

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2023年2月16日 (16.02.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/016525 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 413/04 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/111868

(22) 国际申请日: 2022年8月11日 (11.08.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202110930540.X 2021年8月13日 (13.08.2021) CN
202210319824.X 2022年3月29日 (29.03.2022) CN

(71) 申请人: 苏州爱科百发生物医药技术有限公司
(SUZHOU ARKBIOPHARMACEUTICAL CO. LTD.)
[CN/CN]; 中国江苏省苏州市工业园区星湖街
218号B2楼706室, Jiangsu 215123 (CN)。

(72) 发明人: 彭程(PENG, Cheng); 中国江苏省苏州市
工业园区星湖街218号B2楼706室, Jiangsu 215123
(CN)。 张绍云(ZHANG, Shaoyun); 中国江苏省苏
州市工业园区星湖街218号B2楼706室, Jiangsu
215123 (CN)。 张楠(ZHANG, Nan); 中国江苏省
苏州市工业园区星湖街218号B2楼706室, Jiangsu
215123 (CN)。 钱梦飞(QIAN, Mengfei); 中国江
苏省苏州市工业园区星湖街218号B2楼706室,
Jiangsu 215123 (CN)。 李中洋(LI, Zhongyang);
中国江苏省苏州市工业园区星湖街218号B2

楼706室, Jiangsu 215123 (CN)。 宋国伟(SONG,
Guowei); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街
218号B2楼706室, Jiangsu 215123 (CN)。 邹罡
(ZOU, Gang); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街
218号B2楼706室, Jiangsu 215123 (CN)。 袁海卿
(YUAN, Haiqing); 中国江苏省苏州市工业园区星
湖街218号B2楼706室, Jiangsu 215123 (CN)。

(74) 代理人: 苏州锦尚知识产权代理事
务所(普通合伙)(SUZHOU JINSHANG IN-
TELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM (GENERAL
PARTNERSHIP)); 中国江苏省苏州市高新区竹园
路209号4号楼2101室, Jiangsu 215000 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家
保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU,
CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ,
IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ,
LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,
MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA,
PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,

(54) Title: COMPOUND AS ATR KINASE INHIBITOR

(54) 发明名称: 用作ATR激酶抑制剂的化合物

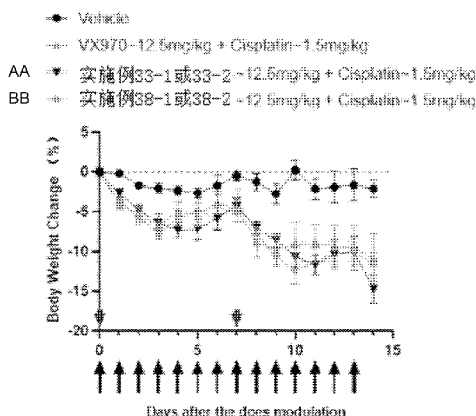
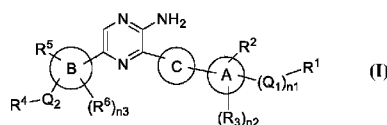


图 1



(57) Abstract: An ATR kinase inhibitor as shown in formula I, and a preparation method therefor and the use thereof.

(57) 摘要: 一种如式I所示的ATR激酶抑制剂及其制备方法和应用。

[见续页]

WO 2023/016525 A1

AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

用作 ATR 激酶抑制剂的化合物

技术领域

本公开属于药物化学领域，特别是涉及一种 ATR 激酶抑制剂及其制备方法和应用。

背景技术

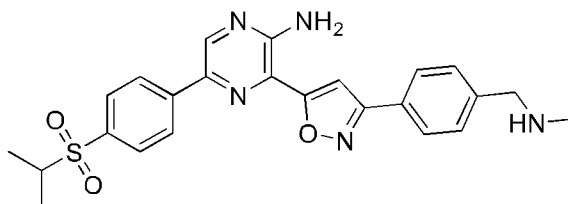
ATR (Ataxia-telangiectasia and Rad3 related) 是 ATM Rad3 相关蛋白激酶，与 ATM (Ataxia-telangiectasia mutated, 毛细血管扩张性共济失调突变), DNA-PKcs (DNA-dependent protein kinase catalytic subunit, DNA 依赖蛋白激酶催化亚基) 同属于 PI3KKs (Phosphoinositide 3 kinase-related protein kinases, 磷酸肌醇 3 激酶相关蛋白激酶) 激酶家族。

受外界压力或机体内环境的影响，细胞发生 DNA 损伤尤其是 DNA 单链或双链断裂 (Double Strand Breaks, DSB) 和复制应激，在正常细胞中，为维持基因组稳定，DNA 损伤会被 DNA 损伤反应 (DNA-damage response, DDR) 因子迅速识别，从而激活细胞周期检查点并直接进行 DNA 修复。根据损伤的类型，涉及不同的 DNA 修复途径，它们共同形成了一个高度复杂的、相互作用的针对基因毒性损伤的防御机制。

ATM 和 ATR 都是由 DNA 损伤和 DNA 复制应激激活的，但它们的 DNA 损伤特异性及功能各不相同，ATM 主要由双链 DNA 断裂激活，而 ATR 对广泛的 DNA 损伤做出反应，包括 DSB 和各种干扰复制的 DNA 损伤。两者协同作用发出 DNA 损伤的信号并调节下游过程。然而，许多种癌细胞在其一些 DNA 修复过程 (如 ATM 信号传导) 存在缺陷，从而对其剩余的完整 DNA 修复蛋白 (如 ATR) 表现出更大依赖性。在 ATM 缺陷的癌细胞中，抑制 ATR 能够有效抑制癌细胞生长，起到合成致死治疗癌症的作用。

合成致死性是指，在功能类似或代偿的一对基因中，单个基因失活的发生对于细胞存活是可以容忍的，而多个基因同时破坏导致细胞死亡。相较于传统的放疗化疗等其他癌症治疗方法，基于合成致死的治疗策略有 3 个优势：首先，ATM 是癌症中最常见的异常基因之一，据 COSMIC 数据库记录，在肿瘤和血液恶性肿瘤中观察到了 167 种不同的 ATM 体细胞突变 (不包括未知来源的变体)，因此基于合成致死的治疗策略可对抗大多数癌症突变；其次，可根据基因突变的高选择性简单地识别出对应患者；最后，与化疗药物联合用药可以提高其疗效并降低剂量、避免或减轻不良反应。

处于临床前和临床研究阶段的 ATR 激酶抑制剂包括 WO2010071837A1 公开的 Berzosertib (VX-970)、Ceralaserti (AZD6738)、Elimusertib (BAY-1895344)、ART0380、RP-3500、VX-803 以及 M1774。其中，VX-970 正针对抗前列腺癌、小细胞肺癌、卵巢癌、尿路上皮癌和非小细胞肺癌等适应症进行 I/II 期临床测试。AZD6738 针对乳腺癌、头颈部鳞状细胞癌、胃癌及非小细胞肺癌的临床治疗已进入 II 期。ART0380 治疗卵巢癌、RP-3500 治疗实体瘤、VX-803 治疗乳腺癌正在 I/II 期临床阶段。BAY-1895344 治疗淋巴瘤及实体瘤，M1774 治疗实体瘤处于临床 I 期。



VX-970

以上临床试验已显示 ATR 功能的破坏在无论有无 DNA 损伤剂的存在下都促进癌细胞死亡。这表明 ATR 激酶抑制剂作为单一药剂或作为放疗或遗传毒性化疗增敏剂都可能是有效的。

发明内容

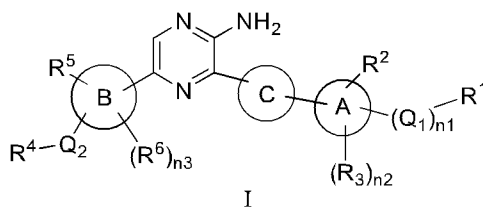
本公开要解决的问题：

现有技术公开的化合物对 ATR 虽然有抑制活性，但其细胞毒性高，体内 PK 暴露量低。因此，仍需开发更多的细胞毒性低，暴露量高的 ATR 高抑制活性的抑制剂。

用于解决问题的方案：

为了解决上述技术问题，本公开提供了以下技术方案：

一种式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物：



其中：

环 A、环 B 和环 C 分别为 6 至 10 元芳基或 5 至 10 元杂芳基；

R^1 选自氢、氘、氰基、卤素、以及取代或未取代的羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3 至 7 元环烷基、3 至 7 元杂环基、胍基、脲基、酰胺基、氨基磺酰胺基、磺酰胺基和 $HN-C(=NH)-C_{1-6}$ 烷基；

R^2 和 R^5 选自氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、氨基和 C_{1-6} 烷氧基；

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起形成包含 1 至 3 个选自氧、氮和硫原子的 5 至 6 元杂芳基或杂环基，所述 5 至 6 元杂芳基或杂环基的环上有 0 或 1 个亚甲基可任意被 $-C(=O)-$ 或 $-C(=NR^7)-$ 替代；

若存在，每一个 R^3 各自独立地选自氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基和被选自氰基、氨基、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基；

R^4 选自氢、氘、 C_{1-6} 烷基、3 至 7 元环烷基、3 至 7 元杂环基、 C_{1-6} 烷基氨基和 $(C_{1-3}$ 烷基)₂ 氨基；

或者 R^4 和 R^5 与它们所连接的原子一起形成包含 1 至 3 个选自氧、氮和硫的 5 至 7 元杂环基，所述 5 至 7 元杂环基任选地被选自氘、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷基氨基的取代基所取代；环上有 1 至 3 个亚甲基可任意被 $-SO_2-$ 、 $-SO(=NR^7)-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 C_{1-6} 烷基氨基或 3 至 6 元环烷基氨基替代；所述 C_{1-6} 烷基氨基或者 3 至 6 元环烷基氨基，其中有 0 至 2 个亚甲基可以任意被氧、氮、硫或 C_{1-3} 烷基氨基所替代；

若存在，每一个 R^6 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基和被选自氰基、氨基、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基；

Q^1 选自 C_{1-6} 亚烷基、 $-CO-$ 、氨基、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=NR^7)-$ 和 3 至 7 元杂环基，其中 C_{1-6} 亚烷基中的 0 至 4 个亚甲基可任意被氨基、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2$ 或 $-C(=NR^7)-$ 替代；

Q^2 选自 $-SO_2-$ 、 $SO-$ 、 $-SO(=NR^7)-$ 、 $-SO_2NR^7-$ 和 $-CO-$ ；

每一个 R^7 各自独立地选自氢、氘、 C_{1-6} 烷基、氰基、3 至 7 元环烷基、3 至 7 元杂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基和被选自氰基、氨基、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基、3 至 7 元环烷基和 3 至 7 元杂环基；且

n_1 、 n_2 和 n_3 各自为 0 至 2 的任一整数。

本公开的效果：

本公开提供的氨基吡嗪类化合物，其对 ATR 具有很高的抑制活性，同时具有优异的药效、体外/体内药代动力学性质和安全性，临床应用前景高。

附图说明

图 1 不同给药组给药后小鼠体重变化图

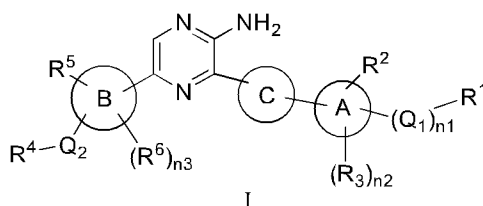
图 2 不同给药组给药后小鼠瘤体积变化（绝对值）图

图 3 不同给药组给药后小鼠瘤体积变化（百分比）图

具体实施方式

为使本公开的技术方案和有益效果能够更加明显易懂，下面通过列举具体实施例的方式进行详细说明。除非另有定义，本公开所使用的技术和科学术语与本申请所属的技术领域中的技术和科学术语的含义相同。

本公开一方面提供式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物：



其中：

环 A、环 B 和环 C 分别为 6 至 10 元芳基或 5 至 10 元杂芳基；

R^1 选自氢、氘、氰基、卤素、以及取代或未取代的羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3 至 7 元环烷基、3 至 7 元杂环基、胍基、脲基、酰胺基、氨基磺酰胺基、磺酰胺基和 $HN-C(=NH)-C_{1-6}$ 烷基；

R^2 和 R^5 选自氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、氨基和 C_{1-6} 烷氧基；

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起形成包含 1 至 3 个选自氧、氮和硫原子的 5 至 6 元杂芳基或杂环基，所述 5 至 6 元杂芳基或杂环基的环上有 0 或 1 个亚甲基可任意被 $-C(=O)-$ 或 $-C(=NR^7)-$ 替代；

若存在，每一个 R^3 各自独立地选自氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基和被选自氰基、氨基、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基；

R^4 选自氢、氘、 C_{1-6} 烷基、3 至 7 元环烷基、3 至 7 元杂环基、 C_{1-6} 烷基氨基和 $(C_{1-3}$ 烷基)₂ 氨基；

或者 R^4 和 R^5 与它们所连接的原子一起形成包含 1 至 3 个选自氧、氮和硫的 5 至 7 元杂环基，所述 5 至 7 元杂环基任选地被选自氘、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷基氨基的取代基所取代；环上有 1 至 3 个亚甲基可任意被 $-SO_2-$ 、 $-SO(=NR^7)-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 C_{1-6} 烷基氨基或 3 至 6 元环烷基氨基替代；所述 C_{1-6} 烷基氨基或者 3 至 6 元环烷基氨基，其中有 0 至 2 个亚甲基可以任意被氧、氮、硫或 C_{1-3} 烷基氨基所替代；

若存在，每一个 R^6 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基和被选自氰基、氨基、

羟基、卤素、C₁₋₆烷基和 C₁₋₆烷氧基的取代基所取代的 C₁₋₆烷基；

Q¹选自 C₁₋₆亚烷基、-CO-、氨基、-SO-、-SO₂-、-C(=NR⁷)-和 3 至 7 元杂环基，其中 C₁₋₆亚烷基中的 0 至 4 个亚甲基可任意被氨基、-CO-、-SO-、-SO₂或-C(=NR⁷)-替代；

Q²选自-SO₂-、SO、-SO(=NR⁷)-、-SO₂NR⁷-和-CO-；

每一个 R⁷各自独立地选自氢、氘、C₁₋₆烷基、氰基、3 至 7 元环烷基、3 至 7 元杂环基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基和被选自氰基、氨基、羟基、卤素、C₁₋₆烷基和 C₁₋₆烷氧基的取代基所取代的 C₁₋₆烷基、3 至 7 元环烷基和 3 至 7 元杂环基；且

n₁、n₂ 和 n₃ 各自为 0 至 2 的任一整数。

在某些实施方案中，所述的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其中 n₁ 为 0 或者 1；n₂ 为 1 或者 2，且 n₃ 优选为 0 或 1。

在某些实施方案中，所述的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其中 n₁ 为 0 或 1。

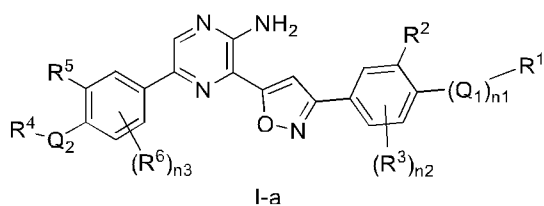
在某些实施方案中，所述的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其中 n₂ 为 0 或 1。

在某些实施方案中，所述的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其中 n₃ 为 0 或 1。

在某些实施方案中，所述的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其中 n₁ 为 0 或 1；n₂ 为 0 或 1；且 n₃ 为 0 或 1。

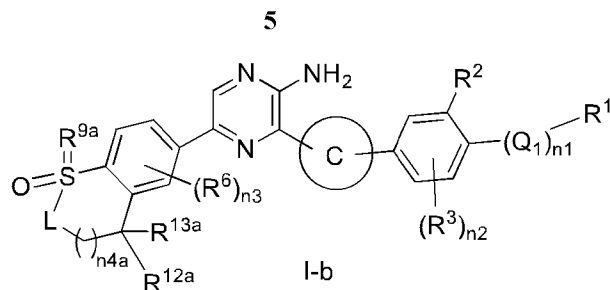
在某些实施方案中，所述的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其中所述环 A 和环 B 选自苯基和 5 至 6 元杂芳基；优选地，所述环 A 和环 B 选自苯基和 6 元杂芳基；更优选地，所述环 A 和环 B 选自苯基和吡啶基，最优选地，所述环 A 和环 B 选自苯基。

在某些实施方案中，所述的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其中所述环 C 为 5 至 6 元杂芳基；优选地，所述环 C 为 5 元杂芳基；更优选地，所述环 C 选自异噁唑、噁二唑和噻二唑；最优选地，所述环 C 选自异噁唑和噁二唑。在某些实施方案中，所述的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其为式 I-a



所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、Q₁、Q₂、n₁、n₂ 和 n₃ 如式 I 中所定义。

在某些实施方案中，所述的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其为式 I-b 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物：



其中：

环 C 为 5 元杂芳基；

L 为 $CR^{10a}R^{11a}$ 或 NR^{14a} ；

n4a 为 0、1 或 2；

R^{9a} 选自氧和 NR^7 ；

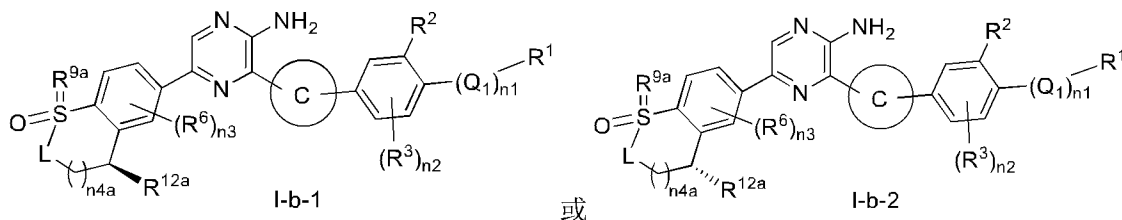
R^{10a} 和 R^{11a} 各自独立地选自氢、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷基氨基；或者 R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的原子一起形成 3 至 7 元环烷基或包含 1 或 2 个选自氧、氮和硫的 3 至 7 元杂环基；

R^{12a} 和 R^{13a} 各自独立地选自氢、氘、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷基氨基；或者 R^{12a} 和 R^{13a} 形成 $=O$ ；

R^{14a} 选自氢、氘、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3 至 7 元环烷基和 3 至 7 元杂环基，所述取代是被选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基和 $(C_{1-6}$ 烷基)₂氨基的取代基所取代；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 Q_1 、n1、n2 和 n3 如式 I 中所定义。

在某些实施方案中，所述的式 I 或式 I-b 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其为式 I-b-1 或式 I-b-2 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物：



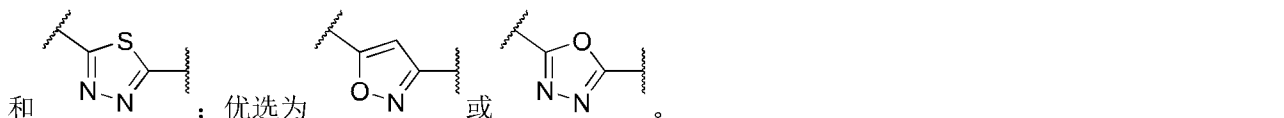
其中：

环 C、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 Q_1 、n1、n2、n3、L、n4a、 R^{9a} 和 R^{12a} 如式 I-b 中所定义。

在某些实施方案中，所述的式 I、式 I-b、式 I-b-1 或式 I-b-2 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其中所述环 C 为 5 至 6 元杂芳基；优选地，所述环 C 为 5 元杂芳基；更优选地，所述环 C 选自异噁唑、噁二唑和噻二唑；最优选地，所述环 C 选自异噁唑和噁二唑。

在某些实施方案中，所述的式 I、式 I-b、式 I-b-1 或式 I-b-2 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、

异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其中所述环 C 选自



在某些实施方案中，式 I-b、式 I-b-1 或式 I-b-2 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其中 n4a 为 0 或 1；优选地，n4a 为 0。

在某些实施方案中,所述的式 I-b、式 I-b-1 或式 I-b-2 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物,其中 R^{9a} 选自氧和 NH; 优选地, R^{9a} 选自氧。

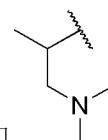
在某些实施方案中,所述的式 I-b、式 I-b-1 或式 I-b-2 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物,其中 L 为 $CR^{10a}R^{11a}$, R^{10a} 和 R^{11a} 各自独立地选自氢、氘、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基; 优选地, L 为 $CR^{10a}R^{11a}$, R^{10a} 和 R^{11a} 各自独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基; 更优选地, L 为 $CR^{10a}R^{11a}$, R^{10a} 和 R^{11a} 均为 C_{1-6} 烷基; 最优选地, L 为 $CR^{10a}R^{11a}$, R^{10a} 和 R^{11a} 均为甲基。

在某些实施方案中,所述的式 I-b、式 I-b-1 或式 I-b-2 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物,其中 R^{10a} 和 R^{11a} 与它们所连接的原子一起形成 3 至 7 元环烷基或包含 1 或 2 个选自氧、氮和硫的 3 至 7 元杂环基; 所述 3 至 7 元环烷基为环丙烷基。

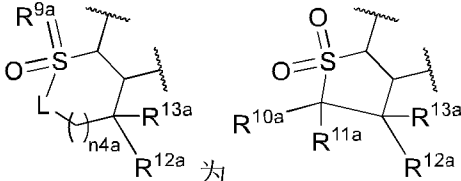
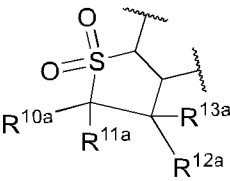
在某些实施方案中,所述的式 I-b、式 I-b-1 或式 I-b-2 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物,其中 R^{12a} 和 R^{13a} 各自独立地选自氢、氘、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基; 优选地, R^{12a} 和 R^{13a} 各自独立地选自氢、氘、卤素、羟基和 C_{1-6} 烷基; 更优选地, R^{12a} 和 R^{13a} 各自独立地选自氢、氘、甲基、氟和羟基; 进一步优选地, R^{12a} 和 R^{13a} 各自独立地选自氢和氟; 最优选地, R^{12a} 为氢, 且 R^{13a} 为氟。

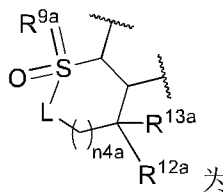
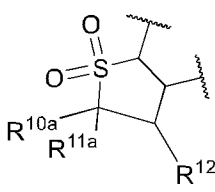
在某些实施方案中,所述的式 I-b、式 I-b-1 或式 I-b-2 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异

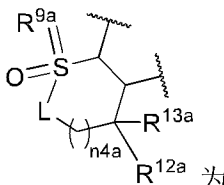
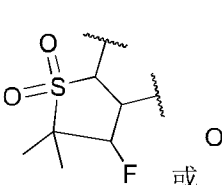
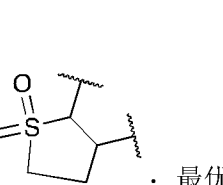
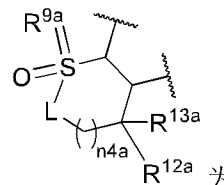
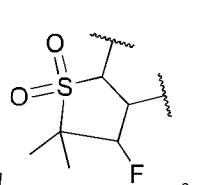
构体、溶剂化物、前药或同位素标记物,其中 R^{14a} 选自氢、甲基、乙基、异丙基、环丙基、羟乙基和



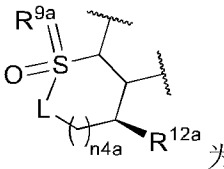
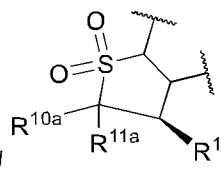
在某些实施方案中,所述的式 I-b 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前

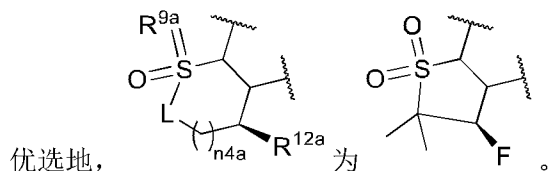
药或同位素标记物,其中  为  , R^{10a} 、 R^{11a} 、 R^{12a} 和 R^{13a} 如式 I-b 中所定

义; 优选地,  为  , R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 如式 I-b 中所定义; 更优选地,

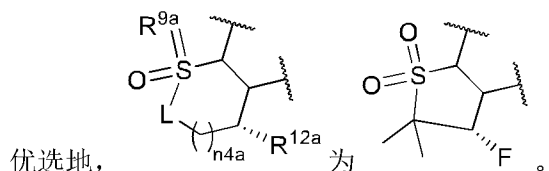
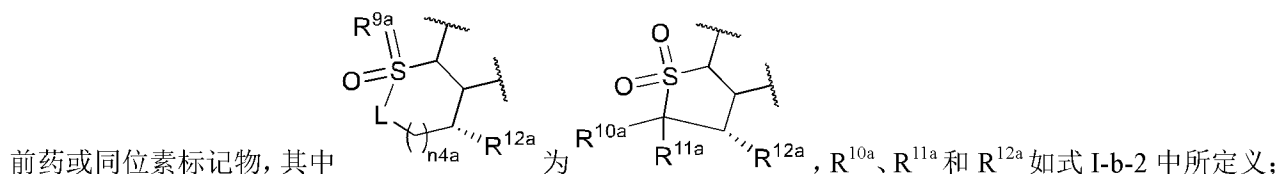
 为  或  ; 最优选地,  为  。

在某些实施方案中,所述的式 I-b-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、

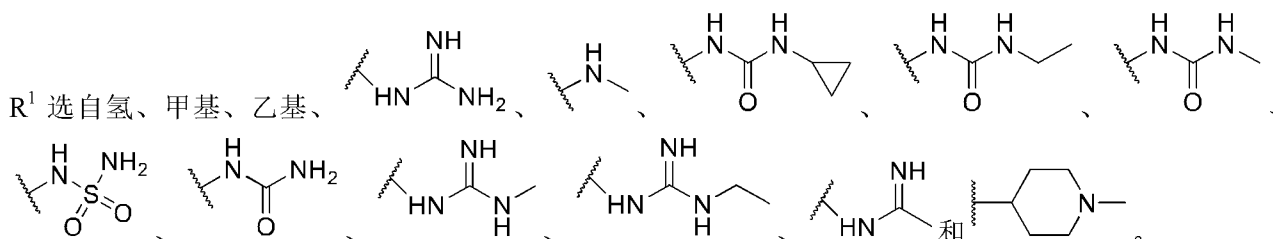
前药或同位素标记物,其中  为  , R^{10a} 、 R^{11a} 和 R^{12a} 如式 I-b-1 中所定义;



在某些实施方案中，所述的式 I-b-2 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、



在某些实施方案中，所述的式 I、式 I-a、式 I-b、式 I-b-1 或式 I-b-2 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其中 R^1 选自氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、以及取代或未取代的羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3 至 7 元环烷基、3 至 7 元杂环基、胍基、脒基、酰胺基、氨基磺酰胺基、磺酰胺基和 $HN-C(=NH)-C_{1-6}$ 烷基；所述取代是被选自 C_{1-6} 烷基或 3 至 7 元环烷基的取代基所取代；优选地， R^1 选自氢、取代或未取代的氨基、 C_{1-6} 烷基、胍基、脒基、3 至 7 元杂环基、氨基磺酰胺基和 $HN-C(=NH)-C_{1-6}$ 烷基；所述取代是被选自 C_{1-6} 烷基或 3 至 7 元环烷基的取代基所取代；更优选地，



在某些实施方案中，所述的式 I、式 I-a、式 I-b、式 I-b-1 或式 I-b-2 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其中 R^2 和 R^5 各自独立地选自氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、以及 C_{1-6} 烷基；优选地， R^2 和 R^5 各自独立地为氢或氘。

在某些实施方案中，所述的式 I、式 I-a、式 I-b、式 I-b-1 或式 I-b-2 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其中 R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起形成包含 1 至 3 个选自氧、氮和硫原子的 5 至 6 元杂芳基或杂环基，所述 5 至 6 元杂环基的环上有 0 或 1 个亚甲基可任意被 $-C(=O)-$ 或 $-C(=NR^7)-$ 替代；所述 5 至 6 元杂芳基或者 5 至 6 元杂环基为下列结构的任一种：



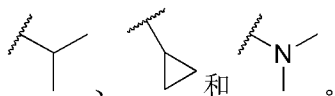
其中： R^8 选自氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、以及 C_{1-6} 烷基和 3 至 7 元环烷基；优选地， R^8 为氢。

在某些实施方案中，所述的式 I、式 I-a、式 I-b、式 I-b-1 或式 I-b-2 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其中 R^3 为卤素或卤素取代的 C_{1-6} 烷基，优选为 F 或

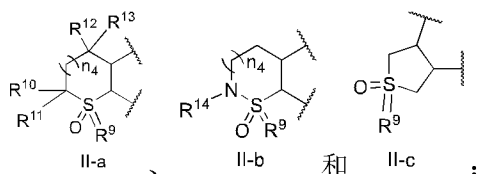
CF₃。

在某些实施方案中，所述的式 I、式 I-a、式 I-b、式 I-b-1 或式 I-b-2 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其中 R³ 选自氢原子、卤素、C₁₋₆ 烷基和卤素取代的 C₁₋₆ 烷基；优选地，R³ 选自氢原子、卤素和卤素取代的 C₁₋₆ 烷基；更优选地，R³ 选自氢原子、F 和 CF₃。

在某些实施方案中，所述的式 I 或式 I-a 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其中 R⁴ 选自 C₁₋₆ 烷基、3 至 7 元环烷基、C₁₋₆ 烷基氨基和(C₁₋₃ 烷基)₂ 氨基；优选地，R⁴ 为甲基或下列结构的任一种：



在某些实施方案中，所述的式 I 或式 I-a 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其中 R⁴ 和 R⁵ 与它们所连接的原子一起形成包含 1 至 3 个选自氧、氮和硫的 5 至 7 元杂环基，所述 5 至 7 元杂环基优选为下列结构的任一种：



n₄ 选自 0 到 2 的整数；

R⁹ 选自氧和 NR⁷；

R¹⁰ 和 R¹¹ 各自独立地选自氢、氘、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 烷基氨基；或者 R¹⁰ 和 R¹¹ 与它们所连接的原子一起形成 3 至 7 元环烷基或包含 1 或 2 个选自氧、氮和硫的 3 至 7 元杂环基；

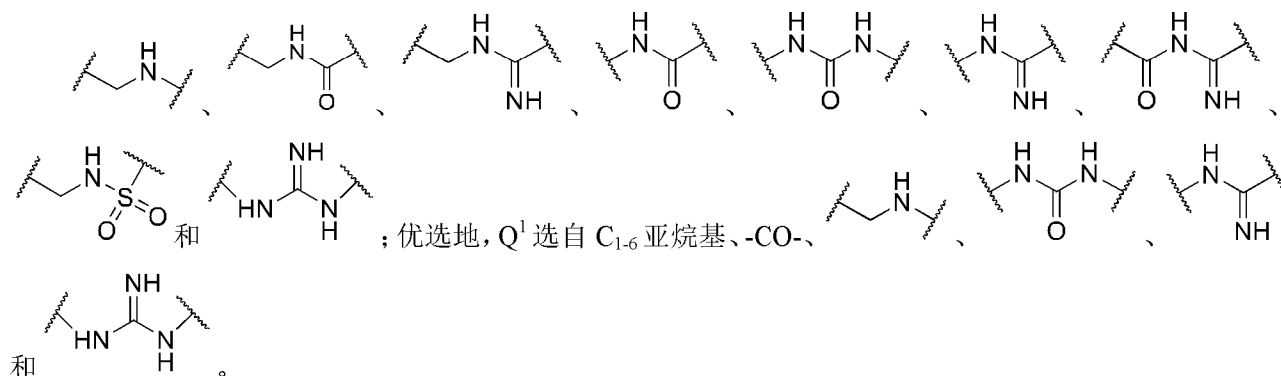
R¹² 和 R¹³ 各自独立地选自氢、氘、卤素、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 烷基氨基；或者 R¹² 和 R¹³ 形成=O；

R¹⁴ 选自氢、氘、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3 至 7 元环烷基和 3 至 7 元杂环基，所述取代是被选自卤素、羟基、氨基、C₁₋₆ 烷基氨基和(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基的取代基所取代；

R⁷ 如式 I 中所定义。

在某些实施方案中，所述的式 I、式 I-a、式 I-b、式 I-b-1 或式 I-b-2 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其中每一个 R⁶ 各自独立地选自氢、氘和氟。

在某些实施方案中，所述的式 I、式 I-a、式 I-b、式 I-b-1 或式 I-b-2 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其中 Q¹ 选自 C₁₋₆ 亚烷基、-CO-、氨基、-SO-、-SO₂-、-C(=NR⁷)-或为下列结构的任一种：



在某些实施方案中，所述的式 I 或式 I-a 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化

物、前药或同位素标记物，其中 Q^2 选自 $-SO_2-$ 、 $-SO(=NH)-$ 、 $-SO(=NMe)-$ 和 $-CO-$ 。

在某些实施方案中，所述的式 I、式 I-a、式 I-b、式 I-b-1 或式 I-b-2 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其中每一个 R^7 独立地选自氢、氘、甲基和氰基；优选地，每一个 R^7 独立地选自氢和甲基。

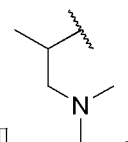
在某些实施方案中，所述的式 II-a 或式 II-b 中 n_4 为 0 或 1。

在某些实施方案中，所述的式 II-a、式 II-b 或 II-c 中 R^9 选自氧和 NH。

在某些实施方案中，所述的式 II-a 中 R^{10} 和 R^{11} 各自独立地选自氢、氘、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基；优选地， R^{10} 和 R^{11} 各自独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基；更优选地， R^{10} 和 R^{11} 各自独立地选自氢和甲基。

在某些实施方案中，所述的式 II-a 中 R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的原子一起形成 3 至 7 元环烷基或包含 1 或 2 个选自氧、氮和硫的 3 至 7 元杂环基；所述 3 至 7 元环烷基为环丙烷基。

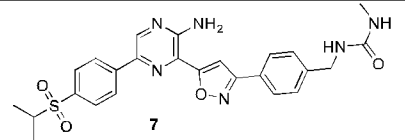
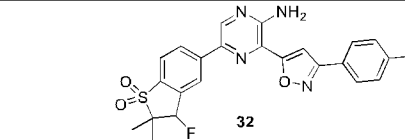
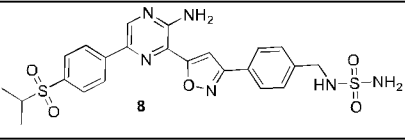
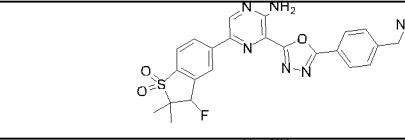
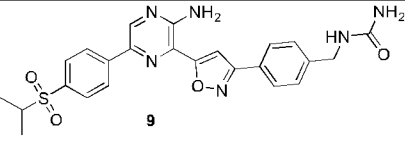
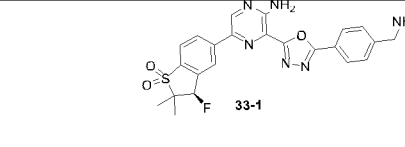
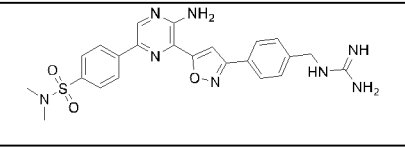
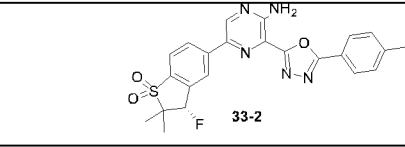
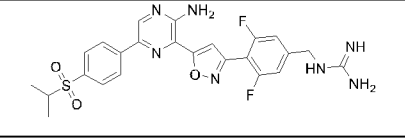
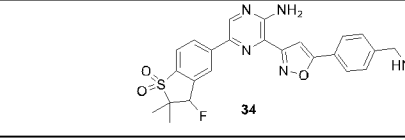
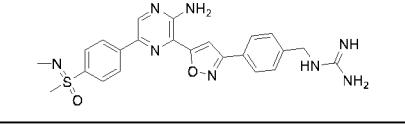
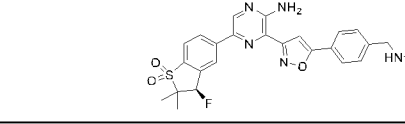
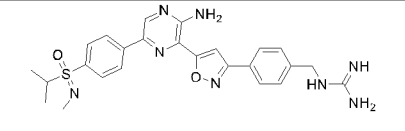
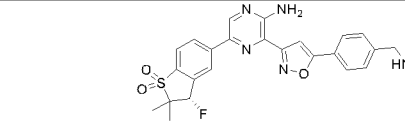
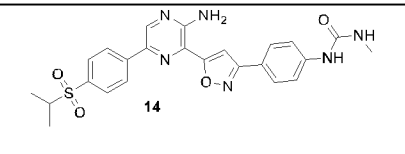
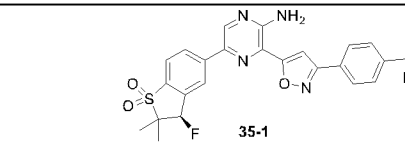
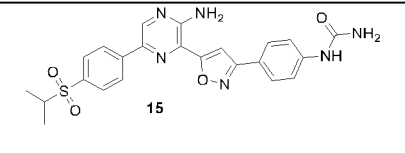
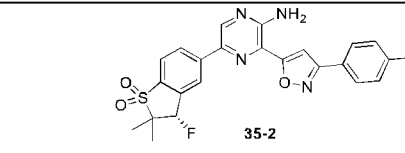
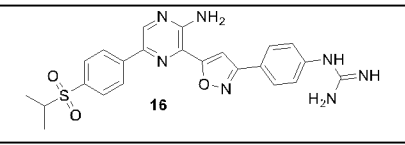
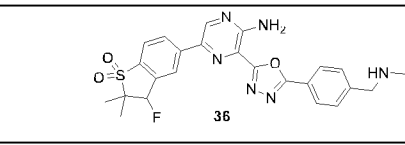
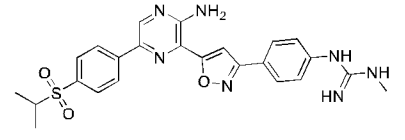
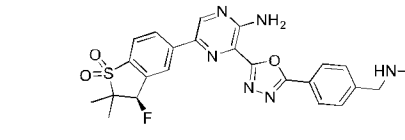
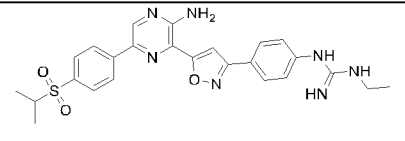
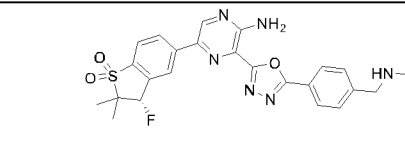
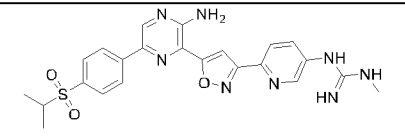
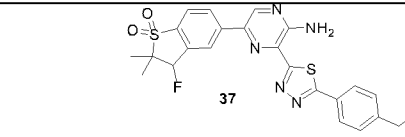
在某些实施方案中，所述的式 II-a 中 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自氢、氘、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基；优选地， R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自氢、氘、卤素、羟基和 C_{1-6} 烷基；更优选地， R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自氢、氘、甲基、氟和羟基；进一步优选地， R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自氢和氟；最优选地， R^{12} 为氢，且 R^{13} 为氟。



在某些实施方案中，所述的式 II-b 中 R^{14} 选自氢、甲基、乙基、异丙基、环丙基、羟乙基和

表 A 本公开的典型化合物包括但不限于：

| 实施例编号 | 化合物结构 | 实施例编号 | 化合物结构 |
|-------|-------|-------|-------|
| | | | |
| 2 | | | |
| 3 | | | |
| | | | |
| 5 | | | |
| 6 | | 31 | |

| | | | |
|----|---|------|--|
| 7 |  <p>7</p> | 32 |  <p>32</p> |
| 8 |  <p>8</p> | |  <p>33-1</p> |
| 9 |  <p>9</p> | 33-1 |  <p>33-1</p> |
| |  <p>33-2</p> | 33-2 |  <p>33-2</p> |
| |  <p>34</p> | 34 |  <p>34</p> |
| |  <p>35-1</p> | |  <p>35-1</p> |
| |  <p>35-2</p> | |  <p>35-2</p> |
| 14 |  <p>14</p> | 35-1 |  <p>35-1</p> |
| 15 |  <p>15</p> | 35-2 |  <p>35-2</p> |
| 16 |  <p>16</p> | 36 |  <p>36</p> |
| |  <p>37</p> | |  <p>37</p> |
| |  <p>37</p> | |  <p>37</p> |
| |  <p>37</p> | 37 |  <p>37</p> |

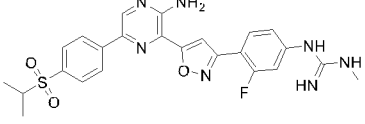
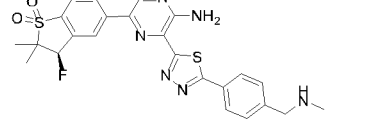
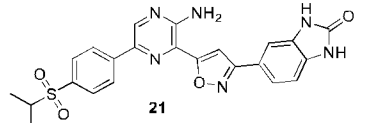
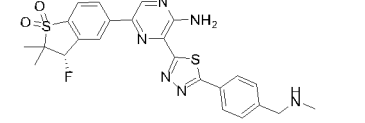
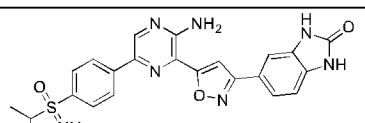
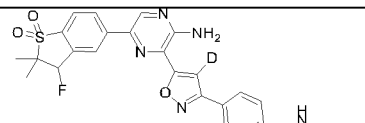
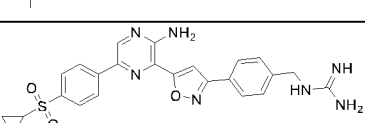
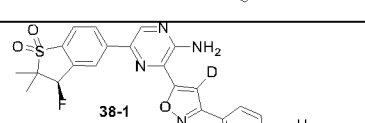
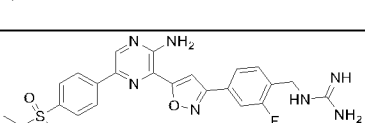
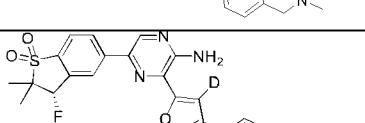
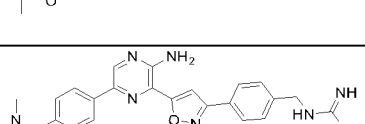
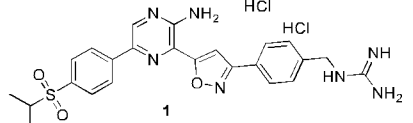
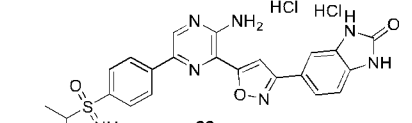
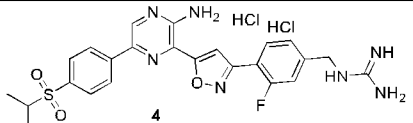
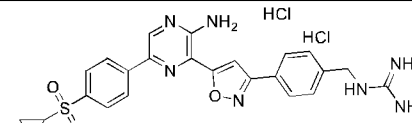
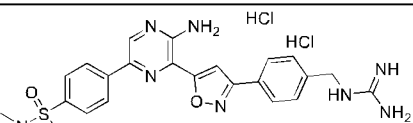
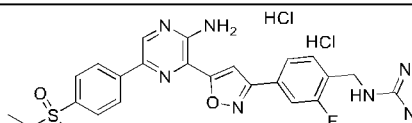
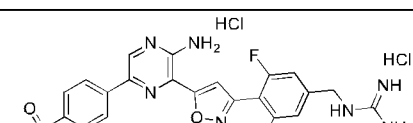
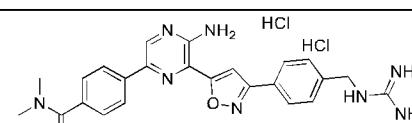
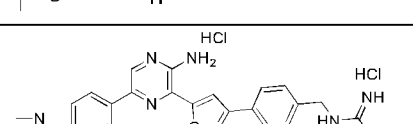
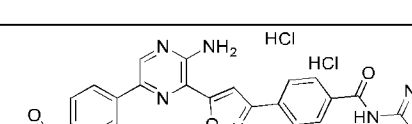
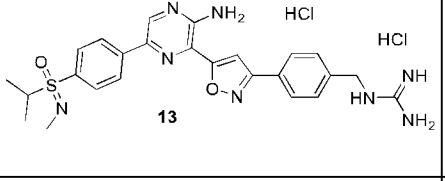
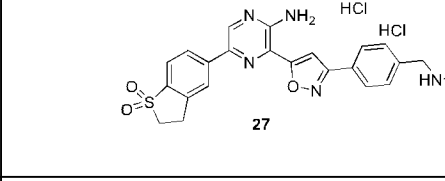
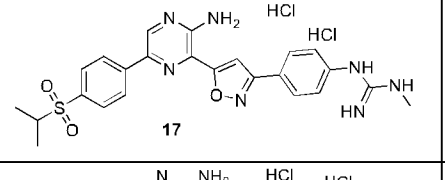
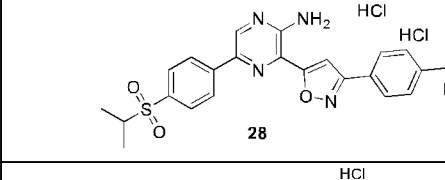
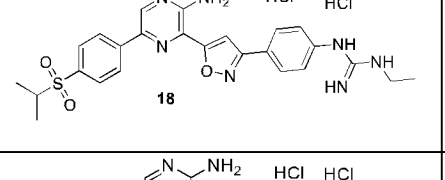
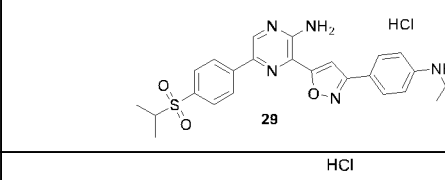
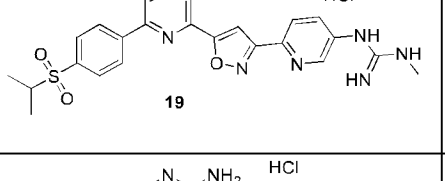
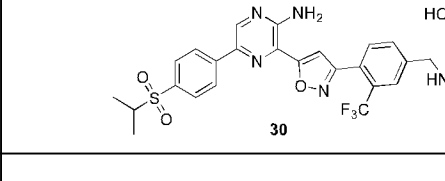
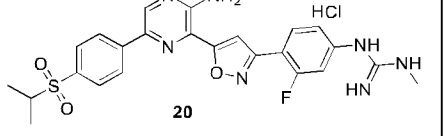
| | | | |
|----|--|------|--|
| |  | |  |
| 21 |  | |  |
| |  | |  |
| |  | 38-1 |  |
| |  | 38-2 |  |
| |  | | |

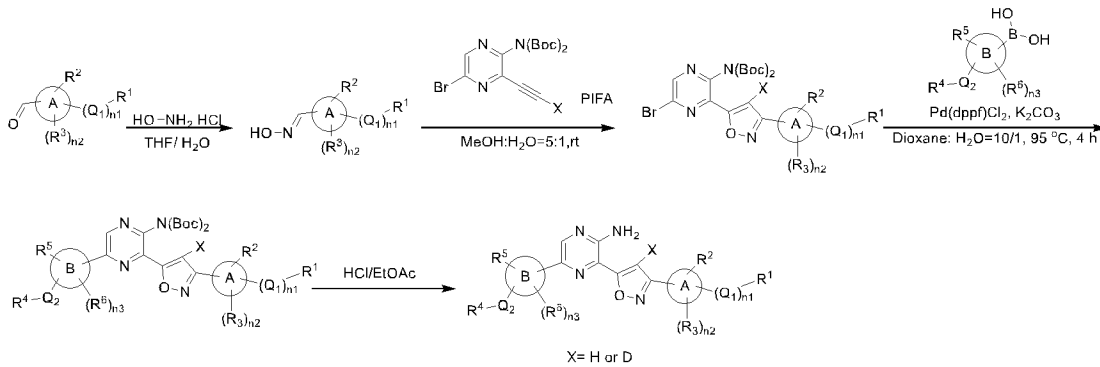
表 B 本公开的化合物包括但不限于:

| 实施例编号 | 化合物结构 | 实施例编号 | 化合物结构 |
|-------|---|-------|--|
| 1 |  | 22 |  |
| 4 |  | 23 |  |
| 10 |  | 24 |  |
| 11 |  | 25 |  |
| 12 |  | 26 |  |

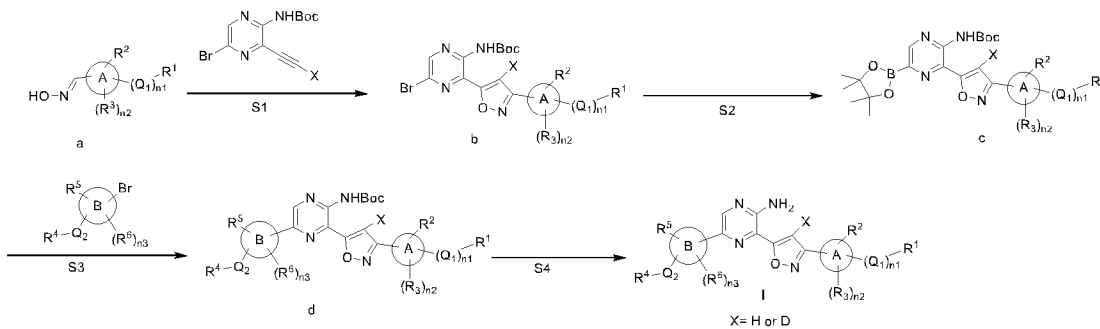
| | | | |
|----|--|----|--|
| 13 |  | 27 |  |
| 17 |  | 28 |  |
| 18 |  | 29 |  |
| 19 |  | 30 |  |
| 20 |  | | |

本公开还提供了一种式 I 所示化合物的制备方法，

路线 1:



路线 2:



在某些实施方式中，步骤 S1 是在双三氟乙酰碘苯存在下发生反应。

在某些实施方式中，步骤 S2 是在双联频哪醇硼酸酯存在下发生反应。

在某些实施方式中，步骤 S2 是在碱存在下发生反应。

在某些实施方式中，步骤 S2 中所述碱选自无机碱和有机碱。

在某些实施方式中，步骤 S2 中所述无机碱选自氢氧化钠、磷酸钾、醋酸钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化锂和氢氧化钾中的一种或多种。

在某些实施方式中，步骤 S2 中所述有机碱选自三乙胺、吡啶、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、醋酸钠、醋酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾和 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯中的一种或多种。

在某些实施方式中，步骤 S2 是在[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯存在下发生反应。

在某些实施方式中，步骤 S3 是在碱存在下发生反应。

在某些实施方式中，步骤 S3 中所述碱选自无机碱和有机碱。

在某些实施方式中，步骤 S3 中所述无机碱选自氢氧化钠、磷酸钾、醋酸钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化锂和氢氧化钾中的一种或多种。

在某些实施方式中，步骤 S3 中所述有机碱选自三乙胺、吡啶、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、醋酸钠、醋酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾和 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯中的一种或多种。

在某些实施方式中，步骤 S3 是在[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯存在下发生反应。

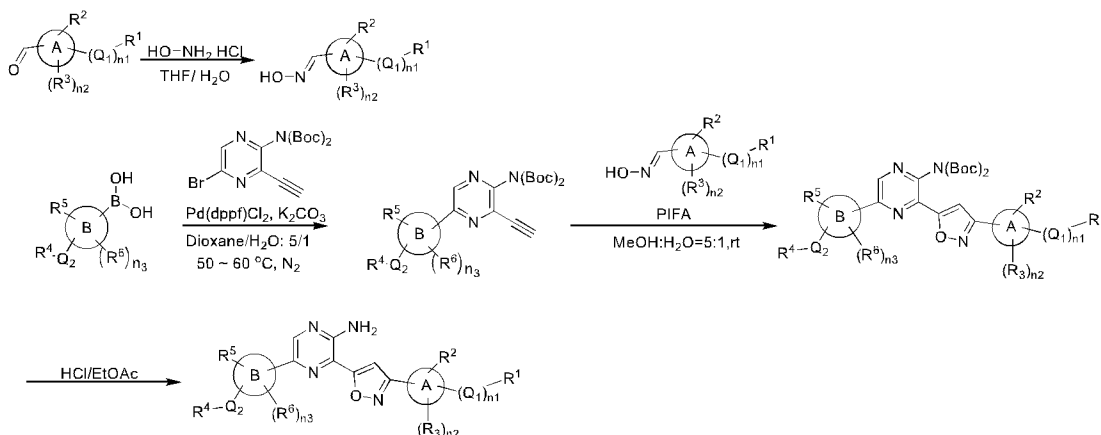
在某些实施方式中，步骤 S4 是在酸存在下发生反应。

在某些实施方式中，步骤 S4 中所述酸选自盐酸、硫酸、甲酸、乙酸、三氟乙酸中的一种或多种。

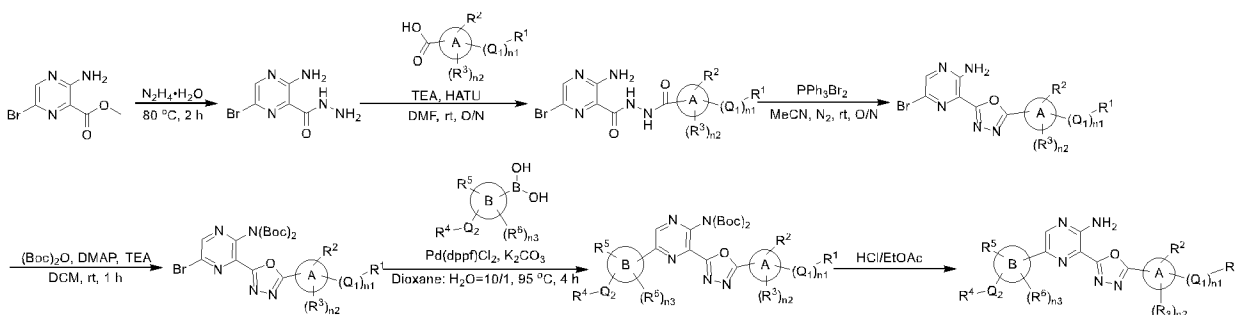
在某些实施方式中，当所述式 a、b、c、d、I 化合物中 R¹ 基团中存在氨基时，所述方法还包括对所述氨基上保护基和脱保护基的步骤。

在某些实施方式中，所述保护基选自 Boc 和 Cbz。

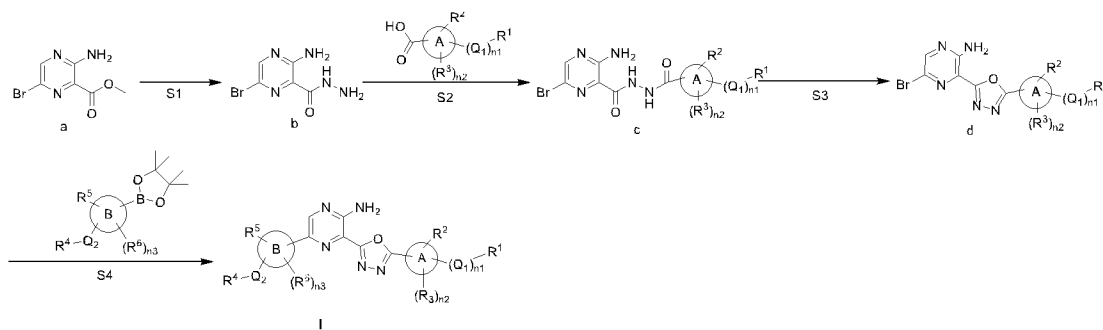
路线 3:



路线 4:



路线 5:



在某些实施方式中，步骤 S1 是在水合肼存在下发生反应。

在某些实施方式中，步骤 S2 是在碱存在下发生反应。

在某些实施方式中，步骤 S2 中所述碱选自无机碱和有机碱。

在某些实施方式中，步骤 S2 中所述无机碱选自氢氧化钠、磷酸钾、醋酸钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化锂和氢氧化钾中的一种或多种。

在某些实施方式中，步骤 S2 中所述有机碱选自三乙胺、吡啶、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、醋酸钠、醋酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾和 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯中的一种或多种。

在某些实施方式中，步骤 S2 是在 *O*-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯存在下发生反应。

在某些实施方式中，步骤 S3 是在碱存在下发生反应。

在某些实施方式中，步骤 S3 中所述碱选自无机碱和有机碱。

在某些实施方式中，步骤 S3 中所述无机碱选自氢氧化钠、磷酸钾、醋酸钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化锂和氢氧化钾中的一种或多种。

在某些实施方式中，步骤 S3 中所述有机碱选自三乙胺、吡啶、二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、醋酸钠、醋酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾和 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯中的一种或多种。

在某些实施方式中，步骤 S3 是在二溴三苯基磷存在下发生反应。

在某些实施方式中，步骤 S4 是在碱存在下发生反应。

在某些实施方式中，步骤 S4 中所述碱选自无机碱和有机碱。

在某些实施方式中，步骤 S4 中所述无机碱选自氢氧化钠、磷酸钾、醋酸钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化锂和氢氧化钾中的一种或多种。

在某些实施方式中，步骤 S4 中所述有机碱选自三乙胺、吡啶、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、醋酸钠、醋酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾和 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯中的一种或多种。

在某些实施方式中，步骤 S4 是在 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯存在下发生反应。

在某些实施方式中，当所述式 c、d、I 化合物中 R¹ 基团中存在氨基时，所述方法还包括对所述氨基上保护基和脱保护基的步骤。

在某些实施方式中，所述保护基选自 Boc 和 Cbz。

本公开还提供了一种药物组合物，所述药物组合物含有治疗有效量的本公开式 I、式 I-a、式 I-b、式 I-b-1、式 I-b-2 或表 A 或表 B 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

在某些实施方式中，本公开所述的药物组合物的单位剂量为 0.001mg-1000mg。

在某些实施方式中,基于组合物的总重量,所述的药物组合物含有 0.01%-99.99%的本公开式 I、式 I-a、式 I-b、式 I-b-1、式 I-b-2 或表 A 或表 B 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物。在某些实施方式中,所述的药物组合物含有 0.1%-99.9%的本公开式 I、式 I-a、式 I-b、式 I-b-1、式 I-b-2 或表 A 或表 B 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物。在某些实施方式中,所述的药物组合物含有 0.5%-99.5%的本公开式 I、式 I-a、式 I-b、式 I-b-1、式 I-b-2 或表 A 或表 B 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物。在某些实施方式中,所述的药物组合物含有 1%-99%的本公开式 I、式 I-a、式 I-b 或表 A 或表 B 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物。在某些实施方式中,所述的药物组合物含有 2%-98%的本公开式 I、式 I-a、式 I-b、式 I-b-1、式 I-b-2 或表 A 或表 B 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物。

在某些实施方式中,基于组合物的总重量,本公开所述的药物组合物含有 0.01%-99.99%的药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。在某些实施方式中,本公开所述的药物组合物含有 0.1%-99.9%的药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。在某些实施方式中,本公开所述的药物组合物含有 0.5%-99.5%的药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。在某些实施方式中,本公开所述的药物组合物含有 1%-99%的药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。在某些实施方式中,本公开所述的药物组合物含有 2%-98%的药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

本公开所涉及的式 I、式 I-a、式 I-b、式 I-b-1、式 I-b-2 或表 A 或表 B 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物及包含其的混合物、组合物等,可以经任一给药途径给予到生物体内。给药途径可以是口服给药、静脉注射、肌肉注射、皮下注射、直肠给药、阴道给药、舌下含化、鼻腔吸入、口腔吸入、滴眼、也可局部或全身经皮给药。

本公开所涉及的式 I、式 I-a、式 I-b、式 I-b-1、式 I-b-2 或表 A 或表 B 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物及包含其的混合物、组合物等,可以配制成单一剂量,其中含有本发明的活性化合物以及载体、赋形剂等,给药剂型可以是片剂、胶囊剂、注射剂、颗粒剂、粉剂、栓剂、丸剂、乳膏剂、糊剂、凝胶剂、散剂、口服溶液、吸入剂、混悬剂、干悬剂、贴剂和洗剂等。这些剂型中可以含有药物制剂常用的成分,例如稀释剂、吸收剂、润湿剂、粘合剂、崩解剂、着色剂、pH 调节剂、抗氧化剂、抑菌剂等渗透调节剂和抗粘剂等。

上述各类剂型的合适配方可从公开途径获得,例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 21 版; Lippincott Williams & Wilkins 于 2006 年出版和 Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients, Chicago, Pharmaceutical Press 于 2005 年出版,因此本领域的技术人员可以容易的制备。

根据不同个体所患疾病的性质、强度、患者的年龄、性别、体重和给药途径等因素,可以选择不同的给药剂量,本公开的化合物的给药剂量可以为每日 0.01 至 500mg/kg,优选每日剂量为 1-100mg/kg,可单次或多次给药。

本公开还提供了一种式 I、式 I-a、式 I-b、式 I-b-1、式 I-b-2 或表 A 或表 B 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物或或包含其的药物组合物,其中所述同位素选自 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl , 优选地,所述同位素为 ^2H 。

本公开还提供了一种式 I、式 I-b、式 I-b-1 或式 I-b-2 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构

体、溶剂化物、前药或同位素标记物或包含其的药物组合物，其中环 C 被同位素取代，所述同位素选自²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F 和 ³⁶Cl，优选地，所述同位素为 ²H。

本公开还提供了一种式 I、式 I-a、式 I-b、式 I-b-1、式 I-b-2 或表 A 或表 B 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物或包含其的药物组合物在制备用于抑制 ATR 激酶的化合物中的应用。

本公开还提供了一种式 I、式 I-a、式 I-b、式 I-b-1、式 I-b-2 或表 A 或表 B 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物或包含其的药物组合物在制备用于预防和/或治疗 ATR 激酶介导的疾病或病症的化合物中的应用。

本公开还提供了一种式 I、式 I-a、式 I-b、式 I-b-1、式 I-b-2 或表 A 或表 B 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物或包含其的药物组合物在制备用于预防和/或治疗 ATR 激酶介导的疾病或病症的化合物中的应用；其中所述的疾病或病症为过度或异常细胞增殖的疾病、障碍和病症；优选地，所述疾病、障碍和病症选自癌症和骨髓增殖性疾病；更优选地，所述癌症选自皮肤癌、膀胱癌、卵巢癌、乳腺癌、胃癌、前列腺癌、结直肠癌、肺癌、骨癌、脑癌、食管癌、舌癌、胃癌、肾癌、宫颈癌、子宫内膜癌、睾丸癌、泌尿癌、黑色素瘤、鳞状细胞癌、胶质瘤、脑膜瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、急性淋巴性白血病、慢性淋巴性白血病、急性骨髓性白血病、慢性粒细胞白血病、成人 T 细胞白血病淋巴瘤、肝癌、支气管癌、多发性骨髓瘤、基底细胞瘤和精原细胞瘤；其中，所述的结直肠癌优选为结肠癌和直肠癌；所述的肾癌优选为肾实质癌；所述的胶质瘤优选为星形细胞瘤；所述的肝癌优选为肝细胞癌；所述的肺癌优选为小细胞肺癌或非小细胞肺癌；所述的肉瘤优选选自横纹肌肉瘤、软骨肉瘤、肌肉瘤和纤维肉瘤。

本公开还提供了一种式 I、式 I-a、式 I-b、式 I-b-1、式 I-b-2 或表 A 或表 B 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物或包含其的药物组合物，其用作药物。

本公开还提供了一种式 I、式 I-a、式 I-b、式 I-b-1、式 I-b-2 或表 A 或表 B 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物或包含其的药物组合物，其用作 ATR 激酶抑制剂。

本公开还提供了一种式 I、式 I-a、式 I-b、式 I-b-1、式 I-b-2 或表 A 或表 B 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物或包含其的药物组合物，其用作预防和/或治疗 ATR 激酶介导的疾病或病症。

本公开还提供了一种式 I、式 I-a、式 I-b、式 I-b-1、式 I-b-2 或表 A 或表 B 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物或包含其的药物组合物，其用作预防和/或治疗 ATR 激酶介导的疾病或病症；其中所述的疾病或病症为过度或异常细胞增殖的疾病、障碍和病症；优选地，所述疾病、障碍和病症选自癌症和骨髓增殖性疾病；更优选地，所述癌症选自皮肤癌、膀胱癌、卵巢癌、乳腺癌、胃癌、前列腺癌、结直肠癌、肺癌、骨癌、脑癌、食管癌、舌癌、胃癌、肾癌、宫颈癌、子宫内膜癌、睾丸癌、泌尿癌、黑色素瘤、鳞状细胞癌、胶质瘤、脑膜瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、急性淋巴性白血病、慢性淋巴性白血病、急性骨髓性白血病、慢性粒细胞白血病、成人 T 细胞白血病淋巴瘤、肝癌、支气管癌、多发性骨髓瘤、基底细胞瘤和精原细胞瘤；其中，所述的结直肠癌优选为结肠癌和直肠癌；所述的肾癌优选为肾实质癌；所述的胶质瘤优选为星形细胞瘤；所述的肝癌优选为肝细胞癌；所述的

肺癌优选为小细胞肺癌或非小细胞肺癌；所述的肉瘤优选选自横纹肌肉瘤、软骨肉瘤、肌肉瘤和纤维肉瘤。

本公开还提供了一种抑制 ATR 激酶的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的式 I、式 I-a、式 I-b、式 I-b-1、式 I-b-2 或表 A 或表 B 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物或包括其的药物组合物。

本公开还提供了一种预防和/或治疗 ATR 激酶介导的疾病或病症的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的式 I、式 I-a、式 I-b、式 I-b-1、式 I-b-2 或表 A 或表 B 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物或包括其的药物组合物。

本公开还提供了一种预防和/或治疗 ATR 激酶介导的疾病或病症的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的式 I、式 I-a、式 I-b、式 I-b-1、式 I-b-2 或表 A 或表 B 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物或包括其的药物组合物；其中所述的疾病或病症为过度或异常细胞增殖的疾病、障碍和病症；优选地，所述疾病、障碍和病症选自癌症和骨髓增殖性疾病；更优选地，所述癌症选自皮肤癌、膀胱癌、卵巢癌、乳腺癌、胃癌、前列腺癌、结直肠癌、肺癌、骨癌、脑癌、食管癌、舌癌、胃癌、肾癌、宫颈癌、子宫内膜癌、睾丸癌、泌尿癌、黑素癌、鳞状细胞癌、胶质瘤、脑膜瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、急性淋巴性白血病、慢性淋巴性白血病、急性骨髓性白血病、慢性粒细胞白血病、成人 T 细胞白血病淋巴瘤、肝癌、支气管癌、多发性骨髓瘤、基底细胞瘤和精原细胞瘤；其中，所述的结直肠癌优选为结肠癌和直肠癌；所述的肾癌优选为肾实质癌；所述的胶质瘤优选为星形细胞瘤；所述的肝癌优选为肝细胞癌；所述的肺癌优选为小细胞肺癌或非小细胞肺癌；所述的肉瘤优选选自横纹肌肉瘤、软骨肉瘤、肌肉瘤和纤维肉瘤。

本公开进一步提供了一种治疗 ATR 激酶介导的疾病的方法，所述哺乳动物可为人，或可为非人哺乳动物，用于治疗目的，包括给哺乳动物施用本公开式 I、式 I-a、式 I-b、式 I-b-1、式 I-b-2 或表 A 或表 B 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物或包括其的药物组合物。

术语解释

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“C₁₋₆ 烷基”单独或者以组合方式表示包含 1-6 个，特别是 1-4 个碳原子的饱和直链或支链的烷基，包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、正己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基、3,3-二甲基-2-丁基等。优选地，“C₁₋₆ 烷基”是甲基、乙基、异丙基、叔丁基中的任一种。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

术语“C₁₋₆ 亚烷基”指饱和的直链或支链脂肪族烃基，其具有 2 个从母体烷的相同碳原子或两个不同的碳原子上除去两个氢原子所衍生的残基，其为含有 1 至 6 个碳原子的亚烷基。亚烷基的非限制性实例包括但不限于亚甲基(-CH₂-)、1,1-亚乙基(-CH(CH₃)-)、1,2-亚乙基(-CH₂CH₂-)、1,1-亚丙基(-CH(CH₂CH₃)-)、1,2-亚丙基(-CH₂CH(CH₃)-)、1,3-亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、1,4-亚丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)等。亚烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代。

术语“3 至 7 元环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其表示具有 3 到 7 个，特别是 3-6 个碳原子的饱和环烷基，包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。特别的“C₃₋₇ 环烷基”是环丙基、环戊基、环己基等。

术语“C₁₋₆ 烷基氨基”单独或者以组合方式表示如上所定义的氨基基团，其中氨基基团的氢原子被至少一个 C₁₋₆ 烷基所取代，其中“C₁₋₆ 烷基”表示如以上所定义，相应地，“C₁₋₆ 烷基氨基”包括甲基氨基，乙基氨基，丙基氨基，异丙基氨基，正丁基氨基，异丁基氨基，2-丁基氨基，叔丁基氨基，正戊基氨基、2-戊基氨基、3-戊基氨基、2-甲基-2-丁基氨基、3-甲基-2-丁基氨基、3-甲基-1-丁基氨基、2-甲基-1-丁基氨基、正己基氨基、2-己基氨基、3-己基氨基、2-甲基-2-戊基氨基、3-甲基-2-戊基氨基、4-甲基-2-戊基氨基、3-甲基-3-戊基氨基、2-甲基-3-戊基氨基、2,3-二甲基-2-丁基氨基、3,3-二甲基-2-丁基氨基等。特别的“C₁₋₆ 烷基氨基”是甲基氨基、乙基氨基、异丙基氨基、叔丁基氨基等。

术语“C₁₋₆ 烷氧基”单独或者以组合方式表示基团 C₁₋₆ 烷基-O-，其中“C₁₋₆ 烷基”表示如以上所定义。

术语“杂环基”指由碳原子与氮、氧或硫等杂原子组成的饱和或部分不饱和（包含 1 或 2 个双键）的非芳香环状基团，此环状基团可以是单环或双环基团，在本发明中，杂环基中杂原子个数优选 1、2、3 或 4，杂环基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化。“杂环基”上的氢原子独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。“杂环基”可以通过环上任意的环原子链接到母体分子上。

术语“3 至 7 元杂环基”是指单环杂环基中包含 3 至 7 个碳原子和杂原子；例如氮丙啶基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢吡喃基、1,1-二氧硫代吗啉基。

术语“3 至 7 元环烷基氨基”表示单独或者以组合方式表示如上所定义的氨基基团，其中氨基基团的氢原子被至少一个 C₃₋₇ 环烷基所取代，“C₃₋₇ 环烷基”表示如以上所定义。

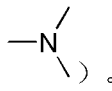
术语“3 至 7 元杂环基氨基”表示单独或者以组合方式表示如上所定义的氨基基团，其中氨基基团的氢原子被至少一个 3 至 7 元杂环基所取代，“3 至 7 元杂环基”表示如以上所定义。

术语“芳基”表示任何稳定的 6 至 10 元单环或双环芳香族基团，包括苯基、萘基、四氢萘基、2,3-二氢化茚基或联苯基等。

术语“杂芳基”表示环上的碳原子被至少一个选自硫、氧或氮的杂原子置换形成的芳香环基团，此芳香环基团可以是 5-7 元单环或 7-12 双环基团。在本发明中，杂环基中杂原子个数优选 1、2、3 或 4，例如噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、咪唑基、四氮唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、蔡基、苯并噻吩基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基等。

术语“芳基 C₁₋₆ 烷基”表示 C₁₋₆ 烷基基团被一个或多个芳基基团所取代，芳基和 C₁₋₆ 烷基表示如以上所定义。

术语“杂芳基 C₁₋₆ 烷基”表示 C₁₋₆ 烷基基团被一个或多个杂芳基基团所取代，杂芳基和 C₁₋₆ 烷基表示如以上所定义。

术语“氨基”单独或者以组合方式表示伯氨基 (-NH₂)，仲氨基 (-NH-) 或叔氨基 ()。

术语“卤素”单独或者以组合方式表示氟，氯，溴或碘。特别的是氟，氯或溴。

术语“氰基”单独或组合的是指基团-CN。

术语“羧基”单独或组合的是指基团-COOH。

术语“羟基”单独或组合的是指基团-OH。











术语“胍基”单独或组合的是指基团-NH-C(=NH)-NH₂。

术语“脲基”单独或组合的是指基团-NH-C(=O)-NH₂。

术语“酰胺基”单独或组合的是指基团-C(=O)-NH₂。

术语“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

术语“替代”是指某一个基团被另一个基团完全替换，如亚甲基被杂原子如氧原子或氮原子替代等。

本公开所述化合物的化学结构中，键“”并未指定构型，即键“”可以为“”或“”，或者同时包含“”和“”两种构型。键“”表示单一构型，为“”或“”。本公开所述化合物的化学结构中，键“”并未指定构型，即可以为 Z 构型或 E 构型，或者同时包含两种构型。

术语“异构体”包含所有的同分异构形式包括对映异构体、非对映异构体和几何异构体包括顺反异构体。因此，本发明中所设计的化合物的单个立体化学异构体或其对映异构体、非对映异构体、或几何异构体(或顺反异构体)的混合物都属于本发明的范围。

术语“同位素标记物”，可以将同位素引入本发明涉及的任一化合物中，引入的同位素可以是 ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, 优选地，引入的同位素可以是 ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, 更优选地，引入的同位素是 ²H, 具体的同位素衍生物可以通过常规技术制备。

术语“药学上可接受的盐”表示本发明的化合物以它们的药用盐的形式存在,包括酸加成盐和碱加成盐。药学上可接受的盐在 S.M.Berge 在 J. Pharmaceutical Sciences (66 卷:1-19 页,1977 年)中描述的 pharmaceutically salts 中有所描述。在本发明中,药学上可接受的无毒的酸加成盐表示本发明中的化合物与有机或无机酸形成的盐,有机或无机酸包括但不限于盐酸、硫酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸、硝酸、高氯酸、乙酸、草酸、马来酸、富马酸、酒石酸、苯磺酸、甲磺酸、水杨酸、琥珀酸、柠檬酸、乳酸、丙酸、苯甲酸、对甲苯磺酸和苹果酸等。药学上可接受的无毒的碱加成盐表示本发明中的化合物与有机或无机碱所形成的盐,包括但不限于碱金属盐,例如锂,钠或钾盐;碱土金属盐,例如钙或镁盐;有机碱盐,例如通过与含 N 基团的有机碱形成的铵盐或 N⁺(C₁₋₆烷基)₄盐。

以上对本发明的涉及的术语进行了定义,本领域技术人员还可以结合现有技术对以上术语进行理解,以下基于本发明的内容以及对术语的定义进一步进行描述。

以下结合实施例进一步描述本公开所述的化合物、可药用盐的制备,但这些实施例并非限制本公开中的范围。

本公开中实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照原料或商品制造厂商所建议的条件。未注明具体来源的试剂,为市场购买的常规试剂。

本发明中使用的缩写如下：

CDCl_3 : 氘代氯仿

dioxane: 1,4-二氧六环

CO_2 : 二氧化碳

conc. H_2SO_4 : 浓硫酸

DCM: 二氯甲烷

DME: 乙二醇二甲醚

DMF: *N,N*-二甲基甲酰胺

DMSO: 二甲亚砜

$\text{DMSO-}d_6$: 氘代二甲亚砜

EtOH: 乙醇

EtONa: 乙醇钠

FeCl_3 : 三氯化铁

g: 克

HCOOH: 甲酸

Hz: 赫兹

h: 小时

IC_{50} : 半最大抑制浓度

MeOH: 甲醇

mg: 毫克

mL: 毫升

mmol: 毫摩尔

MHz: 兆赫兹

NaBH_3CN : 氰基硼氢化钠

NaOH: 氢氧化钠

NH_4OAc : 醋酸铵

NMR: 核磁共振

M: 摩尔浓度

Oxalyl chloride: 草酰氯

PBS: 磷酸缓冲盐溶液

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$: [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯

TCQ: 四氯苯醌

TLC: 薄层色谱

TsNHNH_2 : 对甲基苯磺酰肼

μM : 微摩尔/升

μg : 微克

μL : 微升

δ : 化学位移

以下描述本发明实施例中通用试验条件:

首先, 实施例中的反应一般在氮气保护下进行。

进一步地, 中间体和最终产物通过色谱柱、制备色谱板和 ISCO 快速制备色谱系统分离纯化。色谱柱使用硅胶填充, 硅胶 (300-400 目) 由上海泰坦科技股份有限公司生产, 制备色谱板由烟台江友硅胶开发有限公司生产, ISCO 所用色谱柱 (粒度 40-63 μm , 60 \AA) 由常州三泰科技有限公司生产。

进一步地, LC-MS 液质联用色谱仪使用 Waters 公司 ACQUITY Arc 配备 QDa Detector。使用 Waters XBridge C18 色谱柱 (规格 2.1 \times 50mm, 3.5 μm)。质谱 (MS) 采用 ESI 源, 仅指示母体分子的分子量 M, 通常汇报 $[M+H]^+$ 。注射体积是通过样品浓度来确定; 流速为: 1.2 mL/min; HPLC 的峰值是通过在 220 nm 和 254 nm 处的 UV-Vis 波长来记录读取的。流动相为 0.01%甲酸的超纯水溶液 (流动相 A) 和 0.01%甲酸的乙腈溶液 (流动相 B)。梯度洗脱条件如下表 C 和表 D 所示:

表 C: 梯度洗脱条件 1

| 时间 (min) | A(H ₂ O,0.01%HCOOH) | B(CH ₃ CN,0.01%HCOOH) |
|----------|--------------------------------|----------------------------------|
| 0.0-0.3 | 95-85 | 5-15 |
| 0.3-3.2 | 85-20 | 15-80 |
| 3.2-3.8 | 20-5 | 80-95 |
| 3.8-3.81 | 5-95 | 95-5 |
| 3.81-4.0 | 95 | 5 |

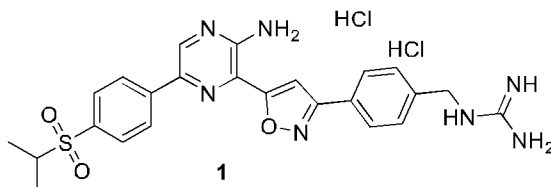
表 D: 梯度洗脱条件 2

| 时间 (min) | A(H ₂ O,0.01%HCOOH) | B(CH ₃ CN,0.01%HCOOH) |
|-----------|--------------------------------|----------------------------------|
| 0.00-5.90 | 95-5 | 5-95 |
| 5.90-5.91 | 5-95 | 95-5 |
| 5.91-6.00 | 95 | 5 |

进一步地, NMR 谱图采用 Varian 400MHz 核磁共振谱仪获得数据, 常以 CDCl₃, DMSO-*d*₆ 作为溶剂, 以 ppm 报告化学位移。各种峰的描述如下: s (单峰), d (双峰), t (三重峰), q (四重峰), m (多重峰), dd (双二重峰)。偶合常数使用 Hz 表示。

实施例 1

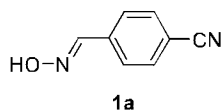
1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苄基)胍二盐酸盐 1



第一步

(*E*)-4-((羟基亚胺)甲基)苯甲腈 1a

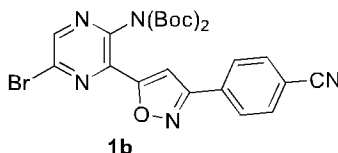
22



室温下，向 4-氰基-苯甲醛（5 g，38.13 mmol）在四氢呋喃（30 mL）和水（3 mL）的混合溶液中加入羟胺盐酸盐（3.18 g，45.75 mmol）。将反应混合物在室温（~20 °C）下搅拌 16 小时后。向反应体系中加入水（40 mL），有机相分离出，水相用乙酸乙酯（30 mL）萃取三次，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到黄色固体(E)-4-((羟基亚胺)甲基)苯甲腈 **1a**（4.5 g），为粗产品并在未经进一步纯化下直接用于下一步骤。

第二步

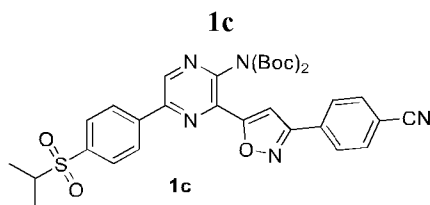
叔丁基 (5-溴-3-(3-(4-氰基苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **1b**



向叔丁基 (5-溴-3-乙炔基-2-吡嗪基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯（0.5 g，1.26 mmol）的甲醇(12 mL)和水(2.4 mL)的混合溶液中依次加入(E)-4-((羟基亚胺)甲基)苯甲腈 **1a**（0.27 g，1.88 mmol）和双三氟乙酰碘苯（0.81 g，1.88 mmol），在室温下搅拌过夜。向反应液中加入乙酸乙酯（40 mL）和水（40 mL）。有机相接着用水（20 mL）洗三遍。有机相分离出并用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩并柱层析分离得到叔丁基 (5-溴-3-(3-(4-氰基苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **1b**（0.45 g）。

第三步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-氰基苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯

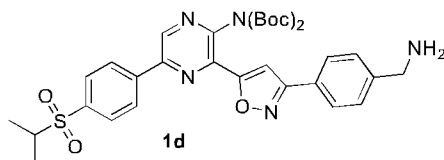


氮气保护下，向叔丁基 (5-溴-3-(3-(4-氰基苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **1b**（1.5 g，3.39 mmol）的 1,4-二氧六环（15 mL）和水（1.5 mL）混合溶液中，室温下依次加入 4-异丙基磺酰基苯硼酸(0.77 g，3.39 mmol)，碳酸钾（0.94 g，6.78 mmol）和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯（0.5 g，0.678 mmol）。置换氮气三次后，反应液在 95 °C 下搅拌三个小时。冷却至室温后，向反应液中加入乙酸乙酯（40 mL）和水（40 mL）。混合溶液用硅藻土过滤，所得溶液分液，水相用乙酸乙酯（20 mL）萃取三次，合并的有机相浓缩并柱层析分离得到叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-氰基苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **1c**（0.6 g）。

第四步

叔丁基 (3-(3-(4-(胺甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **1d**

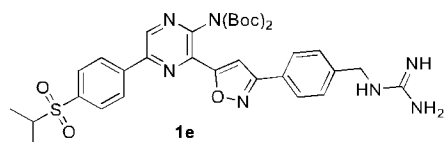
23



向叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-氨基苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **1c** (540 mg, 0.99 mmol) 的甲醇 (15 mL) 溶液中, 室温下依次加入六水合氯化镍 (705 mg, 2.97 mmol) 和硼氢化钠 (112 mg, 2.97 mmol)。反应液室温下搅拌 1 个小时之后, 用氯化铵 (2 mL) 淬灭。再加入乙酸乙酯 (40 mL) 和饱和的碳酸氢钠水溶液 (40 mL)。混合溶液用硅藻土过滤后, 滤液倒入分液漏斗。水相用乙酸乙酯 (40 mL) 萃取三次, 合并的有机相浓缩并柱层析分离得到叔丁基 (3-(3-(4-(胺甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **1d** (300 mg)。

第五步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-(胍基亚甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **1e**



向叔丁基 (3-(3-(4-(胺甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **1d** (36 mg, 0.053 mmol) 的乙腈 (3 mL) 溶液中, 依次加入 1*H*-吡啶-1-甲脒盐酸 (7.5 mg, 0.051 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (10 μ L)。室温下搅拌 16 个小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (20 mL) 和水 (20 mL), 所得溶液分液, 水相用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 合并的有机相浓缩并经柱层析色谱分离得到叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-(胍基亚甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **1e** (27 mg)。

第六步

1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苄基)胍二盐酸盐 **1**

向叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-(胍基亚甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **1e** (27 mg, 0.04 mmol) 的乙酸乙酯 (2 mL) 溶液中, 加入盐酸乙酸乙酯混合溶液 (4 M, 2 mL)。反应液室温下搅拌 1 个小时后, 反应液浓缩得到黄色固体 1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苄基)胍二盐酸盐 **1** (22 mg)。

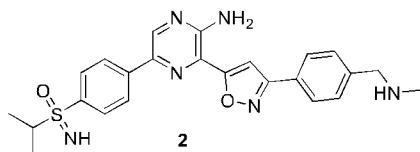
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.94 (s, 1 H), 8.38 – 8.36 (m, 2 H), 8.05 – 8.03 (m, 2 H), 7.94 – 7.92 (m, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 7.53 – 7.51 (m, 2 H), 7.48 (brs, 3 H), 7.35 (brs, 2 H), 7.22 (brs, 3 H), 4.52 – 4.50 (m, 2 H), 3.49 – 3.42 (m, 1 H), 1.20 – 1.18 (m, 6 H)。

MS 实测值 (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 492。

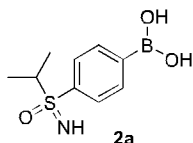
实施例 2

(4-(5-氨基-6-(3-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)苄基)(亚胺基)(异丙基)- λ^6 -亚砷 **2**

24

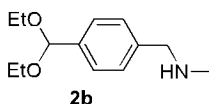


第二步

(4-(丙基-2-亚磺酰亚胺基)苯基)硼酸 **2a**

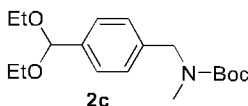
向 4-(异丙基硫代)苯基硼酸 (2.20 g, 11.22 mmol) 的乙醇 (50 mL) 溶液中, 加入碘苯二乙酸酯 (10.84 g, 33.66 mmol) 和乙酸胺 (3.46 g, 44.88 mmol)。反应液加热到 75 °C 并搅拌 4 个小时后, 向反应溶液中加入乙酸乙酯 (50 mL) 和水 (50 mL)。水相浓缩成固体, 再向固体中加入乙酸乙酯 (50 mL) 和甲醇 (30 mL), 搅拌 0.5 小时过滤, 滤液浓缩得到黑色油状物(4-(丙基-2-亚磺酰亚胺基)苯基)硼酸 **2a** (1.3 g), 为粗产品并在未经进一步纯化下直接用于下一步骤。

第二步

1-(4-(二乙氧甲基)苯基)-*N*-甲基亚甲基胺 **2b**

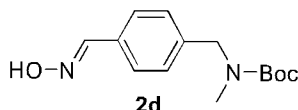
向对苯二甲醛缩二乙醛 (2 g, 9.60 mmol) 的甲醇 (10 mL) 溶液中, 依次加入三乙胺 (1.6 mL) 和甲胺盐酸盐 (0.78 g, 11.52 mmol)。反应液室温搅拌 0.5 小时后, 再加入硼氢化钠 (0.58 g, 15.37 mmol)。反应液再继续室温搅拌 1 个小时。冰水 (0.1 mL) 加入淬灭反应, 然后再加入乙酸乙酯 (50 mL) 和水 (50 mL)。分液后的水相再用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 合并的有机相浓缩并柱层析分离得到 1-(4-(二乙氧甲基)苯基)-*N*-甲基亚甲基胺 **2b** (2.78 g)。

第三步

叔丁基 (4-(二乙氧甲基)苯基)(亚甲基)氨基甲酸酯 **2c**

向 1-(4-(二乙氧甲基)苯基)-*N*-甲基亚甲基胺 **2b** (2.78 g, 9.58 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中, 依次加入三乙胺 (2.91 g, 28.75 mmol) 和二叔丁基二碳酸酯 (6.27 g, 28.75 mmol)。反应液室温下搅拌 4 个小时。水 (20 mL) 加入反应液。分液后水相用二氯甲烷 (20 mL) 萃取三次。合并的有机相浓缩并柱层析分离得到叔丁基 (4-(二乙氧甲基)苯基)(亚甲基)氨基甲酸酯 **2c** (2.9 g)。

第四步

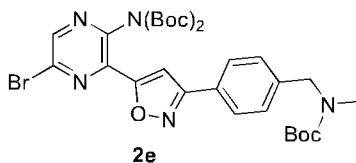
叔丁基 (*E*)-4-(羟基亚胺)苯基(甲基)氨基甲酸酯 **2d**

将叔丁基 (4-(二乙氧甲基)苯基)(亚甲基)氨基甲酸酯 **2c** (2.9 g, 8.97 mmol), 羟胺盐酸盐 (0.75 g, 10.76

mmol) 按照类似于实施例 1 第一步的方法制备得到黄色油状物叔丁基 (*E*)-4-((羟基亚胺)甲基)苄基(甲基)氨基甲酸酯 **2d** (1.8 g)。

第五步

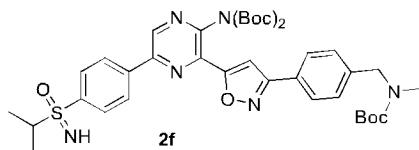
叔丁基 (5-溴-3-(3-(4-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)甲基)苄基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **2e**



将叔丁基 (*E*)-4-((羟基亚胺)甲基)苄基(甲基)氨基甲酸酯 **2d** (500 mg, 1.88 mmol), (*E*)-4-((异亚硝基)甲基)苄基甲腈 (500 mg, 1.26 mmol) 和双三氟乙酰碘苯 (810 mg, 1.88 mmol) 按照类似于实施例 1 第二步的方法制备得到叔丁基 (5-溴-3-(3-(4-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)甲基)苄基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **2e** (680 mg)。

第六步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)甲基)苄基)异噁唑-5-基)-5-(4-(丙基-2-基亚磺酰亚胺基)苄基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **2f**



将叔丁基 (5-溴-3-(3-(4-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)甲基)苄基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **2e** (100 mg, 0.151 mmol) 和(4-(丙基-2-基-亚磺酰亚胺基)苄基)硼酸 (68 mg, 0.302 mmol), 碳酸钾 (42 mg, 0.302 mmol) 和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡 (22 mg, 0.03 mmol) 按照类似于实施例 1 第三步的方法制备得到黄色固体叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)甲基)苄基)异噁唑-5-基)-5-(4-(丙基-2-基亚磺酰亚胺基)苄基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **2f** (65 mg)。

第七步

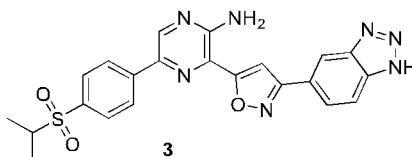
(4-(5-氨基-6-(3-(4-((甲基氨基)(甲基)苄基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)苄基)(亚胺基)(异丙基)- λ^6 -亚砷 **2**

向叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)甲基)苄基)异噁唑-5-基)-5-(4-(丙基-2-基亚磺酰亚胺基)苄基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **2f** (35 mg, 0.046 mmol) 的乙酸乙酯 (2 mL) 溶液中, 加入盐酸乙酸乙酯混合溶液 (4 M, 2 mL)。反应液室温下搅拌 1 个小时后, 反应液浓缩后加入乙酸乙酯 (20 mL) 和饱和的碳酸氢钠水溶液 (20 mL), 分液后有机相用水 (20 mL) 洗一遍后, 有机相浓缩并经柱层析色谱分离得到(4-(5-氨基-6-(3-(4-((甲基氨基)亚甲基)苄基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)苄基)(亚胺基)(异丙基)- λ^6 -亚砷 **2** (14.5 mg)。

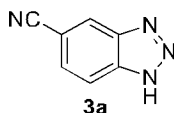
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.29 (s, 2 H), 8.93 (s, 1 H), 8.33 – 8.31 (m, 2 H), 8.11 – 8.09 (m, 2 H), 7.95 – 7.92 (m, 2 H), 7.84 (s, 1 H), 7.74 – 7.72 (m, 2 H), 7.23 – 7.17 (m, 2 H), 4.20 (s, 2 H), 3.30 – 3.24 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 1.17 – 1.15 (m, 6 H)。

MS 实测值 (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 463。

实施例 3

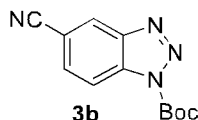
3-(3-(1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三氮唑-5-基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺 3

第一步

1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三氮唑-5-甲腈 3a

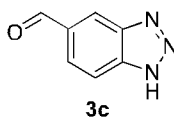
向 3,4-二氨基苯甲腈 (1.0 g, 7.51 mmol) 的醋酸 (15 mL) 溶液中, 加入亚硝酸钠水溶液 (0.62 g 亚硝酸钠溶于 15 mL 水)。反应液室温下搅拌 2 个小时。加入乙酸乙酯 (40 mL) 和水溶液 (20 mL)。分液后, 有机相浓缩得到白色固体 1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三氮唑-5-甲腈 3a (0.8 g), 为粗产品并在未经进一步纯化下直接用于下一步骤。

第二步

叔丁基-5-氰基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三氮唑-1-氨基甲酸酯 3b

将 1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三氮唑-5-甲腈 3a (0.8 g, 5.55 mmol), 三乙胺 (2.27 mL) 和二叔丁基二碳酸酯 (3.63 g, 16.65 mmol) 按照类似于实施例 2 第三步的方法制备得到叔丁基-5-氰基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三氮唑-1-氨基甲酸酯 3b (1.23 g)。

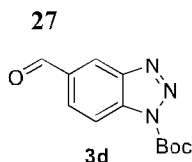
第三步

1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三氮唑-5-甲醛 3c

-40 °C 下, 向叔丁基-5-氰基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三氮唑-1-氨基甲酸酯 3b (1.23 g, 5.04 mmol) 的甲苯 (10 mL) 溶液中, 缓慢加入 DABAL-H (12 mL, 1 M in PhMe)。反应液 -40 °C 下搅拌 3 个小时。加入 L-酒石酸水溶液 (1 mL, 1M) 淬灭。乙酸乙酯 (20 mL) 加入, 体系过滤, 滤液用水 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗涤。有机相浓缩得到 1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三氮唑-5-甲醛 3c (160 mg), 为粗产品并在未经进一步纯化下直接用于下一步骤。

第四步

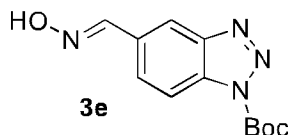
叔丁基-5-甲酰基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三氮唑-1-氨基甲酸酯 3d



将1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三氮唑-5-甲醛 **3c** (0.16 g, 1.09 mmol), 三乙胺 (0.44 mL) 和二叔丁基二碳酸酯 (0.72 g, 3.26 mmol) 按照类似于实施例 2 第三步的方法制备得到叔丁基-5-甲酰基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三氮唑-1-氨基甲酸酯 **3d** (140 mg)。

第五步

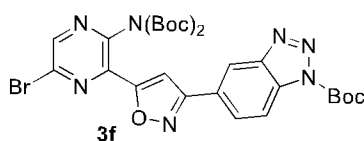
叔丁基 (*E*)-5-((羟基亚胺)亚甲基)-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三氮唑-1-羧酸酯 **3e**



将叔丁基-5-甲酰基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三氮唑-1-氨基甲酸酯 **3d** (0.14 g, 0.566 mmol), 羟胺盐酸盐 (0.048 g, 0.68 mmol) 按照类似于实施例 1 第一步的方法制备得到黄色油状物叔丁基 (*E*)-5-((羟基亚胺)亚甲基)-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三氮唑-1-羧酸酯 **3e** (75 mg)。

第六步

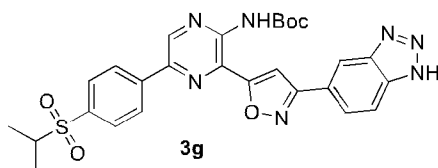
叔丁基 5-(5-(6-溴-3-(*N,N*-二(叔丁氧羰基)氨基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三氮唑-1-羧酸酯 **3f**



将叔丁基 (*E*)-5-((羟基亚胺)亚甲基)-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三氮唑-1-羧酸酯 **3e** (75 mg, 0.282 mmol), (*E*)-4-((异亚硝基)甲基)苯甲腈 (75 mg, 0.188 mmol) 和双三氟乙酰碘苯 (121 mg, 0.282 mmol) 按照类似于实施例 1 第二步的方法制备得到黄色固体叔丁基 5-(5-(6-溴-3-(*N,N*-二(叔丁氧羰基)氨基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三氮唑-1-羧酸酯 **3f** (30 mg)。

第七步

叔丁基 (3-(3-(1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三氮唑-5-基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **3g**



将叔丁基 5-(5-(6-溴-3-(*N,N*-二(叔丁氧羰基)氨基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三氮唑-1-羧酸酯 **3f** (30 mg, 0.045 mmol) 和 4-异丙基磺酰基苯磺酸 (10 mg, 0.045 mmol), 碳酸钾 (13 mg, 0.09 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡 (7 mg, 0.009 mmol) 按照类似于实施例 1 第三步的方法制备得到黄色固体叔丁基 (3-(3-(1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三氮唑-5-基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **3g** (15 mg)。

第八步

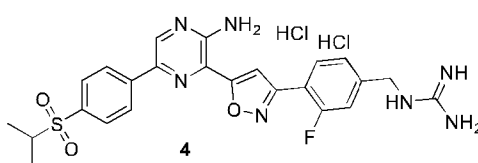
3-(3-(1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三氮唑-5-基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺 **3**

将叔丁基 (3-(3-(1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三氮唑-5-基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **3g** (15 mg, 0.027 mmol) 和盐酸乙酸乙酯 (2 mL, 4 M) 按照类似于实施例 2 第七步的方法制备得到黄色固体 3-(3-(1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三氮唑-5-基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺 **3** (6.9 mg)。

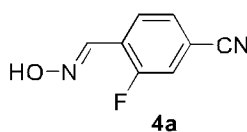
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8.96 (s, 1 H), 8.65 (brs, 1 H), 8.41 – 8.39 (m, 2 H), 8.13 – 8.08 (m, 2 H), 8.00 (s, 1 H), 7.95 – 7.93 (m, 2 H), 7.25 – 7.24 (m, 3 H), 3.50 – 3.43 (m, 1 H), 1.20 – 1.18 (m, 6 H)。

MS 实测值 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 462。

实施例 4

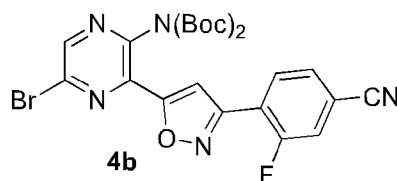
1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)-3-氟苄基)胍二盐酸盐 **4**

第一步

(E)-3-氟-4-((羟基亚胺)亚甲基)苯甲腈 **4a**

向 4-氰基-2-氟甲腈 (2.0 g, 13.41 mmol) 的甲醇 (30 mL) 和水 (3 mL) 的混合溶液中加入羟胺盐酸盐 (1.86 g, 26.82 mmol) 和碳酸钾 (1.85 g, 13.41 mmol)。将反应混合物在 75 °C 下搅拌 3 小时后。向反应体系中加入乙酸乙酯 (40 mL) 和水 (40 mL)，有机相分离出，水相用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取三次，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到白色固体 *(E)*-3-氟-4-((羟基亚胺)亚甲基)苯甲腈 **4a** (2.1 g)，为粗产品并在未经进一步纯化下直接用于下一步骤。

第二步

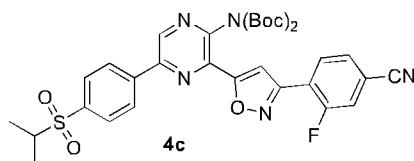
叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-溴-3-(3-(4-氰基-2-氟苄基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **4b**

将 *(E)*-3-氟-4-((羟基亚胺)亚甲基)苯甲腈 **4a** (300 mg, 1.88 mmol)，叔丁基 (5-溴-3-乙炔基-2-吡嗪基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 (500 mg, 1.26 mmol) 和双三氟乙酰碘苯 (0.81 g, 1.88 mmol) 按照类似于实施例 1 第二步的方法制备得到黄色固体叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-溴-3-(3-(4-氰基-2-氟苄基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **4b** (450 mg)。

第三步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-氰基-2-氟苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲

酸酯 **4c**

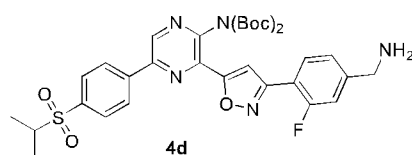


将叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-溴-3-(3-(4-氰基-2-氟苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **4b** (450 mg, 0.803 mmol), 4-异丙基磺酰基苯硼酸(183 mg, 0.803 mmol), 碳酸钾 (222 mg, 1.61 mmol) 和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]氯化钯 (117 mg, 0.16 mmol) 按照类似于实施例 1 第三步的方法制备得到淡黄色固体叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-氰基-2-氟苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **4c** (230 mg)。

第四步

叔丁基 (3-(3-(4-(胺甲基)-2-氟苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨

基甲酸酯 **4d**

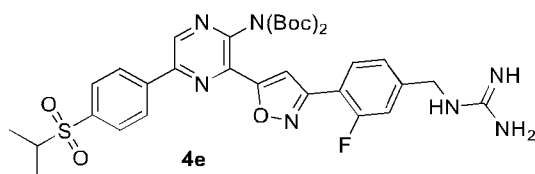


将叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-氰基-2-氟苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **4c** (100 mg, 0.177 mmol), 六水合氯化镍 (127 mg, 0.532 mmol) 和硼氢化钠 (20 mg, 0.532 mmol) 按照类似于实施例 1 第四步的方法制备得到淡黄色油状物叔丁基 (3-(3-(4-(胺甲基)-2-氟苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **4d** (28 mg)。

第五步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(2-氟-4-(胍基亚甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)

氨基甲酸酯 **4e**



将叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-(胺甲基)-2-氟苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **4d** (28 mg, 0.05 mmol), 1*H*-吡唑-1-甲脒盐酸 (7 mg, 0.05 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (10 μ L) 按照类似于实施例 1 第五步的方法制备得到淡黄色油状叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(2-氟-4-(胍基亚甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **4e** (15 mg)。

第六步

1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)-3-氟苄基)胍二盐酸盐 **4**

将叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(2-氟-4-(胍基亚甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **4e** (15 mg, 0.025 mmol) 和盐酸乙酸乙酯混合溶液 (4 M, 2 mL) 按照类似于实施例 1 第六步的方法制备得到黄色固体 1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)-3-氟苄基)

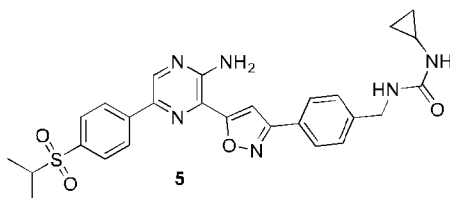
胍二盐酸盐 **4** (9.3 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.95 (s, 1 H), 8.50 – 8.47 (m, 1 H), 8.37 – 8.35 (m, 2 H), 8.06 – 8.02 (m, 1 H), 7.94 – 7.92 (m, 2 H), 7.61 – 7.60 (m, 1 H), 7.47 (brs, 3 H), 7.34 (brs, 3 H), 7.21 (s, 3 H), 4.55 – 4.53 (m, 2 H), 3.49 – 3.42 (m, 1 H), 1.19 – 1.17 (m, 6 H)。

MS 实测值 (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 510。

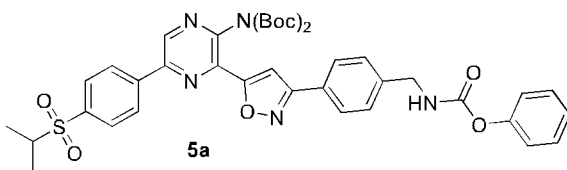
实施例 5

1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苄基)-3-环丙基脲 **5**



第一步

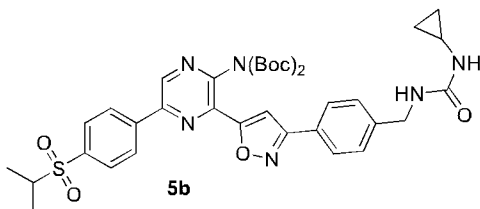
叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-(((苯氧羰基)胺基)亚甲基)苄基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **5a**



向叔丁基 (3-(3-(4-(胺甲基)苄基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **1d** (200 mg, 0.364 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中加入 三乙胺 (0.15 mL) 和氯甲酸苯酯 (114 mg, 0.728 mmol)，将混合物在 25°C 搅拌 2 小时。将混合物浓缩并柱层析纯化得到黄色油状物叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-(((苯氧羰基)胺基)亚甲基)苄基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **5a** (152 mg)。

第二步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-(3-环丙基脲基)甲基)苄基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **5b**



向叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-(((苯氧羰基)胺基)亚甲基)苄基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **5a** (13 mg, 0.019 mmol) 的乙腈 (3 mL) 溶液中加入环丙胺 (22 mg)，将混合物在 70°C 搅拌 2 小时。向反应溶液中加入乙酸乙酯 (20 mL) 和水 (20 mL)，分液后的水相再用乙酸乙酯

(20 mL) 萃取三次，合并的有机相浓缩并柱层析分离得到白色固体叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-((3-环丙基脲基)亚甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **5b** (10 mg)。

第三步

1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苄基)-3-环丙基脲 **5**

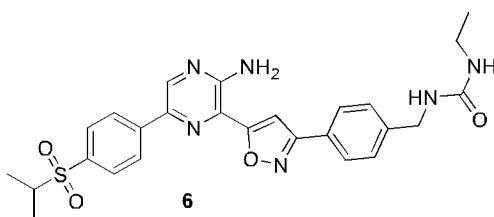
将叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-((3-环丙基脲基)亚甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **5b** (10 mg, 0.015 mmol) 和盐酸乙酸乙酯混合溶液 (4 M, 2 mL) 按照类似于实施例 2 第七步的方法制备得到黄色固体 1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苄基)-3-环丙基脲 **5**。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.93 (s, 1 H), 8.38 – 8.36 (m, 2 H), 7.97 – 7.92 (m, 4 H), 7.75 (s, 1 H), 7.45 – 7.43 (m, 2 H), 7.17 (s, 2 H), 6.49 – 6.48 (m, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 4.31 – 4.30 (m, 2 H), 3.49 – 3.42 (m, 1 H), 2.47 – 2.44 (m, 1 H), 1.20 – 1.18 (m, 6 H), 0.62 – 0.58 (m, 2 H), 0.38 – 0.37 (m, 2 H)。

MS 实测值 (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 533。

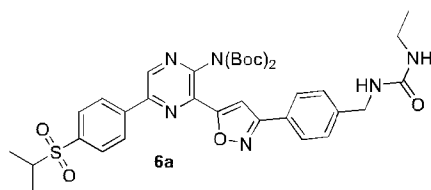
实施例 6

1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苄基)-3-乙基脲 **6**



第一步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-((3-乙基脲基)亚甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **6a**



将叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-(((叔丁氧羰基)氨基)亚甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **5a** (22 mg, 0.03 mmol)，三乙胺 (4.5 μL) 和乙基盐酸盐 (27 mg, 0.3 mmol) 按照类似于实施例 5 第二步的方法制备得到白色固体叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-((3-乙基脲基)亚甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **6a** (7 mg)。

第二步

1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苄基)-3-乙基脲 **6**

将叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-((3-乙基脲基)亚甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **6a** (7 mg, 0.01 mmol) 和盐酸乙酸乙酯混合溶液 (4 M, 2 mL) 按照类似于实施例 2 第七步的方法制备得到黄色固体 1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苄基)-3-

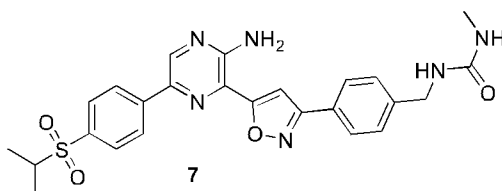
乙基脲 **6** (1.6 mg)。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): δ 8.93 (s, 1 H), 8.38 – 8.36 (m, 2 H), 7.97 – 7.92 (m, 4 H), 7.75 (s, 1 H), 7.44 – 7.42 (m, 2 H), 7.17 (s, 2 H), 6.40 – 6.37 (m, 1 H), 5.95 – 5.92 (m, 1 H), 4.29 – 4.28 (m, 2 H), 3.49 – 3.42 (m, 1 H), 3.08 – 3.02 (m, 2 H), 1.20 – 1.18 (m, 6 H), 1.03 – 1.00 (m, 3 H)。

MS 实测值 (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 521。

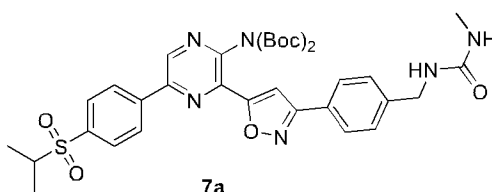
实施例 7

1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苄基)-3-甲基脲 **7**



第一步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-((3-甲基脲基)亚甲基)苄基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **7a**



将叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苄基)-3-(3-(4-((叔丁氧羰基)胺基)亚甲基)苄基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **5a** (15 mg, 0.02 mmol)，三乙胺 (3 μL) 和甲基盐酸盐 (15 mg, 0.2 mmol) 按照类似于实施例 5 第二步的方法制备得到白色固体叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-((3-甲基脲基)亚甲基)苄基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苄基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **7a** (11 mg)。

第二步

1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苄基)-3-甲基脲 **7**

将叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-((3-甲基脲基)亚甲基)苄基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苄基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **7a** (11 mg, 0.018 mmol) 和盐酸乙酸乙酯混合溶液 (4 M, 2 mL) 按照类似于实施例 2 第七步的方法制备得到黄色固体 1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苄基)-3-甲基脲 **7** (6.3 mg)。

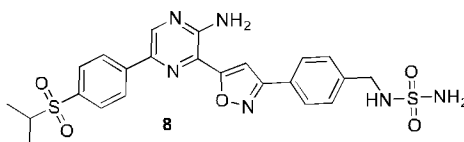
$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): δ 8.93 (s, 1 H), 8.38 – 8.36 (m, 2 H), 7.97 – 7.92 (m, 4 H), 7.75 (s, 1 H), 7.44 – 7.42 (m, 2 H), 7.16 (s, 2 H), 6.49 – 6.46 (m, 1 H), 5.87 – 5.86 (m, 1 H), 4.29 – 4.27 (m, 2 H), 3.47 – 3.44 (m, 1 H), 2.59 – 2.58 (m, 3 H), 1.20 – 1.18 (m, 6 H)。

MS 实测值 (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 507。

实施例 8

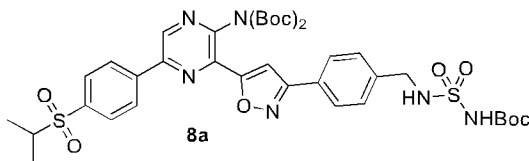
3-(3-(4-((氨基磺酰基)氨基亚甲基)苄基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苄基)吡嗪-2-胺 **8**

33



第一步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-(((N-(叔丁氧羰基)氨基磺酰基)氨基)亚甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **8a**



将叔丁基 (3-(3-(4-(胺甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **1d** (30 mg, 0.05 mmol), 三乙胺 (20 μ L) 和氯磺酰氨基甲酯叔丁基 (24 mg, 0.1 mmol) 按照类似于实施例 5 第一步的方法制备得到淡黄色固体叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-(((N-(叔丁氧羰基)氨基磺酰基)氨基)亚甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **8a** (13 mg)。

第二步

3-(3-(4-((氨基磺酰基)氨基亚甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺 **8**

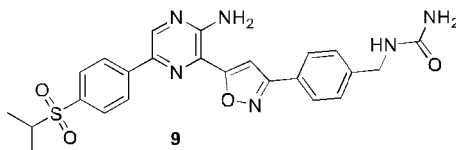
将叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-(((N-(叔丁氧羰基)氨基磺酰基)氨基)亚甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **8a** (13 mg, 0.02 mmol) 和盐酸乙酸乙酯混合溶液 (4 M, 2 mL) 按照类似于实施例 2 第七步的方法制备得到黄色固体 3-(3-(4-((氨基磺酰基)氨基亚甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺 **8** (6.2 mg)。

$^1\text{H NMR}$: δ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.93 (s, 1 H), 8.39 – 8.36 (m, 2 H), 7.99 – 7.92 (m, 4 H), 7.78 (s, 1 H), 7.56 – 7.54 (m, 2 H), 7.17 – 7.13 (m, 3 H), 6.66 (s, 2 H), 4.18 – 4.16 (m, 2 H), 3.47 – 3.44 (m, 1 H), 1.20 – 1.18 (m, 6 H)。

MS 实测值 (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 529。

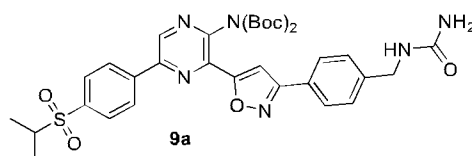
实施例 9

1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苄基)-3-脲 **9**



第一步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-(脲基亚甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **9a**



将叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-(((苯氧羰基)胺基)亚甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **5a** (22 mg, 0.03 mmol), 氨甲醇 (2 mL, 7 M) 按照类似于实施例 5 第二步的方法制备得到白色固体叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-(脲基亚甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **9a** (16 mg)。

第二步

1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苄基)-3-脲 **9**

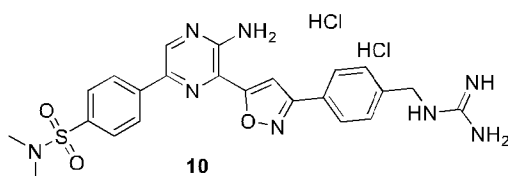
将叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-(脲基亚甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **9a** (16 mg, 0.03 mmol) 和 HCl 的乙酸乙酯溶液 (4 M, 2 mL) 按照类似于实施例 2 第七步的方法制备得到黄色固体 1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苄基)-3-脲 **9** (5.7 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.94 (s, 1 H), 8.39 – 8.37 (m, 2 H), 7.98 – 7.92 (m, 4 H), 7.77 (s, 1 H), 7.44 – 7.42 (m, 2 H), 7.20 (s, 2 H), 6.54 – 6.51 (m, 1 H), 5.59 (s, 2 H), 4.27 – 4.25 (m, 2 H), 3.49 – 3.46 (m, 1 H), 1.19 – 1.18 (m, 6 H)。

MS 实测值 (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 493。

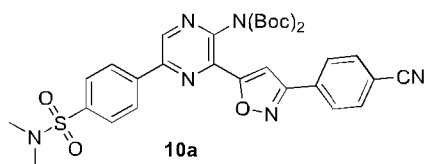
实施例 10

4-(5-氨基-6-(3-(4-(胍甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)-*N,N*-二甲基苯磺酰胺二盐酸盐 **10**



第一步

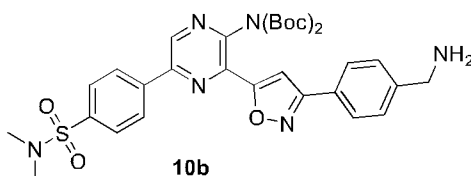
叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-氰基苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(*N,N*-二甲基氨基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **10a**



氮气保护下, 向叔丁基 (5-溴-3-(3-(4-氰基苯基) 5-异噁唑基)2-吡嗪基(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 (200 mg, 0.37 mmol) 的 1,4-二氧六环 (3 mL) 和水 (0.6 mL) 混合溶液中, 室温 ($\approx 20^\circ\text{C}$) 下依次加入 4-异丙基磺酰基苯硼酸 (127 mg, 0.41 mmol), 碳酸钾 (102 mg, 0.74 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (27 mg, 0.037 mmol)。置换氮气三次后, 反应液在 95°C 下搅拌三个小时。冷却至室温后, 向反应液中加入乙酸乙酯 (10 mL) 和水 (5 mL)。混合溶液用硅藻土过滤, 所得溶液分液, 水相用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次, 合并的有机相浓缩并柱层析分离得到叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-氰基苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(*N,N*-二甲基氨基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **10a** (205 mg)。

第二步

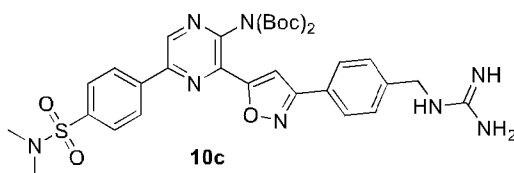
叔丁基 (3-(3-(4-(氨基甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(*N,N*-二甲基氨基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰

叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-氨基苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(*N,N*-二甲基氨基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **10b**

叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-氨基苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(*N,N*-二甲基氨基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **10a** (205 mg, 0.32 mmol) 的甲醇 (3 mL) 溶液中, 室温下依次加入六水合氯化镍 (228 mg, 0.96 mmol) 和硼氢化钠 (36 mg, 0.96 mmol)。反应液室温下搅拌 1 个小时之后, 用氯化铵饱和水溶液 (2 mL) 淬灭。再加入乙酸乙酯 (10 mL) 和饱和的碳酸氢钠水溶液 (10 mL)。混合溶液用硅藻土过滤后, 滤液倒入分液漏斗。水相用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次, 合并的有机相浓缩并柱层析分离得到叔丁基 (3-(3-(4-(氨基甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(*N,N*-二甲基氨基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **10b** (33 mg)。

第三步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(*N,N*-二甲基氨基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-(胍甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **10c**



向叔丁基 (3-(3-(4-(氨基甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(*N,N*-二甲基氨基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **10b** (33 mg, 0.050 mmol) 的乙腈 (2 mL) 溶液中, 依次加入 1*H*-吡唑-1-甲脒盐酸 (7.3 mg, 0.050 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (10 μ L)。室温 ($\approx 20^\circ\text{C}$) 下搅拌 16 个小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (10 mL) 和水 (10 mL), 所得溶液分液, 水相用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次, 合并的有机相浓缩并经柱层析色谱分离得到叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(*N,N*-二甲基氨基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-(胍甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **10c** (29 mg)。

第四步

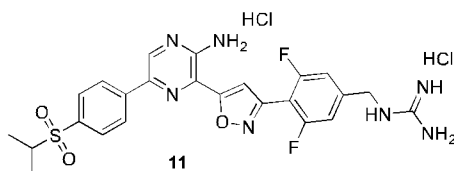
4-(5-氨基-6-(3-(4-(胍甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)-*N,N*-二甲基苯磺酰胺二盐酸盐 **10**

向叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(*N,N*-二甲基氨基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-(胍甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **10c** (29 mg, 0.04 mmol) 的乙酸乙酯 (2 mL) 溶液中, 加入盐酸乙酸乙酯混合溶液 (4 M, 2 mL)。反应液室温下搅拌 1 个小时后, 反应液浓缩得到黄色固体 4-(5-氨基-6-(3-(4-(胍甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)-*N,N*-二甲基苯磺酰胺二盐酸盐 **10** (12.4 mg)。

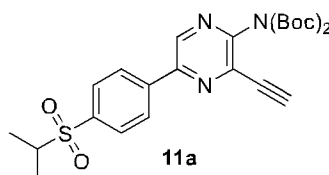
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.96 (s, 1 H), 8.40 – 8.38 (m, 2 H), 8.36 – 8.33 (m, 1 H), 8.08 – 8.06 (m, 2 H), 7.87 – 7.85 (m, 2 H), 7.82 (s, 1 H), 7.55 – 7.53 (m, 2 H), 7.44 (brs, 2 H), 7.31 (brs, 2 H), 7.18 (brs, 3 H), 4.53 – 4.52 (m, 2 H), 2.68 (s, 6 H)。

MS 实测值 (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 493。

实施例 11

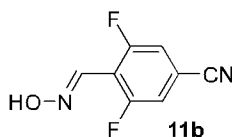
1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)-3,5-二氟苄基)胍二盐酸盐 **11**

第一步

叔丁基 (叔丁氧基羰基)(3-乙炔基-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **11a**

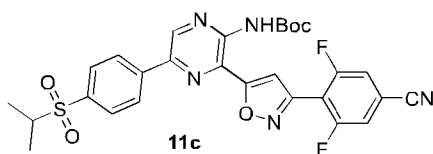
在氮气保护下,向 4-异丙基磺酰基苯硼酸(500 mg, 2.19 mmol)的 1,4-二氧六环(5 mL)和水(1 mL)混合溶液中,在室温($\sim 20^\circ\text{C}$)下,依次加入 *N*-(5-溴-3-乙炔基吡嗪-2-基)-*N*-[(叔丁氧基)羰基]氨基甲酸叔丁酯(582 mg, 1.46 mmol),碳酸钾(606 mg, 4.38 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]氯化钨(107 mg, 0.15 mmol)。置换氮气三次后,反应液在 55°C 下搅拌两个小时。冷却至室温后,向反应液中加入乙酸乙酯(40 mL)和水(40 mL)。混合溶液用硅藻土过滤,所得溶液分液,水相用乙酸乙酯(20 mL)萃取三次,合并的有机相浓缩并柱层析分离得到叔丁基 (叔丁氧基羰基)(3-乙炔基-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **11a** (433 mg)。

第二步

(E)-3,5-二氟-4-((羟基亚氨基)甲基)苯甲腈 **11b**

室温下,向 3,5-二氟-4-甲酰基苯甲腈(1 g, 5.98 mmol)在四氢呋喃(10 mL)和水(1 mL)的混合溶液中加入羟胺盐酸盐(499 mg, 7.18 mmol)。将反应混合物在室温($\sim 20^\circ\text{C}$)下搅拌 16 小时后。向反应体系中加入水(60 mL),有机相分离出,水相用乙酸乙酯(20 mL)萃取三次,合并的有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩得到白色固体*(E)*-3,5-二氟-4-((羟基亚氨基)甲基)苯甲腈 **11b** (433 mg),为粗产品并在未经进一步纯化下直接用于下一步骤。

第三步

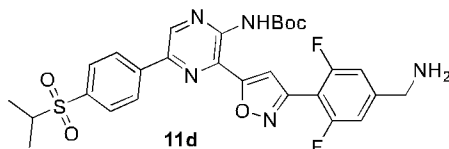
叔丁基 (3-(3-(4-氰基-2,6-二氟苄基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **11c**

向*(E)*-3,5-二氟-4-((羟基亚氨基)甲基)苯甲腈 **11b** (80 mg, 0.44 mmol)的甲醇(5 mL)和水(1 mL)的混合溶液中依次加入叔丁基 (叔丁氧基羰基)(3-乙炔基-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **11a** (147

mg, 0.29 mL) 和双三氟乙酰碘苯 (189 mg, 0.44 mmol), 在室温 (~20 °C) 下搅拌过夜。向反应液中加入乙酸乙酯 (40 mL) 和水 (40 mL)。有机相接着用水 (20 mL) 洗三遍。有机相分离出并用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩并柱层析分离得到叔丁基 (3-(3-(4-氰基-2,6-二氟苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **11c** (177 mg)。

第四步

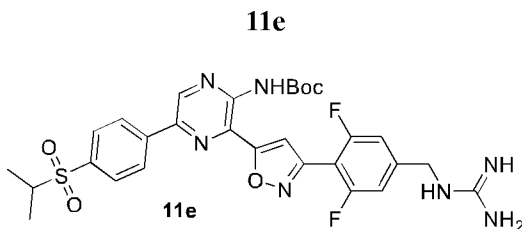
叔丁基 (3-(3-(4-(氨基甲基)-2,6-二氟苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **11d**



向叔丁基 (3-(3-(4-氰基-2,6-二氟苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **11c** (177 mg, 0.26 mmol) 的甲醇 (2 mL) 溶液中, 室温下依次加入六水合氯化镍 (185 mg, 0.78 mmol) 和硼氢化钠 (29 mg, 0.78 mmol)。反应液室温下搅拌 1 个小时之后, 用氯化铵 (2 mL) 淬灭。再加入乙酸乙酯 (40 mL) 和饱和的碳酸氢钠水溶液 (40 mL)。混合溶液用硅藻土过滤后, 滤液倒入分液漏斗。水相用乙酸乙酯 (40 mL) 萃取三次, 合并的有机相浓缩并柱层析分离得到叔丁基 (3-(3-(4-(氨基甲基)-2,6-二氟苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **11d** (25 mg)。

第五步

叔丁基 (3-(3-(2,6-二氟-4-(胍甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **11e**



向叔丁基 (3-(3-(4-(氨基甲基)-2,6-二氟苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **11d** (25 mg, 0.042 mmol) 的乙腈 (2 mL) 溶液中, 依次加入 1*H*-吡唑-1-甲脒盐酸 (6.3 mg, 0.043 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (6 mg, 0.045 mmol)。室温 (~20 °C) 下搅拌 16 个小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (20 mL) 和水 (20 mL), 所得溶液分液, 水相用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 合并的有机相浓缩并经柱层析色谱分离得到叔丁基 (3-(3-(2,6-二氟-4-(胍甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **11e** (20 mg)。

第六步

1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)-3,5-二氟苄基)胍二盐酸盐 **11**

向叔丁基 (3-(3-(2,6-二氟-4-(胍甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **11e** (20 mg, 0.032 mmol) 的乙酸乙酯 (2 mL) 溶液中, 加入盐酸乙酸乙酯混合溶液 (4 M, 2 mL)。反应液室温下搅拌 1 个小时后, 反应液浓缩得到黄色固体 1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)-3,5-二氟苄基)胍二盐酸盐 **11** (13 mg)。

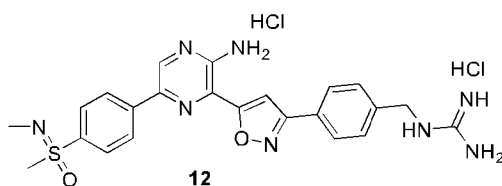
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.96 (s, 1 H), 8.43 – 8.40 (m, 1 H), 8.36 – 8.34 (m, 2 H), 7.93 – 7.91 (m, 2

H), 7.52 (s, 1 H), 7.38 (s, 2 H), 7.32 – 7.30 (m, 2 H), 7.25 (s, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 7.13 (s, 2 H), 4.55 – 4.54 (m, 2 H), 3.48 – 3.45 (m, 1 H), 1.19 – 1.17 (m, 6 H)。

MS 实测值 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 528。

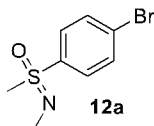
实施例 12

1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(*N,S*-二甲基磺酰亚胺基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苄基)胍二盐酸盐 **12**



第一步

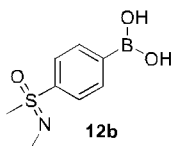
(4-溴苯基)(甲基)(甲基亚氨基)-λ⁶-磺胺酮 **12a**



将氢化钠 (60%, 于矿物油中, 154 mg, 3.84 mmol) 添加至于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中的(4-溴苯基)(亚氨基)(甲基)-λ⁶-磺胺酮 (300 mg, 1.28 mmol) 中且将所得混合物在室温下搅拌 5min。添加碘甲烷 (0.4 mL, 6.41 mmol) 并将反应混合物搅拌过夜。在真空中浓缩混合物, 用水稀释, 并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并萃取物, 经 MgSO₄ 干燥, 并在真空中浓缩。通过硅胶色谱纯化残留物得(4-溴苯基)(甲基)(甲基亚氨基)-λ⁶-磺胺酮 **12a** (330 mg)。

第二步

(4-(*N,S*-二甲基亚磺酰基)苯基)硼酸 **12b**

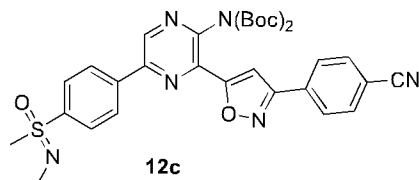


在氮气保护下, 将(4-溴苯基)(甲基)(甲基亚氨基)-λ⁶-磺胺酮 **12a** (230 mg, 0.93 mmol)、4,4,4,4,5,5,5,5-八甲基-2,2-双(1,3,2-二氧杂硼烷) (353 mg, 1.39 mmol)、乙酸钾 (273 mg, 2.78 mmol) 及[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钪(68 mg, 0.09 mmol) 溶于无水 1,4-二氧六环(4 mL)溶液中。置换三次氮气后, 反应液在 90 °C 下搅拌两个小时。冷却至室温后, 向反应液中加入乙酸乙酯 (40 mL) 和水 (40 mL)。混合溶液用硅藻土过滤, 所得溶液分液, 水相用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 合并的有机相浓缩并柱层析分离得到(4-(*N,S*-二甲基亚磺酰基)苯基)硼酸 **12b** (197 mg)。

第三步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-氰基苯基)异恶唑-5-基)-5-(4-(*N,S*-二甲基磺酰亚胺基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **12c**

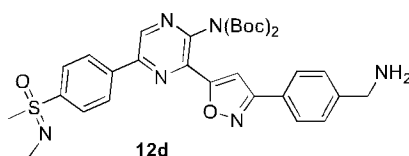
39



在氮气保护下,将(4-(*N,S*-二甲基亚磺酰基)苯基)硼酸 **12b**(197 mg, 0.93 mmol)、叔丁基 *N*-{5-溴-3-[3-(4-氰基苯基)-1,2-噁唑-5-基]吡啶-2-基}-*N*-[(叔丁氧基)羰基]氨基甲酸酯(300 mg, 0.55 mmol)、碳酸钾(299 mg, 1.66 mmol)及[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]氯化钯(41 mg, 0.06 mmol)溶于 1,4-二氧六环(4 mL)和水(1 mL)的混合溶液中。置换三次氮气后,反应液在 90 °C下搅拌两个小时。冷却至室温后,向反应液中加入乙酸乙酯(40 mL)和水(40 mL)。混合溶液用硅藻土过滤,所得溶液分液,水相用乙酸乙酯(20 mL)萃取三次,合并的有机相浓缩并柱层析分离得到叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-氰基苯基)异恶唑-5-基)-5-(4-(*N,S*-二甲基磺酰亚胺基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸酯 **12c** (145 mg)。

第四步

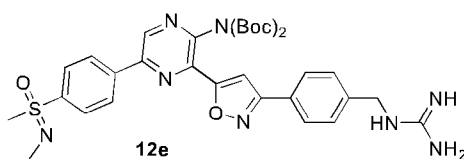
叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-(氨基甲基)苯基)异恶唑-5-基)-5-(4-(*N,S*-二甲基磺酰亚胺基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸酯 **12d**



向叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-氰基苯基)异恶唑-5-基)-5-(4-(*N,S*-二甲基磺酰亚胺基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸酯 **12c** (145 mg, 0.23 mmol) 的甲醇(2 mL)溶液中,室温下依次加入六水合氯化镍(164 mg, 0.69 mmol)和硼氢化钠(26 mg, 0.69 mmol)。反应液室温下搅拌 1 个小时之后,用氯化铵饱和水溶液(2 mL)淬灭。再加入乙酸乙酯(40 mL)和饱和的碳酸氢钠水溶液(40 mL)。混合溶液用硅藻土过滤后,滤液倒入分液漏斗。水相用乙酸乙酯(40 mL)萃取三次,合并的有机相浓缩并柱层析分离得到叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-(氨基甲基)苯基)异恶唑-5-基)-5-(4-(*N,S*-二甲基磺酰亚胺基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸酯 **12d** (15 mg)。

第五步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(*N,S*-二甲基磺酰亚胺基)苯基)-3-(3-(4-(胍基甲基)苯基)异恶唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸酯 **12e**



将叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-(氨基甲基)苯基)异恶唑-5-基)-5-(4-(*N,S*-二甲基磺酰亚胺基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸酯 **12d** (15 mg, 23.63 μmol) 的乙腈(1 mL)溶液中,依次加入 1*H*-吡唑-1-甲脒盐酸(7 mg, 47.26 μmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(9 mg, 70.89 μmol)。室温(~ 20 °C)下搅拌 16 个小时。向反应液中加入乙酸乙酯(20 mL)和水(20 mL),所得溶液分液,水相用乙酸乙酯(20 mL)萃取三次,合并的有机相浓缩并经柱层析色谱分离得到叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(*N,S*-二甲基磺酰亚胺基)苯基)-3-(3-(4-(胍基甲基)苯基)异恶唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸酯 **12e** (15 mg)。

第六步

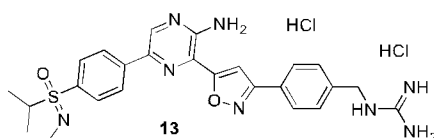
1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(*N,S*-二甲基磺酰亚胺基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苄基)胍二盐酸盐 **12**

向叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(*N,S*-二甲基磺酰亚胺基)苯基)-3-(3-(4-(胍基甲基)苯基)异恶唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **12e** (15 mg, 22.16 μmol) 的乙酸乙酯 (2 mL) 溶液中, 加入 HCl 的乙酸乙酯溶液 (4 M, 2 mL)。反应液室温下搅拌 1 个小时后, 反应液浓缩得到黄色固体 1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(*N,S*-二甲基磺酰亚胺基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苄基)胍二盐酸盐 **12** (11 mg)。

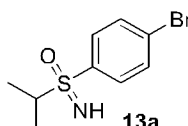
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ 9.01 (s, 1 H), 8.50 – 8.48 (m, 2 H), 8.30 – 8.27 (m, 1 H), 8.13 – 8.11 (m, 2 H), 8.05 – 8.03 (m, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.52 – 7.51 (m, 2 H), 7.37 (s, 2 H), 7.24 (s, 2 H), 7.12 (s, 2 H), 4.50 – 4.48 (m, 2 H), 3.93 - 3.92 (m, 2 H), 2.66 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H)。

MS 实测值 (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 477。

实施例 13

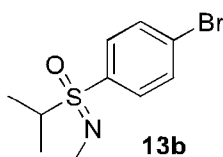
1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(*N*-甲基丙烷-2-基磺酰亚胺基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苄基)胍二盐酸盐 **13**

第一步

(4-溴苯基)(亚氨基)(异丙基)- λ^6 -磺胺酮 **13a**

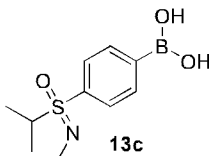
室温下, 向(4-溴苯基)(异丙基)磺胺 (1 g, 4.33 mmol) 在乙醇 (10 mL) 溶液中加入碘苯二乙酸 (4.18 g, 12.98 mmol) 和醋酸铵 (1.34 g, 17.30 mmol)。将反应混合物在室温 ($\sim 20^\circ\text{C}$) 下搅拌 3 小时后。向反应体系中加入水 (60 mL), 有机相分离出, 水相用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并柱层析分离得到(4-溴苯基)(亚氨基)(异丙基)- λ^6 -磺胺酮 **13a** (1.07 g)。

第二步

(4-溴苯基)(异丙基)(甲基亚氨基)- λ^6 -磺胺酮 **13b**

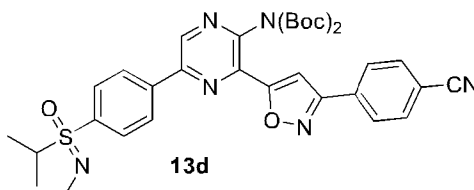
将氢化钠 (60%, 于矿物油中, 229 mg, 5.72 mmol) 添加至于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中的(4-溴苯基)(亚氨基)(异丙基)- λ^6 -磺胺酮 **13a** (500 mg, 1.91 mmol) 中且将所得混合物在室温下搅拌 5 分钟。添加碘甲烷 (0.6 mL, 9.54 mmol) 并将反应混合物搅拌过夜。在真空中浓缩混合物, 用水稀释, 并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并萃取物, 经 MgSO_4 干燥, 并在真空中浓缩。粗品通过硅胶色谱纯化得(4-溴苯基)(异丙基)(甲基亚氨基)- λ^6 -磺胺酮 **13b** (490 mg)。

第三步

(4-(*N*-甲基丙烷-2-基磺酰亚胺基)苯基)硼酸 **13c**

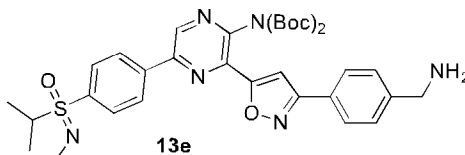
在氮气保护下,将(4-溴苯基)(异丙基)(甲基亚氨基)- λ^6 -磺胺酮 **13b** (250 mg, 0.91 mmol)、4,4,4,4,5,5,5,5-八甲基-2,2-双(1,3,2-二氧杂硼烷) (345 mg, 1.36 mmol)、乙酸钾 (267 mg, 2.72 mmol) 及[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]氯化钯(66 mg, 0.09 mmol) 溶于无水 1,4-二氧六环(4 mL)溶液中。置换三次氮气后,反应液在 90 °C 下搅拌两个小时。冷却至室温后,向反应液中加入乙酸乙酯 (40 mL) 和水 (40 mL)。混合溶液用硅藻土过滤,所得溶液分液,水相用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次,合并的有机相浓缩并柱层析分离得到(4-(*N*-甲基丙烷-2-基磺酰亚胺基)苯基)硼酸 **13c** (218 mg)。

第四步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-氰基苯基)异恶唑-5-基)-5-(4-(*N*-甲基丙基-2-基磺酰亚胺基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **13d**

在氮气保护下,将(4-(*N*-甲基丙烷-2-基磺酰亚胺基)苯基)硼酸 **13c** (218 mg, 0.91 mmol)、叔丁基 (5-溴-3-(3-(4-氰基苯基)异恶唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **1b** (300 mg, 0.55 mmol)、碳酸钾 (229 mg, 1.66 mmol) 及[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]氯化钯 (40 mg, 0.06 mmol) 溶于 1,4-二氧六环(4 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶液中。置换三次氮气后,反应液在 90 °C 下搅拌两个小时。冷却至室温后,向反应液中加入乙酸乙酯 (40 mL) 和水 (40 mL)。混合溶液用硅藻土过滤,所得溶液分液,水相用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次,合并的有机相浓缩并柱层析分离得到叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-氰基苯基)异恶唑-5-基)-5-(4-(*N*-甲基丙基-2-基磺酰亚胺基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **13d** (180 mg)。

第五步

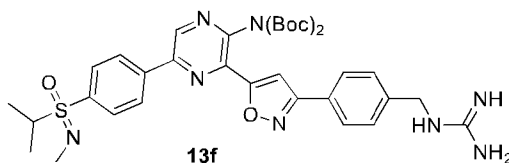
叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-(氨基甲基)苯基)异恶唑-5-基)-5-(4-(*N*-甲基丙基-2-基磺酰亚胺基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **13e**

向叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-氰基苯基)异恶唑-5-基)-5-(4-(*N*-甲基丙基-2-基磺酰亚胺基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **13d** (180 mg, 0.27 mmol) 的甲醇 (2 mL) 溶液中,室温下依次加入六水合氯化镍 (195 mg, 0.82 mmol) 和硼氢化钠 (31 mg, 0.82 mmol)。反应液室温下搅拌 1 个小时之后,用氯化铵饱和水溶液 (2 mL) 淬灭。再加入乙酸乙酯 (40 mL) 和饱和的碳酸氢钠水溶液 (40 mL)。混合溶液用硅藻土过滤后,滤液倒入分液漏斗。水相用乙酸乙酯 (40 mL) 萃取三次,合并的有机相浓缩并柱层析分离得到

叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-(氨基甲基)苯基)异恶唑-5-基)-5-(4-(*N*-甲基丙基-2-基磺酰亚胺基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **13e** (16 mg)。

第六步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-(胍基甲基)苯基)异恶唑-5-基)-5-(4-(*N*-甲基丙基-2-基磺酰亚胺基)苯基)-吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **13f**



将叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-(氨基甲基)苯基)异恶唑-5-基)-5-(4-(*N*-甲基丙基-2-基磺酰亚胺基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **13e** (16 mg, 24.14 μmol) 的乙腈 (1 mL) 溶液中, 依次加入 1*H*-吡啶-1-甲脒盐酸盐 (7 mg, 48.28 μmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (9 mg, 72.42 μmol)。室温 ($\sim 20^\circ\text{C}$) 下搅拌 16 个小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (20 mL) 和水 (20 mL), 所得溶液分液, 水相用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 合并的有机相浓缩并经柱层析色谱分离得到叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-(胍基甲基)苯基)异恶唑-5-基)-5-(4-(*N*-甲基丙基-2-基磺酰亚胺基)苯基)-吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **13f** (13 mg)。

第七步

1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(*N*-甲基丙基-2-基磺酰亚胺基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苄基)胍二盐酸盐 **13**

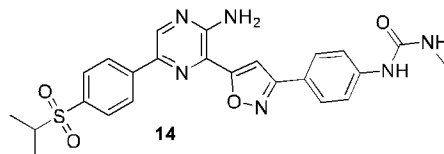
向叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-(胍基甲基)苯基)异恶唑-5-基)-5-(4-(*N*-甲基丙基-2-基磺酰亚胺基)苯基)-吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **13f** (13 mg, 18.44 μmol) 的乙酸乙酯 (2 mL) 溶液中, 加入盐酸乙酸乙酯混合溶液 (4 M, 2 mL)。反应液室温下搅拌 1 个小时后, 反应液浓缩得到黄色固体 1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(*N*-甲基丙基-2-基磺酰亚胺基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苄基)胍二盐酸盐 **13** (8 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.00 (s, 1 H), 8.52 – 8.50 (m, 2 H), 8.34 – 8.31 (m, 1 H), 8.05 – 8.03 (m, 4 H), 7.82 (s, 1 H), 7.52 – 7.50 (m, 2 H), 7.40 (s, 2 H), 7.27 (s, 2 H), 7.14 (s, 2 H), 4.50 – 4.49 (m, 2 H), 4.28 (s, 1 H), 3.93 (s, 1 H), 2.67 (s, 3 H), 1.45 – 1.44 (m, 3 H), 1.26 – 1.25 (m, 3 H)。

MS 实测值 (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 505。

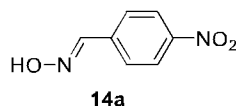
实施例 14

1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苄基)-3-甲基脒 **14**



第一步

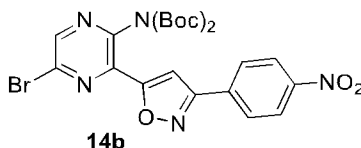
(*E*)-4-硝基苯甲醛肟 **14a**



室温下，向 4-硝基苯甲醛 (2 g, 13.24 mmol) 在四氢呋喃 (30 mL) 的溶液中加入羟胺盐酸盐 (1.02 g, 15.89 mmol)。将反应混合物在室温 ($\approx 20^\circ\text{C}$) 下搅拌 16 小时后。向反应体系中加入水 (40 mL)，有机相分离出，水相用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取三次，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到黄色固体(*E*)-4-硝基苯甲醛肟 **14a** (2.2 g)，为粗产品并在未经进一步纯化下直接用于下一步骤。

第二步

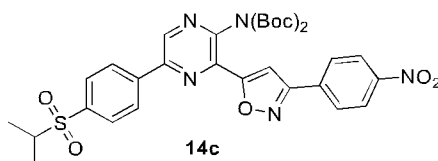
叔丁基 (5-溴-3-(3-(4-硝基苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **14b**



向叔丁基 (5-溴-3-乙炔基-2-吡嗪基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 (0.48 g, 1.20 mmol) 的甲醇(18 mL)和水 (3.6 mL)的混合溶液中依次加入(*E*)-4-硝基苯甲醛肟 **14a** (0.3 g, 1.81 mmol) 和双三氟乙酰碘苯 (0.78 g, 1.81 mmol)，在室温下搅拌过夜。向反应液中加入乙酸乙酯 (40 mL) 和水 (40 mL)。有机相接着用水 (20 mL) 洗三遍。有机相分离出并用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩并柱层析分离得到叔丁基 (5-溴-3-(3-(4-硝基苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **14b** (0.41 g)。

第三步

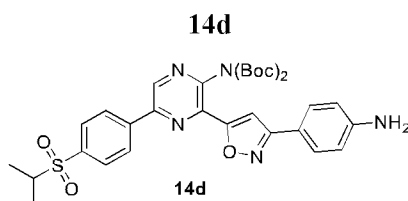
叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-硝基苯基)异噁唑-5-基)-吡嗪-2-基) 氨基甲酸酯 **14c**



氮气保护下，向叔丁基 (5-溴-3-(3-(4-硝基苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **14b** (0.37 g, 0.66 mmol) 的 1,4-二氧六环 (15 mL) 和水 (1.5 mL) 混合溶液中，室温下依次加入 4-异丙基磺酰基苯硼酸(0.17 g, 0.73 mmol)，碳酸钾 (0.18 g, 1.32 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡 (0.10 g, 0.13 mmol)。置换氮气三次后，反应液在 95°C 下搅拌三个小时。冷却至室温后，向反应液中加入乙酸乙酯 (40 mL) 和水 (40 mL)。混合溶液用硅藻土过滤，所得溶液分液，水相用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次，合并的有机相浓缩并柱层析分离得到叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-硝基苯基)异噁唑-5-基)-吡嗪-2-基) 氨基甲酸酯 **14c** (0.17 g)。

第四步

叔丁基 (3-(3-(4-氨基苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **14d**

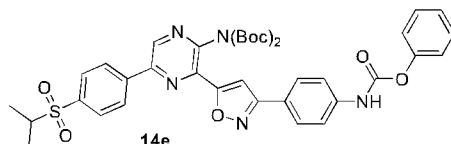


向叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-硝基苯基)5-异噁唑基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **14c** (130 mg, 0.20 mmol) 的醋酸 (8 mL) 溶液中，室温下加入还原铁粉 (109 mg, 2.0 mmol)。反应

液室温下搅拌 16 个小时之后，用乙酸乙酯（40 mL）稀释，混合液用硅藻土过滤，用碳酸氢钠水溶液（40 mL）水洗至中性后倒入分液漏斗。水相用乙酸乙酯（40 mL）萃取三次，合并的有机相浓缩并柱层析分离得到叔丁基（3-(3-(4-氨基苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **14d**（100 mg）。

第五步

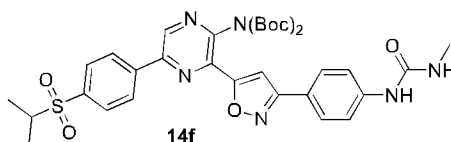
叔丁基（叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-((苯氧羰基)氨基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **14c**



向叔丁基（3-(3-(4-氨基苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **14d**（27 mg, 0.042 mmol）的二氯甲烷（2 mL）溶液中加入三乙胺（0.017 mL）和氯甲酸苯酯（7.3 mg, 0.047 mmol），将混合物在 25°C 搅拌 2 小时。将混合物浓缩并薄层层析纯化得到黄色油状物叔丁基（叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-((苯氧羰基)氨基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **14c**（20 mg）。

第六步

叔丁基（叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-(3-甲基脒基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **14f**



向叔丁基（叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-((苯氧羰基)氨基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **14c**（20 mg, 0.026 mmol）的乙腈（3 mL）溶液中加入甲胺盐酸盐（4 mg, 0.052 mmol），将混合物在 50°C 搅拌 2 小时。向反应溶液中加入乙酸乙酯（10 mL）和水（10 mL），分液后的水相再用乙酸乙酯（20 mL）萃取三次，合并的有机相浓缩并柱层析分离得到白色固体叔丁基（叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-(3-甲基脒基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **14f**（12 mg）。

第七步

1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苯基)-3-甲基脒 **14**

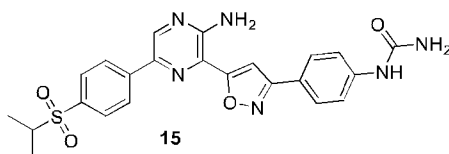
将叔丁基（叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-(3-甲基脒基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **14f**（12 mg, 0.015 mmol）和 HCl 的乙酸乙酯溶液（4 M, 2 mL），反应液室温下搅拌 1 个小时后，浓缩，加入乙酸乙酯（20 mL）和饱和的碳酸氢钠水溶液（20 mL），分液后有机相用水（20 mL）洗一遍后，有机相浓缩并经柱层析色谱分离得到黄色固体 1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苯基)-3-甲基脒 **14**（6.7 mg）。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.93 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.38 – 8.36 (m, 2 H), 7.94 – 7.92 (m, 2 H), 7.88 – 7.86 (m, 2 H), 7.69 (s, 1 H), 7.59 – 7.57 (m, 2 H), 7.17 (s, 2 H), 6.13 – 6.11 (m, 1 H), 3.48 – 3.44 (m, 1 H), 2.67 – 2.66 (m, 3 H), 1.20 – 1.18 (m, 6 H)。

MS 实测值 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 493。

实施例 15

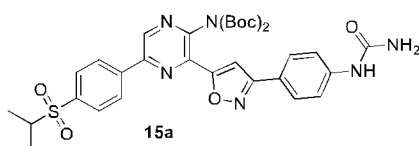
1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苯基)脲 **15**



第一步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-脲基苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯

15a



将叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-((苯氧羰基)氨基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **14c** (20 mg, 0.026 mmol) 溶于氨甲醇溶液 (7M, 3 mL) 溶液中, 将混合物在 50°C 搅拌 2 小时。向反应溶液中加入乙酸乙酯 (10 mL) 和水 (10 mL), 分液后的水相再用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 合并的有机相浓缩并柱层析分离得到白色固体叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-脲基苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **15a** (12 mg)。

第二步

1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苯基)脲 **15**

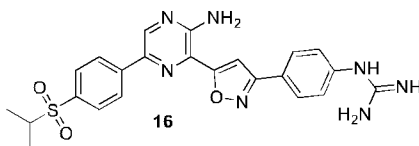
将叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-脲基苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **15a** (12 mg, 0.015 mmol) 和 HCl 的乙酸乙酯溶液 (4 M, 2 mL), 反应液室温下搅拌 1 个小时后, 浓缩, 加入乙酸乙酯 (20 mL) 和饱和的碳酸氢钠水溶液 (20 mL), 分液后有机相用水 (20 mL) 洗一遍后, 有机相浓缩并经柱层析色谱分离得到黄色固体 1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苯基)脲 **15**。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8.92 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.38 – 8.36 (m, 2 H), 7.94 – 7.92 (m, 2 H), 7.88 – 7.86 (m, 2 H), 7.68 (s, 1 H), 7.59 – 7.57 (m, 2 H), 7.15 (s, 2 H), 6.97 (m, 2 H), 3.48 – 3.44 (m, 1 H), 1.20 – 1.18 (m, 6 H)。

MS 实测值 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 479。

实施例 16

1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苯基)脲 **16**



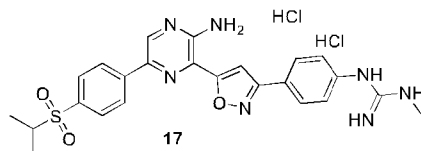
向叔丁基 (3-(3-(4-氨基苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **14d** (50 mg, 0.079 mmol) 的盐酸二氧六环 (4M, 3 mL) 溶液中加入单氰胺 (10 mg, 0.14 mmol), 将混合物在 80°C 搅拌 2 小时。待反应冷却至室温后向反应溶液中加入乙酸乙酯 (20 mL) 和碳酸氢钠水溶液 (10 mL), 分液后的水相再用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 合并的有机相浓缩并柱层析分离得到白色固体 1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苯基)胍 **16** (18.3 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.95 (s, 1 H), 8.39 – 8.37 (m, 2 H), 8.10 – 8.07 (m, 2 H), 7.95 – 7.93 (m, 2 H), 7.82 (s, 1 H), 7.71 (m, 3 H), 7.44 – 7.42 (m, 2 H), 7.19 (s, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 3.50 – 3.43 (m, 1 H), 1.20 – 1.18 (m, 6 H)。

MS 实测值 (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 478。

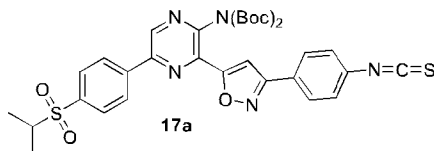
实施例 17

1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苯基)-3-甲基胍二盐酸盐 **17**



第一步

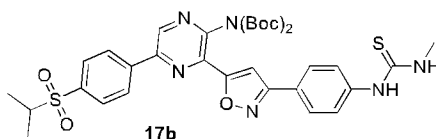
叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-异硫氰酸根苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **17a**



向叔丁基 (3-(3-(4-氨基苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **14d** (110 mg, 0.21 mmol) 的二氯甲烷 (4 mL) 溶液中加入氢氧化钠水溶液 (1M, 0.6 mL) 和硫代氯甲酸苯酯 (43 mg, 0.25 mmol), 将混合物在 25°C 搅拌 2 小时。向反应溶液中加入二氯甲烷 (20 mL) 和水溶液 (10 mL), 分液后的水相再用二氯甲烷 (10 mL) 萃取三次, 合并的有机相浓缩并柱层析分离得到黄色油状物叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-异硫氰酸根苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **17a** (70 mg)。

第二步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-(3-甲基硫脒基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **17b**

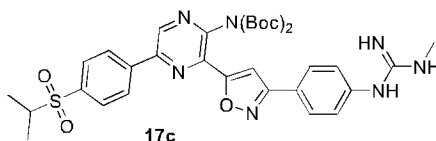


向叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-异硫氰酸根苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **17a** (200 mg, 0.42 mmol) 的乙腈 (5 mL) 中加入甲胺盐酸盐 (28 mg, 0.42 mmol), 反应液 50°C

搅拌 1 个小时后，加入乙酸乙酯（20 mL）和水（20 mL），分液后有机相用水（20 mL）洗一遍后，有机相浓缩并经柱层析色谱分离得到黄色固体叔丁基（叔丁氧羰基）(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-(3-甲基硫脲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **17b**（150 mg）。

第三步

叔丁基（叔丁氧羰基）(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-(3-甲基胍基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **17c**



叔丁基（叔丁氧羰基）(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-(3-甲基硫脲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **17b**（26 mg，0.04 mmol）的乙腈（1.5 mL）和氨水（1.5 mL）反应液中加入 2-碘酰基苯甲酸（13 mg，0.05 mmol），反应液 50°C 搅拌 1 个小时后，加入乙酸乙酯（20 mL）和水（20 mL），分液后有机相用水（20 mL）洗一遍后，有机相浓缩并经柱层析色谱分离得到黄色固体叔丁基（叔丁氧羰基）(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-(3-甲基胍基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **17c**（5 mg）。

第四步

1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苯基)-3-甲基胍二盐酸盐 **17**

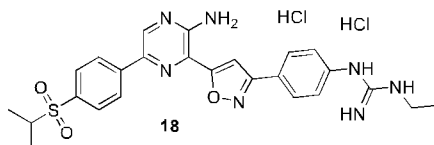
叔丁基（叔丁氧羰基）(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-(3-甲基胍基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **17c**（5 mg，0.007 mmol）和盐酸乙酸乙酯混合溶液（4 M，2 mL）反应液室温下搅拌 1 个小时后，反应液浓缩得到 1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苯基)-3-甲基胍二盐酸盐 **17**（1.7 mg）。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.98 (s, 1 H), 8.42 – 8.40 (m, 2 H), 8.12 – 8.10 (m, 2 H), 8.02 – 8.00 (m, 2 H), 7.86 (s, 1 H), 7.46 – 7.44 (m, 2 H), 3.51 – 3.48 (m, 1 H), 2.89 – 2.88 (m, 3 H), 1.22 – 1.21 (m, 6 H)。

MS 实测值 (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 492。

实施例 18

1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苯基)-3-乙基胍二盐酸盐 **18**



第一步

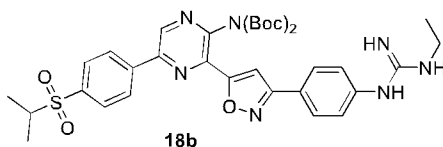
叔丁基（叔丁氧羰基）(3-(3-(4-(3-乙基硫脲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **18a**



向叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-异硫氰酸根苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **17a** (120 mg, 0.42 mmol) 的乙腈 (5 mL) 中加入乙胺盐酸盐 (25 mg, 0.13 mmol) 和三乙胺 (63 mg, 0.62 mmol), 反应液 50°C 搅拌 1 个小时后, 加入乙酸乙酯 (20 mL) 和水 (20 mL), 分液后有机相用水 (20 mL) 洗一遍后, 有机相浓缩并经柱层析色谱分离得到黄色固体叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-(3-乙基硫脲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **18a** (100 mg)。

第二步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-(3-乙基胍基)苯基)异噁唑-5-基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **18b**



叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-(3-乙基硫脲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **18a** (100 mg, 0.16 mmol) 的乙腈 (2 mL) 和氨水 (2 mL) 反应液中加入 2-碘酰基苯甲酸 (50 mg, 0.18 mmol), 反应液 50°C 搅拌 1 个小时后, 加入乙酸乙酯 (20 mL) 和水 (20 mL), 分液后有机相用水 (20 mL) 洗一遍后, 有机相浓缩并经柱层析色谱分离得到黄色固体叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-(3-乙基胍基)苯基)异噁唑-5-基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **18b** (5 mg)。

第三步

1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苯基)-3-乙基胍二盐酸盐 **18**

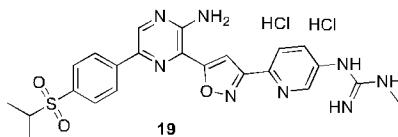
叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-(3-乙基胍基)苯基)异噁唑-5-基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **18b** (45 mg, 0.063 mmol) 和盐酸乙酸乙酯混合溶液 (4 M, 2 mL) 反应液室温下搅拌 1 个小时后, 反应液浓缩得到黄色固体 1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苯基)-3-乙基胍二盐酸盐 **18** (34.5 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.94 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.39 – 8.37 (m, 2 H), 8.17 – 8.15 (m, 1 H), 8.09 – 8.07 (m, 2 H), 7.95 – 7.93 (m, 2 H) 7.83 (s, 1 H), 7.42 – 7.40 (m, 2 H), 3.50 – 3.45 (m, 1 H), 3.33 – 2.29 (m, 2 H), 1.20 – 1.15 (m, 9 H)。

MS 实测值 (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 506。

实施例 19

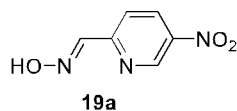
1-(6-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)吡啶-3-基)-3-甲基胍二盐酸盐 **19**



第一步

(*E*)-5-硝基吡啶甲醛肟 **19a**

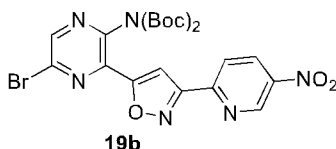
49



室温下，向 5-硝基吡啶甲醛（1 g, 6.57 mmol）在四氢呋喃（15 mL）的溶液中加入羟胺盐酸盐（0.55 g, 7.89 mmol）。将反应混合物在室温下搅拌 16 小时后。向反应体系中加入水（40 mL），有机相分离出，水相用乙酸乙酯（30 mL）萃取三次，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到黄色固体(E)-5-硝基吡啶甲醛肟 **19a**（1.1 g），为粗产品并在未经进一步纯化下直接用于下一步骤。

第二步

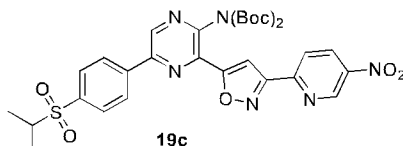
叔丁基 (5-溴-3-(3-(5-硝基吡啶-2-基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **19b**



向叔丁基 (5-溴-3-乙炔基-2-吡嗪基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯（0.80 g, 1.99 mmol）的甲醇(18 mL)和水(3.6 mL)的混合溶液中依次加入(E)-5-硝基苯甲醛肟 **19a**（0.50 g, 2.99 mmol）和双三氟乙酰碘苯（1.29 g, 2.99 mmol），在室温下搅拌过夜。向反应液中加入乙酸乙酯（40 mL）和水（40 mL）。有机相接着用水（20 mL）洗三遍。有机相分离出并用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩并柱层析分离得到叔丁基 (5-溴-3-(3-(5-硝基吡啶-2-基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **19b**（0.20 g）。

第三步

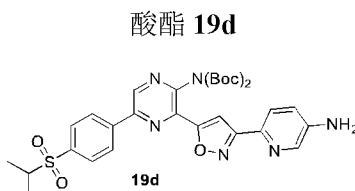
叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(5-硝基吡啶-2-基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **19c**



氮气保护下，向叔丁基 (5-溴-3-(3-(5-硝基吡啶-2-基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **19b**（0.20 g, 0.36 mmol）的 1,4-二氧六环（15 mL）和水（1.5 mL）混合溶液中，室温（~20 °C）下依次加入 4-异丙基磺酰基苯硼酸(0.082 g, 0.36 mmol)，碳酸钾（0.15 g, 1.07 mmol）和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨（0.05 g, 0.071 mmol）。置换氮气三次后，反应液在 95 °C 下搅拌三个小时。冷却至室温后，向反应液中加入乙酸乙酯（40 mL）和水（40 mL）。混合溶液用硅藻土过滤，所得溶液分液，水相用乙酸乙酯（20 mL）萃取三次，合并的有机相浓缩并柱层析分离得到叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(5-硝基吡啶-2-基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **19c**（0.12 g）。

第四步

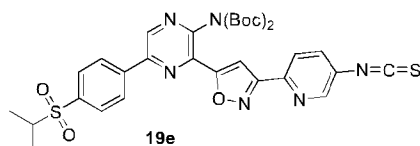
叔丁基 (3-(3-(5-氨基吡啶-2-基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **19d**



向叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(5-硝基吡啶-2-基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **19c** (120 mg, 0.20 mmol) 的醋酸 (8 mL) 溶液中, 室温下加入还原铁粉 (109 mg, 2.0 mmol)。反应液室温下搅拌 16 个小时之后, 用乙酸乙酯 (40 mL) 稀释, 混合液用硅藻土过滤, 用碳酸氢钠水溶液 (40 mL) 水洗至中性后倒入分液漏斗。水相用乙酸乙酯 (40 mL) 萃取三次, 合并的有机相浓缩并柱层析分离得到叔丁基 (3-(3-(5-氨基吡啶-2-基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **19d** (75 mg)。

第五步

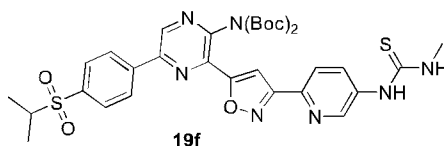
叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(5-异硫氰酸吡啶-2-基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **19e**



向叔丁基 (3-(3-(5-硝基吡啶-2-基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **19d** (75 mg, 0.11 mmol) 的二氯甲烷 (4 mL) 溶液中加入 氢氧化钠水溶液 (1M, 0.35 mL) 和硫代氯甲酸苯酯 (23 mg, 0.13 mmol), 将混合物在 25°C 搅拌 2 小时。向反应溶液中加入二氯甲烷 (20 mL) 和水溶液 (10 mL), 分液后的水相再用二氯甲烷 (10 mL) 萃取三次, 合并的有机相浓缩并柱层析分离得到黄色油状物叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(5-异硫氰酸吡啶-2-基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **19e** (53 mg)。

第六步

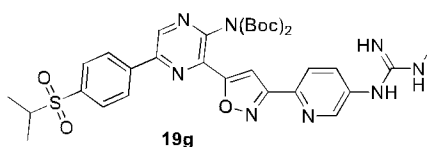
叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(5-(3-甲基硫脒基)吡啶-2-基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **19f**



向叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(5-异硫氰酸吡啶-2-基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **19e** (45 mg, 0.078 mmol) 的乙腈 (5 mL) 中加入甲胺盐酸盐 (8 mg, 0.12 mmol) 和三乙胺 (24 mg, 0.23 mmol), 反应液 50°C 搅拌 1 个小时后, 加入乙酸乙酯 (20 mL) 和水 (20 mL), 分液后有机相用水 (20 mL) 洗一遍后, 有机相浓缩并经柱层析色谱分离得到黄色固体叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(5-(3-甲基硫脒基)吡啶-2-基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **19f** (38 mg)。

第七步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(5-(3-甲基胍基)吡啶-2-基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **19g**



叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(5-(3-甲基硫脲基)吡啶-2-基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **19f** (38 mg, 0.075 mmol) 的乙腈 (1.5 mL) 和氨水 (1.5 mL) 反应液中加入 2-碘酰基苯甲酸 (25 mg, 0.089 mmol), 反应液 50°C 搅拌 1 个小时后, 加入乙酸乙酯 (20 mL) 和水 (20 mL), 分液后有机相用水 (20 mL) 洗一遍后, 有机相浓缩并经柱层析色谱分离得到黄色固体叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(5-(3-甲基胍基)吡啶-2-基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **19g** (15 mg)。

第八步

1-(6-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)吡啶-3-基)-3-甲基胍二盐酸盐 **19**

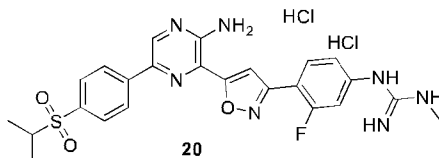
叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(5-(3-甲基胍基)吡啶-2-基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **19g** (15 mg, 0.021 mmol) 和盐酸乙酸乙酯混合溶液 (4 M, 2 mL) 反应液室温下搅拌 1 个小时后, 反应液浓缩得到黄色固体 1-(6-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)吡啶-3-基)-3-甲基胍二盐酸盐 **19** (11.7 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.13 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.68 (m, 1 H), 8.39 – 8.37 (m, 2 H), 8.21 – 8.17 (m, 2 H), 7.95 – 7.93 (m, 2 H), 7.90 – 7.87 (m, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 3.49 – 3.45 (m, 1 H), 2.87 (m, 3 H), 1.20 – 1.18 (m, 6 H)。

MS 实测值 (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 493。

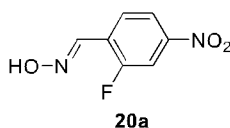
实施例 20

1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)-3-氟苯基)-3-甲基胍二盐酸盐 **20**



第一步

(*E*)-2-氟-4-硝基苯甲醛肟 **20a**

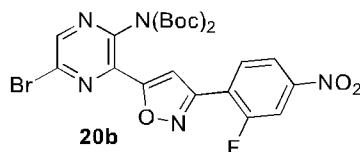


室温下向 2-氟-4-硝基苯甲醛 (0.5 g, 2.96 mmol) 在四氢呋喃 (8 mL) 的溶液中加入羟胺盐酸盐 (0.25 g, 3.55 mmol)。将反应混合物在室温 (~20 °C) 下搅拌 16 小时后。向反应体系中加入水 (40 mL), 有机相分离出, 水相用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取三次, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到黄色固体 (*E*)-2-氟-4-硝基苯甲醛肟 **20a** (0.7 g), 为粗产品并在未经进一步纯化下直接用于下一步骤。

第二步

叔丁基 (5-溴-3-(3-(2-氟-4-硝基苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **20b**

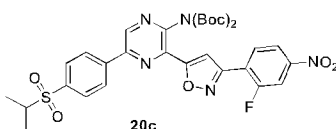
52



向叔丁基 (5-溴-3-乙炔基-2-吡嗪基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 (0.85 g, 2.14 mmol) 的甲醇(18 mL)和水 (3.6 mL)的混合溶液中依次加入(*E*)-2-氟-4-硝基苯甲醛衍 **20a** (0.59 g, 3.21 mmol) 和双三氟乙酰碘苯 (1.38 g, 3.21 mmol), 在室温下搅拌过夜。向反应液中加入乙酸乙酯 (40 mL) 和水 (40 mL)。有机相接着用水(20 mL)洗三遍。有机相分离出并用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩并柱层析分离得到叔丁基 (5-溴-3-(3-(2-氟-4-硝基苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **20b** (0.72 g)。

第三步

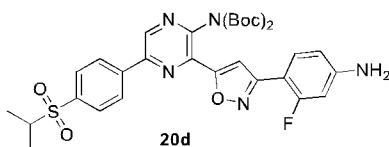
叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(2-氟-4-硝基苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **20c**



氮气保护下, 向叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-溴-3-(3-(2-氟-4-硝基苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **20b** (0.30 g, 0.52 mmol) 的 1,4-二氧六环 (15 mL) 和水 (1.5 mL) 混合溶液中, 室温 (~20 °C) 下依次 4-异丙基磺酰基苯硼酸(0.12 g, 0.52 mmol), 碳酸钾 (0.22 g, 1.55 mmol) 和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (0.076 g, 0.01 mmol)。置换氮气三次后, 反应液在 95 °C下搅拌三个小时。冷却至室温后, 向反应液中加入乙酸乙酯 (40 mL) 和水 (40 mL)。混合溶液用硅藻土过滤, 所得溶液分液, 水相用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 合并的有机相浓缩并柱层析分离得到叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(2-氟-4-硝基苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **20c** (0.13 g)。

第四步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-氨基-2-氟苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **20d**

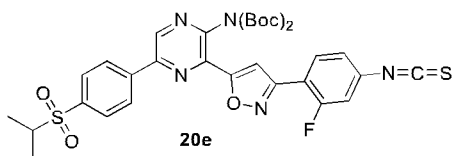


向叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(2-氟-4-硝基苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **20c** (130 mg, 0.19 mmol) 的醋酸 (8 mL) 溶液中, 室温下加入还原铁粉 (106 mg, 1.9 mmol)。反应液室温下搅拌 16 个小时之后, 用乙酸乙酯 (40 mL) 稀释, 混合液用硅藻土过滤, 用碳酸氢钠水溶液 (40 mL) 水洗至中性后倒入分液漏斗。水相用乙酸乙酯 (40 mL) 萃取三次, 合并的有机相浓缩并柱层析分离得到叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-氨基-2-氟苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **20d** (85 mg)。

第五步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(2-氟-4-异硫氰酸根苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-吡嗪-2-基)

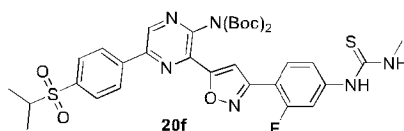
氨基甲酸酯 20e



向叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-氨基-2-氟苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸酯 **20d** (75 mg, 0.11 mmol) 的二氯甲烷 (4 mL) 溶液中加入氢氧化钠水溶液 (1M, 0.35 mL) 和硫代氯甲酸苯酯 (23 mg, 0.13 mmol), 将混合物在 25°C 搅拌 2 小时。向反应溶液中加入二氯甲烷 (20 mL) 和水溶液 (10 mL), 分液后的水相再用二氯甲烷 (10 mL) 萃取三次, 合并的有机相浓缩并柱层析分离得到黄色油状物叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(2-氟-4-异硫氰酸根苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-吡啶-2-基)氨基甲酸酯 **20e** (56 mg)。

第六步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(2-氟-4-(3-甲基硫脲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸酯 **20f**

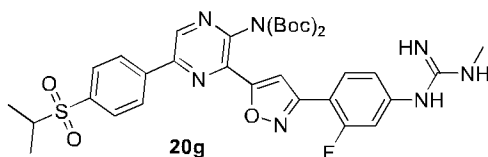


叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(2-氟-4-异硫氰酸根苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-吡啶-2-基)氨基甲酸酯 **20e** (56 mg, 0.078 mmol) 的乙腈 (5 mL) 中加入甲胺盐酸盐 (8 mg, 0.12 mmol) 和三乙胺 (24 mg, 0.23 mmol), 反应液 50°C 搅拌 1 个小时后, 加入乙酸乙酯 (20 mL) 和水 (20 mL), 分液后有机相用水 (20 mL) 洗一遍后, 有机相浓缩并经柱层析色谱分离得到黄色固体叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(2-氟-4-(3-甲基硫脲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸酯 **20f** (38 mg)。

第七步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(2-氟-4-(3-甲基胍基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡啶-2-基)

氨基甲酸酯 20g



向叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(2-氟-4-(3-甲基硫脲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸酯 **20f** (38 mg, 0.075 mmol) 的乙腈 (1.5 mL) 和氨水 (1.5 mL) 反应液中加入 2-碘酰基苯甲酸 (25 mg, 0.089 mmol), 反应液 50°C 搅拌 1 个小时后, 加入乙酸乙酯 (20 mL) 和水 (20 mL), 分液后有机相用水 (20 mL) 洗一遍后, 有机相浓缩并经柱层析色谱分离得到黄色固体叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(2-氟-4-(3-甲基胍基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸酯 **20g** (28 mg)。

第八步

1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡啶-2-基)异噁唑-3-基)-3-氟苯基)-3-甲基胍二盐酸盐 **20**

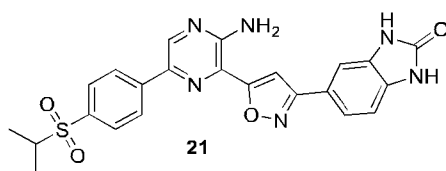
叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(2-氟-4-(3-甲基胍基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **20g** (28 mg, 0.039mmol) 和盐酸乙酸乙酯混合溶液 (4 M, 2 mL) 反应液室温下搅拌 1 个小时后, 反应液浓缩得到黄色固体 1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)-3-氟苯基)-3-甲基胍二盐酸盐 **20** (19.1 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.16 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 8.40 – 8.38 (m, 2 H), 8.23 – 8.22 (m, 1 H), 8.11 – 8.07 (m, 2 H), 7.98 – 7.96 (m, 2 H), 7.63 – 7.62 (m, 1 H), 7.42– 7.39 (m, 1 H), 7.29– 7.26 (m, 2 H), 3.52 – 3.46 (m, 1 H), 2.91 – 2.89 (m, 3 H), 1.23 – 1.21 (m, 6 H)。

MS 实测值 (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 510。

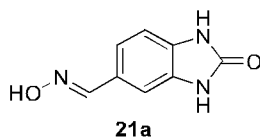
实施例 21

5-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮 **21**



第一步

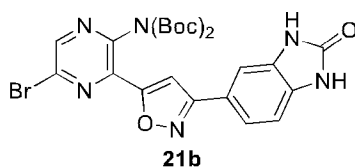
(*E*)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛肟 **21a**



室温下向 2-氧代-2,3-二氢-苯并咪唑-5-甲醛 (0.7 g, 4.31 mmol) 在四氢呋喃 (16 mL) 的溶液中加入羟胺盐酸盐 (0.36 g, 5.18 mmol)。将反应混合物在室温 (~20 °C) 下搅拌 16 小时后。向反应体系中加入水 (40 mL), 有机相分离出, 水相用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取三次, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到黄色固体(*E*)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛肟 **21a** 为粗产品并在未经进一步纯化下直接用于下一步骤。

第二步

叔丁基 (5-溴-3-(3-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **21b**

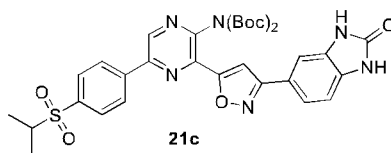


向叔丁基 (5-溴-3-乙炔基-2-吡嗪基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 (1.05 g, 2.14 mmol) 的甲醇(25 mL)和水 (5 mL)的混合溶液中依次加入(*E*)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛肟 **21a** (0.7 g, 3.95 mmol) 和双三氟乙酰碘苯 (1.7 g, 3.95 mmol), 在室温 (约 20 °C) 下搅拌过夜。向反应液中加入乙酸乙酯 (40 mL) 和水 (40 mL)。有机相接着用水 (20 mL) 洗三遍。有机相分离出并用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩并柱

层析分离得到叔丁基 (5-溴-3-(3-(2-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **21b** (0.33 g)。

第三步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(2-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **21c**



氮气保护下, 向叔丁基 (5-溴-3-(3-(2-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **21b** (0.150, 0.26 mmol) 的 1,4-二氧六环 (7 mL) 和水 (1.4 mL) 混合溶液中, 室温下依次 4-异丙基磺酰基苯硼酸 (0.066 g, 0.29 mmol), 碳酸钾 (0.073 g, 0.52 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (0.038 g, 0.05 mmol)。置换氮气三次后, 反应液在 95 °C 下搅拌三个小时。冷却至室温后, 向反应液中加入乙酸乙酯 (40 mL) 和水 (40 mL)。混合溶液用硅藻土过滤, 所得溶液分液, 水相用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 合并的有机相浓缩并柱层析分离得到叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(2-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **21c** (0.06 g)。

第四步

5-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)-1,3-二氢-2*H*-苯并[*d*]咪唑-2-酮 **21**

叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(2-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **21c** (60 mg, 0.13 mmol) 和 HCl 的乙酸乙酯溶液 (4 M, 2 mL) 反应液室温下搅拌 1 个小时后, 反应液用乙酸乙酯 (400 mL) 稀释, 碳酸氢钠饱和溶液洗至中性, 合并并干燥有机相, 浓缩得到黄色固体 5-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)-1,3-二氢-2*H*-苯并[*d*]咪唑-2-酮 **21** (39.4 mg)。

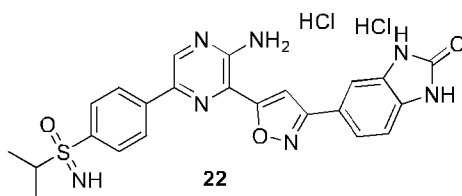
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.92 (s, 1 H), 8.38 – 8.36 (m, 2 H), 7.94 – 7.92 (m, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 7.62 – 7.60 (m, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.15 (s, 2 H), 7.07 – 7.05 (m, 1 H), 3.52 – 3.46 (m, 1 H), 1.20 – 1.18 (m, 6 H)。

MS 实测值 (ESI^+) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 477。

实施例 22

5-(5-(3-氨基-6-(4-(丙烷-2-基磺酰亚胺基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮二盐酸盐

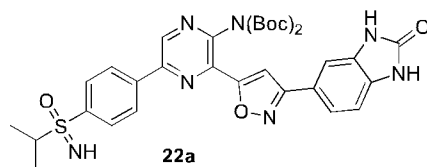
盐 **22**



第一步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(2-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)异噁唑-5-基)-5-(4-(丙-2-基亚磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **22a**

56



氮气保护下，向叔丁基 (5-溴-3-(3-(2-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **21b** (0.150, 0.26 mmol) 的 1,4-二氧六环 (7 mL) 和水 (1.4 mL) 混合溶液中，室温 (~20 °C) 下依次(4-(丙-2-基磺酰亚胺基)苯基)硼酸(0.120 g, 0.52 mmol), 碳酸钾 (0.11 g, 0.79 mmol) 和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]氯化钯 (0.038 g, 0.05 mmol)。置换氮气三次后，反应液在 95 °C 下搅拌三个小时。冷却至室温后，向反应液中加入乙酸乙酯 (40 mL) 和水 (40 mL)。混合溶液用硅藻土过滤，所得溶液分液，水相用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次，合并的有机相浓缩并柱层析分离得到叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(2-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)异噁唑-5-基)-5-(4-(丙-2-基亚磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **22a** (0.07 g)。

第二步

5-(5-(3-氨基-6-(4-(丙烷-2-基磺酰亚胺基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮二盐酸盐 **22**

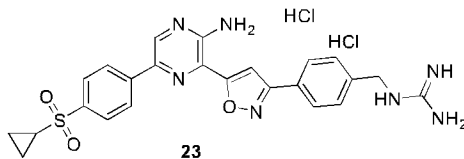
叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(2-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)异噁唑-5-基)-5-(4-(丙-2-基亚磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **22a** (70 mg, 0.18 mmol) 和盐酸乙酸乙酯混合溶液 (4 M, 2 mL) 反应液室温下搅拌 1 个小时后，浓缩得到黄色固体 5-(5-(3-氨基-6-(4-(丙烷-2-基磺酰亚胺基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮二盐酸盐 **22** (48.1 mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.97 – 10.95 (m, 2 H), 9.04 (s, 1 H), 8.55 – 8.53 (m, 2 H), 8.15 – 8.13 (m, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.67 – 7.65 (m, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.13 – 7.11 (m, 2 H), 4.25 – 4.18 (m, 1 H), 1.44 – 1.42 (m, 3H), 1.33 – 1.31 (m, 3H)。

MS 实测值 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 476。

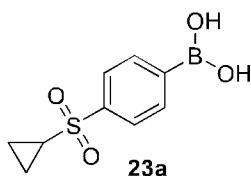
实施例 23

1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(环丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苄基)胍二盐酸盐 **23**



第一步

(4-(环丙基磺酰基)苯基)硼酸 **23a**



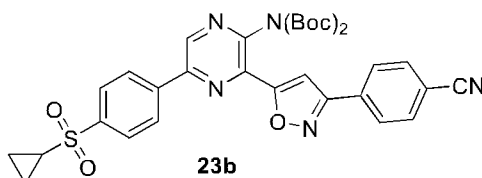
向 1-溴-4-(环丙基磺酰基)苯 (500 mg, 2.03 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (12 mL) 混合溶液中，室温

下依次加入双联频那醇硼酸酯 (775 mg, 3.05 mmol), 醋酸钾 (497 mg, 0.51 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (150 mg, 0.20 mmol)。置换氮气三次后, 反应液在 95 °C 下搅拌三个小时。冷却至室温后, 向反应液中加入乙酸乙酯 (40 mL) 和水 (40 mL)。混合溶液用硅藻土过滤, 所得溶液分液, 水相用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 合并的有机相浓缩得到 (4-(环丙基磺酰基)苯基)硼酸 **23a** (800 mg) 为粗产品并在未经进一步纯化下直接用于下一步骤。

第二步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-氰基苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(环丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯

23b

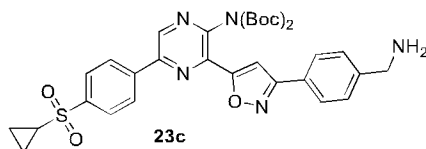


氮气保护下, 向叔丁基 (5-溴-3-(3-(4-氰基苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **1b** (0.6 g, 1.11 mmol) 的 1,4-二氧六环 (15 mL) 和水 (1.5 mL) 混合溶液中, 室温下依次加入 (4-(环丙基磺酰基)苯基)硼酸 **23a** (0.31 g, 1.33 mmol), 碳酸钾 (0.44 g, 3.33 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (0.16 g, 0.22 mmol)。置换氮气三次后, 反应液在 95 °C 下搅拌三个小时。冷却至室温后, 向反应液中加入乙酸乙酯 (40 mL) 和水 (40 mL)。混合溶液用硅藻土过滤, 所得溶液分液, 水相用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 合并的有机相浓缩并柱层析分离得到叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-氰基苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(环丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **23b** (0.13 g)。

第三步

叔丁基 (3-(3-(4-氨基苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(环丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯

23c

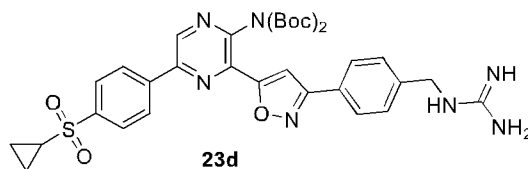


向叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-氰基苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(环丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **23b** (125 mg, 0.20 mmol) 的甲醇 (5 mL) 溶液中, 室温下依次加入六水合氯化镍 (142 mg, 0.60 mmol) 和硼氢化钠 (23 mg, 0.60 mmol)。反应液室温下搅拌 1 个小时之后, 用氯化铵 (2 mL) 淬灭。再加入乙酸乙酯 (40 mL) 和饱和的碳酸氢钠水溶液 (40 mL)。混合溶液用硅藻土过滤后, 滤液倒入分液漏斗。水相用乙酸乙酯 (40 mL) 萃取三次, 合并的有机相浓缩并柱层析分离得到制备叔丁基 (3-(3-(4-氨基苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(环丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **23c** (21 mg)。

第四步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(环丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-(胍基甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **23d**

58



向叔丁基 (3-(3-(4-氨基苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(环丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **23c** (21 mg, 0.034 mmol) 的乙腈 (3 mL) 溶液中, 依次加入 1*H*-吡嗪-1-甲脒盐酸 (6 mg, 0.038 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (8 μ L)。室温下搅拌 16 个小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (20 mL) 和水 (20 mL), 所得溶液分液, 水相用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 合并的有机相浓缩并经柱层析色谱分离得到叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(环丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-(胍基甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **23d** (6 mg)。

第五步

1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(环丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苄基)胍二盐酸盐 **23**

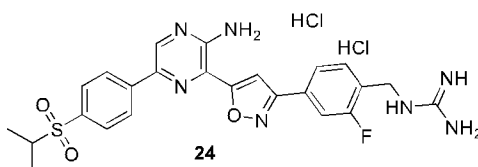
向叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(环丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-(胍基甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **23d** (6 mg, 0.01 mmol) 的乙酸乙酯 (2 mL) 溶液中, 加入盐酸乙酸乙酯混合溶液 (4 M, 2 mL)。反应液室温下搅拌 1 个小时后, 反应液浓缩得到黄色固体 1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(环丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苄基)胍二盐酸盐 **23** (3 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.96 (s, 1 H), 8.39 – 8.37 (m, 2 H), 8.22 – 8.20 (m, 1 H), 8.09 – 8.07 (m, 2 H), 8.02 – 7.99 (m, 2 H), 7.82 (s, 1 H), 7.54 – 7.52 (m, 2 H), 7.35 (s, 2 H), 7.22 (s, 3 H), 7.10 (s, 2 H), 4.52 – 4.51 (m, 2 H), 2.97 – 2.91 (m, 1 H), 1.40 – 1.37 (m, 2 H), 1.32 – 1.29 (m, 2 H)。

MS 实测值 (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 490。

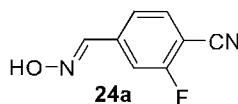
实施例 24

1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)-2-氟苄基)胍二盐酸盐 **24**



第一步

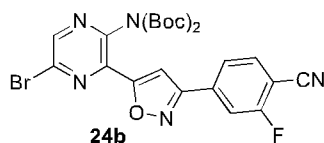
(*E*)-2-氟-4-((羟基亚氨基)甲基)苄腈 **24a**



室温下, 向 2-氟-4-甲酰基苄腈 (500 mg, 3.36 mmol) 的四氢呋喃 (30 mL) 溶液中加入羟胺盐酸盐 (466 mg, 6.71 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 16 小时后。向反应体系中加入水 (40 mL), 有机相分离出, 水相用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取三次, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到黄色固体 (*E*)-2-氟-4-((羟基亚氨基)甲基)苄腈 **24a** (430 mg), 为粗产品并在未经进一步纯化下直接用于下一步骤。

第二步

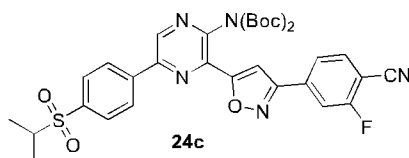
叔丁基 (5-溴-3-(3-(4-氰基-3-氟苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **24b**



向叔丁基 (5-溴-3-乙炔基-2-吡嗪基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 (0.4 g, 4.88 mmol) 的甲醇(12 mL)和水(2.4 mL)的混合溶液中依次加入(*E*)-2-氟-4-((羟基亚氨基)甲基)苄腈 **24a** (0.65 g, 3.25 mmol) 和双三氟乙酰碘苯 (1.05 g, 4.88 mmol), 在室温下搅拌过夜。向反应液中加入乙酸乙酯 (40 mL) 和水 (40 mL)。有机相接着用水 (20 mL) 洗三遍。有机相分离出并用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩并柱层析分离得到叔丁基 (5-溴-3-(3-(4-氰基-3-氟苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **24b** (0.24 g)。

第三步

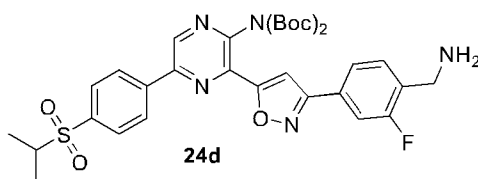
叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-氰基-3-氟苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **24c**



氮气保护下, 向叔丁基 (5-溴-3-(3-(4-氰基-3-氟苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **24b** (0.2 g, 0.36 mmol) 的 1,4-二氧六环 (15 mL) 和水 (1.5 mL) 混合溶液中, 室温下依次加入 4-异丙基磺酰基苯硼酸(0.80 g, 0.36 mmol), 碳酸钾 (0.15 g, 1.08 mmol) 和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]氯化钯 (0.052 g, 0.072 mmol)。置换氮气三次后, 反应液在 95 °C 下搅拌三个小时。冷却至室温后, 向反应液中加入乙酸乙酯 (40 mL) 和水 (40 mL)。混合溶液用硅藻土过滤, 所得溶液分液, 水相用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 合并的有机相浓缩并柱层析分离得到叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-氰基-3-氟苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **24c** (0.11 g)。

第四步

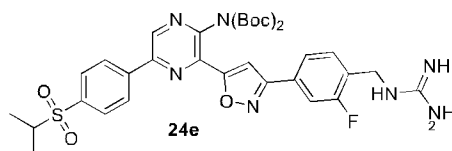
叔丁基 (3-(3-(4-(氨基甲基)-3-氟苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **24d**



向叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-氰基-3-氟苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **24c** (107 mg, 0.16 mmol) 的甲醇 (5 mL) 溶液中, 室温下依次加入六水合氯化镍 (115 mg, 0.48 mmol) 和硼氢化钠 (19 mg, 0.48 mmol)。反应液室温下搅拌 1 个小时之后, 用氯化铵 (2 mL) 淬灭。再加入乙酸乙酯 (40 mL) 和饱和的碳酸氢钠水溶液 (40 mL)。混合溶液用硅藻土过滤后, 滤液倒入分液漏斗。水相用乙酸乙酯 (40 mL) 萃取三次, 合并的有机相浓缩并柱层析分离得到叔丁基 (3-(3-(4-(氨基甲基)-3-氟苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **24d** (26 mg)。

第五步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(3-氟-4-(胍甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **24e**



向叔丁基 (3-(3-(4-(氨基甲基)-3-氟苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **24d** (26 mg, 0.046 mmol) 的乙腈 (3 mL) 溶液中, 依次加入 1*H*-吡唑-1-甲脒盐酸 (7 mg, 0.046 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (9 μ L)。室温 (~20 $^{\circ}$ C) 下搅拌 16 个小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (20 mL) 和水 (20 mL), 所得溶液分液, 水相用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 合并的有机相浓缩并经柱层析色谱分离得到叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(3-氟-4-(胍甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **24e** (12 mg)。

第六步

1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)-2-氟苄基)胍二盐酸盐 **24**

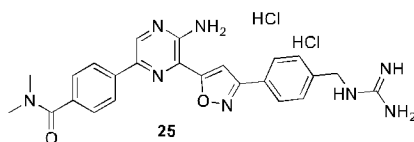
向叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(3-氟-4-(胍甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **24e** (12 mg, 0.02 mmol) 的乙酸乙酯 (2 mL) 溶液中, 加入 HCl 的乙酸乙酯溶液 (4 M, 2 mL)。反应液室温下搅拌 1 个小时后, 反应液浓缩得到黄色固体 1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)-2-氟苄基)胍二盐酸盐 **24** (8 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.99 (s, 1 H), 8.42 – 8.40 (m, 2 H), 8.06 (s, 1 H), 7.98 – 7.94 (m, 4 H), 7.93 – 7.90 (m, 1 H), 7.60 – 7.56 (m, 1 H), 7.25 (s, 2 H), 4.57 – 4.56 (m, 2 H), 3.54 – 3.48 (m, 1 H), 1.23 – 1.21 (m, 6 H)。

MS 实测值 (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 510。

实施例 25

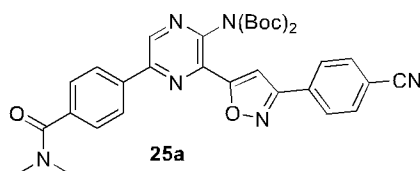
4-(5-氨基-6-(3-(4-(胍甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)-*N,N*-二甲基苯甲酰胺二盐酸盐 **25**



第一步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-氰基苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯

25a

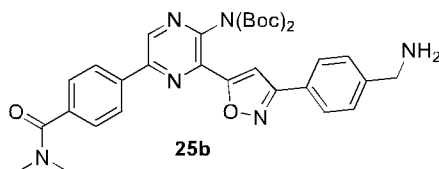


氮气保护下, 向叔丁基 (5-溴-3-(3-(4-氰基苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **1b** (0.4 g, 0.74 mmol) 的 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (2 mL) 混合溶液中, 室温下依次加入 *N,N*-二甲基-4-(4,4,5,5-

四甲基-1,3,2-二氧苯甲醛-2-基)苯甲酰胺(0.24 g, 0.89 mmol), 碳酸钾 (0.30 g, 2.22 mmol) 和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (0.10 g, 0.15 mmol)。置换氮气三次后, 反应液在 95 °C下搅拌三个小时。冷却至室温后, 向反应液中加入乙酸乙酯 (40 mL) 和水 (40 mL)。混合溶液用硅藻土过滤, 所得溶液分液, 水相用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 合并的有机相浓缩并柱层析分离得到叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-氰基苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(二甲基氨基甲酰)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **25a** (0.16 g)。

第二步

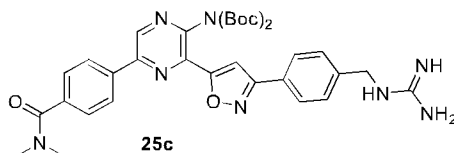
叔丁基 (3-(3-(4-(氨基甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(二甲基氨基甲酰)苯基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **25b**



向叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-氰基苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(二甲基氨基甲酰)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **25a** (160 mg, 0.26 mmol) 的甲醇 (5 mL) 溶液中, 室温下依次加入六水合氯化镍 (187 mg, 0.79 mmol) 和硼氢化钠 (30 mg, 0.79 mmol)。反应液室温下搅拌 1 个小时之后, 用氯化铵 (2 mL) 淬灭。再加入乙酸乙酯 (40 mL) 和饱和的碳酸氢钠水溶液 (40 mL)。混合溶液用硅藻土过滤后, 滤液倒入分液漏斗。水相用乙酸乙酯 (40 mL) 萃取三次, 合并的有机相浓缩并柱层析分离得到叔丁基 (3-(3-(4-(氨基甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(二甲基氨基甲酰)苯基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **25b** (21 mg)。

第三步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(二甲基氨基甲酰)苯基)-3-(3-(4-(胍甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **25c**



叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(二甲基氨基甲酰)苯基)-3-(3-(4-(胍甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **25b** (21 mg, 0.034 mmol) 的乙腈 (3 mL) 溶液中, 依次加入 1*H*-吡唑-1-甲脒盐酸 (6 mg, 0.038 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (8 μL)。室温 (~20 °C) 下搅拌 16 个小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (20 mL) 和水 (20 mL), 所得溶液分液, 水相用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 合并的有机相浓缩并经柱层析色谱分离得到叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(二甲基氨基甲酰)苯基)-3-(3-(4-(胍甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **25c** (15 mg)。

第四步

4-(5-氨基-6-(3-(4-(胍甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)-*N,N*-二甲基苯甲酰胺二盐酸盐 **25**

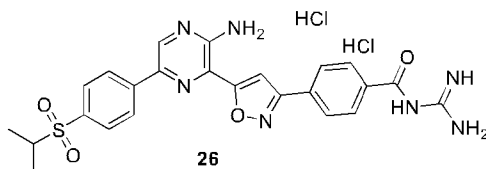
叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(二甲基氨基甲酰)苯基)-3-(3-(4-(胍甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **25c** (15 mg, 0.03 mmol) 的乙酸乙酯 (2 mL) 溶液中, 加入 HCl 的乙酸乙酯溶液 (4 M, 2 mL)。反应液室温下搅拌 1 个小时后, 反应液浓缩得到黄色固体 4-(5-氨基-6-(3-(4-(胍甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)-*N,N*-二甲基苯甲酰胺二盐酸盐 **25** (5 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.87 (s, 1 H), 8.25 – 8.23 (m, 1 H), 8.21 – 8.15 (m, 2 H), 8.06 – 8.04 (m, 2 H), 7.77 (s, 1 H), 7.53 – 7.49 (m, 4 H), 7.36 (s, 3 H), 7.23 (s, 2 H), 7.11 (s, 2 H), 4.50 – 4.48 (m, 2 H), 3.00 – 2.97 (m, 6 H)。

MS 实测值 (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 457。

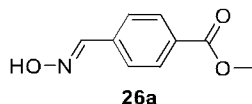
实施例 26

4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)-*N*-氨基甲酰苯甲酰胺二盐酸盐 **26**



第一步

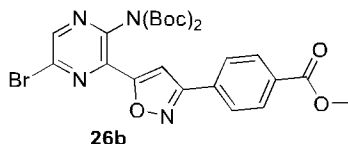
(*E*)-4-((羟亚胺)甲基)苯甲酸甲酯 **26a**



室温下，向 4-甲酰基苯甲酸甲酯 (1 g, 6.10 mmol) 在四氢呋喃 (30 mL) 的溶液中加入羟胺盐酸盐 (0.51 g, 7.31 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 16 小时后。向反应体系中加入水 (40 mL)，有机相分离出，水相用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取三次，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到黄色固体 (*E*)-4-((羟亚胺)甲基)苯甲酸甲酯 **26a** (1.2 g) 为粗产品并在未经进一步纯化下直接用于下一步骤。

第二步

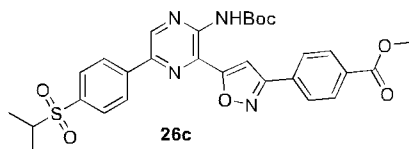
4-(5-(3-(二(叔丁氧羰基)氨基)-6-溴-吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苯甲酸甲酯 **26b**



向叔丁基 (5-溴-3-乙炔基-2-吡嗪基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 (0.89 g, 2.23 mmol) 的甲醇 (12 mL) 和水 (2.4 mL) 的混合溶液中依次加入 (*E*)-4-((羟亚胺)甲基)苯甲酸甲酯 **26a** (0.60 g, 3.35 mmol) 和双三氟乙酰碘苯 (1.44 g, 3.35 mmol)，在室温下搅拌过夜。向反应液中加入乙酸乙酯 (40 mL) 和水 (40 mL)。有机相接着用水 (20 mL) 洗三遍。有机相分离出并用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩并柱层析分离得到 4-(5-(3-(二(叔丁氧羰基)氨基)-6-溴-吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苯甲酸甲酯 **26b** (0.96 g)。

第三步

4-(5-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苯甲酸甲酯 **26c**

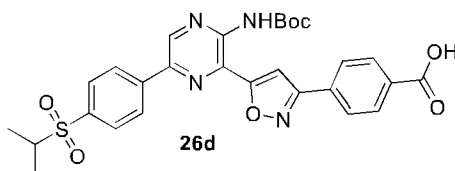


氮气保护下，向 4-(5-(6-溴-3-(*N,N*-二(叔丁氧羰基)氨基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苯甲酸甲酯 **26b** (0.4 g,

0.70 mmol) 的 1,4-二氧六环 (15 mL) 和水 (1.5 mL) 混合溶液中, 室温 (~20 °C) 下依次 4-异丙基磺酰基苯硼酸(0.16 g, 0.70 mmol)、碳酸钾 (0.29 g, 2.10 mmol) 和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]氯化钯 (0.10 g, 0.14 mmol)。置换氮气三次后, 反应液在 95 °C 下搅拌三个小时。冷却至室温后, 向反应液中加入乙酸乙酯 (40 mL) 和水 (40 mL)。混合溶液用硅藻土过滤, 所得溶液分液, 水相用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 合并的有机相浓缩并柱层析分离得到 4-(5-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苯甲酸甲酯 **26c** (0.33 g)。

第四步

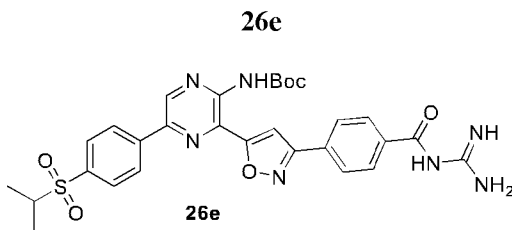
4-(5-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苯甲酸 **26d**



向 4-(5-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苯甲酸甲酯 **26c** (150 mg, 0.26 mmol) 的甲醇 (5 mL) 溶液中, 室温下加入氢氧化锂 (33 mg, 0.78 mmol)。反应液室温下搅拌 1 个小时之后, 用盐酸水溶液 (1M) 调至酸性, 再加入乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 合并的有机相浓缩得到 4-(5-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苯甲酸 **26d** (150 mg) 为粗产品并在未经进一步纯化下直接用于下一步骤。

第五步

叔丁基 (3-(3-(4-(脒基氨甲酰基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **26e**



向 4-(5-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苯甲酸 **26d** (75 mg, 0.013 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (3 mL) 溶液中, 加入 2-氯-1-甲基碘化吡啶鎓 (45 mg, 0.17 mmol) 并在 50°C 下搅拌 1 个小时, 然后依次加入 1-(叔丁氧羰基)胍 (28 mg, 0.17 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (66 μ L)。室温下搅拌 16 个小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (20 mL) 和水 (20 mL), 所得溶液分液, 水相用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 合并的有机相浓缩并经柱层析色谱分离得到叔丁基 (3-(3-(4-(脒基氨甲酰基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **26e** (60 mg)。

第六步

4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)-*N*-脒基苯甲酰胺二盐酸盐 **26**

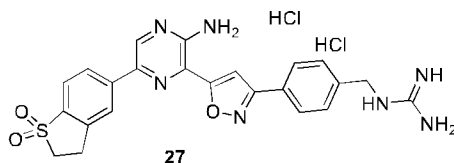
向叔丁基 (3-(3-(4-(脒基氨甲酰基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **26e** (60 mg, 0.10 mmol) 的乙酸乙酯 (2 mL) 溶液中, 加入盐酸乙酸乙酯混合溶液 (4 M, 2 mL)。反应液室温下搅拌 1 个小时后, 反应液浓缩得到黄色固体 4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)-*N*-脒基苯甲酰胺二盐酸盐 **26** (45 mg)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.12 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.73 (s, 2 H), 8.56 (s, 2 H), 8.39 – 8.37 (m, 2 H), 8.34 – 8.32 (m, 2 H), 8.26 – 8.24 (m, 2 H), 7.95 – 7.93 (m, 3 H), 7.23 (s, 1 H), 3.50 – 3.43 (m, 1 H), 1.23 – 1.21 (m, 6 H)。

MS 实测值 (ESI+) [(M+H)+]: 506。

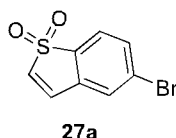
实施例 27

1-(4-(5-(3-氨基)-6-(1,1-二氧基-2,3-二氢苯并[b]噻吩-5-基)吡嗪-2-基)异噻唑-3-基)苄基)胍二盐酸盐 **27**



第一步

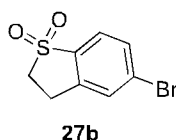
5-溴苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物 **27a**



室温下，向 5-溴苯并噻吩 (1 g, 4.72 mmol) 在二氯甲烷 (20 mL) 的溶液中加入间氯过氧苯甲酸 (2.4 g, 14.16 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 6 小时后。向反应体系中加入过量饱和亚硫酸钠水溶液淬灭 (40 mL)，有机相分离出，水相用二氯甲烷 (30 mL) 萃取三次，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩并柱层析得到白色固体 5-溴苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物 **27a** (0.97 g)。

第二步

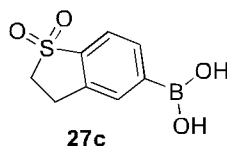
5-溴-2,3-二氢苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物 **27b**



室温下，向 5-溴苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物 **27a** (0.5 g, 2.05 mmol) 在乙醇 (8 mL) 的溶液中加入硼氢化钠 (0.12 g, 3.07 mmol)。将反应混合物在室温 (~20 °C) 下搅拌 6 小时后。向反应体系中加入饱和氯化铵水溶液淬灭 (4 mL) 后加入乙酸乙酯 (40 mL) 和水 (40 mL)，有机相分离出，水相用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取三次，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到白色固体 5-溴-2,3-二氢苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物 **27b** (0.50 g) 为粗产品并在未经进一步纯化下直接用于下一步骤。

第三步

(1,1-二氧基-2,3-二氢苯并[b]噻吩-5-基)硼酸 **27c**



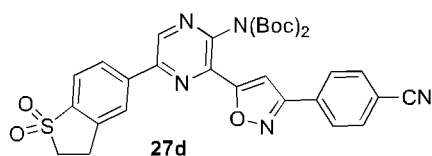
向 5-溴-2,3-二氢苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物 **27b** (500 mg, 2.03 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (12 mL)

混合溶液中，室温下依次加入双联频那醇硼酸酯（775 mg，3.05 mmol），醋酸钾（497 mg，0.51 mmol）和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]氯化钯（150 mg，0.20 mmol）。置换氮气三次后，反应液在 80 °C 下搅拌三个小时。冷却至室温后，向反应液中加入乙酸乙酯（40 mL）和水（40 mL）。混合溶液用硅藻土过滤，所得溶液分液，水相用乙酸乙酯（20 mL）萃取三次，合并的有机相浓缩得到(1,1-二氧基-2,3-二氢苯并[b]噻吩-5-基)硼酸 **27c** (800 mg)为粗产品并在未经进一步纯化下直接用于下一步骤。

第四步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-氰基苯基)异噁唑-5-基)-5-(1,1-二氧基-2,3-二氢苯并噻吩-5-基)吡嗪-2-基)

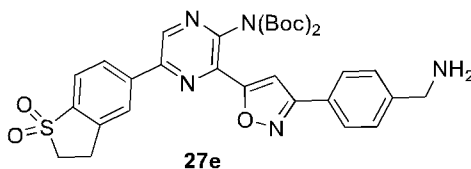
氨基甲酸酯 **27d**



氮气保护下，向叔丁基 (5-溴-3-(3-(4-氰基苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **1b** (0.6 g，1.11 mmol) 的 1,4-二氧六环（15 mL）和水（1.5 mL）混合溶液中，室温（~20 °C）下依次（1,1-二氧基-2,3-二氢苯并噻吩-5-基）硼酸 **27c**（0.65 g，2.22 mmol），碳酸钾（0.44 g，3.33 mmol）和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]氯化钯（0.16 g，0.22 mmol）。置换氮气三次后，反应液在 95 °C 下搅拌三个小时。冷却至室温后，向反应液中加入乙酸乙酯（40 mL）和水（40 mL）。混合溶液用硅藻土过滤，所得溶液分液，水相用乙酸乙酯（20 mL）萃取三次，合并的有机相浓缩并柱层析分离得到叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-氰基苯基)异噁唑-5-基)-5-(1,1-二氧基-2,3-二氢苯并噻吩-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **27d** (0.25 g)。

第五步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-(氨基甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(1,1-二氧基-2,3-二氢苯并噻吩-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **27e**

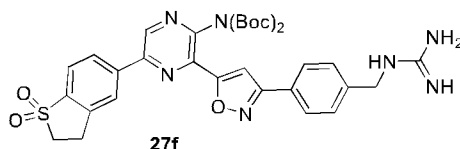


向叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-氰基苯基)异噁唑-5-基)-5-(1,1-二氧基-2,3-二氢苯并噻吩-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **27d** (250 mg，0.40 mmol) 的甲醇（5 mL）溶液中，室温下依次加入六水合氯化镍（284 mg，1.20 mmol）和硼氢化钠（23 mg，1.2 mmol）。反应液室温下搅拌 1 个小时之后，用氯化铵饱和水溶液（2 mL）淬灭。再加入乙酸乙酯（40 mL）和饱和的碳酸氢钠水溶液（40 mL）。混合溶液用硅藻土过滤后，滤液倒入分液漏斗。水相用乙酸乙酯（40 mL）萃取三次，合并的有机相浓缩并柱层析分离得到叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-(氨基甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(1,1-二氧基-2,3-二氢苯并噻吩-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **27e** (62 mg)。

第六步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(1,1-二氧基-2,3-二氢苯并[b]噻吩-5-基)-3-(3-(4-(胍甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **27f**

66



向叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-(氨基甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(1,1-二氧基-2,3-二氢苯并噻吩-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **27e** (62 mg, 0.10 mmol) 的乙腈 (3 mL) 溶液中, 依次加入 *1H*-吡唑-1-甲脒盐酸盐 (17 mg, 0.11 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (32 μ L)。室温下搅拌 16 个小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (20 mL) 和水 (20 mL), 所得溶液分液, 水相用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 合并的有机相浓缩并经柱层析色谱分离得到叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(1,1-二氧基-2,3-二氢苯并[*b*]噻吩-5-基)-3-(3-(4-(胍甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **27f** (25 mg)。

第七步

1-(4-(5-(3-氨基)-6-(1,1-二氧基-2,3-二氢苯并[*b*]噻吩-5-基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苄基)胍二盐酸盐 **27**

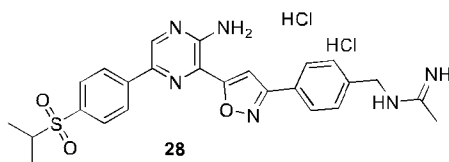
向叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(1,1-二氧基-2,3-二氢苯并[*b*]噻吩-5-基)-3-(3-(4-(胍甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **27f** (25 mg, 0.037 mmol) 的乙酸乙酯 (2 mL) 溶液中, 加入 HCl 的乙酸乙酯溶液 (4 M, 2 mL)。反应液室温下搅拌 1 个小时后, 反应液浓缩得到黄色固体 1-(4-(5-(3-氨基)-6-(1,1-二氧基-2,3-二氢苯并[*b*]噻吩-5-基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苄基)胍二盐酸盐 **27** (14 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.92 (s, 1 H), 8.27 – 8.25 (m, 2 H), 8.19 – 8.16 (m, 1 H), 8.06 – 8.04 (m, 2 H), 7.84 – 7.82 (m, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.51 – 7.49 (m, 2 H), 7.32 (m, 1 H), 7.19 – 7.17 (m, 3 H), 7.06 (s, 1 H), 4.50 – 4.48 (m, 2 H), 3.67 – 3.63 (m, 2 H), 3.46 – 3.43 (m, 2 H)。

MS 实测值 (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 476。

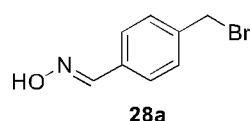
实施例 28

N-(4-(5-(3-氨基)-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苄基)乙脒二盐酸盐 **28**



第一步

(*E*)-4-(溴甲基)苯甲醛肟 **28a**

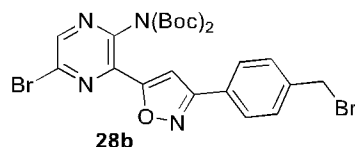


将 4-(溴甲基)苯甲醛 (500 mg, 2.51 mmol) 和羟胺盐酸盐 (346.7 mg, 5.02 mmol) 按照类似于实施例 1 第一步的方法制备得白色固体 (*E*)-4-(溴甲基)苯甲醛肟 **28a** (500 mg)。

第二步

叔丁基 (5-溴-3-(3-(4-溴甲基苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **28b**

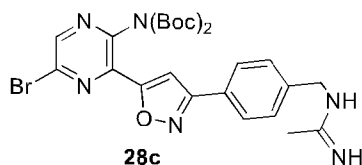
67



将叔丁基 (5-溴-3-乙炔基-吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 (0.5 g, 1.26 mmol) 和(E)-4-(溴甲基)苯甲醛肟 **28a** (0.40 g, 1.88 mmol) 按照类似于实施例 1 第二步的方法制备得到叔丁基 (5-溴-3-(3-(4-溴甲基苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **28b** (350 mg)。

第三步

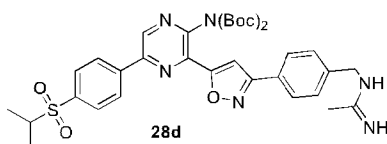
叔丁基 (3-(3-(4-乙脒基甲基苯基)异噁唑-5-基)-5-溴吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **28c**



室温下, 向叔丁基 (5-溴-3-(3-(4-溴甲基苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **28b** (3 ml) 溶液中加入乙脒盐酸盐 (46.4 mg, 0.49 mmol), 碳酸钾 (113.8 mg, 0.83 mmol) 和碘化钾 (54.8 mg, 0.33 mmol), 反应液在室温下搅拌 3 小时, 向反应液中加入乙酸乙酯 (40 mL) 和水 (40 mL)。有机相接着用水 (20 mL) 洗三遍。有机相分离出并用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩并柱层析分离得到叔丁基 (3-(3-(4-乙脒基甲基苯基)异噁唑-5-基)-5-溴吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **28c** (60 mg)。

第四步

叔丁基 (3-(3-(4-乙脒基甲基苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **28d**



将叔丁基 (3-(3-(4-乙脒基甲基苯基)异噁唑-5-基)-5-溴吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **28c** (60 mg, 0.10 mmol) 和 4-异丙基磺酰基苯硼酸 (35.1 mg, 0.15 mmol) 按照类似于实施例 1 第三步的方法制备得到叔丁基 (3-(3-(4-乙脒基甲基苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **28d** (8 mg)。

第五步

N-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苄基)乙脒二盐酸盐 **28**

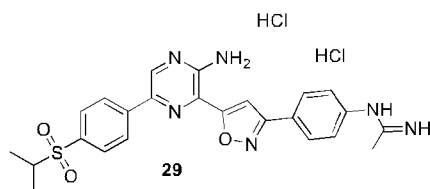
将叔丁基 (3-(3-(4-乙脒基甲基苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **28d** (8 mg, 0.011 mmol) 按照类似于实施例 1 第三步的方法制备得到黄色固体 *N*-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苄基)乙脒二盐酸盐 **28** (4 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.18 (br. s, 1 H), 9.45 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 8.42 – 8.40 (m, 2 H), 8.09 – 8.07 (m, 2 H), 7.97 – 7.95 (m, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.62 – 7.60 (m, 2 H), 7.48 (brs, 3 H), 7.35 (brs, 3 H), 7.22 (brs, 2 H), 4.63 – 4.62 (m, 2 H), 3.49 – 3.42 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 1.23 – 1.21 (m, 2 H)。

MS 实测值 (ESI+) [(M+H)+]: 491。

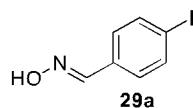
实施例 29

N-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苯基)乙酰亚胺二盐酸盐 **29**



第一步

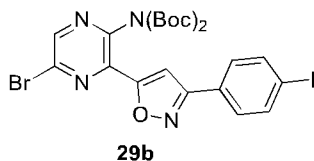
(*E*)-4-碘苯甲醛肟 **29a**



将 4-碘苯甲醛 (500 mg, 2.16 mmol) 和羟胺盐酸盐 (223.6 mg, 3.24 mmol) 按照类似于实施例 1 第一步的方法制备得到白色固体(*E*)-4-碘苯甲醛肟 **29a** (400 mg)。

第二步

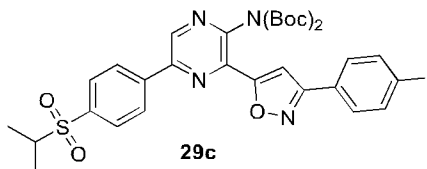
叔丁基 (5-溴-3-(3-(4-碘苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **29b**



将叔丁基 (5-溴-3-乙炔基-吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 (500 mg, 1.26 mmol) 和(*E*)-4-碘苯甲醛肟 **29a** (463.6 mg, 1.88 mmol) 按照类似于实施例 1 第二步的方法制备得到叔丁基 (5-溴-3-(3-(4-碘苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **29b**(400 mg)。

第三步

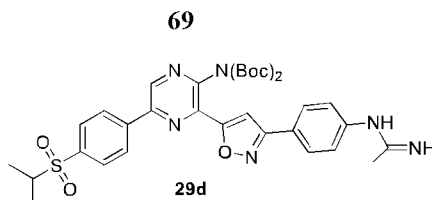
叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-碘苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **29c**



氮气保护下, 将叔丁基 (5-溴-3-(3-(4-碘苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **29b** (400.0 mg, 0.62 mmol) 和 4-异丙基磺酰基苯硼酸(169.6 mg, 0.74 mmol) 按照类似于实施例 1 第三步的方法制备得到叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-碘苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **29c** (90 mg)。

第四步

叔丁基 (3-(3-(4-乙酰亚胺基苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **29d**



氮气保护下,向叔丁基(叔丁氧羰基)(3-(3-(4-碘苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **29c** (50.0 mg, 0.067 mmol) 的叔丁醇 (2 ml) 溶液中依次加入乙脒盐酸盐 (12.6 mg, 0.13 mmol), 叔丁醇钠 (19.3 mmol, 0.20 mmol), 2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-*i*-丙基-11'-联苯 (7.2 mg, 0.013 mmol) 和氯(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]钯(II) (9.7 mg, 0.013 mmol)。反应液在 95 °C 下搅拌五个小时。冷却至室温后,向反应液中加入乙酸乙酯 (40 mL) 和水 (40 mL)。混合溶液用硅藻土过滤,所得溶液分液,水相用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次,合并的有机相浓缩并柱层析分离得到叔丁基(3-(3-(4-乙酰亚胺基苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **29d** (8 mg)。

第五步

N-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苯基)乙酰亚胺二盐酸盐 **29**

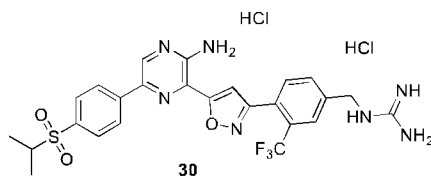
将叔丁基(3-(3-(4-乙酰亚胺基苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **29d** (8 mg, 0.012 mmol) 按照类似于实施例 1 第六步的方法制备得到 *N*-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苯基)乙酰亚胺二盐酸盐 **29** (4 mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 11.66 (s, 1 H), 9.7 (br. s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.42 – 8.40 (m, 2 H), 8.22 – 8.20 (m, 2 H), 7.98 – 7.96 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 7.57 – 7.55 (m, 2 H), 7.27-7.20 (m, 2 H), 3.56-3.53 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 1.23 -1.21 (m, 6 H)。

MS 实测值 (ESI+) [(M+H)+]: 477。

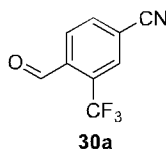
实施例 30

1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)-3-(三氟甲基)苄基)胍二盐酸盐 **30**



第一步

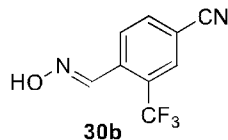
4-甲酰基-3-(三氟甲基)苯甲腈 **30a**



氮气保护下,向 4-溴-2-(三氟甲基)苯甲醛 (2g, 7.96 mmol) 的 DMF (15 ml) 溶液中依次加入氰化锌 (1.0 g, 8.8 mmol) 和四(三苯基膦)钯 (459.7 mg, 0.40 mmol), 反应液在 90 °C 下搅拌四个小时。冷却至室温后,反应液浓缩,然后向反应液中加入乙酸乙酯 (50 mL) 和水 (50 mL), 所得溶液分液,水相用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取两次,合并的有机相浓缩并柱层析分离得到 4-甲酰基-3-(三氟甲基)苯甲腈 **30a** (1.1 g)。

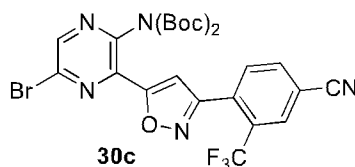
70

第二步

(E)-4-((羟基亚氨基)甲基)-3-(三氟甲基)苯甲腈 **30b**

将 4-甲酰基-3-(三氟甲基)苯甲腈 **30a** (500 mg, 2.5 mmol) 和羟胺盐酸盐 (223.6 mg, 3.24 mmol) 按照类似于实施例 1 第一步的方法制备得到白色固体(*E*)-4-((羟基亚氨基)甲基)-3-(三氟甲基)苯甲腈 **30b** (400 mg)。

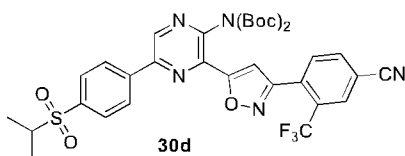
第三步

叔丁基 (5-溴-3-(3-(2-三氟甲基-4-氰基苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **30c**

将叔丁基 (5-溴-3-乙炔基-吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 (500 mg, 1.26 mmol) 和(*E*)-4-((羟基亚氨基)甲基)-3-(三氟甲基)苯甲腈 **30b** (400 mg, 1.87 mmol) 按照类似于实施例 1 第二步的方法制备得到叔丁基 (5-溴-3-(3-(2-三氟甲基-4-氰基苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **30c** (300 mg)。

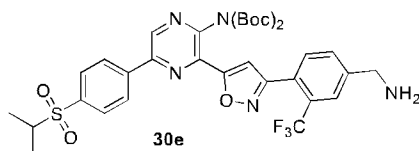
第四步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-氰基-2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)

氨基甲酸酯 **30d**

氮气保护下,将叔丁基 (5-溴-3-(3-(2-三氟甲基-4-氰基苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **30c** (300.0 mg, 0.49 mmol) 和 4-异丙基磺酰基苯硼酸(169.6 mg, 0.74 mmol) 按照类似于实施例 1 第三步的方法制备得到叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-氰基-2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **30d** (100 mg)。

第五步

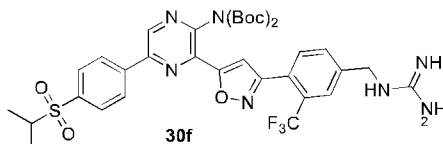
叔丁基 (3-(3-(4-氨基-2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **30e**

将叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-氰基-2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **30d** (100 mg, 0.14 mmol) 按照类似于实施例 1 第四步的方法制备得到叔丁基 (3-(3-(4-氨基-2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **30e** (10

mg)。

第六步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-(胍基亚甲基)-2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **30f**



将叔丁基 (3-(3-(4-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)-3-(三氟甲基)苄基)胍二盐酸盐 **30** (10 mg, 0.014 mmol) 和 1*H*-吡啶-1-甲脒盐酸 (7.5 mg, 0.051 mmol) 按照类似于实施例 1 第五步的方法制备得到叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-(胍基亚甲基)-2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **30f** (5 mg)。

第七步

1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)-3-(三氟甲基)苄基)胍二盐酸盐 **30**

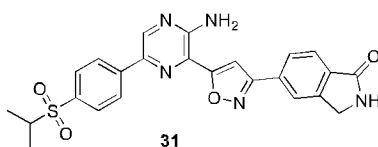
将叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-(胍基亚甲基)-2-(三氟甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **30f** (5 mg, 0.006 mmol) 按照类似于实施例 1 第六步的方法制备得到 1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)-3-(三氟甲基)苄基)胍二盐酸盐 **30** (2 mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.96 (s, 1 H), 8.36 – 8.34 (m, 2 H), 8.30-8.27 (m, 1 H), 8.18 – 8.16 (m, 1 H), 7.98 – 7.97 (m, 1 H), 7.94-7.92 (m, 2 H), 7.87 - 7.85 (m, 1 H), 7.79 – 7.77 (m, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 4.61 – 4.59 (m, 1 H), 3.55 – 3.53 (m, 1 H), 1.19 – 1.17 (m, 6 H)。

MS 实测值 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 560。

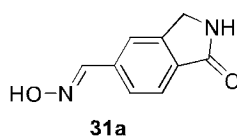
实施例 31

5-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)-异吲哚基-1-酮 **31**



第一步

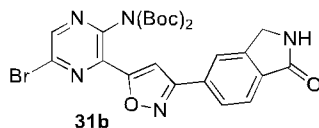
(*E*)-1-氧杂异吲哚基-5-甲醛肟 **31a**



向 1-氧杂异吲哚基-5-甲醛 (0.1 g, 0.62 mmol) 和羟胺盐酸盐 (0.052 g, 0.74 mmol) 按照类似于实施例 1 第一步的方法制备得到白色固体(*E*)-1-氧杂异吲哚基-5-甲醛肟 **31a** (0.175 g)，为粗产品并在未经进一步纯化下直接用于下一步骤。

第二步

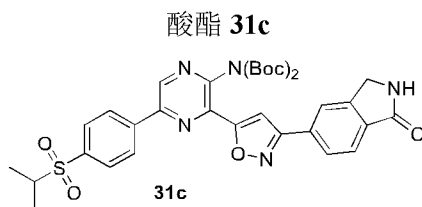
叔丁基 (5-溴-3-(3-(1-氧杂异吡啶-5-基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **31b**



将(E)-1-氧杂异吡啶基-5-甲醛肟 **31a** (175 mg, 0.62 mmol), 二(叔丁基) (5-溴-3-乙炔基-2-吡嗪基)氨基甲酸酯 (160 mg, 0.401 mmol) 和双三氟乙酰碘苯 (0.26 g, 0.62 mmol) 按照类似于实施例 1 第二步的方法制备得到黄色固体叔丁基 (5-溴-3-(3-(1-氧杂异吡啶-5-基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **31b** (120 mg)。

第三步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(1-氧杂异吡啶-5-基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **31c**



将叔丁基 (5-溴-3-(3-(1-氧杂异吡啶-5-基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 **31b** (120 mg, 0.209 mmol), 4-异丙基磺酰基苯硼酸(48 mg, 0.209 mmol), 碳酸钾 (58 mg, 0.418 mmol) 和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (31 mg, 0.042 mmol) 按照类似于实施例 1 第三步的方法制备得到淡黄色固体叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(1-氧杂异吡啶-5-基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **31c** (90 mg)。

第四步

5-(5-(3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)-异吡啶基-1-酮 **31**

将叔丁基 (叔丁氧羰基)(5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(1-氧杂异吡啶-5-基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **31c** (90 mg, 0.156 mmol) 和盐酸乙酸乙酯混合溶液 (4 M, 2 mL) 按照类似于实施例 1 第六步的方法制备得到黄色固体 5-(5-(3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)-异吡啶基-1-酮 **31** (24.7 mg)。

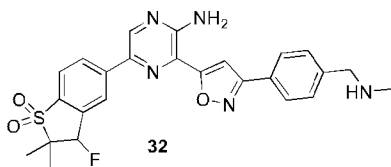
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.95 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.39 – 8.37 (m, 2 H), 8.24 (s, 1 H), 8.15 – 8.13 (m, 1 H), 7.95 – 7.93 (m, 2 H), 7.88 – 7.84 (m, 2 H), 7.20 (s, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 3.49 – 3.43 (m, 1 H), 1.20 – 1.19 (m, 6 H)。

MS 实测值 (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 476。

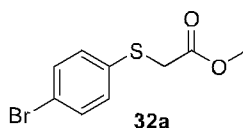
实施例 32

5-(5-氨基-6-(3-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)-3-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物 **32**

73

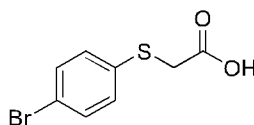


第一步

甲基-2-((4-溴苯基)硫基)乙酸酯 **32a**

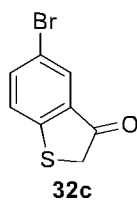
室温下，向 4-溴苯硫酚（5.88 g，31.10 mmol）在四氢呋喃（50 mL）的溶液中加入溴乙酸甲酯（7.14 g，46.65 mmol）和三乙胺（6.29 g，62.20 mmol）。将反应混合物加热至 70 摄氏度下搅拌 3 小时后。向反应体系中加入水（100 mL）和乙酸乙酯（100 mL），有机相分离出，水相用乙酸乙酯（50 mL）萃取三次，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩并柱层析得到白色固体甲基-2-((4-溴苯基)硫基)乙酸酯 **32a**（8.6 g）。

第二步

2-((4-溴苯基)硫基)乙酸 **32b**

室温下，向甲基-2-((4-溴苯基)硫基)乙酸酯 **32a**（8.12 g，31.10 mmol）在甲醇（60 mL）和水（20 mL）混合溶液中加入氢氧化钠（2.49 g，62.19 mmol）。将反应混合物在室温（~20 °C）下搅拌 12 小时后。向反应体系中加入水（300 mL）后，用 2M 盐酸水溶液调节 pH 至 5~6，再加入乙酸乙酯（300 mL），有机相分离出，水相用乙酸乙酯（100 mL）萃取三次，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到白色固体 2-((4-溴苯基)硫基)乙酸 **32b**（6.3 g）为粗产品并在未经进一步纯化下直接用于下一步骤。

第三步

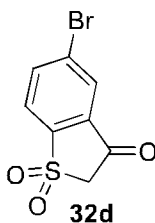
5-溴苯并[b]噻吩-3(2H)-酮 **32c**

将 2-((4-溴苯基)硫基)乙酸（3.0 g，12.14 mmol）溶于三氟甲磺酸（15 mL），反应液在 80 °C 下搅拌 0.5 小时后。冷却至室温后，将反应液滴入冰水中，然后加入乙酸乙酯（100 mL），有机相用饱和的碳酸氢钠水溶液（30 mL）洗涤三次。所得的有机相浓缩并柱层析得到黄色固体 5-溴苯并[b]噻吩-3(2H)-酮 **32c**（1.5 g）。

第四步

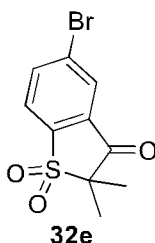
5-溴苯并[b]噻吩-3(2H)-酮-1,1-二氧化物 **32d**

74



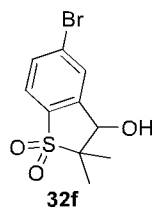
将 5-溴苯并[b]噻吩-3(2H)-酮 **32c** (1.5 g, 6.55 mmol) 和间氯过氧苯甲酸 (3.39 g, 19.64 mmol) 按照类似于实施例 27 第一步的方法制备得到黄色固体 5-溴苯并[b]噻吩-3(2H)-酮-1,1-二氧化物 **32d** (1.4 g)。

第五步

5-溴-2,2-二甲基-苯并[b]噻吩-3(2H)-酮-1,1-二氧化物 **32e**

向 5-溴苯并[b]噻吩-3(2H)-酮-1,1-二氧化物 **32d** (400 mg, 1.53 mmol) 的四氢呋喃 (12 mL) 溶液中, 室温下依次加入 1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯 (950 mg, 7.66 mmol) 和碘甲烷 (2.17 g, 15.32 mmol)。反应液加热至 70 摄氏度下搅拌 3 个小时之后, 加入乙酸乙酯 (50 mL) 和水 (50 mL), 分出有机相, 水相用乙酸乙酯 (40 mL) 萃取三次, 合并的有机相浓缩并柱层析分离得到白色固体 5-溴-2,2-二甲基-苯并[b]噻吩-3(2H)-酮-1,1-二氧化物 **32e** (380 mg)。

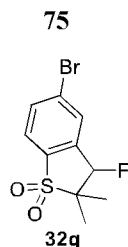
第六步

5-溴-3-羟基-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b]噻吩-1,1-二氧化物 **32f**

向 5-溴-2,2-二甲基-苯并[b]噻吩-3(2H)-酮-1,1-二氧化物 **32e** (210 mg, 0.73 mmol) 的甲醇 (5 mL) 溶液中, 加入硼氢化钠 (137 mg, 3.63 mmol)。室温下搅拌 1 个小时。反应液用水淬灭 (1 mL) 后, 再加入乙酸乙酯 (20 mL) 和水 (20 mL), 所得溶液分液, 水相用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 合并的有机相浓缩并经柱层析色谱分离得到白色固体 5-溴-3-羟基-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b]噻吩-1,1-二氧化物 **32f** (150 mg)。

第七步

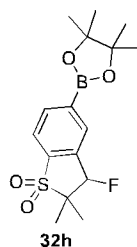
5-溴-3-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b]噻吩-1,1-二氧化物 **32g**



零摄氏度下，向 5-溴-3-羟基-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b]噻吩-1,1-二氧化物 **32f** (150 mg, 0.51 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中，加入二乙胺基三氟化硫 (250 mg, 1.55 mmol)。室温下搅拌 1 个小时。反应液用水淬灭 (1 mL) 后，再加入二氯甲烷 (20 mL) 和水 (20 mL)，所得溶液分液，水相用二氯甲烷 (20 mL) 萃取三次，合并的有机相浓缩并经柱层析色谱分离得到白色固体 5-溴-3-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b]噻吩-1,1-二氧化物 **32g** (120 mg)。

第八步

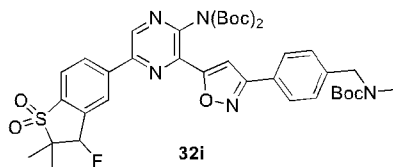
3-氟-2,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢苯并[b]噻吩-1,1-二氧化物 **32h**



将 5-溴-3-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b]噻吩-1,1-二氧化物 **32g** (120 mg, 0.409 mmol)，联硼酸频那醇酯 (208 mg, 0.82 mmol)，醋酸钾 (80 mg, 0.82 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 (60 mg, 0.082 mmol) 按照类似于实施例 27 第三步的方法制备得到 3-氟-2,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢苯并[b]噻吩-1,1-二氧化物 **32h** (230 mg) 为粗产品并在未经进一步纯化下直接用于下一步骤。

第九步

叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(3-氟-2,2-二甲基-1,1-二氧化-2,3-二氢苯并[b]噻吩-5-基)吡嗪-2-基)氨基酸甲酯 **32i**



将 3-氟-2,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢苯并[b]噻吩-1,1-二氧化物 **32h** (270 mg, 0.409 mmol)，3-氟-2,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢苯并[b]噻吩-1,1-二氧化物 (140 mg, 0.408 mmol)，碳酸钾 (113 mg, 0.82 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 (60 mg, 0.082 mmol) 按照类似于实施例 27 第四步的方法制备得到叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(3-氟-2,2-二甲基-1,1-二氧化-2,3-二氢苯并[b]噻吩-5-基)吡嗪-2-基)氨基酸甲酯 **32i** (130 mg)。

第十步

5-(5-氨基-6-(3-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)-3-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b]噻吩

1,1-二氧化物 **32**

将叔丁基 (叔丁氧羰基)(3-(3-(4-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(3-氟-2,2-二甲基-1,1-二氧化-2,3-二氢苯并[b]噻吩-5-基)吡嗪-2-基)氨基酸甲酯 **32i** (130 mg, 0.163 mmol) 和盐酸乙酸乙酯混合溶液 (4 M, 2 mL) 按照类似于实施例 1 第六步的方法制备得到黄色固体 5-(5-氨基-6-(3-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)-3-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物 **32** (57.2 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.99 (s, 1 H), 8.53 – 8.51 (m, 2 H), 8.02 – 7.98 (m, 3 H), 7.79 (s, 1 H), 7.56 – 7.54 (m, 2 H), 7.22 (s, 2 H), 6.06 (s, 0.5 H), 5.93 (s, 0.5 H), 3.82 (s, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 1.50 – 1.49 (m, 3 H), 1.37 (s, 3 H)。

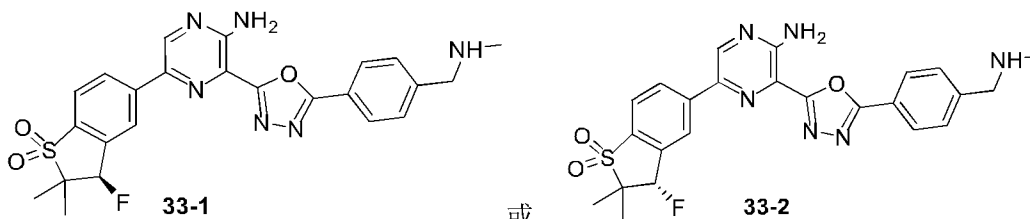
MS 实测值 (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 494。

实施例 33-1 或实施例 33-2

(*R*)-5-(5-氨基-6-(5-(4-((甲基氨基)亚甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-3-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物 **33-1**

或

(*S*)-5-(5-氨基-6-(5-(4-((甲基氨基)亚甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-3-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物 **33-2**

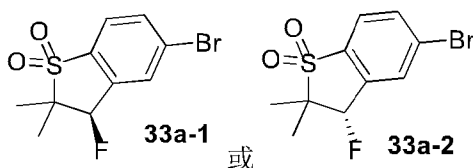


或
第一步

(*R*)-5-溴-3-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b]噻吩-1,1-二氧化物 **33a-1**

或

(*S*)-5-溴-3-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b]噻吩-1,1-二氧化物 **33a-2**



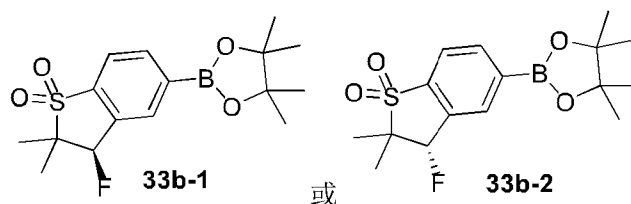
将 5-溴-3-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b]噻吩-1,1-二氧化物 **32g** (300 mg, 1.02 mmol) 经过 SFC (仪器: SHIMADZU LC-30AD, 柱: DAICEL AD-H, 4.6mm I.D.*250mmL 5 μm , 流动相: CO_2/MeOH [0.1% NH_3 (7M Solution in MeOH)]=60/40, 流速: 2.5mL/min, 波长: UV 214 nM/254 nM, 温度: 40 $^\circ\text{C}$) 拆分得到 **33a-1** 或 **33a-2** (144 mg, 保留时间: 3.812 min)。

第二步

(*R*)-3-氟-2,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢苯并[b]噻吩-1,1-二氧化物 **33b-1**

或

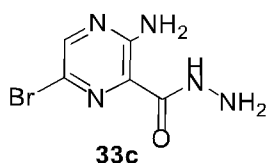
(*S*)-3-氟-2,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢苯并[*b*]噻吩-1,1-二氧化物 **33b-2**



将 **33a-1** 或 **33a-2** (85 mg, 0.289 mmol, 保留时间: 3.812 min), 联硼酸频那醇酯 (147 mg, 0.58 mmol), 醋酸钾 (57 mg, 0.58 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁] 二氯化钯 (42 mg, 0.058 mmol) 按照类似于实施例 27 第三步的方法制备得到 **33b-1** 或 **33b-2** (150 mg) 为粗产品并在未经进一步纯化下直接用于下一步骤。

第三步

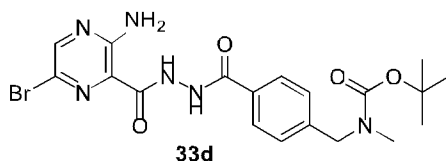
3-氨基-6-溴吡嗪基-2-酰基肼 **33c**



室温下, 向 3-氨基-6-溴吡嗪基-2-羧酸甲酯 (3.0 g, 12.93 mmol) 在乙醇 (15 mL) 的溶液中加入水合肼 (1.88 mL, 38.79 mmol)。将反应混合物加热至 80 摄氏度下搅拌 2 小时后, 反应液冷却后并浓缩并柱层析得到淡黄色油状物 3-氨基-6-溴吡嗪基-2-酰基肼 **33c** (2.7 g)。

第四步

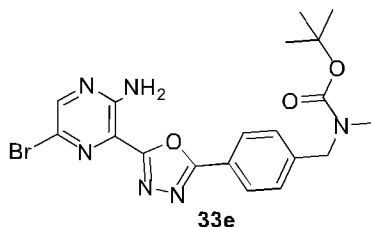
叔丁基 (4-(2-(3-氨基-6-溴吡嗪-2-羧基)肼-1-羧基)苄基)(甲基)氨基甲酸酯 **33d**



室温下, 向 4-(((叔-丁氧羰基)(甲基)氨基)甲基)苯甲酸 (500 mg, 1.88 mmol) 在 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 的溶液中加入 3-氨基-6-溴吡嗪基-2-酰基肼 **33c** (525 mg, 2.26 mmol), 三乙胺 (0.57 mL, 4.15 mmol) 和 *O*-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (726 mg, 2.26 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 16 小时后, 向反应体系中加入水 (50 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL), 有机相分离出, 水相用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩并柱层析得到黄色油状物叔丁基 (4-(2-(3-氨基-6-溴吡嗪-2-羧基)肼-1-羧基)苄基)(甲基)氨基甲酸酯 **33d** (800 mg)。

第五步

叔丁基 (4-(5-(3-氨基-6-溴吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基)(甲基)氨基甲酸酯 **33e**



室温下, 向叔丁基 (4-(2-(3-氨基-6-溴吡嗪-2-羧基)肼-1-羧基)苄基)(甲基)氨基甲酸酯 **33d** (800 mg, 1.67

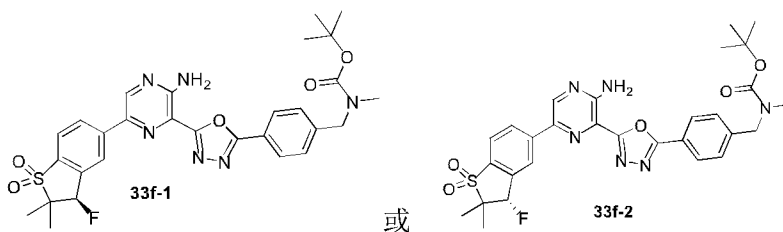
mmol) 在无水乙腈 (10 mL) 的溶液中加入二异丙基乙胺 (0.87 mL, 5.01 mmol)。二溴三苯基膦 (915 mg, 2.17 mmol) 缓慢加入混合反应液中后, 在室温下搅拌 16 小时。向反应体系中加入水 (50 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL), 有机相分离出, 水相用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩并柱层析得到白色固体叔丁基 (4-(5-(3-氨基-6-溴吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基)(甲基)氨基甲酸酯 **33e** (330 mg)。

第六步

叔丁基 (R)- (4-(5-(3-氨基-6-(3-氟-2,2-二甲基-1,1-二氧化-2,3-二氢苯并[b]噻吩-5-基) 吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基)(甲基)氨基甲酸酯 **33f-1**

或

叔丁基 (S)- (4-(5-(3-氨基-6-(3-氟-2,2-二甲基-1,1-二氧化-2,3-二氢苯并[b]噻吩-5-基) 吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基)(甲基)氨基甲酸酯 **33f-2**



将叔丁基 (4-(5-(3-氨基-6-溴吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基)(甲基)氨基甲酸酯 **33e** (130 mg, 0.282 mmol), **33b-1** 或 **33b-2** (96 mg, 0.281 mmol), 碳酸钾 (78 mg, 0.563 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 (42 mg, 0.056 mmol) 按照类似于实施例 27 第四步的方法制备得到标题产物 **33f-1** 或 **33f-2** (100 mg)。

第七步

(R)-5-(5-氨基-6-(5-(4-((甲基氨基)亚甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-3-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物 **33-1**

或

(S)-5-(5-氨基-6-(5-(4-((甲基氨基)亚甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-3-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物 **33-2**

将化合物 **33f-1** 或 **33f-2** (100 mg, 0.168 mmol) 和盐酸乙酸乙酯混合溶液 (4 M, 2 mL) 按照类似于实施例 1 第六步的方法制备得到黄色固体标题产物 **33-1** 或 **33-2** (51.2 mg)。

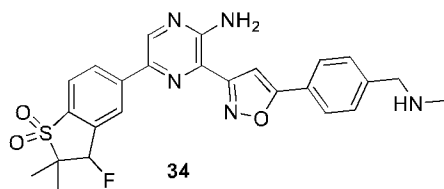
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.12 (s, 1 H), 8.56 – 8.53 (m, 2 H), 8.24 – 8.21 (m, 2 H), 8.07 – 8.05 (m, 1 H), 7.78 – 7.76 (m, 2 H), 6.11 (s, 0.5 H), 5.98 (s, 0.5 H), 4.16 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 1.51 – 1.50 (m, 3 H), 1.38 (s, 3 H)。

MS 实测值 (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 495。

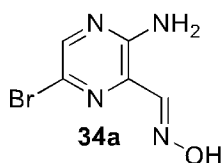
实施例 34

5-(5-氨基-6-(5-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)异噁唑-3-基)吡嗪-2-基)-3-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物 **34**

79

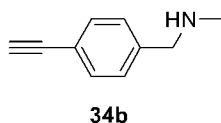


第一步

(E)-3-氨基-6-溴吡啶-2-甲醛肟 **34a**

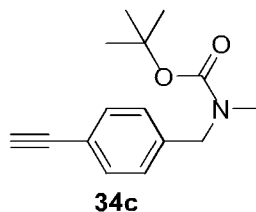
室温下，向 3-氨基-6-溴吡啶-2-甲醛（200 mg，1.00 mmol）在四氢呋喃（4 mL）的溶液中加入羟胺盐酸盐（138 mg，2.00 mmol）。将反应混合物在室温下搅拌 4 小时后。向反应体系中加入水（10 mL），有机相分离出，水相用乙酸乙酯（10 mL）萃取三次，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到白色固体*(E)*-3-氨基-6-溴吡啶-2-甲醛肟 **34a**（230 mg），为粗产品并在未经进一步纯化下直接用于下一步骤。

第二步

1-(4-乙炔基苯基)-*N*-甲基甲胺 **34b**

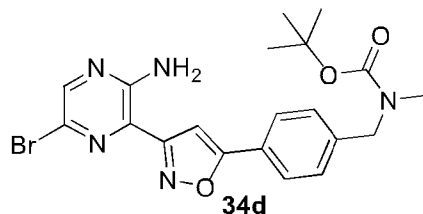
室温下，向 4-乙炔基苯甲醛（1 g，7.69 mmol）在甲醇（10 mL）的加入甲氨基盐酸盐（572 mg，8.46 mmol），氰基硼氢化钠（966 mg，15.38 mmol）和 乙酸（50 mg，0.77 mmol）。反应混合物在室温下搅拌 4 小时后，向反应体系中加入水（50 mL）和乙酸乙酯（50 mL），有机相分离出，水相用乙酸乙酯（50 mL）萃取三次，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩并柱层析得到无色油状物 1-(4-乙炔基苯基)-*N*-甲基甲胺 **34b**（500 mg）。

第三步

(4-乙炔基苄基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 **34c**

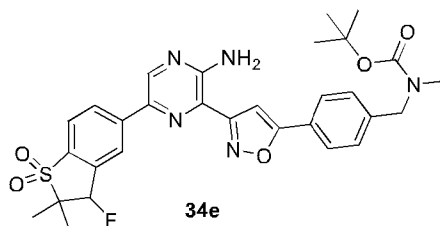
室温下，向 1-(4-乙炔基苯基)-*N*-甲基甲胺 **34b**（500 mg，2.04 mmol）在二氯甲烷（13 mL）的溶液中加入三乙胺（413 mg，4.08 mmol），二碳酸二叔丁酯（668 mg，3.06 mmol）。反应混合物在室温下搅拌 4 小时后，向反应体系中加入水（50 mL）和二氯甲烷（50 mL），有机相分离出，水相用乙酸乙酯（50 mL）萃取三次，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩并柱层析得到无色油状物(4-乙炔基苄基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 **34c**（550 mg）。

第四步

叔丁基 (4-(3-(3-氨基-6-溴吡嗪-2-基)异噁唑-5-基)苄基)(甲基)氨基甲酸酯 **34d**

向(4-乙炔基苄基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 **34c** (0.48 g, 1.20 mmol) 的甲醇(10 mL)和水(2 mL)的混合溶液中依次加入(*E*)-3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲醛肟(0.135 g, 0.63 mmol)和双三氟乙酰碘苯(0.404 g, 0.94 mmol), 在室温下搅拌过夜。向反应液中加入乙酸乙酯(40 mL)和水(40 mL)。有机相用水(20 mL)洗三遍。有机相分离出并用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩并柱层析分离得到叔丁基(4-(3-(3-氨基-6-溴吡嗪-2-基)异噁唑-5-基)苄基)(甲基)氨基甲酸酯 **34d** (0.10 g)。

第五步

叔丁基 (4-(3-(3-氨基-6-(3-氟-2,2-二甲基-1,1-二氧化基-2,3-二氢苯并[b]噻吩-5-基)吡嗪-2-基)异噁唑-5-基)苄基)(甲基)氨基甲酸酯 **34e**

将叔丁基 (4-(3-(3-氨基-6-溴吡嗪-2-基)异噁唑-5-基)苄基)(甲基)氨基甲酸酯 **34d**(100 mg, 0.169 mmol), 3-氟-2,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢苯并[b]噻吩-1,1-二氧化物 **32h** (57 mg, 0.169 mmol), 碳酸钾(69 mg, 0.507 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(12 mg, 0.017 mmol)按照类似于实施例 27 步第四步的方法制备得到叔丁基 (4-(3-(3-氨基-6-(3-氟-2,2-二甲基-1,1-二氧化基-2,3-二氢苯并[b]噻吩-5-基)吡嗪-2-基)异噁唑-5-基)苄基)(甲基)氨基甲酸酯 **34e** (80 mg)。

第五步

5-(5-氨基-6-(5-(4-((甲基氨基)甲基)苄基)异噁唑-3-基)吡嗪-2-基)-3-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物 **34**

将叔丁基 (4-(3-(3-氨基-6-(3-氟-2,2-二甲基-1,1-二氧化基-2,3-二氢苯并[b]噻吩-5-基)吡嗪-2-基)异噁唑-5-基)苄基)(甲基)氨基甲酸酯 **34e** (80 mg, 0.134 mmol) 和盐酸乙酸乙酯混合溶液(4 M, 2 mL)按照类似于实施例 1 第六步的方法制备得到黄色固体 5-(5-氨基-6-(5-(4-((甲基氨基)甲基)苄基)异噁唑-3-基)吡嗪-2-基)-3-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物 **34** (31.7 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.12 (s, 1 H), 8.63 – 8.59 (m, 2 H), 8.02 – 8.00 (m, 3 H), 7.87 (s, 1 H), 7.57 – 7.55 (m, 2 H), 6.04 (s, 0.5 H), 5.91 (s, 0.5 H), 3.78 (s, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 1.51 – 1.50 (m, 3 H), 1.38 (s, 3 H)。

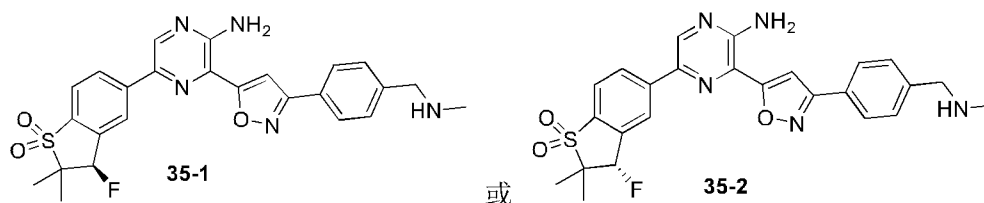
MS 实测值 (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 494。

实施例 35-1 或实施例 35-2

(*R*)-5-(5-氨基-6-(3-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)-3-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[*b*]噻吩 1,1-二氧化物 **35-1**

或

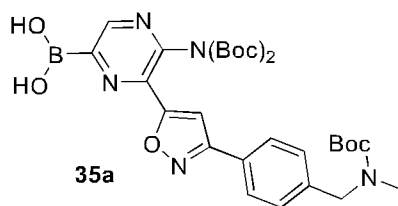
(*S*)-5-(5-氨基-6-(3-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)-3-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[*b*]噻吩 1,1-二氧化物 **35-2**



或

第一步

(5-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-6-(3-(4-(((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)硼酸 **35a**



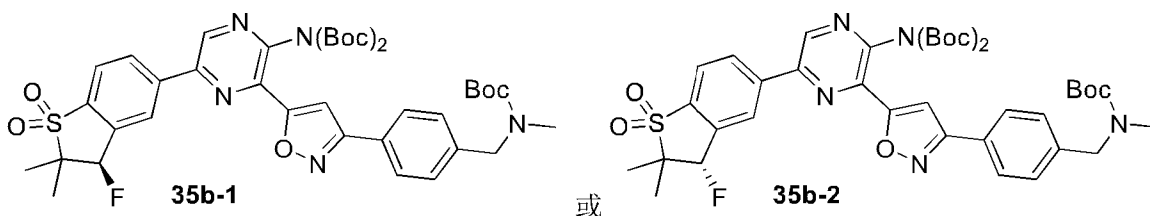
室温下，向叔丁基 (5-溴-3-(3-(4-(((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(叔丁氧基羰基)氨基甲酸酯 **2e** (220 mg, 0.33 mmol) 的乙二醇二甲醚溶液 (2 mL) 的溶液中加入双联频哪醇硼酸酯 (101 mg, 0.40 mmol)，醋酸钾 (98 mg, 1.00 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (24 mg, 0.03 mmol)。将反应混合物在氮气保护下 60 °C 搅拌 3 h 后，向反应体系中加入水 (10 mL)，有机相分离出，水相用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到黑色油状物(5-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-6-(3-(4-(((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)硼酸 **35a** (230 mg)，为粗产品并在未经进一步纯化下直接用于下一步骤。

第二步

叔丁基 (*R*)-(叔丁氧基羰基)(3-(3-(4-(((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(3-氟-2,2-二甲基-1,1-二氧化-2,3-二氢苯并[*b*]噻吩-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **35b-1**

或

叔丁基 (*S*)-(叔丁氧基羰基)(3-(3-(4-(((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(3-氟-2,2-二甲基-1,1-二氧化-2,3-二氢苯并[*b*]噻吩-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯 **35b-2**



室温下，向(5-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-6-(3-(4-(((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)硼酸 **35a** (213.7 mg, 0.34 mmol) 的 1,4 二氧六环(3 mL)和水(0.6 mL)溶液中加入化合物 **33a-1** 或 **33a-2** (100 mg, 0.34 mmol)，碳酸钾 (94.3 mg, 0.68 mmol) 和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡 (25 mg, 0.03 mmol)。将反应混合物在氮气保护和 60 摄氏度下搅拌 3 h 后，向反应体系中加入水 (20 mL) 和乙酸乙酯 (20 mL)，有机相分离出，水相用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩并柱层析得到棕色油状物 **35b-1** 或 **35b-2** (120 mg)

第三步

(*R*)-5-(5-氨基-6-(3-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)-3-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[*b*]噻吩 1,1-二氧化物 **35-1**

或

(*S*)-5-(5-氨基-6-(3-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)-3-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[*b*]噻吩 1,1-二氧化物 **35-2**

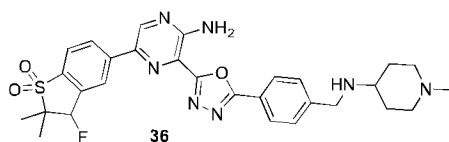
将化合物 **35b-1** 或 **35b-2** (120 mg, 0.15 mmol) 和盐酸乙酸乙酯混合溶液 (4 M, 2 mL) 按照类似于实施例 1 第六步的方法制备得到黄色固体标题产物 **35-1** 或 **35-2**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.99 (s, 1 H), 8.54 – 8.51 (m, 2 H), 8.03 – 7.96 (m, 3 H), 7.79 (s, 1 H), 7.50 (m, 2 H), 7.24 (s, 2 H) 6.06 (s, 0.5 H), 5.93 (s, 0.5 H), 5.75 (s, 1 H), 3.73 (s, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 1.50–1.49 (m, 3 H), 1.37 (s, 3 H)。

MS 实测值 (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 494。

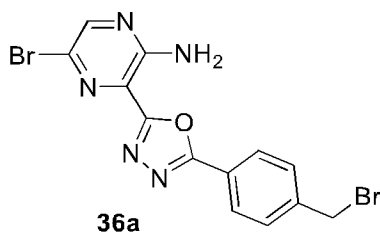
实施例 36

5-(5-氨基-6-(5-(4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-3-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[*b*]噻吩 1,1-二氧化物 **36**



第一步

5-溴-3-(5-(4-(溴甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺 **36a**

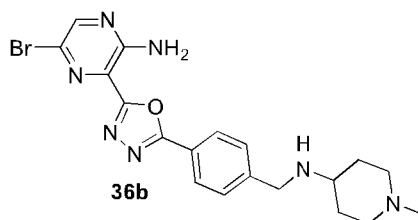


室温下，向 3-氨基-6-溴吡嗪-2-碳酰肼 (1.294 g, 5.58 mmol) 的乙腈 (20 mL) 中，加入 4-(溴甲基)苯甲酸 (1.20 g, 5.58 mmol) 和二溴三苯基膦 (10.0 g, 22.321 mmol)，在氮气保护下于 25 摄氏度下搅拌 1 小时后缓慢滴加二异丙基乙基胺 (2.884 g, 22.321 mmol)，滴毕，于 30℃ 搅拌 12h。反应结束后，加入水 (100mL) 和乙酸乙酯 (100 mL)，有机相分离出，水相用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次，合并的有

机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩并柱层析得到黄色固体 5-溴-3-(5-(4-(溴甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺 **36a** (1.10 g)。

第二步

5-溴-3-(5-(4-(((1-甲基哌啶-4-基)氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺 **36b**



室温下，5-溴-3-(5-(4-(溴甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺 **36a** (500 mg, 1.22 mmol)，1-甲基哌啶-4-胺 (167 mg, 1.46 mmol) 和碳酸钠 (387 mg, 3.65 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中，混合液加热至 60 摄氏度搅拌 3 h 后，加入水 (50 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL)，有机相分离出，水相用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩并柱层析得到黄色固体 5-溴-3-(5-(4-(((1-甲基哌啶-4-基)氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺 **36b** (300 mg)。

第三步

5-(5-氨基-6-(5-(4-(((1-甲基哌啶-4-基)氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-3-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物 **36**

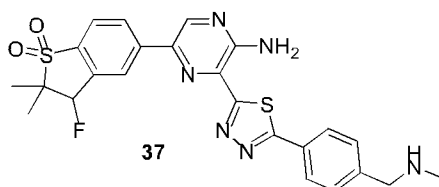
将 5-溴-3-(5-(4-(((1-甲基哌啶-4-基)氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺 **36b** (120 mg, 0.27 mmol)，1-甲基哌啶-4-胺，3-氟-2,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢苯并[b]噻吩-1,1-二氧化物 **32h** (96 mg, 0.28 mmol)，碳酸钾 (112 mg, 0.81 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (20 mg, 0.03 mmol) 按照类似于实施例 27 第四步的方法制备得到 5-(5-氨基-6-(5-(4-(((1-甲基哌啶-4-基)氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-3-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物 **36** (18.68 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.10 (s, 1 H), 8.55 – 8.52 (m, 2 H), 8.10 – 8.04 (m, 3 H), 7.65 – 7.63 (m, 2 H), 6.11 (s, 0.5 H), 5.98 (s, 0.5 H), 3.84 (s, 2 H), 2.70 – 2.67 (m, 3 H), 2.34 – 2.32 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 1.83 – 1.87 (m, 4 H), 1.50 (m, 3 H), 1.38 (s, 3 H)。

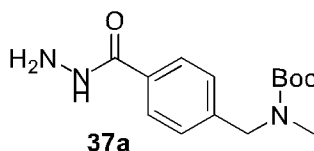
MS 实测值 (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 578。

实施例 37

5-(5-氨基-6-(5-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-3-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物 **37**

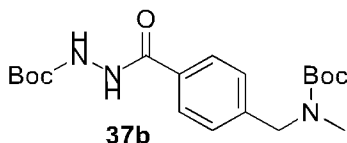


第一步

(4-(胍羰基)苄基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 **37a**

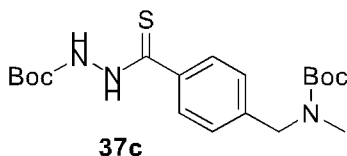
室温下，向 4-(((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯 (3.0 g, 10.75 mmol) 在乙醇 (15 mL) 的溶液中加入水合肼 (1.57 mL, 32.24 mmol)。将反应混合物加热至 80 摄氏度下搅拌 2 小时后，反应液冷却后浓缩并柱层析得到淡黄色油状物(4-(胍羰基)苄基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 **37a** (2.7 g)。

第二步

2-(4-(((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基)苯甲酰基)胍-1-羧酸叔丁酯 **37b**

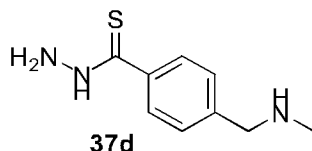
室温下将(4-(胍羰基)苄基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 **37a** (2.5 g, 8.9 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中，在氮气保护室温条件下，滴加二碳酸二叔丁酯 (3.85 g, 17.83 mmol)，滴毕搅拌 12h。反应结束后向反应体系中加入水 (20 mL) 和乙酸乙酯 (20 mL)，有机相分离出，水相用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩并柱层析得到无色油状物 2-(4-(((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基)苯甲酰基)胍-1-羧酸叔丁酯 **37b** (2.5 g)。

第三步

2-(4-(((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基)苯基硫代羰基)胍-1-羧酸叔丁酯 **37c**

在零摄氏度下，将 2-(4-(((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基)苯甲酰基)胍-1-羧酸叔丁酯 **37b** (2.5 g, 6.25 mmol) 和劳森试剂 (10.1 g, 25.12 mmol) 溶于甲苯 (15 mL) 中，在氮气保护下于 100℃ 搅拌 12 h。反应结束后向体系中加入水 (10 mL) 淬灭，加入水 (50 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL)，有机相分离出，水相用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩并柱层析得到黄色固体 2-(4-(((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基)苯基硫代羰基)胍-1-羧酸叔丁酯 **37c** (2 g)。

第四步

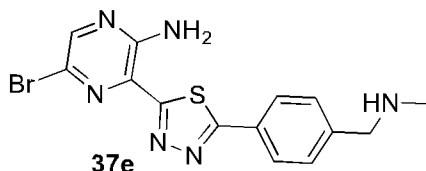
4-((甲氨基)甲基)苯并硫代酰胍 **37d**

室温下将 2-(4-(((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基)苯基硫代羰基)胍-1-羧酸叔丁酯 **37c** (2.0 g, 5.031 mmol) 溶于 MeOH (10 mL) 中，加入盐酸乙酸乙酯混合溶液 (4 M, 2 mL)，将反应液在氮气保护下于 25 摄氏度搅拌 2 h，反应结束后将反应液减压浓缩得到黄色油状物叔丁基 4-((甲氨基)甲基)苯并硫代酰胍 **37d** 粗品

(650 mg) 直接用于下一步反应。

第五步

5-溴-3-(5-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)吡嗪-2-胺 **37e**



室温下，向 4-((甲基氨基)甲基)苯并硫代酰肼 **37d** (500 mg, 2.56 mmol) 的无水乙腈 (10 mL) 的溶液中加入二异丙基乙胺 (1.985 g, 15.36 mmol)。二溴三苯基膦 (4.860 g, 10.24 mmol) 缓慢加入混合反应液中后，在室温下搅拌 48 小时。向反应体系中加入水 (50 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL)，有机相分离出，水相用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩并柱层析得到黄色固体 5-溴-3-(5-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)吡嗪-2-胺 **37e** (200 mg)。

第六步

5-(5-氨基-6-(5-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)吡嗪-2-基)-3-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物 **37**

将 5-溴-3-(5-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)吡嗪-2-胺 **37e** (200 mg, 0.53 mmol) 3-氟-2,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢苯并[b]噻吩-1,1-二氧化物 **32h** (216 mg, 0.64 mmol)，碳酸钠 (168 mg, 1.59 mmol) 和四(三苯基膦)钯 (61 mg, 0.053 mmol)，混合物在微波 150°C 下反应 30 min。反应结束后，旋干，经柱层析纯化得到黄色固体 5-(5-氨基-6-(5-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)吡嗪-2-基)-3-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物 **37** (20.26 mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.06(s, 1 H), 8.48 – 8.45 (m, 2 H), 8.07 – 8.05 (m, 5 H), 7.56 – 7.54 (m, 2 H), 6.09 (s, 0.5 H), 5.96 (s, 0.5 H), 3.77 (s, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.50 – 1.49 (m, 3 H), 1.38 (s, 3 H)。

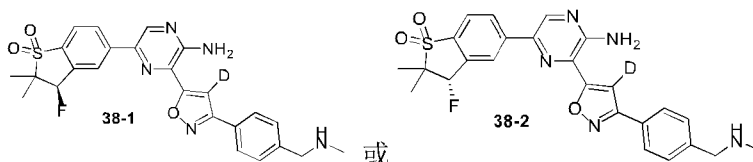
MS 实测值 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 511。

实施例 38-1 或实施例 38-2

(*R*)-5-(5-氨基-6-(3-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)异噻唑-5-基-4-氟)吡嗪-2-基)-3-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物 **38-1**

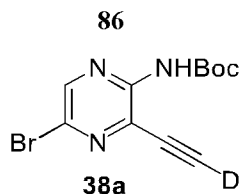
或

(*S*)-5-(5-氨基-6-(3-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)异噻唑-5-基-4-氟)吡嗪-2-基)-3-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物 **38-2**



第一步

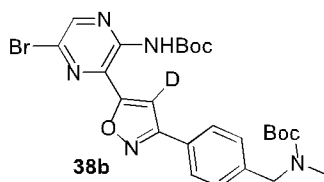
(5-溴-3-(氟代乙炔基)吡嗪-2-基)氨基甲酸叔丁酯 **38a**



将叔丁基 (5-溴-3-乙炔基-2-吡啶基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯 (1 g, 3.3 mmol) 溶于氘代甲醇溶液 (10 mL) 中, 混合液在氮气保护下加热至 70 °C 搅拌 48 小时。反应结束后, 将反应液直接旋干得到粗棕色固体(5-溴-3-(氘代乙炔基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯 **38a** (0.7 g), 为粗产品并在未经进一步纯化下直接用于下一步骤。

第二步

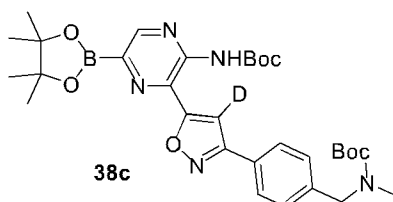
(4-(5-(6-溴-3-((叔丁氧基羰基)氨基)吡啶-2-基)异噁唑-3-基-4-氘)苄基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 **38b**



向(5-溴-3-(氘代乙炔基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯 **38a** (500 mg, 1.25 mmol) 的甲醇(12 mL)和水(2.4 mL)的混合溶液中依次加入(*E*)-(4-((羟基亚氨基)甲基)苄基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (332 mg, 1.25 mmol) 和双三氟乙酰碘苯 (646.3 mg, 1.50 mmol), 在室温下搅拌过夜。向反应液中加入乙酸乙酯 (40 mL) 和水 (40 mL)。有机相用水 (20 mL) 洗三遍。有机相分离出并用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩并柱层析分离得到(4-(5-(6-溴-3-((叔丁氧基羰基)氨基)吡啶-2-基)异噁唑-3-基-4-氘)苄基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 **38b** (800 mg)。

第三步

叔丁基 (4-(5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧苯甲醛-2-基)吡啶-2-基)异噁唑-3-基-4-氘)苄基)(甲基)氨基甲酸酯 **38c**



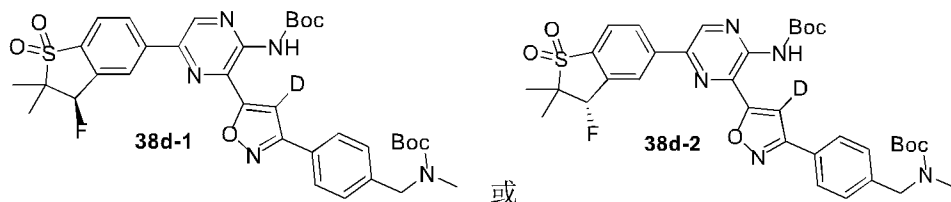
室温下, 向(4-(5-(6-溴-3-((叔丁氧基羰基)氨基)吡啶-2-基)异噁唑-3-基-4-氘)苄基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 **38b** (100 mg, 0.18 mmol) 的乙二醇二甲醚溶液 (2 mL) 的溶液中加入双联频哪醇硼酸酯 (54 mg, 0.21 mmol), 醋酸钾 (52 mg, 0.53 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 (13 mg, 0.02 mmol)。将反应混合物在氮气保护下 60 摄氏度下搅拌 3 h 后, 向反应体系中加入水 (10 mL), 有机相分离出, 水相用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到黑色油状物叔丁基 (4-(5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧苯甲醛-2-基)吡啶-2-基)异噁唑-3-基-4-氘)苄基)(甲基)氨基甲酸酯 **38c** (180 mg) 为粗产品并在未经进一步纯化下直接用于下一步骤。

第四步

叔丁基 (*R*)-(4-(5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-(3-氟-2,2-二甲基-1,1-二氧基-2,3-二氢苯并【*b*】噻吩-5-基)吡啶-2-基)异噁唑-3-基-4-氘)苄基)(甲基)氨基甲酸酯 **38d-1**

或

叔丁基 (S)-(4-(5-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-6-(3-氟-2,2-二甲基-1,1-二氧基-2,3-二氢苯并【b】噻吩-5-基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基-4-氘)苄基(甲基)氨基甲酸酯 **38d-2**



向叔丁基 (4-(5-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧苯甲醛-2-基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基-4-氘)苄基(甲基)氨基甲酸酯 **38c** (180 mg, 0.34 mmol) 的 1,4 二氧六环 (3 mL) 和水 (0.6 mL) 溶液中加入 **33a-1** 或 **33a-2** (105 mg, 0.36 mmol), 碳酸钾 (142 mg, 1.02 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 (25 mg, 0.03 mmol)。将反应混合物在氮气保护下 100 摄氏度下搅拌 3h 后, 向反应体系中加入水 (20 mL) 和乙酸乙酯 (20 mL), 有机相分离出, 水相用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩并柱层析得到棕色油状物 **38d-1** 或 **38d-2** (120 mg)。

第五步

(R)-5-(5-氨基-6-(3-(4-((甲基氨基)甲基)苄基)异噁唑-5-基-4-氘)吡嗪-2-基)-3-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物 **38-1**

或

(S)-5-(5-氨基-6-(3-(4-((甲基氨基)甲基)苄基)异噁唑-5-基-4-氘)吡嗪-2-基)-3-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物 **38-2**

将化合物 **38d-1** 或 **38d-2** (120 mg, 0.17 mmol) 和盐酸乙酸乙酯混合溶液 (4 M, 2 mL) 按照类似于实施例 1 第六步的方法制备得到黄色固体标题化合物 **38-1** 或 **38-1** (66.12 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.99 (s, 1 H), 8.53 – 8.51 (m, 2 H), 8.01 – 7.99 (m, 3 H), 7.56 – 7.54 (m, 2 H), 7.24 (s, 2 H), 6.06 (s, 0.5 H), 5.93 (s, 0.5 H), 3.84 (s, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 1.50– 1.49 (m, 3 H), 1.37 (s, 3 H)。

MS 实测值 (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 495。

生物学评价

以下具体描述了生物学实施数据, 以进一步阐述本公开技术方案。

测试例 1: ATR 酶活性抑制试验

使用 HTRF (均相时间分辨荧光, Homogeneous Time-Resolved Fluorescence) 试验筛选化合物抑制 ATR 激酶的能力。在反应体系中, ATR 将底物 p53 磷酸化后加入 anti-phospho-p53-Eu 作为能量供体能与 p53 上的磷酸化位点特异性结合, 加入 anti-GST-d2 作为能量受体与 p53 上携带的 GST 标签特异性结合。使用一定波长的激光 (340nm) 激发能量供体能发射出 615nm 波长的发射光, 供体与受体之间发生能量转移, 使得能量受体发射出 665nm 波长的发射光。使用读板机对两个发射光进行检测并求出 665nm 与 615nm 两种信号的比值, 通过作图和计算即可求出待测样品的 IC_{50} 。

配置实验所需的各类缓冲液体系:

1. 配置含 25 mM HEPES (Gibco, Cat # 15630-080), 5 mM DTT (Sigma, Cat # D0632-10G), 10mM

MnCl₂ (Sigma, Cat # 7773-01-5) , 5mM DTT (Sigma, Cat # D0632-10G) , 1mg/mL BSA (Sigma, Cat # B2064-50G) , 0.01% Brij35 (Sigma, Cat # 9002-92-0) , 1% Glycerol (Sigma, Cat # G5516-500ML) 以及 H₂O 的 ATR 反应缓冲液。使用配置好的 ATR 缓冲液将全长的 ATR 酶 (eurofins, Cat #14-953M) 稀释至 60nM。

2. 制备含 80 nM p53 (eurofins, Cat # 14-952M) 以及 300nM ATP (Sigma, Cat # R0441) 的反应底物。
3. 制备检测液: HTRF detection buffer (Cisbio, Cat #62SDBRDF) 将 anti-phospho-p53-Eu cryptate (Cisbio, Cat # 61P08KA) 和 anti-GST-d2 (Cisbio, Cat # 61GSTDLB) 各稀释至 1unit。

粉末状化合物以 10 mM 的母液浓度溶解于 DMSO。待测化合物从 1 μM 终浓度开始用 DMSO 三倍稀释 10 个浓度后加入 384 孔板中, 每孔 10.05 μL (含 0.498%DMSO)。相应每孔加入 5 μL ATR, 25°C 孵育 10 分钟后, 加入 5μL 反应底物。25°C 孵育 90 分钟后加入 10μL 检测液 (Detection solution)。反应过夜, 在 Envision 2104 Multilabel Reader 上读取 665/615nm 数据, 通过 XLfit 软件四参数罗吉斯回归方程作出化合物抑制曲线, 计算化合物抑制率。

下表 1 显示了本申请中公开的化合物对 ATR 酶的相对抑制值:

表 1 化合物对 ATR 酶的相对抑制值

| 实施例编号 | IC ₅₀ (nM) |
|--------|-----------------------|
| 实施例 1 | 0.97 |
| 实施例 2 | 2.79 |
| 实施例 3 | 1.60 |
| 实施例 4 | 0.83 |
| 实施例 5 | 2.32 |
| 实施例 6 | 2.90 |
| 实施例 7 | 1.04 |
| 实施例 8 | 3.64 |
| 实施例 9 | 1.83 |
| 实施例 10 | 1.75 |
| 实施例 11 | 0.82 |
| 实施例 12 | 2.53 |
| 实施例 13 | 1.68 |
| 实施例 14 | 1.42 |
| 实施例 15 | 2.00 |
| 实施例 16 | 9.74 |
| 实施例 17 | 0.93 |
| 实施例 18 | 1.16 |
| 实施例 19 | 1.26 |
| 实施例 20 | 1.81 |
| 实施例 21 | 1.31 |
| 实施例 22 | 1.21 |
| 实施例 23 | 0.70 |

| | |
|----------------------|------|
| 实施例 24 | 1.08 |
| 实施例 25 | 1.98 |
| 实施例 26 | 2.06 |
| 实施例 27 | 0.75 |
| 实施例 28 | 1.29 |
| 实施例 29 | 3.12 |
| 实施例 30 | 3.35 |
| 实施例 31 | 4.00 |
| 实施例 32 | 2.09 |
| 实施例 33-1 或 33-2 | 0.83 |
| 实施例 34 | 0.92 |
| 实施例 35-1 或 35-2 | 0.41 |
| 实施例 36 | 0.57 |
| 实施例 37 | 0.77 |
| 实施例 38-1 或 38-2 | 0.75 |
| VX-970 (Berzosertib) | 1.94 |

结论：分析以上实例数据，我们的化合物对 ATR 的抑制能力与 VX-970 持平或者更优。

测试例 2：NCI-H23 皮下移植瘤模型测试化合物的体内药效学作用

一、实验方法：

1、细胞培养：人肺癌 NCI-H23 细胞（ATCC，货号：CRL-5800）体外单层培养，培养条件为 RPMI 1640 培养基中加 10% 胎牛血清，1% 青霉素/链霉素/两性霉素 B，37 °C 5% CO₂ 孵箱培养。一周两次用胰酶-EDTA 进行常规消化处理传代。当细胞饱和度为 80%-90%，数量到达要求时，收取细胞，计数，接种。

2、动物：CB.17/SCID 小鼠，雌性，6-8 周龄，体重 18-22 克。共需 84 只。由北京维通利华实验动物技术有限公司或同等资质供应商提供。

3、测试化合物信息如下表 2 所示：

表 2：测试化合物信息

| 测试化合物 | 货号/纯度 |
|-----------------|-----------------|
| Cisplatin | TCI/D3371-100MG |
| VX-970 | 99.68% |
| 实施例 33-1 或 33-2 | 99.73% |
| 实施例 38-1 或 38-2 | 99.12% |

4、肿瘤接种：将 0.2 mL (10×10⁶ 个) NCI-H23 细胞（加基质胶，体积比为 1:1）皮下接种于每只小鼠的右后背，肿瘤平均体积达到约 200 mm³ 时开始分组给药。实验分组和给药方案见下表 3。给药前称重动物，测量瘤体积。根据瘤体积随机分组（随机区组设计）。

表 3: 动物实验分组和给药

| 组别 | 小鼠数 | 化合物治疗 | 剂量 (mg/kg) | 给药体积参数 ($\mu\text{L/g}^2$) | 给药途径 | 给药频次 |
|----|-----|---------------------------|------------|------------------------------|-------|-----------------|
| 1 | 7 | Vehicle | -- | 10 | PO | QD*2 weeks |
| 2 | 7 | Cisplatin+ VX-970 | 1.5+12.5 | 10 | IP+PO | (QW+QD)*2 weeks |
| 3 | 7 | Cisplatin+实施例 33-1 或 33-2 | 1.5+12.5 | 10 | IP+PO | (QW+QD)*2 weeks |
| 4 | 7 | Cisplatin+实施例 38-1 或 38-2 | 1.5+12.5 | 10 | IP+PO | (QW+QD)*2 weeks |

二、实验指标:

- 1、实验指标是考察肿瘤生长是否被抑制、延缓或治愈。每周三次用游标卡尺测量肿瘤直径。
- 2、肿瘤体积的计算公式为: $V = 0.5a \times b^2$, a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。
- 3、化合物的抑瘤疗效用 TGI(%)和 Tumor change(%)评价。
- 4、TGI(%), 反映肿瘤生长抑制率。TGI(%)的计算: $TGI(\%) = [1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}) / (\text{溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积} - \text{溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积})] \times 100\%$ 。TGI (%) : 大于 100, 给药后小鼠肿瘤不在增长, 有抑制。
- 5、Tumor change(%)的计算: $Tumor\ change(\%) = (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}) / \text{该处理组开始给药时平均瘤体积} \times 100\%$ 。Tumor change (%) : 小于 0, 给药后小鼠肿瘤不在增长, 有抑制。
- 6、数据分析: T 检验用于两组间比较。p < 0.05 认为有显著性差异。

三、实验结果:

给药后, Cisplatin+VX-970 组、Cisplatin+实施例 33-1 或 33-2 组和 Cisplatin+实施例 38-1 或 38-2 组小鼠体重具有下降, 但各组间体重下降无差异, 如图 1 所示(注: 图 1 中下方黑色箭头 ATR 激酶抑制剂给药, 上方灰色箭头顺铂给药)。给药后, 各组瘤体积与给药前相比均有下降趋势, 如图 2 和图 3 所示, 与 Cisplatin+VX-970 组相比, Cisplatin+实施例 33-1 或 33-2 组和 Cisplatin+实施例 38-1 或 38-2 组瘤体积下降更明显, T 检验, p < 0.05, 说明实施例 33-1 或 33-2 和实施例 38-1 或 38-2 分别与 Cisplatin 联合用药后, 抑制肿瘤生长的效果比 VX-970 联合 Cisplatin 用药更佳。

给药后 14 天, Cisplatin+VX-970 组为 Tumor change(%)为-12%, TGI(%)为 128%; Cisplatin+实施例 33-1 或 33-2 组 Tumor change(%)为-66%, TGI(%)为 245%; Cisplatin+实施例 38-1 或 38-2 组 Tumor change(%)为-29%, TGI(%)为 159% (表 4)。

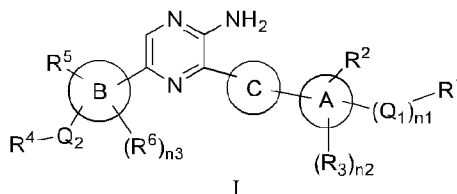
表 4 TGI(%)和 Tumor change(%)

| Group | Tumor volume (mm ³) day 0 | Tumor volume (mm ³) day 14 | Tumor change (%) | TGI(%) |
|--|---------------------------------------|--|------------------|--------|
| Vehicle | 289 | 410 | 42 | - |
| VX970~12.5mg/kg + Cisplatin~1.5mg/kg | 266 | 231 | -13 | 128 |
| 实施例 33-1 或 33-2~12.5mg/kg + Cisplatin~1.5mg/kg | 267 | 92 | -66 | 245 |
| 实施例 38-1 或 38-2~12.5mg/kg + Cisplatin~1.5mg/kg | 252 | 180 | -29 | 159 |

应当理解，以上实施例均为示例性的，不用于包含权利要求所包含的所有可能的实施方式。在不脱离本公开的范围的情况下，还可以在以上实施例的基础上做出各种变形和改变。同样的，也可以对以上实施例的各个技术特征进行任意组合，以形成可能没有被明确描述的本公开的另外的实施例。因此，上述实施例仅表达了本公开的几种实施方式，不对本公开专利的保护范围进行限制。

权利要求书

1. 式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物：



其中：

环 A、环 B 和环 C 分别为 6 至 10 元芳基或 5 至 10 元杂芳基；

R¹ 选自氢、氘、氰基、卤素、以及取代或未取代的羟基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3 至 7 元环烷基、3 至 7 元杂环基、胍基、脲基、酰胺基、氨基磺酰胺基、磺酰胺基和 HN-C(=NH)-C₁₋₆烷基；

R² 和 R⁵ 选自氢、氘、卤素、C₁₋₆烷基、氨基和 C₁₋₆烷氧基；

或者 R¹ 和 R² 与它们所连接的原子一起形成包含 1 至 3 个选自氧、氮和硫原子的 5 至 6 元杂芳基或杂环基，所述 5 至 6 元杂芳基或杂环基的环上有 0 或 1 个亚甲基可任意被 -C(=O)- 或 -C(=NR⁷)- 替代；

若存在，每一个 R³ 各自独立地选自氢、氘、卤素、C₁₋₆烷基和被选自氰基、氨基、羟基、卤素、C₁₋₆烷基和 C₁₋₆烷氧基的取代基所取代的 C₁₋₆烷基；

R⁴ 选自氢、氘、C₁₋₆烷基、3 至 7 元环烷基、3 至 7 元杂环基、C₁₋₆烷基氨基和 (C₁₋₃烷基)₂氨基；

或者 R⁴ 和 R⁵ 与它们所连接的原子一起形成包含 1 至 3 个选自氧、氮和硫的 5 至 7 元杂环基，所述 5 至 7 元杂环基任选地被选自氘、羟基、C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆烷氧基和 C₁₋₆烷基氨基的取代基所取代；环上有 1 至 3 个亚甲基可任意被 -SO₂-、-SO(=NR⁷)-、-SO₂NH-、-CO-、-C(=O)NH-、C₁₋₆烷基氨基或 3 至 6 元环烷基氨基替代；所述 C₁₋₆烷基氨基或者 3 至 6 元环烷基氨基，其中有 0 至 2 个亚甲基可以任意被氧、氮、硫或 C₁₋₃烷基氨基所替代；

若存在，每一个 R⁶ 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基和被选自氰基、氨基、羟基、卤素、C₁₋₆烷基和 C₁₋₆烷氧基的取代基所取代的 C₁₋₆烷基；

Q¹ 选自 C₁₋₆亚烷基、-CO-、氨基、-SO-、-SO₂-、-C(=NR⁷)- 和 3 至 7 元杂环基，其中 C₁₋₆亚烷基中的 0 至 4 个亚甲基可任意被氨基、-CO-、-SO-、-SO₂ 或 -C(=NR⁷)- 替代；

Q² 选自 -SO₂-、SO、-SO(=NR⁷)-、-SO₂NR⁷- 和 -CO-；

每一个 R⁷ 各自独立地选自氢、氘、C₁₋₆烷基、氰基、3 至 7 元环烷基、3 至 7 元杂环基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基和被选自氰基、氨基、羟基、卤素、C₁₋₆烷基和 C₁₋₆烷氧基的取代基所取代的 C₁₋₆烷基、3 至 7 元环烷基和 3 至 7 元杂环基；且

n₁、n₂ 和 n₃ 各自为 0 至 2 的任一整数。

2. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于，

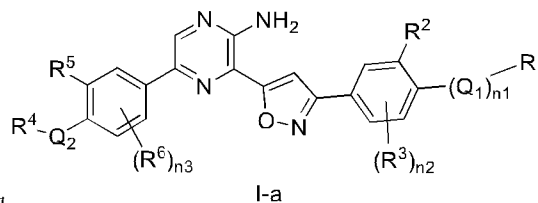
n₁ 为 0 或 1；n₂ 为 1 或 2；且 n₃ 优选为 0 或 1。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于，

所述环 A 和环 B 选自苯基和吡啶基，优选自苯基；

优选地, 所述环 C 选自异噁唑、噁二唑和噻二唑, 优选自异噁唑和噁二唑。

4. 如权利要求 1 至 3 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药



或同位素标记物, 其特征在于, 所述式 I 化合物为

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Q_1 、 Q_2 、 n_1 、 n_2 和 n_3 如权利要求 1 中所定义。

, 其中 R^1 、

5. 如权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物, 其特征在于,

R^1 选自氢、氘、氰基、卤素、以及取代或未取代的羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3 至 7 元环烷基、3 至 7 元杂环基、胍基、脲基、酰胺基、氨基磺酰胺基、磺酰胺基和 $HN-C(=NH)-C_{1-6}$ 烷基; 所述取代是被选自 C_{1-6} 烷基或 3 至 7 元环烷基的取代基所取代。

6. 如权利要求 1 至 5 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物, 其特征在于,

R^2 和 R^5 各自独立地为氢或氘。

7. 如权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物, 其特征在于,

R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起形成包含 1 至 3 个选自氧、氮和硫原子的 5 至 6 元杂芳基或杂环基, 所述 5 至 6 元杂环基的环上有 0 或 1 个亚甲基可任意被 $-C(=O)-$ 或 $-C(=NR^7)-$ 替代; 所述 5 至 6 元杂芳基或 5 至 6 元杂环基为下列结构的任一种:



R^8 选自氢、氘、 C_{1-6} 烷基和 3 至 7 元环烷基。

8. 如权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物, 其特征在于,

R^3 为卤素或卤素取代的 C_{1-6} 烷基, 优选为 F 或 CF_3 。

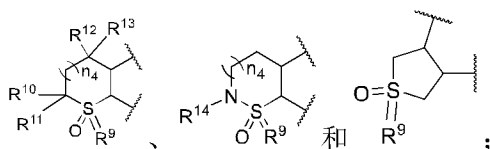
9. 如权利要求 1 至 8 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物, 其特征在于,

R^4 为甲基或下列结构的任一种:



10. 如权利要求 1 至 8 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物, 其特征在于,

R^4 和 R^5 与它们所连接的原子一起形成包含 1 至 3 个选自氧、氮和硫的 5 至 7 元杂环基, 所述 5 至 7 元杂环基优选为下列结构的任一种:



n_4 选自 0 到 2 的整数；

R^9 选自氧和 NR^7 ；

R^{10} 和 R^{11} 各自独立地选自氢、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷基氨基；或者 R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的原子一起形成 3 至 7 元环烷基或包含 1 或 2 个选自氧、氮和硫的 3 至 7 元杂环基；

R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自氢、氘、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷基氨基；或者 R^{12} 和 R^{13} 形成=O；

R^{14} 选自氢、氘、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3 至 7 元环烷基和 3 至 7 元杂环基，所述取代是被选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基和 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基的取代基所取代；

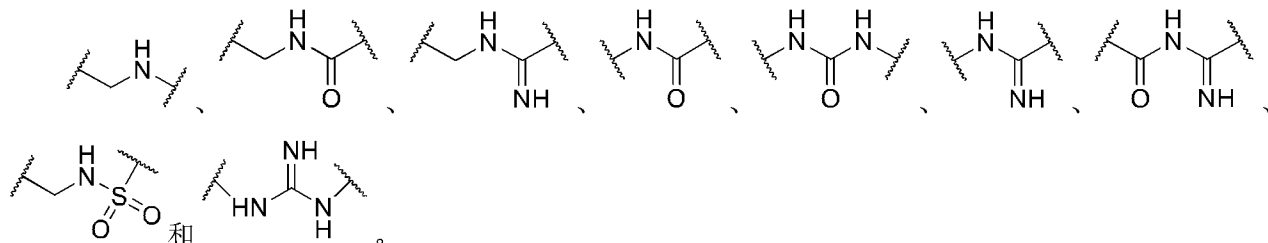
R^7 如权利要求 1 中所定义。

11. 如权利要求 1 至 10 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于，

每一个 R^6 各自独立地选自氢、氘和氟。

12. 如权利要求 1 至 11 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于，

Q^1 选自 C_{1-6} 亚烷基、-CO-、氨基、-SO-、-SO₂-、-C(=NR⁷)-或为下列结构的任一种：



13. 如权利要求 1 至 9、11 和 12 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于，

Q^2 选自 -SO₂-、-SO(=NH)-、-SO(=NMe)-和 -CO-。

14. 如权利要求 1 至 13 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于，

每一个 R^7 独立地选自氢、氘、甲基和氰基。

15. 如权利要求 10 至 12 和 14 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于，

n_4 为 0 或 1。

16. 如权利要求 10 至 12、14 和 15 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于，

R^9 选自氧和 NH。

17. 如权利要求 10 至 12、14 至 16 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于，

R^{10} 和 R^{11} 各自独立地选氢和甲基。

18. 如权利要求 10 至 12、14 至 16 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于，

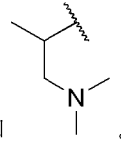
R¹⁰和R¹¹与它们所连接的原子一起形成3至7元环烷基或包含1或2个选自氧、氮和硫的3至7元杂环基；所述3至7元环烷基为环丙烷基。

19. 如权利要求10至12、14至18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于，

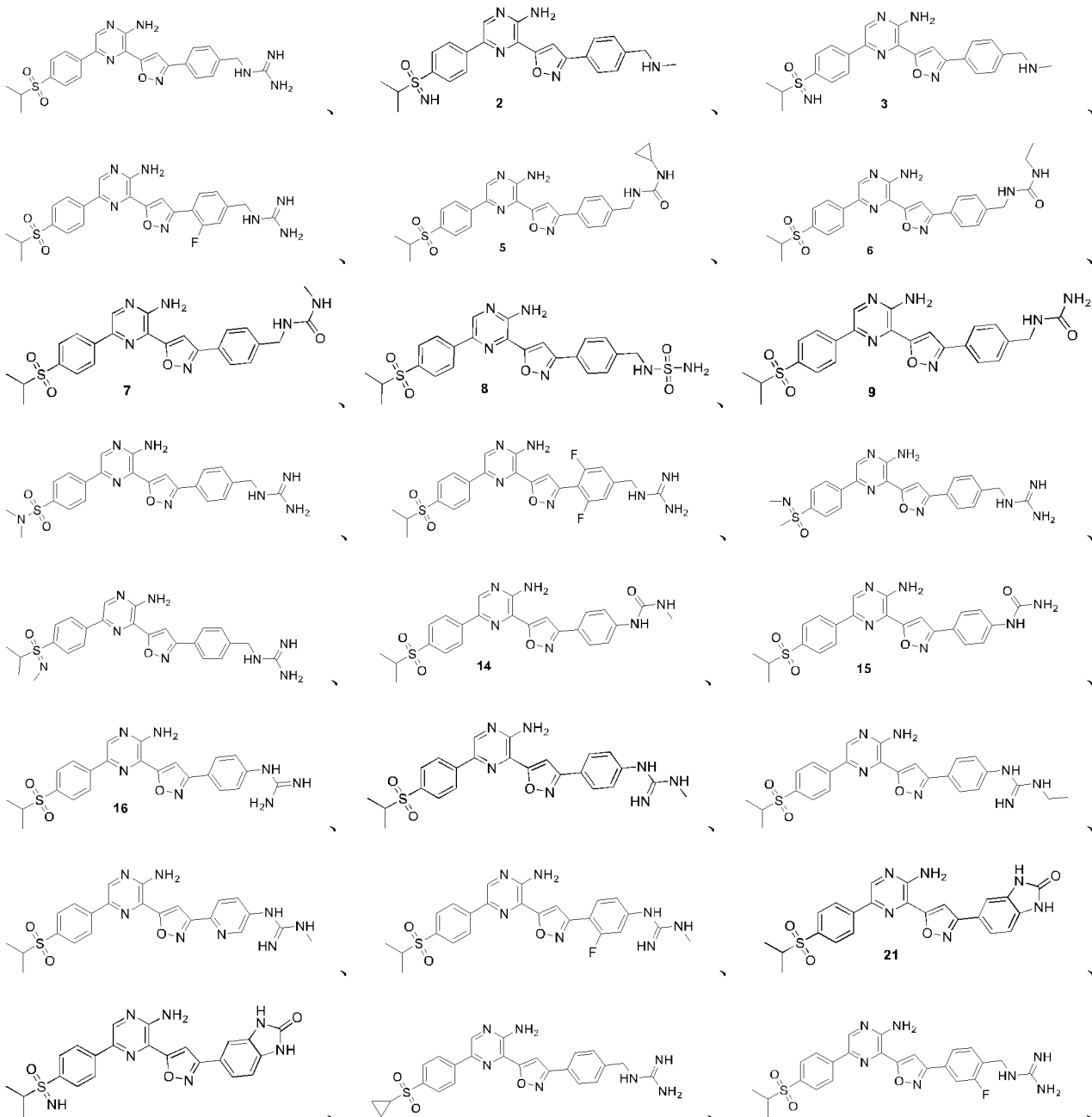
R¹²和R¹³各自独立地选自氢、氘、甲基、氟和羟基。

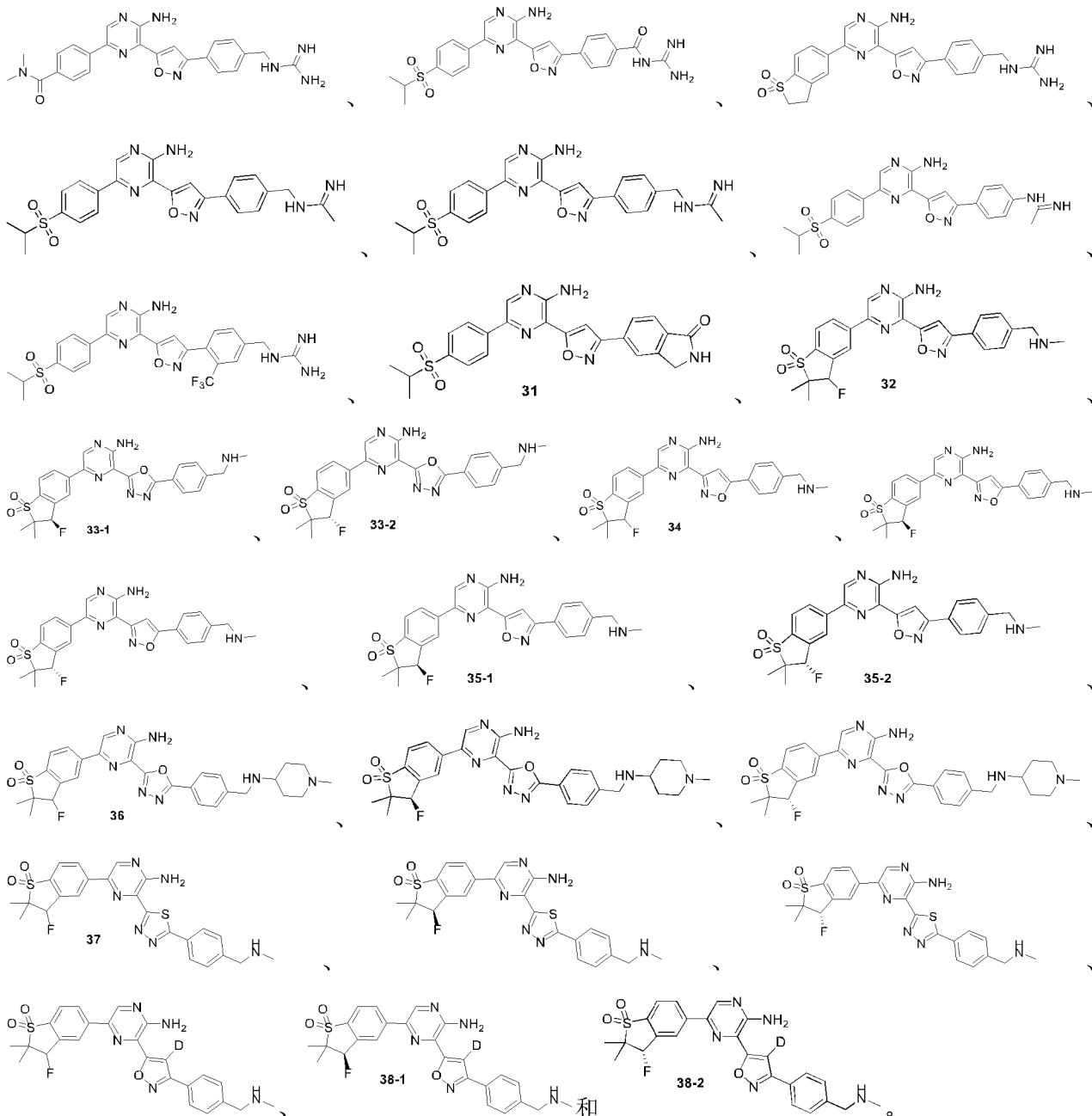
20. 如权利要求10至12、15和16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于，

R¹⁴选自氢、甲基、乙基、异丙基、环丙基、羟乙基和

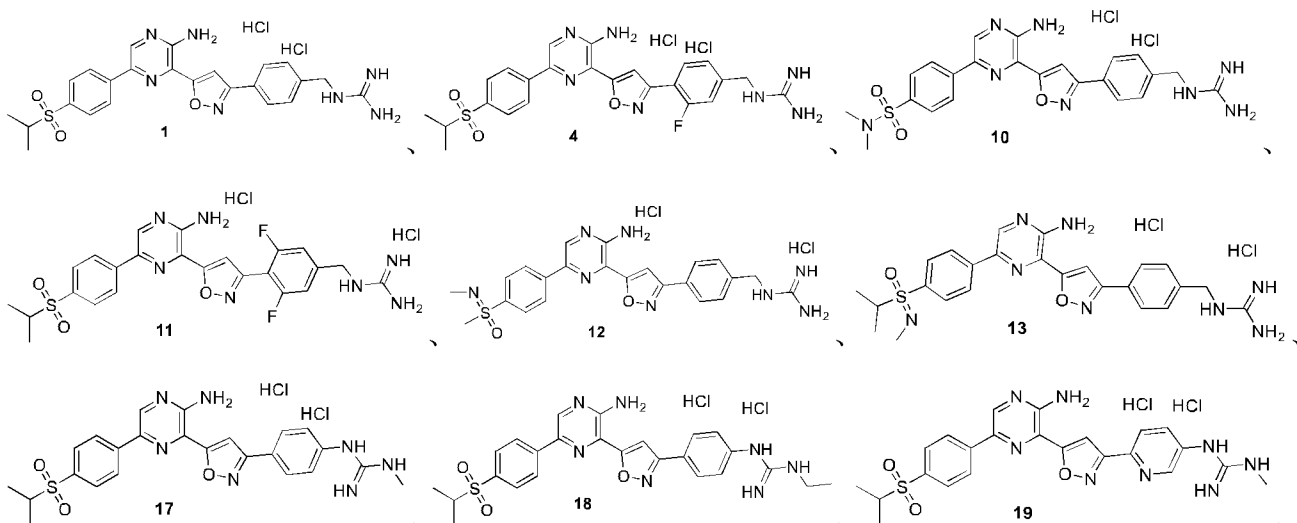


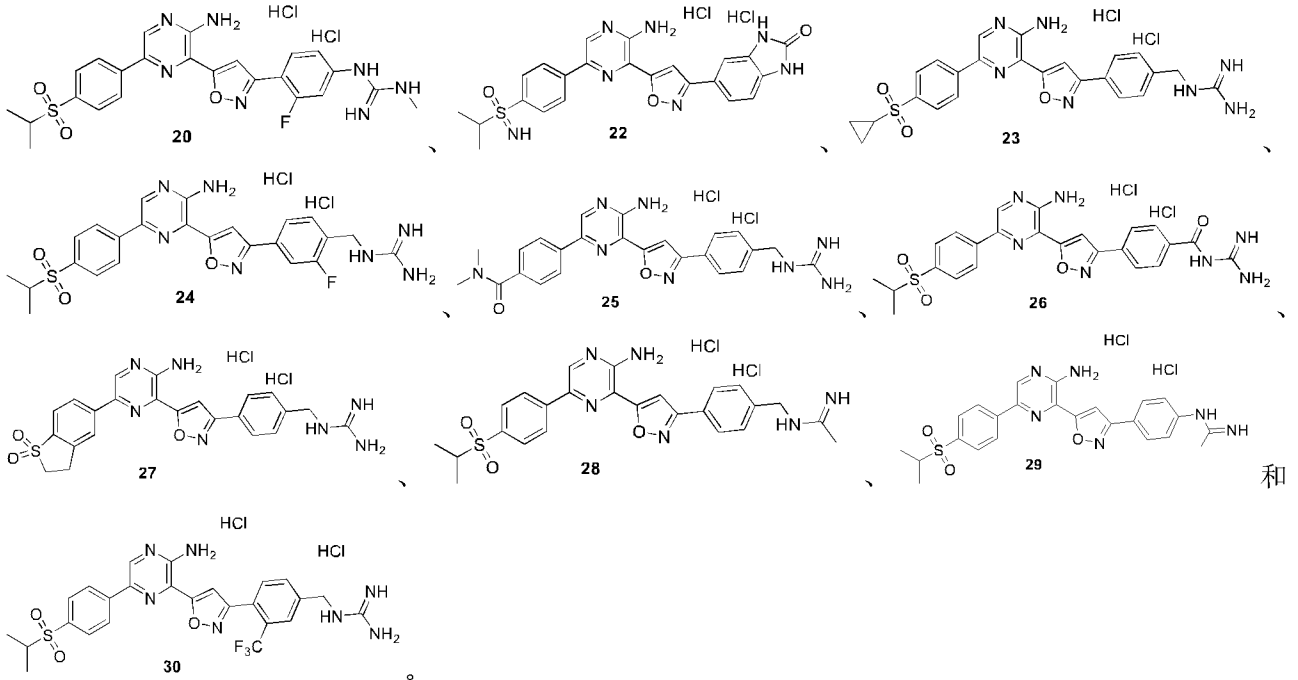
21. 一种化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，所述化合物选自：





22. 一种化合物或其酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，所述化合物选自：





和

23. 如权利要求 1 至 22 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于，所述同位素选自 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl ，优选地，所述同位素为 ^2H 。

24. 一种药物组合物，所述药物组合物含有治疗有效量的如权利要求 1 至 23 中任一项所述的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

25. 如权利要求 1 至 23 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，或者如权利要求 24 所述的药物组合物，其在制备用于抑制 ATR 激酶的化合物中的应用。

26. 如权利要求 1 至 23 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，或者如权利要求 24 所述的药物组合物，在制备用于预防和/或治疗 ATR 激酶介导的疾病或病症的化合物中的应用。

27. 如权利要求 26 所述的应用，其中所述的疾病或病症为过度或异常细胞增殖的疾病、障碍和病症；地，所述疾病、障碍和病症选自癌症和骨髓增殖性疾病；更优选地，所述癌症选自皮肤癌、膀胱癌、卵巢癌、乳腺癌、胃癌、前列腺癌、结直肠癌、肺癌、骨癌、脑癌、食管癌、舌癌、胃癌、肾癌、宫颈癌、子宫内膜癌、睾丸癌、泌尿癌、黑色素瘤、鳞状细胞癌、胶质瘤、脑膜瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、急性淋巴性白血病、慢性淋巴性白血病、急性骨髓性白血病、慢性粒细胞白血病、成人 T 细胞白血病淋巴瘤、肝癌、支气管癌、多发性骨髓瘤、基底细胞瘤和精原细胞瘤；其中，所述的结直肠癌优选为结肠癌和直肠癌；所述的肾癌优选为肾实质癌；所述的胶质瘤优选为星形细胞瘤；所述的肝癌优选为肝细胞癌；所述的肺癌优选为小细胞肺癌或非小细胞肺癌；所述的肉瘤优选选自横纹肌肉瘤、软骨肉瘤、肌肉瘤和纤维肉瘤。

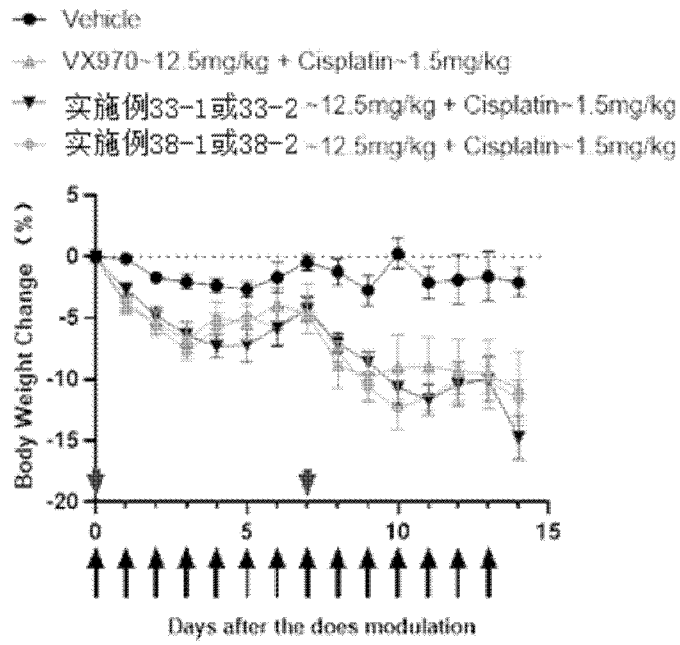


图 1

5

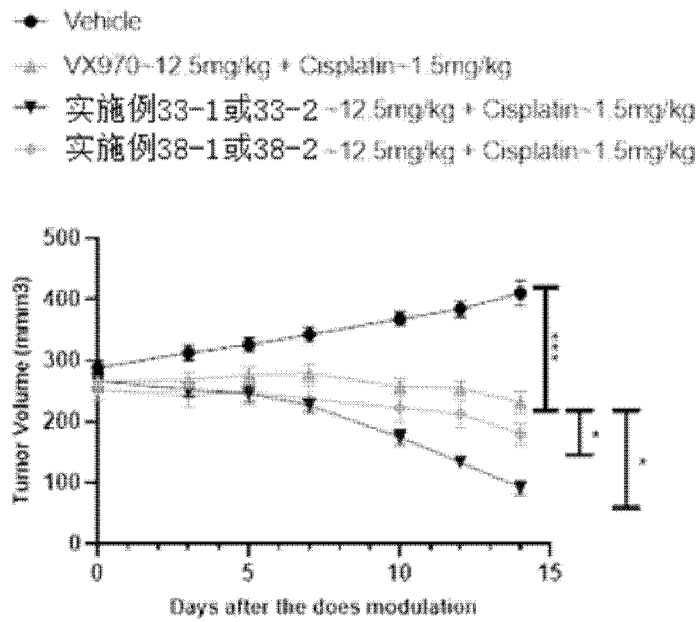
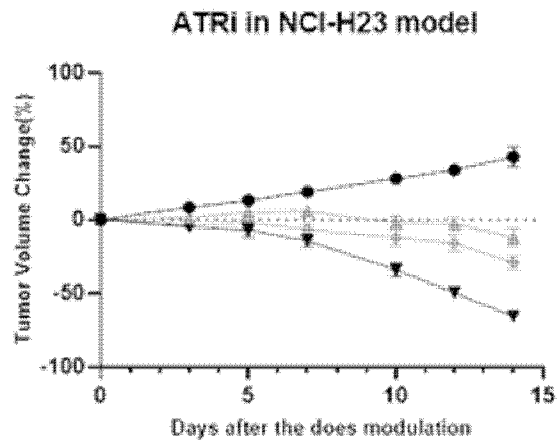


图 2

10

- Vehicle
- ▲ VX970-12.5mg/kg + Cisplatin-1.5mg/kg
- ▼ 实施例33-1或33-2-12.5mg/kg + Cisplatin-1.5mg/kg
- ◆ 实施例38-1或38-2-12.5mg/kg + Cisplatin-1.5mg/kg



5

图 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/111868

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER | | |
|---|--|---|
| C07D 413/04(2006.01)i; C07D 417/04(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 403/12(2006.01)i; A61K 31/497(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED | | |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPI, EPODOC, CNPAT, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), CNKI, 万方, WANFANG: 结构通式检索, structural general formula search, 苏氨酸, 丝氨酸, 抑制剂, 癌症, 肿瘤, 非小细胞肺癌, 爱科百发, ATR, inhibitor, M1774, RP-3500, ART0380, Elimusertib, Berzosertib, Ceralaserti, VX-970, 1895344, VX-803, AZD6738 | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| PX | WO 2022063869 A2 (MERCK PATENT GMBH) 31 March 2022 (2022-03-31) description, paragraph [0029] | 4-20, 21(in part), 22-27 |
| X | CN 102300862 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INC.) 28 December 2011 (2011-12-28) description, paragraphs [0012]-[0041], [0178]-[0181], [0211], [0244], [0260], and [0619]-[0635], tables IIA-2, IIIA, and IA-2, tables IA-4, and embodiment section | 4-20, 21(in part), 22-27 |
| X | CN 103987709 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INC.) 13 August 2014 (2014-08-13) description, paragraph [0026], tables I and II, and claims 45 and 122-125 | 4-20, 21(in part), 22-27 |
| X | CN 103958507 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INC.) 30 July 2014 (2014-07-30) description, table 1, and paragraphs [0151]-[0167] | 4-20, 21(in part), 22-27 |
| X | WO 2013049720 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED et al.) 04 April 2013 (2013-04-04) description, paragraphs [0009] and [0046]-[0060] | 4-20, 21(in part), 22-27 |
| X | WO 2013049719 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED et al.) 04 April 2013 (2013-04-04) description, paragraphs [0010] and [0066]- [0080] | 4-20, 21(in part), 22-27 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p> | | |
| Date of the actual completion of the international search 25 October 2022 | | Date of mailing of the international search report 08 November 2022 |
| Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451 | | Authorized officer Telephone No. |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/111868

| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|---------------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | WO 2013071085 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS, INC.) 16 May 2013 (2013-05-16) description, table 1, and paragraphs [0053]-[0067] | 4-20, 21(in part), 22-27 |
| X | WO 2014062604 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS, INC.) 24 April 2014 (2014-04-24) description, paragraphs [0016] and [0065]-[0071], and claim 12 | 4-20, 21(in part), 22-27 |
| X | KNEGTEL, R. et al. "Rational Design of 5-(4-(Isopropylsulfonyl)phenyl)-3-(3-(4-(methylamino)methyl)phenyl)isoxazol-5-yl)pyrazin-2-amine (VX-970, M6620): Optimization of Intra- and Intermolecular Polar Interactions of a New Ataxia Telangiectasia Mutated and Rad3-Related (ATR) Kinase Inhibitor" <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 62, No. 11, 10 May 2019 (2019-05-10), pp. 5547-5561 | 4-20, 21 (in part), 22-27 |
| A | WO 2018029117 A1 (RHEINISCH WESTFAELISCHE TECHNISCHE HOCHSCHULE AACHEN RWTH) 15 February 2018 (2018-02-15) description, pp. 3-5, general formula I | 4-20, 21 (in part), 22-27 |

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: **1-3,21** (部分)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

[1] The compound of formula (I) involved in claims 1-3 covers a large number of known compounds in the prior art, and in particular, the defined ranges of rings A, B and C in the general formula are too wide, and it is difficult for the examiner to conduct an exhaustive prior art search for the current scope of the described claims. The present report relates to performing a search according to the scope reasonably summarized by content fully disclosed in the description, i.e., the compound general formula or the specific compound range for which a search is made is the general formula I-a defined in claim 4 and the subordinate technical solution thereof.

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/111868

| Patent document cited in search report | | | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | | | Publication date (day/month/year) |
|--|------------|----|-----------------------------------|-------------------------|---------------|----|-----------------------------------|
| WO | 2022063869 | A2 | 31 March 2022 | None | | | |
| CN | 102300862 | A | 28 December 2011 | LT | 3354650 | T | 27 June 2022 |
| | | | | IL | 260158 | A | 31 July 2018 |
| | | | | IL | 213613 | D0 | 31 July 2011 |
| | | | | RS | 56995 | B1 | 31 May 2018 |
| | | | | CN | 106496210 | A | 15 March 2017 |
| | | | | PT | 3354650 | T | 20 June 2022 |
| | | | | TW | 201708213 | A | 01 March 2017 |
| | | | | EP | 4059932 | A1 | 21 September 2022 |
| | | | | WO | 2010071837 | A1 | 24 June 2010 |
| | | | | NO | 2376485 | T3 | 05 May 2018 |
| | | | | US | 2015051187 | A1 | 19 February 2015 |
| | | | | TW | 201028404 | A | 01 August 2010 |
| | | | | AU | 2009327357 | A1 | 28 July 2011 |
| | | | | CY | 1120002 | T1 | 12 December 2018 |
| | | | | KR | 20150003924 | A | 09 January 2015 |
| | | | | US | 2015031661 | A1 | 29 January 2015 |
| | | | | KR | 20110096158 | A | 29 August 2011 |
| | | | | SG | 10201607592 P | A | 29 November 2016 |
| | | | | AR | 074822 | A1 | 16 February 2011 |
| | | | | ES | 2921576 | T3 | 29 August 2022 |
| | | | | RU | 2011129761 | A | 20 May 2013 |
| | | | | HK | 1259148 | A1 | 29 November 2019 |
| | | | | HR | P20220581 | T1 | 10 June 2022 |
| | | | | ZA | 201104498 | B | 31 October 2012 |
| | | | | SI | 3354650 | T1 | 30 June 2022 |
| | | | | MX | 2011006503 | A | 06 September 2011 |
| | | | | EP | 3354650 | A1 | 01 August 2018 |
| | | | | AU | 2016222396 | A1 | 13 October 2016 |
| | | | | EP | 2376485 | A1 | 19 October 2011 |
| | | | | HR | P20180385 | T1 | 06 April 2018 |
| | | | | ES | 2663222 | T3 | 11 April 2018 |
| | | | | CA | 2747252 | A1 | 24 June 2010 |
| | | | | US | 2010222318 | A1 | 02 September 2010 |
| | | | | CN | 106496209 | A | 15 March 2017 |
| | | | | US | 2016311809 | A1 | 27 October 2016 |
| | | | | US | 2019047995 | A1 | 14 February 2019 |
| | | | | RU | 2016141566 | A | 20 December 2018 |
| | | | | AU | 2018201363 | A1 | 15 March 2018 |
| | | | | SI | 2376485 | T1 | 30 April 2018 |
| | | | | HU | E036068 | T2 | 28 June 2018 |
| | | | | PL | 3354650 | T3 | 13 June 2022 |
| | | | | TW | 201520210 | A | 01 June 2015 |
| | | | | JP | 2018009010 | A | 18 January 2018 |
| | | | | SG | 172248 | A1 | 28 July 2011 |
| | | | | DK | 3354650 | T3 | 30 May 2022 |
| | | | | IL | 236602 | D0 | 26 February 2015 |
| | | | | CA | 3013000 | A1 | 24 June 2010 |
| | | | | LT | 2376485 | T | 26 March 2018 |
| | | | | JP | 2016030756 | A | 07 March 2016 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/111868

| Patent document cited in search report | | | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | Publication date (day/month/year) |
|--|-----------|---|-----------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| CN | 103987709 | A | 13 August 2014 | KR 20140090175 A | 16 July 2014 |
| | | | | RU 2018147217 A | 18 January 2019 |
| | | | | HU E046429 T2 | 30 March 2020 |
| | | | | CN 106496173 A | 15 March 2017 |
| | | | | US 2019202818 A1 | 04 July 2019 |
| | | | | EP 3878851 A1 | 15 September 2021 |
| | | | | RS 59337 B1 | 31 October 2019 |
| | | | | PT 2940017 T | 31 October 2019 |
| | | | | BR 112014007721 A2 | 25 April 2017 |
| | | | | ES 2751741 T3 | 01 April 2020 |
| | | | | US 2013184292 A1 | 18 July 2013 |
| | | | | AU 2019210688 A1 | 22 August 2019 |
| | | | | EP 2940017 A2 | 04 November 2015 |
| | | | | CA 2850566 A1 | 04 April 2013 |
| | | | | JP 2014532054 A | 04 December 2014 |
| | | | | JP 2017226676 A | 28 December 2017 |
| | | | | HK 1201259 A1 | 28 August 2015 |
| | | | | IL 284849 A | 31 August 2021 |
| | | | | TW 201331164 A | 01 August 2013 |
| | | | | TW 201800407 A | 01 January 2018 |
| | | | | NZ 623089 A | 27 May 2016 |
| | | | | SG 10201606774 U A | 28 October 2016 |
| | | | | HR P20191641 T1 | 13 December 2019 |
| | | | | AU 2012315615 A1 | 17 April 2014 |
| | | | | JP 2017061519 A | 30 March 2017 |
| | | | | IN 929KON2014 A | 21 August 2015 |
| | | | | MX 2014003794 A | 16 January 2015 |
| | | | | SG 11201401093 W A | 28 April 2014 |
| | | | | HK 1218415 A1 | 17 February 2017 |
| | | | | US 2018244662 A1 | 30 August 2018 |
| | | | | ZA 201402625 B | 28 October 2015 |
| | | | | NZ 737090 A | 31 May 2019 |
| | | | | EP 3608316 A1 | 12 February 2020 |
| | | | | US 2015274710 A1 | 01 October 2015 |
| | | | | WO 2013049726 A2 | 04 April 2013 |
| | | | | AR 088092 A1 | 07 May 2014 |
| | | | | JP 2019172684 A | 10 October 2019 |
| | | | | PL 2940017 T3 | 31 March 2020 |
| | | | | EP 2751097 A2 | 09 July 2014 |
| | | | | RU 2014117635 A | 10 November 2015 |
| | | | | AU 2017206213 A1 | 03 August 2017 |
| | | | | IL 231771 D0 | 28 May 2014 |
| | | | | TW 201825454 A | 16 July 2018 |
| | | | | NZ 719122 A | 22 December 2017 |
| | | | | IL 265459 A | 30 May 2019 |
| | | | | CA 3124539 A1 | 04 April 2013 |
| | | | | KR 20190099346 A | 26 August 2019 |
| CN | 103958507 | A | 30 July 2014 | US 2013089625 A1 | 11 April 2013 |
| | | | | KR 20140084112 A | 04 July 2014 |
| | | | | AR 088091 A1 | 07 May 2014 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/111868

| Patent document cited in search report | | | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | Publication date (day/month/year) |
|--|------------|----|-----------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| | | | | CA 2850564 A1 | 04 April 2013 |
| | | | | EP 2751099 A1 | 09 July 2014 |
| | | | | AU 2012315611 A1 | 17 April 2014 |
| | | | | WO 2013049722 A1 | 04 April 2013 |
| | | | | IL 231814 D0 | 28 May 2014 |
| | | | | MX 2014003796 A | 16 January 2015 |
| | | | | TW 201332999 A | 16 August 2013 |
| | | | | JP 2014528419 A | 27 October 2014 |
| | | | | MX 317666 B | 30 January 2014 |
| | | | | IN 943KON2014 A | 21 August 2015 |
| WO | 2013049720 | A1 | 04 April 2013 | US 2013096139 A1 | 18 April 2013 |
| WO | 2013049719 | A1 | 04 April 2013 | US 2013089624 A1 | 11 April 2013 |
| | | | | EP 2751088 A1 | 09 July 2014 |
| WO | 2013071085 | A1 | 16 May 2013 | EP 2776419 A1 | 17 September 2014 |
| | | | | US 2013115310 A1 | 09 May 2013 |
| | | | | JP 2015502925 A | 29 January 2015 |
| WO | 2014062604 | A1 | 24 April 2014 | EP 2909202 A1 | 26 August 2015 |
| | | | | US 2014107093 A1 | 17 April 2014 |
| WO | 2018029117 | A1 | 15 February 2018 | None | |

| <p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 413/04(2006.01)i; C07D 417/04(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 403/12(2006.01)i; A61K 31/497(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--|-----|-------------------|---------|----|---|---------------------|---|--|---------------------|---|--|---------------------|---|--|---------------------|---|--|---------------------|---|--|---------------------|
| <p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D; A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>WPI, EPDOC, CNPAT, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), CNKI, 万方:结构通式检索, 苏氨酸, 丝氨酸, 抑制剂, 癌症, 肿瘤, 非小细胞肺癌, 爱科百发, ATR, inhibitor, MI774, RP-3500, ART0380, Elimusertib, Berzosertib, Ceralaserti, VX-970, 1895344, VX-803, AZD6738</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2022063869 A2 (MERCK PATENT GMBH) 2022年3月31日 (2022 - 03 - 31) 说明书第[0029]段</td> <td>4-20, 21(部分), 22-27</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 102300862 A (沃泰克斯药物股份有限公司) 2011年12月28日 (2011 - 12 - 28) 说明书第[0012]-[0041], [0178]-[0181], [0211], [0244], [0260], [0619]-[0635]段, 表IIA-2, IIIA, IA-2, 表IA-4, 实施例部分</td> <td>4-20, 21(部分), 22-27</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 103987709 A (沃泰克斯药物股份有限公司) 2014年8月13日 (2014 - 08 - 13) 说明书第[0026]段, 说明书表I, II, 权利要求45, 122-125</td> <td>4-20, 21(部分), 22-27</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 103958507 A (沃泰克斯药物股份有限公司) 2014年7月30日 (2014 - 07 - 30) 说明书表1, 说明书第[0151]-[0167]段</td> <td>4-20, 21(部分), 22-27</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2013049720 A1 (VERTEX PHARMA等) 2013年4月4日 (2013 - 04 - 04) 说明书第[0009], [0046]-[0060]段</td> <td>4-20, 21(部分), 22-27</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2013049719 A1 (VERTEX PHARMA等) 2013年4月4日 (2013 - 04 - 04) 说明书第[0010], [0066]-[0080]段</td> <td>4-20, 21(部分), 22-27</td> </tr> </tbody> </table> | | | 类型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落 | 相关的权利要求 | PX | WO 2022063869 A2 (MERCK PATENT GMBH) 2022年3月31日 (2022 - 03 - 31) 说明书第[0029]段 | 4-20, 21(部分), 22-27 | X | CN 102300862 A (沃泰克斯药物股份有限公司) 2011年12月28日 (2011 - 12 - 28) 说明书第[0012]-[0041], [0178]-[0181], [0211], [0244], [0260], [0619]-[0635]段, 表IIA-2, IIIA, IA-2, 表IA-4, 实施例部分 | 4-20, 21(部分), 22-27 | X | CN 103987709 A (沃泰克斯药物股份有限公司) 2014年8月13日 (2014 - 08 - 13) 说明书第[0026]段, 说明书表I, II, 权利要求45, 122-125 | 4-20, 21(部分), 22-27 | X | CN 103958507 A (沃泰克斯药物股份有限公司) 2014年7月30日 (2014 - 07 - 30) 说明书表1, 说明书第[0151]-[0167]段 | 4-20, 21(部分), 22-27 | X | WO 2013049720 A1 (VERTEX PHARMA等) 2013年4月4日 (2013 - 04 - 04) 说明书第[0009], [0046]-[0060]段 | 4-20, 21(部分), 22-27 | X | WO 2013049719 A1 (VERTEX PHARMA等) 2013年4月4日 (2013 - 04 - 04) 说明书第[0010], [0066]-[0080]段 | 4-20, 21(部分), 22-27 |
| 类型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落 | 相关的权利要求 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PX | WO 2022063869 A2 (MERCK PATENT GMBH) 2022年3月31日 (2022 - 03 - 31) 说明书第[0029]段 | 4-20, 21(部分), 22-27 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | CN 102300862 A (沃泰克斯药物股份有限公司) 2011年12月28日 (2011 - 12 - 28) 说明书第[0012]-[0041], [0178]-[0181], [0211], [0244], [0260], [0619]-[0635]段, 表IIA-2, IIIA, IA-2, 表IA-4, 实施例部分 | 4-20, 21(部分), 22-27 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | CN 103987709 A (沃泰克斯药物股份有限公司) 2014年8月13日 (2014 - 08 - 13) 说明书第[0026]段, 说明书表I, II, 权利要求45, 122-125 | 4-20, 21(部分), 22-27 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | CN 103958507 A (沃泰克斯药物股份有限公司) 2014年7月30日 (2014 - 07 - 30) 说明书表1, 说明书第[0151]-[0167]段 | 4-20, 21(部分), 22-27 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | WO 2013049720 A1 (VERTEX PHARMA等) 2013年4月4日 (2013 - 04 - 04) 说明书第[0009], [0046]-[0060]段 | 4-20, 21(部分), 22-27 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | WO 2013049719 A1 (VERTEX PHARMA等) 2013年4月4日 (2013 - 04 - 04) 说明书第[0010], [0066]-[0080]段 | 4-20, 21(部分), 22-27 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2022年10月25日</p> | | <p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2022年11月8日</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p> | | <p>授权官员</p> <p>王超</p> <p>电话号码 86-(10)-53962337</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| C. 相关文件 | | |
|---------|--|----------------------|
| 类型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落 | 相关的权利要求 |
| X | WO 2013071085 A1 (VERTEX PHARMA) 2013年5月16日 (2013 - 05 - 16) 说明书表1, 说明书第[0053]-[0067]段 | 4-20, 21 (部分), 22-27 |
| X | WO 2014062604 A1 (VERTEX PHARMA) 2014年4月24日 (2014 - 04 - 24) 说明书第[0016], [0065]-[0071]段, 权利要求12 | 4-20, 21 (部分), 22-27 |
| X | KNEGTEL, Ronald et al. "Rational Design of 5-(4-(Isopropylsulfonyl)phenyl)-3-(3-(4-((methylamino)methyl)phenyl)isoxazol-5-yl)pyrazin-2-amine (VX-970, M6620): Optimization of Intra- and Intermolecular Polar Interactions of a New Ataxia Telangiectasia Mutated and Rad3-Related (ATR) Kinase Inhibitor" Journal of Medicinal Chemistry, 第62卷, 第11期, 2019年5月10日 (2019 - 05 - 10), 第5547-5561页 | 4-20, 21 (部分), 22-27 |
| A | WO 2018029117 A1 (RHEINISCH WESTFAELISCHE TECHNISCHE HOCHSCHULE AACHEN RWTH) 2018年2月15日 (2018 - 02 - 15) 说明书第3-5页通式I | 4-20, 21 (部分), 22-27 |

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求：
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

2. 权利要求： 1-3, 21（部分）
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
[1] 权利要求1-3中涉及的式（I）化合物覆盖了现有技术中大量的已知化合物，特别是通式中环A， B， C限定范围太宽，审查员难以针对目前权利要求的范围进行穷尽现有技术的检索。本报告根据说明书充分公开的内容合理概括的范围进行检索，即检索针对的化合物通式或具体化合物范围是权利要求4限定的通式I-a及其下位技术方案。

3. 权利要求：
因为它们是从属权利要求， 并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/111868

| 检索报告引用的专利文件 | | | 公布日 (年/月/日) | 同族专利 | | | 公布日 (年/月/日) |
|-------------|------------|----|----------------|------|--------------|----|----------------|
| WO | 2022063869 | A2 | 2022年3月31日 | 无 | | | |
| CN | 102300862 | A | 2011年12月28日 | LT | 3354650 | T | 2022年6月27日 |
| | | | | IL | 260158 | A | 2018年7月31日 |
| | | | | IL | 213613 | D0 | 2011年7月31日 |
| | | | | RS | 56995 | B1 | 2018年5月31日 |
| | | | | CN | 106496210 | A | 2017年3月15日 |
| | | | | PT | 3354650 | T | 2022年6月20日 |
| | | | | TW | 201708213 | A | 2017年3月1日 |
| | | | | EP | 4059932 | A1 | 2022年9月21日 |
| | | | | WO | 2010071837 | A1 | 2010年6月24日 |
| | | | | NO | 2376485 | T3 | 2018年5月5日 |
| | | | | US | 2015051187 | A1 | 2015年2月19日 |
| | | | | TW | 201028404 | A | 2010年8月1日 |
| | | | | AU | 2009327357 | A1 | 2011年7月28日 |
| | | | | CY | 1120002 | T1 | 2018年12月12日 |
| | | | | KR | 20150003924 | A | 2015年1月9日 |
| | | | | US | 2015031661 | A1 | 2015年1月29日 |
| | | | | KR | 20110096158 | A | 2011年8月29日 |
| | | | | SG | 10201607592P | A | 2016年11月29日 |
| | | | | AR | 074822 | A1 | 2011年2月16日 |
| | | | | ES | 2921576 | T3 | 2022年8月29日 |
| | | | | RU | 2011129761 | A | 2013年5月20日 |
| | | | | HK | 1259148 | A1 | 2019年11月29日 |
| | | | | HR | P20220581 | T1 | 2022年6月10日 |
| | | | | ZA | 201104498 | B | 2012年10月31日 |
| | | | | SI | 3354650 | T1 | 2022年6月30日 |
| | | | | MX | 2011006503 | A | 2011年9月6日 |
| | | | | EP | 3354650 | A1 | 2018年8月1日 |
| | | | | AU | 2016222396 | A1 | 2016年10月13日 |
| | | | | EP | 2376485 | A1 | 2011年10月19日 |
| | | | | HR | P20180385 | T1 | 2018年4月6日 |
| | | | | ES | 2663222 | T3 | 2018年4月11日 |
| | | | | CA | 2747252 | A1 | 2010年6月24日 |
| | | | | US | 2010222318 | A1 | 2010年9月2日 |
| | | | | CN | 106496209 | A | 2017年3月15日 |
| | | | | US | 2016311809 | A1 | 2016年10月27日 |
| | | | | US | 2019047995 | A1 | 2019年2月14日 |
| | | | | RU | 2016141566 | A | 2018年12月20日 |
| | | | | AU | 2018201363 | A1 | 2018年3月15日 |
| | | | | SI | 2376485 | T1 | 2018年4月30日 |
| | | | | HU | E036068 | T2 | 2018年6月28日 |
| | | | | PL | 3354650 | T3 | 2022年6月13日 |
| | | | | TW | 201520210 | A | 2015年6月1日 |
| | | | | JP | 2018009010 | A | 2018年1月18日 |
| | | | | SG | 172248 | A1 | 2011年7月28日 |
| | | | | DK | 3354650 | T3 | 2022年5月30日 |
| | | | | IL | 236602 | D0 | 2015年2月26日 |
| | | | | CA | 3013000 | A1 | 2010年6月24日 |
| | | | | LT | 2376485 | T | 2018年3月26日 |
| | | | | JP | 2016030756 | A | 2016年3月7日 |

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/111868

| 检索报告引用的专利文件 | | | 公布日 (年/月/日) | 同族专利 | | | 公布日 (年/月/日) |
|-------------|-----------|---|----------------|------|--------------|----|----------------|
| CN | 103987709 | A | 2014年8月13日 | KR | 20140090175 | A | 2014年7月16日 |
| | | | | RU | 2018147217 | A | 2019年1月18日 |
| | | | | HU | E046429 | T2 | 2020年3月30日 |
| | | | | CN | 106496173 | A | 2017年3月15日 |
| | | | | US | 2019202818 | A1 | 2019年7月4日 |
| | | | | EP | 3878851 | A1 | 2021年9月15日 |
| | | | | RS | 59337 | B1 | 2019年10月31日 |
| | | | | PT | 2940017 | T | 2019年10月31日 |
| | | | | BR | 112014007721 | A2 | 2017年4月25日 |
| | | | | ES | 2751741 | T3 | 2020年4月1日 |
| | | | | US | 2013184292 | A1 | 2013年7月18日 |
| | | | | AU | 2019210688 | A1 | 2019年8月22日 |
| | | | | EP | 2940017 | A2 | 2015年11月4日 |
| | | | | CA | 2850566 | A1 | 2013年4月4日 |
| | | | | JP | 2014532054 | A | 2014年12月4日 |
| | | | | JP | 2017226676 | A | 2017年12月28日 |
| | | | | HK | 1201259 | A1 | 2015年8月28日 |
| | | | | IL | 284849 | A | 2021年8月31日 |
| | | | | TW | 201331164 | A | 2013年8月1日 |
| | | | | TW | 201800407 | A | 2018年1月1日 |
| | | | | NZ | 623089 | A | 2016年5月27日 |
| | | | | SG | 10201606774U | A | 2016年10月28日 |
| | | | | HR | P20191641 | T1 | 2019年12月13日 |
| | | | | AU | 2012315615 | A1 | 2014年4月17日 |
| | | | | JP | 2017061519 | A | 2017年3月30日 |
| | | | | IN | 929KON2014 | A | 2015年8月21日 |
| | | | | MX | 2014003794 | A | 2015年1月16日 |
| | | | | SG | 11201401093W | A | 2014年4月28日 |
| | | | | HK | 1218415 | A1 | 2017年2月17日 |
| | | | | US | 2018244662 | A1 | 2018年8月30日 |
| | | | | ZA | 201402625 | B | 2015年10月28日 |
| | | | | NZ | 737090 | A | 2019年5月31日 |
| | | | | EP | 3608316 | A1 | 2020年2月12日 |
| | | | | US | 2015274710 | A1 | 2015年10月1日 |
| | | | | WO | 2013049726 | A2 | 2013年4月4日 |
| | | | | AR | 088092 | A1 | 2014年5月7日 |
| | | | | JP | 2019172684 | A | 2019年10月10日 |
| | | | | PL | 2940017 | T3 | 2020年3月31日 |
| | | | | EP | 2751097 | A2 | 2014年7月9日 |
| | | | | RU | 2014117635 | A | 2015年11月10日 |
| | | | | AU | 2017206213 | A1 | 2017年8月3日 |
| | | | | IL | 231771 | D0 | 2014年5月28日 |
| | | | | TW | 201825454 | A | 2018年7月16日 |
| | | | | NZ | 719122 | A | 2017年12月22日 |
| | | | | IL | 265459 | A | 2019年5月30日 |
| | | | | CA | 3124539 | A1 | 2013年4月4日 |
| | | | | KR | 20190099346 | A | 2019年8月26日 |
| CN | 103958507 | A | 2014年7月30日 | US | 2013089625 | A1 | 2013年4月11日 |
| | | | | KR | 20140084112 | A | 2014年7月4日 |
| | | | | AR | 088091 | A1 | 2014年5月7日 |

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/111868

| 检索报告引用的专利文件 | | | 公布日 (年/月/日) | 同族专利 | | | 公布日 (年/月/日) |
|-------------|------------|----|----------------|------|------------|----|----------------|
| | | | | CA | 2850564 | A1 | 2013年4月4日 |
| | | | | EP | 2751099 | A1 | 2014年7月9日 |
| | | | | AU | 2012315611 | A1 | 2014年4月17日 |
| | | | | WO | 2013049722 | A1 | 2013年4月4日 |
| | | | | IL | 231814 | D0 | 2014年5月28日 |
| | | | | MX | 2014003796 | A | 2015年1月16日 |
| | | | | TW | 201332999 | A | 2013年8月16日 |
| | | | | JP | 2014528419 | A | 2014年10月27日 |
| | | | | MX | 317666 | B | 2014年1月30日 |
| | | | | IN | 943KON2014 | A | 2015年8月21日 |
| WO | 2013049720 | A1 | 2013年4月4日 | US | 2013096139 | A1 | 2013年4月18日 |
| WO | 2013049719 | A1 | 2013年4月4日 | US | 2013089624 | A1 | 2013年4月11日 |
| | | | | EP | 2751088 | A1 | 2014年7月9日 |
| WO | 2013071085 | A1 | 2013年5月16日 | EP | 2776419 | A1 | 2014年9月17日 |
| | | | | US | 2013115310 | A1 | 2013年5月9日 |
| | | | | JP | 2015502925 | A | 2015年1月29日 |
| WO | 2014062604 | A1 | 2014年4月24日 | EP | 2909202 | A1 | 2015年8月26日 |
| | | | | US | 2014107093 | A1 | 2014年4月17日 |
| WO | 2018029117 | A1 | 2018年2月15日 | 无 | | | |