), 室温反应 1 小时。饱和硫代硫酸钠水溶液淬灭, 用 DCM(50 mL×2)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=100:1~20:1)得到产物(550 mg, 产率: 32.6%)。

步骤 6: 3-(乙氧基甲氧基)-4-(3-((顺式-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)-5-甲基-1,2,4-三嗪-6-基)苯甲醛的合成



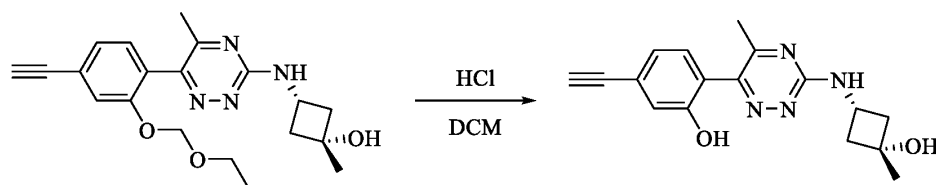
将 3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(840 mg, 2.75 mmol, 1.5 eq)、顺式-3-((6-溴-5-甲基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基)-1-甲基环丁烷-1-醇(500 mg, 1.83 mmol, 1.0 eq)、Pd(dppf)Cl₂(134 mg, 0.183 mmol, 0.1 eq)和 NaHCO₃(307 mg, 3.66 mmol, 2.0 eq)依次加入到 1,4-二氧六环(10 mL)中, 加入 H₂O(5 mL), 氮气保护下, 加热至 110°C, 反应 2 小时。冷却至室温, 加入水(30 mL)淬灭, 用 EA(30 mL×2)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=100:1~20:1)得到产物(510 mg, 产率: 74.8%)。

步骤 7: 顺式-3-((6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5-甲基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基)-1-甲基环丁烷-1-醇的合成



将 3-(乙氧基甲氧基)-4-(3-((顺式-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)-5-甲基-1,2,4-三嗪-6-基)苯甲醛(510 mg, 1.37 mmol, 1.0 eq)溶于 MeOH(10 mL), 加入 K_2CO_3 (379 mg, 2.74 mmol, 2.0 eq)和(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(395 mg, 2.06 mmol, 1.5 eq), 室温搅拌 2 小时。浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=100:1~20:1)得到产物(495 mg, 产率: 98.1%)。

步骤 8: 5-乙炔基-2-(3-((顺式-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)-5-甲基-1,2,4-三嗪-6-基)苯酚的合成

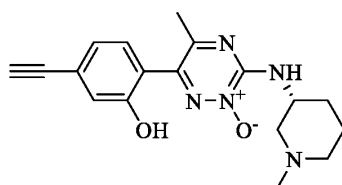


将顺式-3-((6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5-甲基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基)-1-甲基环丁烷-1-醇(490 mg, 1.33 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM (10 mL), 滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 1.0 mL, 3.99 mmol, 3.0 eq), 室温搅拌 1 小时。饱和 $NaHCO_3$ 水溶液调节 pH 值至 8, 再用 DCM(20 mL×3)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=100:1~20:1)得到产物(310 mg, 产率: 75.1%)。

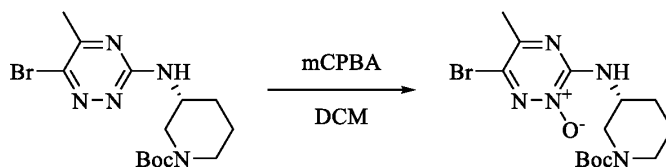
1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 10.09 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.04-7.02 (m, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 2.39-2.35 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.28 (s, 3H)。

分子式: $C_{17}H_{18}N_4O_2$ 精确分子量: 310.14 LC-MS(Pos, m/z)=311.11[M+H] $^+$ 。

实施例 54 (R)-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)-5-甲基-3-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-2-氧化物的合成 (化合物 249)

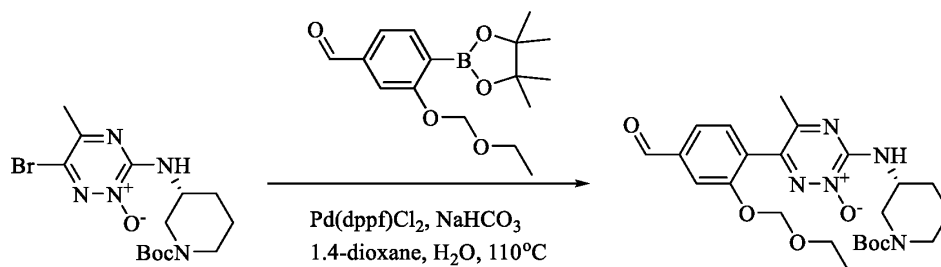


步骤 1: (R)-6-溴-3-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基)氨基)-5-甲基-1,2,4-三嗪-2-氧化物的合成



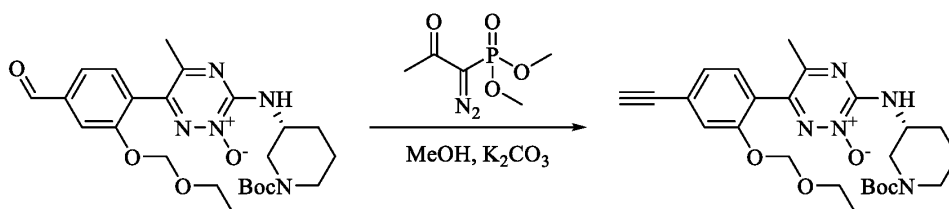
将(R)-3-((6-溴-5-甲基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.00 g, 2.69 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM (10 mL), 室温搅拌, 加入间氯过氧苯甲酸(464 mg, 2.69 mmol, 1.0 eq), 室温搅拌 4 小时。饱和 $NaHCO_3$ 水溶液淬灭, DCM(20 mL×2)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=10:1~2:1)得到产物(945 mg, 产率: 90.6%)。

步骤 2: (R)-3-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基)氨基)-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙酰基苯基)-5-甲基-1,2,4-三嗪-2-氧化物的合成



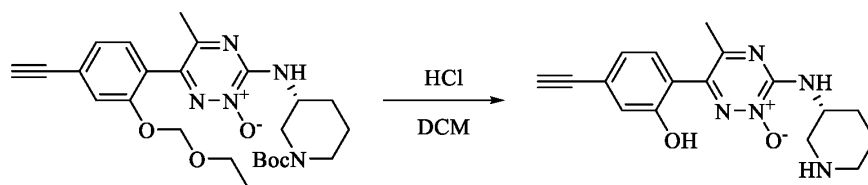
将3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(712 mg, 2.33 mmol, 1.5 eq)、(R)-6-溴-3-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基)氨基)-5-甲基-1,2,4-三嗪-2-氧化物(600 mg, 1.55 mmol, 1.0 eq)、Pd(dppf)Cl₂(113 mg, 0.155 mmol, 0.1 eq)和NaHCO₃(260 mg, 3.10 mmol, 2.0 eq)依次加入到1,4-二氧六环(20 mL)中,加入H₂O(5 mL),氮气保护下,加热至110°C,反应1小时。冷却至室温,加入水(50 mL)淬灭,用EA(30 mL×2)萃取,有机相无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=100:1~20:1)得到产物(650 mg, 产率: 86.3%)。

步骤3: (R)-3-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基)氨基)-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5-甲基-1,2,4-三嗪-2-氧化物的合成



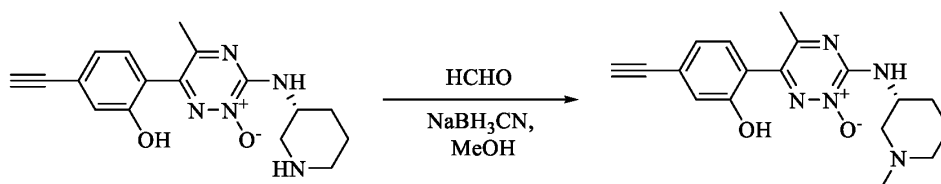
将(R)-3-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基)氨基)-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5-甲基-1,2,4-三嗪-2-氧化物(650 mg, 1.33 mmol, 1.0 eq)溶于MeOH(15 mL),加入K₂CO₃(368 mg, 2.66 mmol, 2.0 eq)和(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(384 mg, 2.00 mmol, 1.5 eq),室温搅拌1小时。浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=100:1~20:1)得到产物(582 mg, 产率: 90.3%)。

步骤4: (R)-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)-5-甲基-3-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-2-氧化物的合成



将(R)-3-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基)氨基)-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5-甲基-1,2,4-三嗪-2-氧化物(580 mg, 1.20 mmol, 1.0 eq),溶于DCM(10 mL),滴加氯化氢的1,4-二氧六环溶液(4 mol/L, 1.2 mL, 4.80 mmol, 4.0 eq),室温搅拌2小时。饱和NaHCO₃水溶液调节pH值至8,再用DCM(30 mL×2)萃取,有机相无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=50:1~10:1)得到产物(348 mg, 产率: 89.2%)。

步骤5: (R)-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)-5-甲基-3-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-2-氧化物的合成



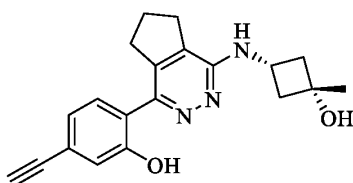
将(R)-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)-5-甲基-3-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-2-氧化物(345 mg, 1.06 mmol, 1.0

eq)溶于 MeOH (30 mL), 加入甲醛水溶液(质量分数 37%, 103 mg, 1.27 mmol, 1.2 eq), 室温搅拌 20 分钟。然后加入 NaBH_3CN (80.0 mg, 1.27 mmol, 1.2 eq), 反应 1 小时。浓缩, 加入 DCM(30 mL)溶解, 饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=100:1~50:1)得到产物(312 mg, 产率: 86.7%)。

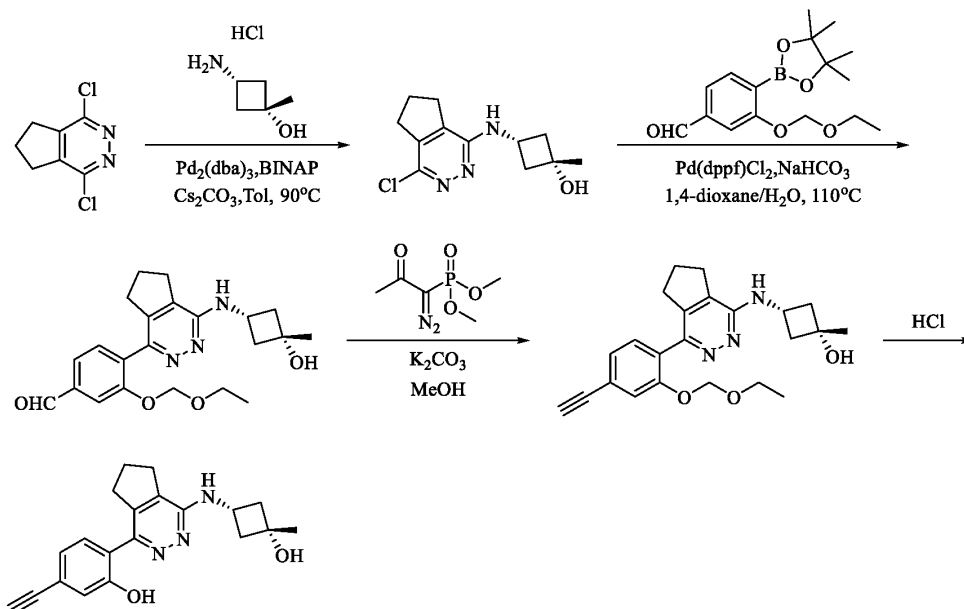
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10.12 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.03-7.01 (m, 2H), 4.25 (s, 1H), 4.04-4.02 (m, 1H), 2.66 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 1H), 1.69-1.65 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.28-1.26 (m, 1H)。

分子式: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ 精确分子量: 339.17 LC-MS(Pos, m/z)=340.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 55 化合物 5-乙炔基-2-(4-(((顺式)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)-6,7-二氢-5H-环戊烷[d]哒嗪-1-基)苯酚的合成(化合物 8)



合成路线



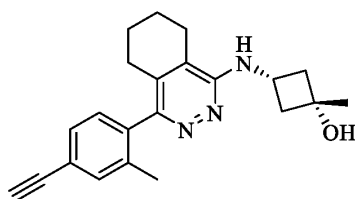
该化合物的合成参考前述实施例步骤进行制备。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 13.65 (s, 1H), 7.58-7.56 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 2H), 6.84-6.82 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.15-3.11 (m, 2H), 2.78 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2.44-2.40 (m, 2H), 2.11-2.03 (m, 4H), 1.31 (s, 3H)。

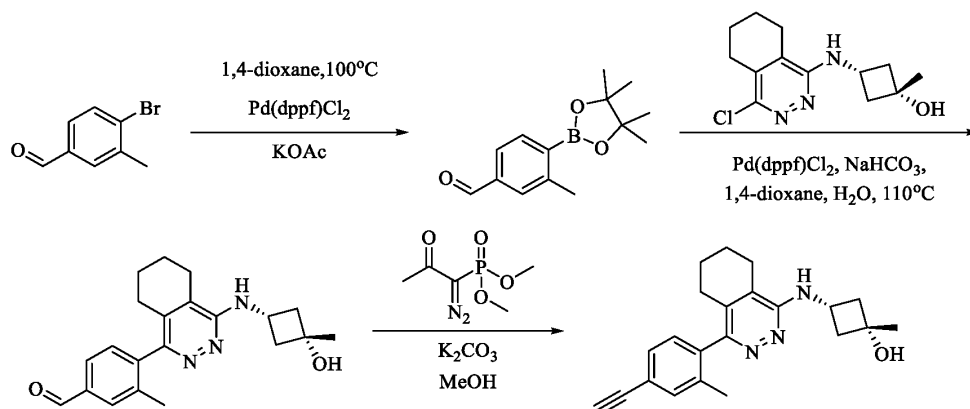
分子式: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ 精确分子量: 335.16 LC-MS(Pos, m/z)=336.09 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 56 化合物(顺式)-3-((4-(4-乙炔基-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)氨基)-1-甲基环丁烷-1-醇的合成(化合物 49)

115



合成路线

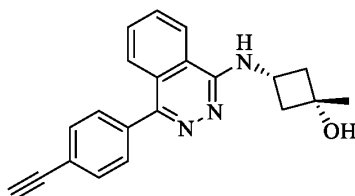


该化合物的合成参考前述实施例步骤进行制备。

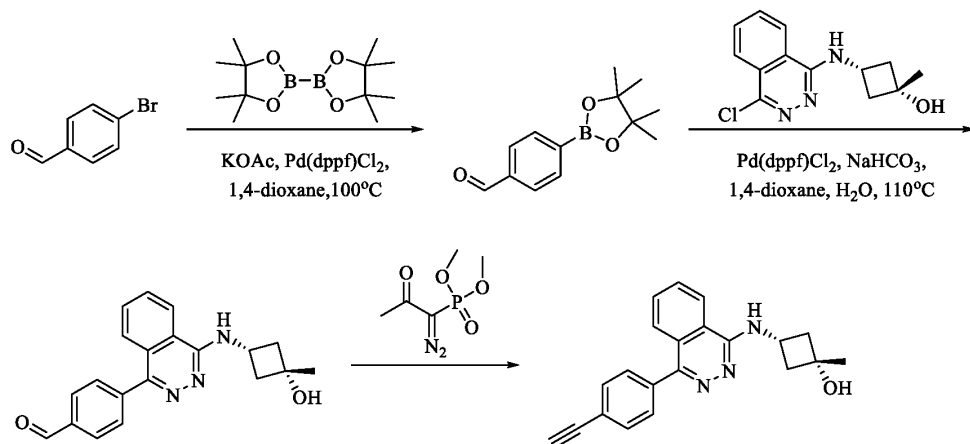
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7.43 (s, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.14-7.12 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.11-6.10 (d, $J=4$ Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.14-4.09 (m, 1H), 2.42-2.37 (m, 4H), 2.10-2.08 (m, 4H), 1.99 (s, 3 H), 1.74-1.73 (m, 2 H), 1.61-1.59 (m, 2H), 1.30 (s, 3H).

分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$ 精确分子量: 347.20 LC-MS(Pos, m/z)=348.13[M+H] $^+$

实施例 57 (顺式)-3-((4-(4-乙炔基苯基)酞嗪-1-基)氨基)-1-甲基环丁烷-1-醇的合成 (化合物 148)



合成路线

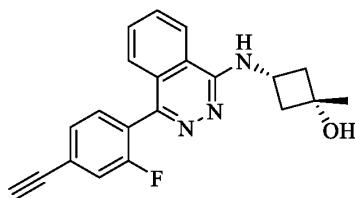


该化合物的合成参考前述实施例步骤进行制备。

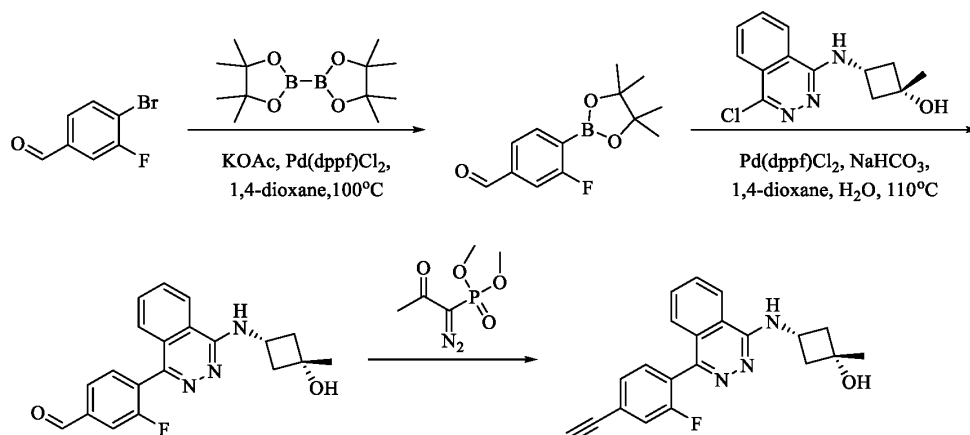
^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.48-8.46 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.92-7.77 (m, 3H), 7.66-7.62 (m, 4H), 4.99 (s, 1H), 4.30-4.23 (m, 2H), 2.51-2.47 (m, 2H), 2.21-2.16 (m, 2H), 1.34 (s, 3 H).

分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ 精确分子量: 329.15 LC-MS(Pos, m/z)=330.11 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 58 (顺式)-3-((4-(4-乙炔基-2-氟苯基)咪唑-1-基)氨基)-1-甲基环丁烷-1-醇的合成 (化合物 149)



合成路线

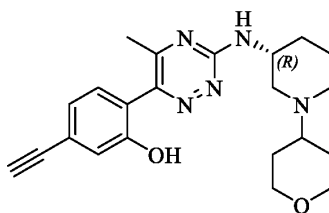


该化合物的合成参考前述实施例步骤进行制备。

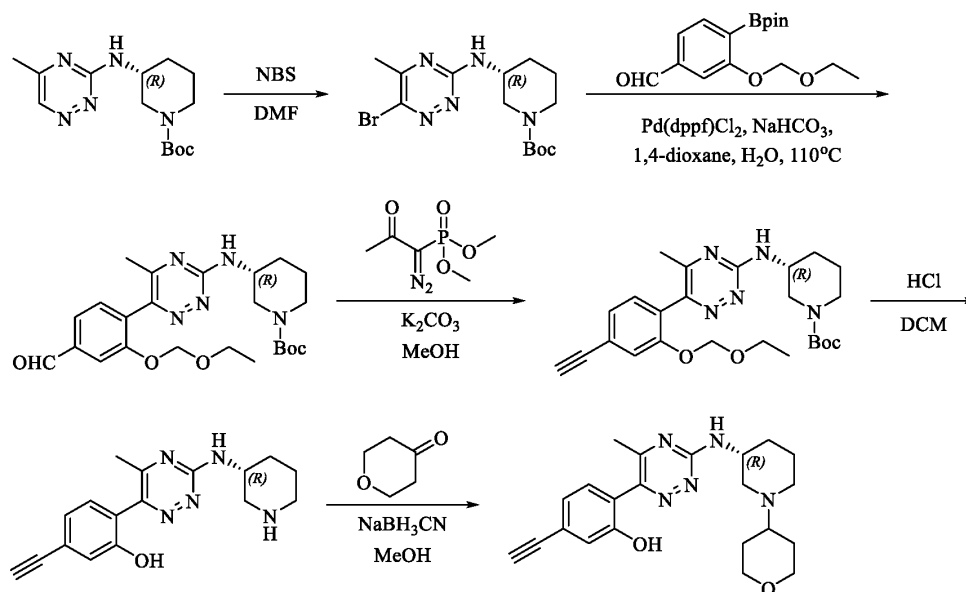
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.48-8.46 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.92-7.72 (m, 3H), 7.59-7.46 (m, 4H), 5.00 (s, 1H), 4.29-4.24 (m, 1H), 2.51-2.47 (m, 2H), 2.21-2.16 (m, 2H), 1.34 (s, 3H)

分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}$ 精确分子量: 347.14 LC-MS(Pos, m/z)=348.08 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 59 (R)-5-乙炔基-2-(5-甲基-3-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)苯酚的合成 (化合物 248)



合成路线

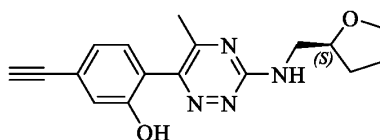


该化合物的合成参考前述实施例步骤进行制备。

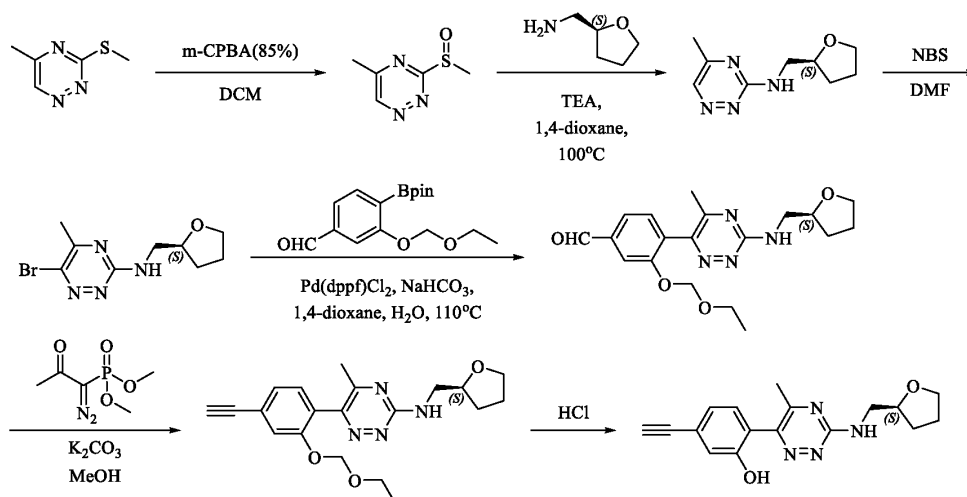
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.27-7.25 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.04-7.02 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.97-3.82 (m, 3H), 3.26 (t, $J=12$ Hz, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.05-2.18 (m, 5 H), 1.91-1.86 (m, 1 H), 1.65-1.33 (m, 7H).

分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ 精确分子量: 393.22 LC-MS(Pos, m/z)=394.15[M+H] $^+$

实施例 60 (S)-5-乙炔基-2-(5-甲基-3-(((四氢呋喃-2-基)氨基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)苯酚的合成(化合物 251)



合成路线

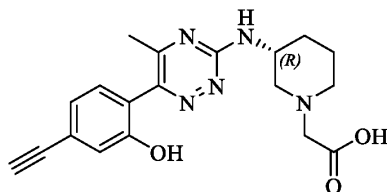


该化合物的合成参考前述实施例步骤进行制备。

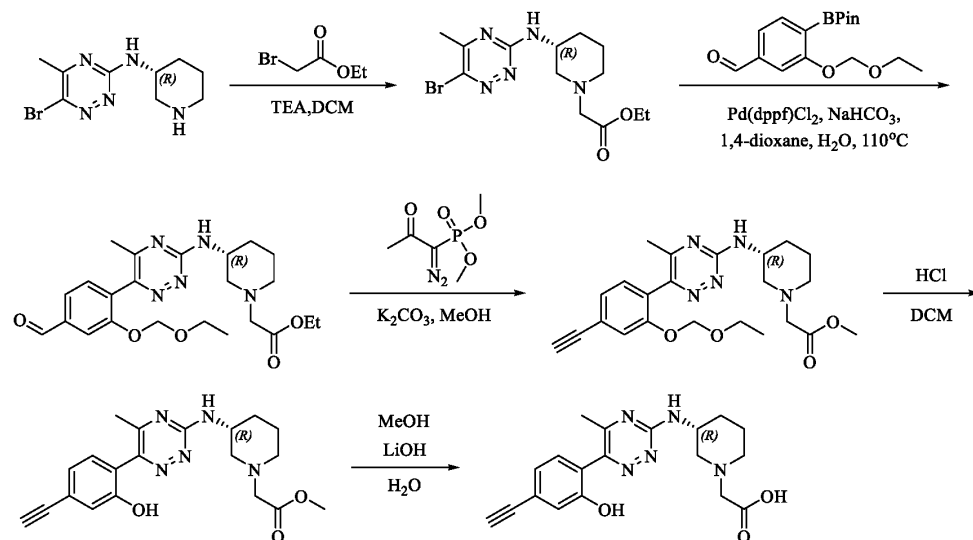
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10.11 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.27-7.25 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.04-7.01 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.98-1.75 (m, 3H), 1.66-1.58 (m, 1H).

分子式: $C_{17}H_{18}N_4O_2$ 精确分子量: 310.14 LC-MS(Pos, m/z)=311.08[M+H]⁺

实施例 61 (R)-2-(3-((6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)-5-甲基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基)哌啶-1-基)乙酸的合成(化合物 258)



合成路线

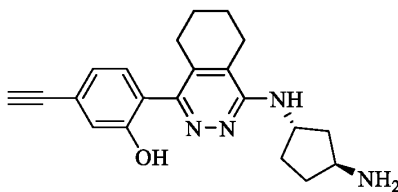


该化合物的合成参考前述实施例步骤进行制备。

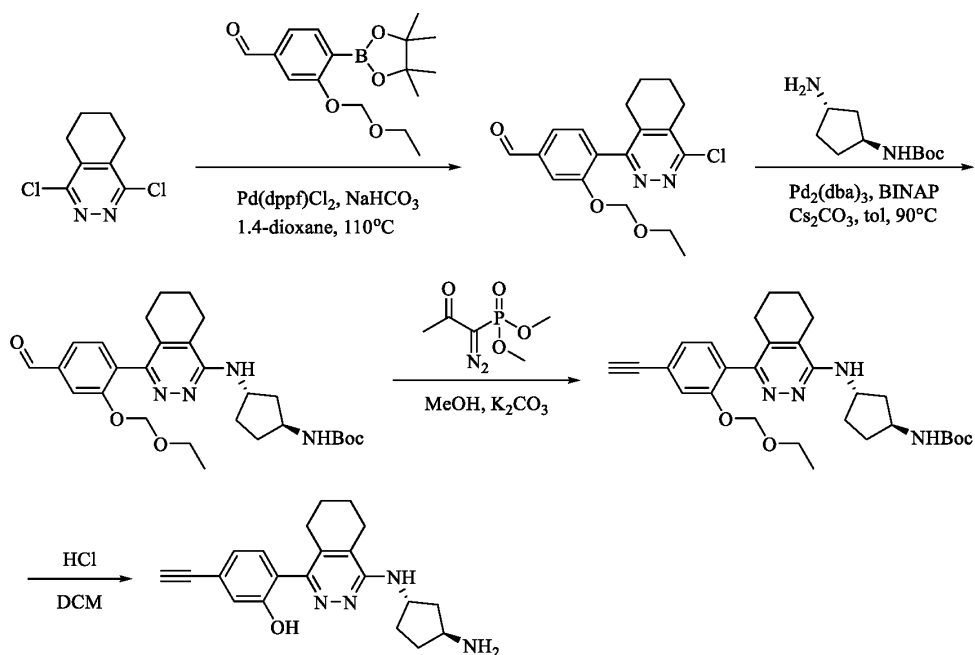
¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.30 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.26-7.24 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 2H), 4.23-4.16 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.31-3.29 (m, 1H), 3.06-3.03 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.91-1.69 (m, 3H), 1.51-1.43 (m, 1H).

分子式: $C_{19}H_{21}N_5O_3$ 精确分子量: 367.16 LC-MS(Pos, m/z)=368.13[M+H]⁺

实施例 62 2-(4-(((1*S*,3*S*)-3-氨基环戊基)氨基)-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)-5-乙炔基苯酚的合成(化合物 53)



合成路线:

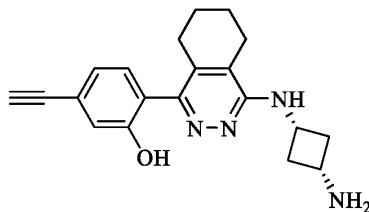


该化合物的合成参考前述实施例步骤进行制备。

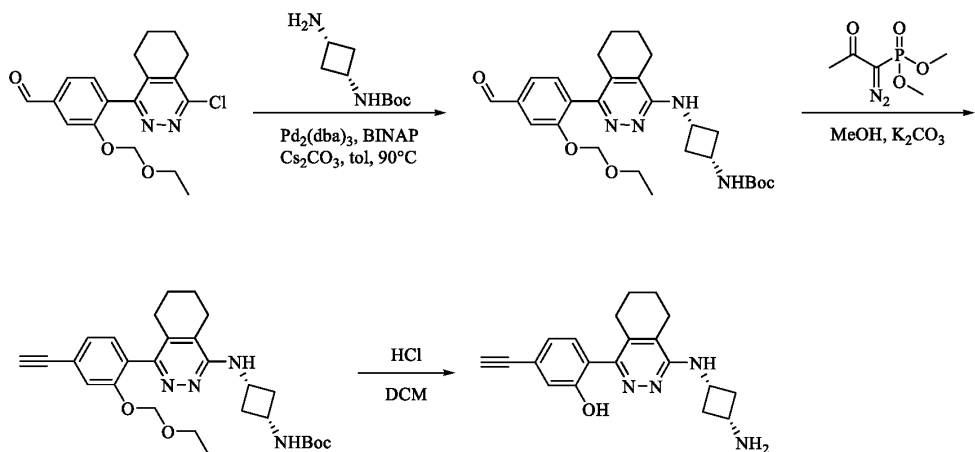
^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.98-6.96 (m, 2H), 5.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.45-3.42 (m, 4H), 2.38-2.31 (m, 4H), 2.21-2.14 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.78-1.74 (m, 4H), 1.61-1.51 (m, 3H).

分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$ 精确分子量: 348.20 LC-MS(Pos, m/z)=349.12[M+H] $^+$.

实施例 63 2-(4-((顺-3-氨基环丁基)氨基)-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)-5-乙炔基苯酚的合成(化合物 51)



合成路线:



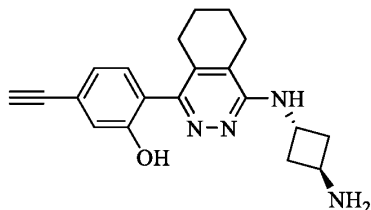
该化合物的合成参考前述实施例步骤进行制备。

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7.11 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.97-6.95 (m, 1H), 6.09

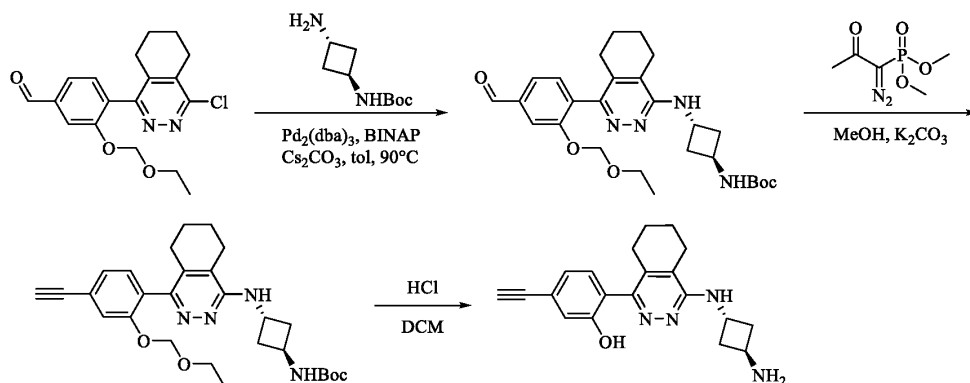
(d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 2H), 2.41-2.38 (m, 2H), 2.33-2.30 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 4H), 1.61-1.58 (m, 2H).

分子式: $C_{20}H_{22}N_4O$ 精确分子量: 334.18 LC-MS(Pos, m/z)=335.11 $[M+H]^+$.

实施例 64 2-(4-((反式-3-氨基环丁基)氨基)-5,6,7,8-四氢邻苯二甲嗪-1-基)-5-乙炔基苯酚的合成(化合物 52)



合成路线:

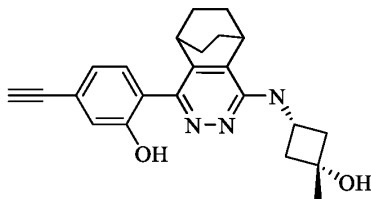


该化合物的合成参考前述实施例步骤进行制备。

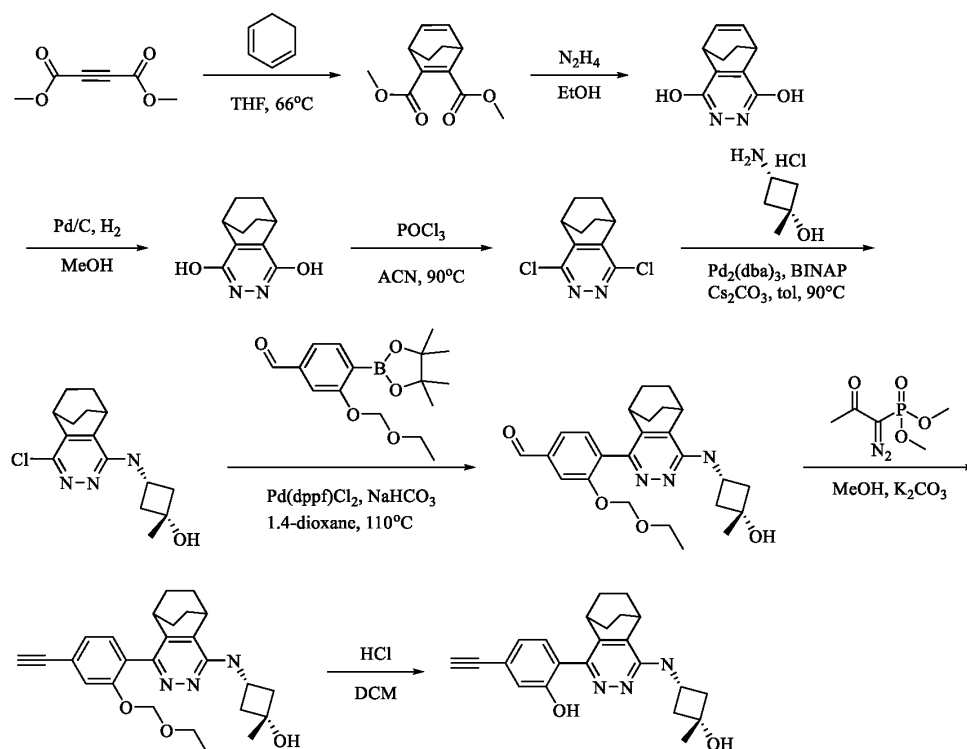
1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 8.38 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.98-6.96 (m, 1H), 6.34 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.81-4.76 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.77-3.75 (m, 2H), 2.47-2.41 (m, 6H), 2.34-2.31 (m, 2H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.76-1.75 (m, 2H), 1.62-1.61 (m, 2H).

分子式: $C_{20}H_{22}N_4O$ 精确分子量: 334.18 LC-MS(Pos, m/z)=335.13 $[M+H]^+$.

实施例 65 5-乙炔基-2-(4-((顺式-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)-5,6,7,8-四氢-5,8-乙基邻苯二甲嗪-1-基)苯酚的合成(化合物 12)



合成路线:

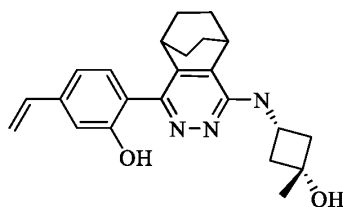


该化合物的合成参考前述实施例步骤进行制备。

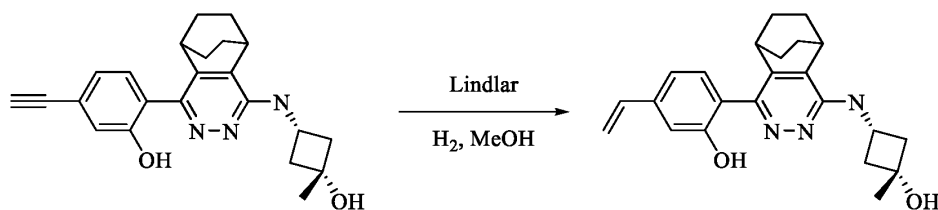
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10.40 (s, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.44 (s, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.45-2.40 (m, 2H), 2.11-2.06 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 4H), 1.31 (s, 3H), 1.27-1.20 (m, 4H).

分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ 精确分子量: 375.19 LC-MS(Pos, m/z)=376.15[M+H] $^+$.

实施例 66 2-(4-((顺式-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)-5,6,7,8-四氢-5,8-乙基邻苯二甲酸-1-基)-5-乙烯基苯酚的合成 (化合物 21)



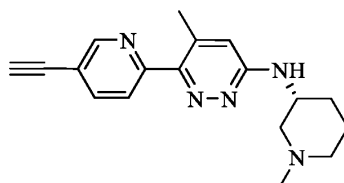
合成路线:



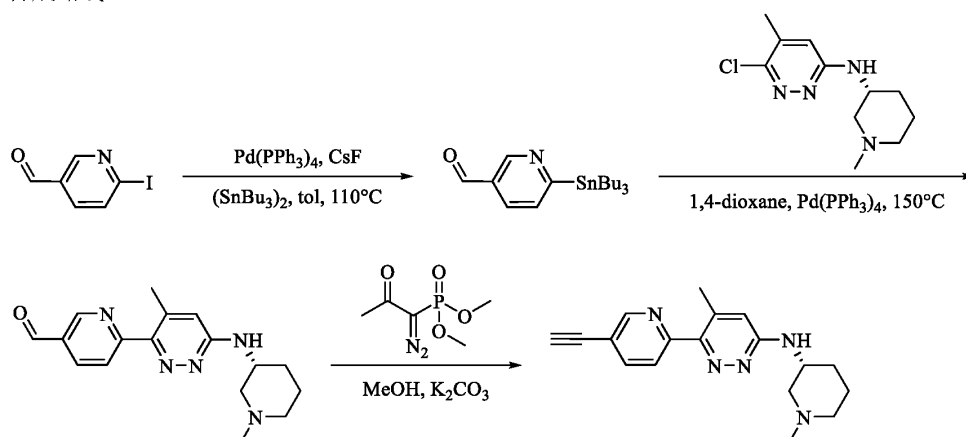
该化合物的合成参考前述实施例步骤进行制备。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7.26-7.24 (m, 1H), 7.06-7.05 (m, 2H), 6.76-6.69 (m, 1H), 5.81 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.48-2.43 (m, 2H), 2.17-2.12 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 4H), 1.31 (s, 3H), 1.27-1.24 (m, 4H).

分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ 精确分子量: 377.21 LC-MS(Pos, m/z)=378.15[M+H] $^+$.

实施例 67 (R)-6-(5-乙基吡啶-2-基)-5-甲基-N-(1-甲基哌啶-3-基)哒嗪-3-胺的合成(化合物 176)

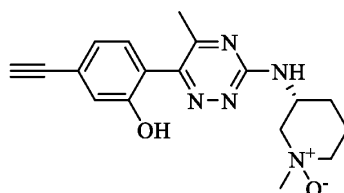
合成路线:



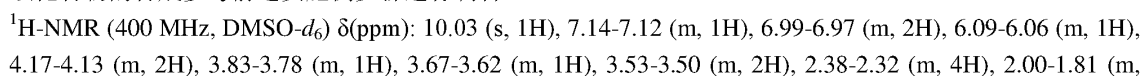
该化合物的合成参考前述实施例步骤进行制备。

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.72-8.71 (m, 1H), 8.02-7.99 (m, 1H), 7.96-7.94 (m, 1H), 6.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.10-4.08 (m, 1H), 2.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.57-2.54 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.94-1.91 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.74-1.69 (m, 1H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.36-1.26 (m, 1H).

分子式: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5$ 精确分子量: 307.18 LC-MS(Pos, m/z)=308.09[M+H] $^+$.

实施例 68 (3R)-3-((6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)-5-甲基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基)-1-甲基哌啶-1-氧化物的合成(化合物 247)

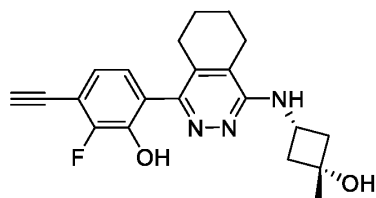
合成路线:



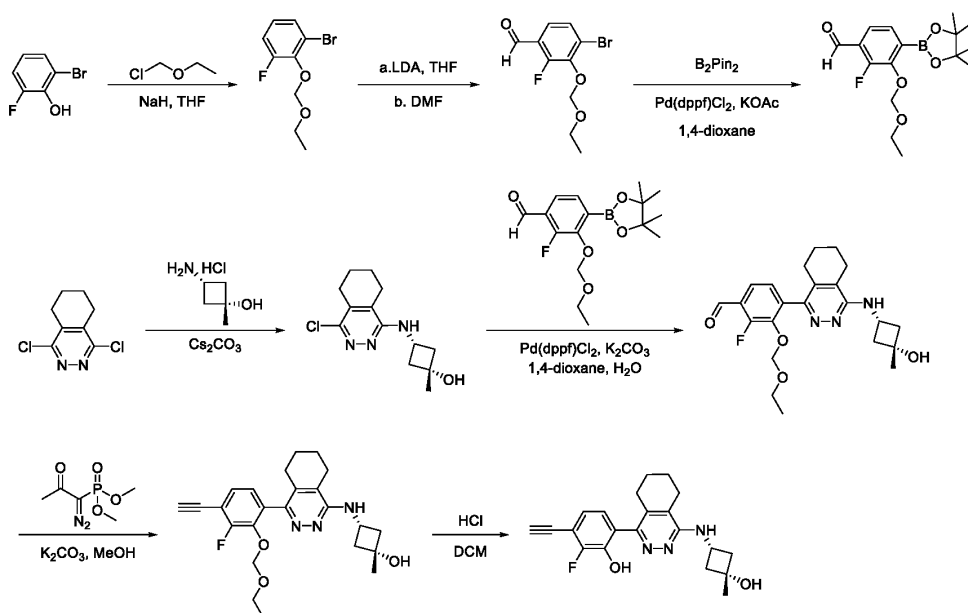
3H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 3H).

分子式: $C_{21}H_{23}N_3O_2$ 精确分子量: 349.18 LC-MS(m/z): 350.09 $[M+H]^+$

实施例 70 3-乙炔基-2-氟-6-(4-((顺式-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)苯酚的合成(化合物 26)



合成路线:

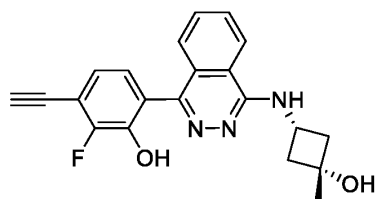


该化合物的合成参考前述实施例步骤进行制备。

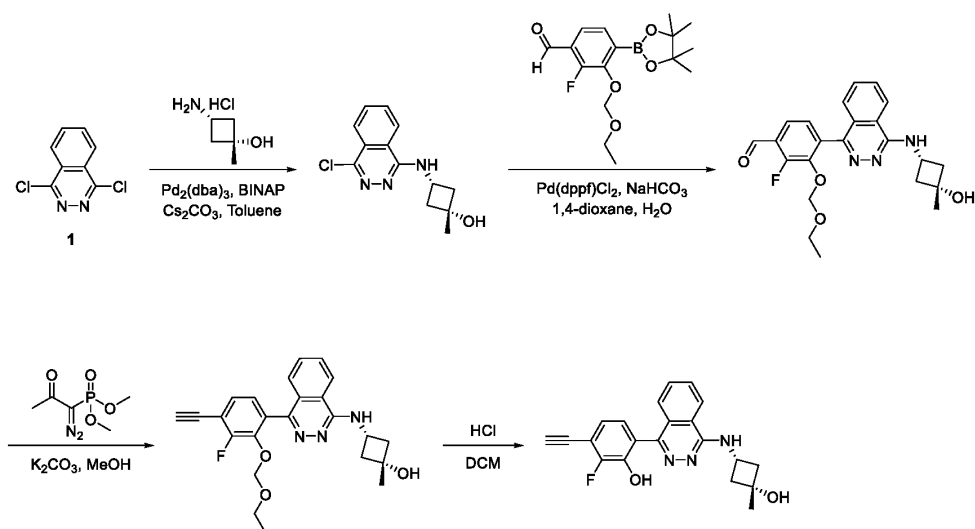
1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 10.33 (s, 1H), 7.04-6.97 (m, 2H), 6.19-6.17 (m, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.40-2.33 (m, 5H), 2.11-2.06 (m, 2H), 1.76-1.60 (m, 4H), 1.30 (s, 3H).

分子式: $C_{21}H_{22}FN_3O_2$ 精确分子量: 367.17 LC-MS(m/z): 368.08 $[M+H]^+$

实施例 71 3-乙炔基-2-氟-6-(4-((顺式-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)酞嗪-1-基)苯酚的合成(化合物 24)



合成路线:

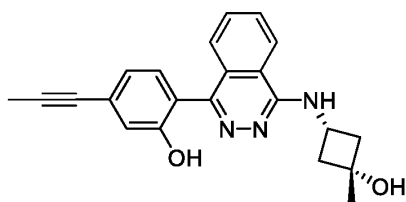


该化合物的合成参考前述实施例步骤进行制备。

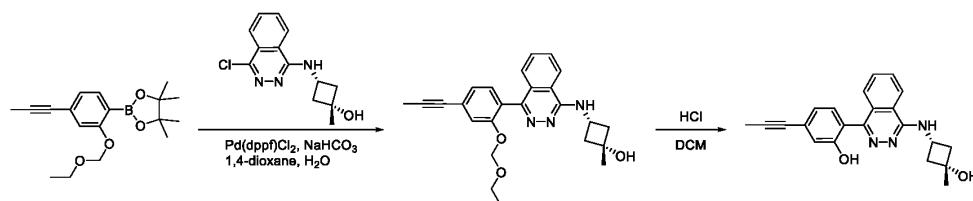
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta(\text{ppm})$: 9.86(s, 1H), 8.95-8.93 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.12-8.03 (m, 2H), 7.66-7.64 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 5.23 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.24-4.11 (m, 2H), 2.64-2.59 (m, 2H), 2.42-2.37 (m, 2H), 1.35 (s, 3H).

分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2$ 精确分子量: 363.14 LC-MS(m/z): 364.06 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 72 2-(4-((顺式-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)喹啉-1-基)-5-(丙-1-炔-1-基)苯酚的合成(化合物 103)



合成路线:



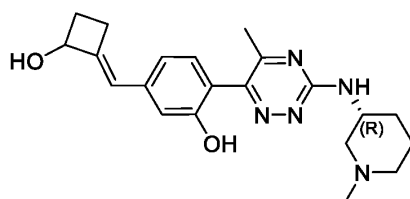
该化合物的合成参考前述实施例步骤进行制备。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta(\text{ppm})$: 9.89 (s, 1H), 8.41 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.86-7.76 (m, 2H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.25 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.81 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 2.20-2.15 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

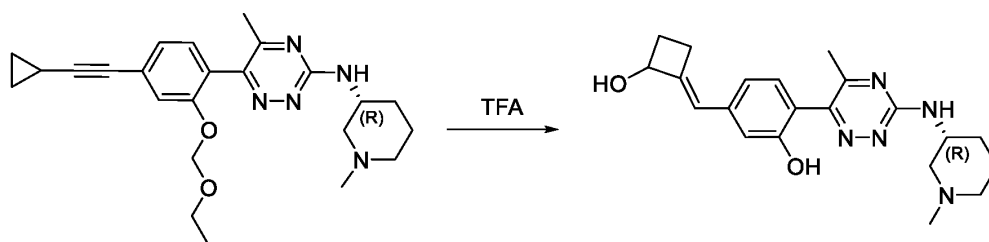
分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ 精确分子量: 359.16 LC-MS(m/z): 360.19 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 73 5-((E)-(2-羟基环丁烯基)甲基)-2-(5-甲基-3-(((R)-1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)苯酚的合成(化合物 252)

126



合成路线:

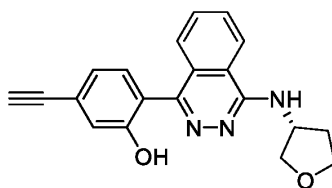


该化合物的合成参考前述实施例步骤进行制备。

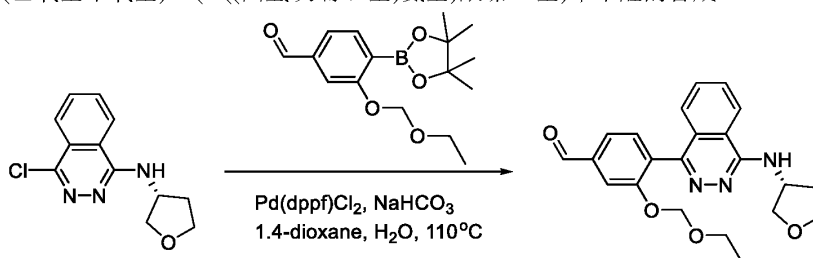
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 9.75 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.20 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.86-6.81 (m, 2H), 6.26 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.69-4.67 (m, 1H), 3.99 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.65-2.63 (m, 3H), 2.35-2.23 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.91-1.85 (m, 4H), 1.71-1.68 (m, 1H), 1.55-1.52 (m, 1H), 1.31-1.29 (m, 1H).

分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ 精确分子量: 381.22 LC-MS(m/z): 382.35 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 74 (R)-5-乙炔基-2-(4-((四氢呋喃-3-基)氨基)酞嗪-1-基)苯酚的合成(化合物 64)

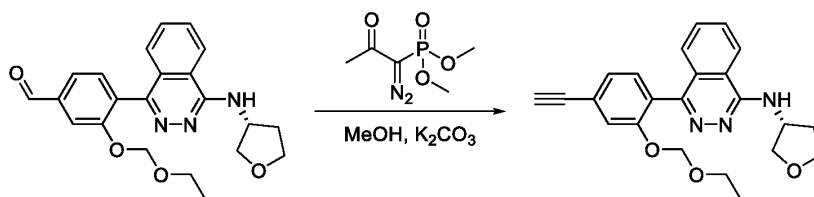


步骤 1: (R)-3-(乙氧基甲氧基)-4-(4-((四氢呋喃-3-基)氨基)酞嗪-1-基)苯甲醛的合成



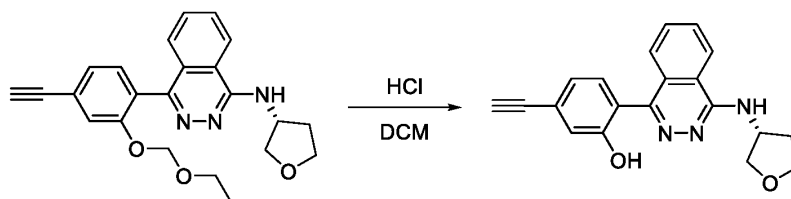
将 3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(642.3 mg, 2.098 mmol, 1.3 eq), (R)-4-氯-N-(四氢呋喃-3-基)酞嗪-1-胺(403.0 mg, 1.613 mmol, 1.0 eq), Pd(dppf)Cl_2 (59.0 mg, 0.08 mmol, 0.05 eq), NaHCO_3 (271.0 mg, 3.226 mmol, 2.0 eq), 依次加入到 1,4-dioxane(10 mL)中, 加入 H_2O (5 mL), 置换氮气保护, 油浴加热 110°C , 反应 4 小时。冷却至室温, 加入水淬灭, 用 EA 萃取, 有机相无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压浓缩, 经硅胶柱层析(DCM:MeOH=100:1~50:1)分离得到产物(387.8 mg, 收率: 61.1%)。

步骤 2: (R)-4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-N-(四氢呋喃-3-基)酞嗪-1-胺的合成



将(R)-3-(乙氧基甲氧基)-4-(4-((四氢呋喃-3-基)氨基)酞嗪-1-基)苯甲醛(387.8 mg, 0.985 mmol, 1.0 eq)溶于 MeOH(15 mL), 加入 K_2CO_3 (272.4 mg, 1.971 mmol, 2.0 eq), (1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(284.0 mg, 1.478 mmol, 1.5 eq), 室温搅拌 12 小时。体系浓缩, 经硅胶柱层析(DCM:MeOH=80:1)分离得到产物(320.0 mg, 收率:83.5%)。

步骤 3: (R)-5-乙炔基-2-(4-((四氢呋喃-3-基)氨基)酞嗪-1-基)苯酚的合成

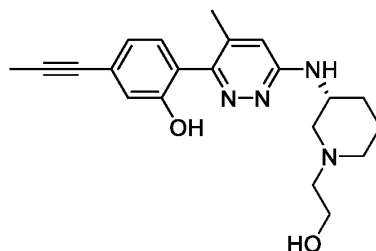


将(R)-4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-N-(四氢呋喃-3-基)酞嗪-1-胺(320.0 mg, 0.821 mmol, 1.0 eq), 溶于 DCM (4 mL), 然后滴加盐酸 1,4-二氧六环溶液 (4 mol/L, 4 mL), 室温搅拌 1 小时。饱和 $NaHCO_3$ 水溶液调节 pH 值至 8-9, 再用 DCM 萃取, 有机相无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压浓缩, 经硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1~20:1)分离得到产物 (160.0 mg, 收率: 58.8%)。

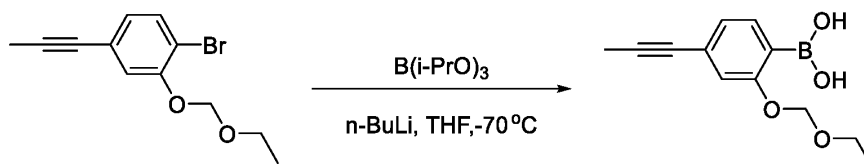
1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 9.97 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.08-7.06 (m, 2H), 4.81-4.77 (m, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.81-3.74 (m, 2H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.15-2.07(m, 1H).

分子式: $C_{20}H_{17}N_3O_2$ 精确分子量: 331.13 LC-MS(Pos, m/z)=332.07[M+H] $^+$.

实施例 75 (R)-2-(6-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)-4-甲基吡嗪-3-基)-5-(丙-1-炔-1-基)苯酚的合成(化合物 269)

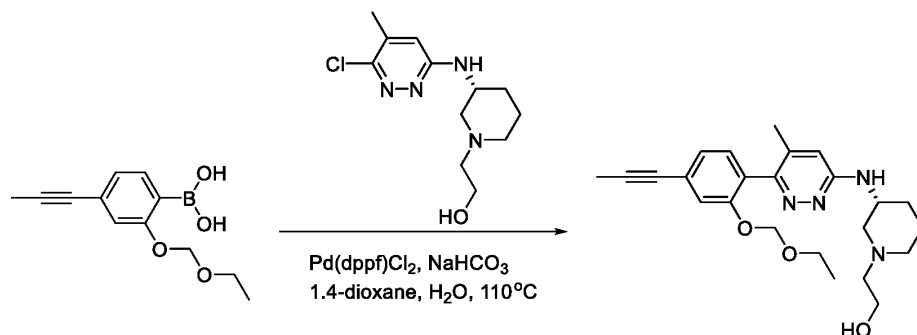


步骤 1: (2-(乙氧基甲氧基)-4-(丙-1-炔-1-基)苯基)硼酸的合成



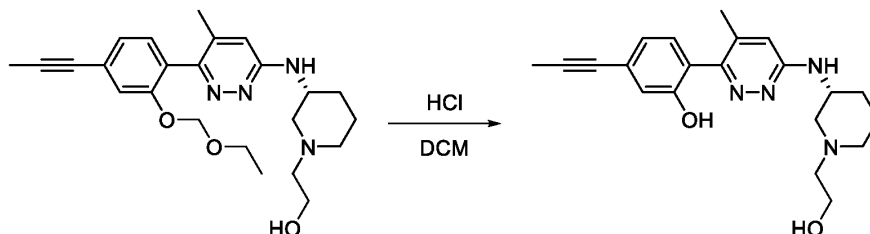
将 1-溴-2-(乙氧基甲氧基)-4-(丙-1-炔-1-基)苯(1.00 g, 3.715 mmol, 1.0 eq), 溶于干燥的 THF(20 mL), 置换氮气保护, 降温至-70°C, 然后滴加正丁基锂(2.22 mL, 5.573 mmol, 1.5 eq), 反应 1 小时, 然后滴加硼酸三异丙酯(1.0 g, 5.573 mmol, 1.5 eq), 升至室温反应 3 小时。饱和氯化铵水溶液淬灭, 用 EA(50 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压浓缩, 得到产物(800.0 mg, 收率: 92.0%)。

步骤 2: (R)-2-(3-((6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-(丙-1-炔-1-基)苯基)-5-甲基吡嗪-3-基)氨基)哌啶-1-基)乙-1-醇的合成



将(2-(乙氧基甲氧基)-4-(丙-1-炔-1-基)苯基)硼酸(348.3 mg, 1.488 mmol, 1.3 eq), (*R*)-2-(3-((6-氯-5-甲基噁嗪-3-基)氨基)哌啶-1-基)乙-1-醇(310.0 mg, 1.145 mmol, 1.0 eq), Pd(dppf)Cl₂(83.4 mg, 0.114 mmol, 0.1 eq), NaHCO₃(192.3 mg, 2.29 mmol, 2.0 eq), 依次加入到 1,4-dioxane(10 mL)中, 加入 H₂O(5 mL), 置换氮气保护, 油浴加热 110°C, 反应 4 小时。冷却至室温, 加入水淬灭, 用 DCM 萃取, 有机相无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压浓缩, 直接投入下一步。

步骤 3: (*R*)-2-(6-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)-4-甲基噁嗪-3-基)-5-(丙-1-炔-1-基)苯酚的合成



将(*R*)-2-(3-((6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-(丙-1-炔-1-基)苯基)-5-甲基噁嗪-3-基)氨基)哌啶-1-基)乙-1-醇(510 mg, 1.145 mmol, 1.0 eq), 溶于 DCM (4 mL), 然后滴加盐酸 1,4-二氧六环溶液 (4 mol/L, 3 mL), 室温搅拌 1 小时。饱和 NaHCO₃ 水溶液调节 pH 值至 8-9, 再用 DCM 萃取, 有机相无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压浓缩, 经硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1~10:1)分离得到产物 (90.0mg, 收率: 21.4%)。

¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆)δ(ppm): 10.01 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.91-6.88 (m, 2H), 6.67-6.60 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.51 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 2.96 (s, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.44 (s, 2H), 2.18 (s, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.70 (s, 1H), 1.55-1.53 (m, 1H), 1.40-1.33 (m, 2H).

分子式: C₂₁H₂₆N₄O₂ 精确分子量: 366.21 LC-MS(Pos, *m/z*)=367.10[M+H]⁺.

本发明其他化合物的合成参考前述实施例步骤进行制备。

实验例 1: 本发明化合物的细胞 NLRP3 炎症小体抑制活性测试

测试物: 本发明化合物, 按照实施例方法制备

THP-1 为永生化人源巨噬细胞系

测试仪器: 酶标仪 (PE 制)

试验方法:

1. THP-1 细胞, 1640 完全培养基 (500ml 1640+56ml FBS+560ul 1000×的 P/S+2ul 巯基乙醇) 培养, 3-20 代之内使用。

2. 包被培养板: 96 孔细胞培养板中, 加 100ul 多聚赖氨酸溶液, 37 摄氏度 30min, 弃掉溶液, PBS 洗两遍, 备用。

3. THP-1 的诱导分化: THP-1 细胞用适量的含 10 ng/ml PMA 的完全培养基重悬, 使细胞悬液密度为 5 × 10⁵ 个细胞/ml, 加入 96 孔板中, 每孔 100ul 细胞悬液, 37 摄氏度二氧化碳细胞培养箱中过夜培养 16 个小时。

4. THP-1 的刺激:
- a.加入含 LPS 的无血清 THP-1 培养基, 终浓度 500 ng/ml, 37 摄氏度二氧化碳细胞培养箱培养 3h;
 - b.待测化合物用 DMSO 配置梯度浓度的母液, 加入细胞中, 混匀, 最终 1:1000 倍稀释, 37 摄氏度二氧化碳细胞培养箱培养 1h。
 - c.每个孔中加入 Nigericin, 终浓度 10μg/ml, 37 摄氏度二氧化碳细胞培养箱培养 30 min。
 - d.转移孔内培养基到新的培养板, 然后 3000 rpm, 5min 离心, 再转移上清至新的 96 孔板。
 - e.收集的细胞培养基上清样品用商品化的 Elisa 检测试剂盒,按照说明书的规定检测人源的 IL-1β 含量。
- 测试结果如下表 2 所示:

表 2 本发明化合物对 THP-1 细胞 NLRP3 的抑制活性

测试物	IC50 (nM)
化合物 1	0.6
化合物 2	7
化合物 3	5
化合物 5	2
化合物 11	12
化合物 54	0.2
化合物 59	14
化合物 62	3
化合物 63	10
化合物 64	7
化合物 76	3
化合物 99	0.4
化合物 100	0.5
化合物 111	7
化合物 172	1
化合物 173	0.7
化合物 174	1
化合物 177	0.6
化合物 179	2
化合物 181	10
化合物 182	3
化合物 189	0.2
化合物 195	1
化合物 197	4
化合物 203	2
化合物 221	11
化合物 222	7
化合物 253	0.8
化合物 254	1
化合物 255	16
化合物 259	1
化合物 260	2
化合物 261	0.2
化合物 263	7
化合物 264	1
化合物 267	9
化合物 268	0.2
化合物 270	2

由表 2 实验结果可见, 本发明的化合物对 NLRP3 炎症小体具有良好的抑制活性, 因此本发明化合物可用于预防和/或治疗与 NLRP3 炎症小体相关的疾病。

实验例 2：化合物在 C57BL/6J 小鼠体内的药代动力学研究

测试物：本发明化合物，按照实施例方法制备

动物给药及样品采集：

化合物 100、化合物 54、化合物 174、化合物 179、化合物 253 分别用 5%二甲基亚砜、20%（30%solutol）和 75%生理盐水配成的混合溶媒制备溶液剂，化合物的溶液剂以 10 mg/kg 的剂量灌胃给予 C57BL/6J 雌性小鼠，采血时间点为：15 min、30 min、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、24 h。化合物的溶液剂以 5 mg/kg 的剂量静脉推注给予 C57BL/6J 雌性小鼠，采血时间点为：5 min，15 min，30 min，1 h，2 h，4 h，6 h，8 h，24 h。

化合物 1 用 5% DMF、20%（30%solutol）和 75%生理盐水配成的混合溶媒制备溶液剂，化合物的溶液剂以 10 mg/kg 的剂量灌胃给予 C57BL/6J 雌性小鼠，采血时间点为：15 min、30 min、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、24 h。化合物的溶液剂以 5 mg/kg 的剂量静脉推注给予 C57BL/6J 雌性小鼠，采血时间点为：5 min，15 min，30 min，1 h，2 h，4 h，6 h，8 h，24 h。

化合物 195 用 5%二甲基亚砜、20% PEG400 和 75%生理盐水配成的混合溶媒制备溶液剂，化合物的溶液剂以 10 mg/kg 的剂量灌胃给予 C57BL/6J 雌性小鼠，采血时间点为：15 min、30 min、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、24 h。化合物的溶液剂以 5 mg/kg 的剂量静脉推注给予 C57BL/6J 雌性小鼠，采血时间点为：5 min，15 min，30 min，1 h，2 h，4 h，6 h，8 h，24 h。

经眼眶后静脉丛采集 100 μ L 左右的血液，血液采集后放置到含有 EDTA-K2 抗凝管中。血液样品在 4℃条件下 12000 rpm 离心 10 min 得到血浆样品，血浆在血液采集后的 30 min 内制备。血浆测试前存放在 -80℃冰箱内。

样品分析方法：

1. 从 -80℃冰箱中取出待测样品，室温自然融化后涡旋 5 min；
2. 精密吸取不同个体 10 μ L 血浆样品至 1.5 mL 离心管中；
3. 加入 300 μ L 浓度为 100 ng/mL 的内标工作溶液（甲苯磺丁脲的乙腈溶液），混匀；
4. 涡旋 5 min 后，12000 rpm 离心 5 min；
5. 精密吸取 50 μ L 上清液至预先加有 150 μ L/每孔水的 96-孔板中；
6. 涡旋混匀 5 min，进行 LC-MS/MS 测定分析。

数据处理方法：

测试物浓度使用 AB 公司的 Analyst 1.6.3 输出结果。Microsoft Excel 计算均值、标准差、变异系数等参数（Analyst 1.6.3 直接输出的不用计算），PK 参数采用 WinNonlin Phenoix 8.2 软件 NCA 计算（ T_{max} 为中位数）。

结果

化合物	Dose iv/po (mg/kg)	$t_{z1/2}$ iv/po (h)	V_{ss} iv (L/kg)	Cl_{obs} iv (L/h/kg)	T_{max} po (h)	C_{max} po (ng/mL)	AUC_{last} iv/po (h*ng/mL)	F%
化合物 100	5/10	3.04/2.76	3.16	0.783	2.00	1530	6365/10112	79.4
化合物 1	5/10	3.85/3.00	5.22	2.64	0.250	428	1819/1887	49.9
化合物 54	5/10	2.97/3.04	6.59	1.83	1.00	820	2395/4126	75.6
化合物 174	5/10	3.95/3.82	2.64	0.574	0.500	3160	8613/20057	116
化合物 179	5/10	2.01/2.19	5.14	1.97	0.500	1120	2474/3858	79.2
化合物 195	5/10	3.89/3.12	5.14	1.39	1.00	1230	3577/7858	110
化合物 253	5/10	1.50/3.49	2.76	1.53	0.500	2320	3202/6902	106

注： $t_{z1/2}$ ：末端消除半衰期， Cl_{obs} ：清除率， V_{ss} ：分布容积， T_{max} ：血药浓度达峰时间， C_{max} ：达峰浓度， AUC_{last} ：药-时曲线下面积 0~24 h，F%：绝对生物利用度

结论：本发明化合物在 C57BL/6J 小鼠体内具有良好的药代动力学性质。

实验例 3：化合物在雄性 SD 大鼠体内的药代动力学研究

测试物：本发明化合物，按照实施例方法制备

动物给药及样品采集：

化合物 54、化合物 55、化合物 174、化合物 173、化合物 264 分别用 5%二甲基亚砜、20%（30%solutol）和 75%生理盐水配成的混合溶媒制备溶液剂，化合物的溶液剂以 5.0 mg/kg 的剂量灌胃给予 SD 雄性大鼠，采血时间点为：15 min、30 min、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、10 h、24 h。化合物的溶液剂以 1.0 mg/kg 的剂量静脉推注给予 SD 雄性大鼠，采血时间点为：5 min、15 min、30 min、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、10 h、

24 h。
动物给药前一天行颈静脉插管，给药后通过颈静脉采集 300 μ L 左右的血液，血液采集后放置到含有 EDTA-K₂ 抗凝管中。血液样品在 4°C 条件下 12000 rpm 离心 10 min 得到血浆样品，血浆在血液采集后的 30 min 内制备。血浆测试前存放在 -80°C 冰箱内。

样品分析方法：

1. 从 -80°C 冰箱中取出待测样品，室温自然融化后涡旋 5 min；
2. 精密吸取 30 μ L 血浆样品至 1.5 mL 离心管中；
3. 加入 750 μ L 浓度为 100 ng/mL 的内标工作溶液（甲苯磺丁脲的乙腈溶液），混匀；
4. 涡旋 5 min 后，12000 rpm 离心 5 min；
5. 精密吸取 50 μ L 上清液至预先加有 150 μ L/每孔水的 96-孔板中；
6. 涡旋混匀 5 min，进行 LC-MS/MS 测定分析。

数据处理方法：

测试物浓度使用 AB 公司的 Analyst 1.6.3 输出结果。Microsoft Excel 计算均值、标准差、变异系数等参数（Analyst 1.6.3 直接输出的不用计算），PK 参数采用 WinNonlin Phenoix 8.2 软件 NCA 计算（T_{max} 为中位数）。

结果

化合物	Dose iv/po (mg/kg)	t _{1/2} iv/po (h)	V _{ss} iv (L/kg)	Cl _{obs} iv (L/h/kg)	T _{max} po (h)	C _{max} po (ng/mL)	AUC _{last} iv/po (h*ng/mL)	F%
化合物 54	1/5	2.97/3.94	5.01	1.21	1.00	442	749/3791	93.1
化合物 55	1/5	5.24/7.18	1.12	0.190	2.00	3047	5133/38545	163
化合物 174	1/5	3.60/3.51	4.82	1.09	2.00	465	813/4433	97.0
化合物 173	1/5	6.13/5.72	6.92	0.856	4.00	395	1097/4692	85.6
化合物 264	1/5	8.89/7.26	12.5	1.05	4.00	230	811/3118	72.8

注： t_{1/2}：末端消除半衰期，Cl_{obs}：清除率，V_{ss}：分布容积，T_{max}：血药浓度达峰时间，C_{max}：达峰浓度，AUC_{last}：药-时曲线下面积 0~24 h，F%：绝对生物利用度
结论：本发明化合物在雄性 SD 大鼠体内具有良好的药代动力学性质。

实验例 4：化合物在雄性比格犬体内的药代动力学研究

测试物：本发明化合物，按照实施例方法制备

动物给药及样品采集：

化合物 174 用 5% 二甲基亚砜、20%（30% solutol）和 75% 生理盐水配成的混合溶媒制备溶液剂，化合物的溶液剂以 1.0 mg/kg 的剂量灌胃给予雄性比格犬，采血时间点为：15 min、30 min、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、10 h、24 h。化合物的溶液剂以 1.0 mg/kg 的剂量静脉推注给予雄性比格犬，采血时间点为：5 min、15 min、30 min、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、10 h、24 h。

化合物 177、化合物 195 分别用 5% 二甲基亚砜、20% PEG400 和 75% 生理盐水配成的混合溶媒制备溶液剂，化合物的溶液剂以 1.0 mg/kg 的剂量灌胃给予雄性比格犬，采血时间点为：15 min、30 min、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、10 h、24 h。化合物的溶液剂以 1.0 mg/kg 的剂量静脉推注给予雄性比格犬，采血时间点为：5 min、15 min、30 min、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、10 h、24 h。

经前肢内侧头静脉采集 400 μ L 左右的血液，血液采集后放置到含有 EDTA-K₂ 抗凝管中。血液样品在 4°C 条件下 12000 rpm 离心 10 min 得到血浆样品，血浆在血液采集后的 30 min 内制备。血浆测试前存放在 -80°C 冰箱内。

结果

化合物	Dose iv/po (mg/kg)	t _{1/2} iv/po (h)	V _{ss} iv (L/kg)	Cl _{obs} iv (L/h/kg)	T _{max} po (h)	C _{max} po (ng/mL)	AUC _{last} iv/po (h*ng/mL)	F%
化合物 174	1/1	15.8/14.7	7.39	0.332	4.00	105	1981/1660	83.8
化合物 177	1/1	5.58/5.90	5.53	0.780	1.00	293	1245/1918	154
化合物 195	1/1	8.16/11.0	3.74	0.395	4.00	206	2321/1901	90.7

注： t_{1/2}：末端消除半衰期，Cl_{obs}：清除率，V_{ss}：分布容积，T_{max}：血药浓度达峰时间，C_{max}：达峰浓度，AUC_{last}：药-时曲线下面积 0~24 h，F%：绝对生物利用度
结论：本发明化合物在雄性比格犬体内具有良好的药代动力学性质。

实验例 5：化合物对 hERG 钾离子通道的抑制试验

实验目的：用手动膜片钳技术来研究化合物对 hERG 钾离子通道的抑制作用。

实验方法

1. 细胞培养

1.1 hERG 钾通道稳定表达的 HEK-293 细胞系在含有 10%胎牛血清及 0.8 mg/mL G418 的 DMEM 培养基中培养，培养温度为 37°C，二氧化碳浓度为 5%。

1.2 为维持细胞的电生理活性，细胞密度必须不能超过 80%。

1.3 膜片钳检测前，细胞用 TrypLE™ Express 分离，将 4×10^3 细胞铺到盖玻片上，在 24 孔板中培养（最终体积：500 μ L），18 个小时后，进行试验检测。

2. 给药制剂储液配制方法

2.1 空白对照品：DMSO 原液。

2.2 阳性对照品：称量适量的西沙必利（Cisapride）用二甲基亚砜（DMSO）配制成 10 mM 的储液。分装后-20°C保存。

2.3 化合物：称量合适质量的化合物，根据公式： $\text{DMSO 体积} = \frac{\text{实际量} \times \text{纯度}(\text{含量})}{(\text{分子量} \times \text{理论浓度})}$ ，计算出所需的 DMSO 的体积，吸取相应体积的 DMSO，之后将已经称量的化合物用吸取的 DMSO 溶解，同时称量出 DMSO 的质量，根据最终的 DMSO 使用量，计算出实际的储液浓度，一般地实际储液浓度与理论浓度略有差异。

3. 给药制剂工作液配制方法

hERG 通道电流测试之前，将空白对照品原液稀释到适量的细胞外液中作为工作液。阳性对照品储液和化合物储液从-20°C取出，稀释到适量的细胞外液中作为工作液。

化合物的最高检测浓度直接使用细胞外液对储液浓度进行稀释得到或者需要将储液用 DMSO 进一步稀释。其他的浓度首先用 DMSO 从高浓度到低浓度依次稀释成稀释液，再用细胞外液对稀释液进行稀释至工作液浓度。DMSO 在每一个工作液中，浓度为 0.3%。化合物工作液进行膜片钳试验检测前，超声处理 20 min。

空白对照品原液（DMSO）保存在室温，空白对照品工作液当天配制，并保存在室温。化合物和阳性对照品储液保存在-20°C，化合物工作液与阳性对照品工作液测试当天配制室温保存。

4. 浓度选择依据

化合物默认检测浓度为 30, 10, 3, 1 以及 0.3 μ M。空白对照品为 0.3% DMSO。阳性对照品西沙必利（Cisapride）的检测浓度为：1000, 100, 10, 1 nM。

5. 电生理记录

5.1 记录所用液体

5.1.1 细胞外液：K-007-1

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

5.1.2 细胞内液：K-002-2

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

细胞外液保存时间为 2 周，细胞内液配好后分装为每管 1 mL，冻存于-20°C冰箱，每天试验使用新融化的细胞内液。所有细胞内液在三个月内用完。超过三个月，丢弃旧细胞内液，并重新配制。

5.2 膜片钳检测

全细胞膜片钳记录 hERG 电流的电压刺激方案如下：当形成全细胞封接后细胞膜电压钳制于-80 mV。钳制电压由-80 mV 除极至-50 mV 维持 0.5 s（作为漏电流检测），然后阶跃至 30 mV 维持 2.5 s，再迅速恢复至-50 mV 维持 4 s 可以激发出 hERG 通道的尾电流。每隔 10 s 重复采集数据，观察化合物对 hERG 尾电流的作用。以 0.5 s 的-50 mV 刺激作为漏电流检测。试验数据由 EPC 10 放大器（HEKA）进行采集并储存于 PatchMaster（HEKA）软件中。

用微电极控制仪将毛细玻璃管拉制成记录电极。将充灌细胞内液的电极装入电极头，在倒置显微镜下操控微电极操纵器使电极浸入细胞外液并记录电极电阻（R_{pip}）。将电极接触到细胞表面，给予负压抽吸

形成高阻封接 ($G\Omega$)。此时执行快电容补偿,再继续给予负压,吸破细胞膜,形成全细胞记录模式。然后进行慢电容补偿并记录膜电容 (C_m) 及串联电阻 (R_s) 等实验参数。不给予漏电补偿。

当全细胞记录的 hERG 电流稳定后开始给药,每个化合物浓度作用至 5 min (或者电流至稳定) 后检测下一个浓度,每一个测试化合物检测多个浓度。将铺有细胞的盖玻片置于倒置显微镜下的记录浴槽中,空白对照外液以及待测化合物工作液利用重力灌流的方法从低浓度到高浓度依次流经记录浴槽从而作用于细胞,在记录中利用蠕动泵进行液体交换。每一个细胞在不含化合物的外液中检测到的电流作为自己的对照组。每个浓度至少使用三个细胞独立重复检测三次。所有电生理试验在室温下进行。

6. 数据分析

IC_{50} 的计算以及曲线拟合利用 GraphPad Prism 软件完成。

7. 测试结果

化合物对 hERG 钾离子通道的 IC_{50} 值结果如下表所示。

化合物	hERG $IC_{50}(\mu M)$
化合物 54	$>10\mu M$

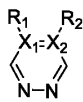
结论: 本发明的化合物对 hERG 钾离子通道无显著抑制作用。

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

1. 通式 (A) 表示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体：



(A)



其中, W 选自

X_1 、 X_2 分别独立地选自 C 或 N;

R_1 选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-S-C_{1-6} \text{ 烷基}$ 或不存在;

R_2 选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-S-C_{1-6} \text{ 烷基}$ 或不存在;

R_1 、 R_2 分别任选被 1-3 个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基的取代基取代; 或

R_1 、 R_2 与它们所连接的 C 或 N 原子形成 5-12 元环 A; 所述 5-12 元环 A 任选被 1-4 个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、 C_{1-6} 烷基、 $-NH-C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、卤代 $C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 $C_{1-6} \text{ 烷氧基}$ 、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 的取代基取代;

R_3 选自 $-(C_{1-6} \text{ 亚烷基})_{0.2}NR_4R_5$ 、 $-(C_{1-6} \text{ 亚烷基})_{0.2}NR_4-COR_5$ 、 $-(C_{1-6} \text{ 亚烷基})_{0.2}CO-NR_4R_5$ 、 $-(C_{1-6} \text{ 亚烷基})_{0.2}NR_4-C_{1-6} \text{ 亚烷基}-R_5$;

R_4 选自氢或 C_{1-6} 烷基;

R_5 选自 3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基; 所述 R_5 任选被 1-4 个选自卤素、氰基、氨基、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤代 $C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 C_{1-6} 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、羰基、磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基的取代基取代;

当 R_5 被取代时,

R_5 上的取代基: C_{1-6} 烷基、卤代 $C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 C_{1-6} 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基、磺酰基, 任选被 1-3 个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、 C_{1-6} 烷基、3-6 元环烷基、3-6 元杂环基、羧基、 C_{1-6} 烷基磺酰基的取代基取代;

Y 选自芳基、5-14 元杂芳基、3-14 元杂环基、3-12 元环烷基;

(1) 当 X_1 、 X_2 分别选自 C 时,

所述 Y 被 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基取代, 以及任选被 1-2 个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 $C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 C_{1-6} 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、磺酰基的取代基取代;

(2) 当 X_1 、 X_2 中的任意一个或两个选自 N 时,

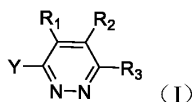
所述 Y 任选被 1-3 个选自 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 $C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 C_{1-6} 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、磺酰基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-S-C_{1-6} \text{ 烷基}$ 的取代基取代;

在上述 (1) 和 (2) 中, 当 Y 被取代时,

Y 上的取代基: C_{1-6} 烷基、卤代 $C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 C_{1-6} 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基、磺酰基, 任选被 1-3 个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、 C_{1-6} 烷基、3-6 元环烷基的取代基取代;

Y 上的取代基: C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基, 任选被 1-3 个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、未被取代或被羟基取代的 C_{1-6} 烷基、未被取代或被羟基取代的 3-6 元环烷基、卤代 $C_{1-6} \text{ 烷基}$ 的取代基取代。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体, 具有通式 (I) 所示结构:



(I)

其中,

R_1 选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基;

R_2 选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基;

R_1 、 R_2 分别任选被 1-3 个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基的取代基取代;

或

R_1 、 R_2 与它们所连接的碳原子形成 5-12 元环 A; 所述 5-12 元环 A 任选被 1-4 个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、 C_{1-6} 烷基、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 的取代基取代;

R_3 选自 $-(C_{1-6} \text{ 亚烷基})_{0-2}-NR_4R_5$ 、 $-(C_{1-6} \text{ 亚烷基})_{0-2}-NR_4-COR_5$ 、 $-(C_{1-6} \text{ 亚烷基})_{0-2}-CO-NR_4-R_5$ 、 $-(C_{1-6} \text{ 亚烷基})_{0-2}-NR_4-C_{1-6} \text{ 亚烷基}-R_5$;

R_4 选自氢或 C_{1-6} 烷基;

R_5 选自 3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基; 所述 R_5 任选被 1-4 个选自卤素、氰基、氨基、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基、 C_{2-6} 烯基羰基、磺酰基、 C_{1-6} 烷基羰基的取代基取代;

Y 选自芳基、5-14 元杂芳基、3-14 元杂环基、3-12 元环烷基, 所述 Y 被 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基取代, 以及任选被 1-2 个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、磺酰基的取代基取代;

当 R_5 被取代时,

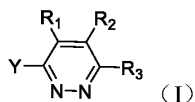
R_5 上的取代基: C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基、磺酰基, 任选被 1-3 个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、 C_{1-6} 烷基、3-6 元环烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基的取代基取代;

当 Y 被取代时,

Y 上的取代基: C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基、磺酰基, 任选被 1-3 个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、 C_{1-6} 烷基、3-6 元环烷基的取代基取代;

Y 上的取代基: C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基, 任选被 1-3 个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、 C_{1-6} 烷基、3-6 元环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基的取代基取代。

3. 根据权利要求 2 所述的通式 (I) 表示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体:



其中,

R_1 选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基;

R_2 选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基;

R_1 、 R_2 分别任选被 1-3 个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基的取代基取代;

或

R_1 、 R_2 与它们所连接的碳原子形成 5-12 元环 A; 所述 5-12 元环 A 任选被 1-4 个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、 C_{1-6} 烷基、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 的取代基取代;

R_3 选自 $-(C_{1-6} \text{ 亚烷基})_{0-2}-NR_4R_5$ 、 $-(C_{1-6} \text{ 亚烷基})_{0-2}-NR_4-COR_5$ 、 $-(C_{1-6} \text{ 亚烷基})_{0-2}-CO-NR_4-R_5$;

R_4 选自氢或 C_{1-6} 烷基;

R_5 选自 3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基；所述 R_5 任选被 1-4 个选自卤素、氰基、氨基、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基、 C_{2-6} 烯基羰基、磺酰基、 C_{1-6} 烷基羰基的取代基取代；

Y 选自芳基、5-14 元杂芳基、3-14 元杂环基、3-12 元环烷基，所述 Y 被 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基取代，以及任选被 1-2 个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、磺酰基的取代基取代；

当 R_5 被取代时，

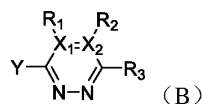
R_5 上的取代基： C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基、磺酰基，任选被 1-3 个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、 C_{1-6} 烷基、3-6 元环烷基的取代基取代；

当 Y 被取代时，

Y 上的取代基： C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基、磺酰基，任选被 1-3 个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、 C_{1-6} 烷基、3-6 元环烷基的取代基取代；

Y 上的取代基： C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基不被取代。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体，具有通式 (B) 所示结构：



R_1 选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-S-C_{1-6} \text{ 烷基}$ 或不存在；

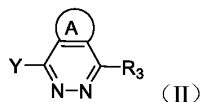
R_2 选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-S-C_{1-6} \text{ 烷基}$ 或不存在；

R_1 、 R_2 分别任选被 1-3 个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基的取代基取代；

X_1 、 X_2 中的任意一个或两个选自 N；

Y 被羟基取代以及任选被 1-2 个选自 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、磺酰基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-S-C_{1-6} \text{ 烷基}$ 的取代基取代。

5. 根据权利要求 1-3 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体，具有通式 (II) 所示结构：



其中，

环 A 选自 5-7 元环烯基、5-7 元环烷基、5-7 元杂环基、苯基、5-7 元杂芳基；环 A 任选被 1-4 个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-NH-C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 的取代基取代。

6. 根据权利要求 5 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体，

其中，

环 A 选自苯基、5-7 元杂芳基；环 A 任选被 1-4 个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-NH-C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 的取代基取代。

7. 根据权利要求 1-3 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体，

其中，

Y 选自苯基、5-7 元杂芳基、3-8 元杂环基、3-7 元环烷基； Y 被 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基取代以及任

选被 1-2 个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、磺酰基的取代基取代；

当 Y 被取代时，Y 上的取代基： C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、磺酰基，任选被 1-3 个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、 C_{1-6} 烷基的取代基取代。

8. 根据权利要求 6 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体，其中，

Y 选自苯基、5-7 元杂芳基、3-8 元杂环基、3-7 元环烷基；Y 被 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基取代以及任选被 1-2 个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、磺酰基的取代基取代；

当 Y 被取代时，所述 Y 上的取代基： C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、磺酰基，任选被 1-3 个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、 C_{1-6} 烷基的取代基取代；

R_3 选自 $-NH-R_5$ ， R_5 为被 1-2 个选自 C_{1-6} 烷基的取代基取代的 3-7 元杂环基。

9. 根据权利要求 1-3 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体，其中，

环 A 选自 5-12 元环烷基、5-12 元环烯基、5-12 元杂环基、芳基、5-12 元杂芳基；优选地，环 A 选自 5-8 元环烷基、5-8 元环烯基、5-8 元杂环基、苯基、5-8 元杂芳基。

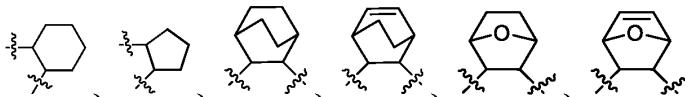
10. 根据权利要求 1-3 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体，

其中， R_3 选自 $-NR_4R_5$ 、 $-NR_4-C_{1-6}$ 亚烷基- R_5 ， R_4 选自氢， R_5 选自 3-7 元环烷基、3-7 元杂环基；优选地， R_3 选自 $-NHR_5$ ， R_5 选自 4-6 元环烷基、4-6 元杂环基。

11. 根据权利要求 10 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体，

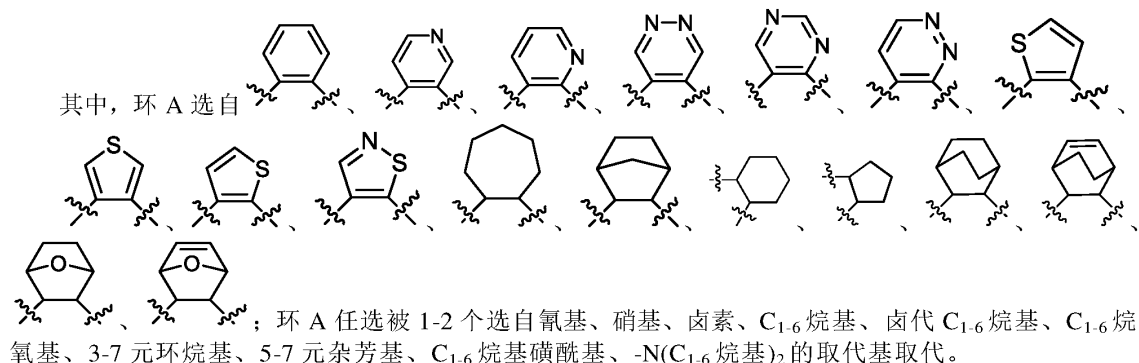
Y 选自苯基、5-6 元杂芳基，所述 Y 被 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基取代以及任选被 1-2 个选自卤素、氨基、羟基、羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基取代；所述 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基被 1-3 个选自卤素、氰基、氨基、羟基、羰基、 C_{1-6} 烷基、3-6 元环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基的取代基取代。

12. 根据权利要求 5 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体，

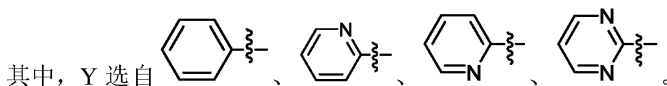


其中，环 A 选自 ；环 A 任选被 1-4 个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ 的取代基取代。

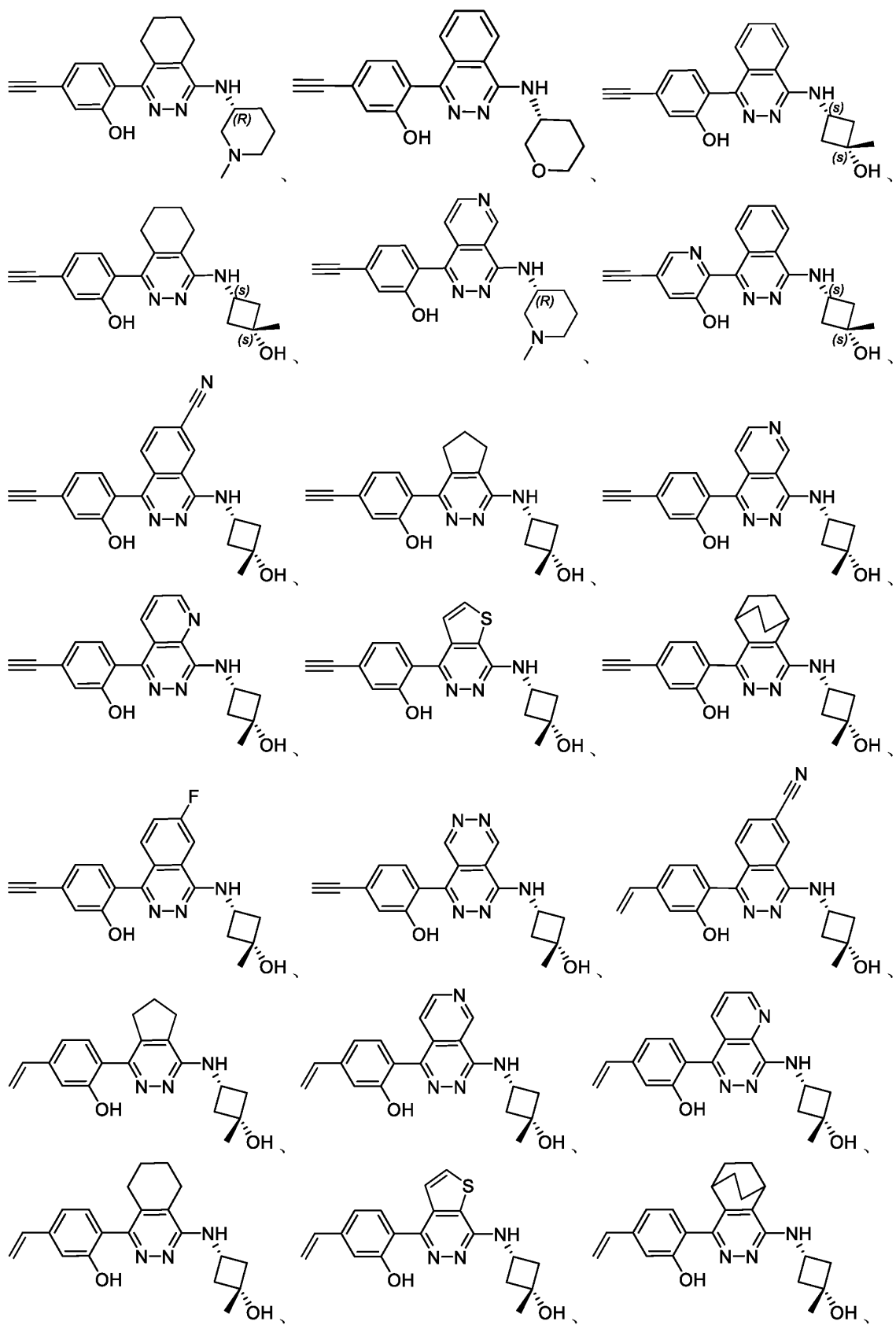
13. 根据权利要求 10 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体，

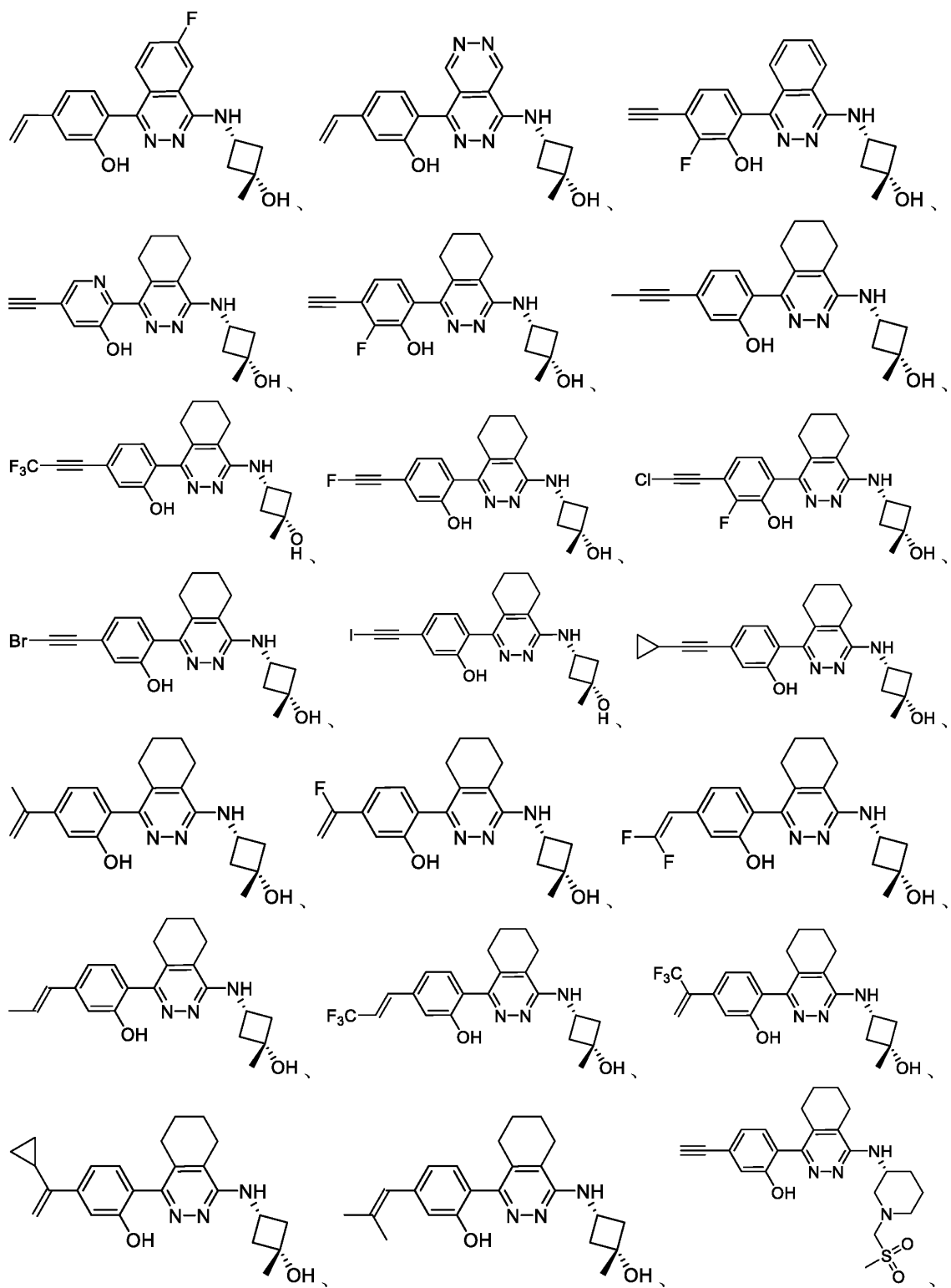


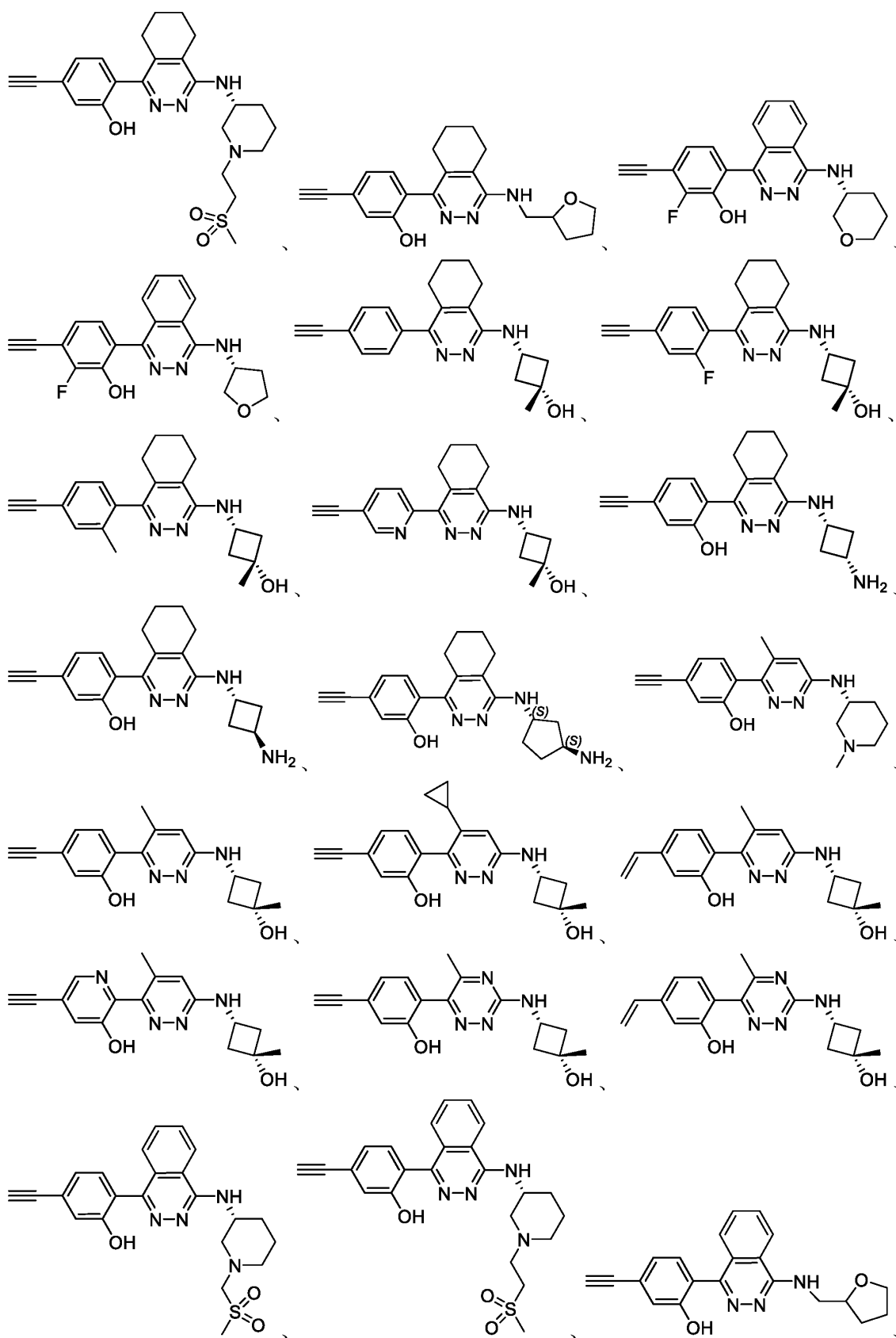
14. 根据权利要求 4 或 10 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体，

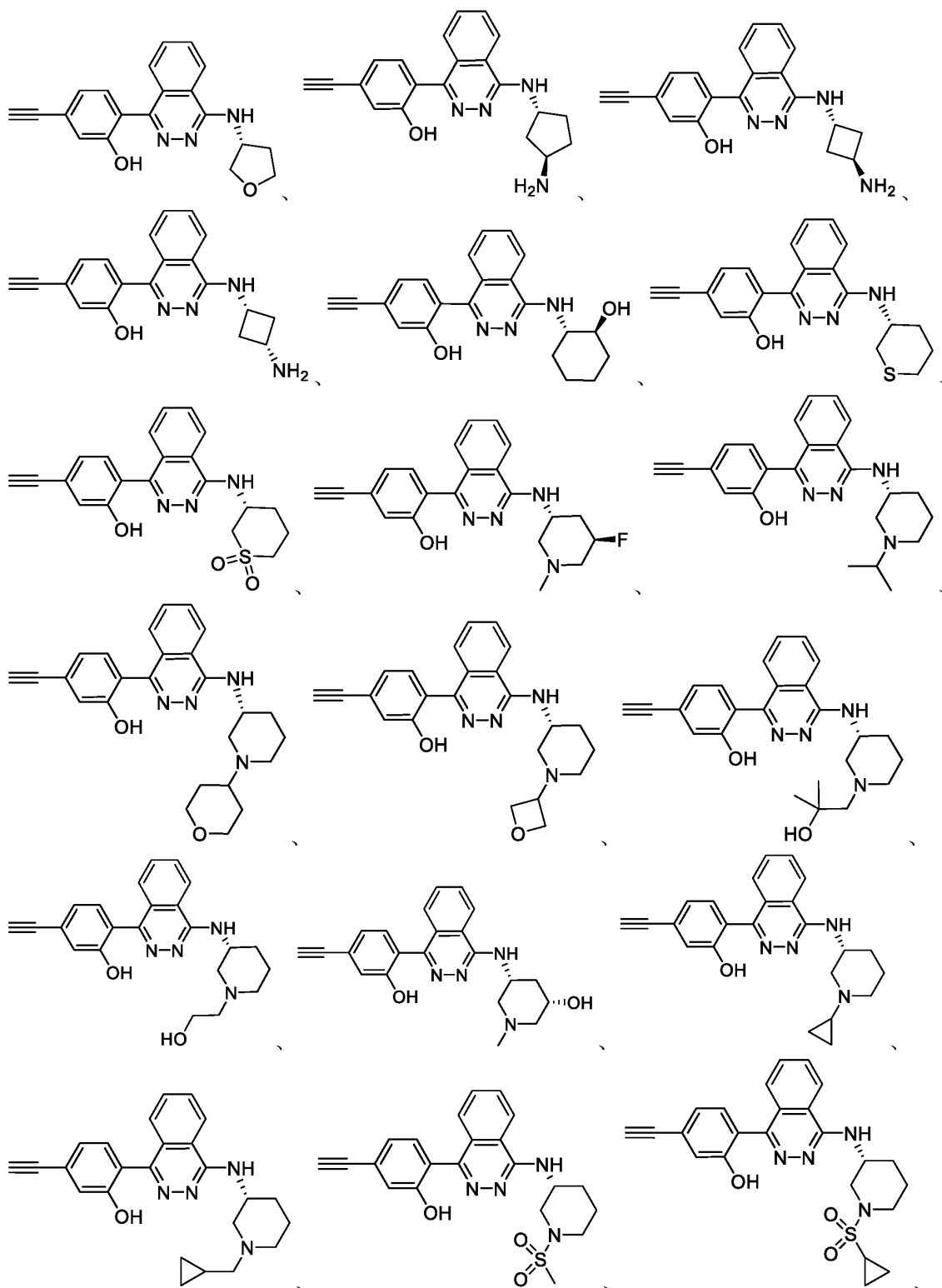


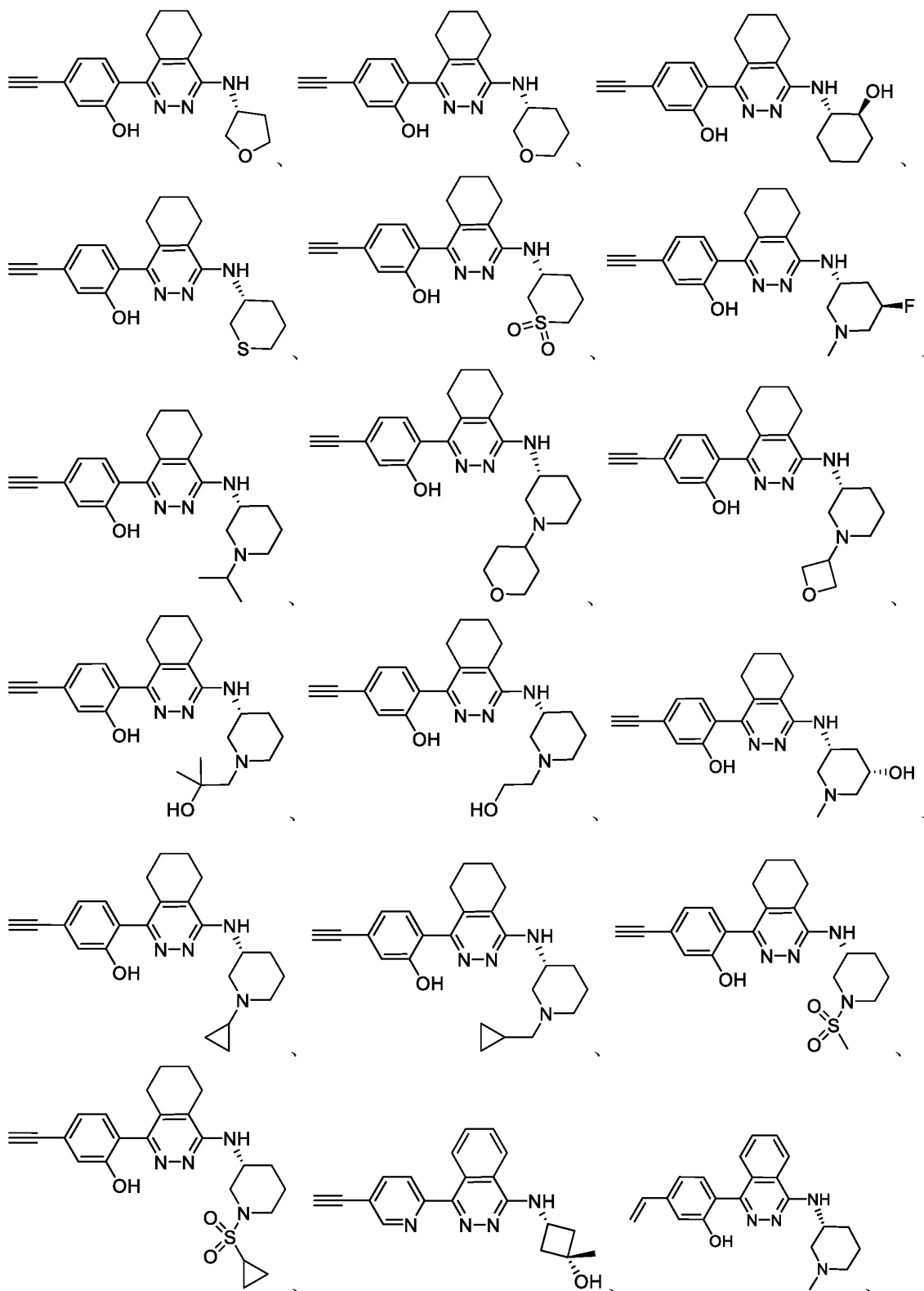
15. 如下所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体：

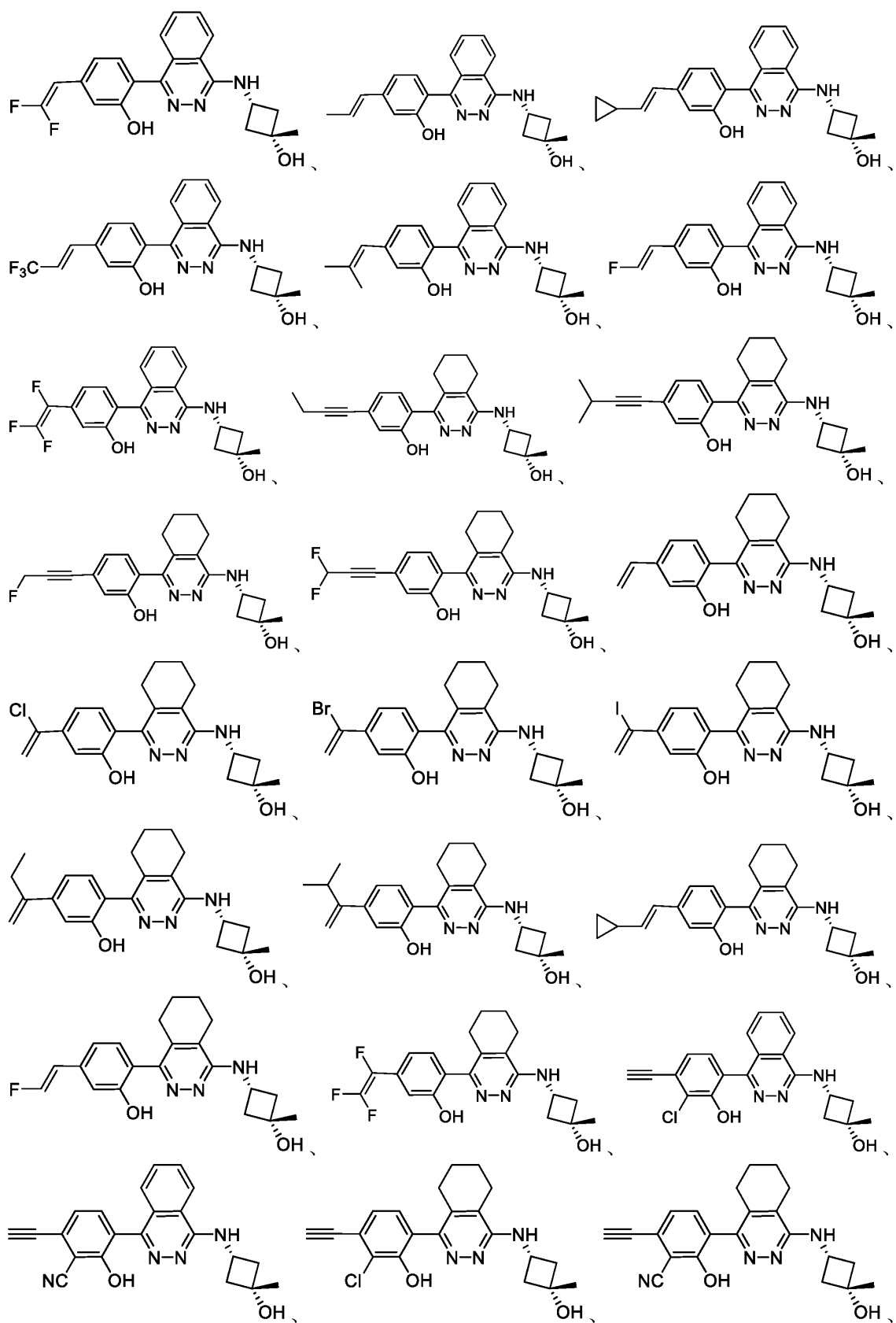


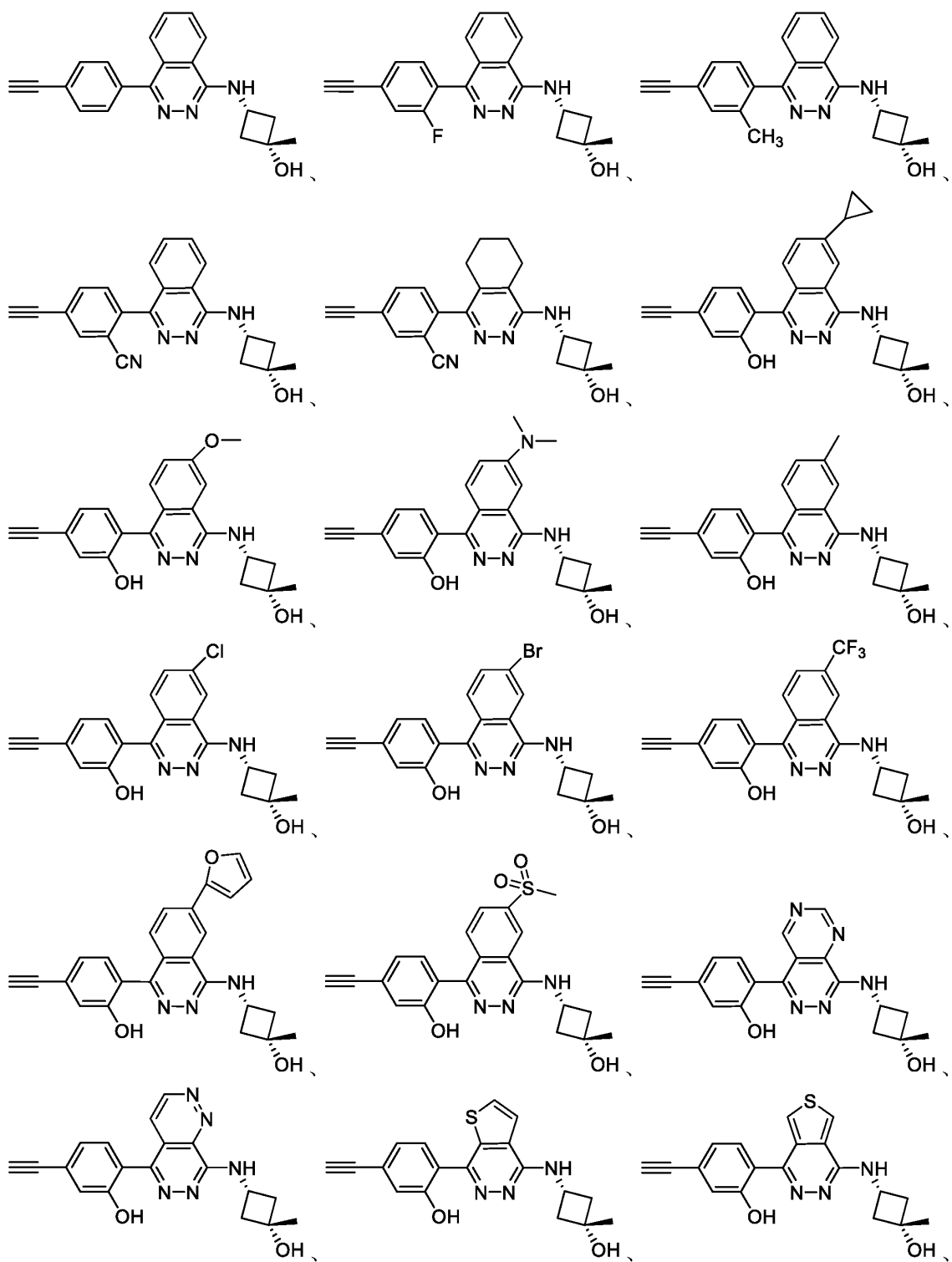


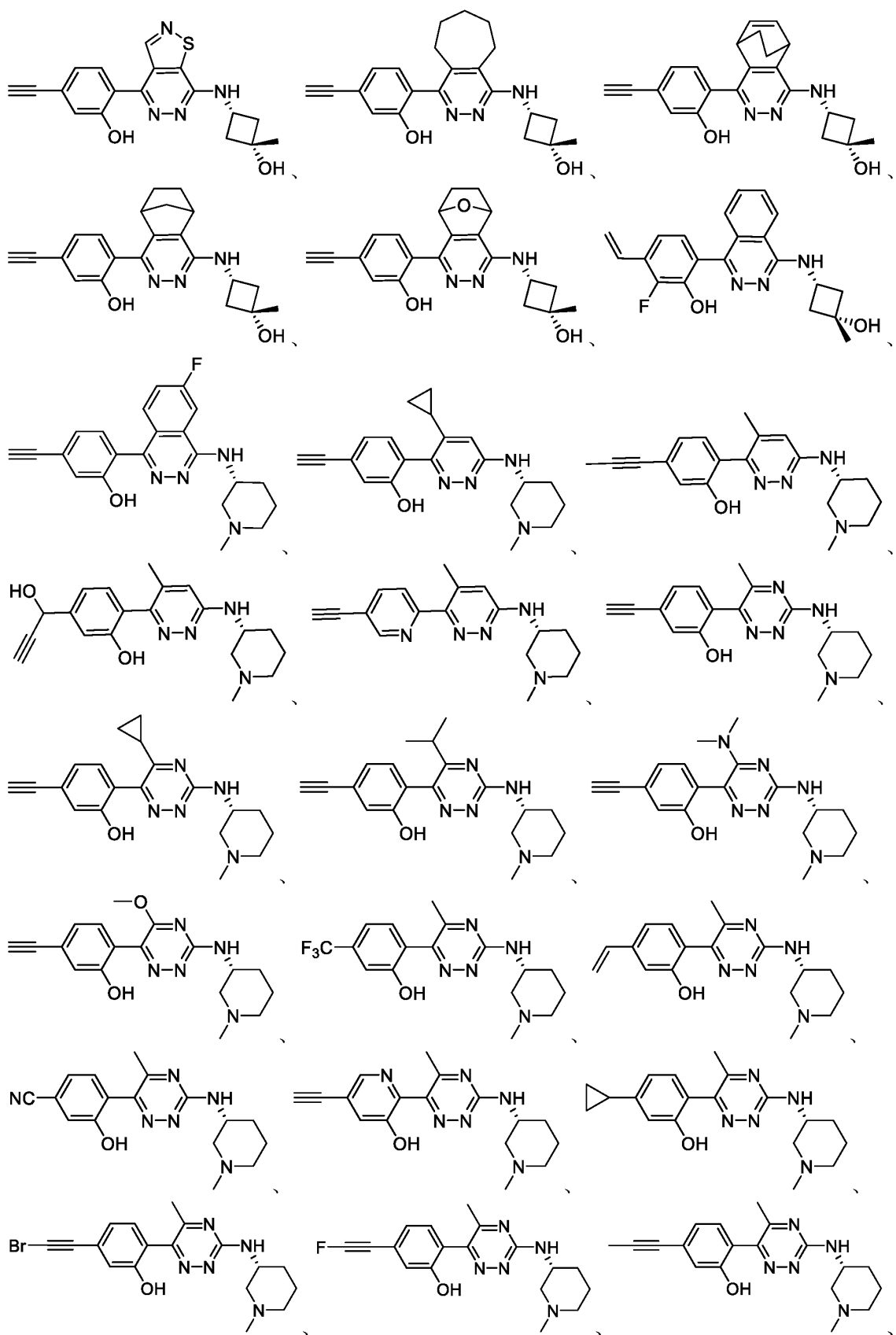


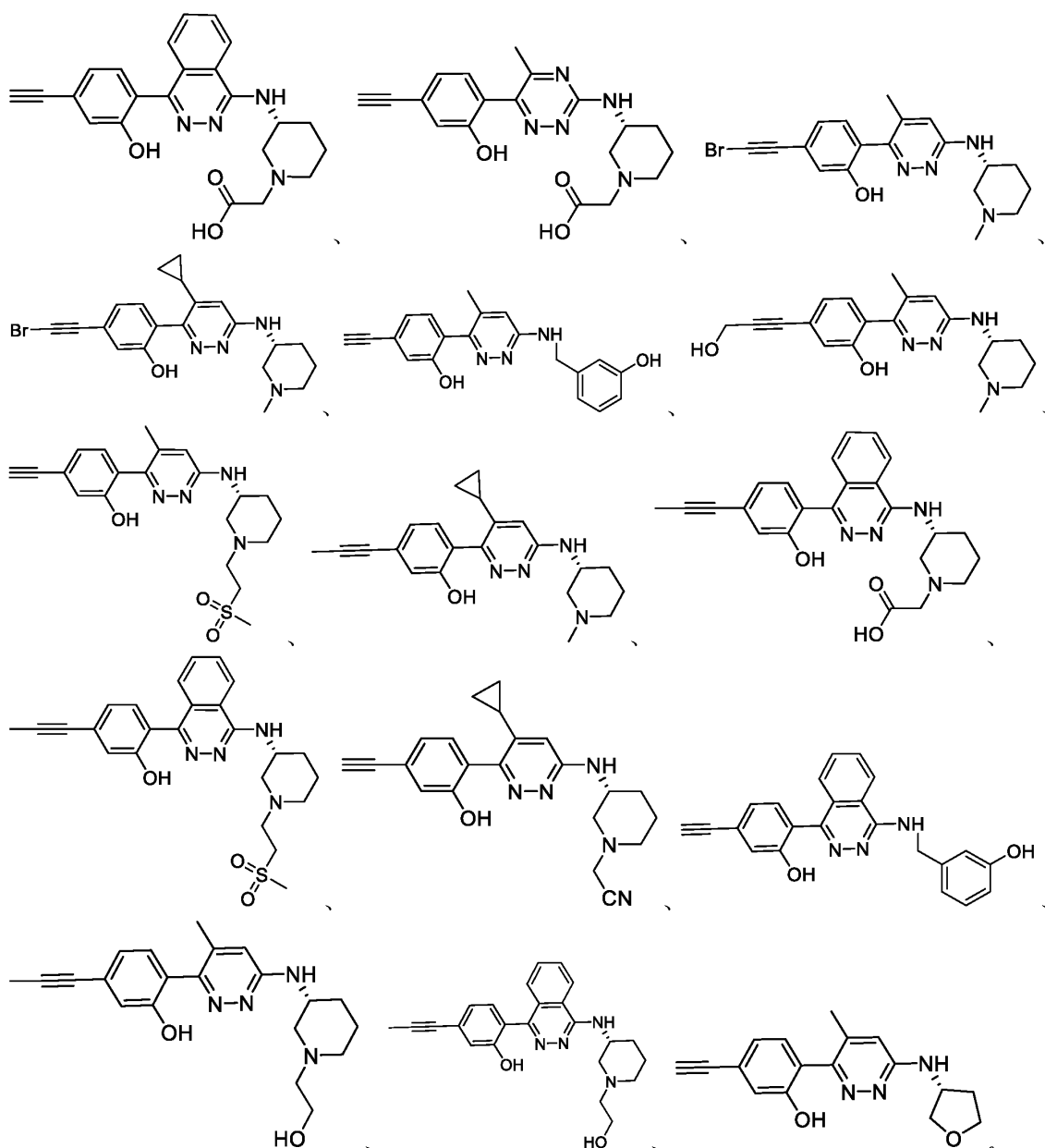












16. 一种药物组合物，其包含权利要求 1~15 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体，和药学上可接受的载体。

17. 如权利要求 1~15 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体，或权利要求 16 所述的药物组合物在制备预防和/或治疗 NLRP3 炎症小体相关的疾病的药物中的用途。

18. 如权利要求 1~15 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体，或权利要求 16 所述的药物组合物在制备预防和/或治疗炎症小体相关的疾病、免疫性疾病、炎症性疾病、自身免疫性疾病或自身炎症性疾病的药物中的用途。