



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119735588 A

(43) 申请公布日 2025. 04. 01

(21) 申请号 202510007130.6

C07D 401/12 (2006.01)

(22) 申请日 2021.06.10

A61P 29/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 25/04 (2006.01)

63/037001 2020.06.10 US

A61P 11/14 (2006.01)

A61P 17/04 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

A61P 31/12 (2006.01)

202180040963.2 2021.06.10

A61K 31/4709 (2006.01)

(71) 申请人 美国安进公司

A61K 31/506 (2006.01)

地址 美国加利福尼亚州

A61K 31/501 (2006.01)

(72) 发明人 B·C·米尔格拉姆 I·E·马克斯

C07D 215/227 (2006.01)

H·王 A·H·切尔尼

C07B 53/00 (2006.01)

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

专利代理师 彭昶

(51) Int. Cl.

C07D 413/12 (2006.01)

权利要求书7页 说明书109页

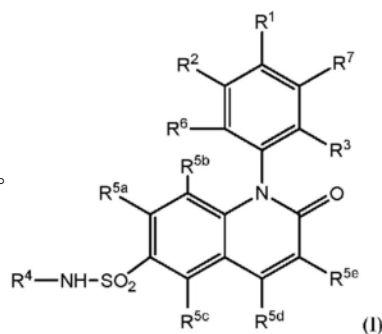
(54) 发明名称

环丁基二氢喹啉磺酰胺化合物

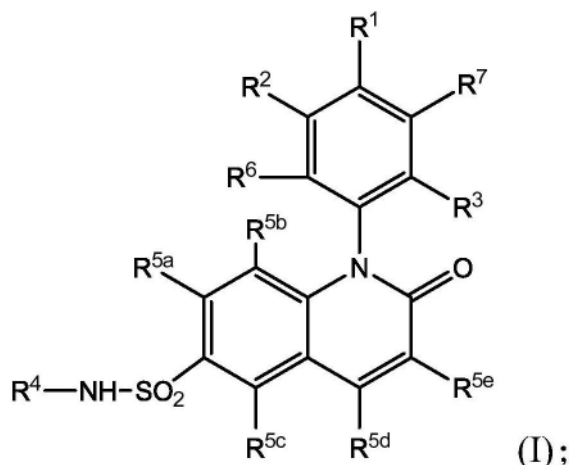
(57) 摘要

本申请涉及环丁基二氢喹啉磺酰胺化合物。本发明提供了一种抑制电压门控钠通道、特别是 Nav1.7 的具有式 (I) 的环丁基二氢喹啉磺酰胺化合物, 其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体, 其混合物, 或其药学上可接受的盐。这些化合物可用于治疗与钠通道活性相关的疾病, 如疼痛障碍、咳嗽和瘙痒。还提供了含有本发明化合物的药物组合物。还进一步提供了所述具有式 (I) 的化合物的阻转选择性制剂、及所述化合物的中

中间体。



1. 一种具有式 (I) 的化合物:



其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,其混合物,或其药学上可接受的盐;

其中: R^1 是饱和的或部分饱和的4元单环;或4元、5元、6元、7元、8元、9元、10元、11元、或12元双环;其中所述单环或双环含有0、1、2或3个N原子和0、1或2个选自O和S的原子;并且其中所述单环或双环被0、1、2或3个选自以下项的 R^{1a} 基团取代:羟基、卤基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 卤代烷基、 $-C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、或 $-N(C_{1-4}烷基)C_{1-4}烷基$;

R^2 是H、卤基、 C_{1-6} 烷基、或 C_{1-6} 卤代烷基;

R^3 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、或 $-CN$;

R^4 是5元至6元杂芳基;

R^6 和 R^7 各自是氢;并且

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、和 R^{5e} 各自独立地是氢或卤基。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,其混合物,或其药学上可接受的盐,其中,所述 R^{1a} 基团选自卤基、 C_{1-8} 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、或 C_{1-8} 卤代烷基,其中所述 C_{1-8} 卤代烷基是 C_{1-8} 氟烷基。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,其混合物,或其药学上可接受的盐,其中,所述 R^1 是环丁基环;或5元或6元双环;其中所述环丁基环或双环含有0个N、0和S原子;并且其中所述环丁基环或双环被1、2或3个选自以下项的 R^{1a} 基团取代:F、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 或 $-C(CH_3)_3$ 。

4. 根据权利要求1所述的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,其混合物,或其药学上可接受的盐,其中,所述 R^1 是环丁基环或双环[1.1.1]戊烷-1-基环;其中每个环被1或2个F或 $-CF_3$ 取代。

5. 根据权利要求1所述的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,其混合物,或其药学上可接受的盐,其中,所述 R^1 是被1或2个F或 $-CF_3$ 取代的环丁基环。

6. 根据权利要求1所述的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,其混合物,或其药学上可接受的盐,其中,所述 R^1 是被1或2个 $-CF_3$ 取代的环丁基环。

7. 根据权利要求1所述的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,其混合物,或其药学上可接受的盐,其中,所述 R^1 是被1或2个F取代的环丁基环。

8. 根据权利要求1所述的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,其混合

物,或其药学上可接受的盐,其中,所述R¹是被1或2个F或-CF₃取代的双环[1.1.1]戊烷-1-基环。

9. 根据权利要求1所述的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,其混合物,或其药学上可接受的盐,其中,所述R²是H、氟、氯、甲基、CF₃、CHF₂、或CH₂F。

10. 根据权利要求1所述的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,其混合物,或其药学上可接受的盐,其中,所述R²是H、氟、氯、或甲基。

11. 根据权利要求1所述的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,其混合物,或其药学上可接受的盐,其中,所述R²是H或氟。

12. 根据权利要求1所述的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,其混合物,或其药学上可接受的盐,其中,所述R³是甲氧基。

13. 根据权利要求1所述的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,其混合物,或其药学上可接受的盐,其中,所述R⁴是5元杂芳基。

14. 根据权利要求1所述的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,其混合物,或其药学上可接受的盐,其中,所述R⁴是6元杂芳基。

15. 根据权利要求1所述的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,其混合物,或其药学上可接受的盐,其中,所述R⁴是异噁唑基、哒嗪基、噻唑基、噻二唑基、噁唑基、或嘧啶基。

16. 根据权利要求15所述的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,其混合物,或其药学上可接受的盐,其中,所述R⁴是异噁唑基。

17. 根据权利要求1所述的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,其混合物,或其药学上可接受的盐,其中, (a) R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{5d}、和R^{5e}各自为氢; (b) R^{5a}是F; 并且R^{5b}、R^{5c}、R^{5d}、和R^{5e}各自为氢; 或 (c) R^{5c}是F; 并且R^{5a}、R^{5b}、R^{5d}、和R^{5e}各自为氢。

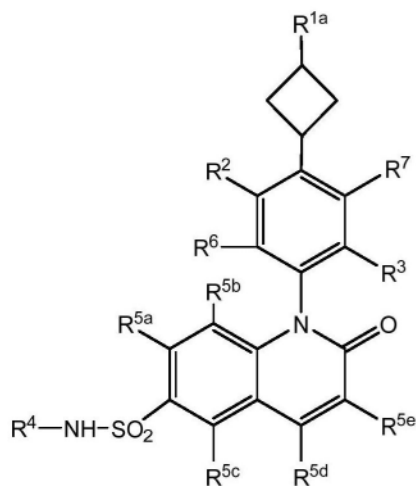
18. 根据权利要求1所述的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,其混合物,或其药学上可接受的盐,其中,所述R^{5a}是F。

19. 根据权利要求15所述的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,其混合物,或其药学上可接受的盐,其中, R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{5d}、和R^{5e}各自为氢。

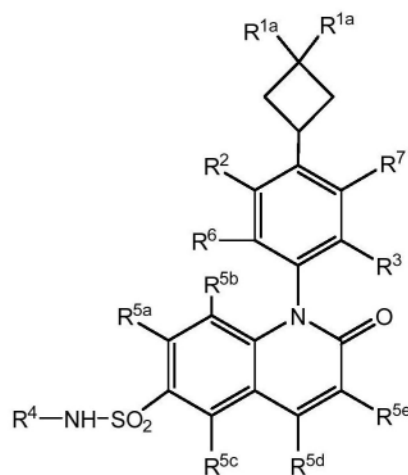
20. 根据权利要求15所述的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,其混合物,或其药学上可接受的盐,其中, R^{5a}是F; 并且R^{5b}、R^{5c}、R^{5d}、和R^{5e}各自为氢。

21. 根据权利要求1所述的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,其混合物,或其药学上可接受的盐,其中,所述具有式(I)的化合物选自具有式(Ia)、(Ib)或(Ic)的

化合物：

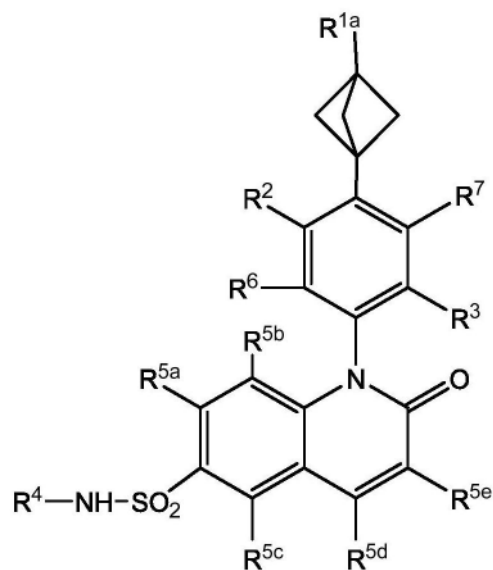


(Ia);



(Ib);

或者



(Ic);

其中所述具有式 (Ia)、(Ib) 或 (Ic) 的化合物中的每个 R^{1a} 独立地是氟、氯、甲基、 $-O-CF_3$ 、或 CF_3 。

22. 根据权利要求21所述的化合物, 其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体, 其混合物, 或其药学上可接受的盐, 其中, 所述具有式 (I) 的化合物是具有式 (Ia) 的化合物; 其中所述 R^{1a} 是 CF_3 ; 该环丁基环是反式异构体; 并且 R^4 是异噁唑基、哒嗪基、噻唑基、噻二唑基、或噁唑基。

23. 根据权利要求21所述的化合物, 其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体, 其混合物, 或其药学上可接受的盐, 其中, 所述具有式 (I) 的化合物是具有式 (Ia) 的化合物; 其中所述 R^{1a} 是顺式 CF_3 ; 该环丁基环是顺式异构体; R^2 是 F; 并且 R^4 是异噁唑基、哒嗪基、噻唑基、噻二唑基、或噁唑基。

24. 根据权利要求21所述的化合物, 其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体, 其混合物, 或其药学上可接受的盐, 其中, 所述具有式 (I) 的化合物是具有式 (Ib) 的化合物; 其中每个 R^{1a} 是氟; R^2 是 F; 并且 R^4 是异噁唑基、哒嗪基、噻唑基、噻二唑基、噁唑基、或嘧啶基。

25. 根据权利要求21所述的化合物, 其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体, 其混合物, 或其药学上可接受的盐, 其中, 所述具有式 (I) 的化合物是具有式 (Ib) 的化合物; 其中每

个R^{1a}是氟;R^{5a}是F;并且R⁴是异噁唑基、哒嗪基、噻唑基、噻二唑基、噁唑基、或嘧啶基。

26. 根据权利要求21所述的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,其混合物,或其药学上可接受的盐,其中,所述具有式(I)的化合物是具有式(Ic)的化合物;其中每个R^{1a}是CF₃。

27. 根据权利要求1所述的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其混合物,或其药学上可接受的盐,其中,该化合物选自:

a) 顺式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

b) 反式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

c) 顺式-(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-((1S,3S)-3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

d) 反式-(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-((1S,3S)-3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

e) 反式-(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

f) 反式-(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-N-(哒嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

g) 反式-(P)-N-(异噁唑-3-基)-1-(2-甲氧基-5-甲基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

h) 反式-(P)-1-(2-甲氧基-4-((1R,3R)-3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

i) 反式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-N-(哒嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

j) (P)-7-氟-1-(5-氟-2-甲氧基-4-((1R,3R)-3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

k) (P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

l) 顺式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲氧基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

m) 反式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲氧基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

n) 反式-(P)-5-氟-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;或

o) 反式(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-((1R,3R)-3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺。

28. 根据权利要求1所述的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其混合物,或其药学上可接受的盐,其中,该化合物选自:

a) (P)-1-(4-(3,3-二氟环丁基)-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,

2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

b) (P)-1-(5-氟-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

c) 反式-(P)-1-(5-氟-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

d) 顺式-(P)-1-(5-氟-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

e) 顺式-(P)-1-(5-氯-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

f) 反式-(P)-1-(5-氯-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

g) (P)-1-(4-(3,3-二氟环丁基)-5-氟-2-甲氧基苯基)-7-氟-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;或

h) (P)-1-(5-氯-4-(3,3-二氟环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺。

29. 根据权利要求1所述的化合物, 其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体, 或其混合物, 或其药学上可接受的盐, 其中, 该化合物选自:

a) (P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;或

b) (P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺。

30. 根据权利要求1所述的化合物, 其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体, 其混合物, 或其药学上可接受的盐, 其中, 所述阻转异构体是P阻转异构体。

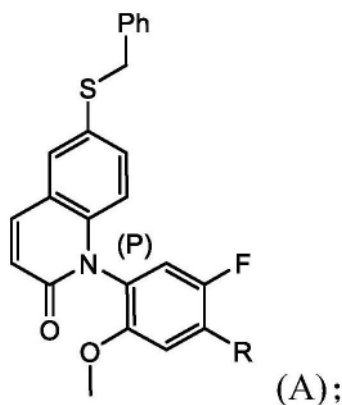
31. 一种药物组合物, 其包含根据权利要求1所述的化合物, 其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体, 其混合物, 或其药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的赋形剂。

32. 一种治疗疼痛、咳嗽或瘙痒的方法, 该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的根据权利要求1所述的化合物, 其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体, 其混合物, 或其药学上可接受的盐。

33. 根据权利要求32所述的方法; 其中, 该疼痛选自慢性疼痛、急性疼痛、神经性疼痛、与类风湿性关节炎相关的疼痛、与骨关节炎相关的疼痛、与癌症相关的疼痛、糖尿病周围神经病变和神经性下背部疼痛。

34. 根据权利要求32所述的方法; 其中, 该咳嗽选自病毒后咳嗽、病毒性咳嗽或急性病毒性咳嗽。

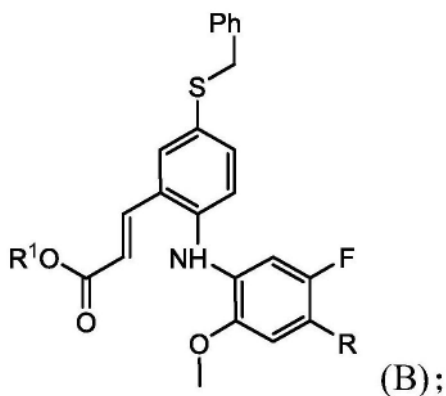
35. 一种制备具有式(A)的化合物的方法:



其中R是卤基;

该方法包括:

(1) 使具有式 (B) 的反式烯烃化合物:



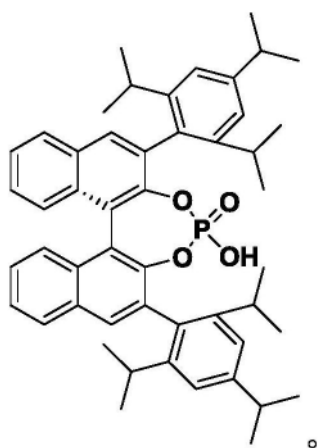
其中R是卤基;并且R¹是C₁-C₆烷基;

与UV光或近UV光反应;以形成顺式烯烃化合物 (C);以及

(2) 将所述化合物 (C) 与手性酸在有机溶剂中反应以形成所述具有式 (A) 的化合物。

36. 根据权利要求35所述的方法,其中,所述手性酸是磷手性酸。

37. 根据权利要求35所述的方法,其中,所述手性酸是具有下式的 (S) -TRIP:



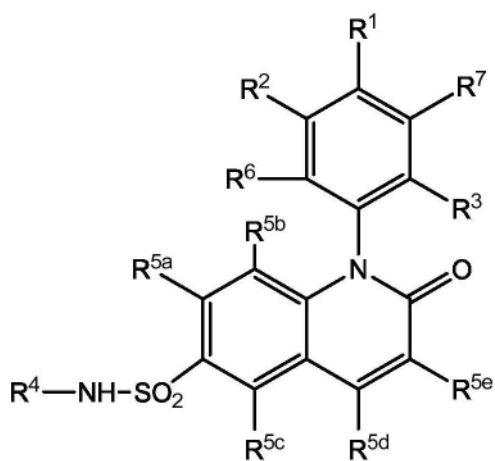
38. 根据权利要求35所述的方法,其中,所述有机溶剂是二氯甲烷。

39. 根据权利要求35所述的方法,其中,所述R是溴。

40. 根据权利要求35所述的方法,其中,所述R¹是乙基。

41. 根据权利要求35所述的方法,其中,在反应 (2) 中,选择性地形成所述具有式 (A) 的化合物的P阻转异构体。

42. 根据权利要求35所述的方法,其中,所述具有式 (A) 的化合物在具有式 (I) 化合物:



或其药学上可接受的盐的制备中用作中间体

化合物,

其中:

R^1 是饱和的或部分饱和的4元单环;或4元、5元、6元、7元、8元、9元、10元、11元、或12元双环;其中所述单环或双环含有0、1、2或3个N原子和0、1或2个选自O和S的原子;并且其中所述单环或双环被0、1、2或3个选自以下项的 R^{1a} 基团取代:羟基、卤基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、-O- C_{1-4} 烷基、-O- C_{1-8} 卤代烷基、-C(=O) C_{1-4} 烷基、-O-C(=O) C_{1-4} 烷基、-NH₂、-NHC₁₋₄烷基、或-N(C₁₋₄烷基) C_{1-4} 烷基;

R^2 是H、卤基、 C_{1-6} 烷基、或 C_{1-6} 卤代烷基;

R^3 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、-O- C_{1-6} 烷基、或-CN;

R^4 是5元至6元杂芳基;

R^6 和 R^7 各自是氢;并且

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、和 R^{5e} 各自独立地是氢或卤基;并且

其中选择性地形成所述具有式(I)的化合物的P阻转异构体。

环丁基二氢喹啉磺酰胺化合物

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求申请日为2020年6月10日的美国临时申请号63/037,001的优先权。

技术领域

[0003] 本发明提供了环丁基二氢喹啉化合物,其是电压门控钠通道(Nav)、特别是Nav1.7的抑制剂,并且可用于治疗通过抑制钠通道可治疗的疾病,如疼痛障碍。还提供了含有本发明化合物的药物组合物。

背景技术

[0004] 美国国家医学院的2011报告估计,在美国1亿成年人中约30%人口患有慢性疼痛(C&E News[化学与工程新闻],Bethany Halford,“Changing the Channel[改变通道]”,发布于3月24日)。根据定义,慢性疼痛涉及疼痛路径中神经元的异常电尖峰:周围感觉神经元、脊髓神经元、脑疼痛基质(例如,躯体感觉皮层、岛叶皮层、前扣带回皮层)中的神经元和/或脑干中的神经元。尽管这些神经元的放电受到许多不同受体、酶和生长因子的调节和控制,但在大多数神经元中,电尖峰的快速上冲(upstroke)是由钠离子通过电压门控钠通道进入产生的(Hille B, Ion Channels of Excitable Membranes. [可兴奋膜的离子通道] Sinauer Associates, Inc.: 马萨诸塞州桑德兰(Sunderland MA), 第3版2001)。存在九种不同的电压门控钠通道的同种型(Nav1.1-Nav1.9),并且它们在包括神经元和心脏以及骨骼肌的组织中具有不同的表达模式(Goldin, A.L., “Resurgence of sodium channel research [钠通道研究的复苏],” Ann Rev Physiol [生理学年度评论] 63:871-894, 2001; Wood, J.N. 和 Boorman, J. “Voltage-gated sodium channel blockers; target validation and therapeutic potential [电压门控钠通道阻断剂; 靶标验证和治疗潜力]” Curr. Top Med. Chem. [医药化学当前论题] 5:529-537, 2005)。

[0005] Nav1.1和Nav1.2在脑中高度表达(Raymond, C.K., 等人, J. Biol. Chem. [生物化学期刊] (2004) 279(44):46234-41)并且对正常的脑功能至关重要。由于在人类中Nav1.1突变的一些功能的丧失已经导致癫痫,大概是因为这些通道在抑制性神经元中表达(Yu, F.H., 等人, Nat. Neuroscience [自然神经科学] (2006), 9(9) 1142-1149)。Nav1.1还在周围神经系统中表达,并且对周围中的Nav1.1的抑制可以提供疼痛的缓解。因此,虽然抑制Nav1.1可以提供用于治疗疼痛的用途,但它也可能是不希望的,可能导致焦虑和过度兴奋。Nav1.3主要在胎儿中枢神经系统中表达,并且发现在大鼠神经损伤后表达上调(Hains, B.D., 等人, J. Neuroscience [神经科学期刊] (2003) 23(26):8881-8892)。Nav1.4主要在骨骼肌中表达。基因及其产物的突变对肌肉功能具有显著影响,包括瘫痪(Tamaoka A., Internal Medicine [内科医学] (2003), (9):769-770)。Nav1.5主要在心肌细胞(包括心房、心室、窦房结、房室结和心脏浦肯野纤维)中表达。心脏动作电位的快速上冲和通过心脏组织的快速搏动传导是由于Nav1.5通道的开放。Nav1.5通道的突变导致了心律不齐综合征,包括QTc延长、布鲁加达(Brugada)综合征(BS)、突发性不明原因夜间死亡综合征(SUNDS)和婴儿猝死

综合征 (SIDS) (Liu, H., 等人, *Am. J. Pharmacogenomics* [美国药物基因组学期刊] (2003), 3 (3): 173-179)。Nav1.6 是广泛分布的电压门控钠通道, 其在整个中枢和周围神经系统中表达。Nav1.8 主要在周围神经系统的感觉神经节 (如背根神经节) 中表达。存在没有鉴定出的 Nav1.8 突变, 其在人类中产生变化的疼痛反应。Nav1.8 与大多数神经元 Nav 同种型的不同之处在于它对河豚毒素的抑制不敏感。Nav1.9, 与 Nav1.8 类似, 也是河豚毒素不敏感的钠通道, 其主要在背根神经节神经元中表达 (Dib-Hajj, S.D., 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* [美国国家科学院院刊] (1998), 95 (15): 8963-8968)。

[0006] 来自几项独立遗传研究的最新证据示出, 河豚毒素敏感的电压门控钠离子通道 Nav1.7 (SCN9A) 是感知疼痛所要求的。严重慢性疼痛的罕见遗传形式, 原发性红斑性肢痛症和阵发性极度疼痛障碍是由增加 Nav1.7 活性的突变所造成的 (Fertleman C.R., Baker M.D., Parker K.A., Moffatt S., 等人, “SCN9A mutations in paroxysmal extreme pain disorder: allelic variants underlie distinct channel defects and phenotypes [阵发性极度疼痛障碍中的 SCN9A 突变: 等位基因变异是不同通道缺陷和表型的基础],” *Neuron* [神经元] 52: 767-774, 2006; Yang Y., Wang Y., Li S, 等人, “Mutations in SCN9A, encoding a sodium channel alpha subunit, in patients with primary erythralgia [在原发性红斑性肢痛症患者中编码钠通道 α 亚基的 SCN9A 突变],” *J. Med. Genet.* [医学遗传学期刊] 41: 171-174, 2004; Drenth J.P.H., te Morsche R.H.M., Guillet G., Taieb A., 等人, “SCN9A mutations define primary erythralgia as an neuropathic disorder of voltage gated sodium channels [SCN9A 突变将原发性红斑性肢痛症定义为电压门控钠通道的神经性障碍],” *J Invest Dermatol* [皮肤病学研究期刊] 124: 1333-1338)。相比之下, 两项单独的临床研究已确定遗传障碍先天性无痛觉症 (CIP) 的根本原因是 Nav1.7 通过截断蛋白质和破坏功能的突变而丧失功能 (Cox J.J., Reimann F, Nicholas A.K., 等人 “An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain [SCN9A 通道病导致先天性无痛感],” *Nature* [自然] 444: 894-898, 2006; Goldberg Y.P., MacFarlane J., MacDonald M.L., Thompson J., 等人 “Loss-of-function mutations in the Nav1.7 gene underlie congenital indifference to pain in multiple human populations [在多个人群中, Nav1.7 基因中的功能丧失突变是先天性无痛觉症的基础],” *Clin Genet* [临床遗传学] 71: 311-319, 2007)。该障碍以孟德尔隐性方式遗传, 外显率为 100%。与 CIP 相关的表型是极端的: 据报道, 患病个体经历了无痛烧伤、分娩、阑尾炎和骨折, 并且对临床疼痛测量如针刺或肌腱压迫不敏感。然而, 感觉、运动、自主功能和其他测量功能是正常的, 唯一报告的异常是嗅觉丧失 (无法闻到)。这些研究表明, 在疼痛路径的许多可能靶标之中, Nav1.7 支配一个或多个对疼痛感知至关重要的控制点。

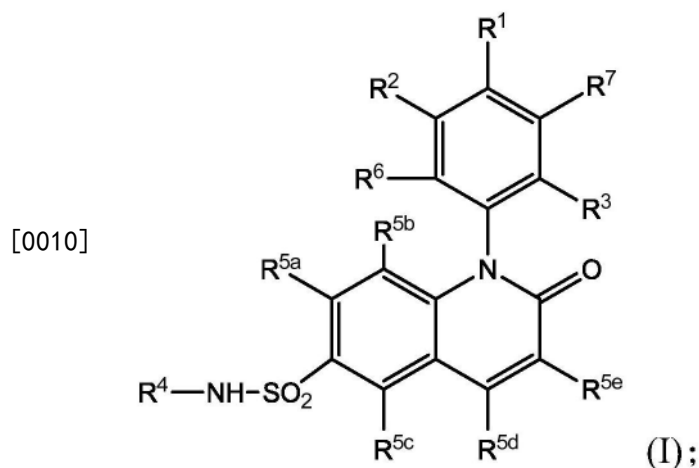
[0007] 非选择性钠通道抑制剂, 如利多卡因、美西律和卡马西平显示出在慢性疼痛 (包括神经性疼痛) 中的临床功效, 但它们在剂量和使用方面被限制, 这可能是由于对疼痛路径外的钠通道的影响。利多卡因是医生针对小手术使用的局部麻醉剂。牙医使用奴佛卡因。然而, 这些化合物不区分不同的钠通道亚型, 使得它们不适合用作全身止痛药。Glenn F. King (澳大利亚昆士兰大学研究阻断离子通道的毒液的教授) 说 “If you give a drug that blocks Nav1.7 but also blocks Nav1.5, the patient will die of heart failure [如果给予药物既能阻断 Nav1.7, 而且还阻断 Nav1.5, 则患者将死于心力衰竭]”。“It will be

a completely painless death, but the patient will die nonetheless [这将是完全无痛的死亡, 但患者仍会死亡].”因此, 对Nav1.7具有选择性是希望的, 特别是与Nav1.5相比。研究人员调整了其努力以发现一种仅抑制或阻断Nav1.7活性的分子。使这个问题复杂化的是, 电压门控钠通道蛋白的每个亚型的身份、每个位置、每个功能和/或三级结构尚不知道或不完全了解。

[0008] 因此, 许多研究人员正试图鉴定Nav1.7的小分子抑制剂。例如, Chafeev等人在美国专利号8,101,647中披露了用于治疗 and/或预防钠通道介导的疾病如疼痛的螺-羟吡啶化合物。国际公开W0 2013/134518和W0 2014/201206披露了不同于本发明的磺酰胺衍生物的磺酰胺衍生物。因此, 需要鉴定相对于至少Nav1.5对Nav1.7选择性的抑制剂以治疗疼痛。本发明提供作为相对于至少Nav1.5对Nav1.7选择性的抑制剂的化合物。

发明内容

[0009] 在实施例1中, 本发明提供了一种具有式(I)的化合物, 其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体, 其混合物, 或其药学上可接受的盐,



[0011] 其中:

[0012] R^1 是饱和的或部分饱和的4元单环; 或4元、5元、6元、7元、8元、9元、10元、11元、或12元双环; 其中所述单环或双环含有0、1、2或3个N原子和0、1或2个选自O和S的原子; 并且其中所述单环或双环被0、1、2或3个选自以下项的 R^{1a} 基团取代: 羟基、卤基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{1-8}$ 卤代烷基、 $-C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、或 $-N(C_{1-4}烷基)C_{1-4}烷基$;

[0013] R^2 是H、卤基、 C_{1-6} 烷基、或 C_{1-6} 卤代烷基;

[0014] R^3 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、或 $-CN$;

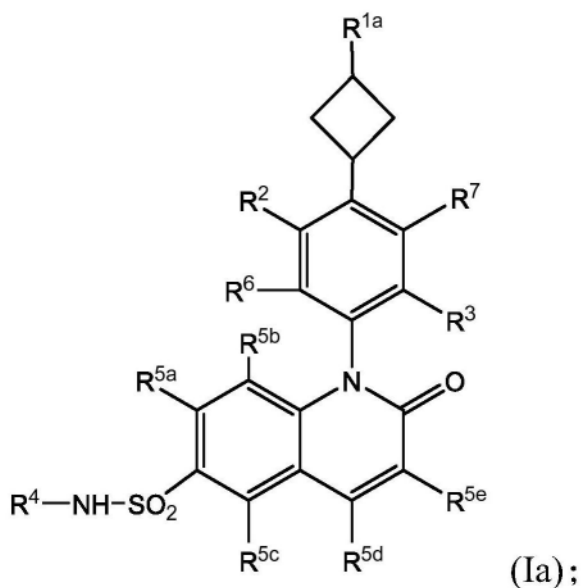
[0015] R^4 是5元至6元杂芳基;

[0016] R^6 和 R^7 各自是氢; 并且

[0017] R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、和 R^{5e} 各自独立地是氢或卤基。

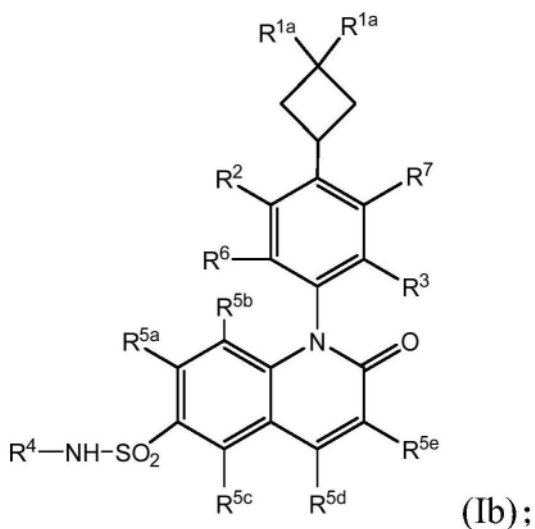
[0018] 在实施例1的子实施例1a中, 具有式(I)的化合物具有子式(Ia):

[0019]

[0020] 其中 R^{1a} 是氟、氯、甲基、 $-O-CF_3$ 、或 CF_3 。[0021] 在实施例1的更优选的子实施例1a中, R^{1a} 是 CF_3 或 $-O-CF_3$; R^2 是H、F或甲基;并且 R^4 是异噁唑基或吡嗪基。[0022] 在实施例1的最优选的子实施例1a中, R^{1a} 是 CF_3 ; R^2 是F;并且 R^4 是异噁唑基。

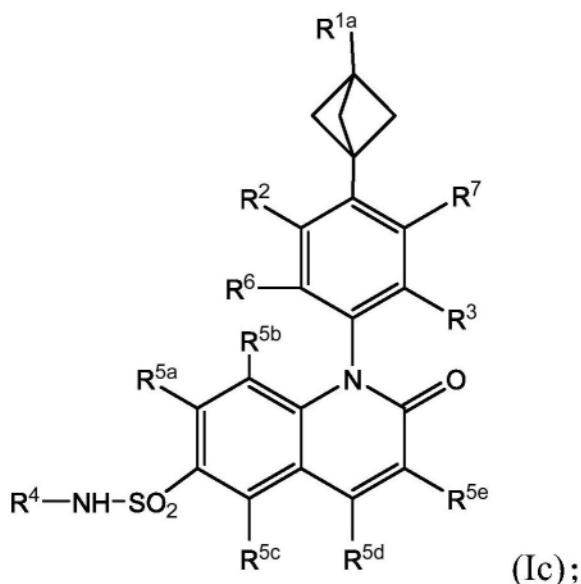
[0023] 在实施例1的子实施例1b中,具有式(I)的化合物具有子式(Ib):

[0024]

[0025] 其中每个 R^{1a} 是氟或 CF_3 。[0026] 在实施例1的更优选的子实施例1b中,每个 R^{1a} 是F; R^2 是F或Cl;并且 R^4 是异噁唑基。[0027] 在实施例1的最优选的子实施例1b中,每个 R^{1a} 是F; R^2 是F;并且 R^4 是异噁唑基。

[0028] 在实施例1的子实施例1c中,具有式(I)的化合物具有子式(Ic):

[0029]

[0030] 其中 R^{1a} 是 CF_3 。[0031] 在实施例1的更优选的子实施例1c中, R^{1a} 是 CF_3 ; R^2 是F; 并且 R^4 是异噁唑基或嘧啶基。[0032] 在实施例1的最优选的子实施例1c中, R^{1a} 是 CF_3 ; R^2 是F; 并且 R^4 是异噁唑基。[0033] 在实施例2中, 本发明提供了具有式(I)的化合物, 其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体, 或其混合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^{1a} 基团选自卤基、 C_{1-8} 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、或 C_{1-8} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-8} 卤代烷基是 C_{1-8} 氟烷基。[0034] 在实施例3中, 本发明提供了具有式(I)的化合物, 其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体, 或其混合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 是环丁基环; 或5元或6元双环; 其中所述环丁基环或双环含有0个N、O和S原子; 并且其中所述环丁基环或双环被1、2或3个选自以下项的 R^{1a} 基团取代: F、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 或 $-C(CH_3)_3$ 。[0035] 在实施例4中, 本发明提供了具有式(I)的化合物, 其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体, 或其混合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 是环丁基环或双环[1.1.1]戊烷-1-基环; 其中每个环被1或2个F或 $-CF_3$ 取代。[0036] 在实施例5中, 本发明提供了具有式(I)的化合物, 其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体, 或其混合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 是被1或2个F或 $-CF_3$ 取代的环丁基环。[0037] 在实施例5的子实施例5a中, 具有式(I)的化合物具有以上子式(Ia) 并且 R^{1a} 是F。[0038] 在实施例5的子实施例5b中, 具有式(I)的化合物具有以上子式(Ib) 并且 R^{1a} 是 $-CF_3$ 。[0039] 在实施例5的子实施例5c中, R^1 是被1个 $-CF_3$ 取代的环丁基环。[0040] 在实施例5的子实施例5d中, R^1 是被1或2个F取代的环丁基环。[0041] 在实施例5的子实施例5e中, 具有式(I)的化合物具有以上子式(Ic) 并且 R^{1a} 是 $-CF_3$ 。[0042] 在实施例6中, 本发明提供了具有式(I)的化合物, 其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体, 或其混合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 是被1或2个F或 $-CF_3$ 取代的双环

[1.1.1]戊烷-1-基环。

[0043] 在实施例7中,本发明提供了具有式(I)的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其混合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^2 是H、氟、氯、甲基、 CF_3 、 CHF_2 、或 CH_2F 。在实施例7的子实施例7a中, R^2 是氟。

[0044] 在实施例8中,本发明提供了具有式(I)的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其混合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^2 是H、氟、氯、或甲基。

[0045] 在实施例9中,本发明提供了具有式(I)的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其混合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^2 是H或氟。

[0046] 在实施例10中,本发明提供了具有式(I)的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其混合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^3 是甲氧基。

[0047] 在实施例11中,本发明提供了具有式(I)的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其混合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^4 是5元杂芳基。

[0048] 在实施例12中,本发明提供了具有式(I)的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其混合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^4 是6元杂芳基。

[0049] 在实施例13中,本发明提供了具有式(I)的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其混合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^4 是异噁唑基、哒嗪基、噻唑基、噻二唑基、噁唑基、或嘧啶基。

[0050] 在实施例13的实施例13a的子实施例中, R^4 是异噁唑基、哒嗪基、或嘧啶基。

[0051] 在实施例13的另一个子实施例13b中, R^4 是异噁唑基。

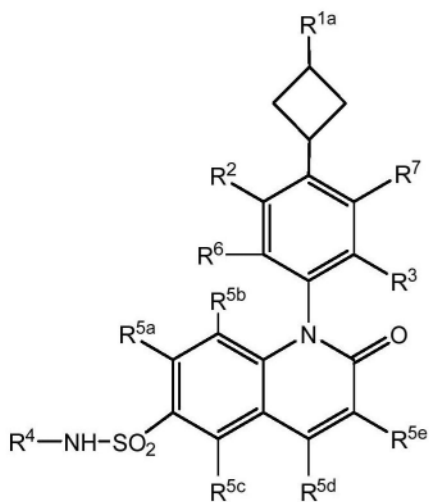
[0052] 在实施例14a中,本发明提供了具有式(I)的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其混合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、和 R^{5e} 各自为氢。

[0053] 在实施例14b中,本发明提供了具有式(I)的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其混合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{5a} 是F;并且 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、和 R^{5e} 各自为氢。

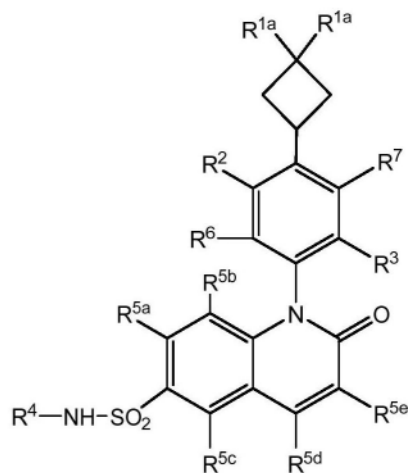
[0054] 在实施例14c中,本发明提供了具有式(I)的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其混合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{5c} 是F;并且 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、和 R^{5e} 各自为氢。

[0055] 在实施例15中,本发明提供了具有式(I)的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其混合物,或其药学上可接受的盐,其中所述具有式(I)的化合物选自具有式(Ia)、(Ib)或(Ic)的化合物:

[0056]

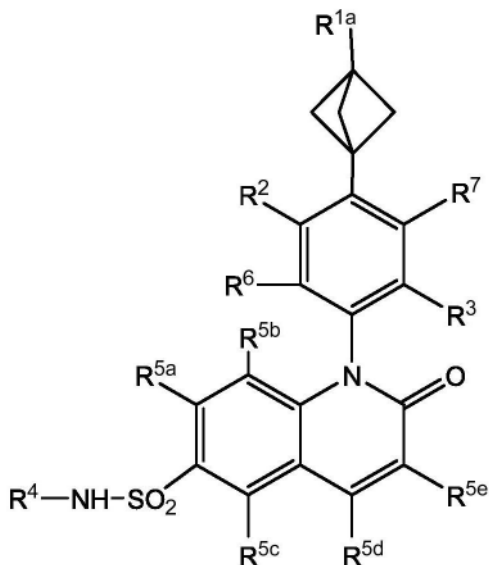


(Ia);



(Ib);

或者



(Ic);

[0057] 其中所述具有式 (Ia)、(Ib) 或 (Ic) 的化合物中的每个 R^{1a} 独立地是氟、氯、甲基、-O- CF_3 、或 CF_3 。

[0058] 在实施例16中,本发明提供了具有式 (I) 的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其混合物,或其药学上可接受的盐,其中所述具有式 (I) 的化合物是具有式 (Ia) 的化合物;其中 R^{1a} 是 CF_3 ;该环丁基环是反式异构体;并且 R^4 是异噁唑基、哒嗪基、噻唑基、噻二唑基、或噁唑基。

[0059] 在实施例16a中,所述具有式 (I) 的化合物是具有式 (Ia) 的化合物;其中 R^{1a} 是顺式 CF_3 ;该环丁基环是顺式异构体; R^2 是 F;并且 R^4 是异噁唑基、哒嗪基、噻唑基、噻二唑基、或噁唑基。

[0060] 在实施例16b中,所述具有式 (I) 的化合物是具有式 (Ib) 的化合物;其中每个 R^{1a} 是氟; R^2 是 F;并且 R^4 是异噁唑基、哒嗪基、噻唑基、噻二唑基、噁唑基、或嘧啶基。

[0061] 在实施例16c中,所述具有式 (I) 的化合物是具有式 (Ib) 的化合物;其中每个 R^{1a} 是氟; R^{5a} 是 F;并且 R^4 是异噁唑基、哒嗪基、噻唑基、噻二唑基、噁唑基、或嘧啶基。

[0062] 在实施例16d中,所述具有式 (I) 的化合物是具有式 (Ic) 的化合物;其中每个 R^{1a} 是 CF_3 。

[0063] 在实施例17中,本发明提供了具有式(I)的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其混合物,或其药学上可接受的盐,其中该化合物选自:

[0064] 1) (M)-1-(4-(3-(叔丁基)环丁基)-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0065] 2) 1-(4-(3-(叔丁基)环丁基)-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0066] 3) (P)-1-(4-(3-(叔丁基)环丁基)-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0067] 4) (P)-1-(4-(3,3-二氟环丁基)-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0068] 5) (P)-1-(5-氟-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0069] 6) 顺式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0070] 7) 反式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0071] 8) 反式-(P)-1-(5-氟-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0072] 9) 顺式-(P)-1-(5-氟-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0073] 10) 顺式-(P)-1-(5-氯-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0074] 11) 反式-(P)-1-(5-氯-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0075] 12) 顺式-(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-((1S,3S)-3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0076] 13) 反式-(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-((1S,3S)-3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0077] 14) (P)-1-(4-环丁基-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0078] 15) 反式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0079] 16) 顺式-(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0080] 17) 反式-(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0081] 18) (P)-1-(5-氯-4-环丁基-2-甲氧基苯基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0082] 19) 反式-(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-N-(哒

嗉-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0083] 20) 反式-(P)-N-(异噁唑-3-基)-1-(2-甲氧基-5-甲基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0084] 21) (P)-1-(5-氯-4-环丁基-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0085] 22) (P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基-5-甲基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0086] 23) (P)-1-(4-环丁基-5-氟-2-甲氧基苯基)-2-氧代-N-(哒嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0087] 24) (P)-1-(4-环丁基-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0088] 25) (P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0089] 26) (P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基苯基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0090] 27) (P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基-5-甲基苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0091] 28) (P)-1-(4-环丁基-5-氟-2-甲氧基苯基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0092] 29) (P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基苯基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0093] 30) (P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基-5-甲基苯基)-2-氧代-N-(哒嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0094] 31) (P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基苯基)-2-氧代-N-(哒嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0095] 32) (P)-1-(5-氯-4-环丁基-2-甲氧基苯基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0096] 33) (P)-1-(5-氯-4-环丁基-2-甲氧基苯基)-2-氧代-N-(哒嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0097] 34) (P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基-5-甲基苯基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0098] 35) 反式-(P)-N-(异噁唑-3-基)-1-(2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0099] 36) 反式-(P)-1-(2-甲氧基-4-((1R,3R)-3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0100] 37) 反式-(P)-1-(2-甲氧基-5-甲基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0101] 38) 反式-(P)-1-(2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-N-(哒嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0102] 39) 反式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-N-(哒嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0103] 40) (P)-7-氟-1-(5-氟-2-甲氧基-4-((1R,3R)-3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0104] 41) (P)-1-(4-(3,3-二氟环丁基)-5-氟-2-甲氧基苯基)-7-氟-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0105] 42) (P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0106] 43) (P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0107] 44) 顺式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲氧基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0108] 45) 反式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲氧基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

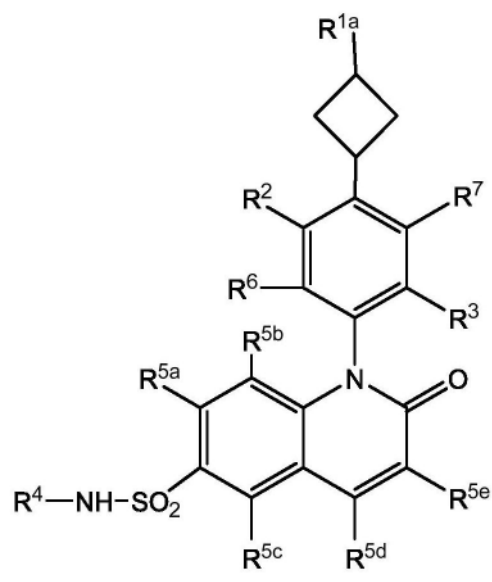
[0109] 46) 反式-(P)-5-氟-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0110] 47) (P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0111] 48) (P)-1-(5-氯-4-(3,3-二氟环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;或者

[0112] 49) 反式(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-((1R,3R)-3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺。

[0113] 在实施例18中,本发明提供一种具有式(I)化合物,其具有子式(Ia):



其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其

混合物,或其药学上可接受的盐,其中该化合物选自:

[0114] 1) 顺式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0115] 2) 反式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0116] 3) 顺式-(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-((1S,3S)-3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0117] 4) 反式-(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-((1S,3S)-3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0118] 5) 反式-(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0119] 6) 反式-(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-N-(哒嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0120] 7) 反式-(P)-N-(异噁唑-3-基)-1-(2-甲氧基-5-甲基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0121] 8) 反式-(P)-1-(2-甲氧基-4-((1R,3R)-3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0122] 9) 反式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-N-(哒嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0123] 10) (P)-7-氟-1-(5-氟-2-甲氧基-4-((1R,3R)-3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0124] 11) (P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0125] 12) 顺式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲氧基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0126] 13) 反式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲氧基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0127] 14) 反式-(P)-5-氟-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;或者

[0128] 15) 反式(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-((1R,3R)-3-(三氟甲基)环丁基)

[0129] 16) 苯基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺。

[0130] 在实施例18的子实施例18a中,本发明提供了一种具有式(I)化合物(具有以上子式(Ia)),其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其混合物,或其药学上可接受的盐,其中该化合物选自:

[0131] 1) 反式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0132] 2) 反式-(P)-N-(异噁唑-3-基)-1-(2-甲氧基-5-甲基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0133] 3) 反式-(P)-1-(2-甲氧基-4-((1R,3R)-3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0134] 4) 反式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-N-(哒嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0135] 5) 反式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲氧基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;或者

[0136] 6) 反式-(P)-5-氟-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺。

[0137] 在实施例18的子实施例18b中,本发明提供了一种具有式(I)化合物(具有以上子式(Ia)),其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其混合物,或其药学上可接受的盐,其中该化合物是反式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺。

[0138] 在实施例18的子实施例18c中,本发明提供了一种具有式(I)化合物(具有以上子式(Ia)),其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其混合物,或其药学上可接受的盐,该化合物是反式-(P)-N-(异噁唑-3-基)-1-(2-甲氧基-5-甲基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺。

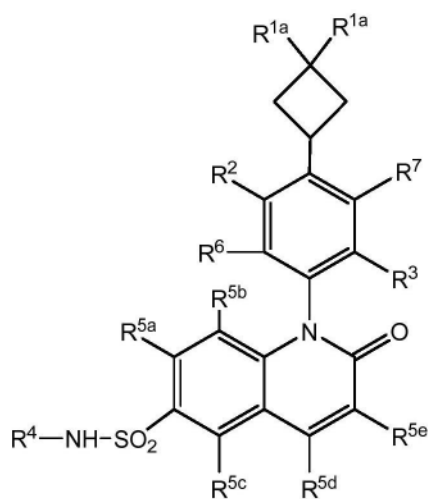
[0139] 在实施例18的子实施例18d中,本发明提供了一种具有式(I)化合物(具有以上子式(Ia)),其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其混合物,或其药学上可接受的盐,该化合物是反式-(P)-1-(2-甲氧基-4-((1R,3R)-3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺。

[0140] 在实施例18的子实施例18e中,本发明提供了一种具有式(I)化合物(具有以上子式(Ia)),其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其混合物,或其药学上可接受的盐,该化合物是反式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-N-(哒嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺。

[0141] 在实施例18的子实施例18f中,本发明提供了一种具有式(I)化合物(具有以上子式(Ia)),其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其混合物,或其药学上可接受的盐,该化合物是反式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲氧基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺。

[0142] 在实施例18的子实施例18g中,本发明提供了一种具有式(I)化合物(具有以上子式(Ia)),其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其混合物,或其药学上可接受的盐,该化合物是反式-(P)-5-氟-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺。

[0143] 在实施例19中,本发明提供一种具有式(I)化合物,其具有子式(Ib):



其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其混合

物,或其药学上可接受的盐,该化合物选自:

[0144] 1) (P)-1-(4-(3,3-二氟环丁基)-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0145] 2) (P)-1-(5-氟-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0146] 3) 反式-(P)-1-(5-氟-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0147] 4) 顺式-(P)-1-(5-氟-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0148] 5) 顺式-(P)-1-(5-氯-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0149] 6) 反式-(P)-1-(5-氯-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0150] 7) (P)-1-(4-(3,3-二氟环丁基)-5-氟-2-甲氧基苯基)-7-氟-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;或者

[0151] 8) (P)-1-(5-氯-4-(3,3-二氟环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺。

[0152] 在实施例19的子实施例19a中,本发明提供了一种具有式(I)化合物(具有以上子式(Ib)),其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其混合物,或其药学上可接受的盐,该化合物选自:

[0153] 1) (P)-1-(4-(3,3-二氟环丁基)-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0154] 2) 反式-(P)-1-(5-氟-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;

[0155] 3) 顺式-(P)-1-(5-氯-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;或者

[0156] 4) 反式-(P)-1-(5-氯-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺。

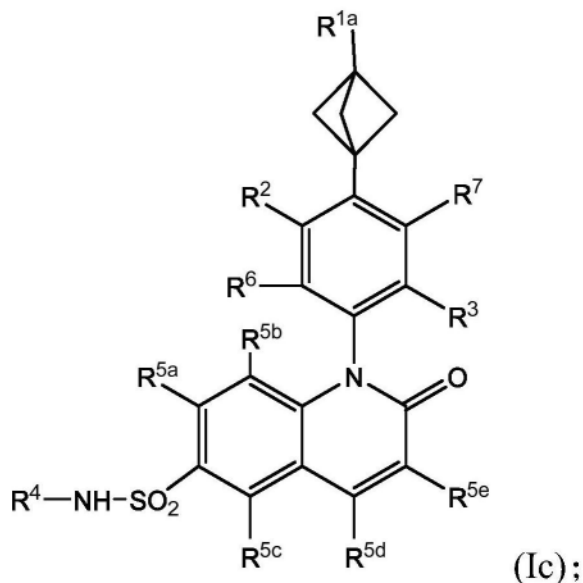
[0157] 在实施例19的子实施例19b中,本发明提供了一种具有式(I)化合物(具有以上子式(Ib)),其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其混合物,或其药学上可接受的盐,该化合物是(P)-1-(4-(3,3-二氟环丁基)-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺。

[0158] 在实施例19的子实施例19c中,本发明提供了一种具有式(I)化合物(具有以上子式(Ib)),其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其混合物,或其药学上可接受的盐,该化合物是反式-(P)-1-(5-氟-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺。

[0159] 在实施例19的子实施例19d中,本发明提供了一种具有式(I)化合物(具有以上子式(Ib)),其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其混合物,或其药学上可接受的盐,该化合物是顺式-(P)-1-(5-氯-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺。

[0160] 在实施例19的子实施例19e中,本发明提供了一种具有式(I)化合物(具有以上子式(Ib)),其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其混合物,或其药学上可接受的盐,该化合物是反式-(P)-1-(5-氯-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺。

[0161] 在实施例20中,本发明提供了一种具有式(I)化合物,其具有子式(Ic):



其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其

混合物,或其药学上可接受的盐,该化合物选自:

[0162] (P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺;或者

[0163] (P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯基)-2-氧代-N-(噁唑-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺。

[0164] 在实施例20的子实施例20a中,本发明提供了一种具有式(I)的化合物(具有以上子式(Ic)),其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其混合物,或其药学上可接受的盐,该化合物是(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺。

[0165] 在实施例20的子实施例20b中,本发明提供了一种具有式(I)的化合物(具有以上子式(Ic)),其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其混合物,或其药学上可接受的盐,该化合物是(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺。

[0166] 在实施例21中,本发明提供了在实施例18、19和20,或其任何子实施例中所述的每种单独化合物的P阻转异构体(独立地或其混合物)、或其药学上可接受的盐。

[0167] 在实施例22中,本发明提供了在实施例18、19和20,或其任何子实施例中所述的独立地每种单独化合物的M阻转异构体、或其混合物、或其药学上可接受的盐。

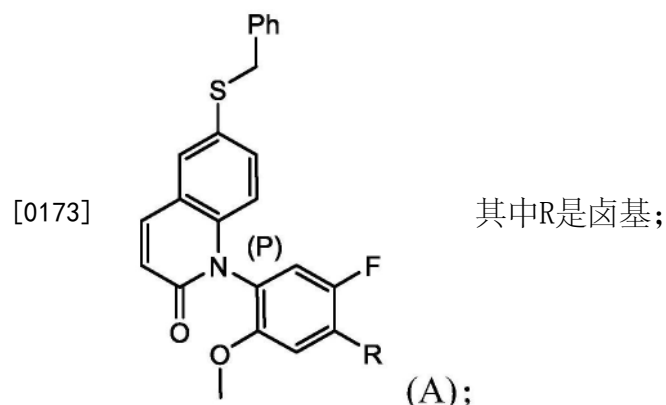
[0168] 在实施例23中,本发明提供了药物组合物,其包含根据实施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22,或其任何子实施例中的任一项的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其混合物,或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

[0169] 在实施例24中,本发明提供了治疗疼痛、咳嗽或瘙痒的方法,这些方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的根据实施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22,或其任何子实施例中的任一项的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其混合物,或其药学上可接受的盐。

[0170] 在实施例25中,本发明提供了根据实施例24所述的方法,其中疼痛选自慢性疼痛、急性疼痛、神经性疼痛、与类风湿性关节炎相关的疼痛、与骨关节炎相关的疼痛、与癌症相关的疼痛、糖尿病周围神经病变和神经性下背部疼痛。

[0171] 在实施例26中,本发明提供了根据实施例24所述的方法,其中咳嗽选自病毒后咳嗽、病毒性咳嗽或急性病毒性咳嗽。参见Dib-Hajj.等人,“The $\text{Na}_v1.7$ sodium channel: from molecule to man[$\text{Na}_v1.7$ 钠通道:从分子到人]”,Nature Reviews Neuroscience[神经系统科学自然评论](2013),14,49-62。

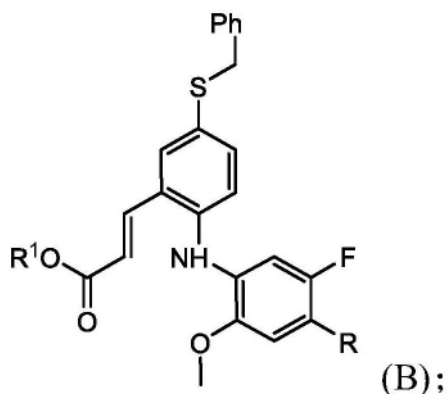
[0172] 在实施例27中,本发明提供了一种制备用于制备具有式(I)化合物的中间体化合物的方法,该中间体化合物具有式(A):



[0174] 该方法包括:

[0175] 1) 使具有式(B)的反式烯烃化合物:

[0176]



其中R是卤基;并且R¹是C₁-C₆烷基;

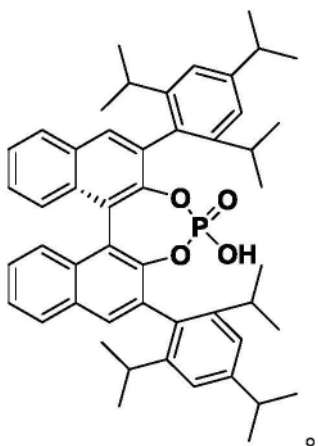
[0177] 与UV光或近UV光反应;以形成顺式烯烃化合物(C);以及

[0178] 2) 将所述化合物(C)与手性酸在有机溶剂中反应以形成所述具有式(A)的化合物。

[0179] 在实施例28中,本发明提供了根据实施例27所述的方法,其中所述手性酸是磷手性酸。

[0180] 在实施例29中,本发明提供了根据实施例27所述的方法,其中所述手性酸是具有下式的(S)-TRIP:

[0181]

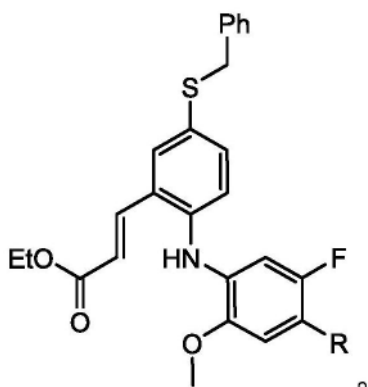


[0182] 在实施例30中,本发明提供了根据实施例27所述的方法,其中所述有机溶剂是二氯甲烷。

[0183] 在实施例31中,本发明提供了根据实施例27所述的方法,其中所述R是溴。

[0184] 在实施例32中,本发明提供了根据实施例27所述的方法,其中所述R¹是乙基;其中具有式(B)的化合物具有下式:

[0185]

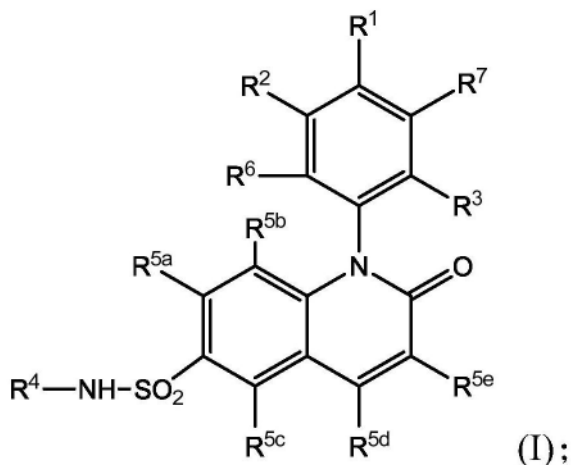


[0186] 在实施例33中,本发明提供了根据实施例27所述的方法,其中在反应(2)中,选择

性地形成所述具有式 (A) 的化合物的P阻转异构体。

[0187] 在实施例34中,本发明提供了根据实施例27所述的方法,其中所述具有式 (A) 的化合物在具有式 (I) 化合物:

[0188]



或其药学上可接受的盐的制备中用作中

间体化合物,

[0189] 其中:

[0190] R^1 是饱和的或部分饱和的4元单环;或4元、5元、6元、7元、8元、9元、10元、11元、或12元双环;其中所述单环或双环含有0、1、2或3个N原子和0、1或2个选自O和S的原子;并且其中所述单环或双环被0、1、2或3个选自以下项的 R^{1a} 基团取代:羟基、卤基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、-O- C_{1-4} 烷基、-O- C_{1-8} 卤代烷基、-C(=O) C_{1-4} 烷基、-O-C(=O) C_{1-4} 烷基、-NH₂、-NHC₁₋₄烷基、或-N(C_{1-4} 烷基) C_{1-4} 烷基;

[0191] R^2 是H、卤基、 C_{1-6} 烷基、或 C_{1-6} 卤代烷基;

[0192] R^3 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、-O- C_{1-6} 烷基、或-CN;

[0193] R^4 是5元至6元杂芳基;

[0194] R^6 和 R^7 各自是氢;并且

[0195] R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、和 R^{5e} 各自独立地是氢或卤基;并且

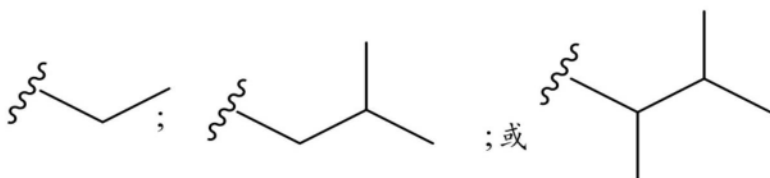
[0196] 其中选择性地形成所述具有式 (I) 的化合物的P阻转异构体。

具体实施方式

[0197] 本发明提供了如以上定义的具有式 (I) 的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,其混合物,或其药学上可接受的盐。本发明还提供了包含具有式 (I) 的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其混合物,或其药学上可接受的盐的药物组合物,以及使用具有式 (I) 的化合物,其对映异构体、非对映异构体、阻转异构体,或其混合物,或其药学上可接受的盐治疗疾病和/或病症如疼痛的方法。

[0198] 术语“ $C_{\alpha-\beta}$ 烷基”意指在支链或线性关系或这两者的任意组合中包含最小 α 个和最大 β 个碳原子的烷基,其中 α 和 β 表示整数。名称 C_0 烷基指示直接键。 C_{1-6} 烷基的实例包括但不限于以下:

[0199]



[0200] 术语“卤基”或“卤素”意指选自F、Cl、Br或I的卤素原子。

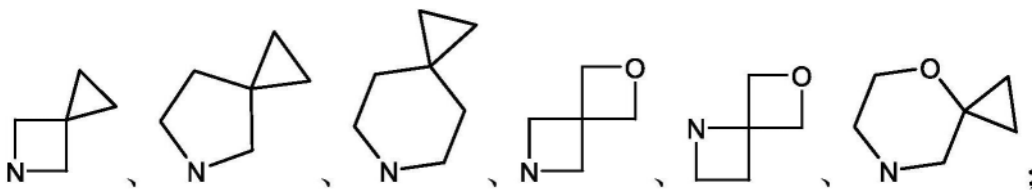
[0201] 术语“C_{α-β}卤代烷基”意指如本文定义的烷基,其中氢原子中的至少一个已被如本文定义的卤原子替代。常见的C_{α-β}卤代烷基是C₁₋₃氟烷基。常见的C₁₋₃氟烷基的实例是-CF₃。

[0202] 如本文所用的术语“杂原子”意指氧、氮或硫原子。

[0203] 如本文所用的术语“单环”意指以一个单环为特征的基团。单环可以是碳环(所有环原子是碳)或杂环(除了碳原子外,环原子还包括至少1个杂原子,例如1、2或3个杂原子,如N、O或S)。单环的实例包括但不限于:环丁基、环戊基或环己基。

[0204] 如本文所用的术语“双环”意指以两个连接环为特征的基团。双环可以是碳环(所有环原子是碳)或杂环(除了碳原子外,环原子还包括至少一个杂原子,例如1、2或3个杂原子,如N、O或S)。这两个环可以都是脂肪族的(例如萘烷和降冰片烷),或可以是芳香族(例如萘),或脂肪族和芳香族的组合(例如四氢化萘)。双环包括(a)螺环化合物,其中两个环只共享一个单原子(螺原子,其通常为季碳)。螺环化合物的实例包括但不限于:

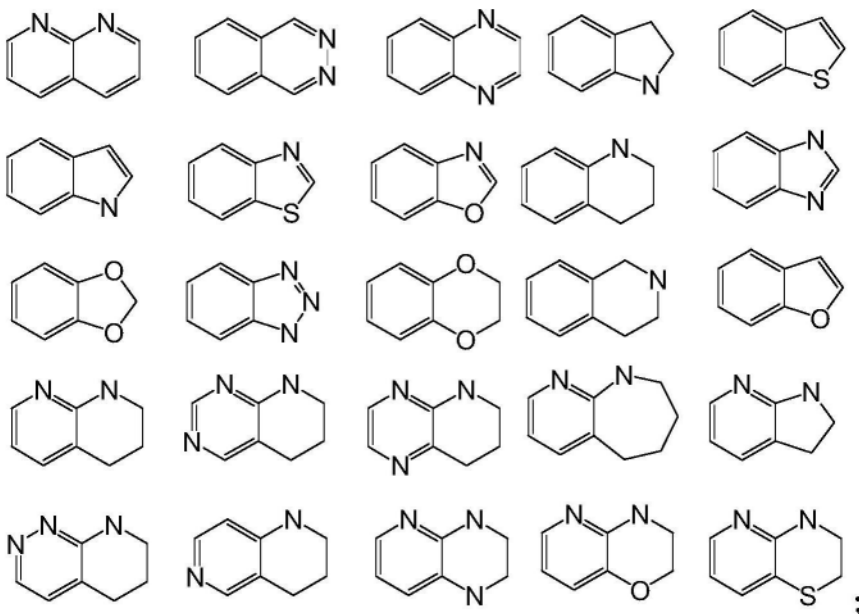
[0205]



[0206] 或者

[0207] (b) 稠合的双环化合物,其中两个环共享两个相邻原子。换句话说,环共享一个共价键,即桥头原子直接连接(例如 α -崖柏烯和萘烷)。稠合的双环的实例包括但不限于:

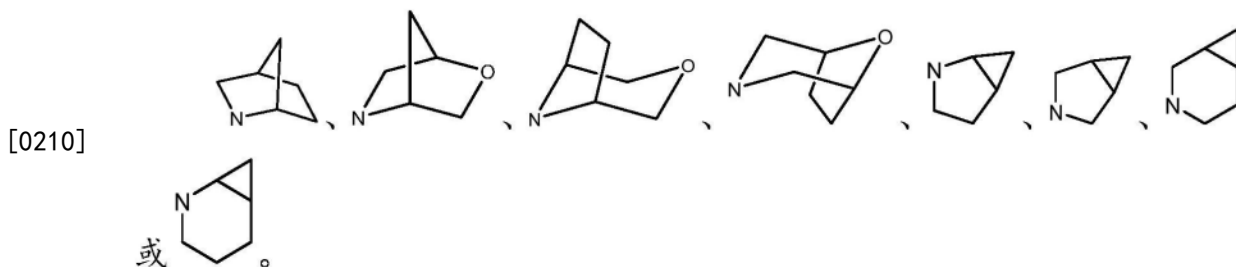
[0208]



以及

[0209] (c) 桥联的双环化合物,其中两个环共享三个或更多个原子,通过包含至少一个原

子的桥将两个桥头原子隔开。例如,降冰片烷,也称为双环[2.2.1]庚烷,可以被认为是一对环戊烷环,每个环共享它们的五个碳原子中的三个。桥联的双环的实例包括但不限于:



[0211] 术语“芳基”意指环状芳香族烃。芳基的实例包括苯基和萘基。常见的芳基是六元至十三元环。

[0212] 术语“杂芳基”意指其中芳基的一个或多个碳原子已被杂原子替代的环状芳香族烃。如果杂芳基包含多于一个杂原子,则杂原子可以相同或不同。杂芳基的实例包括吡啶基、嘧啶基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、吡嗪基、吡咯基、吡啶基、三唑基、哒嗪基、吡唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、萘啶基、喹啉基、异噻唑基和苯并[b]噻吩基。常见的杂芳基是含有从1至4个杂原子的五元至十三元环。作为含有1至3个杂原子的五元环和六元环的杂芳基特别常见。

[0213] 术语“饱和的、部分饱和的或不饱和的”包括被氢饱和的取代基、完全被氢不饱和的取代基和部分被氢饱和的取代基。

[0214] 术语“药学上可接受的盐”意指通过常规方式制备的盐,并且是本领域技术人员众所周知的。“药学上可接受的盐”包括无机和有机酸的碱性盐,所述无机和有机酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、苹果酸、乙酸、草酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、富马酸、琥珀酸、马来酸、水杨酸、苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸等。对于另外的“药学上可接受的盐”的实例,Berge等人,J.Pharm.Sci.[药学科学期刊]66:1(1977)。

[0215] 术语“取代的”意指分子或基团上的氢原子被除氢以外的基团或原子替代。典型的取代基包括:卤素、 C_{1-8} 烷基、羟基、 C_{1-8} 烷氧基、 $-NR^xR^x$ 、硝基、氰基、卤代或全卤代 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 $-SR^x$ 、 $-S(=O)_2R^x$ 、 $-C(=O)OR^x$ 、 $-C(=O)R^x$,其中每个 R^x 独立地是氢或 C_1-C_8 烷基。应注意,当取代基是 $-NR^xR^x$ 时, R^x 基团可以与氮原子连接在一起形成环。

[0216] 替代氢原子的基团或原子也称为取代基。

[0217] 任何特定的分子或基团都可以具有一个或多个取代基,这取决于可以被替代的氢原子的数目。

[0218] 术语“未取代的”意指分子或基团上的氢原子。

[0219] 符号“-”表示共价键且还可用于基团中以指示与另一基团的附接点。在化学结构中,该符号通常用于表示分子中的甲基。

[0220] 术语“离去基团”通常是指容易被亲核试剂(如胺、硫醇或醇亲核试剂)或在过渡金属催化偶联条件下被金属试剂(如硼酸或硼酸盐)置换的基团。此类离去基团是本领域众所周知的。此类离去基团的实例包括但不限于N-羟基琥珀酰亚胺、N-羟基苯并三唑、卤化物、三氟甲磺酸酯、甲苯磺酸酯等。优选的离去基团在适当时在本文中指出。

[0221] 术语“保护基团”通常是指本领域众所周知的基团,其用于防止所选反应性基团如羧基、氨基、羟基、巯基等发生不期望的反应,如亲核、亲电、氧化、还原等。优选的保护基团

在适当时在本文中指出。氨基保护基团的实例包括但不限于芳烷基、经取代的芳烷基、环烯基烷基和经取代的环烯烷基、烯丙基、经取代的烯丙基、酰基、烷氧基羰基、芳烷氧基羰基、甲硅烷基等。芳烷基的实例包括但不限于苄基、邻-甲基苄基、三苯甲基和二苯甲基,其可以任选地被卤素、烷基、烷氧基、羟基、硝基、酰基氨基、酰基等以及盐(如磷盐和铵盐)取代。芳基的实例包括苯基、萘基、茛满基、蒽基、9-(9-苯基芴基)、菲基、杜烯基等。环烯基烷基或经取代的环烯基烷基基团的实例优选地具有6至10个碳原子,包括但不限于环己烯基甲基等。合适的酰基、烷氧基羰基和芳烷氧基羰基包括苄氧基羰基、叔丁氧基羰基、异丁氧基羰基、苯甲酰基、经取代的苯甲酰基、丁酰基、乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、邻苯二甲酰基等。保护基团的混合物可以用于保护同一氨基,如伯氨基可以被芳烷基和芳烷氧基羰基二者保护。氨基保护基团还可以与它们所附接的氮形成杂环,例如,1,2-双(亚甲基)苯、邻苯二甲酰亚胺基、琥珀酰亚胺基、马来酰亚胺基等,并且其中这些杂环基团可以进一步包含邻接的芳基和环烷基环。此外,杂环基团可以是单-、二-或三-取代的,如硝基邻苯二甲酰亚胺基。氨基也可以通过形成加成盐(如盐酸盐、对甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐等)防止不希望的反应,如氧化。许多氨基保护基团也适用于保护羧基、羟基和巯基。例如,芳烷基。烷基也是适用于保护羟基和巯基的基团,如叔丁基。

[0222] 保护基团在不会影响分子剩余部分的条件下被除去。这些方法是本领域众所周知的,并且包括酸水解、氢解等。优选的方法涉及除去保护基团,例如通过利用在合适的溶剂系统(如醇、乙酸等或其混合物)中的钨碳氢解除去苄氧基羰基。叔丁氧基羰基保护基团可以使用无机或有机酸(如HCl或三氟乙酸)在合适的溶剂体系(如二噁烷或二氯甲烷)中除去。所得的氨基盐可以容易地被中和以得到游离胺。羧基保护基团(如甲基、乙基、苄基、叔丁基、4-甲氧基苯基甲基等)可以在本领域技术人员众所周知的水解和氢解条件下被除去。

[0223] 本发明还考虑了本发明的化合物的前药。前药是活性或非活性化合物,其在将前药施用到患者后通过体内生理作用如水解、代谢等而被化学修饰成本发明化合物。涉及制备和使用前药的适用性和技术是本领域技术人员众所周知的。对于涉及酯的前药的一般性讨论,参见Svensson和Tunek, *Drug Metabolism Reviews* [药物代谢综述] 165 (1988) 和 Bundgaard, *Design of Prodrugs* [前药设计], Elsevier (1985)。掩蔽的羧酸根阴离子的实例包括多种酯,如烷基(例如甲基、乙基)、环烷基(例如环己基)、芳烷基(例如苄基、对甲氧基苄基)和烷基羰基氧基烷基(例如新戊酰氧基甲基)。胺已被掩蔽为芳基羰氧基甲基取代的衍生物,其在体内被酯酶裂解,释放出游离的药物和甲醛(Bundgaard J. *Med. Chem.* [药物化学期刊] 2503 (1989))。同样,含有酸性NH基团(如咪唑、酰亚胺、吡啶等)的药物已被N-酰氧基甲基掩蔽(Bundgaard *Design of Prodrugs* [前药设计], Elsevier (1985))。羟基已被掩蔽为酯和醚。EP 039,051 (Sloan和Little, 4/11/81) 公开了曼尼希碱异羟肟酸前药、其制备和用途。

[0224] 术语“治疗有效量”意指改善、减弱或消除特定疾病或病症的一种或多种症状或预防或延迟特定疾病或病症的一种或多种症状的发作的化合物的量。

[0225] 术语“患者”意指动物,如狗、猫、牛、马、绵羊和人。特定患者是哺乳动物。术语患者包括雄性及雌性。

[0226] 术语“药学上可接受的”意指提及的物质,例如具有式(I)的化合物,或具有式(I)的化合物的盐,或含有具有式(I)的化合物的配制品、或特定赋形剂,适合施用至患者。

[0227] 术语“治疗(treating、treat或treatment)”及例如此类包括预防性(preventative)(例如预防性(prophylactic))及姑息性治疗。

[0228] 术语“赋形剂”意指除活性药物成分(API)以外任何药学上可接受的添加剂、载体、稀释剂、辅助剂或其他成分,其通常纳入用于配制和/或施用至患者。

[0229] 本发明的化合物以治疗有效量施用至患者。这些化合物可单独或作为药学上可接受的组合物或配制品的一部分施用。此外,这些化合物或组合物可通过(例如)多次快速浓注(例如通过一系列片剂)同时施用,或使用(例如)经皮递送在一定时间内实质上一致地递送。还应注意,化合物的剂量可随时间变化。

[0230] 此外,本发明的化合物可单独施用、与本发明的其他化合物或与其他药学活性化合物组合施用。其他药学活性化合物可意欲治疗与本发明的化合物相同的疾病或病症或不同的疾病或病症。如果患者将接受或正接受多种药学活性化合物时,则这些化合物可同时或依序施用。例如,在片剂的情况下,活性化合物可以在一个片剂中或在分开的多个片剂中发现,所述片剂可以一次性施用或以任何顺序依序施用。此外,应该认识到,组合物可以是不同的形式。例如,一种或多种化合物可以通过片剂递送,而另一种化合物通过注射或口服作为糖浆施用。涵盖所有组合、递送方法及施用顺序。

[0231] 本发明的化合物可以用于制造用于治疗由Nav1.7介导的疾病和/或病症,如疼痛、慢性咳嗽或瘙痒的药物。

[0232] 疼痛典型地分为以下主要类型:基于疼痛持续时间的慢性疼痛和急性疼痛。典型地,慢性疼痛持续长于3个月。慢性疼痛的实例包括与类风湿性关节炎、骨关节炎、腰骶神经根病或癌症相关的疼痛。慢性疼痛还包括原发性疼痛,其为没有识别原因的疼痛。原发性疼痛的实例是纤维肌痛。

[0233] 另一种类型的疼痛是伤害性疼痛。伤害性疼痛是由周围神经纤维对高度伤害性事件(如热、机械或化学刺激)作出反应的刺激引起的。

[0234] 还另一种类型的疼痛是神经性疼痛。神经性疼痛是由影响部分神经系统的损伤或疾病引起的疼痛。幻肢疼痛是神经性疼痛的类型。在幻肢疼痛中,身体察觉到来自不再存在的身体部位的疼痛。例如,即使腿不再存在,截断腿的人也可能会感到腿痛。

[0235] 在本发明提供的使用具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的治疗方法的一个实施例中,该疾病是慢性疼痛。在另一方面,慢性疼痛与但不限于疱疹后神经痛(带状疱疹)、类风湿性关节炎、骨关节炎、糖尿病神经病变、复杂局部疼痛综合征(CRPS)、癌症或化疗引起的疼痛、慢性背部疼痛、幻肢疼痛、三叉神经痛、HIV诱发的神经病、丛集性头痛障碍和偏头痛、原发性红斑性肢痛症和阵发性极度疼痛障碍。Nav1.7抑制剂的其他适应症包括但不限于抑郁症(Morinville等人,J Comp Neurol.[比较神经病学期刊],504:680-689(2007)),双相型障碍和其他CNS障碍(Ettinger和Argoff,Neurotherapeutics[神经治疗学],4:75-83(2007)),癫痫:出处同上和Gonzalez,Termin,Wilson,Methods and Principles in Medicinal Chemistry[药物化学的方法和原理],29:168-192(2006)),多发性硬化症(Waxman,Nature Neurosci.[自然神经科学]7:932-941(2006)),帕金森氏症(Do和Bean,Neuron[神经元]39:109-120(2003);Puopolo等人,J.Neurosci.[神经科学期刊]27:645-656(2007)),不宁腿综合征、共济失调、颤抖、肌无力、肌张力障碍、破伤风(Hamann M.,等人,Exp.Neurol.[实验神经病学]184(2):830-838,2003),焦虑、抑郁症:

McKinney B.C.,等人,GenesBrain Behav.[基因、大脑与行为]7(6):629-638,2008),学习和记忆、认知(Woodruff-Pak D.S.,等人,Behav.Neurosci.[行为神经科学]120(2):229-240,2006),心律失常和纤维性颤动、收缩、充血性心力衰竭、病态窦房结综合征(Haufe V.,等人,.J Mol.Cell Cardiol.[分子和细胞心脏病学期刊]42(3):469-477,2007),精神分裂症、中风后神经保护、药物和酒精滥用(Johannessen L.C.,CNSDrugs[中枢神经系统药物]22(1)27-47,2008),阿兹海默氏症(Kim D.Y.,等人,Nat.Cell.Biol.[自然细胞生物学]9(7):755-764,2007),以及癌症(Gillet L.,等人,JBiol Chem[生物化学学期刊]2009,1月28日(epub))。

[0236] 本发明的另一个方面涉及一种治疗以下疾病的方法:急性和/或慢性炎性和神经性疼痛,牙痛,正头痛,偏头痛,丛集性头痛,混合血管和非血管综合征,紧张性头痛,全身性炎症,关节炎,风湿性疾病,类风湿性关节炎,骨关节炎,炎性肠障碍,炎性眼障碍,炎性或不稳定性膀胱障碍,牛皮癣,具有炎性组分的皮肤疾病,慢性炎性病症,炎性疼痛以及相关的痛觉过敏和异常性疼痛,神经性疼痛以及相关的痛觉过敏和异常性疼痛、糖尿病神经病变疼痛,灼痛,交感神经维持性疼痛,传入神经阻滞性疼痛综合征,哮喘,上皮组织损伤或功能障碍,单纯型疱疹,在呼吸道、泌尿生殖道、胃肠道或血管区域处内脏活动的扰动,创伤,烧伤,过敏性皮肤反应,瘙痒症,白癜风,一般胃肠道障碍,胃溃疡,十二指肠溃疡,腹泻,由坏死性药剂诱导的胃部病灶,毛发生长,血管舒缩或过敏性鼻炎,支气管障碍或膀胱障碍,该方法包括施用本发明化合物的步骤。待治疗的优选类型的疼痛是慢性神经性疼痛。待治疗的另一种优选类型的疼痛是慢性炎性疼痛。

[0237] 在本发明的另一个方面中,本发明化合物可与用于治疗疼痛的其他化合物组合使用。此类其他化合物的实例包括但不限于阿司匹林、塞来昔布、氢可酮、羟考酮、可待因、芬太尼、布洛芬、酮洛芬、萘普生、对乙酰氨基酚、加巴喷丁以及普瑞巴林。含有可与本发明的化合物组合使用的化合物的药物类别的实例包括非甾体抗炎化合物(NSAIDs)、甾体化合物、环氧酶抑制剂以及阿片类止痛药。

[0238] 本发明的化合物还可用于治疗糖尿病、肥胖症和/或促进体重减轻。

[0239] 本发明的化合物可与其他药学活性化合物组合使用。应注意术语“药学活性化合物”可包括生物制品,如蛋白质、抗体和肽体。

[0240] 由于本发明的一个方面考虑了用可以分开施用的药学活性化合物的组合治疗疾病/病症,因此本发明进一步涉及以试剂盒形式组合单独的药物组合物。该试剂盒包含两种单独的药物组合物:本发明的化合物和第二药物化合物。试剂盒包含用于容纳单独组合物的容器,如分开的瓶子或分开的箔袋。容器的另外实例包括注射器、盒和袋。通常,该试剂盒包含单独组分的使用说明。在优选地以不同剂型(例如,口服和肠胃外)施用单独组分时,以不同剂量间隔施用,或在处方医师或兽医需要组合中个别组分的滴定时,试剂盒形式是特别有利的。

[0241] 此种试剂盒的实例是所谓的泡罩包装。泡罩包装在包装工业中是熟知的,并且被广泛用于药物单位剂型(片剂、胶囊等)的包装。泡罩包装通常由相对坚硬的材料片组成,该材料的片覆盖有优选透明塑料材料的箔。在包装过程中,在塑料箔中形成了凹槽。凹槽具有待包装的片剂或胶囊的大小和形状。然后,将片剂或胶囊放入凹槽中,将相对坚硬的材料片在箔的与凹槽形成方向相反的面上密封在塑料箔上。结果,片剂或胶囊被密封在塑料

箔和片之间的凹槽中。优选地,片的强度使得可以通过在凹槽上手动施加压力而在片中的凹槽处形成开口,从而可从泡罩包装中取出片剂或胶囊。然后可以通过所述开口取出片剂或胶囊。

[0242] 可能需要在试剂盒上提供记忆辅助,例如以片剂或胶囊旁边的数字的形式,其中数字对应于应摄入如此指定的片剂或胶囊的方案的天数。这种记忆辅助的另一个实例是印在卡上的日历,例如,如下所示:“第一周,星期一,星期二,...等等...第二周,星期一,星期二...”等等。记忆辅助的其他变化将是易于了解的。“日剂量”可以是在给定的一天服用的单个片剂或胶囊或若干个丸剂或胶囊。而且,本发明的化合物的日剂量可以由一个片剂或胶囊组成,而第二种化合物的日剂量可以由若干个片剂或胶囊组成,且反之亦然。记忆辅助应反映这一点,并有助于正确地施用活性剂。

[0243] 在本发明的另一特定实施例中,提供了一种分配器,该分配器被设计成按其预期用途的顺序一次分配一次日剂量。优选地,分配器配备有记忆辅助,以便进一步促进对方案的依从性。这种记忆辅助的一个实例是机械计数器,该机械计数器指示已分配的日剂量数。这种记忆辅助的另一个实例是电池供电的微芯片存储器,该微芯片存储器与液晶读数或听觉提醒信号相偶联,例如,该读数或信号读出上一次服用日剂量的日期和/或提醒下一次服药的日期。

[0244] 如果需要,可以将本发明的化合物和其他药物活性化合物口服、直肠、肠胃外(例如静脉内、肌肉内或皮下)脑池内、阴道内、腹膜内、膀胱内、局部(例如粉末、软膏剂或滴剂)、或以经颊或鼻腔喷雾剂施用给患者。考虑了本领域技术人员用来施用药学活性药剂的所有方法。

[0245] 适用于肠胃外注射的组合物可包含生理学上可接受的无菌水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳液、以及用于重构成无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。适合的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或媒剂的实例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油等)、其适合的混合物、植物油(如橄榄油)和可注射的有机酯(如油酸乙酯)。可以例如通过使用如卵磷脂的包衣,在分散液的情况下,通过保持所需的粒径以及通过使用表面活性剂,来保持适当的流动性。

[0246] 这些组合物还可含有辅助剂,如防腐剂、湿润剂、乳化剂和分散剂。通过添加各种抗菌剂和抗真菌剂(例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等)可以防止微生物污染。还可能希望包括等渗剂,例如糖、氯化钠等。可通过使用延迟吸收的药剂(例如单硬脂酸铝和明胶)来实现可注射药物组合物的延长吸收。

[0247] 用于口服施用的固体剂型包括胶囊、片剂、粉末和颗粒。在这样的固体剂型中,将活性化合物与以下混合:至少一种惰性惯用赋形剂(或载体)(如柠檬酸钠或磷酸二钙)或(a)填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、甘露醇和硅酸;(b)粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;(c)保湿剂,例如甘油;(d)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些复合的硅酸盐和碳酸钠;(a)溶液缓凝剂,例如石蜡;(f)吸收促进剂,例如季铵化合物;润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;(h)吸附剂,例如高岭土和膨润土;以及(i)润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠或其混合物。在胶囊和片剂的情况下,剂型还可包含缓冲剂。

[0248] 相似类型的固体组合物也可以在使用例如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分

子量聚乙二醇等赋形剂的软和硬填充明胶胶囊中用作填充剂。

[0249] 固体剂型如片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒可以用包衣和外壳,如肠溶包衣和本领域众所周知的其他形式制备。它们还可以含有遮光剂,并且也可以具有这样的组合物,使得它们以延迟的方式在肠道的某些部分中释放一种或多种活性化合物。可以使用的包埋组合物的实例是聚合物物质和蜡。如果适当,则活性化合物还可呈具有一种或多种上述赋形剂的微囊封形式。

[0250] 用于口服施用的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除活性化合物外,液体剂型还可含有本领域中常用的惰性稀释剂,如水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苧基醇、苯甲酸苧酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油,特别是棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻籽油、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯、或这些物质的混合物等。

[0251] 除了这种惰性稀释剂之外,组合物还可以包含辅助剂,例如湿润剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和加香剂。除活性化合物外,悬浮液还可以含有悬浮剂,例如乙氧基化的异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄蓍胶、或这些物质的混合物等。

[0252] 用于直肠施用的组合物优选地是栓剂,其可以通过将本发明的化合物与适合的无刺激性的赋形剂或载体如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡混合而制备,它们在普通室温下为固体,但是在体温下为液体,并且因此会在直肠或阴道腔中融化并释放出活性组分。

[0253] 用于本发明的化合物的局部施用的剂型包括软膏剂、粉末、喷雾剂和吸入剂。将活性化合物或多种适合化合物在无菌条件下与生理上可接受的载体以及可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。眼科配制品、眼膏、粉末和溶液也被认为在本发明的范围内。

[0254] 本发明的化合物可以治疗有效剂量水平施用于患者。可以使用的具体剂量和剂量范围取决于许多因素,包括患者的需求,所治疗的病症或疾病的严重性以及所施用化合物的药理活性。

[0255] 本发明的化合物可作为药学上可接受的盐、共晶体、酯、酰胺或前药施用。术语“盐”是指本发明的化合物的无机和有机盐。这些盐可在化合物的最终分离及纯化期间原位制备,或通过使经纯化的化合物以其游离碱或酸形式与适合有机或无机碱或酸单独反应且分离由此形成的盐来制备。代表性的盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、乙酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、硼酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘酸盐、甲磺酸盐、葡庚糖酸盐、乳糖酸盐和月桂基磺酸盐等。盐可以包括基于碱金属和碱土金属的阳离子,如钠、锂、钾、钙、镁等,以及无毒铵、季铵和胺阳离子,包括但不限于铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等。参见,例如,S.M.Berge,等人,“Pharmaceutical Salts[药用盐],”J Pharm Sci[药物科学期刊],66:1-19(1977)。

[0256] 本发明的化合物的药学上可接受的酯的实例包括 C_1 - C_8 烷基酯。可接受的酯还包括 C_5 - C_7 环烷基酯,以及芳烷基酯,如苧基酯。通常使用 C_1 - C_4 烷基酯。本发明的化合物的酯可以根据本领域众所周知的方法制备。

[0257] 本发明的化合物的药学上可接受的酰胺的实例包括衍生自氨、 C_1 - C_8 烷基伯胺和 C_1 - C_8 二烷基仲胺的酰胺。在仲胺的情况下,胺也可以是含有至少一个氮原子的5或6元杂环

烷基的形式。通常使用衍生自氨、 C_1 - C_3 烷基伯胺和 C_1 - C_2 二烷基仲胺的酰胺。本发明的化合物的酰胺可以根据本领域技术人员众所周知的方法制备。

[0258] 术语“前药”意指在活体内转换以产生本发明的化合物的化合物。转化可以通过多种机制发生,如通过在血液中水解。前药的使用的论述提供于T.Higuchi和W.Stella,“Pro-drugs as Novel Delivery Systems[作为新颖给药系统的前药]”,A.C.S.Symposium Series[A.C.S.研讨会文集]的第14卷及Bioreversible Carriers in Drug Design[药物设计中的生物可逆载体],Edward B.Roche编辑,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press[美国制药协会和佩加蒙出版社],1987中。

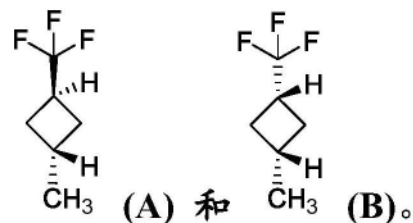
[0259] 为了说明,如果本发明的化合物含有羧酸官能团,则前药可包含通过用诸如以下的基团置换酸基的氢原子所形成的酯: (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_{12}) 烷酰基氧基甲基、具有4至9个碳原子的1-(烷酰基氧基)乙基、具有5至10个碳原子的1-甲基-1-(烷酰基氧基)乙基、具有3至6个碳原子的烷氧基羰基氧基甲基、具有4至7个碳原子的1-(烷氧基羰基氧基)乙基、具有5至8个碳原子的1-甲基-1-(烷氧基羰基氧基)乙基、具有3至9个碳原子的N-(烷氧基羰基)氨基甲基、具有4至10个碳原子的1-(N-(烷氧基羰基)氨基甲基)、3-酞基、4-巴豆酸内酯基(4-crotonolactonyl)、 γ -丁内酯-4-基、二-N,N- (C_1-C_2) 烷基氨基 (C_2-C_3) 烷基(如 β -二甲氨基氨基乙基)、胺甲酰基- (C_1-C_2) 烷基、N,N-二 (C_1-C_2) 烷基胺甲酰基- (C_1-C_2) 烷基及哌啶并 (C_{2-3}) 烷基、吡咯烷并 (C_{2-3}) 烷基或吗啉基 (C_{2-3}) 烷基。

[0260] 类似地,如果本发明的化合物包含醇官能团,则前药可通过用如以下的基团置换醇基的氢原子来形成: (C_1-C_6) 烷酰基氧基甲基、1- $((C_1-C_6)$ 烷酰基氧基)乙基、1-甲基-1- $((C_1-C_6)$ 烷酰基氧基)乙基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基氧基甲基、N- (C_1-C_6) 烷氧基羰基氨基甲基、琥珀酰基、 (C_1-C_6) 烷酰基、 α -氨基 (C_1-C_4) 烷酰基、芳基酰基及 α -氨基酰基或 α -氨基酰基- α -氨基酰基,其中每个 α -氨基酰基独立地选自天然L-氨基酸、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(O(C_1-C_6)烷基)_2$ 或糖苷基(由移除碳水化合物的半缩醛形式的羟基而产生的基团)。

[0261] 此外,如果本发明的化合物包含磺酰胺部分,则前药可以通过用基团如 $-CH_2P(O)(O(C_1-C_6)烷基)_2$ 或 $-CH_2OC(O)(C_1-C_6)烷基$ 置换磺酰胺N(H)来形成。

[0262] 本发明的化合物还包括前药的互变异构形式。

[0263] 本发明的化合物可以含有不对称或手性中心,并且因此以不同的立体异构形式存在。这些化合物的所有立体异构形式以及其混合物(包括外消旋混合物)预期形成本发明的一部分。此外,本发明涵盖所有几何和位置异构体。例如,如果化合物含有双键或二取代的环烷基,则考虑顺式和反式异构体二者(除非指定了具体的异构体)以及混合物。在含二取代环烷基的化合物中,顺式和反式异构体是指取代的相对位置。例如:



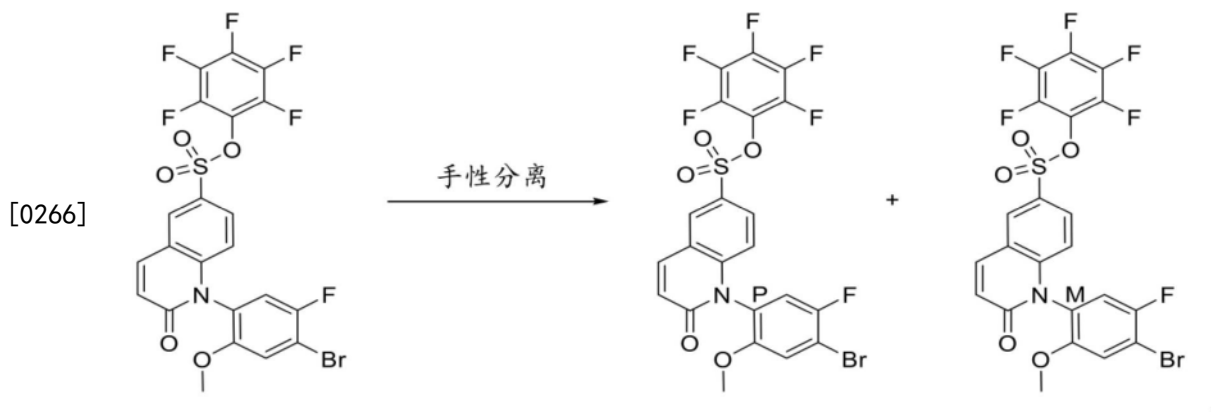
(A) 表示反式环丁基异构体,因为 $-CF_3$ 基团朝上而 $-CH_3$ 基团朝

下,而(B)表示顺式环丁基异构体,因为 $-CF_3$ 基团和 $-CH_3$ 基团二者都朝下。

[0264] 可以基于物理化学差异通过已知方法(如色谱法和/或分段结晶)将立体异构体的混合物(如非对映异构体混合物)分离为其个别立体化学组分。对映异构体还可通过以下来

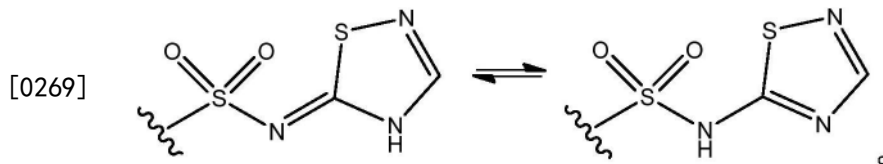
分离:通过与适当光学活性化合物(例如醇)反应将对映异构体混合物转化为非对映异构体混合物,分离非对映异构体且将个别非对映异构体转化(例如水解)成相应纯对映异构体。

[0265] 具有通式(I)的化合物还可以阻转异构体的形式存在。阻转异构体是具有相同结构式的化合物,但其具有特定的空间构型,这是由于围绕单键旋转受限(由于该单键任一侧的空间位阻)。阻转异构体独立于立体元素(如不对称碳)的存在。在本文中使用术语“P阻转异构体”或“M阻转异构体”以便能够清楚地命名同一对的两个阻转异构体。例如,以下具有以下结构的中间体化合物可以通过手性柱色谱法分离为一对阻转异构体P和M:



[0267] 本发明的化合物可以非溶剂化形式以及与药学上可接受的溶剂(如水(水合物)、乙醇等)的溶剂化形式存在。本发明考虑并涵盖溶剂化和非溶剂化形式。

[0268] 本发明的化合物还可以不同的互变异构形式存在。涵盖本发明的化合物的所有互变异构体。例如,四唑部分的所有互变异构形式都包括在本发明中。而且,例如,化合物的所有酮-烯醇或亚胺-烯胺形式都包括在本发明中。互变异构的其他实例如下:



[0270] 本领域技术人员应认识到,本文所含有的化合物名称及结构可基于化合物的具体互变异构体。尽管可使用仅用于具体互变异构体的名称或结构,但除非另有说明,否则本发明意欲涵盖所有互变异构体。

[0271] 本发明还旨在囊括使用实验室技术(如合成化学师所众所周知的那些技术)在活体外合成的化合物;或使用活体内技术(如经由代谢、发酵、消化及诸如此类)合成的化合物。还预期本发明的化合物可使用活体外及活体内技术的组合来合成。

[0272] 本发明还包括同位素标记的化合物,其与本文所述的那些相同,但是由于以下事实:一个或多个原子被具有与通常在自然界中发现的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子替代。可以掺入本发明的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,如²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁶O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F和³⁶Cl。另一方面,本发明的化合物含有一个或多个氘原子(²H)代替一个或多个氢原子。

[0273] 含有前述同位素和/或其他原子的其他同位素的本发明的化合物在本发明的范围内。本发明的某些同位素标记的化合物(例如其中掺入有放射性同位素如³H和¹⁴C的那些)可用于药物和/或底物组织分布测定。由于易于制备和检测,因此氘化即³H和碳-14即¹⁴C同位

素是特别优选的。进一步地,用更重同位素(如氘,即²H)取代可以提供源自较高代谢稳定性的某些治疗优势(例如,延长的体内半衰期或降低的剂量要求),并且因此在一些情况下是优选的。通常可以通过用容易获得的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备本发明的同位素标记的化合物。

[0274] 本发明的化合物可以多种固体状态(包括结晶状态)及作为非晶形状态存在。预期本发明化合物的不同结晶状态(还称为多晶型)及非晶形状态为本发明的一部分。

[0275] 本文所引用的所有专利及其他出版物通过引用以其全文并入本文。

[0276] 下文所呈现的实例说明本发明的具体实施例。这些实例是代表性的,无意以任何方式限制权利要求书的范围。

[0277] 应注意,当关于液体使用百分比(%)时,这是相对于溶液的体积百分比。当与固体一起使用时,这是相对于固体组合物的百分比。从市场供应商获得的材料通常不经进一步纯化即可使用。涉及空气或湿气敏感试剂的反应通常在氮气或氩气气氛下进行。使用高效液相色谱(HPLC)系统用在254nm和215nm处的UV检测测量纯度(系统A:HALO C8,3.0x50mm,2.7μm,在H₂O(具有0.1%TFA)中5%至95%CH₃CN以2.0mL/min持续2.0min)(加利福尼亚州圣克拉拉市安捷伦科技公司(Agilent Technologies,Santa Clara,CA))。硅胶色谱法通常使用预装的硅胶筒(BIOTAGE®,瑞典乌普萨拉(Uppsala,Sweden)或Teledyne-Isco,内布拉斯加州林肯(Lincoln,NE))进行。¹H NMR光谱在环境温度下在Bruker AV-400(400MHz)光谱仪(威斯康星州麦迪逊布鲁克公司(Bruker Corporation,Madison,WI))或Varian(加利福尼亚州圣克拉拉市安捷伦科技公司(Agilent Technologies,Santa Clara,CA))400MHz光谱仪上记录。所有观察到的质子均以四甲基硅烷(TMS)或其他内部参照在指定的适当溶剂中的低磁场以百万分率(ppm)报告。数据报告如下:化学位移、多重性(s=单重峰,d=双重峰,t=三重峰,q=四重峰,br=宽峰,m=多重峰)、耦合常数和质子数。低分辨质谱(MS)数据是在Agilent 1100系列(加利福尼亚州圣克拉拉市安捷伦科技公司(Agilent Technologies,Santa Clara,CA))LC/MS上用在254nm和215nm处的UV检测和低共振电喷雾模式(ESI)确定的。

[0278] 在本文可以使用以下缩写:

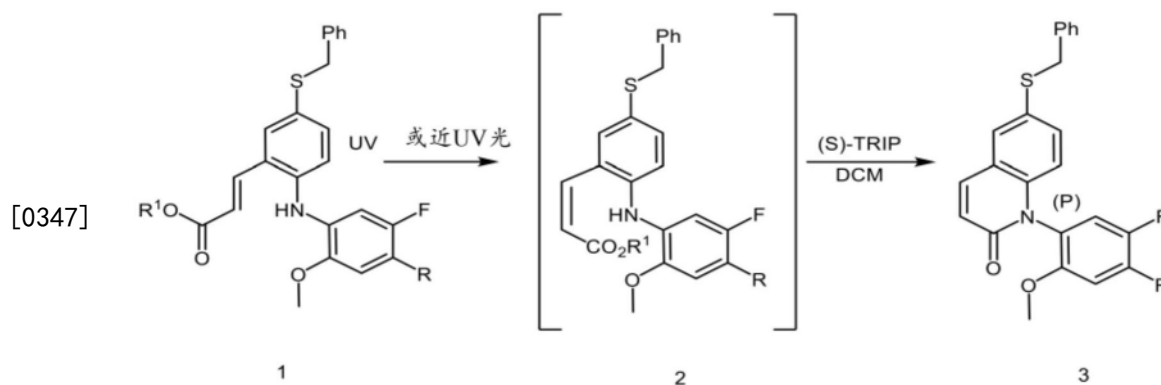
[0279]	2-PrOH	异丙醇
[0280]	AgOTf	三氟甲磺酸银(I)
[0281]	AIBN	偶氮二异丁腈
[0282]	aq.	水性
[0283]	Bu	丁基
[0284]	ca.	约
[0285]	Cm	厘米
[0286]	CPhos	2-二环己基膦基-2',6'-二甲基氨基-1,1'-联苯
[0287]	DAST	二乙基氨基三氟化硫
[0288]	Dbp	二亚苄基丙酮
[0289]	DCM	二氯甲烷
[0290]	Deoxy-Fluor	双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫
[0291]	DIPEA	N,N-二异丙基乙胺

[0292]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0293]	DMSO	二甲基亚砷
[0294]	ESI或ES	电喷雾电离
[0295]	Et	乙基
[0296]	Et ₂ O	二乙醚
[0297]	EtOAc	乙酸乙酯
[0298]	EtOH	乙醇
[0299]	G	克
[0300]	H	小时
[0301]	HPLC	高压液相色谱
[0302]	IPA	2-丙醇
[0303]	Kg	千克
[0304]	L	升
[0305]	LCMS	液相色谱质谱
[0306]	LHMDS	六甲基二硅烷基叠氮化锂
[0307]	M	摩尔
[0308]	m/z	质荷比
[0309]	Me	甲基
[0310]	MeOH	甲醇
[0311]	Me-THF	甲基四氢呋喃
[0312]	Mg	毫克
[0313]	MHz	兆赫
[0314]	Min	分钟
[0315]	mL或ml	毫升
[0316]	Mmol	毫摩尔
[0317]	Mol	摩尔
[0318]	MTBE	甲基叔丁基醚
[0319]	N	规度的(Normal)
[0320]	NaOMe	甲醇钠
[0321]	n-Bu	正丁基
[0322]	NEt ₃	三乙胺
[0323]	NMR	核磁共振
[0324]	OAc	乙酸根
[0325]	OTf	三氟甲磺酸根
[0326]	PFP-OH	五氟苯酚
[0327]	Ph	苯基
[0328]	PhMe	甲苯
[0329]	PMB	4-甲氧基苄基
[0330]	Ppm	百万分率

[0331]	Pr	丙基
[0332]	rac	外消旋
[0333]	rt	室温
[0334]	sat.	饱和的
[0335]	SFC	超临界流体色谱
[0336]	TBAF	四正丁基氟化铵
[0337]	TFA	三氟乙酸
[0338]	THF	四氢呋喃
[0339]	Ti(OiPr) ₄	异丙醇钛(IV)
[0340]	TLC	薄层色谱法
[0341]	TMS-CF ₃	(三氟甲基)三甲基硅烷
[0342]	wt %	重量百分比
[0343]	XantPhos	4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨
[0344]	XtalFluor-M	二氟(吗啉)四氟硼酸铯

[0345] 本文呈现的以下化合物(作为本发明的实例)及作为制备本发明提供的化合物的结构单元的其中间体可以通过下文教导的各种方法和合成策略制造。这些化合物以及本发明提供的其他化合物还可以使用2014年6月12日提交的国际公开号W0 2014/201206中描述的方法制备,该文献的说明书通过引用以其整体并入本文。

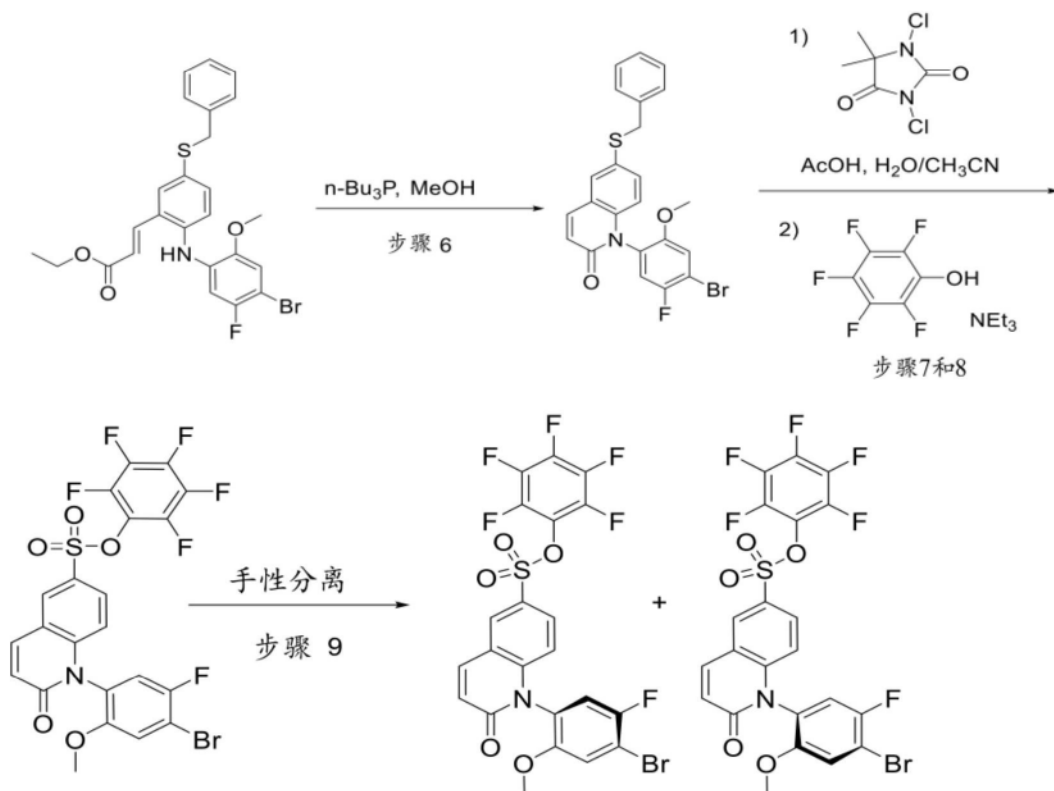
[0346] 此外,本发明人开发了光化学阻转选择性闭环以形成N-芳基喹啉酮化合物。具体地,在本发明的光化学反应中选择性地形成P阻转异构体化合物3。本发明的光化学步骤的一般表示如下所述:

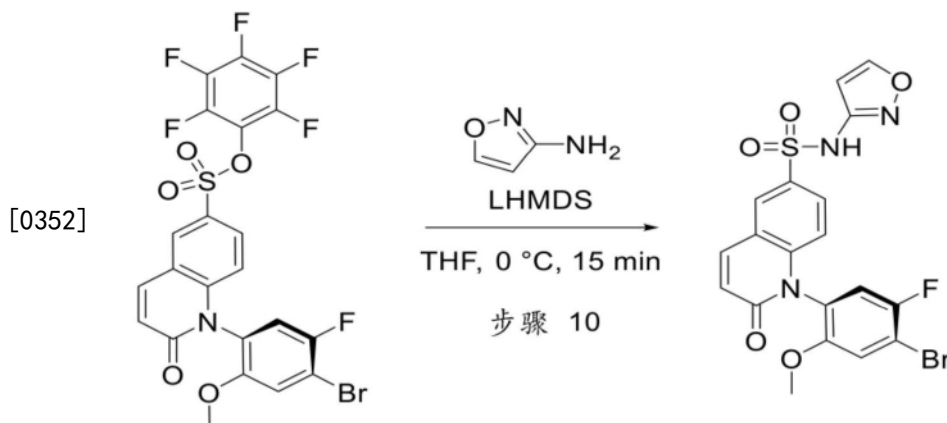


[0348] 该反应依赖于UV光或近UV光来激发烯烃1;其中R是卤基;并且R¹是C₁-C₆烷基;并且诱导顺-反异构化以瞬时形成2;其中R是卤基;并且R¹是C₁-C₆烷基。优选地,R¹是乙基。然后顺式烯烃2可以被手性酸(S)-TRIP活化以不对称地形成闭环喹啉酮3,其中R如上所定义。优选地,R是Br。手性磷酸的筛选显示(S)-TRIP是优选的手性酸。优选的有机溶剂是二氯甲烷。光化学反应已在间歇式反应器中放大到1g,并且也在小型光化学流动反应器中得到了证明。

[0349] 本发明光化学步骤可以很好地操作,而无需在起始材料中存在庞大的转动势垒取代基,如叔丁基。相反,本发明新型光化学步骤已在起始材料中存在小得多的甲氧基的情况下得到证明。温和的反应条件进一步允许以立体选择性方式制备具有低转动势垒的化合

[0350] 中间体A: (P) -1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺。





[0353] 步骤1: 4-溴-2-碘苯胺

[0354] 向4-溴-苯胺(500g, 2.90mol)在环己烷(2.5L)中的溶液中添加碘(368g, 1.45mol),并将混合物在50℃加热30min后,反应混合物变得均匀,并将30%过氧化氢水溶液(250mL)添加到反应混合物中。将反应在50℃下加热4h。将反应冷却至室温,用乙酸乙酯(5.0L)稀释并用亚硫酸钠水溶液(在4.0L中2.5kg)洗涤。将有机层用水(3.0L)和盐水(3.0L)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩以获得初始产物,将其通过柱色谱法(硅胶;筛孔尺寸60-120,洗脱0-20%乙酸乙酯和己烷)纯化以得到呈灰白色固体的4-溴-2-碘苯胺(650g, 75%)。TLC溶剂体系:100%己烷。产物的 R_f :0.6。MS (ESI, 正离子) m/z : 297.0 (M+1)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.23 (dd, $J=8.4, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.62 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.09 (s, 2H)。

[0355] 步骤2: (E)-3-(2-氨基-5-溴苯基)丙烯酸乙酯

[0356] 向4-溴-2-碘苯胺(750g, 2.51mol)在DMF(5.0L)中的溶液中添加丙烯酸乙酯(277g, 2.76mol)和碳酸氢钠(680g, 6.29mol)。将反应混合物用氮气脱气20min,随后添加乙酸钡(28.8g, 128.27mmol)。将反应混合物在70℃下加热3h。将反应通过CELITE®过滤并将CELITE床用乙酸乙酯(2×500mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩以获得残余物,将其通过柱色谱法(硅胶;筛孔尺寸60-120,洗脱在己烷中0-20%乙酸乙酯)纯化以获得呈黄色固体的(E)-3-(2-氨基-5-溴苯基)丙烯酸乙酯(620g, 77%)。TLC溶剂体系:在己烷中20%乙酸乙酯。产物的 R_f :0.4。MS (ESI, 正离子) m/z : 270.2 (M+1)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.75 (d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.16 (dd, $J=9.1, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.66 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.43 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.20 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.27 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。可以使用其他丙烯酸酯代替丙烯酸乙酯以提供不同的酯。例如,可以使用丙烯酸甲酯、丙烯酸丙酯、丙烯酸丁酯等代替丙烯酸乙酯。

[0357] 步骤3: (E)-3-(2-氨基-5-(苄硫基)苯基)丙烯酸乙酯

[0358] 向(E)-3-(2-氨基-5-溴苯基)丙烯酸乙酯(620g, 2.29mol)在1,4-二噁烷(4.0L)中的溶液中添加DIPEA(1.26L, 8.88mol, 3.9当量, GLR公司),并将混合物用氮气脱气20mins。将XantPhos(92.9g, 106mmol)和三(二苄基丙酮)二钯(0)(84g, 91.0mmol)添加到反应混合物中。将混合物用氮气吹扫并加热至80℃持续30min。将反应冷却至RT,添加苄硫醇(455.5g, 3.67mol),并将反应在80℃下再加热4h。将反应冷却至室温且用乙酸乙酯(4.0L)稀释。将混合物通过硅藻土过滤,并将硅藻土床用乙酸乙酯(2×1.0L)洗涤。将滤液在减压下浓缩以获得初始产物,将其通过色谱法(硅胶;筛孔尺寸60-120,洗脱0-40%乙酸乙酯和

石油醚)纯化以获得呈黄色固体的(E)-3-(2-氨基-5-(苄硫基)苯基)丙烯酸乙酯(520g, 72.0%)。TLC溶剂体系:在己烷中30%乙酸乙酯。产物的 R_f :0.4。MS (ESI, 正离子) m/z :314.1 (M+1)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.79 (d, J =16.1Hz, 1H), 7.37 (d, J =2.0Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 5H) 7.10 (dd, J =8.4, 2.1Hz, 1H), 6.61 (d, J =8.3Hz, 1H), 6.32 (d, J =15.2Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.20 (q, J =7.2Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 1.27 (t, J =7.2Hz, 3H)。

[0359] 步骤4:1-溴-2-氟-4-碘-5-甲氧基苯

[0360] 向2-溴-1-氟-4-甲氧基苯(500.0g, 2.44mol)在DCM(5.0L)中的溶液中添加三氟甲磺酸银(686.0g, 2.68mol),并将反应混合物搅拌20min。将碘(678.0g, 2.68mol)添加到反应中并将混合物在室温下搅拌16h。将混合物用DCM(3.0L)稀释并通过硅藻土过滤。将硅藻土床用DCM(2 $\times$ 1.0L)洗涤,并将滤液用20%水性硫代硫酸钠(3.0L)和饱和碳酸氢钠水溶液(3.0L)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩以获得初始产物,将其通过色谱法(硅胶;筛孔尺寸60-120,洗脱0-5%乙酸乙酯和石油醚)纯化以得到呈灰白色固体的1-溴-2-氟-4-碘-5-甲氧基苯(720g, 87%)。TLC溶剂体系:100%己烷。产物的 R_f :0.6。MS (ESI, 正离子) m/z :331.0 (M+1)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, J =7.2Hz, 1H), 6.95 (d, J =5.6Hz, 1H), 3.89 (s, 3H)。

[0361] 步骤5:(E)-3-(5-(苄硫基)-2-((4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)苯基)丙烯酸乙酯

[0362] 向(E)-3-(2-氨基-5-(苄硫基)苯基)丙烯酸乙酯(300g, 958.1mmol)和1-溴-2-氟-4-碘-5-甲氧基苯(348.0g, 1051.6mmol)在甲苯(2.5L)中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (468g, 1436.3mmol)。将所得混合物用氮气脱气20mins。将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (35g, 38.2mmol)和XantPhos(44.6g, 76.4mmol)添加到反应混合物中,并将混合物在110 $^\circ\text{C}$ 加热5h。使反应混合物冷却至室温,用二氯甲烷(2.0L)稀释并通过硅藻土过滤。将滤液在减压下浓缩以获得初始产物,将其通过与在己烷中的5%乙酸乙酯(3.0L)一起搅拌30min来纯化并过滤以获得呈黄色固体的(E)-3-(5-(苄硫基)-2-((4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)苯基)丙烯酸乙酯(350g, 71%)。TLC溶剂体系:在己烷中30%乙酸乙酯。产物的 R_f :0.5。MS (ESI, 正离子) m/z :516.2 (M+1)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.73-7.61 (m, 3H), 7.34-7.15 (m, 6H), 7.02 (d, J =11.4Hz, 1H), 6.60 (d, J =21.2Hz, 1H), 6.33 (d, J =14.1Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.16-4.09 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.22 (t, J =7.2Hz, 3H)。注释:未观测到NH质子。

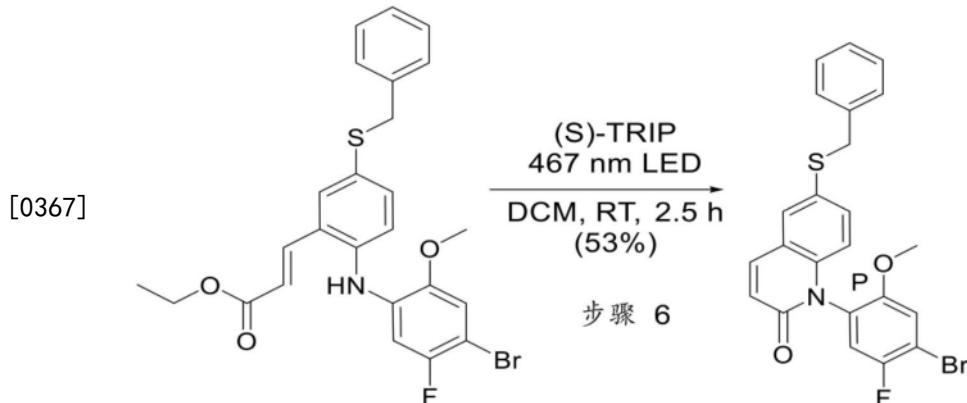
[0363] 步骤6:6-(苄硫基)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)喹啉-2(1H)-酮

[0364] 向(E)-3-(5-(苄硫基)-2-((4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)苯基)丙烯酸乙酯(250.0g, 484.0mmol)在甲醇(2.5L)中的溶液中添加三(正丁基)膦(乙酸乙酯中的50%溶液, 48.9mL, 96.8mmol)并将反应混合物在70 $^\circ\text{C}$ 下加热5h。使反应混合物冷却至rt,并然后在减压下浓缩以获得初始产物,将其通过与己烷中的5%乙酸乙酯(1.0mL)一起搅拌来纯化并过滤以获得呈灰白色固体的6-(苄硫基)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)喹啉-2(1H)-酮(201.0g, 88%)。TLC溶剂体系:在己烷中30%乙酸乙酯。产物的 R_f :0.3。MS (ESI, 正离子) m/z :470.0 (M+1)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.92 (d, J =9.1Hz, 1H), 7.79 (d, J =1.7Hz, 1H), 7.65 (d, J =6.1Hz, 1H), 7.57 (d, J =8.8Hz, 1H), 7.40-7.22 (m, 6H), 6.68 (d, J =9.6Hz, 1H), 6.56 (d, J =8.8Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.69 (s, 3H)。

[0365] 可替代地,步骤6的P阻转异构体标题化合物可以通过使用光化学途径由(E)-3-

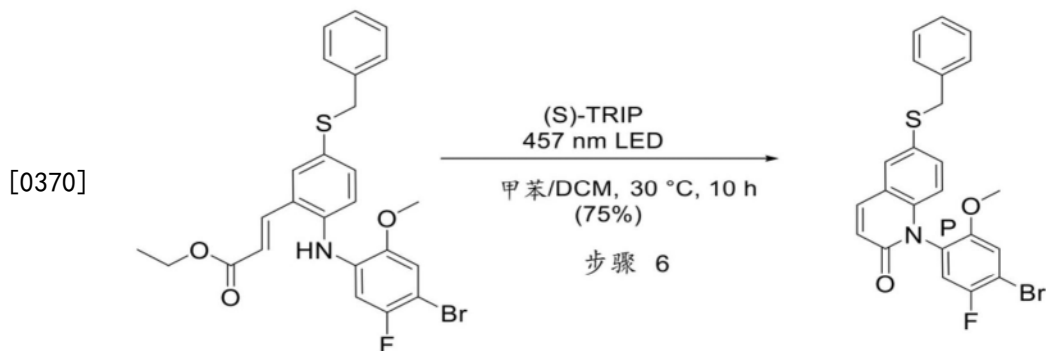
[5-苄基硫烷基-2-(4-溴-5-氟-2-甲氧基-苯胺基)苯基]丙-2-烯酸乙酯起始材料选择性制备,如以下程序所述:

[0366] 光化学制备方法1:



[0368] 向烧瓶中添加(E)-3-(5-(苄硫基)-2-((4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)苯基)丙烯酸乙酯(4.0g,7.6mmol), (S)-3,3'-双(2,4,6-三异丙基苯基)-1,1'-联萘-2,2'-二基磷酸氢酯((S)-TRIP)(290mg,0.38mmol)和DCM(40mL)。将所得溶液连续搅拌并通过暴露于467nm LED光的窄直径管再循环2.5h。将反应溶液浓缩至大约8mL并装入MeOH(80mL)。将溶液浓缩至大约50mL并加热至60℃。将溶液过滤以除去任何沉淀物,并然后使其冷却至室温过夜。将所得浆液冷却至0℃持续2h,并然后过滤。将滤饼用冷MeOH冲洗以得到呈黄褐色固体的(P)-6-(苄硫基)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)喹啉-2(1H)-酮(2.12g,89wt%,4.0mmol)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ7.95(d,J=9.6Hz,1H),7.79(d,J=2.2Hz,1H),7.64(d,J=6.3Hz,1H),7.55(d,J=8.7Hz,1H),7.42-7.16(m,6H),6.67(d,J=9.5Hz,1H),6.55(d,J=8.8Hz,1H),4.24(s,2H),3.68(s,3H)。¹⁹F NMR(282MHz,DMSO-d₆) δ-117.08(dd,1F,J=8.7,6.3Hz)。ee通过手性正相色谱法(CHIRALPAKIC-3,4.6x150x3),流动相为60%庚烷/40%(乙醇中0.2%乙磺酸)v/v,其中流速为1.5mL/min确定。

[0369] 光化学制备方法2:



[0371] 向烧瓶中添加(E)-3-(5-(苄硫基)-2-((4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)苯基)丙烯酸乙酯(50.0g,96.8mmol), (S)-3,3'-双(2,4,6-三异丙基苯基)-1,1'-联萘-2,2'-二基磷酸氢酯((S)-TRIP)(1.46g,1.94mmol),甲苯(750mL)和DCM(750mL)。反应顶空用N₂吹扫。将反应溶液升温至30℃并搅拌。将溶液经由蠕动泵以50g/min的流速通过暴露于457nm LED光的1/8" FEP管(大约10mL内部体积)再循环10h。将反应溶液浓缩成黄棕色固体,并然后在ⁱPrOAc(250mL)中在30℃下浆化30min。在30min内向浆液中添加庚烷(500mL)。将浆液在2h

内冷却至0℃,并然后放置在-20℃冷冻箱中持续36h。将浆液过滤并用10% v/v ¹PrOAc/庚烷(2×150mL)冲洗滤饼。将固体在真空烘箱中干燥以提供呈黄褐色固体的(P)-6-(苄硫基)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)喹啉-2(1H)-酮(34.7g,98wt%,72.6mmol,89% ee)。

[0372] 步骤7和8:1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯

[0373] 向6-(苄硫基)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)喹啉-2(1H)-酮(250.0g,531.5mmol)在乙腈(2.5L)中的溶液中添加乙酸(200mL)和水(130mL)。将所得混合物冷却至0℃,并在20min内分批添加1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(188.5g,956.7mmol),保持内部温度低于5℃。将所得悬浮液在0-5℃下在氮气下搅拌45min。然后在5min内添加五氟苯酚(127.2g,690.95mmol)在乙腈(200mL)中的溶液,随后在20min内添加NEt₃(307.7mL,2.12mol),保持内部温度低于5℃。将混合物在0-5℃下继续搅拌30min。添加水(4.0L)并用乙酸乙酯(2×2.0L)萃取。将有机层用盐水(1.0L)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩以获得初始产物,将其通过与异丙醇:己烷(1:1,1.0L)一起搅拌来纯化并过滤以获得呈白色固体的1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯(190g,60%)。TLC溶剂体系:石油醚中的30%乙酸乙酯,产物的R_f:0.4。MS(ESI,正离子)m/z;594.2(M+1)。¹H-NMR(400MHz,DMSO)δppm 8.60(d,J=2.0Hz,1H),8.26(d,J=9.8Hz,1H),7.95(dd,J=2.2,9.1Hz,1H),7.70(t,J=8.6Hz,2H),6.95-6.88(m,2H),3.72(s,3H)。

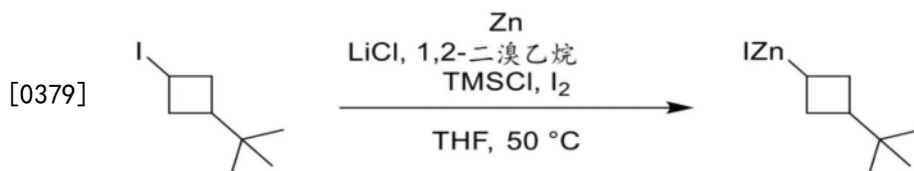
[0374] 步骤9:(P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯

[0375] 将外消旋1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯(76.90g)通过Chiralcel OJ柱(40%MeOH/60%CO₂)分离以得到呈淡黄色絮状固体的(P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯和(M)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯。峰1的数据:m/z(ESI)594.0(M+H)⁺。峰2的数据:m/z(ESI)594.0(M+H)⁺。

[0376] 步骤10:(P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

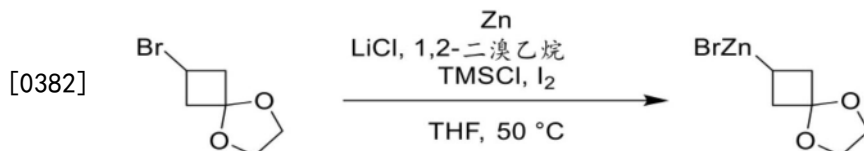
[0377] 在250-mL圆底烧瓶中将(P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯(6.00g,10.10mmol)和3-氨基异噁唑(0.821mL,11.11mmol)的THF(200mL)溶液冷却至0℃,并滴加双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂(在THF中的1.0M溶液,21.20mL,21.20mmol)。在0℃下将黄色溶液搅拌15min后,将其在0℃下用1N HCl淬灭并用EtOAc萃取三次。将有机萃取物合并,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩成浅黄褐色残余物。添加Et₂O,并研磨浆液并超声处理。过滤得到灰白色固体,将其用Et₂O洗涤两次并真空干燥,得到3.88g的呈灰白色固体的产物。将滤液在真空中浓缩并通过柱色谱法(12g硅胶,35%至100%EtOAc/庚烷梯度)纯化,得到另外1.36g呈浅黄色絮状固体的产物。得到总共5.24g的(P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺。m/z(ESI)494.1(M+H)⁺。

[0378] 中间体A:(3-(叔丁基)环丁基)碘化锌(II),在THF中0.2M



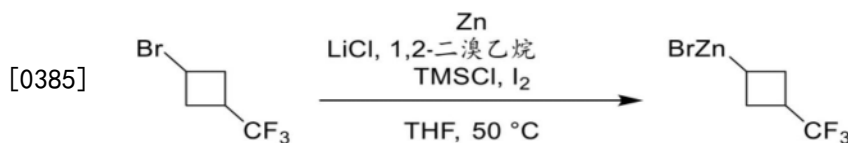
[0380] 向配备有磁力搅拌棒和橡胶隔片的三颈烘箱干燥圆底烧瓶中装入氯化锂(96mg, 2.3mmol)。将容器在真空下用热风枪加热10min,并在冷却至室温后用氮气回填。添加锌(148mg, 2.27mmol)。将容器再次在真空下用热风枪加热10min,并在冷却至室温后用氮气回填。通过注射器添加THF(3.4mL)和1,2-二溴乙烷(4.9 μ L, 0.057mmol),并将反应混合物在60 $^\circ$ C下加热直至出现鼓泡。冷却至室温后,通过注射器添加氯三甲基硅烷(4.4 μ L, 0.034mmol)以及碘(2.9mg, 0.011mmol)在THF(0.1mL)中的溶液。将反应混合物在60 $^\circ$ C下加热20min,并然后冷却至室温。添加1-(叔丁基)-3-碘环丁烷(270mg, 1.13mmol),并将反应在50 $^\circ$ C下搅拌18h。使反应混合物在室温下静置1h。将溶液通过滴加到冷却的(0 $^\circ$ C)碘(3mg, 0.012mmol)在氯化锂中的溶液(0.5M THF, 2.3mL, 1.1mmol)中而滴定,直至橙色消失。使用了0.06mL的溶液,对应于0.2M的浓度。

[0381] 中间体B: 5,8-二氧杂螺[3.4]辛-2-基溴化锌(II), 在THF中0.1M



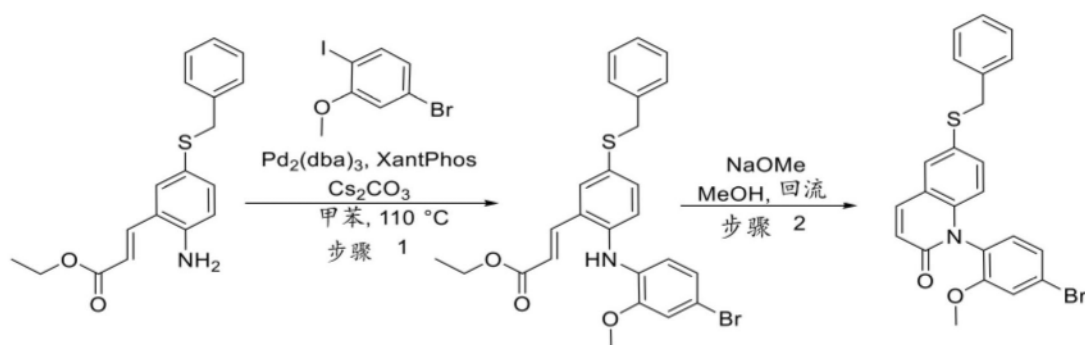
[0383] 向配备有磁力搅拌棒和橡胶隔片的烘箱干燥圆底烧瓶中装入氯化锂(0.878g, 20.72mmol)。将容器在真空下用热风枪加热10min,并在冷却至室温后用氮气回填。添加锌(1.355g, 20.72mmol)。将容器再次在真空下用热风枪加热10min,并在冷却至室温后用氮气回填。通过注射器添加THF(13.8mL)和1,2-二溴乙烷(0.045mL, 0.518mmol),并将反应混合物在60 $^\circ$ C下加热直至出现鼓泡。冷却至室温后,通过注射器添加氯三甲基硅烷(0.040mL, 0.311mmol)以及碘(0.026g, 0.104mmol)在THF(0.2mL)中的溶液。将反应混合物在60 $^\circ$ C下加热20min,并然后冷却至室温。添加2-溴-5,8-二氧杂螺[3.4]辛烷(1.3mL, 10mmol)并将反应在50 $^\circ$ C下搅拌16h。所得溶液按原样使用。

[0384] 中间体C: (3-(三氟甲基)环丁基)溴化锌(II), 在THF中0.15M

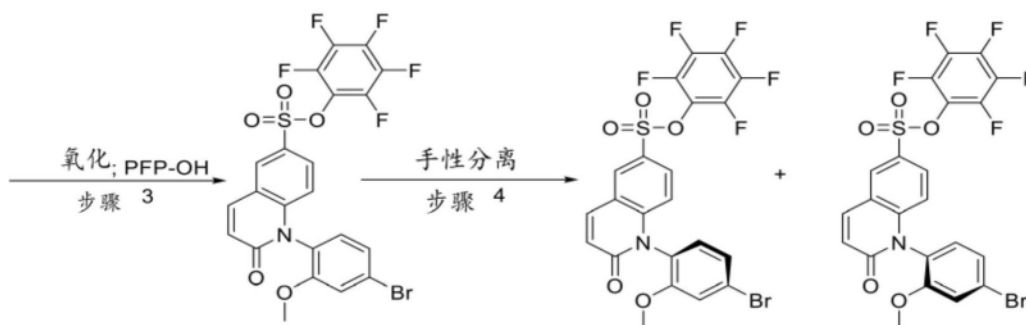


[0386] 使用1-溴-3-(三氟甲基)环丁烷(2.00g, 9.85mmol)以与中间体B相同的方式和化学计量合成该中间体。

[0387] 中间体D: (P)-1-(4-溴-2-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯



[0388]



[0389] 步骤1: (E)-3-(5-(苄硫基)-2-((4-溴-2-甲氧基苯基)氨基)苯基)丙烯酸乙酯

[0390] 在圆底烧瓶中装入 (E)-3-(2-氨基-5-(苄硫基)苯基)丙烯酸乙酯 (2.39g, 7.63mmol)、4-溴-1-碘-2-甲氧基苯 (2.86g, 9.15mmol)、XantPhos (0.221g, 0.381mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (0.175g, 0.191mmol) 和碳酸铯 (4.97g, 15.25mmol)。连接回流冷凝器并将烧瓶移低到 110℃ 的加热浴中。2h 后, 添加另外部分的碳酸铯 (1.4g), 并将浴温升高至 120℃。将混合物再加热 2h, 然后冷却至室温, 用 EtOAc 稀释, 并在 EtOAc 的辅助下通过硅藻土过滤。将滤液浓缩。将油状残余物吸收在 2-PrOH 中。将混合物浓缩, 得到其中存在一些油状固体的黄色固体。将混合物吸收在 2-PrOH 中以得到悬浮液, 并将悬浮液搅拌 16h。将混合物过滤, 并将过滤的固体用 2-PrOH (3x) 洗涤。收集的固体在过滤器上在 N₂ 流下干燥 15min, 得到呈亮黄色固体的 (E)-3-(5-(苄硫基)-2-((4-溴-2-甲氧基苯基)氨基)苯基)丙烯酸乙酯 (3.136g, 6.29mmol, 83% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.72 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.68 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37-7.19 (m, 6H), 7.13 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.94 (dd, J=2.2, 8.4Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.52 (d, J=7.7Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.15 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.23 (t, J=7.1Hz, 3H)。m/z (ESI) 498.0 (M+H)⁺。

[0391] 步骤2: 6-(苄硫基)-1-(4-溴-2-甲氧基苯基)喹啉-2(1H)-酮

[0392] 在圆底烧瓶中装入 (E)-3-(5-(苄硫基)-2-((4-溴-2-甲氧基苯基)氨基)苯基)丙烯酸乙酯 (3.13g, 6.28mmol) 和 MeOH (31.4mL) 以得到黄色悬浮液。添加甲醇钠 (在 MeOH 中 25wt%, 0.271mL, 1.256mmol)。连接回流冷凝器并将烧瓶移低到 75℃ 的加热浴中。浴迅速飙升至约 80℃-85℃, 但 30min 后回到 70℃-75℃。将反应搅拌 16h, 并将混合物用 DCM 稀释并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (50-g SNAP Ultra 柱, 25-g 硅胶负载柱, 10%-60% EtOAc/庚烷) 纯化, 得到呈黄色固体的 6-(苄硫基)-1-(4-溴-2-甲氧基苯基)喹啉-2(1H)-酮 (1.95g, 4.31mmol, 69% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.94 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.78 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.50 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.43-7.16 (m, 8H), 6.66 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.47 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.69 (s, 3H)。m/z (ESI) 452.0 (M+H)⁺。

[0393] 步骤3: 1-(4-溴-2-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯

[0394] 在圆底烧瓶中装入6-(苄硫基)-1-(4-溴-2-甲氧基苯基)喹啉-2(1H)-酮(1.777g, 3.93mmol)、乙腈(18.49mL)、乙酸(0.693mL)和水(0.462mL)得到溶液。将烧瓶在冰水浴中冷却10min,然后一次性添加1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(0.813g, 4.12mmol)。20min后,一次性添加另外部分的1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(0.813g, 4.12mmol)。再20min后,添加2,3,4,5,6-五氟苯酚(1.085g, 5.89mmol),并将混合物搅拌5min。在30s内滴加三乙胺(2.190mL, 15.71mmol),然后将混合物搅拌20min。将反应混合物用水稀释并且用DCM(3x)萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(50-g SNAP Ultra柱, 25-g硅胶负载柱, 10%-60%EtOAc/庚烷)纯化。1-(4-溴-2-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯(1.644g, 2.85mmol, 72.6%产率)作为白色泡沫分离出。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.59(d, J=2.2Hz, 1H), 8.24(d, J=9.6Hz, 1H), 7.95(dd, J=2.3, 9.1Hz, 1H), 7.56(d, J=1.9Hz, 1H), 7.44-7.26(m, 2H), 6.86(dd, J=9.4, 13.7Hz, 2H), 3.72(s, 3H)。m/z (ESI) 575.9(M+H)⁺。

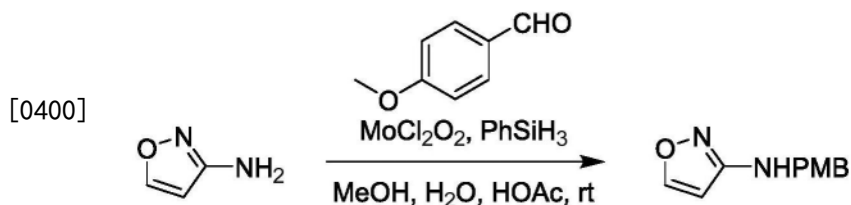
[0395] 步骤4: (P)-1-(4-溴-2-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯和(M)-1-(4-溴-2-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯

[0396] 将外消旋1-(4-溴-2-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯(3000g)使用Regis Whelk-0(S,S), 3x15cm柱以5600-g批次分离。流动相在等度条件下运行;具有60%[2:3异丙醇:二氯甲烷]的超临界CO₂;流速:150mL/min。第一洗脱峰指定为(P)-1-(4-溴-2-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯(1459.2g)。第二洗脱峰指定为(M)-1-(4-溴-2-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯(1492.9g)。

[0397] 步骤5: (P)-1-(4-溴-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

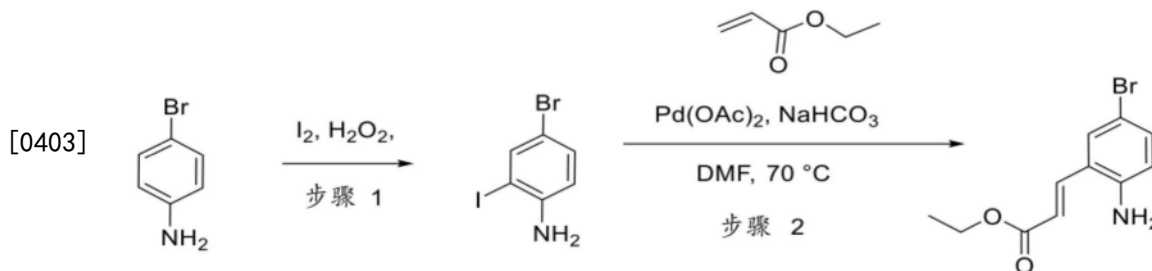
[0398] 将外消旋1-(4-溴-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(400mg)使用(S,S)Whelk-0, 2x15cm柱纯化。流动相在等度条件下运行;具有60%异丙醇的超临界CO₂;流速:80mL/min。第一洗脱峰指定为(M)-1-(4-溴-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(150mg)。第二洗脱峰指定为(P)-1-(4-溴-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(154mg)。峰1的数据:¹H NMR(400MHz, 乙腈-d₃) δppm 8.65-8.94(m, 1H), 8.37(d, J=1.9Hz, 1H), 8.23(d, J=2.3Hz, 1H), 7.97(d, J=9.3Hz, 1H), 7.78(dd, J=8.9, 2.3Hz, 1H), 7.43(d, J=2.1Hz, 1H), 7.34(dd, J=8.3, 2.1Hz, 1H), 7.16(d, J=8.3Hz, 1H), 6.70-6.80(m, 2H), 6.45(d, J=1.9Hz, 1H), 3.69(s, 3H)。m/z (ESI, 正离子) 476.0(M+H)⁺。峰2的数据:¹H NMR(400MHz, 乙腈-d₃) δppm 8.72-8.87(m, 1H), 8.37(d, J=1.7Hz, 1H), 8.23(d, J=2.1Hz, 1H), 7.97(d, J=9.5Hz, 1H), 7.78(dd, J=9.0, 2.2Hz, 1H), 7.43(d, J=2.1Hz, 1H), 7.34(dd, J=8.3, 1.9Hz, 1H), 7.16(d, J=8.3Hz, 1H), 6.69-6.80(m, 2H), 6.45(d, J=1.9Hz, 1H), 3.69(s, 3H)。m/z (ESI, 正离子) 476.0(M+H)⁺。

[0399] 中间体E: N-(4-甲氧基苄基)异噁唑-3-胺



[0401] 向20-L圆底烧瓶中添加在甲醇(9000mL)、水(150mL)和乙酸(101mL)中的异噁唑-3-胺(150g, 1784mmol)和4-甲氧基苯甲醛(274g, 2016mmol)并在室温下搅拌15min。然后添加二氯二氧化钼(17.74g, 89mmol)和苯基硅烷(193g, 1784mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。反应完成后,将反应物质浓缩,用二氯甲烷(5000mL)稀释并用饱和NaHCO₃溶液(2000mL)洗涤。将有机层用水(2000mL)洗涤,并经Na₂SO₄干燥。将溶液过滤并在真空中浓缩以得到呈橙色固体的初始产物。将初始产物吸附到硅胶塞上并通过柱色谱法(硅胶, 60-120目)用在己烷中的0%至30%EtOAc的梯度洗脱来纯化,提供呈灰白色固体的N-(4-甲氧基苄基)异噁唑-3-胺(272g, 1332mmol, 75%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.36 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.16-7.37 (m, 2H), 6.71-6.97 (m, 2H), 6.56 (t, J=6.0Hz, 1H), 5.97 (d, J=1.8Hz, 1H), 4.18 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.73 (s, 3H)。m/z (ESI, 正离子) 205.1 (M+H)⁺。

[0402] 中间体F: (P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



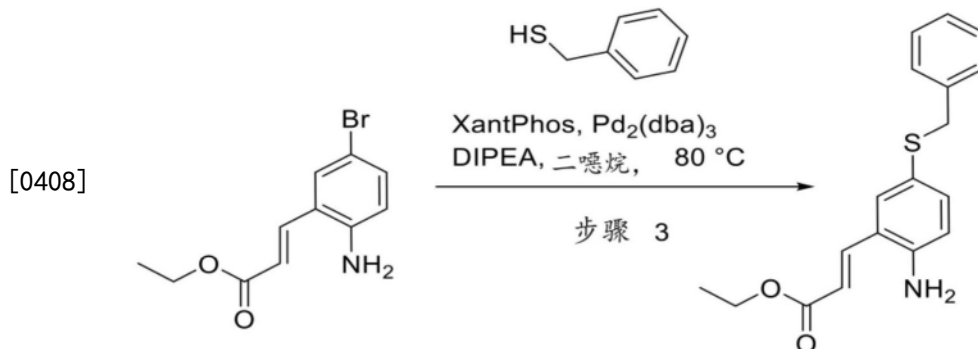
[0404] 步骤1: 4-溴-2-碘苯胺

[0405] 向4-溴-苯胺(500g, 2.90mol, 2.0当量, Saibain Chem公司)在环己烷(2.5L)中的溶液中添加碘(368g, 1.45mol, 1.0当量, Qualigens公司),并将混合物在50℃加热。30min后,反应混合物变得均匀。将30%过氧化氢水溶液(250mL, Spectrochem公司)添加到反应混合物中。将反应在50℃下加热4h。将反应冷却至室温,用乙酸乙酯(5.0L)稀释并用亚硫酸钠水溶液(在4.0L中2.5Kg)洗涤。将有机层用水(3.0L)和盐水(3.0L)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩以获得初始产物,将其通过柱色谱法(硅胶;筛孔尺寸60-120,洗脱0-20%乙酸乙酯和己烷)纯化以得到呈灰白色固体的4-溴-2-碘苯胺(650g, 75.0%)。TLC溶剂体系:100%己烷。产物的R_f:0.6。MS (ESI, 正离子)m/z: 297.0 (M+1)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.23 (dd, J=8.4, 2.1Hz, 1H), 6.62 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.09 (s, 2H)。

[0406] 步骤2: (E)-3-(2-氨基-5-溴苯基)丙烯酸乙酯

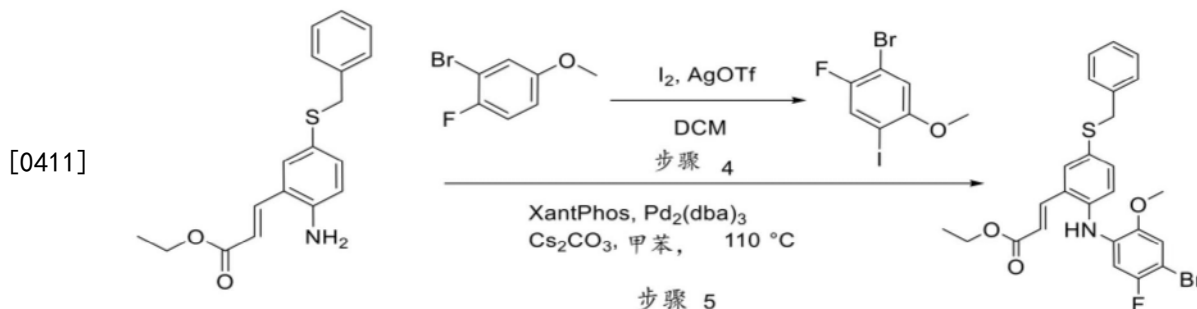
[0407] 向4-溴-2-碘苯胺(750g, 2.51mol, 1.0当量)在DMF(5.0L)中的溶液中添加丙烯酸乙酯(277g, 2.76mol, 1.1当量, Avra公司)和碳酸氢钠(680g, 6.29mol, 2.5当量)。将反应混合物用氮气脱气20min,随后添加乙酸钯(28.8g, 128.27mmol, 0.05当量, 印度斯坦铂公司(Hindustan Platinum))。将反应混合物在70℃下加热3h。将反应通过CELITE®过滤并将CELITE®床用乙酸乙酯(2×500mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩以获得初始产物,将其通

过柱色谱法(硅胶;筛孔尺寸60-120,洗脱在己烷中0-20%乙酸乙酯)纯化以获得呈黄色固体的(E)-3-(2-氨基-5-溴苯基)丙烯酸乙酯(620g,77.0%)。TLC溶剂体系:在己烷中20%乙酸乙酯。产物的 R_f :0.4。MS(ESI,正离子) m/z :270.2(M+1)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO) δ 7.75(d, J =16.1Hz,1H),7.57(d, J =2.0Hz,1H),7.16(dd, J =9.1,2.4Hz,1H),6.66(d, J =8.6Hz,1H),6.43(d, J =8.6Hz,1H),5.81(s,2H),4.20(q, J =7.2Hz,2H),1.27(t, J =7.2Hz,3H)。



[0409] 步骤3:(E)-3-(2-氨基-5-(苄硫基)苯基)丙烯酸乙酯

[0410] 向(E)-3-(2-氨基-5-溴苯基)丙烯酸乙酯(620g,2.29mol,1.0当量)在1,4-二噁烷(4.0L)中的溶液中添加DIPEA(1.26L,8.88mol,3.9当量,GLR公司),并将其用氮气脱气20mins。将XantPhos(92.9g,106mmol,0.05当量,GLR公司)和三(二亚苄基丙酮)二钯(84g,91.0mmol,0.04当量,印度斯坦铂公司)添加到反应混合物中。将混合物用氮气吹扫并加热至80°C持续30mins。将反应冷却至RT,并添加苄硫醇(455.5g,3.67mol,1.6当量,阿法埃莎公司(Alfa Aesar)),并将反应在80°C下再加热4h。将反应冷却至室温且用乙酸乙酯(4.0L)稀释。将混合物通过**CELITE®**过滤,并将**CELITE®**床用乙酸乙酯(2×1.0L)洗涤。将滤液在减压下浓缩以获得初始产物,将其通过色谱法(硅胶;筛孔尺寸60-120,洗脱0-40%乙酸乙酯和石油醚)纯化以获得呈黄色固体的(E)-3-(2-氨基-5-(苄硫基)苯基)丙烯酸乙酯(520g,72.0%)。TLC溶剂体系:在己烷中30%乙酸乙酯。产物的 R_f :0.4。MS(ESI,正离子) m/z :314.1(M+1)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO) δ 7.79(d, J =16.1Hz,1H),7.37(d, J =2.0Hz,1H),7.25-7.17(m,5H)7.10(dd, J =8.4,2.1Hz,1H),6.61(d, J =8.3Hz,1H),6.32(d, J =15.2Hz,1H),5.75(s,2H),4.20(q, J =7.2Hz,2H),4.01(s,2H),1.27(t, J =7.2Hz,3H)。



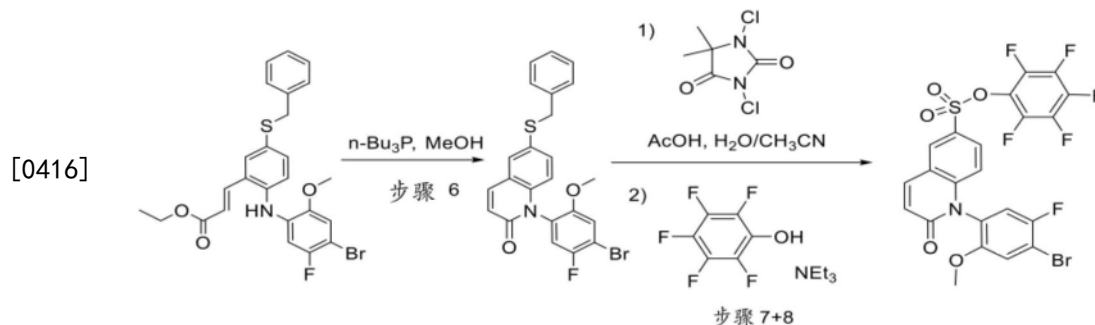
[0412] 步骤4:1-溴-2-氟-4-碘-5-甲氧基苯

[0413] 向2-溴-1-氟-4-甲氧基苯(500.0g,2.44mol,1.0当量)在DCM(5.0L)中的溶液中添加三氟甲磺酸银(686.0g,2.68mol,1.1当量,Angene公司),并将反应混合物搅拌20mins。将碘(678.0g,2.68mol,1.1当量)添加到反应中并将混合物在室温下搅拌16h。将混合物用DCM(3.0L)稀释并通过**CELITE®**过滤。将硅藻土床用DCM(2×1.0L)洗涤,并将滤液用20%水

性硫代硫酸钠 (3.0L) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (3.0L) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩以获得初始产物, 将其通过色谱法 (硅胶; 筛孔尺寸 60-120, 洗脱 0-5% 乙酸乙酯和石油醚) 纯化以得到呈灰白色固体的 1-溴-2-氟-4-碘-5-甲氧基苯 (720g, 87%)。TLC 溶剂体系: 100% 己烷。产物的 R_f : 0.6。MS (ESI, 正离子) m/z : 331.0 (M+1)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.89 (s, 3H)。

[0414] 步骤5: (E)-3-(5-(苄硫基)-2-((4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)苯基)丙烯酸乙酯

[0415] 向 (E)-3-(2-氨基-5-(苄硫基)苯基)丙烯酸乙酯 (300g, 958.1mmol, 1.0当量) 和 1-溴-2-氟-4-碘-5-甲氧基苯 (348.0g, 1051.6mmol, 1.1当量) 在甲苯 (2.5L) 中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (468g, 1436.3mmol, 1.5当量, Spectrochem公司), 并将混合物用氮气脱气 20mins。将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (35g, 38.2mmol, 0.04当量, 印度斯坦铂公司) 和 XantPhos (44.6g, 76.4mmol, 0.08当量, GLR公司) 添加到反应混合物中, 并将混合物在 110°C 加热 5h。使反应混合物冷却至室温, 用二氯甲烷 (2.0L) 稀释并通过 **CELITE®** 过滤将滤液在减压下浓缩以获得初始产物, 将其通过与在己烷中的 5% 乙酸乙酯 (3.0L) 一起搅拌 30min 来纯化并过滤以获得呈黄色固体的 (E)-3-(5-(苄硫基)-2-((4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)苯基)丙烯酸乙酯 (350g, 71%)。TLC 溶剂体系: 在己烷中 30% 乙酸乙酯。产物的 R_f : 0.5。MS (ESI, 正离子) m/z : 516.2 (M+1)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.73-7.61 (m, 3H), 7.34-7.15 (m, 6H), 7.02 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 6.60 (d, $J=21.2\text{Hz}$, 1H), 6.33 (d, $J=14.1\text{Hz}$, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.16-4.09 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.22 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。注释: 未观测到 NH 质子。



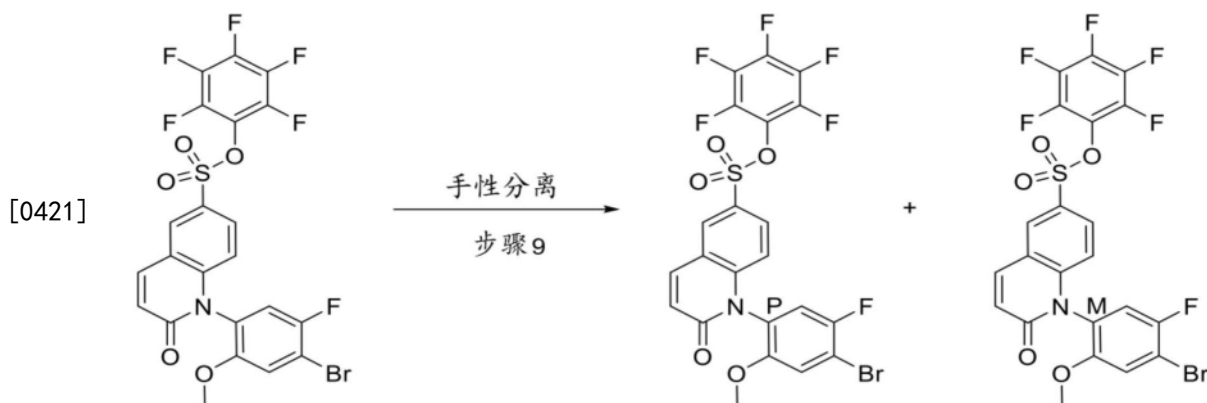
[0417] 步骤6: 6-(苄硫基)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)喹啉-2(1H)-酮

[0418] 向 (E)-3-(5-(苄硫基)-2-((4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)苯基)丙烯酸乙酯 (250.0g, 484.0mmol, 1.0当量) 在甲醇 (2.5L) 中的溶液中添加三(正丁基)膦 (乙酸乙酯中的 50% 溶液, 48.9mL, 96.8mmol, 0.2当量, Spectrochem公司) 并将反应混合物在 70°C 下加热 5h。使反应混合物冷却至 rt, 在减压下浓缩以获得初始产物, 将其通过与己烷中 5% 乙酸乙酯 (1.0mL) 一起搅拌来纯化并过滤以获得呈灰白色固体的 6-(苄硫基)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)喹啉-2(1H)-酮 (201.0g, 88%)。TLC 溶剂体系: 在己烷中 30% 乙酸乙酯。产物的 R_f : 0.3。MS (ESI, 正离子) m/z : 470.0 (M+1)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.92 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.22 (m, 6H), 6.68 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 6.56 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.69 (s, 3H)。

[0419] 步骤7+8: 1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯

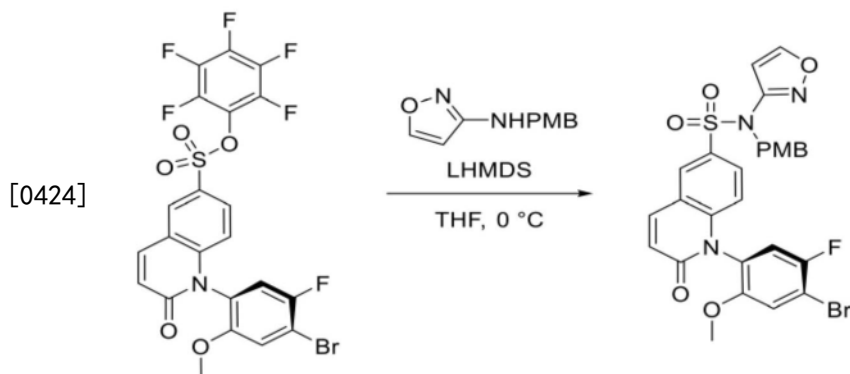
[0420] 向 6-(苄硫基)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)喹啉-2(1H)-酮 (250.0g,

531.5mmol, 1.0当量) 在乙腈 (2.5L) 中的溶液中添加乙酸 (200mL) 和水 (130mL)。将所得混合物冷却至0℃, 并在20min内分批添加1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮 (188.5g, 956.7mmol, 1.8当量, 奥德里奇公司 (Aldrich)), 保持内部温度低于5℃。将所得悬浮液在0-5℃下在氮气下搅拌45min。然后在5min内添加五氟苯酚 (127.2g, 690.95mmol, 1.3当量, 阿波罗公司 (Apollo)) 在乙腈 (200mL) 中的溶液, 随后在20min内添加NEt₃ (307.7mL, 2.12mol, 4.0当量), 保持内部温度低于5℃。将混合物在0-5℃下继续搅拌30min。添加水 (4.0L) 并用乙酸乙酯 (2×2.0L) 萃取。将有机层用盐水 (1.0L) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩以获得初始物质, 将其通过与异丙醇: 己烷 (1:1, 1.0L) 一起搅拌来纯化并过滤以获得呈白色固体的外消旋1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯 (190g, 60%)。TLC溶剂体系: 石油醚中的30%乙酸乙酯, 产物的R_f: 0.4。MS (ESI, 正离子) m/z; 594.2 (M+)⁺。¹H-NMR (400MHz, DMSO) δ 8.60 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.26 (d, J=9.8Hz, 1H), 7.95 (dd, J=2.2, 9.1Hz, 1H), 7.70 (t, J=8.6Hz, 2H), 6.95-6.88 (m, 2H), 3.72 (s, 3H)。



[0422] 步骤9: (P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯

[0423] 将外消旋1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯通过Chiralcel OJ柱 (40% MeOH/60% CO₂) 分离以得到呈淡黄色絮状固体的 (P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯和 (M)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯。峰1的数据: m/z (ESI) 594.0 (M+H)⁺。峰2的数据: m/z (ESI) 594.0 (M+H)⁺。

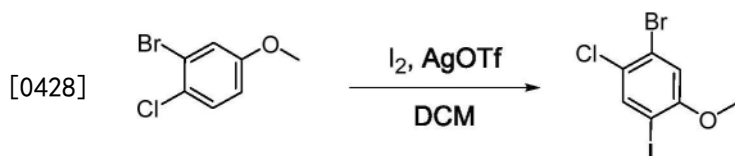


[0425] 步骤10: (P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0426] 在250-mL圆底烧瓶中装入 (P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2-二氢

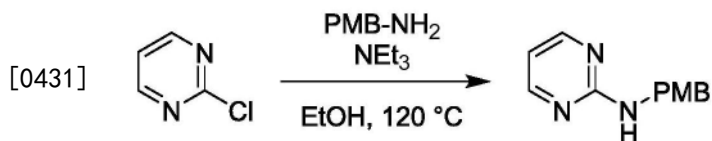
喹啉-6-磺酸全氟苯基酯(11.34g, 19.08mmol)和N-(4-甲氧基苄基)异噻唑-3-胺(4.09g, 20.04mmol),然后用氮气吹扫。引入四氢呋喃(191mL),并将所得棕色溶液冷却至0℃。在10min内通过注射器将双(三甲基硅基)酰胺锂溶液(在THF中1.0M, 21.0mL, 21.0mmol)滴加到搅拌的反应混合物中。15min后,引入1.0N HCl(100mL)并使所得反应混合物升温至rt。将混合物用EtOAc(100mL)稀释,并分离层,并将水层进一步用EtOAc(2×100mL)萃取。然后将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。然后将残余物通过快速柱色谱法(100-g BIOTAGE®柱,洗脱液:梯度,在具有作为添加剂的10% CH₂Cl₂的庚烷中0至100% EtOAc)纯化以得到呈白色无定形固体的(P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苄基)-N-(异噻唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(9.54g, 15.53mmol, 81%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.82(d, J=2.0Hz, 1H), 8.38(d, J=2.3Hz, 1H), 8.17(d, J=9.4Hz, 1H), 7.76(t, J=5.1Hz, 1H), 7.68(d, J=6.1Hz, 1H), 7.63(d, J=8.5Hz, 1H), 7.26(d, J=7.9Hz, 2H), 6.91-6.78(m, 4H), 6.74(d, J=2.0Hz, 1H), 4.92(s, 2H), 3.73-3.69(m, 6H), 3.32(s, 1H)。m/z (ESI) 615.1 (M+H)⁺。

[0427] 中间体G: 1-溴-2-氯-4-碘-5-甲氧基苯



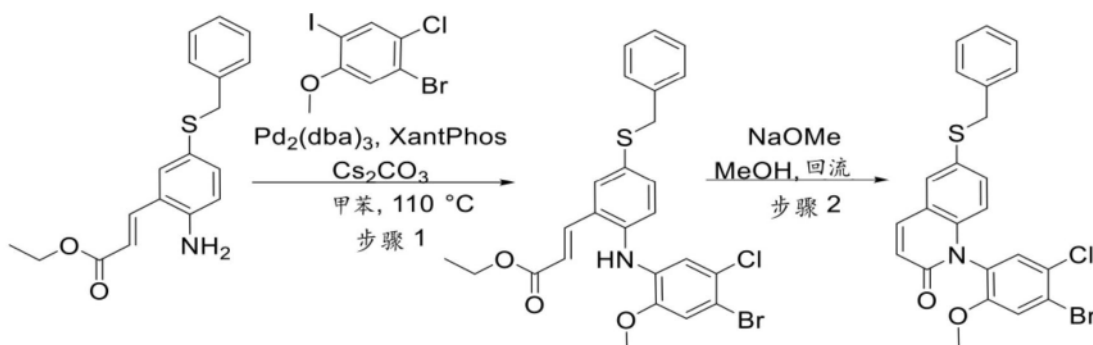
[0429] 在环境温度下在氮气环境下,向2-溴-1-氯-4-甲氧基苯(500g, 2258mmol)在二氯甲烷(7500mL)中的溶液中添加三氟甲磺酸银(I)(638g, 2483mmol)。在环境温度下将反应混合物搅拌20mins并添加碘(630g, 2483mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌16h。然后将混合物用DCM(4500mL)稀释并通过硅藻土过滤。将硅藻土床用DCM(2×1.0L)洗涤。将滤液用20%硫代硫酸钠水溶液(5.0L)和饱和碳酸氢钠水溶液(5.0L)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩以获得初始产物,将其通过柱色谱法(硅胶;筛孔尺寸60-120,洗脱0-5%乙酸乙酯和石油醚)纯化以得到呈灰白色固体的1-溴-2-氯-4-碘-5-甲氧基苯(610g, 1756mmol, 78%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 7.83(s, 1H), 7.03(s, 1H), 3.89(s, 3H)。

[0430] 中间体H: N-(4-甲氧基苄基)嘧啶-2-胺

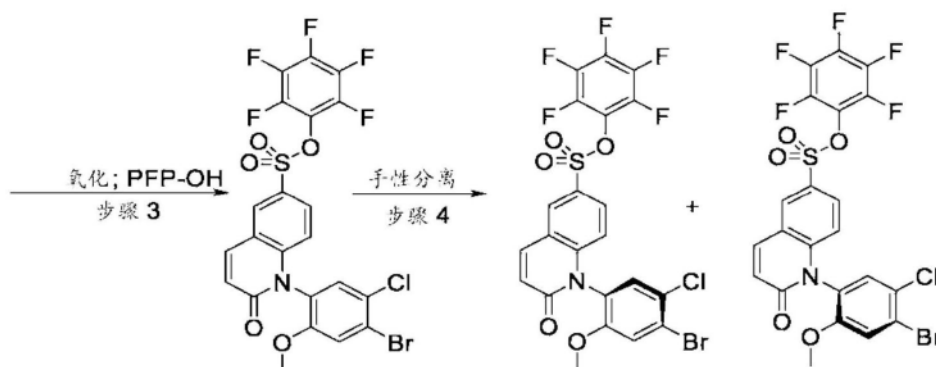


[0432] 在50-mL微波小瓶中将2-氯嘧啶(1.5g, 13.10mmol)、(4-甲氧基苄基)甲胺(2.15g, 15.72mmol, 1.2当量)和三乙胺(2.65g, 26.2mmol, 2.0当量)依次溶解在EtOH(20mL)中。将反应管密封并在微波反应器的腔体中在120℃的上限温度下以80W的最大功率照射1h。将反应混合物用空气流冷却15min后,将其用水(100mL)稀释,用CH₂Cl₂(2×150mL)萃取并经Na₂SO₄干燥。将反应混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将有机萃取物用饱和NaCl水溶液(1×50mL)洗涤,并经Na₂SO₄干燥。将溶液过滤并在真空中浓缩以得到呈黄色油状物的初始产物。将初始产物吸附到硅胶塞上并且通过色谱法通过Redi-Sep预填充的硅胶柱(12g)(以在己烷中的20%至30% EtOAc梯度)纯化以提供呈灰白色固体的N-(4-甲氧基苄基)嘧啶-2-胺(1.5g, 6.97mmol, 53%产率)。m/z (ESI) 216.2 (M+H)⁺。

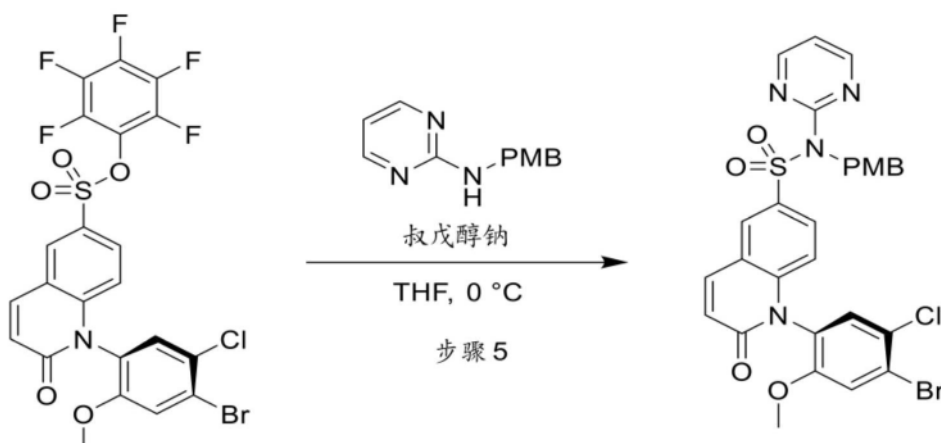
[0433] 中间体I: (P)-1-(4-溴-5-氯-2-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



[0434]



[0435]



[0436] 步骤1: (E)-3-(5-(苄硫基)-2-((4-溴-5-氯-2-甲氧基苯基)氨基)苯基)丙烯酸酯

[0437] 向(E)-3-(2-氨基-5-(苄硫基)苯基)丙烯酸乙酯(175g, 555.0mmol)和1-溴-2-氯-4-碘-5-甲氧基苯(231.3g, 666.2, mmol)在甲苯(1.5L)中的溶液中添加碳酸铯(357.5g, 1100mmol),并将混合物用氮气脱气20mins。将三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(12.5g, 13.0mmol)和XantPhos(15.8g, 27.2mmol, 0.05当量)添加到反应混合物中,并将混合物在 110°C 下加热5h。使反应混合物冷却至室温,用二氯甲烷(1.0L)稀释并通过硅藻土过滤。将滤液在减压下浓缩以获得初始产物,将其通过与在己烷中的5%乙酸乙酯(1.5L)一起搅拌30min来纯化并过滤以获得呈黄色固体的(E)-3-(5-(苄硫基)-2-((4-溴-5-氯-2-甲氧基苯基)氨基)苯基)丙烯酸乙酯(290g, 85%)。m/z (ESI) 532.2 (M+H)⁺。

[0438] 步骤2: 6-(苄硫基)-1-(4-溴-5-氯-2-甲氧基苯基)喹啉-2(1H)-酮

[0439] 向(E)-3-(5-(苄硫基)-2-((4-溴-5-氯-2-甲氧基苯基)氨基)苯基)丙烯酸乙酯

(300.0g, 5630.0mmol) 在甲醇 (3.0L) 中的溶液中添加三 (正丁基) 膦 (乙酸乙酯中的 50% 溶液, 56.2mL, 1126mmol) 并将反应混合物在 70℃ 下加热 5h。使反应混合物冷却至室温, 在减压下浓缩以获得初始产物, 将其通过与己烷中的 5% 乙酸乙酯 (1.0mL) 一起搅拌来纯化并过滤以获得呈灰白色固体的 6- (苄硫基) -1- (4-溴-5-氯-2-甲氧基苯基) 喹啉-2 (1H) -酮 (210.0g, 76.6%), m/z (ESI) 486.0 (M+H)⁺。

[0440] 步骤3: 1- (4-溴-5-氯-2-甲氧基苯基) -2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯

[0441] 向 6- (苄硫基) -1- (4-溴-5-氯-2-甲氧基苯基) 喹啉-2 (1H) -酮 (400.0g, 824.9mmol) 在乙腈 (2.5L) 和 THF (2.5L) 中的溶液中添加乙酸 (1.0L) 和水 (700mL)。将所得混合物冷却至 0℃, 并在 30min 内分批添加 1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮 (292g, 1484.8mmol), 保持内部温度低于 5℃。将所得悬浮液在 0℃ 下在氮气下搅拌 45min。然后在 5min 内添加五氟苯酚 (197.4g, 1072.3mmol) 在乙腈 (500mL) 中的溶液, 随后在 30min 内添加三乙胺 (477mL, 3299mmol), 保持内部温度低于 5℃。将混合物在 0℃ 下继续搅拌 50min。添加水 (4.0L) 并用乙酸乙酯 (3×2.0L) 萃取。将有机层用盐水 (2.0L) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩以获得初始产物, 将其通过与异丙醇/己烷 (1:1, 2.0L) 一起搅拌来纯化并过滤以获得呈白色固体的 1- (4-溴-5-氯-2-甲氧基苯基) -2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯 (360g, 72%)。 m/z (ESI) 610.6 (M+H)⁺。

[0442] 步骤4: (P) -1- (4-溴-5-氯-2-甲氧基苯基) -2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯和 (M) -1- (4-溴-5-氯-2-甲氧基苯基) -2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯

[0443] 将 1- (4-溴-5-氯-2-甲氧基苯基) -2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯 (156g, 255mmol) 通过 chiral SFC 色谱法 ((S,S) Whelk-O, 45% 异丙醇) 纯化以得到呈白色固体的 (P) -1- (4-溴-5-氯-2-甲氧基苯基) -2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯 (72.66g, 93% 产率) 和 (M) -1- (4-溴-5-氯-2-甲氧基苯基) -2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯 (76.13g, 98% 产率), m/z (ESI) 610.6 (M+H)⁺。

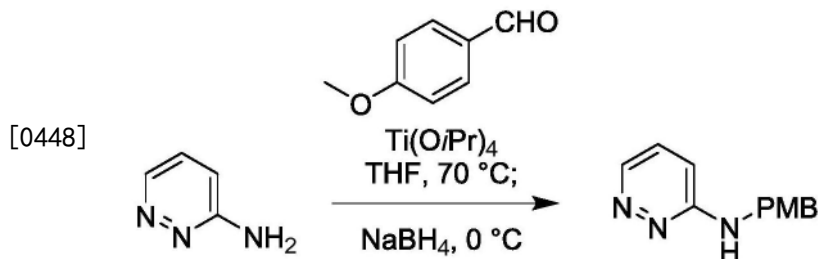
[0444] 步骤5: (P) -1- (4-溴-5-氯-2-甲氧基苯基) -N- (4-甲氧基苄基) -2-氧代-N- (嘧啶-2-基) -1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0445] 将 N- (4-甲氧基苄基) 嘧啶-2-胺 (9.72g, 45.1mmol) 和 (P) -1- (4-溴-5-氯-2-甲氧基苯基) -2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯 (25.06g, 41.0mmol) 添加到 500-mL 烧瓶中。将烧瓶用 N₂ 流冲洗, 然后添加四氢呋喃 (136mL) 并将反应在 N₂ 下冷却至 2℃。通过加料漏斗在 30min 内添加叔戊醇钠 (在 THF 中 30% 溶液, 197mL, 492mmol), 保持内部温度约 5℃, 并在添加后淡黄色溶液变成橙色。将反应在冰浴中搅拌 30min。然后将反应用饱和 NH₄Cl 溶液淬灭并用 EtOAc 稀释。将层分离, 并将水层用 EtOAc 萃取两次。将合并的有机物用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并蒸发。添加 IPA, 并析出白色沉淀物。将溶剂蒸发至大约 100mL, 然后添加另外的 IPA 并将反应搅拌 18h。将浆液过滤并将固体用 IPA 洗涤。

[0446] 将固体吸收在 150mL 的 MTBE 中并在 40℃ 下加热 2 小时。将浆液冷却至环境温度并过滤以获得白色固体。将不纯物质溶解在 500mL 的 10% MeOH/DCM 中, 并与 500mL 的饱和 NaHCO₃ 溶液一起搅拌 30 分钟。将层分离, 并将水层用 10% MeOH/DCM 萃取两次。干燥并蒸发合并的有机层。将来自 IPA 和 MTBE 滴定的滤液合并并负载到 25g 二氧化硅柱上并通过柱色谱法 (RediSep RfGold 120g 柱, 梯度洗脱在具有 10% 二氯甲烷添加剂的庚烷中 10% 至 50% 3: 1 EtOAc:EtOH) 纯化。将柱的纯产物和来自 NaHCO₃ 萃取的产物合并以得到呈淡黄色泡沫状物

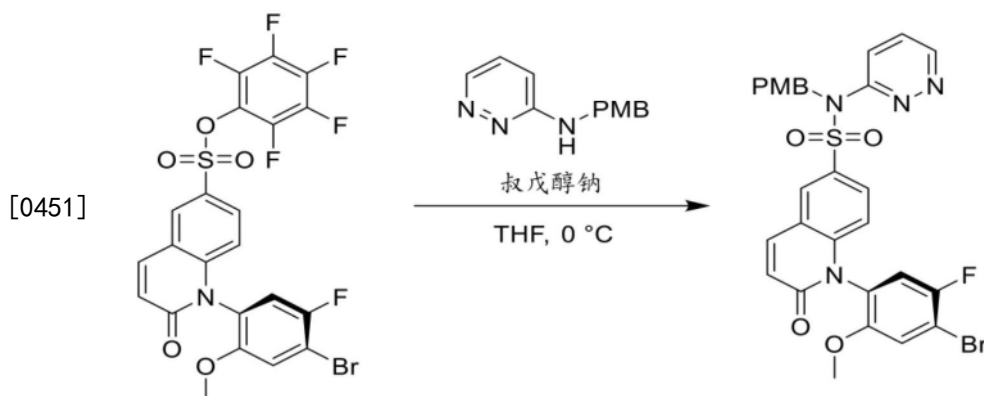
的(P)-1-(4-溴-5-氯-2-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(吡啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(16.94g, 26.4mmol, 64%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.58(d, J=4.9Hz, 2H), 8.39(d, J=2.1Hz, 1H), 8.13(d, J=9.6Hz, 1H), 7.96(dd, J=9.1, 2.3Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.29(d, J=8.8Hz, 2H), 7.13(t, J=4.9Hz, 1H), 6.87(d, J=8.8Hz, 2H), 6.78(d, J=9.6Hz, 1H), 6.74(d, J=9.1Hz, 1H), 5.36(s, 2H), 3.72(s, 3H), 3.71(s, 3H)。m/z (ESI, 正离子) 642.8 (M+H)⁺。

[0447] 中间体J: N-(4-甲氧基苄基)吡嗪-3-胺



[0449] 向25-mL圆底烧瓶中添加在四氢呋喃(10mL)中的4-甲氧基苯甲醛(1.00g, 7.34mmol)和吡嗪-3-胺(0.838g, 8.81mmol)。然后, 添加异丙醇钛(IV)(6.46mL, 22.03mmol), 并将反应混合物在70℃下搅拌16h。然后将反应混合物冷却至0℃, 并分批添加硼氢化钠(0.556g, 14.69mmol)。然后将反应混合物在0℃下搅拌2h。将反应混合物用水(20mL)稀释并过滤。然后将滤液用EtOAc (3×50mL) 萃取。将有机萃取物用饱和NaCl水溶液(30mL)洗涤, 并经Na₂SO₄干燥。将溶液过滤并在真空中浓缩以得到呈橙色油状物的初始产物。将初始产物吸附到硅胶塞上并且通过色谱法通过Redi-Sep预填充的硅胶柱(40g) (以在CH₂Cl₂中0%至15% MeOH洗脱) 纯化以提供呈黄色固体的N-(4-甲氧基苄基)吡嗪-3-胺(0.680g, 3.16mmol, 43.0%产率)。m/z (ESI, 正离子) 216.2 (M+H)⁺。

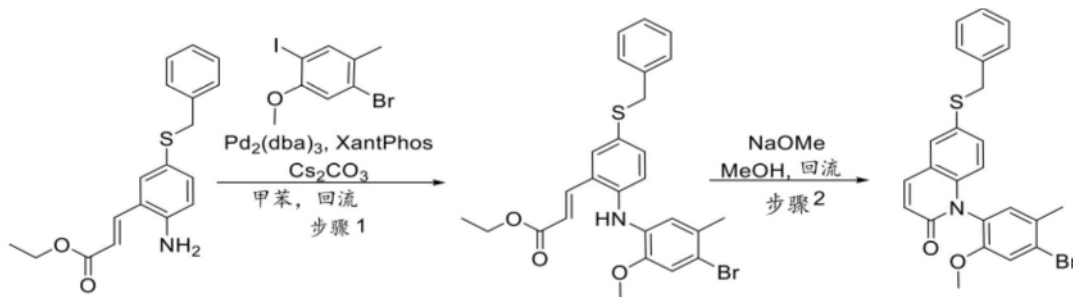
[0450] 中间体K: (P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(吡嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



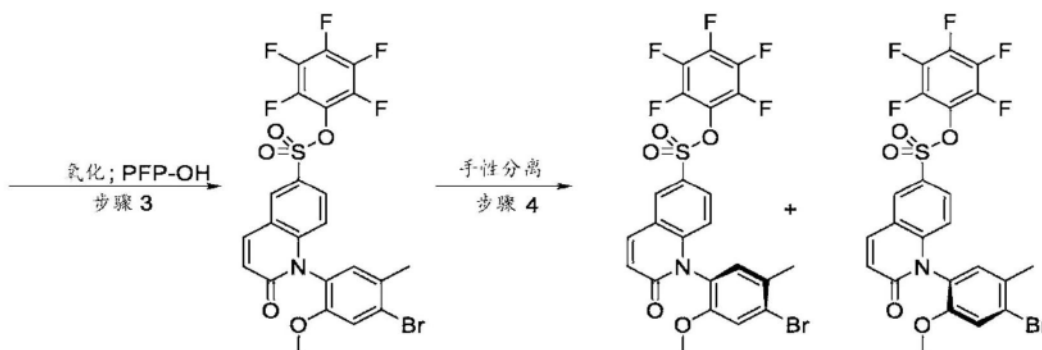
[0452] 将含有(P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯(5.00g, 8.41mmol)和N-(4-甲氧基苄基)吡嗪-3-胺(1.902g, 8.83mmol)的100-mL回收烧瓶用氮气冲洗并随后装入THF(34mL)。将溶液冷却至0℃, 并缓慢添加叔戊醇钠(8.4mL, 11.78mmol, 在THF中1.4M)。将浅黄色溶液在0℃下搅拌15min, 并然后在真空中除去挥发物。添加水以使白色沉淀物形成。分离该沉淀物, 溶解在二氯甲烷中, 并用庚烷处理以使呈白色沉淀物的(P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(吡嗪-3-基)-

1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(4.20g,6.71mmol,80%产率)形成。 m/z (ESI,正离子)625.0(M+H)⁺。

[0453] 中间体L: (P)-1-(4-溴-2-甲氧基-5-甲基苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯



[0454]



[0455] 步骤1: (E)-3-(5-(苄硫基)-2-((4-溴-2-甲氧基-5-甲基苯基)氨基)苯基)丙烯酸乙酯

[0456] 在圆底烧瓶中装入(E)-3-(2-氨基-5-(苄硫基)苯基)丙烯酸乙酯(4.729g, 15.09mmol)、1-溴-4-碘-5-甲氧基-2-甲基苯(5.18g, 15.84mmol)、XantPhos(0.437g, 0.754mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.345g, 0.377mmol)、碳酸铯(9.83g, 30.2mmol)和甲苯(30mL)。连接回流冷凝器,并将混合物加热至回流。4h后,添加另外部分的三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(172mg)和XantPhos(213mg)。2h后,添加另外部分的碳酸铯(约2g)和1-溴-4-碘-5-甲氧基-2-甲基苯(600mg)。再回流30min后,将混合物冷却并通过硅藻土过滤。将过滤垫用EtOAc(3x)洗涤。将滤液浓缩。将残余物从MeOH中浓缩,并吸收在MeOH中。将所得悬浮液加热至沸腾,然后进行超声处理并冷却至RT。将混合物过滤,并将收集的固体用MeOH(3x)洗涤并在N₂流下干燥48h,得到呈亮黄色固体的(E)-3-(5-(苄硫基)-2-((4-溴-2-甲氧基-5-甲基苯基)氨基)苯基)丙烯酸乙酯(5.21g, 10.17mmol, 67.4%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.75(d, J=15.9Hz, 1H), 7.66(d, J=2.1Hz, 1H), 7.42(s, 1H), 7.37-7.20(m, 6H), 7.14(s, 1H), 6.85(d, J=8.5Hz, 1H), 6.62(s, 1H), 6.51(d, J=15.9Hz, 1H), 4.23(s, 2H), 4.15(q, J=7.0Hz, 2H), 3.78(s, 3H), 2.14(s, 2H), 1.23(t, J=7.1Hz, 3H)。 m/z (ESI) 512.2(M+H)⁺。

[0457] 步骤2: 6-(苄硫基)-1-(4-溴-2-甲氧基-5-甲基苯基)喹啉-2(1H)-酮

[0458] 在圆底烧瓶中装入(E)-3-(5-(苄硫基)-2-((4-溴-2-甲氧基-5-甲基苯基)氨基)苯基)丙烯酸乙酯(5.12g, 9.99mmol)和MeOH(50.0mL)以得到黄色悬浮液。添加甲醇钠(在MeOH中25wt%, 0.432mL, 1.998mmol)。连接回流冷凝器并将烧瓶移低到70℃的加热浴中。1h后,依次添加另外部分的MeOH(25mL)和甲醇钠溶液(约0.85mL)。7h后,将混合物冷却并在真

空下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(80-g Redi-Sep柱, 25-g 硅胶负载柱, 作为MeOH-DCM中的溶液上样, 然后用25%-75% EtOAc/含有10% DCM的庚烷洗脱) 纯化。合并含有产物的级分并浓缩得到呈黄褐色固体的6-(苄硫基)-1-(4-溴-2-甲氧基-5-甲基苯基) 喹啉-2(1H)-酮(4.233g, 9.08mmol, 91%产率)。m/z (ESI) 466.1 (M+H)⁺。

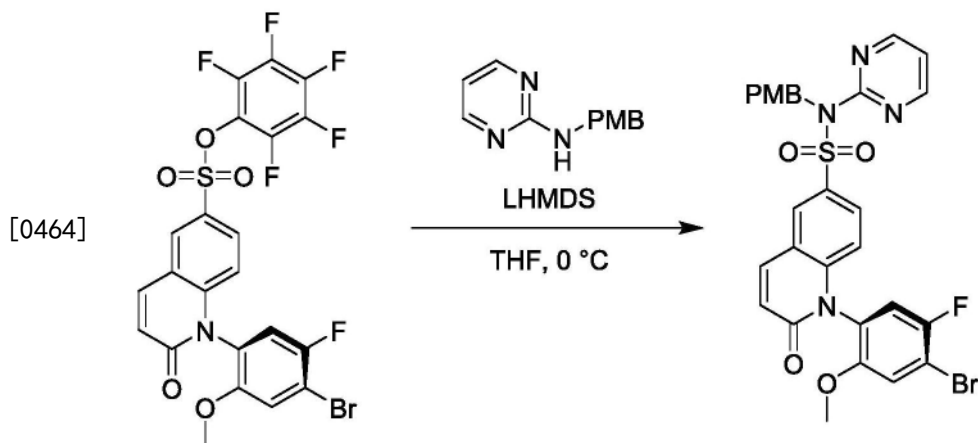
[0459] 步骤3: 1-(4-溴-2-甲氧基-5-甲基苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯

[0460] 在圆底烧瓶中装入6-(苄硫基)-1-(4-溴-2-甲氧基-5-甲基苯基) 喹啉-2(1H)-酮(4.23g, 9.07mmol)、DCM(71.1mL)、乙酸(2.67mL)、和水(1.778mL)以得到澄清的浅棕色溶液。将烧瓶在冰水浴中冷却10min, 然后一次性添加1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(3.66g, 18.59mmol)。40min后, 添加另外部分的氧化剂(850mg)。将混合物再搅拌20min, 然后依次添加2,3,4,5,6-五氟苯酚(2.504g, 13.60mmol)和三乙胺(5.06mL, 36.3mmol)。20min后, 将混合物用水稀释。将层分离并用DCM萃取水层。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(80-g Redi-Sep Gold柱, 25-g 硅胶负载柱, 10%-60% EtOAc/庚烷(具有10% DCM)) 纯化以得到1-(4-溴-2-甲氧基-5-甲基苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯(3.37g, 5.71mmol, 63%产率)。m/z (ESI) 590.0 (M+H)⁺。

[0461] 步骤4: (P)-1-(4-溴-2-甲氧基-5-甲基苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯

[0462] 将1-(4-溴-2-甲氧基-5-甲基苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯(22.896g, 38.79mmol)使用(S,S)Wheilk-0, 5x25cm柱纯化。流动相在等度条件下运行; 具有50%二氯甲烷的超临界CO₂; 流速: 350mL/min。第一洗脱峰指定为(P)-1-(4-溴-2-甲氧基-5-甲基苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯(10.425g)。第二洗脱峰指定为(M)-1-(4-溴-2-甲氧基-5-甲基苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯(10.76g)。峰1的数据: m/z (ESI) 590.0 (M+H)⁺。峰2的数据: m/z (ESI) 590.0 (M+H)⁺。

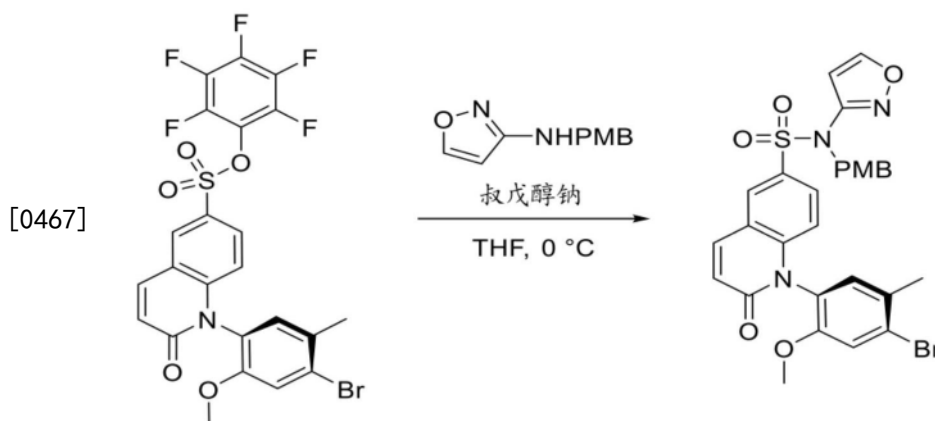
[0463] 中间体M: (P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



[0465] 在250-mL圆底烧瓶中依次装入(P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯(2.00g, 3.37mmol)、四氢呋喃(17mL)和N-(4-甲氧基苄基)嘧啶-2-胺(0.724g, 3.37mmol), 并将所得溶液冷却至0°C。然后将双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂(3.70mL, 3.70mmol, 在THF中1.0M)滴加到搅拌的反应混合物中。15min后, 将HCl水溶液

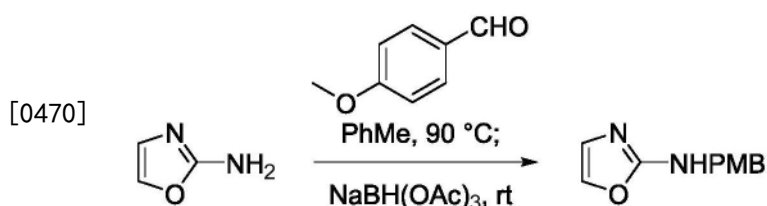
(1.0M, 100mL) 和 EtOAc (100mL) 添加到反应混合物中, 随后使其升温至环境温度。将层分离并用 EtOAc (2×100mL) 萃取水层。然后将合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。然后将残余物通过快速柱色谱法 (100g BIOTAGE® 柱, 梯度洗脱 0-100% EtOAc: 庚烷 (具有 10% 二氯甲烷作为共洗脱液)) 纯化以得到呈白色固体的 (P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苄基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(噁唑-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (1.10g, 1.76mmol, 52% 产率)。m/z (ESI, 正离子) 625.8 (M+H)⁺。

[0466] 中间体N: (P)-1-(4-溴-2-甲氧基-5-甲基苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



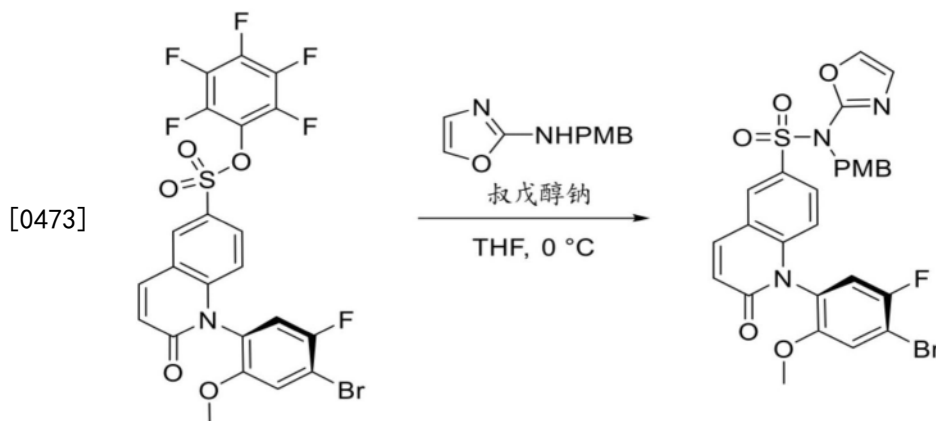
[0468] 向 0 °C 的 N-(4-甲氧基苄基) 异噁唑-3-胺 (83mg, 0.407mmol) 和 (P)-1-(4-溴-2-甲氧基-5-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苄基酯 (200mg, 0.339mmol) 在四氢呋喃 (1.7mL) 中的溶液中缓慢添加叔戊醇钠 (THF 中 30wt%, 176μL, 0.440mmol)。将反应在 0 °C 下搅拌 30 分钟。30min 后, 将反应混合物在乙酸乙酯与饱和氯化铵水溶液之间分配。将有机层浓缩, 并将残余物与 MTBE (2mL) 一起研磨以提供呈白色粉末的 (P)-1-(4-溴-2-甲氧基-5-甲基苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (191mg, 0.313mmol, 92% 产率)。m/z (ESI, 正离子) 609.8 (M+H)⁺。

[0469] 中间体O: N-(4-甲氧基苄基) 噁唑-2-胺



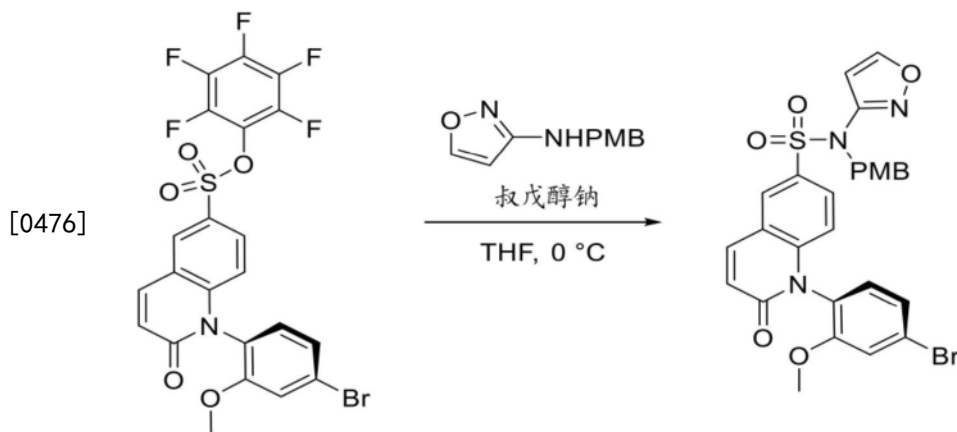
[0471] 在 250-mL 烧瓶中, 将 1,3-噁唑-2-胺 (5.00g, 59.5mmol) 和 4-茴香醛 (10.53g, 8.85mL, 77mmol) 在甲苯 (119mL) 中在 90 °C 下加热 2 小时。将反应冷却至环境温度, 并分批添加三乙酰氧基硼氢化钠 (18.91g, 89mmol)。将黄色反应搅拌 18 小时。然后将反应用水淬灭, 将层分离, 并将水层用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机物用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。将残余物负载到 25g 二氧化硅柱上并通过柱色谱法 (RediSep RfGold 120g 柱, 梯度洗脱 10%-50% EtOAc: 庚烷) 纯化以得到呈白色固体的 N-(4-甲氧基苄基) 噁唑-2-胺 (1.588g, 7.78mmol, 13% 产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 7.55 (br t, J=6.1Hz, 1H), 7.39 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.73 (d, J=1.0Hz, 1H), 4.26 (d, J=6.2Hz, 2H), 3.72 (s, 3H)。m/z (ESI, 正离子) 205.2 (M+H)⁺。

[0472] 中间体P: (P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



[0474] 向0℃的N-(4-甲氧基苄基)噁唑-2-胺(82mg,0.404mmol)和(P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯(200mg,0.337mmol)在四氢呋喃(1.6mL)中的溶液中缓慢添加叔戊醇钠(THF中30wt%,175 μ L,0.438mmol)。将反应在0℃下搅拌30分钟。然后将反应混合物在乙酸乙酯与饱和氯化铵水溶液之间分配。将有机层浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(梯度洗脱20%-80%[3:1乙酸乙酯/乙醇]:庚烷(具有10%二氯甲烷作为共洗脱液))纯化以提供呈白色粉末的(P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(180mg,0.293mmol,87%产率)。m/z (ESI,正离子)613.8(M+H)⁺。

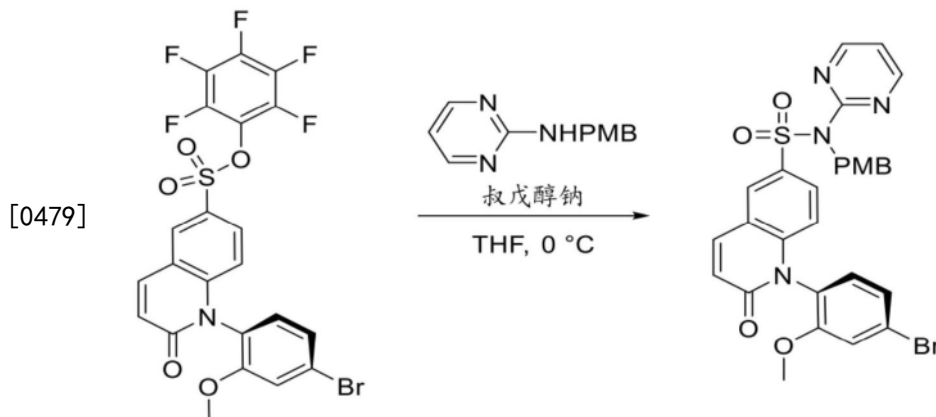
[0475] 中间体Q: (P)-1-(4-溴-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



[0477] 向0℃的N-(4-甲氧基苄基)异噁唑-3-胺(128mg,0.625mmol)和(P)-1-(4-溴-2-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯(300mg,0.521mmol)在四氢呋喃(2.6mL)中的溶液中缓慢添加叔戊醇钠(THF中30wt%,271 μ L,0.677mmol)。将反应在0℃下搅拌30分钟。然后将反应混合物在乙酸乙酯与饱和氯化铵水溶液之间分配。将有机层浓缩。将残余物与MTBE一起研磨以提供呈灰白色固体的1-(4-溴-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(350mg,0.587mmol,>99%产率)。m/z (ESI,正离子)595.8(M+H)⁺。

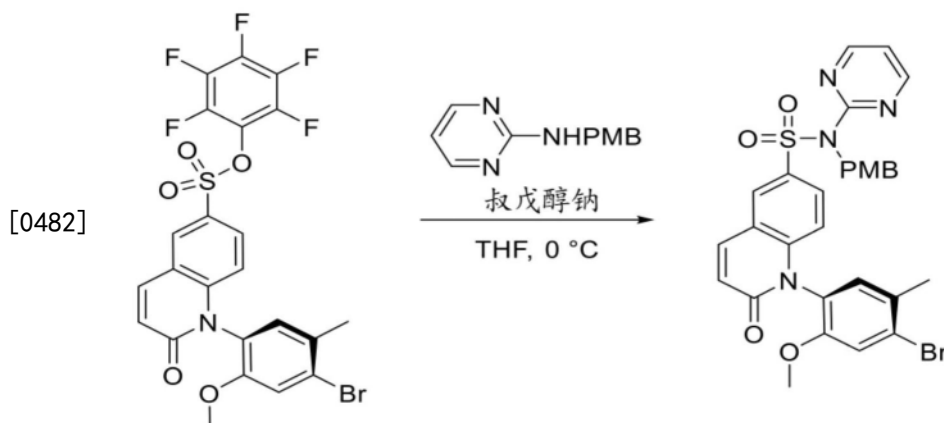
[0478] 中间体R: (P)-1-(4-溴-2-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(噁唑-2-

基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



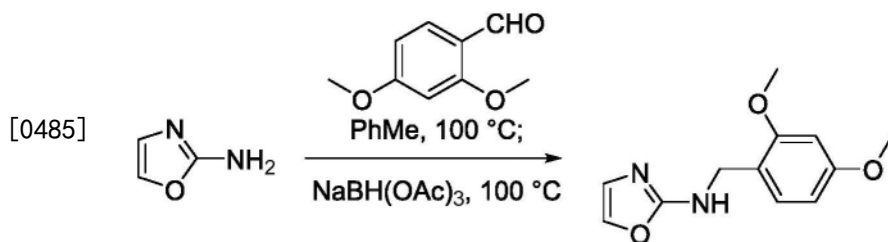
[0480] 标题化合物是根据中间体R的方法和纯化方案使用N-(4-甲氧基苄基)嘧啶-2-胺(134mg, 0.625mmol)来制备的。这得到呈灰白色固体的1-(4-溴-2-甲氧基苄基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(140mg, 0.230mmol, 44%产率)。m/z (ESI, 正离子) 606.8 (M+H)⁺。

[0481] 中间体S: (P)-1-(4-溴-2-甲氧基-5-甲基苄基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



[0483] 标题化合物是根据中间体R的方法和纯化方案使用(P)-1-(4-溴-2-甲氧基-5-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苄基酯(200mg, 0.339mmol)来制备的。这得到呈白色固体的(P)-1-(4-溴-2-甲氧基-5-甲基苄基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(130mg, 0.209mmol, 62%产率)。m/z (ESI, 正离子) 620.8 (M+H)⁺。

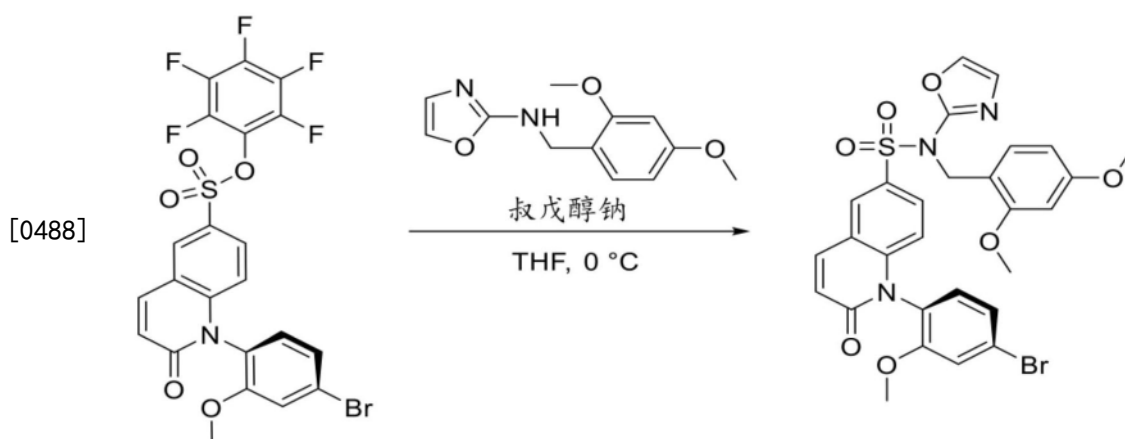
[0484] 中间体T: N-(2,4-二甲氧基苄基)噁唑-2-胺



[0486] 在250mL烧瓶中,将1,3-噁唑-2-胺(5.00g, 59.5mmol)和2,4-二甲氧基苯甲醛(10.87g, 65.4mmol)的混合物在甲苯(100mL)中在90 °C下加热1h。将反应冷却至rt,然后用

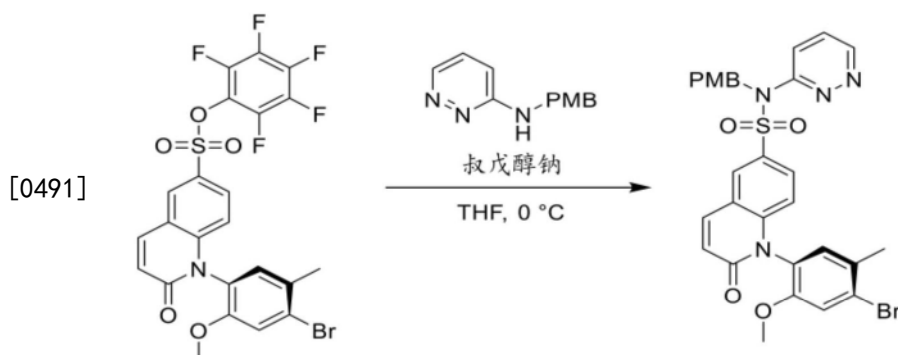
三乙酰氧基硼氢化钠(18.91g, 89mmol)处理。将混合物在100℃下搅拌1h,然后在rt下搅拌60h。添加另外的三乙酰氧基硼氢化钠(18.91g, 89mmol)并将反应在100℃下搅拌2h。然后将反应冷却并用乙酸乙酯(500mL)和水(100mL)稀释。将有机层用饱和碳酸氢钠溶液(3×200mL)和盐水(2×100mL)洗涤并经硫酸镁干燥。将溶剂在减压下除去,得到粘性棕色油状物,将其吹扫通过硅胶塞,用50% [3:1乙酸乙酯:乙醇]:庚烷洗涤。将滤液浓缩,并然后通过快速色谱法(HP二氧化硅220g柱,梯度洗脱0-70%乙酸乙酯:[9:1庚烷:DCM])纯化以得到呈浅黄色固体的N-(2,4-二甲氧基苄基)噁唑-2-胺(1.18g, 5.04mmol, 8%产率)。m/z (ESI, 正离子) 235.2(M+H)⁺。

[0487] 中间体U: (P)-1-(4-溴-2-甲氧基苄基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



[0489] 向0℃的N-(2,4-二甲氧基苄基)噁唑-2-胺(146mg, 0.625mmol)和(P)-1-(4-溴-2-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯(300mg, 0.521mmol)在四氢呋喃(2.6mL)中的溶液中缓慢添加叔戊醇钠(THF中30wt%, 0.271mL, 0.677mmol)。将反应在0℃下搅拌30分钟。然后将反应混合物在乙酸乙酯与饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将有机层浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(梯度洗脱40%-100%乙酸乙酯:庚烷(具有10%二氯甲烷作为共洗脱液))纯化以提供呈无色油状物的(P)-1-(4-溴-2-甲氧基苄基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(0.200g, 0.319mmol, 61.3%产率)。m/z (ESI, 正离子) 625.8(M+H)⁺。

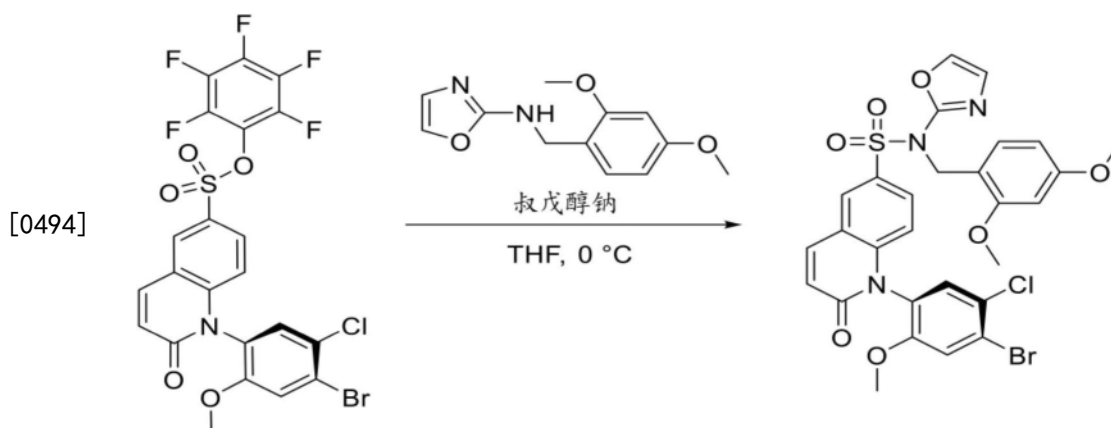
[0490] 中间体V: (P)-1-(4-溴-2-甲氧基-5-甲基苄基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(哒嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



[0492] 向0℃的N-(4-甲氧基苄基)哒嗪-3-胺(0.219g, 1.02mmol)和(P)-1-(4-溴-2-甲氧基-5-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯(0.5g, 0.847mmol)在四氢呋喃

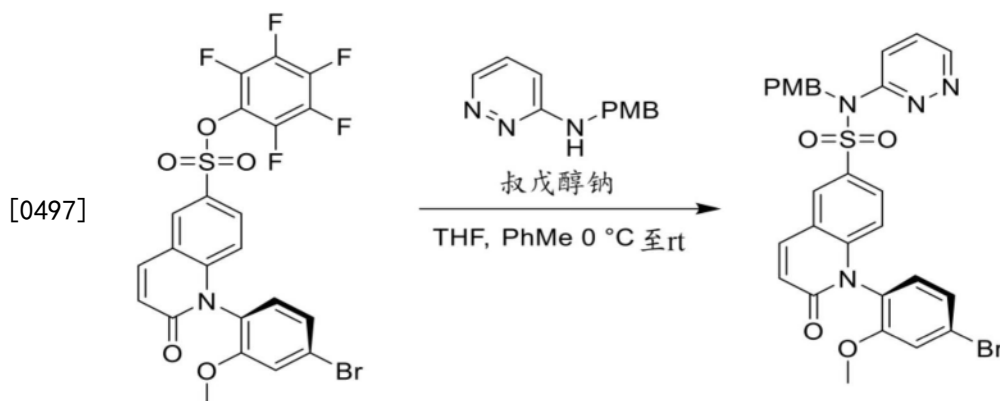
(4.2mL) 中的溶液中缓慢添加叔戊醇钠 (THF 中 30wt % 溶液, 0.41mL, 1.0mmol)。将反应在 0℃ 下搅拌 30 分钟。然后将反应混合物在乙酸乙酯与饱和氯化铵水溶液之间分配。将有机层浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (梯度洗脱 40% - 100% 乙酸乙酯: 庚烷 (具有 10% 二氯甲烷作为共洗脱液)) 纯化以提供呈白色固体的 (P) - 1 - (4 - 溴 - 2 - 甲氧基 - 5 - 甲基苯基) - N - (4 - 甲氧基苄基) - 2 - 氧代 - N - (哒嗪 - 3 - 基) - 1, 2 - 二氢喹啉 - 6 - 磺酰胺 (367mg, 0.591mmol, 70% 产率)。m/z (ESI, 正离子) 620.8 (M+H)⁺。

[0493] 中间体 W: (P) - 1 - (4 - 溴 - 5 - 氯 - 2 - 甲氧基苯基) - N - (2, 4 - 二甲氧基苄基) - N - (噁唑 - 2 - 基) - 2 - 氧代 - 1, 2 - 二氢喹啉 - 6 - 磺酰胺



[0495] 将 N - (2, 4 - 二甲氧基苄基) 噁唑 - 2 - 胺 (0.211g, 0.901mmol) 和 (P) - 1 - (4 - 溴 - 5 - 氯 - 2 - 甲氧基苯基) - 2 - 氧代 - 1, 2 - 二氢喹啉 - 6 - 磺酸全氟苯基酯 (0.500g, 0.819mmol, Syngene 公司) 添加到 40 - mL 小瓶中。用氮气冲洗小瓶, 添加四氢呋喃 (2.7mL), 并然后将反应冷却至 0℃。缓慢添加叔戊醇钠 (在 PhMe 中 3.2M, 0.33mL, 1.1mmol)。在 0℃ 下搅拌 30min 后, 将饱和氯化铵水溶液和 EtOAc 添加到冷反应中。将相分离并将水相用 EtOAc 萃取两次。干燥并蒸发合并的有机萃取物。将残余物通过柱色谱法 (两个连续的 RediSep Rf Gold 40g 柱, 梯度洗脱 0 - 40% [3:1 EtOAc: EtOH]: [10:1 庚烷: 二氯甲烷]) 纯化以提供呈黄色固体的 (P) - 1 - (4 - 溴 - 5 - 氯 - 2 - 甲氧基苯基) - N - (2, 4 - 二甲氧基苄基) - N - (噁唑 - 2 - 基) - 2 - 氧代 - 1, 2 - 二氢喹啉 - 6 - 磺酰胺 (0.347g, 0.525mmol, 64% 产率)。m/z (ESI, 正离子) 681.8 (M+Na)⁺。

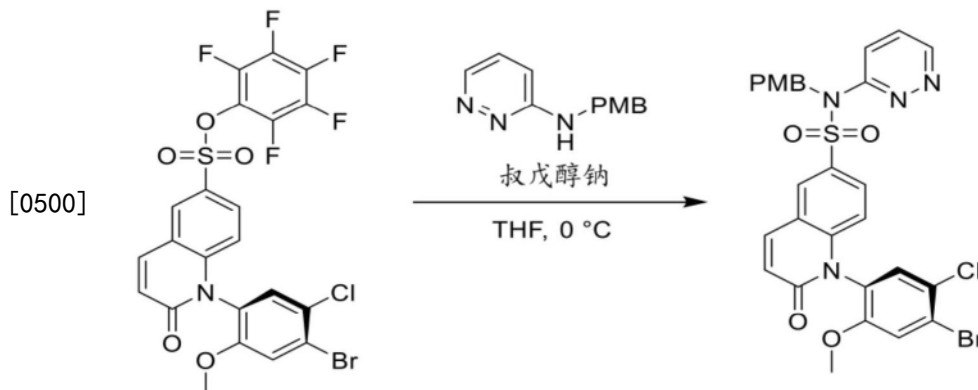
[0496] 中间体 X: (P) - 1 - (4 - 溴 - 2 - 甲氧基苯基) - N - (4 - 甲氧基苄基) - 2 - 氧代 - N - (哒嗪 - 3 - 基) - 1, 2 - 二氢喹啉 - 6 - 磺酰胺



[0498] 在 250 - mL 烧瓶中, 将 (P) - 1 - (4 - 溴 - 2 - 甲氧基苯基) - 2 - 氧代 - 1, 2 - 二氢喹啉 - 6 - 磺酸全氟苯基酯 (7.00g, 12.15mmol) 和 N - (4 - 甲氧基苄基) 哒嗪 - 3 - 胺 (3.14g, 14.58mmol) 悬浮在

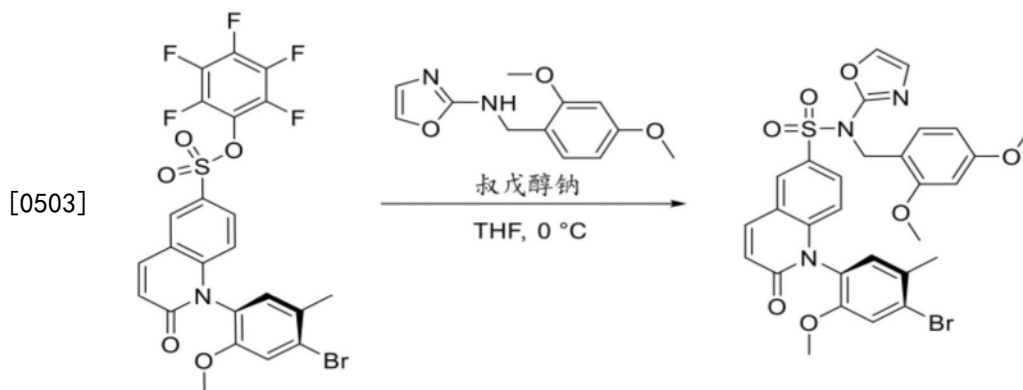
四氢呋喃(100mL)中。将浅棕色悬浮液在冰浴中冷却并用叔戊醇钠(在甲苯中40wt%, 7.77mL, 19.43mmol)逐滴处理。将反应在0℃下搅拌30min并使其升温至rt。2h后,添加另外的碱叔戊醇钠(在甲苯中40wt%, 1mL),并将反应在rt下再搅拌15h。添加另外的叔戊氧化物(在甲苯中40wt%, 1mL),并将反应在rt下再搅拌2h。将反应在冰浴中冷却并用饱和氯化铵溶液(50mL)淬灭,并将反应剧烈搅拌15min。将相分离,并将水相用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将残余物通过硅胶柱色谱法(梯度洗脱0-100% [3:1EtOAc:EtOH]:[9:1庚烷:二氯甲烷])纯化。将产物进一步通过与乙酸乙酯:庚烷(1:1)一起研磨而纯化,得到呈灰白色固体的(P)-1-(4-溴-2-甲氧基苄基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(哒嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(1.56g, 2.57mmol, 21%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 9.04 (dd, J=4.5, 1.7Hz, 1H), 8.26 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.16 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.67-7.77 (m, 2H), 7.64 (dd, J=9.1, 2.3Hz, 1H), 7.53 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.15 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.76-6.85 (m, 3H), 6.72 (d, J=9.1Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (s, 3H)。m/z (ESI, 正离子) 607.0 (M+H)⁺。

[0499] 中间体Y: (P)-1-(4-溴-5-氯-2-甲氧基苄基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(哒嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



[0501] 标题化合物是根据中间体V的方法和纯化方案使用(P)-1-(4-溴-5-氯-2-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苄基酯(5.00g, 8.19mmol)来制备的。这得到(P)-1-(4-溴-5-氯-2-甲氧基苄基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(哒嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(2.84g, 4.42mmol, 54%产率)。m/z (ESI, 正离子) 641.0 (M+H)⁺。

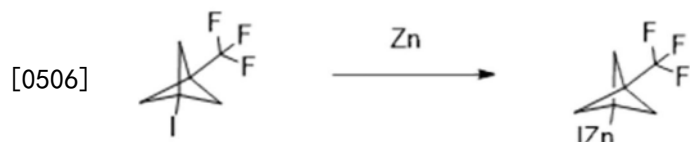
[0502] 中间体Z: (P)-1-(4-溴-2-甲氧基-5-甲基苄基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



[0504] 标题化合物是根据中间体N的方法使用N-(2,4-二甲氧基苄基)噁唑-2-胺

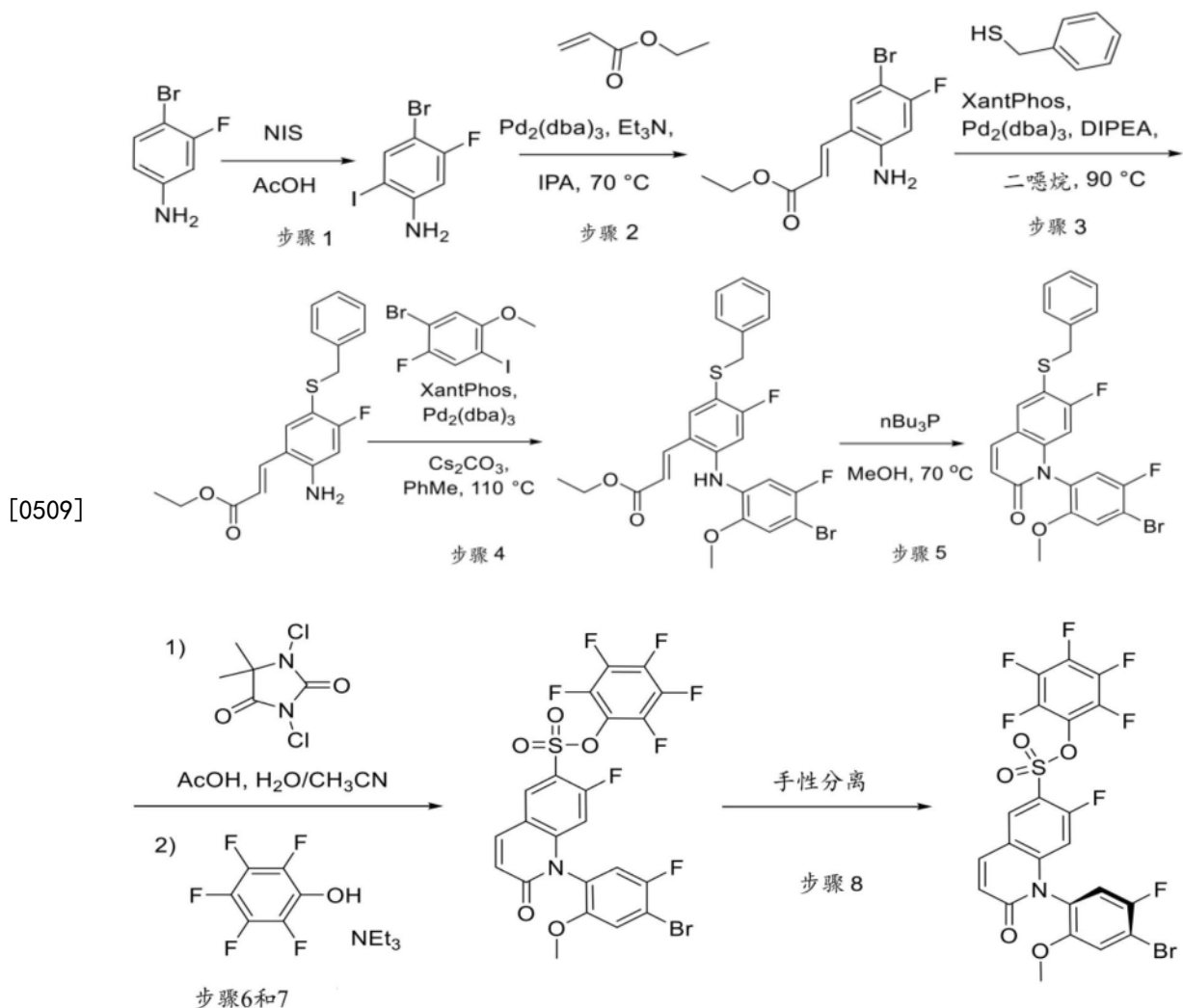
(0.236g, 1.01mmol) 来制备的。将产物通过柱色谱法 (两个连续的RediSep Rf Gold 40g柱, 梯度洗脱0-40% [3:1EtOAc:EtOH]:[9:1庚烷:二氯甲烷]) 纯化以得到 (P)-1-(4-溴-2-甲氧基-5-甲基苯基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (0.38g, 0.59mmol, 65% 产率)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.92 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.86 (dd, J=9.0, 2.2Hz, 1H), 7.69 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.46 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.16 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (d, J=0.8Hz, 1H), 6.82 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.68 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.37 (dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 6.17 (d, J=2.3Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

[0505] 中间体AB: (3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)碘化锌 (II)



[0507] 在烘箱干燥的小瓶中装入1-碘-3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷 (100mg, 0.382mmol), 用氮气吹扫, 并添加在四氢呋喃中的5%的Rieke锌 (27mg, 0.549mL, 0.420mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。使所得悬浮液沉降。将产物未经进一步纯化即使用。

[0508] 中间体AC: (P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯。



[0510] 步骤1: 4-溴-5-氟-2-碘苯胺

[0511] 在10℃-15℃下,将N-碘代琥珀酰亚胺(710g, 3158mmol)分批添加到4-溴-3-氟苯胺(500g, 2631mmol)在乙酸(4000mL)中的溶液中。将反应在室温下搅拌1小时。然后将反应用冰水(7L)淬灭,并过滤沉淀的固体。将固体用5%硫代硫酸钠溶液(6L)和水(4L)洗涤并干燥,得到呈棕色固体的4-溴-5-氟-2-碘苯胺(750g, 2374mmol, 90%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 7.76 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.68 (d, J=11.5Hz, 1H), 5.68 (s, 2H)。

[0512] 步骤2: (E)-3-(2-氨基-5-溴-4-氟苯基)丙烯酸乙酯

[0513] 在室温下向4-溴-5-氟-2-碘苯胺(500g, 1583mmol)在异丙醇(2550mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(331mL, 2374mmol)。将反应混合物用氮气脱气20分钟。添加三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(36.2g, 39.6mmol),随后在氮气氛下缓慢添加丙烯酸乙酯(162g, 1614mmol)。然后将反应混合物加热至70℃并搅拌6小时。完成后,将反应混合物通过硅藻土过滤并用二氯甲烷(2L)洗涤。将滤液在减压下浓缩,得到初始产物。将初始产物在石油醚中的3%乙酸乙酯(6L)中搅拌并过滤。将获得的固体用在石油醚中的3%EtOAc(2L)洗涤并干燥以得到呈黄色固体的(E)-3-(2-氨基-5-溴-4-氟苯基)丙烯酸乙酯(433g, 1505mmol, 95%产率)。MS (ESI, 正离子)m/z: 288.0 (M+1)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 7.69-7.98 (m, 2H), 6.61 (d, J=11.4Hz, 1H), 6.45 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.12 (s, 2H), 4.17 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.26 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0514] 步骤3: (E)-3-(2-氨基-5-(苄硫基)-4-氟苯基)丙烯酸乙酯

[0515] 向(E)-3-(2-氨基-5-溴-4-氟苯基)丙烯酸乙酯(500.0g, 1735mmol)在1,4-二噁烷(2500mL)中的溶液中添加N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(449g, 3471mmol)并用氮气脱气20分钟。将(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(二苯基磷烷)(50.2g, 87mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(39.7g, 43.4mmol)添加到反应混合物中。将混合物用氮气吹扫并加热至80℃持续10分钟。将反应冷却至室温并添加苯基甲硫醇(237g, 1909mmol)。将反应在90℃下加热12小时。使反应冷却至室温并用乙酸乙酯(1000mL)稀释。将混合物通过硅藻土过滤,并将硅藻土床用乙酸乙酯(2500mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩以获得初始产物。将初始产物通过柱色谱法(硅胶;筛孔尺寸60-120,梯度洗脱0-15%乙酸乙酯和石油醚)纯化以获得呈黄色固体的(E)-3-(2-氨基-5-(苄硫基)-4-氟苯基)丙烯酸乙酯(300.0g, 905mmol, 52%产率)。MS (ESI, 正离子) m/z : 332.1 (M+1)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7.72 (d, $J=15.7\text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.01-7.32 (m, 5H), 6.38-6.55 (m, 1H), 6.24 (d, $J=15.7\text{Hz}$, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.17 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.89-4.07 (m, 2H), 1.26 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。

[0516] 步骤4: (E)-3-(5-(苄硫基)-2-((4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)-4-氟苯基)丙烯酸乙酯

[0517] 向装有在甲苯(100mL)中的(E)-3-(2-氨基-5-(苄硫基)-4-氟苯基)丙烯酸乙酯(10g, 30.2mmol)和1-溴-2-氟-4-碘-5-甲氧基苯(10.48g, 31.7mmol)的250mL 3颈圆底烧瓶中添加碳酸铯(39.3g, 121mmol)。将混合物用氮气脱气15分钟。将三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(1.105g, 1.207mmol)和(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(二苯基磷烷)(1.397g, 2.414mmol)添加到反应混合物中并将混合物在110℃下加热16小时。使反应混合物冷却至室温,用二氯甲烷(200mL)稀释并通过硅藻土过滤。将滤液在减压下浓缩以获得初始产物,将其与甲醇(250mL)一起搅拌1小时纯化并过滤。将饼用甲醇(100mL)洗涤并干燥以获得呈黄色固体的(E)-3-(5-(苄硫基)-2-((4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)-4-氟苯基)丙烯酸乙酯(13.5g, 25.3mmol, 84%产率)。MS (ESI, 正离子) m/z : 534.0 (M+1)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7.97 (s, 1H), 7.75 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 7.05-7.43 (m, 6H), 6.77 (d, $J=11.1\text{Hz}$, 1H), 6.63 (d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 6.52 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.16 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.23 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。

[0518] 步骤5: 6-(苄硫基)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-7-氟喹啉-2(1H)-酮

[0519] 向装有在甲醇(140mL)中的(E)-3-(5-(苄硫基)-2-((4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)-4-氟苯基)丙烯酸乙酯(13.5g, 25.3mmol)的500mL 3颈圆底烧瓶中添加三丁基磷烷(在乙酸乙酯中50%溶液)(3.74mL, 7.58mmol)。将反应混合物在70℃下加热5小时。使反应混合物冷却至15℃,过滤并用冷甲醇(100mL)洗涤并干燥以得到呈黄色固体的6-(苄硫基)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-7-氟喹啉-2(1H)-酮(9.5g, 19.45mmol, 77%产率)。MS (ESI, 正离子) m/z : 488.0 (M+1)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7.88-8.02 (m, 2H), 7.64 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H), 6.64 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 6.48 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.71 (s, 3H)。

[0520] 步骤6和7: 1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯。

[0521] 向装有在乙腈(95mL)中的6-(苄硫基)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-7-氟喹啉-

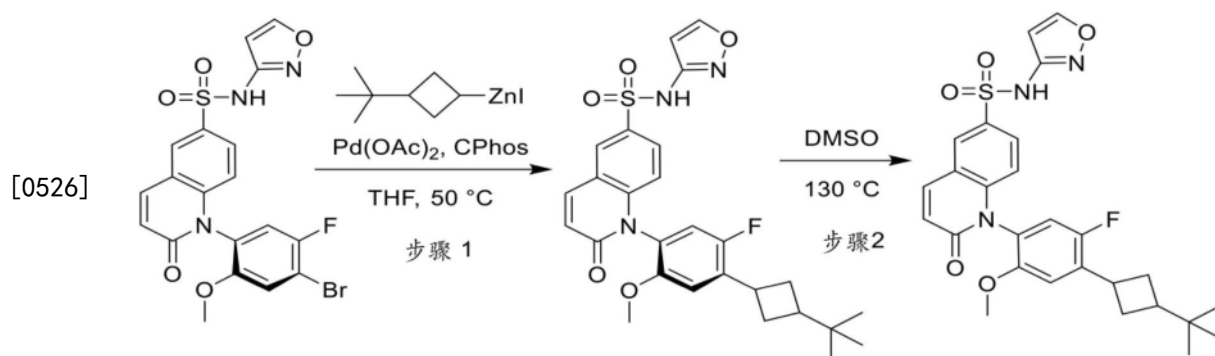
2(1H)-酮(9.5g,19.45mmol)的250mL 3颈圆底烧瓶中添加乙酸(6.4mL)和水(4.13mL)。将所得混合物冷却至0℃-5℃,并在10-20min内分批添加1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(6.13g,31.1mmol),保持内部温度低于5℃-10℃。将所得悬浮液在5℃-10℃下在氮气下搅拌45分钟。然后在10-15min内添加2,3,4,5,6-五氟苯酚(7.16g,38.9mmol)在乙腈(10mL)中的溶液,随后在20min内添加三乙胺(13.54mL,97mmol),保持内部温度低于5℃-10℃。将混合物在5℃-10℃下继续搅拌30min。添加冰水(200mL),并将沉淀的固体过滤并用水(100mL)洗涤。将初始产物通过与甲醇(50mL)一起搅拌来纯化,过滤,用MeOH(50mL)洗涤并干燥以获得呈灰白色固体的1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯(9.5g,15.52mmol,80%产率)。MS(ESI,正离子)m/z:612.0(M+1)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 8.53(d,J=7.4Hz,1H),8.20(d,J=9.8Hz,1H),7.67(dd,J=16.2,7.4Hz,2H),6.99(d,J=12.1Hz,1H),6.83(d,J=9.8Hz,1H),3.74(s,3H)。

[0522] 步骤8: (P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯。

[0523] 将1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯(135g,220mmol)通过SFC经由Regis Whelk-0 s,s 5x15cm,5μm柱;50%二氯甲烷的流动相使用350mL/min的流速纯化以产生(P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯(49.2g,80.4mmol,36%产率)。MS(ESI,正离子)m/z:612.7(M+1)。

[0524] 化学实例

[0525] 实例1和2:分别为(M)-1-(4-(3-(叔丁基)环丁基)-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺和1-(4-(3-(叔丁基)环丁基)-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



[0527] 步骤1: (M)-1-(4-(3-(叔丁基)环丁基)-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

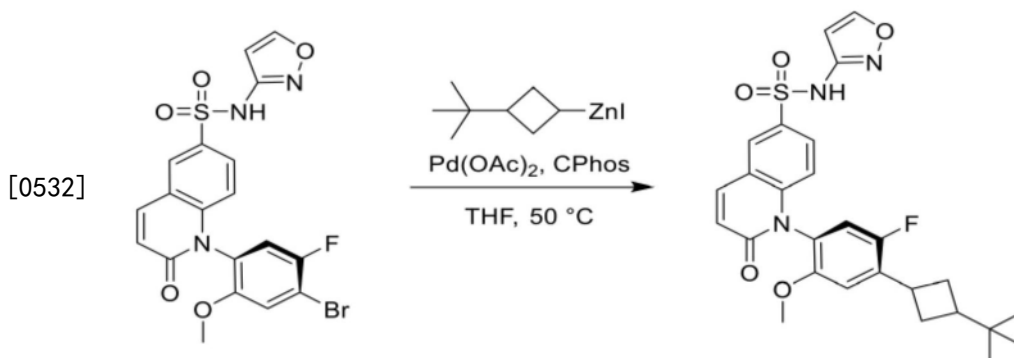
[0528] 在小瓶中装入乙酸钪(II)(2.7mg,0.012mmol)、2'-(二环己基膦基)-N²,N²,N⁶,N⁶-四甲基-[1,1'-联苯基]-2,6-二胺(10.6mg,0.024mmol)、和(M)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(0.100g,0.202mmol)。添加(3-(叔丁基)环丁基)碘化锌(II)(在THF中0.2M,2.0mL,0.41mmol)并将反应在50℃下搅拌两小时。然后将反应用乙酸乙酯稀释并用1N HCl洗涤两次。将有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将该物质通过柱色谱法(RediSep Gold 40g柱,梯度洗脱0-50%[3:1EtOAc:EtOH]:庚烷)纯化以得到呈顺式和反式异构体的混合物的(M)-1-(4-(3-(叔丁基)环丁基)-

5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (50mg, 0.095mmol, 47%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 11.65 (s, 1H), 8.73 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.30-8.41 (m, 1H), 8.20 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.72-8.00 (m, 1H), 7.04-7.29 (m, 2H), 6.73-6.85 (m, 2H), 6.44 (d, J=1.5Hz, 1H), 3.64-3.75 (m, 3H), 3.45-3.63 (m, 1H), 2.18-2.38 (m, 4H), 1.89-2.04 (m, 1H), 0.83-0.97 (m, 9H)。m/z (ESI, 正离子) 526.2 (M+H)⁺。

[0529] 步骤2: 1-(4-(3-(叔丁基)环丁基)-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

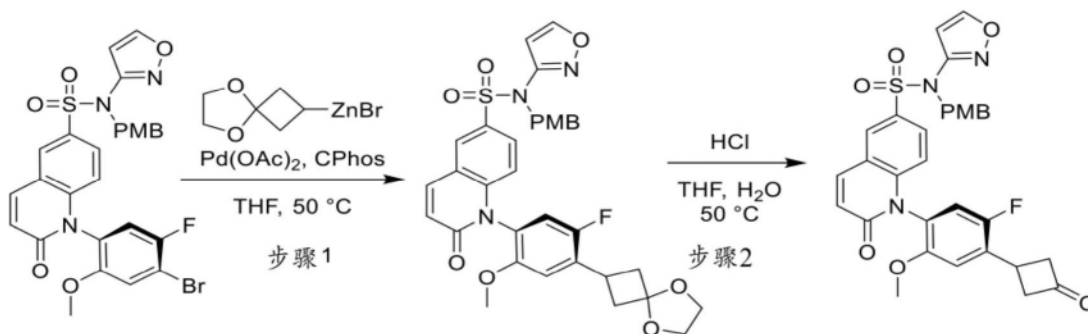
[0530] 将(M)-1-(4-(3-(叔丁基)环丁基)-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (44mg) 通过在DMSO中在130℃下加热3h而差向异构化。然后将其浓缩并干燥以得到1-(4-(3-(叔丁基)环丁基)-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 11.66 (s, 1H), 8.74 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.31-8.41 (m, 1H), 8.14-8.30 (m, 1H), 7.75-7.93 (m, 1H), 7.03-7.32 (m, 2H), 6.74-6.84 (m, 2H), 6.45 (d, J=1.5Hz, 1H), 3.70 (d, J=10.0Hz, 3H), 3.57-3.64 (m, 1H), 2.19-2.41 (m, 4H), 1.91-2.06 (m, 1H), 0.86-0.96 (m, 9H)。m/z (ESI, 正离子) 526.2 (M+H)⁺。

[0531] 实例3: (P)-1-(4-(3-(叔丁基)环丁基)-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

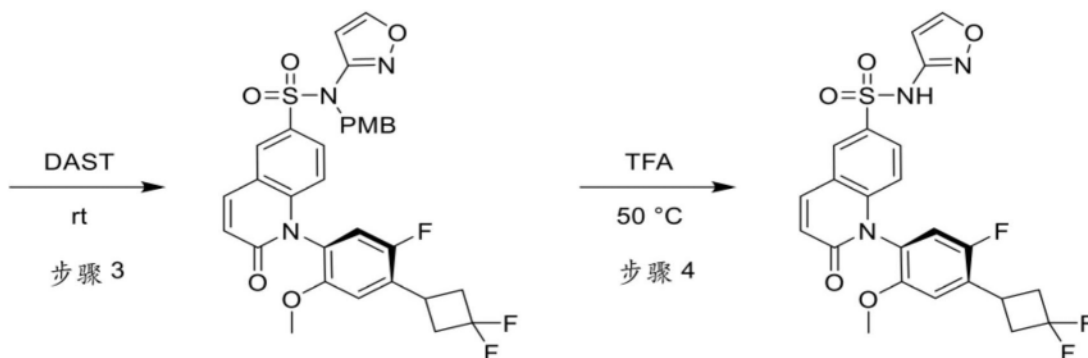


[0533] 在小瓶中装入乙酸钯(II) (7.3mg, 0.032mmol)、2'-(二环己基膦基)-N²,N²,N⁶,N⁶-四甲基-[1,1'-联苯基]-2,6-二胺 (28mg, 0.065mmol)、和(P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (160mg, 0.324mmol)。添加(3-(叔丁基)环丁基)碘化锌(II) (在THF中0.2M, 3.2mL, 0.65mmol) 并将反应在50℃下搅拌两小时。然后将反应用乙酸乙酯稀释并用1N HCl洗涤两次。将有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将该物质通过柱色谱法 (RediSep Gold40 g柱, 梯度洗脱0-50% [3:1EtOAc:EtOH]:庚烷) 纯化以得到(P)-1-(4-(3-(叔丁基)环丁基)-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (90mg, 0.17mmol, 53%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 11.65 (s, 1H), 8.72 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.29-8.38 (m, 1H), 8.20 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.84 (dt, J=9.0, 1.9Hz, 1H), 7.03-7.33 (m, 2H), 6.71-6.85 (m, 2H), 6.44 (d, J=1.7Hz, 1H), 3.69 (d, J=10.2Hz, 3H), 3.53-3.63 (m, 1H), 2.16-2.37 (m, 4H), 1.91-2.07 (m, 1H), 0.80-0.95 (m, 9H)。m/z (ESI, 正离子) 526.2 (M+H)⁺。

[0534] 实例4: (P)-1-(4-(3,3-二氟环丁基)-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



[0535]



[0536] 步骤1: (P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(5,8-二氧杂螺[3.4]辛-2-基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0537] 在小瓶中装入(P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(中间体F)(0.500g,0.814mmol)、乙酸钯(II)(10.96mg,0.049mmol)和2'-(二环己基膦基)-N²,N⁶,N⁶-四甲基-[1,1'-联苯基]-2,6-二胺(0.043g,0.098mmol)。添加5,8-二氧杂螺[3.4]辛-2-基溴化锌(II)(在THF中0.1M,14mL,0.70mmol)并将反应在50℃下搅拌16h。然后将反应用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。将水层用乙酸乙酯萃取,并将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将该物质通过柱色谱法(RediSep Gold 40g柱,梯度洗脱0-100%EtOAc:庚烷)纯化以得到呈亮黄色固体的(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(5,8-二氧杂螺[3.4]辛-2-基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(0.258g,0.398mmol,49%产率)。m/z(ESI,正离子)648.2(M+H)⁺。

[0538] 步骤2: (P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-氧代环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0539] 将(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(5,8-二氧杂螺[3.4]辛-2-基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(0.258g,0.398mmol)溶解在四氢呋喃(4mL)中。添加盐酸(在水中1N,2.0mL,2.0mmol)并将反应在50℃下搅拌三天。然后将反应用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。将水层用乙酸乙酯萃取,并将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将该物质通过柱色谱法(RediSep Gold40g柱,梯度洗脱0-100%EtOAc:庚烷)纯化以得到呈亮黄色固体的(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-氧代环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(0.179g,0.297mmol,74%产率)。m/z(ESI,正离子)604.2(M+H)⁺。

[0540] 步骤3: (P)-1-(4-(3,3-二氟环丁基)-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-

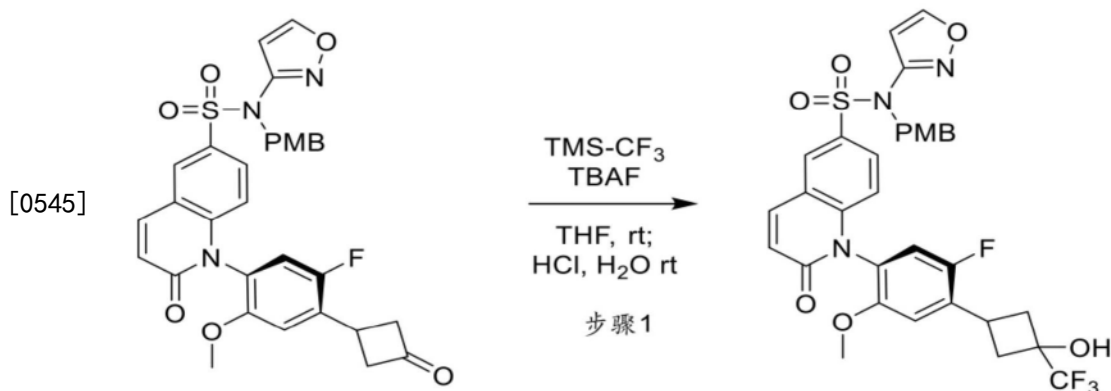
(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

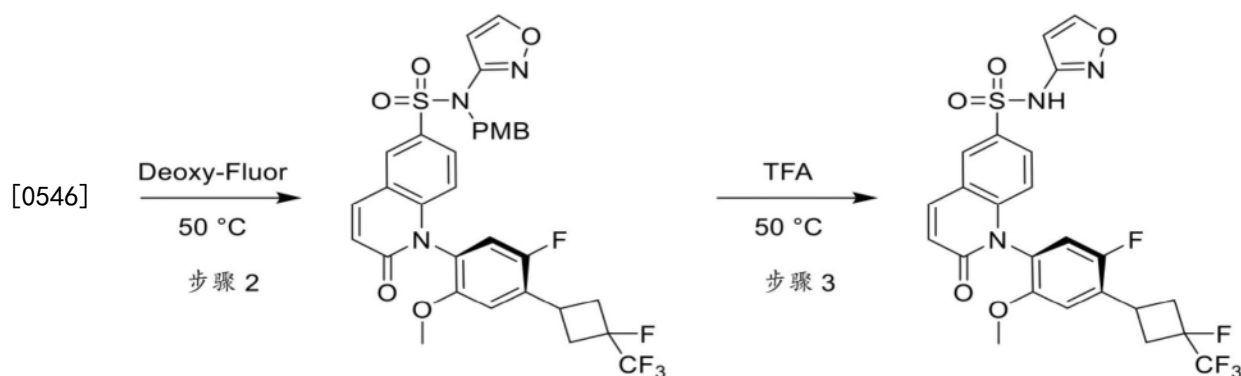
[0541] 在小瓶中加入 (P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-氧代环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (0.169g, 0.280mmol) 和二乙基氨基三氟化硫 (1.85mL, 14.0mmol)。将反应在室温下搅拌一小时。然后将反应倒入250-mL圆底烧瓶中,用乙酸乙酯稀释,并小心添加饱和碳酸氢钠水溶液直至鼓泡停止。将层分离,并将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将该物质通过柱色谱法 (RediSep Gold 12g柱,梯度洗脱0-100%EtOAc:庚烷) 纯化以得到呈白色固体的 (P)-1-(4-(3,3-二氟环丁基)-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (0.142g, 0.227mmol, 81%产率)。m/z (ESI, 正离子) 626.2 (M+H)⁺。

[0542] 步骤4: (P)-1-(4-(3,3-二氟环丁基)-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0543] 将 (P)-1-(4-(3,3-二氟环丁基)-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (0.142g, 0.227mmol) 溶解在TFA(1mL)中。将溶液加热至50℃并搅拌两小时。将反应浓缩并通过柱色谱法 (RediSep Gold 40g柱,梯度洗脱0-75% [3:1EtOAc/EtOH]:庚烷) 纯化以得到呈白色固体的 (P)-1-(4-(3,3-二氟环丁基)-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (0.109g, 0.216mmol, 95%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 11.66 (s, 1H), 8.74 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.37 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.22 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.9, 2.3Hz, 1H), 7.36 (d, J=10.2Hz, 1H), 7.27 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.76-6.84 (m, 2H), 6.45 (d, J=1.7Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.57-3.68 (m, 1H), 2.91-3.13 (m, 4H)。m/z (ESI, 正离子) 506.0 (M+H)⁺。

[0544] 实例5: (P)-1-(5-氟-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺





[0547] 步骤1: (P)-1-(5-氟-4-(3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0548] 在圆底烧瓶中装入 (P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-氧代环丁基)苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (0.500g, 0.828mmol) 和 THF (4.1mL)。按顺序添加三氟甲基三甲基硅烷 (0.21mL, 1.4mmol) 和四正丁基氟化铵 (在 THF 中 1.0M, 0.083mL, 0.083mmol), 并将反应在室温下搅拌一小时。添加另外的 (三氟甲基) 三甲基硅烷 (0.208mL, 1.408mmol) 和四正丁基氟化铵 (在 THF 中 1.0M, 0.5mL, 0.5mmol), 并将反应搅拌 16h。添加 HCl (在水中 1N, 5.8mL, 5.8mmol), 并将反应搅拌一小时。然后将反应用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将该物质通过柱色谱法 (BIOTAGE® SNAP 25g 柱, 梯度洗脱 0-100% EtOAc: 庚烷) 纯化以得到呈黄褐色固体的 (P)-1-(5-氟-4-(3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (0.433g, 0.643mmol, 78% 产率)。m/z (ESI, 正离子) 674.0 (M+H)⁺。

[0549] 步骤2: (P)-1-(5-氟-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

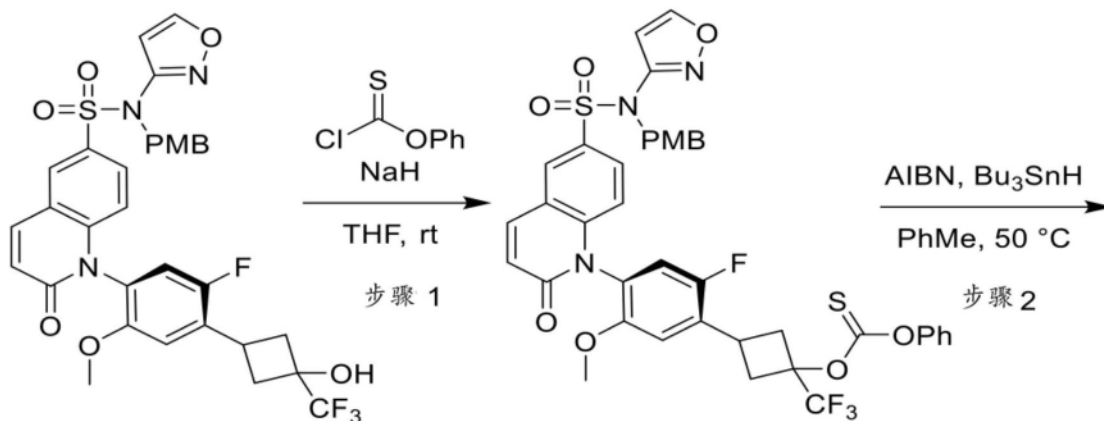
[0550] 向装有 (P)-1-(5-氟-4-(3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (0.131g, 0.194mmol) 的小瓶中添加双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫 (1.0mL, 5.4mmol)。将反应加热至 50 °C 且搅拌 16h。将反应用乙酸乙酯稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液小心地淬灭。将水层用乙酸乙酯萃取, 并将合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将该物质通过柱色谱法 (RediSep Gold 12g 柱, 梯度洗脱 0-100% EtOAc: 庚烷) 并然后通过反相 HPLC 使用 XBridge Prep Shield RP18 19x100mm 柱纯化。流动相在梯度洗脱下运行; 50%-95% 乙腈: 具有 0.1% 甲酸的水; 流速: 40mL/min。这得到呈白色固体的 (P)-1-(5-氟-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (0.027g, 0.040mmol, 21% 产率)。m/z (ESI, 正离子) 676.0 (M+H)⁺。

[0551] 步骤3: (P)-1-(5-氟-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苄基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

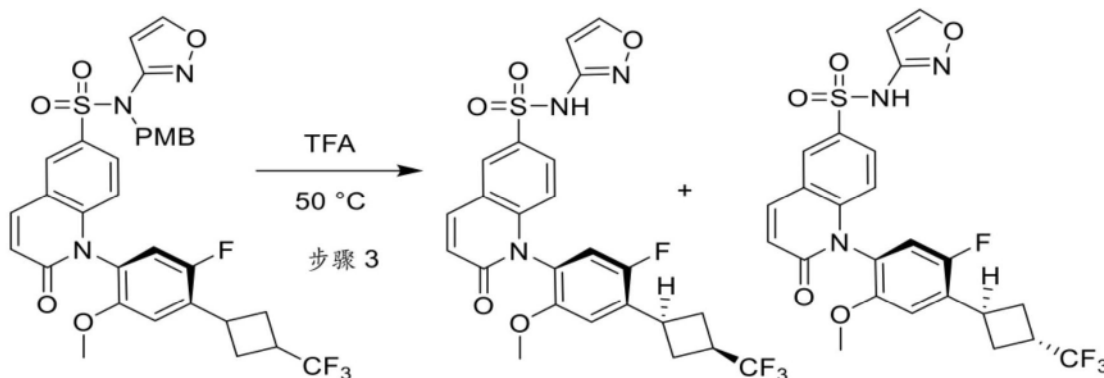
[0552] 在小瓶中装入 (P)-1-(5-氟-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (0.027g, 0.040mmol) 和 TFA (0.2mL) 并在室温下搅拌过夜。然后将反应浓缩并通过柱色谱法 (BIOTAGE® SNAP 10g 柱, 梯度洗脱 0-75% [3:1 EtOAc/EtOH]: 庚烷) 纯化以得到呈灰白色固体的 (P)-1-(5-氟-

4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (0.018g, 0.032mmol, 81% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 11.67 (s, 1H), 8.73 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.38 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.23 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.9, 2.3Hz, 1H), 7.41-7.53 (m, 2H), 6.81 (d, J=9.7Hz, 1H), 6.76 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.45 (d, J=1.9Hz, 1H), 5.95-6.22 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 3.64-3.80 (m, 3H), 3.07-3.21 (m, 1H), 2.81-2.98 (m, 1H)。m/z (ESI, 正离子) 556.0 (M+H)⁺。

[0553] 实例6和7: 分别是顺式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺和反式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



[0554]



[0555] 步骤1: (P)-0-(3-(2-氟-4-(6-(N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-2-氧代喹啉-1(2H)-基)-5-甲氧基苯基)-1-(三氟甲基)环丁基)O-苯基硫代碳酸酯

[0556] (P)-1-(5-氟-4-(3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (0.200g, 0.297mmol), 其根据实例4的步骤1-2随后实例5的步骤1描述的制备, 溶解在THF (1.5mL) 中并冷却至0℃。添加氢化钠(在矿物油中的60%分散体, 0.018g, 0.45mmol) 并在30分钟内使反应升温至室温。添加氯代硫羰基甲酸苯酯 (0.103mL, 0.742mmol) 并将反应搅拌三小时。然后将反应冷却至0℃, 并添加另外部分的氢化钠(在矿物油中60%分散体, 0.018g, 0.445mmol)。将反应升温至室温并搅拌30分钟, 然后添加另外的氯代硫羰基甲酸苯酯 (0.103mL, 0.742mmol)。将反应物在室温下搅拌16h。然后将反应用乙酸乙酯稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。将水层用乙酸乙酯萃取, 并将合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将该物质通过柱色谱法 (BIOTAGE® SNAP 25g柱, 梯度洗脱0-100% EtOAc: 庚烷) 纯化以得到呈浅黄色固

体的(P)-0-(3-(2-氟-4-(6-(N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-2-氧代喹啉-1(2H)-基)-5-甲氧基苯基)-1-(三氟甲基)环丁基)0-苯基硫代碳酸酯(0.215g, 0.265mmol, 89%产率)。

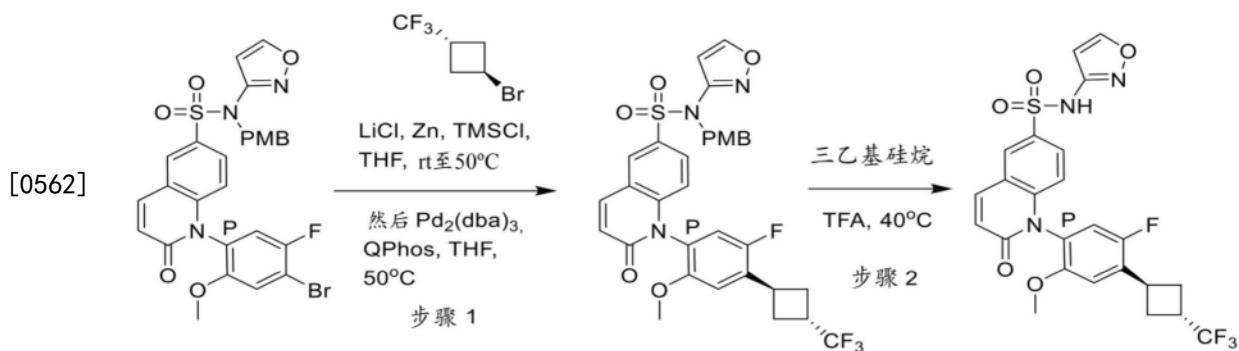
[0557] 步骤2: (P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0558] 将(P)-0-(3-(2-氟-4-(6-(N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-2-氧代喹啉-1(2H)-基)-5-甲氧基苯基)-1-(三氟甲基)环丁基)-0-苯基硫代碳酸酯(0.119g, 0.147mmol)溶解在甲苯(1.5mL)中。添加三正丁基氢化锡(0.39mL, 1.5mmol)和偶氮二异丁腈(0.024g, 0.15mmol), 并将反应用氮气脱气20分钟, 然后加热至50℃并搅拌2小时。该反应还在相同条件和试剂化学计量下使用0-(3-(2-氟-4-(6-(N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-2-氧代喹啉-1(2H)-基)-5-甲氧基苯基)-1-(三氟甲基)环丁基)0-苯基硫代碳酸酯(0.025g, 0.031mmol)进行两次。然后将所有三个反应合并, 上样在二氧化硅柱上, 并通过柱色谱法(BIOTAGE® SNAP 25g柱, 梯度洗脱0-100%EtOAc:庚烷)纯化以得到呈浅黄色固体的(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(0.101g, 0.154mmol, 74%产率)。m/z (ESI, 正离子) 658.0(M+H)⁺。

[0559] 步骤3: 顺式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺和反式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0560] 在小瓶中装入(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(0.101g, 0.154mmol)和TFA(1.0mL)并将其在室温下搅拌过夜。然后将反应浓缩并通过柱色谱法(BIOTAGE® SNAP 10g柱, 梯度洗脱0-75% [3:1EtOAc/EtOH]:庚烷)纯化以得到81mg的呈灰白色固体的物质。将该物质进一步使用两个连续的Chiralcel 0J-H, 2x25cm柱纯化。流动相在等度条件下运行; 具有15%甲醇的超临界CO₂; 流速: 80mL/min。第一洗脱峰指定为顺式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(39mg)。第二洗脱峰指定为反式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(11mg)。峰1的数据: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 11.65(s, 1H), 8.60-8.83(m, 1H), 8.35(d, J=2.1Hz, 1H), 8.20(d, J=9.6Hz, 1H), 7.83(dd, J=9.0, 2.2Hz, 1H), 7.31(d, J=10.1Hz, 1H), 7.14(d, J=6.7Hz, 1H), 6.71-6.89(m, 2H), 6.44(d, J=1.8Hz, 1H), 3.71-3.83(m, 1H), 3.69(s, 3H), 3.24-3.31(m, 1H), 2.56-2.65(m, 2H), 2.31-2.44(m, 2H)。m/z (ESI, 正离子) 538.0(M+H)⁺。峰2的数据: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 11.65(s, 1H), 8.73(d, J=1.8Hz, 1H), 8.36(d, J=2.3Hz, 1H), 8.21(d, J=9.6Hz, 1H), 7.84(dd, J=9.0, 2.2Hz, 1H), 7.24-7.40(m, 2H), 6.79(d, J=9.6Hz, 2H), 6.44(d, J=1.6Hz, 1H), 3.94(quin, J=8.9Hz, 1H), 3.71(s, 3H), 3.25-3.31(m, 1H), 2.56-2.75(m, 4H)。m/z (ESI, 正离子) 538.0(M+H)⁺。

[0561] 实例7A: 反式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



[0563] 步骤1: (P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-((1R,3R)-3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

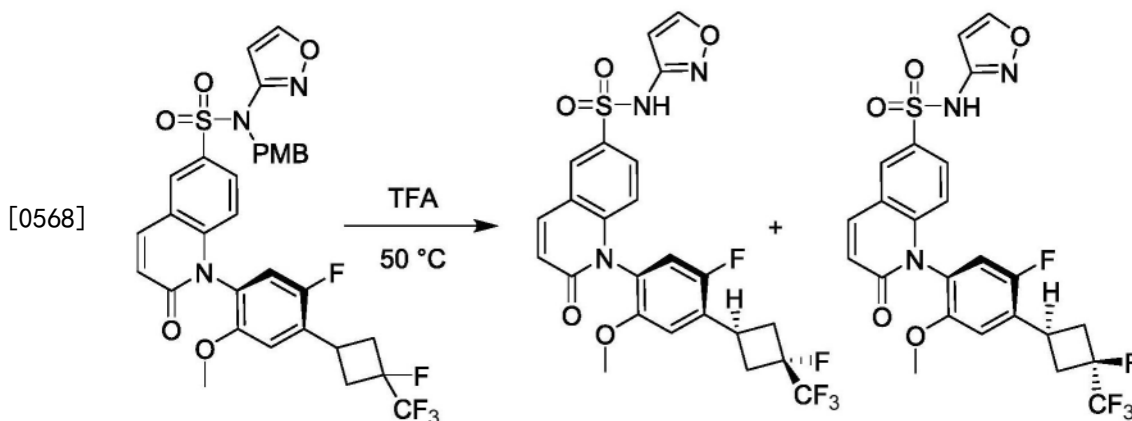
[0564] 在配备有顶置式搅拌器、蒸馏头、热电偶、加料漏斗和氮气入口的2L三颈圆底烧瓶中装入锌粉(112g, 1.72mol)、氯化锂(16.0g, 389mmol)和无水四氢呋喃(750mL)。在大气压下通过蒸馏除去一半的四氢呋喃。将所得混合物冷却至30℃并添加氯三甲基硅烷(3.0mL, 23.5mmol)。将混合物升温至50℃持续30分钟, 升高温度, 并通过蒸馏将反应体积减少约50mL。在引入反式-1-溴-3-(三氟甲基)环丁烷(75.0g, 369mmol, Enamine有限公司)之前, 将所得混合物冷却至30℃。然后将混合物升温至40℃。观察到显著的放热并将加热罩用环境温度水浴替代。一旦放热停止, 移除水浴并将反应混合物在50℃下搅拌1小时。使混合物静置过夜并冷却至环境温度。上清液无需进一步操作即可使用。在配备有顶置式搅拌器、热电偶、回流冷凝器和氮气入口的单独的2L三颈圆底烧瓶中装入1,2,3,4,5-五苯基-1'-(二叔丁基膦基)二茂铁(0.90g, 1.27mmol, 施特雷姆化学品有限公司(Strem Chemicals, Inc.)), 三(二亚苄基丙酮)二钯(0.60g, 0.66mmol, 施特雷姆化学品有限公司), 和无水四氢呋喃(50mL)。将所得混合物升温至45℃。15分钟后, 使反应混合物冷却至室温, 之后引入无水四氢呋喃(250mL)和(P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(中间体F)(187g, 304mmol)并搅拌混合物直至所有固体溶解。将所得反应混合物升温至40℃, 之后通过插管滴加来自包含在THF中的反式-3-(三氟甲基)环丁基)溴化锌(II)的先前反应的上清液。反应温和放热并调节添加速率以保持内部温度在40℃-45℃之间。一旦添加完成, 将混合物升温至50℃。3小时后, 引入柠檬酸水溶液(1M, 400mL)和水(500mL), 并将所得混合物用乙酸乙酯(1500mL)萃取。将有机层用盐水(500mL)洗涤, 并在减压下浓缩。将所得固体悬浮在异丙醇(1L)中并在40℃下搅拌20分钟。将混合物冷却至环境温度并通过烧结玻璃多孔过滤器过滤。将固体用异丙醇(40mL)洗涤并转移到2L圆底烧瓶中。添加乙酸异丙酯(1L)并将混合物在40℃下搅拌20分钟。将悬浮液通过烧结玻璃多孔过滤器过滤, 并将固体用另外的乙酸异丙酯(50mL)洗涤。将滤液转移到2L圆底烧瓶中, 并添加SilicaMetS Thiol金属清除剂(20g, Silicycle公司)和活性炭(20g)。将混合物在环境温度下搅拌20分钟。将悬浮液通过硅藻土垫过滤, 并将固体用乙酸异丙酯(500mL)洗涤。在减压下浓缩滤液。将二氯甲烷和甲基叔丁基醚的混合物(1:1混合物, 1L)添加到固体中, 并将所得混合物在40℃下搅拌20分钟。将混合物通过烧结玻璃多孔过滤器过滤, 并将痕量固体用甲基叔丁基醚(30mL)洗涤。将合并的滤液在减压下浓缩以得到呈微红色固体的(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-((1R,3R)-3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(150g, 228mmol, 75%产率), 其不

经进一步纯化即可用于下一步骤。 m/z (ESI) 658.0 (M+H)⁺。

[0565] 步骤2: (P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-((1R,3R)-3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

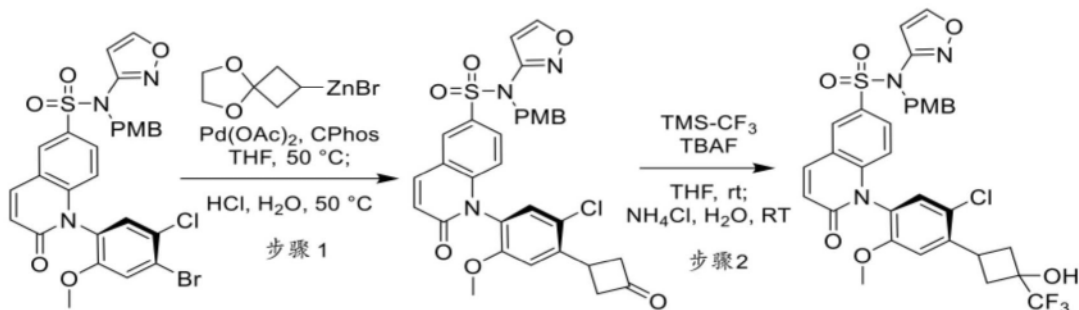
[0566] 在配备有顶置式搅拌器、克莱森适配器、加料漏斗、热电偶、回流冷凝器和氮气入口的2L三颈圆底烧瓶中装入(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-((1R,3R)-3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(150g, 228mmol)和三乙基硅烷(85mL, 532mmol)。以防止反应内部温度超过40℃-50℃的速率在60min内滴加三氟乙酸(500mL)。将反应混合物升温至50℃持续30min,之后使其冷却至室温。引入庚烷(800mL)并将混合物在减压下浓缩。将所得固体与庚烷(2×800mL)共沸,然后悬浮在庚烷(800mL)中。在倾析掉庚烷之前,将混合物在环境温度下搅拌10分钟。将剩余物质溶解在二氯甲烷(1.5L)中并用三碱式磷酸钠水溶液(0.2N, 2×300mL)洗涤。将有机层分离并且在减压下浓缩。将残余物悬浮在甲基叔丁基醚(2L)中并在40℃下搅拌20分钟。将悬浮液通过烧结玻璃多孔过滤器过滤,并将固体用甲基叔丁基醚(100mL)洗涤。将滤液在减压下蒸发至干燥并将产物悬浮在甲醇(500mL)中。将所得悬浮液在减压下浓缩,并将残余物通过SFC分两步(步骤1:沃特世公司的(Waters)Torus 2-PIC, 5μm, 3x15cm柱,使用25%甲醇作为洗脱液,以180mL/min流速;步骤2:Chiralcel OJ-H, 5μm, 5x40cm柱,使用20%甲醇作为洗脱液,以240mL/min流速)纯化以得到(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-((1R,3R)-3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(63.3g, 118mmol, 52%产率)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ: 8.58(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.16(d, J=1.8Hz, 1H), 7.78(t, J=9.9Hz, 2H), 6.92-6.98(m, 2H), 6.86(d, J=9.6Hz, 1H), 6.77(d, J=9.0Hz, 1H), 6.59(s, 1H), 3.98(quin, J=9.0Hz, 1H), 3.72-3.80(m, 3H), 2.99-3.11(m, 1H), 2.69-2.74(m, 2H), 2.60-2.65(m, 2H)。¹³C NMR(126MHz, CDCl₃) δ: 161.57, 159.89, 156.85, 154.94(d, J=241.6Hz), 151.41(d, J=2.7Hz), 143.79, 139.41, 133.89(d, J=15.4Hz), 132.62, 128.19, 128.30(q, J=276.1Hz), 124.00, 123.34, 120.04, 117.16(d, J=25.4Hz), 116.42, 111.73(d, J=5.5Hz), 98.59, 56.39, 34.01(q, J=30.0Hz), 31.80, 27.76, 27.50, 27.31。 m/z (ESI) 538.0 (M+H)⁺。

[0567] 实例8和9:分别为反式-(P)-1-(5-氟-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺和顺式-(P)-1-(5-氟-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

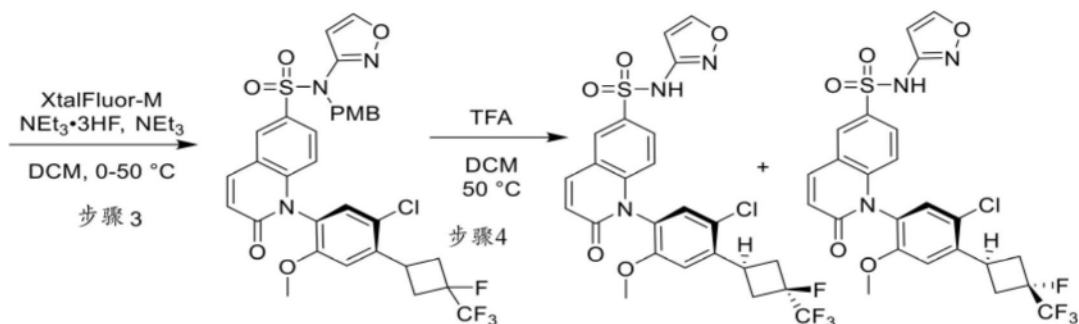


[0569] 在小瓶中装入 (P) -1-(5-氟-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (0.212g, 0.314mmol) 和 TFA (1mL) 并在 50℃ 下搅拌两小时。然后将反应浓缩并使用两个连续的 Chiralpak IC, 2x15cm 柱纯化。流动相在等度条件下运行; 具有 25% 甲醇的超临界 CO₂; 流速: 80mL/min。第一洗脱峰指定为反式-(P)-1-(5-氟-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (62mg)。第二洗脱峰指定为顺式-(P)-1-(5-氟-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (42mg)。峰1的数据: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 11.65 (s, 1H), 8.73 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.37 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.22 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.9, 2.3Hz, 1H), 7.49 (d, J=10.2Hz, 1H), 7.44 (d, J=6.2Hz, 1H), 6.79 (dd, J=9.2, 5.7Hz, 2H), 6.44 (d, J=1.9Hz, 1H), 5.95-6.14 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.15 (td, J=15.3, 9.8Hz, 1H), 2.79-2.99 (m, 1H)。m/z (ESI, 正离子) 555.2 (M+H)⁺。峰2的数据: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 11.65 (s, 1H), 8.73 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.37 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.23 (d, J=9.7Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.9, 2.3Hz, 1H), 7.49 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.44 (d, J=6.2Hz, 1H), 6.80 (d, J=9.7Hz, 1H), 6.76 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.45 (d, J=1.7Hz, 1H), 5.96-6.17 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.14 (td, J=15.5, 9.6Hz, 1H), 2.79-2.99 (m, 1H)。m/z (ESI, 正离子) 555.4 (M+H)⁺。

[0570] 实例10和11: 分别为顺式-(P)-1-(5-氯-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺和反式-(P)-1-(5-氯-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



[0571]



[0572] 步骤1: (P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-(3-氧代环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0573] 在配备有回流适配器和内部温度探头的3颈250-mL圆底烧瓶中装入 (P)-1-(4-溴-

5-氯-2-甲氧基苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(5g,7.93mmol)、乙酸钡(II)(0.107g,0.476mmol)、和2'-(二环己基膦基)-N²,N²,N⁶,N⁶-四甲基-[1,1'-联苯基]-2,6-二胺(0.415g,0.951mmol),然后抽真空并用氮气回填。添加5,8-二氧杂螺[3.4]辛-2-基溴化锌(II)(在THF中0.4M,30mL,12mmol)并将反应在50℃下搅拌20h。然后将混合物用2N HCl水溶液(80mL)淬灭。将温度升高至50℃,并将混合物搅拌4h。然后将混合物在水与EtOAc之间分配。分离各层。将水性萃取物用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,并然后浓缩成黑色残余物。将产物通过柱色谱法(200g二氧化硅柱,梯度洗脱0-100%EtOAc:庚烷)纯化以得到呈黄褐色固体的(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-(3-氧代环丁基)苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 8.80(d,J=1.6Hz,1H),8.36(d,J=2.1Hz,1H),8.15(d,J=9.9Hz,1H),7.78(dd,J=9.1,2.1Hz,1H),7.56(s,1H),7.47(s,1H),7.25(d,J=8.8Hz,2H),6.86(d,J=8.6Hz,2H),6.82(d,J=9.6Hz,1H),6.69-6.76(m,2H),4.91(s,2H),3.97-4.07(m,2H),3.75(s,3H),3.71(s,3H),3.47-3.52(m,3H)。m/z(ESI,正离子)620.0(M+H)⁺。

[0574] 步骤2: (P)-1-(5-氯-4-(3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0575] 在25-mL圆底烧瓶中装入(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-(3-氧代环丁基)苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(0.806g,1.30mmol)和THF(6.5mL)并配备有内部温度探头。引入(三氟甲基)三甲基硅烷(0.38mL,2.6mmol)并将四丁基氟化铵,四氢呋喃中1.0M溶液(1.300mL,1.300mmol)滴加到反应混合物中,确保内部温度不超过35℃。观察到放热和鼓泡。将反应搅拌3h,并然后用饱和NH₄Cl水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将该物质通过柱色谱法(BIOTAGE® SNAP 100g柱,梯度洗脱0-100%EtOAc:庚烷)纯化以得到呈灰白色固体的(P)-1-(5-氯-4-(3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺。m/z(ESI,正离子)690.0(M+H)⁺。

[0576] 步骤3: (P)-1-(5-氯-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

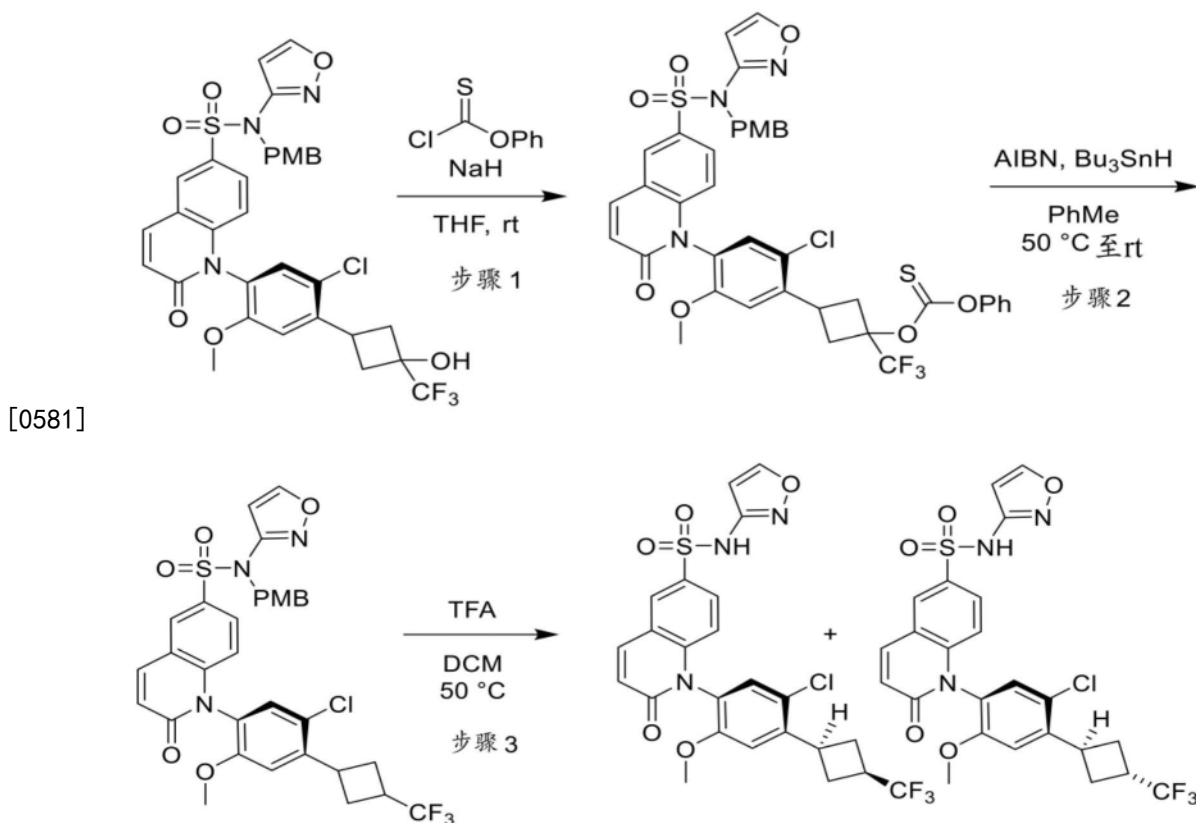
[0577] 配备有回流适配器的2颈50-mL圆底烧瓶用氮气吹扫,然后装入三乙胺三氟化氢(1.4mL,8.7mmol)、三乙胺(0.61mL,4.4mmol)和二氯甲烷(9.7mL)并冷却至0℃。依次添加二氟(吗啉)四氟硼酸铈(1.58g,6.52mmol)以及(P)-1-(5-氯-4-(3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(1.00g,1.45mmol)在二氯甲烷(4.8mL)中的溶液,并将反应升温至50℃并搅拌16h。然后将反应冷却至0℃并用饱和碳酸氢钠水溶液小心淬灭,并然后用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将该物质通过柱色谱法(BIOTAGE® SNAP 50g柱,梯度洗脱0-100%EtOAc:庚烷)纯化以得到呈黄褐色固体的(P)-1-(5-氯-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(599mg,0.866mmol,60%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 8.81(d,J=1.0Hz,1H),8.32-8.44(m,1H),8.16(d,J=9.6Hz,1H),7.78(dd,J=9.1,2.1Hz,1H),7.67(d,J=4.2Hz,1H),7.47(d,J=6.2Hz,1H),7.26(d,J=8.6Hz,2H),6.80-6.90(m,3H),6.69-

6.77 (m, 2H), 5.97-6.16 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.76 (d, J=4.7Hz, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.06 (tt, J=15.8, 10.8Hz, 1H), 2.78-2.96 (m, 1H)。m/z (ESI, 正离子) 692.2 (M+H)⁺。

[0578] 步骤4: 顺式-(P)-1-(5-氯-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺和反式-(P)-1-(5-氯-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0579] 在40-mL小瓶中装入(P)-1-(5-氯-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(599mg, 0.866mmol)、二氯甲烷(1.3mL)和TFA(1.3mL)。将小瓶密封并升温至50℃并搅拌16h。然后将反应在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法(50g柱, 梯度洗脱0-75% [3:1EtOAc/EtOH]:庚烷)纯化。使用Chiralpak IC, 2x25cm柱完成进一步纯化。流动相在等度条件下运行; 具有30% 甲醇的超临界CO₂; 流速: 80mL/min。第一洗脱峰指定为顺式-(P)-1-(5-氯-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺。第二洗脱峰指定为反式-(P)-1-(5-氯-4-(3-氟-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺。峰1的数据: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.66 (s, 1H), 8.73 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.37 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.22 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.8, 2.1Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.80 (dd, J=9.2, 4.3Hz, 2H), 6.44 (d, J=1.6Hz, 1H), 5.97-6.14 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.06 (td, J=15.8, 9.9Hz, 1H), 2.78-2.94 (m, 1H)。m/z (ESI, 正离子) 572.0 (M+H)⁺。峰2的数据: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.66 (s, 1H), 8.73 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.38 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.23 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.8, 2.1Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.80 (d, J=9.9Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.45 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.00-6.18 (m, 2H), 5.89 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.05 (td, J=16.2, 9.5Hz, 1H), 2.79-2.94 (m, 1H)。m/z (ESI, 正离子) 572.0 (M+H)⁺。

[0580] 实例12和13: 分别为顺式-(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺和反式-(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



[0582] 步骤1: (P)-O-(3-(2-氯-4-(6-(N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)氨基磺酰基)-2-氧代喹啉-1(2H)-基)-5-甲氧基苯基)-1-(三氟甲基)环丁基)O-苯基硫代碳酸酯

[0583] 将(P)-1-(5-氯-4-(3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(1.00g, 1.45mmol)溶解在THF(7.25mL)中并冷却至0℃。添加氢化钠(在矿物油中的60%分散体, 0.087g, 2.2mmol)并在30分钟内使反应升温至室温。添加氯代硫羰基甲酸苯酯(0.50mL, 3.6mmol)并将反应搅拌2小时。然后引入饱和碳酸氢钠水溶液。将混合物用乙酸乙酯萃取三次, 并将合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将该物质通过柱色谱法(BIOTAGE® SNAP 50g柱, 梯度洗脱0-100%EtOAc:庚烷)纯化以得到呈浅黄色固体的(P)-O-(3-(2-氯-4-(6-(N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)氨基磺酰基)-2-氧代喹啉-1(2H)-基)-5-甲氧基苯基)-1-(三氟甲基)环丁基)O-苯基硫代碳酸酯(896mg, 1.08mmol, 75%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.71-8.87(m, 1H), 8.37(d, J=1.8Hz, 1H), 8.15(d, J=9.6Hz, 1H), 7.73-7.82(m, 1H), 7.56(s, 1H), 7.44-7.55(m, 2H), 7.29-7.42(m, 3H), 7.25(d, J=8.3Hz, 3H), 6.86(d, J=8.8Hz, 2H), 6.82(d, J=9.9Hz, 1H), 6.65-6.77(m, 2H), 4.91(s, 2H), 3.75-3.80(m, 3H), 3.71(s, 3H), 3.67(br d, J=9.1Hz, 1H), 3.53-3.62(m, 1H), 3.33-3.42(m, 2H), 3.04-3.18(m, 1H)。m/z (ESI, 正离子) 826.1(M+H)⁺。

[0584] 步骤2: (P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

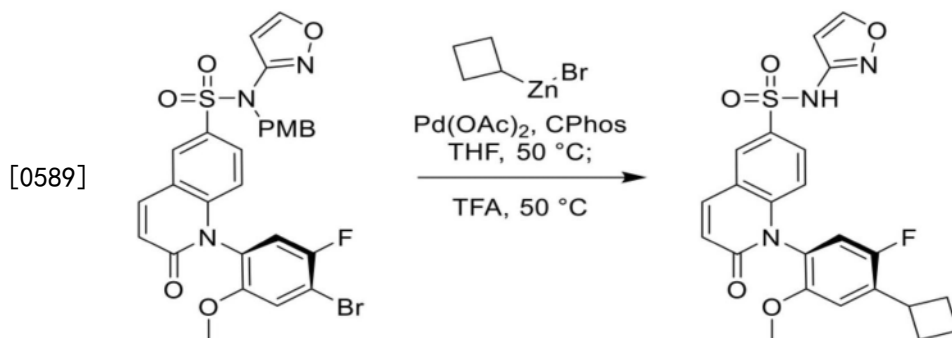
[0585] 在40-mL小瓶中装入(P)-O-(3-(2-氯-4-(6-(N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)氨基磺酰基)-2-氧代喹啉-1(2H)-基)-5-甲氧基苯基)-1-(三氟甲基)环丁基)O-苯基硫代碳酸酯(896mg, 1.08mmol)、甲苯(11mL)、三正丁基氢化锡(2.87mL, 10.8mmol)和偶氮二异丁

腈(178mg, 1.08mmol)。将反应混合物用氮气脱气20分钟,然后密封并加热至50℃持续1小时。然后将反应在rt下搅拌16h。在此期间,形成了白色固体,将其分离并用庚烷洗涤以得到呈灰白色固体的(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(596mg, 0.884mmol, 82%产率)。m/z (ESI, 正离子) 674.2 (M+H)⁺。

[0586] 步骤3: 顺式-(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺和反式-(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0587] 在20mL小瓶中装入(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(596mg, 0.884mmol)、二氯甲烷(1.4mL)和TFA(1.4mL)。将小瓶密封并升温至50℃持续16h。然后将反应冷却至RT并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(50g硅胶柱, 梯度洗脱0-75% [3:1 EtOAc/EtOH]: 庚烷)纯化。使用两个连续的Chiralcel OJ-H, 2x25cm柱完成进一步纯化。流动相在等度条件下运行; 具有15%甲醇的超临界CO₂; 流速: 80mL/min。第一洗脱峰指定为顺式-(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-((1S, 3S)-3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(305mg)。第二洗脱峰指定为反式-(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-((1S, 3S)-3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(72mg)。峰1的数据: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 11.65 (s, 1H), 8.73 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.36 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.21 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.83 (dd, J=9.0, 2.2Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.79 (d, J=9.6Hz, 2H), 6.44 (d, J=1.8Hz, 1H), 3.79 (br t, J=9.2Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.27-3.34 (m, 1H), 2.61-2.71 (m, 2H), 2.26-2.43 (m, 2H)。m/z (ESI, 正离子) 554.0 (M+H)⁺。峰2的数据: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 11.65 (br s, 1H), 8.72 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.35 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.21 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.84 (dd, J=9.1, 2.1Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.78 (dd, J=9.3, 6.0Hz, 2H), 6.44 (d, J=1.6Hz, 1H), 4.00 (quin, J=8.9Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.22-3.28 (m, 1H), 2.93 (br d, J=3.6Hz, 1H), 2.66-2.75 (m, 1H), 2.59-2.63 (m, 2H)。m/z (ESI, 正离子) 554.0 (M+H)⁺。

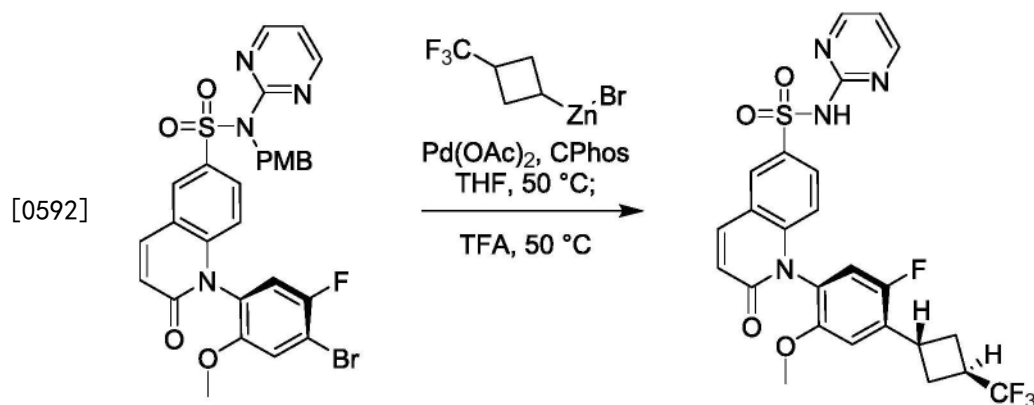
[0588] 实例14: (P)-1-(4-环丁基-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



[0590] 向小瓶中添加(P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(146mg, 0.238mmol)、乙酸钯(II) (2.7mg, 0.012mmol)、2'-(二环己基膦基)-N², N², N⁶, N⁶-四甲基-[1,1'-联苯基]-2,6-二胺(8.3mg,

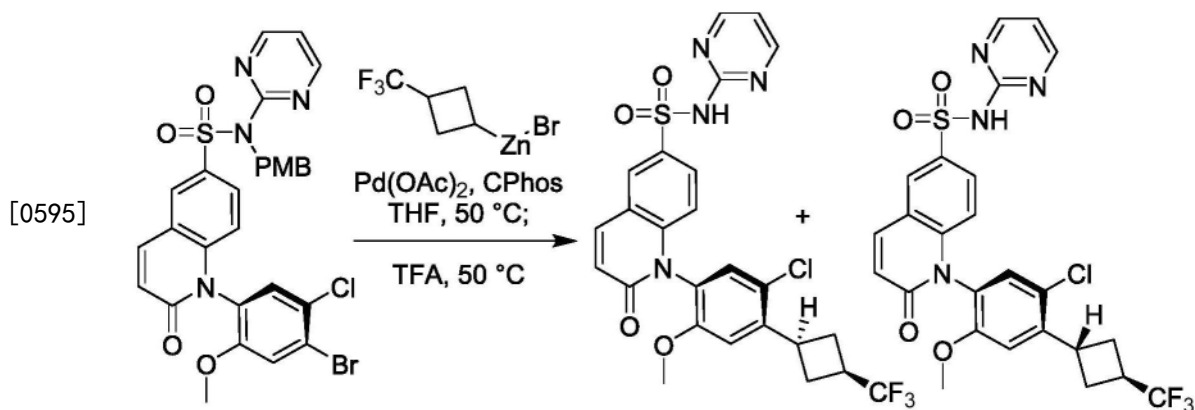
0.019mmol)、和环丁基溴化锌(在THF中0.5M,0.95mL,0.47mmol)。将反应混合物用氮气吹扫并在50℃下搅拌1h。然后将混合物通过柱色谱法(梯度洗脱0-30% [3:1EtOAc/EtOH]:庚烷)直接纯化。然后将分离的产物吸收在TFA(0.5mL)中并加热至50℃持续16h。然后将反应在真空中浓缩并使用Torus 2-PIC,30x150cm柱纯化。流动相在梯度洗脱条件下运行;具有20%-50%甲醇的超临界CO₂;流速:100mL/min。这得到(P)-1-(4-环丁基-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噻唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(101mg,0.215mmol,90%产率)。¹H NMR (600MHz,DMSO-d₆) δppm 11.23-12.01 (m,1H),8.70 (d,J=1.5Hz,1H),8.34 (d,J=2.2Hz,1H),8.19 (d,J=9.4Hz,1H),7.83 (dd,J=9.1,2.2Hz,1H),7.24 (d,J=9.8Hz,1H),7.19 (d,J=6.9Hz,1H),6.77 (d,J=9.4Hz,2H),6.43 (d,J=1.8Hz,1H),3.74-3.83 (m,1H),3.69 (s,3H),2.32-2.40 (m,3H),2.22-2.31 (m,1H),2.01-2.13 (m,1H),1.84-1.94 (m,1H)。m/z (ESI,正离子) 470.0(M+H)⁺。

[0591] 实例15:反式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-N-(噻啉-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



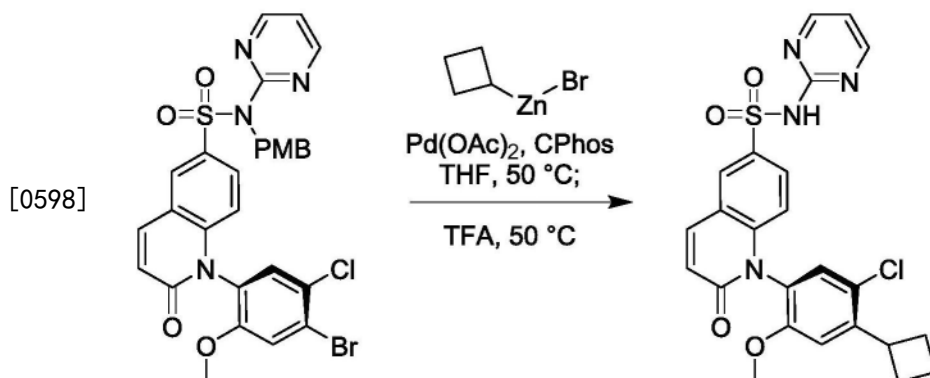
[0593] 向小瓶中添加(P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(噻啉-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(359mg,0.573mmol)、乙酸钡(II)(6.4mg,0.029mmol)、2'-(二环己基膦基)-N²,N²,N⁶,N⁶-四甲基-[1,1'-联苯基]-2,6-二胺(25mg,0.057mmol)、(3-(三氟甲基)环丁基)溴化锌(II)(在THF中0.15M,5.7mL,0.86mmol)。将反应混合物用氮气吹扫并在50℃下搅拌1h。然后将混合物通过柱色谱法(梯度洗脱0-30% [3:1EtOAc/EtOH]:庚烷)直接纯化。然后将分离的产物吸收在TFA(0.5mL)中并加热至50℃持续16h。然后将反应在真空中浓缩并使用连续的Chiralcel 0J-H,2x15和2x25cm柱纯化。流动相在等度条件下运行;具有20%甲醇的超临界CO₂;流速:80mL/min。这得到反式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-N-(噻啉-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(63mg)。¹H NMR (500MHz,氯仿-d) δppm 9.60-9.88 (m,1H),8.51-8.63 (m,2H),8.44 (d,J=2.1Hz,1H),8.06 (dd,J=9.0,2.2Hz,1H),7.85 (d,J=9.9Hz,1H),6.99 (t,J=4.9Hz,1H),6.91-6.96 (m,2H),6.85 (d,J=9.6Hz,1H),6.77 (d,J=8.8Hz,1H),3.98 (quin,J=8.8Hz,1H),3.73 (s,3H),3.04 (dtd,J=14.9,9.8,9.8,4.9Hz,1H),2.67-2.79 (m,2H),2.54-2.66 (m,2H)。m/z (ESI,正离子) 549.2(M+H)⁺。

[0594] 实例16和17:分别是顺式-(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-N-(噻啉-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺和反式-(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-N-(噻啉-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



[0596] 标题化合物是根据实例15的方法使用(P)-1-(4-溴-5-氯-2-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(368mg, 0.573mmol)来制备的。将样品使用Chiralcel 0J-H, 2x15cm柱纯化。流动相在等度条件下运行;具有30%甲醇的超临界CO₂;流速:80mL/min。将样品进一步使用Chiralcel 0J-H, 3x25cm柱纯化。流动相在等度条件下运行;具有20%甲醇的超临界CO₂;流速:100mL/min。第一洗脱峰指定为顺式-(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(21.8mg)。第二洗脱峰指定为反式-(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(142.8mg)。峰1的数据:¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δppm 9.99-10.35(m, 1H), 8.59(d, J=4.7Hz, 2H), 8.43(d, J=2.1Hz, 1H), 8.07(dd, J=9.0, 2.2Hz, 1H), 7.85(d, J=9.6Hz, 1H), 7.19(s, 1H), 7.02(s, 1H), 6.99(t, J=4.9Hz, 1H), 6.85(d, J=9.6Hz, 1H), 6.76(d, J=9.1Hz, 1H), 3.82(quin, J=9.3Hz, 1H), 3.76(s, 3H), 2.99-3.11(m, 1H), 2.66-2.77(m, 2H), 2.37(quin, J=10.8Hz, 2H)。m/z(ESI, 正离子) 564.8 (M+H)⁺。峰2的数据:¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δppm 9.09-9.31(m, 1H), 8.54(d, J=4.9Hz, 2H), 8.44(d, J=2.1Hz, 1H), 8.07(dd, J=9.0, 2.2Hz, 1H), 7.85(d, J=9.6Hz, 1H), 7.21(s, 1H), 7.05(s, 1H), 6.98(t, J=4.9Hz, 1H), 6.85(d, J=9.6Hz, 1H), 6.76(d, J=8.8Hz, 1H), 4.04-4.13(m, 1H), 3.77(s, 3H), 2.92-3.05(m, 1H), 2.71-2.84(m, 2H), 2.47-2.66(m, 2H)。m/z(ESI, 正离子) 564.8 (M+H)⁺。

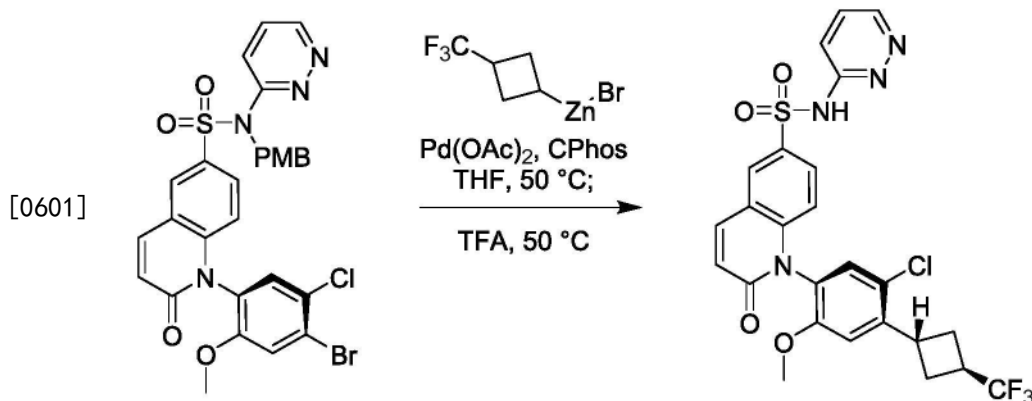
[0597] 实例18: (P)-1-(5-氯-4-环丁基-2-甲氧基苯基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



[0599] 标题化合物是根据实例14的方法使用(P)-1-(4-溴-5-氯-2-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(153mg, 0.238mmol)来制备的。将样品通过反相HPLC使用XBridge Prep Shield RP18 19x100mm柱纯化。流动相在梯度

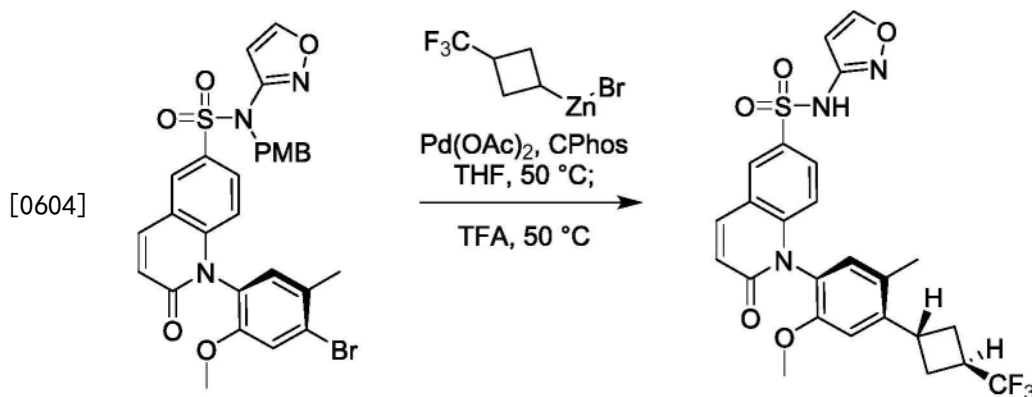
洗脱下运行;25%-70%乙腈:水(具有0.1%甲酸);流速:40mL/min。这得到(P)-1-(5-氯-4-环丁基-2-甲氧基苯基)-2-氧代-N-(咪啉-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(18mg, 0.036mmol, 15%产率)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.20-11.51 (m, 1H), 8.65 (d, J=4.9Hz, 2H), 8.41 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.04 (dd, J=9.1, 2.1Hz, 1H), 7.84 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01 (t, J=5.1Hz, 1H), 6.85 (d, J=9.9Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.87 (quin, J=8.8Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.44-2.53 (m, 2H), 2.15-2.30 (m, 2H), 2.03-2.15 (m, 1H), 1.85-1.97 (m, 1H)。m/z (ESI, 正离子) 497.0 (M+H)⁺。

[0600] 实例19:反式-(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-N-(咪啉-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



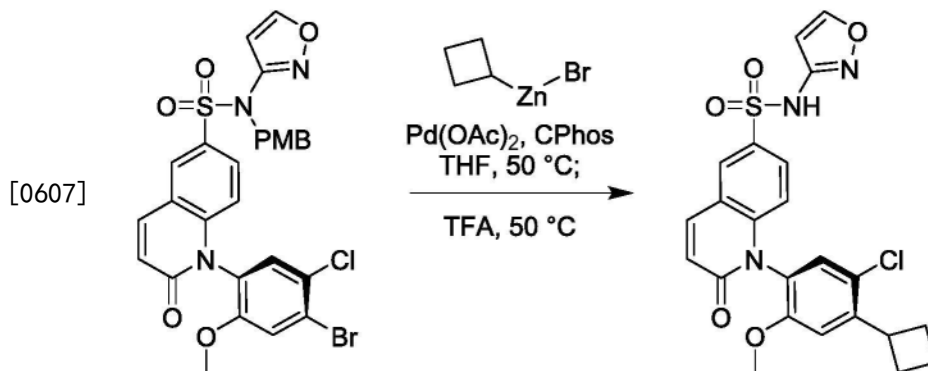
[0602] 标题化合物是根据实例15的方法使用(P)-1-(4-溴-5-氯-2-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(咪啉-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(368mg, 0.573mmol)来制备的。将样品使用Zorbax Eclipse Plus C18, 2.1x10cm柱纯化。流动相在梯度洗脱条件下运行;41.3%-61.3%水:乙腈(具有0.1%甲酸作为共洗脱液);流速:40mL/min。将该物质进一步使用Chiralcel OJ-H, 2x15cm柱纯化。流动相在等度条件下运行;具有25%甲醇的超临界CO₂;流速:80mL/min。这得到反式-(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-N-(咪啉-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(38.4mg)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 12.38-12.76 (m, 1H), 8.24 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.10 (dd, J=3.9, 1.6Hz, 1H), 7.91 (dd, J=9.1, 2.1Hz, 1H), 7.83 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.29 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.84 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.75 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.08 (quin, J=8.9Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.91-3.06 (m, 1H), 2.69-2.83 (m, 2H), 2.48-2.62 (m, 2H)。m/z (ESI, 正离子) 565.2 (M+H)⁺。

[0603] 实例20:反式-(P)-N-(异噁唑-3-基)-1-(2-甲氧基-5-甲基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



[0605] 标题化合物是根据实例15的方法使用(P)-1-(4-溴-2-甲氧基-5-甲基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(350mg, 0.573mmol)来制备的。将样品使用Zorbax Eclipse Plus C18, 2.1x10cm柱纯化。流动相在梯度洗脱条件下运行; 46.4%-66.4%乙腈:水(具有0.1%甲酸作为共洗脱液); 流速: 40mL/min。将该物质进一步使用Chiralcel OJ-H, 2x15cm柱纯化。流动相在等度条件下运行; 具有20%甲醇的超临界CO₂; 流速: 80mL/min。这得到反式-(P)-N-(异噁唑-3-基)-1-(2-甲氧基-5-甲基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(65.8mg)。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δppm 8.25(d, J=1.8Hz, 1H), 8.11(d, J=2.1Hz, 1H), 7.83-8.04(m, 1H), 7.76(d, J=9.6Hz, 1H), 7.72(dd, J=9.0, 2.2Hz, 1H), 7.01(s, 1H), 6.95(s, 1H), 6.86(d, J=9.6Hz, 1H), 6.76(d, J=9.1Hz, 1H), 6.60(d, J=1.8Hz, 1H), 3.94(quin, J=8.8Hz, 1H), 3.75(s, 3H), 2.89-3.07(m, 1H), 2.70(ddd, J=12.8, 8.8, 4.0Hz, 2H), 2.46-2.60(m, 2H), 2.19(s, 3H)。m/z(ESI, 正离子) 534.2(M+H)⁺。

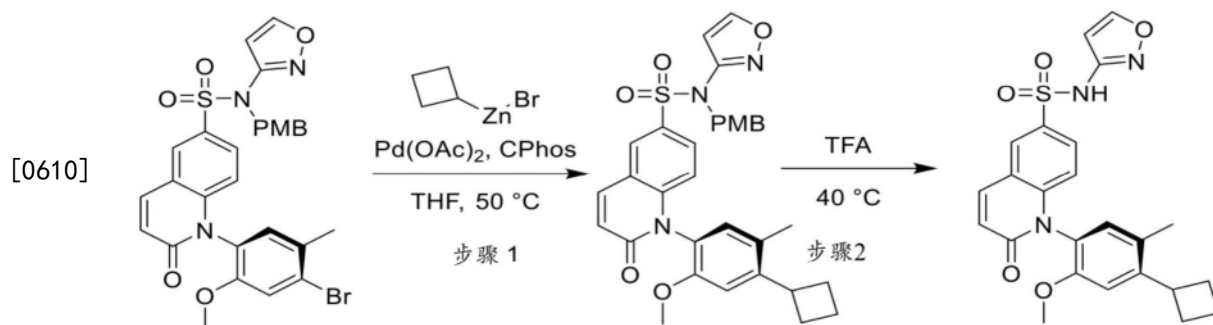
[0606] 实例21: (P)-1-(5-氯-4-环丁基-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



[0608] 标题化合物是根据实例14的方法使用(P)-1-(4-溴-5-氯-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(150mg, 0.238mmol)来制备的。将样品通过反相HPLC使用XBridge Prep Shield RP18 19x100mm柱纯化。流动相在梯度洗脱下运行; 25%-70%乙腈:水(具有0.1%甲酸); 流速: 40mL/min。这得到(P)-1-(5-氯-4-环丁基-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(92mg, 80%产率)。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δppm 8.40(br s, 1H), 8.25(d, J=1.6Hz, 1H), 8.13(d, J=2.1Hz, 1H), 7.78(d, J=9.6Hz, 1H), 7.75(dd, J=9.0, 2.2Hz, 1H), 7.15(s, 1H), 7.05(s, 1H), 6.87(d, J=9.6Hz, 1H), 6.77(d, J=9.1Hz, 1H), 6.59(d, J=1.8Hz, 1H), 3.80-3.91(m, 1H),

3.75(s, 3H), 2.42-2.56(m, 2H), 2.16-2.27(m, 2H), 2.04-2.16(m, 1H), 1.84-1.96(m, 1H)。m/z (ESI, 正离子) 486.0(M+H)⁺。

[0609] 实例22: (P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基-5-甲基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



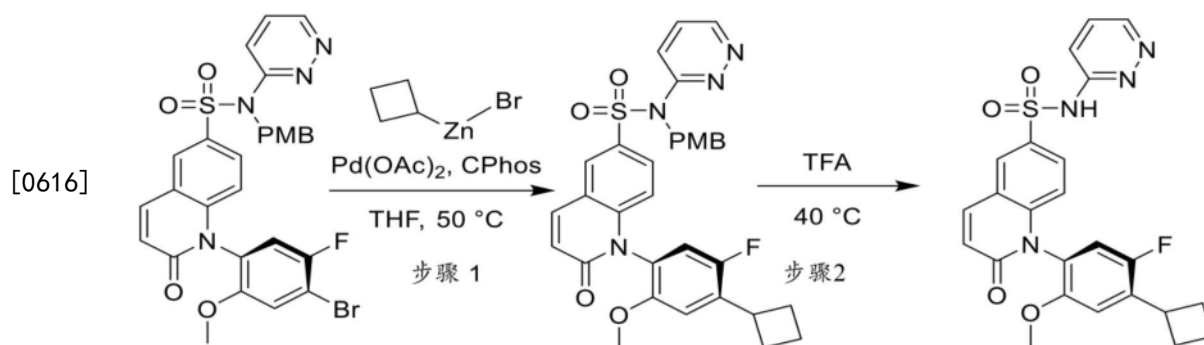
[0611] 步骤1: (P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基-5-甲基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0612] 向(P)-1-(4-溴-2-甲氧基-5-甲基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(191mg, 0.313mmol)的THF(1mL)溶液中添加2-二环己基膦基-2',6'-二甲基氨基-1,1'-联苯(27.3mg, 0.063mmol)和乙酸钯(II)(14.05mg, 0.063mmol)。将反应混合物用氩气鼓泡,并然后添加环丁基溴化锌(在THF中0.5M, 1.9mL, 0.94mmol)。将反应在50℃下搅拌.2h后,添加另外部分的2-二环己基膦基-2',6'-二甲基氨基-1,1'-联苯(27.3mg, 0.063mmol)、乙酸钯(II)(14.1mg, 0.063mmol)和环丁基溴化锌(在THF中0.5M, 1.9mL, 0.94mmol)。在50℃下搅拌1h后,将反应冷却至室温,用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭,并在水与乙酸乙酯之间分配。将有机萃取物浓缩并通过硅胶柱色谱法(梯度洗脱, 40%-100%EtOAc:庚烷(具有10%二氯甲烷共洗脱液))纯化以得到呈棕色固体的(P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基-5-甲基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(123mg, 0.210mmol, 67%产率)。m/z (ESI, 正离子) 586.0(M+H)⁺。

[0613] 步骤2: (P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基-5-甲基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0614] 将(P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基-5-甲基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(123mg, 0.210mmol)溶解在TFA(2mL)中并在40℃下搅拌.2h后,将反应浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱法(梯度洗脱20%-80%[3:1EtOAc/EtOH]:庚烷(具有10%二氯甲烷共洗脱液))纯化以得到呈浅紫色固体的(P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基-5-甲基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(73mg, 0.157mmol, 75%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δppm 11.60(br s, 1H), 8.71(d, J=1.8Hz, 1H), 8.33(d, J=2.1Hz, 1H), 8.18(d, J=9.6Hz, 1H), 7.82(dd, J=9.0, 2.2Hz, 1H), 7.09(s, 1H), 7.00(s, 1H), 6.77(d, J=9.6Hz, 1H), 6.72(d, J=8.8Hz, 1H), 6.43(d, J=1.8Hz, 1H), 3.69-3.74(m, 1H), 3.68(s, 3H), 2.33-2.43(m, 2H), 2.26(quin, J=9.6Hz, 1H), 2.11-2.19(m, 4H), 1.98-2.09(m, 1H), 1.79-1.90(m, 1H)。m/z (ESI, 正离子) 465.8(M+H)⁺。

[0615] 实例23: (P)-1-(4-环丁基-5-氟-2-甲氧基苯基)-2-氧代-N-(哒嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



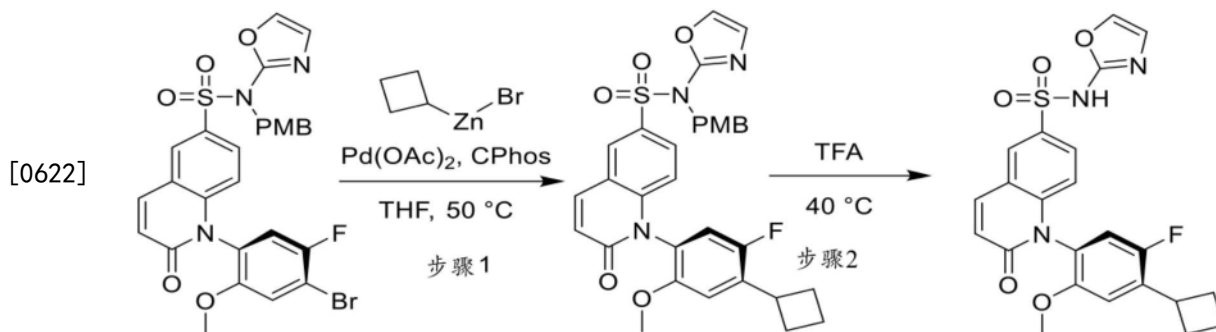
[0617] 步骤1: (P)-1-(4-环丁基-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(哒嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0618] 向(P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(哒嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(150mg, 0.240mmol)的THF(0.8mL)溶液中添加2-二环己基膦基-2',6'-二甲基氨基-1,1'-联苯(20.9mg, 0.048mmol)和乙酸钯(II)(10.8mg, 0.048mmol)。将反应混合物用氩气鼓泡,并然后添加环丁基溴化锌(在THF中0.5m, 1.4mL, 0.72mmol)。将反应在50℃下搅拌。90min后,将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并在水与乙酸乙酯之间分配。将有机层浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(梯度洗脱40%-100% EtOAc:庚烷(具有10%二氯甲烷共洗脱液))纯化以得到呈棕色固体的(P)-1-(4-环丁基-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(哒嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(156mg, 0.260mmol, >99%产率)。m/z (ESI, 正离子) 601.0 (M+H)⁺。

[0619] 步骤2: (P)-1-(4-环丁基-5-氟-2-甲氧基苯基)-2-氧代-N-(哒嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

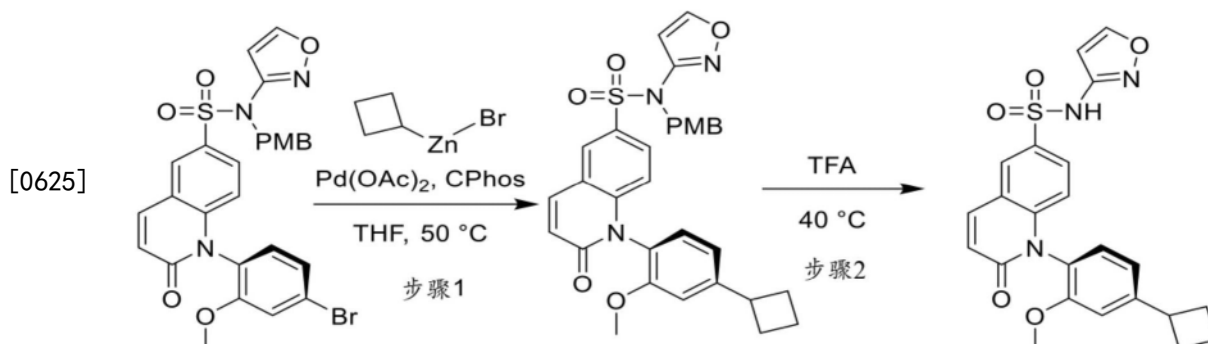
[0620] 将(P)-1-(4-环丁基-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(哒嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(156mg, 0.260mmol)溶解在TFA(3.0mL)中并在40℃下搅拌。2h后,将反应浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法(20%-80% [3:1EtOAc/EtOH]:庚烷(具有10%二氯甲烷共洗脱液))纯化以得到呈灰白色固体的1-(4-环丁基-5-氟-2-甲氧基苯基)-2-氧代-N-(哒嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(86mg, 0.179mmol, 69%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 14.28-14.68 (m, 1H), 8.23-8.39 (m, 2H), 8.17 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.89-8.00 (m, 1H), 7.79-7.86 (m, 1H), 7.68 (dd, J=9.5, 4.0Hz, 1H), 7.22 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.19 (d, J=6.7Hz, 1H), 6.75 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.78 (quin, J=8.9Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.32-2.38 (m, 3H), 2.23-2.32 (m, 1H), 2.02-2.14 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 1H)。m/z (ESI, 正离子) 480.8 (M+H)⁺。

[0621] 实例24: (P)-1-(4-环丁基-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



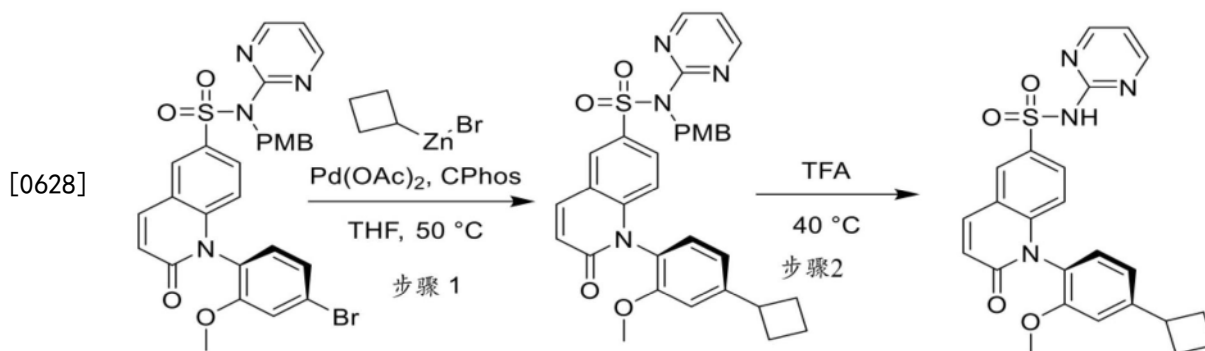
[0623] 标题化合物是根据实例23的方法和纯化方案使用(P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(180mg, 0.293mmol)来制备的。这得到呈浅紫色固体的(P)-1-(4-环丁基-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(54mg, 0.115mmol, 39%产率, 经2个步骤)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.65-10.09 (m, 1H), 8.19 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J=9.0, 2.2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 3.82 (quin, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.39-2.49 (m, 2H), 2.21-2.34 (m, 2H), 2.08-2.18 (m, 1H), 1.88-1.99 (m, 1H)。m/z (ESI, 正离子) 469.8 (M+H)⁺。

[0624] 实例25: (P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



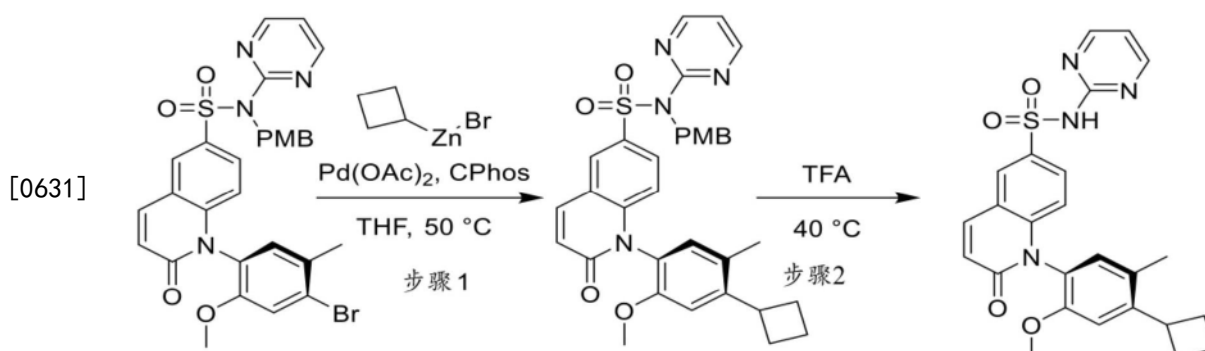
[0626] 标题化合物是根据实例23的方法和纯化方案使用(P)-1-(4-溴-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(140mg, 0.235mmol)来制备的。这得到呈灰白色固体的(P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(89mg, 0.197mmol, 84%产率, 经2个步骤)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.60 (s, 1H), 8.72 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J=9.0, 2.2$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J=7.9, 1.7$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.58-3.67 (m, 1H), 2.32-2.42 (m, 2H), 2.16-2.27 (m, 2H), 1.99-2.08 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 1H)。m/z (ESI, 正离子) 452.0 (M+H)⁺。

[0627] 实例26: (P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基苯基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



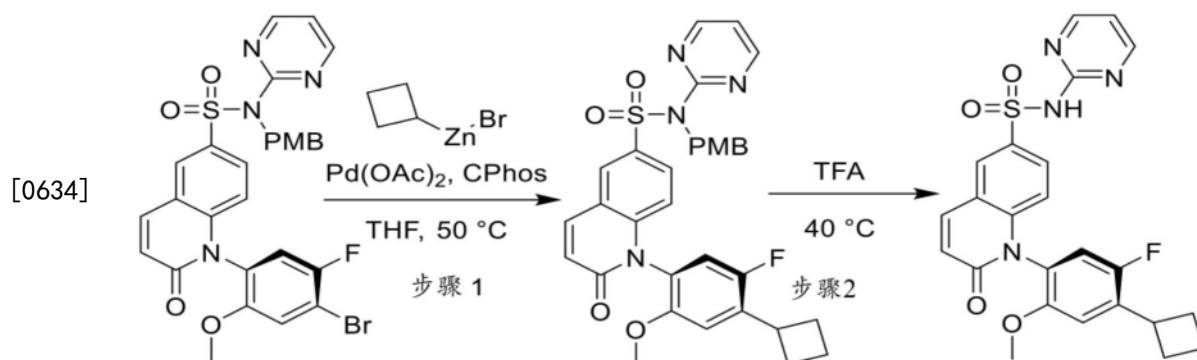
[0629] 标题化合物是根据实例23的方法和纯化方案使用(P)-1-(4-溴-2-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(140mg,0.230mmol)来制备的。这得到呈白色固体的(P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基苯基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(50mg,0.108mmol,47%产率,经2个步骤)。¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ ppm 8.57(d,J=4.9Hz,2H),8.42(d,J=2.1Hz,1H),8.02(dd,J=9.1,2.1Hz,1H),7.84(d,J=9.6Hz,1H),7.07-7.10(m,1H),6.93-7.03(m,3H),6.87(d,J=9.6Hz,1H),6.78(d,J=9.1Hz,1H),3.72(s,3H),3.65(quin,J=9.0Hz,1H),2.34-2.46(m,2H),2.18-2.31(m,2H),2.06-2.14(m,1H),1.85-1.96(m,1H)。m/z(ESI,正离子)463.0(M+H)⁺。

[0630] 实例27:(P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基-5-甲基苯基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



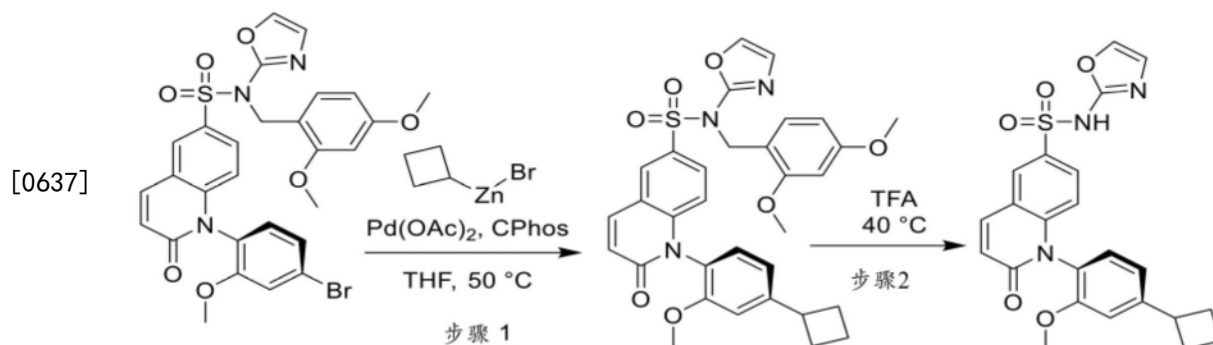
[0632] 标题化合物是根据实例22的方法和纯化方案使用(P)-1-(4-溴-2-甲氧基-5-甲基苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(130mg,0.209mmol)来制备的。这得到呈白色固体的(P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基-5-甲基苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(60mg,0.126mmol,60%产率,经2个步骤)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 11.43-12.18(m,1H),8.50(d,J=4.9Hz,2H),8.44(d,J=2.1Hz,1H),8.21(d,J=9.6Hz,1H),7.95(dd,J=9.0,2.2Hz,1H),7.09(s,1H),7.05(br t,J=4.8Hz,1H),6.99(s,1H),6.75(d,J=9.9Hz,1H),6.69(d,J=9.1Hz,1H),3.68-3.75(m,1H),3.67(s,3H),2.32-2.44(m,2H),2.26(quin,J=9.7Hz,1H),2.11-2.20(m,4H),1.99-2.07(m,1H),1.80-1.90(m,1H)。m/z(ESI,正离子)477.0(M+H)⁺。

[0633] 实例28:(P)-1-(4-环丁基-5-氟-2-甲氧基苯基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



[0635] 标题化合物是根据实例23的方法和纯化方案使用(P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(120mg, 0.192mmol)来制备的。这得到(P)-1-(4-环丁基-5-氟-2-甲氧基苯基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(20mg, 0.042mmol, 22%产率)。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.59(d, J=4.9Hz, 2H), 8.43(d, J=2.1Hz, 1H), 8.06(dd, J=9.0, 2.2Hz, 1H), 7.84(d, J=9.6Hz, 1H), 6.96-7.02(m, 2H), 6.87(d, J=3.6Hz, 1H), 6.85(d, J=4.4Hz, 1H), 6.78(d, J=9.1Hz, 1H), 3.82(quin, J=9.1Hz, 1H), 3.72(s, 3H), 2.37-2.48(m, 2H), 2.23-2.35(m, 2H), 2.07-2.18(m, 1H), 1.88-2.00(m, 1H)。m/z(ESI, 正离子) 481.0(M+H)⁺。

[0636] 实例29: (P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基苯基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



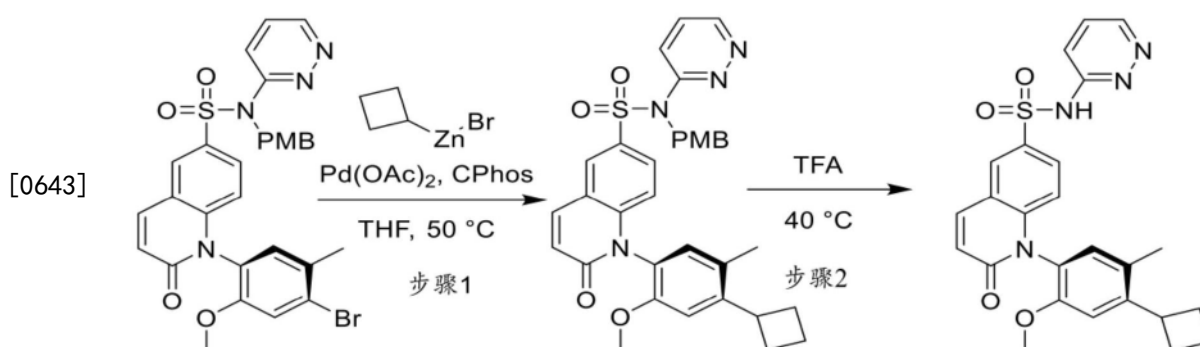
[0638] 步骤1: (P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基苯基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0639] 向(P)-1-(4-溴-2-甲氧基苯基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(200mg, 0.319mmol)的THF(1.2mL)溶液中添加2-二环己基膦基-2',6'-二甲基氨基-1,1'-联苯(41.8mg, 0.096mmol)和乙酸钯(II)(21.50mg, 0.096mmol)。将反应混合物用氩气鼓泡,并然后添加环丁基溴化锌(在THF中0.5M, 2.55mL, 1.28mmol)。将反应在50°C下搅拌。3h后,将反应用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并在水与乙酸乙酯之间分配。将有机层浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(梯度洗脱40%-100%乙酸乙酯:庚烷(具有10%二氯甲烷作为共洗脱液))纯化以提供呈黄色油状物的(P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基苯基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(73mg, 0.12mmol, 38%产率)。m/z(ESI, 正离子) 602.0(M+H)⁺。

[0640] 步骤2: (P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基苯基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

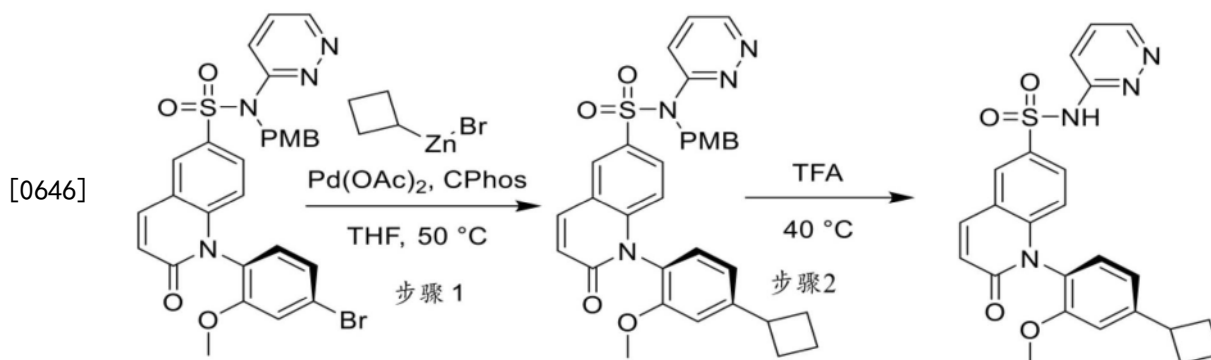
[0641] 将(P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基苄基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(73mg,0.12mmol)溶解在TFA(3.0mL)中。将反应混合物在40℃下搅拌。1h后,将反应浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱法(梯度洗脱20%-80% [3:1EtOAc/EtOH]:庚烷(具有10%二氯甲烷共洗脱液))纯化以得到呈白色固体的(P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基苄基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(46mg,0.10mmol,85%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 12.12(br s,1H),8.29(d,J=2.1Hz,1H),8.15(d,J=9.6Hz,1H),7.83(dd,J=9.0,2.2Hz,1H),7.59(d,J=1.8Hz,1H),7.26(d,J=1.6Hz,1H),7.17(d,J=7.8Hz,1H),7.12(d,J=1.6Hz,1H),7.02(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),6.74(d,J=9.6Hz,1H),6.64(d,J=8.8Hz,1H),3.68(s,3H),3.58-3.67(m,1H),2.31-2.39(m,2H),2.17-2.28(m,2H),1.96-2.10(m,1H),1.82-1.92(m,1H)。m/z (ESI,正离子)451.8(M+H)⁺。

[0642] 实例30:(P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基-5-甲基苄基)-2-氧代-N-(噁唑-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



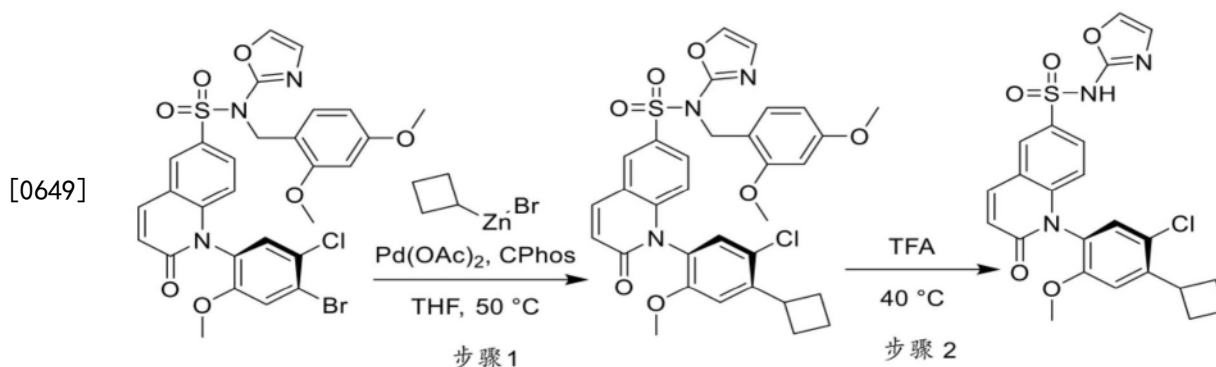
[0644] 标题化合物是根据实例23的方法和纯化方案使用(P)-1-(4-溴-2-甲氧基-5-甲基苄基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(噁唑-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(367mg,0.591mmol)来制备的。这得到呈白色固体的(P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基-5-甲基苄基)-2-氧代-N-(噁唑-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(144mg,0.302mmol,51%产率,经2个步骤)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 14.35-14.59(m,1H),8.23-8.34(m,2H),8.16(d,J=9.5Hz,1H),7.88-7.98(m,1H),7.82(br d,J=8.3Hz,1H),7.59-7.73(m,1H),7.08(s,1H),6.99(s,1H),6.74(d,J=9.5Hz,1H),6.65(d,J=8.9Hz,1H),3.63-3.76(m,4H),2.31-2.44(m,2H),2.21-2.30(m,1H),2.13-2.20(m,4H),2.00-2.09(m,1H),1.81-1.92(m,1H)。m/z (ESI,正离子)477.0(M+H)⁺。

[0645] 实例31:(P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(噁唑-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



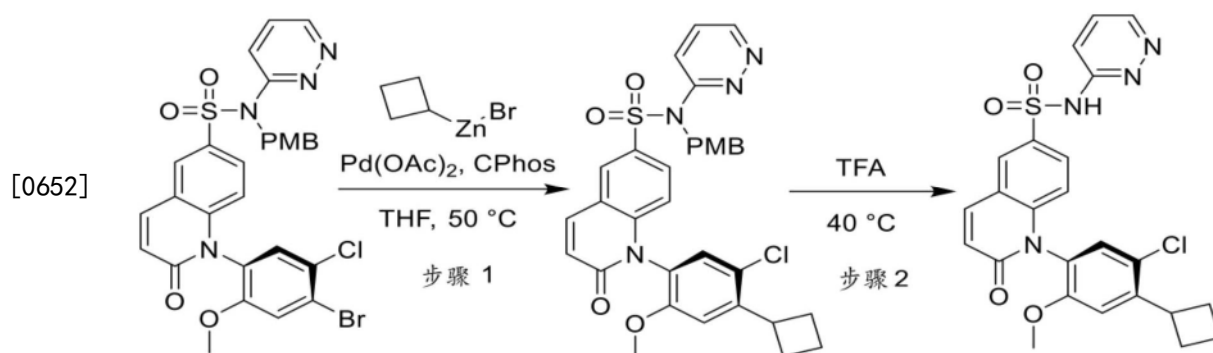
[0647] 标题化合物是根据实例23的方法使用(P)-1-(4-溴-2-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(吡嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(300mg,0.494mmol)来制备的。将样品通过反相HPLC使用XBridge Prep Shield RP18 19x100mm柱纯化。流动相在梯度洗脱下运行;15%-70%乙腈:水(具有0.1%甲酸);流速:40mL/min。这得到呈白色固体的(P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基苯基)-2-氧代-N-(吡嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(130mg,0.281mmol,57%产率,经2个步骤)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δppm 14.39(br s,1H),8.31(d,J=2.1Hz,2H),8.16(d,J=9.6Hz,1H),7.85-7.93(m,1H),7.82(dd,J=9.0,2.2Hz,1H),7.66(dd,J=9.6,4.2Hz,1H),7.16(d,J=8.0Hz,1H),7.11(d,J=1.6Hz,1H),7.02(dd,J=8.0,1.3Hz,1H),6.74(d,J=9.6Hz,1H),6.64(d,J=8.8Hz,1H),3.67(s,3H),3.59-3.66(m,1H),2.30-2.41(m,2H),2.16-2.29(m,2H),1.96-2.10(m,1H),1.81-1.93(m,1H)。m/z(ESI,正离子)463.0(M+H)⁺。

[0648] 实例32: (P)-1-(5-氯-4-环丁基-2-甲氧基苯基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



[0650] 标题化合物是根据实例23的方法使用(P)-1-(4-溴-5-氯-2-甲氧基苯基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(347mg,0.525mmol)来制备的。将样品通过反相HPLC使用XBridge Prep Shield RP18 19x100mm柱纯化。流动相在梯度洗脱下运行;15%-60%乙腈:水(具有0.1%甲酸);流速:40mL/min。将该物质进一步使用Whe1k-0,2x15cm柱纯化。流动相在等度条件下运行;具有60%异丙醇的超临界CO₂;流速:70mL/min。这得到呈白色固体的(P)-1-(5-氯-4-环丁基-2-甲氧基苯基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(74mg,0.15mmol,29%产率,经2个步骤)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 12.15(br s,1H),8.30(d,J=2.1Hz,1H),8.16(d,J=9.6Hz,1H),7.84(dd,J=9.0,2.2Hz,1H),7.59(d,J=1.6Hz,1H),7.43(s,1H),7.23-7.30(m,2H),6.75(d,J=9.6Hz,1H),6.69(d,J=8.8Hz,1H),3.82(quin,J=8.8Hz,1H),3.74(s,3H),2.39-2.44(m,2H),2.29-2.35(m,1H),2.23(quin,J=9.5Hz,1H),2.00-2.12(m,1H),1.81-1.92(m,1H)。m/z(ESI,正离子)486.0(M+H)⁺。

[0651] 实例33: (P)-1-(5-氯-4-环丁基-2-甲氧基苯基)-2-氧代-N-(吡嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



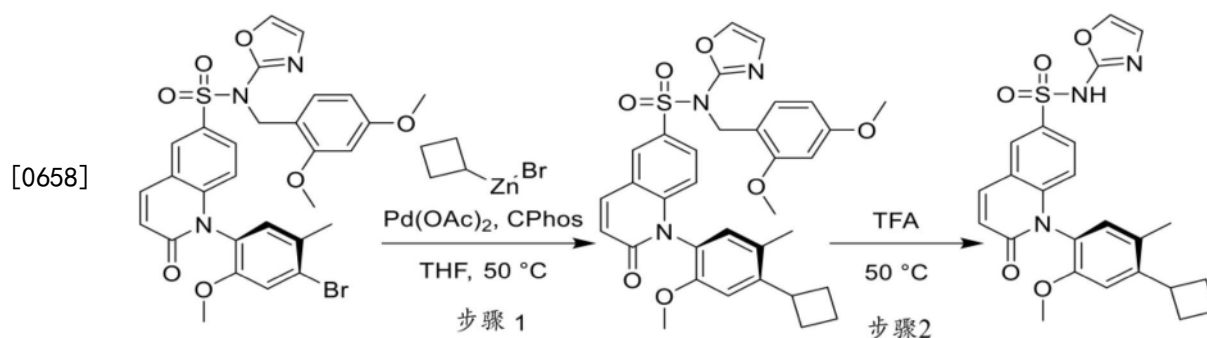
[0653] 步骤1: (P)-1-(5-氯-4-环丁基-2-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(哒嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0654] 向20-mL闪烁小瓶中添加2-二环己基膦基-2',6'-二甲基氨基-1,1'-联苯(20.4mg, 0.047mmol)、乙酸钯(II)(5.3mg, 0.023mmol)、和(P)-1-(4-溴-5-氯-2-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(哒嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(300mg, 0.467mmol)。将反应混合物用氮气鼓泡,并然后添加环丁基溴化锌(在THF中0.5M, 1.87mL, 0.935mmol)。在50℃下搅拌1h后,添加另外部分的环丁基溴化锌(在THF中0.5M, 1.87mL, 0.935mmol)。在50℃下再搅拌2h后,将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并在水与乙酸乙酯之间分配。将有机层浓缩。将初始产物通过硅胶柱色谱法(梯度洗脱0-60% [3:1 EtOAc/EtOH]:庚烷(具有10%二氯甲烷共洗脱液))纯化以提供呈黄色固体的(P)-1-(5-氯-4-环丁基-2-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(哒嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(216mg, 0.350mmol, 75%产率)。m/z (ESI, 正离子) 616.8 (M+H)⁺。

[0655] 步骤2: (P)-1-(5-氯-4-环丁基-2-甲氧基苯基)-2-氧代-N-(哒嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0656] 将(P)-1-(5-氯-4-环丁基-2-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(哒嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(216mg, 0.350mmol)吸收在三氟乙酸(2.6mL)中并将反应加热至40℃。2h后,然后将反应浓缩并通过反相HPLC使用XBridge Prep Shield RP18 19x100mm柱纯化。流动相在梯度洗脱下运行;15%-70%乙腈:水(具有0.1%甲酸);流速:40mL/min。这得到呈黄色固体的(P)-1-(5-氯-4-环丁基-2-甲氧基苯基)-2-氧代-N-(哒嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(83mg, 0.167mmol, 48%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14.46 (br s, 1H), 8.33 (d, J=2.1Hz, 2H), 8.17 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.88 (br d, J=3.9Hz, 1H), 7.83 (dd, J=9.0, 2.2Hz, 1H), 7.67 (dd, J=9.6, 4.2Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.75 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.82 (quin, J=8.8Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.35-2.47 (m, 2H), 2.28-2.34 (m, 1H), 2.22 (quin, J=9.9Hz, 1H), 1.97-2.11 (m, 1H), 1.80-1.91 (m, 1H)。m/z (ESI, 正离子) 497.0 (M+H)⁺。

[0657] 实例34: (P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基-5-甲基苯基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



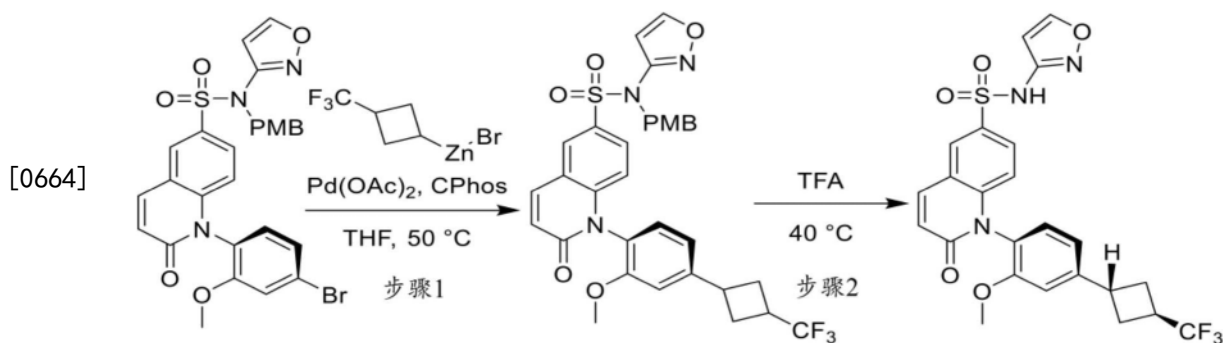
[0659] 步骤1: (P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基-5-甲基苯基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0660] 向20-mL闪烁小瓶中添加2-二环己基膦基-2',6'-二甲基氨基-1,1'-联苯(26mg, 0.060mmol)、乙酸钯(II)(6.7mg, 0.030mmol)和(P)-1-(4-溴-2-甲氧基-5-甲基苯基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(384mg, 0.600mmol)。将反应混合物用氮气鼓泡,并然后添加环丁基溴化锌(在四氢呋喃中0.5M, 3.60mL, 1.80mmol)。将反应物在50℃下搅拌。1h后,将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并在水与乙酸乙酯之间分配。将有机层经硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(梯度洗脱0-30% [3:1EtOAc/EtOH]:庚烷(具有10%二氯甲烷共洗脱液))纯化以提供呈白色固体的(P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基-5-甲基苯基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(255mg, 0.414mmol, 69%产率)。m/z (ESI, 正离子) 616.2 (M+H)⁺。

[0661] 步骤2: (P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基-5-甲基苯基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0662] 将(P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基-5-甲基苯基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(255mg, 0.414mmol)吸收在TFA(3mL)中并加热至50℃。搅拌1h后,将反应浓缩并使用Torus 2-PIC, 3x15cm柱纯化。流动相在梯度洗脱条件下运行;具有10%-40%甲醇的超临界CO₂;流速:100mL/min。这得到(P)-1-(4-环丁基-2-甲氧基-5-甲基苯基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(71mg, 0.15mmol, 25%产率, 经2个步骤)。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆) δppm 12.12(br s, 1H), 8.29(d, J=1.8Hz, 1H), 8.15(d, J=9.4Hz, 1H), 7.83(dd, J=8.9, 2.0Hz, 1H), 7.59(d, J=1.5Hz, 1H), 7.26(d, J=1.5Hz, 1H), 7.09(s, 1H), 6.99(s, 1H), 6.74(d, J=9.4Hz, 1H), 6.65(d, J=8.7Hz, 1H), 3.63-3.75(m, 4H), 2.33-2.44(m, 2H), 2.27(quin, J=9.7Hz, 1H), 2.12-2.21(m, 4H), 1.97-2.10(m, 1H), 1.80-1.92(m, 1H)。m/z (ESI, 正离子) 466.0 (M+H)⁺。

[0663] 实例35:反式-(P)-N-(异噁唑-3-基)-1-(2-甲氧基-4-((三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



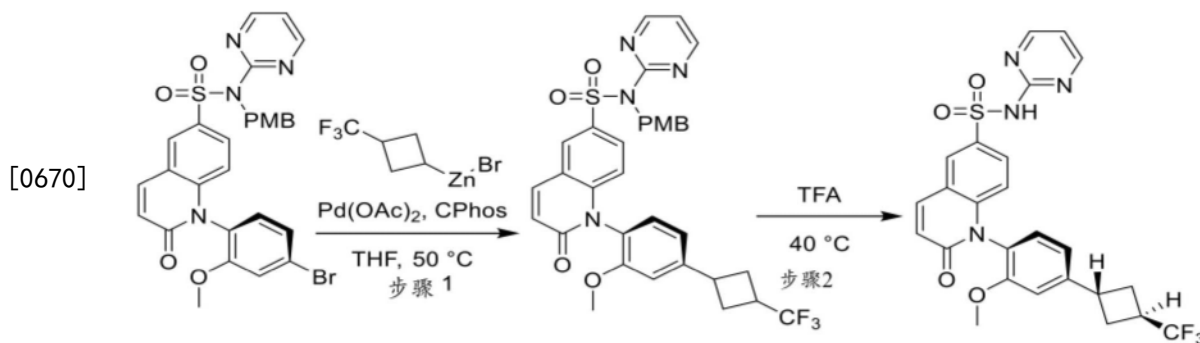
[0665] 步骤1: (P)-N-(异噁唑-3-基)-1-(2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0666] 将(P)-1-(4-溴-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(0.47g,0.788mmol)、乙酸钯(II)(0.023g,0.10mmol)和2-二环己基膦基-2',6'-二甲基氨基-1,1'-联苯(0.076g,0.173mmol)放置在小瓶中,并将所得混合物用氮气鼓泡,之后添加四氢呋喃(3.1mL)。然后滴加(3-(三氟甲基)环丁基)溴化锌(II)(在THF中0.125M,9.46mL,1.182mmol)。然后将反应混合物升温至50℃并在该温度下搅拌1.25h。冷却至环境温度后,将反应混合物用5M氯化铵水溶液淬灭,并将水相用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤,并在真空下浓缩。将所得残余物通过快速柱色谱法(梯度洗脱0-50% [3:1EtOAc/EtOH]:庚烷(具有10%二氯甲烷共洗脱液))纯化以得到(P)-N-(异噁唑-3-基)-1-(2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(0.489g,0.764mmol,97%产率)。m/z (ESI,正离子) 640.2(M+H)⁺。

[0667] 步骤2:反式-(P)-N-(异噁唑-3-基)-1-(2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

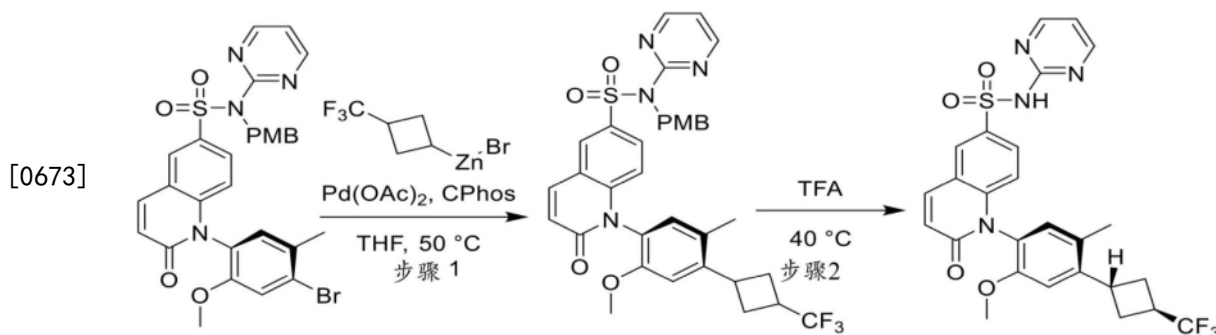
[0668] 将(P)-N-(异噁唑-3-基)-1-(2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(0.489g,0.764mmol)溶解在TFA(1.3mL)中并在40℃下搅拌2.5h。冷却至环境温度后,在真空下除去挥发物,并将残余物使用ChromegaChiral CC4,2x25cm柱纯化。流动相在等度条件下运行;具有40%甲醇的超临界CO₂;流速:80mL/min。这得到反式-(P)-N-(异噁唑-3-基)-1-(2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(296mg,0.570mmol,72%产率,经2个步骤)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 11.60(s,1H),8.71(d,J=1.6Hz,1H),8.34(d,J=2.1Hz,1H),8.19(d,J=9.6Hz,1H),7.83(dd,J=9.1,2.3Hz,1H),7.20-7.28(m,2H),7.11(dd,J=7.9,1.4Hz,1H),6.78(d,J=9.6Hz,1H),6.71(d,J=9.1Hz,1H),6.43(d,J=1.8Hz,1H),3.80(quin,J=8.6Hz,1H),3.69(s,3H),3.22-3.28(m,1H),2.54-2.61(m,4H)。m/z (ESI,正离子) 520.0(M+H)⁺。

[0669] 实例36:反式-(P)-1-(2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-N-(噁啉-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



[0671] 标题化合物是根据实例23的方法通过使用(P)-1-(4-溴-2-甲氧基苄基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(479mg, 0.788mmol)替代(P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苄基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(哒嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺来制备的。将样品使用Chiralpak IC, 2x15cm柱纯化。流动相在等度条件下运行;具有60% [1:1甲醇:二氯甲烷]的超临界CO₂;流速:80mL/min。这得到反式-(P)-1-(2-甲氧基-4-((1R,3R)-3-(三氟甲基)环丁基)苄基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(204mg, 0.384mmol, 49%产率, 经2个步骤)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 11.57-12.03 (m, 1H), 8.50 (br d, J=4.9Hz, 2H), 8.45 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.22 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.82-8.03 (m, 1H), 7.18-7.25 (m, 2H), 7.11 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.05 (br s, 1H), 6.76 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.80 (quin, J=9.0Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.21-3.28 (m, 1H), 2.53-2.63 (m, 4H)。m/z (ESI, 正离子) 531.0 (M+H)⁺。

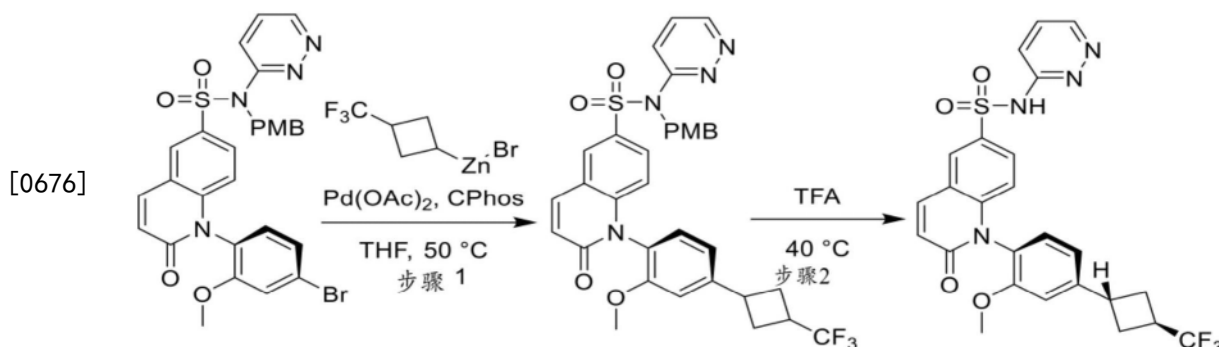
[0672] 实例37:反式-(P)-1-(2-甲氧基-5-甲基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苄基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



[0674] 标题化合物是根据实例35的方法通过使用(P)-1-(4-溴-2-甲氧基-5-甲基苄基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(470mg, 0.756mmol)替代(P)-1-(4-溴-2-甲氧基苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺来制备的。将样品使用两个连续的Chiralpak OJ-H, 3x15cm柱纯化。流动相在等度条件下运行;具有20%甲醇的超临界CO₂;流速:80mL/min。将样品进一步通过硅胶柱色谱法(梯度洗脱0-100%EtOAc:庚烷(具有10%二氯甲烷共洗脱液))纯化以得到呈浅粉色固体的反式-(P)-1-(2-甲氧基-5-甲基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苄基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(103mg, 0.189mmol, 25%产率, 经2个步骤)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 14.17-14.75 (m, 1H), 8.25-8.35 (m, 2H), 8.16 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.86-7.99 (m, 1H), 7.83 (dd, J=8.7, 1.7Hz, 1H), 7.67 (br dd, J=8.6, 3.9Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.74 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.65 (d, J=9.1Hz, 1H), 3.88 (quin, J=8.9Hz,

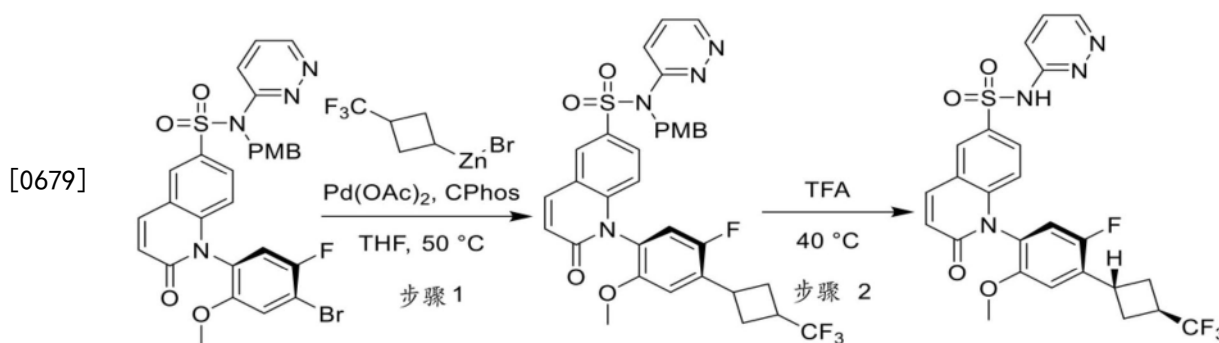
1H), 3.71 (s, 3H), 3.18-3.28 (m, 1H), 2.54-2.66 (m, 4H), 2.16 (s, 3H)。m/z (ESI, 正离子) 545.0 (M+H)⁺。

[0675] 实例38:反式-(P)-1-(2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-N-(哒嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



[0677] 标题化合物是根据实例35的方法使用(P)-1-(4-溴-2-甲氧基苄基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(哒嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(459mg, 0.756mmol)替代(P)-1-(4-溴-2-甲氧基苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺来制备的。将样品使用ChiralpakAS-H, 2x25cm柱纯化。流动相在等度条件下运行;具有35%甲醇的超临界CO₂;流速:50mL/min。将样品进一步通过硅胶柱色谱法(梯度洗脱0-100%EtOAc:庚烷(具有10%二氯甲烷共洗脱液))纯化以得到呈浅粉色固体的反式-(P)-1-(2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-N-(哒嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(247mg, 466mmol, 62%产率, 经2个步骤)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 14.26-14.69 (m, 1H), 8.23-8.35 (m, 2H), 8.16 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.89-7.98 (m, 1H), 7.82 (br d, J=8.0Hz, 1H), 7.68 (br dd, J=9.7, 4.0Hz, 1H), 7.18-7.25 (m, 2H), 7.11 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 6.75 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.65 (d, J=9.1Hz, 1H), 3.80 (quin, J=8.8Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.24-3.28 (m, 1H), 2.54-2.62 (m, 4H)。m/z (ESI, 正离子) 531.0 (M+H)⁺。

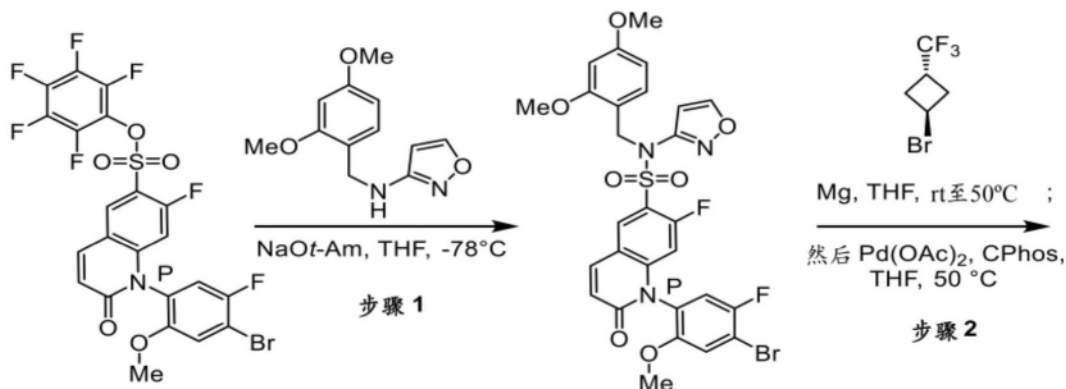
[0678] 实例39:反式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-((1R,3R)-3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-N-(哒嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



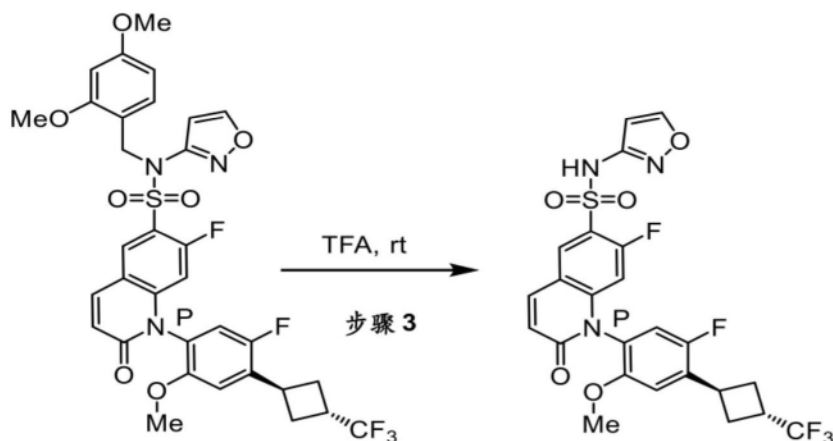
[0680] 标题化合物是根据实例35的方法通过使用(P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苄基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(哒嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(382mg, 0.756mmol)替代(P)-1-(4-溴-2-甲氧基苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺来制备的。将样品使用两个连续的Chiralcel, 3x15cm柱纯化。流动相在等度条件下运行;具有20%甲醇的超临界CO₂;流速:80mL/min。将样品进一步通过硅胶柱色谱法(梯度洗脱0-100%EtOAc:庚烷(具有10%二氯甲烷共洗脱液))纯化以得到呈白色固体的反

式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-2-氧代-N-(吡嗪-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (59.5mg, 0.108mmol, 14%产率, 经2个步骤)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14.23-14.74 (m, 1H), 8.24-8.37 (m, 2H), 8.18 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.88-7.98 (m, 1H), 7.80-7.86 (m, 1H), 7.68 (br dd, J=9.5, 3.8Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.29 (d, J=9.9Hz, 1H), 6.75 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.70 (d, J=9.1Hz, 1H), 3.95 (quin, J=9.0Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.24-3.28 (m, 1H), 2.56-2.70 (m, 4H)。m/z (ESI, 正离子) 549.0 (M+H)⁺。

[0681] 实例40: (P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-((1R,3R)-3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



[0682]



[0683] 步骤1: (P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-7-氟-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0684] 在250mL圆底烧瓶中装入(P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯 (5.0g, 8.17mmol) 和N-(2,4-二甲氧基苄基)异噁唑-3-胺 (2.37g, 10.1mmol)。将烧瓶用氮气吹扫5分钟, 之后引入四氢呋喃 (20mL)。将所得混合物在干冰-丙酮浴中冷却至-78°C并滴加叔戊醇钠 (在THF中的30%溶液, 5.0mL, 12.5mmol)。然后将反应混合物搅拌15min。引入氯化铵水溶液 (5M), 使所得混合物升温至环境温度, 并然后用EtOAc萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (BIOTAGE®, 100g二氧化硅柱, 洗脱液: 在庚烷 (具有10%二氯甲烷共洗脱液) 中0-80%乙酸乙酯) 纯化以得到呈白色固体的 (P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-7-氟-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (1.92g, 2.90mmol, 35.5%产率)。m/z (ESI) 662.0和664.0 (M+H)⁺。

[0685] 步骤2: (P)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-7-氟-1-(5-氟-2-甲氧基-4-((1R,3R)-3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

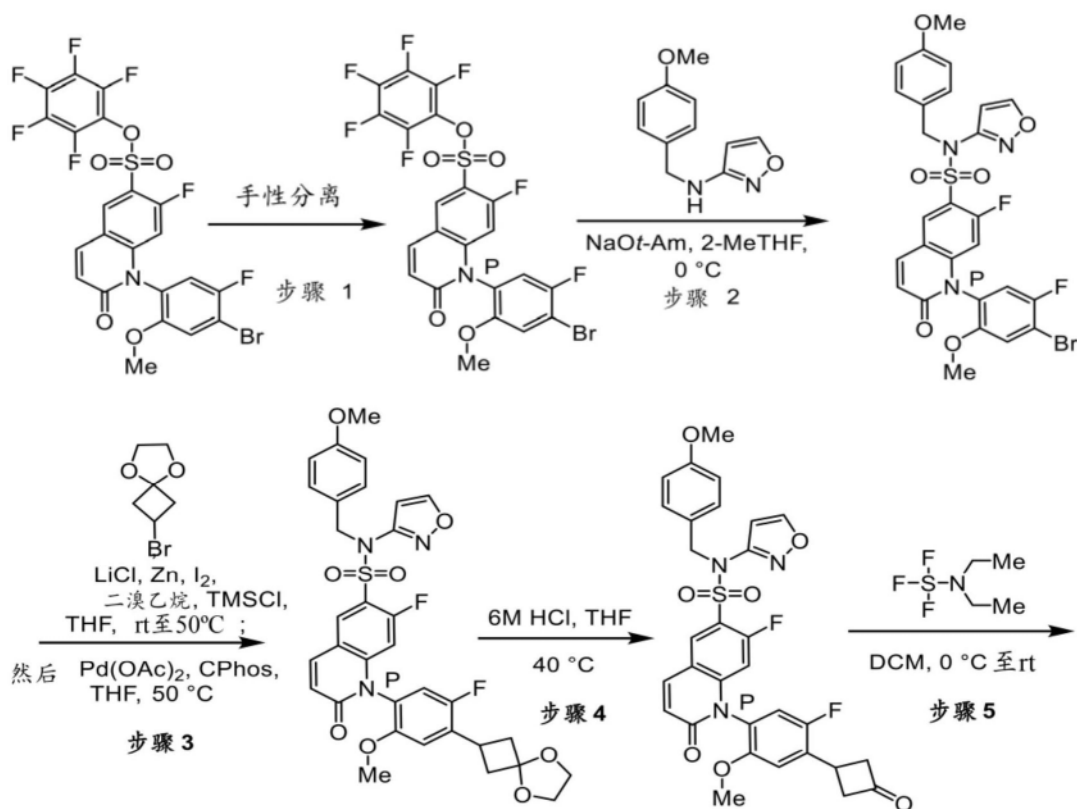
[0686] 在配备有回流冷凝器的100mL圆底烧瓶中装入镁屑(796mg, 32.8mmol)并用氮气吹扫15分钟。引入碘(151mg, 0.596mmol)并将烧瓶用热风枪加热直到碘明显升华。冷却至环境温度后,施加轻微的真空以除去过量的碘。引入四氢呋喃(12.5mL)。然后通过注射器将反式-1-溴-3-(三氟甲基)环丁烷(5.00g, 24.6mmol, Enamine有限公司)缓慢添加到搅拌的反应混合物中,从而产生轻微放热和碘颜色消失。根据需要将反应容器浸入冰/水浴中以防止过度放热。搅拌1h后,添加四氢呋喃(12.5mL)。再1h后,添加氯化锌溶液(在2-甲基四氢呋喃中1.9M, 14.0mL, 26.6mmol, 西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich Corporation)),从而形成白色沉淀物。将所得混合物在环境温度下搅拌过夜,并不经进一步操作即可使用。将有机锌溶液用碘滴定以提供0.33M的估计浓度。在单独的100mL圆底烧瓶中装入2-二环己基膦基-2',6'-二甲基氨基-1,1'-联苯(0.501g, 1.15mmol), (P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-7-氟-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(1.90g, 2.87mmol), 乙酸钡(II)(129mg, 0.57mmol)和四氢呋喃(14.0mL)。将反应混合物用氮气鼓泡10分钟。通过注射器将以上制备的(3-(三氟甲基)环丁基)溴化锌(II)溶液的一部分(10mL, 3.30mmol)滴加到反应混合物中。添加后,将所得混合物升温至50℃。1.5h后,引入水并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(BIOTAGE®, 100g二氧化硅柱,洗脱液:在庚烷(具有10%DCM添加剂)中0-50%乙酸乙酯)纯化以得到(P)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-7-氟-1-(5-氟-2-甲氧基-4-((1R,3R)-3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(2.0g, 2.83mmol, 99%产率)。m/z (ESI) 705.8 (M+H)⁺。

[0687] 步骤3: (P)-7-氟-1-(5-氟-2-甲氧基-4-((1R,3R)-3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

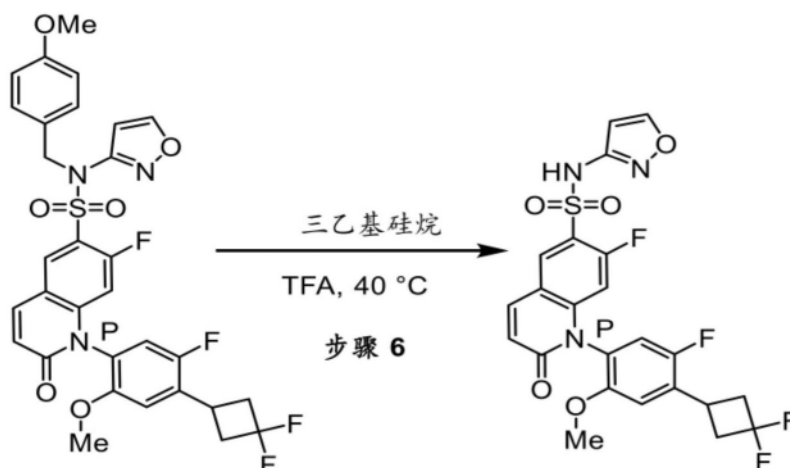
[0688] 在50mL圆底烧瓶中装入(P)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-7-氟-1-(5-氟-2-甲氧基-4-((1R,3R)-3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(2.0g, 2.83mmol), 二氯甲烷(12mL)和三氟乙酸(2.8mL)。将反应混合物在室温下搅拌2小时,之后在氮气流下除去溶剂。将残余物通过快速柱色谱法(BIOTAGE®, 25g二氧化硅柱,洗脱液:在庚烷(具有10%DCM添加剂)中0-70%乙酸乙酯)纯化。合并含有所需产物的级分,将溶剂在减压下除去,并将残余物(1.5g)进一步通过SFC使用ChiralpakAD-H柱(3x25cm, 5微米),在20%乙醇的流动相下使用160mL/min的流速纯化以得到(P)-7-氟-1-(5-氟-2-甲氧基-4-((1R,3R)-3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(844mg, 1.52mmol, 54%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ: 11.97(br s, 1H), 8.72(d, J=1.8Hz, 1H), 8.46(d, J=7.8Hz, 1H), 8.22(d, J=9.7Hz, 1H), 7.23-7.40(m, 2H), 6.75(d, J=9.7Hz, 1H), 6.53(d, J=11.9Hz, 1H), 6.39(d, J=1.8Hz, 1H), 3.86-4.02(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.17-3.30(m, 1H), 2.53-2.75(m, 4H)。m/z (ESI) 556.0 (M+H)⁺。

[0689] 实例41: (P)-1-(4-(3,3-二氟环丁基)-5-氟-2-甲氧基苯基)-7-氟-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0690]



[0691]



[0692] 步骤1: (P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯和(M)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯

[0693] 将外消旋-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯(参见中间体AB)(257g,420mmol)通过SFC经由Regis Whelk-0 s,s,5x15cm,5 μ m柱;40%异丙醇/二氯甲烷(1:1混合)的流动相使用350mL/min的流速而纯化;以产生作为第一洗脱峰的(P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯(123g,201mmol)和作为第二洗脱峰的(M)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯(137g,224mmol)。

[0694] 步骤2: (P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-7-氟-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0695] 在配备有热电偶、顶置式搅拌器、加料漏斗和氮气入口的3L三颈圆底烧瓶中装入(P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苄基)-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苄基酯(175g,286mmol)、N-(4-甲氧基苄基)异噁唑-3-胺(64.2g,314mmol)和2-甲基四氢呋喃(953mL)。然后将反应容器用氮气吹扫。将反应混合物冷却至0℃。在加料漏斗中装入叔戊醇钠在THF中的30%溶液(149mL,372mmol),并在15mins内滴加到搅拌的反应混合物中。10min后,在0℃下将HCl水溶液(2N,200mL)添加到反应混合物中。使所得混合物升温至室温并分离各层。将水层用EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过SFC经由Regis Whelk-O s,s 5x15cm,5μm柱;40%甲醇/二氯甲烷(1:1混合)的流动相使用350mL/min的流速而纯化以得到(P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苄基)-7-氟-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(148g,234mmol,82%产率)。m/z (ESI)632.0/634.0(M+H)+。

[0696] 步骤3: (P)-7-氟-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(5,8-二氧杂螺[3.4]辛-2-基)苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0697] 在烘箱干燥的100mL三颈圆底烧瓶中装入锌粉(10.3g,158mmol)和在THF中的氯化锂溶液(0.5M,45.0mL,西格玛奥德里奇公司)。将混合物在氮气流下在50℃下搅拌直至反应体积减少一半。引入1,2-二溴乙烷(0.74g,0.34mL,3.95mmol)并将反应混合物升温至50℃。一旦内部温度达到50℃,将反应混合物在该温度下保持20min,然后冷却至室温。添加氯三甲基硅烷(0.43g,0.50mL,3.95mmol)并将反应混合物升温至50℃并保持20min,然后冷却至室温。然后添加碘(0.40g,1.58mmol)在THF(1.0mL)中的溶液,并将反应混合物升温至50℃并保持20min。添加2-溴-5,8-二氧杂螺[3.4]辛烷(15.3g,15.3mL,79.0mmol,Enamine有限公司)并将反应混合物在50℃下搅拌48小时。然后将反应混合物冷却至室温并使残留的锌粉沉降,之后通过注射器除去上清液,并不经进一步纯化即可使用。在单独的烘箱干燥的100mL圆底烧瓶中装入乙酸钡(II)(0.36g,1.58mmol)、CPhos(1.38g,3.16mmol)和THF(10mL)。然后引入(P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苄基)-7-氟-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(10.0g,15.8mmol)在THF(10mL)中的溶液并将所得混合物用氮气鼓泡10min。然后通过注射器将先前制备的有机锌络合物溶液添加到反应混合物中,并将所得混合物在50℃下搅拌。2h后,将甲醇(5mL)和硅胶(约25g)添加到反应混合物中,并将挥发物在减压下除去。将硅胶吸附物质通过快速柱色谱法(ISCO CombiFlash,330g二氧化硅柱,洗脱液:在庚烷/DCM(9:1混合)中0-70%乙酸乙酯/乙醇(3:1混合)梯度)纯化以得到(P)-7-氟-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(5,8-二氧杂螺[3.4]辛-2-基)苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(9.56g,14.4mmol,91%产率)。m/z (ESI)666.2(M+H)+。

[0698] 步骤4: (P)-7-氟-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-氧代环丁基)苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0699] 在100mL圆底烧瓶中装入(P)-7-氟-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(5,8-二氧杂螺[3.4]辛-2-基)苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(9.56g,14.4mmol)和THF(20mL)。引入HCl水溶液(6M,10mL),并将所得反应混合物升温至40℃。2h后,将反应混合物冷却至室温,之后引入饱和碳酸氢钠溶液(100mL)和DCM(100mL)。将层分离并用DCM(2x50mL)萃取水层。将合并的有机层经无水硫酸镁干燥,过滤,在减压下浓

缩,并通过快速柱色谱法(ISCO CombiFlash,330g二氧化硅柱,洗脱液:在庚烷/DCM(9:1混合)中0-70%乙酸乙酯/乙醇(3:1混合)梯度)纯化以得到(P)-7-氟-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-氧代环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(8.56g,13.8mmol,87%产率)。m/z (ESI) 622.0 (M+H)⁺。

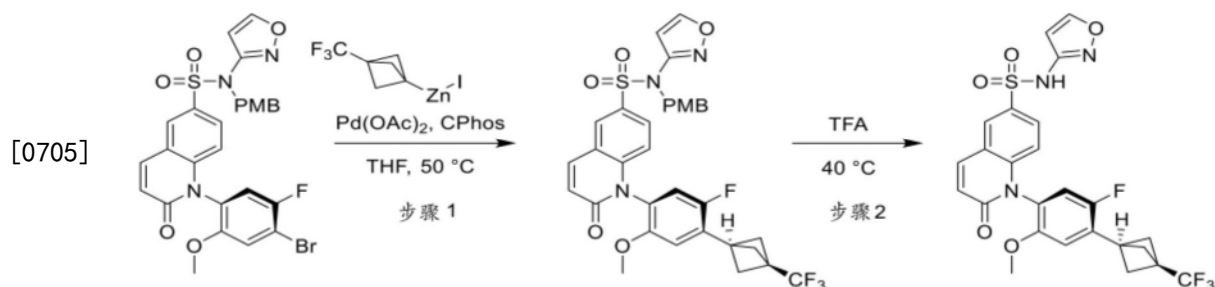
[0700] 步骤5: (P)-1-(4-(3,3-二氟环丁基)-5-氟-2-甲氧基苯基)-7-氟-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0701] 在250mL圆底烧瓶中装入(P)-7-氟-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-氧代环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(5.00g,8.04mmol)和DCM(40.2mL)。将反应混合物在冰水浴中冷却至0℃,之后通过注射器缓慢添加DAST(25.9g,21.3mL,161mmol)。移除冰水浴并使反应混合物升温至室温。2h后,将反应混合物小心地转移到饱和碳酸氢钠水溶液和冰的混合物(约300mL,1:1)中。分离各层并用DCM萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤、经无水硫酸镁干燥,过滤,在减压下浓缩,并通过快速柱色谱法(ISCO CombiFlash,100g二氧化硅柱,洗脱液:在庚烷/DCM(9:1混合)中0-70%乙酸乙酯/乙醇(3:1混合)梯度)纯化以得到(P)-1-(4-(3,3-二氟环丁基)-5-氟-2-甲氧基苯基)-7-氟-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(4.32g,6.71mmol,83%产率)。m/z (ESI) 644.0 (M+H)⁺。

[0702] 步骤6: (P)-1-(4-(3,3-二氟环丁基)-5-氟-2-甲氧基苯基)-7-氟-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0703] 在250mL圆底烧瓶中装入(P)-1-(4-(3,3-二氟环丁基)-5-氟-2-甲氧基苯基)-7-氟-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(9.90g,15.4mmol)、三乙基硅烷(8.94g,8.94mL,77.0mmol)和1,1,1-三氟乙酸(52.3g,35.1mL,459mmol)。将反应混合物升温至40℃。6小时后,将反应混合物在减压下浓缩并小心倒入饱和碳酸氢钠水溶液中。将混合物用EtOAc(3x)萃取,并将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将产物与庚烷(3x70mL)共沸并通过快速柱色谱法(BIOTAGE®,100g二氧化硅柱,洗脱液:0-50%EtOAc/庚烷)纯化以得到(P)-1-(4-(3,3-二氟环丁基)-5-氟-2-甲氧基苯基)-7-氟-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(6.85g,13.1mmol,85%产率)。¹H NMR (DMSO-d₆,500MHz) δ:11.8-12.1 (m,1H),8.70 (d,1H,J=1.7Hz),8.44 (d,1H,J=7.7Hz),8.22 (d,1H,J=9.6Hz),7.33 (d,1H,J=10.0Hz),7.24 (d,1H,J=6.9Hz),6.74 (d,1H,J=9.7Hz),6.51 (s,1H),6.54 (s,1H),6.37 (d,1H,J=1.7Hz),3.72 (s,3H),3.62 (br t,1H,J=8.8Hz),2.9-3.1 (m,4H)。m/z (ESI) 524.0 (M+H)⁺。

[0704] 实例42: (P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



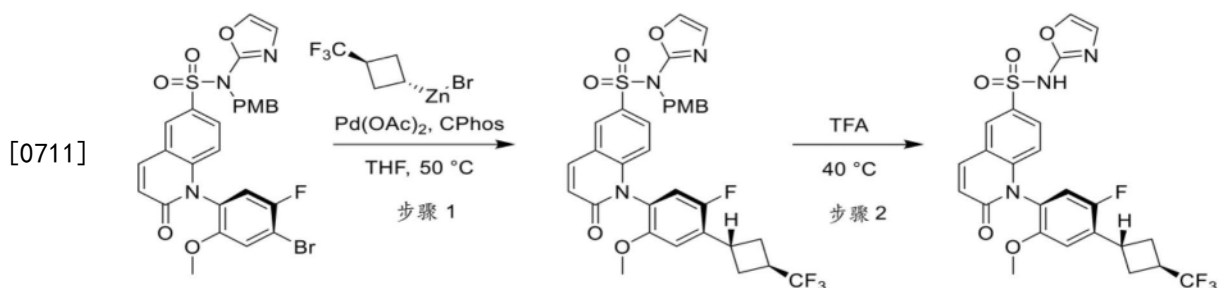
[0706] 步骤1: (P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0707] 在烘箱干燥的40-mL小瓶中装入2'-(二环己基膦基)-N²,N²,N⁶,N⁶-四甲基-[1,1'-联苯基]-2,6-二胺 (32.9mg, 0.075mmol) 和乙酸钡 (II) (8.47mg, 0.038mmol) 以及1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (464mg, 0.755mmol)。将反应混合物用氮气鼓泡15min, 并然后在通过0.45微米PTFE过滤器过滤后添加(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)碘化锌 (II) 溶液 (272mg, 0.83mmol)。将反应物在50℃下搅拌。2小时后, 将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并在水与乙酸乙酯之间分配; 将有机层经硫酸钠干燥并浓缩。将初始产物通过柱色谱法(用在庚烷(具有10%二氯甲烷)中0-40%乙酸乙酯洗脱)纯化以提供呈棕色泡沫状物的(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (128mg, 0.191mmol, 25% 产率)。m/z (ESI, 正离子) 670.0 (M+H)⁺。

[0708] 步骤2: (P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0709] 将(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (190mg, 0.284mmol) 溶解在TFA (1.2mL) 中并在40℃下搅拌。完成后, 将反应浓缩, 并经受反相纯化, 在水(具有0.1%甲酸)中35%至80%乙腈洗脱以在冻干后提供呈白色固体的(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (112mg, 0.204mmol, 72% 产率)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d₃) δppm 8.28 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.80 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.76 (dd, J=2.2, 9.0Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.94 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.87 (d, J=9.7Hz, 1H), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.77 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.62 (d, J=1.8Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.43 (s, 6H)。m/z (ESI, 正离子) 550.0 (M+H)⁺。

[0710] 实例43: 反式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



[0712] 步骤1: 反式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

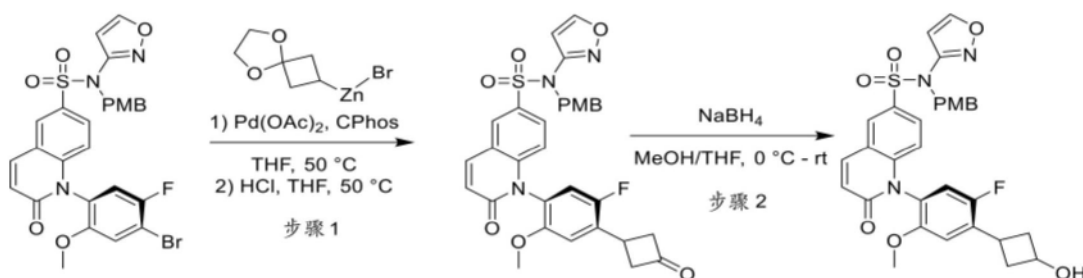
[0713] 在小瓶中装入(P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (0.494g, 0.804mmol)、乙酸钡 (ii) (0.023g, 0.102mmol) 和2-二环己基膦基-2',6'-二甲基氨基-1,1'-联苯 (0.076g, 0.173mmol)。将所得混合物通过隔膜盖密封并用氮气鼓泡10分钟, 之后添加四氢呋喃 (3.09mL)。然后通过注

射器滴加反式- (3- (三氟甲基) 环丁基) 溴化锌 (II) (9.46mL, 1.182mmol) 溶液。添加完成后, 将反应升温至50℃并在该温度下搅拌1.25小时。冷却至环境温度后, 将反应用5M氯化铵水溶液淬灭。将混合物用乙酸乙酯 (2X) 萃取。除去溶剂后, 将残余物通过快速柱色谱法 (洗脱在庚烷 (具有10%二氯甲烷添加剂) 中0-50%3:1乙酸乙酯:乙醇) 纯化以得到反式- (P) -1- (5-氟-2-甲氧基-4- (3- (三氟甲基) 环丁基) 苯基) -N- (4-甲氧基苄基) -N- (噁唑-2-基) -2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (0.384g, 0.584mmol, 73%产率)。m/z (ESI, 正离子) 658.0 (M+H)+。

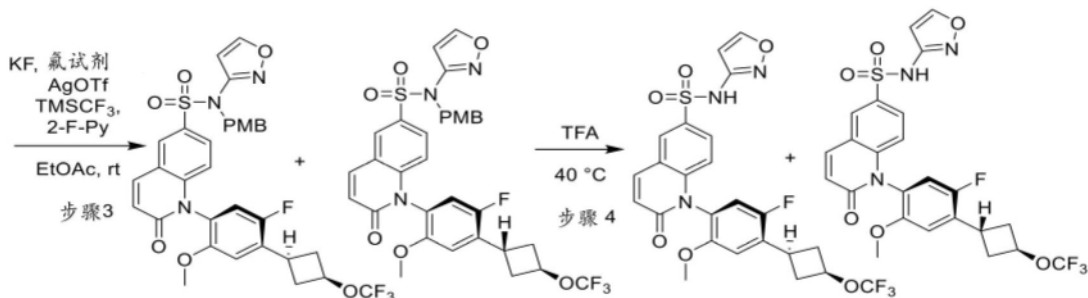
[0714] 步骤2: 反式- (P) -1- (5-氟-2-甲氧基-4- (3- (三氟甲基) 环丁基) 苯基) -N- (噁唑-2-基) -2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0715] 将 (P) -1- (5-氟-2-甲氧基-4- (3- (三氟甲基) 环丁基) 苯基) -N- (4-甲氧基苄基) -N- (噁唑-2-基) -2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (0.384g, 0.584mmol) 溶解在1,1,1-三氟乙酸 (1.348g, 1.348mL, 11.82mmol) 中并在氮气氛下在40℃下搅拌2.5小时。冷却至环境温度后, 在真空下除去过量的TFA, 并将所得固体与二乙醚一起研磨并过滤。将初始产物通过柱色谱法 (梯度洗脱: 在庚烷 (具有10%二氯甲烷作为添加剂) 中0-100%EtOAc) 纯化以得到 (P) -1- (5-氟-2-甲氧基-4- (3- (三氟甲基) 环丁基) 苯基) -N- (噁唑-2-基) -2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (70.8mg, 0.132mmol, 23%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 12.13 (br s, 1H), 8.31 (d, J=2.21Hz, 1H), 8.17 (d, J=9.60Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.89Hz, 2.14Hz, 1H), 7.59 (d, J=1.56Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 3H), 6.75 (d, J=9.32Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.76Hz, 1H), 3.95 (quin, J=8.99Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.75-2.56 (m, 4H)。m/z (ESI, 正离子) 538.0 (M+H)+。

[0716] 实例44和45: 顺式- (P) -1- (5-氟-2-甲氧基-4- (3- (三氟甲氧基) 环丁基) 苯基) -N- (异噁唑-3-基) -N- (4-甲氧基苄基) -2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺和反式- (P) -1- (5-氟-2-甲氧基-4- (3- (三氟甲氧基) 环丁基) 苯基) -N- (异噁唑-3-基) -N- (4-甲氧基苄基) -2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



[0717]



[0718] 步骤1: (P) -1- (5-氟-2-甲氧基-4- (3-氧代环丁基) 苯基) -N- (异噁唑-3-基) -N- (4-甲氧基苄基) -2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0719] 在小瓶中装入 (P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (0.850g, 1.383mmol)、二乙酰氧基钡 (0.040g, 0.180mmol) 和 2'-(二环己基磷烷基)-N₂,N₂,N₆,N₆-四甲基-[1,1'-联苯基]-2,6-二胺 (0.133g, 0.304mmol)。将所得混合物通过隔膜盖密封并用氮气鼓泡10分钟,之后添加四氢呋喃 (6.92mL)。然后通过注射器滴加 (5,8-二氧杂螺[3.4]辛-2-基) 溴化锌 (II) 溶液 (1.660mmol)。添加完成后,将反应升温至50℃并搅拌1.25小时。冷却至环境温度后,将反应应用5M氯化铵水溶液淬灭并将产物用乙酸乙酯 (2X) 萃取。将合并的有机相经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (洗脱在庚烷 (具有10%二氯甲烷作为添加剂) 中0-50%3:1乙酸乙酯:乙醇) 纯化以得到 (P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(5,8-二氧杂螺[3.4]辛-2-基) 苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (0.896g, 1.383mmol, 100%产率)。m/z (ESI, 正离子) 648.0 (M+H)⁺。

[0720] 将 (P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(5,8-二氧杂螺[3.4]辛-2-基) 苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (0.896g, 1.383mmol) 溶解在 THF (13.8mL) 中。添加氯化氢 (在水中1N) (6.92mL, 6.92mmol) 并将反应在50℃下搅拌过夜。将反应应用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。将水层用乙酸乙酯萃取,并将合并的有机层用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩。如此获得的 (P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-氧代环丁基) 苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (0.835g, 1.383mmol, 100%产率) 以原样用于下一步骤。m/z (ESI, 正离子) 604.0 (M+H)⁺。

[0721] 步骤2: (P)-1-(5-氟-4-(3-羟基环丁基)-2-甲氧基苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0722] 在小瓶中在0℃下装入在甲醇 (6.92mL) 和 THF (6.92mL) 中的 (P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-氧代环丁基) 苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (0.835g, 1.383mmol), 分批添加四氢硼酸钠 (0.052g, 1.383mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌15分钟,并然后在RT下搅拌30分钟。将反应混合物用水淬灭并用DCM (3X) 萃取。将合并的有机相在真空中浓缩。将初始产物通过柱色谱法 (梯度洗脱在庚烷 (具有10%二氯甲烷作为添加剂) 中0-40%EtOAc/EtOH (3/1)) 纯化以得到 (P)-1-(5-氟-4-(3-羟基环丁基)-2-甲氧基苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (0.454g, 0.749mmol, 54%产率)。m/z (ESI, 正离子) 606.0 (M+H)⁺。

[0723] 步骤3: 顺式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲氧基) 环丁基) 苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺和反式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲氧基) 环丁基) 苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0724] 在充氮手套箱中向小瓶中装入三氟甲磺酸银 (0.513g, 1.996mmol)、氟试剂 (0.354g, 0.998mmol)、氟化钾 (0.155g, 2.66mmol) 和 (P)-1-(5-氟-4-(3-羟基环丁基)-2-甲氧基苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺 (0.4029g, 0.665mmol)。然后在氮气氛下依次添加无水乙酸乙酯 (3.33mL)、2-氟吡啶 (0.194g, 0.172mL, 1.996mmol) 和三甲基 (三氟甲基) 硅烷 (0.284g, 0.295mL, 1.996mmol)。将反应混合物在室温下搅拌18小时。将反应混合物通过硅胶塞过滤 (用乙酸乙酯洗脱)。将滤液浓缩,并将产物通过柱色谱法 (梯度洗脱在庚烷 (具有10%二氯甲烷作为添加剂) 中0-

40%EtOAc-EtOH(3/1))纯化以得到(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲氧基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(358mg, 0.531mmol, 80%产率)。m/z (ESI, 正离子) 674.0 (M+H)+。

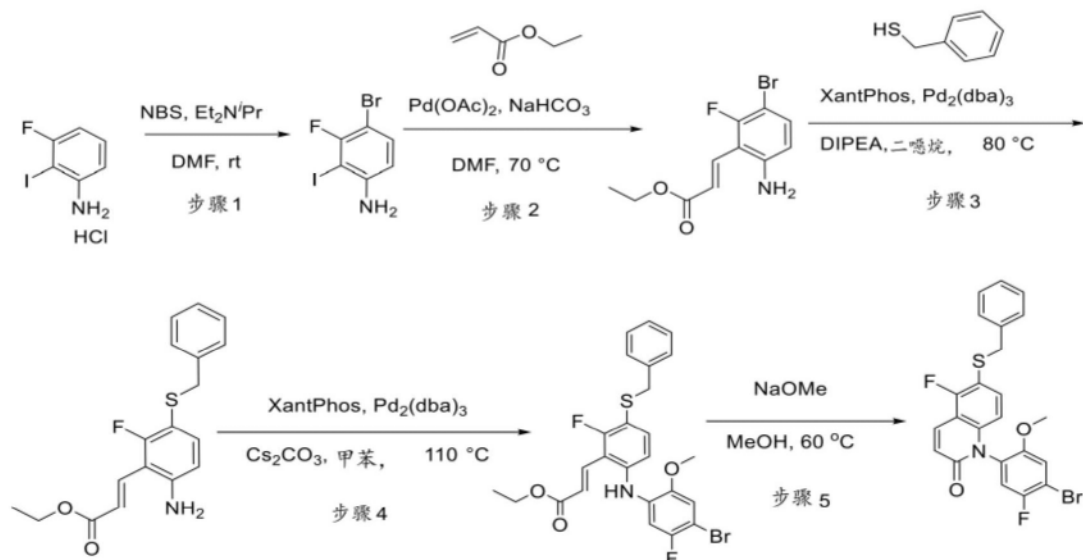
[0725] 将两种异构体通过SFC经由两个Chiralpak AD-H, 5 μ m柱(3x25cm+3x15cm)在25%乙醇的流动相下使用80mL/min的流速分离。峰1被指定为顺式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲氧基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(28.8mg)并且峰2被指定为反式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲氧基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(228.4mg)。

[0726] 步骤4: 顺式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲氧基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺和反式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲氧基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

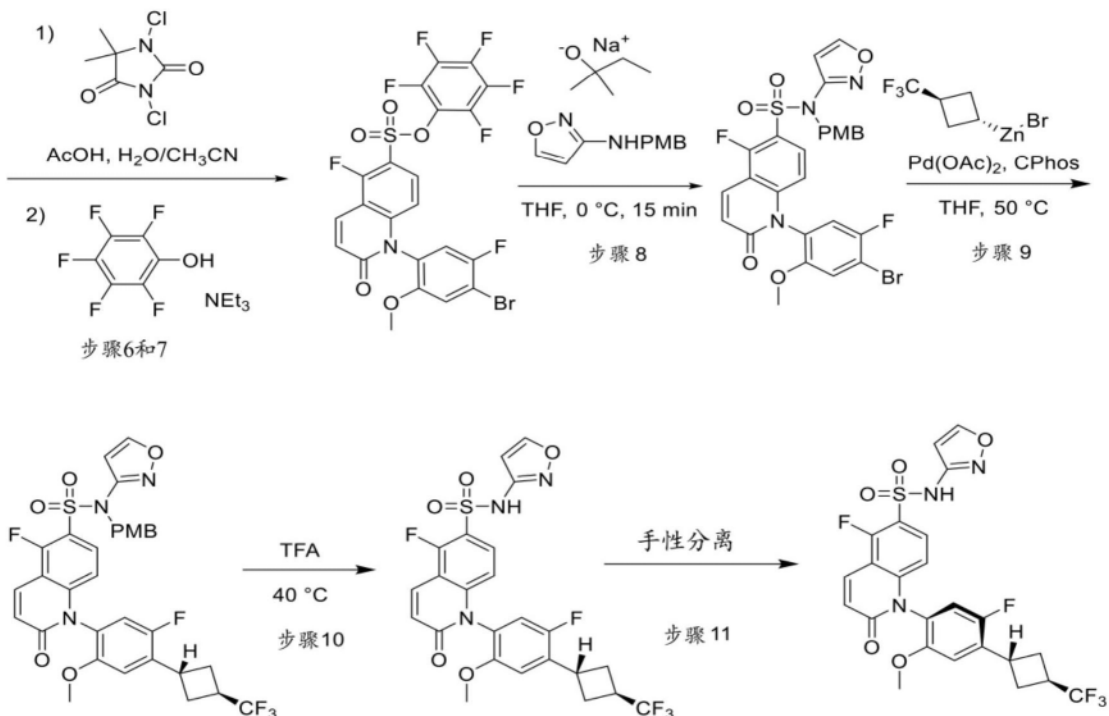
[0727] 将顺式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲氧基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(0.0288g, 0.043mmol)、三乙基硅烷(0.044g, 0.061mL, 0.375mmol)、和三氟乙酸(0.370g, 0.242mL, 3.25mmol)在氮气下合并。将反应混合物在50℃下搅拌5小时。将混合物冷却, 用庚烷稀释并在减压下蒸发至干。然后将产物通过快速色谱法(梯度洗脱在庚烷(具有10%二氯甲烷作为添加剂)中0-40%乙酸乙酯/EtOH(3:1))纯化以得到顺式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲氧基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(13.3mg, 0.024mmol, 56%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.62 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.34 (d, J=2.08Hz, 1H), 8.20 (d, J=9.60Hz, 1H), 7.83 (dd, J=8.95, 2.21Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 6.78 (d, J=9.38Hz, 2H), 6.43 (d, J=1.43Hz, 1H), 5.11 (t, J=5.77Hz, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.83-2.71 (m, 4H), 2.55-2.52 (m, 1H)。m/z (ESI, 正离子) 554.0 (M+H)+。

[0728] 将反式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲氧基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(0.2284g, 0.339mmol)、三乙基硅烷(0.346g, 0.481mL, 2.98mmol)和三氟乙酸(2.94g, 1.920mL, 25.8mmol)氮气下合并。将反应混合物在50℃下搅拌5小时。将混合物冷却, 用庚烷稀释并在减压下蒸发至干。然后将产物通过快速色谱法(梯度洗脱在庚烷(具有10%二氯甲烷作为添加剂)中0-40%乙酸乙酯/EtOH(3:1))纯化以得到反式-(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲氧基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(0.1623g, 0.293mmol, 86%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.62 (s, 1H), 8.72 (d, J=1.82Hz, 1H), 8.35 (d, J=2.21Hz, 1H), 8.20 (d, J=9.60Hz, 1H), 7.83 (dd, J=9.02, 2.27Hz, 1H), 7.30 (d, J=9.99Hz, 1H), 7.23 (d, J=6.62Hz, 1H), 6.78 (d, J=9.47Hz, 2H), 6.44 (d, J=1.82Hz, 1H), 4.92 (quin, J=7.40Hz, 1H), 3.38 (tt, J=10.46, 7.51Hz, 1H), 3.32-3.25 (m, 3H), 2.84 (dquin, J=12.05, 6.07, 6.07, 6.07, 6.07Hz, 2H), 2.55-2.52 (m, 1H), 2.47-2.41 (m, 1H)。m/z (ESI, 正离子) 554.0 (M+H)+。

[0729] 实例46: 反式-(P)-5-氟-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



[0730]



[0731] 步骤1:4-溴-3-氟-2-碘苯胺

[0732] 向2-碘-3-氟苯胺氯化氢 (6.45g, 23.59mmol) 和N,N'-二异丙基乙胺 (3.05g, 4.11mL, 23.59mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (59.0mL) 中的溶液中添加N-溴代琥珀酰亚胺 (4.20g, 23.59mmol)。20分钟后,将反应用水淬灭。将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩以获得初始产物,将其通过柱色谱法 (BIOTAGE® ISOLERA ONE, BIOTAGESFÄRSILICA50g, 在庚烷中0-30%乙酸乙酯) 纯化以得到呈黄褐色、接近铜色的固体的4-溴-3-氟-2-碘苯胺 (6.8g, 21.52mmol, 91%产率)。m/z (ESI, 正离子) 315.8 (M+H)⁺。

[0733] 步骤2: (E)-3-(6-氨基-3-溴-2-氟苯基)丙烯酸乙酯

[0734] 在100mL烧瓶中装入碳酸氢钠 (4.19g, 49.9mmol)、丙烯酸乙酯 (2.096g, 2.355mL, 20.94mmol) 和乙酸钯 (ii) (0.090g, 0.399mmol)。将4-溴-3-氟-2-碘苯胺 (6.3g, 19.94mmol)

在N,N-二甲基甲酰胺(13.29mL)中的溶液添加到反应混合物中。将反应在100℃下在氮气下搅拌3小时。将反应用乙酸乙酯稀释并通过硅藻土过滤。将滤液在减压下浓缩以获得初始产物,将其通过柱色谱法纯化以得到(E)-3-(6-氨基-3-溴-2-氟苯基)丙烯酸乙酯(5.92g, 20.55mmol, 103%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.50-7.68 (m, 1H), 7.29 (t, J=8.3Hz, 1H), 6.34-6.60 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 3.98-4.24 (m, 2H), 3.35 (br s, 1H), 1.08-1.36 (m, 3H)。

[0735] 步骤3: (E)-3-(6-氨基-3-(苄硫基)-2-氟苯基)丙烯酸乙酯

[0736] 在250mL圆底烧瓶中装入(E)-3-(6-氨基-3-溴-2-氟苯基)丙烯酸乙酯(4.0g, 13.88mmol)、1,4-二噁烷(34.7mL)和1,1'-二甲基三乙胺(3.59g, 4.85mL, 27.8mmol)。将烧瓶密封并用氮气鼓泡20分钟。在单独的20mL小瓶中,添加双[三(二亚苄基丙酮)钯(0)](0.890g, 0.972mmol)和(5-二苯基磷烷基-9,9-二甲基咕吨-4-基)-二苯基磷烷(1.125g, 1.944mmol)。在添加1,4-二噁烷(5mL)之前,将小瓶用氮气鼓泡5分钟。将该催化剂溶液通过注射器转移到含丙烯酸酯的烧瓶中。然后一次添加1-甲苯硫醇(1.379g, 1.379mL, 11.11mmol)。将混合物在80℃下搅拌16小时。将反应冷却并经硅藻土过滤。将硅藻土用乙酸乙酯洗涤。将溶剂在减压下除去。将残余物通过柱色谱法(BIOTAGE® Isolera One, BIOTAGE® SNAP Ultra 100g, 在庚烷中0-30%乙酸乙酯)纯化以得到呈黄橙色固体的(E)-3-(6-氨基-3-(苄硫基)-2-氟苯基)丙烯酸乙酯(2.78g, 8.39mmol, 60%产率)。m/z (ESI, 正离子) 332.2 (M+H)⁺。

[0737] 步骤4: (E)-3-(3-(苄硫基)-6-((4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)-2-氟苯基)丙烯酸乙酯

[0738] 在40mL小瓶中装入(E)-3-(6-氨基-3-(苄硫基)-2-氟苯基)丙烯酸乙酯(0.876g, 2.64mmol)、1-溴-2-氟-4-碘-5-甲氧基苯(1.07g, 3.23mmol)和碳酸铯(2.58g, 7.93mmol)。将甲苯(8.81mL)添加到小瓶中。将混合物用氮气鼓泡20分钟,之后迅速添加三(二亚苄基丙酮)-二钯(0)(0.194g, 0.194mL, 0.211mmol)和4,5-双(二苯基磷基)-9,9-二甲基咕吨(0.245g, 0.423mmol)。再用氮气鼓泡5分钟后,将反应升温至110℃。搅拌16小时后,将反应冷却至环境温度,用二氯甲烷稀释,并经硅藻土过滤。将溶剂在减压下除去。将残余物通过柱色谱法(BIOTAGE® ISOLERA ONE, BIOTAGE® SFÄR SILICAHC D25g, 在庚烷中0-40%乙酸乙酯)纯化以得到呈黄色固体的(E)-3-(3-(苄硫基)-6-((4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)-2-氟苯基)丙烯酸乙酯(0.600g, 1.123mmol, 43%产率)。m/z (ESI, 正离子) 535.8 (M+H)⁺。

[0739] 步骤5: 6-(苄硫基)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-5-氟喹啉-2(1H)-酮

[0740] 将(E)-3-(3-(苄硫基)-6-((4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)-2-氟苯基)丙烯酸乙酯(1.44g, 2.69mmol)溶解在甲醇(33mL)中。在环境温度下添加甲醇钠,在甲醇中的25wt%溶液(0.582g, 0.616mL, 2.69mmol)。将反应升温至60℃并在该温度下搅拌2小时。将反应冷却至环境温度并通过添加水淬灭。将产物用乙酸乙酯(2X)萃取。将有机层分离并将溶剂在真空中除去。将残余物通过柱色谱法(BIOTAGE® Isolera One, BIOTAGE® Sfar Silica HC D 50g, 在庚烷与作为添加剂的10%二氯甲烷中0-40%乙酸乙酯)纯化以提供呈灰白色固体的6-(苄硫基)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-5-氟喹啉-2(1H)-酮(0.717g, 1.468mmol, 55%产率)。m/z (ESI, 正离子) 490.0 (M+H)⁺。

[0741] 步骤6和7:1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苄基)-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯

[0742] 在40mL小瓶中装入6-(苄硫基)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苄基)-5-氟喹啉-2(1H)-酮(0.710g,1.454mmol)、乙腈(7.04mL)、乙酸(0.134mL)和水(0.095mL)。将反应通过冰浴将反应冷却至0℃,之后一次添加1,3-二氯-5,5-二甲基-2,4-咪唑烷二酮(0.430g,2.181mmol)。10分钟后,添加五氟苯酚(0.321g,1.745mmol)以及然后无水三乙胺(0.588g,0.817mL,5.82mmol)。1小时后,将反应用2M HCl水溶液淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层分离并将溶剂在真空中除去。将残余物通过柱色谱法(BIOTAGE® Isolera One, BIOTAGE® Sfar25g silica HC D,在庚烷与作为添加剂的10%二氯甲烷中0-40%乙酸乙酯)纯化以提供呈白色固体的1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苄基)-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯(0.676g,1.104mmol,76%产率)。m/z (ESI,正离子)614.0(M+H)+。

[0743] 步骤8:1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苄基)-5-氟-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0744] 在40mL小瓶中装入1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苄基)-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酸全氟苯基酯(0.676g,1.104mmol)和N-(4-甲氧基苄基)异噁唑-3-胺(0.271g,1.325mmol)。在添加四氢呋喃(2.208mL)之前,将小瓶用氮气吹扫5分钟。然后将反应冷却至-78℃并缓慢添加叔戊醇钠,在thf中的30%溶液(0.574mL,1.435mmol)。10分钟后,将反应升温至0℃,之后将反应用5M氯化铵水溶液淬灭。将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离并将溶剂在减压下除去。将残余物通过柱色谱法(BIOTAGE® ISOLERA ONE, BIOTAGE SFÄR SILICA25g,在庚烷与作为添加剂的10%二氯甲烷中0-50%乙酸乙酯)纯化以提供呈白色固体的1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苄基)-5-氟-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(0.302g,0.478mmol,43%产率)。m/z (ESI,正离子)634.0(M+H)+。

[0745] 步骤9:5-氟-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0746] 在40mL小瓶中装入1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苄基)-5-氟-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(0.320g,0.506mmol)、乙酸钡(ii)(0.011g,0.051mmol)和2'-(二环己基膦基)-N²,N²,N⁶,N⁶-四甲基-[1,1'-联苯基]-2,6-二胺(0.044g,0.101mmol)。将小瓶密封并用氮气鼓泡5分钟。然后添加四氢呋喃(2.53mL),随后添加(3-(三氟甲基)环丁基)溴化锌(II)(1.381mmol)。然后将反应在50℃下搅拌1.5小时。将反应冷却至环境温度,用5M氯化铵水溶液淬灭,并用乙酸乙酯萃取。将有机层分离并将溶剂在减压下除去。将残余物通过柱色谱法(BIOTAGE® ISOLERA ONE, BIOTAGE SFÄR SILICAHC D 10g,在庚烷与作为添加剂的10%二氯甲烷中的0-40%乙酸乙酯)纯化以得到呈浅粉色固体的5-氟-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苄基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(0.208g,0.308mmol,61%产率)。m/z (ESI,正离子)676.2(M+H)+。

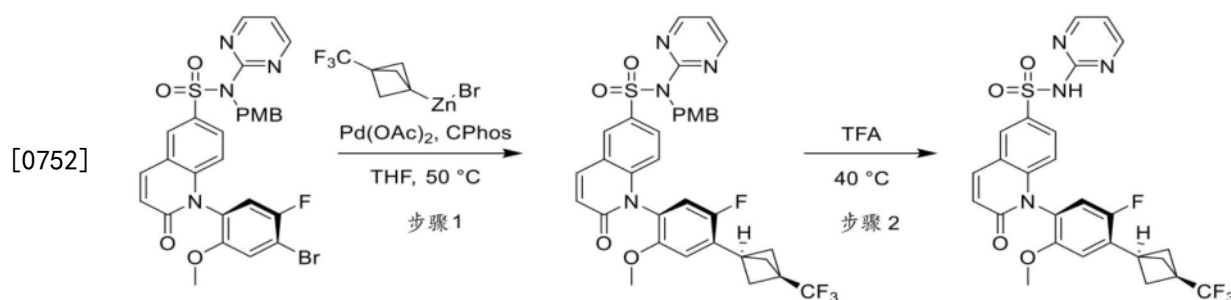
[0747] 步骤10:5-氟-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苄基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0748] 在40mL小瓶中装入5-氟-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(0.208g, 0.308mmol)、三乙基硅烷(0.179g, 0.249mL, 1.539mmol)和1,1,1-三氟乙酸(2.282g, 2.282mL, 20.01mmol)。将混合物在40℃下搅拌2小时。将溶剂在真空中除去。将混合物通过柱色谱法(BIOTAGE® ISOLERA ONE, BIOTAGE SFÄR SILICA HC D 10g, 在庚烷与作为添加剂的10%二氯甲烷中的0-100%乙酸乙酯)纯化以得到呈灰白色固体的5-氟-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(0.153g, 0.275mmol, 89%产率)。m/z (ESI, 正离子) 556.2 (M+H)⁺。

[0749] 步骤11: 反式-(P)-5-氟-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0750] 将5-氟-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(0.153g, 0.275mmol)通过SFC经由2个步骤纯化。步骤1: Regis Whelk-0 s, s 2x15cm, 5μm柱; 35%甲醇的流动相, 使用60mL/min的流速; 步骤2: (峰1和峰2的分离): 两个Chiralpak AD-H, 5μm柱 (3x15cm+3x25cm); 30%乙醇的流动相, 使用80mL/min的流速。将峰1冻干以产生呈白色固体的反式-(P)-5-氟-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(0.0305g, 0.055mmol, 18%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 12.01 (br s, 1H), 8.72 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.18 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.87 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.33 (d, J=3.4Hz, 1H), 6.83 (d, J=9.9Hz, 1H), 6.59 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.37 (d, J=1.8Hz, 1H), 3.95 (t, J=9.0Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.22-3.28 (m, 1H), 2.55-2.72 (m, 4H)。m/z (ESI, 正离子) 556.2 (M+H)⁺。

[0751] 实例47: (P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯基)-N-(噁啉-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



[0753] 步骤1: (P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(噁啉-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

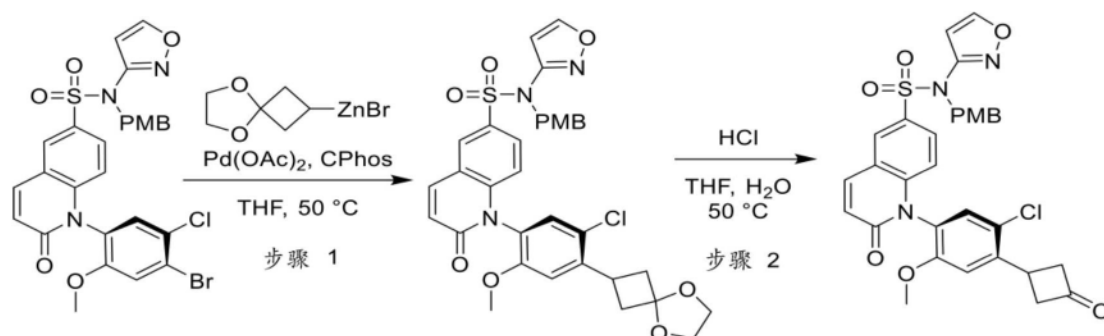
[0754] 在烘箱干燥的40mL小瓶中装入2'-(二环己基磷烷基)-N², N², N⁶, N⁶-四甲基-[1, 1'-联苯基]-2,6-二胺(0.046g, 0.106mmol)、乙酸钡(II)(0.012g, 0.053mmol)和(P)-1-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苄基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(噁啉-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(0.663g, 1.060mmol)。将反应混合物用氮气鼓泡15分钟, 并然后在通过0.45微米PTFE过滤器过滤后添加(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)碘化锌(II)溶液(1.59mmol)。将反应在50℃下搅拌3小时。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并在水与乙酸乙酯之间分配。将有机层经硫酸钠干燥并浓缩。将初始产物通过柱色谱法(梯度洗脱在庚烷(具有

10%二氯甲烷作为添加剂)中0-60%乙酸乙酯)纯化以得到呈浅灰色泡沫状物的(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(0.241g,0.354mmol,33%产率)。m/z (ESI,正离子)681.1(M+H)⁺。

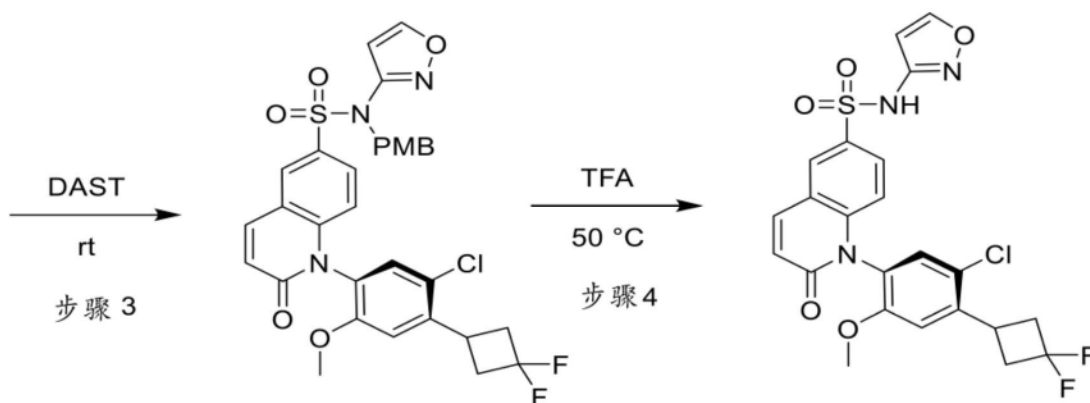
[0755] 步骤2: (P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0756] 在20mL小瓶中将(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(241mg,0.354mmol)溶解在三氟乙酸(3.63g,2.44mL,31.9mmol)并将反应加热至40℃并搅拌2小时。将反应冷却至RT。使用饱和NaHCO₃溶液使反应呈碱性,用二氯甲烷萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并浓缩。使初始产物经受反相纯化(梯度洗脱在水(具有0.1%甲酸)中25%至70%乙腈)以在冻干后得到呈白色固体的(P)-1-(5-氟-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯基)-2-氧代-N-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(103mg,0.184mmol,52%产率)。¹H NMR(氯仿-d,500MHz)δppm 10.27(br s,1H),8.60(d,J=4.9Hz,2H),8.43(d,J=2.1Hz,1H),8.07(dd,J=2.1,9.0Hz,1H),7.85(d,J=9.6Hz,1H),7.00(t,J=4.9Hz,1H),6.93(d,J=9.2Hz,1H),6.85(d,J=9.6Hz,1H),6.83(d,J=6.4Hz,1H),6.77(d,J=9.0Hz,1H),3.72(s,3H),2.42(s,6H)。m/z (ESI,正离子)561.0(M+H)⁺。

[0757] 实例48: (P)-1-(5-氯-4-(3,3-二氟环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



[0758]



[0759] 步骤1: (P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-(5,8-二氧杂螺[3.4]辛-2-基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0760] 在小瓶中装入(P)-1-(4-溴-5-氯-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(0.500g,0.793mmol)、四氢呋喃(1.585mL)、乙酸

钯(II) (0.018g, 0.079mmol)、和2-二环己基膦基-2',6'-二甲基氨基-1,1'-联苯(0.069g, 0.159mmol)。将小瓶用氮气吹扫,之后添加5,8-二氧杂螺[3.4]辛-2-基溴化锌(II) (在THF中0.1M, 1.110mmol)并将反应在50℃下搅拌1小时。然后将反应用乙酸乙酯稀释并用1N盐酸酸化。分离有机层,并将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将该物质通过柱色谱法(梯度洗脱0-100%EtOAc:庚烷)纯化以得到(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-(5,8-二氧杂螺[3.4]辛-2-基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(0.420g, 0.632mmol, 80%产率)。m/z (ESI, 正离子) 664.0 (M+H)⁺。

[0761] 步骤2: (P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-(3-氧代环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0762] 将(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-(5,8-二氧杂螺[3.4]辛-2-基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(0.420g, 0.632mmol)溶解在二氯甲烷(2mL)中。添加盐酸(在水中2N, 2.0mL, 4.0mmol)并将反应在50℃下搅拌三天。然后将反应用二氯甲烷稀释并用水洗涤。用二氯甲烷萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。所得(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-(3-氧代环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(0.330g, 0.532mmol, 67%产率)不经进一步纯化即用于下一步骤。m/z (ESI, 正离子) 620.0 (M+H)⁺。

[0763] 步骤3: (P)-1-(5-氯-4-(3,3-二氟环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

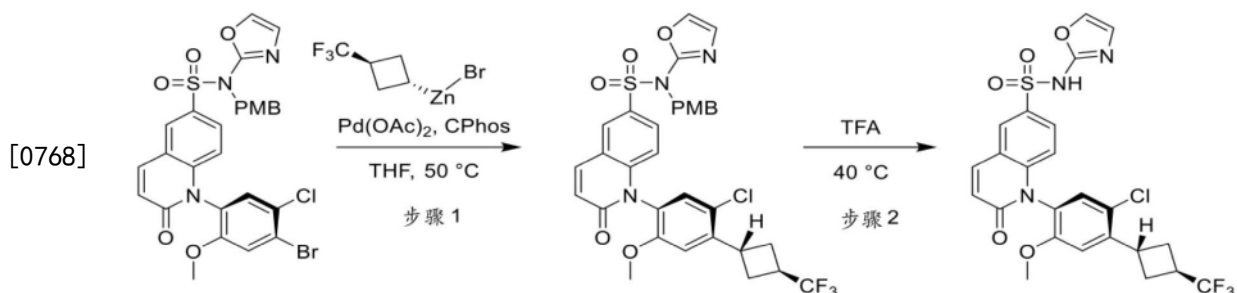
[0764] 在小瓶中装入(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-(3-氧代环丁基)苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(0.330g, 0.532mmol)、二氯甲烷(1.064mL)、和二乙基氨基三氟化硫(2.145g, 1.758mL, 13.30mmol)。将反应在室温下搅拌3小时。然后将反应倒入圆底烧瓶中,用二氯甲烷稀释,并小心添加饱和碳酸氢钠水溶液直至鼓泡停止。分离各层并用二氯甲烷萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将该物质通过柱色谱法(梯度洗脱0-50%EtOAc:庚烷)纯化以得到(P)-1-(5-氯-4-(3,3-二氟环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(0.350g, 0.545mmol, 102%产率)。

[0765] 步骤4: (P)-1-(5-氯-4-(3,3-二氟环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0766] 将(P)-1-(5-氯-4-(3,3-二氟环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(0.350g, 0.545mmol)溶解在TFA(1mL)和二氯甲烷(1mL)中。将溶液加热至40℃并搅拌过夜。将溶剂在真空中除去并将残余物用NaHCO₃水溶液洗涤。将混合物用二氯甲烷萃取,经MgSO₄干燥并过滤。将初始产物通过快速柱色谱法(梯度洗脱在庚烷中0-50%EtOAc)纯化。将样品通过SFC经由Regis Whelk-0 s, s 2x15cm, 5μm柱在40%甲醇的流动相下使用70mL/min的流速纯化以得到(P)-1-(5-氯-4-(3,3-二氟环丁基)-2-甲氧基苯基)-N-(异噁唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(0.173g, 0.331mmol, 62%产率)。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆) δppm 11.63(br s, 1H), 8.71(d, J=1.63Hz, 1H), 8.35(d, J=2.18Hz, 1H), 8.20(d, J=9.63Hz, 1H), 7.83(dd, J=8.99, 2.27Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.30(s, 1H), 6.78(dd, J=9.35, 5.36Hz, 2H), 6.44(d, J=1.82Hz,

1H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (quin, J=8.67Hz, 1H), 3.09 (dtt, J=18.20, 9.04, 9.04, 4.38, 4.38Hz, 2H), 3.02-2.89 (m, 2H)。m/z (ESI, 正离子) 521.8 (M+H)⁺。

[0767] 实例49:反式-(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺



[0769] 步骤1:反式-(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0770] 在小瓶中装入(P)-1-(4-溴-5-氯-2-甲氧基苄基)-N-(4-甲氧基苄基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(0.508g, 0.804mmol)、乙酸钯(ii)(0.023g, 0.102mmol)和2-二环己基膦基-2',6'-二甲基氨基-1,1'-联苯(0.076g, 0.173mmol)。将所得混合物通过隔膜盖密封并用氮气鼓泡10分钟,之后添加四氢呋喃(3.09mL)。(3-(三氟甲基)环丁基)溴化锌(II)(1.182mmol)溶液。添加完成后,将反应升温至50℃并在该温度下搅拌1.25小时。冷却至环境温度后,将反应用5M氯化铵水溶液淬灭。将混合物用乙酸乙酯(2X)萃取。将有机层分离。除去溶剂后,将残余物通过快速柱色谱法(梯度洗脱在庚烷(具有10%二氯甲烷作为添加剂)中0-50%3:1乙酸乙酯:乙醇)纯化以得到反式-(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(0.368g, 0.546mmol, 68%产率)。m/z (ESI, 正离子) 673.6 (M+H)⁺。

[0771] 步骤2:反式-(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺

[0772] 将(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(0.368g, 0.546mmol)溶解在1,1,1-三氟乙酸(1.348g, 1.348mL, 11.82mmol)中。将反应在氮气氛下在40℃下搅拌2.5小时。冷却至环境温度后,在真空中除去过量的TFA,并将所得固体用二乙醚研磨并过滤。将初始产物通过柱色谱法(梯度洗脱在庚烷(具有10%二氯甲烷作为添加剂)中0-100%)纯化以得到反式-(P)-1-(5-氯-2-甲氧基-4-((1R,3R)-3-(三氟甲基)环丁基)苯基)-N-(噁唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺(49.6mg, 0.092mmol, 17%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.13 (br s, 1H), 8.31 (d, J=2.08Hz, 1H), 8.17 (d, J=9.60Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.95, 2.21Hz, 1H), 7.59 (d, J=1.56Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.25 (d, J=1.43Hz, 1H), 6.75 (d, J=9.60Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.95Hz, 1H), 4.00 (quin, J=8.99Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.27-3.20 (m, 1H), 2.75-2.60 (m, 4H)。m/z (ESI, 正离子) 554.0 (M+H)⁺。

[0773] 生物学实例

[0774] 以下测定法用于测试本发明的示例性化合物。根据下述程序测试的那些实例的数据示于下表1中。

[0775] IONWORKS BARRACUDA (IWB) 自动膜片钳测定 (针对人和小鼠二者相同的方案)

[0776] 用 IWB 自动电生理系统 (加利福尼亚州森尼维耳市分子设备有限责任公司 (Molecular Devices, LLC, Sunnyvale, CA)) 以群体膜片钳模式记录人 Nav1.7 电流。培养并制备尖峰 HEK 细胞 (不存在 Kir2.1 转染) 用于记录, 如先前针对 IonWorks Quattro 测试¹ 所述的。外部溶液由以下项 (以 mM 计) 组成: NaCl 140、KCl 5、CaCl₂ 2、MgCl₂ 1、HEPES 10 和葡萄糖 11, pH 7.4, 具有 N-甲基-D-葡萄糖胺, 处于 320 mOsmol。内部溶液由以下项 (以 mM 计) 组成: KCl 70、KF 70、MgCl₂ 0.25、HEDTA 5 和 HEPES 10, pH 7.25, 具有 N-甲基-D-葡萄糖胺, 300 mOsmol。从 -110 mV 的保持电位, 通过以 5 Hz 的频率 150 ms 持续时间的 26 个去极化序列至 -20 mV 激发电流。然后在单一浓度的测试化合物存在下, 将细胞钳制于 -20 mV 持续 4 分钟的时间段。在此化合物孵育期之后, 将细胞钳制于 -110 mV 持续三秒以恢复未结合的通道, 并经受与上述相同的 26 个脉冲电压协议。在化合物存在下第 26 次脉冲至 -20 mV 期间的峰值内向电流除以由不存在化合物的情况下第 26 次脉冲至 -20 mV 时引起的峰值内向电流, 以确定抑制百分比。产生抑制百分比作为浓度函数的浓度-响应曲线以计算 IC₅₀ 值, 如描述于 Kornecook, T.J.; Yin, R.; Altmann, S.; 等人 Pharmacologic Characterization of AMG8379, a Potent and Selective Small Molecule Sulfonamide Antagonist of the Voltage-Gated Sodium Channel Nav1.7. [AMG8379, 电压门控钠通道 Nav1.7 的有效的和选择性的小分子磺酰胺拮抗剂的药理学表征] J. Pharmacol. Exp. Ther. [药理学与实验疗法期刊] 2017, 362, 146-160。

[0777] 微粒体固有清除率测定

[0778] 该测定的目的是通过监测测试物在肝微粒体中随时间的消失来确定来自临床前物种和人的微粒体中测试化合物的内在清除率。使用 20 mg/mL 储备液, 在 -80 °C 下储存的微粒体。所用的化学品的列表: (1) 测试物, 来自样品库的 10 mM 储备液 (DMSO) 或粉末; (2) 维拉帕米, 10 mM 储备液; (3) NADPH, 粉末 (西格玛公司 (Sigma)); (4) 磷酸钾缓冲液, 100 mM, pH 7.4; 以及 (5) 甲苯磺丁脲 (或等效物)。最终孵育浓度为 0.25 mg/mL 微粒体蛋白和 0.5 μM 测试物, 并且孵育以一式三份进行。测定的典型时间点是 1、5、10、20、30 和 40。该测定以 96 孔格式进行, 并从 400 μL 孵育中连续取样。在适当的时间点, 用含有内标 (甲苯磺丁脲) 的乙腈淬灭孵育。甲苯磺丁脲是默认的内标, 因为它通过正离子或负离子质谱法得到信号。微粒体固有清除率测定的阳性对照是维拉帕米。对样品进行 LC-MS/MS 分析, 并且通过归一化为内标峰面积的化合物峰面积 (A/IS) 来计算化合物的相对量。使用伽利略系统进行固有清除率的计算。

[0779] 程序:

[0780] 将微粒体从 -80 °C 冷冻箱中移出并在室温下或在 37 °C 水浴中解冻。一旦解冻, 它们就被在冰上储存。将微粒体 (0.53 mg/) 添加到 0.1 M 磷酸盐缓冲液中, 并且每个反应取 250 μL 等分试样。在 DMSO 中制备测试物的 10 mM 储备液。将 1/100 部分在乙腈: 水 50: 50 中稀释以制备 100 μM 储备液。将约 2.5 μL 的 100 μM 测试物储备液添加到每个反应中, 使底物终浓度为 1.05 μM。 (注意: 在此阶段, 浓度比最终孵育条件高约 2 倍, 以解释用 NADPH 约 1:1 稀释)。

[0781] 在 0.1 M 磷酸盐缓冲液中制备 1.9 mM NADPH 溶液。制备了含有 1.05 μM 底物和 0.53 mg/mL 蛋白质的 4x250 μL 底物和微粒体重复孔。还制备了 3 个含有 210 μL 1.90 mM NADPH 的重复孔+缓冲液 (-NADPH) 的 1 个孔。微粒体、0.1 M 磷酸盐缓冲液和测试物在 37 °C 下预孵育 5 分钟。为启动反应, 将 190 μL 底物添加到含有 NADPH 的孔中, 以产生 0.25 mg/mL 的微粒体、0.5 μM 的测试物和 1 mM NADPH 的最终浓度。在 1、5、10、20、30 和 40 分钟时移出 35 μL 等分试样。然后

将反应用含有内标的乙腈以1:1比率淬灭,置于涡旋混合器中并离心。然后将该溶液转移用于通过LC-MS/MS进行生物分析。

[0782] 小鼠的开放场运动活动。

[0783] 在测试当天,C57B1/6雄性小鼠以10ml/kg的剂量体积口服施用Nav1.7化合物或媒介物对照配制品。使用的媒介物是2%HPMC/1%Tween 80pH 10(具有NaOH);pH值10的去离子水w/NaOH;或2%HPMC/1%Tween 80pH 2.2。

[0784] 测试物治疗后两到三小时,这取决于本发明的每种Nav1.7测试化合物的 c_{max} ,将动物置于开放场室中并在30分钟的期间内监测动物行为。对于千橡基地实验,使用了16"x16"开放场室,KINDER SCIENTIFIC®,圣地亚哥,加利福尼亚州。对于剑桥马萨诸塞州现场实验,使用了16"x16"开放场室,SAN DIEGOINSTRUMENTS®,圣地亚哥,加利福尼亚州。运动活动(水平运动和饲养活动)参数通过红外光束中断以自动方式测量。

[0785] 人CYP 3A4诱导测定

[0786] 将冷藏保存的人肝细胞以每孔70,000个细胞接种在96孔涂覆胶原的板的肝细胞接种培养基(HPM,最终浓度:1x杜贝克氏改良伊格尔培养基、0.1 μ M地塞米松、10%胎牛血清、1x ITS、1x PSG)中,随后在37°C下、在5%CO₂和90%相对湿度下孵育2天,使肝细胞形成汇合层。在第3天,用在肝细胞培养培养基(HIM,最终浓度:1X威廉姆斯氏(Williams')培养基E、0.1 μ M地塞米松、1x ITS、1x PSG)中制备的测试化合物或利福平(20 μ M,CYP3A诱导的阳性对照)处理肝细胞。用2个浓度(2 μ M或10 μ M)或一系列浓度(0.001 μ M至100 μ M)的测试化合物进行处理持续72小时,以获得完整的剂量-响应曲线。每天更换含有相关浓度的测试化合物的新鲜培养基,直到样品被处理。孵育72小时后,使用bDNA技术利用制造商的说明书(加利福尼亚州弗里蒙特的昂飞公司(Affymetrix,Fremont,CA))对样品进行mRNA分析处理。在实验结束时使用MTT测定试剂盒(瑞士巴塞尔的罗氏诊断公司(Roche Diagnostics,Basel, Switzerland))测试细胞活力。根据由Center for Drug Evaluation and Research[药物评估和研究中心](CDER),2006,Guidance for Industry[工业指南],Drug Interaction Studies-Study Design,Data Analysis,and Implications for Dosing and Labeling[药物相互作用研究-研究设计、数据分析和对剂量和标签的影响]的指南,对数据进行分析并以控制百分比(POC)以及适当时获得的 E_{max} 和 EC_{50} 的形式呈现。

[0787] 将冷藏保存的人肝细胞以每孔70,000个细胞接种在96孔涂覆胶原的板的肝细胞接种培养基(HPM,最终浓度:1x杜贝克氏改良伊格尔培养基、0.1 μ M地塞米松、10%胎牛血清、1x ITS、1x PSG)中,随后在37°C下、在5%CO₂和90%相对湿度下孵育2天,使肝细胞形成汇合层。在第3天,用在肝细胞培养培养基(HIM,最终浓度:1X威廉姆斯氏(Williams')培养基E、0.1 μ M地塞米松、1x ITS、1x PSG)中制备的测试化合物或利福平(20 μ M,CYP3A诱导的阳性对照)处理肝细胞。用2个浓度(2 μ M或10 μ M)或一系列浓度(0.001 μ M至100 μ M)的测试化合物进行处理持续72小时,以获得完整的剂量-响应曲线。每天更换含有相关浓度的测试化合物的新鲜培养基,直到样品被处理。孵育72小时后,使用bDNA技术利用制造商的说明书(加利福尼亚州弗里蒙特的昂飞公司(Affymetrix,Fremont,CA))对样品进行mRNA分析处理。在实验结束时使用MTT测定试剂盒(瑞士巴塞尔的罗氏诊断公司(Roche Diagnostics,Basel, Switzerland))测试细胞活力。对数据进行分析并以控制百分比(POC)以及适当时获得的 E_{max} 和 EC_{50} 呈现,如描述于Halladay,J.等人,2012,An "all-inclusive" 96-well cytochrome

P450 induction method: Measuring enzyme activity, mRNA levels, protein levels, and cytotoxicity from one well using cryopreserved human hepatocytes[“全包式”96孔细胞色素P450诱导法: 使用冷藏保存的人肝细胞从一个孔中测量酶活性、mRNA水平、蛋白质水平和细胞毒性], Pharmacological and Toxicological Methods[药理学和毒理学方法], 66: 270-275。

[0788] 本发明的化合物还可以以下体内测定进行测试。

[0789] 大鼠福尔马林持久性疼痛模型

[0790] 在测试当天, 可以从Harlan公司(印第安纳波利斯(Indianapolis, IN))获得测试开始时称重 $260-300\text{g}$ 之间的动物(Naïve, 雄性Sprague Dawley大鼠)。所有动物可以在12/12h的光照/黑暗周期下安置, 其中在0600时光照。啮齿类动物可以以两只在一个笼子被安置在具有玉米芯垫料的实心底部笼子里, 并且可以随意获得食物和水。应使动物在测试开始之前在动物饲养所习惯至少五天, 并且应该在给药之前至少30分钟带到测试室。将动物用适当的测试化合物通过以所希望的预治疗时间(典型地在测试开始之前的两小时)口管饲喂或腹膜内注射进行预治疗并然后回到它们的笼子里。在给药后并在测试开始之前至少30分钟, 可以使动物适应单独的测试室。在测试时, 每只动物可以用毛巾轻轻包裹起来, 其中左后爪露出来。可以将福尔马林(2.5%) 在磷酸盐缓冲盐水中的稀释溶液用30g针头以50 μL 的体积皮下注射到左后爪的背侧面。注射后立即可以将小金属带用一滴乐泰(粘合剂)固定在左后爪的脚底侧。然后将动物放入测试室内, 并在福尔马林注射后的10至40分钟之间记录动物的退缩数目。退缩定义为经注射的后爪与行走无关的快速和自发运动。借助于加州大学圣地亚哥分校麻醉学系构建的自动痛觉分析仪, 退缩可以进行定量。单个数据可以表示为%最大电位效应(%MPE), 用以下公式计算: $(-(\text{单个分数}-\text{媒介物平均分数})/\text{媒介物平均分数}) \times 100 = \% \text{MPE}$

[0791] 统计分析可以通过方差分析(ANOVA)进行, 对于显著的主效应, 事后分析采用与媒介物组相比的Bonferroni。对于每个组, 数据可以表示为平均%MPE $\pm$ 标准偏差。

[0792] 大鼠开放场测定

[0793] 在测试当天, 可以从Harlan公司(印第安纳波利斯)获得测试开始时称重 $260-300\text{g}$ 之间的动物(Naïve, 雄性Sprague Dawley大鼠)。所有动物可以在12/12h的光照/黑暗周期下安置, 其中在0600时光照。啮齿类动物可以以两只在一个笼子被安置在具有玉米芯垫料的实心底部笼子里, 并且可以随意获得食物和水。应使动物在测试开始之前在动物饲养所习惯至少五天, 并且应该在给药之前至少30分钟带到测试室。在与测试室分开的室中, 可以将动物用适当的测试化合物通过以所希望的预治疗时间(典型地在测试开始之前的两小时)口管饲喂或腹膜内注射预治疗并然后可以回到它们的笼子里直至预治疗已经过去。在测试时, 动物可以在他们的居住笼里被转移到开放场测试室。可以将每只动物放在单独的测试室并启动运动跟踪系统。测试室的室内灯应该关掉, 并且可以使动物在新的开放场探索30分钟。自动运动跟踪器, 由加利福尼亚州圣地亚哥的圣地亚哥仪器公司(San Diego Instruments, San Diego, CA)制造, 可以用于借助于红外光束捕捉动物探索, 以检测动物的运动。这些行为包括基本运动和垂直饲养(rearing), 其可以作为此测定的主要终点。在测试结束时, 可以打开室内灯, 并将动物从测试设备中移出。数据可以使用以下等式表示为媒介物对照的百分比变化。

[0794] $(1 - (\text{测试平均值}/\text{媒介物平均值})) \times 100 = \% \text{变化}$ 。

[0795] 统计分析可以通过方差分析 (ANOVA) 进行, 事后分析使用Dunnett以跟进显著的主效应。

[0796] 小鼠福尔马林持久性疼痛模型

[0797] 测试开始时, 称重在22-30g之间的小鼠 (Naïve, 雄性C57B1/6) 从Harlan公司 (印第安纳波利斯) 获得。所有动物在12/12h的光照/黑暗周期下安置, 其中在0630时光照。啮齿类动物可以单独地被安置在具有玉米芯垫料的实心底部笼子里, 并且随意获得食物和水。使动物在测试开始之前在动物饲养所习惯至少五天, 并且在给药之前至少30分钟带到测试室。将动物用适当的测试化合物通过以所希望的预治疗时间 (典型地在测试开始之前的两小时) 预治疗口管饲喂或腹膜内注射并然后回到它们的笼子里。在给药后并在测试开始之前至少5分钟, 使动物适应单独的测试室。在测试时, 每只动物用布手套轻轻包裹起来, 其中左后爪露出来。将福尔马林 (2%) 在磷酸盐缓冲盐水中的稀释溶液用30g针头以20 μ L的体积皮下注射到左后爪背侧面。然后将动物放入观察室, 并记录注射福尔马林后的行为持续60分钟。疼痛类似的行为被定义为经注射的后爪的舔舐和/或不负重, 与行走无关。

[0798] 统计分析通过方差分析 (ANOVA) 进行, 对于显著的主效应, 事后分析使用与媒介物组相比的Dunnett事后测试。对于每个组, 数据可以表示为平均值 $\pm$ 标准偏差。

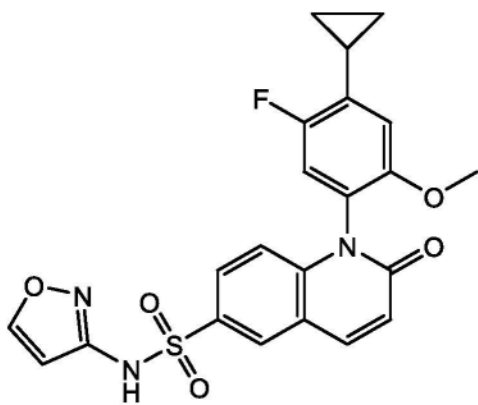
[0799] 表1提供了本申请及其优先权文件中示例的化合物的数据, 作为本发明的代表性化合物, 如下: 化合物名称 (如使用ChemDraw Ultra版本15.1命名; 添加了特定的立体化学名称, 如P、M、顺式和反式); 以及生物学数据, 包括体外人Nav1.7 IWQ数据 (以 μ M计的IC₅₀) 和人CYP3A4 mRNA诱导 (以10 μ M控制百分比 (POC) (%)) (如果有的话)。实例#是指实例编号。ND意指没有可用的数据。

[0800] 使用上述IonWorks Barracuda自动电生理平台在人Na_v1.7通道上评估本发明化合物的效力, 该平台评估了化合物通过Na_v1.7通道阻断钠电导的能力。采用了电压协议, 该协议同时进行状态依赖性和使用依赖性抑制, 因为这些作用模式被认为与体内痛觉神经元中Na_v1.7通道的原生状态更相关。

[0801] 细胞色素P450 (CYP) 是众所周知的酶超家族, 负责临床实践中使用的药物的氧化和还原代谢转化。此外, CYP酶通常与引起许多临床相关药物-药物相互作用有关。在CYP酶中, CYP3A4不仅是肝脏和肠中最普遍的CYP酶, 而且负责大约50%的已上市药物的代谢和清除。此外, 响应某些药物的施用, CYP3A4活性可被诱导 (或增加) 或抑制 (减少), 从而影响其自身或体内某些伴随药物的浓度。典型地, CYP3A4的诱导是药物分子的不希望的特性, 因为它可能导致母体药物浓度的降低, 这可能使患者缺乏疗效或代谢产物形成增加的风险增加, 这可能导致安全风险。在体外诱导测定中, 其中人肝细胞以生理相关浓度暴露于测试化合物中, 评估了CYP3A4诱导特性。在实验结束时评估了CYP3A4水平的变化, 并将其与用利福平治疗后的升高水平相比较, 利福平是成熟的CYP3A4诱导剂。

[0802] 与化合物X相比, 本发明的代表性化合物示出针对hNav1.7 IWQ良好的活性或良好的人CYP3A4诱导数据, 该化合物X命名为1- (4-环丙基-5-氟-2-甲氧基苯基) -N- (异噻唑-3-基) -2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰胺, 具有以下结构:

[0803]



[0804] 化合物X在国际专利公开号W0 2014201206 A1,实例编号1145中示例。与化合物X相比,本发明的优选化合物具有针对人Nav1.7IWQ良好的活性和良好的人CYP3A4诱导数据。

[0805] 表1:生物学数据

实例编号	hNav1.7 IWB-U IC50	Hu CYP3A4 mRNA 诱导 (10 uM POC)
化合物 X	0.048	84.31
1	ND	ND
2	0.025	ND
3	0.033	ND
4	0.015	14.71
5	0.002	ND
6	0.011	83.89
7	0.007	16.35
8	0.005	10.51
9	0.002	ND
10	0.008	5.66
11	0.002	7.29
12	0.007	68.98
13	0.006	46.85
14	0.016	18.3

[0806]

[0807]

实例编号	hNaV1.7 IWB-U IC50	Hu CYP3A4 mRNA 诱导 (10 uM POC)
15	0.017	36
16	0.018	130.1
17	0.015	61.91
18	0.022	20.78
19	0.015	60.73
20	0.012	42.22
21	0.012	17.07
22	0.05	24.14
23	0.102	14.37
24	0.013	89.26
25	0.037	18.57
26	0.08	14.58
27	0.104	48.14
28	0.054	60.29
29	0.037	34.63
30	0.137	ND
31	ND	ND
32	0.01	88
33	ND	ND
34	0.028	69.54
35	0.02	13.33
36	0.014	19.16
37	0.062	49.51
38	0.021	4.43
39	0.011	21.68
40	0.005	74.43
41	0.011	52.8
42	0.006	19.25
43	0.007	68.28
44	0.007	ND

[0808]	实例编号	hNaV1.7 IWB-U IC50	Hu CYP3A4 mRNA 诱导 (10 uM POC)
	45	0.008	36.685
	46	0.008	6.6
	47	0.008	19.64
	48	0.01	110.2
	49	0.01	64.94

[0809] 出于清楚和理解的目的,已经通过说明和实例的方式详细地描述了前述发明。本领域技术人员理解,可以在所附权利要求书的范围内进行改变和修改。因此,应理解,以上描述旨在是说明性的而非限制性的。因此,本发明的范围不应参考上文的描述来确定,而应参考以下所附权利要求书以及此权利要求书所赋予的等同方案的全部范围来确定。

[0810] 出于所有目的,本文引用的所有专利、专利申请和出版物在此通过引用整体并入本文,其程度就好像每个单独的专利、专利申请或出版物被如此单独地表示。