



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110776508 B

(45) 授权公告日 2021.07.16

(21) 申请号 201910672697.X	A61P 35/02 (2006.01)
(22) 申请日 2019.07.24	A61P 37/08 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号	A61P 11/02 (2006.01)
申请公布号 CN 110776508 A	A61P 11/00 (2006.01)
(43) 申请公布日 2020.02.11	A61P 11/06 (2006.01)
(66) 本国优先权数据	A61P 19/02 (2006.01)
201810847583.X 2018.07.27 CN	A61P 17/00 (2006.01)
(73) 专利权人 海创药业股份有限公司	A61P 1/00 (2006.01)
地址 610000 四川省成都市高新区科园南	A61P 37/06 (2006.01)
路5号蓉药大厦1栋4层附2、3号	A61P 1/16 (2006.01)
(72) 发明人 樊磊 王飞 吴孝全 胥珂馨	A61P 29/00 (2006.01)
陈鏊 罗童川 张少华 霍永旭	A61P 21/04 (2006.01)
涂志林 李兴海 陈元伟	A61P 17/06 (2006.01)
(74) 专利代理机构 成都高远知识产权代理事务	A61P 31/00 (2006.01)
所(普通合伙) 51222	A61P 3/10 (2006.01)
代理人 李高峡 张娟	A61P 31/14 (2006.01)
(51) Int. Cl.	A61P 31/20 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)	A61P 31/22 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)	A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)	A61K 31/438 (2006.01)
	A61K 31/635 (2006.01)

审查员 孙静

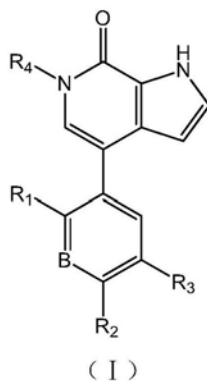
权利要求书7页 说明书90页

(54) 发明名称

一种BRD4抑制剂及其制备方法和用途

(57) 摘要

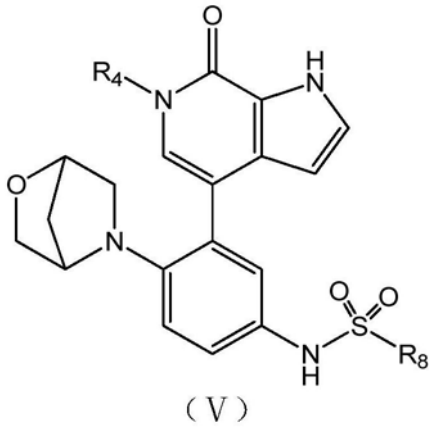
本发明提供了一种式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物:实验结果证明,本发明提供的化合物对人前列腺癌细胞CWR22RV1细胞以及乳腺癌细胞的增殖具有很好的抑制作用;而且,本发明化合物与雄激素受体抑制剂HC-1119联用,能够显著增强对前列腺癌细胞的抑制作用,并且抑制作用随着浓度的增加而增加.说明本发明化合物不仅可以单独用于制备抗肿瘤药物,也可以与其他具有抗肿瘤作用的药物联用,比如雄激素受体抑制剂、其他靶向药物等,来制备治疗效果更佳的抗肿瘤药物,特别是治疗前列腺癌以及乳腺癌的药物。



CN 110776508 B

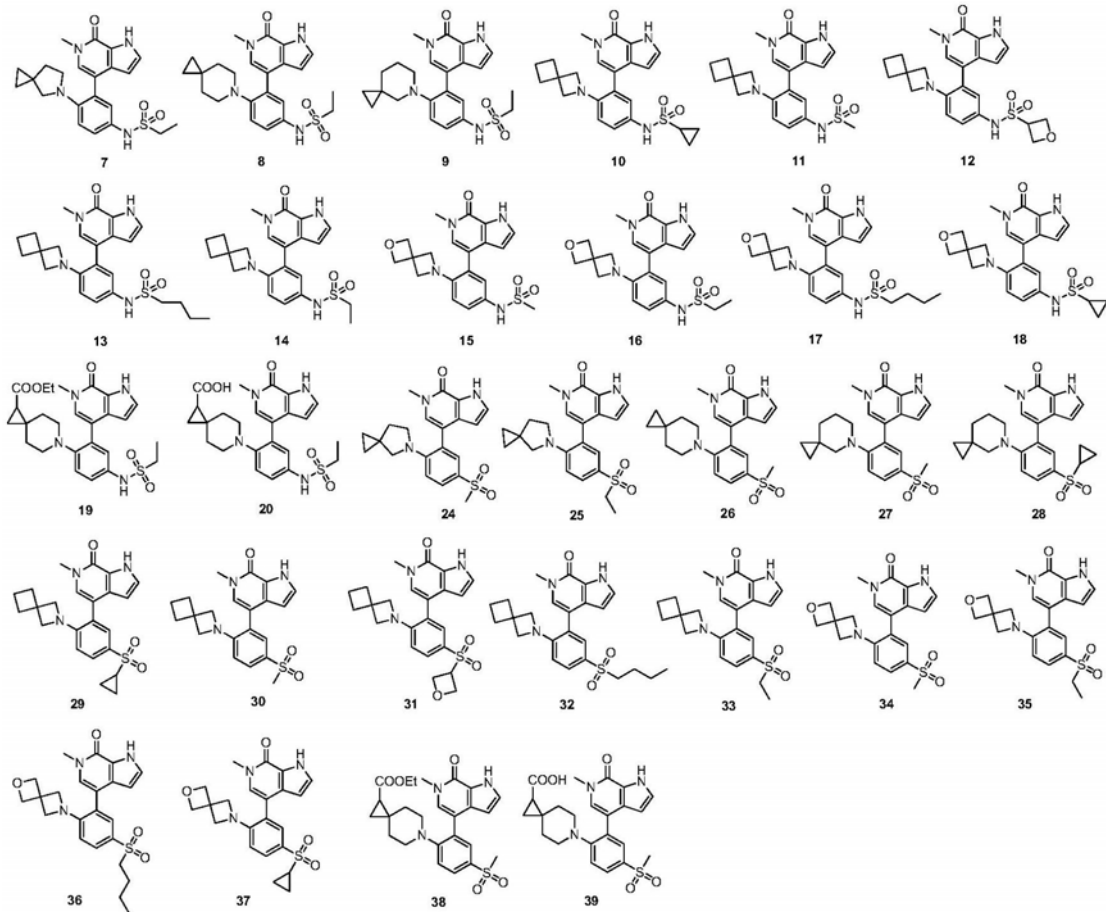
R_{10} 、 R_{11} 分别独立的选自氢、 C_1 - C_8 烷基、羟基或羧基取代的 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 氘代烷基；或者 R_{10} 、 R_{11} 连接成五元环； R_4 选自甲基、氘代甲基；A 选自 CH_2 、O 或 S； m 、 n 、 p 、 $q=0$ 、1、2。

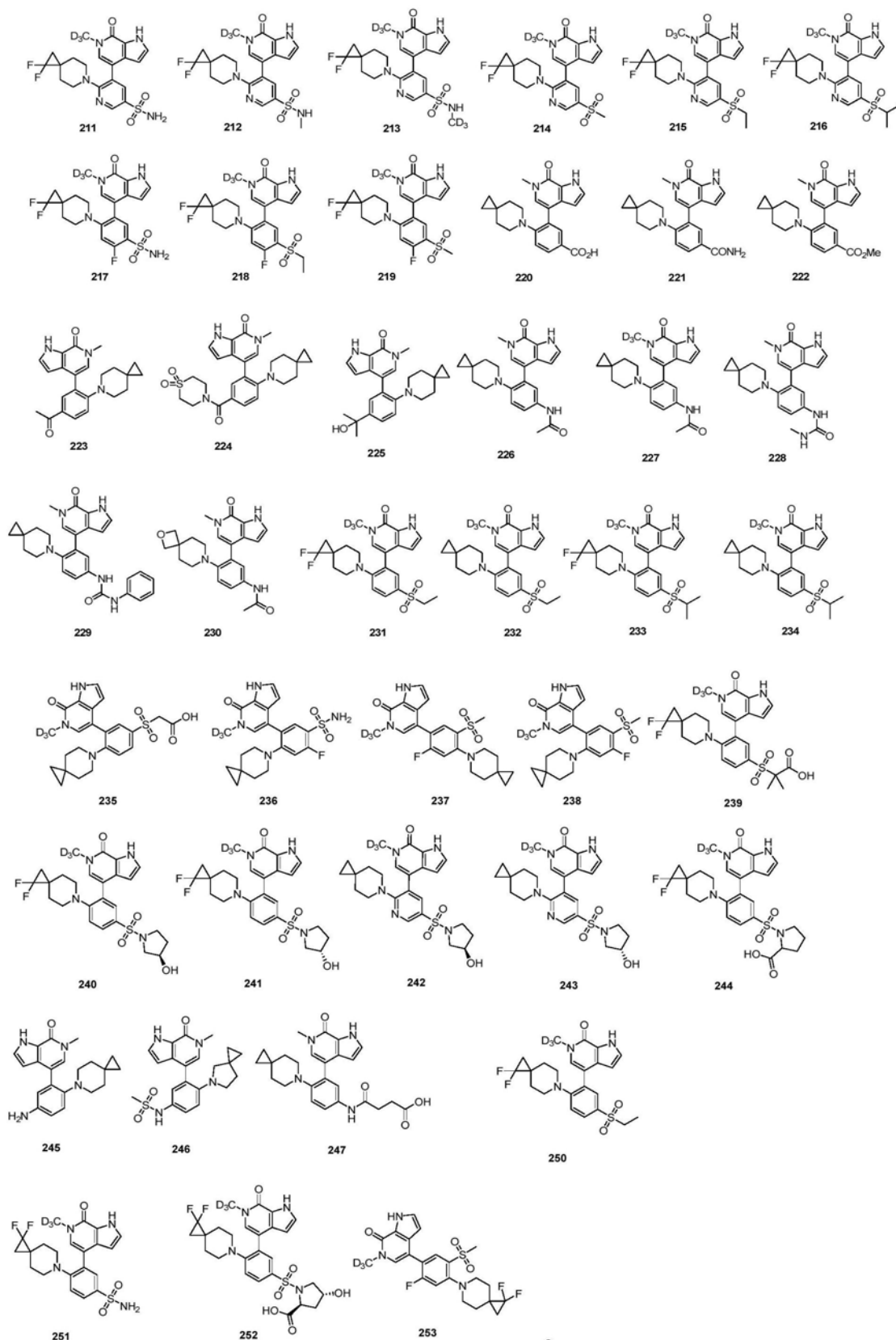
4. 一种式 (V) 所示的化合物或其药学上可接受的盐：



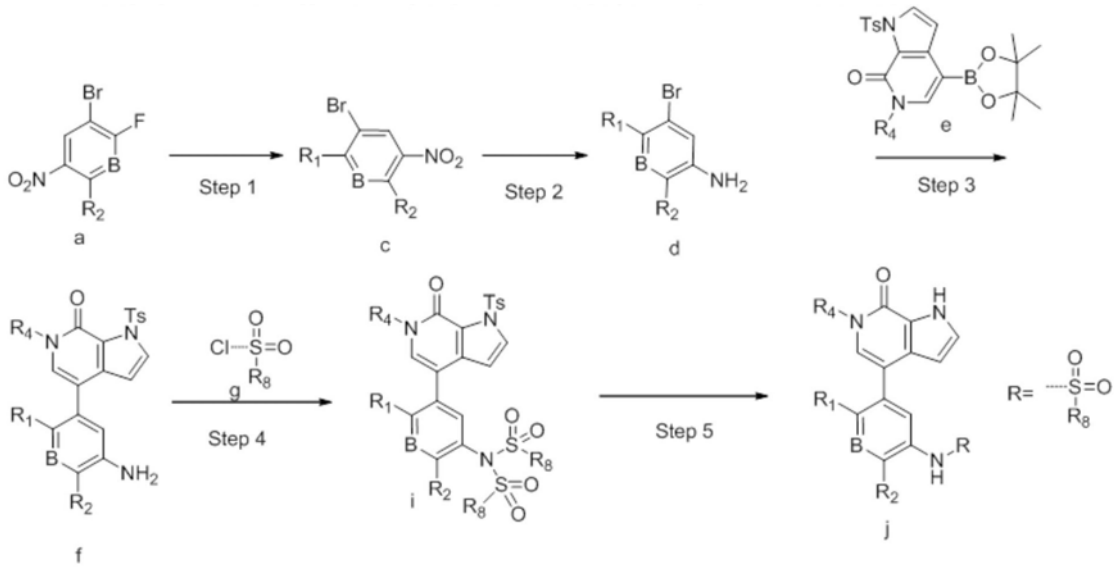
其中， R_8 选自 C_1 - C_8 烷基； R_4 选自甲基、氘代甲基。

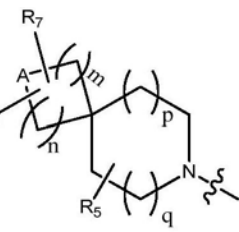
5. 以下化合物或其药学上可接受的盐：





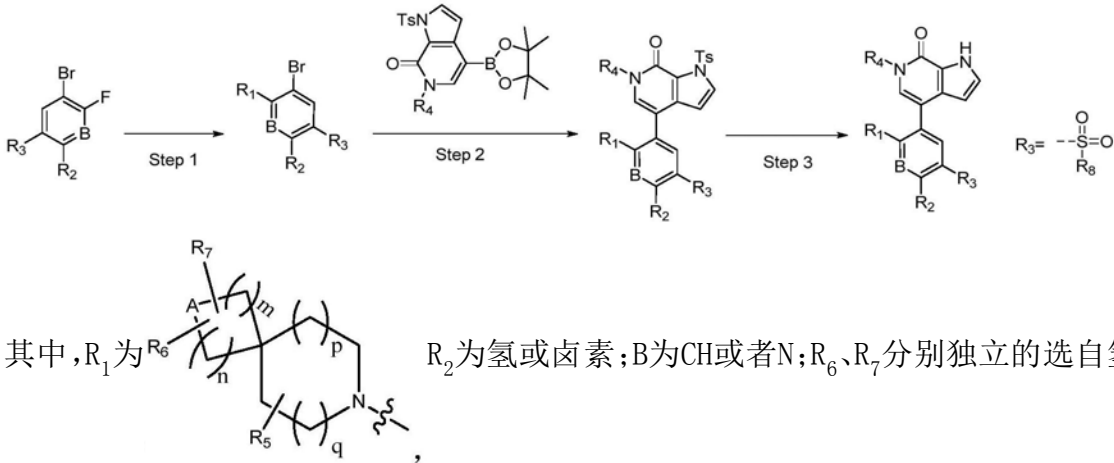
6. 制备权利要求1所述化合物的方法,其特征在于:它包括以下步骤:

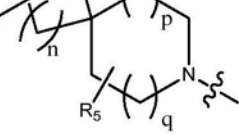


其中, R_1 为 R_6 , R_2 为氢, B 为 CH; R_6 、 R_7 分别独立的选自氢、卤素、 $COOR_{10}$; R_8

选自 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 杂环烷基; R_4 选自甲基、氘代甲基; A 选自 CH_2 、O 或 S; m 、 n 、 p 、 $q=0$ 、1、2。

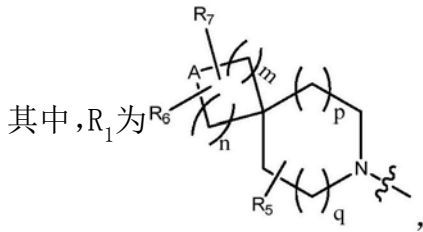
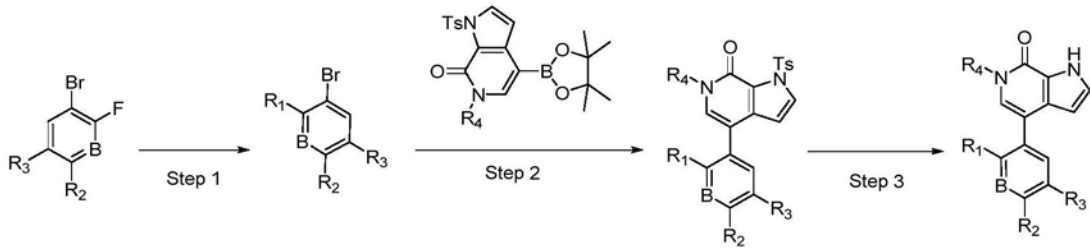
7. 制备权利要求 2 所述化合物的方法, 其特征在于: 它包括以下步骤:



其中, R_1 为 R_6 , R_2 为氢或卤素; B 为 CH 或者 N; R_6 、 R_7 分别独立的选自氢、卤

素、氰基、 $COOR_{10}$ 、 $CONH_2$ 、羟基取代的 C_1 - C_8 烷基; R_8 选自 C_1 - C_8 烷基、羟基或羧基取代的 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 杂环烷基、羟基或羧基取代的 C_3 - C_8 杂环烷基; R_4 选自甲基、氘代甲基; A 选自 CH_2 、O 或 S; m 、 n 、 p 、 $q=0$ 、1、2。

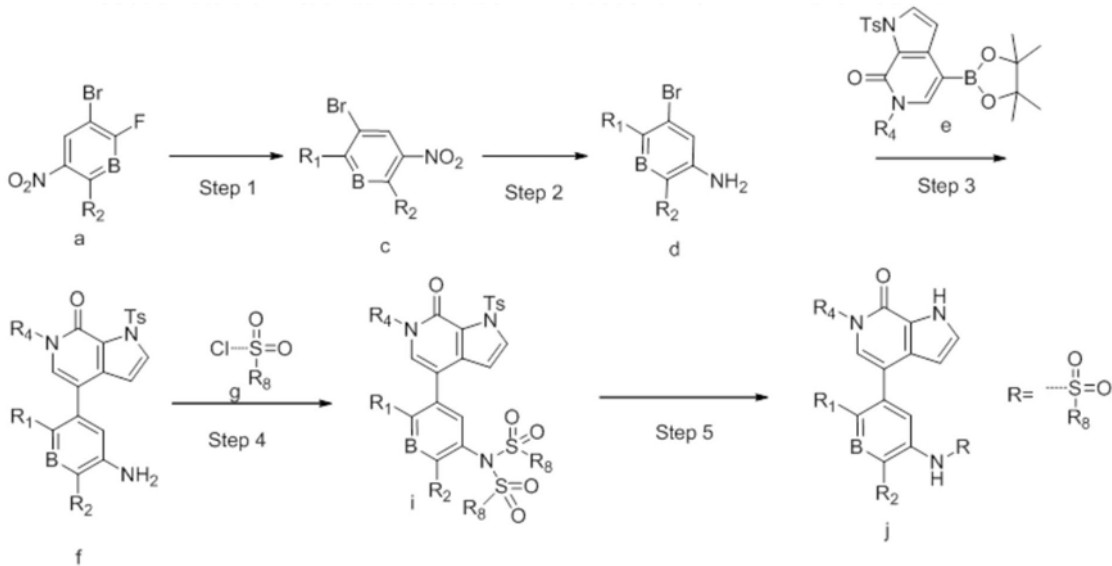
8. 制备权利要求 3 所述化合物的方法, 其特征在于: 它包括以下步骤:



其中, R_1 为 R_6 , R_2 为氢, R_3 为 $SO_2NR_{10}R_{11}$; B 为 CH 或者 N; R_6, R_7 分别独立的选

自氢、卤素; R_{10}, R_{11} 分别独立的选自氢、 C_1-C_8 烷基、羟基或羧基取代的 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 氘代烷基; 或者 R_{10}, R_{11} 连接成五元环; R_4 选自甲基、氘代甲基; A 选自 CH_2, O 或 S; $m, n, p, q = 0, 1, 2$ 。

9. 制备权利要求4所述化合物的方法, 其特征在于: 它包括以下步骤:



其中, R_1 为 R_6 , R_2 为氢, B 为 CH, R_8 选自 C_1-C_8 烷基; R_4 选自甲基、氘代甲基。

10. 权利要求1~5任一项所述化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗与BET蛋白相关的疾病或症状的药物中的用途。

11. 根据权利要求10所述的用途, 其特征在于: 所述与BET蛋白相关的疾病或症状为肿瘤、自体免疫性或炎性疾病、病毒感染。

12. 根据权利要求11所述的用途, 其特征在于: 所述肿瘤为乳腺癌、脑癌、宫颈癌、结直肠癌、肠胃癌、食管癌、肝癌、肺癌、胰腺癌、子宫内膜癌、鼻咽癌、卵巢癌、前列腺癌、造血型系统肿瘤。

13. 根据权利要求12所述的用途, 其特征在于: 所述造血型系统肿瘤选自淋巴瘤、多发性骨髓瘤以及B细胞极性淋巴性白血病。

14. 根据权利要求11所述的用途, 其特征在于: 所述肿瘤为乳腺癌、前列腺癌。

15. 根据权利要求11所述用途, 其特征在于: 所述自体免疫性或炎性疾病为过敏、过敏

性鼻炎、关节炎、哮喘、慢性阻塞性肺病、皮肤病、器官排斥、肝炎、炎性肠病、多发性硬化、重症肌无力、败血症、全身性红斑狼疮、组织移植排斥、I型糖尿病。

16. 根据权利要求15所述用途,其特征在於:所述关节炎为退行性关节炎。

17. 根据权利要求15所述用途,其特征在於:所述皮肤病为湿疹或银屑病。

18. 根据权利要求11所述用途,其特征在於:所述病毒感染为感染以下病毒:腺病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、疱疹病毒、人类免疫缺陷病毒、人乳头状瘤病毒。

19. 一种药物组合物,其特征在於:它是以权利要求1~5任一项所述化合物或其药学上可接受的盐为活性成分,加上药学上可接受的辅料或辅助成分制备成药学上常用的制剂。

20. 一种具有抗肿瘤功效的联合用药物,其特征在於:它含有相同或不同规格单位制剂的用于同时或者分别给药的权利要求1~5任一项所述化合物或其药学上可接受的盐,和其他具有抗肿瘤作用的药物,以及药学上可接受的载体;所述具有抗肿瘤作用的药物为雄激素受体抑制剂HC-1119。

一种BRD4抑制剂及其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明属于药物化学领域,具体涉及一种BRD4抑制剂及其制备方法和用途。

背景技术

[0002] BET家族溴结构域的蛋白质BRD4蛋白含有能够结合组蛋白和其他蛋白质的乙酰化赖氨酸残基,在调控基因转录和控制细胞生长方面起着重要作用。BRD4蛋白与调控与许多基因转录方面的大蛋白质复合物相关,包括介体、PAF_c和超级伸长复合物。Jang等人的研究表明,(Mol. Cell, 2005, 19, 523-534)。BRD4的激酶活性可直接磷酸化并活化RNA聚合酶 II,从而调节基因的转录表达。Devaiah等人, Rroc. Nat. Acad. Sci., USA 2012, 109, 6927-6932。缺乏BRD4的细胞显示通过细胞循环的进展受影响。

[0003] 研究显示,人类许多疾病都与BRD4蛋白有着密切的关系,如肿瘤、自体免疫性或炎性疾病、病毒感染。其中,与BRD4蛋白相关的肿瘤包括乳腺癌、脑癌、宫颈癌、结直肠癌、肠胃癌、食管癌、肝癌、肺癌、胰腺癌、子宫内膜癌、鼻咽癌、卵巢癌、前列腺癌和造血型系统肿瘤。对于造血型系统肿瘤,

[0004] 研究显示包括淋巴瘤、多发性骨髓瘤以及B细胞极性淋巴性白血病的模型中,通过干扰BRD4与癌基因MYC的结合可以抑制MYC表达。

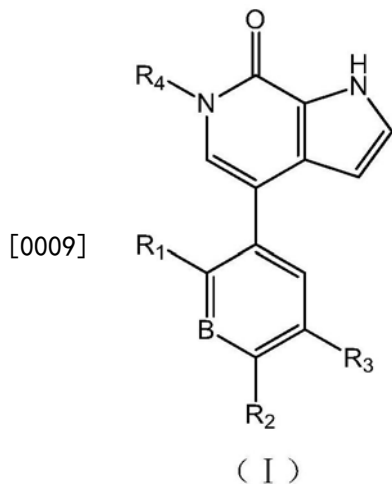
[0005] BRD4抑制剂靶向BRD4,对其进行抑制,在抗癌和抗炎以及多个领域有着极大的价值,已引起了各大制药公司和科研机构的极大关注。如2013年,Hernando博士发现BRD4在黑素瘤细胞中过度表达并维持肿瘤细胞增殖,当其表达受到抑制时则会极为明显地延缓肿瘤细胞的生长速度。陈翀, BRD4抑制剂GSK525762A对急性B淋巴细胞白血病细胞增殖和凋亡的影响及可能机制,全国淋巴瘤诊治进展研讨会, 2014, 表明BRD4抑制剂可以抑制急性B淋巴细胞白血病细胞的增殖并促进其凋亡。倪萍等, BRD4抑制剂JQ1抑制非小细胞肺癌生长的研究,《南京医科大学学报(自然科学版)》, 2015年08期, 研究表明BRD4抑制剂可以抑制非小细胞肺癌的生长。目前,能阻断赖氨酸乙酰化物与BRD4特异性结合的小分子化合物逐渐成为研究的热点。

[0006] 所以,研究新的BRD4抑制剂,对于治疗各种与BET蛋白相关的疾病或症状具有非常重要的意义。

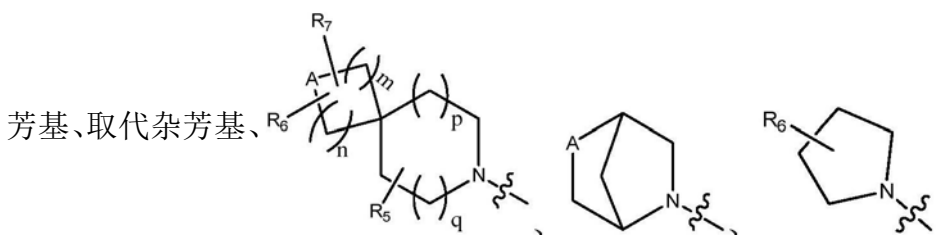
发明内容

[0007] 本发明的目的在于提供一种BRD4抑制剂及其制备方法和用途。

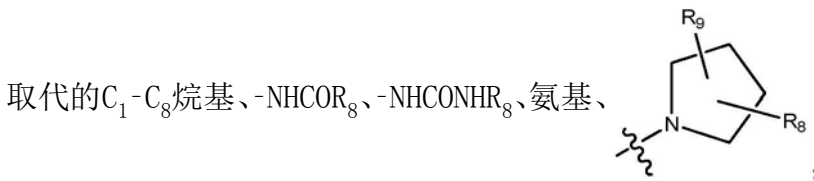
[0008] 本发明首先提供了一种式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物:



[0010] 其中, R_1 、 R_2 分别独立的选自氢、卤素、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 卤代烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、取代



[0011] R_3 选自 $-NHSO_2R_8$ 、 $-SO_2R_8$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 C_1 - C_8 烷基、羧基、 $-CONHR_8$ 、 $-COOR_8$ 、 $-COR_8$ 、羟基



[0012] R_4 选自氢、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 卤代烷基、 C_1 - C_8 氘代烷基；

[0013] A 选自 CH_2 、 NH 、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 ；

[0014] B 选自 CH 、 N ；

[0015] m 、 n 、 p 、 $q=0$ 、 1 、 2 ；

[0016] R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 分别独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、 $CONH_2$ 、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 杂环烷基、羟基或羧基取代的 C_3 - C_8 杂环烷基、 $-COOR_{10}$ 、羟基或羧基取代的 C_1 - C_8 的烷基、 C_1 - C_8 卤代烷基、 C_1 - C_8 氘代烷基、芳基、杂芳基；

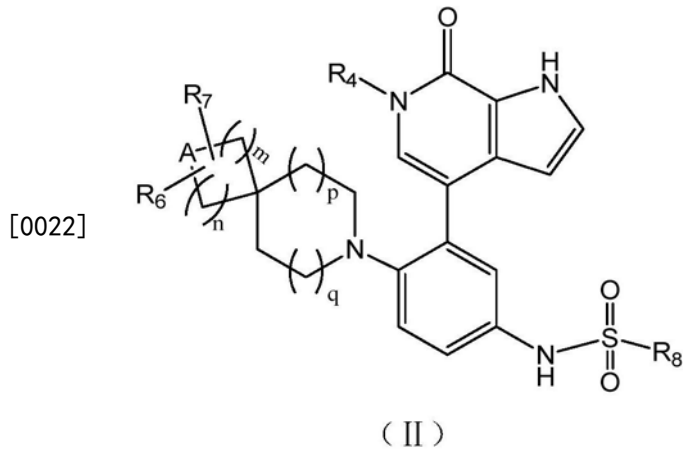
[0017] R_{10} 选自氢、 C_1 - C_8 烷基。

[0018] 进一步地, 所述 R_4 选自 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 氘代烷基。

[0019] 进一步地, 所述 R_4 选自甲基、氘代甲基。

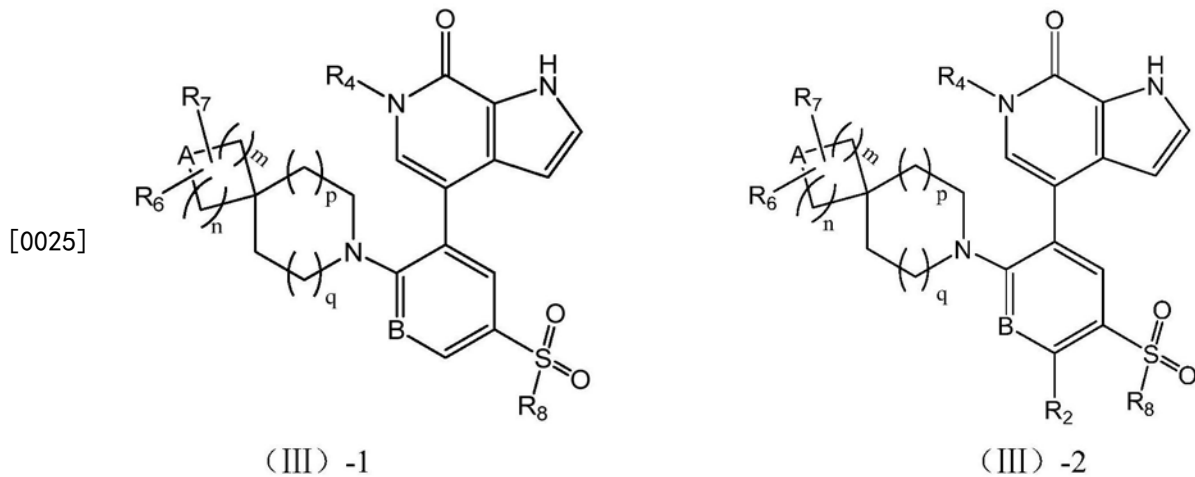
[0020] 进一步地, 所述 R_{10} 选自氢、乙基。

[0021] 进一步地, 所述式 (I) 化合物具有如式 (II) 所示的结构：



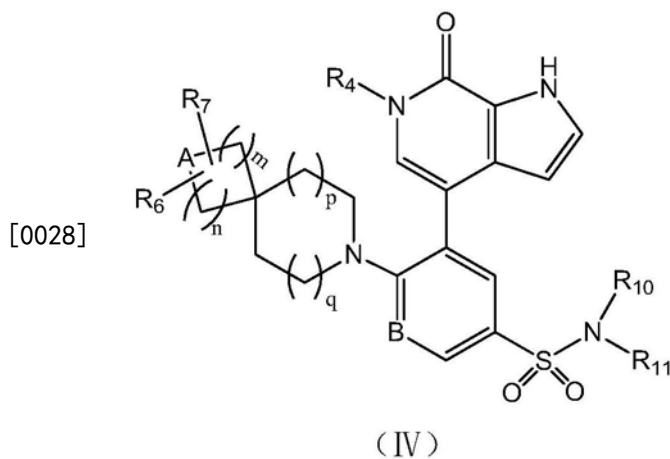
[0023] 其中, R_6 、 R_7 分别独立的选自氢、卤素、 COOR_{10} ; R_8 选自 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 杂环烷基; R_4 选自甲基、氘代甲基; A 选自 CH_2 、O 或 S; m 、 n 、 p 、 $q=0$ 、1、2。

[0024] 进一步地, 所述式 (I) 化合物具有如式 (III) - 1 或 (III) - 2 所示的结构:



[0026] 其中, B 为 CH 或者 N; R_6 、 R_7 分别独立的选自氢、卤素、氰基、 COOR_{10} 、 CONH_2 、羟基取代的 C_1 - C_8 烷基; R_8 选自 C_1 - C_8 烷基、羟基或羧基取代的 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 杂环烷基、羟基或羧基取代的 C_3 - C_8 杂环烷基; R_4 选自甲基、氘代甲基; A 选自 CH_2 、O 或 S; m 、 n 、 p 、 $q=0$ 、1、2; R_2 为卤素。

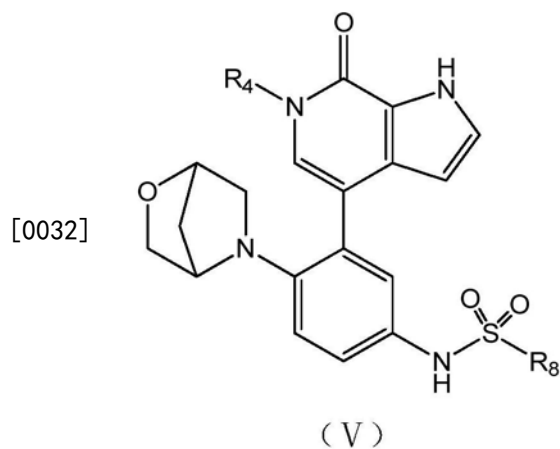
[0027] 进一步地, 所述式 (I) 化合物具有如式 (IV) 所示的结构:



[0029] 其中, B 为 C 或者 N; R_6 、 R_7 分别独立的选自氢、卤素;

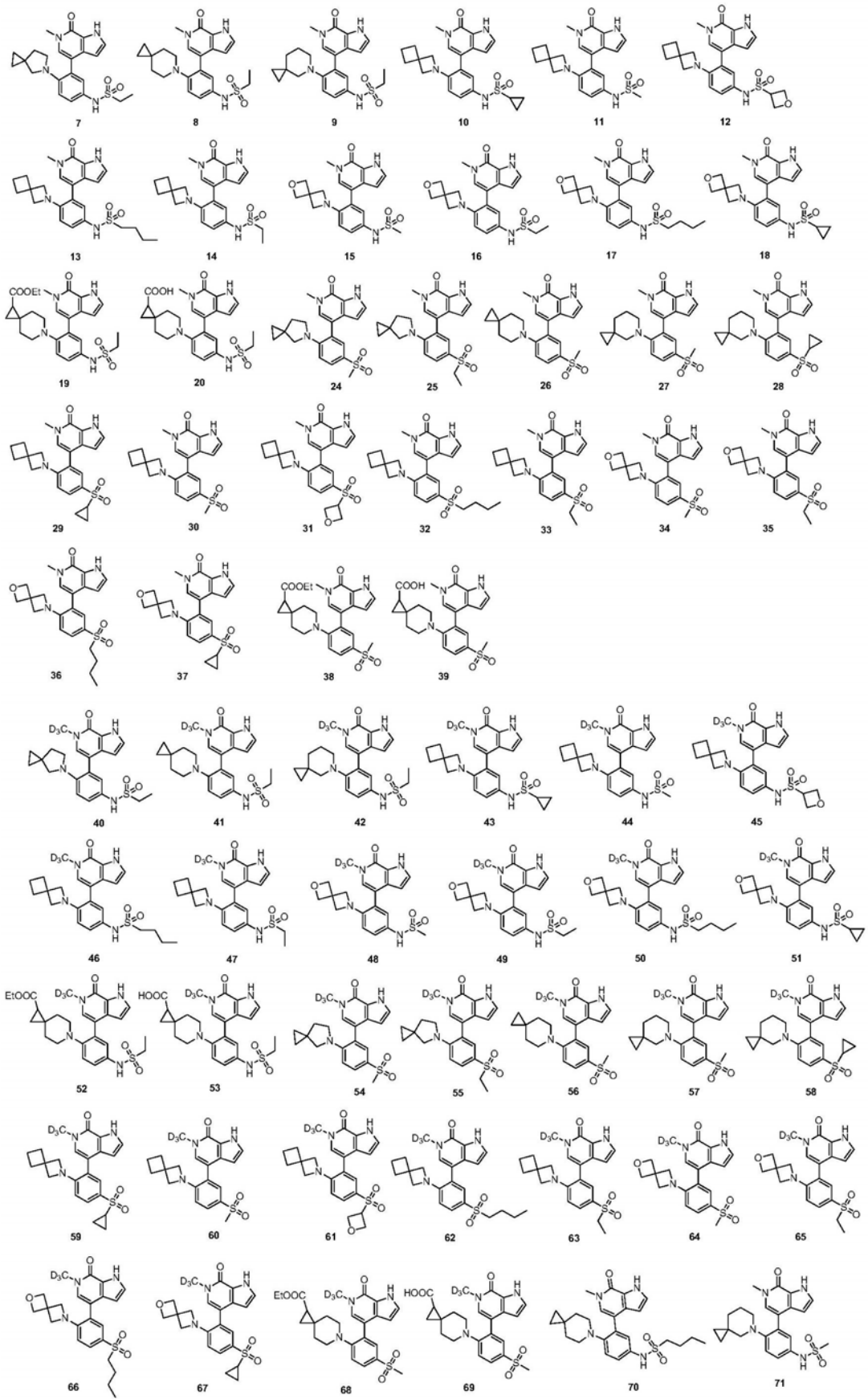
[0030] R_{10} 、 R_{11} 分别独立的选自氢、 C_1 - C_8 烷基、羟基或羧基取代的 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 氘代烷基；或者 R_{10} 、 R_{11} 连接成五元环； R_4 选自甲基、氘代甲基；A选自 CH_2 、O或S； m 、 n 、 p 、 $q=0$ 、1、2。

[0031] 进一步地，所述式(I)化合物具有如式(V)所示的结构：



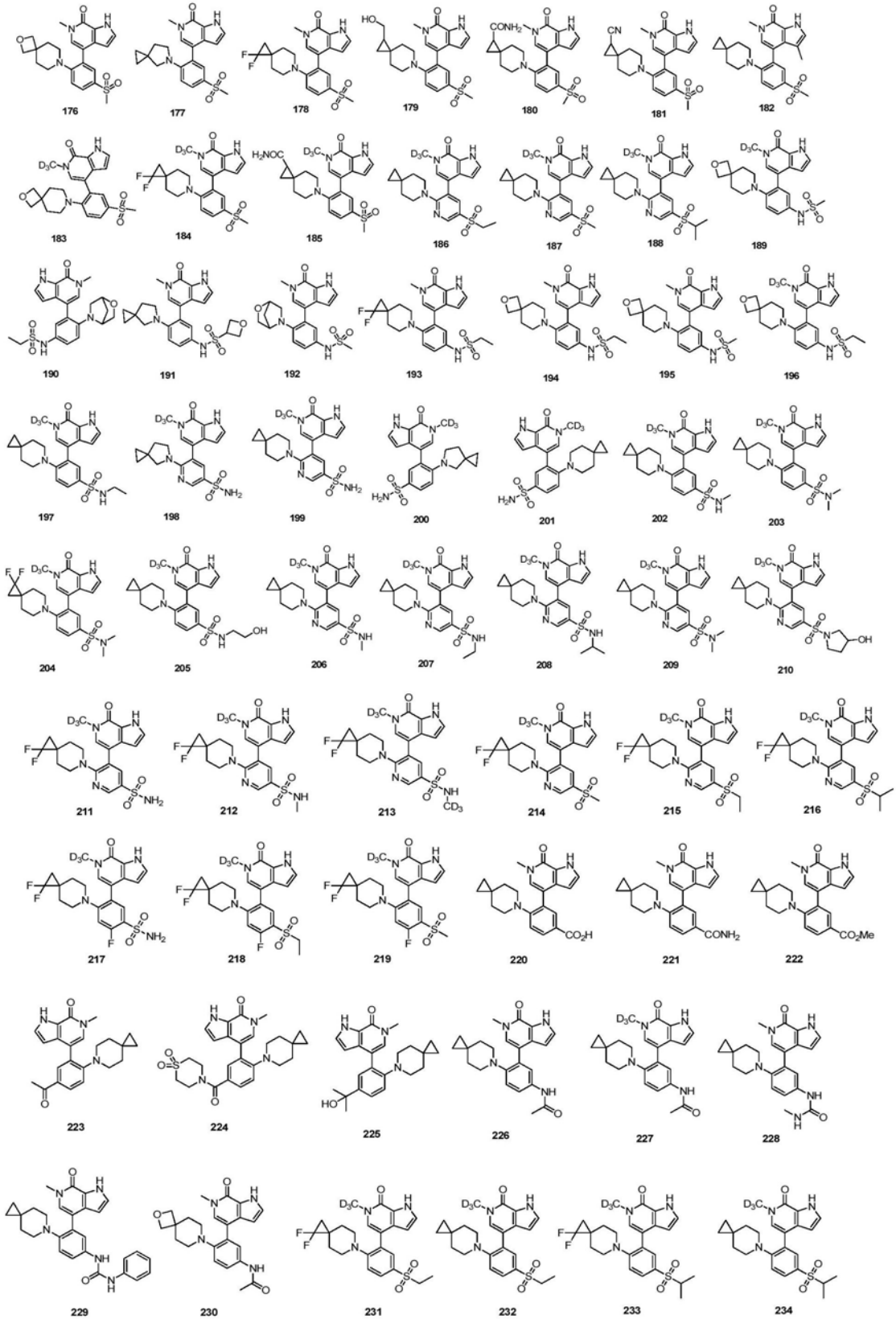
[0033] 其中， R_8 选自 C_1 - C_8 烷基； R_4 选自甲基、氘代甲基。

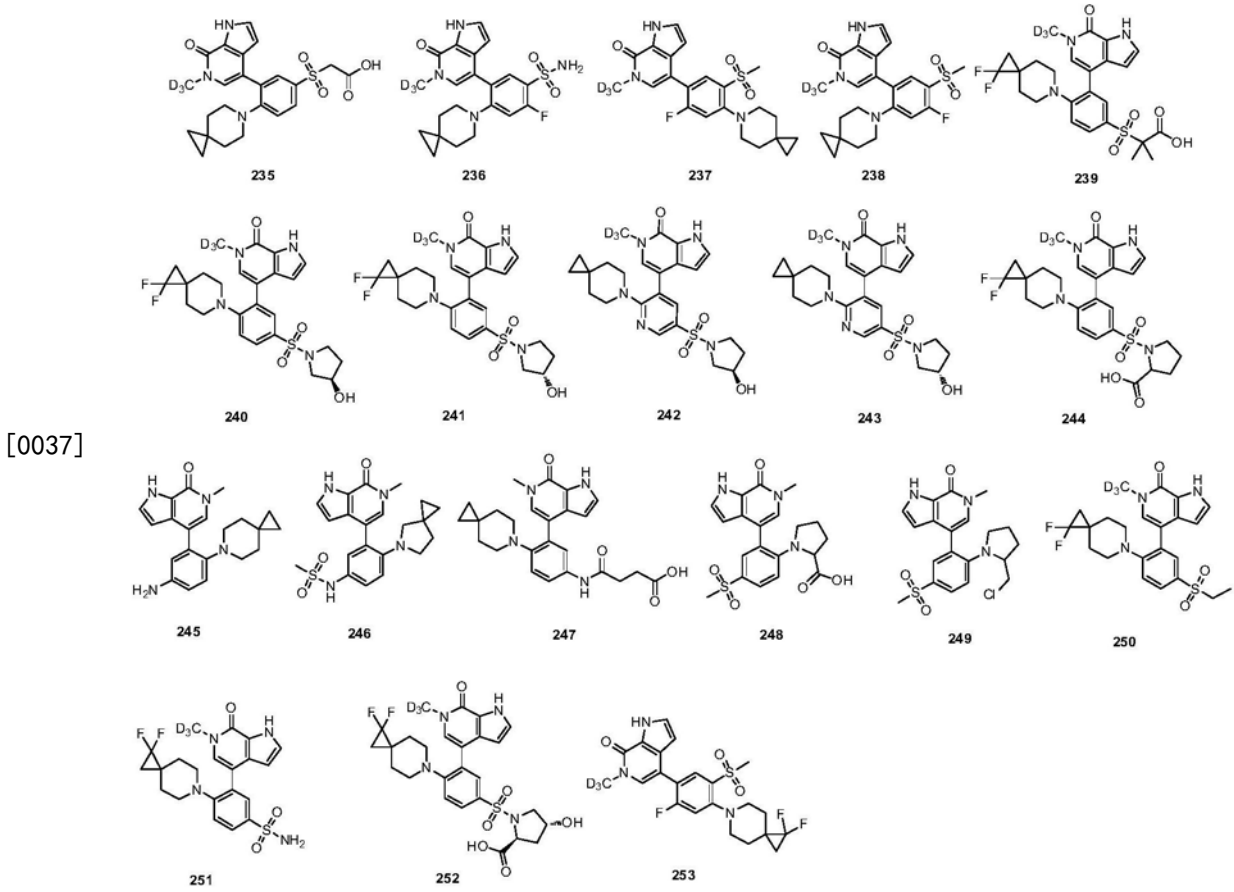
[0034] 进一步地，所述式(I)化合物为如下化合物之一：



[0035]

[0036]

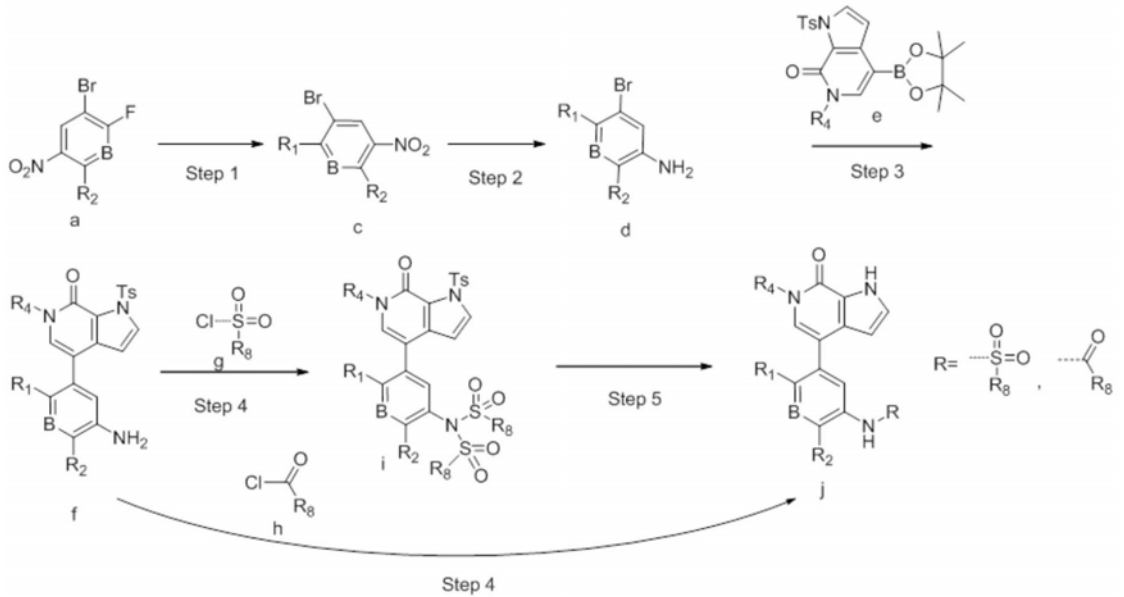




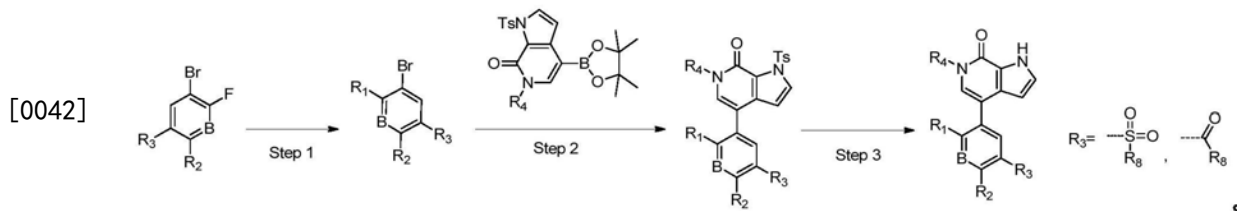
[0037]

[0038] 本发明还提供了制备上述化合物的方法,包括如下路线之一:

[0039] 路线1:



[0041] 路线2:



[0043] 本发明还提供了上述化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物在制备治疗与BET蛋白相关的疾病或症状的药物中的用途。

[0044] 进一步地,所述与BET蛋白相关的疾病或症状为肿瘤、自体免疫性或炎性疾病、病毒感染。

[0045] 进一步地,所述肿瘤为乳腺癌、脑癌、宫颈癌、结直肠癌、肠胃癌、食管癌、肝癌、肺癌、胰腺癌、子宫内膜癌、鼻咽癌、卵巢癌、前列腺癌;

[0046] 优选地,所述造血系统肿瘤选自造血系统肿瘤,包括淋巴瘤、多发性骨髓瘤以及B细胞极性淋巴性白血病。

[0047] 进一步地,所述肿瘤为乳腺癌、前列腺癌。

[0048] 进一步地,所述自体免疫性或炎性疾病为过敏、过敏性鼻炎、关节炎、哮喘、慢性阻塞性肺病、退行性关节炎、皮肤病、器官排斥、湿疹、肝炎、炎性肠病、多发性硬化、重症肌无力、银屑病、败血症、全身性红斑狼疮、组织移植排斥、I型糖尿病。

[0049] 进一步地,所述病毒感染为感染以下病毒:腺病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、疱疹病毒、人类免疫缺陷病毒、人乳头状瘤病毒。

[0050] 本发明还提供了一种药物组合物,它是以上述化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物为活性成分,加上药学上可接受的辅料或辅助成分制备成药学上常用的制剂。

[0051] 本发明还提供了一种具有抗肿瘤功效的联合用药物,它含有相同或不同规格单位制剂的用于同时或者分别给药的上述化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物,和其他具有抗肿瘤作用的药物,以及药学上可接受的载体。

[0052] 进一步地,所述其他具有抗肿瘤作用的药物为化疗药物,优选地,所述化疗药物为靶向药物。

[0053] 进一步地,所述靶向药物选自雄激素受体抑制剂或其他靶向药物中的一种或两种以上。

[0054] 进一步地,所述靶向药物为雄激素受体抑制剂。

[0055] “其他具有抗肿瘤作用的药物”是指除了本发明所述化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物之外的、具有抗肿瘤作用的药物。

[0056] “其他靶向药物”是指除了雄激素受体抑制剂之外的、具有靶向治疗作用的抗肿瘤药物。

[0057] 本发明提供的化合物对多种人前列腺癌细胞(CWR22RV1和Vcap)细胞以及乳腺癌细胞(BT474、MCF-7、MDA-MB-231、MDA-MB-453)的增殖均具有很好的抑制作用;而且,本发明化合物与雄激素受体抑制剂HC-1119联用,能够显著增强对前列腺癌细胞的抑制作用,并且抑制作用随着浓度的增加而增加。说明本发明化合物不仅可以单独用于制备抗肿瘤药物,也可以与其他具有抗肿瘤作用的药物联用,比如雄激素受体抑制剂、其他靶向药物等,来制

备治疗效果更佳的抗肿瘤药物,特别是治疗前列腺癌以及乳腺癌的药物。

[0058] 关于本发明的使用术语的定义:除非另有说明,本文中基团或者术语提供的初始定义适用于整篇说明书的该基团或者术语;对于本文没有具体定义的术语,应该根据公开内容和上下文,给出本领域技术人员能够给予它们的含义。

[0059] “取代”是指分子中的氢原子被其它不同的原子或分子所替换。

[0060] 碳氢基团中碳原子含量的最小值和最大值通过前缀表示,例如,前缀(C_a~C_b)烷基表明任何含“a”至“b”个碳原子的烷基。因此,例如,(C₁~C₈)烷基是指包含1~8个碳原子的烷基。

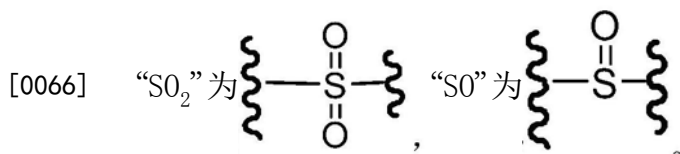
[0061] 所述C₁~C₈烷基是指C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈的烷基,即具有1~8个碳原子的直链或支链的烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、戊基、己基、庚基、辛基等等。

[0062] 所述环烷基是指环状烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等等。

[0063] 所述卤素是指氟原子、溴原子、氯原子、碘原子。

[0064] 术语“药学上可接受的”是指某载体、运载物、稀释剂、辅料,和/或所形成的盐通常在化学上或物理上与构成某药物剂型的其它成分相兼容,并在生理上与受体相兼容。

[0065] 术语“盐”和“可药用的盐”是指上述化合物或其立体异构体,与无机和/或有机酸和碱形成的酸式和/或碱式盐,也包括两性离子盐(内盐),还包括季铵盐,例如烷基铵盐。这些盐可以是在化合物的最后分离和纯化中直接得到。也可以是通过将上述化合物,或其立体异构体,与一定数量的酸或碱适当(例如等当量)进行混合而得到。这些盐可能在溶液中形成沉淀而以过滤方法收集,或在溶剂蒸发后回收而得到,或在水介质中反应后冷冻干燥制得。



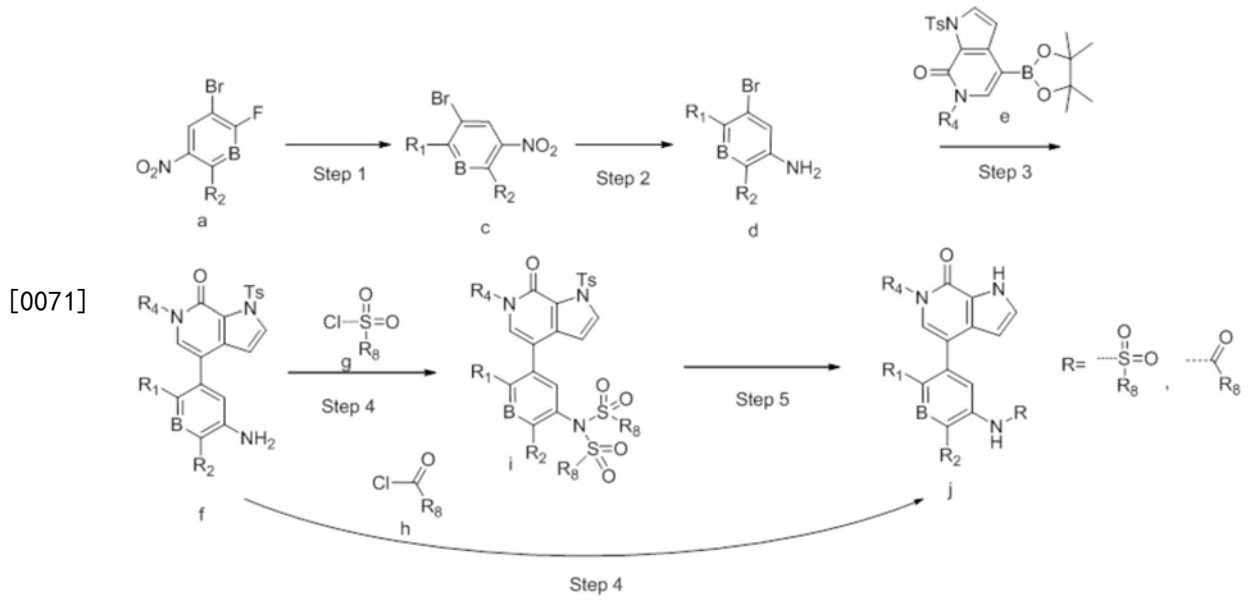
[0067] “其他具有抗肿瘤作用的药物”是指除了本发明所述化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物外的,所有现有技术中已知的具有抗肿瘤作用的药物。

[0068] 显然,根据本发明的上述内容,按照本领域的普通技术知识和惯用手段,在不脱离本发明上述基本技术思想前提下,还可以做出其它多种形式的修改、替换或变更。

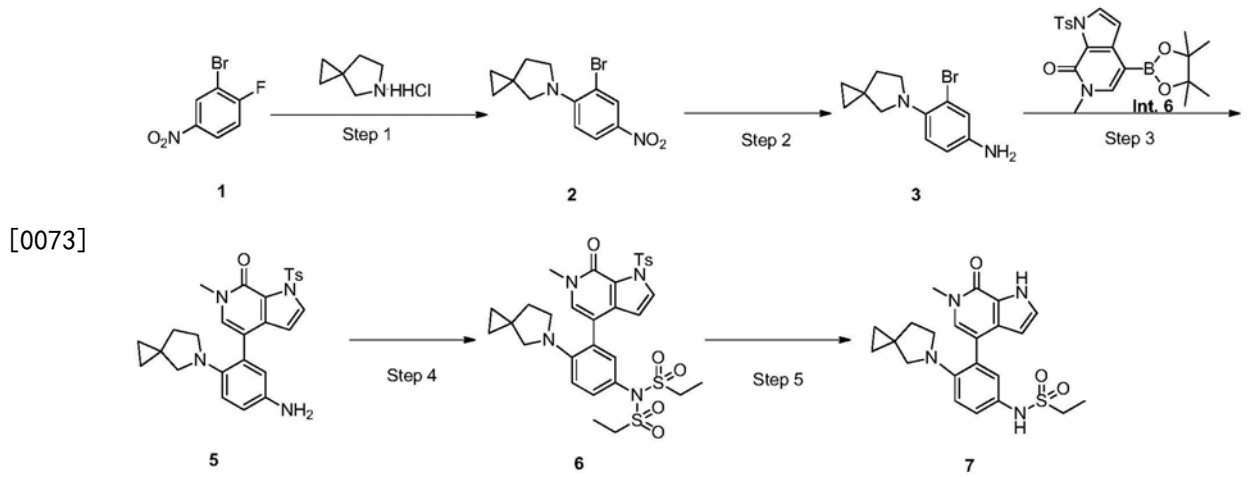
[0069] 以下通过实施例形式的具体实施方式,对本发明的上述内容再作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

具体实施方式

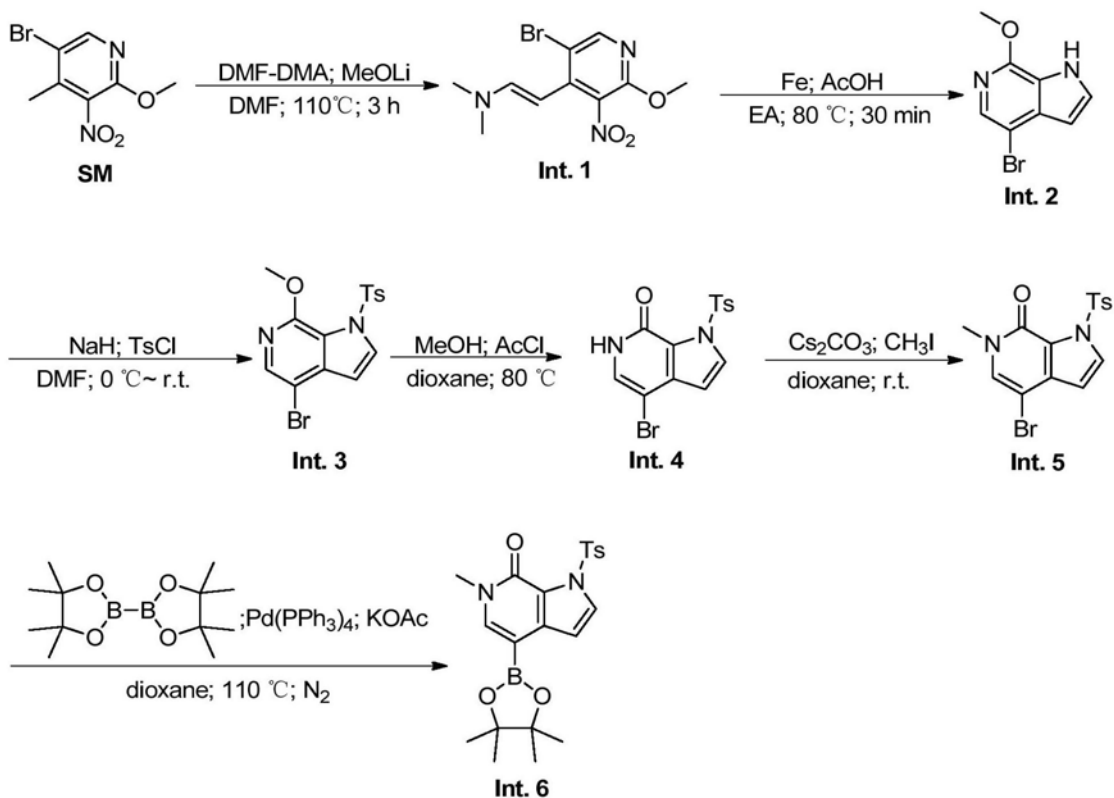
[0070] 反应通式1:



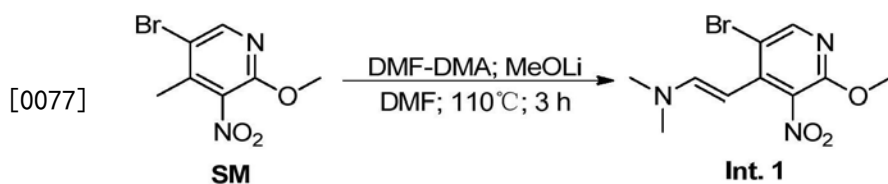
[0072] 实施例1、化合物7的合成



[0074] 6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(Int.6)的合成

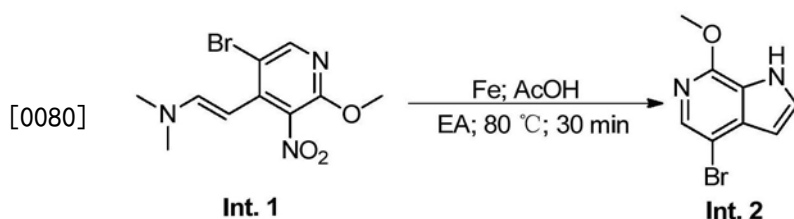


[0076] (E)-2-(5-溴-2-甲氧基-3-硝基吡啶-4-基)-N,N-二甲基乙胺 (Int. 1) 的合成



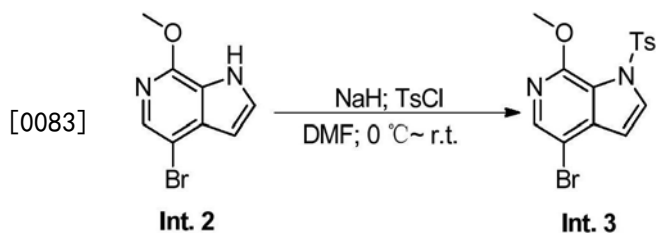
[0078] 向装有N,N-二甲基甲酰胺 (4L) 的10L的反应瓶中加入5-溴-2-甲氧基-4-甲基-3-硝基吡啶 (200g, 0.8mol), N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (571.2g, 4.8mol), 甲醇锂 (0.9g, 0.024mol), 加热到110°C搅拌反应3个小时。待反应液冷却至室温后,将其加入冰水 (12L) 中,充分析出固体后,抽滤,水 (1L) 洗,烘干。得棕红色固体粉末中间体1 (240g), 收率98%。

[0079] 4-溴-7-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶 (Int. 2) 的合成



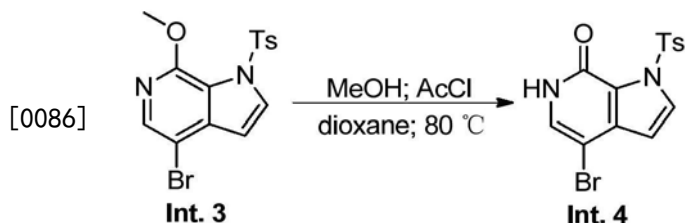
[0081] 向10L的反应瓶中加入溶剂乙酸乙酯 (5L), 还原铁粉 (223g, 3.97mol), 乙酸 (2.3L, 39.7mol), 升温至80°C后, 分批加入中间体化合物1 (240g, 0.79mol)。加完后继续于该温度下反应30分钟。冷却, 抽滤, 旋干, 用乙醇 (1L) 和水 (1L) 的混合溶剂打浆。抽滤烘干后得中间体化合物2 (140g), 收率78%。

[0082] 4-溴-7-甲氧基-1-对甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶 (Int. 3) 的合成



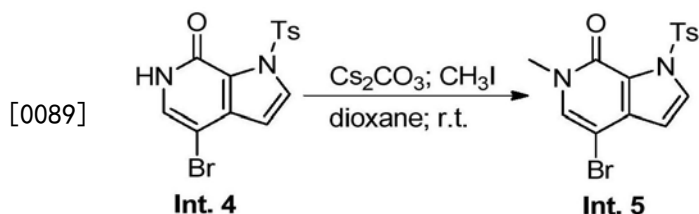
[0084] 向5L的反应瓶中加入N,N-二甲基甲酰胺(2L),中间体化合物2(140g,0.62mol)。溶清后,冰水浴下冷却至0℃,并向反应液中加入NaH(40g,60%,0.99mol),控制反应升温不超过10℃。加完NaH停止冒出气泡后,加入对甲苯磺酰氯(177g,0.93mol),室温下搅拌过夜。反应完全后,将反应液倒入6L水中,析出固体,抽滤,固体用200mL乙酸乙酯加热溶解,加入600mL正己烷,析出固体,抽滤后得中间体化合物3(188g),收率80%。

[0085] 4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(Int.4)的合成



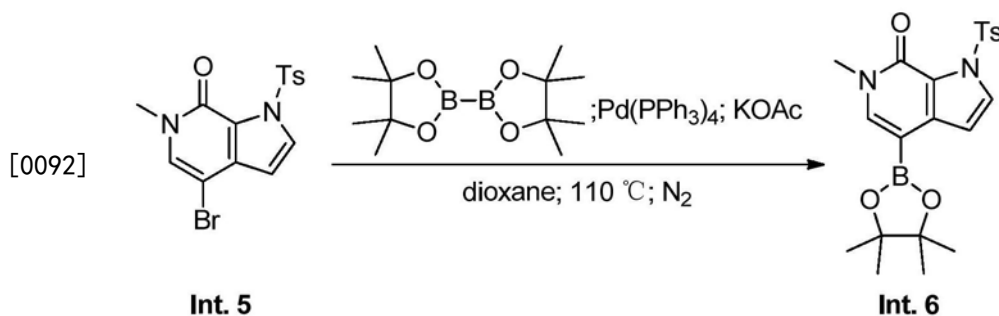
[0087] 向5L的反应瓶中加入2L 1,4-二氧六环,甲醇(78g,2.45mol)。室温下,向反应瓶中加入乙酰氯(154g,1.96mol)。加入完毕后,继续搅拌1个小时。加入中间体化合物3(188g,0.49mol),并升温至80℃,搅拌过夜。反应完全后,旋干,用300mL甲基叔丁基醚打浆,抽滤后得中间体化合物4(139g),收率77%。

[0088] 4-溴-6-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(Int.5)的合成



[0090] 向5L的反应瓶中加入2L 1,4-二氧六环,中间体化合物4(79g,0.21mol)、碳酸铯(118g,0.32mol)、碘甲烷(92g,0.64mol)室温下,搅拌过夜。反应完全后,过滤,旋干,得中间体化合物5(75g),收率94%。

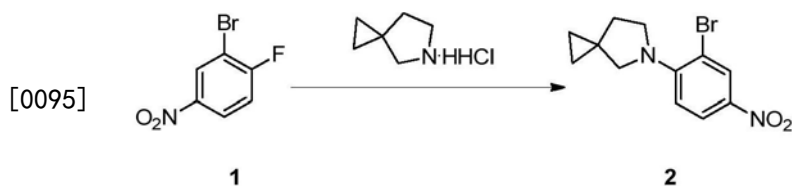
[0091] 6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(Int.6)的合成



[0093] 向2L的反应瓶中加入800mL 1,4-二氧六环,中间体化合物5(38g,0.1mol)、联硼酸

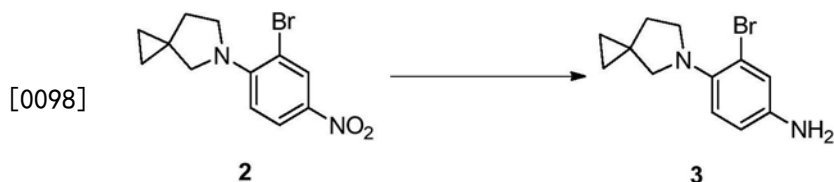
频哪醇酯 (102g, 0.4mol)、醋酸钾 (20.4g, 0.2mol), 氮气置换三次后加入四三苯基磷钯 (12g, 0.01mol), 氮气置换三次, 升温至110℃, 搅拌过夜。反应完全后, 过滤, 柱层析得中间体化合物6 (40g), 收率93%。

[0094] 5-(2-溴-4-硝基苯基)-5-氮杂-螺[2.4]庚烷(化合物2)的合成



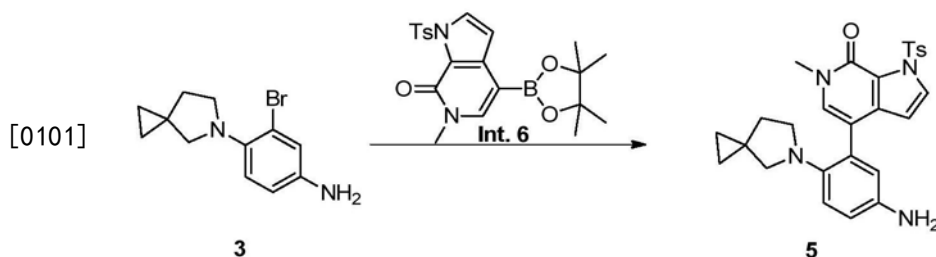
[0096] 向50mL的反应瓶中加入化合物1 (1.1g, 5mmol), 5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐 (798mg, 6mmol), 碳酸钠 (1.27g, 12mmol), DMSO (15mL), 体系在80℃下反应10小时。反应完毕后, 将反应液倒入50mL水中, 用30mL (15mL×3) 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 柱层析纯化后得化合物2 (1.15g), 收率78%。质谱: 297.3 (M+H⁺)。

[0097] 3-溴-4-(5-氮杂-螺[2.4]庚烷-5-基)苯胺(化合物3)的合成



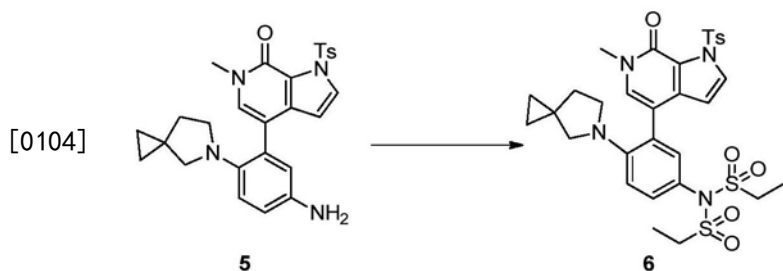
[0099] 向50mL的反应瓶中加入化合物2 (888mg, 3mmol), 甲醇 (10mL), 雷尼镍 (50mg), 在0℃下加入水合肼 (3mL), 体系在20℃下反应3小时。反应完毕后, 将反应液倒入50mL水中, 用30mL (15mL×3) 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 柱层析纯化后得化合物3 (678mg), 收率85%。质谱: 267.3 (M+H⁺)。

[0100] 4-(5-氨基-2-(5-氮杂-螺[2.4]庚-5-基)苯基)-6-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(化合物5)的合成



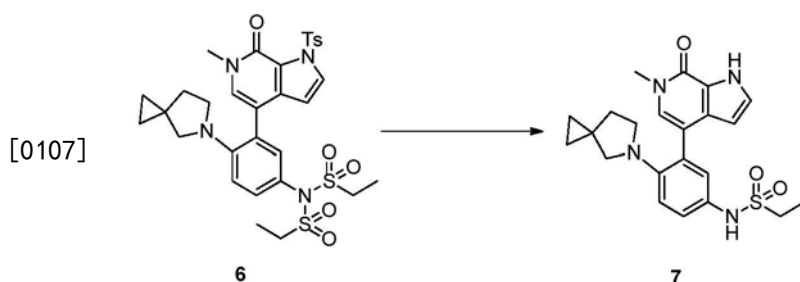
[0102] 向30mL的反应瓶中加入化合物3 (266mg, 1mmol), 化合物Int. 8 (556mg, 1.3mmol), Pd(PPh₃)₄ (69.2mg, 0.06mmol), Na₂CO₃ (212mg, 2mmol), DMF/H₂O (5mL/0.3mL), 体系在氮气保护下100℃反应10小时。反应完毕后, 将反应液倒入30mL水中, 用30mL (10mL×3) 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, prep-TLC纯化后得化合物5 (219mg), 收率45%。质谱: 489.2 (M+H⁺)。

[0103] N-(乙基磺酰基)-N-(3-(6-甲基-7-氧代-1-对甲苯磺酰基-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(5-氮杂-螺[2.4]庚-5-基)苯基)乙磺酰胺(化合物6)的合成



[0105] 向30mL的反应瓶中加入化合物5 (146mg, 0.3mmol), 二氯甲烷 (5mL), DIPEA (143mg, 1.2mmol), 在0℃下加入乙磺酰氯 (88mg, 0.7mmol), 体系在20℃下反应3小时。反应完毕后, 将反应液倒入30mL水中, 用30mL (10mL×3) 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, prep-TLC纯化后得化合物6 (120mg), 收率60%。质谱: 673.6 (M+H⁺)。

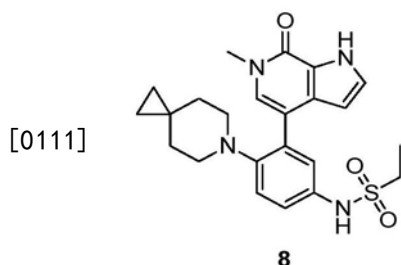
[0106] N-(3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(5-氮杂-螺[2.4]庚-5-基)苯基)乙磺酰胺(化合物7)的合成



[0108] 向30mL的反应瓶中加入化合物6 (120mg, 0.18mmol), THF (1mL), KOH (4mL, 4M), 体系在80℃下反应3小时。反应完毕后, 将反应液倒入30mL水中, 用30mL (10mL×3) 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, prep-TLC纯化后得化合物7 (58mg), 收率76%。质谱: 427 (M+H⁺)。

[0109] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.75-7.46 (m, 1H), 7.26 (t, J=2.7Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.13-6.99 (m, 2H), 6.83 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.09 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.98 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.79 (s, 2H), 1.61 (t, J=6.6Hz, 2H), 1.20 (t, J=7.3Hz, 3H), 0.38 (m, 4H)。

[0110] 化合物8 N-(3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(6-氮杂-螺[2.5]辛-5-基)苯基)乙磺酰胺的合成



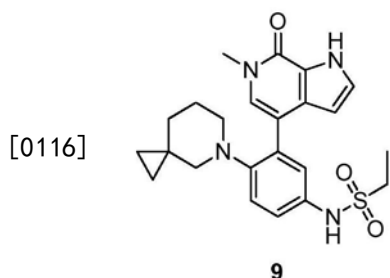
[0112] 采用化合物7的合成方法和步骤, 化合物8的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐, 其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致, 合成得到化合物8。

[0113] 质谱: 441.0 (M+H⁺)

[0114] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ ppm 11.98 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (s, 1H),

7.17-7.05 (m, 3H), 6.16 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.07-3.01 (m, 2H), 2.78 (s, 4H), 1.23-1.13 (m, 7H), 0.19 (s, 4H).

[0115] 化合物9 N-(3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(5-氮杂-螺[2.5]辛-5-基)苯基)乙磺酰胺的合成

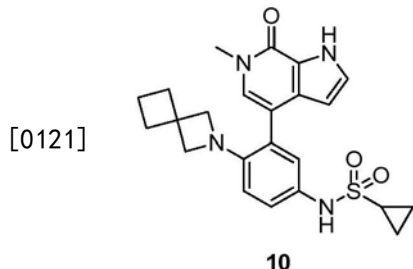


[0117] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物9的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用5-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物9。

[0118] 质谱:441.0 (M+H⁺)

[0119] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.01 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.03 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.22-6.12 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 1.51-1.34 (m, 2H), 1.32-1.08 (m, 5H), 0.85 (m, 1H), 0.71 (m, 1H), 0.14 (m, 1H), -0.04 (m, 1H).

[0120] 化合物10 N-(3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2-氮杂-螺[3.3]庚-2-基)苯基)环丙烷磺酰胺的合成

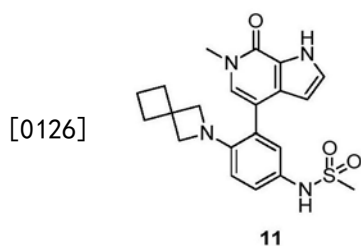


[0122] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物10的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氮杂-螺[3.3]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第四步反应中用环丙磺酰氯替代乙磺酰氯,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物10。

[0123] 质谱:439.5 (M+H⁺)

[0124] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.05 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.27 (t, J=2.4, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (dd, J₁=2.4Hz, J₂=8.8Hz, 1H), 6.98 (d, J=2.4, 1H), 6.51 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.08 (t, J=1.6Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.40 (s, 4H), 2.45 (m, 1H), 1.95 (t, J=7.6Hz, 4H), 1.68-1.63 (m, 2H), 0.95-0.80 (m, 4H).

[0125] 化合物11 N-(3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2-氮杂-螺[3.3]庚-2-基)苯基)甲烷磺酰胺的合成

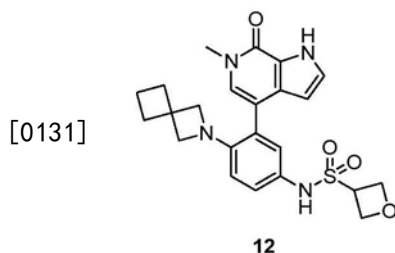


[0127] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物11的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氮杂-螺[3.3]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第四步反应中用甲磺酰氯替代乙磺酰氯,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物11。

[0128] 质谱:413.5 (M+H⁺)

[0129] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.05 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.27 (t, J=2.4, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (dd, J₁=2.4Hz, J₂=8.8Hz, 1H), 6.98 (d, J=2.4, 1H), 6.51 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.08 (t, J=1.6Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.40 (s, 4H), 2.88 (s, 3H), 1.95 (t, J=7.6Hz, 4H), 1.68-1.63 (m, 2H) .

[0130] 化合物12 N-(3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2-氮杂-螺[3.3]庚-2-基)苯基)氧杂环丁烷-3-磺酰胺的合成

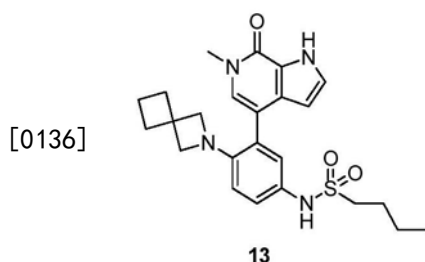


[0132] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物12的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氮杂-螺[3.3]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第四步反应中用环氧丁烷-3-磺酰氯替代乙磺酰氯,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物12。

[0133] 质谱:455.5 (M+H⁺)

[0134] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.05 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.27 (t, J=2.4, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (dd, J₁=2.4Hz, J₂=8.8Hz, 1H), 6.98 (d, J=2.4, 1H), 6.51 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.08 (t, J=1.6Hz, 1H), 4.90-4.60 (m, 4H), 4.60-4.48 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.40 (s, 4H), 1.95 (t, J=7.6Hz, 4H), 1.68-1.63 (m, 2H) .

[0135] 化合物13 N-(3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2-氮杂-螺[3.3]庚-2-基)苯基)丁烷-1-磺酰胺的合成

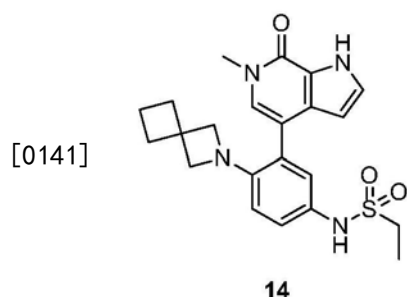


[0137] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物13的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氮杂-螺[3.3]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第四步反应中用丁磺酰氯替代乙磺酰氯,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物13。

[0138] 质谱:455.6 (M+H⁺)

[0139] ¹H NMR (400MHz, DMSO) :12.07 (s, 1H) , 9.29 (s, 1H) , 7.29 (t, J=2.6Hz, 1H) , 7.09 (s, 1H) , 7.05 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H) , 6.96 (d, J=2.5Hz, 1H) , 6.49 (d, J=8.7Hz, 1H) , 6.12-6.03 (m, 1H) , 3.56 (s, 3H) , 3.40 (s, 4H) , 2.98-2.89 (m, 2H) , 1.96 (t, J=7.6Hz, 4H) , 1.65 (dq, J=15.1, 7.5Hz, 4H) , 1.36 (dq, J=14.8, 7.4Hz, 2H) , 0.85 (t, J=7.3Hz, 3H) .

[0140] 化合物14 N-(3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2-氮杂-螺[3.3]庚-2-基)苯基)乙烷磺酰胺的合成

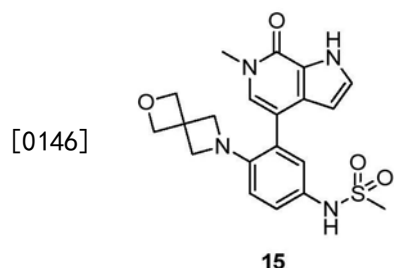


[0142] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物14的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氮杂-螺[3.3]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物14。

[0143] 质谱:426.6 (M+H⁺)

[0144] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.05 (s, 1H) , 9.20 (s, 1H) , 7.27 (t, J=2.4, 1H) , 7.01 (s, 1H) , 7.08 (dd, J₁=2.4Hz, J₂=8.8Hz, 1H) , 6.98 (d, J=2.4, 1H) , 6.51 (d, J=8.8Hz, 1H) , 6.08 (t, J=1.6Hz, 1H) , 3.56 (s, 3H) , 3.40 (s, 4H) , 2.92 (t, J=8Hz, 2H) , 1.95 (t, J=7.6Hz, 4H) , 1.68-1.63 (m, 2H) , 0.83 (t, J=8Hz, 3H) .

[0145] 化合物15 N-(3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)苯基)甲烷磺酰胺的合成

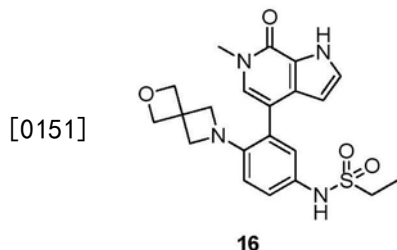


[0147] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物15的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第四步反应中用甲磺酰氯替代乙磺酰氯,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物15。

[0148] 质谱:415.5 (M+H⁺)

[0149] ^1H NMR (400MHz, DMSO) : 12.10 (s, 1H) , 9.21 (s, 1H) , 7.29 (t, J=2.5Hz, 1H) , 7.14-7.06 (m, 2H) , 7.02 (d, J=2.5Hz, 1H) , 6.57 (d, J=8.7Hz, 1H) , 6.08 (s, 1H) , 4.52 (s, 4H) , 3.62 (s, 4H) , 3.58 (s, 3H) , 2.89 (s, 3H) .

[0150] 化合物16 N-(3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)苯基)乙烷磺酰胺的合成

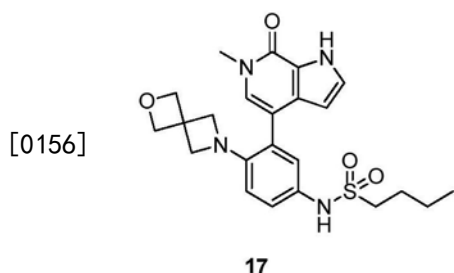


[0152] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物16的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物16。

[0153] 质谱: 429.5 (M+H⁺)

[0154] ^1H NMR (400MHz, DMSO) : 12.11 (s, 1H) , 9.35 (s, 1H) , 7.30 (t, J=2.7Hz, 1H) , 7.10 (dd, J=8.5, 2.6Hz, 2H) , 7.02 (d, J=2.5Hz, 1H) , 6.56 (d, J=8.7Hz, 1H) , 6.07 (s, 1H) , 4.52 (s, 4H) , 3.61 (s, 4H) , 3.58 (s, 3H) , 2.98 (q, J=7.3Hz, 2H) , 1.21 (t, J=7.3Hz, 3H) .

[0155] 化合物17 N-(3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)苯基)丁烷-1-磺酰胺的合成

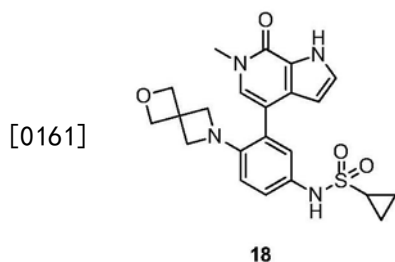


[0157] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物17的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第四步反应中用丁磺酰氯替代乙磺酰氯,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物17。

[0158] 质谱: 457.5 (M+H⁺)

[0159] ^1H NMR (400MHz, DMSO) : 12.11 (s, 1H) , 9.34 (s, 1H) , 7.29 (t, J=2.7Hz, 1H) , 7.11 (d, J=2.5Hz, 1H) , 7.09 (s, 1H) , 7.00 (d, J=2.5Hz, 1H) , 6.56 (d, J=8.7Hz, 1H) , 6.06 (s, 1H) , 4.52 (s, 4H) , 3.61 (s, 4H) , 3.57 (s, 3H) , 3.02-2.90 (m, 2H) , 1.65 (dt, J=15.2, 7.6Hz, 2H) , 1.36 (dq, J=14.7, 7.4Hz, 2H) , 0.85 (t, J=7.3Hz, 3H) .

[0160] 化合物18 N-(3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)苯基)环丙烷磺酰胺的合成

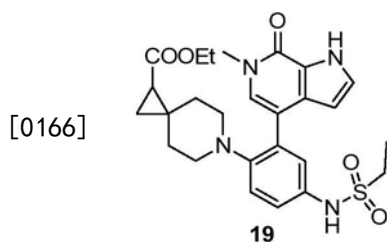


[0162] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物18的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第四步反应中用环丙磺酰氯替代乙磺酰氯,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物18。

[0163] 质谱:441.5 (M+H⁺)

[0164] ¹H NMR (400MHz, DMSO) : 12.10 (s, 1H) , 9.25 (s, 1H) , 7.29 (t, J=2.7Hz, 1H) , 7.17-7.07 (m, 2H) , 7.03 (d, J=2.5Hz, 1H) , 6.55 (d, J=8.6Hz, 1H) , 6.06 (d, J=2.2Hz, 1H) , 4.52 (s, 4H) , 3.61 (s, 4H) , 3.58 (s, 3H) , 2.45 (m, 1H) , 0.95-0.80 (m, 4H) .

[0165] 化合物19 乙基-6-(4-(乙磺酰胺基)-6-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)环己-1,3-二烯-1-基)-6-氮杂-螺[2.5]辛-1-羧酸酯的合成

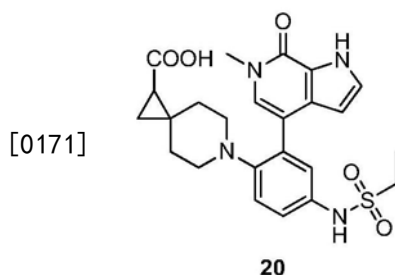


[0167] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物19的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用1-甲酸乙酯-6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物19。

[0168] 质谱:415.5 (M+H⁺)

[0169] ¹H NMR (400MHz, DMSO) : 12.03 (s, 1H) , 9.54 (s, 1H) , 7.78 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H) , 7.71 (d, J=2.3Hz, 1H) , 7.44 (s, 1H) , 7.29 (t, J=2.7Hz, 1H) , 7.24 (d, J=8.6Hz, 1H) , 6.14 (t, J=2.3Hz, 1H) , 4.05 (m, 2H) , 3.58 (s, 3H) , 3.05-2.82 (m, 6H) , 1.50-1.36 (m, 3H) , 1.23-1.09 (m, 8H) , 0.93-0.73 (m, 2H) .

[0170] 化合物20 6-(4-(乙磺酰胺基)-2-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基)-6-氮杂-螺[2.5]辛-1-羧酸的合成



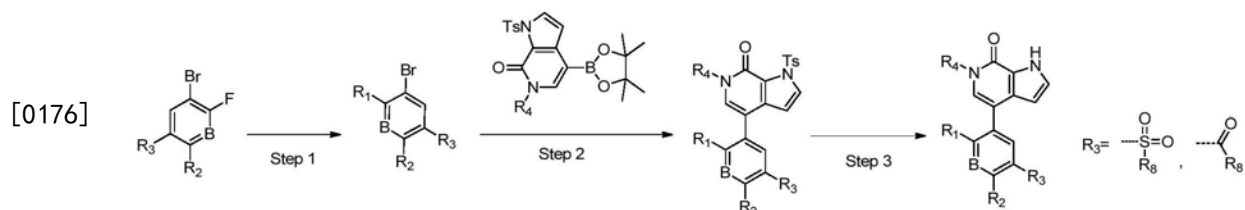
[0172] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物20的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用1-甲酸-6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,

其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物20。

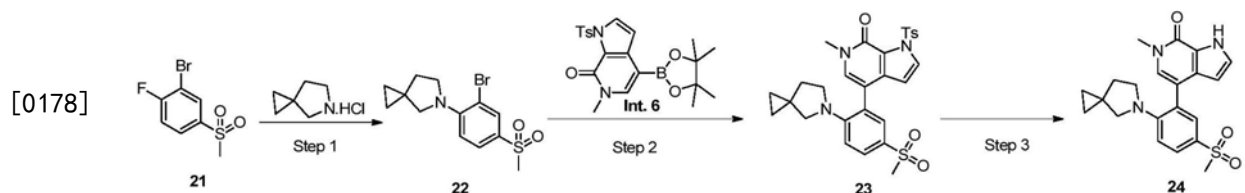
[0173] 质谱:486.6 (M+H⁺)

[0174] ¹H NMR (400MHz, DMSO) : δ12.03 (s, 1H) , 9.54 (s, 1H) , 7.78 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H) , 7.71 (d, J=2.3Hz, 1H) , 7.44 (s, 1H) , 7.29 (t, J=2.7Hz, 1H) , 7.24 (d, J=8.6Hz, 1H) , 6.14 (t, J=2.3Hz, 1H) , 3.58 (s, 3H) , 3.05-2.82 (m, 6H) , 1.50-1.36 (m, 3H) , 1.23-1.09 (m, 5H) , 0.93-0.73 (m, 2H) .

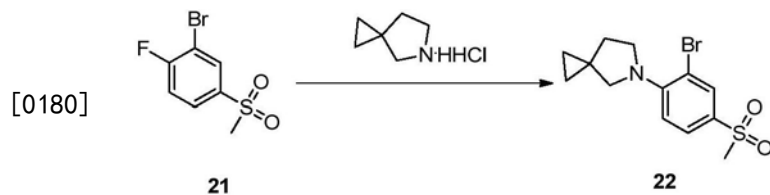
[0175] 反应通式2:



[0177] 实施例2、化合物24的合成

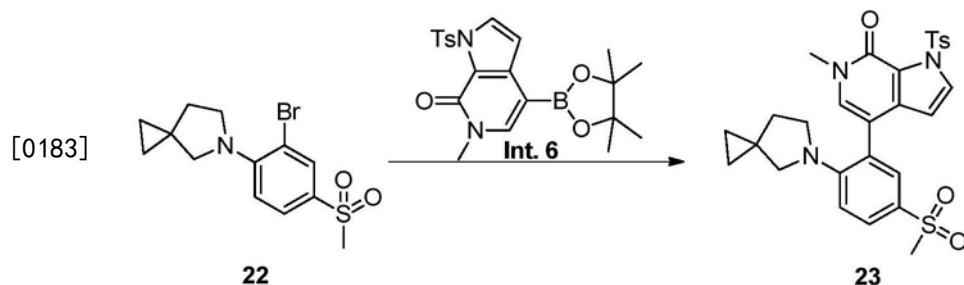


[0179] 1.5-(2-溴-4-(甲基磺基)苯基)-5-氮杂-螺[2.4]庚烷(化合物22)的合成



[0181] 向50mL的反应瓶中加入化合物21 (1.26g, 5mmol) , 5-氮杂螺[2.4]庚烷盐酸盐 (798mg, 6mmol) , 碳酸钠 (1.27g, 12mmol) , DMSO (15mL) , 体系在80℃下反应10小时。反应完毕后,将反应液倒入50mL水中,用30mL (15mL×3) 二氯甲烷萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,柱层析纯化后得化合物22 (1.33g) , 收率81%。质谱:330.03 (M+H⁺) 。

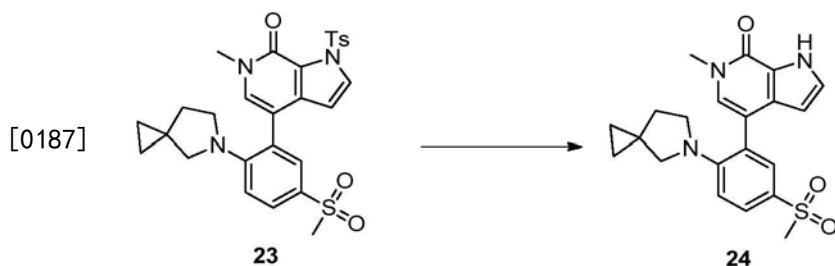
[0182] 2.6-甲基-4-(5(甲基磺酰基)-2-(5-氮杂-螺[2.4]庚-5-基)苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(化合物23)的合成



[0184] 向30mL的反应瓶中加入化合物22 (329mg, 1mmol) , 化合物4 (556mg, 1.3mmol) , Pd (PPh₃)₄ (69.2mg, 0.06mmol) , Na₂CO₃ (212mg, 2mmol) , DMF/H₂O (5mL/0.3mL) , 体系在氮气保护下100℃反应10小时。反应完毕后,将反应液倒入30mL水中,用30mL (10mL×3) 二氯甲烷萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,prep-TLC纯化后得化合物23 (264mg) , 收率48%。

[0185] 质谱:552.5 (M+H⁺)。

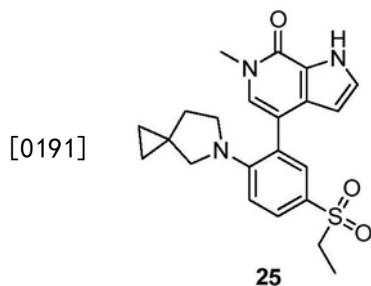
[0186] 3,6-甲基-4-(5(甲基磺酰基)-2-(5-氮杂-螺[2.4]庚-5-基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(化合物24)的合成



[0188] 向30mL的反应瓶中加入化合物23 (80mg, 0.15mmol), THF (1mL), KOH (4mL, 4M), 体系在80℃下反应3小时。反应完毕后,将反应液倒入30mL水中,用30mL (10mL×3) 二氯甲烷萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,prep-TLC纯化后得化合物24 (46mg),收率78%。质谱:398.6 (M+H⁺)。

[0189] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.22-12.01 (m, 1H), 7.68 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 7.56 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.34-7.21 (m, 2H), 6.94 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.02 (d, J=2.7Hz, 1H), 3.68-3.50 (m, 3H), 3.25 (d, J=6.1Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 1.64 (s, 2H), 0.44 (d, J=8.7Hz, 4H)。

[0190] 化合物25 4-(5(乙基磺酰基)-2-(5-氮杂-螺[2.4]庚-5-基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成



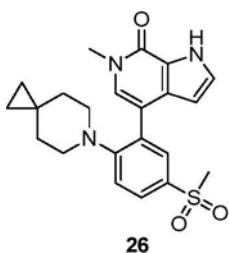
[0192] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物25的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-溴-1-氟-4-乙磺基苯替代2-溴-1-氟-4-甲磺基苯,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物25。

[0193] 质谱:412.6 (M+H⁺)。

[0194] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.22-12.01 (m, 1H), 7.68 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 7.56 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.34-7.21 (m, 2H), 6.94 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.02 (d, J=2.7Hz, 1H), 3.68-3.50 (m, 3H), 3.4 (m, 2H), 3.25 (d, J=6.1Hz, 2H), 2.98 (s, 2H), 1.64 (s, 2H), 1.2 (m, 3H), 0.44 (d, J=8.7Hz, 4H)。

[0195] 化合物26 6-甲基-4-(5(甲基磺酰基)-2-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

[0196]



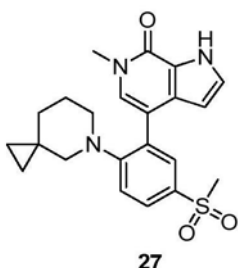
[0197] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物26的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物26。

[0198] 质谱:412.6 (M+H⁺)。

[0199] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ11.98 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17-7.05 (m, 3H), 6.16 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.78 (s, 4H), 1.23-1.13 (m, 4H), 0.19 (s, 4H)。

[0200] 化合物27 6-甲基-4-(5(甲基磺酰基)-2-(5-氮杂-螺[2.5]辛-5-基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

[0201]



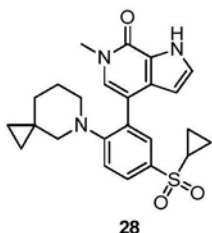
[0202] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物27的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用5-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物27。

[0203] 质谱:412.6 (M+H⁺)。

[0204] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.01 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.03 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.22-6.12 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.97 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 1.51-1.34 (m, 2H), 1.32-1.08 (m, 2H), 0.85 (m, 1H), 0.71 (m, 1H), 0.14 (m, 1H), -0.04 (m, 1H)。

[0205] 化合物28 4-(5-(环丙基磺酰基)-2-(5-氮杂-螺[2.5]辛-5-基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

[0206]

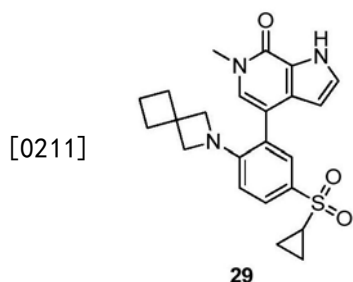


[0207] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物28的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用5-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,用2-溴-1-氟-4-环丙基苯替代2-溴-1-氟-4-甲砜基苯,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物28。

[0208] 质谱:438.6 (M+H⁺)。

[0209] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.01 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.03 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.22-6.12 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.47 (m, 2H), 1.51-1.34 (m, 2H), 1.32-1.08 (m, 2H), 0.85 (m, 5H), 0.71 (m, 1H), 0.14 (m, 1H), -0.04 (m, 1H)。

[0210] 化合物29 4-(5-(环丙基磺酰基)-2-(2-氮杂-螺[3.3]庚-2-基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

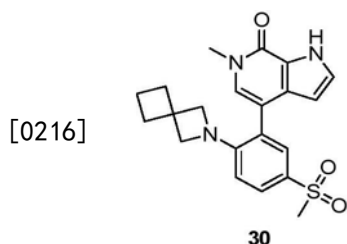


[0212] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物29的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氮杂-螺[3.3]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,用2-溴-1-氟-4-环丙磺基苯替代2-溴-1-氟-4-甲磺基苯,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物29。

[0213] 质谱:424.6 (M+H⁺)。

[0214] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.05 (s, 1H), 7.27 (t, J=2.4, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (dd, J₁=2.4Hz, J₂=8.8Hz, 1H), 6.98 (d, J=2.4, 1H), 6.51 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.08 (t, J=1.6Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.40 (s, 4H), 2.45 (m, 1H), 1.95 (t, J=7.6Hz, 4H), 1.68-1.63 (m, 2H), 1.01-0.85 (m, 4H)。

[0215] 化合物30 6-甲基-4-(5-(甲基磺酰基)-2-(2-氮杂-螺[3.3]庚-2-基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成



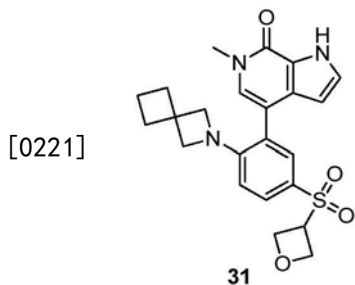
[0217] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物30的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氮杂-螺[3.3]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物30。

[0218] 质谱:398.6 (M+H⁺)。

[0219] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.05 (s, 1H), 7.27 (t, J=2.4, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (dd, J₁=2.4Hz, J₂=8.8Hz, 1H), 6.98 (d, J=2.4, 1H), 6.51 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.08 (t, J=1.6Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.40 (s, 4H), 3.20 (s, 3H), 1.95 (t, J=7.6Hz, 4H), 1.68-1.63 (m, 2H)。

[0220] 化合物31 6-甲基-4-(5-(氧杂环丁烷-3-基磺酰基)-2-(2-氮杂-螺[3.3]庚-2-

基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

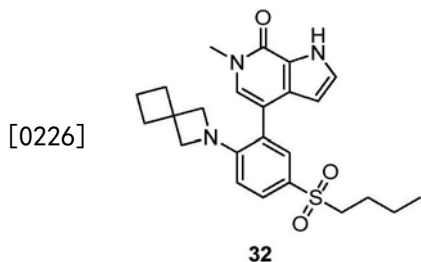


[0222] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物31的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氮杂-螺[3.3]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,用3-(3-溴-4-氟-苯基)砜基环氧丁烷替代2-溴-1-氟-4-甲砜基苯,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物31。

[0223] 质谱:440.6 (M+H⁺)。

[0224] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.05 (s, 1H), 7.27 (t, J=2.4, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (dd, J₁=2.4Hz, J₂=8.8Hz, 1H), 6.98 (d, J=2.4, 1H), 6.51 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.08 (t, J=1.6Hz, 1H), 4.95-4.65 (m, 4H), 4.72-4.61 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.40 (s, 4H), 1.95 (t, J=7.6Hz, 4H), 1.68-1.63 (m, 2H)。

[0225] 化合物32 4-(5-(甲基磺酰基)-2-(2-氮杂-螺[3.3]庚-2-基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成



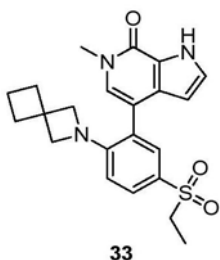
[0227] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物32的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氮杂-螺[3.3]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,用2-溴-1-氟-4-丁砜基苯替代2-溴-1-氟-4-甲砜基苯,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物32。

[0228] 质谱:440.6 (M+H⁺)。

[0229] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.05 (s, 1H), 7.27 (t, J=2.4, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (dd, J₁=2.4Hz, J₂=8.8Hz, 1H), 6.98 (d, J=2.4, 1H), 6.51 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.08 (t, J=1.6Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.40 (s, 4H), 3.25 (m, 2H), 1.95 (t, J=7.6Hz, 4H), 1.68-1.63 (m, 2H), 1.58-1.43 (m, 2H), 1.38-1.23 (m, 2H), 1.08-0.93 (m, 3H)。

[0230] 化合物33 4-(5-(乙基磺酰基)-2-(2-氮杂-螺[3.3]庚-2-基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

[0231]



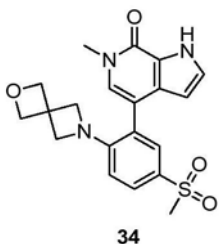
[0232] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物33的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氮杂-螺[3.3]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,用2-溴-1-氟-4-乙砜基苯替代2-溴-1-氟-4-甲砜基苯,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物33。

[0233] 质谱:412.6 (M+H⁺)。

[0234] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.05 (s, 1H), 7.27 (t, J=2.4, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (dd, J₁=2.4Hz, J₂=8.8Hz, 1H), 6.98 (d, J=2.4, 1H), 6.51 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.08 (t, J=1.6Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.40 (s, 4H), 3.25 (m, 2H), 1.95 (t, J=7.6Hz, 4H), 1.68-1.63 (m, 2H), 1.25-1.13 (m, 3H)。

[0235] 化合物34 6-甲-4-(5-(甲基磺酰基)-2-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

[0236]



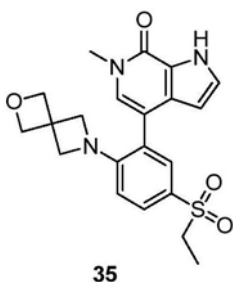
[0237] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物34的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物34。

[0238] 质谱:400.5 (M+H⁺)。

[0239] ¹H NMR (400MHz, DMSO) : δ12.10 (s, 1H), 7.29 (t, J=2.5Hz, 1H), 7.14-7.06 (m, 2H), 7.02 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.52 (s, 4H), 3.62 (s, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.20 (s, 3H)。

[0240] 化合物35 4-(5-(乙基磺酰基)-2-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

[0241]



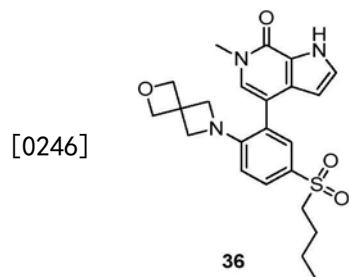
[0242] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物35的合成用相对应的试剂得以实现。其

中在第一步反应中用2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,用2-溴-1-氟-4-乙砜基苯替代2-溴-1-氟-4-甲砜基苯,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物35。

[0243] 质谱:414.5 (M+H⁺)。

[0244] ¹H NMR (400MHz, DMSO) : δ12.10 (s, 1H) , 7.29 (t, J=2.5Hz, 1H) , 7.14-7.06 (m, 2H) , 7.02 (d, J=2.5Hz, 1H) , 6.57 (d, J=8.7Hz, 1H) , 6.08 (s, 1H) , 4.52 (s, 4H) , 3.62 (s, 4H) , 3.58 (s, 3H) , 3.25 (m, 2H) , 1.25 (m, 3H) .

[0245] 化合物36 4-(5-(丁基磺酰基)-2-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

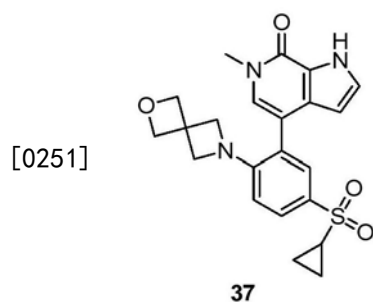


[0247] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物36的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,用2-溴-1-氟-4-丁砜基苯替代2-溴-1-氟-4-甲砜基苯,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物36。

[0248] 质谱:442.6 (M+H⁺)。

[0249] ¹H NMR (400MHz, DMSO) : δ12.10 (s, 1H) , 7.29 (t, J=2.5Hz, 1H) , 7.14-7.06 (m, 2H) , 7.02 (d, J=2.5Hz, 1H) , 6.57 (d, J=8.7Hz, 1H) , 6.08 (s, 1H) , 4.52 (s, 4H) , 3.62 (s, 4H) , 3.58 (s, 3H) , 3.25 (m, 2H) , 1.58-1.43 (m, 2H) , 1.38-1.23 (m, 2H) , 1.08-0.93 (m, 3H) .

[0250] 化合物37 4-(5-(环丙基磺酰基)-2-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成



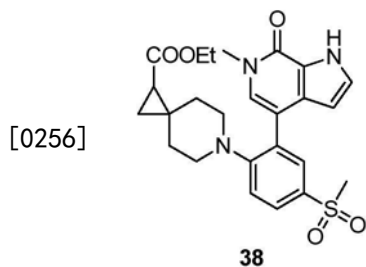
[0252] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物37的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,用2-溴-1-氟-4-环丙砜基苯替代2-溴-1-氟-4-甲砜基苯,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物37。

[0253] 质谱:426.5 (M+H⁺)。

[0254] ¹H NMR (400MHz, DMSO) : δ12.10 (s, 1H) , 7.29 (t, J=2.5Hz, 1H) , 7.14-7.06 (m, 2H) , 7.02 (d, J=2.5Hz, 1H) , 6.57 (d, J=8.7Hz, 1H) , 6.08 (s, 1H) , 4.52 (s, 4H) , 3.65 (s, 4H) , 3.58

(s, 3H), 2.45 (m, 1H), 1.01-0.85 (m, 4H) .

[0255] 化合物38 乙基-6-(2-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(甲基磺酰基)苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-1-羧酸酯的合成

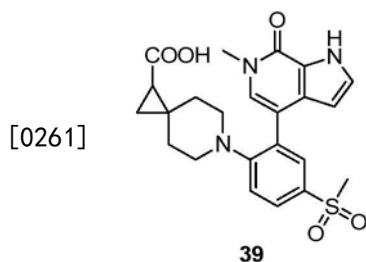


[0257] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物38的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用1-甲酸乙酯-6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物38。

[0258] 质谱:484.6 (M+H⁺) .

[0259] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.03 (s, 1H), 7.78 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (t, J=2.7Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.14 (t, J=2.3Hz, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.05-2.82 (m, 4H), 1.50-1.36 (m, 3H), 1.23-1.09 (m, 5H), 0.93-0.73 (m, 2H) .

[0260] 化合物39 6-(2-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(甲基磺酰基)苯基)-6-氮杂-螺[2.5]辛-1-羧酸的合成



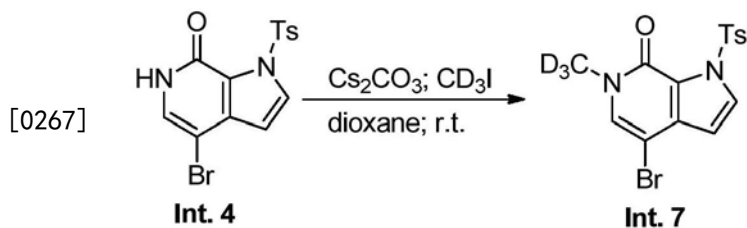
[0262] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物39的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用1-甲酸-6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物39。

[0263] 质谱:456.5 (M+H⁺) .

[0264] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.03 (s, 1H), 7.78 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (t, J=2.7Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.14 (t, J=2.3Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.05-2.82 (m, 4H), 1.50-1.36 (m, 3H), 1.23-1.09 (m, 2H), 0.93-0.73 (m, 2H) .

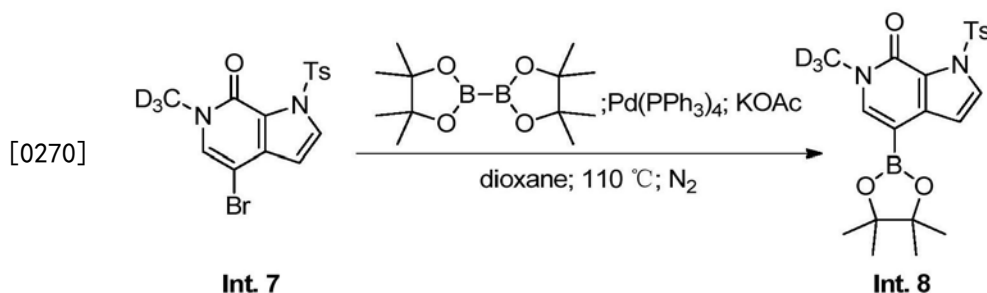
[0265] 化合物40 N-(3-(7-氧代-6-(三氘代甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(5-氮杂-螺[2.4]庚-5-基)苯基)乙磺酰胺的合成

[0266] 4-溴-6-氘代甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(Int.7)的合成



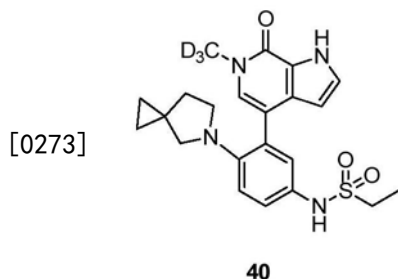
[0268] 向5L的反应瓶中加入2L 1,4-二氧六环,中间体化合物4(79g,0.21mol)、碳酸铯(118g,0.32mol)、氘代碘甲烷(92g,0.64mol)室温下,搅拌过夜。反应完全后,过滤,旋干,得中间体化合物7(75g),收率94%。

[0269] 6-氘代甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(Int.8)的合成



[0271] 向2L的反应瓶中加入800mL 1,4-二氧六环,中间体化合物7(38.3g,0.1mol)、联硼酸频哪醇酯(102g,0.4mol)、醋酸钾(20.4g,0.2mol),氮气置换三次后加入四三苯基磷钯(12g,0.01mol),氮气置换三次,升温至110°C,搅拌过夜。反应完全后,过滤,柱层析得中间体化合物8(40.2g),收率93%。

[0272] 化合物40的合成

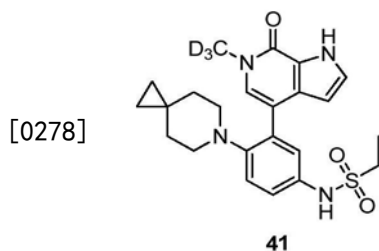


[0274] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物40的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第三步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物40。

[0275] 质谱:430.5(M+H⁺)。

[0276] ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ12.02(s,1H),9.31(s,1H),7.75-7.46(m,1H),7.26(t,J=2.7Hz,1H),7.16(s,1H),7.13-6.99(m,2H),6.83(d,J=8.8Hz,1H),3.09(t,J=6.6Hz,2H),2.98(q,J=7.3Hz,2H),2.79(s,2H),1.61(t,J=6.6Hz,2H),1.20(t,J=7.3Hz,3H),0.38(m,4H)。

[0277] 化合物41 N-(3-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(6-氮杂-螺[2.5]辛-5-基)苯基)乙磺酰胺的合成

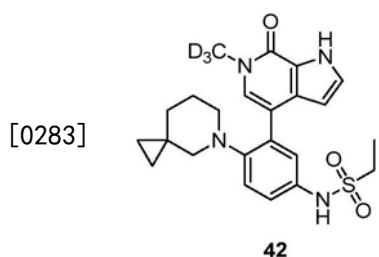


[0279] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物41的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,在第三步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物41。

[0280] 质谱:444.6 (M+H⁺),

[0281] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ11.98 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.13 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.78 (s, 4H), 1.23-1.13 (m, 7H), 0.19 (s, 4H)

[0282] 化合物42 N-(3-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(5-氮杂-螺[2.5]辛-5-基)苯基)乙磺酰胺的合成

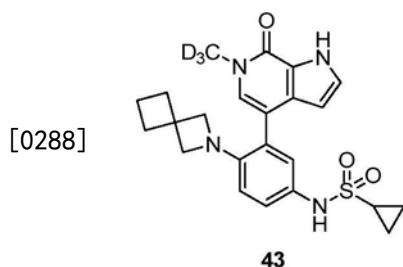


[0284] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物42的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用5-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,在第三步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物42。

[0285] 质谱:444.6 (M+H⁺)

[0286] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.01 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.03 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.22-6.12 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 1.51-1.34 (m, 2H), 1.32-1.08 (m, 5H), 0.85 (m, 1H), 0.71 (m, 1H), 0.14 (m, 1H), -0.04 (m, 1H).

[0287] 化合物43 N-(3-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2-氮杂-螺[3.3]庚-2-基)苯基)环丙烷磺酰胺的合成



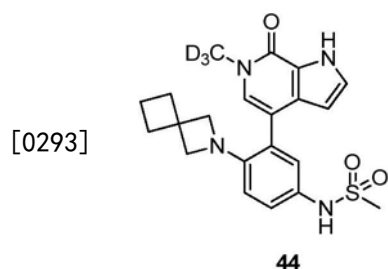
[0289] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物43的合成用相对应的试剂得以实现。其中

在第一步反应中用2-氮杂-螺[3.3]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第三步反应中用Int.8替代Int.6,第四步反应中用环丙磺酰氯替代乙磺酰氯,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物43。

[0290] 质谱:442.6 (M+H⁺)

[0291] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.05 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.27 (t, J=2.4, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (dd, J₁=2.4Hz, J₂=8.8Hz, 1H), 6.98 (d, J=2.4, 1H), 6.51 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.08 (t, J=1.6Hz, 1H), 3.40 (s, 4H), 2.45 (m, 1H), 1.95 (t, J=7.6Hz, 4H), 1.68-1.63 (m, 2H), 0.95-0.80 (m, 4H).

[0292] 化合物44 N-(3-(6-三氟代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2-氮杂-螺[3.3]庚-2-基)苯基)甲烷磺酰胺的合成

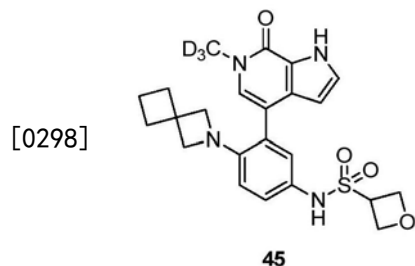


[0294] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物44的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氮杂-螺[3.3]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第三步反应中用Int.8替代Int.6,第四步反应中用甲磺酰氯替代乙磺酰氯,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物44。

[0295] 质谱:415.6 (M+H⁺)

[0296] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.05 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.27 (t, J=2.4, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (dd, J₁=2.4Hz, J₂=8.8Hz, 1H), 6.98 (d, J=2.4, 1H), 6.51 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.08 (t, J=1.6Hz, 1H), 3.40 (s, 4H), 2.88 (s, 3H), 1.95 (t, J=7.6Hz, 4H), 1.68-1.63 (m, 2H).

[0297] 化合物45 N-(3-(6-三氟代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2-氮杂-螺[3.3]庚-2-基)苯基)氧杂环丁烷-3-磺酰胺的合成



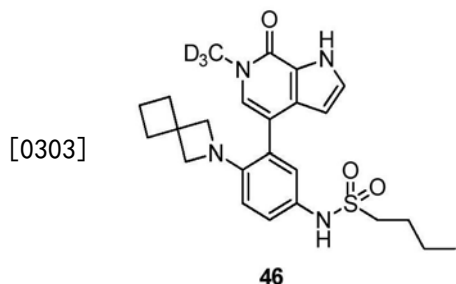
[0299] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物45的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氮杂-螺[3.3]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第三步反应中用Int.8替代Int.6,第四步反应中用环氧丁烷-3-磺酰氯替代乙磺酰氯,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物45。

[0300] 质谱:458.6 (M+H⁺)

[0301] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.05 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.27 (t, J=2.4, 1H), 7.01

(s, 1H), 7.08 (dd, $J_1=2.4\text{Hz}$, $J_2=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=2.4$, 1H), 6.51 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.08 (t, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 4.90-4.60 (m, 4H), 4.60-4.48 (m, 1H), 3.40 (s, 4H), 1.95 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 4H), 1.68-1.63 (m, 2H).

[0302] 化合物46 N-(3-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2-氮杂-螺[3.3]庚-2-基)苯基)丁烷-1-磺酰胺的合成

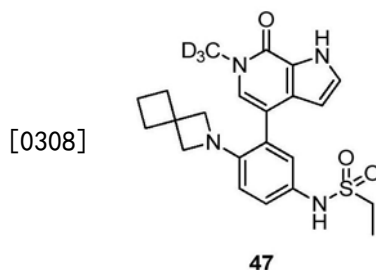


[0304] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物46的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氮杂-螺[3.3]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第三步反应中用Int.8替代Int.6,第四步反应中用丁磺酰氯替代乙磺酰氯,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物46。

[0305] 质谱: 458.6 ($M+H^+$)

[0306] ^1H NMR (400MHz, DMSO): 12.07 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.29 (t, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.05 (dd, $J=8.5, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 6.49 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.12-6.03 (m, 1H), 3.40 (s, 4H), 2.98-2.89 (m, 2H), 1.96 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 4H), 1.65 (dq, $J=15.1, 7.5\text{Hz}$, 4H), 1.36 (dq, $J=14.8, 7.4\text{Hz}$, 2H), 0.85 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H).

[0307] 化合物47 N-(3-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2-氮杂-螺[3.3]庚-2-基)苯基)乙烷磺酰胺的合成

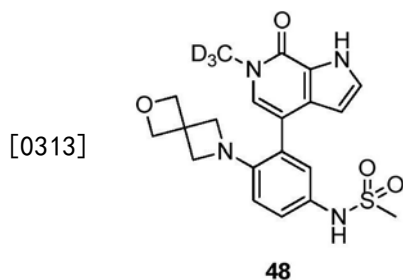


[0309] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物47的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氮杂-螺[3.3]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第三步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物47。

[0310] 质谱: 429.5 ($M+H^+$)

[0311] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.05 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.27 (t, $J=2.4$, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (dd, $J_1=2.4\text{Hz}$, $J_2=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=2.4$, 1H), 6.51 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.08 (t, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 3.40 (s, 4H), 2.92 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H), 1.95 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 4H), 1.68-1.63 (m, 2H), 0.83 (t, $J=8\text{Hz}$, 3H).

[0312] 化合物48 N-(3-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)苯基)甲烷磺酰胺的合成

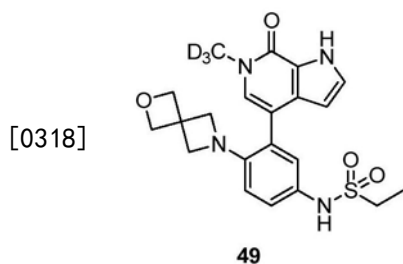


[0314] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物48的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第三步反应中用Int.8替代Int.6,第四步反应中用甲磺酰氯替代乙磺酰氯,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物48。

[0315] 质谱:418.5 (M+H⁺)

[0316] ¹H NMR (400MHz, DMSO) :12.10 (s, 1H) , 9.21 (s, 1H) , 7.29 (t, J=2.5Hz, 1H) , 7.14-7.06 (m, 2H) , 7.02 (d, J=2.5Hz, 1H) , 6.57 (d, J=8.7Hz, 1H) , 6.08 (s, 1H) , 4.52 (s, 4H) , 3.62 (s, 4H) , 2.89 (s, 3H) .

[0317] 化合物49 N-(3-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)苯基)乙烷磺酰胺的合成

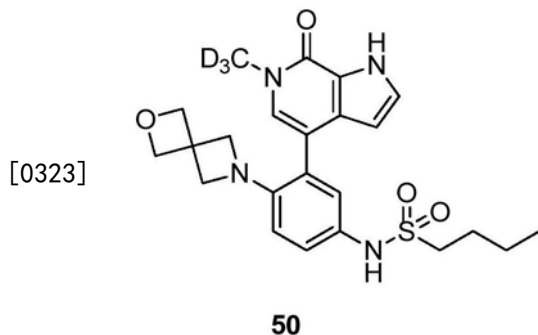


[0319] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物49的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第三步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物49。

[0320] 质谱:432.5 (M+H⁺)

[0321] ¹H NMR (400MHz, DMSO) :12.11 (s, 1H) , 9.35 (s, 1H) , 7.30 (t, J=2.7Hz, 1H) , 7.10 (dd, J=8.5, 2.6Hz, 2H) , 7.02 (d, J=2.5Hz, 1H) , 6.56 (d, J=8.7Hz, 1H) , 6.07 (s, 1H) , 4.52 (s, 4H) , 3.61 (s, 4H) , 2.98 (q, J=7.3Hz, 2H) , 1.21 (t, J=7.3Hz, 3H) .

[0322] 化合物50 N-(3-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)苯基)丁烷-1-磺酰胺的合成

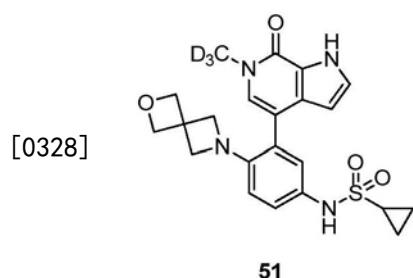


[0324] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物50的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第三步反应中用Int.8替代Int.6,第四步反应中用丁磺酰氯替代乙磺酰氯,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物50。

[0325] 质谱:460.6 (M+H⁺)

[0326] ¹H NMR (400MHz, DMSO) :12.11 (s, 1H) ,9.34 (s, 1H) ,7.29 (t, J=2.7Hz, 1H) ,7.11 (d, J=2.5Hz, 1H) ,7.09 (s, 1H) ,7.00 (d, J=2.5Hz, 1H) ,6.56 (d, J=8.7Hz, 1H) ,6.06 (s, 1H) ,4.52 (s, 4H) ,3.61 (s, 4H) ,3.02-2.90 (m, 2H) ,1.65 (dt, J=15.2, 7.6Hz, 2H) ,1.36 (dq, J=14.7, 7.4Hz, 2H) ,0.85 (t, J=7.3Hz, 3H) .

[0327] 化合物51 N-(3-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)苯基)环丙烷磺酰胺的合成

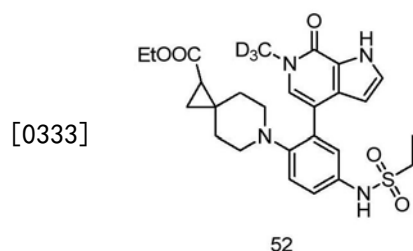


[0329] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物51的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第三步反应中用Int.8替代Int.6,第四步反应中用环丙磺酰氯替代乙磺酰氯,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物51。

[0330] 质谱:444.5 (M+H⁺)

[0331] ¹H NMR (400MHz, DMSO) :12.10 (s, 1H) ,9.25 (s, 1H) ,7.29 (t, J=2.7Hz, 1H) ,7.17-7.07 (m, 2H) ,7.03 (d, J=2.5Hz, 1H) ,6.55 (d, J=8.6Hz, 1H) ,6.06 (d, J=2.2Hz, 1H) ,4.52 (s, 4H) ,3.61 (s, 4H) ,2.45 (m, 1H) ,0.95-0.80 (m, 4H) .

[0332] 化合物52 乙基-6-(4-(乙磺酰胺基)-6-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)环己-1,3-二烯-1-基)-6-氮杂-螺[2.5]辛-1-羧酸酯的合成



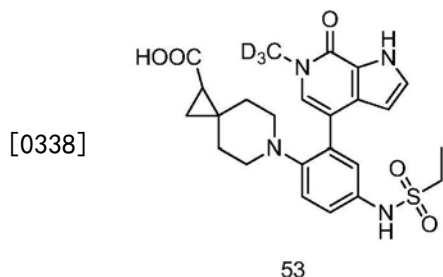
[0334] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物52的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用1-甲酸乙酯-6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第三步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物52。

[0335] 质谱:518.6 (M+H⁺)

[0336] ¹H NMR (400MHz, DMSO) :δ12.03 (s, 1H) ,9.54 (s, 1H) ,7.78 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H) ,

7.71 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (t, J=2.7Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.14 (t, J=2.3Hz, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.05-2.82 (m, 6H), 1.50-1.36 (m, 3H), 1.23-1.09 (m, 8H), 0.93-0.73 (m, 2H).

[0337] 化合物53 6-(4-(乙磺酰胺基)-2-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基)-6-氮杂-螺[2.5]辛-1-羧酸的合成

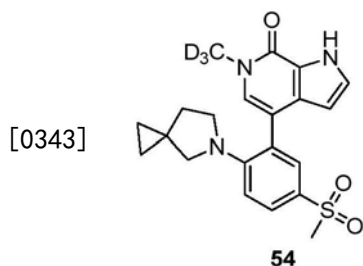


[0339] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物53的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用1-甲酸-6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第三步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物53。

[0340] 质谱:490.6 (M+H⁺)

[0341] ¹H NMR (400MHz, DMSO) : δ 12.03 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.78 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (t, J=2.7Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.14 (t, J=2.3Hz, 1H), 3.05-2.82 (m, 6H), 1.50-1.36 (m, 3H), 1.23-1.09 (m, 5H), 0.93-0.73 (m, 2H).

[0342] 化合物54 6-三氘代甲基-4-(5(甲基磺酰基)-2-(5-氮杂-螺[2.4]庚-5-基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

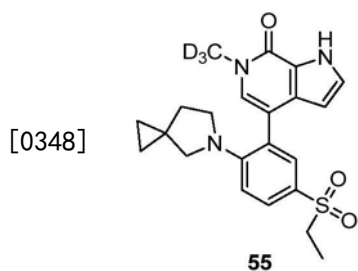


[0344] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物54的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物54。

[0345] 质谱:401.5 (M+H⁺)。

[0346] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.22-12.01 (m, 1H), 7.68 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 7.56 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.34-7.21 (m, 2H), 6.94 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.02 (d, J=2.7Hz, 1H), 3.68-3.50 (m, 3H), 3.25 (d, J=6.1Hz, 2H), 2.98 (s, 2H), 1.64 (s, 2H), 0.44 (d, J=8.7Hz, 4H).

[0347] 化合物55 4-(5(乙基磺酰基)-2-(5-氮杂-螺[2.4]庚-5-基)苯基)-6-三氘代甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

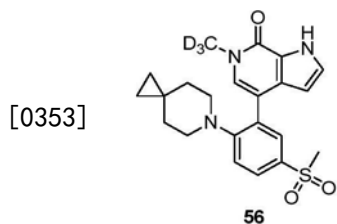


[0349] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物55的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-溴-1-氟-4-乙磺基苯替代2-溴-1-氟-4-甲磺基苯,第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物55。

[0350] 质谱:415.5 (M+H⁺)。

[0351] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.22-12.01 (m, 1H), 7.68 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 7.56 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.34-7.21 (m, 2H), 6.94 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.02 (d, J=2.7Hz, 1H), 3.4 (m, 2H), 3.25 (d, J=6.1Hz, 2H), 2.98 (s, 2H), 1.64 (s, 2H), 1.2 (m, 3H), 0.44 (d, J=8.7Hz, 4H)。

[0352] 化合物56 6-三氘代甲基-4-(5(甲基磺酰基)-2-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

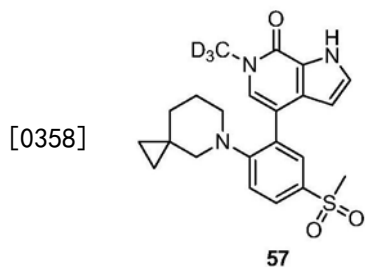


[0354] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物56的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用6-氮杂-螺[2.5]辛烷替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物56。

[0355] 质谱:415.5 (M+H⁺)。

[0356] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.06 (s, 1H), 7.86-7.67 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.35-7.21 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.00 (s, 4H), 1.16 (s, 4H), 0.21 (s, 4H)。

[0357] 化合物57 6-三氘代甲基-4-(5(甲基磺酰基)-2-(5-氮杂-螺[2.5]辛-5-基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成



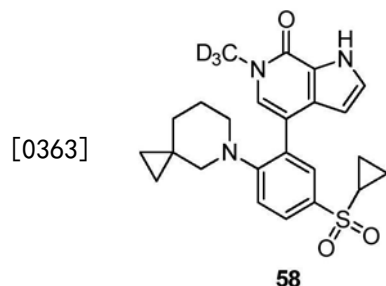
[0359] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物57的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用5-氮杂-螺[2.5]辛烷替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第二步反应中

用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物57。

[0360] 质谱:415.5 (M+H⁺)。

[0361] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.01 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.03 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.22-6.12 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.97 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 1.51-1.34 (m, 2H), 1.32-1.08 (m, 2H), 0.85 (m, 1H), 0.71 (m, 1H), 0.14 (m, 1H), -0.04 (m, 1H)。

[0362] 化合物58 4-(5-(环丙基磺酰基)-2-(5-氮杂-螺[2.5]辛-5-基)苯基)-6-三氘代甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

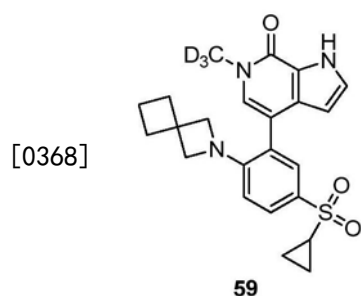


[0364] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物58的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用5-氮杂-螺[2.5]辛烷替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,用2-溴-1-氟-4-环丙磺基苯替代2-溴-1-氟-4-甲磺基苯,第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物58。

[0365] 质谱:441.6 (M+H⁺)。

[0366] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.01 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.03 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.22-6.12 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.47 (m, 2H), 1.51-1.34 (m, 2H), 1.32-1.08 (m, 2H), 0.85 (m, 5H), 0.71 (m, 1H), 0.14 (m, 1H), -0.04 (m, 1H)。

[0367] 化合物59 4-(5-(环丙基磺酰基)-2-(2-氮杂-螺[3.3]庚-2-基)苯基)-6-三氘代甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成



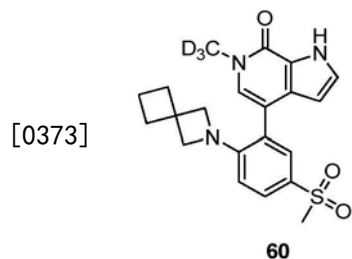
[0369] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物59的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氮杂-螺[3.3]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,2-溴-1-氟-4-环丙磺基苯替代2-溴-1-氟-4-甲磺基苯,第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物59。

[0370] 质谱:426.6 (M+H⁺)。

[0371] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.05 (s, 1H), 7.27 (t, J=2.4, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.08

(dd, $J_1=2.4\text{Hz}$, $J_2=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=2.4$, 1H), 6.51 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.08 (t, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 3.40 (s, 4H), 2.45 (m, 1H), 1.95 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 4H), 1.68-1.63 (m, 2H), 1.01-0.85 (m, 4H).

[0372] 化合物60 6-三氘代甲基-4-(5-(甲基磺酰基)-2-(2-氮杂-螺[3.3]庚-2-基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

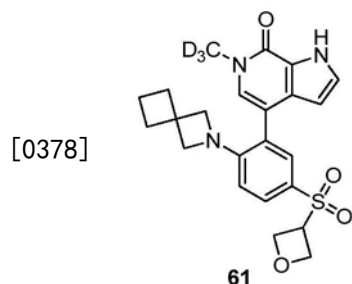


[0374] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物60的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氮杂-螺[3.3]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物60。

[0375] 质谱:400.6 ($M+H^+$)。

[0376] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.05 (s, 1H), 7.27 (t, $J=2.4$, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (dd, $J_1=2.4\text{Hz}$, $J_2=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=2.4$, 1H), 6.51 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.08 (t, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 3.40 (s, 4H), 3.20 (s, 3H), 1.95 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 4H), 1.68-1.63 (m, 2H)。

[0377] 化合物61 6-三氘代甲基-4-(5-(氧杂环丁烷-3-基磺酰基)-2-(2-氮杂-螺[3.3]庚-2-基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成



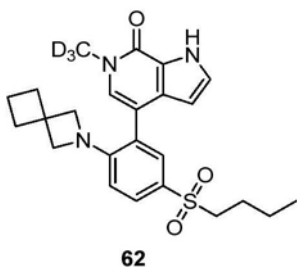
[0379] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物61的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用3-(3-溴-4-氟-苯基)砜基环氧丁烷替代2-溴-1-氟-4-甲砜基苯,用2-氮杂-螺[3.3]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物61。

[0380] 质谱:443.6 ($M+H^+$)。

[0381] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.05 (s, 1H), 7.27 (t, $J=2.4$, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (dd, $J_1=2.4\text{Hz}$, $J_2=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=2.4$, 1H), 6.51 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.08 (t, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 4.95-4.65 (m, 4H), 4.72-4.61 (m, 1H), 3.40 (s, 4H), 1.95 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 4H), 1.68-1.63 (m, 2H)。

[0382] 化合物62 4-(5-(丁基磺酰基)-2-(2-氮杂-螺[3.3]庚-2-基)苯基)-6-三氘代甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

[0383]



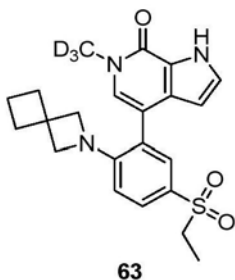
[0384] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物62的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-溴-1-氟-4-丁砜基苯替代2-溴-1-氟-4-甲砜基苯,用2-氮杂-螺[3.3]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物62。

[0385] 质谱:443.6 (M+H⁺)。

[0386] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.05 (s, 1H), 7.27 (t, J=2.4, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (dd, J₁=2.4Hz, J₂=8.8Hz, 1H), 6.98 (d, J=2.4, 1H), 6.51 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.08 (t, J=1.6Hz, 1H), 3.40 (s, 4H), 3.25 (m, 2H), 1.95 (t, J=7.6Hz, 4H), 1.68-1.63 (m, 2H), 1.58-1.43 (m, 2H), 1.38-1.23 (m, 2H), 1.08-0.93 (m, 3H)。

[0387] 化合物63 4-(5-(乙基磺酰基)-2-(2-氮杂-螺[3.3]庚-2-基)苯基)-6-三氘代甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

[0388]



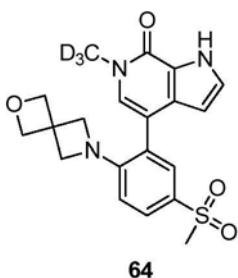
[0389] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物63的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-溴-1-氟-4-乙砜基苯替代2-溴-1-氟-4-甲砜基苯,用2-氮杂-螺[3.3]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物63。

[0390] 质谱:415.6 (M+H⁺)。

[0391] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.05 (s, 1H), 7.27 (t, J=2.4, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (dd, J₁=2.4Hz, J₂=8.8Hz, 1H), 6.98 (d, J=2.4, 1H), 6.51 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.08 (t, J=1.6Hz, 1H), 3.40 (s, 4H), 3.25 (m, 2H), 1.95 (t, J=7.6Hz, 4H), 1.68-1.63 (m, 2H), 1.25-1.13 (m, 3H)。

[0392] 化合物64 6-三氘代甲基-4-(5-(甲基磺酰基)-2-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

[0393]



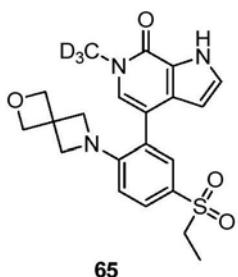
[0394] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物64的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物64。

[0395] 质谱:403.5 (M+H⁺)。

[0396] ¹H NMR (400MHz, DMSO) : δ12.10 (s, 1H) , 7.29 (t, J=2.5Hz, 1H) , 7.14-7.06 (m, 2H) , 7.02 (d, J=2.5Hz, 1H) , 6.57 (d, J=8.7Hz, 1H) , 6.08 (s, 1H) , 4.52 (s, 4H) , 3.62 (s, 4H) , 3.20 (s, 3H) .

[0397] 化合物65 4-(5-(乙基磺酰基)-2-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)苯基)-6-三氟代甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

[0398]



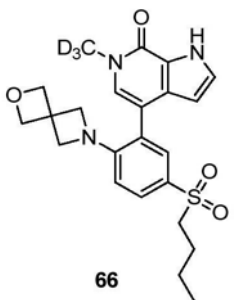
[0399] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物65的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-溴-1-氟-4-乙磺基苯替代2-溴-1-氟-4-甲磺基苯,用2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物65。

[0400] 质谱:417.5 (M+H⁺)。

[0401] ¹H NMR (400MHz, DMSO) : δ12.10 (s, 1H) , 7.29 (t, J=2.5Hz, 1H) , 7.14-7.06 (m, 2H) , 7.02 (d, J=2.5Hz, 1H) , 6.57 (d, J=8.7Hz, 1H) , 6.08 (s, 1H) , 4.52 (s, 4H) , 3.62 (s, 4H) , 3.25 (m, 2H) , 1.25 (m, 3H) .

[0402] 化合物66 4-(5-(丁基磺酰基)-2-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)苯基)-6-三氟代甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

[0403]

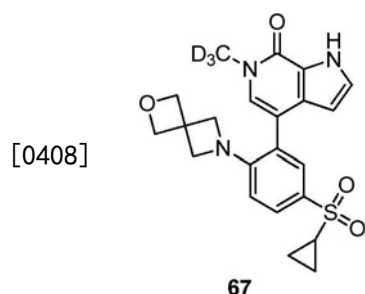


[0404] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物66的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-溴-1-氟-4-丁砜基苯替代2-溴-1-氟-4-甲砜基苯,用2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物66。

[0405] 质谱:445.5 (M+H⁺)。

[0406] ¹H NMR (400MHz, DMSO) : δ12.10 (s, 1H) , 7.29 (t, J=2.5Hz, 1H) , 7.14-7.06 (m, 2H) , 7.02 (d, J=2.5Hz, 1H) , 6.57 (d, J=8.7Hz, 1H) , 6.08 (s, 1H) , 4.52 (s, 4H) , 3.62 (s, 4H) , 3.25 (m, 2H) , 1.58-1.43 (m, 2H) , 1.38-1.23 (m, 2H) , 1.08-0.93 (m, 3H) .

[0407] 化合物67 4-(5-(环丙基磺酰基)-2-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)苯基)-6-三氘代甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

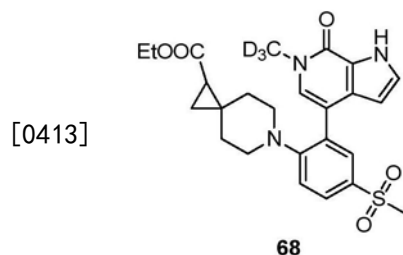


[0409] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物67的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-溴-1-氟-4-环丙砜基苯替代2-溴-1-氟-4-甲砜基苯,用2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物67。

[0410] 质谱:429.5 (M+H⁺)。

[0411] ¹H NMR (400MHz, DMSO) : δ12.10 (s, 1H) , 7.29 (t, J=2.5Hz, 1H) , 7.14-7.06 (m, 2H) , 7.02 (d, J=2.5Hz, 1H) , 6.57 (d, J=8.7Hz, 1H) , 6.08 (s, 1H) , 4.52 (s, 4H) , 3.65 (s, 4H) , 2.45 (m, 1H) , 1.01-0.85 (m, 4H) .

[0412] 化合物68 乙基-6-(2-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(甲基磺酰基)苯基)-6-氮杂-螺[2.5]辛-1-羧酸酯的合成



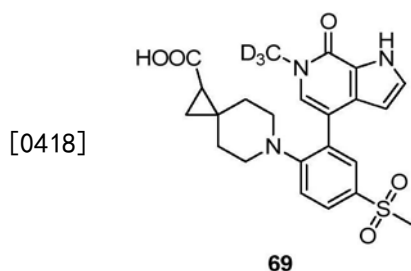
[0414] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物68的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用1-甲酸乙酯-6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物68。

[0415] 质谱:487.6 (M+H⁺)。

[0416] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.03 (s, 1H) , 7.78 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H) , 7.71 (d, J=2.3Hz, 1H) , 7.44 (s, 1H) , 7.29 (t, J=2.7Hz, 1H) , 7.24 (d, J=8.6Hz, 1H) , 6.14 (t, J=2.3Hz,

1H), 4.05 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.05-2.82 (m, 4H), 1.50-1.36 (m, 3H), 1.23-1.09 (m, 5H), 0.93-0.73 (m, 2H).

[0417] 化合物69 6-(2-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(甲基磺酰基)苯基)-6-氮杂-螺[2.5]辛-1-羧酸的合成

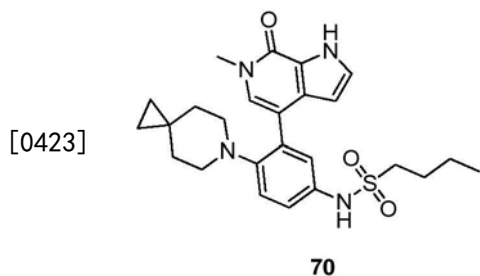


[0419] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物69的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用1-甲酸-6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物69。

[0420] 质谱:459.6 (M+H⁺)。

[0421] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.03 (s, 1H), 7.78 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (t, J=2.7Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.14 (t, J=2.3Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.05-2.82 (m, 4H), 1.50-1.36 (m, 3H), 1.23-1.09 (m, 2H), 0.93-0.73 (m, 2H)。

[0422] 化合物70 N-(3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)苯基)丁基-1-磺酰胺的合成

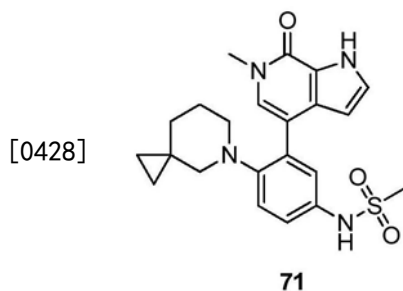


[0424] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物70的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第四步反应中用丁磺酰氯替代乙磺酰氯,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物70。

[0425] 质谱:469.2 (M+H⁺)

[0426] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δppm 11.98 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17-7.05 (m, 3H), 6.16 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.07-3.01 (m, 2H), 2.78 (s, 4H), 1.38-1.25 (m, 4H), 1.23-1.13 (m, 7H), 0.18 (s, 4H)。

[0427] 化合物71 N-(3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(5-氮杂-螺[2.5]辛-5-基)苯基)甲磺酰胺的合成

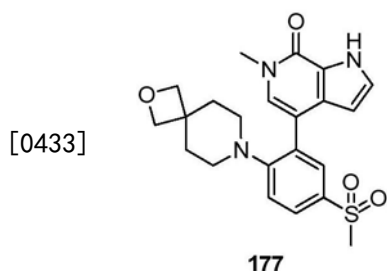


[0429] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物71的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用5-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第四步反应中用甲磺酰氯替代乙磺酰氯,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物71。

[0430] 质谱:427.6 (M+H⁺)

[0431] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.01 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.03 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.22-6.12 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.77 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 1.51-1.34 (m, 2H), 1.32-1.08 (m, 2H), 0.85 (m, 1H), 0.71 (m, 1H), 0.14 (m, 1H), -0.04 (m, 1H) .

[0432] 化合物177 6-甲基-4-(5-(甲基磺酰基)-2-(2-氧杂-7-氮杂-螺[3.5]壬-7-基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

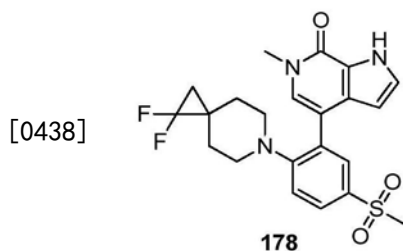


[0434] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物177的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氧杂-7-氮杂-螺[3.5]壬烷替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物177。

[0435] 质谱:428.5 (M+H⁺) .

[0436] ¹H NMR (400MHz, DMSO) :12.06 (s, 1H), 7.78 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.27 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.13 (d, J=2.7Hz, 1H), 4.22 (s, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.87 (s, 4H), 1.55 (s, 4H) .

[0437] 化合物178 4-(2-(1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-(甲基磺酰基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成



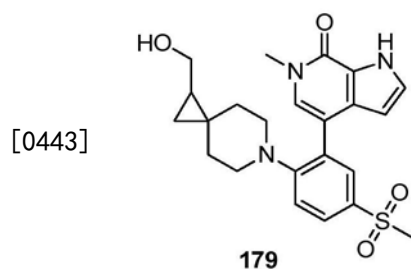
[0439] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物178的合成用相对应的试剂得以实现。其

中在第一步反应中用1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物178。

[0440] 质谱:448.5 (M+H⁺)。

[0441] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.05 (s, 1H), 7.80 (dd, J=8.5, 2.1Hz, 1H), 7.72 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.26 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.01-2.97 (m, 4H), 1.39-1.32 (m, 2H), 1.30-1.25 (m, 2H), 1.22-1.17 (m, 2H)。

[0442] 化合物179 4-(2-(1-(羟甲基)-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-(甲基磺酰基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

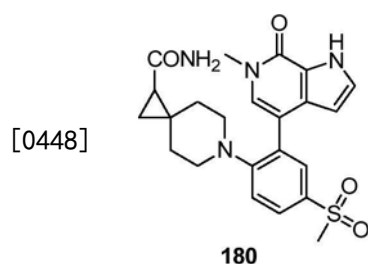


[0444] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物179的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用1-(羟甲基)-6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物179。

[0445] 质谱:442.6 (M+H⁺)。

[0446] ¹H NMR (400MHz, DMSO) :12.07 (s, 1H), 7.81 (dd, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 7.73 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 6.20-6.13 (m, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.16-2.86 (m, 4H), 2.06-1.94 (m, 1H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.54-1.37 (m, 2H), 1.01-0.85 (m, 3H)。

[0447] 化合物180 6-(2-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(甲基磺酰基)苯基)-6-氮杂-螺[2.5]辛-1-甲酰胺的合成



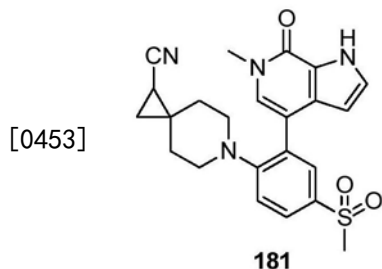
[0449] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物180的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用1-甲酰胺-6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物180。

[0450] 质谱:455.5 (M+H⁺)。

[0451] ¹H NMR (400MHz, DMSO) :12.07 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.81 (dd, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 7.73 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 6.20-6.13 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.16-2.86 (m, 4H), 2.06-1.94 (m, 1H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.54-1.37 (m, 2H), 1.01-0.85 (m, 3H)。

[0452] 化合物181 6-(2-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-

(甲基磺酰基)苯基)-6-氮杂-螺[2.5]辛-1-氰的合成

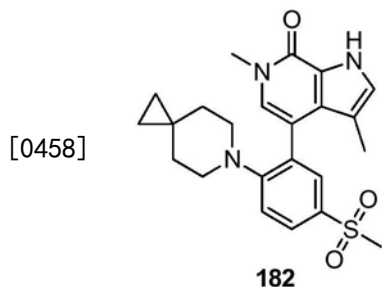


[0454] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物181的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用1-氰基-6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物181。

[0455] 质谱:437.5 (M+H⁺)。

[0456] ¹H NMR (400MHz, DMSO): 12.07 (s, 1H), 7.81 (dd, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 7.73 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 6.20-6.13 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.16-2.86 (m, 4H), 2.06-1.94 (m, 1H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.54-1.37 (m, 2H), 1.01-0.85 (m, 3H)。

[0457] 化合物182 3,6-二甲基-4-(5-(甲基磺酰基)-2-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成



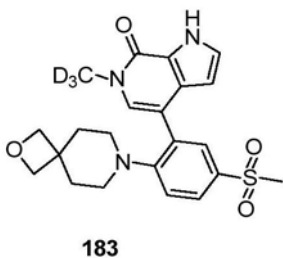
[0459] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物182的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第二步反应中用3,6-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化代环戊硼烷-2-基)-1-对甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物182。

[0460] 质谱:426.5 (M+H⁺)。

[0461] ¹H NMR (400MHz, DMSO): 11.77 (s, 1H), 7.80 (dd, J=8.6, 2.3Hz, 1H), 7.62 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.15-3.03 (m, 2H), 2.96-2.84 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.15-1.03 (m, 2H), 1.02-0.89 (m, 2H), 0.19 (s, 4H)。

[0462] 化合物183 6-三氘代甲基-4-(5-(甲基磺酰基)-2-(2-氧杂-7-氮杂-螺[3.5]壬-7-基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

[0463]



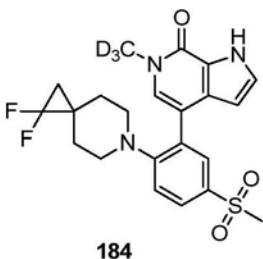
[0464] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物183的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氧杂-7-氮杂-螺[3.5]壬烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物183。

[0465] 质谱:431.5 (M+H⁺)。

[0466] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.05 (s, 1H), 7.85-7.67 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.24 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.22 (s, 4H), 3.19 (s, 3H), 2.87 (s, 4H), 1.55 (s, 4H)。

[0467] 化合物184 4-(2-(1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-(甲基磺酰基)苯基)-6-三氘代甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

[0468]



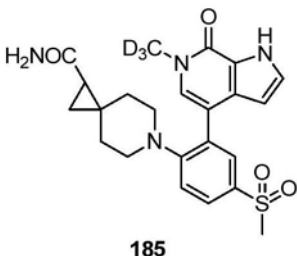
[0469] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物184的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物184。

[0470] 质谱:451.5 (M+H⁺)。

[0471] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.05 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.99 (s, 4H), 1.30-1.16 (m, 6H)

[0472] 化合物185 6-(2-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(甲基磺酰基)苯基)-6-氮杂-螺[2.5]辛-1-甲酰胺的合成

[0473]

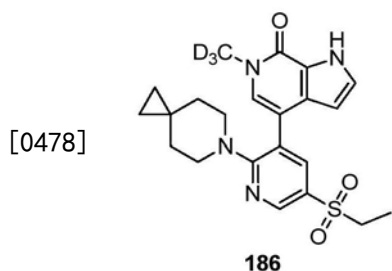


[0474] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物180的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用1-甲酰胺-6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物180。

[0475] 质谱:458.5 (M+H⁺)。

[0476] ¹H NMR (400MHz, DMSO) :12.07 (s, 1H) ,8.21 (s, 2H) ,7.81 (dd, J=8.5, 2.4Hz, 1H) ,7.73 (d, J=2.4Hz, 1H) ,7.46 (s, 1H) ,7.35-7.25 (m, 2H) ,6.20-6.13 (m, 1H) ,3.21 (s, 3H) ,3.16-2.86 (m, 4H) ,2.06-1.94 (m, 1H) ,1.66-1.56 (m, 1H) ,1.54-1.37 (m, 2H) ,1.01-0.85 (m, 3H) .

[0477] 化合物186 4-(5(乙基磺酰基)-2-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)吡啶-3-基)-6-三氘代甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

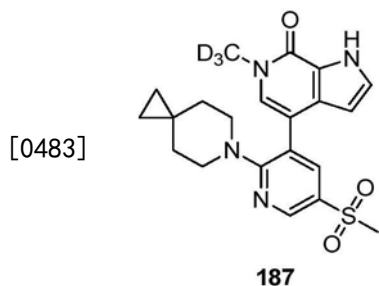


[0479] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物186的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,用3-溴-5-乙磺基-2-氟吡啶替代2-溴-1-氟-4-甲磺基苯,第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物186。

[0480] 质谱:427.5 (M+H⁺)。

[0481] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.16 (s, 1H) ,8.51 (d, J=2.3Hz, 1H) ,7.87 (d, J=2.2Hz, 1H) ,7.43 (s, 1H) ,7.34 (s, 1H) ,6.13 (s, 1H) ,3.34 (d, J=10.1Hz, 4H) ,3.25 (m, 2H) ,1.25-1.20 (m, 3H) ,1.15 (s, 4H) ,0.22 (s, 4H) .

[0482] 化合物187 6-三氘代甲基-4-(5(甲基磺酰基)-2-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成



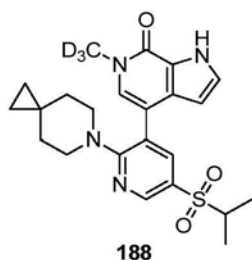
[0484] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物187的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,用3-溴-5-甲磺基-2-氟吡啶替代2-溴-1-氟-4-甲磺基苯,第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物187。

[0485] 质谱:416.5 (M+H⁺)。

[0486] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.16 (s, 1H) ,8.51 (d, J=2.3Hz, 1H) ,7.87 (d, J=2.2Hz, 1H) ,7.43 (s, 1H) ,7.34 (s, 1H) ,6.13 (s, 1H) ,3.34 (d, J=10.1Hz, 4H) ,3.25-3.20 (m, 3H) ,1.15 (s, 4H) ,0.22 (s, 4H) .

[0487] 化合物188 4-(5-(异丙基磺酰基)-2-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)吡啶-3-基)-6-三氘代甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

[0488]



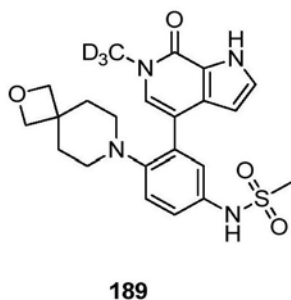
[0489] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物188的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,用3-溴-5-异丙基磺酰基-2-氟吡啶替代2-溴-1-氟-4-甲砜基苯,第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物188。

[0490] 质谱:444.6 (M+H⁺)。

[0491] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.16 (s, 1H), 8.51 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.87 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.34 (d, J=10.1Hz, 4H), 3.27-3.22 (m, 1H), 1.25-1.20 (m, 6H), 1.15 (s, 4H), 0.22 (s, 4H)。

[0492] 化合物189 N-(3-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2-氧杂-7-氮杂-螺[3.5]壬-7-基)苯基)甲烷磺酰胺的合成

[0493]



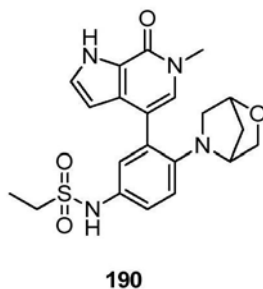
[0494] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物189的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氧杂-7-氮杂-螺[3.5]壬烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第三步反应中用Int.8替代Int.6,第四步反应中用甲磺酰氯替代乙磺酰氯,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物189。

[0495] 质谱:446.6 (M+H⁺)

[0496] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.00 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (t, J=2.6Hz, 1H), 7.19-7.09 (m, 2H), 7.03 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.22-6.12 (m, 1H), 4.23 (s, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.67 (s, 4H), 1.58 (s, 4H)。

[0497] 化合物190 N-(4-(2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-3-(甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基)乙烷磺酰胺的合成

[0498]

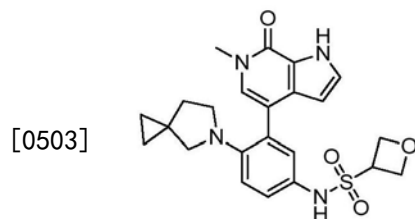


[0499] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物190的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物190。

[0500] 质谱:429.6 (M+H⁺)

[0501] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.01 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.02 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.08-3.91 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.04 (q, J=7.3Hz, 2H), 3.01-2.80 (m, 3H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.21 (t, J=7.3Hz, 3H) .

[0502] 化合物191 N-(3-(6-甲基-7-氧-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(5-氮杂-螺[2.4]庚-2-基)苯基)氧杂环丁烷-3-基磺酰胺的合成



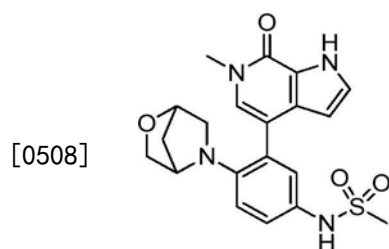
191

[0504] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物191的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第四步反应中用氧杂环丁烷-3-基磺酰氯替代乙磺酰氯,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物191。

[0505] 质谱:455.5 (M+H⁺) .

[0506] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.04 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.27 (t, J=2.7Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.05 (dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H), 6.97 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.08-6.01 (m, 1H), 4.90-4.60 (m, 4H), 4.60-4.48 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.11 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.81 (s, 2H), 1.62 (t, J=6.6Hz, 2H), 0.40 (m, 4H) .

[0507] 化合物192 N-(4-(2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基)甲烷磺酰胺的合成



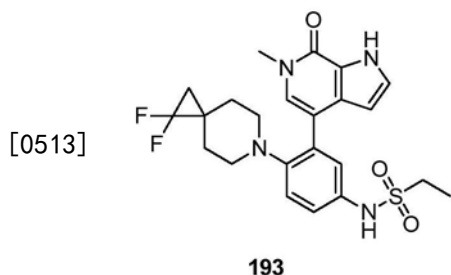
192

[0509] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物192的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第四步反应中用甲磺酰氯替代乙磺酰氯,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物192。

[0510] 质谱:415.5 (M+H⁺)

[0511] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.01 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.02 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.08-3.91 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.01-2.80 (m, 3H), 2.01-1.91 (m, 2H) .

[0512] 化合物193 N-(4-(1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基)乙烷磺酰胺的合成

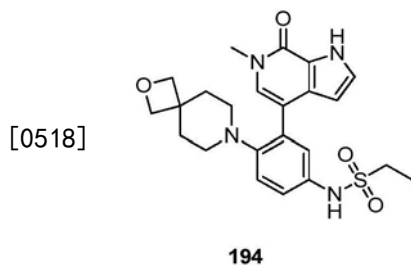


[0514] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物193的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物193。

[0515] 质谱:477.5 (M+H⁺)。

[0516] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ11.98 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.13 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.78 (s, 4H), 1.23-1.13 (m, 9H)。

[0517] 化合物194 N-(3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2-氧杂-7-氮杂-螺[3.5]壬-7-基)苯基)乙烷磺酰胺的合成

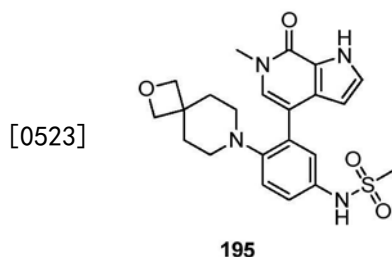


[0519] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物194的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氧杂-7-氮杂-螺[3.5]壬烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物194。

[0520] 质谱:457.5 (M+H⁺)。

[0521] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.01 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.02 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.28 (s, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.04 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.66 (s, 4H), 1.58 (s, 4H), 1.21 (t, J=7.3Hz, 3H)。

[0522] 化合物195 N-(3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2-氧杂-7-氮杂-螺[3.5]壬-7-基)苯基)甲烷磺酰胺的合成



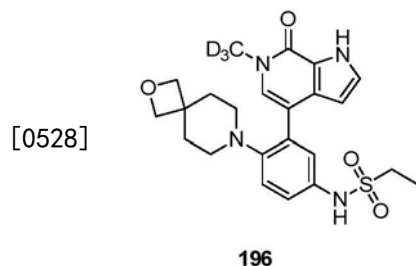
[0524] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物195的合成用相对应的试剂得以实现。其

中在第一步反应中用2-氧杂-7-氮杂-螺[3.5]壬烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第四步反应中用甲磺酰氯替代乙磺酰氯,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物195。

[0525] 质谱:443.5 (M+H⁺)。

[0526] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.00 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (t, J=2.6Hz, 1H), 7.19-7.09 (m, 2H), 7.03 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.22-6.12 (m, 1H), 4.23 (s, 4H), 3.57 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.67 (s, 4H), 1.58 (s, 4H)。

[0527] 化合物196 N-(3-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2-氧杂-7-氮杂-螺[3.5]壬-7-基)苯基)乙烷磺酰胺的合成

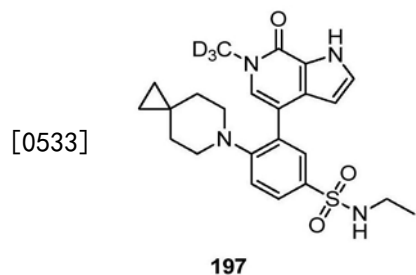


[0529] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物196的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氧杂-7-氮杂-螺[3.5]壬烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第三步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物196。

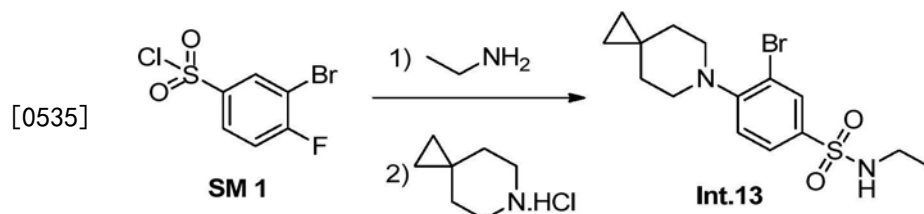
[0530] 质谱:460.5 (M+H⁺)。

[0531] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.01 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.02 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.28 (s, 4H), 3.04 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.66 (s, 4H), 1.58 (s, 4H), 1.21 (t, J=7.3Hz, 3H)。

[0532] 化合物197 N-乙基-3-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)苯磺酰胺的合成



[0534] 3-溴-N-乙基-4-氟苯磺酰胺(Int.13)的合成



[0536] 向50mL的反应瓶中加入化合物SM 1 (1.08g, 4mmol), THF (10mL), 室温下向体系中加入40%乙胺水溶液(1mL), 体系在室温下反应5小时。反应完毕后, 将反应液倒入50mL水

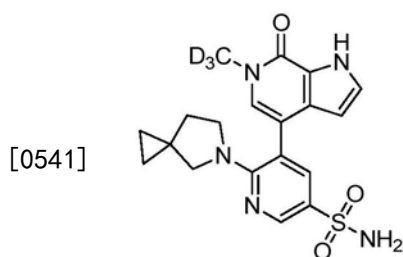
中,用30mL (15mL×3) 二氯甲烷萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,旋除溶剂后得到固体。往该固体中加入DMSO (15mL), 6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐 (730mg, 5mmol), 碳酸钠 (1.27g, 12mmol), 体系在80℃下反应10小时。反应完毕后,将反应液倒入50mL水中,用30mL (15mL×3) 二氯甲烷萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,柱层析纯化后得化合物Int.13 (1.4g), 收率93.7%。质谱:373, 375 (M+H⁺)。

[0537] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物197的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中采用上述合成Int.13的条件,用3-溴-4-氟苯-1-磺酰氯与40%乙胺水溶液反应得到的固体中间体替代2-溴-1-氟-4-甲砜基苯,用6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物197。

[0538] 质谱:444.6 (M+H⁺)。

[0539] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δppm 11.98 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17-7.05 (m, 3H), 6.16 (s, 1H), 3.07-3.01 (m, 2H), 2.78 (s, 4H), 1.23-1.13 (m, 7H), 0.19 (s, 4H)。

[0540] 化合物198 5-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(5-氮杂-螺[2.4]庚-5-基)吡啶-3-磺酰胺的合成



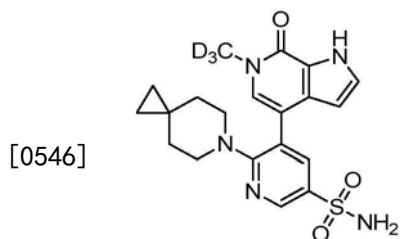
198

[0542] 采用化合物197的合成方法和步骤,化合物198的合成用相对应的试剂得以实现。在第一步反应中用5-溴-6氟吡啶-3-磺酰氯替代3-溴-4-氟苯磺酰氯,用氨水替代乙胺水溶液,用5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐替代6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐,其余反应的试剂与反应条件和化合物197的合成完全一致合成得到化合物198。

[0543] 质谱:403.6 (M+H⁺)。

[0544] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.18 (s, 1H), 8.46 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.75 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.33 (t, J=2.7Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.09-5.98 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.18 (d, J=5.2Hz, 2H), 1.64 (t, J=6.6Hz, 2H), 0.46 (s, 4H)。

[0545] 化合物199 5-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)吡啶-3-磺酰胺的合成



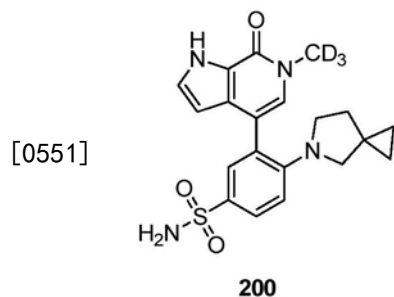
199

[0547] 采用化合物197的合成方法和步骤,化合物198的合成用相对应的试剂得以实现。在第一步反应中用5-溴-6氟吡啶-3-磺酰氯替代3-溴-4-氟苯磺酰氯,用氨水替代乙胺水溶液,其余反应的试剂与反应条件和化合物197的合成完全一致合成得到化合物198。

[0548] 质谱:417.6 (M+H⁺)。

[0549] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.16 (s, 1H), 8.51 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.87 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 3.34 (d, J=10.1Hz, 4H), 1.15 (s, 4H), 0.22 (s, 4H)。

[0550] 化合物200 3-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(5-氮杂-螺[2.4]庚-5-基)苯磺酰胺的合成

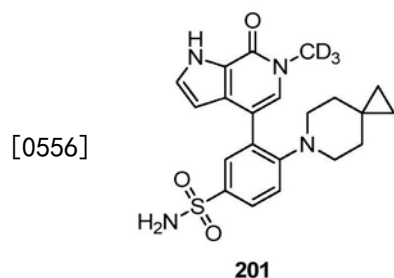


[0552] 采用化合物197的合成方法和步骤,化合物200的合成用相对应的试剂得以实现。在第一步反应中用氨水替代乙胺水溶液,用5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐替代6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐,其余反应的试剂与反应条件和化合物197的合成完全一致合成得到化合物200。

[0553] 质谱:402.5 (M+H⁺)。

[0554] ¹H NMR (400MHz, DMSO) :12.09 (s, 1H), 7.62 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.55 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.28 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.01 (d, J=2.7Hz, 1H), 3.22 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.94 (s, 2H), 1.64 (t, J=6.5Hz, 2H), 0.49-0.35 (m, 4H)。

[0555] 化合物201 3-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)苯磺酰胺的合成



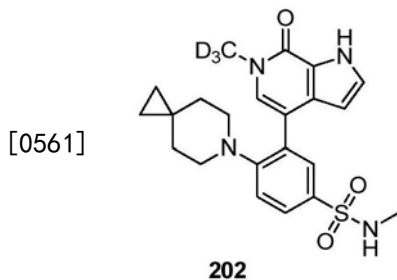
[0557] 采用化合物197的合成方法和步骤,化合物201的合成用相对应的试剂得以实现。在第一步反应中用氨水替代乙胺水溶液,其余反应的试剂与反应条件和化合物197的合成完全一致合成得到化合物201。

[0558] 质谱:416.6 (M+H⁺)。

[0559] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ11.85 (s, 1H), 7.46 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.42 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.92 (d, J=2.3Hz, 1H),

2.79 (s, 4H) , 0.99 (s, 4H) , 0.00 (s, 4H) .

[0560] 化合物202 N-甲基-3-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)苯磺酰胺的合成

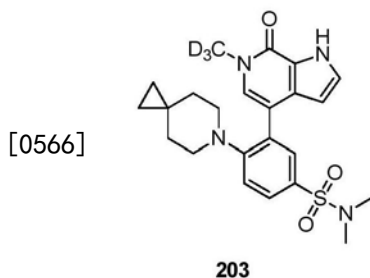


[0562] 采用化合物197的合成方法和步骤,化合物202的合成用相对应的试剂得以实现。在第一步反应中用甲胺水溶液替代乙胺水溶液,其余反应的试剂与反应条件和化合物197的合成完全一致合成得到化合物202。

[0563] 质谱:430.5 (M+H⁺)。

[0564] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ11.83 (s, 1H) , 7.45 (d, J=8.4Hz, 1H) , 7.41 (s, 1H) , 7.23 (s, 1H) , 7.05 (dd, J=25.8, 10.0Hz, 3H) , 5.93 (s, 1H) , 2.75 (s, 4H) , 2.22 (d, J=3.8Hz, 3H) , 0.98 (d, J=46.2Hz, 4H) , 0.00 (s, 4H) .

[0565] 化合物203 N,N-二甲基-3-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)苯磺酰胺的合成

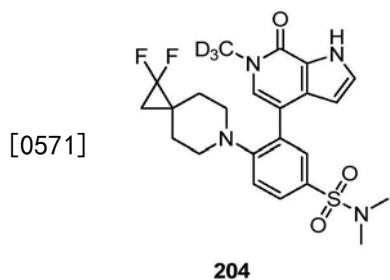


[0567] 采用化合物197的合成方法和步骤,化合物203的合成用相对应的试剂得以实现。在第一步反应中用二甲胺水溶液替代乙胺水溶液,其余反应的试剂与反应条件和化合物197的合成完全一致合成得到化合物203。

[0568] 质谱:444.5 (M+H⁺)。

[0569] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.05 (s, 1H) , 7.66-7.56 (m, 1H) , 7.52 (d, J=1.9Hz, 1H) , 7.45 (s, 1H) , 7.29 (s, 1H) , 7.24 (d, J=8.6Hz, 1H) , 6.11 (s, 1H) , 2.97 (s, 4H) , 2.59 (d, J=18.4Hz, 6H) , 1.12 (s, 4H) , 0.20 (s, 4H) .

[0570] 化合物204 4-(1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-N,N-二甲基-3-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯磺酰胺的合成

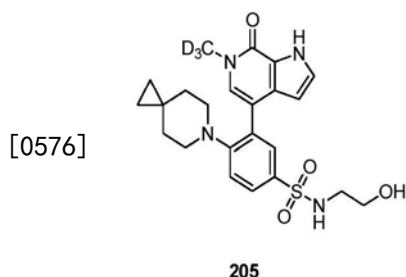


[0572] 采用化合物197的合成方法和步骤,化合物204的合成用相对应的试剂得以实现。在第一步反应中用二甲胺水溶液替代乙胺水溶液,用1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐,其余反应的试剂与反应条件和化合物197的合成完全一致合成得到化合物204。

[0573] 质谱:480.5 (M+H⁺)。

[0574] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.08 (s, 1H), 7.64 (dd, J=8.6, 2.3Hz, 1H), 7.53 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.30 (t, J=2.6Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 2.98 (s, 4H), 2.61 (s, 6H), 1.44-1.20 (m, 6H)。

[0575] 化合物205 N-(2-羟乙基)-3-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)苯磺酰胺的合成

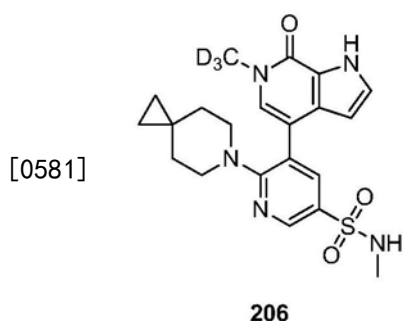


[0577] 采用化合物197的合成方法和步骤,化合物205的合成用相对应的试剂得以实现。在第一步反应中用2-羟基乙胺替代乙胺水溶液,其余反应的试剂与反应条件和化合物197的合成完全一致合成得到化合物205。

[0578] 质谱:430.5 (M+H⁺)。

[0579] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.06 (s, 1H), 7.76-7.59 (m, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.43-3.37 (m, 2H), 2.96 (m, 4H), 2.79 (m, 2H), 1.15 (m, 4H), 0.21 (s, 4H)。

[0580] 化合物206 N-甲基-5-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)吡啶-3-磺酰胺的合成



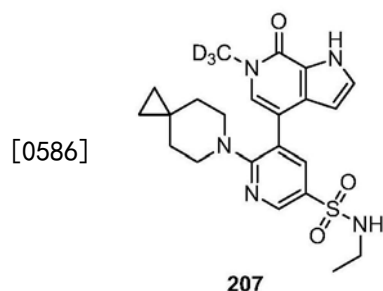
[0582] 采用化合物197的合成方法和步骤,化合物206的合成用相对应的试剂得以实现。

在第一步反应中用5-溴-6氟吡啶-3-磺酰氯替代3-溴-4-氟苯磺酰氯,用甲胺水溶液替代乙胺水溶液,其余反应的试剂与反应条件和化合物197的合成完全一致合成得到化合物206。

[0583] 质谱:431.6 (M+H⁺)。

[0584] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ11.85 (s, 1H), 7.46 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.42 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.92 (d, J=2.3Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.73 (br, 4H), 2.55 (s, 3H), 0.92 (br, 4H), 0.00 (br, 4H)。

[0585] 化合物207 N-乙基-5-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)吡啶-3-磺酰胺的合成

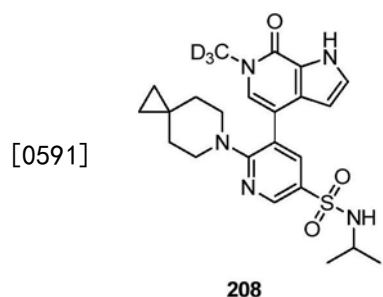


[0587] 采用化合物197的合成方法和步骤,化合物207的合成用相对应的试剂得以实现。在第一步反应中用5-溴-6氟吡啶-3-磺酰氯替代3-溴-4-氟苯磺酰氯,其余反应的试剂与反应条件和化合物197的合成完全一致合成得到化合物207。

[0588] 质谱:445.6 (M+H⁺)。

[0589] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ11.85 (s, 1H), 7.46 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.42 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.92 (d, J=2.3Hz, 1H), 2.75 (s, 4H), 2.57 (s, 2H), 0.92 (s, 4H), 0.78 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.00 (s, 4H)。

[0590] 化合物208 N-异丙基-5-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)吡啶-3-磺酰胺的合成

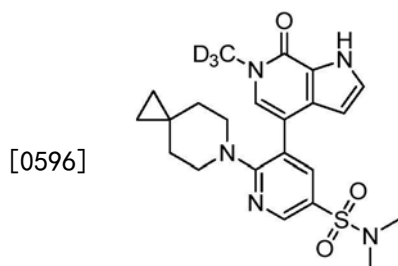


[0592] 采用化合物197的合成方法和步骤,化合物208的合成用相对应的试剂得以实现。在第一步反应中用5-溴-6氟吡啶-3-磺酰氯替代3-溴-4-氟苯磺酰氯,用异丙胺替代乙胺水溶液,其余反应的试剂与反应条件和化合物197的合成完全一致合成得到化合物208。

[0593] 质谱:459.6 (M+H⁺)。

[0594] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ11.85 (s, 1H), 7.46 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.42 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.92 (d, J=2.3Hz, 1H), 2.75-2.65 (m, 5H), 0.92 (s, 4H), 0.78 (d, J=7.2Hz, 6H), 0.00 (s, 4H)。

[0595] 化合物209 N,N-二甲基-5-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)吡啶-3-磺酰胺的合成



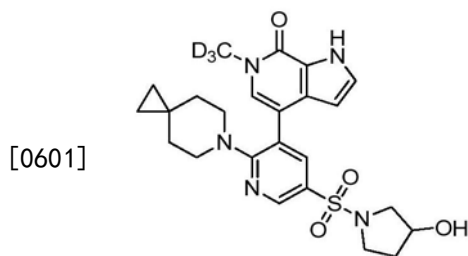
209

[0597] 采用化合物197的合成方法和步骤,化合物209的合成用相对应的试剂得以实现。在第一步反应中用5-溴-6-氟吡啶-3-磺酰氯替代3-溴-4-氟苯磺酰氯,用二甲胺水溶液替代乙胺水溶液,其余反应的试剂与反应条件和化合物197的合成完全一致合成得到化合物209。

[0598] 质谱:445.6 (M+H⁺)。

[0599] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ11.85 (s, 1H), 7.46 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.42 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.92 (d, J=2.3Hz, 1H), 2.97 (s, 4H), 2.59 (d, J=18.4Hz, 6H), 1.12 (s, 4H), 0.20 (s, 4H)。

[0600] 化合物210 4-(5-((3-羟基吡咯烷-1-基)磺酰基)-2-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)吡啶-3-基)-6-三氘代甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成



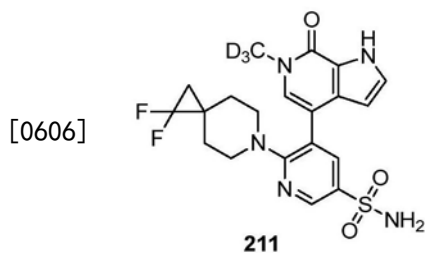
210

[0602] 采用化合物197的合成方法和步骤,化合物210的合成用相对应的试剂得以实现。在第一步反应中用5-溴-6-氟吡啶-3-磺酰氯替代3-溴-4-氟苯磺酰氯,用3-羟基吡咯烷替代乙胺水溶液,其余反应的试剂与反应条件和化合物197的合成完全一致合成得到化合物210。

[0603] 质谱:445.6 (M+H⁺)。

[0604] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ11.85 (s, 1H), 7.46 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.42 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.92 (d, J=2.3Hz, 1H), 2.75-2.65 (m, 4H), 2.45-2.1 (m, 5H), 0.92-0.78 (m, 6H), 0.00 (s, 4H)。

[0605] 化合物211 6-(1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺酰胺的合成



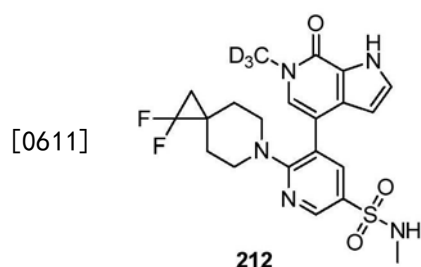
211

[0607] 采用化合物197的合成方法和步骤,化合物211的合成用相对应的试剂得以实现。在第一步反应中用5-溴-6-氟吡啶-3-磺酰氯替代3-溴-4-氟苯磺酰氯,用氨水替代乙胺水溶液,用1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐,其余反应的试剂与反应条件和化合物197的合成完全一致合成得到化合物211。

[0608] 质谱:453.5 (M+H⁺)。

[0609] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ11.85 (s, 1H), 7.46 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.42 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.92 (d, J=2.3Hz, 1H), 2.99 (s, 4H), 1.30-1.16 (m, 6H)

[0610] 化合物212 6-(1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-N-甲基-5-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺酰胺的合成

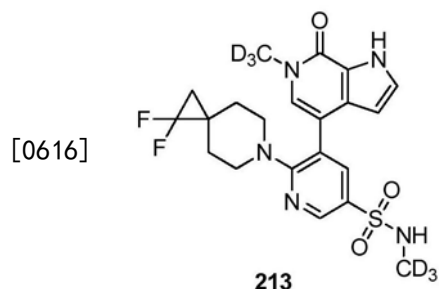


[0612] 采用化合物197的合成方法和步骤,化合物212的合成用相对应的试剂得以实现。在第一步反应中用5-溴-6-氟吡啶-3-磺酰氯替代3-溴-4-氟苯磺酰氯,用甲胺水溶液替代乙胺水溶液,用1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐,其余反应的试剂与反应条件和化合物197的合成完全一致合成得到化合物212。

[0613] 质谱:467.5 (M+H⁺)。

[0614] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.16 (s, 1H), 8.48 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.80 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.33 (t, J=2.7Hz, 1H), 6.12 (d, J=2.3Hz, 1H), 3.40 (d, J=13.3Hz, 2H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.44 (d, J=5.1Hz, 3H), 1.43 (d, J=8.1Hz, 2H), 1.33 (s, 2H), 1.22 (t, J=8.1Hz, 2H) .

[0615] 化合物213 6-(1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-N-三氘代甲基-5-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺酰胺的合成

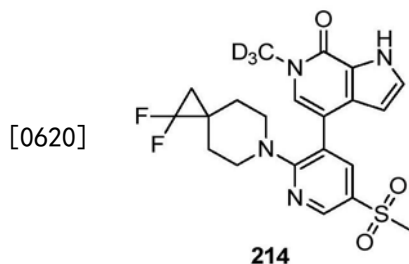


[0617] 采用化合物197的合成方法和步骤,化合物213的合成用相对应的试剂得以实现。在第一步反应中用5-溴-6-氟吡啶-3-磺酰氯替代3-溴-4-氟苯磺酰氯,用氘代甲胺盐酸盐替代乙胺水溶液,用1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐,其余反应的试剂与反应条件和化合物197的合成完全一致合成得到化合物213。

[0618] 质谱:470.5 (M+H⁺)。 ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ11.85 (s, 1H), 7.46 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.42 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.92

(d, J=2.3Hz, 1H), 2.99 (s, 4H), 1.30-1.16 (m, 6H)

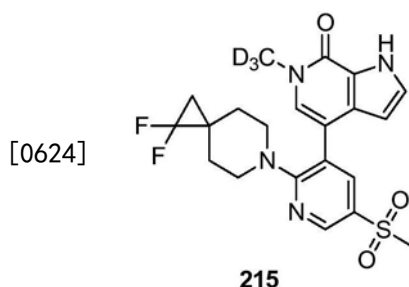
[0619] 化合物214 4-(2-(1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-6-三氘代甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成



[0621] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物214的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,用3-溴-5-甲磺基-2-氟吡啶替代2-溴-1-氟-4-甲磺基苯,第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物214。

[0622] 质谱:452.5 (M+H⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ11.85 (s, 1H), 7.46 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.42 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.92 (d, J=2.3Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.99 (s, 4H), 1.30-1.16 (m, 6H)

[0623] 化合物215 4-(2-(1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-(乙基磺酰基)吡啶-3-基)-6-三氘代甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

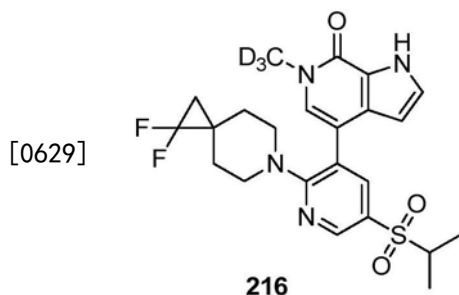


[0625] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物215的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,用3-溴-5-乙磺基-2-氟吡啶替代2-溴-1-氟-4-甲磺基苯,第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物215。

[0626] 质谱:466.5 (M+H⁺)。

[0627] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.16 (s, 1H), 8.54 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.85 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (t, J=2.7Hz, 1H), 6.11 (d, J=2.2Hz, 1H), 3.50-3.41 (m, 2H), 3.29 (dd, J=11.4, 7.5Hz, 4H), 1.43 (d, J=8.6Hz, 2H), 1.33 (s, 2H), 1.21 (dd, J=14.0, 5.5Hz, 2H), 1.16 (dd, J=12.1, 4.8Hz, 3H)。

[0628] 化合物216 4-(5-(1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-(异丙基磺酰基)吡啶-3-基)-6-三氘代甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

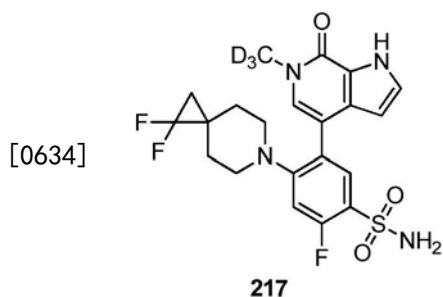


[0630] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物216的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,用3-溴-5-异丙磺基-2-氟吡啶替代2-溴-1-氟-4-甲磺基苯,第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物216。

[0631] 质谱:480.5 (M+H⁺)。

[0632] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ11.85 (s, 1H), 7.46 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.42 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.92 (d, J=2.3Hz, 1H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.99 (s, 4H), 2.77 (s, 3H), 1.30-1.16 (m, 6H), 0.99 (d, J=9.2Hz, 6H)。

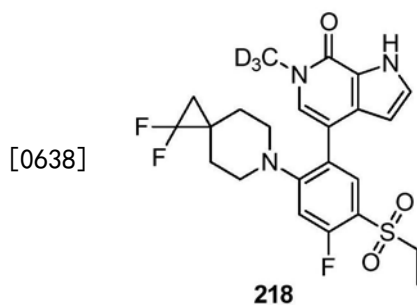
[0633] 化合物217 4-(1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-2-氟-5-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯磺酰胺的合成



[0635] 采用化合物197的合成方法和步骤,化合物217的合成用相对应的试剂得以实现。在第一步反应中用2,4-二氟-5-溴-苯磺酰氯替代3-溴-4-氟苯磺酰氯,用氨水替代乙胺水溶液,用1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐,其余反应的试剂与反应条件和化合物197的合成完全一致合成得到化合物217。

[0636] 质谱:470.5 (M+H⁺)。 ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.06 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (t, J=2.7Hz, 1H), 7.04 (d, J=12.7Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 2.97 (s, 4H), 1.43-1.07 (m, 6H)。

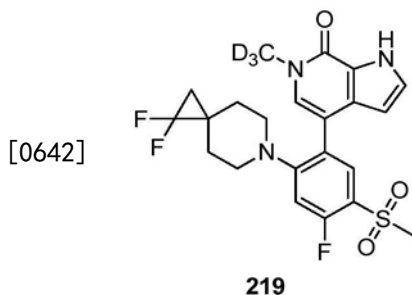
[0637] 化合物218 4-(2-(1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-(乙基磺酰基)-4-氟苯基)-6-三氘代甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成



[0639] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物218的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,用2,4-二氟-5-溴-乙砜基苯替代2-溴-1-氟-4-甲砜基苯,第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物218。

[0640] 质谱:483.5 (M+H⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.01 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.31 (t, J=2.7Hz, 1H), 7.07 (d, J=12.7Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.12 (q, J=9.8Hz, 2H), 2.95 (s, 4H), 1.43-1.04 (m, 6H), 1.01 (t, J=9.8Hz, 3H)。

[0641] 化合物219 4-(2-(1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氟-5-(甲基磺酰基)苯基)-6-三氘代甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

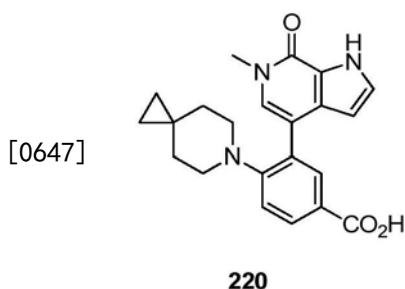


[0643] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物219的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,用2,4-二氟-5-溴-甲砜基苯替代2-溴-1-氟-4-甲砜基苯,第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物219。

[0644] 质谱:469.5 (M+H⁺)。

[0645] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.07 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.30 (t, J=2.7Hz, 1H), 7.12 (d, J=13.0Hz, 1H), 6.23-5.96 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.03 (m, 4H), 1.36 (m, 2H), 1.27 (m, 2H), 1.23-1.16 (m, 2H)。

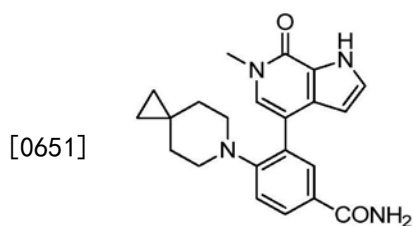
[0646] 化合物220 3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)苯甲酸的合成



[0648] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物220的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,用3-溴-4-氟苯甲酸替代2-溴-1-氟-4-甲砜基苯,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物220。

[0649] 质谱:378.5 (M+H⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δppm 11.98 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17-7.05 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.78 (s, 4H), 1.23-1.13 (m, 4H), 0.19 (s, 4H)。

[0650] 化合物221 3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)苯甲酰胺的合成



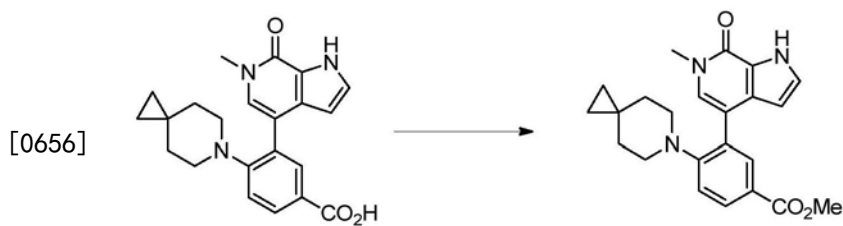
221

[0652] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物221的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,用3-溴-4氟苯甲酰胺替代2-溴-1-氟-4-甲磺基苯,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物221。

[0653] 质谱:377.5 (M+H⁺)。

[0654] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ11.97 (s, 1H), 7.93-7.72 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.10 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.93 (s, 4H), 1.10 (s, 4H), 0.19 (s, 4H)。

[0655] 化合物222 甲基-3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)苯甲酸酯的合成



220

222

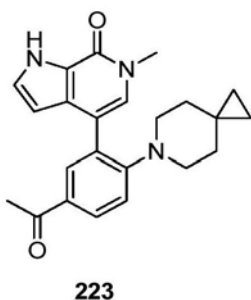
[0657] 向50mL的反应瓶中加入5mL MeOH,加入化合物220 (75.6mg, 0.2mmol)、室温下滴加500uL二氯亚砷,搅拌过夜。反应完全后,旋出溶剂,加水,二氯甲烷萃取,prep-TLC得到甲基-3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)苯甲酸酯(化合物222) 65mg,收率83%。

[0658] 质谱:392.5 (M+H⁺)。

[0659] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ11.92 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.06 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.91 (s, 4H), 1.12 (s, 4H), 0.21 (s, 4H)。

[0660] 化合物223 4-(5-乙酰-2-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

[0661]



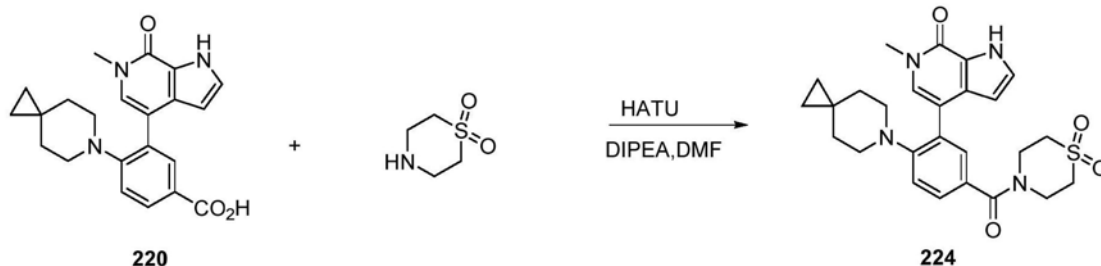
[0662] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物223的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,用3-溴-4氟苯乙酰酮替代2-溴-1-氟-4-甲磺基苯,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物223。

[0663] 质谱:376.5 (M+H⁺)。

[0664] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.01 (s, 1H), 7.90 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 7.81 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.99 (s, 4H), 2.53 (s, 3H), 1.11 (s, 4H), 0.20 (s, 4H)。

[0665] 化合物224 4-(5-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-2-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

[0666]



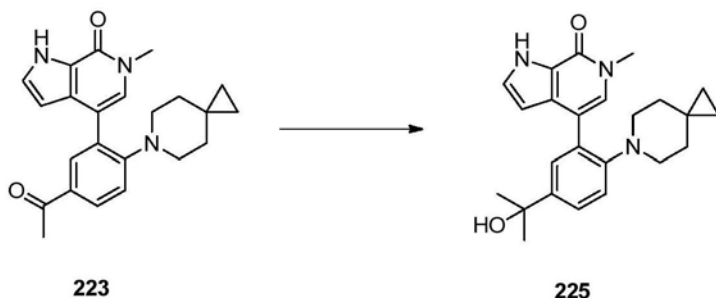
[0667] 向50mL的反应瓶中加入5mL DMF,加入化合物220 (75.6mg, 0.2mmol)、1,1-二氧化硫代吗啉 (50mg, 0.3mmol), HATU (100mg, 0.4mmol), 室温下搅拌过夜。反应完全后,加水,二氯甲烷萃取,prep-TLC得到化合物224, 60mg, 收率78%。

[0668] 质谱:495.6 (M+H⁺)。

[0669] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.01 (s, 1H), 7.48-7.37 (m, 3H), 7.29 (t, J=2.6Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.21-6.14 (m, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.26 (s, 4H), 2.91 (s, 4H), 1.13 (s, 4H), 0.20 (s, 4H)。

[0670] 化合物225 4-(5-(2-羟丙-2-基)-2-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

[0671]



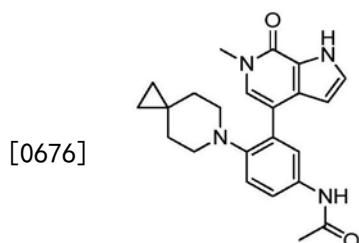
[0672] 向50mL的反应瓶中加入THF (5mL), 加入化合物223 (75mg, 0.2mmol)、室温下滴加1M

的甲基格式试剂(500uL),搅拌5小时。反应完全后,加水,二氯甲烷萃取,prep-TLC得到化合物225,45mg,收率58%。

[0673] 质谱:392.5 (M+H⁺)。

[0674] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.98-11.92 (m, 1H), 7.38 (s, 3H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.19-6.15 (m, 1H), 4.95-4.89 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.82 (s, 4H), 1.44 (s, 6H), 1.13 (s, 4H), 0.20 (s, 4H)。

[0675] 化合物226的合成

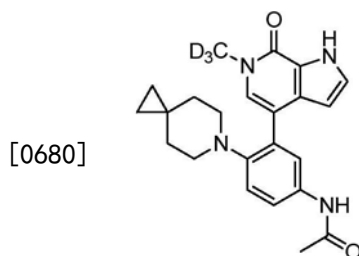


226

[0677] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物226的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第四步用乙酰氯替代乙磺酰氯,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物226。

[0678] 质谱:391.5 (M+H⁺)。 ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ ppm 11.98 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17-7.05 (m, 3H), 6.16 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.78 (s, 4H), 2.06 (s, 3H), 1.23-1.13 (m, 4H), 0.19 (s, 4H)。

[0679] 化合物227 N-(3-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)苯基)乙酰胺的合成

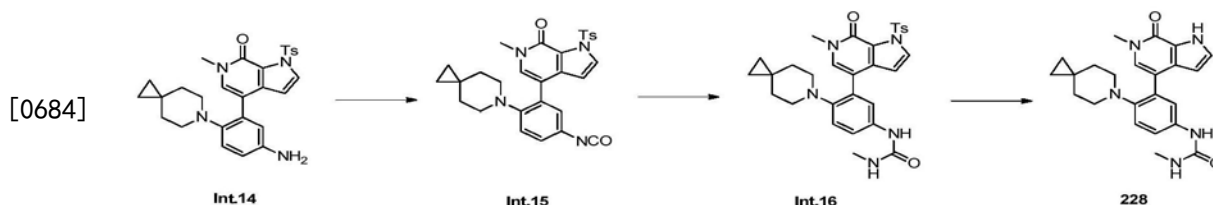


227

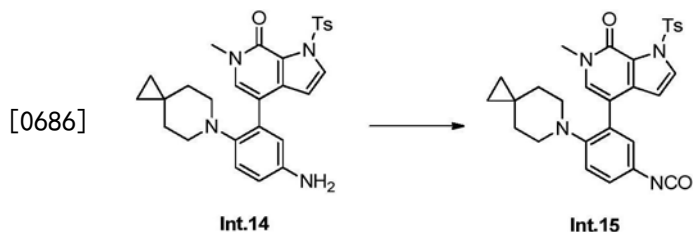
[0681] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物227的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第三步用Int.8替换Int.6,第四步用乙酰氯替代乙磺酰氯,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物226。

[0682] 质谱:394.5 (M+H⁺)。 ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ ppm 11.98 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17-7.05 (m, 3H), 6.16 (s, 1H), 2.78 (s, 4H), 2.06 (s, 3H), 1.23-1.13 (m, 4H), 0.19 (s, 4H)。

[0683] 实施例3、化合物228 1-甲基-3-(3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)苯基)脲的合成

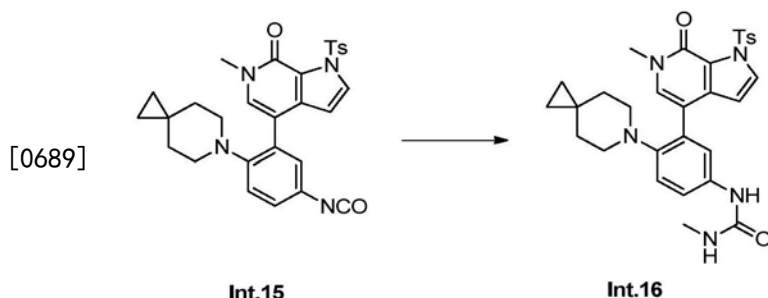


[0685] 4-(5-异氰酸基-2-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)苯基)-6-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(Int.15)的合成



[0687] 向30mL的反应瓶中加入化合物Int.14 (450mg, 0.9mmol), 二氯甲烷(10mL), DIPEA (216mg, 1.8mmol), 在0℃下加入三光气(180mg, 0.6mmol), 体系在20℃下反应3小时, 反应完毕后, 旋出溶剂直接用于下一步反应。

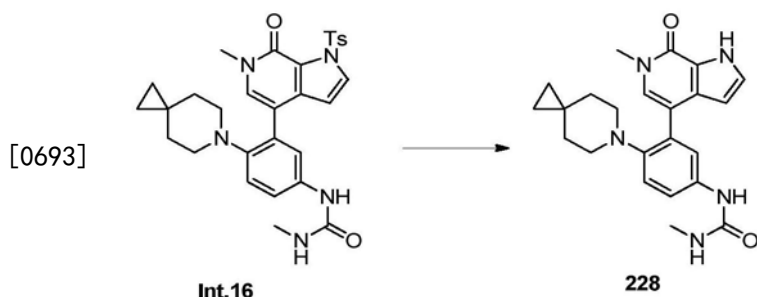
[0688] 1-甲基-3-(3-(6-甲基-7-氧代-1-甲苯磺酰基-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)苯基)脲(Int.16)的合成



[0690] 向30mL的反应瓶中加入化合物Int.15 (158mg, 0.3mmol), 二氯甲烷(5mL), DIPEA (144mg, 1.2mmol), 在0℃下加入甲胺盐酸盐(40mg, 0.6mmol), 体系在20℃下反应3小时, 反应完毕后, 加水, 二氯甲烷萃取, prep-TLC得到化合物Int.16 (132mg), 收率79%。

[0691] 质谱: 560.7 (M+H⁺) .

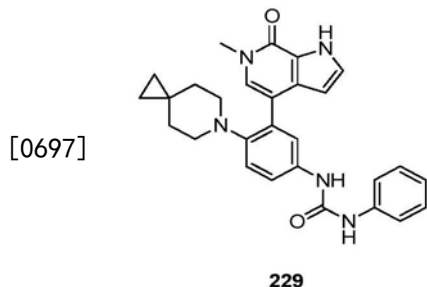
[0692] 1-甲基-3-(3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)苯基)脲(228)的合成



[0694] 向50mL的反应瓶中加入THF (5mL), 加入化合物Int.16 (112g, 0.2mmol), 室温下加入叔丁醇钾(45g, 0.4mmol), 搅拌3小时。反应完全后, 加水, 二氯甲烷萃取, prep-TLC得到化合物228 (60mg), 收率75%。

[0695] 质谱:406 (M+H⁺) . ¹H NMR (400MHz, DMSO) δppm 11.98 (s, 1H) , 9.54 (s, 1H) , 7.88 (s, 1H) , 7.44 (s, 1H) , 7.28 (s, 1H) , 7.17-7.05 (m, 3H) , 6.16 (s, 1H) , 3.57 (s, 3H) , 2.78 (s, 4H) , 2.56 (s, 3H) , 1.23-1.13 (m, 4H) , 0.19 (s, 4H) .

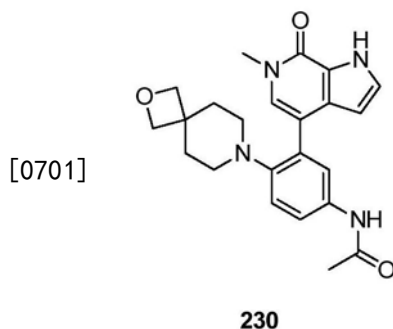
[0696] 化合物229 1-(3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)苯基)-3-苯脲的合成



[0698] 采用化合物228的合成方法和步骤,化合物229的合成用相对应的试剂得以实现。在第二步反应中用苯胺替代甲胺盐酸盐,其余反应的试剂与反应条件和化合物228的合成完全一致合成得到化合物229

[0699] 质谱:468.5 (M+H⁺) . ¹H NMR (400MHz, DMSO) δppm 11.98 (s, 1H) , 9.54 (s, 1H) , 7.88 (s, 1H) , 7.5-7.44 (m, 6H) , 7.28 (s, 1H) , 7.17-7.05 (m, 3H) , 6.16 (s, 1H) , 3.57 (s, 3H) , 2.78 (s, 4H) , 1.23-1.13 (m, 4H) , 0.19 (s, 4H) .

[0700] 化合物230 N-(3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2-氧杂-7-氮杂螺[2.5]壬烷-7-基)苯基)乙酰胺的合成



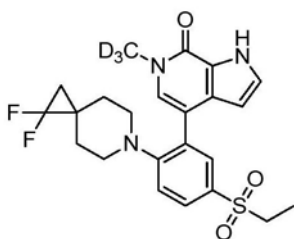
[0702] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物230的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-氧杂-7-氮杂-螺[3.5]壬烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第四步用乙酰氯替代乙磺酰氯,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物230。

[0703] 质谱:407.5 (M+H⁺) .

[0704] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ11.97 (s, 1H) , 9.84 (s, 1H) , 7.54-7.45 (m, 2H) , 7.39 (s, 1H) , 7.26 (t, J=2.6Hz, 1H) , 6.99 (d, J=9.0Hz, 1H) , 6.16 (s, 1H) , 4.23 (s, 4H) , 3.56 (s, 3H) , 2.66 (s, 4H) , 2.01 (s, 3H) , 1.57 (s, 4H) .

[0705] 化合物231 4-(2-(1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-(乙基磺酰基)苯基)-6-三氟代甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

[0706]



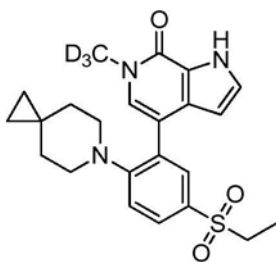
231

[0707] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物231的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,用2-溴-1-氟-4-乙磺基苯替代2-溴-1-氟-4-甲磺基苯,第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物231。

[0708] 质谱:465.5 (M+H⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ11.98 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17-7.05 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 3.10 (q, J=9.8Hz, 2H), 2.99 (s, 4H), 2.77 (s, 3H), 1.30-1.16 (m, 6H), 0.99 (t, J=9.8Hz, 3H)。

[0709] 化合物232 4-(5-(乙基磺酰基)-2-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)苯基)-6-三氘代甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

[0710]



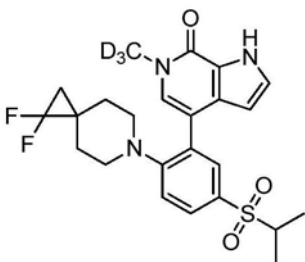
232

[0711] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物232的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,用2-溴-1-氟-4-乙磺基苯替代2-溴-1-氟-4-甲磺基苯,第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物232。

[0712] 质谱:429.5 (M+H⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ11.98 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17-7.05 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 3.10 (q, J=9.8Hz, 2H), 2.78 (s, 4H), 1.23-1.13 (m, 4H), 0.99 (t, J=9.8Hz, 3H), 0.19 (s, 4H)。

[0713] 化合物233 4-(2-(1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-(异丙基磺酰基)苯基)-6-三氘代甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

[0714]



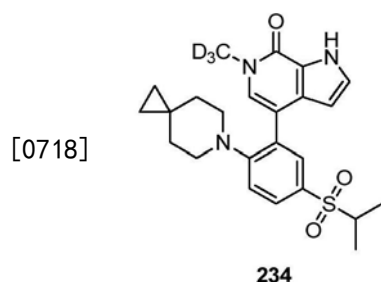
233

[0715] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物233的合成用相对应的试剂得以实现。其

中在第一步反应中用1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,用2-溴-1-氟-4-异丙磺基苯替代2-溴-1-氟-4-甲磺基苯,第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物233。

[0716] 质谱:479.5 (M+H⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ11.98 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17-7.05 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 3.20-3.15 (m, 1H), 2.99 (s, 4H), 2.77 (s, 3H), 1.30-1.16 (m, 6H), 1.33-1.31 (m, 6H)。

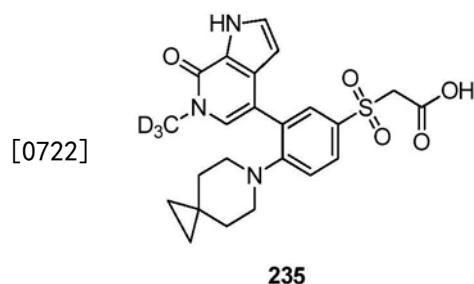
[0717] 化合物234 4-(5-(异丙基磺酰基)-2-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)苯基)-6-三氘代甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成



[0719] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物234的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,用2-溴-1-氟-4-异丙磺基苯替代2-溴-1-氟-4-甲磺基苯,第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物234。

[0720] 质谱:443.5 (M+H⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ11.98 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17-7.05 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 3.20-3.15 (m, 1H), 2.78 (s, 4H), 1.33-1.31 (m, 6H), 1.23-1.13 (m, 4H), 0.19 (s, 4H)。

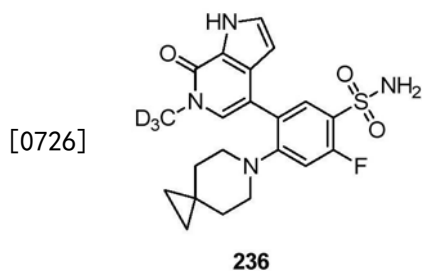
[0721] 化合物235 2-((3-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)苯基)磺酰基)乙酸的合成



[0723] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物235的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,用2-溴-1-氟-4-乙酸磺基苯替代2-溴-1-氟-4-甲磺基苯,第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物235。

[0724] 质谱:459.5 (M+H⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ13.42 (s, 1H), 11.91 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17-7.05 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.98 (s, 2H), 2.81 (s, 4H), 1.24-1.13 (m, 4H), 0.18 (s, 4H)。

[0725] 化合物236 2-氟-5-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)苯磺酰胺的合成

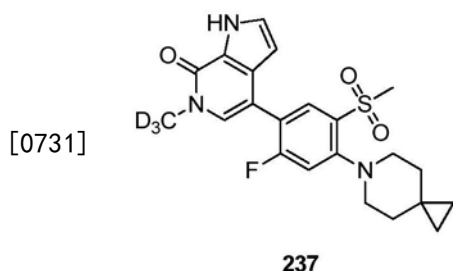


[0727] 采用化合物197的合成方法和步骤,化合物236的合成用相对应的试剂得以实现。在第一步反应中用2,4-二氟-5-溴-苯磺酰氯替代3-溴-4-氟苯磺酰氯,用氨水替代乙胺水溶液,其余反应的试剂与反应条件和化合物197的合成完全一致合成得到化合物236。

[0728] 质谱:434.5 (M+H⁺)。

[0729] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.06 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (t, J=2.7Hz, 1H), 7.04 (d, J=12.7Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 2.79 (s, 4H), 0.99 (s, 4H), 0.05 (s, 4H)。

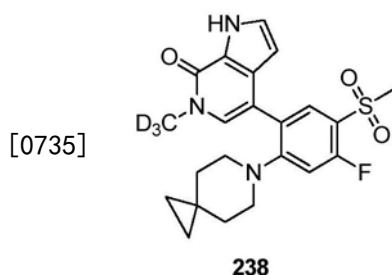
[0730] 化合物237 4-(2-氟-5-(甲磺酰基)-4-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)苯)-6-三氘代甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成



[0732] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物237的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,用1-溴-2,4-二氟-5-甲磺基苯替代2-溴-1-氟-4-甲磺基苯,第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物237。

[0733] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.02 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (t, J=2.7Hz, 1H), 7.22 (d, J=13.0Hz, 1H), 6.24-5.86 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.79 (s, 4H), 0.99 (s, 4H), 0.04 (s, 4H)。

[0734] 化合物238 4-(4-氟-5-(甲磺酰基)-2-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)苯)-6-三氘代甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成



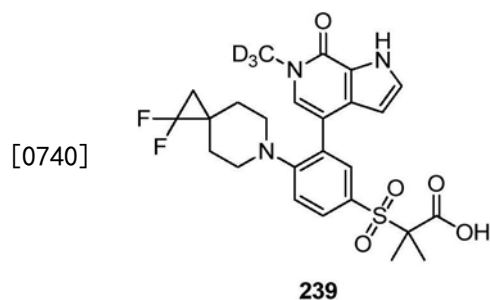
[0736] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物238的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,用1-溴-2,4-二氟-5-甲磺基苯替代2-溴-1-氟-4-甲磺基苯,第二步反应中用Int.8替代Int.6,

其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物238。

[0737] 质谱:433.5 (M+H⁺)。

[0738] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.07 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.30 (t, J=2.7Hz, 1H), 7.12 (d, J=13.0Hz, 1H), 6.23-5.96 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.79 (s, 4H), 0.99 (s, 4H), 0.04 (s, 4H)。

[0739] 化合物239 2-((4-(1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-3-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基)磺酰基)-2-甲基丙酸的合成

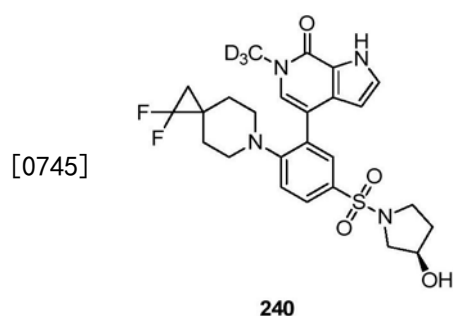


[0741] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物239的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,用2-溴-1-氟-4-(2,2-二甲基乙酸)砜基苯替代2-溴-1-氟-4-甲砜基苯,第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物239。

[0742] 质谱:523.5 (M+H⁺)。

[0743] ¹H NMR (400MHz, DMSO) :12.08 (s, 1H), 7.68 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.59 (d, J=2Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.30 (t, J=2.4Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.14 (t, J=2Hz, 1H), 3.05-2.82 (t, J=4.4Hz, 4H), 1.46 (s, 6H), 1.46-1.38 (m, 2H), 1.32-1.28 (m, 2H), 1.23-1.16 (m, 2H)。

[0744] 化合物240 (R)-4-(2-(1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-((3-羟基吡咯烷-1-基)磺酰基)苯基)-6-三氘代甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成



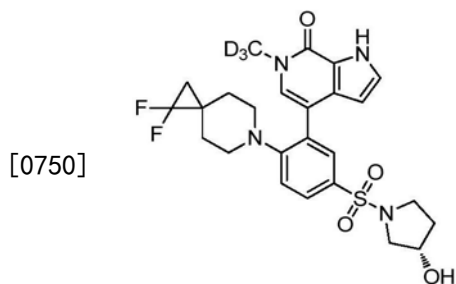
[0746] 采用化合物197的合成方法和步骤,化合物240的合成用相对应的试剂得以实现。在第一步反应中用(R)-3-吡咯烷醇替代乙胺水溶液,用1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐,其余反应的试剂与反应条件和化合物197的合成完全一致合成得到化合物240。

[0747] 质谱:522.3 (M+H⁺)。

[0748] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.08 (s, 1H), 7.69 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.60 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.31 (t, J=2.7Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.22-6.09 (m, 1H),

4.96 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 4.20 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 3.35-3.17 (m, 4H), 3.06-2.93 (m, 4H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.48-1.35 (m, 2H), 1.30 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 1.21 (dd, $J=11.1, 7.7\text{Hz}$, 2H).

[0749] 化合物241 (S)-4-(2-(1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-((3-羟基吡咯烷-1-基)磺酰基)苯基)-6-三氘代甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成



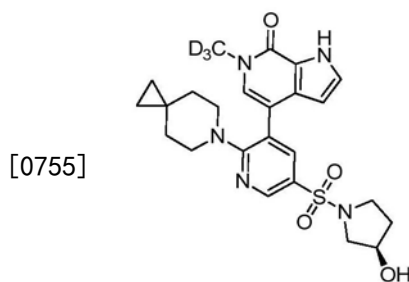
241

[0751] 采用化合物197的合成方法和步骤,化合物241的合成用相对应的试剂得以实现。在第一步反应中用(S)-3-吡咯烷醇替代乙胺水溶液,用1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐,其余反应的试剂与反应条件和化合物197的合成完全一致合成得到化合物241。

[0752] 质谱:522.3 ($M+H^+$)。

[0753] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.08 (s, 1H), 7.69 (dd, $J=8.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.51-7.39 (m, 1H), 7.31 (t, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.14 (t, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 4.97 (d, $J=3.4\text{Hz}$, 1H), 4.20 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 3.31-3.16 (m, 3H), 3.07-2.90 (m, 5H), 1.87-1.72 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 1H), 1.47-1.35 (m, 2H), 1.30 (d, $J=13.1\text{Hz}$, 2H), 1.24-1.19 (m, 2H)。

[0754] 化合物242 (R)-4-(5-((3-羟基吡咯烷-1-基)磺酰基)-2-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)苯基)-6-三氘代甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成



242

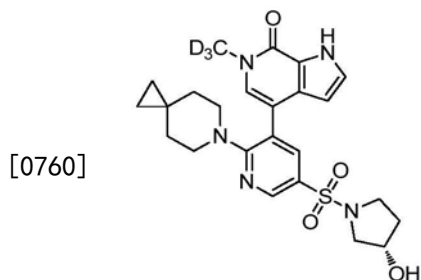
[0756] 采用化合物197的合成方法和步骤,化合物242的合成用相对应的试剂得以实现。在第一步反应中用5-溴-6氟吡啶-3-磺酰氯替代3-溴-4-氟苯磺酰氯,(R)-3-吡咯烷醇替代乙胺水溶液,其余反应的试剂与反应条件和化合物197的合成完全一致合成得到化合物242。

[0757] 质谱:487.3 ($M+H^+$)。

[0758] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.15 (s, 1H), 8.49 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.73 (t, $J=14.5\text{Hz}$, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.33 (t, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 6.09 (d, $J=26.1\text{Hz}$, 1H), 4.96 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.37-3.17 (m, 7H), 3.07 (d, $J=10.7\text{Hz}$, 1H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.71 (d, $J=$

3.1Hz, 1H), 1.17 (dd, J=13.7, 6.0Hz, 4H), 0.22 (s, 4H).

[0759] 化合物243 (S)-4-(5-((3-羟基吡咯烷-1-基)磺酰基)-2-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)苯基)-6-三氘代甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成



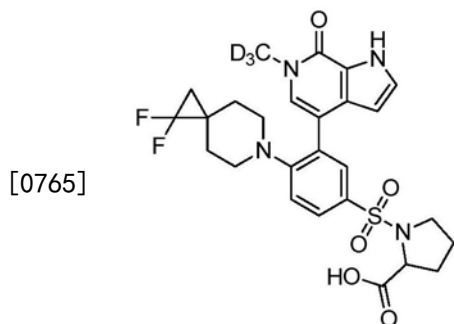
243

[0761] 采用化合物197的合成方法和步骤,化合物243的合成用相对应的试剂得以实现。在第一步反应中用5-溴-6氟吡啶-3-磺酰氯替代3-溴-4-氟苯磺酰氯,(S)-3-吡咯烷醇替代乙胺水溶液,其余反应的试剂与反应条件和化合物197的合成完全一致合成得到化合物243。

[0762] 质谱:487.3 (M+H⁺)。

[0763] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.15 (s, 1H), 8.49 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.76 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.95 (d, J=3.2Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.36-3.16 (m, 7H), 3.07 (d, J=10.8Hz, 1H), 1.81 (dt, J=13.1, 10.9Hz, 1H), 1.70 (d, J=2.9Hz, 1H), 1.18 (dd, J=13.6, 6.1Hz, 4H), 0.22 (s, 4H)。

[0764] 化合物244 1-((4-(1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-3-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基)磺酰基)吡咯烷-2-羧酸的合成



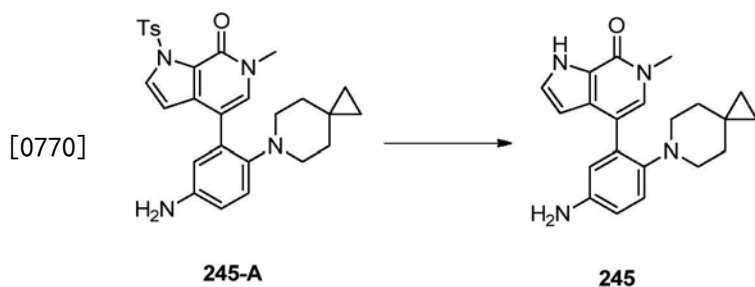
244

[0766] 采用化合物197的合成方法和步骤,化合物244的合成用相对应的试剂得以实现。在第一步反应中用DL-脯氨酸替代乙胺水溶液,用1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐,其余反应的试剂与反应条件和化合物197的合成完全一致合成得到化合物244。

[0767] 质谱:550.6 (M+H⁺)。

[0768] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.03 (s, 1H), 7.74 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.65 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 2.95 (s, 4H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.31-1.14 (m, 8H)。

[0769] 化合物245 4-(5-氨基-2-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成



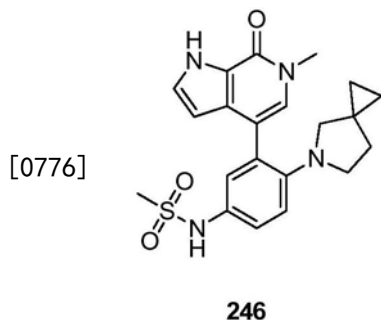
[0771] 采用化合物5的合成方法和步骤,化合物245-A的合成用相对应的试剂得以实现。在第一步反应中用6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,其余反应的试剂与反应条件和化合物5的合成完全一致合成得到化合物245-A。

[0772] 向30mL的反应瓶中加入化合物245-A (75mg, 0.15mmol), THF (1mL), KOH (4mL, 4M), 体系在80℃下反应3小时。反应完毕后,将反应液倒入30mL水中,用30mL (10mL×3) 二氯甲烷萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,prep-TLC纯化后得化合物245 (39mg),收率75%。

[0773] 质谱:349.5 (M+H⁺)。

[0774] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δppm 11.98 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17-7.05 (m, 4H), 6.16 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.78 (s, 4H), 1.23-1.13 (m, 4H), 0.19 (s, 4H)。

[0775] 化合物246 N-(3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(5-氮杂-螺[2.4]庚-5-基)苯基)甲磺酰胺的合成



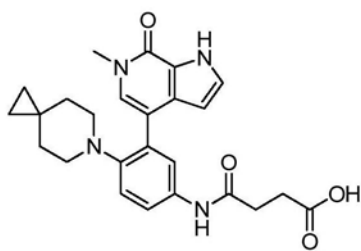
[0777] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物246的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第四步反应中用甲磺酰氯替代乙磺酰氯,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物246。

[0778] 质谱:413.5 (M+H⁺)。

[0779] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.02 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.75-7.46 (m, 1H), 7.26 (t, J=2.7Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.13-6.99 (m, 2H), 6.83 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.09 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.98 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.79 (s, 2H), 0.38 (m, 4H)。

[0780] 化合物247 4-((3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)苯基)氨基)-4-氧代丁酸的合成

[0781]



247

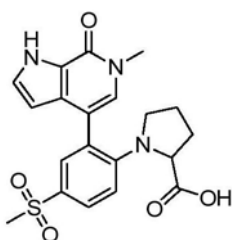
[0782] 采用化合物7的合成方法和步骤,化合物247的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第四步反应中用了丁二酸酐替代乙磺酰氯,其余反应的试剂与反应条件和化合物7的合成完全一致,合成得到化合物247。

[0783] 质谱:449.5 (M+H⁺) .

[0784] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δppm 13.12 (s, 1H) , 11.98 (s, 1H) , 9.54 (s, 1H) , 7.44 (s, 1H) , 7.28 (s, 1H) , 7.17-7.05 (m, 3H) , 6.16 (s, 1H) , 3.57 (s, 3H) , 2.78 (s, 4H) , 2.35-2.06 (m, 4H) , 1.23-1.13 (m, 4H) , 0.19 (s, 4H) .

[0785] 化合物248 1-(2-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(甲磺酰基)苯基)吡咯烷-2-羧酸的合成

[0786]



248

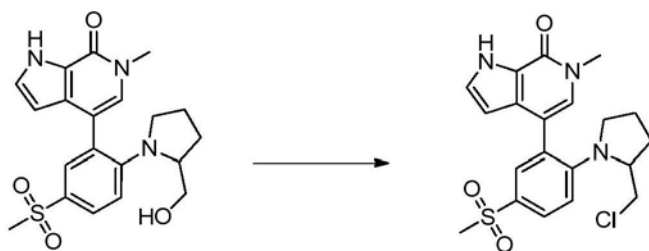
[0787] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物248的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用DL-脯氨酸替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物248。

[0788] 质谱:416.5 (M+H⁺) .

[0789] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ13.22 (s, 1H) , 12.05 (s, 1H) , 7.68 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H) , 7.56 (d, J=2.4Hz, 1H) , 7.34-7.21 (m, 2H) , 6.94 (d, J=8.9Hz, 1H) , 6.02 (d, J=2.7Hz, 1H) , 3.68 (s, 3H) , 3.58 (m, 1H) , 3.13 (s, 3H) , 2.98 (m, 2H) , 1.64-1.51 (m, 4H) .

[0790] 化合物249 4-(2-(2-(氯甲基)吡咯烷-1-基)-5-(甲磺酰基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

[0791]



249-A

249

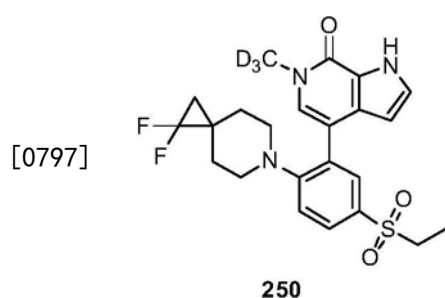
[0792] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物249-A的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用吡咯烷-2-甲醇替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物249-A。

[0793] 向25mL的反应瓶中加入化合物249-A (200mg, 0.5mmol), 二氯亚砷 (2mL), 体系在50°C下反应3小时。反应完毕后,将反应液倒入20mL冰水中,用30mL (10mL × 3) 二氯甲烷萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,prep-TLC纯化后得化合物249 (163mg), 收率78%。

[0794] 质谱: 420.5 (M+H⁺)。

[0795] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.01 (s, 1H), 7.68 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 7.56 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.34-7.21 (m, 2H), 6.94 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.02 (d, J=2.7Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.09-2.71 (m, 5H), 1.64-1.51 (m, 4H)。

[0796] 化合物250 4-(2-(1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-(乙基磺酰基)苯基)-6-三氘代甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成

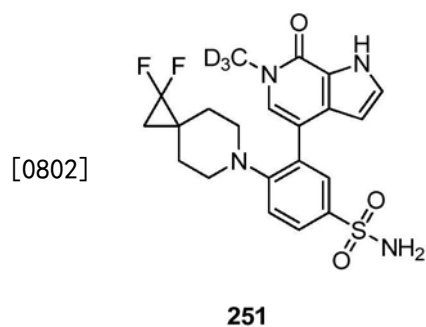


[0798] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物250的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用2-溴-1-氟-4-乙砜基苯替代2-溴-1-氟-4-甲砜基苯,1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物250。

[0799] 质谱: 465.5 (M+H⁺)。

[0800] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.06 (s, 1H), 7.75 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.67 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.33-7.23 (m, 2H), 6.17-6.05 (m, 1H), 3.27 (q, J=7.3Hz, 2H), 3.00 (t, J=5.0Hz, 4H), 1.38 (dd, J=12.0, 6.3Hz, 2H), 1.28 (d, J=13.1Hz, 2H), 1.24-1.15 (m, 2H), 1.13 (t, J=7.3Hz, 3H)。

[0801] 化合物251 4-(1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-3-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯磺酰胺的合成



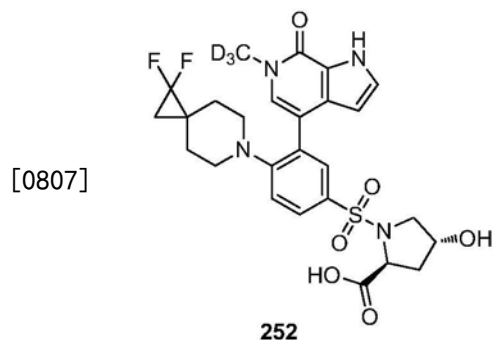
[0803] 采用化合物197的合成方法和步骤,化合物251的合成用相对应的试剂得以实现。在第一步反应中用氨水替代乙胺水溶液,用1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代6-

氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐,其余反应的试剂与反应条件和化合物197的合成完全一致合成得到化合物251。

[0804] 质谱:452.5 (M+H⁺)。

[0805] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.09 (s, 1H), 7.62 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.55 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.28 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.01 (d, J=2.7Hz, 1H), 2.98 (s, 4H), 1.44-1.20 (m, 6H)。

[0806] 化合物252 (2S, 4R) -1-((4-(1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-3-(6-三氘代甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基)磺酰基)-4-羟基吡咯烷-2-羧酸的合成

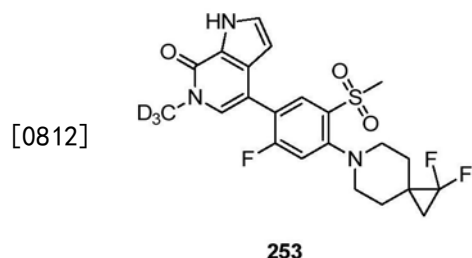


[0808] 采用化合物197的合成方法和步骤,化合物252的合成用相对应的试剂得以实现。在第一步反应中用L-羟基脯氨酸替代乙胺水溶液,用1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐,其余反应的试剂与反应条件和化合物197的合成完全一致合成得到化合物252。

[0809] 质谱:566.5 (M+H⁺)。

[0810] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.03 (s, 1H), 7.74 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.65 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.95 (s, 4H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.69 (s, 1H), 1.31-1.14 (m, 6H)。

[0811] 化合物253 4-(4-(1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-2-氟-5-(甲基磺酰基)苯基)-6-三氘代甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮的合成



[0813] 采用化合物24的合成方法和步骤,化合物253的合成用相对应的试剂得以实现。其中在第一步反应中用1,1-二氟-6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐替代5-氮杂-螺[2.4]庚烷盐酸盐,用2,4-二氟-5-溴-甲磺基苯替代2-溴-1-氟-4-甲磺基苯,第二步反应中用Int.8替代Int.6,其余反应的试剂与反应条件和化合物24的合成完全一致,合成得到化合物253。

[0814] 质谱:469.5 (M+H⁺)。

[0815] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.02 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34

(t, J=2.7Hz, 1H), 7.22 (d, J=13.0Hz, 1H), 6.24-5.86 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.05-2.82 (t, J=4.4Hz, 4H), 1.46-1.38 (m, 2H), 1.32-1.28 (m, 2H), 1.23-1.16 (m, 2H) .

[0816] 以下通过试验例的形式说明本发明的有益效果

[0817] 术语缩写及定义

[0818] mg 毫克

[0819] mL 毫升

[0820] ug 微克

[0821] uL 微升

[0822] mM 毫摩尔

[0823] nM 纳摩尔

[0824] DMSO 二甲基亚砷

[0825] Avg 平均值

[0826] SD 标准差

[0827] DRC 剂量反应曲线

[0828] 试验例1、本发明化合物对BRD的抑制作用

[0829] 1. 实验目的

[0830] 用均相时间分辨荧光技术 (HTRF) 检测化合物对BRD4 (D1+D2) 和BRDT (D1) 蛋白的结合作用以及用AlphaScreen方法检测化合物对BRD2 (D1+D2) 和BRD3 (D1+D2) 蛋白的结合作用

[0831] 2. 实验背景

[0832] 在体外筛选了化合物, 每个化合物梯度稀释10个浓度。选用BRD4 (D1+D2), BRDT (D1), BRD2 (D1+D2) 和BRD3 (D1+D2) 四种蛋白, 以测定它们的IC₅₀值 (见表1)。

[0833] 3. 实验材料:

[0834] BRD2 (1, 2) (BPS, Cat.No.31024)

[0835] BRD3 (1, 2) (BPS, Cat.No.31035)

[0836] BRDT (D1) (Active Motif, Cat.No.31450)

[0837] BRD4 (1, 2) (BPS, Cat.No.31044)

[0838] (+) -JQ1 (BPS, Cat.No.27402)

[0839] 4. 化合物的处理: 将待测化合物用二甲基亚砷 (DMSO) 溶解后储存浓度为10mM。

[0840] 5. 均相时间分辨荧光检测步骤:

[0841] ①按照检测板的布局在Echo板上梯度稀释所有化合物。DMSO的最终稀释浓度为0.1%。

[0842] ②用Echo自动加样仪将化合物或DMSO转移到384孔检测板里。

[0843] ③将2倍浓度的蛋白质和多肽混合物加入检测板中

[0844] ④将2倍浓度的检测混合液加入测定板中, 并震荡30秒。

[0845] ⑤在室温下孵育2个小时。

[0846] ⑥在Envision多功能酶标仪上读取荧光信号 (激发光波长为340nm, 发射光波长为615nm和665nm)

[0847] ⑦曲线拟合

[0848] 将实验数据输入Excel文档中并使用方程 (1) 得到抑制率

- [0849] 方程(1): $\text{Inh}\% = (\text{Max-Signal}) / (\text{Max-Min}) * 100$
- [0850] 将得出的数据输入GraphPad软件中并使用方程(2)得到 IC_{50} 的值。
- [0851] 方程(2): $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{-(\text{LogIC50} - X) * \text{Hill Slope}})$
- [0852] 其中Y轴是抑制率,X轴是化合物浓度。
- [0853] 6. AlphaScreen检测步骤:
- [0854] ①制备1倍浓度的检测缓冲液
- [0855] 制备1倍浓度的检测缓冲液(改良的HEPES缓冲液)
- [0856] ②化合物的梯度稀释
- [0857] 用Echo自动加样仪将化合物转移至检测板进行梯度稀释,使二甲基亚砜的最终浓度为0.1%。
- [0858] ③制备蛋白质溶液
- [0859] 将蛋白质溶解到1倍浓度的检测缓冲液中
- [0860] ④制备底物溶液
- [0861] 将多肽溶解在1倍浓度的检测缓冲液中制备底物溶液
- [0862] ⑤将5 μL 蛋白质溶液转移至检测板中,并转移5 μL 1倍检测缓冲液到阴性对照孔中。
- [0863] ⑥在室温下孵育15分钟。
- [0864] ⑦向每孔中加入5 μL 底物溶液以开始反应。
- [0865] ⑧在室温下孵育60分钟。
- [0866] ⑨在1倍浓度的测定缓冲液中准备受体和供体溶液。
- [0867] 加入15 μL 受体和供体溶液,在室温下孵育60分钟并避免光照。
- [0868] ⑩用EnSpire和Alpha模式读取终点。
- [0869] ⑪曲线拟合
- [0870] 将实验数据输入Excel文档中并使用方程(1)得到抑制率
- [0871] 方程(1): $\text{Inh}\% = (\text{Max-Signal}) / (\text{Max-Min}) * 100$
- [0872] 将得出的数据输入GraphPad软件中并使用方程(2)得到 IC_{50} 的值。
- [0873] 方程(2): $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{-(\text{LogIC50} - X) * \text{Hill Slope}})$
- [0874] 其中Y轴是抑制率,X轴是化合物浓度。
- [0875] 7. 试验结果:
- [0876] 从表1可以看出,本发明的各个化合物都能够有效抑制BRD蛋白,并且抑制效果特别显著。
- [0877] 表1化合物对BRD的 IC_{50} 值

	BRD2(1,2) (uM)	BRD4(1,2) (uM)	BRD3(1,2) (uM)	BRDT(D1) (uM)	
	213	0.0016	0.0041	0.0044	0.015
	202	0.0016	0.0051	0.0045	0.016
	240	0.0012	0.0064	0.0043	0.021
	56	0.0011	0.0071	0.0043	0.021
	215	0.0029	0.0053	0.0050	0.016
	184	0.0020	0.0069	0.0047	0.019
[0878]	204	0.0065	0.010	0.0074	0.019
	243	0.0014	0.0089	0.0053	0.019
	193	0.0027	0.014	0.0058	0.032
	250	0.0015	0.0043	0.0041	0.015
	41	0.0023	0.014	0.0052	0.030
	219	0.0018	0.012	0.0067	0.040
	241	0.0012	0.0058	0.0041	0.017
	242	0.0015	0.0099	0.0053	0.019
	217	0.0014	0.0062	0.0049	0.020
	239	0.0030	0.014	0.0052	0.018
	252	0.16	0.68	0.24	0.83
[0879]	217	0.0015	0.0049	0.0045	0.019
	212	0.0017	0.0043	0.0046	0.013
	251	0.0012	0.0034	0.0039	0.013

[0880] 试验例2、本发明化合物对CWR22RV1细胞增殖抑制作用的生物学测定

[0881] 1. 实验材料

[0882] CWR22RV1cell line (中国科学院细胞库, TCHu100)

[0883] FBS (Gibco, Cat.No.10099-141)

[0884] 0.01M PBS (Biosharp, Cat.No.162262)

[0885] RIPM1640 (Hyclone, Cat.No.308090.01)

[0886] Penicillin-Streptomycin (Hyclone, Cat.No.SV30010)

[0887] Cell counting kit-8 (Signalway Antibody, Cat.No.CP002)

[0888] DMSO (Sigma, Cat.No.D5879)

[0889] Centrifuge Tube, 15ml (Excell Bio, Cat.No.CS015-0001)

[0890] Cell Culture Dish, (Excell Bio, Cat.No.CS016-0128)

[0891] 96-well cell culture cluster (Corning, Cat.No.3599)

[0892] 2. 实验方法

[0893] (1)缓冲液配制

[0894]	细胞培养液 RIPM1640 培养基 10% FBS 1% Pen Strep	PBS 缓冲液 PBS 粉剂溶于 2L 超纯水中，灭菌
--------	--	--------------------------------

[0895] (2)实验步骤:

[0896] ①CWR22RV1细胞用细胞培养液传代培养,取生长状态良好的细胞接种于96孔板,每孔80 μ L,每孔细胞数为1500,于37 $^{\circ}$ C,5%CO₂细胞孵育箱中培养过夜。

[0897] ②将药物用二甲基亚砜(DMSO)配置成30mM的储存液。临用前再用DMSO稀释3倍,再按3倍梯度稀释,得到9个浓度梯度,再用培养液将各浓度的化合物稀释200倍(以此保证培养体系中DMSO浓度为0.1%),每个浓度做2个孔重复。取20 μ L稀释好的化合物加到细胞培养孔(终浓度为10 μ M,3.3 μ M,1.1 μ M...),轻轻振荡混匀。另外设置3个只加细胞的阴性对照孔和3个只加培养液的空白对照孔(6孔各加20 μ L培养液稀释200倍的DMSO)。

[0898] 3.结果检测:

[0899] (1)培养6天后,每孔加10 μ L CCK-8,于37 $^{\circ}$ C,5%CO₂细胞孵育箱中继续培养2.5小时。

[0900] (2)用多功能酶标仪在450nm处测定吸光度(OD值)。

[0901] (3)数据用软件GraphPad Prism6中Dose-response-inhibition方程分析,得出IC50值。

[0902] 本发明化合物对CWR22RV1的活性抑制的IC50(nM),结果如表2所示。

[0903] 4.试验结果:

[0904] 从表2可以看出,本发明的各个化合物均能够有效抑制CWR22RV1细胞。

[0905] 表2本发明化合物对CWR22RV1的活性抑制的IC50(nM)

[0906]

化合物 编号	IC50 (nM)	化合物 编号	IC50 (nM)	化合物 编号	IC50 (nM)	化合物 编号	IC50 (nM)
7	18	8	6	9	30	10	29
11	30	12	89	13	79	14	31
15	650	16	380	17	440	18	520
19	410	20	550	24	17	25	26
26	6	27	31	28	36	29	45
30	38	31	50	32	65	33	45
34	380	35	440	36	560	37	490
38	410	39	2410	40	15	41	5
42	30	43	50	44	45	45	110
46	130	47	50	48	400	49	420
50	510	51	490	52	520	53	550
54	18	55	21	56	3	57	25
58	50	59	65	60	39	61	105
62	130	63	60	64	380	65	410
66	520	67	490	68	530	69	570
70	130	71	94	176	18	177	17
178	5	179	51	180	460	181	90

182	40	183	63	184	8.1	185	1040
186	21	187	19	188	38	189	120
190	180	191	140	192	310	193	4
194	46	195	160	196	56	197	5
198	10	199	2	200	6.7	201	1.4
202	0.5	203	0.2	204	0.7	205	4.8
206		207		208		209	
210		211		212		213	
214		215		216		217	
[0907] 218		219	7.1	220	530	221	130
222	350	223	110	224	62	225	130
226		227		228		229	
230	250	231	1.8	232	0.6	233	1.3
234	0.9	235	1.7	236	3.2	237	4.2
238	8	239	7.8	240	4.8	241	1.7
242	2.2	243	1.3	244	81	245	230
246	30	247	670	248	7002	249	130
250	120						

[0908] 试验例3、本发明化合物对BT474细胞增殖抑制作用的生物学测定

[0909] 1. 测试目的:测定化合物对BT474细胞增殖的抑制作用

[0910] 2. 实验材料

[0911] BT474cell line (中国科学院细胞库, TCHu143)

[0912] FBS (Gibco, Cat.No.10099-141)

[0913] 0.01M PBS (Biosharp, Cat.No.162262)

[0914] RIPM1640 (Hyclone, Cat.No.308090.01)

[0915] Penicillin-Streptomycin (Hyclone, Cat.No.SV30010)

[0916] Cell counting kit-8 (Signalway Antibody, Cat.No.CP002)

[0917] DMSO (Sigma, Cat.No.D5879)

[0918] Centrifuge Tube, 15ml (Excell Bio, Cat.No.CS015-0001)

[0919] Cell Culture Dish, (Excell Bio, Cat.No.CS016-0128)

[0920] 96-well cell culture cluster (Corning, Cat.No.3599)

[0921] 3. 实验方法

[0922] (1)缓冲液配制

[0923]	细胞培养液 RIPM1640 培养基 10% FBS 1% Pen Strep	PBS 缓冲液 PBS 粉剂溶于 2 L 超纯水中，灭菌。
--------	--	----------------------------------

[0924] (2)实验步骤:

[0925] ①BT474细胞用细胞培养液传代培养,取生长状态良好的细胞接种于96孔板,每孔80 μ L,每孔细胞数为1500,于37 $^{\circ}$ C,5%CO₂细胞孵育箱中培养过夜。

[0926] ②将药物用二甲基亚砜(DMSO)配置成10mM的储存液。临用前再用DMSO稀释3倍,再按3倍梯度稀释,得到9个浓度梯度,再用培养液将各浓度的化合物稀释200倍(以此保证培养体系中DMSO浓度为0.1%),每个浓度做2个孔重复。取20 μ L稀释好的化合物加到细胞培养孔(终浓度为10 μ M,3.3 μ M,1.1 μ M...),轻轻振荡混匀。另外设置3个只加细胞的阴性对照孔和3个只加培养液的空白对照孔(6孔各加20 μ L培养液稀释200倍的DMSO)。

[0927] 4.结果检测:

[0928] ①培养6天后,每孔加10 μ L CCK-8,于37 $^{\circ}$ C,5%CO₂细胞孵育箱中继续培养2.5小时。

[0929] ②用多功能酶标仪在450nm处测定吸光度(OD值)。

[0930] ③数据用软件GraphPad Prism6中Dose-response-inhibition方程分析,得出IC50值。

[0931] 本发明化合物对BT474的活性抑制的IC50(nM),结果如表3所示。

[0932] 5.实验结果

[0933] 从表3可以看出,本发明化合物,特别是化合物41、55对BT474细胞具有有效的抑制作用。

[0934] 表3化合物对BT474的活性抑制的IC50(nM)

化合物编号	IC50(nM)
176	1500
55	130
41	330

[0936] 试验例4、本发明化合物对MCF-7细胞增殖抑制作用的生物学测定

[0937] 1.测试目的:测定化合物对MCF-7细胞增殖的抑制作用

[0938] 2.实验材料:

[0939] MCF-7cell line(中国科学院细胞库,TCHu74)

[0940] FBS(Gibco,Cat.No.10099-141)

[0941] 0.01M PBS(Biosharp,Cat.No.162262)

[0942] RIPM1640(Hyclone,Cat.No.308090.01)

[0943] Penicillin-Streptomycin(Hyclone,Cat.No.SV30010)

[0944] Cell counting kit-8(Signalway Antibody,Cat.No.CP002)

[0945] DMSO(Sigma,Cat.No.D5879)

[0946] Centrifuge Tube, 15ml (Excell Bio, Cat.No.CS015-0001)

[0947] Cell Culture Dish, (Excell Bio, Cat.No.CS016-0128)

[0948] 96-well cell culture cluster (Corning, Cat.No.3599)

[0949] 3. 实验方法:

[0950] (1)缓冲液配制

[0951]	细胞培养液 RIPM1640 培养基 10% FBS 1% Pen Strep	PBS 缓冲液 PBS 粉剂溶于 2 L 超纯水中, 灭菌。
--------	--	-----------------------------------

[0952] (2)实验步骤:

[0953] ①MCF-7细胞用细胞培养液传代培养,取生长状态良好的细胞接种于96孔板,每孔80 μ L,每孔细胞数为1000,于37 $^{\circ}$ C,5%CO₂细胞孵育箱中培养过夜。

[0954] ②将药物用二甲基亚砜(DMSO)配置成10mM的储存液。临用前再用DMSO稀释3倍,再按3倍梯度稀释,得到9个浓度梯度,再用培养液将各浓度的化合物稀释200倍(以此保证培养体系中DMSO浓度为0.1%),每个浓度做2个孔重复。取20 μ L稀释好的化合物加到细胞培养孔(终浓度为10 μ M,3.3 μ M,1.1 μ M...),轻轻振荡混匀。另外设置3个只加细胞的阴性对照孔和3个只加培养液的空白对照孔(6孔各加20 μ L培养液稀释200倍的DMSO)。

[0955] 4. 结果检测:

[0956] ①培养6天后,每孔加10 μ L CCK-8,于37 $^{\circ}$ C,5%CO₂细胞孵育箱中继续培养2.5小时。

[0957] ②用多功能酶标仪在450nm处测定吸光度(OD值)。

[0958] ③数据用软件GraphPad Prism6中Dose-response-inhibition方程分析,得出IC50值。

[0959] 本发明化合物对MCF-7的活性抑制的IC50 (nM),结果如表4所示。

[0960] 5. 实验结果:

[0961] 从表4可以看出,本发明化合物,特别是化合物41、184、178对MCF-7细胞具有有效的抑制作用。

[0962] 表4、化合物对MCF-7的活性抑制的IC50 (nM)

化合物编号	IC50 (nM)
176	580
55	100
41	54
184	14
178	29

[0964] 试验例5、本发明化合物对MDA-MB-231细胞增殖抑制作用的生物学测定

[0965] 1. 测试目的:测定化合物对MDA-MB-231细胞增殖的抑制作用

[0966] 2. 实验材料:

[0967] MDA-MB-231 cell line (中国科学院细胞库, TCHu 104)

[0968] FBS (Gibco, Cat.No.10099-141)

[0969] 0.01M PBS (Biosharp, Cat.No.162262)

[0970] RIPM1640 (Hyclone, Cat.No.308090.01)

[0971] Penicillin-Streptomycin (Hyclone, Cat.No.SV30010)

[0972] Cell counting kit-8 (Signalway Antibody, Cat.No.CP002)

[0973] DMSO (Sigma, Cat.No.D5879)

[0974] Centrifuge Tube, 15ml (Excell Bio, Cat.No.CS015-0001)

[0975] Cell Culture Dish, (Excell Bio, Cat.No.CS016-0128)

[0976] 96-well cell culture cluster (Corning, Cat.No.3599)

[0977] 3. 实验方法:

[0978] (1) 缓冲液配制

[0979]	细胞培养液	PBS 缓冲液
	RIPM1640 培养基	PBS 粉剂溶于 2 L 超纯水中, 灭菌。
	10% FBS	
	1% Pen Strep	

[0980] (2) 实验步骤:

[0981] ① MDA-MB-231 细胞用细胞培养液传代培养, 取生长状态良好的细胞接种于 96 孔板, 每孔 80 μ L, 每孔细胞数为 1500, 于 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 细胞孵育箱中培养过夜。

[0982] ② 将药物用二甲基亚砜 (DMSO) 配置成 10mM 的储存液。临用前再用 DMSO 稀释 3 倍, 再按 3 倍梯度稀释, 得到 9 个浓度梯度, 再用培养液将各浓度的化合物稀释 200 倍 (以此保证培养体系中 DMSO 浓度为 0.1%), 每个浓度做 2 个孔重复。取 20 μ L 稀释好的化合物加到细胞培养孔 (终浓度为 10 μ M, 3.3 μ M, 1.1 μ M...), 轻轻振荡混匀。另外设置 3 个只加细胞的阴性对照孔和 3 个只加培养液的空白对照孔 (6 孔各加 20 μ L 培养液稀释 200 倍的 DMSO)。

[0983] 4. 结果检测:

[0984] ① 培养 6 天后, 每孔加 10 μ L CCK-8, 于 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 细胞孵育箱中继续培养 2.5 小时。

[0985] ② 用多功能酶标仪在 450nm 处测定吸光度 (OD 值)。

[0986] ③ 数据用软件 GraphPad Prism6 中 Dose-response-inhibition 方程分析, 得出 IC₅₀ 值。

[0987] 本发明化合物对 MDA-MB-231 的活性抑制的 IC₅₀ (nM), 结果如表 5 所示。

[0988] 5. 实验结果:

[0989] 从表 5 可以看出, 本发明化合物, 特别是化合物 184、178 对 MDA-MB-231 细胞具有有效的抑制作用。

[0990] 表 5 化合物对 MDA-MB-231 的活性抑制的 IC₅₀ (nM)

[0991]	化合物编号	IC ₅₀ (nM)
--------	-------	-----------------------

176	4500
55	749
41	7540
184	26
178	39

[0992] 试验例6、本发明化合物对MDA-MB-453细胞增殖抑制作用的生物学测定

[0993] 1. 测试目的:测定化合物对MDA-MB-453细胞增殖的抑制作用

[0994] 2. 实验材料:

[0995] MDA-MB-453cell line (中国科学院细胞库, TCHu 35)

[0996] FBS (Gibco, Cat.No.10099-141)

[0997] 0.01M PBS (Biosharp, Cat.No.162262)

[0998] RIPM1640 (Hyclone, Cat.No.308090.01)

[0999] Penicillin-Streptomycin (Hyclone, Cat.No.SV30010)

[1000] Cell counting kit-8 (Signalway Antibody, Cat.No.CP002)

[1001] DMSO (Sigma, Cat.No.D5879)

[1002] Centrifuge Tube, 15ml (Excell Bio, Cat.No.CS015-0001)

[1003] Cell Culture Dish, (Excell Bio, Cat.No.CS016-0128)

[1004] 96-well cell culture cluster (Corning, Cat.No.3599)

[1005] 3. 实验方法:

[1006] (1)缓冲液配制

[1007]	细胞培养液	PBS 缓冲液
	RIPM1640 培养基	PBS 粉剂溶于 2 L 超纯水中, 灭菌。
	10% FBS	
	1% Pen Strep	

[1008] (2)实验步骤:

[1009] ①MDA-MB-453细胞用细胞培养液传代培养,取生长状态良好的细胞接种于96孔板,每孔80 μ L,每孔细胞数为1500,于37 $^{\circ}$ C,5%CO₂细胞孵育箱中培养过夜。

[1010] ②将药物用二甲基亚砜(DMSO)配置成10mM的储存液。临用前再用DMSO稀释3倍,再按3倍梯度稀释,得到9个浓度梯度,再用培养液将各浓度的化合物稀释200倍(以此保证培养体系中DMSO浓度为0.1%),每个浓度做2个孔重复。取20 μ L稀释好的化合物加到细胞培养孔(终浓度为10 μ M,3.3 μ M,1.1 μ M...),轻轻振荡混匀。另外设置3个只加细胞的阴性对照孔和3个只加培养液的空白对照孔(6孔各加20 μ L培养液稀释200倍的DMSO)。

[1011] 3. 结果检测:

[1012] ①培养6天后,每孔加10 μ L CCK-8,于37 $^{\circ}$ C,5%CO₂细胞孵育箱中继续培养2.5小时。

[1013] ②用多功能酶标仪在450nm处测定吸光度(OD值)。

[1014] ③数据用软件GraphPad Prism6中Dose-response-inhibition方程分析,得出

IC50值。

[1015] 本发明化合物对MDA-MB-453的活性抑制的IC50 (nM) ,结果如表6所示。

[1016] 4. 实验结果:

[1017] 从表6可以看出,本发明化合物,特别是化合物55、41对MDA-MB-453细胞具有有效的抑制作用。

[1018] 表6、化合物对MDA-MB-453的活性抑制的IC50 (nM)

化合物编号	IC50 (nM)
176	1080
55	48
41	89
184	440
178	720

[1020] 试验例7、本发明化合物对Vcap细胞增殖抑制作用的生物学测定

[1021] 1. 实验材料

[1022] Vcap cell line (中国科学院细胞库, TCHu220)

[1023] FBS (Gibco, Cat.No.10099-141)

[1024] 0.01M PBS (Biosharp, Cat.No.162262)

[1025] DMEM HIGH Glucose (Hyclone, Cat.No.SH30243.01)

[1026] Penicillin-Streptomycin (Hyclone, Cat.No.SV30010)

[1027] Cell counting kit-8 (Signalway Antibody, Cat.No.CP002)

[1028] DMSO (Sigma, Cat.No.D5879)

[1029] Centrifuge Tube, 15ml (Excell Bio, Cat.No.CS015-0001)

[1030] Cell Culture Dish, (Excell Bio, Cat.No.CS016-0128)

[1031] 96-well cell culture cluster (Corning, Cat.No.3599)

[1032] 2. 实验方法

[1033] (1)缓冲液配制

细胞培养液 DMEM 培养基 10% FBS 1% Pen Strep	PBS 缓冲液 PBS 粉剂溶于 2L 超纯水中, 灭菌
--	---------------------------------

[1035] (2)实验步骤:

[1036] ①Vcap细胞用细胞培养液传代培养,取生长状态良好的细胞接种于96孔板,每孔80 μ L,每孔细胞数为10000,于37 $^{\circ}$ C,5%CO₂细胞孵育箱中培养过夜。

[1037] ②将药物用二甲基亚砜(DMSO)配置成10mM的储存液。临用前再用DMSO稀释3倍,再按3倍梯度稀释,得到9个浓度梯度,再用培养液将各浓度的化合物稀释200倍(以此保证培养体系中DMSO浓度为0.1%),每个浓度做2个孔重复。取20 μ L稀释好的化合物加到细胞培养孔(终浓度为10 μ M,3.3 μ M,1.1 μ M...),轻轻振荡混匀。另外设置3个只加细胞的阴性对照孔和

3个只加培养液的空白对照孔(6孔各加20 μ L培养液稀释200倍的DMSO)。

[1038] 3.结果检测:

[1039] (1) 培养6天后,每孔加10 μ L CCK-8,于37 $^{\circ}$ C,5%CO₂细胞孵育箱中继续培养2.5小时。

[1040] (2) 用多功能酶标仪在450nm处测定吸光度(OD值)。

[1041] (3) 数据用软件GraphPad Prism6中Dose-response-inhibition方程分析,得出IC50值。

[1042] 本发明化合物对Vcap的活性抑制的IC50(nM),结果如表7所示。

[1043] 4.实验结果:

[1044] 从表7可以看出,本发明化合物,特别是化合物184、231、219对Vcap细胞具有有效的抑制作用。

[1045] 表7本发明化合物对Vcap的活性抑制的IC50(nM)

化合物编号	IC50(nM)
184	15
231	3.9
219	17.6

[1047] 实施例8本发明化合物与雄激素受体抑制剂HC-1119(氘代恩杂鲁胺)联用对CWR22RV1细胞增殖抑制作用的生物学测定

[1048] 测试目的:测定化合物与HC-1119联用对CWR22RV1细胞增殖的抑制作用

[1049] 实验材料:

[1050] > CWR22RV1cell line(中国科学院细胞库,TCHu100)

[1051] > FBS(Gibco,Cat.No.10099-141)

[1052] > 0.01M PBS(Biosharp,Cat.No.162262)

[1053] > RIPM1640(Hyclone,Cat.No.308090.01)

[1054] > Penicillin-Streptomycin(Hyclone,Cat.No.SV30010)

[1055] > Cell counting kit-8(Signalway Antibody,Cat.No.CP002)

[1056] > DMSO(Sigma,Cat.No.D5879)

[1057] > Centrifuge Tube,15ml(Excell Bio,Cat.No.CS015-0001)

[1058] > Cell Culture Dish,(Excell Bio,Cat.No.CS016-0128)

[1059] > 96-well cell culture cluster(Corning,Cat.No.3599)

[1060] 实验方法:

[1061] 1.缓冲液配制

细胞培养液 RIPM1640 培养基 10% FBS 1% Pen Strep	PBS 缓冲液 PBS 粉剂溶于 2 L 超纯水中,灭菌。
--	----------------------------------

[1062]

[1063] 2. 实验步骤:

[1064] 1) CWR22RV1细胞用细胞培养液传代培养,取生长状态良好的细胞接种于96孔板,每孔60 μ L,每孔细胞数为2000,于37 $^{\circ}$ C,5%CO₂细胞孵育箱中培养过夜。

[1065] 2) 将药物用二甲基亚砜(DMSO)配置成10mM的储存液。临用前再用DMSO稀释3倍,再按3倍梯度稀释,得到9个浓度梯度,再用培养液将各浓度的化合物稀释200倍(以此保证培养体系中DMSO浓度为0.1%),每个浓度做2个孔重复。取20 μ L稀释好的化合物加到细胞培养孔(终浓度为10 μ M,3.3 μ M,1.1 μ M...);HC-1119用培养液分别稀释为50 μ M,15 μ M,取20 μ L稀释好的化合物加到相应的细胞培养孔(终浓度为10 μ M,3 μ M),轻轻振荡混匀。另外设置3个只加细胞的阴性对照孔和3个只加培养液的空白对照孔(6孔各加20 μ L培养液稀释200倍的DMSO)。

[1066] 3. 结果检测:

[1067] 1) 培养6天后,每孔加10 μ L CCK-8,于37 $^{\circ}$ C,5%CO₂细胞孵育箱中继续培养2.5小时。

[1068] 2) 用多功能酶标仪在450nm处测定吸光度(OD值)。

[1069] 3) 数据用软件GraphPad Prism6中Dose-response-inhibition方程分析,得出IC₅₀值。

[1070] 本发明化合物对CWR22RV1的活性抑制的IC₅₀(nM),结果如表8所示。

[1071] 4. 实验结果:

[1072] 从表8可以看出,本发明化合物184、231分别与雄激素受体抑制剂HC-1119联用,都能够增强对CWR22RV1细胞的抑制作用,并且抑制作用随着浓度的增加而增加。

[1073] 表8化合物对CWR22RV1的活性抑制的IC₅₀(nM)

化合物编号	IC ₅₀ (nM)
184	8.1
10 μ M HC-1119+184	1.5
3 μ M HC-1119+184	2.0
231	1.8
10 μ M HC-1119+231	0.51
3 μ M HC-1119+231	0.65

[1075] 试验例9、本发明化合物与雄激素受体抑制剂HC-1119(氘代恩杂鲁胺)联用对Vcap细胞增殖抑制作用的生物学测定

[1076] 测试目的:测定化合物与HC-1119联用对Vcap细胞增殖的抑制作用

[1077] 1. 实验材料

[1078] Vcap cell line(中国科学院细胞库,TCHu220)

[1079] FBS(Gibco,Cat.No.10099-141)

[1080] 0.01M PBS(Biosharp,Cat.No.162262)

[1081] DMEM HIGH Glucose(Hyclone,Cat.No.SH30243.01)

[1082] Penicillin-Streptomycin(Hyclone,Cat.No.SV30010)

[1083] Cell counting kit-8(Signalway Antibody,Cat.No.CP002)

[1084] DMSO(Sigma,Cat.No.D5879)

- [1085] Centrifuge Tube, 15ml (Excell Bio, Cat.No.CS015-0001)
 [1086] Cell Culture Dish, (Excell Bio, Cat.No.CS016-0128)
 [1087] 96-well cell culture cluster (Corning, Cat.No.3599)
 [1088] 2. 实验方法
 [1089] (1) 缓冲液配制

[1090]	细胞培养液 DMEM 培养基 10% FBS 1% Pen Strep	PBS 缓冲液 PBS 粉剂溶于 2L 超纯水中, 灭菌
--------	--	---------------------------------

- [1091] (2) 实验步骤:
 [1092] ② Vcap 细胞用细胞培养液传代培养, 取生长状态良好的细胞接种于 96 孔板, 每孔 60 μ L, 每孔细胞数为 10000, 于 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 细胞孵育箱中培养过夜。
 [1093] ② 将药物用二甲基亚砜 (DMSO) 配置成 10mM 的储存液。临用前再用 DMSO 稀释 3 倍, 再按 3 倍梯度稀释, 得到 9 个浓度梯度, 再用培养液将各浓度的化合物稀释 200 倍 (以此保证培养体系中 DMSO 浓度为 0.1%), 每个浓度做 2 个孔重复。取 20 μ L 稀释好的化合物加到细胞培养孔 (终浓度为 10 μ M, 3.3 μ M, 1.1 μ M...); HC-1119 用培养液分别稀释为 50 μ M, 5 μ M, 取 20 μ L 稀释好的化合物加到相应的细胞培养孔 (终浓度为 10 μ M, 1 μ M), 轻轻振荡混匀。另外设置 3 个只加细胞的阴性对照孔和 3 个只加培养液的空白对照孔 (6 孔各加 20 μ L 培养液稀释 200 倍的 DMSO)。
 [1094] 3. 结果检测:
 [1095] (1) 培养 6 天后, 每孔加 10 μ L CCK-8, 于 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 细胞孵育箱中继续培养 2.5 小时。
 [1096] (2) 用多功能酶标仪在 450nm 处测定吸光度 (OD 值)。
 [1097] (3) 数据用软件 GraphPad Prism6 中 Dose-response-inhibition 方程分析, 得出 IC50 值。
 [1098] 本发明化合物与 HC-1119 联用对 Vcap 的活性抑制的 IC50 (nM), 结果如表 9 所示。

- [1099] 4. 实验结果:
 [1100] 从表 9 可以看出, 本发明化合物 184、231、219 分别与雄激素受体抑制剂 HC-1119 联用, 都能够增强对 Vcap 细胞的抑制作用, 并且抑制作用随着浓度的增加而增加。
 [1101] 表 9 本发明化合物与 HC-1119 联用对 Vcap 的活性抑制的 IC50 (nM)

化合物编号	IC50 (nM)
184	15
10 μ M HC-1119+184	0.13
1 μ M HC-1119+184	0.33
231	3.9
10 μ M HC-1119+231	0.027
1 μ M HC-1119+231	0.076
219	17.6

10 μ M HC-1119+219	0.18
1 μ M HC-1119+219	0.55

[1103] 综上,本发明提供的化合物对多种人前列腺癌细胞(CWR22RV1和Vcap)细胞以及乳腺癌细胞(BT474、MCF-7、MDA-MB-231、MDA-MB-453)的增殖均具有很好的抑制作用;而且,本发明化合物与雄激素受体抑制剂HC-1119联用,能够显著增强对前列腺癌细胞的抑制作用,并且抑制作用随着浓度的增加而增加。说明本发明化合物不仅可以单独用于制备抗肿瘤药物,也可以与其他具有抗肿瘤作用的药物联用,比如雄激素受体抑制剂、其他靶向药物等,来制备治疗效果更佳的抗肿瘤药物,特别是治疗前列腺癌以及乳腺癌的药物。