

一种KIF18A抑制剂及其用途

本发明要求享有：

于2022年4月15日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为2022104002265，名称为“一种KIF18A抑制剂及其用途”的在先申请的优先权；

于2022年8月29日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为2022110427506，名称为“一种KIF18A抑制剂及其用途”的在先申请的优先权；

于2023年2月7日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为2023101046251，名称为“一种KIF18A抑制剂及其用途”的在先申请的优先权；

于2023年3月3日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202310231297.1，名称为“一种KIF18A抑制剂及其用途”的在先申请的优先权；

于2023年4月7日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202310387827.1，名称为“一种KIF18A抑制剂及其用途”的在先申请的优先权；

上述在先申请的全文通过引用的方式结合于本申请中。

技术领域

本发明属于医药领域，具体地，本发明涉及到一种KIF18A抑制剂及用途。

背景技术

癌症是折磨人类最普遍的疾病之一，并且是世界范围内的主要死亡原因。然而，迄今为止，在可用的癌症治疗和疗法中，只有少数获得相当程度的成功。癌症的特征通常在于不受调节的细胞增殖。细胞通路通过细胞周期和中心体周期控制增殖进程，一个或多个负责细胞通路的基因受到损害，可导致细胞增殖正常调节的缺失。这些失调的基因可以编码各种肿瘤抑制蛋白或癌基因蛋白，它们参与一系列事件，导致未经检查的细胞周期进展和细胞增殖。已经鉴定出各种激酶和驱动蛋白，它们在正常分裂的细胞和癌细胞的细胞周期和有丝分裂调节和进展中起关键作用。

驱动蛋白是在细胞分裂和细胞内囊泡和细胞器运输中起重要作用的分子马达。有丝分裂驱动蛋白在纺锤体组件、染色体分离、中心体分离和动力学的多个方面起作用(O.Rath和F.Kozielski, Nature Review Cancer[自然癌症综述],12:527-39,2012)。基于所谓的“马达结构域”内的序列同源性，人驱动蛋白被分类为14个亚家族，该结构域ATP酶活性驱动沿着微管(MT)单向运动。这些蛋白质的非马达结构域负责货物附着；“货物”可以包括各种不同的膜状细胞器、信号转导支架系统和染色体中的任何一种。驱动蛋白使用ATP水解能量来沿着极化微管移动货物。因此，驱动蛋白通常被称为“正端”或“负端”定向马达。

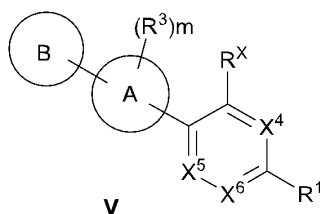
KIF18A基因属于驱动蛋白-8亚家族并且是一个正端定向马达。KIF18A被认为影响着丝粒微管的正端的动力学以控制正确的染色体定位和纺锤体张力。人KIF18A缺失导致HeLa宫颈癌细胞中纺锤体变长，中期染色体振荡(chromosome oscillation) 增加，并激活有丝分裂纺锤体组装检查点。KIF18A似乎是癌症治疗的可行靶标。KIF18A在多种类型的癌症中过表达，包括但不限于结肠癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、膀胱癌、头癌、颈癌、子宫颈癌和卵巢癌。此外，在癌细胞系中，KIF18A基因缺失或敲除或抑制会影响癌细胞系的有丝分裂纺锤体。特别是，已发现抑制KIF18A会诱发有丝分裂细胞停滞，这是一种已知的弱点，可以通过凋亡、有丝分裂灾变或多相驱动致死性或分裂间期中有丝分裂滑脱后的死亡来促进有丝分裂细胞死亡。因此，人们对寻找KIF18A蛋白的抑制剂存在强烈的兴趣。

目前尚无KIF18A抑制途径治疗包括癌症在内的众多病症的药物上市。因此，开发新的可抑制KIF18A活性的化合物对于疾病的治疗具有积极意义。

发明内容

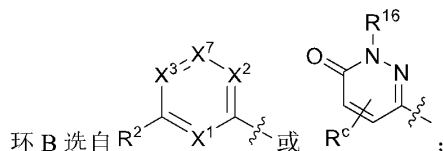
本发明的目的是提供一类新的化合物，该化合物具有基于MT的KIF18A调节活性，特别地，具有KIF18A抑制活性。为此，本发明还提供了这些化合物及其药学上可接受的盐在制备和制造用于治疗性、预防性、急性或慢性治疗 KIF18A 介导的疾病和障碍(包括但不限于癌症)的药物组合物或药物中的用途。因此，本发明的化合物可用于制造抗癌药物。本发明还提供了用于制备式 V 化合物的方法，以及在此类方法中可用的中间体。

本发明的第一方面，提供了式 V 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药：



其中,

环 A 为 5-6 元杂芳环;



环 B 选自 R^2 或 R^c ;

X^1 为 N 或 CR^5 ;

X^2 为 N 或 CR^6 ;

X^3 为 N 或 CR^7 ;

X^4 为 N 或 CR^8 ;

X^5 为 N 或 CR^9 ;

X^6 为 N 或 CR^{10} ;

X^7 为 N 或 CR^4 ;

R^1 选自氧基或基团 $-ZR^{12}$, 其中, Z 独立地选自 $-C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基- NR^{11} - C_{0-6} 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NR^{11}SO_2$ - C_{0-6} 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基- SO_2NR^{11} - C_{0-6} 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NR^{11}SO_2NR^{11}$ - C_{0-6} 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NR^{11}SO_2NR^{11}-C(=O)-O-C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NR^{11}-S(=O)(=NH)-C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基- $S(=O)(=NH)-C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基- $S-C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基- $S(=O)-C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基- SO_2-C_{0-6} 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基- $O-C_{0-6}$ 烷基、 $-P-$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $P(=O)(R^{11})-$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $P(=O)_2-$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $(C=O)-C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基- $(C=O)-O-C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基- $(C=O)NR^{11}-C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NR^{11}(C=O)-C_{0-6}$ 烷基或 $-C(=N-OH)-$; 或者所述基团 $-ZR^{12}$ 为 $-N=S(=O)-(R^{12})_2$, 其中两个 R^{12} 可替代地与它们各自附接的硫原子组合以形成含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子的饱和的或部分饱和的 3 元、4 元、5 元或 6 元单环;

R^2 为卤素或基团 $-Y-R^{13}$, 其中 Y 为 $-C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基- NR^{13} - C_{0-6} 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基- $O-C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基- $S-C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基- $S(=O)-C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基- $S(=O)_2-C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基- SO_2NR^{13} - C_{0-6} 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基- $S(=O)(=NH)-$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NR^{13}-SO_2-C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NR^{13}SO_2NR^{13}-C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基- $C(=O)-C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NR^{13}C(=O)-C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基- $(C=O)NR^{13}-C_{0-6}$ 烷基或 $-C_{0-6}$ 烷基- $C(=O)-O-C_{0-6}$ 烷基; 或者 $-Y-R^{13}$ 为 $-N=S(=O)-(R^{13})_2$, 其中, 两个 R^{13} 可替代地与它们各自附接的硫原子组合以形成含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子的饱和的或部分饱和的 3 元、4 元、5 元或 6 元单环;

R^3 选自卤素、羟基、氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基或 $-OC_{1-6}$ 卤代烷基;

m 选自 0、1、2、3 或 4;

R^4 选自氢、卤素、氧基、 C_{1-8} 烷基、 $-OC_{1-8}$ 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 $-OR^{4a}$ 、 $-OR^{4b}$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $(C=O)-N-(C_{0-6}$ 烷基) $_2$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $SO_2N-(C_{0-6}$ 烷基) $_2$ 、 R^{4a} 或 R^{4b} ;

R^5 选自氢、卤素、氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤代 C_{3-8} 环烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基或 $-O-R^{5a}$; 其中, R^{5a} 为含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元或 7 元单环;

或者可替代地, R^2 和 R^5 可以与它们各自附接的碳原子组合形成与苯环稠合的饱和的或部分饱和的 5 元或 6 元单环; 其中所述 5 元或 6 元单环含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0 或 1 个选自 O 和 S 的原子, 并且进一步地, 其中所述 5 元或 6 元单环被选自以下的 0、1、2 或 3 个基团取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 卤代烷基、氧基、 $-NR^aR^a$ 、或氧代;

R^7 选自为氢、卤素、氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 卤代环烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基或 R^{7a} ; 或者可替代地, R^2 和 R^7 可以与它们各自附接的碳原子组合形成与苯环稠合的饱和的或部分饱和的 5 元或 6 元单环; 其中所述 5 元或 6 元单环含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0 或 1 个选自 O 和 S 的原子, 并且进一步地, 其中所述 5 元或 6 元单环被选自以下的 0、1、2 或 3 个基团取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 卤代烷基、CN、 $-NR^aR^a$ 、或氧代;

R⁶、R⁸和R⁹分别独立地选自氢、卤素、氰基、C₁₋₈烷基、-O-C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈卤代环烷基或C₁₋₄卤代烷基；

R¹⁰为氢、卤素、羟基、氰基、C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈卤代环烷基、C₁₋₄卤代烷基、-O-R^{10a}或-O-R^{10b}；

R¹¹为氢、R^{11a}或R^{11b}；

R¹²为氢、卤素、羟基、氰基、R^{12a}或R^{12b}；

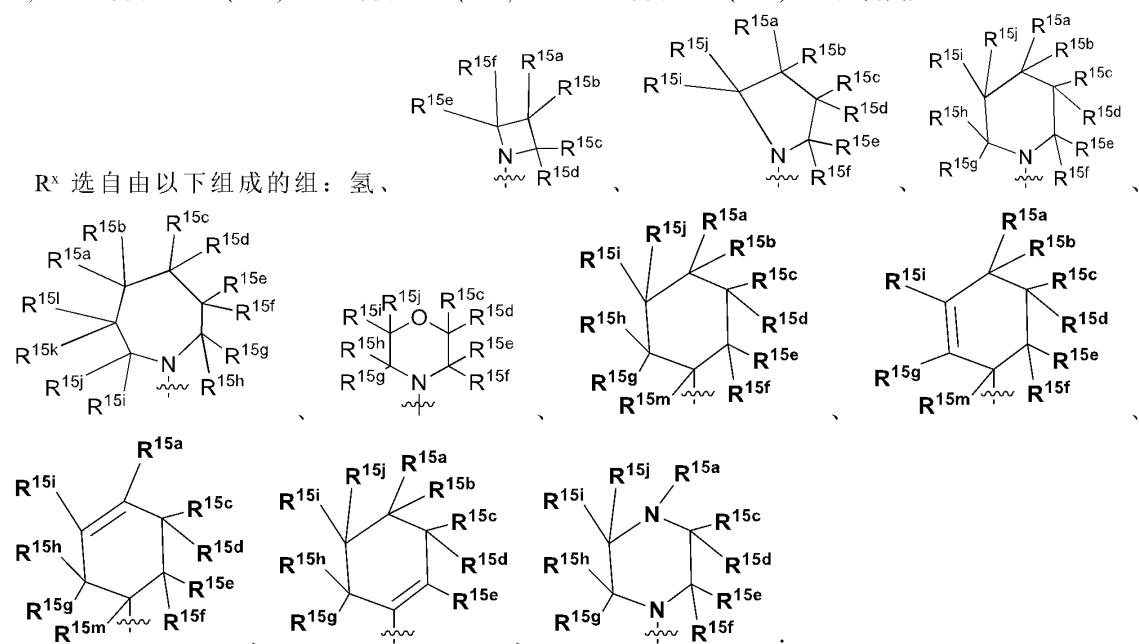
R¹³为氢、卤素、氰基、R^{13a}或R^{13b}；

R¹⁶为氢、R^{16a}或R^{16b}；

R^{4a}、R^{7a}、R^{10a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}和R^{16a}分别独立地选自自由以下组成的组：含有0、1、2或3个N原子和0、1或2个选自O和S的原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的3元、4元、5元、6元或7元单环或4元、5元、6元、7元、8元、9元、10元、11元或12元双环，其被选自以下的0、1、2或3个基团取代：卤素、氰基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR^a、-OC₁₋₆卤代烷基、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OC(=O)R^b、-OC(=O)NR^aR^a、-OC₂₋₆烷基NR^aR^a、-OC₂₋₆烷基OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^b、-N(R^a)C(=O)OR^a、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)₂R^b、-N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆烷基NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆烷基OR^a、-C₁₋₆烷基NR^aR^a、-C₁₋₆烷基OR^a、-C₁₋₆烷基N(R^a)C(=O)R^b、-C₁₋₆烷基OC(=O)R^b、-C₁₋₆烷基C(=O)NR^aR^a、-C₁₋₆烷基C(=O)OR^a、R¹⁴和氧代；

R^{4b}、R^{10b}、R^{11b}、R^{12b}、R^{13b}和R^{16b}分别独立地选自自由以下组成的组：被选自自由以下组成的组的0、1、2、3、4或5个基团取代的C₁₋₆烷基：卤素、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-C₀₋₆NR^aR^a、-OR^a、-C(=O)OR^a以及饱和的、部分饱和的或不饱和的3元、4元、5元或6元单环；

R¹⁴独立地选自自由以下组成的组：含有0、1、2或3个N原子和0、1或2个选自O和S的原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的3元、4元、5元、6元或7元单环或4元、5元、6元、7元、8元、9元、10元、11元或12元双环，其被选自以下的0、1、2或3个基团取代：卤素、氰基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR^a、-OC₁₋₆卤代烷基、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OC(=O)R^b、-OC(=O)NR^aR^a、-OC₂₋₆烷基NR^aR^a、-OC₂₋₆烷基OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^b、-N(R^a)C(=O)OR^a、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)₂R^b、-N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆烷基NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆烷基OR^a、-C₁₋₆烷基NR^aR^a、-C₁₋₆烷基OR^a、-C₁₋₆烷基N(R^a)C(=O)R^b、-C₁₋₆烷基OC(=O)R^b、-C₁₋₆烷基C(=O)NR^aR^a、-C₁₋₆烷基C(=O)OR^a和氧代；



或 R^x 为苯基或被选自以下组成的组的 0、1、2、3、4 或 5 个基团取代的苯基或不饱和 5 元单环：卤素、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 卤代烷基或 R^{15n} ；

所述 5 元单环含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0 或 1 个选自 O 和 S 的原子；

R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} 、 R^{15d} 、 R^{15e} 、 R^{15f} 、 R^{15g} 、 R^{15h} 、 R^{15i} 、 R^{15j} 、 R^{15k} 、 R^{15l} 、 R^{15m} 中的每一个各自独立地为氢、卤素、 R^{15o} 或 R^{15p} ；

或可替代地， R^{15a} 和 R^{15b} 对、 R^{15c} 和 R^{15d} 对、 R^{15e} 和 R^{15f} 对、 R^{15g} 和 R^{15h} 对、 R^{15i} 和 R^{15j} 对以及 R^{15k} 和 R^{15l} 对中的每一对可以独立地与它们各自附接的碳原子组合以形成螺接到 R^x 环的饱和的或部分饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元单环；其中所述 3 元、4 元、5 元、6 元单环含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子，并且进一步地，其中所述 3 元、4 元、5 元、6 元单环被选自以下的 0、1、2 或 3 个基团取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 卤代烷基、CN、 $-NR^aR^a$ 或氧代；

或者又可替代地， R^{15a} 和 R^{15b} 对、 R^{15c} 和 R^{15d} 对、 R^{15e} 和 R^{15f} 对、 R^{15g} 和 R^{15h} 对、 R^{15i} 和 R^{15j} 对、以及 R^{15k} 和 R^{15l} 对中的每一对可以独立地组合形成双键；

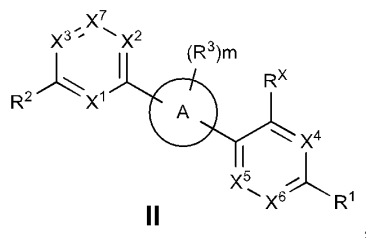
R^{15n} 和 R^{15o} 可独立地选自饱和的、部分饱和或不饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元、7 元单环或 8 元、9 元、10 元、11 元、12 元双环；其中所述单环或双环含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子，并且进一步地，其中所述单环或双环被选自以下的 0、1、2、3 或 4 个基团取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 卤代烷基、CN、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aC(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_2NR^b$ 、 $-NR^aS(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-R^aC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $NR^aC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $NR^aC(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $-C(=O)OR^a$ 或氧代；

R^{15p} 可独立地选自被 0、1、2、3、4 或 5 个选自卤素、 C_{1-4} 卤代烷基、CN、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 卤代烷基或 $-NR^aR^a$ 基团取代的 C_{1-8} 烷基；

R^a 和 R^c 可独立地选自 H 或 R^b ；

R^b 独立地选自 C_{1-6} 烷基、苯基或苄基，其中所述 C_{1-6} 烷基被选自以下的 0、1、2 或 3 个取代基取代：卤素、羟基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-OC(=O)C_{1-6}$ 烷基或 $-N(C_{1-6}$ 烷基) C_{1-6} 烷基；并且所述苯基或苄基被选自以下的 0、1、2 或 3 个取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-OC(=O)C_{1-6}$ 烷基或 $-N(C_{1-6}$ 烷基) C_{1-6} 烷基。

在本发明一优选实施方案中，所述式 V 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药具有结构式 II：



其中，

X^1 为 N 或 CR^5 ；

X^2 为 N 或 CR^6 ；

X^3 为 N 或 CR^7 ；

X^4 为 N 或 CR^8 ；

X^5 为 N 或 CR^9 ；

X^6 为 N 或 CR^{10} ；

X^7 为 N 或 CR^4 ；

环 A 为 5-6 元杂芳环；

R^1 选自氰基或基团 $-ZR^{12}$ ，其中，Z 选自 $-C_{0-6}$ 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- NR^{11} - C_{0-6} 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NR^{11}SO_2$ - C_{0-6} 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- SO_2NR^{11} - C_{0-6} 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NR^{11}SO_2NR^{11}$ - C_{0-6} 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NR^{11}SO_2NR^{11}-C(=O)-O-C_{0-6}$ 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NR^{11}-S(=O)(=NC_{0-6}$ 烷基)-、 $-C_{0-6}$ 烷基- $S(=O)(=NC_{0-6}$ 烷基)-、 $-C_{0-6}$ 烷基- $S-C_{0-6}$ 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- $S(=O)-C_{0-6}$ 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- SO_2-C_{0-6} 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- $O-C_{0-6}$ 烷基-、 $-P-$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $P(=O)(R^{11})-$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $P(=O)_2-$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $(C=O)-C_{0-6}$ 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- $(C=O)-O-C_{0-6}$ 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- $(C=O)NR^{11}-C_{0-6}$ 烷基

-、-C₀₋₆烷基-NR¹¹(C=O)-C₀₋₆烷基-或-C(=N-OH)-; 或者所述基团-ZR¹²为-N=S(=O)-(R¹²)₂, 其中两个 R¹²可替代地与它们各自附接的硫原子组合以形成含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子的饱和的或部分饱和的 3 元、4 元、5 元或 6 元单环;

R² 为卤素或基团-Y-R¹³, 其中 Y 为-C₀₋₆烷基-、-C₀₋₆烷基-NR¹³-C₀₋₆烷基-、-C₀₋₆烷基-O-C₀₋₆烷基-、-C₀₋₆烷基-S-C₀₋₆烷基-、-C₀₋₆烷基-S(=O)-C₀₋₆烷基-、-C₀₋₆烷基-S(=O)₂-C₀₋₆烷基-、-C₀₋₆烷基-SO₂NR¹³-C₀₋₆烷基-、-C₀₋₆烷基-S(=O)(=NH)-、-C₀₋₆烷基-NR¹³-SO₂-C₀₋₆烷基-、-C₀₋₆烷基-NR¹³SO₂NR¹³-C₀₋₆烷基-、-C₀₋₆烷基-C(=O)-C₀₋₆烷基-、-C₀₋₆烷基-NR¹³C(=O)-C₀₋₆烷基-、-C₀₋₆烷基-C(=O)NR¹³-C₀₋₆烷基-或-C₀₋₆烷基-C(=O)-O-C₀₋₆烷基-; 或者-Y-R¹³为-N=S(=O)-(R¹³)₂, 其中, 两个 R¹³可替代地与它们各自附接的硫原子组合以形成含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子的饱和的或部分饱和的 3 元、4 元、5 元或 6 元单环;

R³ 选自卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、-OC₁₋₆烷基或-OC₁₋₆卤代烷基;
m 选自 0、1、2、3 或 4;

R⁴ 选自氢、卤素、氰基、C₁₋₈烷基、-OC₁₋₈烷基、C₁₋₄卤代烷基、-OR^{4a}、-OR^{4b}、C₀₋₆烷基-C(=O)-N-(C₀₋₆烷基)₂、-C₀₋₆烷基-SO₂N-(C₀₋₆烷基)₂、R^{4a}或 R^{4b};

R⁵ 选自氢、卤素、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈卤代环烷基、-O-C₁₋₈烷基或-O-R^{5a};
其中, R^{5a}为含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元或 7 元单环;

或者可替代地, R²和 R⁵可以与它们各自附接的碳原子组合形成与苯环稠合的饱和的或部分饱和的 5 元或 6 元单环; 其中所述 5 元或 6 元单环含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0 或 1 个选自 O 和 S 的原子, 并且进一步地, 其中所述 5 元或 6 元单环被选自以下的 0、1、2 或 3 个基团取代: 卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₄卤代烷基、-OR^a、-OC₁₋₄卤代烷基、氰基、-NR^aR^a、或氧代;

R⁷ 选自为氢、卤素、氰基、C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈卤代环烷基、C₁₋₄卤代烷基、-O-C₁₋₈烷基或 R^{7a};
或者可替代地, R²和 R⁷可以与它们各自附接的碳原子组合形成与苯环稠合的饱和的或部分饱和的 5 元或 6 元单环; 其中所述 5 元或 6 元单环含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0 或 1 个选自 O 和 S 的原子, 并且进一步地, 其中所述 5 元或 6 元单环被选自以下的 0、1、2 或 3 个基团取代: 卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₄卤代烷基、-OR^a、-OC₁₋₄卤代烷基、CN、-NR^aR^a、或氧代;

R⁶、R⁸和 R⁹分别独立地选自氢、卤素、氰基、C₁₋₈烷基、-O-C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈卤代环烷基或 C₁₋₄卤代烷基;

R¹⁰ 为氢、卤素、羟基、氰基、C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈卤代环烷基、C₁₋₄卤代烷基、-O-R^{10a}或-O-R^{10b};

R¹¹ 为氢、R^{11a}或 R^{11b};

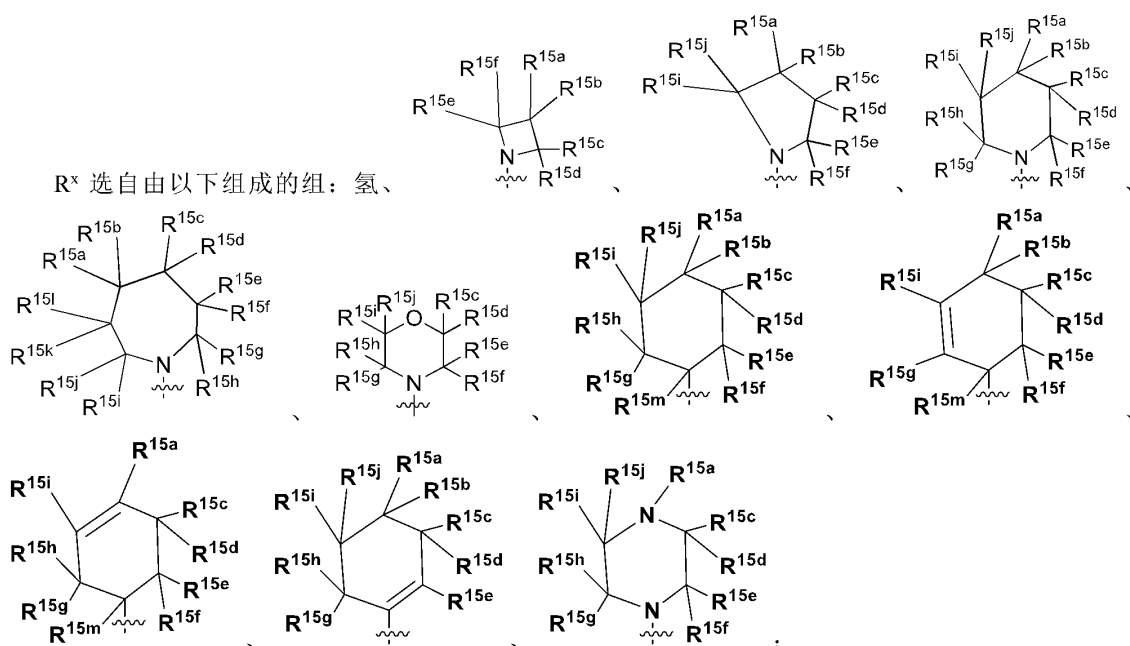
R¹² 为氢、卤素、羟基、氰基、R^{12a}或 R^{12b};

R¹³ 为氢、卤素、氰基、R^{13a}或 R^{13b};

R^{4a}、R^{7a}、R^{10a}、R^{11a}、R^{12a}和 R^{13a}分别独立地选自自由以下组成的组: 含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元或 7 元单环或 4 元、5 元、6 元、7 元、8 元、9 元、10 元、11 元或 12 元双环, 其被选自以下的 0、1、2 或 3 个基团取代: 卤素、氰基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR^a、-OC₁₋₆卤代烷基、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OC(=O)R^b、-OC(=O)NR^aR^a、-OC₂₋₆烷基 NR^aR^a、-OC₂₋₆烷基 OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^b、-N(R^a)C(=O)OR^b、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)₂R^b、-N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆烷基 NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆烷基 OR^a、-C₁₋₆烷基 NR^aR^a、-C₁₋₆烷基 OR^a、-C₁₋₆烷基 N(R^a)C(=O)R^b、-C₁₋₆烷基 OC(=O)R^b、-C₁₋₆烷基 C(=O)NR^aR^a、-C₁₋₆烷基 C(=O)OR^a、R¹⁴和氧代;

R^{4b}、R^{10b}、R^{11b}、R^{12b}和 R^{13b}分别独立地选自自由以下组成的组: 被选自自由以下组成的组的 0、1、2、3、4 或 5 个基团取代的 C₁₋₆烷基: 卤素、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-C₀₋₆NR^aR^a、-OR^a、-C(=O)OR^a或饱和的、部分饱和的或不饱和的 3 元、4 元、5 元或 6 元单环;

R¹⁴ 独立地选自自由以下组成的组: 含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元或 7 元单环或 4 元、5 元、6 元、7 元、8 元、9 元、10 元、11 元或 12 元双环, 其被选自以下的 0、1、2 或 3 个基团取代: 卤素、氰基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR^a、-OC₁₋₆卤代烷基、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OC(=O)R^b、-OC(=O)NR^aR^a、-OC₂₋₆烷基 NR^aR^a、-OC₂₋₆烷基 OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^b、-N(R^a)C(=O)OR^b、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)₂R^b、-N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆烷基 NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆烷基 OR^a、-C₁₋₆烷基 NR^aR^a、-C₁₋₆烷基 OR^a、-C₁₋₆烷基 N(R^a)C(=O)R^b、-C₁₋₆烷基 OC(=O)R^b、-C₁₋₆烷基 C(=O)NR^aR^a、-C₁₋₆烷基 C(=O)OR^a和氧代;



或 R^x 为被选自由以下组成的组的 0、1、2、3、4 或 5 个基团取代的 C_{2-8} 烷基：卤素、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 卤代烷基或 R^{15n} ；

或 R^x 为苯基或被选自由以下组成的组的 0、1、2、3、4 或 5 个基团取代的苯基或不饱和 5 元单环：卤素、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 卤代烷基或 R^{15n} ；

所述 5 元单环含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0 或 1 个选自 O 和 S 的原子；

R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} 、 R^{15d} 、 R^{15e} 、 R^{15f} 、 R^{15g} 、 R^{15h} 、 R^{15i} 、 R^{15j} 、 R^{15k} 、 R^{15l} 、 R^{15m} 中的每一个各自独立地为氢、卤素、 R^{15o} 或 R^{15p} ；

或可替代地， R^{15a} 和 R^{15b} 对、 R^{15c} 和 R^{15d} 对、 R^{15e} 和 R^{15f} 对、 R^{15g} 和 R^{15h} 对、 R^{15i} 和 R^{15j} 对以及 R^{15k} 和 R^{15l} 对中的每一对可以独立地与它们各自附接的碳原子组合以形成螺接到 R^x 环的饱和的或部分饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元单环；其中所述 3 元、4 元、5 元、6 元单环含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子，并且进一步地，其中所述 3 元、4 元、5 元、6 元单环被选自由以下的 0、1、2 或 3 个基团取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 卤代烷基、CN、 $-NR^aR^a$ 或氧代；

或者又可替代地， R^{15a} 和 R^{15b} 对、 R^{15c} 和 R^{15d} 对、 R^{15e} 和 R^{15f} 对、 R^{15g} 和 R^{15h} 对、 R^{15i} 和 R^{15j} 对、以及 R^{15k} 和 R^{15l} 对中的每一对可以独立地组合形成双键；

R^{15n} 和 R^{15o} 可独立地选自饱和的、部分饱和或不饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元、7 元单环或 8 元、9 元、10 元、11 元、12 元双环；其中所述单环或双环含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子，并且进一步地，其中所述单环或双环被选自由以下的 0、1、2、3 或 4 个基团取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 卤代烷基、CN、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aC(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_2NR^b$ 、 $-NR^aS(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-R^aC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $NR^aC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $NR^aC(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $-C(=O)OR^a$ 或氧代；

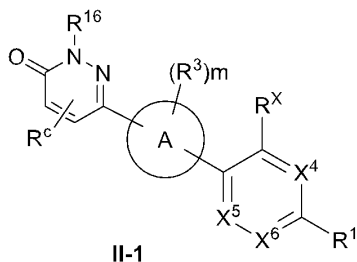
R^{15p} 可独立地选自被 0、1、2、3、4 或 5 个选自卤素、 C_{1-4} 卤代烷基、CN、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 卤代烷基或 $-NR^aR^a$ 基团取代的 C_{1-8} 烷基；

R^a 独立地选自 H 或 R^b ；

R^b 独立地选自 C_{1-6} 烷基、苯基或苄基，其中所述 C_{1-6} 烷基被选自由以下的 0、1、2 或 3 个取代基取代：卤素、羟基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-OC(=O)C_{1-6}$ 烷基或 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})C_{1-6}$ 烷基；并且所述苯基或苄基被选自由以下的 0、1、2 或 3 个取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-OC(=O)C_{1-6}$ 烷基或 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})C_{1-6}$ 烷基。

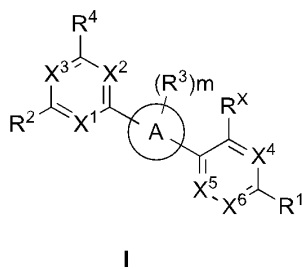
在本发明一优选实施方案中，所述式 V 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、

药学上可接受的盐或前药具有结构式 II-1:



其中, X^4 、 X^5 、 X^6 、环 A、 R^1 、 R^3 、 R^{16} 、 R^c 、 R^x 和 m 的定义如本发明第一方面所述。

在本发明一优选实施方案中, 所述式 V 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药具有结构式 I:



其中, X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、环 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^x 、 m 的定义如本发明第一方面所述。

在本发明一优选实施方案中, 环 A 为含 1-3 个杂原子的 5-6 元杂芳基;

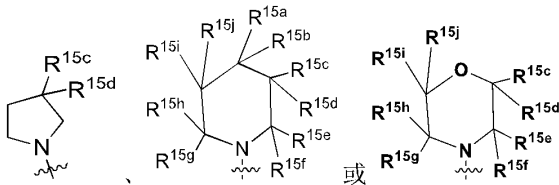
m 为 0、1、2、3 或 4;

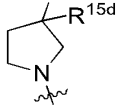
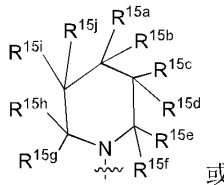
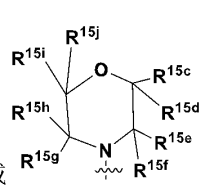
R^3 选自卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;

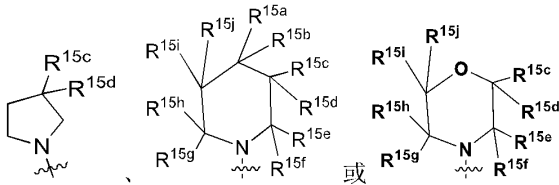
较佳地, 所述杂原子选自 N、O、S; 当杂原子为多个时, 所述杂原子相同或不同;

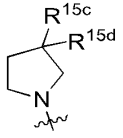
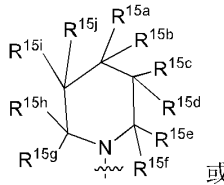
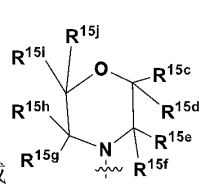
较佳地, 环 A 选自吡咯、吡唑、咪唑、三氮唑、呋喃、噁唑、噻二唑、噻吩、噻唑、噻二唑、吡啶、嘧啶、哒嗪、吡嗪或三嗪;

更佳地, 环 A 选自吡唑、噁唑、噻二唑、噻唑、噻二唑或三氮唑。



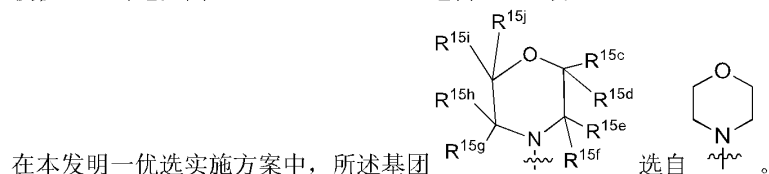
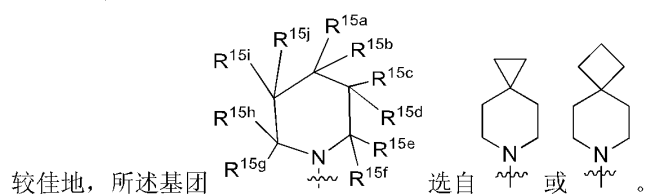
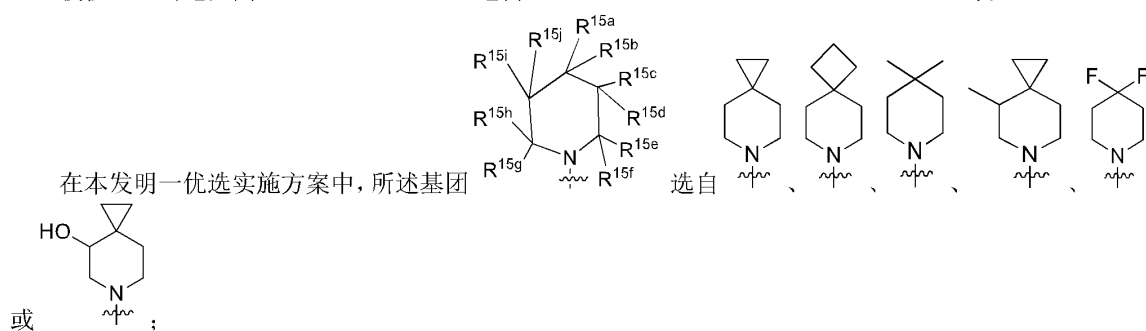
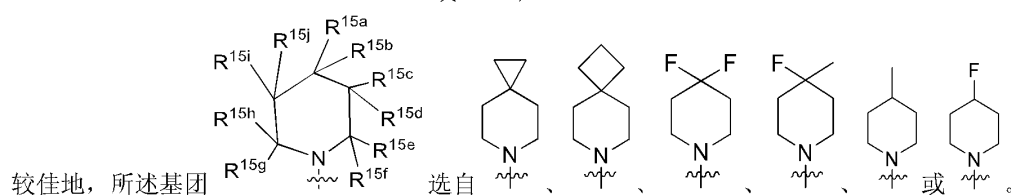
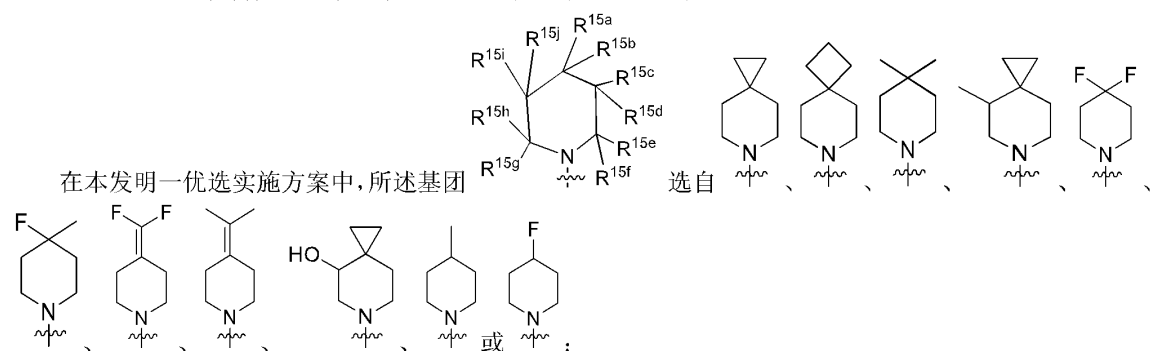
在本发明一优选实施方案中, R^x 选自 、 或 ; 所述 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} 、 R^{15d} 、 R^{15e} 、 R^{15f} 、 R^{15g} 、 R^{15h} 、 R^{15i} 和 R^{15j} 中的每一个各自独立地为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基; 或者 R^{15a} 和 R^{15b} 与它们各自附接的碳原子组合形成螺接到 R^x 环的饱和 3 元、4 元或 5 元单环; 其中所述环含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子; 或者又可替代地, R^{15a} 和 R^{15b} 对、 R^{15c} 和 R^{15d} 对、 R^{15e} 和 R^{15f} 对、 R^{15g} 和 R^{15h} 对、 R^{15i} 和 R^{15j} 对、以及 R^{15k} 和 R^{15l} 对中的每一对可以独立地组合形成双键; 所述 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} 、 R^{15d} 、 R^{15e} 、 R^{15f} 、 R^{15g} 、 R^{15h} 、 R^{15i} 、 R^{15j} 、 R^{15k} 、 R^{15l} 、 R^{15m} 中的每一对独立地选自氢、卤素或 R^{15p} 。



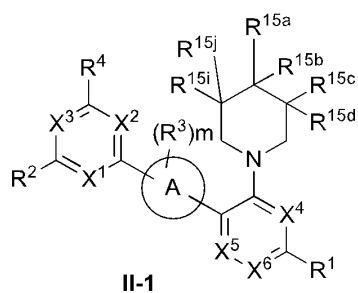
在本发明一优选实施方案中, R^x 选自 、 或 ; 所述 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} 、 R^{15d} 、 R^{15e} 、 R^{15f} 、 R^{15g} 、 R^{15h} 、 R^{15i} 和 R^{15j} 中的每一个各自独立地为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基; 并且 R^{15a} 和 R^{15b} 与它们各自附接的碳原子组合形成螺接到 R^x 环的饱和 3 元、4 元或 5 元单环;

其中所述环含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子。

在本发明一优选实施方案中， R^{15c} 、 R^{15d} 、 R^{15i} 和 R^{15j} 中的每一个各自独立地为氢、甲基或乙基；并且 R^{15a} 和 R^{15b} 与它们各自附接的碳原子组合形成螺接到 R^x 环的环丙基、环丁基或环戊基环。



在本发明一优选实施方案中，所述化合物选自如下结构：



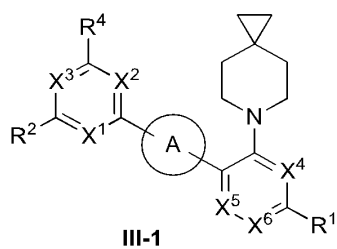
其中, X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 的定义如本发明第一方面所述;

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 m 的定义如本发明第一方面所述;

R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} 、 R^{15d} 、 R^{15e} 和 R^{15f} 的定义如本发明第一方面所述;

环 A 的定义如本发明第一方面所述。

在本发明一优选实施方案中, 所述化合物选自如下结构:

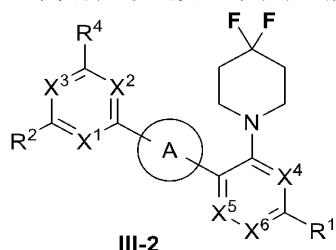


其中, X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 的定义如本发明第一方面所述;

R^1 、 R^2 和 R^4 的定义如本发明第一方面所述;

环 A 选自吡唑、噁唑、噁二唑、噻唑、噻二唑或三氮唑。

在本发明一优选实施方案中, 所述化合物选自如下结构:

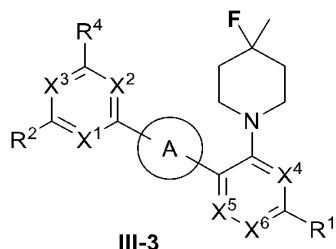


其中, X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 的定义如本发明第一方面所述;

R^1 、 R^2 和 R^4 的定义如本发明第一方面所述;

环 A 选自吡唑、噁唑、噁二唑、噻唑、噻二唑或三氮唑。

在本发明一优选实施方案中, 所述化合物选自如下结构:

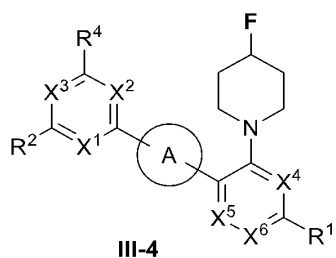


其中, X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 的定义如本发明第一方面所述;

R^1 、 R^2 和 R^4 的定义如本发明第一方面所述;

环 A 选自吡唑、噁唑、噁二唑、噻唑、噻二唑或三氮唑。

在本发明一优选实施方案中, 所述化合物选自如下结构:

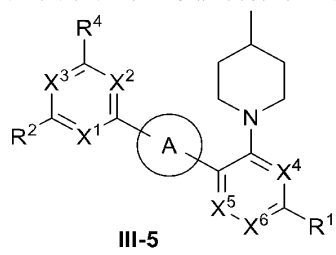


其中, X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 的定义如本发明第一方面所述;

R^1 、 R^2 和 R^4 的定义如本发明第一方面所述;

环 A 选自吡唑、噁唑、噁二唑、噻唑、噻二唑或三氮唑。

在本发明一优选实施方案中, 所述化合物选自如下结构:



其中, X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 的定义如本发明第一方面所述;

R^1 、 R^2 和 R^4 的定义如本发明第一方面所述;

环 A 选自吡唑、噁唑、噁二唑、噻唑、噻二唑或三氮唑。

在本发明一优选实施方案中, R^1 为 $-ZR^{12}$,

其中, Z 选自 $-C_{0-6}$ 烷基-、 $-NH-C_{0-6}$ 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NHSO_2-C_{0-6}$ 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- SO_2NH-C_{0-6} 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- $S(=O)(=NH)-C_{0-6}$ 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- SO_2-C_{0-6} 烷基-;

R^{12} 为卤素、羟基、 R^{12a} 或 R^{12b} ;

所述 R^{12a} 为环丙基或环氧丁烷, 其被选自以下的 0、1、2 或 3 个基团取代: 氟、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 卤代烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- OH ;

所述 R^{12b} 为被选自自由以下组成的组的 0、1、2、3、4 或 5 个基团取代的 C_{1-6} 烷基: 羟基、氟、甲基;

较佳地, Z 选自 $-NH-C_{0-6}$ 烷基-、 $-NHSO_2-C_{0-6}$ 烷基-、 $-SO_2NH-C_{0-6}$ 烷基-、 $-S(=O)(=NH)-C_{0-6}$ 烷基-、 $-SO_2-C_{0-6}$ 烷基-、 $-CH_2-SO_2-C_{0-6}$ 烷基-。

在本发明一优选实施方案中, 所述 Z 为键、 $-NH$ -、 $-NHSO_2$ -、 $-SO_2NH$ -、 $-S(=O)(=NH)$ -、 $-S$ -、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2$ -、 $-CH_2-SO_2$ -、 $-O$ -、 $-P$ -、 $-P(=O)CH_3$ -、 $-P(=O)_2$ -、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=O)NH$ -或 $-NH(C=O)-$ 。

在本发明一优选实施方案中, 所述 Z 为键、 $-NH$ -、 $-NHSO_2$ -、 $-SO_2NH$ -、 $-S(=O)(=NH)$ -、 $-S$ -、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2$ -、 $-CH_2-SO_2$ -、 $-O$ -、 $-P$ -、 $-P(=O)CH_3$ -、 $-P(=O)_2$ -、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=O)NH$ -或 $-NH(C=O)-$;

较佳地, 所述 Z 为 $-NH$ -、 $-NHSO_2$ -、 $-SO_2NH$ -、 $-S(=O)(=NH)$ -、 $-SO_2$ -、 $-CH_2-SO_2$ -。

在本发明一优选实施方案中, 所述 R^{12} 选自 R^{12a} 或 R^{12b} ;

R^{12a} 选自: 含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元或 7 元单环, 其被选自以下的 0、1、2 或 3 个基团取代: 卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基;

R^{12b} 为未取代或被选自下列的取代基取代的 C_{1-6} 烷基: 卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、以及饱和的、部分饱和的或不饱和的 3 元、4 元、5 元或 6 元单环; 较佳地, 所述 3 元、4 元、5 元或 6 元单环为环丙基、环丁基、环戊基、环己基;

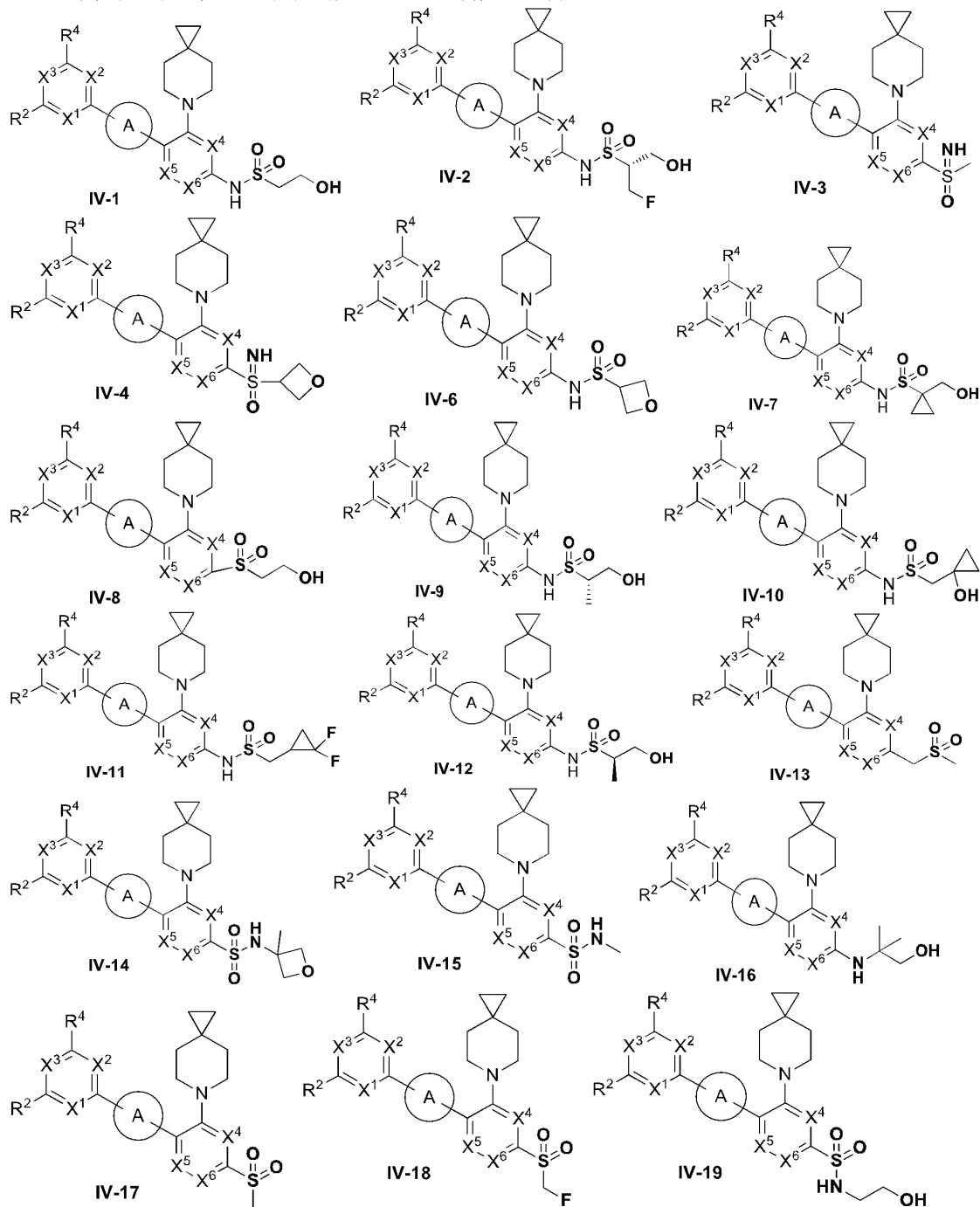
较佳地, R^{12} 选自: C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷基- C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环烷基或 C_{1-6} 烷基-4-6 元杂环烷基;

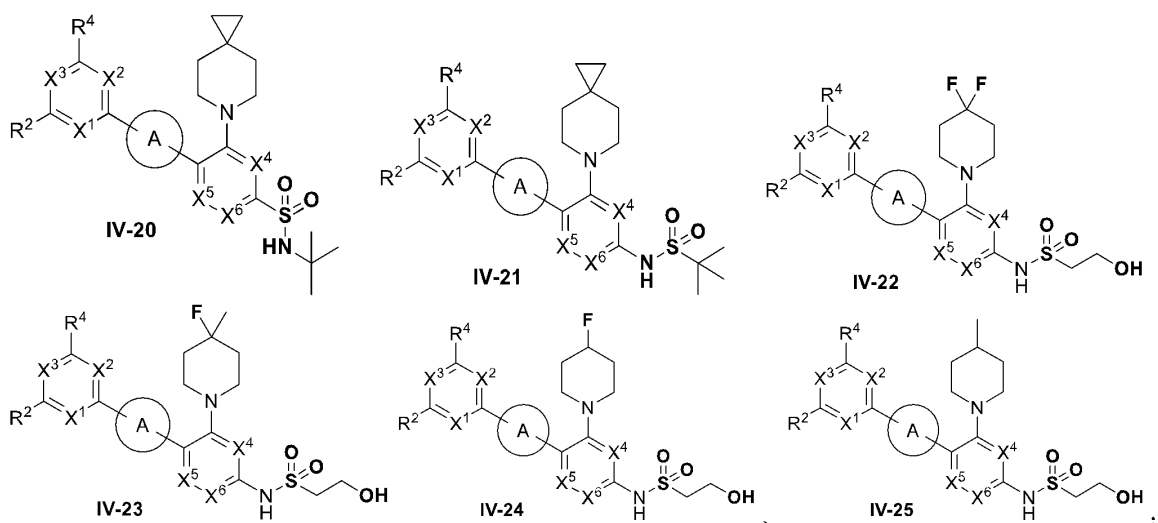
所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 4-6 元杂环烷基任选地被选自下列的取代基取代: F、Cl、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基;

更佳地, 所述 R^{12} 选自 $-CH_2CH_2OH$ 、叔丁基、、甲基、 $-CH_2F$ 、、、、、环

丙基、-CH₂-环丙基、、、、四氢呋喃基、、环戊基、氧杂环丁基、氮杂环丁基或 1,3,4-氧杂噻嗪烷基。

在本发明一优选实施方案中，所述化合物选自如下结构：



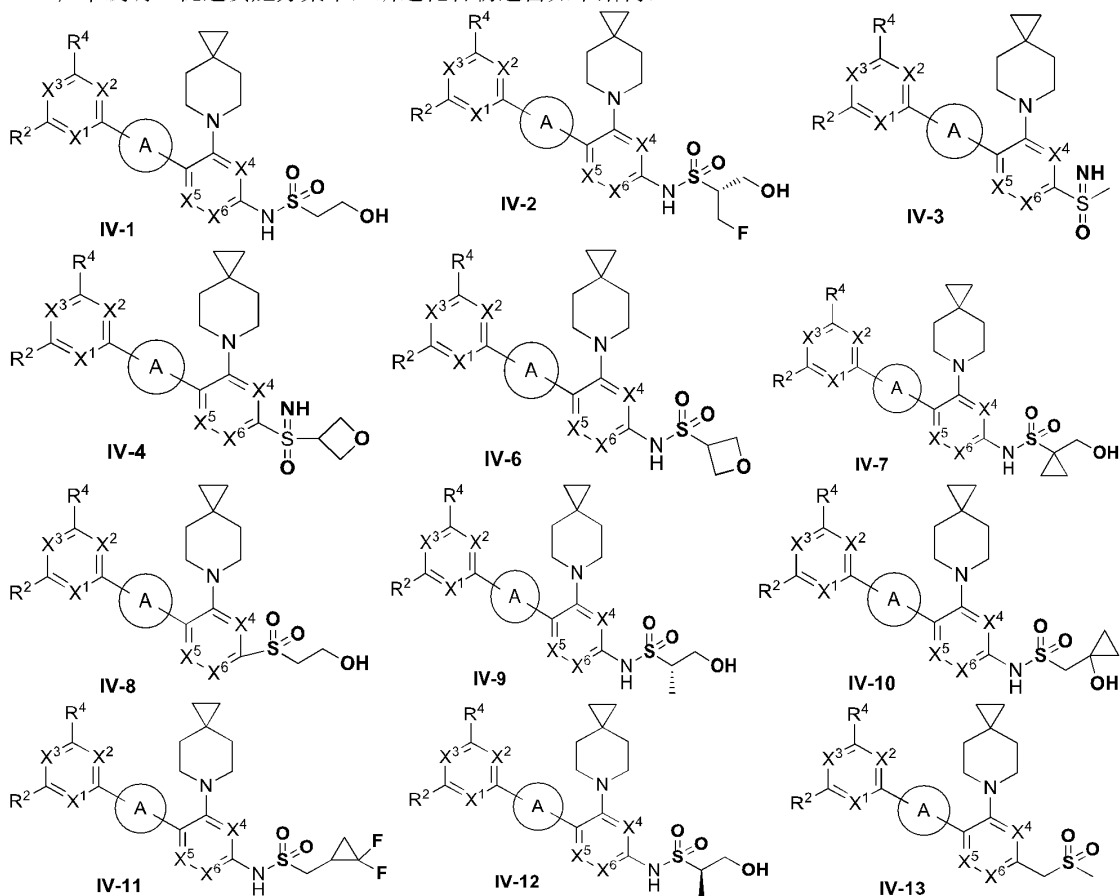


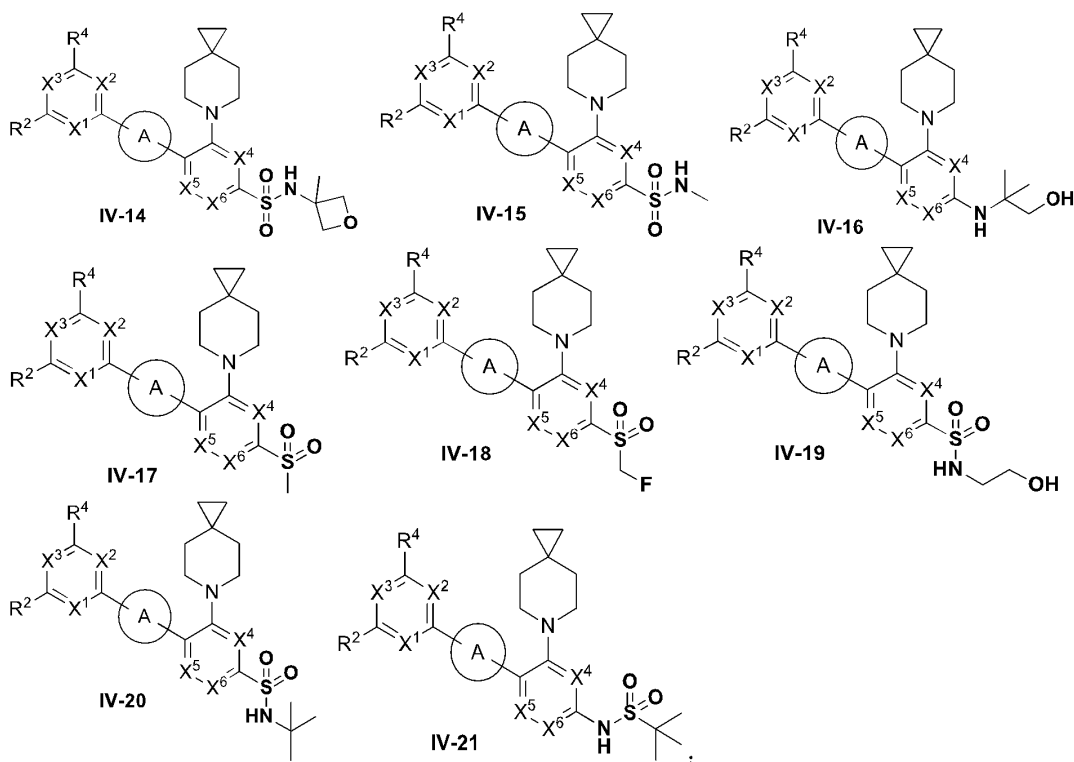
其中，X¹、X²、X³、X⁴、X⁵和X⁶的定义如本发明第一方面所述；

R²和R⁴的定义如本发明第一方面所述；

环A选自吡唑、噁唑、噁二唑、噻唑、噻二唑或三氮唑。

在本发明一优选实施方案中，所述化合物选自如下结构：





其中, X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 的定义如本发明第一方面所述;

R^2 和 R^4 的定义如本发明第一方面所述:

环 A 选自吡唑、噁唑、噁二唑、噻唑、噻二唑或三氮唑。

在本发明一优选实施方案中,所述R²选自F、Cl、Br或基团-Y-R¹³,其中Y为键、-NH-、-NH-(CH₂)₀₋₄、-O-(CH₂)₀₋₄或-SO₂NH-;并且R¹³为含有0、1、2或3个N原子和0或1个选自O和S的原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的3元、4元、5元、6元或7元单环或4元、5元、6元、7元、8元、9元、10元、11元或12元双环,其被选自以下的0、1、2或3个相同或不同的基团取代:F、Cl、Br、C₁₋₆烷基、C₁₋₄卤代烷基、-OH、-OC₁₋₄卤代烷基、CN、R¹⁴和氧代;或R¹³为被选自下列0、1、2、3、4或5个相同或不同的取代基取代的C₁₋₆烷基,所述取代基为F、Cl、Br、-OH、-OC₁₋₄卤代烷基或CN;其中,所述R¹⁴的定义如本发明第一方面所述;

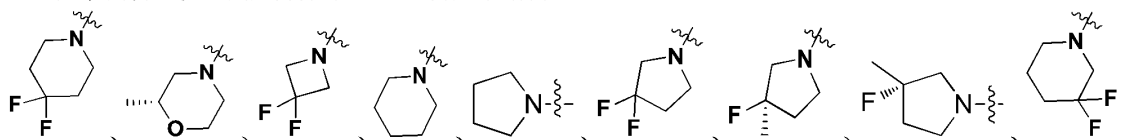
较佳地, Y 为键, R¹³ 为含有 0 或 1 个 N 原子和 0 或 1 个 O 原子的饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元或 7 元单环或 4 元、5 元、6 元、7 元、8 元、9 元、10 元、11 元或 12 元双环; 其被选自以下的 0、1、2 或 3 个相同或不同的基团取代: F、Cl、Br、-C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、-OH、CN、-C₁₋₃ 烷基-OH;

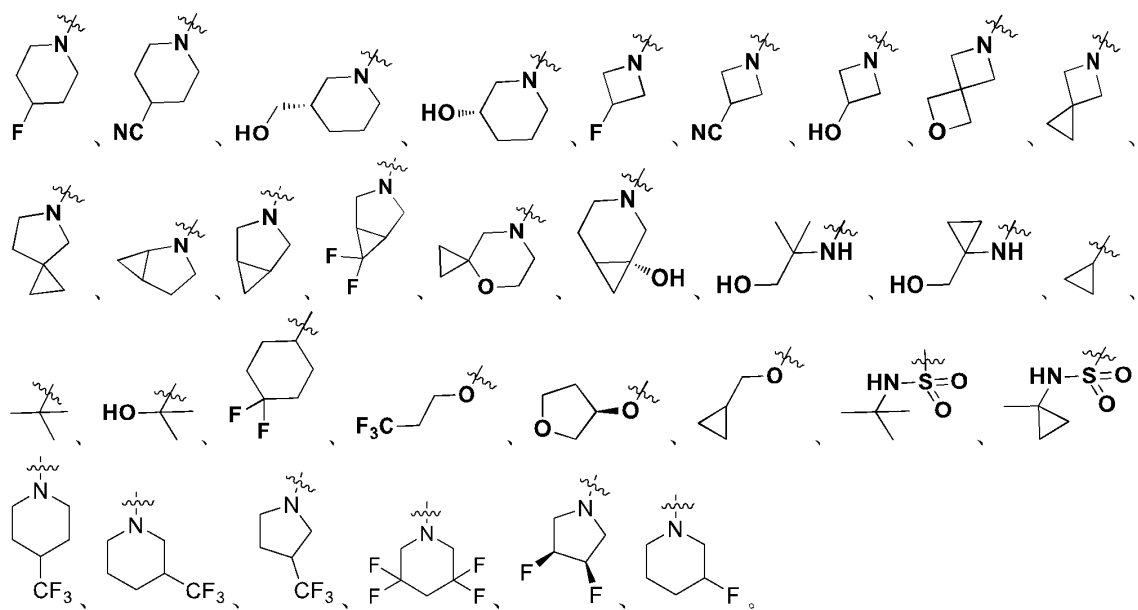
较佳地为 F、Cl、Br、甲基、-OH、-OCH₃、CN、-CH₂OH、三氟甲基；或者，

Y为-NH-、-NH-(CH₂)₀₋₄-、-O-(CH₂)₀₋₄-或-SO₂NH-; R¹³为含有0或1个N原子和0或1个O原子的饱和的3元、4元、5元、6元或7元单环;其被选自以下的0、1、2或3个相同或不同的基团取代:氟、甲基、三氟甲基、-CN、-OH、CH₂OH;

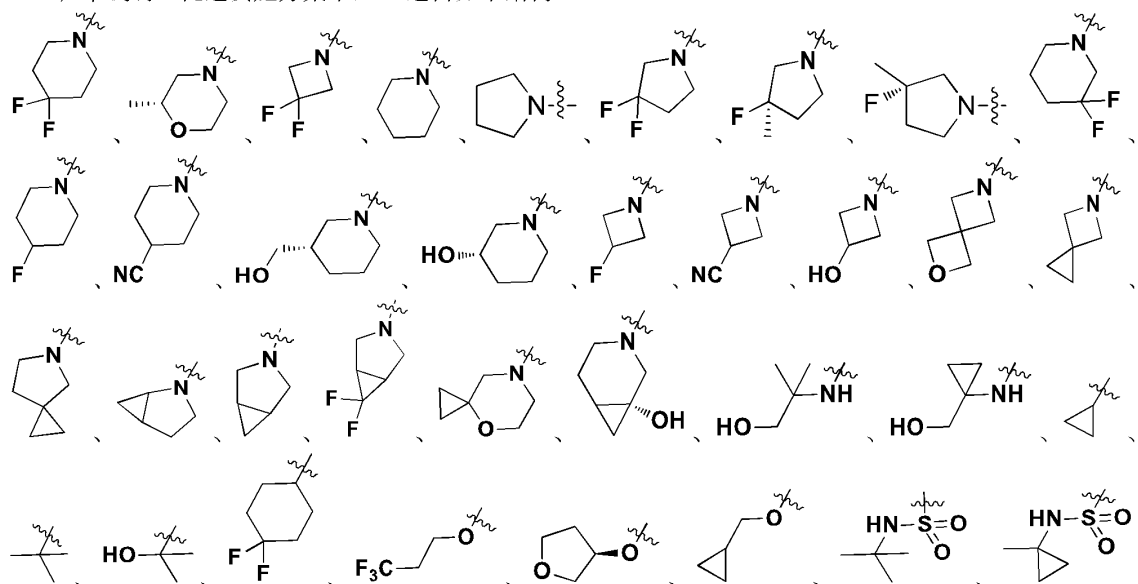
或者 R¹³ 为被选自下列 0、1、2、3、4 或 5 个相同或不同的取代基取代的 C₁₋₆ 烷基，所述取代基为 -OH、甲基、F。

在本发明一优选实施方案中， R^2 选自如下结构：





在本发明一优选实施方案中，R²选自如下结构：



在本发明一优选实施方案中，所述 X¹ 为 N 或 -CR⁵；

X² 为 N 或 CR⁶；

X³ 为 N 或 CR⁷；

X⁴ 为 N 或 CR⁸；

X⁵ 为 N 或 CR⁹；

X⁶ 为 N 或 CR¹⁰；

X⁷ 为 N 或 CR⁴；

较佳地，所述 X¹、X²、X³ 和 X⁷ 中有 0、1、2 个为 N；

较佳地，所述 X⁴、X⁵ 和 X⁶ 中的 0、1、2 个为 N。

在本发明一优选实施方案中，所述 X¹ 为 N 或 CR⁵；

X² 为 N 或 CR⁶；

X³ 为 N 或 CR⁷；

X⁴为N或CR⁸;

X⁵为N或CR⁹;

X⁶为N或CR¹⁰;

较佳地, 所述X¹、X²和X³中有0、1、2个为N;

较佳地, 所述X⁴、X⁵和X⁶中的0、1、2个为N。

在本发明一优选实施方案中, 所述X⁴为N或CR⁸;

X⁵为N或CR⁹;

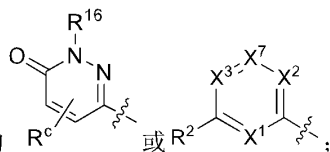
X⁶为N或CR¹⁰;

较佳地, 所述X⁴、X⁵和X⁶中的0、1、2个为N。

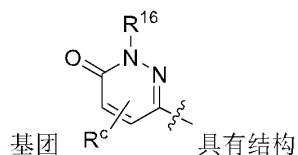
在本发明一优选实施方案中, 所述R¹⁶选自含有0、1、2或3个N原子和0、1或2个选自O和S的原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的3元、4元、5元、6元或7元单环或4元、5元、6元、7元、8元、9元、10元、11元或12元双环, 所述单环或双环被选自以下的0、1、2或3个基团取代: 卤素、氰基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR^a、-OC₁₋₆卤代烷基;

较佳地, 所述R¹⁶选自含有0、1、2或3个N原子和0、1或2个选自O和S的原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的3元、4元、5元、6元、7元单环或4元、5元、6元、7元、8元、9元、10元双环, 所述单环或双环被选自以下的0、1、2或3个基团取代: 卤素、氰基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR^a、-OC₁₋₆卤代烷基;

较佳地, 所述R¹⁶选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基; 所述环丙基、环丁基、环戊基或环己基被选自以下的0、1、2或3个基团取代: 卤素、氰基、氨基、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OC₁₋₆烷基、-OC₁₋₆卤代烷基。

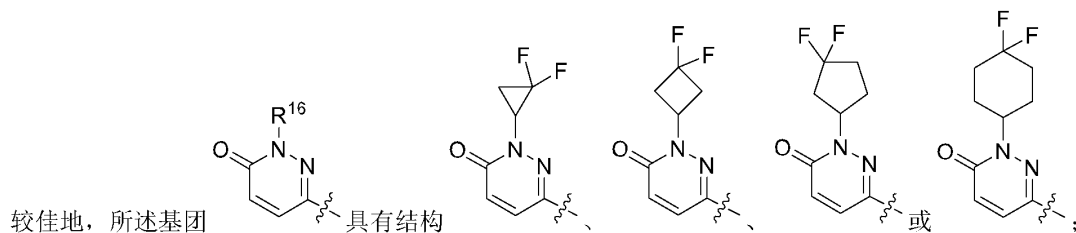


在本发明一优选实施方案中, 环B具有结构

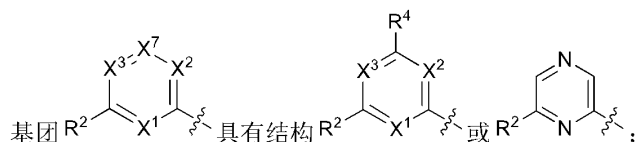


基团 具有结构 ; 所述R¹⁶选自含有0、1、2或3个N原子和0、1或2个选自O和S的原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的3元、4元、5元、6元或7元单环或4元、5元、6元、7元、8元、9元、10元、11元或12元双环, 所述单环或双环被选自以下的0、1、2或3个基团取代: 卤素、氰基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR^a、-OC₁₋₆卤代烷基;

较佳地, R¹⁶选自饱和的3元、4元、5元、6元、7元单环, 所述单环被选自以下的0、1、2或3个基团取代: 卤素、氰基、氨基、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OC₁₋₆卤代烷基;

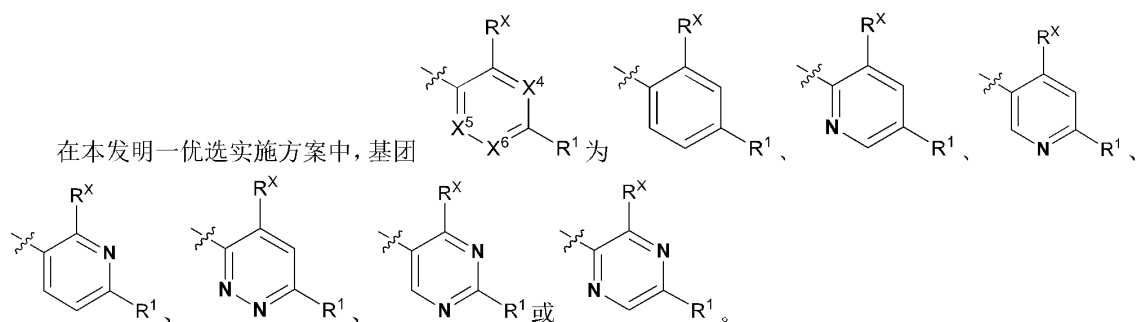
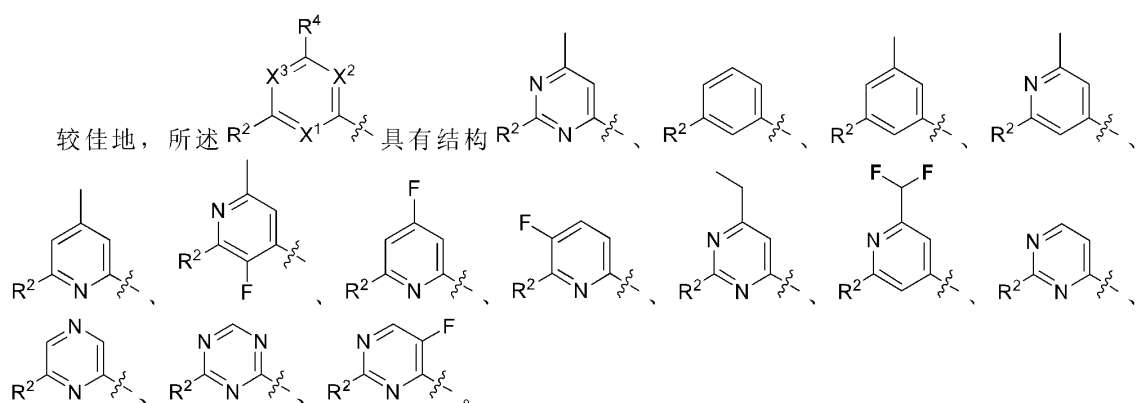


较佳地, 所述基团



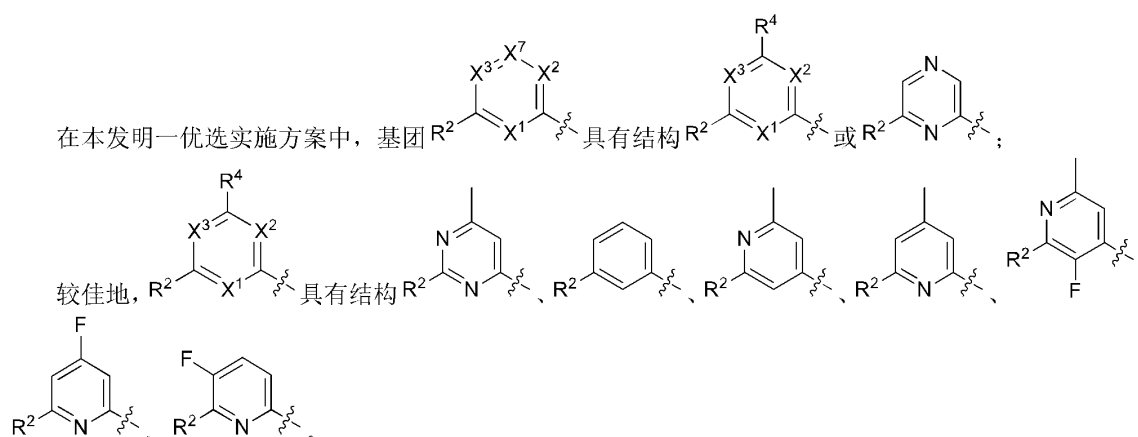
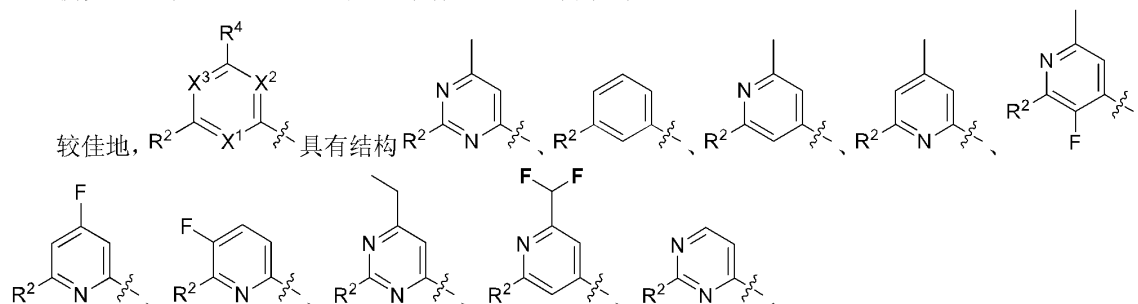
较佳地, X¹为N或CH, X²为N或CH, X³为N或CH;

较佳地, 所述X¹、X²、X³和X⁷中有0、1、2个为N;



较佳地, X^1 为 N 或 CH, X^2 为 N 或 CH, X^3 为 N 或 CH;

较佳地, 所述 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^7 中有 0、1、2 个为 N;



在本发明一优选实施方案中, R⁴ 选自(a)氢、F、Cl、Br、CN、-C₀₋₆ 烷基-SO₂N-(C₀₋₆ 烷基)₂、-C₀₋₆ 烷基-C(=O)-N-(C₀₋₆ 烷基)₂; (b)被 0、1、2 或 3 个 OH 基团取代的 C₁₋₆ 烷基或-OC₁₋₆ 烷基; (c)含有 0、1、2 或 3

个N原子和0、1或2个选自O和S原子的3-8元杂环烷基或(d)C₁₋₃卤代烷基；

较佳地，R⁴选自氢、甲基、乙基、二氟甲基、卤素、氰基、甲氧基、环丙基、环丁基、-(C=O)NH₂、-CF₃、呋喃基、吡啶基、吗啉基、-SO₂NHC(CH₃)₃、氮杂环丙基或氮杂环丁基；

较佳地，R⁴为氢、甲基、乙基、氟、二氟甲基。

在本发明一优选实施方案中，R⁴选自(a)氢、F、Cl、Br、CN、-C₀₋₆烷基-SO₂N-(C₀₋₆烷基)₂、-C₀₋₆烷基-(C=O)-N-(C₀₋₆烷基)₂；(b)被0、1、2或3个OH基团取代的C₁₋₆烷基或-OC₁₋₆烷基；(c)含有0、1、2或3个N原子和0、1或2个选自O和S原子的3-8元杂环烷基或(d)C₁₋₃卤代烷基；

较佳地，R⁴选自氢、甲基、卤素、氰基、甲氧基、环丙基、环丁基、-(C=O)NH₂、-CF₃、呋喃基、吡啶基、吗啉基、-SO₂NHC(CH₃)₃、氮杂环丙基或氮杂环丁基。

在本发明一优选实施方案中，R⁵选自氢、卤素、甲基、卤代甲基、甲氧基、环丙基、氧杂环丙基、N杂环丙基；较佳地，R⁵选自氢、F。

在本发明一优选实施方案中，R⁶选自氢、卤素、C₁₋₃烷基或C₁₋₄卤代烷基；较佳地，R⁶选自氢。

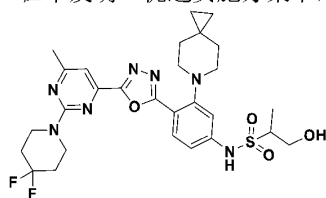
在本发明一优选实施方案中，R⁷选自氢、卤素、氰基、甲氧基、环丙基、C₁₋₃烷基或C₁₋₄卤代烷基。

在本发明一优选实施方案中，R⁸选自氢、卤素、环丙基、-(C=O)CH₃、C₁₋₃烷基或C₁₋₄卤代烷基。

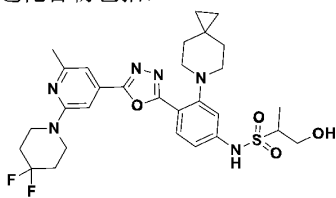
在本发明一优选实施方案中，R⁹选自氢、甲基、卤素、氰基、甲氧基、环丙基；较佳地，R⁹选自氢、F。

在本发明一优选实施方案中，R¹⁰选自氢、甲基、卤素、氰基、甲氧基、环丙基；较佳地，R¹⁰选自氢、F或甲基。

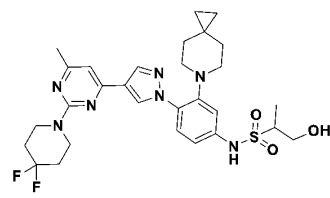
在本发明一优选实施方案中，所述化合物包括：



I-40A

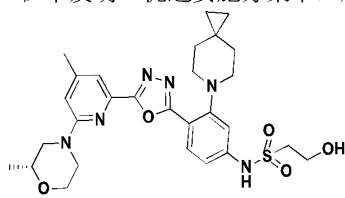


I-91A

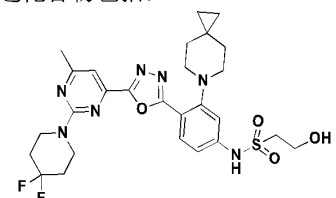


I-111A

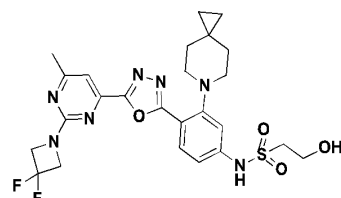
在本发明一优选实施方案中，所述化合物包括：



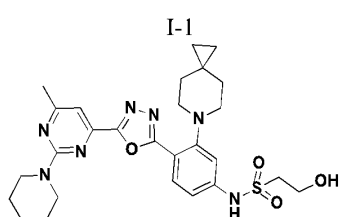
I-1



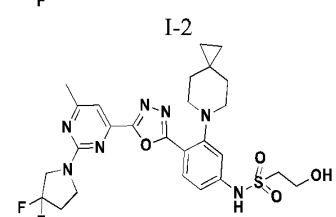
I-2



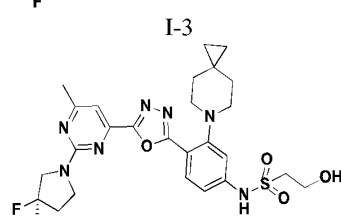
I-3



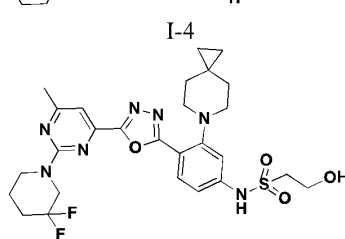
I-4



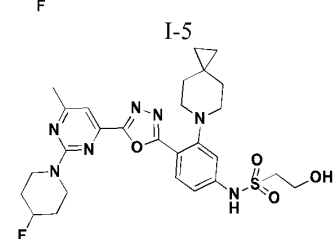
I-5



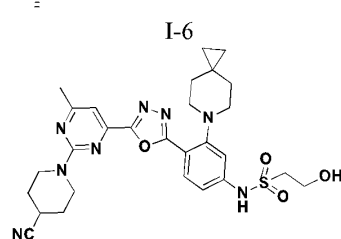
I-6



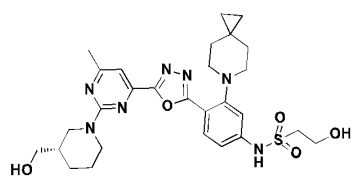
I-7



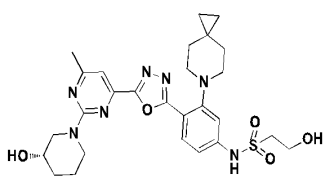
I-8



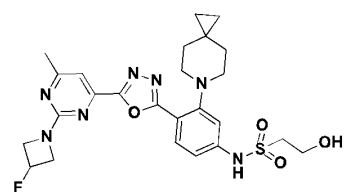
I-9



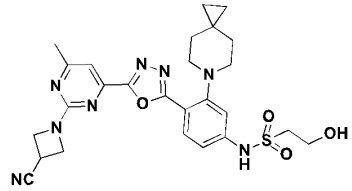
I-10



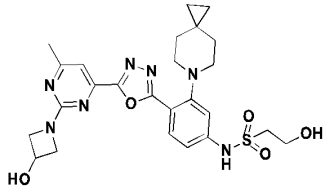
I-11



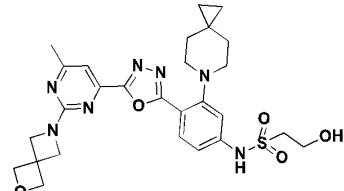
I-12



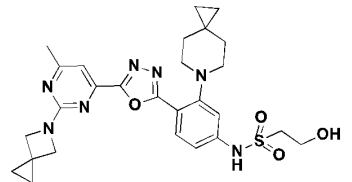
I-13



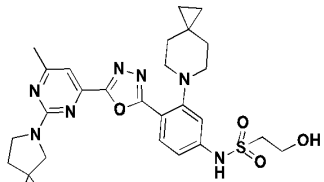
I-14



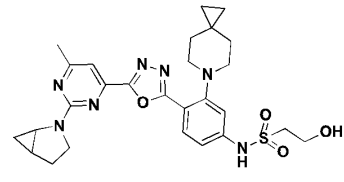
I-15



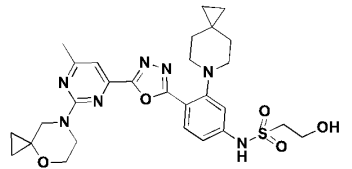
I-16



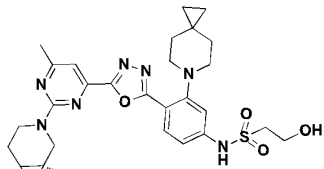
I-17



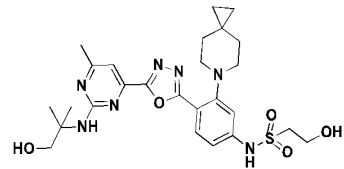
I-18



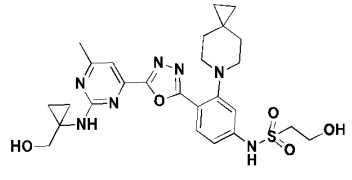
I-19



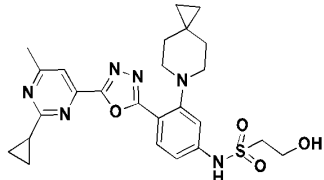
I-20



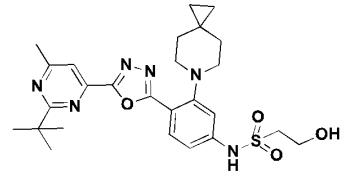
I-21



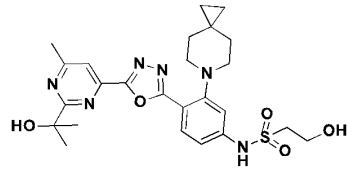
I-22



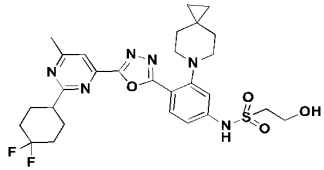
I-23



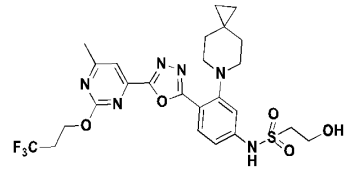
I-24



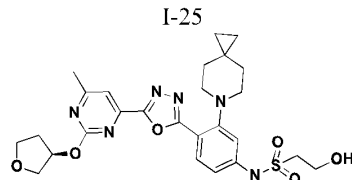
I-25



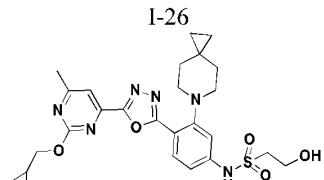
I-26



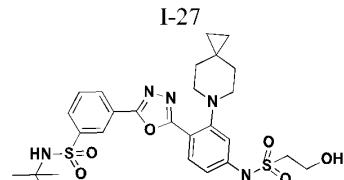
I-27



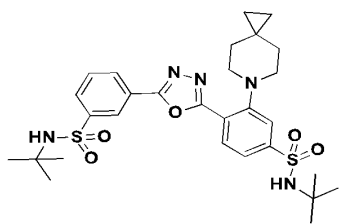
I-28



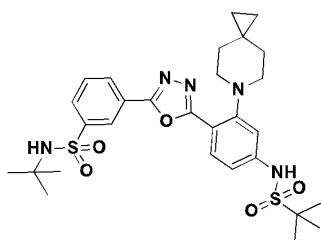
I-29



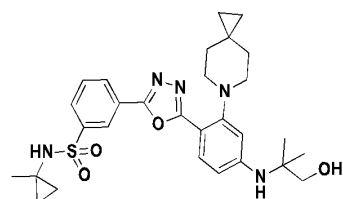
I-30



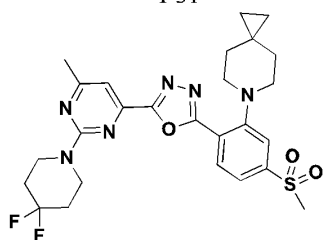
I-31



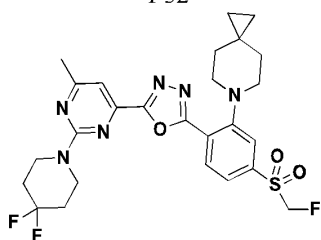
I-32



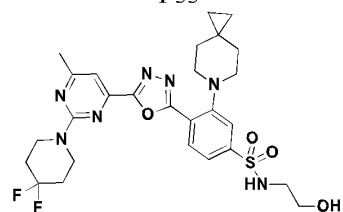
I-33



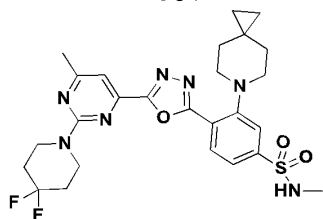
I-34



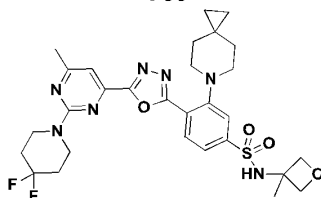
I-35



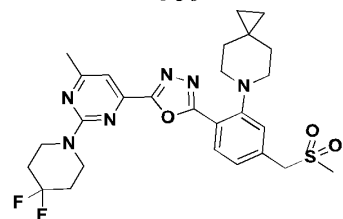
I-36



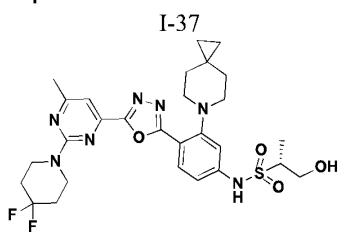
I-37



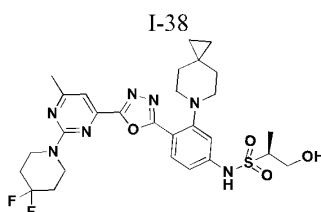
I-38



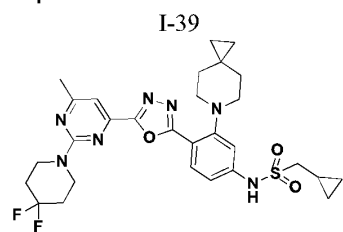
I-39



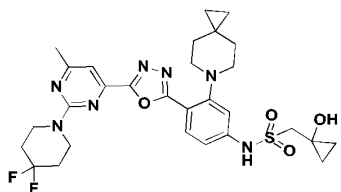
I-43



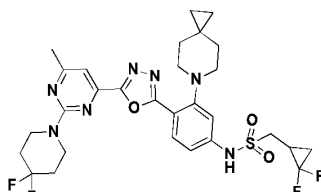
I-44



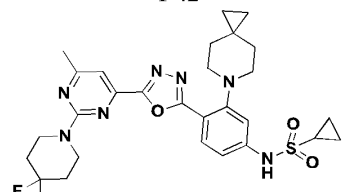
I-42



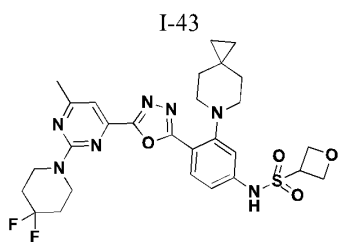
I-46



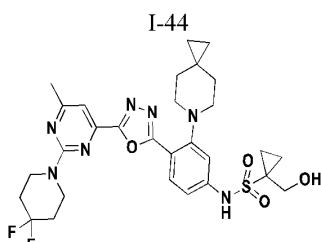
I-47



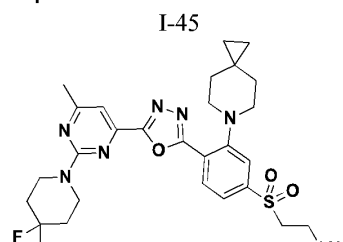
I-45



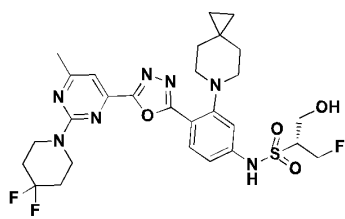
I-46



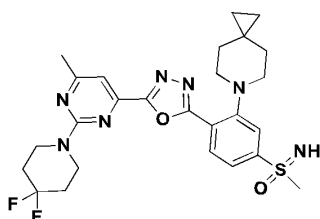
I-47



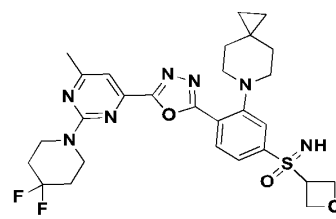
I-48



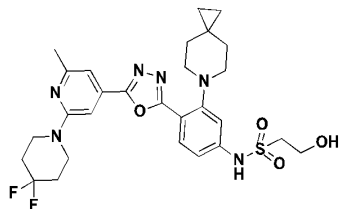
I-49



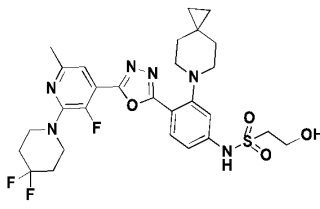
I-50



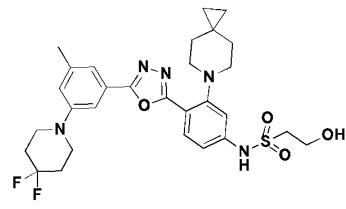
I-51



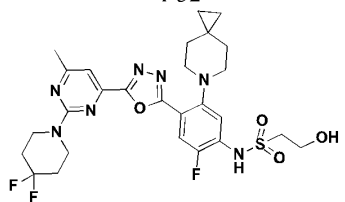
I-52



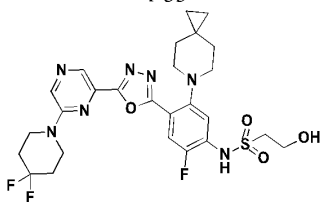
I-53



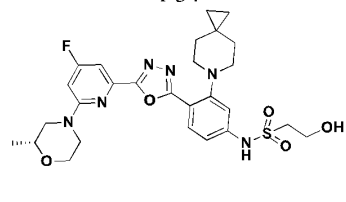
I-54



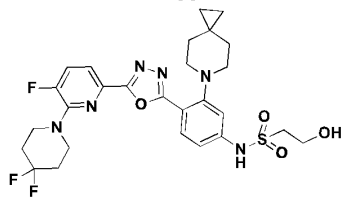
I-55



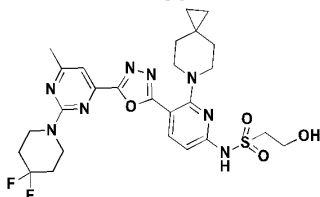
I-56



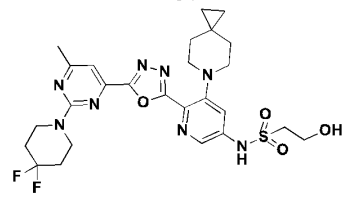
I-57



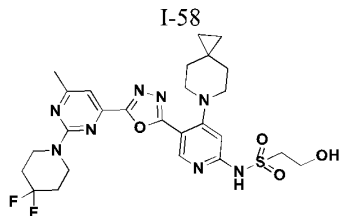
I-58



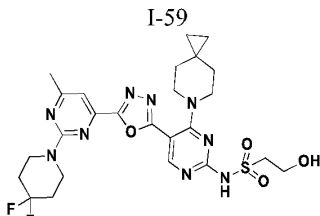
I-59



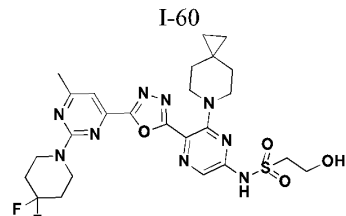
I-60



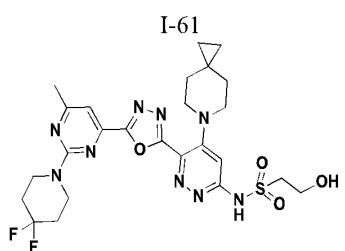
I-61



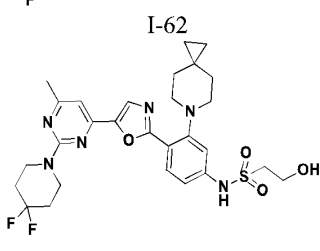
I-62



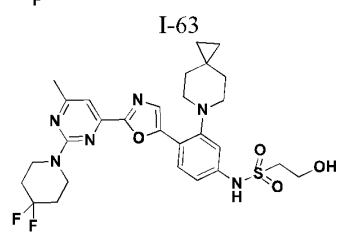
I-63



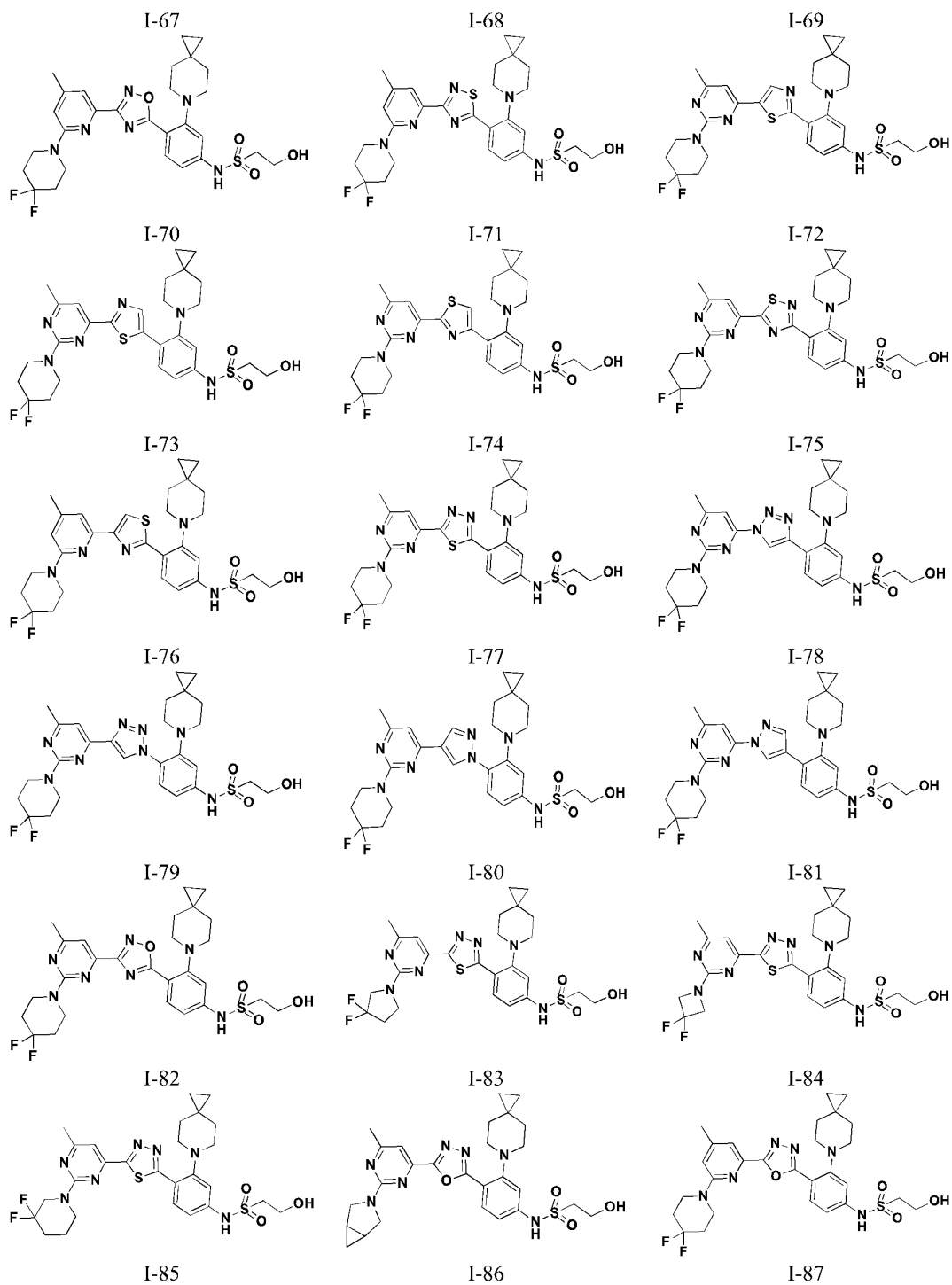
I-64

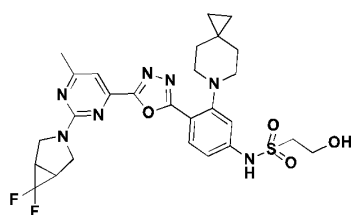


I-65

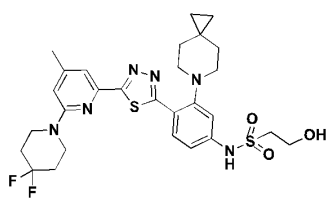


I-66

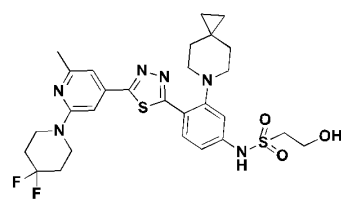




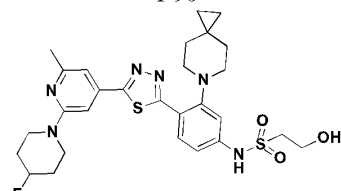
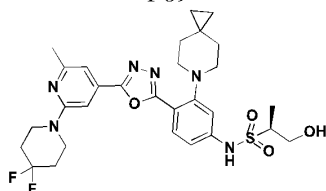
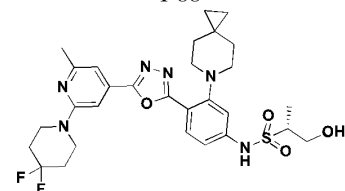
I-88



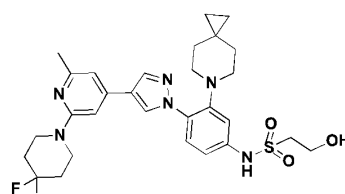
I-89



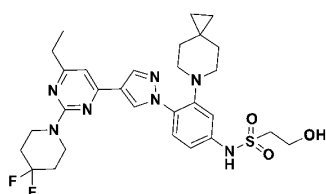
I-90



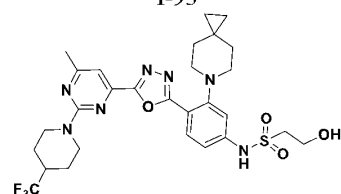
I-93



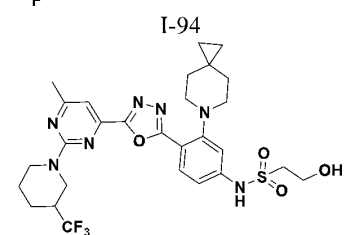
I-94



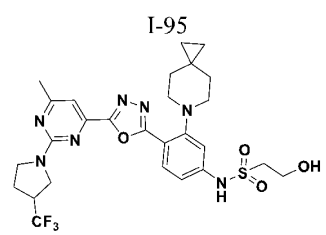
I-95



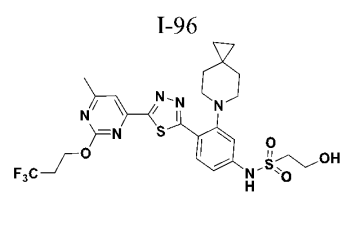
I-96



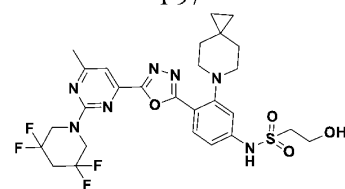
I-97



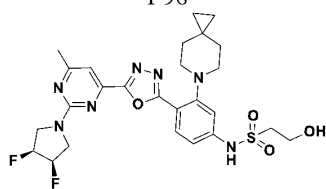
I-98



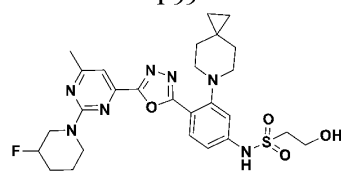
I-99



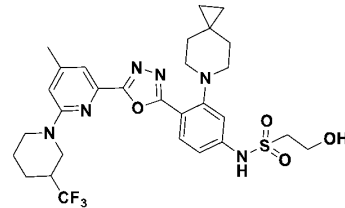
I-100



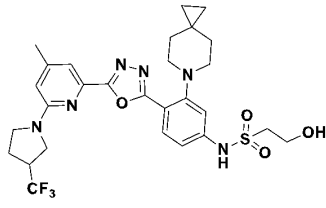
I-101



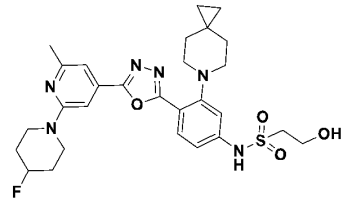
I-102



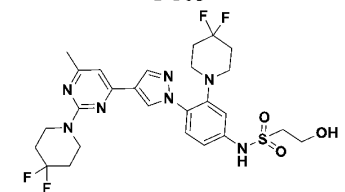
I-103



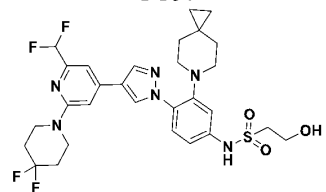
I-104



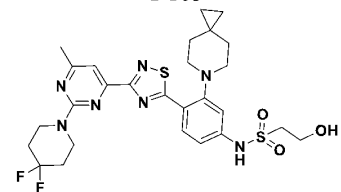
I-105



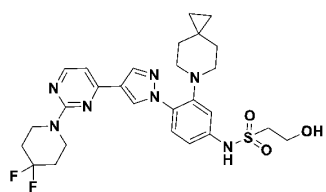
I-106



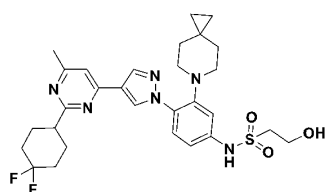
I-107



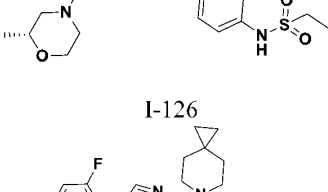
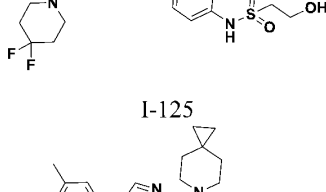
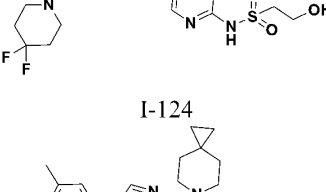
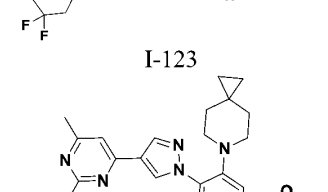
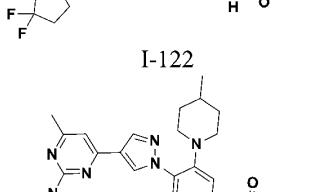
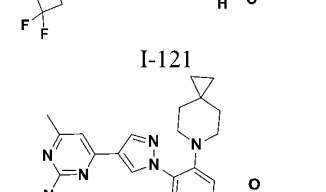
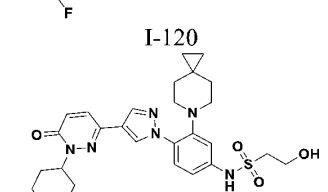
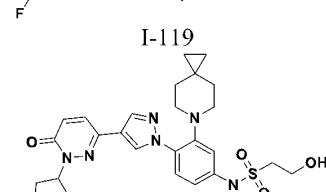
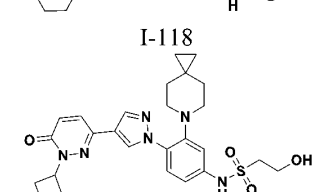
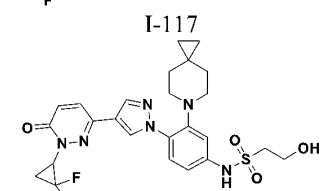
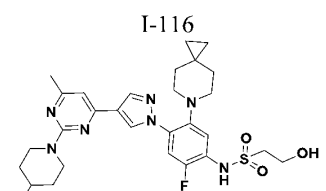
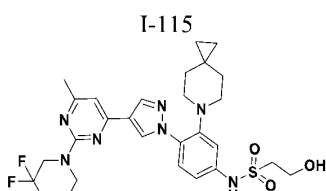
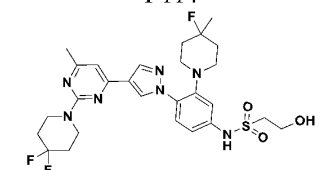
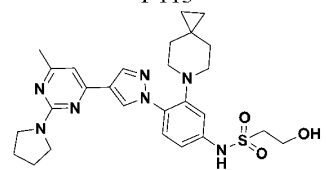
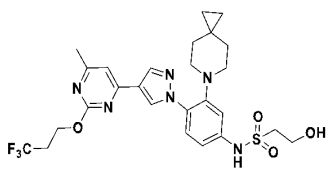
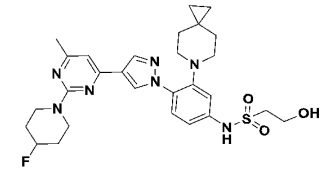
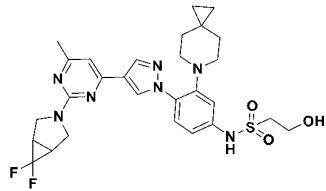
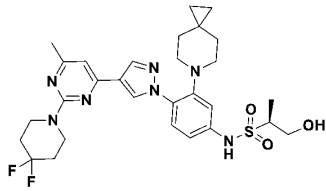
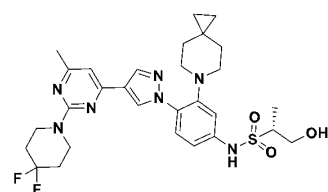
I-108

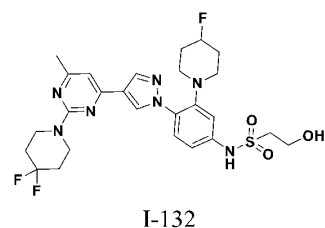
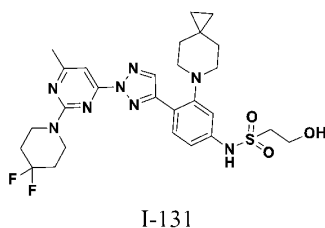
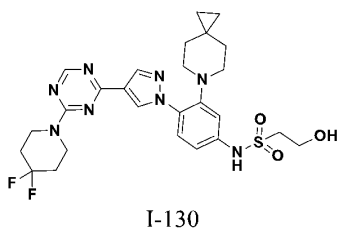


I-109



I-110





本发明第二方面，提供了一种药物组合物，包括如第一方面所述的式 V 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药；和药学上可接受的载体。

本发明第三方面，如第一方面所述的式 V 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药的用途，或第二方面所述的药物组合物的用途，所属用途包括：

抑制 KIF18A；

和/或，预防和/或治疗 KIF18A 相关的疾病；

和/或，制备用于抑制 KIF18A，和/或预防和/或治疗 KIF18A 相关的疾病的药物、药物组合物或制剂。

提供了如第一方面所述的式 V 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，或第二方面所述药物组合物预期可用于癌症、银屑病、特应性皮炎、自身免疫性疾病或炎症性肠病的增生性障碍。

应该提及的癌症包括间皮瘤、神经母细胞瘤、直肠癌、结肠癌、熟悉的腺瘤性息肉病和遗传性非息肉性结直肠癌、食道癌、唇癌、喉癌、下咽癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺髓样癌、甲状腺乳头状癌、肾癌、肾实质癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫体癌、子宫内膜癌、绒毛膜癌、胰腺癌、前列腺癌、膀胱癌、睾丸癌、乳腺癌、泌尿癌、黑色素瘤、脑瘤、淋巴瘤、头颈癌、急性淋巴白血病、慢性淋巴白血病、急性髓样白血病、慢性粒细胞白血病、肝细胞癌、胆囊癌、支气管癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、多发性骨髓瘤、基底肉瘤、畸胎瘤、视网膜母细胞瘤、脉络膜黑色素瘤、精原细胞瘤、横纹肌肉瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、肌瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤、尤因肉瘤和浆细胞瘤。

应该提及的自身免疫性疾病包括类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征、硬皮病、混合性结缔组织病、皮炎、多发性肌炎、莱特尔综合征、自身免疫性淋巴增生综合征、多发性硬化症、重症肌无力和脑脊髓炎。

应该提及的炎症性肠病包括溃疡性结肠炎或克罗恩病。

本发明的附加方面和优点将在下面的描述中部分给出，部分将从下面的描述中变得明显，或通过本发明的实践了解到。

有益效果

本发明人经过广泛而深入地研究，意外地开发了一种化合物或其药学上可接受的盐及制备方法和用途。

本发明提供了式 V 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，所述式 V 化合物对 KIF18A 具有显著的抑制作用，可以治疗由 KIF18A 介导的疾病或病症，表现出优良的药代动力学性质，具备较高的安全性和成药性质。

本发明提供了制备式 V 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药的方法及中间体，所述方法操作简单、收率高、纯度高，可用于医药工业化生产。

术语定义与说明

除非另有说明，本申请说明书和权利要求书中记载的基团和术语定义，包括其作为实例的定义、示例性的定义、优选的定义、表格中记载的定义、实施例中具体化合物的定义等，可以彼此之间任意组合和结合。这样的组合和结合后的基团定义及化合物结构，应当属于本申请说明书记载的范围内。

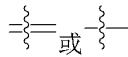
除非另有定义，否则本文所有科技术语具有的涵义与权利要求主题所属领域技术人员通常理解的涵义相同。除非另有说明，本文全文引用的所有专利、专利申请、公开材料通过引用方式整体并入本文。如果本文对术语有多个定义，以本章的定义为准。

应理解，上述简述和下文的详述为示例性且仅用于解释，而不对本发明主题作任何限制。在本申请中，除非另有具体说明，否则使用单数时也包括复数。必须注意，除非文中另有清楚的说明，否则在本说明书和权利要求书中所用的单数形式包括所指事物的复数形式。还应注意，除非另有说明，否则所用“或”、“或

者”表示“和/或”。此外，所用术语“包括”以及其它形式，例如“包含”、“含”和“含有”并非限制性。

可在参考文献(包括 Carey and Sundberg" ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4THED." Vols. A(2000) and B(2001), Plenum Press, New York)中找到对标准化学术语的定义。除非另有说明，否则采用本领域技术范围内的常规方法，如质谱、NMR、IR和UV/VIS光谱法和药理学方法。除非提出具体定义，否则本文在分析化学、有机合成化学以及药物和药物化学的有关描述中采用的术语是本领域已知的。可在化学合成、化学分析、药物制备、制剂和递送，以及对患者的治疗中使用标准技术。例如，可利用厂商对试剂盒的使用说明，或者按照本领域公知的方式或本发明的说明来实施反应和进行纯化。通常可根据本说明书中引用和讨论的多个概要性和较具体的文献中的描述，按照本领域熟知的常规方法实施上述技术和方法。在本说明书中，可由本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定的结构部分和化合物。

当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时，该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的

在化学上等价的取代基。举例而言， CH_2O 等同于 OCH_2 。如本文所用，或表示基团的连接位点。如本文所用，“R₁”、“R₁’”和“R₁”的含义相同，可相互替换。对于R₂等其它其他符号，类似定义的含义相同。

本文所用的章节标题仅用于组织文章的目的，而不应被解释为对所述主题的限制。本申请中引用的所有文献或文献部分包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、操作手册和论文，均通过引用方式整体并入本文。

除前述以外，当用于本申请的说明书及权利要求书中时，除非另外特别指明，否则以下术语具有如下所示的含义。

本申请说明书和权利要求书记载的数值范围，当该数值范围被理解为“整数”时，应当理解为记载了该范围的两个端点以及该范围内的每一个整数。例如，“1~6的整数”应当理解为记载了0、1、2、3、4、5和6的每一个整数。

在本申请中，“饱和的、部分饱和的或不饱和的”包括被氢饱和的取代基、完全被氢不饱和的取代基和部分被氢饱和的取代基。

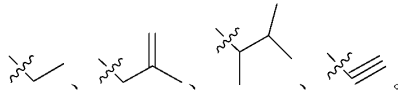
在本申请中，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“卤素”是指氟、氯、溴、碘。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“氰基”表示-CN。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“氨基”表示-NH₂。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“烷基”意指仅由碳原子和氢原子组成、具有例如1至6个碳原子且通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链的烃链基团。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基，叔丁基，戊基，异戊基，新戊基和己基。烷基可以是未取代的或被一个或多个合适的取代基取代。烷基也可以是富含碳和/或氢的同位素（即氘或氚）的天然丰度烷基的同位素异构体。

术语“C_{α-β}烷基”是指在支链或线性关系或这三者的任意组合中包含最小α个和最大β个碳原子的烷基，其中α和β表示整数，亦可用“C_α-C_β烷基”的形式表示。在该部分描述的烷基还可以含有一个或两个双键或三键。C₀烷基的指定表示直连键。示例性的，C₀₋₆烷基包括直连键，C₁₋₆烷基（例如C₁，C₂，C₃，C₄，C₅，C₆烷基）；

C₁₋₆烷基的实例包括但不限于以下：.

单独或以组合的“苯并基团”是指二价基团C₄H₄=，其中一个表示是-CH=CH-CH=CH-，当邻位附接到另一环时形成苯状环，例如四氢萘、喹啉等。

在单独或作为其他取代基一部分时，术语“C_{α-β}卤代烷基”是指如上所述的烷基，其中，任意数量（至少一个）的附接到烷基链的氢原子被氟、氯、溴或碘替代。

在单独或作为其他取代基一部分时，术语“烷氧基”是指基团-O-R^Q，其中，R^Q为如上文所定义的“烷基”。

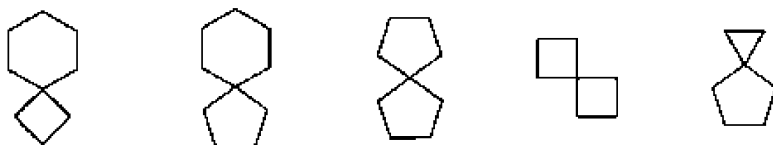
在单独或作为其他取代基一部分时，术语“氧代”是指亚甲基上的两个氢被氧取代，也即亚甲基被羰基替代，表示=O。

在单独或作为其他取代基一部分时，术语“硫代”是指亚甲基上的两个氢被硫取代，表示=S。

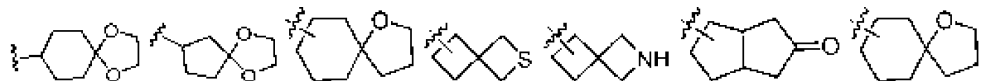
在单独或作为其他取代基一部分时，术语“环烷基”或“碳环基”是指一种环状烷基。术语“m-n元环烷基”或者“C_m-C_n环烷基”应理解为表示具有m至n个原子的饱和、不饱和或部分饱和的碳环。例如，“3-15元环烷基”或者“C₃-C₁₅环烷基”是指含有3至15，3至9，3至6或3至5个碳原子的环状烷基，它可能包含1至4个环。“5-8元环烷基”则含有5-8个碳原子。包括单环、二环、三环、螺环或桥环。未取代的环烷基的实例包括但不限于环丙基，环丁基，环戊基，环己基和金刚烷基，或者是双环烃基如十氢化萘环。环烷基可以被一个或多个取代基取代。在一些实施方案中，环烷基可以是与芳基或杂芳基稠合的环烷基。术语“C₃-C₆环烷基”应理解

为表示饱和的一价单环或双环烃基，其具有3~6个碳原子，包括稠合或桥接的多环系统。例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

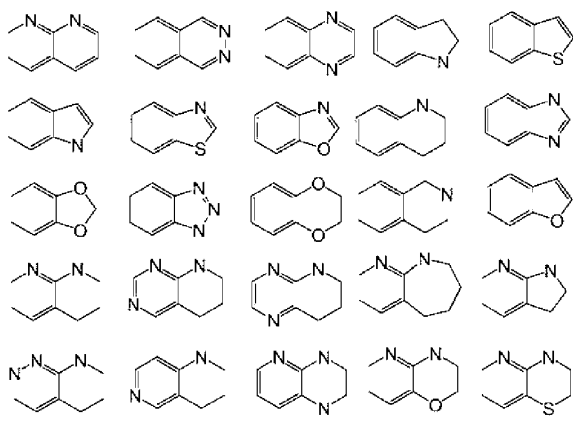
双环”意指具有两个连接环的基团。双环可以为碳环(所有环原子为碳原子)或杂环(除了碳原子之外，环原子包括例如1、2或3个杂原子，例如N、O或S)。这两个环都可以是脂肪族的(例如萘烷和降冰片烷)，或可以是芳香族(例如萘)，或脂肪族和芳香族的组合(例如四氢化萘)。双环包括(a)螺环化合物，其中两个环只共享一个单原子(螺原子，其通常为季碳)。螺环化合物的实例包括但不限于：



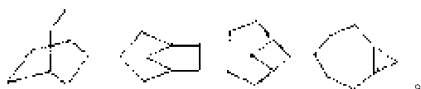
也包含单螺环烷基与杂环烷基共用螺原子的螺环烷基，非限制性实例包括：



(b)稠合的双环化合物，其中两个环共享两个相邻原子。换句话说，环共享一个共价键，即桥头原子直接连接(例如 α -崖柏烯和萘烷)。稠合的双环的实例包括但不限于：



和(c)桥联的双环化合物，其中两个环共享三个或更多个原子，并通过包含至少一个原子的桥将两个桥头原子隔开。例如，降冰片烷，也称为双环[2.2.1]庚烷，可以被认为是一对环戊烷环，每个环共享它们的五个碳原子中的三个。桥联的双环的实例包括但不限于：

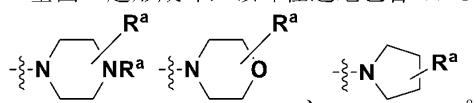


在单独或作为其他取代基一部分时，术语“杂环烷基”是指其中一个或多个(在一些实施方案中为1至3个)碳原子被杂原子取代的环烷基，所述杂原子例如但不限于N、O、S和P。术语“3-8元杂环基”或“3-8元杂环烷基”应理解为表示具有3至8个原子的单环、二环或三环，其中杂原子优选自N、O和S，应该理解的是，当杂环基中S原子和O原子的总数超过1时，这些杂原子不彼此相邻。杂环烷基的实例包括但不限于：四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、四氢噻喃基。

术语“5或6元杂芳基”应理解为具有5或6个环原子——且包含1-5个独立选自N、O和S的杂原子的芳族环基团，优选1-3个——独立选自N、O和S的杂原子的芳族环基团。杂芳基的实例包括但不限于：噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡嗪基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基等；或吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等。

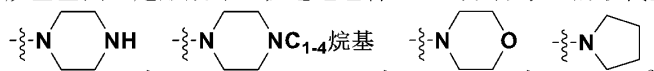
在单独或作为其他取代基一部分时， NR^aR^a 基团可以以  的形式存在，或者也可以包括其中两个

R^a 基团一起形成环，该环任选地包含N、O或S原子，并且也可以包括以下基团，例如：



在单独或作为其他取代基一部分时，基团 $N(C_{\alpha-\beta}\text{烷基})C_{\alpha-\beta}\text{烷基}$ （其中 α 和 β 如上文定义）包括其中两个 $C_{\alpha-\beta}$

烷基基团一起形成环（任选地包含N、O或S原子）的取代基，并且包括以下基团，例如：



术语“惰性溶剂”包括但不限于：甲苯、苯、水、甲醇、乙醇、异丙醇、乙二醇、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜、四氢呋喃二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二氧六环，或其组合物。

本文提供的化合物，包括可用于制备本文提供的化合物的中间体，其含有反应性官能团（例如但不限于羧基、羟基和氨基部分），还包括其保护的衍生物。“受保护的衍生物”是其中一个或多个反应性位点被一个或多个保护基团（也称为保护基团）封闭的那些化合物。合适的羧基部分保护基包括苄基，叔丁基等，以及同位素等。合适的氨基和酰氨基保护基包括乙酰基，三氟乙酰基，叔丁氧基羰基，苄氧基羰基等。合适的羟基保护基包括苄基等。其他合适的保护基是本领域普通技术人员所熟知的。

在本申请中，“任选的”或“任选地”表示随后描述的事件或状况可能发生也可能不发生，且该描述同时包括该事件或状况发生和不发生的情况。例如，“任选地被取代的芳基”表示芳基被取代或未被取代，且该描述同时包括被取代的芳基与未被取代的芳基。

在本申请中，术语“盐”或“药学上可接受的盐”，包括药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

“药学上可接受的酸加成盐”是指能够保留游离碱的生物有效性而无其它副作用的，与无机酸或有机酸所形成的盐。“药学上可接受的碱加成盐”是指能够保持游离酸的生物有效性而无其它副作用的、与无机碱或有机碱所形成的盐。除了药学可接受的盐外，本发明还考虑其他盐。它们可以在化合物纯化中或在制备其它药理学上可接受的盐中充当中间体或可用于本发明化合物的鉴别、表征或纯化。

术语“胺盐”是指用酸中和烷基伯胺、仲胺或叔胺得到的产物。所述酸包括本申请中所述的无机酸或有机酸。

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

依据原料和方法的选择，本发明化合物可以以可能的异构体中的一个或它们的混合物的形式存在，例如作为纯旋光异构体，或作为异构体混合物，如作为外消旋和非对映异构体混合物，这取决于不对称碳原子的数量。当描述具有光学活性的化合物时，使用前缀D和L或R和S来表示就分子中的手性中心(或多个手性中心)而言分子的绝对构型。前缀D和L或(+)和(-)是用于指定化合物所致平面偏振光旋转的符号，其中(-)或L表示化合物是左旋的。前缀为(+)或D的化合物是右旋的。

当将本发明式中与手性碳的键描写直成线时，应当理解为，手性碳的(R)和(S)两种构型和由此产生的其对应体纯的化合物和混合物两者包括在该通式范围内。本文中消旋体或者对映体纯的化合物的图示法来自Maehr, J.Chem.Ed.1985, 62:114-120。用楔形键和虚线键表示一个立体中心的绝对构型。

术语“互变异构体”是指因分子中某一原子在两个位置迅速移动而产生的官能团异构体。本发明化合物可表现出互变异构现象。互变异构的化合物可以存在两种或多种可相互转化的种类。质子移变互变异构体来自两个原子之间共价键合的氢原子的迁移。互变异构体一般以平衡形式存在，尝试分离单一互变异构体时通常产生一种混合物，其理化性质与化合物的混合物是一致的。平衡的位置取决于分子内的化学特性。例如，在很多脂族醛和酮如乙醛中，酮型占优势；而在酚中，烯醇型占优势。本发明包含化合物的所有互变异构形式。

在本申请中，“药物组合物”是指本发明化合物与本领域通常接受的用于将生物活性化合物输送至哺乳动

物(例如人)的介质的制剂。该介质包括药学上可接受的载体。药物组合物的目的是促进生物体的给药, 利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

在本申请中, “药学上可接受的载体”包括但不限于任何被相关的政府管理部门许可为可接受供人类或家畜使用的佐剂、载体、赋形剂、助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、矫味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

术语“溶剂化物”指本发明化合物或其盐包括以分子间非共价力结合的化学计量或非化学计量的溶剂, 当溶剂为水时, 则为水合物。

术语“前药”是指可以在生理条件下或者通过溶剂解转化为具有生物活性的本发明化合物。本发明的前药通过修饰在该化合物中的功能基团来制备, 该修饰可以按常规的操作或者在体内被除去, 而得到母体化合物。前药包括本发明化合物中的一个羟基或者氨基连接到任何基团上所形成的化合物, 当本发明化合物的前药被施予哺乳动物个体时, 前药被割裂而分别形成游离的羟基、游离的氨基。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如, 可用放射性同位素标记化合物, 比如氘(^2H), 氚(^3H), 碘-125(^{125}I)或C-14(^{14}C)。本发明的化合物的所有同位素组成的变换, 无论放射性与否, 都包括在本发明的范围之内。

术语“辅料”是指可药用惰性成分。术语“赋形剂”的种类实例非限制性地包括粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、稳定剂、填充剂和稀释剂等。赋形剂能增强药物制剂的操作特性, 即通过增加流动性和/或粘着性使制剂更适于直接压缩。

本文所用的术语“治疗”和其它类似的同义词包括以下含义:

(i) 预防疾病或病症在哺乳动物中出现, 特别是当这类哺乳动物易患有该疾病或病症, 但尚未被诊断为已患有该疾病或病症时;

(ii) 抑制疾病或病症, 即遏制其发展;

(iii) 缓解疾病或病症, 即, 使该疾病或病症的状态消退; 或者

(iv) 减轻该疾病或病症所造成的症状。

各步骤的反应, 反应温度可因溶剂、起始原料、试剂等适宜选择, 反应时间也可因反应温度、溶剂、起始原料、试剂等适宜选择。各步骤反应结束后, 目标化合物可按常用方法自反应体系中进行分离、提纯等步骤, 如过滤、萃取、重结晶、洗涤、硅胶柱层析等方法。在不影响下一步反应的情况下, 目标化合物也可不经过分离、纯化直接进入下一步反应。

具体实施方式

以下结合具体实施例, 进一步说明本发明。需理解, 以下的描述仅为本发明的最优选实施方式, 而不应被认为是对于本发明保护范围的限制。在充分理解本发明的基础上, 下列实施例中未注明具体条件的实验方法, 通常按照常规条件, 或按照制造厂商所建议的条件, 本领域技术人员可以对本发明的技术方案作出非本质的改动, 这样的改动应当被视为包括于本发明的保护范围之中的。

除非另有说明, 以下实施例中使用的原料和试剂均为市售商品, 或者可以通过已知方法制备。

本申请具有如下定义:

符号或单位:

IC₅₀: 半数抑制浓度, 指达到最大抑制效果一半时的浓度

M: mol/L, 例如正丁基锂(14.56 mL, 29.1 mmol, 2.5 M 的正己烷溶液)表示摩尔浓度为 2.5 mol/L 的正丁基锂的正己烷溶液

N: 当量浓度, 例如 2N 盐酸表示 2mol/L 盐酸溶液

RT: 保留时间

试剂:

DMF: N,N-二甲基甲酰胺

DMSO: 二甲基亚砜

DIPEA: N,N-二异丙基乙胺

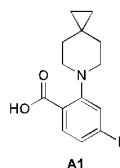
HATU: 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯

试验方法:

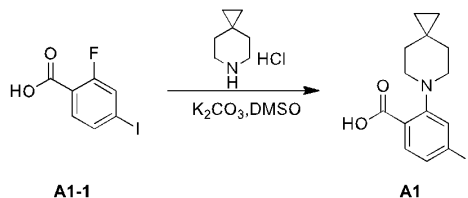
LCMS: 液质联用色谱

中间体 A1: 中间体 A1 的制备

4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酸



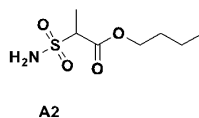
中间体 **A1** 的合成路线如下所示:



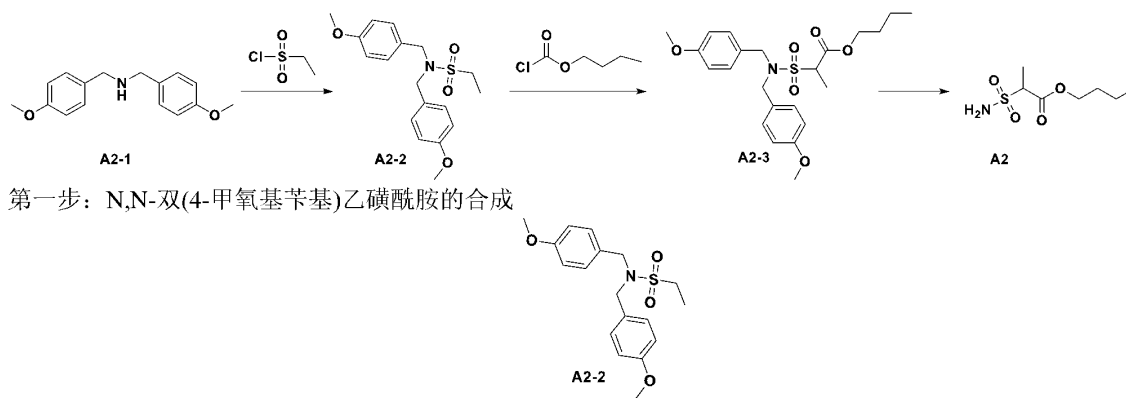
在室温下, 向 2-氟-4-碘苯甲酸 (**A1-1**) (8.00 g, 30.1 mmol) 的二甲基亚砜 (160 mL) 溶液中加入 6-氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐 (5.77 g, 39.1 mmol) 和碳酸钾 (12.5 g, 90.2 mmol), 反应在氮气保护下于 140 °C 反应 18 h。反应完成后, 在室温下向反应液中加入水 (800 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (200 mL*3) 萃取, 水相用稀盐酸 (2.00 M) 调节至 pH = 6, 有固体析出, 过滤, 滤饼干燥得到目标化合物 4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酸 (9.00 g, 25.2 mmol, 83.8% 收率)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.76-7.69 (m, 2H), 3.11-3.08 (t, 4H), 1.54 (s, 4H), 0.41 (s, 4H)
LC-MS, M/Z (ESI): 358.0 [M+H]⁺

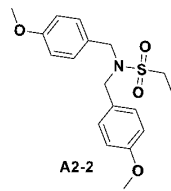
中间体 **A2**: 中间体 **A2** 的制备
2-氨基磺酰基丙酸丁酯的合成



中间体 **A2** 的合成路线如下所示:



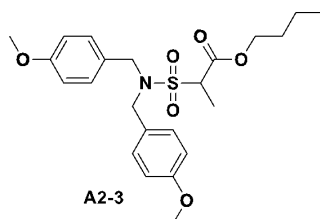
第一步: N,N-双(4-甲氧基苄基)乙磺酰胺的合成



将双(4-甲氧基苄基)胺 (20 g, 78 mmol) 加至 300 mL 乙腈中, 再加入磷酸钾 (66 g, 311 mmol), 乙基磺酰氯 (14.99 g, 117 mmol), 室温反应过夜。LCMS 显示原料反应完, 浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化 (PE:EA(V/V)=3:1) 得到 N,N-双(4-甲氧基苄基)乙磺酰胺 (20 g, 产率 73.6%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 350.1 [M+H]⁺

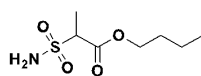
第二步: 2-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨基磺酰基)丙酸丁酯的合成



将N,N-双(4-甲氧基苄基)乙磺酰胺 (5 g, 14.31 mmol)加至 50 mL 四氢呋喃中,氮气氛围下冷却至-80 °C, 加入正丁基锂四氢呋喃溶液 (9.73 mL, 2.5 mol/L),加完后继续搅拌 30 min, 加入氯甲酸丁酯 (3.32 g, 24.32 mmol),加完后反应 1 h。LCMS 显示原料反应完,反应液倒入 50 mL 饱和氯化铵中,用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取,有机相浓缩干,残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA(V/V)=3:1)得到 2-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)丙酸丁酯 (4 g, 产率 62.2%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 450.2 [M+H]⁺

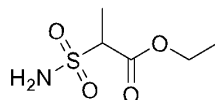
第三步: 2-氨磺酰基丙酸丁酯的合成



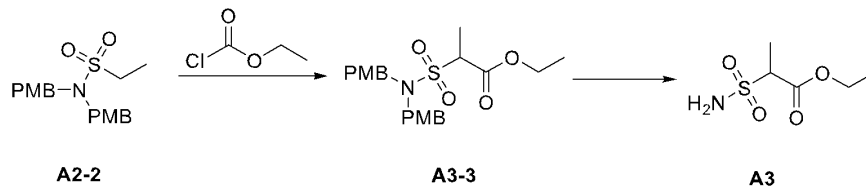
将 2-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)丙酸丁酯 (4 g, 8.89 mmol)加至 20 mL 乙醇中, 再加入 20 mL 三氟乙酸, 室温反应 6 h。LCMS 显示原料反应完,反应液浓缩干,加入 50 mL 饱和碳酸钠,用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取,有机相浓缩干,残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA(V/V)=1:1)得到 2-氨磺酰基丙酸丁酯 (1.86 g, 产率 100%)。

中间体 **A3**: 中间体 A3 的制备

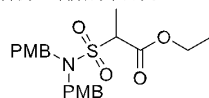
2-氨磺酰基丙酸乙酯



中间体 **A3** 的合成路线如下:



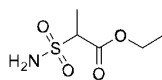
第一步: 2-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)丙酸乙酯的合成



将N,N-双(4-甲氧基苄基)乙磺酰胺 (10.0 g, 28.6 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL) 中, 降温到-78 °C, 在氮气保护下滴加正丁基锂 (2.00 M, 24.3 mL), 滴加完毕后, 在-78 °C下反应 1 小时, 然后滴加氯甲酸乙酯 (5.28 g, 48.6 mmol), 在-78 °C下搅拌 1 小时。反应完成后, 将反应液用饱和氯化铵溶液 (100 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 粗品用硅胶柱分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (V/V)=10:1-0:1) 得到 2-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)丙酸乙酯 (5.00 g, 产率 41.5%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 420.1 [M-H]⁺

第二步: 2-氨磺酰基丙酸乙酯的合成



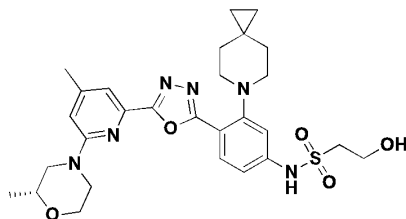
A3

将 2-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)丙酸乙酯 (1.00 g, 2.37 mmol) 溶于苯甲醚 (2 mL) 和三氟乙酸 (10 mL) 中, 在 -78°C 下反应 1 小时, 然后滴加氯甲酸乙酯 (5.28 g, 48.6 mmol), 在 25 °C 下搅拌 2 小时。反应完成后, 将反应液用饱和碳酸钾溶液 (50 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到 2-氨磺酰基丙酸乙酯 (400 mg, 产率 93.0%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.14 (s, 2H), 4.15 (q, 2H), 3.94-3.99 (m, 1H), 1.45 (d, 3H), 1.22 (t, 3H).

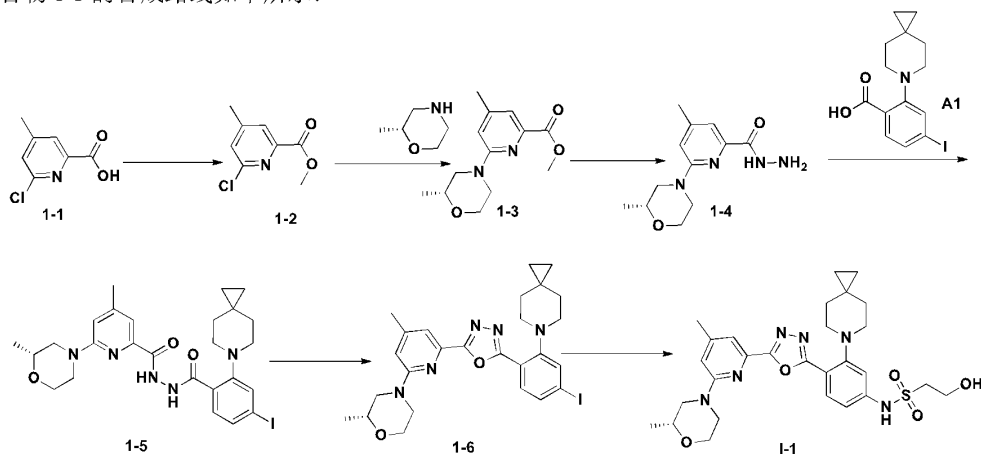
实施例 1: 目标化合物 I-1 的制备

(R)-2-羟基-N-(4-(5-(4-甲基-6-(2-甲基吗啉代)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)苯基)乙烷-1-磺酰胺

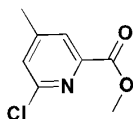


I-1

目标化合物 I-1 的合成路线如下所示:



第一步: 6-氯-4-甲基吡啶甲酸甲酯的合成

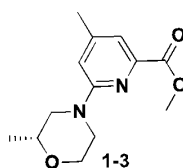


1-2

将 6-氯-4-甲基吡啶甲酸 (2.2 g, 12.82 mmol) 加至 10 mL 甲醇中, 再加入氯化亚砷 (3.05 g, 25.6 mmol), 室温反应 1 h。LCMS 显示原料反应完, 浓缩干, 加入 30 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干得到 6-氯-4-甲基吡啶甲酸甲酯粗品 (2.38 g, 产率 100%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 186.0 [M+H]⁺

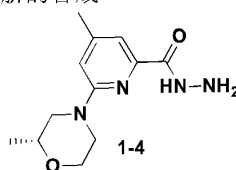
第二步: (R)-4-甲基-6-(2-甲基吗啉代)吡啶甲酸甲酯的合成



将 6-氯-4-甲基吡啶甲酸甲酯(2.38 g, 12.82 mmol)加至 10 mL N-甲基吡咯烷酮中, 再加入(R)-2-甲基吗啉(2.65 g, 19.23 mmol), N,N-二异丙基乙胺(6.63 g, 51.3 mmol), 加热至 120 °C微波反应 4 h。LCMS 显示原料反应完, 加入 30 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA=2:1)得到 (R)-4-甲基-6-(2-甲基吗啉代)吡啶甲酸甲酯(450 mg, 产率 14.04%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 251.1 [M+H]⁺

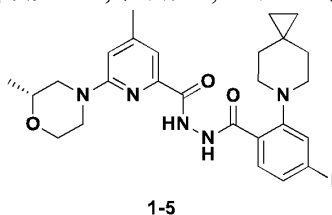
第三步: (R)-4-甲基-6-(2-甲基吗啉代)吡啶甲酰胺的合成



将(R)-4-甲基-6-(2-甲基吗啉代)吡啶甲酸甲酯(450 mg, 1.8 mmol)加至 10 mL 乙醇中, 再加入 2 mL 80% 水合肼, 加热至 60 °C反应 3 h。LCMS 显示原料反应完, 浓缩干, 残留物冷冻干燥得到 (R)-4-甲基-6-(2-甲基吗啉代)吡啶甲酰胺粗品 (450 mg, 产率 100%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 251.1 [M+H]⁺

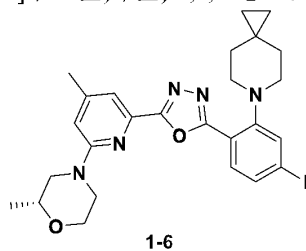
第四步: (R)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-4-甲基-6-(2-甲基吗啉代)吡啶甲酰胺的合成



将(R)-4-甲基-6-(2-甲基吗啉代)吡啶甲酰胺(0.45 g, 1.8 mmol)加至 5 mL 吡啶中, 再加入 4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)苯甲酸(A1)(0.64 g, 1.8 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯(2.06 g, 5.38 mmol), 加热至 60 °C反应 8 h。LCMS 显示原料反应完, 加入 5 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA=3:1)得到 (R)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-4-甲基-6-(2-甲基吗啉代)吡啶甲酰胺(300 mg, 产率 28.3%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 590.2 [M+H]⁺

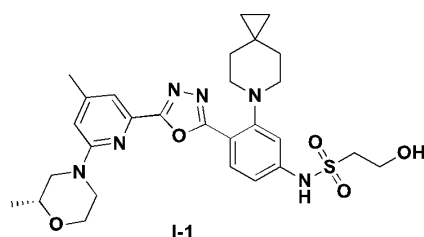
第五步: (R)-4-(6-(5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-甲基吡啶-2-基)甲基吗啉的合成



将(R)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-4-甲基-6-(2-甲基吗啉代)吡啶甲酰胺 (0.3 g, 0.509 mmol)加至 5 mL 乙腈中, 再加入对甲基苯磺酰氯(0.39 g, 2.036 mmol), N,N-二异丙基乙胺(0.526 g, 4.07 mmol), 加热至 80 °C反应 1 h。LCMS 显示原料反应完, 加入 5 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA=3:1)得到 (R)-4-(6-(5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-甲基吡啶-2-基)甲基吗啉(120 mg, 产率 41.3%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 572.1 [M+H]⁺

第六步: (R)-2-羟基-N-(4-(5-(4-甲基-6-(2-甲基吗啉代)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)乙烷-1-磺酰胺的合成



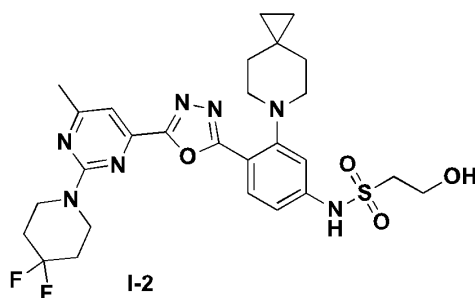
将(R)-4-(6-(5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-甲基吡啶-2-基)甲基吗啉(0.12 g, 0.289 mmol)加至 5 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 2-羟基乙烷-1-磺酰胺(53 mg, 0.578 mmol), 甲基甘氨酸(7.48 mg, 0.084 mmol), 碘化亚铜(8 mg, 0.042 mmol), 碳酸钾 (116 mg, 0.84 mmol), 加热至 130 °C 反应 1h。LCMS 显示原料反应完, 加入 5 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA=1:1)得到 (R)-2-羟基-N-(4-(5-(4-甲基-6-(2-甲基吗啉代)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)乙烷-1-磺酰胺 (I-1) (27 mg, 产率 22.61%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 569.3 [M+H]⁺

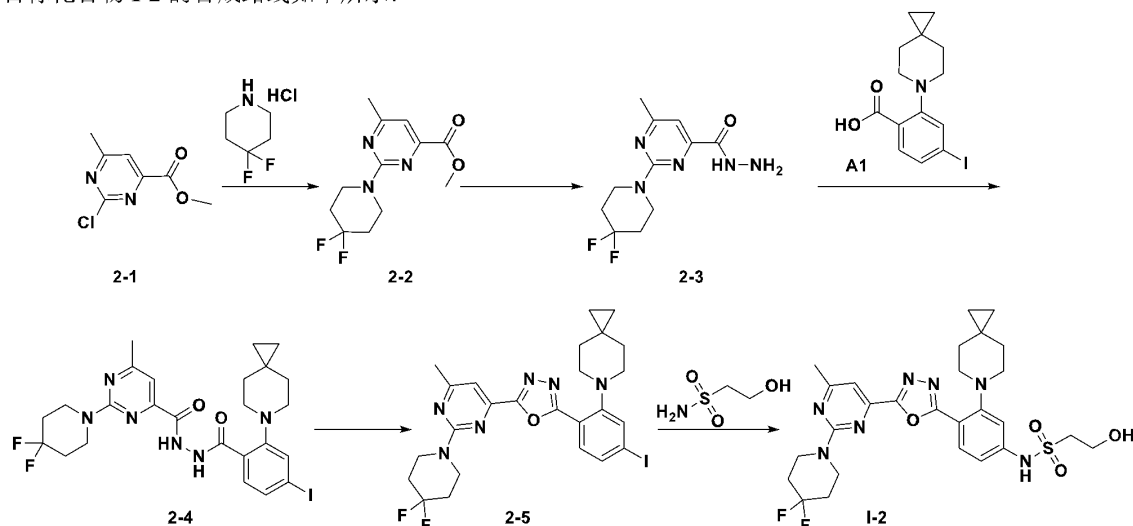
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.59 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.57-6.55 (dd, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.92 (d, 1H), 3.68 (t, 2H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.92 (t, 2H), 2.85 (q, 4H), 2.56-2.51 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.50 (s, 4H), 1.18 (d, 3H), 0.28 (s, 4H)

实施例 2: 目标化合物 I-2 的制备

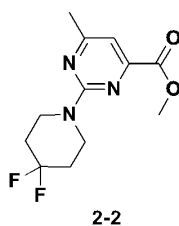
N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 I-2 的合成路线如下所示:



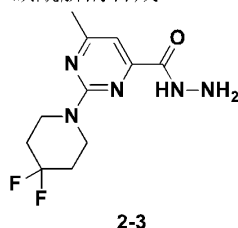
第一步: 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯的合成



将 2-氯-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯(2 g, 10.72 mmol)加至 20 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 4,4-二氟哌啶盐酸盐(3.38 g, 21.44 mmol), 碳酸钾 (7.41 g, 53.6 mmol), 加热至 120 °C 反应 2h。LCMS 显示原料反应完, 加入 30 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA=5:1) 得到 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯 (2 g, 产率 68.8%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 272.1 [M+H]⁺

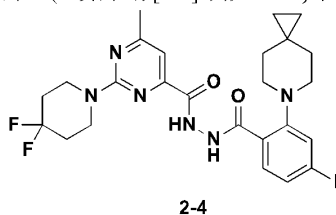
第二步: 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼的合成



将 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯 (2 g, 7.34 mmol)加至 20 mL 甲醇中, 再加入 4 mL 80% 水合肼, 加热至 60 °C 反应 1h。LCMS 显示原料反应完, 反应液浓缩干, 残留物冷冻干燥得到 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼粗品 (2 g, 产率 100%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 272.1 [M+H]⁺

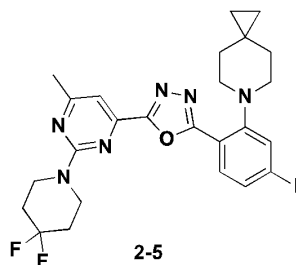
第三步: 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼的合成



将 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼 (1.709 g, 6.3 mmol)加至 15 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酸(1.5 g, 4.2 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (3.26 g, 25.2 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(4.79 g, 12.6 mmol), 加热至 60 °C 反应 1h。LCMS 显示原料反应完, 加入 20 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取, 合并有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA=3:1)得到 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼 (1.5 g, 产率 58.5%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 611.1 [M+H]⁺

第四步: 2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑的合成

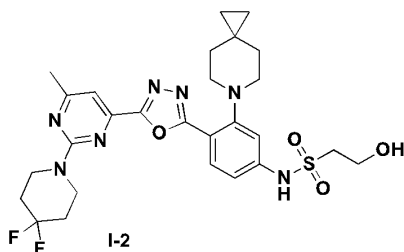


将 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼 (0.3 g, 0.491 mmol)加至 5 mL 二氯甲烷中, 再加入对甲基苯磺酰氯 (0.281 g, 1.474 mmol), 三乙胺 (0.298 g, 2.95

mmol), 室温反应过夜。LCMS 显示原料反应完, 加入 5 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (10mL×2) 萃取, 合并有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA=3:1)得到 2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑 (120 mg, 产率 41.2%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 593.1 [M+H]⁺

第五步: N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



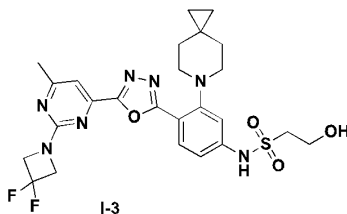
将 2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑 (0.12 g, 0.203 mmol) 加至 5 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (51 mg, 0.405 mmol), 二甲甘氨酸 (42 mg, 0.405 mmol), 碘化亚铜 (39 mg, 0.203 mmol), 碳酸钾 (112 mg, 0.81 mmol), 加热至 130°C 反应 1h。LCMS 显示原料反应完, 加入 5 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取, 合并有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA=1:1)得到 N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (74 mg, 产率 62.0%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 590.2 [M+H]⁺

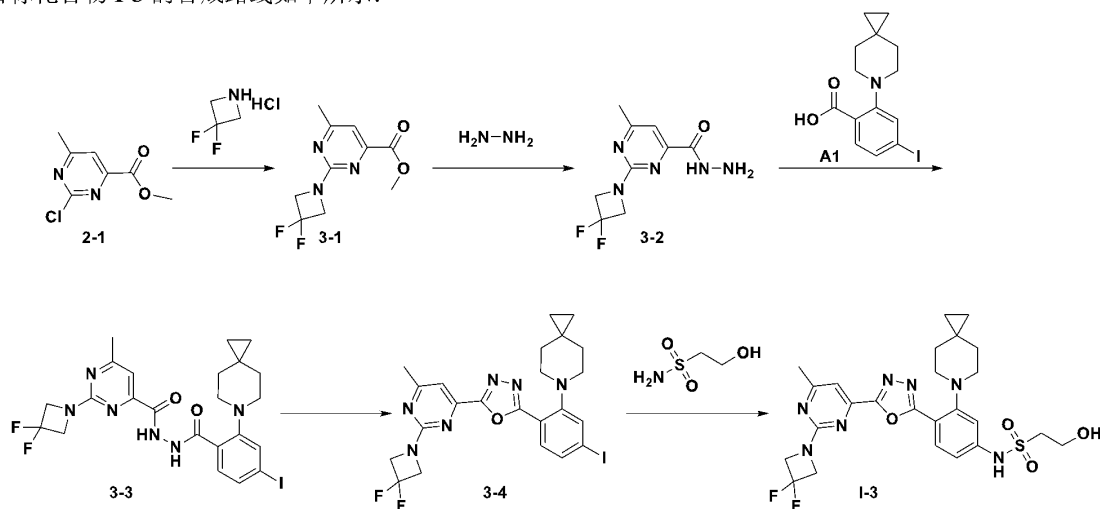
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.17 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.97-6.94 (dd, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.02 (t, 4H), 3.75 (t, 2H), 3.36 (t, 2H), 2.91 (t, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.06-2.01 (m, 4H), 1.51 (s, 4H), 0.30 (s, 4H)。

实施例 3: 目标化合物 I-3 的制备

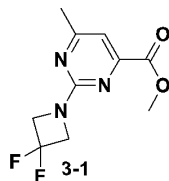
N-(4-(5-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 I-3 的合成路线如下所示:



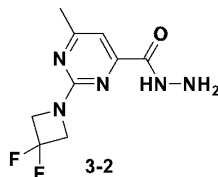
第一步：2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯的合成



将 2-氯-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯 (2 g, 10.72 mmol) 加至 20 mL N,N-二甲基甲酰胺中，再加入 3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐 (2.78 g, 21.44 mmol)，碳酸钾 (7.41 g, 53.6 mmol)，加热至 100 °C 反应 2h。LCMS 显示原料反应完，加入 30 mL 水稀释，用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取，有机相浓缩干，残留物用硅胶柱分离纯化 (PE:EA=5:1) 得到 2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯 (1.8 g，产率 69%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 244.0 [M+H]⁺

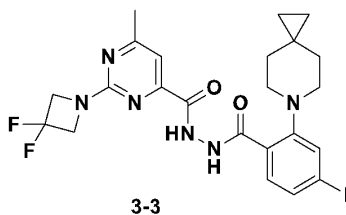
第二步：2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼的合成



将 2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯 (1.8 g, 7.4 mmol) 加至 20 mL 甲醇中，再加入 4 mL 80% 水合肼，加热至 60 °C 反应 1h。LCMS 显示原料反应完，浓缩干燥，残留物冷冻干燥得到 2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼粗品 (1.8 g，产率 100%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 244.0 [M+H]⁺

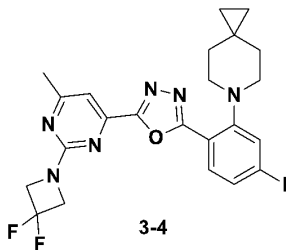
第三步：2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼的合成



将 2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼 (1.53 g, 6.3 mmol) 加至 15 mL N,N-二甲基甲酰胺中，再加入 4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酸 (1.5 g, 4.2 mmol)，N,N-二异丙基乙胺 (3.26 g, 25.2 mmol)，2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (4.79 g, 12.6 mmol)，加热至 60 °C 反应 1 h。LCMS 显示原料反应完，加入 20 mL 水稀释，用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取，有机相浓缩干，残留物用硅胶柱分离纯化 (PE:EA=3:1) 得到 2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼 (1.7 g，产率 69.5%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 583.1 [M+H]⁺

第四步：2-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑的合成

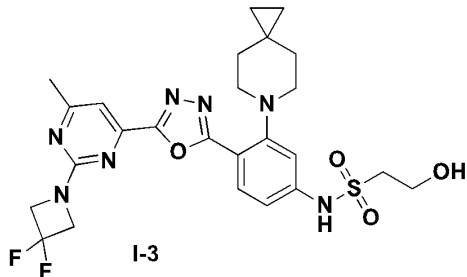


将 2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼 (0.3 g, 0.515 mmol) 加至 5 mL 二氯甲烷中，再加入对甲基苯磺酰氯 (0.295 g, 1.545 mmol)，三乙胺 (0.313 g, 3.09 mmol)，室温反应过夜。LCMS 显示原料反应完，加入 5 mL 水稀释，用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取，有机

相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA=3:1)得到 2-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑(200 mg, 产率 68.8%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 565.0 [M+H]⁺

第五步: N-(4-(5-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



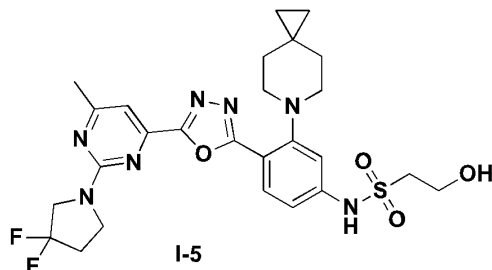
将 2-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑(0.2 g, 0.354 mmol)加入 5 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 2-羟基乙烷-1-磺酰胺(89 mg, 0.709 mmol), N,N-二甲基甘氨酸(73 mg, 0.709 mmol), 碘化亚铜(67 mg, 0.354 mmol), 碳酸钾 (196 mg, 1.418 mmol), 加热至 130 °C 反应 1h。LCMS 显示原料反应完, 加入 5 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA=1:1)得到 N-(4-(5-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺(90 mg, 产率 45.2%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 562.2 [M+H]⁺

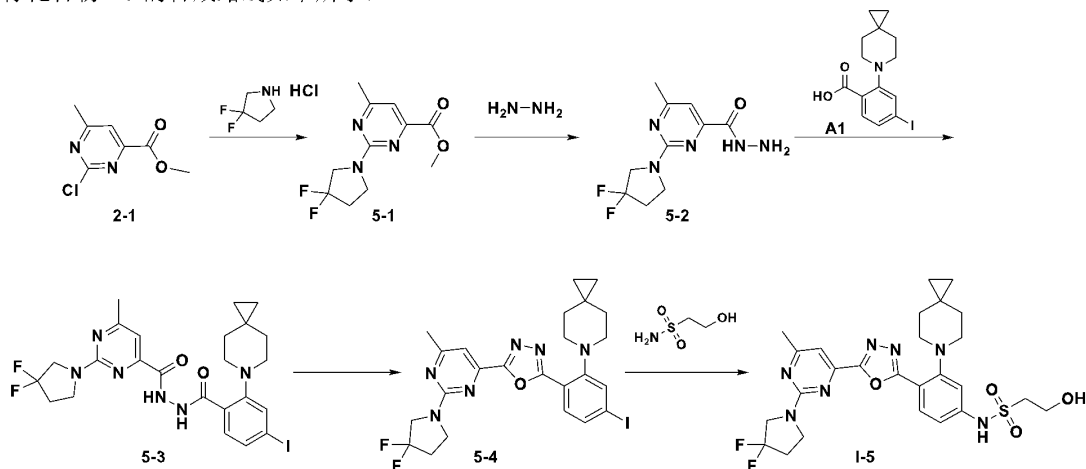
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.93-6.91(dd, 1H), 4.56 (t, 4H), 3.75 (t, 2H), 3.16(t, 2H), 2.91 (t, 4H), 2.50 (d, 3H), 1.57(s, 4H), 0.31 (s, 4H)。

实施例 4: 目标化合物 I-5 的制备

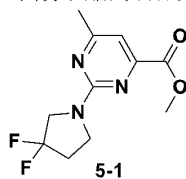
N-(4-(5-(2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 I-5 的合成路线如下所示:



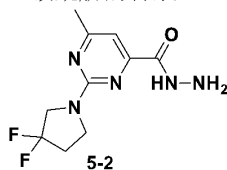
第一步：2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯的合成



将 2-氯-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯 (2 g, 10.72 mmol) 加至 20 mL N,N-二甲基甲酰胺中，再加入 3,3-二氟吡咯烷盐酸盐 (3.08 g, 21.44 mmol)，碳酸钾 (7.41 g, 53.6 mmol)，加热至 100 °C 反应 2h。LCMS 显示原料反应完，加入 30 mL 水稀释，用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取，有机相浓缩干，残留物用硅胶柱分离纯化 (PE:EA=5:1) 得到 2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯 (1.9 g，产率 68.9%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 258.1 [M+H]⁺

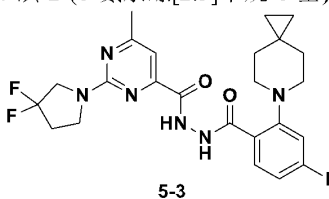
第二步：2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼的合成



将 2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯 (1.9 g, 7.39 mmol) 加至 20 mL 甲醇中，再加入 4 mL 80% 水合肼，加热至 60 °C 反应 1h。LCMS 显示原料反应完，浓缩干，残留物冷冻干燥得到 2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼粗品 (1.9 g，产率 100%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 258.1 [M+H]⁺

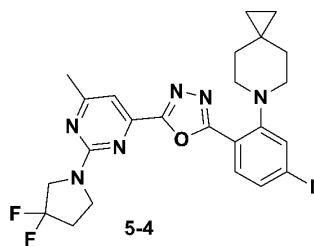
第三步：2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼的合成



将 2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼 (1.62 g, 6.3 mmol) 加至 15 mL N,N-二甲基甲酰胺中，再加入 4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酸 (1.5 g, 4.2 mmol)，N,N-二异丙基乙胺 (3.26 g, 25.2 mmol)，2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (4.79 g, 12.6 mmol)，加热至 60 °C 反应 1h。LCMS 显示原料反应完，加入 20 mL 水稀释，用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取，有机相浓缩干，残留物用硅胶柱分离纯化 (PE:EA=3:1) 得到 2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼 (1.6 g，产率 63.9%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 597.1 [M+H]⁺

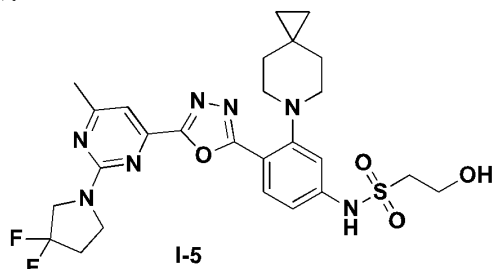
第四步：2-(2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑的合成



将 2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼 (0.3 g, 0.503 mmol) 加至 5 mL 二氯甲烷中，再加入对甲基苯磺酰氯 (0.288 g, 1.509 mmol)，三乙胺 (0.305 g, 3.02 mmol)，室温反应过夜。LCMS 显示原料反应完，加入 5 mL 水稀释，用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取，有机相浓缩干，残留物用硅胶柱分离纯化 (PE:EA=3:1) 得到 2-(2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑 (160 mg，产率 55%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 579.1 [M+H]⁺

第五步: N-(4-(5-(2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



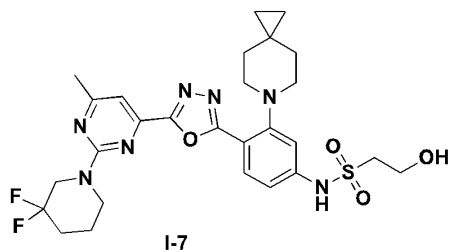
将 2-(2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑 (0.16 g, 0.277 mmol) 加至 5 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (69 mg, 0.553 mmol), 二甲甘氨酸 (57 mg, 0.553 mmol), 碘化亚铜 (53 mg, 0.277 mmol), 碳酸钾 (153 mg, 1.107 mmol), 加热至 130 °C 反应 1h。LCMS 显示原料反应完, 加入 5 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化 (PE:EA=1:1) 得到 N-(4-(5-(2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (80 mg, 产率 50.2%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 576.2 [M+H]⁺

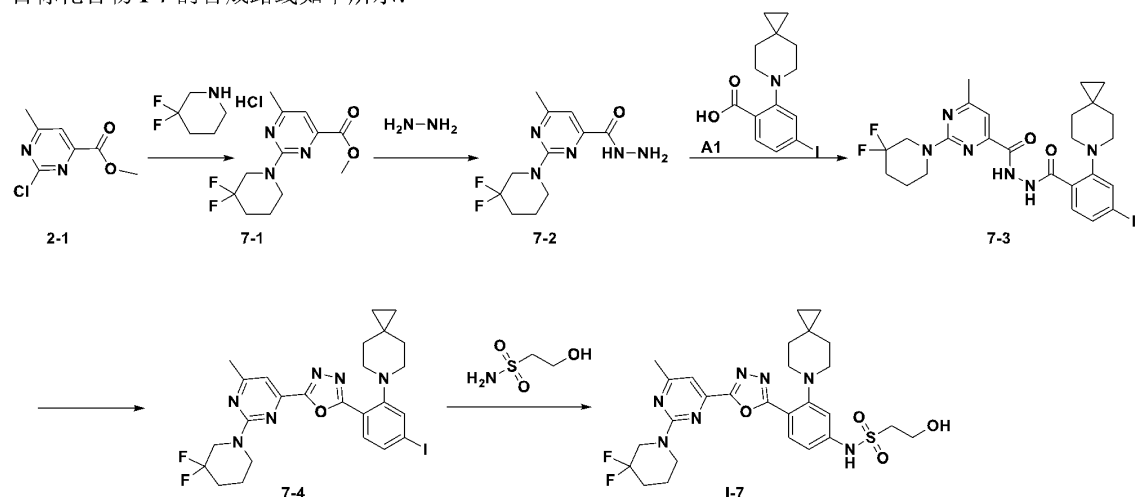
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.81-6.79 (dd, 1H), 4.01 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.19 (t, 2H), 2.89 (t, 4H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.58 (s, 4H), 0.30 (s, 4H)。

实施例 5: 目标化合物 I-7 的制备

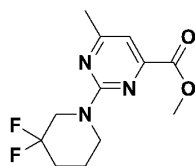
N-(4-(5-(2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 I-7 的合成路线如下所示:



第一步: 2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯的合成

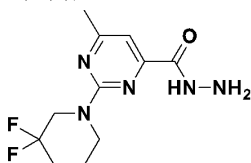


7-1

将 2-氯-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯(2 g, 10.72 mmol)加至 20 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 3,3-二氟哌啶盐酸盐(3.38 g, 21.44 mmol), 碳酸钾 (7.41 g, 53.6 mmol), 加热至 100 °C 反应 2h。LCMS 显示原料反应完, 加入 30 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA=5:1) 得到 2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯 (2 g, 产率 68.8%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 272.1 [M+H]⁺

第二步: 2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼的合成

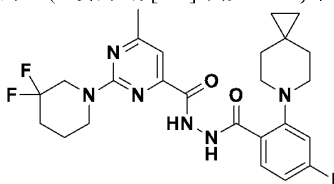


7-2

将 2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯(2 g, 7.4 mmol)加至 20 mL 甲醇中, 再加入 4 mL 80% 水合肼, 加热至 60 °C 反应 1 h。LCMS 显示原料反应完, 浓缩干, 残留物冷冻干燥得到 2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼粗品 (2 g, 产率 100%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 272.1 [M+H]⁺

第三步: 2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼的合成

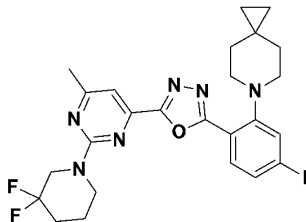


7-3

将 2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼(1.71 g, 6.3 mmol)加至 15 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酸(1.5 g, 4.2 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (3.26 g, 25.2 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(4.79 g, 12.6 mmol), 加热至 60 °C 反应 1h。LCMS 显示原料反应完, 加入 20 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA=3:1)得 2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼 (1.9 g, 产率 74.1%)。

LC-MS, M/Z (ESI):611.1 [M+H]⁺

第四步: 2-(2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑的合成



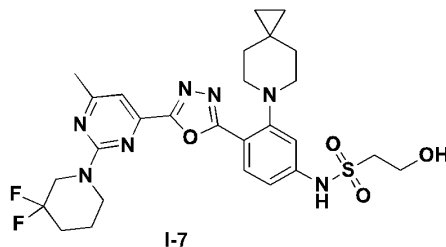
7-4

将 2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼 (0.3 g, 0.491 mmol)加至 5 mL 二氯甲烷中, 再加入对甲基苯磺酰氯 (0.281 g, 1.474 mmol), 三乙胺 (0.298 g, 2.95 mmol), 室温反应过夜。LCMS 显示原料反应完, 加入 5 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA=3:1)得到 2-(2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑

-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑 (130 mg, 产率 44.7%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 593.1 [M+H]⁺

第五步: N-(4-(5-(2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



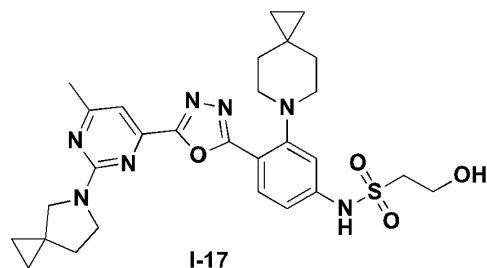
将 2-(2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑 (0.13 g, 0.219 mmol) 加至 5 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (55 mg, 0.439 mmol), 二甲基甘氨酸 (45 mg, 0.439 mmol), 碘化亚铜 (42 mg, 0.219 mmol), 碳酸钾 (121 mg, 0.878 mmol), 加热至 130 °C 反应 1h。LCMS 显示原料反应完, 加入 5 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化 (PE:EA=1:1) 得到 N-(4-(5-(2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (30 mg, 产率 23.2%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 590.2 [M+H]⁺

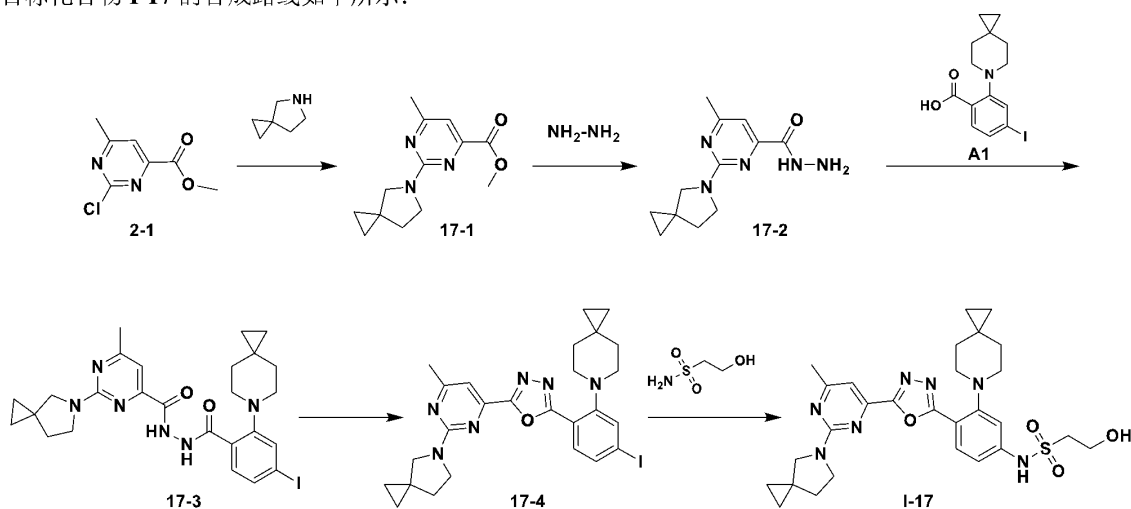
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.72 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.70-6.67 (dd, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.93 (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.06 (t, 2H), 2.87 (t, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.14-2.11 (m, 2H), 2.09 (s, 2H), 1.52 (s, 4H), 0.28 (s, 4H)。

实施例 6: 目标化合物 I-17 的制备

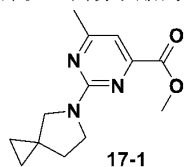
2-羟基-N-(4-(5-(6-甲基-2-(5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 I-17 的合成路线如下所示:



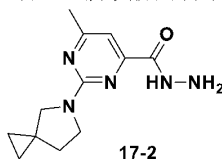
第一步：6-甲基-2-(5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)嘧啶-4-甲酸甲酯的合成



将 2-氯-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯 (1 g, 5.4 mmol)，5-氮杂螺[2.4]庚烷 (700 mg, 8.0 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (1.4 g, 10.8 mmol) 加到乙腈 (15 mL) 中，60 °C 下搅拌 14 h。加入 100 mL 水稀释，用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取，有机相浓缩干，残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=50:1)得到 6-甲基-2-(5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)嘧啶-4-甲酸甲酯 (1.0 g, 产率 81%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 248.21 [M+H]⁺

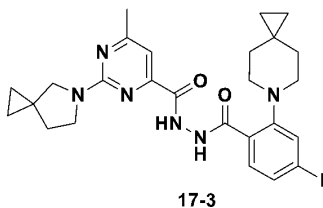
第二步：6-甲基-2-(5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)嘧啶-4-碳酰肼的合成



将 6-甲基-2-(5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)嘧啶-4-甲酸甲酯(1.0 g, 4 mmol)，水合肼(80%纯度, 1.6 g, 40 mmol) 加到乙醇 (10 mL) 中，60 °C 下反应 2 h。加入 60 mL 水稀释，用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取，有机相浓缩干，残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到 6-甲基-2-(5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)嘧啶-4-碳酰肼 (500 mg, 产率 50%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 248.3 [M+H]⁺

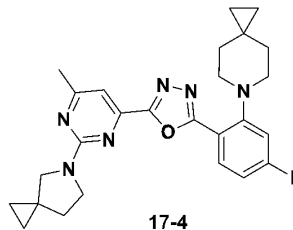
第三步：N'-(4-碘代-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基-2-(5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)嘧啶-4-碳酰肼的合成



将 6-甲基-2-(5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)嘧啶-4-碳酰肼(200 mg, 0.9 mmol)，4-碘代-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酸(0.2 g, 0.6 mmol)，O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(450 mg, 1.0 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (232 mg, 1.8 mmol) 溶解到 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中，室温下搅拌 2 h。然后加入 30 mL 水稀释，用二氯甲烷 (20 mL×2) 萃取，有机相浓缩干，残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到 N'-(4-碘代-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基-2-(5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)嘧啶-4-碳酰肼 (150 mg, 产率 50%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 587.2 [M+H]⁺

第四步：2-(4-碘代-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-5-(6-甲基-2-(5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑的合成

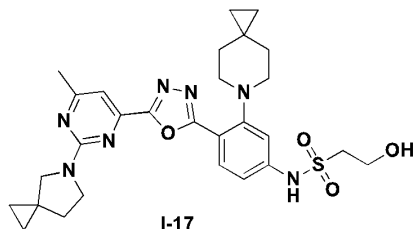


将 N'-(4-碘代-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基-2-(5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)嘧啶-4-碳酰肼 (150 mg, 0.3 mmol)，对甲苯磺酰氯 (175 mg, 0.9 mmol) 和三乙胺 (120 mg, 1.2 mmol) 加入到 2 mL 二氯甲烷中，室温反应 1 h。直接浓缩干，残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1)得到 2-(4-碘代-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-5-(6-甲基-2-(5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑 (100 mg, 产率 50%)。

60%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 569.2 [M+H]⁺

第五步: 2-羟基-N-(4-(5-(6-甲基-2-(5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)乙烷-1-磺酰胺的合成



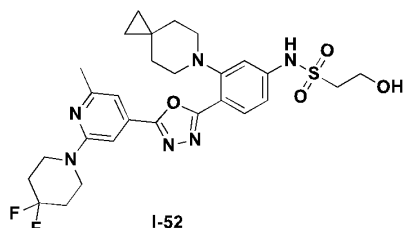
将 2-(4-碘代-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-5-(6-甲基-2-(5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑 (100 mg, 0.2 mmol) 加入到 2 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (100 mg, 0.8 mmol), 反式环己二甲氨 (15 mg, 0.04 mmol), 碘化亚铜 (20 mg, 0.08 mmol), 磷酸钾 (170 mg, 0.8 mmol), 加热至 120 °C 反应 1 h。加入 10 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化 (乙酸乙酯: 甲醇=10: 1) 得到 2-羟基-N-(4-(5-(6-甲基-2-(5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)乙烷-1-磺酰胺 (40 mg, 产率 32%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 566.3 [M+H]⁺

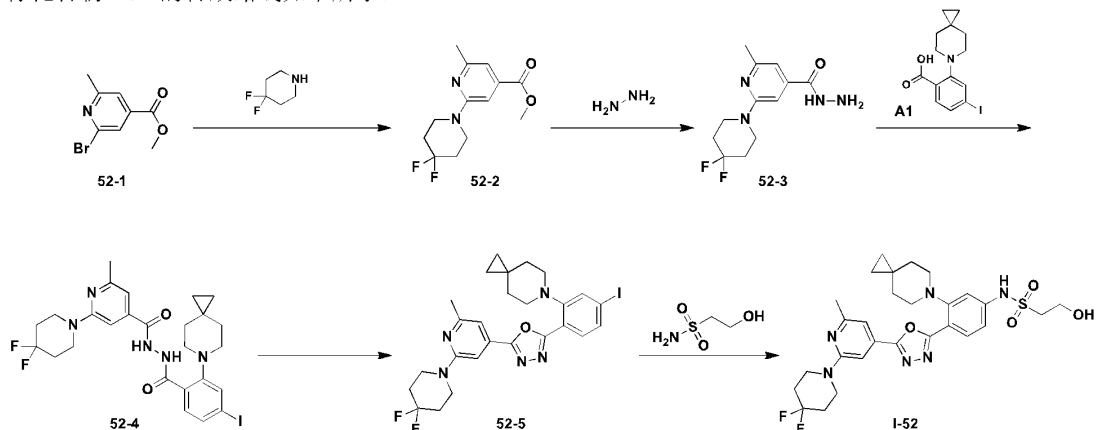
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.16 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.77 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.90 (m, 4H), 2.39 (m, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.53 (m, 4H), 0.63 (m, 4H), 0.28 (m, 4H)。

实施例 7: 目标化合物 I-52 的制备

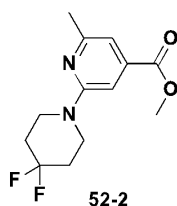
N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 I-52 的合成路线如下所示:



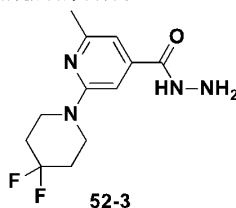
第一步: 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基异烟酸甲酯的合成



将 2-溴-6-甲基异烟酸甲酯 (5 g, 21.7 mmol), 4,4-二氟哌啶盐酸盐 (5.1 g, 32.6 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(2.0 g, 2.17 mmol), 碳酸钾(9.0 g, 65 mmol), 二环己基(2,4,6-三异丙基-[1,1'-二联苯]-2-基)膦 (2.07 g, 4.34 mmol) 加到 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中, 120 °C 下搅拌 2 h。加入 500 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=50:1)得到 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基异烟酸甲酯 (300 mg, 产率 5%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 271.16 [M+H]⁺

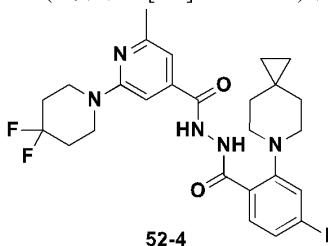
第二步: 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基异烟酰肼的合成



将 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基异烟酸甲酯(270 mg, 1 mmol), 水合肼 (80%纯度, 160 mg, 4 mmol) 加到乙醇 (3 mL) 中, 60 °C 下反应 2 h。加入 20 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基异烟酰肼(250 mg, 产率 90%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 271.20 [M+H]⁺

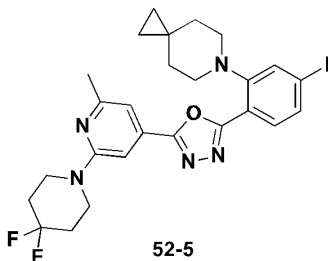
第三步: 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基异烟酰肼的合成



将 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基异烟酰肼(200 mg, 0.74 mmol), 4-碘代-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酸 (0.23 g, 0.7 mmol), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (450 mg, 1.0 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (232 mg, 1.8 mmol) 溶解到 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中, 室温下搅拌 2 h。然后加入 30 mL 水稀释, 用二氯甲烷 (20 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基异烟酰肼 (100 mg, 产率 40%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 610.2 [M+H]⁺

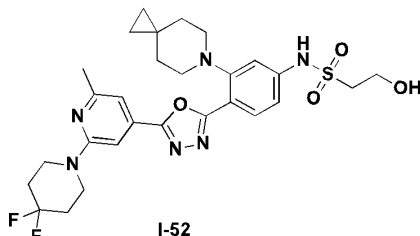
第四步: 2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑的合成



将 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基异烟酰胺(100 mg, 0.3 mmol), 对甲苯磺酰氯 (175 mg, 0.9 mmol) 和三乙胺 (120 mg, 1.2 mmol) 加入到 2 mL 二氯甲烷中, 室温反应 1 h。直接浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1)得到 2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑 (60 mg, 产率 60%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 592.2 [M+H]⁺

第五步: N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



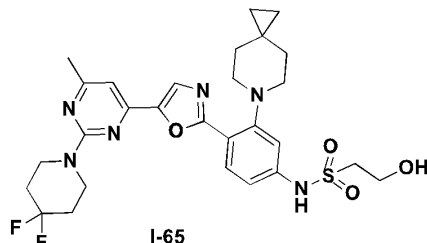
将 2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑 (60 mg, 0.2 mmol) 加入到 2 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 2-羟基乙烷-1-磺酰胺(100 mg, 0.8 mmol), 反式环己二甲胺(15 mg, 0.04 mmol), 碘化亚铜(20 mg, 0.08 mmol), 磷酸钾 (170 mg, 0.8 mmol), 加热至 120 °C 反应 1 h。加入 10 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(乙酸乙酯:甲醇=10:1)得到 N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (18 mg, 产率 12%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 589.2 [M+H]⁺

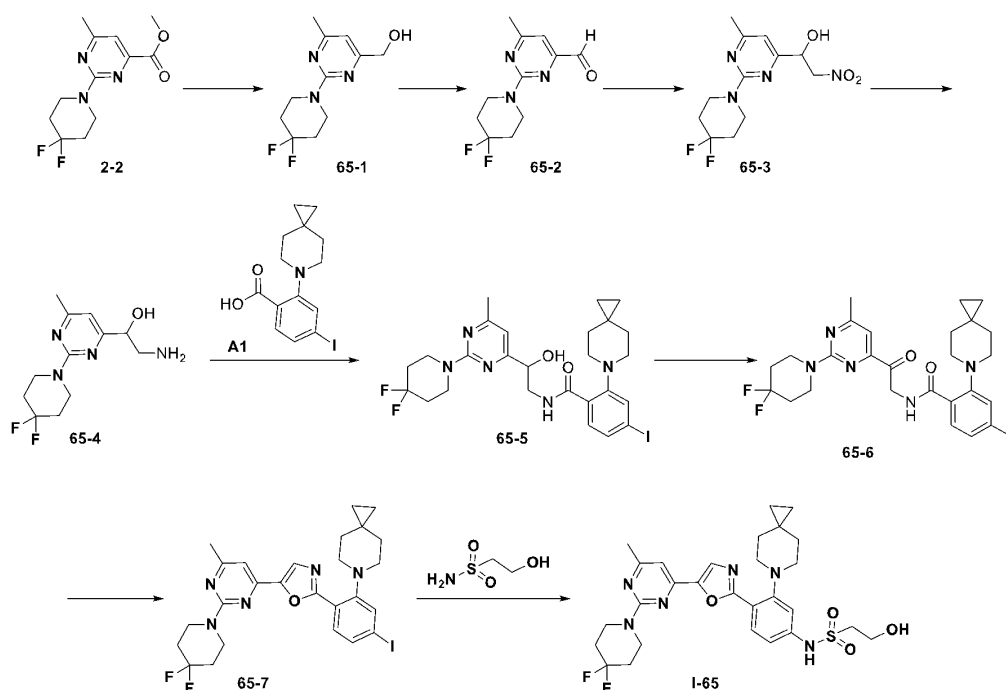
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.15 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.22 (m, 3H), 6.98 (d, 1H), 4.93 (m, 1H), 3.76 (m, 6H), 3.36 (m, 2H), 2.92 (m, 4H), 2.48 (m, 3H), 2.06 (m, 4H), 1.45 (m, 4H), 0.29 (m, 4H)。

实施例 8: 目标化合物 I-65 的制备

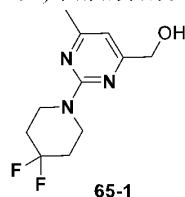
N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-4-基)噁唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 I-65 的合成路线如下所示:



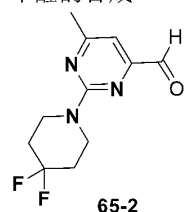
第一步：(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)甲醇的合成



将 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯 (1 g, 3.7 mmol) 溶于甲醇 (20 mL) 中, 加入硼氢化钠 (422 mg, 11.1 mmol), 室温反应过夜。加入水 (100 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (100 mL×3), 合并有机相, 浓缩, 残余物硅胶柱纯化 (石油醚:乙酸乙酯 (V/V)=5:1) 得到 (2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)甲醇 (850 mg, 收率 94.8%)。

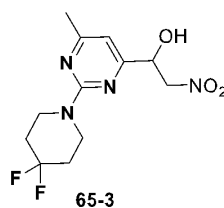
LC-MS, M/Z (ESI): 244.2 $[M+H]^+$

第二步：2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-甲醛的合成



将 (2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)甲醇 (850 mg, 3.5 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入戴斯-马丁氧化剂 (2.22 g, 5.24 mmol), 室温搅拌反应 20 h。用硅藻土过滤, 并用乙酸乙酯洗涤滤饼, 收集滤液并浓缩, 残余物柱层析分离 (石油醚:乙酸乙酯 (V/V)=10:1) 得到 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-甲醛 (800 mg, 收率 94.9%)。

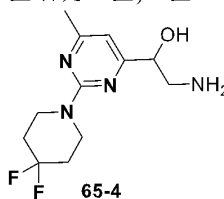
第四步：1-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-2-硝基乙基-1-醇的合成



将 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基 (800 mg, 3.32 mmol) 溶于硝基甲烷 (16 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (428 mg, 3.32 mmol) 室温搅拌反应 2 h。反应液浓缩除去溶剂, 残余物用柱层析分离 (石油醚:乙酸乙酯 (V/V)=5:1) 得到 1-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-2-硝基乙基-1-醇 (900 mg, 收率 89.8%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 303.2 [M+H]⁺

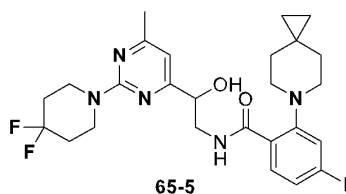
第五步: 2-氨基-1-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)乙基-1-醇的合成



将 1-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-2-硝基乙基-1-醇 (900 mg, 2.98 mmol) 溶于乙酸 (10 mL) 中, 加入锌粉 (1.16 g, 17.8 mmol), 升温至 40 °C 反应 4 h。浓缩溶剂, 残余物加入水 (20 mL) 稀释, 用 10% 氢氧化钠水溶液调 pH 值大于 9, 二氯甲烷萃取 (30 mL×3), 收集有机相并浓缩, 残余物柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 (V/V)=50:1, +1% 氨水) 得到 2-氨基-1-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)乙基-1-醇 (500 mg, 收率 61.7%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 273.2 [M+H]⁺

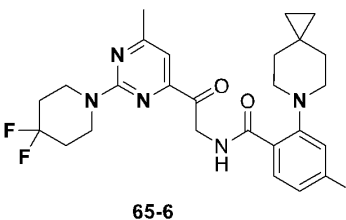
第六步: N-(2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-2-羟乙基)-4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰胺的合成



将 2-氨基-1-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)乙基-1-醇 (500 mg, 1.84 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (10 mL) 中, 依次加入 4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酸 (656 mg, 1.84 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (711 mg, 5.51 mmol) 和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (1.05 g, 2.76 mmol), 室温搅拌反应 20 h。加入水 (20 mL) 淬灭反应, 分液, 水相用二氯甲烷萃取 (20 mL×2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残余物柱层析分离 (石油醚:乙酸乙酯 (V/V)=8:1) 得到 N-(2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-2-羟乙基)-4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰胺 (220 mg, 收率 19.6%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 612.2 [M+H]⁺。

第七步: N-(2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-2-氧乙基)-4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰胺的合成

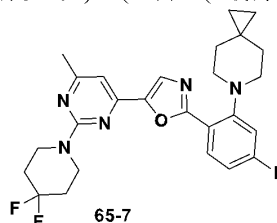


将 N-(2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-2-羟乙基)-4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰胺 (220 mg, 0.4 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入戴斯-马丁氧化剂 (254 mg, 0.6 mmol), 室

温搅拌反应 20 h。反应液用硅藻土过滤，用乙酸乙酯洗涤滤饼，收集滤液浓缩除去溶剂，残余物柱层析分离（石油醚:乙酸乙酯（V/V）=10:1）得到 N-(2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-2-氧乙基)-4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰胺（200 mg，收率 91.3%）

LC-MS, M/Z (ESI): 610.2 [M+H]⁺。

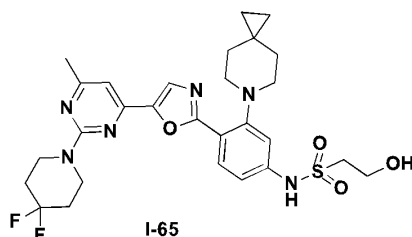
第八步: 5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-2-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)噁唑的合成



将 N-(2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-2-氧乙基)-4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰胺（120 mg，0.2 mmol）溶于三氯氧磷（3 mL）中，升温至 110 °C 反应 18 h。浓缩溶剂，残余物中加入饱和碳酸氢钠溶液（50 mL），乙酸乙酯萃取（30 mL×3），合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，残余物硅胶板纯化（石油醚:乙酸乙酯（V/V）=20:1）得到 5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-2-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)噁唑（80 mg，收率 68.7%）。

LC-MS, M/Z (ESI): 592.2 [M+H]⁺

第九步: N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)噁唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



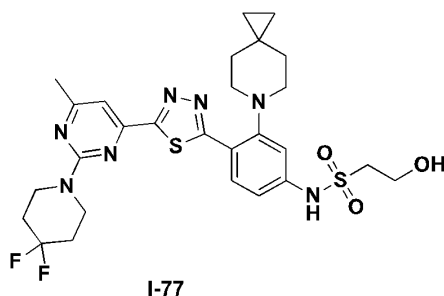
将 5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-2-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)噁唑（80 mg，0.14 mmol）溶于干燥的 N,N-二甲基甲酰胺（3 mL）中，依次加入 2-羟基乙烷-1-磺酰胺（37.5 mg，0.3 mmol），碘化亚铜（19 mg，0.1 mmol），二甲基甘氨酸（10.3 mg，0.1 mmol）和碳酸钾（41.5 mg，0.3 mmol），氩气置换三次，氩气保护下升温至 130 °C 反应 3 h。反应液浓缩除去溶剂，残余物制备色谱分离（Welch, Ultimate C₁₈ 柱，10 μm，21.2 mm × 250 mm。流动相 A 为 1% 的甲酸纯水溶液，流动相 B 为乙腈溶液。梯度条件: 0~3 分钟，流动相 A 保持 90%，3~15 分钟梯度洗脱，由 90% 变为 5%，15~20 分钟保持 5%。），冷冻干燥得到 N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)噁唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺（24 mg，收率 30.2%）。

LC-MS, M/Z (ESI): 589.4 [M+H]⁺

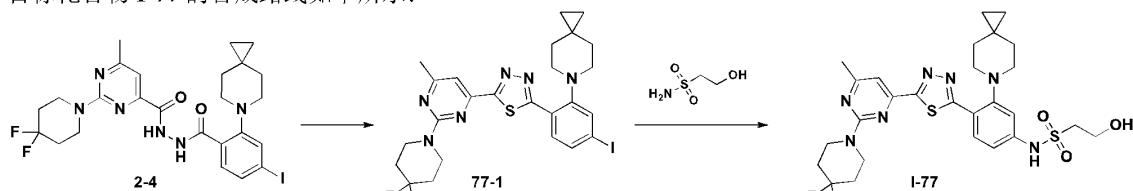
¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 8.06 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.90 (d, 1H), 5.04 (s, 1H), 3.96 (s, 4H), 3.82 – 3.71 (m, 2H), 3.36 – 3.26 (m, 2H), 2.88 (s, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.00 (m, 4H), 1.48 (s, 4H), 0.28 (s, 4H)。

实施例 9: 目标化合物 I-77 的制备

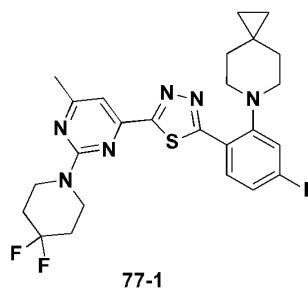
N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 **I-77** 的合成路线如下所示:



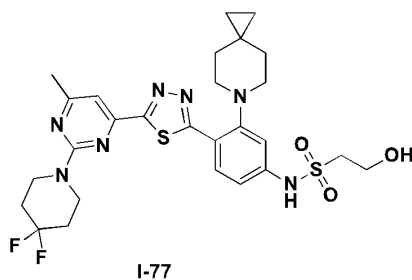
第一步: 2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噻二唑的合成



将 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-N-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼(0.3 g, 0.491 mmol)加至 5 mL 四氢呋喃中, 再加入五硫化二磷(0.31 g, 2.457 mmol), 加热至 100 °C 反应过夜。反应液浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA=3:1)得到 2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噻二唑(130 mg, 产率 43.5%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 609.1 [M+H]⁺

第二步: N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



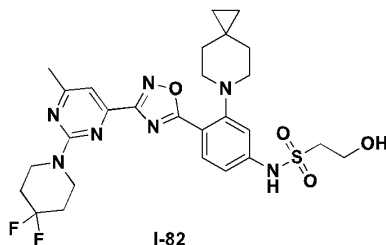
将 2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噻二唑(0.13 g, 0.214 mmol)加至 5 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 2-羟基乙烷-1-磺酰胺(53 mg, 0.427 mmol), 二甲基甘氨酸(44 mg, 0.427 mmol), 碘化亚铜(41 mg, 0.214 mmol), 碳酸钾(118 mg, 0.86 mmol), 加热至 130 °C 反应 1h。LCMS 显示原料反应完。加入 5 mL 水稀释, 用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA=1:1)得到 N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺(56 mg, 产率 43.3%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 606.2 [M+H]⁺

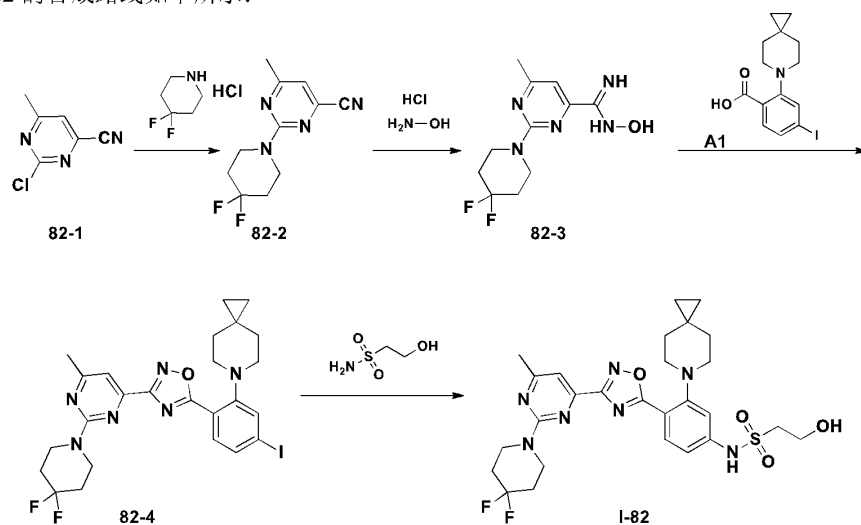
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.10-7.07 (dd, 1H), 3.96 (t, 4H), 3.75 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.86 (t, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.05-2.00 (m, 4H), 1.62 (s, 4H), 0.38 (s, 4H)。

实施例 10: 目标化合物 I-82 的制备

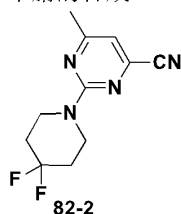
N-(4-(3-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 I-82 的合成路线如下所示:



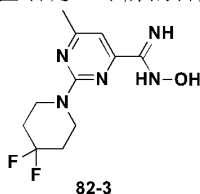
第一步: 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-甲腈的合成



将 4,4-二氟哌啶盐酸盐(3.08 g, 19.54 mmol)加至 20 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 2-氯-6-甲基嘧啶-4-甲腈 (2 g, 13.02 mmol), 碳酸钾(7.2 g, 52.1 mmol), 加热至 100 °C 反应 3 h。反应液浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA=10:1)得到 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-甲腈(3 g, 产率 97%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 239.1 $[M+H]^+$

第二步: 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-N-羟基-6-甲基嘧啶-4-甲腈的合成

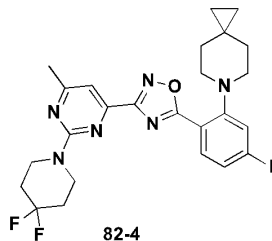


将 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-甲腈 (1 g, 4.2 mmol)加至 10 mL 乙醇中, 再加入 0.6 mL 水,

盐酸羟胺 (0.35 g, 5.04 mmol), 碳酸氢钠 (0.705 g, 8.4 mmol), 加热至 85 °C 反应 4 h。LCMS 显示原料反应完, 反应液浓缩干, 得到 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-N-羟基-6-甲基嘧啶-4-甲脒粗品(1 g, 产率 88%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 272.1 [M+H]⁺

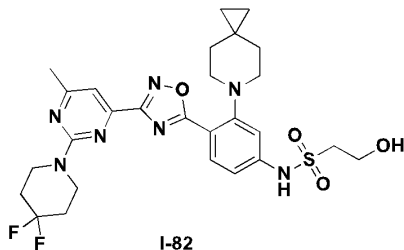
第三步: 3-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,2,4-噁二唑的合成



将 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-N-羟基-6-甲基嘧啶-4-甲脒 (0.3 g, 1.106 mmol) 加至 3 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酸 (0.395 g, 1.106 mmol), N,N'-羰基二咪唑 (0.359 g, 2.212 mmol), 加热至 120 °C 反应 4 h。反应液浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA=10:1)得到 3-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,2,4-噁二唑 (0.1 g, 产率 15.3%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 593.1 [M+H]⁺

第四步: N-(4-(3-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



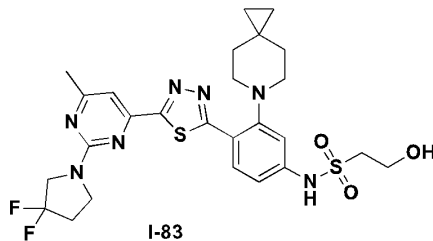
将 3-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,2,4-噁二唑 (0.1 g, 0.169 mmol) 加至 3 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 2-羟基乙烷-1-磺酰胺(42 mg, 0.338 mmol), N,N-二甲基甘氨酸(35 mg, 0.338 mmol), 碘化亚铜(32 mg, 0.169 mmol), 碳酸钾 (93 mg, 0.675 mmol), 加热至 130 °C 反应 1h。LCMS 显示原料反应完, 加入 5 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取, 合并有机相并浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA=1:1)得到 N-(4-(3-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (18 mg, 产率 18.08%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 590.2 [M+H]⁺

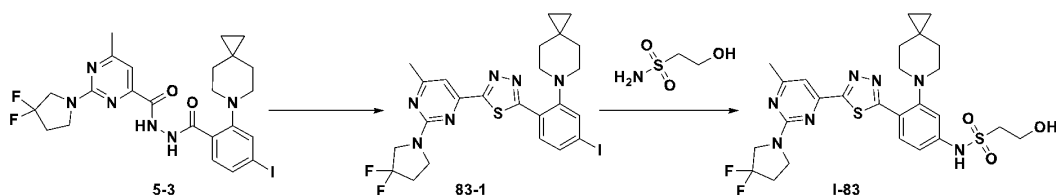
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.98-6.95 (dd, 1H), 3.98 (t, 4H), 3.76 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.96 (t, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.04-2.00 (m, 4H), 1.54(s, 4H), 0.33 (s, 4H)。

实施例 11: 目标化合物 **I-83** 的制备

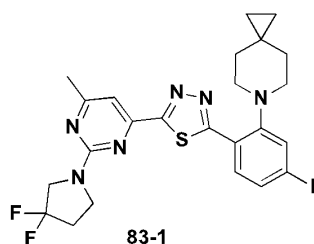
N-(4-(5-(2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 **I-83** 的合成路线如下所示:



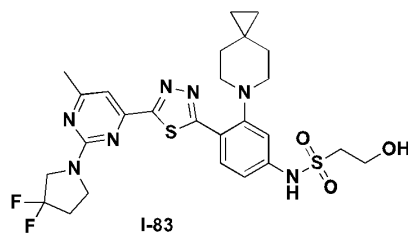
第一步：2-(2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噻二唑的合成



将 2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼(0.6 g, 1.006 mmol)加至 20 mL 四氢呋喃中，再加入五硫化二磷(0.634 g, 5.03 mmol)，加热至 100 °C 反应过夜。反应液浓缩干，残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA=3:1)得到 2-(2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噻二唑 (120 mg, 产率 20.1%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 595.0 [M+1]⁺

第二步：N-(4-(5-(2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



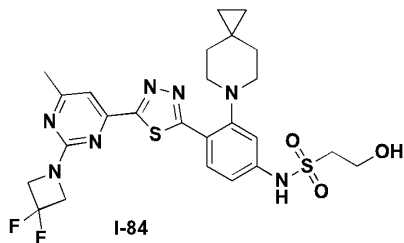
将 2-(2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噻二唑 (0.12 g, 0.202 mmol)加至 3 mL N,N-二甲基甲酰胺中，再加入 2-羟基乙烷-1-磺酰胺(51 mg, 0.404 mmol)，N,N-二甲基甘氨酸(42 mg, 0.404 mmol)，碘化亚铜(38 mg, 0.202 mmol)，碳酸钾(112 mg, 0.807 mmol)，加热至 130 °C 反应 1h。LCMS 显示原料反应完，加入 5 mL 水稀释，用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取，有机相浓缩干，残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA=1:1)得到 N-(4-(5-(2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (30 mg, 产率 25.1%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 592.1 [M+1]⁺

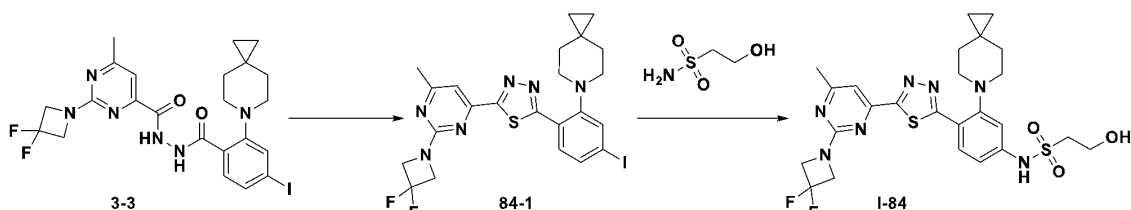
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.72-6.07 (dd, 1H), 3.95 (t, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 2.93 (t, 2H), 2.84 (t, 4H), 2.61-2.54 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.73 (s, 4H), 0.38 (s, 4H)。

实施例 12：目标化合物 I-84 的制备

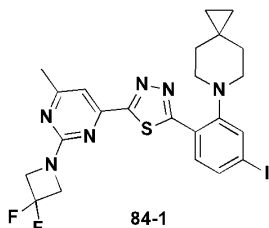
N-(4-(5-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 I-84 的合成路线如下所示：



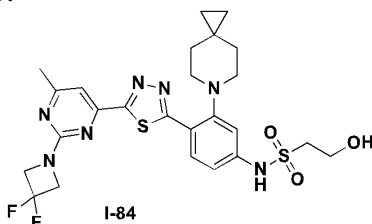
第一步：2-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噻二唑的合成



将 2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼 (0.6 g, 1.03 mmol) 加至 20 mL 四氢呋喃中, 再加入五硫化二磷 (0.649 g, 5.15 mmol), 加热至 100 °C 反应过夜。反应液浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化 (PE:EA=3:1) 得到 2-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噻二唑 (110 mg, 产率 18.4%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 581.0 [M+H]⁺

第二步：N-(4-(5-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



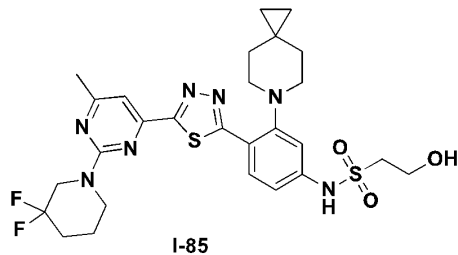
将 2-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噻二唑 (0.11 g, 0.19 mmol) 加至 3 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (47 mg, 0.379 mmol), N,N-二甲基甘氨酸 (39 mg, 0.379 mmol), 碘化亚铜 (36 mg, 0.19 mmol), 碳酸钾 (105 mg, 0.758 mmol), 加热至 130 °C 反应 1h。LCMS 显示原料反应完, 加入 5 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取, 收集有机相并浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化 (PE:EA=1:1) 得到 N-(4-(5-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (15 mg, 产率 13.7%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 578.1 [M+H]⁺

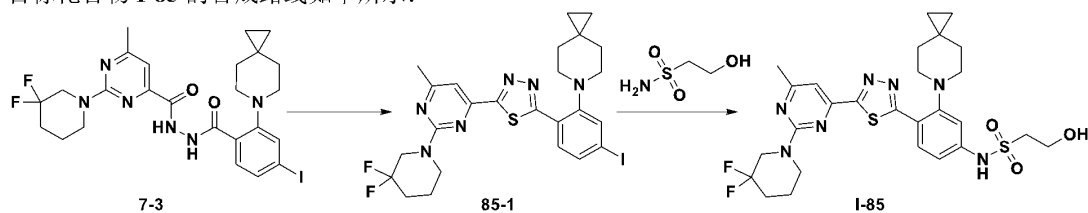
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.02-7.00 (dd, 1H), 4.50 (t, 4H), 3.75 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.85 (t, 4H), 2.49 (t, 3H), 1.61 (s, 4H), 0.37 (s, 4H)。

实施例 13：目标化合物 I-85 的制备

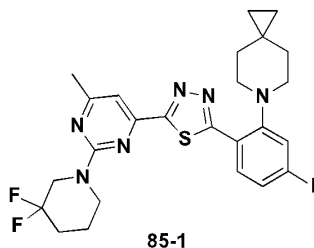
N-(4-(5-(2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 **I-85** 的合成路线如下所示:



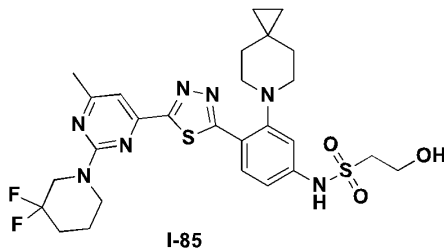
第一步: 2-(2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噻二唑的合成



将 2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼(0.6 g, 0.983 mmol)加至 20 mL 四氢呋喃中, 再加入五硫化二磷(0.620 g, 4.91 mmol), 加热至 100 °C 反应过夜。反应液浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA=3:1)得到 2-(2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噻二唑 (150 mg, 产率 25.1%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 609.1 [M+H]⁺

第二步: N-(4-(5-(2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



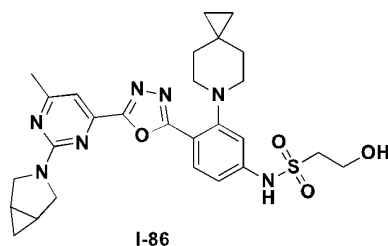
将 2-(2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噻二唑 (0.13 g, 0.247 mmol)加至 3 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 2-羟基乙烷-1-磺酰胺(62 mg, 0.493 mmol), N,N-二甲基甘氨酸(51 mg, 0.493 mmol), 碘化亚铜(47 mg, 0.247 mmol), 碳酸钾 (136 mg, 0.986 mmol), 加热至 130 °C 反应 1h。LCMS 显示原料反应完, 加入 5 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取, 收集有机相并浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA=1:1)得到 N-(4-(5-(2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (37 mg, 产率 24.8%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 606.2 [M+H]⁺

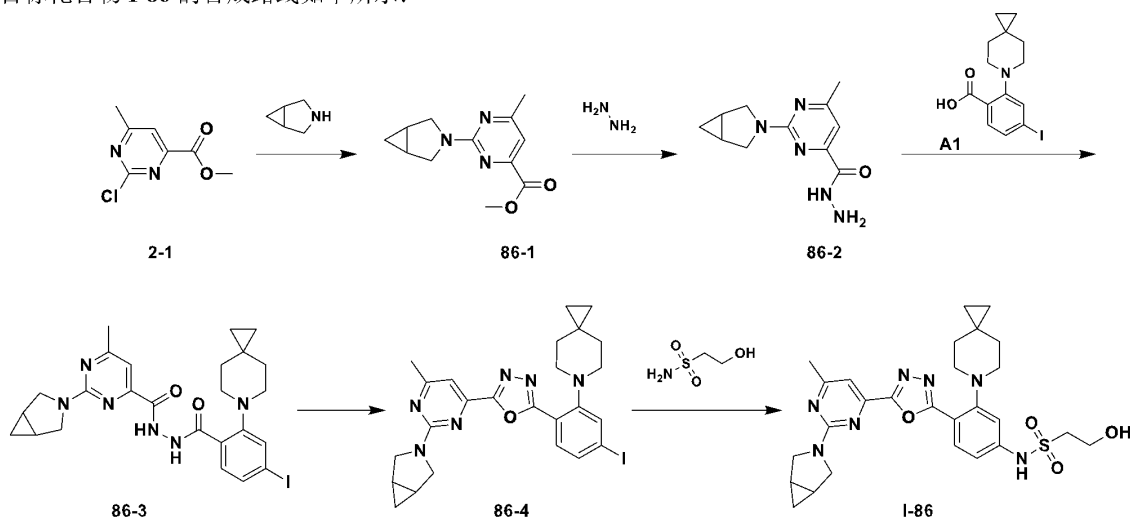
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.18 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.98-6.95 (dd, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.17 (t, 2H), 2.86 (t, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.14-2.11 (m, 2H), 1.75 (d, 2H), 1.64 (s, 4H), 0.36 (s, 4H)。

实施例 14: 目标化合物 **I-86** 的制备

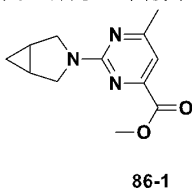
N-(4-(5-(2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 **I-86** 的合成路线如下所示:



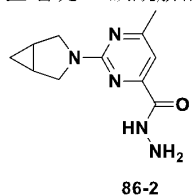
第一步：2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯的合成



将 2-氯-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯 (1 g, 5.4 mmol), 3-氮杂双环[3.1.0]己烷 (670 mg, 8.1 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (1.4 g, 10.8 mol) 加到乙腈 (15 mL) 中, 60 °C 下搅拌 14 h。加入 100 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取, 收集有机相并浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯=50:1) 得到 2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯 (1.0 g, 产率 80%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 234.20 [M+H]⁺

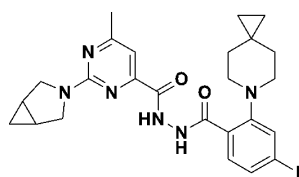
第二步：2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼的合成



将 2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯(1.0 g, 4 mmol), 水合肼(80%纯度, 1.6 g, 40 mmol)加到乙醇(10 mL)中, 60 °C 下反应 2 h。加入 60 mL 水稀释, 用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取, 收集有机相并浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到 2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼(500 mg, 产率 50%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 234.28 [M+H]⁺

第三步: 2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼的合成

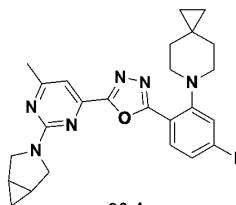


86-3

将 2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-羧基肼(200 mg, 0.9 mmol), 4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酸(0.2 g, 0.6 mmol), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(450 mg, 1.0 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺(232 mg, 1.8 mmol) 溶解到 N,N-二甲基甲酰胺(3 mL) 中, 室温下搅拌 2 h。然后加入 30 mL 水稀释, 用二氯甲烷(20 mL×2) 萃取, 收集有机相并浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到 2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼(150 mg, 产率 52%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 573.20 [M+H]⁺

第四步: 2-(2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑的合成

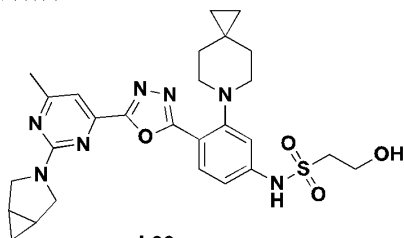


86-4

将 2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼(150 mg, 0.3 mmol), 对甲苯磺酰氯(175 mg, 0.9 mmol) 和三乙胺(120 mg, 1.2 mmol) 加入到 2 mL 二氯甲烷中, 室温反应 1 h。直接浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1)得到 2-(2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑(100 mg, 产率 60%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 555.21 [M+H]⁺

第五步: N-(4-(5-(2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



I-86

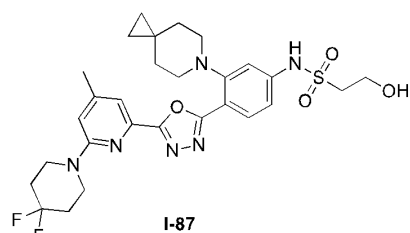
将 2-(2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑(100 mg, 0.2 mmol) 加入到 2 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 2-羟基乙烷-1-磺酰胺(100 mg, 0.8 mmol), 反式环己二甲胺(15 mg, 0.04 mmol), 碘化亚铜(20 mg, 0.08 mmol), 磷酸钾(170 mg, 0.8 mmol), 加热至 120 °C 反应 1 h。加入 10 mL 水稀释, 用乙酸乙酯(10 mL×2) 萃取, 收集有机相并浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(乙酸乙酯: 甲醇=10:1)得到 N-(4-(5-(2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺(40 mg, 产率 32%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 552.2 [M+H]⁺

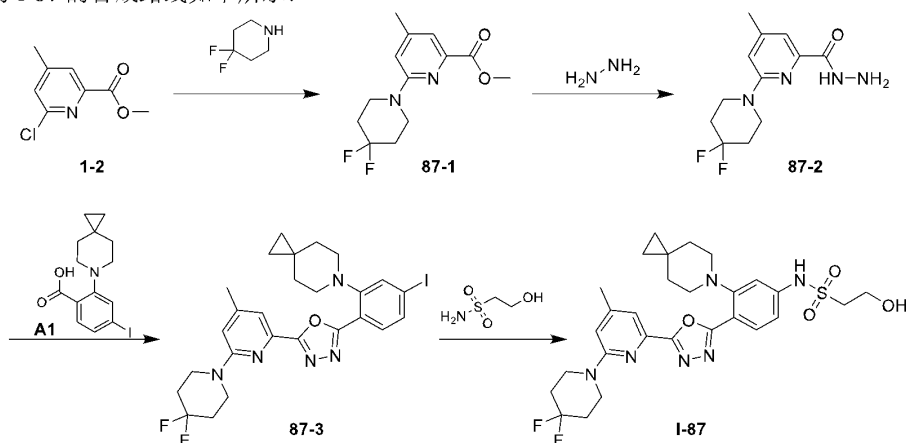
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.17 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 2.92 (m, 3H), 2.49 (m, 2H), 1.67 (m, 7H), 0.76 (m, 1H), 0.32 (m, 3H), 0.14 (m, 1H)。

实施例 15: 目标化合物 I-87 的制备

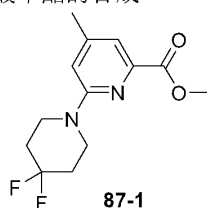
N-(4-(5-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-甲基吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙磺酰胺



目标化合物 **I-87** 的合成路线如下所示:



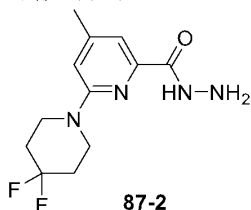
第一步: 6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-甲基吡啶甲酸甲酯的合成



向 6-氯-4-甲基吡啶甲酸甲酯 (2 g, 10.8 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 溶液中加入 4,4-二氟哌啶 (2.6 g, 21.6 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (5.6 g, 43.2 mmol), 在微波条件下 120 °C 反应 2h。将反应液倒入水(100 mL)中, 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。有机相用饱和食盐水(50 mL×3)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析(石油醚/乙酸乙酯(V/V) = 1/0-1/1)纯化得到 6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-甲基吡啶甲酸甲酯 (350 mg, 产率 12.0%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 271.2[M+H]⁺

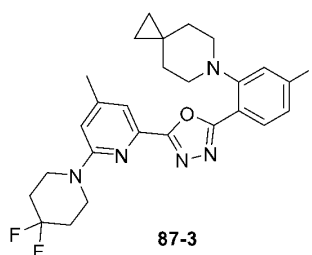
第二步: 6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-甲基吡啶碳酰肼的合成



将 6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-甲基吡啶甲酸甲酯 (350 mg, 1.3 mmol) 溶于甲醇(3.5 mL)中, 缓慢加入水合肼(80%, 3.5 mL), 在 80 °C 条件下反应 5h。将反应液缓慢倒入水(100 mL)中, 用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL×3)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到 6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-甲基吡啶碳酰肼 (230 mg, 产率 65.7%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 271.2[M+H]⁺

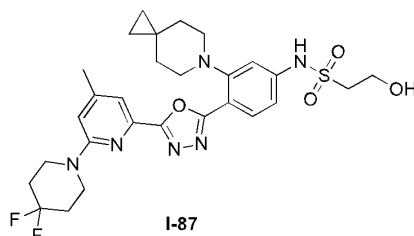
第三步: 2-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-甲基吡啶-2-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑的合成



在 0 °C 条件下向 6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-甲基吡啶碳酰肼(0.23 g, 0.9 mmol)和 4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酸 (0.32 g, 0.9 mmol)中加入三氯氧磷(2.3 mL), 在 110 °C 条件下搅拌 18 h。将反应液缓慢滴入冰水(50 mL)中, 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。有机相用饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL×2)洗涤, 用饱和食盐水(10 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析(石油醚/乙酸乙酯 (V/V) = 1/0-1/3)纯化得到 2-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-甲基吡啶-2-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑 (0.13 g, 产率 25.8%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 592.3[M+H]⁺

第四步: N-(4-(5-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-甲基吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙磺酰胺的合成



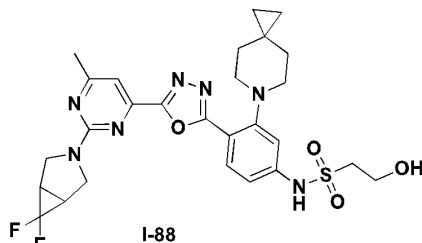
向 2-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-甲基吡啶-2-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑 (130 mg, 0.2 mmol)和 2-羟基乙磺酰胺 (38 mg, 0.3 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(1 mL)溶液中加入 N,N-二甲基甘氨酸 (4 mg, 0.04 mmol), 碘化亚铜(4 mg, 0.02 mmol)和碳酸钾(83 mg, 0.6 mmol), 在 130 °C 反应 3 h。将反应液倒入水(20 mL)中, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过反相制备(柱子: Phenomenex Synergi C18 100×25mm×4um; 溶剂: A = 水+0.1 体积%甲酸(99%), B = 乙腈; 梯度: 5%-95%, 7 分钟)得到 N-(4-(5-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-甲基吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙磺酰胺(18.7 mg, 产率 14.5%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 589.1[M+H]⁺

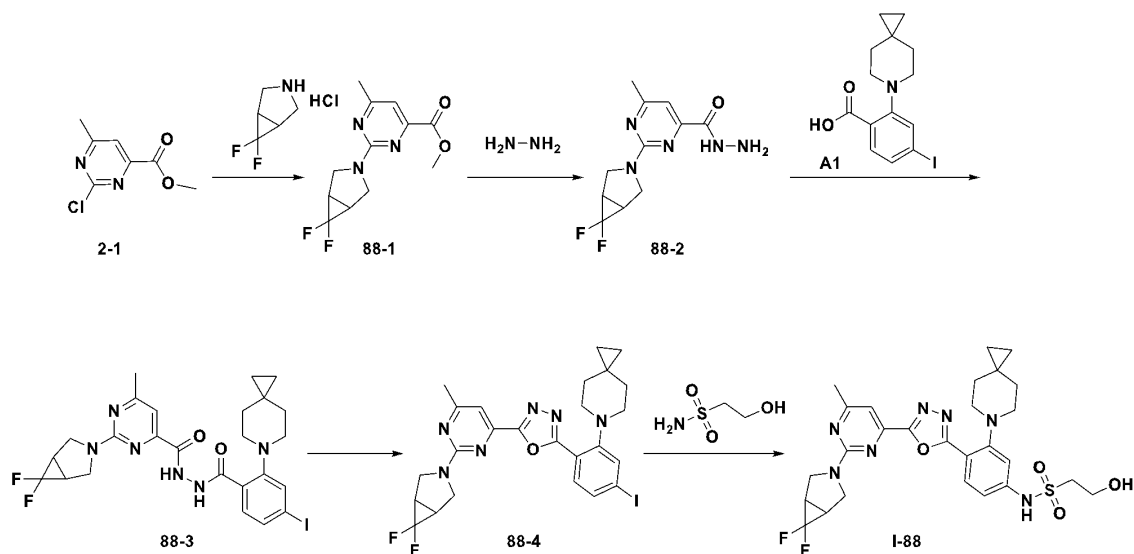
¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.94 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 3.87 – 3.80 (m, 4H), 3.76 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.91 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.04 (ddd, J = 19.8, 13.8, 6.0 Hz, 4H), 1.50 (s, 4H), 0.29 (s, 4H).

实施例 16: 目标化合物 I-88 的制备

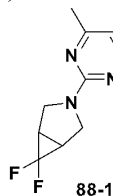
N-(4-(5-(2-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 I-88 的合成路线如下所示:



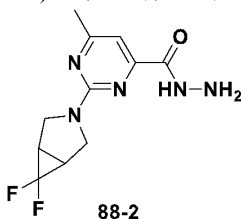
第一步：2-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯的合成



将 2-氯-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯 (2 g, 10.72 mmol) 加至 20 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷盐酸盐 (3.33 g, 21.44 mmol), 碳酸钾 (7.41 g, 53.6 mmol), 加热至 100 °C 反应 2 h。LCMS 显示原料反应完, 加入 30 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化 (PE:EA=5:1) 得到 2-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯 (1.9 g, 产率 65.8%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 270.1 [M+H]⁺

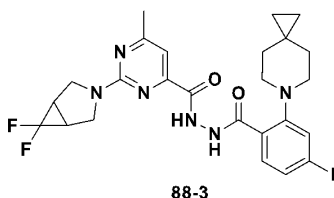
第二步：2-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼的合成



将 2-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯 (1.9 g, 7.06 mmol) 加至 20 mL 甲醇中, 再加入 4 mL 80% 水合肼, 加热至 60 °C 反应 1 h。LCMS 显示原料反应完, 反应液浓缩干, 残留物冷冻干燥得到 2-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼粗品 (1.9 g, 产率 100%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 270.1 [M+H]⁺

第三步：2-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼的合成

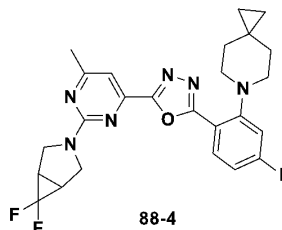


将 2-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼 (1.696 g, 6.3 mmol) 加至 15 mL N,N-

二甲基甲酰胺中, 再加入 4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酸(1.5 g, 4.2 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (3.26 g, 25.2 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(4.79 g, 12.6 mmol), 加热至 60 °C 反应 1h。LCMS 显示原料反应完, 加入 20 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取, 收集有机相并浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA=3:1)得到 2-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼 (1.6 g, 产率 62.6%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 609.1 [M+H]⁺

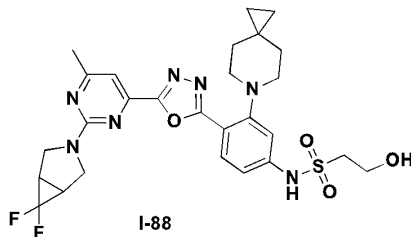
第四步: 2-(2-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑的合成



将 2-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼 (0.3 g, 0.493 mmol) 加至 5 mL 二氯甲烷中, 再加入对甲苯磺酰氯 (0.28 g, 1.479 mmol), 三乙胺 (0.299 g, 2.96 mmol), 室温反应过夜。LCMS 显示原料反应完, 加入 5 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA=3:1)得到 2-(2-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑 (110 mg, 产率 37.8%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 591.1 [M+H]⁺

第五步: N-(4-(5-(2-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



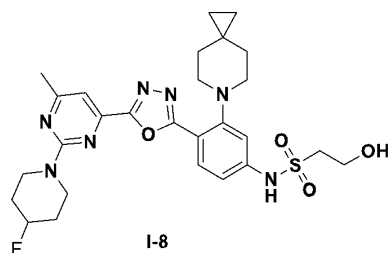
将 2-(2-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑 (0.11 g, 0.186 mmol) 加至 5 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (47 mg, 0.373 mmol), N,N-二甲基甘氨酸 (38 mg, 0.373 mmol), 碘化亚铜(35 mg, 0.186 mmol), 碳酸钾 (103 mg, 0.745 mmol), 加热至 130 °C 反应 1h。LCMS 显示原料反应完, 加入 5 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取, 合并有机相并浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA=1:1)得到 N-(4-(5-(2-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (45 mg, 产率 41.1%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 588.2 [M+H]⁺

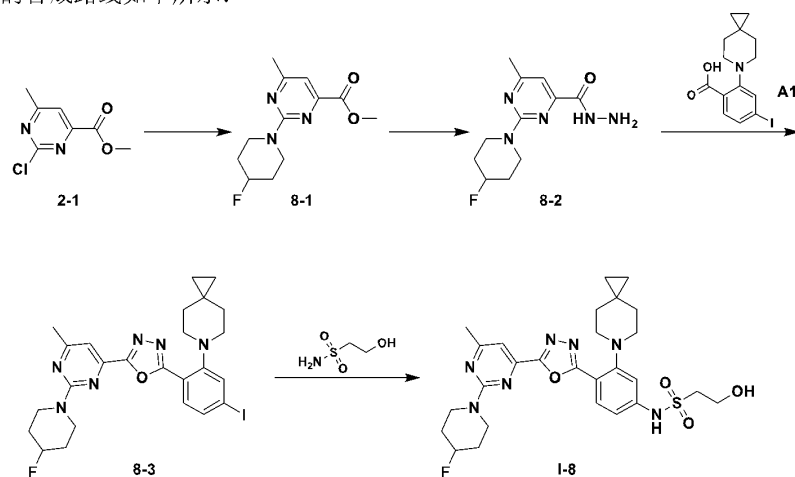
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.92-6.89 (dd, 1H), 4.13 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.82 (t, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.29 (t, 2H), 2.90 (t, 4H), 2.67 (d, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.57 (s, 4H), 0.30 (s, 4H)。

实施例 17: 目标化合物 I-8 的制备

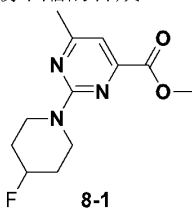
N-(4-(5-(2-(4-氟吡啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙磺酰胺



目标化合物 **I-8** 的合成路线如下所示:



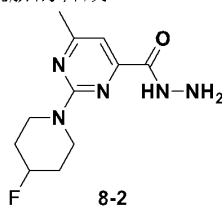
第一步: 2-(4-氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯的合成



向 2-氯-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯 (300 mg, 1.6 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 溶液中加入 4-氟哌啶 (330 mg, 3.2 mmol) 和碳酸钾 (885 mg, 6.4 mmol), 然后在 100 °C 下搅拌 2 h。向反应液中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 (V/V) = 1/0-1/1) 纯化得到 2-(4-氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯 (200 mg, 产率 49.1%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 254.4[M+H]⁺

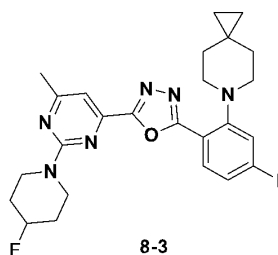
第二步: 2-(4-氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酰胺的合成



向 2-(4-氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯 (200 mg, 0.8 mmol) 的甲醇 (2 mL) 溶液中缓慢滴入 80% 水合肼 (2 mL), 然后在 60 °C 条件下搅拌 1 h。将反应液缓慢滴入水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到 2-(4-氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酰胺 (150 mg, 产率 75%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 254.4[M+H]⁺

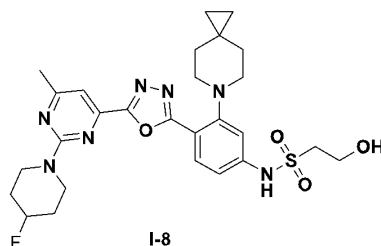
第三步: 2-(2-(4-氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑的合成



向 2-(4-氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酰肼 (150 mg, 0.6 mmol) 和 4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酸 (214 mg, 0.6 mmol) 中缓慢滴入三氯氧磷 (1.5 mL), 然后在 110 °C 下搅拌 18 h。将反应液缓慢滴入冰水 (100 mL) 中, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 (V/V) = 1/0-1/1) 纯化得到 2-(2-(4-氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑 (80 mg, 产率 23.5%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 575.4[M+H]⁺

第四步: N-(4-(5-(2-(4-氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙磺酰胺的合成



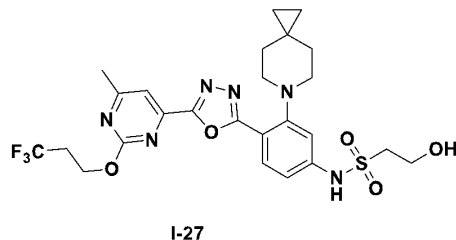
向 2-(2-(4-氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑 (80 mg, 0.14 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 溶液中加入 2-羟基乙磺酰胺 (35 mg, 0.28 mmol), N,N-二甲基甘氨酸 (3 mg, 0.028 mmol), 碘化亚铜 (3 mg, 0.014 mmol) 和碳酸钾 (58 mg, 0.42 mmol), 置换三次氮气, 然后在 120 °C 下搅拌 2 h。将反应液倒入水 (50 mL) 中, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过反相制备 (柱子: Phenomenex Synergi C18 100*25mm* 4um; 溶剂: A = 水+0.1 体积%甲酸(99%), B = 乙腈; 梯度: 5%-95%, 7 分钟) 得到 N-(4-(5-(2-(4-氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙磺酰胺 (24.3 mg, 产率 30.5%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 5.05–4.95 (m, 1H), 4.89 (dd, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.93–3.82 (m, 2H), 3.76 (t, 2H), 3.36 (t, 3H), 2.91 (t, 4H), 2.42 (s, 2H), 2.03–1.87 (m, 2H), 1.81–1.68 (m, 2H), 1.52 (s, 4H), 0.30 (s, 4H)。

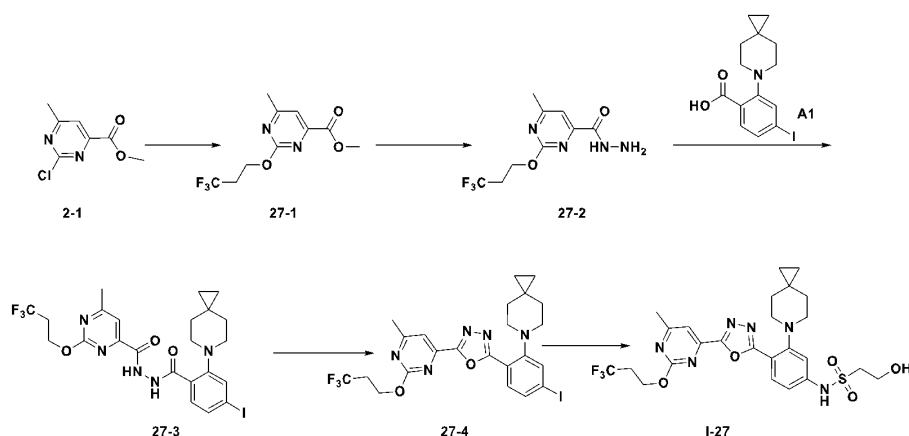
LC-MS, M/Z (ESI): 572.3[M+H]⁺

实施例 18: 目标化合物 I-27 的制备

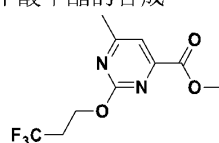
2-羟基-N-(4-(5-(6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 I-27 的合成路线如下所示:



第一步: 6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶-4-甲酸甲酯的合成

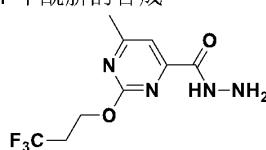


27-1

将 2-氯-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯(5 g, 26.8 mmol)加至 40 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 3,3,3-三氟丙醇(6.11 g, 53.6 mmol), 碳酸钾 (18.52 g, 134 mmol), 加热至 100 °C 反应 2 h, LCMS 显示原料反应完, 加入 60 mL 水稀释, 用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA(V/V)=5:1)得到 6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶-4-甲酸甲酯 (1.9 g, 产率 26.8%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 265.1 [M+H]⁺

第二步: 6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶-4-甲酰胺的合成

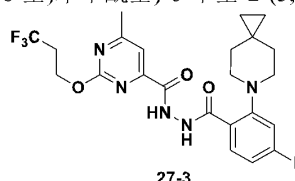


27-2

将 6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶-4-甲酸甲酯 (1.9 g, 7.19 mmol)加至 25 mL 甲醇中, 再加入 4 mL 80% 水合肼, 加热至 60°C 反应 1h, LCMS 显示原料反应完, 浓缩干, 残留物冷冻干燥得到 6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶-4-甲酰胺粗品 (1.9 g, 产率 100%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 265.1 [M+H]⁺

第三步: N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶-4-甲酰胺的合成



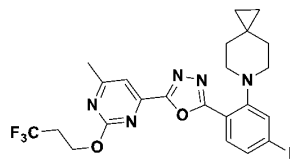
27-3

将 6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶-4-甲酰胺粗品(1.9 g, 7.19 mmol)加至 25 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酸(1.7 g, 4.76 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (3.69 g, 28.6 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(5.43 g, 14.28 mmol), 加热至 60 °C 反应 1 h, LCMS 显示原料反应完, 加入 20 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA(V/V)=3:1)得到 N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶-4-甲酰胺 (0.9 g, 产率 31.3%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 604.1 [M+H]⁺

第四步: 2-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-5-(6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑的合成

成

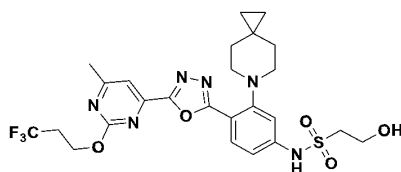


27-4

将 N'-[4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基]-6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶-4-甲酰肼 (0.3 g, 0.497 mmol) 加至 5 mL 二氯甲烷中, 再加入对甲基苯磺酰氯 (0.474 g, 2.486 mmol), 三乙胺 (0.503 g, 4.97 mmol), 室温反应过夜, LCMS 显示原料反应完全, 加入 5 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA(V/V)=3:1)得到 2-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-5-(6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑 (0.2 g, 产率 68.7%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 586.1 [M+H]⁺

第五步: 2-羟基-N-(4-(5-(6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)乙烷-1-磺酰胺的合成



I-27

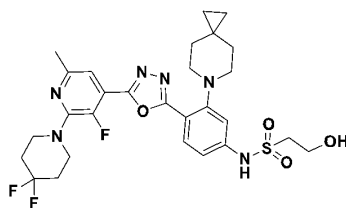
将 2-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-5-(6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑 (0.2 g, 0.342 mmol) 加至 4 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (86 mg, 0.683 mmol), N,N-二甲基甘氨酸 (70 mg, 0.683 mmol), 碘化亚铜 (65 mg, 0.342 mmol), 碳酸钾 (189 mg, 1.367 mmol), 加热至 130 °C 反应 1 h, LCMS 显示原料反应完, 加入 5 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA=1:1)得到 2-羟基-N-(4-(5-(6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)乙烷-1-磺酰胺 (50 mg, 产率 25.1%)。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.94-6.97 (dd, 1H), 4.61 (t, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.35 (t, 2H), 2.86-2.93 (m, 6H), 2.53 (s, 3H), 1.50 (s, 4H), 0.28 (s, 4H)

LC-MS, M/Z (ESI): 583.2 [M+H]⁺

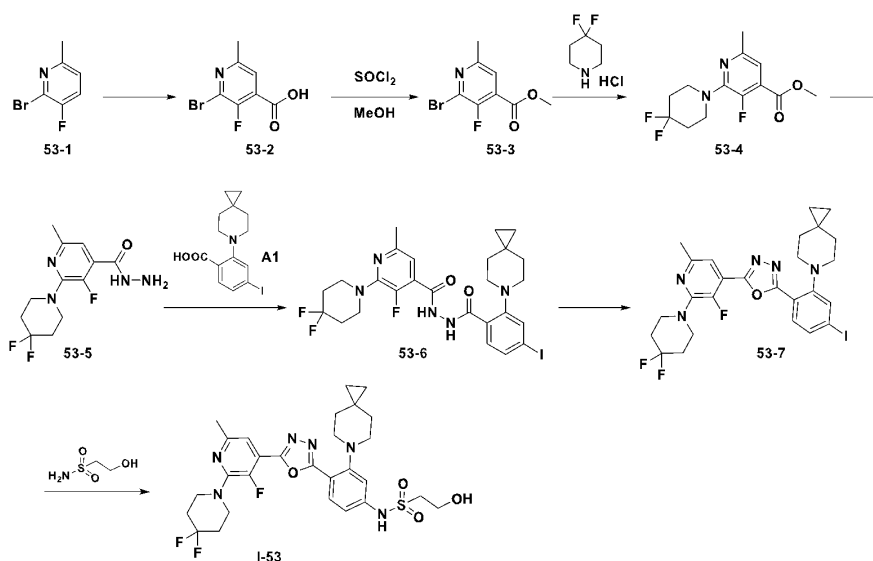
实施例 19: 目标化合物 I-53 的制备

N-(4-(5-(2-(4,4-二氟吡啶-1-基)-3-氟-6-甲基吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺

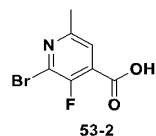


I-53

目标化合物 I-53 的合成路线如下所示:



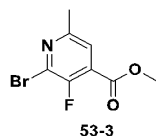
第一步：2-溴-3-氟-6-甲基异烟酸的合成



将二异丙胺 (3.99 g, 39.5 mmol) 溶解在四氢呋喃 (30 mL) 中，在氮气保护下降温到 -70°C ，然后缓慢滴加正丁基锂 (2.50 M, 15.8 mL)，滴加完毕后 25°C 反应 30 分钟，再降温到 -70°C ，然后把 2-溴-3-氟-6-甲基吡啶 (5.00 g, 26.3 mmol) 的四氢呋喃 (30 mL) 溶液缓慢滴加到上述溶液中， -70°C 反应 30 分钟，然后通入干燥的二氧化碳，反应 1 小时。反应结束后，将反应液用水 (20 mL) 淬灭，乙酸乙酯 (90 mL $\times$ 3) 萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，粗产品用甲基叔丁基醚 (20 mL) 在 25°C 下搅拌 30 分钟，过滤，收集滤饼，干燥得到 2-溴-3-氟-6-甲基异烟酸 (5.60 g, 产率 90.9%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 234.1 $[M+H]^+$

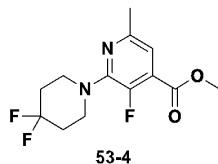
第二步：2-溴-3-氟-6-甲基异烟酸甲酯的合成



将 2-溴-3-氟-6-甲基异烟酸 (4.00 g, 17.1 mmol) 溶于甲醇 (20.0 mL) 和 N,N -二甲基甲酰胺 (125 mg, 1.71 mmol)，然后滴加氯化亚砷 (2.64 g, 22.2 mmol)，在氮气保护下， 60°C 搅拌 5 h。将反应液浓缩，得到 2-溴-3-氟-6-甲基异烟酸甲酯 (3.50 g, 产率 82.5%)，直接用于下一步。

LC-MS, M/Z (ESI): 250.0 $[M+H]^+$

第三步：2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟-6-甲基异烟酸甲酯的合成



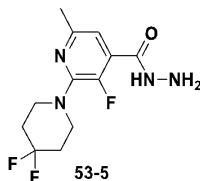
将 2-溴-3-氟-6-甲基异烟酸甲酯 (3.50 g, 14.1 mmol)，4,4-二氟哌啶盐酸盐 (2.22 g, 14.1 mmol)，三(二亚苄基丙酮)二钯 (1.94 g, 2.12 mmol)，碳酸铯 (9.19 g, 28.2 mmol) 和 4,5-双(二苯基磷)-9,9-二甲基氧杂蒽 (1.63 g, 2.82 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (20 mL)，氮气保护下在 100°C 下搅拌 10 h。反应在 25°C 下加水 (20 mL) 淬灭，然后用乙酸乙酯 (60 mL $\times$ 3) 萃取，有机相用饱和食盐水 (30 mL $\times$ 3) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，将反应液浓缩，粗产物采用反相 Flash (0.1% 氨水) 纯化，得到 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟-6-甲基异烟酸甲

酯 (1.00 g, 产率 18.9%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.91 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.55-3.58 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.98 - 2.04 (m, 4H).

LC-MS, M/Z (ESI): 289.0 $[M+H]^+$

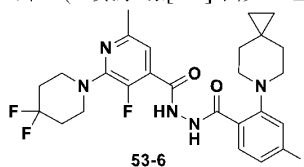
第四步: 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟-6-甲基异烟酰肼的合成



将 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟-6-甲基异烟酸甲酯(0.4 g, 1.4 mmol)加至 8 mL 乙醇中, 再加入 80 %水合肼 (0.9 mL, 14 mmol), 加热至 60 °C反应 3 h。加入 50 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA(V/V)=1:1)得到 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟-6-甲基异烟酰肼(400 mg, 产率 99%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 289.2 $[M+H]^+$

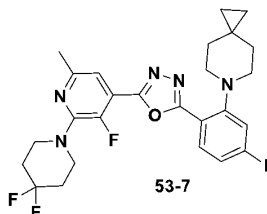
第五步: 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基异烟酰肼的合成



将 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟-6-甲基异烟酰肼(375 mg, 1.3 mmol)和 4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酸 (450 mg, 1.3 mmol)加至 9 mL 乙腈中, 再加入 1-甲基-1H-咪唑 (320 mg, 3.9 mmol) 和 N,N,N,N-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (426 mg, 1.67mmol), 20 °C 反应 3 h, 加入 50 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3), 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA(V/V)=3:1)得到 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基异烟酰肼(600 mg, 产率 75.9%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 628.3 $[M+H]^+$

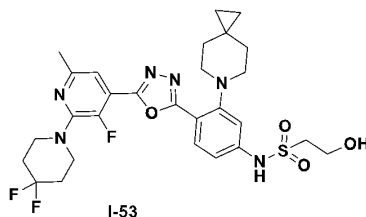
第六步: 2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑的合成



将 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基异烟酰肼(300 mg, 0.5 mmol)加至 6 mL 二氯甲烷中, 再加入对甲基苯磺酰氯 (286 mg, 1.5 mmol), 三乙胺 (253 mg, 2.5 mmol), 室温反应过夜, 加入 30 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA(V/V)=3:1)得到 2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑(280 mg, 产率 96%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 610.2 $[M+H]^+$

第七步: N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟-6-甲基吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



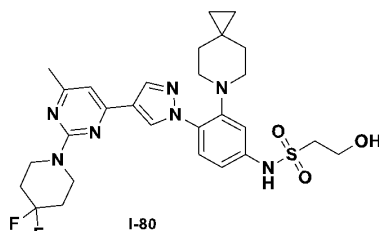
将 2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑 (250 mg, 0.5 mmol) 加入到 5.6 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (15 mg, 2.0 mmol), 反式环己二甲氨 (14.2 mg, 0.1 mmol), 碘化亚铜 (38 mg, 0.2 mmol), 磷酸钾 (424.5 mg, 2.0 mmol), 加热至 120 °C 反应 3 h。加入 50 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用反相柱分离纯化 (0.1% 甲酸) 得到 N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟-6-甲基吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (215 mg, 产率 77%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 3.75 (t, 2H), 3.61 (dd, 4H), 3.34 (t, 2H), 2.92 (t, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.09 (tt, 4H), 1.44 (t, 4H), 0.29 (s, 4H).

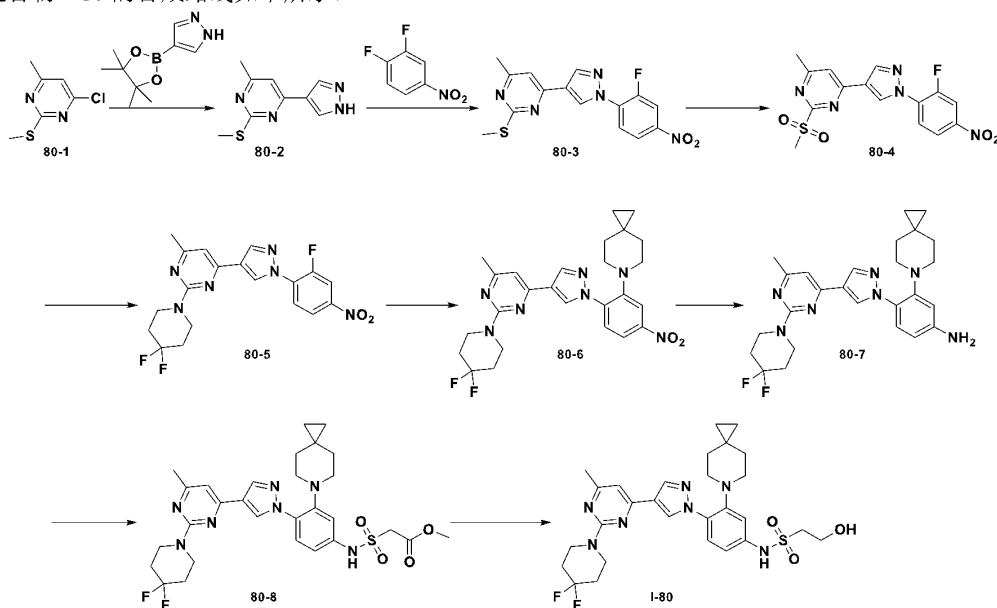
LC-MS, M/Z (ESI): 607.6 [M+H]⁺

实施例 20: 目标化合物 I-80 的制备

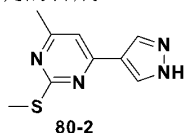
N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 I-80 的合成路线如下所示:



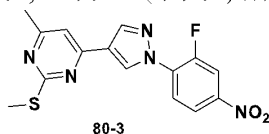
第一步: 4-甲基-2-(甲硫基)-6-(1H-吡唑-4-基)嘧啶的合成



将 4-氯-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶 (30 g, 172 mmol) 加至 300 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼环戊烷-2-基)-1H 吡唑 (50 g, 258 mmol), 碳酸钾 (47.5 g, 344 mmol), 50 mL 水, 1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II) (12.57 g, 17.18 mmol), 加热至 105 °C 反应 16 h。LCMS 显示原料反应完, 浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化 (PE:EA (V/V)=1:1) 得到 4-甲基-2-(甲硫基)-6-(1H-吡唑-4-基)嘧啶 (20 g, 产率 56.4%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 207.2 [M+H]⁺

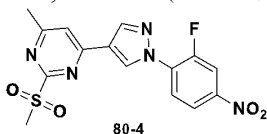
第二步：4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶的合成



将 4-甲基-2-(甲硫基)-6-(1H-吡唑-4-基)嘧啶 (20 g, 97 mmol) 加至 20 mL N,N-二甲基甲酰胺中，再加入 1,2-二氟-4-硝基苯 (46.3 g, 291 mmol)，碳酸铯 (63.2 g, 194 mmol)，室温反应 16 h。LCMS 显示原料反应完，浓缩干，残留物用硅胶柱分离纯化(体积比：PE:DCM:EA=3:3:1)得到 4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶 (23 g，产率 68.7%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 346.1 [M+H]⁺

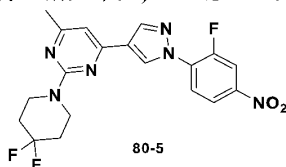
第三步：4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基-2-(甲基磺酰基)嘧啶的合成



将 4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶 (23 g, 66.6 mmol) 加至 300 mL 二氯甲烷中，再加入间氯过氧苯甲酸 (40.2 g, 233 mmol)，室温反应 1 h，LCMS 显示原料反应完，加入 200 mL 饱和亚硫酸钠搅拌 30 min，加入 100 mL 饱和碳酸钠搅拌 10 min，用二氯甲烷 (200 mL×3) 萃取，分液，有机相浓缩干，残留物用硅胶柱分离纯化(DCM:EA(V/V)=3:1)得到 4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基-2-(甲基磺酰基)嘧啶 (13 g，产率 51.7%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 378.1 [M+H]⁺

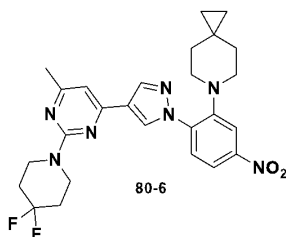
第四步：2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基嘧啶的合成



将 4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基-2-(甲基磺酰基)嘧啶 (6 g, 15.9 mmol) 加至 60 mL N,N-二甲基甲酰胺中，再加入 4,4-二氟哌啶盐酸盐 (3.76 g, 23.85 mmol)，碳酸钾 (8.79 g, 63.6 mmol)，加热至 105 °C 反应过夜。LCMS 显示原料反应完，浓缩干，残留物用硅胶柱分离纯化(体积比：PE:DCM:EA=3:3:1)得到 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基嘧啶 (6 g，产率 90 %)。

LC-MS, M/Z (ESI): 419.1 [M+H]⁺

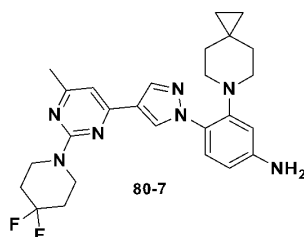
第五步：6-(2-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷的合成



将 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基嘧啶 (3 g, 7.17 mmol) 加至 30 mL 二甲基亚砜中，再加入 6-氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐 (1.588 g, 10.76 mmol)，碳酸钾 (3.96 g, 28.7 mmol)，加热至 140 °C 反应 8 h。LCMS 显示原料反应完，反应液倒入 200 mL 水中，过滤得到 6-(2-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (2.6 g，产率 71.2%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 510.2 [M+H]⁺

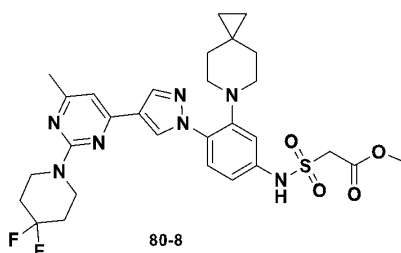
第六步：4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺的合成



将 6-(2-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (2.6 g, 5.1 mmol) 加至 60 mL 乙醇中, 再加入铁粉 (2.85 g, 51 mmol), 氯化铵 (2.73 g, 51 mmol), 加热至 90 °C 反应 8 h。LCMS 显示原料反应完, 过滤并用 60 mL 乙醇洗涤, 滤液浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化 (PE:EA(V/V)=3:1) 得到 4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺 (2.4 g, 产率 98%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 480.2 [M+H]⁺

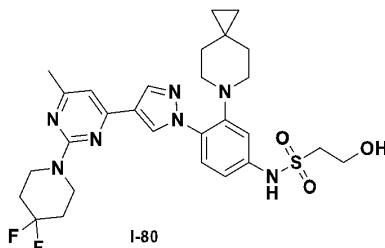
第七步: 2-(N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨磺酰)乙酸甲酯的合成



将 4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺 (2.4 g, 5 mmol) 加至 30 mL 二氯甲烷中, 再加入三乙胺 (1.94 g, 15.01 mmol), 2-(氯磺酰基)乙酸甲酯 (1.036 g, 5 mmol), 室温反应 1 h。LCMS 显示原料反应完全, 反应液浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化 (PE:EA(V/V)=5:1) 得到 2-(N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨磺酰)乙酸甲酯 (1.9 g, 产率 61.7%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 616.2 [M+H]⁺

第八步: N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



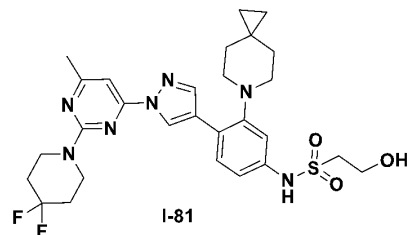
将 2-(N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨磺酰)乙酸甲酯 (1.90 g, 3.1 mmol) 溶解在四氢呋喃 (20 mL) 中, 在氮气保护 0 °C 下滴加硼氢化锂 (2M, 1.85 mL), 0 °C 下反应 1 h。反应完成后, 将反应液用饱和氯化铵溶液 (50 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (200 mL×3) 萃取, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 然后通过反相 Flash (0.1% HCl) 进行分离纯化, 得到 N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (1.31 g, 2.17 mmol, 纯度 97.5%, 产率 71.0%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.91-6.94 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.13-4.16 (m, 2H), 4.05-4.08 (m, 4H), 3.50 (s, 1H), 3.31-3.34 (m, 2H), 2.80-2.83 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.98-2.07 (m, 4H), 1.41-1.45 (m, 4H), 0.30 (s, 4H).

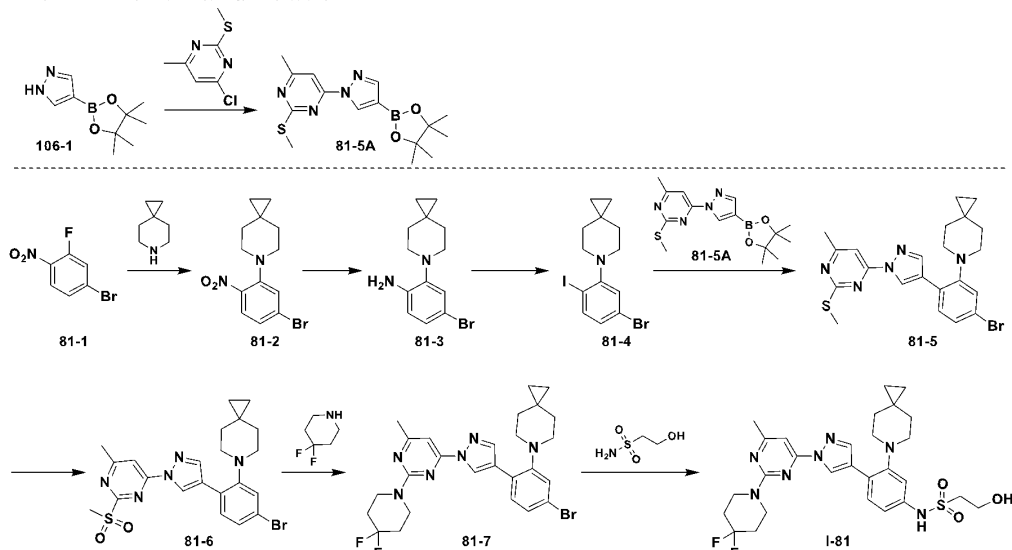
LC-MS, M/Z (ESI): 588.3 [M+H]⁺

实施例 21: 目标化合物 I-81 的制备

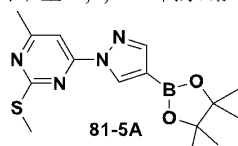
N-(4-(1-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 **I-81** 的合成路线如下所示:



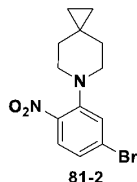
第一步: 4-甲基-2-甲硫基-6-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶的合成



向 4-氯-6-甲基-2-甲硫基嘧啶 (10 g, 57.3 mmol) 和 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (12.2 g, 63 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (100 mL) 溶液中加入碳酸钾 (23.8 g, 172 mmol), 在 50 °C 条件下搅拌 18 h。将反应液倒入水 (500 mL) 中, 用乙酸乙酯 (200 mL×3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (200 mL×3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 (V/V) = 1/0-1/1) 纯化得到 4-甲基-2-甲硫基-6-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (7 g, 产率 36.8%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 333.2[M+H]⁺

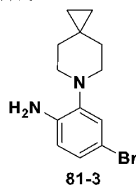
第二步: 6-(5-溴-2-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷的合成



向 4-溴-2-氟-1-硝基苯 (5 g, 22.7 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 溶液中加入 6-氮杂螺[2.5]辛烷 (5 g, 45.4 mmol) 和碳酸钾 (9.4 g, 68.1 mmol), 在 100 °C 条件下反应 6 h。将反应液倒入水 (200 mL) 中, 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (30 mL×5) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 (V/V) = 1/0-1/2) 纯化得到 6-(5-溴-2-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (6 g, 产率 84.8%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 311.3[M+H]⁺

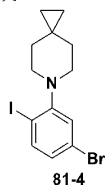
第三步：4-溴-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺的合成



向 6-(5-溴-2-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷(6 g, 19.3 mmol)和铁粉(5.39 g, 96.5 mmol)的乙醇(60 mL)溶液中缓慢滴加乙酸(18 mL)，然后在 80 ℃ 条件下搅拌 2 h。将反应液用碳酸氢钠调节 pH = 7~8，过滤并浓缩得到粗品。向粗品中加入甲基叔丁基醚(20 mL)并搅拌 0.5 h，过滤，滤饼干燥得到 4-溴-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺(5 g，产率 92.2%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 281.3[M+H]⁺

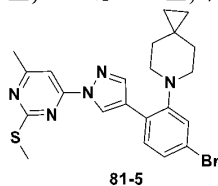
第四步：6-(5-溴-2-碘苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷的合成



向 4-溴-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺(5 g, 17.8 mmol)的乙腈(50 mL)溶液中加入碘化亚铜(17 g, 89 mmol)，然后在 0 ℃ 条件下向反应溶液中缓慢滴加亚硝酸异戊酯(6.3 g, 53.4 mmol)，在 25 ℃ 条件下搅拌 18 h。将反应液倒入水(200 mL)中，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，有机相用饱和食盐水(50 mL×3)洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩得到粗品。粗品经柱层析(石油醚/乙酸乙酯(V/V)= 1/0-1/1)纯化得到 6-(5-溴-2-碘苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷(2.7 g，产率 38.7%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 394.4[M+H]⁺

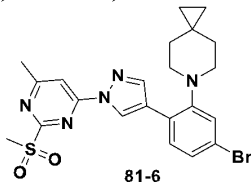
第五步：6-(5-溴-2-(1-(6-甲基-2-甲硫基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷的合成



向 6-(5-溴-2-碘苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷(2 g, 5.1 mmol)和 4-甲基-2-甲硫基-6-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶(1.5 g, 4.6 mmol)的 1,4-二氧六环(20 mL)和水(4 mL)溶液中加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (373 mg, 0.5 mmol)和碳酸钾(2.1 g, 15.3 mmol)，在 80 ℃ 条件下搅拌 18 h。将反应液倒入水(100 mL)中，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL×2)洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩得到粗品。粗品经柱层析(石油醚/乙酸乙酯(V/V)= 1/0-1/1)纯化得到 6-(5-溴-2-(1-(6-甲基-2-甲硫基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷(1.6 g，产率 66.7%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 470.3[M+H]⁺

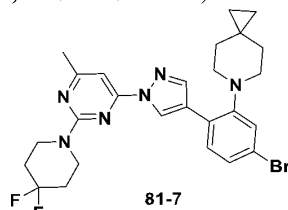
第六步：6-(5-溴-2-(1-(6-甲基-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷的合成



在 0 ℃ 条件下，向 6-(5-溴-2-(1-(6-甲基-2-甲硫基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷(0.8 g, 1.7 mmol)的二氯甲烷(16 mL)溶液中分批加入间氯过氧苯甲酸(1.0 g, 5.9 mmol)，然后在 25 ℃ 条件下搅拌 2 h。将反应液缓慢加入饱和硫代硫酸钠溶液(100 mL)中，用二氯甲烷(20 mL×3)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL×2)洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩得到粗品。粗品经柱层析(石油醚/乙酸乙酯(V/V)= 1/0-1/1)纯化得到 6-(5-溴-2-(1-(6-甲基-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (250 mg，产率 29.3%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 502.3[M+H]⁺

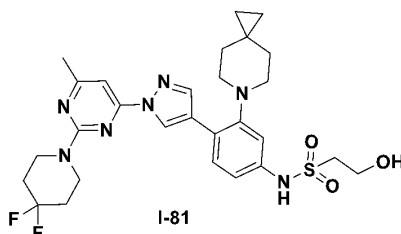
第七步: 6-(5-溴-2-(1-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷的合成



向 6-(5-溴-2-(1-(6-甲基-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷(0.25 g, 0.5 mmol)和 4,4-二氟哌啶 (0.16 g, 1.0 mmol)的二甲亚砷 (2.5 mL)溶液中加入碳酸钾(0.2 g, 1.5 mmol), 然后在 100 °C 条件下搅拌 8 h。将反应液倒入水(50 mL)中, 用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。有机相用饱和食盐水(10 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经柱层析(石油醚/乙酸乙酯(V/V) = 1/0-1/3)纯化得到 6-(5-溴-2-(1-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷(0.16 g, 产率 59.2%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 543.3[M+H]⁺

第八步: N-(4-(1-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



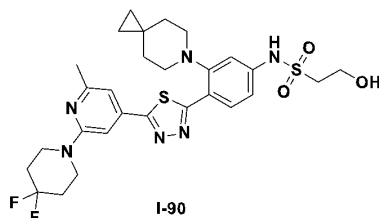
向 6-(5-溴-2-(1-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷(0.16 g, 0.3 mmol)和 2-羟基乙磺酰胺 (74 mg, 0.6 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺 (1.6 mL)溶液中加入 N,N-二甲基甘氨酸(8.5 mg, 0.06 mmol), 碘化亚铜(5.7 mg, 0.03 mmol)和碳酸钾(124 mg, 0.9 mmol), 然后在 130 °C 条件下搅拌 2h。将反应液倒入水(20 mL)中, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。有机相用饱和食盐水(10 mL×5)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过反相制备(柱子: Phenomenex Synergi C18 100*25mm* 4um; 溶剂: A = 水+0.1 体积%甲酸(99%), B = 乙腈; 梯度: 5%-95%, 7 分钟)得到 N-(4-(1-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (81.8 mg, 纯度 97.35%, 产率 47%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.74 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 – 7.02 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.12 – 3.86 (m, 4H), 3.75 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.83 (s, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.04 (dt, J = 19.4, 6.8 Hz, 4H), 1.51 (s, 4H), 0.34 (s, 4H).

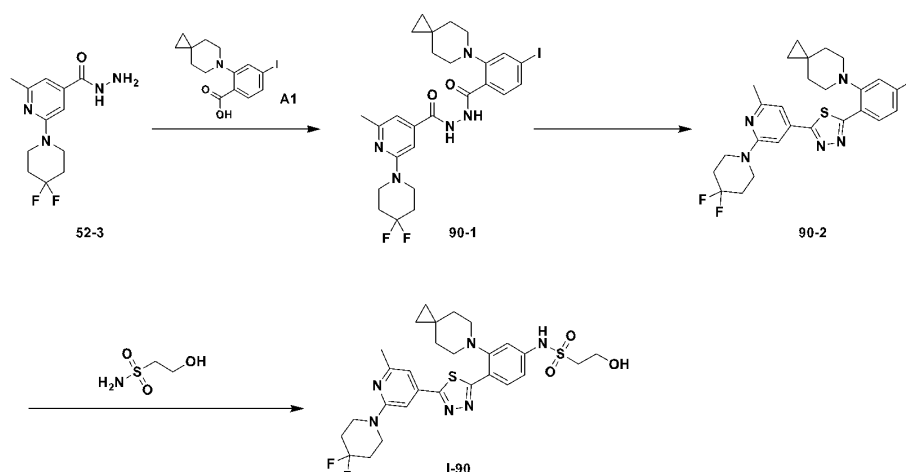
LC-MS, M/Z (ESI): 588.5[M+H]⁺

实施例 22: 目标化合物 I-90 的制备

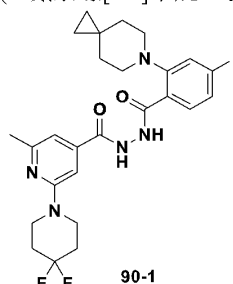
N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 I-90 的合成路线如下所示:



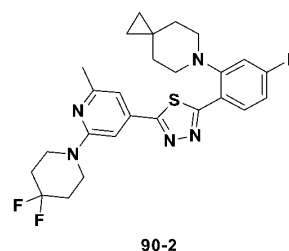
第一步：2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基异烟酰胺的合成



将 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基异烟酰胺(200 mg, 0.74 mmol), 4-碘代-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酸 (0.23 g, 0.7 mmol), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N', N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (450 mg, 1.0 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (232 mg, 1.8 mmol) 溶解到 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中, 室温下搅拌 2 h。然后加入 30 mL 水稀释, 用二氯甲烷 (20 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=10:1)得到 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基异烟酰胺 (250 mg, 产率 55%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 610.2 [M+H]⁺

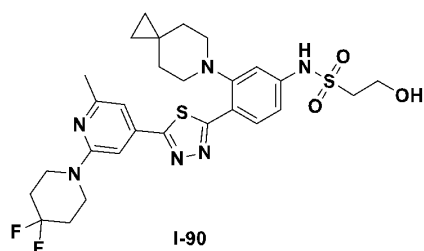
第二步：2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噻二唑的合成



将 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基异烟酰胺(250 mg, 0.41 mmol), 劳森试剂 (1.65 g, 4.1 mmol) 加入到四氢呋喃中, 80 °C 反应 3 h。直接浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=1:1)得到 2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噻二唑 (100 mg, 产率 40%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 608.2 [M+H]⁺

第三步：N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



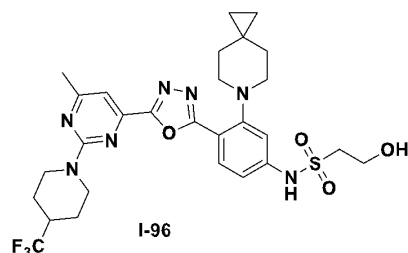
将 2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑 (60 mg, 0.2 mmol) 加入到 2 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 2-羟基乙烷-1-磺酰胺(100 mg, 0.8 mmol), 反式环己二甲氨(15 mg, 0.04 mmol), 碘化亚铜(20 mg, 0.08 mmol), 磷酸钾 (170 mg, 0.8 mmol), 加热至 120 °C 反应 1 h。加入 10 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(乙酸乙酯: 甲醇(V/V)=10: 1)得到 N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (30 mg, 产率 51%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.15 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.78-3.76(m, 3H), 3.35 (m, 2H), 2.89 (m, 3H), 2.50(s, 3H), 2.06 (m, 4H), 1.60 (s, 2H), 1.22 (m, 4H), 0.83 (m, 1H) 0.29 (m, 4H)

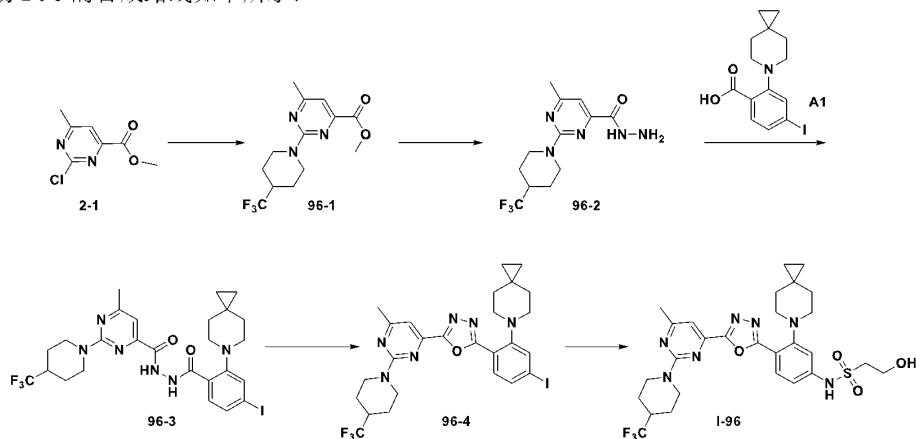
LC-MS, M/Z (ESI): 605.2 [M+H]⁺

实施例 23: 目标化合物 **I-96** 的制备

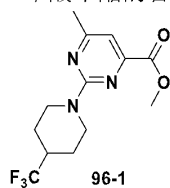
N-(4-(5-(6-甲基-2-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 **I-96** 的合成路线如下所示:



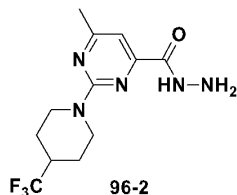
第一步: 6-甲基-2-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-甲酸甲酯的合成



将 2-氯-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯 (2 g, 10.7 mmol) 加至 20 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 4-(三氟甲基)嘧啶盐酸盐 (4.06 g, 21.4 mmol), 碳酸钾 (7.41 g, 53.6 mmol), 加热至 100 °C 反应 2 h。LCMS 显示原料反应完, 加入 30 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化 (PE:EA(V/V)=5:1) 得到 6-甲基-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-1-基)嘧啶-4-甲酸甲酯 (2.4 g, 产率 73.8%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 304.1 [M+H]⁺

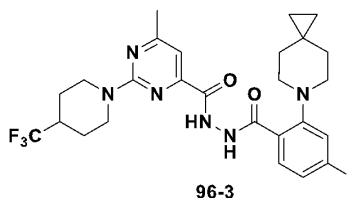
第二步: 6-甲基-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-1-基)嘧啶-4-甲酰肼的合成



将 6-甲基-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-1-基)嘧啶-4-甲酸甲酯 (2.4 g, 7.9 mmol) 加至 25 mL 甲醇中, 再加入 4 mL 80% 水合肼, 加热至 60 °C 反应 1 h。LCMS 显示原料反应完全, 浓缩干, 残留物冷冻干燥得到 6-甲基-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-1-基)嘧啶-4-甲酰肼粗品 (2.4 g, 产率 100%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 304.1 [M+H]⁺

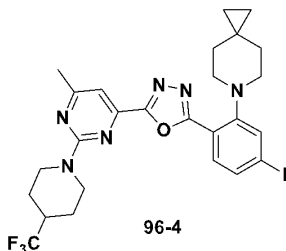
第三步: N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-1-基)嘧啶-4-甲酰肼的合成



将 6-甲基-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-1-基)嘧啶-4-甲酰肼 (2.4 g, 8.0 mmol) 加至 25 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酸 (1.9 g, 5.3 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (4.12 g, 31.9 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (6.06 g, 16.0 mmol), 加热至 60 °C 反应 1 h。LCMS 显示原料反应完, 加入 20 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化 (PE:EA(V/V)=3:1) 得到 N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-1-基)嘧啶-4-甲酰肼 (1.5 g, 产率 43.9%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 643.1 [M+H]⁺

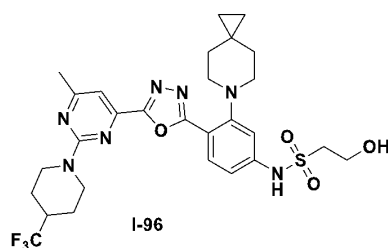
第四步: 2-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-5-(6-甲基-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-1-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑的合成



将 N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-1-基)嘧啶-4-甲酰肼 (0.3 g, 0.48 mmol) 加至 5 mL 二氯甲烷中, 再加入对甲基苯磺酰氯 (0.445 g, 2.34 mmol), 三乙胺 (0.473 g, 4.67 mmol), 室温反应过夜。LCMS 显示原料反应完, 加入 5 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化 (PE:EA(V/V)=3:1) 得到 2-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-5-(6-甲基-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-1-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑 (0.2 g, 产率 68.6%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 625.1 [M+H]⁺

第五步: N-(4-(5-(6-甲基-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-1-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



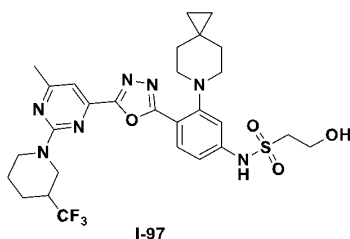
将 2-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-5-(6-甲基-2-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑 (0.2 g, 0.32 mmol) 加至 4 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (80 mg, 0.64 mmol), N,N-二甲基甘氨酸 (66 mg, 0.64 mmol), 碘化亚铜 (61 mg, 0.32 mmol), 碳酸钾 (177 mg, 1.13 mmol), 加热至 130 °C 反应 1h。LCMS 显示原料反应完, 加入 5 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化 (PE:EA (V/V)=1:1) 得到 N-(4-(5-(6-甲基-2-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (120 mg, 产率 60.3%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.94-6.92 (dd, 1H), 4.92 (d, 2H), 3.74 (t, 2H), 3.34 (t, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.89 (t, 4H), 2.70-2.67 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.90 (d, 2H), 1.50-1.36 (m, 6H), 0.27 (s, 4H)。

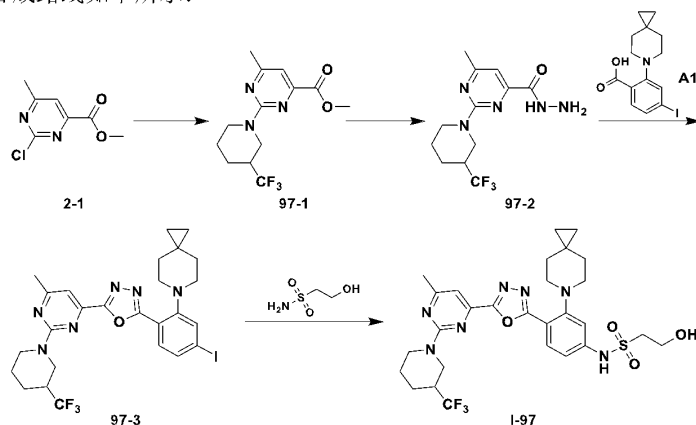
LC-MS, M/Z (ESI): 622.2[M+H]⁺

实施例 24: 目标化合物 I-97 的制备

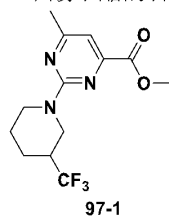
N-(4-(5-(6-甲基-2-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 I-97 的合成路线如下所示:



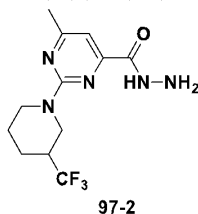
第一步: 6-甲基-2-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-甲酸甲酯的合成



向 2-氯-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯(500 mg, 2.7 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液中加入 3-(三氟甲基)哌啶 (827 mg, 5.4 mmol)和碳酸钾(1.87 g, 13.5 mmol), 然后在 100 °C 条件下搅拌 2 h。向反应液中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经柱层析(石油醚/乙酸乙酯(V/V) = 1/0-1/1)纯化得到 6-甲基-2-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-甲酸甲酯 (700 mg, 产率 86%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 304.4[M+H]⁺

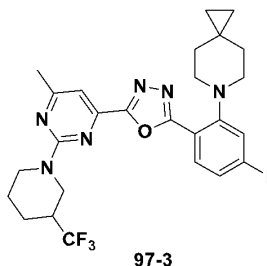
第二步: 6-甲基-2-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-甲酰肼的合成



向 6-甲基-2-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-甲酸甲酯 (700 mg, 2.3 mmol)的甲醇(3.5 mL)溶液中缓慢滴入 80%水合肼(3.5 mL), 然后在 60 °C 条件下搅拌 1 h。将反应液缓慢滴入水(100 mL)中, 用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到 6-甲基-2-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-甲酰肼 (680 mg, 产率 97%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 304.4[M+H]⁺

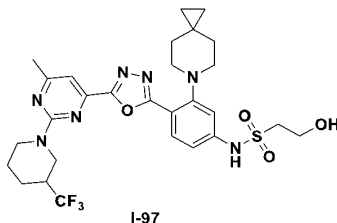
第三步: 2-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-5-(6-甲基-2-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑的合成



向 6-甲基-2-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-甲酰肼 (680 mg, 2.2 mmol)和 4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酸 (1.0 g, 2.9 mmol)中缓慢滴入三氯氧磷(6.8 mL), 然后在 110 °C 条件下搅拌 18 h。将反应液缓慢滴入冰水(100 mL)中, 用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。有机相用饱和食盐水(30 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经柱层析(石油醚/乙酸乙酯(V/V) = 1/0-1/1)纯化得到 2-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-5-(6-甲基-2-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑(700 mg, 产率 50%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 625.3[M+H]⁺

第四步: N-(4-(5-(6-甲基-2-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



向 2-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-5-(6-甲基-2-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑 (700 mg, 1.1 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺 (7 mL)溶液中加入 2-羟基乙磺酰胺 (275 mg, 2.2 mmol), N,N-二甲基甘氨酸(23 mg, 0.22 mmol), 碘化亚铜(21 mg, 0.11 mmol)和碳酸钾(456 mg, 3.3 mmol), 置换三次氮气, 然后在 120 °C 条件下搅拌 2 h。将反应液倒入水(50 mL)中, 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过反相制备(柱子: Phenomenex Synergi C18 100*25mm*4um; 溶剂: A = 水+0.1 体积%甲酸(99%), B = 乙腈; 梯度: 5%-95%, 7 分钟)得到 N-(4-(5-(6-甲基-2-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷

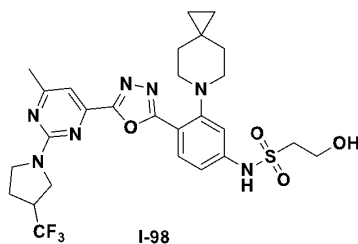
-1-磺酰胺 (402.8 mg, 产率 57.8%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.89 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 3.76 (t, 2H), 3.36 (t, 2H), 3.05-2.91 (m, 7H), 2.54 (d, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.02 (d, 1H), 1.82 (d, 1H), 1.68-1.45 (m, 6H), 0.30 (s, 4H)。

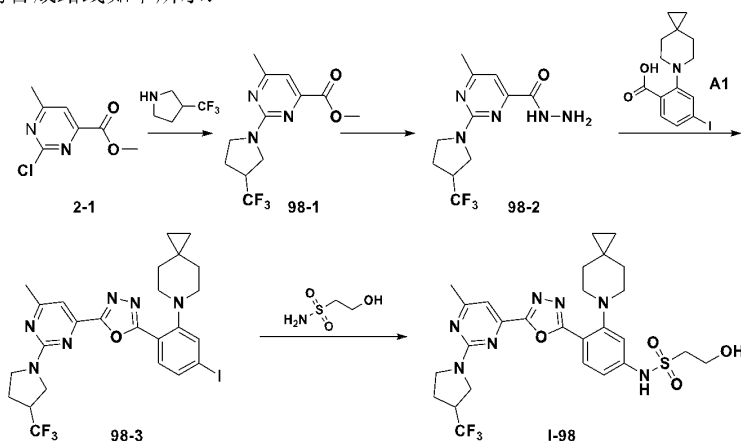
LC-MS, M/Z (ESI): 622.4 $[M+H]^+$

实施例 25: 目标化合物 **I-98** 的制备

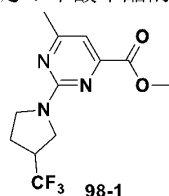
N-(4-(5-(6-甲基-2-(3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-磺酰胺



目标化合物 **I-98** 的合成路线如下所示:



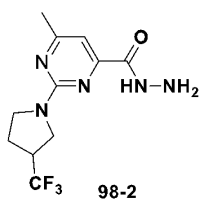
第一步: 6-甲基-2-(3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-甲酸甲酯的合成



向 2-氯-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯 (500 mg, 2.7 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中加入 3-(三氟甲基)吡咯烷 (751 mg, 5.4 mmol) 和碳酸钾 (1.87 g, 13.5 mmol), 然后在 100 °C 条件下搅拌 2 h。向反应液中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 (V/V) = 1/0-1/1) 纯化得到 6-甲基-2-(3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-甲酸甲酯 (500 mg, 产率 64.5%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 290.4 $[M+H]^+$

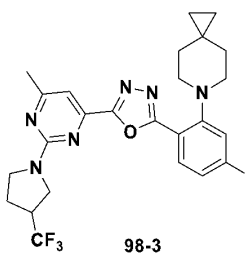
第二步: 6-甲基-2-(3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-碳酰肼的合成



向 6-甲基-2-(3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-甲酸甲酯(500 mg, 1.7 mmol)的甲醇(2.5 mL)溶液中缓慢滴入 80%水合肼(2.5 mL), 然后在 60 °C 条件下搅拌 1 h。将反应液缓慢滴入水(100 mL), 用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到 6-甲基-2-(3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-碳酰肼 (450 mg, 产率 90%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 290.4[M+H]⁺

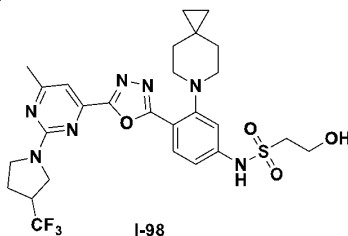
第三步: 2-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-5-(6-甲基-2-(3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑的合成



向 6-甲基-2-(3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-碳酰肼 (450 mg, 1.6 mmol)和 4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酸(750 mg, 2.1 mmol)中缓慢滴入三氯氧磷(4.5 mL), 然后在 110 °C 条件下搅拌 18 h。将反应液缓慢滴入冰水(100 mL)中, 用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。有机相用饱和食盐水(30 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析(石油醚/乙酸乙酯(V/V) = 1/0-1/1)纯化得到 2-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-5-(6-甲基-2-(3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑(300 mg, 产率 31.6%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 611.3[M+H]⁺

第四步: N-(4-(5-(6-甲基-2-(3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



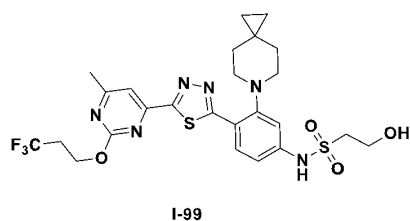
向 2-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-5-(6-甲基-2-(3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑 (300 mg, 0.5 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL)溶液中加入 2-羟基乙磺酰胺 (125 mg, 1 mmol), N,N-二甲基甘氨酸(10 mg, 0.1 mmol), 碘化亚铜(10 mg, 0.05 mmol)和碳酸钾(207 mg, 1.5 mmol), 置换三次氮气, 然后在 120 °C 条件下搅拌 2 h。将反应液倒入水(50 mL)中, 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过反相制备(柱子: Phenomenex Synergi C18 100*25mm* 4um; 溶剂: A = 水+0.1 体积%甲酸(99%), B = 乙腈; 梯度: 5%-95%, 7 分钟)得到 N-(4-(5-(6-甲基-2-(3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (71.1 mg, 产率 20.4%)。

¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 7.93 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.83-3.60 (m, 5H), 3.46-3.33 (m, 3H), 2.92 (t, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (dd, 1H), 2.13 (dd, 1H), 1.56 (s, 4H), 0.30 (s, 4H).

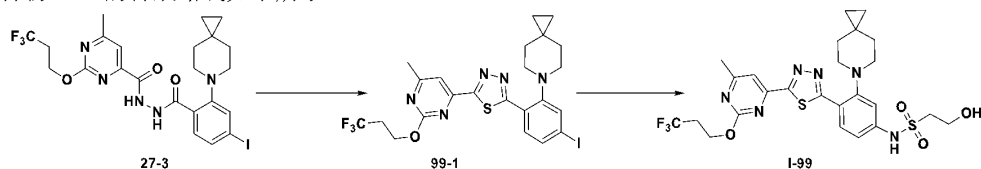
LC-MS, M/Z (ESI): 608.4 [M+H]⁺

实施例 26: 目标化合物 I-99 的制备

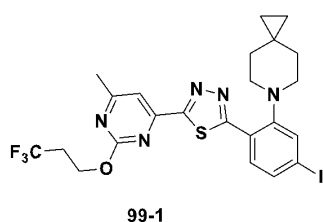
N-(4-(5-(6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 **I-99** 的合成路线如下所示:



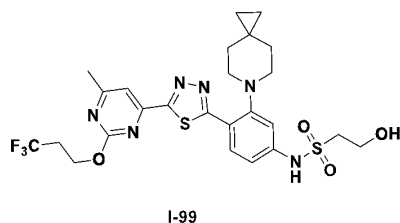
第一步: 2-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-5-(6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噻二唑的合成



将 N'-4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶-4-甲酰胺(0.4 g, 0.663 mmol)加至 5 mL 四氢呋喃中, 再加入五硫化二磷(0.737 g, 3.31 mmol), 加热至 80 °C 反应过夜。反应液浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA(V/V) = 3:1)得到 2-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-5-(6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噻二唑 (200 mg, 产率 50.1%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 602.06[M+H]⁺

第二步: N-(4-(5-(6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



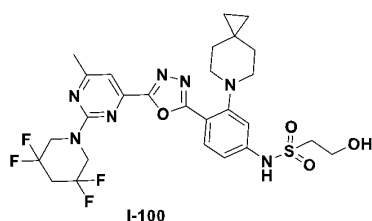
将 2-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-5-(6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噻二唑 (200 mg, 0.33 mmol)加至 5 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 2-羟基乙烷-1-磺酰胺(83 mg, 0.67 mmol), N,N-二甲基甘氨酸(69 mg, 0.67 mmol), 碘化亚铜(63 mg, 0.33 mmol), 碳酸钾 (184 mg, 1.33 mmol), 加热至 130 °C 反应 1 h。LCMS 显示原料反应完, 加入 5 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA(V/V) = 1:1)得到 N-(4-(5-(6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (125 mg, 产率 62.8%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.07-7.10 (dd, 1H), 4.60 (t, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.29 (t, 2H), 2.84-2.87 (m, 6H), 2.52 (s, 3H), 1.59 (s, 4H), 0.36 (s, 4H)。

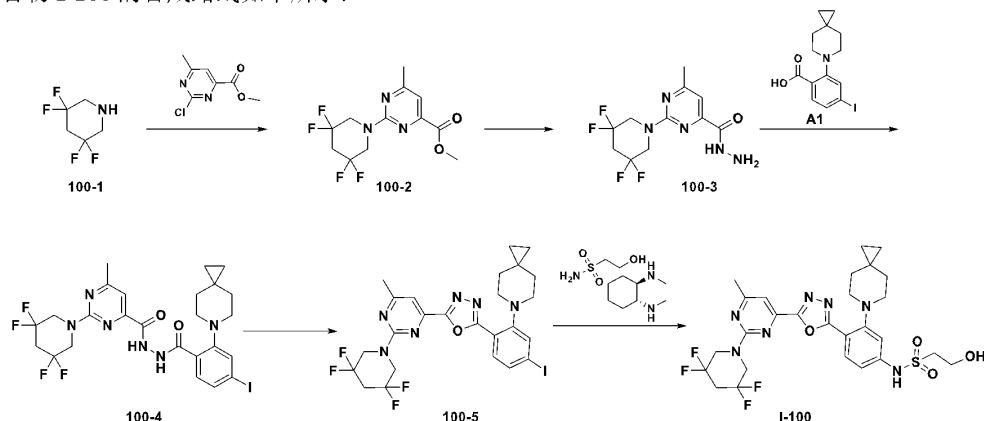
LC-MS, M/Z (ESI): 599.16[M+H]⁺

实施例 27: 目标化合物 **I-100** 的制备

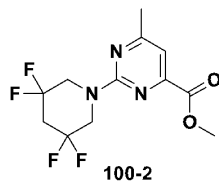
N-(4-(5-(6-甲基-2-(3,3,5,5-四氟吡啶-1-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 **I-100** 的合成路线如下所示:



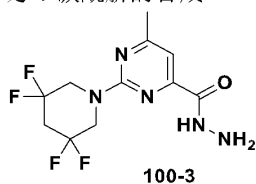
第一步：6-甲基-2-(3,3,5,5-四氟哌啶-1-基)嘧啶-4-甲酸甲酯的合成



将 2-氯-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯(2 g, 10.7 mmol)加至 20 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 3,3,5,5-四氟嘧啶 (2.3 g, 14.6 mmol), 碳酸钾 (7.41 g, 53.6 mmol), 加热至 80 °C 反应 2 h。加入 30 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA(V/V) =5:1)得到 6-甲基-2-(3,3,5,5-四氟嘧啶-1-基)嘧啶-4-甲酸甲酯(200 mg, 产率 7%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 308.2 [M+H]⁺

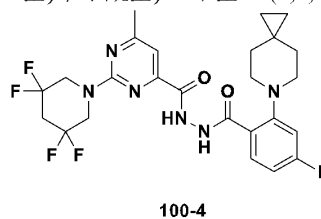
第二步: 6-甲基-2-(3,3,5,5-四氟嘧啶-1-基)嘧啶-4-碳酰肼的合成



将6-甲基-2-(3,3,5,5-四氟哌啶-1-基)嘧啶-4-甲酸甲酯 (200 mg, 0.7 mmol) 加至 5 mL 乙醇中, 再加入 2 mL 80%水合肼, 加热至 60 °C 反应 1 h, 直接浓缩干, 残留物冷冻干燥得到 6-甲基-2-(3,3,5,5-四氟哌啶-1-基)嘧啶-4-碳酰肼 (200 mg, 产率 100%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 308.2 [M+H]⁺

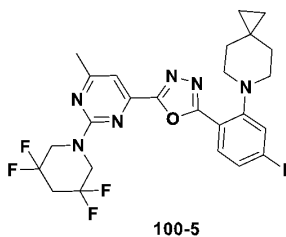
第三步: N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基-2-(3,3,5,5-四氟哌啶-1-基)嘧啶-4-碳酰肼的合成



将 6-甲基-2-(3,3,5,5-四氟哌啶-1-基)嘧啶-4-碳酰肼(200 mg, 0.7 mmol)加至 5 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酸 (250 mg, 0.7 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (326 mg, 2.52 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(500 mg, 1.4 mmol), 加热至 60 °C 反应 1 h, 加入 20 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA(V/V) =3:1)得到类白色固体 N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基-2-(3,3,5,5-四氟哌啶-1-基)嘧啶-4-碳酰肼 (120 mg, 产率 27%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 647.2 [M+H]⁺

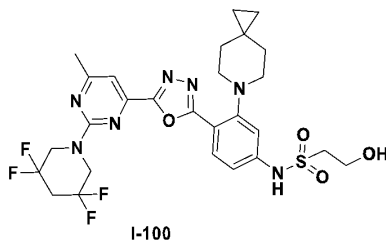
第四步: 2-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-5-(6-甲基-2-(3,3,5,5-四氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑的合成



将 N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基-2-(3,3,5,5-四氟哌啶-1-基)嘧啶-4-碳酰肼 (120 mg, 0.18 mmol)加至 5 mL 二氯甲烷中, 再加入对甲基苯磺酰氯 (0.28 g, 1.5 mmol), 三乙胺 (0.3 g, 2.96 mmol), 室温反应过夜, 加入 5 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA(V/V) =3:1)得到 2-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-5-(6-甲基-2-(3,3,5,5-四氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑 (45 mg, 产率 38%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 629.2 [M+H]⁺

第五步: N-(4-(5-(6-甲基-2-(3,3,5,5-四氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



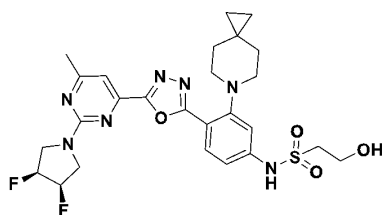
将 2-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-5-(6-甲基-2-(3,3,5,5-四氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑 (15 mg, 0.024 mmol)加入到 0.45 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 2-羟基乙烷-1-磺酰胺(15 mg, 0.12 mmol), 反式环己二甲胺(4.3 mg, 0.03 mmol), 碘化亚铜(9 mg, 0.047 mmol), 磷酸钾 (50 mg, 0.24 mmol), 加热至 120 °C 反应 3 h. 加入 30 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用反相柱分离纯化(0.1%甲酸)得到 N-(4-(5-(6-甲基-2-(3,3,5,5-四氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (1 mg, 产率 6.7%)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 4.42 (s, 4H), 3.76 (t, 2H), 2.95-2.92(m, 4H), 2.48(s, 3H), 1.99 (dt, 4H), 1.53 (s, 4H), 0.30 (s, 4H).

LC-MS, M/Z (ESI): 626.1 [M+H]⁺

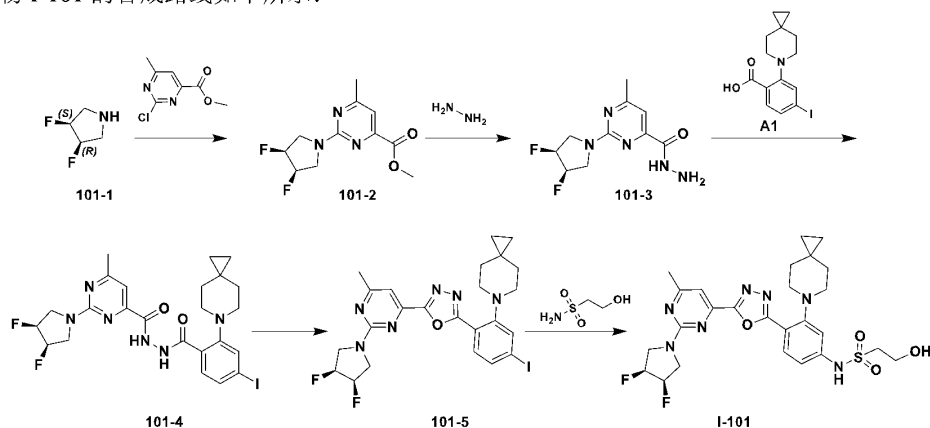
实施例 28: 目标化合物 I-101 的制备

N-(4-(5-(2-((3S,4R)-3,4-二氟吡咯烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺

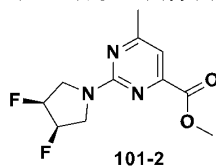


I-101

目标化合物 **I-101** 的合成路线如下所示:



第一步: 2-((3S,4R)-3,4-二氟吡咯烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯的合成

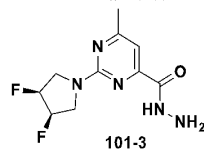


101-2

将 2-氯-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯(2 g, 10.7 mmol)加至 20 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入(3S,4R)-3,4-二氟吡咯烷 (2.28 g, 21.4 mmol), 碳酸钾 (7.41 g, 53.6 mmol), 加热至 80 °C 反应 2 h。加入 30 mL 水稀释, 用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA(V/V)=5:1)得到 2-((3S,4R)-3,4-二氟吡咯烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯 (1.8 g, 产率 66%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 258.2 [M+H]⁺

第二步: 2-((3S,4R)-3,4-二氟吡咯烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼的合成

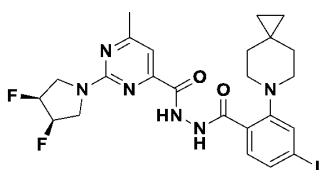


101-3

将 2-((3S,4R)-3,4-二氟吡咯烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯 (1.8 g, 7.0 mmol)加至 20 mL 乙醇中, 再加入 4 mL 80%水合肼, 加热至 60 °C 反应 1 h。直接浓缩干, 残留物冷冻干燥得到 2-((3S,4R)-3,4-二氟吡咯烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼粗品 (1.8 g, 产率 100%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 258.2[M+H]⁺

第三步: 2-((3S,4R)-3,4-二氟吡咯烷-1-基)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼的合成

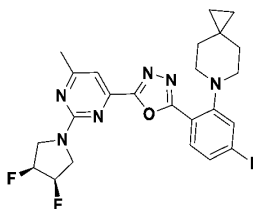


101-4

将 2-((3S,4R)-3,4-二氟吡咯烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼(1.7 g, 6.0 mmol)加至 15 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酸 (1.5 g, 4.2 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (3.26 g, 25.2 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(4.79 g, 12.6 mmol), 加热至 60 °C 反应 1 h。加入 20 mL 水稀释, 用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA(V/V)=3:1)得到 2-((3S,4R)-3,4-二氟吡咯烷-1-基)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼 (1.2 g, 产率 55%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 597.2 [M+H]⁺

第四步: 2-((3S,4R)-3,4-二氟吡咯烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑的合成

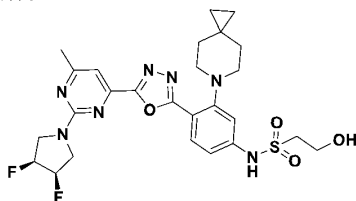


101-5

将 2-((3S,4R)-3,4-二氟吡咯烷-1-基)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼 (0.3 g, 0.5 mmol)加至 5 mL 二氯甲烷中, 再加入对甲基苯磺酰氯 (0.28 g, 1.5 mmol), 三乙胺 (0.3 g, 2.96 mmol), 室温反应过夜。加入 5 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA(V/V)=3:1)得到 2-((3S,4R)-3,4-二氟吡咯烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑 (110 mg, 产率 38%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 579.2 [M+H]⁺

第五步: N-(4-(5-(2-((3S,4R)-3,4-二氟吡咯烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



I-101

将 2-((3S,4R)-3,4-二氟吡咯烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑(0.11 g, 0.18 mmol)加至 5 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 2-羟基乙烷-1-磺酰胺(47 mg, 0.37 mmol), N,N-二甲基甘氨酸 (38 mg, 0.37 mmol), 碘化亚铜(35 mg, 0.18 mmol), 碳酸钾 (103 mg, 0.75 mmol), 加热至 130 °C 反应 1 h。加入 5 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA(V/V)=1:1)得到 N-(4-(5-(2-((3S,4R)-3,4-二氟吡咯烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (50 mg, 产率 43%)。

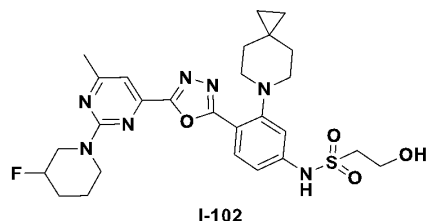
¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ10.17 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.96-6.94(dd, 1H), 5.53-5.37 (m, 2H), 4.01-3.73 (m, 7H), 3.49-3.33 (m, 2H), 2.91-2.90 (m, 4H), 2.49-2.43 (m, 3H), 1.58 (s, 4H), 0.30 (s, 4H)

LC-MS, M/Z (ESI): 576.2 [M+H]⁺

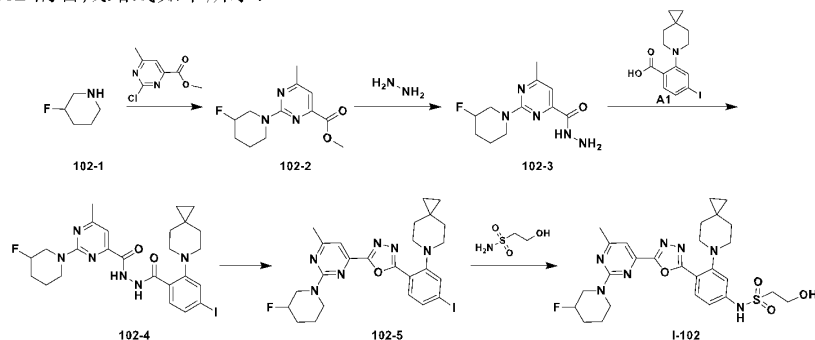
实施例 29: 目标化合物 I-102 的制备

N-(4-(5-(2-(3-氟吡啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟

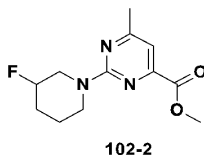
基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 **I-102** 的合成路线如下所示:



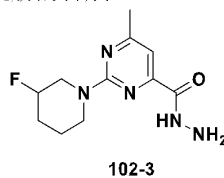
第一步: 2-(3-氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯的合成



将 2-氯-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯(2 g, 10.7 mmol)加至 20 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 3-氟哌啶(2.0 g, 19.4 mmol), 碳酸钾 (7.41 g, 53.6 mmol), 加热至 80 °C 反应 2 h。加入 30 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA(V/V)=5:1)得到 2-(3-氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯(1.8 g, 产率 70%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 254.2 [M+H]⁺

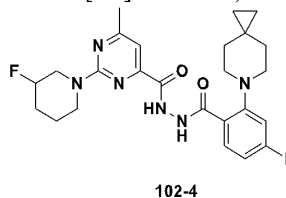
第二步: 2-(3-氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼的合成



将 2-(3-氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯(180 mg, 0.7 mmol)加至 5 mL 乙醇中, 再加入 2 mL 80%水合肼, 加热至 60°C 反应 1 h。直接浓缩干, 残留物冷冻干燥得到 2-(3-氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼(180 mg, 产率 100%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 254.2 [M+H]⁺

第三步: 2-(3-氟哌啶-1-基)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼的合成

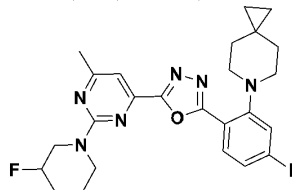


将 2-(3-氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼(170 mg, 0.6 mmol)加至 2 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酸 (150 mg, 0.42 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (326 mg, 2.52 mmol),

2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(479 mg, 1.26 mmol), 加热至 60 °C 反应 1 h。加入 20 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA(V/V)=3:1)得到 2-(3-氟哌啶-1-基)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼(120 mg, 产率 50%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 593.2 [M+H]⁺

第四步: 2-(2-(3-氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑的合成

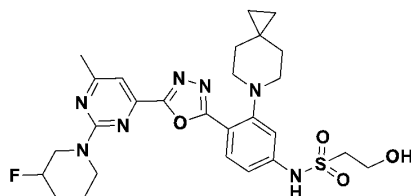


102-5

将 2-(3-氟哌啶-1-基)-N'-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酰基)-6-甲基嘧啶-4-碳酰肼(0.12 g, 0.22 mmol)加至 5 mL 二氯甲烷中, 再加入对甲基苯磺酰氯 (0.28 g, 1.5 mmol), 三乙胺 (0.3 g, 2.96 mmol), 室温反应过夜。加入 5 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA(V/V)=3:1)得到 2-(2-(3-氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑(110 mg, 产率 80%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 575.2 [M+H]⁺

第五步: N-(4-(5-(2-(3-氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺环[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



I-102

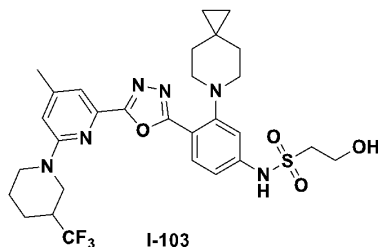
将 2-(2-(3-氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑(0.11 g, 0.17 mmol)加至 5 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 2-羟基乙烷-1-磺酰胺(47 mg, 0.37 mmol), N,N-二甲基甘氨酸 (38 mg, 0.37 mmol), 碘化亚铜(35 mg, 0.18 mmol), 碳酸钾 (103 mg, 0.75 mmol), 加热至 130 °C 反应 1 h。加入 5 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA(V/V)=1:1)得到 N-(4-(5-(2-(3-氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺环[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (50 mg, 产率 40%)。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ10.17 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.96-6.94(dd, 1H), 5.87 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.78-3.75 (m, 4H), 3.38-3.36 (m, 2H), 2.93-2.91 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.95-1.88 (m, 4H), 1.78-1.53 (m, 5H), 0.30 (s, 4H)。

LC-MS, M/Z (ESI): 572.2 [M+H]⁺

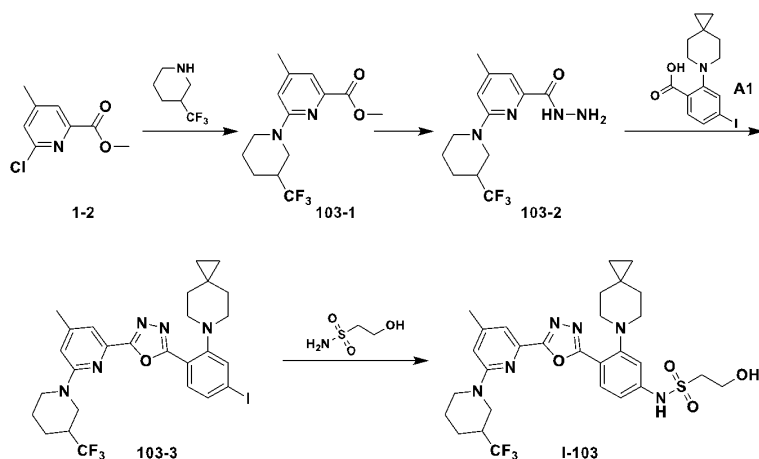
实施例 30: 目标化合物 I-103 的制备

N-(4-(5-(4-甲基-6-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺

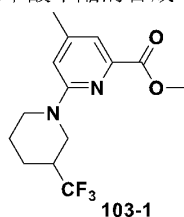


I-103

目标化合物 I-103 的合成路线如下所示:



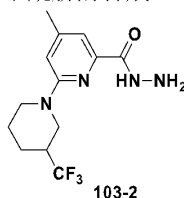
第一步：4-甲基-6-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酸酯的合成



向 6-氯-4-甲基吡啶甲酸甲酯(1 g, 5.4 mmol)的 1,4-二氧六环(10 mL)溶液中加入 3-(三氟甲基)哌啶 (1.65 g, 10.8 mmol), 碳酸铯(8.8 g, 27 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(637 mg, 1.1 mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(288 mg, 0.5 mmol), 然后在 90 ℃ 条件下反应 18 h。将反应液倒入水(50 mL), 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 有机相用饱和食盐水(20 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经柱层析(石油醚/乙酸乙酯 (V/V)=1/0-1/1)纯化得到 4-甲基-6-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酸甲酯(130 mg, 产率 8%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 303.3 [M+H]⁺

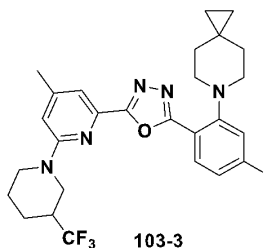
第二步：4-甲基-6-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酰胺的合成



向 4-甲基-6-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酸甲酯(130 mg, 0.4 mmol)的甲醇(1.3 mL)溶液中缓慢滴入 80%水合肼(1.3 mL), 然后在 60 ℃ 条件下搅拌 3 h。将反应液倒入水(30 mL)中, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。有机相用饱和食盐水(10 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到 4-甲基-6-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酰胺 (0.1 g, 产率 76.9%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 303.3 [M+H]⁺

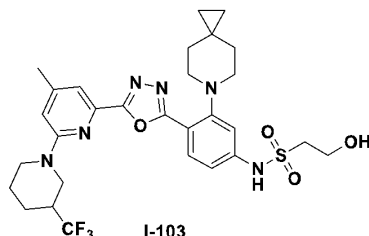
第三步：2-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-5-(4-甲基-6-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑的合成



向 4-甲基-6-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酰胺(0.1 g, 0.3 mmol)和 4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酸(0.11 g, 0.3 mmol)中缓慢滴入三氯氧磷(1 mL), 然后在 110 ℃ 条件下搅拌 18 h。将反应液缓慢滴入冰水(50 mL)中, 用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经柱层析(石油醚/乙酸乙酯(V/V) = 1/0-1/1)纯化得到 2-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-5-(4-甲基-6-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑 (100 mg, 产率 48.5%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 624.3[M+H]⁺

第四步: N-(4-(5-(4-甲基-6-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



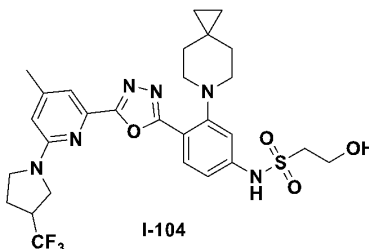
向 2-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-5-(4-甲基-6-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑 (100 mg, 0.16 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL)溶液中加入 2-羟基乙磺酰胺 (40 mg, 0.32 mmol), N,N-二甲基甘氨酸(3 mg, 0.032 mmol), 碘化亚铜(3 mg, 0.016 mmol)和碳酸钾(66 mg, 0.48 mmol), 置换三次氮气, 然后在 120 ℃ 条件下搅拌 2 h。将反应液倒入水(30 mL)中, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。有机相用饱和食盐水(10 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过反相制备(柱子: Phenomenex Synergi C18 100*25mm* 4um; 溶剂: A = 水+0.1 体积%甲酸(99%), B = 乙腈; 梯度: 5%-95%, 7 分钟)得到 N-(4-(5-(4-甲基-6-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺(18.3 mg, 产率 15%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.76 (t, 2H), 3.69–3.50 (m, 3H), 3.46–3.36 (m, 5H), 2.91 (t, 4H), 2.39–2.25 (m, 4H), 2.13 (dd, 1H), 1.53 (s, 4H), 0.28 (s, 4H)。

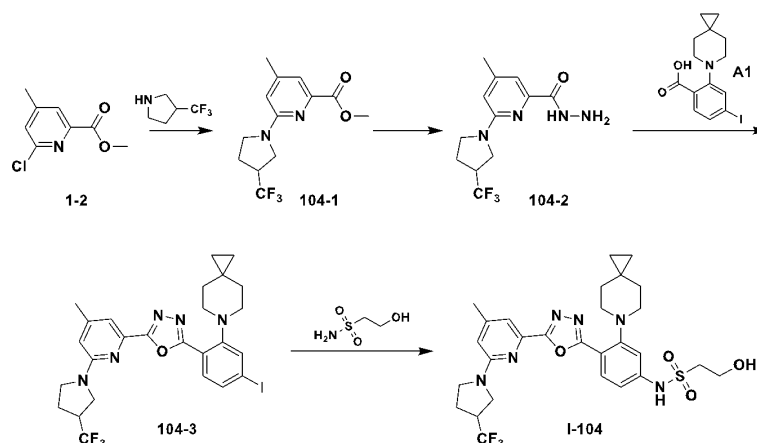
LC-MS, M/Z (ESI): 621.4[M+H]⁺

实施例 31: 目标化合物 I-104 的制备

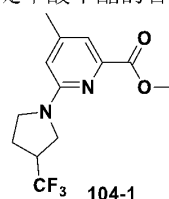
N-(4-(5-(4-甲基-6-(3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 I-104 的合成路线如下所示:



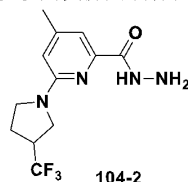
第一步：4-甲基-6-(3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)吡啶甲酸甲酯的合成



向 6-氯-4-甲基吡啶甲酸甲酯(1 g, 5.4 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL)溶液中加入 3-(三氟甲基)吡咯烷 (1.5 g, 10.8 mmol)和碳酸钾(3.7 g, 27 mmol), 然后在微波条件下 110 °C 反应 2 h。将反应液倒入水(100 mL)中, 用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析(石油醚/乙酸乙酯 (V/V) = 1/0-1/1)纯化得到 4-甲基-6-(3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)吡啶甲酸甲酯 (0.2 g, 产率 12.9%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 289.3 [M+H]⁺

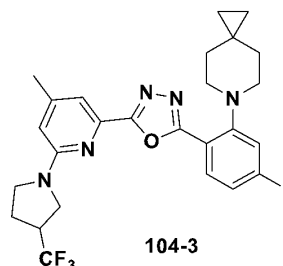
第二步：4-甲基-6-(3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)吡啶甲酰肼的合成



向 4-甲基-6-(3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)吡啶甲酸甲酯(0.2 g, 0.7 mmol)的甲醇(2 mL)溶液中缓慢滴入 80% 水合肼(2 mL), 然后在 60 °C 条件下搅拌 3 h。将反应液倒入水(30 mL)中, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。有机相用饱和食盐水(10 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到 4-甲基-6-(3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)吡啶甲酰肼 (0.2 g, 产率 100%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 289.3 [M+H]⁺

第三步：2-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-5-(4-甲基-6-(3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑的合成

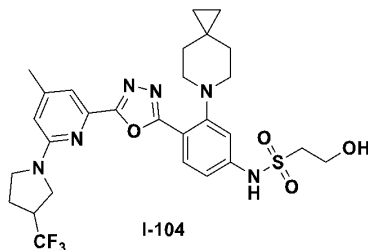


向 4-甲基-6-(3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)吡啶甲酰肼(0.2 g, 0.7 mmol)和 4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)

苯甲酸 (0.25 g, 0.7 mmol) 中缓慢滴入三氯氧磷 (2 mL), 然后在 110 °C 条件下搅拌 18 h。将反应液缓慢滴入冰水 (50 mL) 中, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 (V/V) = 1/0-1/1) 纯化得到 2-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-5-(4-甲基-6-(3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑 (220 mg, 产率 52%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 610.3[M+H]⁺

第四步: N-(4-(5-(4-甲基-6-(3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



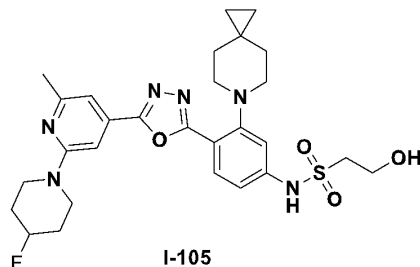
向 2-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-5-(4-甲基-6-(3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑 (220 mg, 0.36 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2.2 mL) 溶液中加入 2-羟基乙磺酰胺 (90 mg, 0.72 mmol), N,N-二甲基甘氨酸 (7 mg, 0.072 mmol), 碘化亚铜 (7 mg, 0.036 mmol) 和碳酸钾 (149 mg, 1.08 mmol), 置换三次氮气, 然后在 120 °C 条件下搅拌 2 h。将反应液倒入水 (30 mL) 中, 用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (10 mL×2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过反相制备 (柱子: Phenomenex Synergi C18 100*25mm* 4μm; 溶剂: A = 水+0.1 体积%甲酸 (99%), B = 乙腈; 梯度: 5%-95%, 7 分钟) 得到 N-(4-(5-(4-甲基-6-(3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (95.1 mg, 产率 39%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 3.76 (t, 2H), 3.37 (d, 2H), 2.99-2.95 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.00 (s, 1H), 1.81 (d, 1H), 1.57 (dd, 2H), 1.49 (s, 4H), 0.29 (s, 4H)。

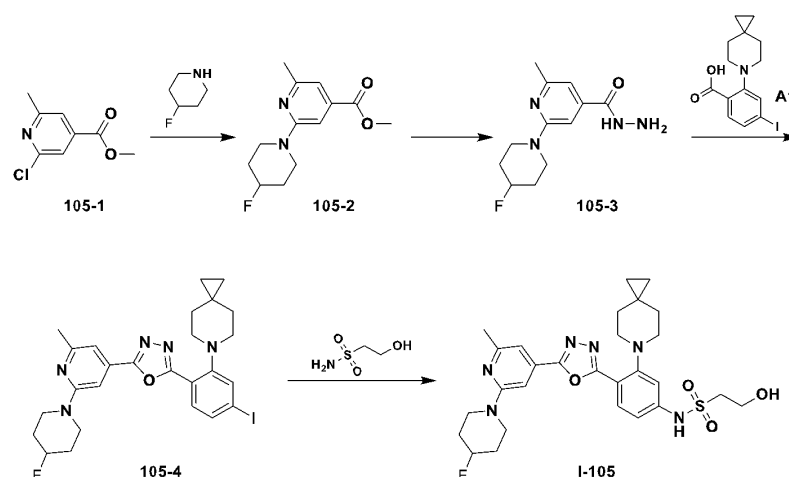
LC-MS, M/Z (ESI): 607.4[M+H]⁺

实施例 32: 目标化合物 I-105 的制备

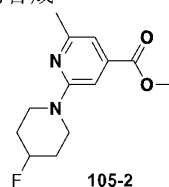
N-(4-(5-(2-(4-氟哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-磺酰胺



目标化合物 I-105 的合成路线如下所示:



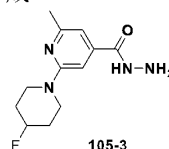
第一步：2-(4-氟哌啶-1-基)-6-甲基异烟酸甲酯的合成



向 2-氯-6-甲基异烟酸甲酯(1 g, 5.4 mmol)的二甲亚砜(10 mL)溶液中加入 4-氟哌啶 (1.1 g, 10.8 mmol) 和碳酸钾(2.2 g, 16.2 mmol), 然后在 140 °C 微波条件下搅拌 2 h。将反应液倒入水(10 mL)中, 用乙酸乙酯 (50 mL×3)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL×3)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析(石油醚/乙酸乙酯(V/V)= 1/0-1/3)纯化得到 2-(4-氟哌啶-1-基)-6-甲基异烟酸甲酯(100 mg, 产率 7.4%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 253.4[M+H]⁺

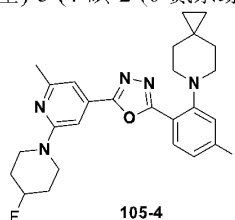
第二步：2-(4-氟哌啶-1-基)-6-甲基异烟酰肼的合成



向 2-(4-氟哌啶-1-基)-6-甲基异烟酸甲酯(100 mg, 0.4 mmol)的甲醇(0.5 mL)溶液中缓慢滴入 80%水合肼 (0.5 mL), 然后在 60 °C 条件下搅拌 1 h。将反应液缓慢滴入水(50 mL), 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到 2-(4-氟哌啶-1-基)-6-甲基异烟酰肼(80 mg, 产率 80%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 253.2[M+H]⁺

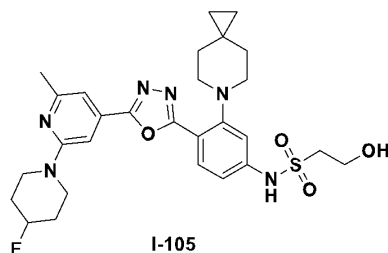
第三步：2-(2-(4-氟哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑的合成



向 2-(4-氟哌啶-1-基)-6-甲基异烟酰肼(80 mg, 0.3 mmol)和 4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯甲酸 (143 mg, 0.4 mmol)中缓慢滴入三氯氧磷(0.8 mL), 然后在 110 °C 条件下搅拌 18 h。将反应液缓慢滴入冰水(50 mL)中, 用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经柱层析(石油醚/乙酸乙酯(V/V)= 1/0-1/1)纯化得到 2-(2-(4-氟哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑 (100 mg, 产率 55%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 574.3[M+H]⁺

第四步: N-(4-(5-(2-(4-氟哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-磺酰胺的合成



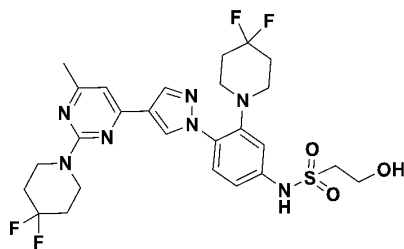
2-(2-(4-氟哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑(80 mg, 0.14 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL)溶液中加入 2-羟基乙磺酰胺 (35 mg, 0.28 mmol), N,N-二甲基甘氨酸(3 mg, 0.028 mmol), 碘化亚铜(3 mg, 0.014 mmol)和碳酸钾(58 mg, 0.42 mmol), 置换三次氮气, 然后在 120 °C 条件下搅拌 2 h。将反应液倒入水(30 mL)中, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。有机相用饱和食盐水(10 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过反相制备(柱子: Phenomenex Synergi C18 100*25mm* 4um; 溶剂: A = 水+0.1 体积%甲酸(99%), B = 乙腈; 梯度: 5%-95%, 7 分钟)得到 N-(4-(5-(2-(4-氟哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-磺酰胺(14.8 mg, 产率 18.6%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 5.04–4.93 (m, 1H), 4.86 (dd, 1H), 3.92–3.71 (m, 4H), 3.65–3.52 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.03–2.84 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.03–1.87 (m, 2H), 1.80–1.67 (m, 2H), 1.48 (s, 4H), 0.31 (s, 4H).

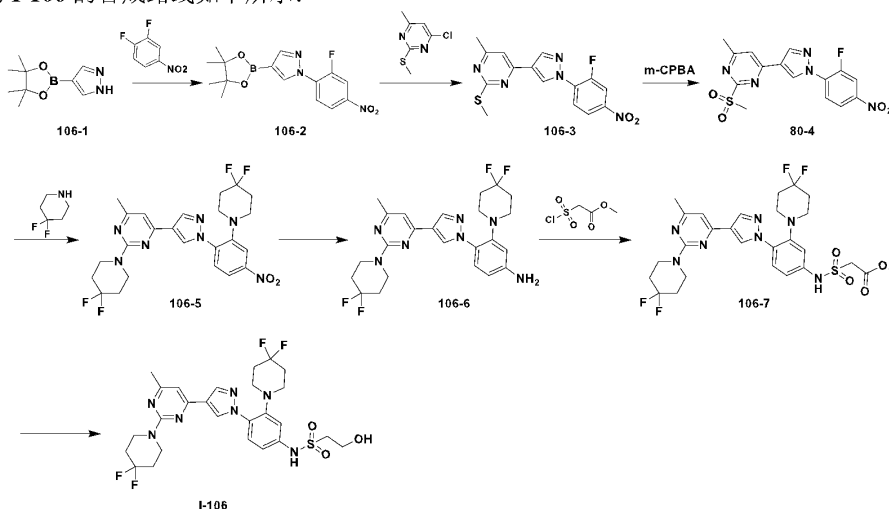
LC-MS, M/Z (ESI): 571.3[M+H]⁺

实施例 33: 目标化合物 I-106 的制备

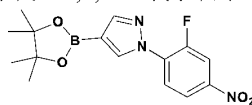
N-(3-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 I-106 的合成路线如下所示:



第一步: 1-(2-氟-4-硝基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑的合成

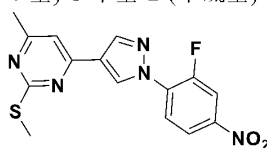


106-2

将 1,2-二氟-4-硝基苯(5 g, 31.4 mmol), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (6.7 g, 34.5 mmol), 碳酸铯 (12.3 g, 37.7 mmol) 加到 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中, 60 °C 下搅拌 2 h。加入 500 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (150 mL×2) 萃取, 水 (100 mL×5) 洗涤, 有机相浓缩得到 1-(2-氟-4-硝基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(8 g, 产率 76%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 334.2 [M+H]⁺

第二步: 4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶的合成

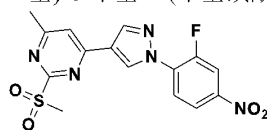


106-3

将 1-(2-氟-4-硝基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(5 g, 15 mmol), 4-氯-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶(2 g, 11.5 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II) (1.7 g, 2.3 mmol), 碳酸钾 (2.8 g, 20.7 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 和水 (15 mL) 中, 100 °C 下反应 2 h, 用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 水 (100 mL×5) 洗涤, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=1:1)得到 4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶 (3.5 g, 产率 60%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 346.2 [M+H]⁺

第三步: 4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基-2-(甲基磺酰基)嘧啶的合成

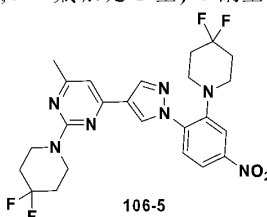


80-4

将 4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶 (3.5 g, 10 mmol), 间氯过氧苯甲酸 (10.5 g, 60 mmol) 溶解到二氯甲烷 (70 mL) 中, 室温下搅拌 2 h。然后加入 50 mL 水稀释, 用二氯甲烷 (30 mL×2) 萃取, 然后再用饱和的亚硫酸钠溶液 (100 mL) 和饱和的碳酸氢钠溶液 (100 mL) 洗两次, 有机相浓缩干得到 4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基-2-(甲基磺酰基)嘧啶 (3.2 g, 产率 85%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 378.2 [M+H]⁺

第四步: 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(1-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基嘧啶的合成

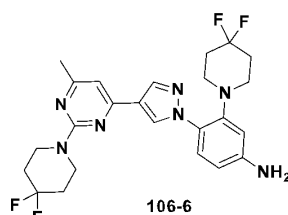


106-5

将 4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基-2-(甲基磺酰基)嘧啶(3.2 g, 8.5 mmol), 碳酸钾 (13 g, 94.5 mmol), 4,4-二氟哌啶 (10.5 g, 85 mmol) 加到二甲亚砜 (60 mL) 中, 140 °C 下搅拌 8 h, 加入 500 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 水 (100 mL×5) 洗涤, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=1:2)得到 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(1-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基嘧啶(300 mg, 产率 8%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 520.2 [M+H]⁺

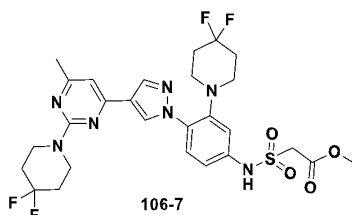
第五步: 3-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)苯胺的合成



将 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(1-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基嘧啶 (300 mg, 0.58 mmol), 铁粉 (100 mg, 1.8 mmol), 氯化铵 (310 mg, 5.8 mmol) 加入到 3 mL 乙醇和 1 mL 水中, 加热至 80 °C 反应 2 h。加入 20 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(乙酸乙酯: 甲醇(V/V) =10:1)得到 3-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)苯胺 (250 mg, 产率 85%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 490.2 [M+H]⁺

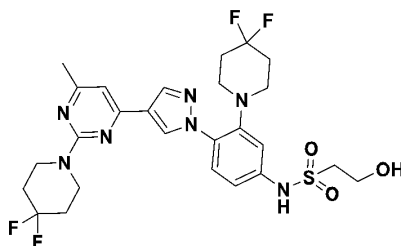
第六步: 2-(N-(3-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)氨磺酰基)乙酸甲酯的合成



将 3-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)苯胺 (250 mg, 0.5 mmol), 磷酸钾 (318 mg, 1.5 mmol) 和 2-(氯磺酰基)乙酸甲酯 (104 mg, 0.6 mmol) 加入到 2 mL 乙腈中, 室温下反应 1 h。加入 10 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(乙酸乙酯: 甲醇=10:1)得到 2-(N-(3-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)氨磺酰基)乙酸甲酯 (120 mg, 产率 45%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 626.2 [M+H]⁺

第七步: N-(3-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



将 2-(N-(3-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)氨磺酰基)乙酸甲酯 (25.0 mg, 40.0 μmol) 溶解在四氢呋喃 (5 mL) 中, 在氮气保护下 0 °C 滴加硼氢化锂 (2M, 24.0 μL), 0 °C 下反应 2 h。反应完成后, 将反应液用饱和氯化铵溶液 (25 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 然后通过反相高效液相色谱法进行分离, 分离方法为 (柱子: Phenomenex luna C18 150*25mm*5μm; 溶剂: A = 水+0.05%体积三氟乙酸 (99.0%), B = 乙腈; 梯度: 38%-68%, 9 分钟), 然后冻干得到 N-(3-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (14 mg, 67%)。

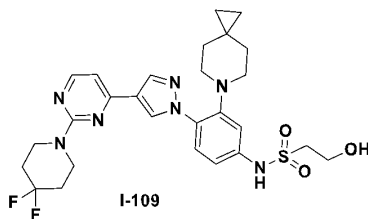
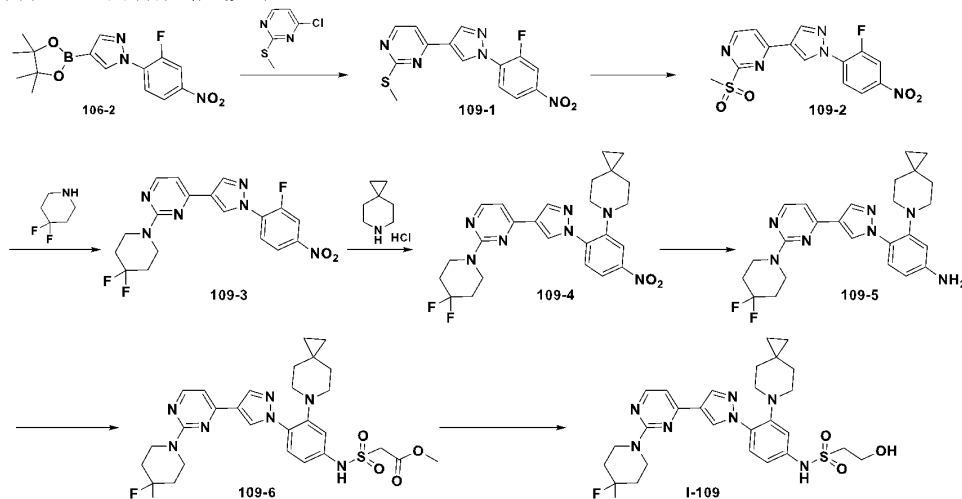
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.93 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 6.98-7.05 (m, 3H), 3.93-3.95 (m, 4H), 3.76 (t, 2H), 2.73-2.77 (m, 4H), 2.66 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.93-1.97 (m, 8H).

LC-MS, M/Z (ESI): 598.2 [M+H]⁺

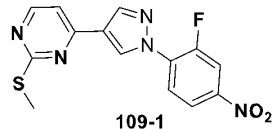
实施例 34: 目标化合物 I-109 的制备

N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-

磺酰胺

目标化合物 **I-109** 的合成路线如下:

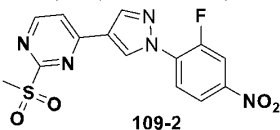
第一步: 4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-(甲硫基)嘧啶的合成



向 1-(2-氟-4-硝基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(20.4 g, 61.24 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 溶液中加入 4-氯-2-(甲硫基)嘧啶(7.45 g, 46.38 mmol), 1,1'-双(二苯膦基)二茂铁二氯化钨(II)二氯甲烷复合物(4.25 g, 5.15 mmol)和水(10 mL), 氮气置换三次, 并在氮气保护下, 100 °C 反应 8 h。反应完毕后, 用水(100 mL)稀释, 用乙酸乙酯(100 mL)萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水(100 mL)洗涤 5 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产品。粗产品通过柱层析(PE/EA(V/V)=3/1)得到 4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-(甲硫基)嘧啶(15.20 g, 收率 89%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 332.1 [M+H]⁺

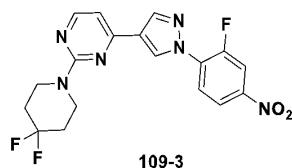
第二步: 4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-(甲磺酰基)嘧啶的合成



将 4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-(甲硫基)嘧啶(2.00 g, 6.0 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL), 向其中缓慢加入间氯过氧苯甲酸(2.60 g, 15.09 mmol), 室温下搅拌 1 h。反应完毕后, 用水(20 mL)稀释, 用二氯甲烷(20 mL)萃取三次, 合并有机相, 用饱和亚硫酸钠溶液(30 mL)洗涤, 饱和碳酸氢钠溶液(30 mL)洗涤, 饱和食盐水(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产品。粗产品通过柱层析(PE/EA(V/V)=1/1)得到 4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-(甲磺酰基)嘧啶(1.85 g, 收率 84%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 364.1 [M+H]⁺

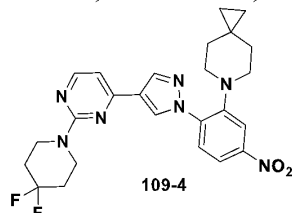
第三步: 2-(4,4-二氟吡啶-1-基)-4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶的合成



将 4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶(1.80 g, 4.95 mmol), 碳酸钾(2.05 g, 14.86 mmol)溶于 DMSO(20 mL), 向其中缓慢加入 4,4-二氟哌啶(900 mg, 7.43 mmol), 50 °C 下搅拌 18 h。反应完毕后, 用水(20 mL)稀释, 用二氯甲烷(20 mL)萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水(30 mL)洗涤 5 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产品。粗产品通过柱层析(PE/EA(V/V)=3/1), 得到 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶(1.90 g, 收率 95%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 405.1 [M+H]⁺

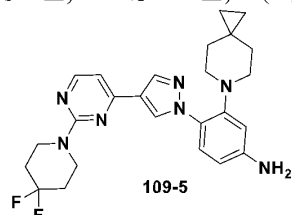
第司步: 6-(2-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷的合成



将 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶(1.50 g, 3.7 mmol), 碳酸钾(1.54 g, 11.1 mmol)溶于 DMSO(15 mL), 向其中缓慢加入 6-氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐(822 mg, 5.56 mmol), 140 °C 下搅拌 8 h。反应完毕后, 用水(20 mL)稀释, 用二氯甲烷(20 mL)萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水(30 mL)洗涤 5 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产品。粗产品通过柱层析(PE/EA(V/V)=3/1), 得到 6-(2-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷(1.21 g, 收率 66%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 496.1 [M+H]⁺

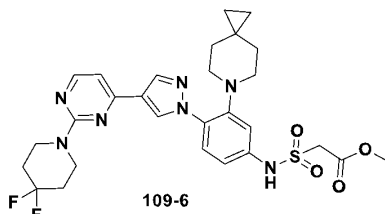
第五步: 4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺的合成



将 6-(2-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷(1.20 g, 2.42 mmol)溶于乙酸(10 mL)中, 向其中加入锌粉(475 mg, 7.26 mmol), 50 °C 搅拌 1 h。反应完毕后, 用水(30 mL)稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 为 7 左右, 用二氯甲烷(20 mL)萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产品。粗产品通过柱层析(PE/EA(V/V)=2/1), 得到 4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺(650 mg, 收率 58%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 466.1 [M+H]⁺

第六步: 2-(N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨磺酰基)乙酸甲酯的合成

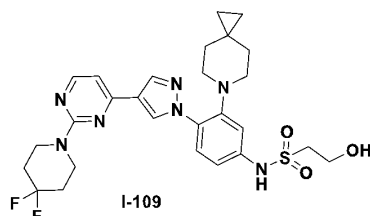


将 4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺(600 mg, 1.29 mmol)溶于乙腈(10 mL)中, 向其中加入磷酸钾(621 mg, 3.87 mmol)和 2-(氯磺酰基)乙酸甲酯(334 mg, 1.93 mmol), 室温下搅拌 1 h。反应完毕后, 用水(10 mL)稀释, 用二氯甲烷(10 mL)萃取三次, 合并有机相, 用

饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产品。粗产品通过柱层析 (DCM/MeOH(V/V)=10/1), 得到 2-(N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨磺酰基)乙酸甲酯 (420 mg, 收率 54%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 602.1 [M+H]⁺

第八步: N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



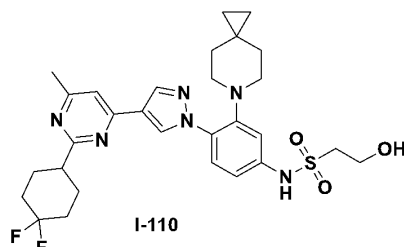
将 2-(N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨磺酰基)乙酸甲酯 (500 mg, 831 μmol) 溶解在四氢呋喃 (10 mL) 中, 在氮气保护 0 °C 下滴加硼氢化锂 (2M, 498 μL), 25 °C 下反应 1 h。反应完成后, 将反应液用饱和氯化铵溶液 (25 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 然后通过反相高效液相色谱法进行分离, 分离方法为 (柱子: Phenomenex luna C18 150*25mm*5μm; 溶剂: A = 水+0.05% 体积三氟乙酸 (99.0%), B = 乙腈; 梯度: 40%-70%, 15 分钟), 然后冻干得到 N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (129 mg, 产率 27.1%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.89 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.06-7.08 (m, 2H), 6.97-6.99 (m, 1H), 3.96-3.99 (m, 4H), 3.77 (t, 2H), 3.30 (t, 2H), 2.69-2.71 (m, 4H), 1.98-2.07 (m, 4H), 1.30-1.40 (m, 4H), 0.26 (s, 4H).

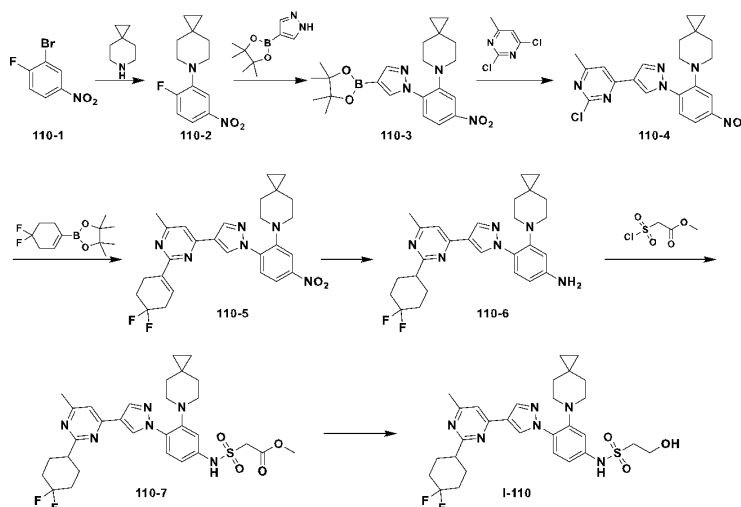
LC-MS, M/Z (ESI): 574.4 [M+H]⁺

实施例 35: 目标化合物 I-110 的制备

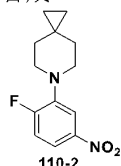
N-(4-(4-(2-(4,4-二氟环己基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 I-110 的合成路线如下所示:



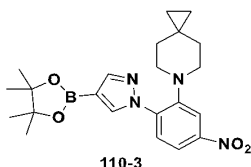
第一步：6-(2-氟-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷的合成



向 2-溴-1-氟-4-硝基苯(5 g, 22.7 mmol)和 6-氮杂螺[2.5]辛烷 (5 g, 45.4 mmol)的 1,4-二氧六环(50 mL)溶液中加入甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(1.9 g, 2.3 mmol), 2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(2.1 g, 4.5 mmol)和碳酸铯(22.2 g, 68.1 mmol), 氮气置换三次, 并在氮气保护下 110 °C 条件下搅拌 18 h。向反应液中加入水(200 mL), 用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。有机相用饱和食盐水(100 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析(石油醚/乙酸乙酯(V/V) = 1/0-1/1)纯化得到 6-(2-氟-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (4.5 g, 产率 79.1%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 251.3[M+H]⁺

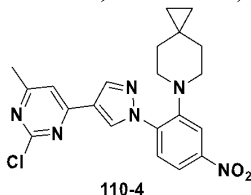
第二步：6-(5-硝基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷的合成



向 6-(2-氟-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷(4.5 g, 18 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(45 mL)溶液中加入 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (4.2 g, 21.6 mmol)和碳酸钾(7.5 g, 54 mmol), 然后在 50 °C 条件下搅拌 24 h。将反应液倒入水(200 mL)中, 用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。有机相用饱和食盐水(50 mL×3)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析(石油醚/乙酸乙酯(V/V) = 1/0-1/1)纯化得到 6-(5-硝基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (2.2 g, 产率 28.8%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 425.1[M+H]⁺

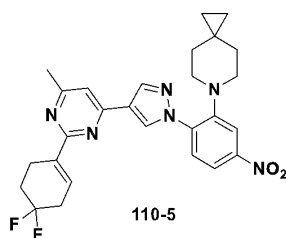
第三步：6-(2-(4-(2-氯-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷的合成



向 6-(5-硝基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (2 g, 4.7 mmol) 和 2,4-二氯-6-甲基嘧啶 (766 mg, 4.7 mmol) 的甲苯 (20 mL) 和水 (4 mL) 溶液中加入四(三苯基膦)钯 (578 mg, 0.47 mmol) 和氟化钾 (819 mg, 14.1 mmol), 在 80 °C 条件下搅拌 18 h。将反应液倒入水 (100 mL) 中, 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (50 mL×2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 (V/V)= 1/0-1/1) 纯化得到 6-(2-(4-(2-氯-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (650 mg, 产率 43.3%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 425.2[M+H]⁺

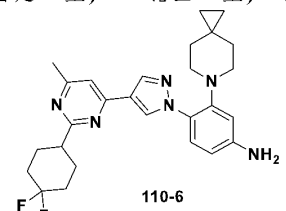
第四步: 6-(2-(4-(2-(4,4-二氟环己基-1-烯-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷的合成



向 6-(2-(4-(2-氯-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (0.6 g, 1.4 mmol) 和 2-(4,4-二氟环己基-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼环戊烷 (1.0 mg, 4.2 mmol) 的 1,4-二氧六环 (6 mL) 和水 (2 mL) 溶液中加入 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (102 mg, 0.14 mmol) 和碳酸钾 (774 mg, 5.6 mmol), 氮气置换三次, 并在氮气保护下 100 °C 搅拌 18 h。将反应液倒入水 (50 mL) 中, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 (V/V)= 1/0-1/1) 纯化得到 6-(2-(4-(2-(4,4-二氟环己基-1-烯-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (100 mg, 产率 16.8%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 507.2[M+H]⁺

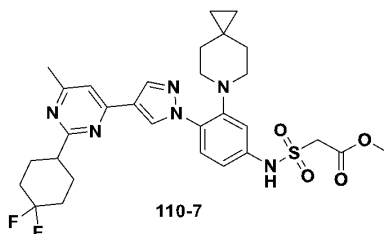
第五步: 4-(4-(2-(4,4-二氟环己基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺的合成



向 6-(2-(4-(2-(4,4-二氟环己基-1-烯-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (0.1 g, 0.2 mmol) 的甲醇 (5 mL) 溶液中加入湿钯/碳 (10%, 0.1 g), 并置换 3 次氢气, 然后在氢气 (15 psi) 条件下室温反应 18 h。将反应液过滤, 滤液浓缩得到 4-(4-(2-(4,4-二氟环己基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺 (80 mg, 产率 84.7%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 479.4[M+H]⁺

第六步: 2-(N-(4-(4-(2-(4,4-二氟环己基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氮磺酰基)乙酸甲酯的合成

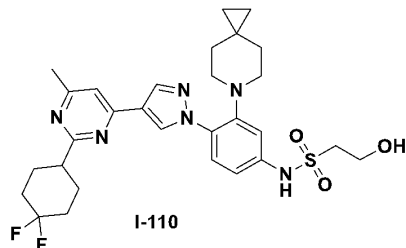


向 4-(4-(2-(4,4-二氟环己基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺 (80 mg, 0.17 mmol) 的 10 mL 乙腈溶液中加入磷酸钾 (108 mg, 0.51 mmol), 然后缓慢滴入 2-(氯磺酰基)乙酸甲酯 (44 mg, 0.26 mmol), 反应液在 25 °C 下反应 2 h。将反应液缓慢滴入水 (10 mL) 中, 用乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (5 mL×2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (石油醚/乙酸乙

酯(V/V) = 1/0-1/1)纯化得到 2-(N-(4-(4-(2-(4,4-二氟环己基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯(50 mg, 产率 48.6%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 615.3 [M+H]⁺

第七步: N-(4-(4-(2-(4,4-二氟环己基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



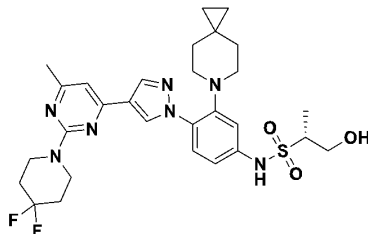
将 2-(N-(4-(4-(2-(4,4-二氟环己基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯 (50.0 mg, 81.3 μmol)溶解在四氢呋喃(5 mL)中, 在氮气保护下 0 ℃ 滴加硼氢化锂(2M 四氢呋喃溶液, 48.8 μL, 97.6 μmol), 0 ℃ 下反应 2 小时。反应完成后, 将反应液用饱和氯化铵溶液(25 mL)淬灭, 乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 用饱和食盐水(50 mL)洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 然后通过反相高效液相色谱法进行分离, 分离方法为(柱子: Phenomenex luna C18 150*25mm*5μm; 溶剂: A = 水+0.05%体积甲酸(99.0%), B = 乙腈; 梯度: 48%-78%, 10 分钟), 然后冻干得到 N-(4-(4-(2-(4,4-二氟环己基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (5.82 mg, 9.62 μmol, 纯度 97.8%, 产率 11.8%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.04 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.15-4.17 (m, 2H), 3.33-3.35 (m, 2H), 2.93-2.95 (m, 1H), 2.81-2.84 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.12-2.24 (m, 6H), 1.85-1.88 (m, 2H), 1.41-1.43 (m, 4H), 0.30 (s, 4H)。

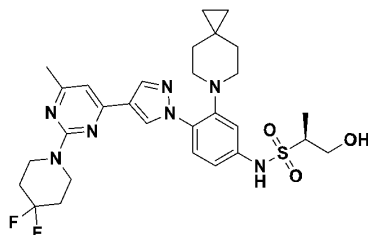
LC-MS, M/Z (ESI): 587.3 [M+H]⁺

实施例 36: 目标化合物 I-111&I-112 的制备

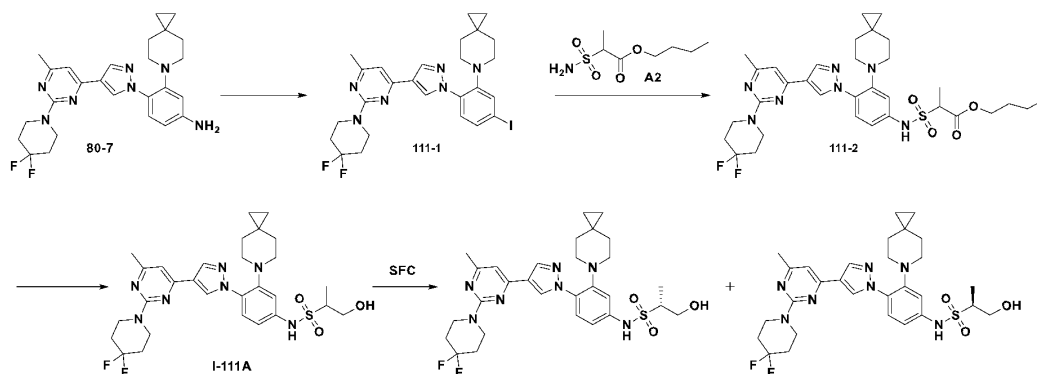
(R)-N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1-羟基丙烷-2-磺酰胺



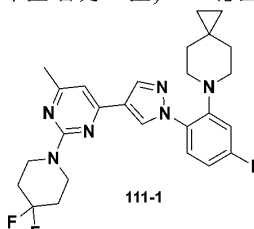
(S)-N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1-羟基丙烷-2-磺酰胺



目标化合物 I-111&I-112 的合成路线如下所示:



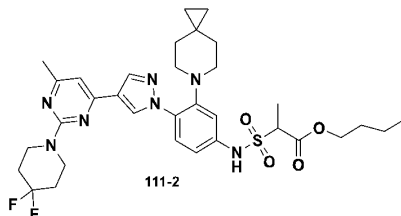
第一步：6-(2-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-碘苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷的合成



将 4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺 (1 g, 2.085 mmol) 加至 10 mL 乙腈中, 再加入亚硝酸异戊酯 (0.733 g, 6.26 mmol), 碘化亚铜 (1.986 g, 10.43 mmol), 室温反应过夜。LCMS 显示原料反应完, 反应液浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(体积比: PE:DCM:EA=1:1:1) 得到 6-(2-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-碘苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (1 g, 产率 81%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 591.2 [M+H]⁺

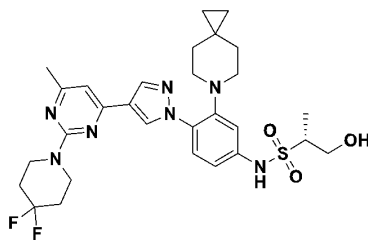
第二步：2-(N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)丙酸丁酯的合成



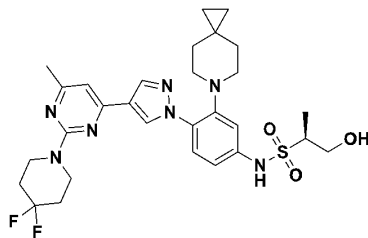
将 6-(2-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-碘苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (1 g, 1.69 mmol) 加至 20 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 2-氨基磺酰基丙酸丁酯 (661 mg, 3.39 mmol), N,N-二甲基甘氨酸 (349 mg, 3.39 mmol), 碘化亚铜 (323 mg, 3.39 mmol), 碳酸钾 (936 mg, 6.77 mmol), 加热至 130 °C 反应 1 h。LCMS 显示原料反应完, 加入 50 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA(V/V)=1:1) 得到 2-(N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)丙酸丁酯粗品 1.5 g。

LC-MS, M/Z (ESI): 672.3 [M+H]⁺

第三步：(R)-N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1-羟基丙烷-2-磺酰胺的合成



(S)-N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1-羟基丙烷-2-磺酰胺的合成



将2-(N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)丙酸丁酯粗品(1.50 g, 2.23 mmol)溶解在四氢呋喃(50 mL)中,在氮气保护下0 °C滴加硼氢化锂(2M, 1.34 mL), 0 °C下反应2 h。反应完成后,将反应液用饱和氯化铵溶液(50 mL)淬灭,乙酸乙酯(50 mL×3)萃取,用饱和食盐水(50 mL)洗涤有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到粗品,然后通过反相高效液相色谱法进行分离,分离方法为(柱子: Phenomenex luna C18 150*70mm*10um; 溶剂: A = 水+0.05%体积甲酸(99.0%), B = 乙腈; 梯度: 40%-70%, 20分钟),冻干得到N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1-羟基丙烷-2-磺酰胺。

然后对化合物进行拆分,拆分方法为(柱子: Chiralpak IG-3 50*4.6mm I.D., 3um; 溶剂: A = 二氧化碳, B = 0.05%体积二乙胺(99.0%)的乙醇溶液; 梯度: 5%-40%, 流速= 3 mL/分钟, 检测器: PDA, 柱温= 35°C, 柱压= 100 Bar)。

拆分浓缩峰2得到化合物(R)-N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1-羟基丙烷-2-磺酰胺或(S)-N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1-羟基丙烷-2-磺酰胺(104 mg, SFC 保留时间为2.145 min, 产率7.71%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 602.3 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.65-6.67 (m, 2H), 3.95-4.08 (m, 6H), 3.39-3.42 (m, 1H), 2.80-2.82 (m, 4H), 2.51 (brs, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.98-2.06 (m, 4H), 1.38-1.45 (m, 7H), 0.30 (s, 4H)。

拆分浓缩峰1得到化合物(S)-N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1-羟基丙烷-2-磺酰胺或(R)-N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1-羟基丙烷-2-磺酰胺(73.0 mg, SFC 保留时间为2.034 min, 产率5.43%)。

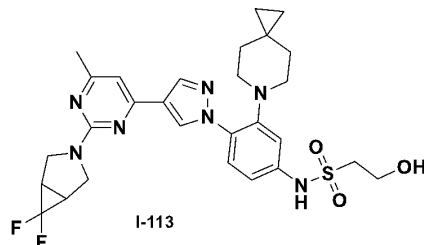
LC-MS, M/Z (ESI): 602.3 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.87-6.95 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 3.96-4.12 (m, 6H), 3.38-3.41 (m, 1H), 2.80-2.82 (m, 5H), 2.39 (s, 3H), 1.98-2.08 (m, 4H), 1.35-1.41 (m, 7H), 0.30 (s, 4H)。

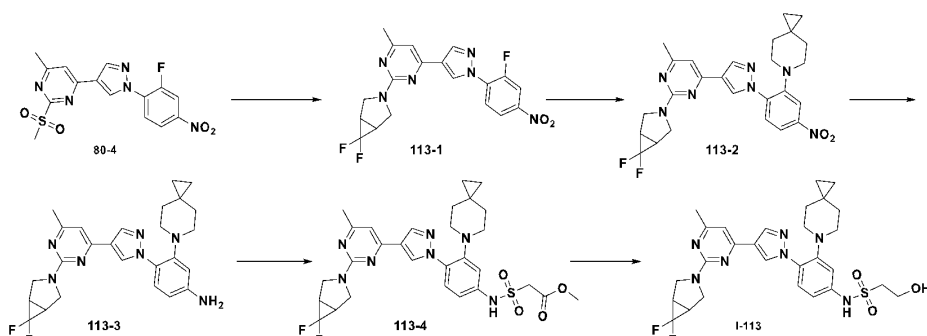
化合物 I-111 的 SFC 保留时间为 2.145 min, 化合物 I-112 的 SFC 保留时间为 2.034 min。

实施例 37: 目标化合物 I-113 的制备

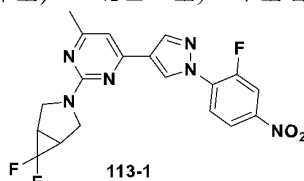
N-(4-(4-(2-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 I-113 的合成路线如下所示:



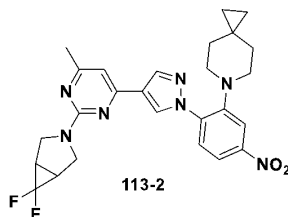
第一步：6,6-二氟-3-(4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基嘧啶-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷的合成



将 4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基-2-(甲基磺酰基)嘧啶 (1 g, 2.65 mmol) 加至 10 mL 二甲基亚砜中, 再加入 6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷盐酸盐 (0.825 g, 5.3 mmol), 碳酸钾 (1.831 g, 13.25 mmol), 加热至 105 °C 反应过夜。LCMS 显示原料反应完, 浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化 (体积比: PE:DCM:EA=3:3:1) 得到 6,6-二氟-3-(4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基嘧啶-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷 (0.9 g, 产率 82 %)。

LC-MS, M/Z (ESI): 417.12 [M+H]⁺

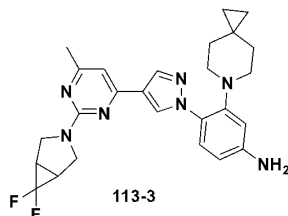
第二步：6-(2-(4-(2-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷的合成



将 6,6-二氟-3-(4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基嘧啶-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷 (0.9 g, 2.162 mmol) 加至 3 mL 二甲基亚砜中, 再加入 6-氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐 (0.798 g, 5.4 mmol), 碳酸钾 (2.241 g, 16.21 mmol), 加热至 140 °C 反应 8 h。LCMS 显示原料反应完, 反应液倒入 50 mL 水中, 过滤得到 6-(2-(4-(2-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (0.8 g, 产率 72.9%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 508.22 [M+H]⁺

第三步：4-(4-(2-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺的合成

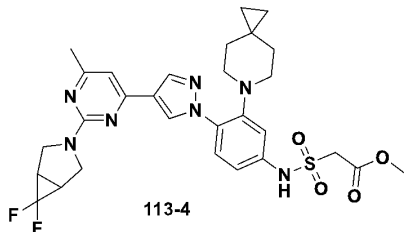


将 6-(2-(4-(2-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (0.8 g, 1.576 mmol) 加至 20 mL 乙醇中, 再加入铁粉 (1.761 g, 31.5 mmol), 氯化铵 (0.843 g, 15.76 mmol), 加热至 90 °C 反应 6 h。LCMS 显示原料反应完, 反应液浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化 (PE:EA(V/V)=3:1) 得到 4-(4-(2-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺。

杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺 (0.6 g, 产率 80%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 478.25[M+H]⁺

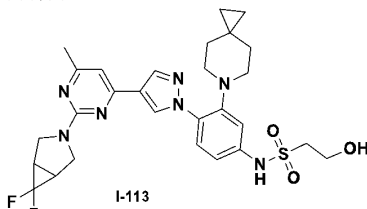
第四步: 2-(N-(4-(4-(2-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯的合成



将 4-(4-(2-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺 (0.6 g, 1.256 mmol) 加至 9 mL 乙腈中, 再加入碳酸钾 (0.521 g, 3.77 mmol), 2-(氯磺酰基)乙酸甲酯 (0.282 g, 1.633 mmol), 室温反应 1 h。LCMS 显示原料反应完, 反应液浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA(V/V)=5:1)得到 2-(N-(4-(4-(2-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯 (0.6 g, 产率 78%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 614.24 [M+H]⁺

第五步: N-(4-(4-(2-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



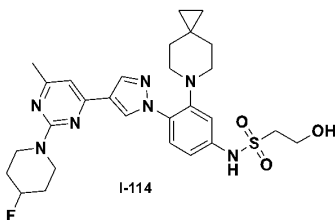
将 2-(N-(4-(4-(2-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯 (600 mg, 978 μmol) 溶解在四氢呋喃 (20 mL) 中, 在氮气保护 0 °C 下滴加硼氢化锂 (2M, 587 μL), 25 °C 下反应 6 h。反应完成后, 将反应液用饱和氯化铵溶液 (25 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (25 mL×2) 萃取, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 然后通过反相高效液相色谱法进行分离, 分离方法为 (柱子: Phenomenex luna C18 150*25mm*5μm; 溶剂: A = 水+0.05% 体积甲酸 (99.0%), B = 乙腈; 梯度: 35%-65%, 11 分钟), 然后冻干得到 N-(4-(4-(2-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (109 mg, 产率 18.8%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.91-6.98 (m, 2H), 3.97-4.03 (m, 2H), 3.75-3.78 (m, 4H), 3.27-3.29 (m, 2H), 2.66-2.71 (m, 6H), 2.31 (s, 3H), 1.38-1.45 (m, 4H), 0.27 (s, 4H).

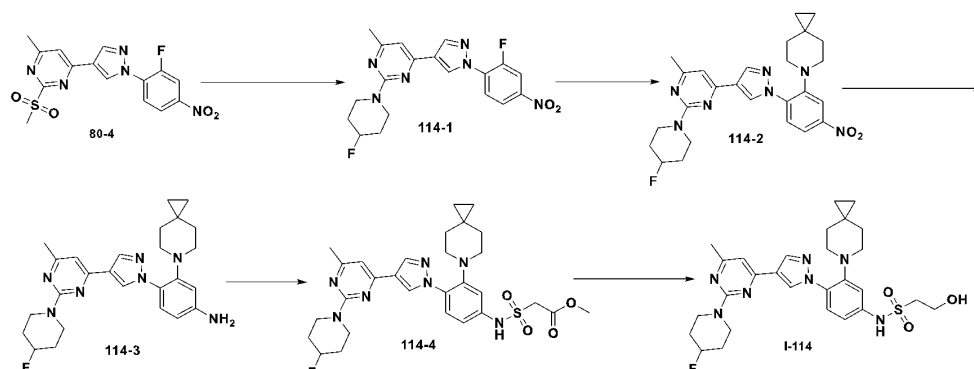
LC-MS, M/Z (ESI): 586.3 [M+H]⁺

实施例 38: 目标化合物 I-114 的制备

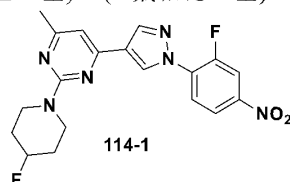
N-(4-(4-(2-(4-氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 I-114 的合成路线如下所示:



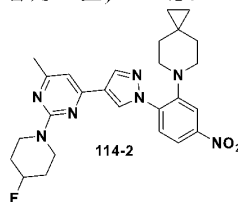
第一步：4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-(4-氟吡啶-1-基)-6-甲基嘧啶的合成



将 4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基-2-(甲磺酰基)嘧啶 (1 g, 2.65 mmol) 加至 10 mL 二甲亚砜中, 再加入 4-氟吡啶盐酸盐 (0.93 g, 6.33 mmol), 碳酸钾 (1.831 g, 13.3 mmol), 加热至 105 °C 反应过夜。LCMS 显示原料反应完, 浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化 (体积比: PE:DCM:EA=3:3:1) 得到 4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-(4-氟吡啶-1-基)-6-甲基嘧啶 (0.9 g, 产率 85%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 401.2 [M+H]⁺

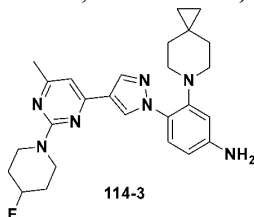
第二步：6-(2-(4-(2-(4-氟吡啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷的合成



将 4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-(4-氟吡啶-1-基)-6-甲基嘧啶 (0.9 g, 2.248 mmol) 加至 3 mL 二甲亚砜中, 再加入 6-氮杂螺环[2.5]辛烷盐酸盐 (0.83 g, 5.62 mmol), 碳酸钾 (2.33 g, 16.86 mmol), 加热至 140 °C 反应 8 h。LCMS 显示原料反应完, 反应液倒入 50 mL 水中, 过滤得到 6-(2-(4-(2-(4-氟吡啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (0.9 g, 产率 81%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 492.2 [M+H]⁺

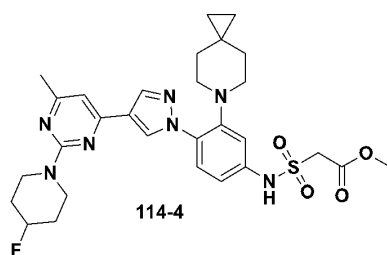
第三步：4-(4-(2-(4-氟吡啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺的合成



将 6-(2-(4-(2-(4-氟吡啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (0.9 g, 1.831 mmol) 加至 20 mL 乙醇中, 再加入铁粉 (2.045 g, 36.6 mmol), 氯化铵 (0.979 g, 18.31 mmol), 加热至 90 °C 反应 6 h。LCMS 显示原料反应完, 反应液浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化 (PE:EA(V/V) = 3:1) 得到 4-(4-(2-(4-氟吡啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺 (0.7 g, 产率 83%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 462.3 [M+H]⁺

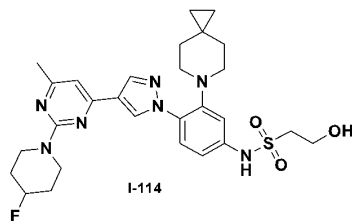
第四步：2-(N-(4-(4-(2-(4-氟吡啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯的合成



将 4-(4-(2-(4-氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺(0.7 g, 1.517 mmol)加至 9 mL 乙腈中, 再加入碳酸钾 (0.629 g, 4.55 mmol), 2-(氯磺酰基)乙酸甲酯 (0.340 g, 1.971 mmol), 室温反应 1h。LCMS 显示原料反应完, 反应液浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA(V/V)=5:1)得到 2-(N-(4-(4-(2-(4-氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯 (0.76 g, 产率 84%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 598.3 [M+H]⁺

第五步: N-(4-(4-(2-(4-氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



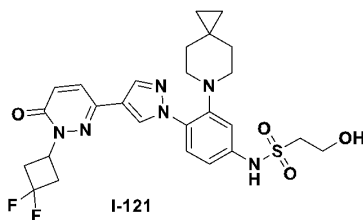
将 2-(N-(4-(4-(2-(4-氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯 (760 mg, 1.24 mmol) 溶解在四氢呋喃 (10 mL) 中, 在氮气保护 0 °C 下滴加硼氢化锂 (2M, 743 μ L), 25 °C 下反应 6 h。反应完成后, 将反应液用饱和氯化铵溶液 (25 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (25 mL $\times$ 2) 萃取, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 然后通过反相高效液相色谱法进行分离, 分离方法为 (柱子: UniSil 10-120 C18 150*25mm*5 μ m; 溶剂: A = 水+0.05%体积甲酸 (99.0%), B = 乙腈; 梯度: 30%-60%, 27 分钟), 然后冻干得到 N-(4-(4-(2-(4-氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (421 mg, 717 μ mol, 纯度 99.7%, 产率 57.9%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.94-6.97 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.85-5.00 (m, 1H), 4.02-4.05 (m, 2H), 3.74-3.77 (m, 4H), 3.27-3.33 (m, 2H), 2.68-2.73 (m, 5H), 2.31 (s, 3H), 1.74-1.95 (m, 2H), 1.68-1.70 (m, 2H), 1.36-1.44 (m, 4H), 0.26 (s, 4H)。

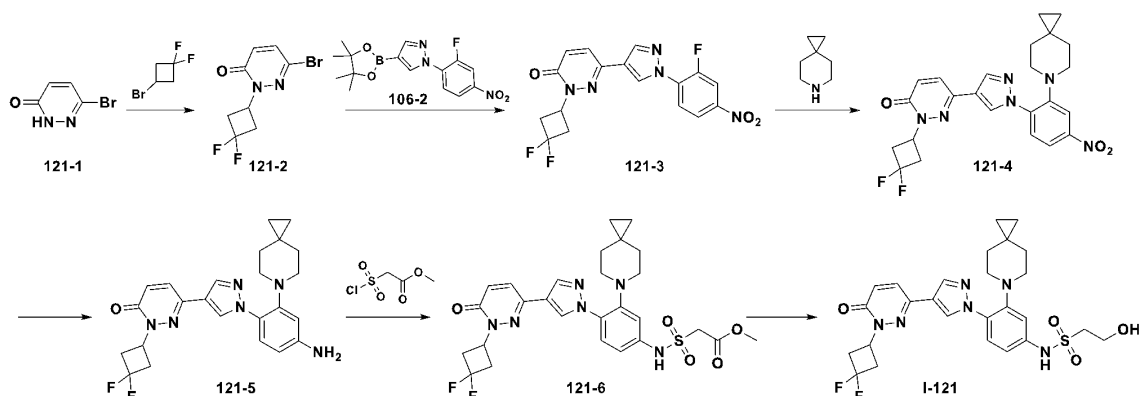
LC-MS, M/Z (ESI): 570.3 [M+H]⁺

实施例 38: 目标化合物 I-121 的制备

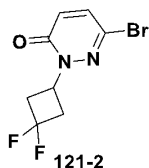
N-(4-(4-(1-(3,3-二氟环丁基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 I-121 的合成路线如下:



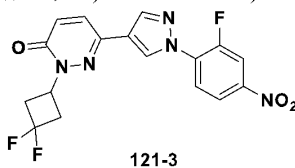
第一步：6-溴-2-(3,3-二氟环丁基)吡啶-3(2H)-酮的合成



向 3-溴-1,1-二氟环丁烷 (1 g, 5.8 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 溶液中加入 6-溴吡啶-3(2H)-酮 (1 g, 5.8 mmol) 和碳酸钾 (2.4 g, 17.4 mmol), 在 50 °C 条件下搅拌 18 h。将反应液倒入水 (100 mL) 中, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 (V/V) = 1/0-1/1) 纯化得到 6-溴-2-(3,3-二氟环丁基)吡啶-3(2H)-酮 (200 mg, 产率 12.9%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 265.2 [M+H]⁺

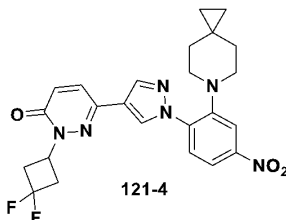
第二步：2-(3,3-二氟环丁基)-6-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-3(2H)-酮的合成



向 6-溴-2-(3,3-二氟环丁基)吡啶-3(2H)-酮 (200 mg, 0.75 mmol) 和 1-(2-氟-4-硝基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (533 mg, 1.50 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 和水 (0.4 mL) 溶液中加入 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 (54 mg, 0.075 mmol) 和碳酸钾 (332 mg, 2.25 mmol), 在 90 °C 条件下搅拌 18 h。将反应液加入水 (20 mL) 中, 用乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (5 mL×2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 (V/V) = 1/0-1/3) 纯化得到 2-(3,3-二氟环丁基)-6-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-3(2H)-酮 (220 mg, 产率 74.5%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 392.2 [M+H]⁺

第三步：2-(3,3-二氟环丁基)-6-(1-(4-硝基-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-3(2H)-酮的合成

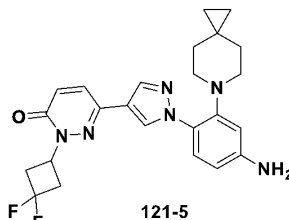


向 2-(3,3-二氟环丁基)-6-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-3(2H)-酮 (200 mg, 0.5 mmol) 的二甲基亚砜 (2 mL) 溶液中加入 6-氮杂螺[2.5]辛烷 (111 mg, 1 mmol) 和碳酸钾 (207 mg, 1.5 mmol), 在微波条件下 140 °C 反应 8 h。将反应液倒入水 (20 mL) 中, 用乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (5 mL×2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 (V/V) = 1/0-1/1) 纯化得到 2-(3,3-

二氟环丁基)-6-(1-(4-硝基-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3(2H)-酮 (220 mg, 产率 89%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 483.3[M+H]⁺

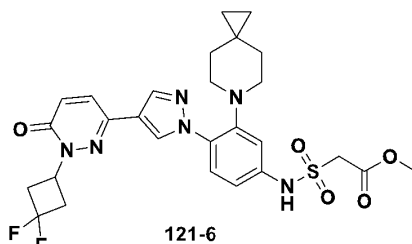
第四步: 6-(1-(4-氨基-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-(3,3-二氟环丁基)哒嗪-3(2H)-酮的合成



向 2-(3,3-二氟环丁基)-6-(1-(4-硝基-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3(2H)-酮 (200 mg, 0.4 mmol) 的乙醇(5 mL)溶液中加入锌粉(131 mg, 2 mmol)和氯化铵(212 mg, 4 mmol), 在 85 °C 条件下搅拌 2 h。向反应液中加入水(20 mL)和乙酸乙酯(10 mL), 过滤, 滤液用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取。有机相用饱和食盐水(10 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析(石油醚/乙酸乙酯(V/V)= 1/0-1/2)纯化得到 6-(1-(4-氨基-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-(3,3-二氟环丁基)哒嗪-3(2H)-酮 (100 mg, 产率 53%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 453.3[M+H]⁺

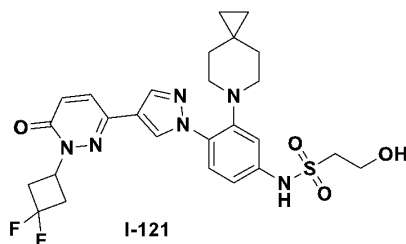
第五步: 2-(N-(4-(4-(1-(3,3-二氟环丁基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨磺酰基)乙酸甲酯的合成



向 6-(1-(4-氨基-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-(3,3-二氟环丁基)哒嗪-3(2H)-酮 (100 mg, 0.22 mmol) 的乙腈(1.5 mL)溶液中加入 2-(氯磺酰基)乙酸甲酯 (57 mg, 0.33 mmol) 和磷酸钾(127 mg, 0.66 mmol), 然后在 25 °C 条件下搅拌 3 h。将反应液倒入水(20 mL)中, 用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取。有机相用饱和食盐水(5 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析(石油醚/乙酸乙酯(V/V)= 1/0-0/1)纯化得到 2-(N-(4-(4-(1-(3,3-二氟环丁基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨磺酰基)乙酸甲酯 (80 mg, 产率 61.5%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 589.3[M+H]⁺

第六步: N-(4-(4-(1-(3,3-二氟环丁基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



向 2-(N-(4-(4-(1-(3,3-二氟环丁基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨磺酰基)乙酸甲酯 (80 mg, 0.14 mmol) 的四氢呋喃(1 mL)溶液中加入氯化钙(151 mg, 1.4 mmol), 然后缓慢加入硼氢化钠(51 mg, 1.4 mmol), 在 25 °C 条件下搅拌 2 h。将反应液缓慢滴入饱和氯化铵水溶液(10 mL)中, 加入乙酸乙酯(5 mL), 然后过滤。滤液用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 有机相用饱和食盐水(5 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过反相制备(柱子: Phenomenex Synergi C18 100*25mm*4um; 溶剂: A = 水+0.1 体积%氨水(99%), B = 乙腈; 梯度: 5%-95%, 7 分钟)得到 N-(4-(4-(1-(3,3-二氟环

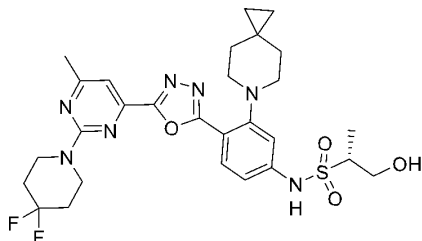
丁基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺(22.1 mg, 纯度 96.28%, 产率 28.2%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.88 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.06 (dd, 2H), 6.97 (dd, 1H), 5.30 (dd, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.77 (t, 2H), 3.30 (t, 2H), 3.20-3.00 (m, 4H), 2.79-2.61 (m, 4H), 1.36 (s, 4H), 0.25 (s, 4H).

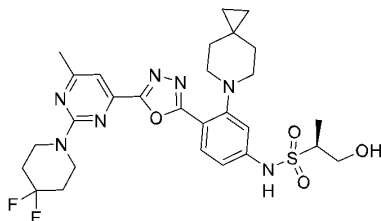
LC-MS, M/Z (ESI): 561.0[M+H] $^+$

实施例 39: 目标化合物 **I-40&I-41** 的制备

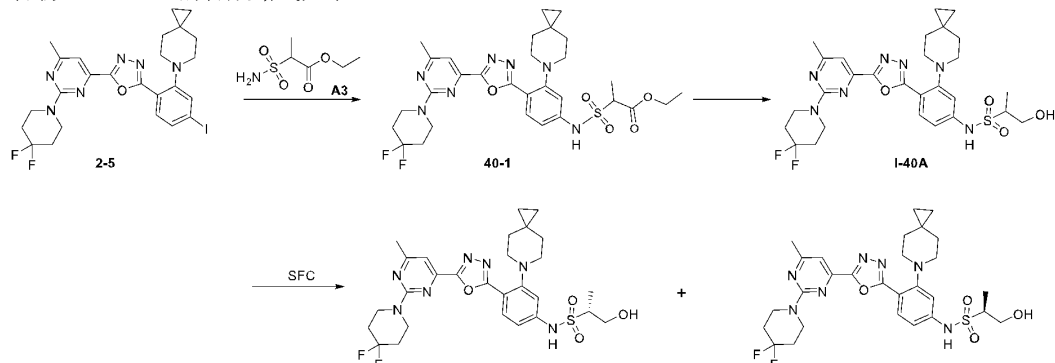
(R)-N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1-羟基丙烷-2-磺酰胺



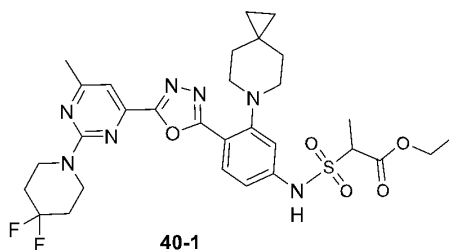
(S)-N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1-羟基丙烷-2-磺酰胺



目标化合物 **I-40&I-41** 的合成路线如下:



第一步: 2-(N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)丙酸乙酯的合成

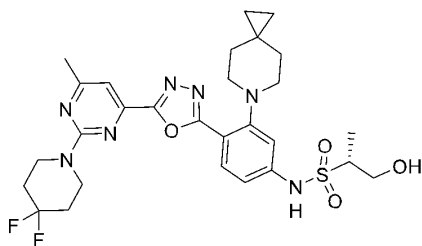


将 2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-碘-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑(250 mg, 422 μmol), 2-氨基磺酰丙酸乙酯(153 mg, 844 μmol), 肌氨酸(37.6 mg, 422 μmol), 碘化亚铜(80.4 mg,

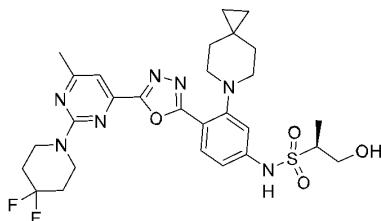
422 μmol) 和碳酸钾 (175 mg, 1.27 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 溶液中, 反应在氮气保护下于 140 °C 反应 1 小时。反应完成后, 将反应液用水 (25 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 然后通过反相高效液相色谱法进行分离, 分离方法为 (柱子: Waters Xbridge C18 150*25mm*5 μm ; 溶剂: A = 水+0.05% 体积氨水 (30.0%), B = 乙腈; 梯度: 16%-46%, 8 分钟), 然后冻干得到 2-(N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)丙酸乙酯 (100 mg, 产率 36.7%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 646.5 [M+H]⁺

第二步: (R)-N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1-羟基丙烷-2-磺酰胺的合成



(S)-N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1-羟基丙烷-2-磺酰胺的合成



将 2-(N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)丙酸乙酯 (150 mg, 232 μmol) 溶解在四氢呋喃 (2 mL) 中, 在氮气保护下 0 °C 滴加硼氢化锂 (2M, 140 μL), 0 °C 下反应 2 小时。反应完成后, 将反应液用饱和氯化铵溶液 (20 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 然后通过反相高效液相色谱法进行分离, 分离方法为 (柱子: Phenomenex luna C18 150*70mm*10 μm ; 溶剂: A = 水+0.05% 体积三氟乙酸 (99.0%), B = 乙腈; 梯度: 50%-80%, 10 分钟), 冻干得到 N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1-羟基丙烷-2-磺酰胺。

然后对化合物进行拆分, 拆分方法为 (柱子: Chiralpak IG-3 50*4.6 mm I.D., 3 μm ; 溶剂: A = 二氧化碳, B = 0.05% 体积二乙胺的甲醇溶液; 梯度: 40% 的 B 在 A 中, 流速 = 3 mL/分钟, 检测器: PDA, 柱温 = 35 °C, 柱压 = 100 Bar)。。

浓缩峰 1 得到化合物(R)-N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1-羟基丙烷-2-磺酰胺或(S)-N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1-羟基丙烷-2-磺酰胺 (9.88 mg, SFC 保留时间为 0.932 min, 产率 9.88%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 604.5 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.03-4.06 (m, 4H), 3.93-3.95 (m, 2H), 3.36-3.38 (m, 1H), 2.95-2.97 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.94-2.03 (m, 4H), 1.50 (br. s, 4H), 1.32 (d, 3H), 0.27 (s, 4H).

浓缩峰 2 得到化合物(S)-N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1-羟基丙烷-2-磺酰胺或(R)-N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1-羟基丙烷-2-磺酰胺 (29.8 mg, SFC 保留时间为 1.313 min, 产率 29.8%)。

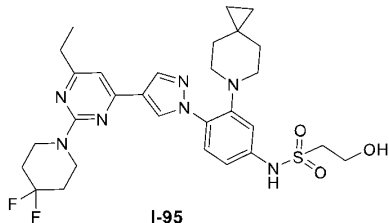
LC-MS, M/Z (ESI): 604.5 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.90 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.10-4.13 (m, 4H), 3.97-3.99 (m, 1H), 3.69-3.74 (m, 1H), 3.35-3.39 (m, 1H), 3.00-3.03 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.01-2.07 (m, 4H), 1.59 (br. s, 4H), 1.40 (d, 3H), 0.35 (s, 4H).

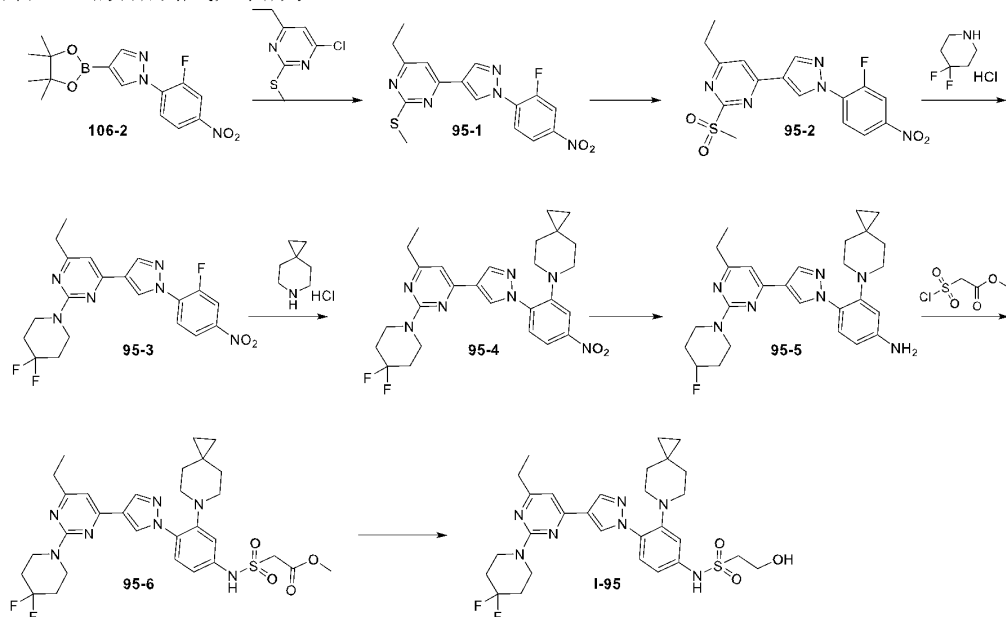
化合物 I-40 的 SFC 保留时间为 0.932 min, 化合物 I-41 的 SFC 保留时间为 1.313 min。

实施例 40: 目标化合物 I-95 的制备

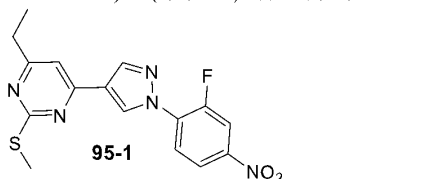
N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-乙基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 I-95 的合成路线如下所示:



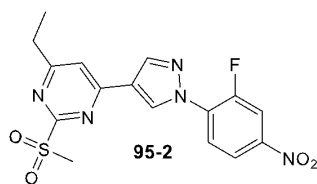
第一步: 4-乙基-6-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-(甲硫基)嘧啶的合成



将 1-(2-氟-4-硝基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (10.0 g, 30.0 mmol), 碳酸钾 (12.5 g, 90.0 mmol), 1,1-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯 (2.20 g, 3.00 mmol) 和 4-氯-6-乙基-2-(甲硫基)嘧啶 (5.66 g, 30.0 mmol) 加入无水 1,4-二氧六环 (100 mL) 和水 (100 mL) 中, 氮气保护下 100 °C 反应 2 小时。将反应液用水 (200 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (150 mL×2) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=50:1-0:1)得到 4-乙基-6-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-(甲硫基)嘧啶 (3.70 g, 产率 34.3%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 360.0 [M+H]⁺

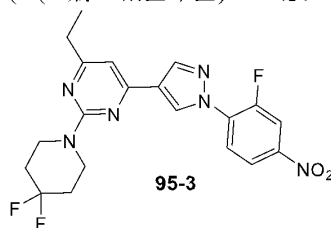
第二步: 4-乙基-6-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶的合成



将 4-乙基-6-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-(甲磺基)嘧啶 (1.85 g, 5.15 mmol) 溶于二氯甲烷 (50 mL), 然后加入间氯过氧苯甲酸 (4.18 g, 20.6 mmol, 85%纯度) 中, 氮气保护下 20 °C 反应 2 小时。将反应液用饱和亚硫酸钠水溶液 (500 mL) 淬灭, 用二氯甲烷 (100 mL×2) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯 (V/V)=50:1-0:1)得到 4-乙基-6-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶 (2.10 g, 产率 52.1%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 392.1 [M+H]⁺

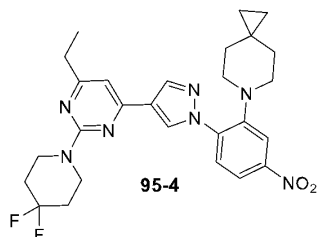
第三步: 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-乙基-6-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶的合成



将 4-乙基-6-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶 (1.80 g, 4.60 mmol), 碳酸钾 (1.91 g, 13.8 mmol) 和 4,4-二氟哌啶盐酸盐 (797 mg, 5.06 mmol) 加入 N-甲基吡咯烷酮 (40 mL) 中, 100 °C 反应 2 小时。将反应液用水 (100 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯 (V/V)=50:1-0:1)得到 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-乙基-6-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶 (400 mg, 产率 20.1%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 433.1 [M+H]⁺

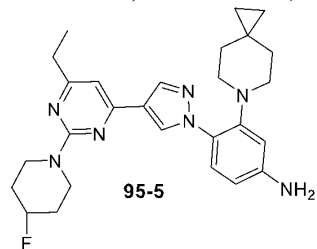
第四步: 6-(2-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-乙基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷的合成



将 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-乙基-6-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶 (350 mg, 809 μmol), 碳酸钾 (527 mg, 3.82 mmol) 和 6-氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐 (143 mg, 971 μmol) 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 140 °C 反应 2 小时。将反应液用水 (50 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯 (V/V)=50:1-0:1)得到 6-(2-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-乙基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (300 mg, 产率 70.8%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 524.3 [M+H]⁺

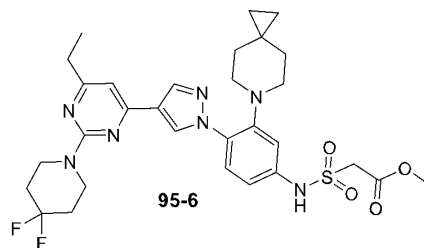
第五步: 4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-乙基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺的合成



将 6-(2-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-乙基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (200 mg, 382 μmol) 加入到甲醇 (30.0 mL) 中, 然后加入铂钌碳 (100 mg, 38.2 μmol), 反应在氢气 (50 psi) 下于 25 °C 反应 6 小时。反应完成后, 过滤, 滤液浓缩得到粗品。然后通过反相高效液相色谱法进行分离, 分离方法为 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; 溶剂: A = 水+0.05%体积甲酸 (99.0%), B = 乙腈; 梯度: 65% - 95%, 7 分钟), 然后冻干得 4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-乙基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺 (150 mg, 304 μmol , 产率 79.6%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 494.3 [M+H]⁺

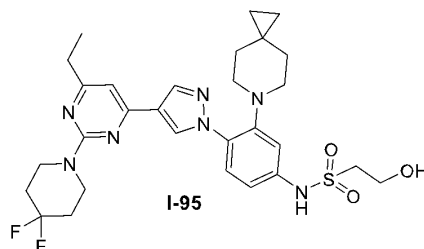
第六步: 2-(N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-乙基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯的合成



将 4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-乙基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺 (146 mg, 296 μmol), 磷酸钾 (188 mg, 887 μmol) 和 2-(氯磺酰基)乙酸甲酯 (51.0 mg, 296 μmol) 加入乙腈 (20 mL) 中, 20 °C 反应 2 小时。将反应液用水 (20 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (25 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到 2-(N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-乙基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯 (180 mg, 产率 96.6%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 630.3 [M+H]⁺

第七步: N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-乙基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



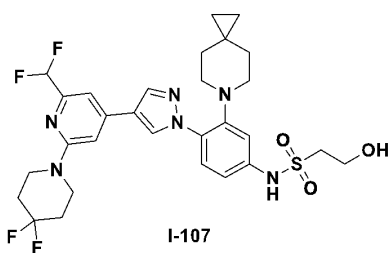
将 2-(N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-乙基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯 (180 mg, 286 μmol) 溶解在四氢呋喃 (20 mL) 中, 在氮气保护下 0 °C 滴加硼氢化锂 (2M, 171 μL), 40 °C 下反应 2 小时。反应完成后, 将反应液用饱和氯化铵溶液 (50 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 然后通过反相高效液相色谱法进行分离, 分离方法为 (柱子: Phenomenex luna C18 150*25mm*5 μm ; 溶剂: A = 水+0.05%体积甲酸 (99.0%), B = 乙腈; 梯度: 65%-95%, 7 分钟), 然后冻干得到 N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-乙基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (30.0 mg, 产率 17.3%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.98 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.92-6.94 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.04-4.19 (m, 6H), 3.33 (t, 2H), 2.81-2.83 (m, 4H), 2.66 (q, 2H), 2.45 (s, 1H), 1.98-2.07 (m, 4H), 1.42-1.44 (m, 4H), 1.31 (t, 3H), 0.42 (s, 4H).

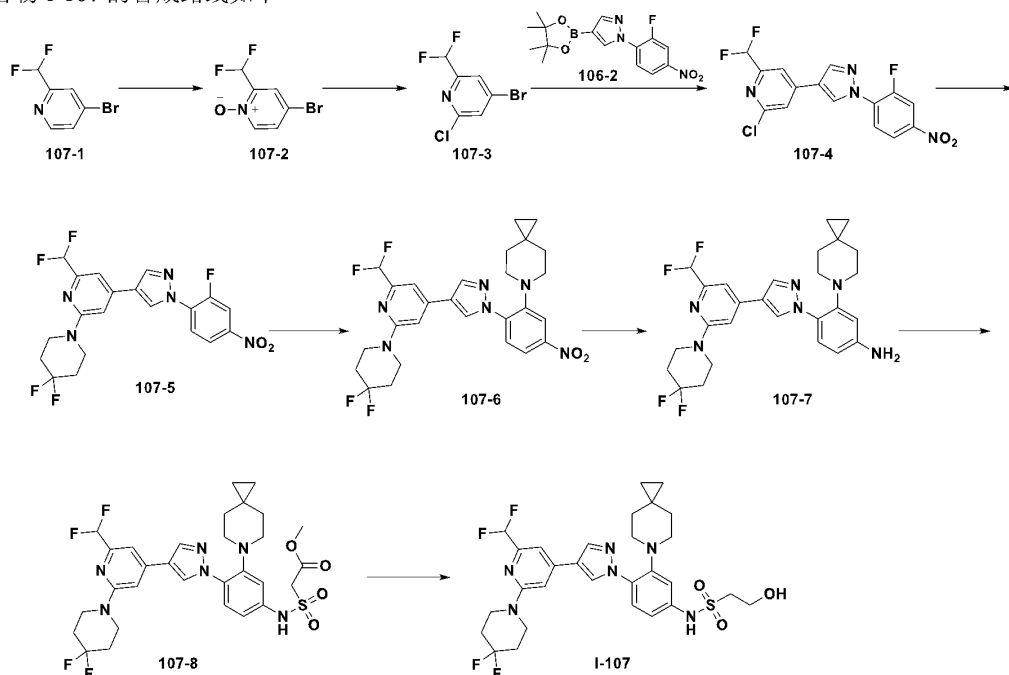
LC-MS, M/Z (ESI): 602.3 [M+H]⁺

实施例 41: 目标化合物 I-107 的制备

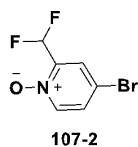
N-(4-(4-(2-(二氟甲基)-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 **I-107** 的合成路线如下



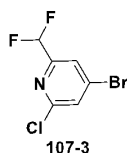
第一步：4-溴-2-(二氟甲基)吡啶 1-氧化物的合成



将 4-溴-2-(二氟甲基)吡啶(5 g, 24 mmol)加至 80 mL 二氯甲烷中, 降温至 0° C, 再向其中加入间氯过氧苯甲酸(12.5 g, 72 mmol), 室温搅拌过夜。加入 50 mL 饱和的碳酸氢钠溶液和 100 mL 的亚硫酸钠溶液淬灭, 用二氯甲烷(50 mL×2)萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA(V/V)=1:1)得到 4-溴-2-(二氟甲基)吡啶 1-氧化物(4.5 g, 产率 83%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 224.2 [M+H]⁺

第二步：4-溴-2-氯-6-(二氟甲基)吡啶的合成

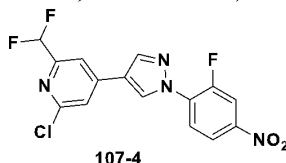


在 0 ℃ 下, 将 4-溴-2-(二氟甲基)吡啶-1-氧化物(7 g, 31.25 mmol)加入到三氯氧磷(50 mL)中, 90 ℃ 下搅拌 5 h。真空浓缩, 加 200 mL 水稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至中性, 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 过滤, 无水硫酸钠干燥旋干, 柱层析(PE/EA(V/V)=10/1), 得到 4-溴-2-氯-6-(二氟甲基)吡啶 (3 g, 收率 39.6%)

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.76-7.63 (m, 1H), 7.60-7.45 (m, 1H), 6.56 (td, 1H).

LC-MS, M/Z (ESI): 242.0 [M+H]⁺

第三步: 2-氯-6-(二氟甲基)-4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)吡啶的合成

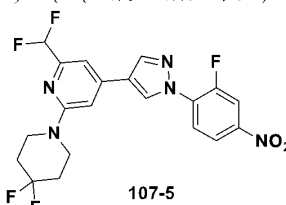


将 4-溴-2-氯-6-(二氟甲基)吡啶 (1.2 g, 4.9 mmol), 1-(2-氟-4-硝基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼-2-基)-1H-吡唑 (1.8 g, 5.4 mmol), 碳酸钾 (1.7 g, 12.3 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (24 mL) 和水 (4.8 mL) 中, 向其中加入 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (366 mg, 0.5 mmol), 氩气置换三次, 90 °C 下反应 16 h。反应结束后, 用水 (100 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产品。粗产品通过柱层析, PE/EA(V/V)=3/1, 得到 2-氯-6-(二氟甲基)-4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)吡啶 (0.5 g, 收率 27.5%)。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.73 (d, 1H), 8.34-8.28 (m, 2H), 8.24-8.17 (m, 2H), 7.64 (dt, 1H), 7.53 (d, 1H), 6.64 (t, 1H)。

LC-MS, M/Z (ESI): 368.9 [M+H]⁺

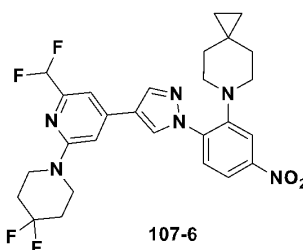
第四步: 2-(二氟甲基)-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)吡啶的合成



将 2-氯-6-(二氟甲基)-4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)吡啶, 4,4-二氟哌啶盐酸盐 (361.2 mg, 2.3 mmol) 和 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (124.5 mg, 0.2 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (11 mL), 向其中加入碳酸铯 (1.46 g, 4.5 mmol) 和醋酸铯 (44.9 mg, 0.2 mmol), 氩气置换三次, 100 °C 下搅拌 16 h。反应结束后, 用水 (100 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到 2-(二氟甲基)-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)吡啶 (600 mg, 收率 88.8%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 453.9 [M+H]⁺

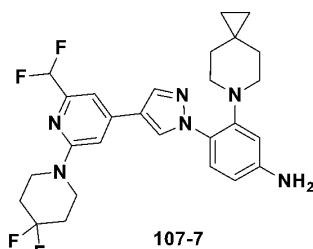
第五步: 6-(2-(4-(2-(二氟甲基)-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷的合成



将 2-(二氟甲基)-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)吡啶 (700 mg, 1.5 mmol), 6-氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐 (441.2 mg, 3.0 mmol) 和碳酸铯 (1.47 g, 4.5 mmol) 溶于二甲基亚砜 (14 mL), 反应液在 120 °C 下反应 16 h。反应结束后, 冷却至室温, 向体系中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产品。粗产品通过柱层析, PE/EA(v/v)=3/1, 得到 6-(2-(4-(2-(二氟甲基)-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (500 mg, 收率 59.5%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 545.2 [M+H]⁺

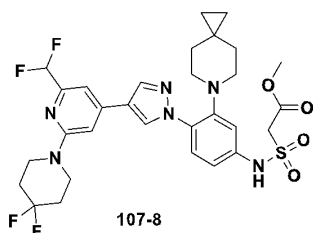
第六步: 4-(4-(2-(二氟甲基)-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺的合成



将 6-(2-(4-(2-(二氟甲基)-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (450 mg, 0.8 mmol) 溶于甲醇 (10 mL), 氮气置换三次, 随后加入湿钨碳 (300 mg, 10% 纯度), 氢气 (15 psi) 氛围下室温反应 16 小时。反应结束后, 用甲醇 (10 mL) 稀释, 过滤, 减压浓缩得到化合物 4-(4-(2-(二氟甲基)-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺 (300 mg, 收率 70.6%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 515.2 [M+H]⁺

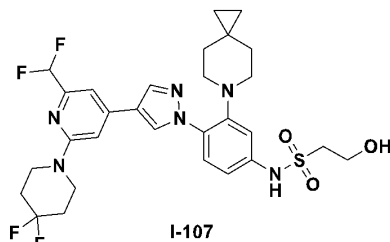
第七步: 2-(N-(4-(4-(2-(二氟甲基)-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯的合成



将 4-(4-(2-(二氟甲基)-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺和磷酸钾 (424.5 mg, 2.0 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 中, 0 °C 向反应液中加入 2-(氯磺酰基)乙酸甲酯 (120.8 mg, 0.7 mmol), 室温下反应 3 h。反应结束后, 用水 (50 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产品。粗产品通过反相柱 (0.1% FA) 纯化, 得到 2-(N-(4-(4-(2-(二氟甲基)-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯 (250 mg, 收率 79.4%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 651.2 [M+H]⁺

第八步: N-(4-(4-(2-(二氟甲基)-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



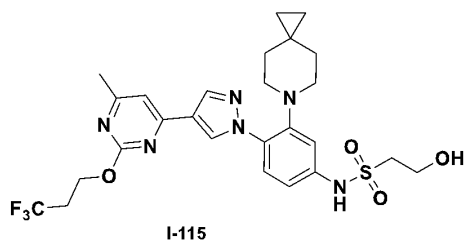
将 2-(N-(4-(4-(2-(二氟甲基)-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯 (190 mg, 0.3 mmol) 和氯化钙 (333 mg, 3 mmol) 溶于乙醇 (5.7 mL) 和四氢呋喃 (1.9 mL), 0 °C 下向其中加入硼氢化钠 (113.5 mg, 3 mmol), 室温反应 5 小时。反应结束后, 用饱和氯化铵水溶液 (30 mL) 和水 (30 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (60 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产品, 粗产品通过反相柱 (0.1% FA) 纯化, 冻干得到 N-(4-(4-(2-(二氟甲基)-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (104 mg, 收率 57.2%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.90 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.77 (t, 1H), 3.77 (t, 2H), 3.71-3.62 (m, 4H), 3.29 (d, 2H), 2.70 (t, 4H), 2.05 (td, 4H), 1.31 (t, 4H), 0.24 (s, 4H).

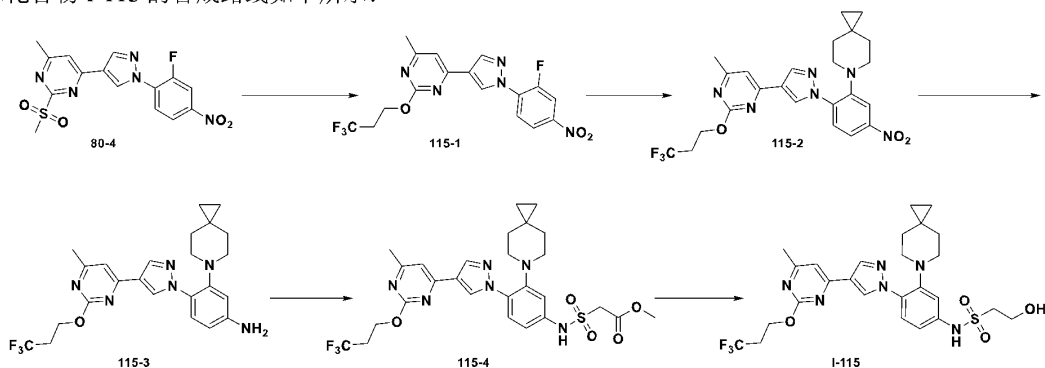
LC-MS, M/Z (ESI): 623.2 [M+H]⁺

实施例 42: 目标化合物 I-115 的制备

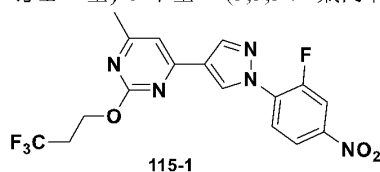
N-(4-(4-(6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 **I-115** 的合成路线如下所示:



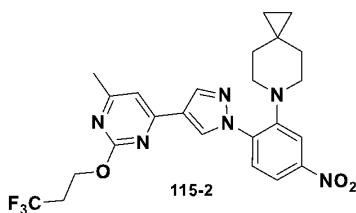
第一步: 4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶的合成



将 4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶 (1 g, 2.65 mmol) 加至 10 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 3,3,3-三氟丙醇 (0.61 g, 5.3 mmol), 碳酸钾 (1.831 g, 13.25 mmol), 加热至 60 °C 反应过夜, LCMS 显示原料反应完。浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化 (体积比: PE:DCM:EA=3:3:1) 得到 4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶 (0.9 g, 产率 83 %)。

LC-MS, M/Z (ESI): 412.1 [M+H]⁺

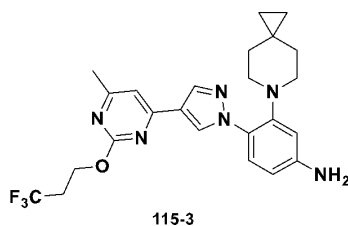
第二步: 6-(2-(4-(6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷的合成



将 4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶 (0.9 g, 2.188 mmol) 加至 3 mL 二甲亚砜中, 再加入 6-氮杂螺环[2.5]辛烷盐酸盐 (0.808 g, 5.47 mmol), 碳酸钾 (1.51 g, 10.94 mmol), 加热至 140 °C 反应 8 h, LCMS 显示原料反应完。反应液倒入 50 mL 水中, 过滤, 浓缩得到 6-(2-(4-(6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (0.9 g, 产率 82%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 503.2 [M+H]⁺

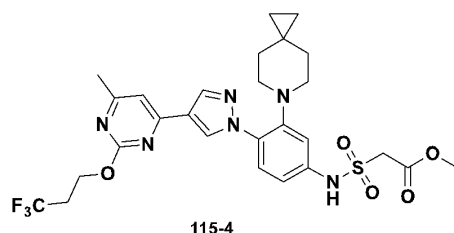
第三步: 4-(4-(6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺的合成



将 6-(2-(4-(6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (0.9 g, 1.79 mmol) 加至 20 mL 乙醇中, 再加入铁粉 (1.761 g, 31.5 mmol), 氯化铵 (0.843 g, 15.76 mmol), 加热至 90 °C 反应 6 h, LCMS 显示原料反应完。反应液过滤, 20 mL 乙醇洗涤三次, 绿叶浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(体积比: PE:EA=3:1)得到 4-(4-(6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺 (0.7 g, 产率 83%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 473.2 [M+H]⁺

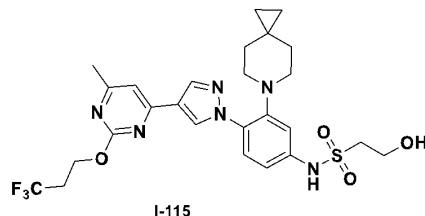
第四步: 2-(N-(4-(4-(6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯的合成



将 4-(4-(6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺 (0.7 g, 1.481 mmol) 加至 9 mL 乙腈中, 再加入磷酸钾 (1.57 g, 7.41 mmol), 2-(氯磺酰基)乙酸甲酯 (0.384 g, 2.22 mmol), 室温反应 1 h, LCMS 显示原料反应完。反应液浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(体积比: PE:EA=5:1)得到 2-(N-(4-(4-(6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯 (0.8 g, 产率 89%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 609.2 [M+H]⁺

第五步: N-(4-(4-(6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



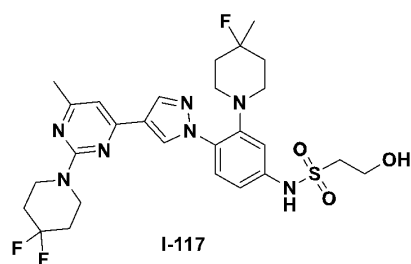
将 2-(N-(4-(4-(6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯 (0.2 g, 0.329 mmol) 加至 5 mL 乙醇和 5 mL 四氢呋喃中, 再加入硼氢化钠 (0.124 g, 3.29 mmol), 氯化钙 (0.182 g, 1.643 mmol), 室温反应 1 h, LCMS 显示原料反应完。加入 1 mL 饱和氯化铵淬灭, 反应液浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA(V/V)=1:1)得到 N-(4-(4-(6-甲基-2-(3,3,3-三氟丙氧基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (103 mg, 产率 50.4%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.97 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.42 (t, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.93-6.96 (m, 1H), 4.55 (t, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.31 (t, 2H), 2.79-2.84 (m, 2H), 2.67 (t, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.29 (s, 4H), 0.22 (s, 4H).

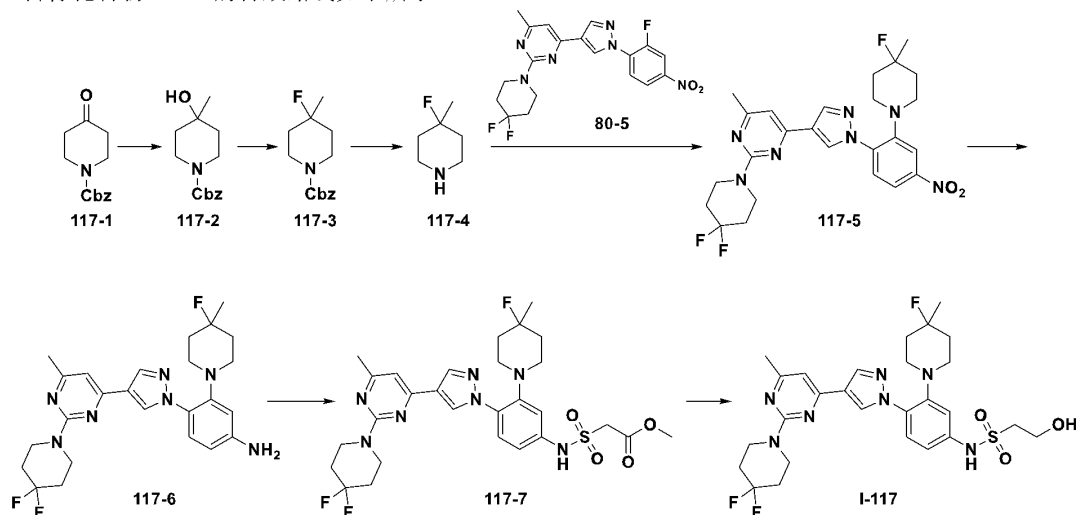
LC-MS, M/Z (ESI): 581.2 [M+H]⁺

实施例 43: 目标化合物 I-117 的制备

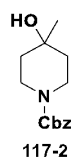
N-(4-(4-(2-(4,4-二氟吡啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(4-氟-4-甲基哌啶-1-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 I-117 的合成路线如下所示:



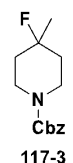
第一步: 4-羟基-4-甲基哌啶-1-甲酸苄酯的合成



在-10 ℃ 条件下向 4-氧代-1-哌啶甲酸苄酯 (1 g, 4.3 mmol) 的四氢呋喃(10 mL)溶液中滴加甲基氯化镁 (8.6 mL, 8.6 mmol, 1 M 的四氢呋喃溶液), 然后在 0 ℃ 条件下反应 1 h。将反应液缓慢滴入饱和氯化铵水溶液中(20 mL), 然后用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析(石油醚/乙酸乙酯 (V/V) = 1/0-1/2)纯化得到 4-羟基-4-甲基哌啶-1-甲酸苄酯 (0.9 g, 产率 84.2%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 250.2[M+H]⁺

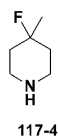
第二步: 4-氟-4-甲基哌啶-1-甲酸苄酯的合成



在 0 ℃ 条件下向 4-羟基-4-甲基哌啶-1-甲酸苄酯 (0.9 g, 3.6 mmol) 的二氯甲烷(9 mL)溶液中缓慢加入二乙胺基三氟化硫(870 mg, 5.4 mmol), 然后在 25 ℃ 下搅拌 8 h。将反应液缓慢滴入水(20 mL)中, 用二氯甲烷(5 mL×3)萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析(石油醚/乙酸乙酯(V/V) = 1/0-1/1)纯化得到 4-氟-4-甲基哌啶-1-甲酸苄酯(0.5 g, 产率 55%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 252.5[M+H]⁺

第三步: 4-氟-4-甲基哌啶的合成

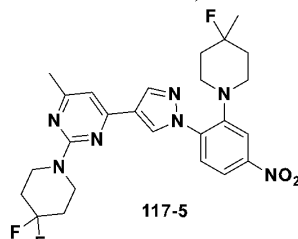


117-4

向 4-氟-4-甲基哌啶-1-甲酸苄酯 (0.5 g, 2.0 mmol) 的甲醇 (5 mL) 中加入湿钯/碳 (50 mg, 含量 10%), 置换 3 次氢气, 然后在氢气 (15 psi) 条件下室温搅拌 5 h。将反应液过滤并浓缩得到 4-氟-4-甲基哌啶 (0.2 g, 产率 85.8%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 118.2[M+H]⁺

第四步: 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(1-(2-(4-氟-4-甲基哌啶-1-基)-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基嘧啶的合成

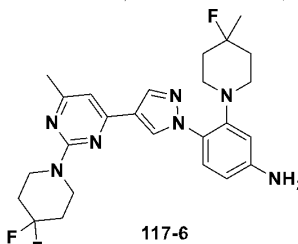


117-5

向 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(1-(2-(4-氟-4-甲基哌啶-1-基)-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基嘧啶 (0.2 g, 0.5 mmol) 的二甲亚砜 (2 mL) 溶液中加入 4-氟-4-甲基哌啶 (117 mg, 1.0 mmol) 和碳酸钾 (207 mg, 1.5 mmol), 然后在微波条件下 140 °C 反应 8 h。向反应液中加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (10 mL×2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 (V/V) = 1/0-1/3) 纯化得到 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(1-(2-(4-氟-4-甲基哌啶-1-基)-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基嘧啶 (0.2 g, 产率 80.5%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 520.2[M+H]⁺

第五步: 4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(4-氟-4-甲基哌啶-1-基)苯胺的合成

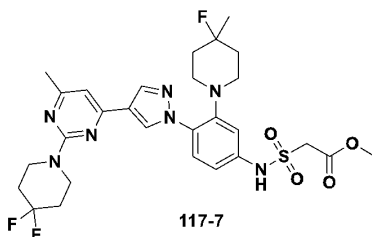


117-6

向 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(1-(2-(4-氟-4-甲基哌啶-1-基)-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基嘧啶 (0.2 g, 0.4 mmol) 的乙醇 (4 mL) 溶液中加入锌粉 (131 mg, 2 mmol) 和氯化铵 (214 mg, 4 mmol), 然后在 85 °C 条件下搅拌 2 h。向反应液中加入水 (50 mL) 和乙酸乙酯 (10 mL), 过滤, 滤液用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (10 mL×2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 (V/V) = 1/0-0/1) 纯化得到 4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(4-氟-4-甲基哌啶-1-基)苯胺 (130 mg, 产率 69%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 486.3[M+H]⁺

第六步: 2-(N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(4-氟-4-甲基哌啶-1-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯的合成



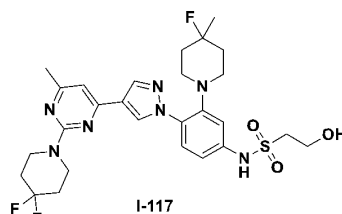
117-7

向 4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(4-氟-4-甲基哌啶-1-基)苯胺 (130 mg,

0.3 mmol)的乙腈(2 mL)溶液中加入磷酸钾(191 mg, 0.9 mmol), 然后缓慢滴入 2-(氯磺酰基)乙酸甲酯 (69 mg, 0.4 mmol), 25 °C 搅拌 2 h。向反应液中缓慢加入水(10 mL), 用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取。有机相用饱和食盐水(5 mL×3)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析(石油醚/乙酸乙酯(V/V) = 1/0-1/1)纯化得到 2-(N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(4-氟-4-甲基哌啶-1-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯 (100 mg, 产率 60%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 622.4[M+H]⁺

第七步: N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(4-氟-4-甲基哌啶-1-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



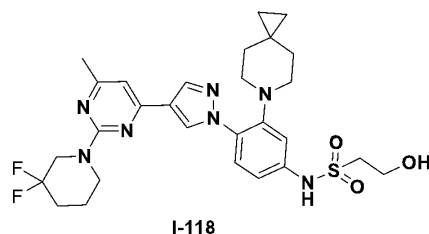
向 2-(N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(4-氟-4-甲基哌啶-1-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯 (100 mg, 0.2 mmol)的四氢呋喃(1 mL)溶液中加入氯化钙(222 mg, 2 mmol)和硼氢化钠(76 mg, 2 mmol), 在 25 °C 条件下搅拌 18 h。将反应液缓慢滴入饱和氯化铵水溶液(10 mL)中, 加入乙酸乙酯(5 mL), 然后过滤。滤液用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 有机相用饱和食盐水(5 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过反相制备(柱子: Phenomenex Synergi C18 100*25mm*4μm; 溶剂: A = 水+0.1 体积%氨水(99%), B = 乙腈; 梯度: 5%-95%, 7 分钟)得到 N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(4-氟-4-甲基哌啶-1-基)苯基)-2-羟基乙烷磺酰胺 (31.8 mg, 产率 33%)。

¹H NMR (400 MHz, dmso) δ 8.90 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.01-6.93 (m, 2H), 4.02-3.88 (m, 4H), 3.77 (t, 2H), 3.30 (d, 2H), 2.70 (dt, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.07-1.89 (m, 4H), 1.84-1.49 (m, 5H), 1.29 (d, 3H)。

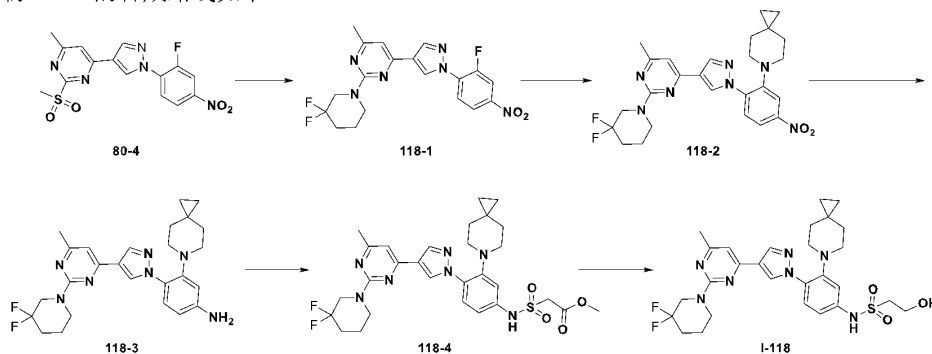
LC-MS, M/Z (ESI): 594.1[M+H]⁺

实施例 44: 目标化合物 I-118 的制备

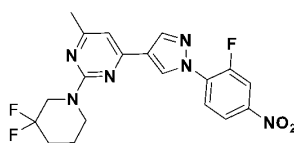
N-(4-(4-(2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 I-118 的合成路线如下



第一步: 2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基嘧啶的合成

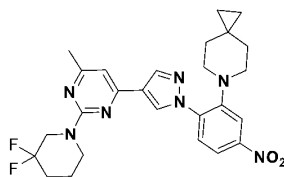


118-1

将 4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基-2-(甲基磺酰基)嘧啶 (1.80 g, 4.95 mmol), 碳酸钾 (2.05 g, 14.86 mmol) 溶于 DMSO (20 mL), 向其中缓慢加入 3,3-二氟哌啶 (900 mg, 7.43 mmol), 50 °C 下搅拌 18 h。反应完毕后, 用水 (20 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (20 mL) 萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产品。粗产品通过柱层析, PE/EA (v/v)=3/1, 得到 2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基嘧啶 (1.90 g, 收率 95%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 419.1 [M+H]⁺

第二步: 6-(2-(4-(2-(3,3-二氟吡啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷的合成

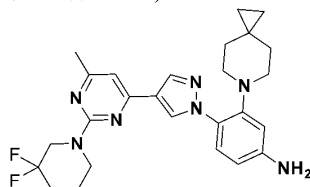


118-2

将 2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基嘧啶 (1.50 g, 3.71 mmol), 碳酸钾 (1.54 g, 11.13 mmol) 溶于 DMSO (15 mL), 向其中缓慢加入 6-氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐 (822 mg, 5.56 mmol), 140 °C 下搅拌 8 h。反应完毕后, 用水 (20 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (20 mL) 萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产品。粗产品通过柱层析, PE/EA (v/v)=3/1, 得到 6-(2-(4-(2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (1.21 g, 收率 66%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 510.2 [M+H]⁺

第三步: 4-(4-(2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺的合成

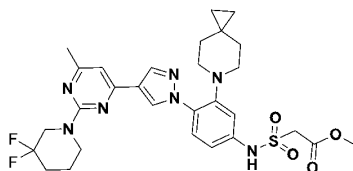


118-3

将 6-(2-(4-(2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (1.20 g, 2.42mmol)溶于乙酸(10 mL)中, 向其中加入锌粉(475 mg, 7.26 mmol), 50 °C搅拌 1 h。反应完毕后, 用水 (30mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 为 7 左右, 用二氯甲烷 (20 mL) 萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产品。粗产品通过柱层析 (PE/EA(v/v)=2/1), 得到 4-(4-(2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺 (650 mg, 收率 58%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 480.2 [M+H]⁺

第四步：2-(N-(4-(4-(2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯的合成



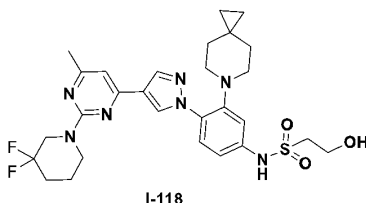
118-4

将 4-(4-(2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺 (600 mg,

1.3 mmol)溶于乙腈(10 mL)中,向其中加入磷酸钾(621 mg, 3.87 mmol)和 2-(氯磺酰基)乙酸甲酯(334 mg, 1.93 mmol),室温下搅拌 1 h。反应完毕后,用水(10 mL)稀释,用二氯甲烷(10 mL)萃取三次,合并有机相,用饱和食盐水(20 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到粗产品。粗产品通过柱层析(DCM/MeOH(v/v)=10/1),得到 2-(N-(4-(4-(2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯(420 mg, 收率 54%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 616.2 [M+H]⁺

第五步: N-(4-(4-(2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



I-118

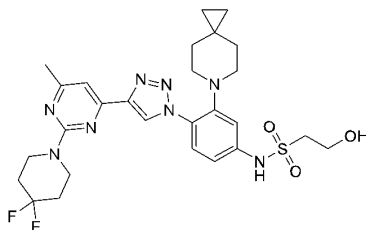
将 2-(N-(4-(4-(2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯(50 mg, 81 μmol)溶解在四氢呋喃(20 mL)中,在氮气保护 0 °C 下加入硼氢化钠(15 mg, 45 μmol),然后加入氯化钙(90 mg, 810 μmol) 25 °C 下反应过夜。反应完成后,将反应液用饱和氯化铵溶液(25 mL)淬灭,乙酸乙酯(30 mL×3)萃取,用饱和食盐水(50 mL)洗涤有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到粗品,然后通过反相高效液相色谱法进行分离,分离方法为(柱子: Phenomenex luna C18 150*25mm*5μm; 溶剂: A=水+0.05%体积甲酸(99.0%), B=乙腈; 梯度: 25%-55%, 7 分钟),然后冻干得到 N-(4-(4-(2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺(3 mg, 产率 6.3%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.01 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.93 (d, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.86 (t, 2H), 3.74 (t, 2H), 3.25 (m, 4H), 2.68-2.65 (m, 4H), 2.30(s, 3H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.34-1.42 (m, 4H), 0.23 (s, 4H).

LC-MS, M/Z (ESI): 588.2 [M+H]⁺

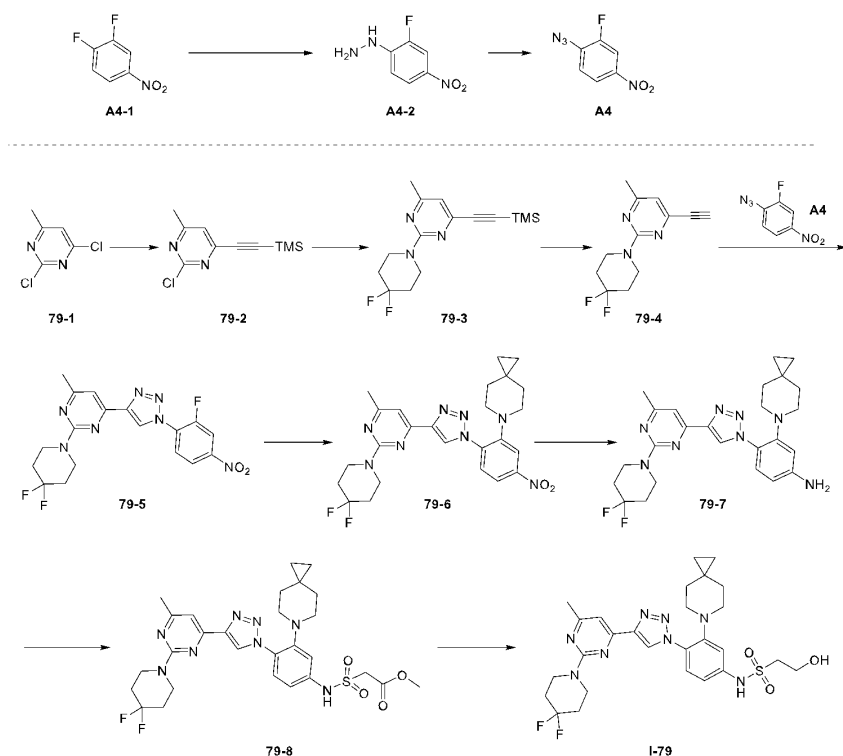
实施例 45: 目标化合物 I-79 制备

N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺

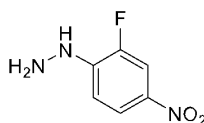


I-79

目标化合物 I-79 的合成路线如下所示:



第一步：(2-氟-4-硝基苯基)肼的合成

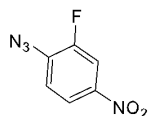


A4-2

向 1,2-二氟-4-硝基苯 (5.00 g, 31.4 mmol) 的乙醇 (50.0 mL) 溶液中加入水合肼 (4.00 g, 67.9 mmol, 3.88 mL, 85.0% 纯度), 反应在 90 °C 反应 8 小时。将反应液浓缩, 除去大部分的乙醇, 然后加入甲叔醚 (30.0 mL) 中, 冷却至 0 °C, 有固体析出, 过滤, 滤饼干燥得到 (2-氟-4-硝基苯基)肼 (3.60 g, 产率 66.9%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01-8.10 (m, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 6.01 (br s, 1H), 3.75 (br s, 2H)

第二步：1-叠氮-2-氟-4-硝基苯的合成

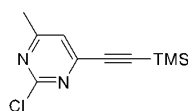


A4

(2-氟-4-硝基苯基)肼 (3.00 g, 17.5 mmol) 溶于盐酸 (20 mL) 溶液中, 并在 0 °C 搅拌 0.5 小时, 然后缓慢加入甲叔醚 (15 mL) 和亚硝酸钠 (1.57 g, 22.8 mmol) 的水 (10 mL) 溶液, 反应液在 0 °C 搅拌反应 3 小时。将反应液倒入水 (30 mL) 中, 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 收集有机相, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (50.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 用硅胶柱分离纯化 (石油醚:甲叔醚 (V/V) = 1:0-1:1) 得到 1-叠氮-2-氟-4-硝基苯 (2.50 g, 产率 78.3%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98-8.13 (m, 2H), 7.20 (t, 1H)

第三步：2-氟-4-甲基-6-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)嘧啶的合成

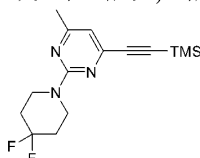


79-2

在氮气保护下，向 2,4-二氯-6-甲基嘧啶 (25.0 g, 153 mmol) 和乙炔基三甲基硅烷 (15.1 g, 153 mmol) 的四氢呋喃 (250 mL) 溶液中加入双(三苯基膦)氯化钯 (5.38 g, 7.67 mmol)，碘化亚铜 (2.92 g, 15.3 mmol) 和三乙胺 (46.6 g, 460 mmol)，反应在 50°C 反应 2 小时。将反应液倒入水 (200 mL) 中，用二氯甲烷 (200 mL) 萃取，收集有机相，用盐水 (200 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到 2-氯-4-甲基-6-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)嘧啶 (35.0 g, 产率 50.8%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 225.2 [M+H]⁺

第四步：2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-甲基-6-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)嘧啶的合成

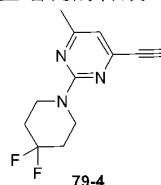


79-3

向 2-氯-4-甲基-6-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)嘧啶 (10.0 g, 44.5 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 溶液中加入二异丙基乙胺 (17.3 g, 133 mmol) 和 4,4-二氟哌啶盐酸盐 (7.71 g, 48.9 mmol)，反应在 50°C 反应 6 小时。将反应液倒入水 (100 mL) 中，用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取，收集有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，粗品用硅胶柱分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (V/V) = 20:1-0:1) 得到 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-甲基-6-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)嘧啶 (10.9 g, 产率 78.9%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 310.3 [M+H]⁺

第五步：2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-乙炔基-6-甲基嘧啶的合成

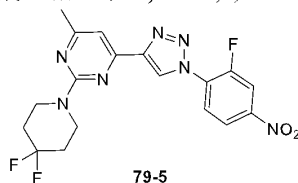


79-4

向 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-甲基-6-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)嘧啶 (5.50 g, 17.8 mmol) 的乙腈 (50 mL) 溶液中加入碳酸钾 (7.37 g, 53.3 mmol)，反应在 50°C 反应 8 小时。将反应液过滤，滤饼用乙酸乙酯 (30×3 mL) 洗涤，滤液浓缩得到 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-乙炔基-6-甲基嘧啶 (4.00 g, 产率 94.8%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 238.0 [M+H]⁺

第六步：2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-6-甲基嘧啶的合成

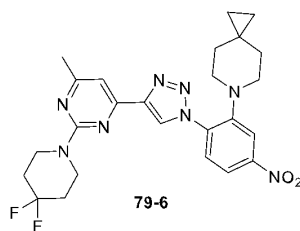


79-5

氮气保护下，向 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-乙炔基-6-甲基嘧啶 (2.10 g, 8.85 mmol) 和 1-叠氮-2-氟-4-硝基苯 (1.97 g, 10.8 mmol) 的叔丁醇 (30 mL) 和水 (15 mL) 溶液中加入五水硫酸铜 (663 mg, 2.66 mmol) 和抗坏血酸钠 (877 mg, 4.43 mmol)，反应在 30°C 反应 8 小时。将反应液倒入水 (80 mL) 中，用乙酸乙酯 (80×3 mL) 萃取，收集有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品。粗品用甲基叔丁基醚 (30 mL) 打浆 12h，得到 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-6-甲基嘧啶 (3.50 g, 产率 94.3%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 420.1 [M+H]⁺

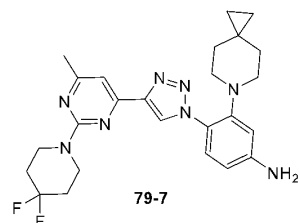
第七步：6-(2-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷的合成



反应平行投了三批次。向 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-6-甲基嘧啶 (500 mg, 1.19 mmol) 的 N-甲基吡咯烷酮 (20.0 mL) 的溶液中, 加入碳酸钾 (494 mg, 3.58 mmol) 和 6-氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐 (200 mg, 1.35 mmol), 然后在 140°C 搅拌反应 1 小时。将反应液倒入水 (50 mL) 中, 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 收集有机相, 用水 (50 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)= 20:1-5:1)得到粗品, 然后用甲叔醚打浆(10 mL), 得到 6-(2-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (500 mg, 产率 27.4%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 511.2 [M+H]⁺

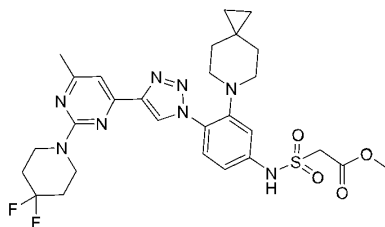
第八步: 4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺的合成



向 6-(2-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (400 mg, 783 μmol) 的甲醇 (20 mL) 和四氢呋喃 (20 mL) 溶液中, 加入铂钌碳 (100 mg, 383 μmol), 氢气置换三次, 反应在 50 psi 的氢气下 50°C 搅拌 12 小时。将反应液过滤, 滤饼用二氯甲烷 (20 mL) 洗涤, 滤液浓缩, 得到 4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺 (380 mg, 粗品)。

LC-MS, M/Z (ESI): 481.4 [M+H]⁺

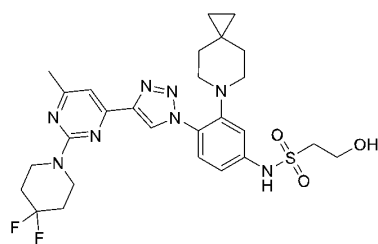
第九步: 2-(N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯的合成



向 4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺 (200 mg, 416 μmol) 的乙腈 (5.00 mL) 溶液中, 缓慢加入 2-(氯磺酰)乙酸甲酯 (86.2 mg, 499 μmol) 和磷酸钾 (265 mg, 1.25 mmol), 反应在 20°C 反应 2 小时。将反应液倒入水 (20 mL) 中, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到 2-(N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯 (260 mg, 粗品)。

LC-MS, M/Z (ESI): 617.3 [M+H]⁺

第十步: N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



I-79

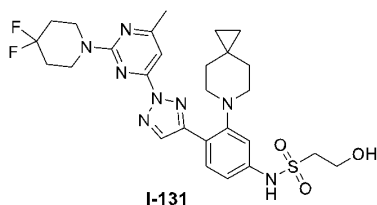
向 2-(N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯 (260 mg, 422 μmol) 的四氢呋喃 (5.00 mL) 溶液中, 加入硼氢化锂 (2 M, 422 μL), 反应在氮气保护下 40 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 小时。将反应液倒入水 (20 mL) 中, 然后用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 通过高效液相色谱法分离纯化 (柱子: C18 150 $\times$ 30mm; 溶剂: A = 水+0.05 体积甲酸 (99%), B = 乙腈; 梯度: 62% - 92%, 7 分钟), 冻干得到 N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (158 mg, 产率 62.7%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.01 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.18 (br s, 2H), 4.07 (br t, 4H), 3.29-3.43 (m, 2H), 2.80 (t, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.99-2.06 (m, 4H), 1.38 (br s, 4H), 0.30 (s, 4H)

LC-MS, M/Z (ESI): 589.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

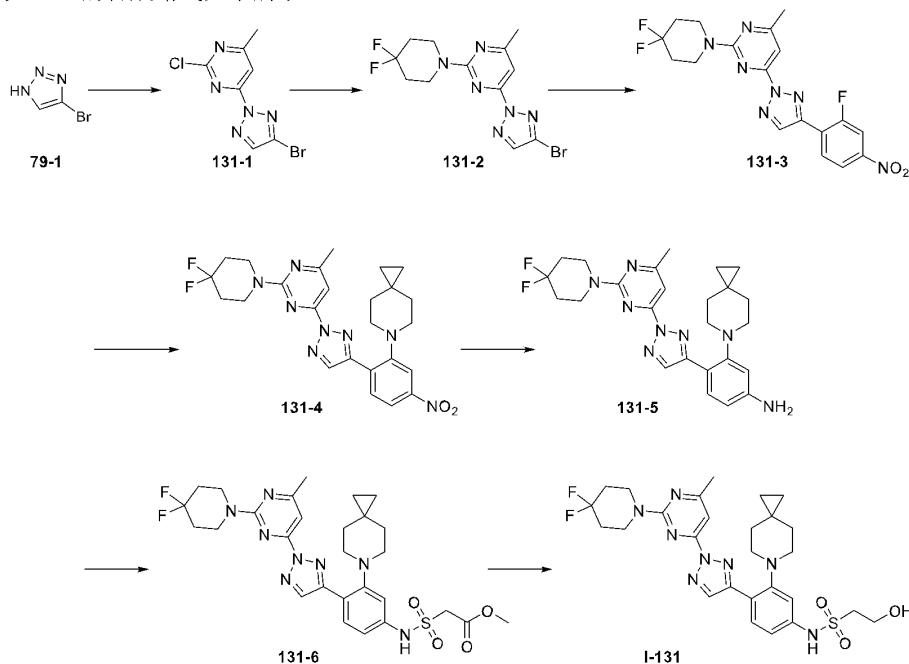
实施例 46: 目标化合物 I-131 的制备

N-(4-(2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺

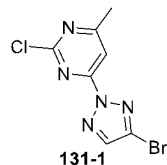


I-131

目标化合物 I-131 的合成路线如下所示:



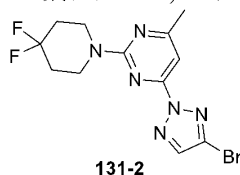
第一步: 4-(4-溴-2H-1,2,3-三唑-2-基)-2-氯-6-甲基嘧啶的合成



将 2,4-二氯-6-甲基嘧啶 (24.0 g, 147 mmol) 溶解到 N,N-二甲基甲酰胺 (300 mL) 中, 然后加入二异丙基乙胺 (38.1 g, 294 mmol) 和 4-溴-1H-1,2,3-三唑 (21.8 g, 147 mmol), 在 25°C 下搅拌 2 小时。将反应液用水 (100 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (200 mL×2) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到 4-(4-溴-2H-1,2,3-三唑-2-基)-2-氯-6-甲基嘧啶 (30.0 g, 产率 74.2%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 274.0 [M+H]⁺

第二步: 4-(4-溴-2H-1,2,3-三唑-2-基)-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶的合成

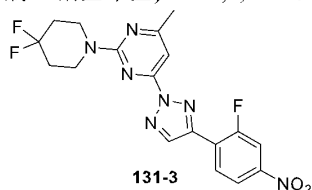


将 4-(4-溴-2H-1,2,3-三唑-2-基)-2-氯-6-甲基嘧啶 (10.0 g, 36.4 mmol) 溶解到 N,N-二甲基甲酰胺 (100 mL) 中, 然后加入 N,N-二异丙基乙胺 (14.1 g, 109 mmol) 和 4,4-二氟哌啶盐酸盐 (6.89 g, 43.7 mmol), 在 25°C 下搅拌 2 小时。将反应液用水 (100 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (200 mL×2) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 用硅胶柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 (V/V)=50:1-0:1) 得到 4-(4-溴-2H-1,2,3-三唑-2-基)-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶 (6.00 g, 产率 45.9%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.06-4.09 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.00-2.09 (m, 4H)。

LC-MS, M/Z (ESI): 359.0 [M+H]⁺

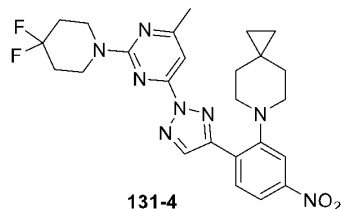
第三步: 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(4-(2-氟-4-硝基苯基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)-6-甲基嘧啶的合成



将 4-(4-溴-2H-1,2,3-三唑-2-基)-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶 (6.50 g, 18.1 mmol), 碳酸钾 (7.50 g, 54.3 mmol), 1,1-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯 (2.65 g, 3.62 mmol) 和 (2-氟-4-硝基苯基)硼酸 (3.68 g, 19.9 mmol) 加入无水二氧六环 (50 mL) 和水 (50 mL) 中, 氮气保护下 100°C 反应 2 小时。将反应液用水 (100 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 用硅胶柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 (V/V)=50:1-0:1) 得到 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(4-(2-氟-4-硝基苯基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)-6-甲基嘧啶 (6.30 g, 产率 83.0%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 420.1 [M+H]⁺

第四步: 6-(2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷的合成

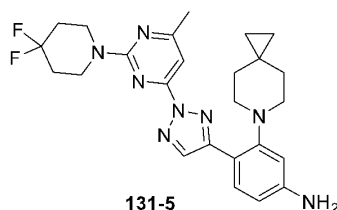


将 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(4-(2-氟-4-硝基苯基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)-6-甲基嘧啶 (4.00 g, 9.54 mmol), 碳酸钾 (3.95 g, 28.6 mmol) 和 6-氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐 (1.55 g, 10.5 mmol) 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 140°C 反应 2 小时。将反应液用水 (150 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (200 mL×2) 萃取, 合并有机相, 用饱

和食盐水(100 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=50:1-0:1)得到 6-(2-(2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (1.20 g, 产率 24.6%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 511.3 [M+H]⁺

第五步: 4-(2-(2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)苯胺的合成

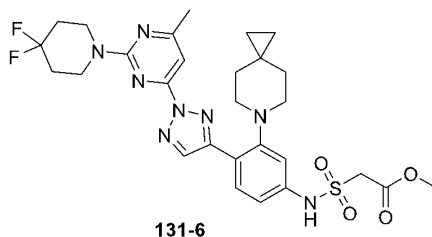


将 6-(2-(2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (700 mg, 1.37 mmol) 加入到四氢呋喃 (50 mL) 中, 然后加入铂钨碳 (35.8 mg, 137 mmol), 氢气置换三次, 并在氢气 (15 psi) 氛围下于 25 °C 反应 6 h。反应完成后, 过滤, 滤液浓缩得到粗品。然后通过反相高效液相色谱法进行分离, 分离方法为 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm* 5um; 溶剂: A = 水+0.05%体积氨水 (30.0%), B = 乙腈; 梯度: 38% - 68%, 13 分钟), 然后冻干得到 4-(2-(2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)苯胺 (620 mg, 产率 76.2%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.36 (d, 1H), 5.44 (br. s, 2H), 3.96-4.05 (m, 8H), 2.47 (s, 3H), 2.07-2.11 (m, 4H), 1.38-1.46 (m, 4H), 0.34 (s, 4H).

LC-MS, M/Z (ESI): 481.3 [M+H]⁺

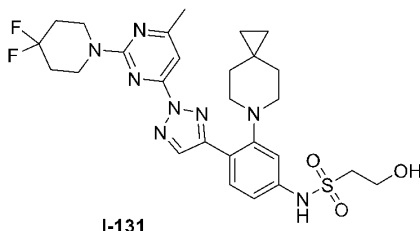
第六步: 2-(N-(4-(2-(2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯的合成



将 4-(2-(2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)苯胺 (620 mg, 1.05 mmol), 磷酸钾 (665 mg, 3.14 mmol) 和 2-(氯磺酰)乙酸甲酯 (180 mg, 1.05 mmol) 加入乙腈 (20 mL) 中, 25°C 反应 6 小时。将反应液用水 (50 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (25 mL×2) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到 2-(N-(4-(2-(2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯 (430 mg, 产率 66.7%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 617.3 [M+H]⁺

第七步: N-(4-(2-(2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



将 2-(N-(4-(2-(2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯 (430 mg, 697 μmol) 溶解在四氢呋喃 (20 mL) 中, 在氮气保护下 0 °C 滴加硼氢化锂 (2M, 697 μL), 35 °C 下反应 2 小时。反应完成后, 将反应液用饱和氯化铵溶液 (50 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品,

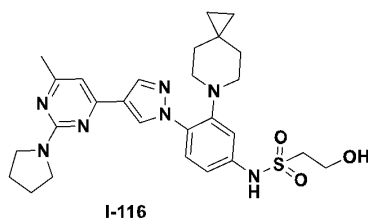
然后通过反相高效液相色谱法进行分离, 分离方法为(柱子: Phenomenex luna C18 150*25mm*5um; 溶剂: A =水+0.05%体积甲酸(99.0%), B =乙腈; 梯度: 65%-95%, 12 分钟), 然后冻干得到 N-(4-(2-(2-(4,4-二氟嘧啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (121 mg, 198 μ mol, 纯度 96.8%, 产率 28.4%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.81 (br. s, 1H), 4.10-4.15 (m, 6H), 3.35 (t, 2H), 2.89-2.94 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.03-2.11 (m, 4H), 1.43-1.58 (m, 4H), 0.38 (s, 4H).

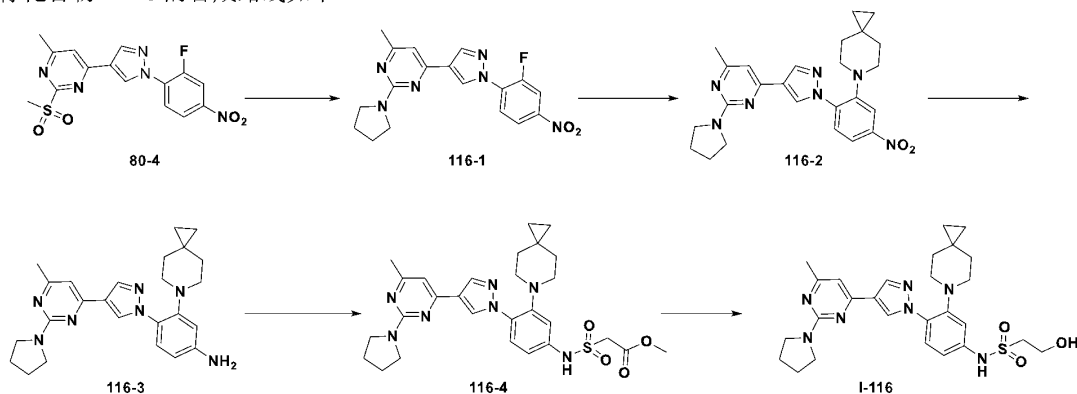
LC-MS, M/Z (ESI): 589.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 47: 目标化合物 I-116 的制备

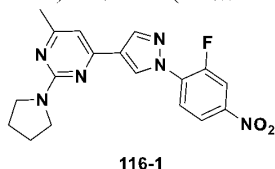
N-(4-(4-(6-甲基-2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 I-116 的合成路线如下



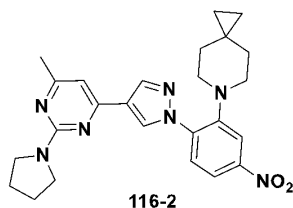
第一步: 4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基-2-(吡咯烷-1-基)嘧啶的合成



将 4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基-2-(甲基磺酰基)嘧啶 (2.00 g, 5.30 mmol), 碳酸钾(1.47 g, 10.60 mmol)溶于 DMSO(20 mL), 向其中缓慢加入四氢吡咯 (565 mg, 7.95 mmol), 25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 1 h. 反应完毕后, 用水 (20 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (20 mL) 萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产品。粗产品通过柱层析 (PE/EA(v/v)=3/1), 得到 4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基-2-(吡咯烷-1-基)嘧啶 (1.81 g, 收率 93%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 368.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

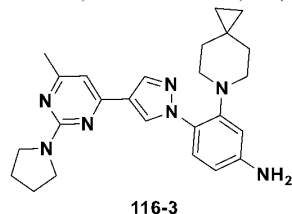
第二步: 6-(2-(4-(6-甲基-2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷的合成



将 4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基-2-(吡咯烷-1-基)嘧啶 (1.80 g, 4.9 mmol), 碳酸钾 (2.03 g, 14.7 mmol) 溶于 DMSO (15 mL), 向其中缓慢加入 6-氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐 (1.44 g, 9.8 mmol), 140 °C 下搅拌 8 h。反应完毕后, 用水 (20 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (20 mL) 萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产品。粗产品通过柱层析 (PE/EA(v/v)=3/1), 得到 6-(2-(4-(6-甲基-2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (1.65 g, 收率 74%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 460.1 [M+H]⁺

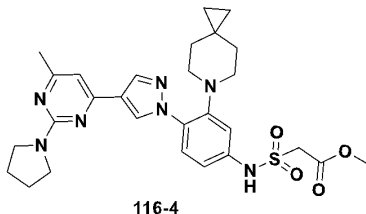
第三步: 4-(4-(6-甲基-2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺的合成



将 6-(2-(4-(4-(6-甲基-2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (1.00 g, 2.18 mmol) 溶于乙醇 (10 mL) 和水 (2 mL) 中, 向其中加入锌粉 (711 mg, 10.88 mmol), 90 °C 搅拌 1 h。反应完毕后, 用水 (30 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (20 mL) 萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产品。粗产品通过柱层析 (PE/EA(v/v)=2/1), 得到 4-(4-(6-甲基-2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺 (530 mg, 收率 57%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 430.1 [M+H]⁺

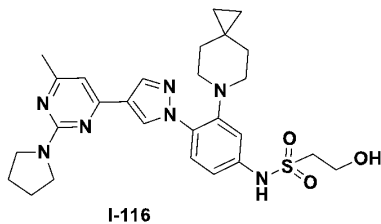
第四步: 2-(N-(4-(4-(6-甲基-2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯的合成



将 4-(4-(6-甲基-2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺 (500 mg, 1.16 mmol) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 向其中加入磷酸钾 (741 mg, 3.49 mmol) 和 2-(氯磺酰基)乙酸甲酯 (402 mg, 2.333 mmol), 室温下搅拌 1 h。反应完毕后, 用水 (10 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (10 mL) 萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产品。粗产品通过柱层析 (DCM/MeOH(v/v)=10/1), 得到 2-(N-(4-(4-(6-甲基-2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯 (527 mg, 收率 80%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 566.1 [M+H]⁺

第五步: N-(4-(4-(6-甲基-2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



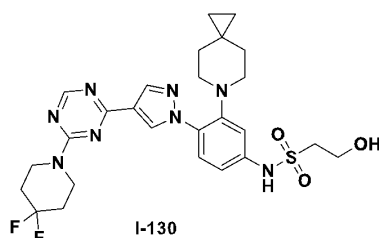
将 2-(N-(4-(4-(6-甲基-2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯 (480 mg, 849 μmol) 溶解在四氢呋喃 (20 mL) 中, 在氮气保护 0 °C 下滴加硼氢化锂 (2 M, 509 μL), 25 °C 下反应 1 h。反应完成后, 将反应液用饱和氯化铵溶液 (25 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 然后通过反相高效液相色谱法进行分离, 分离方法为 (柱子: Phenomenex luna C18 150*25mm*5 μm ; 溶剂: A=水+0.05%体积甲酸 (99.0%), B=乙腈; 梯度: 25%-55%, 7 分钟), 然后冻干得到 N-(4-(4-(4-(6-甲基-2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (137 mg, 产率 29.1%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.91 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.77 (t, 2H), 3.62-3.69 (m, 4H), 3.25 (t, 2H), 2.53-2.56 (m, 4H), 2.43-2.49 (m, 4H), 1.96-2.07 (m, 4H), 1.34-1.42 (m, 4H), 0.22 (s, 4H)。

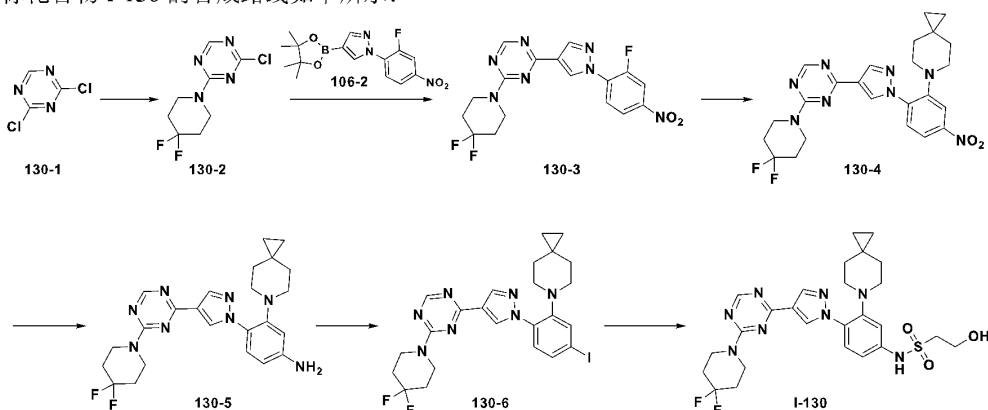
LC-MS, M/Z (ESI): 538.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 48: 目标化合物 I-130 的制备

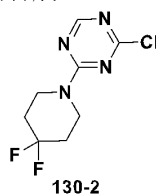
N-(4-(4-(4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙磺酰胺



目标化合物 I-130 的合成路线如下所示:



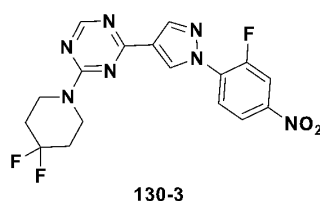
第一步: 2-氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1,3,5-三嗪的合成



向 2,4-二氯-1,3,5-三嗪 (1 g, 6.7 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (2.6 g, 20.1 mmol), 然后缓慢滴入 4,4-二氟哌啶 (1.2 g, 10.5 mmol), 在 25 °C 条件下搅拌 1 h。将反应液浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 (V/V) = 1/0-1/1) 纯化得到 2-氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1,3,5-三嗪 (1.4 g, 产率 89.5%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 235.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

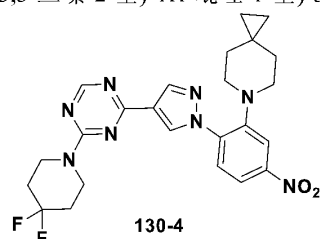
第二步: 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-1,3,5-三嗪的合成



向 2-氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1,3,5-三嗪 (1.4 g, 6 mmol) 和 1-(2-氟-4-硝基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (4.0 g, 12 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (12 mL) 和水 (3 mL) 溶液中加入 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (439 mg, 0.6 mmol) 和碳酸钾 (2.5 g, 18 mmol), 在 90 °C 条件下搅拌 18 h。将反应液加入水 (100 mL) 中, 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (50 mL×2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 (V/V) = 1/0-1/3) 纯化得到 2-(4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-1,3,5-三嗪 (1 g, 产率 41.2%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 406.3 [M+H]⁺

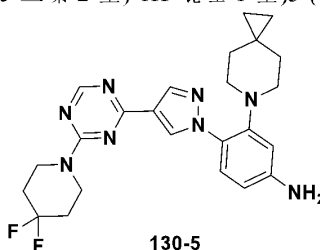
第三步: 6-(2-(4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷的合成



向 2-(4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-1,3,5-三嗪 (1 g, 2.5 mmol) 的二甲基亚砜 (10 mL) 溶液中加入 6-氮杂螺[2.5]辛烷 (556 mg, 5 mmol) 和碳酸钾 (1.0 g, 7.5 mmol), 在微波条件下 140 °C 反应 3 h。将反应液倒入水 (50 mL) 中, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 (V/V) = 1/0-1/1) 纯化得到 6-(2-(4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (600 mg, 产率 49%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 497.4 [M+H]⁺

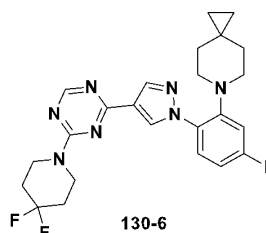
第四步: 4-(4-(4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基)-1H-吡唑-1-基)3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺的合成



向 6-(2-(4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (600 mg, 1.2 mmol) 的乙醇 (9 mL) 溶液中加入锌粉 (392 g, 6 mmol) 和氯化铵 (642 g, 12 mmol), 在 85 °C 条件下搅拌 2 h。向反应液中加入水 (50 mL) 和乙酸乙酯 (20 mL), 过滤, 滤液用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (10 mL×2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 (V/V) = 1/0-1/2) 纯化得到 4-(4-(4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基)-1H-吡唑-1-基)3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺 (400 mg, 产率 71%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 467.3 [M+H]⁺

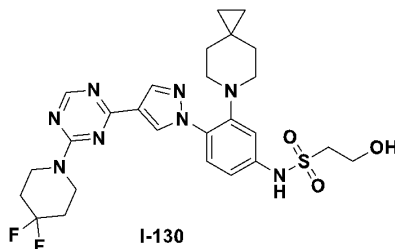
第五步: 6-(2-(4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基)-1H-吡唑-1-基)-5-碘苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷的合成



向 4-(4-(4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1,3,5-三唑-2-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺 (0.4 g, 0.9 mmol) 的乙腈 (4 mL) 溶液中加入碘化亚铜 (857 mg, 4.5 mmol), 在 0 ℃ 条件下向反应液中缓慢滴加亚硝酸异戊酯 (316 mg, 2.7 mmol), 然后在 25 ℃ 条件下搅拌 18 h。向反应液中加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 (V/V) = 1/0-1/1) 纯化得到 6-(2-(4-(4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1,3,5-三唑-2-基)-1H-吡唑-1-基)-5-碘苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (200 mg, 产率 40%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 578.4[M+H]⁺

第六步: N-(4-(4-(4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1,3,5-三唑-2-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙磺酰胺的合成



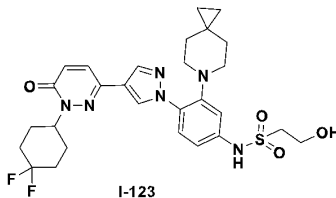
向 6-(2-(4-(4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1,3,5-三唑-2-基)-1H-吡唑-1-基)-5-碘苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (0.2 g, 0.35 mmol) 和 2-羟基乙磺酰胺 (87 mg, 0.70 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶液中加入 2-(二甲氨基)乙酸 (7 mg, 0.07 mmol), 碘化亚铜 (6.6 mg, 0.035 mmol) 和碳酸钾 (145 mg, 1.05 mmol), 然后在 130 ℃ 条件下搅拌 2 h。将反应液倒入水 (20 mL) 中, 用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (10 mL×2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过反相制备 (柱子: Phenomenex Synergi C18 100*25mm*4μm; 溶剂: A = 水+0.1 体积% 甲酸 (99%), B = 乙腈; 梯度: 5%-95%, 7 分钟) 得到 N-(4-(4-(4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1,3,5-三唑-2-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙磺酰胺 (56.6 mg, 产率 28%)。

¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 9.07 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 4.00 (d, 4H), 3.76 (dd, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.76-2.61 (m, 4H), 2.14-1.96 (m, 4H), 1.34 (s, 4H), 0.26 (s, 4H).

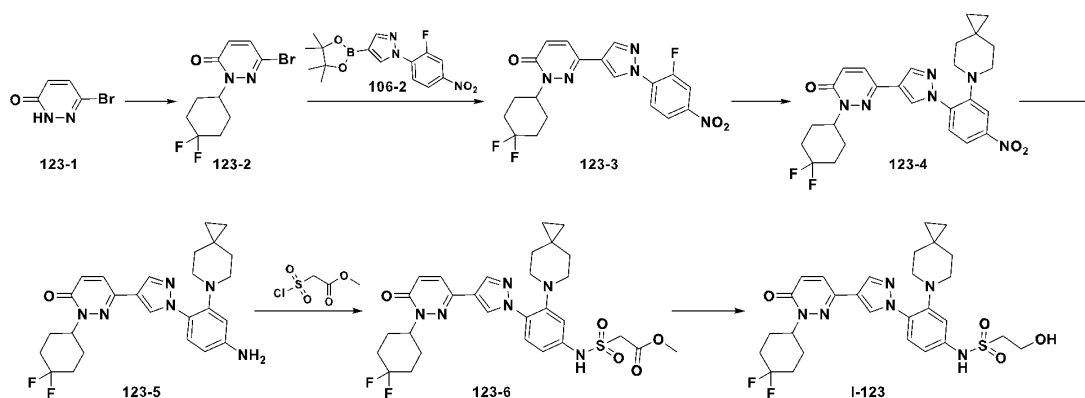
LC-MS, M/Z (ESI): 575.1[M+H]⁺

实施例 49: 目标化合物 I-123 的制备

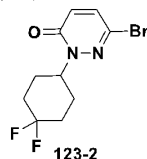
N-(4-(4-(1-(4,4-二氟环己基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 I-123 的合成路线如下所示:



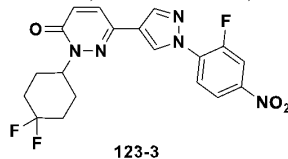
第一步：6-溴-2-(4,4-二氟环己基)吡嗪-3(2H)-酮的合成



向 4-溴-1,1-二氟环己烷 (1 g, 5.0 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 溶液中加入 6-溴吡嗪-3(2H)-酮 (900 mg, 5.0 mmol) 和碳酸钾 (2.4 g, 17.4 mmol)，在 50 °C 条件下搅拌 18 h。将反应液倒入水 (100 mL) 中，用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2) 洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 (V/V) = 1/0-1/1) 纯化得到 6-溴-2-(4,4-二氟环己基)吡嗪-3(2H)-酮 (300 mg, 产率 24%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 293.2[M+H]⁺

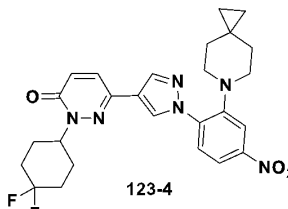
第二步：2-(4,4-二氟环己基)-6-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)吡嗪-3(2H)-酮的合成



向 6-溴-2-(4,4-二氟环己基)吡嗪-3(2H)-酮 (300 mg, 0.80 mmol) 和 1-(2-氟-4-硝基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (533 mg, 1.50 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 和水 (0.4 mL) 溶液中加入 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (54 mg, 0.075 mmol) 和碳酸钾 (332 mg, 2.25 mmol)，在 90 °C 条件下搅拌 18 h。将反应液加入水 (20 mL) 中，用乙酸乙酯 (5 mL × 3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (5 mL × 2) 洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 (V/V) = 1/0-1/3) 纯化得到 2-(4,4-二氟环己基)-6-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)吡嗪-3(2H)-酮 (250 mg, 产率 75%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 420.2[M+H]⁺

第三步：2-(4,4-二氟环己基)-6-(1-(4-硝基-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)吡嗪-3(2H)-酮的合成

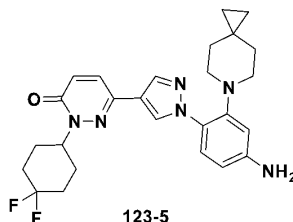


向 2-(4,4-二氟环己基)-6-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)吡嗪-3(2H)-酮 (200 mg, 0.45 mmol) 的二甲基亚砜 (2 mL) 溶液中加入 6-氮杂螺[2.5]辛烷 (111 mg, 1 mmol) 和碳酸钾 (207 mg, 1.5 mmol)，在微波条件下 140 °C 反应 8 h。将反应液倒入水 (20 mL) 中，用乙酸乙酯 (5 mL × 3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (5 mL × 2) 洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 (V/V) = 1/0-1/1) 纯化得到 2-(4,4-二氟环己基)-6-(1-(4-硝基-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)吡嗪-3(2H)-酮 (220 mg, 产率 22%)。

率 90%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 511.2[M+H]⁺

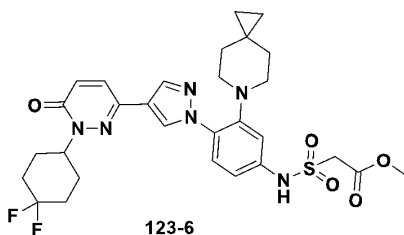
第四步: 6-(1-(4-氨基-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-(4,4-二氟环己基)哒嗪-3(2H)-酮的合成



向 2-(4,4-二氟环己基)-6-(1-(4-硝基-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3(2H)-酮 (220 mg, 0.4 mmol) 的乙醇(5 mL)溶液中加入锌粉(131 g, 2 mmol)和氯化铵(212 g, 4 mmol), 在 85 °C 条件下搅拌 2 h。向反应液中加入水(20 mL)和乙酸乙酯(10 mL), 过滤, 滤液用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取。有机相用饱和食盐水(10 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析(石油醚/乙酸乙酯(V/V)= 1/0-1/2)纯化得到 6-(1-(4-氨基-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-(4,4-二氟环己基)哒嗪-3(2H)-酮 (100 mg, 产率 50%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 481.2[M+H]⁺

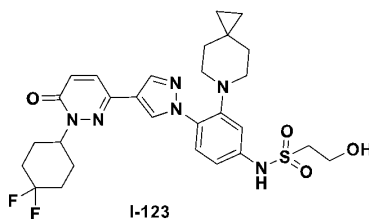
第五步: 2-(N-(4-(4-(1-(4,4-二氟环己基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯的合成



向 6-(1-(4-氨基-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-(4,4-二氟环己基)哒嗪-3(2H)-酮 (100 mg, 0.2 mmol) 的乙腈(1.5 mL)溶液中加入 2-(氯磺酰基)乙酸甲酯 (57 mg, 0.33 mmol) 和磷酸钾(127 mg, 0.66 mmol), 然后在 25 °C 条件下搅拌 3 h。将反应液倒入水(20 mL)中, 用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取。有机相用饱和食盐水(5 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析(石油醚/乙酸乙酯(V/V)= 1/0-0/1)纯化得到 2-(N-(4-(4-(1-(4,4-二氟环己基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯 (80 mg, 产率 60%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 617.3[M+H]⁺

第六步: N-(4-(4-(1-(4,4-二氟环己基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



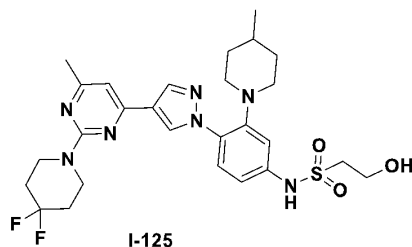
向 2-(N-(4-(4-(1-(4,4-二氟环己基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯 (80 mg, 0.14 mmol) 的四氢呋喃(1 mL)溶液中加入氯化钙(151 mg, 1.4 mmol), 然后缓慢加入硼氢化钠(51 mg, 1.4 mmol), 在 25 °C 条件下搅拌 2 h。将反应液缓慢滴入饱和氯化铵水溶液(10 mL)中, 加入乙酸乙酯(5 mL), 然后过滤。滤液用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 有机相用饱和食盐水(5 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过反相制备(柱子: Phenomenex Synergi C18 100*25mm*4um; 溶剂: A = 水+0.1 体积%氨水(99%), B = 乙腈; 梯度: 5%-95%, 7 分钟), 得到 N-(4-(4-(1-(4,4-二氟环己基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (25 mg, 产率 27%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.87 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.03 - 6.93 (m, 3H), 5.00 (m, 1H), 3.76 - 3.72 (m, 2H), 3.34 - 3.26 (m, 2H), 2.66 - 2.48 (m, 3H), 2.12 - 1.87 (m, 9H), 1.34 (s, 5H), 0.23 (s, 4H).

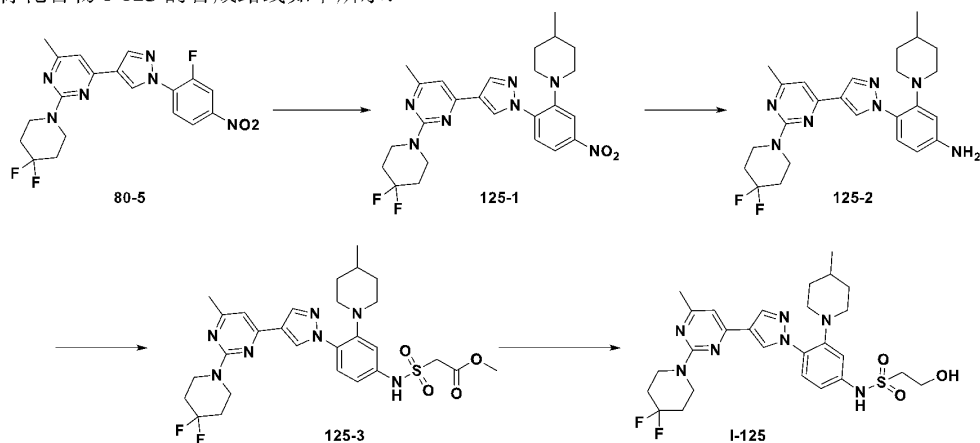
LC-MS, M/Z (ESI): 589.2[M+H]⁺

实施例 50: 目标化合物 I-125 的制备

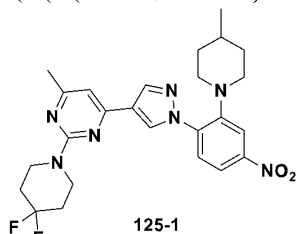
N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 I-125 的合成路线如下所示:



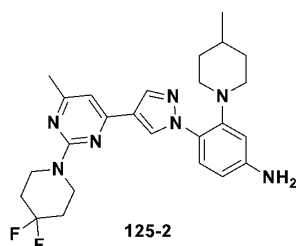
第一步: 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基嘧啶的合成



将 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基嘧啶(0.5 g, 1.2 mmol), 碳酸钾(0.6 g, 3.6 mmol), 4-甲基哌啶 (0.5 g, 4.2 mmol) 加到二甲亚砜 (60 mL) 中, 130℃ 下搅拌 8 h, 加入 500 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=1:2) 得到 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(1-(2-(4-甲基哌啶-1-基)-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基嘧啶(300 mg, 产率 58%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 498.2 [M+H]⁺

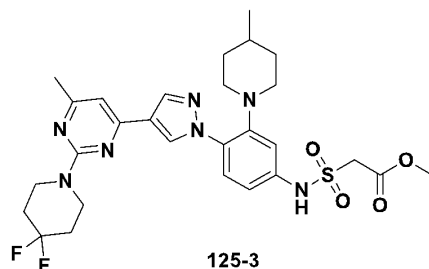
第二步: 4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)苯胺的合成



将 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-甲基-6-(1-(2-(4-甲基哌啶-1-基)-4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶 (300 mg, 0.62 mmol), 锌粉 (100 mg, 1.8 mmol), 氯化铵 (310 mg, 5.8 mmol) 加入到 3 mL 乙醇和 1 mL 水中, 加热至 80 °C 反应 2 h。加入 20 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(乙酸乙酯: 甲醇(V/V) =10:1)得到 4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)苯胺 (250 mg, 产率 85%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 468.2 [M+H]⁺

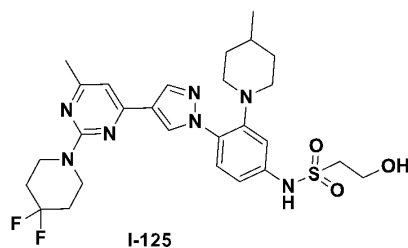
第三步: 2-(N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯的合成



将 4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)苯胺 (250 mg, 0.5 mmol), 磷酸钾 (318 mg, 1.5 mmol) 和 2-(氯磺酰基)乙酸甲酯 (104 mg, 0.6 mmol) 加入到 2 mL 乙腈中, 室温下反应 1 h。加入 10 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取, 有机相浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(乙酸乙酯: 甲醇(V/V) =10:1)得到 2-(N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯 (120 mg, 产率 45%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 604.2 [M+H]⁺

第四步: N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



将 2-(N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯 (120 mg, 0.22 mmol) 溶解在四氢呋喃 (5 mL) 中, 分批加入硼氢化钠 (500 mg, 4.2 mmol) 和氯化钙 (450 mg, 4.2 mmol), 20°C 下反应 1 小时。反应完成后, 将反应液用饱和氯化铵溶液 (25 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 然后通过反相高效液相色谱法进行分离, 分离方法为(柱子: Phenomenex luna C18 150*25mm*5um; 溶剂: A =水+0.05%体积三氟乙酸(99.0%), B =乙腈; 梯度: 38%-68%, 9 分钟), 然后冻干得到 N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (52 mg, 48%)。

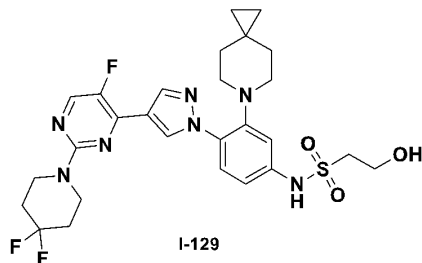
LC-MS, M/Z (ESI): 576.2 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.84 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.99-6.92 (m, 2H), 4.96 (s, 1H), 3.95 (t, 4H), 3.76 (t, 2H), 3.29 (t, 2H), 2.79 (d, 2H), 2.56-2.44 (m, 2H), 2.32 (s, 3H),

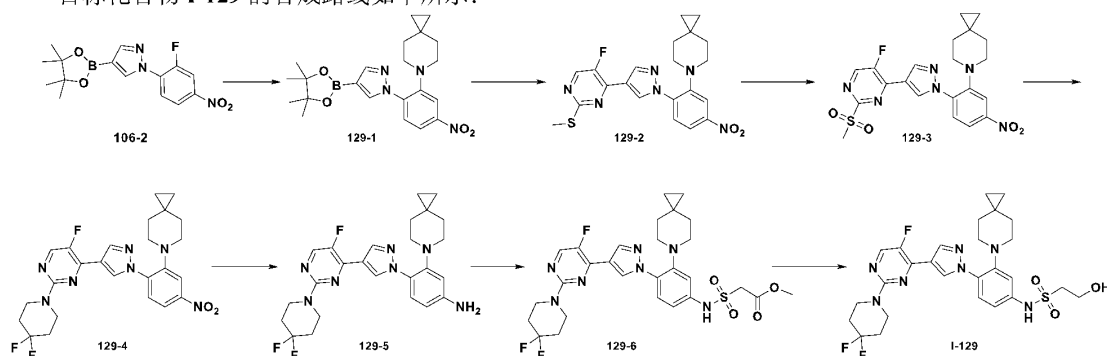
1.99 (td, 4H), 1.61 - 1.50 (m, 2H), 1.48 - 1.30 (m, 1H), 1.19 - 1.06 (m, 2H), 0.85 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

实施例 51: 目标化合物 I-129 的制备

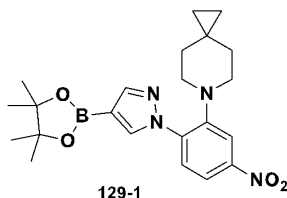
N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺



目标化合物 I-129 的合成路线如下所示:



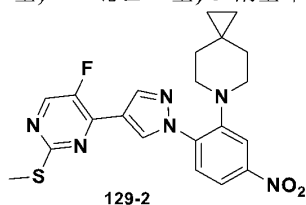
第一步: 6-(5-硝基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷的合成



将 1-(2-氟-4-硝基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (5.1 g, 15.31 mmol) 加至 50 mL 二甲亚砜中, 再加入 6-氮杂螺[2.5]辛烷 (5.11 g, 45.9 mmol), 碳酸钾 (15.87 g, 115 mmol), 加热至 140°C 反应 3h。LCMS 显示原料反应完, 过滤, 然后通过反相高效液相色谱法进行分离, 分离方法为 (柱子: Phenomenex luna C18 150*70mm*10um; 溶剂: A = 水+0.05% 体积甲酸 (99.0%), B = 乙腈; 梯度: 40%-70%, 20 分钟), 冻干得到 6-(5-硝基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (0.4 mg, 产率 6.16%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 425.2 [M+H]⁺

第二步: 6-(2-(4-(5-氟-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷的合成

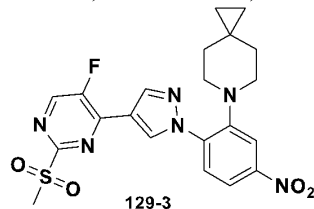


将 6-(5-硝基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (0.4 g, 0.943 mmol) 加至 8 mL N,N-甲酰胺中, 再加入 4-氯-5-氟-2-(甲硫基)嘧啶 (0.337 g, 1.885 mmol), 碳酸钾 (0.391 g, 2.83 mmol), 2 mL 水, 1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II) (0.138 g, 0.189 mmol), 加热至 105°C

反应 4h。LCMS 显示反应完，反应液倒入 50 mL 水中，过滤冷冻干燥，得到 6-(2-(4-(5-氟-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (0.4 g, 产率 96%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 441.1 [M+H]⁺

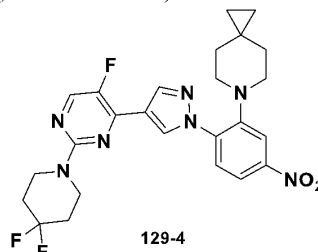
第三步：6-(2-(4-(5-氟-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷的合成



将 6-(2-(4-(5-氟-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (0.4 g, 0.908 mmol) 加至 10 mL 乙醇中，再加入钼酸铵(0.112 g, 0.091 mmol)，30%双氧水 2 mL，加热至 80°C 反应 48h。LCMS 显示原料反应完，加入 50 mL 饱和氯化钠，搅拌 10min，过滤，冷冻干燥得到 6-(2-(4-(5-氟-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷粗品(0.466 g, 产率 100%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 473.1 [M+H]⁺

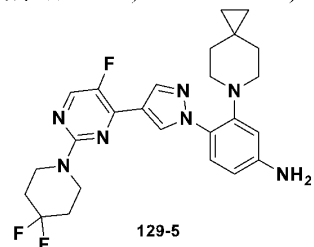
第四步：6-(2-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷的合成



将 6-(2-(4-(5-氟-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (0.466 g, 0.986 mmol)加至 10 mL 1,4-二氧六环中，再加入二氟哌啶盐酸盐(0.933 g, 5.92 mmol)，碳酸钾(1.363 g, 9.86 mmol)，加热至 110°C 反应 16h。LCMS 显示原料反应完，反应液倒入 200 mL 水中，过滤得到 6-(2-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (0.4 g, 产率 79%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 514.2 [M+H]⁺

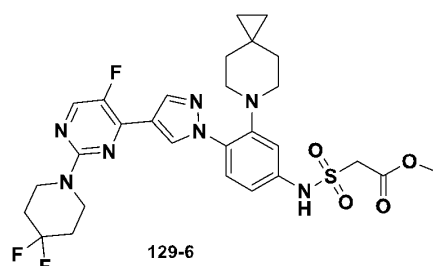
第五步：4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺的合成



将 6-(2-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (0.4 g, 0.779 mmol)加至 8 mL 乙醇中，再加入 2mL 水，锌粉 (0.764 g, 11.68 mmol)，氯化铵 (0.417 g, 7.79 mmol)，加热至 90°C 反应 2h。LCMS 显示原料反应完，反应液浓缩干，残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA(V/V)=3:1)得到 4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺 (0.25 g, 产率 66.4%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 484.2 [M+H]⁺

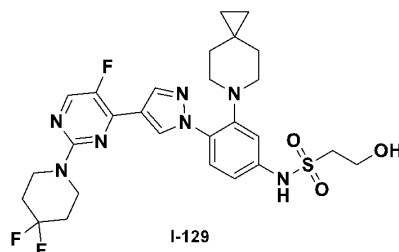
第六步：2-(N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯的合成



将 4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯胺 (0.25 g, 0.517 mmol) 加至 5 mL 乙腈中, 再加入磷酸钾(0.406 g, 2.068 mmol), 2-(氯磺酰基)乙酸甲酯 (0.134 g, 0.776 mmol), 室温反应 4h。LCMS 显示原料反应完, 反应液浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA(V/V)=5:1) 得到 2-(N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯 (0.2 g, 产率 62.4%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 620.2 [M+H]⁺

第七步: N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺的合成



将 2-(N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氨基磺酰基)乙酸甲酯 (0.2 g, 0.329 mmol) 加入 5 mL 乙醇和 5 mL 四氢呋喃中, 再加入硼氢化钠 (0.124 g, 3.29 mmol), 氯化钙 (0.182 g, 1.643 mmol), 室温反应 1h。LCMS 显示原料反应完, 加入 1 mL 饱和氯化铵淬灭, 反应液浓缩干, 残留物用硅胶柱分离纯化(PE:EA(V/V)=1:1) 得到 N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺(95 mg, 产率 49.7%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 592.2 [M+H]⁺

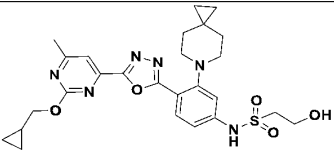
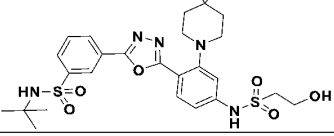
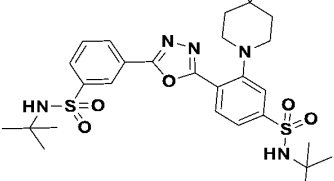
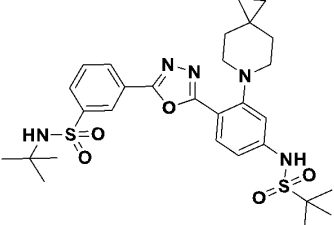
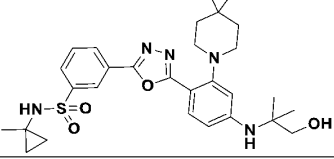
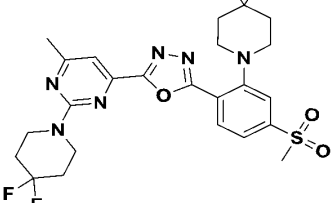
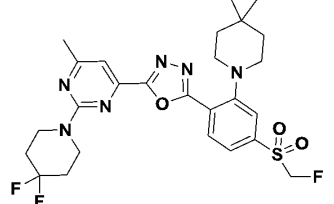
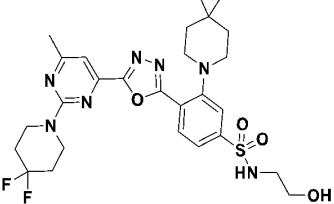
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.96-6.98 (dd, 1H), 3.91 (t, 4H), 3.75 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.68 (t, 4H), 1.96-2.05 (m, 4H), 1.33 (s, 4H), 0.21 (s, 4H).

实施例 52: 下列化合物的制备参考以上化合物的制备方法得到。

编号	结构式	命名	LC-MS, M/Z (ESI)
I-4		2-羟基-N-(4-(5-(6-甲基-2-(哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺环[2.5]辛烷-6-基)苯基)乙烷-1-磺酰胺	554.3
I-6		(R)-N-(4-(5-(2-(3-氟-3-甲基吡咯烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	572.2

I-9		N-(4-(5-(2-(4-氰基吡啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺环[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	579.7
I-10		(S)-N-(4-(5-(2-(3-(羟基甲基)吡啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺环[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	584.3
I-11		(S)-N-(4-(5-(2-(3-羟基吡啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺环[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	570.2
I-12		N-(4-(5-(2-(3-氟吡啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺环[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	544.2
I-13		N-(4-(5-(2-(3-氰基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺环[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	551.2
I-14		N-(4-(5-(2-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	542.2
I-15		N-(4-(5-(6-甲基-2-(2-氧杂-6-氮杂螺环[3.3]庚-6-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	568.2
I-16		N-(4-(5-(6-甲基-2-(5-氮杂螺环[2.3]己烷-5-基)-6-azaspiro[2.5]辛烷-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	552.2
I-18		N-(4-(5-(2-(2-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	552.2

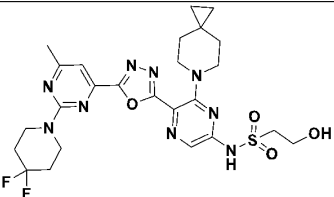
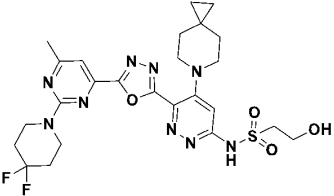
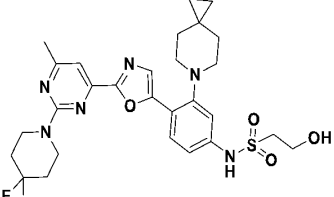
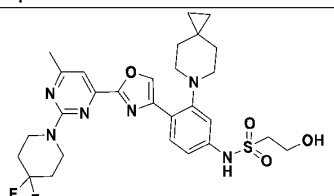
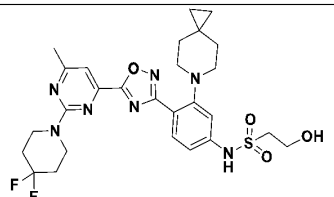
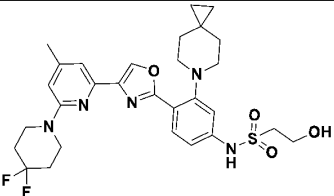
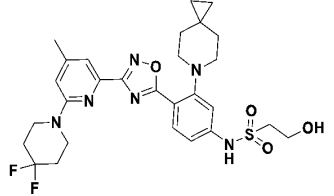
I-19		2-羟基-N-(4-(5-(6-甲基-2-(4-氧杂-7-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)乙烷-1-磺酰胺	582.2
I-20		2-羟基-N-(4-(5-(2-((1R)-1-羟基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)乙烷-1-磺酰胺	582.2
I-21		2-羟基-N-(4-(5-(2-((1-羟基-2-甲基丙-2-基)氨基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)乙烷-1-磺酰胺	558.2
I-22		2-羟基-N-(4-(5-(2-((1-羟甲基)环丙基)氨基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)乙烷-1-磺酰胺	556.2
I-23		N-(4-(5-(2-环丙基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	511.2
I-24		N-(4-(5-(2-(叔丁基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	527.3
I-25		2-羟基-N-(4-(5-(2-(2-羟基丙-2-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)乙烷-1-磺酰胺	529.2
I-26		N-(4-(5-(2-(4,4-二氟环己基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	589.2
I-28		(R)-2-羟基-N-(4-(5-(6-甲基-2-((四氢呋喃-3-基)氧基)嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)乙烷-1-磺酰胺	557.2

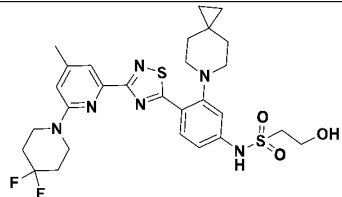
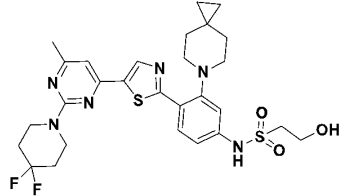
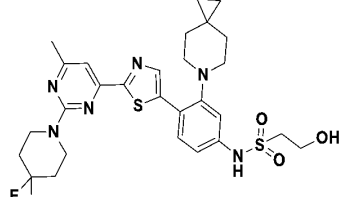
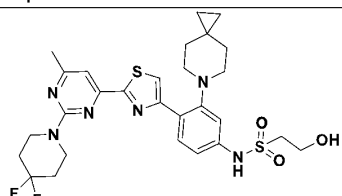
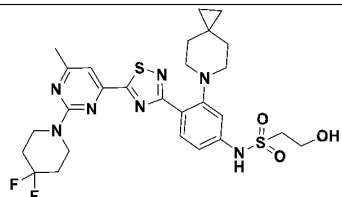
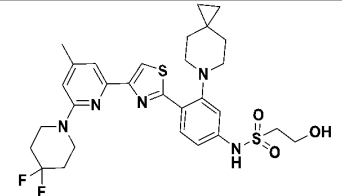
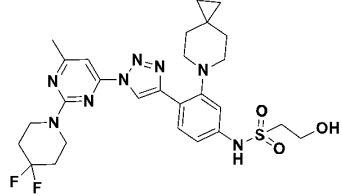
I-29		N-(4-(5-(2-(环丙基甲氧基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	541.2
I-30		N-(叔丁基)-3-(5-(4-((2-羟乙基)磺酰基)-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯磺酰胺	590.2
I-31		N-(叔丁基)-4-(5-(3-(N-(叔丁基)氨磺酰基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯磺酰胺	602.3
I-32		N-(叔丁基)-3-(5-(4-((1,1-二甲基乙基)磺酰基)-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯磺酰胺	602.3
I-33		3-(5-(4-((1-羟基-2-甲基丙-2-基)氨基)-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-甲基环丙基)苯磺酰胺	552.3
I-34		2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-(甲基磺酰基)-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑	545.2
I-35		2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-((氟甲基)磺酰基)-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑	563.2
I-36		4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(2-羟乙基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯磺酰胺	590.2

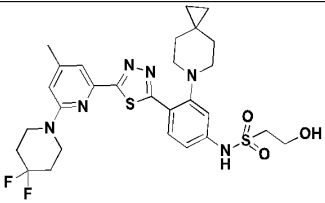
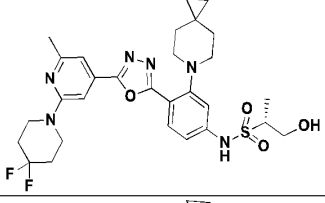
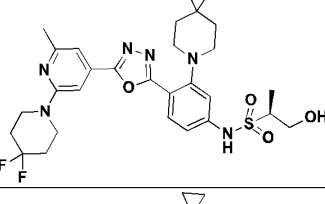
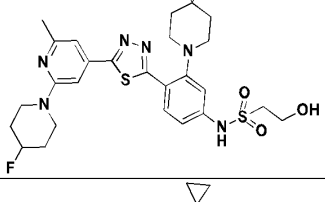
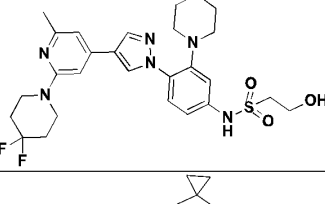
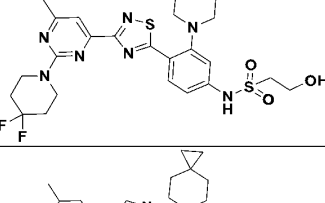
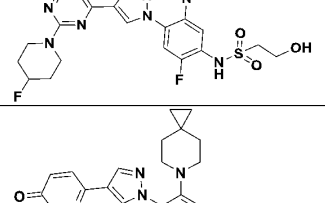
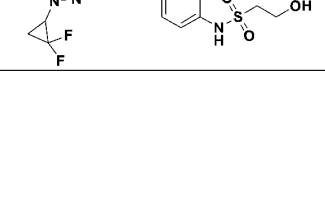
I-37		4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-甲基-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯磺酰胺	560.2
I-38		4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯磺酰胺	616.3
I-39		2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-((甲基磺酰基)甲基)-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1,3,4-噁二唑	559.2
I-42		1-环丙基-N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)甲磺酰胺	600.3
I-43		N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1-(1-羟基环丙基)甲磺酰胺	616.3
I-44		1-(2,2-二氟环丙基)-N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)甲磺酰胺	636.2
I-45		N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)环丙烷磺酰胺	586.2

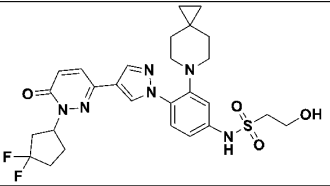
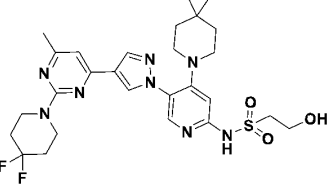
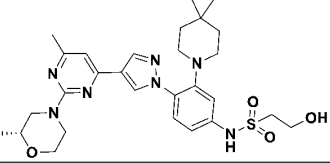
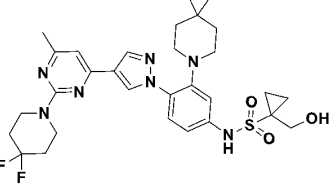
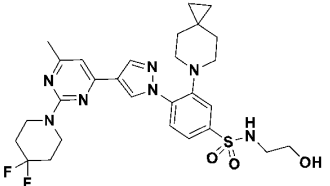
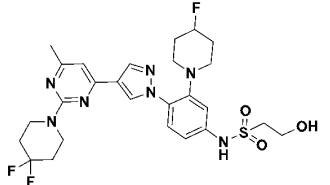
I-46		N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)氧杂环丁烷-3-磺酰胺	602.2
I-47		N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1-(羟甲基)环丙烷-1-磺酰胺	616.2
I-48		2-((4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)磺酰基)乙醇-1-醇	575.2
I-49		(R)-N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1-氟-3-羟基丙烷-2-磺酰胺	622.2
I-50		(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)(亚氨基)(甲基)-16-磺	544.2
I-51		(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)(亚氨基)(氧杂环丁烷-3-基)-16-磺	586.2
I-54		N-(4-(5-(3-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	588.2

I-55		N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟-5-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	608.2
I-56		N-(4-(5-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟-5-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	594.2
I-57		(R)-N-(4-(5-(4-氟-6-(2-甲基吗啉代)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	573.2
I-58		N-(4-(5-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	593.2
I-59		N-(5-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)吡啶-2-基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	591.2
I-60		N-(6-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)吡啶-3-基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	591.2
I-61		N-(5-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)吡啶-2-基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	591.2
I-62		N-(5-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)嘧啶-2-基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	592.1

I-63		N-(5-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)吡嗪-2-基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	592.1
I-64		N-(6-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)吡嗪-3-基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	592.1
I-66		N-(4-(2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)噁唑-5-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	589.2
I-67		N-(4-(2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)噁唑-4-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	589.2
I-68		N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	590.2
I-69		N-(4-(4-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-甲基吡啶-2-基)噁唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	588.3
I-70		N-(4-(3-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-甲基吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	589.2

I-71		N-(4-(3-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-甲基吡啶-2-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	605.2
I-72		N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)噻唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	605.2
I-73		N-(4-(2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)噻唑-5-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	605.2
I-74		N-(4-(2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	605.2
I-75		N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	606.2
I-76		N-(4-(4-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	604.2
I-78		N-(4-(1-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	589.2

I-89		N-(4-(5-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-甲基吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	605.2
		(R)-N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1-羟基丙烷-2-磺酰胺	603.3
		(S)-N-(4-(5-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1-羟基丙烷-2-磺酰胺	603.3
I-93		N-(4-(5-(2-(4-氟哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	587.2
I-94		N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	587.3
I-108		N-(4-(3-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	606.2
I-119		N-(2-氟-4-(4-(2-(4-氟哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-5-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	588.3
I-120		N-(4-(4-(1-(2,2-二氟环丙基)-6-氧代-1,6-二氢噻唑-3-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	547.2

I-122		N-(4-(4-(1-(3,3-二氟环戊基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	575.2
I-124		N-(5-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)吡啶-2-基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	589.2
I-126		(R)-2-羟基-N-(4-(4-(6-甲基-2-(2-甲基吗啉基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	568.3
I-127		N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)-1-(羟甲基)环丙烷-1-磺酰胺	614.3
I-128		4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-N-(2-羟乙基)-3-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)苯磺酰胺	588.3
I-132		N-(4-(4-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(4-氟哌啶-1-基)苯基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺	580.2

测试例 1. 化合物对 KIF18A 酶活性抑制试验

本测试所使用的重组蛋白 KIF18A（驱动蛋白结构域：aa 1-467）由 Invitrogen 公司的 Bac-to-Bac 杆状病毒表达系统表达，所得蛋白经纯化后用于本测试（Seki, M. et al. 2003 Nucleic Acids Res.）。KIF18A 酶活定量检测使用 ADP-Glo™ 激酶检测试剂盒（Promega Inc）完成，相关操作严格遵循产品说明书，现简述如下：

反应体系由待测化合物、重组蛋白 KIF18A（aa 1-467），ATP（Promega Inc）及实验缓冲液组成。待测化合物用 DMSO（Sigma Inc）配制成 0.5 mM 储备液，并使用 DMSO 进行梯度稀释。实验缓冲液由 15 mM Tris, 10 mM MgCl₂（Sigma Inc），0.01% Pluronic F-68（Life Technologies Inc），1 μM 紫杉醇（Cytoskeleton Inc），30 μg/mL 猪微管蛋白（Cytoskeleton Inc）以及 2% DMSO 的水溶液组成。向制备的实验缓冲液（50 μL）中，加入 KIF18A 蛋白（终浓度为 80 nM）和不同浓度的化合物（1 μL），并在室温下孵育 15min；随后向反应混合物中添加 ATP（终浓度为 80 μM），并在室温下孵育 3hr。反应结束后，在 384 孔板（Grenier Inc）中加入 5 μL 的 ADP-Glo™ 试剂和 2.5 μL 的反应混合物，混合均匀后，用铝箔封口膜密封并在室温下

避光孵育 40 min; 最后, 向反应孔中再各加入 10 μ L ADP-Glo™ 检测试剂, 室温避光孵育 40 min。所有反应结束后, 利用酶标仪(Molecular Device SpectraMax Id5)读取各孔发光值, 并计算抑制率。抑制率计算公式如下: 抑制率=(1-(化合物组-空白组)/(阴性对照组-空白组)) $\times$ 100%, 并根据不同浓度化合物的抑制率, 在 GraphPad Prism8 软件中计算出待测化合物的 IC₅₀ 值。

表 1. 化合物对 KIF18A 酶活的抑制作用

测试化合物	IC ₅₀ (μ M)
I-1	0.033
I-2	0.002
I-3	0.011
I-5	0.007
I-7	0.001
I-8	0.002
I-17	0.010
I-27	0.001
I-40	0.011
I-52	0.001
I-53	0.025
I-77	0.002
I-79	0.004
I-80	0.011
I-85	0.022
I-86	0.003
I-87	0.004
I-88	0.001
I-95	0.002
I-98	0.018
I-99	0.003
I-100	0.010
I-101	0.008
I-102	0.004
I-103	0.012
I-104	0.013
I-105	0.002
I-106	0.011
I-107	0.008
I-109	0.005
I-110	0.002
I-111	0.005
I-112	0.002
I-113	0.007
I-114	0.007
I-115	0.005
I-116	0.013
I-117	0.009
I-118	0.002
I-121	0.003
I-125	0.005
I-129	0.009
I-130	0.009

实验结果表明：KIF18A酶活性抑制实验表明，本发明化合物对KIF18A酶具有很好的抑制活性。

测试例 2. 化合物抑制肿瘤细胞 OVCAR3 细胞增殖试验

将 NIH:OVCAR-3 (ATCC, Cat No. HTB-161, 购买于 Co-Bier) 细胞接种于 T75 培养瓶中, 在含 20% FBS 的 RPMI 1640 培养基中培养 3 天, 以备后续培养及接种于 96 孔板进行细胞增殖试验。

3000cells/100 μ L/well 的密度接种 OVCAR3 细胞于 96 孔细胞板, 并将细胞板置于培养箱培养 18 小时 (37°C, 5% CO₂)。第二天开始药物处理, 向培养板培养基中加入 100 μ L/well 梯度稀释的待测化合物溶液 (每种药物起始浓度均为 10 μ M, 稀释液为 DMSO, 稀释比为 1:3, 每种药物稀释九个梯度点) 或 DMSO (阴性对照), 另设置不接种细胞株只加入培养基的空白组, 加完药物后将培养板继续置于培养箱中孵育 3 天 (37°C, 5% CO₂)。第四天板检测, 向每孔中加入 100 μ L CellTiter-Glo (Promega G9243) 试剂, 震荡 5 分钟后室温静置 5 分钟, 利用酶标仪 (PerkinElmer EnVision®2104) 测定各孔的化学发光信号值。细胞增殖抑制率=(1-(化合物组-空白组))/(DMSO 组-空白组)) $\times$ 100%, 使用 GraphPad Prism8 软件计算各化合物的 IC₅₀ 值。

表 2. 化合物对肿瘤细胞增殖的抑制作用

测试化合物	IC ₅₀ (μ M)
I-1	0.045
I-2	0.080
I-3	0.051
I-5	0.186
I-7	0.073
I-8	0.035
I-17	0.560
I-27	0.079
I-40	0.076
I-52	0.045
I-53	0.214
I-77	0.12
I-79	0.038
I-80	0.096
I-81	0.393
I-85	0.284
I-86	0.070
I-87	0.144
I-88	0.015
I-95	0.412
I-99	0.205
I-100	0.115
I-101	0.260
I-102	0.144
I-105	0.033
I-106	0.208
I-107	0.213
I-109	0.066
I-110	0.061
I-111	0.073
I-112	0.107
I-113	0.051
I-114	0.076
I-115	0.167
I-116	0.389

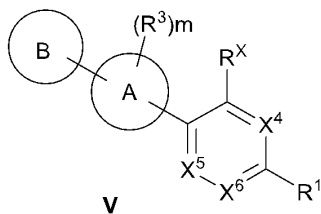
I-117	0.365
I-118	0.184
I-121	0.056
I-129	0.148
I-130	0.142

实验结果表明：OVCAR3 细胞增殖试验结果表明，本发明化合物能明显抑制 OVCAR3 细胞增殖。

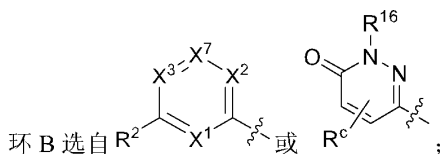
以上对本公开技术方案的实施方式进行了示例性的说明。应当理解，本公开的保护范围不拘囿于上述实施方式。凡在本公开的精神和原则之内，本领域技术人员所做的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本申请权利要求书的保护范围之内。

权 利 要 求

1、一种如式 V 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药：



其中，
环 A 为 5-6 元杂芳环；



环 B 选自 R^2 或 R^1 ；

X^1 为 N 或 CR^5 ；

X^2 为 N 或 CR^6 ；

X^3 为 N 或 CR^7 ；

X^4 为 N 或 CR^8 ；

X^5 为 N 或 CR^9 ；

X^6 为 N 或 CR^{10} ；

X^7 为 N 或 CR^4 ；

R^1 选自氰基或基团 $-ZR^{12}$ ，其中，Z 独立地选自 $-C_{0-6}$ 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- NR^{11} - C_{0-6} 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NR^{11}SO_2$ - C_{0-6} 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- SO_2NR^{11} - C_{0-6} 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NR^{11}SO_2NR^{11}$ - C_{0-6} 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NR^{11}SO_2NR^{11}-C(=O)-O-C_{0-6}$ 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NR^{11}-S(=O)(=NH)-C_{0-6}$ 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- $S(=O)(=NH)-C_{0-6}$ 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- $S-C_{0-6}$ 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- $S(=O)-C_{0-6}$ 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- SO_2-C_{0-6} 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- $O-C_{0-6}$ 烷基-、 $-P-$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $P(=O)(R^{11})-$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $P(=O)_2-$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $(C=O)-C_{0-6}$ 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- $(C=O)-O-C_{0-6}$ 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- $(C=O)NR^{11}-C_{0-6}$ 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NR^{11}(C=O)-C_{0-6}$ 烷基-或 $-C(=N-OH)-$ ；或者所述基团 $-ZR^{12}$ 为 $-N=S(=O)-(R^{12})_2$ ，其中两个 R^{12} 可替代地与它们各自附接的硫原子组合以形成含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子的饱和的或部分饱和的 3 元、4 元、5 元或 6 元单环；

R^2 为卤素或基团 $-Y-R^{13}$ ，其中 Y 为 $-C_{0-6}$ 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- NR^{13} - C_{0-6} 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- $O-C_{0-6}$ 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- $S-C_{0-6}$ 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- $S(=O)-C_{0-6}$ 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- $S(=O)_2-C_{0-6}$ 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- SO_2NR^{13} - C_{0-6} 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- $S(=O)(=NH)-$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NR^{13}-SO_2-C_{0-6}$ 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NR^{13}SO_2NR^{13}-C_{0-6}$ 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- $C(=O)-C_{0-6}$ 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NR^{13}C(=O)-C_{0-6}$ 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- $(C=O)NR^{13}-C_{0-6}$ 烷基-或 $-C_{0-6}$ 烷基- $C(=O)-O-C_{0-6}$ 烷基-；或者 $-Y-R^{13}$ 为 $-N=S(=O)-(R^{13})_2$ ，其中，两个 R^{13} 可替代地与它们各自附接的硫原子组合以形成含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子的饱和的或部分饱和的 3 元、4 元、5 元或 6 元单环；

R^3 选自卤素、羟基、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基或 $-OC_{1-6}$ 卤代烷基；

m 选自 0、1、2、3 或 4；

R^4 选自氢、卤素、氰基、 C_{1-8} 烷基、 $-OC_{1-8}$ 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 $-OR^{4a}$ 、 $-OR^{4b}$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $(C=O)-N-(C_{0-6}$ 烷基) $_2$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $SO_2N-(C_{0-6}$ 烷基) $_2$ 、 R^{4a} 或 R^{4b} ；

R^5 选自氢、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤代 C_{3-8} 环烷基、 $-O-C_{1-8}$ 烷基或 $-O-R^{5a}$ ；其中， R^{5a} 为含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元或 7 元单环；

或者可替代地， R^2 和 R^5 可以与它们各自附接的碳原子组合形成与苯环稠合的饱和的或部分饱和的 5 元或 6 元单环；其中所述 5 元或 6 元单环含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0 或 1 个选自 O 和 S 的原子，并且进一步地，其中所述 5 元或 6 元单环被选自以下的 0、1、2 或 3 个基团取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 卤代烷基、氰基、 $-NR^aR^a$ 、或氧代；

R⁷ 选自为氢、卤素、氰基、C₁₋₈ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 卤代环烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、-O-C₁₋₈ 烷基或 R^{7a}；或者可替代地，R² 和 R⁷ 可以与它们各自附接的碳原子组合形成与苯环稠合的饱和的或部分饱和的 5 元或 6 元单环；其中所述 5 元或 6 元单环含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0 或 1 个选自 O 和 S 的原子，并且进一步地，其中所述 5 元或 6 元单环被选自以下的 0、1、2 或 3 个基团取代：卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、-OR^a、-OC₁₋₄ 卤代烷基、CN、-NR^aR^a、或氧代；

R⁶、R⁸ 和 R⁹ 分别独立地选自氢、卤素、氰基、C₁₋₈ 烷基、-O-C₁₋₈ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 卤代环烷基或 C₁₋₄ 卤代烷基；

R¹⁰ 为氢、卤素、羟基、氰基、C₁₋₈ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 卤代环烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、-O-R^{10a} 或 -O-R^{10b}；

R¹¹ 为氢、R^{11a} 或 R^{11b}；

R¹² 为氢、卤素、羟基、氰基、R^{12a} 或 R^{12b}；

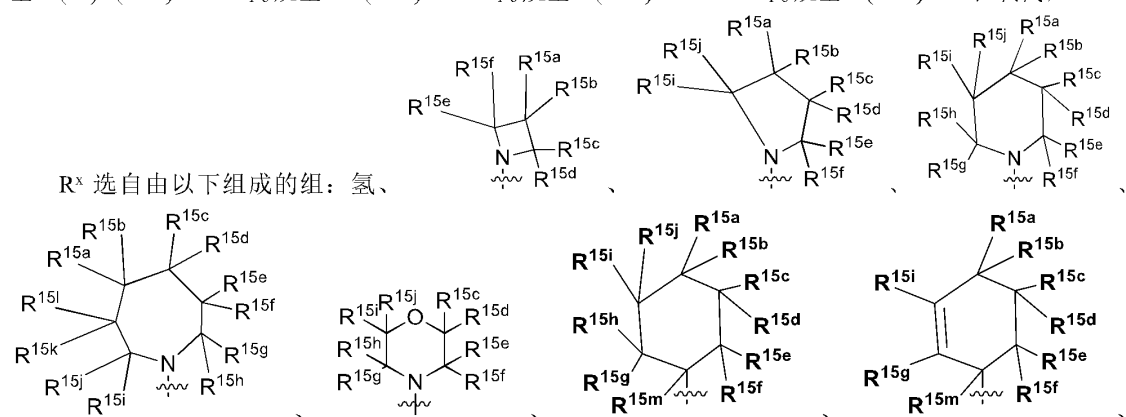
R¹³ 为氢、卤素、氰基、R^{13a} 或 R^{13b}；

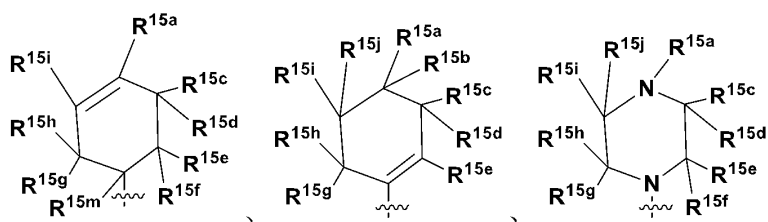
R¹⁶ 为氢、R^{16a} 或 R^{16b}；

R^{4a}、R^{7a}、R^{10a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{13a} 和 R^{16a} 分别独立地选自自由以下组成的组：含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元或 7 元单环或 4 元、5 元、6 元、7 元、8 元、9 元、10 元、11 元或 12 元双环，其被选自以下的 0、1、2 或 3 个基团取代：卤素、氰基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、-OR^a、-OC₁₋₆ 卤代烷基、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OC(=O)R^b、-OC(=O)NR^aR^a、-OC₂₋₆ 烷基 NR^aR^a、-OC₂₋₆ 烷基 OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^b、-N(R^a)C(=O)OR^b、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)₂R^b、-N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆ 烷基 NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆ 烷基 OR^a、-C₁₋₆ 烷基 NR^aR^a、-C₁₋₆ 烷基 OR^a、-C₁₋₆ 烷基 N(R^a)C(=O)R^b、-C₁₋₆ 烷基 OC(=O)R^b、-C₁₋₆ 烷基 C(=O)NR^aR^a、-C₁₋₆ 烷基 C(=O)OR^a、R¹⁴ 和氧代；

R^{4b}、R^{10b}、R^{11b}、R^{12b}、R^{13b} 和 R^{16b} 分别独立地选自自由以下组成的组：被选自自由以下组成的组的 0、1、2、3、4 或 5 个基团取代的 C₁₋₆ 烷基：卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、-C₀₋₆NR^aR^a、-OR^a、-C(=O)OR^a 以及饱和的、部分饱和的或不饱和的 3 元、4 元、5 元或 6 元单环；

R¹⁴ 独立地选自自由以下组成的组：含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元或 7 元单环或 4 元、5 元、6 元、7 元、8 元、9 元、10 元、11 元或 12 元双环，其被选自以下的 0、1、2 或 3 个基团取代：卤素、氰基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、-OR^a、-OC₁₋₆ 卤代烷基、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OC(=O)R^b、-OC(=O)NR^aR^a、-OC₂₋₆ 烷基 NR^aR^a、-OC₂₋₆ 烷基 OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^b、-N(R^a)C(=O)OR^b、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)₂R^b、-N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆ 烷基 NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆ 烷基 OR^a、-C₁₋₆ 烷基 NR^aR^a、-C₁₋₆ 烷基 OR^a、-C₁₋₆ 烷基 N(R^a)C(=O)R^b、-C₁₋₆ 烷基 OC(=O)R^b、-C₁₋₆ 烷基 C(=O)NR^aR^a、-C₁₋₆ 烷基 C(=O)OR^a 和氧代；





或 R^x 为被选自由以下组成的组的 0、1、2、3、4 或 5 个基团取代的 C_{2-8} 烷基：卤素、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 卤代烷基或 R^{15n} ；

或 R^x 为苯基或被选自由以下组成的组的 0、1、2、3、4 或 5 个基团取代的苯基或不饱和 5 元单环：卤素、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 卤代烷基或 R^{15n} ；

所述 5 元单环含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0 或 1 个选自 O 和 S 的原子；

R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} 、 R^{15d} 、 R^{15e} 、 R^{15f} 、 R^{15g} 、 R^{15h} 、 R^{15i} 、 R^{15j} 、 R^{15k} 、 R^{15l} 、 R^{15m} 中的每一个各自独立地为氢、卤素、 R^{15o} 或 R^{15p} ；

或可替代地， R^{15a} 和 R^{15b} 对、 R^{15c} 和 R^{15d} 对、 R^{15e} 和 R^{15f} 对、 R^{15g} 和 R^{15h} 对、 R^{15i} 和 R^{15j} 对以及 R^{15k} 和 R^{15l} 对中的每一对可以独立地与它们各自附接的碳原子组合以形成螺接到 R^x 环的饱和的或部分饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元单环；其中所述 3 元、4 元、5 元、6 元单环含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子，并且进一步地，其中所述 3 元、4 元、5 元、6 元单环被选自以下的 0、1、2 或 3 个基团取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 卤代烷基、CN、 $-NR^aR^a$ 或氧代；

或者又可替代地， R^{15a} 和 R^{15b} 对、 R^{15c} 和 R^{15d} 对、 R^{15e} 和 R^{15f} 对、 R^{15g} 和 R^{15h} 对、 R^{15i} 和 R^{15j} 对、以及 R^{15k} 和 R^{15l} 对中的每一对可以独立地组合形成双键；

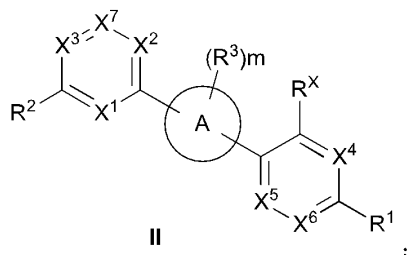
R^{15n} 和 R^{15o} 可独立地选自饱和的、部分饱和或不饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元、7 元单环或 8 元、9 元、10 元、11 元、12 元双环；其中所述单环或双环含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子，并且进一步地，其中所述单环或双环被选自以下的 0、1、2、3 或 4 个基团取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 卤代烷基、CN、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aC(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_2NR^b$ 、 $-NR^aS(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-R^aC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $NR^aC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $NR^aC(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $-C(=O)OR^a$ 或氧代；

R^{15p} 可独立地选自被 0、1、2、3、4 或 5 个选自卤素、 C_{1-4} 卤代烷基、CN、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 卤代烷基或 $-NR^aR^a$ 基团取代的 C_{1-8} 烷基；

R^a 和 R^c 可独立地选自 H 或 R^b ；

R^b 独立地选自 C_{1-6} 烷基、苯基或苄基，其中所述 C_{1-6} 烷基被选自以下的 0、1、2 或 3 个取代基取代：卤素、羟基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-OC(=O)C_{1-6}$ 烷基或 $-N(C_{1-6}$ 烷基) C_{1-6} 烷基；并且所述苯基或苄基被选自以下的 0、1、2 或 3 个取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-OC(=O)C_{1-6}$ 烷基或 $-N(C_{1-6}$ 烷基) C_{1-6} 烷基。

2、如权利要求 1 所述的式 V 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药理学上可接受的盐或前药，其中式 V 所示化合物具有结构式 II：



X⁵ 为 N 或 CR⁹;

X⁶ 为 N 或 CR¹⁰;

X⁷ 为 N 或 CR⁴;

环 A 为 5-6 元杂芳环;

R¹ 选自氰基或基团-ZR¹², 其中, Z 独立地选自-C₀₋₆ 烷基-, -C₀₋₆ 烷基-NR¹¹-C₀₋₆ 烷基-, -C₀₋₆ 烷基-SO₂-C₀₋₆ 烷基-, -C₀₋₆ 烷基-SO₂NR¹¹-C₀₋₆ 烷基-, -C₀₋₆ 烷基-NR¹¹SO₂NR¹¹-C₀₋₆ 烷基-, -C₀₋₆ 烷基-S(=O)-C₀₋₆ 烷基-, -C₀₋₆ 烷基-S(=O)(=NH)-C₀₋₆ 烷基-, -C₀₋₆ 烷基-S(=O)(=NH)-C₀₋₆ 烷基-, -C₀₋₆ 烷基-S-C₀₋₆ 烷基-, -C₀₋₆ 烷基-S(=O)-C₀₋₆ 烷基-, -C₀₋₆ 烷基-SO₂-C₀₋₆ 烷基-, -C₀₋₆ 烷基-O-C₀₋₆ 烷基-, -P-, -C₀₋₆ 烷基-P(=O)(R¹¹)-, -C₀₋₆ 烷基-P(=O)₂-, -C₀₋₆ 烷基-(C=O)-C₀₋₆ 烷基-, -C₀₋₆ 烷基-(C=O)-O-C₀₋₆ 烷基-, -C₀₋₆ 烷基-(C=O)NR¹¹-C₀₋₆ 烷基-, -C₀₋₆ 烷基-NR¹¹(C=O)-C₀₋₆ 烷基-或-C(=N-OH)-; 或者所述基团-ZR¹²为-N=S(=O)-(R¹²)₂, 其中两个 R¹²可替代地与它们各自附接的硫原子组合以形成含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子的饱和的或部分饱和的 3 元、4 元、5 元或 6 元单环;

R² 为卤素或基团-Y-R¹³, 其中 Y 为-C₀₋₆ 烷基-, -C₀₋₆ 烷基-NR¹³-C₀₋₆ 烷基-, -C₀₋₆ 烷基-O-C₀₋₆ 烷基-, -C₀₋₆ 烷基-S-C₀₋₆ 烷基-, -C₀₋₆ 烷基-S(=O)-C₀₋₆ 烷基-, -C₀₋₆ 烷基-S(=O)₂-C₀₋₆ 烷基-, -C₀₋₆ 烷基-SO₂NR¹³-C₀₋₆ 烷基-, -C₀₋₆ 烷基-S(=O)(=NH)-, -C₀₋₆ 烷基-NR¹³-SO₂-C₀₋₆ 烷基-, -C₀₋₆ 烷基-NR¹³SO₂NR¹³-C₀₋₆ 烷基-, -C₀₋₆ 烷基-C(=O)-C₀₋₆ 烷基-, -C₀₋₆ 烷基-NR¹³C(=O)-C₀₋₆ 烷基-, -C₀₋₆ 烷基-(C=O)NR¹³-C₀₋₆ 烷基-或-C(=O)-O-C₀₋₆ 烷基-, 或者-Y-R¹³为-N=S(=O)-(R¹³)₂, 其中, 两个 R¹³可替代地与它们各自附接的硫原子组合以形成含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子的饱和的或部分饱和的 3 元、4 元、5 元或 6 元单环;

R³ 选自卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、-OC₁₋₆ 烷基或-OC₁₋₆ 卤代烷基;

m 选自 0、1、2、3 或 4;

R⁴ 选自氢、卤素、氰基、C₁₋₈ 烷基、-OC₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、-OR^{4a}、-OR^{4b}、-C₀₋₆ 烷基-(C=O)-N-(C₀₋₆ 烷基)₂、-C₀₋₆ 烷基-SO₂N-(C₀₋₆ 烷基)₂、R^{4a} 或 R^{4b};

R⁵ 选自氢、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₃₋₈ 环烷基、卤代 C₃₋₈ 环烷基、-O-C₁₋₈ 烷基或-O-R^{5a}; 其中, R^{5a} 为含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元或 7 元单环;

或者可替代地, R² 和 R⁵ 可以与它们各自附接的碳原子组合形成与苯环稠合的饱和的或部分饱和的 5 元或 6 元单环; 其中所述 5 元或 6 元单环含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0 或 1 个选自 O 和 S 的原子, 并且进一步地, 其中所述 5 元或 6 元单环被选自以下的 0、1、2 或 3 个基团取代: 卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、-OR^a、-OC₁₋₄ 卤代烷基、氰基、-NR^aR^a、或氧代;

R⁷ 选自为氢、卤素、氰基、C₁₋₈ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 卤代环烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、-O-C₁₋₈ 烷基或 R^{7a}; 或者可替代地, R² 和 R⁷ 可以与它们各自附接的碳原子组合形成与苯环稠合的饱和的或部分饱和的 5 元或 6 元单环; 其中所述 5 元或 6 元单环含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0 或 1 个选自 O 和 S 的原子, 并且进一步地, 其中所述 5 元或 6 元单环被选自以下的 0、1、2 或 3 个基团取代: 卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、-OR^a、-OC₁₋₄ 卤代烷基、CN、-NR^aR^a、或氧代;

R⁶、R⁸ 和 R⁹ 分别独立地选自氢、卤素、氰基、C₁₋₈ 烷基、-O-C₁₋₈ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 卤代环烷基或 C₁₋₄ 卤代烷基;

R¹⁰ 为氢、卤素、羟基、氰基、C₁₋₈ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 卤代环烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、-O-R^{10a} 或-O-R^{10b};

R¹¹ 为氢、R^{11a} 或 R^{11b};

R¹² 为氢、卤素、羟基、氰基、R^{12a} 或 R^{12b};

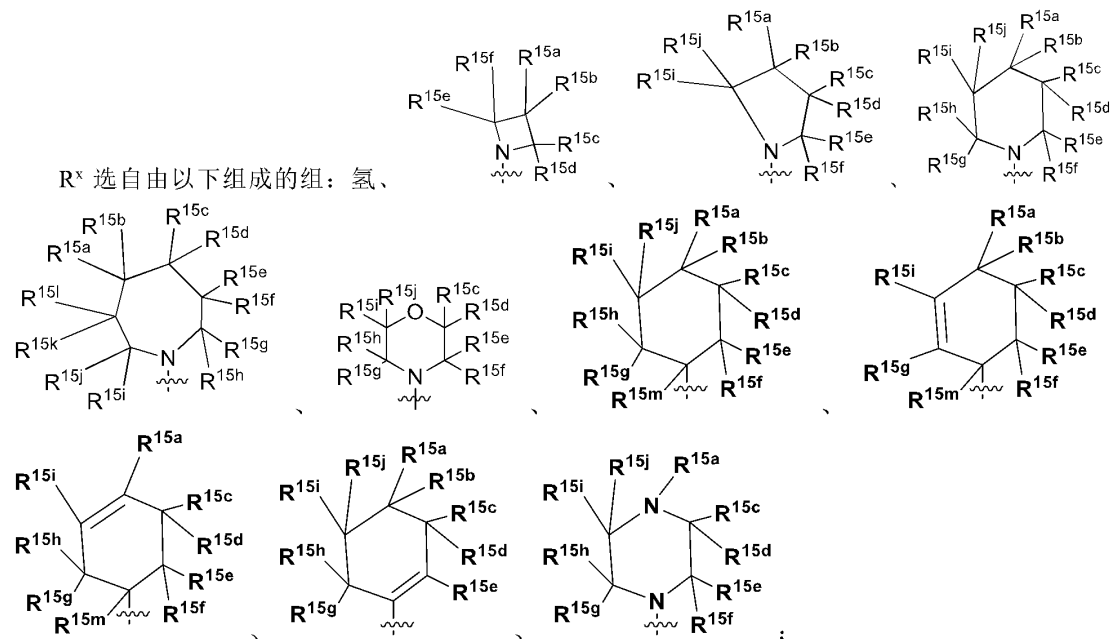
R¹³ 为氢、卤素、氰基、R^{13a} 或 R^{13b};

R^{4a}、R^{7a}、R^{10a}、R^{11a}、R^{12a} 和 R^{13a} 分别独立地选自自由以下组成的组: 含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元或 7 元单环或 4 元、5 元、6 元、7 元、8 元、9 元、10 元、11 元或 12 元双环, 其被选自以下的 0、1、2 或 3 个基团取代: 卤素、氰基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、-OR^a、-OC₁₋₆ 卤代烷基、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OC(=O)R^b、-OC(=O)NR^aR^a、-OC₂₋₆ 烷基 NR^aR^a、-OC₂₋₆ 烷基 OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^b、-N(R^a)C(=O)OR^b、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)₂R^b、-N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆ 烷基 NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆ 烷基 OR^a、-C₁₋₆ 烷基 NR^aR^a、-C₁₋₆ 烷基 OR^a、-C₁₋₆ 烷基 N(R^a)C(=O)R^b、-C₁₋₆ 烷基 OC(=O)R^b、-C₁₋₆ 烷基 C(=O)NR^aR^a、-C₁₋₆ 烷基 C(=O)OR^a、R¹⁴ 和氧代;

R^{4b}、R^{10b}、R^{11b}、R^{12b} 和 R^{13b} 分别独立地选自自由以下组成的组: 被选自自由以下组成的组的 0、1、2、3、

4 或 5 个基团取代的 C_{1-6} 烷基：卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-C_{0-6}NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 以及饱和的、部分饱和的或不饱和的 3 元、4 元、5 元或 6 元单环；

R^{14} 独立地选自自由以下组成的组：含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元或 7 元单环或 4 元、5 元、6 元、7 元、8 元、9 元、10 元、11 元或 12 元双环，其被选自以下的 0、1、2 或 3 个基团取代：卤素、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ 卤代烷基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 和氧代；



或 R^x 为被选自自由以下组成的组的 0、1、2、3、4 或 5 个基团取代的 C_{2-8} 烷基：卤素、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 卤代烷基或 R^{15n} ；

或 R^x 为苯基或被选自自由以下组成的组的 0、1、2、3、4 或 5 个基团取代的苯基或不饱和 5 元单环：卤素、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 卤代烷基或 R^{15n} ；

所述 5 元单环含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0 或 1 个选自 O 和 S 的原子；

R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} 、 R^{15d} 、 R^{15e} 、 R^{15f} 、 R^{15g} 、 R^{15h} 、 R^{15i} 、 R^{15j} 、 R^{15k} 、 R^{15l} 、 R^{15m} 中的每一个各自独立地为氢、卤素、 R^{15o} 或 R^{15p} ；

或可替代地， R^{15a} 和 R^{15b} 对、 R^{15c} 和 R^{15d} 对、 R^{15e} 和 R^{15f} 对、 R^{15g} 和 R^{15h} 对、 R^{15i} 和 R^{15j} 对以及 R^{15k} 和 R^{15l} 对中的每一对可以独立地与它们各自附接的碳原子组合以形成螺接到 R^x 环的饱和的或部分饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元单环；其中所述 3 元、4 元、5 元、6 元单环含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子，并且进一步地，其中所述 3 元、4 元、5 元、6 元单环被选自以下的 0、1、2 或 3 个基团取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 卤代烷基、 CN 、 $-NR^aR^a$ 或氧代；

或者又可替代地， R^{15a} 和 R^{15b} 对、 R^{15c} 和 R^{15d} 对、 R^{15e} 和 R^{15f} 对、 R^{15g} 和 R^{15h} 对、 R^{15i} 和 R^{15j} 对、以及 R^{15k} 和 R^{15l} 对中的每一对可以独立地组合形成双键；

R^{15n} 和 R^{15o} 可独立地选自饱和的、部分饱和或不饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元、7 元单环或 8 元、9 元、10 元、11 元、12 元双环；其中所述单环或双环含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子，并且进一步地，其中所述单环或双环被选自以下的 0、1、2、3 或 4 个基团取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 卤代烷基、 CN 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aC(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_2NR^b$ 、 $-NR^aS(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-R^aC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷

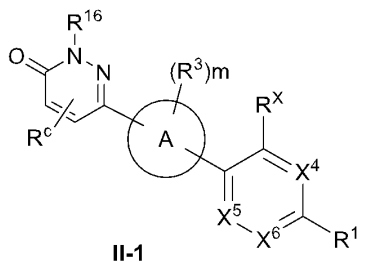
基 $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 或氧代；

R^{15p} 可独立地选自被 0、1、2、3、4 或 5 个选自卤素、 C_{1-4} 卤代烷基、 CN 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}_{1-4}$ 卤代烷基或 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 基团取代的 C_{1-8} 烷基；

R^a 独立地选自 H 或 R^b ；

R^b 独立地选自 C_{1-6} 烷基、苯基或苄基，其中所述 C_{1-6} 烷基被选自以下的 0、1、2 或 3 个取代基取代：卤素、羟基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{烷基})\text{C}_{1-6}$ 烷基；并且所述苯基或苄基被选自以下的 0、1、2 或 3 个取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{烷基})\text{C}_{1-6}$ 烷基。

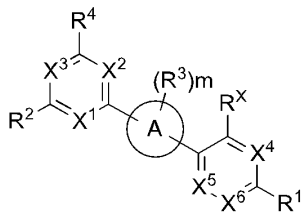
3、如权利要求 1 所述的式 V 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药理学上可接受的盐或前药，其中式 V 所示化合物具有结构式 II-1：



II-1

其中， X^4 、 X^5 、 X^6 、环 A、 R^1 、 R^3 、 R^{16} 、 R^c 、 R^x 和 m 的定义如权利要求 1 中所述。

4、如权利要求 1 所述的式 V 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药理学上可接受的盐或前药，其中式 V 所示化合物具有结构式 I：



I

其中， X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、环 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^x 和 m 的定义如权利要求 1 中所述。

5、如权利要求 1 所述的式 V 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药理学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述环 A 为含 1-3 个杂原子的 5-6 元杂芳基；

m 为 0、1、2、3 或 4；

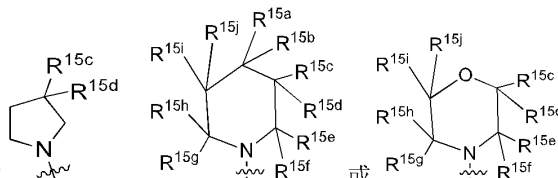
R^3 选自卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

较佳地，所述杂原子选自 N 、 O 、 S ；当杂原子为多个时，所述杂原子相同或不同；

较佳地，环 A 选自吡咯、吡唑、咪唑、三氮唑、呋喃、噁唑、噻二唑、噻吩、噻唑、噻二唑、吡啶、嘧啶、哒嗪、吡嗪或三嗪；

更佳地，环 A 选自吡唑、噁唑、噻二唑、噻唑、噻二唑或三氮唑。

6、如权利要求 1 所述的式 V 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药理学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述 R^x 选自

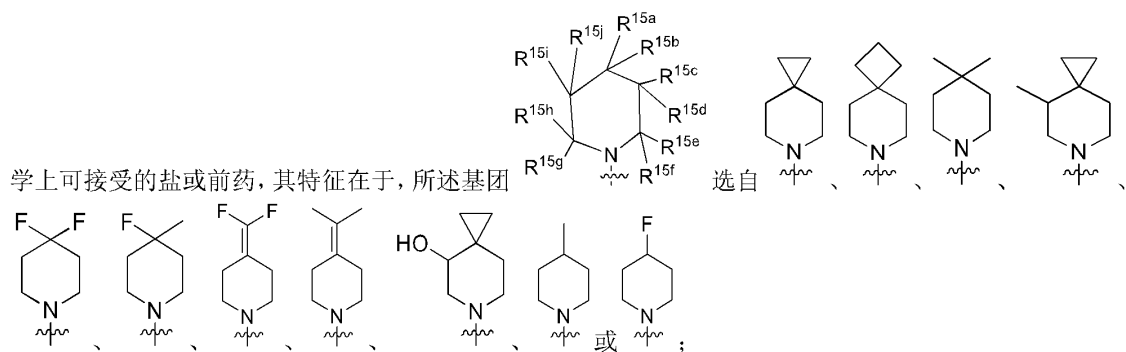


上可接受的盐或前药，其特征在于，所述 R^x 选自 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} 、 R^{15d} 、 R^{15e} 、 R^{15f} 、 R^{15g} 、 R^{15h} 、 R^{15i} 和 R^{15j} 中的每一个各自独立地为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基；或者 R^{15a} 和 R^{15b} 与它们各自附接的碳原子组合形成螺接到 R^x 环的饱和 3 元、4 元或 5 元单环；其中所述环含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子；或者又可替代地， R^{15a} 和 R^{15b} 对、 R^{15c} 和 R^{15d} 对、 R^{15e} 和 R^{15f} 对、 R^{15g} 和 R^{15h} 对、 R^{15i} 和 R^{15j} 对、以及 R^{15k} 和 R^{15l} 对中的每一对可以独立地组合形成双键；所述 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} 、 R^{15d} 、 R^{15e} 、 R^{15f} 、 R^{15g} 、 R^{15h} 、 R^{15i} 、 R^{15j} 、 R^{15k} 、 R^{15l} 、 R^{15m}

中的每一个各自独立地选自氢、卤素或 R^{15p} 。

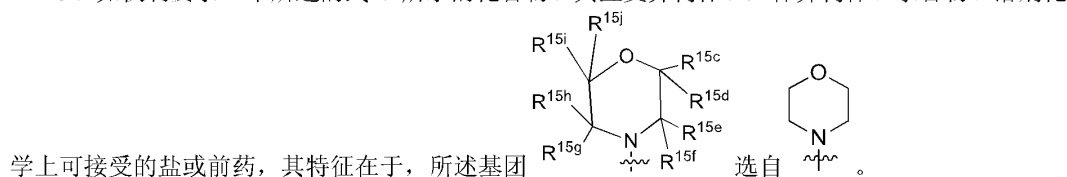
7、如权利要求 1 中所述的式 V 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述 R^{15c} 、 R^{15d} 、 R^{15i} 和 R^{15j} 中的每一个各自独立地为氢、甲基或乙基；并且 R^{15a} 和 R^{15b} 与它们各自附接的碳原子组合形成螺接到 R^x 环的环丙基、环丁基或环戊基环。

8、如权利要求 1 中所述的式 V 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药



较佳地，所述基团

9、如权利要求 1 中所述的式 V 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药



10、如权利要求 1 中所述的式 V 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药



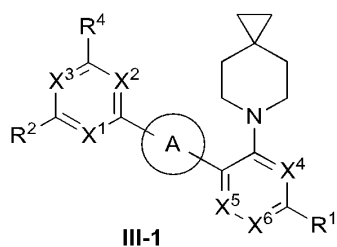
其中， X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 具有权利要求 1 所述的定义；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 m 具有权利要求 1 所述的定义；

R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} 、 R^{15d} 、 R^{15i} 和 R^{15j} 具有权利要求 1 所述的定义；

环 A 具有权利要求 1 所述的定义。

11、如权利要求 1 中所述的式 V 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述式 V 所示化合物具有如下结构：

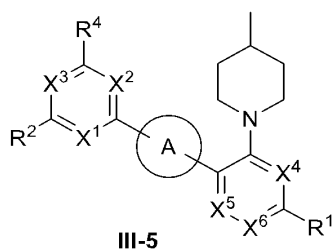
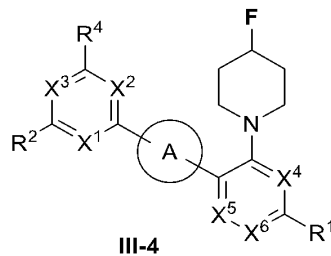
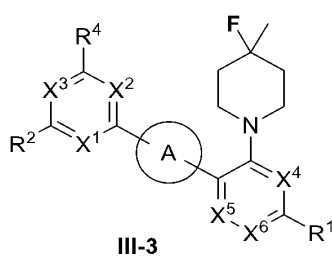
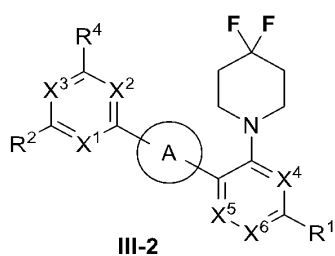


其中, X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 具有权利要求 1 所述的定义;

R^1 、 R^2 和 R^4 具有权利要求 1 所述的定义;

环 A 选自吡唑、噁唑、噁二唑、噻唑、噻二唑或三氮唑。

12、如权利要求 1 中所述的式 V 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药, 其特征在于, 所述式 V 所示化合物具有如下结构:



其中, X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 具有权利要求 1 所述的定义;

R^1 、 R^2 和 R^4 具有权利要求 1 所述的定义;

环 A 选自吡唑、噁唑、噁二唑、噻唑、噻二唑或三氮唑。

13、如权利要求 1、2、3、4、10、11 或 12 中任一项所述的式 V 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药, 其特征在于, R^1 为 $-ZR^{12}$,

其中, Z 选自 $-C_{0-6}$ 烷基- $NH-C_{0-6}$ 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NHSO_2-C_{0-6}$ 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- SO_2NH-C_{0-6} 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- $S(=O)(=NH)-C_{0-6}$ 烷基-、 $-C_{0-6}$ 烷基- SO_2-C_{0-6} 烷基-;

R^{12} 为卤素、羟基、 R^{12a} 或 R^{12b} ;

所述 R^{12a} 为环丙基或环氧丁基, 其被选自以下的 0、1、2 或 3 个基团取代: 氟、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 卤代烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- OH ;

所述 R^{12b} 为被选自由以下组成的组的 0、1、2、3、4 或 5 个基团取代的 C_{1-6} 烷基: 羟基、氟、甲基;

较佳地, Z 选自 $-NH-C_{0-6}$ 烷基-、 $-NHSO_2-C_{0-6}$ 烷基-、 $-SO_2NH-C_{0-6}$ 烷基-、 $-S(=O)(=NH)-C_{0-6}$ 烷基-、 $-SO_2-C_{0-6}$ 烷基-、 $-CH_2-SO_2-C_{0-6}$ 烷基-。

14、如权利要求 1 或 13 所述的式 V 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药, 其特征在于, 所述 Z 为键、 $-NH-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-S(=O)(=NH)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CH_2-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-P-$ 、 $-P(=O)CH_3-$ 、 $-P(=O)_2-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=O)NH-$ 或 $-NH(C=O)-$;

较佳地, 所述 Z 为 $-NH-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-S(=O)(=NH)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CH_2-SO_2-$ 。

15、如权利要求 1 或 13 所述的式 V 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药, 其特征在于, 所述 R^{12} 选自 R^{12a} 或 R^{12b} ;

R^{12a} 选自: 含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元或 7 元单环, 其被选自以下的 0、1、2 或 3 个基团取代: 卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基;

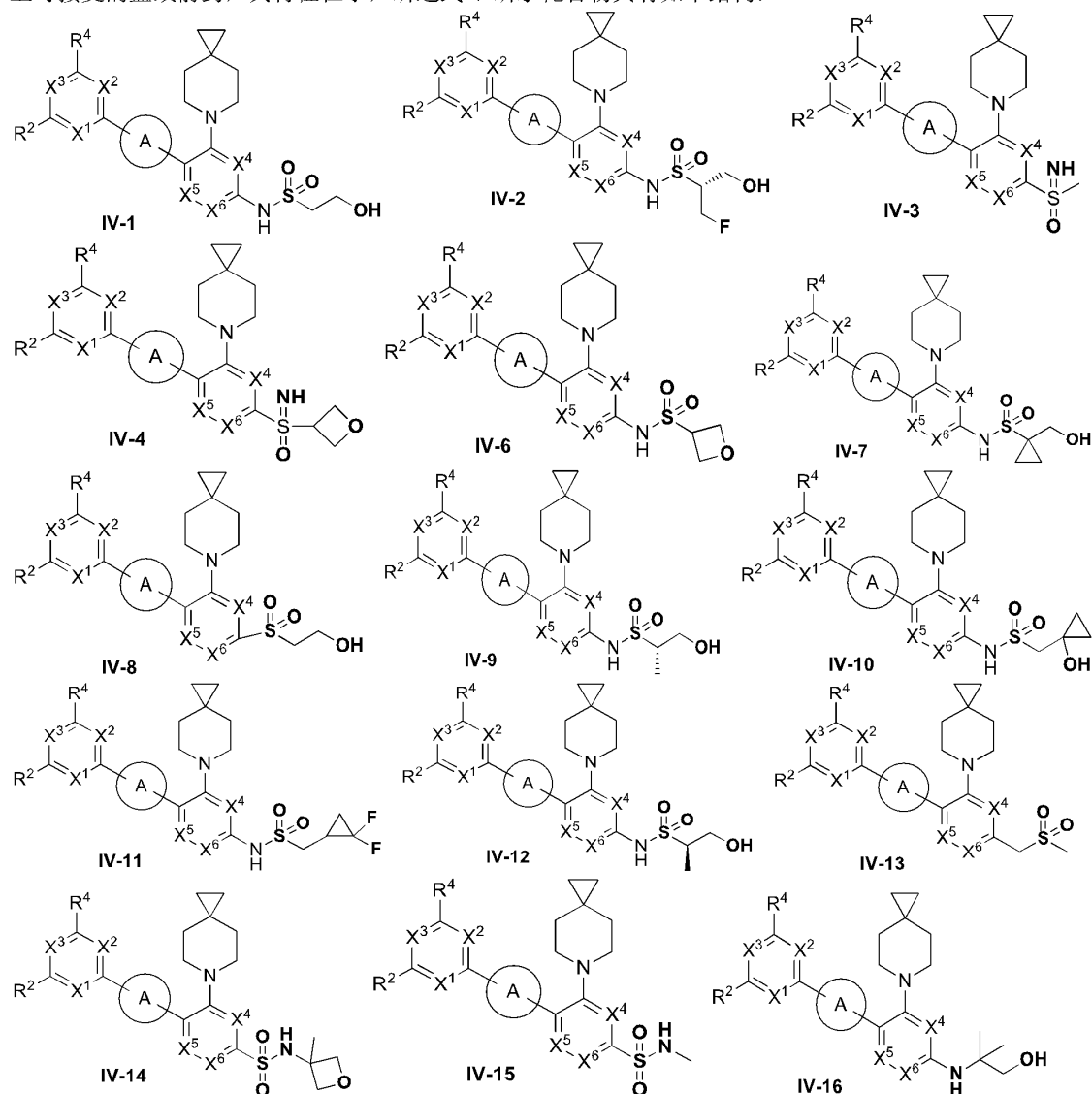
R^{12b} 为未取代或被选自下列的取代基取代的 C₁₋₆ 烷基：卤素、羟基、C₁₋₆ 烷基、以及饱和的、部分饱和的或不饱和的 3 元、4 元、5 元或 6 元单环；较佳地，所述 3 元、4 元、5 元或 6 元单环为环丙基、环丁基、环戊基、环己基；

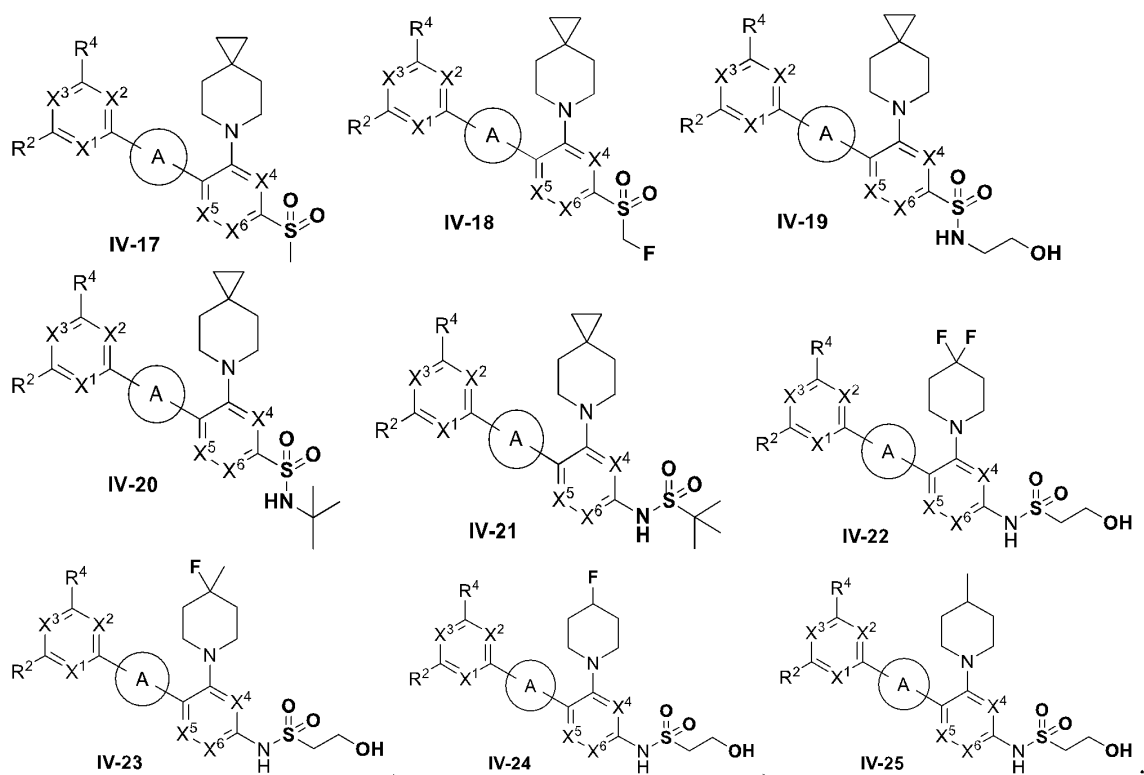
较佳地，R¹² 选自：C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 烷基-C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环烷基或 C₁₋₆ 烷基-4-6 元杂环烷基；

所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 4-6 元杂环烷基任选地被选自下列的取代基取代：F、Cl、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基；

更佳地，所述 R¹² 选自 -CH₂CH₂OH、叔丁基、、甲基、-CH₂F、、、、环丙基、-CH₂-环丙基、、、、四氢呋喃基、、环戊基、氧杂环丁基、氮杂环丁基或 1,3,4-氧杂噻烷基。

16、如权利要求 1 所述的式 V 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述式 V 所示化合物具有如下结构：





其中, X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 具有权利要求 1 所述的定义;

R^2 和 R^4 具有权利要求 1 所述的定义;

环 A 选自吡唑、噁二唑、噻二唑或三氮唑。

17、如权利要求 1、2、4、10、11、12 或 16 中任一项所述的式 V 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药,其特征在于,所述 R^2 选自 F、Cl、Br 或基团-Y- R^{13} , 其中 Y 为键、-NH-、-NH-(CH₂)₀₋₄-、-O-(CH₂)₀₋₄-或-SO₂NH-; 并且 R^{13} 为含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0 或 1 个选自 O 和 S 的原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元或 7 元单环或 4 元、5 元、6 元、7 元、8 元、9 元、10 元、11 元或 12 元双环,其被选自以下的 0、1、2 或 3 个相同或不同的基团取代: F、Cl、Br、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、-OH、-OC₁₋₄ 卤代烷基、CN、 R^{14} 和氧代; 或 R^{13} 为被选自下列 0、1、2、3、4 或 5 个相同或不同的取代基取代的 C₁₋₆ 烷基,所述取代基为 F、Cl、Br、-OH、-OC₁₋₄ 卤代烷基或 CN; 其中,所述 R^{14} 具有权利要求 1 所述的定义;

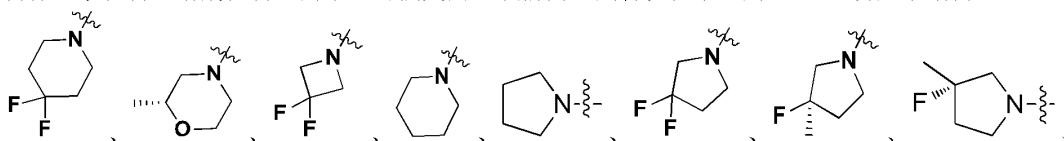
较佳地, Y 为键, R^{13} 为含有 0 或 1 个 N 原子和 0 或 1 个 O 原子的饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元或 7 元单环或 4 元、5 元、6 元、7 元、8 元、9 元、10 元、11 元或 12 元双环; 其被选自以下的 0、1、2 或 3 个相同或不同的基团取代: F、Cl、Br、-C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、-OH、CN、-C₁₋₃ 烷基-OH;

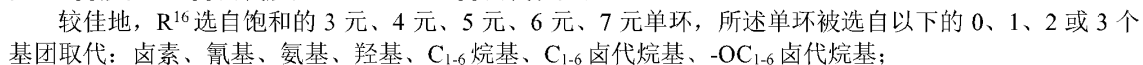
较佳地为 F、Cl、Br、甲基、-OH、-OCH₃、CN、-CH₂OH、三氟甲基; 或者,

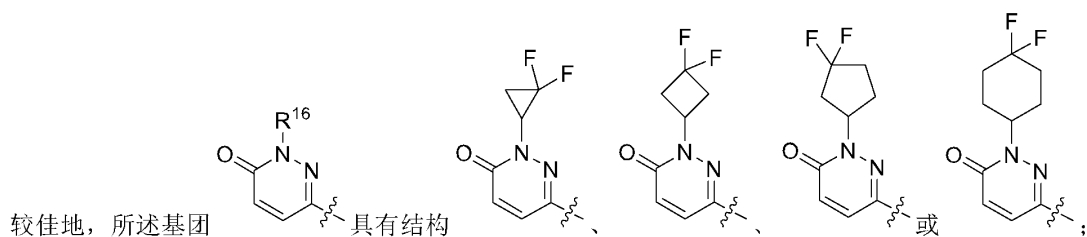
Y 为-NH-、-NH-(CH₂)₀₋₄-、-O-(CH₂)₀₋₄-或-SO₂NH-; R^{13} 为含有 0 或 1 个 N 原子和 0 或 1 个 O 原子的饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元或 7 元单环; 其被选自以下的 0、1、2 或 3 个相同或不同的基团取代: 氟、甲基、三氟甲基、-CN、-OH、CH₂OH;

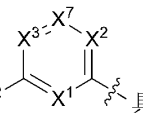
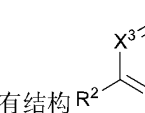
或者 R^{13} 为被选自下列 0、1、2、3、4 或 5 个相同或不同的取代基取代的 C₁₋₆ 烷基,所述取代基为-OH、甲基、F。

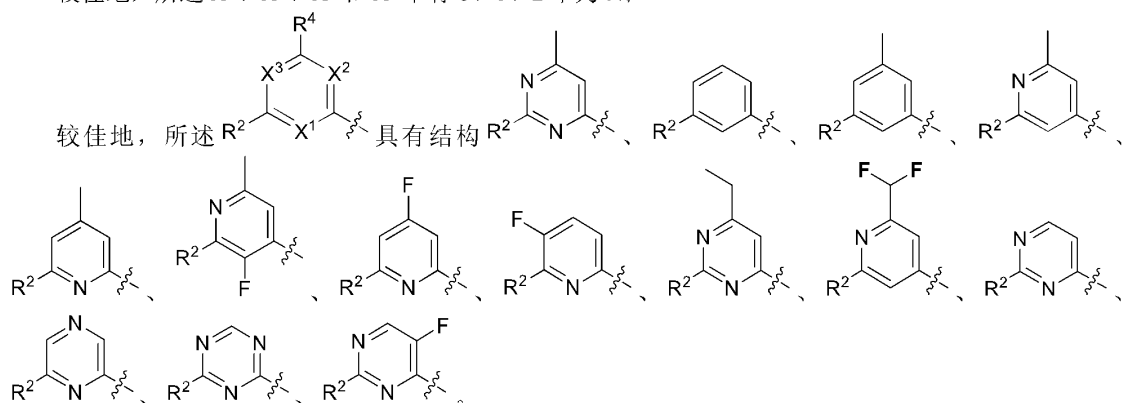
18、如权利要求 1、2、4、10、11、12 或 16 中任一项所述的式 V 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药,其特征在于,所述 R^2 选自如下结构:

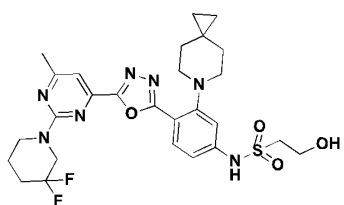




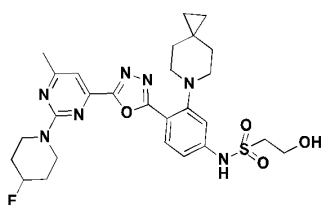


基团 R^2 具有结构  或 ;
 较佳地, X^1 为 N 或 CH, X^2 为 N 或 CH, X^3 为 N 或 CH;
 较佳地, 所述 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^7 中有 0、1、2 个为 N;

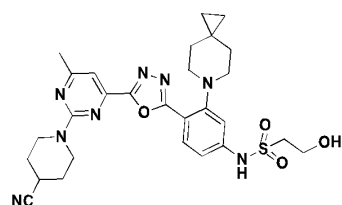




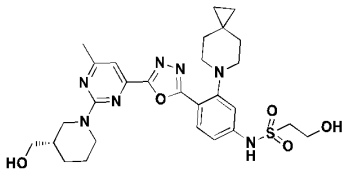
I-7



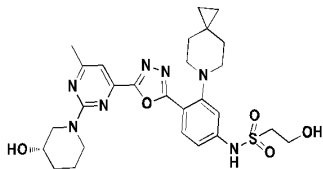
I-8



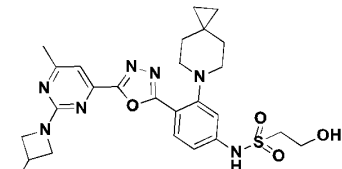
I-9



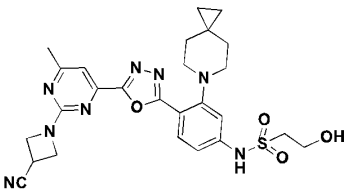
I-10



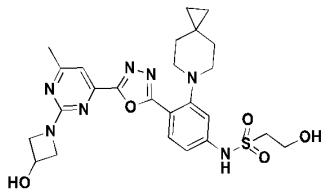
I-11



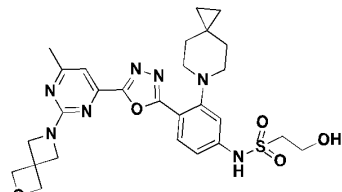
I-12



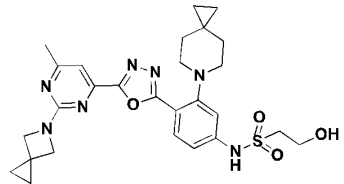
I-13



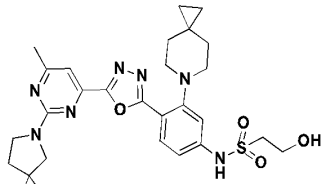
I-14



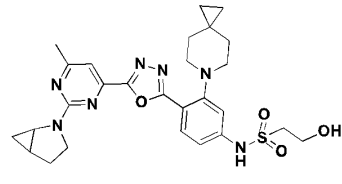
I-15



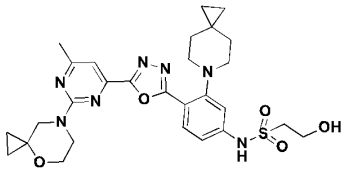
I-16



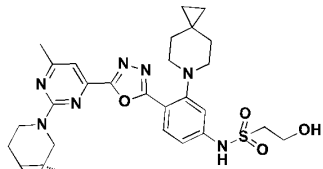
I-17



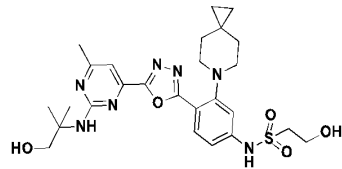
I-18



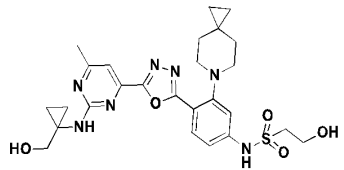
I-19



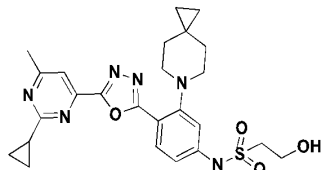
I-20



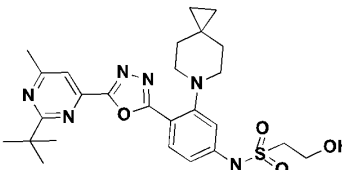
I-21



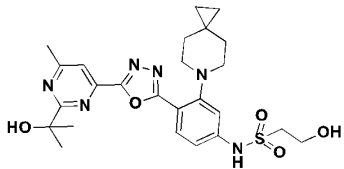
I-22



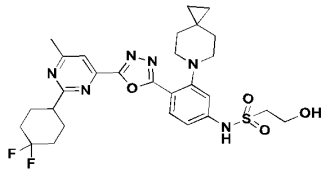
I-23



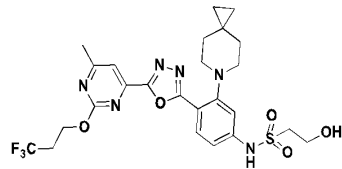
I-24



I-25

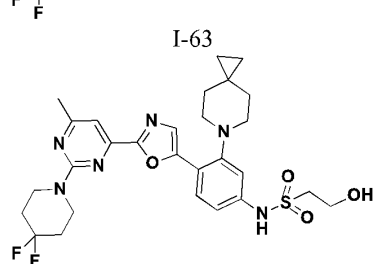
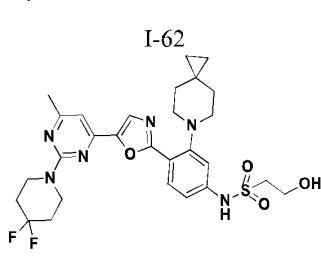
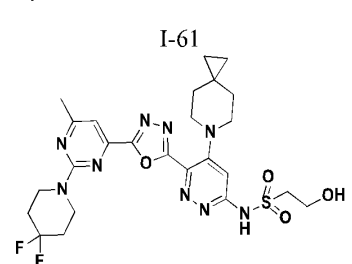
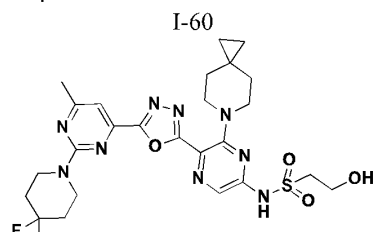
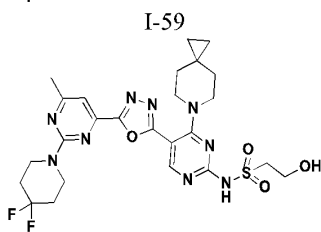
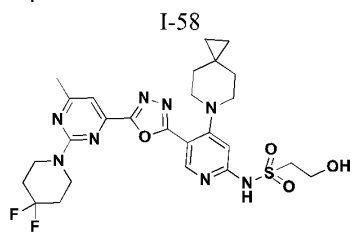
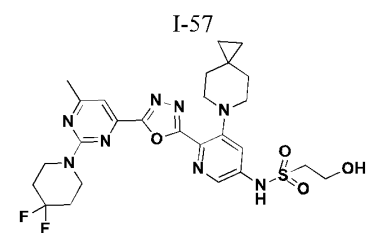
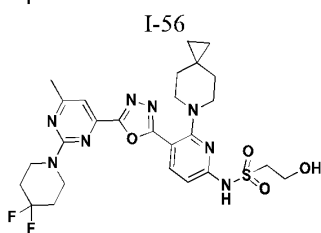
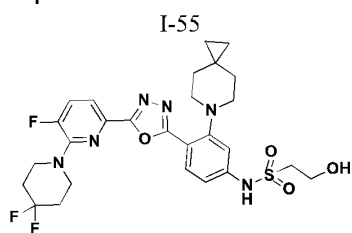
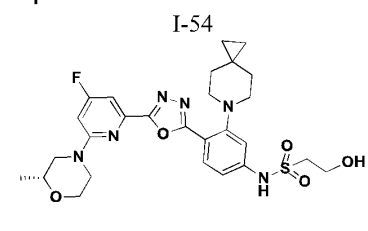
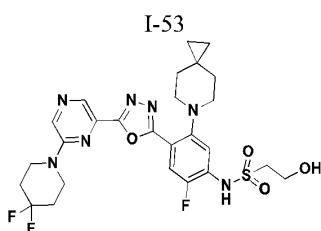
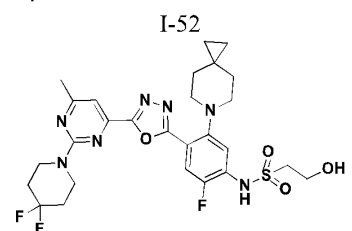
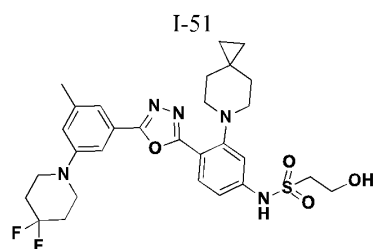
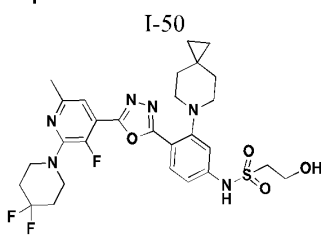
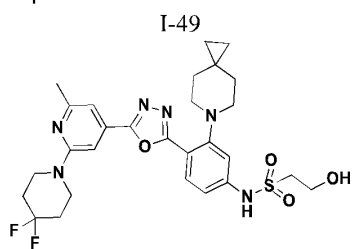
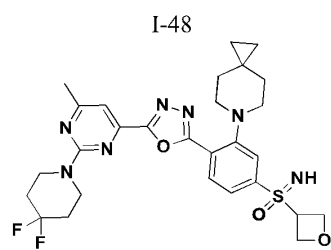
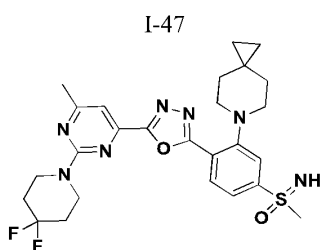
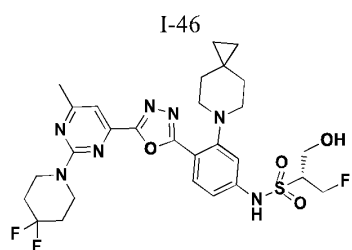


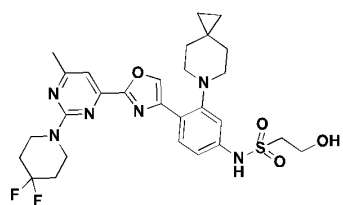
I-26



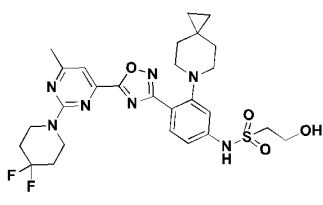
I-27



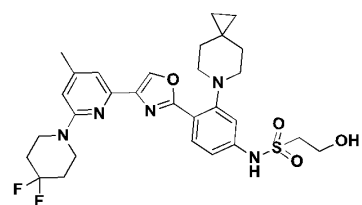




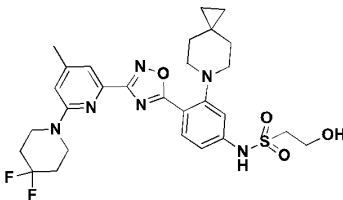
I-67



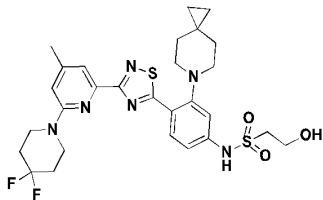
I-68



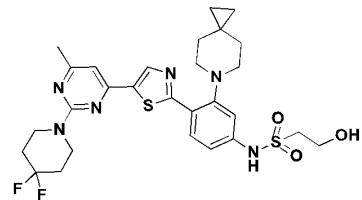
I-69



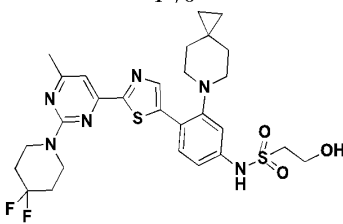
I-70



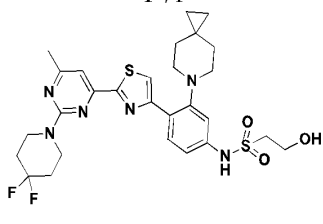
I-71



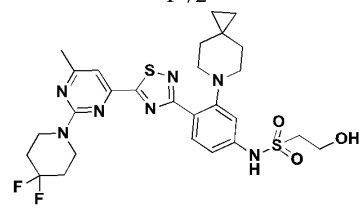
I-72



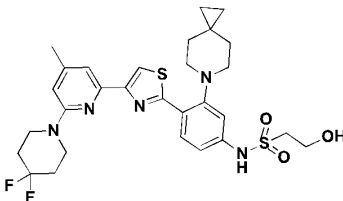
I-73



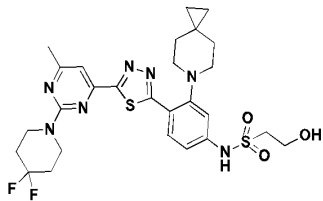
I-74



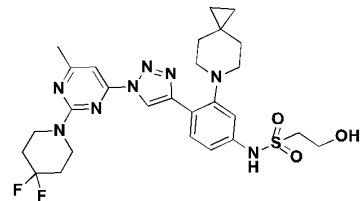
I-75



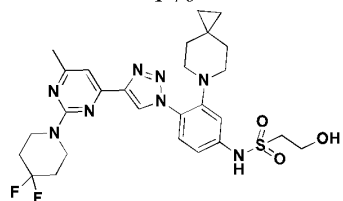
I-76



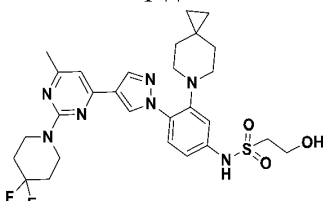
I-77



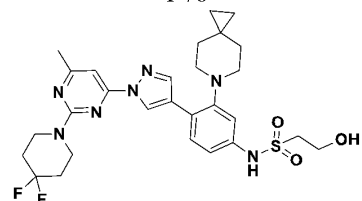
I-78



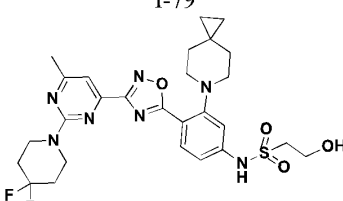
I-79



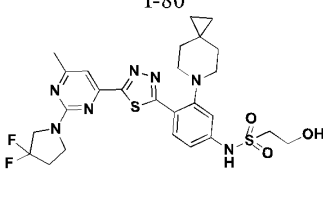
I-80



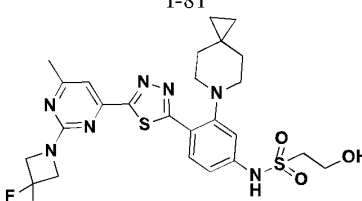
I-81



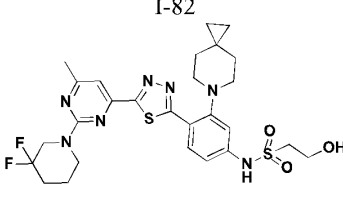
I-82



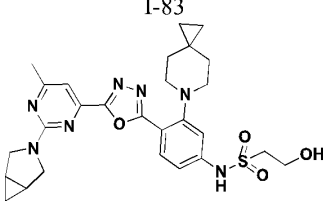
I-83



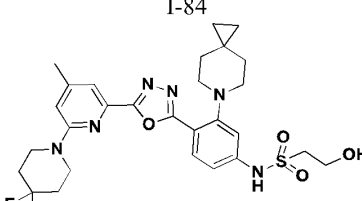
I-84



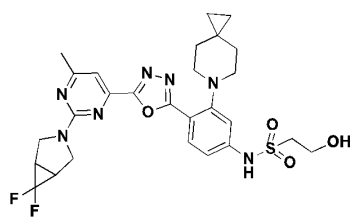
I-85



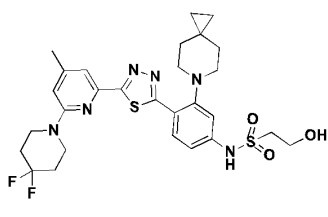
I-86



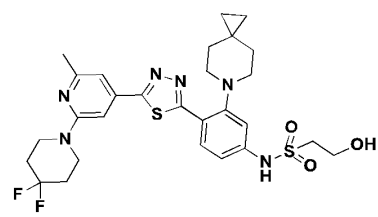
I-87



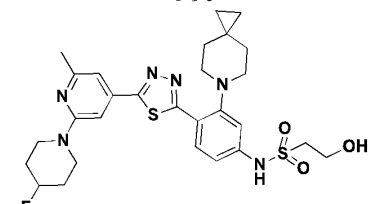
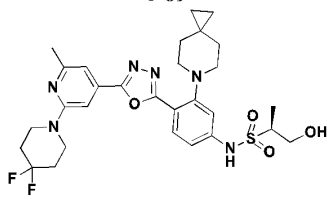
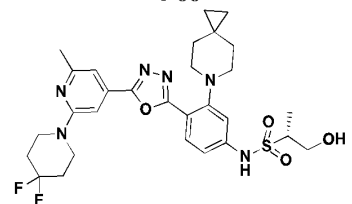
I-88



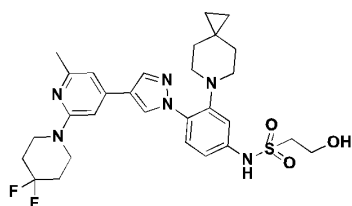
I-89



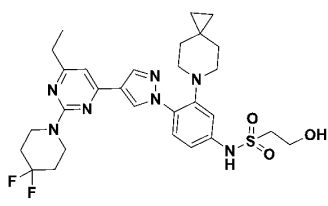
I-90



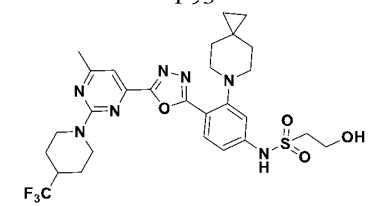
I-93



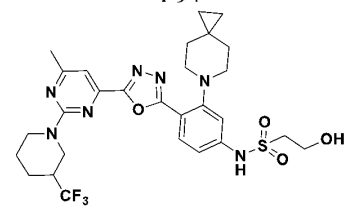
I-94



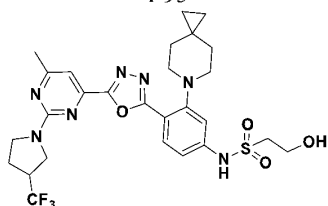
I-95



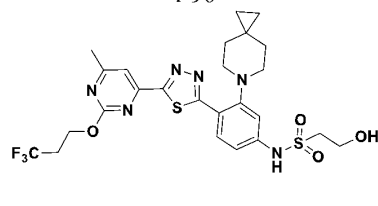
I-96



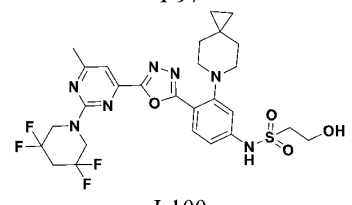
I-97



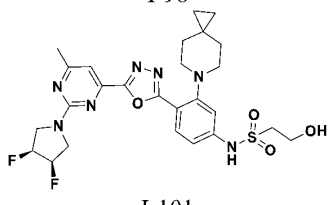
I-98



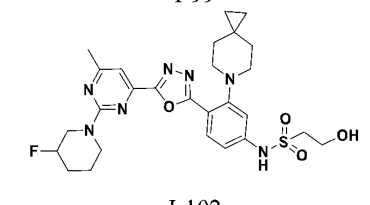
I-99



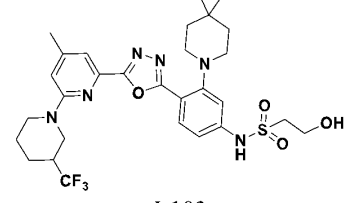
I-100



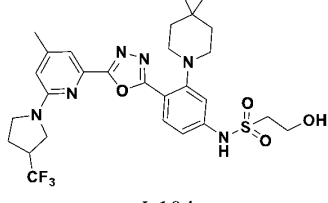
I-101



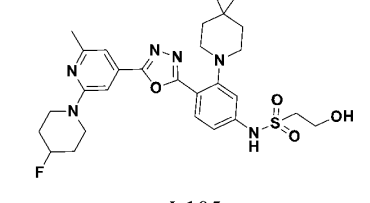
I-102



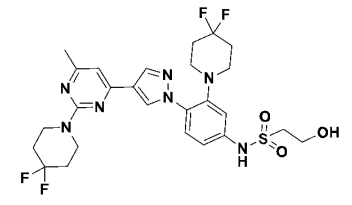
I-103



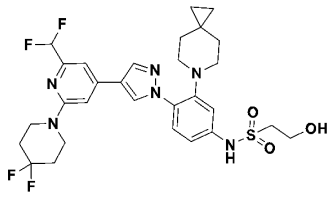
I-104



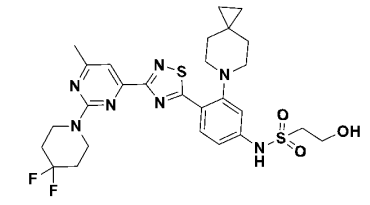
I-105



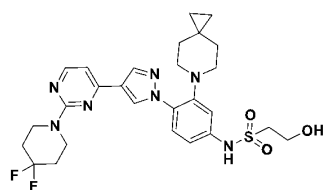
I-106



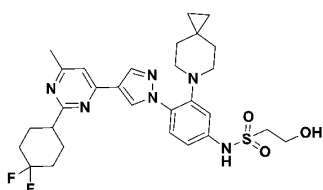
I-107



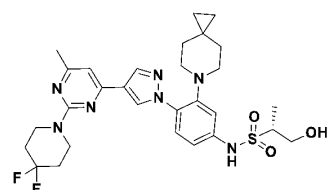
I-108



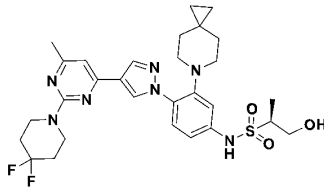
I-109



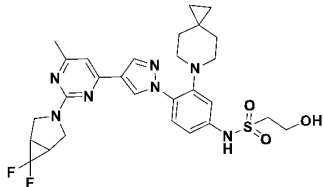
I-110



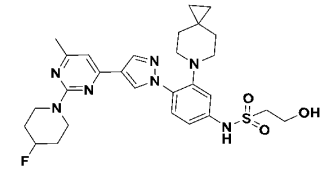
I-111



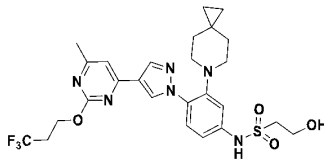
I-112



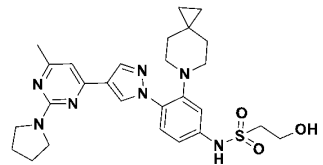
I-113



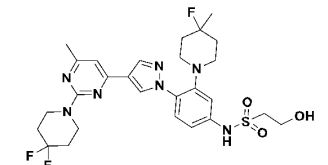
I-114



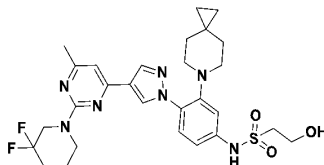
I-115



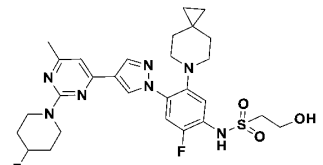
I-116



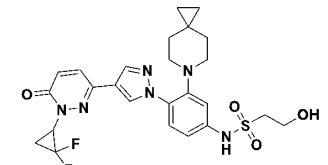
I-117



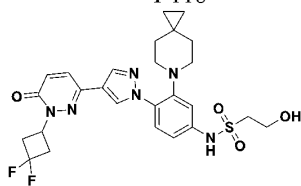
I-118



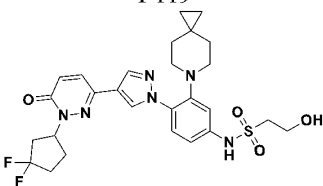
I-119



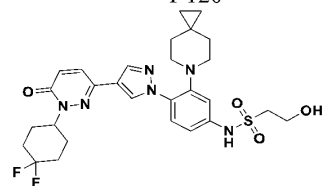
I-120



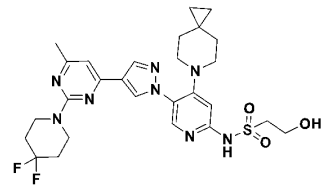
I-121



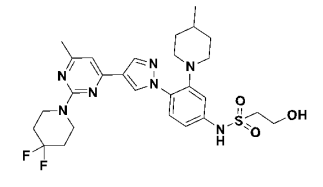
I-122



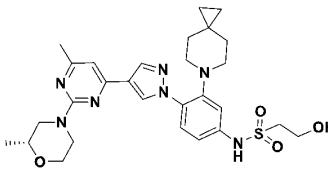
I-123



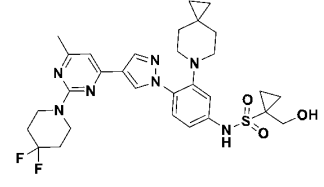
I-124



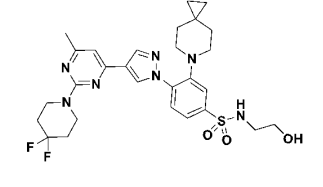
I-125



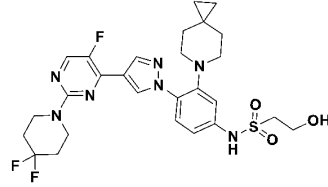
I-126



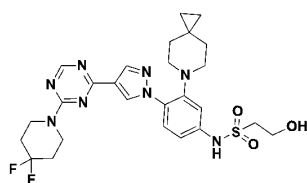
I-127



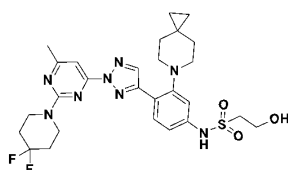
I-128



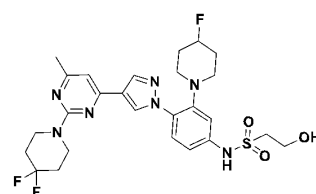
I-129



I-130



I-131



I-132

23、一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包括：如权利要求 1-22 中所述的式 V 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药；和药学上可接受的载体。

24、一种如权利要求 1-22 中所述的式 V 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药的用途，或权利要求 23 所述的药物组合物的用途，所述用途包括：

抑制 KIF18A；

和/或，预防和/或治疗 KIF18A 相关的疾病；

和/或，制备用于抑制 KIF18A，和/或预防和/或治疗 KIF18A 相关的疾病的药物、药物组合物或制剂。

25、如权利要求 24 所述的用途，其特征在于，所述 KIF18A 相关的疾病包括：癌症、银屑病、特应性皮炎、自身免疫性疾病或炎症性肠病的增生性障碍。

26、如权利要求 25 所述的用途，其特征在于，所述癌症选自间皮瘤、神经母细胞瘤、直肠癌、结肠癌、熟悉的腺瘤性息肉病和遗传性非息肉性结直肠癌、食道癌、唇癌、喉癌、下咽癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺髓样癌、甲状腺乳头状癌、肾癌、肾实质癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫体癌、子宫内膜癌、绒毛膜癌、胰腺癌、前列腺癌、膀胱癌、睾丸癌、乳腺癌、泌尿癌、黑色素瘤、脑瘤、淋巴瘤、头颈癌、急性淋巴白血病、慢性淋巴白血病、急性髓样白血病、慢性粒细胞白血病、肝细胞癌、胆囊癌、支气管癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、多发性骨髓瘤、基底肉瘤、畸胎瘤、视网膜母细胞瘤、脉络膜黑色素瘤、精原细胞瘤、横纹肌肉瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、肌瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤、尤因肉瘤和浆细胞瘤。

27、如权利要求 25 所述的用途，其特征在于，所述自身免疫性疾病选自类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征、硬皮病、混合性结缔组织病、皮炎、多发性肌炎、莱特尔综合征、自身免疫性淋巴增生综合征、多发性硬化症、重症肌无力和脑脊髓炎。

28、如权利要求 25 所述的用途，其特征在于，所述炎症性肠病选自溃疡性结肠炎或克罗恩病。