

三氟甲基取代的磺酰胺类选择性 BCL-2 抑制剂

相关申请的引用

本申请要求于 2018 年 10 月 29 日向中华人民共和国国家知识产权局提交的第 201811268572.2 号中国专利申请的优先权和权益、于 2019 年 3 月 29 日向中华人民共和国国家知识产权局提交的第 201910249783.X 号中国专利申请的优先权和权益以及于 2019 年 9 月 29 日向中华人民共和国国家知识产权局提交的第 201910933513.0 号中国专利申请的优先权和权益，在此将其全部内容以援引的方式整体并入文本中。

技术领域

本申请涉及选择性抑制抗凋亡蛋白 BCL-2 的化合物、其制备方法、含有这些化合物的药物组合物、以及其在治疗与抗凋亡蛋白 BCL-2 相关疾病例如癌症中的用途。

背景技术

BCL-2 蛋白分为三个家族：BCL-2 家族（其家族成员包括 BCL-2、BCL-XL 等）、BAX 家族和 BH3-only 家族，其中 BCL-2 家族起着抗细胞凋亡的作用，后两个家族的成员起着促细胞凋亡的作用。

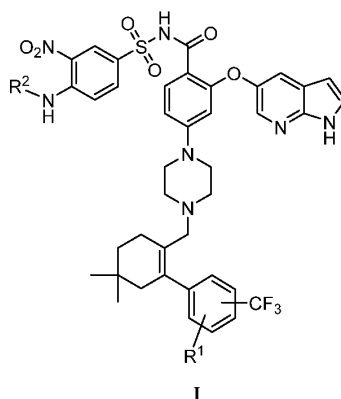
抗细胞凋亡 BCL-2 族蛋白与许多疾病有关并且正研究作为潜在的治疗药物目标。用于介入疗法的这些目标包括，例如，BCL-2 族蛋白 BCL-2 和 BCL-XL 等。最近，BCL-2 族蛋白的抑制剂已经报道于 WO2012071374、WO2010138588、WO2010065865。虽然其中教导了具有对靶蛋白高结合的抑制剂，但化合物结合亲和力仅仅是许多待考虑的参数之一。一个目标是产生这样的化合物：其相对于另一种蛋白，优先地结合到一种蛋白，即对其的选择性。为显示这种选择性，周知的是化合物显示对特定的蛋白的高结合亲和力，以及对另一成员的较低的结合亲和力。

已经公开的 BCL-2 抑制剂，它们相对于抗细胞凋亡 BCL-XL 蛋白及抗细胞凋亡 BCL-2 蛋白选择性不高，并且由此产生较大可能性的副作用，其特征为抑制抗细胞凋亡 BCL-XL 蛋白，产生如血小板减少等副作用。

本申请包括一系列化合物，相对于抗细胞凋亡 BCL-2 蛋白及抗细胞凋亡 BCL-XL 蛋白，其显示出较高的选择性，且抑制抗细胞凋亡 BCL-2 蛋白活性方面也具有较好性能。同时，还具有较好的肝微粒体稳定性，以及优化的药代动力学参数，具有更好的成药前景。

发明详述

一方面，本申请涉及式 I 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



其中，

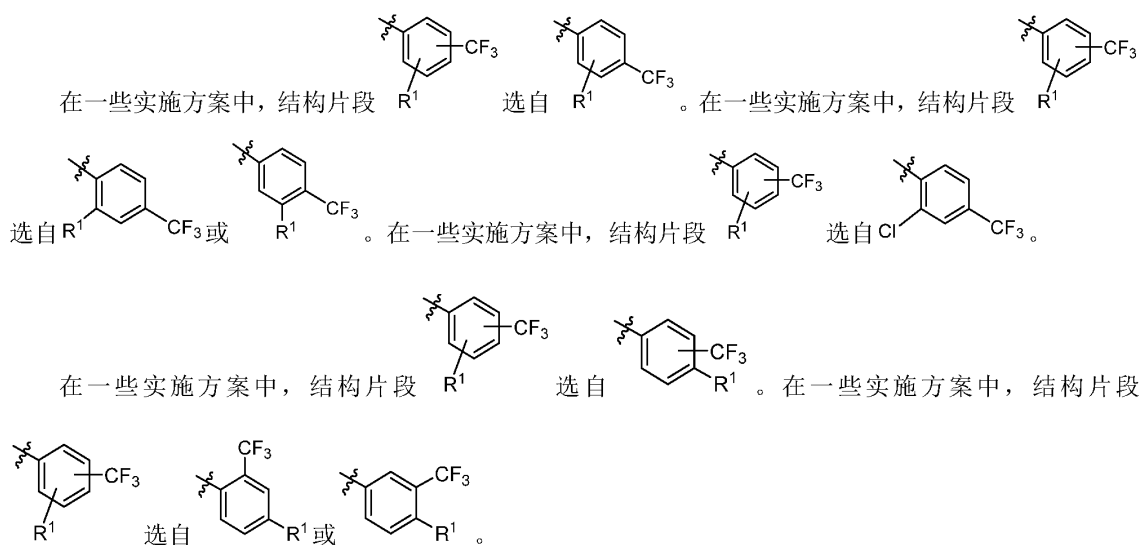
R^1 选自卤素；

R^2 选自 $-C_{0-6}$ 亚烷基- R^3 ；

R^3 选自 5-6 元杂环烷基，所述 5-6 元杂环烷基任选地被一个或两个选自以下的基团取代：3-6 元杂环烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-COR^a$ 、 $-SO_2R^b$ 、 $-COOC_{1-6}$ 烷基、或任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基；

R^a 或 R^b 分别独立地选自 H、3-6 元杂环烷基、 C_{3-6} 环烷基、或 C_{1-6} 烷基，所述 C_{1-6} 烷基任选地被卤素、 $-CN$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、或 $-OC_{1-6}$ 烷基取代。

2



在一些实施方案中, R^1 选自氟或氯。在一些实施方案中, R^1 选自氯。

在一些实施方案中, R^2 选自 $-R^3$ 或 $-C_{1-6}$ 亚烷基- R^3 。在一些实施方案中, R^2 选自 $-C_{1-4}$ 亚烷基- R^3 。

在一些实施方案中, R^2 选自 $-(CH_2)_n-R^3$, 其中, n 选自 0、1、2、3 或 4; 或者 n 选自 1、2 或 3; 或者 n 选自 1 或 2。

在一些实施方案中, R^3 选自 5-6 元杂环烷基, 所述 5-6 元杂环烷基任选地被一个或两个基团取代, 取代位点为环上的 N 原子。

在一些实施方案中, R^3 选自 5-6 元杂环烷基, 所述 5-6 元杂环烷基任选地被一个或两个选自以下的基团取代: 3-6 元杂环烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-COR^a$ 、 $-SO_2R^b$ 、或任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基。

在一些实施方案中, R^3 选自 5-6 元杂环烷基, 所述 5-6 元杂环烷基任选地被一个或两个选自以下的基团取代: 3-6 元杂环烷基、 $-COR^a$ 、 $-SO_2R^b$ 、 $-COOC_{1-6}$ 烷基、或任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基。

在一些实施方案中, R^3 选自 5-6 元杂环烷基, 所述 5-6 元杂环烷基任选地被一个或两个选自以下的基团取代: 3-6 元杂环烷基、 $-COR^a$ 、 $-SO_2R^b$ 、或任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基。

在一些实施方案中, R^3 选自 5-6 元杂环烷基, 所述 5-6 元杂环烷基任选地被一个或两个选自以下的基团取代: $-COR^a$ 、 $-SO_2R^b$ 、 $-COOC_{1-6}$ 烷基、或任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基。

在一些实施方案中, R^3 选自 5-6 元杂环烷基, 所述 5-6 元杂环烷基任选地被一个或两个选自以下的基团取代: $-COR^a$ 、 $-SO_2R^b$ 、或任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基。

在一些实施方案中, R^3 选自 5-6 元杂环烷基, 所述 5-6 元杂环烷基任选地被 3-6 元杂环烷基取代。

在一些实施方案中, R^3 选自 5-6 元杂环烷基, 所述 5-6 元杂环烷基任选地被 $-COR^a$ 取代。

在一些实施方案中, R^3 选自 5-6 元杂环烷基, 所述 5-6 元杂环烷基任选地被 $-SO_2R^b$ 取代。

在一些实施方案中, R^3 选自 5-6 元杂环烷基, 所述 5-6 元杂环烷基任选地被 $-COOC_{1-6}$ 烷基取代。在一些实施方案中, R^3 选自 5-6 元杂环烷基, 所述 5-6 元杂环烷基任选地被 $-COOC_{1-4}$ 烷基取代。

在一些实施方案中, R^3 选自 5-6 元杂环烷基, 所述 5-6 元杂环烷基任选地被 C_{1-6} 烷基取代, 所述 C_{1-6} 烷基任选地被卤素取代; 在一些实施方案中, 所述 C_{1-6} 烷基任选地被氟取代。在一些实施方案中, 所述 5-6 元杂环烷基任选地被以下基团取代: 甲基、乙基、被氟取代的甲基、或被氟取代的乙基。

在一些实施方案中, R^a 或 R^b 分别独立地选自 H、3-6 元杂环烷基、 C_{3-6} 环烷基、或 C_{1-4} 烷基, 所述 C_{1-4} 烷基任选地被卤素、 $-CN$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、或 $-OC_{1-4}$ 烷基取代。在一些实施方案中, R^a 选自 H、3-6 元杂环烷基、 C_{3-6} 环烷基、或 C_{1-4} 烷基, 所述 C_{1-4} 烷基任选地被卤素、 $-CN$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、或 $-OC_{1-4}$ 烷基取代。在一些实施方案中, R^b 选自 3-6 元杂环烷基、 C_{3-6} 环烷基、或 C_{1-4} 烷基, 所述 C_{1-4} 烷基任选地被

被卤素或-CN取代。

在一些实施方案中， R^a 或 R^b 分别独立地选自H、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、或单氧杂环丁基，所述甲基或乙基任选地被氟、-CN、-OCH₃、或-N(CH₃)₂取代。在一些实施方案中， R^a 选自H、甲基、异丙基、叔丁基、环丙基、或单氧杂环丁基，所述甲基任选地被氟、-CN、-OCH₃、或-N(CH₃)₂取代。在一些实施方案中， R^b 选自甲基、乙基、环丙基、环丁基、或单氧杂环丁基，所述甲基或乙基任选地被氟取代。

在一些实施方案中， R^a 或 R^b 分别独立地选自H、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、三氟甲基、五氟乙基、-CH₂OCH₃、-CH₂CN、-CH₂N(CH₃)₂、环丙基、环丁基、或单氧杂环丁基。在一些实施方案中， R^a 选自H、甲基、异丙基、叔丁基、三氟甲基、-CH₂OCH₃、-CH₂CN、-CH₂N(CH₃)₂、环丙基、或单氧杂环丁基。在一些实施方案中， R^b 选自甲基、乙基、三氟甲基、五氟乙基、环丙基、环丁基、或单氧杂环丁基。

在一些实施方案中， R^a 或 R^b 分别独立地选自H、C₃₋₆环烷基、或C₁₋₄烷基，所述C₁₋₄烷基任选地被卤素、-CN、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NHC₁₋₄烷基、或-OC₁₋₄烷基取代。在一些实施方案中， R^a 选自H、C₃₋₆环烷基、或C₁₋₄烷基，所述C₁₋₄烷基任选地被卤素、-CN、-N(C₁₋₄烷基)₂、或-OC₁₋₄烷基取代。在一些实施方案中， R^b 选自C₃₋₆环烷基、或C₁₋₄烷基，所述C₁₋₄烷基任选地被卤素或-CN取代。

在一些实施方案中， R^a 或 R^b 分别独立地选自H、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、环丙基、或环丁基，所述甲基或乙基任选地被氟、-CN、-OCH₃、或-N(CH₃)₂取代。在一些实施方案中， R^a 选自H、甲基、异丙基、叔丁基、或环丙基，所述甲基任选地被氟、-CN、-OCH₃、或-N(CH₃)₂取代。在一些实施方案中， R^b 选自甲基、乙基、环丙基、或环丁基，所述甲基任选地被氟取代。

在一些实施方案中， R^a 或 R^b 分别独立地选自H、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、三氟甲基、-CH₂OCH₃、-CH₂CN、-CH₂N(CH₃)₂、环丙基、或环丁基。在一些实施方案中， R^a 选自H、甲基、异丙基、叔丁基、三氟甲基、-CH₂OCH₃、-CH₂CN、-CH₂N(CH₃)₂、或环丙基。在一些实施方案中， R^b 选自甲基、乙基、三氟甲基、环丙基、或环丁基。

在一些实施方案中， R^a 或 R^b 分别独立地选自任选地被-OC₁₋₄烷基取代的C₁₋₄烷基。

在一些实施方案中， R^a 或 R^b 分别独立地选自甲基、异丙基、或-CH₂OCH₃。

在一些实施方案中， R^a 选自任选地被-OC₁₋₄烷基取代的C₁₋₄烷基。

在一些实施方案中， R^a 选自甲基、异丙基、或-CH₂OCH₃。

在一些实施方案中， R^b 选自C₁₋₄烷基。

在一些实施方案中， R^b 选自甲基。

在一些实施方案中， R^3 选自5-6元杂环烷基，所述5-6元杂环烷基任选地被以下基团取代：-C(O)H、-COCH₃、-COCH(CH₃)₂、-COC(CH₃)₃、-COCF₃、-COCH₂CN、-COCH₂OCH₃、-COCH₂N(CH₃)₂、-SO₂CH₃、-SO₂CH₂CH₃、-SO₂CF₃、-SO₂C₂F₅、甲基、乙基、-CF₃、-CH₂CH₂F、-C₂F₅、四氢吡喃、单氧杂环丁烷、-SO₂-环丙烷、-CO-环丙烷、-CO-单氧杂环丁烷、-SO₂-单氧杂环丁烷、-SO₂-环丁烷、-COOCH₂CH₃、或-COOCH₃。在一些实施方案中， R^3 选自5-6元杂环烷基，所述5-6元杂环烷基任选地被以下基团取代：-COCH₃、-COCH(CH₃)₂、-COCH₂OCH₃、-SO₂CH₃、甲基、乙基、-CH₂CH₂F。

在一些实施方案中， R^3 选自5-6元杂环烷基，所述5-6元杂环烷基任选地被以下基团取代：-C(O)H、-COC(CH₃)₃、-COCF₃、-COCH₂CN、-COCH₂N(CH₃)₂、-SO₂CH₂CH₃、-SO₂CF₃、-SO₂C₂F₅、-CF₃、-C₂F₅、四氢吡喃、单氧杂环丁烷、-SO₂-环丙烷、-CO-环丙烷、-CO-单氧杂环丁烷、-SO₂-单氧杂环丁烷、-SO₂-环丁烷。

在一些实施方案中， R^3 选自5-6元杂环烷基，所述5-6元杂环烷基任选地被以下基团取代：-COOCH₂CH₃、或-COOCH₃。

在一些实施方案中， R^3 选自5-6元杂环烷基，所述5-6元杂环烷基任选地被以下基团取代：-C(O)H、-COCH₃、-COCH(CH₃)₂、-COC(CH₃)₃、-COCF₃、-COCH₂CN、-COCH₂OCH₃、-COCH₂N(CH₃)₂、-SO₂CH₃、-SO₂CH₂CH₃、-SO₂CF₃、甲基、乙基、-CH₂CH₂F、四氢吡喃、-SO₂-环丙烷、-CO-环丙烷、-SO₂-环丁烷。

在一些实施方案中， R^3 选自5-6元杂环烷基，所述5-6元杂环烷基任选地被以下基团取代：-C(O)H、-COC(CH₃)₃、-COCF₃、-COCH₂CN、-COCH₂N(CH₃)₂、-SO₂CH₂CH₃、-SO₂CF₃、-SO₂C₂F₅、-CF₃、-C₂F₅、四氢吡喃、-SO₂-环丙烷、-CO-环丙烷、-SO₂-环丁烷。

在一些实施方案中， R^3 选自四氢吡喃、哌啶、吗啉或二氧六环，所述四氢吡喃、哌啶、吗啉或二氧六环任选地被以下基团取代：-C(O)H、-COCH₃、-COCH₂OCH₃、-SO₂CH₃、-SO₂CH₂CH₃、-CO-环丙烷、-COCH₂CN、-COCF₃、-COCH₂N(CH₃)₂、或甲基。

在一些实施方案中， R^3 选自四氢吡喃、哌啶、吗啉或二氧六环，所述四氢吡喃、哌啶、吗啉或二氧六环任选地被以下基团取代：-COCH₃、-COCH(CH₃)₂、-COCH₂OCH₃、-SO₂CH₃、甲基、乙基、或-CH₂CH₂F。

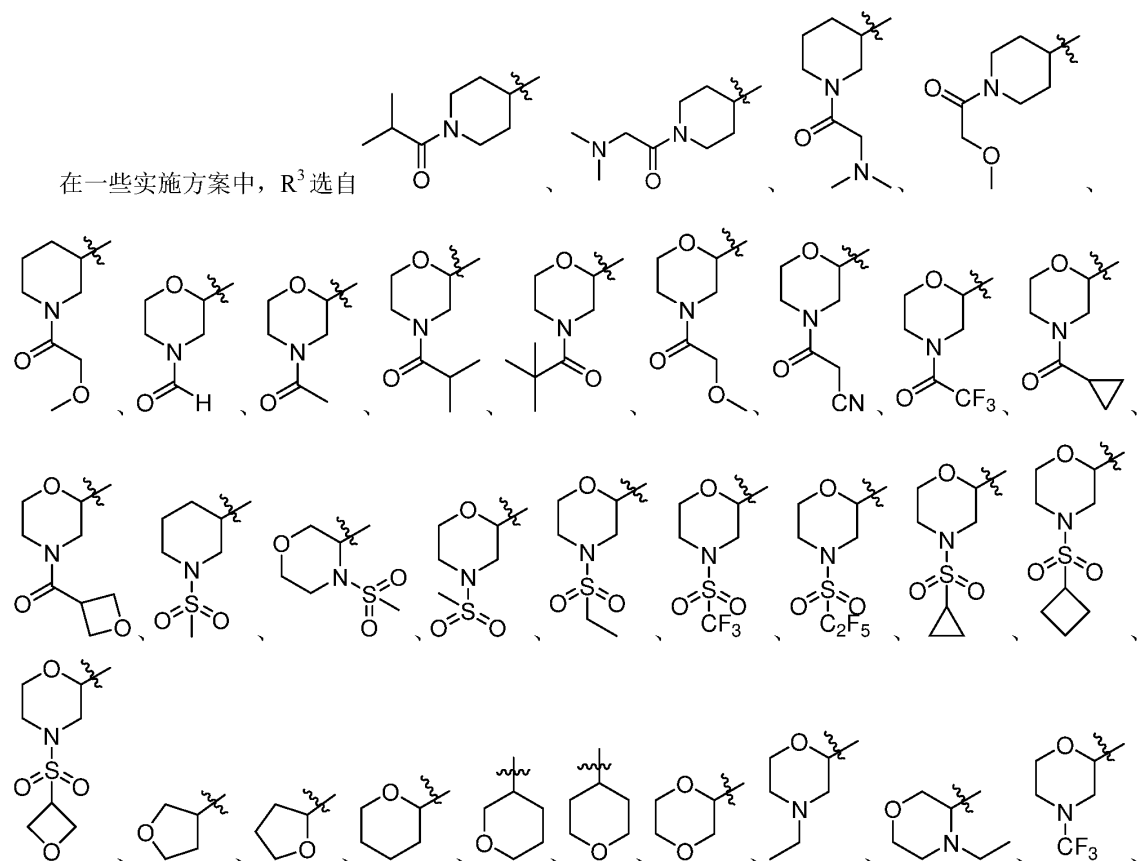
在一些实施方案中， R^3 选自四氢吡喃、哌啶、吗啉或二氧六环，所述四氢吡喃、哌啶、吗啉或二氧六环任选地被以下基团取代：-COOCH₂CH₃、或-COOCH₃。

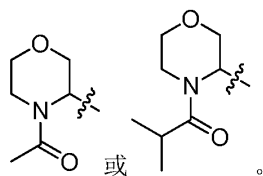
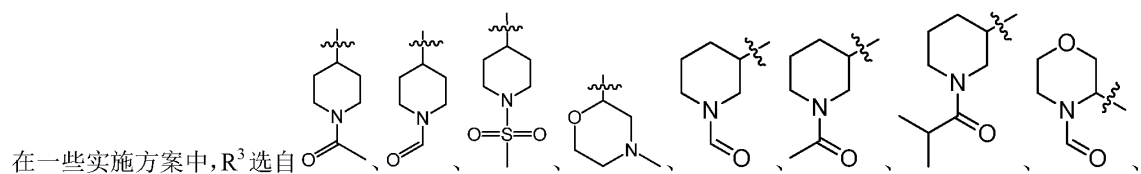
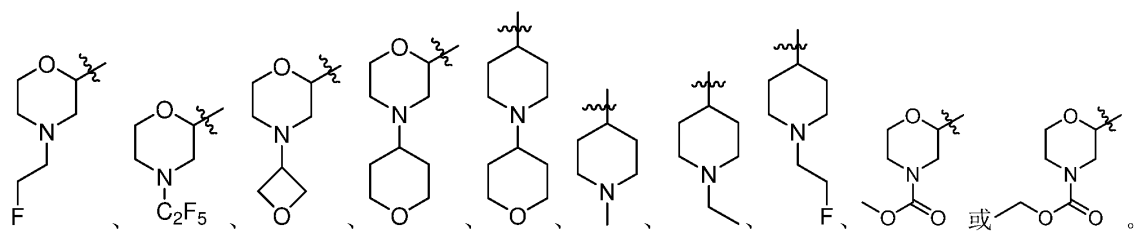
在一些实施方案中， R^3 选自四氢吡喃或二氧六环。

在一些实施方案中， R^3 选自二氧六环。

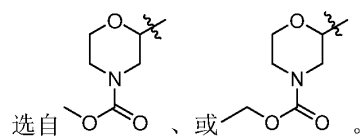
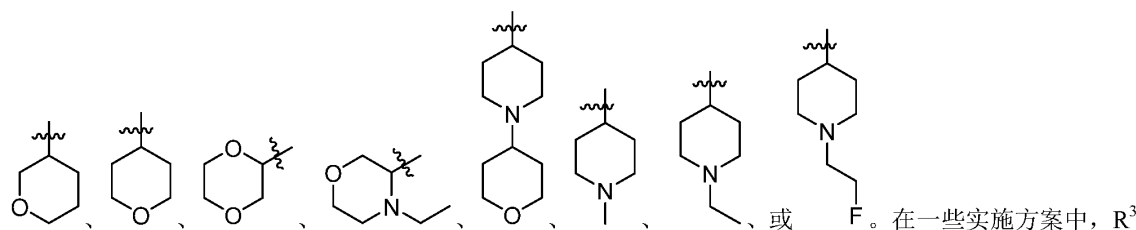
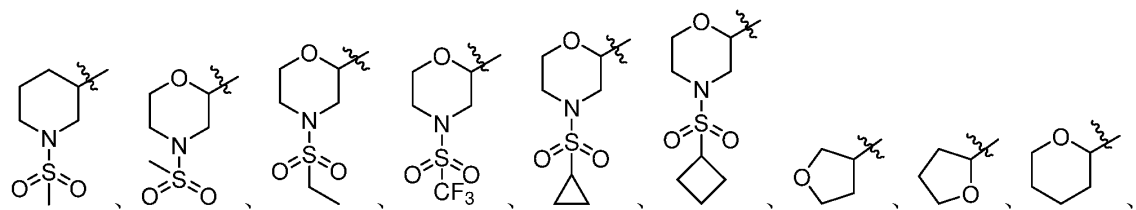
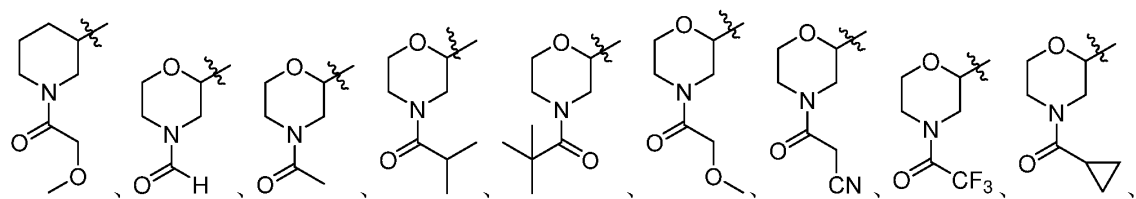
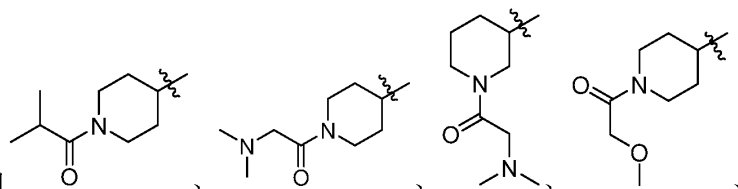
在一些实施方案中， R^3 选自哌啶或吗啉，所述哌啶或吗啉任选地被以下基团取代：-C(O)H、-COCH₃、-COCH₂OCH₃、-SO₂CH₃、-SO₂CH₂CH₃、-CO-环丙烷、-COCH₂CN、-COCF₃、-COCH₂N(CH₃)₂、或甲基。在一些实施方案中， R^3 选自哌啶或吗啉，所述哌啶或吗啉任选地被以下基团取代：-COCH₃、-COCH(CH₃)₂、-COCH₂OCH₃、-SO₂CH₃、甲基、乙基、或-CH₂CH₂F。

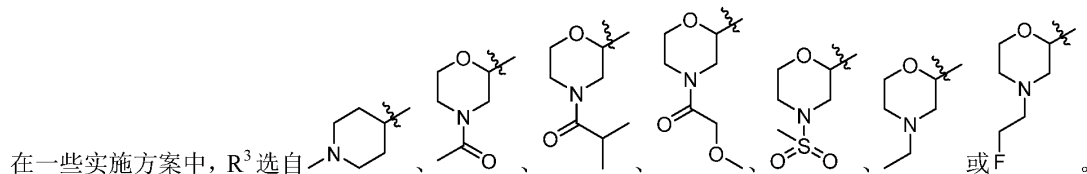
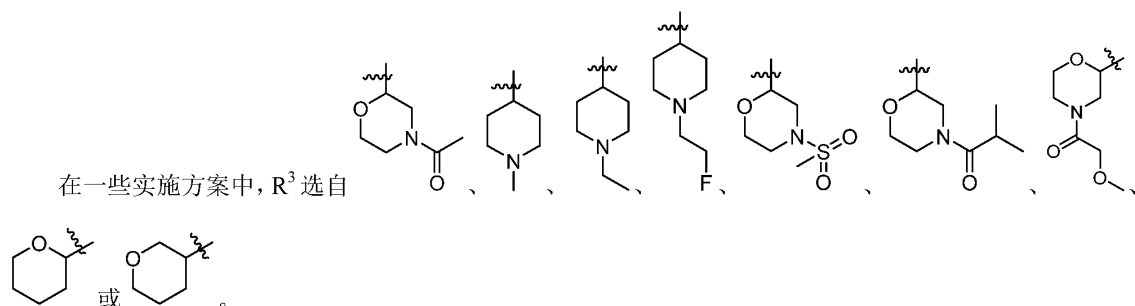
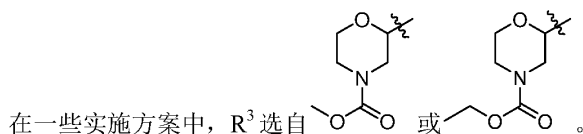
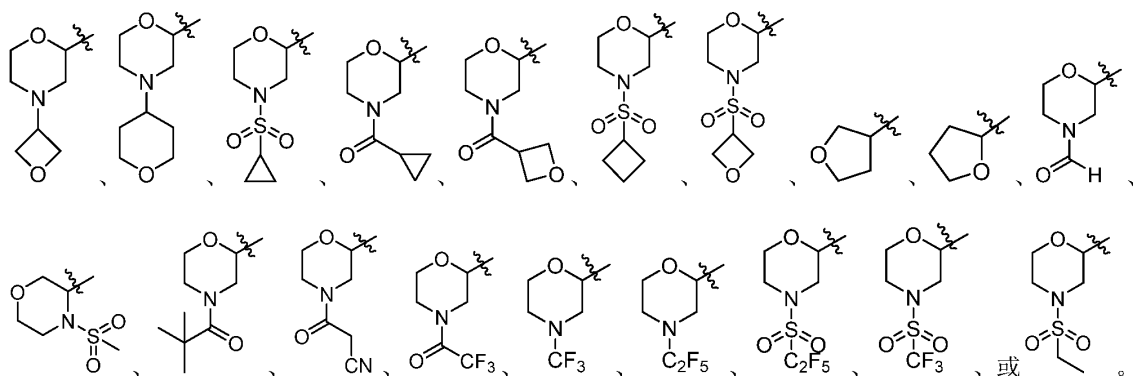
在一些实施方案中， R^3 选自哌啶或吗啉，所述哌啶或吗啉任选地被以下基团取代：-COOCH₂CH₃、或-COOCH₃。





在一些实施方案中, R^3 选自





在一些实施方案中，所述 5-6 元杂环烷基中的杂原子选自 N 或 O，杂原子个数选自 1 或 2。

在一些实施方案中，所述 5-6 元杂环烷基选自二氧六环基、吗啉基、四氢吡喃基、哌啶基、或四氢呋喃基。

在一些实施方案中，所述 5-6 元杂环烷基选自 6 元杂环烷基。

在一些实施方案中,所述 5-6 元杂环烷基选自二氧六环基、吗啉基、四氢吡喃基、或哌啶基。

在一些实施方案中，所述 5-6 元杂环烷基选自二氧六环基。

在一些实施方案中，所述 5-6 元杂环烷基选自吗啉基。

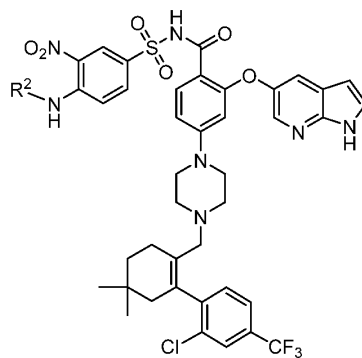
在一些实施方案中，所述 5-6 元杂环烷基选自四氢吡喃基。

在一些实施方案中，所述 3-6 元杂环烷基中杂原子选自 N 或 O，杂原子个数选自 1 或 2。在一些实施方案中，所述 3-6 元杂环烷基中杂原子选自 O，杂原子个数为 1 或 2。在一些实施方案中，所述 3-6 元杂环烷基选自 4-6 元杂环烷基。在一些实施方案中，所述 3-6 元杂环烷基选自 4 元杂环烷基或 6 元杂环烷基。

在一些实施方案中，所述 3-6 元杂环烷基选自单氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基。

在一些实施方案中，所述 C₃₋₆ 环烷基选自环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基。在一些实施方案中，所述 C₃₋₆ 环烷基选自 C₃₋₄ 环烷基。

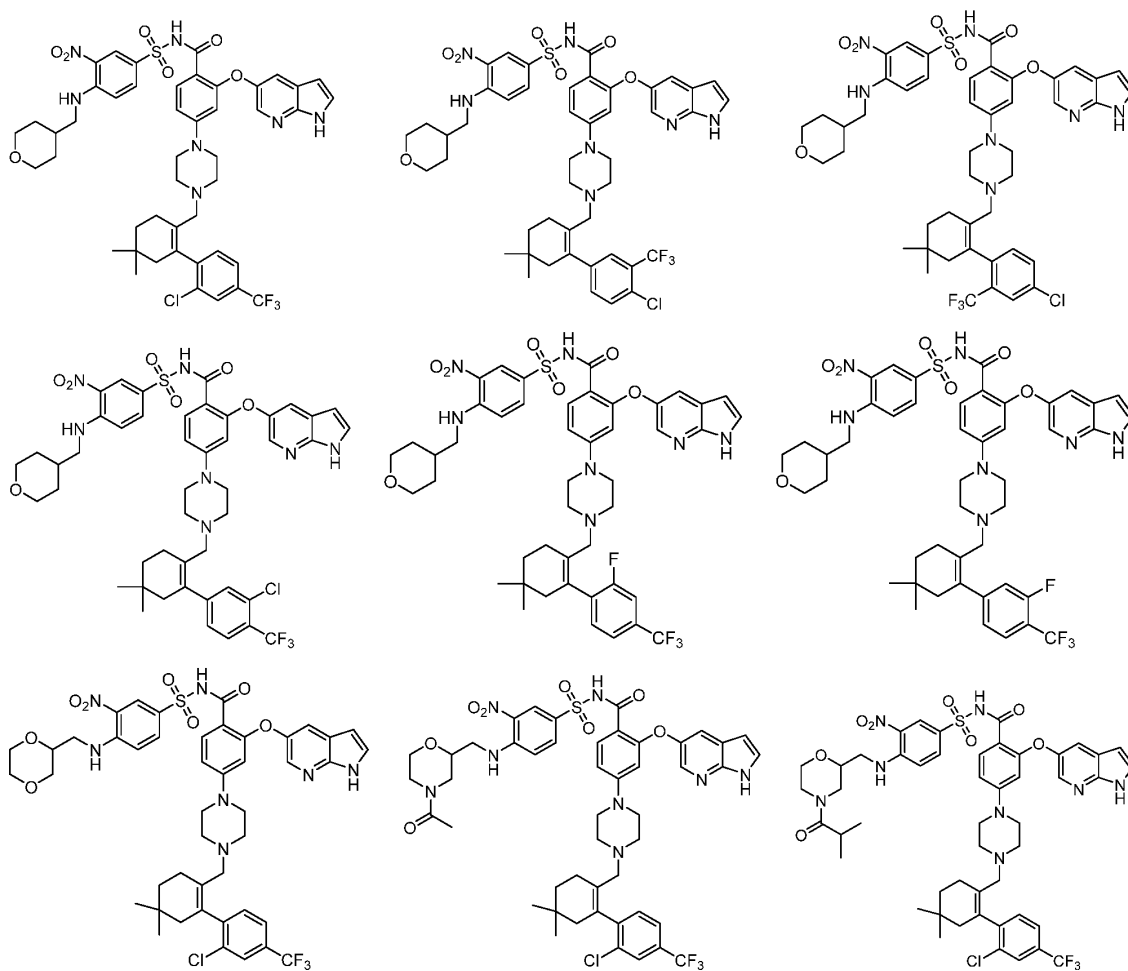
另一方面，本申请涉及一种式 II 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：

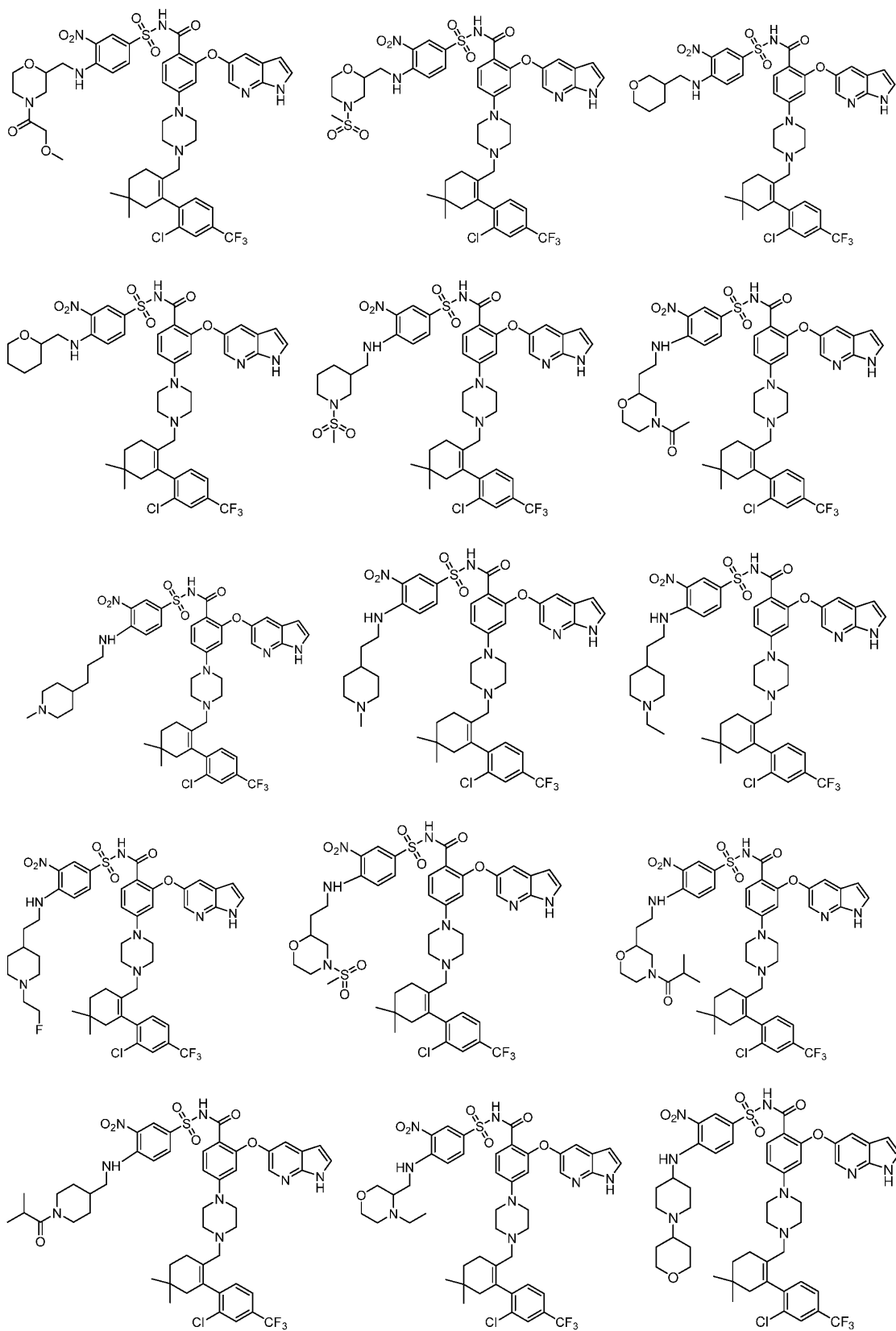


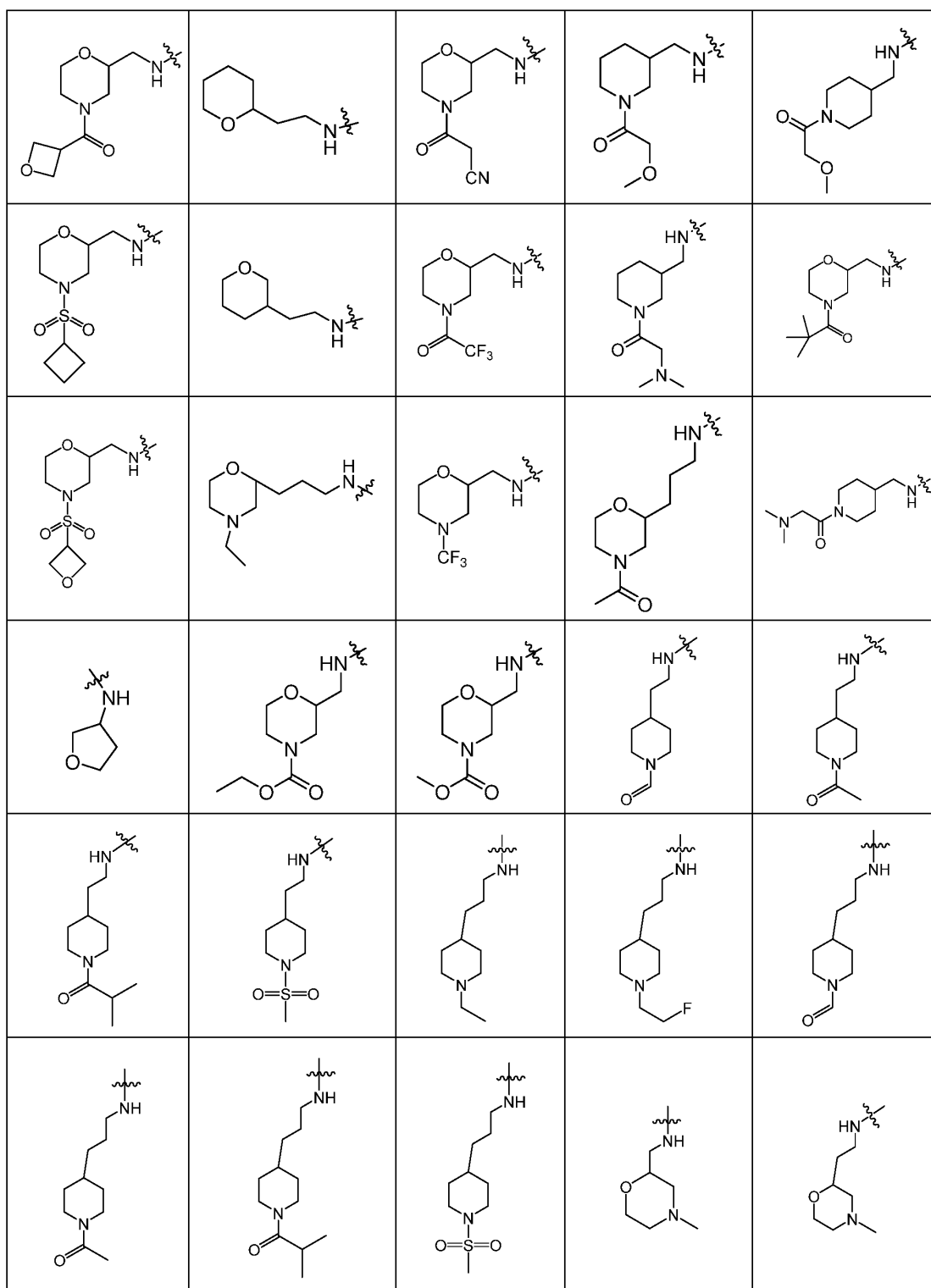
II

其中， R^2 的定义同式 I 化合物。

本申请涉及以下化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，

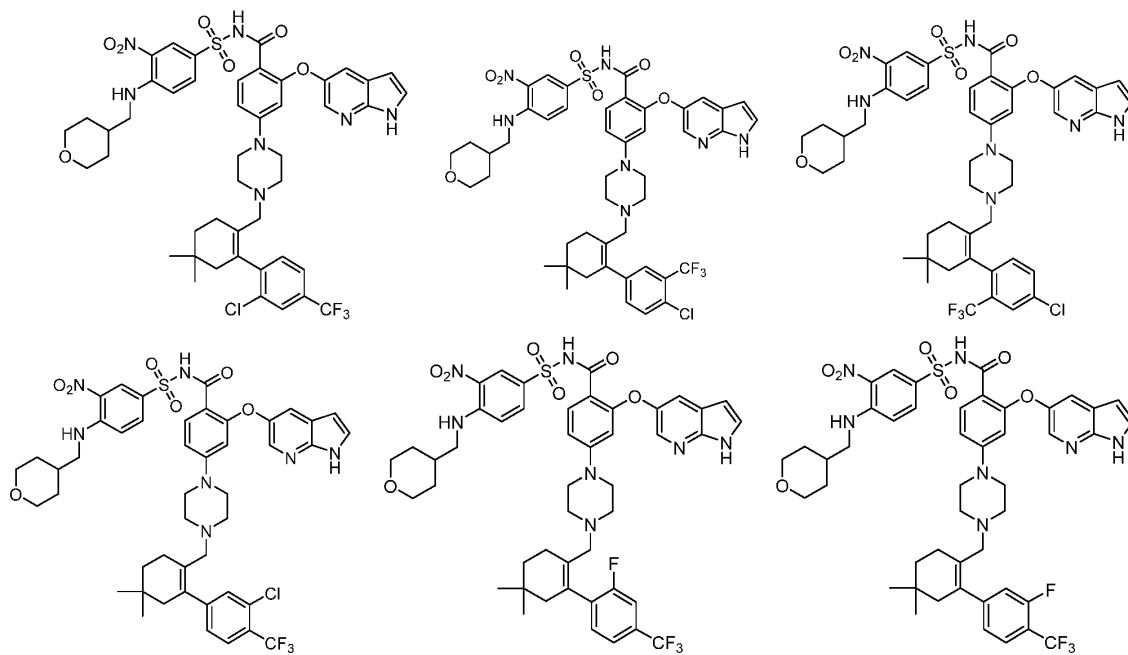


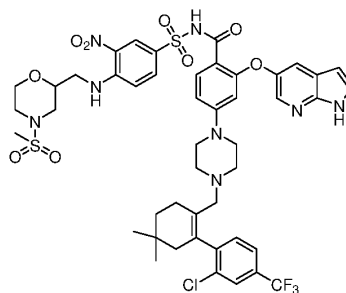
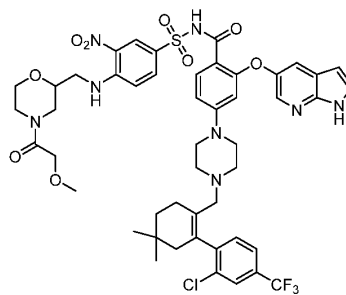
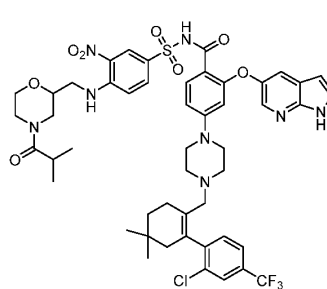
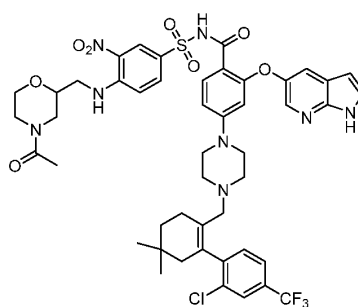
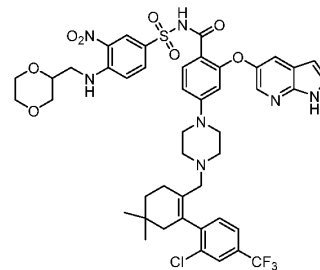


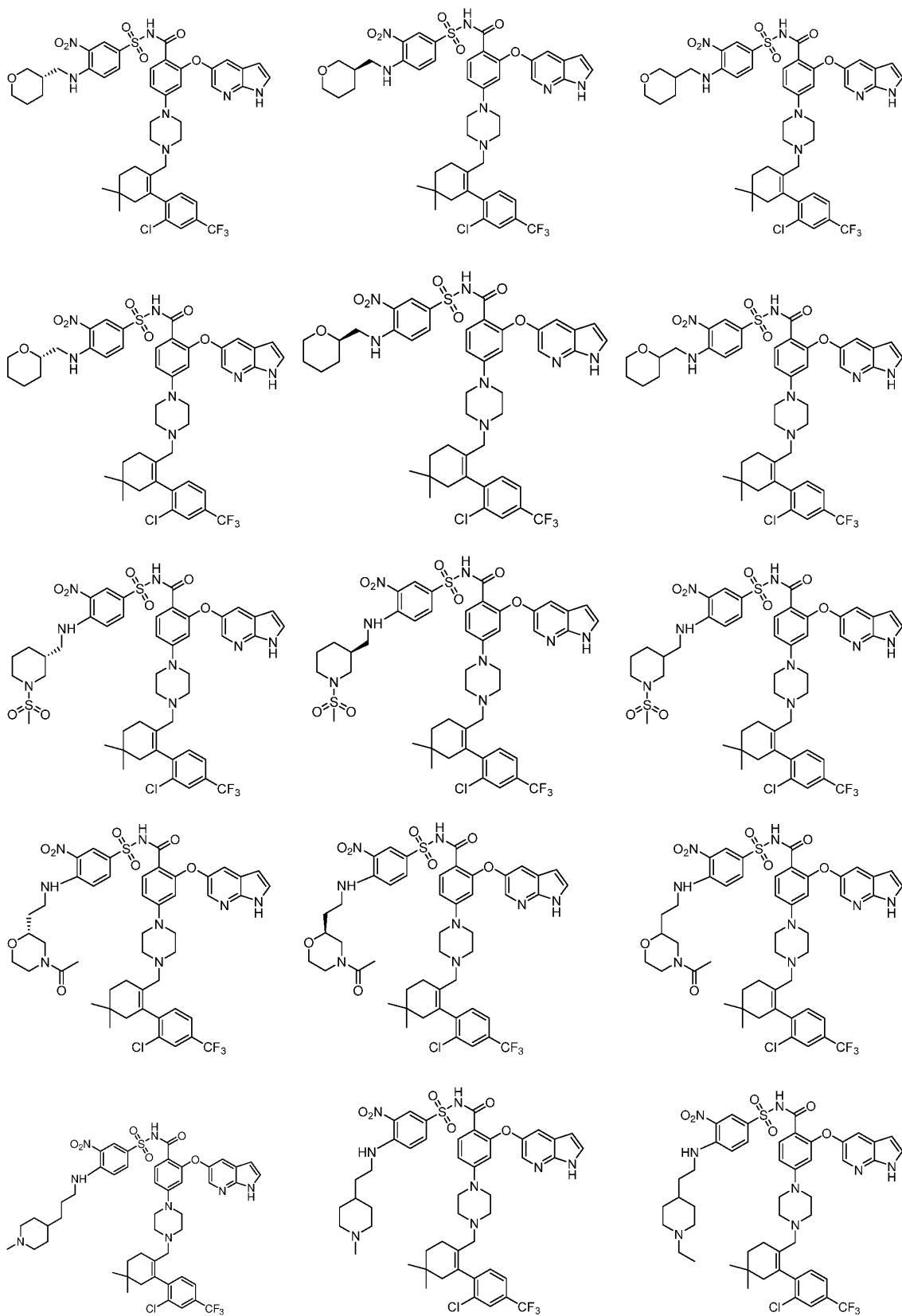


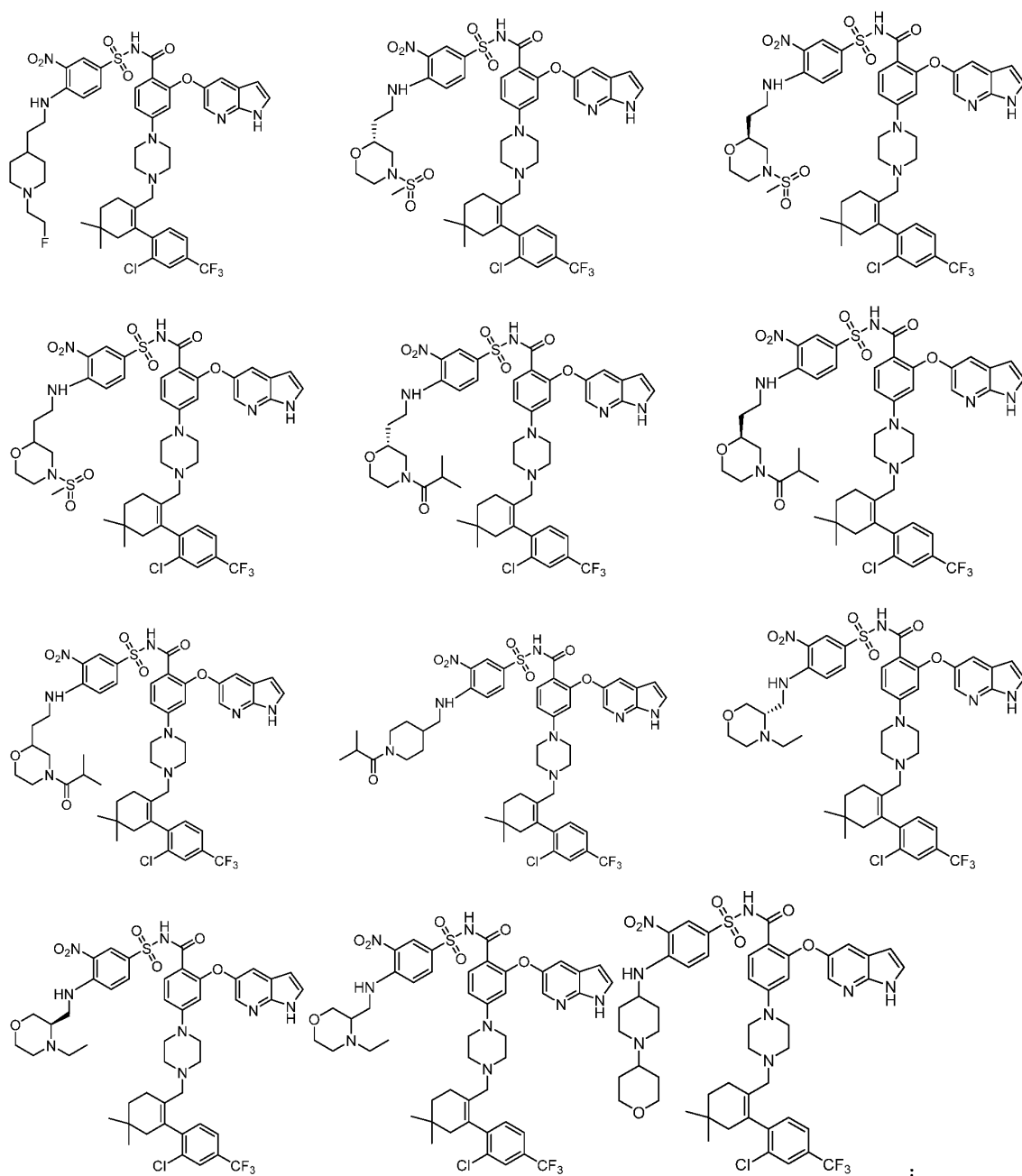
°

本申请涉及以下化合物或其药学上可接受的盐，

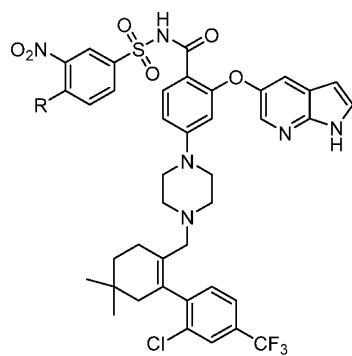




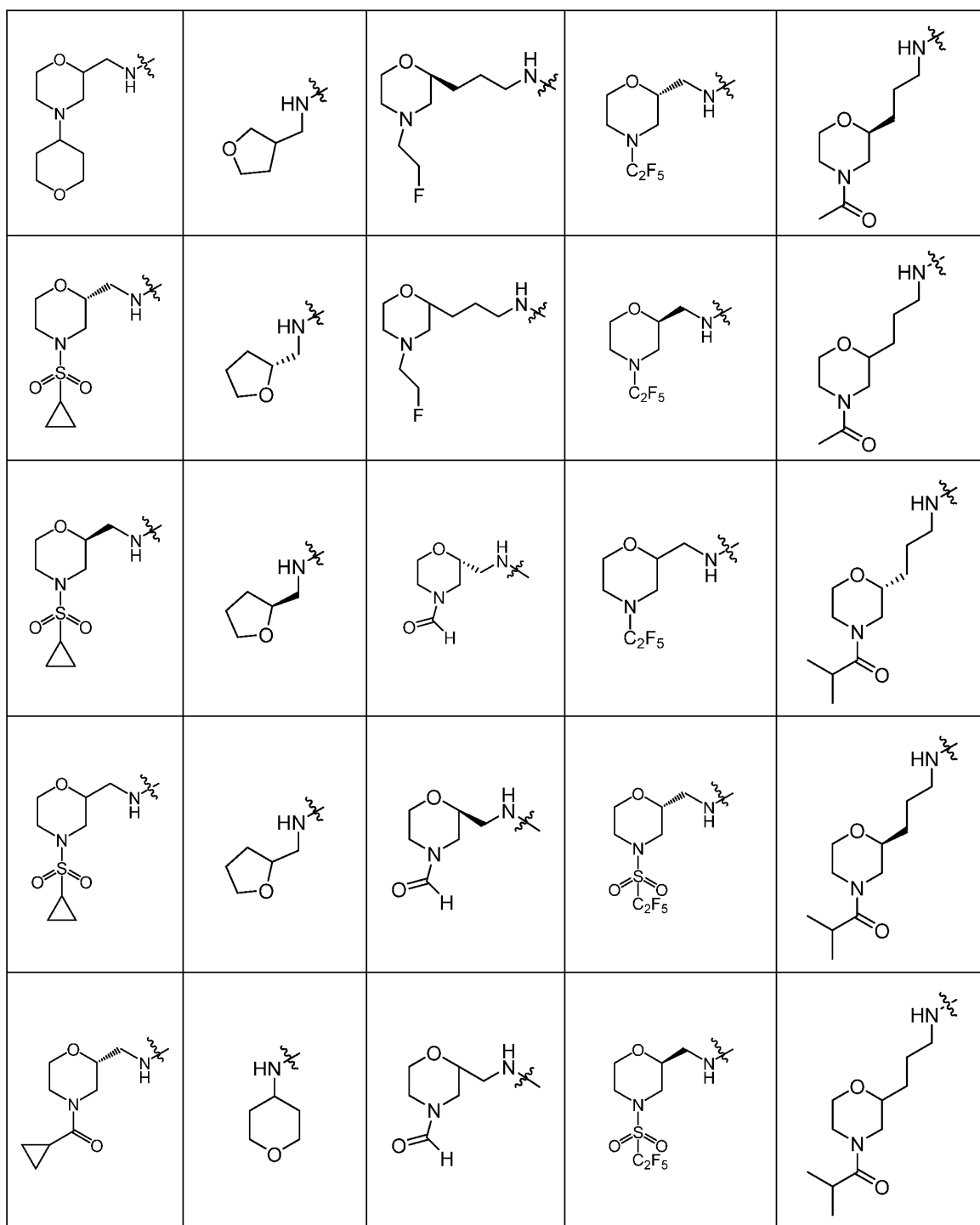


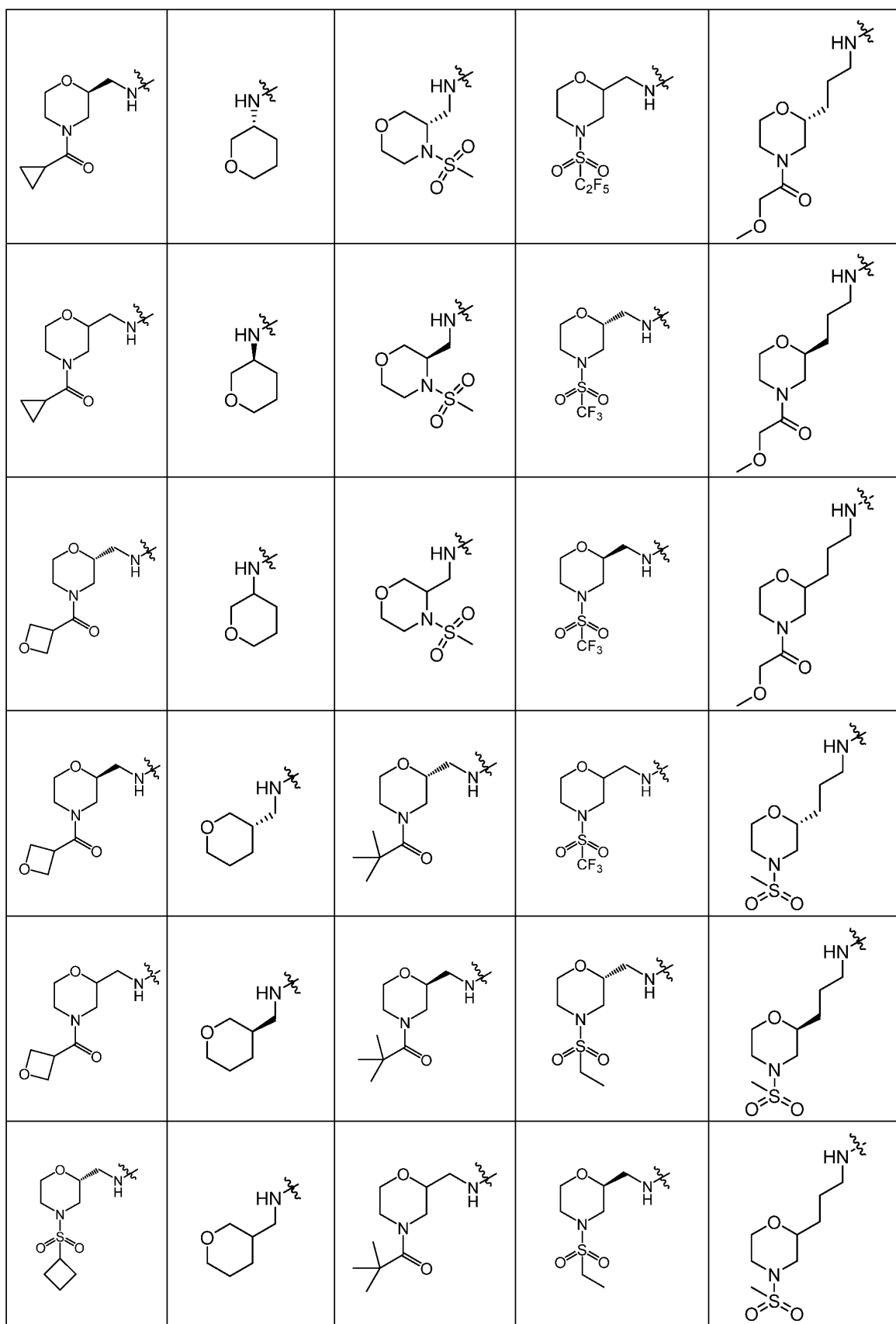


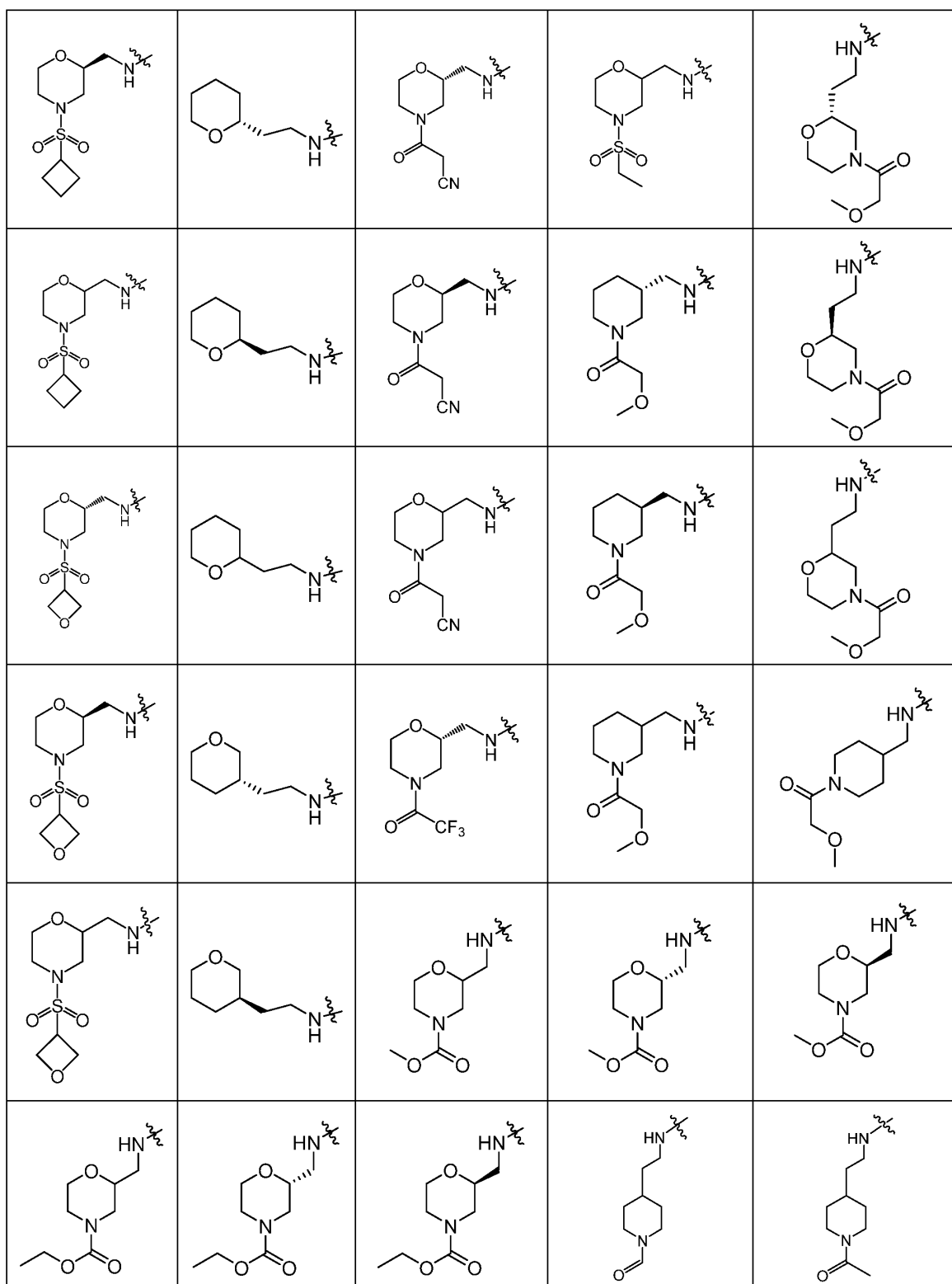
或以下化合物或其药学上可接受的盐：

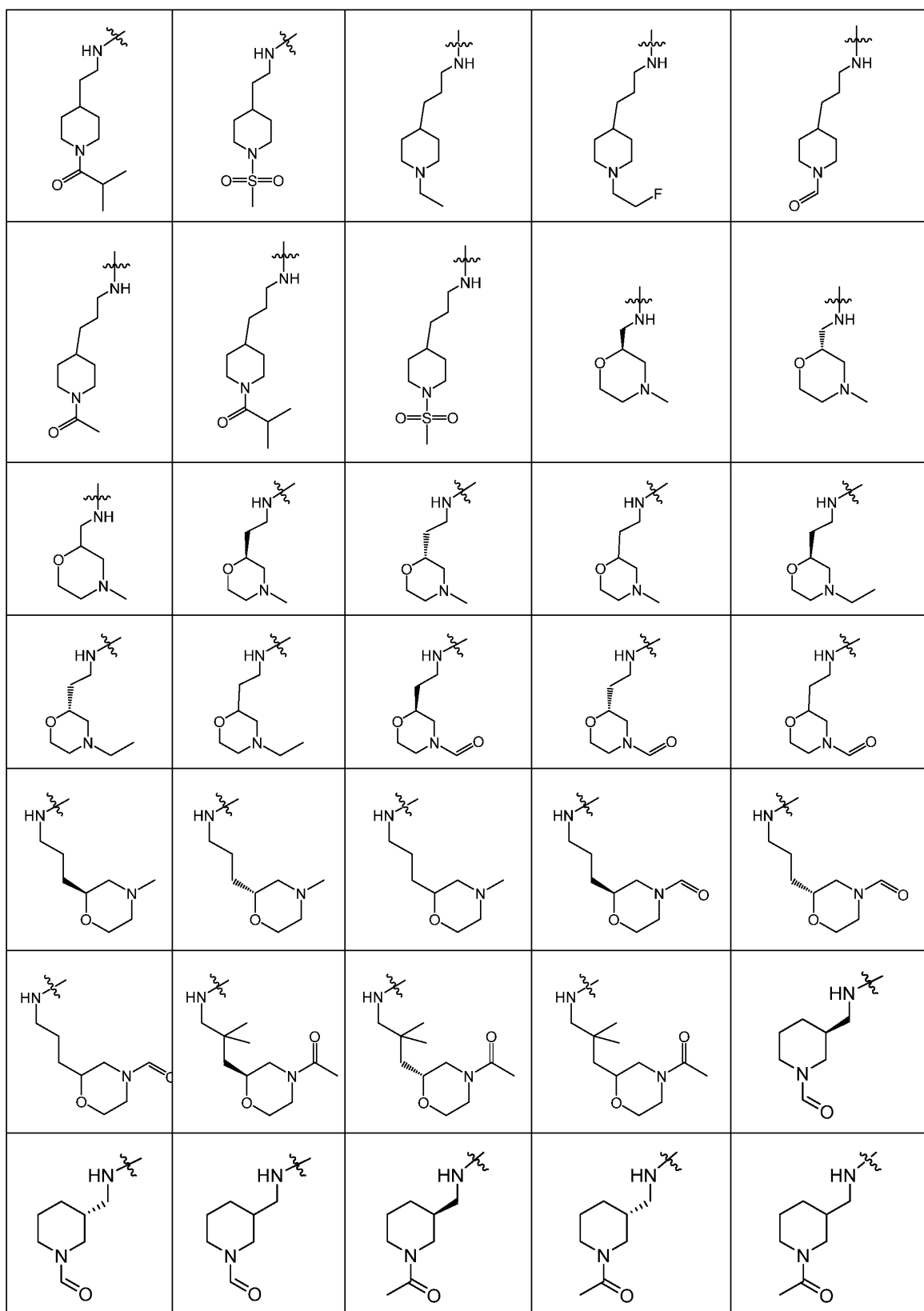


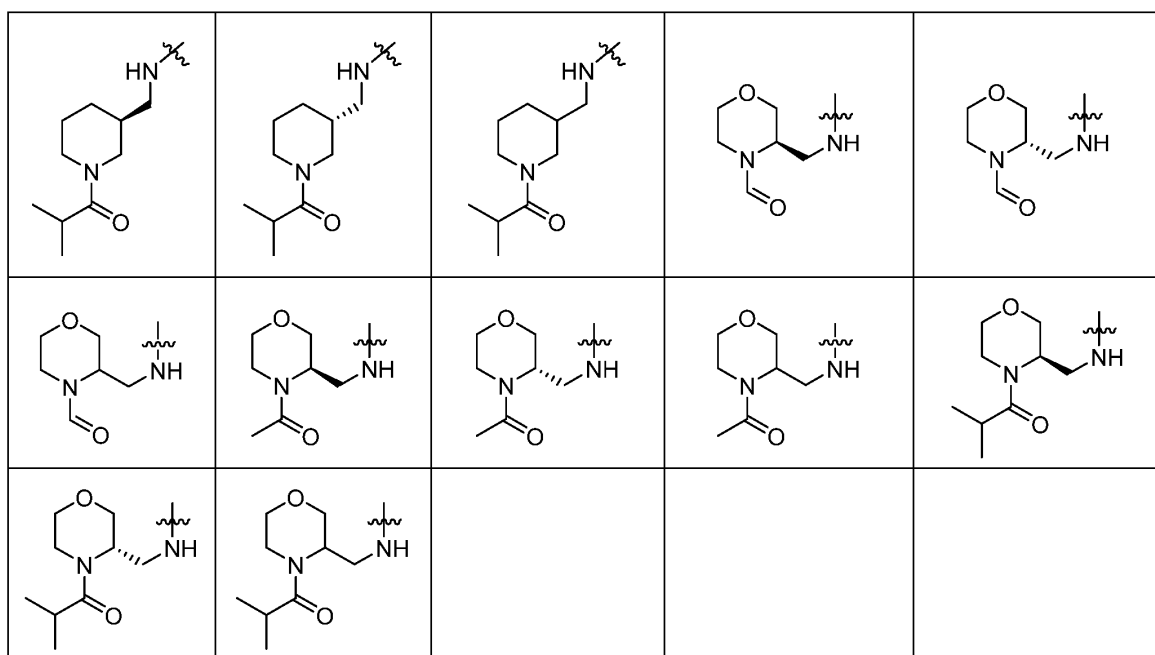
其中, R 独立为以下基团:











°

另一方面，本申请涉及一种药物组合物，其包含本申请的上述式 I、式 II 或具体化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，本申请的药物组合物还包含药学上可接受的辅料。

另一方面，本申请描述了治疗哺乳动物与抗凋亡蛋白 BCL-2 相关疾病的方法，包括对需要该治疗的哺乳动物（优选人类）给予治疗有效量的上述式 I、式 II 或具体化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

另一方面，本申请描述了上述式 I、式 II 或具体化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在制备预防或者治疗与抗凋亡蛋白 BCL-2 相关疾病的药物中的用途。

另一方面，本申请描述了上述式 I、式 II 或具体化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在预防或者治疗与抗凋亡蛋白 BCL-2 相关疾病的用途。

另一方面，本申请描述了用于预防或者治疗与抗凋亡蛋白 BCL-2 相关疾病的上述式 I、式 II 或具体化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

其中，所述与抗凋亡蛋白 BCL-2 相关疾病选自癌症。所述癌症选自急性淋巴细胞白血病。

定义

除非另有说明，本申请中所用的下列术语具有下列含义。一个特定的术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照本领域普通的含义去理解。当本文中出现商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

术语“被取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧代（即=O）时，意味着两个氢原子被取代，氧代不会发生在芳香基上。

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可以发生或不发生，该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。例如，乙基“任选”被卤素取代，指乙基可以是未被取代的（-CH₂CH₃）、单取代的（如-CH₂CH₂F）、多取代的（如-CHFCH₂F、-CH₂CHF₂等）或完全被取代的（-CF₂CF₃）。本领域技术人员可理解，对于包含一个或多个取代基的任何基团，不会引入任何在空间上不可能存在和/或不能合成的取代或取代模式。

本文中的 C_{m-n}，是该部分具有给定范围中的整数个碳原子。例如“C₁₋₆”是指该基团可具有 1 个碳原

子、2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子。

术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

术语“烷基”是指通式为 C_nH_{2n+1} 的烃基。该烷基可以是直链或支链的。例如，术语“ C_{1-6} 烷基”指含有1至6个碳原子的烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、己基、2-甲基戊基等）。类似地，烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基磺酰基和烷硫基的烷基部分（即烷基）具有上述相同定义。再例如术语“ C_{1-4} 烷基”指含有1至4个碳原子的烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等）。

术语“亚烷基”是指烷基的任意位置除去1个氢而形成的二价基团。例如，术语“ C_{0-6} 亚烷基”的非限制性实例包括但不限于亚甲基、亚乙基、甲基亚甲基、二甲基亚甲基、1,3-亚丙基等。 C_0 则表示键。

术语“环烷基”指完全饱和的并且可以以呈单环、桥环或螺环存在的碳环。除非另有指示，该碳环通常为3至10元环。环烷基的非限制性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片基（双环[2.2.1]庚基）、双环[2.2.2]辛基、金刚烷基等。

术语“杂环烷基”是指完全饱和的并且可以以单环、桥环或螺环存在的环状基团。除非另有指示，该杂环通常为含有1至3个（优选1或2个）独立地选自硫、氧和/或氮的杂原子的3至7元环。3元杂环烷基的实例包括但不限于环氧乙烷基、环硫乙烷基、环氮乙烷基，4元杂环烷基的非限制性实例包括但不限于吡啶基、噁丁基、噻丁基，5元杂环烷基的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、异噻唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、四氢吡唑基，6元杂环烷基的实例包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吗啉基、哌嗪基、1,4-噻噁烷基、1,4-二氧六环基、硫代吗啉基、1,3-二噻烷基、1,4-二噻烷基，7元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基。优选为具有5或6个环原子的单环杂环烷基。

术语“治疗”意为将本申请所述化合物或制剂进行给药以预防、改善或消除疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，且包括：

- (i) 预防疾病或疾病状态在哺乳动物中出现，特别是当这类哺乳动物易患有该疾病状态，但尚未被诊断为已患有该疾病状态时；
- (ii) 抑制疾病或疾病状态，即遏制其发展；
- (iii) 缓解疾病或疾病状态，即使该疾病或疾病状态消退。

术语“治疗有效量”意指(i) 治疗或预防特定疾病、病况或障碍，(ii) 减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状，或(iii) 预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状发作的本申请化合物的用量。构成“治疗有效量”的本申请化合物的量取决于该化合物、疾病状态及其严重性、给药方式以及待被治疗的哺乳动物的年龄而改变，但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。

术语“药学上可接受的”，是指针对那些化合物、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。

作为药学上可接受的盐，例如，可以提及金属盐、铵盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或者酸性氨基酸形成的盐等。

术语“药物组合物”是指一种或多种本申请的化合物或其盐与药学上可接受的辅料组成的混合物。药物组合物的目的是有利于对有机体给予本申请的化合物。

术语“药学上可接受的辅料”是指对有机体无明显刺激作用，而且不会损害该活性化合物的生物活性及性能的那些辅料。合适的辅料是本领域技术人员熟知的，例如碳水化合物、蜡、水溶性和/或水可膨胀的聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶剂、水等。

词语“包括（comprise）”或“包含（comprise）”及其英文变体例如 comprises 或 comprising 等应理解为开放的、非排他性的意义，即“包括但不限于”。

本申请的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本申请的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体（也称为质子转移互变异构体）包括经由质子迁移的互变，如酮-烯醇及亚胺-烯胺异构化。质子互变异构体的具体实例是咪唑部分，其中质子可在两个环氮间迁移。价互变异构体包括通过一些成键电子的重组的互变。

本申请还包括与本文中记载的那些相同的，但一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换的同位素标记的本申请化合物。可结合到本申请化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素，诸如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 和 ^{36}Cl 等。

某些同位素标记的本申请化合物（例如用 ^3H 及 ^{14}C 标记的那些）可用于化合物和/或底物组织分布分析中。氚化（即 ^3H ）和碳-14（即 ^{14}C ）同位素由于其易于制备和可检测性是尤其优选的。正电子发射同位素，诸如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 和 ^{18}F 可用于正电子发射断层扫描(PET)研究以测定底物占有率。通常可以通过与公开于下文的方案和/或实施例中的那些类似的下列程序，通过同位素标记试剂取代未经同位素标记的试剂来制备同位素标记的本申请化合物。

此外，用较重同位素（诸如氘（即 ^2H ））取代可以提供某些由更高的代谢稳定性产生的治疗优点（例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求），并且因此在某些情形下可能是优选的，其中氘取代可以是部分或完全的，部分氘取代是指至少一个氢被至少一个氘取代。

本申请化合物可以是不对称的，例如，具有一个或多个立体异构体。除非另有说明，所有立体异构体都包括在本申请中，如对映异构体和非对映异构体。本申请的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分，或通过使用手性原料或手性试剂合成。

本申请的药物组合物可通过将本申请的化合物与适宜的药学上可接受的辅料组合而制备，例如可配制成固态、半固态、液态或气态制剂，如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、膏剂、乳剂、悬浮剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球及气溶胶等。

给予本申请化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物的典型途径包括但不限于口服、直肠、局部、吸入、肠胃外、舌下、阴道内、鼻内、眼内、腹膜内、肌内、皮下、静脉内给药。

本申请的药物组合物可以采用本领域众所周知的方法制造，如常规的混合法、溶解法、制粒法、制糖衣丸法、磨细法、乳化法、冷冻干燥法等。

在一些实施方案中，药物组合物是口服形式。对于口服给药，可以通过将活性化合物与本领域熟知的药学上可接受的辅料混合，来配制该药物组合物。这些辅料能使本申请的化合物被配制成片剂、丸剂、锭剂、糖衣剂、胶囊剂、液体、凝胶剂、浆剂、悬浮剂等，用于对患者的口服给药。

可以通过常规的混合、填充或压片方法来制备固体口服组合物。例如，可通过下述方法获得：将所述的活性化合物与固体辅料混合，任选地碾磨所得的混合物，如果需要则加入其它合适的辅料，然后将该混合物加工成颗粒，得到了片剂或糖衣剂的核心。适合的辅料包括但不限于：粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂或矫味剂等。

药物组合物还可适用于肠胃外给药，如合适的单位剂型的无菌溶液剂、混悬剂或冻干产品等。

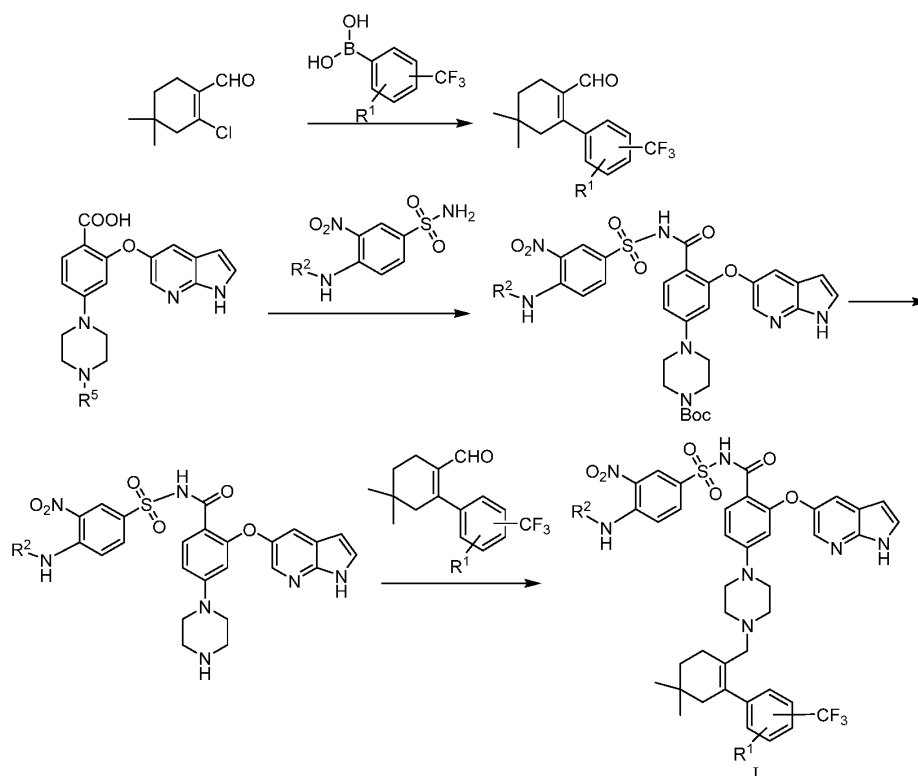
本文所述的式I化合物的所有施用方法中，每天给药的剂量为0.01mg/kg到200mg/kg体重，以单独或分开剂量的形式。

本申请的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其它化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本申请的实施例。本申请具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的，所述的溶剂须适合于本申请的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本申请的化合物，有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

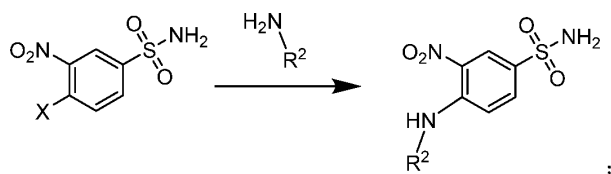
本领域合成路线规划中的一个重要考量因素是为反应性官能团（如本申请中的羟基）选择合适的保护

基, 例如, 可参考 Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th Ed). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.

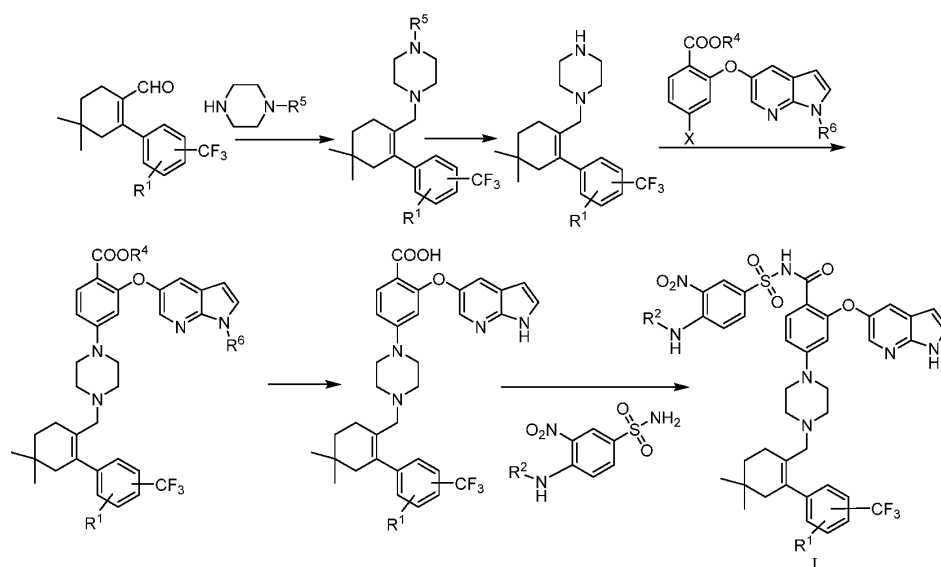
在一些实施方案中, 本申请式 I 的化合物可以由有机合成领域技术人员通过以下路线方法来制备:
路线 1:



路线 2:

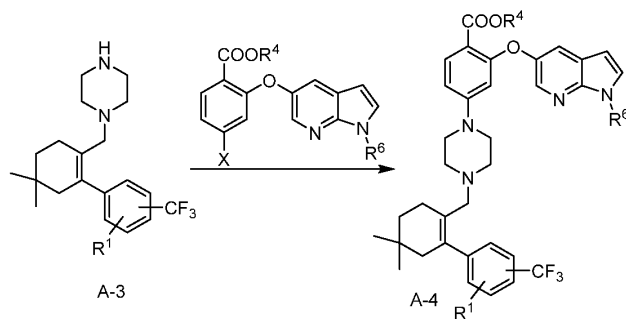


25



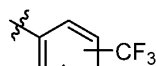
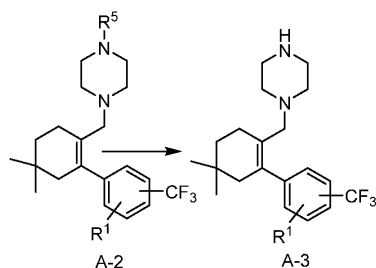
上述路线中, R^1 、 R^2 或 R^1 的定义同上, X 选自离去基团, 优选自氟、氯、溴或碘; R^4 选自 C_{1-6} 烷基或者 C_{1-4} 烷基, 优选自叔丁基、甲基或乙基; R^5 选自氨基保护基, 优选为 Boc 或 Cbz (苄氧基羰基); R^6 选自氨基保护基, 优选自硅烷类保护基, 更优选自 TBS (叔丁基二甲基硅)、TBDPS (叔丁基二苯基硅) 或 TMS (三甲基硅)、TES (三乙基硅)、TIPS (三异丙基硅) 保护基团。

本申请还提供一种制备式 A-4 化合物的方法, 包括以下步骤:



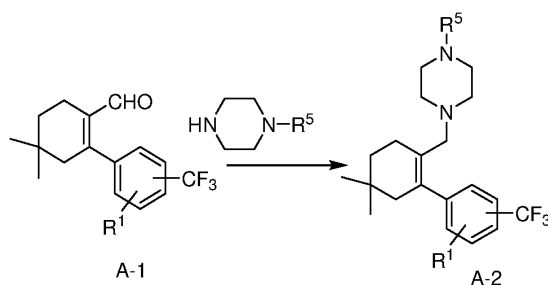
其中, R^1 或 R^1 的定义同上; X 选自离去基团, 优选自氟、氯、溴或碘; R^4 选自 C_{1-6} 烷基或者 C_{1-4} 烷基, 优选自叔丁基、甲基或乙基; R^6 选自氨基保护基, 优选自硅烷类保护基, 更优选自 TBS (叔丁基二甲基硅)、TBDPS (叔丁基二苯基硅) 或 TMS (三甲基硅)、TES (三乙基硅)、TIPS (三异丙基硅) 保护基团。

本申请还提供一种制备式 A-3 化合物的方法, 包括以下步骤:



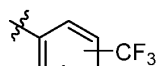
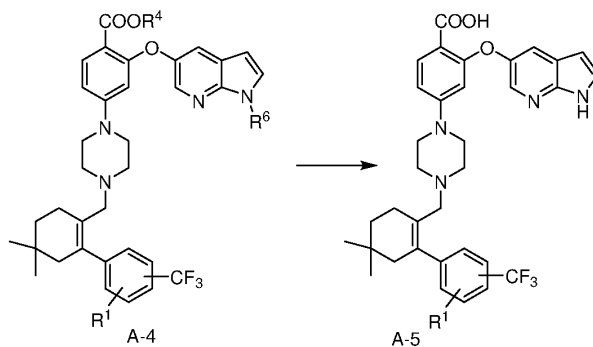
其中, R^1 、 R^1 的定义同上, R^5 选自氨基保护基, 优选为 Boc 或 Cbz (苄氧基羰基)。

本申请还提供一种制备式 A-2 化合物的方法, 包括以下步骤:



其中, R^1 、 R^1 的定义同上, R^5 选自氨基保护基, 优选为 Boc 或 Cbz (苄氧基羰基)。

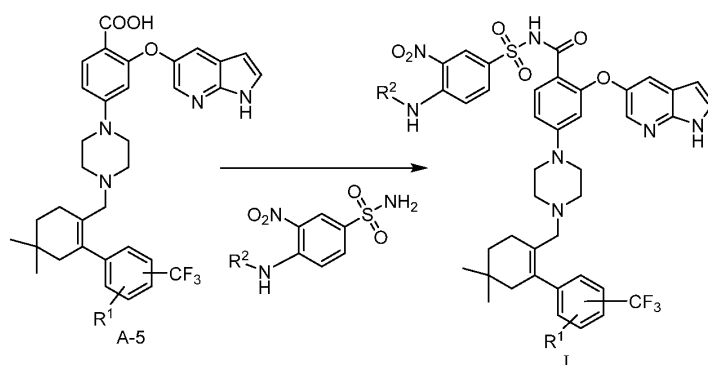
本申请还提供一种制备式 A-5 化合物的方法, 包括以下步骤:



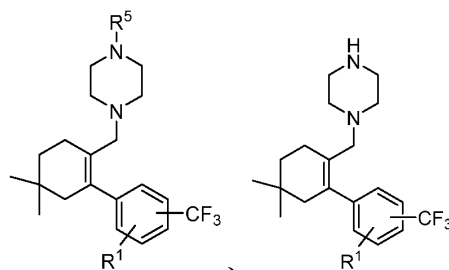
其中, R^1 、 R^1 的定义同上, R^4 选自 C_{1-6} 烷基或者 C_{1-4} 烷基, 优选自叔丁基、甲基或乙基;

R^6 选自氨基保护基, 优选自硅烷类保护基, 更优选自 TBS (叔丁基二甲基硅)、TBDPS (叔丁基二苯基硅) 或 TMS (三甲基硅)、TES (三乙基硅)、TIPS (三异丙基硅) 保护基团。

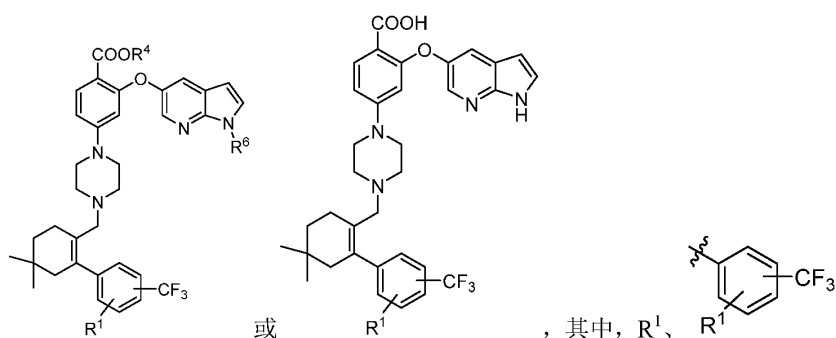
本申请还提供一种制备式 I 化合物的方法, 包括以下步骤:



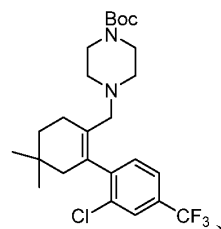
其中, R^1 、 R^2 或 R^1 的定义同上。



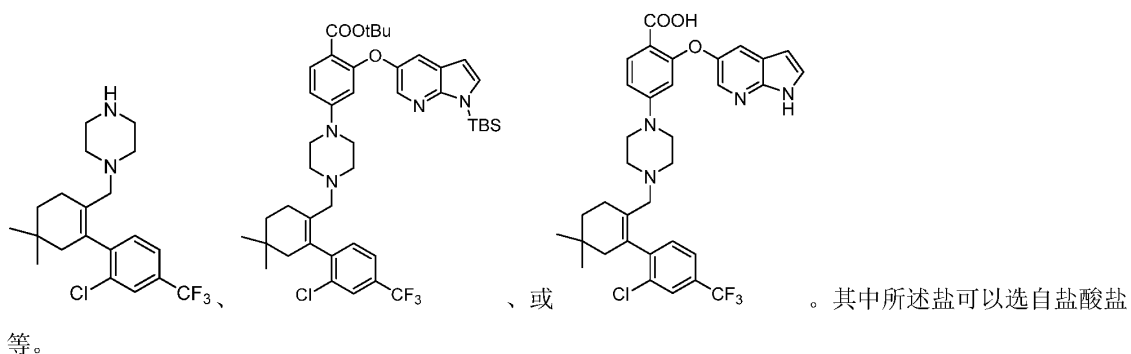
本申请还提供了以下中间体化合物或其盐:



其中, R^1 、 R^1 的定义同上, R^4 选自 C_{1-6} 烷基或者 C_{1-4} 烷基, 优选自叔丁基、甲基或乙基; R^5 选自氨基保护基, 优选为 Boc 或 Cbz (苄氧基羰基); R^6 选自氨基保护基, 优选自硅烷类保护基, 更优选自 TBS (叔丁基二甲基硅)、TBDPS (叔丁基二苯基硅) 或 TMS (三甲基硅)、TES (三乙基硅)、TIPS (三异丙基硅) 保护基团。其中所述盐可以选自盐酸盐等。



在更具体的在一些实施方案中, 上述化合物分别选自以下化合物或其盐:

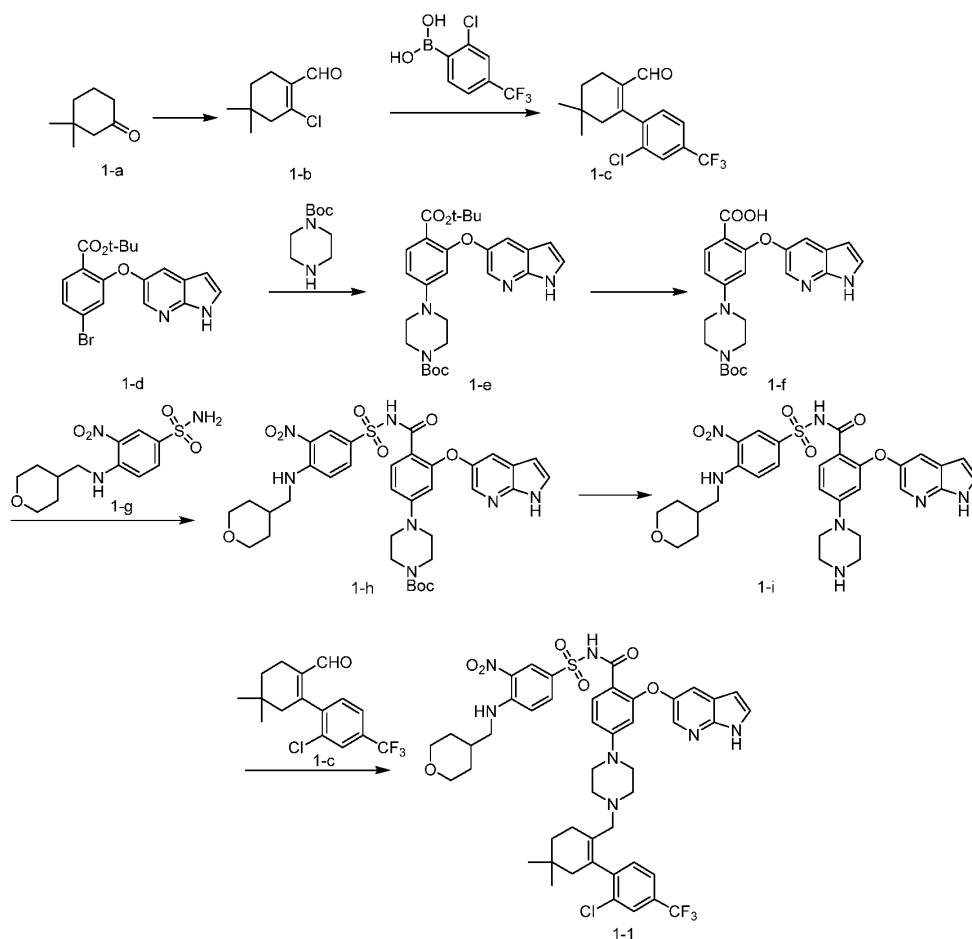


具体实施方式

缩略词：DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺；Boc 代表叔丁氧羰基；NaOAc 代表乙酸钠；tBu 代表叔丁基；TBS 代表叔丁基二甲基硅基；THF 代表四氢呋喃；DMSO 代表二甲基亚砜。

为清楚起见，进一步用实施例来阐述本发明，但是实施例并非限制本申请的范围。本申请所使用的的所有试剂是市售的，无需进一步纯化即可使用。

实施例 1 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 1-b 的制备

0℃条件下，向 DMF (173.7g) 及二氯甲烷 (460mL) 溶液中，滴加三氯氧磷，滴加完毕，升温至 20℃

搅拌 1h 后, 降温至 0℃, 滴加 3,3-二甲基环己酮(**1-a**) (200g), 滴加完毕, 加热回流过夜。搅拌条件下将反应液滴加至含有 NaOAc (86.7g)、NaCl (80g)、水 (1.2L) 及二氯甲烷 (600mL) 的溶液中, 室温搅拌 20min, 分液, 水相用二氯甲烷 (500mL) 萃取, 合并有机相, 用含有 K₃PO₄ (40g)、NaCl (90g) 的水 (1L) 溶液再洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得化合物 **1-b** (249g)。

2) 化合物 **1-c** 的制备

将化合物 **1-b** (5.36g)、4-三苯基膦钯 (0.18g)、K₃PO₄ (16.5g)、DMF (60mL)、水 (60mL) 混合搅拌 10min, 进一步加入 2-氯-4-三氟甲基苯硼酸 (6.96g), N₂ 保护, 100℃ 反应 6h, 反应完全。将 30mL (含有 5wt% NaHCO₃+2wt% L-半胱氨酸) 水溶液和 50mL 乙酸乙酯加入反应液, 搅拌 0.5h, 过滤, 分液, 水相用乙酸乙酯 60mL×2 萃取, 合并有机相, 所得有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析得化合物 **1-c** (2g)。

3) 化合物 **1-e** 的制备

将 2-[(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基]-4-溴苯甲酸叔丁酯 (化合物 **1-d**) (77.8g)、Boc-哌嗪 (55.8g)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (9g)、[(4-(N,N-二甲氨基)苯基)二叔丁基膦 (5.2g)、叔丁醇钠 (96.1g)、甲苯 (800mL)、四氢呋喃 (300mL) 混合, 搅拌, 氮气保护, 加热至 60℃ 反应 24h。用含有 L-半胱氨酸 (100g) 和 NaHCO₃ (150g) 的水溶液 (1.5L) 洗涤反应液 2 次 (750mL×2), 饱和 NaCl 水溶液洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 得化合物 **1-e** (40g)。ESI-MS: m/z = 495.4 [M+H]⁺。

4) 化合物 **1-f** 的制备

将化合物 **1-e** (40g)、800mL 四氢呋喃、270mL 乙醇及 15mL 水混合, 搅拌, 加入 KOH (45.3g) 固体, 升温至 80℃ 搅拌回流 8h, 反应完全。加入 500mL 水搅拌, 用稀盐酸调节 pH 至 5~6, 过滤, 用水 (1L) 打浆 2 次 (500mL×2), 干燥得化合物 **1-f** (35g)。

5) 化合物 **1-h** 的制备

将化合物 **1-f** (35g) 和二氯甲烷 (100mL) 混合, 室温搅拌, 加入 4-二甲氨基吡啶 (38.5g) 及 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二胺盐酸盐 (65.8g), 搅拌溶解, 加入 3-硝基-4-[(四氢吡喃-4-基)甲基]氨基]苯磺酰胺 (化合物 **1-g**) (25.2g), 室温反应 3h。依次用 5wt% 盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 加二氯甲烷 (200mL) 室温搅拌 2h, 过滤, 干燥, 得化合物 **1-h** (40g)。

6) 化合物 **1-i** 的制备

将化合物 **1-h** 加入 500mL 异丙醇中搅拌, 加入 50mL 浓 HCl, 升温至 65℃ 搅拌 8h, 反应完全。过滤, 将滤饼溶于 300mL 水中, 滴加饱和碳酸氢钠调 pH 6~7, 过滤, 干燥, 所得固体用 200mL 乙酸乙酯打浆, 过滤烘干得化合物 **1-i** (27g)。

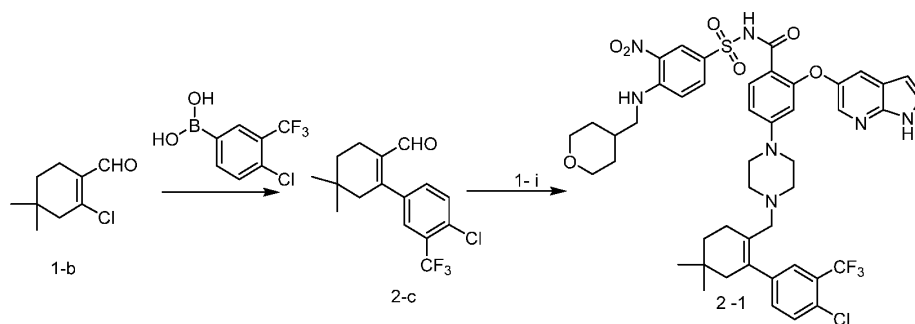
7) 化合物 **1-1** 的制备

将化合物 **1-c** (1g) 及化合物 **1-i** (2g) 溶于 20mL 甲醇中, 搅拌, 加入硼氢化钠 (0.24g), 搅拌 6h, 反应完全。加入 10mL 饱和氯化铵水溶液淬灭, 20mL 乙酸乙酯萃取两次, 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩滤液, 柱层析得化合物 **1-1** (200mg)。

化合物 **1-1**: ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆), δ: 11.72(s, 1H), 11.68(s, 1H), 8.62(m, 1H), 8.58(d, 1H), 8.04(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.81(dd, 1H), 7.70(d, 1H), 7.54(m, 3H), 7.40(d, 1H), 7.12(d, 1H), 6.74(d, 1H), 6.40(s, 1H), 6.29(s, 1H), 3.87(m, 4H), 3.55(d, 2H), 3.37(d, 2H), 3.32(m, 4H), 2.27(d, 1H), 2.19(m, 1H), 2.09(s, 1H), 1.96(s, 2H), 1.89(m, 1H), 1.63(d, 2H), 1.50(m, 2H), 1.28(m, 4H), 0.98(d, 6H)。

¹³C NMR (125MHz, DMSO-*d*₆), δ: 163.9, 158.8, 153.9, 147.9, 142.9, 132.5, 130.1, 128.3, 125.6, 124.7, 120.3, 118.4, 115.5, 114.1, 109.6, 103.4, 100.4, 67.0, 58.3, 50.9, 48.4, 46.9, 44.1, 34.6, 30.6, 29.1, 25.2。ESI-MS: m/z = 936.5 [M+H]⁺。

实施例 2 4-(4-{[2-(3-三氟甲基 4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 2-c 的制备

将化合物 **1-b** (5.16g)、4-三苯基膦钾 (0.17g)、 K_3PO_4 (12.74g)、DMF (60mL)、水 (60mL) 混合搅拌 10min, 进一步加入 3-三氟甲基 4-氯苯硼酸 (6.72g), N_2 保护, $100^\circ C$ 反应 6h, 反应完全。将 30mL (含有 5wt% $NaHCO_3$ +2wt% L-半胱氨酸) 水溶液和 50mL 乙酸乙酯加入反应液, 搅拌 0.5h, 过滤, 分液, 水相用乙酸乙酯 60mL $\times$ 2 萃取, 合并有机相, 所得有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析得化合物 **2-c** (1.2g)。

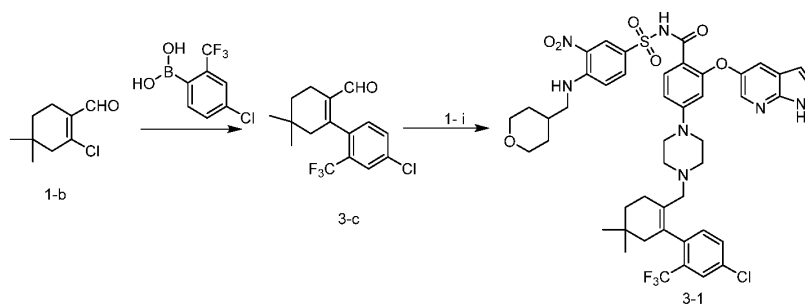
2) 化合物 2-1 的制备

将化合物 **2-c** (1g) 及化合物 **1-i** (2.01g) 溶于 20mL 甲醇中, 搅拌, 加入硼氢化钠 (0.27g), 搅拌 6h, 反应完全。加入 10mL 饱和氯化铵水溶液淬灭, 20mL 乙酸乙酯萃取两次, 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩滤液, 柱层析得化合物 **2-1** (80mg)。

化合物 **2-1**: 1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$), δ : 11.72(s, 1H), 11.66(s, 1H), 8.61(m, 1H), 8.57(d, 1H), 8.04(d, 1H), 7.81(dd, 1H), 7.67(d, 1H), 7.54(m, 4H), 7.40(d, 1H), 7.12(d, 1H), 6.74(d, 1H), 6.40(s, 1H), 6.29(s, 1H), 3.87(m, 4H), 3.55(d, 2H), 3.32(m, 6H), 3.01 (s, 2H) 2.21(d, 2H), 1.98(m, 2H), 1.87(m, 1H), 1.60(d, 2H), 1.45(m, 2H), 1.28(m, 4H), 0.98(d, 6H)。

^{13}C NMR (125MHz, $DMSO-d_6$), δ : 163.9, 158.7, 158.4, 158.2, 153.9, 147.9, 146.8, 145.9, 141.5, 135.6, 134.3, 134.2, 132.5, 132.4, 130.1, 130.0, 129.8, 128.3, 127.6, 127.4, 124.7, 122.1, 120.2, 118.4, 115.5, 114.0, 109.5, 103.4, 100.4, 67.0, 58.3, 50.8, 48.4, 46.7, 44.3, 34.6, 34.3, 30.6, 29.2, 28.3, 25.2, 14.4. ESI-MS: m/z = 936.5 $[M+H]^+$ 。

实施例 3 4-(4-{2-(4-氯-2-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基}甲基)-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 3-c 的制备

将化合物 **1-b** (5.16g)、4-三苯基膦钾 (0.17g)、 K_3PO_4 (12.74g)、DMF (60mL)、水 (60mL) 混合搅拌 10min, 进一步加入 2-三氟甲基 4-氯苯硼酸 (6.72g), N_2 保护, $100^\circ C$ 反应 6h, 反应完全。将 30mL (含有 5wt% $NaHCO_3$ +2wt% L-半胱氨酸) 水溶液和 50mL 乙酸乙酯加入反应液, 搅拌 0.5h, 过滤, 分液, 水相用乙酸乙酯 60mL $\times$ 2 萃取, 合并有机相, 所得有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析得化合物 **3-c** (1.6g)。

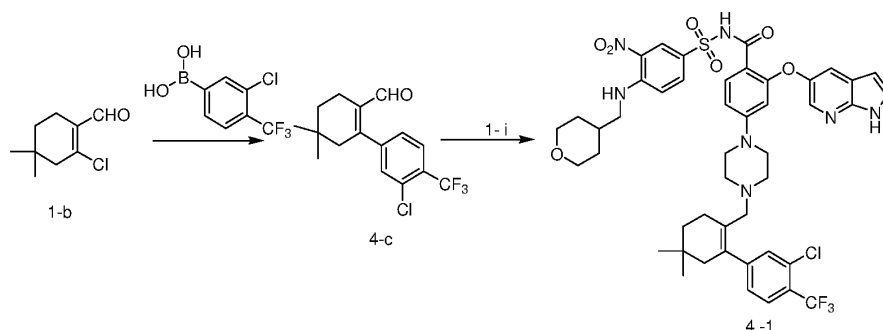
2) 化合物 3-1 的制备

将化合物 3-c (1g) 及化合物 1-i (2.01g) 溶于 20mL 甲醇中, 搅拌, 加入硼氢化钠 (0.27g), 搅拌 6h, 反应完全。加入 10mL 饱和氯化铵水溶液淬灭, 20mL 乙酸乙酯萃取两次, 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩滤液, 柱层析得化合物 3-1 (110mg)。

化合物 3-1: ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 11.73(s, 1H), 11.67(s, 1H), 8.61(m, 1H), 8.58(d, 1H), 8.05(d, 1H), 7.79(m, 2H), 7.71(d, 1H), 7.52(m, 3H), 7.29(d, 1H), 7.13(d, 1H), 6.74(d, 1H), 6.41(s, 1H), 6.26(s, 1H), 3.84(d, 2H), 3.61(d, 2H), 3.18(m, 4H), 3.05(s, 3H), 2.31(d, 1H), 1.89(m, 5H), 1.61(d, 2H), 1.51(m, 1H), 1.41(m, 1H), 1.24(d, 6H), 0.91(m, 6H)。

^{13}C NMR (125MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 163.9, 158.8, 158.5, 158.2, 153.9, 147.9, 146.7, 145.9, 139.1, 135.6, 134.3, 133.4, 133.1, 133.0, 132.6, 130.0, 128.3, 126.7, 124.7, 120.3, 118.5, 115.5, 114.1, 109.6, 103.3, 100.4, 67.0, 58.7, 48.4, 46.8, 44.3, 34.5, 34.3, 30.6, 29.4, 29.0, 28.9, 27.5, 27.0, 24.6, 22.5. ESI-MS: $m/z = 936.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 4 4-(4-{[2-(3-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基)磺酰胺-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 4-c 的制备

将化合物 1-b (5.16g)、4-三苯基磷钾 (0.17g)、 K_3PO_4 (12.74g)、DMF (60mL)、水 (60mL) 混合搅拌 10min, 进一步加入 3-氯-4-三氟甲基苯硼酸 (6.72g), N_2 保护, 100°C 反应 6h, 反应完全。将 30mL (含有 5wt% NaHCO_3 +2wt% L-半胱氨酸) 水溶液和 50mL 乙酸乙酯加入反应液, 搅拌 0.5h, 过滤, 分液, 水相用乙酸乙酯 60mL $\times$ 2 萃取, 合并有机相, 所得有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析得化合物 4-c (1.5g)。

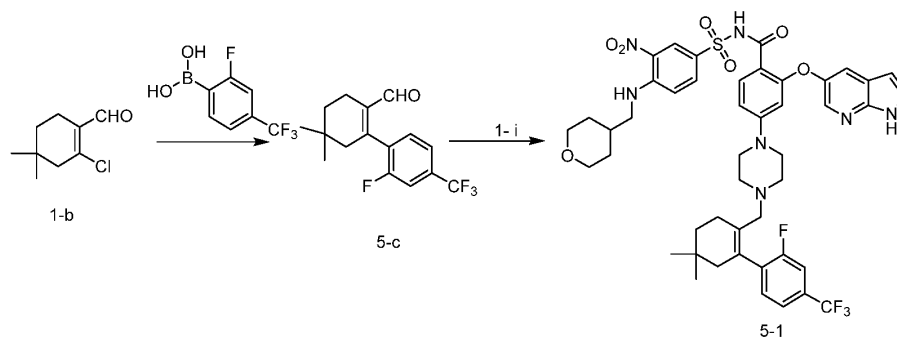
2) 化合物 4-1 的制备

将化合物 4-c (1g) 及化合物 1-i (2.01g) 溶于 20mL 甲醇中, 搅拌, 加入硼氢化钠 (0.27g), 搅拌 6h, 反应完全。加入 10mL 饱和氯化铵水溶液淬灭, 20mL 乙酸乙酯萃取两次, 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩滤液, 柱层析得化合物 4-1 (120mg)。

化合物 4-1: ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 11.71(s, 1H), 11.62(s, 1H), 8.61(m, 1H), 8.57(d, 1H), 8.04(d, 1H), 7.79(m, 2H), 7.50(m, 3H), 7.43(s, 1H), 7.23(d, 1H), 7.12(d, 1H), 6.71(dd, 1H), 6.39(m, 1H), 6.25(d, 1H), 3.84(dd, 2H), 3.29(m, 4H), 3.24(m, 2H), 2.21(d, 3H), 2.03(d, 3H), 1.88(m, 1H), 1.60(m, 2H), 1.43(m, 3H), 1.22(m, 4H), 0.94(d, 9H)。

^{13}C NMR (125MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 163.9, 158.8, 158.6, 158.3, 154.1, 147.9, 146.8, 145.9, 135.7, 134.7, 134.3, 132.5, 131.4, 130.0, 128.3, 127.8, 125.7, 124.7, 124.5, 120.2, 118.4, 115.5, 114.0, 109.5, 103.3, 100.4, 67.0, 64.6, 51.0, 48.4, 46.4, 45.2, 44.6, 34.6, 34.3, 30.6, 29.3, 29.1, 28.2, 28.1, 25.2, 24.8. ESI-MS: $m/z = 936.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 5 4-(4-{[2-(2-氟-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基)磺酰胺-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 5-c 的制备

将化合物 **1-b** (5.16g)、4-三苯基膦钾 (0.17g)、 K_3PO_4 (12.74g)、DMF (60mL)、水 (60mL) 混合搅拌 10min, 进一步加入 2-氟-4-三氟甲基苯硼酸 (6.24g), N_2 保护, $100^\circ C$ 反应 6h, 反应完全。将 30mL (含有 5wt% $NaHCO_3$ +2wt% L-半胱氨酸) 水溶液和 50mL 乙酸乙酯加入反应液, 搅拌 0.5h, 过滤, 分液, 水相用乙酸乙酯 60mL $\times$ 2 萃取, 合并有机相, 所得有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析得化合物 **5-c** (1.8g)。

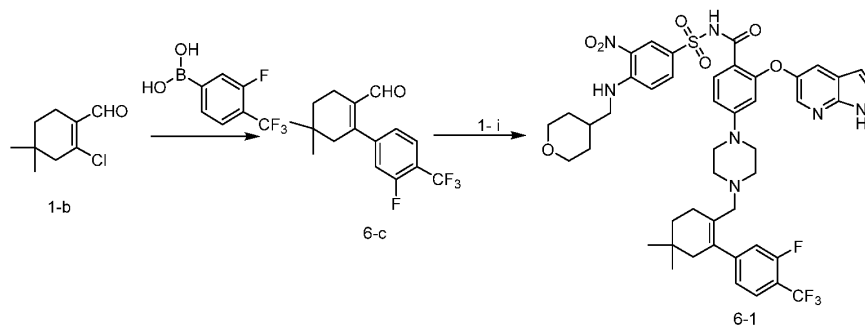
2) 化合物 5-1 的制备

将化合物 **5-c** (1g) 及化合物 **1-i** (2.12g) 溶于 20mL 甲醇中, 搅拌, 加入硼氢化钠 (0.27g), 搅拌 6h, 反应完全。加入 10mL 饱和氯化铵水溶液淬灭, 20mL 乙酸乙酯萃取两次, 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩滤液, 柱层析得化合物 **5-1** (90mg)。

化合物 **5-1**: 1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$), δ : 11.71(s, 2H), 8.61(m, 1H), 8.57(d, 1H), 8.03(d, 1H), 7.80(dd, 1H), 7.66(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.51(dd, 3H), 7.35(m, 1H), 7.12(d, 1H), 6.73(dd, 1H), 6.39(m, 1H), 6.29(d, 1H), 3.84(m, 3H), 3.55(d, 5H), 3.24(d, 6H), 2.25(s, 2H), 1.98(m, 2H), 1.88(m, 1H), 1.60(d, 2H), 1.47(m, 2H), 1.24(m, 4H), 0.95(d, 6H)。

^{13}C NMR (125MHz, $DMSO-d_6$), δ : 163.9, 159.6, 158.7, 158.5, 158.1, 157.7, 154.0, 147.9, 146.9, 145.9, 135.6, 134.3, 133.2, 132.5, 132.1, 130.0, 128.3, 124.9, 124.7, 122.7, 122.1, 120.2, 118.2, 115.5, 114.1, 109.6, 103.5, 100.4, 67.0, 58.6, 50.8, 48.4, 45.7, 44.3, 34.5, 34.3, 30.6, 29.1, 28.6, 27.6, 25.1. ESI-MS: m/z = 920.6 $[M+H]^+$ 。

实施例 6 4-(4-{[2-(3-氟-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 6-c 的制备

将化合物 **1-b** (5.16g)、4-三苯基膦钾 (0.17g)、 K_3PO_4 (12.74g)、DMF (60mL)、水 (60mL) 混合搅拌 10min, 进一步加入 3-氟-4-三氟甲基苯硼酸 (6.24g), N_2 保护, $100^\circ C$ 反应 6h, 反应完全。将 30mL (含有 5wt% $NaHCO_3$ +2wt% L-半胱氨酸) 水溶液和 50mL 乙酸乙酯加入反应液, 搅拌 0.5h, 过滤, 分液, 水相用乙酸乙酯 60mL $\times$ 2 萃取, 合并有机相, 所得有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析得化合物 **6-c** (1.6g)。

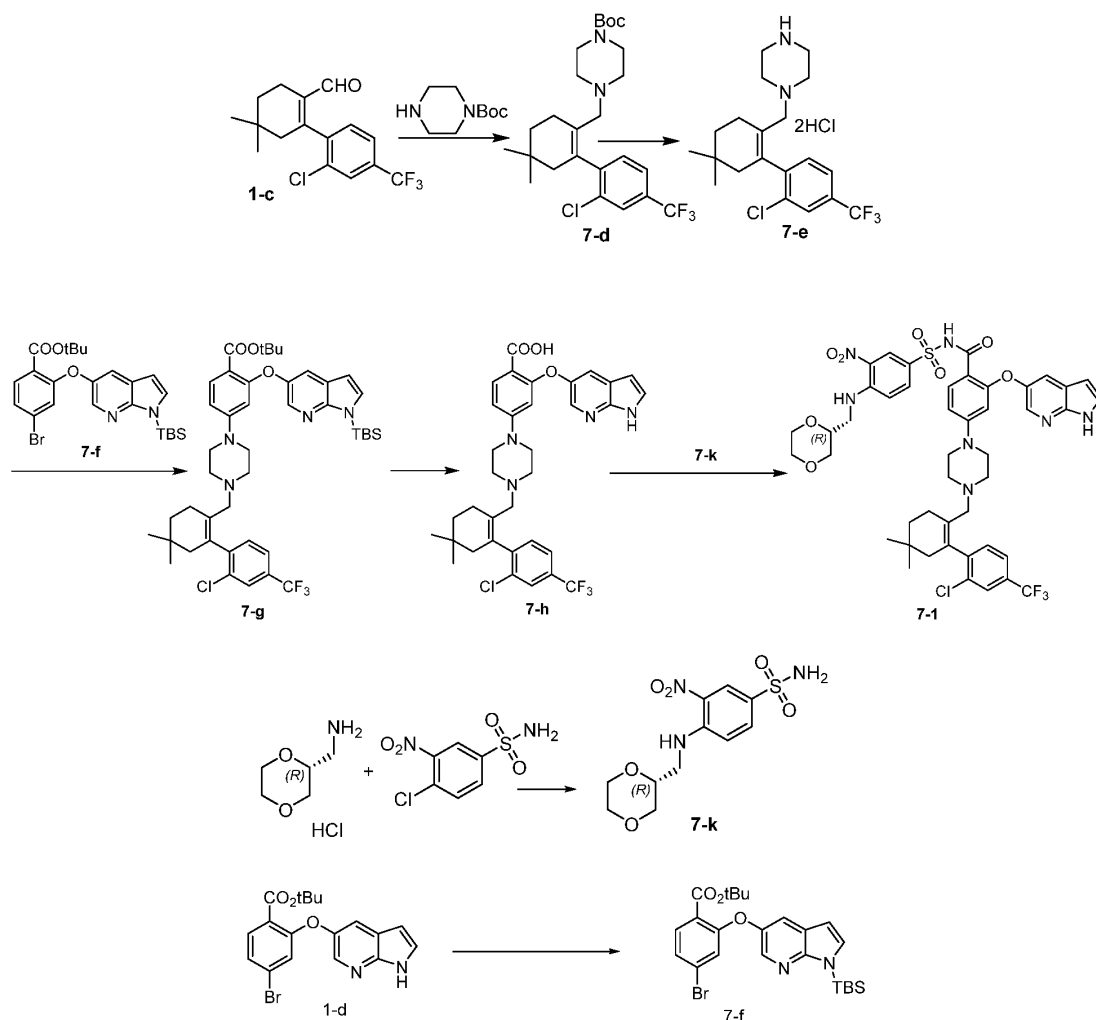
2) 化合物 6-1 的制备

将化合物 **6-c** (1g) 及化合物 **1-i** (2.12g) 溶于 20mL 甲醇中, 搅拌, 加入硼氢化钠 (0.27g), 搅拌 6h, 反应完全。加入 10mL 饱和氯化铵水溶液淬灭, 20mL 乙酸乙酯萃取两次, 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩滤液, 柱层析得化合物 **6-1** (150mg)。

化合物 **6-1**: ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 11.72(s, 1H), 11.67(s, 1H), 8.61(m, 1H), 8.57(d, 1H), 8.04(d, 1H), 7.81(dd, 1H), 7.72(m, 1H), 7.52(dd, 3H), 7.24(d, 1H), 7.09(m, 2H), 6.72(dd, 1H), 6.39(m, 1H), 6.27(d, 1H), 3.87(m, 4H), 3.55(d, 2H), 3.37(d, 2H), 3.32(m, 4H), 2.27(d, 1H), 2.19(m, 2H), 2.09(s, 1H), 1.96(s, 2H), 1.89(m, 1H), 1.63(d, 2H), 1.50(m, 2H), 1.28(m, 4H), 0.98(d, 6H)。

^{13}C NMR (125MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 163.9, 158.8, 158.5, 158.2, 154.0, 149.2, 147.9, 146.8, 145.9, 135.6, 134.3, 132.5, 132.4, 130.1, 130.0, 128.3, 128.1, 125.1, 120.3, 118.4, 117.6, 117.2, 117.1, 115.5, 115.3, 109.6, 103.4, 100.4, 67.0, 58.3, 50.9, 48.4, 46.4, 44.3, 34.5, 34.3, 31.7, 30.6, 29.0, 28.2, 25.5, 25.1. ESI-MS: m/z = 920.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 7 (R)-4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1,4-二噁烷-2-基)甲基]氨基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 7-d 的制备

将化合物 **1-c** (198.6 g)、1-Boc-哌嗪 (175.5 g) 溶于乙腈 (800 mL) 中, 搅拌, 降温至 0°C , 缓慢加入三乙氧基硼氢化钠 (532.6 g), 室温搅拌 5 h。反应完全, 加水 (1L) 和乙酸乙酯 (300mL) 萃取, 收

集有机相，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤，浓缩，得化合物 **7-d** (269.8 g)。

2) 化合物 **7-e** 的制备

将化合物 **7-d** (269.8 g)、异丙醇 (800 mL)、盐酸 (浓度 36~38wt%，169mL) 混合，加热至 65℃，反应 3 h。冷却析出固体，过滤，干燥，得化合物 **7-e** (151.2 g)。

化合物 **7-e**: ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆), δ: 7.82(s, 1H), 7.68(d, 1H), 7.36(d, 1H), 7.10(dd, 1H), 2.98(s, 4H), 2.63(d, 2H), 2.23(m, 6H), 1.89(m, 2H), 1.43(s, 2H), 0.94(s, 6H)。

¹³C NMR (125MHz, DMSO-*d*₆), δ: 133.1, 132.6, 131.9, 130.9, 129.3, 128.6, 126.5, 125.7, 124.9, 124.6, 122.7, 60.2, 49.4, 44.7, 35.2, 29.4, 28.4, 27.1, 25.2, 21.4. ESI-MS: m/z = 387.1 [M+H]⁺。

3) 化合物 **7-g** 的制备

将 NaH (21.1g) 溶于 THF (100mL) 中降温至 -20℃ 搅拌 10min，将 2-[(1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基]-4-溴苯甲酸叔丁酯 (化合物 **1-d**, 128.3g) 溶于 200mL THF 中，缓慢滴加至反应液中，滴加过程中控制内温 0℃ 以下，滴加完毕后搅拌 30min，向反应液中滴加 TBSCl (64.7g) 的 THF (200mL) 溶液，滴加过程中控制内温 -10℃ 左右，滴毕反应 30min，反应完全后加入 500mL 饱和碳酸氢钠和乙酸乙酯萃取，收集有机相，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤，浓缩，柱层析纯化得化合物 **7-f** (150g)。ESI-MS: m/z = 503.1 [M+H]⁺。

将化合物 **7-e** (151.2 g)、2-[(1-叔丁基二甲基硅基吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基]-4-溴苯甲酸叔丁酯 (化合物 **7-f**, 197.1g)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (2.7 g)、[(4-(*N,N*-二甲基)苯基)二叔丁基膦 (1.6 g)、叔丁醇钠 (187.4 g)、甲苯 (800 mL) 混合，搅拌，氮气保护，加热至 100℃ 反应 24 h。反应结束，加水 (1L) 和乙酸乙酯 (300mL) 萃取，收集有机相，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤，浓缩，得化合物 **7-g** (181.9 g)。

化合物 **7-g**: ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆), δ: 7.95(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.65(t, 2H), 7.37(m, 4H), 6.76(d, 1H), 6.47(s, 1H), 3.14(s, 2H), 2.64(d, 1H), 2.55(d, 1H), 2.19(m, 5H), 1.92(m, 2H), 1.42(t, 2H), 1.31(t, 2H), 1.22(m, 9H), 0.95(d, 6H), 0.84(s, 10H), 0.60(s, 6H)。

¹³C NMR (125MHz, DMSO-*d*₆), δ: 164.4, 156.8, 155.1, 150.3, 149.8, 146.2, 133.6, 133.4, 133.2, 132.0, 131.9, 131.5, 129.5, 129.0, 128.8, 126.4, 126.1, 124.4, 122.8, 114.4, 113.8, 110.2, 106.8, 103.3, 80.1, 60.6, 52.6, 47.1, 44.7, 35.2, 29.4, 27.9, 27.2, 26.7, 25.4, 19.0. ESI-MS: m/z = 809.4 [M+H]⁺。

4) 化合物 **7-h** 的制备

将化合物 **7-g** (181.9 g)、甲苯 (1.8 L)、三氟乙酸 (107 mL) 的混合物加热至 45℃，反应 5 h。浓缩反应液，加乙酸乙酯 1.5 L，饱和 NaHCO₃ 水溶液、饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，加 1 L 甲苯和 200 mL 乙酸乙酯，加热溶清后，降温析出固体，过滤，干燥，得化合物 **7-h** (83.4 g)。

化合物 **7-h**: ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆), δ: 7.98(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.73(d, 1H), 7.64(d, 1H), 7.46(s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.32(d, 1H), 6.73(d, 1H), 6.36(d, 1H), 6.34(s, 1H), 3.09(s, 4H), 2.64(d, 1H), 2.55(d, 1H), 2.19(m, 6H), 1.88(m, 2H), 1.42(m, 2H), 1.25(m, 2H), 0.95(m, 6H)。

¹³C NMR (125MHz, DMSO-*d*₆), δ: 166.3, 158.9, 155.1, 148.9, 146.2, 145.3, 135.0, 133.8, 133.2, 132.0, 131.9, 131.4, 129.5, 129.2, 127.8, 126.4, 124.9, 124.4, 122.7, 120.2, 116.6, 112.0, 109.5, 105.3, 100.2, 60.5, 55.3, 52.7, 47.0, 44.7, 35.2, 29.4, 27.2, 25.4. ESI-MS: m/z = 639.2 [M+H]⁺。

5) 化合物 **7-k** 的制备

将 3-硝基-4-氯苯磺酰胺 (0.64 g)、(R)-(1,4-二噁烷)-2-甲胺盐酸盐 (0.5 g) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (1.58g) 溶于乙腈 (10 mL) 中，加热至 85℃，反应 6.5 h，室温冷却，静置过夜，过滤，得化合物 **7-k** (0.65 g)。ESI-MS: m/z = 316.2 [M-H]⁻。

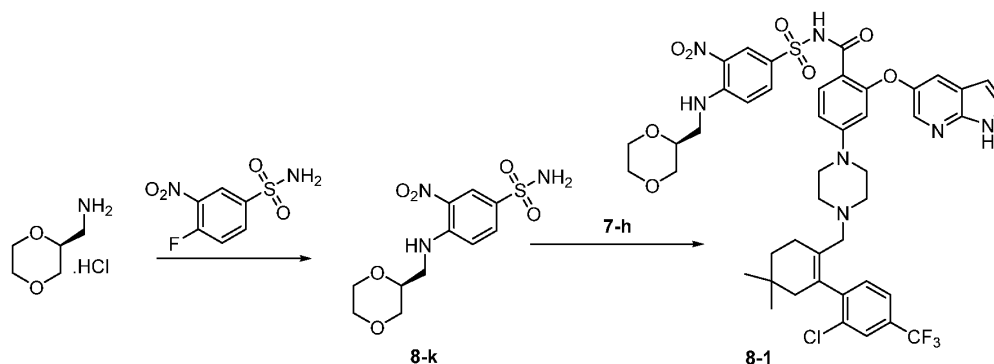
6) 化合物 **7-1** 的制备

将化合物 **7-h** (1 g) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合，室温搅拌，加入 4-二甲氨基吡啶 (0.28 g) 及 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐 (0.44 g)，搅拌溶解，加入化合物 **7-k** (0.5g) 和三乙胺 (0.44 g)，室温反应 3h。依次用 5wt% 盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和氯化钠水溶液洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤，浓缩，经柱层析分离纯化得化合物 **7-1** (0.8 g)。

化合物 **7-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.66 (s, 1H), 11.37 (s, 1H), 8.59 (t, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.30 (d, 1H), 3.80 (m, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.67 (d, 1H), 2.54 (d, 1H), 2.17 (m, 6H), 1.88 (dd, 2H), 1.42 (t, 2H), 0.97 (s, 6H).

^{13}C NMR (125MHz, DMSO- d_6), δ : 164.0, 159.2, 159.0, 158.7, 158.4, 158.2, 154.0, 147.8, 146.9, 145.8, 144.2, 139.0, 135.5, 134.3, 132.8, 132.6, 131.7, 130.1, 130.0, 128.3, 128.2, 127.0, 125.1, 124.9, 124.4, 122.75, 120.3, 118.3, 117.5, 115.7, 115.2, 114.2, 122.8, 109.7, 103.6, 100.4, 58.5, 45.2, 44.3, 43.8, 34.6, 29.2, 29.1, 27.1, 24.8. ESI-MS: m/z = 938.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 8 (S)-4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1,4-二噁烷-2-基)甲基]氨基}苯基)磺酰胺)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 **8-k** 的制备

将3-硝基-4-氟苯磺酰胺 (3.58 g)、(S)-2-(氨基甲基)-1,4-二氧六环盐酸盐 (3.0 g) 和N,N-二异丙基乙胺 (9.47g) 溶于乙腈 (50 mL) 中, 加热至85℃, 反应5 h, 室温冷却, 静置过夜, 抽滤, 得化合物**8-k** (4.70 g)。ESI-MS: m/z = 316.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

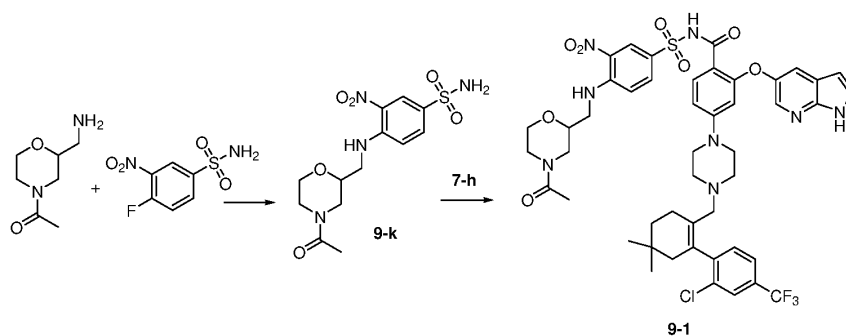
2) 化合物 **8-1** 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **8-k**, 得到化合物 **8-1**。

化合物 **8-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.66 (s, 1H), 11.37 (s, 1H), 8.59 (t, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.29 (d, 1H), 3.79 (m, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.67 (d, 1H), 2.54 (d, 1H), 2.17 (m, 6H), 1.88 (dd, 2H), 1.42 (t, 2H), 0.96 (s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 164.0, 158.2, 154.0, 147.9, 146.9, 145.9, 144.3, 135.6, 134.3, 132.9, 132.6, 131.8, 130.2, 130.0, 128.3, 128.2, 127.0, 125.2, 125.0, 122.8, 120.3, 118.3, 115.7, 114.1, 109.7, 103.6, 100.4, 73.4, 68.5, 66.4, 66.2, 58.6, 45.1, 44.4, 43.9, 34.6, 29.3, 29.1, 27.2, 24.8. ESI-MS: m/z = 939.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 9 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-乙酰基吗啉-2-基)甲基]氨基}苯基)磺酰胺)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 9-k 的制备

将 3-硝基-4-氟苯磺酰胺 (0.56 g)、[(4-乙酰基吗啉-2-基)甲基]胺 (0.48 g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (0.65 g) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加热至 85°C, 反应 5 h, 室温冷却, 静置过夜, 抽滤, 得化合物 9-k (1.2 g)。ESI-MS: $m/z = 359.0$ $[M+H]^+$ 。

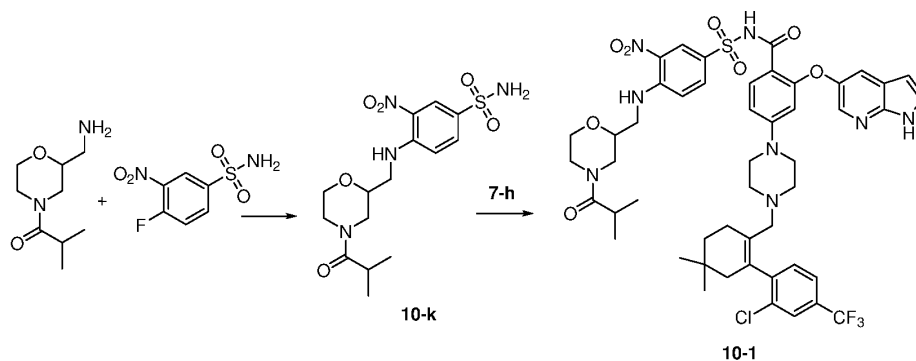
2) 化合物 9-1 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 7-1 的制备方法, 将其中的化合物 7-k 换成化合物 9-k, 得到化合物 9-1。

化合物 9-1: 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.71 (s, 2H), 8.63 (t, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.53 (d, 3H), 7.39 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.87 (m, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.60 (m, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.96 (d, 2H), 1.49 (t, 2H), 1.24 (m, 1H), 0.97 (s, 9H)。

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 169.1, 164.0, 158.9, 158.6, 158.2, 154.0, 147.9, 146.9, 145.9, 144.2, 135.5, 134.3, 132.8, 132.6, 131.7, 130.2, 128.3, 128.2, 127.0, 125.2, 124.9, 122.8, 120.3, 118.3, 117.4, 115.8, 115.1, 114.2, 109.7, 103.6, 100.4, 73.8, 66.4, 58.5, 48.5, 46.0, 45.1, 44.9, 44.3, 43.8, 34.6, 29.3, 29.1, 27.2, 24.8, 21.6, 21.6。ESI-MS: $m/z = 979.3$ $[M+H]^+$ 。

实施例 10 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-异丁酰基吗啉-2-基)甲基]氨基}苯基)磺酰胺-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 10-k 的制备

将 3-硝基-4-氟苯磺酰胺 (1.48 g)、[(4-异丁酰基吗啉-2-基)甲基]胺 (1.5 g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (2.2 g) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加热至 85°C, 反应 5 h, 室温冷却, 静置过夜, 抽滤, 得化合物 10-k (1.8 g)。ESI-MS: $m/z = 387.0$ $[M+H]^+$ 。

2) 化合物 10-1 的制备

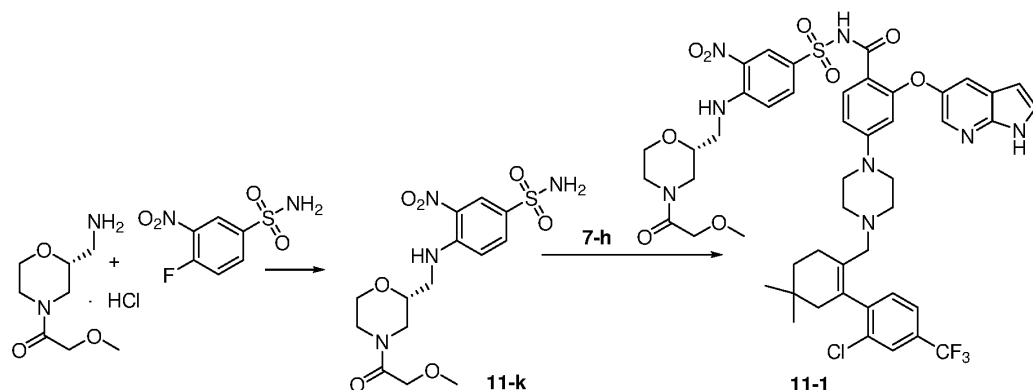
参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 7-1 的制备方法, 将其中的化合物 7-k 换成化合物 10-k, 得到化合物 10-1。

化合物 10-1: 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.71 (s, 2H), 8.64 (t, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.89

(s, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.53 (d, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.47 (t, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.24 (m, 1H), 0.97 (s, 12H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 175.2, 164.0, 158.8, 158.6, 158.2, 154.0, 147.9, 146.9, 145.9, 144.2, 135.6, 134.3, 132.8, 132.6, 131.8, 130.2, 130.0, 128.3, 128.2, 127.0, 125.2, 124.9, 122.8, 120.3, 118.3, 117.9, 115.8, 115.6, 114.1, 109.7, 103.6, 100.4, 74.2, 74.0, 66.6, 58.5, 47.8, 45.2, 45.1, 44.3, 44.1, 34.6, 29.5, 29.3, 29.1, 27.2, 24.8, 20.0, 19.5. ESI-MS: $m/z = 1007.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 11 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(R)-(4-甲氧乙酰基吗啉-2-基)甲基]氨基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 11-k 的制备

将 3-硝基-4-氟苯磺酰胺 (0.36 g)、(R)-2-(氨基甲基)-4-甲氧乙酰基吗啉盐酸盐 (0.45 g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (0.97 g) 溶于乙腈 (20 mL) 中, 加热至 85°C, 反应 5 h, 室温冷却, 静置过夜, 抽滤, 得化合物 11-k (0.39 g)。ESI-MS: $m/z = 387.1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

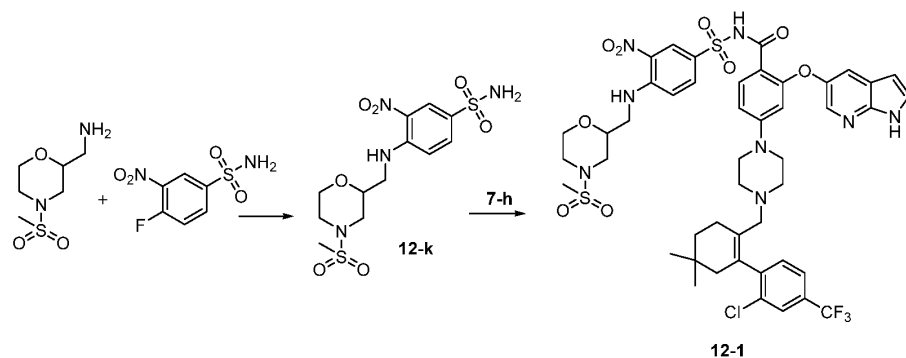
2) 化合物 11-1 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 7-1 的制备方法, 将其中的化合物 7-k 换成化合物 11-k, 得到化合物 11-1。

化合物 11-1: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.72 (s, 2H), 8.64 (m, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.29 (d, 1H), 3.47 (m, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.27 (m, 5H), 2.27 (m, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.98 (d, 2H), 1.48 (t, 3H), 1.24 (m, 7H), 0.97 (s, 9H).

ESI-MS: $m/z = 1010.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 12 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(R)-(4-甲磺酰基吗啉-2-基)甲基]氨基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 12-k 的制备

将 3-硝基-4-氟苯磺酰胺 (0.66g)、[(4-甲磺酰基吗啉-2-基)甲基]胺 (0.7 g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (0.97g) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加热至 85℃, 反应 5 h, 室温冷却, 静置过夜, 抽滤, 得化合物 **12-k** (1.2 g)。ESI-MS: $m/z = 395.0 [M+H]^+$ 。

2) 化合物 12-1 的制备

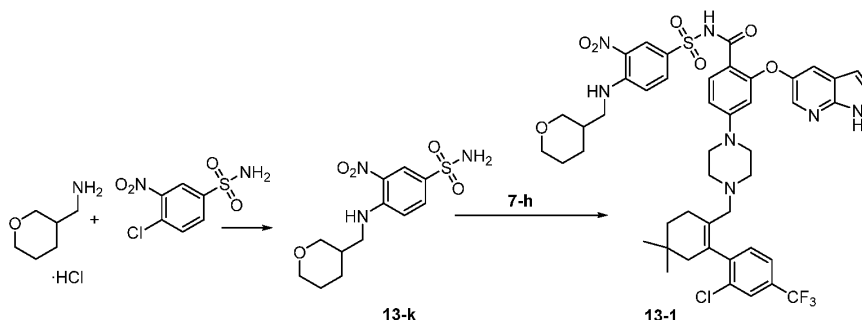
参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **12-k**, 得到化合物 **12-1**。

化合物 **12-1**: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.71 (s, 2H), 8.64 (t, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.54 (d, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.79 (d, 2H), 3.63 (m, 5H), 3.50 (m, 1H), 3.38 (m, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.86 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.24 (m, 1H), 0.97 (s, 6H)。

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 164.0, 158.9, 158.6, 158.3, 154.0, 147.8, 146.9, 145.9, 144.2, 139.0, 135.6, 134.3, 132.8, 132.6, 131.8, 130.3, 128.3, 128.2, 127.0, 125.2, 124.4, 122.8, 120.3, 118.3, 117.6, 115.8, 115.2, 114.1, 109.7, 103.6, 100.4, 73.7, 66.0, 58.5, 47.8, 45.4, 45.2, 45.0, 44.3, 34.6, 34.3, 29.3, 29.3, 29.1, 27.2, 24.8。

ESI-MS: $m/z = 1015.3 [M+H]^+$ 。

实施例 13 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-3-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 13-k 的制备

将 3-硝基-4-氯苯磺酰胺 (1.0g)、3-氨基四氢吡喃盐酸盐 (0.77g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (2.18g) 溶于乙腈 (20 mL) 中, 加热至 85℃, 反应 5 h, 室温冷却, 静置过夜, 抽滤, 得化合物 **13-k** (1.3 g)。ESI-MS: $m/z = 314.1 [M-H]^+$ 。

2) 化合物 13-1 的制备

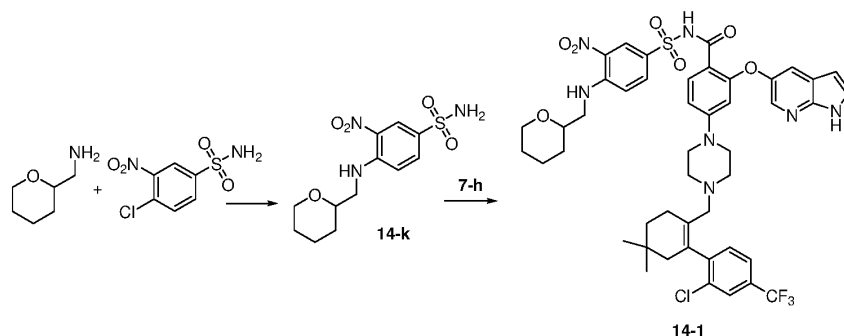
参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **13-k**, 得到化合物 **13-1**。

化合物 **13-1**: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.71 (s, 1H), 11.69 (s, 1H), 8.59 (t, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.30 (d, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.33 (m, 5H), 3.18 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.28 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.96 (d, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.49 (t, 3H), 1.24 (m, 2H), 0.97 (s, 6H)。

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 158.2, 154.0, 147.8, 146.9, 145.9, 144.2, 139.0, 135.6, 134.3, 132.8, 132.6, 131.7, 130.2, 130.1, 130.0, 128.3, 127.0, 124.9, 124.8, 124.4, 122.8, 120.3, 118.3, 117.6, 115.5, 115.3, 114.2, 109.7, 103.6, 100.4, 70.5, 68.0, 58.5, 45.1, 44.9, 44.3, 35.3, 34.6, 29.3, 29.1, 27.2, 27.1, 25.0, 24.8。

ESI-MS: $m/z = 937.4 [M+H]^+$ 。

实施例 14 4-(4-[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-四氢-2H-吡喃-2-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 14-k 的制备

将3-硝基-4-氯苯磺酰胺 (1.2g)、2-氨基四氢吡喃 (0.7 g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (1.64g) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加热至 85℃, 反应 8 h, 室温冷却, 静置过夜, 抽滤, 得化合物 **14-k** (1.92g)。ESI-MS: m/z = 316.0 $[M+H]^+$ 。

2) 化合物 14-1 的制备

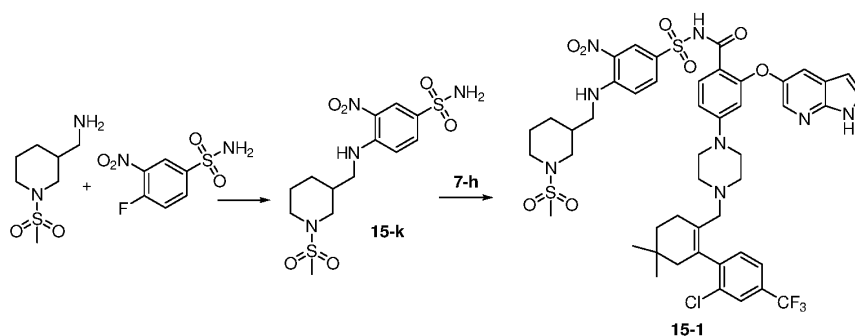
参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **14-k**, 得到化合物 **14-1**。

化合物 **14-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.72 (s, 2H), 8.62 (t, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.54 (d, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.56 (t, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.37 (m, 5H), 2.85 (m, 4H), 2.23 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.65 (d, 1H), 1.50 (m, 5H), 1.28 (m, 2H), 0.97 (d, 6H).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆), δ: 164.0, 158.9, 158.6, 158.2, 154.0, 147.9, 146.9, 145.9, 144.2, 139.0, 135.6, 134.3, 132.8, 132.6, 131.8, 130.2, 130.0, 128.3, 128.2, 127.0, 125.0, 124.4, 122.8, 120.3, 118.3, 115.8, 114.2, 109.7, 103.6, 100.4, 75.6, 68.0, 58.5, 47.9, 45.2, 44.3, 34.6, 29.3, 29.2, 29.1, 27.2, 26.0, 24.8, 22.9.

ESI-MS: m/z = 936.4 $[M+H]^+$.

实施例 15 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基)甲基]氨基)苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 15-k 的制备

将 3-硝基-4-氟苯磺酰胺 (1.57g)、3-氨基-1-甲基磺酰基哌啶 (1.65g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (2.31g) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加热至 85℃, 反应 6 h, 室温冷却, 静置过夜, 抽滤, 得化合物 **15-k** (2.40g)。ESI-MS: $m/z = 393.1 [M+H]^+$.

2) 化合物 15-1 的制备

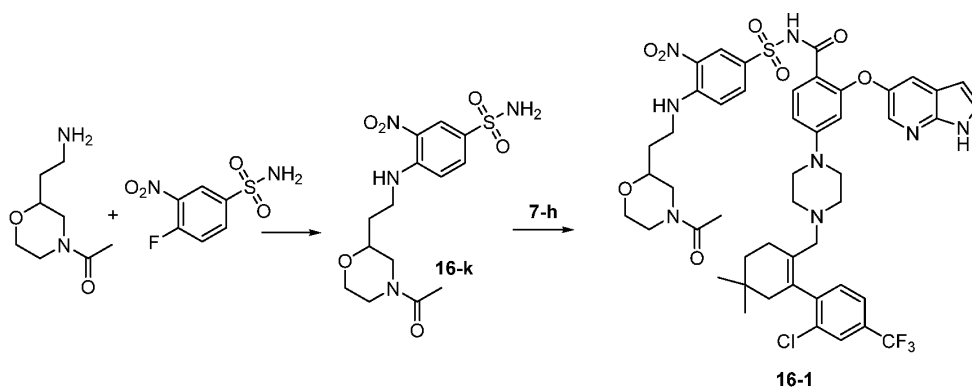
参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **15-k**, 得到化合物 **15-1**。

化合物 **15-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.72 (d, 2H), 8.64 (t, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.54 (t, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.54 (d, 2H), 3.36 (m, 6H), 2.85 (s, 4H), 2.76 (t, 2H), 2.59 (t, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.96 (s, 4H), 1.79 (m, 2H), 1.49 (m, 4H), 1.24 (m, 3H), 0.97 (d, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 164.0, 158.8, 158.2, 154.0, 147.8, 146.9, 145.9, 144.2, 135.6, 134.4, 132.8, 132.6, 131.8, 130.2, 128.3, 127.0, 125.0, 122.8, 120.3, 118.3, 115.6, 114.1, 109.7, 103.5, 100.4, 58.5, 49.3, 46.4, 45.7, 45.2, 44.4, 35.0, 34.6, 34.5, 29.3, 29.1, 27.4, 27.2, 24.8, 24.1.

ESI-MS: m/z = 1013.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 16 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(2-(4-乙酰基吗啉-2-基)乙基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 **16-k** 的制备

将 3-硝基-4-氟苯磺酰胺 (2.13g)、2-氨基乙基-4-乙酰基吗啉 (2g) 和 N,N -二异丙基乙胺 (3.13g) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加热至 85°C , 反应 6 h, 室温冷却, 静置过夜, 抽滤, 得化合物 **16-k** (3.40g)。ESI-MS: m/z = 373.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

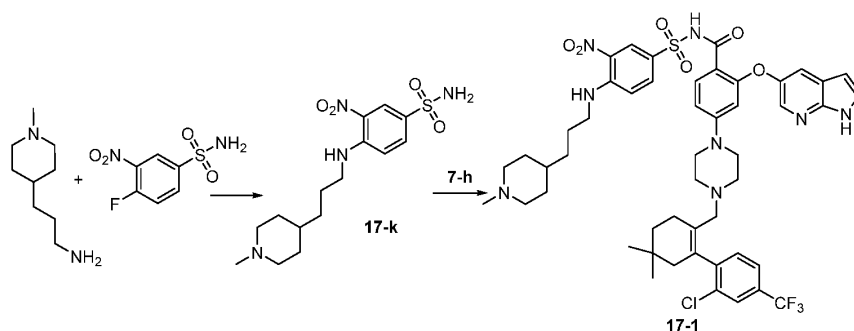
2) 化合物 **16-1** 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **16-k**, 得到化合物 **16-1**。

化合物 **16-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.70(s, 2H), 8.78(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.82(m, 2H), 7.69(d, 1H), 7.52(s, 1H), 7.44(m, 2H), 7.38(d, 1H), 7.23(m, 1H), 6.75(d, 1H), 6.39(s, 1H), 6.29(s, 1H), 4.87(m, 2H), 3.89(d, 2H), 3.43(m, 8H), 3.03(m, 4H), 2.90(m, 2H), 2.67(m, 2H), 2.20(m, 4H), 1.96(m, 3H), 1.47(m, 2H), 1.24(m, 1H), 0.96(s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 168.9, 163.9, 163.5, 153.9, 147.6, 145.9, 135.5, 134.4, 133.2, 132.8, 131.7, 130.1, 129.6, 128.3, 127.5, 124.9, 120.2, 115.2, 109.3, 100.4, 74.3, 66.6, 66.4, 58.5, 49.8, 50.4, 45.7, 45.3, 44.2, 41.2, 34.6, 31.6, 31.4, 29.3, 29.1, 27.2, 24.8, 21.6. ESI-MS: m/z = 993.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 17 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3-(1-甲基哌啶-4-基)丙基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 17-k 的制备

将 3-硝基-4-氟苯磺酰胺 (2.34g)、4-氨基丙基-1-甲基哌啶 (2g) 和 N,N -二异丙基乙胺 (3.56g) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加热至 85°C , 反应 6 h, 室温冷却, 静置过夜, 抽滤, 得化合物 **17-k** (3.56g)。ESI-MS: $m/z = 357.2 [M+H]^+$ 。

2) 化合物 17-1 的制备

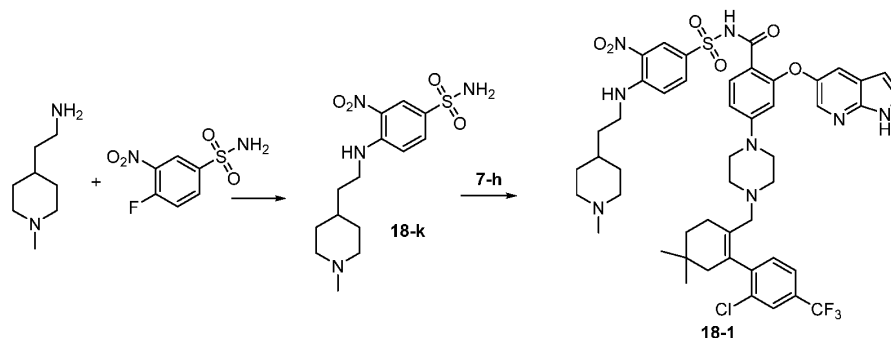
参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **17-k**, 得到化合物 **17-1**。

化合物 **17-1**: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6), δ : 11.54 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.30 (t, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67 (t, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.34 (m, 3H), 2.98 (m, 6H), 2.75 (t, 2H), 2.65 (d, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.20 (m, 6H), 1.90 (t, 4H), 1.56 (s, 3H), 1.35 (m, 4H), 1.23 (s, 1H), 1.17 (t, 3H), 0.96 (d, 6H)。

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6), δ : 169.2, 164.0, 156.9, 153.4, 149.3, 146.2, 145.2, 135.3, 135.1, 133.2, 132.5, 132.0, 131.5, 129.8, 129.5, 129.2, 127.5, 126.5, 126.2, 125.0, 124.4, 122.8, 121.5, 120.1, 116.6, 114.1, 109.7, 105.8, 100.1, 60.6, 52.8, 51.4, 51.3, 47.7, 44.7, 35.3, 34.3, 31.3, 29.4, 29.3, 27.3, 25.4, 9.8。

ESI-MS: $m/z = 977.6 [M+H]^+$ 。

实施例 18 4-(4-([2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基)-哌嗪-1-基)- N -({3-硝基-4-[(2-(1-甲基哌啶-4-基)乙基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 18-k 的制备

将 3-硝基-4-氟苯磺酰胺 (2.58g)、4-氨基乙基-1-甲基哌啶 (2g) 和 N,N -二异丙基乙胺 (3.78g) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加热至 85°C , 反应 6 h, 室温冷却, 静置过夜, 抽滤, 得化合物 **18-k** (3.68g)。ESI-MS: $m/z = 343.1 [M+H]^+$ 。

2) 化合物 18-1 的制备

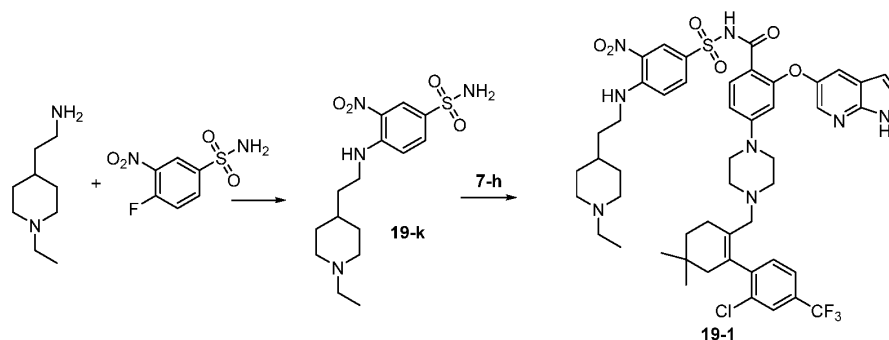
参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **18-k**, 得到化合物 **18-1**。

化合物 **18-1**: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6), δ : 11.72 (d, 2H), 8.58 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84

(d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.42 (m, 6H), 3.10 (m, 1H), 2.91 (m, 3H), 2.77 (m, 4H), 2.21 (m, 2H), 1.94 (d, 4H), 1.53 (m, 4H), 1.36 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 0.97 (d, 9H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 164.0, 158.9, 158.6, 158.2, 154.0, 147.6, 146.9, 145.9, 144.3, 135.6, 134.4, 132.9, 132.5, 131.8, 130.1, 128.3, 125.0, 124.8, 120.3, 118.3, 115.6, 115.4, 114.2, 109.7, 103.6, 100.4, 58.5, 53.9, 45.2, 44.3, 43.1, 34.6, 34.3, 30.8, 29.4, 29.3, 29.1, 28.0, 24.8. ESI-MS: $m/z = 963.8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 19 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(2-(1-乙基哌啶-4-基)乙基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 19-k 的制备

将 3-硝基-4-氟苯磺酰胺 (2.34g)、4-氨基乙基-1-乙基哌啶 (2g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (3.43g) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加热至 85°C , 反应 6 h, 室温冷却, 静置过夜, 抽滤, 得化合物 **19-k** (3.35g)。ESI-MS: $m/z = 357.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

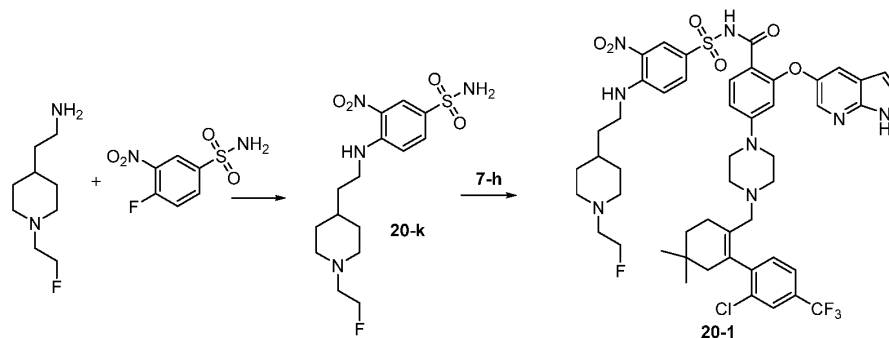
2) 化合物 19-1 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **19-k**, 得到化合物 **19-1**。

化合物 **19-1**: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.61 (s, 1H), 11.57 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.31 (m, 3H), 3.01 (s, 6H), 2.81 (t, 1H), 2.66 (m, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.15 (m, 5H), 1.90 (d, 2H), 1.81 (d, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.43 (m, 2H), 1.27 (m, 8H), 0.95 (d, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 168.1, 157.2, 153.8, 148.7, 146.6, 146.2, 145.3, 135.4, 135.0, 133.2, 132.5, 132.0, 131.5, 129.7, 129.5, 127.7, 126.6, 126.5, 125.0, 124.7, 124.5, 122.8, 120.1, 117.0, 114.3, 109.6, 105.1, 100.2, 53.8, 52.8, 47.6, 44.7, 43.1, 42.8, 35.3, 32.6, 31.8, 31.6, 30.3, 29.4, 29.2, 27.3, 25.7, 25.4, 22.6, 14.4. ESI-MS: $m/z = 977.7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 20 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(2-(1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)乙基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 20-k 的制备

将 3-硝基-4-氟苯磺酰胺 (2.11g)、4-氨基-1-(2-氟乙基)哌啶 (2g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (3.09g) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加热至 85℃, 反应 6 h, 室温冷却, 静置过夜, 抽滤, 得化合物 **20-k** (3.29g)。ESI-MS: $m/z = 375.1 [M+H]^+$.

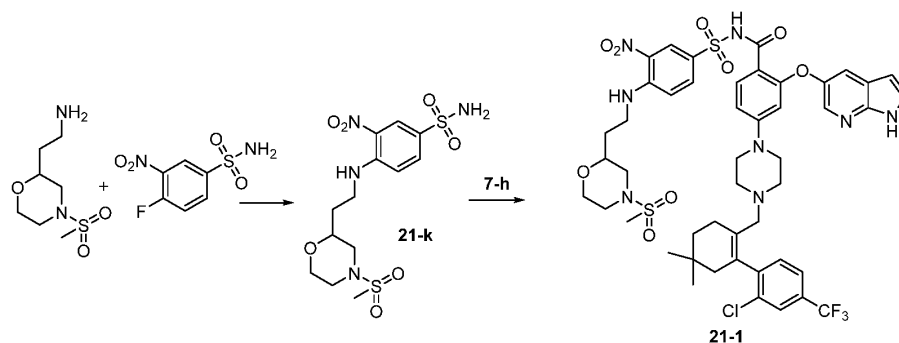
2) 化合物 20-1 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **20-k**, 得到化合物 **20-1**。

化合物 **20-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.62 (s, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.43 (t, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.12 (d, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.98 (s, 1H), 2.92 (s, 1H), 2.64 (d, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.42 (t, 2H), 2.15 (m, 6H), 1.89 (d, 2H), 1.78 (d, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.43 (m, 3H), 1.29 (m, 3H), 0.96 (d, 6H).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆), δ: 163.6, 157.7, 154.4, 148.0, 147.0, 146.2, 145.6, 135.6, 134.8, 133.2, 132.5, 132.0, 131.4, 129.9, 129.5, 129.3, 128.2, 127.9, 127.3, 126.5, 124.9, 124.4, 122.8, 120.2, 117.6, 116.7, 114.7, 109.4, 104.1, 100.3, 81.6, 80.2, 60.5, 57.4, 57.3, 53.3, 52.7, 47.3, 44.7, 35.3, 34.7, 32.2, 30.7, 29.4, 25.4. ESI-MS: m/z = 995.4 [M+H]⁺.

实施例 21 4-(4-[{2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基}甲基]-哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-[(2-(4-(甲基磺酰基)吗啉-2-基)乙基)氨基]苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 21-k 的制备

将 3-硝基-4-氟苯磺酰胺 (2.2g)、2-氨基-4-甲基磺酰基吗啉 (2.52g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (3.26g) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加热至 85℃, 反应 6 h, 室温冷却, 静置过夜, 浓缩干燥, 得化合物 **21-k** (3.52g)。ESI-MS: $m/z = 409.1$ $[M+H]^+$.

2) 化合物 21-1 的制备

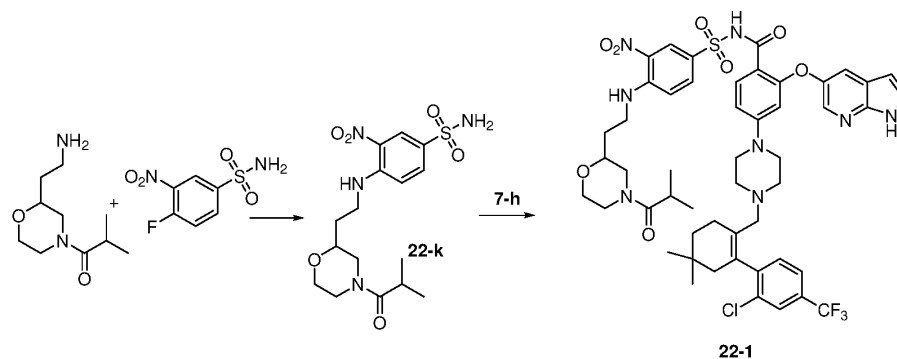
参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **21-k**, 得到化合物 **21-1**。

化合物 **21-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.72(s, 2H), 8.59(d, 1H), 8.18(d, 1H), 8.04(d, 1H), 7.89(m, 2H), 7.69(dd, 1H), 7.56(d, 1H), 7.52(m, 2H), 7.40(m, 1H), 7.27(m, 1H), 6.75(d, 1H), 6.40(m, 1H), 6.30(m, 1H), 4.00(m, 3H), 3.67(m, 1H), 3.59(m, 3H), 3.46(m, 1H), 3.35(m, 5H), 3.15(m, 3H), 2.28(m, 3H), 2.05(m, 5H), 1.84(m, 1H), 1.71(m, 1H), 1.60(m, 1H), 1.49(m, 2H), 1.24(m, 1H), 0.96(s, 6H).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆), δ: 164.0, 158.2, 154.0, 146.9, 146.6, 145.9, 144.2, 139.0, 135.6, 134.5, 132.9, 132.5, 131.8, 130.6, 130.0, 128.3, 128.2, 127.0, 125.7, 124.9, 124.5, 122.8, 120.3, 118.3, 115.6, 114.2, 109.7, 103.6, 100.5, 66.0, 62.1, 58.5, 58.5, 48.0, 47.9, 45.2, 44.3, 34.6, 29.3, 29.2, 29.1, 27.9, 27.5, 27.1, 24.8. ESI-MS: m/z = 1029.4 [M+H]⁺.

实施例 22 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基

-4-[(2-(4-异丁酰基吗啉-2-基)乙基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 22-k 的制备

将 3-硝基-4-氟苯磺酰胺 (2.2g)、2-氨基乙基-4-异丁酰基吗啉 (2.42g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (3.26g) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加热至 85°C, 反应 6 h, 室温冷却, 静置过夜, 浓缩干燥, 得化合物 22-k (3.42g)。ESI-MS: $m/z = 401.1 [M+H]^+$ 。

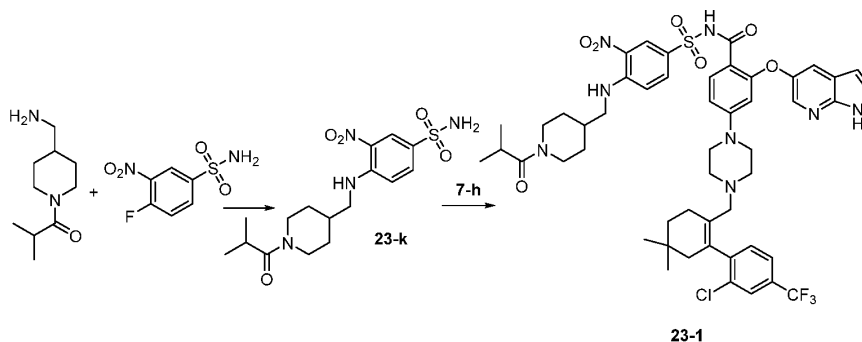
2) 化合物 22-1 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 7-1 的制备方法, 将其中的化合物 7-k 换成化合物 22-k, 得到化合物 22-1。

化合物 22-1: 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.69(s, 2H), 8.79(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.82(m, 2H), 7.65(d, 1H), 7.55(s, 1H), 7.50(m, 2H), 7.33(d, 1H), 7.06(m, 1H), 6.69(d, 1H), 6.39(s, 1H), 6.20(s, 1H), 3.89(d, 2H), 3.42(m, 8H), 3.17(m, 4H), 2.88(m, 2H), 2.66(m, 2H), 2.22(m, 4H), 1.92(m, 3H), 1.42(m, 2H), 1.23(m, 1H), 0.96(s, 12H)。

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 174.9, 163.9, 163.5, 158.3, 155.0, 147.6, 146.9, 145.9, 135.7, 134.4, 133.2, 132.6, 131.9, 130.1, 129.6, 129.3, 128.2, 126.5, 124.9, 124.5, 122.8, 120.2, 118.3, 115.2, 112.8, 109.3, 102.8, 100.4, 74.5, 74.4, 66.6, 66.4, 60.3, 52.4, 49.8, 46.7, 46.0, 45.3, 44.8, 41.5, 35.2, 31.6, 31.4, 29.4, 29.2, 27.3, 25.3, 20.1, 19.5. ESI-MS: $m/z = 1021.4 [M+H]^+$ 。

实施例 23 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-异丁酰基哌啶-4-基)甲基]氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 23-k 的制备

将 3-硝基-4-氟苯磺酰胺 (1.99g)、4-氨基-1-异丁酰基哌啶 (2.0g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (2.91g) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加热至 85°C, 反应 6 h, 室温冷却, 静置过夜, 浓缩干燥, 得化合物 23-k (3.24g)。ESI-MS: $m/z = 385.2 [M+H]^+$ 。

2) 化合物 23-1 的制备

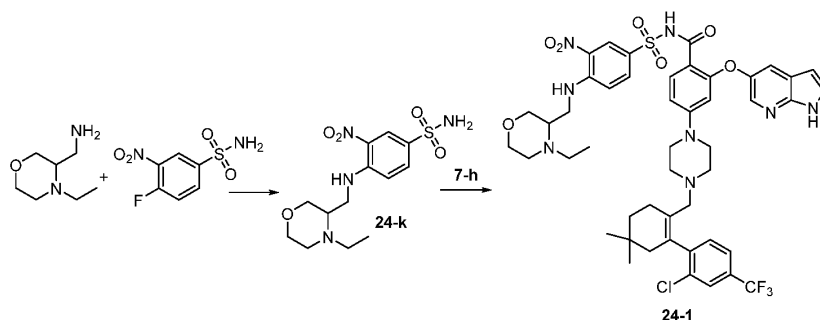
参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 7-1 的制备方法, 将其中的化合物 7-k 换成化合物 23-k, 得到化合物

23-1。

化合物 **23-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.73(s, 1H), 11.68(s, 1H), 8.64(t, 1H), 8.58(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.82(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.54(m, 3H), 7.39(d, 1H), 7.14(d, 1H), 6.75(d, 1H), 6.40(s, 1H), 6.29(s, 1H), 4.42(d, 1H), 3.96(d, 2H), 3.74(m, 1H), 3.58(d, 1H), 3.40(d, 1H), 3.32(t, 4H), 2.98(t, 3H), 2.86(m, 2H), 2.47(s, 1H), 2.29(m, 1H), 2.20(m, 1H), 1.93(m, 4H), 1.74(m, 2H), 1.49(m, 2H), 1.24(m, 1H), 1.14(m, 1H), 0.97(s, 12H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 174.5, 164.0, 159.2, 158.9, 158.6, 154.0, 147.9, 146.9, 145.9, 144.2, 139.0, 135.6, 134.3, 132.8, 132.6, 131.7, 130.2, 130.1, 130.0, 128.3, 127.0, 124.8, 124.4, 122.8, 120.3, 118.4, 117.5, 115.6, 115.2, 114.2, 109.7, 103.5, 100.4, 58.5, 48.0, 45.2, 45.0, 44.3, 41.4, 35.5, 34.6, 30.7, 29.7, 29.5, 29.3, 29.1, 27.2, 24.8, 20.0, 19.9. ESI-MS: $m/z = 1005.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 24 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-乙基吗啉-3-基)甲基]氨基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺

**1) 化合物 24-k 的制备**

将 3-硝基-4-氟苯磺酰胺 (2.54g)、3-氨基-4-乙基吗啉 (2.0g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (3.72g) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加热至 85°C , 反应 6 h, 室温冷却, 静置过夜, 浓缩干燥, 得化合物 **24-k** (3.51g)。ESI-MS: $m/z = 345.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2) 化合物 24-1 的制备

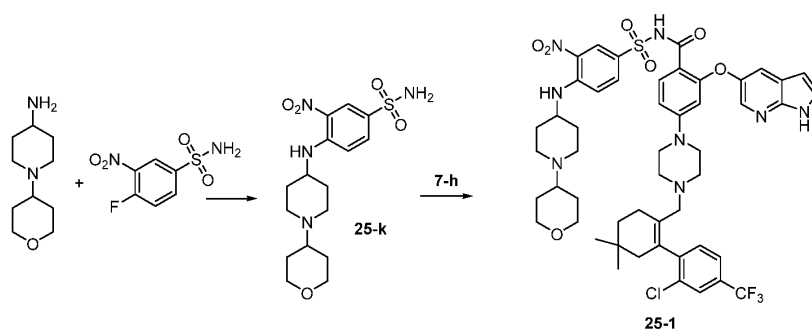
参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **24-k**, 得到化合物 **24-1**。

化合物 **24-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.73(s, 2H), 8.68(t, 1H), 8.61(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.92(d, 1H), 7.88(s, 1H), 7.70(d, 1H), 7.58(s, 1H), 7.53(m, 2H), 7.40(d, 1H), 6.75(d, 2H), 6.41(s, 1H), 6.29(s, 1H), 4.05(d, 3H), 3.61(m, 8H), 3.35(m, 6H), 3.12(m, 3H), 2.25(m, 2H), 2.00(s, 2H), 1.49(m, 2H), 1.23(m, 4H), 0.97(s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 159.0, 158.7, 158.4, 158.3, 154.0, 146.8, 145.9, 144.2, 139.0, 135.6, 134.6, 132.8, 132.6, 131.8, 131.3, 130.2, 128.4, 128.1, 127.0, 125.9, 125.0, 124.4, 122.8, 120.3, 118.5, 117.5, 115.4, 115.2, 114.0, 109.6, 103.5, 100.5, 58.5, 47.9, 45.2, 44.3, 34.6, 29.5, 29.3, 29.1, 27.1, 24.8.

ESI-MS: $m/z = 965.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 25 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 25-k 的制备

将 3-硝基-4-氟苯磺酰胺 (1.67g)、4-氨基-1-(四氢-2H-吡喃)哌啶 (2.0g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (2.91g) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加热至 85℃, 反应 6 h, 室温冷却, 静置过夜, 浓缩干燥, 得化合物 **25-k** (2.91g)。ESI-MS: $m/z = 385.2$ $[M+H]^+$ 。

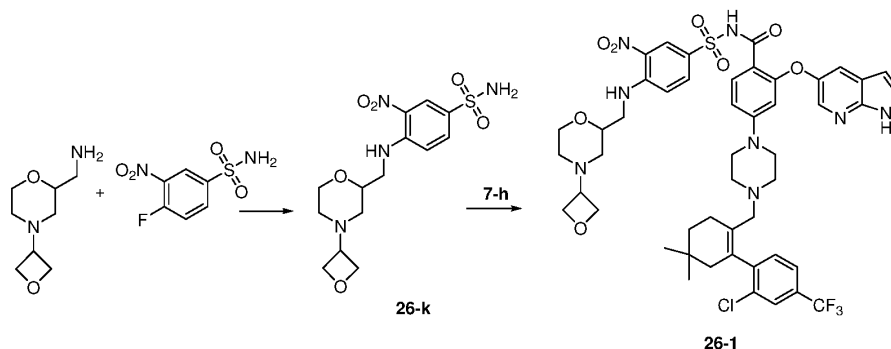
2) 化合物 25-1 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **25-k**, 得到化合物 **25-1**。

化合物 **25-1**: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.62(s, 1H), 11.58(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.50(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.75(d, 1H), 7.66(d, 1H), 7.52(d, 1H), 7.47(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.34(d, 1H), 6.95(d, 1H), 6.66(d, 1H), 6.35(s, 1H), 6.22(s, 1H), 3.97(d, 1H), 3.61(t, 1H), 3.50(m, 4H), 3.36(d, 1H), 3.03(s, 4H), 3.90(s, 2H), 2.83(t, 1H), 2.61(m, 2H), 2.54(s, 1H), 2.16(m, 6H), 1.90(m, 4H), 1.74(m, 1H), 1.42(t, 2H), 1.24(m, 4H), 0.96(s, 6H)。

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 146.2, 145.6, 135.5, 134.7, 133.2, 132.5, 132.1, 132.0, 131.4, 130.1, 130.0, 127.9, 126.5, 125.0, 124.5, 122.8, 120.2, 109.4, 100.3, 74.0, 65.9, 60.5, 52.7, 49.8, 47.3, 45.4, 44.7, 35.6, 35.3, 34.2, 31.5, 29.5, 29.4, 29.2, 29.0, 27.3, 25.4, 22.6, 14.4。ESI-MS: $m/z = 1005.4$ $[M+H]^+$ 。

实施例 26 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-(3-氧杂环丁烷)吗啉-2-基)甲基]氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



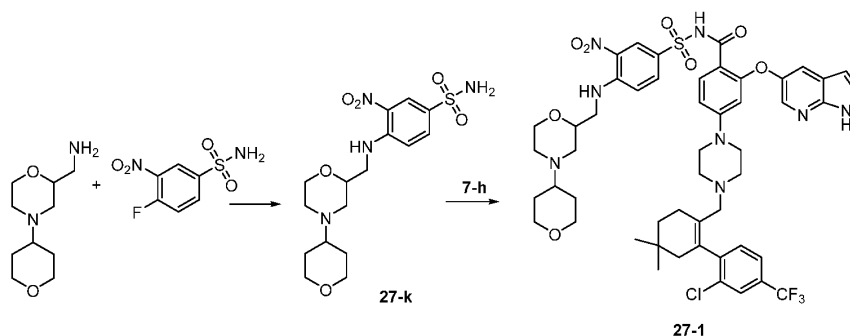
1) 化合物 26-k 的制备

参照实施例 25 步骤 1) 化合物 **25-k** 的制备方法, 以 4-(3-氧杂环丁烷)-2-氨基吗啉替换 4-氨基-1-(四氢-2H-吡喃)哌啶, 制备得化合物 **26-k**。

2) 化合物 26-1 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **26-k**, 得到化合物 **26-1**。

实施例 27 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-(四氢吡喃-4-基)吗啉-2-基)甲基]氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



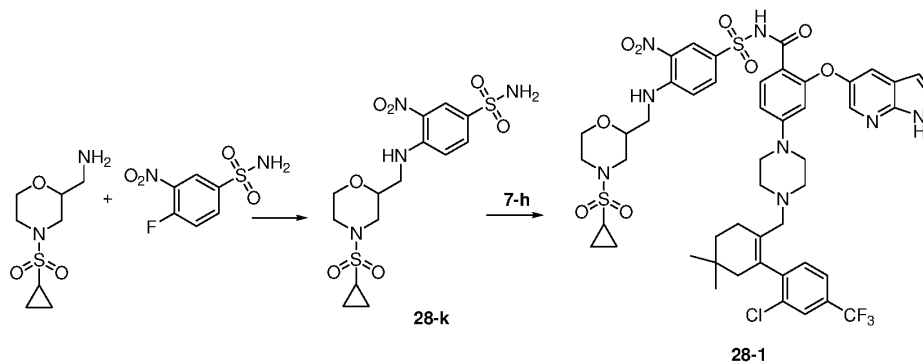
1) 化合物 27-k 的制备

参照实施例 25 步骤 1) 化合物 25-k 的制备方法, 以 4-(四氢吡喃-4-基)-2-氨基吗啉替换 4-氨基-1-(四氢-2H-吡喃)哌啶, 制备得化合物 27-k。

2) 化合物 27-1 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 7-1 的制备方法, 将其中的化合物 7-k 换成化合物 27-k, 得到化合物 27-1。

实施例 28 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-环丙磺酰基吗啉-2-基)甲基]氨基}苯基)磺酰胺



1) 化合物 28-k 的制备

参照实施例 25 步骤 1) 化合物 25-k 的制备方法, 以 4-环丙磺酰基-2-氨基吗啉替换 4-氨基-1-(四氢-2H-吡喃)哌啶, 制备得化合物 28-k (1.01 g)。

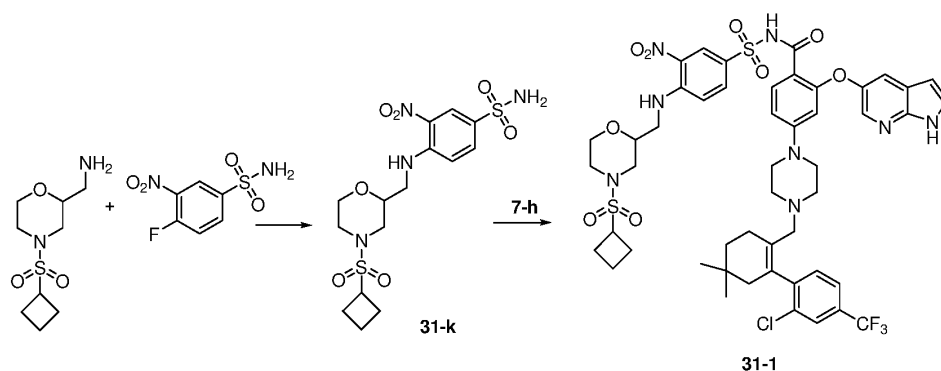
2) 化合物 28-1 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 7-1 的制备方法, 将其中的化合物 7-k 换成化合物 28-k, 得到化合物 28-1。

化合物 28-1: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6), δ : 11.71(s, 1H), 11.67(s, 1H), 8.64(m, 1H), 8.58(s, 1H), 8.05(d, 1H), 7.89(s, 1H), 7.84(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.55(m, 3H), 7.38(d, 1H), 7.17(d, 1H), 6.76(d, 1H), 6.40(s, 1H), 6.29(s, 1H), 3.55(m, 7H), 3.42(m, 4H), 2.99(m, 4H), 2.83(m, 2H), 2.65(m, 1H), 2.27(m, 2H), 1.96(m, 2H), 1.50(s, 2H), 1.24(s, 1H), 0.98(m, 10H).

^{13}C NMR (125MHz, DMSO- d_6), δ : 164.0, 158.9, 158.6, 158.2, 154.0, 147.9, 146.9, 145.9, 144.2, 139.0, 135.6, 134.3, 132.8, 132.6, 131.7, 130.3, 128.3, 128.2, 125.2, 124.9, 124.4, 120.3, 118.4, 117.4, 115.8, 115.1, 114.1, 109.7, 103.5, 100.4, 73.8, 66.1, 58.5, 48.3, 45.8, 45.1, 44.9, 44.3, 34.6, 29.3, 29.1, 27.2, 25.1, 24.8, 4.4, 4.3.

实施例 29 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-环丙磺酰基吗啉-2-基)甲基]氨基}苯基)磺酰胺



1) 化合物 31-k 的制备

参照实施例 25 步骤 1) 化合物 25-k 的制备方法, 以 4-环丁磺酰基-2-氨基吗啉替换 4-氨基-1-(四氢-2H-吡喃)哌啶, 得化合物 31-k (0.98 g)。

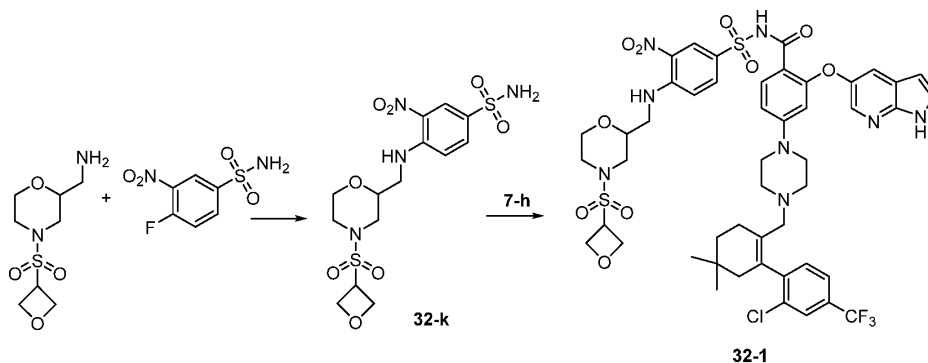
2) 化合物 31-1 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 7-1 的制备方法, 将其中的化合物 7-k 换成化合物 31-k, 得到化合物 31-1。

化合物 31-1: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6), δ : 11.71(s, 1H), 11.69(s, 1H), 8.61(m, 2H), 8.05(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.83(d, 1H), 7.71(d, 1H), 7.54(m, 3H), 7.39(d, 1H), 7.17(d, 1H), 6.76(d, 1H), 6.40(s, 1H), 6.29(s, 1H), 3.95(d, 2H), 3.62(m, 6H), 3.49(m, 3H), 3.39(m, 3H), 2.91(m, 2H), 2.75(m, 2H), 2.33(m, 6H), 2.02(m, 4H), 1.50(s, 2H), 1.24(s, 1H), 0.97(s, 6H)。

^{13}C NMR (125MHz, DMSO- d_6), δ : 163.9, 158.2, 154.0, 147.8, 146.9, 145.9, 144.2, 135.6, 134.3, 132.8, 132.6, 131.8, 130.3, 128.3, 128.2, 127.0, 125.2, 124.9, 122.8, 120.3, 118.3, 115.8, 114.1, 109.7, 103.5, 100.4, 74.0, 66.3, 58.5, 50.9, 48.0, 45.6, 45.1, 44.9, 44.3, 34.6, 29.3, 29.1, 27.2, 24.8。

实施例 32 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-(氧杂环丁烷-3-基)磺酰基吗啉-2-基)甲基]氨基}苯基)磺酰胺



1) 化合物 32-k 的制备

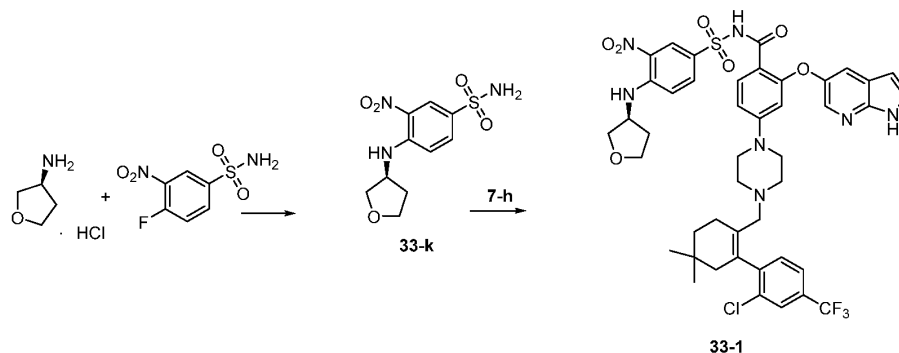
参照实施例 25 步骤 1) 化合物 25-k 的制备方法, 以 4-(氧杂环丁烷-3-基)磺酰基-2-氨基吗啉替换 4-氨基-1-(四氢-2H-吡喃)哌啶, 得化合物 32-k (1.01 g)。

2) 化合物 32-1 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 7-1 的制备方法, 将其中的化合物 7-k 换成化合物 32-k, 得到化合物 32-1。

实施例 33 (S)-4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基

-4-[(四氢呋喃-3-基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 33-k 的制备

参照实施例 25 步骤 1) 化合物 25-k 的制备方法, 以(S)-4-氨基四氢呋喃盐酸盐替换 4-氨基-1-(4-氢-2H-吡喃)哌啶, 得化合物 33-k (1.72 g)。

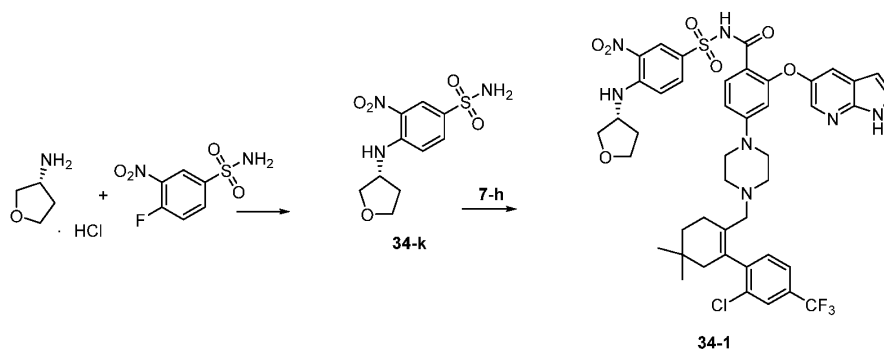
2) 化合物 33-1 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 7-1 的制备方法, 将其中的化合物 7-k 换成化合物 33-k, 得到化合物 33-1。

化合物 33-1: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6), δ : 11.70(s, 1H), 11.68(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.32(d, 1H), 8.03(s, 1H), 7.87(t, 2H), 7.70(d, 1H), 7.54(d, 3H), 7.40(d, 1H), 7.13(d, 1H), 6.76(d, 1H), 6.39(s, 1H), 6.31(s, 1H), 3.93(m, 3H), 3.78(m, 2H), 3.73(d, 2H), 3.58(d, 1H), 3.41(d, 1H), 3.04(m, 3H), 2.78(s, 1H), 2.34(m, 2H), 2.28(m, 1H), 2.08(s, 1H), 1.96(s, 2H), 1.90(m, 1H), 1.49(m, 2H), 1.24(s, 1H), 0.97(s, 6H).

^{13}C NMR (125MHz, DMSO- d_6), δ : 164.0, 159.1, 158.9, 158.6, 158.3, 158.1, 154.0, 147.0, 146.9, 145.9, 144.2, 135.5, 134.5, 132.8, 132.5, 131.8, 130.5, 128.3, 128.1, 127.0, 125.6, 125.0, 122.8, 120.2, 118.1, 115.8, 114.3, 109.7, 103.7, 100.4, 72.7, 66.9, 58.5, 53.7, 45.2, 44.3, 34.6, 33.0, 29.3, 29.1, 27.1, 24.8.

实施例 34 (R)-4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢呋喃-3-基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 34-k 的制备

参照实施例 25 步骤 1) 化合物 25-k 的制备方法, 以(R)-4-氨基四氢呋喃盐酸盐替换 4-氨基-1-(4-氢-2H-吡喃)哌啶, 得化合物 34-k (1.65 g)。

2) 化合物 34-1 的制备

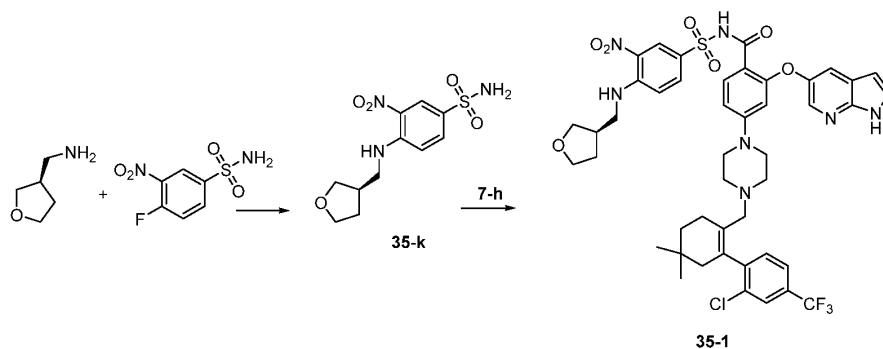
参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 7-1 的制备方法, 将其中的化合物 7-k 换成化合物 34-k, 得到化合物 34-1。

化合物 34-1: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6), δ : 11.71(s, 1H), 11.68(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.32(d, 1H), 8.03(s, 1H), 7.87(t, 2H), 7.71(d, 1H), 7.54(d, 3H), 7.40(d, 1H), 7.13(s, 1H), 6.76(d, 1H), 6.39(s, 1H), 6.31(s, 1H), 3.95(m,

1H), 3.89(m, 1H), 3.79(m, 2H), 3.73(d, 2H), 3.60(d, 1H), 3.42(d, 1H), 3.29(m, 2H), 3.05(m, 3H), 2.78(m, 1H), 2.33(m, 2H), 2.21(m, 1H), 1.96(s, 2H), 1.91(m, 1H), 1.49(m, 2H), 1.23(s, 1H), 0.97(s, 6H).

¹³C NMR (125MHz, DMSO-*d*₆), δ: 159.2, 158.9, 158.7, 158.4, 158.1, 154.0, 147.0, 146.9, 145.8, 144.2, 139.0, 135.4, 134.5, 132.8, 132.5, 131.7, 130.5, 128.3, 128.1, 127.1, 125.6, 124.9, 124.4, 120.3, 118.1, 117.3, 115.8, 114.9, 114.4, 109.8, 103.7, 100.4, 72.7, 66.9, 58.5, 53.7, 45.1, 44.3, 34.6, 33.0, 29.2, 29.1, 27.1, 24.8.

实施例 35 (R)-4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢呋喃-3-基)甲基]氨基}苯基)磺酰胺-2-(1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 35-k 的制备

参照实施例 25 步骤 1) 化合物 25-k 的制备方法, 以(3R)-四氢呋喃-3-甲胺替换 4-氨基-1-(四氢-2H-吡喃)哌啶, 得化合物 35-k (1.10 g)。

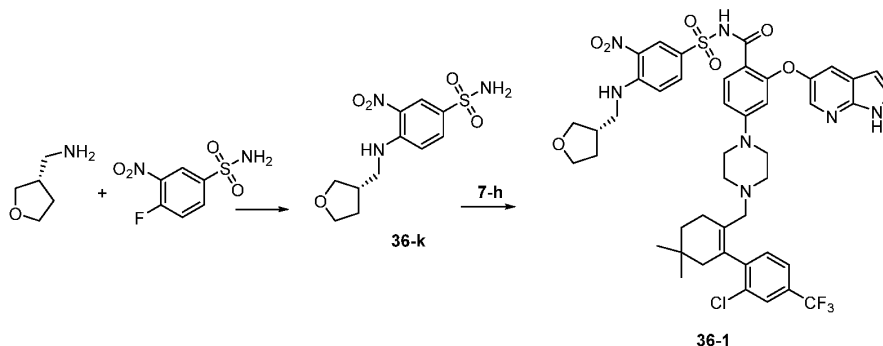
2) 化合物 35-1 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 7-1 的制备方法, 将其中的化合物 7-k 换成化合物 35-k, 得到化合物 35-1。

化合物 35-1: ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆), δ: 11.72(s, 1H), 11.69(s, 1H), 8.64(m, 1H), 8.58(d, 1H), 8.05(d, 1H), 7.88(s, 1H), 7.82(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.54(d, 3H), 7.39(d, 1H), 7.12(d, 1H), 6.75(d, 1H), 6.40(s, 1H), 6.30(s, 1H), 3.80(m, 2H), 3.71(m, 2H), 3.63(m, 2H), 3.52(m, 2H), 3.40(m, 4H), 2.58(m, 1H), 2.28(m, 2H), 2.08(s, 2H), 1.98(m, 4H), 1.67(m, 1H), 1.50(m, 2H), 1.24(m, 1H), 0.97(s, 6H).

¹³C NMR (125MHz, DMSO-*d*₆), δ: 163.9, 158.9, 158.6, 158.2, 154.0, 147.8, 146.9, 145.9, 144.2, 138.9, 135.6, 134.3, 132.9, 132.5, 131.8, 130.2, 130.1, 128.3, 127.0, 124.9, 124.5, 122.8, 120.3, 118.5, 118.3, 117.8, 115.5, 114.2, 109.7, 103.6, 100.4, 70.8, 67.3, 58.5, 45.8, 45.2, 44.3, 38.1, 34.6, 29.8, 29.3, 29.1, 27.2, 24.8, 1.6.

实施例 36 (S)-4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢呋喃-3-基)甲基]氨基}苯基)磺酰胺-2-(1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 36-k 的制备

参照实施例 25 步骤 1) 化合物 25-k 的制备方法, 以(3S)-四氢呋喃-3-甲胺 (0.64 g) 替换 4-氨基-1-(四

氢-2H-吡喃)哌啶, 得化合物 **36-k** (1.39 g)。

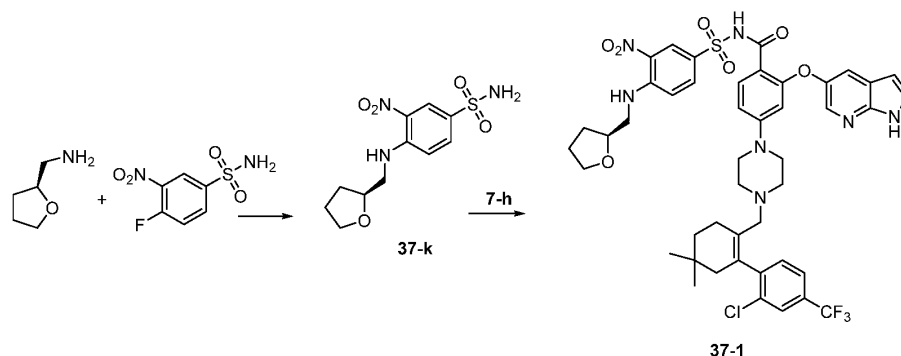
2) 化合物 **36-1** 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **36-k**, 得到化合物 **36-1**。

化合物 **36-1**: ^1H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆), δ : 11.72(s, 1H), 11.69(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.83(d, 1H), 7.71(d, 1H), 7.54(d, 3H), 7.40(d, 1H), 7.12(d, 1H), 6.76(d, 1H), 6.40(s, 1H), 6.30(s, 1H), 3.81(m, 1H), 3.73(m, 2H), 3.61(m, 3H), 3.53(m, 1H), 3.41(m, 4H), 3.05(m, 3H), 2.58(m, 1H), 2.31(m, 1H), 2.27(m, 1H), 2.08(s, 1H), 1.96(m, 3H), 1.65(m, 1H), 1.49(s, 2H), 1.24(s, 1H), 0.97(s, 6H).

^{13}C NMR (125MHz, DMSO-*d*₆), δ : 159.2, 158.9, 158.6, 158.4, 158.1, 154.0, 147.7, 146.9, 145.9, 144.2, 139.0, 135.5, 134.3, 132.8, 132.5, 131.7, 130.1, 128.3, 128.2, 127.0, 124.9, 124.4, 122.7, 120.3, 118.3, 117.5, 115.4, 115.1, 114.2, 109.7, 103.6, 100.4, 70.8, 67.3, 58.5, 45.8, 45.1, 44.3, 38.1, 34.6, 29.8, 29.3, 29.1, 27.1, 24.8.

实施例 37 (S)-4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢呋喃-2-基)甲基]氨基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 **37-k** 的制备

参照实施例 25 步骤 1) 化合物 **25-k** 的制备方法, 以(S)-2-四氢糠胺替换 4-氨基-1-(四氢-2H-吡喃)哌啶, 得化合物 **37-k** (1.35 g)。

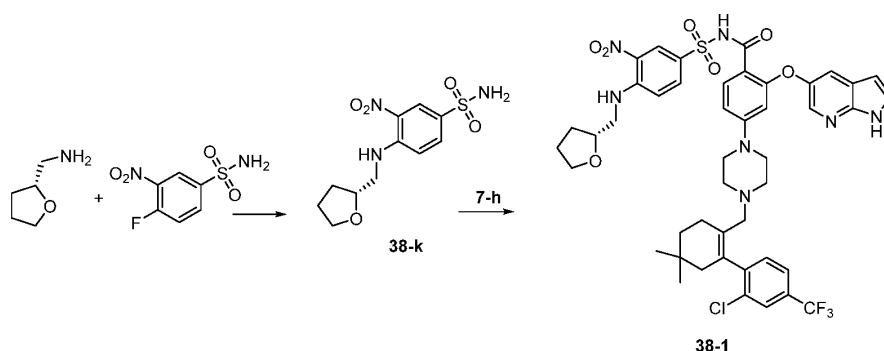
2) 化合物 **37-1** 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **37-k**, 得到化合物 **37-1**。

化合物 **37-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 11.71(s, 2H), 8.62(s, 1H), 8.58(m, 1H), 8.04(s, 1H), 7.89(d, 1H), 7.81(m, 1H), 7.70(d, 1H), 7.52(m, 3H), 7.40(m, 1H), 7.13(d, 1H), 6.75(d, 1H), 6.40(s, 1H), 6.30(s, 1H), 3.83(m, 2H), 3.69(m, 2H), 3.55(m, 2H), 3.40(m, 2H), 3.29(m, 2H), 3.04(m, 3H), 2.77(m, 1H), 2.27(m, 1H), 2.21(m, 1H), 2.00(m, 1H), 1.96(m, 2H), 1.87(m, 2H), 1.66(m, 2H), 1.50(m, 2H), 0.97(s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 164.0, 159.2, 158.9, 158.1, 154.0, 148.0, 146.2, 145.9, 144.2, 139.0, 135.5, 134.3, 132.8, 130.2, 130.0, 128.3, 127.0, 125.0, 122.8, 118.3, 117.5, 115.8, 115.2, 114.2, 109.7, 100.4, 76.9, 67.9, 58.5, 46.9, 45.2, 44.3, 34.6, 29.3, 27.1, 24.8.

实施例 38 (R)-4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢呋喃-2-基)甲基]氨基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 38-k 的制备

参照实施例 25 步骤 1) 化合物 25-k 的制备方法, 以(R)-2-四氢糠胺替换 4-氨基-1-(四氢-2H-吡喃)哌啶, 得化合物 38-k (1.38 g)。

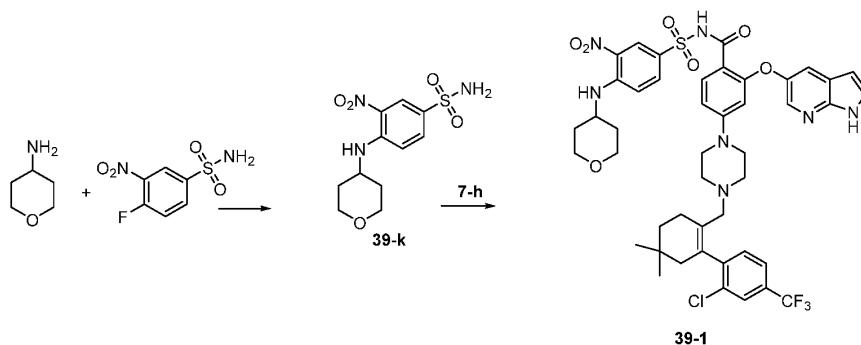
2) 化合物 38-1 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 7-1 的制备方法, 将其中的化合物 7-k 换成化合物 38-k, 得到化合物 38-1。

化合物 38-1: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6), δ : 11.72(s, 1H), 11.69(s, 1H), 8.61(m, 2H), 8.04(d, 1H), 7.88(s, 1H), 7.82(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.54(m, 3H), 7.39(d, 1H), 7.13(d, 1H), 6.76(d, 1H), 6.39(s, 1H), 6.29(s, 1H), 3.82(m, 2H), 3.70(m, 2H), 3.56(m, 2H), 3.41(m, 2H), 3.38(m, 1H), 3.04(m, 3H), 2.79(m, 1H), 2.31(m, 2H), 2.18(s, 1H), 1.98(m, 3H), 1.89(m, 2H), 1.65(m, 1H), 1.49(m, 2H), 1.24(s, 1H), 0.97(s, 6H)。

^{13}C NMR (125MHz, DMSO- d_6), δ : 164.0, 158.9, 158.7, 158.1, 154.0, 147.9, 146.9, 145.9, 144.2, 139.0, 135.5, 134.3, 132.6, 131.7, 130.0, 128.3, 127.0, 125.0, 124.9, 124.4, 122.7, 120.3, 118.3, 117.5, 115.8, 114.2, 109.7, 103.6, 100.4, 76.9, 67.9, 58.5, 46.9, 45.1, 44.3, 34.6, 29.2, 27.1, 25.7, 24.8。

实施例 39 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢吡喃-4-基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 39-k 的制备

参照实施例 25 步骤 1) 化合物 25-k 的制备方法, 以 4-氨基四氢吡喃替换 4-氨基-1-(四氢-2H-吡喃)哌啶, 得化合物 39-k (1.70 g)。

2) 化合物 39-1 的制备

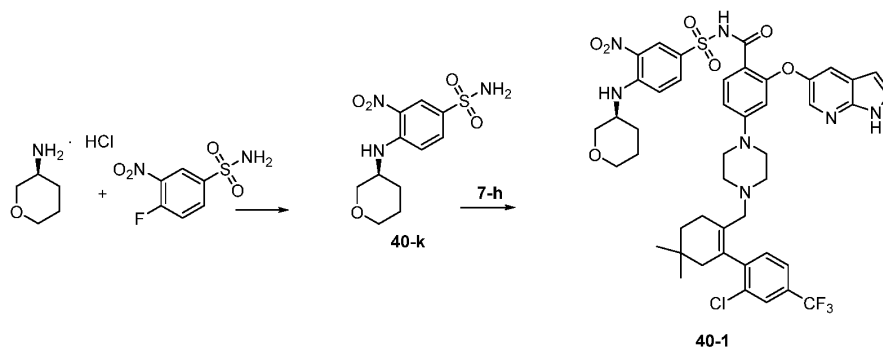
参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 7-1 的制备方法, 将其中的化合物 7-k 换成化合物 39-k, 得到化合物 39-1。

化合物 39-1: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.72(s, 2H), 8.58(m, 1H), 8.26(m, 1H), 8.04(s, 1H), 7.88(d, 1H), 7.82(m, 1H), 7.70(d, 1H), 7.52(m, 3H), 7.40(m, 1H), 7.20(d, 1H), 6.75(d, 1H), 6.40(s, 1H), 6.30(s, 1H), 3.88(m, 3H), 3.58(m, 2H), 3.47(m, 2H), 3.39(m, 2H), 3.30(m, 2H), 3.04(m, 3H), 2.77(m, 1H), 2.27(m, 1H),

2.21(m, 1H), 1.96(m, 2H), 1.90(m, 2H), 1.65(m, 2H), 1.50(m, 2H), 0.97(s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 164.0, 159.2, 158.9, 158.1, 154.0, 146.9, 146.7, 145.8, 144.2, 139.0, 135.5, 134.4, 132.8, 131.7, 130.1, 128.4, 127.1, 125.1, 122.8, 118.3, 117.3, 115.7, 115.0, 114.3, 109.7, 103.6, 100.4, 66.0, 58.5, 49.0, 45.1, 44.3, 34.6, 29.3, 27.1, 24.8.

实施例 40 (S)-4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢吡喃-3-基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 40-k 的制备

参照实施例 25 步骤 1) 化合物 25-k 的制备方法, 以(S)-3-氨基四氢吡喃盐酸盐替换 4-氨基-1-(4-(-2H-吡喃)哌啶), 得化合物 40-k (1.08 g)。

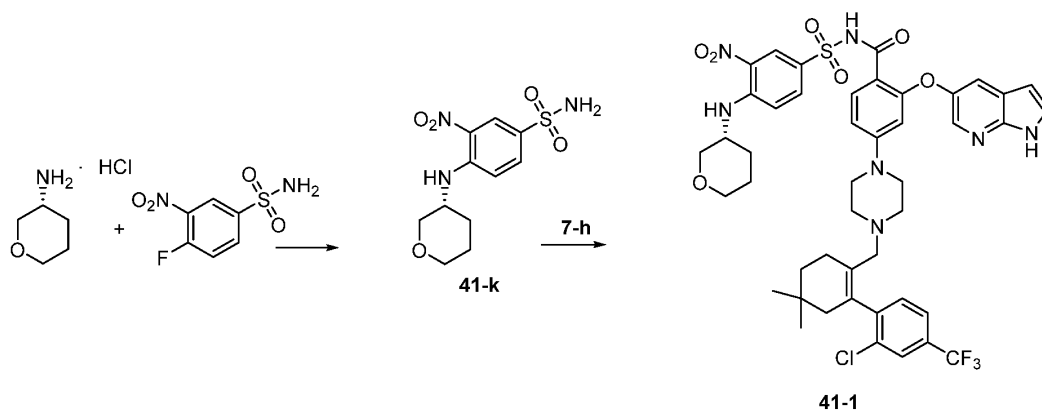
2) 化合物 40-1 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 7-1 的制备方法, 将其中的化合物 7-k 换成化合物 40-k, 得到化合物 40-1。

化合物 40-1: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6), δ : 11.72(s, 1H), 11.69(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.52(d, 1H), 8.05(s, 1H), 7.85(m, 2H), 7.70(s, 1H), 7.53(m, 3H), 7.40(d, 1H), 7.16(d, 1H), 6.74(d, 1H), 6.40(s, 1H), 6.29(s, 1H), 3.85(m, 3H), 3.59(m, 4H), 3.41(d, 1H), 3.05(m, 5H), 2.28(m, 2H), 2.08(s, 1H), 1.96(s, 3H), 1.74(m, 2H), 1.52(m, 3H), 1.24(s, 1H), 0.97(s, 6H).

^{13}C NMR (125MHz, DMSO- d_6), δ : 164.0, 158.9, 158.6, 158.2, 154.0, 146.9, 145.9, 144.2, 135.6, 134.6, 132.8, 131.8, 130.2, 130.0, 128.4, 127.0, 125.3, 124.9, 124.4, 120.3, 118.3, 117.6, 115.7, 115.3, 114.2, 109.7, 103.5, 100.4, 70.1, 67.8, 58.5, 48.1, 45.2, 44.3, 34.6, 29.3, 29.1, 27.7, 27.1, 24.8, 23.0, 1.6.

实施例 41 (R)-4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢吡喃-3-基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 41-k 的制备

参照实施例 25 步骤 1) 化合物 **25-k** 的制备方法, 以(R)-3-氨基四氢吡喃盐酸盐替换 4-氨基-1-(四氢-2H-吡喃)哌啶, 得化合物 **41-k** (0.95 g)。

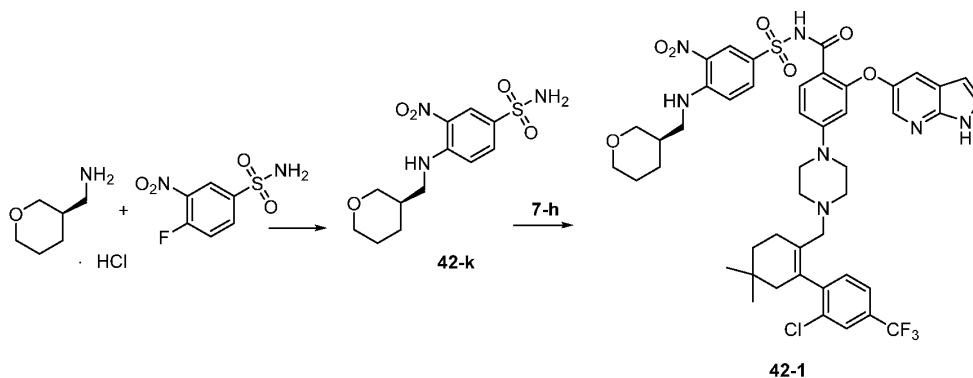
2) 化合物 **41-1** 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **41-k**, 得到化合物 **41-1**。

化合物 **41-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.72(s, 2H), 8.59(m, 1H), 8.53(m, 1H), 8.05(s, 1H), 7.88(d, 1H), 7.83(m, 1H), 7.70(d, 1H), 7.53(m, 3H), 7.40(m, 1H), 7.17(d, 1H), 6.75(d, 1H), 6.40(s, 1H), 6.30(s, 1H), 3.85(m, 3H), 3.59(m, 2H), 3.47(m, 2H), 3.39(m, 2H), 3.30(m, 2H), 3.04(m, 2H), 2.27(m, 1H), 2.21(m, 1H), 2.08(m, 2H), 1.96(m, 2H), 1.90(m, 2H), 1.69(m, 2H), 1.50(m, 2H), 0.97(s, 6H)。

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 164.0, 158.9, 158.6, 158.2, 154.0, 146.9, 145.9, 144.2, 135.6, 134.6, 132.8, 131.8, 130.2, 128.4, 127.0, 125.3, 125.0, 120.3, 118.5, 118.3, 115.7, 114.2, 109.7, 103.5, 100.4, 70.1, 67.8, 58.5, 48.2, 45.2, 44.3, 34.6, 29.3, 27.7, 24.8, 23.0。

实施例 42 (R)-4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢吡喃-3-基)甲基]氨基}苯基)磺酰胺-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 **42-k** 的制备

参照实施例 25 步骤 1) 化合物 **25-k** 的制备方法, 以(R)-3-氨基四氢吡喃盐酸盐替换 4-氨基-1-(四氢-2H-吡喃)哌啶, 得化合物 **42-k** (0.36 g)。

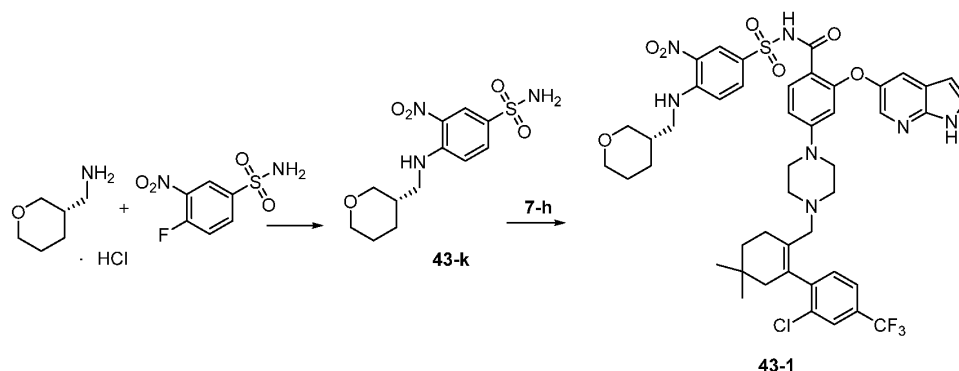
2) 化合物 **42-1** 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **42-k**, 得到化合物 **42-1**。

化合物 **42-1**: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6), δ : 11.72(s, 1H), 11.68(s, 1H), 8.57(m, 2H), 8.05(d, 1H), 7.88(s, 1H), 7.81(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.53(d, 3H), 7.40(d, 1H), 7.10(d, 1H), 6.75(d, 1H), 6.40(s, 1H), 6.29(s, 1H), 3.78(m, 3H), 3.59(m, 1H), 3.32(m, 7H), 2.92(m, 3H), 2.28(m, 2H), 2.08(s, 1H), 1.95(m, 4H), 1.63(m, 1H), 1.49(m, 3H), 1.31(m, 2H), 0.98(s, 6H)。

^{13}C NMR (125MHz, DMSO- d_6), δ : 163.9, 158.9, 158.6, 158.2, 154.0, 147.8, 146.9, 145.9, 144.2, 139.0, 135.6, 134.3, 132.9, 132.6, 131.8, 130.2, 130.0, 128.3, 127.0, 124.9, 124.8, 122.8, 120.3, 118.3, 117.7, 115.5, 115.4, 114.2, 109.7, 103.6, 100.4, 70.6, 68.0, 58.5, 45.2, 44.9, 44.3, 35.3, 34.6, 29.3, 29.1, 27.2, 27.1, 25.0, 24.8, 1.6。

实施例 43 (S)-4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢吡喃-3-基)甲基]氨基}苯基)磺酰胺-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 **43-k** 的制备

参照实施例 25 步骤 1) 化合物 **25-k** 的制备方法, 以(S)-3-氨基甲基四氢吡喃盐酸盐替换 4-氨基-1-(四氢-2H-吡喃)哌啶, 得化合物 **43-k** (0.39 g)。

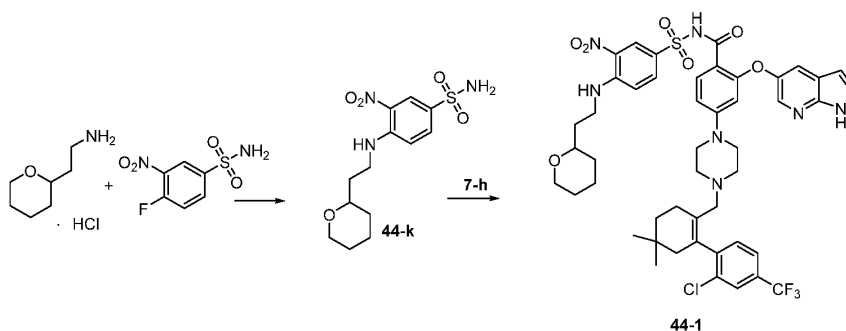
2) 化合物 **43-1** 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **43-k**, 得到化合物 **43-1**。

化合物 **43-1**: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6), δ : 11.71(s, 1H), 11.68(s, 1H), 8.58(m, 2H), 8.05(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.83(d, 1H), 7.69(d, 1H), 7.53(m, 3H), 7.39(d, 1H), 7.11(d, 1H), 6.75(d, 1H), 6.40(s, 1H), 6.28(s, 1H), 3.78(m, 4H), 3.34(m, 6H), 3.15(m, 2H), 2.30(m, 1H), 2.20(m, 1H), 2.08(s, 2H), 1.95(m, 4H), 1.84(m, 1H), 1.63(m, 1H), 1.48(s, 3H), 1.31(m, 2H), 0.98(d, 6H)。

^{13}C NMR (125MHz, DMSO- d_6), δ : 163.9, 158.7, 158.2, 154.2, 147.8, 146.9, 146.0, 135.7, 134.3, 132.9, 132.6, 131.8, 130.2, 128.3, 127.0, 124.9, 124.8, 122.8, 120.3, 118.5, 118.3, 115.5, 109.6, 103.4, 100.4, 70.5, 68.0, 44.9, 35.3, 29.3, 29.2, 27.2, 27.1, 25.0, 1.6。

实施例 44 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(2-(四氢吡喃-2-基)乙基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 **44-k** 的制备

参照实施例 25 步骤 1) 化合物 **25-k** 的制备方法, 以 2-(四氢-2H-吡喃-2-基)乙胺盐酸盐替换 4-氨基-1-(四氢-2H-吡喃)哌啶, 得化合物 **44-k** (1.18 g)。

2) 化合物 **44-1** 的制备

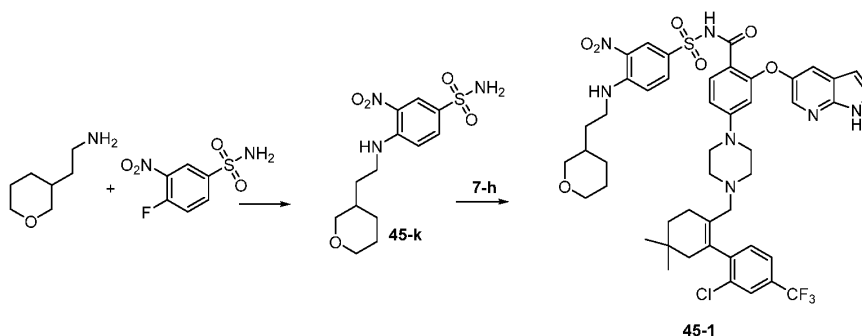
参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **44-k**, 得到化合物 **44-1**。

化合物 **44-1**: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6), δ : 11.72(s, 1H), 11.68(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.83(d, 1H), 7.71(m, 1H), 7.54(m, 3H), 7.40(m, 1H), 7.03(m, 1H), 6.76(d, 1H), 6.40(s, 1H),

6.29(s, 1H), 3.93(m, 1H), 3.78(m, 1H), 3.59(d, 1H), 3.41(m, 7H), 3.05(m, 4H), 2.55(s, 2H), 2.31(m, 1H), 2.21(m, 1H), 1.96(s, 2H), 1.76(m, 3H), 1.59(d, 1H), 1.49(m, 4H), 1.29(m, 1H), 0.97(s, 6H).

^{13}C NMR (125MHz, DMSO- d_6), δ : 163.9, 158.9, 158.6, 158.4, 158.2, 154.0, 147.7, 146.9, 145.9, 144.2, 139.0, 135.5, 134.4, 132.8, 132.6, 131.7, 130.2, 130.0, 128.3, 127.0, 124.9, 124.6, 124.4, 122.8, 120.3, 118.3, 117.5, 115.2, 114.2, 109.7, 103.6, 100.4, 76.3, 67.9, 58.5, 45.2, 44.3, 34.7, 34.6, 31.8, 29.3, 29.1, 27.1, 26.0, 24.8, 23.4.

实施例 45 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(2-(四氢吡喃-3-基)乙基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 45-k 的制备

参照实施例 25 步骤 1) 化合物 25-k 的制备方法, 以 2-(四氢-2H-吡喃-3-基)乙胺替换 4-氨基-1-(四氢-2H-吡喃)哌啶, 得化合物 45-k (1.06 g)。

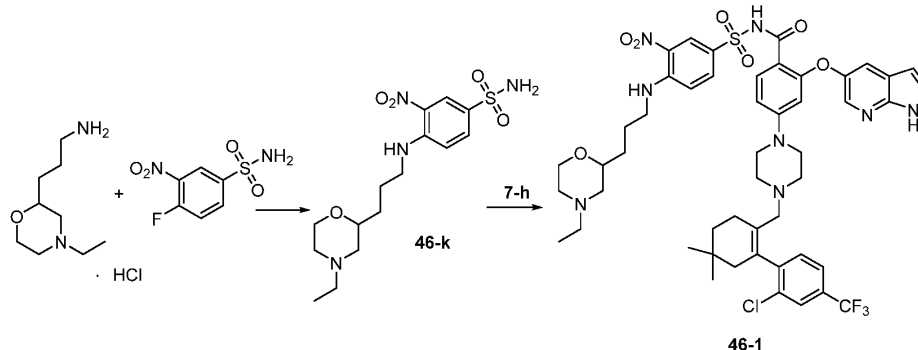
2) 化合物 45-1 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 7-1 的制备方法, 将其中的化合物 7-k 换成化合物 45-k, 得到化合物 45-1。

化合物 45-1: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6), δ : 11.71(s, 2H), 8.56(m, 2H), 8.05(s, 1H), 7.84(t, 2H), 7.68(d, 1H), 7.52(m, 3H), 7.37(d, 1H), 7.05(d, 1H), 6.72(d, 1H), 6.40(s, 1H), 6.25(s, 1H), 3.37(m, 10H), 3.28(m, 2H), 3.03(m, 2H), 2.28(d, 1H), 2.17(d, 1H), 1.93(s, 2H), 1.85(d, 1H), 1.51(m, 8H), 1.23(m, 2H), 0.96(s, 6H).

^{13}C NMR (125MHz, DMSO- d_6), δ : 163.9, 158.4, 158.3, 154.5, 147.6, 146.9, 146.0, 135.7, 134.4, 133.0, 132.5, 131.8, 130.0, 128.3, 128.2, 126.8, 124.9, 124.8, 122.8, 120.3, 118.3, 115.4, 109.5, 103.2, 100.4, 72.5, 67.9, 51.6, 45.0, 34.9, 33.9, 31.2, 29.7, 29.3, 29.2, 27.2, 25.7, 25.1.

实施例 46 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3-(N-乙基吗啉-2-基)丙基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 46-k 的制备

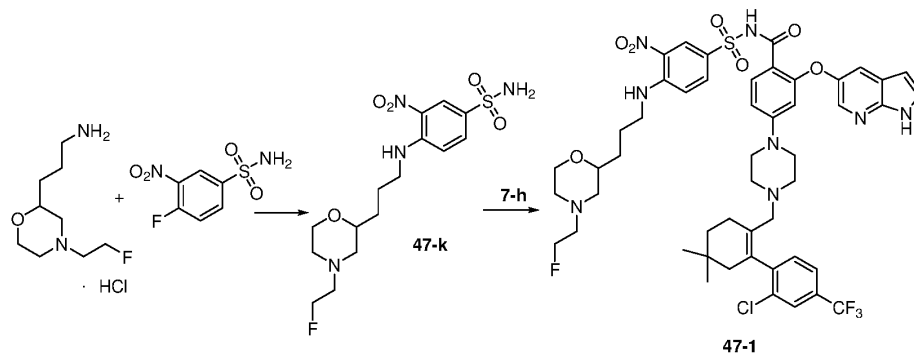
参照实施例 25 步骤 1) 化合物 25-k 的制备方法, 以 N-乙基-2-丙氨基吗啉盐酸盐替换 4-氨基-1-(四

氢-2H-吡喃)哌啶, 得化合物 **46-k** (2.03 g)。

2) 化合物 **46-1** 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **46-k**, 得到化合物 **46-1**。

实施例 47 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(N-(2-氟乙基)吗啉-2-基)丙基]氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



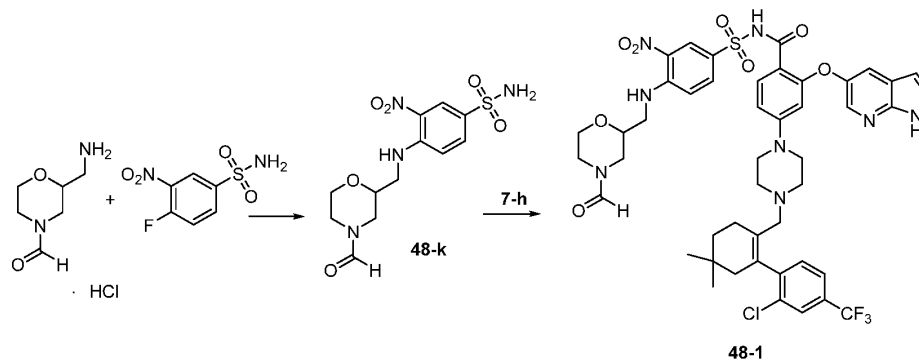
1) 化合物 **47-k** 的制备

参照实施例 25 步骤 1) 化合物 **25-k** 的制备方法, 以 N-(2-氟乙基)-2-丙氨基吗啉盐酸盐替换 4-氨基甲基-1-(四氢-2H-吡喃)哌啶, 得化合物 **47-k** (2.03 g)。

2) 化合物 **47-1** 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **47-k**, 得到化合物 **47-1**。

实施例 48 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(N-甲酰基吗啉-2-基)甲基]氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 **48-k** 的制备

参照实施例 25 步骤 1) 化合物 **25-k** 的制备方法, 以 N-甲酰基-2-氨基吗啉盐酸盐替换 4-氨基甲基-1-(四氢-2H-吡喃)哌啶, 得化合物 **48-k** (0.50 g)。

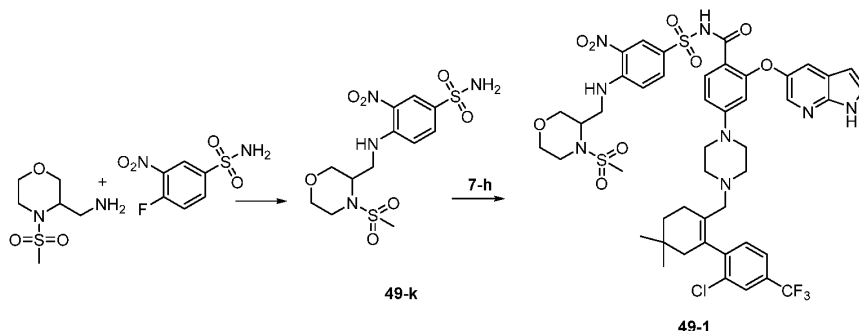
2) 化合物 **48-1** 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **48-k**, 得到化合物 **48-1**。

化合物 **48-1**: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.72(s, 2H), 8.65(s, 1H), 8.57(m, 1H), 8.04(s, 1H), 7.88(d, 1H), 7.83(m, 1H), 7.70(d, 1H), 7.54(m, 3H), 7.39(m, 1H), 7.16(d, 1H), 6.75(d, 1H), 6.40(s, 1H), 6.30(s, 1H), 3.90(m, 1H), 3.75(m, 2H), 3.60(m, 4H), 3.51(m, 1H), 3.45(m, 1H), 3.21(m, 1H), 3.06(m, 2H), 2.81(m, 1H), 2.67(m, 1H), 2.27(m, 2H), 2.07(m, 4H), 1.96(m, 2H), 1.50(m, 2H), 1.24(m, 2H), 0.97(s, 6H)。

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 162.4, 160.1, 157.4, 156.6, 152.4, 146.3, 145.3, 144.2, 142.6, 137.5, 133.9, 132.7, 131.2, 130.2, 130.1, 128.7, 126.8, 123.6, 122.8, 118.8, 116.8, 115.6, 114.1, 108.1, 98.7, 72.8, 65.4, 56.9, 46.1, 43.6, 42.7, 33.0, 27.5, 23.2.

实施例 49 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(N-甲磺酰基吗啉-3-基)甲基]氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



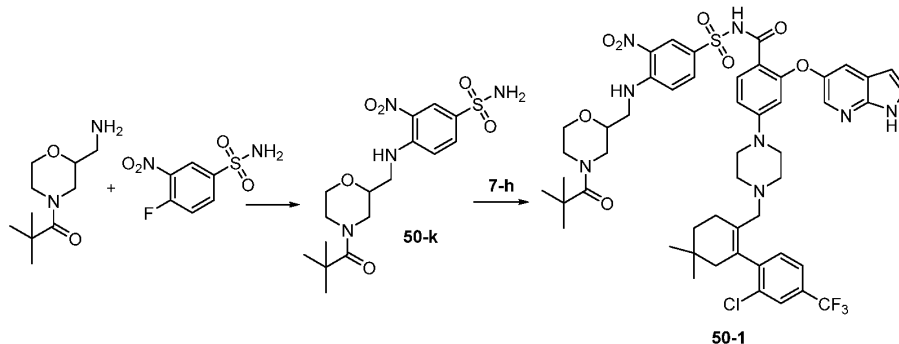
1) 化合物 49-k 的制备

参照实施例 25 步骤 1) 化合物 25-k 的制备方法, 以 N-甲磺酰基-3-氨基吗啉替换 4-氨基-1-(四氢-2H-吡喃)哌啶, 得化合物 49-k (0.63 g)。

2) 化合物 49-1 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 7-1 的制备方法, 将其中的化合物 7-k 换成化合物 49-k, 得到化合物 49-1。

实施例 50 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-新戊酰吗啉-2-基)甲基]氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 50-k 的制备

参照实施例 25 步骤 1) 化合物 25-k 的制备方法, 以 2-氨基-4-新戊酰吗啉替换 4-氨基-1-(四氢-2H-吡喃)哌啶, 得化合物 50-k (1.71g)。

2) 化合物 50-1 的制备

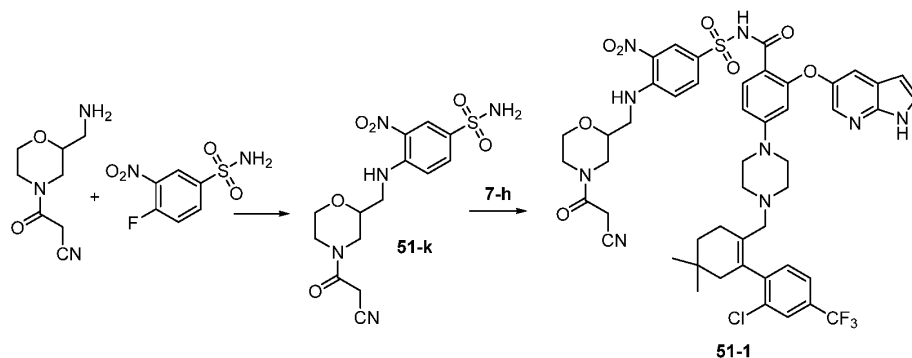
参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 7-1 的制备方法, 将其中的化合物 7-k 换成化合物 50-k, 得到化合物 50-1。

化合物 50-1: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6), δ : 11.72(s, 1H), 11.67(s, 1H), 8.78(m, 1H), 8.57(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.83(t, 1H), 7.70(d, 1H), 7.52(d, 3H), 7.39(d, 1H), 7.06(t, 1H), 6.74(d, 1H), 6.39(s, 1H), 6.30(s, 1H), 4.25(d, 1H), 4.10(d, 1H), 3.88(d, 1H), 3.59(m, 6H), 3.50(m, 6H), 3.02(m, 2H), 2.82(m, 2H), 2.21(m, 2H), 1.98(s, 2H), 1.49(m, 2H), 1.18(s, 9H), 0.87(s, 6H).

^{13}C NMR (125MHz, DMSO- d_6), δ : 175.8, 163.9, 159.2, 158.9, 158.6, 158.3, 158.2, 154.0, 147.9, 146.9,

145.9, 144.2, 139.0, 135.6, 134.3, 132.8, 132.6, 131.8, 130.2, 129.9, 128.3, 128.2, 127.0, 125.2, 124.9, 124.5, 122.8, 120.3, 118.4, 117.7, 115.8, 115.4, 114.1, 113.0, 109.7, 103.5, 100.4, 74.1, 66.5, 58.5, 45.2, 45.0, 44.3, 34.6, 29.3, 29.1.

实施例 51 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-(2-氰基乙酰基)吗啉-2-基)甲基]氨基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 51-k 的制备

参照实施例 25 步骤 1) 化合物 25-k 的制备方法, 以 2-氨基甲基-4-(2-氰基乙酰基)吗啉替换 4-氨基-1-(四氢-2H-吡喃)哌啶, 得化合物 51-k (1.61g)。

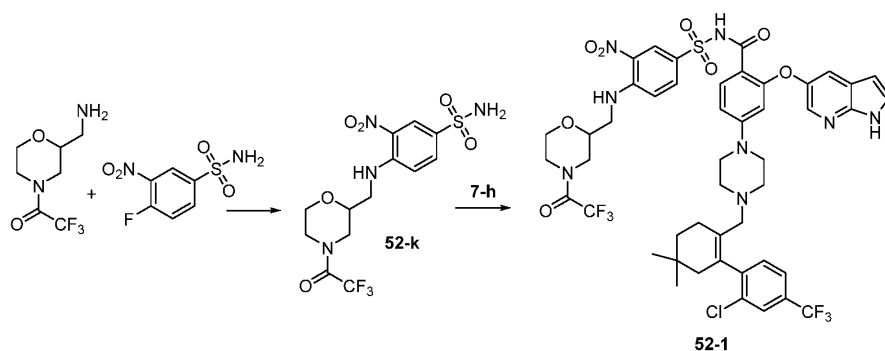
2) 化合物 51-1 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 7-1 的制备方法, 将其中的化合物 7-k 换成化合物 51-k, 得到化合物 51-1。

化合物 51-1: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.72(s, 1H), 11.69(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.83(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.54(m, 4H), 7.39(m, 2H), 7.15(d, 1H), 6.75(d, 1H), 6.40(s, 1H), 6.30(s, 1H), 3.90(m, 1H), 3.60(m, 9H), 3.31(m, 2H), 3.18(m, 1H), 3.03(m, 3H), 2.83(t, 1H), 2.66(m, 1H), 2.27(m, 2H), 2.07(s, 1H), 1.96(m, 2H), 1.50(m, 2H), 1.24(t, 2H), 0.97(s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 163.9, 162.3, 159.0, 154.0, 146.9, 145.8, 139.1, 135.4, 134.3, 132.8, 132.6, 131.7, 130.3, 130.2, 128.2, 127.0, 125.2, 124.9, 124.3, 120.4, 117.1, 109.7, 103.6, 100.5, 73.7, 66.0, 58.5, 48.2, 45.7, 44.9, 44.5, 34.6, 29.3, 29.1, 27.1, 25.3, 24.8.

实施例 52 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-(2,2,2-三氟乙酰基)吗啉-2-基)甲基]氨基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 52-k 的制备

参照实施例 25 步骤 1) 化合物 25-k 的制备方法, 以 2-氨基甲基-4-(2,2,2-三氟乙酰基)吗啉替换 4-氨基-1-(四氢-2H-吡喃)哌啶, 得化合物 52-k (1.75g)。

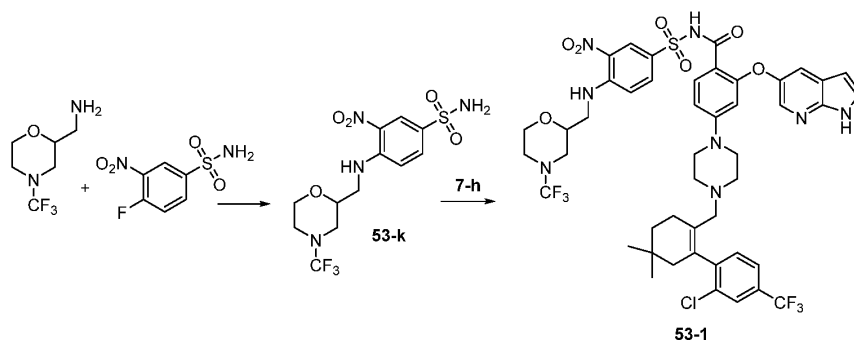
2) 化合物 52-1 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **52-k**, 得到化合物 **52-1**。

化合物 **52-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.71(s, 2H), 8.65(s, 1H), 8.58(m, 1H), 8.05(s, 1H), 7.85(d, 1H), 7.83(m, 1H), 7.70(d, 1H), 7.54(m, 3H), 7.39(m, 1H), 7.17(d, 1H), 6.75(d, 1H), 6.40(s, 1H), 6.30(s, 1H), 3.79(m, 4H), 3.58(m, 3H), 3.32(m, 4H), 3.05(m, 4H), 2.66(m, 1H), 2.27(m, 2H), 1.96(m, 3H), 1.50(m, 2H), 1.24(t, 2H), 0.97(s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 164.0, 158.6, 154.0, 147.9, 145.9, 144.2, 139.0, 135.6, 134.3, 132.8, 132.6, 131.8, 130.3, 130.0, 128.3, 127.0, 125.3, 125.0, 120.3, 118.3, 117.5, 115.8, 109.7, 103.5, 100.4, 73.9, 66.0, 58.5, 51.1, 48.0, 45.5, 44.6, 43.1, 40.3, 34.6, 29.3.

实施例 53 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-(三氟甲基)吗啉-2-基)甲基]氨基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



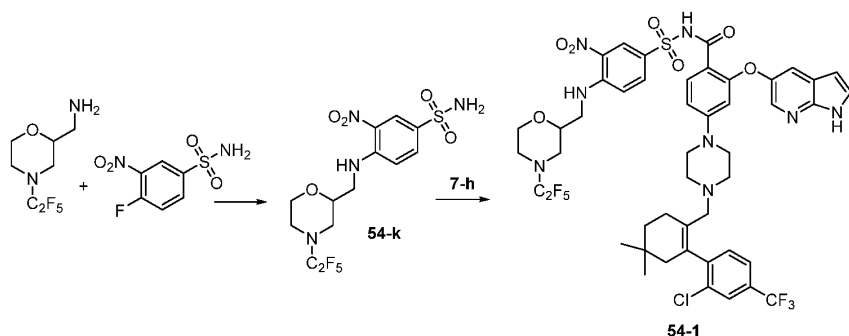
1) 化合物 **53-k** 的制备

参照实施例 25 步骤 1) 化合物 **25-k** 的制备方法, 以 2-氨基-4-(三氟甲基)吗啉替换 4-氨基-1-(4-氢-2H-吡喃)哌啶, 得化合物 **53-k** (1.64g)。

2) 化合物 **53-1** 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **53-k**, 得到化合物 **53-1**。

实施例 54 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-(全氟乙基)吗啉-2-基)甲基]氨基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 **54-k** 的制备

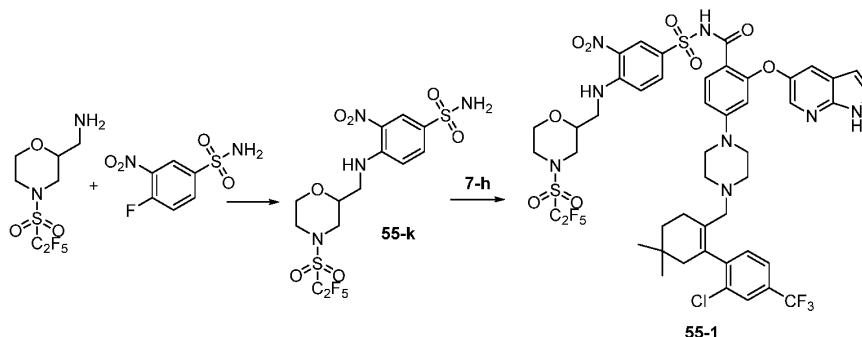
参照实施例 25 步骤 1) 化合物 **25-k** 的制备方法, 以 2-氨基-4-(全氟乙基)吗啉替换 4-氨基-1-(4-氢-2H-吡喃)哌啶, 得化合物 **54-k** (1.93g)。

2) 化合物 **54-1** 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **54-k**, 得到化合物

54-1。

实施例 55 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-((全氟乙基)磺酰基)吗啉-2-基)甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



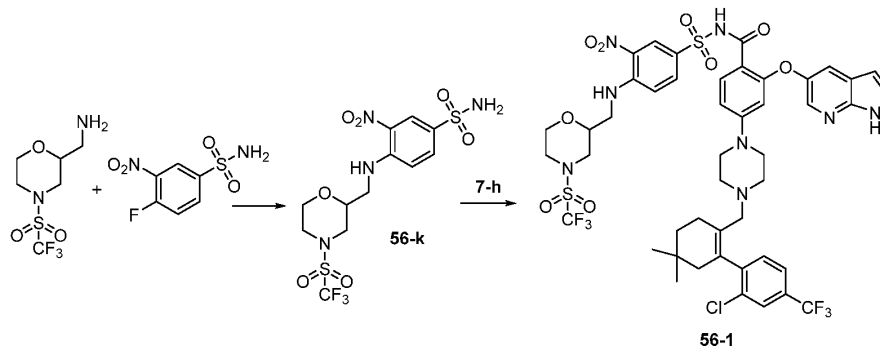
1) 化合物 55-k 的制备

参照实施例 25 步骤 1) 化合物 **25-k** 的制备方法, 以 2-氨基-4-((全氟乙基)磺酰基)吗啉替换 4-氨基-1-(四氢-2H-吡喃)哌啶, 得化合物 **55-k** (2.05g)。

2) 化合物 55-1 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **55-k**, 得到化合物 **55-1**。

实施例 56 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-((三氟甲基)磺酰基)吗啉-2-基)甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 56-k 的制备

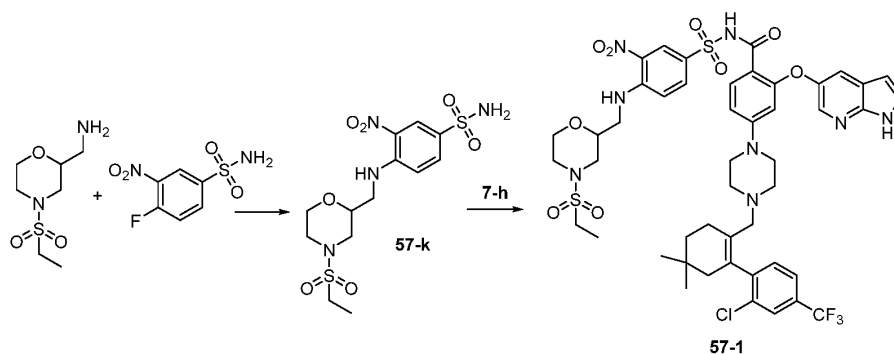
参照实施例 25 步骤 1) 化合物 **25-k** 的制备方法, 以 2-氨基-4-((全氟乙基)磺酰基)吗啉替换 4-氨基-1-(四氢-2H-吡喃)哌啶, 得化合物 **56-k** (1.75g)。

2) 化合物 56-1 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **56-k**, 得到化合物 **56-1**。

化合物 **56-1**: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.71 (s, 2H), 8.64 (t, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.55 (d, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.80 (d, 2H), 3.64 (m, 5H), 3.52 (m, 1H), 3.38 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.86 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.24 (m, 1H), 0.96 (s, 6H)。

实施例 57 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-(乙基磺酰基)吗啉-2-基)甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 57-k 的制备

参照实施例 25 步骤 1) 化合物 25-k 的制备方法, 以 2-氨基甲基-4-(乙基磺酰基)吗啉替换 4-氨基-1-(4-氢-2H-吡喃)哌啶, 得化合物 57-k。

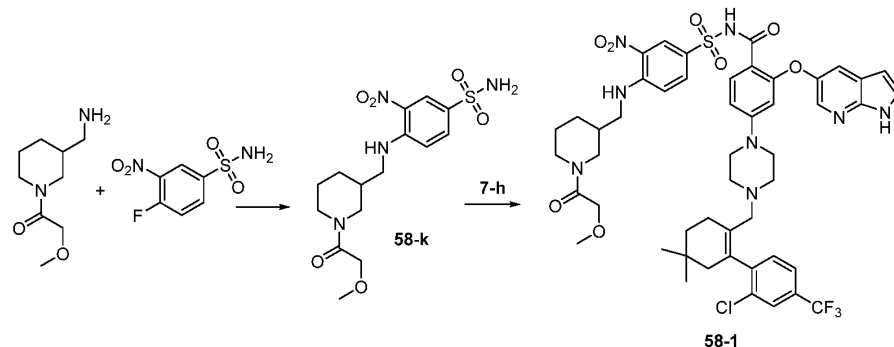
2) 化合物 57-1 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 7-1 的制备方法, 将其中的化合物 7-k 换成化合物 57-k, 得到化合物 57-1。

化合物 57-1: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.72(s, 2H), 8.64(s, 1H), 8.58(m, 1H), 8.05(s, 1H), 7.89(d, 1H), 7.83(m, 1H), 7.70(d, 1H), 7.54(m, 3H), 7.39(m, 1H), 7.16(d, 1H), 6.75(d, 1H), 6.40(s, 1H), 6.30(s, 1H), 3.95(m, 1H), 3.75(m, 2H), 3.52(m, 6H), 3.42(m, 2H), 3.39(m, 2H), 3.12(m, 3H), 2.96(m, 2H), 2.77(m, 1H), 2.28(m, 2H), 2.08(m, 1H), 1.96(m, 2H), 1.50(m, 2H), 1.24(t, 4H), 0.97(s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 164.0, 158.9, 154.0, 147.9, 145.9, 144.2, 139.0, 135.5, 134.3, 132.8, 132.6, 131.7, 130.3, 130.0, 128.3, 127.0, 125.2, 124.9, 120.3, 118.5, 117.3, 115.8, 109.7, 103.6, 100.5, 73.9, 66.3, 58.5, 47.7, 45.3, 44.9, 42.9, 34.6, 29.3, 27.4, 24.8.

实施例 58 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-3-基)甲基]氨基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 58-k 的制备

将 3-硝基-4-氟苯磺酰胺 (1.03g)、3-氨基甲基-1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶 (1.04g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (1.51g) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加热至 85°C, 反应 6 h, 室温冷却, 静置过夜, 浓缩干燥, 得化合物 58-k (1.51g)。ESI-MS: $m/z = 387.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

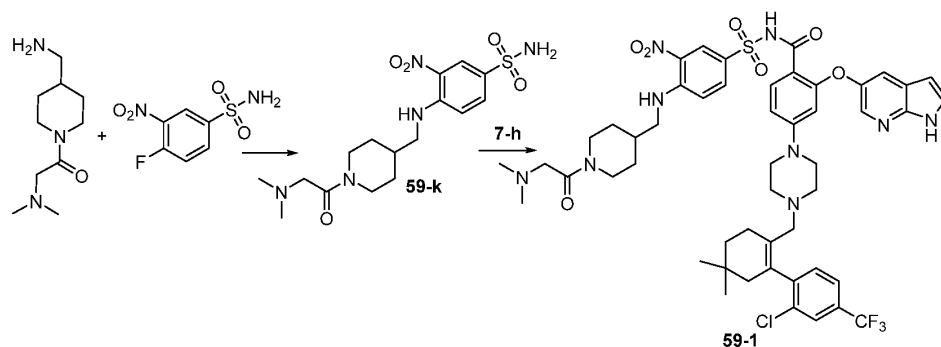
2) 化合物 58-1 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 7-1 的制备方法, 将其中的化合物 7-k 换成化合物 58-k, 得到化合物 58-1。

化合物 58-1: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6), δ : 11.71(s, 1H), 11.68(s, 1H), 8.64(m, 1H), 8.58(d, 1H), 8.05(d, 1H), 7.88(s, 1H), 7.83(m, 1H), 7.71(d, 1H), 7.55(m, 3H), 7.40(d, 1H), 7.16(d, 1H), 6.76(m, 1H), 6.40(m, 1H),

6.30(d, 1H), 3.93(m, 2H), 3.76(m, 8H), 3.39(m, 4H), 3.05(m, 4H), 2.79(m, 2H), 2.27(m, 2H), 2.09(s, 1H), 1.96(s, 2H), 1.62(m, 2H), 1.50(m, 2H), 1.37(m, 2H), 1.24(s, 1H), 0.97(s, 6H). ESI-MS: $m/z = 1007.4$ $[M+H]^+$.

实施例 59 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-(甲基甘氨酸)哌啶-4-基)甲基]氨基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 59-k 的制备

将 3-硝基-4-氟苯磺酰胺 (0.91g)、4-氨基-1-(甲基甘氨酸)哌啶 (0.99g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (1.34g) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加热至 85℃, 反应 6 h, 室温冷却, 静置过夜, 浓缩干燥, 得化合物 **59-k** (1.62g)。ESI-MS: $m/z = 400.1$ $[M+H]^+$.

2) 化合物 59-1 的制备

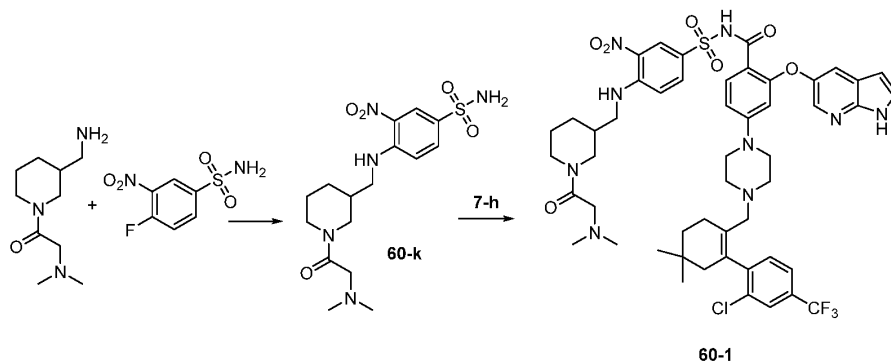
参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **59-k**, 得到化合物 **59-1**。

ESI-MS: $m/z = 1020.4$ $[M+H]^+$.

化合物 **59-1**: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.74(s, 2H), 8.67(s, 1H), 8.59(m, 1H), 8.05(s, 1H), 7.88(d, 1H), 7.83(m, 1H), 7.69(d, 1H), 7.54(m, 3H), 7.39(m, 1H), 7.16(d, 1H), 6.75(d, 1H), 6.40(s, 1H), 6.30(s, 1H), 3.61(m, 4H), 3.38(m, 5H), 3.02(m, 4H), 2.81(m, 7H), 2.67(m, 2H), 2.28(m, 2H), 2.02(m, 3H), 1.78(m, 2H), 1.49(m, 2H), 1.20(m, 4H), 0.97(s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 158.9, 154.0, 147.9, 145.9, 144.2, 139.0, 135.6, 134.3, 132.8, 132.6, 131.8, 130.2, 130.1, 128.3, 127.0, 124.9, 124.5, 120.3, 118.4, 117.6, 115.6, 114.2, 109.7, 103.5, 100.4, 58.5, 47.7, 45.3, 44.9, 41.7, 34.6, 29.4, 27.1, 24.8.

实施例 60 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-(甲基甘氨酸)哌啶-3-基)甲基]氨基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 60-k 的制备

将 3-硝基-4-氟苯磺酰胺 (0.90g)、3-氨基-1-(甲基甘氨酸)哌啶 (0.98g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (1.32g) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加热至 85℃, 反应 6 h, 室温冷却, 静置过夜, 浓缩干燥, 得化合物 **60-k** (1.58g)。

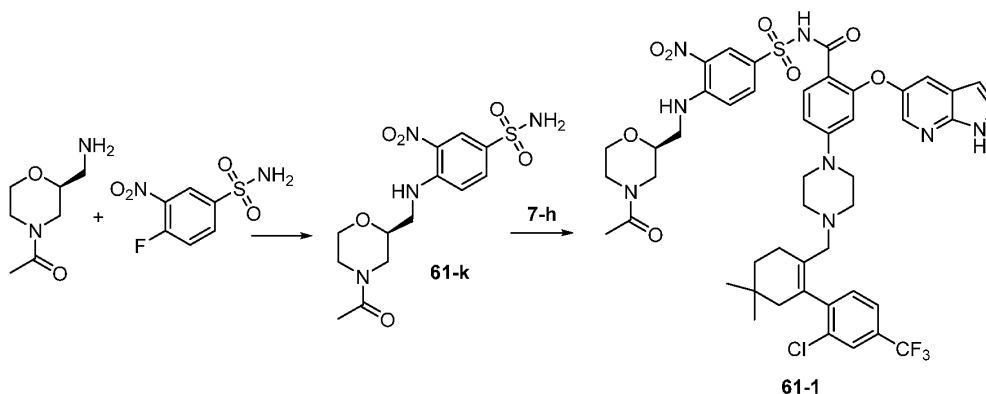
ESI-MS: $m/z = 400.0 [M+H]^+$.

2) 化合物 60-1 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 7-1 的制备方法, 将其中的化合物 7-k 换成化合物 60-k, 得到化合物 60-1。

化合物 60-1: 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6), δ : 11.72(s, 2H), 8.63(m, 1H), 8.59(d, 1H), 8.04(d, 1H), 7.88(s, 1H), 7.84(m, 1H), 7.70(d, 1H), 7.54(m, 3H), 7.40(d, 1H), 7.17(d, 1H), 6.76(m, 1H), 6.40(m, 1H), 6.29(d, 1H), 3.89(m, 2H), 3.66(m, 7H), 3.33(m, 4H), 3.04(m, 4H), 2.89(s, 6H), 2.27(m, 3H), 2.09(s, 1H), 1.96(s, 2H), 1.62(m, 2H), 1.50(m, 2H), 1.24(s, 2H), 0.97(s, 6H). ESI-MS: $m/z = 1020.4[M+H]^+$.

实施例 61 (S)-4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-乙酰基吗啉-2-基)甲基]氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 61-k 的制备

将 3-硝基-4-氟苯磺酰胺 (0.68g)、(S)-2-氨基-4-乙酰基吗啉 (0.59g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (2.59g) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加热至 85°C, 反应 6 h, 室温冷却, 静置过夜, 浓缩干燥, 得化合物 61-k (0.89g)。ESI-MS: $m/z = 359.0 [M+H]^+$ 。

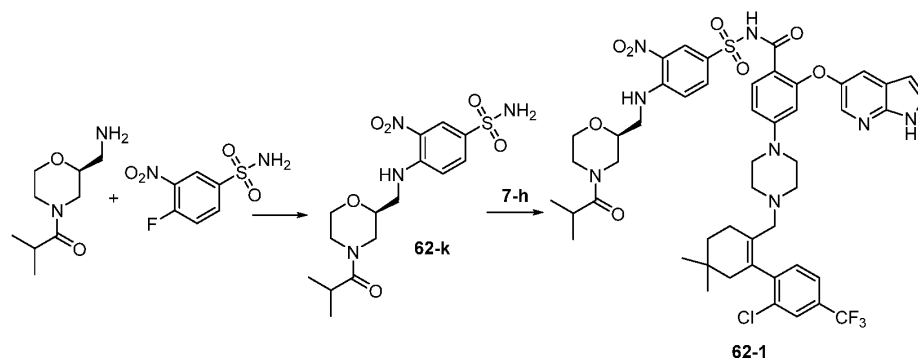
2) 化合物 61-1 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 7-1 的制备方法, 将其中的化合物 7-k 换成化合物 61-k, 得到化合物 61-1。

化合物 61-1: 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.71(s, 2H), 8.64(s, 1H), 8.58(m, 1H), 8.05(s, 1H), 7.87(d, 1H), 7.84(m, 1H), 7.70(d, 1H), 7.54(m, 3H), 7.39(m, 1H), 7.15(d, 1H), 6.75(d, 1H), 6.40(s, 1H), 6.30(s, 1H), 3.91(m, 1H), 3.67(m, 2H), 3.60(m, 4H), 3.47(m, 2H), 3.42(m, 2H), 3.30(m, 2H), 3.17(m, 1H), 3.02(m, 2H), 2.72(m, 1H), 2.55(m, 1H), 2.27(m, 1H), 2.21(m, 2H), 2.01(m, 3H), 1.96(m, 2H), 1.50(m, 2H), 0.97(s, 6H)。

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 169.1, 164.0, 158.9, 158.6, 154.0, 147.9, 146.9, 145.9, 144.2, 135.5, 132.8, 131.7, 130.2, 128.3, 128.2, 125.2, 120.3, 118.3, 117.4, 115.8, 114.2, 109.7, 103.6, 100.4, 73.8, 66.4, 58.5, 48.5, 45.2, 44.3, 41.2, 34.6, 29.3, 27.1, 24.8, 21.6. ESI-MS: $m/z = 979.4 [M+H]^+$ 。

实施例 62 (S)-4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-异丁酰基吗啉-2-基)甲基]氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 62-k 的制备

将 3-硝基-4-氟苯磺酰胺 (0.68g)、(S)-2-氨基-4-异丁酰基吗啉 (0.69g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (2.59g) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加热至 85℃, 反应 6 h, 室温冷却, 静置过夜, 浓缩干燥, 得化合物 **62-k** (0.87g)。ESI-MS: $m/z = 387.0$ $[M+H]^+$ 。

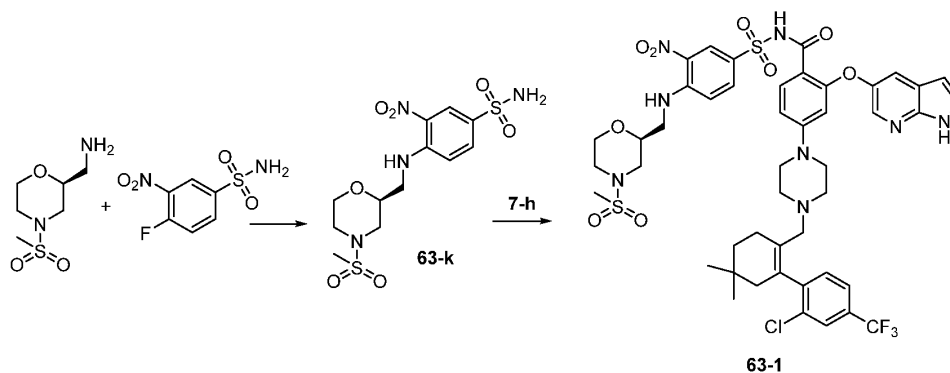
2) 化合物 62-1 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **62-k**, 得到化合物 **62-1**。

化合物 **62-1**: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.72(s, 1H), 11.69(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.58(m, 1H), 8.05(s, 1H), 7.88(d, 1H), 7.83(m, 1H), 7.70(d, 1H), 7.54(m, 3H), 7.39(m, 1H), 7.16(d, 1H), 6.75(d, 1H), 6.40(s, 1H), 6.30(s, 1H), 3.92(m, 1H), 3.80(m, 1H), 3.60(m, 4H), 3.47(m, 2H), 3.39(m, 2H), 3.30(m, 2H), 3.19(m, 1H), 2.86(m, 5H), 2.72(m, 1H), 2.57(m, 1H), 2.27(m, 2H), 1.96(m, 2H), 1.50(m, 2H), 1.00(s, 6H), 0.97(s, 6H)。

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 158.9, 154.0, 147.9, 145.6, 144.2, 139.0, 135.5, 134.3, 132.8, 132.6, 131.7, 130.2, 130.0, 128.3, 127.0, 125.2, 125.0, 120.3, 118.4, 117.3, 115.8, 109.7, 103.6, 100.4, 74.0, 66.6, 58.5, 45.3, 44.3, 42.9, 34.6, 29.3, 27.1, 24.8, 20.0。ESI-MS: $m/z = 1007.4$ $[M+H]^+$ 。

实施例 63 (S)-4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-(甲磺酰基)吗啉-2-基)甲基]氨基}苯基)磺酰胺-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 63-k 的制备

将 3-硝基-4-氟苯磺酰胺 (0.68g)、(S)-2-氨基-4-(甲磺酰基)吗啉 (0.72g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (2.59g) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加热至 85℃, 反应 6 h, 室温冷却, 静置过夜, 浓缩干燥, 得化合物 **63-k** (0.68g)。ESI-MS: $m/z = 395.0$ $[M+H]^+$ 。

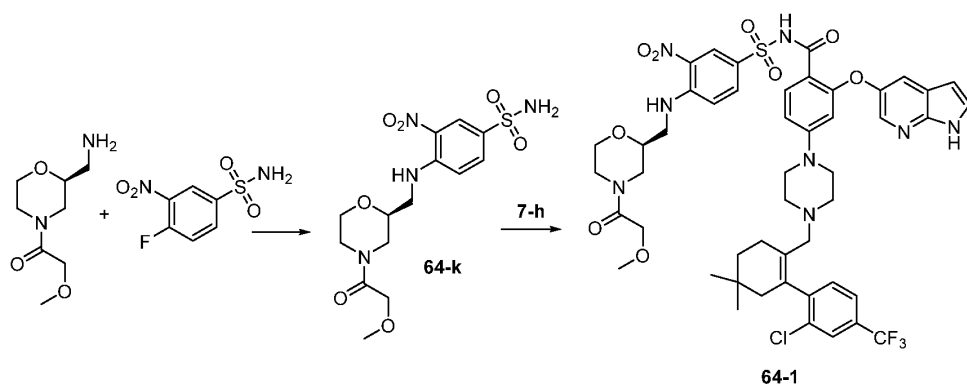
2) 化合物 63-1 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **63-k**, 得到化合物 **63-1**。

化合物 **63-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.71(s, 1H), 11.69(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.58(m, 1H), 8.05(s, 1H), 7.89(d, 1H), 7.84(m, 1H), 7.70(d, 1H), 7.54(m, 3H), 7.39(m, 1H), 7.16(d, 1H), 6.75(d, 1H), 6.40(s, 1H), 6.30(s, 1H), 3.98(m, 1H), 3.79(m, 3H), 3.66(m, 2H), 3.58(m, 3H), 3.49(m, 1H), 3.44(m, 1H), 3.35(m, 2H), 2.92(m, 4H), 2.85(m, 2H), 2.69(m, 2H), 2.27(m, 1H), 2.21(m, 1H), 1.96(m, 3H), 1.50(m, 2H), 0.97(s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 164.0, 158.9, 158.6, 154.0, 147.8, 146.9, 145.9, 144.2, 135.6, 132.8, 131.7, 130.3, 128.3, 128.2, 125.2, 120.3, 118.3, 115.8, 115.1, 114.1, 109.7, 103.6, 100.4, 73.7, 66.0, 58.5, 47.9, 45.4, 44.3, 34.6, 29.3, 27.2, 24.8. ESI-MS: $m/z = 1015.3[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 64 (S)-4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-(2-甲氧基乙酰基)吗啉-2-基)甲基]氨基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 **64-k** 的制备

将 3-硝基-4-氟苯磺酰胺 (0.68g)、(S)-2-氨基-4-(2-甲氧基乙酰基)吗啉 (0.70g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (2.59g) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加热至 85°C, 反应 6 h, 室温冷却, 静置过夜, 浓缩干燥, 得化合物 **64-k** (0.68g)。ESI-MS: $m/z = 389.0[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

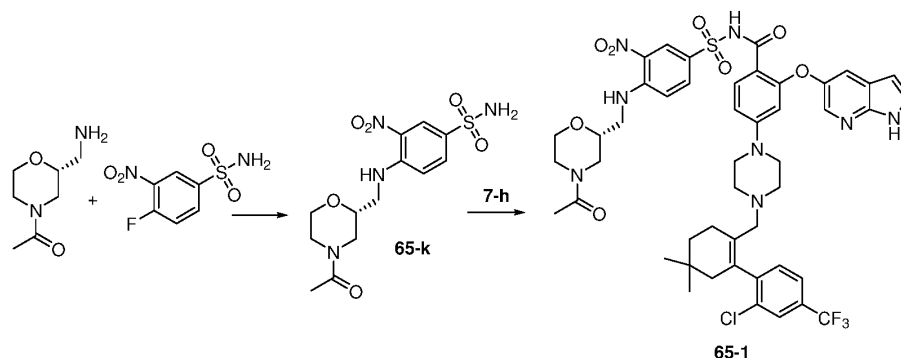
2) 化合物 **64-1** 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **64-k**, 得到化合物 **64-1**。

化合物 **64-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.76(s, 1H), 11.73(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.58(m, 1H), 8.05(s, 1H), 7.88(d, 1H), 7.85(m, 1H), 7.70(d, 1H), 7.54(m, 3H), 7.40(m, 1H), 7.15(d, 1H), 6.75(d, 1H), 6.40(s, 1H), 6.30(s, 1H), 3.67(m, 5H), 3.36(m, 7H), 2.99(m, 5H), 2.78(m, 1H), 2.28(m, 3H), 1.96(m, 3H), 1.50(m, 3H), 0.97(s, 9H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 164.9, 159.3, 158.9, 158.7, 158.4, 153.0, 147.9, 145.9, 144.2, 139.1, 135.5, 134.3, 132.8, 131.7, 130.2, 128.4, 127.1, 125.0, 124.9, 124.4, 122.8, 120.5, 119.4, 117.0, 115.1, 114.8, 112.4, 109.6, 100.5, 76.7, 66.6, 58.5, 45.2, 44.7, 40.9, 34.6, 29.3, 29.1, 27.2, 24.9. ESI-MS: $m/z = 1009.4[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 65 (R)-4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-乙酰基吗啉-2-基)甲基]氨基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 65-k 的制备

将 3-硝基-4-氟苯磺酰胺 (0.68g)、(R)-2-氨基-4-乙酰基吗啉 (0.59g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (2.59g) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加热至 85℃, 反应 6 h, 室温冷却, 静置过夜, 浓缩干燥, 得化合物 **65-k** (0.89g)。ESI-MS: $m/z = 359.0$ $[M+H]^+$ 。

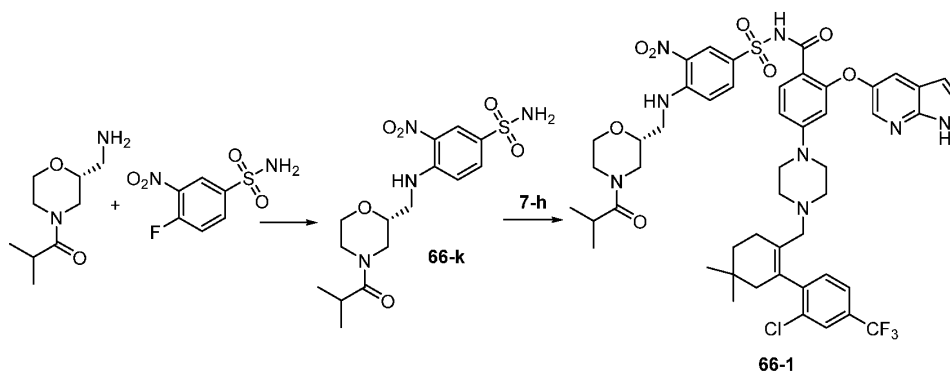
2) 化合物 65-1 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **65-k**, 得到化合物 **65-1**。

化合物 **65-1**: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.71(s, 1H), 11.69(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.58(m, 1H), 8.05(s, 1H), 7.88(d, 1H), 7.84(m, 1H), 7.70(d, 1H), 7.55(m, 3H), 7.39(m, 1H), 7.15(d, 1H), 6.75(d, 1H), 6.40(s, 1H), 6.30(s, 1H), 3.89(m, 2H), 3.67(m, 2H), 3.58(m, 3H), 3.49(m, 3H), 3.30(m, 2H), 3.17(m, 2H), 3.02(m, 2H), 2.72(m, 1H), 2.56(m, 1H), 2.27(m, 2H), 2.21(m, 1H), 2.02(m, 3H), 1.96(m, 2H), 1.50(m, 2H), 0.97(s, 6H)。

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 169.1, 164.0, 158.9, 158.6, 158.2, 154.0, 147.8, 146.9, 145.8, 144.2, 139.0, 135.5, 132.8, 131.7, 130.2, 128.3, 128.2, 124.4, 120.3, 118.3, 115.8, 114.9, 114.1, 109.7, 103.6, 100.4, 73.8, 66.4, 58.5, 48.5, 45.4, 44.3, 41.2, 34.6, 29.3, 29.1, 27.1, 24.8, 21.6。ESI-MS: $m/z = 979.4$ $[M+H]^+$ 。

实施例 66 (R)-4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-异丁酰基吗啉-2-基)甲基]氨基}苯基)磺酰胺)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 66-k 的制备

将 3-硝基-4-氟苯磺酰胺 (0.68g)、(R)-2-氨基-4-乙酰基吗啉 (0.69g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (2.59g) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加热至 85℃, 反应 6 h, 室温冷却, 静置过夜, 浓缩干燥, 得化合物 **66-k** (0.87g)。ESI-MS: $m/z = 387.0$ $[M+H]^+$ 。

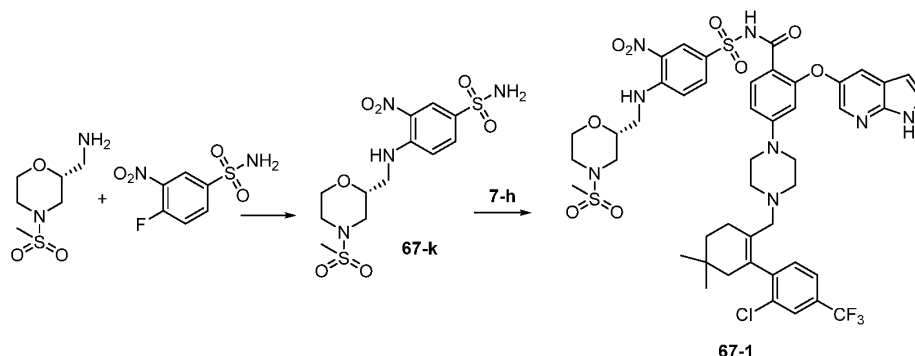
2) 化合物 66-1 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **66-k**, 得到化合物 **66-1**。

化合物 **66-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.72(s, 1H), 11.69(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.58(m, 1H), 8.05(s, 1H), 7.88(d, 1H), 7.84(m, 1H), 7.70(d, 1H), 7.56(m, 3H), 7.40(m, 1H), 7.16(d, 1H), 6.75(d, 1H), 6.40(s, 1H), 6.30(s, 1H), 3.91(m, 2H), 3.81(m, 1H), 3.60(m, 4H), 3.45(m, 2H), 3.39(m, 2H), 3.30(m, 2H), 3.18(m, 1H), 3.03(m, 2H), 2.87(m, 2H), 2.72(m, 1H), 2.57(m, 1H), 2.27(m, 1H), 2.21(m, 1H), 1.96(m, 2H), 1.50(m, 2H), 1.00(s, 6H), 0.97(s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 175.2, 164.0, 158.2, 154.0, 147.8, 146.9, 145.9, 144.2, 139.0, 135.5, 134.3, 132.8, 132.6, 131.7, 130.2, 128.3, 125.2, 124.4, 120.3, 118.3, 115.8, 114.1, 109.7, 103.6, 100.4, 74.0, 66.6, 58.5, 56.5, 45.3, 44.3, 41.5, 34.6, 29.4, 29.3, 27.1, 24.3, 20.0. ESI-MS: $m/z = 1007.4[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 67 (R)-4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-(甲磺酰基)吗啉-2-基)甲基]氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 **67-k** 的制备

将 3-硝基-4-氟苯磺酰胺 (0.68g)、(R)-2-氨基-4-(甲磺酰基)吗啉 (0.72g) 和 N,N -二异丙基乙胺 (2.59g) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加热至 85°C , 反应 6 h, 室温冷却, 静置过夜, 浓缩干燥, 得化合物 **67-k** (0.68g)。ESI-MS: $m/z = 395.0[\text{M}+\text{H}]^+$.

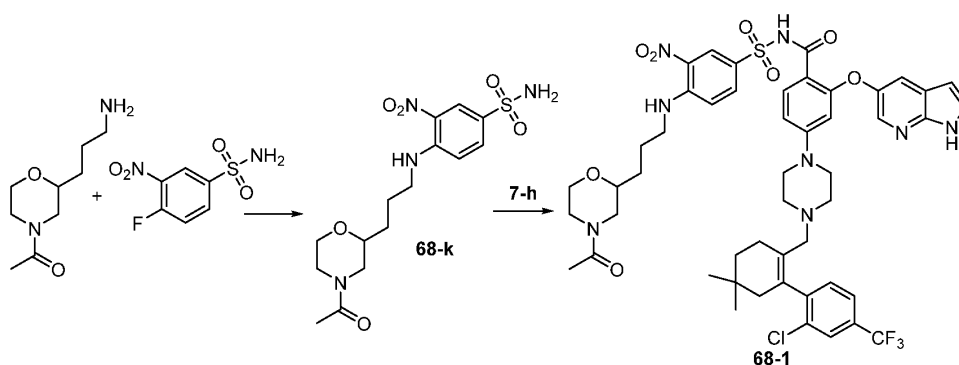
2) 化合物 **67-1** 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **67-k**, 得到化合物 **67-1**。

化合物 **67-1**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.72(s, 1H), 11.69(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.58(m, 1H), 8.05(s, 1H), 7.88(d, 1H), 7.85(m, 1H), 7.70(d, 1H), 7.54(m, 3H), 7.39(m, 1H), 7.16(d, 1H), 6.75(d, 1H), 6.40(s, 1H), 6.30(s, 1H), 3.98(m, 2H), 3.79(m, 2H), 3.66(m, 2H), 3.56(m, 3H), 3.49(m, 2H), 3.38(m, 3H), 2.92(m, 3H), 2.88(m, 2H), 2.70(m, 2H), 2.27(m, 1H), 2.21(m, 1H), 1.96(m, 2H), 1.50(m, 2H), 1.24(t, 1H), 0.97(s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 159.3, 159.0, 158.7, 158.2, 154.0, 147.8, 146.9, 145.8, 144.2, 139.0, 135.5, 132.8, 131.7, 130.2, 128.3, 128.2, 124.3, 120.4, 118.4, 115.8, 114.8, 114.1, 109.7, 103.6, 100.5, 73.7, 66.0, 58.5, 47.8, 45.4, 44.3, 34.6, 29.3, 29.1, 27.1, 24.8. ESI-MS: $m/z = 1015.3[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 68 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3-(4-乙酰基吗啉-2-基)丙基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 68-k 的制备

将 3-硝基-4-氟苯磺酰胺 (1.20g)、2-氨基丙基-3-(4-乙酰基)吗啉 (1.22g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (4.59g) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加热至 85℃, 反应 6 h, 室温冷却, 静置过夜, 浓缩干燥, 得化合物 68-k (1.67g)。ESI-MS: $m/z = 387.0$ $[M+H]^+$ 。

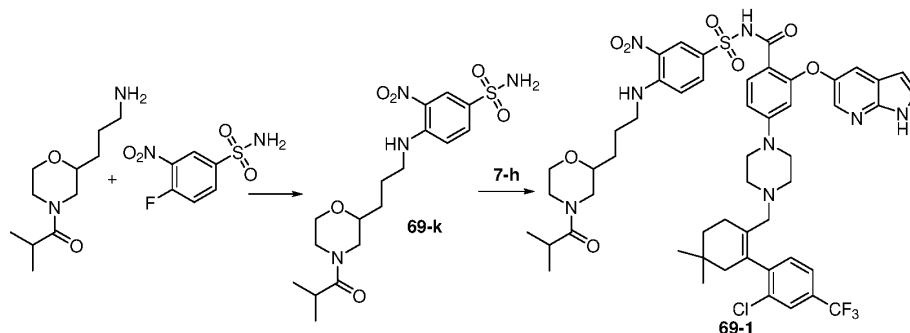
2) 化合物 68-1 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 7-1 的制备方法, 将其中的化合物 7-k 换成化合物 68-k, 得到化合物 68-1。

化合物 68-1: 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.74(s, 2H), 8.61(s, 1H), 8.58(m, 1H), 8.05(s, 1H), 7.88(d, 1H), 7.85(m, 1H), 7.70(d, 1H), 7.54(m, 3H), 7.39(m, 1H), 7.07(d, 1H), 6.75(d, 1H), 6.40(s, 1H), 6.30(s, 1H), 3.83(m, 1H), 3.66(m, 2H), 3.59(m, 1H), 3.40(m, 4H), 3.32(m, 2H), 3.10(m, 2H), 3.05(m, 2H), 2.83(m, 1H), 2.63(m, 1H), 2.27(m, 2H), 2.21(m, 1H), 2.00(m, 3H), 1.71(m, 3H), 1.96(m, 2H), 1.50(m, 4H), 1.24(t, 1H), 0.97(s, 6H)。

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 168.8, 164.0, 159.3, 159.0, 158.7, 154.0, 147.7, 145.8, 144.2, 139.0, 135.5, 132.8, 131.7, 130.1, 128.3, 124.4, 120.4, 117.3, 115.4, 114.9, 109.7, 100.5, 75.1, 66.3, 58.5, 46.1, 45.1, 44.3, 42.8, 41.3, 34.6, 29.3, 29.1, 27.1, 24.8, 21.6。ESI-MS: $m/z = 1007.4$ $[M+H]^+$ 。

实施例 69 4-(4-([2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基)-哌嗪-1-基)-N-([3-硝基-4-[(3-(4-异丁酰基吗啉-2-基)丙基)氨基]苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 69-k 的制备

将 3-硝基-4-氟苯磺酰胺 (1.20g)、2-氨基丙基-3-(4-异丁酰基)吗啉 (1.40g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (4.59g) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加热至 85℃, 反应 6 h, 室温冷却, 静置过夜, 浓缩干燥, 得化合物 69-k (1.69g)。ESI-MS: $m/z = 415.1$ $[M+H]^+$ 。

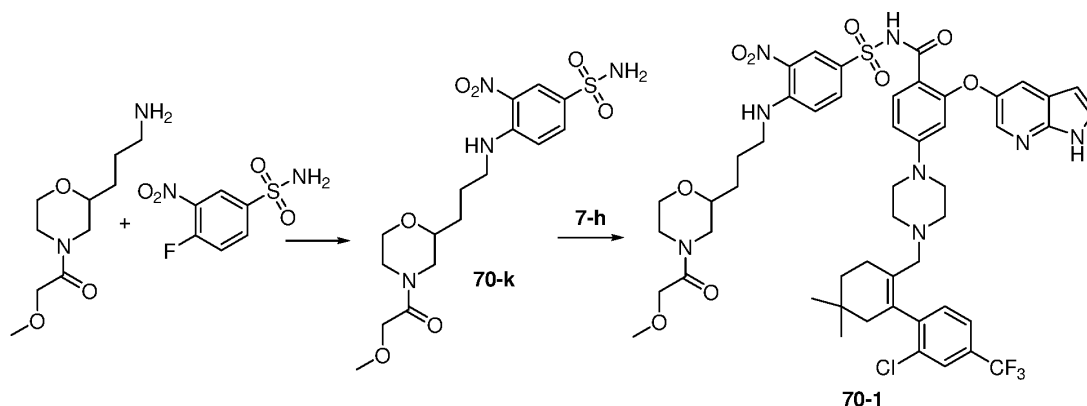
2) 化合物 69-1 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 7-1 的制备方法, 将其中的化合物 7-k 换成化合物 69-k, 得到化合物 69-1。

化合物 **69-1**: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.73(s, 1H), 11.67(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.58(m, 1H), 8.05(s, 1H), 7.88(d, 1H), 7.83(m, 1H), 7.70(d, 1H), 7.54(m, 3H), 7.39(m, 1H), 7.07(d, 1H), 6.75(d, 1H), 6.40(s, 1H), 6.30(s, 1H), 3.83(m, 3H), 3.58(m, 2H), 3.40(m, 5H), 3.32(m, 3H), 3.15(m, 1H), 3.05(m, 3H), 2.85(m, 1H), 2.64(m, 1H), 2.40(m, 1H), 2.27(m, 1H), 2.21(m, 1H), 1.96(m, 2H), 1.70(m, 2H), 1.50(m, 4H), 1.01(s, 6H), 0.97(s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 174.9, 164.0, 159.0, 158.7, 158.2, 154.0, 147.7, 146.9, 145.8, 144.2, 139.0, 135.5, 132.8, 131.7, 130.0, 128.3, 124.9, 124.4, 120.3, 118.4, 115.4, 109.7, 100.4, 75.2, 66.6, 58.5, 46.3, 45.2, 44.3, 42.9, 34.6, 29.4, 29.1, 27.1, 24.8, 24.3, 20.6. ESI-MS: m/z = 1035.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 70 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3-(4-(2-甲氧基乙酰基)吗啉-2-基)丙基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 **70-k** 的制备

将 3-硝基-4-氟苯磺酰胺 (1.20g)、2-氨基丙基-3-(4-(2-甲氧基乙酰基)吗啉) (1.42g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (4.59g) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加热至 85°C, 反应 6 h, 室温冷却, 静置过夜, 浓缩干燥, 得化合物 **70-k** (1.71g)。ESI-MS: m/z = 417.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

2) 化合物 **70-1** 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **70-k**, 得到化合物 **70-1**。

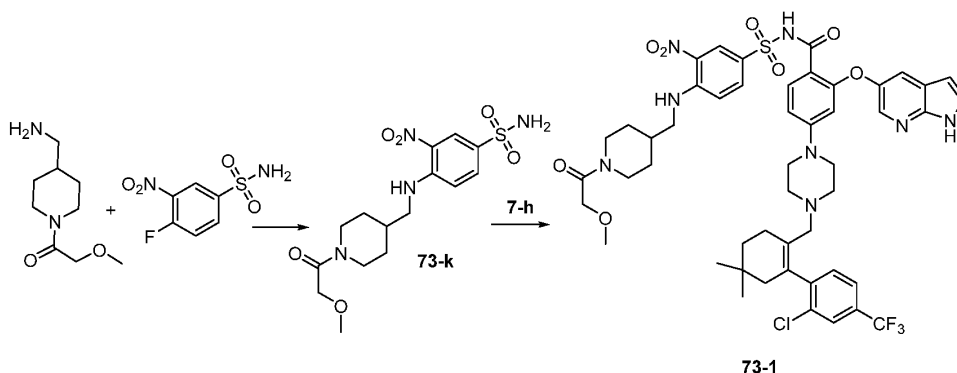
化合物 **70-1**: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6), δ : 11.73(s, 1H), 11.69(s, 1H), 8.64(m, 1H), 8.58(d, 1H), 8.05(d, 1H), 7.89(s, 1H), 7.83(m, 1H), 7.71(d, 1H), 7.54(m, 3H), 7.40(d, 1H), 7.18(d, 1H), 6.76(m, 1H), 6.39(m, 1H), 6.30(d, 1H), 4.26(m, 2H), 3.64(m, 6H), 3.54(m, 2H), 3.49(m, 2H), 3.39(m, 4H), 3.05(m, 4H), 2.79(m, 2H), 2.27(m, 1H), 2.21(m, 1H), 2.09(s, 1H), 1.96(s, 2H), 1.62(m, 2H), 1.50(m, 2H), 1.37(m, 2H), 1.24(s, 1H), 0.97(s, 6H).

ESI-MS: m/z = 1037.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 71 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3-(4-(2-甲氧基磺酰基)吗啉-2-基)丙基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺

化合物 **72-1**: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6), δ : 11.72(s, 2H), 8.64(m, 1H), 8.58(d, 1H), 8.04(d, 1H), 7.88(s, 1H), 7.84(m, 1H), 7.70(d, 1H), 7.55(m, 3H), 7.39(d, 1H), 7.16(d, 1H), 6.76(m, 1H), 6.39(m, 1H), 6.29(d, 1H), 3.89(m, 2H), 3.70(m, 6H), 3.55(m, 2H), 3.51(m, 2H), 3.40(m, 4H), 3.04(m, 4H), 2.79(m, 2H), 2.28(m, 1H), 2.21(m, 1H), 2.11(s, 1H), 1.96(s, 2H), 1.62(m, 2H), 1.35(m, 2H), 1.24(s, 1H), 0.97(s, 6H). ESI-MS: $m/z = 1023.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 73 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-4-基]甲基]氨基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺



1) 化合物 **73-k** 的制备

将 3-硝基-4-氟苯磺酰胺 (1.56g)、4-氨基-1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶 (1.59g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (2.30g) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加热至 85°C , 反应 6 h, 室温冷却, 静置过夜, 浓缩干燥, 得化合物 **73-k** (2.58g)。ESI-MS: $m/z = 387.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

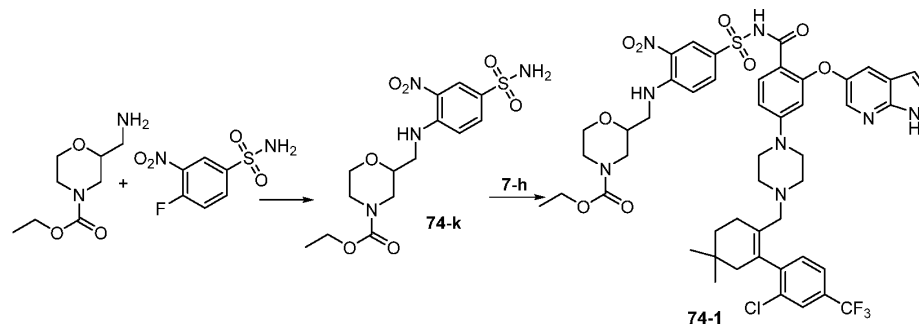
2) 化合物 **73-1** 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 **7-1** 的制备方法, 将其中的化合物 **7-k** 换成化合物 **73-k**, 得到化合物 **73-1**。

化合物 **73-1**: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.74(s, 1H), 11.69(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.58(m, 1H), 8.05(s, 1H), 7.89(d, 1H), 7.82(m, 1H), 7.70(d, 1H), 7.54(m, 3H), 7.39(m, 1H), 7.14(d, 1H), 6.75(d, 1H), 6.40(s, 1H), 6.30(s, 1H), 4.08(m, 2H), 3.76(m, 3H), 3.58(m, 1H), 3.31(m, 6H), 2.93(m, 4H), 2.54(m, 2H), 2.27(m, 2H), 1.96(m, 4H), 1.74(m, 2H), 1.50(m, 2H), 1.24(m, 4H), 0.97(s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ : 164.0, 158.9, 154.0, 147.9, 146.9, 145.8, 144.2, 139.0, 135.5, 134.3, 132.8, 132.6, 131.7, 130.2, 130.1, 128.3, 127.0, 124.8, 120.4, 118.5, 117.2, 115.8, 114.9, 109.7, 103.6, 100.5, 71.2, 58.7, 48.0, 45.2, 44.4, 41.3, 35.3, 30.3, 29.6, 27.4. ESI-MS: $m/z = 1007.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 74 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[1-(2-乙氧基乙酰基)吗啉-2-基]甲基]氨基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺 (化合物 **74-1**)



1) 化合物 74-k 的制备

将 3-硝基-4-氟苯磺酰胺 (1.20g)、2-氨基-4-(乙氧甲酰基)吗啉 (1.23g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (4.59g) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加热至 85℃, 反应 6 h, 室温冷却, 静置过夜, 浓缩干燥, 得化合物 74-k (1.80g)。ESI-MS: m/z = 387.1 [M-H]⁻。

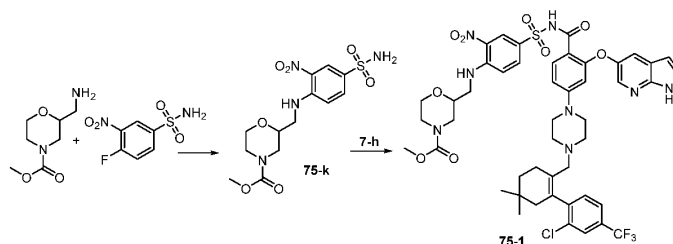
2) 化合物 74-1 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 7-1 的制备方法, 将其中的化合物 7-k 换成化合物 74-k, 得到化合物 74-1。

化合物 74-1: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ: 11.70(s, 2H), 8.64(s, 1H), 8.57(m, 1H), 8.04(s, 1H), 7.88(d, 1H), 7.83(m, 1H), 7.70(d, 1H), 7.53(m, 3H), 7.39(m, 1H), 7.15(d, 1H), 6.75(d, 1H), 6.40(s, 1H), 6.30(s, 1H), 4.08(m, 2H), 3.89(m, 3H), 3.65(m, 2H), 3.51(m, 7H), 2.96(m, 3H), 2.79(m, 2H), 2.21(m, 2H), 2.02(m, 1H), 1.95(m, 2H), 1.50(m, 2H), 1.23(m, 1H), 1.18(m, 3H), 0.97(s, 6H)。

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆), δ: 162.4, 156.0, 153.6, 152.5, 146.3, 145.3, 144.3, 142.8, 134.0, 132.7, 131.3, 131.0, 130.2, 128.6, 126.7, 126.6, 125.4, 123.6, 123.3, 118.7, 116.7, 114.2, 108.1, 101.9, 98.8, 72.1, 64.5, 59.8, 56.9, 43.5, 42.8, 33.1, 27.5, 25.6, 23.3。ESI-MS: m/z = 1009.3 [M+H]⁺。

实施例 75 4-(4-{[2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}-哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-(甲氧甲酰基)吗啉-2-基)甲基]氨基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-苯甲酰胺 (化合物 75-1)



1) 化合物 75-k 的制备

将 3-硝基-4-氟苯磺酰胺 (1.20g)、2-氨基-4-(甲氧甲酰基)吗啉 (1.14g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (4.59g) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加热至 85℃, 反应 6 h, 室温冷却, 静置过夜, 浓缩干燥, 得化合物 75-k (1.73g)。ESI-MS: m/z = 373.1 [M-H]⁻。

2) 化合物 75-1 的制备

参考实施例 7 步骤 6) 中化合物 7-1 的制备方法, 将其中的化合物 7-k 换成化合物 75-k, 得到化合物 75-1。

化合物 75-1: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆), δ: 11.71(s, 1H), 11.68(s, 1H), 8.64(m, 1H), 8.58(d, 1H), 8.05(d, 1H), 7.88(s, 1H), 7.83(m, 1H), 7.71(d, 1H), 7.55(m, 3H), 7.40(d, 1H), 7.16(d, 1H), 6.76(m, 1H), 6.40(m, 1H), 6.30(d, 1H), 3.93(m, 2H), 3.76(m, 8H), 3.49(m, 4H), 3.02(m, 4H), 2.79(m, 2H), 2.28(m, 2H), 2.08(s, 1H), 1.96(s, 2H), 1.51(m, 2H), 1.24(s, 1H), 0.97(s, 6H)。

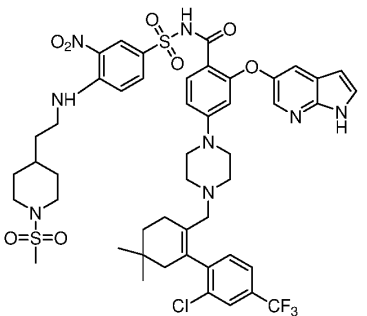
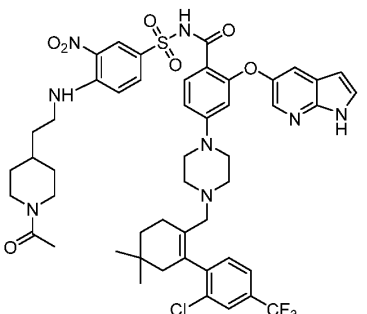
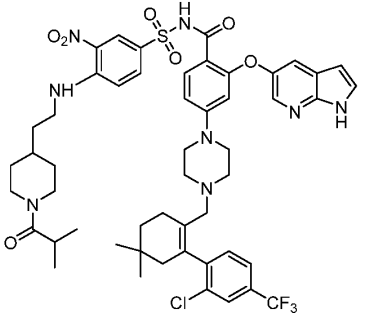
¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆), δ: 162.4, 157.6, 157.3, 157.0, 156.6, 154.0, 152.4, 146.3, 145.3, 144.3, 142.6, 137.4, 133.9, 132.7, 131.2, 131.0, 130.1, 128.6, 126.7, 126.6, 123.6, 123.4, 122.8, 118.7, 116.7, 115.9, 114.2, 113.6, 112.6, 108.1, 102.0, 98.8, 72.1, 64.5, 56.9, 51.3, 43.6, 43.4, 42.7, 33.0, 27.7, 27.5, 25.5, 23.2。

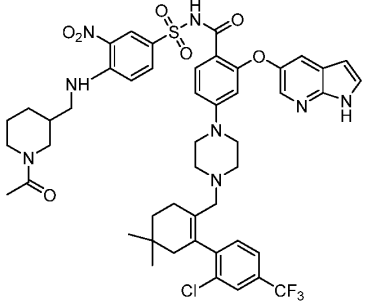
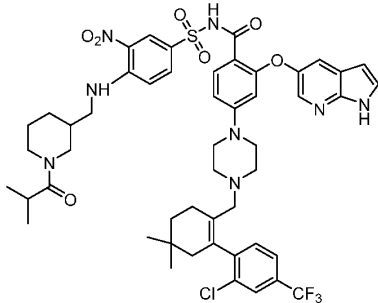
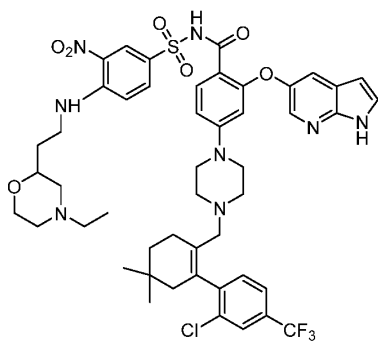
ESI-MS: m/z = 995.3 [M+H]⁺。

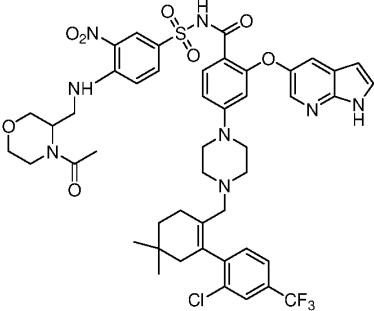
实施例 76-实施例 82

参照实施例 7 的制备过程, 得到以下化合物:

编号	结构	表征
----	----	----

76-1		¹ H NMR(500 MHz, DMSO-d ₆), δ: 11.62 (s, 1H), 11.58 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.31 (m, 4H), 3.01 (m, 6H), 2.87 (s, 1H), 2.81 (t, 1H), 2.66 (m, 3H), 2.54 (s, 1H), 1.90 (d, 2H), 1.81 (d, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.27 (m, 8H), 0.97 (s, 6H). ESI-MS: m/z =1027.3 [M+H] ⁺ .
77-1		¹ H NMR(500 MHz, DMSO-d ₆), δ: 11.61 (s, 1H), 11.57 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.31 (m, 3H), 3.01 (m, 6H), 2.81 (t, 1H), 2.66 (m, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.90 (d, 2H), 1.81 (d, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.27 (m, 7H), 0.97 (s, 6H). ESI-MS: m/z =991.4 [M+H] ⁺ .
78-1		¹ H NMR(500 MHz, DMSO-d ₆), δ: 11.62 (s, 1H), 11.56 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (t, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.54 (m, 4H), 3.30 (m, 6H), 2.69 (t, 1H), 2.66 (m, 3H), 2.54 (s, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.84 (d, 2H), 1.74 (d, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.45 (m, 6H), 1.27 (m, 2H), 1.10 (s, 6H), 0.97 (s, 6H). ESI-MS: m/z =1019.4 [M+H] ⁺ .

79-1		¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆), δ: 11.61 (s, 1H), 11.57 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.86 (m, 4H), 2.81 (t, 1H), 2.66 (m, 4H), 2.54 (s, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.90 (d, 2H), 1.81 (d, 2H), 1.59 (m, 3H), 1.43 (m, 3H), 1.27 (m, 5H), 0.97 (s, 6H). ESI-MS: m/z =977.3 [M+H]⁺.
80-1		¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆), δ: 11.63 (s, 1H), 11.57 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (t, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.54 (m, 4H), 3.30 (m, 6H), 2.69 (t, 1H), 2.66 (m, 3H), 2.54 (s, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.84 (d, 2H), 1.74 (d, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.45 (m, 4H), 1.27 (m, 2H), 1.10 (s, 6H), 0.97 (s, 6H). ESI-MS: m/z =1005.4 [M+H]⁺.
81-1		¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆), δ: 11.72 (s, 2H), 8.64 (m, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.29 (d, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.55 (m, 3H), 3.51 (m, 2H), 3.40 (m, 4H), 3.04 (m, 4H), 2.79 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.97 (s, 6H). ESI-MS: m/z =979.4 [M+H]⁺.

82-1		¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆), δ: 11.71 (s, 2H), 8.65 (m, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.30 (d, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.57 (m, 3H), 3.51 (m, 2H), 3.38 (m, 4H), 3.04 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.97 (s, 6H). ESI-MS: m/z =979.3 [M+H]⁺.
--------------------	---	---

试验例 1 体外蛋白结合抑制活性

1.1 BCL-2/BAK 结合抑制活性筛选

用试剂盒(型号: BCL-2/BAK (BH3) BINDING ASSAY KITS, 来源于 cisbio)中的稀释缓冲液将 500nM 的 Tag1-BCL-2 蛋白母液稀释成 5nM, 同时将 20μM 的 Tag2-BAK 蛋白母液稀释成 120nM, 先每孔加入 5μL 的 Tag1-BCL-2 蛋白稀释液, 然后用纳升加样仪将 DMSO 溶解的不同化合物加入到孔中, 使化合物终浓度为 200nM-0.0488nM, 4 倍梯度, 共 7 个浓度, 同时设空白对照孔(不含酶)与阴性对照孔(含酶, 加溶媒 DMSO), 设 2 个复孔, 最后再每孔加入 5μL 的 Tag2-BAK 蛋白稀释液, 离心混匀, 25℃孵育 15min。用试剂盒中的检测缓冲液将 100×的 anti-Tag1-Eu³⁺稀释成 1×的使用浓度, 同时将 100X 的 anti-Tag2-XL665 稀释成 1×的使用浓度。将 anti-Tag1-Eu³⁺和 anti-Tag2-XL665 按 1: 1 混匀, 每孔加入 5μL 的混合液, 25℃反应 2h 及以上。PE Envision 多功能酶标仪进行读板(激发 620nm, 发射 665nm), 采用四参数拟合, 计算 IC₅₀ (表 1 所示)。

1.2 BCL-XL/BAK 结合抑制活性筛选

用试剂盒(型号: BCL-XL/BAK (BH3) BINDING ASSAY KITS, 来源于 cisbio)中的稀释缓冲液将 300nM 的 Tag1-BCL-XL 蛋白母液稀释成 2nM, 同时将 10μM 的 Tag2-BAK 蛋白母液稀释成 80nM, 先每孔加入 5μL 的 Tag1-BCL-XL 蛋白稀释液, 然后用纳升加样仪将 DMSO 溶解的不同化合物加入到孔中, 使化合物终浓度为 2000nM-0.488nM, 4 倍梯度, 共 7 个浓度, 同时设空白对照孔(不含酶)与阴性对照孔(含酶, 加溶媒 DMSO), 设 2 个复孔, 最后再每孔加入 5μL 的 Tag2-BAK 蛋白稀释液, 离心混匀, 25℃孵育 15min。用试剂盒中的检测缓冲液将 100×的 anti-Tag1-Eu³⁺稀释成 1×的使用浓度, 同时将 100X 的 anti-Tag2-XL665 稀释成 1×的使用浓度。将 anti-Tag1-Eu³⁺和 anti-Tag2-XL665 按 1: 1 混匀, 每孔加入 5μL 的混合液, 25℃反应 2h 及以上。PE Envision 多功能酶标仪进行读板(激发 620nm, 发射 665nm), 采用四参数拟合, 计算 IC₅₀ (表 1 所示)。

表 1 化合物抑制 BCL-2/BAK 和 BCL-XL/BAK 结合活性

化合物	BCL-2/BAK	BCL-XL/BAK	化合物	BCL-2/BAK	BCL-XL/BAK
	IC ₅₀ (nM)			IC ₅₀ (nM)	
1-1	2.7	133	37-1	1.59	142.1
3-1	0.86	>2000	38-1	2.81	187
4-1	0.80	>2000	42-1	2.81	220.3
6-1	5.7	1972	43-1	1.8	121
7-1	3.5	289	45-1	2.18	242.7
8-1	2.8	155	48-1	1.4	118

9-1	1.8		50-1	2.59	211.1
10-1	2.8	194	51-1	1.9	
11-1	1.6	140	52-1	3.9	175
12-1	1.4	113	56-1	3.55	381
13-1	3.6	387	57-1	3.4	268
14-1	5.1	338	58-1	2.35	145.2
15-1	3.83	729	59-1	1.1	
16-1	3.09	653	60-1	1.1	
17-1	2.0		61-1	1.52	
18-1	2.7		62-1	2.35	144.9
19-1	2.5		63-1	2.3	217
20-1	2.1		65-1	1.5	134
21-1	2.40		66-1	2.6	273
23-1	5.10	302	67-1	0.6	199
24-1	5.11	556	71-1	0.76	109
28-1	3.7	266	72-1	2.32	121.6
29-1	2.1		73-1	1.6	204
31-1	4.6	485	74-1	1.66	252.3
35-1	1.61	232.5	75-1	3.5	322
36-1	1.78	157.4			

试验例 2 化合物对 RS4;11 细胞的增殖抑制作用

取处于指数生长期状态良好的 RS4;11 细胞（来源于南京科佰），收集细胞至离心管，低速台式离心机，1500 转/min，离心 3 min，弃上清，用移液器加入 5mL 完全培养基（RPMI 基础培养基+10wt% 胎牛血清（FBS））进行细胞重悬。使用细胞计数仪计数，用完全培养基进行稀释，调整细胞密度至 2×10^5 个/mL，在加入等量的 RPMI 基础培养基调整血清浓度为 5%，细胞密度为 1×10^5 个/mL 种板。使用排枪接种于 96 孔板上，100 μ L/孔，置于 37℃、含 5%CO₂ 饱和湿度的细胞培养箱中培养。培养 24h 后，使用纳升加样仪进行化合物加样，每一浓度设置 2 个复孔，以不加化合物的细胞作为阴性对照，72 小时后加 CCK-8 试剂，10 μ L/孔，4 小时后 Envision 酶标仪 450nm 处检测其吸光值，计算抑制率，抑制率（%）=（阴性对照组平均值—实验组平均值）/（阴性对照组平均值—空白组平均值） $\times 100\%$ ，以化合物浓度对数为横坐标，抑制率为纵坐标，四参数分析，拟合量效曲线，计算 IC₅₀（见表 2）。

表 2 化合物对 RS4;11 细胞的增殖抑制作用

化合物	RS4;11 细胞	化合物	RS4;11 细胞
	IC ₅₀ (nM)		IC ₅₀ (nM)
1-1	2.3	31-1	3.0
6-1	2.4	35-1	9.6
7-1	4.6	38-1	6.6
8-1	2.5	42-1	6.8
9-1	2.7	43-1	1.9
10-1	5.6	48-1	1.4

11-1	2.5	50-1	4.3
12-1	1.7	51-1	1.1
13-1	8.1	52-1	0.9
14-1	8.6	57-1	2.3
15-1	7.2	58-1	5.3
16-1	7.8	59-1	1.0
17-1	2.9	60-1	1.3
18-1	4.3	61-1	3.2
19-1	3.5	62-1	4.1
20-1	3.9	63-1	1.4
21-1	4.1	65-1	1.8
23-1	10	66-1	3.3
28-1	3.0	67-1	0.8
29-1	1.3	71-1	6.1
74-1	6.9	73-1	1.5
75-1	3.9		

试验例 3 体外肝微粒体稳定性评价

300 μL 最终的温孵体系中, 含 30 μL 肝微粒体 (蛋白浓度: 5 mg/mL), 30 μL NADPH+ MgCl_2 , 3 μL 受试化合物 (乙腈配制), 237 μL PBS 缓冲液 (PH7.4)。其中有机溶剂 (乙腈) 的比例为 1% (体积比)。每个种属 (小鼠、大鼠、人) 做 2 份, 每份 0.3 mL。每管先配好总体积为 270 μL 的底物及酶的混匀液, 和 NADPH 分别在 37°C 预温孵 5 min 后, 加入 30 μL NADPH+ MgCl_2 混合, 分别于 0、15、30、60min 取出 50 μL 用含内标的冰乙腈 300 μL 终止反应。

50 μL 温孵样品, 加入 300 μL 含内标 (地西洋 20ng/mL) 的冰乙腈沉淀, 涡旋震荡 5 min 后, 离心 (13000 rpm, 20°C) 10 min。吸取上清液 70 μL , 加入 70 μL 超纯水稀释混匀, 1 μL 进样分析。化合物在人、大鼠和小鼠肝微粒体中消除参数见表 3。

表 3 化合物体外肝微粒体代谢稳定性 (1 μM)

化合物编号	小鼠	大鼠	人
	60min 剩余量 (%)	60min 剩余量 (%)	60min 剩余量 (%)
1-1	78.9%	88.4%	70.8%
6-1	65.3%	61.2%	65.9%
8-1	73.9%	90.9%	86.3%
9-1	55.7%	101.7%	69.8%
10-1	30.1%	69.9%	78.0%
11-1	62.9%	66.3%	67.4%
12-1	93.4%	80.2%	91.3%

试验例 4 体内药代动力学评价

4.1 大鼠体内药代动力学评价

SD 大鼠, 体重 180~220g, 适应 3~5 天后, 随机分组, 每组 3 只, 按 5mg/kg 剂量灌胃化合物 **1-1** 及

8-1。

受试动物（SD 大鼠）给药前禁食 12h，给药后 4h 给食物，实验前后和实验过程中均自由饮水。

灌胃给药后，于 0min、15min、30min、1h、2h、4h、6h、8h、10h、24h 于眼眶取血 0.2 mL 左右，EDTA-K2 抗凝后，30min 内转移到 4℃，4000rpm，10min 条件下离心分离血浆。收集全部血浆后立即于-20℃保存待测。

吸取 50μL 待测血浆样品，加入 300μL 含内标(地西洋 20mg/mL)的乙腈溶液，振荡混匀 5min，13000rpm 离心 10min，取上清 75μL，加入 75μL 超纯水稀释，混匀，吸取 2μL 用于 LC/MS/MS 测定，记录色谱图。

通过大鼠体内药物动力学实验评估本发明化合物的口服暴露量。采用 DAS3.2.5 软件拟合化合物的药代参数如下表所示。

化合物 1-1 及 8-1 药代数据如下表 4-1 所示。

表 4-1 化合物的药代参数

PK 参数	1-1 IG 5mg/kg	8-1 IG 5mg/kg
T _{max} (h)	4.00±0.00	4.00±0.00
C _{max} (ng/mL)	378±83.5	739±226
AUC(0-24h) (ng*h/mL)	3705±848	5973±2021
AUC(0-∞) (ng*h/mL)	4456±1335	6558±1805
t _{1/2} (h)	8.73±0.31	7.62±2.78
MRT(0-t) (h)	8.95±4.99	7.35±0.45

4.2 比格犬体内药代动力学评价

雄性比格犬 3 只，体重 9~12 kg，适应一段时间后，按 2.5mg/kg 剂量分别灌胃受试化合物。

受试动物（雄性比格犬）给药前禁食 12h，给药后 4h 给食物，实验前后和实验过程中均自由饮水。

灌胃给药后，于 0.25h（15min）、0.5h（30min）、1h、1.5h、2h、4h、6h、8h、10h、24h、30h、48h、72h 于前肢静脉取血约 0.5 mL 置于 EDTA-K2 抗凝真空采血管中，血浆于 30min 内转移到 4℃，4000rpm，10min 条件下离心分离血浆。收集全部血浆后立即于-20℃保存待测。

吸取 50μL 待测血浆样品，加入 300μL 含内标(地西洋 20ng/mL)的乙腈溶液，振荡混匀 5min，13000rpm 离心 10min，取上清 75μL，加入 75μL 超纯水稀释，混匀，吸取 1μL 用于 LC/MS/MS 测定，记录色谱图。

通过比格犬体内药物动力学实验评估本发明化合物的口服暴露量。采用 DAS3.2.5 软件拟合化合物的药代参数如下表 4-2 所示。

表 4-2 化合物的比格犬体内药代参数

受试化合物	8-1
剂量	2.5mg/kg
T _{1/2} (h)	19.47±1.64
T _{max} (h)	3.33±1.16
C _{max} (ng/mL)	1429±769
AUC _{0-72h} (h*ng/mL)	26269±13586
AUC _{0-∞} (h*ng/mL)	27692±14182

MRTlast	(h)	17.2±1.62
---------	-----	-----------

试验例 5 受试物在 RS4;11 人类 B 细胞白血病皮下移植模型中的药效学评价

NOD/SCID 小鼠，雌性，9-10 周（肿瘤细胞接种时的小鼠周龄），体重 16.3-22.0g。购自安凯毅博生物技术有限公司，生产许可证号：SCXK（京）2017-0006，动物合格证编号：11402400013155。饲养环境：SPF 级。小鼠右侧前背部皮下接种 1×10^7 RS4;11 细胞。接种当天定义为第 0 天。待肿瘤平均体积 240 mm^3 时，根据肿瘤大小随机分组。按下表 5 进行给药。

表 5 人源 B 细胞白血病 RS4;11 皮下动物模型中的给药途径、剂量及方案

组别	n	给药组	剂量(mg/kg)	给药方式	给药时间
1	6	Vehicle		p.o.	单次
2	6	1-1	25	p.o.	单次
3	6	1-1	50	p.o.	单次
4	6	8-1	25	p.o.	单次

注：n：动物只数；给药体积为 10μL/g。

实验过程中观察到的临床症状均记录在原始数据中。肿瘤体积计算公式： $\text{肿瘤体积}(\text{mm}^3) = 1/2 \times (a \times b^2)$ （其中 a 表示长径，b 表示短径）。实验中使用 StudyDirector™（版本号 3.1.399.19，供应商 Studylog System, Inc., S.San Francisco, CA, USA）软件收集数据，包括肿瘤的长短径的测量和动物体重的称量。原始数据由天平和游标卡尺测量后直接导入软件，数据的任何变动都将被记录在此软件中。相对肿瘤增殖率，T/C%，即在某一时间点，治疗组和对照组相对肿瘤体积或瘤重的百分比值。计算公式如下：

$T/C\% = T_{RTV} / C_{RTV} \times 100\%$ （ T_{RTV} ：治疗组平均 RTV； C_{RTV} ：溶媒对照组平均 RTV； $RTV = V_t / V_0$ ， V_0 为分组时该动物的瘤体积， V_t 为治疗后该动物的瘤体积）。

相对肿瘤抑制率，TGI（%），计算公式如下： $TGI\% = (1 - T/C) \times 100\%$ 。（T 和 C 分别为治疗组和对照组在某一特定时间点的相对肿瘤体积（RTV）或瘤重（TW））。

所有实验结果以平均瘤体积 ± SEM（平均标准误差）表示。用独立样本 T 检验方法比较治疗组相对肿瘤体积与对照组相比有无显著性差异。所有的数据均用 SPSS 18.0 进行分析。 $p < 0.05$ 为具有显著性差异。结果见表 6。

表 6 在人源 B 细胞白血病 RS4;11 皮下模型中各组药效分析表

实验组	剂量	结束给药后第 17 天				P Value (相较于对照组)
	mg/k g	肿瘤体积 ($\bar{x} \pm S$)	相对肿瘤体 积 ($\bar{x} \pm S$)	TGI (%)	T/C (%)	
溶媒对照 组		2086.72±368.80	8.51±1.21			
1-1	25	1024.97±160.59	4.39±0.83	48.5	51.5	0.35
1-1	50	465.78±95.68	1.92±0.36	77.5	22.5	<0.001
8-1	25	600.39±32.88	2.54±0.19	70.2	29.8	<0.001

注：1. 数据以“平均值 ± 标准误差”表示；
2. $T/C\% = T_{RTV} / C_{RTV} \times 100\%$ ； $TGI\% = (1 - T/C) \times 100\%$ 。

试验例 6 人血小板毒性实验（Caspase3 活性测定）

使用肝素钠抗凝管抽取 10mL 人全血，上下颠倒混匀，90g 离心 10min，收集上清，继续 1950g 离心 10min。弃上清，用 4mL PBS 重悬混匀后，1190g 离心 5min，弃上清，再用 4mL PBS 重悬混匀，1190g 离心 5min，弃上清，用 PBS 重悬血小板并调整密度为 $2\sim 3\times 10^8$ 个/mL。按 $2\sim 3\times 10^7$ 个/mL 的密度接种于 96 孔板，100μL/孔，阴性对照孔加 50μL 对照缓冲液，化合物孔每孔加入 50μL 对应浓度的化合物，使化合物

终浓度为 2.5μM, 2μM, 1μM 或 0.5μM, 37℃ 培养箱中孵育 90min。将 96 孔板中的液体分别转移到 1.5mL 离心管中。4℃ 6000g 离心 5min, 弃上清, 置于冰上待用。用试剂盒中提供的水将 5×的裂解液稀释成 1×的裂解液, 同时按 1:200 的比例加蛋白酶抑制剂 cocktail, 配制成待用裂解混合液。每个离心管中加入 40μL 裂解混合液, 用移液器将底部的血小板重悬, 冰上裂解 15~20min, 4℃ 14000g 离心 10min, 样品分装待用。用试剂盒中提供的水将 10×的检测液稀释成 1×的检测液, 同时按 1:600 的比例加底物 Ac-DEVD-AMC, 配置成反应混合液。空白对照孔加入 5μL 检测缓冲液, 40μL 反应混合液。样品阴性对照孔, 加入 5μL 对照血小板裂解液, 40μL 反应混合液。化合物组, 加入 5μL 血小板裂解液, 40μL 反应混合液。其中 40μL 的反应混合液最后加入, 轻轻混合, PE Envision 多功能酶标仪进行读板 (激发 360nm, 发射 46nm), 每 10min 检测一次, 检测 6 次。根据释放的 AMC 荧光强度的大小, 可以测定 Caspase-3 的活性, 即每个孔所对应拟合直线的斜率代表 Caspase 活性大小 (所有数据做了归一化处理, 基准为 ABT-199)。结果见表 7 及表 8。

表 7 化合物对人血小板 Caspase3 活性作用

化合物	斜率值		化合物	斜率值	
	化合物浓度 2.5μM	化合物浓度 1μM		化合物浓度 2.5μM	化合物浓度 1μM
阴性	0.03	0.04	17-1	0.43	0.48
1-1	0.28	0.67	18-1	0.46	0.31
6-1	0.22	0.45	19-1	0.18	0.12
8-1	0.94	0.59	20-1	0.71	0.37
7-1	0.67	0.48			

注: 数据做了归一化处理。

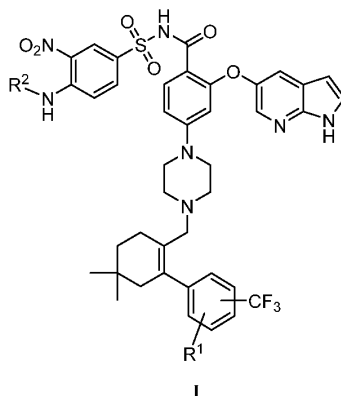
表 8 化合物对人血小板 Caspase3 活性作用

化合物	斜率值		化合物	斜率值	
	化合物浓度 0.5μM	化合物浓度 2μM		化合物浓度 0.5μM	化合物浓度 2μM
阴性	0.15	0.09	43-1	0.19	0.09
11-1	0.42	0.57	57-1	0.08	0.04
12-1	0.27	0.33	65-1	0.44	0.43
28-1	0.04	0.03			

注: 数据做了归一化处理。

权利要求书

1. 式 I 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



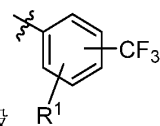
其中，

R^1 选自卤素；

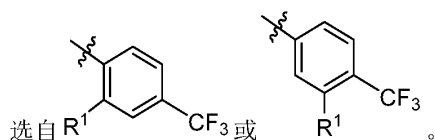
R^2 选自 $-C_{0-6}$ 亚烷基- R^3 ；

R^3 选自 5-6 元杂环烷基，所述 5-6 元杂环烷基任选地被一个或两个选自以下的基团取代：3-6 元杂环烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-COR^a$ 、 $-SO_2R^b$ 、 $-COOC_{1-6}$ 烷基、或任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基；

R^a 或 R^b 分别独立地选自 H、3-6 元杂环烷基、 C_{3-6} 环烷基、或 C_{1-6} 烷基，所述 C_{1-6} 烷基任选地被卤素、 $-CN$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、或 $-OC_{1-6}$ 烷基取代。



2. 如权利要求 1 所述的式 I 化合物、其立体异构体或其药学上可以接受的盐，其中，结构片段



3. 如权利要求 1 或 2 所述的式 I 化合物、其立体异构体或其药学上可以接受的盐，其中， R^1 选自氟或氯。

4. 如权利要求 1-3 任一项所述的式 I 化合物、其立体异构体或其药学上可以接受的盐，其中， R^2 选自 $-(CH_2)_n-R^3$ ，其中， n 选自 0、1、2、3 或 4。

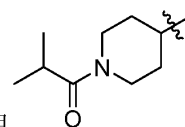
5. 如权利要求 1-4 任一项所述的式 I 化合物、其立体异构体或其药学上可以接受的盐，其中， R^3 选自 5-6 元杂环烷基，所述 5-6 元杂环烷基任选地被一个或两个基团取代，取代位点为环上的 N 原子。

6. 如权利要求 1-5 任一项所述的式 I 化合物、其立体异构体或其药学上可以接受的盐，其中， R^3 选自 5-6 元杂环烷基，所述 5-6 元杂环烷基任选地被一个或两个选自以下的基团取代：3-6 元杂环烷基、 $-COR^a$ 、 $-SO_2R^b$ 、 $-COOC_{1-4}$ 烷基取代、或任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基。

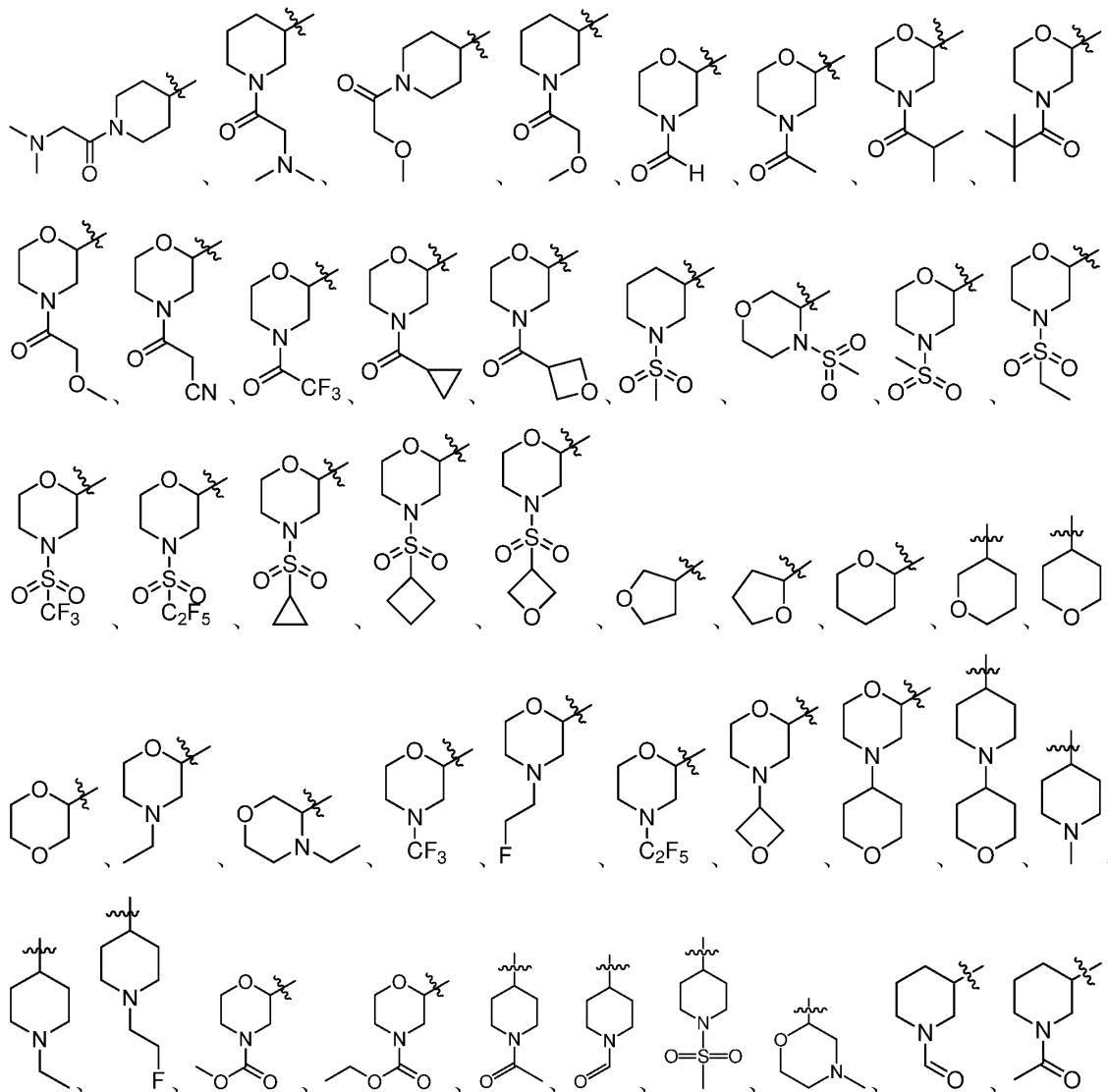
7. 如权利要求 1-6 任一项所述的式 I 化合物、其立体异构体或其药学上可以接受的盐，其中， R^a 或 R^b 分别独立地选自 H、3-6 元杂环烷基、 C_{3-6} 环烷基、或 C_{1-4} 烷基，所述 C_{1-4} 烷基任选地被卤素、 $-CN$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、或 $-OC_{1-4}$ 烷基取代；或者， R^a 或 R^b 分别独立地选自 H、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、或单氧杂环丁基，所述甲基或乙基任选地被氟、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、或 $-N(CH_3)_2$ 取代；或者， R^a 或 R^b 分别独立地选自 H、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、三氟甲基、五氟乙基、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CN$ 、或 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、环丙基、环丁基、或单氧杂环丁基。

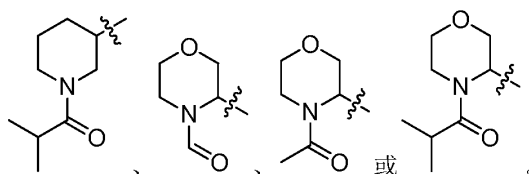
8. 如权利要求 7 所述的式 I 化合物、其立体异构体或其药学上可以接受的盐，其中， R^a 或 R^b 分别独立地选自任选地被 $-OC_{1-4}$ 烷基取代的 C_{1-4} 烷基；或者， R^a 或 R^b 分别独立地选自甲基、异丙基、或 $-CH_2OCH_3$ 。

9. 如权利要求 1-6 任一项所述的式 I 化合物、其立体异构体或其药学上可以接受的盐, 其中, R^3 选自 5-6 元杂环烷基, 所述 5-6 元杂环烷基任选地被以下基团取代: $-C(O)H$ 、 $-COCH_3$ 、 $-COCH(CH_3)_2$ 、 $-COC(CH_3)_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-COCH_2CN$ 、 $-COCH_2OCH_3$ 、 $-COCH_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2CH_2CH_3$ 、 $-SO_2CF_3$ 、 $-SO_2C_2F_5$ 、甲基、乙基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-C_2F_5$ 、四氢吡喃、单氧杂环丁烷、 $-SO_2$ -环丙烷、 $-CO$ -环丙烷、 $-CO$ -单氧杂环丁烷、 $-SO_2$ -单氧杂环丁烷、 $-SO_2$ -环丁烷、 $-COOCH_2CH_3$ 、或 $-COOCH_3$; 或者, R^3 选自四氢吡喃、哌啶、吗啉或二氧六环, 所述四氢吡喃、哌啶、吗啉或二氧六环任选地被以下基团取代: $-COCH_3$ 、 $-COCH(CH_3)_2$ 、 $-COCH_2OCH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2CH_2CH_3$ 、 $-CO$ -环丙烷、 $-COCH_2CN$ 、 $-COCF_3$ 、 $-COCH_2N(CH_3)_2$ 、甲基、乙基、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-COOCH_2CH_3$ 、或 $-COOCH_3$; 或者, R^3 选自四氢吡喃、哌啶、吗啉或二氧六环, 所述四氢吡喃、哌啶、吗啉或二氧六环任选地被以下基团取代: $-COCH_3$ 、 $-COCH(CH_3)_2$ 、 $-COCH_2OCH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、甲基、乙基、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-COOCH_2CH_3$ 、或 $-COOCH_3$ 。

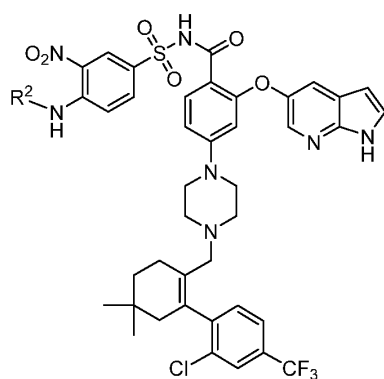


10. 如权利要求 1 所述式 I 化合物、其立体异构体或其药学上可以接受的盐, 其中 R^3 选自





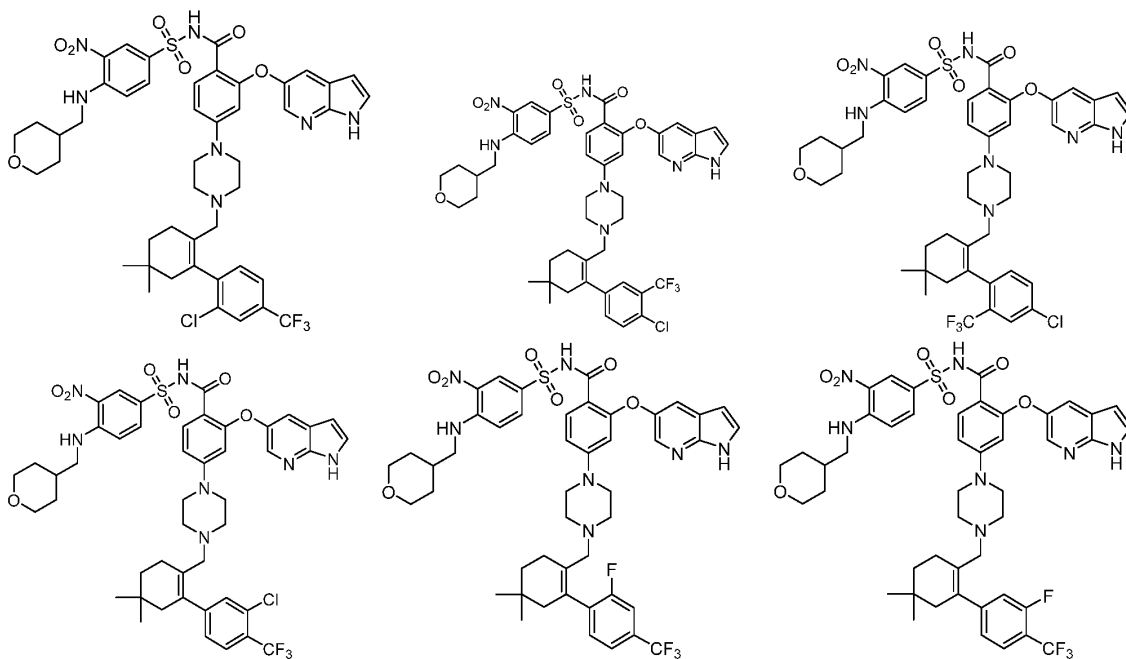
11. 权利要求 1 所述的式 I 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐选自式 II 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：

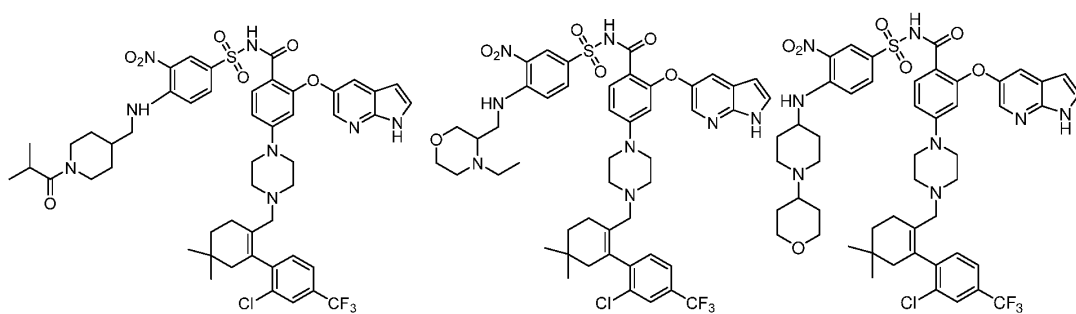


II

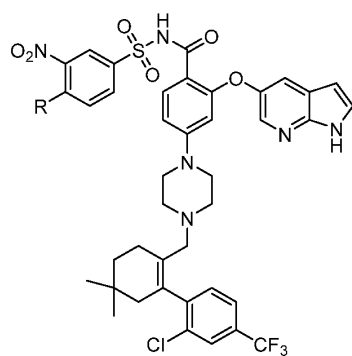
，其中 R² 的定义如权利要求 1 中的定义。

12. 以下化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，

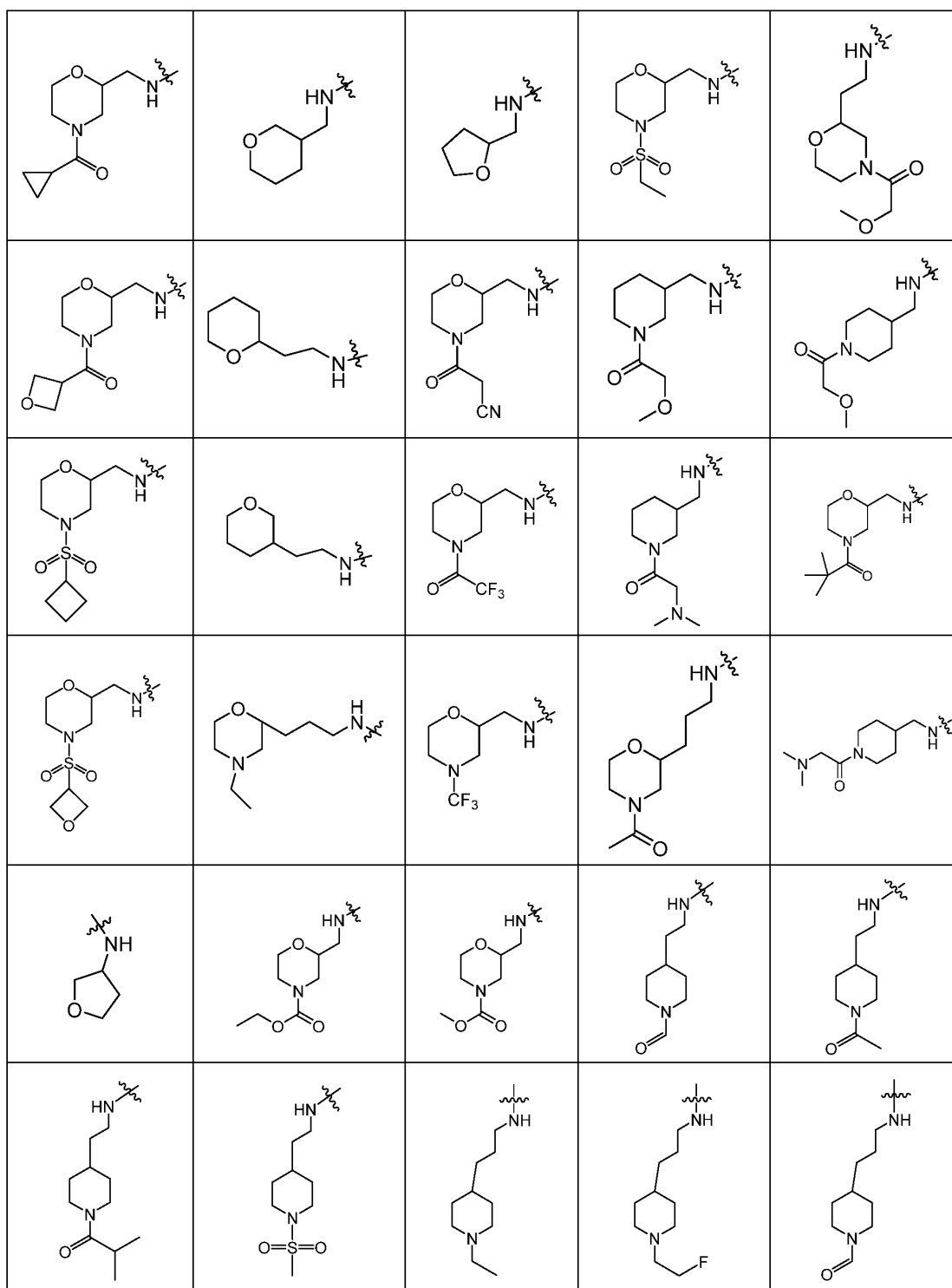




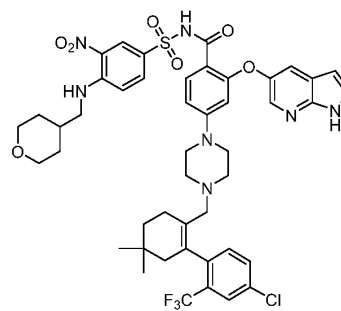
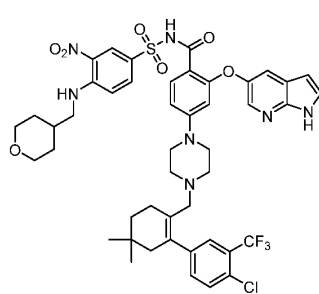
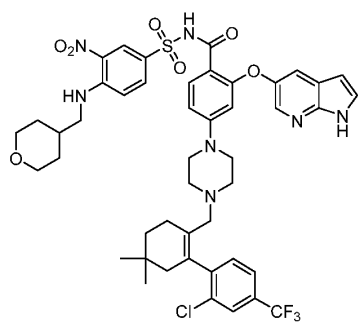
；或以下化合物：

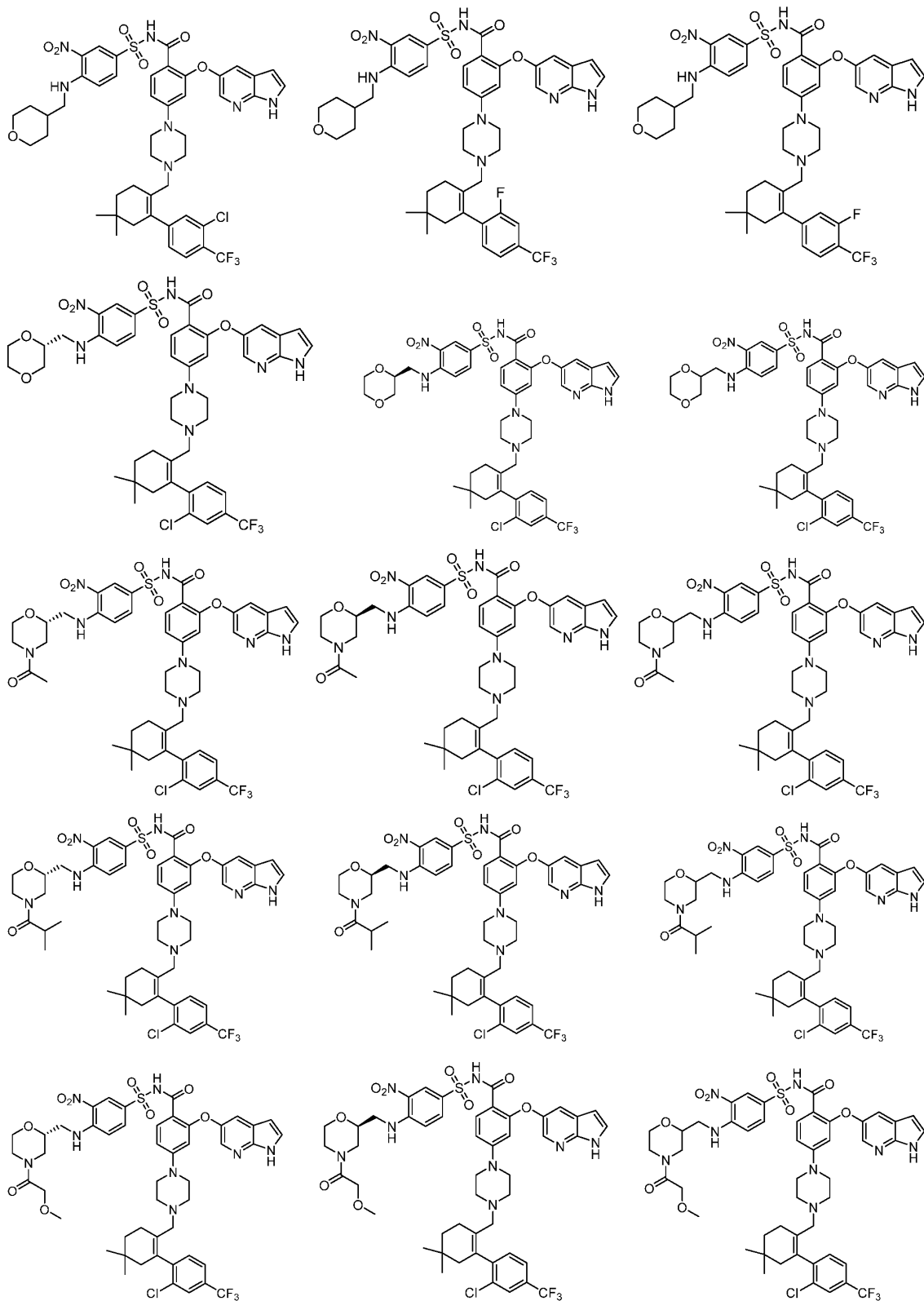


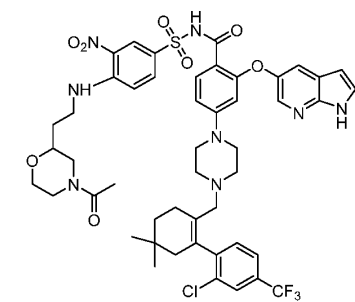
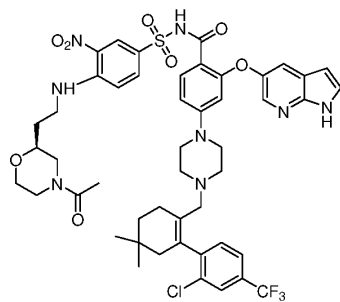
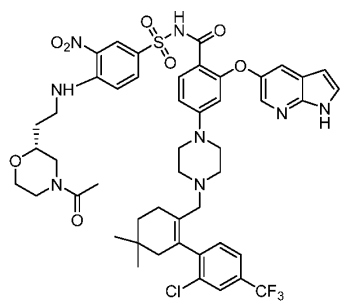
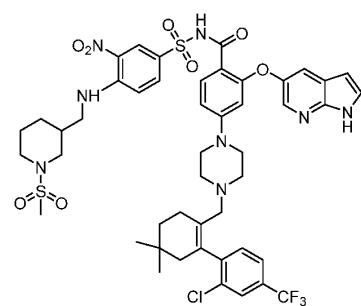
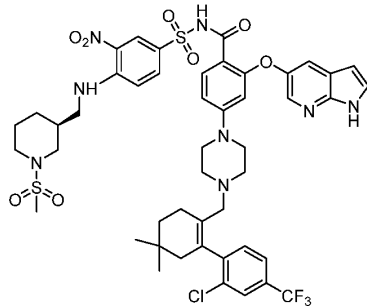
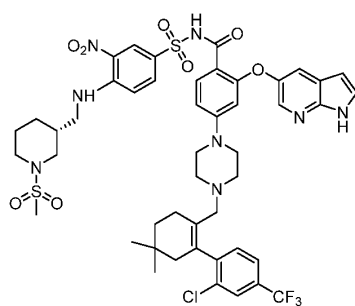
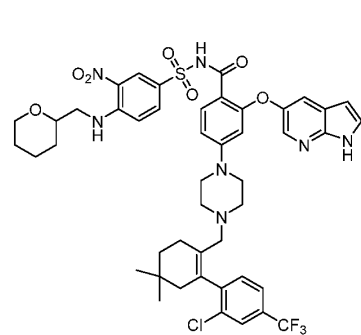
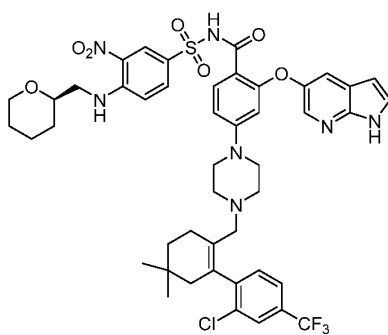
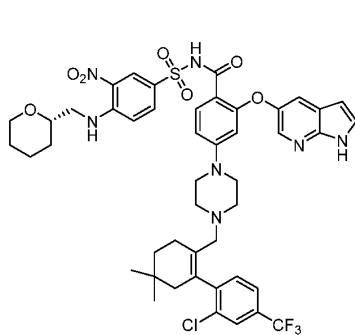
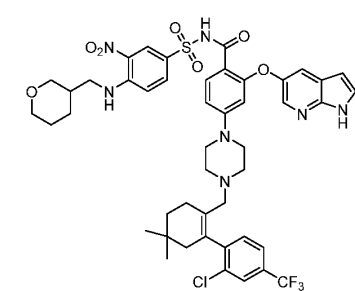
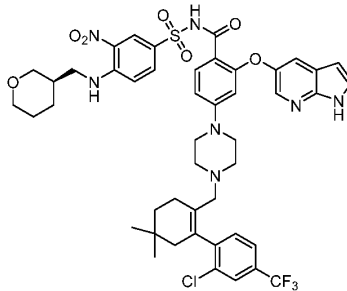
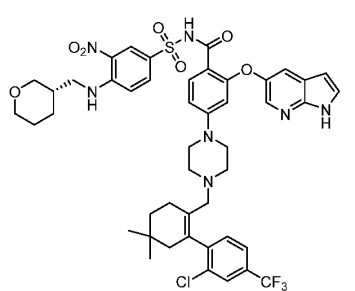
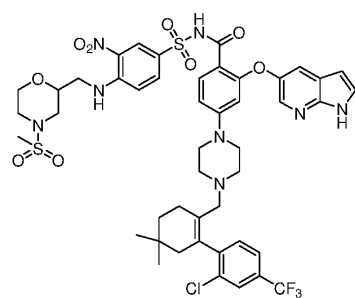
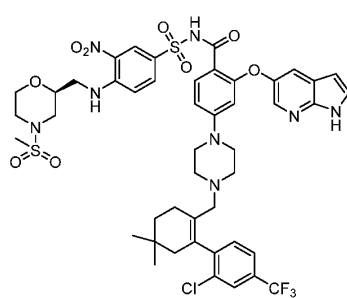
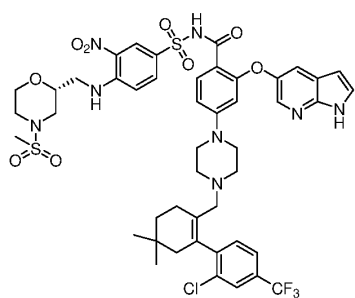
其中，R 独立为以下基团：

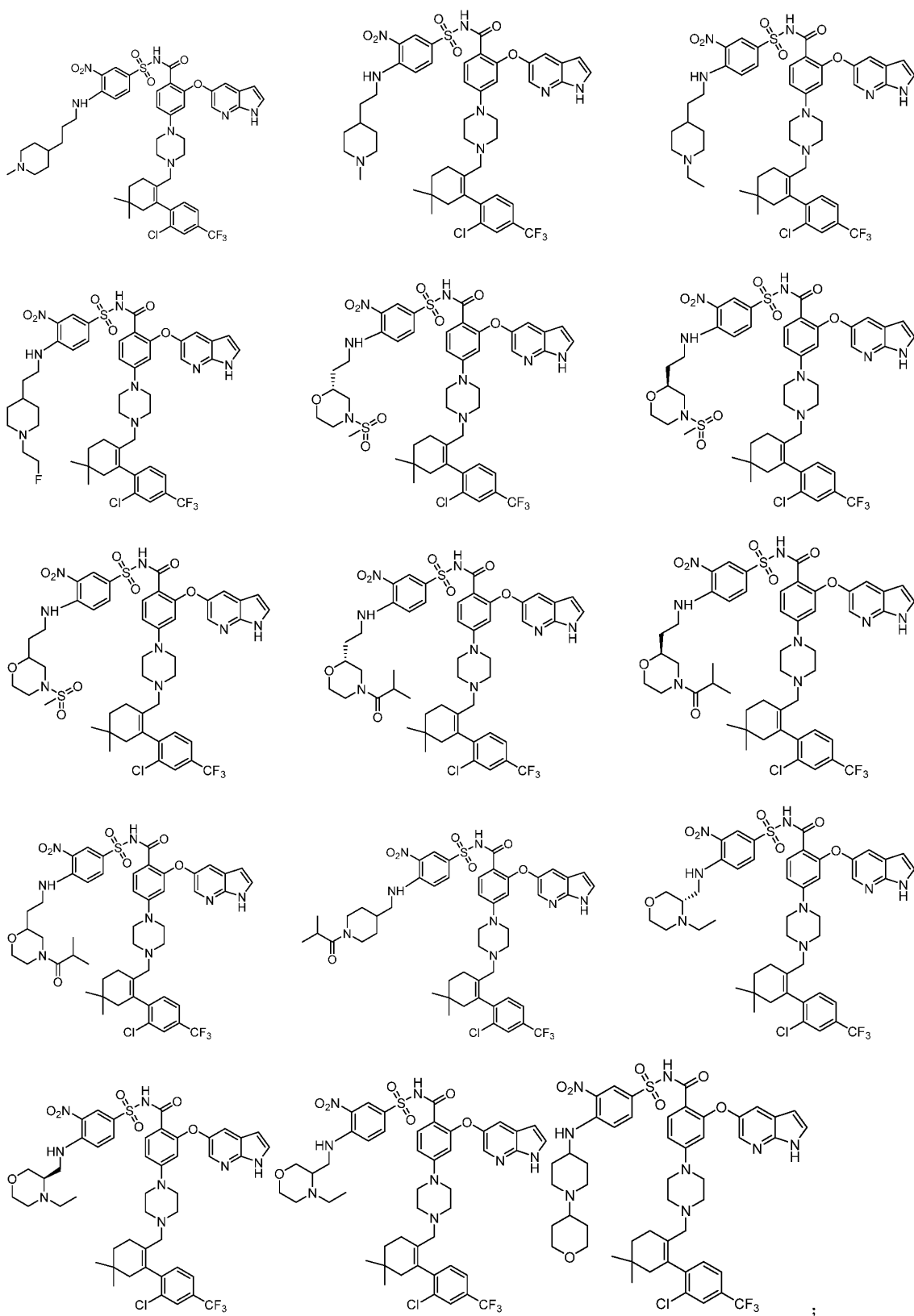


13. 以下化合物或其药学上可接受的盐，

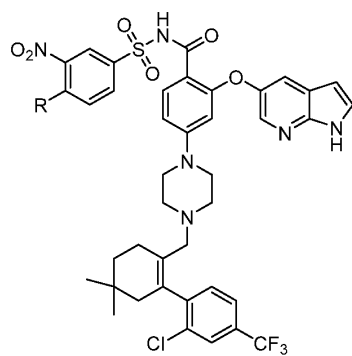




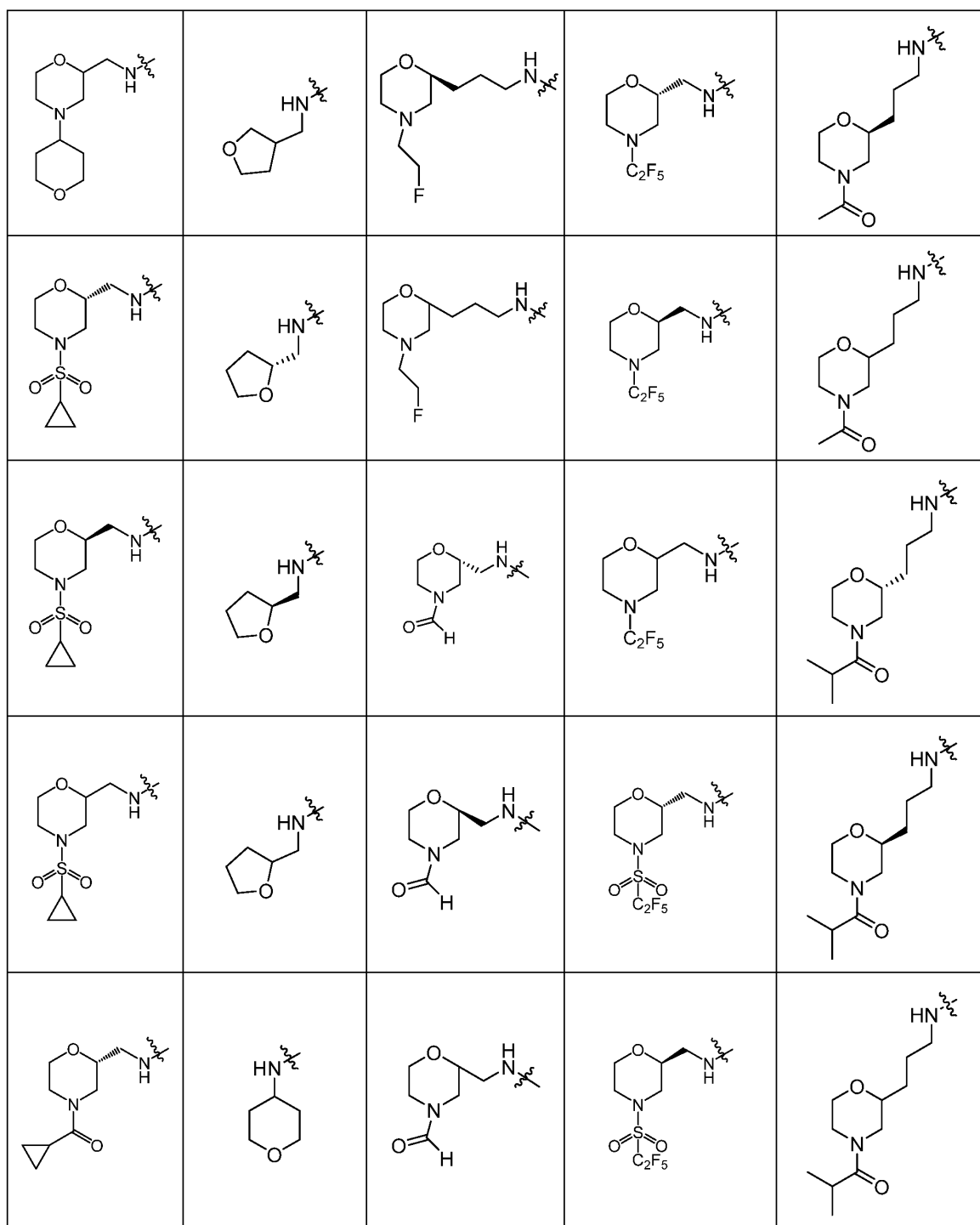


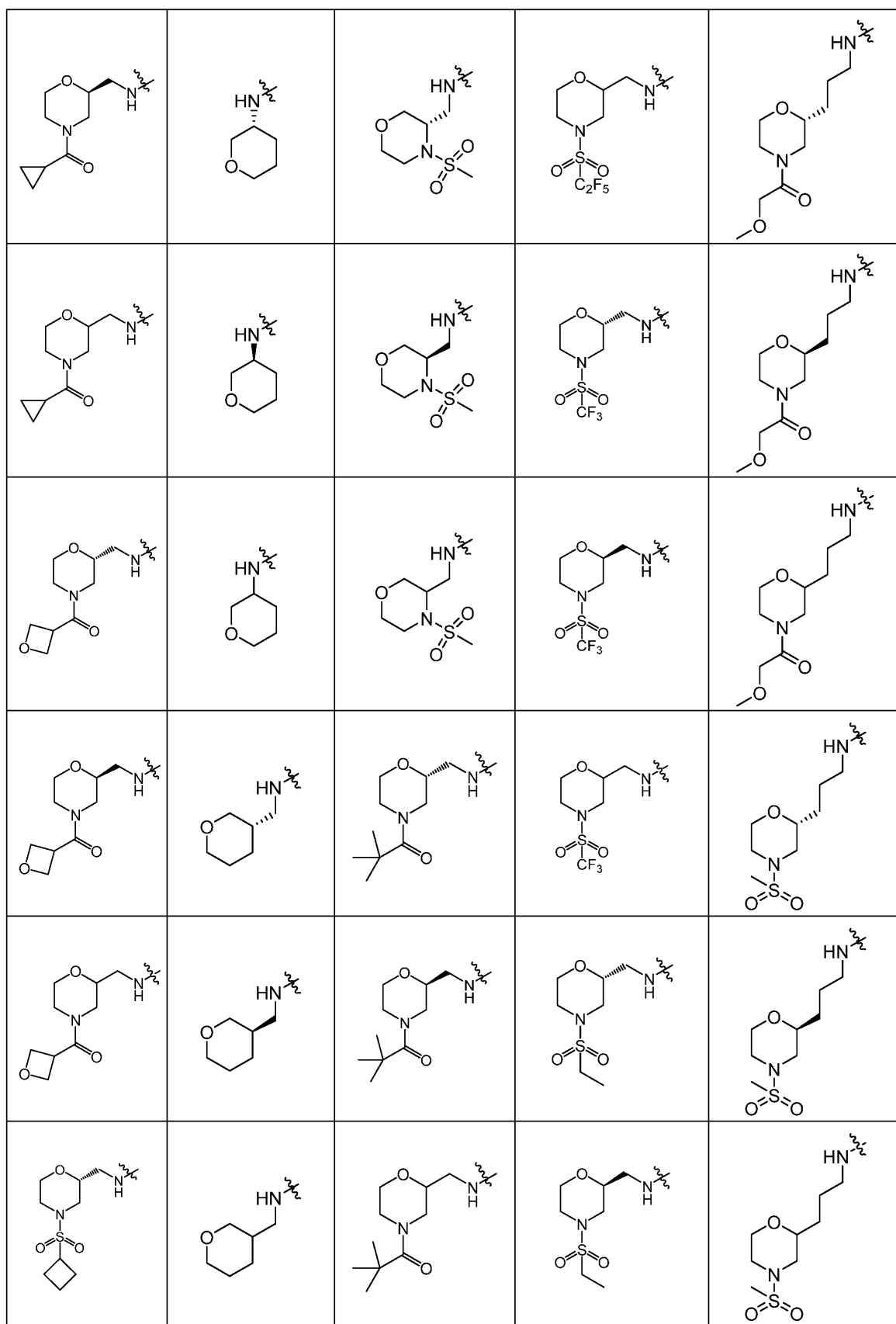


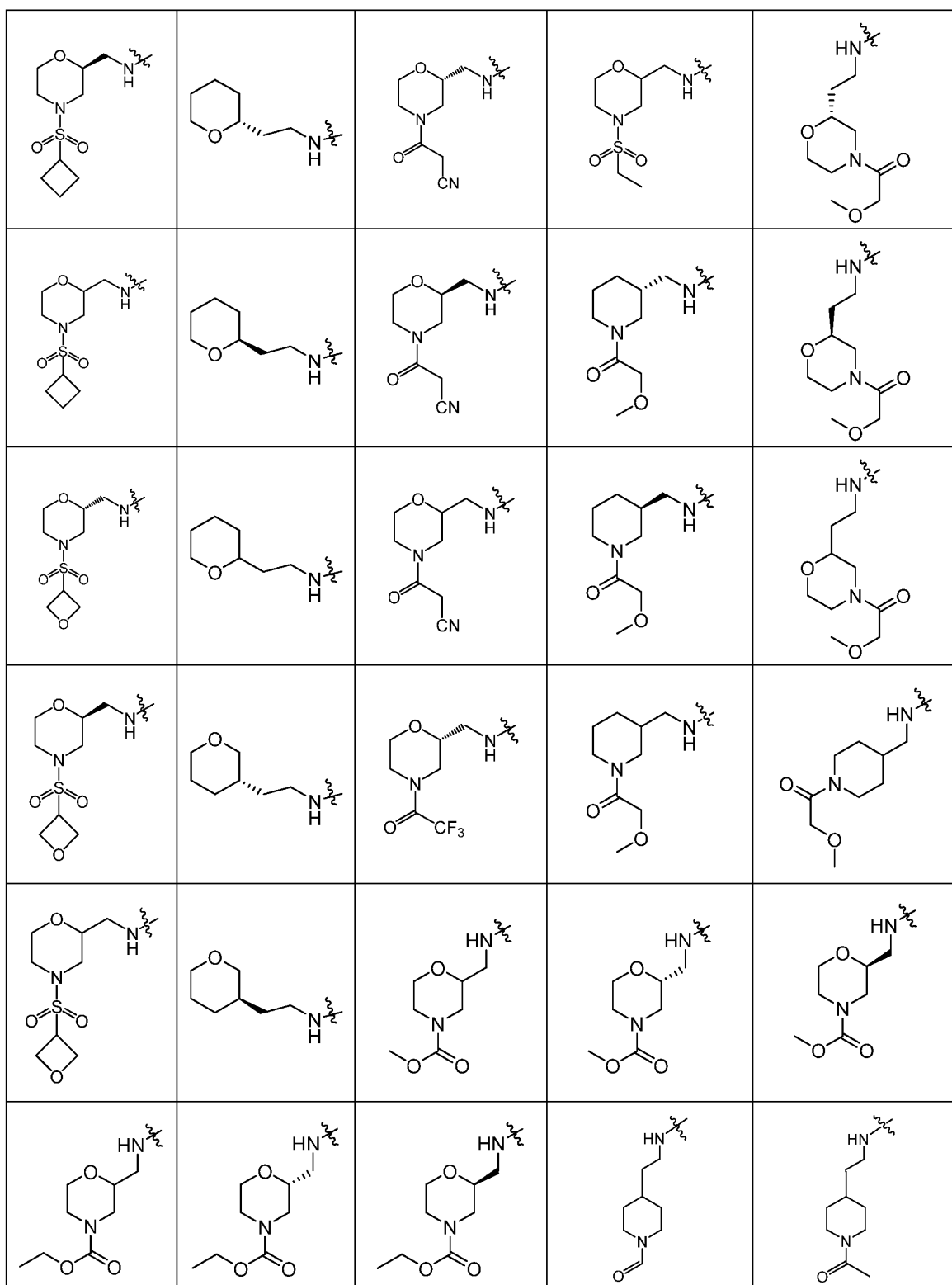
或以下化合物：

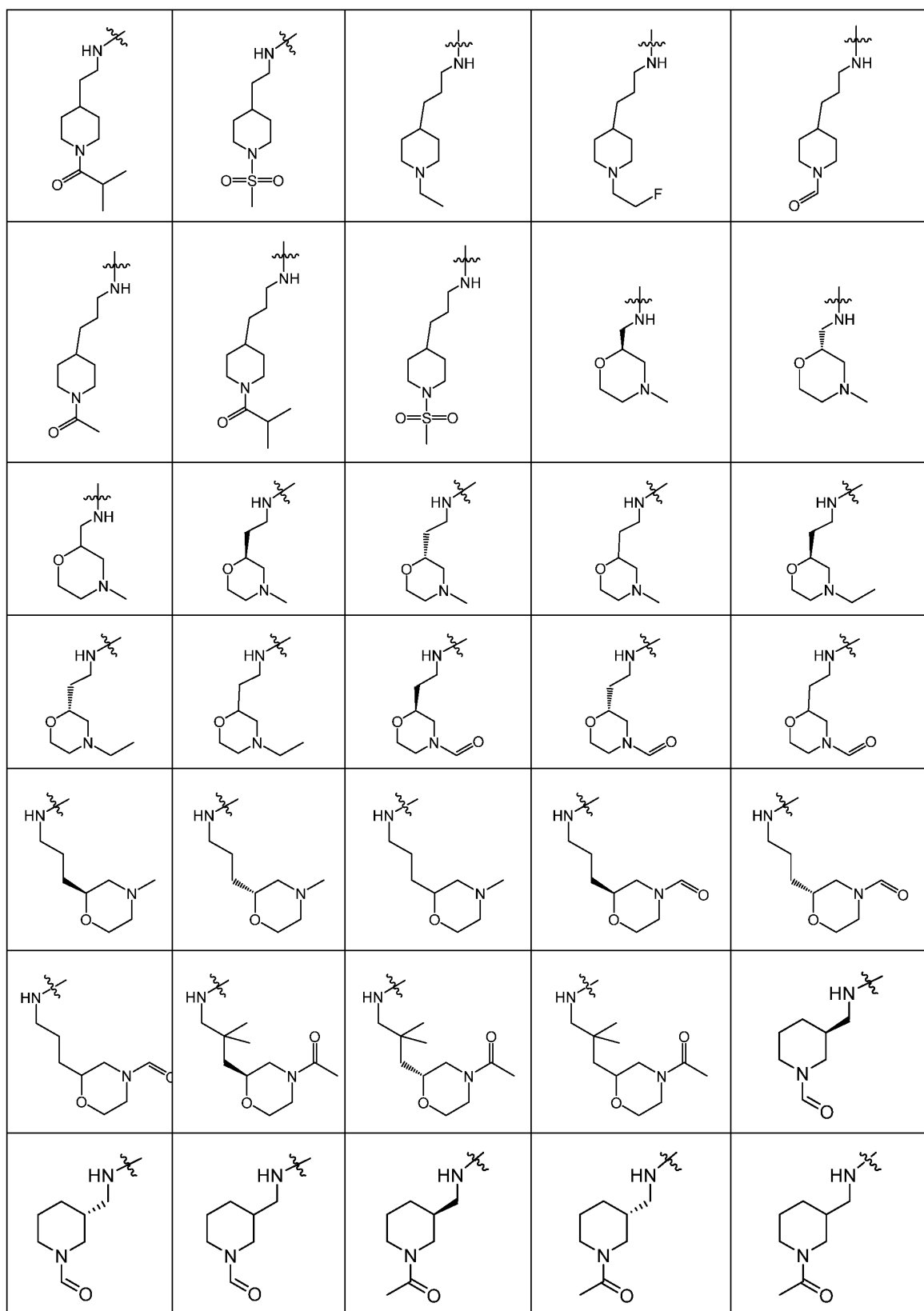


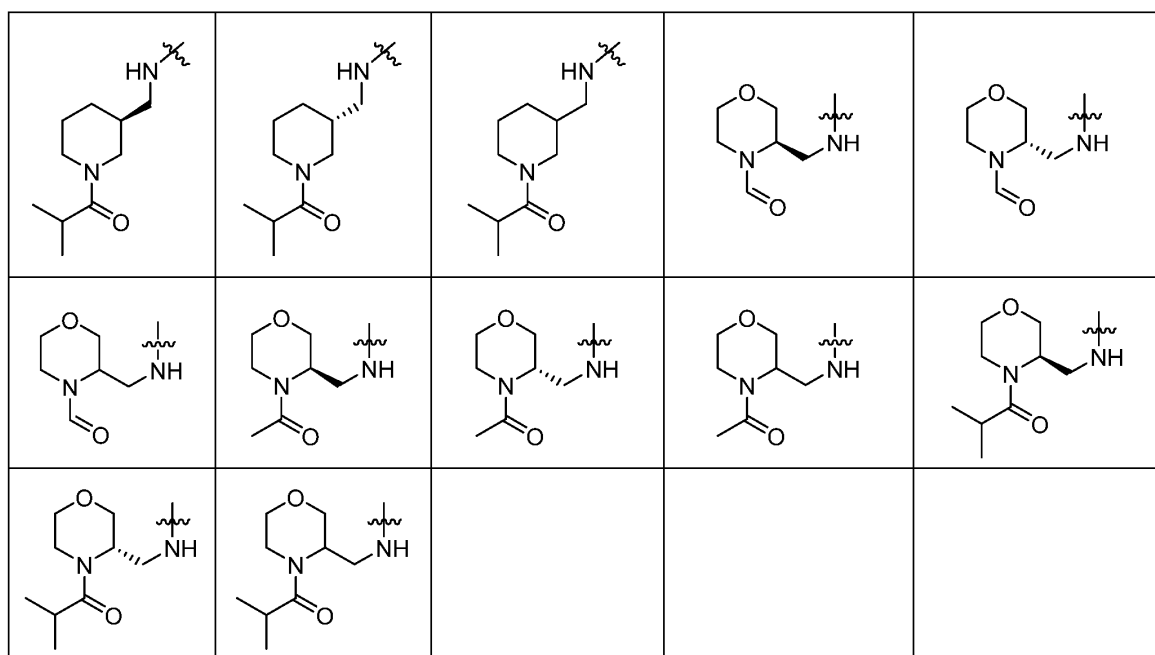
其中, R 独立为以下基团:











°

14. 一种药物组合物，其包含权利要求 1-13 中任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐。
15. 权利要求 1-13 中任一项所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或权利要求 14 所述的药物组合物在制备预防或者治疗与抗凋亡蛋白 BCL-2 相关疾病的药物中的用途。