



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103209980 B

(45) 授权公告日 2015. 06. 03

(21) 申请号 201180055123. X

(22) 申请日 2011. 11. 23

(30) 优先权数据

1059634 2010. 11. 23 FR

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 05. 16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2011/070736 2011. 11. 23

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/069503 EN 2012. 05. 31

(73) 专利权人 皮埃尔法布雷医药公司

地址 法国布洛涅-比扬古

(72) 发明人 E·杜邦-帕斯莱格 I·勒罗伊

C·皮尼耶

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314

代理人 程伟

(51) Int. Cl.

C07D 413/12(2006. 01)

C07D 417/12(2006. 01)

A61K 31/423(2006. 01)

A61K 31/428(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101296914 A, 2008. 10. 29, 全文.

W0 2009055357 A1, 2009. 04. 30, 全文.

CN 101503392 A, 2009. 08. 12, 全文.

W0 2009149508 A1, 2009. 12. 17, 全文.

W0 2006130986 A1, 2006. 12. 14, 全文.

审查员 严彤

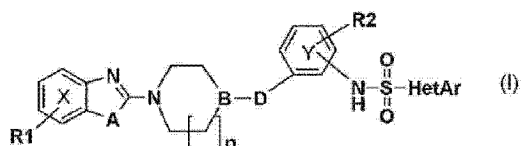
权利要求书6页 说明书33页

(54) 发明名称

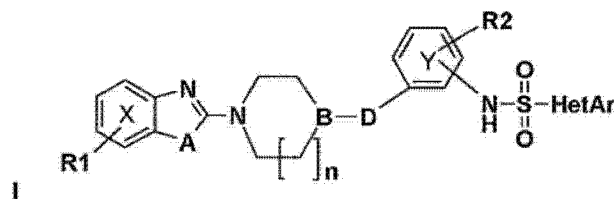
杂芳基磺酰胺类衍生物, 其制备及其在人类治疗中的应用

(57) 摘要

本发明涉及杂芳基磺酰胺类衍生物, 尤其是作为 Kv 钾通道, 更特别的是通道 Kv1. 5、Kv4. 3 或 Kv11. 1 的阻断剂, 其在临床治疗中的应用及其制备方法。这些化合物对应于下列通式(I)及其药学上可接受的盐: 其中 R1 代表苯基核心 X 的一个或多个取代基如: 氢、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、直链或支链的 C₁-C₄烷基或者直链或支链的 C₁-C₄烷氧基, A 代表氧或硫, 当 n=1 或 2 并且 D 代表 -C(=O)- 时 B 代表氮, 或者当 n=0 并且 D 代表 -CH₂O- 时或当 n=1 并且 D 代表 -O- 时 B 代表 CH, R2 代表氢、甲基、氟或氯原子或甲氧基, HetAr 代表吡啶基或喹啉基, 其可能被如直链或支链的 C₁-C₄烷基、直链或支链的 C₁-C₄烷氧基、卤素或三氟甲基的基团取代。



1. 一种通式 I 的化合物：



其中

R1 代表苯基核心 X 的一个或多个取代基，其选自氢，卤素，三氟甲基，三氟甲氧基，直链或支链的 C₁-C₄烷基和直链或支链的 C₁-C₄烷氧基，

n 代表 0、1 或 2，

A 代表氧或硫，

D 代表 -C(=O)-、-CH₂O- 或 -O-，

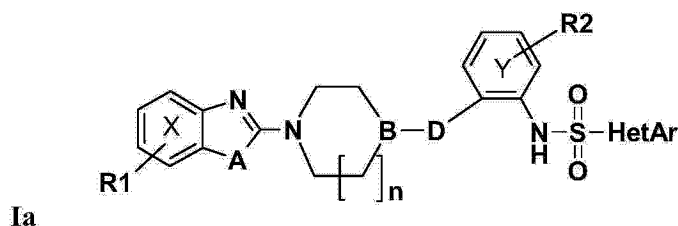
当 n = 1 或 2 并且 D 代表 -C(=O)- 时，B 代表氮，或者当 n = 0 并且 D 代表 -CH₂O- 时或当 n = 1 并且 D 代表 -O- 时，B 代表 CH，

R2 代表氢、甲基、氟或氯原子或甲氧基，和

HetAr 代表吡啶基或喹啉基，其可能被选自直链或支链的 C₁-C₄烷基，直链或支链的 C₁-C₄烷氧基，卤素和三氟甲基的基团取代，

或一种其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 所述的通式 I 的化合物，其特征在于，其为下述式 Ia 的化合物：



其中 R1、R2、A、B、D、n 和 HetAr 如权利要求 1 所定义，

或其药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求 1 所述的通式 I 的化合物，其特征在于，R1 代表苯基核心 X 的一个或多个取代基，其选自氢，F，Cl，Br，三氟甲基，三氟甲氧基，直链或支链的 C₁-C₄烷基和直链或支链的 C₁-C₄烷氧基。

4. 根据权利要求 1 所述的通式 I 的化合物，其特征在于，HetAr 代表吡啶基或喹啉基，其可能被选自直链或支链的 C₁-C₄烷基，直链或支链的 C₁-C₄烷氧基，F，Cl，Br 和三氟甲基的基团取代。

5. 根据权利要求 1 所述的通式 I 的化合物，其特征在于：

R1 代表苯基核心的一个或多个取代基，其选自氢，卤素，三氟甲基，三氟甲氧基，直链或支链的 C₁-C₄烷基和甲氧基，

n 代表 1，

A 代表氧或硫，

D 代表 -C(=O)- 或 -O-，

当 D 代表 -C(=O)- 时，B 代表氮，

或者当 D 代表 -O- 时, B 代表 CH,

R₂ 代表氢, 和

HetAr 代表 2- 吡啶基或 8- 喹啉基, 其可能被选自甲基和三氟甲基的基团取代, 或一种其药学上可接受的盐。

6. 根据权利要求 1 所述的通式 I 的化合物, 其特征在于:

R₁ 代表苯基核心的一个或多个取代基, 其选自氢, 卤素, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 直链或支链的 C₁-C₄烷基和甲氧基,

A 代表硫,

n 代表 1,

D 代表 -C(=O)-,

B 代表氮,

R₂ 代表氢, 和

HetAr 代表 2- 吡啶基, 其可能被选自甲基和三氟甲基的基团取代, 或一种其药学上可接受的盐。

7. 根据权利要求 1 所述的通式 I 的化合物, 其特征在于, 其选自:

1) N-(2-(4-(6- 氟苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 哌嗪 -1- 羰基) 苯基)-5-(三氟甲基) 吡啶 -2- 磺酰胺,

2) N-(2-(4-(6- 氟苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 哌嗪 -1- 羰基) 苯基)-吡啶 -2- 磺酰胺,

3) N-(2-(4-(6- 溴苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 哌嗪 -1- 羰基) 苯基)-吡啶 -2- 磺酰胺,

4) N-(2-(4-(6- 氯苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 哌嗪 -1- 羰基) 苯基)-吡啶 -2- 磺酰胺盐酸盐,

5) N-(2-(4-(4- 甲基苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 哌嗪 -1- 羰基) 苯基)-吡啶 -2- 磺酰胺,

6) N-(2-(4-(7- 氯苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 哌嗪 -1- 羰基) 苯基)-吡啶 -2- 磺酰胺,

7) N-(2-(4-(5-(三氟甲基) 苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 哌嗪 -1- 羰基) 苯基) 吡啶 -2- 磺酰胺,

8) N-(2-(4-(6- 氯苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 哌嗪 -1- 羰基) 苯基)-5-(三氟甲基) 吡啶 -2- 磺酰胺,

9) N-(2-(4-(6- 溴苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 哌嗪 -1- 羰基) 苯基)-6- 甲基吡啶 -2- 磺酰胺二盐酸盐,

10) N-(3-(4-(6- 氯苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 哌嗪 -1- 羰基)-苯基)-吡啶 -2- 磺酰胺,

11) N-(3-(4-(6- 氯苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 哌嗪 -1- 羰基)-苯基)-吡啶 -2- 磺酰胺,

12) N-(3-(4-(6- 氯苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 哌嗪 -1- 羰基)-苯基)-6- 甲基吡啶 -2- 磺酰胺,

13) N-(4-(4-(6- 氟苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 哌嗪 -1- 羰基)-苯基)-吡啶 -2- 磺酰胺,

14) N-(4-(4-(6- 氯苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 哌嗪 -1- 羰基)-苯基)-吡啶 -2- 磺酰胺,

15) N-(4-(4-(6- 氯苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 哌嗪 -1- 羰基)-苯基)-吡啶 -2- 磺酰胺,

16) N-(2-(4-(6- 溴苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 哌嗪 -1- 羰基)-苯基)-喹啉 -8- 磺酰胺,

17) N-(2-(4-(6- 氯苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 哌嗪 -1- 羰基)-苯基)-喹啉 -8- 磺酰胺,

18) N-(2-(4-(6- 氯苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 哌嗪 -1- 羰基)-苯基)-喹啉 -8- 磺酰胺,

19) N-(2-(4-(6-(三氟甲氧基)苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-羰基)-苯基)喹啉-8-磺酰胺,

20) N-(2-(4-(4-甲基苯并[d]噻唑-2-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基)-苯基)喹啉-8-磺酰胺,

21) N-(2-(1-(6-甲基苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-4-基氧基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺,

22) N-(2-(1-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-4-基氧基)苯基)吡啶-2-磺酰胺,

23) N-(2-(1-(5-叔丁基苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-4-基氧基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺,

24) N-(2-(1-(5-氯苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-4-基氧基)苯基)吡啶-2-磺酰胺,

25) N-(2-(1-(苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-4-基氧基)苯基)吡啶-2-磺酰胺,

26) N-(2-(1-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-4-基氧基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺,

27) N-(2-(1-(6-溴苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-4-基氧基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺,

28) N-(2-((1-(苯并[d]噻唑-2-基)吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺,

29) N-(2-((1-(6-氟苯并[d]噻唑-2-基)吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺,

30) N-(2-((1-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)吡啶-2-磺酰胺,

31) N-(2-((1-(4-甲基苯并[d]噻唑-2-基)吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺,

32) N-(2-((1-(4-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺,

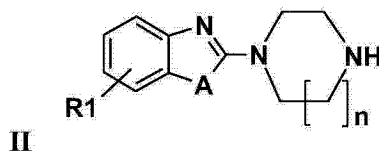
33) N-(2-(4-(6-溴苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-羰基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺锂,

34) N-(2-(4-(6-溴苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-羰基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺钠, 和

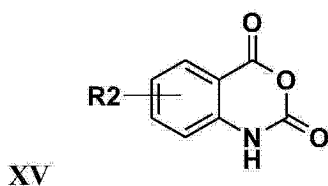
35) N-(2-(4-(6-溴苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-羰基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺钾。

8. 一种其中 B = N 的根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的通式 I 的化合物的制备方法, 其包括以下连续的步骤:

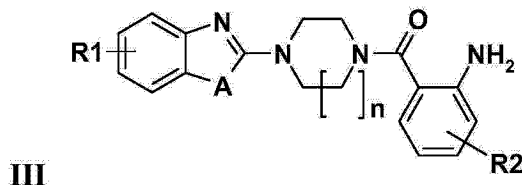
(a1) 在碱的存在下, 将其中 R1、A 和 n 如权利要求 1 所定义的下述通式 II 的化合物



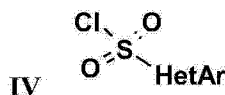
与其中 R2 如权利要求 1 所定义的下述通式 XV 的依托酸酐的衍生物缩合:



以得到其中 R1、R2、A 和 n 如权利要求 1 所定义的下述通式 III 的中间体：



(a2) 在碱的存在下,将式 III 的中间体与其中 HetAr 如权利要求 1 所定义的下述通式 IV 的磺酰氯缩合：



以得到式 I 的化合物,和

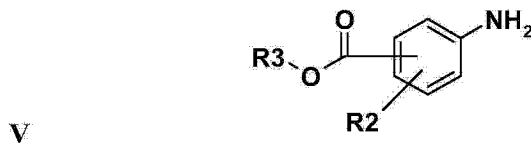
(a3) 任选地,在药学上可接受的碱或酸的存在下,使在先前步骤 (a2) 中获得的式 I 的化合物成盐,以得到式 I 的化合物的药学上可接受的盐。

9. 根据权利要求 8 所述的方法,其特征在于,步骤 (a1) 中使用的碱是二甲氨基吡啶。

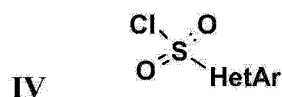
10. 根据权利要求 8 所述的方法,其特征在于,步骤 (a2) 中使用的碱是吡啶。

11. 一种其中 B = N 的根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的通式 I 的化合物的制备方法,其包括以下连续的步骤：

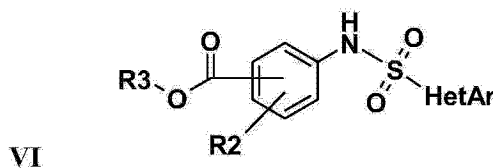
(b1) 在碱的存在下,将其中 R3 代表直链或支链的 C₁-C₄烷基并且 R2 如权利要求 1 所定义的下述通式 V 的化合物：



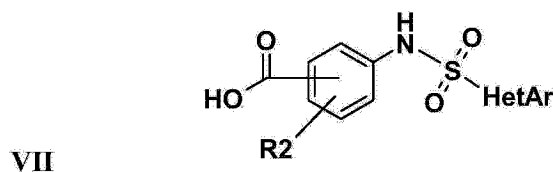
与其中 HetAr 如权利要求 1 所定义的下述通式 IV 的磺酰氯缩合,



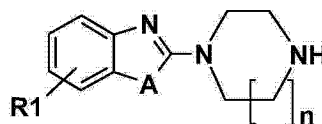
以得到其中 R3 如前所定义并且 R2 和 HetAr 如权利要求 1 所定义的下述式 VI 的化合物：



(b2) 在碱的存在下,对式 VI 的化合物进行皂化,以得到其中 R2 和 HetAr 如权利要求 1 所定义的下述式 VII 的化合物：



(b3) 将式 VII 的化合物与其中 R1、A 和 n 如权利要求 1 所定义的下述式 II 的化合物偶联,



II

以得到式 I 的化合物,和

(b4) 任选地,在药学上可接受的碱或酸的存在下,使在先前步骤 (b3) 中获得的式 I 的化合物成盐,以得到式 I 的化合物的药学上可接受的盐。

12. 根据权利要求 11 所述的方法,其特征在于,步骤 (b1) 中使用的碱是吡啶。

13. 根据权利要求 11 所述的方法,其特征在于,步骤 (b2) 中使用的碱是草碱。

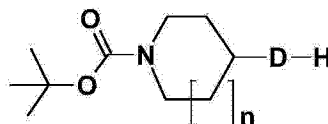
14. 一种其中 B = CH 的根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的通式 I 的化合物的制备方法,其包括以下连续的步骤:

(c1) 将其中 R2 如通式 I 所定义的下述通式 VIII 的化合物:



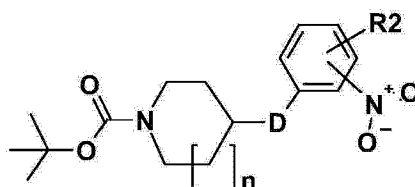
VIII

与其中 D 和 n 如权利要求 1 所定义的下述通式 IX 的化合物缩合:



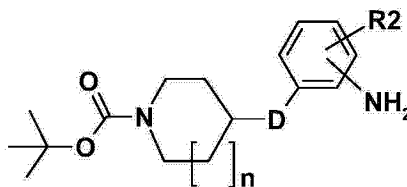
IX

以得到其中 R2、D 和 n 如权利要求 1 所定义的下述式 X 的化合物:



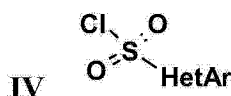
X

(c2) 将式 X 的化合物还原,以得到其中 R2、D 和 n 如权利要求 1 所定义的下述式 XI 的化合物:



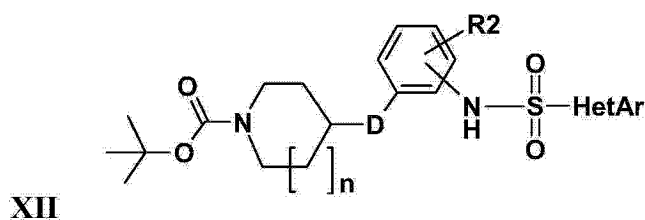
XI

(c3) 在碱的存在下,将式 XI 的化合物与其中 HetAr 如权利要求 1 所定义的下述通式 IV 的磺酰氯偶联,

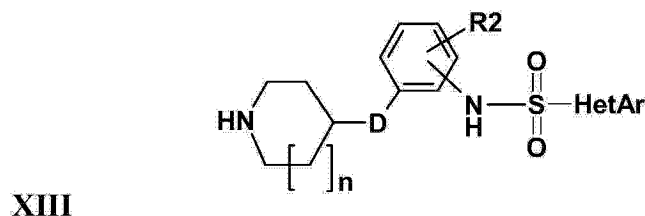


IV

以得到其中 HetAr、R2、D 和 n 如权利要求 1 所定义的下述式 XII 的化合物:



(c4) 将式 XII 的化合物的酰胺基团水解,以得到其中 HetAr、R2、D 和 n 如权利要求 1 所定义的下述式 XIII 的化合物:



(c5) 将式 XIII 的化合物与其中 R1 和 A 如权利要求 1 所定义的下述式 XIV 的化合物偶联:



以得到式 I 的化合物,和

(c6) 任选地,在药学上可接受的碱或酸的存在下,使在先前步骤 (c5) 中获得的式 I 的化合物成盐,以得到式 I 的化合物的药学上可接受的盐。

15. 根据权利要求 14 所述的方法,其特征在于,步骤 (c3) 中使用的碱是吡啶。

16. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的通式 I 的化合物在制备药物中的用途。

17. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的通式 I 的化合物在制备 Kv 钾通道的阻断剂中的用途。

18. 根据权利要求 17 所述的用途,其特征在于,所述 Kv 钾通道是 Kv1.5、Kv4.3 或 Kv11.1 通道。

19. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物在制备药物中的用途,所述药物旨在治疗和 / 或预防需要 Kv 钾通道的阻断剂的疾病。

20. 根据权利要求 19 所述的用途,其特征在于,所述 Kv 钾通道是 Kv1.5、Kv4.3 或 Kv11.1 通道。

21. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物在制备药物中的用途,所述药物旨在治疗和 / 或预防心房纤维颤动、心耳和 / 或心室的心率紊乱、或者其中细胞周期和 / 或细胞增殖和 / 或再生受损的疾病。

22. 根据权利要求 21 所述的用途,其特征在于,所述药物旨在治疗和 / 或预防癌症或慢性炎症。

23. 一种药物组合物,其包括根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的通式 I 的化合物联合至少一种药学上可接受的赋形剂。

杂芳基磺酰胺类衍生物,其制备及其在人类治疗中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及杂芳基磺酰胺类衍生物,其制备方法及其在人类治疗中的应用,其作为 Kv 钾通道,特别是通道 Kv1.5、Kv4.3 和 Kv11.1 的阻断剂。

背景技术

[0002] 钾通道代表了人类基因组中最大的离子通道家族,具有大约 80 个基因(Tamargo 等人,Cardiovasc. Res. 2004, 62:9-33)。这些钾通道可以被细分为 3 个亚家族:通过电位或电压(K_v 通道)和钙(K_{Ca} 通道)激活的通道、内向整流通道(K_{ir})和双孔钾通道(K_{2p})。电压激活通道亚家族是人类机体中最具代表性的一种,在可兴奋细胞(心肌细胞、神经元、横纹肌或平滑肌细胞)和非可兴奋细胞如胰腺细胞、前列腺细胞、甲状旁腺细胞等中具有几乎无处不在的分布(用于回顾, Gutman 等人, Pharmacol. Rev. 2005, 57:473-508)。

[0003] 可兴奋细胞中 Kv 钾通道的主要功能是控制静息膜电位和动作电位时程(Nerbonne 和 Kass, Physiol. Rev. 2005, 85:1205-1253)。正因如此,在该控制中涉及若干 Kv 通道,在心耳(heart auricle)和心室中均涉及。Kv4.3 通道结合 KChIP2 亚单位形成电流 I_{to} ,其涉及动作电位(PA)的过早复极化阶段, KVLQT1/MinK 和 hERG 通道涉及 PA 的后期复极化阶段(分别产生电流 I_{Ks} 和 I_{Kr})。上述通道均匀分布于心耳和心室之间。然而,两种其他类型的钾通道表现为仅分布于心耳。负责电流 I_{Kur} 的电位依赖性钾通道($K_{v1.5}$)和乙酰胆碱激活的内向整流通道(负责电流 I_{K-Ach} 的 Kir3.1 和 Kir3.4)。

[0004] 在许多病理学中,特别是心律失常病理学中观察到膜电活动的改变。在后者当中,心房纤维颤动(FA)是一种严重的节律紊乱,其对应于心房肌细胞的完全失去共时性(desynchronised)的活动,导致中断的、快速的和不规则的电活动。心房组织中电折返通路(electrical reentry circuit)的出现造成 FA (Miyasaka Y 等人, Circulation 2006, 114:119-125)。目前还没有在心房阶段特定的抗无节律(anti-arrhythmic)治疗,以减少 FA 的发病,这从而构成了一种重要的医疗需求(Page 和 Roden, Nat. Rev. Drug Discov. 2005, 4:899-910)。

[0005] 许多同时激活的微折返通路的存在解释了通过腔内手段或者在心电图中观察到的电活动的无常特性(anarchic character)。这种节律紊乱通常在电生理学术语中的病理心房肌上发展,其不应期很短并且很不平等,因此非常容易受到最小的期外收缩的侵害。这些异常现象形成部分心肌重构现象,接着是超负荷压力或造成形态学改变(肥大、扩张、纤维化)的拉伸,以及在跨膜离子电流的调控中的改变,改变心房肌细胞的电生理特性。考虑到每一个 FA 通路维持(或加重)了这种机械和电生理的重构过程,将会理解的是,FA 具有复发的巨大潜在风险,并且其是朝着慢性自然发展的。相反地,最近已经确定局灶型 FA,起源于一个精确的位点,其几乎总被发现为肺静脉中心房肌细胞的延伸。

[0006] FA 的这些相当罕见的情况具有相当单形态的特性,并且在任何事件中,其可比于发起的或在危机之间间歇性观察的心房性期外收缩。在所有情况下,心房收缩的损失的后果是介于 20 和 30% 之间的心率的降低,并且损失越高,速率越容易被降低至基底状态。同

时,心房内(特别是特定口袋如心房内)血栓的存在对血栓栓塞的风险负有责任。然而,栓塞的风险仅部分地以FA的单独存在为条件,因为心房瘀血同样关乎腔内压力的增加(收缩性或舒张性左心室功能不全,瓣膜性心脏病或瓣膜置换术)。

[0007] 因此,电重构构成FA发生的主要基质;它起因于L-型钙通道的活性的降低,允许Kv1.5钾通道通过超快速钾电流来充分发挥其复极化作用(Bhakta和Miller,Expert Opin. Ther. Targets 2007, 11:1161-1178)。其结果是不应期的急剧的缩短,构成微折返的触发因素。值得记住的是,在心室阶段不功能性表达Kv1.5钾通道,因此,这些通道的阻断剂构成选定的心房阶段抗无节律剂,而不影响心室电生理。其药理作用表现为不应期的延长,进而表现为微折返通路较少的发生。采用参考产品获得的一些实验数据证实了作为治疗靶标的Kv1.5的阻断的好处(Gögelein等人,Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2004, 370:183-192;Regan等人,J. Pharmacol. Exp. Ther. 2008, 324:322-330)。

[0008] 可兴奋细胞中膜电位的快速改变是众所周知的,但是在所有的细胞中观察到电位的缓慢变化并且与细胞周期的控制相关。所述细胞周期是细胞行为的关键参数,其必须受到调控和协调用于发育、组织再生和细胞增殖(Pardo, Physiology, 2004, 19:285-292;Blackiston等人,Cell Cycle, 8-21:3527-3536)。通常而言,钾通道的阻断导致生理模型(如淋巴细胞中)和病理模型(癌症)中减少的增殖。钾通道在调控细胞周期中的作用已经在许多细胞类型中得到证明,无论是源自人类黑色素瘤、肺癌、淋巴瘤、间皮瘤、肝细胞癌、淋巴细胞、单核细胞的生理性或病理性细胞类型(肿瘤细胞系或肿瘤)(用于参考,Pardo等人,J. Membr. Biol. 2005, 205:115-124)。

发明内容

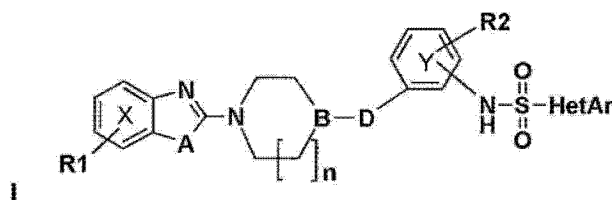
[0009] 如先前所使用,术语“Kv”是指电压依赖性钾通道家族,并且包括各种亚家族(Kv1.、KV2.、KV3.等),其中有KV1.1、Kv1.2、KV1.3通道,...“Kv通道的阻断剂”指称减少或阻止K⁺离子流过通道的分子。

[0010] 如本文中所使用,术语“盐”指的是本发明的化合物的酸式或碱式加成盐(尤其是矿物盐),并且尤其是使用如LiOH、KOH或NaOH的碱的碱式加成盐或使用如HCl的酸的酸式加成盐。所述盐优选为药学上可接受的,即其对于施用其的患者而言是无毒的。术语“药学上可接受的”是指当被施用于动物或人时,分子实体和组合物不产生不良反应或致敏作用,或者其他不合意的反应。当在本文中使用时,术语“药学上可接受的赋形剂”包括所有的稀释剂、添加剂或赋形剂,如防腐剂、填充剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、分散剂、抗菌剂或抗真菌剂,或者允许肠道和消化吸收和重吸收被减慢的试剂。这些介质或载体的使用是本领域中众所周知的。除非所述试剂与杂芳基磺酰胺类衍生物是化学不相容的,否则可以预想其在含有本发明的化合物的药物组合物中的使用。在本发明的上下文中,术语“治疗”,如本文中所使用,是指防止或抑制该术语所应用的影响,或者该影响的一种或多种症状的发生或发展。

[0011] 本发明的目的是杂芳基磺酰胺类衍生物,其为Kv钾通道(更具体的是Kv1.5、Kv4.3和Kv11.1通道)的阻断剂,及其在临床治疗中的应用。

[0012] 这些化合物具有下述通式I:

[0013]



[0014] 其中

[0015] R1 代表苯基核心 X 的一个或多个取代基,其选自氢、卤素(如 F、Cl、Br)、三氟甲基、三氟甲氧基、直链或支链的 C₁-C₄烷基、和直链或支链的 C₁-C₄烷氧基,

[0016] n 代表 0、1 或 2,

[0017] A 代表氧或硫,

[0018] D 代表 -C(=O)-、-CH₂O- 或 -O-,

[0019] 当 n=1 或 2 并且 D 代表 -C(=O)- 时, B 代表氮,

[0020] 或者当 n=0 并且 D 代表 -CH₂O- 时或当 n=1 并且 D 代表 -O- 时, B 代表 CH,

[0021] R2 代表氢、甲基、氟或氯原子或甲氧基,

[0022] HetAr 代表吡啶基或喹啉基,其可能被如直链或支链的 C₁-C₄烷基、直链或支链的 C₁-C₄烷氧基、卤素(如 F、Cl、Br) 或三氟甲基的基团取代,

[0023] 及其药学上可接受的盐。

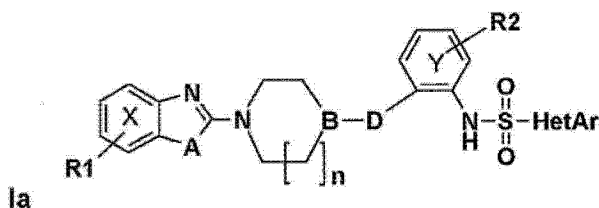
[0024] 磺酰氨基团(-NH-SO₂HetAr) 能够定位于苯基核心 Y 上基团 D 所占据的位置的邻位、间位或对位。

[0025] 根据本发明,“直链或支链的 C₁-C₄烷基”是指直链或支链的烃链,包括 1 至 4 个碳原子,如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。

[0026] 根据本发明,“直链或支链的 C₁-C₄烷氧基”是指通过氧原子连接至分子的剩余部分的如上所定义的直链或支链的 C₁-C₄烷基,如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基和叔丁氧基。

[0027] 根据本发明的一个实施方案,通式 I 的化合物是符合下述式(Ia) 的那些化合物:

[0028]



[0029] 其中 R1、R2、A、B、D、n 和 HetAr 如上所定义,

[0030] 及其药学上可接受的盐。

[0031] 根据本发明的另一个实施方案,通式 I 或 Ia 的化合物是那些化合物,其中:

[0032] R1 代表苯基核心 X 的一个或多个取代基,其选自氢、卤素(如 F、Cl、Br)、三氟甲基、三氟甲氧基、直链或支链的 C₁-C₄烷基和甲氧基,

[0033] n 代表 1,

[0034] A 代表氧或硫,

[0035] D 代表 -C(=O)- 或 -O-,

[0036] 当 D 代表 -C(=O)- 时, B 代表氮,

- [0037] 或者当 D 代表 -O- 时, B 代表 CH,
- [0038] R₂ 代表氢,
- [0039] HetAr 代表 2- 吡啶基或 8- 喹啉基, 其可能被如甲基或三氟甲基的基团取代,
- [0040] 并且磺酰氨基团 (-NH-SO₂HetAr) 尤其定位于苯基核心 Y 上基团 D 所占据的位置的邻位,
- [0041] 及其药学上可接受的盐。
- [0042] 根据本发明的另一个实施方案, 通式 I 或 Ia 的化合物是那些化合物, 其中:
- [0043] R₁ 代表苯基核心 X 的一个或多个取代基, 其选自氢、卤素 (如 F、Cl、Br)、三氟甲基、三氟甲氧基、直链或支链的 C₁-C₄ 烷基和甲氧基,
- [0044] A 代表硫,
- [0045] n 代表 1,
- [0046] D 代表 -C(=O)-,
- [0047] B 代表氮,
- [0048] R₂ 代表氢,
- [0049] HetAr 代表 2- 吡啶基, 其可能被如甲基或三氟甲基的基团取代,
- [0050] 并且磺酰氨基团 (-NH-SO₂HetAr) 定位于苯基核心 Y 上基团 D 所占据的位置的邻位,
- [0051] 及其药学上可接受的盐。
- [0052] 本发明涉及通式 I 的化合物, 其特征在于, 其选自:
- [0053] 1) N-(2-(4-(6- 氟苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 哌嗪 -1- 羰基) 苯基)-5-(三氟甲基) 吡啶 -2- 磺酰胺,
- [0054] 2) N-(2-(4-(6- 氟苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 哌嗪 -1- 羰基) 苯基)-吡啶 -2- 磺酰胺,
- [0055] 3) N-(2-(4-(6- 溴苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 哌嗪 -1- 羰基) 苯基)-吡啶 -2- 磺酰胺,
- [0056] 4) N-(2-(4-(6- 氯苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 哌嗪 -1- 羰基) 苯基)-吡啶 -2- 磺酰胺盐酸盐,
- [0057] 5) N-(2-(4-(4- 甲基苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 哌嗪 -1- 羰基) 苯基)-吡啶 -2- 磺酰胺,
- [0058] 6) N-(2-(4-(7- 氯苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 哌嗪 -1- 羰基) 苯基)-吡啶 -2- 磺酰胺,
- [0059] 7) N-(2-(4-(5-(三氟甲基) 苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 哌嗪 -1- 羰基) 苯基) 吡啶 -2- 磺酰胺,
- [0060] 8) N-(2-(4-(6- 氯苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 哌嗪 -1- 羰基) 苯基)-5-(三氟甲基) 吡啶 -2- 磺酰胺,
- [0061] 9) N-(2-(4-(6- 溴苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 哌嗪 -1- 羰基) 苯基)-6- 甲基吡啶 -2- 磺酰胺二盐酸盐,
- [0062] 10) N-(3-(4-(6- 氯苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 哌嗪 -1- 羰基)- 苯基)-吡啶 -2- 磺酰胺,

[0063] 11)N-(3-(4-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-羰基)-苯基)-吡啶-2-磺酰胺,

[0064] 12)N-(3-(4-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-羰基)-苯基)-6-甲基吡啶-2-磺酰胺,

[0065] 13)N-(4-(4-(6-氟苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-羰基)-苯基)-吡啶-2-磺酰胺,

[0066] 14)N-(4-(4-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-羰基)-苯基)-吡啶-2-磺酰胺,

[0067] 15)N-(4-(4-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-羰基)-苯基)-吡啶-2-磺酰胺,

[0068] 16)N-(2-(4-(6-溴苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-羰基)-苯基)-喹啉-8-磺酰胺,

[0069] 17)N-(2-(4-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-羰基)-苯基)-喹啉-8-磺酰胺,

[0070] 18)N-(2-(4-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-羰基)-苯基)-喹啉-8-磺酰胺,

[0071] 19)N-(2-(4-(6-(三氟甲氧基)苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-羰基)-苯基)喹啉-8-磺酰胺,

[0072] 20)N-(2-(4-(4-甲基苯并[d]噻唑-2-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基)-苯基)喹啉-8-磺酰胺,

[0073] 21)N-(2-(1-(6-甲基苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-4-基氧基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺,

[0074] 22)N-(2-(1-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-4-基氧基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺,

[0075] 23)N-(2-(1-(5-叔丁基苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-4-基氧基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺,

[0076] 24)N-(2-(1-(5-氯苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-4-基氧基)苯基)吡啶-2-磺酰胺,

[0077] 25)N-(2-(1-(苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-4-基氧基)苯基)吡啶-2-磺酰胺,

[0078] 26)N-(2-(1-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-4-基氧基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺,

[0079] 27)N-(2-(1-(6-溴苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-4-基氧基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺,

[0080] 28)N-(2-((1-(苯并[d]噻唑-2-基)吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺,

[0081] 29)N-(2-((1-(6-氟苯并[d]噻唑-2-基)吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺,

[0082] 30)N-(2-((1-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)吡啶-2-磺酰胺,

[0083] 31)N-(2-((1-(4-甲基苯并[d]噻唑-2-基)吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺,

[0084] 32)N-(2-((1-(4-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺,

[0085] 33)N-(2-(4-(6-溴苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-羰基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺锂,

[0086] 34)N-(2-(4-(6-溴苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-羰基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺钠,和

[0087] 35)N-(2-(4-(6-溴苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-羰基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺钾。

[0088] 本发明的目的还涉及通式 I 的化合物的药学上可接受的盐。

[0089] 本发明还涉及用作药物的通式 I 的化合物及其药学上可接受的盐。

[0090] 本发明还涉及用作 Kv 钾通道,更特别的是 Kv1.5、Kv4.3 或 Kv11.1 通道的阻断剂的通式 I 的化合物及其药学上可接受的盐。

[0091] 本发明还涉及用作药物的通式 I 的化合物及其药学上可接受的盐,所述药物旨在治疗 and / 或预防需要 Kv 钾通道,更特别的是 Kv1.5、Kv4.3 和 Kv11.1 通道的阻断剂的疾病。

[0092] 本发明还涉及用作药物的通式 I 的化合物及其药学上可接受的盐,所述药物旨在治疗 and / 或预防心房纤维颤动、心耳和 / 或心室的心律紊乱、和其中细胞周期和 / 或细胞增殖和 / 或再生受损的病理学(癌症、慢性炎症)。

[0093] “受损”被理解为从初始状态的恶化。

[0094] 本发明还延伸至药物组合物,其特征在于其含有作为其活性成分的通式 I 的化合物或一种其药学上可接受的盐。

[0095] 本发明还涉及一种药物组合物,其特征在于其含有通式 I 的化合物或一种其药学上可接受的盐联合至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0096] 根据本发明的药物组合物能够被经口、舌下、皮下、肌肉内、静脉内、透皮、局部或直肠施用。在这种情况下,活性成分可以以施用单元的形式(与传统药物载体混合)施用于动物或人类。适当的施用单元形式包括口服施用的形式如丸剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂和口服溶液剂或混悬剂,舌下和口腔的施用形式,皮下的、外用的、肌肉内的、静脉内的、鼻内的或眼内的施用形式,和直肠的施用形式。适用于选定的施用形式的制剂是本领域技术人员已知的并且描述于,例如,Remington, The science and Practice of Pharmacy, 19th edition, 1995, Mack Publishing Company。

[0097] 能够调整本发明的组合物中通式 I 的化合物的剂量以获得一些活性物质,所述活性物质在获得特别针对施用方法的组合物的合意的治疗应答方面是有效的。本发明的化合物的有效剂量根据多种参数如(例如)选定的施用方法、体重、年龄、性别、病理学性质和需要治疗的个体的敏感性而变化。因此,最佳剂量学必须根据本领域专家相关判断的参数来确定。

[0098] 本发明还延伸至尤其是如下所定义的通式 I 的化合物的化学制备方法。

[0099] 合成

[0100] 通过使用如下所述的合成方法,或者通过使用本领域技术人员已知的合成方法,

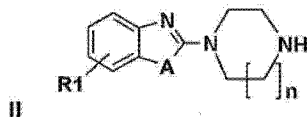
能够合成本发明的化合物。

[0101] 方法 1 (当 B=N 时)

[0102] 这种其中 B=N 的通式 I 的化合物的合成方法(方案 1)的特征在于以下连续的步骤:

[0103] (a1)在碱如 DMAP 的存在下,尤其是在如 THF 和 DMF 的溶剂的共混物中,将其中 R1、A 和 n 如通式 I 所定义的通式 II 的衍生物,

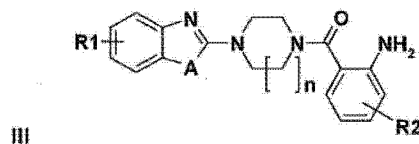
[0104]



[0105] 与其中 R2 如通式 I 所定义的依托酸酐 XV 的衍生物缩合。

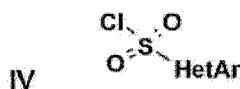
[0106] (a2)然后在碱如吡啶的存在下,尤其是在如二氯甲烷的溶剂中,将获得的中间体 III

[0107]



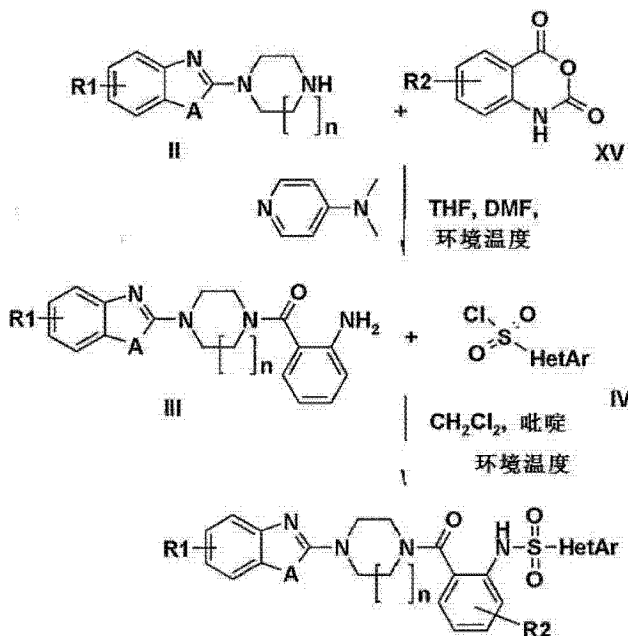
[0108] 与其中 HetAr 如通式 I 所定义的通式 IV 的磺酰氯缩合。

[0109]



[0110] (a3)在药学上可接受的碱或酸的存在下,可以使在先前步骤(a2)中获得的式 I 的化合物成盐,以得到式 I 的化合物的药学上可接受的盐。

[0111]



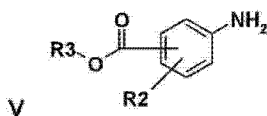
[0112] 方案 1:

[0113] 方法 2 (当 B=N 时)

[0114] 这种其中 B=N 的通式 I 的化合物的合成方法(方案 2)的特征在于以下连续的步骤:

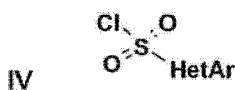
[0115] (b1) 在碱如吡啶的存在下,尤其是在如二氯甲烷的溶剂中,将其中 R3 代表直链或支链的 C₁-C₄烷基如甲基或乙基并且 R2 如通式 I 所定义的通式 V 的衍生物

[0116]



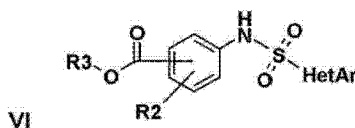
[0117] 与其中 HetAr 如通式 I 所定义的通式 IV 的磺酰氯缩合。

[0118]



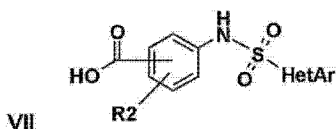
[0119] (b2) 尤其是在碱如草碱的存在下,特别是在如乙醇的溶剂中,对以这种方式获得的化合物 VI 进行皂化,

[0120]



[0121] 以得到化合物 VII。

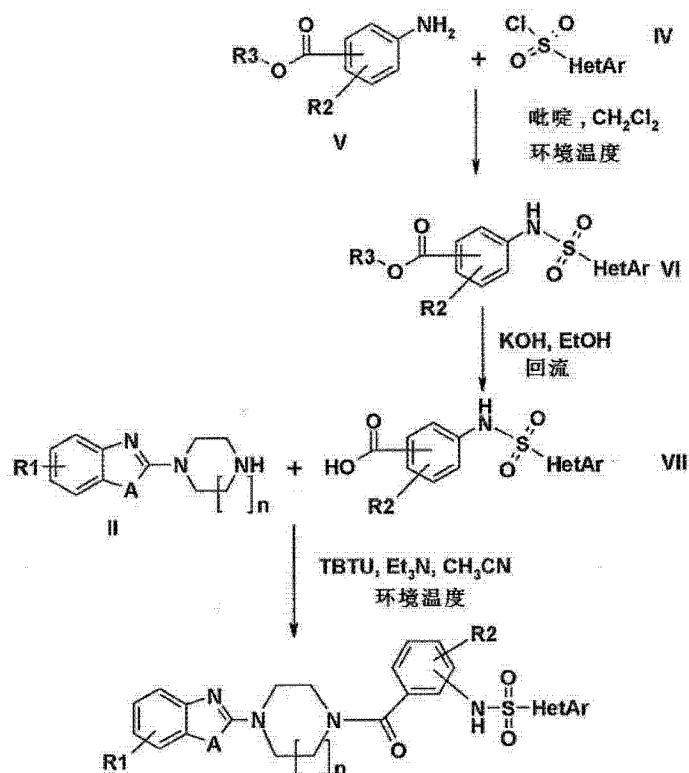
[0122]



[0123] (b3) 尤其是在工艺条件下,例如在溶剂如乙腈中的 TBTU 和 Et₃N 的存在下,将后者与先前定义的中间体 II 偶联,以得到式 I 的化合物。

[0124] (b4) 在药学上可接受的碱或酸的存在下,可以将先前步骤(b3)中获得的式 I 的化合物转化成盐,以得到式 I 的化合物的药学上可接受的盐。

[0125]



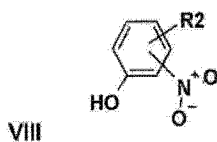
[0126] 方案 2:

[0127] 方法 3 (当 B=CH 时)

[0128] 这种其中 B=CH 的通式 I 的化合物的合成方法(方案 3)的特征在于以下连续的步骤:

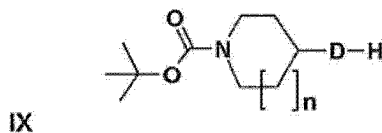
[0129] (c1) 尤其是在工艺条件下,如在 THF 中的三苯基膦、偶氮二甲酸二乙酯的存在下的 Mitsunobu 偶联的工艺条件下,将其中 R₂ 如通式 I 所定义的通式 VIII 的衍生物,

[0130]



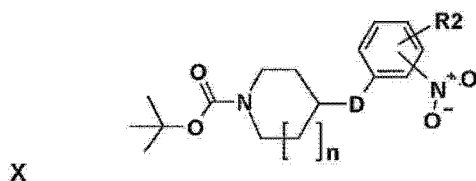
[0131] 与其中当 B 代表 CH 时, D 和 n 如通式 I 所定义的通式 IX 的衍生物缩合。

[0132]



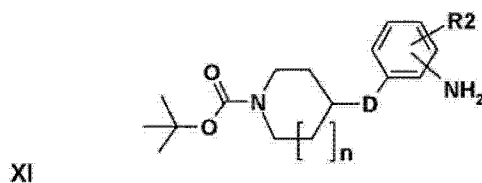
[0133] (c2) 然后,尤其是通过使用工艺条件下,如在溶剂如乙醇中的,在氢气气氛中的钯碳,将以这样的方式获得的中间体 X 还原,

[0134]



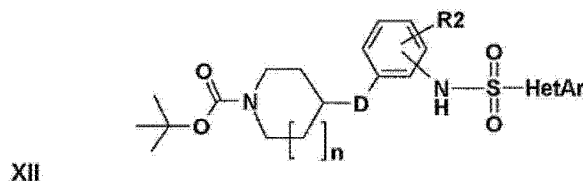
[0135] 其能够使中间体 XI 得到分离。

[0136]



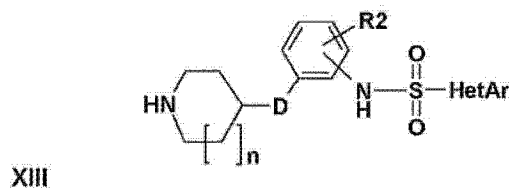
[0137] (c3) 在碱如吡啶的存在下,尤其是在如二氯甲烷的溶剂中,将后者与其中 HetAr 如通式 I 所定义的通式 IV 的磺酰氯偶联,产生中间体 XII。

[0138]



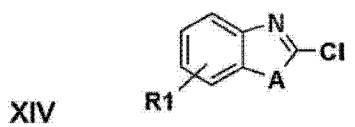
[0139] (c4) 尤其是在三氟乙酸的存在下,尤其是在如二氯甲烷的溶剂中,将后者的酰胺基团水解,以得到中间体 XIII。

[0140]



[0141] (c5) 然后,尤其是在工艺条件下,如在溶剂如乙醇和水的共混物中的碳酸氢钠的存在下,将化合物 XIII 与其中 R1 和 A 如通式 I 所定义的中间体 XIV 偶联,

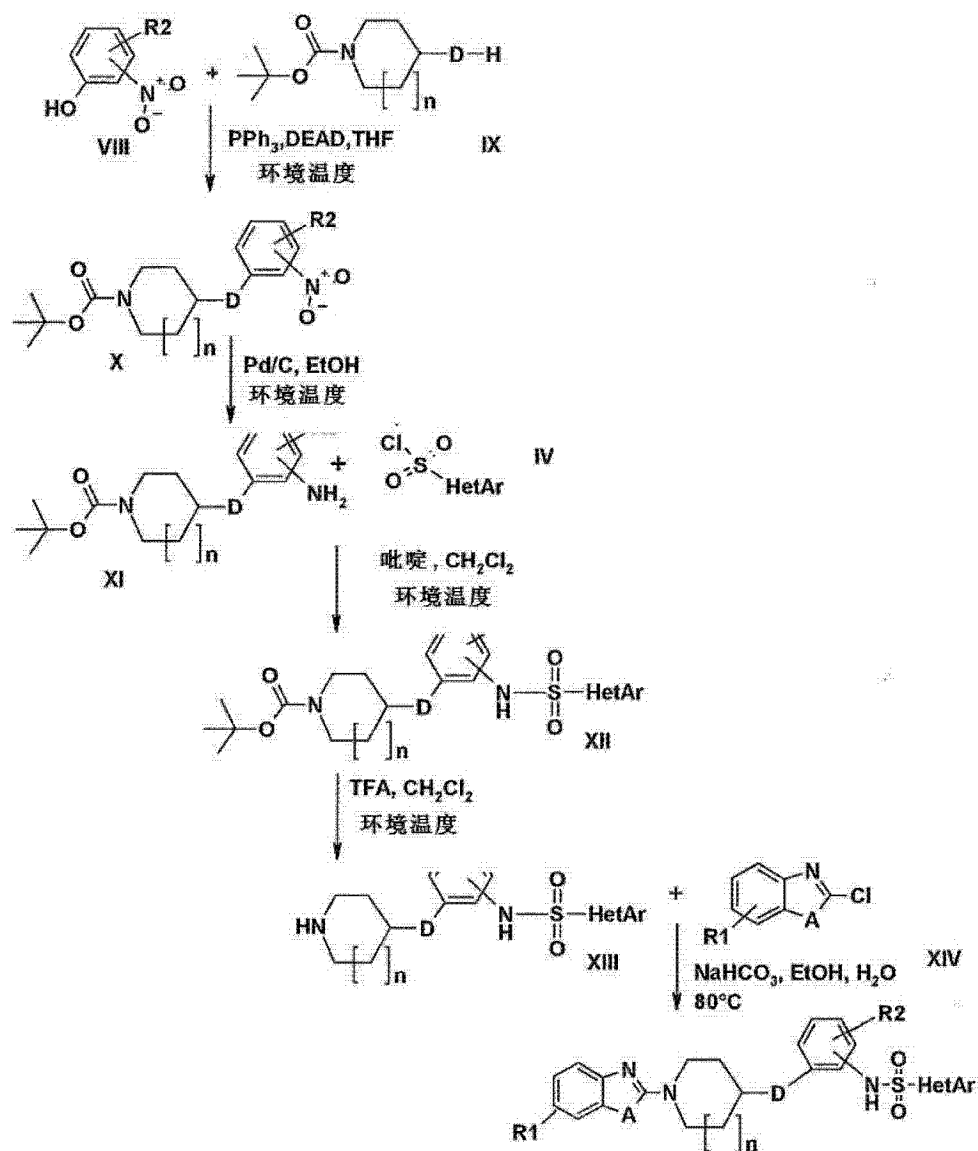
[0142]



[0143] 以得到通式 I 的化合物。

[0144] (c6) 在药学上可接受的碱或酸的存在下,可以使在先前步骤(c5)中获得的式 I 的化合物成盐,以得到式 I 的化合物的药学上可接受的盐。

[0145]



[0146] 方案 3

[0147] 如果需要, 可以使用选自萃取、过滤、硅胶色谱法、正相或反相的制备型 HPLC、或结晶的一种或多种纯化方法对中间体和终产物进行纯化。

[0148] 上述方法中使用的起始原料是市售的或者是本领域技术人员使用文献中描述的方法很容易得到的。

具体实施方式

[0149] 下列实施例阐明本发明而不限其范围。

[0150] 元素分析和质谱和 NMR 确定化合物的结构。

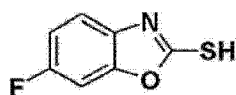
[0151] 实施例

[0152] A) 中间体

[0153] 中间体 1:

[0154] a) 6-氟-苯并噁唑-2-硫醇(1a)

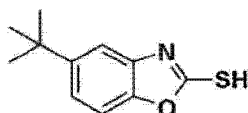
[0155]



[0156] 在 0- 乙基黄原酸钾 (27.7g, 173mmol) 的存在下, 将 2- 氨基 -5- 氟苯酚 (10g, 79mmol) 置于 100mL 的乙醇中, 回流过夜。在浓缩至干后, 将残留物在 1N HCl 溶液中研磨, 过滤, 然后用 1N HCl 冲洗。真空干燥后, 分离得到 13.8g 棕色固体 (定量产率)。

[0157] b) 5- 叔丁基 - 苯并噁唑 -2- 硫醇 (1b)

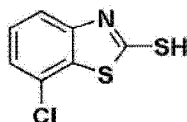
[0158]



[0159] 使用对于中间体 1a 所述的过程, 由 2- 氨基 -4- 叔丁基 - 苯酚制备中间体 1b (固体) (产率 94%)。TLC 硅胶 60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH:90-10, R_f=0.83。

[0160] c) 7- 氯 - 苯并噁唑 -2- 硫醇 (1c)

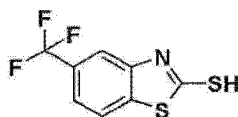
[0161]



[0162] 使用对于中间体 1a 所述的过程, 使用回流状态下的 DMF, 由 3- 氯 -2- 氟 - 苯胺制备中间体 1c (固体) (定量产率)。TLC 硅胶 60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH:95-5, R_f=0.70。

[0163] d) 5- 三氟甲基 - 苯并噁唑 -2- 硫醇 (1d)

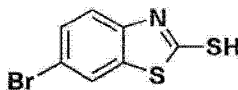
[0164]



[0165] 使用 DMF 作为溶剂, 使用对于中间体 1a 所述的过程, 由 2- 溴 -5- 三氟甲基 - 苯胺制备中间体 1d (固体) (产率 28%)。TLC 硅胶 60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH:95-5, R_f=0.73。

[0166] e) 6- 溴 - 苯并噁唑 -2- 硫醇 (1e)

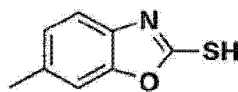
[0167]



[0168] 使用对于中间体 1a 所述的过程, 由 4- 溴 -2- 氟 - 苯胺制备中间体 1e (固体) (定量产率)。TLC 硅胶 60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH:95-5, R_f=0.75。

[0169] f) 6- 甲基 - 苯并噁唑 -2- 硫醇 (1f)

[0170]

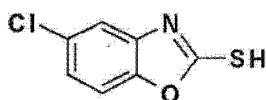


[0171] 在草碱 (4.37g, 78mmol) 的存在下, 将 8g (65mmol) 的 2- 氨基 -5- 甲基 - 苯酚置于 100mL CS₂ 和 150mL EtOH 的混合物中并于 100℃ 加热 8 小时。在浓缩至干后, 将介质在水中处理并使用 AcOEt 萃取, 并且在干燥后, 将有机相浓缩至干。将残留物用 Et₂O 处理并将

获得的晶体过滤,然后在石油醚中冲洗。分离得到 10g 的米黄色晶体(产率:94%)。TLC 硅胶 60F254Merck, CH_2Cl_2 -MeOH:95-5, $R_f=0.75$ 。

[0172] g) 5-氯-苯并噻唑-2-硫醇(1g)

[0173]

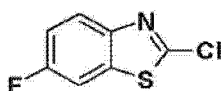


[0174] 使用对于中间体 1f 所述的过程,由 2-氨基-4-氯苯酚制备中间体 1b(固体)(产率:46%)。TLC 硅胶 60F254Merck,石油醚-AcOEt:50-50, $R_f=0.70$ 。

[0175] 中间体 2:

[0176] a) 2-氯-6-氟-苯并噻唑(2a)

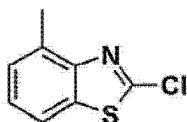
[0177]



[0178] 在亚硝酸异戊酯(0.52g, 4.46mmol)和 $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.61g, 0.57mmol)的存在下,将 0.5g (2.97mmol) 6-氟-苯并噻唑-2-基胺置于 10mL 的乙腈中。将反应介质加热至 65°C 共 3 小时,然后浓缩至干;将残留物用水处理并使用乙酸乙酯萃取。将有机相干燥,然后蒸发,并通过在硅胶上的闪式色谱法纯化获得的残留物(CH_2Cl_2 -AcOEt, 梯度经过 30 分钟 100-0 至 97-3)。获得 0.36g 固体(产率 64%)。TLC 硅胶 60F254Merck, CH_2Cl_2 -MeOH:95-5, $R_f=0.84$ 。

[0179] b) 2-氯-4-甲基-苯并噻唑(2b)

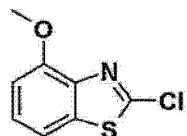
[0180]



[0181] 使用对于中间体 2a 所述的过程,由 4-甲基-苯并噻唑-2-基胺制备中间体 2b(固体)(产率:89%)。TLC 硅胶 60F254Merck, CH_2Cl_2 -MeOH:95-5, $R_f=0.83$ 。

[0182] c) 2-氯-4-甲氧基-苯并噻唑(2c)

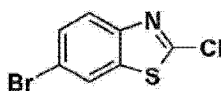
[0183]



[0184] 使用对于中间体 2a 所述的过程,由 4-甲氧基-苯并噻唑-2-基胺制备中间体 2c(固体)(产率:47%)。TLC 硅胶 60F254Merck,石油醚-AcOEt:70-30, $R_f=0.77$ 。

[0185] d) 6-溴-2-氯-苯并噻唑(2d)

[0186]

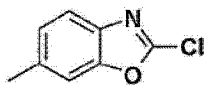


[0187] 使用对于中间体 2a 所述的过程,由 6-溴-苯并噻唑-2-基胺制备中间体 2c(固

体) (产率 :75%)。TLC 硅胶 60F254Merck, CH_2Cl_2 -MeOH:95-5, R_f =0.83。

[0188] e) 2-氯-6-甲基-苯并噁唑(2e)

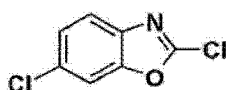
[0189]



[0190] 将中间体 1f 于 0℃ 置于 1.76mL 的亚硫酸氯中。以保持反应介质在 0℃ 这样一种方式逐滴倾倒入 0.47mL 的 DMF, 然后, 在该温度将其搅拌 1 小时。在真空下蒸发后, 将介质用水处理并使用乙酸乙酯萃取。将有机相干燥并浓缩至干。通过在硅胶上的闪式色谱法纯化获得的残留物(石油醚-AcOEt, 梯度经过 20 分钟 100-0 至 80-20)。获得 0.66g 油状物(产率 65%)。TLC 硅胶 60F254Merck, CH_2Cl_2 -MeOH:90-10, R_f =0.80。

[0191] f) 2,6-二氯-苯并噁唑(2f)

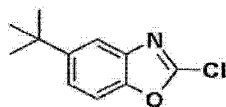
[0192]



[0193] 使用对于中间体 2e 所述的过程, 由 6-氯-苯并噁唑-2-硫醇制备中间体 2f (固体) (产率 :42%)。TLC 硅胶 60F254Merck, AcOEt, R_f =0.87。

[0194] g) 5-叔丁基-2-氯-苯并噁唑(2g)

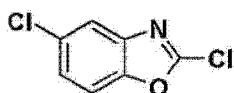
[0195]



[0196] 使用对于中间体 2e 所述的过程, 由中间体 1b 制备中间体 2g(油状物)(产率 :42%)。TLC 硅胶 60F254Merck, 石油醚-AcOEt:50-50, R_f =0.76。

[0197] h) 2,5-二氯-苯并噁唑(2h)

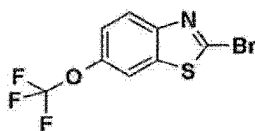
[0198]



[0199] 使用对于中间体 2e 所述的过程, 由中间体 1g 制备中间体 2h(固体)(产率 :定量)。TLC 硅胶 60F254Merck, 石油醚-AcOEt:50-50, R_f =0.68。

[0200] i) 2-溴-6-(三氟甲氧基)苯并[d]噻唑(2i)

[0201]

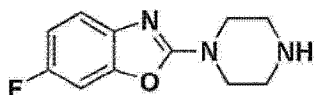


[0202] 使用对于中间体 2a 所述的过程, 使用 CuBr_2 , 由 2-氨基-6-(三氟甲氧基)苯并噻唑制备中间体 2i (固体) (产率 :90%)。TLC 硅胶 60F254Merck, CH_2Cl_2 -MeOH:95-5, R_f =0.93。

[0203] 中间体 3:

[0204] a) 6-氟-2-哌嗪-1-基-苯并噁唑(3a)

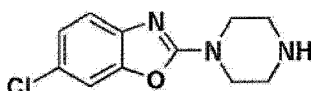
[0205]



[0206] 在哌嗪(22.91g, 266mmol)的存在下,在微波下将中间体 1a (9g, 53.2mmol) 置于 180℃ 的 45mL 正丁醇中共 40 分钟。在浓缩至干后,将介质用水处理并使用乙酸乙酯萃取。将有机相干燥,然后蒸发,并通过在硅胶上的闪式色谱法纯化获得的残留物(CH_2Cl_2 -MeOH, 梯度经过 20 分钟 98-2 至 80-20)。获得 2.73g 棕色油状物(产率 23%)。TLC 硅胶 60F254Merck, CH_2Cl_2 -MeOH:90-10, R_f =0.11。

[0207] b) 6-氯-2-哌嗪-1-基-苯并噁唑(3b)

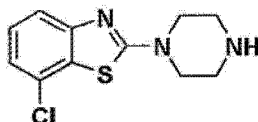
[0208]



[0209] 使用对于中间体 3a 所述的过程,由 6-氯-2-苯并噁唑-2-硫醇制备中间体 3b(油状物)(产率:92%)。TLC 硅胶 60F254Merck, CH_2Cl_2 -MeOH:90-10, R_f =0.11。

[0210] c) 7-氯-2-哌嗪-1-基-苯并噁唑(3c)

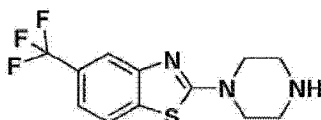
[0211]



[0212] 使用对于中间体 3a 所述的过程,由中间体 1c 制备中间体 3c(固体)(产率:79%)。TLC 硅胶 60F254Merck, CH_2Cl_2 -MeOH:90-10, R_f =0.15。

[0213] d) 2-哌嗪-1-基-5-三氟甲基-苯并噁唑(3d)

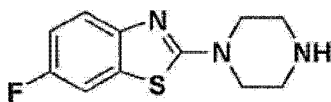
[0214]



[0215] 使用对于中间体 3a 所述的过程,由中间体 1d 制备中间体 3d(固体)(产率:91%)。TLC 硅胶 60F254Merck, CH_2Cl_2 -MeOH:95-5, R_f =0.20。

[0216] e) 6-氟-2-哌嗪-1-基-苯并噁唑(3e)

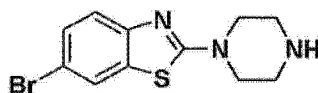
[0217]



[0218] 将哌嗪(0.33g, 3.84mmol)置于 6mL 的乙醇中,加入稀释于 8mL 水中的碳酸氢钠(0.56g, 6.72mmol),然后逐滴倾倒入稀释于 8mL 乙醇中的 0.36g (1.92mmol) 中间体 2a。将反应介质加热至回流过夜,然后浓缩至干。使用乙酸乙酯萃取后,将有机相蒸发,并通过在硅胶上的闪式色谱法纯化获得的残留物(CH_2Cl_2 -MeOH, 梯度经过 45 分钟 100-0 至 90-10)。获得 0.39g 固体(产率 86%)。TLC 硅胶 60F254Merck, CH_2Cl_2 -MeOH:95-5, R_f =0.05。

[0219] f) 6-溴-2-哌嗪-1-基-苯并噁唑(3f)

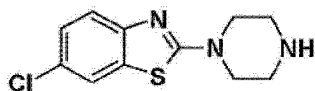
[0220]



[0221] 使用对于中间体 3e 所述的过程,由中间体 2d 制备中间体 3f (固体) (产率 :92%)。TLC 硅胶 60F254Merck, CH_2Cl_2 -MeOH:95-5, R_f =0.14。

[0222] g) 6-氯-2-哌嗪-1-基-苯并噻唑(3g)

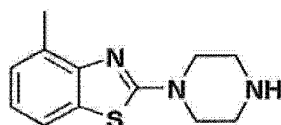
[0223]



[0224] 使用对于中间体 3e 所述的过程,由 2,6-二氯-1,3-苯并噻唑制备中间体 3g (固体) (产率 :84%)。TLC 硅胶 60F254Merck, CH_2Cl_2 -MeOH:90-10, R_f =0.23。

[0225] h) 4-甲基-2-哌嗪-1-基-苯并噻唑(3h)

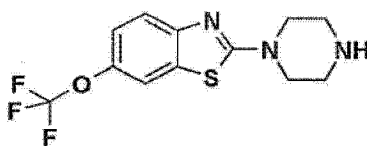
[0226]



[0227] 使用对于中间体 3e 所述的过程,由中间体 2b 制备中间体 3h (固体) (产率 :79%)。TLC 硅胶 60F254Merck, CH_2Cl_2 -AcOEt:95-5, R_f =0.05。

[0228] i) 2-(哌嗪-1-基)-6-(三氟甲氧基)苯并噻唑(3i)

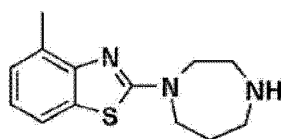
[0229]



[0230] 使用对于中间体 3e 所述的过程,由中间体 2i 制备中间体 3i (固体) (产率 :88%)。TLC 硅胶 60F254Merck, CH_2Cl_2 -MeOH:95-5, R_f =0.22。

[0231] j) 2-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基-4-甲基-苯并噻唑(3j)

[0232]

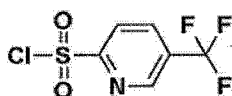


[0233] 使用对于中间体 3e 所述的过程,由中间体 2b 和 [1,4]二氮杂环庚烷制备中间体 3j (油状物) (产率 :83%)。TLC 硅胶 60F254Merck, CH_2Cl_2 -MeOH:95-5, R_f =0.10。

[0234] 中间体 4:

[0235] a) 5-三氟甲基-吡啶-2-磺酰氯(4a)

[0236]

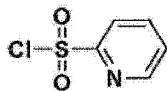


[0237] 将 0.8g (4.47mmol) 5-三氟甲基-吡啶-2-硫醇于 -8°C 置于 16mL H_2SO_4 中。温

和地倾倒入 16.96mL (35.7mmol) 的 13% 次氯酸钠溶液, 以使得反应介质的温度不超过 5℃。然后将该混合物搅拌 45 分钟, 用水处理, 然后使用 AcOEt 萃取。干燥然后将有机相浓缩至干后, 分离得到油状物 (产率 : 79%) 并就此用于下一步反应。

[0238] b) 吡啶-2-磺酰氯 (4b)

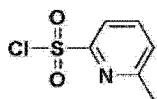
[0239]



[0240] 使用对于 4a 所述的过程, 由吡啶-2-硫醇制备中间体 4b (油状物) (产率 : 96%)。

[0241] c) 6-甲基吡啶-2-磺酰氯 (4c)

[0242]

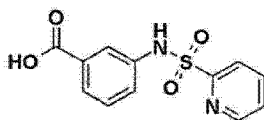


[0243] 使用对于 4a 所述的过程, 由 6-甲基吡啶-2-硫醇制备中间体 4c (油状物) (产率 : 96%)。

[0244] 中间体 5 :

[0245] a) 3-(吡啶-2-磺酰氨基)苯甲酸 (5a)

[0246]

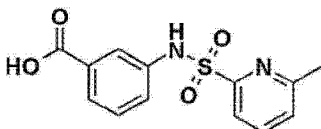


[0247] 在 0.4mL 吡啶的存在下, 将 0.68g (4.13mmol) 3-氨基苯甲酸乙酯置于 10mL CH₂Cl₂ 中并逐滴倾倒入稀释于 3mL CH₂Cl₂ 中的中间体 4b 的溶液。将反应介质搅拌 8 小时, 然后浓缩至干。将残留物在水中处理, 然后使用 AcOEt 萃取。干燥然后将有机相浓缩至干后, 分离得到固体, 然后通过硅胶上的闪式色谱法纯化 (CH₂Cl₂-AcOEt, 梯度经过 45 分钟 100-0 至 90-10)。获得 1.14g 白色固体 (产率 : 90%)。TLC 硅胶 60F254Merck, CH₂Cl₂-AcOEt:90-10, R_f=0.26。在 0.41g (7.44mmol) 的苏打的存在下, 将该固体 (3.72mmol) 置于 17mL EtOH 中, 并将混合物加热至回流共 9 小时 30 分钟。浓缩至后, 将介质用水处理并使用 AcOEt 萃取。然后用 1NHCl 将水相酸化 (pH=1), 然后使用 AcOEt 萃取。干燥然后将有机相浓缩至干后,

[0248] 获得固体。将其在石油醚中研磨, 然后通过过滤分离 (1g, 产率 : 98%)。TLC 硅胶 60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH:95-5, R_f=0.20。

[0249] b) 3-(6-甲基-吡啶-2-磺酰氨基)-苯甲酸 (5b)

[0250]



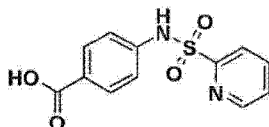
[0251] 使用对于 5a 所述的过程, 使用中间体 4c 和 3-氨基苯甲酸乙酯制备中间体 5b (固体)。

[0252] (产率 : 94%)。

[0253] TLC 硅胶 60F254Merck, CH_2Cl_2 -MeOH:85-15, $R_f=0.36$ 。

[0254] c) 4-(吡啶-2-磺酰氨基)-苯甲酸(5c)

[0255]



[0256] 使用对于 5a 所述的过程,使用中间体 4b 和 4-氨基苯甲酸乙酯制备中间体 5c(固体)。

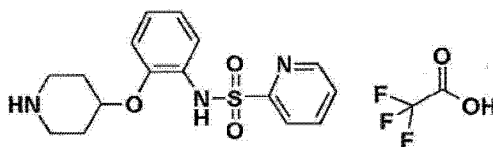
[0257] (产率:50%)。

[0258] TLC 硅胶 60F254Merck, CH_2Cl_2 -MeOH:85-15, $R_f=0.37$ 。

[0259] 中间体 6:

[0260] a) N-(2-(哌啶-4-基氧基)苯基)吡啶-2-磺酰胺三氟乙酸盐(6a)

[0261]



[0262] 在 6.91g (49.7mmol) 2-硝基苯酚和 16.94g (64.6mmol) PPh_3 的存在下,将 10g (49.7mmol) 4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯置于其中。按份向该混合物中加入 11.25g (64.6mmol) DEAD,并将反应介质在环境温度下搅拌 2 小时,然后浓缩至干。将残留物在水中处理并使用 AcOEt 萃取。干燥然后将有机相浓缩至干后,通过在硅胶上的闪式色谱法纯化获得的残留物(石油醚-AcOEt,梯度经过 20 分钟 80-20 至 60-40)。在石油醚- Et_2O 的混合物中研磨后,结晶获得的黄色油状物,并分离得到 13.2g 固体(产率 82%)。TLC 硅胶 60F254Merck,石油醚-AcOEt:50-50, $R_f=0.40$ 。

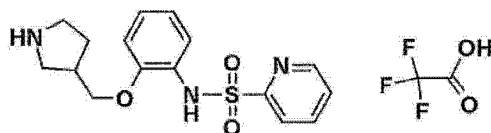
[0263] 在 100mL 甲醇中的 223mg 钯碳的存在下,将先前获得的固体(41.9mmol)置于 5bar 氢气下的不锈钢反应器中,并在环境温度下搅拌 2 小时。在硅藻土过滤然后蒸发后,分离得到 12.4g 橙色油状物(定量产率)。TLC 硅胶 60F254Merck,石油醚-AcOEt:80-20, $R_f=0.44$ 。

[0264] 在中间体 4b 和吡啶(1.46g, 18.47mmol) 的存在下,将 4.5g (15.39mmol) 先前分离的油状物置于 200mL CH_2Cl_2 中,并在环境温度下搅拌 3 小时。将反应介质用水处理,然后使用 AcOEt 萃取。干燥然后蒸发有机相后,通过在硅胶上的闪式色谱法纯化获得的残留物(石油醚-AcOEt,梯度经过 30 分钟 70-30 至 50-50)。分离得到 5.5g 棕色固体(产率:82%)。TLC 硅胶 60F254Merck,石油醚-AcOEt:50-50, $R_f=0.50$ 。

[0265] 在 14.7g (127mmol) 三氟乙酸的存在下,将先前获得的固体(12.7mmol)置于 40mL CH_2Cl_2 中,并在环境温度下搅拌 2 小时。减压蒸发后,将残留物在 Et_2O /丙酮的混合物中研磨并通过过滤分离得到 5.34g 中间体 6a (米黄色固体)(产率 94%)。TLC 硅胶 60F254Merck,石油醚-AcOEt:50-50, $R_f=0.36$ 。

[0266] b) N-(2-(吡咯烷-3-基甲氧基)苯基)吡啶-2-磺酰胺三氟乙酸盐(6b)

[0267]



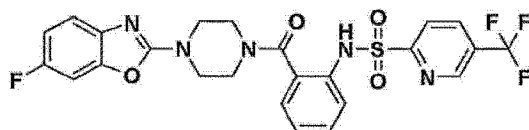
[0268] 使用对于 6a 所述的过程,使用 3-(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替 4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯制备中间体 6b (固体) (产率:经历 4 步 39%)。

[0269] TLC 硅胶 60F254Merck, CH_2Cl_2 -MeOH:90-10, R_f =0.25。

[0270] B) 根据本发明的化合物

[0271] 实施例 1: N-(2-(4-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)哌嗪-1-羰基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-磺酰胺(1)

[0272]



[0273] 使用合成方法 1 制备化合物 1: 在 1H-苯并[d][1,3]噁唑-2,4-二酮(1.83g, 11.3mmol)和 DMAP (138mg, 1.13mmol)的存在下,将中间体 3a (2.5g, 11.30mmol)置于 25mL THF 和 5mL DMF 中,并将该混合物在环境温度下搅拌过夜。浓缩至干后,将残留物在水中处理并使用 AcOEt 萃取。将有机相干燥并浓缩至干后,通过在硅胶上的闪式色谱法纯化获得的残留物(CH_2Cl_2 -MeOH, 梯度经过 40 分钟 100-0 至 95-5)。获得 0.47g 固体(产率:32%)。然后在 0.119g (0.48mmol)中间体 4a 和 39 μL 吡啶的存在下,将获得的固体置于 3mL 二氯甲烷中。然后将混合物在环境温度下搅拌过夜,然后用水处理并使用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并浓缩至干后,通过闪式色谱法纯化获得的残留物(CH_2Cl_2 -MeOH, 梯度经过 65 分钟 100-0 至 95-5)。获得 90mg 固体(产率:35%)。

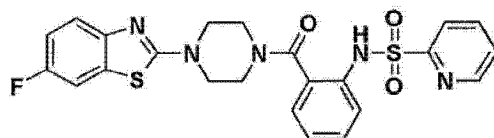
[0274] TLC 硅胶 60F254Merck, CH_2Cl_2 -MeOH:95-5, R_f =0.48。

[0275] $\text{NMR}^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ ppm: 8.94 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.19 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 3.76 (m, 8H)。

[0276] MS (-ESI) m/z 548 (M-H-)

[0277] 实施例 2: N-(2-(4-(6-氟苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-羰基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺(2)

[0278]



[0279] 使用用于第一步的中间体 3e (产率:87%)和用于第二步的中间体 4b (产率:30%),使用合成方法 1 制备化合物 2。

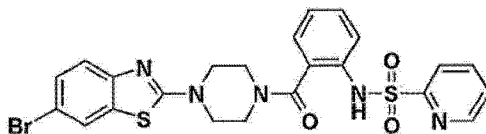
[0280] TLC 硅胶 60F254Merck, CH_2Cl_2 -MeOH:95-5, R_f =0.58。

[0281] $\text{NMR}^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ ppm: 8.65 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.12 (m, 3H), 3.62 (m, 8H)。

[0282] MS (+ESI) m/z 498 (MH+)

[0283] 实施例3:N-(2-(4-(6-溴苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-羰基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺(3)

[0284]



[0285] 使用用于第一步的中间体 3f (定量产率)和用于第二步的中间体 4b (产率:80%), 使用合成方法 1 制备化合物 3。

[0286] TLC 硅胶 60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH:95-5, R_f=0.60。

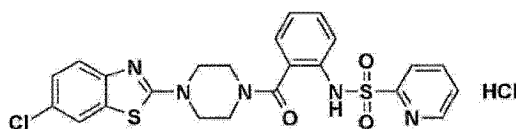
[0287] mp=102°C

[0288] NMR¹H(CDCl₃) ppm:8.66(d, 1H), 8.56(s, 1H), 8.03(d, 1H), 7.88(t, 1H), 7.75(m, 2H), 7.41(m, 4H), 7.16(m, 2H), 3.64(m, 8H)。

[0289] MS(+ESI)m/z558(MH⁺)

[0290] 实施例4:N-(2-(4-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-羰基)-苯基)吡啶-2-磺酰胺盐酸盐(4)

[0291]



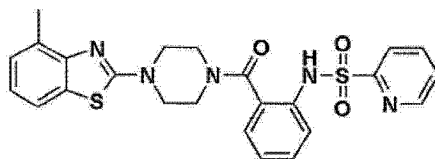
[0292] 使用用于第一步的中间体 3g (产率:72%)和用于第二步的中间体 4b (产率:27%), 使用合成方法 1 制备化合物 4, 然后以盐酸盐形式成盐。

[0293] NMR¹H(DMSO) ppm:10.70(s, 1H), 8.7(d, 1H), 8.0(m, 1H), 7.8(m, 2H), 7.6(m, 1H), 7.4(d, 1H), 7.3(m, 3H), 7.2(m, 1H), 7.1(d, 1H), 3.6(m, 8H)。

[0294] MS(+ESI)m/z514(MH⁺ 碱)

[0295] 实施例5:N-(2-(4-(4-甲基苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-羰基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺(5)

[0296]



[0297] 使用用于第一步的中间体 3h (产率:87%)和用于第二步的中间体 4b (产率:23%), 使用合成方法 1 制备化合物 5。

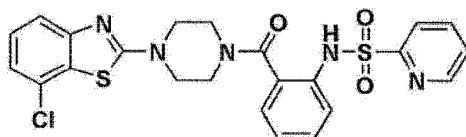
[0298] TLC 硅胶 60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH:95-5, R_f=0.70。

[0299] NMR¹H(CDCl₃) ppm:8.65(m, 2H), 8.03(d, 1H), 7.87(t, 1H), 7.79(d, 1H), 7.48(d, 1H), 7.41(m, 2H), 7.20(d, 1H), 7.14(m, 2H), 7.04(t, 1H), 3.63(m, 8H), 2.56(3H)。

[0300] MS(ESI⁺)m/z494(MH⁺)

[0301] 实施例6:N-(2-(4-(7-氯苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-羰基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺(6)

[0302]



[0303] 使用用于第一步的中间体 3c (定量产率)和用于第二步的中间体 4b (产率:24%), 使用合成方法 1 制备化合物 6。

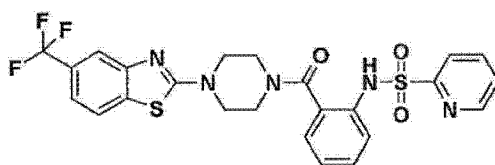
[0304] TLC 硅胶 60F254Merck, CH_2Cl_2 -MeOH:95-5, R_f =0.54.

[0305] $\text{NMR}^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ ppm:8.66 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.16 (m, 3H), 3.66 (m, 8H).

[0306] MS(+ESI) m/z514 (MH⁺)

[0307] 实施例 7:N-(2-(4-(5-(三氟甲基)苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-羰基)苯基)吡啶-2-磺酰胺(7)

[0308]



[0309] 使用用于第一步的中间体 3d (产率:74%)和用于第二步的中间体 4b (产率:31%), 使用合成方法 1 制备化合物 7。

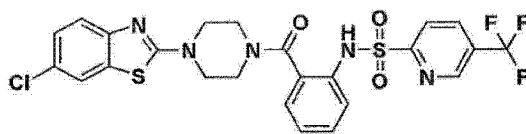
[0310] TLC 硅胶 60F254Merck, CH_2Cl_2 -MeOH:95-5, R_f =0.66.

[0311] $\text{NMR}^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ ppm:8.67 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.74 (dd, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.21 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 3.68 (m, 8H).

[0312] MS(+ESI) m/z548 (MH⁺)

[0313] 实施例 8:N-(2-(4-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-羰基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-磺酰胺(8)

[0314]



[0315] 使用用于第一步的中间体 3g (产率:94%)和用于第二步的中间体 4a (产率:56%), 使用合成方法 1 制备化合物 8。

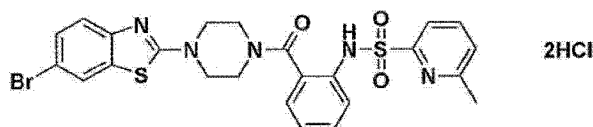
[0316] TLC 硅胶 60F254Merck, CH_2Cl_2 -MeOH:95-5, R_f =0.50.

[0317] $\text{NMR}^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ ppm:8.93 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.18 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 3.69 (m, 8H).

[0318] MS(-ESI) m/z580 (M-H⁻)

[0319] 实施例 9:N-(2-(4-(6-溴苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-羰基)苯基)-6-甲基吡啶-2-磺酰胺二盐酸盐(9)

[0320]



[0321] 使用用于第一步的中间体 3f (定量产率)和用于第二步的中间体 4c (产率 :40%), 使用合成方法 1 制备化合物 9。通过使用 HCl 在异丙醇中的 5N 溶液(3 当量)的成盐作用获得二盐酸盐。

[0322] TLC 硅胶 60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH:95-5, R_f=0. 73.

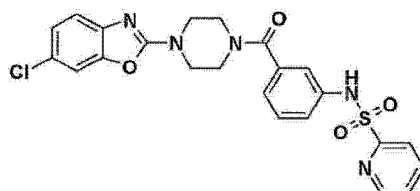
[0323] mp=180 °C

[0324] NMR¹H(DMSO-d₆) ppm: 10. 03 (s, 1H), 8. 07 (s, 1H), 7. 93 (t, 1H), 7. 70 (d, 1H), 7. 53 (d, 1H), 7. 42 (m, 2H), 7. 33 (m, 2H), 7. 21 (m, 2H), 3. 68 (m, 8H), 2. 55 (s, 3H).

[0325] MS(+ESI)m/z572 (MH⁺)

[0326] 实施例 10:N-(3-(4-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-羰基)-苯基)-吡啶-2-磺酰胺(10)

[0327]



[0328] 使用合成方法 2 制备化合物 10 :在 0. 18g(0. 67mmol)中间体 5a 和 103 μ L Et₃N 的存在下,将中间体 3b(0. 16g,0. 67mmol)置于 21mL 乙腈中。然后加入 0. 21g(0. 67mmol)TBTU, 然后将混合物在环境温度下搅拌 5 小时。减压蒸发后,将残留物用水处理并使用 AcOEt 萃取。将有机相干燥并浓缩至干后,通过闪式色谱法纯化获得的残留物(CH₂Cl₂-MeOH,梯度经过 65 分钟 99-1 至 95-5)。获得 0. 23g 固体(产率 :68%)。

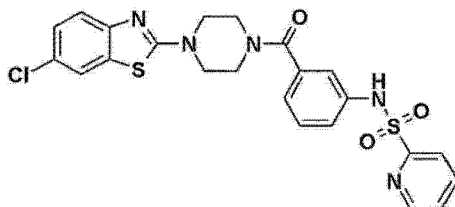
[0329] TLC 硅胶 60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH:95-5, R_f=0. 30.

[0330] NMR¹H(DMSO-d₆) ppm: 10. 76 (s, 1H), 8. 73 (d, 1H), 8. 08 (t, 1H), 8. 00 (d, 1H), 7. 67 (t, 1H), 7. 60 (s, 1H), 7. 32 (m, 2H), 7. 22 (m, 3H), 7. 08 (d, 1H), 3. 63 (m, 6H), 3. 34 (m, 2H).

[0331] MS(+ESI)m/z498 (MH⁺)

[0332] 实施例 11:N-(3-(4-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-羰基)-苯基)-吡啶-2-磺酰胺(11)

[0333]



[0334] 使用中间体 3g 和 5a,使用合成方法 2 制备化合物 11 (产率 :60%)

[0335] TLC 硅胶 60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH:95-5, R_f=0. 50.

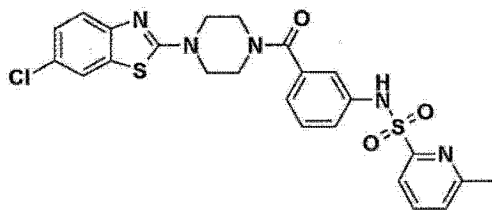
[0336] NMR¹H(DMSO-d₆) ppm: 10. 77 (s, 1H), 8. 73 (d, 1H), 8. 09 (t, 1H), 8. 00 (d, 1H), 7. 94 (d, 1H), 7. 67 (m, 1H), 7. 46 (d, 1H), 7. 32 (m, 2H), 7. 22 (m, 2H), 7. 09 (d, 1H), 3. 66 (m, 6H), 3. 34 (m

, 2H).

[0337] MS(-ESI)m/z512(M-H-)

[0338] 实施例 12:N-(3-(4-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-羰基)-苯基)-6-甲基吡啶-2-磺酰胺(12)

[0339]



[0340] 使用中间体 3g 和 5b,使用合成方法 2 制备化合物 12 ((产率:15%)。

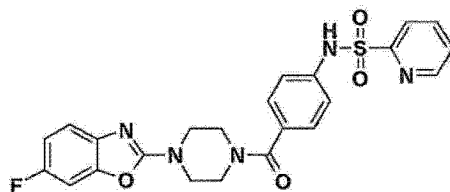
[0341] TLC 硅胶 60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH:95-5, Rf=0.52.

[0342] NMR¹H(DMSO-d₆)ppm:10.71(s,1H),7.95(m,2H),7.79(d,1H),7.52(d,1H),7.46(d,1H),7.32(m,2H),7.23(m,2H),7.09(d,1H),3.62(m,6H),3.38(m,2H),2.52(s,3H).

[0343] MS(+ESI)m/z528(MH+)

[0344] 实施例 13:N-(4-(4-(6-氟苯并[d]噁唑-2-基)哌嗪-1-羰基)-苯基)吡啶-2-磺酰胺(13)

[0345]



[0346] 使用中间体 3a 和 5c,使用合成方法 2 制备化合物 13 (产率:53%)。

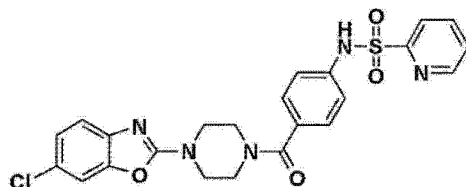
[0347] TLC 硅胶 60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH:95-5, Rf=0.28.

[0348] NMR¹H(DMSO-d₆)ppm:10.87(s,1H),8.72(d,1H),8.06(m,2H),7.67(m,1H),7.44(d,1H),7.33(d,1H),7.27(m,3H),7.21(d,1H),7.02(t,1H),3.61(m,8H).

[0349] MS(+ESI)m/z482(MH+)

[0350] 实施例 14:N-(4-(4-(6-氯苯并[d]噁唑-2-基)哌嗪-1-羰基)-苯基)吡啶-2-磺酰胺(14)

[0351]



[0352] 使用中间体 3b 和 5c,使用合成方法 2 制备化合物 14 (产率:56%)。

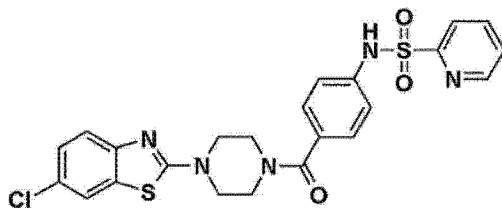
[0353] TLC 硅胶 60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH:95-5, Rf=0.40.

[0354] NMR¹H(DMSO-d₆)ppm:10.89(s,1H),8.70(d,1H),8.04(m,2H),7.62(m,2H),7.29(m,3H),7.18(m,3H),3.62(m,8H).

[0355] MS(+ESI)m/z498(MH+)

[0356] 实施例 15:N-(4-(4-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-羰基)-苯基)吡啶-2-磺酰胺(15)

[0357]



[0358] 使用中间体 3g 和 5c,使用合成方法 2 制备化合物 15 (产率:80%)。

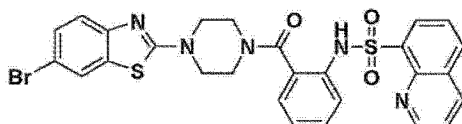
[0359] TLC 硅胶 60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH:95-5, R_f=0.34.

[0360] NMR¹H(DMSO-d₆)ppm:10.87(s,1H),8.73(d,1H),8.07(m,2H),7.93(d,1H),7.65(t,1H),7.44(d,1H),7.32(m,3H),7.21(d,2H),3.60(m,8H).

[0361] MS(-ESI)m/z512(M-H-)

[0362] 实施例 16:N-(2-(4-(6-溴苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-羰基)-苯基)-喹啉-8-磺酰胺(16)

[0363]



[0364] 使用用于第一步的中间体 3f (产率:97%)和用于第二步的喹啉-8-磺酰氯(产率:61%),使用合成方法 1 制备化合物 16。

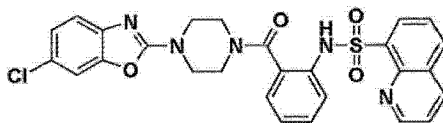
[0365] TLC 硅胶 60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH:95-5, R_f=0.73.

[0366] NMR¹H(CDCl₃)ppm:9.16(m,2H),8.39(d,1H),8.17(d,1H),7.93(d,1H),7.75(s,1H),7.58(m,3H),7.42(s,2H),7.31(m,1H),7.10(d,2H),3.30(m,8H).

[0367] MS(+ESI)m/z608(MH+)

[0368] 实施例 17:N-(2-(4-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-羰基)-苯基)喹啉-8-磺酰胺(17)

[0369]



[0370] 使用用于第一步的中间体 3b (产率:73%)和用于第二步的喹啉-8-磺酰氯(产率:50%),使用合成方法 1 制备化合物 17。

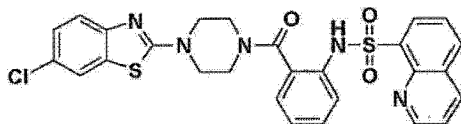
[0371] TLC 硅胶 60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH:95-5, R_f=0.68.

[0372] NMR¹H(CDCl₃)ppm:9.15(m,2H),8.40(d,1H),8.20(d,1H),7.96(d,1H),7.57(m,3H),7.31(m,3H),7.18(d,1H),7.10(d,2H),3.30(m,8H).

[0373] MS(+ESI)m/z548(MH+)

[0374] 实施例 18:N-(2-(4-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-羰基)-苯基)喹啉-8-磺酰胺(18)

[0375]



[0376] 使用用于第一步的中间体 3g (产率 :94%)和用于第二步的喹啉 -8- 磺酰氯 (产率 :82%),使用合成方法 1 制备化合物 18。

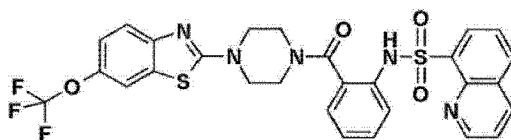
[0377] TLC 硅胶 60F254Merck, CH_2Cl_2 -MeOH:95-5, R_f =0.61.

[0378] ^1H NMR(CDCl_3) ppm:9.15 (m, 2H), 8.39 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.58 (m, 4H), 7.47 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.10 (d, 2H), 3.30 (m, 8H).

[0379] MS(+ESI) m/z 564 (MH⁺)

[0380] 实施例 19:N-(2-(4-(6-(三氟甲氧基)苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-羰基)-苯基)喹啉-8-磺酰胺(19)

[0381]



[0382] 使用用于第一步的中间体 3i (产率 :91%)和用于第二步的喹啉 -8- 磺酰氯 (产率 :67%),使用合成方法 1 制备化合物 19。

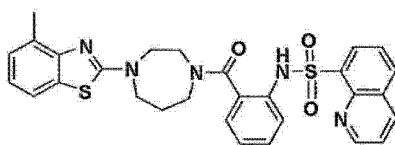
[0383] TLC 硅胶 60F254Merck, CH_2Cl_2 -MeOH:95-5, R_f =0.76.

[0384] ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) ppm:9.39 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.26 (t, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 3.62 (m, 6H), 2.77 (m, 2H).

[0385] MS(+ESI) m/z 614 (MH⁺)

[0386] 实施例 20:N-(2-(4-(4-甲基苯并[d]噻唑-2-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基)-苯基)喹啉-8-磺酰胺(20)

[0387]



[0388] 使用用于第一步的中间体 3j (定量产率)和用于第二步的喹啉 -8- 磺酰氯 (产率 :58%),使用合成方法 1 制备化合物 20。

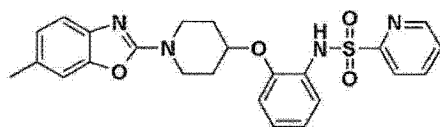
[0389] TLC 硅胶 60F254Merck, CH_2Cl_2 -MeOH:95-5, R_f =0.80.

[0390] ^1H NMR(CDCl_3) ppm:9.13 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 3.71 (m, 4H), 3.51 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.09 (m, 2H).

[0391] MS(+ESI) m/z 558 (MH⁺)

[0392] 实施例 21:N-(2-(1-(6-甲基苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-4-基氧基)苯基)吡啶-2-磺酰胺(21)

[0393]



[0394] 使用合成方法 3 制备化合物 21:在 0.3g (3.58mmol) 碳酸氢钠的存在下,将中间体 2e (0.21g, 1.25mmol) 和中间体 6a 置于 5mL EtOH 中,然后将混合物于 80℃ 搅拌 2 小时。减压蒸发后,将残留物用水处理并使用 AcOEt 萃取。将有机相干燥并浓缩至干后,将获得的残留物在 EtOH/E₂O 的混合物中研磨并通过过滤分离得到 0.32g 固体 (产率:77%)。

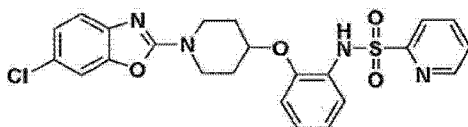
[0395] TLC 硅胶 60F254Merck, CH₂Cl₂-AcOEt:70-30, R_f=0.43.

[0396] NMR¹H(DMSO-d₆) ppm:9.57 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 7.96 (dt, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.86 (t, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.48 (m, 2H).

[0397] MS (ESI⁺) m/z 465 (MH⁺)

[0398] 实施例 22:N-(2-(1-(6-氯苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-4-基氧基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺(22)

[0399]



[0400] 使用中间体 2f 和 6a,使用合成方法 3 制备化合物 22 (产率:83%)

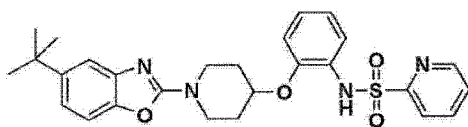
[0401] TLC 硅胶 60F254Merck, 石油醚-AcOEt:70-30, R_f=0.46.

[0402] NMR¹H(DMSO-d₆) ppm:9.58 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 7.98 (dt, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.20 (dd, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.86 (t, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.51 (m, 2H).

[0403] MS (+ESI) m/z 485 (MH⁺)

[0404] 实施例 23:N-(2-(1-(5-叔丁基苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-4-基氧基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺(23)

[0405]



[0406] 使用中间体 2g 和 6a,使用合成方法 3 制备化合物 23 (产率:82%)

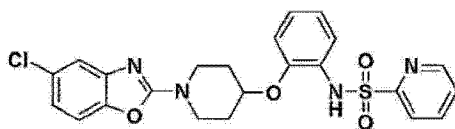
[0407] TLC 硅胶 60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH:90-10, R_f=0.65.

[0408] NMR¹H(DMSO-d₆) ppm:9.57 (s, 1H), 8.63 (m, 1H), 7.97 (dt, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.11 (dt, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.85 (dt, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.30 (9H).

[0409] MS (+ESI) m/z 507 (MH⁺)

[0410] 实施例 24:N-(2-(1-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-4-基氧基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺(24)

[0411]



[0412] 使用中间体 2h 和 6a, 使用合成方法 3 制备化合物 24 (产率:92%)

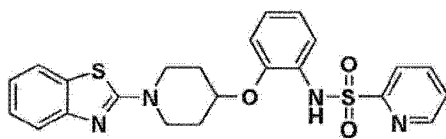
[0413] TLC 硅胶 60F254Merck, CH_2Cl_2 -AcOEt:70-30, $R_f=0.33$.

[0414] ^1H NMR(DMSO- d_6) ppm:9.57(s, 1H), 8.63(d, 1H), 7.98(dt, 1H), 7.83(d, 1H), 7.55(m, 1H), 7.43(d, 1H), 7.35(d, 1H), 7.29(dd, 1H), 7.12(t, 1H), 7.04(dd, 1H), 6.99(d, 1H), 6.86(t, 1H), 4.55(m, 1H), 3.74(m, 2H), 3.55(m, 2H), 1.79(m, 2H), 1.52(m, 2H).

[0415] MS(+ESI) m/z 485 (MH⁺)

[0416] 实施例 25:N-(2-(1-(苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-4-基氧基)苯基)吡啶-2-磺酰胺(25)

[0417]



[0418] 使用中间体 6a 和 2-氯-1,3-苯并噻唑, 使用合成方法 3 制备化合物 25 (产率:81%)

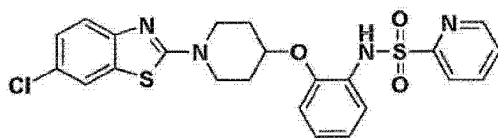
[0419] TLC 硅胶 60F254Merck, CH_2Cl_2 -AcOEt:80-20, $R_f=0.75$.

[0420] ^1H NMR(DMSO- d_6) ppm:9.59(s, 1H), 8.62(d, 1H), 7.97(dt, 1H), 7.82(d, 1H), 7.77(d, 1H), 7.53(m, 1H), 7.47(d, 1H), 7.28(m, 2H), 7.10(m, 2H), 6.99(d, 1H), 6.86(t, 1H), 4.56(m, 1H), 3.72(m, 2H), 3.47(m, 2H), 1.79(m, 2H), 1.53(m, 2H).

[0421] MS(+ESI) m/z 467 (MH⁺)

[0422] 实施例 26:N-(2-(1-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-4-基氧基)苯基)吡啶-2-磺酰胺(26)

[0423]



[0424] 使用中间体 6a 和 2,6-二氯-1,3-苯并噻唑, 使用合成方法 3 制备化合物 26 (产率:82%)

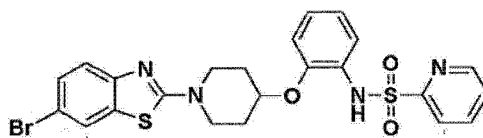
[0425] TLC 硅胶 60F254Merck, 石油醚-AcOEt:60-40, $R_f=0.20$.

[0426] ^1H NMR(DMSO- d_6) ppm:9.59(s, 1H), 8.62(d, 1H), 7.97(dt, 1H), 7.91(d, 1H), 7.82(d, 1H), 7.54(m, 1H), 7.44(d, 1H), 7.29(m, 2H), 7.12(t, 1H), 6.99(d, 1H), 6.86(t, 1H), 4.56(m, 1H), 3.72(m, 2H), 3.49(m, 2H), 1.78(m, 2H), 1.52(m, 2H).

[0427] MS(+ESI) m/z 501 (MH⁺)

[0428] 实施例 27:N-(2-(1-(6-溴苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-4-基氧基)苯基)吡啶-2-磺酰胺(27)

[0429]



[0430] 使用中间体 2d 和 6a, 使用合成方法 3 制备化合物 27 (产率: 14%)

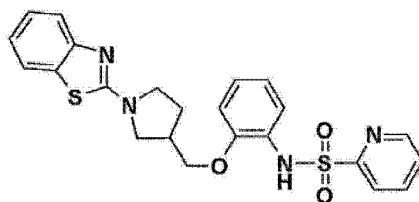
[0431] TLC 硅胶 60F254Merck, 石油醚-AcOEt: 60-40, Rf=0. 21.

[0432] ^1H NMR (DMSO- d_6) ppm: 9. 59 (s, 1H), 8. 62 (d, 1H), 8. 03 (t, 1H), 7. 98 (t, 1H), 7. 82 (d, 1H), 7. 53 (m, 1H), 7. 40 (m, 2H), 7. 26 (d, 1H), 7. 12 (t, 1H), 6. 99 (d, 1H), 6. 86 (t, 1H), 4. 56 (m, 1H), 3. 72 (m, 2H), 3. 49 (m, 2H), 1. 79 (m, 2H), 1. 53 (m, 2H).

[0433] MS (+ESI) m/z 545 (MH⁺)

[0434] 实施例 28: N-(2-((1-(苯并[d]噻唑-2-基)吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺 (28)

[0435]



[0436] 使用中间体 6b 和 2-氯-1,3-苯并噻唑, 使用合成方法 3 制备化合物 28 (产率: 66%)

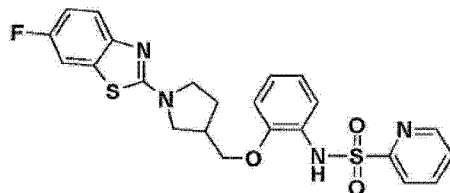
[0437] TLC 硅胶 60F254Merck, CH_2Cl_2 -MeOH: 90-10, Rf=0. 44.

[0438] ^1H NMR (DMSO- d_6) ppm: 9. 62 (s, 1H), 8. 73 (d, 1H), 8. 03 (dt, 1H), 7. 76 (d, 1H), 7. 64 (m, 1H), 7. 46 (d, 1H), 7. 28 (m, 2H), 7. 12 (dt, 2H), 7. 03 (t, 1H), 6. 94 (d, 1H), 6. 86 (t, 1H), 3. 81 (d, 2H), 3. 68 (m, 1H), 3. 56 (m, 1H), 3. 48 (m, 1H), 3. 30 (m, 1H), 2. 61 (m, 1H), 2. 12 (m, 1H), 1. 85 (m, 1H).

[0439] MS (+ESI) m/z 467 (MH⁺)

[0440] 实施例 29: N-(2-((1-(6-氟苯并[d]噻唑-2-基)吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺 (29)

[0441]



[0442] 使用中间体 2a 和 6b, 使用合成方法 3 制备化合物 29 (产率: 76%)

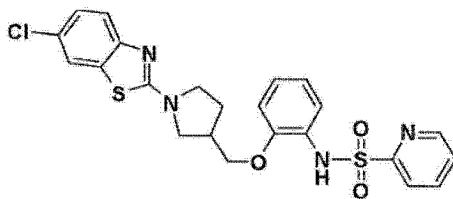
[0443] TLC 硅胶 60F254Merck, AcOEt, Rf=0. 55.

[0444] ^1H NMR (DMSO- d_6) ppm: 9. 61 (s, 1H), 8. 72 (d, 1H), 8. 03 (t, 1H), 7. 84 (d, 1H), 7. 71 (d, 1H), 7. 63 (m, 1H), 7. 45 (m, 1H), 7. 26 (d, 1H), 7. 12 (m, 2H), 6. 94 (d, 1H), 6. 86 (t, 1H), 3. 83 (d, 2H), 3. 67 (m, 1H), 3. 53 (m, 1H), 3. 48 (m, 1H), 3. 30 (m, 1H), 2. 62 (m, 1H), 2. 09 (m, 1H), 1. 85 (m, 1H).

[0445] MS (+ESI) m/z 485 (MH⁺)

[0446] 实施例 30:N-(2-((1-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)吡啶-2-磺酰胺(30)

[0447]



[0448] 使用中间体 6b 和 2,6-二氯-1,3-苯并噻唑,使用合成方法 3 制备化合物 30 (产率:80%)

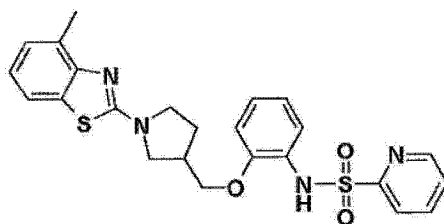
[0449] TLC 硅胶 60F254Merck, 石油醚-AcOEt:50-50, Rf=0.23.

[0450] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6)ppm:9.61(s, 1H), 8.72(d, 1H), 8.03(dt, 1H), 7.91(d, 1H), 7.84(d, 1H), 7.63(m, 1H), 7.43(d, 1H), 7.28(m, 2H), 7.10(t, 1H), 6.94(d, 1H), 6.86(t, 1H), 4.03(d, 2H), 3.66(m, 1H), 3.53(m, 2H), 3.30(m, 1H), 2.61(m, 1H), 2.11(m, 1H), 1.84(m, 1H).

[0451] MS(+ESI)m/z501(MH⁺)

[0452] 实施例 31:N-(2-((1-(4-甲基苯并[d]噻唑-2-基)吡咯烷-3-基)甲氧基)苯基)吡啶-2-磺酰胺(31)

[0453]



[0454] 使用中间体 2b 和 6b,使用合成方法 3 制备化合物 31 (产率:28%)

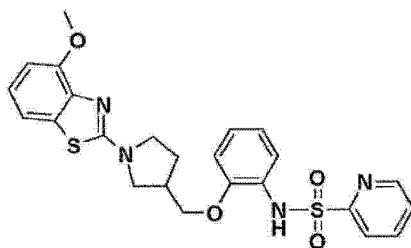
[0455] TLC 硅胶 60F254Merck, 石油醚-AcOEt:50-50, Rf=0.36.

[0456] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6)ppm:9.61(s, 1H), 8.74(d, 1H), 8.04(t, 1H), 7.84(d, 1H), 7.63(m, 1H), 7.57(d, 1H), 7.28(d, 1H), 7.10(m, 2H), 6.94(m, 2H), 6.86(t, 1H), 3.84(d, 2H), 3.72(m, 1H), 3.58(m, 1H), 3.52(m, 1H), 3.30(m, 1H), 2.63(m, 1H), 2.5(s, 3H), 2.10(m, 1H), 1.80(m, 1H).

[0457] MS(+ESI)m/z481(MH⁺)

[0458] 实施例 32:N-(2-((1-(4-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)吡咯烷-3-基)甲氧基)-苯基)吡啶-2-磺酰胺(32)

[0459]



[0460] 使用中间体 2c 和 6b,使用合成方法 3 制备化合物 32 (产率:51%)

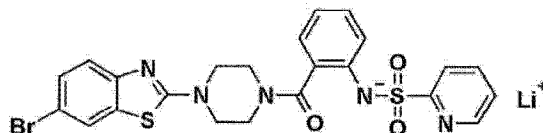
[0461] TLC 硅胶 60F254Merck, 石油醚 -AcOEt:50-50, Rf=0.63.

[0462] ^1H NMR(DMSO- d_6) ppm: 9.61 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.05 (t, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.89 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (d, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.83 (M, 1H).

[0463] MS(+ESI)m/z 497 (MH⁺)

[0464] 实施例 33: N-(2-(4-(6-溴苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-羰基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺锂(33)

[0465]



[0466] 将根据实施例 3 制备的 2.36g (4.23mmol) 化合物 3 加入到 30mL 乙醇中。然后, 加入 1M LiOH 溶液(4.23mL, 4.23mmol) 并将混合物在室温下搅拌 30 分钟。将溶剂浓缩至干; 将残留物在乙醚中处理并在室温下搅拌 2 小时。

[0467] 过滤后, 分离得到固体形式的化合物 33 (2.45g), 然后在真空下干燥。

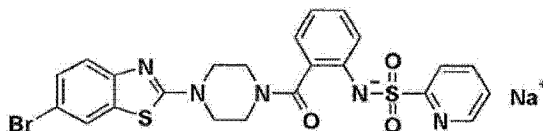
[0468] mp=122.42°C

[0469] ^1H NMR(DMSO- d_6) ppm: 8.48 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.86 (m, 2H), 6.46 (t, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.44 (m, 4H), 3.14 (m, 1H).

[0470] MS(+ESI)m/z 558 (MH⁺)

[0471] 实施例 34: N-(2-(4-(6-溴苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-羰基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺钠(34)

[0472]



[0473] 使用 1M NaOH 溶液, 使用实施例 33 中所述的合成方法制备化合物 34。过滤后, 分离得到固体形式的化合物 34 (2.46g), 然后在真空下干燥。

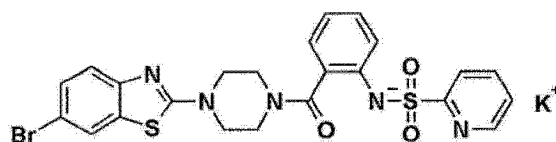
[0474] mp=330°C

[0475] ^1H NMR(DMSO- d_6) ppm: 8.48 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.86 (m, 2H), 6.46 (t, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.46 (m, 4H), 3.14 (m, 1H).

[0476] MS(+ESI)m/z 558 (MH⁺)

[0477] 实施例 35: N-(2-(4-(6-溴苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-羰基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺钾(35)

[0478]



[0479] 使用 1M KOH 溶液,使用实施例 33 中所述的合成方法制备化合物 35。过滤后,分离得到固体形式的化合物 35 (2.51g),然后在真空下干燥。

[0480] mp=201°C

[0481] ^1H NMR(DMSO- d_6) ppm: 8.49 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.46 (t, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.42 (m, 4H), 3.14 (m, 1H).

[0482] MS(+ESI) m/z 558 (MH⁺)

[0483] C) 药理学评价

[0484] 使用 96 孔板和通过铯离子测量的 FLIPR 技术进行化合物对钾通道 Kv1.5 的药理学评价。实验前,在含有聚赖氨酸的 96 孔板中接种 HEK293 细胞(其以稳定的方式用人类同种型的 Kv1.5 通道转染) 24 小时 (1.5×10^6 细胞 / 板, $200 \mu\text{l}$ / 孔),所述聚赖氨酸应用于下列培养基:DMEM、10%SVF、青霉素 / 链霉素、选作抗生素的 G418。

[0485] 如制造商(Molecular Devices)所指示,使用“FLIPR 钾离子通道分析试剂盒”进行 FLIPR 实验。

[0486] 简单地说,于 37°C,用含有铯标记的溶液替换培养基共 90 分钟。在该步骤的最后,于 37°C 向孔中加入用于测试的化合物达到 $10 \mu\text{M}$ 的最终浓度,持续 15 分钟。然后读取基本荧光共 60 秒。去极化介质(20mM 的钾和 3mM 的最终铯)的加入打开了钾通道,并引起对应于铯离子通过 hKv1.5 通道流入的铯荧光基团的荧光的增加。注射去极化溶液后测量 30 秒。 $10 \mu\text{M}$ MDPO (Tocris, Kv1.5 通道的阻断剂)的应用能够使荧光归一化。

[0487] 表 1

[0488]

实施例	在 $10 \mu\text{M}$ 的抑制 %
BMS394136*	99.6
1	61.4
2	100
3	100
4	100
5	90
6	91.8
7	94.9

8	94.7
9	62.8
10	58.9
11	75.1
12	52.6
13	100
14	68.7
15	70.2
16	68
17	70.8

[0489]

18	91.5
19	50.2
20	82.8
21	54.6
22	58.8
23	51.8
24	81.0
25	90.2
26	65.8
27	100
28	76.0
29	64.5
30	54.1

31	56.0
32	53.7

[0490] *BMS394136 是 Bristol-Myers Squibb 正在开发的 Kv1.5 通道阻断剂(摘要, D. Xing 等人, Circulation2009, 120(18S3):2515)。

[0491] 获得的结果表明,通式(I)的化合物阻断通道 Kv1.5。通式 I 的化合物能够用作通道 Kv1.5 的阻断剂。

[0492] D) 缩写

[0493]	DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
[0494]	DMAP	N, N-4-二甲氨基吡啶
[0495]	DMF	二甲基甲酰胺
[0496]	DMSO	二甲基亚砷
[0497]	DPO	(2-异丙基-5-甲基-环己基)二苯基膦氧化物
[0498]	ESI	电喷雾电离
[0499]	HPLC	高效液相色谱法
[0500]	mp	熔点
[0501]	MS	质谱
[0502]	NMR	核磁共振
[0503]	Rf	阻滞因子
[0504]	Temp.	温度
[0505]	TFA	三氟乙酸
[0506]	THF	四氢呋喃
[0507]	TLC	薄层色谱法