

NLRP3 炎症小体抑制剂及其应用

相关申请的引用

5 本发明要求 2023 年 08 月 11 日在中国提交的，名称为“NLRP3 炎症小体抑制剂及其应用”、申请号为 202311008972.0 的发明专利申请的优先权，通过引用的方式将该专利申请的全部内容并入本文。

技术领域

本发明属于医药技术领域，具体涉及 NLRP3 炎症小体抑制剂及其应用。

10

背景技术

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

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

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

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

发明内容

本发明研究了如下的化合物、或其氘代化合物、或其立体异构体、或其药学上可接

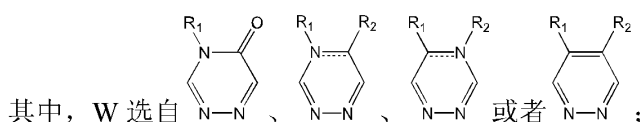
受的盐, 研究发现, 该化合物、或其氘代化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐对 NLRP3 炎症小体具有较高的生物活性, 对于治疗 NLRP3 相关疾病具有重要的临床开发价值。

为实现上述目的, 本发明提供了下述方案:

- 5 通式 (I) 表示的化合物、或其氘代化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐:



(I)



- 10  选自单键或双键;

R_1 独立的选自氢、氧代基、硫代基、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、-S- C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、5-7 元环烯基、芳基、5-7 元杂芳基、磺酰基、-N(C_{1-6} 烷基)₂ 或不存在;

- 15 R_2 独立的选自氢、氧代基、硫代基、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、-S- C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、5-7 元环烯基、芳基、5-7 元杂芳基、磺酰基、-N(C_{1-6} 烷基)₂ 或不存在;

- 20 所述 R_1 、 R_2 独立的任选被 1-3 个选自羟基、 C_{0-6} 烷基氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{0-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、5-7 元环烯基、芳基、5-7 元杂芳基、 C_{0-6} 烷基磺酰基的取代基取代;

或

R_1 、 R_2 与它们所连接的 C 或 N 原子形成 5-12 元环 A;

- 25 所述 5-12 元环 A 任选被 1-4 个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、-NH- C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、-N(C_{1-6} 烷基)₂ 的取代基取代;

R_3 选自 $-(CH_2)_n-NR_4-Z-(CH_2)_m-R_5$ 、 $-(CH_2)_n-NR_4-Z-CR^cR^d-R_5$;

- 30 n 为 0~6 的整数;

m 为 0~3 的整数;

R_4 选自氢或 C_{1-6} 烷基;

Z 选自 C=O、C=S、S(O)或 S(O)₂;

- 35 R_5 选自 3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、5-7 元环烯基、芳基、5-7 元杂芳基、 NR^aR^b 、 OR^b 、 C_{1-6} 烷基;

R^a 、 R^c 选自氢或 C_{1-6} 烷基；

R^b 、 R^d 选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、-S- C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、5-7 元环烯基、芳基、5-7 元杂芳基、磺酰基、-N(C_{1-6} 烷基)₂；

5 所述 R^b 任选被 1-2 个选自羟基、卤素、3-7 元环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基取代基取代；

所述 R^d 任选被 1-2 个选自羟基、卤素、3-7 元环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、氰基、羧基取代基取代；

或

10 R^c 、 R^d 与它们所连接的 C 原子形成 3-7 元环烷基；

或

当 R_5 选自 NR^aR^b 时， R^a 与 R_4 连接使 R_3 形成 4-7 元杂环基；

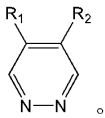
所述 R_5 任选被 1-4 个选自氧代基、硫代基、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、-S- C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、
15 C_{2-6} 炔基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、5-7 元环烯基、芳基、5-7 元杂芳基、磺酰基、脲基、胍基取代基取代；

R_5 上的取代基可进一步任选被 1-3 个选自羟基、 C_{0-6} 烷基氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{0-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、-S- C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-6 元杂环基、3-6 元环烷基、5-6 元环烯基、芳基、
20 5-7 元杂芳基、 C_{0-6} 烷基磺酰基、脲基、胍基取代基取代；

Y 选自芳基、5-14 元杂芳基、3-14 元杂环基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基；

所述 Y 任选被 1-4 个选自氧代基、硫代基、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、-S- C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、5-7 元环烯基、芳基、5-7 元杂芳基、磺酰基取代基取代；
25 取代基取代；

Y 上的取代基可进一步任选被 1-3 个选自羟基、 C_{0-6} 烷基氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{0-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、-S- C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-6 元杂环基、3-7 元环烷基、5-6 元环烯基、芳基、5-7 元杂芳基、 C_{0-6} 烷基磺酰基取代基取代。

30 在上述任一技术方案中，其中，W 选自 。

在上述任一技术方案中，

R_1 独立的选自氢、氧代基、硫代基、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、-S- C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、5-7 元环烯基、芳基、5-7 元杂芳基、磺酰基；

35 R_2 独立的选自氢、氧代基、硫代基、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、

C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-S-C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、5-7元环烯基、芳基、5-7元杂芳基、磺酰基；

所述R₁、R₂独立的任选被1-3个选自羟基、C₀₋₆烷基氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C₀₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、5-7元环烯基、芳基、5-7元杂芳基、C₀₋₆烷基磺酰基取代基取代。

在上述任一技术方案中，R₁、R₂独立的选自氢、氰基、卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、3-7元环烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂或不存在，优选地，R₁、R₂独立的选自氢、氰基、卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、环丙基、环丁基或不存在。

在上述任一技术方案中，R₁、R₂独立的选自氢、羟基、氨基、氰基、卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3-7元环烷基、磺酰基，优选地，R₁、R₂独立的选自氢、氨基、氰基、卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3-7元环烷基，进一步优选地，R₁、R₂独立的选自氢、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、3-7元环烷基，更优选地，R₁、R₂独立的选自氢、甲基、乙基、三氟甲基、环丙基、环丁基，当R₁、R₂独立的选自氨基时，R₁、R₂可进一步的被C₁₋₆烷基取代。在上述任一技术方案中，R₁、R₂独立的选自氢、卤素，优选地，R₁、R₂独立的选自氢、氟、氯、溴。

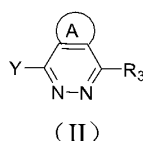
在上述任一技术方案中，R₁、R₂独立的选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基，优选地，R₁、R₂独立的选自甲基、乙基、异丙基、丁基、甲氧基。

在上述任一技术方案中，R₁、R₂独立的选自卤代C₁₋₆烷基，优选地，R₁、R₂独立的选自三氟甲基、二氟甲基。

在上述任一技术方案中，R₁、R₂独立的选自3-7元环烷基、卤代3-7元环烷基，优选地，R₁、R₂独立的选自环丙基、环丁基。

在上述任一技术方案中，R₁、R₂与它们所连接的C或N原子形成5-12元环A；

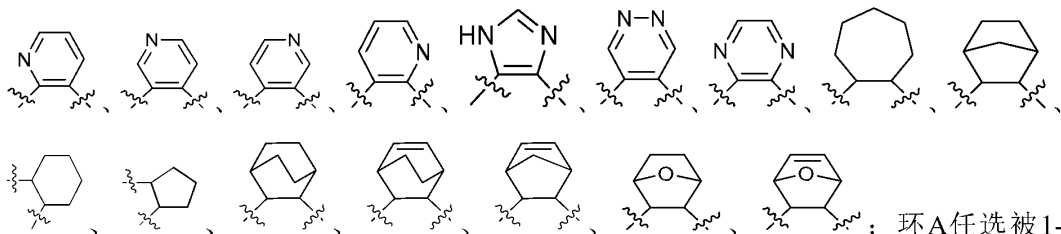
在一些实施方式中，本发明提供的化合物、或其氘代化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐，具有通式(II)所示结构：



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

进一步地，所述环A选自苯基、5-7元环烷基、5-7元杂芳基；环A任选被1-4个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C₁₋₆烷基、-NH-C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、C₁₋₆烷基磺酰基、-N(C₁₋₆烷基)₂的取代基取代。

更进一步地，所述环A选自



个选自氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-7元环烷基、5-7元杂芳基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 $-N(C_{1-6}$ 烷基)₂的取代基取代。

在上述任一技术方案中，其中， R_3 选自 $-(CH_2)_n-NR_4-Z-(CH_2)_m-R_5$ 、 $-(CH_2)_n-NR_4-Z-CR^cR^d-R_5$ ；

n 为 0~2 的整数:

m 为 0~2 的整数;

10 R₄选自氢或C₁₋₆烷基;

Z 选自 C=O;

R₅选自3-7元杂环基、NR^aR^b、OR^b、C₁₋₆烷基;

R^a 、 R^c 选自氢或 C_{1-6} 烷基;

15 R^b、R^d选自氢、C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-S-C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基；

所述 R^b 任选被 1-2 个选自羟基、卤素、3-7 元环烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基取代基取代；

所述R^d任选被1-2个选自羟基、卤素、3-7元环烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、芳基、氰基、羧基取代基取代。

20 进一步地, 其中,

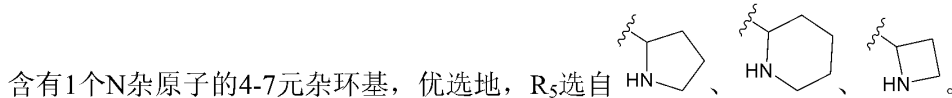
n 为 0:

m为0:

R₅选自3-7元杂环基;

25 所述R₅任选被1-4个选自羟基、氨基、羧基、氰基、卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、芳基取代基取代；

进一步地，所述R₅为含有1~2个选自O、N、S杂原子的4-7元杂环基，优选地，R₅为



R₅上的取代基可进一步任选被1-3个选自羟基、卤素、C₁₋₆烷基取代基取代。

进一步地, 其中,

30 n为0;

m为0;

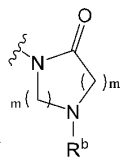
R₅选自NR^aR^b;

R^a、R^c选自氢或C₁₋₆烷基;

R^b、R^d选自氢、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、环丙基、环丁基;

5 所述R^b任选被1-2个选自羟基、卤素、环丙基、环丁基、C₁₋₆烷氧基取代基取代;

所述R^d任选被1-2个选自羟基、卤素、环丙基、环丁基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、苯基取代基取代。



在上述任一技术方案中, 其中, R₃选自

进一步地, m为1~2的整数, 优选地, m为1。

10 在上述任一技术方案中, R₃选自-(CH₂)_n-NR₄-Z-(CH₂)_m-R₅;

n为0~6的整数;

m为0~3的整数;

优选地, n为0~2的整数, m为1~2的整数; 更优选地, n为0, m为1。

在上述任一技术方案中, R₃选自-(CH₂)_n-NR₄-Z-(CH₂)_m-R₅、-(CH₂)_n-NR₄-Z-CR^cR^d-R₅;

15 n为0~2的整数;

m为0~2的整数;

优选地, n为0, m为0~2的整数; 优选地, n为0, m为0或1。

在上述任一技术方案中, R₄选自氢、甲基或乙基。

在上述任一技术方案中,

20 R₅选自NR^aR^b、OR^b;

R^a选自氢或C₁₋₆烷基;

R^b选自氢、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、3-7元杂环基、3-7元环烷基;

所述R^b任选被1-2个选自羟基、卤素、3-7元环烷基、卤代C₁₋₆烷基取代基取代。

在上述任一技术方案中,

25 R^a选自氢或C₁₋₆烷基;

R^b选自氢、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、3-7元环烷基, 所述R^b任选被1-2个选自羟基、卤素、3-7元环烷基、卤代C₁₋₆烷基取代基取代。

进一步地, R^b选自氢、甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丁基, 所述R^b任选被1-2个选自羟基、环丙基、三氟甲基取代基取代。

30 在上述任一技术方案中,

R^c选自氢或C₁₋₆烷基;

R^d选自氢、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-S-C₁₋₆烷基、3-7元环烷基, 所述R^d任选被1-2个选自羟基、卤素、3-7元环烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、芳基、氰基取代基取代。

进一步地, R^d 选自氢、甲基、乙基、异丙基、环丙基, 所述 R^d 任选被1-2个选自羟基、卤素、环丙基、环丁基、三氟甲基、甲氧基、苯基、氰基取代基取代。

在上述任一技术方案中,

其中, Y选自苯基、5-14元杂芳基;

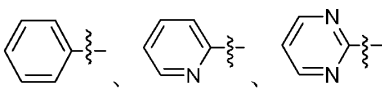
- 5 所述Y任选被1-4个选自羟基、氨基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、-S- C_{1-6} 烷基、3-7元环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基取代基取代;

当Y上的取代基选自 C_{1-6} 烷基、3-7元环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基时, 所述取代基进一步任选被1-3个选自羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、3-7元环烷基取代基取代;

- 10 优选地, 所述Y被羟基取代, Y还可进一步任选被1-3个选自氨基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、环丙基取代基取代, 所述Y上的取代基可进一步任选被1-3个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、环丙基、三氟甲基、二氟甲基取代基取代。

进一步地, Y选自苯基、5-6元杂芳基, 优选地, Y选自苯基、含1-2个N杂原子的5-6元杂芳基。

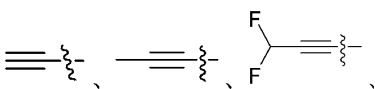
- 15 进一步地, Y选自苯基、吡啶、嘧啶。

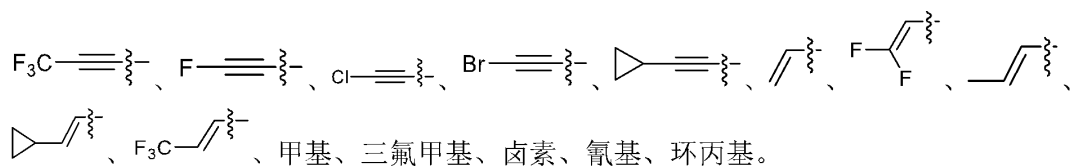
更进一步地, Y选自 .

- 在上述任一技术方案中, 所述Y任选被1-4个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、-S- C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-7元杂环基、3-7元环烷基、5-7元环烯基、芳基、5-7元杂芳基、磺酰基取代基取代, 优选地, 所述Y任选被1-4个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、二氟甲基、甲氧基、-S-甲基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、4-6元杂环基、环丙基、5-6元杂芳基取代基取代, 优选地, 所述Y任选被1-4个选自甲基、羟基、氰基、环丙基、卤素、甲氧基、三氟甲基、乙烯基、丙烯基、乙炔基、丙炔基、-S-甲基取代基取代。

- 25 在上述任一技术方案中, 所述Y上的取代基可进一步任选被1-3个选自羟基、 C_{0-6} 烷基氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{0-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、-S- C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-6元杂环基、3-7元环烷基、5-6元环烯基、芳基、5-7元杂芳基、 C_{0-6} 烷基磺酰基取代基取代。

- 30 进一步地, 所述Y上的取代基可进一步任选被1-3个选自羟基、甲基氨基、二甲基氨基、氰基、氟、氯、甲基羰基、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、甲氧基、乙烯基、丙烯基、乙炔基、丙炔基、4-6元杂环基、环丙基、5-6元杂芳基、 C_{0-6} 烷基磺酰基取代基取代。

在上述任一技术方案中, Y任选被1-4个选自羟基、.

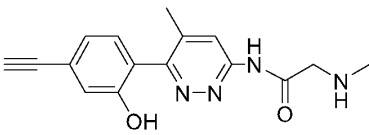
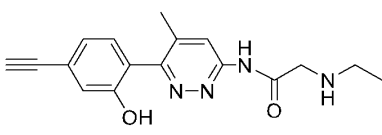
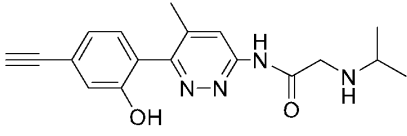
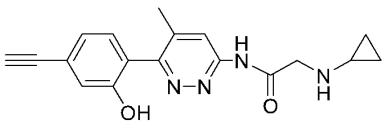
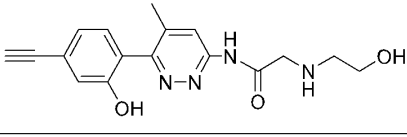
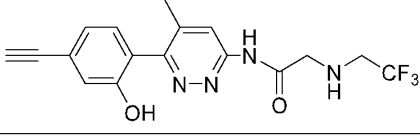
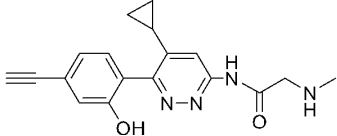
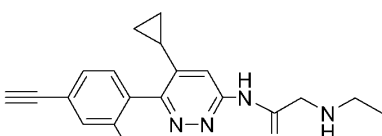
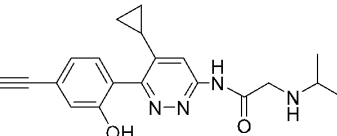
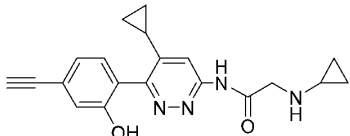
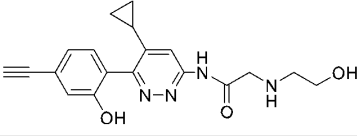
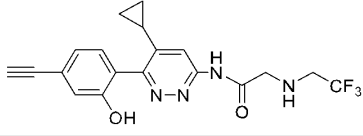
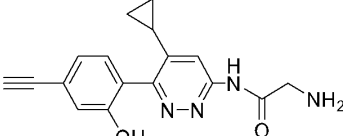
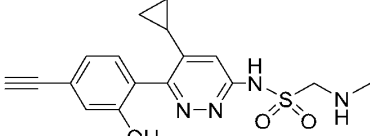
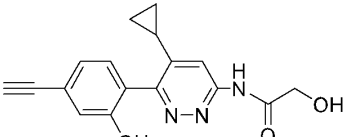
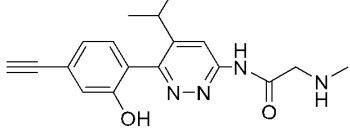
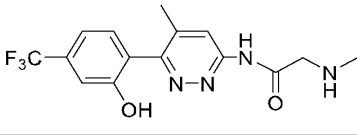
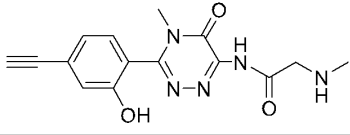


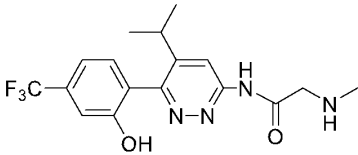
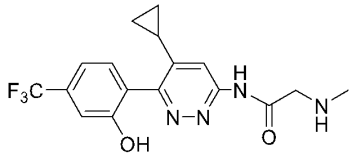
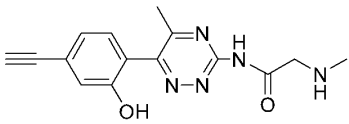
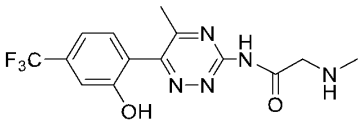
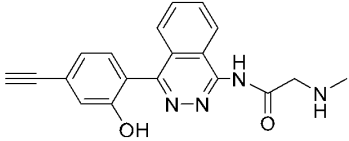
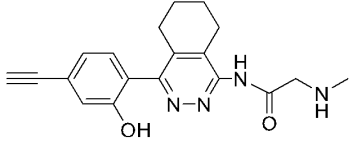
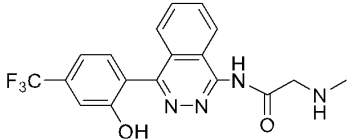
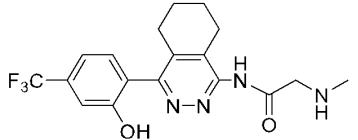
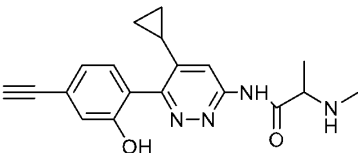
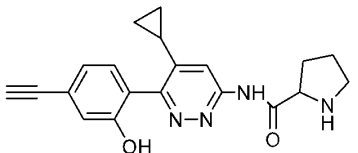
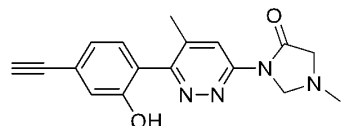
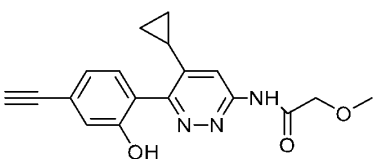
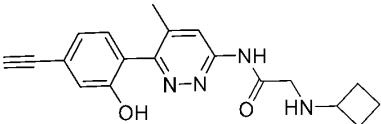
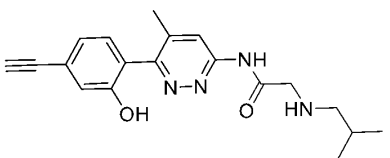
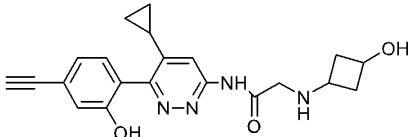
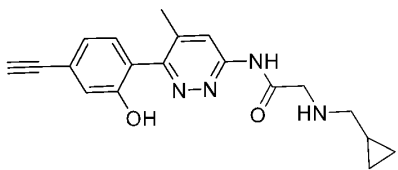
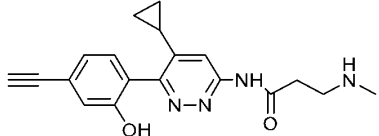
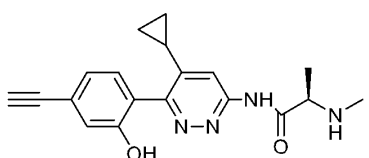
在上述任一技术方案中，所述Y被羟基取代，所述Y还可进一步任选被1-3个选自氨基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、-S- C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、
 5 环丙基、磺酰基取代基取代，所述Y上的取代基可进一步任选被1-3个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、3-7元环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基取代基取代。

进一步地，所述Y上的取代基可进一步任选被1-3个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、环丙基、三氟甲基、二氟甲基取代基取代。

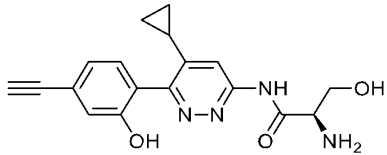
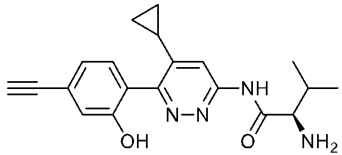
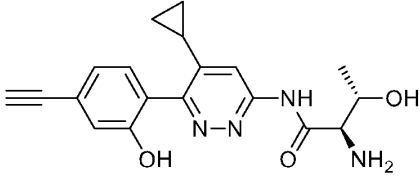
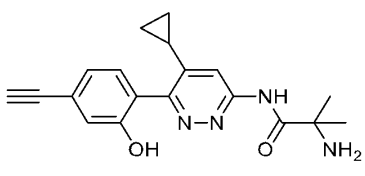
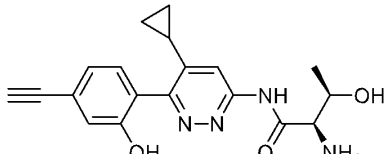
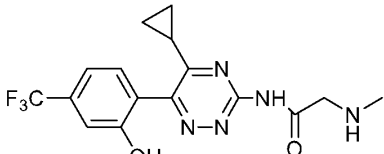
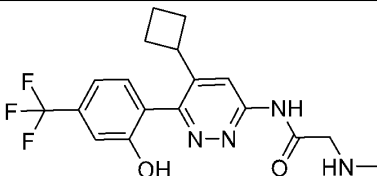
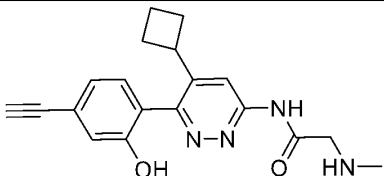
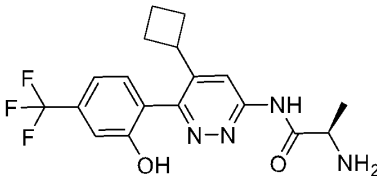
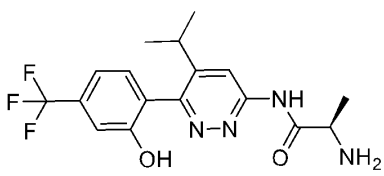
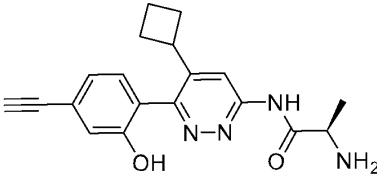
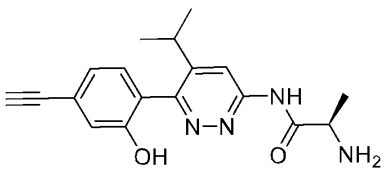
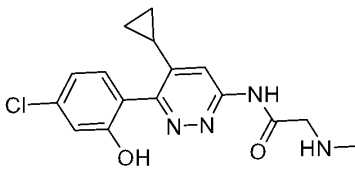
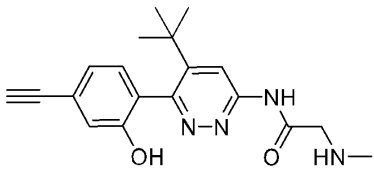
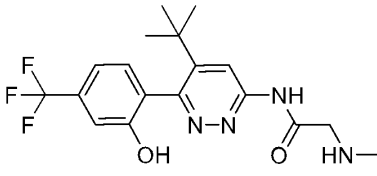
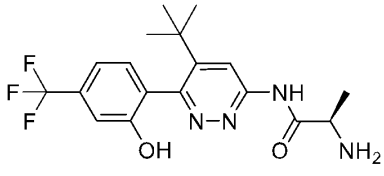
在本发明的一种实施方案中，如前述所示的化合物、或其氘代化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐见表1：
 10

表 1

序号	结构	序号	结构
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	

19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	

55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	

71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	

在本发明的一种实施方案中，提供一种药物组合物，其包含任一项上述的化合物、或其氘代化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐与与一种或多种药用载体的组合。

5 本发明还提供任一项上述的化合物、或其氘代化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐，或上述的药物组合物在制备预防和/或治疗 NLRP3 炎症小体相关的疾病的药物中的用途。

本发明还提供任一项上述的化合物、或其氘代化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐，或上述的药物组合物在制备预防和/或治疗炎性小体相关的疾病、免疫性疾病、炎症性疾病、自身免疫性疾病或自身炎症性疾病的药物中的用途。

10 发明详述

本发明所述的“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

本发明所述的“羟基”是指-OH 基团。

本发明所述的“氰基”是指-CN 基团。

本发明所述的“氨基”是指-NH₂ 基团。

15 本发明所述的“羧基”是指-COOH 基团。

本发明所述的“硝基”是指-NO₂ 基团。

本发明所述的“氧代基”是指=O基团。

本发明所述的“硫代基”是指=S基团。

本发明所述的“脲基”是指-HNCONH₂基团。

本发明所述的“胼基”是指-NHNNH₂基团。

5 本发明所述“C₁₋₆烷基”指含有1-6个碳原子的烃部分去除一个氢原子衍生的直链或支链的烷基，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、异己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基和1-甲基-2-甲基丙基等。

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

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

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

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

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

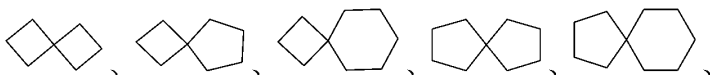
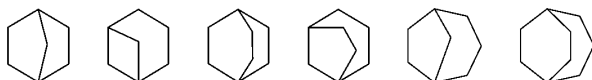
25 本发明所述的“C₂₋₆炔基”是指含有至少一个碳碳三键的2-6个碳原子的炔基部分去除一个氢原子衍生的直链或支链的炔基，如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。优选地，“C₂₋₆炔基”中含有一个碳碳三键。

30 本发明所述的“C₀₋₆烷基氨基”、“C₀₋₆烷基磺酰基”分别指以C₀₋₆烷基-NH-、C₀₋₆烷基-S(O)₂-方式所形成的基团。

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

35 本发明所述的“3-12元环烷基”是指从3-12元环烷烃衍生得到的一价基团或(根据需要的)二价基团(例如5-12元环烷基)，其可以是单环、双环、或者多环环烷基系统。在不特别指明的情况下，包括可能形成的所有单环、稠环(如6-12元稠环烷基)包括以并、螺、桥的形式稠合的情形。单环系统通常是含3-12个碳原子如3-8个或3-6个碳原子的环烃基

团。环烷基的实例包括但不限于：环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、环辛烷基、环戊烷-1,3-二基、环己烷-1,4-二基、环庚烷-1,4-二基等。稠环环烷基包括并环烷基、桥环烷基、螺环烷基。并环烷基可以为 6-11 元并环烷基如 7-10 元并环烷基，其代表性例子包括但不限于双环[3.1.1]庚烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷、双环[3.3.1]壬烷和双环[4.2.1]壬烷基。螺环烷基可以为 7-12 元螺环烷基如 7-11 元螺环

烷基，其实例包括但不限于：、基。桥环烷基可以是 6-10 元桥环烷基如 7-10 元桥环烷基，其实例包括但不限于：基。

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

本发明所述的“环烯基”是指在上述环烷基的基团中具有至少一个双键而得的基团。其例如可以是“3-12 元环烯基”，即可以具有 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个成环碳原子。在不特别指明的情况下，某元环烯基，包括可能形成的所有单环、稠环（包括以并、螺、桥的形式稠合）的情形。环烯基可以是 3-12 元环烯基、3-8 元环烯基、3-7 元环烯基、4-6 元环烯基、5-6 元环烯基、5-7 元环烯基、7-11 元螺环烯基、7-11 元并环烯基、6-11 元桥环烯基等。环烯基的实例可以列举环丁烯基、环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、1,4-环己二烯-1-基、环庚烯基、1,4-环庚二烯-1-基、环辛烯基、1,5-环辛二烯-1-基等，但不限于此。

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

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

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

唑基、2,3-二氢噁唑基、3,4-二氢-2H-吡咯基、2,3-二氢-1H-吡咯基、2,5-二氢-1H-咪唑基、4,5-二氢-1H-咪唑基、4,5-二氢-1H-吡唑基、4,5-二氢-3H-吡唑基、4,5-二氢噻唑基、2,5-二氢噻唑基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、2H-噻喃基、4H-噻喃基、2,3,4,5-四氢吡啶基、1,2-异噻嗪基、1,4-异噻嗪基或 6H-1,3-噻嗪基等。

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

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

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

[illegible]

20 所述的桥杂环基可以为 6-12 元桥杂环基如 6-10 元桥杂环基（例如 6-10 元含氮桥杂

环基,特别是7元含氮桥杂环基)、7-10元桥杂环基,其实例包括但不限于:

、
、
HN
、
HN
、
NH
、
N
、
NH
、
O
、
S
、
O NH
和
HN NH

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

25 本发明所述的“5-14 元杂芳基”是指至少一个环碳原子被选自 O、S、N 的杂原子替代的芳香性的 5-14 元环状基团，“5-14 元杂芳基”可以是 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 元杂芳基，优选含有 1-3 个杂原子，同时包括碳原子、硫原子被氧代、氮代的情况，例如碳原子被 C(O)替代，硫原子被 S(O)、S(O)₂ 替代。杂芳基包括单杂芳基和稠杂芳基，在不特别指明的情况下，某元杂芳基，包括可能形成的所有单环、稠环、全部芳香、部分芳香的情形。单杂芳基可以为 5-7 元杂芳基如 5-6 元杂芳基，其实例包括但不限于呋

30

喃基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻吩基、三唑基和三嗪基。

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

本发明所述的“药学上可接受的盐”是指可药用的酸和碱的加成盐和溶剂化物。这样的可药用盐包括诸如以下的酸的盐：盐酸、磷酸、氢溴酸、硫酸、亚硫酸、甲酸、甲苯磺酸、甲磺酸、硝酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、马来酸、氢碘酸、链烷酸(诸如乙酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (其中 $n=0\sim 4$))等。这样的可药用盐还包括诸如以下的碱的盐：钠、钾、钙、铵等。本领域技术人员知晓多种无毒的可药用加成盐。

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

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

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

术语“互变异构体”是不同官能团异构体处于动态平衡，能很快地相互转变，是一种特殊的官能团异构。例如存在酮或肟时，会产生互变异构体，代表性实例如：酮-烯醇互变异构体、苯酚-酮互变异构体、亚硝基-肟互变异构体、亚胺-烯胺互变异构体等。所有化合物的对映异构体、非对映异构体、消旋异构体、顺反异构体、互变异构体、几何异构体、差向异构体及其混合物，均包括在本发明范围内。

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

 为单键或双键。

“氘代”表示化合物或基团中的一个或多个氢被氘所取代。

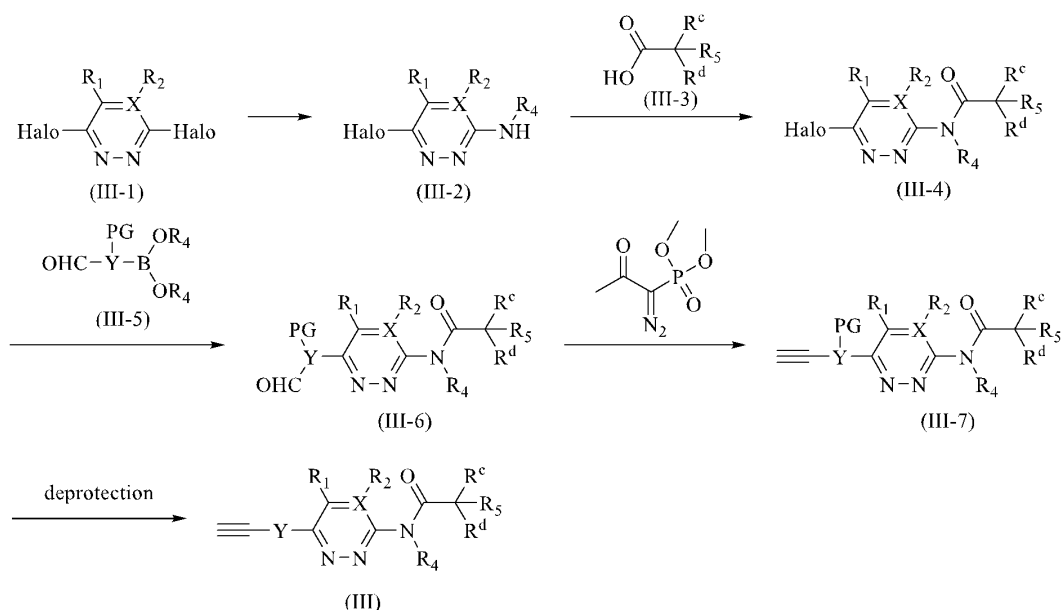
本发明化合物的一般制备方法

除非做特别说明，制备方法中所有未提供制备方法的原料或中间体都可通过购买

获得，或采用公开文献中已知的方法合成获得。制备方法中所述的合适的后处理方法可包括如下一种或多种常规的后处理方法的组合，如：加水淬灭，浓缩，调节 pH 值，用合适的溶剂（如乙酸乙酯、二氯甲烷）萃取，过滤，干燥等；制备方法中所述的合适的纯化方法可包括如下的一种纯化方法或多种纯化方法组合，如：硅胶柱层析色谱，
5 制备薄层色谱，反相制备色谱，重结晶，打浆等。

本发明化合物可通过如下反应式 1 来制备

反应式 1:



其中，

10

X 为 C 或 N;

R_1 、 R_2 、 R_4 如前文所定义，当 X 为 N 时， R_2 不存在；

Halo 为卤素，或其他离去基团如磺酸酯基、烷基磺酰基；

PG 为合适的保护基团；

式 (III-5) 所示中间体中的 R_4 可与 B、O 原子形成 5-7 元杂环；

15

R^c 、 R^d 、 R_5 、Y 如前文所定义。

以下提供了反应式 1 所示的通式化合物的制备方法：

式 (III-2) 所示中间体，可由式 (III-1) 所示中间体与对应的胺，在加热条件下，发生芳香亲核取代反应得到。

20

式 (III-2) 所示中间体与式 (III-3) 所示中间体，在碱（如三乙胺或 *N,N*-二异丙基乙胺）及合适的肽缩合试剂（如 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐、*N,N,N',N'*-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐或氯甲酸异丙酯）作用下，发生缩合反应得到式 (III-4) 所示中间体。

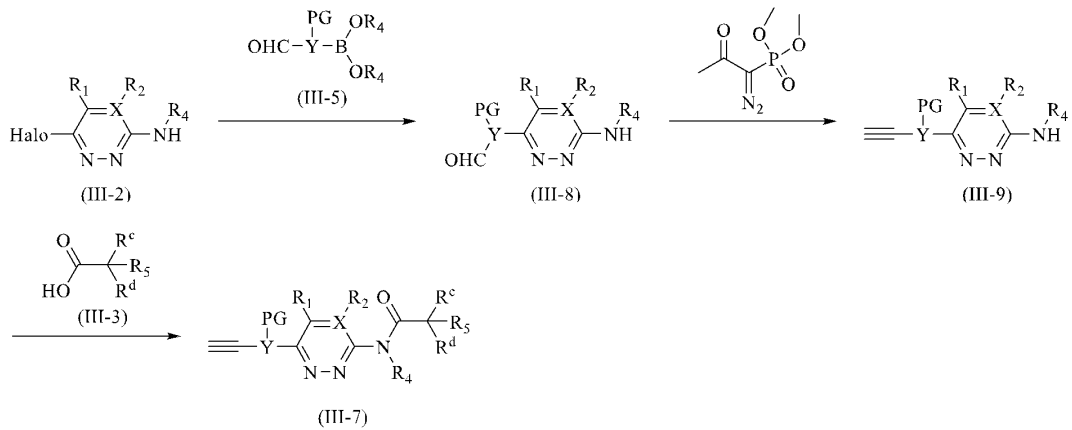
在惰性气体保护（如氮气）下，式 (III-4) 所示中间体与式 (III-5) 所示中间体，在合适的催化剂（如四(三苯基膦)铯或[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化铯）及合适的碱（如

碳酸钾、碳酸钠或碳酸氢钠等)作用下,加热至合适的温度(如 90℃~110℃)发生 Suzuki 偶联反应得到式 (III-6) 所示中间体。

式 (III-6) 所示中间体与试剂(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯,在合适的碱(如碳酸钾)作用下,生成式 (III-7) 所示中间体。

5 式 (III-7) 所示中间体在合适的脱保护试剂(如氯化氢的 1,4-二氧六环溶液、氯化氢的乙醇溶液、氯化氢的乙酸乙酯溶液、三溴化硼、哌啶、二乙胺或三氟乙酸等)作用下,脱除保护基团,得到本发明化合物。

在一些实施方案中,上述式 (III-7) 所示中间体可通过如下反应式 2 来制备
反应式 2:



10

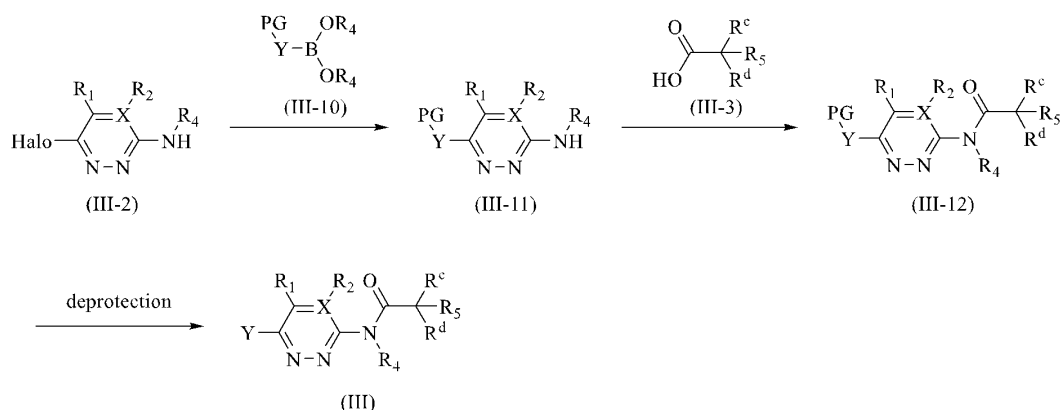
其中, X、R₁、R₂、Halo、R₄、PG、R^c、R^d、R₅、Y 如前文所定义。以下提供了反应式 2 所示的式 (III-7) 中间体的制备方法:

在惰性气体保护(如氮气)下,式 (III-2) 所示中间体与式 (III-5) 所示中间体,在合适的催化剂(如四(三苯基膦)钯或[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯)及合适的碱(如碳酸钾、碳酸钠或碳酸氢钠等)作用下,加热至合适的温度(如 90℃~110℃)发生 Suzuki 偶联反应得到式 (III-8) 所示中间体。

式 (III-8) 所示中间体与试剂(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯,在合适的碱(如碳酸钾)作用下,生成式 (III-9) 所示中间体。

式 (III-9) 所示中间体与式 (III-3) 所示中间体,在碱(如三乙胺或 N,N-二异丙基乙胺)及合适的肽缩合试剂(如 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐、N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐或氯甲酸异丙酯)作用下,发生缩合反应得到式 (III-7) 所示中间体。

本发明化合物还可通过如下反应式 3 来制备
反应式 3:



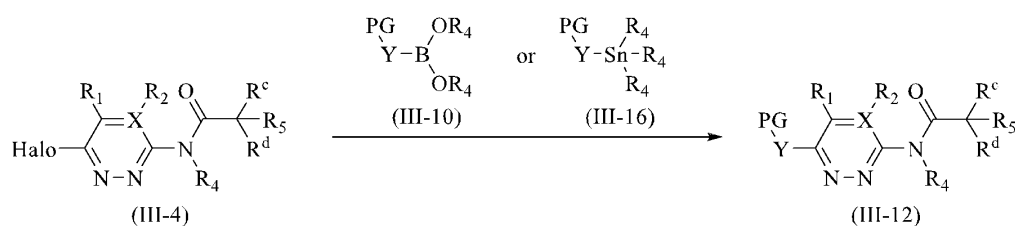
其中, X、R₁、R₂、Halo、R₄、PG、R^c、R^d、R₅、Y 如前文所定义。以下提供了反应式 3 所示的通式化合物的制备方法:

在惰性气体保护(如氮气)下,式(III-2)所示中间体与式(III-10)所示中间体,在合适的催化剂(如四(三苯基膦)钯或[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯)及合适的碱(如碳酸钾、碳酸钠或碳酸氢钠等)作用下,加热至合适的温度(如 90℃~110℃)发生 Suzuki 偶联反应得到式(III-11)所示中间体。

式(III-11)所示中间体与式(III-3)所示中间体,在碱(如三乙胺或 *N,N*-二异丙基乙胺)及合适的肽缩合试剂(如 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸盐、*N,N,N',N'*-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐或氯甲酸异丙酯)作用下,发生缩合反应得到式(III-12)所示中间体。

式(III-12)所示中间体在合适的脱保护试剂(如氯化氢的 1,4-二氧六环溶液、氯化氢的乙醇溶液、氯化氢的乙酸乙酯溶液、三溴化硼、哌啶、二乙胺或三氟乙酸等)作用下,脱除保护基团,得到本发明化合物。

在一些实施方案中,式(III-12)所示中间体还可通过如下反应式 4 来制备
反应式 4:



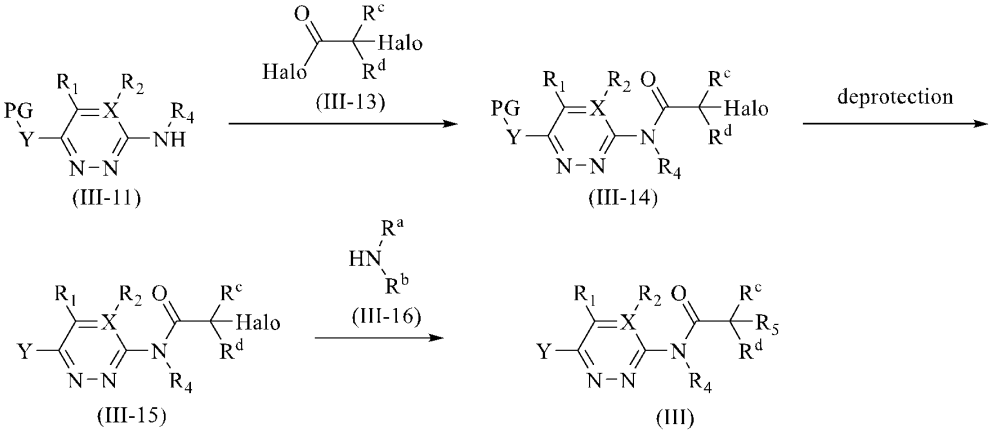
其中, X、R₁、R₂、Halo、R₄、PG、R^c、R^d、R₅、Y 如前文所定义。以下提供了反应式 4 所示的式(III-12)中间体的制备方法:

在惰性气体保护(如氮气)下,式(III-4)所示中间体与式(III-10)所示中间体或式(III-16)所示中间体,在合适的催化剂(如[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯、四(三苯基膦)钯或四(三苯基膦)钯和碘化亚铜)及合适的碱(如碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠或氟化铯等)作用下,加热至合适的温度(如 90℃~110℃)发生 Suzuki 偶联反应或 Stille

偶联反应得到式 (III-12) 所示中间体。

本发明化合物还可通过如下反应式 5 来制备。

反应式 5:



5 其中, X、R₁、R₂、Halo、R₄、PG、R^c、R^d、R^a、R^b、R₅、Y 如前文所定义。以下提供了反应式 5 所示的通式化合物的制备方法:

式 (III-11) 所示中间体与式 (III-13) 所示中间体, 在碱 (如三乙胺或 *N,N*-二异丙基乙胺) 作用下, 发生缩合反应得到式 (III-14) 所示中间体。

式 (III-14) 所示中间体在合适的脱保护试剂 (如氯化氢的 1,4-二氧六环溶液、氯化氢的乙醇溶液、氯化氢的乙酸乙酯溶液、三溴化硼或三氟乙酸等) 作用下, 脱除保护基团, 得到式 (III-15) 所示中间体。

式 (III-15) 所示中间体与式 (III-16) 所示中间体在合适的碱 (如三乙胺或 *N,N*-二异丙基乙胺) 作用下, 发生取代反应得到本发明化合物。

本发明的有益效果

15 研究发现, 本发明提供的化合物、或其氘代化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐, 对 NLRP3 炎症小体具有良好的抑制活性, 因此本发明化合物可用于预防和/或治疗与 NLRP3 炎症小体相关的疾病, 同时本发明化合物代谢稳定、毒性低, 具有良好的药代动力学性质和较高的安全性。

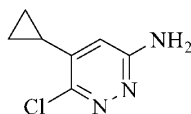
具体实施方式

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

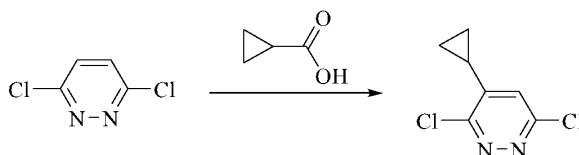
25 在本发明中所使用的缩写和英文表述具有以下含义:

“THF”是指四氢呋喃; “DMF”是指 *N,N*-二甲基甲酰胺; “MeOH”是指甲醇; “EA”是指乙酸乙酯; “DCM”是指二氯甲烷; “PE”是指石油醚; “FBS”是指胎牛血清; “PBS”是指磷酸盐缓冲盐溶液; “PMA”是指佛波酯; “LPS”是指脂多糖; “Nigericin”是指尼日利亚菌素。

中间体制备例 1: 6-氯-5-环丙基吡嗪-3-胺的合成

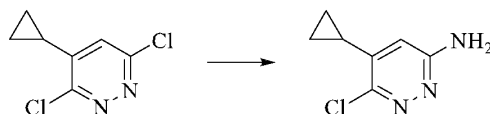


步骤 1: 3,6-二氯-4-环丙基吡嗪的合成



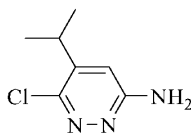
- 5 将 3,6-二氯吡嗪(20.0 g, 134.2 mmol, 1.0 eq)溶于水(200 mL), 向其中加入环丙基甲酸(11.56 g, 134.2 mmol, 1.0 eq)和硝酸银(22.8 g, 134.2 mmol, 1.0 eq), 50℃下, 向反应液中滴加浓硫酸(21.6 mL, 402.6 mmol, 3.0 eq), 滴加完毕, 升温至 60℃, 向反应液中滴加过硫酸铵(91.88 g, 402.6 mmol, 3.0 eq)的水溶液(200 mL)。滴加完毕, 升温至 70℃反应 30 min, TLC 显示反应完全。将反应液用 1 mol/L 的氢氧化钠水溶液调节 pH 值至 8, 乙酸乙酯(400 mL×2)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩, 粗品先经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=50:1),
- 10 所得产品放置后有大量固体析出, 过滤, 滤饼使用石油醚/乙酸乙酯混合溶剂打浆得产物(17 g, 产率: 67.1 %)。

步骤 2: 6-氯-5-环丙基吡嗪-3-胺的合成

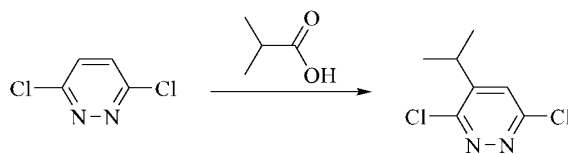


- 15 将 3,6-二氯-4-环丙基吡嗪(10.0 g, 52.90 mmol, 1.0 eq.)和氨水(30.0 mL)加入到封管中, 140℃下搅拌 14 小时, TLC 显示反应完全, 加水 (50.0 mL), 二氯甲烷(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=100:1-40:1)得产物 (4.3 g, 产率: 47.9%)。

中间体制备例 2: 6-氯-5-异丙基吡嗪-3-胺的合成

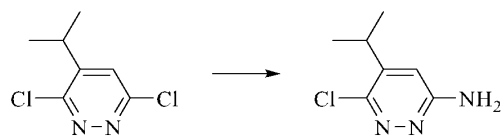


步骤 1: 3,6-二氯-4-异丙基吡嗪的合成



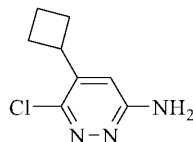
参照中间体制备例 1 步骤 1 的方法制备得产物(10.1 g, 产率: 78.9%)。

步骤 2: 6-氯-5-异丙基吡嗪-3-胺的合成



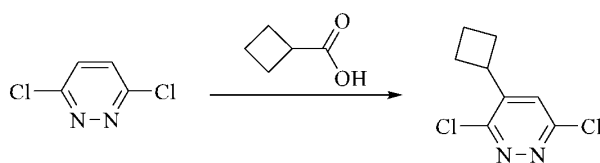
参照中间体制备例 1 步骤 2 的方法制备, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=130:1-100:1)得产物 (2.0 g, 产率: 44.4%)。

中间体制备例 3: 6-氯-5-环丁基吡嗪-3-胺的合成



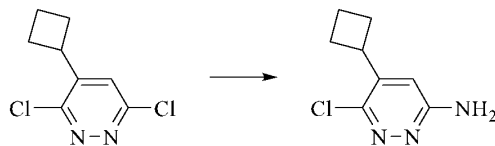
5

步骤 1: 3,6-二氯-4-环丁基吡嗪的合成



参照中间体制备例 1 步骤 1 的方法制备得产物(9.8 g, 产率: 72.0%)。

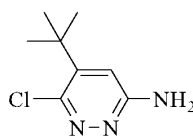
步骤 2: 6-氯-5-环丁基吡嗪-3-胺的合成



10

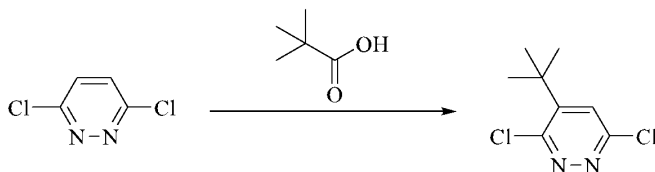
参照中间体制备例 1 步骤 2 的方法制备, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=130:1-100:1)得产物 (1.5 g, 产率: 33.3%)。

中间体制备例 4: 6-氯-5-环丁基吡嗪-3-胺的合成



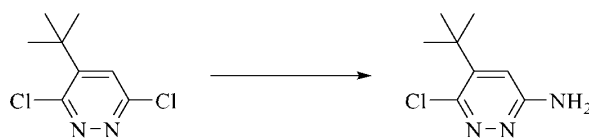
15

步骤 1: 4-(叔丁基)-3,6-二氯吡嗪的合成



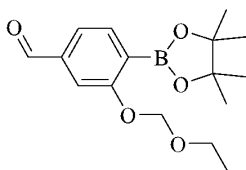
参照中间体制备例 1 步骤 1 的方法制备, 粗品经硅胶柱层析(PE:EA=20:1)纯化得到产物(23.0 g, 产率: 66.8%)。

步骤 2: 5-(叔丁基)-6-氯吡嗪-3-胺的合成

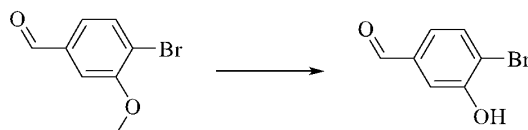


参照中间体制备例 1 步骤 2 的方法制备，粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=200:1~50:1)得到产物(14.2 g, 产率: 68.2%)。

中间体制备例 5: 3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛的合成

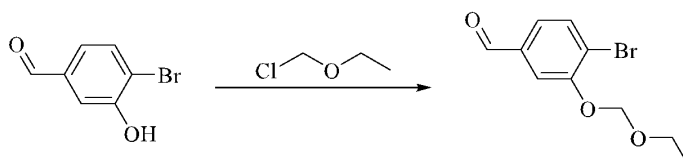


步骤 1: 4-溴-3-羟基苯甲醛的合成



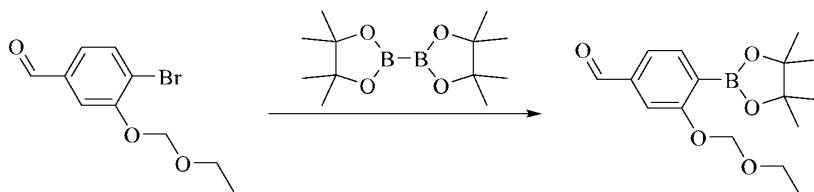
将 4-溴-3-甲氧基苯甲醛(10.0 g, 46.5 mmol, 1.0 eq)加入到质量分数 40% 的 HBr 水溶液中(60 mL)，加热至 100℃ 反应 20 小时。冷却至室温，加入水，用 EA(50 mL×2)萃取，有机相无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(PE:EA=50:1~5:1)纯化得到产物(7.80 g, 产率: 83.4%)。

步骤 2: 4-溴-3-(乙氧基甲氧基)苯甲醛的合成



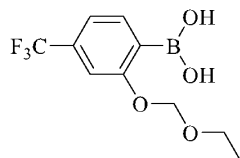
将 4-溴-3-羟基苯甲醛(7.80 g, 38.8 mmol, 1.0 eq)溶于 THF (100 mL) 中，降温至 0℃，分批加入质量分数为 60% 的 NaH(2.33 g, 58.2 mmol, 1.5 eq)，搅拌 20 分钟，再加入氯甲基乙醚(5.50 g, 86.2 mmol, 1.5 eq)，反应 2 小时。加入饱和 NH₄Cl 水溶液淬灭，分液，水相用 EA(30 mL×2)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(PE:EA=50:1~5:1)纯化得到产物(7.60 g, 产率: 75.6%)。

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

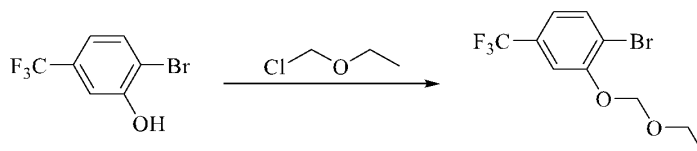


将 4-溴-3-(乙氧基甲氧基)苯甲醛(5.00 g, 19.3 mmol, 1.0 eq)、联硼酸频那醇酯(7.35 g, 29.0 mmol, 1.5 eq)、Pd(dppf)Cl₂(1.41 g, 1.93 mmol, 0.1 eq)和 KOAc(3.79 g, 38.6 mmol, 2.0 eq)依次加入到 1,4-二氧六环(50 mL)中, 氮气保护下加热至 100℃, 反应 20 小时。冷却至室温, 加入水(50 mL), 用 EA(50 mL×2)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(PE:EA=20:1~5:1)纯化得到产物(5.20 g, 产率: 88.0%)。

中间体制备例 6: (2-(乙氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)硼酸的合成

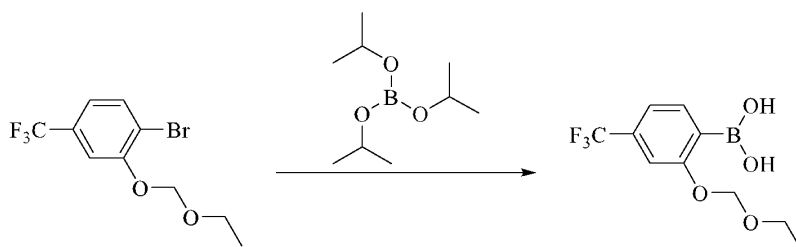


步骤 1: 1-溴-2-(乙氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯的合成



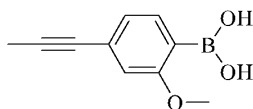
10 将 2-溴-5-三氟甲基苯酚(5.00 g, 20.7 mmol, 1.0 eq)溶于 THF (50 mL)中, 降温至 0℃, 分批加入 NaH(60%, 2.94 g, 31.1 mmol, 1.5 eq), 搅拌 20 分钟, 再加入氯甲基乙醚(1.24 g, 31.1 mmol, 1.5 eq)。反应 4 小时后, 加入饱和 NH₄Cl 水溶液淬灭, 用 EA(50 mL×2)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到产物(6.08 g, 产率: 98.0%)。

步骤 2: (2-(乙氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)硼酸的合成

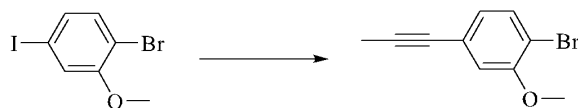


15 将 1-溴-2-(乙氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯(3.00 g, 10.0 mmol, 1.0 eq)和硼酸三异丙酯(2.82 g, 15.0 mmol, 1.5 eq)溶于 THF (30 mL), 氮气保护下, 降温至 -60℃, 然后滴加正丁基锂(1.6 mol/L 的 THF 溶液, 9.4 mL, 15.0 mmol, 1.5 eq), 反应 3 小时。加入饱和 NH₄Cl 水溶液淬灭, EA(50 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经石油醚打浆得到产物(2.20 g, 产率: 83.1%)。

中间体制备例 7: (2-甲氧基-4-(1-丙炔基)苯基)硼酸的合成

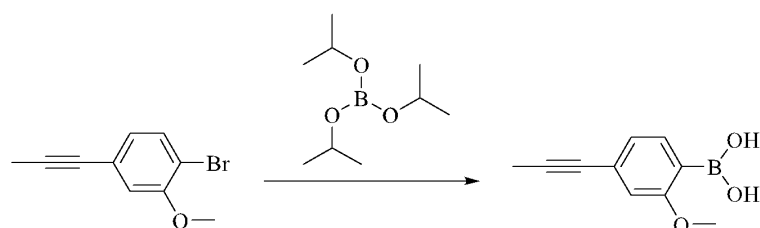


步骤 1: 1-溴-2-甲氧基-4-(1-丙炔基)苯的合成



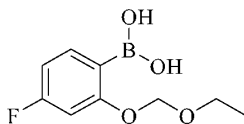
将 2-溴-5-碘苯甲醚(6.7 g, 21.41 mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃(60 mL)中, 向其中依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺(4.15 g, 32.12 mmol, 1.5 eq)、碘化铜(815 mg, 4.28 mmol, 0.2 eq)和二(三苯基膦)氯化钯(1.5 g, 2.14 mmol, 0.1 eq), 氮气保护下, 向其中滴加 1 mol/L 的丙炔四氢呋喃溶液(23.6 mL, 23.6 mmol, 1.1 eq), 25℃反应 4 h, TLC 显示反应完全。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(150 mL), 乙酸乙酯(100 mL×2)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=100:1)得产物(4.34 g, 产率: 90.0 %)。

步骤 2: 中间体(2-甲氧基-4-(1-丙炔基)苯基)硼酸的合成

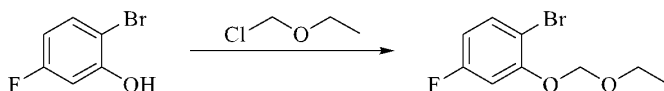


将 1-溴-2-甲氧基-4-(1-丙炔基)苯(3.34 g, 14.84 mmol, 1.0 eq)和硼酸三异丙酯(3.35 g, 17.81 mmol, 1.2 eq)溶于四氢呋喃(35 mL)中, -65℃氮气保护下, 向其中缓慢滴加 2.5 mol/L 正丁基锂的四氢呋喃溶液(7.2 mL, 17.81 mmol, 1.2 eq), 25℃反应 2 小时, TLC 显示反应完全。向反应液中倒入饱和氯化铵水溶液(40 mL)淬灭, 乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 有机相合并, 浓缩, 粗品经石油醚(5 mL)打浆, 过滤, 滤饼即为产物(1.5 g, 产率: 53.2 %)。

中间体制备例 8: (2-(乙氧基甲氧基)-4-氟苯基)硼酸的合成

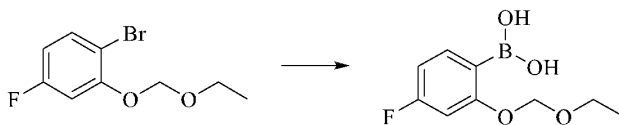


步骤 1: 1-溴-2-(乙氧基甲氧基)-4-氟苯的合成



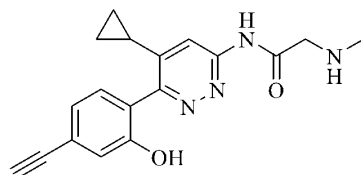
将 2-溴-5-氟苯酚(9.0 g, 47.12 mmol, 1.0 eq)加入到四氢呋喃(40.0 mL)中, 冰水浴下分批加入氢化钠(60%)(2.8 g, 70.68 mmol, 1.5 eq.), 反应 1 小时后加入(氯甲氧基)乙烷(6.7 g, 70.68 mmol, 1.5 eq.), TLC 显示反应完全。加入乙酸乙酯(100.0 mL), 水(100.0 mL)洗, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=100:1)得产物 (9.7 g, 产率: 82.9%)。

步骤 2: (2-(乙氧基甲氧基)-4-氟苯基)硼酸的合成

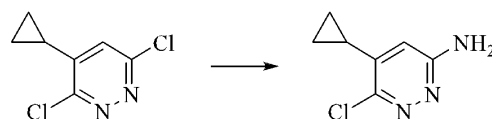


将 1-溴-2-(乙氧基甲氧基)-4-氟苯(9.0 g, 36.13 mmol, 1.0 eq.)和硼酸三异丙酯(10.2 g, 54.20 mmol, 1.5 eq.)加入到四氢呋喃(50.0 mL)中, 降温至-70℃, 滴加正丁基锂(2.5 mol/L, 21.0 mL), 升至室温反应 2 小时, TLC 显示反应完全。加入乙酸乙酯(100.0 mL), 饱和氯化铵水溶液(100.0 mL)洗, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得产物 (6.1 g, 产率: 79.2%)。

实施例 1: *N*-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)-2-(甲氨基)乙酰胺的合成 (化合物 7)



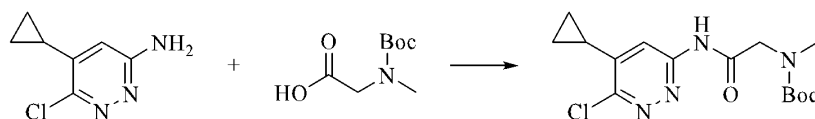
步骤 1: 6-氯-5-环丙基哒嗪-3-胺的合成



10

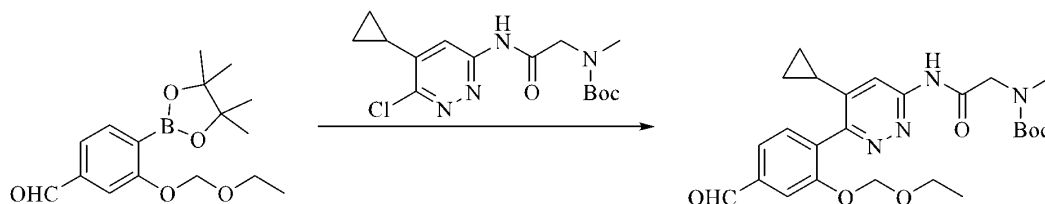
将 3,6-二氯-4-环丙基哒嗪(9.0 g, 47.60 mmol, 1.0 eq.)和氨水(28%)(3.0 g, 238.0 mmol, 5.0 eq.)混合在封管中, 140℃反应 14 小时, TLC 监测反应完全, 加入二氯甲烷(100.0 mL), 水 (50.0 mL)洗, 有机相干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇=200:1-100:1)得产物 (3.5 g, 产率:43.7%)。

15 步骤 2: (2-((6-氯-5-环丙基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成



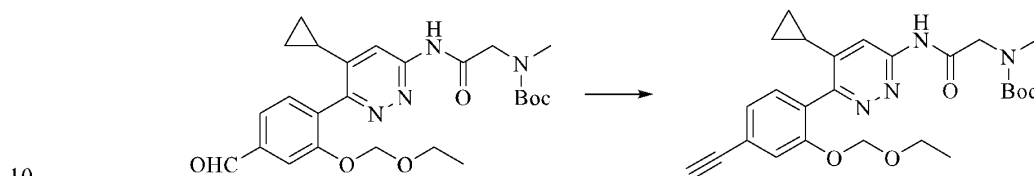
将 *N*-(叔丁氧羰基)-*N*-甲基甘氨酸(825.5 mg, 4.36 mmol, 2.0 eq.)和三乙胺(662.0 mg, 6.54 mmol, 3.0 eq.)加入到二氯甲烷(15.0 mL)中, 冰水浴下滴加氯甲酸异丙酯(668.2 mg, 5.45 mmol, 2.5 eq.), 冰水浴下搅拌 1 小时, 再加入 6-氯-5-环丙基哒嗪-3-胺(370.0 mg, 2.18 mmol, 1.0 eq.)的二氯甲烷溶液(5.0 mL), 逐渐升至室温反应 12 小时, TLC 监测反应完全, 加入饱和氯化铵水溶液(50.0 mL), 二氯甲烷(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇=100:1-80:1)得产物 (660.0 mg, 产率:88.8%)。

25 步骤 3: (2-((5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-甲酰基苯基)哒嗪-3-基)氨基)-2-氧乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成



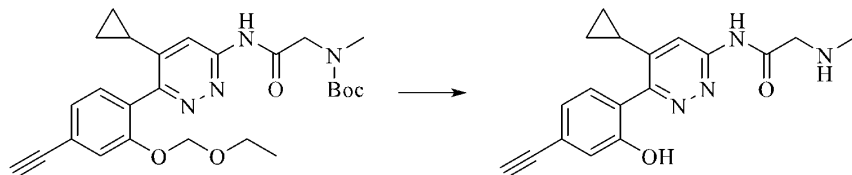
将(2-((6-氯-5-环丙基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(625.0 mg, 1.83 mmol, 1.0 eq.)、3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(673.8 mg, 2.20 mmol, 1.2 eq.)、碳酸钾(506.9 mg, 3.66 mmol, 2.0 eq.)和 Pd(PPh₃)₄(211.9 mg, 0.18 mmol, 0.1 eq.)加入到 1,4-二氧六环(10.0 mL)和水(5.0 mL)的混合溶液中, 氮气保护下, 100℃反应 4 小时, TLC 监测反应完全, 加入水(100.0 mL), 乙酸乙酯(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=100:1-80:1)得产物 (504.0 mg, 产率: 56.7%)。

步骤 4: (2-((5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)哒嗪-3-基)氨基)-2-氧乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成



将(2-((5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-甲酰基苯基)哒嗪-3-基)氨基)-2-氧乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(504.0 mg, 1.04 mmol, 1.0 eq.)、(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(299.6 mg, 1.5 mmol, 1.5 eq.)和无水碳酸钾(287.4 mg, 2.08 mmol, 2.0 eq.)加入到甲醇(10.0 mL)中, 室温反应 4 小时, TLC 监测反应完全。体系减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=100:1-80:1)得产物(272.0 mg, 产率: 56.0%)。

步骤 5: N-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)-2-(甲氨基)乙酰胺的合成

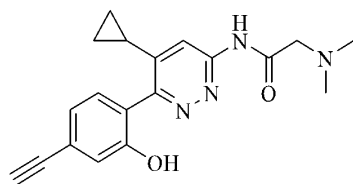


将(2-((5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)哒嗪-3-基)氨基)-2-氧乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(272.0 mg, 0.56 mmol, 1.0 eq.)加入到二氯甲烷(10.0 mL)中, 滴加三氟乙酸(3.0 mL), 室温反应 1 小时, TLC 监测反应完全。体系用饱和碳酸钠水溶液调节 pH=8-9, 二氯甲烷(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=40:1-10:1)得产物 (90.0 mg, 产率:49.4%)

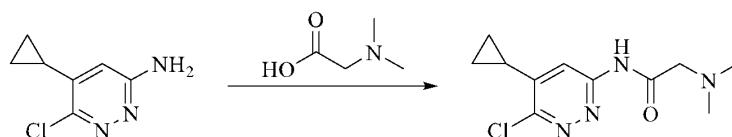
¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm):7.82 (s, 1H), 7.27-7.25 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.69-1.65 (m, 1H), 1.02-0.99 (m, 2H), 0.72-0.70 (m, 2H).

分子式:C₁₈H₁₈N₄O₂ 精确分子量:322.14 LC-MS(*m/z*)=323.19[M+H]⁺.

实施例 2: N-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)-2-(二甲氨基)乙酰胺的合成(化合物 80)

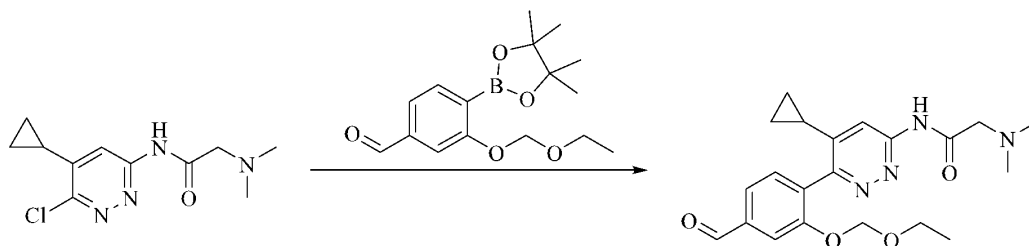


步骤 1: *N*-(6-氯-5-环丙基吡啶-3-基)-2-(二甲氨基)乙酰胺的合成



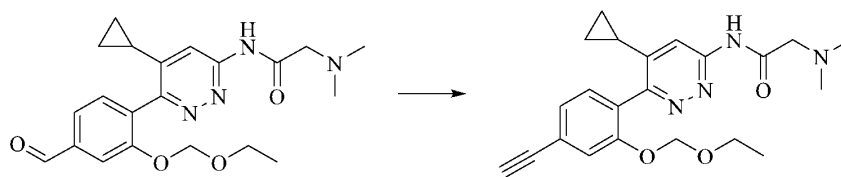
将 *N,N*-二甲基甘氨酸(486.3 mg, 4.72 mmol, 2.0 eq.)和三乙胺(954.4 mg, 9.43 mmol, 4.0 eq.)加入到二氯甲烷(15.0 mL)中, 冰水浴下滴加氯甲酸异丙酯(866.9 mg, 7.07 mmol, 3.0 eq.), 冰水浴下搅拌 1 小时, 再加入 6-氯-5-环丙基吡啶-3-胺(400.0 mg, 2.36 mmol, 1.0 eq.)的二氯甲烷溶液(5.0 mL), 逐渐升至室温反应 14 小时, TLC 显示反应完全, 反应液用饱和氯化铵水溶液(50.0 mL)洗, 水相用二氯甲烷(100.0 mL)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=100:1-80:1)得产物 (468.2 mg, 产率: 78.0%)。

步骤 2: *N*-(5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-甲酰基苯基)吡啶-3-基)-2-(二甲氨基)乙酰胺的合成



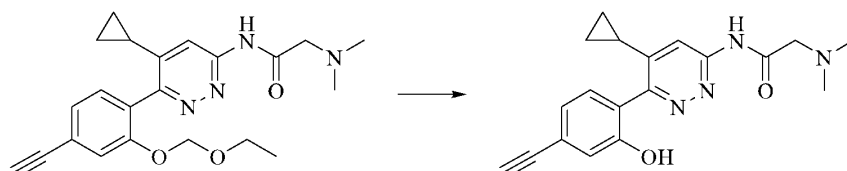
将 *N*-(6-氯-5-环丙基吡啶-3-基)-2-(二甲氨基)乙酰胺(468.2 mg, 1.84 mmol, 1.0 eq.)、3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(731.6 mg, 2.39 mmol, 1.3 eq.)和碳酸钾(508.0 mg, 3.68 mmol, 2.0 eq.)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (212.4 mg, 0.18 mmol, 0.1 eq.)加入到 1,4-二氧六环(10.0 mL)和水(5.0 mL)的混合溶液中, 氮气保护下, 100℃反应 6 小时, TLC 显示反应完全, 加入水(100.0 mL), 乙酸乙酯(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=100:1-50:1)得产物 (450.0 mg, 产率: 61.4%)。

步骤 3: *N*-(5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)吡啶-3-基)-2-(二甲氨基)乙酰胺的合成



将 *N*-(5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-甲酰基苯基)哒嗪-3-基)-2-(二甲氨基)乙酰胺 (450.0 mg, 1.13 mmol, 1.0 eq.)、(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(325.3 mg, 1.69 mmol, 1.5 eq.)和无水碳酸钾(312.0 mg, 2.26 mmol, 2.0 eq.)加入到甲醇(10.0 mL)中, 室温反应 4 小时, TLC 显示反应完全。减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=100:1-50:1)得产物(388.0 mg, 产率: 87.2%)。

步骤 4: *N*-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)-2-(二甲氨基)乙酰胺的合成

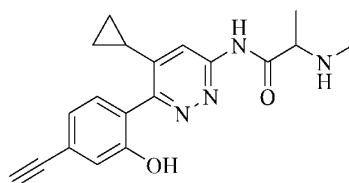


将 *N*-(5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)哒嗪-3-基)-2-(二甲氨基)乙酰胺 (380.0 mg, 0.96 mmol, 1.0 eq.)加入到二氯甲烷(10.0 mL)中, 滴加三氟乙酸(4.0 mL), 室温反应 1 小时, TLC 显示反应完全。用饱和碳酸钠水溶液调节 pH=8-9, 二氯甲烷(100.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=100:1-80:1)得产物 (160.0 mg, 产率: 49.3%)

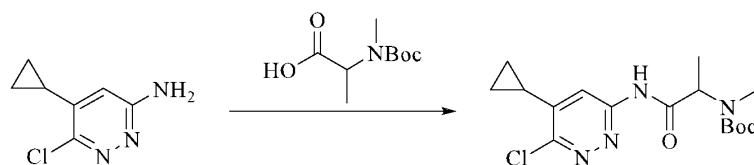
¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.46 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.27-7.25 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.19 (s, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.69-1.65 (m, 1H), 1.03-0.98 (m, 2H), 0.74-0.70 (m, 2H).

分子式: C₁₉H₂₀N₄O₂ 精确分子量: 336.16 LC-MS(*m/z*)=337.16[M+H]⁺.

实施例 3: *N*-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺的合成(化合物 27)



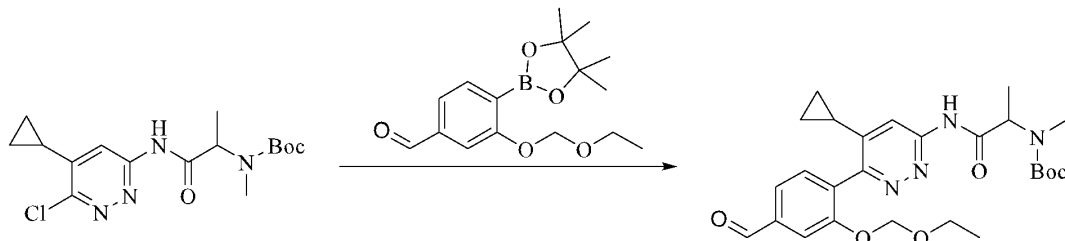
步骤 1: 叔丁基 (1-((6-氯-5-环丙基哒嗪-3-基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)(甲基)氨基甲酸酯的合成



将 *N*-(叔丁氧羰基)-*N*-甲基丙氨酸(838.5 mg, 4.13 mmol, 2.0 eq.)和三乙胺(626.3 mg, 6.19 mmol, 3.0 eq.)加入到二氯甲烷(15.0 mL)中, 冰水浴下滴加氯甲酸异丙酯(505.6 mg, 4.13 mmol, 2.0 eq.), 搅拌 1 小时, 再加入 6-氯-5-环丙基哒嗪-3-胺(350.0 mg, 2.06 mmol, 1.0 eq.), 逐渐升至室温反应 12 小时, TLC 显示反应完全, 反应液用饱和氯化铵水溶液(50.0 mL)洗, 水相用二氯甲烷(50.0 mL)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓

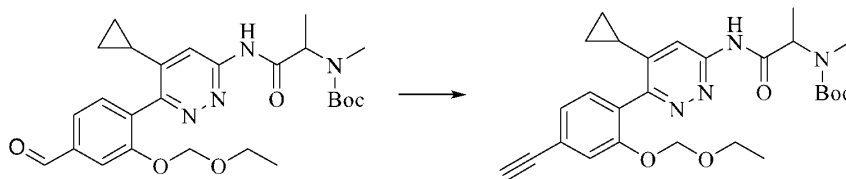
缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1-5:1)得产物 (354.0 mg, 产率: 48.3%)。

步骤 2: 叔丁基(1-((5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-甲酰基苯基)哒嗪-3-基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)(甲基)氨基甲酸酯的合成

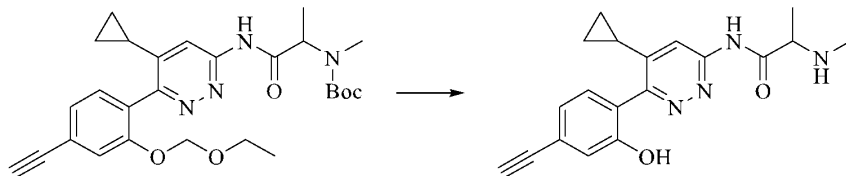


- 5 将叔丁基 (1-((6-氯-5-环丙基哒嗪-3-基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)(甲基)氨基甲酸酯 (354.0 mg, 0.99 mmol, 1.0 eq.)、3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(396.8 mg, 1.29 mmol, 1.3 eq.)、碳酸钾(206.6 mg, 1.49 mmol, 1.5 eq.)和 Pd(PPh₃)₄(115.2 mg, 0.09 mmol, 0.1 eq.)加入到 1,4-二氧六环(10.0 mL)和水(5.0 mL)的混合溶液中, 氮气保护下, 100℃反应 4 小时, TLC 显示反应完全, 加入水(50.0 mL), 乙酸乙酯(50.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1-1:1)得产物 (270.0 mg, 产率: 54.3%)。

步骤 3: 叔丁基(1-((5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)哒嗪-3-基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)(甲基)氨基甲酸酯的合成



- 15 将叔丁基(1-((5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-甲酰基苯基)哒嗪-3-基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)(甲基)氨基甲酸酯(260.0 mg, 0.52 mmol, 1.0 eq.)、(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(150.0 mg, 0.78 mmol, 1.5 eq.)和无水碳酸钾(144.0 mg, 1.04 mmol, 2.0 eq.)加入到甲醇(15.0 mL)中, 室温反应 3 小时, TLC 显示反应完全。减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1-1:1)得产物(179.0 mg, 产率: 69.4%)。
- 20 步骤 4: N-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺的合成



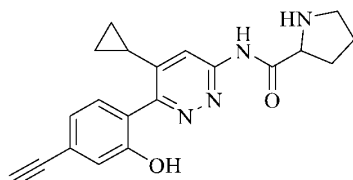
将叔丁基(1-((5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)哒嗪-3-基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)(甲基)氨基甲酸酯(179.0 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq.)加入到二氯甲烷(5.0 mL)中, 滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4.0 mol/L, 3.0 mL), 室温反应 3 小时, TLC 显示反应完全。

- 25 用饱和碳酸钠水溶液调节 pH=8-9, 二氯甲烷(50.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备薄层色谱纯化得产物 (20.0 mg, 产率: 16.4%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10.04 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.27-7.25 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.69-1.65 (m, 1H), 1.30 (s, 1H), 1.26 (s, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.03-0.98 (m, 2H), 0.74-0.70 (m, 2H).

分子式: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ 精确分子量: 336.16 LC-MS(m/z)=337.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 实施例 4: *N*-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺的合成 (化合物 28)

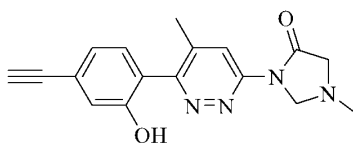


参照实施例 3 的合成方法制得。

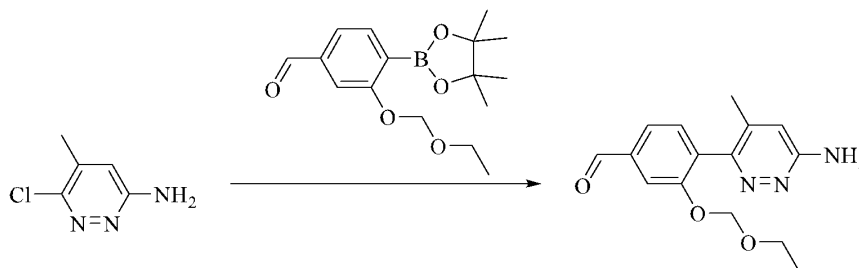
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10.73 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.27-7.25 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.83-3.30 (m, 1H), 2.98-2.85 (m, 2H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 3H), 1.03-0.98 (m, 2H), 0.73-0.70 (m, 2H).

分子式: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ 精确分子量: 348.16 LC-MS(m/z)=349.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 实施例 5: 化合物 3-(6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)-5-甲基哒嗪-3-基)-1-甲基咪唑烷-4-酮的合成 (化合物 29)

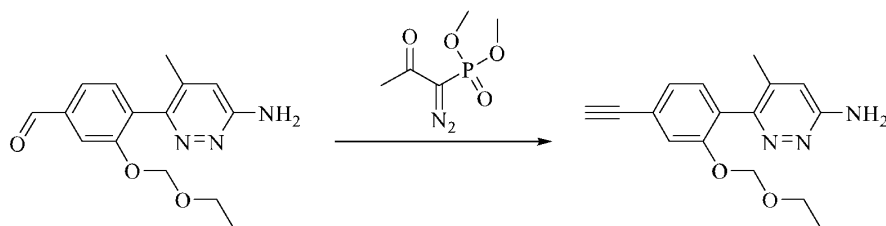


步骤 1: 中间体 4-(6-氨基-4-甲基哒嗪-3-基)-3-(乙氧基甲氧基)苯甲醛的合成



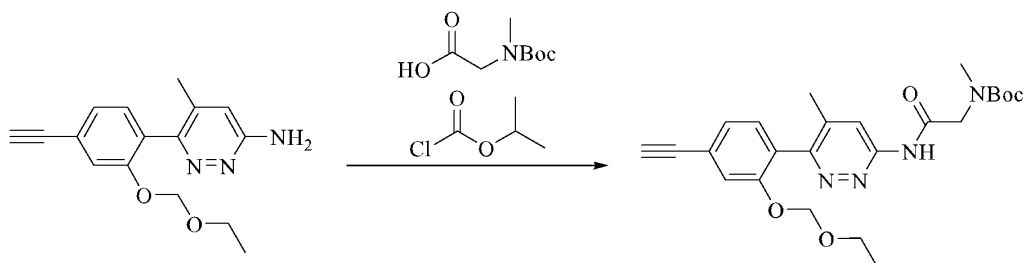
将 3-氨基-5-甲基-6-氯哒嗪(5.0 g, 34.83 mmol, 1.0 eq)、3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(13.86 g, 45.28 mmol, 1.3 eq)、碳酸钾(9.63 g, 69.66 mmol, 2.0 eq)的水溶液(15 mL)和四(三苯基膦)钙(4.03 g, 3.483 mmol, 0.1 eq)加入 1,4-二氧六环(50 mL)中, 氮气保护下, 90°C 反应 17h, TLC 显示反应完全。反应液经硅藻土过滤, 二氯甲烷(100 mL)洗涤, 滤液用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 经硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=50:1~20:1)纯化得产物(8.0 g, 产率: 80%)。

25 步骤 2: 中间体 6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基)-5-甲基哒嗪-3-胺的合成



将 4-(6-氨基-4-甲基吡嗪-3-基)-3-(乙氧基甲氧基)苯甲醛(8.0 g, 27.84 mmol, 1.0 eq)溶于甲醇(80 mL)中, 向其中加入碳酸钾(7.7 g, 55.68 mmol, 2.0 eq), 25℃反应 2 小时, 加入 (1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(8.02 g, 41.76 mmol, 1.5 eq), 25℃反应 1.5 小时, TLC 显示反应完全。反应液经硅藻土过滤, 滤液浓缩得粗品, 经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇=50:1~30:1)得产物(4.0 g, 产率: 50.7%)。

步骤 3: 中间体(2-((6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5-甲基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成



将 *N*-叔丁氧羰基肌氨酸(200 mg, 1.058 mmol, 2.0 eq)溶于二氯甲烷(2 mL)中, 向其中加入三乙胺(161 mg, 1.587 mmol, 3.0 eq), 0℃下, 向其中滴加氯甲酸异丙酯(162 mg, 1.323 mmol, 2.5 eq), 0℃反应 1 小时, 加入 6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基)-5-甲基吡嗪-3-胺(150 mg, 0.529 mmol, 1.0 eq)的二氯甲烷(2 mL)溶液, 升至 25℃反应 1 小时, TLC 显示反应完全。将反应液倒入水(2 mL)中, 二氯甲烷(5 mL×3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 经制备薄层色谱纯化(乙酸乙酯)得产物(110 mg, 产率: 45.8%)。

步骤 4: 化合物 3-(6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)-5-甲基吡嗪-3-基)-1-甲基咪唑烷-4-酮的合成



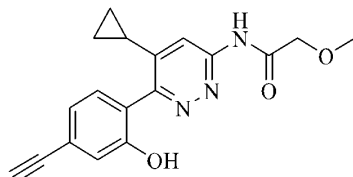
将(2-((6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5-甲基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(110 mg, 0.242 mmol, 1.0 eq)溶于二氯甲烷(1 mL)中, 将其滴入三氟乙酸(1 mL)中, 25℃反应 0.5 小时, TLC 显示反应完全。反应液浓缩, 倒入饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL)中, 二氯甲烷/甲醇(10:1)混合溶剂(10 mL×6)萃取, 有机相合并, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 经制备薄层色谱纯化(二氯甲烷: 甲醇=10:1)得产物(11 mg, 产率:

14.7 %).

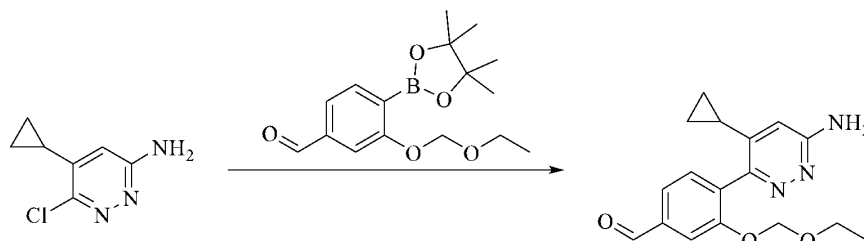
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.13 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.24-7.22 (s, 1H), 7.07-7.05 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.21-2.20 (d, 3H).

分子式: C₁₇H₁₆N₄O₂ 精确分子量: 308.13 LC-MS(*m/z*): 309.13 [M+H]⁺

5 实施例 6: *N*-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)-2-甲氧基乙酰胺的合成 (化合物 30)

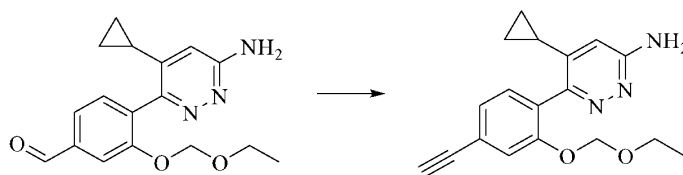


步骤 1: 4-(6-氨基-4-环丙基哒嗪-3-基)-3-(乙氧基甲氧基)苯甲醛的合成



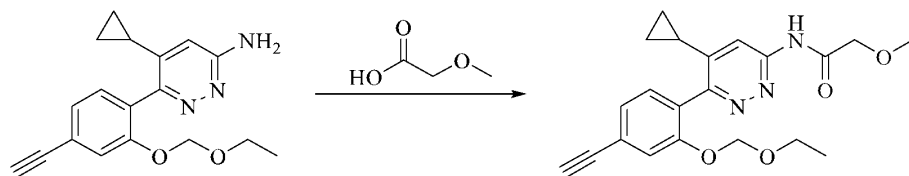
10 将 6-氯-5-环丙基哒嗪-3-胺(3.0 g, 17.68 mmol, 1.0 eq.)、3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(6.5 g, 21.22 mmol, 1.2 eq.)、碳酸钾(3.6 g, 26.53 mmol, 1.5 eq.)和 Pd(PPh₃)₄(1.0 g, 0.88 mmol, 0.05 eq.)加入到 1,4-二氧六环(30.0 mL)和水(15.0 mL)的混合溶液中, 氮气保护下, 90℃反应 12 小时, TLC 显示反应完全, 加入乙酸乙酯(100.0 mL), 水(100.0 mL)洗, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品
15 经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1-2:1)得产物(4.0 g, 产率: 72.2%)。

步骤 2: 5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)哒嗪-3-胺的合成



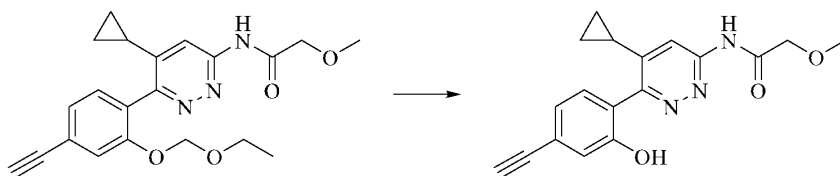
将 4-(6-氨基-4-环丙基哒嗪-3-基)-3-(乙氧基甲氧基)苯甲醛(3.95 g, 12.61 mmol, 1.0 eq.)、(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(3.6 g, 18.91 mmol, 1.5 eq.)和无水碳酸钾(3.48 g, 25.21 mmol, 2.0 eq.)加入到甲醇(40.0 mL)中, 室温反应 4 小时, TLC 显示反应完全。减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=80:1-40:1)得产物(3.2 g, 产率: 82.0%)。

步骤 3: *N*-(5-环丙基-6-(2-乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)哒嗪-3-基)-2-甲氧基乙酰胺的合成



将 2-甲氧基乙酸(203.7 mg, 2.26 mmol, 2.0 eq.)、*N,N*-二异丙基乙胺(438.5 mg, 3.39 mmol, 3.0 eq.)和 HATU(634.6 mg, 2.26 mmol, 2.0 eq.)加入到 DMF(10.0 mL)中, 搅拌 1 小时, 再加入 5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)哒嗪-3-胺(350.0 mg, 1.13 mmol, 1.0 eq.), 室温反应 12 小时, TLC 显示反应完全, 加入乙酸乙酯(100.0 mL), 水(100.0 mL)洗, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1-5:1)得产物(174.0 mg, 产率: 40.3%)。

步骤 4: *N*-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)-2-甲氧基乙酰胺的合成

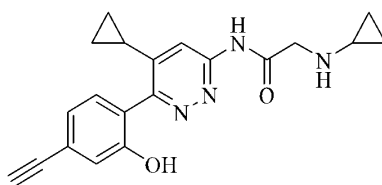


将 *N*-(5-环丙基-6-(2-乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)哒嗪-3-基)-2-甲氧基乙酰胺(174.0 mg, 0.45 mmol, 1.0 eq.)加入到二氯甲烷(10.0 mL)中, 滴加三氟乙酸(2.0 mL), 室温反应 1 小时, TLC 显示反应完全。用饱和碳酸钠水溶液调节 pH=8-9, 二氯甲烷(50.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备薄层色谱纯化得产物 (85.0 mg, 产率: 57.8%)。

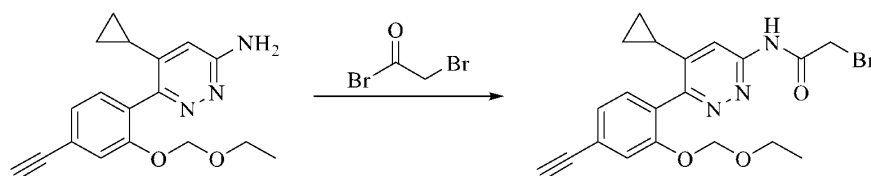
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.67 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.28-7.26 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 2H), 4.21 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.70-1.64 (m, 1H), 1.03-0.98 (m, 2H), 0.74-0.70 (m, 2H).

分子式: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ 精确分子量: 323.13 LC-MS(m/z)=324.14 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

实施例 7: *N*-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)-2-环丙基氨基乙酰胺的合成(化合物 10)

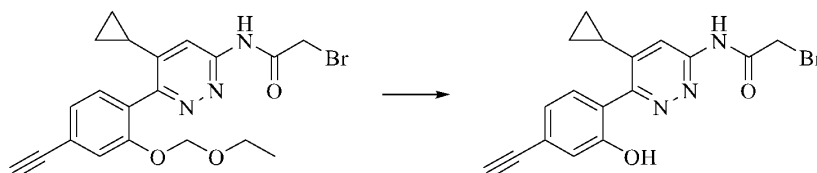


步骤 1: 2-溴-*N*-(5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)哒嗪-3-基)乙酰胺的合成



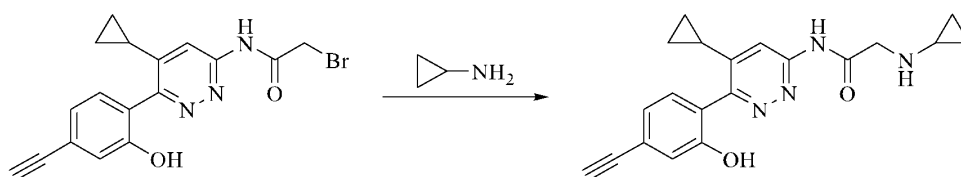
将 5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)哒嗪-3-胺(1.0 g, 3.23 mmol, 1.0 eq.) 和 *N,N*-二异丙基乙胺(1.25 g, 9.69 mmol, 3.0 eq.) 加入到二氯甲烷(20.0 mL)中, 冰水浴下滴加溴乙酰溴(1.3 g, 6.46 mmol, 2.0 eq.), 反应 0.5 小时。TLC 显示反应完全, 加入二氯甲烷(50.0 mL), 饱和氯化铵水溶液(50.0 mL)洗, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=6:1-3:1)得产物(1.0 g, 产率: 71.9%)。

步骤 2: 2-溴-*N*-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)乙酰胺的合成



将 2-溴-*N*-(5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)哒嗪-3-基)乙酰胺(1.0 g, 2.32 mmol, 1.0 eq.)加入到二氯甲烷(10.0 mL)中, 滴加三氟乙酸(2.0 mL), 室温反应 1 小时, TLC 显示反应完全。用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH=7-8, 二氯甲烷(50.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=40:1-10:1)得产物 (575.0 mg, 产率: 66.4%)。

步骤 3: *N*-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)-2-环丙基氨基乙酰胺的合成

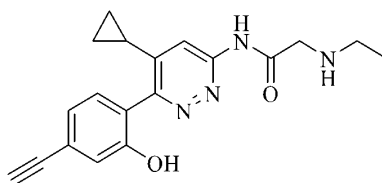


将 2-溴-*N*-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)乙酰胺(130.0 mg, 0.35 mmol, 1.0 eq.)、*N,N*-二异丙基乙胺(135.4 mg, 1.05 mmol, 3.0 eq.)和环丙胺(39.8 mg, 0.70 mmol, 2.0 eq.)加入到 DMF(3.0 mL)中反应 1 小时。TLC 显示反应完全, 加入乙酸乙酯(50.0 mL), 饱和氯化铵水溶液(50.0 mL)洗, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备薄层色谱纯化得产物(80.0 mg, 产率: 65.7%)。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.70 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.28-7.26 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.18-3.16 (d, *J*=8 Hz, 1H), 2.22-2.17 (m, 1H), 1.70-1.64 (m, 1H), 1.03-0.98 (m, 2H), 0.73-0.69 (m, 2H), 0.41-0.37 (m, 2H), 0.31-0.28 (m, 2H).

分子式: C₂₀H₂₀N₄O₂ 精确分子量: 348.16 LC-MS(*m/z*)=349.20 [M+H]⁺.

实施例 8: *N*-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)-2-(乙氨基)乙酰胺的合成 (化合物 8)

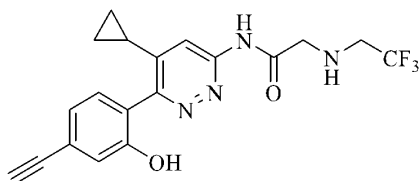


参照实施例 7 步骤 3 的合成方法制备得产物(产率: 55.0 %).

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.03 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.27-7.25 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.62-2.57 (m, 2H), 1.69-1.64 (m, 1H), 1.07-1.03 (m, 3H), 1.02-0.98 (m, 2H), 0.73-0.69 (m, 2H).

5 分子式: C₁₉H₂₀N₄O₂ 精确分子量: 336.16 LC-MS(*m/z*)=337.19 [M+H]⁺.

实施例 9: *N*-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)-2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙酰胺的合成(化合物 12)

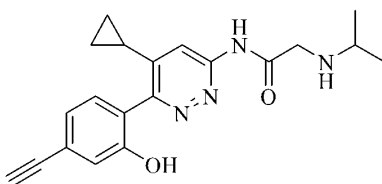


参照实施例 7 步骤 3 的合成方法制得。

10 ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.79 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.28-7.26 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.07-7.06 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.55-3.53 (d, *J*=8 Hz, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.07-3.01 (m, 1H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.03-0.99 (m, 2H), 0.73-0.69 (m, 2H).

分子式: C₁₉H₁₇F₃N₄O₂ 精确分子量: 390.13 LC-MS(*m/z*)=391.15 [M+H]⁺.

15 实施例 10: *N*-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)-2-(异丙基氨基)乙酰胺的合成(化合物 9)

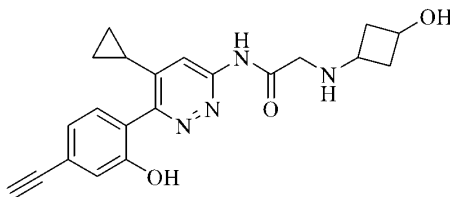


参照实施例 7 步骤 3 的合成方法制得。

20 ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.03 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.27-7.25 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.38 (s, 4 H), 2.80-2.74 (m, 1H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.03-0.99 (m, 8H), 0.73-0.69 (m, 2H).

分子式: C₂₀H₂₂N₄O₂ 精确分子量: 350.17 LC-MS(*m/z*)=351.20 [M+H]⁺.

实施例 11: *N*-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)-2-((3-羟基环丁基)氨基)乙酰胺的合成(化合物 33)

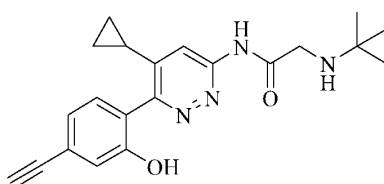


参照实施例 7 步骤 3 的合成方法制得。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.04 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.28-7.26 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 4.99-4.94 (m, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.37 (s, 4 H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.47-2.41 (m, 2H), 2.07-1.91 (m, 1H), 1.71-1.59 (m, 2H), 1.04-0.99 (m, 2H), 0.72-0.68 (m, 2H)

分子式: C₂₁H₂₂N₄O₃ 精确分子量: 378.17 LC-MS(*m/z*)=379.21 [M+H]⁺.

实施例 12: 2-(叔丁基氨基)-*N*-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)吡嗪-3-基)乙酰胺的合成(化合物 39)

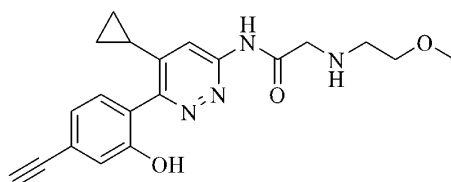


参照实施例 7 步骤 3 的合成方法制得。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.06 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.27-7.25 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 1.70-1.64 (m, 1H), 1.08 (s, 9 H), 1.04-0.99 (m, 2H), 0.73-0.69 (m, 2H)

分子式: C₂₁H₂₄N₄O₂ 精确分子量: 364.19 LC-MS(*m/z*)=365.25 [M+H]⁺.

实施例 13: *N*-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)吡嗪-3-基)-2-((2-甲氧基乙基)氨基)乙酰胺的合成(化合物 40)

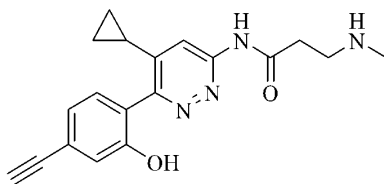


参照实施例 7 步骤 3 的合成方法制得。

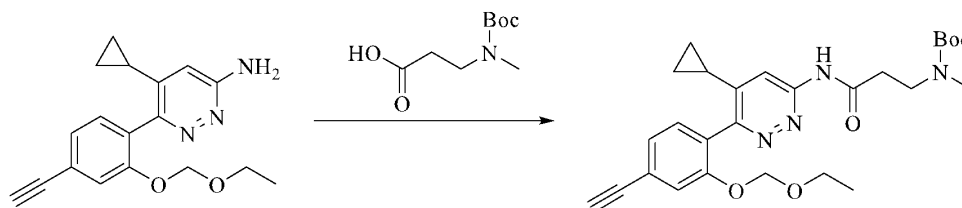
¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.05 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.27-7.25 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.42-3.40 (m, 5 H), 3.25 (s, 3H), 2.74-2.71 (m, 2H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.03-0.98 (m, 2H), 0.73-0.69 (m, 2H).

分子式: C₂₀H₂₀N₄O₃ 精确分子量: 366.17 LC-MS(*m/z*)=367.16 [M+H]⁺.

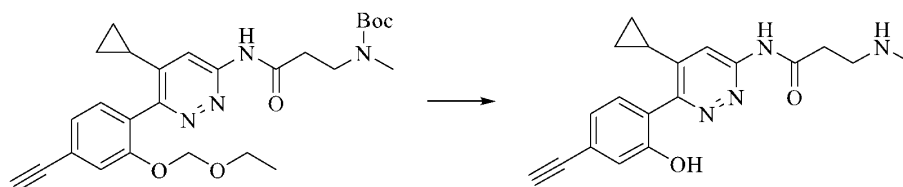
实施例 14: *N*-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)吡嗪-3-基)-3-(甲基氨基)丙酰胺的合成(化合物 35)



步骤 1: 叔丁基(3-((5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)哒嗪-3-基)氨基)-3-氧代丙基)(甲基)氨基甲酸酯的合成



将 3-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)丙酸(743.4 mg, 3.66 mmol, 2.0 eq.)、1-甲基-1*H*-吡唑
 5 (450.4 mg, 5.48 mmol, 3.0 eq.)和 *N,N,N',N'*-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(1.02 g, 3.66 mmol, 2.0
 eq.)加入到二氯甲烷(15.0 mL)中, 搅拌 0.5 小时, 再加入 5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-
 乙炔基苯基)哒嗪-3-胺(566.0 mg, 1.83 mmol, 1.0 eq.), 室温反应 12 小时, TLC 显示反应完
 全, 加入二氯甲烷(50.0 mL), 水(50.0 mL)洗, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压
 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=80:1-2:1)得产物(300.0 mg, 产率: 33.1%).
 10 步骤 2: *N*-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)-3-(甲基氨基)丙酰胺的合成

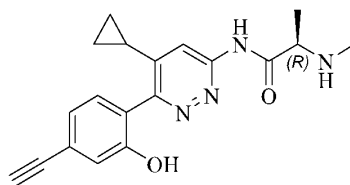


将叔丁基(3-((5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)哒嗪-3-基)氨基)-3-氧代丙
 基)(甲基)氨基甲酸酯 (300.0 mg, 0.61 mmol, 1.0 eq.)加入到二氯甲烷(10.0 mL)中, 滴加三
 氟乙酸(2.0 mL), 室温反应 1 小时, TLC 显示反应完全。用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH=7-8,
 15 二氯甲烷(50.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备薄
 层色谱纯化得产物 (37.0 mg, 产率: 18.0%)。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11.30 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 7.91 (s, 1H),
 7.26-7.24 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.13-7.12 (m, 1H), 7.05-7.03 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.18-3.15 (m,
 2H), 2.96-2.93 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.69-1.64 (m, 1H), 1.03-0.98 (m, 2H), 0.70-0.66 (m, 2H).

20 分子式: C₁₉H₂₀N₄O₂ 精确分子量: 336.16 LC-MS(*m/z*)=337.19 [*M*+H]⁺.

实施例 15: (*R*)-*N*-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺
 的合成(化合物 36)



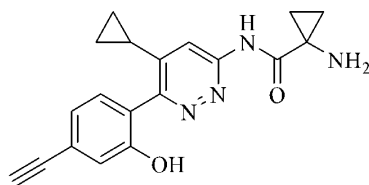
参照实施例 14 的合成方法制得,

25 ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.03 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.27-7.25 (d, *J*=8 Hz,

1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.29-3.26 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.25-1.22 (m, 3H), 1.03-0.98 (m, 2H), 0.74-0.70 (m, 2H).

分子式: $C_{19}H_{20}N_4O_2$ 精确分子量: 336.16 LC-MS(m/z)=337.20 $[M+H]^+$.

5 实施例 16: 1-氨基-*N*-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成(化合物 54)

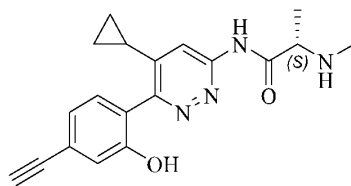


参照实施例 14 的合成方法制得。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.06 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.28-7.26 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.17-3.16 (d, $J=4$ Hz, 1H), 1.67-1.64 (m, 1H), 1.27-1.23 (m, 2H), 1.00-0.99 (m, 2H), 0.72-0.70 (m, 2H).

分子式: $C_{19}H_{18}N_4O_2$ 精确分子量: 334.14 LC-MS(m/z)=335.18 $[M+H]^+$.

实施例 17: (*S*)-*N*-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺的合成(化合物 37)

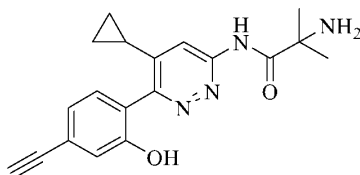


15 参照实施例 14 的合成方法制得。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.03 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.27-7.25 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.29-3.26 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.25-1.22 (m, 3H), 1.03-0.98 (m, 2H), 0.74-0.70 (m, 2H)

分子式: $C_{19}H_{20}N_4O_2$ 精确分子量: 336.16 LC-MS(m/z)=337.19 $[M+H]^+$.

20 实施例 18: 2-氨基-*N*-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)-2-甲基丙酰胺的合成(化合物 58)

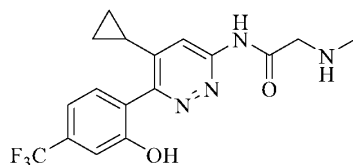


参照实施例 14 的合成方法制得。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.04 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.27-7.25 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.23 (s, 1H), 1.69-1.65 (m, 1H), 1.31 (s, 6 H), 1.02-1.00 (m, 2H), 0.73-0.72 (m, 2H).

分子式: $C_{19}H_{20}N_4O_2$ 精确分子量: 336.16 LC-MS(m/z)=337.15 $[M+H]^+$.

实施例 19: *N*-(5-环丙基-6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)哒嗪-3-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺的合成(化合物 20)

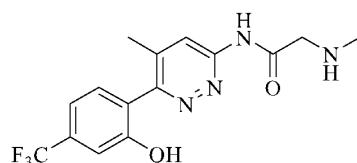


5 以中间体叔丁基 (2-((6-氯-5-环丙基哒嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基甲酸酯和(2-(乙氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)硼酸为原料, 参照实施例 3 步骤 2 和步骤 4 的合成方法制备得到。

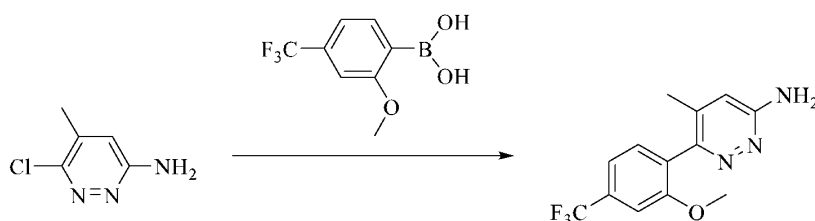
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7.78 (s, 1H), 7.50-7.48 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 2.50-2.47 (m, 3H), 1.66-1.62 (m, 1H), 1.03-1.01 (m, 2H), 0.73-0.71 (m, 2H)

10 分子式: $C_{17}H_{17}F_3N_4O_2$ 精确分子量: 366.13 LC-MS(m/z)=367.13 $[M+H]^+$.

实施例 20: 化合物 *N*-(6-(2-羟基-4-三氟甲基苯基)-5-甲基哒嗪-3-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺的合成(化合物 17)



步骤 1: 中间体 6-(2-甲氧基-4-三氟甲基苯基)-5-甲基哒嗪-3-胺的合成

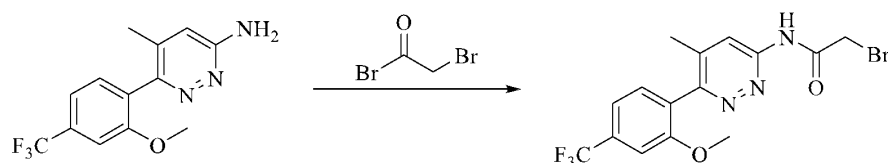


15

将 3-氨基-5-甲基-6-氯哒嗪(500 mg, 3.48 mmol, 1.0 eq)、2-甲氧基-4-(三氟甲基苯基)硼酸(919 mg, 4.18 mmol, 1.2 eq)、碳酸钾(962 mg, 6.96 mmol, 2.0 eq)的水溶液(1.5 mL)和四(三苯基膦)钯(402 mg, 0.348 mmol, 0.1 eq)加入 1,4-二氧六环(5 mL)中, 氮气保护下, 90℃ 反应 16 小时, TLC 显示反应完全。反应液经硅藻土过滤, 滤饼用二氯甲烷(20 mL)和甲醇(20 mL)洗涤, 滤液用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=100:1~50:1)得产物(745 mg, 产率: 75.6%)。

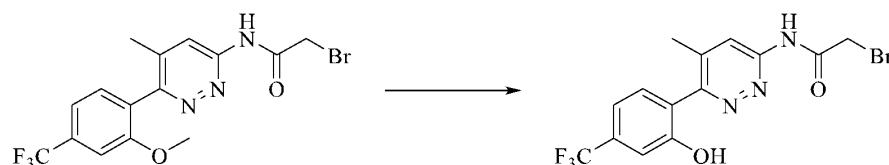
20

步骤 2: 中间体 2-溴-*N*-(6-(2-甲氧基-4-三氟甲基苯基)-5-甲基哒嗪-3-基)乙酰胺的合成



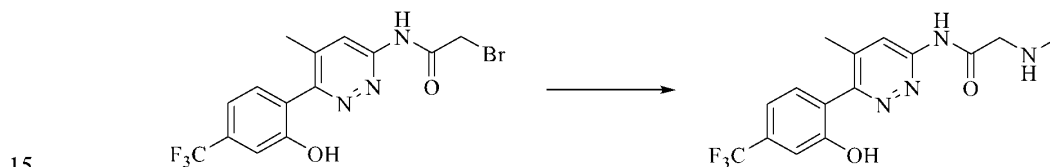
将 6-(2-甲氧基-4-三氟甲基苯基)-5-甲基吡嗪-3-胺的(745 mg, 2.63 mmol, 1.0 eq)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 向其中加入 *N,N*-二异丙基乙胺(680 mg, 5.26 mmol, 2.0 eq), 0℃下, 向其中滴加溴乙酰溴(797 mg, 3.95 mmol, 1.5 eq), 0℃反应 5 分钟, TLC 显示反应完全。反应液倒入水(10 mL)中, 二氯甲烷(15 mL×3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 直接投入下一步。

步骤 3: 中间体 2-溴-*N*-(6-(2-羟基-4-三氟甲基苯基)-5-甲基吡嗪-3-基)乙酰胺的合成



将 2-溴-*N*-(6-(2-甲氧基-4-三氟甲基苯基)-5-甲基吡嗪-3-基)乙酰胺(crude, 2.63 mmol, 1.0 eq)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 向其中滴加三溴化硼(3.3 g, 13.15 mmol, 5.0 eq), 25℃反应 3 小时, TLC 显示反应完全。加入二氯甲烷(40 mL)稀释, 0℃下, 向其中缓慢滴加甲醇(5 mL)淬灭。滴加完毕, 将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液(50 mL)中, 二氯甲烷(20 mL×5)萃取, 有机相合并, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液浓缩得产物 (741 mg, 产率: 71.9%)。

步骤 4: 化合物 *N*-(6-(2-羟基-4-三氟甲基苯基)-5-甲基吡嗪-3-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺的合成

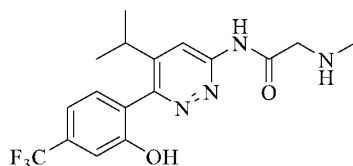


将 2-溴-*N*-(6-(2-羟基-4-三氟甲基苯基)-5-甲基吡嗪-3-基)乙酰胺(200 mg, 0.513 mmol, 1.0 eq)加入乙腈/甲醇(2 mL/2 mL)混合溶剂中, 向悬浊液中加入 *N,N*-二异丙基乙基胺(199 mg, 1.539 mmol, 3.0 eq)和 27 %的甲胺/甲醇溶液(177 mg, 1.539 mmol, 3.0 eq), 25℃反应 0.5 小时, TLC 显示反应完全。将反应液倒入饱和氯化铵水溶液(10 mL)中, 二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 经制备薄层色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)得产物(30 mg, 产率: 17.1 %)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 8.27 (s, 1H), 7.48-7.46 (d, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

分子式: C₁₅H₁₅F₃N₄O₂ 精确分子量: 340.11 LC-MS(*m/z*): 341.14 [M+H]⁺.

实施例 21: *N*-(6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-5-异丙基吡嗪-3-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺的合成(化合物 19)

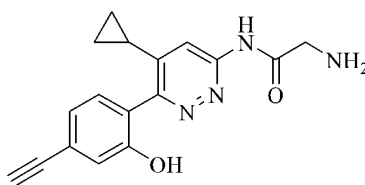


参照实施例 19 的合成方法制得。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.37 (s, 1H), 7.48-7.46 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.76-2.69 (m, 1H), 1.11-1.09 (d, $J=8$ Hz, 6H).

分子式: $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 精确分子量: 368.15 LC-MS(m/z)=369.17 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 实施例 22: 2-氨基-*N*-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)乙酰胺的合成(化合物 13)

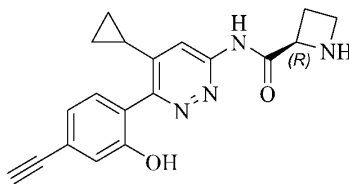


参照实施例 14 的合成方法制得。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7.78 (s, 1H), 7.28-7.26 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 1.70-1.66 (m, 1H), 1.05-1.01 (m, 2H), 0.72-0.69 (m, 2H)

分子式: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ 精确分子量: 308.13 LC-MS(m/z)=309.13 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 实施例 23: (*R*)-*N*-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺的合成(化合物 42)

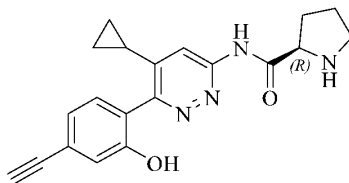


15 参照实施例 14 的合成方法制得。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10.49 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.28-7.26 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 2H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.36-2.28 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.04-0.99 (m, 1H), 0.75-0.71 (m, 2H).

20 分子式: $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ 精确分子量: 334.14 LC-MS(m/z)=335.14 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 24: (*R*)-*N*-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺的合成(化合物 43)



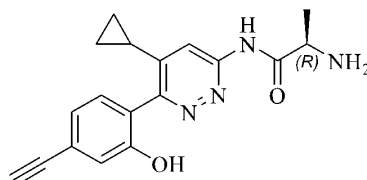
参照实施例 14 的合成方法制得。

25 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10.71 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 7.82 (s, 1H),

7.27-7.25 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.88-3.85 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 2H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 3H), 1.03-0.98 (m, 2H), 0.73-0.69 (m, 2H).

分子式: $C_{20}H_{20}N_4O_2$ 精确分子量: 348.16 LC-MS(m/z)=349.15 $[M+H]^+$.

5 实施例 25: (R)-2-氨基-N-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)吡嗪-3-基)丙酰胺的合成(化合物 44)

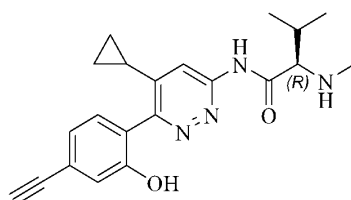


参照实施例 14 的合成方法制得。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7.83 (s, 1H), 7.27-7.25 (d, $J=8$ Hz, 1H),
10 7.06-7.04 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 1.69-1.64 (m, 1H), 1.25-1.23 (m, 3H),
1.03-0.98 (m, 2H), 0.73-0.69 (m, 2H).

分子式: $C_{18}H_{18}N_4O_2$ 精确分子量: 322.14 LC-MS(m/z)=323.14 $[M+H]^+$.

实施例 26: (R)-N-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)吡嗪-3-基)-3-甲基-2-(甲基氨基)丁酰胺的合成(化合物 45)



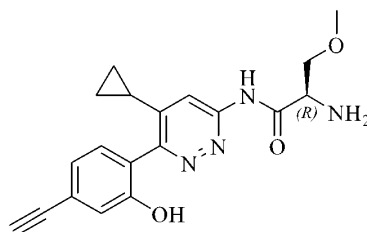
15

参照实施例 14 的合成方法制得。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10.03 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.28-7.26 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 2.97-2.96 (d, $J=4$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.69-1.65 (m, 1H), 1.03-0.98 (m, 2H), 0.94-0.92 (d, $J=8$ Hz, 6 H), 0.75-0.71 (m, 2H).

20 分子式: $C_{21}H_{24}N_4O_2$ 精确分子量: 364.19 LC-MS(m/z)=365.20 $[M+H]^+$.

实施例 27: (R)-2-氨基-N-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)吡嗪-3-基)-3-甲氧基丙酰胺的合成(化合物 51)



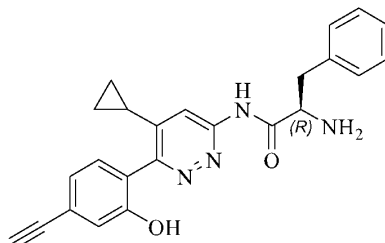
参照实施例 14 的合成方法制得。

25 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10.04 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.28-7.26 (d, $J=8$ Hz,

1H), 7.07-7.04 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.69-3.66 (m, 1H), 3.58-3.49 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.70-1.64 (m, 1H), 1.04-0.99 (m, 2H), 0.73-0.69 (m, 2H).

分子式: $C_{19}H_{20}N_4O_3$ 精确分子量: 352.12 LC-MS(m/z)=353.15 $[M+H]^+$.

5 实施例 28: (*R*)-2-氨基-*N*-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)-3-苯基丙酰胺的合成(化合物 52)

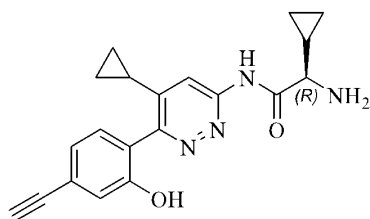


参照实施例 14 的合成方法制得。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10.07 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.31-7.20 (m, 6 H), 7.06-7.04 (m, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.75-2.70 (m, 1H), 1.69-1.65 (m, 1H), 1.02-1.00 (m, 2H), 0.71-0.70 (m, 2H).

分子式: $C_{24}H_{22}N_4O_2$ 精确分子量: 398.17 LC-MS(m/z)=399.14 $[M+H]^+$.

实施例 29: (*R*)-2-氨基-2-环丙基-*N*-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)乙酰胺的合成(化合物 53)

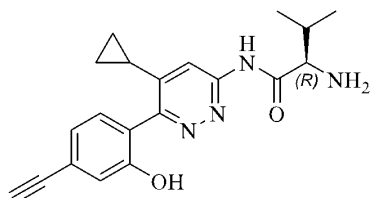


15 参照实施例 14 的合成方法制得。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10.08 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.28-7.26 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.00-2.98 (d, $J=8$ Hz, 1H), 1.68-1.65 (m, 1H), 1.05-1.00 (m, 3H), 0.73-0.71 (m, 2H), 0.53-0.50 (m, 1H), 0.42-0.40 (m, 2H), 0.30-0.27 (m, 1H).

分子式: $C_{20}H_{20}N_4O_2$ 精确分子量: 348.16 LC-MS(m/z)=349.15 $[M+H]^+$.

20 实施例 30: (*R*)-2-氨基-*N*-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)-3-甲基丁酰胺的合成(化合物 56)



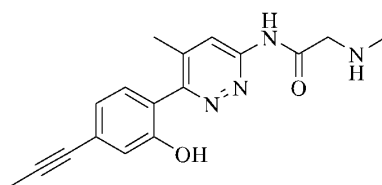
参照实施例 14 的合成方法制得。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10.04 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.27-7.25 (d, $J=8$ Hz,

1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.29-3.28 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.68-1.65 (m, 1H), 1.01-0.99 (m, 2H), 0.95-0.94 (m, 3H), 0.86-0.85 (m, 3H), 0.72-0.71 (m, 2H).

分子式: C₂₀H₂₂N₄O₂ 精确分子量: 350.17 LC-MS(*m/z*)=351.20 [M+H]⁺.

5 实施例 31: 化合物 *N*-(6-(2-羟基-4-(1-丙炔基)苯基)-5-甲基吡嗪-3-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺的合成(化合物 46)

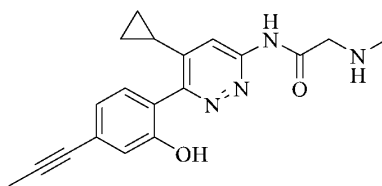


以中间体(2-甲氧基-4-(1-丙炔)苯基)硼酸和 3-氨基-5-甲基-6-氯吡嗪为原料, 参照实施例 20 的合成方法制备得到。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 8.21 (s, 1H), 7.20-7.18 (d, 1H), 6.97-6.95 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

10 分子式: C₁₇H₁₈N₄O₂ 精确分子量: 310.14 LC-MS(*m/z*): 311.13 [M+H]⁺.

实施例 32: *N*-(5-环丙基-6-(2-羟基-4-(丙-1-炔-1-基)苯基)吡嗪-3-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺的合成(化合物 47)

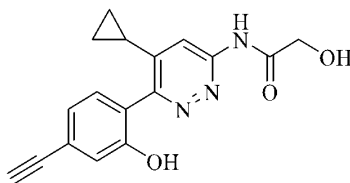


15 以中间体(2-甲氧基-4-(1-丙炔)苯基)硼酸和 6-氯-5-环丙基吡嗪-3-胺为原料, 参照实施例 20 的合成方法制备得到。

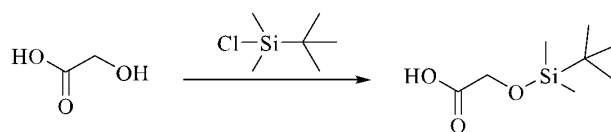
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 9.93 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.22-7.20 (d, *J*=8 Hz, 1H), 6.96-6.94 (m, 2H), 3.39(s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.71-1.66 (m, 1H), 1.03-0.99 (m, 2H), 0.73-0.69 (m, 2H).

20 分子式: C₁₉H₂₀N₄O₂ 精确分子量: 336.16 LC-MS(*m/z*)=337.18 [M+H]⁺.

实施例 33: *N*-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)吡嗪-3-基)-2-羟基乙酰胺的合成(化合物 15)



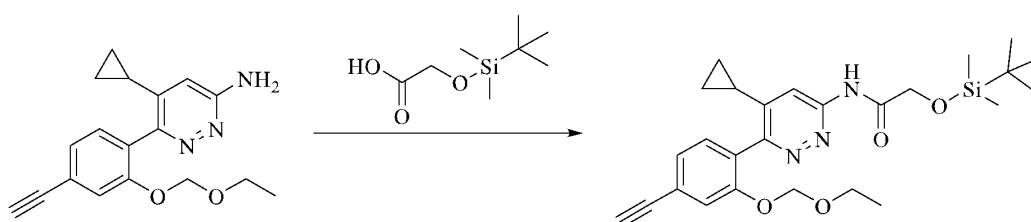
步骤 1: 2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)乙酸的合成



将 2-羟基乙酸(2.0 g, 26.29 mmol, 1.0 eq.)、叔丁基二甲基氯硅烷(5.1 g, 34.18 mmol, 1.3 eq.)、咪唑(2.7 g, 39.45 mmol, 1.5 eq.)加入到 DMF(20.0 mL)中, 室温反应 14 小时, TLC 显示反应完全。加入乙酸乙酯(50.0 mL), 水(50.0 mL)洗, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤,

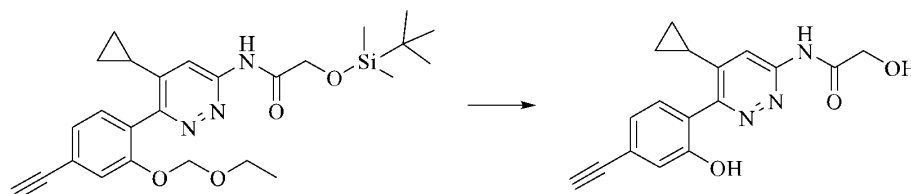
5 滤液减压浓缩得产物 (4.4 g, 产率: 88.0%)。

步骤 2: 2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-*N*-(5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)哒嗪-3-基)乙酰胺的合成



10 参照实施例 5)步骤 3 的方法合成, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1-3:1)得产物 (600.0 mg, 产率: 76.1%)。

步骤 3: *N*-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)-2-羟基乙酰胺的合成

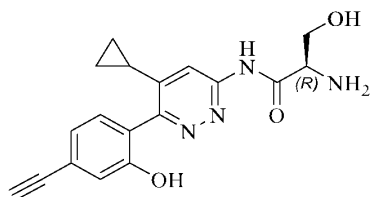


15 参照实施例 3 步骤 4 的制备方法, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=80:1-50:1)得产物 (250.0 mg, 产率: 71.0%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10.32 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.28-7.26 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 2H), 5.70 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.11-4.10 (m, 2H), 1.70-1.64 (m, 1H), 1.04-0.99 (m, 2H), 0.74-0.70 (m, 2H).

分子式: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ 精确分子量: 309.11 LC-MS(m/z)=310.11 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

20 实施例 34: (*R*)-2-氨基-*N*-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)-3-羟基丙酰胺的合成(化合物 55)

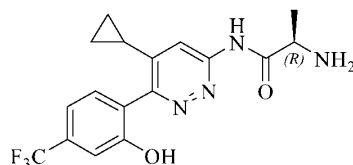


参照实施例 33 的合成方法制得。

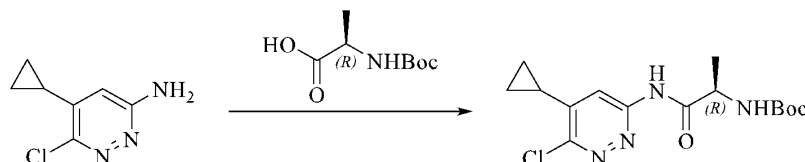
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7.84 (s, 1H), 7.27-7.25 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.05-7.03 (m, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.62-3.59 (m, 2H), 3.52-3.49 (m, 1H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.02-1.00 (m, 2H), 0.71-0.70 (m, 2H).

5 分子式: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$ 精确分子量: 338.14 LC-MS(m/z)=339.16 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 35: (*R*)-2-氨基-*N*-(5-环丙基-6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-3-基)丙酰胺的合成(化合物 50)

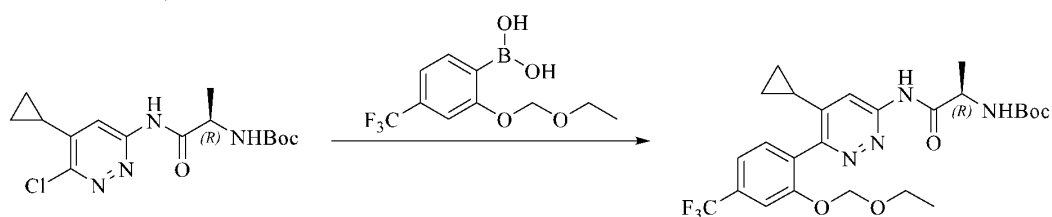


10 步骤 1: (*R*)-(1-((6-氯-5-环丙基吡嗪-3-基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



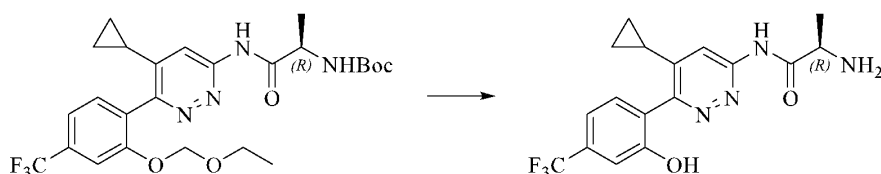
15 将(叔丁氧羰基)-D-丙氨酸(669.0 mg, 3.54 mmol, 2.0 eq.)、*N,N*-二异丙基乙胺(457.0 mg, 3.54 mmol, 2.0 eq.)和 HATU(1.34 g, 3.54 mmol, 2.0 eq.)加入到 DMF(10.0 mL)中, 搅拌 1 小时, 再加入 6-氯-5-环丙基吡嗪-3-胺(300.0 mg, 1.77 mmol, 1.0 eq.), 室温反应 12 小时, TLC 显示反应完全, 加入乙酸乙酯(50.0 mL), 饱和氯化铵水溶液(50.0 mL)洗, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=100:1-80:1)得产物(501.0 mg, 产率: 83.2%)。

步骤 2: (*R*)-(1-((5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-3-基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



20 参照实施例 3 步骤 2 的制备方法, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=100:1-80:1)得产物 (250.0 mg, 产率: 34.5%)。

步骤 3: (*R*)-2-氨基-*N*-(5-环丙基-6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-3-基)丙酰胺的合成

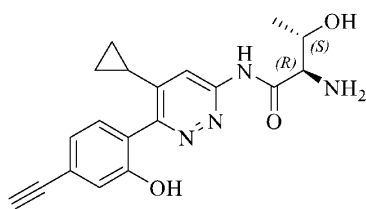


参照实施例 3 步骤 4 的制备方法, 粗品经制备薄层色谱纯化得产物 (30.0 mg, 产率: 43.1%)。

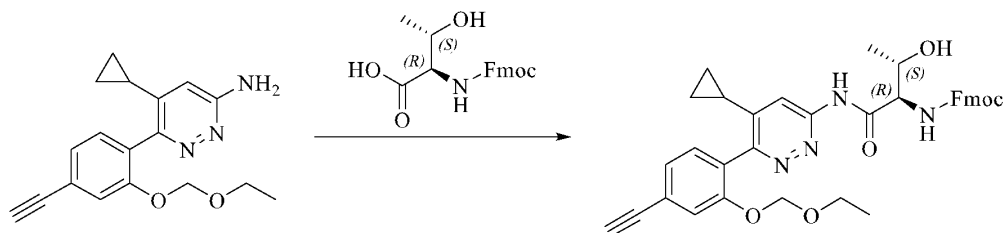
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7.86 (s, 1H), 7.50-7.48 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 3.57-3.56 (m, 1H), 1.66-1.63 (m, 1H), 1.26-1.24 (m, 4 H), 1.04-0.99 (m, 2H), 0.75-0.71 (m, 2H).

分子式: $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 精确分子量: 366.13 LC-MS(m/z)=367.14 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

实施例 36: (2*R*,3*S*)-2-氨基-*N*-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)-3-羟基丁酰胺的合成(化合物 57)

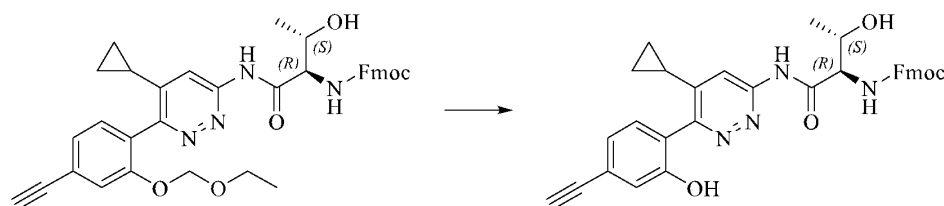


步骤 1: (9*H*-芴-9-基)甲基[(2*R*,3*S*)-1-((5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)哒嗪-3-基)氨基)-3-羟基-1-氧代丁烷-2-基]氨基甲酸酯的合成



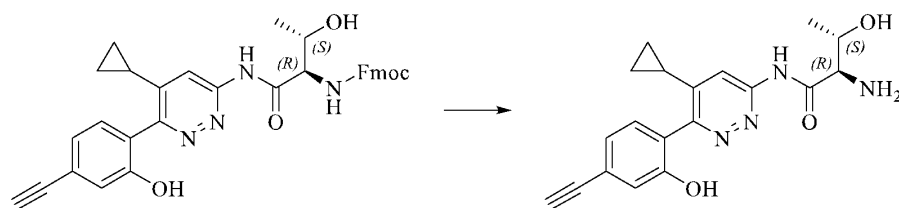
参照实施例 6 步骤 3 的制备方法, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=100:1-60:1)得产物(300.0 mg, 产率: 73.5%)。

步骤 2: (9*H*-芴-9-基)甲基[(2*R*,3*S*)-1-((5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)氨基)-3-羟基-1-氧代丁烷-2-基]氨基甲酸酯的合成



参照实施例 3 步骤 4 的方法制备, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=100:1-40:1)得产物 (160.0 mg, 产率: 58.8%)。

步骤 3: (2*R*,3*S*)-2-氨基-*N*-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)-3-羟基丁酰胺的合成

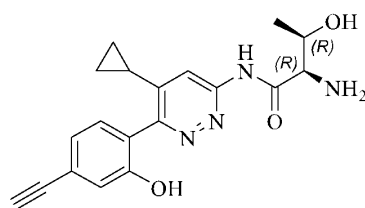


将(9*H*-芴-9-基)甲基[(2*R*,3*S*)-1-((5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)氨基)-3-羟基-1-氧代丁烷-2-基]氨基甲酸酯(150.0 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq.)加入到甲醇(30.0 mL)中, 滴加哌啶(30.0 mL), 室温反应 18 小时, TLC 显示反应完全。减压浓缩, 加入二氯甲烷(50.0 mL), 用饱和氯化铵水溶液(50.0 mL)洗, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备薄层色谱纯化得产物 (80.0 mg, 产率: 86.9%)。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.04 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.27-7.25 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.07-4.05 (m, 1H), 3.28 (s, 1H), 1.69-1.65 (m, 1H), 1.15-1.13 (d, *J*=8 Hz, 3H), 1.02-1.00 (m, 2H), 0.71-0.70 (m, 2H).

分子式: C₁₉H₂₀N₄O₃ 精确分子量: 352.15 LC-MS(*m/z*)=353.17 [M+H]⁺.

实施例 37: (2*R*,3*R*)-2-氨基-*N*-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)-3-羟基丁酰胺的合成(化合物 59)

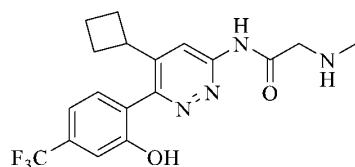


参照实施例 36 的合成方法制得。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.16 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.28-7.26 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.08-7.05 (m, 2H), 4.24 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.00-3.99 (m, 1H), 3.38 (s, 1H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.19-1.17 (d, *J*=8 Hz, 3H), 1.04-1.02 (m, 2H), 0.71-0.70 (m, 2H).

分子式: C₁₉H₂₀N₄O₃ 精确分子量: 352.15 LC-MS(*m/z*)=353.16 [M+H]⁺.

实施例 38: *N*-(5-环丁基-6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)哒嗪-3-基)-2-(甲氨基)乙酰胺的合成(化合物 61)

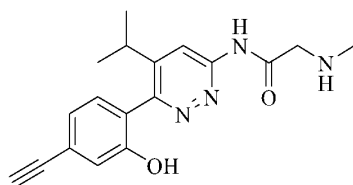


以 *N*-(叔丁氧羰基)-*N*-甲基甘氨酸、中间体 6-氯-5-环丁基哒嗪-3-胺和(2-(乙氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)硼酸为原料, 参照实施例 3 步骤 1, 步骤 2 和步骤 4 的合成方法制备得到。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 8.34 (s, 1H), 7.42-7.40 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 4 H), 2.38 (s, 3H), 1.97-1.85 (m, 5 H), 1.72-1.68 (m, 1H).

分子式: $C_{18}H_{19}F_3N_4O_2$ 精确分子量: 380.15 LC-MS(m/z)=381.12 $[M+H]^+$.

实施例 39: *N*-(6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)-5-异丙基哒嗪-3-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺的合成(化合物 16)

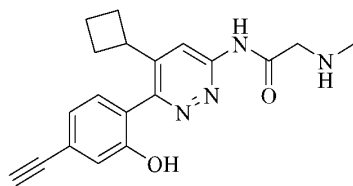


5 以 *N*-(叔丁氧羰基)-*N*-甲基甘氨酸、中间体 6-氯-5-异丙基哒嗪-3-胺和 3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛为原料, 参照实施例 3 的合成方法制备得到。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10.03 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.24-7.22 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.10-1.08 (d, $J=8$ Hz, 6H).

10 分子式: $C_{18}H_{20}N_4O_2$ 精确分子量: 324.16 LC-MS(m/z)=325.16 $[M+H]^+$.

实施例 40: *N*-(5-环丁基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺的合成(化合物 62)

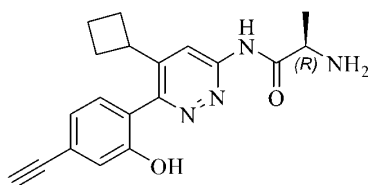


15 以 *N*-(叔丁氧羰基)-*N*-甲基甘氨酸、中间体 6-氯-5-环丁基哒嗪-3-胺和 3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛为原料, 参照实施例 3 的合成方法制备得到。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.32 (s, 1H), 7.18-7.16 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.02-7.01 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.54-3.50 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.96-1.82 (m, 5 H), 1.70-1.66 (m, 1H).

20 分子式: $C_{19}H_{20}N_4O_2$ 精确分子量: 336.16 LC-MS(m/z)=337.17 $[M+H]^+$.

实施例 41: (*R*)-2-氨基-*N*-(5-环丁基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)丙酰胺的合成(化合物 65)

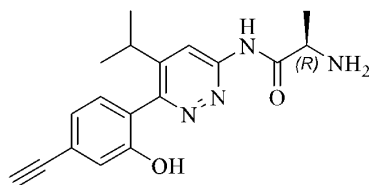


25 参照实施例 3 的合成方法制得。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.34 (s, 1H), 7.18-7.16 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.02-7.00 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.61-3.50 (m, 2H), 1.96-1.66 (m, 6 H), 1.27-1.25 (d, $J=8$ Hz, 3H).

分子式: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ 精确分子量: 336.16 LC-MS(m/z)=337.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 实施例 42: (R)-2-氨基-N-(6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)-5-异丙基吡嗪-3-基)丙酰胺的合成(化合物 66)

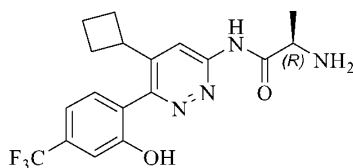


参照实施例 3 的合成方法制得。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.35 (s, 1H), 7.23-7.21 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.60-3.55 (m, 1H), 2.78-2.74 (m, 1H), 1.27-1.25 (d, $J=8$ Hz, 3H), 1.10-1.08 (d, $J=8$ Hz, 6 H).

分子式: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ 精确分子量: 324.16 LC-MS(m/z)=325.14 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 43: (R)-2-氨基-N-(5-环丁基-6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-3-基)丙酰胺的合成(化合物 63)



15

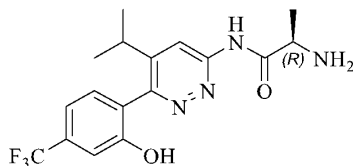
以(叔丁氧羰基)-D-丙氨酸、中间体 6-氯-5-环丁基吡嗪-3-胺和(2-(乙氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)硼酸为原料, 参照实施例 3 步骤 1, 步骤 2 和步骤 4 的合成方法制备得到。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.37 (s, 1H), 7.41-7.39 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 3.62-3.47 (m, 2H), 1.97-1.82 (m, 5 H), 1.73-1.68 (m, 1H), 1.27-1.26 (d, $J=4$ Hz, 3H).

20

分子式: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 精确分子量: 380.15 LC-MS(m/z)=381.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 44: (R)-2-氨基-N-(6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-5-异丙基吡嗪-3-基)丙酰胺的合成(化合物 64)



25

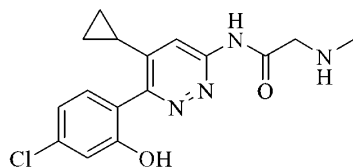
参照实施例 3 步骤 1, 步骤 2 和步骤 4 的合成方法制得。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.38 (s, 1H), 7.47-7.45 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 3.62-3.56 (m, 1H), 2.75-2.72 (m, 1H), 1.27-1.25 (d, $J=8$ Hz, 3H), 1.11-1.09

(d, $J=8$ Hz, 6 H).

分子式: $C_{17}H_{19}F_3N_4O_2$ 精确分子量: 368.15 LC-MS(m/z)=369.13 $[M+H]^+$.

实施例 45: *N*-(6-(4-氯-2-羟基苯基)-5-环丙基吡嗪-3-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺的合成 (化合物 67)



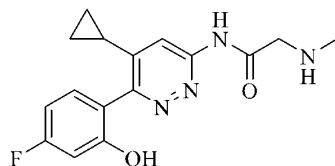
5

参照实施例 3 步骤 1, 步骤 2 和步骤 4 的合成方法制得。

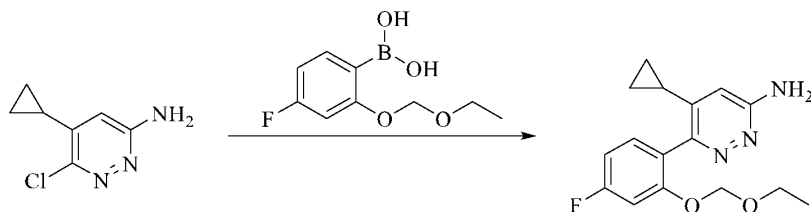
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7.82 (s, 1H), 7.29-7.27 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.67-1.66 (m, 1H), 1.02-1.00 (m, 2H), 0.72-0.71 (m, 2H).

分子式: $C_{16}H_{17}ClN_4O_2$ 精确分子量: 332.10 LC-MS(m/z)=333.06 $[M+H]^+$.

10 实施例 46: *N*-(5-环丙基-6-(4-氟-2-羟基苯基)吡嗪-3-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺的合成 (化合物 71)



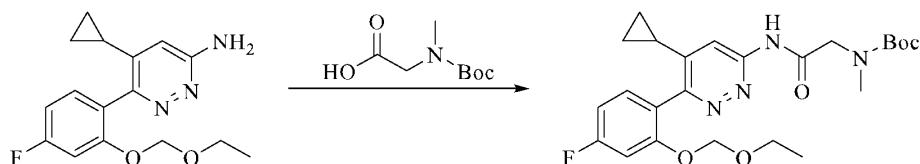
步骤 1: 5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-氟苯基)吡嗪-3-胺的合成



15 将 6-氯-5-环丙基吡嗪-3-胺(553.4 mg, 3.26 mmol, 1.0 eq.)、(2-(乙氧基甲氧基)-4-氟苯基)硼酸(838.0 mg, 3.92 mmol, 1.2 eq.)、碳酸氢钠(411.1 mg, 4.89 mmol, 1.5 eq.)和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (119.3 mg, 0.16 mmol, 0.05 eq.)加入到 1,4-二氧六环(8.0 mL)和水(4.0 mL)的混合溶液中,氮气保护下,100℃反应 12 小时,TLC 显示反应完全,加入乙酸乙酯(50.0 mL),水(50.0 mL)洗,有机相无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=80:1-20:1)得产物 (700.0 mg, 产率: 70.7%)。

20

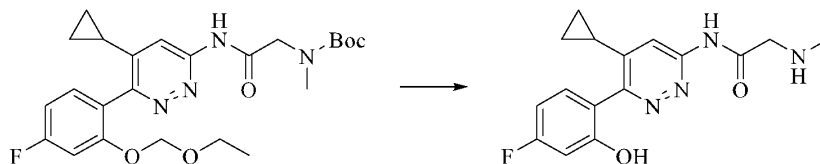
步骤 2: 叔丁基(2-((5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-氟苯基)吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基甲酸酯的合成



参照实施例 6 步骤 3 的合成方法,粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=80:1-50:1)

得产物(440.0 mg, 产率: 80.7%)。

步骤 3: *N*-(5-环丙基-6-(4-氟-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺的合成

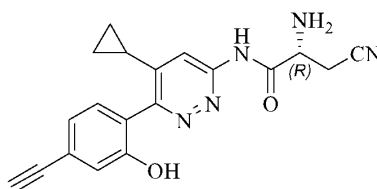


参照实施例 3 步骤 4 的方法制备, 粗品经制备薄层色谱纯化得产物 (80.0 mg, 产率: 60.1%)。

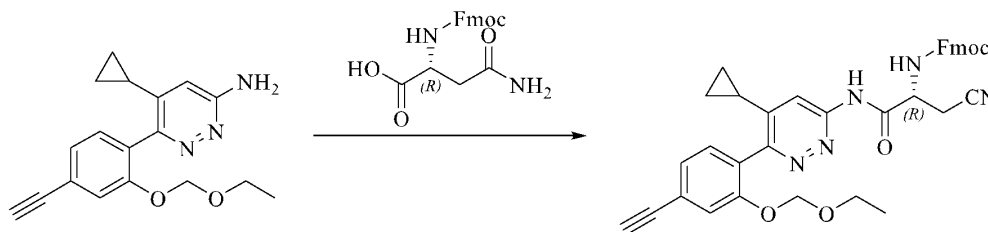
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7.80 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 6.80-6.73 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.33 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.02-1.00 (m, 2H), 0.72-0.70 (m, 2H).

分子式: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2$ 精确分子量: 316.13 LC-MS(m/z)=317.07 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

实施例 47: (*R*)-2-氨基-3-氰基-*N*-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)丙酰胺的合成(化合物 73)

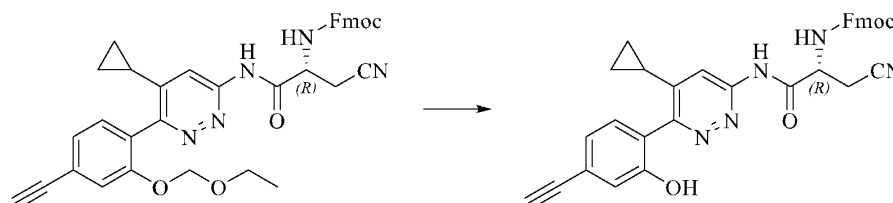


步骤 1: (9*H*-茚-9-基)甲基(*R*)-(3-氰基-1-((5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)哒嗪-3-基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸酯的合成



参照实施例 14 步骤 1 的合成方法, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇=80:1-60:1)得产物(220.0 mg, 产率: 36.2%)。

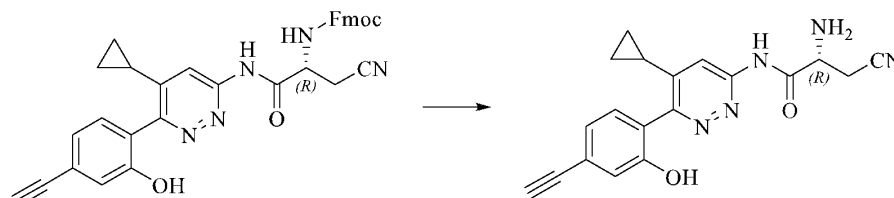
步骤 2: (9*H*-茚-9-基)甲基(*R*)-(3-氰基-1-((5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸酯的合成



参照实施例 3 步骤 4 的方法制备, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇=80:1-50:1)

得产物(167.0 mg, 产率: 92.2%)。

步骤 3: (R)-2-氨基-3-氰基-N-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)丙酰胺的合成

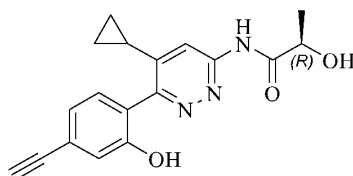


5 将(9H-芴-9-基)甲基(R)-(3-氰基-1-((5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸酯(160.0 mg, 0.28 mmol, 1.0 eq.)加入到乙腈(3.0 mL)中, 滴加二乙胺(3.0 mL), 室温反应 14 小时, TLC 显示反应完全。减压浓缩, 加入二氯甲烷(50.0 mL), 饱和氯化铵水溶液(50.0 mL)洗, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备薄层色谱纯化得产物 (7.0 mg, 产率: 7.2%)。

10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.04 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.28-7.26 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.86-3.83 (m, 1H), 2.91-2.72 (m, 2H), 1.70-1.64 (m, 1H), 1.03-1.01 (m, 2H), 0.72-0.70 (m, 2H).

分子式: $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$ 精确分子量: 347.14 LC-MS(m/z)=348.08 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 实施例 48: (R)-N-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)-2-羟基丙酰胺的合成 (化合物 74)

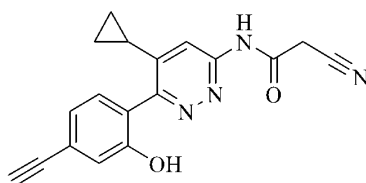


参照实施例 33 的合成方法制得。

20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.23 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.28-7.26 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 5.87-5.86 (d, $J=4$ Hz, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 1.69-1.64 (m, 1H), 1.34-1.32 (d, $J=8$ Hz, 3H), 1.04-0.99 (m, 2H), 0.75-0.71 (m, 2H).

分子式: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ 精确分子量: 323.13 LC-MS(m/z)=324.09 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 49: 2-氰基-N-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)乙酰胺的合成(化合物 75)



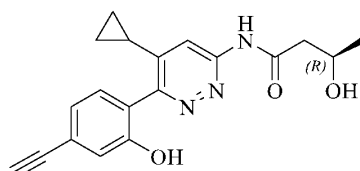
25

参照实施例 14 的合成方法制得。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11.42 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.28-7.26 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 4.24 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 1.69-1.64 (m, 1H), 1.03-1.01 (m, 2H), 0.73-0.72 (m, 2H).

分子式: C₁₈H₁₄N₄O₂ 精确分子量: 318.11 LC-MS(*m/z*)=319.03 [M+H]⁺.

5 实施例 50: (R)-N-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)-3-羟基丁酰胺的合成 (化合物 76)

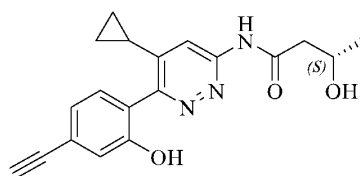


参照实施例 33 的合成方法制得。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.96 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.27-7.25 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 2H), 4.80-4.79 (d, *J*=4 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.48-2.44 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.14-1.12 (d, *J*=8 Hz, 3H), 1.01-0.98 (m, 2H), 0.71-0.68 (m, 2H).

分子式: C₁₉H₁₉N₃O₃ 精确分子量: 337.14 LC-MS(*m/z*)=338.08 [M+H]⁺.

15 实施例 51: (S)-N-(5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)-3-羟基丁酰胺的合成 (化合物 77)

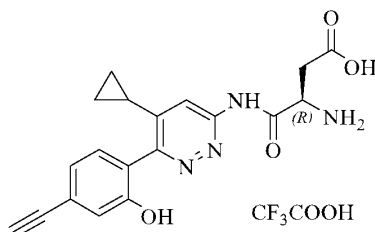


参照实施例 33 的合成方法制得。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.96 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.27-7.25 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 2H), 4.80-4.79 (d, *J*=4 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.48-2.44 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.14-1.13 (d, *J*=4 Hz, 3H), 1.01-0.98 (m, 2H), 0.70-0.69 (m, 2H).

分子式: C₁₉H₁₉N₃O₃ 精确分子量: 337.14 LC-MS(*m/z*)=338.09 [M+H]⁺.

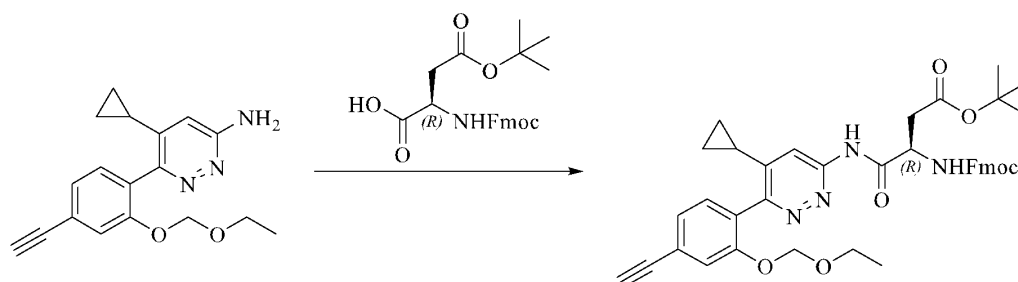
实施例 52: (R)-3-氨基-4-((5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)氨基)-4-氧代丁酸三氟乙酸盐的合成(化合物 79-TF)



25

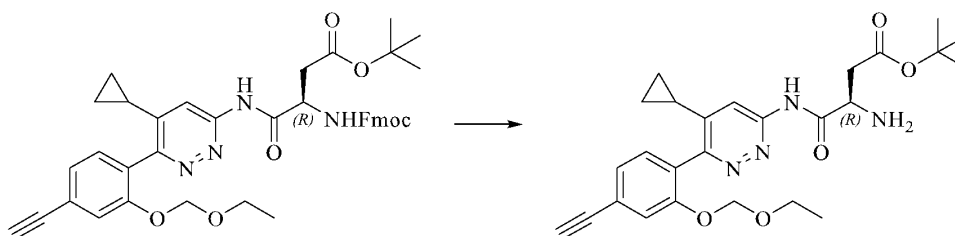
步骤 1: 叔丁基 (R)-3-(((9H-苄-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-((5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲

氧基)-4-乙炔基苯基)哒嗪-3-基)氨基)-4-氧代丁酸酯的合成



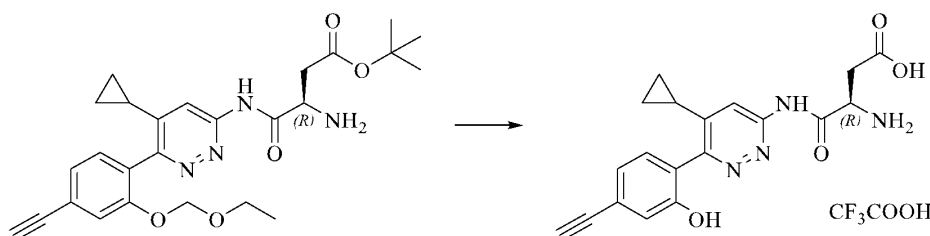
参照实施例 6 步骤 3 的方法制备,粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=100:1-80:1)得产物(740.0 mg, 产率: 84.6%)。

- 5 步骤 2: (R)-3-氨基-4-((5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)哒嗪-3-基)氨基)-4-氧代丁酸叔丁酯的合成



参照实施例 47 步骤 3 的合成方法制备,粗品经硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=100:1-30:1)纯化得产物 (400.0 mg, 产率: 79.0%)。

- 10 步骤 3: (R)-3-氨基-4-((5-环丙基-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)氨基)-4-氧代丁酸三氟乙酸盐的合成

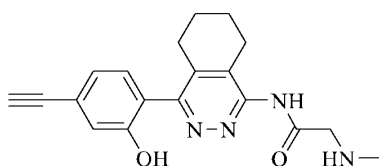


- 15 将(R)-3-氨基-4-((5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)哒嗪-3-基)氨基)-4-氧代丁酸叔丁酯(380.0 mg, 0.79 mmol, 1.0 eq.)加入到二氯甲烷(4.0 mL)中,滴加三氟乙酸(2.0 mL), 室温反应 3 小时, TLC 显示反应完全。加入二氯甲烷(50.0 mL), 加水(50.0 mL)反萃, 水相经反相制备色谱纯化得产物 (110.0 mg, 产率: 37.9%)。

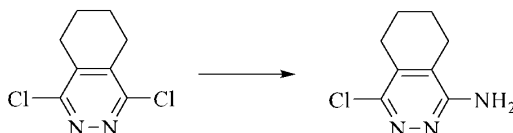
¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11.58 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.28-7.26 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.07-7.06 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.03-2.89 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 1H), 1.05-1.03 (m, 2H), 0.70-0.68 (m, 2H)。

- 20 分子式: C₁₉H₁₈N₄O₄ 游离态精确分子量: 366.13 LC-MS(*m/z*)=367.07 [M+H]⁺。

实施例 53: *N*-(4-(4-乙炔基-2-羟基苯基)-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)-2-(甲氨基)乙酰胺的合成 (化合物 24)



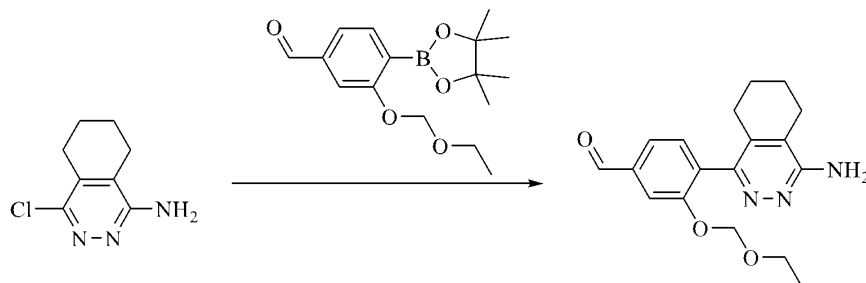
步骤 1: 4-氯-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-胺的合成



参照中间体制备例 1 步骤 2 的方法制备, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=100:1~20:1)

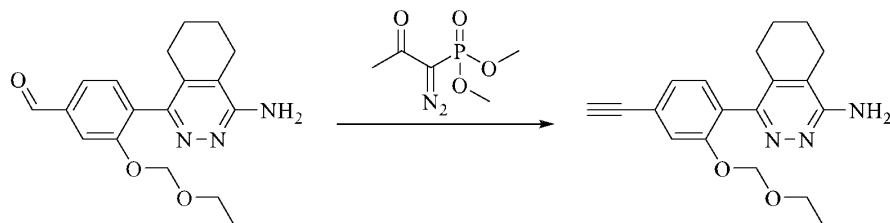
5 纯化得到产物(4.10 g, 产率: 90.7%)。

步骤 2: 4-(4-氨基-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)-3-(乙氧基甲氧基)苯甲醛的合成



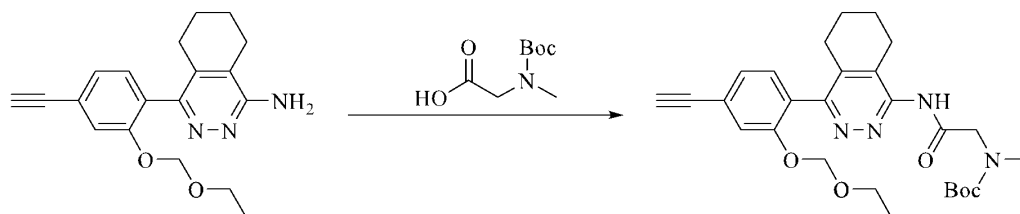
参照实施例 6 步骤 1 的方法制备, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=100:1~20:1)纯化得到产物(1.20 g, 产率: 67.3%)。

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



参照实施例 6 步骤 2 的方法制备, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1~20:1)纯化得到产物(1.10 g, 产率: 92.8%)。

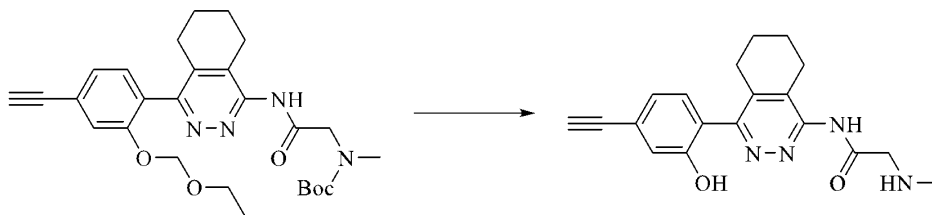
15 步骤 4: (2-(4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)氨基)-2-氧乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成



参照实施例 6 步骤 3 的合成方法, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH= 100:1~50:1)纯化

得到产物(456 mg, 产率: 74.5%)。

步骤 5: *N*-(4-(4-乙炔基-2-羟基苯基)-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺的合成



参照实施例 6 步骤 4 的合成方法, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH= 50:1~10:1)

5 得到产物 (110 mg, 产率: 35.9%)。

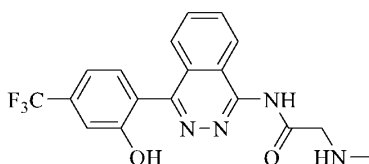
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.61-2.58 (m, 2H), 2.49-2.46 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.72-1.37 (m, 4H).

分子式: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$

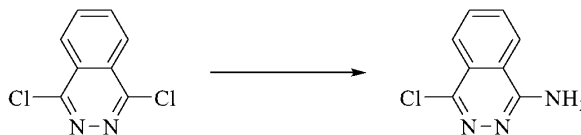
精确分子量: 336.16

LC-MS(m/z)=337.16[M+H] $^+$.

10 实施例 54: *N*-(4-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)酞嗪-1-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺的合成 (化合物 25)

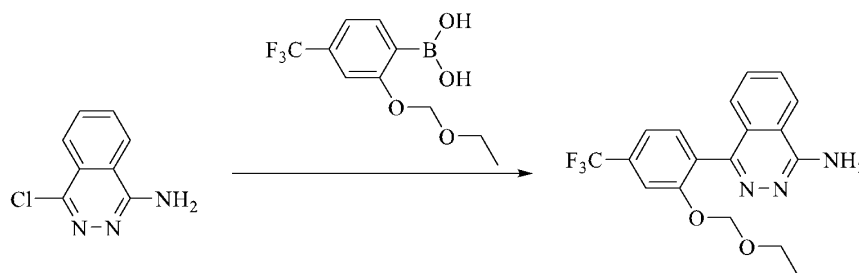


步骤 1: 4-氯酞嗪-1-胺的合成



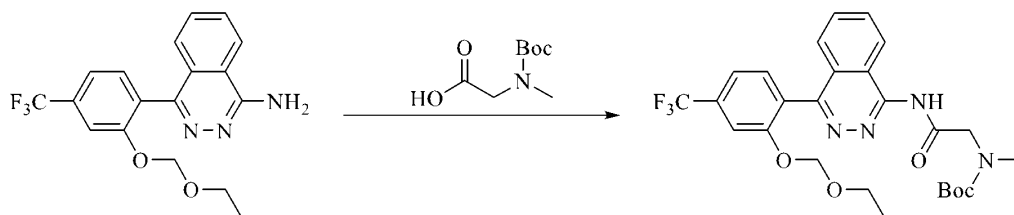
15 将 1,4-二氯酞嗪(8.00 g, 40.2 mmol, 1.0 eq)加入到氨/异丙醇溶液(50 mL)中, 加热至 100℃反应 20 小时。冷却至室温, 抽滤, 滤饼经硅胶柱层析(DCM:MeOH=100:1~20:1)纯化得到产物(4.90 g, 产率: 67.9%)。

步骤 2: 4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)酞嗪-1-胺的合成



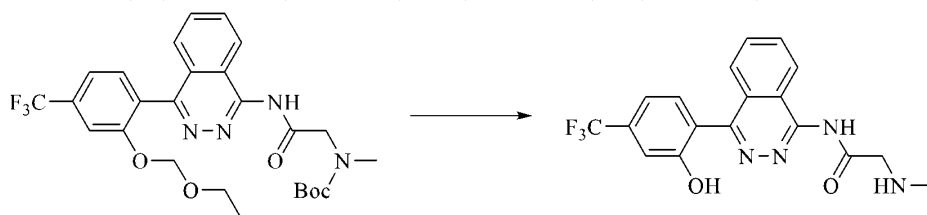
20 参照实施例 6 步骤 1 的方法制备, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=100:1~50:1)纯化得到产物(660 mg, 产率: 65.3%)

步骤 3: (2-(4-(2-(乙氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)酞嗪-1-基)氨基)-2-氧乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成



参照**实施例 6** 步骤 3 的方法制备, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=100:1~50:1)纯化得到产物(462 mg, 产率: 78.5%)。

步骤 4: *N*-(4-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)酞嗪-1-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺的合成

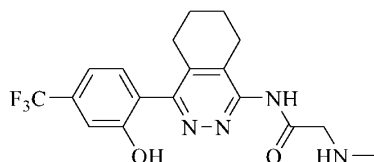


参照**实施例 6** 步骤 4 的方法制备, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH= 50:1~10:1)纯化得到产物 (85.0 mg, 产率: 26.2%)。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 8.42 (s, 1H), 8.07-7.99 (m, 2H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.67 (s, 3H).

分子式: C₁₈H₁₅F₃N₄O₂ 精确分子量: 376.11 LC-MS(*m/z*)=377.12[M+H]⁺.

实施例 55: *N*-(4-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺的合成 (化合物 26)

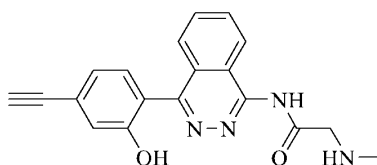


以中间体 4-氯-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-胺、(2-(乙氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)硼酸和叔丁氧羰基肌氨酸为原料, 参照**实施例 54** 步骤 2, 步骤 3 和步骤 4 的合成方法制备得到。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 7.42 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.61-2.59 (m, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.71-1.69 (m, 4H).

分子式: C₁₈H₁₉F₃N₄O₂ 精确分子量: 380.15 LC-MS(*m/z*)=381.17[M+H]⁺.

实施例 56: *N*-(4-(4-乙炔基-2-羟基苯基)酞嗪-1-基)-2-(甲氨基)乙酰胺的合成 (化合物 23)

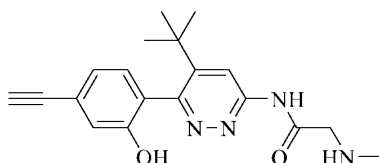


以 4-氯酞嗪-1-胺、3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛和叔丁氧羰基肌氨酸为原料, 参照**实施例 53** 的合成方法制备得到。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.38 (s, 1H), 8.06-7.98 (m, 2H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 2.66 (s, 3H).

分子式: $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ 精确分子量: 332.13 LC-MS(m/z)=333.13 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 实施例 57: *N*-(5-(叔丁基)-6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)哒嗪-3-基)-2-(甲氨基)乙酰胺的合成 (化合物 68)

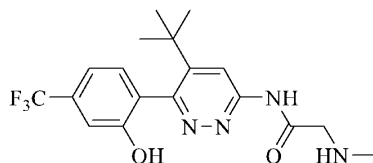


以 5-(叔丁基)-6-氯哒嗪-3-胺、3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛和叔丁氧羰基肌氨酸为原料, 参照实施例 53 的合成方法制备得到。

10 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.52 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.02-7.00 (m, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.17 (s, 9H).

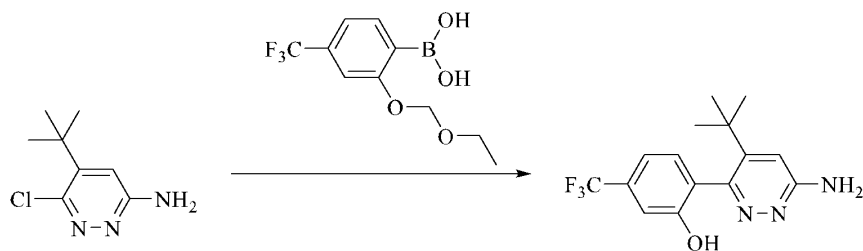
分子式: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ 精确分子量: 338.17 LC-MS(m/z)=339.13 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 58: *N*-(5-(叔丁基)-6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)哒嗪-3-基)-2-(甲氨基)乙酰胺的合成 (化合物 69)



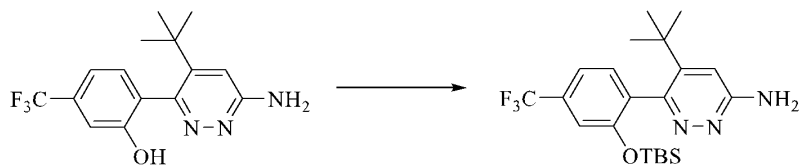
15

步骤 1: 2-(6-氨基-4-(叔丁基)哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚的合成



参照实施例 6 步骤 1 的方法制备, 粗品经硅胶柱层析($\text{DCM}:\text{MeOH}=50:1\sim 15:1$)纯化得到产物(504 mg, 产率: 60.1%)。

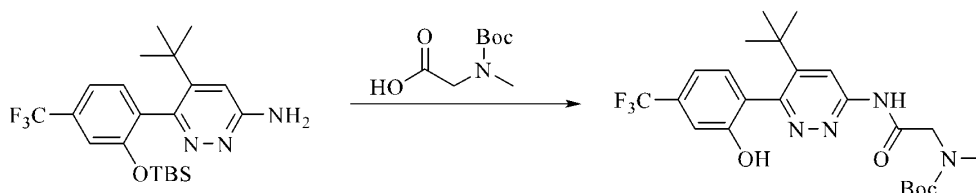
20 步骤 2: 5-(叔丁基)-6-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-(三氟甲基)苯基)哒嗪-3-胺的合成



将 2-(6-氨基-4-(叔丁基)哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(450 mg, 1.45 mmol, 1.1 eq)溶于

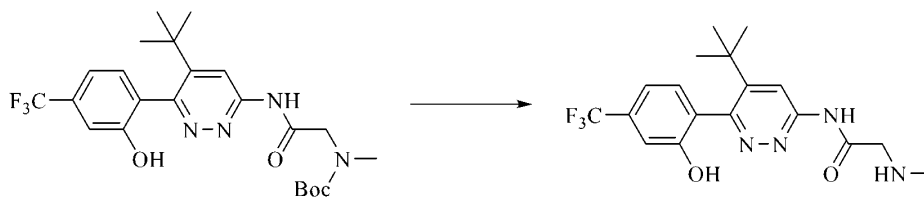
DMF (10 mL), 再加入咪唑(148 mg, 2.17 mmol, 1.5 eq)和 TBSCl(262 mg, 1.74 mmol, 1.2 eq), 室温反应 1 小时。加入水(60 mL), 用 EA(30 mL)萃取, 有机相水洗(20 mL×2), 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1)纯化得到产物(480 mg, 产率: 78.0%)。

- 5 步骤 3: (2-((5-(叔丁基)-6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-3-基)氨基)-2-氧乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成



参照实施例 6 步骤 3 的方法制备, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1~20:1)纯化得到产物(342 mg, 产率: 62.8%)。

- 10 步骤 4: *N*-(5-(叔丁基)-6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-3-基)-2-(甲氨基)乙酰胺的合成

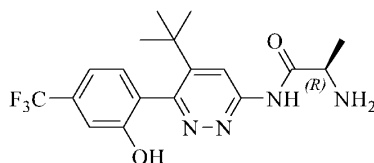


参照实施例 6 步骤 4 的方法制备, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=20:1~8:1)纯化得到产物(103 mg, 产率: 39.1%)。

- 15 ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11.75 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.18 (s, 9H).

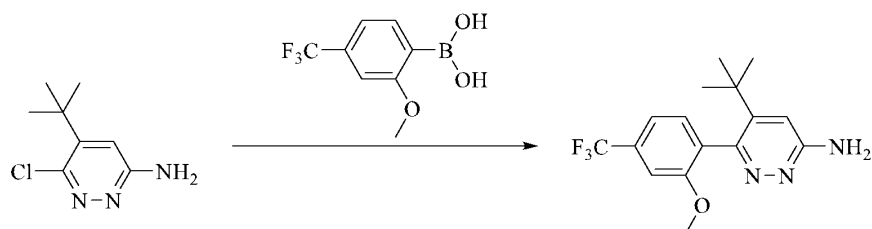
分子式: C₁₈H₂₁F₃N₄O₂ 精确分子量: 382.16 LC-MS(*m/z*)=383.12[M+H]⁺.

实施例 59: (*R*)-2-氨基-*N*-(5-(叔丁基)-6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-3-基)丙酰胺的合成 (化合物 70)



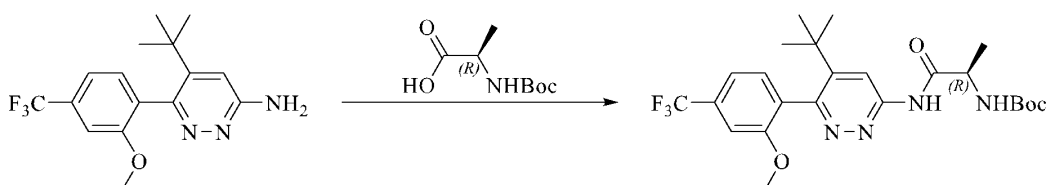
20

步骤 1: 2-(6-氨基-4-(叔丁基)吡嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚的合成



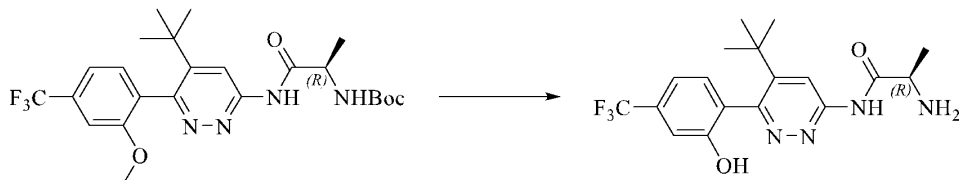
参照实施例 6 步骤 1 的方法制备, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=100:1~20:1)纯化得到产物(135 mg, 产率: 19.3%)。

步骤 2: (R)-1-((5-(叔丁基)-6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-3-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



参照实施例 6 步骤 3 的方法制备, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1)纯化得到产物(36.0 mg, 产率: 67.4%)。

步骤 3: (R)-2-氨基-N-(5-(叔丁基)-6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-3-基)丙酰胺的合成

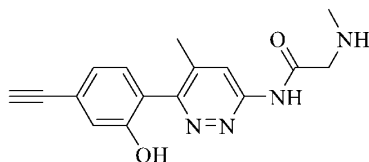


参照实施例 20 步骤 3 的方法制备, 粗品经制备薄层色谱纯化(DCM:MeOH =10:1)得到产物(13.0 mg, 产率: 46.9%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.21-4.17 (m, 1H), 1.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.18 (s, 9H).

分子式: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 精确分子量: 382.16 LC-MS(m/z)=383.09[M+H] $^+$.

实施例 60: 化合物 N-(6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)-5-甲基吡嗪-3-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺的合成 (化合物 1)



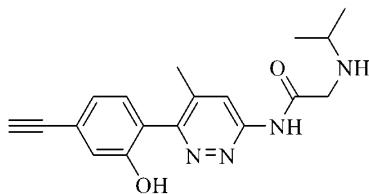
以中间体 6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5-甲基吡嗪-3-胺为原料, 参照实施例 7

的合成方法制备得到。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.19-10.18 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.25-7.23 (d, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.08-3.06 (d, 1H), 2.53(s, 3H), 2.20(s, 3H).

5 分子式: C₁₆H₁₆N₄O₂ 精确分子量: 296.13 LC-MS(*m/z*): 297.17 [M+H]⁺.

实施例 61: 化合物 *N*-(6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)-5-甲基吡嗪-3-基)-2-(异丙基氨基)乙酰胺的合成(化合物 3)

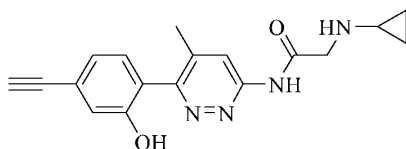


参照实施例 7 步骤 3 的合成方法制备得到。

10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11.51 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.26-7.24 (d, 1H), 7.11-7.04 (m, 2H), 4.24(s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.38-3.36(m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.27-1.25(d, 6H).

分子式: C₁₈H₂₀N₄O₂ 精确分子量: 324.16 LC-MS(*m/z*): 325.19 [M+H]⁺.

15 实施例 62: 化合物 *N*-(6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)-5-甲基吡嗪-3-基)-2-(环丙基氨基)乙酰胺的合成(化合物 4)

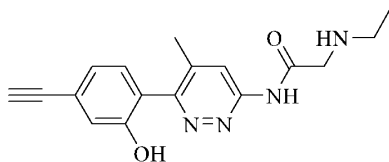


参照实施例 7 步骤 3 的合成方法制备得到。

20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.72 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.24-7.23 (d, 1H), 7.06-7.04 (d, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.18-3.17 (d, 1H), 2.23-2.21 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 0.42-0.38 (m, 2H), 0.33-0.29 (m, 2H).

分子式: C₁₈H₁₈N₄O₂ 精确分子量: 324.16 LC-MS(*m/z*): 325.19 [M+H]⁺.

实施例 63: 化合物 *N*-(6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)-5-甲基吡嗪-3-基)-2-(乙基氨基)乙酰胺的合成(化合物 2)



25 参照实施例 7 步骤 3 的合成方法制备得到。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11.56 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 9.02-8.98 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.26-7.24 (d, 1H), 7.08-7.05 (d, 2H), 4.24 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.08-3.02 (m, 2H),

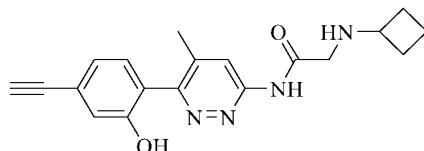
2.21 (s, 3H), 1.25-1.22 (t, 3H).

分子式: $C_{17}H_{18}N_4O_2$

精确分子量: 310.14

LC-MS(m/z): 311.19 $[M+H]^+$.

实施例 64: 化合物 *N*-(6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)-5-甲基吡嗪-3-基)-2-(环丁基氨基)乙酰胺的合成(化合物 31)



5

参照实施例 7 步骤 3 的合成方法制备得到。

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.19 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.24-7.22 (d, 1H), 7.08-7.03 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.36-3.33 (m, 4H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.14-2.07 (m, 2H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.68-1.52 (m, 2H).

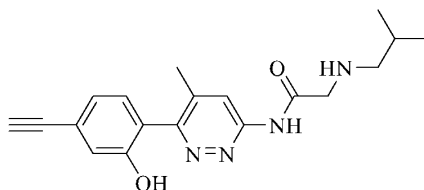
10

分子式: $C_{19}H_{20}N_4O_2$

精确分子量: 336.16

LC-MS(m/z): 337.19 $[M+H]^+$.

实施例 65: 化合物 *N*-(6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)-5-甲基吡嗪-3-基)-2-(异丁基氨基)乙酰胺的合成(化合物 32)



参照实施例 7 步骤 3 的合成方法制备得到。

15

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.11 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.25-7.23 (d, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.12-4.08 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.18-3.17 (d, 1H), 2.39-2.38 (d, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.74-1.67 (m, 1H), 0.93-0.91 (d, 6H).

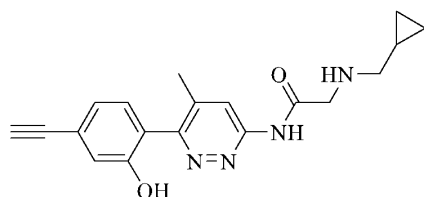
分子式: $C_{19}H_{22}N_4O_2$

精确分子量: 338.17

LC-MS(m/z): 339.20 $[M+H]^+$.

实施例 66: 化合物 *N*-(6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)-5-甲基吡嗪-3-基)-2-(环丙基甲基氨基)乙酰胺的合成(化合物 34)

20



参照实施例 7 步骤 3 的合成方法制备得到。

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.10 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.25-7.23 (d, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.47-2.45 (d, 2H), 2.19 (s, 3H), 0.96-0.86 (m, 1H), 0.46-0.41 (m, 2H), 0.16-0.12 (m, 2H).

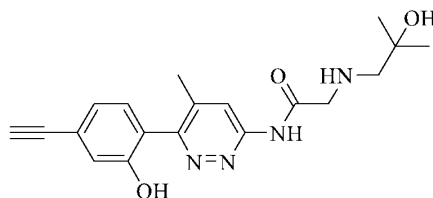
25

分子式: $C_{19}H_{20}N_4O_2$

精确分子量: 336.16

LC-MS(m/z): 337.19 $[M+H]^+$.

实施例 67: 化合物 *N*-(6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)-5-甲基哒嗪-3-基)-2-((2-羟基 2-甲基丙基)氨基)乙酰胺的合成(化合物 35)

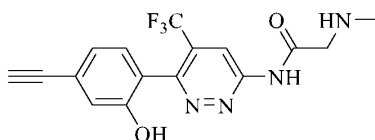


参照实施例 7 步骤 3 的合成方法制备得到。

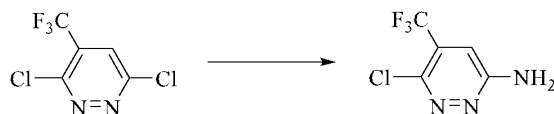
5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 10.11 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.25-7.23 (d, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.14 (s, 6H).

分子式: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ 精确分子量: 354.17 LC-MS(m/z): 355.24 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 实施例 68: 化合物 *N*-(6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)-5-三氟甲基哒嗪-3-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺的合成(化合物 41)

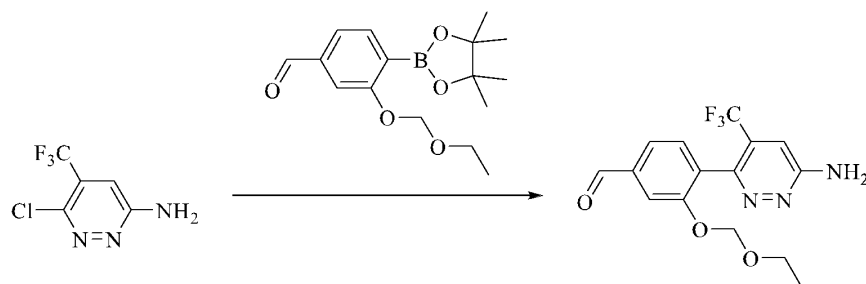


步骤 1: 中间体 6-氯-5-三氟甲基哒嗪-3-胺的合成



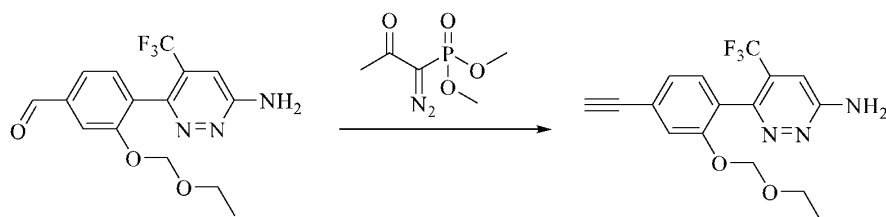
15 将 3,6-二氯-4-三氟甲基哒嗪(3.0 g, 13.83 mmol, 1.0 eq)溶于 3.5 mol/L 的氨/异丙醇溶液(30 mL)中, 100°C 封管反应 1 h, TLC 显示反应完全。反应液浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=100:1)得产物(570 mg, 产率: 21.1%)。

步骤 2: 中间体 4-(6-氨基-4-三氟甲基哒嗪-3-基)-3-(乙氧基甲氧基)苯甲醛的合成



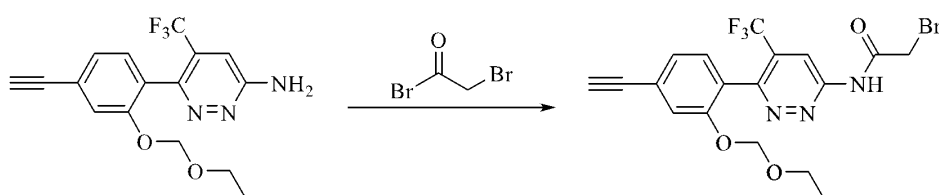
20 参照实施例 6 步骤 1 的方法制备, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=100:1~50:1)得产物(790 mg, 产率: 80.4%)。

步骤 3: 中间体 6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔苯基)-5-三氟甲基哒嗪-3-胺的合成



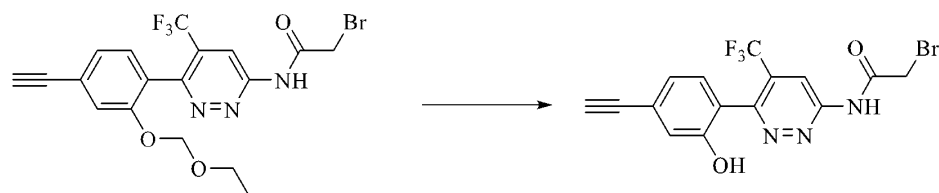
参照**实施例 6** 步骤 2 的方法制备, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇=100:1~20:1)得产物(430 mg, 产率: 55.1 %).

步骤 4: 中间体 2-溴-*N*-(6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5-三氟甲基吡嗪-3-基)乙酰胺的合成



参照**实施例 7** 步骤 1 的方法制备, 粗品经制备薄层色谱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=2:1)得产物(100 mg, 产率: 36.8 %).

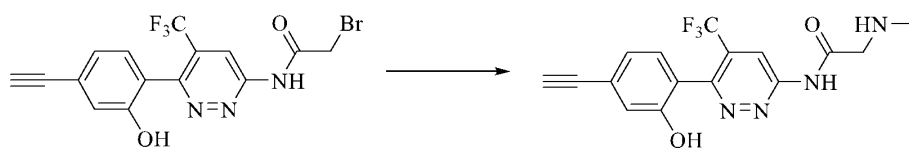
步骤 5: 中间体 2-溴-*N*-(6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)-5-三氟甲基吡嗪-3-基)乙酰胺的合成



10

参照**实施例 7** 步骤 2 的方法制备, 粗品经制备薄层色谱纯化(二氯甲烷: 甲醇=10:1)得产物(30 mg, 产率: 34.5 %).

步骤 6: 化合物 *N*-(6-(4-乙炔基-2-羟基苯基)-5-三氟甲基吡嗪-3-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺的合成



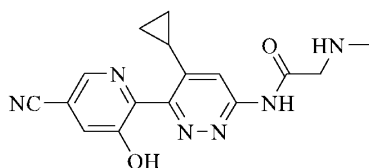
15

参照**实施例 7** 步骤 3 的方法制备, 粗品经制备薄层色谱纯化(二氯甲烷: 甲醇=7:1)得产物(6 mg, 产率: 23.1 %).

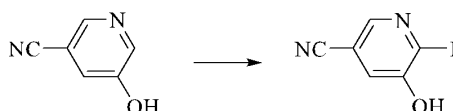
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 8.70 (s, 1H), 7.26-7.24 (d, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.76(s, 2H), 2.37 (s, 3H).

20 分子式: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 精确分子量: 350.10 LC-MS(m/z): 351.11 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 69: *N*-(6-(5-氰基-3-羟基吡啶-2-基)-5-环丙基吡嗪-3-基)-2-(甲氨基)乙酰胺的合成 (化合物 78)

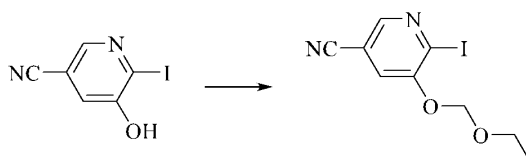


步骤 1: 5-羟基-6-碘烟腈的合成



将 5-羟基烟腈(10.0 g, 83.26 mmol, 1.0 eq.)加入到水(100.0 mL)中, 加入碳酸钾(23.0 g, 166.52 mmol, 2.0 eq.), 搅拌 2 min 后加入碘(19.0 g, 74.93 mmol, 0.9 eq.)。继续搅拌 18h 后, 向反应中加入亚硫酸钠淬灭反应。用柠檬酸调节 pH 值至 3 左右, 加入乙酸乙酯(200 mL), 分液, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩, 加入甲基叔丁基醚(50 mL)打浆, 抽滤, 滤饼 50℃干燥得产物(8.65 g, 产率: 42.2 %)。

步骤 2: 5-(乙氧基甲氧基)-6-碘烟腈的合成

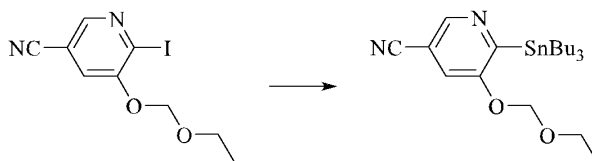


10

将 5-羟基-6-碘烟腈(8.6 g, 34.96 mmol, 1.0 eq.)加入到四氢呋喃 (100.0 mL)中, 控制温度在 10℃左右, 加入氢化钠(2.1 g, 52.44 mmol, 1.5 eq.), 搅拌 0.5h, 加入氯甲基乙醚(5.0g, 52.44 mmol, 1.5 eq.), 继续搅拌 1h 后, TLC 显示反应完全。加入水(100.0 mL)和乙酸乙酯(100.0 mL), 静置分液, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得产物(5.2 g, 产率: 49.0 %)。

15

步骤 3: 5-(乙氧基甲氧基)-6-(三丁基锡烷基)烟腈的合成

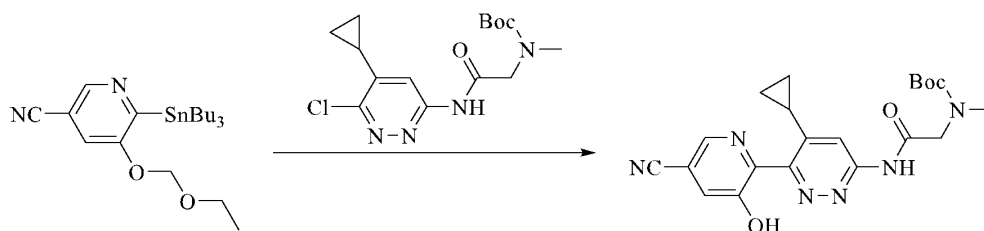


将 5-(乙氧基甲氧基)-6-碘烟腈(2.0 g, 6.58 mmol, 1.0 eq.)加入到四氢呋喃(20.0 mL)中, 氮气保护下, 控制温度在-60℃滴加异丙基氯化镁的四氢呋喃溶液(3.9 mL, 7.90 mmol, 1.2 eq.), 搅拌 0.5h, 加入三丁基氯化锡(2.6 g, 7.90 mmol, 1.2 eq.), 搅拌 3h, TLC 显示反应完全。加入氟化钾水溶液(50.0 mL), 搅拌 0.5h。加入乙酸乙酯(50.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=20:1)得产物(0.6 g, 产率: 19.4 %)。

20

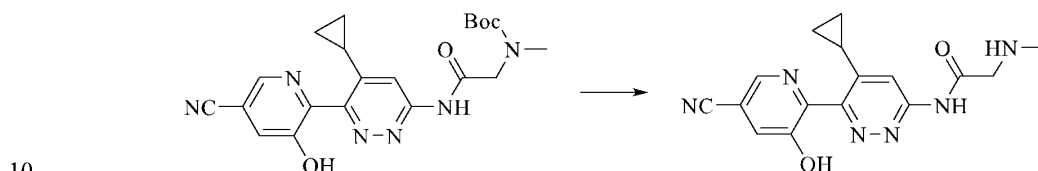
步骤 4: 叔丁基(2-((6-(5-氰基-3-羟基吡啶-2-基)-5-环丙基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基甲酸酯的合成

25



将5-(乙氧基甲氧基)-6-(三丁基锡烷基)烟腈(0.6 g, 1.28 mmol, 1.0 eq.)加入到*N,N*-二甲基甲酰胺(5.0 mL)中, 加入叔丁基(2-((6-氯-5-环丙基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基甲酸酯(0.3 g, 0.77 mmol, 0.6 eq.)、四(三苯基膦)钯(0.2 g, 0.13 mmol, 0.1 eq.)、氟化铯(0.4 g, 2.56 mmol, 2.0 eq.)和碘化亚铜(24.7 mg, 0.13 mmol, 0.1 eq.)。氮气保护下, 微波 150℃ 反应 2h。TLC 显示反应完全。加入水(20.0 mL), 乙酸乙酯(20.0 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=2:1)得产物(90.0 mg, 产率: 16.6%)。

步骤 5: *N*-(6-(5-氰基-3-羟基吡啶-2-基)-5-环丙基吡嗪-3-基)-2-(甲氨基)乙酰胺的合成

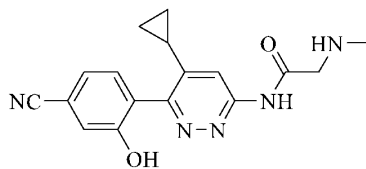


将叔丁基(2-((6-(5-氰基-3-羟基吡啶-2-基)-5-环丙基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基甲酸酯(90.0 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq.)加入到二氯甲烷/甲醇(1.0 mL/1.0 mL)中, 加入氯化氢的乙酸乙酯溶液(2.0 mL), 搅拌 1h, TLC 显示反应完全。用饱和碳酸钠水溶液调节 pH 值至 8 左右, 减压浓缩。残余物加入二氯甲烷/甲醇 (20.0 mL/2 mL), 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备薄层色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=7:1)得产物(10.0 mg, 产率: 14.7%)。

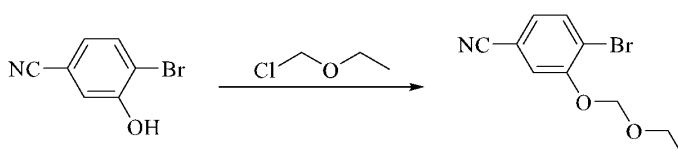
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.60-8.59 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.75-7.74 (d, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.03-1.00 (m, 2H), 0.75 (s, 2H).

分子式: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$ 精确分子量: 324.13 LC-MS(m/z)=325.09[$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

实施例 70: 化合物 *N*-(6-(4-氰基-2-羟基苯基)-5-环丙基吡嗪-3-基)-2-(甲氨基)乙酰胺的合成(化合物 72)

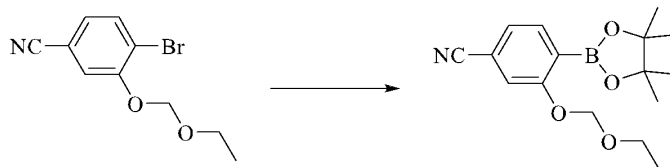


步骤 1: 中间体 4-溴-3-(乙氧基甲氧基)苯甲腈的合成



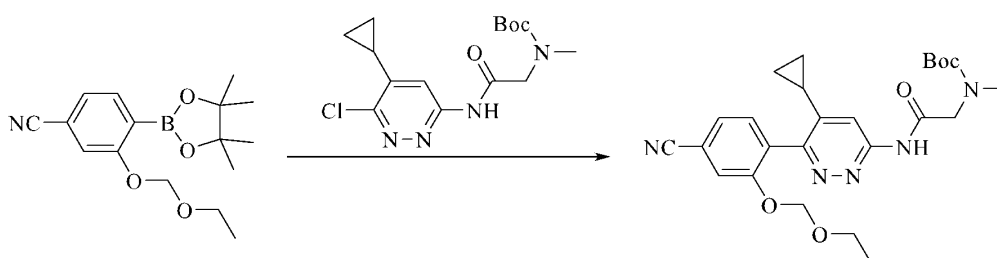
参照中间体制备例 6 步骤 1 的方法制备得产物(3.5 g, 产率: 93.7 %).

步骤 2: 3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲腈的合成



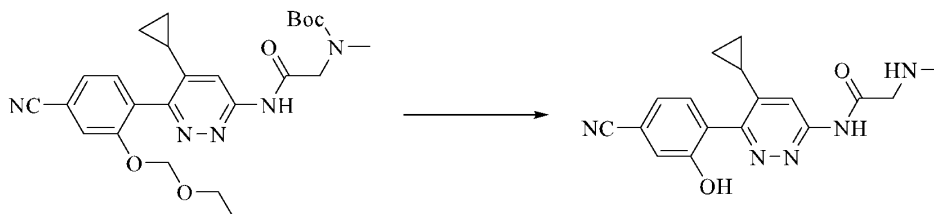
5 参照中间体制备例 5 步骤 3 的方法制备得产物(1.1 g, 产率: 46.4 %).

步骤 3: (2-((6-(4-氰基-2-(乙氧基甲氧基)苯基)-5-环丙基吡嗪-3-基)氨基)-2-氧乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成



10 参照实施例 46 步骤 1 的方法制备, 粗品经硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=50:1)得产物 (600 mg 粗品)。

步骤 4: *N*-(6-(4-氰基-2-羟基苯基)-5-环丙基吡嗪-3-基)-2-(甲氨基)乙酰胺的合成

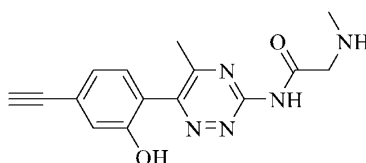


参照实施例 69 步骤 5 的方法制备, 粗品经制备薄层色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)得产物(80 mg, 产率: 24.7 %).

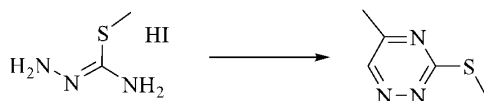
15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 7.82 (s, 1H), 7.49-7.47 (d, 1H), 7.42-7.40 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.66-1.60 (m, 1H), 1.04-0.99 (m, 2H), 0.74 (m, 2H).

分子式: $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$ 精确分子量: 323.14 LC-MS(m/z): 324.09 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 实施例 71: 化合物 *N*-(6-(2-羟基-4-乙炔基苯基)-5-甲基-1,2,4-三嗪-3-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺的合成 (化合物 21)

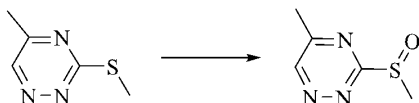


步骤 1: 5-甲基-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪的合成



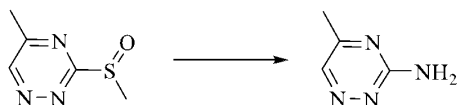
将 S-甲基异硫氨基脲氢碘酸盐(30.92 g, 0.429 mol, 1.0 eq)溶于水(300 mL)中, 冰水浴下, 向其中加入碳酸氢钠(36.04 g, 0.429 mol, 1.0 eq), 缓慢滴加 2-氧代丙醛(100 g, 0.429 mol, 1.0 eq)的水溶液(360 mL), 25℃反应 24 h, TLC 显示反应完全。反应液用二氯甲烷(100 mL×3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1~4:1)得产物(24 g, 产率: 39 %)。

步骤 2: 5-甲基-3-(甲基亚磺酰基)-1,2,4-三嗪的合成



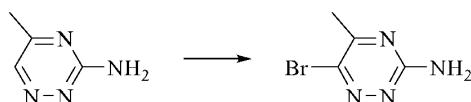
将 5-甲基-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪(20 g, 0.1416 mol, 1.0 eq)溶于二氯甲烷(200 mL)中, 冰水浴下, 向其中缓慢加入 85%的间氯过氧苯甲酸(31.63 g, 0.1833 mol, 1.1 eq), 反应 40 分钟, TLC 显示反应完全。过滤, 滤液浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷)得产物(17.5 g, 产率: 78.6 %)。

步骤 3: 5-甲基-1,2,4-三嗪-3-胺的合成



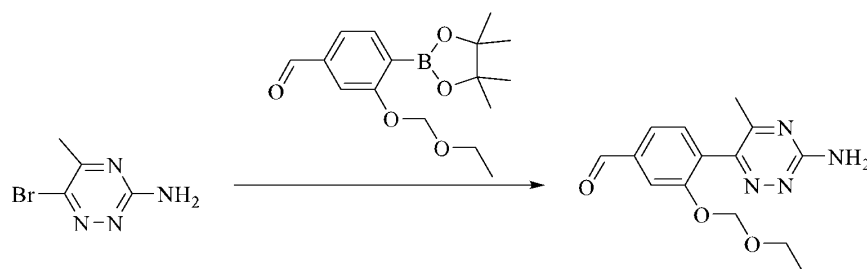
将 5-甲基-3-(甲基亚磺酰基)-1,2,4-三嗪(17.5 g, 0.1113 mol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃(25 mL)中, 冰水浴下将其缓慢滴到氨的异丙醇溶液(175 mL)中, 反应 2.5 小时, TLC 显示反应完全。反应液浓缩, 粗品经硅胶柱层析(甲醇:乙酸乙酯=0~1:10)得产物(4.16 g, 产率: 34 %)。

步骤 4: 中间体 6-溴-5-甲基-1,2,4-三嗪-3-胺的合成



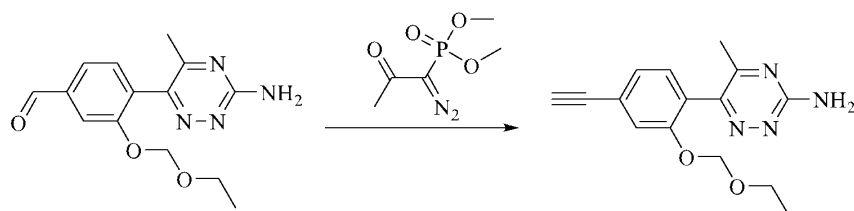
将 5-甲基-1,2,4-三嗪-3-胺(1 g, 9.1 mmol, 1.0 eq)溶于二氯甲烷(10 mL)中, -10℃下, 加入二溴海因(1.56 g, 5.4 mmol, 0.6 eq), 25℃反应 1 小时, TLC 显示反应完全。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL)中, 二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1)得产物(1.1 g, 产率: 64.3%)。

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



将 6-溴-5-甲基-1,2,4-三嗪-3-胺(1.1 g, 5.8 mmol, 1.0 eq)、3-(乙氧基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(3.86 g, 8.7 mmol, 1.5 eq)、碳酸氢钠(0.49 g, 5.8 mmol, 1.0 eq)的水溶液(2 mL)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(0.426 g, 0.6 mmol, 0.1 eq)加入 1,4-二氧六环(8 mL)中, 氮气保护下, 110℃反应 3.5 小时, TLC 显示反应完全。反应液经硅藻土过滤, 滤液中加入水(10 mL), 二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1)得产物(0.8 g, 产率: 50%)。

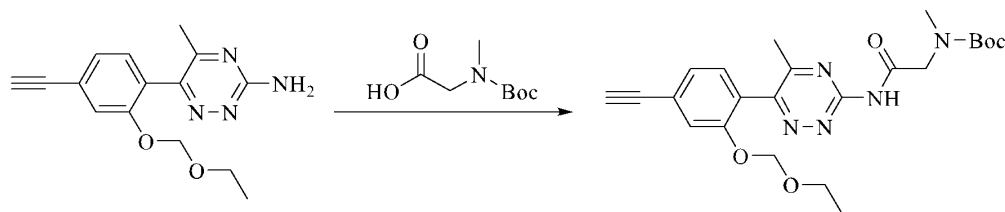
步骤 6: 6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5-甲基-1,2,4-三嗪-3-胺的合成



10

参照实施例 6 步骤 2 的方法制备, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1)得产物(610 mg, 产率: 77%)。

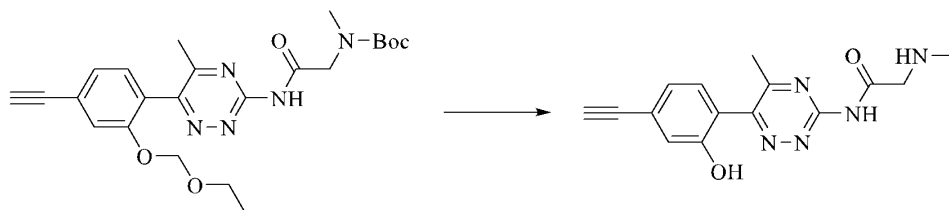
步骤 7: 中间体叔丁基 (2-((6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5-甲基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基甲酸酯的合成



15

参照实施例 6 步骤 3 的方法制备, 粗品经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=4:1~乙酸乙酯)得产物(210 mg, 产率: 87.5%)。

步骤 8: 化合物 N-(6-(2-羟基-4-乙炔基苯基)-5-甲基-1,2,4-三嗪-3-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺的合成



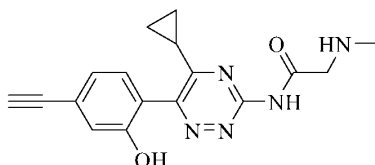
20

参照实施例 3 步骤 4 的方法制备, 粗品经硅胶柱层析得产物(13 mg, 产率: 19.9%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 7.49 (s, 1H), 7.23-7.22 (d, 1H), 7.05-7.03 (d, 2H), 6.97-6.95 (d, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

分子式: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$ 精确分子量: 297.12 LC-MS(m/z): 298.17 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 实施例 72: 化合物 *N*-(6-(2-羟基-4-乙炔基苯基)-5-环丙基-1,2,4-三嗪-3-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺的合成(化合物 48)

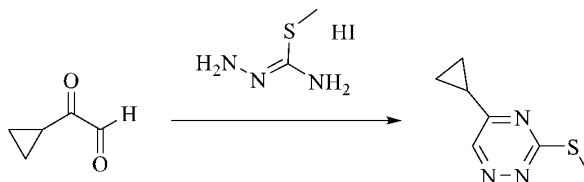


步骤 1: 2-环丙基-2-氧代乙醛的合成



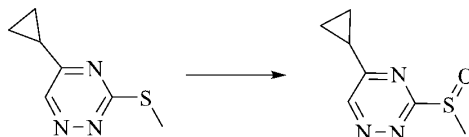
10 将二氧化硒(18.47 g, 0.1664 mol, 1.4 eq)、醋酸(4.76 mL, 0.0832 mol, 0.7 eq)和水(3.32 g, 0.1842 mol, 1.55 eq)加入 1,4-二氧六环(75 mL)中, 回流两小时, 加入 1-环丙基乙烷-1-酮(10 g, 0.1189 mmol, 1.0 eq), 回流反应 22 小时, TLC 显示反应完全。反应液过滤, 滤饼用 1,4-二氧六环洗涤, 滤液浓缩, 粗品直接投入下一步。

步骤 2: 中间体 5-环丙基-3-(甲基硫基)-1,2,4-三嗪的合成



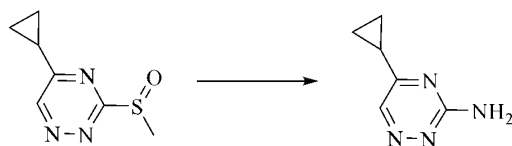
15 将 *S*-甲基异硫氨基脲氢碘酸盐(35.58 g, 0.153 mol, 1.1 eq)溶于水(100 mL)中, 冰水浴下, 加入碳酸氢钠(28.31 g, 0.337 mol, 2.43 eq), 缓慢滴加 2-环丙基-2-氧代乙醛的上述溶液和水(50 mL)的混合物, 25°C 反应 24 h, TLC 显示反应完全, 加入二氯甲烷(300 mL $\times$ 3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1~4:1)得产物(11.02 g, 两步产率: 55.4%)。

20 步骤 3: 中间体 5-环丙基-3-(甲基亚磺酰基)-1,2,4-三嗪的合成



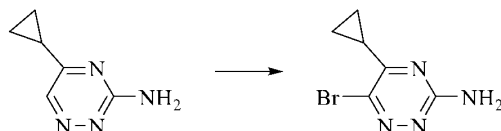
参照实施例 71 步骤 2 的方法制备, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得产物(8.72 g, 产率: 72.2%)。

25 步骤 4: 中间体 5-环丙基-1,2,4-三嗪-3-胺的合成



参照**实施例 71** 步骤 3 的方法制备, 粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯)得产物(5.86 g, 产率: 90.4 %).

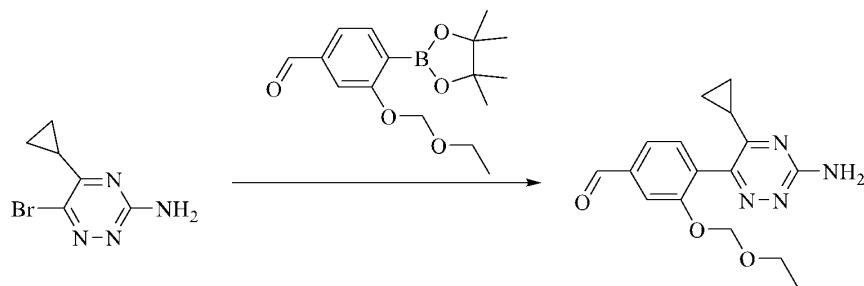
步骤 5: 中间体 6-溴-5-环丙基-1,2,4-三嗪-3-胺的合成



5

参照**实施例 71** 步骤 4 的方法制备, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=2:1)得产物(4.8 g, 产率: 58.6 %).

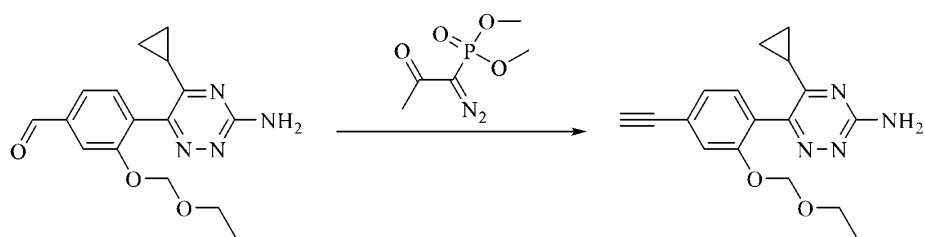
步骤 6: 中间体 4-(3-氨基-5-环丙基-1,2,4-三嗪-6-基)-3-(乙氧基甲氧基)苯甲醛的合成



10

参照**实施例 71** 步骤 5 的方法制备, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=2:1)得产物(980 mg, 产率: 67.1 %).

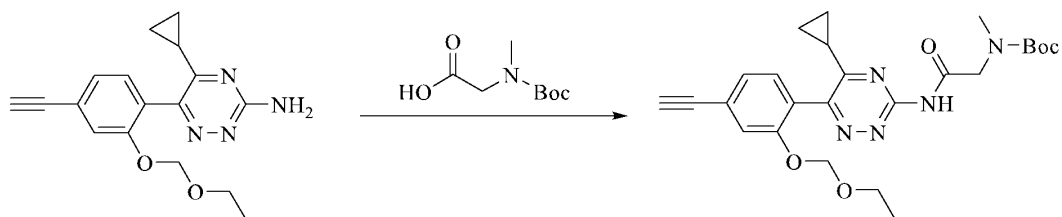
步骤 7: 化合物 6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5-环丙基-1,2,4-三嗪-3-胺的合成



参照**实施例 6** 步骤 2 的方法制备, 粗品经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1)得产物(860 mg, 产率: 89.6 %).

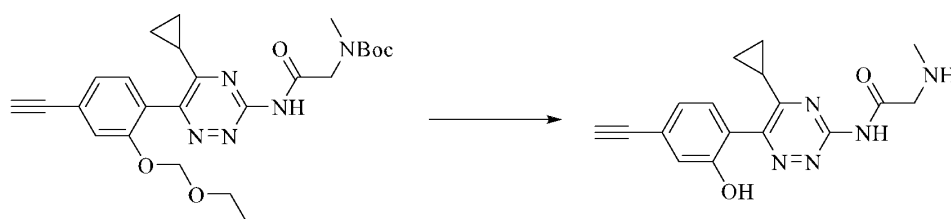
15

步骤 8: 中间体叔丁基 (2-((6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-乙炔基苯基)-5-环丙基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基甲酸酯的合成



参照**实施例 6** 步骤 3 的方法制备, 粗品经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=1:1)得产物 (790 mg, 产率: 59.4 %).

步骤 9: 化合物 *N*-(6-(2-羟基-4-乙炔基苯基)-5-环丙基-1,2,4-三嗪-3-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺的合成

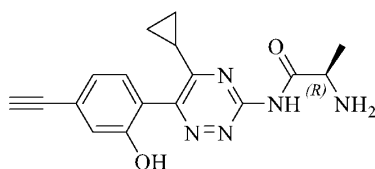


参照**实施例 3** 步骤 4 的方法制备, 粗品经制备薄层色谱纯化得产物(8 mg, 产率: 2.3 %).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.11 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.29-7.27 (d, 1H), 7.05-7.01 (m, 3H), 4.21 (m, 3H), 3.19 (s, 3H), 1.69 (s, 1H), 1.04-0.97 (m, 4H).

分子式: C₁₇H₁₇N₅O₂ 精确分子量: 323.14 LC-MS(*m/z*): 324.12 [M+H]⁺.

实施例 73: (R)-2-氨基-N-(6-(2-羟基-4-乙炔基苯基)-5-环丙基-1,2,4-三嗪-3-基)丙酰胺的合成(化合物 49)

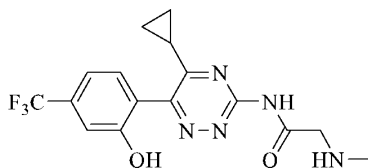


参照**实施例 72** 步骤 8 和 9 的合成方法制得。

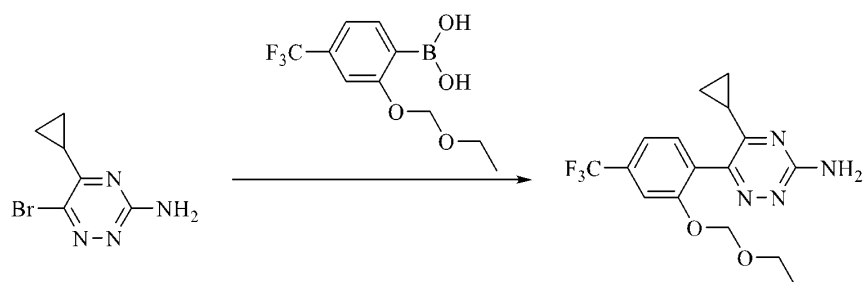
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.05 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.29-7.27 (d, 2H), 7.04-7.02 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 1.67(s, 1H), 1.36-1.34(d, 3H), 1.05-0.95 (m, 4H).

分子式: C₁₇H₁₇N₅O₂ 精确分子量: 323.14 LC-MS(*m/z*): 324.14 [M+H]⁺.

实施例 74: N-(5-环丙基-6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-三嗪-3-基)-2-(甲氨基)乙酰胺的合成 (化合物 60)

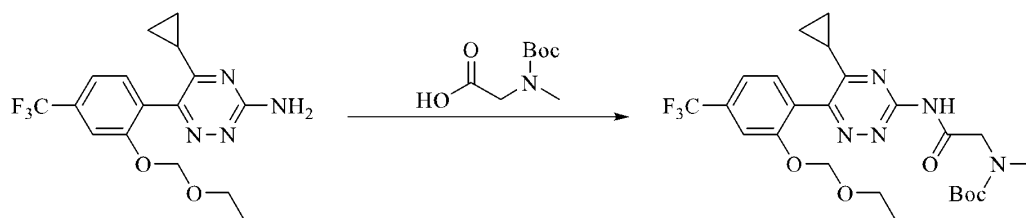


步骤 1: 5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-三嗪-3-胺的合成



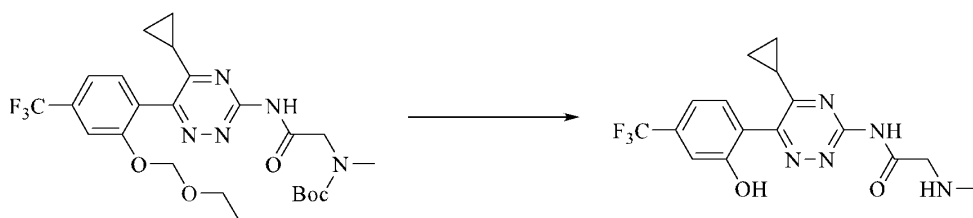
参照实施例 6 步骤 1 的方法制备, 粗品经硅胶柱层析(PE:EA=1:1)纯化得到产物(1.47g, 产率: 91.8%)。

5 步骤 2: (2-((5-环丙基-6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-三嗪-3-基)氨基)-2-氧乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成



参照实施例 6 步骤 3 的方法制备得产物(0.51 g, 产率: 80.0 %)。

10 步骤 3: N-(5-环丙基-6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-三嗪-3-基)-2-(甲氨基)乙酰胺的合成

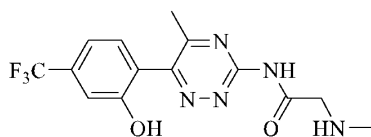


参照实施例 3 步骤 4 的方法制备, 粗品经反相柱色谱纯化得产物(21 mg)。

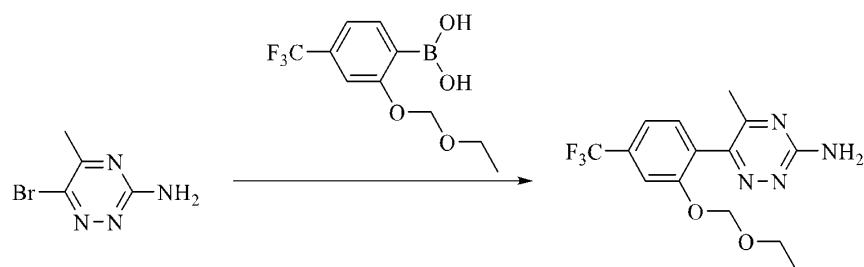
¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11.64 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.88 (s, 2H), 7.63-7.61 (d, 1H), 7.36-7.34 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.18 (s, 3H).

分子式: C₁₆H₁₆F₃N₅O₂ 精确分子量: 368.26 LC-MS(*m/z*): 367.13 [M+H]⁺.

实施例 75: N-(6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-1,2,4-三嗪-3-基)-2-(甲氨基)乙酰胺的合成 (化合物 22)

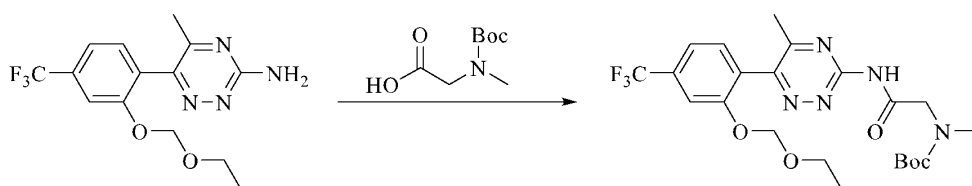


20 步骤 1: 6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-1,2,4-三嗪-3-胺的合成



参照实施例 6 步骤 1 的方法制备得产物(0.64 g, 产率: 52.9 %).

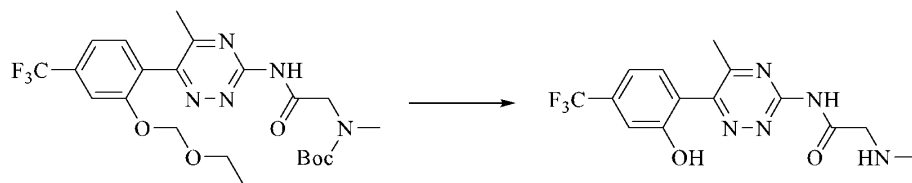
步骤 2: (2-((6-(2-(乙氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基)-2-氧乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成



5

参照实施例 6 步骤 3 的方法制备得(0.36 g, 产率: 69.6%).

步骤 3: N-(6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-1,2,4-三嗪-3-基)-2-(甲氨基)乙酰胺的合成



10 参照实施例 3 步骤 4 的方法制备, 粗品经反相柱色谱纯化得产物(4.0 mg)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7.49 (s, 1H), 7.46-7.44 (d, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

分子式: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ 精确分子量: 341.11 LC-MS(m/z): 342.21 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实验例 1: 本发明化合物的细胞 NLRP3 炎症小体抑制活性测试

15 测试物: 本发明化合物, 按照实施例方法制备

THP-1 为永生化人源巨噬细胞系

测试仪器: 酶标仪 (PE 制)

试验方法:

20 1. THP-1 细胞, 1640 完全培养基 (500ml 1640+56ml FBS+560ul 1000 $\times$ 的 P/S+2ul 巯基乙醇) 培养, 3-20 代之内使用。

2. 包被培养板: 96 孔细胞培养板中, 加 100ul 多聚赖氨酸溶液, 37 $^\circ\text{C}$ 30min, 弃掉溶液, PBS 洗两遍, 备用。

3. THP-1 的诱导分化: THP-1 细胞用适量的含 10 ng/ml PMA 的完全培养基重悬, 使细胞悬液密度为 5×10^5 个细胞/ml, 加入 96 孔板中, 每孔 100ul 细胞悬液, 37 $^\circ\text{C}$ 二氧化碳

碳细胞培养箱中过夜培养 16 个小时。

4. THP-1 的刺激:

a. 加入含 LPS 的无血清 THP-1 培养基, 终浓度 500 ng/ml, 37°C 二氧化碳细胞培养箱培养 3h;

5 b. 待测化合物用 DMSO 配置梯度浓度的母液, 加入细胞中, 混匀, 最终 1:1000 倍稀释, 37°C 二氧化碳细胞培养箱培养 1h。

c. 每个孔中加入 Nigericin, 终浓度 10µg/ml, 37°C 二氧化碳细胞培养箱培养 30 min。

d. 转移孔内培养基到新的培养板, 然后 3000 rpm, 5min 离心, 再转移上清至新的 96 孔板。

10 e. 收集的细胞培养基上清样品用商品化的 caspase-1 glo 试剂盒检测, 按照说明书的规定检测人源的 active caspase-1 含量。

测试结果如下表 2 所示:

表 2 本发明化合物对 THP-1 细胞 NLRP3 的抑制活性

测试物	IC ₅₀ (nM)
化合物 1	16.5
化合物 2	18.1
化合物 3	32.4
化合物 7	1.3
化合物 8	1.4
化合物 9	9.7
化合物 10	19.2
化合物 13	23.2
化合物 16	8.5
化合物 17	17.8
化合物 19	3.4
化合物 20	0.3
化合物 31	13.1
化合物 33	14.5
化合物 34	18.8
化合物 36	2.9
化合物 37	29.4
化合物 43	21.4
化合物 44	6.4
化合物 50	6.8
化合物 51	14.6
化合物 52	12.9
化合物 53	5.9
化合物 55	23.6
化合物 56	7.1
化合物 57	17.5
化合物 59	32.3
化合物 60	32.1
化合物 61	6.2
化合物 62	20.9
化合物 63	7.2
化合物 64	14.1
化合物 65	31.5
化合物 66	13.9
化合物 67	5.6

由表 2 实验结果可见,本发明的化合物对 NLRP3 炎症小体具有良好的抑制活性,因此本发明化合物可用于预防和/或治疗与 NLRP3 炎症小体相关的疾病。

实验例 2: 化合物在小鼠体内的药代动力学实验方案

1、小鼠品系: C57BL/6J。

5 2、用 5%二甲基亚砷、20%的 PEG400 和 75%的 20%聚氧乙烯氢化蓖麻油配成混合溶媒,称取适量本发明化合物溶于所述混合溶媒,用于灌胃和静脉给药。

3、采血时间,灌胃给药:给药后 15 min、30 min、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、24 h,静脉给药: 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h。

4、样品分析方法:待测样品涡旋 5 min,精密吸取不同个体 10 μ L 血浆样品至 1.5 mL
10 离心管中,再加入内标工作溶液(如甲苯磺丁脲的乙腈溶液),混匀,涡旋 5 min 后,12000 rpm 离心 5 min,精密吸取 50 μ L 上清液至预先加有 150 μ L/每孔水的 96-孔板中,涡旋混匀,进行 LC-MS/MS 测定分析。

5、数据处理方法:测试物浓度使用 AB 公司的 Analyst 1.6.3 输出结果。Microsoft Excel 计算均值、标准差、变异系数等参数(Analyst 1.6.3 直接输出的不用计算),PK 参数采用
15 WinNonlin Phenoix 8.2 软件 NCA 计算(T_{max} 为中位数)。

实验例 3: 化合物对 hERG 钾离子通道的抑制实验方案

1. 细胞培养

1.1 hERG 钾通道稳定表达的 HEK-293 细胞系在含有 10%胎牛血清及 0.8 mg/mL G418 的 DMEM 培养基中培养。

20 1.2 膜片钳检测前,细胞用 TrypLE™ Express 分离,将 4×10^3 细胞铺到盖玻片上,在 24 孔板中培养。

2. 本发明化合物储液配制方法

称量合适质量的化合物,根据公式: DMSO 体积=实际量 $\times$ 纯度(含量)/(分子量 $\times$ 理论浓度),计算出所需的 DMSO 的体积,吸取相应体积的 DMSO,之后将已经称量的
25 化合物用吸取的 DMSO 溶解。

3. 本发明化合物工作液配制方法

化合物的最高检测浓度直接使用细胞外液对储液浓度进行稀释得到或者需要将储液用 DMSO 进一步稀释。其他的浓度首先用 DMSO 从高浓度到低浓度依次稀释成稀释液,再用细胞外液对稀释液进行稀释至工作液浓度。

30 4 膜片钳检测

当形成全细胞封接后细胞膜电压钳制于 -80 mV。钳制电压由 -80 mV 除极至 -50 mV 维持 0.5 s(作为漏电流检测),然后阶跃至 30 mV 维持 2.5 s,再迅速恢复至 -50 mV 维持 4 s 可以激发出 hERG 通道的尾电流。每隔 10 s 重复采集数据,观察化合物对 hERG 尾电流的作用。以 0.5 s 的 -50 mV 刺激作为漏电流检测。试验数据由 EPC 10 放大器(HEKA)
35 进行采集并储存于 PatchMaster(HEKA)软件中。

5. 数据分析

IC₅₀ 的计算以及曲线拟合利用 GraphPad Prism 软件完成。

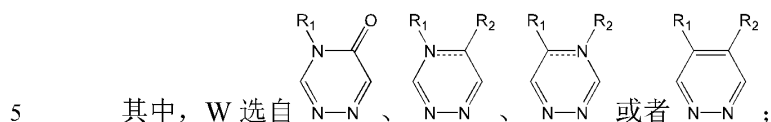
以上所述仅为本发明的较佳实施例而已，并不用以限制本发明，凡在本发明的精神和原则之内，所做的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本发明保护的范围之内。

权 利 要 求 书

1. 通式 (I) 表示的化合物、或其氘代化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐：



(I)



-----选自单键或双键；

R_1 独立的选自氢、氧代基、硫代基、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、-S- C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、5-7 元环烯基、芳基、5-7 元杂芳基、磺酰基、-N(C_{1-6} 烷基)₂ 或不存在；

R_2 独立的选自氢、氧代基、硫代基、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、-S- C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、5-7 元环烯基、芳基、5-7 元杂芳基、磺酰基、-N(C_{1-6} 烷基)₂ 或不存在；

15 所述 R_1 、 R_2 独立的任选被 1-3 个选自羟基、 C_{0-6} 烷基氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{0-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、5-7 元环烯基、芳基、5-7 元杂芳基、 C_{0-6} 烷基磺酰基的取代基取代；

或

20 R_1 、 R_2 与它们所连接的 C 或 N 原子形成 5-12 元环 A；

所述 5-12 元环 A 任选被 1-4 个选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、-NH- C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、-N(C_{1-6} 烷基)₂ 的取代基取代；

25 R_3 选自 $-(CH_2)_n-NR_4-Z-(CH_2)_m-R_5$ 、 $-(CH_2)_n-NR_4-Z-CR^cR^d-R_5$ ；

n 为 0~6 的整数；

m 为 0~3 的整数；

R_4 选自氢或 C_{1-6} 烷基；

Z 选自 C=O、C=S、S(O)或 S(O)₂；

30 R_5 选自 3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、5-7 元环烯基、芳基、5-7 元杂芳基、 NR^aR^b 、 OR^b 、 C_{1-6} 烷基；

R^a 选自氢或 C_{1-6} 烷基；

R^c 选自氢或 C_{1-6} 烷基；

35 R^b 选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、-S- C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、5-7 元环烯基、芳基、5-7 元杂芳基、

磺酰基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$;

所述 R^b 任选被 1-2 个选自羟基、卤素、3-7 元环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基取代基取代;

R^d 选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、
5 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、5-7 元环烯基、芳基、5-7 元杂芳基、磺酰基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$;

所述 R^d 任选被 1-2 个选自羟基、卤素、3-7 元环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、氰基、羧基取代基取代;

或

10 R^c 、 R^d 与它们所连接的 C 原子形成 3-7 元环烷基;

或

当 R_5 选自 NR^aR^b 时, R^a 与 R_4 连接使 R_3 形成 4-7 元杂环基;

所述 R_5 任选被 1-4 个选自氧代基、硫代基、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、
15 C_{2-6} 炔基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、5-7 元环烯基、芳基、5-7 元杂芳基、磺酰基、脲基、胍基取代基取代;

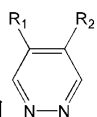
R_5 上的取代基可进一步任选被 1-3 个选自羟基、 C_{0-6} 烷基氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{0-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-6 元杂环基、3-6 元环烷基、5-6 元环烯基、芳基、
20 5-7 元杂芳基、 C_{0-6} 烷基磺酰基、脲基、胍基取代基取代;

Y 选自芳基、5-14 元杂芳基、3-14 元杂环基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基;

所述 Y 任选被 1-4 个选自氧代基、硫代基、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、5-7 元环烯基、芳基、5-7 元杂芳基、磺酰基取代基取代;
25

Y 上的取代基可进一步任选被 1-3 个选自羟基、 C_{0-6} 烷基氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{0-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-6 元杂环基、3-7 元环烷基、5-6 元环烯基、芳基、5-7 元杂芳基、 C_{0-6} 烷基磺酰基取代基取代。

30 2. 根据权利要求 1 所述的化合物、或其氘代化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐,



其中, W 选自 $\text{N}-\text{N}$ 。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物、或其氘代化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐,

35 其中,

R_1 、 R_2 独立的选自氢、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-7 元环烷基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 或不存在；

优选地， R_1 、 R_2 独立的选自氢、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、环丙基、环丁基或不存在。

- 5 4. 根据权利要求 1 所述的化合物、或其氙代化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐，

其中， R_3 选自 $-(CH_2)_n-NR_4-Z-(CH_2)_m-R_5$ 、 $-(CH_2)_n-NR_4-Z-CR^dR^d-R_5$ ；

n 为 0~2 的整数；

m 为 0~2 的整数；

- 10 R_4 选自氢或 C_{1-6} 烷基；

Z 选自 $C=O$ ；

R_5 选自 3-7 元杂环基、 NR^aR^b 、 OR^b 、 C_{1-6} 烷基；

R^a 选自氢或 C_{1-6} 烷基；

R^c 选自氢或 C_{1-6} 烷基；

- 15 R^b 选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基；

所述 R^b 任选被 1-2 个选自羟基、卤素、3-7 元环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基取代基取代；

- 20 R^d 选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基、5-7 元杂芳基；

所述 R^d 任选被 1-2 个选自羟基、卤素、3-7 元环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、氰基、羧基取代基取代。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物、或其氙代化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐，其中，

- 25 n 为 0；

m 为 0；

R_5 选自 3-7 元杂环基；

所述 R_5 任选被 1-4 个选自羟基、氨基、羧基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、芳基取代基取代；

- 30 R_5 上的取代基可进一步任选被 1-3 个选自羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基取代基取代；

优选地， R_5 为含有 1 个 N 杂原子的 4-6 元杂环基。

6. 根据权利要求 4 所述的化合物、或其氙代化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐，

n 为 0；

- 35 m 为 0；

R_5 选自 NR^aR^b ； R^a 选自氢或 C_{1-6} 烷基；

R^c 选自氢或 C_{1-6} 烷基；

R^b 选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、环丙基、环丁基；

所述 R^b 任选被 1-2 个选自羟基、卤素、环丙基、环丁基、 C_{1-6} 烷氧基取代基取代；

R^d 选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、环丙基、环丁基；

所述 R^d 任选被 1-2 个选自羟基、卤素、环丙基、环丁基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基取代基取代。

7. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物、或其氘代化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐，

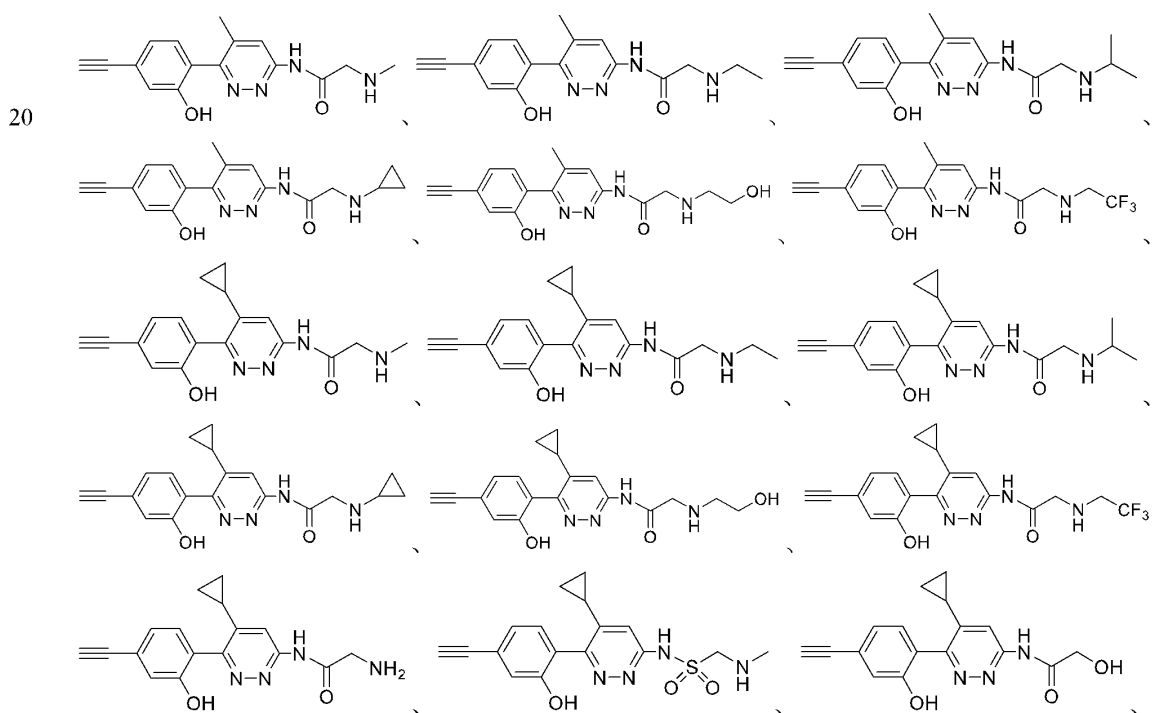
其中，Y 选自苯基、5-14 元杂芳基；

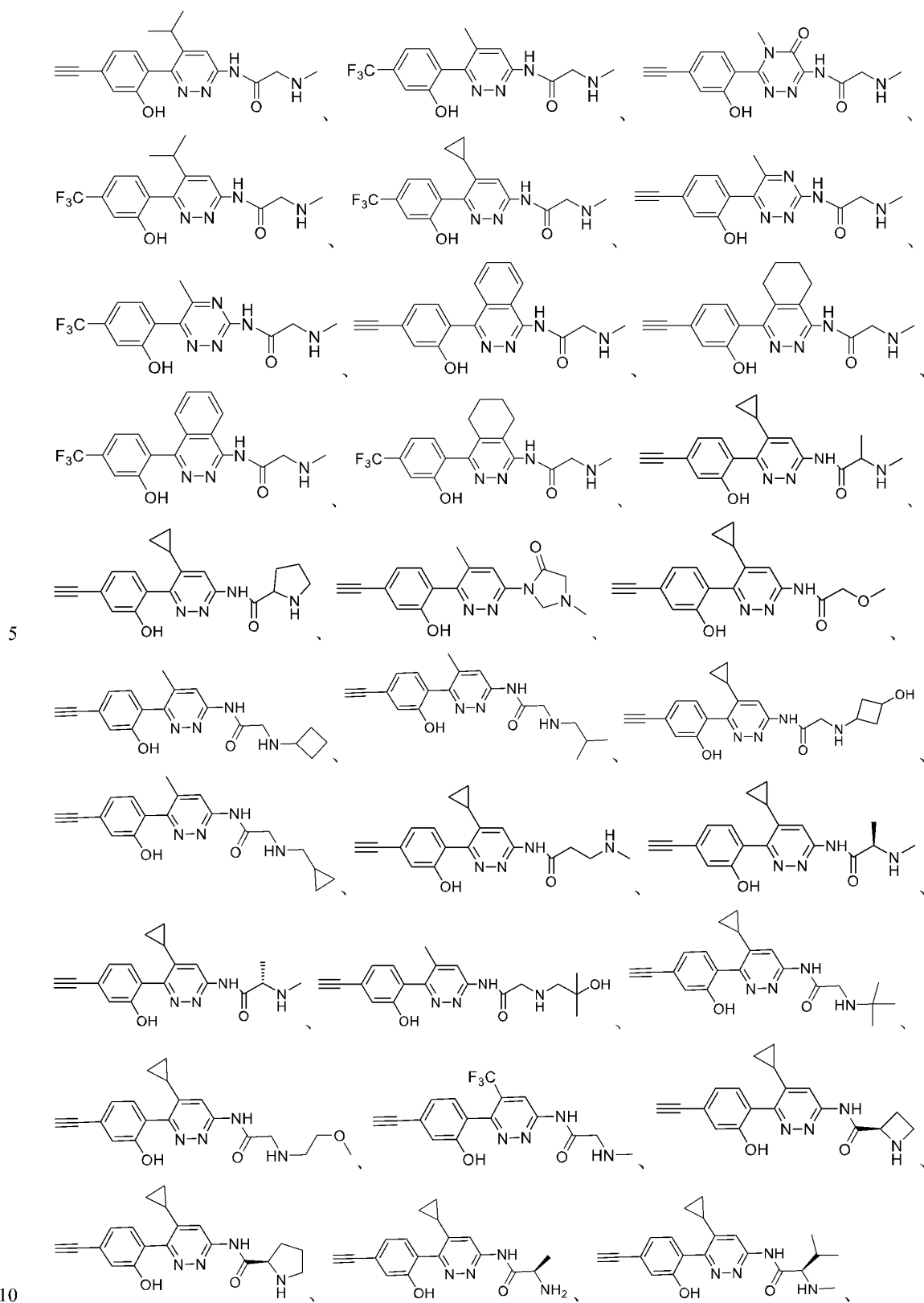
所述 Y 任选被 1-4 个选自羟基、氨基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、-S- C_{1-6} 烷基、3-7 元环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基取代基取代；

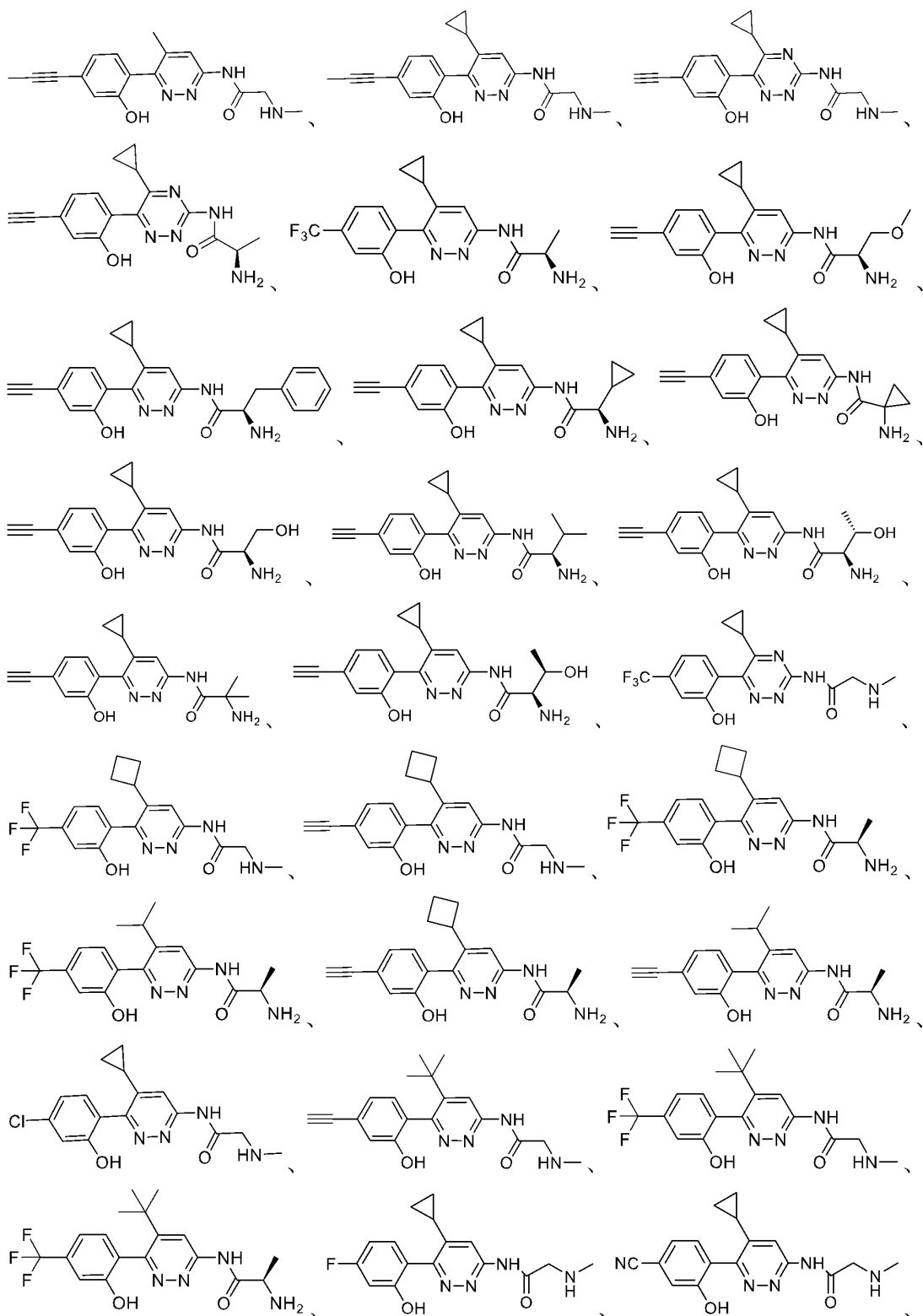
当 Y 上的取代基选自 C_{1-6} 烷基、3-7 元环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基时，所述取代基进一步任选被 1-3 个选自羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、3-7 元环烷基取代基取代；

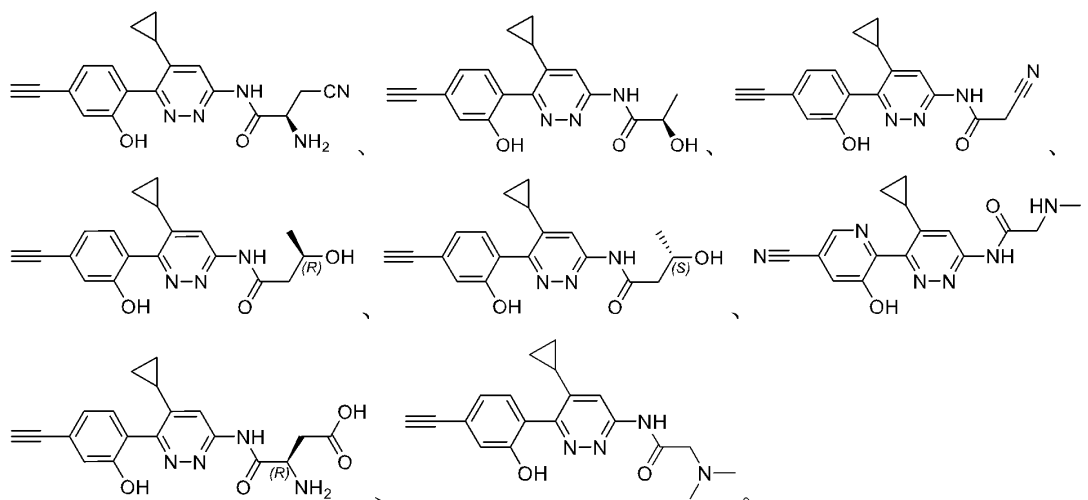
优选地，所述 Y 被羟基取代，Y 还可进一步任选被 1-3 个选自氨基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、环丙基取代基取代，所述 Y 上的取代基可进一步任选被 1-3 个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、环丙基、三氟甲基、二氟甲基取代基取代。

8. 如下所述的化合物、或其氘代化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐：









9. 一种药物组合物,其包含权利要求 1~8 任一项所述的化合物、或其氙代化合物、
5 或其立体异构体、或其药学上可接受的盐与一种或多种药用载体的组合。

10. 如权利要求 1~8 任一项所述的化合物、或其氙代化合物、或其立体异构体、
或其药学上可接受的盐,或权利要求 9 所述的药物组合物在制备预防和/或治疗 NLRP3
炎症小体相关的疾病的药物中的用途。

11. 如权利要求 1~8 任一项所述的化合物、或其氙代化合物、或其立体异构体、
10 或其药学上可接受的盐,或权利要求 9 所述的药物组合物在制备预防和/或治疗炎性小体
相关的疾病、免疫性疾病、炎症性疾病、自身免疫性疾病或自身炎症性疾病的药物中的
用途。