



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110088093 B

(45) 授权公告日 2023.06.13

(21) 申请号 201780079199.3

(22) 申请日 2017.10.26

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110088093 A

(43) 申请公布日 2019.08.02

(30) 优先权数据
62/413,555 2016.10.27 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.06.20

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/058472 2017.10.26

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/081384 EN 2018.05.03

(73) 专利权人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州

(72) 发明人 Y-J.吴 J.M.古尔农

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.
C07D 277/52 (2006.01)
C07D 285/06 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 493/04 (2006.01)
A61K 31/4168 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 104024251 A, 2014.09.03
WO 2015080988 A1, 2015.06.04
CA 2944115 A1, 2015.10.08
JP 2013532688 A, 2013.08.19

审查员 侯锡爱

权利要求书1页 说明书57页

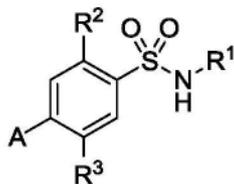
(54) 发明名称

酰基磺酰胺NaV1.7抑制剂

(57) 摘要

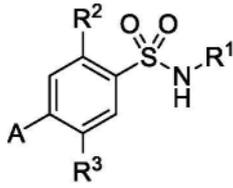
本公开文本涉及式I的化合物,其抑制NaV1.7,并且包括药学上可接受的盐;包含此类化合物的组合物;以及使用和制备此类化合物和

组合物的方法。(I)



I

1. 一种式I的化合物



I

其中：

A是N(R⁴)(R⁵)；

R¹是噻唑基或噻二唑基并且经0-2个选自氰基、卤基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代；

R²是氰基、卤基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或卤代C₁₋₆烷氧基；

R³是氰基、卤基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或卤代C₁₋₆烷氧基；

R⁴是具有0-3个卤基或C₁₋₆烷基取代基的[1-4.1-4.0-2]桥接双环胺；

R⁵是氢或C₁₋₆烷基；

或者NR⁴R⁵一起是氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶酮基、哌嗪基或吗啉基，并且经0-1个NR⁶R⁷取代基取代，并且还经0-5个卤基或C₁₋₆烷基取代基取代；

或者NR⁴R⁵一起是具有0-3个卤基或C₁₋₆烷基取代基的[1-4.1-4.0-2]桥接双环二胺；

R⁶是氢、C₁₋₆烷基或C₃₋₇环烷基；

R⁷是氢、C₁₋₆烷基或C₃₋₇环烷基；

或者NR⁶R⁷一起是氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶酮基、哌嗪基或吗啉基，并且经0-5个卤基、羟基、C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基取代基取代；

或者NR⁶R⁷一起是氧杂氮杂螺癸基；并且

或其药学上可接受的盐。

2. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐，其中R¹是噻唑基或噻二唑基。

3. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐，其中R²和R³是卤基。

4. 一种化合物，其选自：

5-氯-2-氟-4-((八氢环戊并[c]吡咯-4-基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺；

4-([3,4'-联哌啶]-1-基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺；

5-氯-2-氟-4-(八氢-2,7-萘啶-2(1H)-基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺；

5-氯-2-氟-4-(3-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺；和

5-氯-2-氟-4-(3-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺；

或其药学上可接受的盐。

5. 一种药物组合物，其包含治疗有效量的权利要求1至4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

6. 权利要求1至4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求5的药物组合物在制备用于治疗疼痛的药物中的用途。

酰基磺酰胺NaV1.7抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2016年10月27日提交申请的美国临时申请序列号62/413,555的优先权,将其通过引用并入本文。

背景技术

[0003] 电压门控钠(NaV)通道负责动作电位在大多数可兴奋细胞中的上行,所述可兴奋细胞包括神经细胞[Hille,B.Ion channels of excitable membranes.(2001),第3版,Sinauer Associates,Sunderland,MA]。NaV通道响应膜去极化而开启,并产生引起动作电位上行的内向电流。通常,NaV通道响应去极化而快速开启(在毫秒内),并且之后通过称为失活的过程迅速关闭。因此,这些通道能以若干种不同的构象或‘状态’存在,其占用通过膜电压来管控。

[0004] NaV通道由负责离子传导和门控的成孔 α 亚单位构成[Catterall,WA,J.Physiol.590(11):2577-2599,(2012)]。这些大型单一多肽(>250kDa)被组织为四个功能结构域(DI-DIV),各自具有6个跨膜区段(S1-S6)。每个结构域可以进一步细分为包括区段S1-S4的电压传感器结构域(VSD)和包括区段S5-S6的孔结构域。除了 α 亚单位以外,NaV通道还具有缔合的 β 亚单位,其具有单一跨膜区段和大型细胞外免疫球蛋白样区域。 β 亚单位调节 α 亚单位的表达、门控和定位,并与细胞外基质和细胞内细胞骨架相互作用[Isom,LL,Neuroscientist,7(1):42-54,(2001)]。

[0005] 存在9个哺乳动物NaV α 亚单位基因。基于已确立的命名,所述基因被称为NaV1.1-NaV1.9[Goldin,AL等人,Neuron 28(2):365-368,(2000)]。除了一级序列和同源性以外,个别NaV1家族成员的特征在于特殊门控性质、定位和药理学[Catterall,WA,Goldin AL和SG Waxman,Pharmacol.Rev.57(4):397-409,(2005)]。例如,NaV1.5几乎仅在心脏中表达并且对神经毒素河豚毒素(TTX)弱敏感。相比之下,NaV1.7主要在周围感觉神经元中表达并且对TTX敏感。还存在NaV通道的第二亚家族(NaV2/NaG)[Wantanabe,E等人,J.Neurosci.,20(20):7743-7751,(2000)]。

[0006] 主要基于诱变研究,已知若干个NaV通道上的药物作用位点。例如,已将局部麻醉剂分子结合定位至DI、DIII和DIV的S6区段上的具体残基[Ragsdale,DS等人Science 265(5179):1724-1728,(1994);Ragsdale DS等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 93(17):9270-9275;Yarov-Yarovoy,V等人,J.Biol.Chem.276(1):20-27,(2001);Yarov-Yarovoy,V等人,J.Biol.Chem.277(38):35393-35401,(2002)]。已鉴别NaV通道上的6个神经毒素受体位点(位点1-6)(综述于[Catterall,WA等人,Toxicol 49(2):124-141,(2007)]中)。位点1结合孔阻断剂河豚毒素和蛤蚌毒素,并且是由所有4个结构域的孔环残基形成[Noda,M等人,FEBS Lett.259(1):213-216,(1989);Terlau,H等人,FEBS Lett.293(1-2):93-96,(1991)]。位点2结合脂质可溶性毒素,如藜芦定和箭毒蛙碱,并且定位至D1和DIV中的S6残基[Trainer,VL等人,J.Biol.Chem.271(19):11261-11267,(1996);Kimura,T等人FEBS Lett.465:18-22,(2000)]。 α 蝎毒素结合至位点3,其包括DIV的S3-S4环[Rogers,JC等人,

J. Biol. Chem. 271:15950-15962, (1996)]。位点4结合 β 蝎毒素并且包括DII的S3-S4环 [Cestele, S等人, J. Biol. Chem. 282:21332-21344, (1998)]。位点5结合所谓的赤潮毒素,如双鞭甲藻毒素,并且包括DI的S6和DIV的S5 [Trainer, VL等人, Mol. Pharmacol. 40 (6) :988-994, (1991) ;Trainer, VL等人, J. Biol. Chem. 269 (31) :19904-19909, (1994)]。 δ -芋螺毒素结合至位点6,其包括DIV的S4中的残基 [Leipold, E等人, FEBS Lett 579 (18) :3881-3884, (2005)]。

[0007] 大量遗传数据指出了Nav1.7 (SCN9A) 在人类疼痛感知中的作用。最引人注目地, SCN9A中导致Nav1.7蛋白丧失功能的罕见突变引起人类的先天性无痛症 (CIP) [Cox, JJ等人, Nature 444 (7121) :894-898, (2006) ;Goldberg, YP等人, Clin. Genet. 71 (4) :311-319, (2007) ;Ahmad, S等人, Hum. Mol. Genet. 16 (17) :2114-2121, (2007)]。这些患者智力正常,但无法感觉到疼痛,即使对引起严重损伤的刺激也是如此。这些患者唯一的另一显著缺陷是嗅觉丧失,可能由于Nav1.7在嗅觉中的作用所致。在遗传修饰小鼠中的研究也指出了Nav1.7在疼痛感知中的关键作用。在小鼠的感觉神经元和交感神经元中同时缺失Nav1.7消除了机械性、炎症性和神经性疼痛反应 [Minett, MS等人, Nat. Commun. 3:791, (2012)]。最近,已报道小鼠中SCN9A的全面基因破坏可概括CIP表型 [Gingras, J等人 PLoS One 9 (9) :e105895, (2014)]。此外,成年小鼠的DRG中Nav1.7的诱导型缺失逆转神经性疼痛 [Minett, MS等人, Cell Rep. 6 (2) :301-312, (2014)],表明对人类Nav1.7通道的药理学抑制将使痛觉缺失。除了来自这些丧失功能研究的令人信服的证据以外,人类的自发性遗传性疼痛综合征与Nav1.7的功能获得相关。具体来说,人类的三种综合征与SCN9A中的突变相关:遗传性红斑性肢痛病 (IEM) [Yang, Y等人, J. Med. Genet. 41 (3) :171-174, (2004)]、阵发性剧痛症 (PEPD) [Fertleman, CR等人, Neuron 52 (5) :767-774, (2006)]和小纤维神经病 (SFN) [Faber, CG等人 Ann. Neurol. 71 (1) :26-39, (2012)]。通常,SCN9A中与IEM相关的突变导致增强通道激活,其中PEPD突变导致受损的快速失活 (综述于 [Dib-Hajj, SD等人, Nat. Rev. Neurosci. 14 (1) :49-62, (2013)]中)。与SFN相关的突变改变快速失活和/或缓慢失活 [Faber, CG等人 Ann. Neurol. 71 (1) :26-39, (2012)]。

[0008] 鉴于Nav1.7在疼痛感知中的重要性,已付出大量努力来鉴别所述通道的选择性抑制剂。从毒液鉴别的肽是有效离子通道修饰剂的常见来源。对于Nav1.7,来自狼蛛的肽ProTx-II首先被鉴别为Nav1.8的抑制剂 [Middleton, RE等人 Biochemistry 41 (50) :14734-14747, (2002)],并且之后发现其对Nav1.7的选择性比其他Nav通道的大约100倍 [Schmalhofer, WA等人 Mol. Pharmacol. 74 (5) :1476-1484, (2008)]。ProTx-II结合决定簇主要位于DII和DIV的VSD中,而相关肽虎纹捕鸟蛛毒素-IV被认为主要与DII VSD相互作用 [Xiao, Y等人, Mol. Pharmacol. 78 (6) :1124-1134, (2010)]。ProTx-II的广泛结构-活性研究已获得具有皮摩尔范围的效力的肽 [Park, JH等人 J. Med. Chem. 57 (15) :6623-6631, (2014)]。另一狼蛛肽GpTx-1的基于结构的工程化已获得具有优化效力和选择性的肽 [Murry, JK等人, J. Med. Chem. 58 (5) :2299-2314, (2015)]。

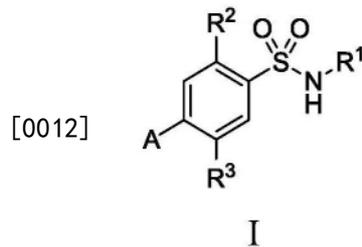
[0009] 已付出大量努力来鉴别Nav1.7的小分子量抑制剂。文献中已报道多种Nav1.7阻断剂 (综述于 [de Lera Ruiz, M和RL Kraus, J. Med. Chem. 58 (18) 7093-7118, (2015)]中),但大多不具有相对于其他Nav亚型的足够选择性。一类具有亚型选择性的芳基磺酰胺的发现带来显著进步 [McCormack, K等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 110 (29) :E2724-E2732,

(2013)]。所述系列的一些成员包括对NaV1.7具有高选择性的分子。DIV的VSD中的三个残基被鉴别为通过一种这样的分子PF-04856264赋予有效抑制。由移植至结合有相关芳基磺酰胺的细菌NaV通道NavAb上的NaV1.7DIV VSD的一部分组成的嵌合通道的最新共晶体结构定义了这类分子与NaV1.7DIV VSD之间的一些主要相互作用[Ahuja S等人, Science 350 (6267):aac5464, (2015)]。这些研究指出了发现NaV1.7的具有适合用作口服镇痛药的性质的高效选择性抑制剂的可能性。

发明内容

[0010] 本公开文本涉及式I的化合物,其抑制NaV1.7,并且包括药学上可接受的盐;包含此类化合物的组合物;以及使用和制备此类化合物和组合物的方法。

[0011] 本发明的一个方面是式I的化合物



[0013] 其中:

[0014] A是N(R⁴) (R⁵) 或OR⁴;

[0015] R¹是噻唑基或噻二唑基并且经0-2个选自氰基、卤基、烷基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代;并且

[0016] R²是氰基、卤基、烷基、卤代烷基、烷氧基或卤代烷氧基;

[0017] R³是氰基、卤基、烷基、卤代烷基、烷氧基或卤代烷氧基;

[0018] R⁴是烷基、(环烷基) 烷基或环烷基,并且经0-2个选自羟基烷基、烷氧基烷基、(Ar¹) 烷基、羟基、烷氧基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、六氢呋喃并呋喃基和Ar¹的取代基取代;

[0019] 或者R⁴是(R⁶R⁷N) 烷基、((R⁶R⁷N) 环烷基) 烷基、(((R⁶R⁷N) 烷基) 环烷基) 烷基、(R⁶R⁷N) 环烷基、((R⁶R⁷N) 烷基) 环烷基或(R⁶R⁷N),并且经0-3个卤基或烷基取代基取代,并且经0-1个Ar¹或(Ar¹) 烷基取代基取代;

[0020] 或者R⁴是经0-3个卤基或烷基取代基取代的[1-4.1-4.0-2]桥接双环胺;

[0021] 或者R⁴是(四氢呋喃基) 烷基、(四氢吡喃基) 烷基、(二噁烷基) 烷基、(二氧代噻喃基) 烷基或(六氢呋喃并呋喃基) 烷基;

[0022] R⁵是氢或烷基;

[0023] 或者NR⁴R⁵一起是氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶酮基、哌嗪基或吗啉基,并且经0-1个NR⁶R⁷取代基取代,并且还经0-5个卤基或烷基取代基取代;

[0024] 或者NR⁴R⁵一起是具有0-3个卤基或烷基取代基的[1-4.1-4.0-2]桥接双环二胺;

[0025] R⁶是氢、烷基或环烷基;

[0026] R⁷是氢、烷基或环烷基;

[0027] 或者NR⁶R⁷一起是氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶酮基、哌嗪基或吗啉基,并且经0-5个卤基、羟基、烷基、羟基烷基或烷氧基烷基取代基取代;

[0028] 或者 NR^6R^7 一起是氧杂氮杂螺癸基;并且

[0029] Ar^1 是经0-5个选自氰基、卤基、烷基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代的苯基;

[0030] 或其药学上可接受的盐。

[0031] 本发明的另一方面是式I的化合物,其中 R^1 是噻唑基或噻二唑基。

[0032] 本发明的另一方面是式I的化合物,其中 R^2 和 R^3 是卤基。

[0033] 本发明的另一方面是式I的化合物,其中 R^4 是烷基、(环烷基)烷基或环烷基,并且经0-2个选自羟基烷基、烷氧基烷基、羟基、烷氧基、四氢呋喃基、四氢吡喃基和六氢呋喃并呋喃基的取代基取代。

[0034] 本发明的另一方面是式I的化合物,其中 R^4 是 $(\text{R}^6\text{R}^7\text{N})$ 烷基、 $(\text{R}^6\text{R}^7\text{N})$ 环烷基)烷基、 $(\text{R}^6\text{R}^7\text{N})$ 环烷基)烷基、 $(\text{R}^6\text{R}^7\text{N})$ 环烷基或 $(\text{R}^6\text{R}^7\text{N})$ 环烷基,并且经0-3个卤基或烷基取代基取代。

[0035] 本发明的另一方面是式I的化合物,其中 R^4 是具有0-3个卤基或烷基取代基的[1-4.1-4.0-2]桥接双环胺。

[0036] 本发明的另一方面是式I的化合物,其中A是 $\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ 。

[0037] 本发明的另一方面是式I的化合物,其中A是 OR^4 。

[0038] 对于式I的化合物,可变量取代基(包括A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 Ar^1)的任何例子的范围可以独立于可变量取代基的任何其他例子的范围来使用。因此,本发明包括不同方面的组合。

[0039] 除非另外指明,否则这些术语具有以下含义。“烷基”意指由1至6个碳构成的直链或支链烷基。“烯基”意指具有至少一个双键的由2至6个碳构成的直链或支链烷基。“炔基”意指具有至少一个三键的由2至6个碳构成的直链或支链烷基。“环烷基”意指由3至7个碳构成的单环环系统。具有烃部分的术语(例如烷氧基)包括烃部分的由1至6个碳构成的直链和支链异构体。“卤基”包括氟、氯、溴和碘。“卤代烷基”和“卤代烷氧基”包括从单卤代到全卤代的所有卤代异构体。“芳基”意指具有5至12个碳原子的单环或双环芳香族环系统,其中一个或两个环是芳香族的。芳基的代表性例子包括但不限于茛苕基、茛苕基、萘基、苯基和四氢萘基。“杂芳基”意指具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5至7元单环或8至11元双环芳香族环系统。如果不指定键合连接位置,那么所述键合可以在如本领域从业者所理解的任何适当的位置连接。取代基和键合模式的组合只是产生如本领域从业者所理解的稳定化合物的那些组合。括号中的和多重括号中的术语旨在向本领域技术人员阐明键合关系。例如,诸如 (R) 烷基)的术语意指经取代基R进一步取代的烷基取代基。

[0040] 本发明包括化合物的所有药学上可接受的盐形式。药学上可接受的盐是其中抗衡离子不显著促进化合物的生理活性或毒性,并因此起药理学等效物作用的那些盐。这些盐可以根据常用有机技术采用市售试剂来制备。一些阴离子盐形式包括乙酸盐、醋硬脂酸盐、苯磺酸盐、溴化物、氯化物、柠檬酸盐、延胡索酸盐、葡糖醛酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、碘化物、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和昔萘酸盐(xinofate)。一些阳离子盐形式包括铵、铝、苯乍生(benzathine)、铋、钙、胆碱、二乙胺、二乙醇胺、锂、镁、葡甲胺、4-苯基环己胺、哌嗪、钾、钠、氨丁三醇和锌。

[0041] 一些本发明的化合物以立体异构形式存在。本发明包括化合物的所有立体异构形式,包括对映异构体和非对映异构体。制备和分离立体异构体的方法在本领域是已知的。本发明包括化合物的所有互变异构形式。本发明包括阻转异构体和旋转异构体。

[0042] 本发明意图包括本发明化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括原子序数相同但质量数不同的那些原子。作为一般例子而非限制,氢的同位素包括氘和氚。碳的同位素包括¹³C和¹⁴C。本发明的同位素标记的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过本文所述那些类似的工艺,使用适当的同位素标记的试剂代替原本采用的未经标记的试剂来制备。此类化合物可以具有多种潜在用途,例如在确定生物活性中用作标准品和试剂。在稳定同位素的情形中,此类化合物可以具有有利地改变生物学、药理学或药物代谢动力学性质的潜力。

[0043] 生物学方法

[0044] 自动化电生理学: Ion Works Barracuda群体膜片钳(PPC)。PPC测量是使用 IonWorks Barracuda仪器(Molecular Devices Corporation,加州联合市)使用每孔具有64个孔隙的PatchPlate™ PPC衬底(Molecular Devices Corporation)来进行。将来自每孔的64个记录的电流取平均值的能力显著改良NaV1.7介导的离子电流的测量中的数据一致性和记录成功率。对于所获得的每个样品点,以数字方式从总细胞NaV1.7电流减去计算的漏电流。

[0045] NaV1.7电流是如下文通过电压钳方案引发,所述方案设计为使NaV1.7通道偏向其失活状态。将细胞从-60mV的保持电位短暂超极化至-100mV持续1.25秒,然后步进至-20mV持续20秒以使所述通道失活。此后相对短暂地超极化至-100mv持续300ms,然后进行20毫秒测试脉冲至-20mV以引发NaV1.7电流,用于测量所有测试化合物的药理学。在化合物读取前与读取后之间,将化合物孵育600秒。所用外部记录溶液为(以mM计)137NaCl、4KCl、1MgCl₂、1.8CaCl₂、10Hepes、10葡萄糖,pH用NaOH调节至7.4,并且所用内部溶液为(以mM计)100K-葡萄糖酸盐、40KCl、3.2MgCl₂、5EGTA、10HEPES,pH用KOH调节至7.2。按以下电压钳方案使用相同溶液来记录NaV1.5电流。NaV1.5电流是如下文通过电压钳方案引发,所述方案设计为使NaV1.5通道偏向其失活状态。将细胞从-40mV的保持电位短暂超极化至-100mV持续300ms,然后步进至-10mV持续20秒以使所述通道失活。此后相对短暂地超极化至-100mv持续30ms,然后进行20毫秒测试脉冲至-10mV以引发NaV1.5电流,用于测量所有测试化合物的药理学。

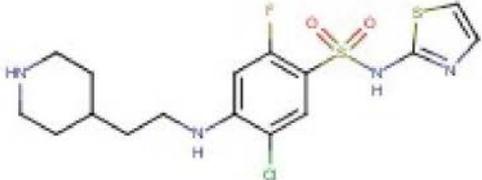
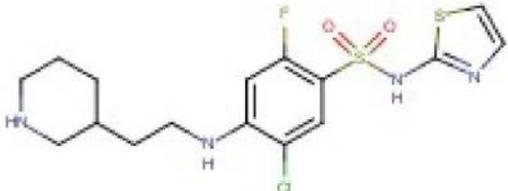
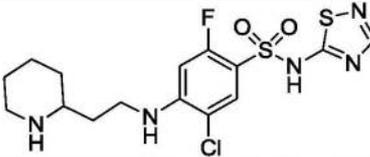
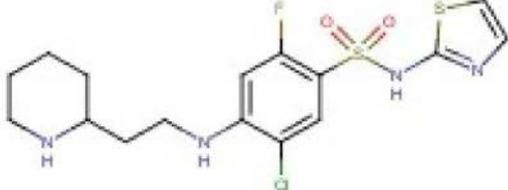
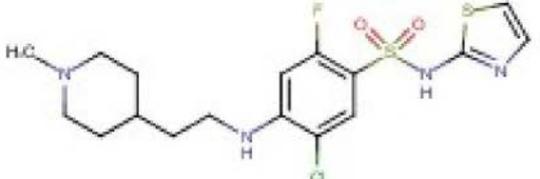
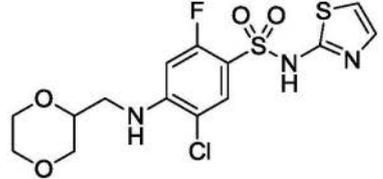
[0046] 使用表达NaV1.7和NaV1.5通道的HEK 293细胞(Essen Biosciences,密歇根州安阿伯)。将细胞在T-175烧瓶中培养并且每2至3天以1:3至1:6的接种密度稀释度传代。使细胞在烧瓶中生长至70%至90%汇合,并在铺板后1至3天从孵育器(37°C,5%CO₂)中移除。从培养烧瓶中吸出生长培养基。用10ml PBS(目录号:14190144,Gibco)轻轻冲洗细胞以移除残留培养基。之后,添加总计2ml TrypLE(Gibco)溶液,并将含有细胞的烧瓶在室温下静置3min,之后细胞明显变为圆形并且易于通过在固体表面上轻拍数次从烧瓶底部逐出。将总计8ml培养基添加至烧瓶中以使TrypLE失活,并且将混合物以910rpm离心4min。倾析细胞上清液,并使细胞沉淀再悬浮于5-6ml外部溶液中,之后使用10ml吸液管轻轻研磨,并转移至15ml锥形管中,并立即放入IW Barracuda仪器中。细胞悬浮液具有约2百万至3百万个细胞/ml的终浓度;这对应于每孔添加的10,000个细胞。

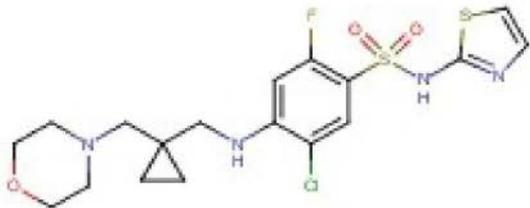
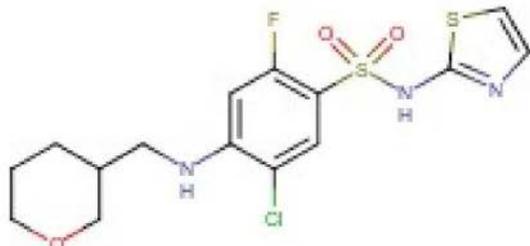
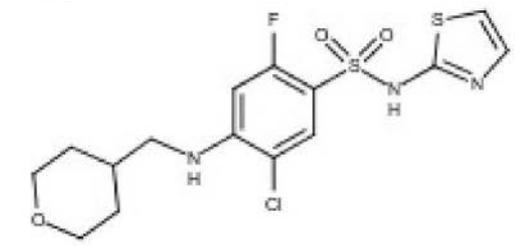
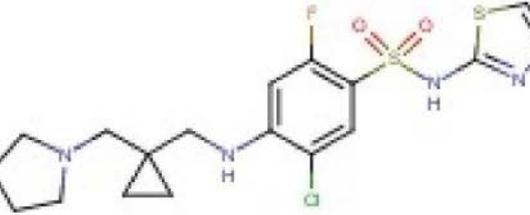
[0047] 用IW Barracuda软件分析峰值膜电流并输出至Excel以供进一步分析。用BMS内部

软件进行浓度反应曲线拟合。 IC_{50} 值是通过将希尔方程(Hill equation)拟合至相对于化合物浓度标绘的平均抑制百分比数据来获得。将所有测试化合物的浓度-反应曲线拟合至4参数方程:对照的 $\% = 100 (1 + ([\text{药物}]/IC_{50})^p)^{-1}$,其中 IC_{50} 是将电流抑制50%所需的药物浓度,并且 p 是希尔斜率。结果报告于表1中(NaV1.7Barra IC_{50} (以nM计)和NaV1.5Barra IC_{50} (以nM计))。

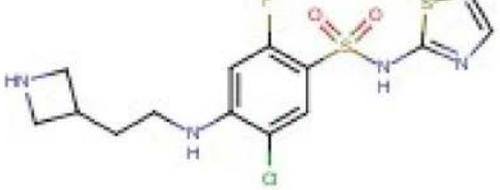
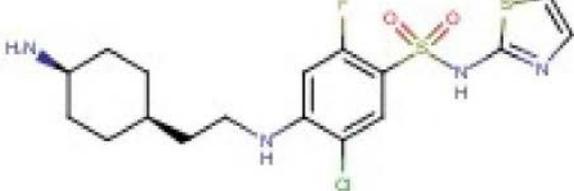
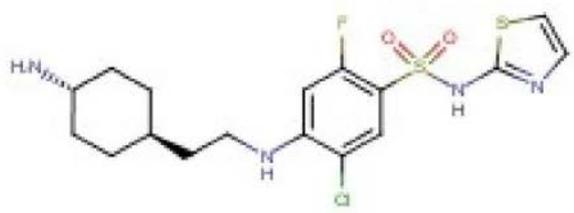
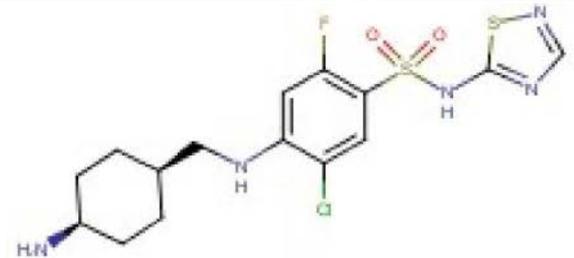
[0048] 配体结合测定(LBA):用过滤结合测定使用来自稳定表达hNaV1.7的HEK293细胞的纯化膜确定hNaV1.7结合亲和性。将来自10层细胞培养烧瓶的HEK293细胞(大约 10^{10} 个细胞)解离,冷冻并储存于 -80°C 下。为了制备膜,使冷冻的细胞沉淀解冻并悬浮于6ml低渗裂解缓冲液(50mM HEPES,0.1%哺乳动物蛋白酶抑制剂混合剂)中。将1ml再悬浮的细胞添加至另外6ml裂解缓冲液中,并在玻璃匀浆器中用30次密封研杵冲击匀浆化。将匀浆物在 4°C 下以 $1000\times g$ 离心10分钟,并将所得上清液在 4°C 下以 $38,500\times g$ 再离心60分钟。使所得沉淀再悬浮于结合缓冲液(50mM HEPES、130mM NaCl、5.4mM KCl、0.8mM $MgCl_2$ 、5mM葡萄糖,pH 7.4)中并用25号针进行针式匀浆化。用BCA蛋白质测定确定蛋白质浓度。将经纯化膜分成等份试样,在乙醇干冰浴中快速冷冻并储存于 -80°C 下。为了测量经放射性标记配体的置换,将 $50\mu\text{g}$ 经纯化hNaV1.7HEK细胞膜与测试化合物(8个浓度,一式两份)和 0.5nM [^3H]标记的放射性配体在96孔板中在室温下在振荡器上一同孵育24小时。总结合反应体积为 $250\mu\text{l}$,由 $200\mu\text{l}$ 经纯化hNaV1.7HEK细胞膜、 $25\mu\text{l}$ 测试化合物和 $25\mu\text{l}$ 放射性配体组成。通过 $20\mu\text{M}$ 的参考hNaV1.7抑制剂来定义非特异性结合。通过经预先浸泡于0.5%聚乙烯胺中的GF/B过滤器过滤来终止结合反应。将过滤器洗涤5次,每次用2ml的 4°C 洗涤缓冲液(50mM Tris-HCl,pH 7.4,在 4°C 下)。在液体闪烁计数器上计数过滤器上捕捉到的结合放射活性。用Graphpad Prism软件拟合表示为抑制%的特异性结合以确定结合 IC_{50} 值。结果报告于表1中(NaV1.7LBA IC_{50} ,以nM计)。

[0049] 表1.

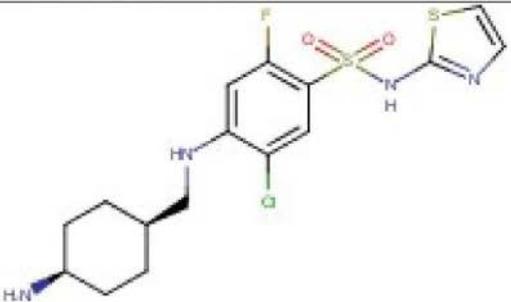
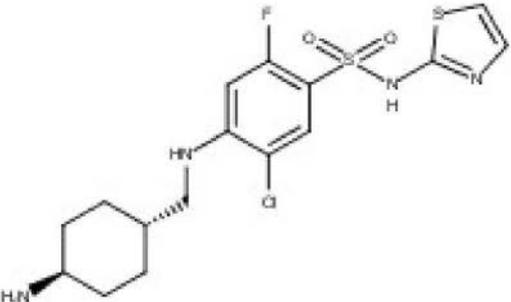
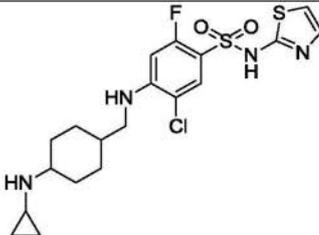
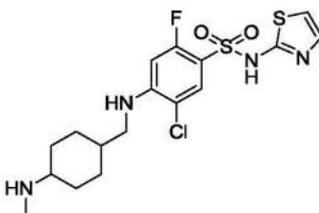
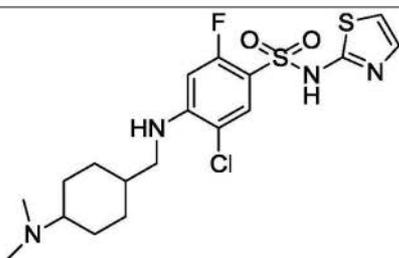
实施例	结构	NaV1.7 IC ₅₀
1		42 nM
2		12 nM
3		21 nM
[0050] 4		10 nM
5		70 nM
6		67 nM
7		74 nM

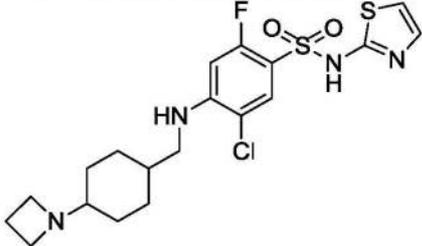
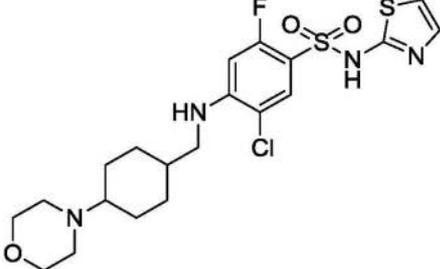
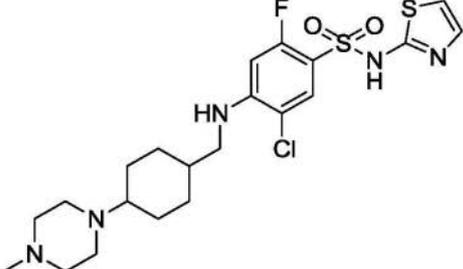
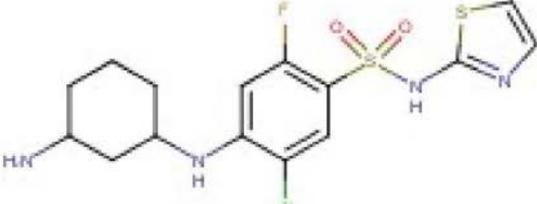
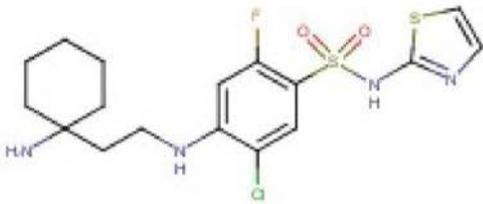
实施例	结构	NaV1.7 IC ₅₀
8		181 nM
9		62 nM
10		237 nM
11		127 nM
12		11 nM
13		17 nM

[0051]

实施例	结构	NaV1.7 IC ₅₀
14		138 nM
15		394 nM
16		29 nM
17		9 nM
18		14 nM
19		16 nM

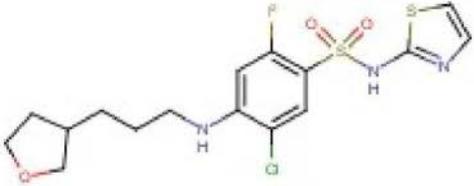
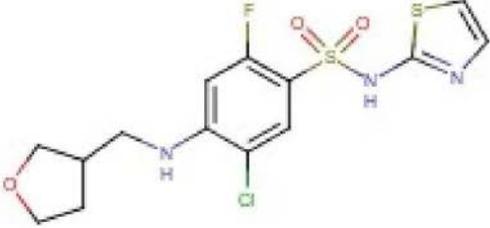
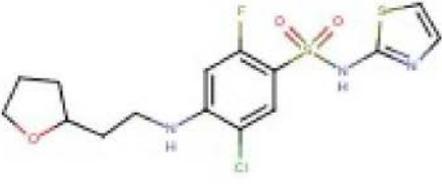
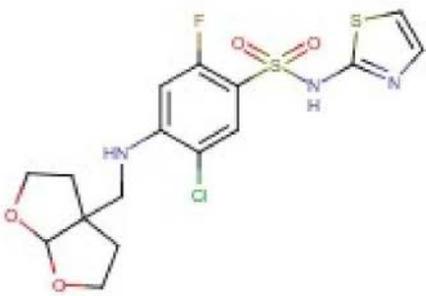
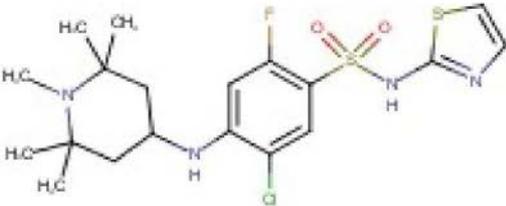
[0052]

实施例	结构	NaV1.7 IC ₅₀
20		7 nM
21		398 nM
[0053] 22	 单一异构体	61nM
23		16 nM
24	 单一异构体	69 nM

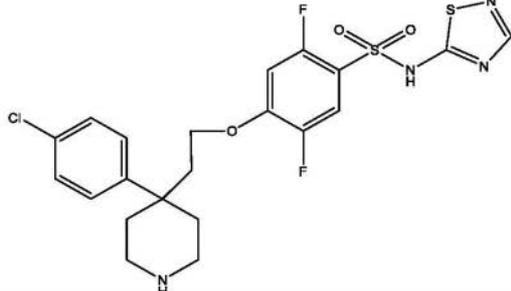
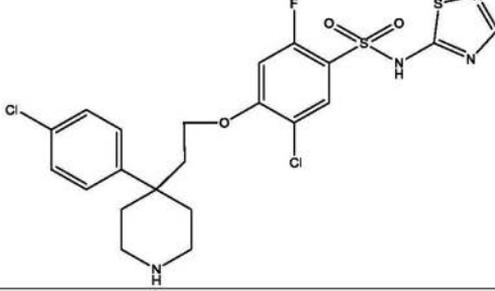
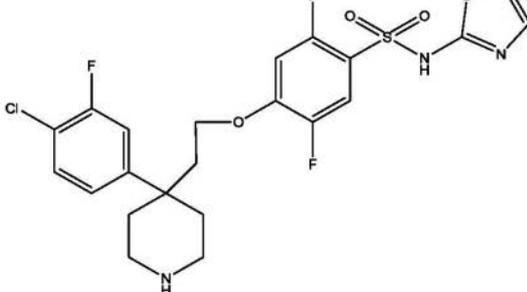
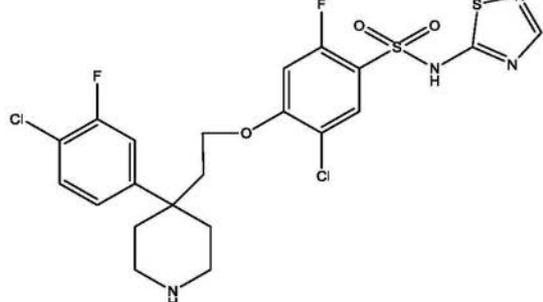
实施例	结构	NaV1.7 IC ₅₀
25	 <p>单一异构体</p>	50 nM
26	 <p>单一异构体</p>	27 nM
27	 <p>单一异构体</p>	40 nM
28		27 nM
29		74 nM

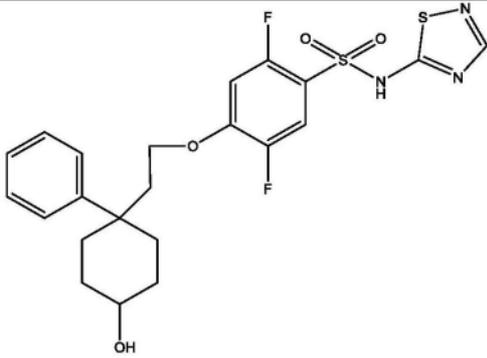
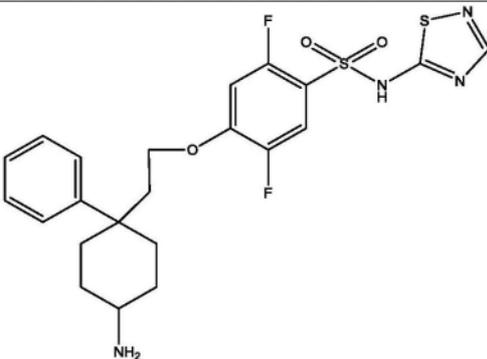
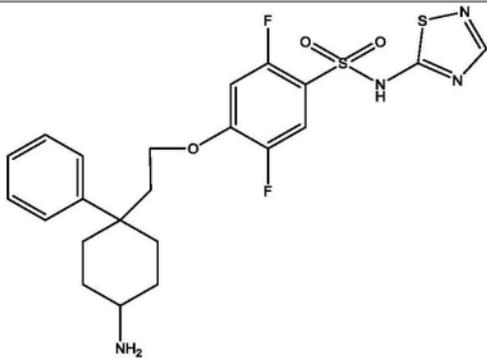
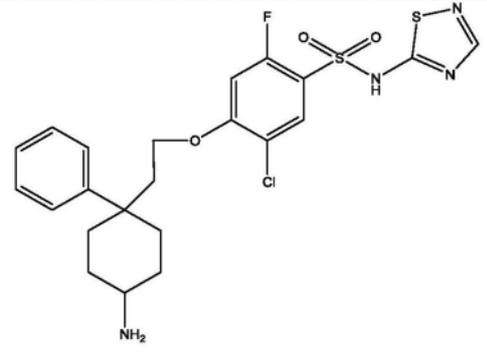
[0054]

实施例	结构	NaV1.7 IC ₅₀
/30		12 nM
31		12 nM
32		28 nM
[0055] 33		156
34		380
35		101 nM
36		210 nM

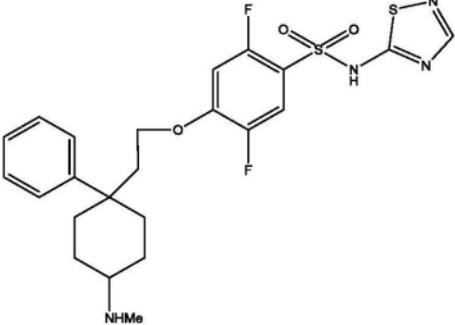
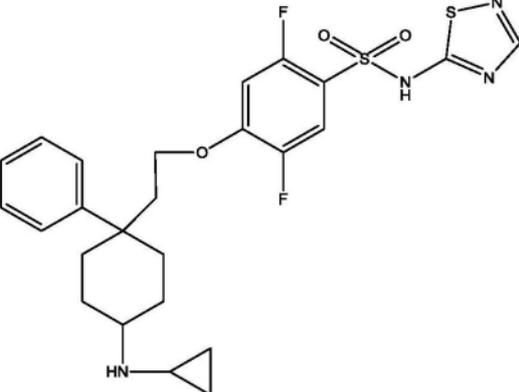
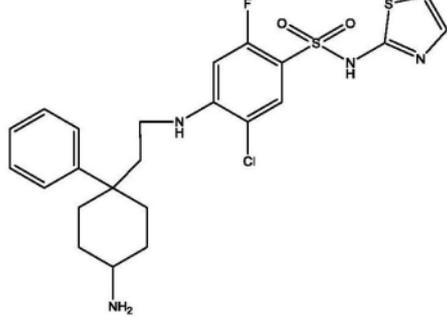
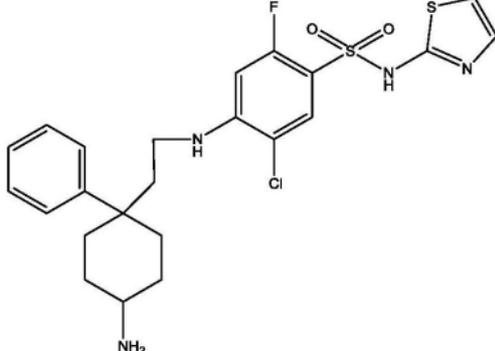
实施例	结构	NaV1.7 IC ₅₀
37		133 nM
38		189 nM
39		221 nM
40		261 nM
41		108 nM
42		286 nM

[0056]

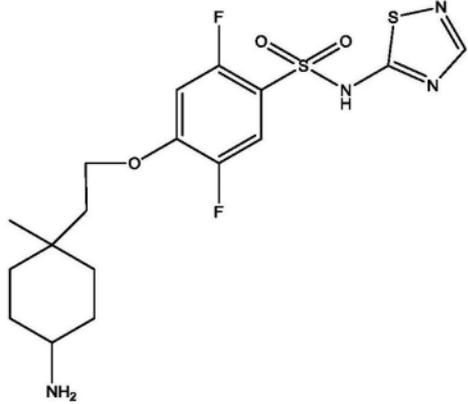
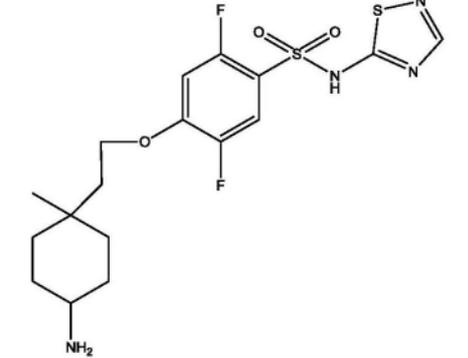
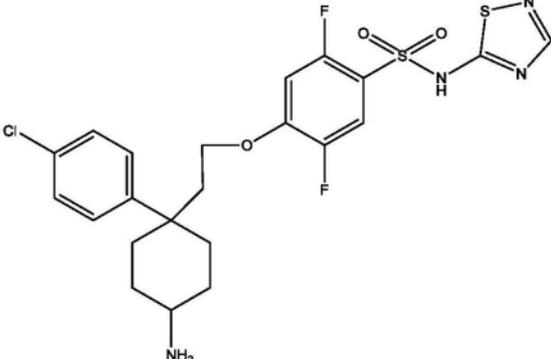
实施例	结构	NaV1.7 IC ₅₀
43		272 nM
44		124 nM
[0057] 45		39 nM
46		110 nM
47		33 nM

实施例	结构	NaV1.7 IC ₅₀
48	 <p data-bbox="687 663 863 705">单一异构体</p>	117 nM
49	 <p data-bbox="687 1075 863 1124">单一异构体</p>	15 nM
50	 <p data-bbox="687 1494 863 1543">单一异构体</p>	473 nM
51	 <p data-bbox="687 1912 863 1939">单一异构体</p>	10 nM

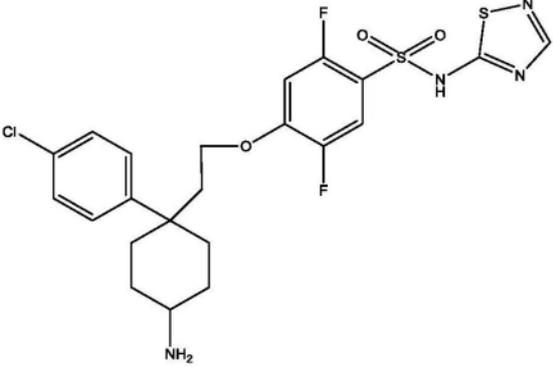
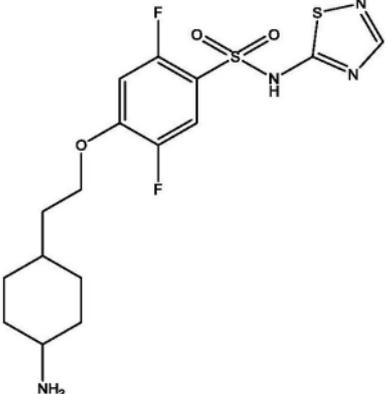
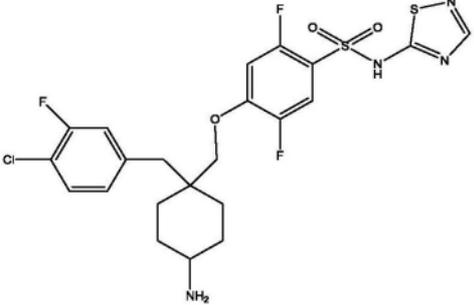
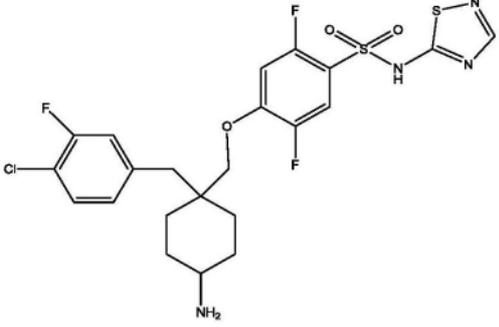
[0058]

实施例	结构	NaV1.7 IC ₅₀
52	 <p>单一异构体</p>	64 nM
53	 <p>单一异构体</p>	105 nM
54	 <p>单一异构体</p>	9 nM
55	 <p>单一异构体</p>	164 nM

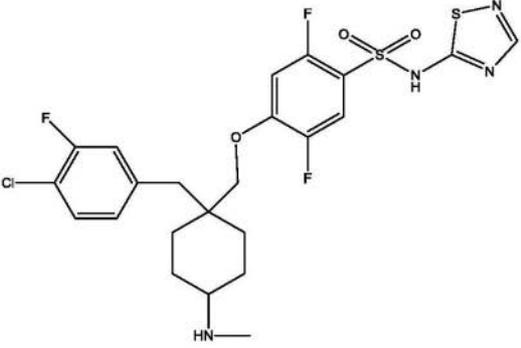
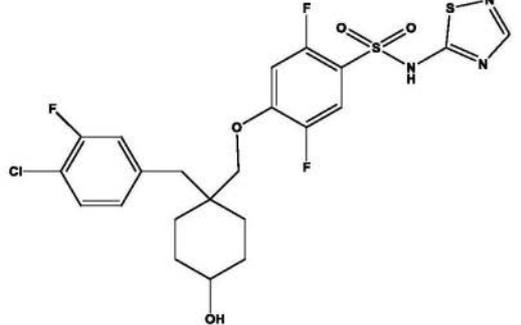
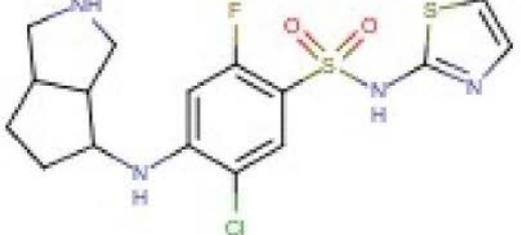
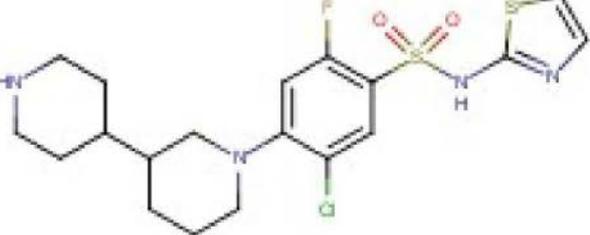
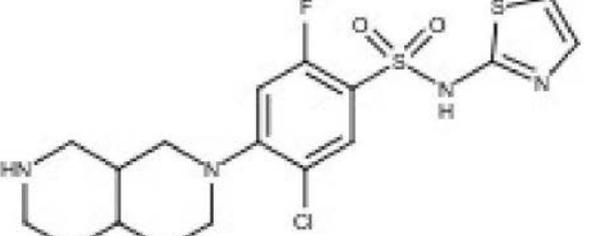
[0059]

实施例	结构	NaV1.7 IC ₅₀
56	 <p>单一异构体</p>	78 nM
57	 <p>单一异构体</p>	383 nM
58	 <p>单一异构体</p>	389 nM

[0060]

实施例	结构	NaV1.7 IC ₅₀
59	 <p>单一异构体</p>	8 nM
60	 <p>单一异构体</p>	367 nM
61	 <p>单一异构体</p>	52 nM
62	 <p>单一异构体</p>	55 nM

[0061]

实施例	结构	NaV1.7 IC ₅₀
63	 <p>单一异构体</p>	68 nM
64	 <p>单一异构体</p>	285 nM
65		98 nM
66		291 nM
67		267 nM

[0062]

实施例	结构	NaV1.7 IC ₅₀
68		138 nM
69		568 nM
70		806 nM
[0063] 71		120 nM
72		50 nM
73		37 nM
74		151 nM
75		41 nM

[0064] 药物组合物和使用方法

[0065] 本发明的化合物抑制NaV1.7。因此，本发明的另一方面是药物组合物，其包含治疗

有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

[0066] 本发明的另一方面是用于治疗患者的疼痛的方法,其包括给予治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

[0067] 本发明的另一方面是式I的化合物在制造用于治疗疼痛的药物中的用途。

[0068] “治疗有效的”意指如疼痛领域从业者所理解的提供有意义的患者益处所需的药剂的量。

[0069] “患者”意指如领域从业者所理解的受疼痛折磨并且适于治疗的个人。

[0070] “治疗(treatment)”、“疗法(therapy)”、“治疗方案(regimen)”和相关术语是如领域从业者所理解的来使用。

[0071] 本发明的化合物通常作为药物组合物来给予,所述药物组合物包含治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体,并且可以含有常规赋形剂。治疗有效量是提供有意义的患者益处所需的量。药学上可接受的载体是具有可接受的安全性概况的那些常规已知载体。组合物涵盖所有常用固体和液体形式,包括胶囊剂、片剂、锭剂和散剂,以及液体悬浮液剂、糖浆剂、酏剂和溶液剂。组合物是使用常用配制技术来制备,并且常规赋形剂(如结合和润湿剂)和媒剂(如水和醇类)通常用于组合物。参见例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,Mack Publishing Company,Easton,PA (1985)。

[0072] 固体组合物通常以剂量单位来配制,并且提供约1至1000mg活性成分/剂量的组合物是优选的。剂量的一些例子为1mg、10mg、100mg、250mg、500mg和1000mg。通常,其他抗逆转录病毒剂将以与临床上所用该类药剂类似的单位范围存在。通常,此范围为0.25-1000mg/单位。

[0073] 液体组合物通常在剂量单位范围内。通常,液体组合物将在1-100mg/mL的单位剂量范围内。剂量的一些例子为1mg/mL、10mg/mL、25mg/mL、50mg/mL和100mg/mL。

[0074] 本发明涵盖所有常规给予方式;口服和肠胃外方法是优选的。通常,给药方案将与临床使用的其他药剂类似。通常,日剂量将为每日1-100mg/kg体重。通常,口服给予需要化合物较多,而肠胃外给予需要化合物较少。然而,具体给药方案将由医师使用合理的医学判断来决定。

[0075] 化学方法

[0076] 本发明的化合物可以通过本领域已知的多种方法来制备,包括以下方案和具体实施方案部分中的那些方法。合成方案中所示的结构编号和变量编号不同于权利要求书或说明书其余部分中的结构或变量编号,并且不应与其混淆。方案中的变量仅意图说明如何制备本发明的一些化合物。本公开文本并不限于前述说明性例子,并且所述例子在所有方面中都应视为说明性而不是限制性的,应参考权利要求而不是前述例子,并且因此意图包含在权利要求的等效内容的含义和范围内的所有变化。

[0077] 在本申请(包括以下说明性方案和实施例)中使用的缩写为本领域技术人员已知。所用的一些缩写如下:THF是四氢呋喃的缩写;MeOH是甲醇的缩写;DMF是N,N-二甲基甲酰胺的缩写;DCM是二氯甲烷的缩写;Me是甲基的缩写;Ph是苯基的缩写;EtOH是乙醇的缩写;TEA或Et₃N是三乙胺的缩写;Ac是乙酰基的缩写;dppf是1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁的缩写;DMAP是N,N-二甲基氨基吡啶的缩写;RT或rt或r.t.是室温或保留时间(将根据上下文而定)

的缩写; t_R 是保留时间的缩写; NBS是N-溴代琥珀酰亚胺的缩写; min是分钟的缩写; h是小时的缩写; MeCN或ACN是乙腈的缩写; EtOAc是乙酸乙酯的缩写; DEAD是偶氮二甲酸二乙酯的缩写; DIAD是偶氮二甲酸二异丙酯的缩写; DMSO是二甲基亚砜的缩写; LCMS或LC/MS是液相色谱-质谱的缩写, NMR是核磁共振的缩写, TLC是薄层色谱的缩写, UV是紫外线的缩写; R_t 是保留时间的缩写。

[0078] 用于提供保留时间的分析型LC/MS方法为:

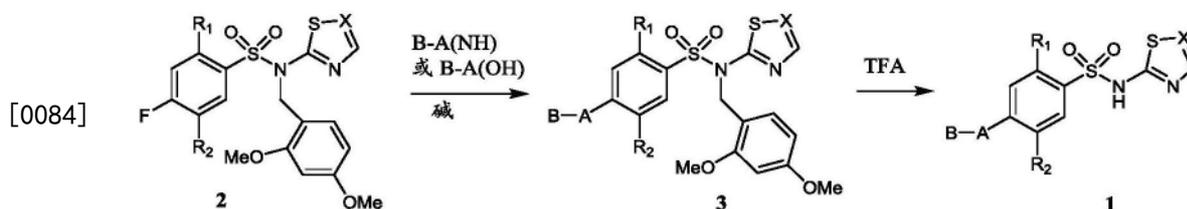
[0079] 方法A: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1x 50mm, 1.7 μ m颗粒; 流动相A: 5:95 乙腈:水, 含有10mM乙酸铵; 流动相B: 95:5 乙腈:水, 含有10mM乙酸铵; 温度: 50 $^{\circ}$ C; 梯度: 经3分钟0-100%B, 然后在100%B保持0.75分钟; 流速: 1.0mL/min; 检测: 在220nm处的UV。

[0080] 方法B: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1x 50mm, 1.7 μ m颗粒; 流动相A: 5:95 乙腈:水, 含有0.1%三氟乙酸; 流动相B: 95:5 乙腈:水, 含有0.1%三氟乙酸; 温度: 50 $^{\circ}$ C; 梯度: 经3分钟0-100%B, 然后在100%B保持0.75分钟; 流速: 1.0mL/min; 检测: 在220nm处的UV。

[0081] 方法C: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1x 50mm, 1.7 μ m颗粒; 流动相A: 5:95 甲醇:水, 含有10mM乙酸铵; 流动相B: 95:5 甲醇:水, 含有10mM乙酸铵; 温度: 50 $^{\circ}$ C; 梯度: 经3分钟0-100%B, 然后在100%B保持0.75分钟; 流速: 1.0mL/min; 检测: 在220nm处的UV。

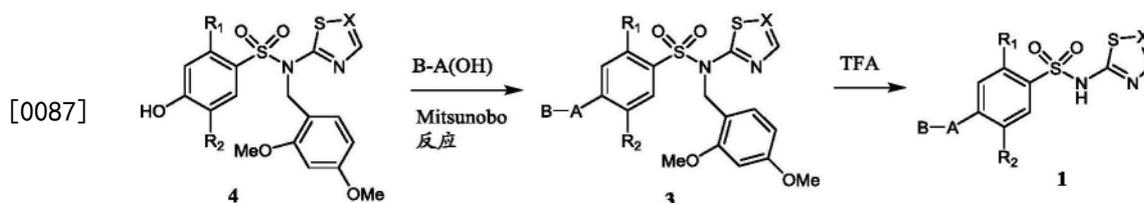
[0082] 方案I描述式1的化合物的一般合成。在诸如双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂或碳酸钾等碱的存在下, 在诸如DMF或THF等适当溶剂中, 用式B-A(NH₂)的胺或式B-A(OH)的醇处理4-氟-苯磺酰胺2可以提供4-取代的苯磺酰胺2。式2的化合物可以通过在诸如二氯甲烷等适当溶剂中用诸如三氟乙酸等酸处理而转化为式1的化合物。

[0083] 方案I.

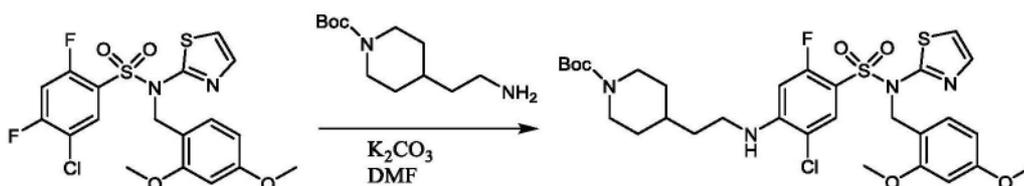


[0085] 方案II描述式1的化合物的替代合成。在Mitsunobo反应条件下用式B-A(OH)的醇处理4-氟-苯磺酰胺3可以提供4-烷氧基取代的苯磺酰胺3。典型Mitsunobo条件包括在诸如THF等适当溶剂中的三苯基磷和偶氮二羧酸酯, 如偶氮二甲酸二乙酯 (DEAD) 或偶氮二甲酸二异丙酯 (DIAD)。式2的化合物可以通过在诸如二氯甲烷等适当溶剂中用诸如三氟乙酸等酸处理而转化为式1的化合物。

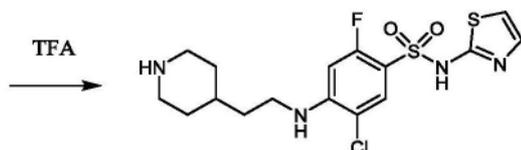
[0086] 方案II.



[0088] 实施例1



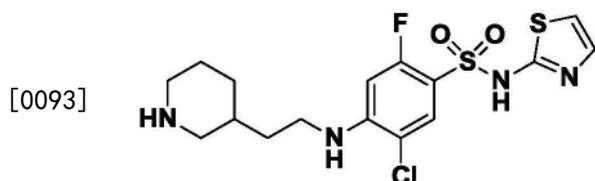
[0089]



[0090] 5-氯-2-氟-4-((2-(哌啶-4-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。向4-(2-氨基乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(52.9mg,0.232mmol)和5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(106.7mg,0.232mmol)(Sun等人,Bioorg.Med.Che.Lett.,2014,24,4397-4401)于DMF(2315 μ l)中的混合物中添加碳酸铯(151mg,0.463mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1h。然后将混合物用EtOAc稀释,用水(3X)、盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到作为粗品的4-(2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-N-(噻唑-2-基)氨基磺酰基)-5-氟苯基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。将粗产物溶解于DCM(2mL)中,并添加TFA(400 μ l,5.19mmol)。将所得混合物在室温下搅拌15min。然后将混合物在真空中浓缩。通过制备型LC/MS用以下条件纯化粗材料:柱:XBridge C18,19x 200mm,5 μ m颗粒;流动相A:5:95乙腈:水,含有10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水,含有10mM乙酸铵;梯度:经20分钟5%-45%B,然后在100%B保持5分钟;流速:20mL/min。将含有所需产物的级分合并并通过离心蒸发干燥。产物的产量为17.8mg。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 7.55(d,J=7.3Hz,1H),7.00(br d,J=3.8Hz,1H),6.57-6.44(m,2H),5.97(br t,J=5.1Hz,1H),3.24(br d,J=12.7Hz,2H),3.21-3.14(m,2H),2.83(td,J=12.6,2.5Hz,2H),1.85(br d,J=12.4Hz,2H),1.70-1.54(m,1H),1.49(q,J=6.9Hz,2H),1.38-1.19(m,2H)。MS:418.9(M+H)⁺。

[0091] 以与实施例1类似的方式制备以下化合物。

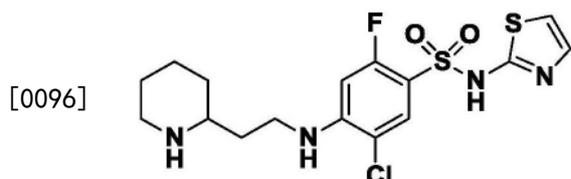
[0092] 实施例2



[0093]

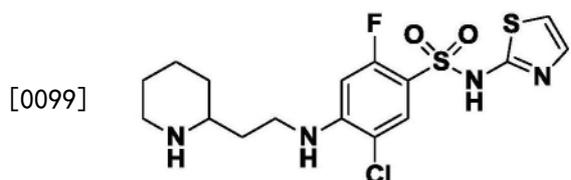
[0094] 5-氯-2-氟-4-((2-(哌啶-3-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 7.56(d,J=7.3Hz,1H),6.99(d,J=4.0Hz,1H),6.53(s,1H),6.52-6.49(m,1H),6.07-5.94(m,1H),3.28-3.15(m,3H),2.81-2.64(m,1H),2.57(s,1H),2.55(s,2H),1.86(br d,J=12.8Hz,1H),1.81-1.70(m,2H),1.63-1.41(m,3H),1.15(br d,J=9.5Hz,1H)。MS:418.9(M+H)⁺。

[0095] 实施例3



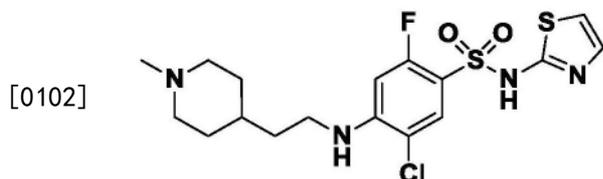
[0097] 5-氯-2-氟-4-((2-(哌啶-2-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.85 (s, 1H), 7.54 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.58 (d, J=12.8Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.33-3.17 (m, 1H), 3.03 (br. s., 1H), 2.92-2.79 (m, 1H), 1.97 (d, J=11.7Hz, 1H), 1.87-1.63 (m, 4H), 1.52 (d, J=13.2Hz, 1H), 1.43 (d, J=12.5Hz, 1H), 1.36-1.28 (m, 1H)。MS: 420.05 (M+H)⁺。

[0098] 实施例4



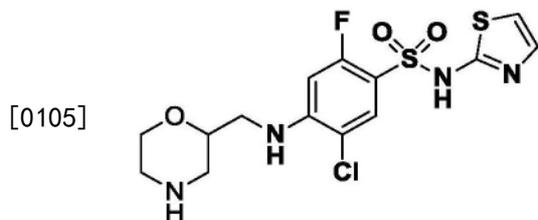
[0100] 5-氯-2-氟-4-((2-(哌啶-2-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.56 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.98 (d, J=4.0Hz, 1H), 6.55-6.48 (m, 2H), 6.21 (br t, J=5.1Hz, 1H), 3.25 (br dd, J=5.9, 3.0Hz, 3H), 3.09-2.93 (m, 1H), 2.81 (td, J=12.5, 2.8Hz, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.77-1.61 (m, 3H), 1.56-1.25 (m, 3H)。MS: 419.1 (M+H)⁺。

[0101] 实施例5



[0103] 5-氯-2-氟-4-((2-(1-甲基哌啶-4-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.56 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.10 (d, J=4.0Hz, 1H), 6.65 (d, J=4.0Hz, 1H), 6.53 (d, J=12.8Hz, 1H), 6.10 (br s, 1H), 3.18 (q, J=6.4Hz, 2H), 3.14-2.99 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.43 (br s, 2H), 1.79 (br d, J=13.2Hz, 2H), 1.51-1.38 (m, 3H), 1.38-1.19 (m, 2H)。MS: 433.0 (M+H)⁺。

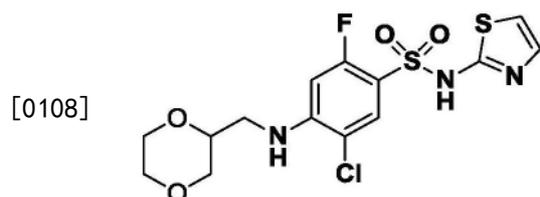
[0104] 实施例6



[0106] 5-氯-2-氟-4-((吗啉-2-基甲基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.57 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.10 (d, J=4.0Hz, 1H), 6.68-6.60 (m, 2H), 6.19-6.04 (m, 1H), 3.84 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.66 (br. s., 1H), 3.32-3.16 (m, 1H), 2.99 (d, J=

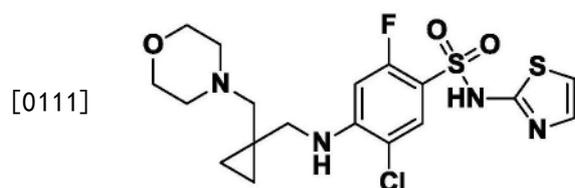
11.4Hz, 1H), 2.92-2.74 (m, 2H), 2.58 (d, J=12.1Hz, 2H)。MS: 407.0 (M+H)⁺。

[0107] 实施例7



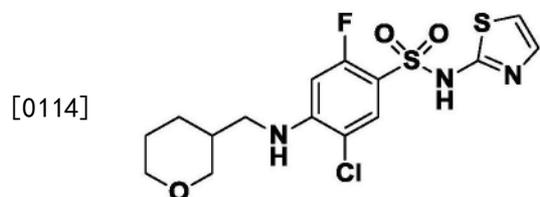
[0109] 4-(((1,4-二氧杂环己烷-2-基)甲基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.60 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.22 (d, J=4.3Hz, 1H), 6.81 (d, J=4.6Hz, 1H), 6.71 (d, J=13.1Hz, 1H), 6.08 (br. s., 1H), 3.79-3.41 (m, 6H), 3.34-3.22 (m, 4H)。MS: 407.9 (M+H)⁺。

[0110] 实施例8



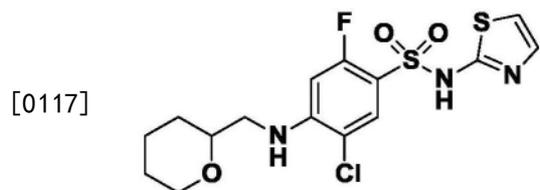
[0112] 5-氯-2-氟-4-(((1-(吗啉代甲基)环丙基)甲基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.58 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.25 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.92 (d, J=13.6Hz, 1H), 6.81 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.79 (br. s., 1H), 3.63 (t, J=4.6Hz, 4H), 3.16 (d, J=5.5Hz, 2H), 2.41 (br. s., 4H), 2.24 (s, 3H), 0.63-0.51 (m, 3H), 0.42-0.26 (m, 3H)。MS: 461.1 (M+H)⁺。

[0113] 实施例9



[0115] 5-氯-2-氟-4-(((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.57 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.25 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.82 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.66 (d, J=12.8Hz, 1H), 6.40 (br. s., 1H), 3.77-3.67 (m, 2H), 3.18-3.02 (m, 3H), 1.84 (br. s., 1H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.62-1.51 (m, 1H), 1.48-1.35 (m, 1H), 1.23 (br. d, J=9.9Hz, 1H)。MS: 406.0 (M+H)⁺。

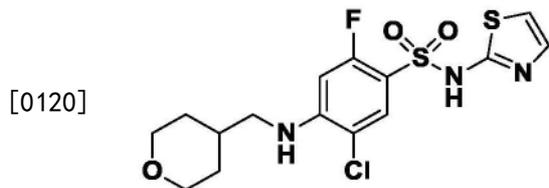
[0116] 实施例10



[0118] 5-氯-2-氟-4-(((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.57 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.24 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.82 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.69 (d, J=12.8Hz, 1H), 6.14 (t, J=6.1Hz, 1H), 3.87 (br. d, J=11.4Hz, 1H), 3.49-

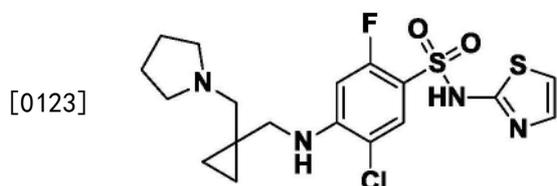
3.30 (m, 1H), 3.27-3.14 (m, 2H), 1.76 (br s, 1H), 1.59 (br d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 1.50-1.39 (m, 3H), 1.26-1.16 (m, 1H)。MS: 406.0 (M+H)⁺。

[0119] 实施例11



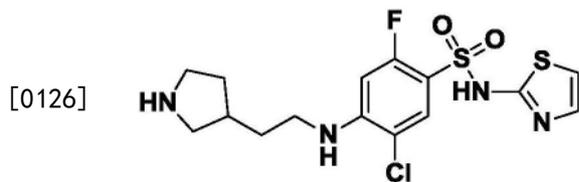
[0121] 5-氯-2-氟-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.57 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 6.82 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 6.42 (br s, 1H), 3.83 (br dd, $J=11.2, 3.1\text{Hz}$, 3H), 3.36-3.21 (m, 1H), 3.09 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.58 (br d, $J=11.4\text{Hz}$, 2H), 1.23-1.14 (m, 2H)。MS: 406.0 (M+H)⁺。

[0122] 实施例12



[0124] 5-氯-2-氟-4-(((1-(吡咯烷-1-基甲基)环丙基)甲基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.57 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.28 (br. s., 1H), 7.23 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 6.70 (d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 3.14 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 2.59 (m, 6H), 1.75 (br. s., 4H), 0.58-0.48 (m, 2H), 0.44-0.36 (m, 2H)。MS: 445.0 (M+H)⁺。

[0125] 实施例13



[0127] 5-氯-2-氟-4-((2-(吡咯烷-3-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.56 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 6.59-6.48 (m, 2H), 6.07 (br. s., 1H), 3.26-3.15 (m, 2H), 3.12-3.01 (m, 1H), 2.70 (dd, $J=11.4, 9.2\text{Hz}$, 1H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.72-1.41 (m, 3H)。MS: 405.0 (M+H)⁺。

[0128] 实施例14



[0130] 5-氯-2-氟-4-(((1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯

磺酰胺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.63 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.26 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.87-6.78 (m, 2H), 6.54 (br. s., 1H), 3.86-3.68 (m, 1H), 3.64-3.54 (m, 4H), 3.52-3.43 (m, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.19-2.07 (m, 1H), 2.04-1.82 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 1H)。MS: 449.0 (M+H)⁺。

[0131] 实施例15

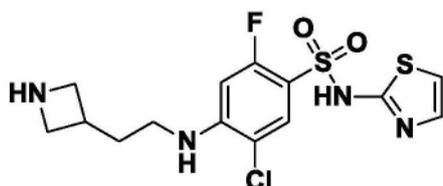
[0132]



[0133] 4-((氮杂环丁烷-3-基甲基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.55 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.94 (d, J=4.0Hz, 1H), 6.58 (d, J=12.8Hz, 1H), 6.46 (d, J=3.8Hz, 1H), 6.31-6.19 (m, 1H), 3.99-3.85 (m, 2H), 3.73-3.61 (m, 2H), 3.44-3.20 (m, 4H), 3.08-2.97 (m, 1H)。MS: 377.0 (M+H)⁺。

[0134] 实施例16

[0135]



[0136] 4-((2-(氮杂环丁烷-3-基)乙基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.59 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.26 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.83 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.69 (d, J=13.2Hz, 1H), 6.43 (t, J=5.9Hz, 1H), 4.11-3.84 (m, 2H), 3.75-3.53 (m, 2H), 3.18 (q, J=6.6Hz, 2H), 2.83 (dt, J=15.7, 8.1Hz, 1H), 1.83 (q, J=6.7Hz, 2H)。

[0137] 实施例17

[0138]



[0139] 4-((2-((1s, 4s)-4-氨基环己基)乙基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.55 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.97 (d, J=3.7Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.48-6.43 (m, 1H), 5.98 (br s, 1H), 3.20-3.11 (m, 2H), 1.71-1.37 (m, 13H)。MS: 433.0 (M+H)⁺。

[0140] 实施例18

[0141]

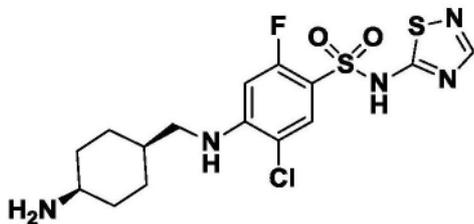


[0142] 4-((2-((1r, 4r)-4-氨基环己基)乙基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.54 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.96 (d, J=3.7Hz, 1H), 6.49 (d, J=

3.5Hz, 1H), 6.48-6.41 (m, 1H), 5.89 (br s, 1H), 3.18-3.12 (m, 2H), 2.95-2.88 (m, 1H), 1.93-1.87 (m, 3H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.42 (q, J=6.8Hz, 2H), 1.31-1.20 (m, 3H), 0.97 (q, J=11.4Hz, 2H)。MS: 433.0 (M+H)⁺。

[0143] 实施例19

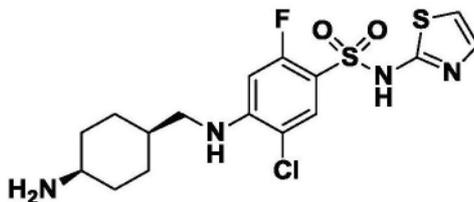
[0144]



[0145] 4-(((1s,4s)-4-氨基环己基)甲基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.88 (s, 1H), 7.71 (br s, 2H), 7.52 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.51 (d, J=12.8Hz, 1H), 6.20 (br t, J=5.5Hz, 1H), 3.20 (br s, 1H), 3.09 (t, J=6.6Hz, 2H), 1.76 (br s, 1H), 1.63 (q, J=5.9Hz, 4H), 1.55-1.41 (m, 4H)。MS: 420.0 (M+H)⁺。

[0146] 实施例20

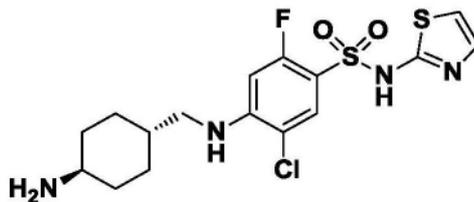
[0147]



[0148] 4-(((1s,4s)-4-氨基环己基)甲基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.54 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.94 (d, J=3.8Hz, 1H), 6.50-6.41 (m, 2H), 6.03 (br t, J=5.3Hz, 1H), 3.17-3.12 (m, 1H), 3.11-3.02 (m, 2H), 1.75 (br d, J=6.0Hz, 1H), 1.65-1.56 (m, 4H), 1.56-1.39 (m, 4H)。MS: 419.1 (M+H)⁺。

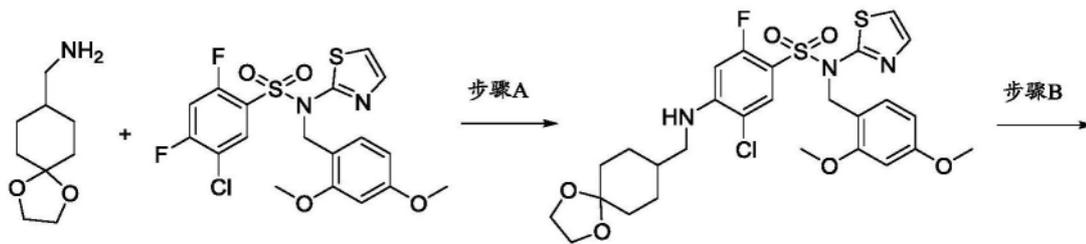
[0149] 实施例21

[0150]

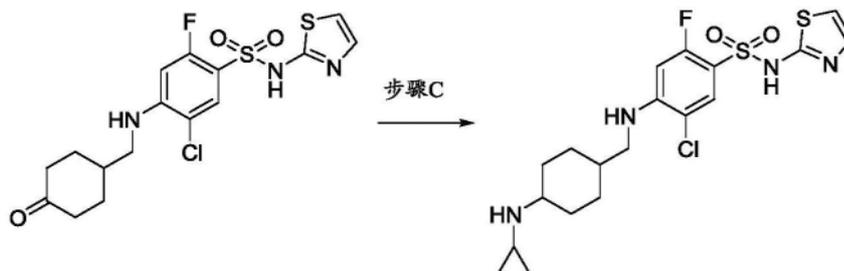


[0151] 4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)甲基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.54 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.97 (d, J=3.7Hz, 1H), 6.60-6.44 (m, 2H), 6.03 (br. s., 1H), 3.18 (s, 1H), 3.01 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.92 (t, J=11.9Hz, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.78 (d, J=12.5Hz, 2H), 1.53 (br. s., 1H), 1.31-1.17 (m, 2H), 1.10-0.83 (m, 2H)。MS: 419.1 (M+H)⁺。

[0152] 实施例22



[0153]



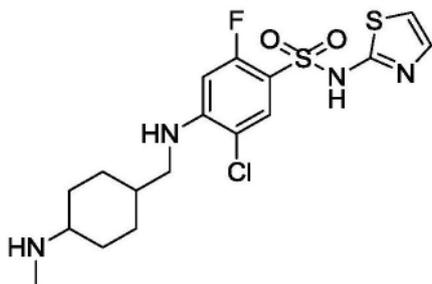
[0154] 5-氯-4-(((4-(环丙基氨基)环己基)甲基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(单一异构体)。步骤A:4-((1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基甲基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺:将1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基甲胺(0.43g, 2.51mmol)、5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(1.157g, 2.51mmol)和碳酸铯(0.859g, 2.64mmol)于DMF(25.1ml)中的悬浮液在室温下搅拌12h。添加水并用乙酸乙酯(x3)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并过滤,并在真空中蒸发滤液,以得到粗产物。将粗产物通过SGC(用0-40%EtOAc/己烷洗脱)纯化,以得到作为白色固体的4-((1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基甲基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(1.18g, 1.928mmol, 77%产率)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.74(d, J=7.1Hz, 1H), 7.40(d, J=3.4Hz, 1H), 7.23(d, J=8.8Hz, 1H), 6.97(d, J=3.4Hz, 1H), 6.43-6.37(m, 2H), 6.30(d, J=12.2Hz, 1H), 5.21(s, 2H), 5.05-4.95(m, 1H), 3.97(t, J=2.7Hz, 4H), 3.77(d, J=1.7Hz, 6H), 3.08(t, J=6.2Hz, 2H), 1.82(d, J=10.3Hz, 4H), 1.73-1.49(m, 4H), 1.45-1.31(m, 2H)。步骤B:5-氯-2-氟-4-(((4-氧代环己基)甲基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺:将4-((1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基甲基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(1.18g, 1.928mmol)和HCl(7.71ml, 7.71mmol)于丙酮(24.10ml)中的溶液在回流下加热2h。在真空中移除丙酮,添加水并用乙酸乙酯(x3)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并过滤,并在真空中蒸发滤液,以得到作为白色固体的5-氯-2-氟-4-(((4-氧代环己基)甲基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.88g)。将此粗材料直接用于下一步骤。步骤C:5-氯-4-(((4-(环丙基氨基)环己基)甲基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(单一异构体):将5-氯-2-氟-4-(((4-氧代环己基)甲基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(50mg, 0.120mmol)、环丙胺(83μl, 1.196mmol)、氰基硼氢化钠(30.1mg, 0.479mmol)和氯化锌(1.631mg, 0.012mmol)于乙醇(798μl)中的混合物在室温下搅拌12h。在真空中移除乙醇,并通过制备型LC/MS用以下条件纯化残余物:柱:XBridge C18, 19x 200mm, 5μm颗粒;流动相A:5:95甲醇:水,含有10mM乙酸铵;流动相B:95:5甲醇:水,含有10mM乙酸铵;梯度:经27分钟20%-60%B,然后在100%B保持5分钟;流速:20mL/min。将含有所需产物的级分合并并通过离心蒸发干燥。此过程得到5-

氯-4-(((4-(环丙基氨基)环己基)甲基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(单一异构体)(4mg)。Rt:2.35min(方法C)。MS:459.1(M+H)⁺。

[0155] 以与实施例22类似的方式制备以下化合物。

[0156] 实施例23

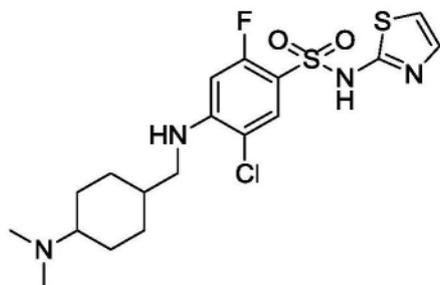
[0157]



[0158] 5-氯-4-(((4-(甲基氨基)环己基)甲基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(单一异构体)。Rt:1.11min(方法A);1.25min(方法B)。MS:433.1(M+H)⁺。

[0159] 实施例24

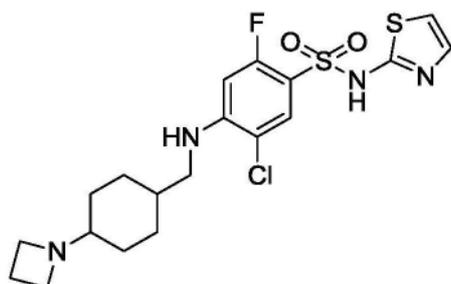
[0160]



[0161] 5-氯-4-(((4-(二甲基氨基)环己基)甲基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(单一异构体)。Rt:1.11min(方法A);1.23min(方法B)。MS:447.1(M+H)⁺。

[0162] 实施例25

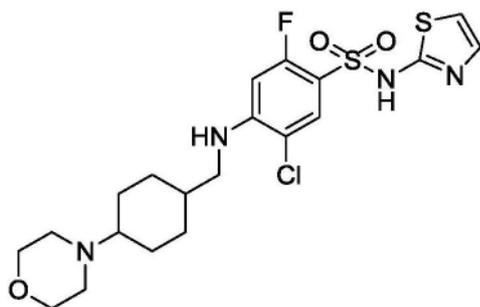
[0163]



[0164] 4-(((4-(氮杂环丁烷-1-基)环己基)甲基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(单一异构体)。Rt:2.03min(方法C)。MS:459.2(M+H)⁺。

[0165] 实施例26

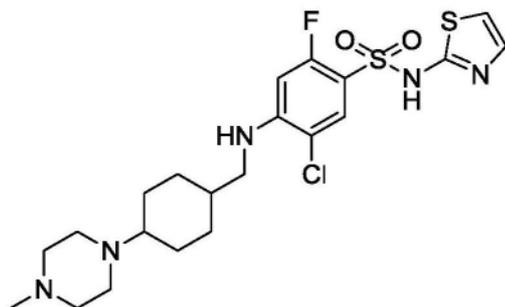
[0166]



[0167] 5-氯-2-氟-4-(((4-吗啉代环己基)甲基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(单一异构体)。Rt:1.13min(方法B)。MS:489.2 (M+H)⁺。

[0168] 实施例27

[0169]

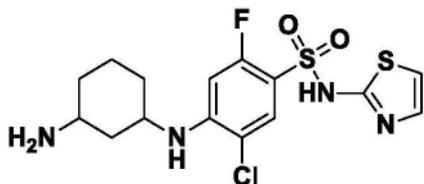


[0170] 5-氯-2-氟-4-(((4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)甲基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(单一异构体)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.55 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.14 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.69 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.56 (d, J=12.8Hz, 1H), 6.21 (br. s., 1H), 3.02 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.3-2.7 (m, 9H), 2.23 (s, 3H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.80 (t, J=11.0Hz, 4H), 1.50 (br. s., 1H), 1.25-1.14 (m, 2H), 1.01-0.87 (m, 2H) MS:502.2.2 (M+H)⁺。

[0171] 以与实施例1类似的方式制备以下化合物。

[0172] 实施例28

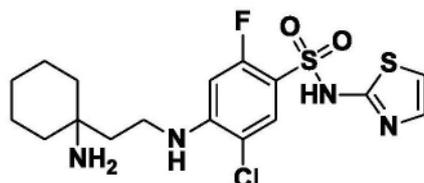
[0173]



[0174] 4-((3-氨基环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.66-7.54 (m, 1H), 7.34-7.18 (m, 1H), 6.89-6.64 (m, 2H), 6.04 (d, J=7.7Hz, 1H), 3.60-3.32 (m, 1H), 3.16 (d, J=13.6Hz, 1H), 2.13 (d, J=11.0Hz, 1H), 1.98-1.49 (m, 4H), 1.45-1.10 (m, 3H)。

[0175] 实施例29

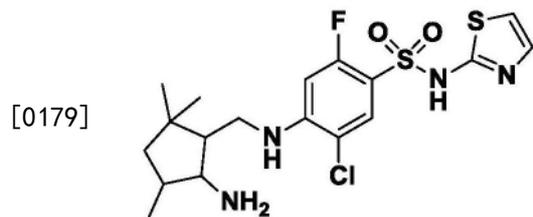
[0176]



[0177] 4-((2-(1-氨基环己基)乙基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR

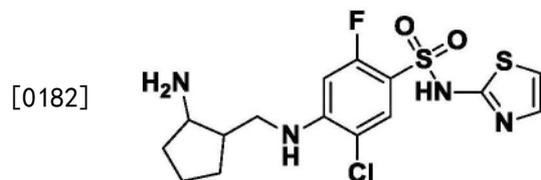
(500MHz, DMSO- d_6) δ 7.57 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.98 (d, J=4.0Hz, 1H), 6.64-6.45 (m, 2H), 6.16 (br. s., 1H), 3.23 (br. s., 1H), 1.87-1.76 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.60-1.38 (m, 8H), 1.32 (br. s., 1H)。

[0178] 实施例30



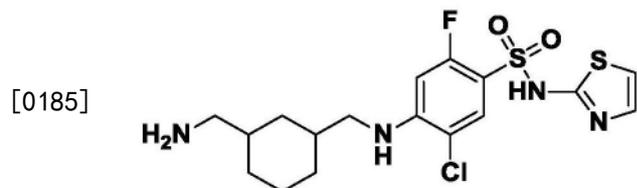
[0180] 4-(((5-氨基-2,2,4-三甲基环戊基)甲基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (d, J=18.1Hz, 2H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.26 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.83 (d, J=4.5Hz, 1H), 3.59-3.31 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.93-2.63 (m, 1H), 2.39-1.84 (m, 2H), 1.82-1.54 (m, 1H), 1.36-0.81 (m, 9H)。这是非对映异构体的混合物。MS: 447.0 (M+H)⁺。

[0181] 实施例31



[0183] 4-(((2-氨基环戊基)甲基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.57 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.99 (d, J=4.0Hz, 1H), 6.57 (d, J=12.5Hz, 1H), 6.52 (d, J=4.0Hz, 1H), 6.11 (br. s., 1H), 3.64-3.46 (m, 1H), 3.19 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.41-2.23 (m, 1H), 2.04-1.85 (m, 1H), 1.82-1.67 (m, 2H), 1.66-1.41 (m, 3H)。MS: 405.0 (M+H)⁺。

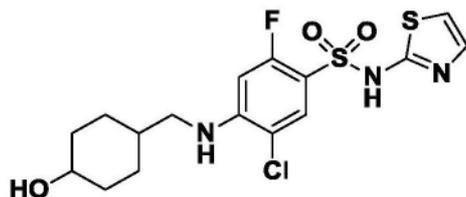
[0184] 实施例32



[0186] 4-(((3-(氨基甲基)环己基)甲基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.55 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.01 (d, J=3.7Hz, 1H), 6.54 (d, J=4.0Hz, 1H), 6.48 (d, J=12.8Hz, 1H), 6.01 (br. s., 1H), 3.12-2.92 (m, 2H), 2.71-2.60 (m, 2H), 1.79 (d, J=12.5Hz, 1H), 1.73 (d, J=9.5Hz, 3H), 1.67-1.47 (m, 2H), 1.21 (d, J=12.1Hz, 1H), 0.92-0.77 (m, 2H), 0.61 (q, J=12.0Hz, 1H)。MS: 433.0 (M+H)⁺。

[0187] 实施例33

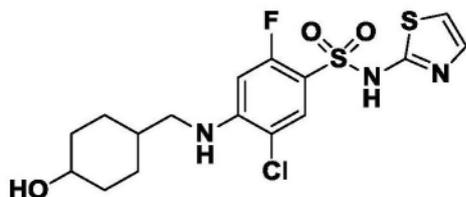
[0188]



[0189] 5-氯-2-氟-4-(((4-羟基环己基)甲基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(单一异构体)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.56 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.23 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.79 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.60 (d, J=12.8Hz, 1H), 6.31 (br s, 1H), 3.74 (br s, 1H), 3.06 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.65-1.53 (m, 3H), 1.43-1.34 (m, 7H)。MS: 420.0 (M+H)⁺。

[0190] 实施例34

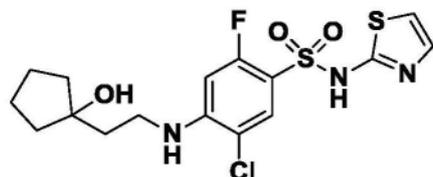
[0191]



[0192] 5-氯-2-氟-4-(((4-羟基环己基)甲基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(单一异构体)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.56 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.24 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.81 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.61 (d, J=13.2Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.40 (br s, 2H), 3.02 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.81 (br d, J=11.0Hz, 2H), 1.69 (br d, J=12.8Hz, 2H), 1.50 (br s, 1H), 1.13-1.04 (m, 2H), 0.98-0.88 (m, 2H)。MS: 420.0 (M+H)⁺。

[0193] 实施例35

[0194]



[0195] 5-氯-2-氟-4-((2-(1-羟基环戊基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.58 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.26 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.82 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.60-6.52 (m, 2H), 1.77 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 3H), 1.56-1.44 (m, 5H)。MS: 420.0 (M+H)⁺。

[0196] 实施例36

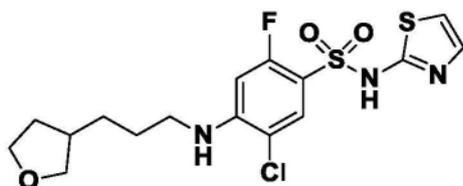
[0197]



[0198] 5-氯-2-氟-4-(((1s,4s)-4-羟基环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.59 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.25 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.82 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.71 (d, J=13.2Hz, 1H), 5.59 (br d, J=7.3Hz, 1H), 3.75 (br s, 1H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 7H)。MS: 406.0 (M+H)⁺。

[0199] 实施例37

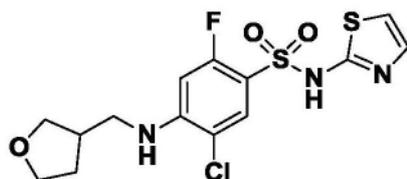
[0200]



[0201] 5-氯-2-氟-4-((3-(四氢呋喃-3-基)丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.57 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.25 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.82 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.63 (d, J=13.2Hz, 1H), 6.37-6.32 (m, 1H), 3.77 (t, J=7.7Hz, 1H), 3.70 (td, J=8.3, 4.8Hz, 1H), 3.60 (q, J=7.7Hz, 1H), 3.22-3.15 (m, 2H), 2.13 (dt, J=14.8, 7.5Hz, 1H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.45-1.32 (m, 3H)。MS:420.0 (M+H)⁺。

[0202] 实施例38

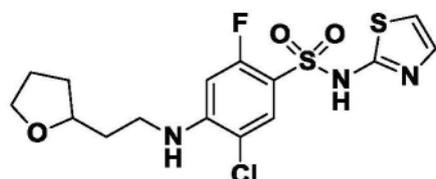
[0203]



[0204] 5-氯-2-氟-4-(((4-(四氢呋喃-3-基)甲基)氨基)甲基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.58 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.26 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.83 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.71 (d, J=13.2Hz, 1H), 6.50 (br s, 1H), 3.76 (td, J=8.0, 5.7Hz, 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.46 (dd, J=8.6, 5.0Hz, 1H), 3.17 (br t, J=7.2Hz, 2H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 1H), 1.94 (br dd, J=12.3, 5.7Hz, 1H), 1.59 (dd, J=12.7, 5.3Hz, 1H)。MS:392.0 (M+H)⁺。

[0205] 实施例39

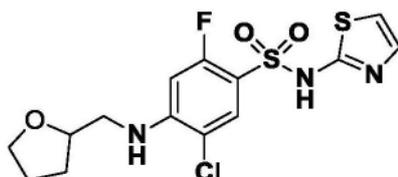
[0206]



[0207] 5-氯-2-氟-4-((2-(四氢呋喃-2-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.58 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.26 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.82 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.61 (d, J=13.2Hz, 1H), 6.41 (t, J=5.7Hz, 1H), 3.84-3.76 (m, 2H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.25 (quin, J=6.2Hz, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.86-1.65 (m, 5H), 1.47-1.40 (m, 1H)。MS:406.0 (M+H)⁺。

[0208] 实施例40

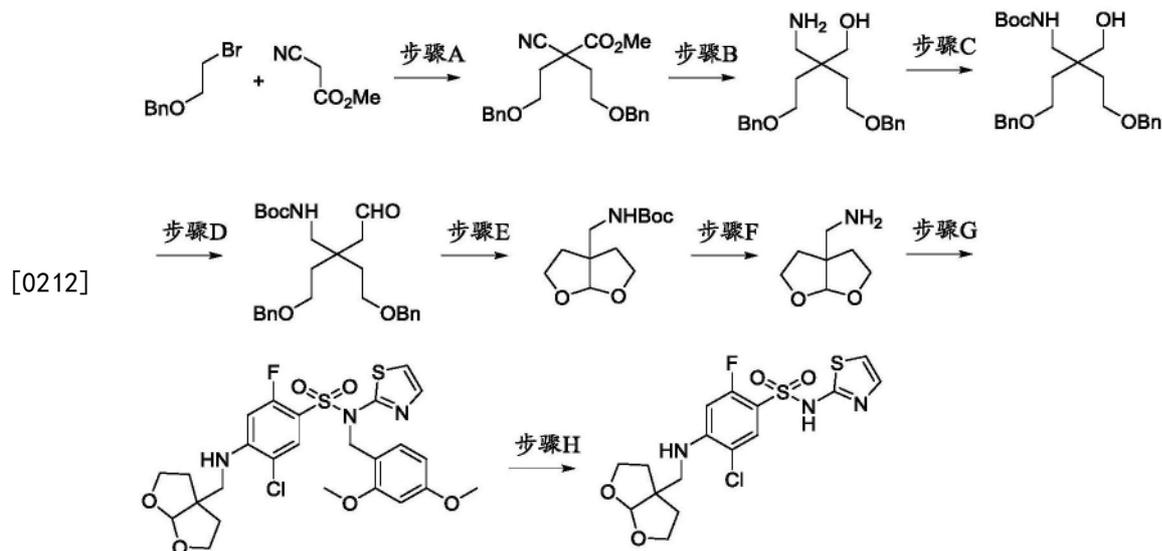
[0209]



[0210] 5-氯-2-氟-4-(((4-(四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)甲基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.58 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.26 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.83 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.74 (d, J=13.2Hz, 1H), 6.19 (t, J=5.5Hz, 1H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 1H),

3.67-3.56 (m, 1H), 3.29-3.13 (m, 1H), 2.5 (1H, m), 2.01-1.74 (m, 3H), 1.67-1.53 (m, 1H) MS: 391.95 (M+H)⁺.

[0211] 实施例41



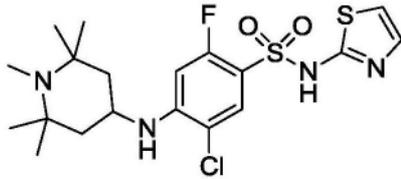
[0213] 5-氯-2-氟-4-(((六氢吡喃并[2,3-b]吡喃-3a-基)甲基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。步骤A: 4-(苯甲氧基)-2-(2-(苯甲氧基)乙基)-2-氰基丁酸甲酯。在室温下向2-氰基乙酸甲酯(0.885ml, 10.09mmol)于DMF(20.18ml)中的溶液中添加氢化钠(0.969g, 24.22mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌15min。添加碘化四丁铵(0.373g, 1.009mmol)和((2-溴代乙氧基)甲基)苯(3.35ml, 21.19mmol), 并将反应混合物在90℃下搅拌3h。添加水并用醚(x3)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并过滤, 并在真空中蒸发滤液, 以得到粗产物。将粗产物通过硅胶色谱(用0-30%乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化, 以得到作为无色油状物的4-(苯甲氧基)-2-(2-(苯甲氧基)乙基)-2-氰基丁酸甲酯(2.4g, 6.53mmol, 64.7%产率)。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ7.41-7.27(m, 10H), 4.49(s, 4H), 3.78-3.69(m, 5H), 3.45(s, 3H), 2.49-2.40(m, 2H), 2.06(dt, J=14.2, 4.7Hz, 2H)。步骤B: 2-(氨基甲基)-4-(苯甲氧基)-2-(2-(苯甲氧基)乙基)丁-1-醇: 在室温下向4-(苯甲氧基)-2-(2-(苯甲氧基)乙基)-2-氰基丁酸甲酯(400mg, 1.09mmol)于THF(5mL)和醚(5mL)中的溶液中添加氢化铝锂(83mg, 2.177mmol), 并将反应混合物在回流下加热4h。添加十水合硫酸钠, 并将反应混合物在室温下搅拌1h。过滤混合物, 并将滤液在真空中蒸发, 以得到2-(氨基甲基)-4-(苯甲氧基)-2-(2-(苯甲氧基)乙基)丁-1-醇(349mg, 93%)。将此材料直接用于下一反应。步骤C: (4-(苯甲氧基)-2-(2-(苯甲氧基)乙基)-2-(羟基甲基)丁基)氨基甲酸叔丁酯: 在室温下向2-(氨基甲基)-4-(苯甲氧基)-2-(2-(苯甲氧基)乙基)丁-1-醇(830mg, 0.41mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加BOC-酸酐(0.617mL, 2.66mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌5h。在真空中移除DCM, 并将残余物通过硅胶色谱(用0-30%EtOAc/己烷洗脱)纯化, 以得到(4-(苯甲氧基)-2-(2-(苯甲氧基)乙基)-2-(羟基甲基)丁基)氨基甲酸叔丁酯(0.71g, 66%)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.43-7.20(m, 10H), 4.48(s, 4H), 3.66-3.52(m, 4H), 3.31(d, J=7.3Hz, 2H), 3.09(d, J=6.6Hz, 2H), 1.73-1.52(m, 4H), 1.49-1.38(m, 9H)。步骤D: (4-(苯甲氧基)-2-(2-(苯甲氧基)乙基)-2-甲酰基丁基)氨基甲酸叔丁酯: 将草酰氯(209μl, 2.401mmol)于DCM(5335μl)中的溶液冷却至-78℃, 并逐滴添加DMSO(318μl,

4.48mmol) 于CH₂Cl₂ (5335 μ l) 中的溶液。将混合物搅拌10min,并逐滴添加(4-(苯甲氧基)-2-(2-(苯甲氧基)乙基)-2-(羟基甲基)丁基)氨基甲酸叔丁酯(710mg,1.601mmol)于DCM (5335 μ l) 中的溶液。将混合物搅拌15min,并且随后添加三乙胺(1562 μ l,11.20mmol)。将混合物搅拌15min并使其升温至室温。将粗产物通过硅胶色谱(用0-10%EtOAc/己烷洗脱)纯化,以得到作为无色油状物的(4-(苯甲氧基)-2-(2-(苯甲氧基)乙基)-2-甲酰基丁基)氨基甲酸叔丁酯(0.58g,1.314mmol,82%产率)。¹H NMR (500MHz,氯仿-d) δ 9.54 (s,1H),7.41-7.25 (m,12H),4.45 (s,4H),3.60-3.46 (m,4H),1.99-1.80 (m,4H),1.49-1.39 (m,9H)。步骤E:(六氢咪喃并[2,3-b]咪喃-3a-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯:将(4-(苯甲氧基)-2-(2-(苯甲氧基)乙基)-2-甲酰基丁基)氨基甲酸叔丁酯(27mg,0.061mmol)和氢氧化钡/碳(17.17mg,0.122mmol)于甲醇(3057 μ l)中的悬浮液用氢气球氢化1h。经硅藻土垫过滤反应混合物,并在真空中蒸发滤液,以得到作为无色油状物的((六氢咪喃并[2,3-b]咪喃-3a-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(15mg,0.062mmol,101%产率)。¹H NMR (500MHz,氯仿-d) δ 5.34 (s,1H),4.06-3.94 (m,1H),3.41-3.29 (m,1H),2.01 (dt,J=12.6,8.6Hz,1H),1.88 (ddd,J=12.7,6.0,4.0Hz,1H),1.49 (s,9H)。步骤F:(六氢咪喃并[2,3-b]咪喃-3a-基)甲胺:在室温下向((六氢咪喃并[2,3-b]咪喃-3a-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(15mg,0.062mmol)于DCM(1233 μ l)中的溶液中添加TFA(95 μ l,1.233mmol),并将反应混合物在室温下搅拌3h。移除溶剂,以得到作为微黄色油状物的(六氢咪喃并[2,3-b]咪喃-3a-基)甲胺(10mg,0.070mmol,113%产率)。¹H NMR (500MHz,甲醇-d₄) δ 5.40 (s,1H),4.08-4.00 (m,4H),3.20 (s,2H),2.13-1.99 (m,4H)。步骤G:5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((六氢咪喃并[2,3-b]咪喃-3a-基)甲基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺:将(六氢咪喃并[2,3-b]咪喃-3a-基)甲胺(9mg,0.063mmol)、5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(31.9mg,0.069mmol)和碳酸铯(45.1mg,0.138mmol)于DMF(629 μ l)中的混合物在65 $^{\circ}$ C下搅拌12h。过滤反应混合物,并将粗产物通过硅胶制备型TLC(用80%乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化,以得到作为白色泡沫的5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((六氢咪喃并[2,3-b]咪喃-3a-基)甲基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(20mg,0.034mmol,54.5%产率)。¹H NMR (500MHz,氯仿-d) δ 7.77 (d,J=6.9Hz,1H),7.40 (d,J=3.5Hz,1H),7.23 (d,J=8.2Hz,1H),6.98 (d,J=3.5Hz,1H),6.43-6.30 (m,3H),5.47 (s,1H),5.21 (s,2H),5.05-4.95 (m,1H),4.09 (dd,J=8.8,5.0Hz,4H),3.82-3.70 (m,7H),3.35 (d,J=5.2Hz,2H),2.14-1.98 (m,4H)。步骤H:5-氯-2-氟-4-(((六氢咪喃并[2,3-b]咪喃-3a-基)甲基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺:将5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((六氢咪喃并[2,3-b]咪喃-3a-基)甲基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(20mg,0.034mmol)和TFA(0.05mL)于DCM(342 μ l)中的溶液在室温下搅拌1h。移除溶剂,并通过制备型LC/MS用以下条件纯化残余物:柱:XBridge C18,19x200mm,5 μ m颗粒;流动相A:5:95乙腈:水,含有10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水,含有10mM乙酸铵;梯度:经15分钟15%-55%B,然后在100%B保持5分钟;流速:20mL/min。将含有所需产物的级分合并并通过离心蒸发干燥。此过程得到5-氯-2-氟-4-(((六氢咪喃并[2,3-b]咪喃-3a-基)甲基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(6mg)。¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δ 7.59 (d,J=7.3Hz,1H),7.25 (d,J=4.8Hz,1H),6.86-6.82 (m,2H),6.87 (s,1H),6.25 (s,1H),5.40 (s,1H),3.82 (t,J=6.8Hz,4H),2.55 (s,2H),1.94-1.84 (m,4H)。MS:434.0 (M+H)⁺。

[0214] 以与实施例1类似的方式制备以下化合物。

[0215] 实施例42

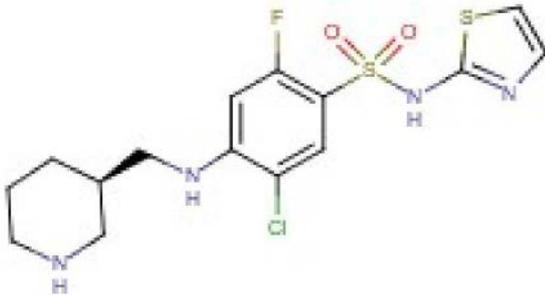
[0216]



[0217] 5-氯-2-氟-4-((1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.59 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.17 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.75-6.59 (m, 2H), 5.65 (br. s., 1H), 3.85-3.67 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.86 (d, J=11.4Hz, 2H), 1.55 (t, J=11.6Hz, 2H), 1.20 (d, J=7.7Hz, 12H)。MS: 461.2 (M+H)⁺。

[0218] 实施例43

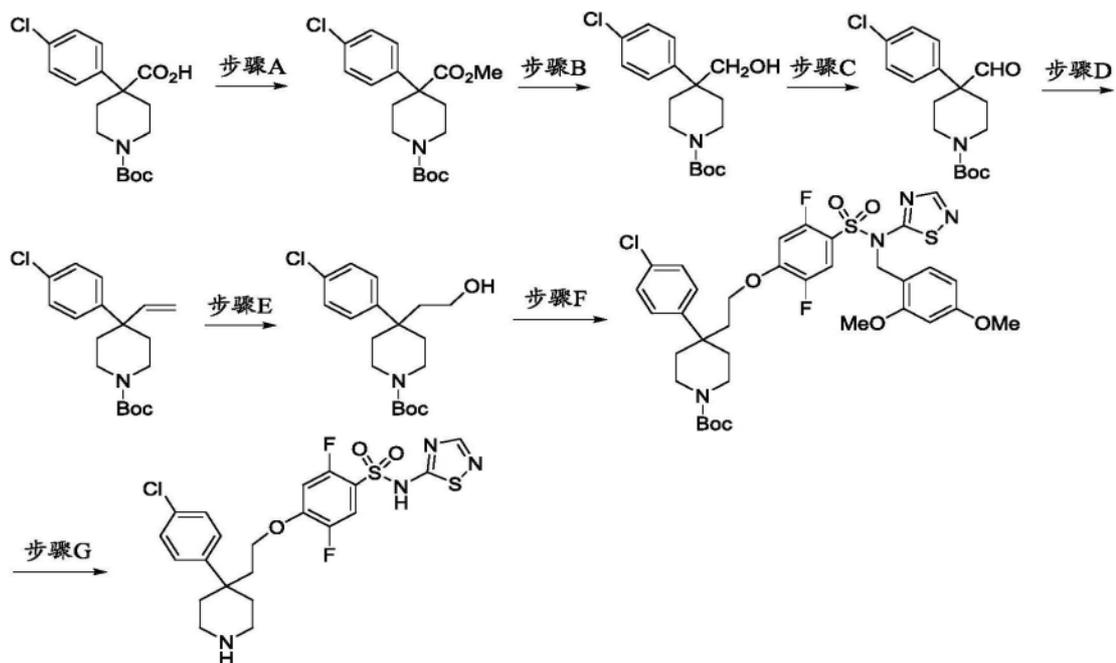
[0219]



[0220] (R)-5-氯-2-氟-4-((哌啶-3-基甲基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.65 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.99 (d, J=3.7Hz, 1H), 6.75 (d, J=12.8Hz, 1H), 6.61-6.40 (m, 2H), 3.52 (d, J=10.6Hz, 1H), 3.08-3.07 (m, 1H), 3.27-3.04 (m, 2H), 3.29-3.00 (m, 2H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.66 (t, J=11.9Hz, 1H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.63-1.48 (m, 1H), 1.28-1.17 (m, 1H)。MS: 405.00 (M+H)⁺。

[0221] 实施例44

[0222]



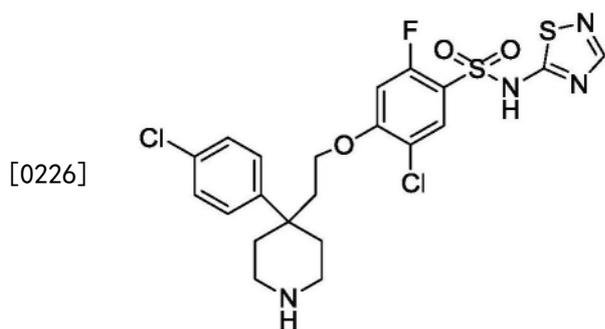
[0223] 4-(2-(4-(4-氯苯基)哌啶-4-基)乙氧基)-2,5-二氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯

磺酰胺。步骤A:1-叔丁基4-甲基4-(4-氯苯基)哌啶-1,4-二甲酸酯:在室温下向1-(叔丁氧基羰基)-4-(4-氯苯基)哌啶-4-甲酸(296mg,0.871mmol)于甲醇(2904 μ l)中的溶液中添加三甲基甲硅烷基重氮甲烷(871 μ l,1.742mmol),并将反应混合物在室温下搅拌30min。在真空中移除甲醇,添加水并用乙酸乙酯(x3)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并过滤,并在真空中蒸发滤液,以得到作为黄色油状物的1-叔丁基4-甲基4-(4-氯苯基)哌啶-1,4-二甲酸酯(335mg)。将此材料直接用于还原反应。¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 7.35-7.29(m,4H),3.97(br.s.,2H),3.69(s,3H),3.02(br.s.,2H),2.51(d,J=13.1Hz,2H),1.83(br.s.,2H),1.47(s,9H)。步骤B:4-(4-氯苯基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:在0 $^{\circ}$ C下向1-叔丁基4-甲基4-(4-氯苯基)哌啶-1,4-二甲酸酯(330mg,0.933mmol)于醚(9326 μ l)中的溶液中逐份添加氢化铝锂(53.1mg,1.399mmol),并将反应混合物在0 $^{\circ}$ C下搅拌3h。添加20mL醚,之后添加十水合硫酸钠(451mg,1.399mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3h,随后过滤。在真空中蒸发滤液,以得到作为白色泡沫的4-(4-氯苯基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg,0.921mmol,99%产率)。¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 7.41-7.36(m,2H),7.33-7.29(m,2H),3.84-3.68(m,2H),3.57(d,J=5.2Hz,2H),3.14-2.98(m,2H),2.15(d,J=14.0Hz,2H),1.79(ddd,J=14.1,10.2,4.0Hz,2H),1.51-1.42(m,9H)。步骤C:4-(4-氯苯基)-4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯:将草酰氯(96 μ l,1.105mmol)于DCM(2455 μ l)中的溶液冷却至-78 $^{\circ}$ C,并逐滴添加DMSO(146 μ l,2.062mmol)于DCM(2455 μ l)中的溶液。将混合物搅拌10min,并逐滴添加4-(4-氯苯基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(240mg,0.737mmol)于DCM(2455 μ l)中的溶液。将混合物搅拌15min(2:50至3:05pm),并且随后添加三乙胺(719 μ l,5.16mmol)。将混合物搅拌15min并使其升温至室温。将粗产物通过硅胶色谱(用0-30%乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化,以得到作为无色油状物的4-(4-氯苯基)-4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(229mg,0.707mmol,96%产率)。¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 9.41(s,1H),7.39(d,J=8.7Hz,2H),7.26-7.20(m,2H),3.88(br.s.,2H),3.13(br.s.,2H),2.37(dt,J=13.7,2.9Hz,2H),1.97(br.s.,2H),1.52-1.42(m,9H)。步骤D:4-(4-氯苯基)-4-乙烯基哌啶-1-甲酸叔丁酯:在-78 $^{\circ}$ C下向甲基(三苯基)磷(543mg,1.956mmol)于THF(1mL)中的悬浮液中逐滴添加n-BuLi(783 μ l,1.956mmol),并形成橙色乳状悬浮液。移除反应混合物,并将混合物在0 $^{\circ}$ C下搅拌30min。添加4-(4-氯苯基)-4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(181mg,0.559mmol)于THF(1mL)中的溶液,并将反应混合物在室温下搅拌2h。添加水并用乙酸乙酯(x3)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并过滤,并在真空中蒸发滤液,以得到粗产物。将粗产物通过硅胶色谱(用0-25%乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化,以得到作为无色油状物的4-(4-氯苯基)-4-乙烯基哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.311mmol,55.6%产率)。¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 7.37-7.21(m,4H),5.82(dd,J=17.6,10.8Hz,1H),5.21(dd,J=10.8,0.8Hz,1H),4.96(dd,J=17.5,0.8Hz,1H),3.55(br.s.,2H),3.47-3.35(m,2H),2.11-2.01(m,2H),2.00-1.91(m,2H),1.47(s,9H)。步骤E:4-(4-氯苯基)-4-(2-羟基乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:在0 $^{\circ}$ C下向4-(4-氯苯基)-4-乙烯基哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.311mmol)于THF(777 μ l)中的溶液中添加硼烷THF络合物(621 μ l,0.621mmol),并将反应混合物在0 $^{\circ}$ C下搅拌1h。添加过氧化氢(37%,0.30mL)和1N NaOH(1mL),并将反应混合物在室温下搅拌1h。添加水并用乙酸乙酯(x3)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并过滤,并在真空中蒸发滤液,以得到粗产物。将粗产物通过硅胶(0.50mm厚度)制

备型TLC(用50%乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化,以得到作为无色油状物的4-(4-氯苯基)-4-(2-羟基乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(35mg,0.103mmol,33.1%产率)。¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 7.38-7.31(m,2H),7.27-7.22(m,2H),3.74-3.61(m,2H),3.40(t,J=7.2Hz,2H),3.14(ddd,J=13.4,9.9,3.1Hz,2H),2.13(d,J=14.0Hz,2H),1.88(t,J=7.2Hz,2H),1.78(ddd,J=13.8,9.8,3.7Hz,2H),1.50-1.42(m,9H)。步骤F:4-(4-氯苯基)-4-(2-(4-(N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)氨磺酰基)-2,5-二氟苯氧基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:在室温下向4-(4-氯苯基)-4-(2-羟基乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(184mg,0.541mmol)于THF(2707 μ l)中的溶液中添加LHMDS(704 μ l,0.704mmol),并将反应混合物在室温下搅拌30min。添加N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4,5-三氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺(314mg,0.704mmol),并将反应混合物在室温下搅拌12h。添加水并用乙酸乙酯(x3)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并过滤,并在真空中蒸发滤液,以得到粗产物。将粗产物通过硅胶色谱(用0-35%EtOAc/己烷洗脱)纯化,以得到作为无色油状物的4-(4-氯苯基)-4-(2-(4-(N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)氨磺酰基)-2,5-二氟苯氧基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.3g,72%)。步骤G:4-(2-(4-(4-氯苯基)哌啶-4-基)乙氧基)-2,5-二氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺:将4-(4-氯苯基)-4-(2-(4-(N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)氨磺酰基)-2,5-二氟苯氧基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(37mg,0.048mmol)于TFA(121 μ l)中的溶液在室温下搅拌30min。移除TFA,并通过制备型LC/MS用以下条件纯化粗材料:柱:XBridge C18,19x 200mm,5 μ m颗粒;流动相A:5:95乙腈:水,含有10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水,含有10mM乙酸铵;梯度:经15分钟15%-55%B,然后在100%B保持5分钟;流速:20mL/min。将含有所需产物的级分合并并通过离心蒸发干燥。此过程得到4-(2-(4-(4-氯苯基)哌啶-4-基)乙氧基)-2,5-二氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺(18mg,72%)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 7.88(s,1H),7.48-7.34(m,5H),6.97(dd,J=11.0,7.0Hz,1H),3.79(t,J=6.2Hz,2H),3.22(br.s.,2H),2.90-2.77(m,2H),2.25(br.s.,2H),2.15-1.97(m,4H)。MS:515.21(M+H)⁺。

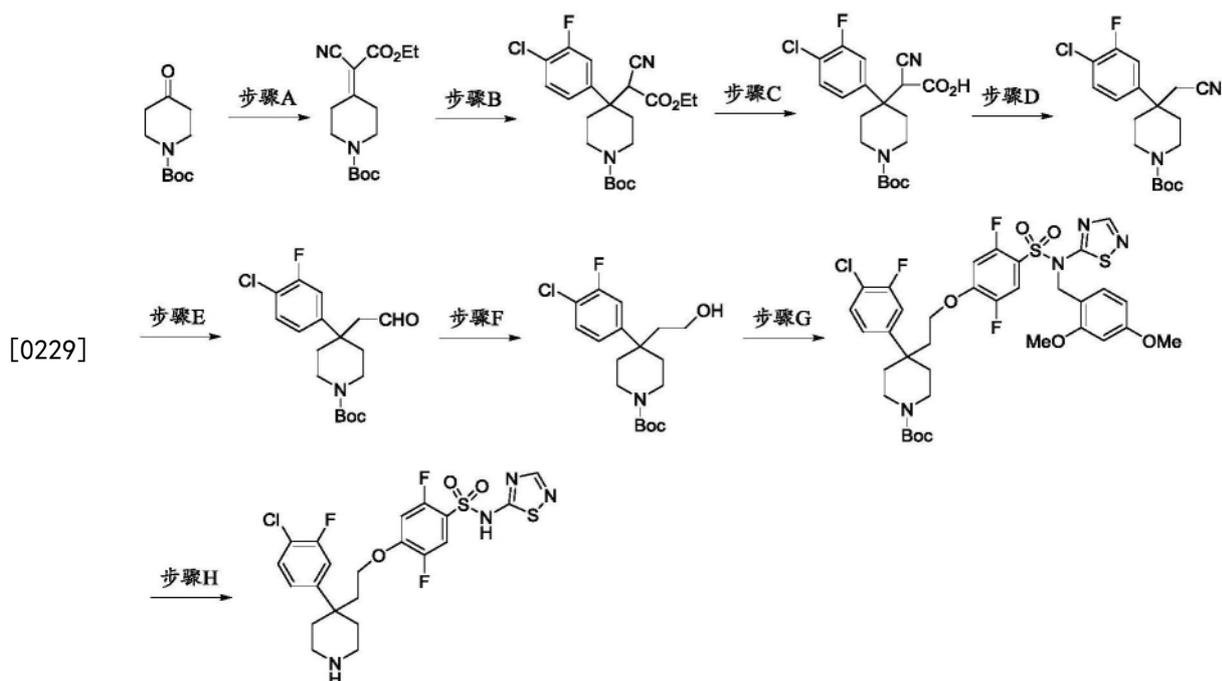
[0224] 以与实施例44类似的方式制备以下化合物。

[0225] 实施例45



[0227] 4-5-氯-4-(2-(4-(4-氯苯基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 7.88(s,1H),7.65(d,J=7.3Hz,1H),7.43(s,4H),6.97(d,J=11.7Hz,1H),3.79(t,J=6.1Hz,2H),3.24(br.s.,2H),2.86(t,J=9.0Hz,2H),2.24(br.s.,2H),2.17-2.03(m,4H)。MS:531.1(M+H)⁺。

[0228] 实施例46



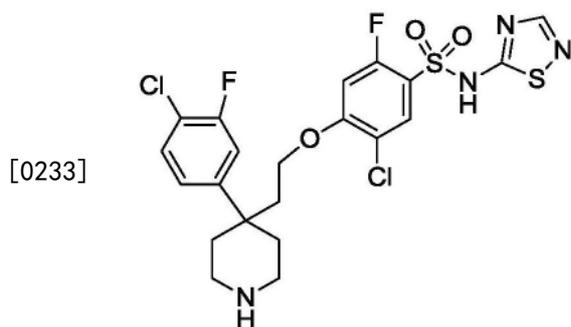
[0230] 4-(2-(4-(4-氯-3-氟苯基)哌啶-4-基)乙氧基)-2,5-二氟-N-(1,2,4-噁二唑-5-基)苯磺酰胺。步骤A:4-(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(5g,25.09mmol)于苯(50mL)中的溶液中添加氰基乙酸乙酯(2.90g,25.6mmol)、乙酸铵(0.542g,7.03mmol)和乙酸(1.26mL),并将反应混合物在回流下加热8h。将反应混合物用乙酸乙酯(100ml)稀释,用水、10%碳酸氢钠溶液和盐水溶液洗涤,并用硫酸钠干燥并浓缩,以得到4-(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(7g,98%)。将此材料直接用于下一步骤。¹H NMR(CDCl₃,300MHz) δ4.30(3H,q,J=7.2Hz),3.6(4H,m),3.12(2H,t,J=6.0Hz),2.77(2H,t,J=6.0Hz),1.48(9H,s),和1.33(3H,t,J=7.2Hz)。步骤B:4-(4-氯-3-氟苯基)-4-(1-氰基-2-甲氧基-2-氧代乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:在氮气下将50mL乙醚中的数滴1-氯-2-氟-4-碘苯(31.1g,121mmol)添加至镁屑(3.29g,136mmol)与乙醚(50mL)的混合物中。在反应起始后,在室温下添加剩余1-氯-2-氟-4-碘苯醚溶液,并将反应混合物在相同温度下搅拌1h。在0℃下将此格氏试剂溶液缓慢添加至4-(1-氰基-2-甲氧基-2-氧代亚乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(10g,35.7mmol)和碘化铜(I)(1.631g,8.56mmol)于THF(200mL)中的溶液中,并将反应混合物在0℃下搅拌1h。添加饱和氯化铵溶液(100ml),并用500ml乙酸乙酯稀释混合物。将有机层用水和盐水溶液洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。将粗产物通过硅胶色谱(用石油醚中的20%乙酸乙酯洗脱)纯化,以得到4-(4-氯-3-氟苯基)-4-(1-氰基-2-甲氧基-2-氧代乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(12g,77%)。步骤C:2-(1-(叔丁氧基羰基)-4-(4-氯-3-氟苯基)哌啶-4-基)-2-氰基乙酸:向4-(4-氯-3-氟苯基)-4-(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(12g,28.2mmol)于EtOH(120mL)中的溶液中添加NaOH(11.30g,282mmol)于水(50mL)中的溶液,并将反应混合物在室温下搅拌12h。移除乙醇,并添加1.5N HCl(200mL)直至pH 2为止。将反应混合物用乙酸乙酯(3x 150mL)萃取,并将合并的有机层用盐水溶液洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩,以得到2-(1-(叔丁氧基羰基)-4-(4-氯-3-氟苯基)哌啶-4-基)-2-氰基乙酸(11g,94%)。将此材料直接用于下一步骤。步骤D:4-(4-氯-3-氟苯基)-4-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向2-(1-

(叔丁氧基羰基)-4-(4-氯-3-氟苯基)哌啶-4-基)-2-氰基乙酸(11g, 27.7mmol)于乙腈(110mL)中的溶液中添加氧化铜(II)(1.030g, 12.94mmol), 并将反应混合物在回流下加热30min。经硅藻土垫过滤反应混合物, 并在真空中浓缩滤液。将粗产物通过硅胶色谱(用40%乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化, 得到作为白色固体的4-(4-氯-3-氟苯基)-4-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(6.3g, 63%)。¹H NMR(CDC1₃, 300MHz) δ7.44(1H, t, J=8.4Hz), 7.13(2H, m), 3.74(2H, m), 3.07(2H, m), 2.55(2H, s), 2.26(2H, m), 1.89(2H, m), 1.49(9H, s)。步骤E: 4-(4-氯-3-氟苯基)-4-(2-氧代乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯: 在-30℃下向4-(4-氯-3-氟苯基)-4-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(6.3g, 17.86mmol)于DCM(300mL)中的溶液中缓慢添加DIBAL-H(1M, 于甲苯中)(44.6ml, 44.6mmol), 并将混合物在相同温度下搅拌30min。添加1mL甲醇, 之后添加25mL饱和柠檬酸溶液, 并容许将反应混合物在室温下搅拌15min。经硅藻土垫过滤反应混合物, 并用50mL DCM稀释滤液。将有机层用盐水溶液洗涤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱(用40%乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化, 以得到作为棕色油状物的4-(4-氯-3-氟苯基)-4-(2-氧代乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.2g, 47%)。¹H NMR(CDC1₃, 300MHz) δ9.43(1H, t, J=2.7Hz), 7.40(1H, t, J=8.4Hz), 7.14(2H, m), 3.61(2H, m), 3.25(2H, m), 2.2(2H, m), 1.9(2H, m), 1.43(9H, s), 1.3(2H, m), 和0.9(2H, m)。步骤F: 4-(4-氯-3-氟苯基)-4-(2-羟基乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯: 在0℃下向4-(4-氯-3-氟苯基)-4-(2-氧代乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.2g, 8.99mmol)于MeOH(32mL)中的溶液中添加NaBH₄(0.408g, 10.79mmol), 并将反应混合物在0℃下搅拌30min。添加水, 用乙酸乙酯萃取水层, 并将合并的有机层用盐水溶液洗涤, 用硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过硅胶色谱(用40%乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化, 以得到作为无色油状物的4-(4-氯-3-氟苯基)-4-(2-羟基乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.6g, 79%)。¹H NMR(CDC1₃, 400MHz) δ7.37(1H, t, J=8.0Hz), 7.10(2H, m), 3.7(2H, m), 3.4(2H, m), 3.1(2H, m), 1.87(2H, t, J=7.2Hz), 1.79(2H, m), 和1.44(9H, s)。步骤G: 4-(4-氯-3-氟苯基)-4-(2-(4-(N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)氨磺酰基)-2,5-二氟苯氧基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯: 在室温下向4-(4-氯-3-氟苯基)-4-(2-羟基乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(130mg, 0.363mmol)、N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺(177mg, 0.400mmol)于THF(2422μl)中的溶液中添加DEAD(63.3μl, 0.400mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌30min。添加, 并将反应混合物在室温下搅拌12h。添加水并用乙酸乙酯(x3)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并过滤, 并在真空中蒸发滤液, 以得到粗产物。将粗产物通过硅胶(0.50mm厚度)制备型TLC(用50%乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化, 以得到作为粘性油状物的4-(4-氯-3-氟苯基)-4-(2-(4-(N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)氨磺酰基)-2,5-二氟苯氧基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(234mg, 0.299mmol, 82%产率)。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ8.25-8.15(m, 1H), 7.52-7.46(m, 1H), 7.40(t, J=8.1Hz, 1H), 7.20-7.10(m, 2H), 7.06(d, J=8.4Hz, 1H), 6.39-6.32(m, 2H), 6.24(d, J=2.3Hz, 1H), 5.28(s, 2H), 3.79-3.63(m, 10H), 3.19(t, J=10.4Hz, 2H), 2.20-2.10(m, 4H), 1.85(t, J=10.0Hz, 2H), 1.46(s, 9H)。步骤H: 4-(2-(4-(4-氯-3-氟苯基)哌啶-4-基)乙氧基)-2,5-二氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺: 在室温下向4-(4-氯-3-氟苯基)-4-(2-(4-(N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)氨磺酰基)-2,5-二氟苯氧基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(234mg, 0.299mmol)于DCM(1992μl)中的溶液中添加TFA(230μl, 2.99mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌1h。移除溶

剂,并通过制备型LC/MS用以下条件纯化残余物:柱:XBridge C18,19x 200mm,5 μ m颗粒;流动相A:5:95乙腈:水,含有10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水,含有10mM乙酸铵;梯度:经15分钟15%-55%B,然后在100%B保持3分钟;流速:20mL/min。将含有所需产物的级分合并并通过离心蒸发干燥。此过程得到4-(2-(4-(4-氯-3-氟苯基)哌啶-4-基)乙氧基)-2,5-二氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺(100mg,63%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 (s, 1H), 7.63-7.47 (m, 2H), 7.42 (dd, J=10.5, 6.4Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.01 (dd, J=11.0, 7.0Hz, 1H), 3.82 (t, J=5.9Hz, 2H), 3.32 (br. s., 1H), 3.28-3.14 (m, 2H), 2.91-2.81 (m, 2H), 2.25 (br. s., 2H), 2.17-1.93 (m, 4H)。MS:533.1 (M+H)⁺。

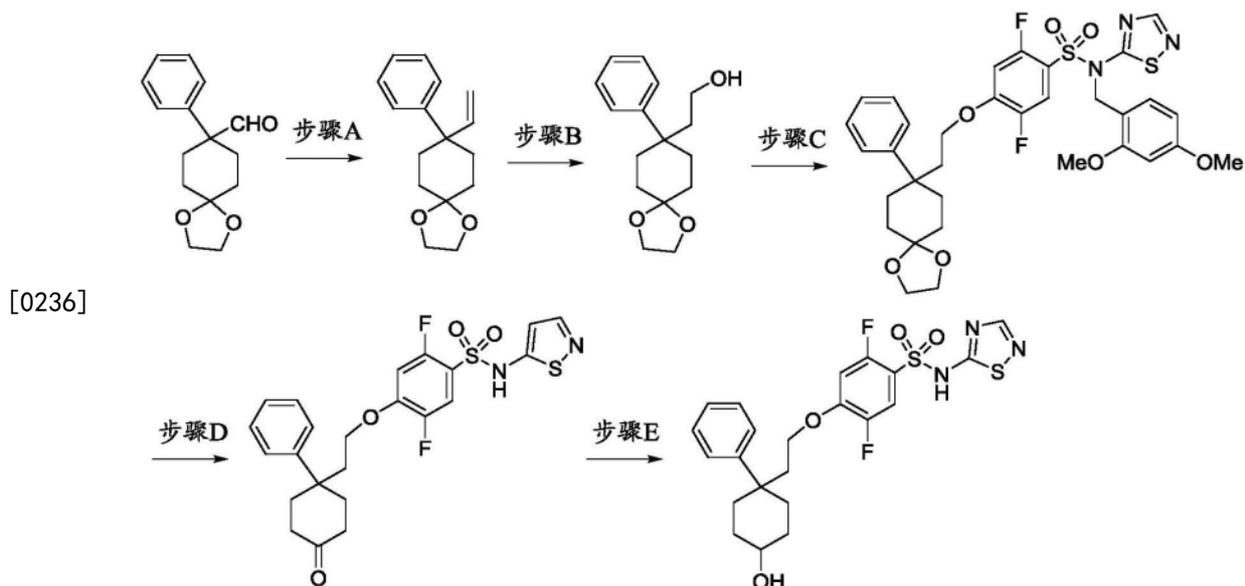
[0231] 以与实施例46类似的方式制备以下化合物。

[0232] 实施例47



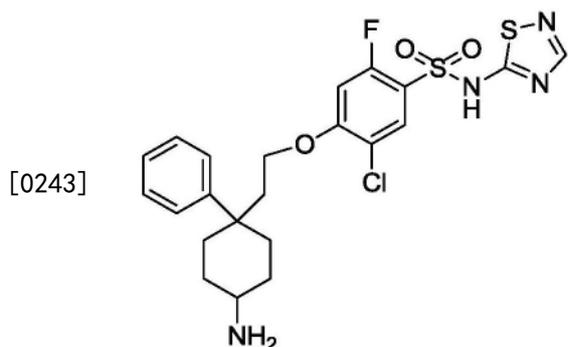
[0234] 5-氯-4-(2-(4-(4-氯-3-氟苯基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 (s, 1H), 7.64 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.55 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.50 (d, J=11.7Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.98 (d, J=11.4Hz, 1H), 3.82 (t, J=5.9Hz, 2H), 3.23 (br. s., 2H), 2.87 (t, J=9.7Hz, 2H), 2.25 (br. s., 2H), 2.16-2.03 (m, 4H)。MS:548.9 (M+H)⁺。

[0235] 实施例48



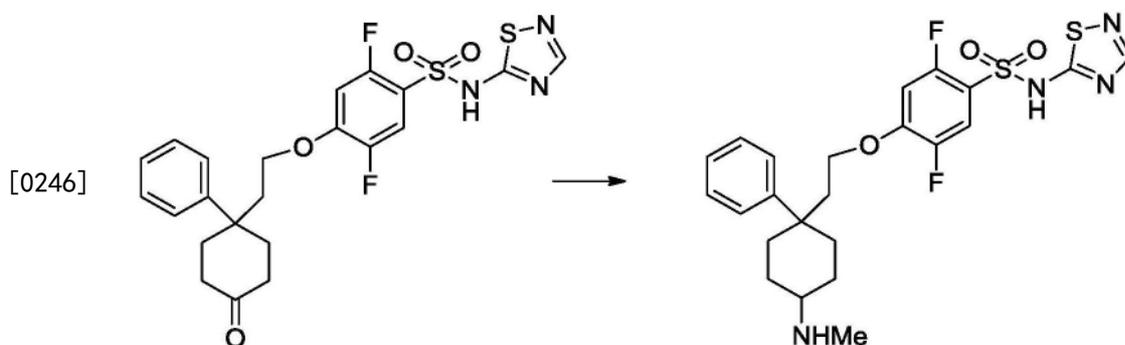
[0237] 2,5-二氟-4-(2-(4-羟基-1-苯基环己基)乙氧基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺(单一异构体)。步骤A:8-苯基-8-乙烯基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷:在-78 $^{\circ}$ C下向甲基三苯基溴化磷(19.04g,53.3mmol)于THF(50.8mL)中的悬浮液中逐滴添加2.5M n-BuLi

(21.32ml, 53.3mmol), 并形成橙色乳状悬浮液。将反应混合物在0°C下搅拌30min。添加8-苯基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲醛(Wu等人, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2013, 21 (8), 2217) (3.75g, 15.23mmol) 于THF (20mL) 中的溶液, 并将反应混合物在室温下搅拌2h。添加水并用乙酸乙酯(x3) 萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并过滤, 并在真空中蒸发滤液, 以得到粗产物。将粗产物通过硅胶色谱(用0-20%乙酸乙酯/己烷洗脱) 纯化, 以得到8-苯基-8-乙炔基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷(2g, 53.8%产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.42-7.37 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 1H), 5.87 (dd, J=17.5, 10.6Hz, 1H), 5.12 (d, J=10.8Hz, 1H), 4.95 (d, J=17.6Hz, 1H), 4.11-3.86 (m, 4H), 2.23 (ddd, J=13.3, 9.2, 3.9Hz, 2H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.72-1.61 (m, 2H)。步骤B: 2-(8-苯基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基) 乙醇: 在室温下向8-苯基-8-乙炔基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷(2g, 8.19mmol) 于THF (29.2ml) 中的溶液中添加硼烷THF络合物(12.28ml, 12.28mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌1h。添加水以使过量硼烷淬灭。添加1N氢氧化钠(13.10ml, 13.10mmol) 和37%过氧化氢(33mL)。用乙酸乙酯(x3) 萃取水层, 并将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并过滤, 并在真空中蒸发滤液, 以得到粗产物。将粗产物通过硅胶色谱(用0-40%乙酸乙酯/己烷洗脱) 纯化, 以得到作为无色油状物的2-(8-苯基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基) 乙醇(1.4g, 5.34mmol, 65.2%产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.42-7.32 (m, 4H), 7.26-7.18 (m, 1H), 4.03-3.86 (m, 4H), 3.42 (br. s., 2H), 2.30 (d, J=14.2Hz, 2H), 1.93-1.80 (m, 4H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.63-1.51 (m, 3H)。步骤C: N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,5-二氟-4-(2-(8-苯基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基) 乙氧基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基) 苯磺酰胺: 在室温下向2-(8-苯基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基) 乙醇(34mg, 0.130mmol)、N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,5-二氟-4-羟基-N-(1,2,4-噻二唑-5-基) 苯磺酰胺(63.2mg, 0.143mmol) 于THF (864 μ l) 中的溶液中添加DEAD (22.57 μ l, 0.143mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌30min。添加, 并将反应混合物在室温下搅拌12h。添加水并用乙酸乙酯(x3) 萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并过滤, 并在真空中蒸发滤液, 以得到粗产物。将粗产物通过硅胶(0.50mm厚度) 制备型TLC(用40%乙酸乙酯/己烷洗脱) 纯化, 以得到N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,5-二氟-4-(2-(8-苯基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基) 乙氧基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基) 苯磺酰胺(70mg, 0.102mmol, 79%产率)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H), 7.46 (dd, J=9.9, 6.4Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 4H), 7.24 (td, J=5.6, 2.7Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.37-6.34 (m, 1H), 6.28-6.20 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.02-3.88 (m, 4H), 3.79-3.65 (m, 8H), 2.33 (d, J=14.0Hz, 2H), 2.08 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.76-1.58 (m, 4H)。步骤D: 2,5-二氟-4-(2-(4-氧代-1-苯基环己基) 乙氧基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基) 苯磺酰胺: 在室温下向N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,5-二氟-4-(2-(8-苯基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基) 乙氧基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基) 苯磺酰胺(23mg, 0.033mmol) 于丙酮(669 μ l) 中的溶液中添加1N HCl (134 μ l, 0.134mmol), 并将反应混合物在60°C下加热1h。移除丙酮, 添加水并用乙酸乙酯(x3) 萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并过滤, 并在真空中蒸发滤液, 以得到粗产物。将粗产物通过硅胶(0.50mm厚度) 制备型TLC(用70%丙酮/己烷洗脱) 纯化, 以得到2,5-二氟-4-(2-(4-氧代-1-苯基环己基) 乙氧基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基) 苯磺酰胺(12mg, 0.024mmol, 72.7%产率)。¹H NMR (500MHz, CD₃COCD₃) δ 7.82 (s, 1H), 7.62-7.51 (m,



[0244] 4-(2-(4-氨基-1-苯基环己基)乙氧基)-5-氯-2-氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺(单一异构体)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.88 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.34 (t, J=7.7Hz, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 6.92 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.52-3.38 (m, 2H), 3.04 (br. s., 1H), 2.29-2.14 (m, 4H), 1.85-1.50 (m, 6H)。Rt: 2.51min (方法C)。MS: 511.2 (M+H)⁺。

[0245] 实施例52



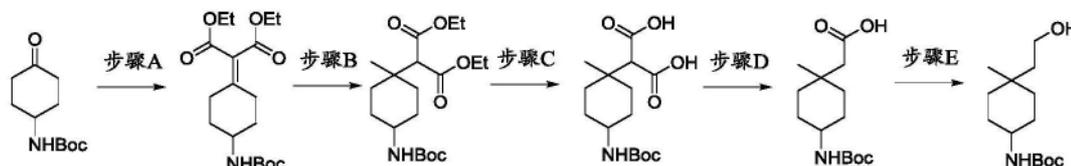
[0247] 2,5-二氟-4-(2-(4-(甲基氨基)-1-苯基环己基)乙氧基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺(单一异构体)。将甲胺(122μl, 0.122mmol) (1M, 于THF中)和2,5-二氟-4-(2-(4-氧代-1-苯基环己基)乙氧基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺(30mg, 0.061mmol)于甲醇(304μl)中的溶液在65℃下加热1h。在冷却后,添加硼氢化钠(4.60mg, 0.122mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。通过制备型LC/MS用以下条件纯化粗材料:柱:XBridge C18, 19x200mm, 5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:水,含有10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水,含有10mM乙酸铵;梯度:经15分钟10%-50%B,然后在100%B保持5分钟;流速:20mL/min。将含有所需产物的级分合并并通过离心蒸发干燥。此过程得到作为单一异构体的实施例52(7mg)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.87 (s, 1H), 7.46-7.30 (m, 5H), 7.22 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.94 (dd, J=11.2, 6.8Hz, 1H), 3.74 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.55 (br. s., 3H), 2.93 (br. s., 1H), 2.25-2.08 (m, 4H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.74-1.55 (m, 4H)。Rt: 2.44min (方法C)。MS: 509.1 (M+H)⁺。

[0248] 实施例53

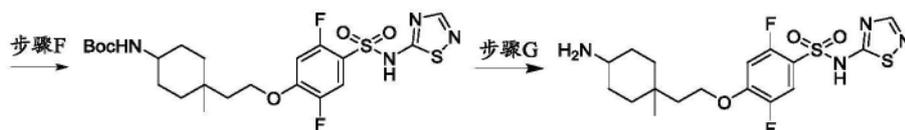
产物在Sunfire C18柱(10 μ M,50x 300mm)上通过反相制备型HPLC(用50%-100%B(A:95%水/5%乙腈/10mM乙酸铵,B:5%水/95%乙腈/10mM乙酸铵)经30min洗脱)纯化,以得到仍含有一些DEAD的产物。将此产物通过硅胶(0.50mm厚度)制备型TLC(用40%乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化,以得到作为白色泡沫的2-(2-(8-苯基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(325mg,0.830mmol,104%产率)。¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 7.76-7.72(m,2H), 7.66(dd,J=5.5,3.1Hz,2H), 7.37(dd,J=8.4,1.1Hz,2H), 7.26(t,J=7.9Hz,2H), 7.08-7.03(m,1H), 4.01-3.91(m,4H), 3.52-3.35(m,2H), 2.31(d,J=14.0Hz,2H), 2.06-1.99(m,2H), 1.96-1.85(m,2H), 1.76-1.67(m,2H), 1.66-1.54(m,4H)。步骤B:2-(8-苯基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)乙胺:在室温下向2-(2-(8-苯基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(325mg,0.830mmol)于甲醇/THF(1:1)(4151 μ l)中的溶液中添加水合肼(604 μ l,12.45mmol),并将反应混合物在室温下搅拌12h。在添加后2h形成白色沉淀。经硅藻土垫过滤反应混合物并用DCM清洗垫。在真空中蒸发滤液,以得到油状材料。将此材料直接用于下一反应。步骤C:5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-((2-(8-苯基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺:将2-(8-苯基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)乙胺(217mg,0.830mmol)、5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(402mg,0.872mmol)和碳酸铯(298mg,0.913mmol)于DMF(5535 μ l)中的混合物在室温下搅拌12h。添加水并用乙酸乙酯(x3)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并过滤,并在真空中蒸发滤液,以得到粗产物。将粗产物通过硅胶(2mm厚度)制备型TLC(用50%乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化,以得到5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-((2-(8-苯基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(71mg,0.101mmol,12.18%产率)。MS:700.3(M-H)⁺。步骤D:5-氯-2-氟-4-((2-(4-氧代-1-苯基环己基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺:将5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-((2-(8-苯基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(71mg,0.101mmol)和HCl(404 μ l,0.404mmol)于丙酮(2022 μ l)中的溶液在回流下加热2h。添加水并用乙酸乙酯(x3)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并过滤,并在真空中蒸发滤液,以得到作为白色固体的5-氯-2-氟-4-((2-(4-氧代-1-苯基环己基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(50mg,0.098mmol,97%产率)。将此材料直接用于下一反应。步骤E:4-(2-(4-氨基-1-苯基环己基)乙氧基)-5-氯-2-氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺:将5-氯-2-氟-4-((2-(4-氧代-1-苯基环己基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(50mg,0.098mmol)、乙酸铵(76mg,0.984mmol)、氰基硼氢化钠(12.37mg,0.197mmol)和4A MS于甲醇(656 μ l)中的混合物在室温下搅拌2h。将此反应混合物用甲醇稀释,然后过滤。通过制备型LC/MS用以下条件纯化粗材料:柱:XBridge C18,19x 200mm,5 μ m颗粒;流动相A:5:95乙腈:水,含有10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水,含有10mM乙酸铵;梯度:经25分钟8%-40%B,然后在100%B保持5分钟;流速:20mL/min。将含有所需产物的级分合并并通过离心蒸发干燥。此过程得到实施例55(8mg)和实施例54(3mg)。实施例54:¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 7.51(d,J=7.3Hz,1H), 7.44-7.35(m,4H), 7.29-7.21(m,1H), 7.02(d,J=4.0Hz,1H), 6.55(d,J=3.7Hz,1H), 6.03-5.96(m,2H), 3.05(br.s.,1H), 2.74(d,J=4.0Hz,2H), 2.13(br.s.,2H), 1.94-1.75(m,4H), 1.72-1.58(m,4H)。Rt:2.68min(方法C)。MS:509.2(M+H)⁺。实施例55:¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 7.51-7.38(m,1H), 7.27(t,J=7.0Hz,1H), 6.93(d,J=

4.0Hz, 1H), 6.45 (d, J=3.7Hz, 1H), 5.81-5.75 (m, 1H), 5.70 (d, J=12.5Hz, 1H), 3.06 (br. s., 1H), 2.87-2.78 (m, 2H), 1.77 (d, J=10.6Hz, 2H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.51 (t, J=12.5Hz, 2H), 1.22 (d, J=12.8Hz, 2H)。2.56min (方法C)。MS: 509.2 (M+H)⁺。

[0254] 实施例56和实施例57



[0255]



[0256] 4-(2-((1s,4s)-4-氨基-1-甲基环己基)乙氧基)-2,5-二氟-N-(1,2,4-噁二唑-5-基)苯磺酰胺的异构体。步骤A: 2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)亚环己基)丙二酸二乙酯: 向(4-氧代环己基)氨基甲酸叔丁酯(480mg, 2.251mmol)于THF(1mL)中的冰冷溶液中逐滴添加DCM中的1.0M TiCl₄(5.63mL, 5.63mmol)、丙二酸二乙酯(721mg, 4.50mmol)和吡啶(1.456mL, 18.01mmol), 并将混合物在0℃下搅拌30min, 然后在室温下搅拌4h。添加水并用乙酸乙酯(x3)萃取水层。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 并浓缩。通过硅胶色谱(Biotage 12g, 己烷-50%EtOAc)纯化残余物, 以得到2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)亚环己基)丙二酸二乙酯(480mg, 60%产率)。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ 4.56-4.42 (m, 1H), 4.23 (q, J=7.2Hz, 4H), 3.81-3.60 (m, 1H), 2.99 (d, J=14.3Hz, 2H), 2.20 (ddd, J=14.1, 12.2, 4.3Hz, 2H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.44 (9H, s), 1.49-1.34 (m, 2H), 1.28 (t, J=7.1Hz, 6H)。步骤B: 2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-甲基环己基)丙二酸二乙酯: 在-50℃下向碘化铜(I)(190mg, 0.999mmol)于THF(4mL)中的悬浮液中逐滴添加THF中的3.0M MeMgBr(0.999mL, 3.00mmol), 并将反应混合物升温至室温并在室温下搅拌10min。将混合物冷却回-50℃, 并添加2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)亚环己基)丙二酸二乙酯(355mg, 0.999mmol)于1mL THF中的溶液, 并容许混合物经2h升温至室温, 并且随后在室温下搅拌1h。添加饱和氯化铵, 用乙酸乙酯萃取水层, 并且将合并的有机层经硫酸钠干燥, 并浓缩, 以得到2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-甲基环己基)丙二酸二乙酯(350mg, 0.942mmol, 94%产率)。将此材料直接用于下一步骤。步骤C: 2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-甲基环己基)丙二酸: 向2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-甲基环己基)丙二酸二乙酯(350mg, 0.942mmol)于THF(4mL)中的溶液中添加LiOH(226mg, 9.42mmol)于水(1mL)中的溶液, 并添加1mL MeOH以制备均匀溶液。将混合物在55℃下搅拌18h, 并且随后在90℃下搅拌5h。添加1N HCl, 用乙酸乙酯萃取水层, 并且将合并的有机层经硫酸钠干燥, 并浓缩, 以得到2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-甲基环己基)丙二酸(236mg, 79%产率)。将粗材料不经任何纯化即用于下一步骤。步骤D: 2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-甲基环己基)乙酸: 将粗制2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-甲基环己基)丙二酸(236mg, 0.748mmol)于DMF(4mL)中的溶液在100℃油浴中搅拌18h。然后将混合物在真空中浓缩, 以得到粗制2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-甲基环己基)乙酸(203mg, 100%产率)。将此粗材料不经任何纯化即用于下一步骤。步骤E: (4-(2-羟基乙基)-4-甲基环己基)

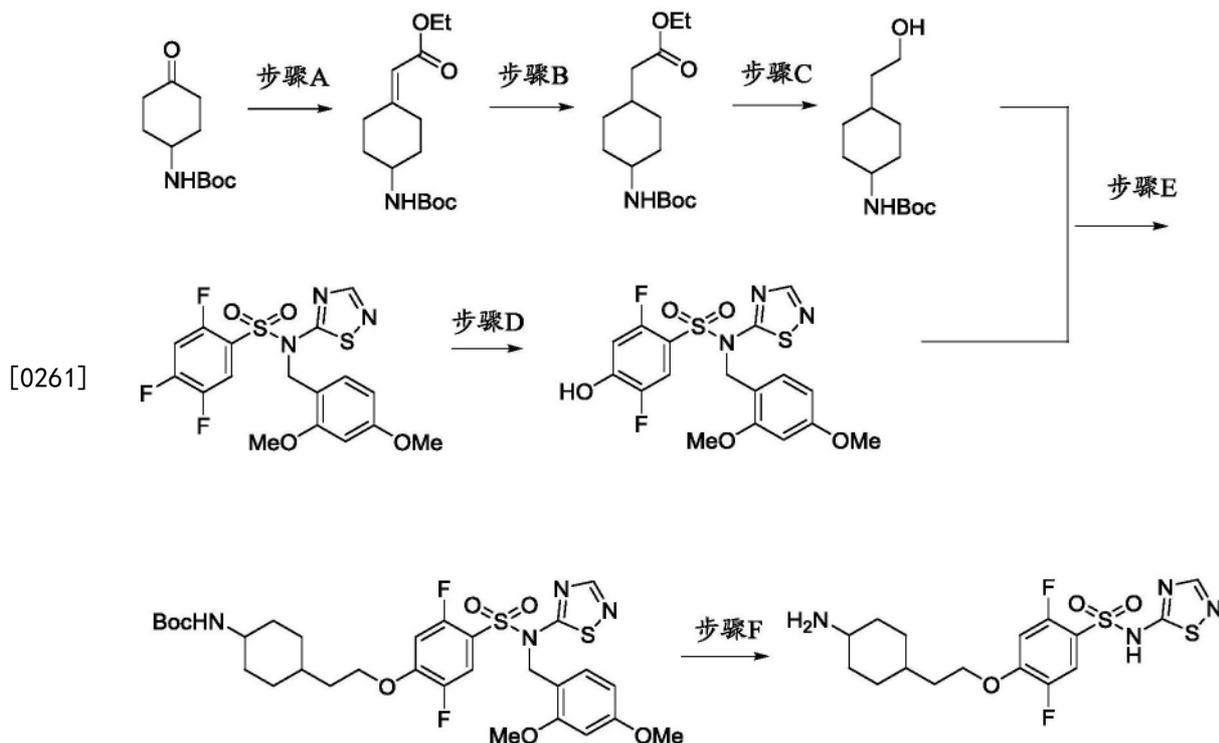
氨基甲酸叔丁酯:在冰盐浴中向2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-甲基环己基)乙酸(100mg, 0.369mmol)于THF(1.5mL)中的溶液中添加N-甲基吗啉(0.065mL, 0.590mmol),之后添加氯甲酸异丁酯(0.063mL, 0.479mmol),并将反应混合物在0℃下搅拌2h。过滤反应混合物,并在10℃下将滤液添加至NaBH₄(34.9mg, 0.921mmol)于0.5mL THF和0.2mL水中的溶液中,并将反应混合物在室温下搅拌1h。添加水,用乙酸乙酯萃取水层,并且将合并的有机层经硫酸钠干燥,并浓缩。通过硅胶色谱(Biotage 4g, 己烷-100%EtOAc)纯化残余物,以得到(4-(2-羟基乙基)-4-甲基环己基)氨基甲酸叔丁酯(65mg, 69%产率)。将所述材料作为粗品不经任何纯化即用于下一步骤。步骤F:(4-(2-(4-(N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)氨磺酰基)-2,5-二氟苯氧基)乙基)-4-甲基环己基)氨基甲酸叔丁酯:在室温下向(4-(2-羟基乙基)-4-甲基环己基)氨基甲酸叔丁酯(25mg, 0.097mmol)、N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,5-二氟-4-羟基-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺(51.7mg, 0.117mmol)和Ph₃P(38.2mg, 0.146mmol)于THF(0.5mL)中的溶液中添加DEAD(0.023mL, 0.146mmol),并将反应混合物在室温下搅拌16h。移除溶剂,并通过硅胶色谱(Biotage 4g, 己烷-100%EtOAc)纯化残余物,以得到(4-(2-(4-(N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)氨磺酰基)-2,5-二氟苯氧基)乙基)-4-甲基环己基)氨基甲酸叔丁酯(50mg, 0.073mmol, 75%产率)。MS: 683.30 (M+H)⁺。步骤G:4-(2-(4-氨基-1-甲基环己基)乙氧基)-2,5-二氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺:将(4-(2-(4-(N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)氨磺酰基)-2,5-二氟苯氧基)乙基)-4-甲基环己基)氨基甲酸叔丁酯(50mg, 0.073mmol)和TFA(0.113mL, 1.465mmol)于DCM(0.5mL)中的溶液在室温下搅拌3h。移除DCM,并通过制备型LC/MS用以下条件纯化粗材料:柱:XBridge C18, 19x 200mm, 5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:水,含有10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水,含有10mM乙酸铵;梯度:经20分钟5%-45%B,然后在100%B保持5分钟;流速:20mL/min。将含有所需产物的级分合并并通过离心蒸发干燥。此过程得到4-(2-(4-氨基-1-甲基环己基)乙氧基)-2,5-二氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺的两种异构体:实施例56:¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ7.88(s, 1H), 7.51-7.44(m, 1H), 7.24(dd, J=11.2, 7.2Hz, 1H), 4.14(t, J=7.0Hz, 2H), 2.95(br. s., 1H), 1.82-1.65(m, 4H), 1.62-1.43(m, 4H), 1.27-1.09(m, 2H)。MS:432.9 (M+H)⁺。实施例57:¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ7.88(s, 1H), 7.45(dd, J=10.8, 6.4Hz, 1H), 7.21(dd, J=10.8, 6.8Hz, 1H), 4.15(t, J=6.8Hz, 2H), 2.9(br. s., 1H), 1.76-1.61(m, 4H), 1.55-1.39(m, 4H), 1.31(d, J=13.9Hz, 2H)。MS:432.9 (M+H)⁺。

[0257] 以与实施例49类似的方式制备以下化合物。

[0258] 实施例58和实施例59

[0259] 4-(2-(4-氨基-1-(4-氯苯基)环己基)乙氧基)-2,5-二氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺的异构体。实施例58:¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ7.87(s, 1H), 7.47-7.37(m, 5H), 6.93(dd, J=11.4, 6.6Hz, 1H), 3.80(t, J=6.8Hz, 2H), 2.85-2.72(m, 1H), 2.45-2.30(m, 2H), 1.87(2H, m), 1.70-1.46(m, 5H)。MS:528.9 (M+H)⁺。实施例59:¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ7.96(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.50-7.31(m, 5H), 6.99(dd, J=11.0, 7.0Hz, 1H), 3.75(t, J=6.6Hz, 2H), 3.01(br. s., 1H), 2.22-2.07(m, 4H), 1.84-1.53(m, 6H)。MS:528.9 (M+H)⁺。

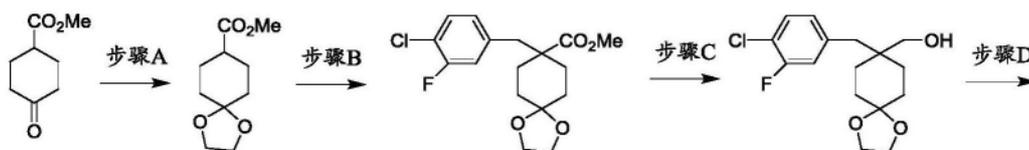
[0260] 实施例60



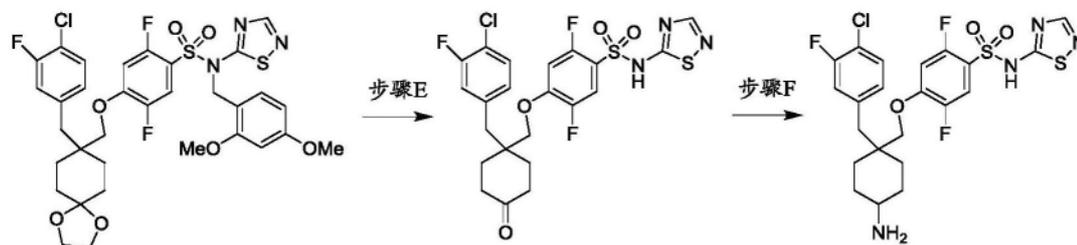
[0262] 4-(2-(4-氨基环己基)乙氧基)-2,5-二氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺。步骤A: 2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)亚环己基)乙酸乙酯: 在室温下向NaH(0.518g, 12.94mmol)于THF(20mL)中的悬浮液中逐滴添加2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(2.78g, 12.38mmol)。将反应混合物在室温下搅拌20min并冷却至0℃,并添加(4-氧代环己基)氨基甲酸叔丁酯(2.4g, 11.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h,并倾析THF溶液。将残余物溶解于50mL水中,用醚萃取水层,并浓缩合并的有机层。通过硅胶色谱(Biotage 40g, 己烷-35%EtOAc)纯化残余物,以得到2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)亚环己基)乙酸乙酯(2.8g, 9.88mmol, 88%产率)。MS: 184.15 (M-Boc+H)⁺。步骤B: 2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)乙酸乙酯: 将10%Pd/C(200mg, 0.188mmol)和2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)亚环己基)乙酸乙酯(1.0g, 3.53mmol)于甲醇(10mL)中的混合物在室温下在氢气球下搅拌5h。过滤反应混合物,并浓缩滤液,以得到2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)乙酸乙酯(1.00g, 100%产率)。将此材料直接用于下一步骤。步骤C: (4-(2-羟基乙基)环己基)氨基甲酸叔丁酯: 在N₂下在-40℃下向2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)乙酸乙酯(340mg, 1.19mmol)于THF(5mL)中的溶液中添加THF中的2.0M LAH(0.596mL, 1.191mmol)。容许混合物升温至10℃。添加30mL醚,之后添加Na₂SO₄·10H₂O。将混合物在室温下搅拌1h,并通过过滤移除固体。浓缩滤液,并通过硅胶色谱(Biotage 12g, 己烷-100%EtOAc)纯化残余物,以得到作为两种异构体的混合物的(4-(2-羟基乙基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(260mg, 90%产率)。将此材料直接用于下一步骤。步骤D: N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,5-二氟-4-羟基-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺: 在室温下向N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4,5-三氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺(1g, 2.245mmol)和2-(甲基磺酰基)乙醇(0.419mL, 4.49mmol)于DMSO(5.61mL)中的溶液中添加叔丁醇钾(0.630g, 5.61mmol),并将反应混合物在室温下搅拌1h。添加1N盐酸(6.73mL, 6.73mmol),用乙酸乙酯(x3)萃取水层,并将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并过滤,并在真空中蒸发滤液,以得到粗产物。将粗产物通过硅胶色谱(用0-80%

乙酸乙酯/己烷洗脱) 纯化, 以得到作为白色固体的N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,5-二氟-4-羟基-N-(1,2,4-噁二唑-5-基) 苯磺酰胺 (0.68g, 1.533mmol, 68.3% 产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.21 (s, 1H), 7.54 (dd, J=9.0, 6.6Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.74 (dd, J=10.3, 6.6Hz, 1H), 6.39 (dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H), 6.28 (d, J=2.2Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)。步骤E: (4-(2-(4-(N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-N-(1,2,4-噁二唑-5-基) 氨磺酰基)-2,5-二氟苯氧基) 乙基) 环己基) 氨基甲酸叔丁酯: 在室温下向 (4-(2-羟基乙基) 环己基) 氨基甲酸叔丁酯 (40mg, 0.164mmol)、N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,5-二氟-4-羟基-N-(1,2,4-噁二唑-5-基) 苯磺酰胺 (87mg, 0.197mmol) 和 n-Bu₃Ph (49.9mg, 0.247mmol) 于 THF (1mL) 中的溶液中添加二酰胺 (42.5mg, 0.247mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌 3h, 并在 65 °C 下搅拌 1h。在室温下添加 n-Bu₃Ph (49.9mg, 0.247mmol) 和二酰胺 (42.5mg, 0.247mmol) 于 0.5mL THF 中的另一预混合溶液, 并将反应混合物回流 1.5h。将混合物浓缩并通过硅胶色谱 (Biotage 4g, 己烷-100% EtOAc) 纯化, 以得到 (4-(2-(4-(N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-N-(1,2,4-噁二唑-5-基) 氨磺酰基)-2,5-二氟苯氧基) 乙基) 环己基) 氨基甲酸叔丁酯 (95mg, 86% 产率)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.19 (s, 1H), 7.53 (dd, J=9.9, 6.4Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.66-6.53 (m, 1H), 6.36 (dd, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 6.27 (d, J=2.3Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.07-4.00 (m, 2H), 3.75 (d, J=7.2Hz, 6H), 3.53-3.24 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.89-1.59 (m, 6H), 1.52-1.43 (m, 9H), 1.34-1.22 (m, 1H), 1.18-1.06 (m, 3H)。MS: 669.20 (M+H)⁺。步骤F: 4-(2-(4-氨基环己基) 乙氧基)-2,5-二氟-N-(1,2,4-噁二唑-5-基) 苯磺酰胺: 在室温下向 (4-(2-(4-(N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-N-(1,2,4-噁二唑-5-基) 氨磺酰基)-2,5-二氟苯氧基) 乙基) 环己基) 氨基甲酸叔丁酯 (95mg, 0.142mmol) 于 DCM (1mL) 中的溶液中添加 TFA (0.219mL, 2.84mmol)。将混合物在室温下搅拌 4h, 然后在真空中浓缩。通过 HPLC 纯化残余物, 以得到 4-(2-(4-氨基环己基) 乙氧基)-2,5-二氟-N-(1,2,4-噁二唑-5-基) 苯磺酰胺 (39.6mg, 66.6% 产率)。MS: 419.05 (M+H)⁺。

[0263] 实施例61和实施例62



[0264]

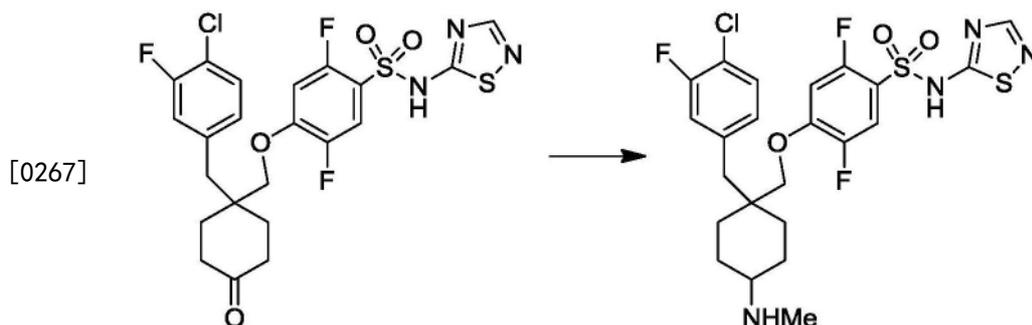


[0265] 4-((4-氨基-1-(4-氯-3-氟苯甲基) 环己基) 甲氧基)-2,5-二氟-N-(1,2,4-噁二唑-5-基) 苯磺酰胺的异构体。步骤A: 1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯。将4-氧代环己烷甲酸乙酯 (10g, 58.8mmol) 和乙二醇 (16.38ml, 294mmol) 于苯 (196ml) 中的溶液在 pTSA (50mg) 存在下在 130 °C 下用 Dean-Stark 阱加热 12h。添加水并用乙酸乙酯 (x3) 萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并过滤, 并在真空中蒸发滤液, 以得到作为

无色油状物的1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯(12.2g,56.9mmol,97%产率)。¹H NMR (500MHz,氯仿-d) δ 4.15 (q, J=7.1Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.89-1.76 (m, 4H), 1.63-1.51 (m, 3H), 1.30-1.24 (m, 3H)。步骤B: 8-(4-氯-3-氟苯甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯。向冰浴中的二异丙胺(5.16ml,36.2mmol)于THF(78ml)中的溶液中添加n-BuLi(1.6M,21.88ml,35.0mmol),并将反应混合物在0°C下搅拌20min。将此溶液冷却至-78°C,并添加1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯(5g,23.34mmol),并使反应混合物经30min升温至室温。将溶液冷却至-78°C,并添加4-(溴甲基)-1-氯-2-氟苯(3.69ml,27.3mmol)。将反应混合物在-78°C下搅拌1h,并且随后经15min时间升温至室温。在室温下10min后,添加水并用乙酸乙酯(x3)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并过滤,并在真空中蒸发滤液,以得到粗产物。将100mg此粗产物通过硅胶(0.50mm厚度)制备型TLC(用20%乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化,以得到作为无色油状物的8-(4-氯-3-氟苯甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯(6.8g,19.06mmol,82%产率)。¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 7.29-7.26 (m, 1H), 6.86 (dd, J=10.0, 1.9Hz, 1H), 6.79 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 4.11 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.94 (s, 4H), 2.80 (s, 2H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.74-1.51 (m, 7H), 1.21 (t, J=7.1Hz, 3H)。步骤C: (8-(4-氯-3-氟苯甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基)甲醇:在0°C下向8-(4-氯-3-氟苯甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯(1.86g,5.21mmol)于醚(52.1ml)中的溶液中逐份添加LiAlH₄(0.198g,5.21mmol),并将反应混合物在0°C下搅拌30min。添加另一份LiAlH₄(100mg),并将反应混合物在0°C下搅拌30min。添加十水合硫酸钠(1g),并将反应混合物在室温下搅拌2h。经硅藻土垫过滤反应混合物,并将滤液在真空中蒸发,以得到(8-(4-氯-3-氟苯甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基)甲醇(1.6g,100%)。¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 7.37-7.22 (m, 1H), 7.04 (dd, J=10.3, 1.9Hz, 1H), 6.95 (dd, J=8.2, 1.4Hz, 1H), 4.00-3.93 (m, 4H), 3.36 (d, J=4.4Hz, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.19 (s, 2H), 1.78-1.62 (m, 4H), 1.56-1.49 (m, 4H)。步骤D: 4-((8-(4-氯-3-氟苯甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基)甲氧基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,5-二氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺:在室温下向(8-(4-氯-3-氟苯甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基)甲醇(1g,3.18mmol)于THF(15.88ml)中的溶液中添加LHMDS(4.13ml,4.13mmol),并将反应混合物在室温下搅拌30min。添加N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4,5-三氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺(1.840g,4.13mmol),并将反应混合物在室温下搅拌12h。添加水并用乙酸乙酯(x3)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并过滤,并在真空中蒸发滤液,以得到粗产物。将粗产物通过硅胶色谱(用0-30%EtOAc/己烷洗脱)纯化,以得到4-((8-(4-氯-3-氟苯甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基)甲氧基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,5-二氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺(1.7g,71%)。步骤E: 4-((1-(4-氯-3-氟苯甲基)-4-氧代环己基)甲氧基)-2,5-二氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺:在室温下向4-((8-(4-氯-3-氟苯甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基)甲氧基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,5-二氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺(1.67g,2.256mmol)于丙酮(45.1ml)中的溶液添加HCl(9.02ml,9.02mmol),并将反应混合物在60°C下加热1h。移除丙酮,添加水并用乙酸乙酯(x3)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并过滤,并在真空中蒸发滤液,以得到粗产物。将粗产物通过硅胶色谱(用0-60%EtOAc/己烷洗脱)纯化,以得到4-((1-(4-氯-3-氟苯甲基)-4-氧代环己基)甲氧基)-2,5-二

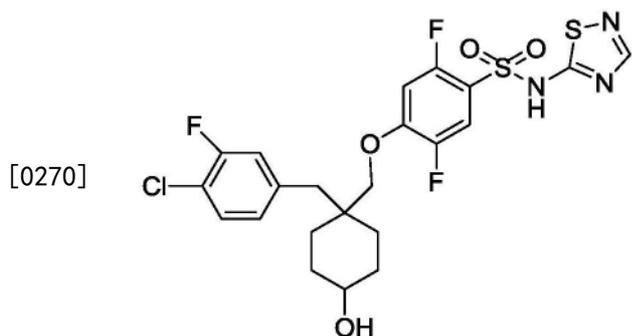
氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺(0.9g,73%产率)。MS:546.1(M+H)⁺。步骤F:4-((4-氨基-1-(4-氯-3-氟苯甲基)环己基)甲氧基)-2,5-二氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺:将4-((1-(4-氯-3-氟苯甲基)-4-氧代环己基)甲氧基)-2,5-二氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺(100mg,0.183mmol)、乙酸铵(141mg,1.832mmol)、4A MS(4片)、硼氢化钠(26.5mg,0.421mmol)于甲醇(916 μ l)中的溶液在室温下搅拌2h。通过制备型LC/MS用以下条件纯化粗材料:柱:XBridge C18,19x 200mm,5 μ m颗粒;流动相A:5:95甲醇:水,含有10mM乙酸铵;流动相B:95:5甲醇:水,含有10mM乙酸铵;梯度:经30分钟30%-70%B,然后在100%B保持5分钟;流速:20mL/min。将含有所需产物的级分合并并通过离心蒸发干燥。此过程得到实施例61(4mg)和实施例62(18mg)。实施例61:¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 7.89(s,1H),7.49(t,J=8.1Hz,2H),7.17(dd,J=10.6,6.6Hz,1H),7.05(d,J=10.6Hz,1H),6.91(d,J=8.1Hz,1H),3.62(s,2H),3.34(d,J=11.7Hz,1H),3.05(br.s.,1H),2.81(s,2H),1.83(br.s.,2H),1.76-1.64(m,2H),1.58(d,J=13.6Hz,2H),1.41-1.32(m,2H)。Rt:1.53min(方法A)。MS:546.9(M+H)⁺。实施例62:¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 7.90(s,1H),7.64(br.s.,2H),7.56-7.43(m,2H),7.24(dd,J=11.2,6.8Hz,1H),7.11(d,J=9.9Hz,1H),6.90(d,J=8.1Hz,1H),3.39-3.30(m,2H),2.97(br.s.,1H),2.68(s,2H),1.80-1.64(m,4H),1.49-1.31(m,4H)。1.73min(方法A)。MS:546.9(M+H)⁺。

[0266] 实施例63



[0268] 4-((1-(4-氯-3-氟苯甲基)-4-(甲基氨基)环己基)甲氧基)-2,5-二氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺(单一异构体)。将4-((1-(4-氯-3-氟苯甲基)-4-氧代环己基)甲氧基)-2,5-二氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺(70mg,0.128mmol)、甲胺(256 μ l,0.256mmol)(1M,于THF中)和硼氢化钠(9.70mg,0.256mmol)于甲醇(641 μ l)中的溶液在65 $^{\circ}$ C下加热1h。在冷却后,添加硼氢化钠(9.70mg,0.256mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h并通过制备型LC/MS用以下条件纯化粗材料:柱:XBridge C18,19x 200mm,5 μ m颗粒;流动相A:5:95甲醇:水,含有10mM乙酸铵;流动相B:95:5甲醇:水,含有10mM乙酸铵;梯度:经30分钟35%-75%B,然后在100%B保持5分钟;流速:20mL/min。将含有所需产物的级分合并并通过离心蒸发干燥。此过程得到作为单一异构体的实施例63(7mg)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 7.89(s,1H),7.55-7.42(m,2H),7.17(dd,J=11.6,6.8Hz,1H),7.07(d,J=10.3Hz,1H),6.92(d,J=7.7Hz,1H),3.63(s,2H),3.34(d,J=12.8Hz,1H),3.01(br.s.,1H),2.81(s,2H),2.61(3H,s),1.92(d,J=9.5Hz,2H),1.78-1.51(m,4H),1.36(t,J=11.9Hz,2H)。Rt:1.49min(方法A)。MS:560.9(M+H)⁺。

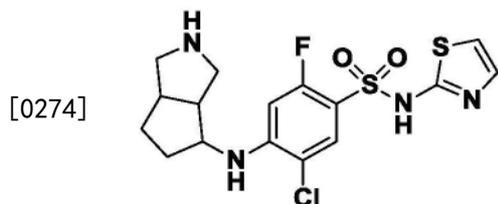
[0269] 实施例64



[0271] 4-((1-(4-氯-3-氟苯甲基)-4-羟基环己基)甲氧基)-2,5-二氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺(单一异构体)。在室温下向4-((1-(4-氯-3-氟苯甲基)-4-氧代环己基)甲氧基)-2,5-二氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺(33mg,0.060mmol)于甲醇(302 μ l)中的溶液中添加硼氢化钠(6.86mg,0.181mmol),并将所得混合物在室温下搅拌30min。通过制备型LC/MS用以下条件纯化粗材料:柱:XBridge C18,19x 200mm,5 μ m颗粒;流动相A:5:95甲醇:水,含有10mM乙酸铵;流动相B:95:5甲醇:水,含有10mM乙酸铵;梯度:经30分钟35%-85%B,然后在100%B保持5分钟;流速:20mL/min。将含有所需产物的级分合并并通过离心蒸发干燥。此过程得到作为单一异构体的4-((1-(4-氯-3-氟苯甲基)-4-羟基环己基)甲氧基)-2,5-二氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺的两种异构体(3mg)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.02-7.90(m,1H),7.60-7.38(m,2H),7.19(dd,J=11.0,6.6Hz,1H),7.06(d,J=10.6Hz,1H),6.90(d,J=8.1Hz,1H),3.64(s,2H),3.52(br.s.,1H),3.40(d,J=11.0Hz,2H),2.77(s,2H),1.64(br.s.,2H),1.59-1.45(m,4H),1.34-1.21(m,2H)。Rt:1.73min(方法A)。MS:548.1(M+H)⁺。

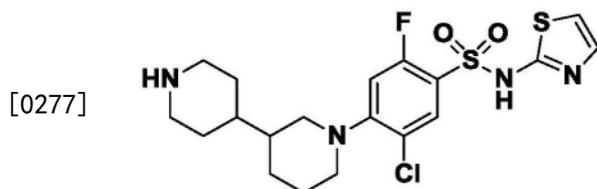
[0272] 以与实施例1类似的方式制备以下化合物。

[0273] 实施例65



[0275] 5-氯-2-氟-4-((八氢环戊并[c]吡咯-4-基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 7.58(d,J=7.3Hz,1H),7.01(d,J=3.7Hz,1H),6.64(d,J=12.5Hz,1H),6.54(d,J=4.0Hz,1H),5.91(d,J=6.6Hz,1H),3.97-3.83(m,1H),3.17-3.04(m,1H),3.02-2.89(m,2H),2.85-2.76(m,1H),2.72(dd,J=11.4,7.0Hz,1H),2.02-1.80(m,3H),1.70(ddd,J=19.6,12.7,7.3Hz,1H),1.52(dd,J=12.8,6.6Hz,1H)。MS:417.0(M+H)⁺。

[0276] 实施例66



[0278] 4-([3,4'-联哌啶]-1-基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR(500MHz,

DMSO- d_6) δ 7.68 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 6.52 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 1H), 3.42 (br. s., 2H), 3.24 (br. s., 2H), 2.91-2.72 (m, 2H), 2.69-2.56 (m, 2H), 2.43-2.27 (m, 2H), 1.90-1.65 (m, 3H), 1.65-0.99 (m, 5H)。MS: 459.0 (M+H)⁺。

[0279] 实施例67

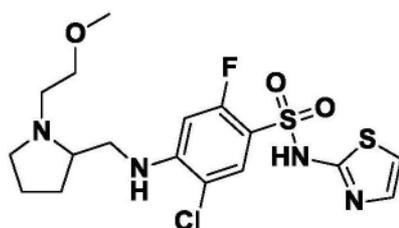
[0280]



[0281] 5-氯-2-氟-4-(八氢-2,7-萘啶-2(1H)-基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 3.35-3.27 (m, 3H), 3.18 (dd, $J=12.3, 4.2\text{Hz}$, 1H), 3.11-3.03 (m, 2H), 2.87 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.15 (d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.90 (d, $J=14.7\text{Hz}$, 1H), 1.69 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 1.52 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H)。MS: 431.1 (M+H)⁺。

[0282] 实施例68

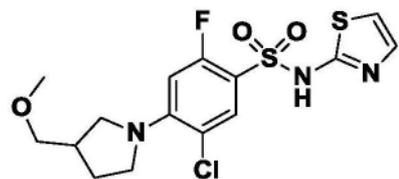
[0283]



[0284] 5-氯-2-氟-4-(((1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.63 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 6.87-6.78 (m, 2H), 6.54 (br. s., 1H), 3.86-3.68 (m, 1H), 3.64-3.54 (m, 4H), 3.52-3.43 (m, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.19-2.07 (m, 1H), 2.04-1.82 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 1H)。MS: 449.0 (M+H)⁺。

[0285] 实施例69

[0286]



[0287] 5-氯-2-氟-4-(3-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。Rt: 1.56min (方法A); 1.59min (方法B)。MS: 406.0 (M+H)⁺。

[0288] 实施例70

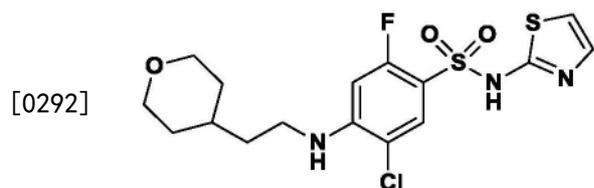
[0289]



[0290] 5-氯-2-氟-4-(3-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。MS:

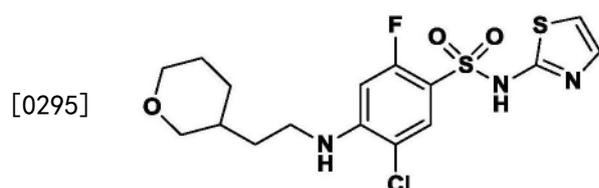
1.22min (方法A) 和1.22min (方法B) 。392.0 (M+H)⁺。

[0291] 实施例71



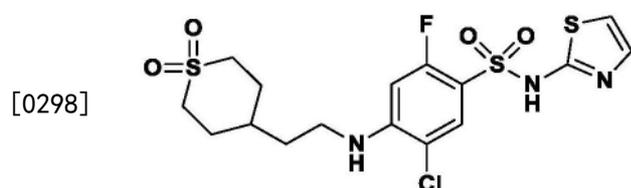
[0293] 5-氯-2-氟-4-((2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.57 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.26 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.83 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.61 (d, J=12.8Hz, 1H), 6.31 (br. s., 1H), 3.82 (dd, J=11.4, 3.3Hz, 2H), 3.31-3.13 (m, 2H), 2.50 (2H, m), 1.66-1.45 (m, 5H), 1.17 (dd, J=11.6, 3.9Hz, 2H) 。MS:420.0 (M+H)⁺。

[0294] 实施例72



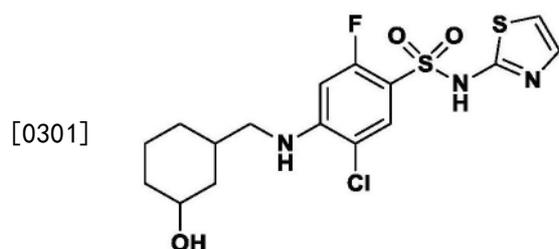
[0296] 5-氯-2-氟-4-((2-(四氢-2H-吡喃-3-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.57 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.24 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.80 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.60 (d, J=12.8Hz, 1H), 6.31 (br. s., 1H), 3.85-3.69 (m, 2H), 3.19 (d, J=6.2Hz, 1H), 3.00 (t, J=10.3Hz, 1H), 2.50 (2H, m), 1.84 (d, J=12.5Hz, 1H), 1.62-1.11 (m, 6H) 。MS:420.0 (M+H)⁺。

[0297] 实施例73



[0299] 5-氯-4-((2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.58 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.17 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.78 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.58 (d, J=13.2Hz, 1H), 6.12 (br. s., 1H), 3.56-3.45 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 2H), 3.13-2.92 (m, 4H), 2.06 (d, J=12.1Hz, 2H), 1.72-1.50 (m, 5H) 。MS:468.0 (M+H)⁺。

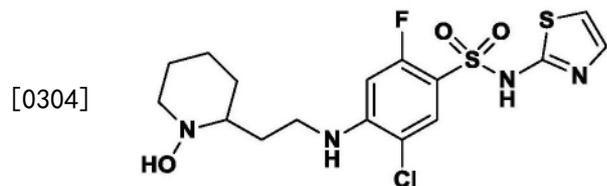
[0300] 实施例74



[0302] 5-氯-2-氟-4-((3-羟基环己基)甲基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.57 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.24 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.80 (d, J=4.8Hz, 1H),

6.63 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 6.35 (br. s., 1H), 3.13-2.93 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.71-1.57 (m, 3H), 1.22-1.11 (m, 1H), 1.07-0.97 (m, 1H), 0.87-0.70 (m, 2H)。MS: 420.0 (M+H)⁺。

[0303] 实施例75



[0305] 5-氯-2-氟-4-((2-(1-羟基哌啶-2-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。MS: 1.35min(方法A);1.04min(方法B)。435.0 (M+H)⁺。

[0306] 对于本领域技术人员应清楚的是,本公开文本并不限于前述说明性实施例,并且其可以在不背离本公开文本的基本属性的情况下体现为其他具体形式。因此,所述实施例应在所有方面视为说明性的,而不是限制性的,参考随附权利要求书,而不是前述实施例,并且因此意图包含在权利要求的等效内容的含义和范围内的所有变化。