(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 114984003 B
(45)授权公告日 2024.08.27

(21)申请号 202210645365.4

(22)申请日 2017.04.26

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114984003 A

(43)申请公布日 2022.09.02

(30)优先权数据
16167996.4 2016.05.03 EP

(62)分案原申请数据
201780041379.2 2017.04.26

(73)专利权人 拜耳制药股份公司
地址 德国柏林

(72)发明人 S·维尔纳 S·梅施 A·克莱韦 N·布罗伊尔 S·A·赫尔贝特 M·科赫 H·达勒夫 M·奥斯默斯 E·哈达克 A·利欣斯克伊

(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285
专利代理师 侯婧 钟守期

(51)Int.Cl.
A61K 31/402(2006.01)
A61K 31/4196(2006.01)
A61K 31/4164(2006.01)
A61K 31/415(2006.01)
A61K 31/4184(2006.01)
A61K 31/437(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61K 31/4155(2006.01)
A61K 31/4245(2006.01)
A61K 31/40(2006.01)
A61K 31/505(2006.01)
A61K 31/50(2006.01)
A61K 31/44(2006.01)
A61P 13/00(2006.01)
A61P 13/02(2006.01)
A61P 13/08(2006.01)
A61P 13/10(2006.01)
A61P 37/08(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 13/12(2006.01)
A61P 15/00(2006.01)
A61P 15/08(2006.01)
A61P 1/00(2006.01)
A61P 1/16(2006.01)
A61P 1/12(2006.01)
A61P 19/02(2006.01)
A61P 25/04(2006.01)
A61P 19/00(2006.01)
C07D 213/64(2006.01)
C07D 249/08(2006.01)
C07D 233/61(2006.01)
C07D 231/12(2006.01)
C07D 235/08(2006.01) (续)

(56)对比文件
CN 102753535 A,2012.10.24 (续)

审查员 耿梅

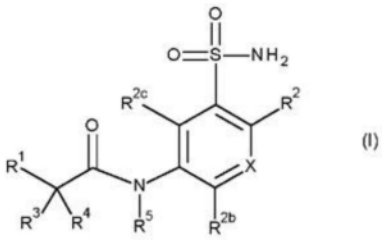
权利要求书25页 说明书428页 附图10页

(54)发明名称

芳族磺酰胺衍生物

(57)摘要

式(I)的取代的芳族磺酰胺类化合物、包含所述化合物的药物组合物和组合产品,和所述化合物用于制造用于治疗或预防疾病的药物组合物的用途。



(I)

CN 114984003 B

[转续页]

[接上页]

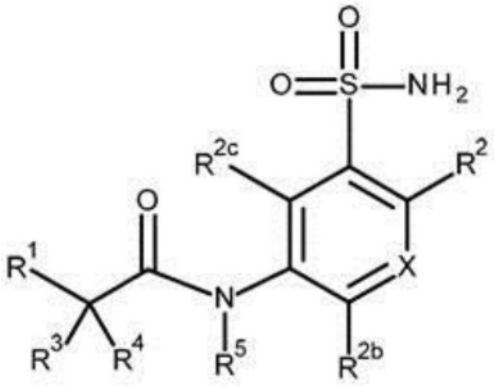
(51)Int.Cl.

C07D 233/68(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
C07D 249/04(2006.01)
C07D 401/04(2006.01)
C07D 403/04(2006.01)
C07D 213/61(2006.01)
C07D 263/32(2006.01)
C07D 405/06(2006.01)

(56)对比文件

CN 103080094 A,2013.05.01

1.式(I)的化合物或所述化合物的盐、水合物、互变异构体或立体异构体,或所述互变异构体或立体异构体的盐用于制备用于预防或治疗疾病的药物的用途,

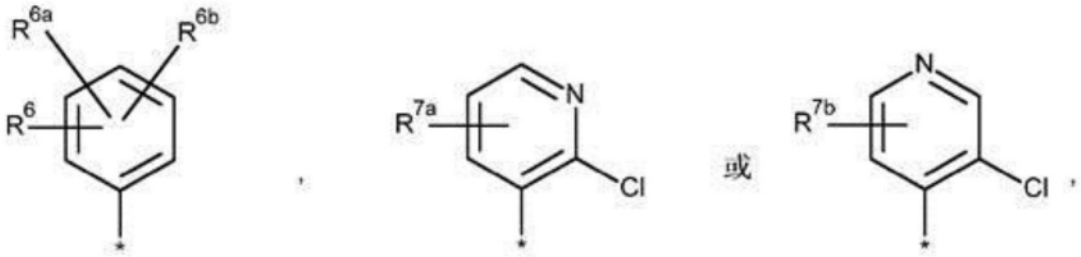


(I)

其特征在于:

X代表C-R^{2a}或N;

R^1代表选自以下的基团:



其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点;

R^2代表苯基或杂芳基,其中所述的杂芳基选自吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、三唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吲唑基、吡啶基、哒嗪基和嘧啶基,

其中所述苯基或杂芳基基团任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至三次,或被R^{11a}取代一次且任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至两次;

R^{2a}代表氢、氰基或卤素;

R^{2b}代表氢、卤素或C_1-卤代烷基;

R^{2c}代表氢、卤素或C_1-卤代烷基,

其中R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}中的不少于一者代表氢;

R^3代表氢或氟;

R^4代表氢、氟、甲基或OH;

R^5代表氢或C_1-烷基;

R^6代表卤素、氰基、硝基、OH、C_1-C_4-烷基、C_1-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基或C_1-卤代烷氧基;

R^{6a}和R^{6b}是相同或不同的且彼此独立地分别代表

R^{6a}是氢、卤素、羟基、硝基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基或C_1-卤代烷氧基;

R^{6b}是氢、卤素、羟基、硝基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-卤代烷基或C_1-卤代烷氧基;

R^{7a}和R^{7b}是氢;

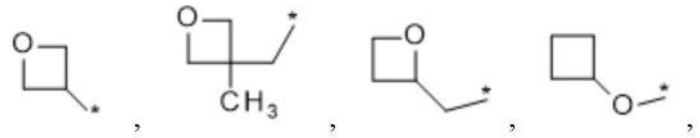
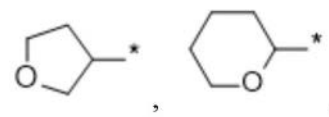
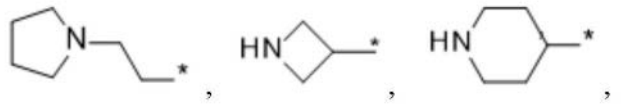
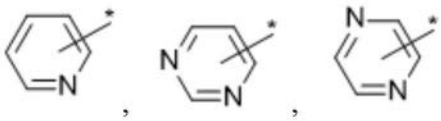
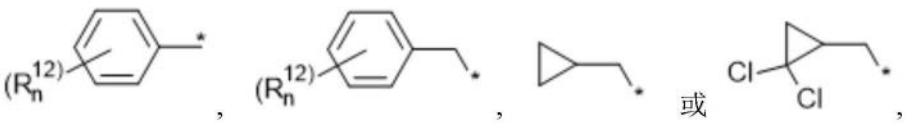
R^8每次分别出现时独立地代表C_1-C_6-烷基、C_3-C_6-环烷基或C_1-C_4-卤代烷基；

R^9和R^{10}是相同或不同的且彼此独立地代表氢、C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基或$(CH_3)_2N$-C_1-C_4-烷基或

与它们所连接的氮原子一起形成4-至6-元含氮杂环；

R^{11}彼此独立地代表卤素、羟基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_6-羟基烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、(C_1-C_4-卤代烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、$R^9R^{10}N$-(C_1-烷基)-、$R^9R^{10}N$-、R^8-C(O)-NH-、R^8-C(O)-、R^8-O-C(O)-、$R^9R^{10}N$-C(O)-或(C_1-烷基)-S-；

R^{11a}代表选自以下的基团；C_3-C_6-环烷基、吗啉代、

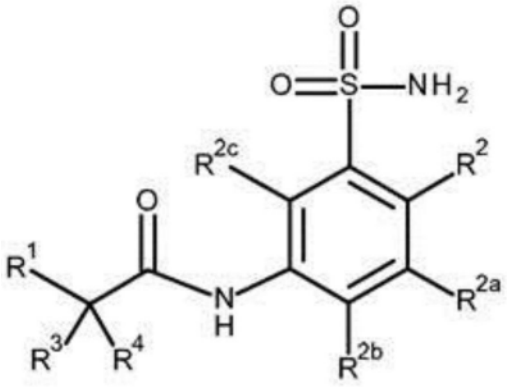





或

其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点；

n代表0；

其中所述疾病是疼痛相关疾病或综合征。

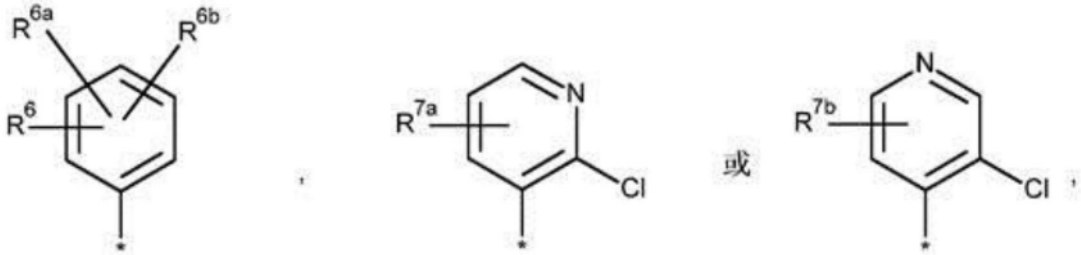
2.根据权利要求1的用途，其中所述的化合物是式(Ia)的化合物，



(Ia)

其特征在于：

R^1代表选自以下的基团：



其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点；

R^2代表苯基或杂芳基，其中所述的杂芳基选自吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、三唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吲唑基、吡啶基、哒嗪基和嘧啶基，

其中所述苯基或杂芳基基团任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至三次，或被R^{11a}取代一次且任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至两次；

R^{2a}代表氢、氰基或卤素；

R^{2b}代表氢或卤素；

R^{2c}代表氢或卤素；

其中R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}中的不少于一者代表氢；

R^3代表氢或氟；

R^4代表氢、氟、甲基或OH；

R^6代表卤素、氰基、硝基、OH、C_1-C_4-烷基、C_1-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基或C_1-卤代烷氧基；

R^{6a}和R^{6b}是相同或不同的且彼此独立地分别代表

R^{6a}是氢、卤素、羟基、硝基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基或C_1-卤代烷氧基；

R^{6b}是氢、卤素、羟基、硝基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-卤代烷基或C_1-卤代烷氧基；

R^{7a}和R^{7b}是氢；

R^8与每次分别出现时独立地代表C_1-C_6-烷基、C_3-C_6-环烷基或C_1-C_4-卤代烷基；

R^9和R^{10}是相同或不同的且彼此独立地代表氢、C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基或$(CH_3)_2N$-C_1-C_4-烷基或

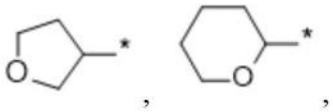
与它们所连接的氮原子一起形成4-至6-元含氮杂环；

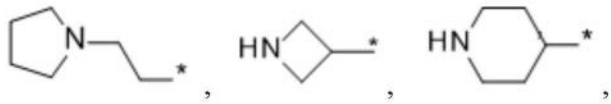
R^{11}彼此独立地代表卤素、羟基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_6-羟基烷基、C_1-

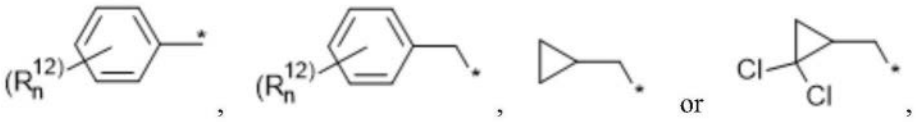
C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、(C_1-C_4-卤代烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、$R^9R^{10}N$-(C_1-烷基)-、$R^9R^{10}N$-、R^8-C(O)-NH-、R^8-C(O)-、R^8-O-C(O)-、$R^9R^{10}N$-C(O)-或(C_1-烷基)-S-；

R^{11a}代表选自以下的基团；C_3-C_6-环烷基、吗啉代、







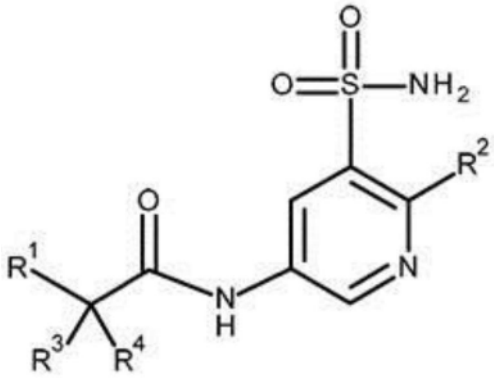


其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点；

n代表0；

或所述化合物的盐、水合物、互变异构体或立体异构体，或所述互变异构体或立体异构体的盐。

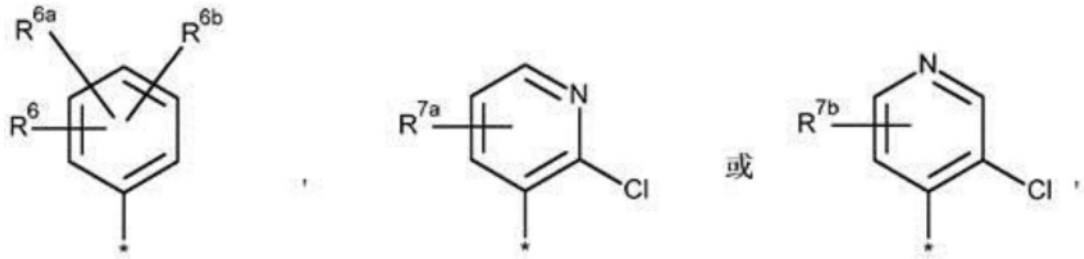
3.根据权利要求1的用途，其中所述的化合物是式(Ib)的化合物，



(Ib)

其特征在于：

R^1代表选自以下的基团：



其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点；

R^2代表苯基或杂芳基，其中所述的杂芳基选自吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、三唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吲唑基、吡啶基、哒嗪基和嘧啶基，

其中所述苯基或杂芳基基团任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至三次，或被R^{11a}取代一次且任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至两次；

R^3代表氢或氟；

R^4代表氢、氟、甲基或OH；

R^6代表卤素、氰基、硝基、OH、C_1-C_4-烷基、C_1-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基或C_1-卤代烷氧基；

R^{6a}和R^{6b}是相同或不同的且彼此独立地分别代表

R^{6a}是氢、卤素、羟基、硝基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基或C_1-卤代烷氧基；

R^{6b}是氢、卤素、羟基、硝基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-卤代烷基或C_1-卤代烷氧基；R^{7a}和R^{7b}是氢；

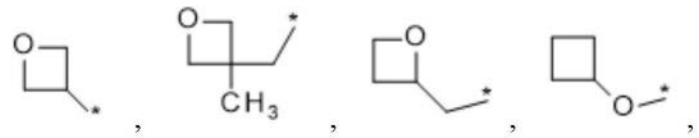
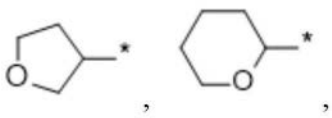
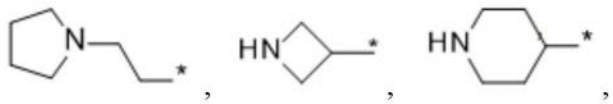
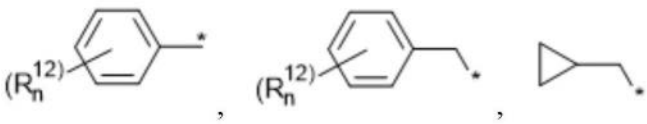
R^8与每次分别出现时独立地代表C_1-C_6-烷基、C_3-C_6-环烷基或C_1-C_4-卤代烷基；

R^9和R^{10}是相同或不同的且彼此独立地代表氢、C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基或$(CH_3)_2N$-C_1-C_4-烷基或

与它们所连接的氮原子一起形成4-至6-元含氮杂环；

R^{11}彼此独立地代表卤素、羟基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_6-羟基烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、(C_1-C_4-卤代烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、$R^9R^{10}N$-(C_1-烷基)-、$R^9R^{10}N$-、R^8-C(O)-NH-、R^8-C(O)-、R^8-O-C(O)-、$R^9R^{10}N$-C(O)-或(C_1-烷基)-S-；

R^{11a}代表选自以下的基团；C_3-C_6-环烷基、吗啉代、

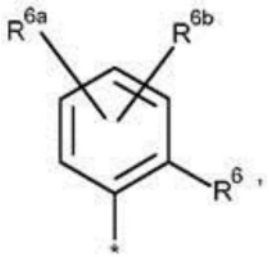
其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点;

n代表0;

或所述化合物的盐、水合物、互变异构体或立体异构体,或所述互变异构体或立体异构体的盐。

4.根据权利要求1的用途,其特征在于:

R^1代表



其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点;

R^6代表卤素、氰基、硝基、OH、C_1-C_4-烷基、C_1-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基或C_1-卤代烷氧基;

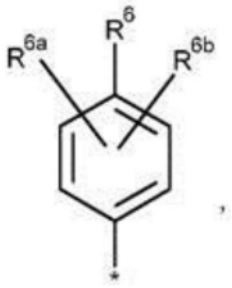
R^{6a}和R^{6b}是相同或不同的且彼此独立地分别代表

R^{6a}是氢、卤素、羟基、硝基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基或C_1-卤代烷氧基;

R^{6b}是氢、卤素、羟基、硝基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-卤代烷基或C_1-卤代烷氧基。

5.根据权利要求中1的用途,其特征在于:

R^1代表



其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点；

R^6代表卤素、氰基、硝基、OH、C_1-C_4-烷基、C_1-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基或C_1-卤代烷氧基；

R^{6a}和R^{6b}是相同或不同的且彼此独立地分别代表

R^{6a}是氢、卤素、羟基、硝基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基或C_1-卤代烷氧基；

R^{6b}是氢、卤素、羟基、硝基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基或C_1-卤代烷氧基。

6.根据权利要求1的用途,其特征在于：

R^1代表选自以下的基团：



其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点；

R^{7a}和R^{7b}是氢。

7.根据权利要求1的用途,其特征在于：

R^2代表苯基,

其中所述苯基基团任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至三次,或

被R^{11a}取代一次且任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至两次。

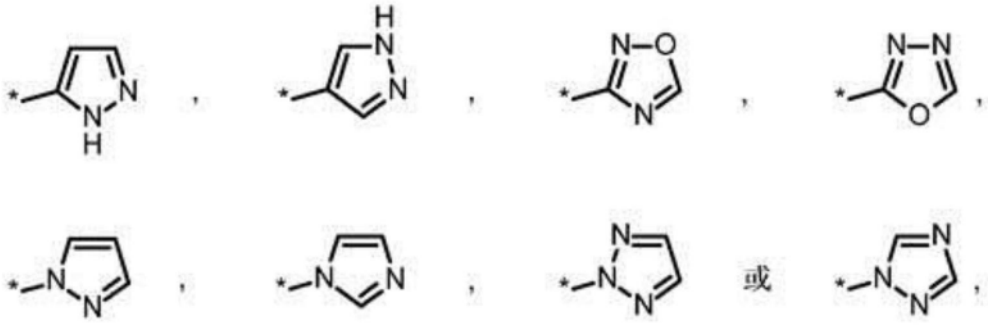
8.根据权利要求1的用途,其特征在于：

R^2代表5-元单环杂芳基,其中所述的5-元单环杂芳基选自吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基和三唑基,

其中所述杂芳基基团任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至三次,或被R^{11a}取代一次且任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至两次。

9.根据权利要求8所述的用途,其特征在于：

R^2代表选自以下的基团：



其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点,且所述基团任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至两次,或

被R^{11a}取代一次且任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一次。

10.根据权利要求8或9的用途,其特征在于:

R^2代表选自以下的基团:



其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点,且所述基团任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至两次,或

被R^{11a}取代一次且任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一次。

11.根据权利要求1的用途,其特征在于:

R^2代表6-元单环杂芳基,其中所述的6-元单环杂芳基选自吡啶基、哒嗪基和嘧啶基,

其中所述杂芳基基团任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至三次,或被R^{11a}取代一次且任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至两次。

12.根据权利要求1的用途,其特征在于:

R^2代表[5,6]-稠合双环杂芳基,其中所述的[5,6]-稠合双环杂芳基选自苯并咪唑基、苯并三唑基和吲唑基,

其中所述杂芳基基团任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至三次,或被R^{11a}取代一次且任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至两次。

13.根据权利要求1的用途,其特征在于:

R^3代表氢;且

R^4代表氢、甲基或OH。

14.根据权利要求1的用途,其特征在于:

R^8代表C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-环烷基或C_1-C_4-卤代烷基。

15.根据权利要求1的用途,其特征在于:

R^9彼此独立地代表C_1-C_4-烷基或C_3-C_6-环烷基;

R^{10}彼此独立地代表氢或C_1-C_4-烷基。

16.根据权利要求1的用途,其中所述的化合物选自以下目录:

2-(2-氯苯基)-N-[4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

N-[4-(4-氯-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(3,5-二氯-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

N-[4-(3-氯-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{4-[5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,2-(2-氯苯基)-N-[4-(1H-咪唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{4-[3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{4-[5-环丙基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{4-[5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[3-氨磺酰基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{4-[3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,N-{4-[3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(2-氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-[2-(二氟甲基)苯基]-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺,N-[4-(3-叔丁基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-氯-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-异丙氧基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-异丁基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-(甲基硫烷基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-甲氧基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

N-[4-(1H-苯并咪唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺,

N-[4-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{4-[3-(二甲基氨基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-乙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

(2-氯苯基)-N-[4-(3-环丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-环丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{4-[3-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

N-[4-(4-叔丁基-1H-咪唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-氰基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

N-[4-(4-溴-1H-咪唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(2,4-二甲基-1H-咪唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氟苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[2-(二氟甲基)苯基]乙酰胺,

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺,

2-[2-(二氟甲基)苯基]-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺,

2-(2-甲氧基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(2-氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(3-氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(2-氯-4-氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-[2-(二氟甲氧基)苯基]-N-{3-氨磺酰基-4-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙酰胺,2-(2-氯-5-氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(3-氯吡啶-4-基)-N-{3-氨磺酰基-4-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-[4-(二氟甲基)苯基]-N-{3-氨磺酰基-4-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙酰胺,2-(2-氯苯基)-2,2-二氟-N-{3-氨磺酰基-4-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙酰胺,N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)-2,2-二氟乙酰胺,

N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺,

N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺,

N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(3-氟苯基)乙酰胺,

N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-甲基苯基)乙酰胺,

N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯吡啶-3-基)乙酰胺,N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯-4-氟苯基)乙酰胺,N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[2-(二氟甲氧基)苯基]乙酰胺,N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙酰胺,N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯-4,5-二氟苯基)乙酰胺,N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(3-氯吡啶-4-基)乙酰胺,N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[4-(二氟甲基)苯基]乙酰胺,

2-(2-溴苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-甲氧基苯基)乙酰胺,

2-(4-氯苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯-6-氟苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-硝基苯基)乙酰胺,

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2,4-二氯苯基)乙酰胺,N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2,6-二氯苯基)乙酰胺,N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(3,4-二氟苯基)乙酰胺,

2-(3-氯苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(3,5-二氟苯基)乙酰胺,N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(4-氟苯基)乙酰胺,

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-羟基苯基)乙酰胺,

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(4-羟基苯基)乙酰胺,

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2,3-二氟苯基)乙酰胺,

2-(2-氯-4-氟苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯吡啶-3-基)乙酰胺,N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙酰胺,N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[2-(二氟甲氧基)苯基]乙酰胺,N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙酰胺,2-(2-氯-4,5-二氟苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯-6-氟-3-甲基苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,2-(2-氯-3,6-二氟苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,2-(2-氯-5-甲基苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯-5-氟苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2,5-二氯苯基)乙酰胺,

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-异丙基苯基)乙酰胺,

2-(2-氯-5-甲氧基苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯-4,6-二氟苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]乙酰胺,

2-(5-溴-4-氟-2-甲基苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯-6-甲氧基苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2,6-二氟苯基)丙酰胺,

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[4-(二氟甲基)苯基]乙酰胺,

2-(4-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2,2-二氟乙酰胺,

2-(2-硝基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(2,4-二氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(2-甲氧基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(2-氯-6-氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(3-氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(3,5-二氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(2,6-二氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(2-溴苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(3,4-二氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(4-氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(3-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(4-甲氧基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(2,3-二氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(2-甲基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(3-甲基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-[2-(二氟甲氧基)苯基]-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,2-(2-氯吡啶-3-基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,2-(2-氯-4-氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(2-氯-5-甲基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙酰胺,2-(2-氯-4,5-二氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,2-(2-氯-6-氟-3-甲基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,2-(2-氯-3,6-二氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(2,5-二氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(2-异丙基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(2-氯-5-甲氧基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(2-氯-5-氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺,

2-(5-溴-4-氟-2-甲基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,2-(2-氯-6-甲氧基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(2-氯-4,6-二氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(3-氟苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(3,4-二氟苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(3,5-二氟苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-羟基苯基)乙酰胺,

2-(3-氯苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(4-氟苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(4-羟基苯基)乙酰胺,

N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(3-甲基苯基)乙酰胺,

N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(4-甲基苯基)乙酰胺,

N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(4-甲氧基苯基)乙酰胺,

N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-甲基苯基)乙酰胺,

2-(2,3-二氟苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-乙氧基苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,2-[2-(二氟甲氧基)苯基]-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,2-(2-氯吡啶-3-基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯-6-氟-3-甲基苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙酰胺,2-(2-氯-4,5-二氟苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,2-(2,5-二氯苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯-3,6-二氟苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯-5-甲基苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(5-溴-4-氟-2-甲基苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-异丙基苯基)乙酰胺,

2-(2-氯-5-氟苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(4-甲氧基苯基)乙酰胺,

2-(2,6-二氟苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]丙酰胺,N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(4-甲基苯基)乙酰胺,

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-甲基苯基)乙酰胺,

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(3-甲基苯基)乙酰胺,

N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-乙氧基苯基)乙酰胺,

2-(2-乙氧基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,2-(2-溴苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2,4-二氯苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2,6-二氯苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-硝基苯基)乙酰胺,

2-(4-氯苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-甲氧基苯基)乙酰胺,

2-(2-氯-6-氟苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺,N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(3-氟苯基)乙酰胺,

N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2,4-二氯苯基)乙酰胺,N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2,6-二氯苯基)乙酰胺,

2-(2-溴苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(3,4-二氟苯基)乙酰胺,N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(3,5-二氟苯基)乙酰胺,

2-(3-氯苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(4-氟苯基)乙酰胺,

N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-羟基苯基)乙酰胺,

N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(4-羟基苯基)乙酰胺,

N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(4-甲基苯基)乙酰胺,

N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(4-甲氧基苯基)乙酰胺,N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-甲基苯基)乙酰胺,

N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(3-甲基苯基)乙酰胺,

N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-乙氧基苯基)乙酰胺,N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2,3-二氟苯基)乙酰胺,

2-(2-氯吡啶-3-基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯-4-氟苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[2-(二氟甲氧基)苯基]乙酰胺,N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙酰胺,2-(2-氯-4,5-二氟苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,2-(2-氯-6-氟-3-甲基苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,2-(2-氯-3,6-二氟苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯-5-甲基苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2,5-二氯苯基)乙酰胺,

2-(5-氯-2-甲氧基苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[2-(丙-2-基)苯基]乙酰胺,

2-(2-氯-5-氟苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,2-(2-氯-6-甲氧基苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,2-(2-氯-4,6-二氟苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(3-氯吡啶-4-基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[4-(二氟甲基)苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2,2-二氟乙酰胺,

2-(2-氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺,

N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}-2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙酰胺,N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}-2-(2-甲基苯基)乙酰胺,N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺,2-[2-(二氟甲基)苯基]-N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}-2-(2-甲氧基苯基)乙酰胺,N-{4-

[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}-2-(4-氟苯基)乙酰胺,

2-(2-氯-5-氟苯基)-N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,

2-(2,3-二氯苯基)-N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,

2-(3-氯吡啶-4-基)-N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-环丁基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,N-[4-(4-乙酰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-异丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺,

1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯,

1-(4-{[(2-氟苯基)乙酰基]氨基}-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯,

2-(2-氟苯基)-N-{4-[4-(2-羟基丙-2-基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-(2-羟基丙-2-基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,

2-(2-氯吡啶-3-基)-N-{3-氨磺酰基-4-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙酰胺,2-(2-氯苯基)-N-甲基-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基]苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(2-氯-5-氰基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,2-(2-氯苯基)-N-{3-氰基-5-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,2-(5-溴-2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,N-[4-(3-氯-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺,2-(2-氯苯基)-N-[3-氰基-4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-5-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-环丙基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-2-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-(4-{4-[(2,2-二氟乙基)氨基]-1H-吡唑-1-基}-3-氨磺酰基苯基)乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-{[(2,2-二氟乙基)氨基]甲基}-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基}乙酰胺,

2-(2-氟苯基)-N-[4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

N-[4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺，

N-[4-(3-环丙基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺，

2-(2-氟苯基)-N-{4-[4-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-(2-氨磺酰基联苯-4-基)乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺，

2-(2-氟苯基)-N-{4-[1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺，

N-{4-[1-(氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}-2-(2-氯苯基)乙酰胺，

2-(3-氯苯基)-N-(2-氨磺酰基联苯-4-基)乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[4-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-(4-{1-[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-3-氨磺酰基苯基)乙酰胺，

2-(2-氯-4-氟苯基)-N-{4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,2-(2-氯-4-氟苯基)-N-[4-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-(3-氨磺酰基-4-{1-[2-(三氟甲氧基)乙基]-1H-吡唑-4-基}苯基)乙酰胺,2-(2-氯苯基)-N-[4-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-(4-{1-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-1H-吡唑-4-基}-3-氨磺酰基苯基)乙酰胺,2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-氰基吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-(4-{1-[氧杂环丁烷-2-基甲基]-1H-吡唑-4-基}-3-氨磺酰基苯基)乙酰胺,2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基]苯基}乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-(4-{1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H-吡唑-4-基}-3-氨磺酰基苯基)乙酰胺,2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,2-(2-氯苯基)-N-{4-[5-(2-羟基丙-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,2-(2-氯苯基)-N-{4-[5-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺，

N-[4-(2-氯-5-甲氧基吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,N-[4-(5-叔丁基-1H-吡唑-3-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺，

N-[4-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[4-(6-甲基哒嗪-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基}乙酰胺，

N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-{6-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-5-氨磺酰基吡啶-3-基}乙酰胺，

N-[4-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{4-[2-(环丙基氨基)嘧啶-5-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-基]苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{4-[2-(甲基氨基)嘧啶-5-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-氨磺酰基吡啶-3-基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[3-氨磺酰基-5'-(三氟甲基)-2,3'-联吡啶-5-基]乙酰胺,2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲氧基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{4-[2-(丙-2-基氨基)嘧啶-5-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{4-[2-(丙-2-基氧基)嘧啶-5-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{4-[2-(乙基氨基)嘧啶-5-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(2-甲基嘧啶-5-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{4-[2-(丙基氨基)嘧啶-5-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-(3-氨磺酰基-4-{2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]嘧啶-5-基}苯基)乙酰胺,2-(2-氯苯基)-N-{4-[2-(环丁基氧基)嘧啶-5-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,N-[4-(2-氯-4-甲基嘧啶-5-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-氯吡啶-2-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,N-{6-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-5-氨磺酰基吡啶-3-基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺,2-(2-氯苯基)-N-{4-[5-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-羟基乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}-2-羟基乙酰胺,2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-氟吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(1-环戊基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[2'-氟-3'-(丙-2-基氧基)-2-氨磺酰基联苯-4-基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺,

N-[4-(6-氯-5-甲氧基吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺,

2-(2-氯-6-氟苯基)-N-[4-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯-3-氟苯基)-N-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,N-[4-(1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺,2-(2-氯苯基)-N-{4-[2-(丙-2-基氧基)吡啶-3-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,

2-(2-氯-3-氟苯基)-N-[4-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氟苯基)-N-[4-(吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氯-6-氟苯基)-N-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[3'-氟-5'-(2-羟基丙-2-基)-2-氨磺酰基联苯-4-基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-甲氧基吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[3'-(2-羟基丙-2-基)-2-氨磺酰基联苯-4-基]乙酰胺，

2-(2-氟苯基)-N-{4-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺，

N-[4-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯基}乙酰胺,N-[4-(1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺，

N-[3'-氟-5'-(2-羟基丙-2-基)-2-氨磺酰基联苯-4-基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺，

N-[4-(1-环戊基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[4-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氯-6-氟苯基)-N-{4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-(4'-氯-2-氨磺酰基联苯-4-基)乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[4-(吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-(3'-氯-2-氨磺酰基联苯-4-基)乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-(4-{1-[(2,2-二氯环丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-3-氨磺酰基苯基)乙酰胺,2-(2-氯苯基)-N-[4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(2-羟基-3,3-二甲基丁基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,2-(2-氟苯基)-N-[4-(5-氟吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

4'-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-2'-氨磺酰基联苯-3-甲酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,2-(2-氯苯基)-N-{4-[5-(吡咯烷-1-基羰基)吡啶-3-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[4-(1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氟苯基)-N-{4-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,2-(2-氟苯基)-N-{4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,2-(5-氯-2-氟苯基)-N-[4-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[4-(6-甲基吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,2-(2-氟苯基)-N-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

N-[4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺，

N-[4-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,N-{4-[4-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-{5-氨磺酰基-6-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]吡啶-3-基}乙酰胺，

2-(2-氟苯基)-N-{5-氨磺酰基-6-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]吡啶-3-基}乙酰胺，N-[6-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-5-氨磺酰基吡啶-3-基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[6-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-5-氨磺酰基吡啶-3-基]乙酰胺，

2-(2-氟苯基)-N-[6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-5-氨磺酰基吡啶-3-基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-5-氨磺酰基吡啶-3-基]乙酰胺，

N-[6-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-5-氨磺酰基吡啶-3-基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[6-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-5-氨磺酰基吡啶-3-基]乙酰胺，

N-[6-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-5-氨磺酰基吡啶-3-基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺，

N-[6-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-5-氨磺酰基吡啶-3-基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺，

2-(2-氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-{4-[3-(吡啶-3-基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,2-(2-氟苯基)-N-[4-(1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

N-[4-(4-叔丁基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[4-(1H-吲唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[4-(2H-吲唑-2-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氟苯基)-N-[4-(2H-吲唑-2-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氟苯基)-N-[4-(1H-吲唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-氨磺酰基苯基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺，

N-[1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-4-基]环丙烷甲酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-(吡嗪-2-基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-(嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺，

2-(2-氟苯基)-N-{4-[4-(嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺，

2-(4-甲氧基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基]苯基}乙酰胺，

2-(4-甲氧基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}乙

酰胺，

2-(4-甲基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基]苯基}乙酰胺，

2-(4-甲基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}乙酰胺，

2-[4-(二氟甲基)苯基]-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基]苯基}乙酰胺，

2-[4-(二氟甲基)苯基]-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}乙酰胺，

2-(2-氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基]苯基}乙酰胺，

2-(2-氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}乙酰胺，

2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基]苯基}乙酰胺,2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}乙酰胺,2-(2,4-二氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基]苯基}乙酰胺，

2-(2,4-二氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[3-氨磺酰基-4-(1,3-噻唑-5-基)苯基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[3-氨磺酰基-4-(1,2-噻唑-3-基)苯基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[4-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[4-(2-甲氧基-1,3-噻唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[4-(2-甲氧基-1,3-噻唑-5-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[4-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-甲基-1,2-噻唑-5-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[3-氨磺酰基-4-(1,2-噻唑-4-基)苯基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[3-氨磺酰基-4-(1,3-噻唑-2-基)苯基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-{4-[2-(二氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[4-(2-环丙基-1,3-噻唑-5-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[4-(2-环丙基-1,3-噻唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-甲基-1,3-噁唑-2-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]苯基}乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]苯基}乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-{4-[2-(2-羟基丙-2-基)-1,3-噻唑-5-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-{4-[2-(2-羟基丙-2-基)-1,3-噻唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰

胺，

2-(2-氯苯基)-N-[3-氨磺酰基-4-(1,3-噻唑-4-基)苯基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-环丙基-1,2-噁唑-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-[4-(2-环丙基-1,3-噁唑-5-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-(4-{4-[(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)羰基]-1H-吡唑-1-基}-3-氨磺酰基苯基)乙酰胺，

N-{4-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}-2-(2-氯苯基)乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-(吡咯烷-1-基羰基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺，

2-(2-氯苯基)-N-(4-{4-[(3,3-二氟吡咯烷-1-基)羰基]-1H-吡唑-1-基}-3-氨磺酰基苯基)乙酰胺，

2-(4-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺，

2-(2-氯-6-氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺，

N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酰胺，

2-(3-氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺，

2-(2,4-二氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺，

2-(2-溴苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺，

2-(2,4-二氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺，

2-(3,4-二氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺，

2-(3,5-二氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺，

2-(3-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺，

2-(4-甲基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺，

2-(4-甲氧基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺，

2-(2-氟-4-甲基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺，

2-(2-氟-4-甲氧基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺，2-[4-(二氟甲基)苯基]-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺，2-(4-氯苯基)-N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺，

2-(2-氯-6-氟苯基)-N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酰胺，

N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺，

N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(3-氟苯基)乙酰胺，

N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2,4-二氯苯基)乙酰胺，

N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2,4-二氟苯基)乙酰胺，

2-(2-溴苯基)-N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺，

N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(3,4-二氟苯基)乙酰胺，

N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(4-甲基苯基)乙酰胺，

N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(4-甲氧基苯基)乙酰胺，

N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氟-4-甲基苯基)乙酰胺,

N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氟-4-甲氧基苯基)乙酰胺,N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[4-(二氟甲基)苯基]乙酰胺,

N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]乙酰胺,

2-(2,4-二氯苯基)-N-[4-(5-氟吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氟-4-甲基苯基)-N-[4-(5-氟吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-[4-(二氟甲基)苯基]-N-[4-(5-氟吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-环丙基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

N-[4-(4,6-二氟-2H-苯并三唑-2-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺,N-[4-(4,6-二氟-1H-苯并三唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4,6-二氟-1H-苯并三唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4,6-二氟-2H-苯并三唑-2-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-5-氨磺酰基-2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺,2-[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-5-氨磺酰基-2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基-2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺,

2-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-5-氨磺酰基-2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基-2-(三氟甲基)苯基}乙酰胺,

2-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]-N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-5-氨磺酰基-2-(三氟甲基)苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(二氟甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-2-氟-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-2-氟-5-氨磺酰基苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{4-[2-(二甲基氨基)-1,3-噻唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[3-氨磺酰基-4-(1,2-噻唑-5-基)苯基]乙酰胺,

1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-氨磺酰基苯基)-N-环丙基-N-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺,

2-(2-氯苯基)-2-羟基-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{3-氯-5-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氰基-3-羟基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4,5-二甲基-1,3-噻唑-2-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

N-{4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}-2-(2-氯苯基)乙酰胺,N-[1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-4-基]-2,2-二氟乙酰胺,N-[1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-4-基]-3,3,3-三氟丙酰胺,N-[1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-4-基]-3,3,3-三氟-2-甲基丙酰胺(外消旋),

N-[1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-4-基]-3,3,3-三氟-2-甲基丙酰胺(对映异构体A),

N-[1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-4-基]-3,3,3-三氟-2-甲基丙酰胺(对映异构体B),

2-(2-氯苯基)-N-(4-{4-[(顺)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基]-1H-吡唑-1-基}-3-氨磺酰基苯基)乙酰胺,2-(2-氯苯基)-N-(4-{4-[(反)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基]-1H-吡唑-1-基}-3-氨磺酰基苯基)乙酰胺(对映异构体A),

2-(2-氯苯基)-N-(4-{4-[(反)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基]-1H-吡唑-1-基}-3-氨磺酰基苯基)乙酰胺(对映异构体B),

N-(4-{4-[(2,2-二氟乙基)氨基]-1H-吡唑-1-基}-3-氨磺酰基苯基)-2-(2-氟苯基)乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-(3-氨磺酰基-4-{4-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]-1H-吡唑-1-基}苯基)乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-异丙基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氟苯基)-N-[4-(4-异丙基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(2-氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{4-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,

N-{4-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-氨磺酰基苯基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氟苯基)-N-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

N-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(4-甲基苯基)乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(1H-吡咯-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{4-[5-(二氟乙酰基)-1H-吡咯-3-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-氰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-2-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{5-氨磺酰基-2-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]-N-{5-氨磺酰基-2-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]-N-{5-氨磺酰基-2-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

2-[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-5-氨磺酰基-2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺,2-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-5-氨磺酰基-2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺,2-[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-5-氨磺酰基-2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺,2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-5-氨磺酰基-2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺,N-[4-(3-叔丁基-4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺,

N-[4-(3-溴-4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-氯-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(3,4-二甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

N-[4-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-氰基-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-羟基-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氰基-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氰基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-(吗啉-4-基)-1,3-噻唑-2-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-{4-[5-(吗啉-4-基)-1,3-噻唑-2-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(吡啶-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,

2-(2-氯-3-羟基苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯-4-羟基苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯-5-羟基苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯-6-羟基苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺,

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-羟基乙酰胺。

17.根据权利要求1的用途,其中所述的化合物是:

2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺。

18.根据权利要求1的用途,其中所述的疼痛相关疾病或综合征是急性、慢性、炎性或神经性疼痛。

19.根据权利要求1的用途,其中所述的疼痛相关疾病或综合征选自炎性疼痛、手术性

疼痛、内脏疼痛、牙痛、经前疼痛、子宫内膜异位症相关疼痛、与纤维化疾病相关的疼痛、中枢性疼痛、由于灼口综合征所导致的疼痛、由于烧伤所导致的疼痛、由于偏头痛所导致的疼痛、丛集性头痛、痛觉过敏、触摸痛、由于创伤性神经损伤所导致的疼痛、由于创伤后损伤所导致的疼痛、由于三叉神经痛所导致的疼痛、与小纤维神经病变相关的疼痛、与糖尿病性神经病变相关的疼痛、幻肢疼痛、骨盆疼痛综合征、慢性骨盆疼痛、神经瘤疼痛、复杂性区域疼痛综合征、与胃肠膨胀相关的疼痛和相关神经痛,以及与癌症相关的疼痛,或与化学疗法有关的疼痛。

20.根据权利要求19的用途,其中所述的炎性疼痛是下背疼痛或慢性关节炎疼痛。

21.根据权利要求20的用途,其中所述的下背疼痛是慢性下背疼痛。

22.根据权利要求19的用途,其中所述的创伤后损伤是骨折或运动损伤。

芳族磺酰胺衍生物

[0001] 本申请是题为“芳族磺酰胺衍生物”的第201780041379.2号发明专利申请的分案申请。原申请对应国际申请PCT/EP2017/059882,申请日为2017年4月26日,优先权日为2016年5月3日。

技术领域

[0002] 本发明涉及如本文所描述和所定义的式(I)的取代的芳族磺酰胺类化合物、包含所述化合物的药物组合物和组合产品和所述化合物用于制造用于治疗或预防疾病的药物组合物的用途。如本文所描述和所定义的那样,本发明涉及包含作为P2X4的拮抗剂或负向别构调节剂的活性成分的药物组合物和组合产品。此类化合物作为唯一药剂或与其它活性成分组合用于制造药物组合物的用途,所述药物组合物用于治疗或预防疾病(尤其哺乳动物中的疾病,诸如但不限于与疼痛相关的疾病)或用于治疗或预防脑或骨髓中的疼痛或神经元损害和炎症或关节炎或脊柱炎综合征(急性和慢性)、炎性诱导的疼痛、神经性疼痛、骨盆疼痛、癌症相关疼痛、子宫内膜异位症相关疼痛以及子宫内膜异位症本身、癌症本身、多发性硬化本身、骨髓或缺血性脑损伤本身。

背景技术

[0003] 慢性炎性疼痛(诸如但不限于子宫内膜异位症和子宫肌腺症的症状)作为在组织损害或局部细胞死亡后由免疫系统产生的炎性反应的结果而产生且通常在初始损伤已愈合之后持续长时间。由于大百分比的具有炎性疾病的患者对当前可用的抗炎性治疗或止痛药不足够响应或患有不可耐受的副作用,所以有必要探究用于炎性病况/病症的替代治疗。

[0004] 三磷酸腺苷ATP被广泛地视为牵涉于各种生理学和病理生理学作用的重要神经递质,这通过经由不同亚型的嘌呤型受体来发挥作用(Burnstock 1993,Drug Dev Res 28:196-206;Burnstock 2011,Prog Neurobiol 95:229-274)。迄今为止,已克隆了7个P2X家族的成员,包括P2X1-7(Burnstock 2013,Front Cell Neurosci 7:227)。P2X4受体是表达于各种已知主要涉及炎性/免疫过程的细胞类型(具体地,包括单核细胞、巨噬细胞、肥大细胞和小神经胶质细胞)上的配体门控的离子通道(Wang等人,2004,BMC Immunol 5:16;Brone等人,2007Immunol Lett 113:83-89)。已知尤其通过细胞外ATP来活化P2X4以导致促炎性细胞因子和前列腺素(PGE2)的释放(Bo等人,2003Cell Tissue Res 313:159-165;Ulmann等人,2010,EMBO Journal29:2290-2300;de Ribero Vaccari等人,2012,J Neurosci 32:3058-3066)。文献中使用动物模型的许多条证据暗示P2X4受体与伤害感受和疼痛有关。缺乏P2X4受体的小鼠并不响应于许多炎性攻击(诸如完全弗氏佐剂、角叉菜胶或福尔马林)而发生疼痛过敏性(Ulmann等人,2010,EMBO Journal 29:2290-2300)。另外,缺乏P2X4R的小鼠并不在外周神经损伤之后发生机械触摸痛,从而指示P2X4也在神经性疼痛病况中发挥重要作用(Tsuda等人,2009,Mol Pain5:28;Ulmann等人,2008,J Neurocsci 28:11263-11268)。

[0005] 除了P2X4在急性和慢性疼痛相关疾病中的突出作用(Trang和Salter,2012,

Purinergic Signalling 8:621-628;Burnstock,2013 Eur J Pharmacol 716:24-40)以外,P2X4可被视为炎性疾病(诸如呼吸疾病,(例如哮喘、COPD))、肺疾病(包括纤维化)、癌症和动脉粥样硬化的极其重要的介体(Burnstock等人,2012 Pharmacol Rev.64:834-868)。

[0006] EP 2 597 088 A1描述了P2X4受体拮抗剂和尤其式(III)的二氮杂䓬衍生物或其药理学上可接受的盐。所述文件进一步公开了由式(I)、(II)、(III)代表的P2X4受体拮抗剂二氮杂䓬衍生物或其药理学上可接受的盐的用途,其显示P2X4受体拮抗作用,作为用于预防或治疗伤害性、炎性和神经性疼痛的药剂是有效的。更详细地,EP 2 597 088 A1描述了作为用于由各种癌症、糖尿病性神经炎、病毒疾病(诸如疱疹)和骨关节炎引起的疼痛的预防剂或治疗剂有效的P2X4受体拮抗剂。根据EP 2 597 088 A1的预防剂或治疗剂也可与其它药剂(诸如阿片样物质止痛剂(例如吗啡、芬太尼)、钠通道抑制剂(例如奴佛卡因(novocaine)、利多卡因)或NSAIDs(例如阿司匹林、布洛芬))组合使用。用于由癌症引起的疼痛的P2X4受体拮抗剂也可与抑癌剂(诸如化学治疗剂)组合使用。另外的P2X4受体拮抗剂和其用途公开于WO2013105608、WO2015005467和WO2015005468中。

[0007] “Discovery and characterization of novel,potent and selective P2X4 receptor antagonists for the treatment of pain”呈现于Society for Neuroscience Annual Meeting 2014(Carrie A Bowen等人;海报N.241.1)。所述海报描述鉴定抑制物质中的P2X4的新型、有效和选择性小分子拮抗剂的方法,且描述在神经性和炎性疼痛的实验模型中如何评估所选的化合物的方法。具体而言,描述人类、大鼠、小鼠P2X4R的基于Flipr的筛选方法、人类P2X4R电生理学分析、合适的小鼠神经病模型和小鼠炎症模型。

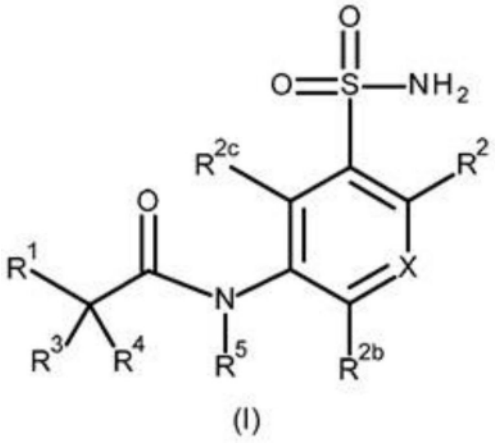
[0008] WO2015/088564和WO2015/088565提供了P2X4受体调节化合物、其合成方法、包含所述化合物的药物组合物和其使用方法。所述P2X4受体调节化合物可用于治疗、预防和/或管控各种病症,包括但不限于慢性疼痛、神经病变、炎性疾病和中枢神经系统病症。

[0009] 在现有技术的状态中没有提及如本文所描述和所定义的通式(I)的取代的芳族磺酰胺类化合物和所述化合物用于制造用于治疗或预防疾病的药物组合物的用途,尤其是通式(I)的取代的芳族磺酰胺类化合物作为唯一药剂或与其它活性成分组合用于治疗或预防与疼痛相关的疾病或用于治疗或预防疼痛综合征(急性和慢性)、炎性诱导的疼痛、神经性疼痛、骨盆疼痛、癌症相关疼痛、子宫内膜异位症相关疼痛以及子宫内膜异位症本身、癌症本身和增殖性疾病本身(如子宫内膜异位症)的用途。

[0010] 因此,本发明的P2X4的抑制剂代表应当作为单一药剂或与其它药物组合以补充治疗选择的有价值的化合物。

发明内容

[0011] 本发明涉及式(I)的化合物

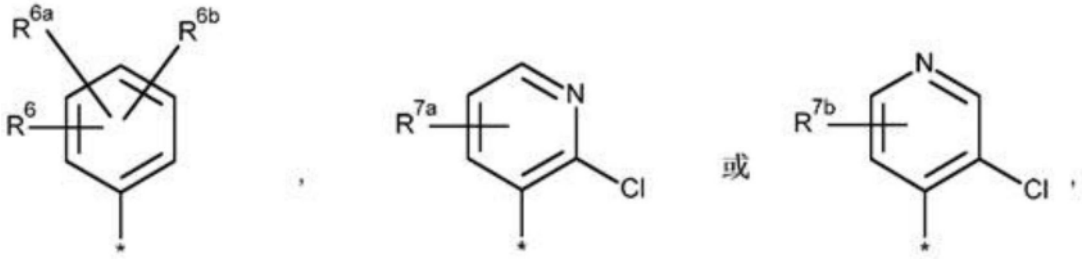
[0012] 

(I)

[0013] 其中:

[0014] X代表C-R^{2a}或N;

[0015] R^1代表选自以下的基团:

[0016] 

[0017] 其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点;

[0018] R^2代表苯基或杂芳基,

[0019] 其中所述苯基或杂芳基基团任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至三次,或被R^{11a}取代一次且任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至两次,或

[0020] 被两个一起代表亚甲基二氧基基团的相邻取代基R^{11}取代以形成5-元环;

[0021] R^{2a}代表氢、氰基、硝基、卤素、C_1-C_2-烷基或C_1-C_2-卤代烷基;

[0022] R^{2b}代表氢、卤素、C_1-C_2-烷基或C_1-C_2-卤代烷基;

[0023] R^{2c}代表氢、卤素、C_1-C_2-烷基或C_1-C_2-卤代烷基,

[0024] 其中R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}中的不少于一者代表氢;

[0025] R^3代表氢或氟;

[0026] R^4代表氢、氟、甲基或OH;

[0027] R^5代表氢或C_1-C_3-烷基;

[0028] R^6代表卤素、氰基、硝基、OH、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基或F_3CS-;

[0029] R^{6a}和R^{6b}是相同或不同的且彼此独立地分别代表

[0030] R^{6a}是氢、卤素、羟基、硝基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、HO-(C_2-C_4-烷氧基)-、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷氧基)-、$R^9R^{10}N$-、R^8-C(O)-NH-、R^8-C(O)-、R^8-O-C(O)-、$R^9R^{10}N$-C(O)-或(C_1-C_4-烷基)-SO_2-;

[0031] R^{6b}是氢、卤素、羟基、硝基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-卤代烷氧基、HO-(C_2-C_4-烷氧基)-、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷氧基)-、$R^9R^{10}N$-、R^8-C(O)-NH-、R^8-C(O)-、R^8-O-C(O)-、$R^9R^{10}N$-C(O)-或(C_1-C_4-烷基)-SO_2-;或

[0032] 彼此相邻的R^{6a}和R^{6b}一起代表选自以下的基团:-O-CH_2-CH_2-、-O-CH_2-O-或-O-CH_2-CH_2-O-;

[0033] R^{7a}和R^{7b}是相同或不同的且彼此独立地代表氢、羟基、卤素、C_1-C_4-烷基或C_1-C_4-卤代烷基;

[0034] R^8与每次分别出现时独立地代表C_1-C_6-烷基、C_1-C_4-烷氧基-C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-环烷基或C_1-C_4-卤代烷基;

[0035] R^9和R^{10}是相同或不同的且彼此独立地代表氢、C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基或$(CH_3)_2N$-C_1-C_4-烷基或

[0036] 与它们所连接的氮原子一起形成4-至6-元含氮杂环,所述环任选地含有一个选自O、S、NH、NR^a的额外杂原子,其中R^a代表C_1-C_6-烷基或C_1-C_6-卤代烷基基团且任选地彼此独立地被卤素或C_1-C_4-烷基取代一至三次;

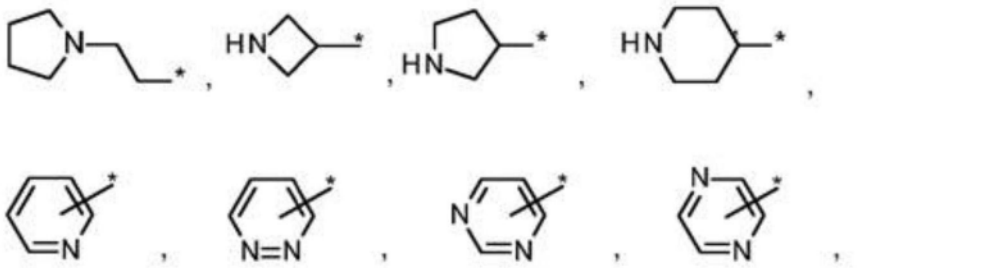
[0037] R^{11}彼此独立地代表卤素、羟基、硝基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-烯基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_6-羟基烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、(C_1-C_4-卤代烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、$R^9R^{10}N$-(C_1-C_4-烷基)-、$R^9R^{10}N$-、R^8-C(O)-NH-、R^8-C(O)-、

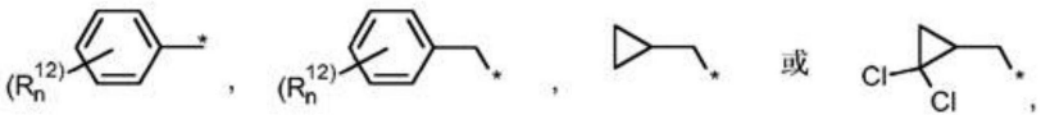
[0038] R^8-O-C(O)-、$R^9R^{10}N$-C(O)-、(C_1-C_4-烷基)-S-或(C_1-C_4-烷基)-SO_2-;

[0039] R^{11a}代表选自以下的基团;C_3-C_6-环烷基、吗啉代、



[0040]





[0041] 其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点;

[0042] R^{12}彼此独立地代表卤素、羟基、硝基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-烯基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-羟基烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-、(C_1-C_4-卤代烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-、$R^9R^{10}N$-、R^8-C(O)-NH-、R^8-C(O)-、R^8-O-C(O)-、$R^9R^{10}N$-C(O)-或(C_1-C_4-烷基)-SO_2-;

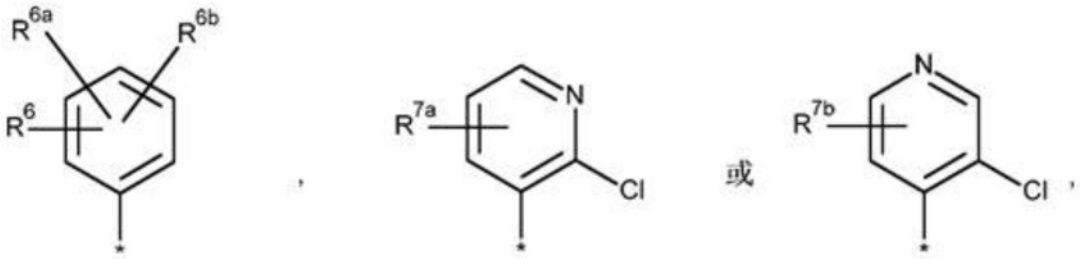
[0043] n代表0、1、2或3;

[0044] 或所述化合物的N-氧化物、盐、水合物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,或所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐。

[0045] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中:

[0046] X代表C-R^{2a}或N;

[0047] R^1代表选自以下的基团:

[0048] 

[0049] 其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点;

[0050] R^2代表选自以下的基团:

[0051] 

[0052] 其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点,且所述基团任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至两次,或

[0053] 被R^{11a}取代一次且任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一次;

[0054] R^{2a}代表氢、氰基、硝基、卤素、C_1-C_2-烷基或C_1-C_2-卤代烷基;

[0055] R^{2b}代表氢、卤素、C_1-C_2-烷基或C_1-C_2-卤代烷基;

[0056] R^{2c}代表氢、卤素、C_1-C_2-烷基或C_1-C_2-卤代烷基,

[0057] 其中R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}中的不少于一者代表氢;

[0058] R^3代表氢或氟;

[0059] R^4代表氢、氟、甲基或OH;

[0060] R^5代表氢或C_1-C_3-烷基;

[0061] R^6代表卤素、氰基、硝基、OH、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基或F_3CS-;

[0062] R^{6a}和R^{6b}是相同或不同的且彼此独立地分别代表

[0063] R^{6a}是氢、卤素、羟基、硝基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、HO-(C_2-C_4-烷氧基)-、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷氧基)-、$R^9R^{10}N$-、R^8-C(O)-NH-、R^8-C(O)-、R^8-O-C(O)-、$R^9R^{10}N$-C(O)-或(C_1-C_4-烷基)-SO_2-;

[0064] R^{6b}是氢、卤素、羟基、硝基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-卤代烷氧基、HO-(C_2-C_4-烷氧基)-、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷氧基)-、$R^9R^{10}N$-、R^8-C(O)-NH-、R^8-C(O)-、R^8-O-C(O)-、$R^9R^{10}N$-C(O)-或(C_1-C_4-烷基)-SO_2-;或

[0065] 彼此相邻的R^{6a}和R^{6b}一起代表选自以下的基团:-O-CH_2-CH_2-、-O-CH_2-O-或-O-CH_2-CH_2-O-;

[0066] R^{7a}和R^{7b}是相同或不同的且彼此独立地代表氢、羟基、卤素、C_1-C_4-烷基或C_1-C_4-卤代烷基;

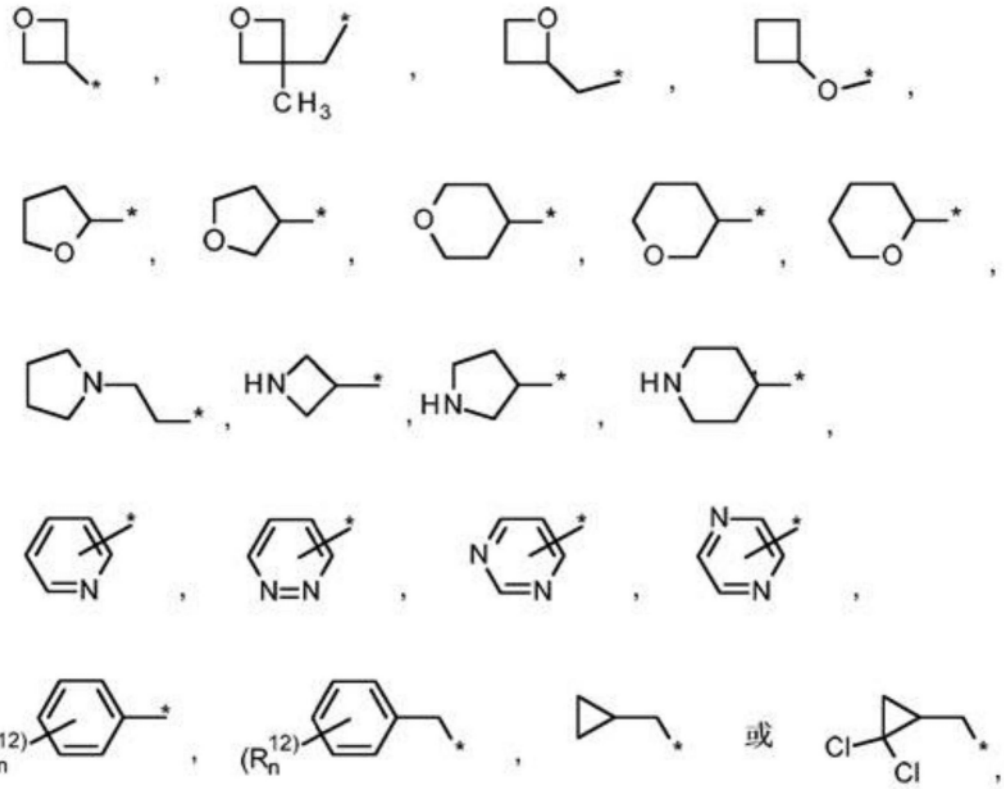
[0067] R^8与每次分别出现时独立地代表C_1-C_6-烷基、C_1-C_4-烷氧基-C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-环烷基或C_1-C_4-卤代烷基；

[0068] R^9和R^{10}是相同或不同的且彼此独立地代表氢、C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基或$(CH_3)_2N$-C_1-C_4-烷基或

[0069] 与它们所连接的氮原子一起形成4-至6-元含氮杂环，所述环任选地含有一个选自O、S、NH、NR^a的额外杂原子，其中R^a代表C_1-C_6-烷基或C_1-C_6-卤代烷基基团且任选地彼此独立地被卤素或C_1-C_4-烷基取代一至三次；

[0070] R^{11}彼此独立地代表卤素、羟基、硝基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-烯基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_6-羟基烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、(C_1-C_4-卤代烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、$R^9R^{10}N$-(C_1-C_4-烷基)-、$R^9R^{10}N$-、R^8-C(O)-NH-、R^8-C(O)-、R^8-O-C(O)-、$R^9R^{10}N$-C(O)-、(C_1-C_4-烷基)-S-或(C_1-C_4-烷基)-SO_2-；

[0071] R^{11a}代表选自以下的基团；C_3-C_6-环烷基、吗啉代、

[0072] 

[0073] 其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点；

[0074] R^{12}彼此独立地代表卤素、羟基、硝基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-烯基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-羟基烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-、(C_1-C_4-卤代烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-、$R^9R^{10}N$-、R^8-C(O)-NH-、R^8-C(O)-、R^8-O-C(O)-、$R^9R^{10}N$-C(O)-或(C_1-C_4-烷基)-SO_2-；

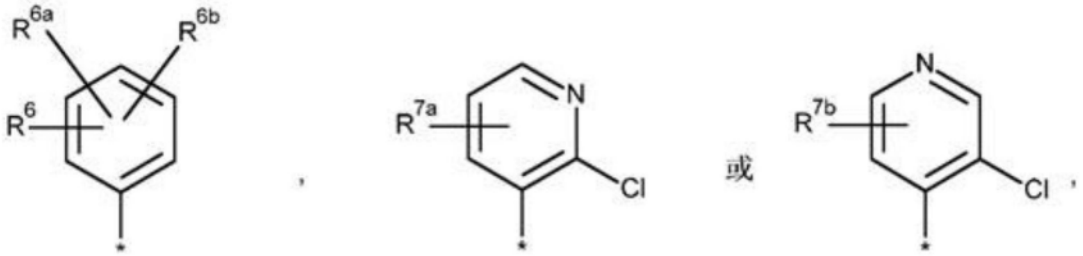
[0075] n代表0、1、2或3；

[0076] 或所述化合物的N-氧化物、盐、水合物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体，或所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐。

[0077] 在一个优选实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中：

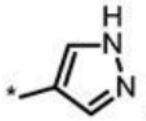
[0078] X代表C-R^{2a}或N；

[0079] R^1代表选自以下的基团：

[0080] 

[0081] 其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点；

[0082] R^2代表

[0083] 

[0084] 其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点，且所述基团任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至两次，或

[0085] 被R^{11a}取代一次且任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一次；

[0086] R^{2a}代表氢、氟、氯或氰基；

[0087] R^{2b}代表氢、氟或氯；

[0088] R^{2c}代表氢、氟或氯；

[0089] 其中R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}中的不少于一者代表氢；

[0090] R^3代表氢或氟；

[0091] R^4代表氢、氟或OH；

[0092] R^5代表氢或甲基；

[0093] R^6代表氟、氯、溴、氰基、硝基、OH、C_1-C_3-烷基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；

[0094] R^{6a}和R^{6b}是相同或不同的且彼此独立地分别代表

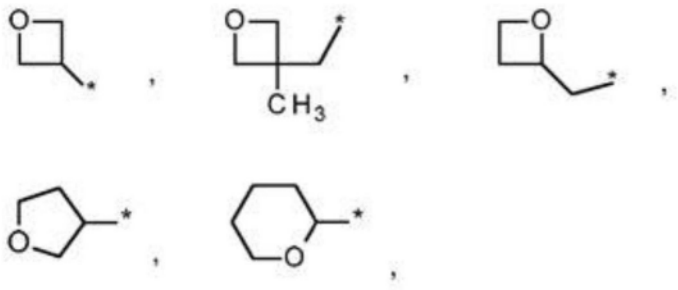
[0095] R^{6a}是氢、氟、氯、溴、氰基、甲基、三氟甲基或甲氧基；

[0096] R^{6b}是氢或氟；

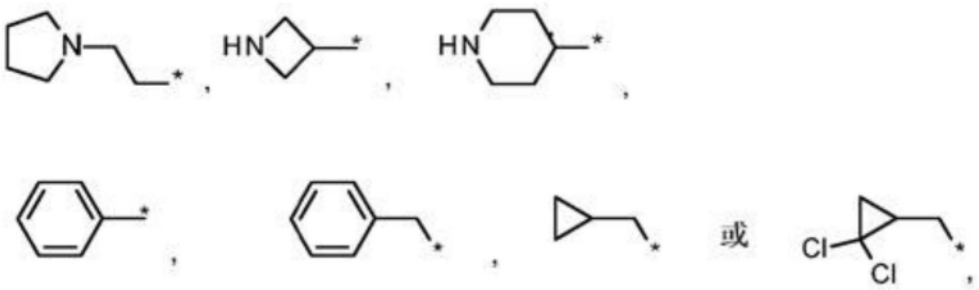
[0097] R^{7a}和R^{7b}代表氢；

[0098] R^{11}彼此独立地代表氰基、C_1-C_4-烷基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、C_1-C_6-羟基烷基、(C_1-C_3-烷氧基)-乙基-、三氟甲氧基-乙基-、F_2CH-CH_2-NH-CH_2-、H_3C-C(O)-、H_3C-CH_2-O-C(O)-；

[0099] R^{11a}代表选自以下的基团：环丙基、



[0100]



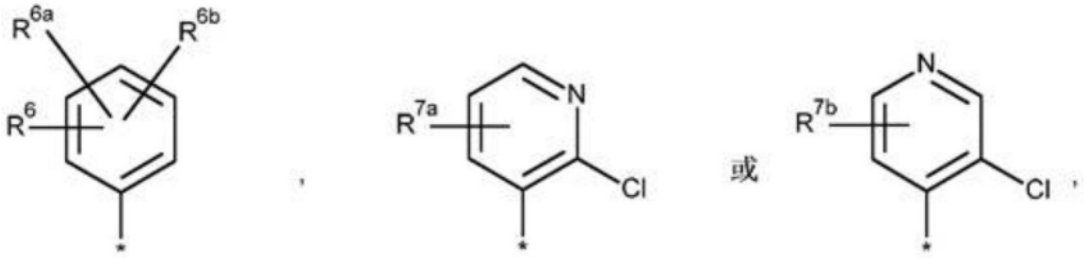
[0101] 其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点;

[0102] 或所述化合物的N-氧化物、盐、水合物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,或所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐。

[0103] 在一个优选实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中:

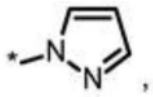
[0104] X代表C-R^{2a}或N;

[0105] R^{1}代表选自以下的基团:

[0106] 

[0107] 其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点;

[0108] R^{2}代表

[0109] 

[0110] 其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点,且所述基团任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至两次,或

[0111] 被R^{11a}取代一次且任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一次;

[0112] R^{2a}代表氢、氟、氯或氰基;

[0113] R^{2b}代表氢、氟或氯;

[0114] R^{2c}代表氢、氟或氯;

[0115] 其中R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}中的不少于一者代表氢;

[0116] R^{3}代表氢或氟;

[0117] R^{4}代表氢、氟或甲基;

[0118] R^5代表氢或甲基;

[0119] R^6代表氟、氯、溴、氰基、硝基、OH、C_1-C_3-烷基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基;

[0120] R^{6a}和R^{6b}是相同或不同的且彼此独立地分别代表

[0121] R^{6a}是氢、氟、氯、溴、氰基、甲基、三氟甲基或甲氧基;

[0122] R^{6b}是氢或氟;

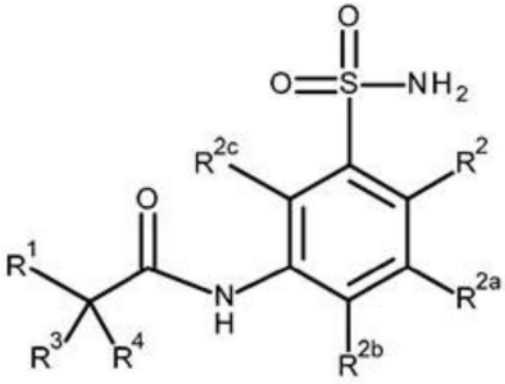
[0123] R^{7a}和R^{7b}代表氢;

[0124] R^{11}彼此独立地代表氟、氯、溴、氰基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、羟基丙基、C_1-C_3-烷氧基、甲氧基-乙基-、F_2CH-CH_2-NH-CH_2-、F_2CH-CH_2-NH-、H_3C-C(O)-、H_3C-CH_2-O-C(O)-或H_3C-S-;

[0125] R^{11a}代表环丙基;吡啶基或吡嗪基,

[0126] 或所述化合物的N-氧化物、盐、水合物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,或所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐。

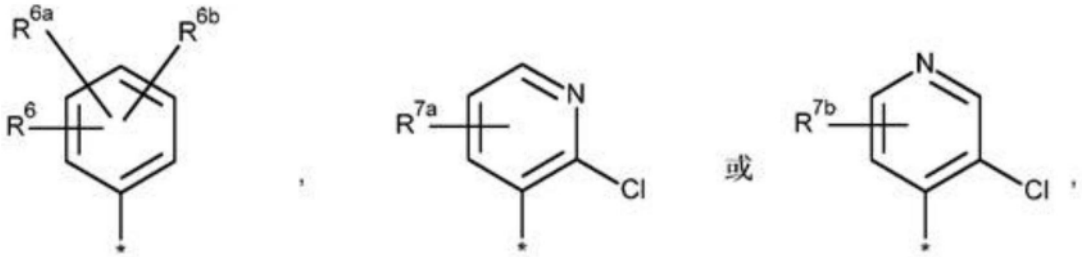
[0127] 在第二个方面,本发明具体地涉及式(Ia)的化合物,

[0128] 

(Ia)

[0129] 其中:

[0130] R^1代表选自以下的基团:

[0131] 

[0132] 其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点;

[0133] R^2代表苯基或杂芳基,

[0134] 其中所述苯基或杂芳基基团任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至三次,或被R^{11a}取代一次且任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至两次,或

[0135] 被两个一起代表亚甲基二氧基基团的相邻取代基R^{11}取代以形成5-元环;

[0136] R^{2a}代表氢、氰基、硝基、卤素、C_1-C_2-烷基或C_1-C_2-卤代烷基;

[0137] R^{2b}代表氢或卤素;

[0138] R^{2c}代表氢或卤素;

[0139] 其中R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}中的不少于一者代表氢；

[0140] R^3代表氢或氟；

[0141] R^4代表氢、氟、甲基或OH；

[0142] R^6代表卤素、氰基、硝基、OH、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基或F_3CS-；

[0143] R^{6a}和R^{6b}是相同或不同的且彼此独立地分别代表

[0144] R^{6a}是氢、卤素、羟基、硝基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、HO-(C_2-C_4-烷氧基)-、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷氧基)-、$R^9R^{10}N$-、R^8-C(O)-NH-、R^8-C(O)-、R^8-O-C(O)-、$R^9R^{10}N$-C(O)-或(C_1-C_4-烷基)-SO_2-；

[0145] R^{6b}是氢、卤素、羟基、硝基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-卤代烷氧基、HO-(C_2-C_4-烷氧基)-、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷氧基)-、$R^9R^{10}N$-、R^8-C(O)-NH-、R^8-C(O)-、R^8-O-C(O)-、$R^9R^{10}N$-C(O)-或(C_1-C_4-烷基)-SO_2-；或

[0146] 彼此相邻的R^{6a}和R^{6b}一起代表选自以下的基团：-O-CH_2-CH_2-、-O-CH_2-O-或-O-CH_2-CH_2-O-；

[0147] R^{7a}和R^{7b}是相同或不同的且彼此独立地代表氢、羟基、卤素、C_1-C_4-烷基或C_1-C_4-卤代烷基；

[0148] R^8与每次分别出现时独立地代表C_1-C_6-烷基、C_1-C_4-烷氧基-C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-环烷基或C_1-C_4-卤代烷基；

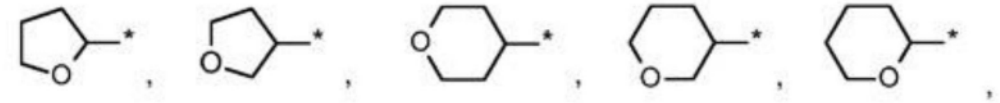
[0149] R^9和R^{10}是相同或不同的且彼此独立地代表氢、C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基或$(CH_3)_2N$-C_1-C_4-烷基或

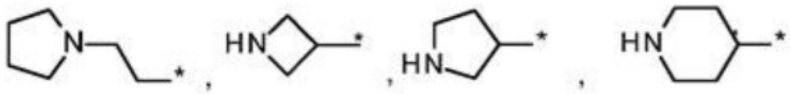
[0150] 与它们所连接的氮原子一起形成4-至6-元含氮杂环，所述环任选地含有一个选自O、S、NH、NR^a的额外杂原子，其中R^a代表C_1-C_6-烷基或C_1-C_6-卤代烷基基团且任选地彼此独立地被卤素或C_1-C_4-烷基取代一至三次；

[0151] R^{11}彼此独立地代表卤素、羟基、硝基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-烯基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_6-羟基烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、(C_1-C_4-卤代烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、$R^9R^{10}N$-(C_1-C_4-烷基)-、$R^9R^{10}N$-、R^8-C(O)-NH-、R^8-C(O)-、R^8-O-C(O)-、$R^9R^{10}N$-C(O)-、(C_1-C_4-烷基)-S-或(C_1-C_4-烷基)-SO_2-；

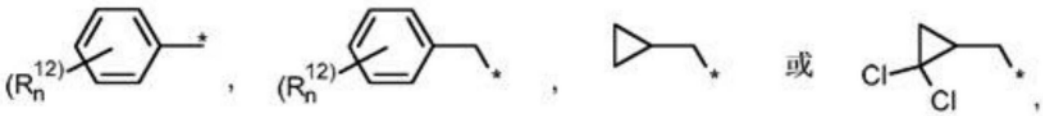
[0152] R^{11a}代表选自以下的基团；C_3-C_6-环烷基、吗啉代、





[0153] 





[0154] 其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点；

[0155] R^{12}彼此独立地代表卤素、羟基、硝基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-烯基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-羟基烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-、(C_1-C_4-卤代烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-、$R^9R^{10}N$-、R^8-C(O)-NH-、R^8-C(O)-、R^8-O-C(O)-、$R^9R^{10}N$-C(O)-或(C_1-C_4-烷基)-SO_2-；

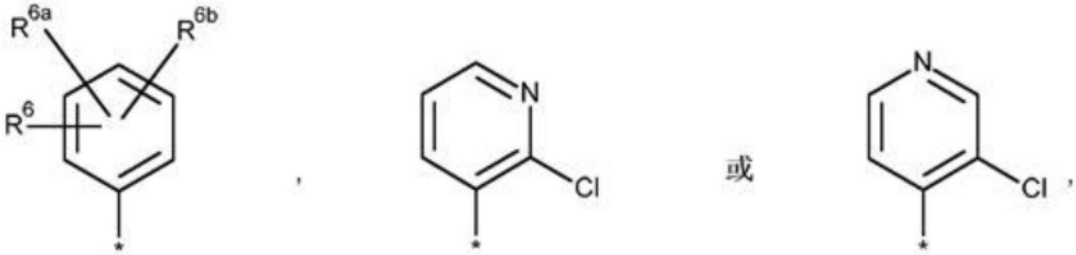
[0156] n代表0、1、2或3；

[0157] 或所述化合物的N-氧化物、盐、水合物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体，或所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐。

[0158] 在第三个方面，本发明具体地涉及上文式(Ia)的化合物，

[0159] 其中：

[0160] R^1代表选自以下的基团：

[0161] 

[0162] 其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点；

[0163] R^2代表苯基或杂芳基，

[0164] 其中所述苯基或杂芳基基团任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至三次，或被R^{11a}取代一次且任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至两次；

[0165] R^{2a}代表氢、氯或氰基；

[0166] R^{2b}代表氢或氟；

[0167] R^{2c}代表氢或氟；

[0168] 其中R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}中的不少于一者代表氢；

[0169] R^{3}代表氢或氟；

[0170] R^{4}代表氢、氟、甲基或OH；

[0171] R^{6}代表卤素、氰基、硝基、OH、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基或F_3CS-；

[0172] R^{6a}和R^{6b}是相同或不同的且彼此独立地分别代表

[0173] R^{6a}是氢、卤素、羟基、硝基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、HO-(C_2-C_4-烷氧基)-、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷氧基)-、$R^9R^{10}N$-、R^8-C(O)-NH-、R^8-C(O)-、R^8-O-C(O)-、$R^9R^{10}N$-C(O)-或(C_1-C_4-烷基)-SO_2-；

[0174] R^{6b}是氢、卤素、羟基、硝基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-卤代烷氧基、HO-(C_2-C_4-烷氧基)-、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷氧基)-、$R^9R^{10}N$-、R^8-C(O)-NH-、R^8-C(O)-、R^8-O-C(O)-、$R^9R^{10}N$-C(O)-或(C_1-C_4-烷基)-SO_2-；

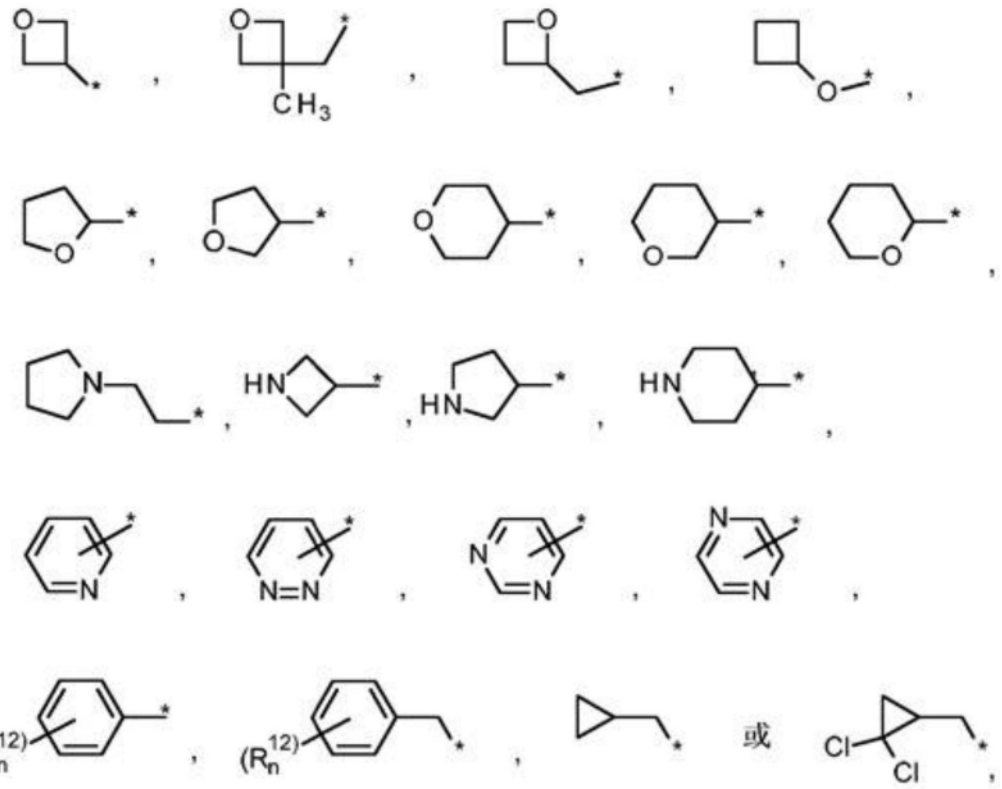
[0175] R^{8}与每次分别出现时独立地代表C_1-C_6-烷基；

[0176] R^{9}和R^{10}是相同或不同的且彼此独立地代表氢、C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基或$(CH_3)_2N$-C_1-C_4-烷基或

[0177] 与它们所连接的氮原子一起形成4-至6-元含氮杂环；

[0178] R^{11}彼此独立地代表卤素、羟基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_6-羟基烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、(C_1-C_4-卤代烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、$R^9R^{10}N$-(C_1-C_4-烷基)-、$R^9R^{10}N$-、R^8-C(O)-NH-、R^8-C(O)-、R^8-O-C(O)-、$R^9R^{10}N$-C(O)-、(C_1-C_4-烷基)-S-或(C_1-C_4-烷基)-SO_2-；

[0179] R^{11a}代表选自以下的基团；C_3-C_6-环烷基、吗啉代、

[0180] 

[0181] 其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点;

[0182] R^{12}彼此独立地代表卤素、羟基、硝基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基;

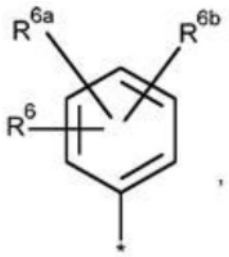
[0183] n代表0或1;

[0184] 或所述化合物的N-氧化物、盐、水合物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,或所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐。

[0185] 在第四个方面,本发明具体地涉及上文式(Ia)的化合物,

[0186] 其中:

[0187] R^1代表

[0188] 

[0189] 其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点;

[0190] R^2代表苯基或杂芳基,

[0191] 其中所述苯基或杂芳基基团任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至三次,或被R^{11a}取代一次且任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至两次;

[0192] R^{2a}代表氢、氯或氰基;

[0193] R^{2b}代表氢或氟;

[0194] R^{2c}代表氢或氟;

[0195] 其中R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}中的不少于一者代表氢；

[0196] R^3代表氢；

[0197] R^4代表氢；

[0198] R^6代表卤素、OH、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基或C_1-C_4-卤代烷氧基；

[0199] R^{6a}和R^{6b}是相同或不同的且彼此独立地分别代表

[0200] R^{6a}是氢、卤素、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基或C_1-C_4-烷氧基；

[0201] R^{6b}是氢或氟；

[0202] R^8与每次分别出现时独立地代表甲基或乙基；

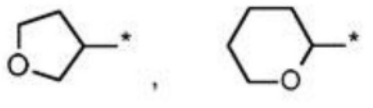
[0203] R^9和R^{10}是相同或不同的且彼此独立地代表氢、C_1-C_4-烷基、C_1-C_2-卤代烷基或环丙基或与它们所连接的氮原子一起形成5-元含氮杂环；

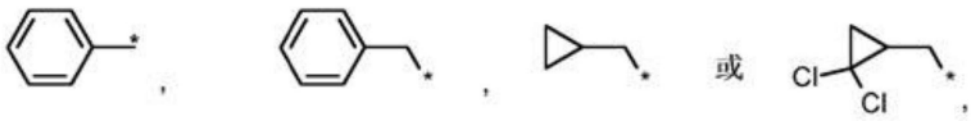
[0204] R^{11}彼此独立地代表卤素、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_6-羟基烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、(C_1-C_3-烷氧基)-乙基-、甲氧基-乙基-、$R^9R^{10}N$-、R^8-C(O)-、R^8-O-C(O)-或$R^9R^{10}N$-C(O)-；

[0205] R^{11a}代表选自以下的基团；C_3-C_5-环烷基、



[0206]



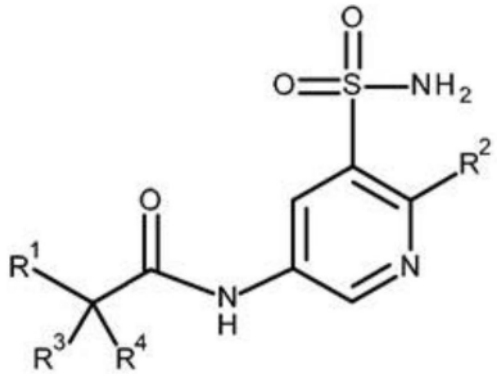


[0207] 其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点；

[0208] 或所述化合物的N-氧化物、盐、水合物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体，或所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐。

[0209] 在第五个方面，本发明具体地涉及式(Ib)的化合物

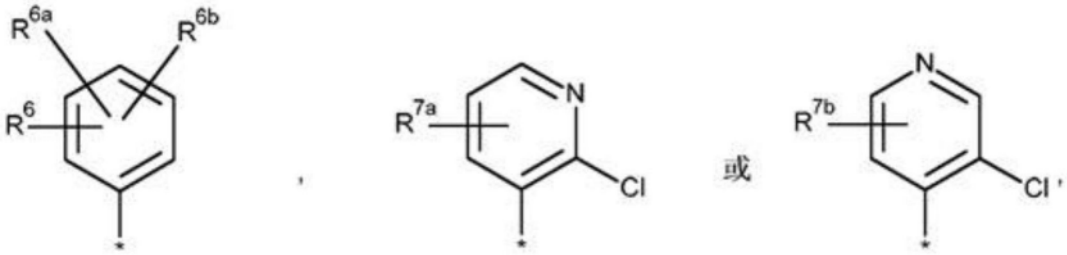
[0210]



(Ib)

[0211] 其中：

[0212] R^1代表选自以下的基团：

[0213] 

[0214] 其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点；

[0215] R^2代表苯基或杂芳基，

[0216] 其中所述苯基或杂芳基基团任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至三次，或被R^{11a}取代一次且任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至两次，或

[0217] 被两个一起代表亚甲基二氧基基团的相邻取代基R^{11}取代以形成5-元环；

[0218] R^3代表氢或氟；

[0219] R^4代表氢、氟、甲基或OH；

[0220] R^6代表卤素、氰基、硝基、OH、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基或F_3CS-；

[0221] R^{6a}和R^{6b}是相同或不同的且彼此独立地分别代表

[0222] R^{6a}是氢、卤素、羟基、硝基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、HO-(C_2-C_4-烷氧基)-、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷氧基)-、$R^9R^{10}N$-、R^8-C(O)-NH-、R^8-C(O)-、R^8-O-C(O)-、$R^9R^{10}N$-C(O)-或(C_1-C_4-烷基)-SO_2-；

[0223] R^{6b}是氢、卤素、羟基、硝基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-卤代烷氧基、HO-(C_2-C_4-烷氧基)-、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷氧基)-、$R^9R^{10}N$-、R^8-C(O)-NH-、R^8-C(O)-、R^8-O-C(O)-、$R^9R^{10}N$-C(O)-或(C_1-C_4-烷基)-SO_2-；或

[0224] 彼此相邻的R^{6a}和R^{6b}一起代表选自以下的基团：-O-CH_2-CH_2-、-O-CH_2-O-或-O-CH_2-CH_2-O-；

[0225] R^{7a}和R^{7b}是相同或不同的且彼此独立地代表氢、羟基、卤素、C_1-C_4-烷基或C_1-C_4-卤代烷基；

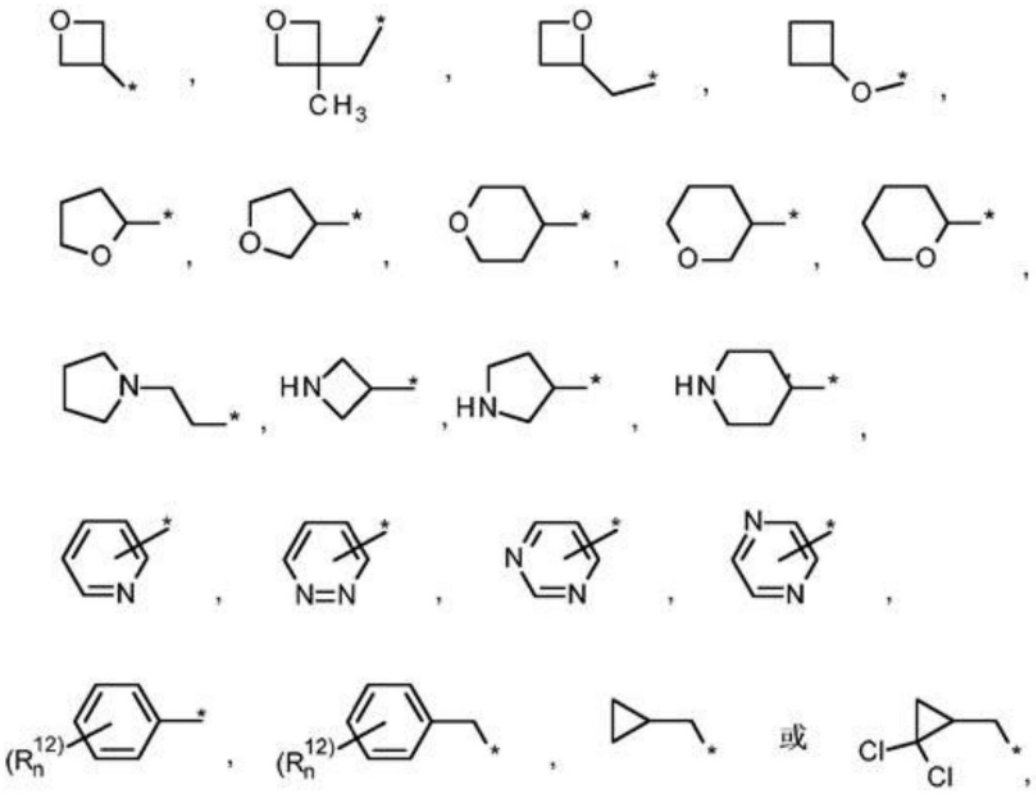
[0226] R^8与每次分别出现时独立地代表C_1-C_6-烷基、C_1-C_4-烷氧基-C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-环烷基或C_1-C_4-卤代烷基；

[0227] R^9和R^{10}是相同或不同的且彼此独立地代表氢、C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基或$(CH_3)_2N$-C_1-C_4-烷基或

[0228] 与它们所连接的氮原子一起形成4-至6-元含氮杂环，所述环任选地含有一个选自O、S、NH、NR^a的额外杂原子，其中R^a代表C_1-C_6-烷基或C_1-C_6-卤代烷基基团且任选地彼此独立地被卤素或C_1-C_4-烷基取代一至三次；

[0229] R^{11}彼此独立地代表卤素、羟基、硝基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-烯基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_6-羟基烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、(C_1-C_4-卤代烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、$R^9R^{10}N$-(C_1-C_4-烷基)-、$R^9R^{10}N$-、R^8-C(O)-NH-、R^8-C(O)-、R^8-O-C(O)-、$R^9R^{10}N$-C(O)-、(C_1-C_4-烷基)-S-或(C_1-C_4-烷基)-SO_2-；

[0230] R^{11a}代表选自以下的基团；C_3-C_6-环烷基、吗啉代、

[0231] 

[0232] 其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点;

[0233] R^{12}彼此独立地代表卤素、羟基、硝基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-烯基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-羟基烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-、(C_1-C_4-卤代烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-、$R^9R^{10}N$-、R^8-C(O)-NH-、R^8-C(O)-、R^8-O-C(O)-、$R^9R^{10}N$-C(O)-或(C_1-C_4-烷基)-SO_2-;

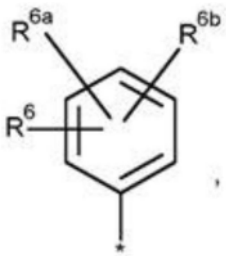
[0234] n代表0、1、2或3;

[0235] 或所述化合物的N-氧化物、盐、水合物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,或所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐。

[0236] 在第六个方面,本发明具体地涉及上文式(Ib)的化合物,

[0237] 其中:

[0238] R^1代表

[0239] 

[0240] 其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点;

[0241] R^2代表杂芳基,

[0242] 其中所述杂芳基基团任选地被R^{11}取代一次;

[0243] R^3代表氢;

[0244] R^4代表氢;

[0245] R^6代表卤素;

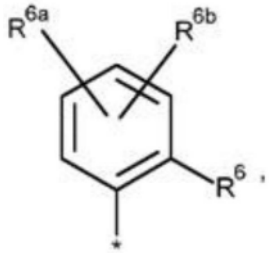
[0246] R^{6a}和R^{6b}代表氢;

[0247] R^{11}彼此独立地代表卤素、氰基、C_1-C_4-烷基或C_1-C_4-卤代烷基;

[0248] 或所述化合物的N-氧化物、盐、水合物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,或所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐。

[0249] 具体而言,本发明进一步涉及如上文所述的式(I)、(Ia)和(Ib)的化合物,其中:

[0250] R^1代表

[0251] 

[0252] 其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点;

[0253] R^6代表卤素、氰基、硝基、OH、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基或C_1-C_4-卤代烷氧基;

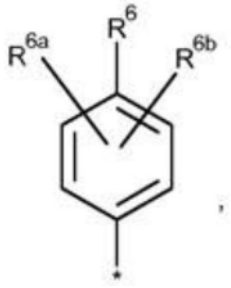
[0254] R^{6a}和R^{6b}是相同或不同的且彼此独立地分别代表

[0255] R^{6a}是氢、卤素、羟基、硝基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、HO-(C_2-C_4-烷氧基)-、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷氧基)-、$R^9R^{10}N$-、R^8-C(O)-NH-、R^8-C(O)-、R^8-O-C(O)-、$R^9R^{10}N$-C(O)-或(C_1-C_4-烷基)-SO_2-;

[0256] R^{6b}是氢、卤素、羟基、硝基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-卤代烷氧基、HO-(C_2-C_4-烷氧基)-、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷氧基)-、$R^9R^{10}N$-、R^8-C(O)-NH-、R^8-C(O)-、R^8-O-C(O)-、$R^9R^{10}N$-C(O)-或(C_1-C_4-烷基)-SO_2-。

[0257] 根据一个进一步替代方案,本发明涉及如上文所述的式(I)、(Ia)和(Ib)的化合物,其中:

[0258] R^1代表

[0259] 

[0260] 其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点;

[0261] R^6代表卤素、氰基、硝基、OH、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基或C_1-C_4-卤代烷氧基;

[0262] R^{6a}和R^{6b}是相同或不同的且彼此独立地分别代表

[0263] R^{6a}是氢、卤素、羟基、硝基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、HO-(C_2-C_4-烷氧基)-、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷氧基)-、$R^9R^{10}N$-、R^8-C(O)-NH-、R^8-C(O)-、R^8-O-C(O)-、$R^9R^{10}N$-C(O)-或(C_1-C_4-烷基)-SO_2-;

[0264] R^{6b}是氢、卤素、羟基、硝基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-卤代烷氧基、HO-(C_2-C_4-烷氧基)-、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷氧基)-、$R^9R^{10}N$-、R^8-C(O)-NH-、R^8-C(O)-、R^8-O-C(O)-、$R^9R^{10}N$-C(O)-或(C_1-C_4-烷基)-SO_2-。

[0265] 具体而言,本发明进一步涉及如上文所述的式(I)、(Ia)和(Ib)的化合物,其中:

[0266] R^1代表选自以下的基团:

[0267] 

[0268] 其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点;

[0269] R^{7a}和R^{7b}是相同或不同的且彼此独立地代表氢、羟基、氟、氯、C_1-C_4-烷基、二氟甲基或三氟甲基。

[0270] 具体而言,本发明进一步涉及如上文所述的式(I)、(Ia)和(Ib)的化合物,其中:

[0271] R^2代表苯基,

[0272] 其中所述苯基基团任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至三次,或被R^{11a}取代一次且任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至两次,或

[0273] 被两个一起代表亚甲基二氧基基团的相邻取代基R^{11}取代以形成5-元环。

[0274] 具体而言,本发明进一步涉及如上文所述的式(I)、(Ia)和(Ib)的化合物,其中:

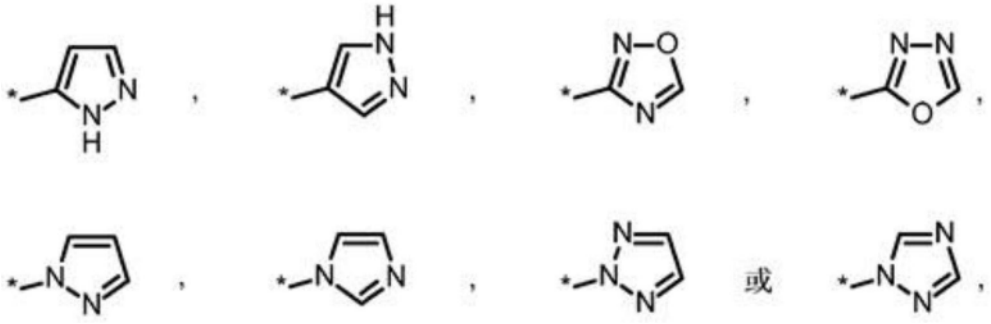
[0275] R^2代表5-元单环杂芳基,

[0276] 其中所述杂芳基基团任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至三次,或

[0277] 被R^{11a}取代一次且任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至两次。

[0278] 具体而言,本发明进一步涉及如上文所述的式(I)、(Ia)和(Ib)的化合物,其中:

[0279] R^2代表选自以下的基团:

[0280] 

[0281] 其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点,且所述基团任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至两次,或

[0282] 被R^{11a}取代一次且任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一次。

[0283] 具体而言,本发明进一步涉及如上文所述的式(I)、(Ia)和(Ib)的化合物,其中:

[0284] R^2代表选自以下的基团:

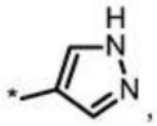
[0285] 

[0286] 其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点,且所述基团任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至两次,或

[0287] 被R^{11a}取代一次且任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一次。

[0288] 具体而言,本发明进一步涉及如上文所述的式(I)、(Ia)和(Ib)的化合物,其中:

[0289] R^2代表

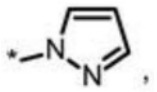
[0290]  ,

[0291] 其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点,且所述基团任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至两次,或

[0292] 被R^{11a}取代一次且任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一次。

[0293] 具体而言,本发明进一步涉及如上文所述的式(I)、(Ia)和(Ib)的化合物,其中:

[0294] R^2代表

[0295]  ,

[0296] 其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点,且所述基团任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至两次,或

[0297] 被R^{11a}取代一次且任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一次。

[0298] 具体而言,本发明进一步涉及如上文所述的式(I)、(Ia)和(Ib)的化合物,其中:

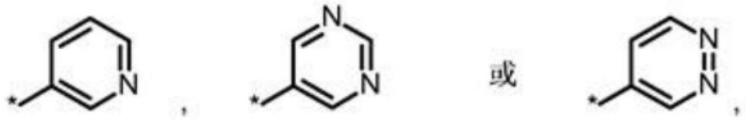
[0299] R^2代表6-元单环杂芳基,

[0300] 其中所述杂芳基基团任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至三次,或

[0301] 被R^{11a}取代一次且任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至两次。

[0302] 具体而言,本发明进一步涉及如上文所述的式(I)、(Ia)和(Ib)的化合物,其中:

[0303] R^2代表选自以下的基团:

[0304] 

[0305] 其中所述基团任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至三次,或被R^{11a}取代一次且任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至两次。

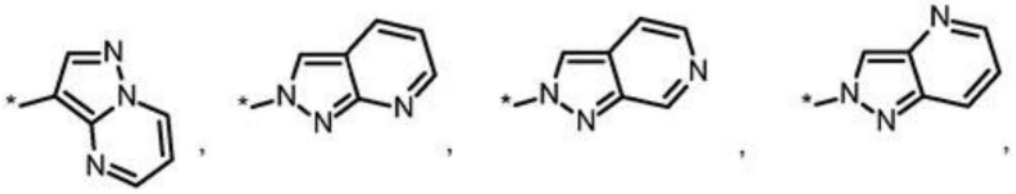
[0306] 具体而言,本发明进一步涉及如上文所述的式(I)、(Ia)和(Ib)的化合物,其中:

[0307] R^2代表[5,6]-稠合双环杂芳基,

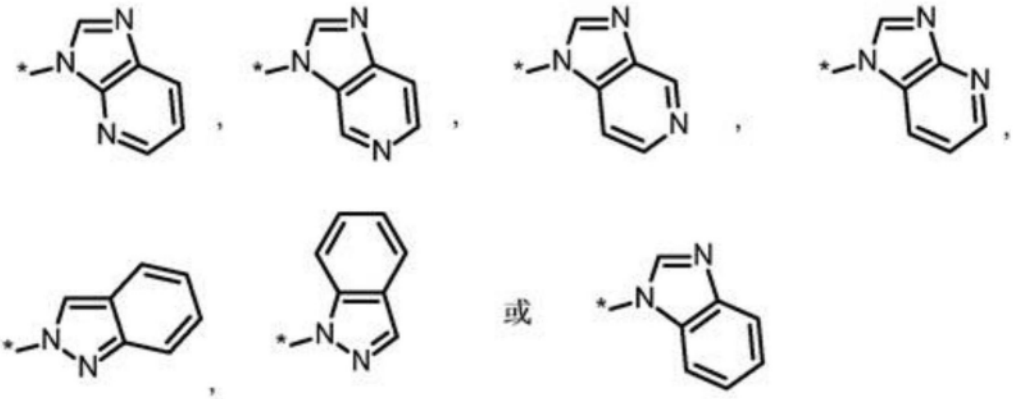
[0308] 其中所述杂芳基基团任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至三次,或被R^{11a}取代一次且任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至两次。

[0309] 具体而言,本发明进一步涉及如上文所述的式(I)、(Ia)和(Ib)的化合物,其中:

[0310] R^2代表选自以下的基团:



[0311]



[0312] 其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点。

[0313] 根据本发明的一个进一步方面,如上文所述的式(I)、(Ia)和(Ib)的化合物是那些,其中:R^3代表氢;且

[0314] R^4代表氢、甲基或OH。

[0315] 根据本发明的一个进一步方面,如上文所述的式(I)、(Ia)和(Ib)的化合物是那些,其中:

[0316] R^3代表氢;且

[0317] R^4代表氢。

[0318] 根据本发明的一个进一步方面,如上文所述的式(I)、(Ia)和(Ib)的化合物是那些,其中:

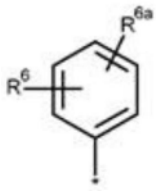
[0319] R^3代表氟;且

[0320] R^4代表氟。

[0321] 根据本发明的一个更具体方面,如上文所述的式(I)、(Ia)和(Ib)的化合物是那些,其中:

[0322] R^5代表氢。

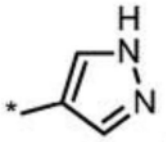
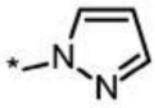
[0323] 根据本发明的一个进一步具体形式,式(Ia)和(Ib)的化合物是那些,其中:R^1代表

[0324] 

[0325] 其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点,且

[0326] R^6、R^{6a}彼此独立地代表氟、氯或氢;

[0327] R^2代表

[0328]  或  ,,

[0329] 其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点,且所述基团任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至两次,或

[0330] 被R^{11a}取代一次且任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一次;

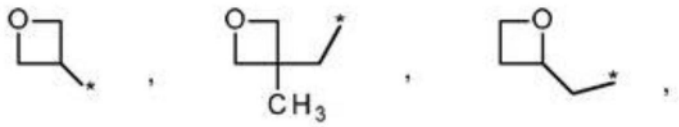
[0331] R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}代表氢。

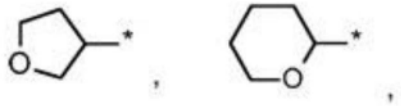
[0332] R^{3}、R^{4}、R^{5}代表氢。

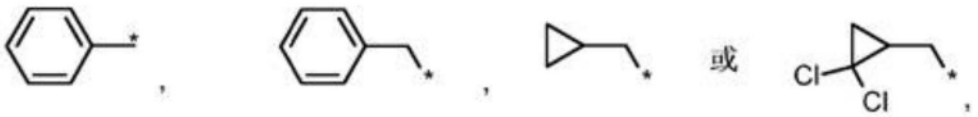
[0333] R^{9}和R^{10}是相同或不同的且彼此独立地代表氢、C_1-C_4-烷基、C_1-C_2-卤代烷基或环丙基或与它们所连接的氮原子一起形成5-元含氮杂环;

[0334] R^{11}彼此独立地代表卤素、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_6-羟基烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、(C_1-C_3-烷氧基)-乙基-、甲氧基-乙基-、$R^{9}R^{10}N$-、R^{8}-C(O)-、R^{8}-O-C(O)-或$R^{9}R^{10}N$-C(O)-;

[0335] R^{11a}代表选自以下的基团:C_3-C_5-环烷基、



[0336] 

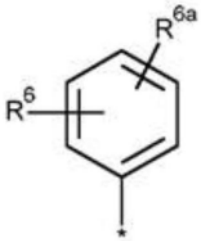


[0337] 其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点;

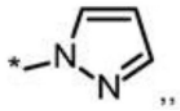
[0338] 或所述化合物的N-氧化物、盐、水合物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,或所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐。

[0339] 根据本发明的一个进一步具体形式,式(Ia)和(Ib)的化合物是那些,其中:

[0340] R^{1}代表

[0341] 

[0342] 其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点,且R^{6}、R^{6a}彼此独立地代表氟、氯或氢;R^{2}代表

[0343] 

[0344] 其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点,且所述基团任选地被R^{11}取代一至两次,所述R^{11}是彼此独立地相同或不同的卤素、氰基、C_1-C_4-烷基或C_1-C_4-卤代烷基;

[0345] R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}代表氢。

[0346] R^3、R^4、R^5代表氢。

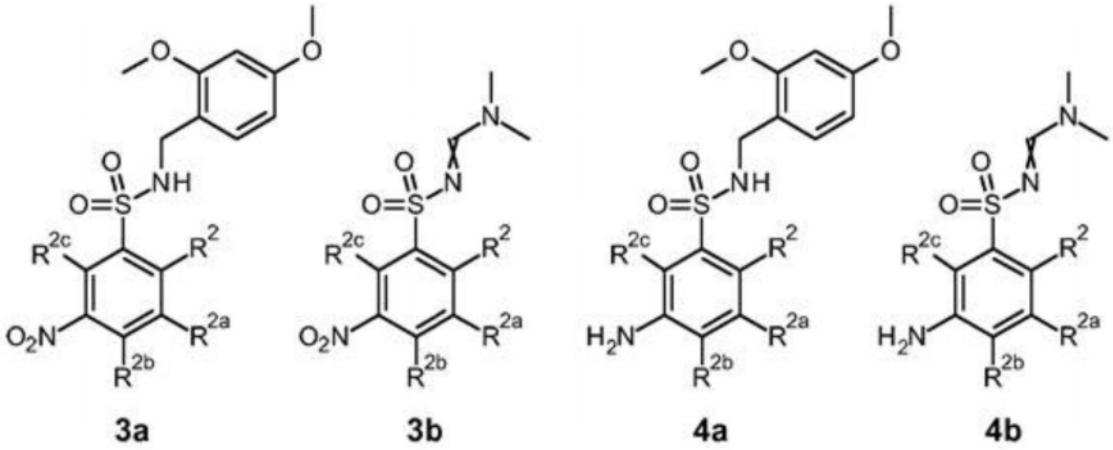
[0347] R^{6a}和R^{6b}代表氢;

[0348] R^{11}彼此独立地代表卤素、氰基、C_1-C_4-烷基或C_1-C_4-卤代烷基;

[0349] 或所述化合物的N-氧化物、盐、水合物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,或所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐。

[0350] 本发明的一个方面是如实施例中所述、如标题中通过其名称所表征的式(I)、(Ia)、(Ib)的化合物,以及它们的结构以及在实施例的化合物中具体公开的所有残基的子组合。

[0351] 本发明的另一个方面是按照式3a、3b、4a和4b的中间体:

[0352] 

[0353] 其中R^2、R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}是如本发明的说明书和权利要求书中所定义。

[0354] 在本发明的一个具体实施方案中,在式3a、3b、4a和4b中,基团R^2、R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}如下定义:

[0355] R^2代表

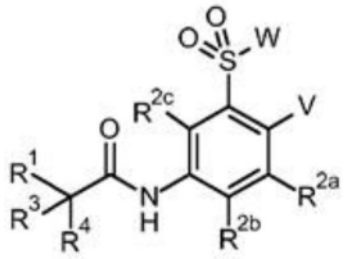
[0356] 

[0357] 其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点,且所述基团任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一至两次,或

[0358] 被R^{11a}取代一次且任选地被彼此独立地相同或不同的R^{11}取代一次;

[0359] R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}代表氢。

[0360] 另外,本发明涉及根据式30的中间体

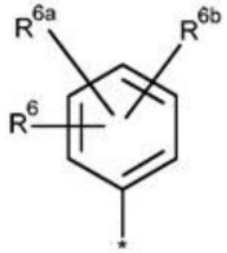
[0361] 

30

[0362] 其中R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^3和R^4如本发明的说明书和权利要求书中所定义,W代表任选地被保护基团(例如,(二甲基氨基)亚甲基或2,4-二甲氧基苄基)取代的氨基基团且V代表氯或溴。

[0363] 在本发明的一个具体实施方案中,式30的基团如下定义:

[0364] R^1代表

[0365] 

[0366] 其中*指示所述基团与分子的其余部分的连接点;

[0367] R^6代表卤素、氰基、硝基、OH、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基或C_1-C_4-卤代烷氧基;

[0368] R^{6a}和R^{6b}是相同或不同的且彼此独立地分别代表

[0369] R^{6a}是氢、卤素、羟基、硝基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、HO-(C_2-C_4-烷氧基)-、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷氧基)-、$R^9R^{10}N$-、R^8-C(O)-NH-、R^8-C(O)-、R^8-O-C(O)-、$R^9R^{10}N$-C(O)-或(C_1-C_4-烷基)-SO_2-;

[0370] R^{6b}是氢、卤素、羟基、硝基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-卤代烷氧基、HO-(C_2-C_4-烷氧基)-、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷氧基)-、$R^9R^{10}N$-、R^8-C(O)-NH-、R^8-C(O)-、R^8-O-C(O)-、$R^9R^{10}N$-C(O)-或(C_1-C_4-烷基)-SO_2-。

[0371] R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}代表氢。

[0372] R^3、R^4、R^5代表氢。

[0373] 用于合成根据本发明的式(I)、(Ia)和(Ib)的化合物的具体中间体是:

[0374] 1 2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺,

[0375] 2 N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-5-硝基苯磺酰胺,

[0376] 3 N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺,

[0377] 4 2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺,

[0378] 5 N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯磺酰胺,

[0379] 6 2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺,

[0380] 7 N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯-磺酰胺,

[0381] 8 2-[3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯-磺酰胺,

[0382] 9 2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺,

[0383] 10 5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯-磺酰胺,

[0384] 11 5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺,

[0385] 12 5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺,

[0386] 13 5-氨基-2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺,

[0387] 14 5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-苯磺酰胺,

[0388] 15 2-(2-氯苯基)-N-{4-[3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-3-[(2,4-二甲氧基-苄基)氨磺酰基]苯基}乙酰胺,

[0389] 16 N-{4-[3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-苯基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺,

[0390] 17 2-氯-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-硝基苯磺酰胺,

[0391] 18 N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-硝基-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯-磺酰胺,

[0392] 19 5-氨基-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯-磺酰胺,

[0393] 20 2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-硝基苯-磺酰胺,

[0394] 21 5-氨基-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-苯磺酰胺,

[0395] 22 2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}-4-[4-(三氟-甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基)乙酰胺,

[0396] 23 2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}-4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯基]乙酰胺,

[0397] 24 N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯磺酰胺,

[0398] 25 N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(3-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯-磺酰胺,

[0399] 26 2-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯-磺酰胺,

[0400] 27 N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯磺酰胺,

[0401] 28 2-(3-环丙基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯-磺酰胺,

[0402] 29 N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-(2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-2-基)苯-磺酰胺,

[0403] 30 N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-(2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)苯-磺酰胺,

[0404] 31 N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-(2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基)苯-磺酰胺,

[0405] 32 N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-1-基]-5-硝基苯-磺酰胺,

[0406] 33 N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(3-氟-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯磺酰胺,

[0407] 35 2-{4-[(2,2-二氟乙基)氨基]-1H-吡唑-1-基}-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-苯磺酰胺,

[0408] 36 N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-1-基]-5-硝基苯-磺酰胺,

[0409] 37 N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[4-(2-氧代乙基)-1H-吡唑-1-基]苯-磺酰胺,

[0410] 38 2-[4-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-1-基]-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯-磺酰胺,

[0411] 39 2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-1-基]-3-[(2,4-二甲氧基-苄基)氨磺酰基]苯基}乙酰胺,

[0412] 42 2-(4-{[(2,2-二氟乙基)氨基]甲基}-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺,

[0413] 43 (2,2-二氟乙基)[(1-{2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-硝基苯基}-1H-吡唑-4-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯,

[0414] 44 {[1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}(2,2-二氟乙基)氨基甲酸叔丁酯,

[0415] 45 2-(苄基硫烷基)-4-硝基苯甲腈,

[0416] 46 2-氰基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺,

[0417] 47 2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-N'-羟基-4-硝基苯甲脒,

[0418] 48 N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯-磺酰胺,

[0419] 49 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基}乙酰胺,

[0420] 50 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基}乙酰胺,

[0421] 51 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(3-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基}乙酰胺,

[0422] 52 2-(2-氯苯基)-N-{4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基-苄基)氨磺酰基]苯基}乙酰胺,

[0423] 53 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基}乙酰胺,

[0424] 54 2-(2-氯苯基)-N-{4-(3-环丙基-1H-吡唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基-苄基)氨磺酰基]苯基}乙酰胺,

[0425] 55 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-2-基)苯基}乙酰胺,

[0426] 56 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)苯基}乙酰胺,

[0427] 57 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(2H-吡唑并[4,3-b]

吡啶-2-基)苯基}乙酰胺,

[0428] 58 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-[4-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

[0429] 59 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(3-氟-1H-吡唑-1-基)苯基}乙酰胺,

[0430] 60 2-(2-氯苯基)-N-(4-{4-[(2,2-二氟乙基)氨基]-1H-吡唑-1-基}-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基)乙酰胺,

[0431] 61 N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺,

[0432] 62 2-(2-氟苯基)-N-{4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)-氨磺酰基]苯基}乙酰胺,

[0433] 63 N-{4-(3-环丙基-1H-吡唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺,

[0434] 64 N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-[4-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-1-基]-苯基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺,

[0435] 66 2-(苄基硫烷基)-4-硝基苯甲酰肼,

[0436] 67 2-(苄基硫烷基)-4-硝基-N'-(三氟乙酰基)苯甲酰肼,

[0437] 68 2-[2-(苄基硫烷基)-4-硝基苯基]-5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑,

[0438] 69 N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯-磺酰胺,

[0439] 70 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}乙酰胺,

[0440] 71 N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺,

[0441] 72 2-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺,

[0442] 73 5-氨基-2-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺,

[0443] 74 N-{4-溴-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}-2-(2-氯苯基)乙酰胺,

[0444] 76 2-溴-N-[(二甲基氨基)甲叉(methylidene)]-5-硝基苯磺酰胺,

[0445] 77 5-氨基-2-溴-N-[(二甲基氨基)甲叉]苯磺酰胺,

[0446] 78 N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺,

[0447] 79 N-(4-溴-3-{(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氟苯基)乙酰胺,

[0448] 80 N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯-4-氟苯基)乙酰胺,

[0449] 81 2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]乙酰胺,

[0450] 82 4-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)联苯-2-磺酰胺,

[0451] 83 5-氨基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯磺酰胺,

[0452] 84 5-氨基-2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-N-[(二甲基氨基)甲叉]苯磺酰胺,

[0453] 85 5-氨基-2-(1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)苯磺酰胺,

[0454] 86 5-氨基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯磺酰胺,

[0455] 87 5-氨基-N-[(二甲基氨基)甲叉]-2-[1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯磺酰胺,

[0456] 88 5-氨基-2-(1-环戊基-1H-吡唑-4-基)苯磺酰胺,

[0457] 89 5-氨基-2-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]苯磺酰胺,

[0458] 90 5-氨基-2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺,

[0459] 91 5-氨基-2-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺,

[0460] 92 5-氨基-N-[(二甲基氨基)甲叉]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-苯磺酰胺,

[0461] 93 5-氨基-2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)苯磺酰胺,

[0462] 94 5-氨基-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯磺酰胺,

[0463] 95 4-[4-(4-氨基-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯,

[0464] 97 5-溴-2-氯-N-[(二甲基氨基)甲叉]吡啶-3-磺酰胺,

[0465] 98 2-氯-N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-[(二苯基甲叉)氨基]吡啶-3-磺酰胺,

[0466] 99 2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-[(二苯基-甲叉)氨基]吡啶-3-磺酰胺,

[0467] 100 5-氨基-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-[(二甲基氨基)甲叉]吡啶-3-磺酰胺,

[0468] 101 N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-[(二苯基甲叉)氨基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-磺酰胺,

[0469] 102 5-氨基-N-[(二甲基氨基)甲叉]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-磺酰胺,

[0470] 103 N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-[(二苯基甲叉)氨基]-5'-(三氟甲基)-2,3'-联吡啶-3-磺酰胺,

[0471] 104 5-氨基-N-[(二甲基氨基)甲叉]-5'-(三氟甲基)-2,3'-联吡啶-3-磺酰胺,

[0472] 105 2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙酰胺,

[0473] 106 5-氨基-2-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-[(二甲基氨基)甲叉]-苯磺酰胺,

[0474] 107 2-[4-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-硝基-苯磺酰胺,

[0475] 108 5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-[(二甲基氨基)亚甲基]吡啶-3-磺酰胺,

[0476] 109 5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-[(二甲基氨基)亚甲基]吡啶-3-磺酰胺,

[0477] 110 5-氨基-2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-N-[(二甲基氨基)亚甲基]吡啶-3-磺酰胺,

[0478] 111 5-氨基-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-磺酰胺,

[0479] 112 5-氨基-N-[(二甲基氨基)甲叉]-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-吡啶-3-磺酰胺,

[0480] 113 1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯,

[0481] 114 N-(4-溴-3-氨磺酰基苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺,

[0482] 115 N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺,

[0483] 116 N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-硝基-2-[4-(三氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基]苯磺酰胺,

[0484] 117 N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-硝基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯磺酰胺,

[0485] 118 2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯磺酰胺,

[0486] 119 5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺,

[0487] 120 1-{2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-硝基苯基}-1H-吡唑-4-甲酸乙酯,

[0488] 121 1-{2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-硝基苯基}-1H-吡唑-4-甲酸,

[0489] 122 (1-{2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-硝基苯基}-1H-吡唑-4-基)氨基甲酸[2-(三甲基甲硅烷基)乙基]酯,

[0490] 123 [1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基)-1H-吡唑-4-基]氨基甲酸[2-(三甲基甲硅烷基)乙基]酯,

[0491] 124 N-{4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}-2-(2-氯苯基)乙酰胺,

[0492] 125 N-[1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基)-1H-吡唑-4-基]-2,2-二氟乙酰胺,

[0493] 126 N-[1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基)-1H-吡唑-4-基]-3,3,3-三氟丙酰胺,

[0494] 127 (±)-N-[1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基)-1H-吡唑-4-基]-3,3,3-三氟-2-甲基丙酰胺,

[0495] 128 2-(2-氯苯基)-N-(3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-{4-(2,5-二甲基-吡咯烷-1-基)-1H-吡唑-1-基}苯基)乙酰胺(立体异构体的混合物),

[0496] 129 N-(4-{4-[(2,2-二氟乙基)氨基]-1H-吡唑-1-基}-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基)-2-(2-氟苯基)乙酰胺,

[0497] 130 N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-胺,

[0498] 131 N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-{4-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]-1H-吡唑-1-基}苯磺酰胺,

[0499] 132 2-(2-氯苯基)-N-(3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-{4-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]-1H-吡唑-1-基}苯基)乙酰胺,

[0500] 133 N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-异丙基-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯磺酰胺,

[0501] 134 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(4-异丙基-1H-吡唑-1-基)苯基}乙酰胺,

[0502] 135 N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(4-异丙基-1H-吡唑-1-基)苯基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺,

[0503] 138 N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺,

[0504] 139 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-[4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺,

[0505] 140 N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-[4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-

1-基]苯基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺,

[0506] 141 2-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺,

[0507] 142 2-(2-氯苯基)-N-{4-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}乙酰胺,

[0508] 143 5-[2-(苄基硫烷基)-4-硝基苯基]-3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑,

[0509] 144 N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]苯-磺酰胺,

[0510] 145 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]苯基}乙酰胺,

[0511] 146 2-(苄基硫烷基)-N'-(二氟乙酰基)-4-硝基苯甲酰肼,

[0512] 147 2-[2-(苄基硫烷基)-4-硝基苯基]-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑,

[0513] 148 2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯-磺酰胺,

[0514] 149 2-(2-氯苯基)-N-{4-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}乙酰胺,

[0515] 150 N-{4-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺,

[0516] 151 5-[2-(苄基硫烷基)-4-硝基苯基]-3-甲基-1,2,4-噁二唑,

[0517] 152 N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-硝基苯磺酰胺,

[0518] 153 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基}乙酰胺,

[0519] 154 N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺,

[0520] 155 N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基}-2-(4-甲基苯基)乙酰胺,

[0521] 156 3-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}苯基)-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯,

[0522] 157 2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}-4-(1H-吡咯-3-基)苯基]乙酰胺,

[0523] 158 2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}-4-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)苯基]乙酰胺,

[0524] 159 2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-氰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}苯基]乙酰胺。

[0525] 本发明的另一方面涉及本文所述的任何中间体用于制备如本文所定义的式(I)的化合物或所述化合物的N-氧化物、盐、水合物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体或所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐的用途。

[0526] 优选的中间体是如下文所公开的中间体实施例。

[0527] 本发明的一个进一步方面是式(I)、(Ia)和(Ib)的化合物,其作为其盐存在。

[0528] 应理解,本发明涉及上文通式(I)、(Ia)和(Ib)的化合物的本发明的任何实施方案或方面中的任何子组合。

[0529] 还更具体地,本发明涵盖公开于以下的本文的实施例部分中的通式(I)、(Ia)和(Ib)的化合物。

[0530] 根据另一个方面,本发明涵盖制备本发明的化合物的方法,所述方法包括描述于本文实验部分中的步骤。

[0531] 本发明的另一个实施方案是根据如权利要求书部分中所公开的诸权利要求的化合物,其中根据下文公开的优选或更优选的定义或具体公开的举例说明的化合物的残基及其子组合来限制所述定义。

附图说明

[0532] 图1显示在室温下使用多孔技术进行标准全细胞电压箝位实验。

[0533] 图2a和2b代表根据实施例19、28、39、321、326和380的化合物在ATP刺激之后在用脂多糖将细胞引发两小时后对人类全血中的IL-1β生成的影响和所示治疗。

[0534] 图3代表在重量分布测量之前1小时用实施例326或媒介物经口治疗的小鼠的重量分布(以百分比计,y轴)的比率。

[0535] 图4a和4b代表在CFA治疗之前和在CFA治疗和媒介物或实施例39(图4a)或326(图4b)治疗之后26h所有测试动物的同侧爪的缩爪阈值(以克计,y轴)。

具体实施方式

[0536] 定义

[0537] 除非另有说明,如本文所述任选取代的组分可以在任何可能的位置彼此独立地被取代一次或多次。当任何变量在任何组分中出现多于一次时,各定义是独立的。例如,当R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、X和/或Y在任何式(I)的化合物中出现多于一次时,R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、X和Y的各自定义是独立的。

[0538] 如果组分由多于一个部分构成(例如C_1-C_4-烷氧基-C_1-C_4-烷基-),则可能的取代基的位置可以位于这些部分中的任一个的任何合适的位置。

[0539] 在组分起始处的连字符标记与分子其余部分的连接点。如果环被取代,则取代基可位于所述环的任何合适的位置,如果是合适的话,也可以位于环氮原子上。

[0540] 另外,由多于一个部分构成且包含几种化学残基的组分(例如C_1-C_4-烷氧基-C_1-C_4-烷基或苯基-C_1-C_4-烷基)应当从左至右来阅读且至分子的其余部分的连接点在最后部分上(在先前所提及的实例中在C_1-C_4-烷基残基上)。

[0541] 当在说明书中使用时,术语“包含”包括“由…组成”。

[0542] 如果在说明书中提及“如上面所提及”或“上面提及”,则其指在之前任何页面中的说明书中所做出的任何公开内容。

[0543] 在本发明的意义内,“合适的”意指通过技术人员知识范围内的方法在化学上可能进行的。

[0544] 如在本文本中所提及的术语优选具有下述含义:

[0545] 术语“卤素”、“卤素原子”、“卤代-”或者“卤-”应理解为意指氟、氯、溴或碘原子,优

选氟或氯原子。

[0546] 术语“C_1-C_4-烷基”应理解为优选意指具有1、2、3或4个碳原子的直链或支链的饱和一价烃基团,例如甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基基团,特别是1、2或3个碳原子(“C_1-C_3-烷基”),例如甲基、乙基、正丙基或者异丙基基团。

[0547] 术语“C_1-C_4-卤代烷基”应理解为优选意指直链或支链的饱和一价烃基团,其中术语“C_1-C_4-烷基”在上文定义,并且其中一个或多个氢原子被卤素原子相同或不同地(即一个卤素原子独立于另一个)替换。特别地,所述卤素原子是F。所述C_1-C_4-卤代烷基基团是例如-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-CF_2CF_3或-CH_2CF_3。

[0548] 术语“C_1-C_4-烷氧基”应理解为优选意指式-O-烷基的直链或支链的饱和一价烃基团,其中术语“烷基”在上文定义,例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基,异丁氧基、叔丁氧基或仲丁氧基基团或其异构体。

[0549] 术语“C_1-C_4-卤代烷氧基”应理解为优选意指如上文定义的直链或支链的饱和一价C_1-C_4-烷氧基基团,其中一个或多个氢原子被卤素原子相同或不同地替换。特别地,所述卤素原子是F。所述C_1-C_4-卤代烷氧基基团是例如-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、-OCF_2CF_3或-OCH_2CF_3。

[0550] 术语“C_1-C_4-羟基烷基”应理解为意指直链或支链、饱和、单价烃基团,其中术语“C_1-C_4-烷基”如上文所定义,且其中一个或多个氢原子由羟基替代,例如羟基甲基、1-羟基乙基、2-羟基乙基、1,2-二羟基乙基、3-羟基丙基、2-羟基丙基、2,3-二羟基丙基、1,3-二羟基丙烷-2-基、3-羟基-2-甲基-丙基、2-羟基-2-甲基-丙基、1-羟基-2-甲基-丙基。

[0551] 术语“C_1-C_4-烷氧基-C_1-C_4-烷基”应理解为优选地意指如上文所定义的直链或支链、饱和、单价烷基基团,其中一个或多个氢原子相同或不同地被如上文所定义的C_1-C_4-烷氧基替代,例如甲氧基烷基、乙氧基烷基、丙基氧基烷基、异丙氧基烷基、丁氧基烷基、异丁氧基烷基、叔丁氧基烷基或仲丁氧基烷基,其中术语“C_1-C_4-烷基”系上文所定义,或其异构体。

[0552] 术语“C_3-C_6-环烷基”应理解为意指含有3、4、5或6个碳原子的饱和一价单环或双环烃环(“C_3-C_6-环烷基”)。所述C_3-C_6-环烷基基团是例如单环烃环,例如环丙基、环丁基、环戊基或环已基或双环烃环。

[0553] 术语“4-至6-元杂环烷基”或“4-至6-元杂环”应理解为意指饱和的一价单环或双环烃环,其含有3、4或5个碳原子和选自C(=O)、O、S、S(=O)、S(=O)$_2$、NH、NR^a的一个或多个含杂原子的基团,其中R^a代表C_1-C_6-烷基-或C_1-C_6-卤代烷基-基团;所述杂环烷基基团可以通过碳原子中的任一个或氮原子(如果存在的话)连接至分子的其余部分。

[0554] 特别地,所述杂环烷基可以含有4或5个碳原子和一个或多个上述提及的含杂原子基团(“5-至6-元杂环烷基”)。

[0555] 特别地,不限于此,所述杂环烷基可以是例如4-元环,例如氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基;或者5-元环,例如四氢呋喃基、二氧杂环戊烷基(dioxoliny1)、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡咯啉基;或者6-元环,例如四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基或者三噻烷基。任选地,所述杂环烷基可以是苯并稠合的。

[0556] 术语“杂芳基”应理解为优选地意指具有5、6、7、8、9、10、11、12、13或14个环原子(“5-至14-元杂芳基”基团)、尤其5、6、9或10个环原子且含有至少一个可相同或不同的杂原子的单价、单环、双环或三环芳族环系统,所述杂原子是诸如氧、氮或硫。另外,所述环系统

可以是苯并稠合的。具体地,杂芳基选自噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、硫杂-4H-吡唑基及其苯并衍生物,诸如例如,苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吲唑基、吲哚基、异吲哚基;或吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基及其苯并衍生物,诸如例如喹啉基、喹唑啉基、异喹啉基;或吖辛因基、吲哚嗪基、嘌呤基及其苯并衍生物;或噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、萘吡啶基、喋啶基、呫唑基、吖啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、呫吨基或氧杂蒽基。

[0557] 一般而言,且除非另外提及,否则杂芳基基团包括其所有可能的异构形式,例如其位置异构体。因此,对于一些说明性的非限制性实例,术语吡啶基包括吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基;或术语噻吩基包括噻吩-2-基和噻吩-3-基。优选地,杂芳基基团是吡啶基基团。

[0558] 如上所提及,所述含氮原子的环可以是部分不饱和的,即其可以含有一个或多个双键,诸如但不限于例如2,5-二氢-1H-吡咯基、4H-[1,3,4]噻二嗪基、4,5-二氢噁唑基或4H-[1,4]噻嗪基环,或者其可以是苯并稠合的,诸如但不限于例如二氢异喹啉基环。

[0559] 如贯穿本文、例如在“C_1-C_4-烷基”、“C_1-C_4-卤代烷基”、“C_1-C_4-烷氧基”或“C_1-C_4-卤代烷氧基”的定义的上下文中所使用的术语“C_1-C_4”应理解为意指具有1至4个有限数量的碳原子、即1、2、3或4个碳原子的烷基基团。应进一步理解的是,所述术语“C_1-C_4”应被解释为包含于其中的任何子范围,例如C_1-C_4、C_2-C_4、C_3-C_4、C_1-C_2、C_1-C_3;特别是C_1-C_2、C_1-C_3、C_1-C_4,在“C_1-C_6-卤代烷基”或“C_1-C_4-卤代烷氧基”的情况下,甚至更特别是C_1-C_2。

[0560] 进一步,如本文所用,如贯穿本文、例如在“C_3-C_6-环烷基”的定义的上下文中所使用的术语“C_3-C_6”应理解为意指具有3至6个有限数量的碳原子、即3、4、5或6个碳原子的环烷基基团。应进一步理解的是,所述术语“C_3-C_6”应被解释为包含在其中的任何子范围,例如C_3-C_6、C_4-C_5、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_5-C_6;特别是C_3-C_6。

[0561] $R^9R^{10}N$-C(O)-基团包括例如-C(O)NH_2、-C(O)N(H)CH_3、-C(O)$N(CH_3)_2$、-C(O)N(H)CH_2CH_3、-C(O)N(CH_3)CH_2CH_3或-C(O)N(CH_2CH_3)$_2$。

[0562] $R^9R^{10}N$-基团包括例如-NH_2、-N(H)CH_3、-$N(CH_3)_2$、-N(H)CH_2CH_3和-N(CH_3)CH_2CH_3。在$R^9R^{10}N$-的情况下,当R^9和R^{10}与它们所连接的氮原子一起形成4-至6-元含氮杂环时,所述环任选地含有一个选自O、NH、NR^a(其中R^a代表C_1-C_6-烷基-或C_1-C_6-卤代烷基-基团、尤其CH_3)或S的额外杂原子且任选地彼此独立地被卤素或C_1-C_4-烷基、尤其CH_3取代一至三次。

[0563] 术语“取代的”意指在指定原子上的一个或多个氢被来自指定的基团的选择所替换,条件是不超过在当前情况下的指定原子的正常化合价,并且该取代产生稳定的化合物。取代基和/或变量的组合只有在此类组合形成稳定的化合物时才是允许的。

[0564] 术语“任选取代的”意指被指定基团、原子团或部分任选取代。

[0565] 环体系取代基意指连接至芳族或非芳族环体系的取代基,其例如替代环体系上的可用氢。

[0566] 如本文所用,例如在本发明的通式化合物的取代基的定义中,术语“一个或多个”应被理解为意指“一个、两个、三个、四个或五个,特别是一个、两个、三个或四个,更特别是一个、两个或三个,甚至更特别是一个或两个”。

[0567] 本发明还包括本发明的化合物的所有合适的同位素变体。本发明的化合物的同位

素变体被定义为这样的变体,其中至少一个原子被具有相同原子序数但具有不同于通常或主要在自然界中发现的原子质量的原子质量的原子所替换。可以并入本发明的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘的同位素,分别例如为^{2}H(氘)、^{3}H(氚)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{32}P、^{33}P、^{33}S、^{34}S、^{35}S、^{36}S、^{18}F、^{36}Cl、^{82}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{129}I和^{131}I。本发明的化合物的某些同位素变体,例如其中并入一种或多种放射性同位素(例如^{3}H或者^{14}C)的那些,在药物和/或底物组织分布研究中是有用的。由于其容易制备和可检测性,氚化和碳-14(即^{14}C)同位素是特别优选的。进一步,用同位素(例如氘)取代可以提供某些由更高的代谢稳定性导致的治疗优点,例如体内半衰期增加或者剂量要求降低,并因此在一些情况中可以是优选的。本发明的化合物的同位素变体通常可以通过本领域技术人员已知的常规程序来制备,例如通过说明性方法或者在后文的实施例中所描述的使用适合试剂的适当同位素变体的制备。

[0568] 在本文中使用词语化合物、盐、多晶型物、水合物、溶剂化物等的复数形式时,这也意指单一的化合物、盐、多晶型物、异构体、水合物、溶剂化物等。

[0569] “稳定的化合物”或者“稳定的结构”是指足够稳健以承受由反应混合物分离至有用程度的纯度并配制成有效的治疗剂的化合物。

[0570] 取决于期望的各种取代基的位置和性质,本发明的化合物可以含有一个或多个不对称中心。不对称碳原子可以以(R)或(S)构型存在,在单个不对称中心的情况下产生外消旋混合物,且在多个不对称中心的情况下产生非对映异构体混合物。在某些情况下,由于关于给定键(例如邻接指定化合物的两个取代芳环的中心键)的限定旋转,也可存在不对称性。

[0571] 环上的取代基也可以以顺式或反式形式存在。意在将所有此类构型(包括对映异构体和非对映异构体)都包括在本发明的范围之内。

[0572] 优选的化合物是产生更期望的生物活性的化合物。本发明的化合物的分离的、纯的或部分纯化的异构体和立体异构体或外消旋或非对映异构体混合物也包括在本发明的范围内。此类材料的纯化和分离可以通过本领域已知的标准技术来完成。

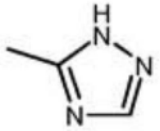
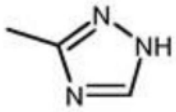
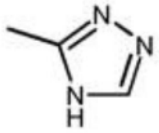
[0573] 可以通过根据常规方法拆分外消旋混合物,例如通过使用光学活性的酸或碱形成非对映异构盐,或者通过形成共价的非对映异构体,获得光学异构体。适当的酸的实例是酒石酸、二乙酰基酒石酸、二(甲基苯甲酰基)酒石酸(ditoluoyltartaric acid)和樟脑磺酸。非对映异构体的混合物可以基于其物理和/或化学差异通过本领域已知的方法(例如通过色谱法或者分级结晶)而被分离为其单独的非对映异构体。然后从分离的非对映异构盐释放光学活性的碱或者酸。用于分离光学异构体的不同方法包括以进行或者不进行常规的衍生化的方式使用手性色谱法(例如手性HPLC柱),任选地进行选择以使对映异构体的分离最大化。合适的手性HPLC柱由Daicel制造,例如在众多手性HPLC柱当中的Chiracel OD和Chiracel OJ,其都是常规可选的。进行或不进行衍生化的酶促分离也是有用的。本发明的光学活性化合物也可以通过利用光学活性的起始原料的手性合成来获得。

[0574] 为了在彼此之间限定不同种类的异构体,参照IUPAC Rules Section E(Pure Appl Chem45,11-30,1976)。

[0575] 本发明包括作为单一立体异构体或者作为所述立体异构体(例如R-或S-异构体或者E-或Z-异构体)以任何比率的任何混合物的本发明的化合物的所有可能的立体异构体。

可以通过任何合适的现有技术的方法,例如色谱法、尤其是例如手性色谱法,实现本发明的化合物的单一立体异构体(例如单一对映异构体或者单一非对映异构体)的分离。

[0576] 进一步,本发明的化合物可以作为互变异构体存在。例如,含有吡唑部分作为杂芳基基团的本发明的任何化合物可以例如作为1H互变异构体或者2H互变异构体、或者甚至两种互变异构体的任何量的混合物存在,或者含有三唑部分例如可以作为1H互变异构体、2H互变异构体或者4H互变异构体、或者甚至所述1H、2H和4H互变异构体的任何量的混合物存在,即:

[0577]    。

1H-互变异构体 2H-互变异构体 4H-互变异构体

[0578] 本发明包括本发明的化合物作为单一互变异构体或者作为所述互变异构体的任何比率的任何混合物的所有可能的互变异构体。

[0579] 进一步,本发明的化合物可以作为N-氧化物存在,所述N-氧化物被定义为本发明的化合物的至少一个氮被氧化。本发明包括所有此类可能的N-氧化物。

[0580] 本发明还涉及如本文所公开的化合物的有用形式,例如代谢物、水合物、溶剂化物、药物前体、盐、特别是药学上可接受的盐、以及共沉淀物。

[0581] 本发明的化合物可以作为水合物或者作为溶剂化物存在,其中本发明的化合物含有极性溶剂,特别是水、甲醇或者乙醇例如作为化合物的晶格的结构要素。极性溶剂、特别是水的量可以以化学计量比或者非化学计量比存在。在化学计量的溶剂化物、例如水合物的情况中,可能分别为半(hemi/semi)溶剂化物或水合物、、单溶剂化物或水合物、倍半溶剂化物或水合物、二溶剂化物或水合物、三溶剂化物或水合物、四溶剂化物或水合物、五溶剂化物或水合物等。本发明包括所有此类水合物或溶剂化物。

[0582] 进一步,本发明的化合物可以以游离形式存在,例如作为游离碱、或者作为游离酸、或者作为两性离子,或者可以以盐的形式存在。所述盐可以为任何盐,其可以为有机或无机加成盐,特别是通常在药学中使用的任何药学上可接受的有机或无机加成盐。

[0583] 术语“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的相对无毒的无机或有机酸的加成盐。例如,参见S.M.Berge等人“Pharmaceutical Salts,”J.Pharm.Sci.1977,66,1-19。

[0584] 本发明的化合物的合适的药学上可接受的盐可以是例如足够碱性的、在链中或者在环中带有氮原子的本发明的化合物的酸加成盐,例如与无机酸的酸加成盐,所述无机酸例如是盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、重硫酸(bisulfuric acid)、磷酸或者硝酸;或者例如与有机酸的酸加成盐,所述有机酸例如是甲酸、乙酸、乙酰乙酸、丙酮酸、三氟乙酸、丙酸、丁酸、己酸、庚酸、十一烷酸、月桂酸、苯甲酸、水杨酸、2-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、樟脑酸、肉桂酸、环戊烷丙酸、二葡糖酸(digluconic acid)、3-羟基-2-萘甲酸、烟酸、帕莫酸、果胶酯酸、过硫酸、3-苯基丙酸、苦味酸、新戊酸、2-羟基乙磺酸、衣康酸、氨基磺酸、三氟甲磺酸、十二烷基硫酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、2-萘磺酸、萘二磺酸、樟脑磺酸、柠檬酸、酒石酸、硬脂酸、乳酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、己二酸、海藻酸、马来酸、富马酸、D-葡糖酸、扁桃酸、抗坏血酸、葡庚糖酸、甘油磷酸、天冬氨酸、磺基水杨酸、半硫酸

(hemisulfuric acid)或者硫氰酸。

[0585] 进一步,具有足够酸性的本发明的化合物的另一种合适的药学上可接受的盐是碱金属盐,例如钠盐或钾盐;碱土金属盐,例如钙盐或镁盐;铵盐或者与提供生理学上可接受的阳离子的有机碱的盐,例如与下述物质的盐:N-甲基-葡糖胺、二甲基-葡糖胺、乙基-葡糖胺、赖氨酸、二环已基胺、1,6-已二胺、乙醇胺、氨基葡萄糖、肌氨酸、丝氨醇、三-羟基-甲基-氨基甲烷、氨基丙二醇、sovak-碱、1-氨基-2,3,4-丁三醇。此外,可以将碱性含氮基团用此类试剂季铵化为低级烷基卤化物(诸如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物);二烷基硫酸盐(诸如二甲基、二乙基和二丁基硫酸盐;以及二戊基硫酸盐)、长链卤化物(诸如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基氯化物、溴化物和碘化物)、芳烷基卤化物(诸如苄基和苯乙基溴化物)等。

[0586] 本领域技术人员将进一步认识到,所要求保护的化合物的酸加成盐可通过多种已知方法中的任一种使所述化合物与适当的无机酸或有机酸反应来制备。或者,通过各种已知的方法使本发明的化合物与适当的碱进行反应来制备本发明的酸性化合物的碱金属盐和碱土金属盐。

[0587] 本发明包括作为单一盐或者作为所述盐的任何比率的任何混合物的所有可能的本发明化合物的盐。

[0588] 在本文中,特别是在用于合成本发明的中间体和实施例的实验部分中,当化合物作为与相应的碱或酸的盐形式提及时,如通过各自的制备和/或纯化方法获得的所述盐形式的精确化学计量组成在大多数情况下是未知的。

[0589] 除非另有规定,否则化学名称或结构式的后缀例如“盐酸盐”、“三氟乙酸盐”、“钠盐”或“x HCl”、“x CF_3COOH”、“x Na^+”例如应被理解为不是化学计量规格,但仅仅作为盐形式。

[0590] 这类似地适用于这样的情况,其中已经通过所描述的制备和/或纯化方法获得作为溶剂化物,例如具有(如果定义)未知化学计量组成的水合物的合成中间体或实施例化合物或其盐。

[0591] 所述盐包括水不溶性盐,特别是水溶性盐。

[0592] 此外,本发明涵盖在生物系统中转化为式(I)的化合物或其盐的式(I)的化合物及其盐的衍生物(生物前体或前药)。所述生物系统是例如哺乳动物生物体,特别是人类受试者。所述生物前体例如通过代谢过程转化成式(I)的化合物或其盐。

[0593] 此外,本发明包括本发明的化合物的所有可能的结晶形式或多晶型物,作为单一多晶型物的形式或作为超过一种多晶型物的任何比率的混合物的形式。

[0594] 在本发明的化合物的性质的上下文中,术语“药代动力学概况”意指一种单一参数或其组合,包括渗透性、生物利用度、暴露和药效动力学参数,诸如药理学效果的持续时间或量级,如在合适的实验中所测量。具有改善的药代动力学概况的化合物可以例如以较低的剂量使用以实现相同的效果,可以实现更长的作用持续时间,或者可以实现两种效果的组合。

[0595] 现在已发现,本发明的所述化合物具有令人惊讶和有利的特性,并且这构成本发明的基础。

[0596] 具体而言,已令人惊讶地发现,根据本发明的化合物作为P2X4的拮抗剂或负向别

构调节剂是有效地有活性的。

[0597] 别构调节剂是间接影响(调节)激动剂或反向激动剂在靶蛋白(例如受体)处的效果的物质。别构调节剂结合不同于正位激动剂结合位点的位点。通常,它们诱导蛋白结构内的构象变化。负向调节剂(NAM)降低正位配体的效果,但在正位配体不存在的情况下是无活性的。

[0598] 商业效用和医学适应症

[0599] 如上所提及,已令人惊讶地发现,本发明的化合物作为P2X4的拮抗剂或负向别构调节剂是有效地有活性的。

[0600] 根据本发明的化合物用于制造药剂。

[0601] 本发明的一个进一步方面是根据式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物用于治疗或预防疾病的用途。

[0602] 此外,本发明涉及如本文所述和定义的通式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物,或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体,或所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐,特别是其药学上可接受的盐,或其混合物,用于治疗或预防疾病的用途。

[0603] 本发明进一步涉及用于使用通式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物或所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体或所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐来治疗哺乳动物和人类病症和疾病的方法,所述病症和疾病包括但不限于:

[0604] • 生殖泌尿道、胃肠、呼吸、增殖性和疼痛相关的疾病、病况和病症;

[0605] • 妇科疾病,包括原发性和继发性痛经、性交困难、外阴痛、子宫内膜异位症和子宫肌腺症;子宫内膜异位症相关疼痛;子宫内膜异位症相关症状,其中所述症状尤其是腹痛、痛经、性交困难、排尿困难、排便困难或骨盆过敏症;

[0606] • 尿路疾病状态,包括与膀胱出口阻塞相关的那些;尿失禁病况,诸如膀胱容积减少、排尿频率增加、急迫性尿失禁、压力性尿失禁或膀胱高反应性;良性前列腺肥大;前列腺增生;前列腺炎;逼尿肌反射亢进;膀胱过度活跃和与膀胱过度活跃相关的症状,其中所述症状尤其是泌尿频率增加、夜尿症、尿急症或急迫性尿失禁;骨盆过敏症;尿道炎;前列腺炎;前列腺痛;膀胱炎,尤其是间质性膀胱炎;特发性膀胱过敏症;肾病,诸如高前列腺素E综合征、经典巴特氏综合征(Bartter syndrome);

[0607] • 癌症、癌症相关疼痛和癌症恶病质;

[0608] • 癫痫,部分和全身性发作;

[0609] • 呼吸病症,包括哮喘、慢性阻塞性肺病、肺纤维化、间质性肺纤维化、支气管痉挛、慢性咳嗽、难治性慢性咳嗽、特发性慢性咳嗽;

[0610] • 胃肠病症,包括肠道易激综合征(IBS)、炎性肠病(IBD)、胆绞痛和其它胆道病症、肾绞痛、腹泻型IBS;胃食道逆流、胃肠膨胀、克罗恩氏病等;

[0611] • 脂肪肝病症,具体而言NASH(非酒精性脂肪性肝炎);纤维化疾病,包括肺纤维化、心脏纤维化、肾纤维化和其它器官的纤维化;代谢综合征,包括例如胰岛素抗性、高血压、难治性高血压、脂蛋白异常血症和肥胖症、糖尿病(尤其II型糖尿病)、心肌梗塞;动脉粥样硬化;脂质病症;

[0612] • 神经退行性病症,诸如阿尔兹海默氏病、多发性硬化、帕金森氏病、脑缺血、创伤性脑损伤、脊髓损伤;

[0613] • 搔痒症。

[0614] • 心脏病症,包括缺血再灌注损伤、心脏缺血。

[0615] 本发明还涉及用于使用通式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物或所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体或所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐、尤其其药学上可接受的盐或其混合物来治疗哺乳动物的疼痛相关病症和疾病的方法,所述疼痛相关病症和疾病包括但不限于:

[0616] • 疼痛相关疾病或病症,其选自:痛觉过敏、触摸痛、功能性肠病症(诸如肠道易激综合征)、痛风、关节炎(诸如骨关节炎、类风湿性关节炎和强直性脊椎炎)、灼口综合征、烧伤、偏头痛或丛集性头痛、神经损伤、创伤性神经损伤、创伤后损伤(包括骨折和运动损伤)、神经炎、神经痛、中毒、缺血性损伤、间质性膀胱炎、癌症、三叉神经痛、小纤维神经病变、糖尿病性神经病变、慢性关节炎和相关神经痛、HIV和HIV治疗诱导的神经病变、瘙痒症;受损的伤口愈合和骨骼疾病(如关节退化)。

[0617] 此外,本发明涉及用于使用通式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物或所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体或所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐、尤其其药学上可接受的盐或其混合物来治疗哺乳动物和人类的与疼痛或疼痛综合征相关的病症和疾病的方法,所述与疼痛或疼痛综合征相关的病症和疾病具体而言为:

[0618] • 疼痛综合征(包括痛觉过敏、触摸痛、急性和慢性炎性和神经性疼痛),优选地炎性疼痛、下背疼痛、手术性疼痛、内脏疼痛、牙痛、牙周炎、经前疼痛、子宫内膜异位症相关疼痛、与纤维化疾病有关的疼痛、中枢性疼痛、由于灼口综合征所导致的疼痛、由于烧伤所导致的疼痛、由于偏头痛所导致的疼痛、丛集性头痛、由于神经损伤所导致的疼痛、由于神经炎所导致的疼痛、神经痛、由于中毒所导致的疼痛、由于缺血性损伤所导致的疼痛、由于间质性膀胱炎所导致的疼痛、癌症疼痛、由于病毒、寄生虫或细菌感染所导致的疼痛、由于创伤性神经损伤所导致的疼痛、由于创伤后损伤(包括骨折和运动损伤)所导致的疼痛、由于三叉神经痛所导致的疼痛、与小纤维神经病变相关的疼痛、与糖尿病性神经病变相关的疼痛、疱疹后神经痛、慢性下背疼痛、颈痛、幻肢疼痛、骨盆疼痛综合征、慢性骨盆疼痛、神经瘤疼痛、复杂性区域疼痛综合征、纤维肌痛、肌筋膜病症、与胃肠膨胀有关的疼痛、慢性关节炎疼痛和相关神经痛以及与癌症有关的疼痛、吗啡抗性疼痛、与化学疗法、HIV和HIV治疗诱导的神经病变有关的疼痛;和与选自腹痛(诸如功能性肠病症、肠道易激综合征、炎性肠病)且选自关节炎(诸如骨关节炎、类风湿性关节炎和强直性脊椎炎)的疾病或病症相关的疼痛。

[0619] 因此,预期本发明的化合物可用于治疗炎症。术语“炎症”还应理解为包括任何炎性疾病、病症或病况本身、具有与其相关的炎性组分的任何病况和/或特征在于炎症作为症状的任何病况,尤其包括急性炎症、慢性炎症、溃疡性炎症、纤维化炎症、过敏性和自身免疫疾病、病原体感染、由于过敏症所导致的免疫反应、进入异物、物理损伤、坏死性炎症、子宫内膜异位症和本领域技术人员已知的其它形式的炎症。因此出于本发明的目的,该术语还包括炎性疼痛、一般性疼痛和/或发热。本发明的化合物也可用于治疗病毒感染(例如流感、普通感冒、带状疱疹、丙型肝炎和HIV)、细菌感染、真菌感染、手术或牙科程序、恶性癌(例如黑色素瘤、乳腺癌、结肠癌、肺癌和前列腺癌)、关节炎、骨关节炎、幼年型关节炎、类风湿性关节炎、幼年发作型类风湿性关节炎、风湿热、强直性脊椎炎、霍奇金氏病、全身性红斑狼疮、血管炎、胰脏炎、肾炎、滑囊炎、结膜炎、虹膜炎、巩膜炎、葡萄膜炎、伤口愈合、皮肤炎、湿

疹、中风、糖尿病、自身免疫疾病、过敏性病症、鼻炎、溃疡、轻度至中度活动性溃疡性结肠炎、家族性腺瘤息肉病、冠心病、肉状瘤病和具有炎性组分的任何其它疾病。

[0620] 还预期本发明的化合物可用于治疗与受试者中的骨损失有关或引起该骨损失的病况。可在该方面提及的病况包括骨质疏松症、骨关节炎、佩吉特氏病和/或牙周病。

[0621] 基于P2X4拮抗活性,根据本发明的化合物可用于缓解多种病况的疼痛、发热和炎症,所述病况包括风湿热、与流感或其它病毒感染相关的症状、普通感冒、下背和颈痛、痛经、头痛、偏头痛(急性和预防性治疗)、牙痛、扭伤和拉伤、肌炎、神经痛、滑膜炎、关节炎(包括类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、退行性关节疾病(骨关节炎)、急性痛风和强直性脊椎炎)、急性、亚急性和慢性肌肉骨骼疼痛综合征(诸如滑囊炎)、烧伤、损伤以及手术程序后疼痛(术后疼痛)和牙科程序后疼痛以及手术性疼痛的先发治疗。疼痛可以是轻度疼痛、中度疼痛、重度疼痛、肌肉骨骼疼痛、复杂性区域疼痛综合征、神经病变性疼痛、背痛(诸如急性内脏疼痛)、神经病变、急性创伤、化学疗法诱导的单一神经病变疼痛状态、多神经病变疼痛状态(诸如糖尿病性外周神经病变和/或化学疗法诱导的神经病变)、自主神经病变疼痛状态、外周神经系统(PNS)病灶或中枢神经系统(CNS)病灶或疾病相关的疼痛状态、颈椎、腰椎或坐骨神经痛型的多发性神经根病变、马尾综合征、梨状肌综合征、截瘫、四肢麻痹、与以下相关的疼痛状态:各种多发性神经炎病况潜在的各种感染、化学损伤、辐射暴露、潜在疾病或缺乏病况(诸如脚气病、维生素缺乏、甲状腺机能减退、卟啉症、癌症、HIV、自身免疫疾病(诸如多发性硬化和脊髓损伤)、纤维肌痛、神经损伤、缺血、神经退化、中风、中风后疼痛、炎性病症、食道炎、胃食道逆流病症(GERD)、肠道易激综合征、炎性肠病、膀胱过度活跃、骨盆过敏症、尿失禁、膀胱炎、胃十二指肠溃疡、肌肉疼痛、由于疝气痛所导致的疼痛和牵涉性疼痛。本发明的化合物也可用于治疗或预防血友病性关节病和帕金森氏病。

[0622] 本发明还涉及用于使用通式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物或所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体或所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐、尤其其药学上可接受的盐或其混合物来治疗可通过抑制前列腺素类诱导的平滑肌收缩(通过防止收缩性前列腺素类合成)治疗的病况的方法且由此可适用于治疗痛经、早产分娩和哮喘。

[0623] 本发明涉及用于使用通式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物或所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体或所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐、尤其其药学上可接受的盐或其混合物来治疗癌症和过度增殖性病症的方法。过度增殖性病症包括,但不限于,例如:银屑病、瘢痕疙瘩和其它影响皮肤的增生、良性前列腺增生(BPH)、实体瘤例如乳腺癌、呼吸道癌、脑癌、生殖器官癌、消化道癌、泌尿道癌、眼癌、肝癌、皮肤癌、头颈部癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌以及其远端转移。所述病症还包括淋巴瘤、肉瘤和白血病。

[0624] 乳腺癌的实例包括但不限于浸润性导管癌、浸润性小叶癌和原位导管癌和原位小叶癌。

[0625] 呼吸道癌症的实例包括但不限于小细胞肺癌和非小细胞肺癌以及支气管腺瘤和胸膜肺母细胞瘤。

[0626] 脑癌的实例包括但不限于脑干和下丘脑胶质瘤、小脑和大脑星形细胞瘤、髓母细胞瘤、室管膜瘤以及神经外胚层瘤和松果体瘤。

[0627] 男性生殖器官肿瘤包括但不限于前列腺癌和睾丸癌。

[0628] 女性生殖器官肿瘤包括但不限于子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌、阴道癌和外阴癌以

及子宫肉瘤。

[0629] 消化道肿瘤包括但不限于肛门癌、结肠癌、结直肠癌、食管癌、胆囊癌、胃癌、胰腺癌、直肠癌、小肠癌和唾液腺癌。

[0630] 泌尿道肿瘤包括但不限于膀胱癌、阴茎癌、肾癌和肾盂癌、输尿管癌、尿道癌以及人乳头状肾癌。

[0631] 眼癌包括但不限于眼内黑素瘤和视网膜母细胞瘤。

[0632] 肝癌的实例包括但不限于肝细胞性肝癌(带有或者不带有纤维板层变体的肝细胞癌)、胆管型肝癌(肝内胆管癌)和混合性肝细胞胆管型肝癌。

[0633] 皮肤癌包括但不限于鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、恶性黑素瘤、默克尔细胞皮肤癌以及非黑素瘤皮肤癌。

[0634] 头颈部癌包括但不限于喉癌、下咽癌、鼻咽癌、口咽癌、唇癌和口腔癌以及鳞状上皮细胞。

[0635] 淋巴瘤包括但不限于AIDS相关的淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、霍奇金病以及中枢神经系统的淋巴瘤。

[0636] 肉瘤包括但不限于软组织肉瘤、骨肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、淋巴肉瘤以及横纹肌肉瘤。

[0637] 白血病包括但不限于急性髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病以及毛细胞白血病。

[0638] 本发明的一个优选实施方案涉及用于使用通式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物或所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体或所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐、尤其其药学上可接受的盐或其混合物来治疗妇科疾病、优选地痛经、性交困难、外阴痛或子宫内膜异位症、子宫内膜异位症相关疼痛或其它子宫内膜异位症相关症状的方法,其中所述症状特别是急性和慢性腹痛、痛经、性交困难、排尿困难或排便困难。

[0639] 本发明的另一个优选实施方案涉及用于使用本发明的化合物及其组合物来治疗尿路疾病、具体而言膀胱过度活跃或膀胱炎、优选地间质性膀胱炎的方法。

[0640] 本发明的另一个优选实施方案涉及用于使用本发明的化合物及其组合物来治疗呼吸病症、优选地咳嗽、尤其慢性咳嗽的方法。

[0641] 本发明的另一个优选实施方案涉及用于使用本发明的化合物及其组合物来治疗神经退行性病症、优选地缺血脑损伤、脊髓损伤和多发性硬化的方法。

[0642] 本发明的另一个优选实施方案涉及用于使用通式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物或所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体或所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐、尤其其药学上可接受的盐或其混合物来治疗关节炎、尤其类风湿性关节炎和强直性脊椎炎的方法(Burnstock等人,2012Pharmacol Rev.64:834-868)。

[0643] 这些病症已在人类中得到良好表征,但还以相似的病因学存在于其它哺乳动物中,并且可通过给药本发明的药物组合物进行治疗。

[0644] 贯穿整个本文件中所声明的术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”是常规地使用的,例如以抵抗、减轻、减少、缓解、改善疾病或病症(诸如妇科疾病或与不期望的增殖相关的疾病,如子宫内膜异位症或癌症)的状况等为目的来管控或护理受试者。

[0645] 优选地,使用所述方法治疗的疾病是妇科病症、更优选地痛经、性交困难或子宫内

膜异位症、子宫内膜异位症相关疼痛或其它子宫内膜异位症相关症状，其中所述症状尤其是急性和慢性腹痛、痛经、性交困难、排尿困难或排便困难。

[0646] 可用所述方法治疗的另外的疾病是骨关节炎、糖尿病性神经病变、灼口综合征、胃食道逆流、偏头痛病症、慢性咳嗽、哮喘、瘙痒症、肠道易激疾病、膀胱过度活跃、前列腺增生、间质性膀胱炎。

[0647] 优选地，治疗上文所提及的疾病的方法不限于治疗所述疾病，且还包括治疗与所述疾病相关或有关的疼痛。

[0648] 本发明的化合物可以具体地用于治疗和防止(即预防)生殖泌尿道、胃肠、呼吸或疼痛相关疾病、病况或病症。

[0649] 本发明的化合物的药物组合物

[0650] 本发明还涉及含有一种或多种本发明的化合物的药物组合物。可以通过对有此需要的患者给药利用这些组合物从而实现所需的药理学效果。为本发明的目的，患者是需要针对特定病况或疾病进行治疗的哺乳动物，包括人类。

[0651] 因此，本发明包括药物组合物，其包含药学上可接受的载体或辅助剂和药学有效量的本发明的化合物或者其盐。

[0652] 本发明的另一个方面是包含药学有效量的式(I)化合物和药学上可接受的辅助剂的药物组合物，其用于治疗上文提及的疾病，尤其用于治疗血液学肿瘤、实体瘤和/或其转移。

[0653] 药学上可接受的载体或辅助剂优选为在与活性成分的有效活性一致的浓度下对患者而言无毒且无害的载体，使得任何可归因于所述载体的副作用不会损害所述活性成分的有益作用。载体和辅助剂是有助于组合物适合于给药的所有种类的添加剂。

[0654] 化合物的药学有效量优选为对所治疗的特定病况产生结果或者施加预期影响的量。

[0655] 可以使用任何有效的常规剂量单位形式，包括速释、缓释和定时释放制剂，将本发明的化合物与本领域众所周知的药学上可接受的载体或辅助剂一起以下述方式给药：口服、肠胃外、局部、经鼻、眼部(ophthalmically)、眼部(optically)、舌下、直肠、阴道、皮下、子宫内给药等。

[0656] 对于口服给药而言，可以将所述化合物配制成固体或液体制剂，例如胶囊剂、丸剂、片剂、糖锭剂(troches)、锭剂(lozenges)、速熔剂(melts)、散剂、溶液剂、悬浮剂或乳剂，并且可根据本领域已知的用于制备药物组合物的方法来制备。固体单位剂型可为胶囊剂，其可为含有辅助剂、例如表面活性剂、润滑剂和惰性填料(例如乳糖、蔗糖、磷酸钙和玉米淀粉)的普通硬壳或者软壳明胶型。

[0657] 在另一个实施方案中，可以将本发明的化合物与常规片剂基质(例如乳糖、蔗糖和玉米淀粉)以与下述物质结合的方式制成片剂：粘合剂(例如阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶)、用于辅助给药后片剂的分解和溶出的崩解剂(例如土豆淀粉、海藻酸、玉米淀粉和瓜尔胶、黄蓍胶、阿拉伯胶)、用于提高片剂制粒的流动性并且防止片剂材料粘附至片剂模头和冲头的表面的润滑剂(例如滑石、硬脂酸或硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌)、染料、着色剂、以及用于改善片剂的感官品质并使它们对患者而言更容易接受的调味剂(例如薄荷油、冬青油或樱桃香精)。用于口服液体剂型中的合适的赋形剂包括磷酸二钙和稀释剂，例如水和醇

(例如乙醇、苯甲醇和聚乙烯醇类),其添加或不添加药学上可接受的表面活性剂、助悬剂或乳化剂。各种其它材料可以以包衣的方式存在或者用以改变剂量单位的物理形式。例如,可以用虫胶、糖或二者将片剂、丸剂或胶囊剂进行包衣。

[0658] 可分散的粉末和颗粒适合用于制备水性悬浮剂。它们以与分散剂或润湿剂、助悬剂以及一种或多种防腐剂混合的方式提供活性成分。通过已在上文提及的那些而例举了合适的分散剂或润湿剂和助悬剂。还可以存在额外的赋形剂,例如上文所述的那些甜味剂、调味剂和着色剂。

[0659] 本发明的药物组合物还可以呈水包油乳剂的形式。油相可为植物油,例如液体石蜡或者植物油的混合物。合适的乳化剂可以是(1)天然存在的胶,例如阿拉伯胶和黄蓍胶,(2)天然存在的磷脂,例如大豆和卵磷脂,(3)衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯,例如脱水山梨糖醇单油酸酯,(4)所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。所述乳剂还可以含有甜味剂和调味剂。

[0660] 可以通过将活性成分悬浮在植物油(诸如例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)中或者悬浮在矿物油(例如液体石蜡)中来配制油性悬浮剂。油性悬浮剂可以包含增稠剂,诸如例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。悬浮剂还可以包含一种或多种防腐剂,例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯;一种或多种着色剂;一种或多种调味剂;以及一种或多种甜味剂,例如蔗糖或糖精。

[0661] 可以用甜味剂(诸如例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖)来配制糖浆剂和酏剂。此类制剂还可以包含缓和剂和防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯)以及调味剂和着色剂。

[0662] 还可以以添加或者不添加药学上可接受的表面活性剂(例如皂或者洗涤剂)、助悬剂(例如果胶、卡波姆、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素)或者乳化剂和其它药物辅助剂的方式,用药物载体将本发明的化合物作为化合物在优选生理学上可接受的稀释剂中的可注射剂量进行肠胃外给药,即皮下、静脉内、眼内、滑膜内、肌内或腹膜内给药,所述药物载体可以为无菌液体或液体混合物,例如水、盐水、右旋糖水溶液和相关的糖溶液;醇,例如乙醇、异丙醇或十六醇;二元醇,例如丙二醇或聚乙二醇;甘油缩酮,例如2,2-二甲基-1,1-二氧杂环戊烷-4-甲醇;醚,例如聚(乙二醇)400;油、脂肪酸、脂肪酸酯、或脂肪酸甘油酯、或乙酰化的脂肪酸甘油酯。

[0663] 可以在本发明的肠胃外制剂中使用的油的示例是石油、动物、植物或合成来源的那些,例如花生油、大豆油、芝麻油、棉籽油、玉米油、橄榄油、凡士林和矿物油。合适的脂肪酸包括油酸、硬脂酸、异硬脂酸和肉豆蔻酸。合适的脂肪酸酯是例如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。合适的皂包括脂肪酸碱金属盐、铵盐和三乙醇胺盐,并且合适的洗涤剂包括阳离子洗涤剂,例如二甲基二烷基卤化铵、烷基卤化吡啶鎓和烷基胺乙酸盐;阴离子洗涤剂例如烷基磺酸盐、芳基磺酸盐和烯烃磺酸盐、烷基硫酸盐和烷基磺基琥珀酸盐、烯烃硫酸盐和烯烃磺基琥珀酸盐、醚硫酸盐和醚磺基琥珀酸盐以及单甘油酯硫酸盐和单甘油酯磺基琥珀酸盐;非离子型洗涤剂,例如脂肪胺氧化物、脂肪酸烷醇酰胺以及聚(氧乙烯-氧丙烯)、或者环氧乙烷或环氧丙烷共聚物;以及两性洗涤剂,例如烷基-β-氨基丙酸盐和2-烷基咪唑啉季铵盐,以及其混合物。

[0664] 本发明的肠胃外组合物将通常在溶液中包含约0.5重量%至约25重量%的活性成

分。还可以有利地使用防腐剂和缓冲剂。为了最小化或消除注射部位处的刺激,此类组合物可以包含具有优选约12至约17的亲水-亲油平衡(HLB)的非离子表面活性剂。表面活性剂在此类制剂中的量优选介于约5重量%至约15重量%。表面活性剂可以是具有上述HLB的单一组分,或者可以是两种或更多种具有所需的HLB的组分的混合物。

[0665] 在肠胃外制剂中使用的表面活性剂的示例是类型聚乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯,例如脱水山梨糖醇单油酸酯,以及环氧乙烷与疏水性基质的高分子量加合物,所述疏水性基质通过缩合环氧丙烷和丙二醇而形成。

[0666] 药物组合物可以呈无菌的可注射水性悬浮剂的形式。可以根据已知的方法使用下述物质配制此类悬浮剂:合适的分散剂或润湿剂和助悬剂,诸如例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯基吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯胶;分散剂或润湿剂,其可为天然存在的磷脂(例如卵磷脂)、氧化烯与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)、环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物(例如十七-乙烯氧基鲸蜡醇(heptadeca-ethyleneoxycetanol))、环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物(例如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯)、或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物(例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯)。

[0667] 无菌可注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液剂或悬浮剂。可以使用的稀释剂和溶剂是例如水、Ringer溶液、等渗氯化钠溶液和等渗葡萄糖溶液。此外,常规而言将无菌的不挥发性油用作溶剂或悬浮介质。对该目的而言,可使用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,可以在注射剂的制备中使用脂肪酸,例如油酸。

[0668] 还可以将本发明的组合物以用于药物的直肠给药的栓剂的形式给药。可以通过将药物与在常温下为固体但在直肠温度下为液体并因此可在直肠中将熔化以释放所述药物的合适的非刺激性赋形剂进行混合来制备这些组合物。此类材料是例如可可脂和聚乙二醇。

[0669] 用于肠胃外给药的控释制剂包括本领域已知的脂质体、聚合物微球和聚合物凝胶制剂。

[0670] 可能期望或者必需经由机械递送装置将药物组合物引入患者。用于递送药剂的机械递送装置的构造和用途是本领域众所周知的。用于给药、例如将药物直接给药至脑的直接技术通常涉及将药物递送导管置入患者的脑室系统以绕过血脑屏障。一种此类用于将药剂运输至身体的特定解剖区域的植入式递送系统描述于1991年4月30日授权的美国专利No.5,011,472中。

[0671] 本发明的组合物必要时或者视期望还可以包含其它常规的药学上可接受的配混(compounding)成分,通常被称为载体或稀释剂。可以利用用于以适当的剂型制备此类组合物的常规程序。

[0672] 此类成分和程序包括描述于下述参考文献中的那些,所述参考文献中的每一个都通过引用并入本文:Powell,M.F.等人,"Compendium of Excipients for Parenteral Formulations"PDA Journal of Pharmaceutical Science&Technology 1998,52(5),238-311;Strickley,R.G"Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States(1999)-Part-1"PDA Journal of Pharmaceutical

Science&Technology 1999,53(6),324-349;以及Nema,S.等人,"Excipients and Their Use in Injectable Products"PDA Journal of Pharmaceutical Science&Technology 1997,51(4),166-171。

[0673] 可以适当地使用以针对其预期的给药途径而配制组合物的常用药物成分包括:

[0674] 酸化剂(实例包括但不限于乙酸、柠檬酸、富马酸、盐酸、硝酸);

[0675] 碱化剂(实例包括但不限于氨溶液、碳酸铵、二乙醇胺、单乙醇胺、氢氧化钾、硼酸钠、碳酸钠、氢氧化钠、三乙醇胺(triethanolamine)、三乙醇胺(trolamine));

[0676] 吸附剂(实例包括但不限于粉状纤维素和活性炭);

[0677] 气雾剂抛射剂(实例包括但不限于二氧化碳、CCl_2F_2、$F_2ClC\text{-}CClF_2$和$CClF_3$);

[0678] 空气置换剂(air displacement agents)-实例包括但不限于氮气和氩气;

[0679] 抗真菌防腐剂(实例包括但不限于苯甲酸、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠);

[0680] 抗微生物防腐剂(实例包括但不限于苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲醇、西吡氯铵、氯丁醇、苯酚、苯乙醇、硝酸苯汞和硫柳汞);

[0681] 抗氧化剂(实例包括但不限于抗坏血酸、棕榈酸抗坏血酸酯、丁基化羟基茴香醚、丁基化羟基甲苯、次磷酸、单硫代甘油、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、甲醛次硫酸氢钠、焦亚硫酸氢钠);

[0682] 粘合材料(实例包括但不限于嵌段聚合物、天然和合成橡胶、聚丙烯酸酯、聚氨酯、硅酮、聚硅氧烷以及苯乙烯-丁二烯共聚物);

[0683] 缓冲剂(实例包括但不限于偏磷酸钾、磷酸氢二钾、乙酸钠、无水柠檬酸钠以及柠檬酸钠二水合物);

[0684] 载体试剂(实例包括但不限于阿拉伯胶糖浆、芳香糖浆、芳香酏剂、樱桃糖浆、可可糖浆、柑橘糖浆、糖浆、玉米油、矿物油、花生油、芝麻油、抑菌的氯化钠注射剂和抑菌的注射用水);

[0685] 螯合剂(实例包括但不限于乙底酸二钠和乙底酸);

[0686] 着色剂(实例包括但不限于FD&C Red No.3、FD&C Red No.20、FD&C Yellow No.6、FD&C Blue No.2、D&C Green No.5、D&C Orange No.5、D&C Red No.8、焦糖以及氧化铁红);

[0687] 澄清剂(实例包括但不限于膨润土);

[0688] 乳化剂(实例包括但不限于阿拉伯胶、聚西托醇、鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯、卵磷脂、脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯50单硬脂酸酯);

[0689] 成胶囊剂(实例包括但不限于明胶和邻苯二甲酸乙酸纤维素),

[0690] 香料(实例包括但不限于茴香油、肉桂油、可可、薄荷醇、橙油、薄荷油和香草醛);

[0691] 保湿剂(实例包括但不限于甘油、丙二醇和山梨糖醇);

[0692] 研磨剂(实例包括但不限于矿物油和甘油);

[0693] 油(实例包括但不限于花生油(arachis oil)、矿物油、橄榄油、花生油(peanut oil)、芝麻油和植物油);

[0694] 软膏基质(实例包括但不限于羊毛脂、亲水软膏、聚乙二醇软膏、凡士林、亲水凡士林、白色软膏、黄色软膏以及玫瑰水软膏);

[0695] 渗透增强剂(透皮递送)(实例包括但不限于单羟基或多羟基醇、一价或多价醇、饱

和或不饱和脂肪醇、饱和或不饱和脂肪酯、饱和或不饱和二羧酸、精油、磷脂酰衍生物、脑磷脂、萜类、酰胺、醚、酮和脲类)，

[0696] 增塑剂(实例包括但不限于邻苯二甲酸二乙酯和甘油)；

[0697] 溶剂(实例包括但不限于乙醇、玉米油、棉籽油、甘油、异丙醇、矿物油、油酸、花生油、纯化水、注射用水、无菌注射用水和无菌冲洗用水)；

[0698] 硬化剂(实例包括但不限于鲸蜡醇、鲸蜡基酯蜡、微晶蜡、石蜡、硬脂醇、白蜡和黄蜡)；栓剂基质(实例包括但不限于可可脂和聚乙二醇(混合物))；

[0699] 表面活性剂(实例包括但不限于苯扎氯铵、壬基酚聚醚(nonoxynol)10、辛基酚聚醚9、聚山梨酸酯80、月桂基硫酸钠和脱水山梨糖醇单棕榈酸酯)；

[0700] 助悬剂(实例包括但不限于琼脂、膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、高岭土、甲基纤维素、黄蓍胶和硅酸镁铝(veegum))；

[0701] 甜味剂(实例包括但不限于阿斯巴甜、右旋糖、甘油、甘露醇、丙二醇、糖精钠、山梨糖醇和蔗糖)；

[0702] 片剂抗粘附剂(实例包括但不限于硬脂酸镁和滑石)；

[0703] 片剂粘合剂(实例包括但不限于阿拉伯胶、海藻酸、羧甲基纤维素钠、可压缩糖、乙基纤维素、明胶、液体葡萄糖、甲基纤维素、非交联聚乙烯基吡咯烷酮和预胶化淀粉)；

[0704] 片剂和胶囊剂稀释剂(实例包括但不限于磷酸氢钙、高岭土、乳糖、甘露醇、微晶纤维素、粉状纤维素、沉淀碳酸钙、碳酸钠、磷酸钠、山梨糖醇和淀粉)；

[0705] 片剂包衣剂(实例包括但不限于液体葡萄糖、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素和虫胶)；

[0706] 片剂直接压制赋形剂(实例包括但不限于磷酸氢钙)；

[0707] 片剂崩解剂(实例包括但不限于海藻酸、羧甲基纤维素钙、微晶纤维素、泼拉克林钾(polacrillin potassium)、交联聚乙烯基吡咯烷酮、海藻酸钠、淀粉乙醇酸钠和淀粉)；

[0708] 片剂助流剂(实例包括但不限于胶体二氧化硅、玉米淀粉和滑石)；

[0709] 片剂润滑剂(实例包括但不限于硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、硬脂酸和硬脂酸锌)；

[0710] 片剂/胶囊剂遮光剂(实例包括但不限于二氧化钛)；

[0711] 片剂抛光剂(实例包括但不限于巴西棕榈蜡和白蜡)；

[0712] 增稠剂(实例包括但不限于蜂蜡、鲸蜡醇和石蜡)；

[0713] 张度剂(实例包括但不限于右旋糖和氯化钠)；

[0714] 增粘剂(实例包括但不限于海藻酸、膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、海藻酸钠和黄蓍胶)；以及

[0715] 润湿剂(实例包括但不限于十七-乙烯氧基鲸蜡醇(heptadecaethylene oxycetanol)、卵磷脂类、山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯和聚氧乙烯硬脂酸酯)。

[0716] 根据本发明的药物组合物可以举例如下：

[0717] 无菌静脉内溶液剂：可以使用无菌可注射水制备所期望的本发明的化合物的5mg/ml溶液，并且如果需要，则调整pH。用无菌5％右旋糖将所述溶液稀释至1-2mg/ml用于给药，并且经约60分钟作为静脉内输注进行给药。

[0718] 用于静脉内给药的冻干散剂:可以用(i)100-1000mg的作为冻干散剂的期望的本发明的化合物、(ii)32-327mg/ml柠檬酸钠、和(iii)300-3000mg葡聚糖40制备无菌制剂。用无菌的可注射盐水或5%右旋糖将该制剂复溶至10-20mg/ml的浓度,然后用盐水或5%右旋糖进一步稀释至0.2-0.4mg/ml,并且静脉内推注或通过静脉内输注经15-60分钟给药。

[0719] 肌内悬浮剂:可制备以下溶液剂或悬浮剂用于肌内注射:

[0720] 50mg/ml的期望的水不溶性的本发明的化合物

[0721] 5mg/ml羧甲基纤维素钠

[0722] 4mg/ml TWEEN 80

[0723] 9mg/ml氯化钠

[0724] 9mg/ml苯甲醇。

[0725] 硬壳胶囊剂:通过各自用100mg粉状活性成分、150mg乳糖、50mg纤维素和6mg硬脂酸镁填充标准的两片式硬galantine胶囊来制备大量的单位胶囊剂。

[0726] 软明胶胶囊剂:制备活性成分在可消化的油(例如大豆油、棉籽油或橄榄油)中的混合物并且通过正容积式泵将其注入熔化的明胶中以形成含有100mg活性成分的软明胶胶囊。清洗并干燥胶囊。可以将活性成分溶解于聚乙二醇、甘油和山梨糖醇的混合物中以制备水混溶性药物混合物。

[0727] 片剂:通过常规程序制备大量片剂,使得剂量单位为100mg活性成分、0.2mg胶体二氧化硅、5mg硬脂酸镁、275mg微晶纤维素、11mg淀粉和98.8mg乳糖。可施加适当的水性和非水性包衣以增加适口性、改善雅观和稳定性或延迟吸收。

[0728] 速释片剂/胶囊剂:这些是通过常规方法和新方法制备的固体口服剂型。为了药物的即刻溶出和递送,以不用水的方式口服这些单位。将活性成分混合在包含成分例如糖、明胶、果胶和甜味剂的液体中。通过冷冻干燥和固态萃取技术使这些液体固化成固体片剂或囊片。可以将药物化合物与粘弹性和热弹性的糖以及聚合物或泡腾组分一起压片以生产多孔基质,所述多孔基质意图用于速释而不需要水。

[0729] 剂量和给药

[0730] 基于已知用以评价可用于治疗受P2X4影响的病症和/或疾病的化合物的标准实验室技术,通过标准毒性试验并且通过用于确定上文指出的哺乳动物中的病况的治疗的标准药理学测定,并且通过将这些结果与用于治疗这些病况的已知药物的结果进行比较,可以容易地针对每一种期望的适应症的治疗确定本发明的化合物的有效剂量。待在这些病况之一的治疗中给药的活性成分的量可根据例如下述考量而发生很大变化:所使用的特定化合物和剂量单位、给药方式、治疗期间、受治疗患者的年龄和性别以及被治疗的病况的性质和程度。

[0731] 待给药的活性成分的总量将通常介于约0.001mg/kg至约200mg/kg体重/天。临床上有用的给药方案将是每日一次至三次给药至每四周一次给药。此外,其中在某一段时间内不给予患者药物的“停药期”对于药理学效应和耐受性之间的整体平衡而言可以是有利的。单位剂量可以包含约0.5mg至约1500mg的活性成分,并且可每日一次或多次地给药,或者少于每日一次地给药。用于本发明的化合物的给药的优选的口服单位剂量包括但不限于0.1mg/kg至约10mg/kg体重,每日一次至三次至每周一次。对于通过注射、包括静脉内、肌内、皮下和肠胃外注射以及使用输注技术来进行的给药而言,平均每日剂量将优选为0.01

至200mg/kg总体重。平均每日直肠剂量方案将优选为0.01至200mg/kg总体重。平均每日阴道剂量方案将优选为0.01至200mg/kg总体重。平均每日局部剂量方案将优选为每日一次至四次给药0.1至200mg。透皮浓度将优选为维持0.01至200mg/kg的每日剂量所需要的浓度。平均每日吸入剂量方案将优选为0.01至100mg/kg总体重。

[0732] 当然,对每个患者而言,具体的起始剂量和持续剂量方案将根据下述因素而变化:主治诊断医生所确定的病况的性质和严重程度、所使用的具体化合物的活性、患者的年龄和整体状况、给药时间、给药途径、药物的排泄速率、药物组合等。本发明的化合物或者其药学上可接受的盐、或酯、或组合物的期望的治疗方式和剂量数量可由本领域技术人员利用常规的治疗试验来确定。

[0733] 组合疗法

[0734] 本发明中的术语“组合”以本领域技术人员已知的方式使用,并且可以作为固定组合、非固定组合或部件药剂盒(kit-of-parts)存在。

[0735] 本发明中的“固定组合”以本领域技术人员已知的方式使用,并且被定义为其中所述第一活性成分和所述第二活性成分共同存在于一个单位剂量或单一实体中的组合。“固定组合”的一个实例是药物组合物,其中所述第一活性成分和所述第二活性成分存在于用于同时给药的混合物中,例如在制剂中。“固定组合”的另一个实例是药物组合,其中所述第一活性成分和所述第二活性成分存在于一个单位中,但不是以混合物的形式。

[0736] 本发明中的非固定组合或“部件药剂盒”以本领域技术人员已知的方式使用,并且被定义为其中所述第一活性成分和所述第二活性成分存在于多于一个单位中的组合。非固定组合或部件药剂盒的一个实例是其中所述第一活性成分和所述第二活性成分单独地存在的组合。可以将非固定组合或部件药剂盒的组分单独地、顺序地、同时地、并行地或按时序交错地(chronologically staggered)进行给药。

[0737] 可以将本发明的化合物作为唯一的药剂给药或者与一种或多种其它药剂组合给药,其中所述组合不会引起不可接受的副作用。本发明还涉及此类组合。

[0738] 那些组合的药剂可以是具有抗增殖、抗疼痛和/或抗炎效应诸如例如用于治疗血液学肿瘤、实体瘤和/或其转移的其它药剂和/或用于治疗不同疼痛综合征和/或不期望的副作用的药剂。本发明还涉及此类组合。

[0739] 适合与本发明的组合物一起使用的其它抗过度增殖剂包括但不限于Goodman和Gilman的The Pharmacological Basis of Therapeutics(第九版),Molinoff等人编辑,McGraw-Hill出版,第1225-1287页,(1996)(其通过引用并入本文)中公认用于治疗肿瘤性疾病的那些化合物,特别是如上文所定义的(化疗)抗癌剂。

[0740] 例如,本发明的化合物可以与已知的激素治疗剂组合。

[0741] 具体而言,本发明的化合物可以与激素避孕药组合或作为激素避孕药的共药剂给药。激素避孕药可以例如作为复方口服避孕药(COCs)或仅含孕酮的丸剂(POPs)或含激素的装置(如植入物、贴片或阴道内环)经由口服、皮下、经皮、子宫内或阴道内途径来给药。

[0742] COCs包括但不限于包括雌激素(雌二醇)和孕激素(孕酮)的组合的避孕丸剂或避孕方法。在大部分COCs中的雌激素部分是乙炔基雌二醇。一些COCs含有雌二醇或戊酸雌二醇。

[0743] 所述COCs含有孕酮羟炔诺酮、炔诺酮、炔诺酮乙酸酯、炔诺醇乙酸酯、甲基炔诺酮、

左炔诺孕酮、诺孕酯、去氧孕烯、孕二烯酮、屈螺酮、地诺孕素或乙酸诺美孕酮。

[0744] 避孕丸剂包括例如但不限于两者都含有乙炔基雌二醇和屈螺酮的Yasmin、Yaz;含有左炔诺孕酮和乙炔基雌二醇的麦克洛吉诺(Microgynon)或Miranova;含有乙炔基雌二醇和去氧孕烯的妈富隆(Marvelon);含有乙炔基雌二醇和地诺孕素的Valette;含有乙炔基雌二醇和乙酸氯地孕酮(chlormadinonacetate)的Belara和Enriqa;含有戊酸雌二醇和地诺孕素作为活性成分的Qlaira;和含有雌二醇和诺美孕酮的Zoely。

[0745] POPs是仅含有合成孕激素(孕酮)且不含雌激素的避孕丸剂。其俗称为微型丸剂。

[0746] POPs包括但不限于含有去氧孕烯的Cerazette;含有左炔诺孕酮的Microlut和含有炔诺酮的Micronor。

[0747] 其它仅含孕酮的形式是子宫内装置(IUDs),例如含有左炔诺孕酮的Mirena;或可注射物,例如含有乙酸甲羟孕酮的Depo-Provera;或植入物,例如含有依托孕烯的Implanon。

[0748] 适于与本发明的化合物组合的具有避孕作用的其它含激素装置是阴道环(如含有乙炔基雌二醇和依托孕烯的Nuvaring)或经皮系统(如避孕贴片,例如含有乙炔基雌二醇和甲基孕酮的Ortho-Evra或含有乙炔基雌二醇和孕二烯酮的Apleek(Lisvy)。

[0749] 本发明的一个优选实施方案是给药通式(I)的化合物与如上文所提及的COC或POP或其它仅含孕酮的形式以及阴道环或避孕贴片的组合。

[0750] 另外,本发明的化合物可以与已经批准或仍在开发中的用于治疗和/或预防与P2X4相关或由其介导的疾病的治疗剂或活性成分组合。

[0751] 为了治疗和/或预防尿路疾病,本发明的化合物可以与可在以下适应症中应用作为治疗剂的任何物质组合或作为其共药剂来给药:

[0752] 尿路疾病状态,包括与膀胱出口阻塞相关的那些;尿失禁病况,诸如膀胱容积减少、排尿频率增加、急迫性尿失禁、压力性尿失禁或膀胱高反应性;良性前列腺肥大;前列腺增生;前列腺炎;逼尿肌反射亢进;膀胱过度活跃和与膀胱过度活跃相关的症状,其中所述症状具体而言是泌尿频率增加、夜尿症、尿急症或急迫性尿失禁;骨盆过敏症;尿道炎;前列腺炎;前列腺痛;膀胱炎,具体而言间质性膀胱炎;特发性膀胱过敏症;肾病,如高前列腺素E综合征、经典巴特氏综合征。

[0753] 为了治疗和/或预防膀胱过度活跃和与膀胱过度活跃相关的症状,除了行为疗法如饮食、生活方式或膀胱训练以外,本发明的化合物可以与以下组合或作为其共药剂来给药:抗胆碱能类药,如奥昔布宁(oxybutynin)、托特罗定(tolterodine)、proiverine、索利那新(solifenacin)、达非那新(darifenacin)、trospium、fesoterdine;β-3激动剂,如米拉贝隆(mirabegron);神经毒素,如onabutolinumtoxin A;或抗抑郁药,如丙咪嗪(imipramine)、度洛西汀(duloxetine)。

[0754] 为了治疗和/或预防间质性膀胱炎,除了行为疗法如饮食、生活方式或膀胱训练以外,本发明的化合物可以与以下组合或作为其共药剂来给药:戊聚糖,如elmiron;抗抑郁药,如阿米替林(amitriptyline)、丙咪嗪;或抗组胺药,如氯雷他定(loratadine)。

[0755] 为了治疗和/或预防妇科疾病,本发明的化合物可以与可在以下适应症中应用作为治疗剂的任何物质组合或作为其共药剂来给药:

[0756] 痛经,包括原发性和继发性痛经;性交困难;子宫内膜异位症;子宫内膜异位症相

关疼痛;子宫内膜异位症相关症状,其中所述症状具体而言是急性和慢性腹痛、痛经、性交困难、排尿困难或排便困难。

[0757] 为了治疗和/或预防痛经(包括原发性和继发性痛经)、性交困难、子宫内膜异位症和子宫内膜异位症相关疼痛,本发明的化合物可以与以下组合给药:排卵抑制治疗,具体而言如上文所提及的COCs,或避孕贴片(如Ortho-Evra或Apleek(Lisvy));或孕激素,如地诺孕素(Visanne);或GnRH类似物,具体而言GnRH激动剂和拮抗剂,例如亮丙瑞林(leuprorelin)、那法瑞林(nafarelin)、戈舍瑞林(goserelin)、西曲瑞克(cetrorelix)、阿巴瑞克(abarelix)、加尼瑞克(ganirelix)、地加瑞克(degarelix);或雄激素:达那唑(danazol)。

[0758] 为了治疗和/或预防与疼痛或疼痛综合征相关的疾病,本发明的化合物可以与可在以下适应症中应用作为治疗剂的任何物质组合或作为其共药剂来给药:

[0759] 疼痛相关疾病或病症,如痛觉过敏、触摸痛、功能性肠病症(诸如肠道易激综合征)和关节炎(诸如骨关节炎、类风湿性关节炎和强直性脊椎炎)、灼口综合征、烧伤、偏头痛或丛集性头痛、神经损伤、创伤性神经损伤、创伤后损伤(包括骨折和运动损伤)、神经炎、神经痛、中毒、缺血性损伤、间质性膀胱炎、病毒性三叉神经痛、小纤维神经病变、糖尿病性神经病变、慢性关节炎和相关神经痛、HIV和HIV治疗诱导的神经病变。

[0760] 本发明的化合物可以与意欲治疗炎性疾病、炎性疼痛或全身疼痛病况的其它药理学药剂和化合物组合。

[0761] 除了已经批准且市售的众所周知的药剂以外,本发明的化合物可以与P2X嘌呤受体家族(例如P2X3和P2X7)的抑制剂、与IRAK4的抑制剂、与PTGES的抑制剂和与前列腺素类EP4受体的拮抗剂组合给药。

[0762] 具体而言,本发明的化合物可以与意欲治疗炎性疾病、炎性疼痛或全身疼痛病况和/或干扰子宫内膜异位增殖和子宫内膜异位症相关症状的子宫内膜异位症药理学药剂,即与醛-酮还原酶1C3(AKR1C3)的抑制剂,和与泌乳素受体的功能阻断抗体组合给药。

[0763] 本发明的化合物可以与意欲用于治疗、预防或管控癌症的其他药理学药剂和化合物组合。

[0764] 具体而言,本发明的化合物可以与以下组合给药:131I-chTNT、阿巴瑞克、阿比特龙、阿柔比星、赤式-羟基壬基腺嘌呤(ado-trastuzumab emtansine)、阿法替尼、阿柏西普、阿地白介素、阿仑珠单抗、阿仑膦酸、阿利维A酸、六甲蜜胺、氨磷汀、氨鲁米特、氨基酮戊酸己酯、氨柔比星、安吖啶、阿那曲唑、安西司亭、茴香脑二硫杂环戊二烯硫酮(anethole dithiolethione)、血管紧张素II、抗凝血酶III、阿瑞匹坦、阿西莫单抗、阿格拉宾、三氧化二砷、门冬酰胺酶、阿西替尼、阿扎胞苷、巴利昔单抗、贝洛替康、苯达莫司汀、贝利司他、贝伐珠单抗、贝沙罗汀、比卡鲁胺、比生群、博来霉素、硼替佐米、布舍瑞林、博舒替尼(bosutinib)、本妥昔单抗(brentuximab vedotin)、白消安、卡巴他赛(cabazitaxel)、卡博替尼、亚叶酸钙、左亚叶酸钙、卡培他滨、卡罗单抗、卡铂、卡非佐米、卡莫氟、卡莫司汀、卡妥索单抗、塞来考昔、西莫白介素、色瑞替尼、西妥昔单抗、苯丁酸氮芥、氯地孕酮、氮芥、西多福韦、西那卡塞、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸、氯法拉滨、考泮利司(copanlisib)、克立他酶(crisantaspase)、环磷酰胺、环丙特龙、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素D、达依泊汀α、达拉菲尼、达沙替尼、柔红霉素、地西他滨、地加瑞克、地尼白介素、地舒单抗、地普奥肽、地洛瑞

林、右雷佐生、二溴螺氯铵、二去水卫矛醇、双氯芬酸、多西他赛、多拉司琼、去氧氟尿苷、多柔比星、多柔比星+雌酮、屈大麻酚、依库珠单抗、依屈洛单抗、依利醋铵、艾曲泊帕、内皮他丁、依诺他滨、恩杂鲁胺、表柔比星、环硫雄醇、依泊汀α、依泊汀β、依泊汀ζ、依他铂、艾立布林、厄洛替尼、埃索美拉唑、雌二醇、雌莫司汀、依托泊苷、依维莫司、依西美坦、法屈唑、芬太尼、非格司亭、氟甲睾酮、氟尿苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟他胺、亚叶酸、福美坦、福沙吡坦、福莫司汀、氟维司群、钆布醇、钆特醇、钆特酸葡甲胺、钆弗塞胺、钆塞酸、硝酸镓、加尼瑞克、吉非替尼、吉西他滨、吉妥珠单抗、羧肽酶、氧化型谷胱甘肽(glutoxim)、GM-CSF、戈舍瑞林、格拉司琼、粒细胞集落刺激因子、二盐酸组胺、组氨瑞林、羟基脲、I-125种子(I-125seeds)、兰索拉唑、伊班膦酸、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、依鲁替尼、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、咪喹莫德、英丙舒凡、吡地司琼、英卡膦酸、巨大戟醇甲基丁烯酸酯(ingenol mebutate)、干扰素α、干扰素β、干扰素γ、碘比醇、碘苄胍(123I)、碘美普尔、伊匹木单抗、伊立替康、伊曲康唑、伊沙匹隆、兰瑞肽、拉帕替尼、lasocholine、来那度胺、来格司亭、香菇多糖、来曲唑、亮丙瑞林、左旋咪唑、左炔诺孕酮、左甲状腺素钠、利舒脲、洛铂、洛莫司汀、氯尼达明、马索罗酚、甲羟孕酮、甲地孕酮、美拉肿醇、美法仑、美雄烷、巯嘌呤、美司钠、美沙酮、甲氨蝶呤、甲氧沙林、氨基酮戊酸甲酯、甲基泼尼松龙、甲睾酮、甲酪氨酸、米法莫肽、米替福新、米立铂、二溴甘露醇、米托胍腙、二溴卫矛醇、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、莫加木珠单抗(mogamulizumab)、莫拉司亭、莫派达醇、盐酸吗啡、硫酸吗啡、大麻隆、nabiximols、那法瑞林、纳洛酮+喷他佐辛、纳曲酮、那托司亭、奈达铂、奈拉滨、奈立膦酸、尼鲁单抗(nivolumab)、喷曲肽、尼洛替尼、尼鲁米特、尼莫拉唑、尼妥珠单抗、尼莫司汀、尼曲吖啶、尼鲁单抗(nivolumab)、奥比妥珠单抗(obinutuzumab)、奥曲肽、奥法木单抗、高三尖杉酯碱(omacetaxine mepesuccinate)、奥美拉唑、昂丹司琼、奥普瑞白介素、奥古蛋白(orgotein)、orilotimod、奥沙利铂、羟考酮、羟甲烯龙、ozogamicine、p53基因疗法、紫杉醇、帕利夫明、钯-103种子(palladium-103seed)、帕洛诺司琼、帕米膦酸、帕尼单抗、泮托拉唑、帕唑帕尼、培门冬酶、PEG-依泊汀β(甲氧基PEG-依泊汀β)、派姆单抗、培非司亭、培干扰素α-2b、培美曲塞、喷他佐辛、喷司他丁、培洛霉素、全氟正丁烷、培磷酰胺、帕妥珠单抗、毕西巴尼、匹鲁卡品、吡柔比星、匹克生琼、普乐沙福、普卡霉素、聚氨葡糖、聚磷酸雌二醇、聚乙烯基吡咯烷酮+透明质酸钠、多糖-K、泊马度胺、帕纳替尼、卟吩姆钠、普拉曲沙、泼尼莫司汀、强的松、丙卡巴肼、丙考达唑、普萘洛尔、喹高利特、雷贝拉唑、racotumomab、镭-223氯化物、雷多替尼、雷洛昔芬、雷替曲塞、雷莫司琼、雷莫芦单抗、雷莫司汀、拉布立酶、雷佐生、refametinib、瑞戈非尼(regorafenib)、利塞膦酸、依替膦酸铼-186、利妥昔单抗、罗米地新、罗米司亭、罗莫肽、roniciclib、钐(153Sm)lexidronam、沙格司亭、沙妥莫单抗、胰泌素、西普鲁塞-T、西佐喃、索布佐生、甘氨双唑钠(sodium glycididazole)、索拉非尼、司坦唑醇、链佐星、舒尼替尼、他拉泊芬、他米巴罗汀、他莫昔芬、他喷他多、他索纳明、替西白介素、锝(99mTc)nofetumomab merpentan、99mTc-HYNIC-[Tyr3]-奥曲肽、替加氟、替加氟+吉美拉西+奥替拉西、替莫泊芬、替莫唑胺、坦罗莫司、替尼泊苷、睾酮、替曲膦、沙立度胺、塞替派、胸腺法新、促甲状腺素α、硫鸟嘌呤、托珠单抗、托泊替康、托瑞米芬、托西莫单抗、曲贝替定、曲马多、曲妥珠单抗、曲妥珠单抗-emtansine、曲奥舒凡、维甲酸、三氟尿苷+tipiracil、曲洛司坦、曲普瑞林、曲美替尼、曲磷胺、促血小板生成素、色氨酸、乌苯美司、valatinib、戊柔比星、凡他尼布、伐普肽、vemurafenib、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春氟宁、长春瑞滨、

维莫德吉、伏林司他、伏罗唑、钇-90玻璃微球、净司他丁、净司他丁斯酯、唑来膦酸、佐柔比星。

[0765] 另外,本发明的化合物可以与众所周知用于治疗癌症相关疼痛和慢性疼痛的活性成分组合。此类组合包括但不限于II阶段阿片样物质,如磷酸可待因(codeine phosphate)、右旋丙氧芬(dextropropoxyphene)、二氢可待因、曲马朵);III阶段阿片样物质,如吗啡、芬太尼、丁丙诺啡(buprenorphine)、氧吗啡酮(oxymorphone)、羟考酮和氢化吗啡酮(hydromorphone);和用于治疗癌症疼痛的其它药剂,如类固醇,如地塞米松和甲基强的松龙;二膦酸盐,如依替膦酸盐(Etidronate)、氯屈膦酸盐(Clodronate)、阿屈膦酸盐(Alendronate)、利塞膦酸盐(Risedronate)和唑来膦酸盐(Zoledronate);三环状抗抑郁药,如阿米替林、氯丙咪嗪(Clomipramine)、地昔帕明(Desipramine)、丙咪嗪(Imipramine)和杜西平(Doxepin);I类抗心律不齐药,如美西律(mexiletine)和利多卡因(lidocaine);抗痉挛剂,如卡巴马平(carbamazepine)、加巴喷丁(Gabapentin)、奥卡西平(oxcarbazepine)、苯妥英(phenytoin)、普瑞巴林(pregabalin)、托吡酯(topiramate)、阿普唑仑(alprazolam)、地西泮(diazepam)、氟西泮(flurazepam)、戊巴比妥(pentobarbital)和苯巴比妥(phenobarbital)。

[0766] 对特定的药理学性质或药物性质而言的测试方法是本领域技术人员众所周知的。

[0767] 在本文中描述的实施例测试实验用于举例说明本发明,并且本发明不限于所给出的实施例。

[0768] 如本领域技术人员将会理解的那样,本发明不限于本文所描述的具体实施方案,而是涵盖在如由所附权利要求书所限定的本发明的精神和范围内的对所述实施方案的所有修改。

[0769] 以下实施例更详细地而非限制性地举例说明本发明。未明确描述其制备的根据本发明的进一步的化合物可以类似的方式制备。

[0770] 实施例中所提及的化合物及其盐代表本发明和覆盖通过具体实施例所公开的式(I)的化合物的残基的所有子组合的权利要求的优选实施方案。

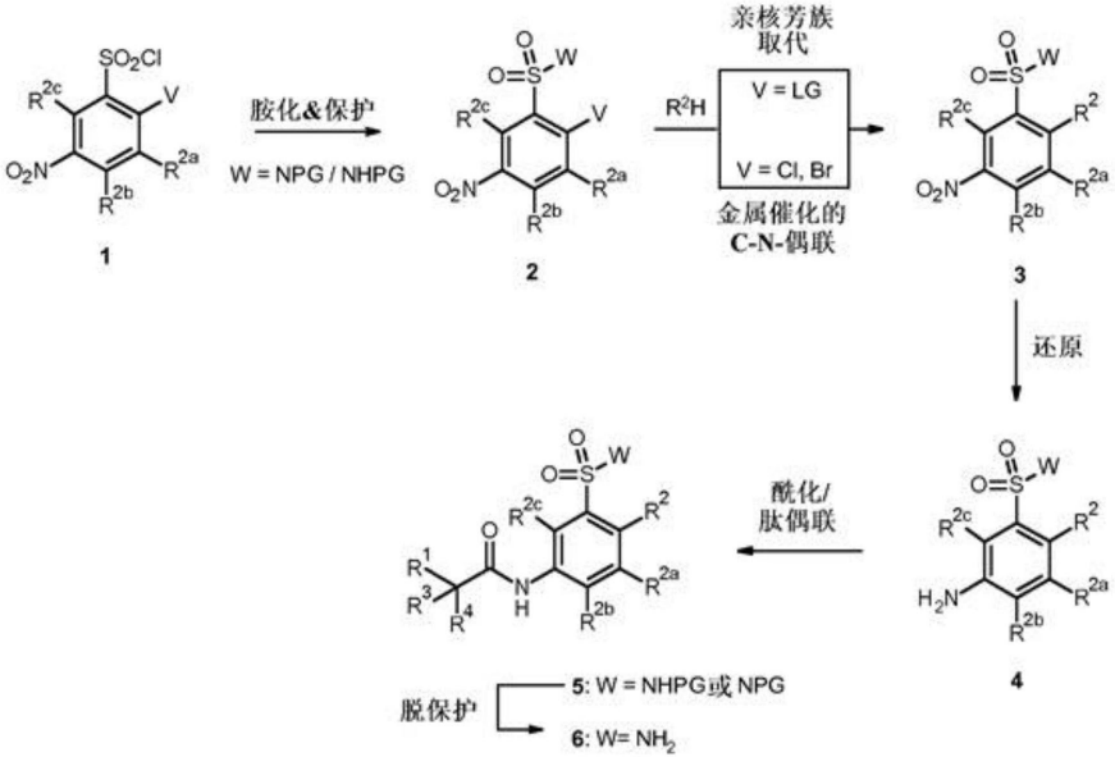
[0771] 术语“根据”在实验部分中的用意是“类似”地使用所指的程序。

[0772] 化合物的合成

[0773] 以下方案和通用程序举例说明本发明的通式(I)、(Ia)和(Ib)的化合物的通用合成途径且不意在限制。本领域技术人员显而易见的是如方案1至5中所例举的转换顺序可以各种方式进行修饰。因此,方案1至5中所例举的转换顺序不意在限制。此外,可在所例举的转换之前和/或之后实现取代基、例如残基R^1、R^2、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^3、R^4、R^5、R^6、R^{6a}、R^{6b}、R^{7a}、R^{7b}、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{11a}或R^{12}的相互转化。这些修饰可以是诸如保护基的引入、保护基的裂解、官能团的还原或氧化、卤化、金属化、取代或本领域技术人员已知的其它反应。这些转换包括引入允许取代基的进一步相互转化的官能团的那些转换。适当的保护基及其引入和裂解是本领域技术人员众所周知的(参见例如T.W.Greene和P.G.M.Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第3版,Wiley 1999)。

[0774] 用于制备本发明的化合物的所有试剂都是市售的,文献中已知的或可以如所描述的那样进行制备。

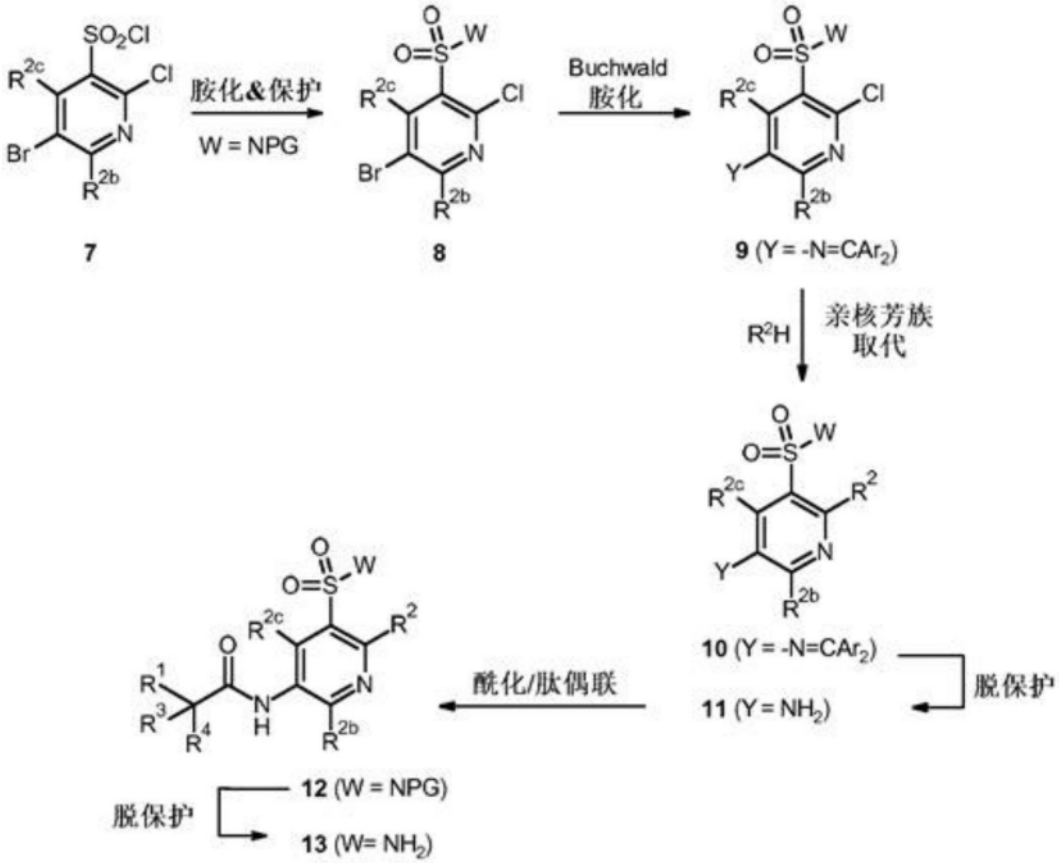
[0775]



[0776] 方案1:用于制备对应于式6的通式(I)和(Ia)的化合物的通用程序;R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^3和R^4如本发明的说明书和权利要求书中所定义;W对应于具有氢和/或保护基团PG(例如(二甲基氨基)亚甲基、2,4-二甲氧基苄基)的胺;V对应于LG、氯化物或溴化物;LG对应于离去基团(例如氯化物、氟化物、甲苯磺酰基);R^2是具有亲核性氮的杂芳族系统(例如吡唑、咪唑、三唑)并在该氮原子处经历亲核芳族取代。

[0777] 可以通过如方案1中所描绘的那样来合成通式6的化合物。本领域技术人员将能够将磺酰氯类1转化成受保护的磺酰基酰胺类2且将能够选择适用于以下步骤的保护基团PG。合适的保护基团PG的实例是2,4-二甲氧基苄基或(二甲基氨基)亚甲基。在V对应于离去基团LG(例如氟化物、氯化物、甲苯磺酰基)的情况下,可以在亲核芳族取代反应中在合适的溶剂(例如乙腈)中且在合适的碱(例如碳酸钾、碳酸铯…)存在的情况下用含有亲核性氮的杂芳族系统R^2H(例如吡唑、咪唑、三唑…)来将化合物2转化成化合物3,同时形成新的C-N-键。在V对应于氯化物或溴化物的情况下,可以在金属催化的C-N偶联反应中用含氮杂芳族系统(例如1,2,3-三唑类)和在合适的催化系统(例如三(二苄叉(benzylidene)丙酮)二钯/二-叔丁基(2',4',6'-三异丙基-3,4,5,6-四甲基-[1,1'-联苯]-2-基)膦/磷酸钾/甲苯)存在的情况下来形成化合物3。在下一步骤中,可以通过在氢化条件下在极性溶剂(诸如乙醇、甲醇、二氧杂环己烷或四氢呋喃)中在(例如)基于Pd、Pt、Fe或Sn的催化剂存在的情况下进行还原来将硝基化合物3转化成相应苯胺类4。可以例如通过与酰氯反应或通过标准肽键形成使用所有已知程序(诸如相应的羧酸在偶联试剂(例如HATU)存在的情况下的反应)来将苯胺类4转化成相应的酰胺类5。在最后步骤中,将酰胺类5脱保护以获得期望的磺酰胺类6。脱保护条件取决于所用的保护基团(例如在2,4-二甲氧基苄基的情况下是TFA/二氯甲烷或在(二甲基氨基)亚甲基的情况下是氨水/甲醇)。

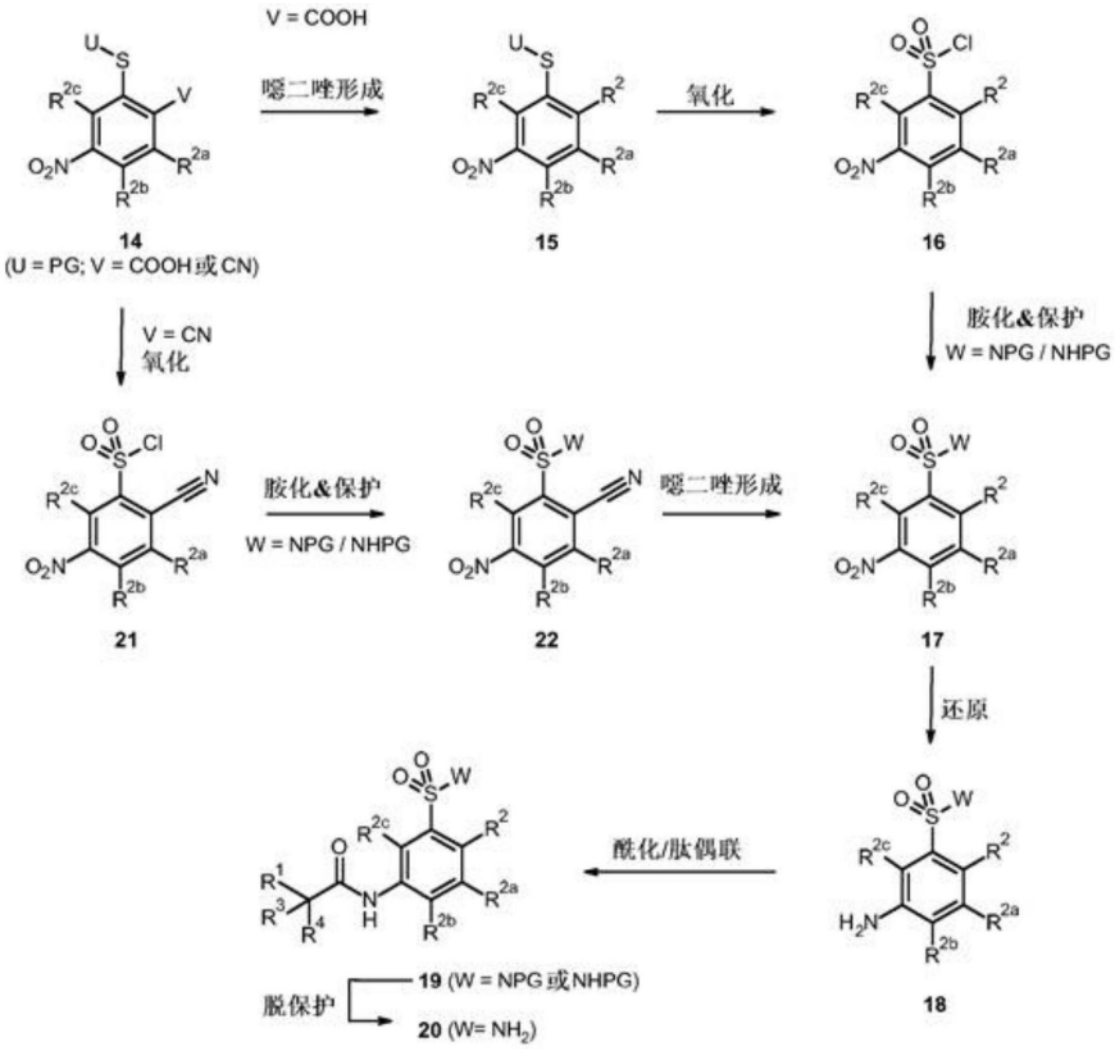
[0778]



[0779] 方案2:用于制备对应于式13的通式(I)和(Ib)的化合物的通用程序;R^1、R^{2b}、R^{2c}、R^3和R^4如本发明的说明书和权利要求书中所定义;W对应于具有氢和/或保护基团PG(例如(二甲基氨基)亚甲基)的胺;Ar是芳基;R^2是具有亲核性氮的杂芳族系统(例如吡唑、咪唑、三唑)并在该氮原子处经历亲核芳族取代。

[0780] 可以通过如方案2中所描绘的那样来合成通式13的化合物。本领域技术人员将能够将磺酰氯类7转化成受保护的磺酰基酰胺类8且将能够选择适用于以下步骤的保护基团PG。对于合适的保护基团PG的实例是(二甲基氨基)亚甲基(使磺酰氯类7与氨反应,然后与1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺在DMF中反应)。使用保护和脱保护策略,在合适催化剂存在的情况下8的Buchwald胺化(例如参见WO2011120026A1)产生中间体9。在合适的溶剂(例如乙腈)中和在合适的碱(例如碳酸钾…)存在的情况下用含有亲核性氮的杂芳族系统R^2H(例如吡唑、咪唑、三唑…)的亲核芳族取代反应产生吡啶类10。10的脱保护(在Y=-N=CAr_2的情况下,在酸性条件下),随后例如通过与酰氯反应或通过标准肽键形成使用所有已知程序(诸如相应羧酸在偶联试剂(例如HATU)存在的情况下的反应)来将所得苯胺类11转化成酰胺类12。在最后步骤中,将酰胺12脱保护以获得期望的磺酰胺类13。脱保护条件取决于所用的保护基团(例如在(二甲基氨基)亚甲基的情况下是氨水/甲醇)。

[0781]



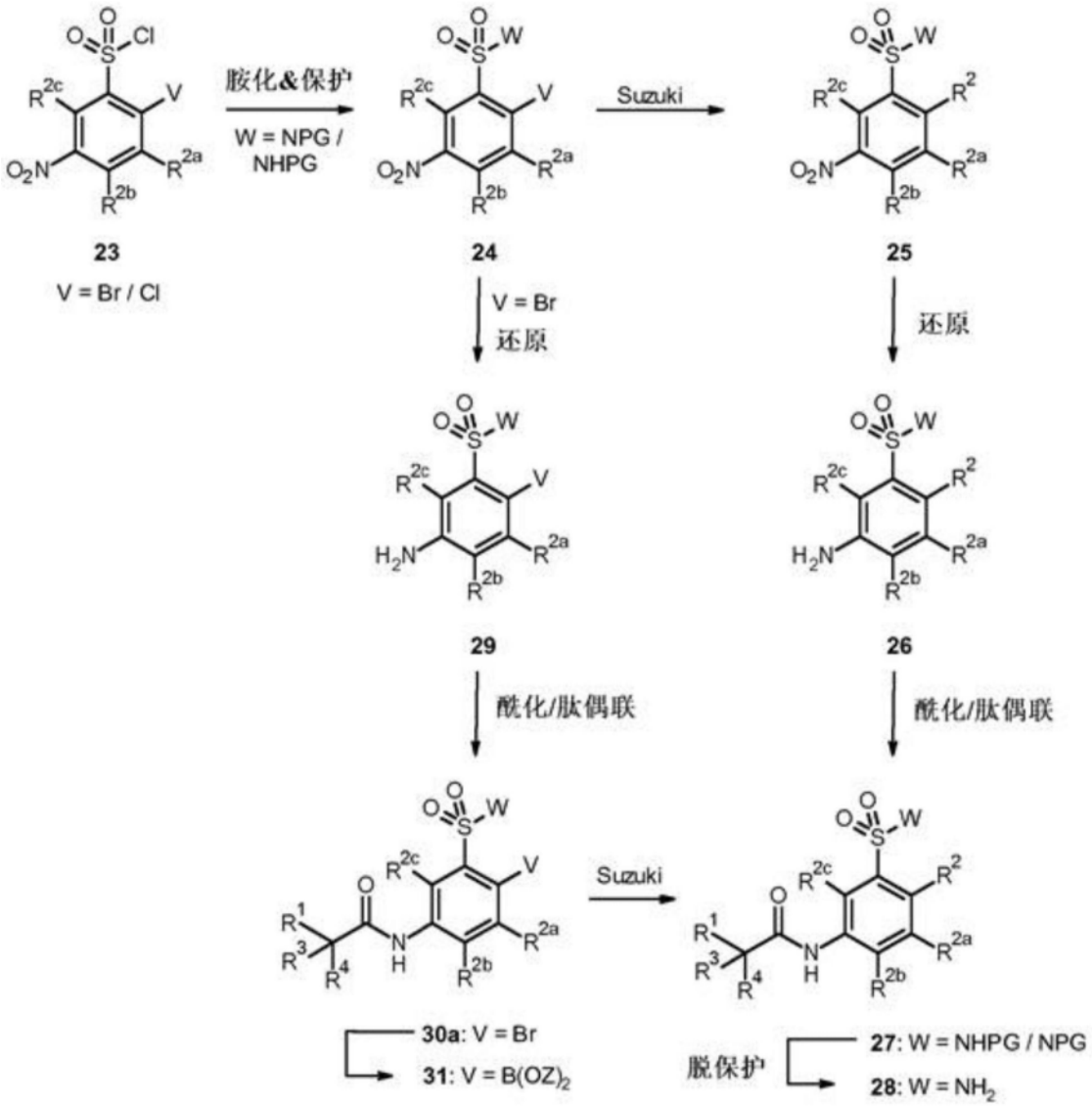
[0782] 方案3:用于制备对应于式20的通式(I)和(Ia)的化合物的通用程序;R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^3和R^4如本发明的说明书和权利要求书中所定义,W对应于具有氢和/或保护基团PG(例如(二甲基氨基)亚甲基、2,4-二甲氧基苄基)的胺,R^2对应于任选地取代的噁二唑基。

[0783] 可以通过如方案3中所描绘的那样来合成通式20的化合物。从受保护的苯硫醇类14(PG:例如苄基、苯甲酰基)且V=COOH开始,可以通过本领域技术人员已知的方法从羧基基团来制备1,3,4-噁二唑-2-基-和1,2,4-噁二唑-5-基-取代基(例如参见WO 2011/028741)。可以通过在质子溶剂中进行氧化(例如用乙酸中的N-氯琥珀酰亚胺或用四氯甲烷/水中的氯气)来实现将受保护的苯硫醇类15转化成苯磺酰氯类16。可以通过氨或任一胺在非质子溶剂(诸如二氯甲烷和乙腈)中的反应从中间体16获得相应的磺酰胺类17。随后在氢化条件下在极性溶剂(诸如乙醇或四氢呋喃)中在(例如)基于Pd、Pt、Fe或Sn的催化剂存在的情况下进行还原,得到具有通式18的苯胺衍生物。可以例如通过与酰氯反应或通过标准肽键形成使用所有已知程序(诸如相应羧酸在偶联试剂(例如HATU)存在的情况下的反应)来实现随后酰化成相应的酰胺类。对于W等于受保护的氨基官能团的情况,随后用(例如)三氟乙酸(TFA)进行脱保护,得到通式20的化合物。

[0784] 可供选择地,从中间体14(其中V=CN)开始,可以在腈存在的情况下在质子溶剂中(例如用乙酸中的N-氯琥珀酰亚胺或用四氯甲烷/水中的氯气)进行氧化以生成苯磺酰氯类21。可以通过氨或任一胺在非质子溶剂(诸如二氯甲烷和乙腈)中的反应从中间体21获得相

应的磺酰胺类22。在后续步骤中,可以用1,2,4-噁二唑-2-基-取代基17通过本领域技术人员已知的方法来将中间体22的腈基团转变成磺酰胺类(例如参见WO 2011/028741)。

[0785]



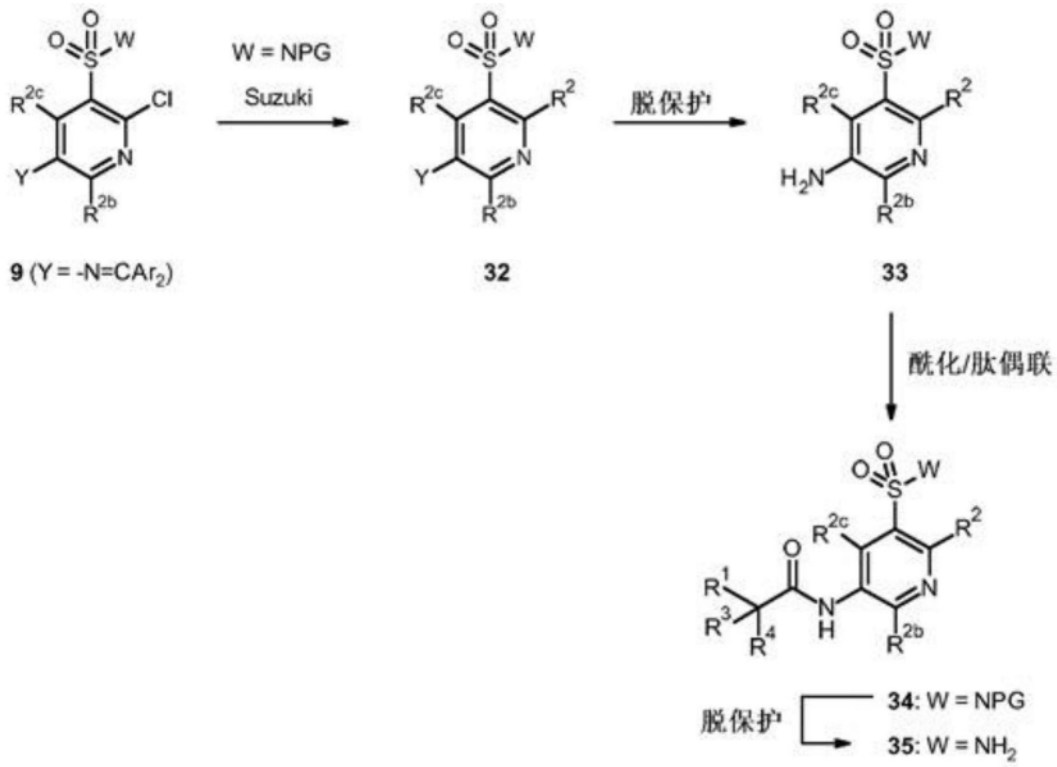
[0786] 方案4:用于制备对应于式28的通式(I)和(Ia)的化合物的通用程序;R^1、R^2、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^3和R^4如本发明的说明书和权利要求书中所定义,$B(OZ)_2$对应于$B(OH)_2$或$B(O_2C_6H_{12})$或两者的混合物且W对应于具有氢和/或保护基团PG(例如(二甲基氨基)亚甲基、2,4-二甲氧基苄基)的胺。

[0787] 可以通过如方案4中所描绘的那样来合成通式28的化合物。从相应的磺酰氯类23(其中V是溴化物或氯化物)开始,可以经由(例如)本领域技术人员已知的Suzuki交叉偶联反应来制备C-连接的芳基和杂芳基衍生物。可以通过与相应的硼酸(或酯或两者的混合物)在钯催化下在质子溶剂(例如异丙醇)或非质子溶剂中进行反应来实现将受保护的磺酰胺类24转换成具有通式25的芳基/杂芳基化合物。可以通过在氢化条件下在极性溶剂(诸如乙醇或四氢呋喃)中在(例如)基于Pd、Pt、Fe或Sn的催化剂存在的情况下进行还原来从中间体25获得相应的胺类26。可以例如通过与酰氯反应或通过标准肽键形成使用所有已知程序(诸如相应的羧酸在偶联试剂(例如HATU)存在的情况下的反应)来实现随后酰化成相应的酰胺类27。对于W等于保护基团的情况,随后用(例如)三氟乙酸(TFA)进行脱保护,得到通式

28的化合物。

[0788] 可供选择地,从中间体24(其中V=Br)开始,在氢化条件下在极性溶剂(诸如乙醇或四氢呋喃)中在(例如)基于Pt、Fe或Sn的催化剂存在的情况下的还原得到胺类29。可以通过与酰氯反应或通过标准肽键形成使用所有已知程序来获得相应的酰胺类30a。随后使用(例如)钯催化的交叉偶联的芳基化/杂芳基化得到中间体27。可供选择地,可以将溴化物30a转化成相应的硼酸/酯中间体31(B(OZ)$_2$=B(OH)$_2$或B(O$_2$C$_6$H$_{12}$))且进一步使用(例如)本领域技术人员已知的钯催化进行反应以获得中间体27,其脱保护后得到具有通式28的最终产物。

[0789]



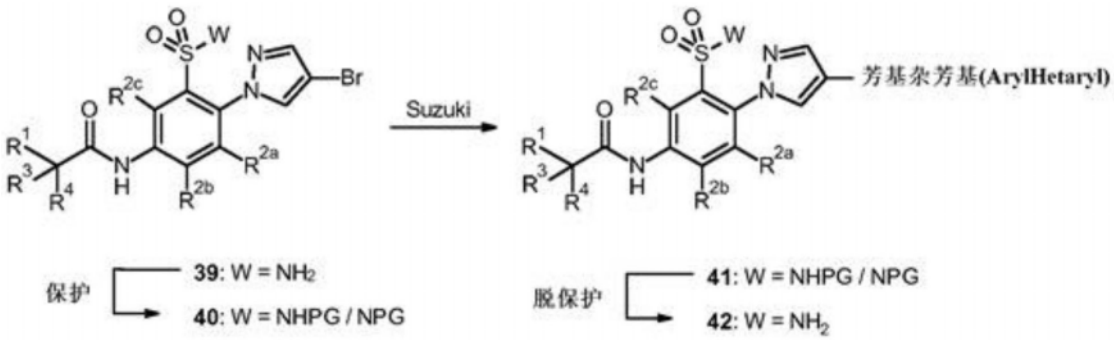
[0790] 方案5:用于制备对应于式35的通式(I)和(Ib)的化合物的通用程序;R^1、R^2、R^{2b}、R^{2c}、R^3、R^4如本发明的说明书和权利要求书中所定义,W对应于具有氢和/或保护基团PG(例如(二甲基氨基)亚甲基、2,4-二甲氧基苄基)的胺;Ar是芳基。

[0791] 可以通过如方案5中所描绘的那样来合成通式35的化合物。从中间体9开始,可以经由(例如)本领域技术人员已知的钯交叉偶联(例如Suzuki反应)来制备C-偶联芳基和杂芳基衍生物32(例如参见US 20110281865)。在(例如)酸性条件下的脱保护得到胺类33。可以例如通过与酰氯反应或通过标准肽键形成使用所有已知程序(诸如相应的羧酸在偶联试剂(例如HATU)存在的情况下的反应)来实现随后的酰化成相应的酰胺类。对于W等于受保护的氨基官能团的情况,随后的脱保护(在(二甲基氨基)亚甲基作为保护基团的情况下,用(例如)氨水),得到通式35的化合物。

[0792] 

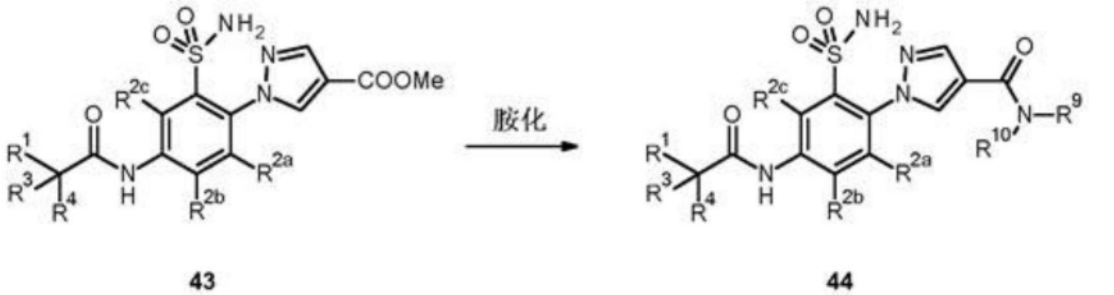
[0793] 方案6:用于制备式30a的化合物的通用程序;R^1、R^3和R^4如本发明的说明书和权利要求书中所定义,R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}是氢,W对应于具有氢和/或保护基团PG(例如(二甲基氨基)亚甲基、2,4-二甲氧基苄基)的胺。

[0794] 可以通过如方案6中所描绘的那样来合成通式30a的化合物。从相应的苯胺36开始,溴化(例如用在DMF中的NBS)得到溴苯胺37。可以例如通过与酰氯反应或通过标准肽键形成使用所有已知程序(诸如相应的羧酸在偶联试剂(例如HATU)存在的情况下的反应)来实现随后的酰化成相应的酰胺类38。随后磺酰胺部分的保护(例如用DMF中的1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺)得到受保护的酰胺类30a,然后可以(例如)使用如方案4中所述的Suzuki化学来进一步转变。

[0795] 

[0796] 方案7:用于制备对应于式42的通式(I)和(Ia)的化合物的通用程序;R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^3和R^4如本发明的说明书和权利要求书中所定义,W对应于具有氢和/或保护基团PG(例如(二甲基氨基)亚甲基、2,4-二甲氧基苄基)的胺。

[0797] 可以通过如方案7中所描绘的那样来合成通式42的化合物。在保护溴吡唑类39的磺酰胺部分(例如用(二甲基氨基)亚甲基基团)之后,可以(例如)经由本领域技术人员已知的Suzuki交叉偶联反应来将这些转换成化合物41。对于W等于保护基团的情况,随后用(例如)氨于醇(例如甲醇、乙醇、丙醇)中的水溶液的脱保护得到通式42的化合物。

[0798] 

[0799] 方案8:用于制备对应于式44的通式(I)和(Ia)的化合物的通用程序;R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^3、R^4、R^9和R^{10}如本发明的说明书和权利要求书中所定义。

[0800] 可以通过如方案8中所描绘的那样来合成通式44的化合物。可以通过直接转酰胺基作用(例如用刘易斯酸,如THF中的双(三甲基铝)-1,4-二氮杂双环[2.2.2]-辛烷(DABAL-Me_3))或通过本领域技术人员已知的后续水解和酰胺化程序来将羧酸酯43转换成相应的酰胺类44。

[0801] 此外,可以通过本领域技术人员已知的后期官能化化学来进一步衍生实例化合物(例如Bioorg.Med.Chem.Lett.2012,22,1255-1262,Chem.Soc.Rev.2016,45(3),546-476,Chem.Rev.2016,116(2),422-518;Chem Rev.2014,114(4),2432-2506)。这些可以是(例如)氟化、二氟甲基化、三氟甲基化、氰化、甲氧基化、氧化或烷基化反应(对于氧化实例,参见Org.Lett.2015,17,6066-6069,Adv.Synth.Catal.2004,346,171-184,Science 2007,318(5851),783-7,Org.Lett.,2005,7(1),79-82,J.Organomet.Chem.,2015,793,217-231)。

[0802] 根据本发明的化合物以本身已知的方式分离和纯化,例如,通过在真空中蒸馏掉溶剂并使获得的残余物从合适的溶剂中重结晶,或者将其进行常用的纯化方法之一,诸如在合适的载体物质上的色谱法。此外,具有足够碱性或酸性官能团的本发明的化合物的反相制备型HPLC可以导致形成盐,诸如,在足够碱性的本发明的化合物的情况下(例如三氟乙酸盐或甲酸盐)或例如在足够酸性的本发明的化合物的情况下(例如铵盐)。这种类型的盐可以通过本领域技术人员已知的各种方法分别被转换为其游离碱或游离酸形式,或者在后续生物测定中作为盐使用。此外,在分离本发明的化合物期间的干燥过程可能不能完全除去痕量的助溶剂,特别是诸如甲酸或三氟乙酸,以得到溶剂化物或包合复合物。本领域技术人员将认识到哪些溶剂化物或包合复合物对于用于后续生物测定中是可接受的。应理解,如本文中所分离且描述的本发明的化合物的特定形式(例如盐、游离碱、溶剂化物、包合复合物))不一定是其中可以将所述化合物应用于生物测定以定量特定生物活性的唯一形式。

[0803] 根据本发明的式(I)、(Ia)和(Ib)的化合物的盐可以通过将游离化合物溶解于合适的溶剂(例如酮、诸如丙酮、甲基乙基酮或甲基异丁基酮,醚诸如乙醚、四氢呋喃或二氧杂环己烷,氯代烃诸如二氯甲烷或氯仿,或低分子量脂族醇诸如甲醇、乙醇或异丙醇)中,其含有期望的酸或碱,或者然后向其中添加期望的酸或碱来获得。所述酸或碱可用于以等摩尔定量比或与其不同的定量比制备盐中,这取决于是否涉及一元酸或多元酸或碱,且取决于期望哪种盐。盐通过如下获得:过滤,再沉淀,用用于盐的非溶剂沉淀或通过蒸发溶剂。获得的盐可以转化为游离化合物,其进而可以转化为盐。以这种方式,可以通过本领域技术人员已知的方法将可以例如作为工业规模制造中的工艺产物获得的药学上不可接受的盐转化为药学上可接受的盐。特别优选的是在实施例部分中使用的盐酸盐和方法。

[0804] 根据本发明的化合物和盐的纯非对映异构体和纯对映异构体可以例如通过不对称合成、通过在合成中使用手性起始化合物和通过拆分合成中获得的对映异构体和非对映异构体混合物来获得。

[0805] 可以通过本领域技术人员已知的方法将对映异构体和非对映异构体混合物拆分为纯对映异构体和纯非对映异构体。优选地,非对映异构体混合物通过结晶、特别是分级结晶或色谱法来分离。对映异构体混合物可以例如通过与手性辅助剂形成非对映异构体、拆分获得的非对映异构体和除去手性辅助剂来分离。作为手性辅助剂,例如,通过形成非对映异构体盐,手性酸可以用于分离对映异构体碱(诸如例如扁桃酸),且手性碱可用于分离对映异构体酸。此外,非对映异构体衍生物诸如非对映异构体酯可以分别使用手性酸或手性

醇作为手性辅助剂,从醇的对映异构体混合物或酸的对映异构体混合物来形成。此外,非对映异构体复合物或非对映异构体包合物可用于分离对映异构体混合物。或者,对映异构体混合物可以在色谱法中使用手性分离柱来拆分。另一种分离对映异构体的合适方法是酶促分离。

[0806] 本发明的一个优选方面是根据实施例用于制备通式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物或所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体或所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐的方法以及用于其制备的中间体。

[0807] 任选地,式(I)、(Ia)和(Ib)的化合物可以转化为它们的盐,或者,任选地,式(I)、(Ia)和(Ib)的化合物的盐可以转化为游离化合物。相应的方法对于技术人员而言是常规的。

[0808] 实验部分

[0809] 缩写

[0810] 下表列出了在本段落中和在中间体实施例和实施例部分中所用的缩写,只要它们没有在正文中进行解释。

[0811]

缩写	含义
AcOH	乙酸(乙酸(ethanoic acid))
aq.	水性

[0812]

boc	叔丁氧基羰基
br	宽
CI	化学电离
d	双重峰
DAD	二极管阵列检测器
DBU	1, 8-二氮杂双环(5.4.0)十一碳-7-烯
DCM	二氯甲烷
dd	两个-双重峰
DIPEA	二异丙基乙胺
DMF	*N,N*-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
ELSD	蒸发光散射检测器
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
eq.	当量
ESI	电喷雾(ES)电离
HATU	1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸盐
HPLC	高效液相色谱
LC-MS	液相色谱质谱
m	多重峰
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
MS	质谱
MTBE	甲基叔丁基醚
NMR	核磁共振波谱：化学位移(δ)以 ppm 给出。除非另有说明，否则通过将 DMSO 信号设定为 2.50ppm 来校正化学位移。
PDA	光电二极管阵列检测器
PoraPak™	可获得自 Waters 的 HPLC 柱
q	四重峰
r.t.或 rt	室温
Rt	保留时间(用 HPLC 或 UPLC 测量)，以分钟计
s	单峰
SM	起始原料
SQD	单-四极杆-检测器
t	三重峰
td	两个三重峰
dt	三个双重峰
TEA	三乙胺
THF	四氢呋喃
UPLC	超高效液相色谱

。

[0813] 其它缩写具有其本身对于技术人员而言是常规的含义。

[0814] 本申请中描述的本发明的各个方面通过以下实施例来举例说明,这些实施例并不意图以任何方式限制本发明。

[0815] 具体实验描述

[0816] 当其出现在谱中时则说明在以下具体实验描述中的NMR峰形式,尚未考虑可能的更高阶的效应。采用微波辐照的反应可以用任选地配有机器人单元的Biotage Initator®微波炉进行。所报告的采用微波加热的反应时间意在理解为在达到所示反应温度之后的固定反应时间。根据本发明的方法制备的化合物和中间体可能需要纯化。有机化合物的纯化是本领域技术人员众所周知的,并且可以存在几种纯化相同化合物的方法。在一些情况下,可以不需要纯化。在一些情况下,所述化合物可以通过结晶来纯化。在一些情况下,可以利用合适的溶剂来搅拌去除杂质。在一些情况下,所述化合物可以通过色谱法,特别是快速柱色谱法进行纯化,其使用例如预填充的硅胶柱,例如来自Separtis诸如Isolute®Flash硅胶或Isolute® Flash NH_2硅胶与Isolera®自动纯化仪(Biotage)和洗脱液诸如例如己烷/乙酸乙酯或DCM/甲醇的梯度的组合。在一些情况下,所述化合物可以通过制备型HPLC来进行纯化,其使用例如配有二极管阵列检测器和/或在线电喷雾离子化质谱仪的Waters自动纯化仪与合适的预填充反相柱以及可以含有添加剂诸如三氟乙酸、甲酸或氨水的洗脱液如水和乙腈的梯度的组合。在一些情况下,如上文所述的纯化方法可以得到盐形式的具有足够碱性或酸性官能度的本发明的那些化合物,例如,在足够碱性的本发明的化合物的情况下,例如三氟乙酸盐或甲酸盐,或者在足够酸性的本发明的化合物的情况下,例如铵盐。该类型的盐可以通过本领域技术人员已知的各种方法分别转化为其游离碱或游离酸形式,或者作为盐用于随后的生物测定中。应当理解如本文所述分离的本发明的化合物的具体形式(例如盐、游离碱等)不必是唯一形式,其中所述化合物可以应用于生物测定以便定量具体生物学活性。

[0817] 在以下实施例中报告的产率百分比基于以最低摩尔量使用的起始组分。大多数反应条件不针对产率进行优化。经由注射器或导管转移空气和湿度敏感的液体和溶液,并且通过橡胶隔片将其引入反应容器中。使用商业级试剂和溶剂而不进一步纯化。术语“在真空中浓缩”是指在约15mm的Hg的最小压力下使用Buchi旋转蒸发器。所有温度均未修正地以摄氏度(℃)报告。

[0818] 为了可以更好地理解本发明,阐述以下实施例。这些实施例仅为了举例说明的目的,并不能被理解为以任何方式限制本发明的范围。本文所提及的所有出版物均以其整体通过引用并入本文。

[0819] 分析LC-MS和UPLC-MS条件

[0820] 在随后的具体实验描述中给出的LC-MS和UPLC-MS数据是指(除非另有说明)以下条件:

[0821] 方法A

[0822] 仪器:Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad;柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7μm,50x2.1mm;洗脱液A:水+0.1vol%甲酸(99%),洗脱液B:乙腈;梯度:0-1.6min 1-99%B,1.6-2.0min99%B;流量0.8ml/min;温度:60℃;DAD扫描:210-400nm。

[0823] 方法B

[0824] 仪器:Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad;柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7μm,50x2.1mm;洗脱液A:水+0.2vol%氨水(32%),洗脱液B:乙腈;梯度:0-1.6min 1-99%B,1.6-2.0min99%B;流量0.8ml/min;温度:60℃;DAD扫描:210-400nm。

[0825] 方法C

[0826] 仪器:Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad;柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7

50x2.1mm;洗脱液A:水+0.1vol％甲酸(99％),洗脱液B:乙腈;梯度:0-4.5min 1-99％B,4.5-5.0min 99％B;流量0.8ml/min;温度:60℃;DAD扫描:210-400nm。

[0827] 方法D

[0828] 仪器:Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad;柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7μm,50x2.1mm;洗脱液A:水+0.2vol％氨水(32％),洗脱液B:乙腈;梯度:0-4.5min 5-95％B,4.5-5.0min95％B;流量0.8ml/min;温度:50℃;DAD扫描:210-400nm。

[0829] 方法E

[0830] 仪器:Waters Acquity UPLCMS SingleQuad;柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7μm,50x2.1mm;洗脱液A:水+0.1vol％三氟乙酸,洗脱液B:乙腈;梯度:0-4.5min 5-95％B,4.5-5.0min 95％B;流量0.8ml/min;温度:50℃;DAD扫描:210-400nm。

[0831] 方法F(手性HPLC)

[0832] 仪器:Agilent HPLC 1260;柱:Chiralpak IB 3μ100x4,6mm;洗脱液A:己烷+0.1％vol.二乙胺(99％),洗脱液B:乙醇;等度:70％A+30％B;流量1.0mL/min;温度:25℃;注射:5μl;DAD@254nm。

[0833] 方法G

[0834] 仪器:Agilent UHPLC 1290SingleQuad;柱:Phenomenex Kinetex C18 1.7 50x2.1mm;洗脱液A:

[0835] 水+0.1vol％三氟乙酸(99％),洗脱液B:乙腈;

[0836] 梯度:0-4.5min 5-95％B,4.5-5.0min 95％B;流量0.8ml/min;温度:50℃;

[0837] DAD@254nm。

[0838] 方法H

[0839] 仪器:Agilent:1260,Aurora SFC-Modul;柱:Luna Hilic 5μm 100x4.6mm;

[0840] 洗脱液A:CO2,洗脱液B:甲醇+0.5vol％氨(32％);等度:20％B;

[0841] 流量4.0ml/min;温度:37.5℃;BPR:100巴;MWD@254nm。

[0842] 方法I

[0843] 仪器:Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad;柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7μm,50x2.1mm;洗脱液A:水+0.1vol％甲酸(99％),洗脱液B:甲醇;梯度:0-1.6min 1-99％B,1.6-2.0min99％B;流量0.8ml/min;温度:60℃;DAD扫描:210-400nm。

[0844] 方法J

[0845] 仪器:Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad;柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7μm,50x2.1mm;洗脱液A:水+0.2vol％氨水(32％),洗脱液B:甲醇;梯度:0-1.6min 1-99％B,1.6-2.0min99％B;流量0.8ml/min;温度:60℃;DAD扫描:210-400nm。

[0846] 方法K

[0847] 仪器:Agilent:1260,Aurora SFC-Modul;柱:Chiralpak IA 5μm 100x4.6mm;洗脱液A:CO_2,洗脱液B:甲醇+0.2Vol-％二乙胺(99％);等度:28％B;流量4.0ml/min;温度:37.5℃;BPR:100bar;MWD@254nm。

[0848] 方法L

[0849] 仪器:Agilent:1260,Aurora SFC-Modul;柱:Chiralpak IA 5μm 100x4.6mm;洗脱液A:CO_2,洗脱液B:乙醇+0.2Vol-％氨水(32％);等度:29％B;流量4.0ml/min;温度:37.5

℃;BPR:100bar;MWD@220nm。

[0850] 方法M

[0851] 仪器:Agilent:1260,Aurora SFC-Modul;柱:Chiralpak IA 5μm 100x4.6mm;洗脱液A:CO_2,洗脱液B:甲醇+0.2Vol-%二乙胺(99%);等度:28%B;流量4.0ml/min;温度:37.5℃;BPR:100bar;MWD@254nm。

[0852] 方法N

[0853] 仪器:Agilent:1260,Aurora SFC-Modul;柱:Chiralpak IA 5μm 100x4.6mm;洗脱液A:CO_2,洗脱液B:甲醇;等度:21%B;流量4.0ml/min;温度:37.5℃;BPR:100bar;MWD@254nm。

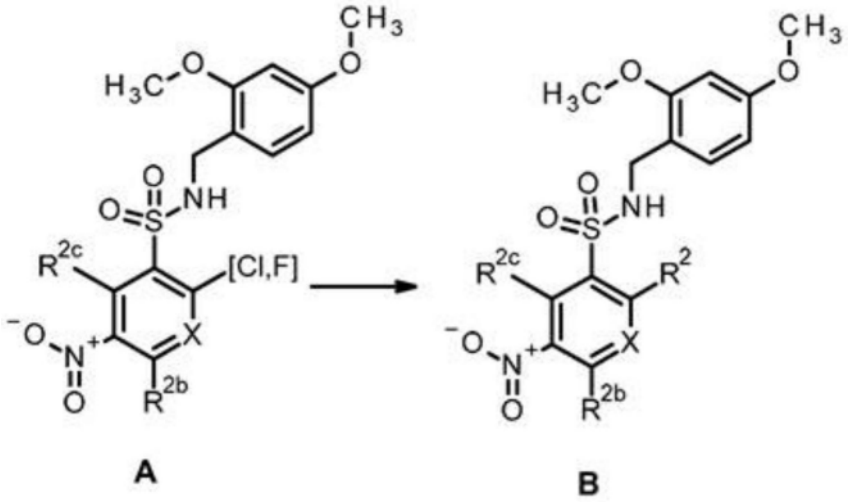
[0854] 方法O

[0855] 仪器:Agilent:1260,Aurora SFC-Modul;柱:YMC Cellulose SC 3μ100x4,6mm;洗脱液A:己烷+0.1Vol-%二乙胺(99%),洗脱液B:乙醇;等度:10%B;流量1.0mL/min;温度:25℃;DAD@254nm。

[0856] 快速柱色谱法条件

[0857] 如在随后的具体实验描述中所述的“通过(快速)柱色谱法纯化”是指使用Biotage Isolera纯化系统。对于技术说明,参见www.biotage.com上的“Biotage产品目录”。

[0858] 通用实验程序

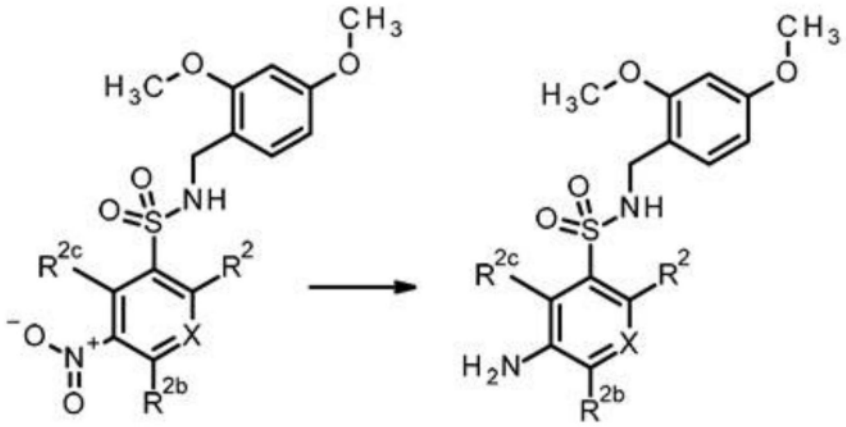
[0859] 

[0860] 通用程序GP1.1

[0861] 将磺酰胺A(例如1.29mmol规模)溶解于乙腈(在1.29mmol规模的情况下,10mL)中并添加碳酸铯(1.0当量)和相应亲核试剂(1.0当量)。在110℃下继续搅拌,直至TLC显示起始原料的消耗。在减压下去除溶剂,随后添加水和二氯甲烷。其后,分离各相,将有机相干燥并在真空中浓缩。粗品未经进一步纯化即使用或如实施例中所示来纯化。

[0862] 通用程序GP1.2

[0863] 将磺酰胺A (例如1.29mmol)溶解于乙腈(在1.29mmol规模的情况下,15mL)中并添加精细粉末状碳酸钾(3.0当量)和相应唑(azole)(1.5当量)。在100-110℃下继续搅拌,直至TLC显示起始原料的消耗。在减压下去除溶剂,随后添加水和二氯甲烷。其后,分离各相,将有机相干燥并在真空中浓缩。粗品未经进一步纯化即使用或如实施例中所示来纯化。

[0864] 

B C

[0865] 通用程序GP2.1

[0866] 将粗硝基化合物B(例如1.29mmol)溶解于二氧杂环己烷(在1.29mmol规模的情况下,15mL)中并添加氯化锡(II)二水合物(3.0当量)并将反应混合物在70℃下搅拌2h。在冷却至室温之后,将反应混合物过滤并在真空中浓缩。滤液未经进一步纯化即使用或如实施例中所示来纯化。

[0867] 通用程序GP2.2

[0868] 将粗硝基化合物B(例如1.29mmol)溶解于二氧杂环己烷(在1.29mmol规模的情况下,15mL)中并添加氯化锡(II)二水合物(5.0当量)并将反应混合物在70℃下搅拌2h。在冷却至室温之后,将反应混合物过滤并在真空中浓缩。滤液未经进一步纯化即使用或如实施例中所示来纯化。

[0869] 通用程序GP2.3

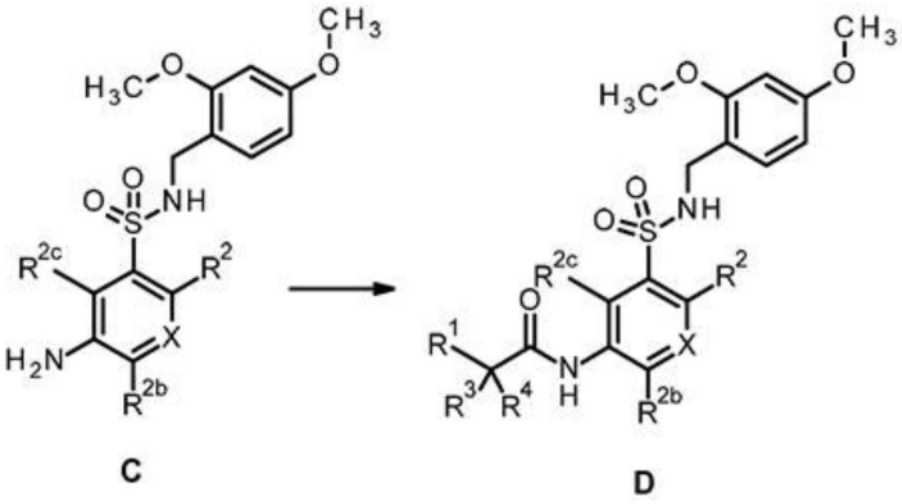
[0870] 将粗硝基化合物B(例如1.29mmol)溶解于甲醇(在1.29mmol规模的情况下,15mL)中并添加Pd/C(10%载量,50mg)。将烧瓶抽真空三次并用氢气(1巴)冲洗并在室温下继续搅拌。在完成反应之后,将混合物过滤并在真空中浓缩。粗品不经进一步纯化即使用。

[0871] 通用程序GP2.4

[0872] 将粗硝基化合物B(例如1.29mmol)溶解于甲醇/二氧杂环己烷(在1.29mmol规模的情况下,15mL)中并添加Pd/C(10%载量,50mg)。将烧瓶抽真空三次并用氢气(1巴)冲洗并在室温下继续搅拌。在完成反应之后,将混合物过滤并在真空中浓缩。粗品不经进一步纯化即使用。

[0873] 通用程序GP2.5

[0874] 将粗硝基化合物B(例如1.29mmol)溶解于甲醇/二氧杂环己烷(在1.29mmol规模的情况下,15mL)中并添加Pt/C(10%载量,50mg)。将烧瓶抽真空三次并用氢气(1巴)冲洗并在室温下继续搅拌。在完成反应之后,将混合物过滤并在真空中浓缩。粗品不经进一步纯化即使用。

[0875] 

[0876] 通用程序GP3.1

[0877] 将粗的取代的苯胺C(例如1.29mmol)溶解于二甲基甲酰胺(在1.29mmol规模的情况下,6mL)中,随后添加相应酸(如实施例中所示的量)、N,N-二异丙基乙胺(4.5当量,基于酸)和HATU(1.5当量,基于酸)。将反应混合物在室温下搅拌过夜或在50℃下加热,直至TLC显示起始原料的消耗。在冷却至室温之后,将反应混合物在真空中浓缩。添加乙酸乙酯和水,将有机相干燥并在真空中浓缩。粗品不经进一步纯化即使用。

[0878] 通用程序GP3.2

[0879] 将粗的取代的苯胺C(1.29mmol)溶解于二甲基甲酰胺(在1.29mmol规模的情况下,10mL)中,随后添加相应酸(如实施例中所示的量)、N,N-二异丙基乙胺(2.7当量,基于酸)和HATU(1.0当量,基于酸)。将反应混合物在室温下搅拌过夜或在50℃下加热,直至TLC显示起始原料的消耗。在冷却至室温之后,将反应混合物在真空中浓缩。添加乙酸乙酯和水,将有机相干燥并在真空中浓缩。粗品不经进一步纯化即使用。

[0880] 通用程序GP3.3

[0881] 将粗的取代的苯胺C(1.29mmol)溶解于二甲基甲酰胺(在1.29mmol规模的情况下,10mL)中,随后添加相应酸(如实施例中所示的量)、N,N-二异丙基乙胺(2.7当量,基于酸)和HATU(1.0当量,基于酸)。将反应混合物在室温下搅拌过夜或在50℃下加热,直至TLC显示起始原料的消耗。在冷却至室温之后,将反应混合物在真空中浓缩。添加乙酸乙酯和水,将有机相干燥并在真空中浓缩。粗品不经进一步纯化即使用。

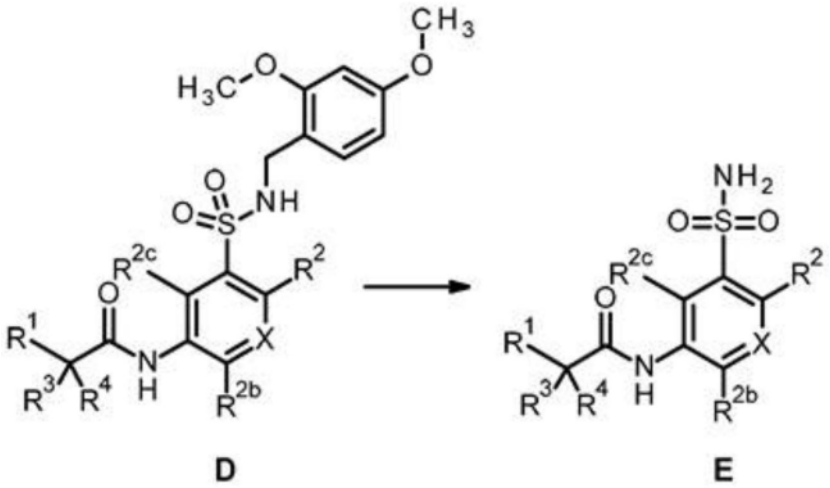
[0882] 通用程序GP3.4

[0883] 将粗的取代的苯胺C(1.29mmol)溶解于二甲基甲酰胺(在1.29mmol规模的情况下,10mL)中,随后添加相应酸(如实施例中所示的量)、N,N-二异丙基乙胺(2.0当量,基于酸)和HATU(1.0当量,基于酸)。将反应混合物在室温下搅拌过夜或在50℃下加热,直至TLC显示起始原料的消耗。在冷却至室温之后,将反应混合物在真空中浓缩。添加乙酸乙酯和水,将有机相干燥并在真空中浓缩。粗品不经进一步纯化即使用。

[0884] 通用程序GP3.5

[0885] 将粗的取代的苯胺C(1.29mmol)溶解于二甲基甲酰胺(在1.29mmol规模的情况下,10mL)中,随后添加相应酸(如实施例中所示的量)、N,N-二异丙基乙胺(4.0当量,基于酸)和HATU(1.3当量,基于酸)。将反应混合物在室温下搅拌过夜或在50℃下加热,直至TLC显示起

始原料的消耗。在冷却至室温之后,将反应混合物在真空中浓缩。添加乙酸乙酯和水,将有机相干燥并在真空中浓缩。粗品不经进一步纯化即使用。

[0886] 

[0887] 通用程序GP4.1

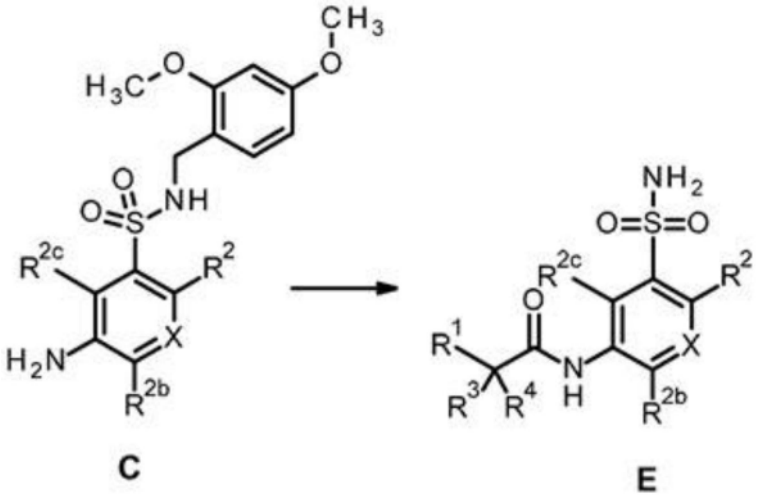
[0888] 将粗酰胺D(例如1.29mmol)溶解于二氯甲烷(在1.29mmol规模的情况下,5-10mL)中,添加三氟乙酸(50当量)并在室温下搅拌反应混合物,直至TLC显示起始原料的消耗。将反应混合物在真空中浓缩,将乙酸乙酯和水添加至粗品中并将有机相干燥并在减压下去除溶剂。将所得残余物如实施例中所示来纯化。没有水性萃取的纯化也是可能的,但使得HPLC纯化更困难。

[0889] 通用程序GP4.2

[0890] 将粗酰胺D(例如1.29mmol)溶解于二氯甲烷/三氟乙酸2/1(在1.29mmol规模的情况下,6mL)中,并在室温下搅拌反应混合物,直至TLC显示起始原料的消耗。将反应混合物在真空中浓缩,将乙酸乙酯和水添加至粗品中并将有机相干燥并在减压下去除溶剂。将所得残余物如实施例中所示来纯化。没有水性萃取的纯化也是可能的,但使得HPLC纯化更困难。

[0891] 通用程序GP4.3

[0892] 将粗酰胺D(例如1.29mmol)溶解于二氯甲烷/三氟乙酸1/1(在1.29mmol规模的情况下,6mL)中,并在室温下搅拌反应混合物,直至TLC显示起始原料的消耗。将反应混合物在真空中浓缩,将乙酸乙酯和水添加至粗品中并将有机相干燥并在减压下去除溶剂。将所得残余物如实施例中所示来纯化。没有水性萃取的纯化也是可能的,但使得HPLC纯化更困难。

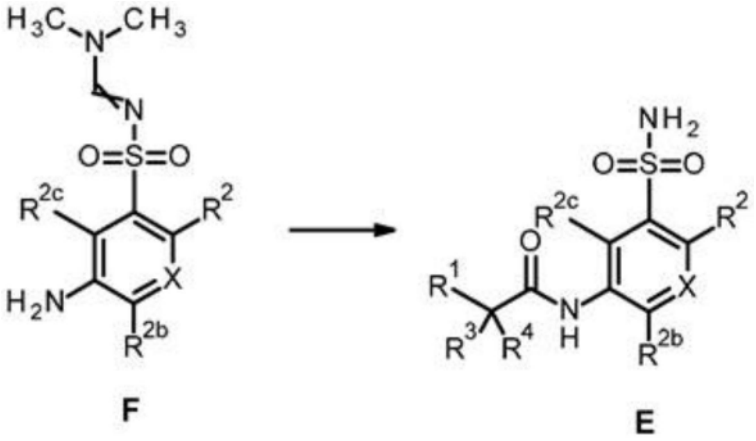
[0893] 

[0894] 通用程序GP5.1

[0895] 添加取代的苯胺C(0.20mmol,在0.4mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中)、相应酸(0.40mmol,在0.8mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中)、HATU(0.40mmol,在0.8mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中)、N-甲基吗啉(0.80mmol,在0.267mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中,含有2.5%4-二甲基氨基吡啶)的溶液并振荡过夜。然后,将其在真空中浓缩并将残余物再溶解于三氟乙酸/二氯甲烷3/1(2mL,含有5%水)中。将反应混合物再次振荡过夜,随后在真空中浓缩并通过HPLC纯化。

[0896] 通用程序GP5.2

[0897] 将取代的苯胺C(0.20mmol,在0.8mL 1,2-二氯乙烷中)和HATU(0.40mmol,在0.8mL 1,2-二氯乙烷中)的溶液合并并添加相应酸(0.40mmol)和N,N-二异丙基乙胺(103mg,0.80mmol),随后振荡过夜。然后,将其在真空中浓缩并将残余物再溶解于三氟乙酸(1mL,含有5%水)中。将反应混合物再次振荡过夜,随后在真空中浓缩并通过HPLC纯化。

[0898] 

[0899] 通用程序GP6.1

[0900] 将粗的取代的苯胺F(0.137mmol)溶解于二甲基甲酰胺(在0.137mmol规模的情况下,2mL)中,随后添加相应酸(如实施例中所示的量)、N,N-二异丙基乙胺(2.7当量,基于酸)和HATU(1.0当量,基于酸)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,随后在真空中浓缩。添加乙酸乙酯和水,将有机相干燥并在真空中浓缩。

[0901] 将粗品再溶解于甲醇(1mL)中,用浓氨水(70μL)处理并搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩并如实施例中所示来纯化。

[0902] 通用程序GP6.2

[0903] 将粗的取代的苯胺F(如实施例中所示的量)/NMP(0.4mL)添加至相应酸(2当量)中,随后添加至HATU(2当量)/NMP(0.8mL)和N-甲基吗啉(4当量)/NMP(0.27mL,含有2.5%4-二甲基氨基吡啶)。将反应混合物振荡过夜。然后,添加甲醇(1mL)和浓氨水(2mL),随后在室温下振荡4天。通过HPLC进行纯化,提供期望化合物E。

[0904] 通用程序GP6.3

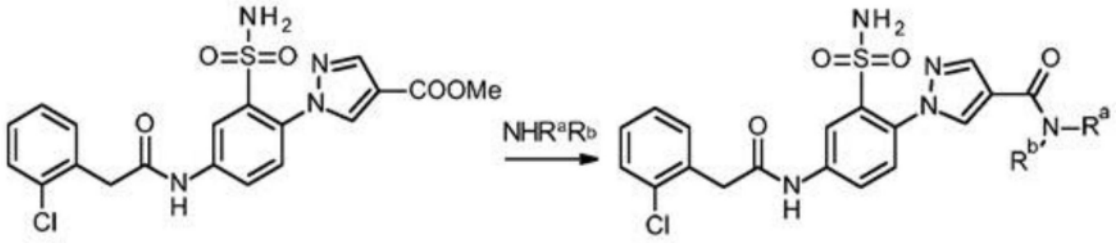
[0905] 将粗的取代的苯胺F(0.137mmol)溶解于二甲基甲酰胺(在0.137mmol规模的情况下,2mL)中,随后添加相应酸(如实施例中所示的量)、N,N-二异丙基乙胺(2.0当量,基于酸)和HATU(1.0当量,基于酸)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,随后在真空中浓缩。添加乙酸乙酯和水,将有机相干燥并在真空中浓缩。

[0906] 将粗品再溶解于甲醇(2mL)中,用浓氨水(1mL)处理并搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩并如实施例中所示来纯化。

[0907] 通用程序GP6.4

[0908] 将粗的取代的苯胺F(0.137mmol)溶解于二甲基甲酰胺(在0.137mmol规模的情况下,2mL)中,随后添加相应酸(如实施例中所示的量)、N,N-二异丙基乙胺(1.5当量,基于酸)和HATU(1.0当量,基于酸)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,随后在真空中浓缩。添加二氯甲烷和水,将有机相干燥并在真空中浓缩。

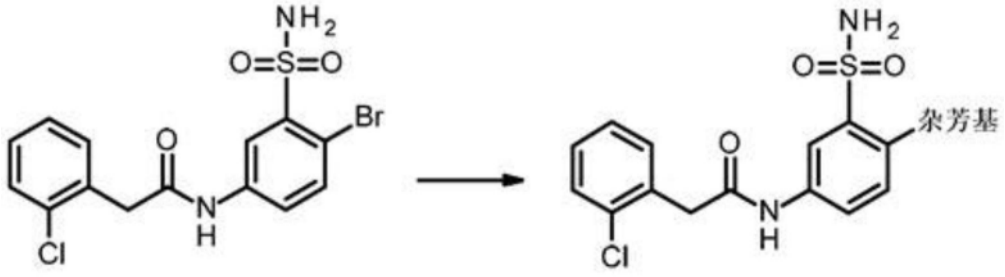
[0909] 将粗品再溶解于甲醇(2mL)中,用浓氨水(1mL)处理并搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩并如实施例中所示来纯化。

[0910] 

F G

[0911] 通用程序GP7.1

[0912] 将1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(如实施例中所示的量)溶解于THF(在0.22mmol规模的情况下,2mL)中并用氩冲洗小瓶。添加相应胺(2.5当量),随后添加双(三甲基铝)-1,4-二氮杂双环[2.2.2]-辛烷(DABAL-Me_3,3当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,用1M HCl淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,在真空中浓缩并如实施例中所示来纯化。

[0913] 

H I

[0914] 通用程序GP8.1

[0915] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(如实施例中所示的量)溶解于甲醇(在0.33mmol规模的情况下,1.5mL)中并用氮气脱气。添加双(频哪醇合)二硼(2.5当量)、甲磺酸[(二(1-金刚烷基)-正丁基膦)-2-(2‘-氨基-1,1‘-联苯)]钯(II)(cataCXium®A Pd G3、0.05当量)和N,N-二异丙基乙胺(2.5当量)并将其在50℃下搅拌1小时。将催化剂通过过滤去除并将滤液在真空中还原。

[0916] 将粗品再溶解于正丙醇(在0.33mmol规模的情况下,1.5mL)中,随后用氮气脱气。添加相应杂芳基溴(2当量)、氟化钾(0.23当量)、双(三-叔丁基膦)钯(0)(0.05当量)和三苯基膦(0.05当量)。将其再次用氮气脱气并添加磷酸钾(2.5当量),随后在100℃下在微波中辐射1小时。将反应混合物在真空中浓缩并用水/二氯甲烷萃取。将有机相用盐水溶液洗涤,

经硫酸钠干燥,在真空中浓缩并如实施例中所示来纯化。

[0917] 通用程序GP8.2

[0918] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(如实施例中所示的量)溶解于甲醇(在0.59mmol规模的情况下,3mL)中并用氮气脱气。添加双(频哪醇合)二硼(2.5当量)、甲磺酸[(二(1-金刚烷基)-正丁基膦)-2-(2‘-氨基-1,1‘-联苯)]钯(II)(cataCXium®APd G3、0.05当量)和N,N-二异丙基乙胺(2.5当量)并将其在50℃下搅拌1小时。将催化剂通过过滤去除并将滤液在真空中还原。

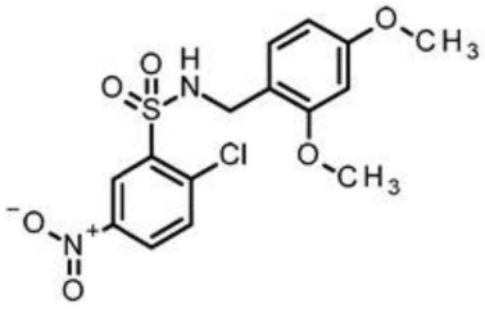
[0919] 将粗品再溶解于正丙醇(在0.59mmol规模的情况下,3mL)中,随后用氮气脱气。添加相应杂芳基溴(2当量)、氟化钾(0.23当量)、双(三-叔丁基膦)钯(0)(0.05当量)和三苯基膦(0.05当量)。将其再次用氮气脱气并添加磷酸钾(2.5当量),随后在100℃下在微波中辐射1小时。

[0920] 通过过滤去除任何沉淀并将滤液在真空中浓缩并再溶解于甲醇(在0.59mmol规模的情况下,2mL)中。添加氢氧化铵水溶液(33%,2mL)。将其搅拌,直至UPLC-MS显示脱保护的完成。在大多数情况下,搅拌过夜是足够的,在某些情况下,更长的搅拌和添加另外的氢氧化铵水溶液是必要的。然后将反应混合物在真空中浓缩并如实施例中所示来纯化。

[0921] 中间体的合成

[0922] 中间体1

[0923] 2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺

[0924] 

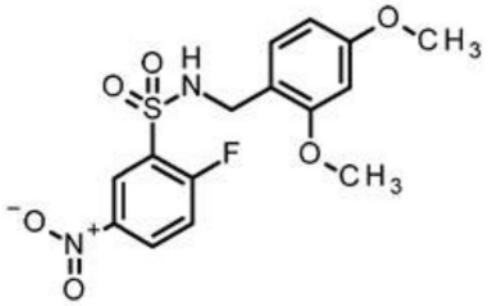
[0925] 向2-氯-5-硝基苯磺酰氯(10.8g,42.2mmol)于二氯甲烷(108mL)中的溶液中添加碳酸氢钠(7.09g,84.4mmol)和1-(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(7.05g,42.2mmol)。将混合物搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩,随后添加水(75mL)和乙酸乙酯(75mL)。在搅拌10min之后,将所得沉淀物通过过滤分离并将其在40℃下于真空中干燥过夜以得到标题化合物(14.1g,36.5mmol,86%产率)。

[0926] LC-MS(方法A):Rt=1.17min;MS(ESIneg):m/z=385[M-H]$^-$

[0927] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.56(s,3H),3.61(s,3H),4.08(s,2H),6.10(d,1H),6.26(dd,1H),7.04(d,1H),7.79(d,1H),8.19(d,1H),8.28(dd,1H),8.45(s,1H)。

[0928] 中间体2

[0929] N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-5-硝基苯磺酰胺

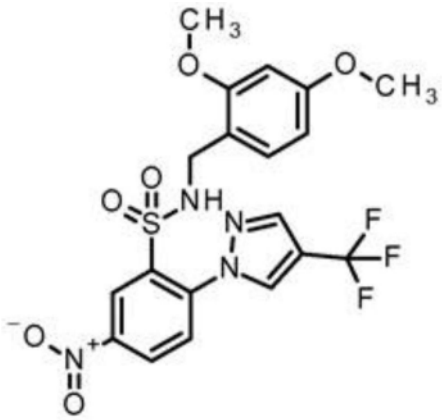
[0930] 

[0931] 在冰冷却下,向1-(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(0.669g,4.00mmol)于二氯甲烷(40mL)中的溶液中添加N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(1.29g,10.0mmol)。经25min,缓慢添加2-氟-5-硝基苯磺酰氯(0.958g,4.00mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液。在冰冷却下继续搅拌2h,随后在室温下搅拌过夜。将其用水洗涤,经硫酸钠干燥并在真空中浓缩。在Biotage Isolera系统(硅胶,梯度:正己烷/乙酸乙酯)上的柱色谱得到标题化合物(400mg,1.08mmol,27%产率,70%纯度)。

[0932] LC-MS(方法A):Rt=1.12min;MS(ESIneg):m/z=369[M-H]$^-$。

[0933] 中间体3

[0934] N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺

[0935] 

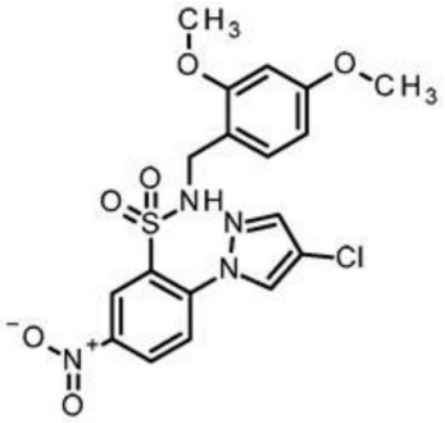
[0936] 向2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(5.69g,14.7mmol)于乙腈(170mL)中的溶液中添加4-(三氟甲基)-1H-吡唑(3.00g,22.1mmol)和粉末状碳酸钾(6.09g,44.1mmol)并将其在100℃下搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩并将残余物用二氯甲烷和水萃取。将有机相用盐水洗涤并经硫酸钠干燥。在减压下浓缩得到粗标题化合物(7.50g,定量,大约95%纯度),其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0937] LC-MS(方法B):Rt=1.31min;MS(ESIpos):m/z=487[M+H]$^+$

[0938] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.52(s,3H),3.64(s,3H),4.15(d,2H),6.18(d,1H),6.29(dd,1H),7.08(d,1H),7.93(d,1H),8.03-8.09(m,1H),8.25(d,1H),8.39(s,1H),8.49(dd,1H),8.94(s,1H)。

[0939] 中间体4

[0940] 2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺

[0941] 

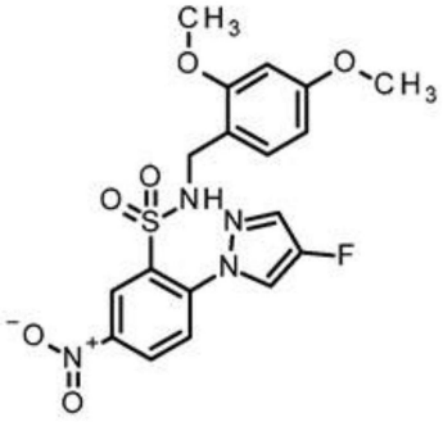
[0942] 向2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(5.03g,13.0mmol)于乙腈(150mL)中的溶液中添加4-氯-1H-吡唑(2.00g,19.5mmol)和粉末状碳酸钾(5.39g,39.0mmol)并将其在100℃下搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩并将残余物用二氯甲烷和水萃取。将有机相用盐水洗涤并干燥。在真空中浓缩得到粗标题化合物(6.27g,定量,大约95%纯度),其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0943] LC-MS(方法A):Rt=1.26min;MS(ESIpos):m/z=453[M+H]$^+$

[0944] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.48(s,3H),3.62(s,3H),4.15(s,2H),6.14(d,1H),6.27(dd,1H),7.08(d,1H),7.84(d,1H),8.05(s,1H),8.09(d,1H),8.21(d,1H),8.45(dd,1H),8.57(s,1H)。

[0945] 中间体5

[0946] N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯磺酰胺

[0947] 

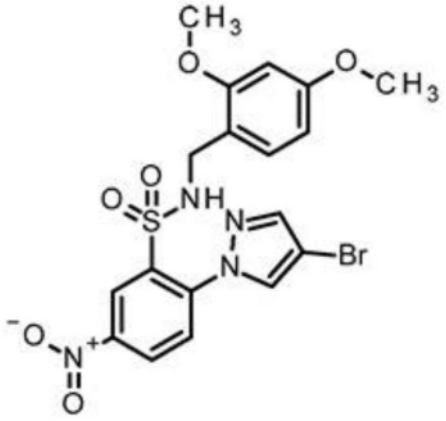
[0948] 向2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(5.00g,11.6mmol)于乙腈(135mL)中的溶液中添加4-氟-1H-吡唑(1.50g,17.4mmol)和粉末状碳酸钾(4.82g,34.9mmol)并将其在100℃下搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩并将残余物用二氯甲烷和水萃取。将有机相用盐水洗涤并经硫酸钠干燥。在真空中浓缩得到粗标题化合物(5.54g,定量,大约85%纯度),其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0949] LC-MS(方法A):Rt=1.23min;MS(ESIpos):m/z=437[M+H]$^+$

[0950] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.48(s,3H),3.62(s,3H),4.13(s,2H),6.15(d,1H),6.28(dd,1H),7.09(d,1H),7.81(d,1H),8.00-8.10(m,2H),8.23(d,1H),8.43(dd,1H),8.59(s,1H)。

[0951] 中间体6

[0952] 2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺

[0953] 

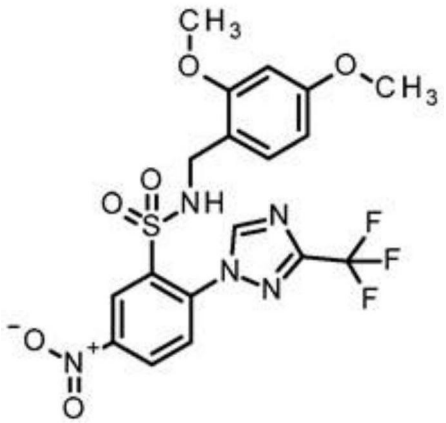
[0954] 向2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(1.75g,4.54mmol)于乙腈(53mL)中的溶液中添加4-溴-1H-吡唑(1.00g,6.80mmol)和粉末状碳酸钾(1.88g,13.6mmol)并将其在100℃下搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩并将残余物用二氯甲烷和水萃取。将有机相用盐水洗涤并经硫酸钠干燥。在真空中浓缩得到粗标题化合物(2.38g,定量,大约95%纯度),其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0955] LC-MS(方法A):Rt=1.29min;MS(ESIpos):m/z=497[M+H]$^+$

[0956] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.48(s,3H),3.62(s,3H),4.13(s,2H),6.15(d,1H),6.28(dd,1H),7.09(d,1H),7.84(d,1H),8.00-8.10(m,2H),8.23(s,1H),8.43(dd,1H),8.65(s,1H)。

[0957] 中间体7

[0958] N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯磺酰胺

[0959] 

[0960] 向2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(2.00g,5.17mmol)于乙腈(60mL)中的溶液中添加3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑(1.06g,7.76mmol)和粉末状碳酸钾(2.14g,15.5mmol)并将其在100℃下搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩并将残余物用二氯甲烷和水萃取。将有机相用盐水洗涤并经硫酸钠干燥。在真空中浓缩得到粗标题化合物(2.33g,79%产率,大约85%纯度),其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

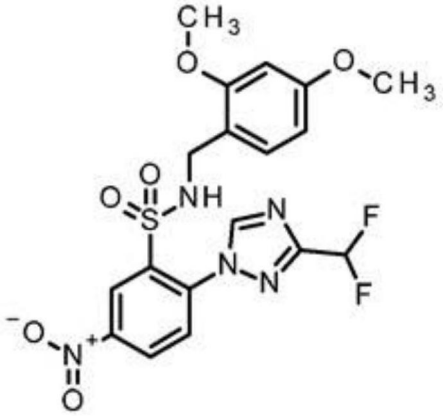
[0961] LC-MS(方法A):Rt=1.26min;MS(ESIpos):m/z=488[M+H]$^+$

[0962] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.59(s,3H),3.66(s,3H),4.06(s,2H),6.26(d,1H),6.31(dd,1H),7.02(d,1H),8.02(d,1H),8.36(s,1H),8.40(d,1H),8.55(dd,1H),9.21

(s,1H)。

[0963] 中间体8

[0964] 2-[3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺

[0965] 

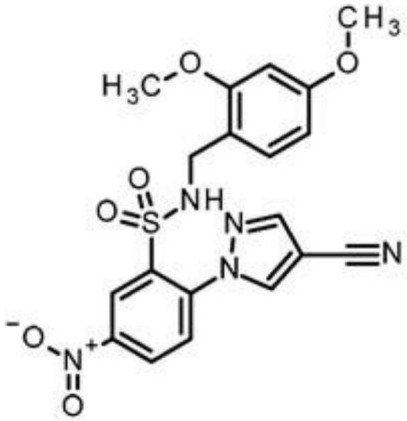
[0966] 向2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(550mg,1.42mmol)于乙腈(15mL)中的溶液中添加3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑(254mg,2.13mmol)和粉末状碳酸钾(589mg,4.27mmol)并将其在120℃下在微波中辐射一小时。将反应混合物在真空中浓缩并将残余物用二氯甲烷和水萃取。将水相用二氯甲烷洗涤三次。然后,将合并的有机相用盐水洗涤并使用沃特曼过滤器(Whatman filter)干燥。在减压下浓缩得到标题化合物,其通过快速色谱纯化(504mg,1.07mmol,76%产率,95%纯度)。

[0967] LC-MS(方法A):Rt=1.12min;MS(ESIpos):m/z=470[M+H]$^+$

[0968] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.56(s,3H),3.65(s,3H),4.11(s,2H),6.22(d,1H),6.30(dd,1H),7.05(d,1H),7.31(t,1H),7.98(d,1H),8.17-8.25(m,1H),8.32(d,1H),8.52(dd,1H),9.12(s,1H)。

[0969] 中间体9

[0970] 2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺

[0971] 

[0972] 向2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(15.0g,38.8mmol)于乙腈(450mL)中的溶液中添加1H-吡唑-4-甲腈(5.41g,93.1mmol)和粉末状碳酸钾(16.1g,116mmol)并将其在100℃下搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩并将残余物用乙酸乙酯和水萃取。沉淀出纯标题化合物并过滤出(9.09g 20.5mmol,53%产率,97%纯度),将有机相用盐水洗涤并经硫酸钠干燥。在真空中浓缩得到进一步的粗标题化合物(9.11g.,大约

60％纯度)。

[0973] LC-MS(方法B):Rt＝1.17min;MS(ESIneg):m/z＝442[M-H]$^-$

[0974] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.53(s,3H),3.64(s,3H),4.08(s,2H),6.20(d,1H),6.29(dd,1H),7.07(d,1H),7.89(d,1H),8.12(br s,1H),8.30(br s,1H),8.41-8.54(m,2H),9.17(br s,1H)。

[0975] 中间体10

[0976] 5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺

[0977] 

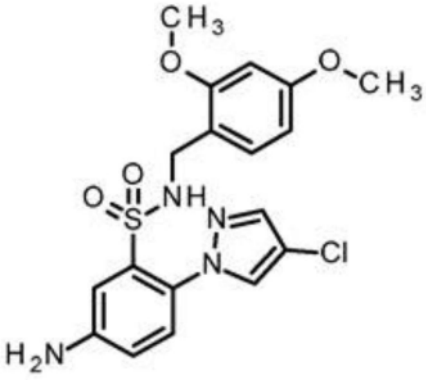
[0978] 将Pd/C(10％载量,750mg)添加至N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(7.50g,14.7mmol)于甲醇(120mL)中的溶液中并在氢气气氛下和室温下搅拌4h。添加一些乙酸乙酯以溶解沉淀的产物,随后过滤,洗涤并在真空中浓缩以得到粗标题化合物(6.50g,定量,大约95％纯度),其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0979] LC-MS(方法A):Rt＝1.20min;MS(ESIpos):m/z＝457[M+H]$^+$

[0980] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.70(s,3H),3.73(s,3H),3.94(d,2H),6.01(s,2H),6.41-6.48(m,2H),6.78(dd,1H),7.09-7.14(m,2H),7.18-7.27(m,2H),8.12(s,1H),8.56(s,1H)。

[0981] 中间体11

[0982] 5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺

[0983] 

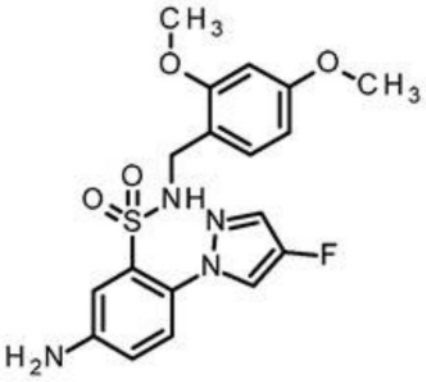
[0984] 将Pt/C(10％载量,600mg)添加至粗2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(6.27g,13.9mmol)于乙醇(100mL)中的溶液中并在氢气气氛下在室温下搅拌24h。过滤掉催化剂,用乙酸乙酯洗涤并将滤液在真空中浓缩以得到粗标题化合物(5.99g,定量,大约90％纯度),其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0985] LC-MS(方法A):Rt＝1.23min;MS(ESIpos):m/z＝423[M+H]$^+$

[0986] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.69(s,3H),3.72(s,3H),3.92(d,2H),5.95(s,2H),6.41-6.47(m,2H),6.76(dd,1H),7.08-7.12(m,2H),7.15(d,1H),7.19(t,1H),7.78(d,1H),8.15(d,1H)。

[0987] 中间体12

[0988] 5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺

[0989] 

[0990] 将Pt/C(10%载量,1.76g)添加至粗N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯磺酰胺(5.50g,12.6mmol)于乙醇(125mL)和二氧杂环己烷(200mL)的混合物中的溶液中并在氢气气氛和室温下搅拌8h。过滤掉催化剂,用乙酸乙酯洗涤并将滤液在真空中浓缩以得到粗标题化合物(5.07g,定量,大约90%纯度),其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

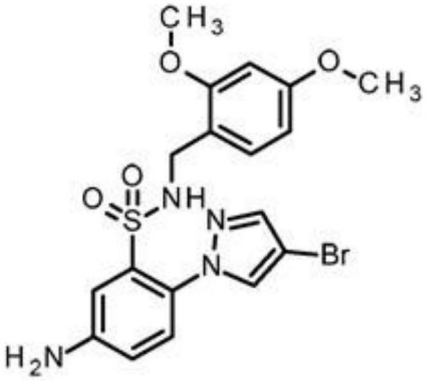
[0991] LC-MS(方法A):Rt=1.10min

[0992] MS(ESIpos):m/z=407[M+H]$^+$

[0993] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.69(s,3H),3.72(s,3H),3.92(d,2H),5.93(s,2H),6.42-6.47(m,2H),6.78(dd,1H),7.08-7.19(m,4H),7.74(dd,1H),8.07(dd,1H)。

[0994] 中间体13

[0995] 5-氨基-2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺

[0996] 

[0997] 将Pt/C(10%载量,1.76g)添加至粗2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(5.60g,12.8mmol)于乙醇(140mL)中的溶液中并在氢气气氛下在室温下搅拌14h。过滤掉催化剂,用乙酸乙酯洗涤并将滤液在真空中浓缩以得到粗标题化合物(1.87g,定量,大约90%纯度),其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0998] LC-MS(方法A):Rt=1.18min;MS(ESIpos):m/z=467(M+H)$^+$

[0999] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.69(s,3H),3.72(s,3H),3.92(d,2H),5.95(s,

2H),6.39-6.48(m,2H),6.77(dd,1H),7.08-7.23(m,4H),7.79(d,1H),8.15(d,1H)。

[1000] 中间体14

[1001] 5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯磺酰胺

[1002] 

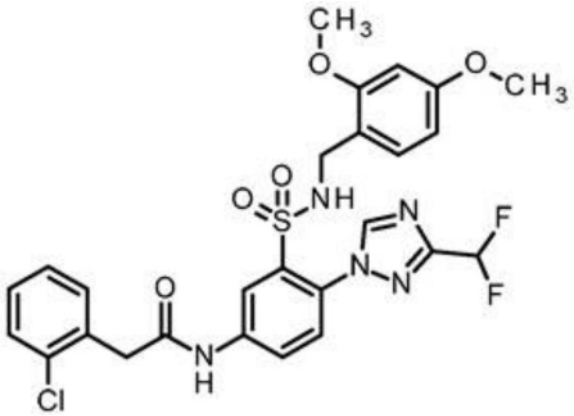
[1003] 将Pd/C(10%载量,170mg)添加至粗N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯磺酰胺(2.33g,4.78mmol)于甲醇(45mL)中的溶液中并在氢气气氛在室温下搅拌过夜。过滤掉催化剂,用乙酸乙酯洗涤并将滤液在真空中浓缩以得到粗标题化合物(2.04g,定量,大约95%纯度),其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1004] LC-MS(方法A):Rt=1.13min;MS(ESIpos):m/z=458[M+H]$^+$

[1005] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.69(s,3H),3.73(s,3H),3.91(s,2H),6.15(s,2H),6.40-6.49(m,2H),6.80(dd,1H),7.09(d,1H),7.14(d,1H),7.28(d,1H),7.56(s,1H),8.91(d,1H)。

[1006] 中间体15

[1007] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}乙酰胺

[1008] 

[1009] 将Pd/C(10%载量,22mg)添加至2-[3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(252mg,0.53mmol)于甲醇(3.5mL)和四氢呋喃(1.5mL)中的溶液中并在氢气气氛在室温下搅拌6h。将反应混合物经硅藻土过滤并在真空中浓缩。将残余物再溶解于乙醇(5mL)中,添加铂/钒(55mg,1/2%,在木炭上)并在氢气气氛下搅拌3h。将反应混合物经硅藻土过滤并在真空中浓缩得到213mg粗5-氨基-2-[3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

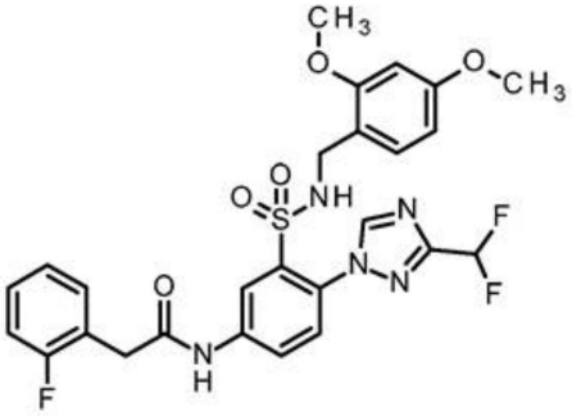
[1010] 将来自先前步骤的粗材料(213mg)溶解于二甲基甲酰胺(5mL)中,随后添加(2-氯苯基)乙酸(124mg,0.727mmol)、N,N-二异丙基乙胺(196mg,1.94mmol)和HATU(276mg,0.727mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后将其在真空中浓缩并用乙酸乙酯和水萃取。将水相用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,使用沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩得到标题化合物,其通过制备型HPLC纯化(112mg,0.189mmol,经2个步骤的产率为36%,90%纯度)。

[1011] LC-MS(方法B):Rt=1.26min;MS(ESIpos):m/z=592[M+H]$^+$

[1012] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]3.63(s,3H),3.68(s,3H),3.92(s,2H),3.99(d,2H),6.33-6.39(m,2H),7.06(d,1H),7.21(t,1H),7.30-7.38(m,2H),7.44-7.51(m,2H),7.60(d,1H),7.68(t,1H),7.95(dd,1H),8.20(d,1H),8.92(s,1H),10.79(s,1H)。

[1013] 中间体16

[1014] N-{4-[3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺

[1015] 

[1016] 将Pd/C(10%载量,22mg)添加至2-[3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(252mg,0.53mmol)于甲醇(3.5mL)和四氢呋喃(1.5mL)中的溶液中并在氢气气氛在室温下搅拌6h。将反应混合物经硅藻土过滤并在真空中浓缩。将残余物再溶解于乙醇(5mL)中,添加铂/钒(55mg,1/2%,在木炭上)并将其在氢气气氛下搅拌3h。将反应混合物经硅藻土过滤并在真空中浓缩以得到213mg粗5-氨基-2-[3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1017] 将来自先前步骤的粗材料(213mg)溶解于二甲基甲酰胺(5mL)中,随后添加(2-氟苯基)乙酸(112mg,0.727mmol)、N,N-二异丙基乙胺(196mg,1.94mmol)和HATU(276mg,0.727mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后将其在真空中浓缩并用乙酸乙酯和水萃取。将水相用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,使用沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩得到标题化合物,其通过制备型HPLC纯化(94mg,0.163mmol,经2个步骤的产率为31%,90%纯度)。

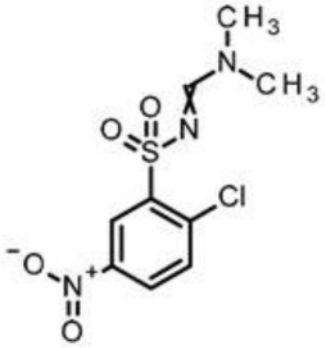
[1018] LC-MS(方法B):Rt=1.21min,MS(ESIpos):m/z=576[M+H]$^+$

[1019] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]3.62(s,3H),3.67(s,3H),3.82(s,2H),3.99(d,2H),6.33-6.37(m,2H),7.07(d,1H),7.17-7.24(m,2H),7.21(t,1H),7.31-7.38(m,1H),7.40-7.46(m,1H),7.60(d,1H),7.67(t,1H),7.94(dd,1H),8.18(d,1H),8.92(s,1H),10.76

(s,1H)。

[1020] 中间体17

[1021] 2-氯-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-硝基苯磺酰胺

[1022] 

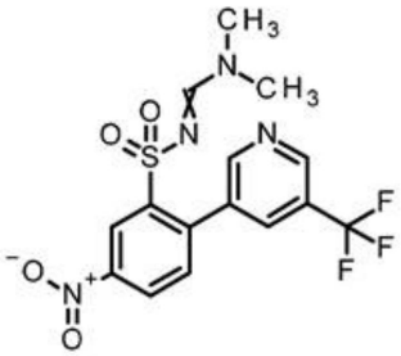
[1023] 将1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(3.02g,25.4mmol)添加至2-氯-5-硝基苯磺酰胺(3.00g,12.7mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(43mL)中的溶液中并在室温下搅拌2天。将反应混合物在真空中浓缩并将残余物用二氯甲烷/水萃取。将有机相用盐水洗涤并干燥。在真空中浓缩得到粗标题化合物(4.18g,定量,大约90%纯度),其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1024] LC-MS(方法A):Rt=0.86min;MS(ESIpos):m/z=292[M+H]$^+$

[1025] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]2.94-2.96(m,3H),3.20(s,3H),7.91(d,1H),8.31-8.33(m,1H),8.39(dd,1H),8.69(d,1H)。

[1026] 中间体18

[1027] N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-硝基-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯磺酰胺

[1028] 

[1029] 将2-氯-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-硝基苯磺酰胺(1.10g,3.77mmol)溶解于脱气的正丙醇(33mL)中并用[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]硼酸(1.08g,5.68mmol)、双(三苯基膦)钯(II)二氯化物(132mg,0.189mmol)和三苯基膦(49.5mg,0.189mmol)处理。添加脱气的2M碳酸钾水溶液(5.65mL),将小瓶密封并在100℃下搅拌16小时。在冷却至室温之后,添加水并将其用乙酸乙酯萃取三次,随后在真空中浓缩。

[1030] 如先前所述通过在室温下用1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺/NDMF搅拌来再保护部分脱保护的靶分子。将反应混合物在真空中浓缩并将残余物通过制备型HPLC(Chromatorex C-1810μm,125×30mm,乙腈/水+0.1%氨水(32%))纯化以得到标题化合物(174mg,0.432mmol,11%产率,95%纯度)。

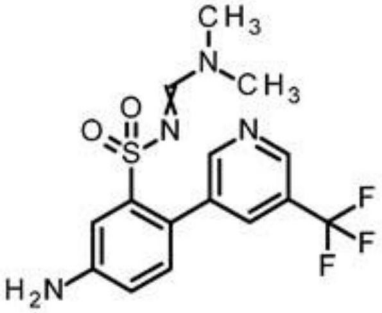
[1031] LC-MS(方法B):Rt=1.08min;MS(ESIpos):m/z=403[M+H]$^+$

[1032] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]2.76(s,3H),2.99(s,3H),7.76(s,1H),7.81(d,

1H),8.33-8.36(m,1H),8.52(dd,1H),8.76(d,1H),8.88(d,1H),9.09(dd,1H)。

[1033] 中间体19

[1034] 5-氨基-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯磺酰胺

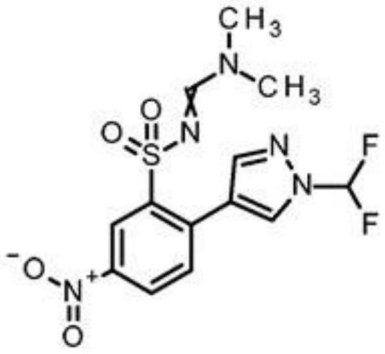
[1035] 

[1036] 将Pd/C(10%载量,21mg)添加至N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-硝基-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯磺酰胺(174mg,0.39mmol)于甲醇(10mL)和二氧杂环己烷(10mL)的混合物中的溶液中并在氢气气氛在室温下搅拌过夜。过滤掉催化剂,用乙酸乙酯洗涤并将滤液在真空中浓缩以得到标题化合物(140mg,定量,95%纯度),其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1037] LC-MS(方法A):Rt=0.90min;MS(ESIpos):m/z=373[M+H]$^+$。

[1038] 中间体20

[1039] 2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-硝基苯磺酰胺

[1040] 

[1041] 将2-氯-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-硝基苯磺酰胺(1.00g,3.43mmol)溶解于脱气的正丙醇(30mL)中并用1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(1.25g,5.14mmol)、双(三苯基膦)钯(II)二氯化物(121mg,0.171mmol)和三苯基膦(45.0mg,0.171mmol)处理。添加脱气的2M碳酸钾水溶液(5.14mL),将小瓶密封并在100℃下搅拌16小时。在冷却至室温之后,添加水并将其用乙酸乙酯萃取三次,随后在真空中浓缩。

[1042] 将残余物再溶解于甲醇(25mL)和正丙醇(25mL)的混合物中并添加浓氨水(50mL)以完全脱保护靶分子,用于更容易纯化。将反应混合物用二氯甲烷和乙酸乙酯萃取。将有机相干燥,随后在真空中浓缩并通过制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125×30mm,乙腈/水+0.1%氨水(32%))纯化以得到2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-5-硝基苯磺酰胺(383mg)。

[1043] 接下来,如先前所述通过在室温下用1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺/DMF搅拌来再保护脱保护的靶分子。在真空中浓缩得到标题化合物(418mg),其未经进一步纯化即用于

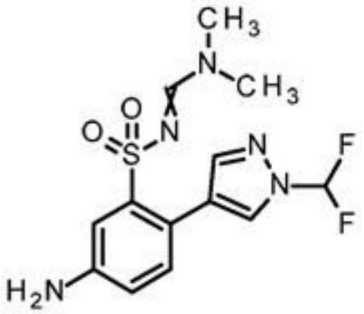
下一步骤中。

[1044] LC-MS(方法B):Rt＝0.98min;MS(ESIpos):m/z＝374[M+H]$^+$

[1045] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]2.76(d,3H),3.02(s,3H),7.85(d,1H),7.91-7.93(m,2H),7.95(t,1H),8.19-8.21(m,1H),8.43(dd,1H),8.72(d,1H),8.77(d,1H)。

[1046] 中间体21

[1047] 5-氨基-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-[(二甲基氨基)亚甲基]苯磺酰胺

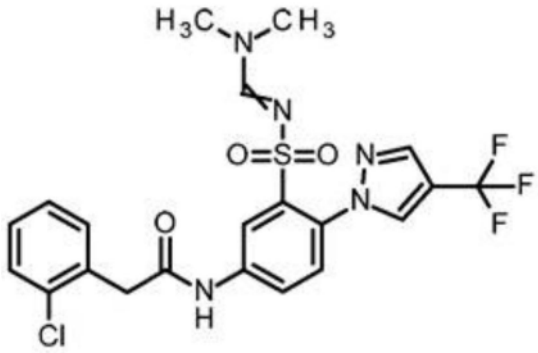
[1048] 

[1049] 将Pd/C(10％载量,54mg)添加至2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-硝基苯磺酰胺(418mg,1.01mmol)于甲醇(10mL)和二氧杂环己烷(10mL)的混合物中的溶液中并在氢气气氛在室温下搅拌过夜。过滤掉催化剂,用乙酸乙酯洗涤并将滤液在真空中浓缩以得到粗标题化合物(370mg,定量,90％纯度),其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1050] LC-MS(方法A):Rt＝0.74min;MS(ESIpos):m/z＝344[M+H]$^+$。

[1051] 中间体22

[1052] 2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基)乙酰胺

[1053] 

[1054] 将2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺(2.00g,3.92mmol)溶解于二甲基甲酰胺(13.3mL)中并用二甲基甲酰胺二甲基乙酸酯(dimethylformamide dimethyl acetate)(935mg,7.85mmol)处理,随后在室温下搅拌整个周末。将反应混合物在真空中减少(reduced)并用二氯甲烷和水萃取。所期望的化合物已部分地沉淀。将有机相干燥,在真空中浓缩并通过在正丙醇中作为悬浮液搅拌来进一步纯化,随后过滤。将所有沉淀的级分合并以得到纯度足以用于下一步骤的标题化合物(1.33g,2.59mmol,66％产率,95％纯度)。

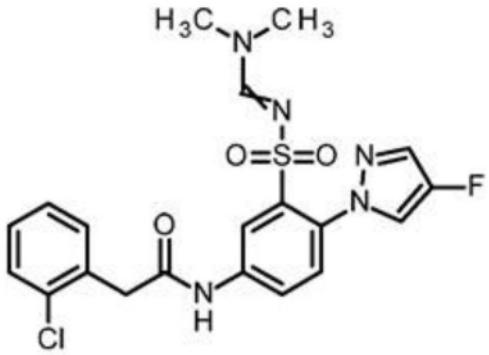
[1055] LC-MS(方法B):Rt＝1.19min;MS(ESIpos):m/z＝514[M+H]$^+$

[1056] 主要E/Z-异构体^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]2.77(s,3H),3.01(s,3H),3.91

(s,2H),7.30-7.36(m,2H),7.43-7.52(m,3H),7.58(s,1H),7.97(dd,1H),8.14(s,1H),8.38(d,1H),8.62-8.64(m,1H),10.80(s,1H)。

[1057] 中间体23

[1058] 2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}-4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯基]乙酰胺

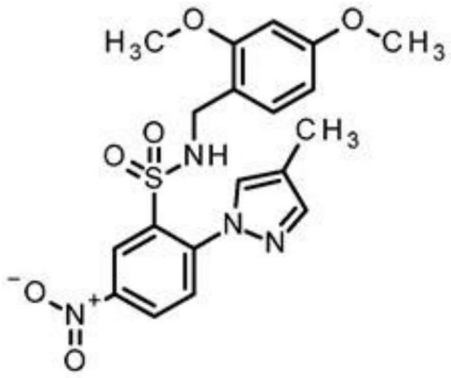
[1059] 

[1060] 将2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺(125mg,0.31mmol)溶解于二甲基甲酰胺(1mL)中,并用二甲基甲酰胺二甲基乙酸酯(dimethylformamide dimethyl acetate)(72.9mg,0.61mmol)处理,随后在室温下搅拌整个周末。将反应混合物在真空中减少(reduced)并用二氯甲烷和水萃取。将有机相用盐水洗涤并经硫酸钠干燥并在真空中浓缩以得到纯度足以用于下一步骤的标题化合物(167mg,定量)。

[1061] LC-MS(方法A):Rt=1.06min;MS(ESIpos):m/z=464[M+H]$^+$。

[1062] 中间体24

[1063] N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯磺酰胺

[1064] 

[1065] 向2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(800mg,2.07mmol)于乙腈(16mL)中的溶液中添加4-甲基-1H-吡唑(260μl,3.1mmol,CAS-RN 7554-65-5)和粉末状碳酸钾(857mg,6.20mmol)并将其在140℃下在微波中辐射2h。在进一步添加4-甲基-1H-吡唑(347μl,4.1mmol)之后,将混合物在140℃下在微波中再次辐射2h。将反应混合物在真空中浓缩并将残余物用二氯甲烷和水萃取。将水相用二氯甲烷洗涤三次。然后,将合并的有机相用盐水洗涤并使用沃特曼过滤器干燥。在减压下浓缩得到标题化合物,其通过快速色谱纯化(718mg,64%产率,80%纯度)。

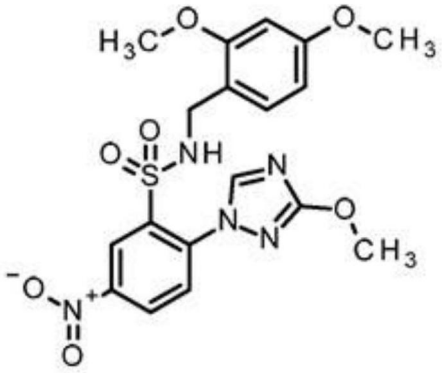
[1066] LC-MS(方法B):Rt=1.30min;MS(ESIpos):m/z=433[M+H]$^+$

[1067] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.13(s,3H),3.41(s,3H),3.60(s,3H),4.17(d,

2H),6.09(d,1H),6.26(dd,1H),7.09(d,1H),7.77(d,1H),7.81(s,1H),8.11(s,1H),8.17(d,1H),8.28(t,1H),8.40(dd,1H)。

[1068] 中间体25

[1069] N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(3-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯磺酰胺

[1070] 

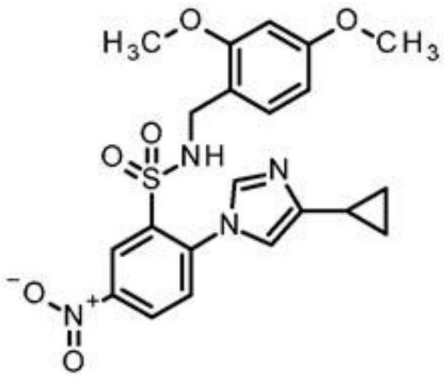
[1071] 向2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(700mg,1.81mmol)于乙腈(19mL)中的溶液中添加3-甲氧基-4H-1,2,4-三唑(269mg,2.71mmol)和粉末状碳酸钾(750mg,5.43mmol)并将混合物在120℃下在微波中辐射1h。将反应混合物过滤并在真空中浓缩,并将残余物用二氯甲烷和水萃取。将水相用二氯甲烷洗涤三次。然后,将合并的有机相用盐水洗涤并使用沃特曼过滤器干燥。在减压下浓缩得到标题化合物,其通过快速色谱纯化(293mg,31%产率,85%纯度)。

[1072] LC-MS(方法A):Rt=1.08min;MS(ESIpos):m/z=450[M+H]$^+$

[1073] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.30(s,3H),3.51(s,3H),3.62(s,3H),4.12(d,2H),6.16(d,1H),6.27(dd,1H),7.09(d,1H),7.83(t,1H),7.85(d,1H),8.18(d,1H),8.35(s,1H),8.43(dd,1H)。

[1074] 中间体26

[1075] 2-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺

[1076] 

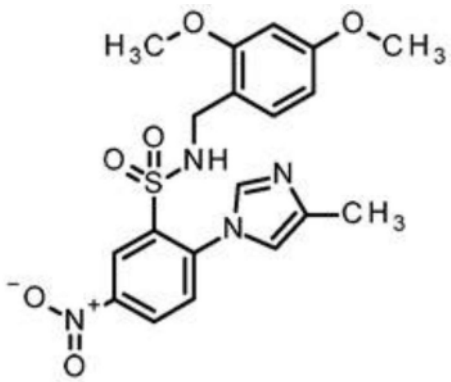
[1077] 向2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(700mg,1.81mmol)于乙腈(14mL)中的溶液中添加5-环丙基-1H-咪唑(294mg,2.71mmol,CAS-RN 89830-98-8)和粉末状碳酸钾(750mg,5.43mmol)并将混合物在120℃下在微波中辐射1h。添加4-环丙基-1H-咪唑(196mg,1.81mmol),并在140℃下继续微波辐射2h。将反应混合物过滤并在真空中浓缩,并将残余物用二氯甲烷和水萃取。将水相用二氯甲烷洗涤三次。然后,将合并的有机相用盐水洗涤并使用沃特曼过滤器干燥。在减压下浓缩得到标题化合物,其通过快速色谱纯化(309mg,22%产率,60%纯度)。

[1078] LC-MS(方法A):Rt＝1.06min;MS(ESIpos):m/z＝459[M+H]$^+$

[1079] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:0.71(m,2H),0.82(m,2H),1.87(m,1H),3.61(s,3H),3.68(s,3H),4.01(d,2H),6.33(d,1H),6.36(dd,1H),7.02(d,1H),7.17(s,1H),7.67(d,1H),7.74(s,1H),8.41(dd,1H),8.43(d,1H),8.49(t,1H)。

[1080] 中间体27

[1081] N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯磺酰胺

[1082] 

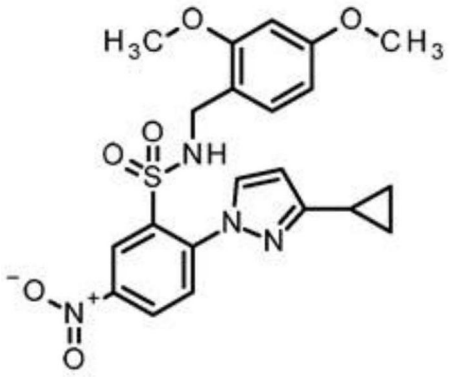
[1083] 向2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(700mg,1.81mmol)于乙腈(14mL)中的溶液中添加5-甲基-1H-咪唑(223mg,2.71mmol,CAS-RN 822-36-6)和粉末状碳酸钾(750mg,5.43mmol)并将混合物在110℃下在微波中辐射2h。添加4-甲基-1H-咪唑(223mg,2.71mmol),并在110℃下继续微波辐射2h。将反应混合物过滤并在真空中浓缩,并将残余物用二氯甲烷和水萃取。将水相用二氯甲烷洗涤三次。然后,将合并的有机相用盐水洗涤并使用沃特曼过滤器干燥。在减压下浓缩得到标题化合物,其通过快速色谱纯化(252mg,29%产率,90%纯度)。

[1084] LC-MS(方法B):Rt＝1.03min;MS(ESIpos):m/z＝433[M+H]$^+$

[1085] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.18(s,3H),3.60(s,3H),3.68(s,3H),4.01(d,2H),6.33(d,1H),6.34(dd,1H),7.00(d,1H),7.12(s,1H),7.66(d,1H),7.75(s,1H),8.41(dd,1H),8.43(d,1H),8.46(t,1H)。

[1086] 中间体28

[1087] 2-(3-环丙基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺

[1088] 

[1089] 向2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(700mg,1.81mmol)于乙腈(14mL)中的溶液中添加3-环丙基-1H-吡唑(240μl,2.71mmol,CAS-RN 100114-57-6)和粉末状碳酸钾(750mg,5.43mmol)并将混合物在120℃下在微波中辐射1h。添加5-环丙基-1H-吡

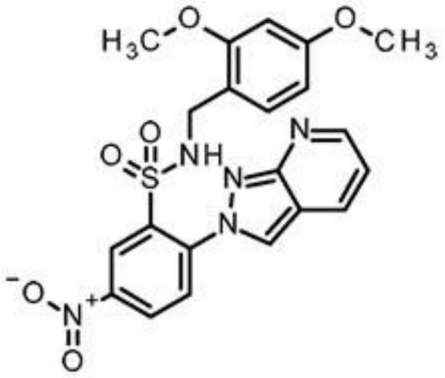
唑(240μl,2.71mmol),并在140℃下继续微波辐射2h。将反应混合物过滤并在真空中浓缩,并将残余物用二氯甲烷和水萃取。将水相用二氯甲烷洗涤三次。然后,将合并的有机相用盐水洗涤并使用沃特曼过滤器干燥。在减压下浓缩得到标题化合物,其通过快速色谱纯化(187mg,21%产率,95%纯度)。

[1090] LC-MS(方法B):Rt=1.34min,MS(ESIpos):m/z=459[M+H]$^+$

[1091] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:0.76(m,2H),1.00(m,2H),2.03(m,1H),3.40(s,3H),3.60(s,3H),4.17(s,2H),6.11(d,1H),6.28(dd,1H),6.42(d,1H),7.09(d,1H),7.78(d,1H),8.18(d,1H),8.21(d,1H),8.37(t,1H),8.39(dd,1H)。

[1092] 中间体29

[1093] N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-(2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-2-基)苯磺酰胺

[1094] 

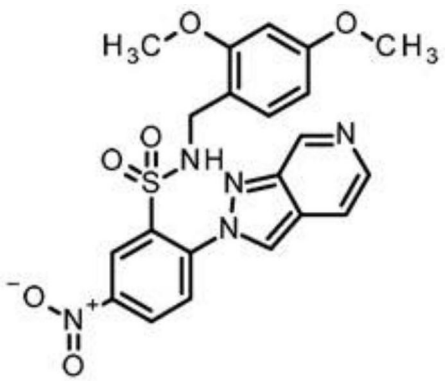
[1095] 向2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(700mg,1.81mmol)于乙腈(18mL)中的溶液中添加1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(307mg,2.58mmol,CAS-RN 271-73-8)和粉末状碳酸钾(750mg,5.43mmol)并将混合物在120℃下在微波中辐射2h。将反应混合物过滤并在真空中浓缩,并将残余物用二氯甲烷和水萃取。将水相用二氯甲烷洗涤三次。然后,将合并的有机相用盐水洗涤并使用沃特曼过滤器干燥。在减压下浓缩得到标题化合物,其通过快速色谱纯化(428mg,37%产率,70%纯度)。

[1096] LC-MS(方法B):Rt=1.24min;MS(ESIpos):m/z=470[M+H]$^+$

[1097] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.51(s,3H),3.62(s,3H),4.20(d,2H),6.15(d,1H),6.29(dd,1H),7.13(d,1H),7.45(dd,1H),7.98(t,1H),8.14(d,1H),8.24(dd,1H),8.46(dd,1H),8.52(d,1H),8.63(dd,1H),8.65(s,1H)。

[1098] 中间体30

[1099] N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-(2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)苯磺酰胺

[1100] 

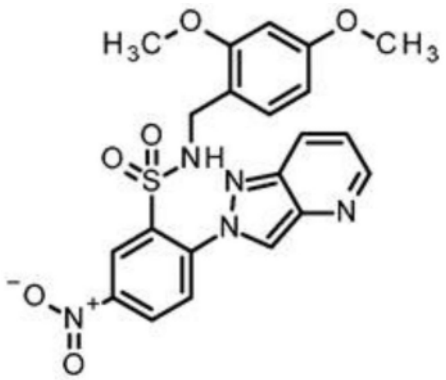
[1101] 向2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(700mg,1.81mmol)于乙腈(18mL)中的溶液中添加1H-吡唑并[3,4-c]吡啶(307mg,2.58mmol,CAS-RN 271-47-6)和粉末状碳酸钾(750mg,5.43mmol)并将混合物在120℃下在微波中辐射2h。将反应混合物过滤并在真空中浓缩,并将残余物用二氯甲烷和水萃取。将水相用二氯甲烷洗涤三次。然后,将合并的有机相用盐水洗涤并使用沃特曼过滤器干燥。在减压下浓缩得到标题化合物,其通过快速色谱纯化(610mg,72%产率,95%纯度)。

[1102] LC-MS(方法B):Rt=1.15min,MS(ESIpos):m/z=470[M+H]$^+$

[1103] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.55(s,3H),3.64(s,3H),4.15(d,2H),6.19(d,1H),6.29(dd,1H),7.07(d,1H),7.96(dd,1H),7.99(t,1H),8.10(d,1H),8.33(d,1H),8.45(d,1H),8.50(dd,1H),8.71(d,1H),9.00(s,1H)。

[1104] 中间体31

[1105] N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-(2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基)苯磺酰胺

[1106] 

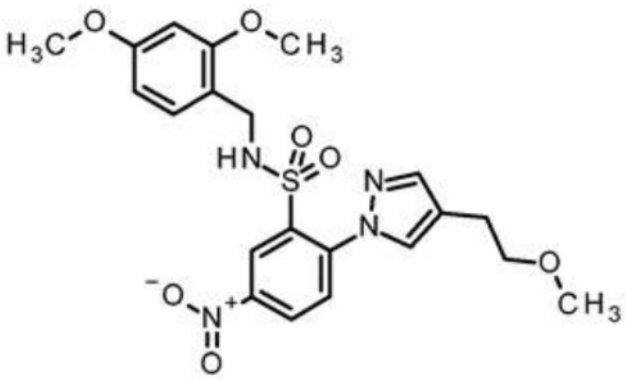
[1107] 向2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(700mg,1.81mmol)于乙腈(18mL)中的溶液中添加1H-吡唑并[4.3-b]吡啶(307mg,2.58mmol,CAS-RN 272-52-6)和粉末状碳酸钾(750mg,5.43mmol)并将混合物在120℃下在微波中辐射2h。将反应混合物过滤并在真空中浓缩,并将残余物用二氯甲烷和水萃取。将水相用二氯甲烷洗涤三次。然后,将合并的有机相用盐水洗涤并使用沃特曼过滤器干燥。在减压下浓缩得到标题化合物,其通过快速色谱纯化(270mg,20%产率,60%纯度)。

[1108] LC-MS(方法B):Rt=1.16min;MS(ESIpos):m/z=470[M+H]$^+$

[1109] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.55(s,3H),3.63(s,3H),4.16(d,2H),6.18(d,1H),6.29(dd,1H),7.08(d,1H),7.54(dd,1H),7.99(d,1H),8.00(t,1H),8.01(dd,1H),8.32(d,1H),8.49(dd,1H),8.71(dd,1H),8.80(s,1H)。

[1110] 中间体32

[1111] N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-1-基]-5-硝基苯磺酰胺

[1112] 

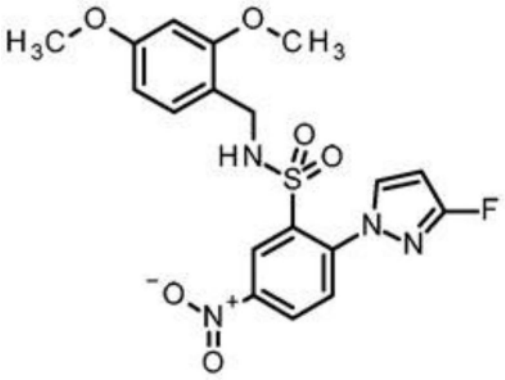
[1113] 向2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(1.41g,3.65mmol)于乙腈(16mL)中的溶液中添加4-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑(260μl,3.1mmol,CAS-RN 1696383-18-12)和粉末状碳酸钾(1.51g,10.9mmol)并将其在140℃下在微波中辐射2h。过滤反应混合物,在真空中浓缩,并将残余物通过HPLC纯化(300mg,15%产率,85%纯度)。

[1114] LC-MS(方法B):Rt=1.26min;MS(ESIpos):m/z=477[M+H]$^+$

[1115] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.75(t,2H),3.29(s,3H),3.43(s,3H),3.55(t,2H),3.60(s,3H),4.16(d,2H),6.11(d,1H),6.26(dd,1H),7.09(d,1H),7.78(d,1H),7.85(s,1H),8.17(s,1H),8.19(d,1H),8.26(t,1H),8.40(dd,1H)。

[1116] 中间体33

[1117] N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(3-氟-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯磺酰胺

[1118] 

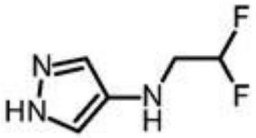
[1119] 向2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(700mg,1.81mmol)于乙腈(19mL)中的溶液中添加3-氟-1H-吡唑(234mg,2.71mmol,CAS-RN 14521-81-4)和粉末状碳酸钾(750mg,5.43mmol)并将混合物在120℃下在微波中辐射2h。添加3-氟-1H-吡唑(234mg,2.71mmol),并在120℃下继续微波辐射2h。将反应混合物过滤并在真空中浓缩,并将残余物用二氯甲烷和水萃取。将水相用二氯甲烷洗涤三次。然后,将合并的有机相用盐水洗涤并使用沃特曼过滤器干燥。在减压下浓缩得到标题化合物,其通过快速色谱纯化(567mg,61%产率,85%纯度)。

[1120] LC-MS(方法B):Rt=1.25min;MS(ESIpos):m/z=437[M+H]$^+$

[1121] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.52(s,3H),3.63(s,3H),4.14(s,2H),6.19(d,1H),6.28(dd,1H),6.46(dd,1H),7.06(d,1H),7.82(d,1H),8.04(s,1H),8.23(dd,1H),8.26(d,1H),8.44(dd,1H)。

[1122] 中间体34

[1123] N-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-胺

[1124] 

[1125] 向1H-吡唑-4-胺(300mg,95%纯度,3.43mmol)于乙腈(17mL)中的溶液中添加三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(690μl,5.1mmol,CAS-RN 74427-22-8)、粉末状碳酸钾(1.06g,7.65mmol)和三乙胺(720μL,5.1mmol)。将混合物加热至120℃过夜。对于处理,将其过滤,并将固体用乙酸乙酯冲洗。在真空中浓缩滤液,随后通过快速色谱,得到标题化合物(505mg,90%产率,90%纯度)。

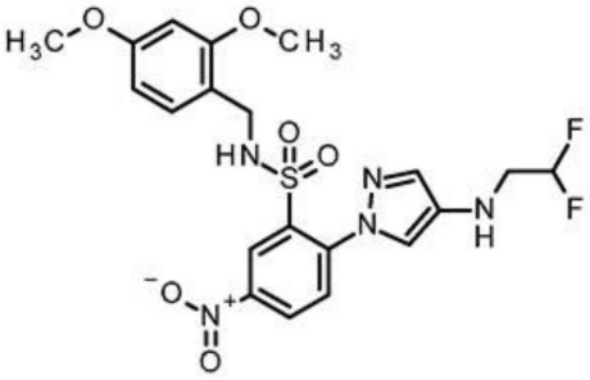
[1126] LC-MS(方法B):Rt=0.43min

[1127] MS(ESIpos):m/z=148$(M+H)^+$

[1128] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.23(tdd,2H),4.72(t,1H),6.05(tt,1H),7.12(s,2H),12.10(s,1H)。

[1129] 中间体35

[1130] 2-{4-[(2,2-二氟乙基)氨基]-1H-吡唑-1-基}-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺

[1131] 

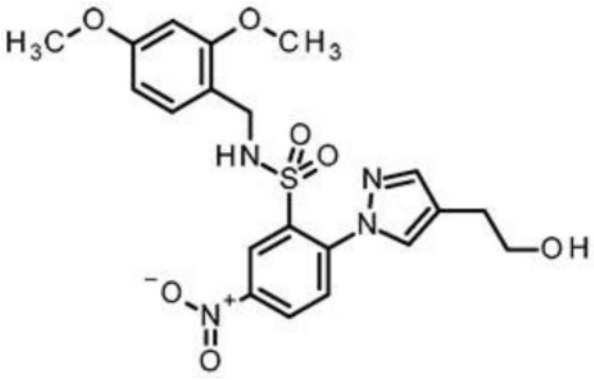
[1132] 向2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(623mg,1.53mmol)于乙腈(16mL)中的溶液中添加N-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-胺(500mg,3.06mmol)和粉末状碳酸钾(634mg,4.59mmol)并将其在120℃下在微波中辐射12h。将反应混合物过滤,在真空中浓缩,并将残余物通过快速色谱纯化(280mg,31%产率,85%纯度)。

[1133] LC-MS(方法A):Rt=1.23min;MS(ESIpos):m/z=498$[M+H]^+$

[1134] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.38(m,2H),3.38(s,3H),3.59(s,3H),4.16(d,2H),5,49(t,1H),6.08(d,1H),6,15(tt,1H),6.25(dd,1H),7.08(d,1H),7.65(s,1H),7.73(d,1H),7.80(s,1H),8.17(d,1H),8.24(t,1H),8.38(dd,1H)。

[1135] 中间体36

[1136] N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-1-基]-5-硝基苯磺酰胺

[1137] 

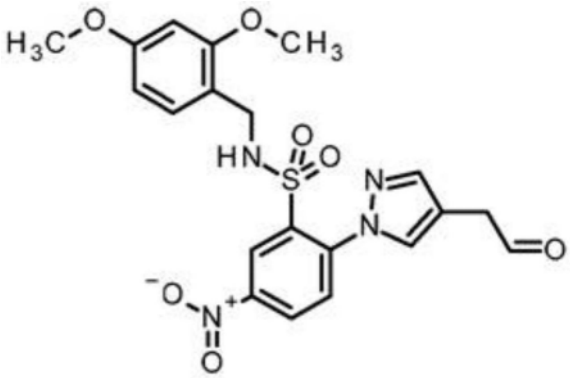
[1138] 向2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(661mg,1.71mmol)于乙腈(13mL)中的溶液中添加2-(1H-吡唑-4-基)乙醇(383mg,3.42mmol,CAS-RN 180207-57-2)和粉末状碳酸钾(944mg,6.83mmol),并将混合物在140℃下在微波中辐射2h。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用盐水洗涤并使用沃特曼过滤器干燥。在减压下浓缩得到标题化合物,其通过快速色谱纯化(285mg,34%产率,95%纯度)。

[1139] LC-MS(方法B):Rt=1.08min;MS(ESIpos):m/z=463(M+H)$^+$

[1140] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.66(t,2H),3.42(s,3H),3.60(s,3H),3.62(td,2H),4.17(d,2H),4.75(t,1H),6.11(d,1H),6.26(dd,1H),7.09(d,1H),7.78(d,1H),7.85(s,1H),8.15(s,1H),8.19(d,1H),8.28(t,1H),8.40(dd,1H)。

[1141] 中间体37

[1142] N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[4-(2-氧代乙基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺

[1143] 

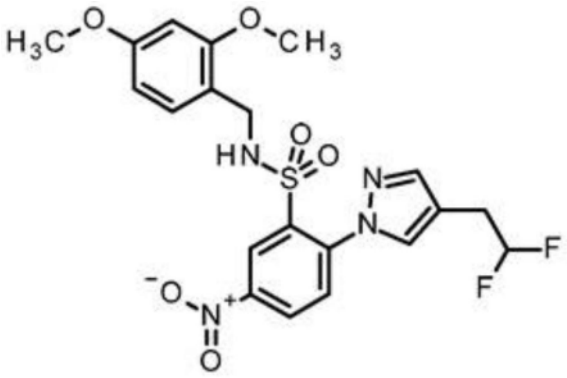
[1144] 向N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-1-基]-5-硝基-苯磺酰胺(279mg,573μmol,95%纯度)于二氯甲烷(19mL)中的溶液中添加1,1,1-三(乙酰基氧基)-1λ^5,2-苯碘酰(benziodoxol)-3(1H)-酮(486mg,1.15mmol),并将混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物用硫代硫酸钠水溶液(10%)和饱和碳酸氢钠水溶液(1:1)稀释,并用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用盐水洗涤并使用沃特曼过滤器干燥。在减压下浓缩得到粗标题化合物,其未经进一步纯化即使用(440mg,33%产率,20%纯度)。

[1145] LC-MS(方法B):Rt=1.11min;MS(ESIpos):m/z=461(M+H)$^+$

[1146] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.44(s,3H),3.61(s,3H),3.77(t,2H),4.17(d,2H),6.12(d,1H),6.27(dd,1H),7.09(d,1H),7.80(d,1H),7.90(s,1H),8.20(d,1H),8.23(t,1H),8.26(s,1H),8.42(dd,1H),9.71(t,1H)。

[1147] 中间体38

[1148] 2-[4-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-1-基]-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺

[1149] 

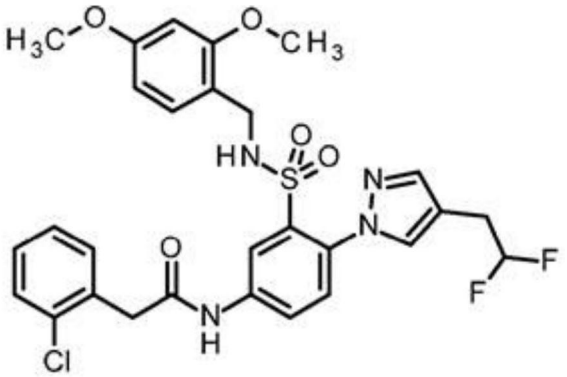
[1150] 向粗N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[4-(2-氧代乙基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(440mg,191μmol,20%纯度)于四氢呋喃(500μL)中的溶液中添加2-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-N-(三氟-λ⁴-硫烷基)乙胺(210mL,2.7M,于甲苯中,570μmol),并将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。将有机相使用沃特曼过滤器干燥并在真空中蒸发。通过快速色谱纯化得到标题化合物(56mg,43%产率,70%纯度)。

[1151] LC-MS(方法B):Rt=1.26min;MS(ESIpos):m/z=483(M+H)⁺

[1152] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.16(td,2H),3.44(s,3H),3.61(s,3H),4.16(d,2H),6.12(d,1H),6.26(tt,1H),6.26(dd,1H),7.09(d,1H),7.79(d,1H),7.89(s,1H),8.20(d,1H),8.20(t,1H),8.26(s,1H),8.42(dd,1H)。

[1153] 中间体39

[1154] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-1-基]-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}乙酰胺

[1155] 

[1156] 将氯化锡(II)二水合物(530mg,2.35mmol)添加至2-[4-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-1-基]-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(227mg,469μmol)于二氧杂环己烷(6mL)中的溶液中,随后在70℃下搅拌6h。将反应混合物在真空中浓缩。将水添加至残余物中并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相经硅藻土过滤,用盐水洗涤,使用硫酸钠干燥,并在真空中浓缩以得到245mg粗5-氨基-2-[4-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-1-基]-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

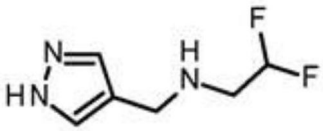
[1157] 将来自先前步骤的粗材料(217mg)溶解于DMF(6mL)中,随后添加(2-氯苯基)乙酸(84mg,492μmol)、N,N-二异丙基乙胺(230μL,1.3mmol)和HATU(187mg,492μmol)。将反应混

合物在室温下搅拌3.5h。添加饱和碳酸氢钠水溶液并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩以得到标题化合物,其未经进一步纯化即使用(336mg,40%纯度,经2个步骤的产率为47%)。

[1158] LC-MS(方法A):Rt=1.34min;MS(ESIpos):m/z=605(M+H)$^+$。

[1159] 中间体40

[1160] 2,2-二氟-N-(1H-吡唑-4-基甲基)乙胺

[1161] 

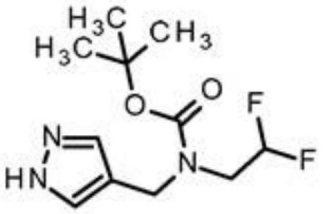
[1162] 向1-(1H-吡唑-4-基)甲胺二盐酸盐(500mg,2.94mmol)于乙腈(30mL)中的溶液中添加三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(590μL,4.4mmol,CAS-RN 74427-22-8)、粉末状碳酸钾(1.02g,7.35mmol)和三乙胺(1.2mL,8.8mmol)。将混合物加热至100℃持续4h且降至70℃过夜。对于处理,将其过滤,并将固体用二氯甲烷冲洗。在真空中浓缩滤液,随后用二氯甲烷萃取残余物并蒸发有机相,得到标题化合物(482mg,86%产率,85%纯度)。

[1163] LC-MS(方法B):Rt=0.49min;MS(ESIpos):m/z=162(M+H)$^+$

[1164] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.82(td,2H),3.61(s,2H),5.98(tt,1H),7.50(s,2H)。

[1165] 中间体41

[1166] (2,2-二氟乙基)(1H-吡唑-4-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[1167] 

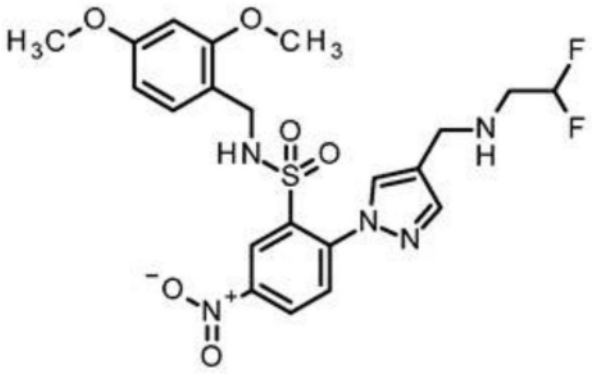
[1168] 向2,2-二氟-N-(1H-吡唑-4-基甲基)乙胺(370mg,2.30mmol)于二氯甲烷(23mL)中的溶液中添加二碳酸二-叔丁酯(551mg,2.53mmol),并将混合物在室温下搅拌90min。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释,并用二氯甲烷萃取。将合并的有机相在减压下浓缩,得到粗标题化合物,其未经进一步纯化即使用(302mg,45%产率,90%纯度)。

[1169] LC-MS(方法B):Rt=0.95min;MS(ESIpos):m/z=262(M+H)$^+$

[1170] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.82(td,2H),3.62(s,2H),5.99(tt,1H),7.74(s,2H),8.12(s,2H)。

[1171] 中间体42

[1172] 2-(4-{[(2,2-二氟乙基)氨基]甲基}-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺

[1173] 

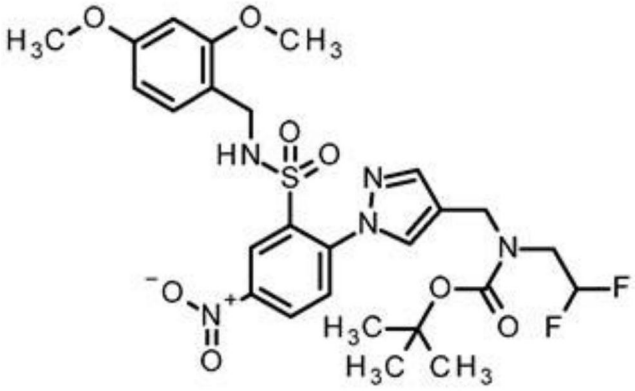
[1174] 向2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(200mg,517μmol)于乙腈(10mL)中的溶液中添加(2,2-二氟乙基)(1H-吡唑-4-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,90%纯度,1.03mmol)和粉末状碳酸钾(286mg,2.07mmol),并将混合物在120℃下在微波中辐射4h。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用盐水洗涤并使用沃特曼过滤器干燥。在减压下浓缩得到标题化合物,其通过快速色谱纯化(84mg,22%产率,70%纯度)。

[1175] LC-MS(方法B):Rt=1.21min:MS(ESIpos):m/z=512$(M+H)^+$

[1176] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.89(td,2H),3.44(s,3H),3.61(s,3H),3.71(s,2H),4.16(d,2H),6.02(tt,1H),6.12(d,1H),6.27(dd,1H),7.09(d,1H),7.80(d,1H),7.90(s,1H),8.19(d,1H),8.21(s,1H),8.26(t,1H),8.41(dd,1H)。

[1177] 中间体43

[1178] (2,2-二氟乙基)[(1-{2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-硝基苯基}-1H-吡唑-4-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯

[1179] 

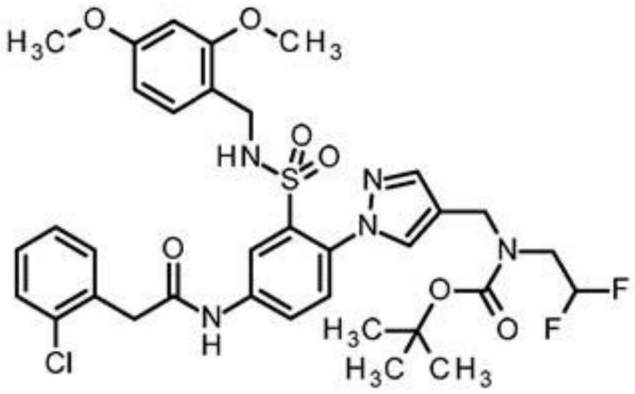
[1180] 向2-(4-{[(2,2-二氟乙基)氨基]甲基}-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(370mg,723μmol)于二氯甲烷(7mL)中的溶液中添加二碳酸二-叔丁酯(174mg,796μmol)和4-(二甲基氨基)吡啶(4.4mg,36μmol),并将混合物在室温下搅拌过夜。添加另一部分的二碳酸二-叔丁酯(174mg,796μmol)和4-(二甲基氨基)吡啶(4.4mg,36μmol),且继续搅拌3h。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释,并用二氯甲烷萃取。将合并的有机相在减压下浓缩,得到粗标题化合物,其未经进一步纯化即使用(150mg,17%产率,50%纯度)。

[1181] LC-MS(方法B):Rt=1.42min

[1182] MS(ESIpos):m/z=612$(M+H)^+$。

[1183] 中间体44

[1184] {[1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}(2,2-二氟乙基)氨基甲酸叔丁酯

[1185] 

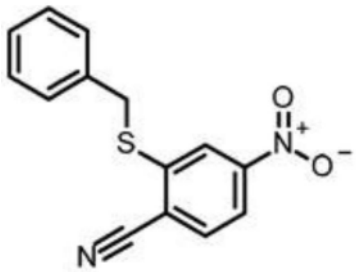
[1186] 将氯化锡(II)二水合物(277mg,1.23mmol)添加至(2,2-二氟乙基)[(1-{2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-硝基苯基}-1H-吡唑-4-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(150mg,123μmol,50%纯度)于二氧杂环己烷(3mL)中的溶液中,随后在70℃下搅拌4h。将反应混合物在真空中浓缩。将水添加至残余物中并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相经硅藻土过滤,用盐水洗涤,使用硫酸钠干燥,并在真空中浓缩以得到74mg粗[(1-{4-氨基-2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}-1H-吡唑-4-基)甲基](2,2-二氟乙基)氨基甲酸叔丁酯,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1187] 将来自先前步骤的粗材料(74mg)溶解于DMF(2.5mL)中,随后添加(2-氯苯基)乙酸(33mg,191μmol)、N,N-二异丙基乙胺(89μL,510μmol)和HATU(72.6mg,191μmol)。将反应混合物在室温下搅拌3h。添加饱和碳酸氢钠水溶液并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩以得到标题化合物,其未经进一步纯化即使用(76mg,50%纯度,经2个步骤的产率为42%)。

[1188] LC-MS(方法A):Rt=1.36min;MS(ESIpos):m/z=734$(M+H)^+$。

[1189] 中间体45

[1190] 2-(苄基硫烷基)-4-硝基苯甲腈

[1191] 

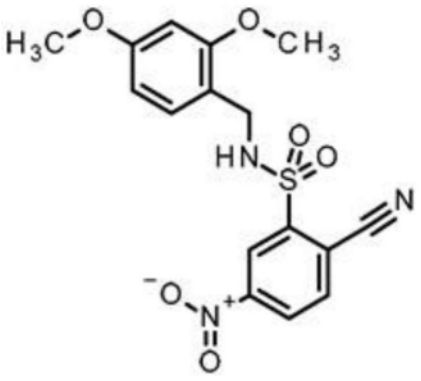
[1192] 向2-溴-4-硝基苯甲腈(400mg,1.76mmol)于二氧杂环己烷(34mL)中的溶液中添加苯基甲硫醇(197μL,1.67mmol)、(9,9-二甲基-9H-呫吨-4,5-二基)双(二苯基磷烷)(51mg,88μmol)、三(二苄叉丙酮)二钯(0)氯仿加合物(91mg,88μmol)和N,N-二异丙基乙胺(614μL,3.5mmol),并将混合物在100℃下搅拌3h。将反应混合物在真空中浓缩,并溶于水和乙酸乙酯中。将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相经沃特曼过滤器干燥,并在减压下浓缩,得到粗标题化合物,其通过快速色谱纯化(457mg,91%产率,95%纯度)。

[1193] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:4.58(s,2H),7.28(dd,1H),7.35(dd,2H),7.44

(d,2H),8.10(dd,1H),8.12(d,1H),8.30(d,1H)。

[1194] 中间体46

[1195] 2-氰基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺

[1196] 

[1197] 将2-(苄基硫烷基)-4-硝基苯甲腈(450mg,1.55mmol,95%纯度)与N-氯琥珀酰亚胺(succimide)(634mg,4.75mmol)一起在室温下于乙酸(15mL)中搅拌3h。将反应混合物在真空中浓缩以得到390mg粗2-氰基-5-硝基苯磺酰氯,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

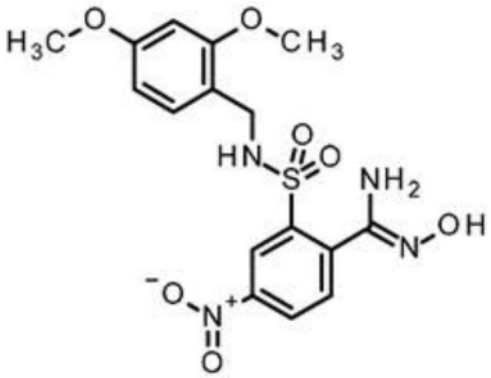
[1198] 将来自先前步骤的粗材料(390mg)溶解于二氯甲烷(7.7mL)中,随后在0℃下添加1-(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(291mg,1.74mmol)和碳酸氢钠(531mg,6.33mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1h并在室温下搅拌1h。将反应混合物在真空中浓缩,并溶于水和乙酸乙酯中。将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥,并在减压下浓缩,得到粗标题化合物,其通过快速色谱纯化(118mg,12%产率,60%纯度)。

[1199] LC-MS(方法B):Rt=1.05min;MS(ESIpos):m/z=378$(M+H)^+$

[1200] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.56(s,3H),3.62(s,3H),4.11(d,2H),6.11(d,1H),6.26(dd,1H),7.02(d,1H),8.20(d,1H),8.26(d,1H),8.43(dd,1H),8.76(t,1H)。

[1201] 中间体47

[1202] 2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-N'-羟基-4-硝基苯甲脒

[1203] 

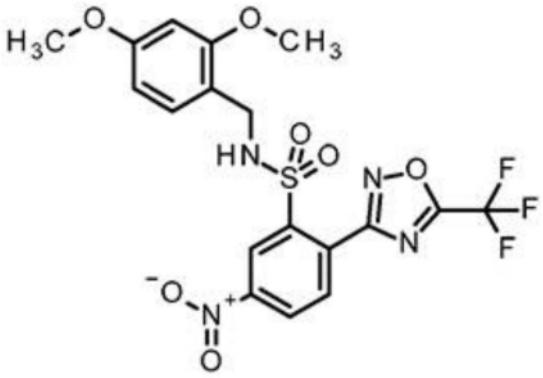
[1204] 将羟基氯化铵(258mg,3.71mmol)溶解于DMSO(5mL)中。在10℃下以小份添加叔丁醇钾(416mg,3.71mmol),随后搅拌1h。然后,添加2-氰基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(140mg,371μmol)于DMSO(3mL)中的溶液,并将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物倾倒至冰水上。将沉淀物过滤并在真空中干燥以得到标题化合物(126mg,74%产率,90%纯度)。

[1205] LC-MS(方法B):Rt＝0.99min;MS(ESIneg):m/z＝409(M-H)$^-$

[1206] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.47(s,3H),3.60(s,3H),4.07(d,2H),6.08(d,1H),6.23(s,2H),6.25(dd,1H),7.06(d,1H),7.79(d,1H),7.89(t,1H),8.03(d,1H),8.33(dd,1H),10.02(s,1H)。

[1207] 中间体48

[1208] N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯磺酰胺

[1209] 

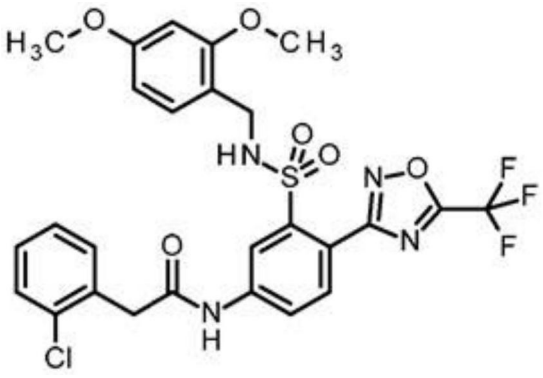
[1210] 将2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-N'-羟基-4-硝基苯甲脒(125mg,305μmol)与三氟乙酸酐(47μL,340μmol)在回流下于四氢呋喃(2.5mL)中一起搅拌2h并在室温下搅拌过夜。添加另外的三氟乙酸酐(43μL,300μmol)并将反应物加热至回流持续90min。将反应混合物溶于水中并用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥,并在减压下浓缩,得到粗标题化合物,其通过快速色谱纯化(87mg,56％产率,95％纯度)。

[1211] LC-MS(方法A):Rt＝1.36min;MS(ESIneg):m/z＝487(M-H)$^-$

[1212] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.54(s,3H),3.64(s,3H),4.07(d,2H),6.22(d,1H),6.27(dd,1H),7.01(d,1H),7.99(d,1H),8.13(t,1H),8.41(d,1H),8.52(dd,1H)。

[1213] 中间体49

[1214] 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基}乙酰胺

[1215] 

[1216] 将氯化锡(II)二水合物(196mg,870μmol)添加至N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯磺酰胺(85.0mg,174μmol)于二氧杂环己烷(2.2mL)中的溶液中,随后在70℃下搅拌4h并在室温下搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩。将水添加至残余物中并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相经硅藻土过滤,经沃特曼过滤器干燥,并在真空中浓缩以得到74mg粗5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-

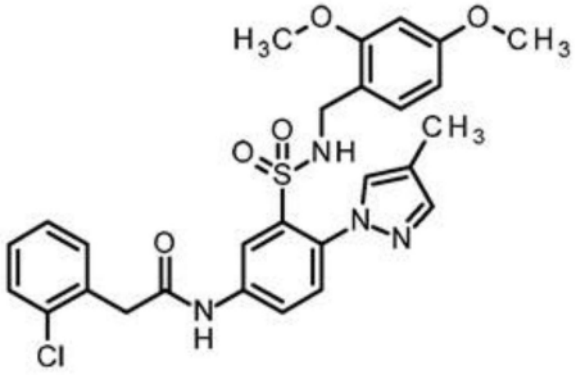
[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯磺酰胺,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1217] 将来自先前步骤的粗材料(70mg)溶解于DMF(3mL)中,随后添加(2-氯苯基)乙酸(31.3mg,183μmol)、N,N-二异丙基乙胺(110μL,610μmol)和HATU(69.7mg,183μmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加饱和碳酸氢钠水溶液并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩以得到标题化合物,其未经进一步纯化即使用(112mg,40%纯度,经2个步骤的产率为8%)。

[1218] LC-MS(方法A):Rt=1.36min;MS(ESIneg):m/z=609$(M-H)^-$。

[1219] 中间体50

[1220] 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基}乙酰胺

[1221] 

[1222] 将铂/钒(130mg,1/2%,在木炭上)添加至N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯磺酰胺(540mg,80%纯度,1.00mmol)于乙醇(12mL)中的溶液中并在氢气气氛和室温下搅拌三天。将反应混合物经硅藻土过滤并在真空中浓缩以得到520mg粗5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

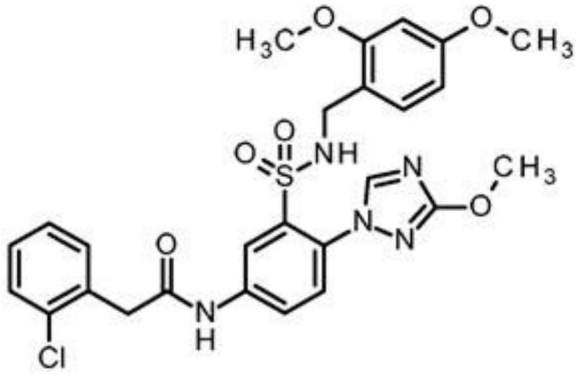
[1223] 将来自先前步骤的粗材料(520mg)溶解于DMF(13mL)中,随后添加(2-氯苯基)乙酸(331mg,1.94mmol)、DMF(900μL,5.2mmol)和HATU(737mg,1.94mmol)。将反应混合物在室温下搅拌72h。添加水并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩以得到标题化合物,其通过制备型HPLC纯化(176mg,60%纯度,经2个步骤的产率为19%)。

[1224] LC-MS(方法B):Rt=1.34min;MS(ESIpos):m/z=555$[M+H]^+$

[1225] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]2.09(s,3H),3.59(s,3H),3.66(s,3H),3.79(s,2H),4.01(d,2H),6.33(d,1H),6.34(dd,1H),7.07(d,1H),7.15(m,2H),7.33(m,2H),7.44(d,1H),7.60(s,1H),7.77(t,1H),7.83(s,1H),7.93(dd,1H),8.06(d,1H),10.63(s,1H)。

[1226] 中间体51

[1227] 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(3-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基}乙酰胺

[1228] 

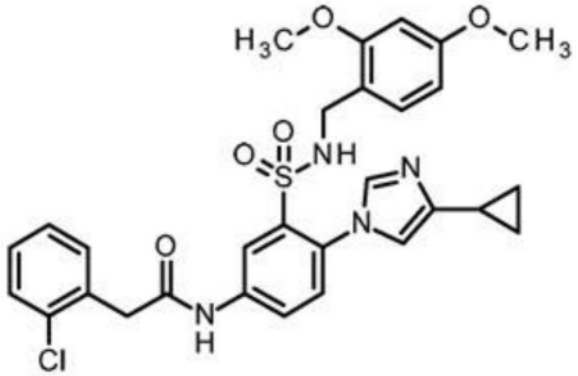
[1229] 将铂/钒(71mg,1/2%,在木炭上)添加至N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(3-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯磺酰胺(290mg,85%纯度,0.55mmol)于乙醇(6mL)中的溶液中并在氢气气氛和室温下搅拌两天。将反应混合物经硅藻土过滤并在真空中浓缩以得到520mg粗5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(3-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯磺酰胺,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1230] 将来自先前步骤的粗材料(200mg)溶解于DMF(5mL)中,随后添加(2-氯苯基)乙酸(331mg,1.94mmol)、N,N-二异丙基乙胺(332μL,1.9mmol)和HATU(272mg,0.72mmol)。将反应混合物在室温下搅拌24h。添加水并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩以得到标题化合物,其通过制备型HPLC纯化(17mg,60%纯度,经2个步骤的产率为3%)。

[1231] LC-MS(方法B):Rt=1.16min;MS(ESIpos):m/z=572[M+H]$^+$。

[1232] 中间体52

[1233] 2-(2-氯苯基)-N-{4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}乙酰胺

[1234] 

[1235] 将氯化锡(II)二水合物(244mg,1.08mmol)添加至2-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(99.0mg,216μmol)于二氧杂环己烷(5mL)中的溶液中并在70℃下搅拌2h。将反应混合物在真空中浓缩。将水添加至残余物中并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相经硅藻土过滤,用盐水洗涤,使用沃特曼过滤器干燥,并在真空中浓缩以得到140mg粗5-氨基-2-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

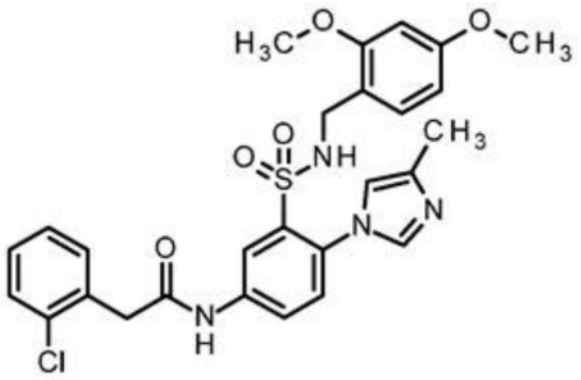
[1236] 将来自先前步骤的粗材料(140mg)溶解于DMF(3.4mL)中,随后添加(2-氯苯基)乙酸(83.6mg,490μmol)、N,N-二异丙基乙胺(230μL,1.3mmol)和HATU(186mg,490μmol)。将反

应混合物在60℃下搅拌过夜。添加水并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩以得到标题化合物,其未经进一步纯化即使用(35mg,52%纯度,经2个步骤的产率为15%)。

[1237] LC-MS(方法B):Rt=1.25min;MS(ESIpos):m/z=581[M+H]$^+$。

[1238] 中间体53

[1239] 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基}乙酰胺

[1240] 

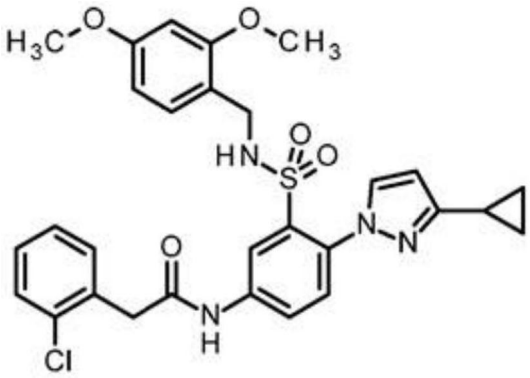
[1241] 将氯化锡(II)二水合物(784mg,1.08mmol)添加至N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯磺酰胺(300mg,695μmol)于二氧杂环己烷(16mL)中的溶液中,并在70℃下搅拌2.5h。将反应混合物在真空中浓缩。将水添加至残余物中并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相经硅藻土过滤,用盐水洗涤,使用沃特曼过滤器干燥,并在真空中浓缩以得到243mg粗5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯磺酰胺,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1242] 将来自先前步骤的粗材料(243mg)溶解于DMF(6.2mL)中,随后添加(2-氯苯基)乙酸(154mg,904μmol)、N,N-二异丙基乙胺(420μL,2.4mmol)和HATU(344mg,904μmol)。将反应混合物在60℃下搅拌过夜。添加水并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩以得到标题化合物,其通过HPLC纯化(69mg,85%纯度,经2个步骤的产率为15%)。LC-MS(方法B):Rt=1.19min,MS(ESIpos):m/z=555[M+H]$^+$

[1243] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]2.13(s,3H),3.64(s,3H),3.71(s,3H),3.89(d,2H),3.90(s,2H),6.42(dd,1H),6.44(d,1H),6.88(d,1H),7.04(d,1H),7.32(m,2H),7.33(d,1H),7.45(m,2H),7.51(d,1H),7.71(t,1H),7.88(dd,1H),8.26(d,1H),10.73(s,1H)。

[1244] 中间体54

[1245] 2-(2-氯苯基)-N-{4-(3-环丙基-1H-吡唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}乙酰胺

[1246] 

[1247] 将氯化锡(II)二水合物(437mg,1.94mmol)添加至2-(3-环丙基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(187mg,387μmol)于二氧杂环己烷(9mL)中的溶液中并在70℃下搅拌4.5h。将反应混合物在真空中浓缩。将水添加至残余物中并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相经硅藻土过滤,用盐水洗涤,使用沃特曼过滤器干燥,并在真空中浓缩以得到170mg粗5-氨基-2-(3-环丙基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

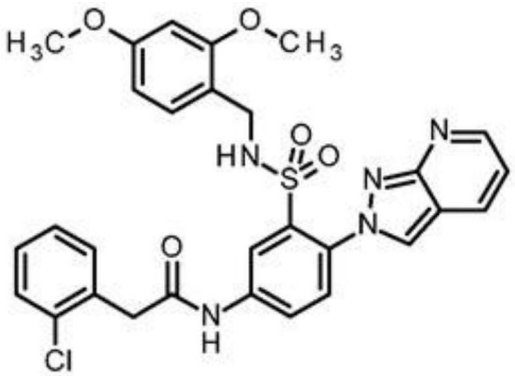
[1248] 将来自先前步骤的粗材料(170mg)溶解于DMF(3.3mL)中,随后添加(2-氯苯基)乙酸(81mg,475μmol)、N,N-二异丙基乙胺(220μL,1.3mmol)和HATU(180mg,475μmol)。将反应混合物在60℃下搅拌过夜。添加水并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩以得到标题化合物,其未经进一步纯化即使用(306mg,60%纯度,经2个步骤的产率为82%)。

[1249] LC-MS(方法B):Rt=1.39min;MS(ESIpos):m/z=581[M+H]$^+$

[1250] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]0.61(m,2H),0.87(m,2H),1.89(m,1H),3.57(s,3H),3.68(s,3H),3.90(s,2H),4.00(d,2H),6.24(d,1H),6.36(d,1H),6.37(dd,1H),7.08(d,1H),7.33(m,2H),7.45(d,1H),7.46(m,2H),7.83(t,1H),7.91(d,1H),7.94(dd,1H),8.10(d,1H),10.66(s,1H)。

[1251] 中间体55

[1252] 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-2-基)苯基}乙酰胺

[1253] 

[1254] 将氯化锡(II)二水合物(721mg,3.19mmol)添加至N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-(2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-2-基)苯磺酰胺(428mg,70%纯度,639μmol)于二氧杂环己烷(15mL)中的溶液中并在70℃下搅拌4h。将反应混合物在真空中浓缩。将水添加至残余物中并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相经硅藻土过滤,用盐水洗涤,使用沃特

曼过滤器干燥,并在真空中浓缩以得到339mg粗5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-2-基)苯磺酰胺,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

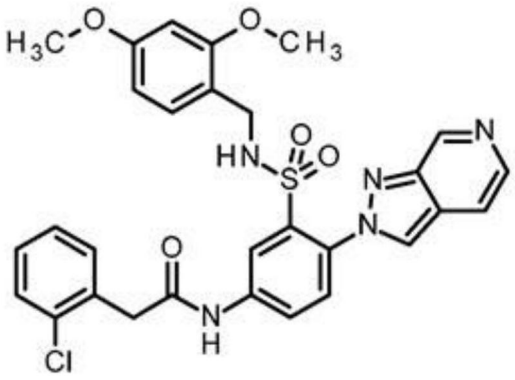
[1255] 将来自先前步骤的粗材料(339mg)溶解于DMF(6.4mL)中,随后添加(2-氯苯基)乙酸(158mg,925μmol)、N,N-二异丙基乙胺(430μL,2.5mmol)和HATU(352mg,925μmol)。将反应混合物在100℃下搅拌5h。添加水并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩得到标题化合物,其未经进一步纯化即使用(751mg,45%纯度,经2个步骤的产率为89%)。

[1256] LC-MS(方法B):Rt=1.30min;MS(ESIpos):m/z=592[M+H]$^+$

[1257] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]3.68(s,3H),3.69(s,3H),3.93(s,2H),4.03(d,2H),6.37(dd,1H),6.40(d,1H),7.10(d,1H),7.34(m,3H),7.38(t,1H),7.48(m,2H),7.63(d,1H),7.99(dd,1H),8.22(d,1H),8.37(dd,1H),8.47(s,1H),8.52(dd,1H),10.74(s,1H)。

[1258] 中间体56

[1259] 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)苯基}乙酰胺

[1260] 

[1261] 将氯化锡(II)二水合物(1.39g,6.17mmol)添加至N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-(2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)苯磺酰胺(610mg,1.23mmol)于二氧杂环己烷(28mL)中的溶液中并在70℃下搅拌4h。将反应混合物在真空中浓缩。将水添加至残余物中并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相经硅藻土过滤,用盐水洗涤,使用沃特曼过滤器干燥,并在真空中浓缩以得到498mg粗5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)苯磺酰胺,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

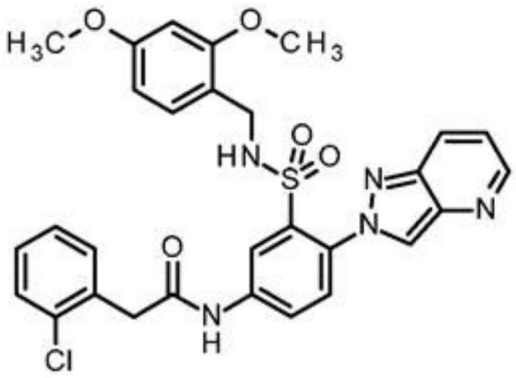
[1262] 将来自先前步骤的粗材料(498mg)溶解于DMF(9.9mL)中,随后添加(2-氯苯基)乙酸(246mg,1.44mmol)、N,N-二异丙基乙胺(670μL,3.8mmol)和HATU(549mg,1.44mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌过夜。添加水并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩得到标题化合物,其未经进一步纯化即使用(1.09g,50%纯度,经2个步骤的产率为75%)。

[1263] LC-MS(方法B):Rt=1.26min;MS(ESIpos):m/z=592[M+H]$^+$

[1264] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]3.67(s,3H),3.69(s,3H),3.94(s,2H),4.00(d,2H),6.36(dd,1H),6.38(d,1H),7.08(d,1H),7.35(m,2H),7.40(t,1H),7.48(m,2H),7.68(d,1H),7.87(dd,1H),8.01(dd,1H),8.25(d,1H),8.35(d,1H),8.53(s,1H),8.80(s,1H),10.79(s,1H)。

[1265] 中间体57

[1266] 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基)苯基}乙酰胺

[1267] 

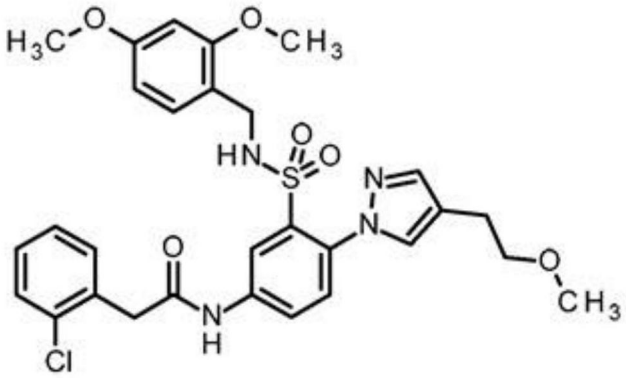
[1268] 将氯化锡(II)二水合物(389mg,1.72mmol)添加至N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-(2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基)苯磺酰胺(270mg,60%纯度,345μmol)于二氧杂环己烷(8mL)中的溶液中并在70℃下搅拌195min。将反应混合物在真空中浓缩。将水添加至残余物中并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相经硅藻土过滤,用盐水洗涤,使用沃特曼过滤器干燥,并在真空中浓缩以得到214mg粗5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(2H-吡唑并[4.3-b]吡啶-2-基)苯磺酰胺,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1269] 将来自先前步骤的粗材料(214mg)溶解于DMF(3mL)中,随后添加(2-氯苯基)乙酸(75mg,437μmol)、N,N-二异丙基乙胺(25μL,150μmol)和HATU(166mg,437μmol)。将反应混合物在80℃下搅拌过夜。添加水并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩以得到标题化合物,其未经进一步纯化即使用(405mg,25%纯度,经2个步骤的产率为50%)。

[1270] LC-MS(方法B):Rt=1.25min;MS(ESIneg):m/z=590[M-H]⁻。

[1271] 中间体58

[1272] 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-[4-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

[1273] 

[1274] 将氯化锡(II)二水合物(389mg,1.72mmol)添加至N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-1-基]-5-硝基苯磺酰胺(928mg,80%纯度,1.56mmol)于二氧杂环己烷(20mL)中的溶液中并在70℃下搅拌4h。将反应混合物在真空中浓缩。将水添加至残余物中并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相经硅藻土过滤,用盐水洗涤,使用硫酸钠干燥,并在真空中浓缩以得到578mg粗5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(2-甲

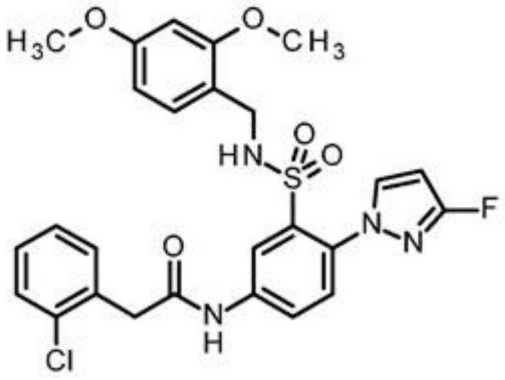
氧基乙基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1275] 将来自先前步骤的粗材料(255mg)溶解于DMF(6mL)中,随后添加(2-氯苯基)乙酸(195mg,1.14mmol)、N,N-二异丙基乙胺(400μL,2.3mmol)和HATU(434mg,1.14mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2天。添加饱和碳酸氢钠水溶液并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩以得到标题化合物,其未经进一步纯化即使用(556mg,50%纯度,经2个步骤的产率为30%)。

[1276] LC-MS(方法A):Rt=1.32min;MS(ESIpos):m/z=599[M+H]$^+$。

[1277] 中间体59

[1278] 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(3-氟-1H-吡唑-1-基)苯基}乙酰胺

[1279] 

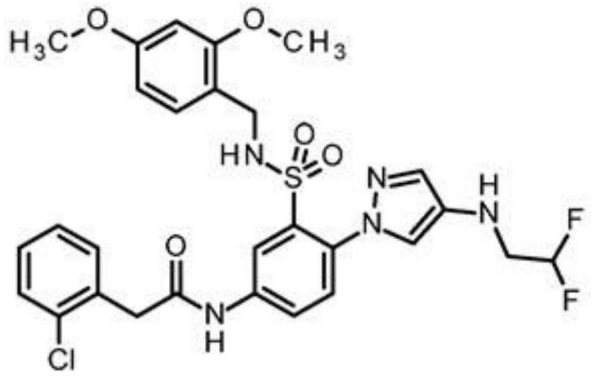
[1280] 将氯化锡(II)二水合物(1.21g,5.36mmol)添加至N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(3-氟-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯磺酰胺(550mg,85%纯度,1.07mmol)于二氧杂环己烷(25mL)中的溶液中并在70℃下搅拌3h。将反应混合物在真空中浓缩。将水添加至残余物中并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相经硅藻土过滤,用盐水洗涤,使用沃特曼过滤器干燥,并在真空中浓缩以得到1.0g粗5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(3-氟-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1281] 将来自先前步骤的粗材料(1.0g)溶解于DMF(7.6mL)中,随后添加(2-氯苯基)乙酸(189mg,1.11mmol)、N,N-二异丙基乙胺(64μL,370μmol)和HATU(421mg,1.11mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌过夜。添加水并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩以得到标题化合物,其未经进一步纯化即使用(847mg,40%纯度,经2个步骤的产率为57%)。

[1282] LC-MS(方法B):Rt=1.34min;MS(ESIpos):m/z=559[M+H]$^+$。

[1283] 中间体60

[1284] 2-(2-氯苯基)-N-(4-{4-[(2,2-二氟乙基)氨基]-1H-吡唑-1-基}-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基)乙酰胺

[1285] 

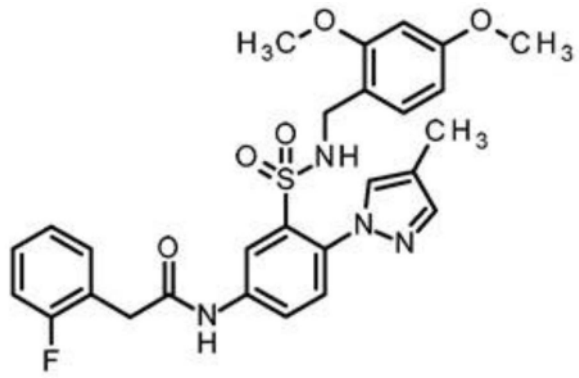
[1286] 将氯化锡(II)二水合物(318mg,1.41mmol)添加至2-{4-[(2,2-二氟乙基)氨基]-1H-吡唑-1-基}-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(140mg,281μmol)于二氧杂环己烷(3.6mL)中的溶液中并在70℃下搅拌4h。将反应混合物在真空中浓缩。将水添加至残余物中并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相经硅藻土过滤,用盐水洗涤,使用沃特曼过滤器干燥,并在真空中浓缩以得到114mg粗5-氨基-2-{4-[(2,2-二氟乙基)氨基]-1H-吡唑-1-基}-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1287] 将来自先前步骤的粗材料(107mg)溶解于DMF(4.5mL)中,随后添加(2-氯苯基)乙酸(48mg,282μmol)、N,N-二异丙基乙胺(160μL,940μmol)和HATU(107mg,282μmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加水并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩得到标题化合物,其未经进一步纯化即使用(196mg,30%纯度,经2个步骤的产率为34%)。

[1288] LC-MS(方法B):Rt=1.27min;MS(ESIpos):m/z=620$[M+H]^+$。

[1289] 中间体61

[1290] N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺

[1291] 

[1292] 将氯化锡(II)二水合物(1.49g,6.61mmol)添加至N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯磺酰胺(715mg,80%纯度,1.32mmol)于二氧杂环己烷(17mL)中的溶液中并在70℃下搅拌4.5h。将反应混合物在真空中浓缩。将水添加至残余物中并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相经硅藻土过滤,用盐水洗涤,使用沃特曼过滤器干燥,并在真空中浓缩以得到440mg粗5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1293] 将来自先前步骤的粗材料(435mg)溶解于DMF(8mL)中,随后添加(2-氟苯基)乙酸(187mg,1.22mmol)、N,N-二异丙基乙胺(565μL,3.2mmol)和HATU(462mg,1.22mmol)。将反应

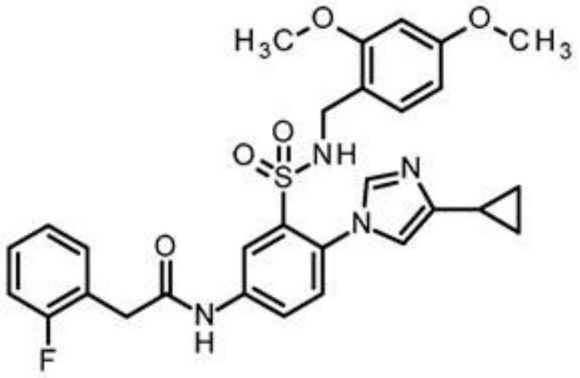
混合物在60℃下搅拌过夜。添加水并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩以得到标题化合物,其未经进一步纯化即使用(634mg,65%纯度,经2个步骤的产率为58%)。

[1294] LC-MS(方法B):Rt=1.31min;MS(ESIpos):m/z=539[M+H]$^+$

[1295] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]2.09(s,3H),3.60(s,3H),3.67(s,3H),3.90(s,2H),4.00(d,2H),6.34(dd,1H),6.35(d,1H),7.06(d,1H),7.33(m,2H),7.44(d,1H),7.46(m,2H),7.60(s,1H),7.76(t,1H),7.83(s,1H),7.93(dd,1H),8.08(d,1H),10.65(s,1H)。

[1296] 中间体62

[1297] 2-(2-氟苯基)-N-{4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}乙酰胺

[1298] 

[1299] 将氯化锡(II)二水合物(650mg,2.88mmol)添加至2-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(440.0mg,60%纯度,576μmol)于二氧杂环己烷(13mL)中的溶液中并在70℃下搅拌4h。将反应混合物在真空中浓缩。将水添加至残余物中并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相经硅藻土过滤,用盐水洗涤,使用沃特曼过滤器干燥,并在真空中浓缩以得到252mg粗5-氨基-2-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

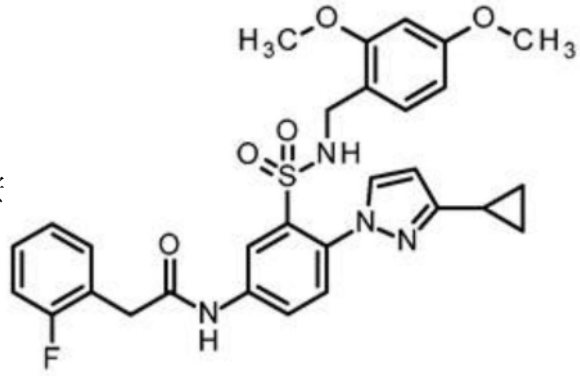
[1300] 将来自先前步骤的粗材料(250mg)溶解于DMF(1.2mL)中,随后添加(2-氟苯基)乙酸(27.0mg,175μmol)、N,N-二异丙基乙胺(81μL,470μmol)和HATU(67mg,175μmol)。将反应混合物在60℃下搅拌过夜并在100℃下再搅拌2.5h。添加水并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩以得到标题化合物,其未经进一步纯化即使用(50mg,50%纯度,经2个步骤的产率为8%)。

[1301] LC-MS(方法B):Rt=1.21min;MS(ESIpos):m/z=565[M+H]$^+$。

[1302] 中间体63

[1303] N-{4-(3-环丙基-1H-吡唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}-2-

(2-氟苯基)乙酰胺



[1304] 将氯化锡(II)二水合物(783mg,3.47mmol)添加至2-(3-环丙基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(530mg,60%纯度,694μmol)于二氧杂环己烷(16mL)中的溶液中并在70℃下搅拌4h。将反应混合物在真空中浓缩。将水添加至残余物中并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相经硅藻土过滤,用盐水洗涤,使用沃特曼过滤器干燥,并在真空中浓缩以得到315mg粗5-氨基-2-(3-环丙基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1305] 将来自先前步骤的粗材料(315mg)溶解于DMF(5.7mL)中,随后添加(2-氟苯基)乙酸(127mg,827μmol)、N,N-二异丙基乙胺(380μL,2.2mmol)和HATU(314mg,827μmol)。将反应混合物在60℃下搅拌过夜。添加水并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩以得到标题化合物,其未经进一步纯化即使用(507mg,50%纯度,经2个步骤的产率为65%)。

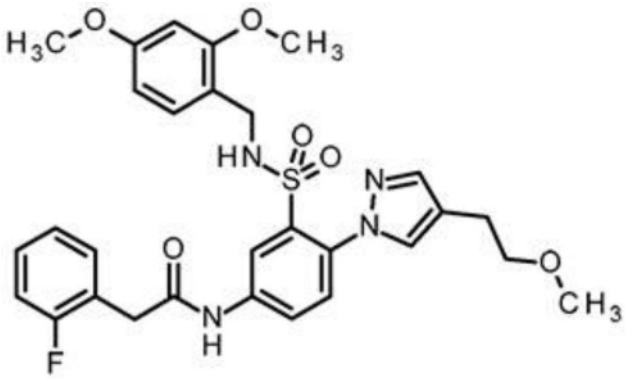
[1306] LC-MS(方法B):Rt=1.36min;MS(ESIpos):m/z=565[M+H]$^+$

[1307] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]0.61(m,2H),0.87(m,2H),1.89(m,1H),3.56(s,3H),3.67(s,3H),3.79(s,2H),4.00(d,2H),6.24(d,1H),6.35(d,1H),6.36(dd,1H),7.07(d,1H),7.33(m,2H),7.42(m,2H),7.44(d,1H),7.84(t,1H),7.91(d,1H),7.95(dd,1H),8.07(d,1H),10.64(s,1H)。

[1308] 中间体64

[1309] N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-[4-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺

[1310]



[1311] 将氯化锡(II)二水合物(389mg,1.72mmol)添加至N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-1-基]-5-硝基苯磺酰胺(928mg,80%纯度,1.56mmol)于二氧杂环己烷(20mL)中的溶液中并在70℃下搅拌4h。将反应混合物在真空中浓缩。将水添加至残

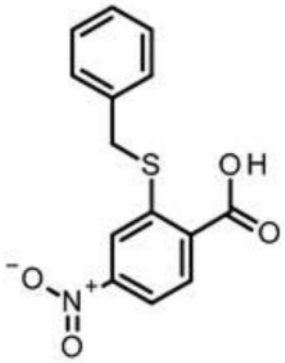
余物中并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相经硅藻土过滤,用盐水洗涤,使用硫酸钠干燥,并在真空中浓缩以得到578mg粗5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1312] 将来自先前步骤的粗材料(255mg)溶解于DMF(6mL)中,随后添加(2-氟苯基)乙酸(176mg,1.14mmol)、N,N-二异丙基乙胺(400μL,2.3mmol)和HATU(434mg,1.14mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2天。添加饱和碳酸氢钠水溶液并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩以得到标题化合物,其未经进一步纯化即使用(503mg,50%纯度,经2个步骤的产率为28%)。

[1313] LC-MS(方法A):Rt=1.29min;MS(ESIpos):m/z=583$[M+H]^+$。

[1314] 中间体65

[1315] 2-(苄基硫烷基)-4-硝基苯甲酸

[1316] 

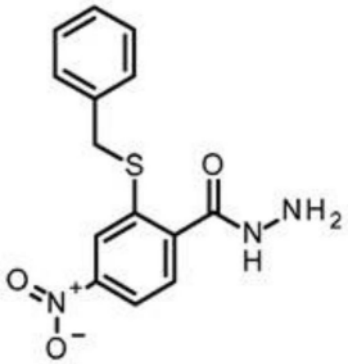
[1317] 向2-溴-4-硝基苯甲酸(5.00g,20.3mmol)于二氧杂环己烷(500mL)中的溶液中添加苯基甲硫醇(2.4mL,20.3mmol)、(9,9-二甲基-9H-呫吨-4,5-二基)双(二苯基磷烷)(588mg,1.02mmol)、三(二苄叉丙酮)二钯(0)氯仿加合物(1.05g,1.02μmol)和N,N-二异丙基乙胺(7.1mL,41mmol),并将混合物在100℃下搅拌2h。将反应混合物在真空中浓缩,并通过快速色谱纯化以得到标题化合物(6.2g,96%产率,85%纯度)。

[1318] LC-MS(方法A):Rt=1.14min;MS(ESIneg):m/z=288$(M-H)^-$

[1319] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:4.37(s,2H),7.28(dd,1H),7.36(dd,2H),7.47(d,2H),7.99(dd,1H),8.08(d,1H),8.20(d,1H)。

[1320] 中间体66

[1321] 2-(苄基硫烷基)-4-硝基苯甲酰肼

[1322] 

[1323] 向2-(苄基硫烷基)-4-硝基苯甲酸(8.41g,29.1mmol)于四氢呋喃(220mL)中的浆液中添加N,N'-二环己基碳二亚胺(6.6g,32mmol)、1-羟基吡咯烷-2,5-二酮(3.68g,

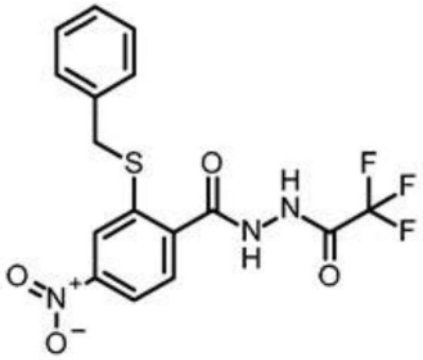
32mmol)和N,N-二异丙基乙胺(5.6mL,32mmol),并将混合物在室温下搅拌1h。然后,添加水合肼(1:1)(1.6mL,32mmol),并在室温下继续搅拌21h。将水添加至反应混合物中,并将其用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥,并在减压下浓缩,得到粗标题化合物,其通过快速色谱纯化(3.71g,36%产率,85%纯度)。

[1324] LC-MS(方法B):Rt=0.95min;MS(ESIpos):m/z=304$(M+H)^+$

[1325] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:4.36(s,2H),4.56(s,2H),7.26(dd,1H),7.33(dd,2H),7.41(d,2H),7.56(d,1H),8.01(dd,1H),8.14(d,1H),9.78(s,1H)。

[1326] 中间体67

[1327] 2-(苄基硫烷基)-4-硝基-N'-(三氟乙酰基)苯甲酰肼

[1328] 

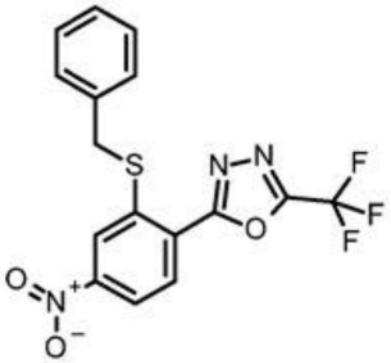
[1329] 在-50℃下,向2-(苄基硫烷基)-4-硝基苯甲酰肼(3.70g,85%纯度,10.4mmol)于乙腈(86mL)中的浆液中添加N,N-二异丙基乙胺(2.2mL,12mmol)和三氟乙酸酐(1.6ml,11mmol)。将混合物温热至室温并搅拌17h。将反应物倾倒至氢氧化钠水溶液(5%)中。将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥,并在减压下浓缩,得到粗标题化合物,其通过快速色谱纯化(4.35g,84%产率,80%纯度)。

[1330] LC-MS(方法A):Rt=1.13min;MS(ESIneg):m/z=398$(M-H)^-$

[1331] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:4.38(s,2H),7.25(dd,1H),7.33(dd,2H),7.42(d,2H),7.66(d,1H),8.03(dd,1H),8.16(d,1H)。

[1332] 中间体68

[1333] 2-[2-(苄基硫烷基)-4-硝基苯基]-5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑

[1334] 

[1335] 将2-(苄基硫烷基)-4-硝基-N'-(三氟乙酰基)苯甲酰肼(4.34g,80%纯度,8.69mmol)和3,3,3-三乙基-1-(甲氧基羰基)二氮杂噻烷-3-鎓-1-化物(diazathian-3-ium-1-ide)2,2-二氧化物(8.29g,34.8mmol)于四氢呋喃(150mL)中的溶液在150℃下在微波中辐射30min。将水添加至反应混合物中,并将其用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用盐

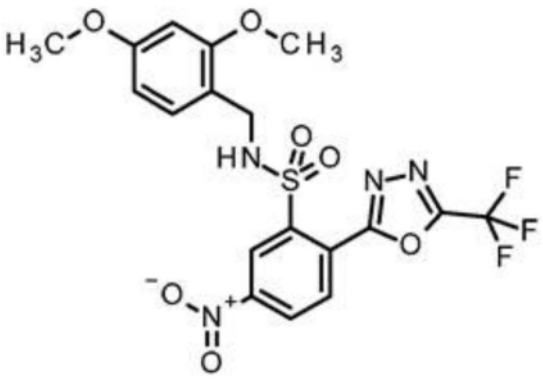
水洗涤,经沃特曼过滤器干燥,并在减压下浓缩,得到粗标题化合物,其通过快速色谱纯化(3.28g,94%产率,95%纯度)。

[1336] LC-MS(方法A):Rt=1.43min;MS(ESIpos):m/z=382(M+H)$^+$

[1337] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:4.55(s,2H),7.29(dd,1H),7.35(dd,2H),7.47(d,2H),8.16(dd,1H),8.22(d,1H),8.38(d,1H)。

[1338] 中间体69

[1339] N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯磺酰胺

[1340] 

[1341] 将2-[2-(苄基硫烷基)-4-硝基苯基]-5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑(3.60g,95%纯度,8.97mmol)与N-氯琥珀酰亚胺(3.59g,26.9mmol)在室温下于乙酸(80mL)中一起搅拌6h。将反应混合物在真空中浓缩以得到9.14g粗5-硝基-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯磺酰氯,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

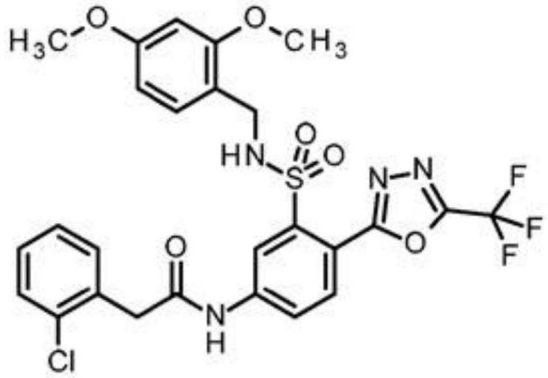
[1342] 将来自先前步骤的粗材料(3.21g)溶解于二氯甲烷(42mL)中,随后添加碳酸氢钠(1.51g,17.9mmol),并在室温下缓慢添加1-(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(1.31mL,9mmol)。将反应混合物在室温下搅拌17h。将水添加至反应混合物中,并将其用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥,并在减压下浓缩,得到粗标题化合物,其通过快速色谱纯化(582mg,13%产率,95%纯度)。

[1343] LC-MS(方法A):Rt=1.31min;MS(ESIneg):m/z=487(M-H)$^-$

[1344] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.56(s,3H),3.65(s,3H),4.06(d,2H),6.22(d,1H),6.26(dd,1H),6.97(d,1H),8.14(d,1H),8.43(d,1H),8.51(t,1H),8.55(dd,1H)。

[1345] 中间体70

[1346] 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}乙酰胺

[1347] 

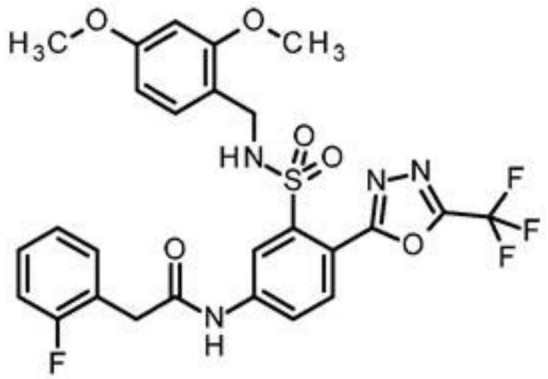
[1348] 将氯化锡(II)二水合物(1.02g,4.51mmol)添加至N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯磺酰胺(464mg,95%纯度,903μmol)于二氧杂环己烷(12mL)中的溶液中,随后在70℃下搅拌7h并在室温下搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩。将水添加至残余物中并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相经硅藻土过滤,经沃特曼过滤器干燥,并在真空中浓缩以得到485mg粗5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯磺酰胺,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1349] 将来自先前步骤的粗材料(207mg)溶解于DMF(9mL)中,随后添加(2-氯苯基)乙酸(154mg,902μmol)、N,N-二异丙基乙胺(310μL,1.8mmol)和HATU(343mg,902μmol)。将反应混合物在室温下搅拌5h。添加饱和碳酸氢钠水溶液并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩以得到标题化合物,其未经进一步纯化即使用(369mg,40%纯度,经2个步骤的产率为10%)。

[1350] LC-MS(方法A):Rt=0.81min;MS(ESIneg):m/z=609(M-H)⁻。

[1351] 中间体71

[1352] N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺

[1353] 

[1354] 将氯化锡(II)二水合物(1.02g,4.51mmol)添加至N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯磺酰胺(464mg,95%纯度,903μmol)于二氧杂环己烷(12mL)中的溶液中,随后在70℃下搅拌7h并在室温下搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩。将水添加至残余物中并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相经硅藻土过滤,经沃特曼过滤器干燥,并在真空中浓缩以得到485mg粗5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯磺酰胺,其未经进一步纯化即用于下一步骤

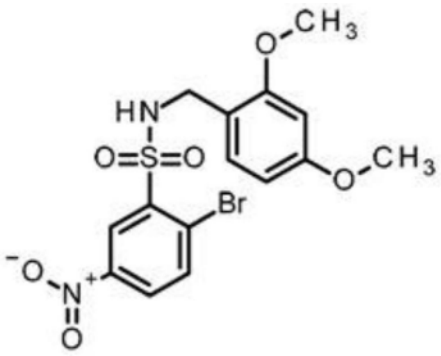
中。

[1355] 将来自先前步骤的粗材料(207mg)溶解于DMF(9mL)中,随后添加(2-氟苯基)乙酸(139mg,902μmol)、N,N-二异丙基乙胺(310μL,1.8mmol)和HATU(343mg,902μmol)。将反应混合物在室温下搅拌5h。添加饱和碳酸氢钠水溶液并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩以得到标题化合物,其未经进一步纯化即使用(403mg,40%纯度,经2个步骤的产率为16%)。

[1356] LC-MS(方法A):Rt=0.77min;MS(ESIneg):m/z=593$(M-H)^-$。

[1357] 中间体72

[1358] 2-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺

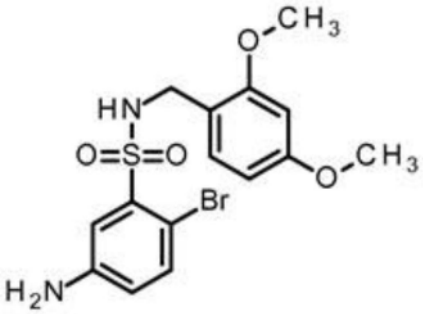
[1359] 

[1360] 将2-溴-5-硝基苯磺酰氯(5.00g,16.6mmol)溶解于二氯甲烷(48ml)中并添加碳酸氢钠(2.80g,33.3mmol),随后缓慢添加1-(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(2.7ml,18mmol)。将反应物在室温下搅拌30分钟。添加二氯甲烷和水。分离各相并将有机相用盐水洗涤。将合并的有机相经沃特曼过滤器干燥并在减压下去除溶剂。粗品从二乙醚中结晶(5.57g,78%产率)。

[1361] LC-MS(方法B):Rt=1.16min;MS(ESIneg):m/z=429$[M-H]^-$。

[1362] 中间体73

[1363] 5-氨基-2-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺

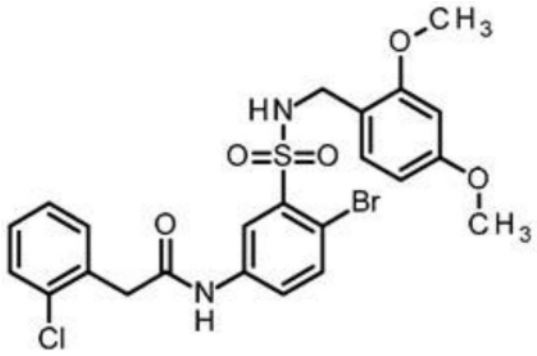
[1364] 

[1365] 将氯化铵(3.52g,65.7mmol)和铁粉(3.67g,65.7mmol)悬浮于水(150ml)中。然后添加2-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(5.67g,13.1mmol)于THF/甲醇(1/1;150ml)中的溶液并将反应物在80℃下加热2h。然后将混合物经硅藻土过滤,在减压下去除溶剂。将粗品分配于乙酸乙酯和水之间。分离各相并将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相经沃特曼过滤器干燥并在减压下去除溶剂。粗品未经进一步纯化即用于下一步骤中(5.10g,96%纯度,97%产率)。

[1366] LC-MS(方法A):Rt=1.05min;MS(ESIneg):m/z=399$[M-H]^-$。

[1367] 中间体74

[1368] N-{4-溴-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}-2-(2-氯苯基)乙酰胺

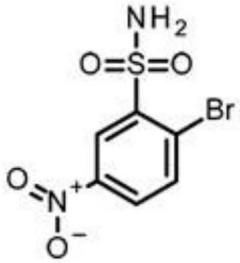
[1369] 

[1370] 将5-氨基-2-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(5.00g,12.5mmol)溶解于DMF(100ml)中并添加(2-氯苯基)乙酸(2.55g,15.0mmol),随后添加N,N-二异丙基乙胺(11ml,62mmol)和HATU(6.16g,16.2mmol)。将反应物在50℃下搅拌16h。在减压下去除溶剂并添加乙酸乙酯和水。分离各相并将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相经沃特曼过滤器干燥并在减压下去除溶剂。将粗品通过色谱在硅胶(Biotage,乙酸乙酯/己烷)上纯化以得到标题化合物(5.70g,94%纯度,83%产率)。

[1371] LC-MS(方法A):Rt=1.29min;MS(ESIneg):m/z=551[M-H]$^-$。

[1372] 中间体75

[1373] 2-溴-5-硝基苯磺酰胺

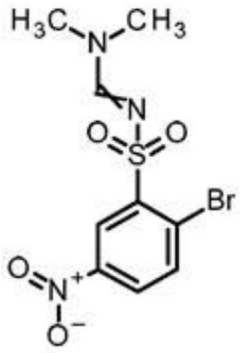
[1374] 

[1375] 将2-溴-5-硝基苯磺酰氯(20.0g,66.6mmol)溶解于1,4-二氧杂环己烷(100ml)中并冷却至0℃。缓慢添加氨水(400ml,0.50M,200mmol)并在室温下继续搅拌,直至反应完成。在减压下去除溶剂并添加二氯甲烷。将有机相用水洗涤三次。过滤悬浮液(固体为产物),并将有机相用盐水洗涤。将合并的有机相经硫酸钠干燥并在减压下去除溶剂。粗品从二乙醚重结晶以得到16.4g产物(93%纯度,88%产率)。

[1376] LC-MS(方法B):Rt=0.45min;MS(ESIpos):m/z=281[M+H]$^+$。

[1377] 中间体76

[1378] 2-溴-N-[(二甲基氨基)甲叉(methylidene)]-5-硝基苯磺酰胺

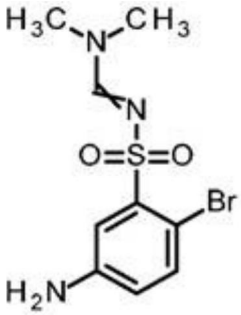
[1379] 

[1380] 在室温下将2-溴-5-硝基苯磺酰胺(16.4g,58.3mmol)溶解于DMF(200ml)中并添加1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(15ml,120mmol)。继续搅拌,直至反应完成。在减压下去除溶剂并将粗品分配于二氯甲烷和盐水之间。将有机相经沃特曼过滤器干燥并在减压下去除溶剂。粗品未经进一步纯化即用于下一步骤中(19.2g,78%纯度,98%产率)。

[1381] LC-MS(方法A):Rt=0.92min;MS(ESIpos):m/z=336[M+H]$^+$。

[1382] 中间体77

[1383] 5-氨基-2-溴-N-[(二甲基氨基)甲叉]苯磺酰胺

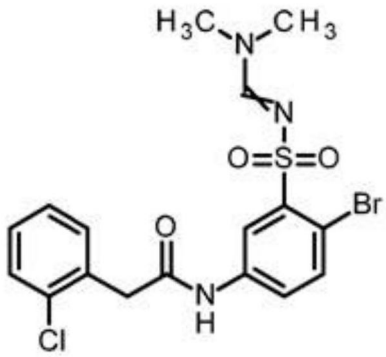
[1384] 

[1385] 将2-溴-N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-硝基苯磺酰胺(12.7g,37.8mmol)溶解于甲醇(170ml)中并将烧瓶用氮气冲洗。添加木炭载铂(5%载量,1.61g,8.26mmol)并将烧瓶抽真空并随后用氢气(1巴)冲洗。在室温下继续搅拌,直至反应完成。将反应混合物经硅藻土过滤并在减压下去除溶剂。粗品未经进一步纯化即用于下一步骤中(5.5g,76%纯度,59%产率)。

[1386] LC-MS(方法A):Rt=0.75min;MS(ESIpos):m/z=306[M+H]$^+$。

[1387] 中间体78

[1388] N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺

[1389] 

[1390] 将5-氨基-2-溴-N-[(二甲基氨基)甲叉]苯磺酰胺(4.85g,15.8mmol)溶解于DMF(100ml)中并添加(2-氯苯基)乙酸(3.24g,19.0mmol),随后添加N,N-二异丙基乙胺(13ml,

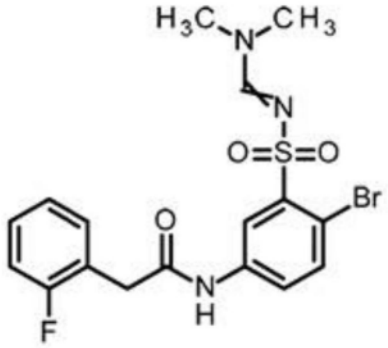
79mmol)和HATU(9.64g,25.3mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌3h。在减压下去除溶剂并添加乙酸乙酯和水。分离各相并将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相经沃特曼过滤器干燥并在减压下去除溶剂。将粗品悬浮于二氯甲烷中并过滤,去除溶剂且粗品未经进一步纯化即用于下一步骤中(15.7g)。

[1391] LC-MS(方法B):Rt=1.08min;MS(ESIpos):m/z=458[M+H]$^+$。

[1392] 该中间体也可以用作HCl盐。

[1393] 中间体79

[1394] N-(4-溴-3-{(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氟苯基)乙酰胺

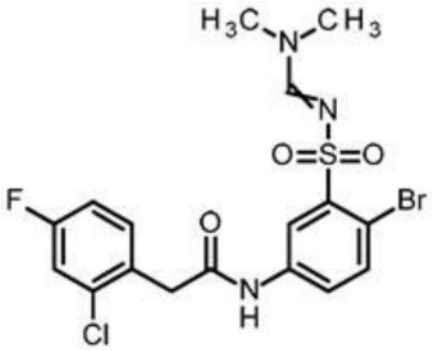
[1395] 

[1396] 将5-氨基-2-溴-N-[(二甲基氨基)甲叉]苯磺酰胺(1.00g,3.27mmol)溶解于DMF(21ml)中并添加(2-氟苯基)乙酸(604mg,3.92mmol),随后添加N,N-二异丙基乙胺(2.7ml,16mmol)和HATU(1.99g,5.23mmol)。将反应物在50℃下搅拌16h。在减压下去除溶剂并添加乙酸乙酯和水。分离各相并将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相经沃特曼过滤器干燥并在减压下去除溶剂。将粗品悬浮于叔丁基甲基醚/己烷(1/1)中,过滤并在减压下去除溶剂。粗品未经进一步纯化即用于下一步骤中(1.17g,85%纯度,81%产率)。

[1397] LC-MS(方法B):Rt=1.05min;MS(ESIpos):m/z=442[M+H]$^+$。

[1398] 中间体80

[1399] N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯-4-氟苯基)乙酰胺

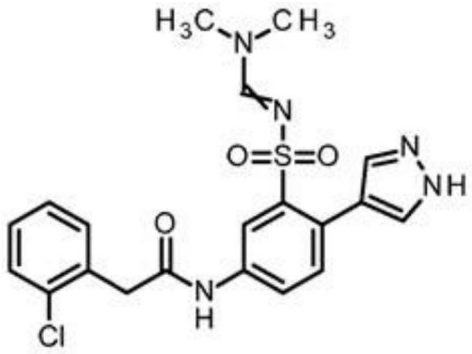
[1400] 

[1401] 将5-氨基-2-溴-N-[(二甲基氨基)甲叉]苯磺酰胺(1.00g,3.27mmol)溶解于DMF(21ml)中并添加(2-氯-4-氟苯基)乙酸(739mg,3.92mmol),随后添加N,N-二异丙基乙胺(2.7ml,16mmol)和HATU(1.99g,5.23mmol)。将反应物在50℃下搅拌16h。在减压下去除溶剂并添加水和乙酸乙酯。分离各相并将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相经沃特曼过滤器干燥并在减压下去除溶剂。将粗品在二氯甲烷和二乙醚中研磨并过滤。固体未经进一步纯化即用于下一步骤中(1.10g,82%纯度,71%产率)。

[1402] LC-MS(方法A):Rt=1.12min;MS(ESIneg):m/z=474[M-H]$^-$。

[1403] 中间体81

[1404] 2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]乙酰胺

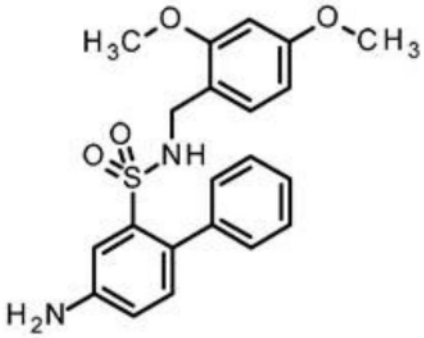
[1405] 

[1406] 将2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-[1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯基)乙酰胺(1.30g,2.45mmol)溶解于二氯甲烷(20ml)中并添加三氟乙酸(4.7ml,61mmol)并在室温下继续搅拌,直至反应完成。在减压下去除溶剂并将粗品与甲苯共蒸馏,且未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1407] LC-MS(方法A):Rt=0.93min;MS(ESIpos):m/z=446[M+H]$^+$。

[1408] 中间体82

[1409] 4-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)联苯-2-磺酰胺

[1410] 

[1411] 将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(300mg,776μmol)和苯基硼酸(113mg,931μmol)溶解于DMF(10ml)中并添加[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(1:1)(CAS95464-05-4)(127mg,155μmol)和碳酸钾水溶液(1.2ml,1.0M,1.2mmol)。将反应物在120℃下在微波中加热1h。然后添加水和乙酸乙酯且分离各相。将水相用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层经沃特曼过滤器干燥并在减压下去除溶剂。粗品通过色谱在硅胶(Biotage,己烷/乙酸乙酯)上纯化以得到260mg产物(99%纯度,78%产率)。

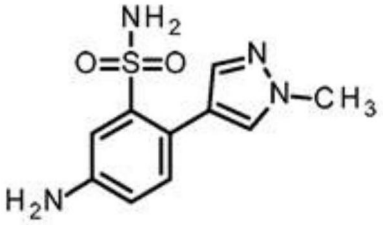
[1412] LC-MS(方法A):Rt=1.33min;MS(ESIpos):m/z=429[M+H]$^+$。

[1413] 将N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-硝基联苯-2-磺酰胺(260mg,607μmol)溶解于THF(15ml)中并将烧瓶用氮气冲洗。添加木炭载钯(10%载量,6.46mg,60.7μmol)并将烧瓶抽真空并随后用氢气(1巴)冲洗。在室温下继续搅拌,直至反应完成。将反应混合物经硅藻土过滤并在减压下去除溶剂。粗品未经进一步纯化即用于下一步骤中(270mg)。

[1414] LC-MS(方法A):Rt=1.20min;MS(ESIpos):m/z=399[M+H]$^+$。

[1415] 中间体83

[1416] 5-氨基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯磺酰胺

[1417] 

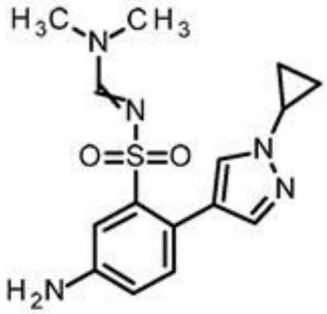
[1418] 将2-溴-5-硝基苯磺酰胺(800mg,2.85mmol)和1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(1.18g,5.69mmol)溶解于正丙醇(38ml)中并添加双(三苯基膦)钯(II)二氯化物(CAS 13965-03-2)(100mg,142μmol)、三苯基膦(37.3mg,142μmol)和碳酸钾水溶液(4.3ml,2.0M,8.5mmol)。将反应物用氩气吹扫5分钟且随后在120℃下在微波(4巴/40W)中加热1h。然后将混合物经硅藻土过滤,在减压下去除溶剂并将粗品与甲醇共蒸馏,且未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1419] 将2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯磺酰胺(800mg,2.83mmol)溶解于THF(78ml)中并将烧瓶用氮气冲洗。添加木炭载钯(10%载量,308mg,2.89mmol)并将烧瓶抽真空并随后用氢气(1巴)冲洗。在室温下继续搅拌,直至反应完成。将反应混合物经硅藻土过滤并在减压下去除溶剂。将粗品与THF共蒸馏且未经进一步纯化即用于下一步骤中(1.6g)。

[1420] LC-MS(方法B):Rt=0.50min;MS(ESIpos):m/z=253[M+H]$^+$。

[1421] 中间体84

[1422] 5-氨基-2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-N-[(二甲基氨基)甲叉]苯磺酰胺

[1423] 

[1424] 将2-氯-5-硝基苯磺酰胺(674mg,2.85mmol)和1-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(1.00g,4.27mmol)溶解于正丙醇(34ml)中并添加双(三苯基膦)钯(II)二氯化物(CAS 13965-03-2)(100mg,142μmol)和三苯基膦(37.3mg,142μmol)。将反应物用氩气吹扫5分钟并添加碳酸钾水溶液(5.7ml,1.0M,5.7mmol)。将反应物在100℃下加热3h。然后将混合物经硅藻土过滤并在减压下去除溶剂。添加乙酸乙酯和水。分离各相并将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相经沃特曼过滤器干燥并在减压下去除溶剂。粗品未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1425] 将2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯磺酰胺(1.17g,3.79mmol)和1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(1.0ml,7.6mmol)溶解于DMF(25ml)中并将反应物在室温下搅拌,直至反应完成。在减压下去除溶剂且粗品未经进一步纯化即用于下一步骤中。

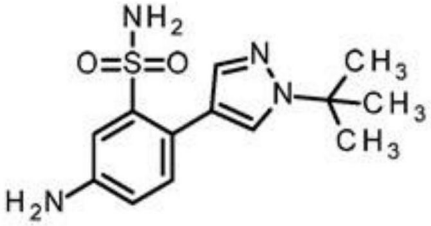
[1426] 将2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-硝基苯磺酰胺(1.84g,5.06mmol)溶解于THF(30ml)中并将烧瓶用氮气冲洗。添加木炭载钯(10%载量,53.9g,506μmol)并将烧瓶抽真空并随后用氢气(1巴)冲洗。在室温下继续搅拌,直至反应完成。将反应混合物经硅藻土过滤并在减压下去除溶剂。粗品未经进一步纯化即用于下一步

骤中(1.3g,53％纯度,经3步骤的产率为75％)。

[1427] LC-MS(方法A):Rt＝0.70min;MS(ESIpos):m/z＝334[M+H]$^+$。

[1428] 中间体85

[1429] 5-氨基-2-(1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)苯磺酰胺

[1430] 

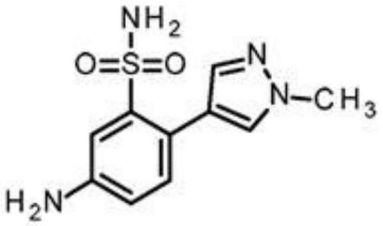
[1431] 将2-氯-N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-硝基苯磺酰胺(200mg,686μmol)和1-叔丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(206mg,823μmol)溶解于正丙醇(9.2ml)中并添加双(三苯基膦)钯(II)二氯化物(CAS 13965-03-2)(24.1mg,34.3μmol)、三苯基膦(8.99mg,34.3μmol)和碳酸钾水溶液(860μl,2.0M,1.7mmol)。将反应物用氩气吹扫5分钟并在80℃下加热16h。然后将混合物经硅藻土过滤,在减压下去除溶剂并将粗品与THF共蒸馏,且未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1432] 将2-(1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯磺酰胺(250mg,771μmol)溶解于甲醇(50ml)中并将烧瓶用氮气冲洗。添加木炭载钯(10％载量,83.6mg,786μmol)并将烧瓶抽真空并随后用氢气(1巴)冲洗。在室温下继续搅拌,直至反应完成。将反应混合物经硅藻土过滤并在减压下去除溶剂。粗品未经进一步纯化即用于下一步骤中(230mg)。

[1433] LC-MS(方法A):Rt＝0.80min;MS(ESIpos):m/z＝295[M+H]$^+$。

[1434] 中间体86

[1435] 5-氨基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯磺酰胺

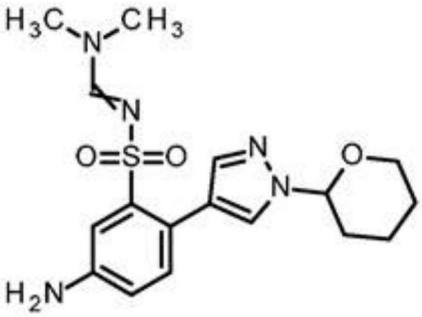
[1436] 

[1437] 将2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯磺酰胺(800mg,2.83mmol)溶解于甲醇(100ml)中并将烧瓶用氮气冲洗。添加木炭载钯(10％载量,308mg,2.89mmol)并将烧瓶抽真空并随后用氢气(1巴)冲洗。继续搅拌,直至反应完成。将反应混合物经硅藻土过滤并在减压下去除溶剂。将粗品与THF共蒸馏且未经进一步纯化即用于下一步骤中(1.59g)。

[1438] LC-MS(方法B):Rt＝0.50min;MS(ESIpos):m/z＝253[M+H]$^+$。

[1439] 中间体87

[1440] 5-氨基-N-[(二甲基氨基)甲叉]-2-[1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯磺酰胺

[1441] 

[1442] 将2-溴-N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-硝基苯磺酰胺(2.0g,6.86mmol)和1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(3.81g mg,13.7mmol)溶解于正丙醇(92ml)中并添加双(三苯基膦)钯(II)二氯化物(CAS 13965-03-2)(241mg,342μmol)、三苯基膦(90mg,340μmol)和碳酸钾水溶液(8.6ml,2.0M,17mmol)。将溶液用氩气吹扫5分钟并将反应物在80℃下加热16h。然后将混合物经硅藻土过滤,在减压下去除溶剂并将粗品与THF共蒸馏,且未经进一步纯化即用于下一步骤中。

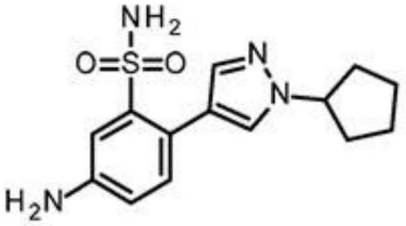
[1443] 将5-硝基-2-[1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯磺酰胺(3.00g,8.51mmol)和1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(2.3ml,17mmol)溶解于DMF(29ml)中并在室温下搅拌24h。在减压下去除溶剂并添加二氯甲烷和盐水。分离各相并将有机相用水洗涤。将合并的有机相经沃特曼过滤器干燥并在减压下去除溶剂。粗品未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1444] 将N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-硝基-2-[1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯磺酰胺(3.50g,8.59mmol)溶解于甲醇(860ml)中并将烧瓶用氮气冲洗。添加木炭载钯(10%载量,932mg,8.76mmol)并将烧瓶抽真空并随后用氢气(1巴)冲洗。在室温下继续搅拌。在1h之后,将烧瓶抽真空三次并用氢气冲洗。继续搅拌3h。将反应混合物经硅藻土过滤并在减压下去除溶剂。粗品未经进一步纯化即用于下一步骤中(3.4g)。

[1445] LC-MS(方法A):Rt=0.88min;MS(ESIpos):m/z=378$[M+H]^+$。

[1446] 中间体88

[1447] 5-氨基-2-(1-环戊基-1H-吡唑-4-基)苯磺酰胺

[1448] 

[1449] 将2-氯-N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-硝基苯磺酰胺(550mg,1.89mmol)和1-环戊基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(989mg,3.77mmol)溶解于正丙醇(25ml)中并添加双(三苯基膦)钯(II)二氯化物(CAS 13965-03-2)(66.4mg,94.3μmol)、三苯基膦(24.7mg,94.3μmol)和碳酸钾水溶液(2.4ml,2.0M,4.7mmol)。将溶液用氩气吹扫5分钟并将反应物在80℃下加热16h。然后将混合物经硅藻土过滤,在减压下去除溶剂并将粗品与THF共蒸馏,且未经进一步纯化即用于下一步骤中。

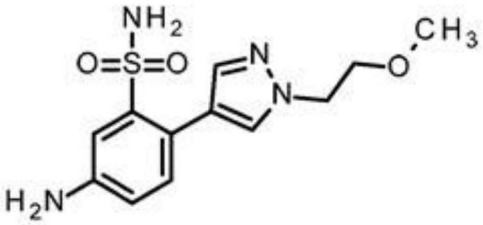
[1450] 将2-(1-环戊基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯磺酰胺(640mg,1.90mmol)溶解于甲醇(50ml)中并将烧瓶用氮气冲洗。添加木炭载钯(10%载量,206mg,1.94mmol)并将烧瓶抽真

空并随后用氢气(1巴)冲洗。在室温下继续搅拌4h。将反应混合物经硅藻土过滤并在减压下去除溶剂。粗品未经进一步纯化即用于下一步骤中(590mg)。

[1451] LC-MS(方法A):Rt＝0.87min;MS(ESIpos):m/z＝307[M+H]$^+$。

[1452] 中间体89

[1453] 5-氨基-2-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]苯磺酰胺

[1454] 

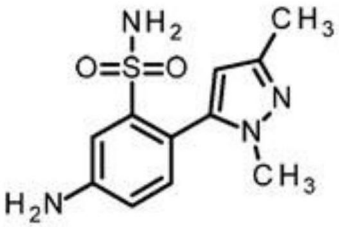
[1455] 将2-氯-N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-硝基苯磺酰胺(550mg,1.89mmol)和1-(2-甲氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(951mg,3.77mmol)溶解于正丙醇(25ml)中并添加双(三苯基膦)钯(II)二氯化物(CAS 13965-03-2)(66.4mg,94.3μmol)、三苯基膦(24.7mg,94.3μmol)和碳酸钾水溶液(2.4ml,2.0M,4.7mmol)。将反应物在80℃下加热16h。将反应物经硅藻土过滤并在减压下去除溶剂。将粗品与THF共蒸馏且未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1456] 将2-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-5-硝基苯磺酰胺(620mg,1.90mmol)溶解于甲醇(50ml)中并将烧瓶用氮气冲洗。然后,添加木炭载钯(10％载量,206mg,1.94mmol)并将烧瓶抽真空并使用氢气(1巴)再填充。将反应物在室温下搅拌,直至反应完成。将混合物经硅藻土过滤,在减压下去除溶剂且粗品未经进一步纯化即用于下一步骤中(580mg)。

[1457] LC-MS(方法A):Rt＝0.59min;MS(ESIpos):m/z＝297[M+H]$^+$。

[1458] 中间体90

[1459] 5-氨基-2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺

[1460] 

[1461] 将2-溴-N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-硝基苯磺酰胺(400mg,1.19mmol)和(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)硼酸(333mg,2.38mmol)溶解于正丙醇(110ml)中并添加双(三苯基膦)钯(II)二氯化物(CAS 13965-03-2)(41.9mg,59.5μmol)、三苯基膦(21.6mg,59.5μmol)和碳酸钾水溶液(1.8ml,2.0M,3.6mmol)。将溶液用氩气吹扫5分钟并将反应物在120℃下在微波(4巴/40W)中加热1h。然后将混合物经硅藻土过滤,在减压下去除溶剂并将粗品与甲醇共蒸馏,且未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1462] 将2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-硝基苯磺酰胺(450mg,1.52mmol)溶解于甲醇(33ml)中并将烧瓶用氮气冲洗。添加木炭载钯(10％载量,165mg,1.55mmol)并将烧瓶抽真空并随后用氢气(1巴)冲洗。在室温下继续搅拌4h。将反应混合物经硅藻土过滤并在减压下去除溶剂。将粗品与THF共蒸馏且未经进一步纯化即用于下一步骤中(435mg)。

[1463] LC-MS(方法B):Rt＝0.56min;MS(ESIpos):m/z＝267[M+H]$^+$。

[1464] 中间体91

[1465] 5-氨基-2-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺

[1466] 

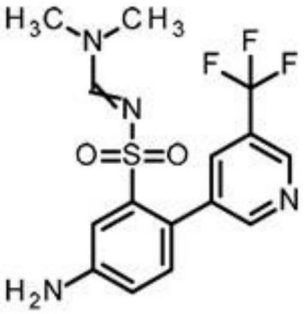
[1467] 将2-氯-N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-硝基苯磺酰胺(550mg,1.89mmol)和1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑(1.04g,3.77mmol)溶解于正丙醇(25ml)中并添加双(三苯基膦)钯(II)二氯化物(CAS 13965-03-2)(66.4mg,94.3μmol)、三苯基膦(24.7mg,94.3μmol)和碳酸钾水溶液(2.4ml,2.0M,4.7mmol)。将溶液用氩气吹扫5分钟并将反应物在80℃下加热16h。然后将混合物经硅藻土过滤,在减压下去除溶剂并将粗品与THF共蒸馏,且未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1468] 将2-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-5-硝基苯磺酰胺(660mg,1.88mmol)溶解于甲醇(190ml)中并将烧瓶用氮气冲洗。添加木炭载铂(5%载量,375mg,1.92mmol)并将烧瓶抽真空并随后用氢气(1巴)冲洗。在室温下继续搅拌18h。将反应混合物经硅藻土过滤并在减压下去除溶剂。粗品未经进一步纯化即用于下一步骤中(600mg)。

[1469] LC-MS(方法A):Rt=0.86min;MS(ESIpos):m/z=321[M+H]$^+$。

[1470] 中间体92

[1471] 5-氨基-N-[(二甲基氨基)甲叉]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯磺酰胺

[1472] 

[1473] 将5-氨基-2-溴-N-[(二甲基氨基)甲叉]苯磺酰胺(300mg,980μmol)和[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]硼酸(374mg,1.96mmol)溶解于DMF(27ml)中并添加三苯基膦(12.8mg,49.0μmol)和氟化钾(14.2mg,245μmol)。将溶液用氩气吹扫5分钟并添加双(三苯基膦)钯(II)二氯化物(CAS 13965-03-2)(34.5mg,49.0μmol),随后添加磷酸钾水溶液(730μl,2.0M,1.5mmol)。将反应物在100℃下在微波中加热1h。然后将混合物经硅藻土过滤,在减压下去除溶剂且粗品未经进一步纯化即用于下一步骤中(365mg)。

[1474] LC-MS(方法B):Rt=0.91min;MS(ESIpos):m/z=373[M+H]$^+$。

[1475] 中间体93

[1476] 5-氨基-2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)苯磺酰胺

[1477] 

[1478] 将2-氯-N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-硝基苯磺酰胺(550mg,1.89mmol)和1,3-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(837mg,3.77mmol)溶解于正丙醇(25ml)中并添加双(三苯基膦)钯(II)二氯化物(CAS 13965-03-2)(66.4mg,94.3μmol)、三苯基膦(24.7mg,94.3μmol)和碳酸钾水溶液(2.4ml,2.0M,4.7mmol)。将反应物在80℃下加热16h。然后将混合物经硅藻土过滤,在减压下去除溶剂。将粗品与THF共蒸馏且未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1479] 将2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯磺酰胺(560mg,1.89mmol)溶解于甲醇(50ml)中并将烧瓶用氮气冲洗。添加木炭载钯(10%载量,205mg,1.93mmol)并将烧瓶抽真空并随后用氢气(1巴)冲洗。在室温下继续搅拌16h。将反应混合物经硅藻土过滤并在减压下去除溶剂。粗品未经进一步纯化即用于下一步骤中(500mg)。

[1480] LC-MS(方法A):Rt=0.63min;MS(ESIpos):m/z=267[M+H]$^+$。

[1481] 中间体94

[1482] 5-氨基-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯磺酰胺

[1483] 

[1484] 将2-溴-N--5-硝基苯磺酰胺(800mg,2.3mmol)和1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(700mg,2.87mmol)溶解于正丙醇(15ml)中并添加双(三苯基膦)钯(II)二氯化物(CAS 13965-03-2)(84mg,119μmol)和三苯基膦(31mg,119μmol)。将溶液用氩气吹扫5分钟并添加碳酸钾水溶液(3.6ml,2.0M,7.2mmol)。将反应物在100℃下加热16h。添加水和乙酸乙酯。分离各相并将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相经沃特曼过滤器干燥并在减压下去除溶剂。粗品未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1485] 将2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-硝基苯磺酰胺(2.16g,5.79mmol)溶解于四氢呋喃(50ml)中并添加木炭载铂(5%载量,307mg,1.57mmol)。将烧瓶抽真空三次并用氢气(1巴)冲洗。将反应物在室温下搅拌4h。根据UPLC-MS,反应并未完成并添加相同量的木炭载铂并将反应物在氢气气氛下再搅拌16h。然后,将混合物经硅藻土过滤并在减压下去除溶剂。粗品未经进一步纯化即用于下一步骤中。

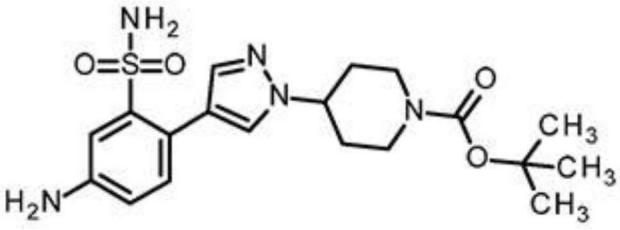
[1486] 将5-氨基-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-[(二甲基氨基)甲叉]苯磺酰胺(670mg,1.95mmol)溶解于甲醇(25ml)中并在室温下用25%氨水溶液(25ml)处理,直至反应完成。在减压下去除溶剂且粗品通过色谱在硅胶(Biotage,梯度二氯甲烷/乙酸乙酯)上纯化且随后进行HPLC纯化((Waters XBrigde C18 5μ100×30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)以得到

53mg产物(99％纯度,经3个步骤的产率为9％)。重复反应并将粗品用于使用该中间体的下一步骤中。

[1487] LC-MS(方法B):Rt＝0.58min;MS(ESIpos):m/z＝289[M+H]$^+$。

[1488] 中间体95

[1489] 4-[4-(4-氨基-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1490] 

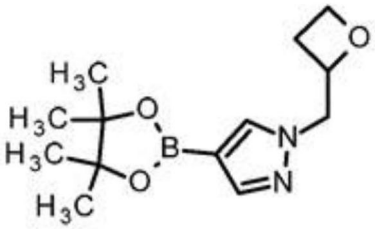
[1491] 将2-氯-N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-硝基苯磺酰胺(250mg,857μmol)和4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(485mg,1.29mmol)溶解于正丙醇(12ml)中并添加双(三苯基膦)钯(II)二氯化物(CAS 13965-03-2)(30.2mg,42.9μmol)、三苯基膦(11.2mg,42.9μmol)和碳酸钾水溶液(1.1ml,2.0M,2.1mmol)。将溶液用氩气吹扫5分钟并将反应物在80℃下加热16h。然后将混合物经硅藻土过滤,在减压下去除溶剂并将粗品与THF共蒸馏,且未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1492] 将4-[4-(4-硝基-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(400mg,886μmol)溶解于四氢呋喃(89ml)中并将烧瓶用氮气冲洗。添加木炭载钯(10％载量,96.1mg,904μmol)并将烧瓶抽真空并随后用氢气(1巴)冲洗。在室温下继续搅拌4h。将反应混合物经硅藻土过滤并在减压下去除溶剂。粗品未经进一步纯化即用于下一步骤中(380mg)。

[1493] LC-MS(方法A):Rt＝0.98min;MS(ESIpos):m/z＝422[M+H]$^+$。

[1494] 中间体96

[1495] 1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

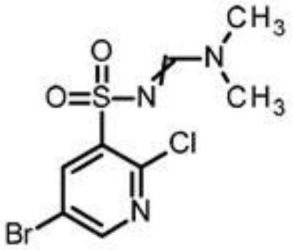
[1496] 

[1497] 将4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(500mg,2.58mmol)溶解于DMF(20.0ml)中并添加2-(溴甲基)氧杂环丁烷(778mg,5.15mmol)和碳酸铯(1.68g,5.15mmol)。将反应物在100℃下在微波(0巴/18W)中加热1h。将悬浮液过滤并在减压下去除溶剂。试剂未经进一步纯化即用于下一步骤中(770mg)。

[1498] LC-MS(方法B):Rt＝0.83min;MS(ESIpos):m/z＝266[M+H]$^+$。

[1499] 中间体97

[1500] 5-溴-2-氯-N-[(二甲基氨基)甲叉]吡啶-3-磺酰胺

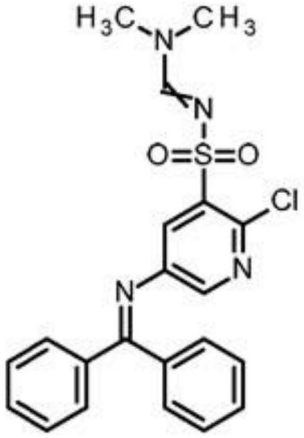
[1501] 

[1502] 将5-溴-2-氯吡啶-3-磺酰胺(3.86g,14.2mmol)和1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(3.8ml,28mmol)溶解于DMF(40ml)中并在室温下搅拌2h。在减压下去除溶剂并添加二氯甲烷和盐水。分离各相并将有机相用水洗涤。将合并的有机相经沃特曼过滤器干燥并在减压下去除溶剂。粗品未经进一步纯化即用于下一步骤中(5.12g)。

[1503] LC-MS(方法B):Rt=0.89min;MS(ESIpos):m/z=326[M+H]$^+$。

[1504] 中间体98

[1505] 2-氯-N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-[(二苯基甲叉)氨基]吡啶-3-磺酰胺

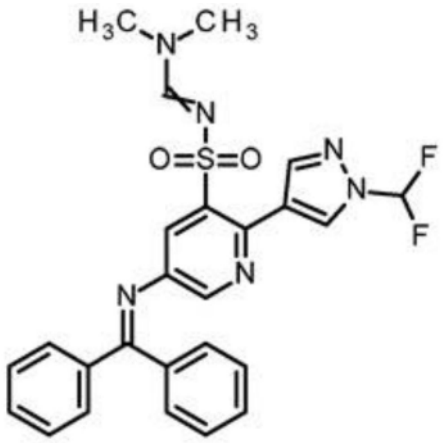
[1506] 

[1507] 将5-溴-2-氯-N-[(二甲基氨基)甲叉]吡啶-3-磺酰胺(5.00g,15.3mmol)、1,1-二苯基甲亚胺(3.9ml,23mmol)、XantPhos(886mg,1.53mmol)和乙酸钯(II)(172mg,765μmol)溶解于二氧杂环己烷(150ml)中。将溶液用氩气吹扫5分钟并添加碳酸铯(15.0g,45.9mmol)。将反应物在100℃下加热1h,然后,在减压下去除溶剂并添加水和乙酸乙酯。分离各相并将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相经沃特曼过滤器干燥并在减压下去除溶剂。一半粗品未经进一步纯化即使用且通过色谱在氨涂覆的硅胶(Biotage,己烷/乙酸乙酯)上纯化3g以得到1.00g(78%纯度,基于起始原料的总量的产率为15%)

[1508] LC-MS(方法B):Rt=1.26min;MS(ESIpos):m/z=427[M+H]$^+$。

[1509] 中间体99

[1510] 2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-[(二苯基甲叉)氨基]吡啶-3-磺酰胺

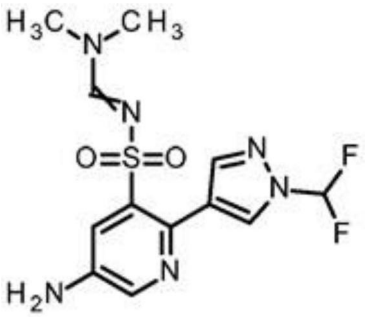
[1511] 

[1512] 将2-氯-N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-[(二苯基甲叉)氨基]吡啶-3-磺酰胺(1.50g,3.51mmol,粗品)和1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(1.71g,7.03mmol)溶解于正丙醇(30ml)/DMF(15ml)中并添加双(三苯基膦)钯(II)二氯化物(CAS 13965-03-2)(371mg,527μmol)、三苯基膦(225mg,0.85mmol)、氟化钾(408mg,7.03mmol)和磷酸钾水溶液(1.8ml,2.0M,3.5mmol)。将溶液用氩气吹扫5分钟并将反应物在100℃下在微波(1巴/30W)中加热1h。在减压下去除溶剂并添加水和乙酸乙酯。分离各相并将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相经沃特曼过滤器干燥并在减压下去除溶剂。粗品通过色谱在氨涂覆的硅胶(Biotage,己烷/乙酸乙酯)上纯化(1.54g,65%纯度,86%产率)。

[1513] LC-MS(方法B):Rt=1.26min;MS(ESIpos):m/z=509[M+H]$^+$。

[1514] 中间体100

[1515] 5-氨基-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-[(二甲基氨基)甲叉]吡啶-3-磺酰胺

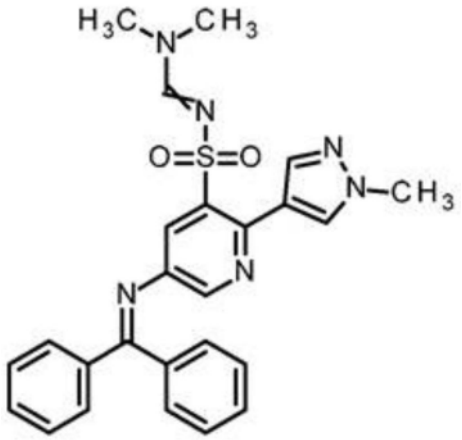
[1516] 

[1517] 将2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-[(二苯基甲叉)氨基]吡啶-3-磺酰胺(1.54g,3.03mmol)溶解于二氧杂环己烷(15ml)中并添加HCl水溶液(2.0ml,3.0M,6.1mmol)。将反应物在室温下搅拌1h。在减压下去除溶剂且粗品未经进一步纯化即用于下一步骤中(2.45g)。

[1518] LC-MS(方法B):Rt=0.66min;MS(ESIpos):m/z=345[M+H]$^+$。

[1519] 中间体101

[1520] N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-[(二苯基甲叉)氨基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-磺酰胺

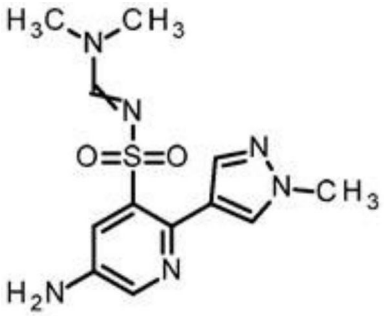
[1521] 

[1522] DMF经分子筛干燥并用氩气吹扫。然后将2-氯-N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-[(二苯基甲叉)氨基]吡啶-3-磺酰胺(350mg,820μmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(341mg,1.64mmol)和氟化钾(143mg,2.46mmol)溶解于干燥且脱气的DMF(15ml)中并将溶液用氩气再次吹扫5分钟,随后添加双(三-叔丁基膦)钯(0)(CAS 53199-31-8)(251mg,492μmol)。将反应物在100℃下加热18h。在减压下去除溶剂并添加乙酸乙酯和水。分离各相并将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相经沃特曼过滤器干燥并在减压下去除溶剂。粗品未经进一步纯化即用于下一步骤中(450mg)。

[1523] LC-MS(方法A):Rt＝1.16min;MS(ESIpos):m/z＝473[M+H]$^+$。

[1524] 中间体102

[1525] 5-氨基-N-[(二甲基氨基)甲叉]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-磺酰胺

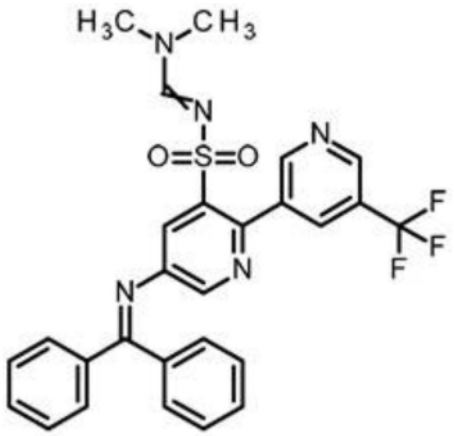
[1526] 

[1527] 将N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-[(二苯基甲叉)氨基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-磺酰胺(430mg,910μmol)溶解于二氧杂环己烷(16.0ml)中并添加HCl水溶液(610μl,3.0M,1.8mmol)并将反应物在室温下搅拌1h。在减压下去除溶剂且粗品未经进一步纯化即用于下一步骤中(500mg)。

[1528] LC-MS(方法B):Rt＝0.52min;MS(ESIpos):m/z＝309[M+H]$^+$。

[1529] 中间体103

[1530] N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-[(二苯基甲叉)氨基]-5'-(三氟甲基)-2,3'-联吡啶-3-磺酰胺

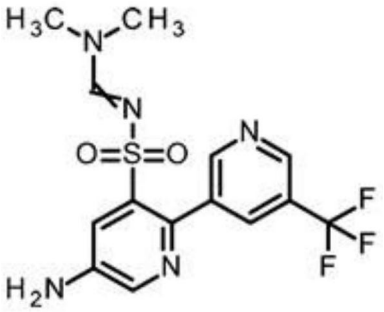
[1531] 

[1532] 将2-氯-N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-[(二苯基甲叉)氨基]吡啶-3-磺酰胺(150mg,351μmol)和[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]硼酸(80.5mg,422μmol)溶解于正丙醇(10ml)中并添加双(三苯基膦)钯(II)二氯化物(CAS 13965-03-2)(12.4mg,17.6μmol)、三苯基膦(4.61mg,17.6μmol)和碳酸钾水溶液(1.1ml,1.0M,1.1mmol)。将反应物在100℃下加热1h。在减压下去除溶剂并将粗品分配于乙酸乙酯和水之间。分离各相并将水相乙酸乙酯洗涤。将合并的有机相经沃特曼过滤器干燥并在减压下去除溶剂。将粗品溶解于DMF(10ml)中并添加1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(140μl,1.1mmol)。将反应物在室温下搅拌2h。在减压下去除溶剂且粗品未经进一步纯化即用于下一步骤中(260mg)。

[1533] LC-MS(方法B):Rt=1.33min;MS(ESIpos):m/z=538[M+H]$^+$。

[1534] 中间体104

[1535] 5-氨基-N-[(二甲基氨基)甲叉]-5'-(三氟甲基)-2,3'-联吡啶-3-磺酰胺

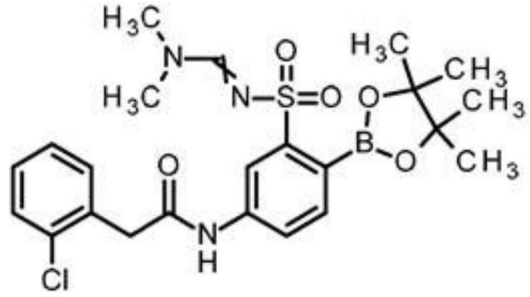
[1536] 

[1537] 将N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-[(二苯基甲叉)氨基]-5'-(三氟甲基)-2,3'-联吡啶-3-磺酰胺(230mg,428μmol)溶解于二氧杂环己烷(20ml)中并添加HCl水溶液(290μl,3.0M,860μmol)并在室温下继续搅拌2h。然后,在减压下去除溶剂且粗品未经进一步纯化即用于下一步骤中(250mg)。

[1538] LC-MS(方法B):Rt=0.81min;MS(ESIpos):m/z=374[M+H]$^+$。

[1539] 中间体105

[1540] 2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙酰胺

[1541] 

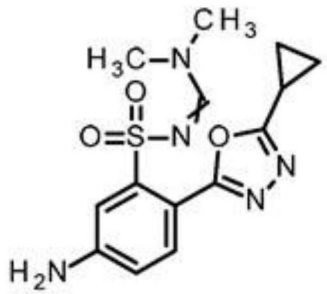
[1542] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(250mg,545μmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(346mg,1.4mmol)和CataXCium A Pre Cat(20.0mg,27.2μmol)溶解于甲醇(10ml)中并在氩气气氛下添加N,N-二异丙基乙胺(237μl,1.4mmol)。将反应物在50℃下搅拌2h。将溶液原样用于下一步骤中。

[1543] 反应仅以该规模进行多次。

[1544] LC-MS(方法B):Rt=1.23min;MS(ESIpos):m/z=506[M+H]$^+$。

[1545] 中间体106

[1546] 5-氨基-2-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-[(二甲基氨基)甲叉]苯磺酰胺

[1547] 

[1548] 将2-溴-4-硝基苯甲酸(1.50g,6.10mmol)溶解于DMF(50ml)中并添加环丙烷碳酰肼(671mg,6.71mmol)、HATU(2.78g,7.32mmol)和N,N-二异丙基乙胺(5.3ml,30mmol)。将反应物在室温下搅拌2h。然后,在减压下去除溶剂并将粗品分配于乙酸乙酯和水之间。分离各相并将水相用水萃取三次。将合并的有机相经沃特曼过滤器干燥并在减压下去除溶剂。粗品未经进一步纯化即用于下一步骤中(7.9g)。

[1549] 将2-溴-N'-(环丙基羰基)-4-硝基苯甲酰肼(7.87g,24.0mmol)溶解于DMF(100ml)中并连续添加N,N-二异丙基乙胺(8.4ml,48mmol)和4-甲基苯磺酰氯(4.57g,24.0mmol)。将反应物在室温搅拌2h。添加相同量的试剂并继续搅拌2h。然后,在减压下去除溶剂并将粗品溶解于乙酸乙酯中。在用水洗涤之后,将水相用乙酸乙酯萃取三次并将合并的有机层经沃特曼过滤器干燥。粗品在硅胶(Biotage,己烷/乙酸乙酯)上纯化以得到1.35g(85%纯度,经2个步骤的产率为18%)。

[1550] LC-MS(方法B):Rt=1.16min;MS(ESIpos):m/z=310[M+H]$^+$。

[1551] 将2-(2-溴-4-硝基苯基)-5-环丙基-1,3,4-噁二唑(1.00g,3.22mmol)溶解于1,4-二氧杂环己烷(75ml)中并添加XantPhos(93.3mg,161μmol)、二钯-三(二苄叉丙酮)氯仿络合物(CAS52522-40-4)(167mg,161μmol)和N,N-二异丙基乙胺(1.1ml,6.4mmol)。将反应物加热至100℃并添加苯基甲硫醇(360μl,3.1mmol)于1,4-二氧杂环己烷(1ml)中的溶液。在100℃继续搅拌1h。然后,在减压下去除溶剂并将粗品分配于乙酸乙酯和水之间。分离各相

并将水相用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相经沃特曼过滤器干燥并在减压下去除溶剂。粗品未经进一步纯化即用于下一步骤中(1.42g)。

[1552] 将2-[2-(苄基硫烷基)-4-硝基苯基]-5-环丙基-1,3,4-噁二唑(1.42g,4.02mmol)溶解于乙酸(40ml)中并添加N-氯琥珀酰亚胺(1.61g,12.1mmol)并将反应物在室温搅拌3h。在减压下去除溶剂且粗品未经进一步纯化即用于下一步骤中(1.96g)。

[1553] 将2-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-硝基苯磺酰氯(1.96g,5.94mmol)添加至氨于1,4-二氧杂环己烷中的溶液(0.5M,300ml)中并在室温下继续搅拌16h。在减压下去除溶剂并将粗品再溶解于1,4-二氧杂环己烷(100ml)中并用浓氨溶液处理,直至反应完成。在减压下去除溶剂。将粗品悬浮于1,4-二氧杂环己烷中并过滤悬浮液。浓缩滤液,并在HPLC纯化(三次,Chromatorex C-18 10μm,125×30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))之后获得纯产物,以得到3.6g(194%,43%纯度)。

[1554] LC-MS(方法A):Rt=0.88min;MS(ESIpos):m/z=311[M+H]$^+$。

[1555] 将2-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-硝基苯磺酰胺(3.60g,11.6mmol)溶解于DMF(40ml)中并添加1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(3.1ml,23mmol)。将反应物在室温下搅拌,直至反应完成。在减压下去除溶剂并添加乙酸乙酯和水。分离各相并将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相经沃特曼过滤器干燥并在减压下去除溶剂。在硅胶(Biotage,己烷/乙酸乙酯)上经色谱纯化之后获得纯化合物(0.4g,99%纯度,9%产率)。

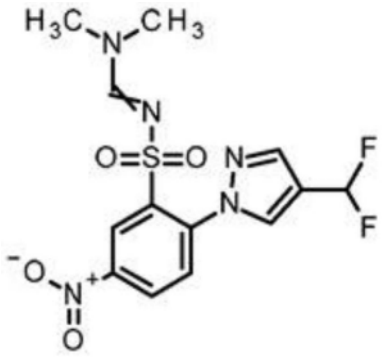
[1556] LC-MS(方法B):Rt=0.91min;MS(ESIpos):m/z=366[M+H]$^+$。

[1557] 将2-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-硝基苯磺酰胺(400mg,1.09mmol)溶解于THF(200ml)中并添加木炭载铂(5%载量,214mg,109μmol)。将烧瓶抽真空且随后用氢气(1巴)冲洗。在室温下继续搅拌4h。LC-MS指示反应未完成。将混合物经硅藻土过滤并在减压下去除溶剂。将粗品溶解于乙醇(200ml)中并添加木炭载钯(10%载量,214mg,109μmol)。将烧瓶抽真空且然后用氢气(1巴)冲洗并将反应物搅拌3h。然后添加更多的催化剂(214mg,109μmol)且进一步继续搅拌3h。将混合物经硅藻土过滤并在减压下去除溶剂。粗品未经进一步纯化即用于下一步骤中(260mg,85%纯度,70%产率)。

[1558] LC-MS(方法A):Rt=0.71min;MS(ESIpos):m/z=336[M+H]$^+$。

[1559] 中间体107

[1560] 2-[4-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-硝基-苯磺酰胺

[1561] 

[1562] 将2-氯-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-硝基苯磺酰胺(2.02g,6.94mmol)和1-(1H-吡唑-4-基)乙酮(1.00g,10.4mmol)溶解于乙腈中,添加粉末状碳酸钾(2.88g,20.8mmol)并将反应混合物在100℃下搅拌过夜。然后,将其在真空中浓缩并用二氯甲烷/水萃取。将有机

相用盐水再次洗涤,随后经硫酸钠干燥并在真空中浓缩。

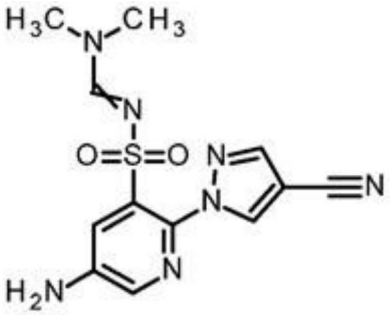
[1563] 随着保护基团部分地失去,将其再溶解于DMF(6.6mL)中并添加1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(0.882g,7.4mmol)。将其搅拌过夜,在真空中浓缩并用二氯甲烷/水萃取。将有机相用盐水再次洗涤,随后经硫酸钠干燥并在真空中浓缩以提供1.3g粗N-[(二甲基氨基)亚甲基]-2-(3-甲酰基-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯磺酰胺。

[1564] 将双(2-甲氧基乙基)氨基硫三氟化物(Deoxo-Fluor®;3.09mL 2.7M甲苯溶液,8.34mmol)添加至来自先前步骤的粗材料(1.03g,2.94mmol)中并将反应混合物在80℃下搅拌5小时。添加乙酸乙酯和2M碳酸钾水溶液用于萃取。将有机相经硫酸钠干燥并在真空中浓缩。通过(快速)柱色谱在Biotage系统上进行纯化,得到标题化合物(600mg,1.61mmol,经3个步骤的产率为24%,90%纯度)。

[1565] LC-MS(方法A):Rt=0.96min;MS(ESIpos):m/z=374[M+H]$^+$。

[1566] 中间体108

[1567] 5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-[(二甲基氨基)亚甲基]吡啶-3-磺酰胺

[1568] 

[1569] 将2-氯-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-[(二苯基亚甲基)氨基]吡啶-3-磺酰胺(480mg,1.12mmol)溶解于DMSO(14mL)中。添加1H-吡唑-4-甲腈(209mg,2.25mmol)、碘化钾(187mg,1.12mmol)和磷酸钾(358mg,1.69mmol)并将反应混合物在100℃下搅拌过夜。然后将其在真空中浓缩,用二氯甲烷/水萃取并将有机相用盐水洗涤并经硫酸钠干燥,随后在真空中浓缩。

[1570] 由于部分脱保护,将该物质再溶解于DMF(2mL)中并与1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(0.4mL)一起搅拌过夜。然后将其在真空中浓缩,用二氯甲烷/水萃取并将有机相用盐水洗涤并经硫酸钠干燥,随后在真空中浓缩。

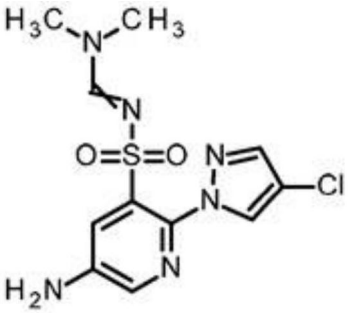
[1571] LC-MS(方法A):Rt=1.22min,MS(ESIpos):m/z=484[M+H]$^+$。

[1572] 将来自先前步骤的化合物溶解于二氧杂环己烷(2.5mL)中并添加2M HCl/二氧杂环己烷(1.18mL,2.36mmol),随后搅拌过夜。将其在真空中浓缩并用乙酸乙酯/水萃取。将有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在真空中浓缩以得到粗标题化合物(110mg),其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1573] LC-MS(方法A):Rt=0.58min,MS(ESIpos):m/z=320$^+$。

[1574] 中间体109

[1575] 5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-[(二甲基氨基)亚甲基]吡啶-3-磺酰胺

[1576] 

[1577] 将2-氯-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-[(二苯基亚甲基)氨基]吡啶-3-磺酰胺(1.00g,2.34mmol)溶解于DMSO(18mL)中。添加4-氯-1H-吡唑(480mg,4.69mmol)、碘化钾(389mg,2.34mmol)和磷酸钾(746mg,3.51mmol)并将反应混合物在100℃下搅拌过夜。然后将其在真空中浓缩,用二氯甲烷/水萃取并将有机相用盐水洗涤并经硫酸钠干燥,随后在真空中浓缩。

[1578] 由于部分脱保护,将该物质再溶解于DMF(2mL)中并与1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(0.5mL)一起搅拌过夜。过夜搅拌得到沉淀物,其通过过滤去除(229mg纯2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-[(二苯基亚甲基)氨基]吡啶-3-磺酰胺)。滤液在真空中浓缩,用二氯甲烷/水萃取并将有机相用盐水洗涤并经硫酸钠干燥,随后在真空中浓缩以得到粗2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-[(二苯基亚甲基)氨基]吡啶-3-磺酰胺(549mg)。

[1579] LC-MS(方法A):Rt=1.31min,MS(ESIpos):m/z=493[M+H]$^+$

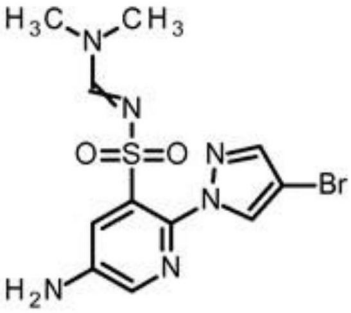
[1580] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]2.80(s,3H),3.09(s,3H),7.27-7.33(m,2H),7.38-7.44(m,3H),7.49-7.56(m,2H),7.58-7.64(m,1H),7.67(s,1H),7.69-7.76(m,2H),7.79-7.83(m,2H),8.17(d,1H),8.32(d,1H)。

[1581] 将来自先前步骤的纯物质(229mg)溶解于二氧杂环己烷(2.0mL)中并添加2M HCl/二氧杂环己烷(1.00mL,2.00mmol),随后搅拌过夜。将其在真空中浓缩并用乙酸乙酯/水萃取。将有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在真空中浓缩以得到粗标题化合物(200mg),其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1582] LC-MS(方法A):Rt=0.71min,MS(ESIpos):m/z=329[M+H]$^+$。

[1583] 中间体110

[1584] 5-氨基-2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-N-[(二甲基氨基)亚甲基]吡啶-3-磺酰胺

[1585] 

[1586] 将2-氯-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-[(二苯基亚甲基)氨基]吡啶-3-磺酰胺(1.00g,2.34mmol)溶解于DMSO(18mL)中。添加4-溴-1H-吡唑(689mg,4.69mmol)、碘化钾(389mg,2.34mmol)和磷酸钾(746mg,3.51mmol)并将反应混合物在100℃下搅拌过夜。然后

将其在真空中浓缩,用二氯甲烷/水萃取并将有机相用盐水洗涤并经硫酸钠干燥,随后在真空中浓缩。

[1587] 由于部分脱保护,将该物质再溶解于DMF(2mL)中并与1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(0.5mL)一起搅拌过夜。过夜搅拌得到沉淀物,其通过过滤去除(213mg纯2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-[(二苯基亚甲基)氨基]吡啶-3-磺酰胺)。将滤液在真空中浓缩,用二氯甲烷/水萃取并将有机相用盐水洗涤并经硫酸钠干燥,随后在真空中浓缩以得到粗2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-[(二苯基亚甲基)氨基]吡啶-3-磺酰胺(758mg)。

[1588] LC-MS(方法A):Rt=1.32min,MS(ESIpos):m/z=537/539$[M+H]^+$

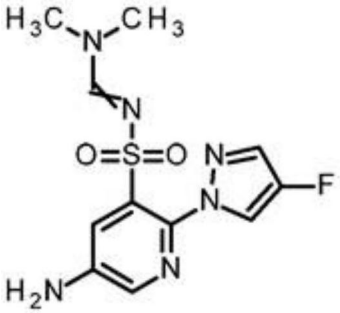
[1589] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]2.79(s,3H),3.09(s,3H),7.27-7.33(m,2H),7.38-7.45(m,3H),7.49-7.56(m,2H),7.58-7.67(m,2H),7.73(d,2H),7.79-7.83(m,2H),8.16(d,1H),8.31(d,1H)。

[1590] 将来自先前步骤的纯材料(213mg)溶解于二氧杂环己烷(2.0mL)中并添加2M HCl/二氧杂环己烷(1.00mL,2.00mmol),随后搅拌过夜。将其在真空中浓缩并用乙酸乙酯/水萃取。将有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在真空中浓缩以得到粗标题化合物(168mg),其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1591] LC-MS(方法A):Rt=0.73min,MS(ESIpos):m/z=373/375$[M+H]^+$。

[1592] 中间体111

[1593] 5-氨基-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-磺酰胺

[1594] 

[1595] 将2-氯-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-[(二苯基亚甲基)氨基]吡啶-3-磺酰胺(1.00g,2.34mmol)溶解于DMSO(18mL)中。添加4-氟-1H-吡唑(403mg,4.69mmol)、碘化钾(389mg,2.34mmol)和磷酸钾(746mg,3.51mmol)并将反应混合物在100℃下搅拌过夜。然后将其在真空中浓缩,用二氯甲烷/水萃取并将有机相用盐水洗涤并经硫酸钠干燥,随后在真空中浓缩。

[1596] 由于部分脱保护,将该物质再溶解于二甲基甲酰胺(2mL)中并与1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(0.5mL)一起搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩,用二氯甲烷/水萃取并将有机相用盐水洗涤并经硫酸钠干燥,随后在真空中浓缩以得到粗N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-[(二苯基亚甲基)氨基]-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-磺酰胺(723mg)。

[1597] LC-MS(方法A):Rt=1.25min,MS(ESIpos):m/z=477$[M+H]^+$。

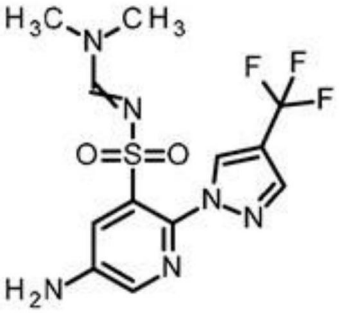
[1598] 将来自先前步骤的粗材料(723mg)溶解于二氧杂环己烷(4.0mL)中并添加2M HCl/二氧杂环己烷(3.00mL,6.00mmol),随后搅拌过夜。将其在真空中浓缩并用乙酸乙酯/水萃取。将有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在真空中浓缩以得到粗标题化合物(455mg),其

未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1599] LC-MS(方法A):Rt＝0.62min,MS(ESIpos):m/z＝313[M+H]$^+$。

[1600] 中间体112

[1601] 5-氨基-N-[(二甲基氨基)甲叉]-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]吡啶-3-磺酰胺

[1602] 

[1603] 以1g规模实施反应三次。将2-氯-N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-[(二苯基甲叉)氨基]吡啶-3-磺酰胺(3.00g,7.03mmol)和4-(三氟甲基)-1H-吡唑(1.43g,10.5mmol)溶解于DMSO(110ml,1.6mol)中并添加碘化钾(583mg,3.51mmol)和磷酸钾(2.24g,10.5mmol)。将反应物在100℃下在微波中加热5h。然后,过滤掉固体并向滤液中添加乙酸乙酯和水。将有机相用盐水洗涤并经硫酸钠干燥。在减压下去除溶剂且粗品通过色谱在硅胶(Biotage,乙酸乙酯/己烷)上纯化以得到15.7g产物(424%产率)。

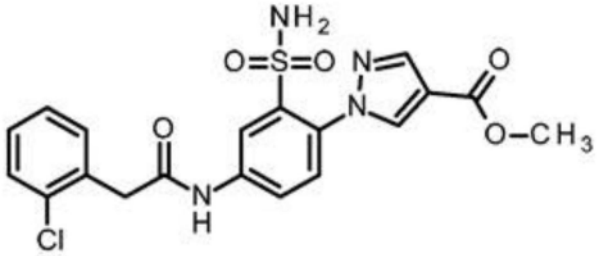
[1604] LC-MS(方法A):Rt＝1.40min;MS(ESIpos):m/z＝472[M+H]$^+$。

[1605] 将5-[(二苯基甲叉)氨基]-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]吡啶-3-磺酰胺(3.50g,7.42mmol)溶解于1,4-二氧杂环己烷(100ml)中并添加HCl(4.9ml,3.0M,15mmol)。将反应物在室温下搅拌2h。在减压下去除溶剂并将粗品分配于乙酸乙酯和水之间。然后,将有机相经沃特曼过滤器干燥并在减压下去除溶剂。将粗品溶解于乙腈和水中并冻干过夜。

[1606] LC-MS(方法B):Rt＝0.56min;MS(ESIpos):m/z＝307[M+H]$^+$。

[1607] 中间体113

[1608] 1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯

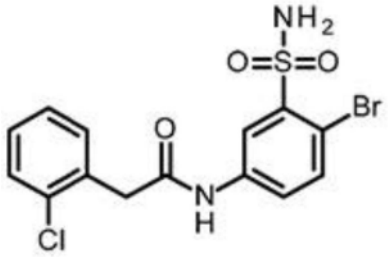
[1609] 

[1610] 根据一般程序GP1.2、GP2.3、GP3.3和GP4.1,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(2.04g,5.29mmol)、1H-吡唑-4-甲酸甲酯(1.00g,7.93mmol)和(2-氯苯基)乙酸(10.5g,6.16mmol)转化(而未纯化中间体)成标题化合物且最后通过从己烷/乙酸乙酯(2/1)结晶来纯化(1.10g,2.45mmol,经4个步骤的产率为46%,90%纯度)。

[1611] LC-MS(方法A):Rt＝1.01min;MS(ESIpos):m/z＝449[M+H]$^+$。

[1612] 中间体114

[1613] N-(4-溴-3-氨磺酰基苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺

[1614] 

[1615] 将3-氨基苯磺酰胺(70.0g,406mmol)溶解于二甲基甲酰胺(540mL)中并冷却至0℃。经1.5小时添加N-溴琥珀酰亚胺(76.0g,427mmol)于二甲基甲酰胺(300mL)中的溶液。将其在1小时内温热至室温,并在室温下继续搅拌2小时。将反应混合物在真空中浓缩,用乙酸乙酯(500mL)萃取并用水(250mL)和盐水溶液(300mL)洗涤数次。将水相用乙酸乙酯再萃取两次并将所有有机相合并,经硫酸钠干燥并在真空中浓缩以得到141g粗5-氨基-2-溴苯磺酰胺。

[1616] LC-MS(方法A):Rt=0.56min;MS(ESIpos):m/z=251/253[M+H]$^+$

[1617] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:5.71(s,2H),6.60(dd,1H),7.25-7.24(br s,2H),7.27(d,1H),7.34(d,1H)。

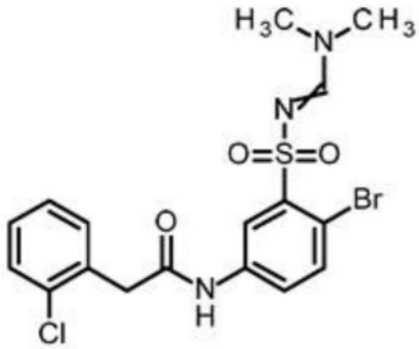
[1618] 将来自先前步骤的一部分粗5-氨基-2-溴苯磺酰胺(54.3g)和(2-氯苯基)乙酸(38.8g,0.23mmol)悬浮于二甲基甲酰胺(1000mL)中并冷却至0℃。缓慢添加N,N-二异丙基乙胺(83.9g,0.65mmol)和六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物(HATU,90.5g,0.24mmol),同时保持温度低于10℃。将其温热至室温过夜。将反应混合物在真空中浓缩,用乙酸乙酯(1250mL)萃取,用1M氢氧化钠溶液(500mL)洗涤并用水(500mL)洗涤两次。将有机相经硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将该粗产物(66g)悬浮于二氯甲烷(350mL)中并在超音波浴中振荡,得到标题化合物的白色沉淀物,将其过滤出并在干燥烘箱中干燥(25.0g,61.9mmol,经2个步骤40%,96%纯度)。

[1619] LC-MS(方法A):Rt=1.00min;MS(ESIpos):m/z=403/405[M+H]$^+$

[1620] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.86(s,2H),7.28-7.35(m,2H),7.40-7.48(m,2H),7.57(s,2H),7.70-7.78(m,2H),8.34-8.38(m,1H),10.65(s,1H)。

[1621] 中间体115

[1622] N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺

[1623] 

[1624] 将N-(4-溴-3-氨磺酰基苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(25.0g,61.9mmol)溶解于二甲基甲酰胺(320mL)中并添加1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(14.6g,119mmol)。将其在室温下搅拌3小时,随后在真空中浓缩并用乙酸乙酯(80mL)萃取。在这些条件下,标题化合物进入溶液中并在冰冷却后重结晶。过滤出该沉淀物并用少量乙酸乙酯洗涤以得到纯标题化

合物(25.8g,56.2mmol,97％纯度,91％产率)。

[1625] LC-MS(方法B):Rt＝1.09min;MS(ESIpos):m/z＝458/460[M+H]$^+$

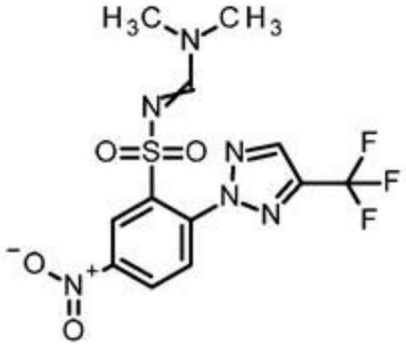
[1626] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.93(s,3H),3.19(s,3H),3.86(s,2H),7.28-7.35(m,2H),7.40-7.48(m,2H),7.68(d,1H),7.74(dd,1H),8.27(s,1H),8.37(d,1H),10.63(s,1H)。

[1627] 中间体116和中间体117

[1628] 将三(二苄叉丙酮)二钯(0)(409mg,0.45mmol)和2-二-叔丁基膦基-3,4,5,6-四甲基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯(四甲基二-tBuXPhos,215mg,0.45mmol)溶解于甲苯(12mL)中并抽真空并用氩气冲洗三次。将混合物加热至120℃(得到微褐色)并添加2-溴-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-硝基苯磺酰胺(3.00g,8.92mmol)和4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑(2.08g,15.2mmol),随后添加磷酸钾(3.79g,17.9mmol)并在20℃下搅拌过夜。在冷却至室温之后,将反应混合物用乙酸乙酯萃取并用盐水溶液洗涤。将有机相经硫酸钠干燥并在真空中浓缩。为了再保护靶化合物,将粗品再溶解于二甲基甲酰胺(9mL)中并添加1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(1.5mL)。将其在室温下搅拌过夜并用二氯甲烷/水萃取。将有机相用盐水溶液洗涤,经硫酸钠干燥并在真空中浓缩。使其在Biotage Isolera系统上进行色谱纯化和分离两种标题化合物。

[1629] 中间体116

[1630] N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-硝基-2-[4-(三氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基]苯磺酰胺

[1631] 

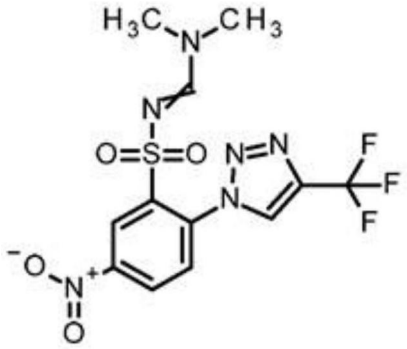
[1632] 193mg,0.492mmol,6％产率,90％纯度

[1633] LC-MS(方法A):Rt＝1.06min;MS(ESIpos):m/z＝393[M+H]$^+$

[1634] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.87(s,3H),3.14(s,3H),7.92(s,1H),8.07(d,1H),8.62(dd,1H),8.79(d,1H),8.87(s,1H)。

[1635] 中间体117

[1636] N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-硝基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯磺酰胺

[1637] 

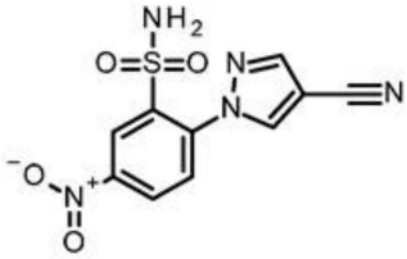
[1638] 180mg,0.459mmol,5%产率,90%纯度

[1639] LC-MS(方法A):Rt＝1.04min;MS(ESIpos):m/z＝393[M+H]$^+$

[1640] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.80(d,3H),3.08(s,3H),7.88(s,1H),8.11(d,1H),8.65(dd,1H),8.77(d,1H),9.35(d,1H)。

[1641] 中间体118

[1642] 2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯磺酰胺

[1643] 

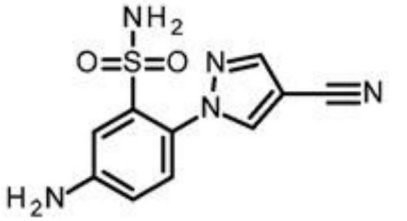
[1644] 将2-氯-5-硝基苯磺酰胺(250mg,1.06mmol)溶解于乙腈(10mL)中,随后添加1H-吡唑-4-甲腈(148mg,1.59mmol)和精细粉末状碳酸钾(438mg,3.17mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌过夜。在冷却至室温之后,添加二氯甲烷和水并将有机相用盐水溶液洗涤,经硫酸钠干燥并在真空中浓缩。通过制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125×30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物(128mg,0.436mmol,41%产率,70%纯度)。

[1645] LC-MS(方法A):Rt＝0.78min;MS(ESIpos):m/z＝294[M+H]$^+$

[1646] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:7.94(br d,2H),7.98(d,1H),8.42(d,1H),8.61(dd,1H),8.83(d,1H),9.04(d,1H)。

[1647] 中间体119

[1648] 5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺

[1649] 

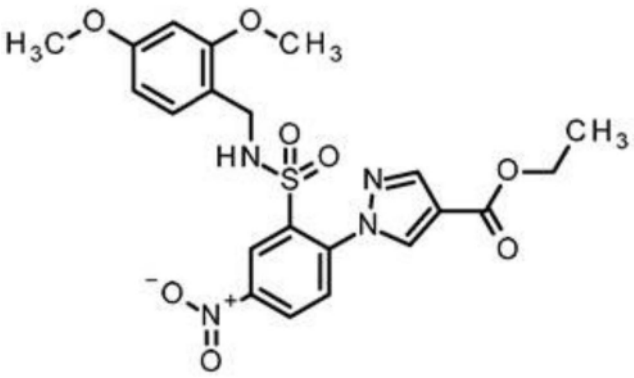
[1650] 将2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯磺酰胺(128mg,0.44mmol)溶解于甲醇(17mL)和二氧杂环己烷(3mL)中。将烧瓶抽真空并用氮气冲洗,随后添加碳载钯(13mg,10%载量)。将其再次抽真空病立即用氢气冲洗,随后在氢气气氛和室温下搅拌5h。去除氢气,过滤掉催化剂并将滤液在真空中浓缩。将其再溶解于二氯甲烷中并在真空中再次浓缩以得到标题化合物(81mg,0.308mmol,70%产率,79%纯度)。

[1651] LC-MS(方法B):Rt＝0.46min;MS(ESIpos):m/z＝264[M+H]$^+$

[1652] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:6.06(s,2H),6.77(dd,1H),7.17-7.23(m,4H),8.23(d,1H),8.71(d,1H)。

[1653] 中间体120

[1654] 1-{2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-硝基苯基}-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

[1655] 

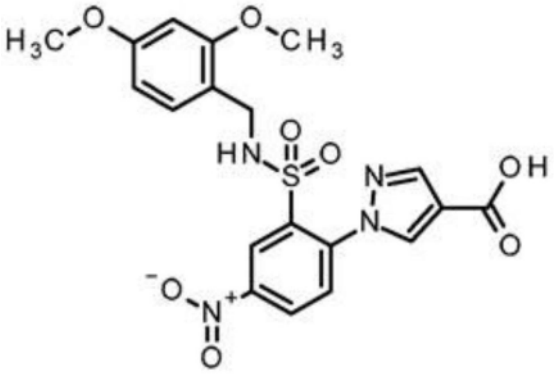
[1656] 向2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(5g,12.9mmol)于乙腈(250mL)中的溶液中添加1H-吡唑-4-甲酸乙酯(2.72g,19.4mmol,CAS-RN 37622-90-5)和粉末状碳酸钾(5.36g,38.8mmol)并将其加热至90℃持续19h。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用盐水洗涤并使用沃特曼过滤器干燥。在减压下浓缩,得到标题化合物,其未经进一步纯化即使用(7.8g,98%产率,80%纯度)。

[1657] LC-MS(方法A):Rt＝1.27min;MS(ESIpos):m/z＝491[M+H]$^+$

[1658] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.30(t,3H),3.51(s,3H),3.63(s,3H),4.14(s,2H),4.29(q,2H),6.17(d,1H),6.28(dd,1H),7.07(d,1H),7.91(d,1H),8.05(br s,1H),8.24(d,1H),8.29(s,1H),8.46(dd,1H),8.84(s,1H)。

[1659] 中间体121

[1660] 1-{2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-硝基苯基}-1H-吡唑-4-甲酸

[1661] 

[1662] 向1-{2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-硝基苯基}-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(7.8g,12.9mmol,80%纯度)于四氢呋喃(129mL)中的溶液中添加氢氧化锂(1.55g,64.6mmol)于水(11.6mL)中的溶液并将其在室温下搅拌18h。蒸发溶剂并将粗品悬浮于水(15mL)中,并使用HCl水溶液(55mL,1.0M)酸化至pH 5。将浆液搅拌30min,并过滤。将沉淀物在50℃下在真空中干燥(5.7g,91%产率,95%纯度)。

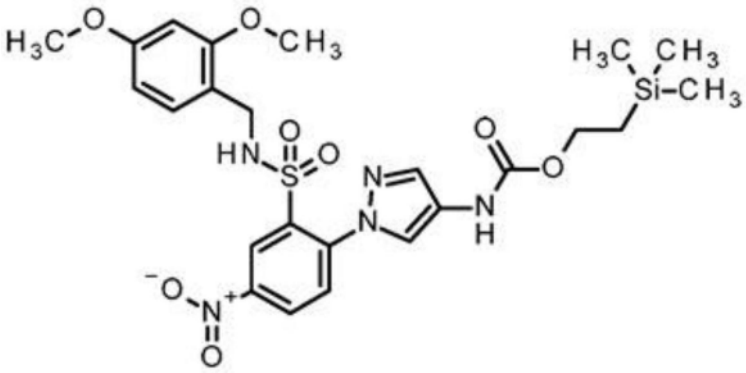
[1663] LC-MS(方法A):Rt＝1.08min;MS(ESIpos):m/z＝463[M+H]$^+$

[1664] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.50(s,3H),3.62(s,3H),4.14(d,2H),6.16(d,

1H),6.28(dd,1H),7.07(d,1H),7.90(d,1H),8.12(t,1H),8.22(d,1H),8.24(s,1H),8.45(dd,1H),8.76(s,1H),12.82(br s,1H)。

[1665] 中间体122

[1666] (1-{2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-硝基苯基}-1H-吡唑-4-基)氨基甲酸[2-(三甲基甲硅烷基)乙基]酯

[1667] 

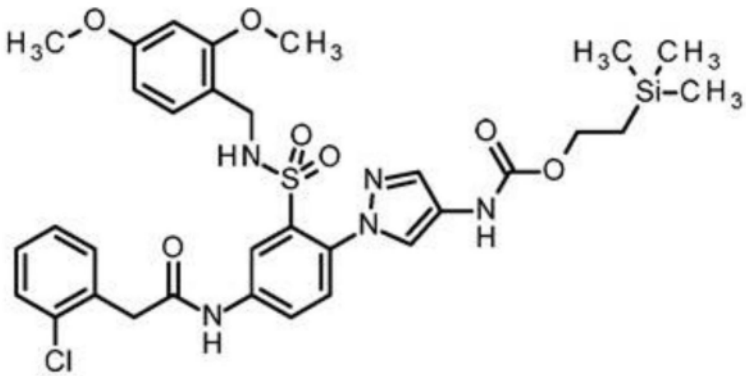
[1668] 向1-{2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-硝基苯基}-1H-吡唑-4-甲酸(5.7g,11.7mmol,95%纯度)和三乙胺(2.45mL,17.6mmol)于二氧杂环己烷(59mL)中的溶液中添加叠氮化磷酸二苯酯(diphenyl phosphorazidate)(6.45g,23.4mmol),并将溶液加热至50℃持续75min。然后,添加2-(三甲基甲硅烷基)乙醇(8.39mL,58.5mmol),并将混合物在100℃下搅拌3h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。将有机相使用沃特曼过滤器干燥并在真空中蒸发。通过快速色谱纯化,得到标题化合物(6.5g,86%产率,89%纯度)。

[1669] LC-MS(方法A):Rt=1.46min;MS(ESIpos):m/z=578[M+H]$^+$

[1670] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:0.07(s,9H),1.03(m,2H),3.46(s,3H),3.63(s,3H),4.18(d,2H),4.21(m,2H),6.14(d,1H),6.29(dd,1H),7.10(d,1H),7.81(d,1H),7.88(s,1H),8.17(t,1H),8.20(d,1H),8.21(s,1H),8.40(dd,1H),9.74(s,1H)。

[1671] 中间体123

[1672] [1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基)-1H-吡唑-4-基]氨基甲酸[2-(三甲基甲硅烷基)乙基]酯

[1673] 

[1674] 将氯化锡(II)二水合物(11.1g,50.3mmol)添加至(1-{2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-硝基苯基}-1H-吡唑-4-基)氨基甲酸[2-(三甲基甲硅烷基)乙基]酯(6.5g,89%纯度,10.1mmol)于二氧杂环己烷(129mL)中的溶液中,随后在70℃下搅拌4h并在室温下搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩。将水添加至残余物中并将混合物用5%氢氧化钠水溶

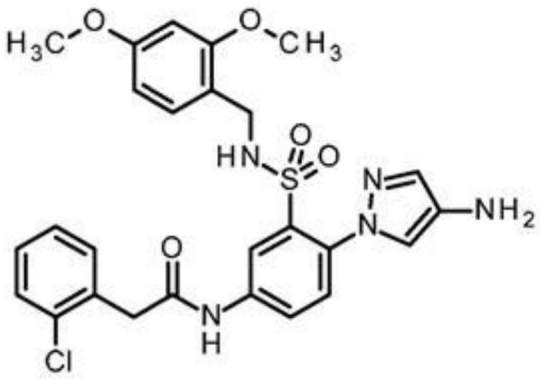
液中和,然后用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相经硅藻土过滤,经沃特曼过滤器干燥,并在真空中浓缩以得到5.5g粗(1-{4-氨基-2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}-1H-吡唑-4-基)氨基甲酸[2-(三甲基甲硅烷基)乙基]酯,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1675] 将来自先前步骤的粗材料(5.5g)溶解于DMF(154mL)中,随后添加(2-氯苯基)乙酸(2.74g,16.1mmol)、N,N-二异丙基乙胺(5.6mL,32.1mmol)和HATU(6.11g,16.1mmol)。将反应混合物在室温下搅拌17h。添加饱和碳酸氢钠水溶液并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩以得到标题化合物,其未经进一步纯化即使用(10.55g,50%纯度,经2个步骤的产率为75%)。

[1676] LC-MS(方法B):Rt=1.49min;MS(ESIpos):m/z=700[M+H]$^+$。

[1677] 中间体124

[1678] N-{4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}-2-(2-氯苯基)乙酰胺

[1679] 

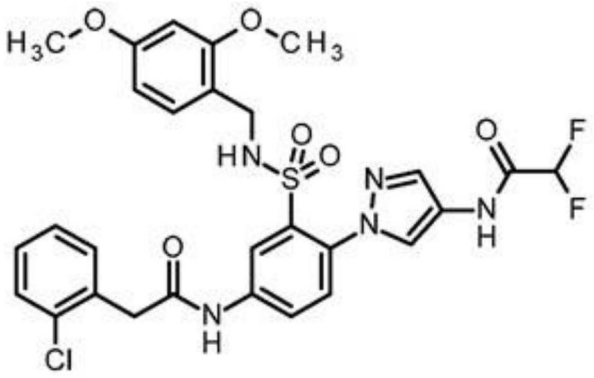
[1680] 向[1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基)-1H-吡唑-4-基]氨基甲酸[2-(三甲基甲硅烷基)乙基]酯(10.55g,7.53mmol)于四氢呋喃(4mL)中的溶液中添加四丁基氟化铵于四氢呋喃中的1M溶液(15.1mL,15.1mmol),并将混合物加热2.5h至50℃。再添加四丁基氟化铵于四氢呋喃中的1M溶液(3.77mL,3.77mmol),并继续加热至50℃持续3h。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用盐水洗涤并使用沃特曼过滤器干燥。在减压下浓缩,得到标题化合物,其通过快速色谱纯化(2.9g,55%产率,80%纯度)。

[1681] LC-MS(方法B):Rt=1.18min;MS(ESIpos):m/z=556[M+H]$^+$

[1682] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.56(s,3H),3.63(s,3H),3.84(s,2H),3.95(d,2H),4.13(s,2H),6.30(dd,1H),6.31(d,1H),7.02(d,1H),7.24(s,1H),7.28(s,1H),7.30(m,2H),7.36(d,1H),7.42(m,2H),7.77(t,1H),7.87(dd,1H),8.02(d,1H),10.57(s,1H)。

[1683] 中间体125

[1684] N-[1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基)-1H-吡唑-4-基]-2,2-二氟乙酰胺

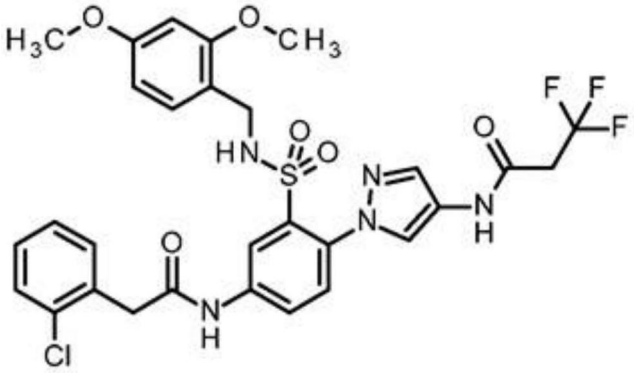
[1685] 

[1686] 将N-{4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}-2-(2-氯苯基)乙酰胺(200mg,360μmol)溶解于DMF(6.9mL)中,并添加二氟乙酸(45.4μL,719μmol)、N,N-二异丙基乙胺(251μL,1.44mmol)和HATU(274mg,719μmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加饱和碳酸氢钠水溶液并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩以得到粗标题化合物(251mg),其未经进一步纯化即使用。

[1687] LC-MS(方法B):Rt=1.24min;MS(ESIpos):m/z=634[M+H]$^+$。

[1688] 中间体126

[1689] N-[1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基)-1H-吡唑-4-基]-3,3,3-三氟丙酰胺

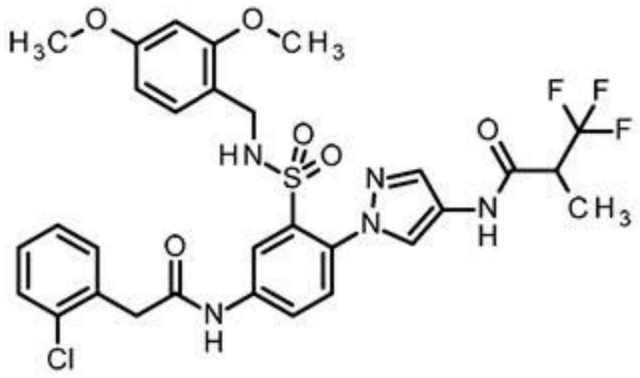
[1690] 

[1691] 将N-{4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}-2-(2-氯苯基)乙酰胺(200mg,288μmol,80%纯度)、N,N-二异丙基乙胺(150μL,863μmol)和3,3,3-三氟丙酰氯(35.6μL,345μmol)于THF(400μL)中的混合物在室温下剧烈搅拌7天。添加饱和碳酸氢钠水溶液并将混合物用二氯甲烷萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩以得到粗标题化合物(285mg),其未经进一步纯化即使用。

[1692] LC-MS(方法B):Rt=1.27min;MS(ESIpos):m/z=666[M+H]$^+$。

[1693] 中间体127

[1694] (±)-N-[1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基)-1H-吡唑-4-基]-3,3,3-三氟-2-甲基丙酰胺

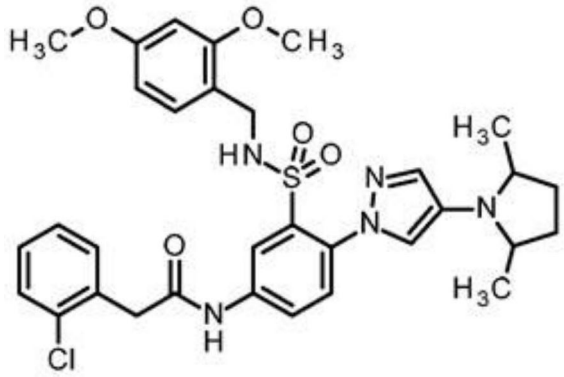
[1695] 

[1696] 在0℃下合并N-{4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}-2-(2-氯苯基)乙酰胺(216mg,350μmol,90％纯度)、N,N-二异丙基乙胺(305μL,1.75mmol)和(±)-3,3,3-三氟-2-甲基丙酰氯(112mg,700μmol)的混合物并在室温下搅拌过夜。添加饱和碳酸氢钠水溶液并将混合物用二氯甲烷萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩以得到粗标题化合物(327mg),其未经进一步纯化即使用。

[1697] LC-MS(方法A):Rt＝1.31min;MS(ESIpos):m/z＝680[M+H]$^+$。

[1698] 中间体128

[1699] 2-(2-氯苯基)-N-(3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-{4-(2,5-二甲基-吡咯烷-1-基)-1H-吡唑-1-基}苯基)乙酰胺(立体异构体的混合物)

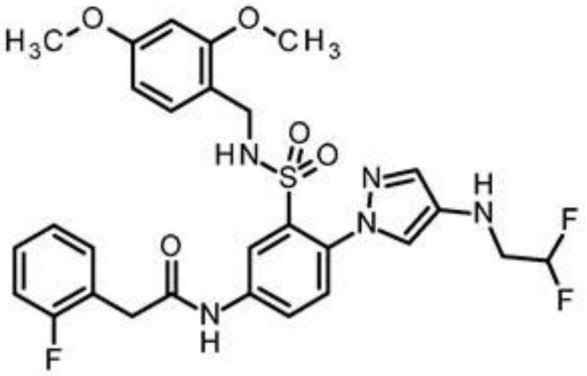
[1700] 

[1701] 向N-{4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}-2-(2-氯苯基)乙酰胺(400mg,575μmol,80％纯度)于乙腈(10mL)中的溶液中添加2,5-二溴己烷(107μL,691μmol,CAS-RN 24774-58-1)和粉末状碳酸钾(191mg,1.38mmol),并将混合物在90℃下搅拌6天。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用盐水洗涤并使用沃特曼过滤器干燥。在减压下浓缩,得到作为立体异构体的混合物的粗标题化合物(531mg),其未经进一步纯化即使用。

[1702] LC-MS(方法A):Rt＝1.29min和1.36min;MS(ESIpos):各自m/z＝638[M+H]$^+$。

[1703] 中间体129

[1704] N-(4-{4-[(2,2-二氟乙基)氨基]-1H-吡唑-1-基}-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基)-2-(2-氟苯基)乙酰胺

[1705] 

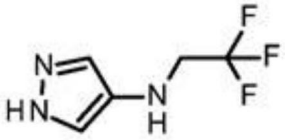
[1706] 将氯化锡(II)二水合物(621mg,2.75mmol)添加至2-{4-[(2,2-二氟乙基)氨基]-1H-吡唑-1-基}-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(274mg,551μmol)于二氧杂环己烷(7.1mL)中的溶液中并在70℃下搅拌4h。将反应混合物在真空中浓缩。将水添加至残余物中并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相经硅藻土过滤,用盐水洗涤,使用沃特曼过滤器干燥,并在真空中浓缩以得到114mg粗5-氨基-2-{4-[(2,2-二氟乙基)氨基]-1H-吡唑-1-基}-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1707] 将来自先前步骤的粗材料(230mg)溶解于DMF(10mL)中,随后添加(2-氟苯基)乙酸(114mg,738μmol)、N,N-二异丙基乙胺(343μL,1.97mmol)和HATU(281mg,738μmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加水并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩以得到标题化合物,其未经进一步纯化即使用(426mg,60%纯度,经2个步骤的产率为77%)。

[1708] LC-MS(方法B):Rt=1.25min;MS(ESIpos):m/z=604$[M+H]^+$。

[1709] 中间体130

[1710] N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-胺

[1711] 

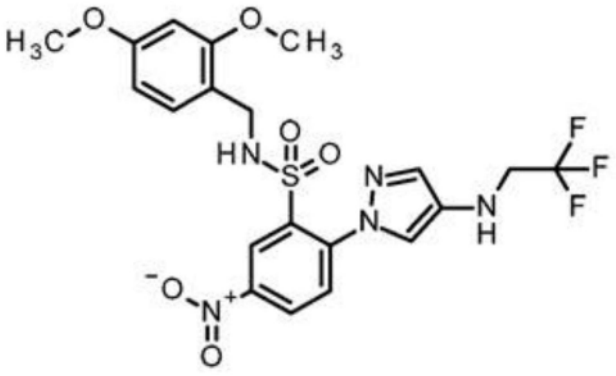
[1712] 向1H-吡唑-4-胺(300mg,95%纯度,3.43mmol)于乙腈(17mL)中的溶液中添加三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(741μl,5.1mmol,CAS-RN 6226-25-1)、粉末状碳酸钾(1.06g,7.65mmol)和三乙胺(720μL,5.1mmol)。将混合物加热至90℃持续4h并在室温下搅拌过夜。对于处理,将其过滤,并将固体用乙酸乙酯冲洗。在真空中浓缩滤液,随后通过快速色谱,得到标题化合物(435mg,73%产率,95%纯度)。

[1713] LC-MS(方法A):Rt=0.61min;MS(ESIpos):m/z=166$(M+H)^+$

[1714] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.62(qd,2H),5.06(t,1H),7.13(s,2H),12.12(s,1H)。

[1715] 中间体131

[1716] N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-{4-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]-1H-吡唑-1-基}苯磺酰胺

[1717] 

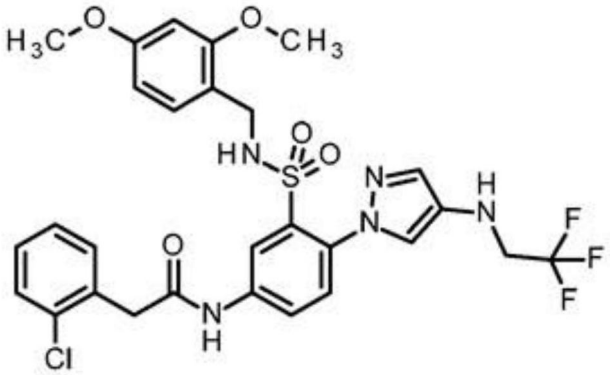
[1718] 向2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(371mg,911μmol)于乙腈(9.6mL)中的溶液中添加N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-胺(430mg,1.82mmol)和粉末状碳酸钾(377mg,2.73mmol)并将其在120℃下在微波中辐射12h。将反应混合物过滤,在真空中浓缩,并将残余物通过快速色谱纯化(345mg,55%产率,75%纯度)。

[1719] LC-MS(方法B):Rt=1.28min;MS(ESIpos):m/z=516[M+H]$^+$

[1720] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.38(s,3H),3.59(s,3H),3.81(qd,2H),4.16(d,2H),5,80(t,1H),6.08(d,1H),6.25(dd,1H),7.08(d,1H),7.67(s,1H),7.70(d,1H),7.83(s,1H),8.16(d,1H),8.22(t,1H),8.38(dd,1H)。

[1721] 中间体132

[1722] 2-(2-氯苯基)-N-(3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-{4-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]-1H-吡唑-1-基}苯基)乙酰胺

[1723] 

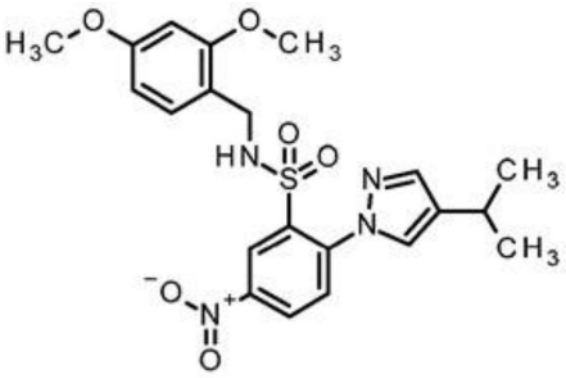
[1724] 将氯化锡(II)二水合物(558mg,2.47mmol)添加至N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-{4-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]-1H-吡唑-1-基}苯磺酰胺(340mg,495μmol,75%纯度)于二氧杂环己烷(6.3mL)中的溶液中并在70℃下搅拌4h。将反应混合物在真空中浓缩。将水添加至残余物中并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相经硅藻土过滤,用盐水洗涤,使用沃特曼过滤器干燥,并在真空中浓缩以得到320mg粗5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-{4-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]-1H-吡唑-1-基}苯磺酰胺,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1725] 将来自先前步骤的粗材料(315mg)溶解于DMF(8.2mL)中,随后添加(2-氯苯基)乙酸(116mg,681μmol)、N,N-二异丙基乙胺(316μL,1.82mmol)和HATU(259mg,681μmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加水并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩以得到标题化合物,其未经进一步纯化即使用(528mg,55%纯度,经2个步骤的产率为92%)。

[1726] LC-MS(方法B):Rt＝1.33min;MS(ESIpos):m/z＝638[M+H]$^+$。

[1727] 中间体133

[1728] N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-异丙基-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯磺酰胺

[1729] 

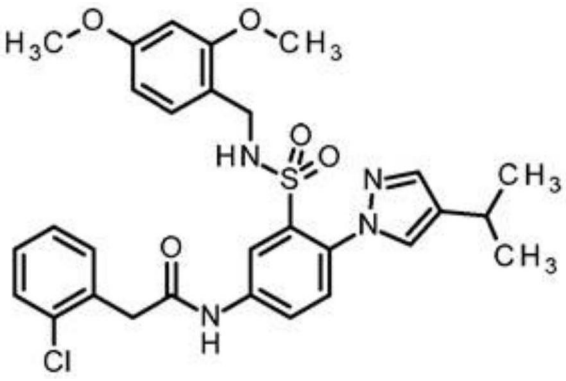
[1730] 向2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(1.0g,2.59mmol)于乙腈(13mL)中的溶液中添加4-异丙基-1H-吡唑盐酸盐(568mg,3.88mmol,CAS-RN 1390654-61-1)和粉末状碳酸钾(1.43g,10.3mmol)。将混合物在120℃下辐射过夜并在130℃下在微波中再辐射一晚。将反应混合物过滤,在真空中浓缩,并将残余物通过快速色谱纯化(646mg,49％产率,90％纯度)。

[1731] LC-MS(方法B):Rt＝1.37min;MS(ESIpos):m/z＝461[M+H]$^+$

[1732] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.24(d,6H),2.89(sept,1H),3.42(s,3H),3.60(s,3H),4.16(d,2H),6.11(d,1H),6.26(dd,1H),7.09(d,1H),7.81(d,1H),7.89(s,1H),8.16(s,1H),8.20(d,1H),8.28(t,1H),8.40(dd,1H)。

[1733] 中间体134

[1734] 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(4-异丙基-1H-吡唑-1-基)苯基}乙酰胺

[1735] 

[1736] 将氯化锡(II)二水合物(1.42g,6.29mmol)添加至N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-异丙基-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯磺酰胺(644mg,1.26mmol,90％纯度)于二氧杂环己烷(16mL)中的溶液中并在70℃下搅拌4h。将反应混合物在真空中浓缩。将水添加至残余物中并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相经硅藻土过滤,用盐水洗涤,使用沃特曼过滤器干燥,并在真空中浓缩以得到443mg粗5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-异丙基-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

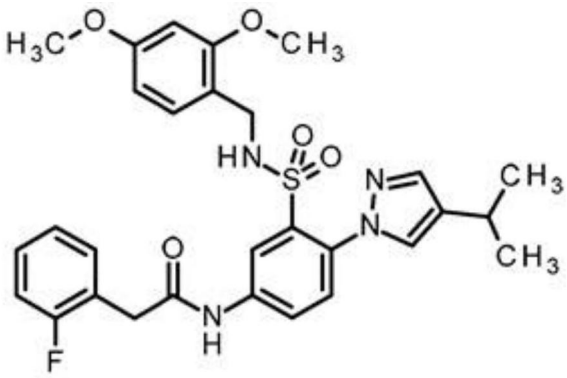
[1737] 将来自先前步骤的粗材料(220mg)溶解于DMF(5mL)中,随后添加(2-氯苯基)乙酸(124mg,728μmol)、N,N-二异丙基乙胺(338μL,1.94mmol)和HATU(277mg,728μmol)。将反应

混合物在室温下搅拌过夜。添加饱和碳酸氢钠水溶液并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩得到标题化合物,其未经进一步纯化即使用(410mg,65%纯度,经2个步骤的产率为73%)。

[1738] LC-MS(方法A):Rt=1.43min;MS(ESIpos):m/z=583[M+H]$^+$。

[1739] 中间体135

[1740] N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(4-异丙基-1H-吡唑-1-基)苯基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺

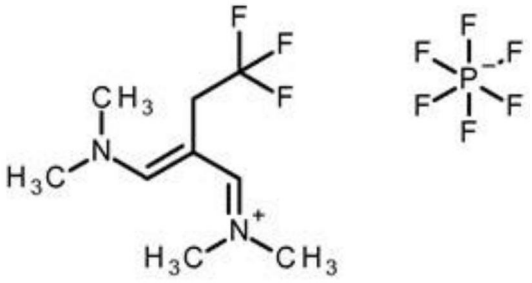
[1741] 

[1742] 将粗5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-异丙基-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺(220mg)溶解于DMF(5mL)中,随后添加(2-氟苯基)乙酸(112mg,728μmol)、N,N-二异丙基乙胺(338μL,1.94mmol)和HATU(277mg,728μmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加饱和碳酸氢钠水溶液并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩得到标题化合物,其未经进一步纯化即使用(407mg,65%纯度,经2个步骤的产率为74%)。

[1743] LC-MS(方法A):Rt=1.40min;MS(ESIpos):m/z=567[M+H]$^+$。

[1744] 中间体136

[1745] 六氟磷酸2-[(二甲基氨基)亚甲基]-4,4,4-三氟-N,N-二甲基丁烷-1-亚铵

[1746] 

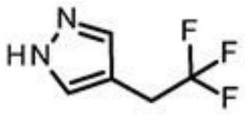
[1747] 在50℃下,向4,4,4-三氟丁酸(5.0g,35.2mmol,CAS-RN 406-93-9)于DMF(17.5mL)中的溶液中逐滴添加三氯氧磷(3.28mL,35.2mmol)。在70℃下搅拌2h之后,将溶液冷却至室温。将该反应混合物和5N NaOH(12.7mL,63.3mmol)经30min同时添加至55%六氟磷酸(6.1mL,38.0mol)和5N NaOH(14.1mL)于水(46mL)中的混合物中,维持温度在<10℃。将混合物在0℃下搅拌1h并过滤出。将黄色固体用水洗涤,然后在<40℃下在真空中干燥以得到标题化合物(545mg,4%产率,95%纯度)。

[1748] LC-MS(方法A):Rt=0.56min;MS(ESIpos):m/z=209[M+H]$^+$

[1749] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.30(s,12H),3.62(q,2H),7.72(s,2H)。

[1750] 中间体137

[1751] 4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑

[1752] 

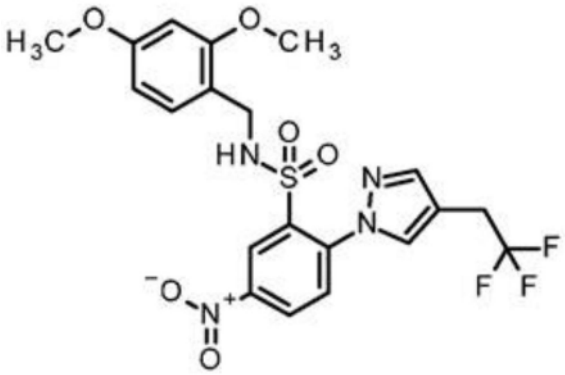
[1753] 将单水合肼(82mg,1.69mmol)逐滴添加至六氟磷酸2-[(二甲基氨基)亚甲基]-4,4,4-三氟-N,N-二甲基丁烷-1-亚铵(543mg,1.53mmol)于甲醇(7.5mL)中的搅拌溶液中。将所得溶液回流90min,并冷却至室温。添加浓盐酸(378μL)并在回流下继续加热2h。在真空中蒸发溶剂并将残余物溶于水中并用2M NaOH(3mL]调节至pH 10。将产物用二氯甲烷萃取。将合并的萃取物经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩以得到标题化合物(226mg,88%产率,90%纯度),其未经进一步纯化即使用。

[1754] LC-MS(方法B):Rt=0.71min;MS(ESIpos):m/z=151[M+H]$^+$

[1755] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.48(q,2H),7.44(s,1H),7.72(s,1H),12.85(s,1H)。

[1756] 中间体138

[1757] N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺

[1758] 

[1759] 向2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(417mg,1.08mmol)于乙腈(17mL)中的溶液中添加4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑(270mg,1.62mmol,90%纯度)和粉末状碳酸钾(447mg,3.24mmol)。将混合物在120℃下在微波中辐射195min。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用盐水洗涤并使用沃特曼过滤器干燥。在减压下浓缩,得到标题化合物,其通过快速色谱纯化(185mg,29%产率,85%纯度)。

[1760] LC-MS(方法B):Rt=1.33min;MS(ESIpos):m/z=501[M+H]$^+$

[1761] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.46(s,3H),3.61(s,3H),3.65(q,1H),4.16(d,2H),6.14(d,1H),6.27(dd,1H),7.09(d,1H),7.81(d,1H),7.94(s,1H),8.16(t,1H),8.21(d,1H),8.34(s,1H),8.42(dd,1H)。

[1762] 中间体139

[1763] 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-[4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

[1764] 

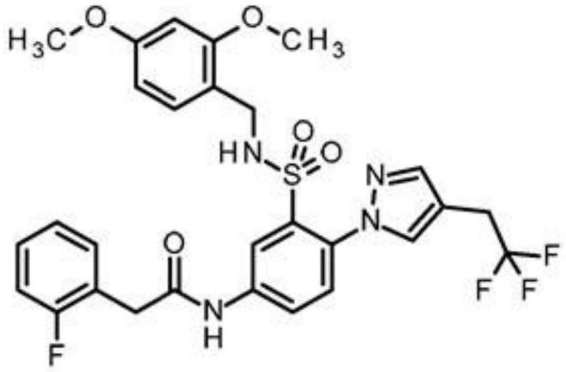
[1765] 将氯化锡(II)二水合物(344mg,1.53mmol)添加至N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(180mg,306μmol,85%纯度)于二氧杂环己烷(3.9mL)中的溶液中并在70℃下搅拌4h。将反应混合物在真空中浓缩。将水添加至残余物中并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相经硅藻土过滤,用盐水洗涤,使用沃特曼过滤器干燥,并在真空中浓缩以得到196mg粗5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1766] 将来自先前步骤的粗材料(145mg)溶解于DMF(6mL)中,随后添加(2-氯苯基)乙酸(63mg,371μmol)、N,N-二异丙基乙胺(215μL,1.24mmol)和HATU(141mg,371μmol)。将反应混合物在室温下搅拌2天。添加饱和碳酸氢钠水溶液并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩以得到标题化合物,其未经进一步纯化即使用(220mg,85%纯度,经2个步骤的产率为98%)。

[1767] LC-MS(方法A):Rt=1.37min;MS(ESIpos):m/z=623[M+H]$^+$。

[1768] 中间体140

[1769] N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-[4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺

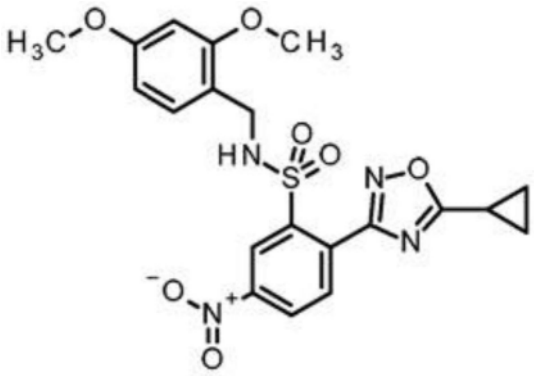
[1770] 

[1771] 将粗5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(89mg)溶解于DMF(4mL)中,随后添加(2-氟苯基)乙酸(117mg,760μmol)、N,N-二异丙基乙胺(165μL,950μmol)和HATU(217mg,570μmol)。将反应混合物在室温下搅拌3天。添加饱和碳酸氢钠水溶液并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩以得到标题化合物,其未经进一步纯化即使用(136mg,85%纯度,经2个步骤的产率为98%)。

[1772] LC-MS(方法A):Rt=1.36min;MS(ESIpos):m/z=607[M+H]$^+$。

[1773] 中间体141

[1774] 2-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺

[1775] 

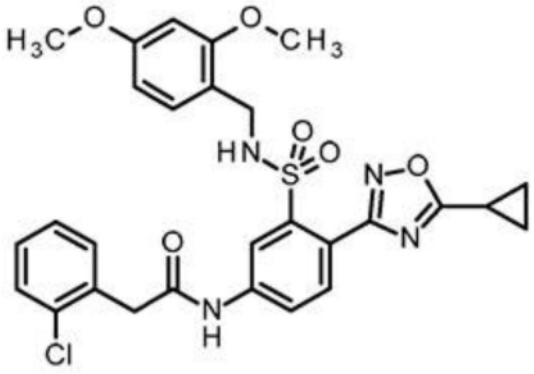
[1776] 将2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-N'-羟基-4-硝基苯甲脒(84mg,205μmol)与环丙烷甲酸酐(51μL,450μmol)在回流下于甲苯(4.2mL)中一起搅拌过夜。添加另一部分环丙烷甲酸酐(27μL,225μmol)并将反应物加热至回流持续3h。将反应混合物溶于水中并用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥,并在减压下浓缩,得到粗标题化合物,其通过快速色谱纯化(60mg,48%产率,75%纯度)。

[1777] LC-MS(方法B):Rt=1.32min;MS(ESIneg):m/z=459(M-H)$^-$

[1778] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.19(m,2H),1.38(m,2H),2.53(m,1H),3.42(s,3H),3.60(s,3H),4.16(d,2H),6.07(d,1H),6.25(dd,1H),7.06(d,1H),7.75(t,1H),7.98(d,1H),8.18(d,1H),8.43(dd,1H)。

[1779] 中间体142

[1780] 2-(2-氯苯基)-N-{4-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}乙酰胺

[1781] 

[1782] 将氯化锡(II)二水合物(252mg,1.12mmol)添加至2-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(103mg,224μmol)于二氧杂环己烷(2.9mL)中的溶液中,随后在70℃下搅拌4h并在室温下搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩。将乙酸乙酯添加至残余物中并将混合物用盐水萃取。将有机相经硅藻土过滤,经沃特曼过滤器干燥,并在真空中浓缩以得到118mg粗5-氨基-2-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

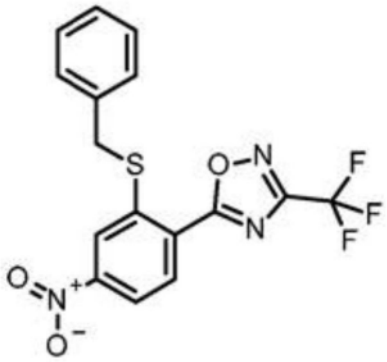
[1783] 将来自先前步骤的粗材料(118mg)溶解于DMF(4.4mL)中,随后添加(2-氯苯基)乙酸(76.4mg,448μmol)、N,N-二异丙基乙胺(156μL,896μmol)和HATU(170mg,448μmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加饱和碳酸氢钠水溶液并将混合物用乙酸乙酯萃取。然后将有机相用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩以得到标题化合物,其未经进

一步纯化即使用(135mg,95％纯度,经2个步骤的产率为98％)。

[1784] LC-MS(方法A):Rt＝1.35min;MS(ESIpos):m/z＝583[M+H]$^+$。

[1785] 中间体143

[1786] 5-[2-(苄基硫烷基)-4-硝基苯基]-3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑

[1787] 

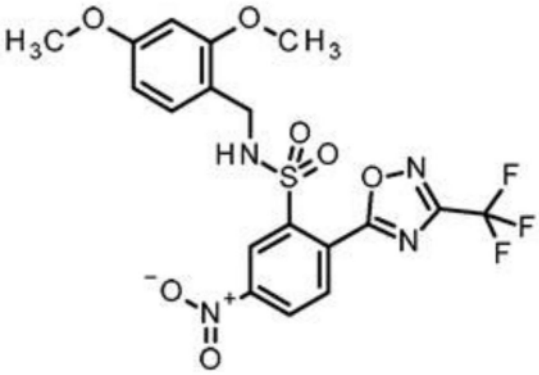
[1788] 向2-(苄基硫烷基)-4-硝基苯甲酸(715mg,2.35mmol,95％纯度)于甲苯(7.4mL)中的悬浮液中添加亚硫酰氯(343μL,4.70mmol)。将混合物加热至70℃持续210min。在减压下去除溶剂,将残余物与甲苯共蒸馏且然后溶解于THF(10mL)中。添加2,2,2-三氟-N-羟基乙脒(341mg,2.53mmol,CAS-RN 4314-35-6)和N,N-二异丙基乙胺(1.20mL,6.90mmol),并将混合物在室温下搅拌过夜并在回流下搅拌2h。将水添加至反应混合物中,并将其用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥,并在减压下浓缩,得到粗标题化合物,其通过快速色谱纯化(640mg,69％产率,95％纯度)。

[1789] LC-MS(方法B):Rt＝1.51min;MS(ESIpos):m/z＝382(M+H)$^+$

[1790] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:4.57(s,2H),7.29(dd,1H),7.35(dd,2H),7.47(d,2H),8.16(dd,1H),8.38(d,1H),8.38(d,1H)。

[1791] 中间体144

[1792] N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]苯磺酰胺

[1793] 

[1794] 将5-[2-(苄基硫烷基)-4-硝基苯基]-3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑(636mg,1.58mmol,95％纯度)与N-氯琥珀酰亚胺(952mg,7.13mmol)在室温下于乙酸(15mL)中一起搅拌5h。将反应混合物在真空中浓缩以得到565mg粗5-硝基-2-[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯磺酰氯,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1795] 将来自先前步骤的粗材料(565mg)溶解于二氯甲烷(8mL)中,随后添加碳酸氢钠(531mg,6.32mmol),并在室温下缓慢添加1-(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(291μL,1.74mmol)。

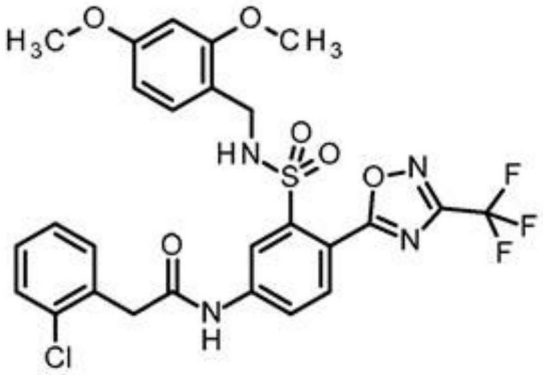
将反应混合物在室温下搅拌过夜。将水添加至反应混合物中,并将其用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥,并在减压下浓缩,得到粗标题化合物,其通过快速色谱纯化(153mg,16%产率,80%纯度)。

[1796] LC-MS(方法A):Rt=1.36min;MS(ESIneg):m/z=487(M-H)$^-$

[1797] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.57(s,3H),3.65(s,3H),4.06(d,2H),6.24(d,1H),6.26(dd,1H),6.97(d,1H),8.18(d,1H),8.44(d,1H),8.55(dd,1H),8.56(t,1H)。

[1798] 中间体145

[1799] 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]苯基}乙酰胺

[1800] 

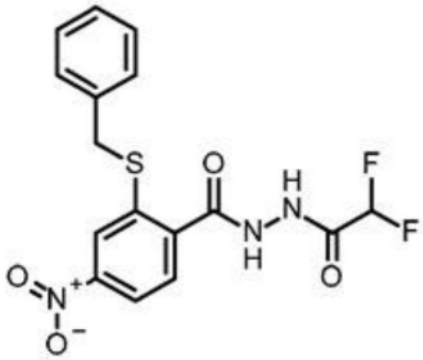
[1801] 将氯化锡(II)二水合物(425mg,1.88mmol)添加至N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]苯磺酰胺(230mg,80%纯度,377μmol)于二氧杂环己烷(4.8mL)中的溶液中,随后在70℃下搅拌5h并在室温下搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩。将水添加至残余物中并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相经硅藻土过滤,经沃特曼过滤器干燥,并在真空中浓缩以得到217mg粗5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[3-(三氟甲基)-1.2,4-噁二唑-5-基]苯磺酰胺,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1802] 将来自先前步骤的粗材料(216mg)溶解于DMF(8mL)中,随后添加(2-氯苯基)乙酸(129mg,754μmol)、N,N-二异丙基乙胺(263μL,1.51mmol)和HATU(287mg,754μmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加饱和碳酸氢钠水溶液并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩以得到标题化合物,其未经进一步纯化即使用(355mg,65%纯度,经2个步骤的产率为98%)。

[1803] LC-MS(方法B):Rt=1.43min;MS(ESIneg):m/z=609(M-H)$^-$。

[1804] 中间体146

[1805] 2-(苄基硫烷基)-N'-(二氟乙酰基)-4-硝基苯甲酰肼

[1806] 

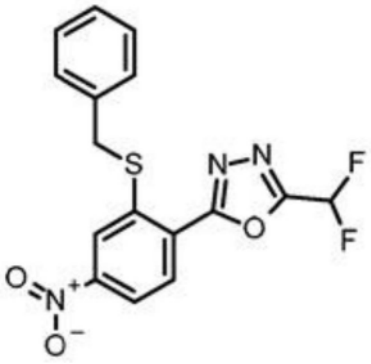
[1807] 在-50℃下,向2-(苄基硫烷基)-4-硝基苯甲酰肼(2.64g,95%纯度,8.27mmol)于乙腈(100mL)中的浆液中添加N,N-二异丙基乙胺(1.73mL,9.92mmol)和二氟乙酸酐(1.13ml,9.10mmol)。将混合物温热至室温并搅拌5h。将反应物倾倒至氢氧化钠水溶液(5%)中。将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥,并在减压下浓缩,得到粗标题化合物,其未经纯化即使用(3.57g,91%产率,80%纯度)。

[1808] LC-MS(方法A):Rt=1.08min;MS(ESIneg):m/z=380(M-H)$^-$

[1809] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:4.32(s,2H),5.97(t,1H),7.25(dd,1H),7.32(dd,2H),7.43(d,2H),7.69(d,1H),7.96(dd,1H),8.11(d,1H)。

[1810] 中间体147

[1811] 2-[2-(苄基硫烷基)-4-硝基苯基]-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑

[1812] 

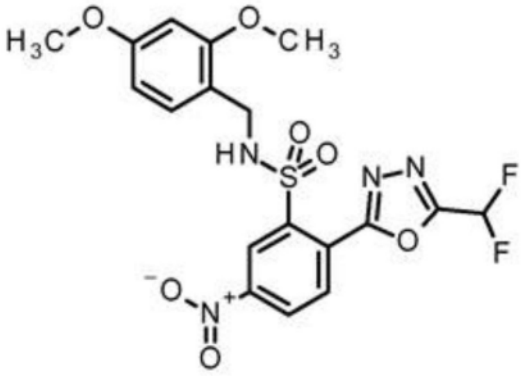
[1813] 将2-(苄基硫烷基)-N'-(二氟乙酰基)-4-硝基苯甲酰肼(3.57g,80%纯度,7.49mmol)和3,3,3-三乙基-1-(甲氧基羰基)二氮杂噻烷-3-鎓-1-化物2,2-二氧化物(7.38g,31.0mmol)于四氢呋喃(90mL)中的溶液在150℃下在微波中辐射30min。将水添加至反应混合物中,并将其用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥,并在减压下浓缩,得到粗标题化合物,其通过快速色谱纯化(2.18g,76%产率,95%纯度)。

[1814] LC-MS(方法A):Rt=1.33min;MS(ESIpos):m/z=364(M+H)$^+$

[1815] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:4.54(s,2H),7.29(dd,1H),7.35(dd,2H),7.47(d,2H),7.59(t,1H),8.15(dd,1H),8.20(d,1H),8.36(d,1H)。

[1816] 中间体148

[1817] 2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺

[1818] 

[1819] 将2-[2-(苄基硫烷基)-4-硝基苯基]-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(1.23g,95%纯度,2.93mmol)与N-氯琥珀酰亚胺(1.76g,13.2mmol)在室温下于乙酸(29mL)中一起搅拌16h。将反应混合物在真空中浓缩以得到3g粗2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-硝基苯磺酰氯,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

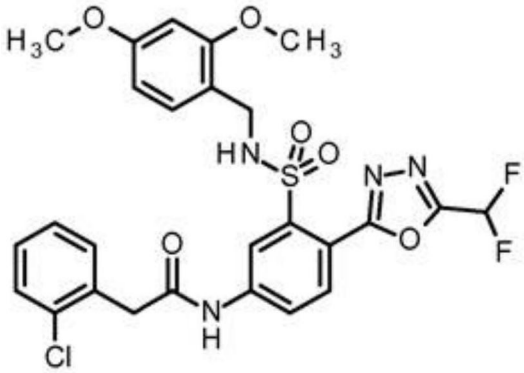
[1820] 将来自先前步骤的粗材料(3g)溶解于二氯甲烷(13.5mL)中,随后添加碳酸氢钠(983mg,17.7mmol),并在0℃下缓慢添加1-(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(484μL,3.22mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌3h并在室温下搅拌22h。将水添加至反应混合物中,并将其用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥,并在减压下浓缩,得到粗标题化合物,其通过快速色谱纯化(242mg,16%产率,90%纯度)。

[1821] LC-MS(方法B):Rt=1.21min;MS(ESIpos):m/z=488(M+H+NH_3)$^+$

[1822] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.53(s,3H),3.64(s,3H),4.09(d,2H),6.19(d,1H),6.26(dd,1H),6.99(d,1H),7.64(t,1H),8.14(d,1H),8.33(t,1H),8.39(d,1H),8.52(dd,1H)。

[1823] 中间体149

[1824] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}乙酰胺

[1825] 

[1826] 将氯化锡(II)二水合物(1.12g,4.95mmol)添加至2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(466mg,990μmol)于二氧杂环己烷(12.7mL)中的溶液中,随后在70℃下搅拌4.5h。将反应混合物在真空中浓缩。将水添加至残余物中并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相经硅藻土过滤,经沃特曼过滤器干燥,并在真空中浓缩以得到489mg粗5-氨基-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺,其未经进一步纯化即使用。

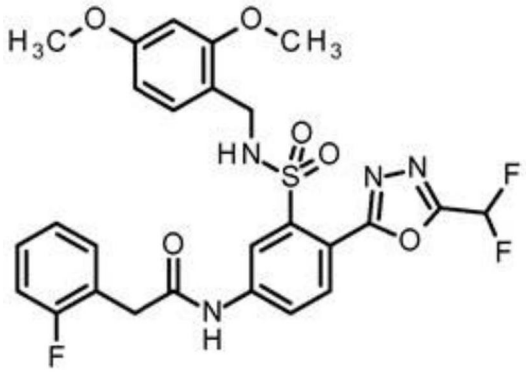
[1827] 将来自先前步骤的粗材料(218mg)溶解于DMF(5.1mL)中,随后添加(2-氯苯基)乙

酸(127mg,742μmol)、N,N-二异丙基乙胺(345μL,1.98mmol)和HATU(282mg,742μmol)。将反应混合物在室温下搅拌23h。添加饱和碳酸氢钠水溶液并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩以得到标题化合物,其未经进一步纯化即使用(499mg,60%纯度,经2个步骤的产率为23%)。

[1828] LC-MS(方法B):Rt=0.83min;MS(ESIpos):m/z=593(M+H)$^+$。

[1829] 中间体150

[1830] N-{4-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺

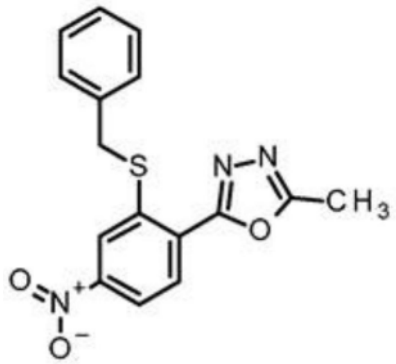
[1831] 

[1832] 将粗5-氨基-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(218mg)溶解于DMF(5mL)中,随后添加(2-氟苯基)乙酸(92mg,594μmol)、N,N-二异丙基乙胺(207μL,1.19mmol)和HATU(226mg,594μmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加饱和碳酸氢钠水溶液并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩以得到标题化合物,其未经进一步纯化即使用(466mg,37%纯度,经2个步骤的产率为60%)。

[1833] LC-MS(方法B):Rt=0.80min;MS(ESIpos):m/z=577[M+H]$^+$。

[1834] 中间体151

[1835] 5-[2-(苄基硫烷基)-4-硝基苯基]-3-甲基-1,2,4-噁二唑

[1836] 

[1837] 向2-(苄基硫烷基)-4-硝基苯甲酸(1.94g,6.69mmol)于甲苯(20mL)中的悬浮液中添加亚硫酰氯(3.42mL,46.8mmol)。将混合物加热至70℃持续150min。在减压下去除溶剂,将残余物与甲苯共蒸馏且然后溶解于THF(77mL)中。将该溶液经30min逐滴添加至乙酰肼(991mg,13.4mmol)和N,N-二异丙基乙胺(1.28mL,7.36mmol)于THF(11mL)中的溶液中,并将混合物在室温和回流下搅拌75min。将水添加至反应混合物中,并将其用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥,并在减压下浓缩以得到2.44g粗N'-乙酰

基-2-(苄基硫烷基)-4-硝基苯甲酰肼。

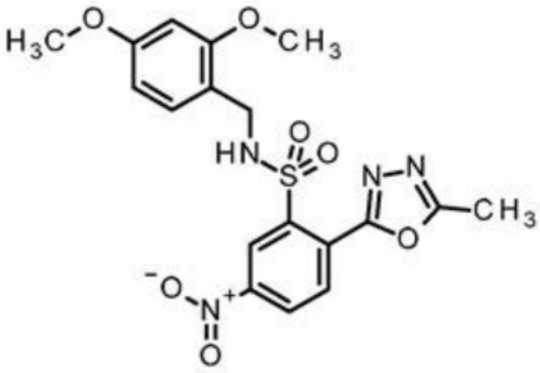
[1838] 将该粗酰肼(2.43g)和3,3,3-三乙基-1-(甲氧基羰基)二氮杂噻烷-3-鎓-1-化物2,2-二氧化物(7.55g,31.7mmol)于四氢呋喃(75mL)中的溶液在150℃下在微波中辐射30min。将水添加至反应混合物中,并将其用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥,并在减压下浓缩,得到粗标题化合物,其通过快速色谱纯化(2.08g,86%产率,90%纯度)。

[1839] LC-MS(方法A):Rt=1.25min;MS(ESIpos):m/z=328(M+H)$^+$

[1840] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.61(s,3H),4.50(s,2H),7.28(dd,1H),7.35(dd,2H),7.47(d,2H),8.11(d,1H),8.13(dd,1H),8.32(d,1H)。

[1841] 中间体152

[1842] N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-硝基苯磺酰胺

[1843] 

[1844] 将2-[2-(苄基硫烷基)-4-硝基苯基]-5-甲基-1,3,4-噁二唑(1.81g,5.51mmol)与N-氯琥珀酰亚胺(3.32g,24.8mmol)在室温下于乙酸(55mL)中一起搅拌210min。将反应混合物在真空中浓缩以得到7.34g粗2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-硝基苯磺酰氯,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

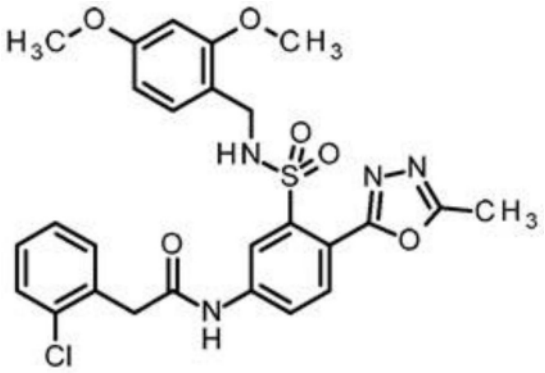
[1845] 将来自先前步骤的粗材料(7.34g)溶解于二氯甲烷(61mL)中,随后添加碳酸氢钠(1.85g,22.1mmol),并在0℃下缓慢添加1-(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(911μL,6.07mmol)。将反应混合物在室温下搅拌18h。将水添加至反应混合物中,并将其用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥,并在减压下浓缩,得到粗标题化合物,其通过快速色谱纯化(462mg,17%产率,90%纯度)。

[1846] LC-MS(方法A):Rt=1.13min;MS(ESIpos):m/z=435(M+H)$^+$

[1847] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.65(s,3H),3.44(s,3H),3.61(s,3H),4.14(d,2H),6.11(d,1H),6.24(dd,1H),7.01(d,1H),8.08(d,1H),8.16(t,1H),8.28(d,1H),8.48(dd,1H)。

[1848] 中间体153

[1849] 2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基}乙酰胺

[1850] 

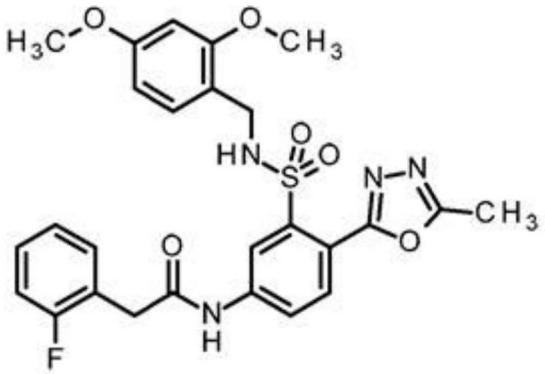
[1851] 将氯化锡(II)二水合物(1.07g,4.75mmol)添加至N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-硝基苯磺酰胺(459mg,951μmol,90％纯度)于二氧杂环己烷(12.1mL)中的溶液中,随后在70℃下搅拌4h。将反应混合物在真空中浓缩。将水添加至残余物中并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相经硅藻土过滤,经沃特曼过滤器干燥,并在真空中浓缩以得到459mg粗5-氨基-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺,其未经进一步纯化即使用。

[1852] 将来自先前步骤的粗材料(127mg)溶解于DMF(3.2mL)中,随后添加(2-氯苯基)乙酸(80.1mg,470μmol)、N,N-二异丙基乙胺(218μL,1.25mmol)和HATU(179mg,470μmol)。将反应混合物在室温下搅拌17h。添加饱和碳酸氢钠水溶液并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩以得到标题化合物,其未经进一步纯化即使用(260mg,60％纯度,经2个步骤的产率为88％)。

[1853] LC-MS(方法B):Rt＝1.23min;MS(ESIpos):m/z＝557$(M+H)^+$。

[1854] 中间体154

[1855] N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺

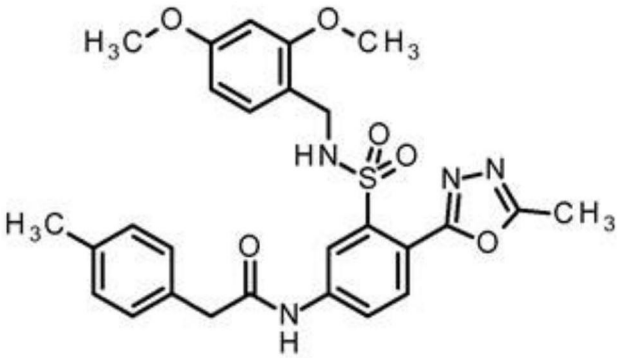
[1856] 

[1857] 将粗5-氨基-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(229mg)溶解于DMF(5mL)中,随后添加(2-氟苯基)乙酸(147mg,951μmol)、N,N-二异丙基乙胺(331μL,1.90mmol)和HATU(362mg,951μmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加饱和碳酸氢钠水溶液并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩以得到标题化合物,其未经进一步纯化即使用(427mg,60％纯度,经2个步骤的产率为88％)。

[1858] LC-MS(方法A):Rt＝1.17min;MS(ESIpos):m/z＝541$[M+H]^+$。

[1859] 中间体155

[1860] N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基}-2-(4-甲基苯基)乙酰胺

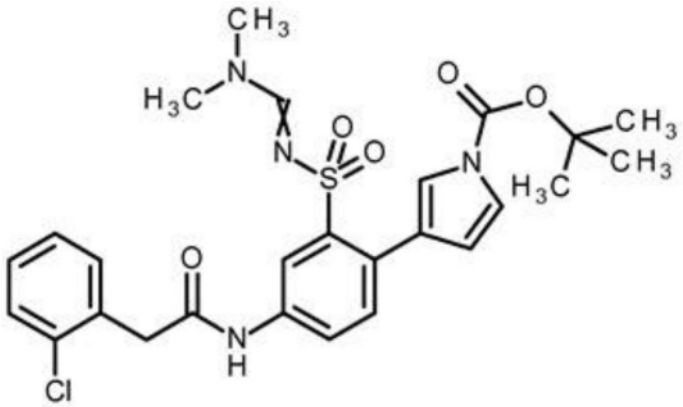
[1861] 

[1862] 将粗5-氨基-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(229mg)溶解于DMF(5mL)中,随后添加(4-甲基苯基)乙酸(143mg,952μmol)、N,N-二异丙基乙胺(332μL,1.90mmol)和HATU(362mg,952μmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加饱和碳酸氢钠水溶液并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。然后将所有有机相合并,用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥并在真空中浓缩以得到标题化合物,其未经进一步纯化即使用(351mg,72%纯度,经2个步骤的产率为88%)。

[1863] LC-MS(方法A):Rt=1.25min;MS(ESIpos):m/z=537[M+H]$^+$。

[1864] 中间体156

[1865] 3-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}苯基)-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯

[1866] 

[1867] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(500mg,1.09mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯(479mg,1.64mmol)和氟化钾(139mg,2.4mmol)溶解于干燥且脱气的DMF(11ml)中并将溶液用氩气再次吹扫5分钟,随后添加双(三-叔丁基膦)钯(0)(CAS 53199-31-8)(28mg,54μmol)。将反应物在100℃下加热3h。将饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物中,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥,并在减压下浓缩,得到粗标题化合物,其通过快速色谱纯化(470mg,75%产率,95%纯度)。

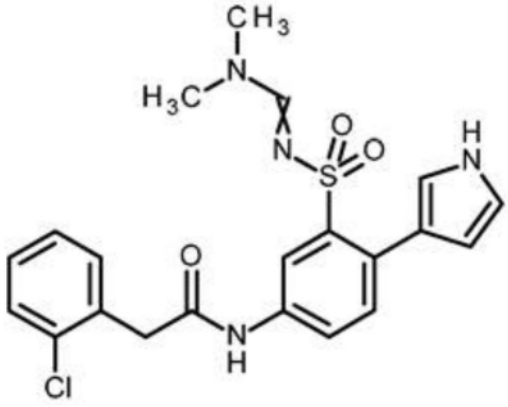
[1868] LC-MS(方法A):Rt=1.30min;MS(ESIpos):m/z=545(M+H)$^+$

[1869] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.57(s,9H),2.74(s,3H),2.92(s,3H),3.87(s,2H),6.41(dd,1H),7.26(dd,1H),7.31(d,1H),7.32(m,2H),7.37(dd,1H),7.45(m,2H),7.58

(s,1H),7.84(dd,1H),8.29(d,1H),10.57(s,1H)。

[1870] 中间体157

[1871] 2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}-4-(1H-吡咯-3-基)苯基]乙酰胺

[1872] 

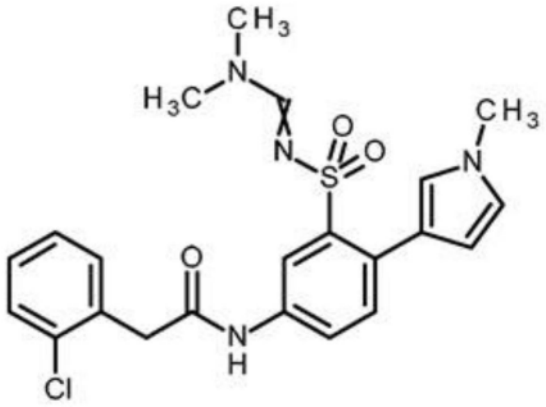
[1873] 将3-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}苯基)-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯(350mg,610μmol,95%纯度)溶解于二氯甲烷(6mL)中并用三氟乙酸(1.18mL,15.3mmol)处理,随后在室温下搅拌5h。将混合物在真空中浓缩并通过HPLC纯化以得到标题化合物(60mg,18%产率,80%纯度)。

[1874] LC-MS(方法A):Rt=1.01min;MS(ESIpos):m/z=445(M+H)$^+$

[1875] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.66(s,3H),2.84(s,3H),3.86(s,2H),6.16(dd,1H),6.76(dd,1H),6.88(dd,1H),7.22(d,1H),7.25(s,1H),7.32(m,2H),7.44(m,2H),7.79(dd,1H),8.25(d,1H),10.49(s,1H),10.91(s,1H)。

[1876] 中间体158

[1877] 2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}-4-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)苯基]乙酰胺

[1878] 

[1879] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(200mg,436μmol)、1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯(181mg,872μmol,CAS-RN 953040-54-5)和氟化钾(76mg,1.3mmol)溶解于干燥且脱气的DMF(4.4ml)中并将溶液用氩气再次吹扫5分钟,随后添加双(三-叔丁基膦)钯(0)(11mg,22μmol,CAS-RN 53199-31-8)。将反应物在100℃下加热4h。将饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物中,并将其用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经沃特曼过滤器干燥,并

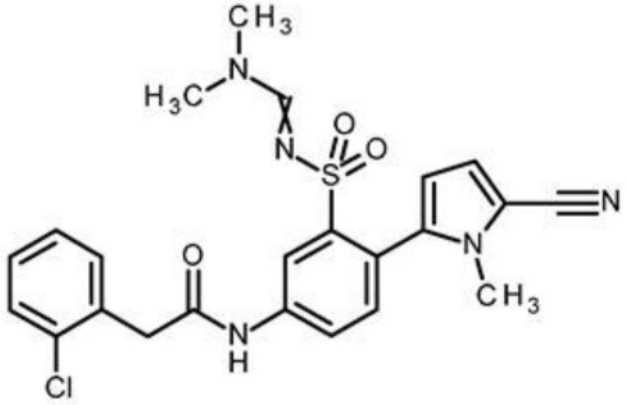
在减压下浓缩得到粗标题化合物,其通过快速色谱纯化(107mg,51%产率,95%纯度)。

[1880] LC-MS(方法A):Rt=1.07min;MS(ESIpos):m/z=459(M+H)$^+$

[1881] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.67(s,3H),2.89(s,3H),3.67(s,3H),3.86(s,2H),6.09(dd,1H),6.70(dd,1H),6.84(dd,1H),7.20(d,1H),7.32(m,2H),7.40(s,1H),7.44(m,2H),7.79(dd,1H),8.25(d,1H),10.49(s,1H)。

[1882] 中间体159

[1883] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-氰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}苯基]乙酰胺

[1884] 

[1885] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(250mg,545μmol)、(5-氰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)硼酸(163mg,1.09mmol,CAS-RN 860617-71-6)和氟化钾(95mg,1.64mmol)溶解于干燥且脱气的DMF(5.5ml)中并将溶液用氩气再次吹扫5分钟,随后添加双(三-叔丁基膦)钯(0)(14mg,27μmol,CAS-RN 53199-31-8)。将反应物在100℃下加热3h。将饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物中,并将其用乙酸乙酯萃取。过滤掉从两相中沉淀的产物并在减压下干燥,得到具有足够纯度的标题化合物(100mg,35%产率,94%纯度)。

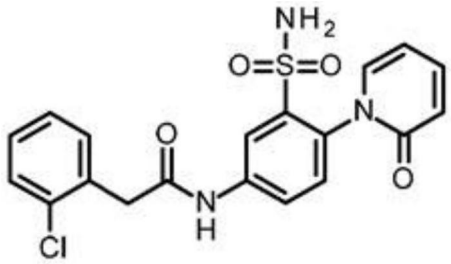
[1886] LC-MS(方法A):Rt=1.13min;MS(ESIpos):m/z=484(M+H)$^+$

[1887] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.82(s,3H),2.98(s,3H),3.35(s,3H),3.90(s,2H),6.12(d,1H),7.01(d,1H),7.24(s,1H),7.33(m,2H),7.34(d,1H),7.45(m,2H),7.93(dd,1H),8.37(d,1H),10.73(s,1H)。

[1888] 合成实施例

[1889] 实施例1

[1890] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[1891] 

[1892] 根据通用过程GP1.1、GP2.2、GP3.1和GP4.1,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、吡啶-2-醇(123mg,1.29mmol)和(2-氯苯基)乙酸(240mg,

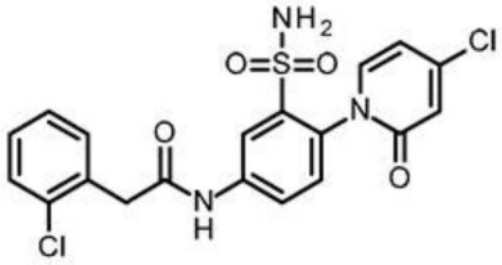
1.41mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,随后再次用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(9.3mg,0.0222mmol,4步的产率为1%,98%纯度)。还分离了O-连接的位置异构体。

[1893] LC-MS(方法B):Rt=0.74min;MS(ESIpos):m/z=418[M+H]$^+$

[1894] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.89(s,2H),6.32(td,1H),6.47(d,1H),7.18(s,2H),7.28-7.34(m,2H),7.37(d,1H),7.42-7.47(m,2H),7.48-7.56(m,2H),7.92(dd,1H),8.34(d,1H),10.74(s,1H)。

[1895] 实施例2

[1896] N-[4-(4-氯-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)-乙酰胺

[1897] 

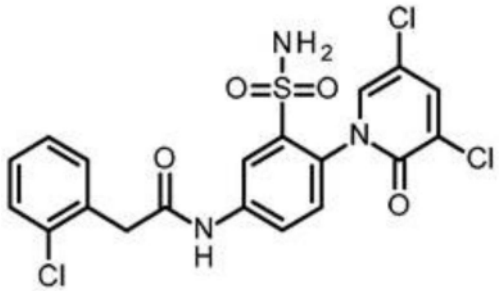
[1898] 根据通用过程GP1.1、GP2.1、GP3.1和GP4.1,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(1.50g,3.88mmol)、4-氯吡啶-2-醇(502mg,3.88mmol)和(2-氯苯基)乙酸(634mg,3.72mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,随后用第二制备型HPLC(Phenomenex Kinetex C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%三氟乙酸)纯化(7.3mg,0.0161mmol,4步的产率为1%,97%纯度)。还分离了O-连接的位置异构体。

[1899] LC-MS(方法C):Rt=1.91min;MS(ESIpos):m/z=452[M+H]$^+$

[1900] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.90(s,2H),6.43(dd,1H),6.63(d,1H),7.26-7.36(m,4H),7.40(d,1H),7.43-7.48(m,2H),7.58(d,1H),7.91(dd,1H),8.36(d,1H),10.76(s,1H)。

[1901] 实施例3

[1902] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(3,5-二氯-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-氨磺酰基苯基]-乙酰胺

[1903] 

[1904] 根据通用过程GP1.1、GP2.1、GP3.1和GP4.1,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(3.00g,7.76mmol)、3,5-二氯吡啶-2-醇(1.27g,7.76mmol)和(2-氯苯基)乙酸(879mg,5.16mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Phenomenex Kinetex C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%三氟乙酸)纯化,然后从甲醇中结

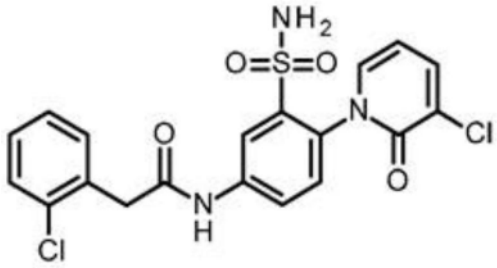
晶(13mg,0.0267mmol,4步的产率为1%,99%纯度)。

[1905] LC-MS(方法C):Rt=2.14min;MS(ESIpos):m/z=486[M+H]$^+$

[1906] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.90(s,2H),7.29-7.36(m,2H),7.38(s,2H),7.43-7.49(m,3H),7.83(d,1H),7.90(dd,1H),8.04(d,1H),8.36(d,1H),10.77(s,1H)。

[1907] 实施例4

[1908] N-[4-(3-氯-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)-乙酰胺

[1909] 

[1910] 根据通用过程GP1.1、GP2.1、GP3.1和GP4.1,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(1.50g,3.88mmol)、3-氯吡啶-2-醇(502mg,3.88mmol)和(2-氯苯基)乙酸(646mg,3.78mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(YMC Triart C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,然后从甲醇中结晶(21.8mg,0.0482mmol,4步的产率为1%,98%纯度)。还分离了O-连接的位置异构体。

[1911] LC-MS(方法C):Rt=1.83min;MS(ESIpos):m/z=452[M+H]$^+$

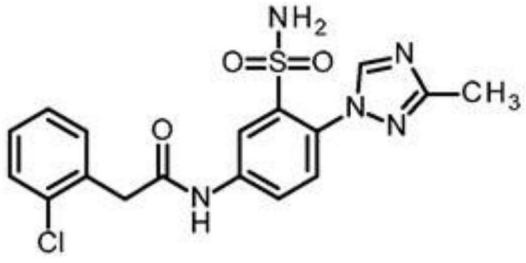
[1912] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.91(s,2H),6.33(t,1H),7.25-7.36(m,4H),7.41-7.47(m,3H),7.53(dd,1H),7.83(dd,1H),7.92(dd,1H),8.37(d,1H),10.77(s,1H)。

[1913] 实施例5和6

[1914] 根据通用过程GP1.2、GP2.3、GP3.2和GP4.2,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、5-甲基-1H-1,2,4-三唑(161mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(202mg,1.18mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺和2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺。最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ 100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%)),然后用另一制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ 100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化和分离这两种位置异构体。

[1915] 实施例5

[1916] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-乙酰胺

[1917] 

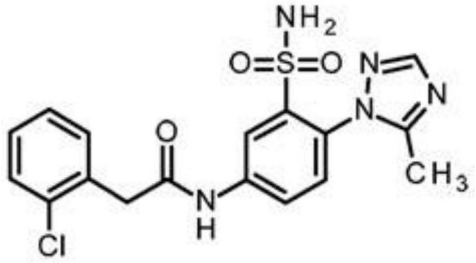
[1918] 37mg,0.0912mmol,4步的产率7%,98%纯度。

[1919] LC-MS(方法A):Rt=0.89min;LC-MS(方法F):Rt=3.37min;MS(ESIpos):m/z=406[M+H]$^+$

[1920] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.36(s,3H),3.92(s,2H),7.30-7.37(m,2H),7.42-7.52(m,4H),7.56(d,1H),7.96(dd,1H),8.39(d,1H),8.66(s,1H),10.83(s,1H)。

[1921] 实施例6

[1922] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-乙酰胺

[1923] 

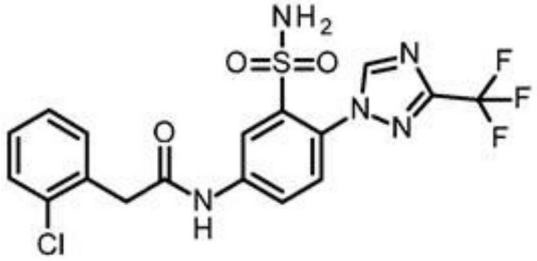
[1924] 8mg,0.0197mmol,4步的产率2%,97%纯度。

[1925] LC-MS(方法A):Rt=0.89min;LC-MS(方法F):Rt=1.68min;MS(ESIpos):m/z=452[M+H]$^+$

[1926] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.22(s,3H),3.93(s,2H),7.25(s,2H),7.31-7.38(m,2H),7.43-7.50(m,2H),7.57(d,1H),7.98(dd,1H),8.03(s,1H),8.41(d,1H),10.87(s,1H)。

[1927] 实施例7

[1928] 2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙酰胺

[1929] 

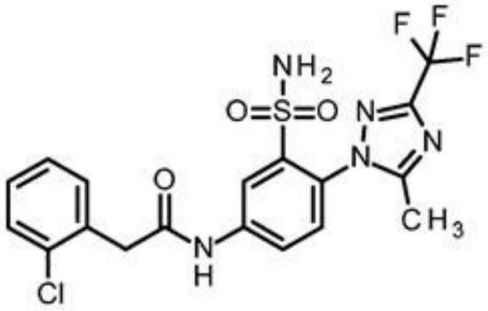
[1930] 根据通用过程GP1.2、GP2.3、GP3.2和GP4.2,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、5-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑(266mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(175mg,1.02mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%氨水(32%))纯化(35mg,0.0761mmol,4步的产率6%,98%纯度)。

[1931] LC-MS(方法B):Rt=0.79min;MS(ESIpos):m/z=460[M+H]$^+$

[1932] ^{1}H-NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.93(s,2H),7.30-7.36(m,2H),7.43-7.46(m,2H),7.54(s,2H),7.66(d,1H),7.96(dd,1H),8.45(d,1H),9.03(s,1H),10.87(s,1H)。

[1933] 实施例8

[1934] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[1935] 

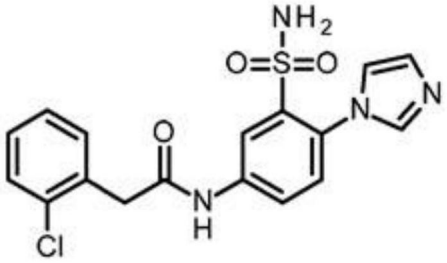
[1936] 根据通用过程GP1.2、GP2.3、GP3.2和GP4.2,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑(293mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(203mg,1.19mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(YMC Triart C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(49.4mg,0.104mmol,4步的产率8%,98%纯度)。

[1937] LC-MS(方法A):Rt=1.08min;MS(ESIpos):m/z=474[M+H]$^+$

[1938] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.29(s,3H),3.93(s,2H),7.30-7.37(m,2H),7.44-7.50(m,2H),7.61(s,2H),7.65(d,1H),7.95(dd,1H),8.46(d,1H),10.91(s,1H)。

[1939] 实施例9

[1940] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(1H-咪唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[1941] 

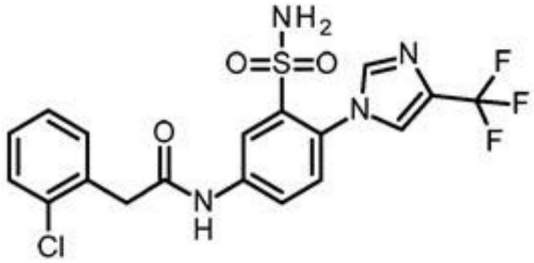
[1942] 根据通用过程GP1.2、GP2.3、GP3.2和GP4.2,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、1H-咪唑(132mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(203mg,1.19mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(6mg,0.0154mmol,4步的产率1%,99%纯度)。

[1943] LC-MS(方法B):Rt=0.68min;MS(ESIpos):m/z=391[M+H]$^+$

[1944] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.91(s,2H),7.02(t,1H),7.30-7.37(m,3H),7.40(d,1H),7.43-7.49(m,2H),7.52(s,2H),7.75(t,1H),7.89(dd,1H),8.40(d,1H),10.78(s,1H)。

[1945] 实施例10

[1946] 2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯基}乙酰胺

[1947] 

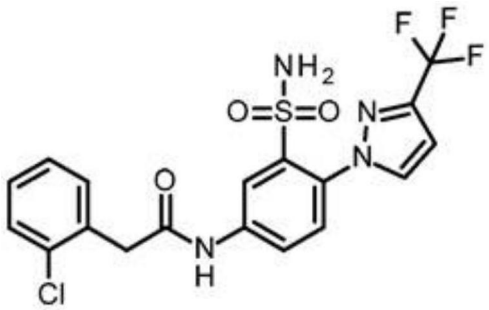
[1948] 根据通用过程GP1.2、GP2.3、GP3.2和GP4.2,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、4-(三氟甲基)-1H-咪唑(264mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(199mg,1.17mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%氨水(32%))纯化,随后用另一制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(11mg,0.0240mmol,4步的产率2%,99%纯度)。

[1949] LC-MS(方法A):Rt=1.05min;MS(ESIpos):m/z=459[M+H]$^+$

[1950] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]3.92(s,2H),7.30-7.37(m,2H),7.43-7.49(m,2H),7.51(d,1H),7.72(s,2H),7.90(dd,1H),7.95(s,1H),7.97-7.99(m,1H),8.42(d,1H),10.83(s,1H)。

[1951] 实施例11

[1952] 2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

[1953] 

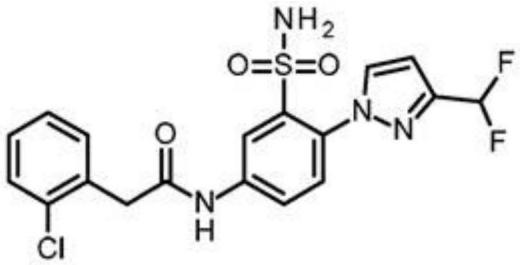
[1954] 根据通用过程GP1.2、GP2.4、GP3.2和GP4.2,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、3-(三氟甲基)-1H-吡唑(264mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(243mg,1.42mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,随后用另一制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(6.7mg,0.0146mmol,4步的产率1%,98%纯度)。

[1955] LC-MS(方法B):Rt=1.05min;MS(ESIpos):m/z=459[M+H]$^+$

[1956] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]3.92(s,2H),6.98(d,1H),7.29-7.36(m,2H),7.40-7.52(m,4H),7.61(d,1H),7.98(dd,1H),8.26-8.30(m,1H),8.42(d,1H),10.85(s,1H)。

[1957] 实施例12

[1958] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[1959] 

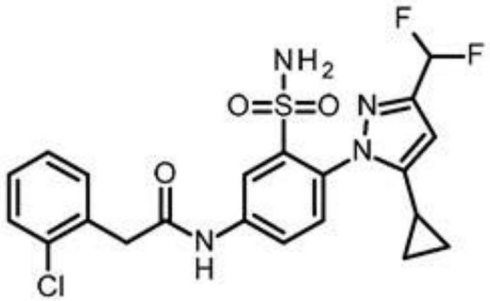
[1960] 根据通用过程GP1.2、GP2.3、GP3.3和GP4.1,将N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-5-硝基苯磺酰胺(250mg,0.68mmol)、3-(二氟甲基)-1H-吡唑(120mg,1.01mmol)和(2-氯苯基)乙酸(102mg,0.60mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%氨水(32%))纯化两次(4mg,0.00907mmol,4步的产率1%,80%纯度)。

[1961] LC-MS(方法B):Rt=0.95min;MS(ESIpos):m/z=441[M+H]$^+$

[1962] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]3.92(s,2H),6.75-6.78(m,1H),7.18(t,1H),7.31-7.36(m,2H),7.38(m,2H),7.43-7.49(m,2H),7.58(d,1H),7.98(dd,1H),8.20(d,1H),8.40(d,1H),10.82(s,1H)。

[1963] 实施例13

[1964] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[5-环丙基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[1965] 

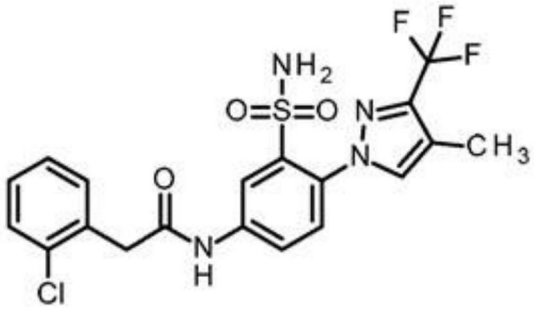
[1966] 根据通用过程GP1.2、GP2.3、GP3.3和GP4.2,将N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-5-硝基苯磺酰胺(350mg,0.95mmol)、5-环丙基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑(224mg,1.42mmol)和(2-氯苯基)乙酸(202mg,1.18mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,随后用另一制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(12.7mg,0.0264mmol,4步的产率3%,90%纯度)。

[1967] LC-MS(方法A):Rt=1.19min;MS(ESIpos):m/z=481[M+H]$^+$

[1968] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]0.70-0.75(m,2H),0.76-0.84(m,2H),1.52-1.60(m,1H),3.92(s,2H),6.37(s,1H),7.06(t,1H),7.12(s,2H),7.31-7.37(m,2H),7.43-7.50(m,2H),7.63(d,1H),8.00(dd,1H),8.41(d,1H),10.84(s,1H)。

[1969] 实施例14

[1970] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[1971] 

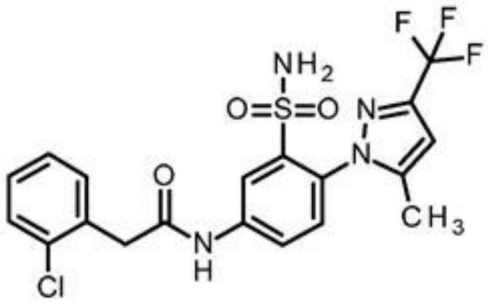
[1972] 根据通用过程GP1.2、GP2.4、GP3.2和GP4.2,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、4-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑(291mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(255mg,1.50mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化两次,随后用另一制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(43mg,0.0909mmol,4步的产率7%,97%纯度)。

[1973] LC-MS(方法B):Rt=1.18min;MS(ESIpos):m/z=473[M+H]$^+$

[1974] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]2.19(s,3H),3.92(s,2H),7.30-7.37(m,2H),7.41(s,2H),7.43-7.49(m,2H),7.58(d,1H),7.98(dd,1H),8.10(s,1H),8.40(d,1H),10.83(s,1H)。

[1975] 实施例15

[1976] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[1977] 

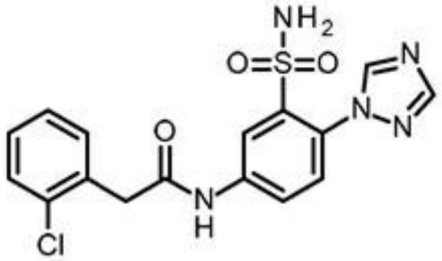
[1978] 根据通用过程GP1.2、GP2.4、GP3.2和GP4.2,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑(291mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(268mg,1.57mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化两次(36.5mg,0.0772mmol,4步的产率6%,98%纯度)。

[1979] LC-MS(方法B):Rt=1.13min;MS(ESIpos):m/z=473[M+H]$^+$

[1980] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]2.12(s,3H),3.92(s,2H),6.73(s,1H),7.24(s,2H),7.31-7.36(m,2H),7.44-7.49(m,2H),7.57(d,1H),7.97(dd,1H),8.42(d,1H),10.88(s,1H)。

[1981] 实施例16

[1982] 2-(2-氯苯基)-N-[3-氨磺酰基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙酰胺

[1983] 

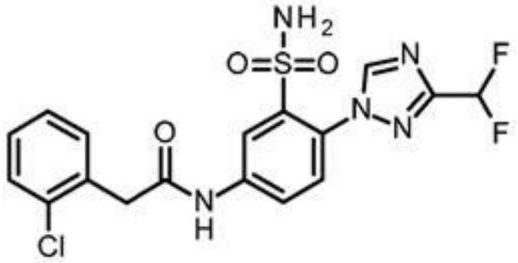
[1984] 根据通用过程GP1.2、GP2.3、GP3.4和GP4.2,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、1H-1,2,4-三唑(134mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(303mg,1.77mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(27mg,0.0689mmol,4步的产率5%,97%纯度)。

[1985] LC-MS(方法B):Rt=0.68min;MS(ESIpos):m/z=392[M+H]$^+$

[1986] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]3.92(s,2H),7.30-7.37(m,2H),7.43-7.50(m,4H),7.59(d,1H),7.98(dd,1H),8.23(s,1H),8.42(d,1H),8.82(s,1H),10.85(s,1H)。

[1987] 实施例17

[1988] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[1989] 

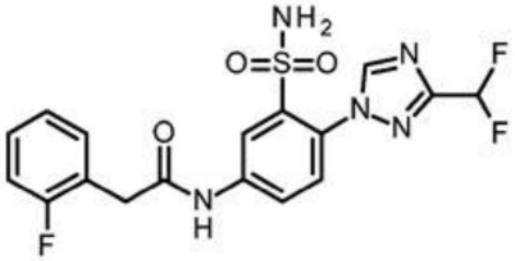
[1990] 将2-(2-氯苯基)-N-{4-[3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}乙酰胺(112mg,0.189mmol)溶解在二氯甲烷(5mL)中并用三氟乙酸(129mg,1.14mmol)处理,然后在室温搅拌过夜并在55℃搅拌1小时。将其真空浓缩,用二氯甲烷和碳酸氢钠溶液萃取。将水相用二氯甲烷再萃取两次,并用1-丁醇再萃取两次。有机相合并,用盐水洗涤,用沃特曼过滤器干燥并真空浓缩。用HPLC纯化得到标题化合物(5mg,0.0113mmol,6%,95%纯度)。

[1991] LC-MS(方法B):Rt=0.79min;MS(ESIpos):m/z=442[M+H]$^+$

[1992] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]3.93(s,2H),7.21(t,1H),7.30-7.37(m,2H),7.43-7.49(m,2H),7.55(s,2H),7.64(d,1H),7.97(dd,1H),8.44(d,1H),8.95(s,1H),10.90(s,1H)。

[1993] 实施例18

[1994] N-{4-[3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺

[1995] 

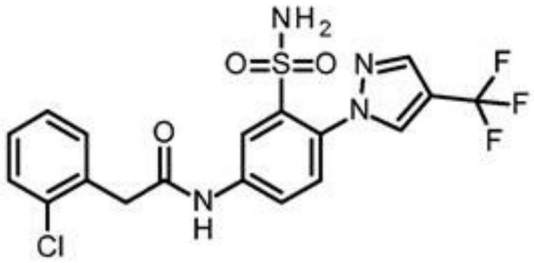
[1996] 将N-{4-[3-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺(94mg,0.163mmol)溶解在二氯甲烷(5mL)中并用三氟乙酸(112mg,0.979mmol)处理,然后在室温搅拌过夜并在55℃搅拌1小时。将其真空浓缩,用二氯甲烷和碳酸氢钠溶液萃取。将水相用二氯甲烷再萃取两次,并用1-丁醇再萃取两次。有机相合并,用盐水洗涤,用沃特曼过滤器干燥并真空浓缩。用HPLC纯化得到标题化合物(2mg,0.00470mmol,3%,98%纯度)。

[1997] LC-MS(方法B):Rt=0.70min;MS(ESIpos):m/z=426[M+H]$^+$

[1998] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]3.82(s,2H),7.07-7.37(m,4H),7.39-7.44(m,1H),7.55(s,2H),7.64(d,1H),7.96(dd,1H),8.43(d,1H),8.95(s,1H),10.86(s,1H)。

[1999] 实施例19

[2000] 2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

[2001] 

[2002] 5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(22.3g,48.9mmol)溶解在DMF(460mL)中,然后加入(2-氯苯基)乙酸(12.5g,73.3mmol)、N,N-二异丙基乙胺(25.3g,195mmol)和HATU(27.9g,73.3mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后将其真空浓缩,用二氯甲烷和水萃取。有机相用碳酸氢钠溶液、盐水和氯化铵溶液洗涤,经硫酸钠干燥并再次真空浓缩。被保护的产物在用氯化铵洗涤期间已部分沉淀,并在用硫酸钠干燥之前除去。

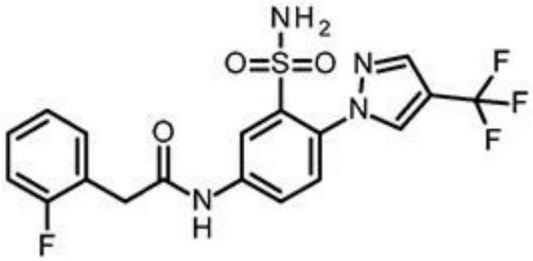
[2003] 残余物和沉淀物两者都溶解在二氯甲烷(150mL)中并用三氟乙酸(75mL)处理,然后在室温下搅拌过夜。再次,产品已经部分沉淀并被除去。将剩余溶液真空浓缩,用二氯甲烷和水萃取。有机相用碳酸氢盐溶液和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,最后真空浓缩。在水溶液后处理期间,产物再次部分沉淀。合并的沉淀级分,加上来自有机相的浓缩的级分,合并并通过从回流的乙酸乙酯中结晶而纯化,得到标题化合物(12.3g,26.8mmol,2步的产率55%,98%纯度)。

[2004] LC-MS(方法B):Rt=1.06min;MS(ESIpos):m/z=459[M+H]$^+$

[2005] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]3.92(s,2H),7.30-7.37(m,2H),7.42-7.48(m,4H),7.60(d,1H),7.98(dd,1H),8.18(s,1H),8.39(d,1H),8.74(s,1H),10.83(s,1H)。

[2006] 实施例20

[2007] 2-(2-氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

[2008] 

[2009] 将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(350mg,0.767mmol)溶解在DMF(15mL)中,然后加入(2-氟苯基)乙酸(130mg,0.843mmol)、N,N-二异丙基乙胺(496mg,3.83mmol)和HATU(466mg,1.23mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后将其真空浓缩,用二氯甲烷和水萃取。有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并再次真空浓缩。

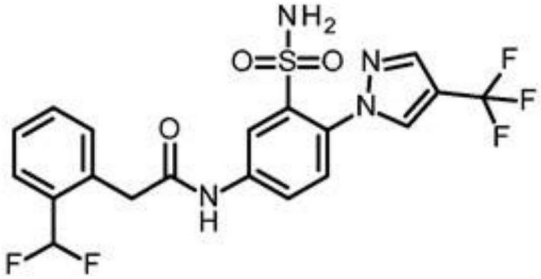
[2010] 将残余物溶解在二氯甲烷(10mL)中并用三氟乙酸(4.37g,38.3mmol)处理,然后在室温下搅拌过夜。将其真空浓缩,并用制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)%))纯化得到标题化合物(60.5mg,0.137mmol,2步的产率18%,98%纯度)。

[2011] LC-MS(方法A):Rt=1.10min;MS(ESIpos):m/z=443[M+H]$^+$

[2012] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]3.82(s,2H),7.17-7.23(m,2H),7.31-7.49(m,4H),7.60(d,1H),7.98(dd,1H),8.18(s,1H),8.39(d,1H),8.74(s,1H),10.82(s,1H)。

[2013] 实施例21

[2014] 2-[2-(二氟甲基)苯基]-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

[2015] 

[2016] 将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(350mg,0.767mmol)溶解在DMF(15mL)中,然后加入[2-(二氟甲基)苯基]乙酸(157mg,0.843mmol)、N,N-二异丙基乙胺(496mg,3.83mmol)和HATU(466mg,1.23mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后将其真空浓缩,用二氯甲烷和水萃取。有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并再次真空浓缩。

[2017] 将残余物溶解在二氯甲烷(10mL)中并用三氟乙酸(4.37g,38.3mmol)处理,然后在室温下搅拌过夜。将其真空浓缩,并用制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)%))纯化得到标题化合物(65mg,0.137mmol,2步的产率18%,95%纯度)。

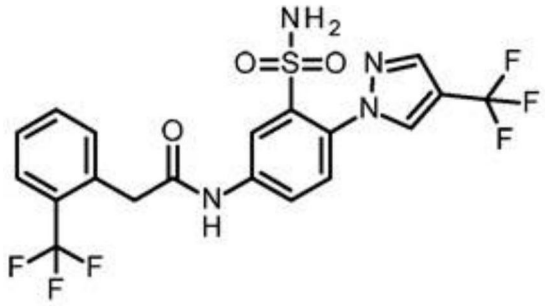
[2018] LC-MS(方法A):Rt=1.14min;MS(ESIpos):m/z=475[M+H]$^+$

[2019] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]3.95(s,2H),7.24(t,1H),7.41-7.48(m,4H),

7.51-7.56(m,1H),7.58-7.63(m,2H),7.97(dd,1H),8.18(s,1H),8.38(d,1H),8.74(s,1H),10.81(s,1H)。

[2020] 实施例22

[2021] N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺

[2022] 

[2023] 将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(350mg,0.767mmol)溶解在DMF(15mL)中,然后加入[2-(三氟甲基)苯基]乙酸(172mg,0.843mmol)、N,N-二异丙基乙胺(496mg,3.83mmol)和HATU(466mg,1.23mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后将其真空浓缩,用二氯甲烷和水萃取。有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并再次真空浓缩。

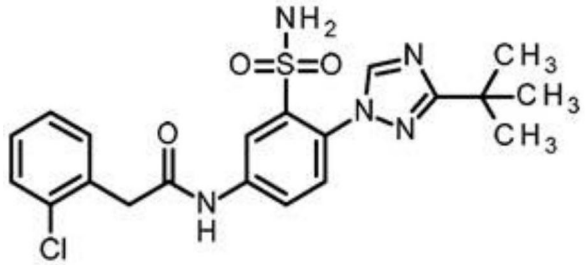
[2024] 将残余物溶解在二氯甲烷(10mL)中并用三氟乙酸(4.37g,38.3mmol)处理,然后在室温下搅拌过夜。将其真空浓缩,并用制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸))纯化得到标题化合物(48mg,0.0975mmol,两步的产率13%,95%纯度)。

[2025] LC-MS(方法A):Rt=1.18min;MS(ESIpos):m/z=493[M+H]$^+$

[2026] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]4.01(s,2H),7.43(s,2H),7.49-7.63(m,3H),7.65-7.76(m,2H),7.96(dd,1H),8.18(s,1H),8.38(d,1H),8.74(s,1H),10.82(s,1H)。

[2027] 实施例23

[2028] N-[4-(3-叔丁基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺

[2029] 

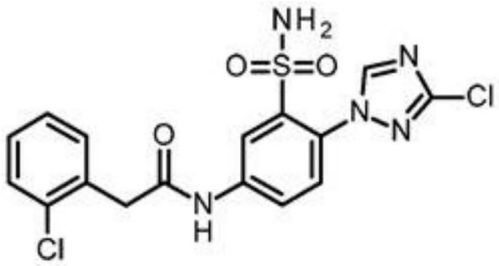
[2030] 根据通用过程GP1.2、GP2.4、GP3.4和GP4.2,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、3-叔丁基-1H-1,2,4-三唑(242mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(296mg,1.74mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(96mg,0.214mmol,4步的产率17%,97%纯度)。

[2031] LC-MS(方法B):Rt=0.92min;MS(ESIpos):m/z=448[M+H]$^+$

[2032] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.34(s,9H),3.92(s,2H),7.30-7.37(m,2H),7.43-7.50(m,4H),7.63(d,1H),7.99(dd,1H),8.40(d,1H),8.71(s,1H),10.83(s,1H)。

[2033] 实施例24

[2034] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-氯-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[2035] 

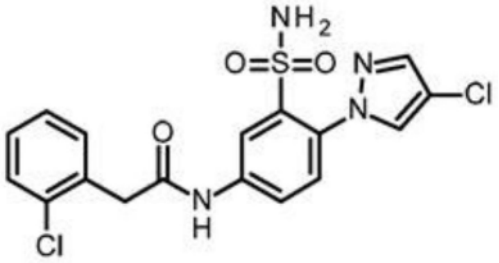
[2036] 根据通用过程GP1.2、GP2.1、GP3.4和GP4.2,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、3-氯-1H-1,2,4-三唑(201mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(203mg,1.19mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(9mg,0.0211mmol,4步的产率2%,97%纯度)。

[2037] LC-MS(方法B):Rt=0.70min;MS(ESIpos):m/z=426[M+H]$^+$

[2038] ^{1}H-NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.92(s,2H),7.31-7.35(m,2H),7.43-7.49(m,2H),7.60(s,2H),7.62(d,1H),7.95(dd,1H),8.42(d,1H),8.81(s,1H),10.87(s,1H)。

[2039] 实施例25

[2040] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[2041] 

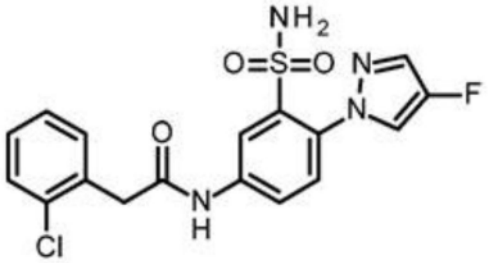
[2042] 根据通用过程GP1.2、GP2.1、GP3.4和GP4.2,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、4-氯-1H-吡唑(199mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(313mg,1.83mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(55mg,0.129mmol,4步的产率10%,99%纯度)。

[2043] LC-MS(方法B):Rt=0.95min;MS(ESIpos):m/z=425[M+H]$^+$

[2044] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.91(s,2H),7.31-7.37(m,2H),7.41(s,2H),7.44-7.49(m,2H),7.55(d,1H),7.87(s,1H),7.97(dd,1H),8.35(d,1H),8.38(d,1H),10.81(s,1H)。

[2045] 实施例26

[2046] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[2047] 

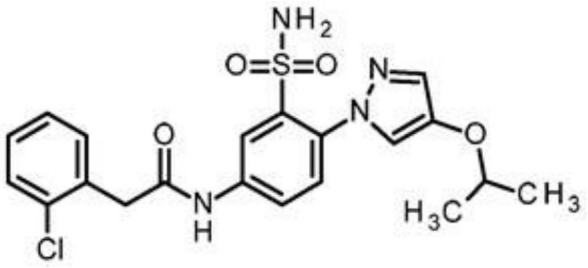
[2048] 根据通用过程GP1.2、GP2.1、GP3.4和GP4.2,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、4-氟-1H-吡唑(167mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(151mg,1.89mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(43mg,0.105mmol,4步的产率8%,97%纯度)。

[2049] LC-MS(方法B):Rt=0.88min;MS(ESIpos):m/z=409[M+H]$^+$

[2050] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.91(s,2H),7.30-7.37(m,2H),7.39(s,2H),7.43-7.50(m,2H),7.53(d,1H),7.84(d,1H),7.97(dd,1H),8.26(d,1H),8.37(d,1H),10.79(s,1H)。

[2051] 实施例27

[2052] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-异丙氧基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[2053] 

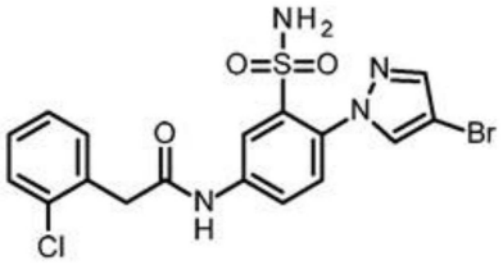
[2054] 根据通用过程GP1.2、GP2.2、GP3.5和GP4.1,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(400mg,1.03mmol)、4-异丙氧基-1H-吡唑(196mg,1.55mmol)和(2-氯苯基)乙酸(264mg,1.55mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(16mg,0.0356mmol,4步的产率3%,95%纯度)。

[2055] LC-MS(方法A):Rt=1.13min;MS(ESIpos):m/z=449[M+H]$^+$

[2056] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.27(d,6H),3.89(s,2H),4.25-4.32(m,1H),7.29-7.36(m,2H),7.38-7.48(m,4H),7.52(d,1H),7.56(d,1H),7.86(d,1H),7.96(dd,1H),8.33(d,1H),10.74(s,1H)。

[2057] 实施例28

[2058] N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺

[2059] 

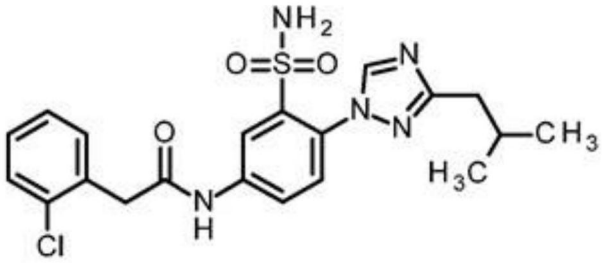
[2060] 根据通用过程GP1.2、GP2.2、GP3.5和GP4.1,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(400mg,1.03mmol)、4-溴-1H-吡唑(228mg,1.55mmol)和(2-氯苯基)乙酸(264mg,1.55mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(27mg,0.0575mmol,4步的产率6%,95%纯度)。

[2061] LC-MS(方法A):Rt=1.10min;MS(ESIpos):m/z=469/471[M+H]$^+$

[2062] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.90(s,2H),7.29-7.36(m,2H),7.41(s,2H),7.42-7.48(m,2H),7.54(d,1H),7.87(d,1H),7.96(dd,1H),8.34(d,1H),8.37(d,1H),10.80(s,1H)。

[2063] 实施例29

[2064] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-异丁基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[2065] 

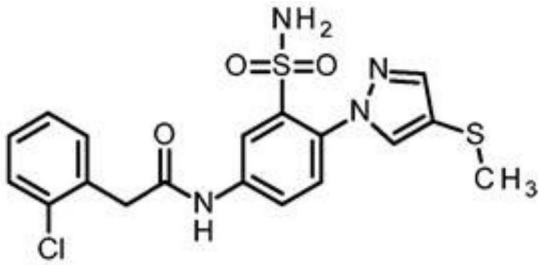
[2066] 根据通用过程GP1.2、GP2.2、GP3.3和GP4.1,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、4-异丁基-1H-吡唑(243mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(330mg,1.94mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%氨水(32%))纯化(27mg,0.0603mmol,4步的产率5%,98%纯度)。

[2067] LC-MS(方法B):Rt=0.93min;MS(ESIpos):m/z=448[M+H]$^+$

[2068] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:0.93(d,6H),1.99-2.11(m,1H),2.57(d,2H),3.91(s,2H),7.27-7.37(m,2H),7.37-7.49(m,4H),7.58(d,1H),7.97(dd,1H),8.39(d,1H),8.68(s,1H),10.82(s,1H)。

[2069] 实施例30

[2070] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-(甲基硫烷基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[2071] 

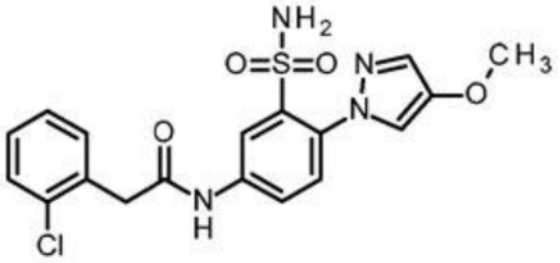
[2072] 根据通用过程GP1.2、GP2.2、GP3.5和GP4.1,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(400mg,1.03mmol)、4-(甲基硫烷基)-1H-吡唑(177mg,1.55mmol)和(2-氯苯基)乙酸(264mg,1.55mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(31mg,0.0709mmol,4步的产率7%,95%纯度)。

[2073] LC-MS(方法A):Rt=1.09min;MS(ESIpos):m/z=437[M+H]$^+$

[2074] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.40(s,3H),3.90(s,2H),7.29-7.36(m,2H),7.39-7.49(m,4H),7.54(d,1H),7.81(d,1H),7.97(dd,1H),8.17(d,1H),8.36(d,1H),10.78(s,1H)。

[2075] 实施例31

[2076] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-甲氧基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[2077] 

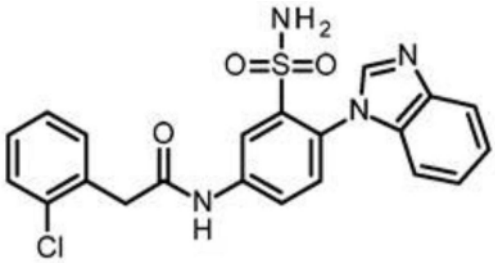
[2078] 根据通用过程GP1.2、GP2.4、GP3.4和GP4.2,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、4-甲氧基-1H-吡唑(190mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(304mg,1.78mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(83mg,0.0197mmol,4步的产率15%,98%纯度)。

[2079] LC-MS(方法B):Rt=0.90min;MS(ESIpos):m/z=421[M+H]$^+$

[2080] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.75(s,3H),3.90(s,2H),7.29-7.36(m,2H),7.40-7.48(m,4H),7.51(d,1H),7.59(d,1H),7.89(d,1H),7.97(dd,1H),8.34(d,1H),10.74(s,1H)。

[2081] 实施例32

[2082] N-[4-(1H-苯并咪唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺

[2083] 

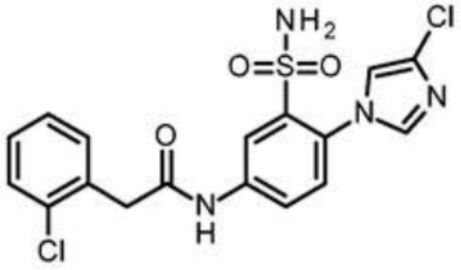
[2084] 根据通用过程GP1.2、GP2.4、GP3.4和GP4.2,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、1H-苯并咪唑(229mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(322mg,1.89mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(83mg,0.0197mmol,4步的产率15%,98%纯度)。

[2085] LC-MS(方法B):Rt=0.83min;MS(ESIpos):m/z=441[M+H]$^+$

[2086] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.94(s,2H),7.07-7.12(m,1H),7.20-7.28(m,2H),7.30-7.37(m,2H),7.44-7.52(m,3H),7.58(s,2H),7.69-7.74(m,1H),7.95(dd,1H),8.22(s,1H),8.50(d,1H),10.85(s,1H)。

[2087] 实施例33

[2088] N-[4-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺

[2089] 

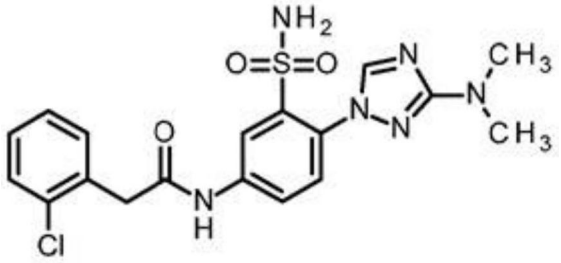
[2090] 根据通用过程GP1.2、GP2.1、GP3.4和GP4.2,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、4-氯-1H-咪唑(199mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(255mg,1.50mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,然后通过另一制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,甲醇/水+0.1%甲酸)纯化(23mg,0.0541mmol,4步的产率4%,96%纯度)。

[2091] LC-MS(方法B):Rt=0.75min,MS(ESIpos):m/z=425[M+H]$^+$

[2092] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.90(s,2H),7.29-7.36(m,2H),7.40-7.48(m,4H),7.65(s,2H),7.72(d,1H),7.87(dd,1H),8.39(d,1H),10.80(s,1H)。

[2093] 实施例34

[2094] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[3-(二甲基氨基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[2095] 

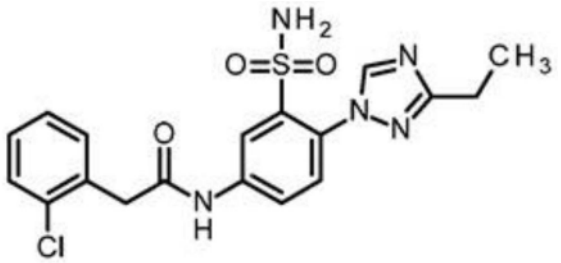
[2096] 根据通用过程GP1.2、GP2.4、GP3.4和GP4.2,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、N,N-二甲基-1H-1,2,4-三唑-3-胺(217mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(310mg,1.82mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化然后通过另一制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,甲醇/水+0.1%甲酸)纯化(45mg,0.103mmol,4步的产率8%,99%纯度)。

[2097] LC-MS(方法B):Rt=0.80min;MS(ESIpos):m/z=435[M+H]$^+$

[2098] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.93(s,6H),3.90(s,2H),7.29-7.36(m,2H),7.42-7.49(m,2H),7.56(d,1H),7.59(s,2H),7.96(dd,1H),8.37(d,1H),8.45(s,1H),10.79(s,1H)。

[2099] 实施例35

[2100] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-乙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[2101] 

[2102] 根据通用过程GP1.2、GP2.4、GP3.4和GP4.2,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、3-乙基-1H-1,2,4-三唑(188mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(286mg,1.67mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,随后用另一制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,甲醇/水+0.1%甲酸)纯化(20mg,0.0476mmol,4步的产率4%,97%纯度)。

[2103] LC-MS(方法B):Rt=0.75min;MS(ESIpos):m/z=420[M+H]$^+$

[2104] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.25(t,3H),2.73(q,2H),3.91(s,2H),7.29-7.36(m,2H),7.42-7.50(m,4H),7.58(d,1H),7.97(dd,1H),8.39(d,1H),8.68(s,1H),10.82(s,1H)。

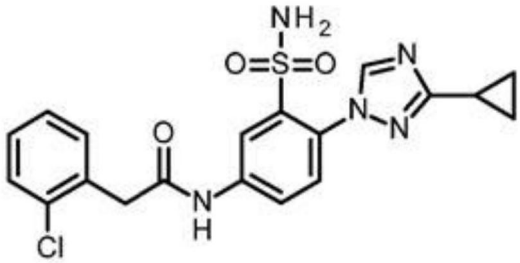
[2105] 实施例36和实施例37

[2106] 根据通用过程GP1.2、GP2.4、GP3.4和GP4.2,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、3-环丙基-1H-1,2,4-三唑(212mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(310mg,1.82mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为(2-氯苯基)-N-[4-(3-环丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺和2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-环丙基-1H-1,

2,4-三唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺。两种位置异构体最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化和分离,随后用另一制备型HPLC(YMC Triart C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化和分离。

[2107] 实施例36

[2108] (2-氯苯基)-N-[4-(3-环丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[2109] 

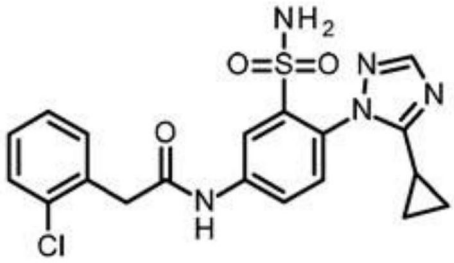
[2110] 83.4mg,0.124mmol,4步的产率10%,98%纯度

[2111] LC-MS(方法E):Rt=1.86min;MS(ESIpos):m/z=432[M+H]$^+$

[2112] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:0.83-0.88(m,2H),0.94-1.01(m,2H),2.06-2.13(m,1H),3.91(s,2H),7.29-7.36(m,2H),7.41-7.53(m,4H),7.57(d,1H),7.95(dd,1H),8.39(d,1H),8.61(s,1H),10.82(s,1H)。

[2113] 实施例37

[2114] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-环丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[2115] 

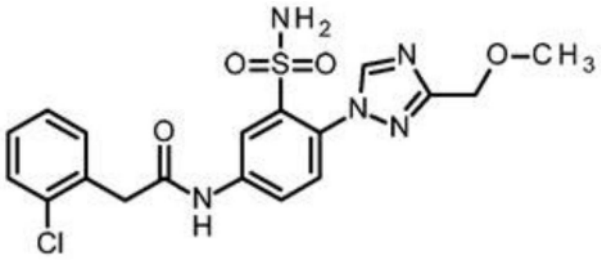
[2116] 12.6mg,0.0292mmol,4步的产率2%,98%纯度

[2117] LC-MS(方法E):Rt=1.82min;MS(ESIpos):m/z=432[M+H]$^+$

[2118] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:0.92(s,4H),1.63-1.71(m,1H),3.92(s,2H),7.22(s,2H),7.30-7.37(m,2H),7.43-7.49(m,2H),7.61(d,1H),7.98(s,1H),8.00(dd,1H),8.42(d,1H),10.86(s,1H)。

[2119] 实施例38

[2120] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[3-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[2121] 

[2122] 根据通用过程GP1.2、GP2.4、GP3.4和GP4.2,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝

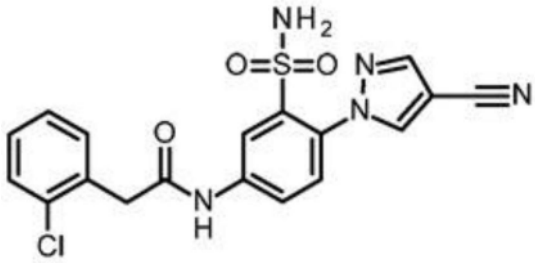
基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、3-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑(219mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(306mg,1.80mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(14.5mg,0.0333mmol,4步的产率3%,98%纯度)。

[2123] LC-MS(方法B):Rt=0.67min;MS(ESIpos):m/z=436[M+H]$^+$

[2124] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.31(s,3H),3.92(s,2H),4.50(s,2H),7.29-7.37(m,2H),7.43-7.49(m,4H),7.60(d,1H),7.97(dd,1H),8.41(d,1H),8.78(s,1H),10.84(s,1H)。

[2125] 实施例39

[2126] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[2127] 

[2128] 方法1:将Pd/C(10%载量,350mg)加入到2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(9.09g,20.5mmol)在甲醇(120mL)和四氢呋喃(250mL)的混合物中的溶液中,在氢气流下,在室温下搅拌3小时。过滤除去催化剂,然后用四氢呋喃洗涤,且真空浓缩滤液。用乙酸乙酯/水萃取。加入碳酸钠溶液并将其搅拌过夜。过滤除去所得沉淀物并弃去。分离有机相,用硫酸钠干燥并真空浓缩,得到粗5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(6.37g),将其不经进一步纯化就用于下一步骤中。

[2129] LC-MS(方法B):Rt=1.06min;MS(ESIpos):m/z=414[M+H]$^+$

[2130] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.69(s,3H),3.72(s,3H),3.92(br d,2H),6.04(s,2H),6.40-6.48(m,2H),6.78(dd,1H),7.08-7.14(m,2H),7.19(d,1H),7.27(br t,1H),8.25(s,1H),8.70(s,1H)。

[2131] 将来自前一步骤的粗材料(6.37g)溶解在DMF(87mL)中,然后加入(2-氯苯基)乙酸(3.94g,23.1mmol)、N,N-二异丙基乙胺(5.97g,46.2mmol)和HATU(8.78g,23.1mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过周末。然后将其真空浓缩,用乙酸乙酯和水萃取。有机相用氯化铵、碳酸氢钠溶液和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并再次真空浓缩,得到粗的2-(2-氯苯基)-N-{4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)-氨磺酰基]苯基}乙酰胺(9.77g),将其不经进一步纯化就用于下一步骤中。

[2132] LC-MS(方法B):Rt=1.27min;MS(ESIpos):m/z=566[M+H]$^+$。

[2133] 将来自前一步骤的粗材料(9.77g)溶解在二氯甲烷(30mL)和三氟乙酸(15mL)的混合物中,并在室温下搅拌过夜。将其真空浓缩,将其溶于二氯甲烷中,再次真空浓缩,以除去剩余的三氟乙酸。然后将其在二氯甲烷/水的混合物中搅拌过周末。过滤除去生成的沉淀,得到纯的标题化合物(5.40g,13.0mmol,3步的产率63%,97%纯度)。通过乙酸乙酯/己烷的重结晶可以进一步改善纯度。

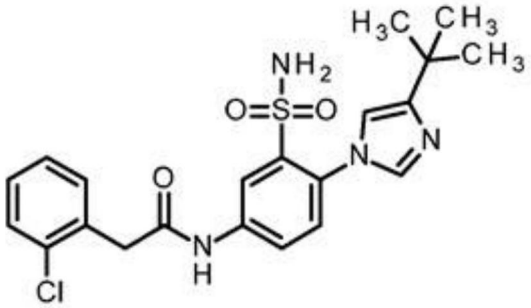
[2134] LC-MS(方法B):Rt=0.84min,MS(ESIpos):m/z=416[M+H]$^+$

[2135] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.91(s,2H),7.29-7.36(m,2H),7.42-7.49(m,4H),7.58(d,1H),7.97(dd,1H),8.31(d,1H),8.39(d,1H),8.86(d,1H),10.84(br s,1H)。

[2136] 方法2:将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺(81mg,0.31mmol)溶解在二甲基甲酰胺(1mL)中,然后加入N,N-二异丙基乙胺(119mg,0.92mmol)、(2-氯苯基)乙酸(63mg,0.37mmol)和HATU(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(140mg,0.37mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后将其真空浓缩,加入乙酸乙酯和水,并将有机相用盐水洗涤,硫酸钠干燥,并真空浓缩。用制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(33mg,0.0794mmol,26%产率,50%纯度)。

[2137] 实施例40

[2138] N-[4-(4-叔丁基-1H-咪唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺

[2139] 

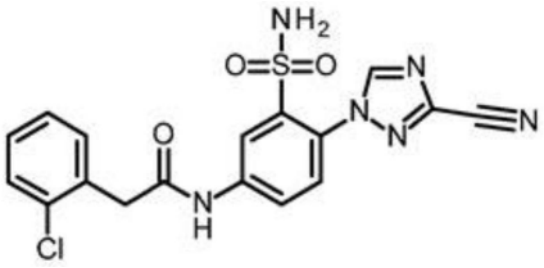
[2140] 根据通用过程GP1.2(但是4.5当量的4-叔丁基-1H-咪唑和9当量的碱,2d 100℃)、GP2.4、GP3.4和GP4.2,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、4-叔丁基-1H-咪唑(723mg,5.82mmol)和(2-氯苯基)乙酸(333mg,1.95mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,随后用另一制备型HPLC(YMC Trairt C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(25mg,0.0559mmol,4步的产率4%,97%纯度)。

[2141] LC-MS(方法B):Rt=0.91min;MS(ESIpos):m/z=447[M+H]$^+$

[2142] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.24(s,9H),3.90(s,2H),6.99(d,1H),7.28-7.36(m,2H),7.36-7.49(m,5H),7.63(d,1H),7.87(dd,1H),8.38(d,1H),10.75(s,1H)。

[2143] 实施例41

[2144] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-氰基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[2145] 

[2146] 根据通用过程GP1.2、GP2.2、GP3.5和GP4.1,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(400mg,1.03mmol)、1H-1,2,4-三唑-3-甲腈(145mg,1.55mmol)和(2-氯苯基)乙酸(264mg,1.55mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型

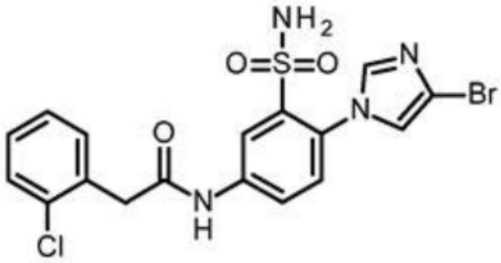
HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,随后用另一制备型HPLC(YMC Trairt C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(3.8mg,0.00912mmol,4步的产率1%,95%纯度)。

[2147] LC-MS(方法A):Rt=0.98min;MS(ESIpos):m/z=417[M+H]$^+$

[2148] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.93(s,2H),7.28-7.38(m,2H),7.41-7.51(m,2H),7.60-7.69(m,3H),7.92-8.02(m,1H),8.43(s,1H),9.12(s,1H),10.90(s,1H)。

[2149] 实施例42

[2150] N-[4-(4-溴-1H-咪唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺

[2151] 

[2152] 根据通用过程GP1.2、GP2.2、GP3.3和GP4.1,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、4-溴-1H-咪唑(285mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(330mg,1.94mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,随后进行另一制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,甲醇/水+0.1%甲酸)纯化(20mg,0.0426mmol,4步的产率3%,98%纯度)。

[2153] LC-MS(方法A):Rt=0.97min;MS(ESIpos):m/z=469/471[M+H]$^+$

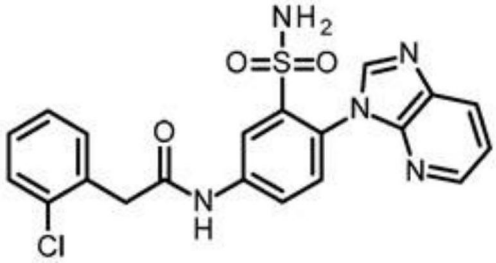
[2154] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:3.91(s,2H),7.29-7.35(m,2H),7.41-7.48(m,4H),7.65(s,2H),7.73(d,1H),7.89(dd,1H),8.40(d,1H),10.80(s,1H)。

[2155] 实施例43和实施例44

[2156] 根据通用过程GP1.2、GP2.2、GP3.3和GP4.1,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(231mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(330mg,1.94mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为2-(2-氯苯基)-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺和2-(2-氯苯基)-N-[4-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺。最后将两种位置异构体用制备型HPLC(YMC Triart C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化和分离。

[2157] 实施例43

[2158] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[2159] 

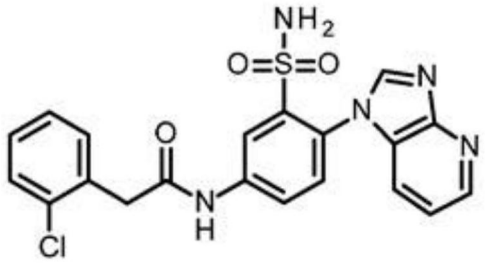
[2160] 1mg,0.00226mmol,4步的产率1%,98%纯度

[2161] LC-MS(方法G):Rt＝1.52min;MS(ESIpos):m/z＝442[M+H]$^+$

[2162] ^{1}H-NMR(600MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:3.93(s,2H),7.26(dd,1H),7.31-7.37(m,2H),7.44-7.49(m,2H),7.53-7.56(m,2H),7.61(s,2H),7.96(dd,1H),8.46(dd,1H),8.47(d,1H),8.49(d,1H),10.87(s,1H)。

[2163] 实施例44

[2164] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[2165] 

[2166] 5mg,0.0113mmol,4步的产率1%,95%纯度

[2167] LC-MS(方法G):Rt＝1.61min;MS(ESIpos):m/z＝442(M+H)$^+$

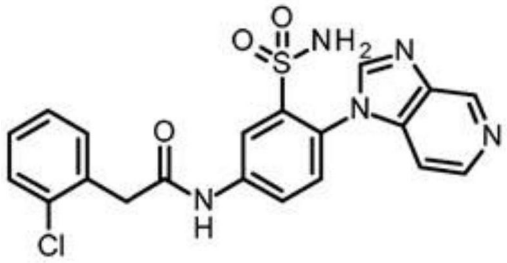
[2168] ^{1}H-NMR(600MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:3.94(s,2H),7.31-7.37(m,3H),7.45-7.49(m,2H),7.52-7.57(m,3H),7.95(dd,1H),8.16(dd,1H),8.29(dd,1H),8.46(s,1H),8.48(d,1H),10.84(s,1H)。

[2169] 实施例45和实施例46

[2170] 根据通用过程GP1.2、GP2.2、GP3.5和GP4.1,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、3H-咪唑并[4,5-c]吡啶(231mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(330mg,1.94mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为2-(2-氯苯基)-N-[4-(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺和2-(2-氯苯基)-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺。最后将两种位置异构体用制备型HPLC(Phenomenex Kinetex C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化和分离,随后用另一制备型HPLC(Luna Hilic 5μ250x30mm,CO2/甲醇+0.5%氨(32%))纯化和分离。

[2171] 实施例45

[2172] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[2173] 

[2174] 5mg,0.0113mmol,4步的产率1%,95%纯度

[2175] LC-MS(方法H):Rt＝2.75min,MS(ESIpos):m/z＝442[M+H]$^+$

[2176] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:3.94(s,2H),7.28(d,1H),7.31-7.38(m,2H),7.43-7.50(m,2H),7.58(d,1H),7.61-7.68(m,2H),7.97(dd,1H),8.37-8.43(m,1H),8.47-8.54(m,2H),9.15(s,1H),10.90(s,1H)。

[2177] 实施例46

[2178] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[2179] 

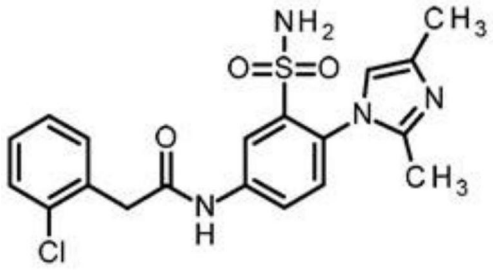
[2180] 5mg,0.0113mmol,4步的产率1%,85%纯度

[2181] LC-MS(方法H):Rt=3.34min;MS(ESIpos):m/z=442[M+H]+

[2182] 1H-NMR(600MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:3.94(s,2H),7.27-7.39(m,2H),7.42-7.50(m,2H),7.67(d,1H),7.73-7.82(m,3H),7.94(dd,1H),7.98-8.03(m,1H),8.42-8.48(m,2H),8.95(s,1H),10.91(s,1H)。

[2183] 实施例47

[2184] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(2,4-二甲基-1H-咪唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[2185] 

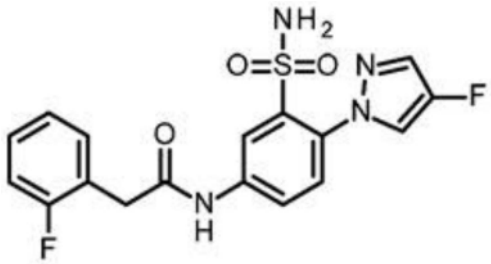
[2186] 根据通用过程GP1.2、GP2.4、GP3.4和GP4.2,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、2,4-二甲基-1H-咪唑(207mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(262mg,1.53mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,随后用另一制备型HPLC(Waters YMC Triart C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(1mg,0.00239mmol,4步的产率1%,95%纯度)。

[2187] LC-MS(方法A):Rt=0.76min;MS(ESIpos):m/z=419[M+H]+

[2188] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:1.97(s,3H),2.07(s,3H),3.90(s,2H),6.74(s,1H),7.26-7.38(m,5H),7.41-7.49(m,2H),7.87(dd,1H),8.37(d,1H),10.77(s,1H)。

[2189] 实施例48

[2190] 2-(2-氟苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[2191] 

[2192] 根据通用过程GP1.2、GP2.1、GP3.3和GP4.1,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(450mg,1.17mmol)、4-氟-1H-吡唑(150mg,1.75mmol)和(2-氟苯基)乙酸

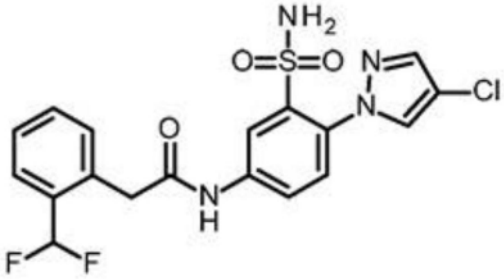
(284mg,1.85mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(38mg,0.0969mmol,4步的产率8%,93%纯度)。

[2193] LC-MS(方法A):Rt=0.97min;MS(ESIpos):m/z=393[M+H]$^+$

[2194] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.80(s,2H),7.15-7.22(m,2H),7.29-7.44(m,4H),7.52(d,1H),7.83(dd,1H),7.96(dd,1H),8.26(dd,1H),8.36(d,1H),10.76(s,1H)。

[2195] 实施例49

[2196] N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[2-(二氟甲基)苯基]乙酰胺

[2197] 

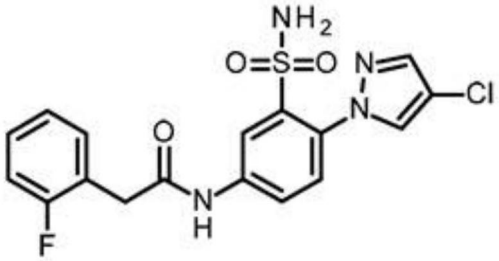
[2198] 根据通用过程GP1.2、GP2.1、GP3.3和GP4.1,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、4-氯-1H-吡唑(199mg,1.94mmol)和[2-(二氟甲基)苯基]乙酸(330mg,1.77mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(29mg,0.0659mmol,4步的产率5%,90%纯度)。

[2199] LC-MS(方法A):Rt=1.09min;MS(ESIpos):m/z=441[M+H]$^+$

[2200] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.94(s,2H),7.23(t,1H),7.38-7.46(m,4H),7.49-7.62(m,3H),7.86(d,1H),7.95(dd,1H),8.34(d,1H),8.35(d,1H),10.77(s,1H)。

[2201] 实施例50

[2202] N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺

[2203] 

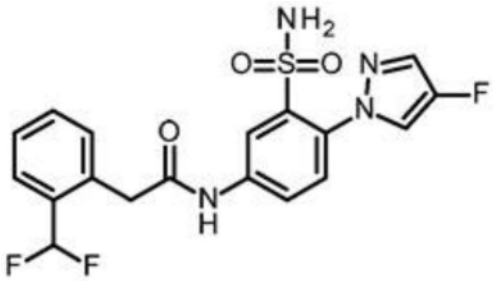
[2204] 根据通用过程GP1.2、GP2.1、GP3.3和GP4.1,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、4-氯-1H-吡唑(199mg,1.94mmol)和(2-氟苯基)乙酸(273mg,1.77mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(25mg,0.0659mmol,4步的产率5%,90%纯度)。

[2205] LC-MS(方法A):Rt=1.04min;MS(ESIpos):m/z=409[M+H]$^+$

[2206] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.80(s,2H),7.16-7.23(m,2H),7.30-7.44(m,4H),7.54(d,1H),7.86(d,1H),7.96(dd,1H),8.34(d,1H),8.36(d,1H),10.78(s,1H)。

[2207] 实施例51

[2208] 2-[2-(二氟甲基)苯基]-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[2209] 

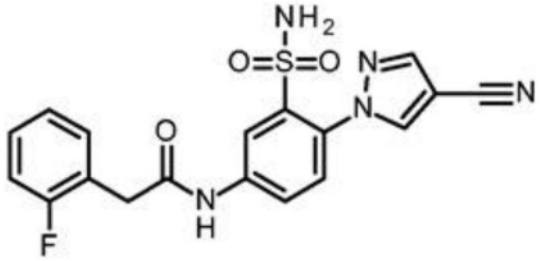
[2210] 根据通用过程GP1.2、GP2.1、GP3.3和GP4.1,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(450mg,1.17mmol)、4-氟-1H-吡唑(150mg,1.75mmol)和[2-(二氟甲基)苯基]乙酸(343mg,1.85mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(24mg,0.566mmol,4步的产率5%,90%纯度)。

[2211] LC-MS(方法A):Rt=1.02min;MS(ESIpos):m/z=425[M+H]$^+$

[2212] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.94(s,2H),7.23(t,1H),7.38(s,2H),7.42-7.46(m,2H),7.50-7.55(m,2H),7.58-7.63(m,1H),7.83(dd,1H),7.95(dd,1H),8.26(dd,1H),8.35(d,1H),10.76(s,1H)。

[2213] 实施例52

[2214] N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺

[2215] 

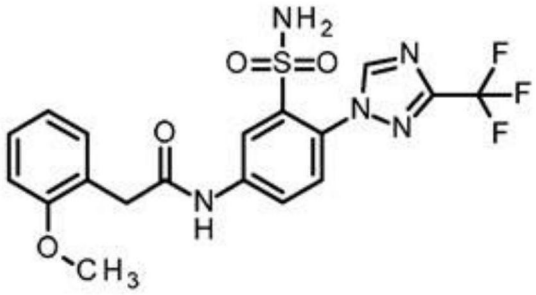
[2216] 根据通用过程GP1.2、GP2.4、GP3.4和GP4.2,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(1.00g,2.59mmol)、1H-吡唑-4-甲腈(361mg,3.88mmol)和(2-氟苯基)乙酸(226mg,1.47mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%氨水(32%))纯化,随后用另一制备型HPLC(YMC Triart C-18 5μm,100x30mm,乙腈/水+0.1%氨水(32%))纯化(44mg,0.110mmol,4步的产率4%,98%纯度)。

[2217] LC-MS(方法B):Rt=0.73min;MS(ESIpos):m/z=400[M+H]$^+$

[2218] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.81(s,2H),7.16-7.23(m,2H),7.30-7.50(m,4H),7.58(d,1H),7.96(dd,1H),8.31(d,1H),8.39(d,1H),8.86(d,1H),10.82(s,1H)。

[2219] 实施例53

[2220] 2-(2-甲氧基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙酰胺

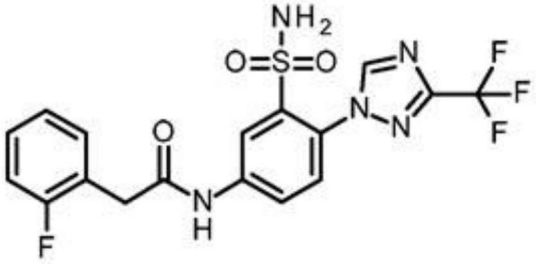
[2221] 

[2222] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-甲氧基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(3.4mg,0.00747mmol,4%产率,100%纯度)。

[2223] LC-MS(方法A):Rt=1.07min;MS(ESIpos):m/z=456[M+H]$^+$。

[2224] 实施例54

[2225] 2-(2-氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙酰胺

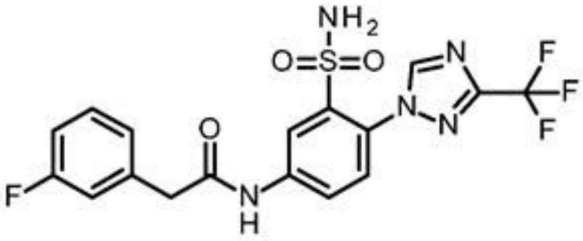
[2226] 

[2227] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(12.7mg,0.0286mmol,14%产率,100%纯度)。

[2228] LC-MS(方法A):Rt=1.07min;MS(ESIpos):m/z=444[M+H]$^+$。

[2229] 实施例55

[2230] 2-(3-氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙酰胺

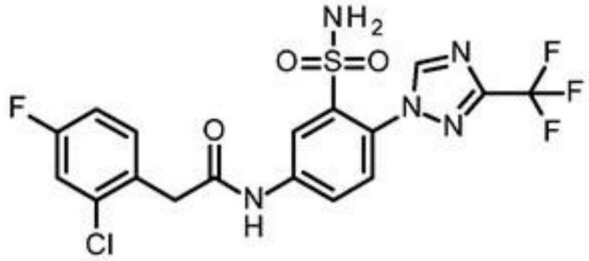
[2231] 

[2232] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(3-氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(11.6mg,0.0262mmol,13%产率,100%纯度)。

[2233] LC-MS(方法A):Rt=1.08min;MS(ESIpos):m/z=444[M+H]$^+$。

[2234] 实施例56

[2235] 2-(2-氯-4-氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙酰胺

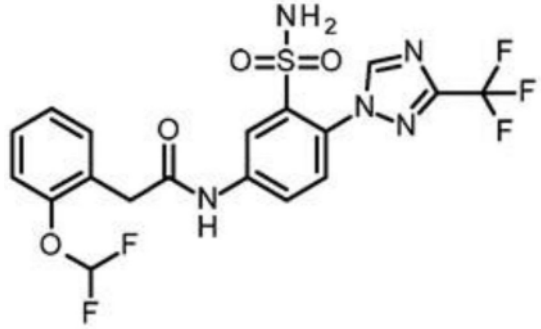
[2236] 

[2237] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-4-氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(13.8mg,0.0289mmol,14%产率,100%纯度)。

[2238] LC-MS(方法A):Rt=1.13min;MS(ESIpos):m/z=478[M+H]$^+$。

[2239] 实施例57

[2240] 2-[2-(二氟甲氧基)苯基]-N-{3-氨磺酰基-4-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙酰胺

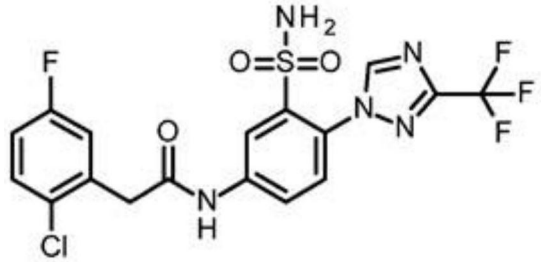
[2241] 

[2242] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和[2-(二氟甲氧基)苯基]乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(3.4mg,0.00692mmol,3%产率,100%纯度)。

[2243] LC-MS(方法A):Rt=1.12min;MS(ESIpos):m/z=492[M+H]$^+$。

[2244] 实施例58

[2245] 2-(2-氯-5-氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙酰胺

[2246] 

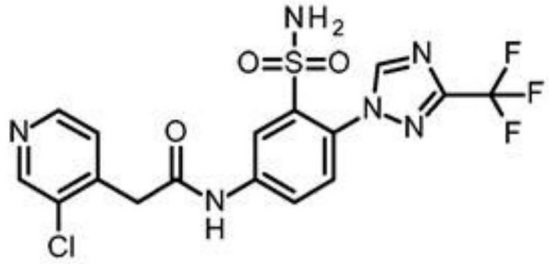
[2247] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-5-氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(5.2mg,0.0109mmol,5%产率,100%纯度)。

[2248] LC-MS(方法A):Rt=1.13min;MS(ESIpos):m/z=478[M+H]$^+$。

[2249] 实施例59

[2250] 2-(3-氯吡啶-4-基)-N-{3-氨磺酰基-4-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯

基}乙酰胺

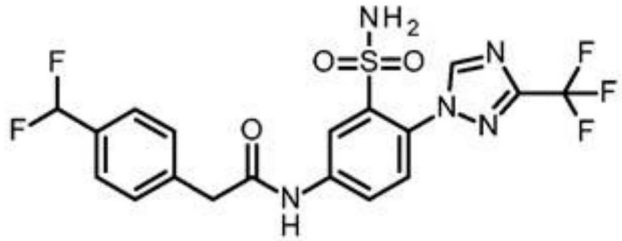
[2251] 

[2252] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(3-氯吡啶-4-基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(8.0mg,0.0174mmol,9%产率,82%纯度)。

[2253] LC-MS(方法A):Rt=0.92min;MS(ESIpos):m/z=461[M+H]$^+$。

[2254] 实施例60

[2255] 2-[4-(二氟甲基)苯基]-N-{3-氨磺酰基-4-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙酰胺

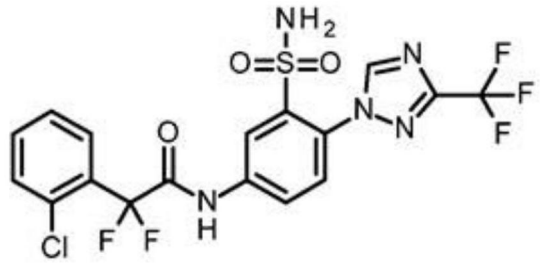
[2256] 

[2257] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和[4-(二氟甲基)苯基]乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(11.4mg,0.0240mmol,12%产率,100%纯度)。

[2258] LC-MS(方法A):Rt=1.10min;MS(ESIpos):m/z=476[M+H]$^+$。

[2259] 实施例61

[2260] 2-(2-氯苯基)-2,2-二氟-N-{3-氨磺酰基-4-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙酰胺

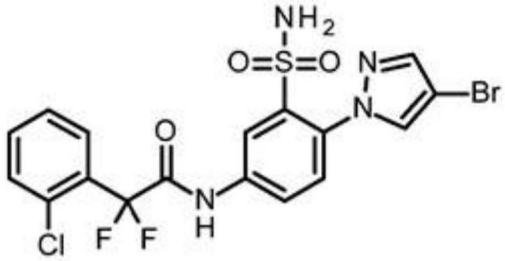
[2261] 

[2262] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯苯基)(二氟)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(16.2mg,0.0327mmol,16%产率,100%纯度)。

[2263] LC-MS(方法A):Rt=1.17min;MS(ESIpos):m/z=496(M+H)$^+$。

[2264] 实施例62

[2265] N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)-2,2-二氟乙酰胺

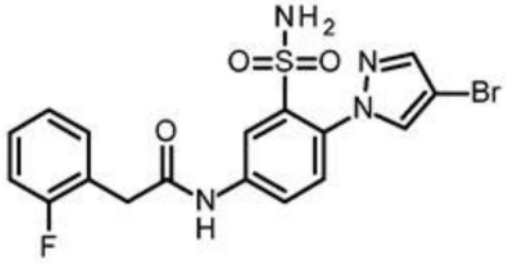
[2266] 

[2267] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯苯基)(二氟)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(5.8mg,0.0115mmol,6%产率,100%纯度)。

[2268] LC-MS(方法A):Rt=1.21min;MS(ESIpos):m/z=505[M+H]$^+$。

[2269] 实施例63

[2270] N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺

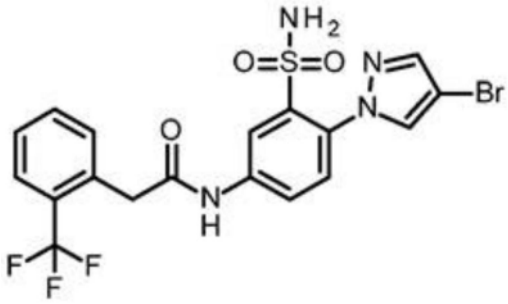
[2271] 

[2272] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(9.6mg,0.0212mmol,11%产率,100%纯度)。

[2273] LC-MS(方法A):Rt=1.10min;MS(ESIpos):m/z=453[M+H]$^+$。

[2274] 实施例64

[2275] N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺

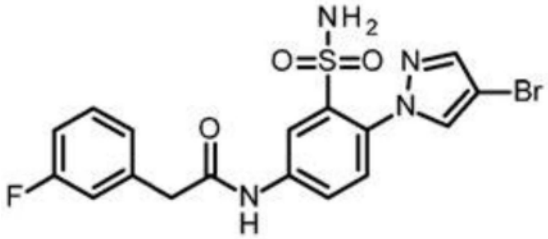
[2276] 

[2277] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和[2-(三氟甲基)苯基]乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(23.4mg,0.0465mmol,23%产率,100%纯度)。

[2278] LC-MS(方法A):Rt=1.19min;MS(ESIpos):m/z=503[M+H]$^+$。

[2279] 实施例65

[2280] N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(3-氟苯基)乙酰胺

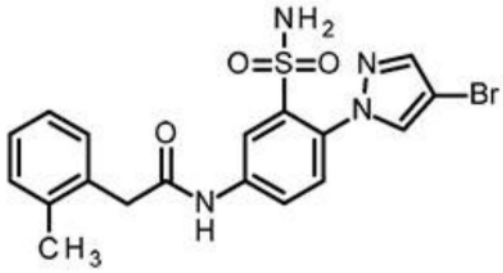
[2281] 

[2282] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(3-氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(12.3mg,0.0271mmol,14%产率,100%纯度)。

[2283] LC-MS(方法A):Rt=1.12min;MS(ESIpos):m/z=453[M+H]$^+$。

[2284] 实施例66

[2285] N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-甲基苯基)乙酰胺

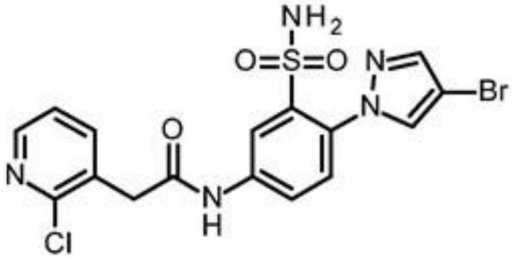
[2286] 

[2287] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-甲基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(25.9mg,0.0576mmol,29%产率,100%纯度)。

[2288] LC-MS(方法A):Rt=1.15min;MS(ESIpos):m/z=449[M+H]$^+$。

[2289] 实施例67

[2290] N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯吡啶-3-基)乙酰胺

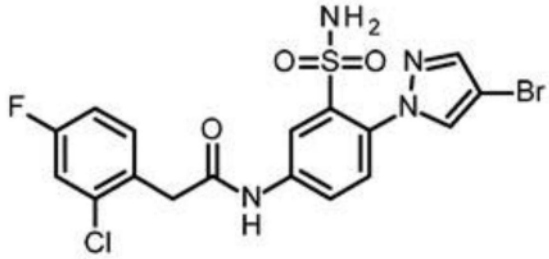
[2291] 

[2292] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯吡啶-3-基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(13.4mg,0.0285mmol,14%产率,79%纯度)。

[2293] LC-MS(方法A):Rt=0.98min;MS(ESIpos):m/z=470[M+H]$^+$。

[2294] 实施例68

[2295] N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯-4-氟苯基)乙酰胺

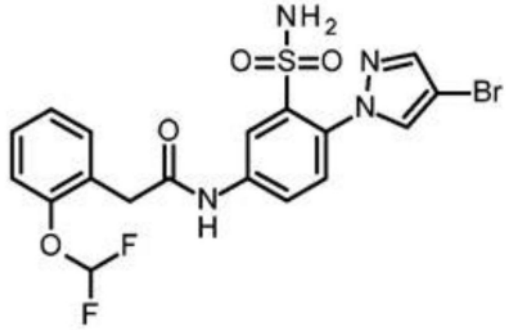
[2296] 

[2297] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-4-氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(3.0mg,0.00615mmol,3%产率,100%纯度)。

[2298] LC-MS(方法A):Rt=1.17min;MS(ESIpos):m/z=487[M+H]$^+$。

[2299] 实施例69

[2300] N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[2-(二氟甲氧基)苯基]乙酰胺

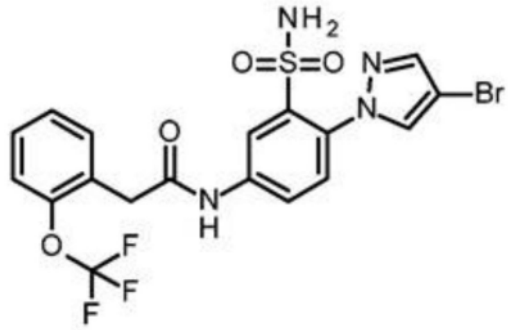
[2301] 

[2302] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和[2-(二氟甲氧基)苯基]乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(21.5mg,0.0429mmol,21%产率,100%纯度)。

[2303] LC-MS(方法A):Rt=1.15min;MS(ESIpos):m/z=501[M+H]$^+$。

[2304] 实施例70

[2305] N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙酰胺

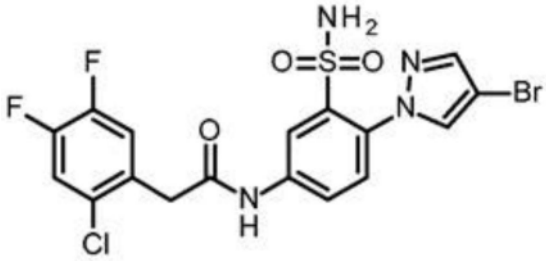
[2306] 

[2307] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和[2-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(16.8mg,0.0324mmol,16%产率,100%纯度)。

[2308] LC-MS(方法A):Rt=1.22min;MS(ESIpos):m/z=519[M+H]$^+$。

[2309] 实施例71

[2310] N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯-4,5-二氟苯基)乙酰胺

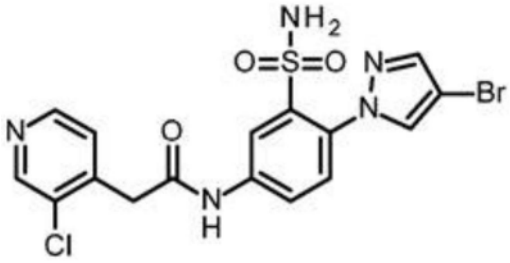
[2311] 

[2312] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-4,5-二氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(4.6mg,0.00910mmol,5%产率,100%纯度)。

[2313] LC-MS(方法A):Rt=1.20min;MS(ESIpos):m/z=505[M+H]$^+$。

[2314] 实施例72

[2315] N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(3-氯吡啶-4-基)乙酰胺

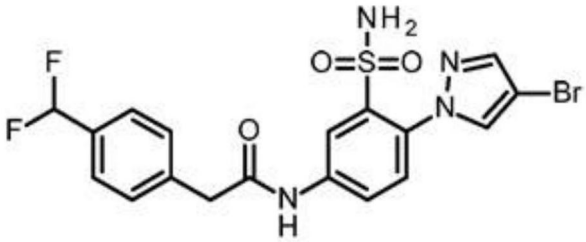
[2316] 

[2317] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(3-氯吡啶-4-基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(5.9mg,0.0125mmol,6%产率,92%纯度)。

[2318] LC-MS(方法A):Rt=0.96min;MS(ESIpos):m/z=470[M+H]$^+$。

[2319] 实施例73

[2320] N-[4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[4-(二氟甲基)苯基]乙酰胺

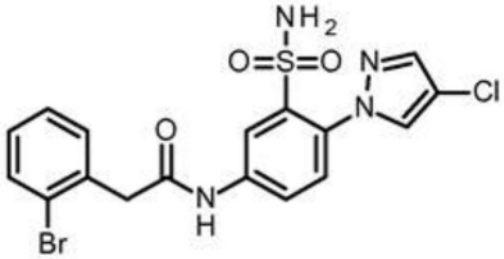
[2321] 

[2322] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和[4-(二氟甲基)苯基]乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(15.7mg,0.0323mmol,16%产率,100%纯度)。

[2323] LC-MS(方法A):Rt=1.14min;MS(ESIpos):m/z=485[M+H]$^+$。

[2324] 实施例74

[2325] 2-(2-溴苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

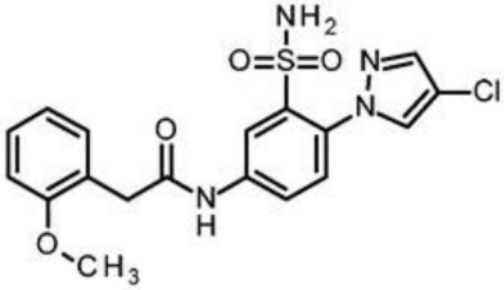
[2326] 

[2327] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-溴苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(28.8mg,0.0613mmol,31%产率,100%纯度)。

[2328] LC-MS(方法A):Rt=1.14min;MS(ESIpos):m/z=469[M+H]$^+$。

[2329] 实施例75

[2330] N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-甲氧基苯基)乙酰胺

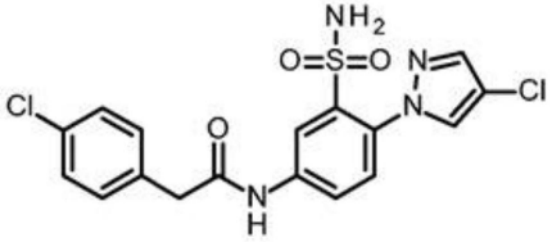
[2331] 

[2332] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-甲氧基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(2.7mg,0.0642mmol,3%产率,100%纯度)。

[2333] LC-MS(方法A):Rt=1.09min;MS(ESIpos):m/z=421[M+H]$^+$。

[2334] 实施例76

[2335] 2-(4-氯苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

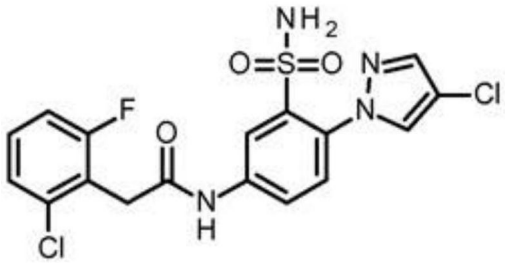
[2336] 

[2337] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(4-氯苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(5.8mg,0.0136mmol,7%产率,100%纯度)。

[2338] LC-MS(方法A):Rt=1.17min;MS(ESIpos):m/z=425[M+H]$^+$。

[2339] 实施例77

[2340] 2-(2-氯-6-氟苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

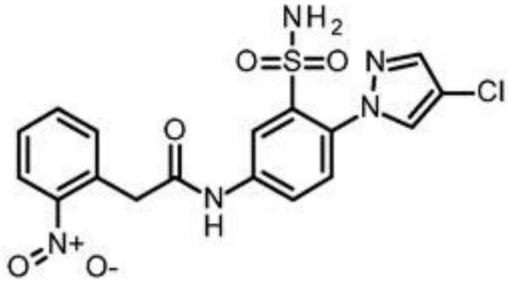
[2341] 

[2342] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-6-氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(33.9mg,0.0765mmol,38%产率,100%纯度)。

[2343] LC-MS(方法A):Rt=1.14min;MS(ESIpos):m/z=443[M+H]$^+$。

[2344] 实施例78

[2345] N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-硝基苯基)乙酰胺

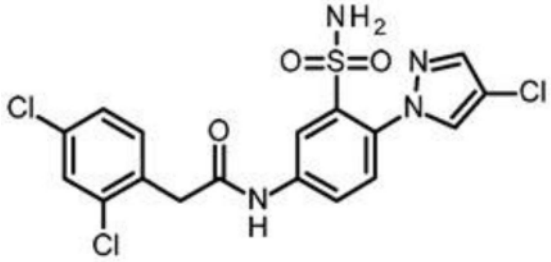
[2346] 

[2347] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-硝基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(8.3mg,0.0190mmol,10%产率,100%纯度)。

[2348] LC-MS(方法A):Rt=1.07min;MS(ESIpos):m/z=436[M+H]$^+$。

[2349] 实施例79

[2350] N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2,4-二氯苯基)乙酰胺

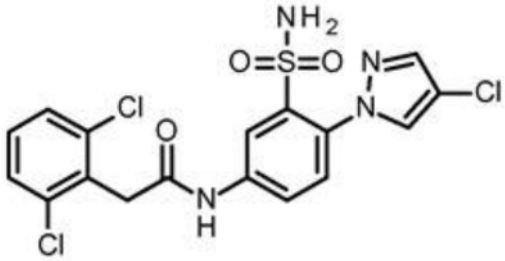
[2351] 

[2352] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2,4-二氯苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(4.2mg,0.00914mmol,5%产率,100%纯度)。

[2353] LC-MS(方法A):Rt=1.23min;MS(ESIpos):m/z=459[M+H]$^+$。

[2354] 实施例80

[2355] N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2,6-二氯苯基)乙酰胺

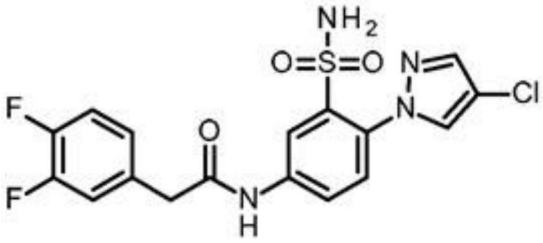
[2356] 

[2357] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2,6-二氯苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(43.4mg,0.0944mmol,47%产率,100%纯度)。

[2358] LC-MS(方法A):Rt=1.18min;MS(ESIpos):m/z=459[M+H]$^+$。

[2359] 实施例81

[2360] N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(3,4-二氟苯基)乙酰胺

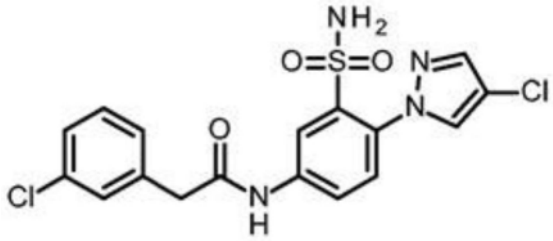
[2361] 

[2362] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(3,4-二氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(7.1mg,0.0166mmol,8%产率,100%纯度)。

[2363] LC-MS(方法A):Rt=1.13min;MS(ESIpos):m/z=427[M+H]$^+$。

[2364] 实施例82

[2365] 2-(3-氯苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

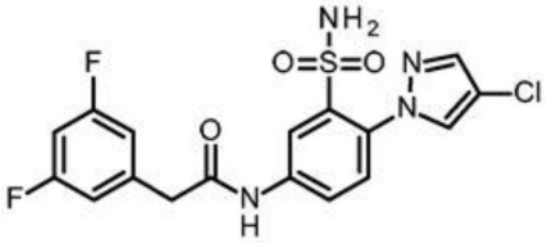
[2366] 

[2367] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(3-氯苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(11.4mg,0.0268mmol,13%产率,100%纯度)。

[2368] LC-MS(方法A):Rt=1.17min,MS(ESIpos):m/z=425[M+H]$^+$。

[2369] 实施例83

[2370] N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(3,5-二氟苯基)乙酰胺

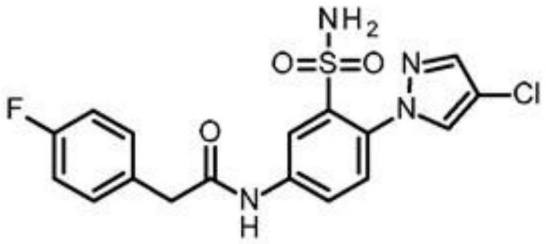
[2371] 

[2372] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(3,5-二氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(6.3mg,0.0148mmol,7%产率,100%纯度)。

[2373] LC-MS(方法A):Rt=1.14min;MS(ESIpos):m/z=427[M+H]$^+$。

[2374] 实施例84

[2375] N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(4-氟苯基)乙酰胺

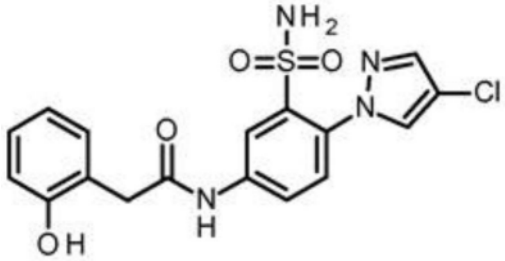
[2376] 

[2377] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(4-氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(8.2mg,0.0201mmol,10%产率,100%纯度)。

[2378] LC-MS(方法A):Rt=1.10min;MS(ESIpos):m/z=409[M+H]$^+$。

[2379] 实施例85

[2380] N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-羟基苯基)乙酰胺

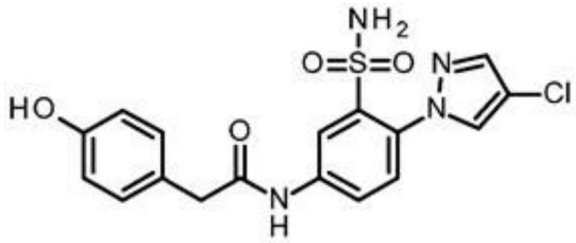
[2381] 

[2382] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-羟基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(12.5mg,0.0307mmol,15%产率,100%纯度)。

[2383] LC-MS(方法A):Rt=1.00min;MS(ESIpos):m/z=407[M+H]$^+$。

[2384] 实施例86

[2385] N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(4-羟基苯基)乙酰胺

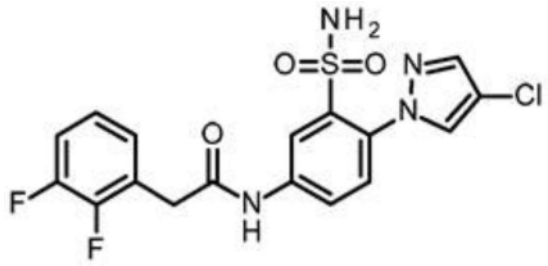
[2386] 

[2387] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(4-羟基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(5.5mg,0.0135mmol,7%产率,100%纯度)。

[2388] LC-MS(方法A):Rt=0.93min;MS(ESIpos):m/z=407[M+H]$^+$。

[2389] 实施例87

[2390] N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2,3-二氟苯基)乙酰胺

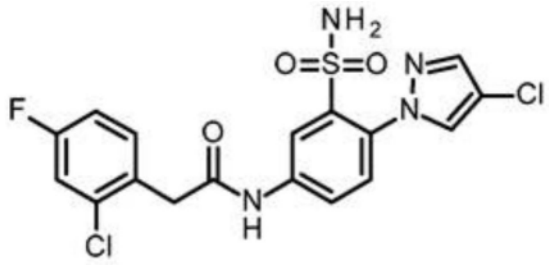
[2391] 

[2392] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2,3-二氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(18.4mg,0.0431mmol,22%产率,100%纯度)。

[2393] LC-MS(方法A):Rt=1.12min;MS(ESIpos):m/z=427[M+H]$^+$。

[2394] 实施例88

[2395] 2-(2-氯-4-氟苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

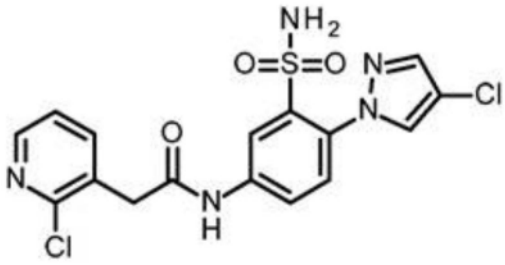
[2396] 

[2397] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-4-氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(14.5mg,0.0327mmol,16%产率,100%纯度)。

[2398] LC-MS(方法A):Rt=1.16min;MS(ESIpos):m/z=443[M+H]$^+$。

[2399] 实施例89

[2400] N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯吡啶-3-基)乙酰胺

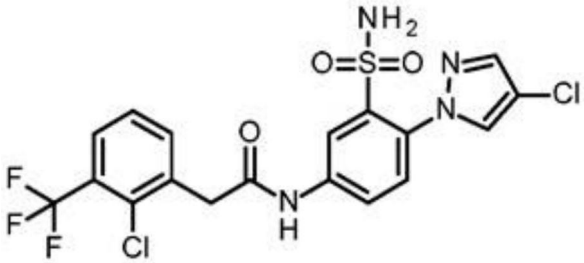
[2401] 

[2402] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯吡啶-3-基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(21.3mg,0.0500mmol,25%产率,81%纯度)。

[2403] LC-MS(方法A):Rt=0.96min,MS(ESIpos):m/z=426[M+H]$^+$。

[2404] 实施例90

[2405] N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙酰胺

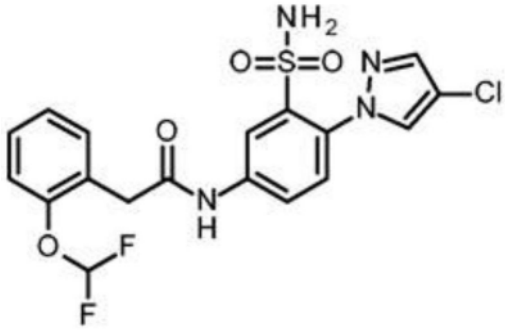
[2406] 

[2407] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(30.4mg,0.0616mmol,31%产率,100%纯度)。

[2408] LC-MS(方法A):Rt=1.24min;MS(ESIpos):m/z=493[M+H]$^+$。

[2409] 实施例91

[2410] N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[2-(二氟甲氧基)苯基]乙酰胺

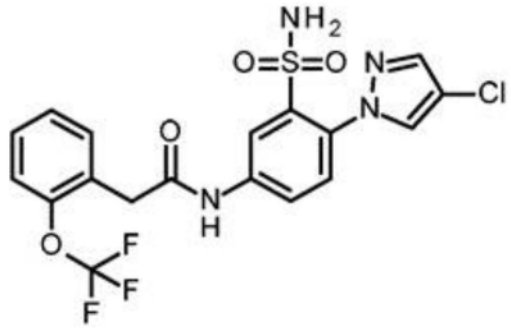
[2411] 

[2412] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和[2-(二氟甲氧基)苯基]乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(20.7mg,0.0453mmol,23%产率,100%纯度)。

[2413] LC-MS(方法A):Rt=1.14min;MS(ESIpos):m/z=457[M+H]$^+$。

[2414] 实施例92

[2415] N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙酰胺

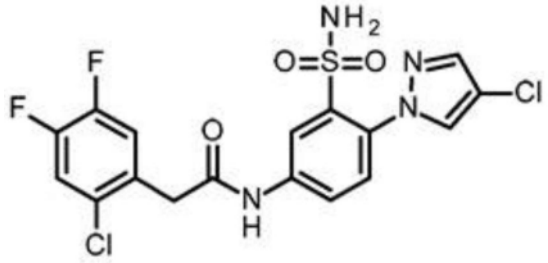
[2416] 

[2417] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和[2-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(14.1mg,0.0297mmol,15%产率,100%纯度)。

[2418] LC-MS(方法A):Rt=1.21min;MS(ESIpos):m/z=475[M+H]$^+$。

[2419] 实施例93

[2420] 2-(2-氯-4,5-二氟苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

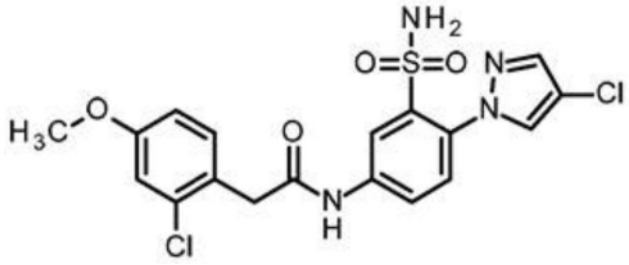
[2421] 

[2422] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-4,5-二氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(9.8mg,0.0212mmol,11%产率,100%纯度)。

[2423] LC-MS(方法A):Rt=1.19min;MS(ESIpos):m/z=461[M+H]$^+$。

[2424] 实施例94

[2425] 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

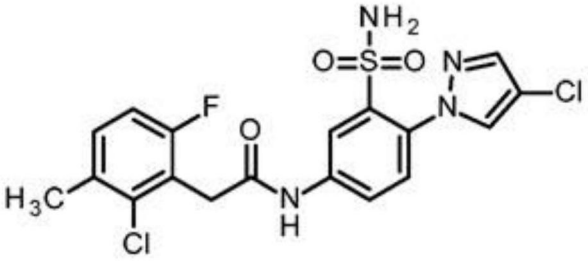
[2426] 

[2427] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-4-甲氧基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(16.4mg,0.0360mmol,18%产率,100%纯度)。

[2428] LC-MS(方法A):Rt=1.14min;MS(ESIpos):m/z=455[M+H]$^+$。

[2429] 实施例95

[2430] 2-(2-氯-6-氟-3-甲基苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

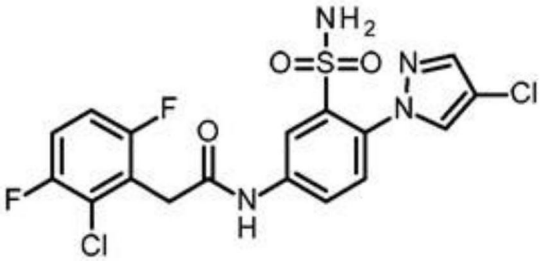
[2431] 

[2432] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-6-氟-3-甲基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(18.3mg,0.0400mmol,20%产率,100%纯度)。

[2433] LC-MS(方法A):Rt=1.21min;MS(ESIpos):m/z=457[M+H]$^+$。

[2434] 实施例96

[2435] 2-(2-氯-3,6-二氟苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

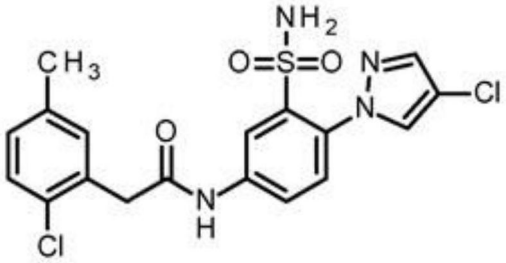
[2436] 

[2437] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-3,6-二氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(20.1mg,0.0436mmol,22%产率,100%纯度)。

[2438] LC-MS(方法A):Rt=1.16min;MS(ESIpos):m/z=461[M+H]$^+$。

[2439] 实施例97

[2440] 2-(2-氯-5-甲基苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

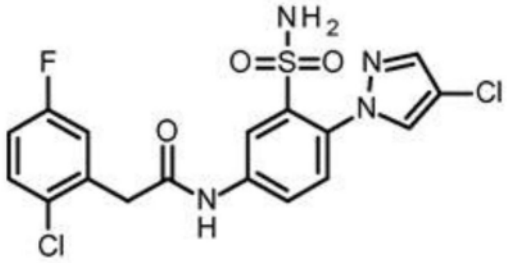
[2441] 

[2442] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-5-甲基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(29.6mg,0.0674mmol,34%产率,100%纯度)。

[2443] LC-MS(方法A):Rt=1.20min;MS(ESIpos):m/z=439[M+H]$^+$。

[2444] 实施例98

[2445] 2-(2-氯-5-氟苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

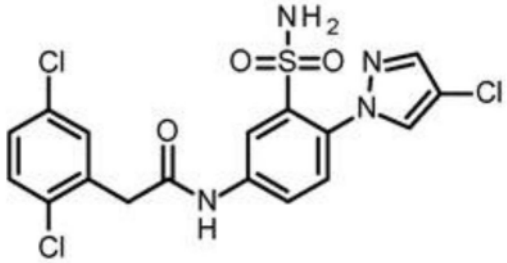
[2446] 

[2447] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-5-氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(17.2mg,0.0388mmol,19%产率,100%纯度)。

[2448] LC-MS(方法A):Rt=1.15min;MS(ESIpos):m/z=443[M+H]$^+$。

[2449] 实施例99

[2450] N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2,5-二氯苯基)乙酰胺

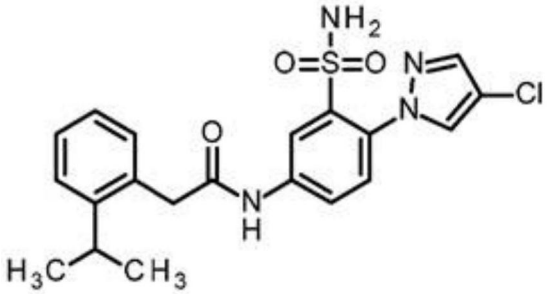
[2451] 

[2452] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2,5-二氯苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(26.1mg,0.0568mmol,28%产率,100%纯度)。

[2453] LC-MS(方法A):Rt=1.22min;MS(ESIpos):m/z=459[M+H]$^+$。

[2454] 实施例100

[2455] N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-异丙基苯基)乙酰胺

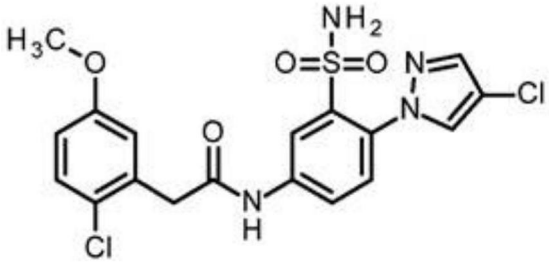
[2456] 

[2457] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-异丙基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(24.2mg,0.0559mmol,28%产率,100%纯度)。

[2458] LC-MS(方法A):Rt=1.25min;MS(ESIpos):m/z=433[M+H]$^+$。

[2459] 实施例101

[2460] 2-(2-氯-5-甲氧基苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

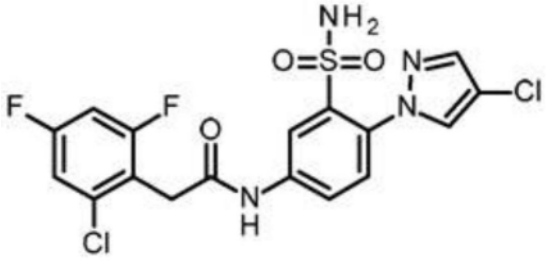
[2461] 

[2462] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-5-甲氧基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(8.0mg,0.0176mmol,9%产率,100%纯度)。

[2463] LC-MS(方法A):Rt=1.15min;MS(ESIpos):m/z=455[M+H]$^+$。

[2464] 实施例102

[2465] 2-(2-氯-4,6-二氟苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

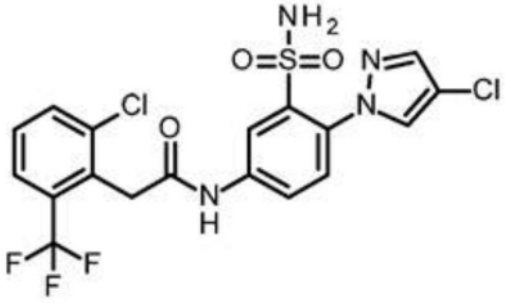
[2466] 

[2467] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-4,6-二氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(25.8mg,0.0559mmol,28%产率,92%纯度)。

[2468] LC-MS(方法A):Rt=1.18min;MS(ESIpos):m/z=461[M+H]$^+$。

[2469] 实施例103

[2470] N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]乙酰胺

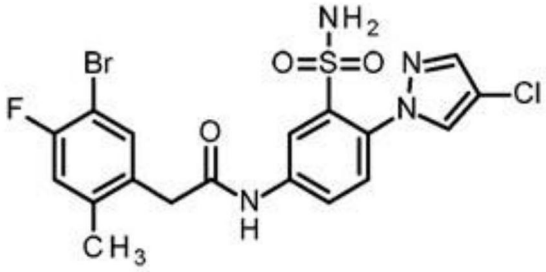
[2471] 

[2472] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(26.7mg,0.0541mmol,27%产率,100%纯度)。

[2473] LC-MS(方法A):Rt=1.22min;MS(ESIpos):m/z=493[M+H]$^+$。

[2474] 实施例104

[2475] 2-(5-溴-4-氟-2-甲基苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

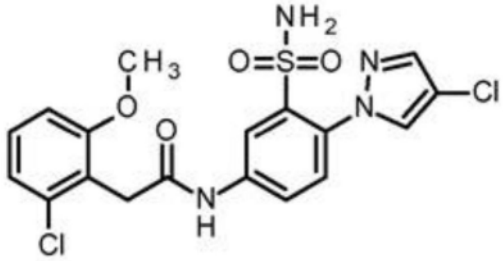
[2476] 

[2477] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(5-溴-4-氟-2-甲基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(11.2mg,0.0223mmol,11%产率,83%纯度)。

[2478] LC-MS(方法A):Rt=1.24min;MS(ESIpos):m/z=501[M+H]$^+$。

[2479] 实施例105

[2480] 2-(2-氯-6-甲氧基苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

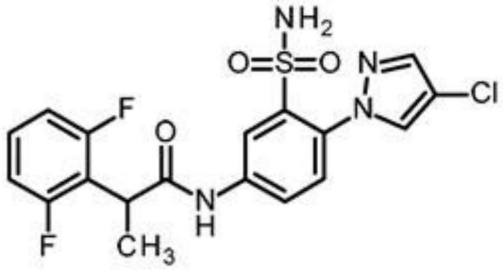
[2481] 

[2482] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-6-甲氧基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(23.6mg,0.0518mmol,26%产率,100%纯度)。

[2483] LC-MS(方法A):Rt=1.16min;MS(ESIpos):m/z=455[M+H]$^+$。

[2484] 实施例106

[2485] N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2,6-二氟苯基)丙酰胺

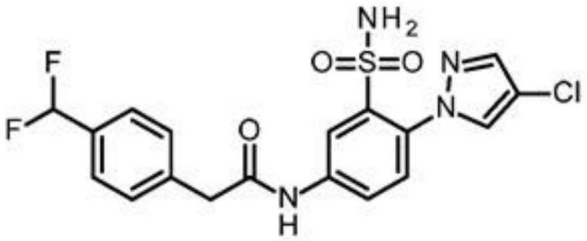
[2486] 

[2487] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和2-(2,6-二氟苯基)丙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(21.1mg,0.0479mmol,24%产率,100%纯度)。

[2488] LC-MS(方法A):Rt=1.17min;MS(ESIpos):m/z=441[M+H]$^+$。

[2489] 实施例107

[2490] N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[4-(二氟甲基)苯基]乙酰胺

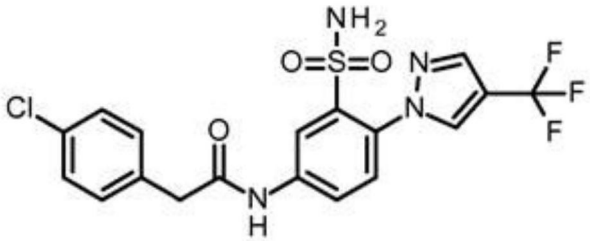
[2491] 

[2492] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和[4-(二氟甲基)苯基]乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(20.0mg,0.0454mmol,23%产率,100%纯度)。

[2493] LC-MS(方法A):Rt=1.13min;MS(ESIpos):m/z=441[M+H]$^+$。

[2494] 实施例108

[2495] 2-(4-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

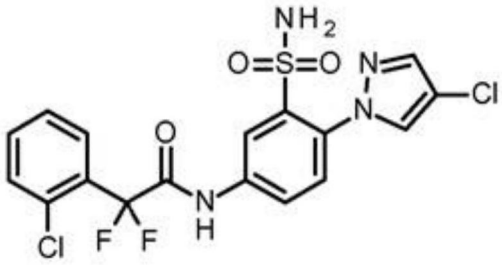
[2496] 

[2497] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(4-氯苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(18.5mg,0.0403mmol,23%产率,100%纯度)。

[2498] LC-MS(方法A):Rt=1.22min;MS(ESIpos):m/z=459[M+H]$^+$。

[2499] 实施例109

[2500] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2,2-二氟乙酰胺

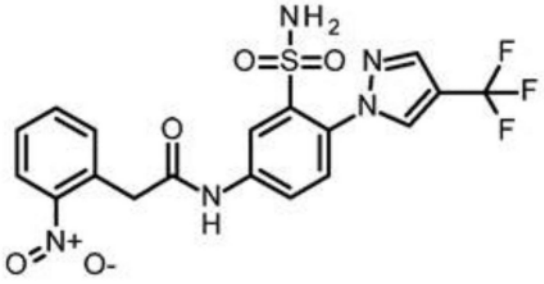
[2501] 

[2502] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯苯基)(二氟)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(3.4mg,0.00737mmol,4%产率,81%纯度)。

[2503] LC-MS(方法A):Rt=1.20min;MS(ESIpos):m/z=461[M+H]$^+$。

[2504] 实施例110

[2505] 2-(2-硝基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

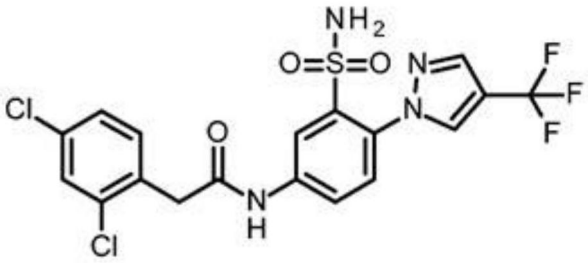
[2506] 

[2507] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-硝基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(14.0mg,0.0298mmol,15%产率,91%纯度)。

[2508] LC-MS(方法A):Rt=1.13min;MS(ESIpos):m/z=470[M+H]$^+$。

[2509] 实施例111

[2510] 2-(2,4-二氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

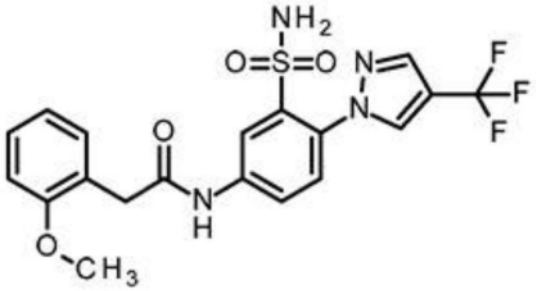
[2511] 

[2512] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(2,4-二氯苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(16.4mg,0.0332mmol,17%产率,100%纯度)。

[2513] LC-MS(方法A):Rt=1.28min;MS(ESIpos):m/z=493[M+H]$^+$。

[2514] 实施例112

[2515] 2-(2-甲氧基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

[2516] 

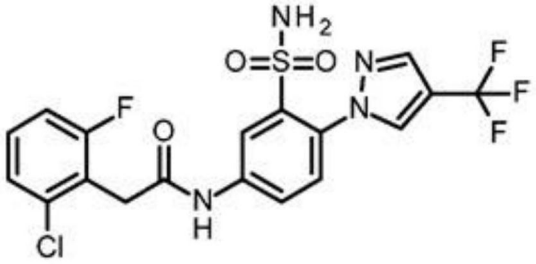
[2517] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-甲氧基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(13.8mg,0.0304mmol,15%产率,100%纯度)。

[2518] LC-MS(方法A):Rt=1.15min;MS(ESIpos):m/z=455[M+H]$^+$。

[2519] 实施例113

[2520] 2-(2-氯-6-氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙

酰胺

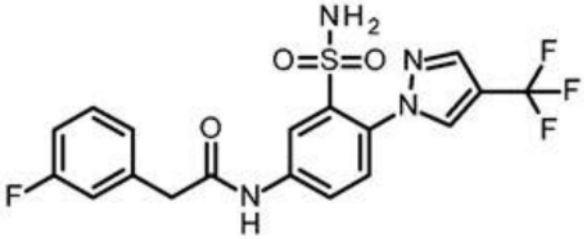
[2521] 

[2522] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-6-氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(10.0mg,0.0210mmol,10%产率,100%纯度)。

[2523] LC-MS(方法A):Rt=1.20min;MS(ESIpos):m/z=477[M+H]$^+$。

[2524] 实施例114

[2525] 2-(3-氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

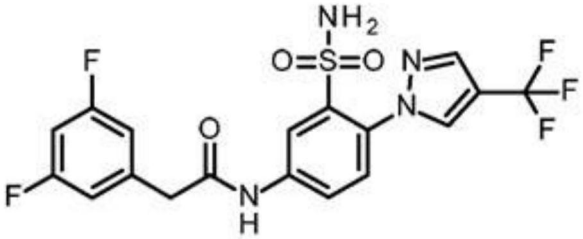
[2526] 

[2527] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(3-氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(13.5mg,0.0305mmol,15%产率,100%纯度)。

[2528] LC-MS(方法A):Rt=1.16min;MS(ESIpos):m/z=443[M+H]$^+$。

[2529] 实施例115

[2530] 2-(3,5-二氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

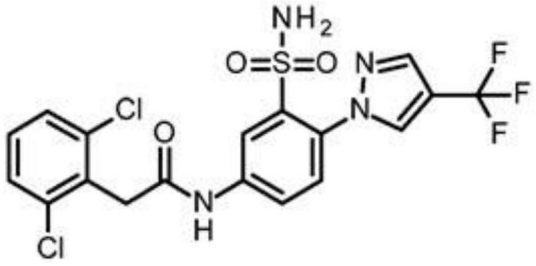
[2531] 

[2532] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(3,5-二氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(16.4mg,0.0356mmol,18%产率,100%纯度)。

[2533] LC-MS(方法A):Rt=1.19min;MS(ESIpos):m/z=461[M+H]$^+$。

[2534] 实施例116

[2535] 2-(2,6-二氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

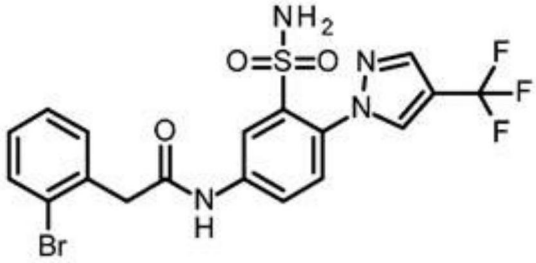
[2536] 

[2537] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(2,6-二氯苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(15.8mg,0.0320mmol,16%产率,100%纯度)。

[2538] LC-MS(方法A):Rt=1.23min;MS(ESIpos):m/z=493[M+H]$^+$。

[2539] 实施例117

[2540] 2-(2-溴苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

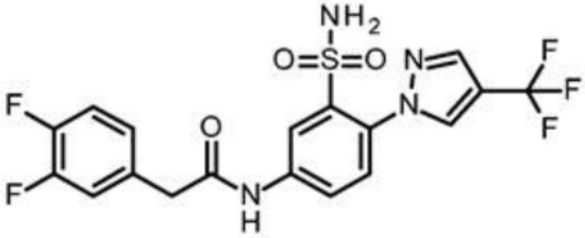
[2541] 

[2542] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-溴苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(7.4mg,0.0147mmol,7%产率,100%纯度)。

[2543] LC-MS(方法A):Rt=1.20min;MS(ESIpos):m/z=503[M+H]$^+$。

[2544] 实施例118

[2545] 2-(3,4-二氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

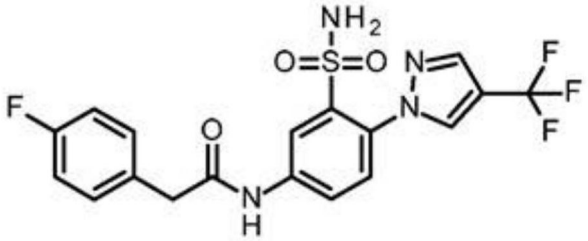
[2546] 

[2547] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(3,4-二氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(13.3mg,0.0289mmol,14%产率,100%纯度)。

[2548] LC-MS(方法A):Rt=1.18min;MS(ESIpos):m/z=461[M+H]$^+$。

[2549] 实施例119

[2550] 2-(4-氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

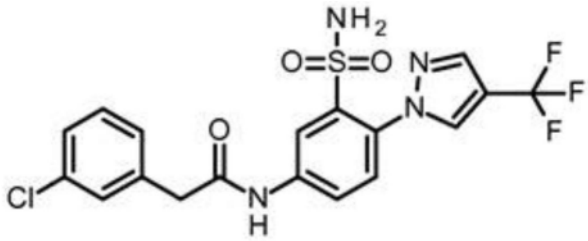
[2551] 

[2552] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(4-氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(20.9mg,0.0472mmol,24%产率,100%纯度)。

[2553] LC-MS(方法A):Rt=1.16min;MS(ESIpos):m/z=443[M+H]$^+$。

[2554] 实施例120

[2555] 2-(3-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

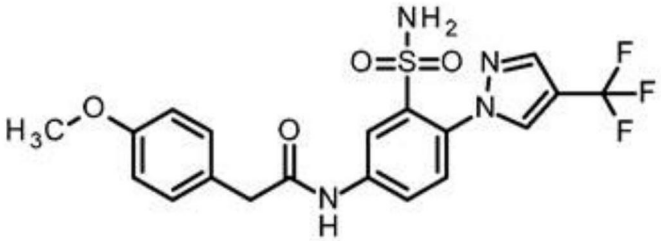
[2556] 

[2557] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(3-氯苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(12.6mg,0.0275mmol,14%产率,100%纯度)。

[2558] LC-MS(方法A):Rt=1.22min;MS(ESIpos):m/z=459[M+H]$^+$。

[2559] 实施例121

[2560] 2-(4-甲氧基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

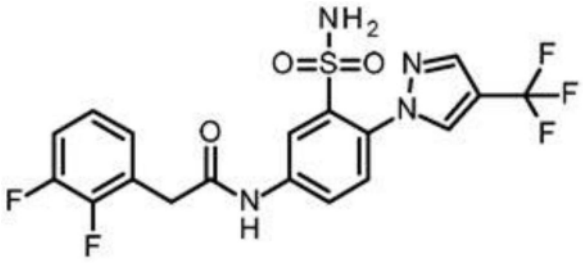
[2561] 

[2562] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(4-甲氧基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(14.3mg,0.0315mmol,16%产率,100%纯度)。

[2563] LC-MS(方法A):Rt=1.13min;MS(ESIpos):m/z=455[M+H]$^+$。

[2564] 实施例122

[2565] 2-(2,3-二氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

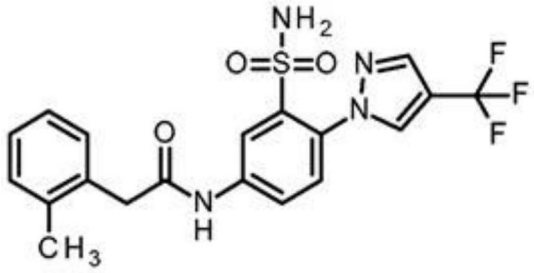
[2566] 

[2567] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(2,3-二氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(8.0mg,0.0174mmol,92%产率,100%纯度)。

[2568] LC-MS(方法A):Rt=1.17min;MS(ESIpos):m/z=461[M+H]$^+$。

[2569] 实施例123

[2570] 2-(2-甲基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

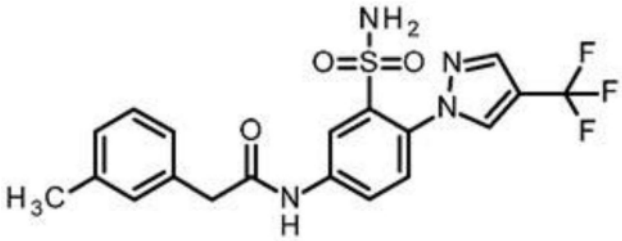
[2571] 

[2572] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-甲基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(21.4mg,0.0488mmol,24%产率,100%纯度)。

[2573] LC-MS(方法A):Rt=1.19min;MS(ESIpos):m/z=439[M+H]$^+$。

[2574] 实施例124

[2575] 2-(3-甲基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

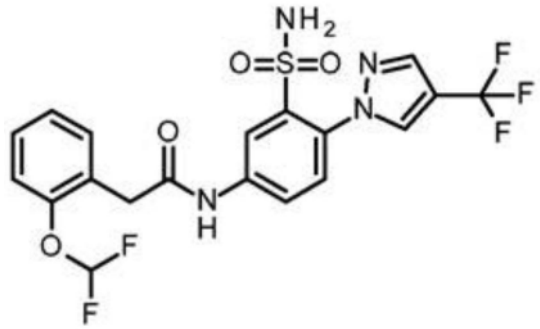
[2576] 

[2577] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(3-甲基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(15.8mg,0.0360mmol,18%产率,100%纯度)。

[2578] LC-MS(方法A):Rt=1.20min;MS(ESIpos):m/z=439[M+H]$^+$。

[2579] 实施例125

[2580] 2-[2-(二氟甲氧基)苯基]-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

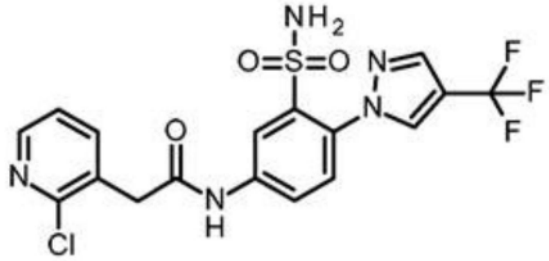
[2581] 

[2582] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和[2-(二氟甲氧基)苯基]乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(5.3mg,0.0108mmol,5%产率,100%纯度)。

[2583] LC-MS(方法A):Rt=1.19min;MS(ESIpos):m/z=491[M+H]$^+$。

[2584] 实施例126

[2585] 2-(2-氯吡啶-3-基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

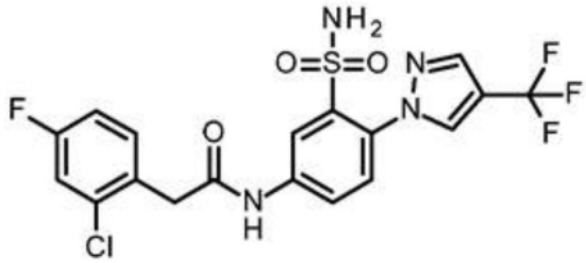
[2586] 

[2587] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯吡啶-3-基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(12.7mg,0.0276mmol,14%产率,100%纯度)。

[2588] LC-MS(方法A):Rt=1.03min;MS(ESIpos):m/z=460[M+H]$^+$。

[2589] 实施例127

[2590] 2-(2-氯-4-氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

[2591] 

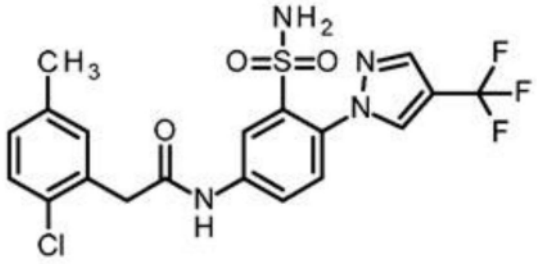
[2592] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-4-氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(9.1mg,0.0191mmol,10%产率,100%纯度)。

[2593] LC-MS(方法A):Rt=1.21min;MS(ESIpos):m/z=477[M+H]$^+$。

[2594] 实施例128

[2595] 2-(2-氯-5-甲基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}

乙酰胺

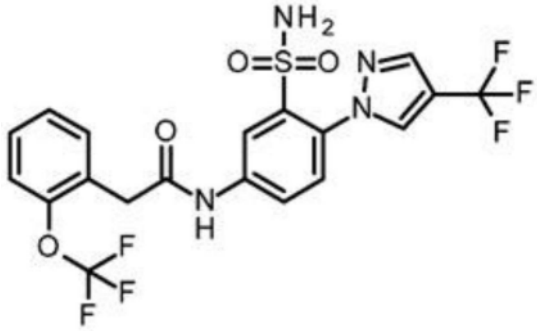
[2596] 

[2597] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-5-甲基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(13.7mg,0.0290mmol,14%产率,100%纯度)。

[2598] LC-MS(方法A):Rt=1.25min;MS(ESIpos):m/z=473[M+H]$^+$。

[2599] 实施例129

[2600] N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙酰胺

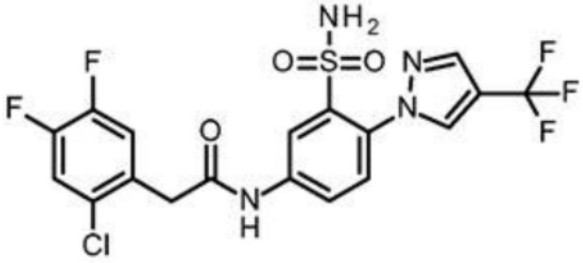
[2601] 

[2602] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和[2-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(9.5mg,0.0189mmol,9%产率,100%纯度)。

[2603] LC-MS(方法A):Rt=1.25min;MS(ESIpos):m/z=509[M+H]$^+$。

[2604] 实施例130

[2605] 2-(2-氯-4,5-二氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

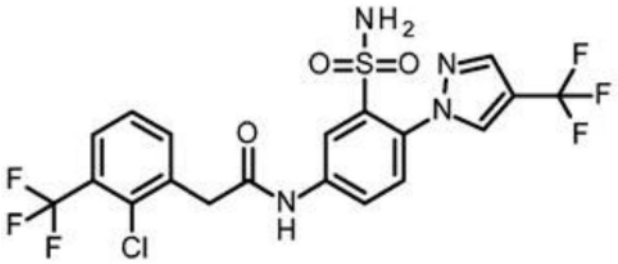
[2606] 

[2607] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-4,5-二氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(17.1mg,0.0346mmol,17%产率,100%纯度)。

[2608] LC-MS(方法A):Rt=1.24min;MS(ESIpos):m/z=495[M+H]$^+$。

[2609] 实施例131

[2610] 2-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

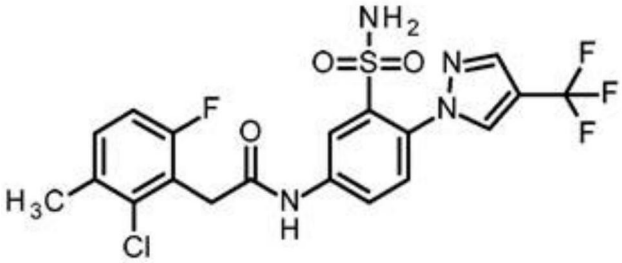
[2611] 

[2612] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(15.3mg,0.0290mmol,15%产率,100%纯度)。

[2613] LC-MS(方法A):Rt=1.28min;MS(ESIpos):m/z=527[M+H]$^+$。

[2614] 实施例132

[2615] 2-(2-氯-6-氟-3-甲基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

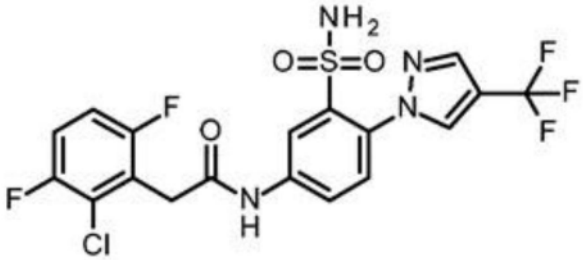
[2616] 

[2617] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-6-氟-3-甲基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(10.9mg,0.0222mmol,11%产率,100%纯度)。

[2618] LC-MS(方法A):Rt=1.25min;MS(ESIpos):m/z=491[M+H]$^+$。

[2619] 实施例133

[2620] 2-(2-氯-3,6-二氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

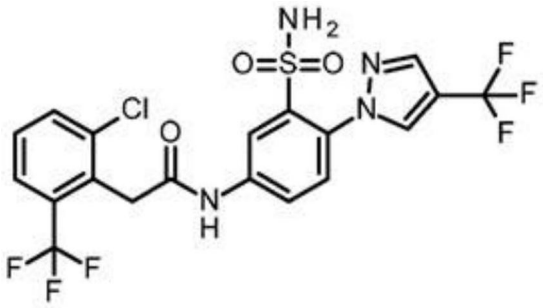
[2621] 

[2622] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-3,6-二氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(16.4mg,0.0331mmol,17%产率,100%纯度)。

[2623] LC-MS(方法A):Rt=1.21min;MS(ESIpos):m/z=495[M+H]$^+$。

[2624] 实施例134

[2625] 2-[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

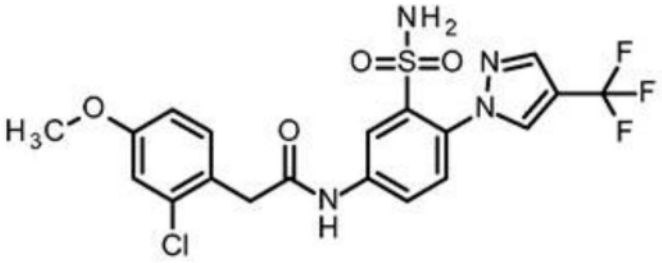
[2626] 

[2627] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(11.2mg,0.0213mmol,11%产率,100%纯度)。

[2628] LC-MS(方法A):Rt=1.26min;MS(ESIpos):m/z=527[M+H]$^+$。

[2629] 实施例135

[2630] 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

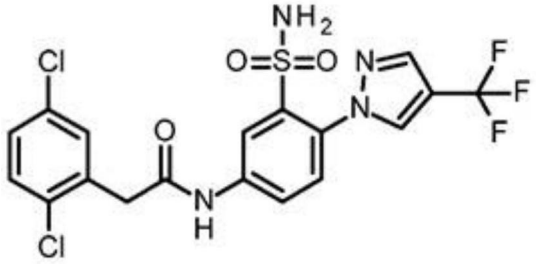
[2631] 

[2632] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-4-甲氧基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(17.9mg,0.0366mmol,18%产率,100%纯度)。

[2633] LC-MS(方法A):Rt=1.19min;MS(ESIpos):m/z=489[M+H]$^+$。

[2634] 实施例136

[2635] 2-(2,5-二氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

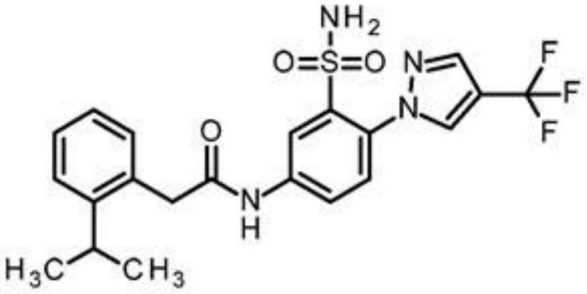
[2636] 

[2637] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(2,5-二氯苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(10.3mg,0.0209mmol,10%产率,100%纯度)。

[2638] LC-MS(方法A):Rt=1.26min;MS(ESIpos):m/z=493[M+H]$^+$。

[2639] 实施例137

[2640] 2-(2-异丙基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

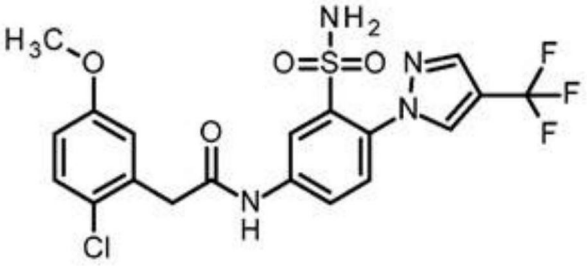
[2641] 

[2642] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-异丙基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(19.8mg,0.0424mmol,21%产率,100%纯度)。

[2643] LC-MS(方法A):Rt=1.30min;MS(ESIpos):m/z=467[M+H]$^+$。

[2644] 实施例138

[2645] 2-(2-氯-5-甲氧基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

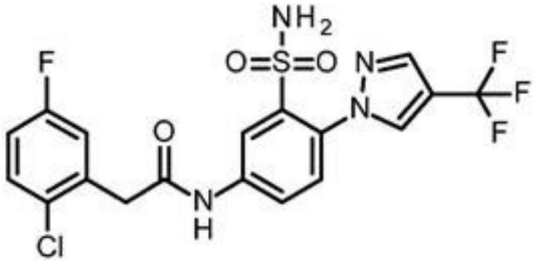
[2646] 

[2647] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-5-甲氧基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(6.7mg,0.0137mmol,7%产率,100%纯度)。

[2648] LC-MS(方法A):Rt=1.20min;MS(ESIpos):m/z=489[M+H]$^+$。

[2649] 实施例139

[2650] 2-(2-氯-5-氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

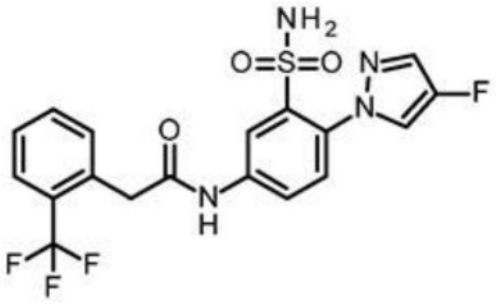
[2651] 

[2652] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-5-氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(12.6mg,0.0264mmol,13%产率,100%纯度)。

[2653] LC-MS(方法A):Rt=1.21min;MS(ESIpos):m/z=477[M+H]$^+$。

[2654] 实施例140

[2655] N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺

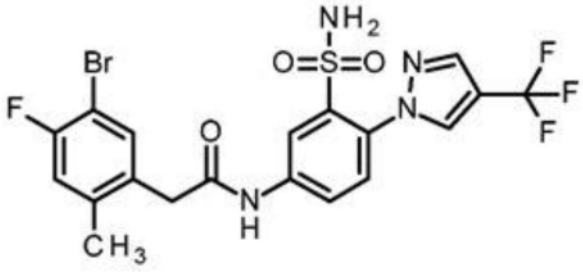
[2656] 

[2657] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺(0.20mmol)和[2-(三氟甲基)苯基]乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(11.8mg,0.0267mmol,13%产率,92%纯度)。

[2658] LC-MS(方法A):Rt=1.12min;MS(ESIpos):m/z=443[M+H]$^+$。

[2659] 实施例141

[2660] 2-(5-溴-4-氟-2-甲基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

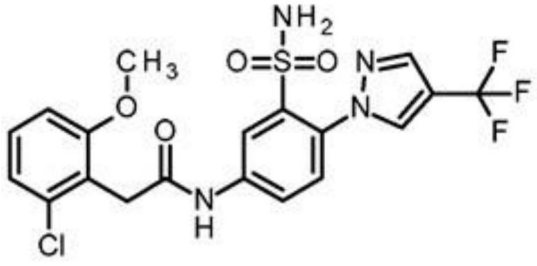
[2661] 

[2662] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(5-溴-4-氟-2-甲基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(19.5mg,0.0364mmol,18%产率,100%纯度)。

[2663] LC-MS(方法A):Rt=1.29min;MS(ESIpos):m/z=535[M+H]$^+$。

[2664] 实施例142

[2665] 2-(2-氯-6-甲氧基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

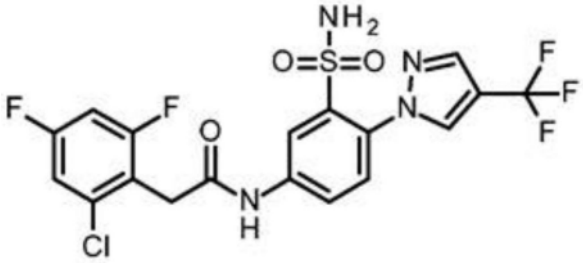
[2666] 

[2667] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-6-甲氧基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(23.8mg,0.0487mmol,24%产率,100%纯度)。

[2668] LC-MS(方法A):Rt=1.21min;MS(ESIpos):m/z=489[M+H]$^+$。

[2669] 实施例143

[2670] 2-(2-氯-4,6-二氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

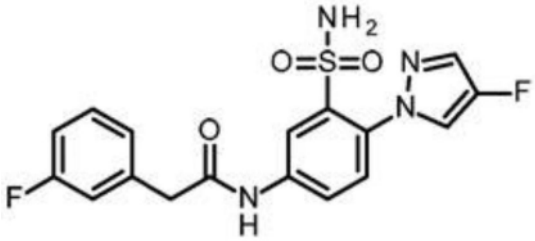
[2671] 

[2672] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-4,6-二氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(7.7mg,0.0156mmol,8%产率,91%纯度)。

[2673] LC-MS(方法A):Rt=1.23min;MS(ESIpos):m/z=495[M+H]$^+$。

[2674] 实施例144

[2675] 2-(3-氟苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

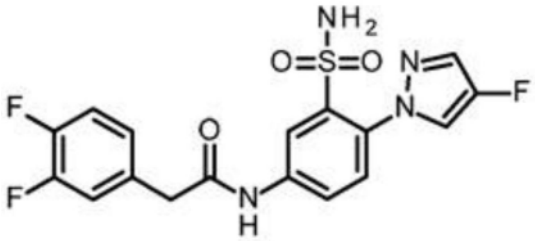
[2676] 

[2677] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(3-氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(12.9mg,0.0328mmol,16%产率,100%纯度)。

[2678] LC-MS(方法A):Rt=1.04min;MS(ESIpos):m/z=393[M+H]$^+$。

[2679] 实施例145

[2680] 2-(3,4-二氟苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

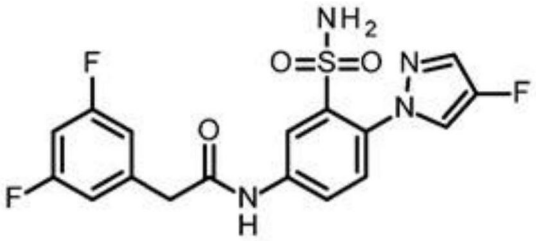
[2681] 

[2682] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(3,4-二氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(16.0mg,0.0390mmol,19%产率,100%纯度)。

[2683] LC-MS(方法A):Rt=1.07min;MS(ESIpos):m/z=411[M+H]$^+$。

[2684] 实施例146

[2685] 2-(3,5-二氟苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

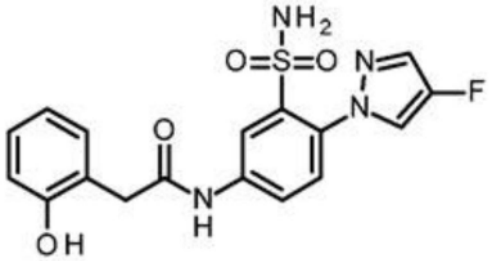
[2686] 

[2687] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(3,5-二氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(11.4mg,0.0278mmol,14%产率,81%纯度)。

[2688] LC-MS(方法A):Rt=1.08min;MS(ESIpos):m/z=411[M+H]$^+$。

[2689] 实施例147

[2690] N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-羟基苯基)乙酰胺

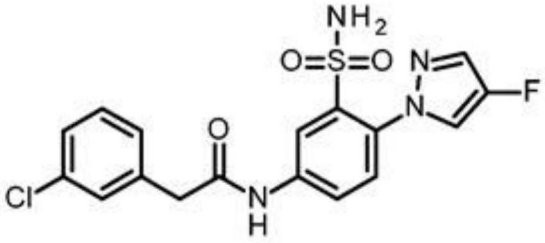
[2691] 

[2692] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-羟基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(8.8mg,0.0225mmol,11%产率,100%纯度)。

[2693] LC-MS(方法A):Rt=0.93min;MS(ESIpos):m/z=391[M+H]$^+$。

[2694] 实施例148

[2695] 2-(3-氯苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

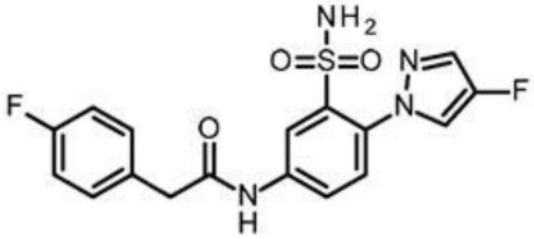
[2696] 

[2697] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(3-氯苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(15.2mg,0.0372mmol,19%产率,86%纯度)。

[2698] LC-MS(方法A):Rt=1.11min;MS(ESIpos):m/z=409[M+H]$^+$。

[2699] 实施例149

[2700] 2-(4-氟苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

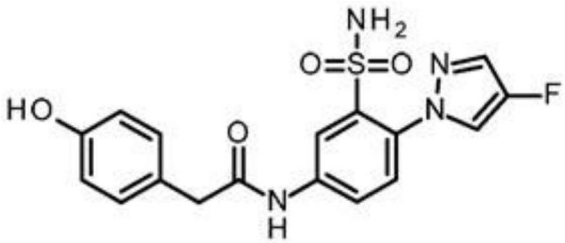
[2701] 

[2702] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(4-氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(20.3mg,0.0517mmol,26%产率,92%纯度)。

[2703] LC-MS(方法A):Rt=1.04min;MS(ESIpos):m/z=393[M+H]$^+$。

[2704] 实施例150

[2705] N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(4-羟基苯基)乙酰胺

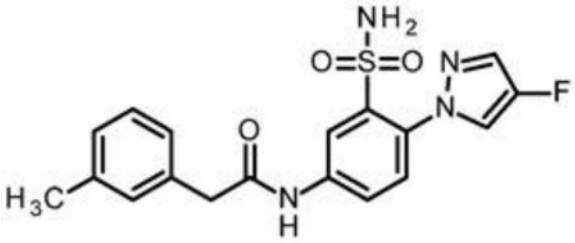
[2706] 

[2707] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(4-羟基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(13.9mg,0.0356mmol,18%产率,100%纯度)。

[2708] LC-MS(方法A):Rt=0.85min;MS(ESIpos):m/z=391[M+H]$^+$。

[2709] 实施例151

[2710] N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(3-甲基苯基)乙酰胺

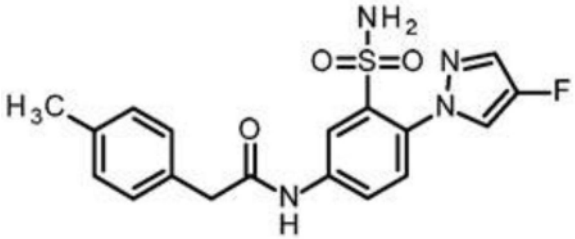
[2711] 

[2712] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(3-甲基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(6.1mg,0.0157mmol,8%产率,100%纯度)。

[2713] LC-MS(方法A):Rt=1.09min,MS(ESIpos):m/z=389[M+H]$^+$。

[2714] 实施例152

[2715] N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(4-甲基苯基)乙酰胺

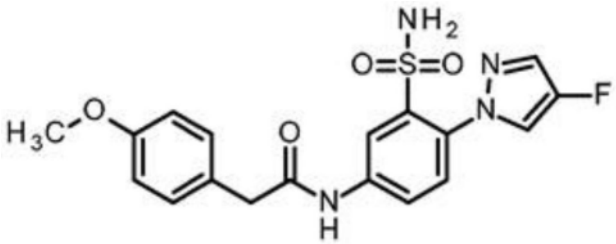
[2716] 

[2717] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(4-甲基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(11.4mg,0.0293mmol,15%产率,91%纯度)。

[2718] LC-MS(方法A):Rt=1.09min;MS(ESIpos):m/z=389[M+H]$^+$。

[2719] 实施例153

[2720] N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(4-甲氧基苯基)乙酰胺

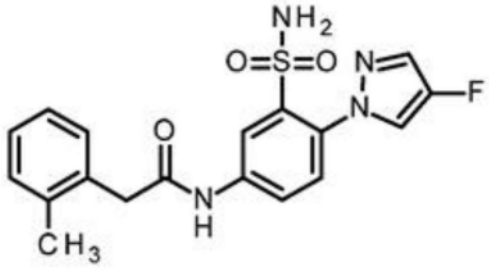
[2721] 

[2722] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(4-甲氧基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(21.8mg,0.0539mmol,27%产率,100%纯度)。

[2723] LC-MS(方法A):Rt=1.01min,MS(ESIpos):m/z=405[M+H]$^+$。

[2724] 实施例154

[2725] N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-甲基苯基)乙酰胺

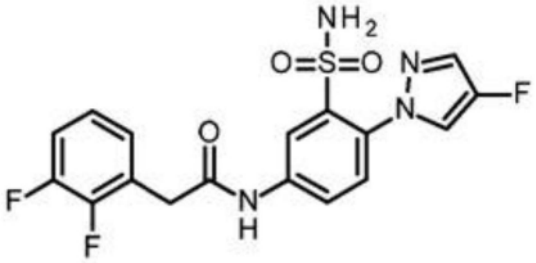
[2726] 

[2727] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-甲基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(18.9mg,0.0487mmol,24%产率,100%纯度)。

[2728] LC-MS(方法A):Rt=1.07min,MS(ESIpos):m/z=389[M+H]$^+$。

[2729] 实施例155

[2730] 2-(2,3-二氟苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

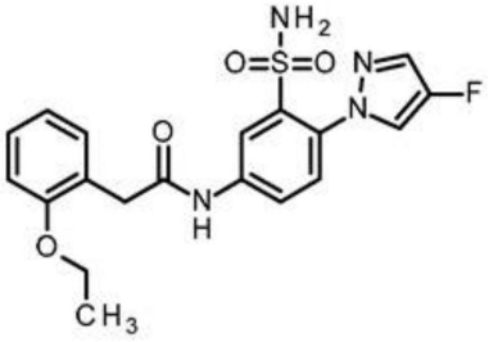
[2731] 

[2732] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2,3-二氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(10.4mg,0.0253mmol,13%产率,100%纯度)。

[2733] LC-MS(方法A):Rt=1.05min;MS(ESIpos):m/z=411[M+H]$^+$。

[2734] 实施例156

[2735] 2-(2-乙氧基苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

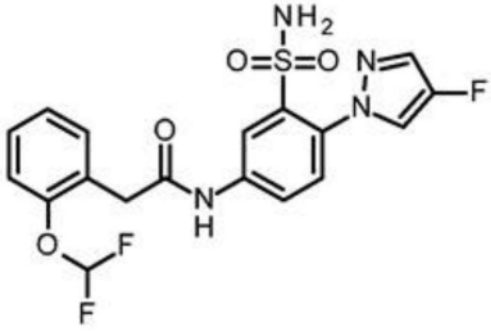
[2736] 

[2737] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-乙氧基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(20.2mg,0.0483mmol,24%产率,92%纯度)。

[2738] LC-MS(方法A):Rt=1.10min;MS(ESIpos):m/z=419[M+H]$^+$。

[2739] 实施例157

[2740] 2-[2-(二氟甲氧基)苯基]-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

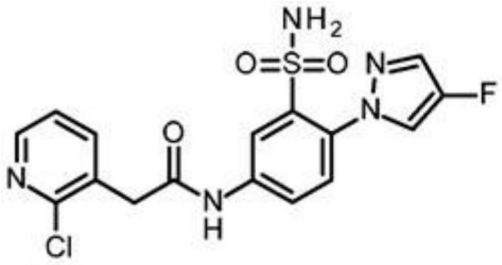
[2741] 

[2742] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺(0.20mmol)和[2-(二氟甲氧基)苯基]乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(14.9mg,0.0338mmol,17%产率,88%纯度)。

[2743] LC-MS(方法A):Rt=1.08min;MS(ESIpos):m/z=441[M+H]$^+$。

[2744] 实施例158

[2745] 2-(2-氯吡啶-3-基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

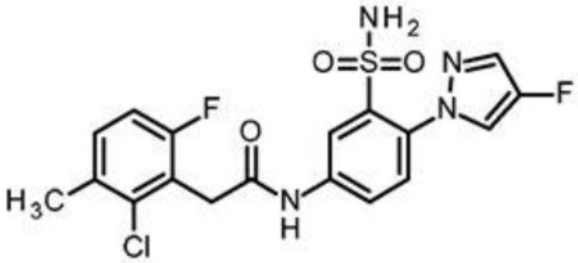
[2746] 

[2747] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯吡啶-3-基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(7.1mg,0.0173mmol,9%产率,100%纯度)。

[2748] LC-MS(方法A):Rt=0.88min;MS(ESIpos):m/z=410[M+H]$^+$。

[2749] 实施例159

[2750] 2-(2-氯-6-氟-3-甲基苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

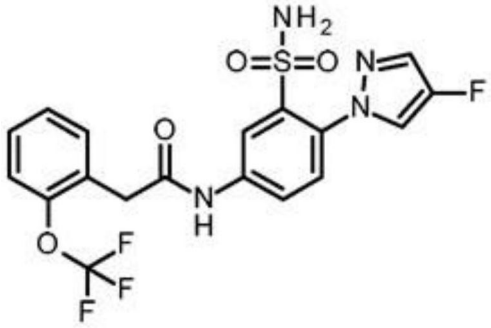
[2751] 

[2752] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-6-氟-3-甲基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(17.7mg,0.0401mmol,20%产率,100%纯度)。

[2753] LC-MS(方法A):Rt=1.15min;MS(ESIpos):m/z=441[M+H]$^+$。

[2754] 实施例160

[2755] N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙酰胺

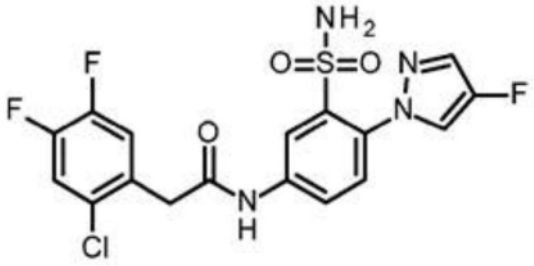
[2756] 

[2757] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺(0.20mmol)和[2-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(16.4mg,0.0358mmol,18%产率,100%纯度)。

[2758] LC-MS(方法A):Rt=1.15min;MS(ESIpos):m/z=459[M+H]$^+$。

[2759] 实施例161

[2760] 2-(2-氯-4,5-二氟苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]

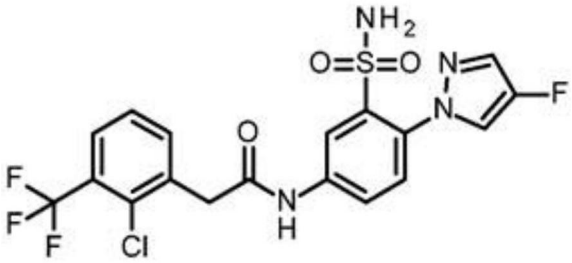
[2761] 

[2762] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-4,5-二氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(6.4mg,0.0144mmol,7%产率,100%纯度)。

[2763] LC-MS(方法A):Rt=1.13min;MS(ESIpos):m/z=445[M+H]$^+$。

[2764] 实施例162

[2765] 2-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

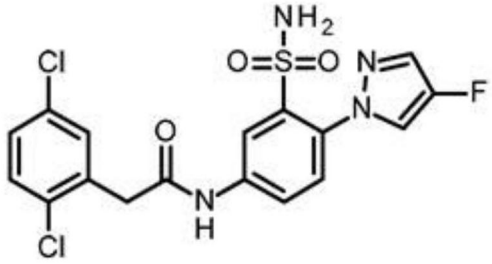
[2766] 

[2767] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺(0.20mmol)和[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(13.6mg,0.0285mmol,14%产率,100%纯度)。

[2768] LC-MS(方法A):Rt=1.19min;MS(ESIpos):m/z=477[M+H]$^+$。

[2769] 实施例163

[2770] 2-(2,5-二氯苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

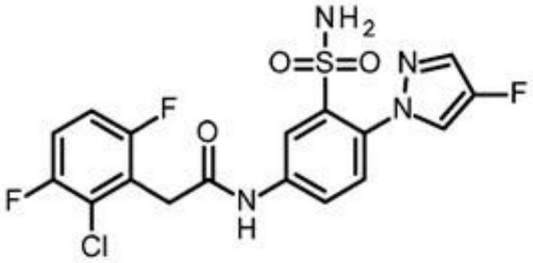
[2771] 

[2772] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2,5-二氯苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(13.8mg,0.0311mmol,16%产率,92%纯度)。

[2773] LC-MS(方法A):Rt=1.16min;MS(ESIpos):m/z=443[M+H]$^+$。

[2774] 实施例164

[2775] 2-(2-氯-3,6-二氟苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

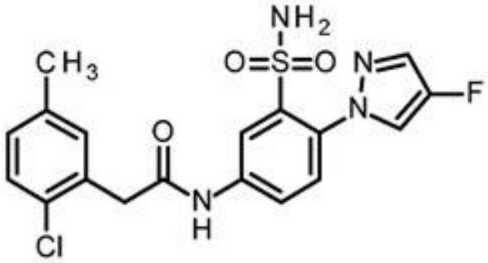
[2776] 

[2777] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-3,6-二氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(19.1mg,0.0429mmol,22%产率,90%纯度)。

[2778] LC-MS(方法A):Rt=1.10min;MS(ESIpos):m/z=445[M+H]$^+$。

[2779] 实施例165

[2780] 2-(2-氯-5-甲基苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

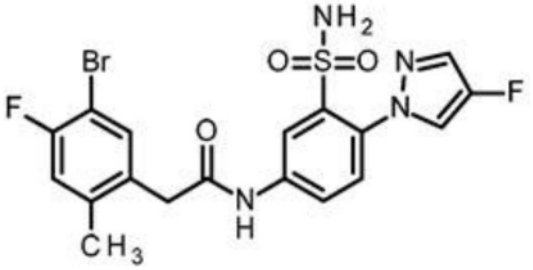
[2781] 

[2782] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-5-甲基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(20.6mg,0.0487mmol,24%产率,100%纯度)。

[2783] LC-MS(方法A):Rt=1.14min;MS(ESIpos):m/z=423[M+H]$^+$。

[2784] 实施例166

[2785] 2-(5-溴-4-氟-2-甲基苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

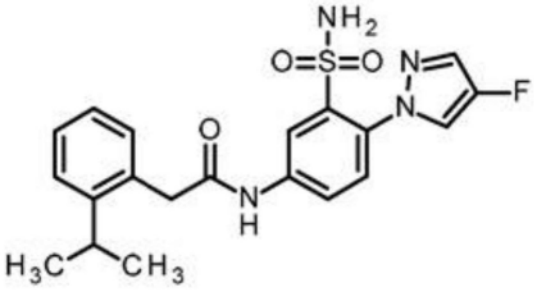
[2786] 

[2787] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(5-溴-4-氟-2-甲基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(13.7mg,0.0282mmol,14%产率,100%纯度)。

[2788] LC-MS(方法A):Rt=1.19min;MS(ESIpos):m/z=485[M+H]$^+$。

[2789] 实施例167

[2790] N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-异丙基苯基)乙酰胺

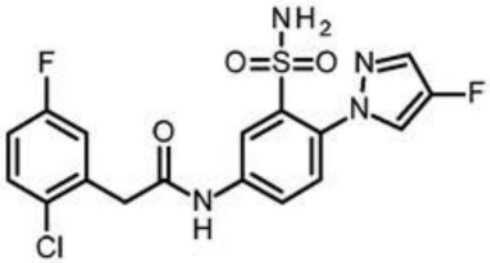
[2791] 

[2792] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-异丙基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(21.3mg,0.0511mmol,26%产率,100%纯度)。

[2793] LC-MS(方法A):Rt=1.20min;MS(ESIpos):m/z=417[M+H]$^+$。

[2794] 实施例168

[2795] 2-(2-氯-5-氟苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

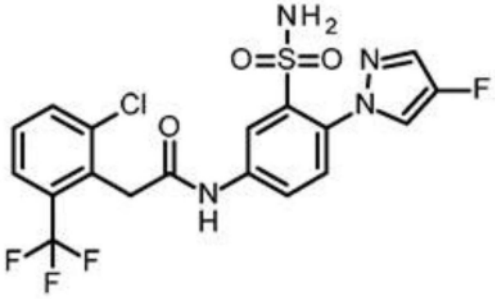
[2796] 

[2797] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-5-氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(16.7mg,0.0391mmol,20%产率,84%纯度)。

[2798] LC-MS(方法A):Rt=1.09min;MS(ESIpos):m/z=427[M+H]$^+$。

[2799] 实施例169

[2800] 2-[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

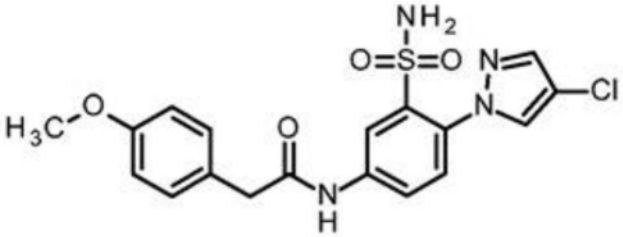
[2801] 

[2802] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺(0.20mmol)和[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(10.8mg,0.0226mmol,11%产率,100%纯度)。

[2803] LC-MS(方法A):Rt=1.16min,MS(ESIpos):m/z=477[M+H]$^+$。

[2804] 实施例170

[2805] N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(4-甲氧基苯基)乙酰胺

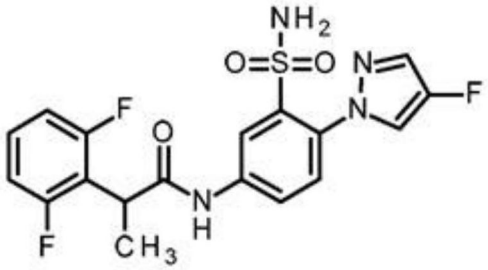
[2806] 

[2807] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(4-甲氧基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(12.2mg,0.0290mmol,14%产率,100%纯度)。

[2808] LC-MS(方法A):Rt=1.07min;MS(ESIpos):m/z=421[M+H]$^+$。

[2809] 实施例171

[2810] 2-(2,6-二氟苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]丙酰胺

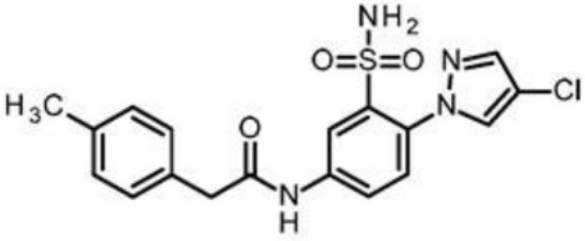
[2811] 

[2812] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2,6-二氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(12.2mg,0.0287mmol,14%产率,100%纯度)。

[2813] LC-MS(方法A):Rt=1.11min;MS(ESIpos):m/z=425[M+H]$^+$。

[2814] 实施例172

[2815] N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(4-甲基苯基)乙酰胺

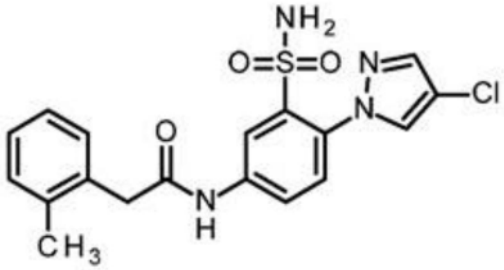
[2816] 

[2817] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(4-甲基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(8.8mg,0.0217mmol,11%产率,100%纯度)。

[2818] LC-MS(方法A):Rt=1.15min,MS(ESIpos):m/z=405[M+H]$^+$。

[2819] 实施例173

[2820] N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-甲基苯基)乙酰胺

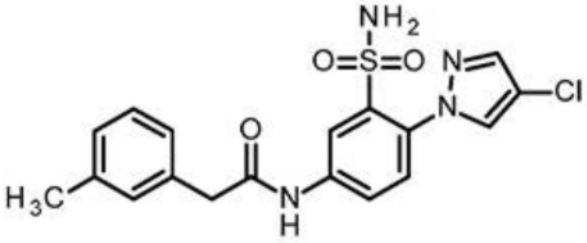
[2821] 

[2822] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-甲基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(13.7mg,0.0338mmol,17%产率,100%纯度)。

[2823] LC-MS(方法A):Rt=1.13min;MS(ESIpos):m/z=405[M+H]$^+$。

[2824] 实施例174

[2825] N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(3-甲基苯基)乙酰胺

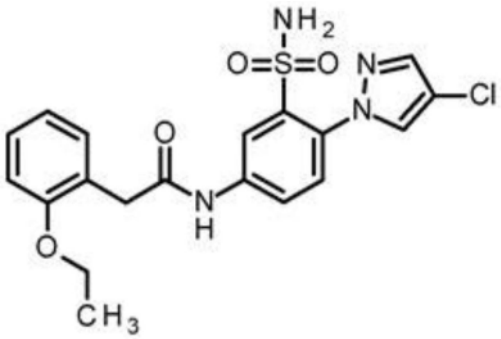
[2826] 

[2827] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(3-甲基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(27.3mg,0.0674mmol,34%产率,100%纯度)。

[2828] LC-MS(方法A):Rt=1.15min;MS(ESIpos):m/z=405[M+H]$^+$。

[2829] 实施例175

[2830] N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-乙氧基苯基)乙酰胺

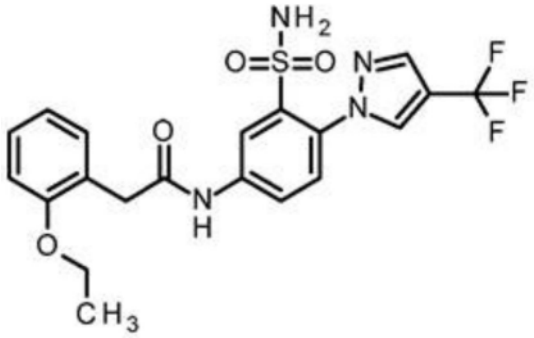
[2831] 

[2832] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-乙氧基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(28.3mg,0.0651mmol,33%产率,100%纯度)。

[2833] LC-MS(方法A):Rt=1.15min;MS(ESIpos):m/z=435[M+H]$^+$。

[2834] 实施例176

[2835] 2-(2-乙氧基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

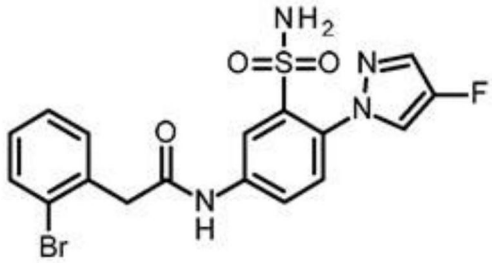
[2836] 

[2837] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-乙氧基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(4.9mg,0.0105mmol,5%产率,100%纯度)。

[2838] LC-MS(方法A):Rt=1.21min;MS(ESIpos):m/z=469[M+H]$^+$。

[2839] 实施例177

[2840] 2-(2-溴苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

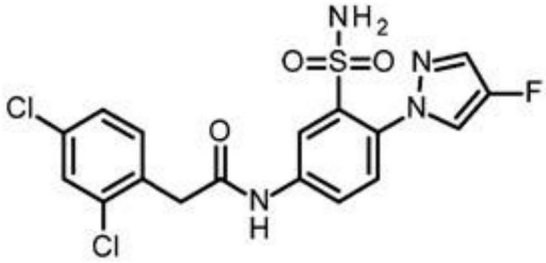
[2841] 

[2842] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-溴苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(17.9mg,0.0395mmol,20%产率,91%纯度)。

[2843] LC-MS(方法A):Rt=1.09min;MS(ESIpos):m/z=453[M+H]$^+$。

[2844] 实施例178

[2845] 2-(2,4-二氯苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

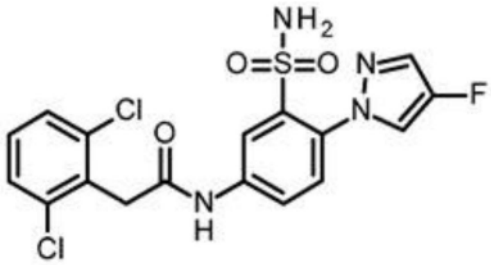
[2846] 

[2847] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2,4-二氯苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(8.3mg,0.0187mmol,9%产率,100%纯度)。

[2848] LC-MS(方法A):Rt=1.18min;MS(ESIpos):m/z=443[M+H]$^+$。

[2849] 实施例179

[2850] 2-(2,6-二氯苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

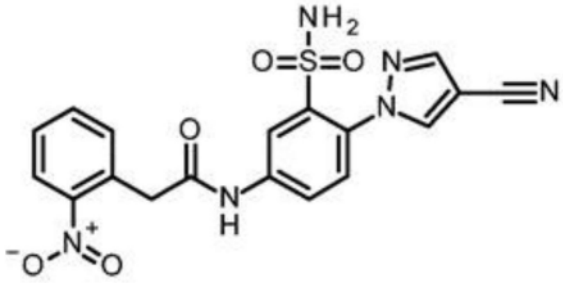
[2851] 

[2852] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2,6-二氯苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(20.0mg,0.0451mmol,23%产率,100%纯度)。

[2853] LC-MS(方法A):Rt=1.13min;MS(ESIpos):m/z=443[M+H]$^+$。

[2854] 实施例180

[2855] N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-硝基苯基)乙酰胺

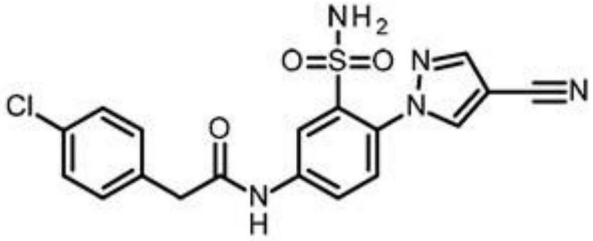
[2856] 

[2857] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-硝基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(19.0mg,0.0446mmol,22%产率,100%纯度)。

[2858] LC-MS(方法A):Rt=0.95min;MS(ESIpos):m/z=427[M+H]$^+$。

[2859] 实施例181

[2860] 2-(4-氯苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

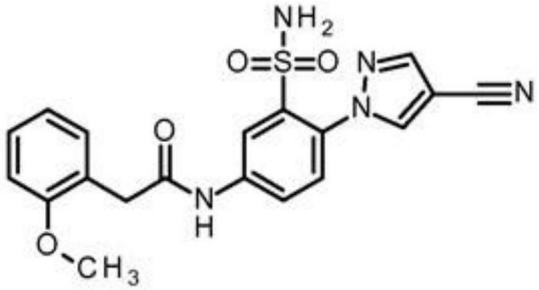
[2861] 

[2862] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和4-氯苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(17.8mg,0.0428mmol,21%产率,100%纯度)。

[2863] LC-MS(方法A):Rt=1.07min;MS(ESIpos):m/z=416[M+H]$^+$。

[2864] 实施例182

[2865] N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-甲氧基苯基)乙酰胺

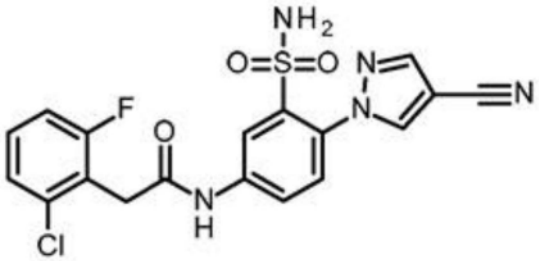
[2866] 

[2867] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-甲氧基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(24.1mg,0.0586mmol,29%产率,100%纯度)。

[2868] LC-MS(方法A):Rt=0.99min;MS(ESIpos):m/z=412[M+H]$^+$。

[2869] 实施例183

[2870] 2-(2-氯-6-氟苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

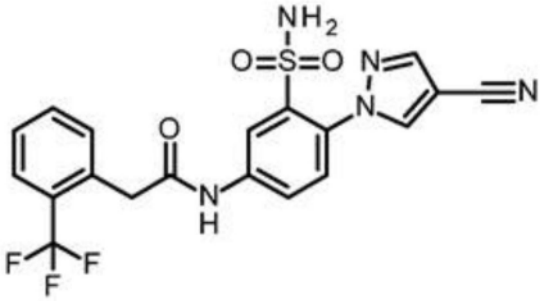
[2871] 

[2872] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-6-氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(37.3mg,0.0860mmol,43%产率,100%纯度)。

[2873] LC-MS(方法A):Rt=1.04min;MS(ESIpos):m/z=434[M+H]$^+$。

[2874] 实施例184

[2875] N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺

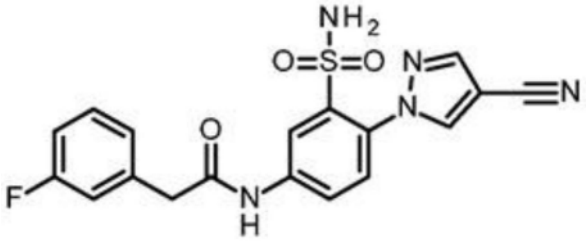
[2876] 

[2877] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和[2-(三氟甲基)苯基]乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(28.1mg,0.0625mmol,31%产率,100%纯度)。

[2878] LC-MS(方法A):Rt=1.08min;MS(ESIpos):m/z=450[M+H]$^+$。

[2879] 实施例185

[2880] N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(3-氟苯基)乙酰胺

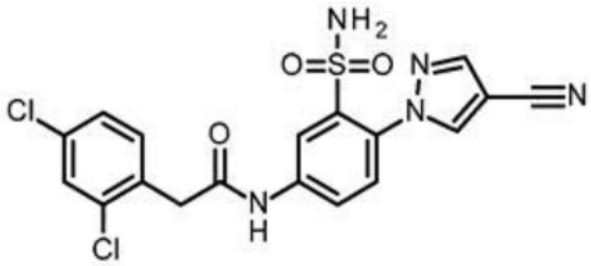
[2881] 

[2882] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(3-氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(24.7mg,0.0618mmol,31%产率,100%纯度)。

[2883] LC-MS(方法A):Rt=0.99min;MS(ESIpos):m/z=400[M+H]$^+$。

[2884] 实施例186

[2885] N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2,4-二氯苯基)乙酰胺

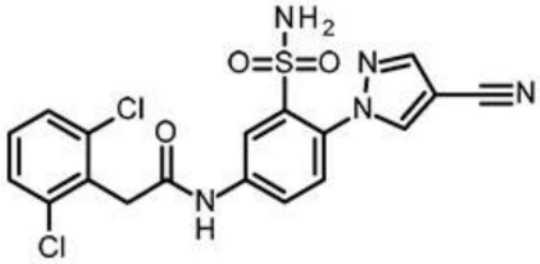
[2886] 

[2887] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2,4-二氯苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(25.9mg,0.0575mmol,29%产率,100%纯度)。

[2888] LC-MS(方法A):Rt=1.13min;MS(ESIpos):m/z=450[M+H]$^+$。

[2889] 实施例187

[2890] N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2,6-二氯苯基)乙酰胺

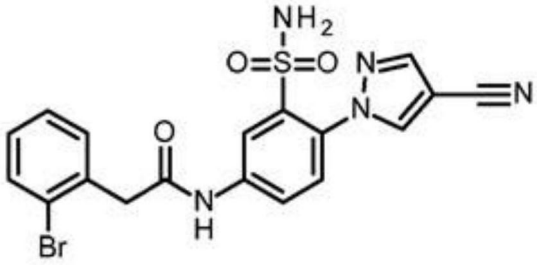
[2891] 

[2892] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2,6-二氯苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(27.8mg,0.0617mmol,31%产率,100%纯度)。

[2893] LC-MS(方法A):Rt=1.08min;MS(ESIpos):m/z=450[M+H]$^+$。

[2894] 实施例188

[2895] 2-(2-溴苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

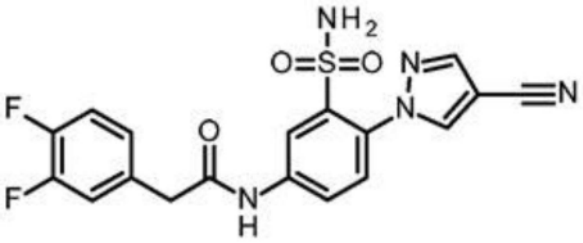
[2896] 

[2897] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-溴苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(32.0mg,0.0695mmol,35%产率,100%纯度)。

[2898] LC-MS(方法A):Rt=1.04min;MS(ESIpos):m/z=460[M+H]$^+$。

[2899] 实施例189

[2900] N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(3,4-二氟苯基)乙酰胺

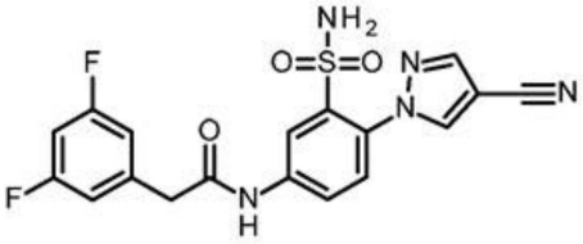
[2901] 

[2902] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(3,4-二氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(4.0mg,0.00958mmol,5%产率,86%纯度)。

[2903] LC-MS(方法A):Rt=1.03min;MS(ESIpos):m/z=418[M+H]$^+$。

[2904] 实施例190

[2905] N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(3,5-二氟苯基)乙酰胺

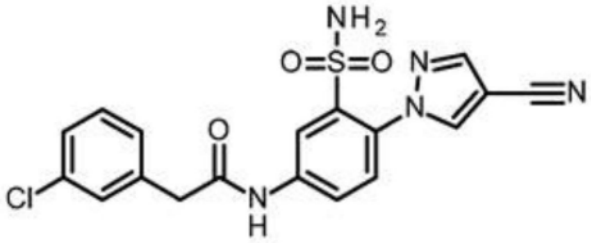
[2906] 

[2907] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(3,5-二氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(6.2mg,0.0149mmol,7%产率,100%纯度)。

[2908] LC-MS(方法A):Rt=1.03min;MS(ESIpos):m/z=418[M+H]$^+$。

[2909] 实施例191

[2910] 2-(3-氯苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

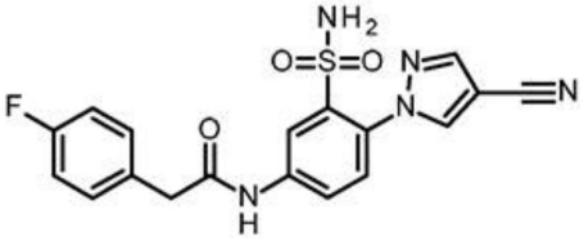
[2911] 

[2912] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(3-氯苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(28.6mg,0.0688mmol,34%产率,100%纯度)。

[2913] LC-MS(方法A):Rt=1.07min;MS(ESIpos):m/z=416[M+H]$^+$。

[2914] 实施例192

[2915] N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(4-氟苯基)乙酰胺

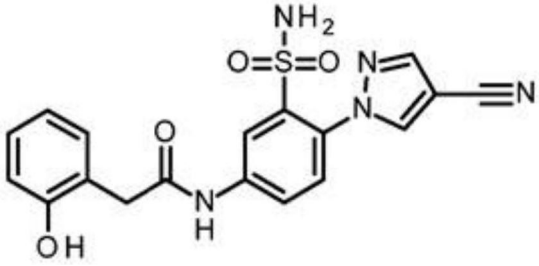
[2916] 

[2917] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(4-氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(8:7mg,0.0218mmol,11%产率,100%纯度)。

[2918] LC-MS(方法A):Rt=0:99min;MS(ESIpos):m/z=400[M+H]$^+$。

[2919] 实施例193

[2920] N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-羟基苯基)乙酰胺

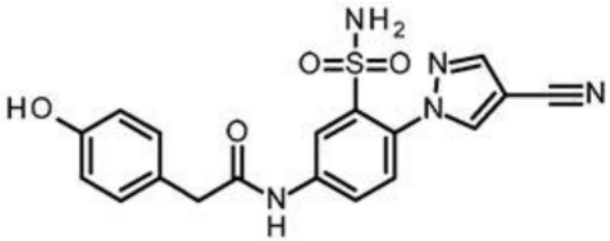
[2921] 

[2922] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-羟基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(18:5mg,0.0466mmol,23%产率,100%纯度)。

[2923] LC-MS(方法A):Rt=0:88min;MS(ESIpos):m/z=398[M+H]$^+$。

[2924] 实施例194

[2925] N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(4-羟基苯基)乙酰胺

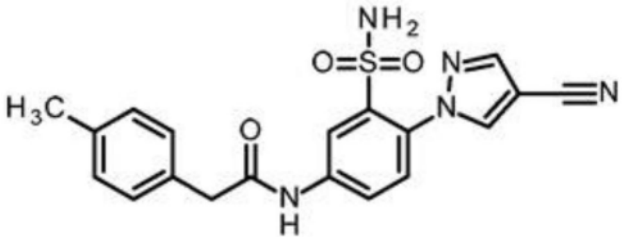
[2926] 

[2927] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(4-羟基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(14.4mg,0.0362mmol,18%产率,100%纯度)。

[2928] LC-MS(方法A):Rt=0:79min;MS(ESIpos):m/z=398[M+H]$^+$。

[2929] 实施例195

[2930] N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(4-甲基苯基)乙酰胺

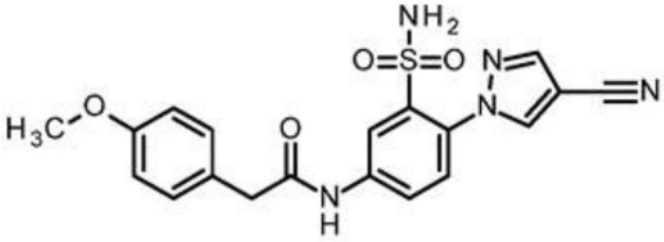
[2931] 

[2932] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(4-甲基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(27.2mg,0.0688mmol,34%产率,100%纯度)。

[2933] LC-MS(方法A):Rt=1.04min;MS(ESIpos):m/z=396[M+H]$^+$。

[2934] 实施例196

[2935] N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(4-甲氧基苯基)乙酰胺

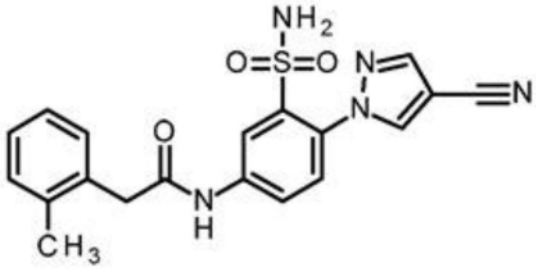
[2936] 

[2937] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(4-甲氧基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(25.9mg,0.0629mmol,31%产率,100%纯度)。

[2938] LC-MS(方法A):Rt=0.96min;MS(ESIpos):m/z=412[M+H]$^+$。

[2939] 实施例197

[2940] N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-甲基苯基)乙酰胺

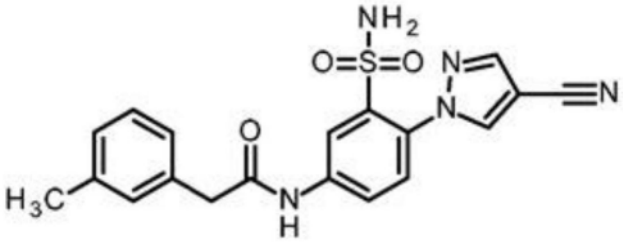
[2941] 

[2942] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-甲基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(14.9mg,0.0377mmol,19%产率,100%纯度)。

[2943] LC-MS(方法A):Rt=1.03min;MS(ESIpos):m/z=396[M+H]$^+$。

[2944] 实施例198

[2945] N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(3-甲基苯基)乙酰胺

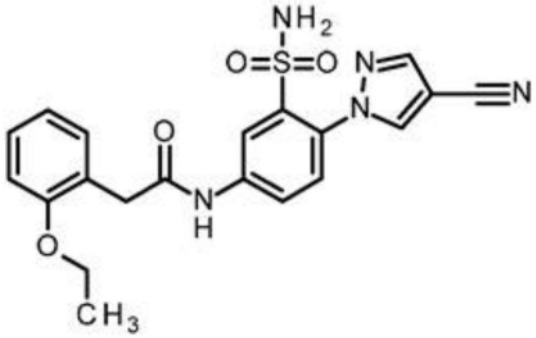
[2946] 

[2947] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(3-甲基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(22.0mg,0.0556mmol,28%产率,100%纯度)。

[2948] LC-MS(方法A):Rt=1.04min;MS(ESIpos):m/z=396[M+H]$^+$。

[2949] 实施例199

[2950] N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-乙氧基苯基)乙酰胺

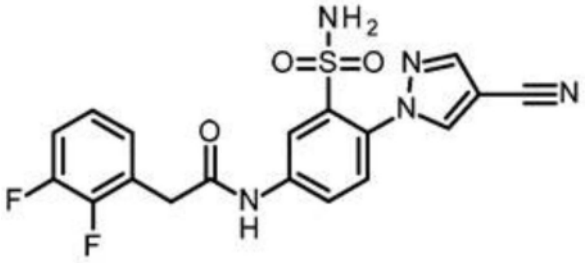
[2951] 

[2952] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-乙氧基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(27.6mg,0.0649mmol,32%产率,100%纯度)。

[2953] LC-MS(方法A):Rt=1.05min;MS(ESIpos):m/z=426[M+H]$^+$。

[2954] 实施例200

[2955] N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2,3-二氟苯基)乙酰胺

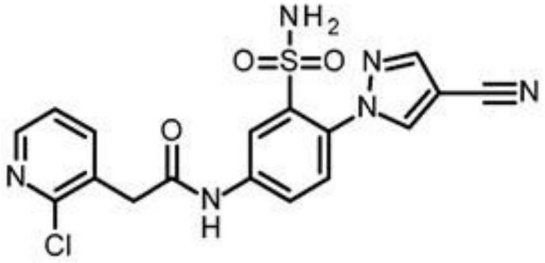
[2956] 

[2957] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2,3-二氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(28.0mg,0.0671mmol,34%产率,100%纯度)。

[2958] LC-MS(方法A):Rt=1.01min;MS(ESIpos):m/z=418[M+H]$^+$。

[2959] 实施例201

[2960] 2-(2-氯吡啶-3-基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

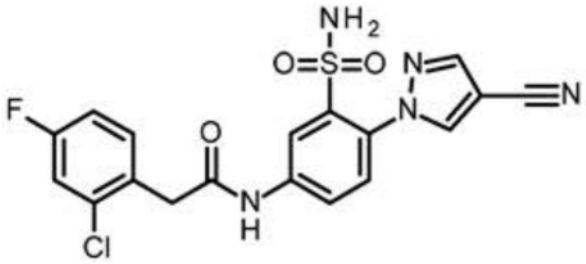
[2961] 

[2962] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯吡啶-3-基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(20.7mg,0.0497mmol,25%产率,92%纯度)。

[2963] LC-MS(方法A):Rt=0.83min;MS(ESIpos):m/z=417[M+H]$^+$。

[2964] 实施例202

[2965] 2-(2-氯-4-氟苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

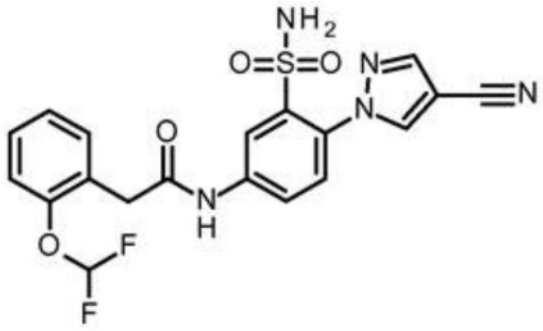
[2966] 

[2967] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-4-氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(23.4mg,0.0539mmol,27%产率,100%纯度)。

[2968] LC-MS(方法A):Rt=1.06min;MS(ESIpos):m/z=434[M+H]$^+$。

[2969] 实施例203

[2970] N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[2-(二氟甲氧基)苯基]乙酰胺

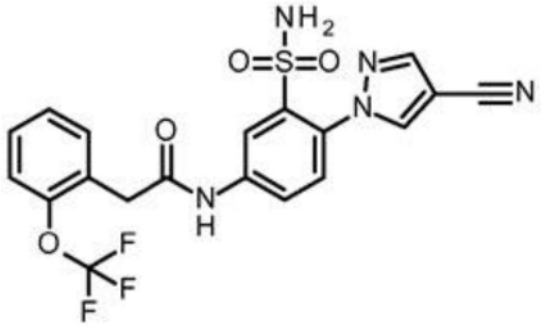
[2971] 

[2972] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和[2-(二氟甲氧基)苯基]乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(28.4mg,0.0635mmol,32%产率,100%纯度)。

[2973] LC-MS(方法A):Rt=1.03min;MS(ESIpos):m/z=448[M+H]$^+$。

[2974] 实施例204

[2975] N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙酰胺

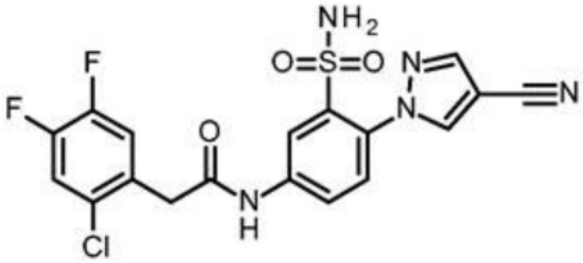
[2976] 

[2977] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和[2-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(25.1mg,0.0539mmol,27%产率,100%纯度)。

[2978] LC-MS(方法A):Rt=1.11min;MS(ESIpos):m/z=466[M+H]$^+$。

[2979] 实施例205

[2980] 2-(2-氯-4,5-二氟苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

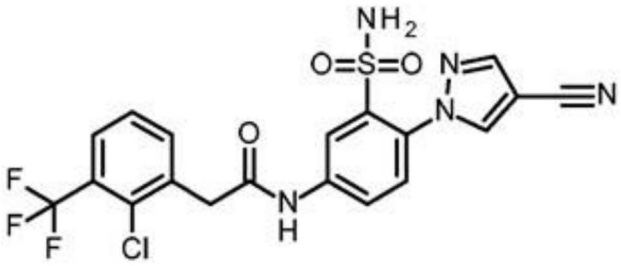
[2981] 

[2982] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-4,5-二氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(16.5mg,0.0365mmol,18%产率,100%纯度)。

[2983] LC-MS(方法A):Rt=1.09min;MS(ESIpos):m/z=452[M+H]$^+$。

[2984] 实施例206

[2985] 2-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

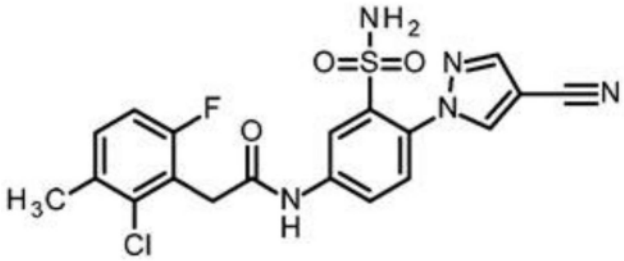
[2986] 

[2987] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(14.4mg,0.0298mmol,15%产率,100%纯度)。

[2988] LC-MS(方法A):Rt=1.15min;MS(ESIpos):m/z=484[M+H]$^+$。

[2989] 实施例207

[2990] 2-(2-氯-6-氟-3-甲基苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

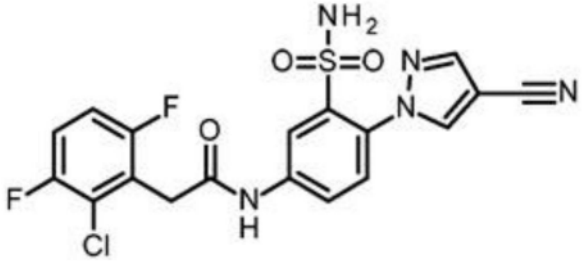
[2991] 

[2992] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-6-氟-3-甲基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(28.1mg,0.0627mmol,31%产率,100%纯度)。

[2993] LC-MS(方法A):Rt=1.11min;MS(ESIpos):m/z=448[M+H]$^+$。

[2994] 实施例208

[2995] 2-(2-氯-3,6-二氟苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

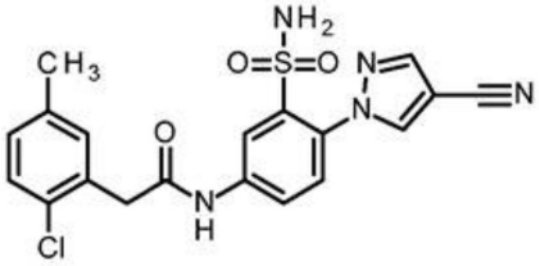
[2996] 

[2997] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-3,6-二氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(6.5mg,0.0144mmol,7%产率,100%纯度)。

[2998] LC-MS(方法A):Rt=1.05min;MS(ESIpos):m/z=452[M+H]$^+$。

[2999] 实施例209

[3000] 2-(2-氯-5-甲基苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

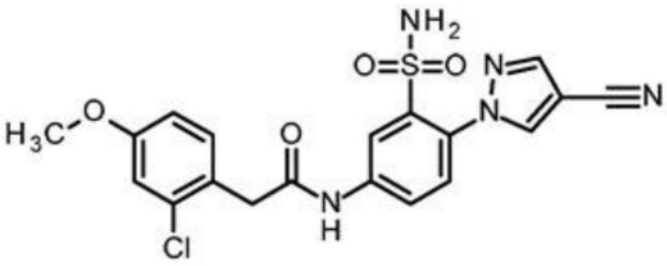
[3001] 

[3002] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-5-甲基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(19.4mg,0.0451mmol,23%产率,100%纯度)。

[3003] LC-MS(方法A):Rt=1.10min;MS(ESIpos):m/z=430[M+H]$^+$。

[3004] 实施例210

[3005] 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

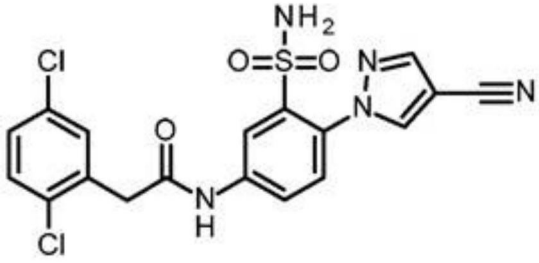
[3006] 

[3007] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-4-甲氧基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(14.9mg,0.0334mmol,17%产率,100%纯度)。

[3008] LC-MS(方法A):Rt=1.04min;MS(ESIpos):m/z=446[M+H]$^+$。

[3009] 实施例211

[3010] N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2,5-二氯苯基)乙酰胺

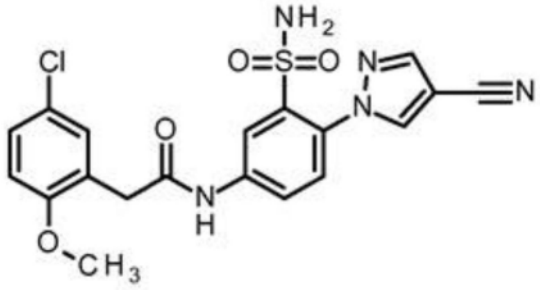
[3011] 

[3012] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2,5-二氯苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(17.1mg,0.0380mmol,19%产率,100%纯度)。

[3013] LC-MS(方法A):Rt=1.12min;MS(ESIpos):m/z=450[M+H]$^+$。

[3014] 实施例212

[3015] 2-(5-氯-2-甲氧基苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

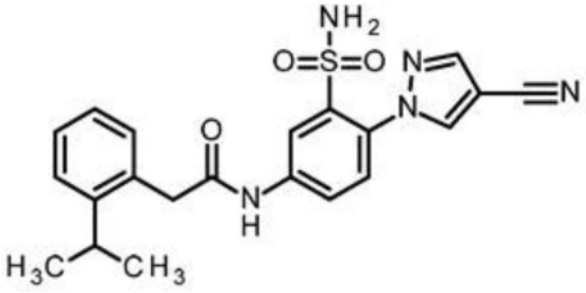
[3016] 

[3017] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(5-氯-2-甲氧基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(26.8mg,0.0601mmol,30%产率,100%纯度)。

[3018] LC-MS(方法A):Rt=1.08min;MS(ESIpos):m/z=446[M+H]$^+$。

[3019] 实施例213

[3020] N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[2-(丙烷-2-基)苯基]乙酰胺

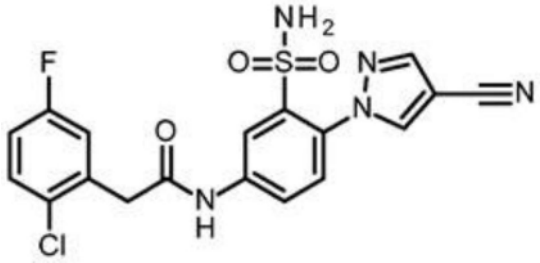
[3021] 

[3022] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-异丙基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(33.3mg,0.0786mmol,39%产率,100%纯度)。

[3023] LC-MS(方法A):Rt=1.15min;MS(ESIpos):m/z=424[M+H]$^+$。

[3024] 实施例214

[3025] 2-(2-氯-5-氟苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

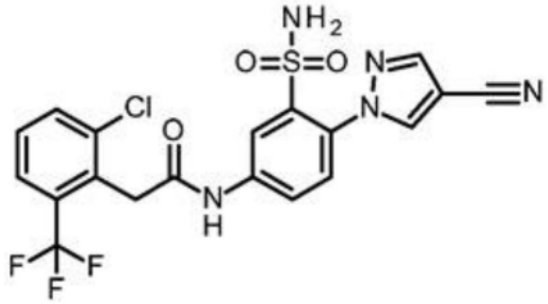
[3026] 

[3027] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-5-氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(23.0mg,0.0530mmol,27%产率,100%纯度)。

[3028] LC-MS(方法A):Rt=1.04min,MS(ESIpos):m/z=434[M+H]$^+$。

[3029] 实施例215

[3030] 2-[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

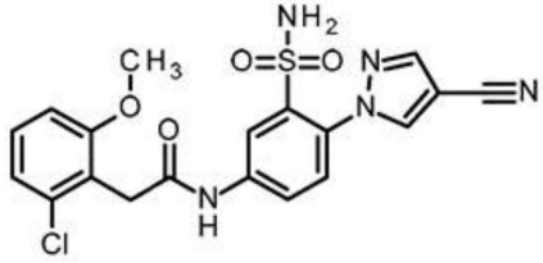
[3031] 

[3032] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(25.0mg,0.0517mmol,26%产率,100%纯度)。

[3033] LC-MS(方法A):Rt=1.12min;MS(ESIpos):m/z=484[M+H]$^+$。

[3034] 实施例216

[3035] 2-(2-氯-6-甲氧基苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

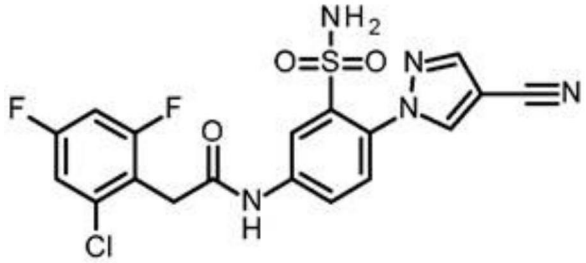
[3036] 

[3037] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-6-甲氧基苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(7.8mg,0.0175mmol,9%产率,100%纯度)。

[3038] LC-MS(方法A):Rt=1.06min;MS(ESIpos):m/z=446[M+H]$^+$。

[3039] 实施例217

[3040] 2-(2-氯-4,6-二氟苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

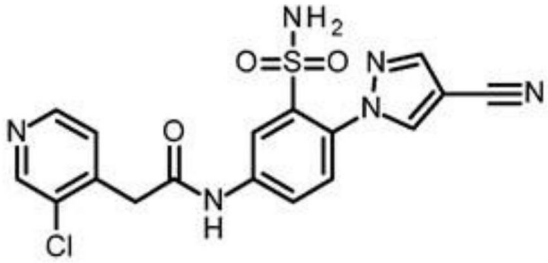
[3041] 

[3042] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-4,6-二氟苯基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(18.0mg,0.0398mmol,20%产率,100%纯度)。

[3043] LC-MS(方法A):Rt=1.07min;MS(ESIpos):m/z=452[M+H]$^+$。

[3044] 实施例218

[3045] 2-(3-氯吡啶-4-基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

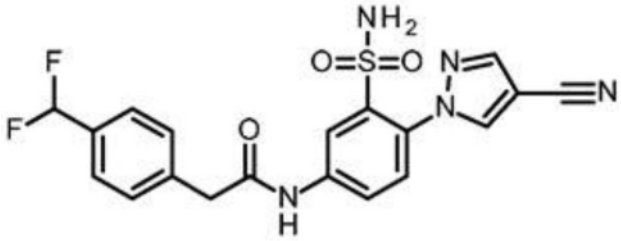
[3046] 

[3047] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(3-氯吡啶-4-基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(31.2mg,0.0748mmol,37%产率,100%纯度)。

[3048] LC-MS(方法A):Rt=0.81min;MS(ESIpos):m/z=417[M+H]$^+$。

[3049] 实施例219

[3050] N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[4-(二氟甲基)苯基]乙酰胺

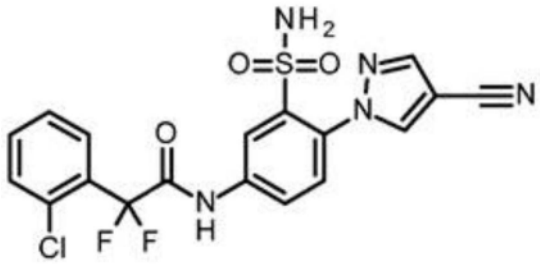
[3051] 

[3052] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和[4-(二氟甲基)苯基]乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(21.8mg,0.0505mmol,25%产率,100%纯度)。

[3053] LC-MS(方法A):Rt=1.02min;MS(ESIpos):m/z=432[M+H]$^+$。

[3054] 实施例220

[3055] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2,2-二氟乙酰胺

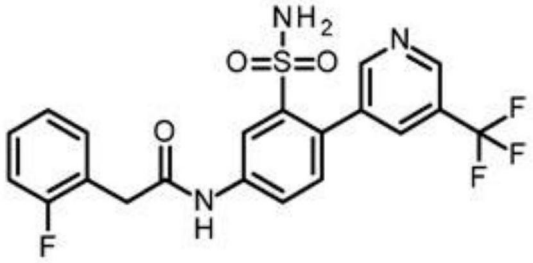
[3056] 

[3057] 根据通用过程GP5.2,将5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯苯基)(二氟)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(10.9mg,0.0241mmol,12%产率,100%纯度)。

[3058] LC-MS(方法A):Rt=1.09min;MS(ESIpos):m/z=452[M+H]$^+$。

[3059] 实施例221

[3060] 2-(2-氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺

[3061] 

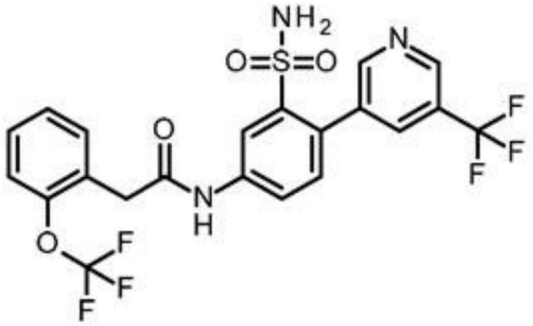
[3062] 根据通用过程GP6,将5-氨基-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯磺酰胺(47.0mg,0.126mmol)和(2-氟苯基)乙酸(29.2mg,0.189mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(14mg,0.0309mmol,2步的产率25%,97%纯度)。

[3063] LC-MS(方法B):Rt=0.97min;MS(ESIpos):m/z=454[M+H]$^+$

[3064] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.80(s,2H),7.15-7.23(m,2H),7.30-7.52(m,5H),7.87(dd,1H),8.12-8.15(m,1H),8.40(d,1H),8.81(d,1H),8.96(d,1H),10.71(s,1H)。

[3065] 实施例222

[3066] N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}-2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙酰胺

[3067] 

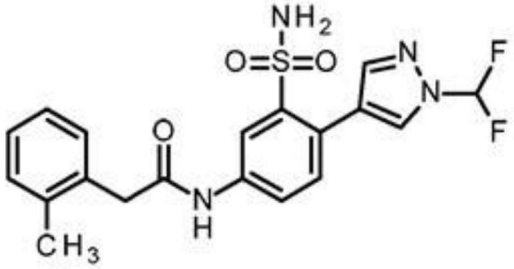
[3068] 根据通用过程GP6,将5-氨基-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯磺酰胺(47.0mg,0.126mmol)和[2-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(41.7mg,0.189mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(14mg,0.0270mmol,2步的产率21%,98%纯度)。

[3069] LC-MS(方法B):Rt=1.11min;MS(ESIpos):m/z=520[M+H]$^+$

[3070] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.85(s,2H),7.34-7.49(m,6H),7.51(dd,1H),7.88(dd,1H),8.12-8.15(m,1H),8.37(d,1H),8.82(d,1H),8.96(d,1H),10.72(s,1H)。

[3071] 实施例223

[3072] N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}-2-(2-甲基苯基)乙酰胺

[3073] 

[3074] 根据通用过程GP6,将5-氨基-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-[(二甲基氨

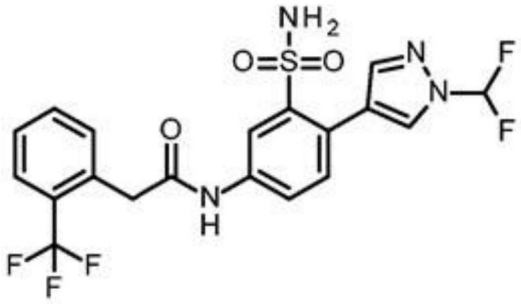
基)亚甲基]苯磺酰胺(47.0mg,0.137mmol)和(2-甲基苯基)乙酸(30.8mg,0.205mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(13mg,0.0309mmol,2步的产率23%,97%纯度)。

[3075] LC-MS(方法B):Rt=0.93min;MS(ESIpos):m/z=421[M+H]$^+$

[3076] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.72(s,2H),7.12-7.20(m,3H),7.22-7.28(m,1H),7.39(s,2H),7.47(d,1H),7.84(t,1H),7.86(dd,1H),8.01(s,1H),8.34(d,1H),8.42(s,1H),10.57(s,1H)。

[3077] 实施例224

[3078] N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺

[3079] 

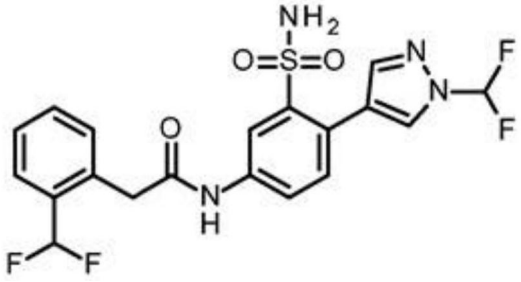
[3080] 根据通用过程GP6,将5-氨基-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-[(二甲基氨基)亚甲基]苯磺酰胺(47.0mg,0.137mmol)和[2-(三氟甲基)苯基]乙酸(42.0mg,0.205mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(14mg,0.0295mmol,2步的产率22%,97%纯度)。

[3081] LC-MS(方法B):Rt=1.00min;MS(ESIpos):m/z=475[M+H]$^+$

[3082] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.97(s,2H),7.40(s,2H),7.45-7.57(m,3H),7.63-7.74(m,2H),7.83(dd,1H),7.84(t,1H),8.01(s,1H),8.34(d,1H),8.42(s,1H),10.62(s,1H)。

[3083] 实施例225

[3084] 2-[2-(二氟甲基)苯基]-N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[3085] 

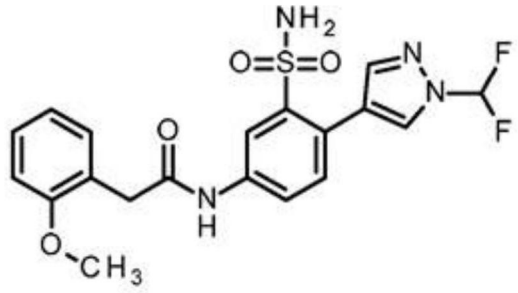
[3086] 根据通用过程GP6,将5-氨基-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-[(二甲基氨基)亚甲基]苯磺酰胺(47.0mg,0.137mmol)和[2-(二氟甲基)苯基]乙酸(38.2mg,0.205mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(14mg,0.0307mmol,2步的产率22%,99%纯度)。

[3087] LC-MS(方法B):Rt=0.94min;MS(ESIpos):m/z=457[M+H]$^+$

[3088] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.92(s,2H),7.24(t,1H),7.30-7.56(m,6H),7.60(d,1H),7.84(dd,1H),7.84(t,1H),8.01(s,1H),8.34(d,1H),8.42(s,1H),10.62(s,1H)。

[3089] 实施例226

[3090] N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}-2-(2-甲氧基苯基)乙酰胺

[3091] 

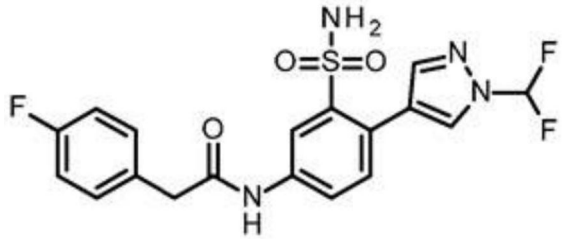
[3092] 根据通用过程GP6.1,将5-氨基-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-[(二甲基氨基)亚甲基]苯磺酰胺(47.0mg,0.137mmol)和(2-甲氧基苯基)乙酸(34.1mg,0.205mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(15mg,0.0344mmol,2步的产率25%,98%纯度)。

[3093] LC-MS(方法B):Rt=0.89min;MS(ESIpos):m/z=437[M+H]$^+$

[3094] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.67(s,2H),3.77(s,3H),6.91(td,1H),6.98(dd,1H),7.20-7.29(m,2H),7.39(s,2H),7.46(d,1H),7.84(t,1H),7.84(dd,1H),8.01(s,1H),8.36(d,1H),8.42(s,1H),10.47(s,1H)。

[3095] 实施例227

[3096] N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}-2-(4-氟苯基)乙酰胺

[3097] 

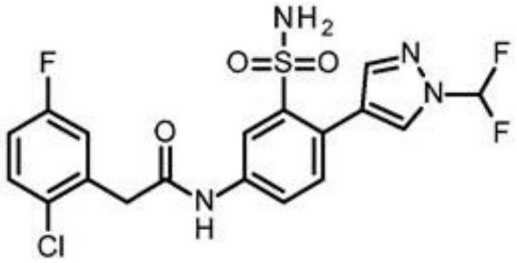
[3098] 根据通用过程GP6.1,将5-氨基-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-[(二甲基氨基)亚甲基]苯磺酰胺(47.0mg,0.137mmol)和(4-氟苯基)乙酸(31.6mg,0.205mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(14mg,0.0330mmol,2步的产率24%,98%纯度)。

[3099] LC-MS(方法B):Rt=0.89min;MS(ESIpos):m/z=425[M+H]$^+$

[3100] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.68(s,2H),7.12-7.20(m,2H),7.32-7.44(m,4H),7.46(d,1H),7.83(t,1H),7.84(dd,1H),8.00(s,1H),8.33(d,1H),8.42(s,1H),10.57(s,1H)。

[3101] 实施例228

[3102] 2-(2-氯-5-氟苯基)-N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[3103] 

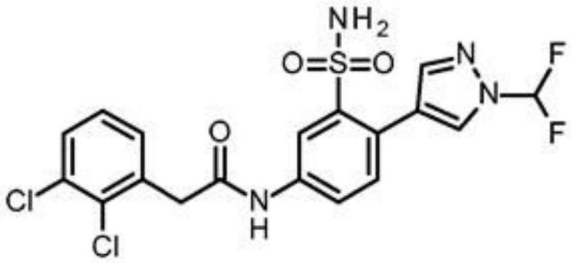
[3104] 根据通用过程GP6.1,将5-氨基-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-[(二甲基氨基)亚甲基]苯磺酰胺(47.0mg,0.137mmol)和(2-氯-5-氟苯基)乙酸(38.7mg,0.205mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(13mg,0.0283mmol,2步的产率21%,99%纯度)。

[3105] LC-MS(方法B):Rt=0.95min;MS(ESIpos):m/z=459[M+H]$^+$

[3106] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.90(s,2H),7.20(td,1H),7.37(dd,1H),7.41(s,2H),7.46-7.53(m,2H),7.83(dd,1H),7.84(t,1H),8.01(s,1H),8.35(d,1H),8.42(d,1H),10.66(s,1H)。

[3107] 实施例229

[3108] 2-(2,3-二氯苯基)-N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[3109] 

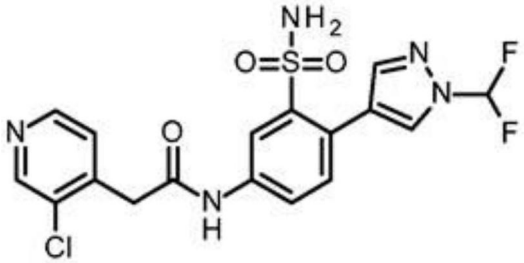
[3110] 根据通用过程GP6.1,将5-氨基-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-[(二甲基氨基)亚甲基]苯磺酰胺(47.0mg,0.137mmol)和(2,3-二氯苯基)乙酸(42.1mg,0.205mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(14mg,0.0295mmol,2步的产率22%,98%纯度)。

[3111] LC-MS(方法B):Rt=1.02min;MS(ESIpos):m/z=475[M+H]$^+$

[3112] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.97(s,2H),7.33-7.45(m,4H),7.48(d,1H),7.58(dd,1H),7.83(dd,1H),7.84(t,1H),8.01(s,1H),8.35(d,1H),8.42(d,1H),10.67(s,1H)。

[3113] 实施例230

[3114] 2-(3-氯吡啶-4-基)-N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[3115] 

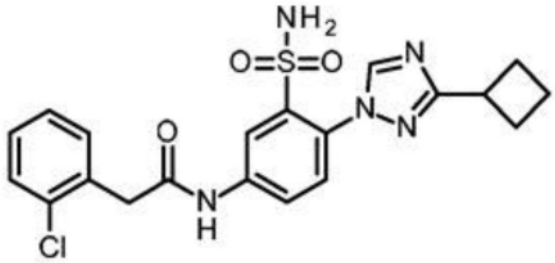
[3116] 根据通用过程GP6.1,将5-氨基-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-[(二甲基氨基)亚甲基]苯磺酰胺(47.0mg,0.137mmol)和(3-氯吡啶-4-基)乙酸(35.2mg,0.205mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(11mg,0.0249mmol,2步的产率18%,98%纯度)。

[3117] LC-MS(方法B):Rt=0.72min;MS(ESIpos):m/z=442[M+H]$^+$

[3118] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.96(s,2H),7.42(s,2H),7.47-7.53(m,2H),7.83(dd,1H),7.84(t,1H),8.01(s,1H),8.34(d,1H),8.43(d,1H),8.50(d,1H),8.62(s,1H),10.73(s,1H)。

[3119] 实施例231

[3120] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-环丁基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3121] 

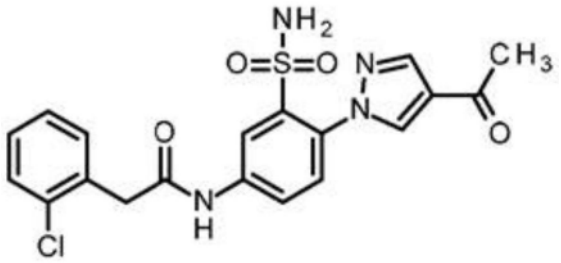
[3122] 根据通用过程GP1.2、GP2.2、GP3.3和GP4.1,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(350mg,0.904mmol)、3-环丁基-1H-1,2,4-三唑(167mg,1.36mmol)和(2-氯苯基)乙酸(231mg,1.36mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,随后用另一制备型HPLC(YMC Triart 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(8.8mg,0.0197mmol,4步的产率2%,97%纯度)。

[3123] LC-MS(方法A):Rt=1.03min;MS(ESIpos):m/z=446[M+H]$^+$

[3124] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.85-1.97(m,1H),1.98-2.08(m,1H),2.22-2.32(m,4H),3.63(quin,1H),3.91(s,2H),7.29-7.36(m,2H),7.38-7.50(m,4H),7.59(d,1H),7.96(dd,1H),8.39(d,1H),8.70(s,1H),10.82(s,1H)。

[3125] 实施例232

[3126] N-[4-(4-乙酰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺

[3127] 

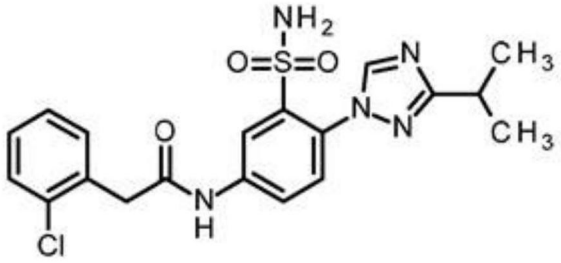
[3128] 根据通用过程GP1.2、GP2.2、GP3.3和GP4.1,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(350mg,0.904mmol)、1-(1H-吡唑-4-基)乙酮(149mg,1.36mmol)和(2-氯苯基)乙酸(231mg,1.36mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,随后用另一制备型HPLC(YMC Triart 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(5.4mg,0.0125mmol,4步的产率1%,97%纯度)。

[3129] LC-MS(方法A):Rt=0.94min;MS(ESIpos):m/z=433[M+H]$^+$

[3130] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.44(s,3H),3.91(s,2H),7.29-7.37(m,2H),7.38-7.49(m,4H),7.60(d,1H),7.99(dd,1H),8.17(d,1H),8.39(d,1H),8.75(d,1H),10.82(s,1H)。

[3131] 实施例233

[3132] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-异丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3133] 

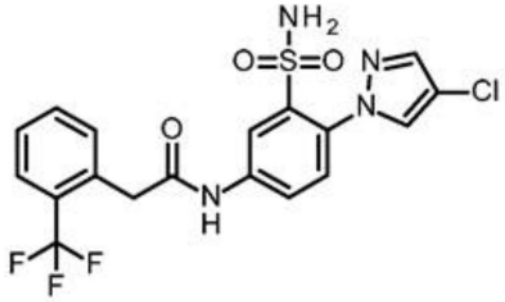
[3134] 根据通用过程GP1.2、GP2.2、GP3.3和GP4.1,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(350mg,0.904mmol)、3-异丙基-1H-1,2,4-三唑(51mg,1.36mmol)和(2-氯苯基)乙酸(231mg,1.36mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,随后用另一制备型HPLC(YMC Triart 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(16mg,0.0369mmol,4步的产率4%,96%纯度)。

[3135] LC-MS(方法A):Rt=1.00min,MS(ESIpos):m/z=434[M+H]$^+$

[3136] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.28(d,6H),3.05(sept.,1H),3.91(s,2H),7.29-7.37(m,2H),7.40-7.52(m,4H),7.60(d,1H),7.97(dd,1H),8.39(d,1H),8.69(s,1H),10.82(s,1H)。

[3137] 实施例234

[3138] N-[4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺

[3139] 

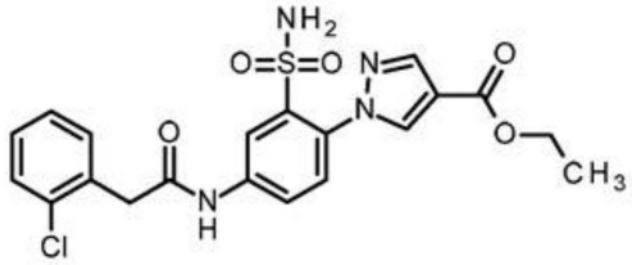
[3140] 根据通用过程GP3.3和GP4.1,将5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(500mg,1.18mmol)和[2-(三氟甲基)苯基]乙酸(362mg,1.77mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ 100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(70mg,0.153mmol,2步的产率13%,95%纯度)。

[3141] LC-MS(方法A):Rt=1.13min;MS(ESIpos):m/z=459[M+H]$^+$

[3142] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.99(s,2H),7.40(s,2H),7.48-7.58(m,3H),7.67(t,1H),7.73(d,1H),7.86(s,1H),7.94(dd,1H),8.32-8.38(m,2H),10.78(s,1H)。

[3143] 实施例235

[3144] 1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

[3145] 

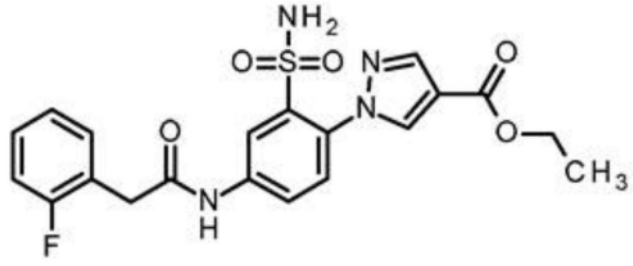
[3146] 根据通用过程GP1.2、GP2.1、GP3.3和GP4.1,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(1.00g,0.645mmol)、1H-吡唑-4-甲酸乙酯(544mg,3.88mmol)和(2-氯苯基)乙酸(661mg,3.88mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化随后用另一制备型HPLC(YMC Triart 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(22mg,0.0475mmol,4步的产率7%,98%纯度)。

[3147] LC-MS(方法B):Rt=0.95min;MS(ESIpos):m/z=463[M+H]$^+$

[3148] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.29(t,3H),3.91(s,2H),4.26(q,2H),7.30-7.36(m,2H),7.40-7.49(m,4H),7.59(d,1H),7.96(dd,1H),8.12(d,1H),8.38(d,1H),8.62(d,1H),10.82(s,1H)。

[3149] 实施例236

[3150] 1-(4-{[(2-氟苯基)乙酰基]氨基}-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

[3151] 

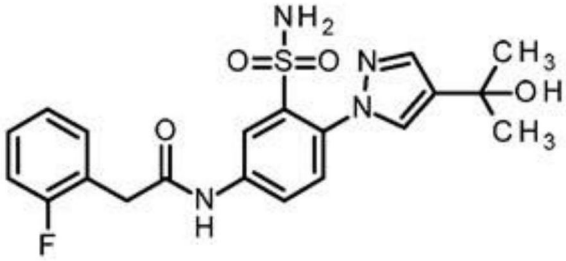
[3152] 根据通用过程GP1.2、GP2.1、GP3.3和GP4.1,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(1.00g,0.645mmol)、1H-吡唑-4-甲酸乙酯(544mg,3.88mmol)和(2-氟苯基)乙酸(596mg,3.88mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化随后用另一制备型HPLC(YMC Triart 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(28mg,0.0627mmol,4步的产率10%,95%纯度)。

[3153] LC-MS(方法B):Rt=0.92min;MS(ESIpos):m/z=447[M+H]$^+$

[3154] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.29(t,3H),3.81(s,2H),4.26(q,2H),7.16-7.22(m,2H),7.30-7.37(m,1H),7.41(m,3H),7.58(d,1H),7.96(dd,1H),8.12(d,1H),8.37(d,1H),8.62(d,1H),10.79(s,1H)。

[3155] 实施例237

[3156] 2-(2-氟苯基)-N-{4-[4-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[3157] 

[3158] 在氮气氛下,在0℃下,将1.4M甲基溴化镁在甲苯/四氢呋喃中的溶液(4.8mL,6.72mmol)缓慢加入到1-(4-{[(2-氟苯基)乙酰基]氨基}-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(250mg,0.600mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中。在0℃下继续搅拌2小时,然后在室温搅拌过夜。将其用饱和氯化铵水溶液淬灭,用乙酸乙酯萃取两次。合并有机相,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。

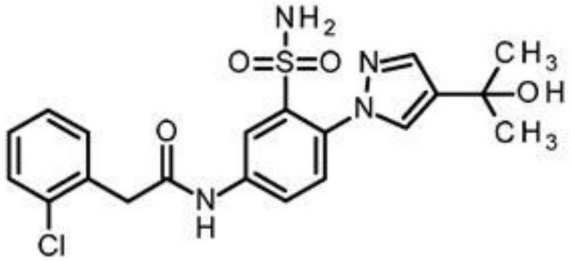
[3159] 用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,随后用另一制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%氨水(32%))纯化得到标题化合物(25mg,0.0578mmol,10%,95%纯度)。

[3160] LC-MS(方法B):Rt=0.79min;MS(ESIpos):m/z=433[M+H]$^+$

[3161] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.45(s,6H),3.79(s,2H),4.98(s,1H),7.15-7.23(m,2H),7.30-7.37(m,1H),7.41(td,1H),7.50(d,1H),7.48(s,2H),7.71(d,1H),7.94(d,1H),7.97(dd,1H),8.33(d,1H),10.73(s,1H)。

[3162] 实施例238

[3163] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[3164] 

[3165] 在氮气氛下,在0℃下,将1.4M甲基溴化镁在甲苯/四氢呋喃中的溶液(2.8mL,3.89mmol)缓慢加入到1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(150mg,0.324mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中。在0℃下继续搅拌2小时,然后在室温搅拌过夜。将其用饱和氯化铵水溶液淬灭,用乙酸乙酯萃取两次。合并有机相,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。

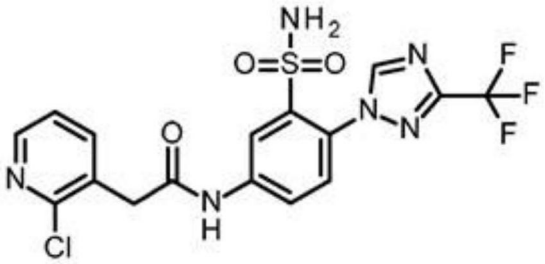
[3166] 用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(30mg,0.0668mmol,21%,97%纯度)。

[3167] LC-MS(方法B):Rt=0.85min;MS(ESIpos):m/z=449[M+H]$^+$

[3168] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.45(s,6H),3.89(s,2H),4.98(s,1H),7.29-7.36(m,2H),7.41-7.54(m,5H),7.72(d,1H),7.94(d,1H),7.98(dd,1H),8.34(d,1H),10.75(s,1H)。

[3169] 实施例239

[3170] 2-(2-氯吡啶-3-基)-N-{3-氨磺酰基-4-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯基}乙酰胺

[3171] 

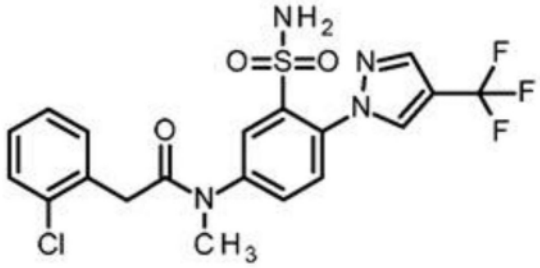
[3172] 根据通用过程GP5.1,将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-[3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯吡啶-3-基)乙酸(0.40mmol)转化为标题化合物(4.0mg,0.00868mmol,4%产率,98%纯度)。

[3173] LC-MS(方法B):Rt=0.63min;MS(ESIpos):m/z=461[M+H]$^+$

[3174] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.97(s,2H),7.45(dd,1H),7.63-7.70(m,3H),7.91(dd,1H),7.95(dd,1H),8.35(dd,1H),8.44(d,1H),9.04-9.06(m,1H),10.95(s,1H)。

[3175] 实施例240

[3176] 2-(2-氯苯基)-N-甲基-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

[3177] 

[3178] 将2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基)乙酰胺(200mg,0.39mmol)溶解在四氢呋喃(5mL)中,并用氢化钠(14.4mg,0.39mmol,65%纯度)分批处理。在室温下搅拌10分钟后,加入2M碘甲烷在甲基叔丁醚中的溶液,并继续搅拌过夜。将反应混合物用水和乙酸乙酯萃取,有机相用氯化铵和盐水溶液洗涤,然后用硫酸钠干燥。真空浓缩得到2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基)-N-甲基乙酰胺,将其再溶解在甲醇(1mL)中。加入氨水(1mL,33%)并继续搅拌过夜。加入第二批氨水(1mL,33%)并继续搅拌过周末。将反应混合物真空浓缩,并通过制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%氨水(32%))纯化得到标题化合物(28mg,0.0592mmol,15%产率,99%纯度)。

[3179] LC-MS(方法B):Rt=1.00min;MS(ESIpos):m/z=473[M+H]$^+$

[3180] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:NMe与水信号重叠,3.55-3.90(m,2H),7.25-7.31(m,2H),7.31-7.36(m,1H),7.39-7.44(m,1H),7.55-7.64(m,2H),7.71-7.78(m,1H),7.80-7.84(m,1H),8.06(d,1H),8.21(s,1H),8.77(s,1H)。

[3181] 实施例241和实施例242

[3182] 三(二苄叉丙酮)二钯(0)(81.7mg,0.079mmol)和二叔丁基(2',4',6'-三异丙基-3,4,5,6-四甲基-[1,1'-联苯]-2-基)膦(42.9mg,0.089mmol)溶解在甲苯(1.2mL)中,抽空并用氩气再填充三次,然后加热至回流(产生棕色)。在单独的烧瓶中,将2-溴-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-硝基苯磺酰胺(600mg,1.79mmol)和4-(三氟甲基)-2H-1,2,3-三唑(294mg,2.15mmol)溶解在甲苯(1.2mL)中,抽空并用氩气再填充三次,然后加入到热催化剂溶液中。加入磷酸钾(758mg,3.58mmol)并将其在回流下搅拌过夜。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用盐水溶液洗涤两次,然后用硫酸钠干燥。真空浓缩得到两种位置异构体的粗混合物,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[3183] 将来自先前步骤的中间体重新溶解在甲醇(9mL)中,加入钯炭(90mg,10%载量)并在氢气氛下将其搅拌5小时。过滤除去催化剂,然后真空浓缩。

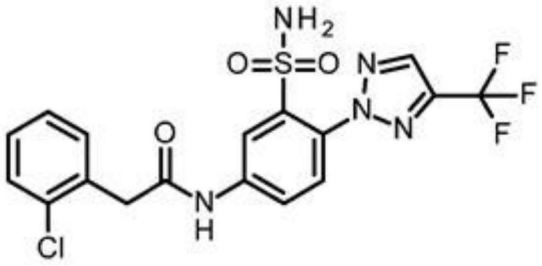
[3184] 将粗制中间体再溶解于DMF(10mL)中。加入(2-氯苯基)乙酸(383mg,2.25mmol),HATU(855mg,2.25mmol)和N,N-二异丙基乙胺(775mg,5.99mmol)并将其搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩,并用二氯甲烷和水萃取。将有机相用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,然后过滤并真空浓缩。

[3185] 将来自先前步骤的中间体重新溶解在甲醇(5mL)中,加入氨水(2.5mL,33%),然后搅拌过夜。加入第二批氨水(2mL,33%)并将其再搅拌过夜。将其真空浓缩,并通过制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化得到两个位置异构体2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基]苯基}乙酰胺(17mg,0.0370mmol,2%产率,85%纯度)和2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲

基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}乙酰胺(11mg,0.0239mmol,1%产率,90%纯度),其可在这些HPLC条件下分离。

[3186] 实施例241

[3187] 2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基]苯基}乙酰胺

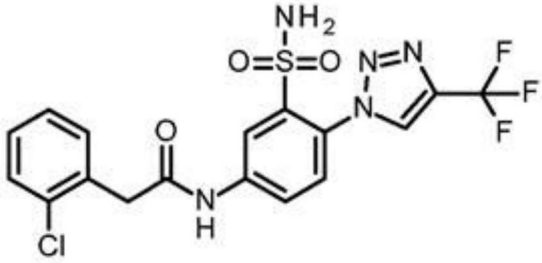
[3188] 

[3189] LC-MS(方法A):Rt=1.18min;MS(ESIpos):m/z=460[M+H]$^+$

[3190] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.93(s,2H),7.30-7.48(m,6H),7.75(d,1H),8.00(dd,1H),8.46(d,1H),8.69(s,1H),10.91(s,1H)。

[3191] 实施例242

[3192] 2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}乙酰胺

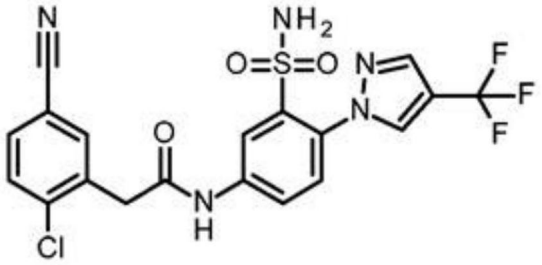
[3193] 

[3194] LC-MS(方法A):Rt=1.12min;MS(ESIpos):m/z=460[M+H]$^+$

[3195] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.94(s,2H),7.30-7.36(m,2H),7.43-7.48(m,2H),7.65(s,2H),7.67(d,1H),7.98(dd,1H),8.46(d,1H),9.16(d,1H),10.92(s,1H)。

[3196] 实施例243

[3197] 2-(2-氯-5-氰基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

[3198] 

[3199] 将2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺(50mg,0.11mmol)溶解在三氟乙酸(0.25mL)中并用N-碘琥珀酰亚胺(111mg,0.28mmol)分批处理。将反应混合物在室温下搅拌5分钟,然后在65℃下搅拌3.5小时。加入乙酸乙酯(100mL)并将其用10%硫代硫酸钠水溶液洗涤,然后用碳酸氢钠水溶液中和(至pH8),再进

行另一个用水的洗涤步骤。然后将有机相用硫酸钠干燥并真空浓缩。

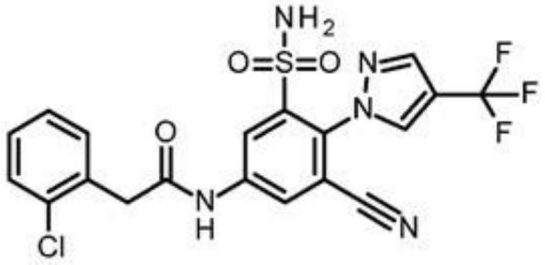
[3200] 在压力管中将其再溶于DMSO(0.5mL)中,加入氰化铜(I)(14.6mg,0.16mmol)和N,N-二甲基乙二胺(14.4mg,0.16mmol),并将密封的压力管加热至140℃维持两小时。通过制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%氨水(32%))纯化反应混合物,然后用第二制备型HPLC(Chiralpak IA 5μ250x30mm,乙醇/已烷+0.1体积%二乙胺)和第三制备型HPLC(Chiralpak IE 5μ250x30mm,乙醇/已烷+0.1体积%二乙胺)纯化得到标题化合物(5mg,0.0103mmol,9%产率,98%纯度)。

[3201] LC-MS(方法A):Rt=1.14min;MS(ESIpos):m/z=484[M+H]$^+$

[3202] ^{1}H-NMR(400MHz,氯仿-d)δ[ppm]:3.84(s,2H),7.31(d,1H),7.46-7.49(m,2H),7.61-7.64(m,1H),7.85(s,1H),7.96-7.98(m,1H),8.01(d,1H),8.14(dd,1H)。

[3203] 实施例244

[3204] 2-(2-氯苯基)-N-{3-氰基-5-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

[3205] 

[3206] 将2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基)乙酰胺(51.4mg,0.10mmol)、N-氰基-4-甲基-N-苯基苯磺酰胺,(54.5mg,0.20mmol)、三(乙腈)五甲基环戊二烯基铑(III)六氟锑酸盐(8.3mg,0.01mmol)和碳酸银(11.0mg,0.04mmol)加入到压力管中,将其用氩气冲洗,然后加入二噁烷(0.5mL)。将管密封并将反应混合物在130℃下搅拌过夜。加入水并用二氯甲烷萃取两次。有机相合并,真空浓缩并用制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%氨水(32%)纯化得到2-(2-氯苯基)-N-(3-氰基-5-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基)乙酰胺。

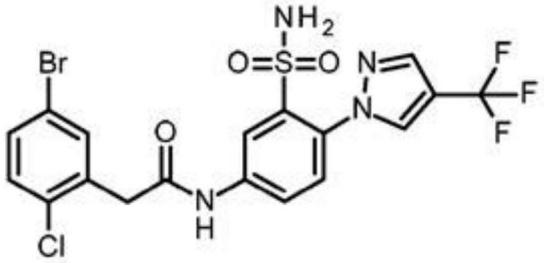
[3207] 将该中间体重新溶于甲醇(2mL)中,加入氨水(1mL,25%),然后在50℃搅拌过夜,真空浓缩并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化得到标题化合物(6.3mg,0.0130mmol,13%产率,95%纯度)。

[3208] LC-MS(方法B):Rt=0.81min;MS(ESIpos):m/z=484[M+H]$^+$

[3209] ^{1}H-NMR(400MHz,氯仿-d)δ[ppm]:3.92(s,2H),5.81(s,2H),7.31-7.36(m,2H),7.38-7.42(m,1H),7.45-7.50(m,1H),8.00(s,1H),8.02(s,1H),8.09(s,1H),8.12(d,1H),8.66(d,1H)。

[3210] 实施例245

[3211] 2-(5-溴-2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

[3212] 

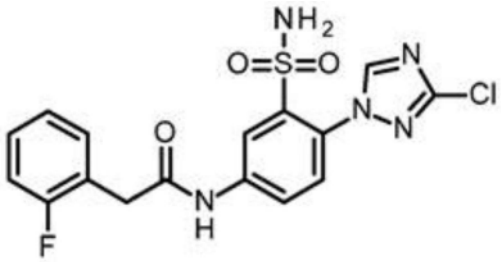
[3213] 将2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺(100mg,0.22mmol)溶解在三氟乙酸中,加入N-溴琥珀酰亚胺(48.4mg,0.27mmol)并将其在60℃下搅拌过夜。加入另一批N-溴琥珀酰亚胺(19.4mg,0.11mmol)并将其在60℃下再次搅拌过夜。加入水(1mL)和饱和碳酸氢钠溶液(1mL),并将其用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机相用盐水洗涤,干燥并真空浓缩。用制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%氨水(32%))纯化,然后用另一制备型HPLC(Chiralpak ID 5μ250x30mm,乙醇/己烷+0.1%三氟乙酸)纯化和使用1M HCl进行另一洗涤步骤得到2-(5-溴-2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺(8.3mg,0.0154mmol,7%产率,98%纯度)。

[3214] LC-MS(方法B):Rt=1.19min;MS(ESIpos):m/z=537/539$[M+H]^+$

[3215] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.93(s,2H),7.35-7.47(m,3H),7.53(dd,1H),7.60(d,1H),7.71(d,1H),7.95(dd,1H),8.17(s,1H),8.38(d,1H),8.74(s,1H),10.86(s,1H)。

[3216] 实施例246

[3217] N-[4-(3-氯-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺

[3218] 

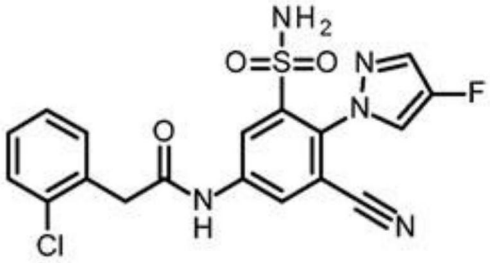
[3219] 根据通用过程GP1.2、GP2.5、GP3.3和GP4.2,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(161mg,1.03mmol)、3-氯-1H-1,2,4-三唑(201mg,1.56mmol)和(2-氟苯基)乙酸(273mg,1.77mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物并在最后用制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,然后用第二制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))和通过第三制备型HPLC(YMC Triart C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(13mg,0.0317mmol,4步的产率3%,98%纯度)。

[3220] LC-MS(方法B):Rt=0.66min;MS(ESIpos):m/z=410$[M+H]^+$

[3221] ^{1}H-NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.82(s,2H),7.15-7.23(m,2H),7.30-7.44(m,2H),7.54-7.66(m,3H),7.94(dd,1H),8.41(d,1H),8.81(s,1H),10.85(s,1H)。

[3222] 实施例247

[3223] 2-(2-氯苯基)-N-[3-氰基-4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-5-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3224] 

[3225] 将2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}-4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯基]乙酰胺(51.4mg,0.11mmol)、N-氰基-4-甲基-N-苯基苯磺酰胺,(58.7mg,0.22mmol)、三(乙腈)五甲基环戊二烯基铑(III)六氟锑酸盐(8.3mg,0.01mmol)和碳酸银(11.9mg,0.04mmol)加入到压力管中,将其用氩气冲洗,然后加入二噁烷(0.5mL)。将管密封并将反应混合物在130℃下搅拌过夜。加入水并将其用二氯甲烷萃取两次。有机相合并,真空浓缩并用制备型HPLC纯化得到2-(2-氯苯基)-N-[3-氰基-5-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}-4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯基]乙酰胺。

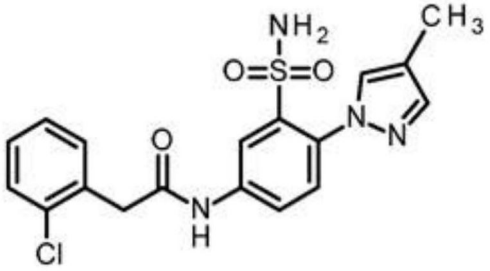
[3226] 将该中间体重新溶于甲醇(2mL)中,加入氨水(2mL),然后在50℃下搅拌过夜。加入水并将其用二氯甲烷萃取三次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥并真空浓缩。用制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%氨水(32%))纯化,随后用另一制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(4.9mg,0.0113mmol,10%产率,95%纯度)。

[3227] LC-MS(方法A):Rt=1.08min;MS(ESIpos):m/z=434[M+H]$^+$

[3228] ^{1}H-NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ[ppm]:3.94(s,2H),7.27-7.33(m,2H),7.38-7.44(m,2H),7.78(dd,1H),8.05(dd,1H),8.41(d,1H),8.56(d,1H)。

[3229] 实施例248

[3230] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3231] 

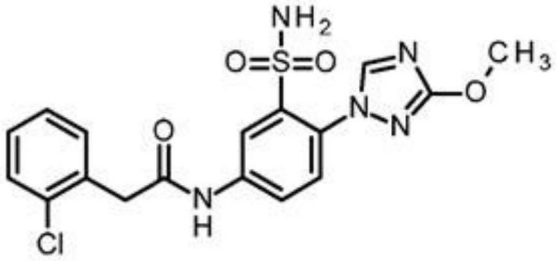
[3232] 将2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基}乙酰胺(170mg,306μmol)溶解在二氯甲烷(8mL)中并用三氟乙酸(142μL,1.84mmol)处理,然后在室温下搅拌3小时。加入另外的三氟乙酸(71μL,0.92mmol)并在室温下继续搅拌过夜。将混合物真空浓缩,并用HPLC纯化得到标题化合物(26mg,21%产率,99%纯度)。

[3233] LC-MS(方法B):Rt=1.02min;MS(ESIpos):m/z=405[M+H]$^+$

[3234] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]2.10(s,3H),3.90(s,2H),7.33(m,2H),7.45(m,2H),7.48(s,2H),7.49(d,1H),7.60(s,1H),7.87(s,1H),7.96(dd,1H),8.34(d,1H),10.75(s,1H)。

[3235] 实施例249

[3236] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3237] 

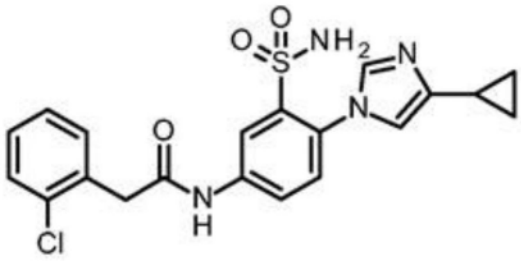
[3238] 将2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(3-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基}乙酰胺(17mg,18μmol,60%纯度)溶解在二氯甲烷(0.8mL)中并用三氟乙酸(13.7μL,178μmol)处理,然后在室温下搅拌6小时。加入另外的三氟乙酸(13.7μL,178μmol)并在室温下继续搅拌过夜。将混合物真空浓缩,并用HPLC纯化得到标题化合物(4.3mg,47%产率,82%纯度)。

[3239] LC-MS(方法B):Rt=0.73min;MS(ESIpos):m/z=422[M+H]$^+$

[3240] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]3.26(s,3H),3.90(s,2H),7.25(s,2H),7.32(m,2H),7.45(m,2H),7.49(d,1H),7.95(dd,1H),8.19(s,1H),8.34(d,1H),10.77(s,1H)。

[3241] 实施例250

[3242] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3243] 

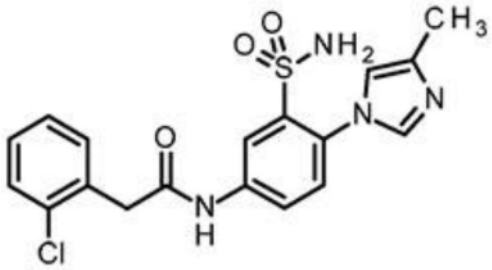
[3244] 将2-(2-氯苯基)-N-{4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}乙酰胺(35.0mg,60.2μmol)溶解在二氯甲烷(1.6mL)中并用三氟乙酸(231μL,3.0mmol)处理,然后在室温下搅拌48小时。加入另外的三氟乙酸(13.7μL,178μmol)并在室温下继续搅拌过夜。将混合物真空浓缩,并用HPLC纯化得到标题化合物(13.4mg,51%产率,99%纯度)。

[3245] LC-MS(方法D):Rt=0.84min;MS(ESIpos):m/z=431[M+H]$^+$

[3246] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]0.68(m,2H),0.78(m,2H),1.82(m,1H),3.90(s,2H),7.06(d,1H),7.32(m,2H),7.37(d,1H),7.45(m,2H),7.47(d,1H),7.50(s,2H),7.86(dd,1H),8.38(d,1H),10.75(s,1H)。

[3247] 实施例251

[3248] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3249] 

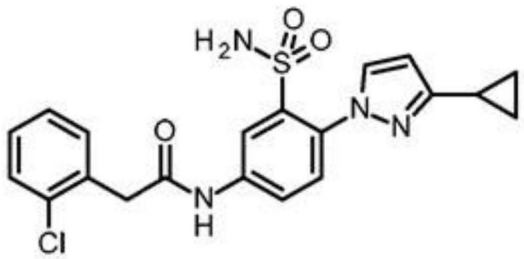
[3250] 将2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基}乙酰胺(69.5mg,125μmol)溶解在二氯甲烷(4.0mL)中并用三氟乙酸(480μL,6.3mmol)处理,然后在室温搅拌过夜。将混合物真空浓缩,并用HPLC纯化得到标题化合物(12mg,22%产率,95%纯度)。

[3251] LC-MS(方法B):Rt=0.74min;MS(ESIpos):m/z=405[M+H]$^+$

[3252] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]2.14(s,3H),3.90(s,2H),7.01(d,1H),7.32(m,2H),7.36(d,1H),7.45(m,2H),7.47(s,2H),7.60(d,1H),7.86(dd,1H),8.37(d,1H),10.76(s,1H)。

[3253] 实施例252

[3254] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-环丙基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3255] 

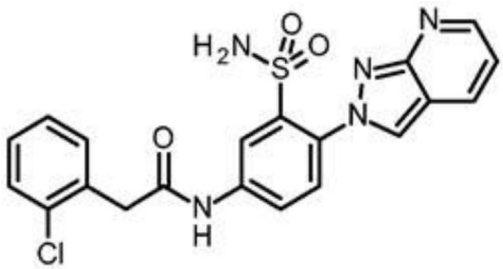
[3256] 将2-(2-氯苯基)-N-{4-(3-环丙基-1H-吡唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}乙酰胺(306mg,527μmol)溶解在二氯甲烷(6.8mL)中并用三氟乙酸(410μL,5.3mmol)处理,然后在室温搅拌过夜。将混合物真空浓缩,并用HPLC纯化得到标题化合物(12mg,5%产率,90%纯度)。

[3257] LC-MS(方法A):Rt=1.13min;MS(ESIpos):m/z=431[M+H]$^+$

[3258] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]0.69(m,2H),0.93(m,2H),1.98(m,1H),3.89(s,2H),6.23(d,1H),7.32(m,2H),7.45(m,2H),7.49(d,1H),7.54(s,2H),7.96(dd,1H),7.94(d,1H),8.33(d,1H),10.74(s,1H)。

[3259] 实施例253

[3260] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-2-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3261] 

[3262] 将2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(2H-吡唑并[3,4-b]

吡啶-2-基)苯基}乙酰胺(751mg,863μmol,68%纯度)溶解在二氯甲烷(11mL)中并用三氟乙酸(2.0mL,26mmol)处理,然后在室温下搅拌48小时。加入另外的三氟乙酸(2.66mL,34.5mmol)并在室温继续搅拌1小时。将混合物真空浓缩,并用HPLC纯化得到标题化合物(41mg,11%产率,98%纯度)。

[3263] LC-MS(方法A):Rt=0.99min;MS(ESIpos):m/z=442[M+H]$^+$

[3264] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]3.93(s,2H),7.31(s,2H),7.34(m,1H),7.35(m,2H),7.47(m,2H),7.67(d,1H),8.02(dd,1H),8.38(dd,1H),8.45(s,1H),8.45(d,1H),8.56(dd,1H),10.83(s,1H)。

[3265] 实施例254

[3266] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3267] 

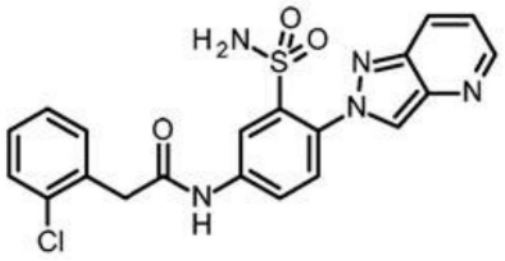
[3268] 将2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)苯基}乙酰胺(1.09g,1.84mmol)溶解在二氯甲烷(24mL)中并用三氟乙酸(1.4mL,18mmol)处理,然后在室温搅拌过夜。将混合物真空浓缩,并用HPLC纯化得到标题化合物(210mg,26%产率,99%纯度)。

[3269] LC-MS(方法A):Rt=0.78min;MS(ESIpos):m/z=442[M+H]$^+$

[3270] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]3.94(s,2H),7.33(s,2H),7.34(m,2H),7.47(m,2H),7.71(d,1H),7.87(d,1H),8.04(dd,1H),8.34(d,1H),8.49(d,1H),8.50(s,1H),8.80(s,1H),10.88(s,1H)。

[3271] 实施例255

[3272] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3273] 

[3274] 将2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基)苯基}乙酰胺(405mg,171μmol,25%纯度)溶解在二氯甲烷(2.2mL)中并用三氟乙酸(790μL,10mmol)处理,然后在室温搅拌过夜。将混合物真空浓缩,并用HPLC纯化得到标题化合物(20mg,25%产率,95%纯度)。

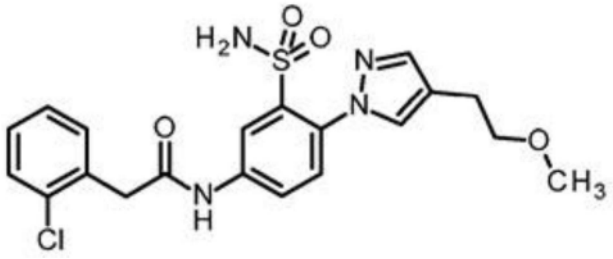
[3275] LC-MS(方法A):Rt=0.97min;MS(ESIpos):m/z=442[M+H]$^+$

[3276] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]3.93(s,2H),7.32(s,2H),7.34(m,2H),7.44(dd,1H),7.46(m,2H),7.63(d,1H),7.82(ddd,1H),8.03(dd,1H),8.46(d,1H),8.58(d,1H),8.63

(dd,1H),10.86(s,1H)。

[3277] 实施例256

[3278] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[3279] 

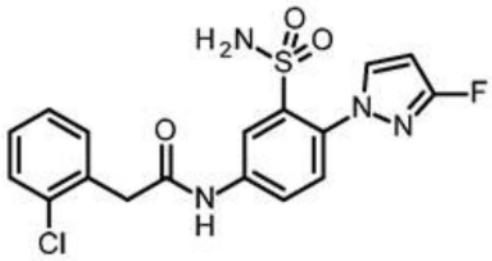
[3280] 将2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-[4-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺(551mg,570μmol,62%纯度)溶解在二氯甲烷(7.3mL)中并用三氟乙酸(2.2mL,28mmol)处理,然后在室温搅拌过夜。将混合物真空浓缩,并用HPLC纯化得到标题化合物(203mg,74%产率,94%纯度)。

[3281] LC-MS(方法A):Rt=1.02min;MS(ESIpos):m/z=449[M+H]$^+$

[3282] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]2.72(t,2H),3.28(s,3H),3.52(t,2H),3.89(s,2H),7.33(m,2H),7.45(m,2H),7.47(s,2H),7.50(d,1H),7.65(s,1H),7.92(s,1H),7.97(dd,1H),8.34(d,1H),10.75(s,1H)。

[3283] 实施例257

[3284] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3285] 

[3286] 将2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(3-氟-1H-吡唑-1-基)苯基}乙酰胺(840mg,601μmol,40%纯度)溶解在二氯甲烷(7.7mL)中并用三氟乙酸(2.3mL,30mmol)处理,然后在室温搅拌过夜。将混合物真空浓缩,并用HPLC纯化得到标题化合物(36mg,14%产率,95%纯度)。

[3287] LC-MS(方法B):Rt=0.93min;MS(ESIpos):m/z=409[M+H]$^+$

[3288] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]3.90(s,2H),6.26(dd,1H),7.33(m,2H),7.39(s,2H),7.45(m,2H),7.53(d,1H),7.95(dd,1H),7.98(dd,1H),8.36(d,1H),10.79(s,1H)。

[3289] 实施例258

[3290] 2-(2-氯苯基)-N-(4-{4-[(2,2-二氟乙基)氨基]-1H-吡唑-1-基}-3-氨磺酰基苯基)乙酰胺

[3291] 

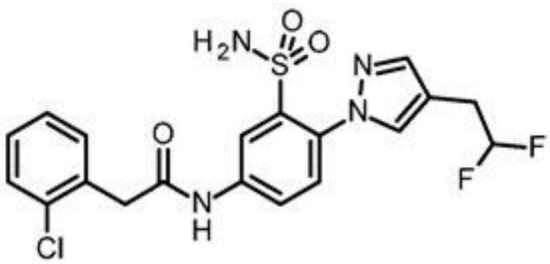
[3292] 将2-(2-氯苯基)-N-(4-{4-[(2,2-二氟乙基)氨基]-1H-吡唑-1-基}-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基)乙酰胺(190mg,184μmol,60％纯度)溶解在二氯甲烷(2.4mL)中并用三氟乙酸(710μL,9.2mmol)处理,然后在室温搅拌过夜。将混合物真空浓缩,并用HPLC纯化得到标题化合物(13mg,14％产率,90％纯度)。

[3293] LC-MS(方法A):Rt＝0.97min;MS(ESIpos):m/z＝470[M+H]$^+$

[3294] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]3.34(m,2H),3.89(s,2H),5.18(t,1H),6.12(tt,1H),7.32(m,2H),7.41(d,1H),7.45(m,2H),7.48(s,2H),7.49(d,1H),7.56(d,1H),7.95(dd,1H),8.32(d,1H),10.71(s,1H)。

[3295] 实施例259

[3296] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[3297] 

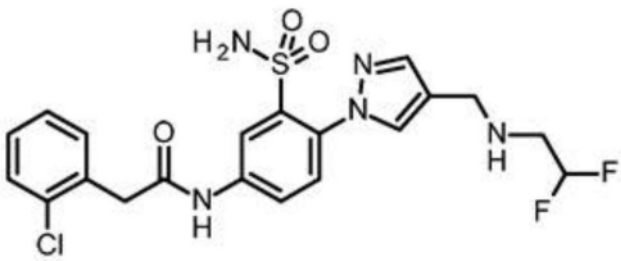
[3298] 将2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-1-基]-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}乙酰胺(336mg,222μmol,40％纯度)溶解在二氯甲烷(4.3mL)中并用三氟乙酸(860μL,11mmol)处理,然后在室温搅拌过夜。将混合物真空浓缩,并用HPLC纯化得到标题化合物(66mg,62％产率,95％纯度)。

[3299] LC-MS(方法A):Rt＝1.08min;MS(ESIpos):m/z＝455[M+H]$^+$

[3300] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]3.12(td,2H),6.22(tt,1H),7.33(m,2H),7.45(m,2H),7.45(s,2H),7.50(d,1H),7.70(s,1H),7.97(dd,1H),8.02(s,1H),8.35(d,1H),10.77(s,1H)。

[3301] 实施例260

[3302] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-{[(2,2-二氟乙基)氨基]甲基}-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3303] 

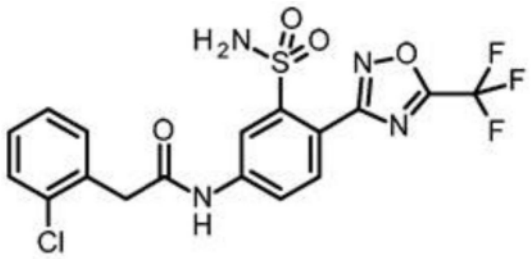
[3304] 将{[1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}(2,2-二氟乙基)氨基甲酸叔丁酯(75.0mg,102μmol)溶解在二氯甲烷(3.0μL)中并用三氟乙酸(390μL,5.1mmol)处理,然后在室温搅拌过夜。将混合物真空浓缩,并用HPLC纯化得到标题化合物(9mg,16%产率,90%纯度)。

[3305] LC-MS(方法A):Rt=0.79min;MS(ESIpos):m/z=484[M+H]$^+$

[3306] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]2.87(td,2H),3.68(s,2H),3.90(s,2H),6.01(tt,1H),7.33(m,2H),7.45(m,2H),7.46(s,2H),7.51(d,1H),7.71(s,1H),7.97(s,1H),7.97(dd,1H),8.34(d,1H),10.76(s,1H)。

[3307] 实施例261

[3308] 2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基}乙酰胺

[3309] 

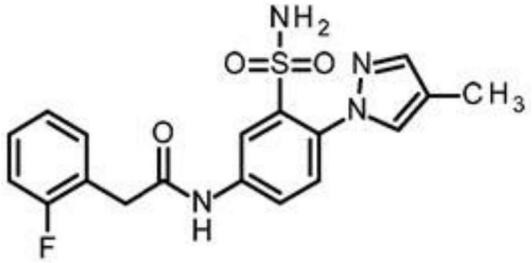
[3310] 将2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基}乙酰胺(112mg,156μmol,85%纯度)溶解在二氯甲烷(3.0mL)中并用三氟乙酸(600μL,7.8mmol)处理,然后在室温搅拌过夜。将混合物真空浓缩,并用HPLC纯化得到标题化合物(8mg,10%产率,90%纯度)。

[3311] LC-MS(方法A):Rt=1.19min;MS(ESIpos):m/z=461[M+H]$^+$

[3312] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]3.93(s,2H),7.33(m,2H),7.44(m,2H),7.46(m,2H),7.75(d,1H),8.00(dd,1H),8.45(d,1H),10.90(s,1H)。

[3313] 实施例262

[3314] 2-(2-氟苯基)-N-[4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3315] 

[3316] 将N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺(599mg,65%纯度,1.003mmol)溶解在二氯甲烷(29mL)中并用三氟乙酸(514μL,6.67mmol)处理,然后在室温搅拌过夜。加入另外的三氟乙酸(257μL,334μmol)并在室温继续搅拌2小时。将混合物真空浓缩,并用HPLC纯化得到标题化合物(85mg,96%纯度)。

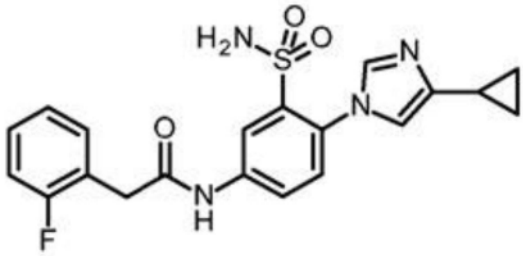
[3317] LC-MS(方法D):Rt=1.02min;MS(ESIpos):m/z=389[M+H]$^+$

[3318] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]2.09(s,3H),3.79(s,2H),7.18(m,1H),7.19(m,1H),7.33(m,1H),7.41(ddd,1H),7.48(s,2H),7.49(d,1H),7.60(s,1H),7.87(s,1H),7.96

(dd,1H),8.33(d,1H),10.73(s,1H)。

[3319] 实施例263

[3320] N-[4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺

[3321] 

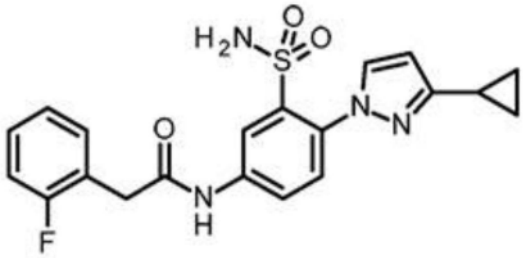
[3322] 将N-{4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺(50.0mg,44.3μmol,50%纯度)溶解在二氯甲烷(280μL)中并用三氟乙酸(170μL,2.2mmol)处理,然后在室温搅拌过夜。将混合物真空浓缩并经HPLC纯化得到标题化合物(2.3mg,11%产率,90%纯度)。

[3323] LC-MS(方法B):Rt=0.74min;MS(ESIpos):m/z=415[M+H]$^+$

[3324] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]0.68(m,2H),0.78(m,2H),1.82(m,1H),3.79(s,2H),7.06(d,1H),7.18(m,1H),7.19(m,1H),7.33(m,1H),7.39(m,1H),7.37(d,1H),7.50(s,2H),7.57(d,1H),7.85(dd,1H),8.37(d,1H),10.73(s,1H)。

[3325] 实施例264

[3326] N-[4-(3-环丙基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺

[3327] 

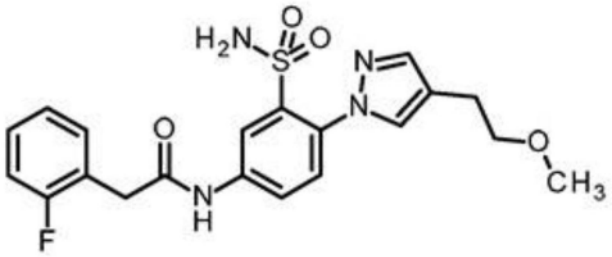
[3328] 将N-{4-(3-环丙基-1H-吡唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺乙酰胺(507mg,494μmol,55%纯度)溶解在二氯甲烷(3.2mL)中并用三氟乙酸(230μL,3.0mmol)处理,然后在室温搅拌过夜。加入另外的三氟乙酸(799μL,10.4mmol)并在室温继续搅拌4小时。将混合物真空浓缩并经HPLC纯化得到标题化合物(115mg,53%产率,95%纯度)。

[3329] LC-MS(方法A):Rt=1.09min;MS(ESIpos):m/z=415[M+H]$^+$

[3330] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]0.69(m,2H),0.93(m,2H),1.98(m,1H),3.79(s,2H),6.24(d,1H),7.18(m,1H),7.19(m,1H),7.33(m,1H),7.40(m,1H),7.49(d,1H),7.53(s,2H),7.95(dd,1H),7.94(d,1H),8.23(d,1H),10.72(s,1H)。

[3331] 实施例265

[3332] 2-(2-氟苯基)-N-{4-[4-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[3333] 

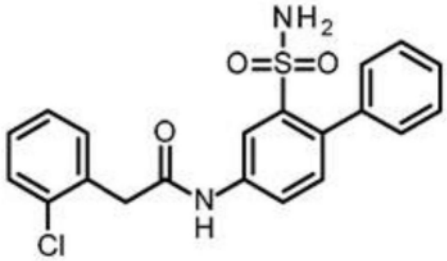
[3334] 将N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-[4-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺(500mg,566μmol,66%纯度)溶解在二氯甲烷(7.3mL)中并用三氟乙酸(2.2mL,28mmol)处理,然后在室温搅拌过夜。将混合物真空浓缩并经HPLC纯化得到标题化合物(197mg,72%产率,90%纯度)。

[3335] LC-MS(方法A):Rt=1.06min;MS(ESIpos):m/z=433[M+H]$^+$

[3336] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]2.72(t,2H),3.28(s,3H),3.52(t,2H),3.79(s,2H),7.18(m,1H),7.19(m,1H),7.33(m,1H),7.40(ddd,1H),7.47(s,2H),7.50(d,1H),7.65(s,1H),7.92(s,1H),7.96(dd,1H),8.34(d,1H),10.73(s,1H)。

[3337] 实施例266

[3338] 2-(2-氯苯基)-N-(2-氨磺酰基联苯-4-基)乙酰胺

[3339] 

[3340] 将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(300mg,776μmol)和苯基硼酸(113mg,931μmol)溶解在DMF(10ml)中,然后加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(127mg,155μmol)和碳酸钾水溶液(1.2ml,1.0M,1.2mmol)。将反应在120℃下在微波中加热1小时。然后,加入乙酸乙酯并用水洗涤。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥,减压除去溶剂,粗产物用硅胶色谱(Biotage,己烷/乙酸乙酯1/1)纯化,得到N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-硝基联苯-2-磺酰胺260mg(99%纯度,78%产率)。

[3341] LC-MS(方法A):Rt=1.33min;MS(ESIneg):m/z=427[M-H]$^-$

[3342] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.62(s,3H),3.68(s,3H),3.91(s,2H),6.28-6.37(m,2H),6.96(d,1H),7.33-7.41(m,2H),7.41-7.47(m,3H),7.54(d,1H),7.96(s,1H),8.33(dd,1H),8.50(d,1H)。

[3343] 将N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-硝基联苯-2-磺酰胺(260mg,607μmol)溶解在THF(15ml)中,加入钯炭(10%载量,6.46mg,60.7μmol)。将烧瓶抽空并用氢气(1巴)吹扫,,在室温下继续搅拌直至反应完成。将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

[3344] 将4-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)联苯-2-磺酰胺(90.0mg,226μmol)溶解在DMF(4.0ml)中,并加入(2-氯苯基)乙酸(46.2mg,271μmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(190μl,1.1mmol)和HATU(129mg,339μmol)。将反应混合物在50℃下加热16小时。之后,减压除去

溶剂,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

[3345] 将2-(2-氯苯基)-N-{2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]联苯-4-基}乙酰胺(490mg,889μmol)溶解在二氯甲烷(2ml)中并用三氟甲磺酸(2.0ml,26mmol)处理。将反应在室温下搅拌直至反应完成。蒸发溶剂并将粗产物溶解在乙酸乙酯中,加入NaOH/NaCl水溶液(30g/5g,在90g水中)。分离各相,水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥,减压除去溶剂并将粗产物用HPLC色谱(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物(43mg,97%纯度,3步的产率12%)。

[3346] LC-MS(方法A):Rt=1.13min;MS(ESIpos):m/z=401[M+H]$^+$

[3347] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.89(s,2H),7.04(s,2H),7.24(d,1H),7.30-7.35(m,2H),7.35-7.40(m,5H),7.42-7.48(m,2H),7.82(dd,1H),8.34(d,1H),10.60(s,1H)。

[3348] 实施例267

[3349] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[3350] 

[3351] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(200mg,436μmol)、1-(环丙基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(216mg,872μmol)、二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(15.3mg,21.8μmol)、氟化钾(50.7mg,872μmol)和三苯基膦(5.72mg,21.8μmol)溶解在正丙醇(3.6ml)中。然后,加入氟化钾(50.7mg,872μmol)和碳酸钾水溶液(540μl,2.0M,1.1mmol),将溶液用氩气吹扫5分钟。将反应混合物在80℃下加热3小时。将粗产物用硅藻土过滤并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

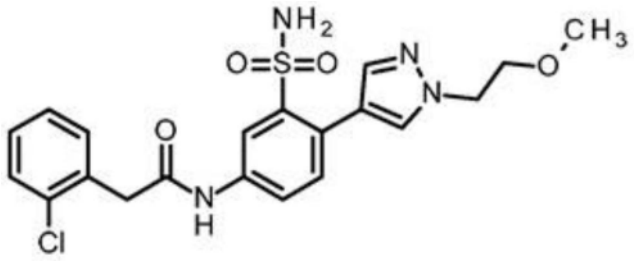
[3352] 将2-(2-氯苯基)-N-(4-[1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)乙酰胺(240mg,480μmol)溶解在甲醇(4.9ml)中,加入32%氢氧化钠水溶液(210μl,7.2mmol)。将反应在80℃下加热直至反应完成并减压除去溶剂。将粗产物在二氯甲烷和水之间分配,有机相合并,并用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到最终化合物(9.20mg,95%纯度,2步的产率4%)。

[3353] LC-MS(方法B):Rt=1.00min;MS(ESIpos):m/z=445[M+H]$^+$

[3354] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=0.30-0.43(m,2H),0.50-0.59(m,2H),1.21-1.34(m,1H),3.88(s,2H),3.99(d,2H),7.16(s,2H),7.29-7.39(m,2H),7.41-7.50(m,3H),7.70(d,1H),7.78-7.86(m,1H),8.01-8.09(m,1H),8.28-8.35(m,1H),10.57(s,1H)。

[3355] 实施例268

[3356] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[3357] 

[3358] 将5-氨基-2-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]苯磺酰胺(190mg,641μmol)溶解在DMF(4.5ml)中,并加入HATU(390mg,1.03mmol)、N,N-二异丙基乙胺(560μl,3.2mmol)和(2-氯苯基)乙酸(131mg,769μmol)。将反应混合物在50℃下搅拌18小时。然后,加入水和二氯甲烷,分离各相,合并有机相用沃特曼过滤器干燥。减压除去溶剂,粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(70.0mg,95%纯度,23%产率)。

[3359] LC-MS(方法B):Rt=0.92min;MS(ESIpos):m/z=449[M+H]$^+$

[3360] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.24(s,3H),3.70(t,2H),3.87(s,2H),4.28(t,2H),7.08(s,2H),7.27-7.37(m,2H),7.40-7.50(m,3H),7.70(m,1H),7.81(dd,1H),8.00(m,1H),8.32(d,1H),10.56(s,1H)。

[3361] 实施例269

[3362] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[3363] 

[3364] 将4-[4-(4-氨基-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(190mg,451μmol)溶解在DMF(3.2ml)中,并加入(2-氯苯基)乙酸(92.3mg,541μmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(390μl,2.3mmol)和HATU(274mg,721μmol)。将反应在50℃下搅拌18小时。加入水和二氯甲烷。分离各相,水相用二氯甲烷洗涤。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

[3365] 将4-[4-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(260mg,453μmol)溶解在二氯甲烷(2.7ml)中,加入三氟乙酸(1.7ml,23mmol),在室温下继续搅拌直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物与甲苯共蒸馏两次。在HPLC纯化(首先:Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%);然后Waters XBrigde C185μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)后得到纯的标题化合物(2.6mg,96%纯度,3步的产率2%)。

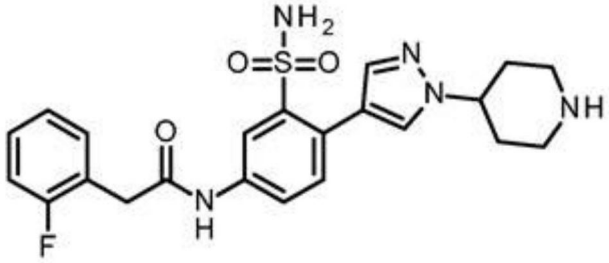
[3366] LC-MS(方法B):Rt=0.87min;MS(ESIneg):m/z=472[M-H]$^-$

[3367] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.87-2.03(m,2H),2.04-2.13(m,2H),2.73-2.86(m,2H),3.15-3.23(m,2H),3.88(s,2H),4.25-4.38(m,1H),7.21(s,2H),7.25-7.38(m,2H),7.41-7.50(m,3H),7.74(s,1H),7.82(dd,1H),8.07(s,1H),8.29-8.36(m,2H),10.61

(s,1H)。

[3368] 实施例270

[3369] 2-(2-氟苯基)-N-{4-[1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[3370] 

[3371] 将4-[4-(4-氨基-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(190mg,451μmol)溶解在DMF(3.7ml)中,并加入(2-氟苯基)乙酸(83.4mg,541μmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(390μl,2.3mmol)和HATU(274mg,721μmol)。将反应在50℃下搅拌18小时。然后加入水和二氯甲烷。分离各相,水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

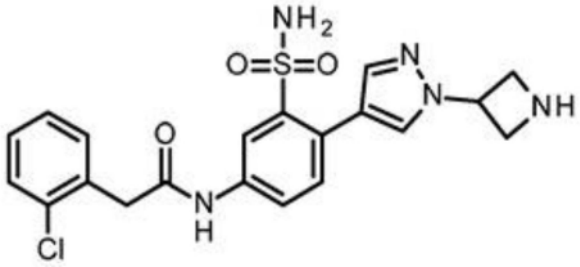
[3372] 将4-[4-(4-{[(2-氟苯基)乙酰基]氨基}-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(250mg,448μmol)溶解在二氯甲烷(2.6ml)中,加入三氟乙酸(1.7ml,22mmol),在室温下继续搅拌直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物与甲苯共蒸馏两次。在HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))后得到纯的标题化合物(13.6mg,90%纯度,3步的产率12%)。

[3373] LC-MS(方法B):Rt=0.81min;MS(ESIneg):m/z=456[M-H]$^-$

[3374] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.74-1.96(m,2H),1.96-2.09(m,2H),2.63-2.75(m,2H),3.06-3.17(m,2H),3.77(s,2H),4.17-4.32(m,1H),7.13-7.23(m,4H),7.26-7.48(m,3H),7.72(s,1H),7.81(dd,1H),8.05(s,1H),8.31(d,1H),10.55(s,1H),10.51-10.61(m,1H)。

[3375] 实施例271

[3376] N-{4-[1-(氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}-2-(2-氯苯基)乙酰胺

[3377] 

[3378] 将2-氯-N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-硝基苯磺酰胺(170mg,583μmol)和3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(305mg,874μmol)溶解在正丙醇(7.8ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(20.5mg,29.1μmol)、三苯基膦(7.64mg,29.1μmol)和碳酸钾水溶液(730μl,2.0M,1.5mmol)。将溶液用氩气吹扫5分钟并将反应在80℃下加热16小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,将粗产物与THF共蒸馏,且不经进一步纯化用于下一步骤中。

[3379] 将3-[4-(4-硝基-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(250mg,590μmol)溶解在THF(59ml)/甲醇(50ml)中,然后用氮气冲洗烧瓶。加入钯炭(10%载量,64.1mg,602μmol)并将烧瓶抽空,然后用氢气(1巴)冲洗。在室温下继续搅拌4小时。将反应混合物用硅藻土过滤并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

[3380] 将3-[4-(4-氨基-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(230mg,585μmol)溶解在DMF(4.1ml)中,并加入(2-氯苯基)乙酸(120mg,701μmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(510μl,2.9mmol)和HATU(356mg,935μmol)。将反应在50℃下搅拌18小时。然后加入水和二氯甲烷。分离各相,水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

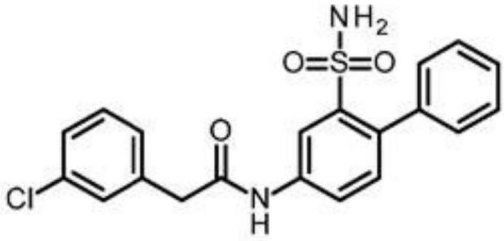
[3381] 将3-[4-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(150mg,275μmol)溶解在二氯甲烷(1.6ml)中,并加入三氟乙酸(1.1ml,14mmol),在室温下继续搅拌直至反应完成。加入二氯甲烷和水。分离各相,水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。将粗产物与甲苯共蒸馏,在用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,甲醇/水+0.2%氨水(32%),然后Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化后得到纯产物(4.90mg,90%纯度,3步的产率4%)。

[3382] LC-MS(方法I):Rt=1.05min;MS(ESIneg):m/z=444[M-H]$^-$

[3383] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.87(s,2H),3.94-4.04(m,2H),4.07-4.18(m,2H),5.23-5.35(m,1H),7.09-7.28(m,2H),7.29-7.35(m,2H),7.41-7.48(m,3H),7.76-7.88(m,2H),8.12(s,1H),8.28-8.38(m,2H),10.61(s,1H)。

[3384] 实施例272

[3385] 2-(3-氯苯基)-N-(2-氨磺酰基联苯-4-基)乙酰胺

[3386] 

[3387] 将4-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)联苯-2-磺酰胺(75.0mg,188μmol)溶解在DMF(1.5ml)中,并加入(3-氯苯基)乙酸(38.5mg,226μmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(160μl,940μmol)和HATU(107mg,282μmol)。将反应在60℃下搅拌2小时。减压除去溶剂,粗产物无需进一步纯化即可使用。

[3388] 将2-(3-氯苯基)-N-{2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]联苯-4-基}乙酰胺(340mg,617μmol)溶解在二氯甲烷(1.9ml)中,并加入三氟乙酸(1.9ml,24mmol),在室温下继续搅拌直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物溶解于乙酸乙酯中并用氢氧化钠/氯化钠水溶液(30g/5g,在90g水中)洗涤。分离各相,水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物(41.7mg,98%纯度,2步的产率17%)。

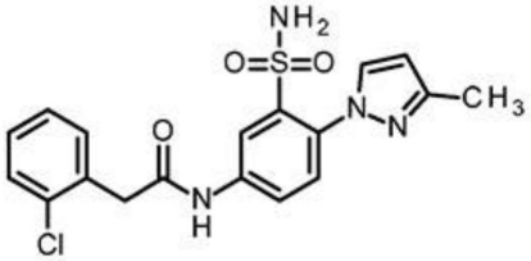
[3389] LC-MS(方法A):Rt=1.16min;MS(ESIneg):m/z=399[M-H]$^-$

[3390] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.73(s,2H),7.07(s,2H),7.24(d,1H),7.29-

7.40(m,8H),7.43(s,1H),7.80-7.86(m,1H),8.31(d,1H),10.57(s,1H)。

[3391] 实施例273

[3392] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3393] 

[3394] 将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、3-甲基-1H-吡唑(159mg,1.94mmol)和碳酸钾(536mg,3.88mmol)溶解在乙腈(15ml)中,将反应在100℃下搅拌过夜。减压除去溶剂,加入水和二氯甲烷。分离各相,水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

[3395] 将N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.16mmol)溶解在乙酸乙酯/乙醇(1/1,40ml)中,并用氮气冲洗烧瓶。加入钯炭(10%载量,123mg,116μmol)并将烧瓶抽空,然后用氢气(1巴)冲洗。在室温下继续搅拌18小时。将反应混合物用硅藻土过滤并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

[3396] 将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺(410mg,1.02mmol)溶解在DMF(30ml)中,并加入(2-氯苯基)乙酸(209mg,1.22mmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(890μl,5.1mmol)和HATU(799mg,2.04mmol)。将反应在50℃下搅拌3小时。减压除去溶剂,加入乙酸乙酯和水。分离各相,水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用硅胶色谱(Biotage,己烷/乙酸乙酯)纯化,得到80mg(3步的产率14%)。

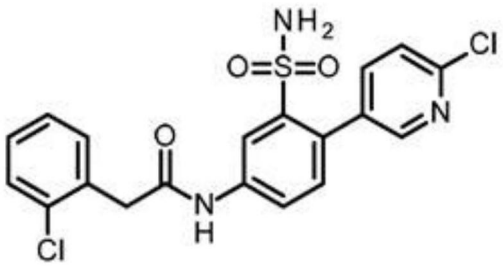
[3397] 将2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基}乙酰胺(80.0mg,144μmol)溶解在二氯甲烷(2.0ml)中,并加入三氟乙酸(1.5ml,19mmol),在室温下继续搅拌直至反应完成。减压除去溶剂,在用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化后得到纯的标题化合物(9.00mg,95%纯度,15%产率)。

[3398] LC-MS(方法B):Rt=0.98min;MS(ESIneg):m/z=403[M-H]$^-$

[3399] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.27(s,3H),3.90(s,2H),6.31(d,1H),7.27-7.37(m,2H),7.43-7.50(m,2H),7.52(s,2H),7.86-8.08(m,2H),8.35(d,1H),10.75(s,1H)。

[3400] 实施例274

[3401] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3402] 

[3403] 将2-溴-N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-硝基苯磺酰胺(632mg,1.88mmol)和2-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(450mg,1.88mmol)溶解在正丙醇(35ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(66.1mg,93.9μmol)和三苯基膦(24.6mg,93.9μmol)。将溶液用氩气吹扫5分钟,加入碳酸钾水溶液(5.6ml,1.0M,5.6mmol)。将反应在100℃下加热3小时。然后将混合物用硅藻土过滤,除去溶剂,加入乙酸乙酯和水。分离各相,水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

[3404] 将2-(6-氯吡啶-3-基)-N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-硝基苯磺酰胺(660mg,1.79mmol)溶解在THF(50ml)中,并用氮气冲洗烧瓶。加入铂炭(5%载量,698mg,179μmol)并将烧瓶抽空,然后用氢气(1巴)冲洗。在室温下继续搅拌2小时。再次加入铂炭(698mg,179μmol)并继续搅拌2小时。将反应混合物用硅藻土过滤并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

[3405] 将5-氨基-2-(6-氯吡啶-3-基)-N-[(二甲基氨基)甲叉]苯磺酰胺(630mg,1.86mmol)溶解在DMF(25ml)中,并加入(2-氯苯基)乙酸(381mg,2.23mmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(1.6ml,9.3mmol)和HATU(1.41g,3.72mmol)。将反应在50℃下搅拌16小时。加入水和乙酸乙酯。分离各相,水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用硅胶色谱(Biotage,2%梯度的乙醇/二氯甲烷)纯化,得到100mg(3步的产率11%)。

[3406] LC-MS(方法B):Rt=1.15min;MS(ESIneg):m/z=489[M-H]$^-$。

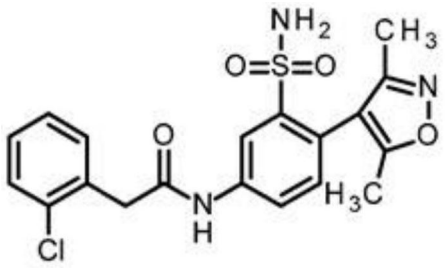
[3407] 将2-(2-氯苯基)-N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-{[(二甲基氨基)甲叉]-氨磺酰基}苯基]乙酰胺(100mg,204μmol)溶解在甲醇(30ml)中并用25%氨水溶液(30ml)在室温下处理,直至反应完成。减压除去溶剂并将粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(4.90mg,95%纯度,5%产率)。

[3408] LC-MS(方法B):Rt=1.01min;MS(ESIneg):m/z=434[M-H]$^-$

[3409] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.90(s,2H),7.26-7.36(m,3H),7.39(s,2H),7.43-7.50(m,2H),7.53(d,1H),7.84(ddd,2H),8.36(dd,2H),10.70(s,1H)。

[3410] 实施例275

[3411] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3412] 

[3413] 将2-溴-N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-硝基苯磺酰胺(400mg,1.19mmol)和(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)硼酸(335mg,2.38mmol)溶解在正丙醇(110ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(41.9mg,59.5μmol)、三苯基膦(21.6mg,59.5μmol)和碳酸钾水溶液(1.8ml,2.0M,3.6mmol)。将反应在120℃下在微波中搅拌1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,将粗产物与甲醇共蒸馏,不经进一步纯化用于下一步骤中。

[3414] 将2-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-5-硝基苯磺酰胺(450mg,1.51mmol)溶解在甲醇(69ml)中,并用氮气冲洗烧瓶。加入钯炭(10%载量,164mg,1.54mmol)并将烧瓶抽空,然后用氢气(1巴)冲洗。在室温下继续搅拌4小时。将反应混合物用硅藻土过滤并减压除去溶剂。将粗产物与THF共蒸馏,不经进一步纯化用于下一步骤中。

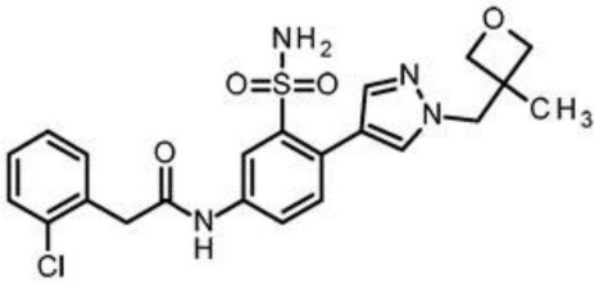
[3415] 将5-氨基-2-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)苯磺酰胺(200mg,748μmol)溶解在DMF(5.3ml)中,并加入(2-氯苯基)乙酸(153mg,898μmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(620μl,3.7mmol)和HATU(455mg,1.20mmol)。将反应在50℃下搅拌4小时,然后加入水和二氯甲烷。分离各相,水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。在HPLC纯化(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,甲醇/水+0.2%氨水(32%))后得到纯的产物(28.4mg,95%纯度,3步的产率9%)。

[3416] LC-MS(方法J):Rt=0.99min;MS(ESIneg):m/z=418[M-H]$^-$

[3417] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.94(s,3H),2.12(s,3H),3.89(s,2H),7.22(d,1H),7.29-7.38(m,4H),7.42-7.48(m,2H),7.85(dd,1H),8.34(d,1H),10.67(s,1H)。

[3418] 实施例276

[3419] 2-(2-氯苯基)-N-(4-{1-[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-3-氨磺酰基苯基)乙酰胺

[3420] 

[3421] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(225mg,490μmol)和1-[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(273mg,981μmol)溶解在正丙醇(9.0ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(17.3mg,24.5μmol)、三苯基膦(6.43mg,24.5μmol)和氟化钾(6.55mg,113μmol)。将溶液用氩气吹扫5分钟,加入碳酸钾水溶液(610μl,2.0M,1.2mmol)。将反应在微波中在100℃下加热1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

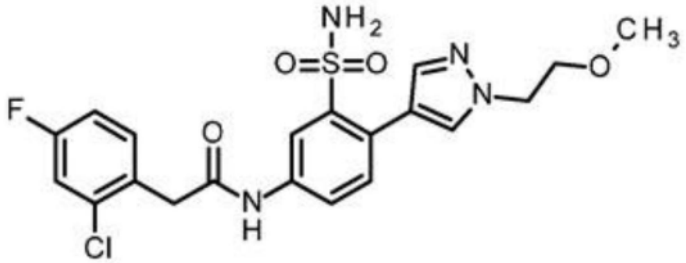
[3422] 将2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-{1-[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-基}苯基)乙酰胺(270mg,509μmol)溶解在甲醇(5.2ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(300μl)在50℃下处理,直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。分离各相,合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物(20.8mg,95%纯度,2步的产率8%)。

[3423] LC-MS(方法A):Rt=0.99min;MS(ESIneg):m/z=473[M-H]$^-$

[3424] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.17(s,3H),3.88(s,2H),4.25(d,2H),4.36(s,2H),4.61(d,2H),7.13(s,2H),7.26-7.39(m,2H),7.39-7.50(m,3H),7.69-7.71(m,1H),7.82(dd,1H),8.03(s,1H),8.33(d,1H),10.58(s,1H)。

[3425] 实施例277

[3426] 2-(2-氯-4-氟苯基)-N-{4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[3427] 

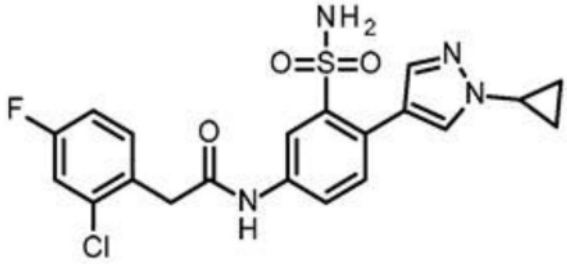
[3428] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯-4-氟苯基)乙酰胺(250mg,524μmol)和1-(2-甲氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(264mg,1.05mmol)溶解在正丙醇(9.6ml)中,加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(18.5mg,26.2μmol)和三苯基膦(6.88mg,26.2μmol)。将溶液用氩气吹扫5分钟,加入碳酸钾水溶液(660μl,2.0M,1.3mmol)。将反应在微波(5巴/25W)中在120℃下加热1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂并将粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(37.8mg,95%纯度,15%产率)。

[3429] LC-MS(方法B):Rt=0.93min;MS(ESIneg):m/z=465[M-H]$^-$

[3430] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.25(s,3H),3.71(t,2H),3.87(s,2H),4.28(t,2H),7.09(s,2H),7.23(td,1H),7.43-7.52(m,3H),7.71(s,1H),7.81(dd,1H),8.01(s,1H),8.32(d,1H),10.57(s,1H)。

[3431] 实施例278

[3432] 2-(2-氯-4-氟苯基)-N-[4-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3433] 

[3434] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯-4-氟苯基)乙酰胺(250mg,524μmol)和1-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(246mg,1.05mmol)溶解在正丙醇(9.6ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(18.5mg,26.2μmol)和三苯基膦(6.88mg,26.2μmol)。将溶液用氩气吹扫5分钟,加入碳酸钾水溶液(660μl,2.0M,1.3mmol)。将反应在微波(2巴/25W)中在120℃下加热1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物溶解在甲醇(5ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(0.2ml)在80℃下处理,直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。分离各相,合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(38.2mg,95%纯度,2步的产率15%)。

[3435] LC-MS(方法B):Rt＝0.98min;MS(ESIneg):m/z＝447[M-H]$^-$

[3436] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]＝0.94-1.01(m,2H),1.05-1.11(m,2H),3.74(tt,1H),3.87(s,2H),7.17-7.25(m,3H),7.41-7.52(m,3H),7.67(s,1H),7.80(dd,1H),8.04(s,1H),8.31(d,1H),10.57(s,1H)。

[3437] 实施例279

[3438] 2-(2-氯苯基)-N-(3-氨磺酰基-4-{1-[2-(三氟甲氧基)乙基]-1H-吡唑-4-基}苯基)乙酰胺

[3439] 

[3440] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(250mg,545μmol)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-[2-(三氟甲氧基)乙基]-1H-吡唑(334mg,1.09mmol)溶解在正丙醇(10ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(19.2mg,27.2μmol)和三苯基膦(7.15mg,27.2μmol)。将溶液用氩气吹扫5分钟,加入碳酸钾水溶液(680μl,2.0M,1.4mmol)。将反应在80℃下加热18小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

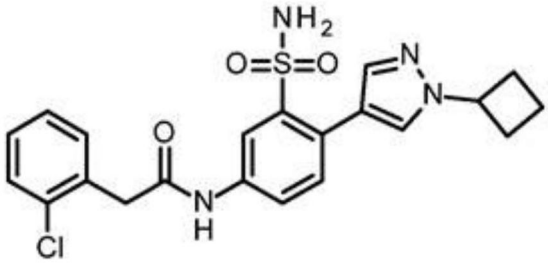
[3441] 将2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-{1-[2-(三氟甲氧基)乙基]-1H-吡唑-4-基}苯基)乙酰胺(250mg,448μmol)溶解在甲醇(4.6ml)中并用32％氢氧化钠水溶液(0.2ml)在室温下处理,直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。分离各相,合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2％氨水(32％))纯化,得到标题化合物(1.60mg,95％纯度,2步的产率1％)。

[3442] LC-MS(方法B):Rt＝1.06min;MS(ESIneg):m/z＝501[M-H]$^-$

[3443] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]＝3.88(s,2H),4.48(s,4H),7.14(s,2H),7.28-7.37(m,2H),7.41-7.49(m,3H),7.76(s,1H),7.82(dd,1H),8.07(s,1H),8.33(d,1H),10.59(s,1H)。

[3444] 实施例280

[3445] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3446] 

[3447] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(225mg,490μmol)和(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)硼酸(163mg,981μmol)溶解在正丙醇(9.0ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(17.3mg,24.5μmol)、三

苯基膦(6.43mg,24.5μmol)和氟化钾(6.55mg,113μmol)。将溶液用氩气吹扫5分钟,加入碳酸钾水溶液(610μl,2.0M,1.2mmol)。将反应在微波中在100℃下加热1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

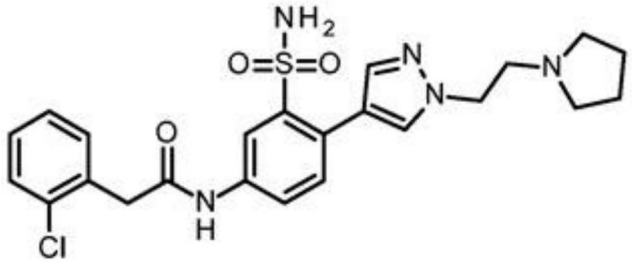
[3448] 将2-(2-氯苯基)-N-[4-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基]乙酰胺(250mg,500μmol)溶解在甲醇(5.1ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(0.2ml)在80℃下处理,直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。分离各相,合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Chromatorex C-1810μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物(71.8mg,95%纯度,2步的产率31%)。

[3449] LC-MS(方法A):Rt=1.10min;MS(ESIneg):m/z=443[M-H]$^-$.

[3450] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.74-1.84(m,2H),2.35-2.44(m,2H),3.88(s,2H),4.85(quin,1H),7.22(s,2H),7.29-7.36(m,2H),7.42-7.48(m,3H),7.74(s,1H),7.81(dd,1H),8.05(s,1H),8.32(d,1H),10.58(s,1H)。

[3451] 实施例281

[3452] 2-(2-氯苯基)-N-(4-{1-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-1H-吡唑-4-基}-3-氨磺酰基苯基)乙酰胺

[3453] 

[3454] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(90.0mg,196μmol)和1-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(114mg,392μmol)溶解在正丙醇(3.6ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(6.90mg,9.81μmol)、三苯基膦(2.57mg,9.81μmol)和氟化钾(2.62mg,45.1μmol)。将溶液用氩气吹扫5分钟,加入碳酸钾水溶液(250μl,2.0M,490μmol)。将反应在微波中在100℃下加热1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

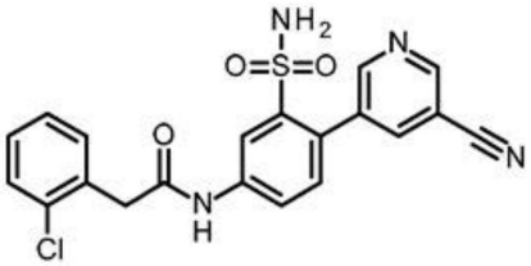
[3455] 将2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-{1-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-1H-吡唑-4-基}苯基)乙酰胺(110mg,203μmol)溶解在甲醇(2.1ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(80μl)在80℃下处理,直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。分离各相,合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物(4.00mg,95%纯度,4%产率)。

[3456] LC-MS(方法A):Rt=0.81min;MS(ESIneg):m/z=486[M-H]$^-$

[3457] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.69(s,4H),2.79(t,2H),3.88(s,2H),4.25(t,2H),6.94(s,2H),7.28-7.37(m,2H),7.41-7.50(m,3H),7.66(s,1H),7.84(dd,1H),8.05(s,1H),8.32(d,1H),10.58(s,1H)。

[3458] 实施例282

[3459] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-氰基吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3460] 

[3461] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(250mg,545μmol)和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-甲腈(125mg,545μmol)溶解在正丙醇(10ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(19.2mg,27.2μmol)和三苯基膦(7.15mg,27.2μmol)。将溶液用氩气吹扫5分钟,加入碳酸钾水溶液(1.6ml,1.0M,1.6mmol)。将反应100℃下加热1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,加入乙酸乙酯和水。分离各相,水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

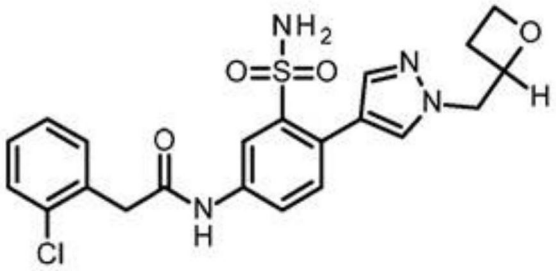
[3462] 将2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-氰基吡啶-3-基)-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基]乙酰胺(270mg,560μmol)溶解在甲醇(25ml)中并用25%氨水溶液(25ml)在室温下处理,直至反应完成。减压除去溶剂,粗产物用两次HPLC运行(首先是Waters XBrigde C18 5μ 100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%),然后用Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,得到最终产物(10.4mg,98%纯度,2步的产率4%)。

[3463] LC-MS(方法B):Rt=0.90min;MS(ESIneg):m/z=425[M-H]$^-$

[3464] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.91(s,2H),7.30-7.39(m,3H),7.41-7.53(m,4H),7.89(dd,1H),8.27(t,1H),8.39(d,1H),8.79(d,1H),9.02(d,1H),10.74(s,1H)。

[3465] 实施例283

[3466] 2-(2-氯苯基)-N-(4-{1-[氧杂环丁烷-2-基甲基]-1H-吡唑-4-基}-3-氨磺酰基苯基)乙酰胺

[3467] 

[3468] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(250mg,545μmol)和1-[氧杂环丁烷-2-基甲基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(288mg,1.09mmol)溶解在正丙醇(10ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(19.2mg,27.2μmol)、三苯基膦(7.15mg,27.2μmol)和氟化钾(7.28mg,125μmol)。将溶液用氩气吹扫5分钟,加入碳酸钾水溶液(680μl,2.0M,1.4mmol)。将反应在微波中在100℃下加热1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂并将粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到最

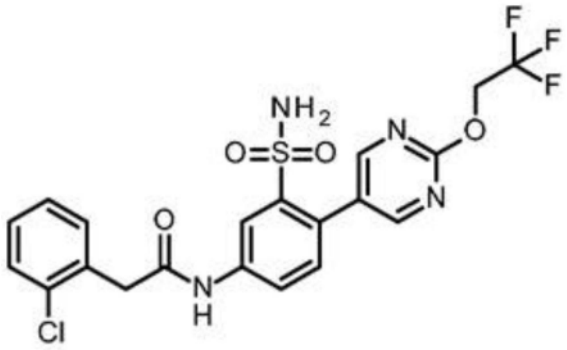
终产物(16.7mg,95%纯度,2步的产率6%)。

[3469] LC-MS(方法B):Rt=0.88min;MS(ESIneg):m/z=459[M-H]$^-$

[3470] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.34-2.46(m,1H),2.60-2.70(m,1H),3.88(s,2H),4.29-4.51(m,4H),4.98-5.05(m,1H),7.14(s,2H),7.28-7.38(m,2H),7.41-7.50(m,3H),7.73(d,1H),7.82(dd,1H),8.05(s,1H),8.33(d,1H),10.58(s,1H)。

[3471] 实施例284

[3472] 2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基]苯基}乙酰胺

[3473] 

[3474] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(210mg,458μmol)和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶(251mg,824μmol)溶解在正丙醇(6.2ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(16.1mg,22.9μmol)、三苯基膦(6.00mg,22.9μmol)、氟化钾(53.2mg,915μmol)和碳酸钾水溶液(690μl,2.0M,1.4mmol)。将溶液用氩气吹扫5分钟并将反应在80℃下加热1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

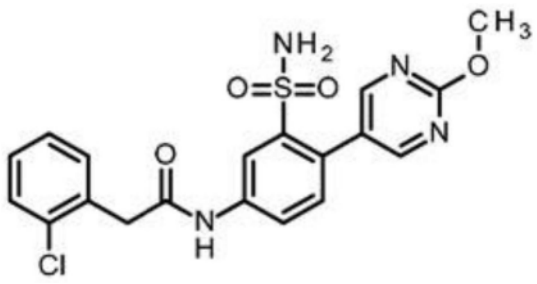
[3475] 将2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基]苯基)乙酰胺(250mg,450μmol)溶解在甲醇(4.6ml)中并用25%氨水溶液(4.6ml)在室温下处理18小时。然后,加入32%氢氧化钠水溶液(50μl)并继续搅拌直至反应完成。减压除去溶剂并将粗产物用HPLC(两次,Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(2.50mg,95%纯度,2步的产率1%)。

[3476] LC-MS(方法B):Rt=1.05min;MS(ESIneg):m/z=499[M-H]$^-$

[3477] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.91(s,2H),5.09(q,2H),7.30-7.48(m,7H),7.89(dd,1H),8.39(d,1H),8.61(s,2H),10.71(s,1H)。

[3478] 实施例285

[3479] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3480] 

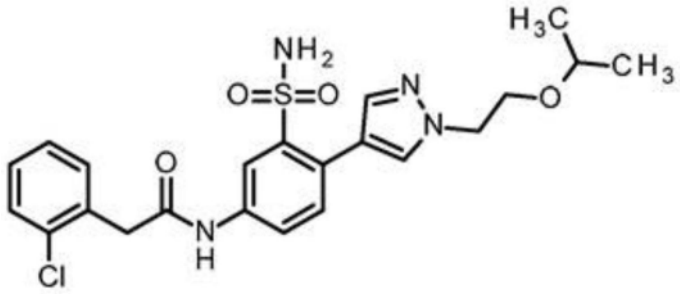
[3481] 作为在脱保护2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基]苯基}乙酰胺中的副产物分离出标题化合物(56.8mg,95%纯度,28%产率)。

[3482] LC-MS(方法B):Rt=0.85min;MS(ESIneg):m/z=431[M-H]$^-$

[3483] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.90(s,2H),3.97(s,3H),7.28-7.41(m,5H),7.41-7.51(m,2H),7.87(dd,1H),8.38(d,1H),8.53(s,2H),10.70(s,1H)。

[3484] 实施例286

[3485] 2-(2-氯苯基)-N-(4-{1-[2-(丙烷-2-基氧基)乙基]-1H-吡唑-4-基}-3-氨磺酰基苯基)乙酰胺

[3486] 

[3487] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺盐酸盐(1:1)(200mg,404μmol)、1-[2-(丙烷-2-基氧基)乙基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(226mg,808μmol)和氟化钾(51.6mg,888μmol)溶解在干燥并脱气的DMF(8.0ml)中,用氩气再次吹扫溶液5分钟,然后加入二(三叔丁基膦)钯(0)(CAS 53199-31-8)(10.3mg,20.2μmol)。将反应在100℃下加热18小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

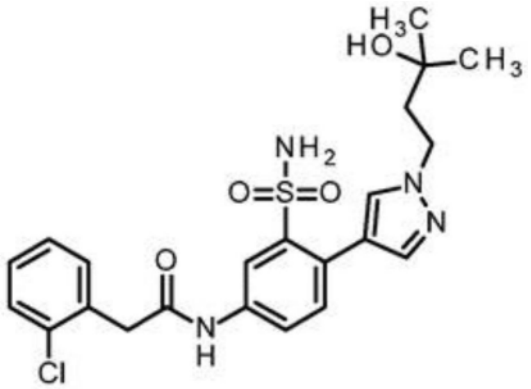
[3488] 将2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-{1-[2-(丙烷-2-基氧基)乙基]-1H-吡唑-4-基}苯基)乙酰胺(230mg,432μmol)溶解在甲醇(4.4ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(170μl)在80℃下处理,直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。分离各相,合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%),然后乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物(11.8mg,95%纯度,2步的产率5%)。

[3489] LC-MS(方法A):Rt=1.11min;MS(ESIneg):m/z=475[M-H]$^-$

[3490] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.05(d,6H),3.54(spt,1H),3.73(t,2H),3.88(s,2H),4.24(t,2H),7.07(s,2H),7.29-7.36(m,2H),7.42-7.48(m,3H),7.70(d,1H),7.82(dd,1H),8.03(s,1H),8.33(d,1H),10.57(s,1H)。

[3491] 实施例287

[3492] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[3493] 

[3494] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺盐酸盐(1:1)(250mg,505μmol)、2-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]丁-2-醇(283mg,1.01mmol)和氟化钾(64.5mg,1.11mmol)溶解在干燥并脱气的DMF(14ml)中,用氩气再次吹扫溶液5分钟,然后加入二(三叔丁基膦)钯(0)(CAS 53199-31-8)(12.9mg,25.2μmol)。将反应在100℃下加热18小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

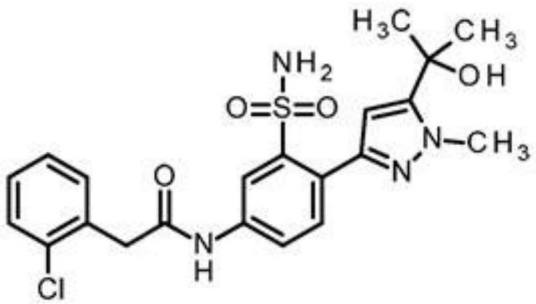
[3495] 将2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-吡唑-4-基]苯基)乙酰胺(250mg,470μmol)溶解在甲醇(4.8ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(180μl)在80℃下处理,直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。分离各相,合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(31.3mg,95%纯度,2步的产率14%)。

[3496] LC-MS(方法B):Rt=0.92min;MS(ESIneg):m/z=475[M-H]$^-$

[3497] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.15(s,6H),1.88-1.99(m,2H),3.88(s,2H),4.16-4.23(m,2H),4.48(s,1H),7.15(s,2H),7.29-7.37(m,2H),7.41-7.49(m,3H),7.66-7.70(m,1H),7.81(dd,1H),8.01(s,1H),8.31(d,1H),10.57(s,1H)。

[3498] 实施例288

[3499] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[5-(2-羟基丙烷-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[3500] 

[3501] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺盐酸盐(1:1)(500mg,1.01mmol)和1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(537mg,2.02mmol)溶解在正丙醇(19ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS13965-03-2)(35.5mg,50.5μmol)、三苯基膦(13.2mg,50.5μmol)和氟化钾(13.5mg,232μmol)。将溶液用氩气吹扫5分钟,加入碳酸钾水溶液(1.3ml,2.0M,

2.5mmol)。将反应在100℃下加热1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物用硅胶色谱(Biotage,己烷/乙酸乙酯)纯化(260mg,47%产率)。

[3502] LC-MS(方法B):Rt=1.10min;MS(ESIneg):m/z=516[M-H]⁻。

[3503] 将3-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸丙酯(250mg,458μmol)溶解在干燥的THF(8.3ml)中,加入在THF中的甲基溴化镁(14ml,1.0M,14mmol)。将反应在22℃下搅拌18小时,然后加入饱和氯化铵水溶液和乙酸乙酯。分离各相,水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

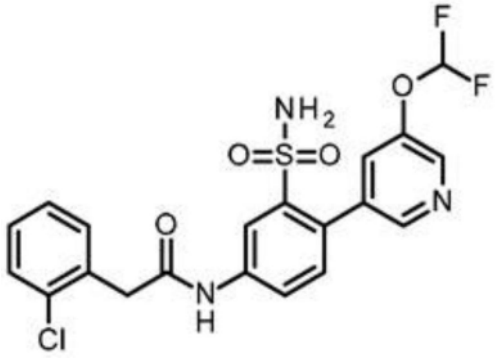
[3504] 将2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-[5-(2-羟基丙烷-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]苯基)乙酰胺(250mg,483μmol)溶解在甲醇(5.0ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(0.6ml)在80℃下处理,直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。分离各相,合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到最终产物(10.1mg,95%纯度,2步的产率4%)。

[3505] LC-MS(方法B):Rt=1.02min;MS(ESIneg):m/z=461[M-H]⁻

[3506] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.55(s,6H),3.88(s,2H),4.02(s,3H),5.45(s,1H),6.45(s,1H),7.28-7.38(m,2H),7.41-7.49(m,2H),7.49-7.78(m,3H),7.93(dd,1H),8.28(d,1H),10.64(s,1H)。

[3507] 实施例289

[3508] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[5-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[3509] 

[3510] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺盐酸盐(1:1)(250mg,505μmol)和[5-(二氟甲氧基)吡啶-3-基](三氟)硼酸钾(380mg,1.51mmol)溶解在正丙醇(9.3ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(17.8mg,25.2μmol)、三苯基膦(6.62mg,25.2μmol)和氟化钾(7.33mg,126μmol)。将溶液用氩气吹扫5分钟,加入碳酸钾水溶液(760μl,2.0M,1.5mmol)。将反应在微波中在100℃下加热2小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

[3511] 将2-(2-氯苯基)-N-(4-[5-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)乙酰胺(250mg,478μmol)溶解在甲醇(4.9ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(0.6ml)在80℃下处理,直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。分离各相,合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Chromatorex C-1810μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物(39.1mg,

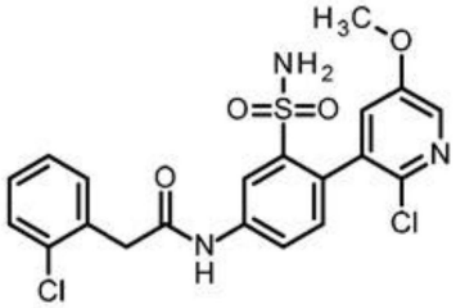
95％纯度,2步的产率17％)。

[3512] LC-MS(方法A):Rt＝1.09min;MS(ESIneg):m/z＝466[M-H]$^-$

[3513] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]＝3.91(s,2H),7.15-7.54(m,8H),7.65(t,1H),7.88(dd,1H),8.39-8.49(m,3H),10.71(s,1H)。

[3514] 实施例290

[3515] N-[4-(2-氯-5-甲氧基吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺

[3516] 

[3517] 用分子筛干燥DMF并用氩气吹扫。然后将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺盐酸盐(1:1)(250mg,505μmol)、(2-氯-5-甲氧基吡啶-3-基)硼酸(189mg,1.01mmol)和氟化钾(64.5mg,1.11mmol)溶解在干燥并脱气的DMF(14ml)中,用氩气再次吹扫溶液5分钟,然后加入CataXCium A Pre Cat(18.4mg,25.2μmol)。将反应在100℃下加热18小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

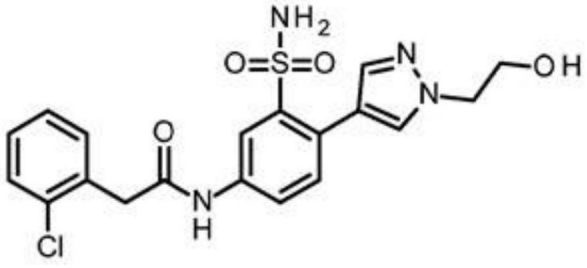
[3518] 将N-[4-(2-氯-5-甲氧基吡啶-3-基)-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺(350mg,25％纯度,168μmol)溶解在甲醇(1.7ml)中并用32％氢氧化钠水溶液(0.2ml)在80℃下处理,直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。分离各相,合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1％甲酸)纯化,得到标题化合物(25.5mg,90％纯度,2步的产率29％)。

[3519] LC-MS(方法A):Rt＝1.08min;MS(ESIneg):m/z＝464[M-H]$^-$

[3520] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]＝3.84(s,3H),3.90(s,2H),7.27(d,1H),7.31-7.38(m,5H),7.43-7.50(m,2H),7.85(dd,1H),8.12(d,1H),8.35(d,1H),10.70(s,1H)。

[3521] 实施例291

[3522] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[3523] 

[3524] 用分子筛干燥DMF并用氩气吹扫。然后将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺盐酸盐(1:1)(250mg,505μmol)、2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]乙醇(240mg,1.01mmol)和氟化钾(65.0mg,

1.1mmol)溶解在干燥并脱气的DMF(6.6ml)中,用氩气再次吹扫溶液5分钟,然后加入二(三叔丁基膦)钯(0)(CAS 53199-31-8)(12.9mg,25.2μmol)。将反应在100℃下加热4小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

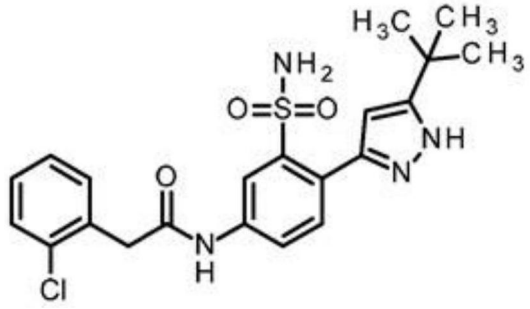
[3525] 将2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-[1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基]苯基)乙酰胺(250mg,510μmol)溶解在甲醇(5.2ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(0.2ml)在80℃下处理,直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。分离各相,合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物(28.1mg,90%纯度,2步的产率11%)。另外将第二级分从乙醚中结晶(47.1mg,95%纯度,2步的产率20%)。

[3526] LC-MS(方法A):Rt=0.89min;MS(ESIneg):m/z=433[M-H]$^-$

[3527] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.75(q,2H),3.88(s,2H),4.16(t,2H),4.94(t,1H),7.04(s,2H),7.29-7.36(m,2H),7.42-7.48(m,3H),7.71(s,1H),7.83(dd,1H),8.01(s,1H),8.32(d,1H),10.57(s,1H)。

[3528] 实施例292

[3529] N-[4-(5-叔丁基-1H-吡唑-3-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺

[3530] 

[3531] 用分子筛干燥DMF并用氩气吹扫。然后将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺盐酸盐(1:1)(250mg,505μmol)、(3-(叔丁基)-1H-吡唑-5-基)三氟硼酸钾(232mg,1.01mmol)和氟化钾(65.0mg,1.1mmol)溶解在干燥并脱气的DMF(14ml)中,用氩气再次吹扫溶液5分钟,然后加入二(三叔丁基膦)钯(0)(CAS 53199-31-8)(12.9mg,25.2μmol)。将反应在100℃下加热18小时。然后将混合物在硅胶上过滤并用乙酸乙酯洗涤。除去溶剂后,重复进行反应。在用硅藻土过滤后,减压除去溶剂,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

[3532] 将N-[4-(5-叔丁基-1H-吡唑-3-基)-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺(270mg,30%纯度,161μmol)溶解在甲醇(1.7ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(63μl)在80℃下处理,直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。分离各相,合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(10.1mg,90%纯度,2步的产率12%)。

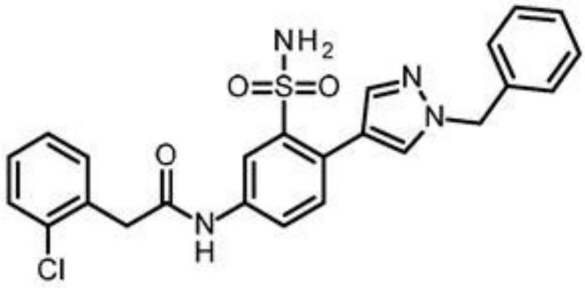
[3533] LC-MS(方法B):Rt=1.15min;MS(ESIneg):m/z=445[M-H]$^-$

[3534] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.33(s,9H),3.88(s,2H),6.38(s,1H),7.30-7.36(m,2H),7.42-7.49(m,2H),7.64(d,1H),7.86-7.97(m,3H),8.30(d,1H),10.64(s,1H),

12.89(s,1H)。

[3535] 实施例293

[3536] N-[4-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺

[3537] 

[3538] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(200mg,436μmol)和1-苄基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(248mg,872μmol)溶解在正丙醇(8.0ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(15.3mg,21.8μmol)和三苯基膦(5.72mg,21.8μmol)。将溶液用氩气吹扫5分钟,加入碳酸钾水溶液(540μl,2.0M,1.1mmol)。将反应在80℃下加热2小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

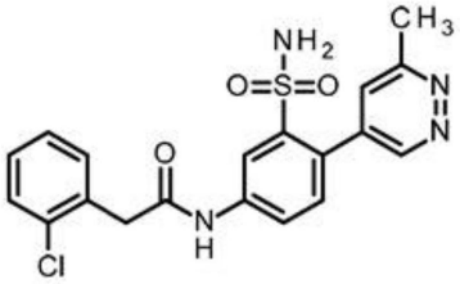
[3539] 将N-[4-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺(250mg,466μmol)溶解在甲醇(4.8ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(0.6ml)在80℃处理,直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。分离各相,合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,甲醇/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(5.50mg,80%纯度,2步的产率2%)。

[3540] LC-MS(方法J):Rt=1.29min;MS(ESIneg):m/z=479[M-H]$^-$

[3541] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.88(s,2H),5.36(s,2H),7.22-7.37(m,8H),7.42-7.46(m,3H),7.73(s,1H),7.81(dd,1H),8.12(s,1H),8.33(d,1H),8.45(s,1H),10.60(s,1H)。

[3542] 实施例294

[3543] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(6-甲基哒嗪-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3544] 

[3545] 将2-溴-N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-硝基苯磺酰胺(400mg,1.19mmol)和3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)哒嗪(524mg,2.38mmol)溶解在正丙醇(110ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(41.9mg,59.5μmol)、三苯基膦(21.6mg,59.5μmol)和碳酸钾水溶液(1.8ml,2.0M,3.6mmol)。将反应在微波(4巴/40W)中在120℃下加热1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,将粗产物与THF

共蒸馏,不经进一步纯化用于下一步骤中。

[3546] 将2-(6-甲基哒嗪-4-基)-5-硝基苯磺酰胺(400mg,1.36mmol)溶解在THF(140ml)/甲醇(50ml)中,然后用氮气冲洗烧瓶。加入钯炭(148mg,1.39mmol)并将烧瓶抽空,然后用氢气(1巴)冲洗。在室温下继续搅拌4小时。将反应混合物用硅藻土过滤并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

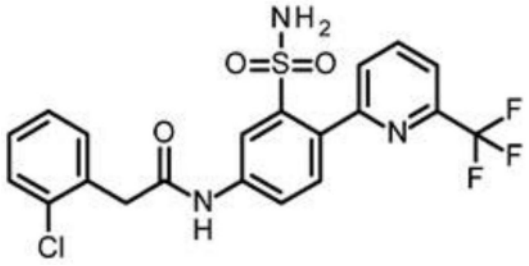
[3547] 将5-氨基-2-(6-甲基哒嗪-4-基)苯磺酰胺(200mg,757μmol)溶解在DMF(5.3ml)中,加入(2-氯苯基)乙酸(155mg,908μmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(630μl,3.8mmol)和HATU(460mg,1.21mmol)。将反应在50℃下搅拌18小时。然后加入水和二氯甲烷。分离各相,水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(首先Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸,然后Chromatorex C-1810μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化两次,得到标题化合物(2.20mg,95%纯度,3步的产率1%)。

[3548] LC-MS(方法B):Rt=0.78min;MS(ESIneg):m/z=415[M-H]$^-$

[3549] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.66(s,3H),3.91(s,2H),7.30-7.37(m,3H),7.43-7.55(m,5H),7.89(dd,1H),8.40(d,1H),9.05(d,1H),10.75(s,1H)。

[3550] 实施例295

[3551] 2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基}乙酰胺

[3552] 

[3553] 在氩气气氛下将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(150mg,327μmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(208mg,817μmol)和CataXCium A Pre Cat(11.9mg,16.3μmol)溶解在干燥的甲醇(20.0ml)中,然后加入N,N-二异丙基乙胺(140μl,820μmol)。将反应在50℃下加热2小时。冷却至室温后,加入氟化钾(38.0mg,654μmol)和2-溴-6-(三氟甲基)吡啶(148mg,654μmol)。将溶液用氩气吹扫5分钟,加入二(三叔丁基膦)钯(0)(CAS 53199-31-8)(8.35mg,16.3μmol)。将反应在80℃下加热2小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

[3554] 将2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基)乙酰胺(56.0mg,107μmol)溶解在甲醇(25ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(1.6ml)在80℃下处理,直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。分离各相,合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Chromatorex C-1810μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(5.50mg,95%纯度,2步的产率10%)。

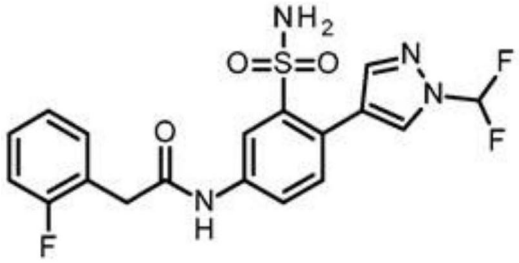
[3555] LC-MS(方法B):Rt=1.16min;MS(ESIneg):m/z=468[M-H]$^-$

[3556] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.92(s,2H),7.07(br s,2H),7.30-7.37(m,

2H),7.43-7.50(m,2H),7.57(d,1H),7.92-8.04(m,3H),8.18-8.24(m,1H),8.37(d,1H),10.76(s,1H)。

[3557] 实施例296

[3558] N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺

[3559] 

[3560] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氟苯基)乙酰胺(250mg,565μmol)和1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(276mg,1.13mmol)溶解在正丙醇(10ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(19.9mg,28.3μmol)、三苯基膦(7.41mg,28.3μmol)和氟化钾(7.55mg,130μmol)。将溶液用氩气吹扫5分钟,加入碳酸钾水溶液(710μl,2.0M,1.4mmol)。将反应在微波中在100℃下加热1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

[3561] 将N-(4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氟苯基)乙酰胺(280mg,584μmol)溶解在甲醇(2.4ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(0.2ml)在80℃下处理,直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。分离各相,合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物(21.8mg,96%纯度,2步的产率8%)。

[3562] LC-MS(方法A):Rt=1.00min;MS(ESIpos):m/z=425[M+H]$^+$

[3563] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.77(s,2H),7.14-7.20(m,2H),7.30-7.34(m,1H),7.37-7.42(m,3H),7.46(d,1H),7.66-7.96(m,2H),8.00(s,1H),8.34(d,1H),8.41(s,1H),10.61(s,1H)。

[3564] 实施例297

[3565] 2-(2-氯苯基)-N-{6-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-5-氨磺酰基吡啶-3-基}乙酰胺

[3566] 

[3567] 将5-氨基-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-[(二甲基氨基)甲叉]吡啶-3-磺酰胺(750mg,2.18mmol)溶解在DMF(43ml)中,并加入(2-氯苯基)乙酸(372mg,2.18mmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(1.9ml,11mmol)和HATU(994mg,2.61mmol)。将反应在50℃下搅拌

1小时。减压除去溶剂,加入水和乙酸乙酯。分离各相,水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到160mg(4步的产率15%)。

[3568] LC-MS(方法B):Rt=1.00min;MS(ESIneg):m/z=495[M-H]⁻。

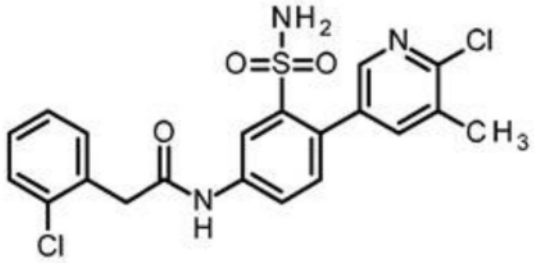
[3569] 将2-(2-氯苯基)-N-(6-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-5-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}吡啶-3-基)乙酰胺(160mg,322μmol)溶解在甲醇(10ml)中并用25%氨水溶液(10ml)在室温下处理,直至反应完成。减压除去溶剂并将粗产物用HPLC(两次,Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(18.9mg,92%纯度,13%产率)。

[3570] LC-MS(方法B):Rt=0.71min;MS(ESIneg):m/z=440[M-H]⁻

[3571] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.94(s,2H),7.30-7.38(m,2H),7.43-7.52(m,2H),7.71-8.08(m,3H),8.29(s,1H),8.70(s,1H),8.78(d,1H),8.93(d,1H),10.88(s,1H)。

[3572] 实施例298

[3573] N-[4-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺

[3574] 

[3575] 用分子筛干燥DMF并用氩气吹扫。然后将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺盐酸盐(1:1)(300mg,606μmol)、(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)硼酸(208mg,1.21mmol)和氟化钾(77.4mg,1.33mmol)溶解在干燥并脱气的DMF(9.3ml)中,用氩气再次吹扫该溶液5分钟,然后加入二(三叔丁基膦)钯(0)(CAS 53199-31-8)(15.5mg,30.3μmol)。将反应在100℃下加热1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,使粗产物再次经历反应条件。之后,将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,且无需进一步纯化就用于下一步中。

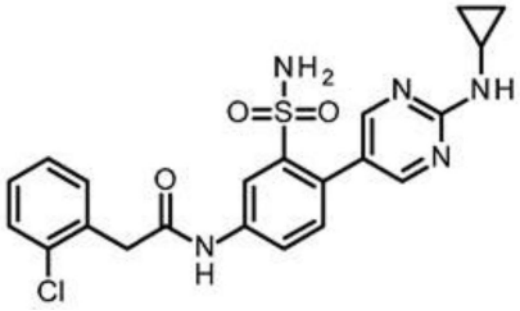
[3576] 将N-[4-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺(250mg,495μmol)溶解在甲醇(2.0ml)中并用25%氨水溶液(10ml)在室温下处理18小时。然后,加入32%氢氧化钠水溶液(0.2ml)并将反应在80℃下加热直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。分离各相,合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,然后用硅胶色谱(Biotage,35%乙酸乙酯/己烷)纯化,从二氯甲烷/乙醚中重结晶后得到纯的标题化合物(6.30mg,90%纯度,2步的产率3%)。

[3577] LC-MS(方法B):Rt=1.05min;MS(ESIneg):m/z=448[M-H]⁻

[3578] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.36(s,3H),3.90(s,2H),7.29-7.39(m,5H),7.42-7.50(m,2H),7.76(d,1H),7.86(dd,1H),8.19(d,1H),8.38(d,1H),10.70(s,1H)。

[3579] 实施例299

[3580] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[2-(环丙基氨基)嘧啶-5-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[3581] 

[3582] 用分子筛干燥DMF并用氩气吹扫。然后将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺盐酸盐(1:1)(250mg,505μmol)、N-环丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶-2-胺(264mg,1.01mmol)和氟化钾(64.5mg,1.11mmol)溶解在干燥并脱气的DMF(7.7ml)中,用氩气再次吹扫该溶液5分钟,然后加入二(三叔丁基膦)钯(0)(CAS 53199-31-8)(12.9mg,25.2μmol)并用氩气再次吹扫溶液。将反应在100℃下加热2小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

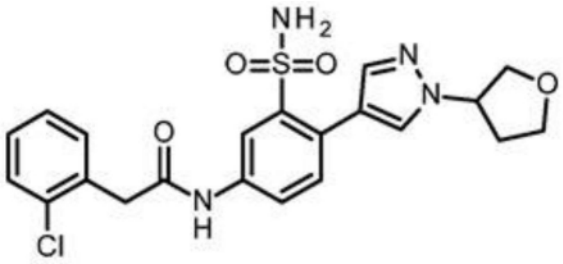
[3583] 将2-(2-氯苯基)-N-(4-[2-(环丙基氨基)嘧啶-5-基]-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)乙酰胺(250mg,487μmol)溶解在甲醇(2.0ml)中并用25%氨水溶液(10ml)在室温下处理4小时。然后,加入32%氢氧化钠水溶液(0.2ml)并继续搅拌直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。分离各相,合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(34.0mg,95%纯度,2步的产率14%)。

[3584] LC-MS(方法B):Rt=0.91min;MS(ESIneg):m/z=456[M-H]$^-$

[3585] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=0.48-0.53(m,2H),0.65-0.71(m,2H),2.73(tq,1H),3.89(s,2H),7.28-7.39(m,5H),7.43-7.49(m,3H),7.84(dd,1H),8.26(s,2H),8.36(d,1H),10.65(s,1H)。

[3586] 实施例300

[3587] 2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-基]苯基}乙酰胺

[3588] 

[3589] 用分子筛干燥DMF并用氩气吹扫。然后将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(250mg,545μmol)、1-(四氢呋喃-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(288mg,1.09mmol)和氟化钾(69.6mg,1.20mmol)溶解在干燥并脱气的DMF(7.7ml)中,用氩气再次吹扫该溶液5分钟,然后加入二(三叔丁基膦)钯(0)(CAS 53199-31-8)(13.9mg,27.2μmol)。用氩气再次吹扫反应1分钟并在100℃加热18小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,使粗产物再次经历反应

条件。过滤并除去溶剂后,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

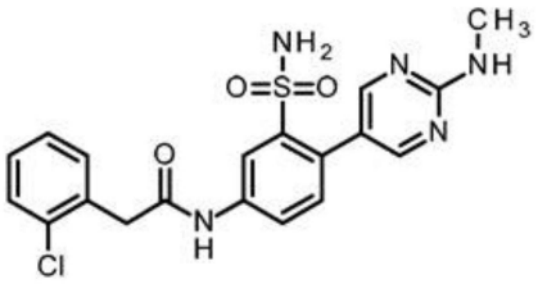
[3590] 将2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-[1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-基]苯基)乙酰胺(300mg,20%纯度,116μmol)溶解在甲醇(0.5ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(45μl)在80℃下处理,直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。分离各相,合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,并在从二氯甲烷/乙醚中结晶后得到纯的标题化合物(4.70mg,95%纯度,2步的产率8%)。

[3591] LC-MS(方法A):Rt=0.98min;MS(ESIneg):m/z=459[M-H]$^-$

[3592] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.36-2.42(m,1H),3.76-3.91(m,4H),3.92-4.04(m,3H),4.99-5.11(m,1H),7.18(s,2H),7.30-7.34(m,2H),7.43-7.48(m,3H),7.74(s,1H),7.82(dd,1H),8.06(d,1H),8.32(d,1H),10.58(s,1H)。

[3593] 实施例301

[3594] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[2-(甲基氨基)嘧啶-5-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[3595] 

[3596] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(250mg,545μmol)和N-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶-2-胺(256mg,1.1mmol)溶解在正丙醇(8.1ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(19.2mg,27.2μmol)、三苯基膦(5.4μl,27μmol)、氟化钾(7.91mg,136μmol)和磷酸钾水溶液(540μl,2.0M,1.1mmol)。将该溶液用氩气吹扫5分钟并将反应在微波中在100℃下加热1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

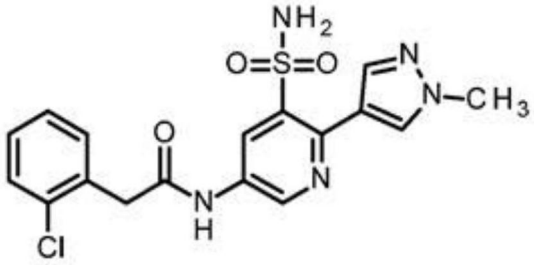
[3597] 将2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-[2-(甲基氨基)嘧啶-5-基]苯基)乙酰胺(300mg,616μmol)溶解在甲醇(2.5ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(240μl)在80℃下处理,直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。分离各相,合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用硅胶色谱(Biotage,乙酸乙酯)纯化,将固体在乙醚/乙酸乙酯中研磨,然后将滤液进行HPLC纯化(Chromatorex C-1810μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%)),得到标题化合物(36.0mg,95%纯度,2步的产率13%)。

[3598] LC-MS(方法B):Rt=0.84min;MS(ESIneg):m/z=430[M-H]$^-$

[3599] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.84(d,3H),3.89(s,2H),7.18(q,1H),7.26-7.38(m,5H),7.43-7.49(m,2H),7.83(dd,1H),8.24(s,2H),8.35(d,1H),10.64(s,1H)。

[3600] 实施例302

[3601] 2-(2-氯苯基)-N-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-氨磺酰基吡啶-3-基]乙酰胺

[3602] 

[3603] 将5-氨基-N-[(二甲基氨基)甲叉]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-磺酰胺(500mg,1.62mmol)溶解在DMF(15ml)中,并加入(2-氯苯基)乙酸(277mg,1.62mmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(1.4ml,8.1mmol)和HATU(925mg,2.43mmol)。将反应在室温下搅拌3小时。减压除去溶剂,加入水和乙酸乙酯。分离各相,水相用乙酸乙酯洗涤。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用硅胶色谱(Biotage,2%梯度的乙醇/二氯甲烷)纯化,得到120.0mg(3步的产率16%)。

[3604] LC-MS(方法B):Rt=0.93min;MS(ESIneg):m/z=459[M-H]$^-$。

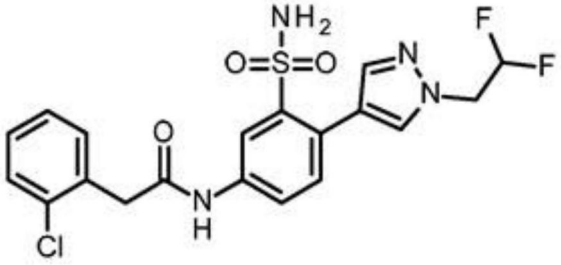
[3605] 将2-(2-氯苯基)-N-[5-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基]乙酰胺(120mg,260μmol)溶解在甲醇(20ml)中并用25%氨水溶液(20ml)在室温下处理,直至反应完成。减压除去溶剂并将粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(2.60mg,97%纯度,2%产率)。

[3606] LC-MS(方法B):Rt=0.65min;MS(ESIneg):m/z=404[M-H]$^-$

[3607] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.81-3.98(m,5H),7.26-7.37(m,2H),7.42-7.51(m,2H),7.65(s,2H),7.99(d,1H),8.26(s,1H),8.71(d,1H),8.88(d,1H),10.77(s,1H)。

[3608] 实施例303

[3609] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[3610] 

[3611] 用分子筛干燥DMF并用氩气吹扫。然后将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(250mg,545μmol)、1-(2,2-二氟乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(281mg,1.09mmol)和氟化钾(69.6mg,1.20mmol)溶解在干燥并脱气的DMF(8.3ml)中,用氩气再次吹扫该溶液5分钟,然后加入二(三叔丁基膦)钯(0)(CAS 53199-31-8)(13.9mg,27.2μmol)。将反应在100℃下加热1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物溶解在干燥的DMF(8.0ml)中。加入1-(2,2-二氟乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(281mg,1.09mmol)、二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(19.2mg,27.2μmol)和磷酸钾水

溶液(540μl,2.0M,1.1mmol)。将反应在微波中在100℃下加热1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物用硅胶色谱(Biotage,己烷/乙酸乙酯)纯化,得到100mg(36%产率)。

[3612] LC-MS(方法B):Rt=1.07min;MS(ESIneg):m/z=508[M-H]⁻。

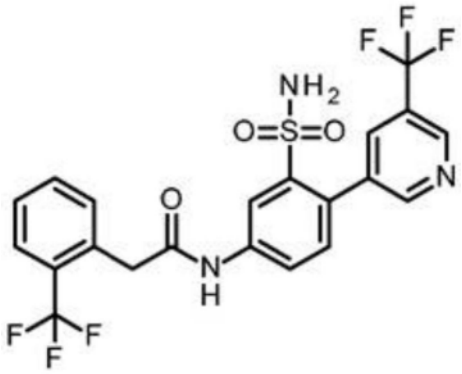
[3613] 将2-(2-氯苯基)-N-(4-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基]-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)乙酰胺(100mg,196μmol)溶解在甲醇(0.8ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(280μl)在室温下处理过夜。加入32%氢氧化钠水溶液(280μl)并将反应在50℃加热,直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。分离各相,合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(9.20mg,95%纯度,10%产率)。

[3614] LC-MS(方法A):Rt=1.02min;MS(ESIneg):m/z=453[M-H]⁻

[3615] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.88(s,2H),4.65(td,2H),6.19-6.59(m,1H),7.19(s,2H),7.29-7.36(m,2H),7.42-7.48(m,3H),7.78(s,1H),7.83(dd,1H),8.08(s,1H),8.33(d,1H),10.59(s,1H)。

[3616] 实施例304

[3617] N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺

[3618] 

[3619] 将5-氨基-N-[(二甲基氨基)甲叉]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯磺酰胺(185mg,497μmol)溶解在DMF(3.5ml)中,并加入[2-(三氟甲基)苯基]乙酸(122mg,596μmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(410μl,2.5mmol)和HATU(302mg,795μmol)。将反应在50℃下搅拌2小时。加入水和二氯甲烷。分离各相,水相用二氯甲烷洗涤。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用硅胶色谱(Biotage,己烷/乙酸乙酯)纯化,得到200mg(41%纯度,2步的产率72%)。

[3620] LC-MS(方法B):Rt=1.21min;MS(ESIneg):m/z=557[M-H]⁻。

[3621] 将N-(3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基)-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺(200mg,358μmol)溶解在甲醇(1.5ml)中并用25%氨水溶液(0.5ml)在室温下处理过夜。然后加入32%氢氧化钠水溶液(0.2ml)并在50℃下继续搅拌,直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。分离各相,合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用硅胶色谱(Biotage,40%乙酸乙酯/己烷)纯化,随后用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))

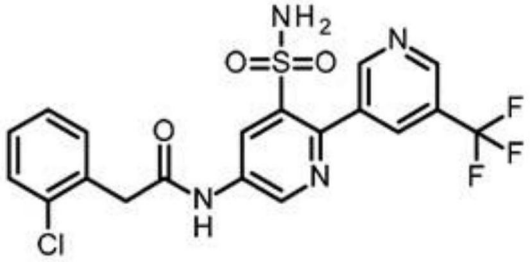
纯化,得到标题化合物(10.0mg,95%纯度,5%产率)。

[3622] LC-MS(方法A):Rt=1.18min;MS(ESIneg):m/z=502[M-H]⁻

[3623] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d6):位移[ppm]=4.00(s,2H),7.28-7.45(m,2H),7.48-7.59(m,2H),7.65-7.70(m,1H),7.73(d,1H),7.87(dd,1H),8.08-8.23(m,1H),8.31(s,1H),8.38(d,1H),8.82(d,1H),8.95(d,1H),10.70(s,1H)。

[3624] 实施例305

[3625] 2-(2-氯苯基)-N-[3-氨磺酰基-5'-(三氟甲基)-2,3'-联吡啶-5-基]乙酰胺

[3626] 

[3627] 将5-氨基-N-[(二甲基氨基)甲叉]-5'-(三氟甲基)-2,3'-联吡啶-3-磺酰胺(250mg,670μmol)溶解在DMF(10ml)中,并加入(2-氯苯基)乙酸(126mg,737μmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(580μl,3.3mmol)和HATU(306mg,804μmol)。将反应在50℃下搅拌3小时。然后加入相同量的酸并继续搅拌2小时。减压除去溶剂,加入乙酸乙酯和水。分离各相,水相用乙酸乙酯洗涤。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%氨水(32%))纯化,得到160mg(3步的产率45%)。

[3628] LC-MS(方法B):Rt=1.13min;MS(ESIneg):m/z=524[M-H]⁻。

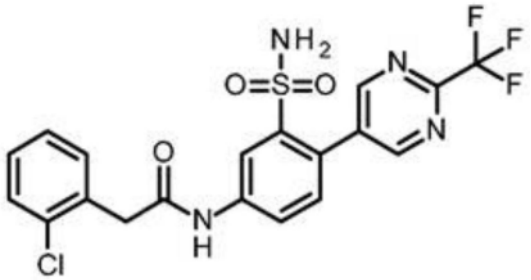
[3629] 将2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-5'-(三氟甲基)-2,3'-联吡啶-5-基]乙酰胺(160mg,304μmol)溶解在甲醇(20ml)中并用25%氨水溶液(20ml)在室温下处理,直至反应完成。减压除去溶剂并将粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(11.6mg,99%纯度,8%产率)。

[3630] LC-MS(方法B):Rt=0.81min;MS(ESIneg):m/z=469[M-H]⁻

[3631] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.96(s,2H),7.29-7.40(m,2H),7.43-7.52(m,2H),7.77(s,2H),8.28-8.35(m,1H),8.86(d,1H),8.99(d,1H),9.02(dd,2H),10.99(s,1H)。

[3632] 实施例306

[3633] 2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基}乙酰胺

[3634] 

[3635] 在氩气气氛下向含有硼酸酯中间体2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙酰胺(250mg,494μ

mol)的溶液中加入5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶(224mg,988μmol)和氟化钾(57.4mg,988μmol)。将该溶液用氩气吹扫5分钟,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(12.6mg,24.7μmol)。用氩气再次吹扫该溶液并将反应在80℃下加热1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

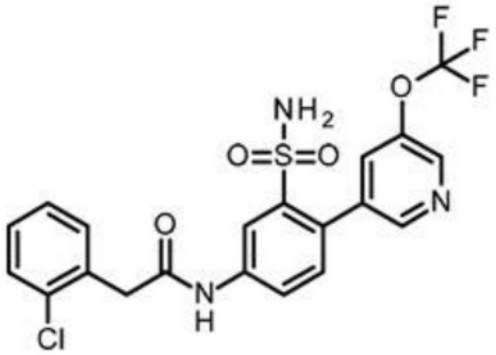
[3636] 将2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基)乙酰胺(300mg,570μmol)溶解在甲醇(2.3ml)中,并用氨水溶液(810μl,7.0M,5.7mmol)在室温下处理。然后,加入32%氢氧化钠水溶液(200μl)并继续搅拌直至反应完成。减压除去溶剂并将粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(19.1mg,95%纯度,3步的产率7%)。

[3637] LC-MS(方法B):Rt=0.98min;MS(ESIneg):m/z=469[M-H]$^-$

[3638] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.92(s,2H),7.24-7.40(m,3H),7.41-7.55(m,4H),7.93(dd,1H),8.42(d,1H),9.03(s,2H),10.77(s,1H)。

[3639] 实施例307

[3640] 2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲氧基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺

[3641] 

[3642] 在氩气气氛下向含有硼酸酯中间体2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙酰胺(100mg,197μmol)的溶液中加入3-溴-5-(三氟甲氧基)吡啶(95.7mg,395μmol)和氟化钾(23.0mg,395μmol)。将该溶液用氩气吹扫5分钟,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(5.05mg,9.88μmol)。用氩气再次吹扫该溶液并将反应在80℃下加热1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物用硅胶色谱(Biotage,己烷/乙酸乙酯)纯化,得到81.3mg(76%产率)。

[3643] LC-MS(方法B):Rt=1.21min;MS(ESIneg):m/z=539[M-H]$^-$。

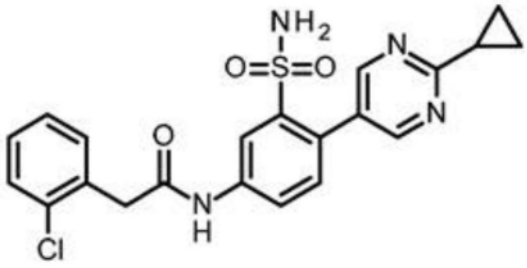
[3644] 将2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-[5-(三氟甲氧基)吡啶-3-基]苯基)乙酰胺(190mg,351μmol)溶解在甲醇(1.4ml)中,并用氨水溶液(500μl,7.0M,3.5mmol)在室温下处理。18小时后,加入32%氢氧化钠水溶液(200μl)并继续搅拌直至反应完成。减压除去溶剂并将粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(27.3mg,95%纯度,3步的产率15%)。

[3645] LC-MS(方法B):Rt=1.11min;MS(ESIneg):m/z=484[M-H]$^-$

[3646] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.91(s,2H),7.29-7.41(m,3H),7.43-7.53(m,4H),7.80-7.97(m,2H),8.40(d,1H),8.58(d,1H),8.67(d,1H),10.73(s,1H)。

[3647] 实施例308

[3648] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3649] 

[3650] 在氩气气氛下向含有硼酸酯中间体2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙酰胺(100mg,198μmol)的溶液中加入5-溴-2-环丙基嘧啶(78.7mg,395μmol)和氟化钾(23.0mg,395μmol)。将该溶液用氩气吹扫5分钟,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(5.05mg,9.88μmol)。用氩气再次吹扫该溶液并将反应在80℃下加热1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物用硅胶色谱(Biotage,己烷/乙酸乙酯)纯化,得到50.0mg(51%产率)。

[3651] LC-MS(方法B):Rt=1.15min;MS(ESIneg):m/z=496[M-H]$^-$。

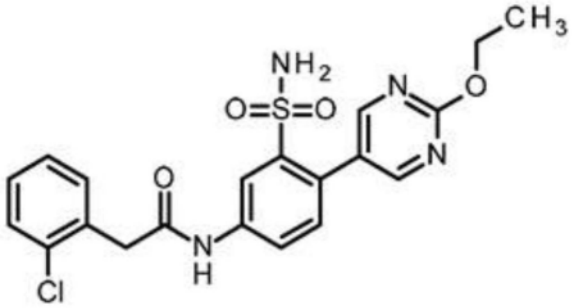
[3652] 将2-(2-氯苯基)-N-[4-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基]乙酰胺(50.0mg,100μmol)溶解在甲醇(0.4ml)中,并用氨水溶液(140μl,7.0M,3.5mmol)在室温下处理。18小时后,加入32%氢氧化钠水溶液(200μl)并继续搅拌直至反应完成。减压除去溶剂并将粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(6.30mg,95%纯度,13%产率)。

[3653] LC-MS(方法B):Rt=0.95min;MS(ESIneg):m/z=441[M-H]$^-$

[3654] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=0.93-1.17(m,4H),2.11-2.28(m,1H),3.90(s,2H),7.19-7.40(m,3H),7.42-7.59(m,4H),7.87(dd,1H),8.39(d,1H),8.57(s,2H),10.70(s,1H)。

[3655] 实施例309

[3656] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3657] 

[3658] 在氩气气氛下向含有硼酸酯中间体2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙酰胺(100mg,198μmol)的溶液中加入5-溴-2-乙氧基嘧啶(80.3mg,395μmol)和氟化钾(23.0mg,395μmol)。将溶液用氩气吹扫5分钟,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(5.05mg,9.88μmol)。用氩气再次吹扫该溶液并将反应在80℃下加热1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物用硅胶色谱(Biotage,己烷/乙酸乙酯)纯化,得到50.0mg(50%

产率)。

[3659] LC-MS(方法B):Rt＝1.15min;MS(ESIneg):m/z＝500[M-H]⁻。

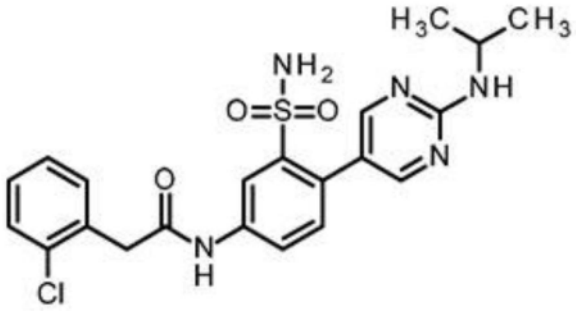
[3660] 将2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-(2-乙氧基嘧啶-5-基)苯基]乙酰胺(50.0mg,99.6μmol)溶解在甲醇(0.4ml)中,并用氨水溶液(140μl,7.0M,3.5mmol)在室温下处理。18小时后,加入32%氢氧化钠水溶液(200μl)并继续搅拌直至反应完成。减压除去溶剂并将粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(1.00mg,95%纯度,2%产率)。

[3661] LC-MS(方法B):Rt＝0.96min;MS(ESIneg):m/z＝445[M-H]⁻

[3662] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]＝1.37(t,3H),3.90(s,2H),4.40(q,2H),7.09-7.63(m,7H),7.87(dd,1H),8.36(s,1H),8.53(s,2H),10.68(s,1H)。

[3663] 实施例310

[3664] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[2-(丙烷-2-基氨基)嘧啶-5-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[3665] 

[3666] 在氩气气氛下向含有硼酸酯中间体2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙酰胺(100mg,198μmol)的溶液中加入5-溴-N-(丙烷-2-基)嘧啶-2-胺(85.4mg,395μmol)和氟化钾(23.0mg,395μmol)。将溶液用氩气吹扫5分钟,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(5.05mg,9.88μmol)。用氩气再次吹扫该溶液并将反应在80℃下加热1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物用硅胶色谱(Biotage,己烷/乙酸乙酯)纯化,得到50.0mg(49%产率)。

[3667] LC-MS(方法B):Rt＝1.17min;MS(ESIneg):m/z＝513[M-H]⁻。

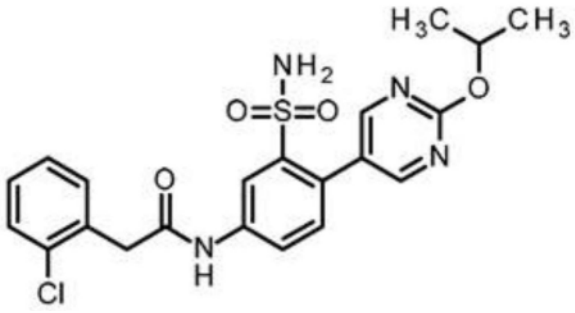
[3668] 将2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-[2-(丙烷-2-基氨基)嘧啶-5-基]苯基)乙酰胺(50.0mg,97.1μmol)溶解在甲醇(0.4ml)中,并用氨水溶液(140μl,7.0M,3.5mmol)在室温下处理。18小时后,加入32%氢氧化钠水溶液(200μl)并继续搅拌直至反应完成。减压除去溶剂并将粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(2.70mg,95%纯度,6%产率)。

[3669] LC-MS(方法B):Rt＝1.03min;MS(ESIneg):m/z＝458[M-H]⁻

[3670] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]＝1.18(d,6H),3.89(s,2H),4.07(spt,1H),7.10(d,1H),7.29(d,1H),7.31-7.39(m,4H),7.42-7.50(m,2H),7.83(dd,1H),8.23(s,2H),8.35(d,1H),10.63(s,1H)。

[3671] 实施例311

[3672] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[2-(丙烷-2-基氧基)嘧啶-5-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[3673] 

[3674] 在氩气气氛下向含有硼酸酯中间体2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙酰胺(100mg,198μmol)的溶液中加入5-溴-2-(丙烷-2-基氧基)嘧啶(94.6mg,436μmol)和氟化钾(25.3mg,436μmol)。将溶液用氩气吹扫5分钟,并加入钯-三叔丁基磷烷(1:2)(5.57mg,10.9μmol)。用氩气再次吹扫溶液并将反应在80℃下加热1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

[3675] LC-MS(方法B):R_t=1.16min;MS(ESIpos):m/z=516$[M+H]^+$。

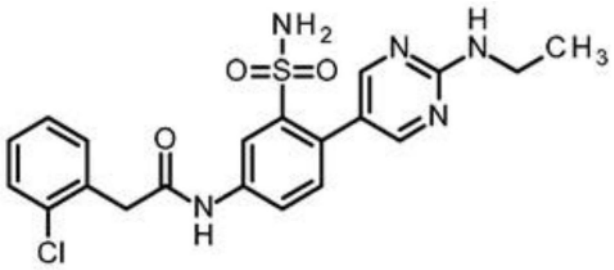
[3676] 将2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-[2-(丙烷-2-基氧基)嘧啶-5-基]苯基)乙酰胺(150mg,291μmol)溶解在甲醇(1.1ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(140μl)在50℃下处理4小时。减压除去溶剂并将粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(23.7mg,95%纯度,2步的产率17%)。

[3677] LC-MS(方法B):R_t=1.02min;MS(ESIneg):m/z=459$[M-H]^+$

[3678] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.35(d,6H),3.89(s,2H),5.24(quin,1H),6.99-7.67(m,7H),7.85-8.04(m,1H),8.36(d,1H),8.51(s,2H),10.68(s,1H)。

[3679] 实施例312

[3680] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[2-(乙基氨基)嘧啶-5-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[3681] 

[3682] 在氩气气氛下向含有硼酸酯中间体2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙酰胺(100mg,198μmol)的溶液中加入5-溴-N-乙基嘧啶-2-胺(88.1mg,436μmol)和氟化钾(25.3mg,436μmol)。将溶液用氩气吹扫5分钟,并加入二(三叔丁基膦)钯(0)(CAS 53199-31-8)(5.57mg,10.9μmol)。用氩气再次吹扫该溶液并将反应在80℃下加热1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

[3683] LC-MS(方法B):R_t=1.05min;MS(ESIpos):m/z=501$[M+H]^+$。

[3684] 将2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-[2-(乙基氨基)嘧啶-5-基]苯基)乙酰胺(150mg,299μmol)溶解在甲醇(1.2ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(140μ

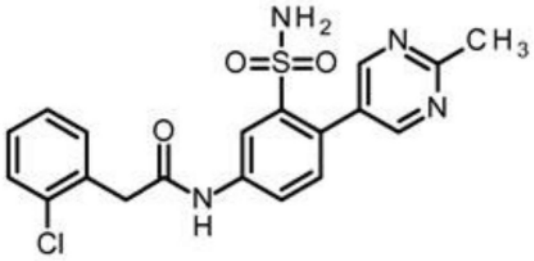
1)在50℃下处理,直至反应完成。减压除去溶剂并将粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到最终产物25.1mg(95%纯度,2步的产率18%)。

[3685] LC-MS(方法B):R_t=0.95min;MS(ESIpos):m/z=446[M+H]$^+$

[3686] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.15(t,3H),3.89(s,2H),7.14-7.41(m,6H),7.42-7.56(m,2H),7.83(dd,1H),8.23(s,2H),8.35(d,1H),10.64(s,1H)。

[3687] 实施例313

[3688] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(2-甲基嘧啶-5-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3689] 

[3690] 在氩气气氛下向含有硼酸酯中间体2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙酰胺(100mg,198μmol)的溶液中加入5-溴-2-甲基嘧啶(75.4mg,436μmol)和氟化钾(25.3mg,436μmol)。将该溶液用氩气吹扫5分钟,并加入二(三叔丁基膦)钯(0)(CAS 53199-31-8)(5.57mg,10.9μmol)。用氩气再次吹扫溶液并将反应在80℃下加热1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

[3691] LC-MS(方法B):R_t=0.98min;MS(ESIpos):m/z=472[M+H]$^+$。

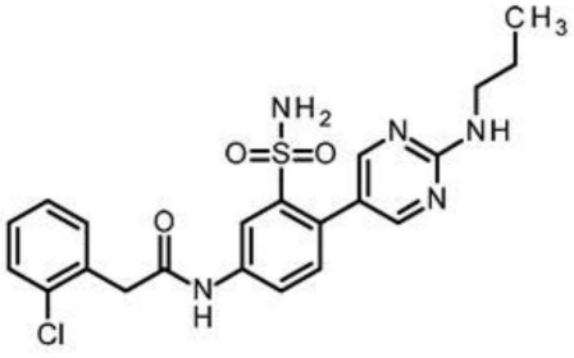
[3692] 将2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-(2-甲基嘧啶-5-基)苯基]乙酰胺(150mg,318μmol)溶解在甲醇(1.3ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(200μl)在80℃下处理,直至反应完成。减压除去溶剂并将粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%),然后Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物(10.0mg,93%纯度,2步的产率7%)。

[3693] LC-MS(方法A):R_t=1.12min;MS(ESIpos):m/z=417[M+H]$^+$

[3694] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.67(s,3H),3.91(s,2H),7.28-7.38(m,3H),7.41-7.58(m,4H),7.88(dd,1H),8.40(d,1H),8.63(s,2H),10.71(s,1H)。

[3695] 实施例314

[3696] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[2-(丙基氨基)嘧啶-5-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[3697] 

[3698] 在氩气气氛下向含有硼酸酯中间体2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙酰胺(150mg,297μmol)的溶液中加入5-溴-N-丙基嘧啶-2-胺(141mg,654μmol)和氟化钾(38.0mg,654μmol)。将该溶液用氩气吹扫5分钟,并加入二(三叔丁基膦)钯(0)(CAS 53199-31-8)(8.35mg,16.3μmol)。用氩气再次吹扫该溶液并将反应在80℃下加热2小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物用硅胶色谱(Biotage,己烷/乙酸乙酯)纯化,得到90.0mg(53%产率)。

[3699] LC-MS(方法B):R_t=1.12min;MS(ESIpos):m/z=515[$M+H^+$]。

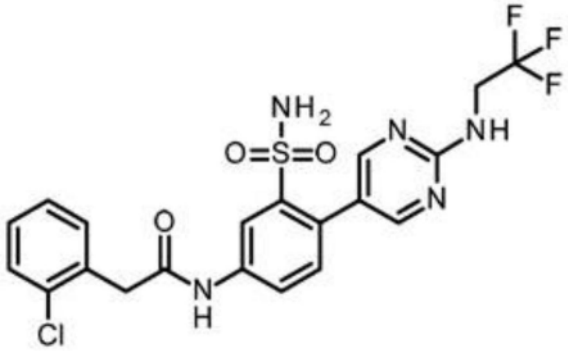
[3700] 将2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-[2-(丙基氨基)嘧啶-5-基]苯基)乙酰胺(90.0mg,175μmol)溶解在甲醇(1.8ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(200μl)在室温下处理,直至反应完成。减压除去溶剂并将粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(30.3mg,95%纯度,36%产率)。

[3701] LC-MS(方法B):R_t=1.01min;MS(ESIpos):m/z=460[$M+H^+$]

[3702] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=0.91(t,3H),1.56(sxt,2H),3.23-3.29(m,2H),3.89(s,2H),7.21-7.37(m,6H),7.42-7.52(m,2H),7.83(dd,1H),8.23(s,2H),8.35(d,1H),10.64(s,1H)。

[3703] 实施例315

[3704] 2-(2-氯苯基)-N-(3-氨磺酰基-4-{2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]嘧啶-5-基}苯基)乙酰胺

[3705] 

[3706] 在氩气气氛下向含有硼酸酯中间体2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙酰胺(150mg,297μmol)的溶液中加入5-溴-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-2-胺(167mg,654μmol)和氟化钾(38.0mg,654μmol)。将该溶液用氩气吹扫5分钟,并加入二(三叔丁基膦)钯(0)(CAS 53199-31-8)(8.35mg,16.3μmol)。用氩气再次吹扫该溶液并将反应在80℃下加热2小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物用硅胶色谱(Biotage,己烷/乙酸乙酯)纯化,得到150mg(80%纯度,66%产率)。

[3707] LC-MS(方法B):R_t=1.14min;MS(ESIpos):m/z=555[$M+H^+$]。

[3708] 将2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-{2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]嘧啶-5-基}苯基)乙酰胺(150mg,80%纯度,216μmol)溶解在甲醇(2.2ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(200μl)在室温下处理,直至反应完成。减压除去溶剂并将粗产物用

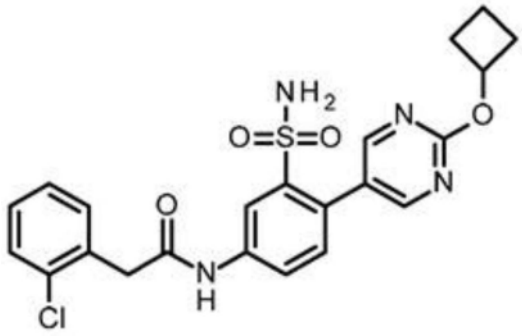
HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(41.3mg,95%纯度,36%产率)。

[3709] LC-MS(方法B):R_t=0.99min;MS(ESIpos):m/z=500[$M+H^+$]

[3710] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.90(s,2H),4.12-4.25(m,2H),7.29-7.35(m,3H),7.39(s,2H),7.43-7.49(m,2H),7.81-7.92(m,2H),8.32(s,2H),8.36(d,1H),10.66(s,1H)。

[3711] 实施例316

[3712] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[2-(环丁基氧基)嘧啶-5-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[3713] 

[3714] 在氩气气氛下向含有硼酸酯中间体2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙酰胺(150mg,297μmol)的溶液中加入5-溴-2-(环丁基氧基)嘧啶(150mg,654μmol)和氟化钾(38.0mg,654μmol)。将该溶液用氩气吹扫5分钟,并加入二(三叔丁基膦)钯(0)(CAS 53199-31-8)(8.35mg,16.3μmol)。用氩气再次吹扫该溶液并将反应在80℃下加热2小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物用硅胶色谱(Biotage,己烷/乙酸乙酯)纯化,得到110mg(64%产率)。

[3715] LC-MS(方法B):R_t=1.20min;MS(ESIpos):m/z=528[$M+H^+$]。

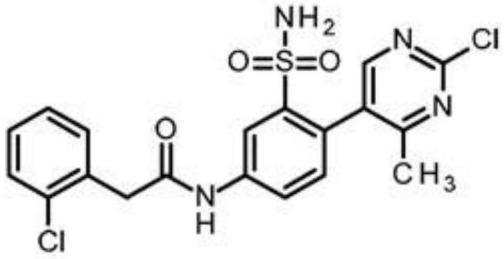
[3716] 将2-(2-氯苯基)-N-(4-[2-(环丁基氧基)嘧啶-5-基]-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)乙酰胺(110mg,208μmol)溶解在甲醇(2.3ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(200μl)在室温下处理,直至反应完成。减压除去溶剂并将粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(10.6mg,95%纯度,10%产率)。

[3717] LC-MS(方法B):R_t=1.07min;MS(ESIpos):m/z=473[$M+H^+$]

[3718] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.59-1.71(m,1H),1.81(q,1H),2.06-2.24(m,2H),2.39-2.47(m,2H),3.89(s,2H),5.08-5.26(m,1H),7.26-7.40(m,5H),7.42-7.52(m,2H),7.86(dd,1H),8.37(d,1H),8.50(s,2H),10.69(s,1H)。

[3719] 实施例317

[3720] N-[4-(2-氯-4-甲基嘧啶-5-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺

[3721] 

[3722] 在氩气气氛下向含有硼酸酯中间体2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙酰胺(400mg,792μmol)的溶液中加入5-溴-2-氯-4-甲基嘧啶(362mg,1.74mmol)和氟化钾(101mg,1.74mmol)。将该溶液用氩气吹扫5分钟,并加入二(三叔丁基膦)钯(0)(CAS 53199-31-8)(22.3mg,43.6μmol)。用氩气再次吹扫该溶液并将反应在80℃下加热2小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物用硅胶色谱(Biotage,己烷/乙酸乙酯)纯化,得到124mg(28%产率)。

[3723] LC-MS(方法B):R_t=1.12min;MS(ESIneg):m/z=504[M-H^+]。

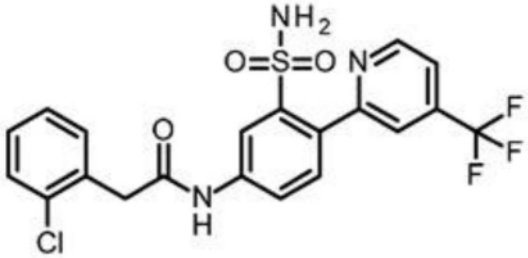
[3724] 将N-[4-(2-氯-4-甲基嘧啶-5-基)-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺(124mg,245μmol)溶解在甲醇(2.5ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(200μl)在室温下处理,直至反应完成。减压除去溶剂并将粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%),然后Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物(2.60mg,95%纯度,2%产率)。

[3725] LC-MS(方法A):R_t=1.04min;MS(ESIpos):m/z=451[M+H^+]

[3726] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.20(s,3H),3.91(s,2H),7.27-7.39(m,3H),7.41-7.56(m,4H),7.89(dd,1H),8.31-8.45(m,2H),10.73(s,1H)。

[3727] 实施例318

[3728] 2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基}乙酰胺

[3729] 

[3730] 在氩气气氛下向含有硼酸酯中间体2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙酰胺(300mg,594μmol)的溶液中加入2-溴-4-(三氟甲基)吡啶(296mg,1.31mmol)和氟化钾(76.0mg,1.31mmol)。将该溶液用氩气吹扫5分钟,并加入二(三叔丁基膦)钯(0)(CAS 53199-31-8)(16.7mg,32.7μmol)。用氩气再次吹扫该溶液并将反应在80℃下加热3小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物用硅胶色谱(Biotage,己烷/乙酸乙酯)纯化,得到150mg(44%产率)。

[3731] LC-MS(方法B):R_t=1.17min;MS(ESIpos):m/z=525[M+H]$^+$。

[3732] 将2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基)乙酰胺(50.0mg,95.2μmol)溶解在甲醇(1.2ml)中并用32%氢氧化钠水溶液

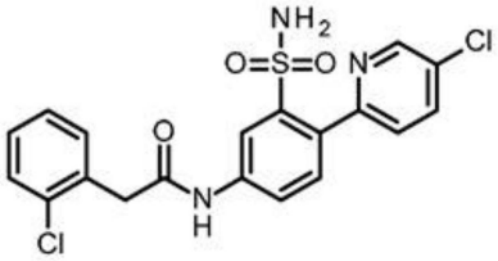
(200μl)在80℃下处理,直至反应完成。减压除去溶剂并将粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(9.90mg,95%纯度,21%产率)。

[3733] LC-MS(方法B):R_t=1.17min;MS(ESIpos):m/z=470$[M+H]^+$

[3734] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.91(s,2H),6.90-7.22(s,1H),7.25-7.42(m,3H),7.44-7.53(m,2H),7.61(d,1H),7.78(d,1H),7.97(dd,1H),8.10(s,1H),8.35(s,1H),8.93(d,1H),10.73(s,1H)。

[3735] 实施例319

[3736] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-氯吡啶-2-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3737] 

[3738] 在氩气气氛下向含有硼酸酯中间体2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙酰胺(300mg,594μmol)的溶液中加入2-溴-5-氯吡啶(252mg,1.31mmol)和氟化钾(76.0mg,1.31mmol)。将该溶液用氩气吹扫5分钟,加入二(三叔丁基膦)钯(0)(CAS 53199-31-8)(16.7mg,32.7μmol)。用氩气再次吹扫该溶液并将反应在80℃下加热3小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物用硅胶色谱(Biotage,己烷/乙酸乙酯)纯化,得到100mg(31%产率)。

[3739] LC-MS(方法B):R_t=1.11min;MS(ESIneg):m/z=489$[M-H]^+$。

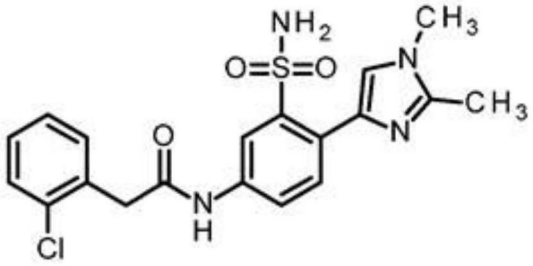
[3740] 将2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-氯吡啶-2-基)-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-苯基]乙酰胺(68.8mg,140μmol)溶解在甲醇(0.6ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(200μl)在室温下处理1小时,然后在80℃下搅拌直至反应完成。减压除去溶剂并将粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%),然后Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(7.20mg,93%纯度,11%产率)。

[3741] LC-MS(方法B):R_t=1.13min;MS(ESIneg):m/z=434$[M-H]^+$

[3742] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.91(s,2H),7.26-7.38(m,2H),7.39-7.51(m,4H),7.56(d,1H),7.65(d,1H),7.98(dd,1H),8.03-8.15(m,1H),8.36(d,1H),8.73(d,1H),10.74(s,1H)。

[3743] 实施例320

[3744] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3745] 

[3746] 在氩气气氛下向含有硼酸酯中间体2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙酰胺(100mg,198μmol)的溶液中加入4-溴-1,2-二甲基-1H-咪唑(76.3mg,436μmol)和氟化钾(25.3mg,436μmol)。将该溶液用氩气吹扫5分钟,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(7.67mg,10.9μmol)。用氩气再次吹扫该溶液并将反应在80℃下加热2小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物用硅胶色谱(Biotage,己烷/乙酸乙酯)纯化,得到11.6mg(11%产率)。

[3747] LC-MS(方法A):R_t=0.8min;MS(ESIpos):m/z=472[M-H]$^+$。

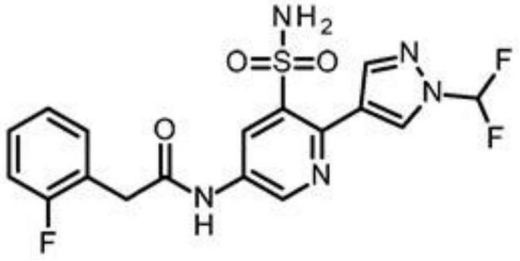
[3748] 将2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基)苯基]乙酰胺(11.6mg,24.5μmol)溶解在氨的甲醇溶液(1.2ml,7M,10当量)中并在室温下搅拌过夜。之后减压除去溶剂并将粗产物用HPLC色谱(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(1.80mg,95%纯度,17%产率)。

[3749] LC-MS(方法B):R_t=0.99min;MS(ESIpos):m/z=419[M+H]$^+$

[3750] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.34(s,3H),3.61(s,3H),3.87(s,2H),7.27-7.36(m,2H),7.38(s,1H),7.40-7.55(m,3H),7.87(dd,1H),8.23(d,1H),8.31(s,2H),10.57(s,1H)。

[3751] 实施例321

[3752] N-{6-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-5-氨磺酰基吡啶-3-基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺

[3753] 

[3754] 将5-氨基-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-[(二甲基氨基)甲叉]吡啶-3-磺酰胺(400mg,1.16mmol)溶解在DMF(10ml)中,并加入(2-氟苯基)乙酸(179mg,1.16mmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(1.0ml,5.8mmol)和HATU(530mg,1.39mmol)。将反应在室温下搅拌2小时。减压除去溶剂,加入乙酸乙酯和水。分离各相,水相用乙酸乙酯洗涤。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到30.0mg(5%产率)。

[3755] LC-MS(方法B):R_t=0.99min;MS(ESIpos):m/z=481[M+H]$^+$。

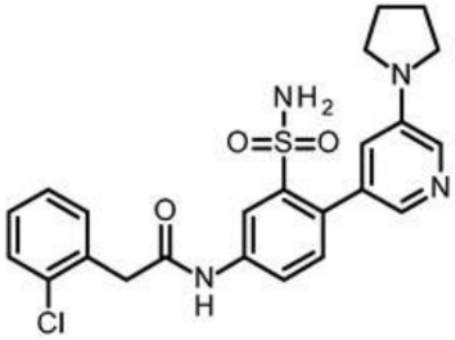
[3756] 将N-(6-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-5-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}吡啶-3-基)-2-(2-氟苯基)乙酰胺(30.0mg,62.4μmol)溶解在氨/甲醇溶液(10ml,7M)中并在室温下搅拌。之后减压除去溶剂并将粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(10.1mg,99%纯度,38%产率)。

[3757] LC-MS(方法B):R_t=0.66min;MS(ESIpos):m/z=426[M+H]$^+$

[3758] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.83(s,2H),7.15-7.24(m,2H),7.31-7.38(m,1H),7.42(td,1H),7.71-8.07(m,3H),8.29(s,1H),8.70(s,1H),8.78(d,1H),8.93(d,1H),10.86(s,1H)。

[3759] 实施例322

[3760] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[5-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[3761] 

[3762] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(250mg,545μmol)和[5-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]硼酸(209mg,1.09mmol)溶解在正丙醇(8.1ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(19.2mg,27.2μmol)、三苯基膦(7.16mg,27μmol)和氟化钾(7.91mg,136μmol)。将该溶液用氩气吹扫5分钟,加入磷酸钾水溶液(540μl,2.0M,1.1mmol)。将反应在微波中在100℃下加热3小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

[3763] LC-MS(方法B):R_t=1.16min;MS(ESIpos):m/z=526[M+H]$^+$。

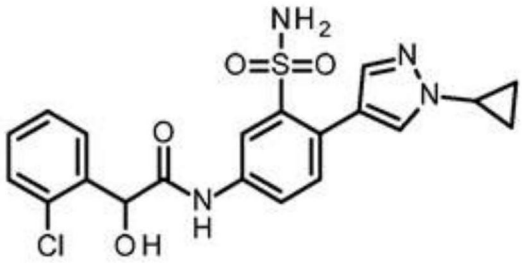
[3764] 将2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-[5-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]苯基)乙酰胺(190mg,361μmol)溶解在甲醇(1.5ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(200μl,3.6mmol)在室温处理1小时,然后在80℃下搅拌,直至反应完成。减压除去溶剂并将粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(79.1mg,95%纯度,2步的产率44%)。

[3765] LC-MS(方法B):R_t=1.08min;MS(ESIpos):m/z=417[M+H]$^+$

[3766] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.87-2.06(m,4H),3.22-3.30(m,4H),3.90(s,2H),6.86-6.97(m,1H),7.20(s,2H),7.27-7.40(m,3H),7.43-7.52(m,2H),7.80(d,1H),7.83(dd,1H),7.90(d,1H),8.37(d,1H),10.65(s,1H)。

[3767] 实施例323

[3768] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-羟基乙酰胺

[3769] 

[3770] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(1.45g,3.16mmol)、1-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(740mg,3.16mmol)、二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(111mg,158μmol)和三苯基膦(41.5mg,158μmol)溶解在正丙醇(40ml)中,将该溶液用氩气吹扫5分钟。然后,加入碳酸钾水溶液(9.5ml,1.0M,9.5mmol)并将反应混合物在80℃下搅拌1小时。然后,减压除去溶剂,加入乙酸乙酯和水。分离各相,水相用乙酸乙酯洗涤三次。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用硅胶色谱(Biotage Isolera,梯度己烷/乙酸乙酯)纯化,得到310mg(20%产率)。

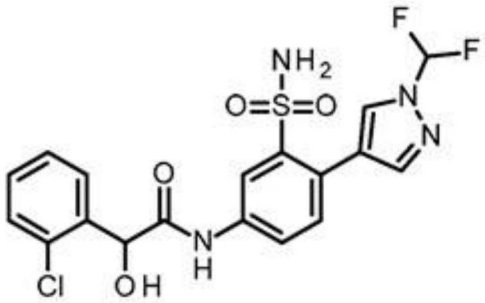
[3771] 将该中间体酰胺(310mg,638μmol)溶解在甲醇(30ml)中并用25%氨水溶液(30ml)处理。将反应在室温下搅拌16小时。减压除去溶剂并将粗产物用HPLC(Chromatorex C-1810μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物(43.3mg,99%纯度,15%产率)。

[3772] LC-MS(方法B):Rt=0.88min;MS(ESIpos):m/z=447[M+H]$^+$

[3773] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=0.98(dd,2H),1.04-1.14(m,2H),3.67-3.80(m,1H),5.51(d,1H),6.69(d,1H),7.18(s,2H),7.30-7.49(m,4H),7.58(s,1H),7.68(d,1H),7.87(d,1H),8.05(s,1H),8.51(d,1H),10.42(s,1H)。

[3774] 实施例324

[3775] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}-2-羟基乙酰胺

[3776] 

[3777] 该化合物作为在Suzuki反应过程中形成的副产物分离出来(当使用碳酸钾作为碱时观察到):

[3778] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(1.10g,2.40mmol)、1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(585mg,2.40mmol)、二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(84.4mg,120μmol)和三苯基膦(31.4mg,120μmol)溶解在正丙醇(40ml)中并将该溶液用氩气吹扫5分钟。然后,加入碳酸钾水溶液(7.2ml,1.0M,7.2mmol)并将反应混合物在100℃下搅拌1小时。然后,减压除去溶剂,加入乙酸乙酯和水。分离各相,水相用乙酸乙酯洗涤三次。合并的有机相

用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用硅胶色谱(Biotage Isolera,梯度己烷/乙酸乙酯)纯化,得到460mg(39%产率)。

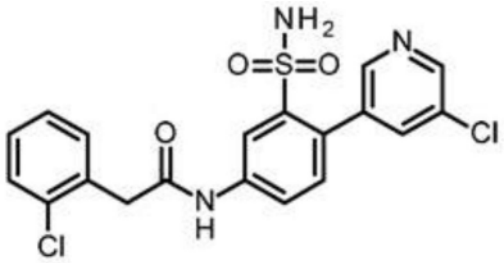
[3779] 将该中间体酰胺(460mg,928μmol)溶解在甲醇(40ml)中并用25%氨水溶液(40ml)处理。将反应在室温下搅拌16小时。减压除去溶剂并将粗产物用HPLC(Chromatorex C-1810μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物(4.7mg,95%纯度,1%产率)。

[3780] LC-MS(方法B):Rt=0.86min;MS(ESIpos):m/z=457[M+H]$^+$

[3781] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=5.52(d,1H),6.72(d,1H),7.30-7.44(m,4H),7.44-7.53(m,2H),7.60(dd,1H),7.67-8.06(m,3H),8.44(s,1H),8.56(d,1H),10.50(s,1H)。

[3782] 实施例325

[3783] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3784] 

[3785] 将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(1.00g,2.59mmol)和(5-氯吡啶-3-基)硼酸(814mg,5.17mmol)溶解在DMF(10ml)中,然后加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS13965-03-2)(273mg,388μmol)和碳酸钾水溶液(6.2ml,1.0M,6.2mmol)。将反应在120℃下在微波中加热1小时。将反应混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物用硅胶色谱(Biotage,己烷/乙酸乙酯1/1)纯化,得到700mg(58%产率)。

[3786] LC-MS(方法A):Rt=1.20min;MS(ESIpos):m/z=396[M+H]$^+$。

[3787] 将铁(421mg,7.54mmol)和乙酸铵(404mg,7.54mmol)悬浮在水(20ml)中。将2-(5-氯吡啶-3-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(700mg,1.51mmol)溶解在THF/甲醇(10ml/10ml)中并加入到水悬浮液中。将反应混合物在80℃下加热2小时,并在反应完成后用硅藻土过滤。减压除去溶剂,将粗产物溶解在乙酸乙酯和水中。分离各相,水相用乙酸乙酯洗涤。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

[3788] 将5-氨基-2-(5-氯吡啶-3-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺(690mg,1.59mmol)溶解在二氯甲烷(9.4ml)中,并将该溶液冷却至0℃。加入(2-氯苯基)乙酰氯(110μl,800μmol)和三乙胺(1.3ml,9.5mmol)并在0℃继续搅拌4小时。加入(2-氯苯基)乙酰氯(110μl,800μmol)并在室温下继续搅拌18小时。然后,加入水并分离各相。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物经硅胶柱色谱(Biotage,10%梯度的乙酸乙酯/己烷)纯化,得到179mg(19%产率)。

[3789] LC-MS(方法B):Rt=1.32min;MS(ESIpos):m/z=586[M+H]$^+$。

[3790] 将2-(2-氯苯基)-N-{4-(5-氯吡啶-3-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}乙酰胺(179mg,305μmol)溶解在二氯甲烷(3.9ml)中,并加入三氟乙酸(3.9ml,50mmol),在室温下继续搅拌直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物溶解在乙酸乙酯中并用水洗涤。

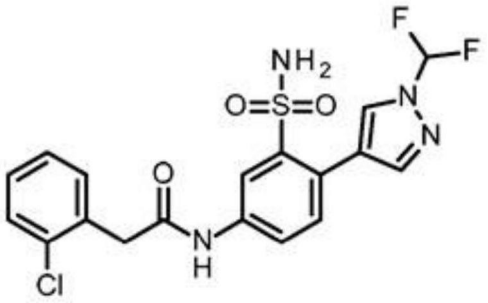
分离各相,水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC色谱(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(12.0mg,95%纯度,9%产率)。

[3791] LC-MS(方法A):Rt=1.07min;MS(ESIpos):m/z=436[M+H]$^+$

[3792] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.90(s,2H),7.27-7.38(m,3H),7.41(s,2H),7.43-7.48(m,2H),7.82-7.94(m,2H),8.38(d,1H),8.48(d,1H),8.61(d,1H),10.70(s,1H)。

[3793] 实施例326

[3794] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[3795] 

[3796] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(1.50g,3.27mmol)、1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(958mg,3.92mmol)和氟化钾(418mg,7.19mmol)溶解在DMF(36ml)中。将该混合物用氩气吹扫5分钟,然后加入二(三叔丁基膦)钯(0)(CAS 53199-31-8)(83.5mg,163μmol)。将反应在100℃下加热1小时,用玻璃纤维过滤器过滤,并重复该过程。然后,减压除去溶剂,加入乙酸乙酯和水。分离各相,水相用乙酸乙酯洗涤。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中(2.78g)。

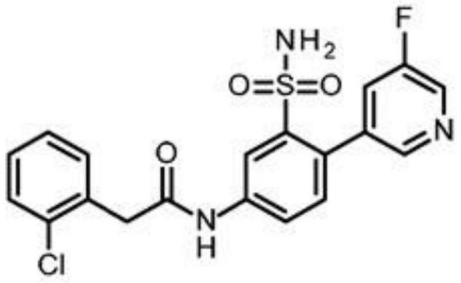
[3797] 将2-(2-氯苯基)-N-(4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)乙酰胺(2.78g,5.61mmol)溶解在甲醇(90ml)中并用25%氨水溶液(90ml)在室温下处理,直至反应完成。减压除去溶剂,粗产物用硅胶色谱(Biotage,8%乙醇/二氯甲烷)纯化,随后用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(1.09g,99%纯度,2步的产率34%)。

[3798] LC-MS(方法B):Rt=0.94min;MS(ESIpos):m/z=441[M+H]$^+$

[3799] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.89(s,2H),7.31-7.35(m,2H),7.41(s,2H),7.43-7.50(m,3H),7.69-8.00(m,2H),8.02(m,1H),8.36(d,1H),8.43(m,1H),10.65(s,1H)。

[3800] 实施例327

[3801] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-氟吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3802] 

[3803] 将2-溴-N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-硝基苯磺酰胺(400mg,1.19mmol)和(5-氟吡

啶-3-基)硼酸(335mg,2.38mmol)溶解在正丙醇(110ml,1.5mol)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(41.9mg,59.5μmol)、三苯基膦(21.6mg,59.5μmol)和碳酸钾水溶液(1.8ml,2.0M,3.6mmol)。将反应在120℃下在微波(4巴/40W)中加热1小时。将反应混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂。将粗产物与THF共蒸馏,且不经进一步纯化就用于下一步骤中。

[3804] 将2-(5-氟吡啶-3-基)-5-硝基苯磺酰胺(400mg,1.35mmol)溶解在甲醇(37ml)中,然后用氮气冲洗烧瓶。加入铂炭(5%载量,71.4mg,366μmol)并将烧瓶抽空,然后用氢气(1巴)冲洗。在室温下继续搅拌直至反应完成。将反应混合物用硅藻土过滤并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中(400mg)。

[3805] 将5-氨基-2-(5-氟吡啶-3-基)苯磺酰胺(200mg,748μmol)溶解在DMF(5.3ml)中,并加入(2-氯苯基)乙酸(153mg,898μmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(620μl,3.7mmol)和HATU(455mg,1.20mmol)。将反应在50℃下搅拌18小时。然后,加入二氯甲烷和水并分离各相。水相用二氯甲烷洗涤,且合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%),然后Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物(4.70mg,95%纯度,3步的产率1%)。

[3806] LC-MS(方法B):Rt=0.93min;MS(ESIpos):m/z=420$[M+H]^+$

[3807] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.90(s,2H),7.31-7.37(m,3H),7.40(s,2H),7.42-7.48(m,2H),7.68-7.75(m,1H),7.87(dd,1H),8.34-8.44(m,2H),8.57(d,1H),10.71(s,1H)。

[3808] 实施例328

[3809] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[3810] 

[3811] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(200mg,436μmol)和1-(2-甲基丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(220μl,870μmol)溶解在正丙醇(5.9ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(15.3mg,21.8μmol)、三苯基膦(5.72mg,21.8μmol)和碳酸钾水溶液(540μl,2.0M,1.1mmol)。用氩气吹扫反应5分钟,然后在80℃加热3小时。然后,将混合物用硅藻土过滤并减压除去溶剂。

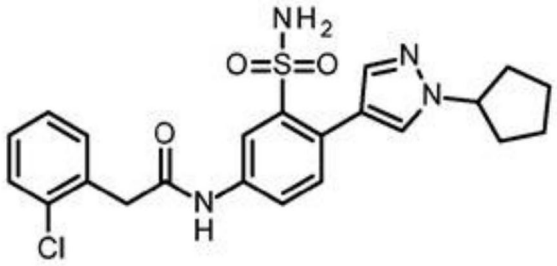
[3812] 将粗产物溶解在甲醇(51ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(100ml)在40℃下处理,直至反应完成。通过加入2N HCl来中和反应混合物。减压除去溶剂,加入二氯甲烷和水。分离各相,水相用二氯甲烷洗涤。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(10.9mg,98%纯度,3步的产率5%)。

[3813] LC-MS(方法B):Rt＝1.09min;MS(ESIneg):m/z＝445[M-H]$^-$

[3814] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]＝0.86(d,6H),2.01-2.22(m,1H),3.87(s,2H),3.92(d,2H),7.16(s,2H),7.27-7.38(m,2H),7.38-7.51(m,3H),7.64-7.73(m,1H),7.78-7.83(m,1H),7.95-8.00(m,1H),8.31(d,1H),10.57(s,1H)。

[3815] 实施例329

[3816] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(1-环戊基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3817] 

[3818] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(200mg,436μmol)和1-环戊基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(229mg,872μmol)溶解在正丙醇(5.9ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(15.3mg,21.8μmol)、三苯基膦(5.72mg,21.8μmol)和碳酸钾水溶液(540μl,2M,1.1mmol)。用氩气吹扫反应混合物5分钟,随后在80℃搅拌2小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中(250mg)。

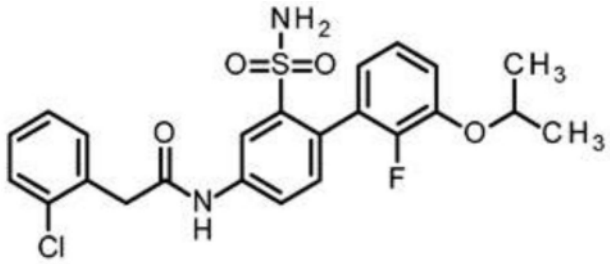
[3819] 将2-(2-氯苯基)-N-[4-(1-环戊基-1H-吡唑-4-基)-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基]乙酰胺(250mg,486μmol)溶解在甲醇(5.0ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(300μl)在65℃下处理直至反应完成。加入二氯甲烷和水并分离各相。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥,减压除去溶剂并将粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%),然后Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(7.80mg,98%纯度,3%产率)。

[3820] LC-MS(方法B):Rt＝1.12min;MS(ESIpos):m/z＝459[M+H]$^+$

[3821] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]＝1.56-1.71(m,2H),1.74-1.89(m,2H),1.90-2.03(m,2H),2.03-2.17(m,2H),3.87(s,2H),4.63-4.77(m,1H),7.17(s,2H),7.27-7.36(m,2H),7.39-7.50(m,3H),7.70(s,1H),7.77-7.85(m,1H),8.03(s,1H),8.31(d,1H),10.56(s,1H)。

[3822] 实施例330

[3823] 2-(2-氯苯基)-N-[2'-氟-3'-(丙烷-2-基氧基)-2-氨磺酰基联苯-4-基]乙酰胺

[3824] 

[3825] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(250mg,545μmol)和[2-氟-3-(丙烷-2-基氧基)苯基]硼酸(108mg,545μmol)溶解在正丙醇

(10ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(19.2mg,27.2μmol)和三苯基膦(7.15mg,27.2μmol)。用氩气吹扫反应混合物5分钟,加入碳酸钾水溶液(1.6ml,1.0M,1.6mmol)。将反应在100℃下加热2小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中(630mg)。

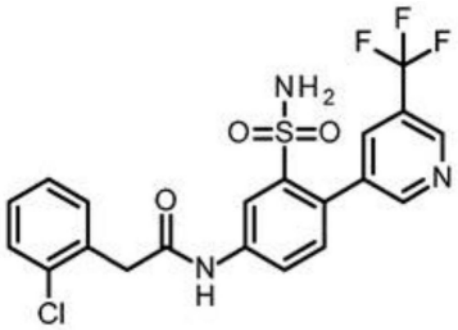
[3826] 将2-(2-氯苯基)-N-[2-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-2'-氟-3'-(丙烷-2-基氧基)联苯-4-基]乙酰胺(630mg,1.18mmol)溶解在甲醇(25ml)中并用33%氨水溶液(25ml)在室温下处理,直至反应完成。减压除去溶剂并将粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到最终产物(37.6mg,95%纯度,2步的产率6%)。

[3827] LC-MS(方法B):Rt=1.24min;MS(ESIpos):m/z=477[M+H]$^+$

[3828] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.24-1.34(m,6H),3.89(s,2H),4.54-4.66(m,1H),6.77-6.90(m,1H),7.00-7.11(m,1H),7.17(m,3H),7.22-7.39(m,3H),7.43-7.52(m,2H),7.81(dd,1H),8.34(d,1H),10.65(s,1H)。

[3829] 实施例331

[3830] 2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺

[3831] 

[3832] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(500mg,1.09mmol)和[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]硼酸(520mg,2.72mmol)溶解在正丙醇(15ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(38.4mg,54.5μmol)、三苯基膦(14.3mg,54.5μmol)、氟化钾(23.1mg,270μmol)和碳酸钾水溶液(1.4ml,2.0M,2.7mmol)。将反应在微波(1巴/15W)中在100℃下加热1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,将粗产物与THF共蒸馏,不经进一步纯化用于下一步骤中。

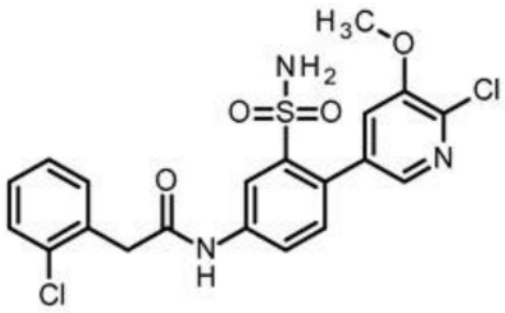
[3833] 将2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基)乙酰胺(1.50g,2.86mmol)溶解在甲醇(29ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(1.6ml)在80℃下处理,直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。分离各相,合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用硅胶色谱(Biotage,40%乙酸乙酯/己烷)纯化,随后用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物(562mg,95%纯度,2步的产率40%)。

[3834] LC-MS(方法A):Rt=1.13min;MS(ESIneg):m/z=468[M-H]$^-$

[3835] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.91(s,2H),7.28-7.37(m,2H),7.39(d,1H),7.42-7.51(m,4H),7.88(dd,1H),8.10-8.16(m,1H),8.40(d,1H),8.81(d,1H),8.96(d,1H),10.73(s,1H)。

[3836] 实施例332

[3837] N-[4-(6-氯-5-甲氧基吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺

[3838] 

[3839] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺盐酸盐(1:1)(250mg,50％纯度,252μmol)和2-氯-3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(81.6mg,303μmol)溶解在DMF(7ml)中,并加入氟化钾(32.3mg,555μmol)。将溶液用氩气吹扫5分钟,并加入二(三叔丁基膦)钯(0)(CAS 53199-31-8)(6.45mg,12.6μmol)。用氩气再次吹扫溶液1分钟,然后在100℃下加热18小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,将粗产物与THF共蒸馏,且不经进一步纯化用于下一步骤中(270mg)。

[3840] LC-MS(方法B):Rt＝1.12min;MS(ESIpos):m/z＝521[M+H]$^+$。

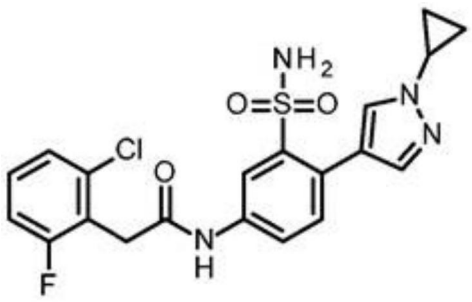
[3841] 将N-[4-(6-氯-5-甲氧基吡啶-3-基)-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺(270mg,259μmol)溶解在甲醇(2.7ml)中并用32％氢氧化钠水溶液(100μl,850μmol)在80℃下处理,直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。分离各相,合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2％氨水(32％))纯化,得到标题化合物(24.2mg,95％纯度,2步的产率19％)。

[3842] LC-MS(方法B):Rt＝1.02min;MS(ESIpos):m/z＝466[M+H]$^+$

[3843] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):位移[ppm]＝3.86-3.91(m,5H),7.28-7.39(m,5H),7.41-7.47(m,2H),7.54(d,1H),7.86(dd,1H),7.91(d,1H),8.37(d,1H),10.68(s,1H)。

[3844] 实施例333

[3845] 2-(2-氯-6-氟苯基)-N-[4-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3846] 

[3847] 将5-氨基-2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-N-[(二甲基氨基)甲叉]苯磺酰胺(200mg,600μmol)溶解在DMF(10ml)中,并加入(2-氯-6-氟苯基)乙酸(136mg,720μmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(520μl,3.0mmol)和HATU(456mg,1.20mmol)。将反应在50℃下加热16小时。然后,减压除去溶剂,加入乙酸乙酯和水。分离各相,水相用乙酸乙酯洗涤。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中(750mg)。

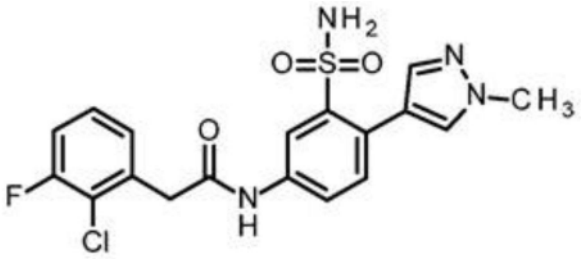
[3848] 将2-(2-氯-6-氟苯基)-N-[4-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基]乙酰胺(302mg,600μmol)溶解在甲醇(5.0ml)中并用25%氨水溶液(10ml)在室温下处理,直至反应完成。减压除去溶剂并将粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(21.5mg,94%纯度,5步的产率8%)。

[3849] LC-MS(方法A):Rt=1.03min;MS(ESIneg):m/z=447[M-H]$^-$

[3850] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=0.91-1.00(m,2H),1.04-1.12(m,2H),3.66-3.79(m,1H),3.92(d,2H),7.13-7.33(m,3H),7.33-7.46(m,3H),7.63-7.71(m,1H),7.74-7.81(m,1H),8.00-8.08(m,1H),8.31(d,1H),10.66(s,1H)。

[3851] 实施例334

[3852] 2-(2-氯-3-氟苯基)-N-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3853] 

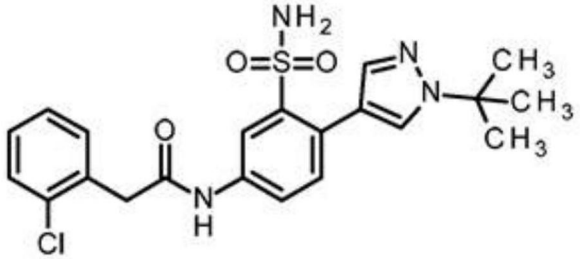
[3854] 将5-氨基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯磺酰胺(200mg,793μmol)溶解在DMF(6.6ml)中,并加入(2-氯-3-氟苯基)乙酸(179mg,951μmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(690μl,4.0mmol)和HATU(482mg,1.27mmol)。将反应在50℃下搅拌18小时。然后,加入水和二氯甲烷。分离各相,水相用二氯甲烷洗涤。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(111mg,95%纯度,4步的产率32%)。

[3855] LC-MS(方法B):Rt=0.90min;MS(ESIneg):m/z=421[M-H]$^-$

[3856] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.86(s,3H),3.93(s,2H),7.17(s,2H),7.27-7.45(m,4H),7.64-7.68(m,1H),7.77-7.83(m,1H),7.94-7.98(m,1H),8.31(d,1H),10.60(s,1H)。

[3857] 实施例335

[3858] N-[4-(1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺

[3859] 

[3860] 将5-氨基-2-(1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)苯磺酰胺(125mg,425μmol)溶解在DMF(3.0ml)中并加入(2-氯苯基)乙酸(86.9mg,510μmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(370μl,2.1mmol)和HATU(258mg,679μmol)。将反应在50℃下搅拌18小时。加入水和二氯甲烷,分离各相。用二氯甲烷洗涤水相。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用

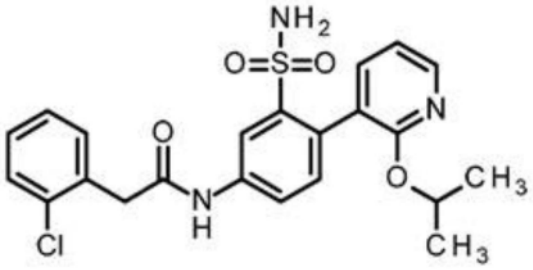
HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%),然后Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,甲醇/水+0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物(5.60mg,80%纯度,4步的产率2%)。

[3861] LC-MS(方法B):Rt=1.07min;MS(ESIneg):m/z=445[M-H]$^-$

[3862] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.54(s,9H),3.87(s,2H),7.15(s,2H),7.30-7.39(m,2H),7.39-7.52(m,3H),7.74(d,1H),7.78-7.86(m,1H),8.10(d,1H),8.31(d,1H),10.56(s,1H)。

[3863] 实施例336

[3864] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[2-(丙烷-2-基氧基)吡啶-3-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[3865] 

[3866] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(200mg,436μmol)和[2-(丙烷-2-基氧基)吡啶-3-基]硼酸(78.9mg,436μmol)溶解在正丙醇(10ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(15.3mg,21.8μmol)、三苯基膦(5.72mg,21.8μmol)。将混合物用氮气吹扫5分钟,加入碳酸钾水溶液(1.3ml,1.0M,1.3mmol)。将反应在100℃下加热1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中(590mg)。

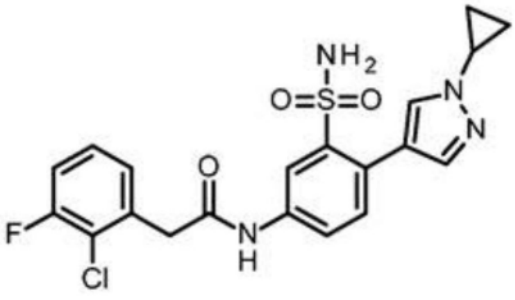
[3867] 将2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-[2-(丙烷-2-基氧基)吡啶-3-基]苯基)乙酰胺(590mg,1.15mmol)溶解在甲醇(51ml)中并用25%氨水溶液(51ml)在室温下处理,直至反应完成。减压除去溶剂并将粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(19.5mg,96%纯度,2步的产率4%)。

[3868] LC-MS(方法B):Rt=1.15min;MS(ESIneg):m/z=458[M-H]$^-$

[3869] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.15(d,6H),3.89(s,2H),5.15-5.28(m,1H),6.86-6.99(m,1H),7.12(s,2H),7.19(d,1H),7.29-7.38(m,2H),7.45-7.57(m,3H),7.75-7.85(m,1H),8.07-8.14(m,1H),8.30(d,1H),10.61(s,1H)。

[3870] 实施例337

[3871] 2-(2-氯-3-氟苯基)-N-[4-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3872] 

[3873] 将5-氨基-2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-N-[(二甲基氨基)甲叉]苯磺酰胺(200mg,600μmol)溶解在DMF(10ml)中,并加入(2-氯-3-氟苯基)乙酸(136mg,720μmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(520μl,3.0mmol)和HATU(456mg,1.20mmol)。将反应在50℃下搅拌16小时。然后,加入乙酸乙酯和水。分离各相,水相用乙酸乙酯洗涤。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中(810mg)。

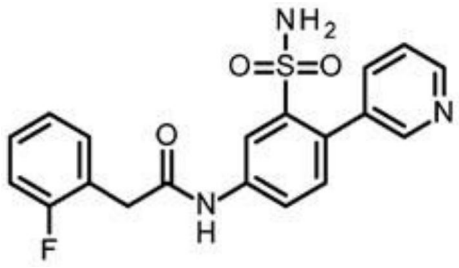
[3874] 将2-(2-氯-3-氟苯基)-N-[4-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基]乙酰胺(302mg,600μmol)溶解在甲醇(5ml)中并用25%氨水溶液(5ml)在室温下处理16小时,然后加入相同量的氨溶液,并继续搅拌直至反应完成。减压除去溶剂并将粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%),然后Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(19.7mg,98%纯度,2步的产率7%)。

[3875] LC-MS(方法B):Rt=1.06min;MS(ESIneg):m/z=502[M-H]$^-$

[3876] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=0.90-1.00(m,2H),1.03-1.14(m,2H),3.68-3.81(m,1H),3.93(s,2H),7.20(s,2H),7.28-7.49(m,4H),7.67(s,1H),7.74-7.83(m,1H),8.03(s,1H),8.30(d,1H),10.61(s,1H)。

[3877] 实施例338

[3878] 2-(2-氟苯基)-N-[4-(吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3879] 

[3880] 将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(1.00g,2.59mmol)和吡啶-3-基硼酸(477mg,3.88mmol)溶解在DMF(8.0ml)中,然后加入碳酸钾水溶液(4.1ml,1.0M,4.1mmol)。用氩气吹扫反应5分钟,并随后加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(273mg,388μmol)。将反应在120℃下在微波中加热1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,加入乙酸乙酯和水。分离各相,水相用乙酸乙酯洗涤。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用硅胶色谱(Biotage,乙酸乙酯/己烷)纯化,得到390mg(35%产率)。

[3881] 将N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-(吡啶-3-基)苯磺酰胺(390mg,908μmol)溶解在THF(20ml)中,然后用氮气冲洗烧瓶。加入钯炭(10%载量,966mg,908μmol)并将烧瓶抽空,然后用氢气(1巴)冲洗。在室温下继续搅拌2小时。然后,加入相同量的钯炭,并继续搅拌直至反应完成。将反应混合物用硅藻土过滤并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中(490mg)。

[3882] 将5-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(吡啶-3-基)苯磺酰胺(245mg,613μmol)溶解在DMF(5.0ml)中,并加入(2-氟苯基)乙酸(113mg,736μmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(530μl,3.1mmol)和HATU(303mg,797μmol)。将反应在50℃下搅拌16小时。加入乙酸乙酯和水。分离各相,水相用乙酸乙酯洗涤。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。

粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中(490mg)。

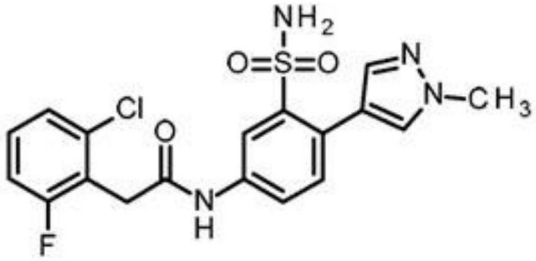
[3883] 将N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(吡啶-3-基)苯基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺(328mg,613μmol)溶解在二氯甲烷(2.0ml)中,并加入三氟乙酸(2.0ml,26mmol),在室温下继续搅拌直至反应完成。将反应混合物加入到饱和碳酸氢钠水溶液中。加入二氯甲烷并分离各相。用二氯甲烷洗涤水相。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物(49.2mg,97%纯度,4步的产率21%)。

[3884] LC-MS(方法A):Rt=0.75min;MS(ESIneg):m/z=384[M-H]$^-$

[3885] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.79(s,2H),7.15-7.22(m,2H),7.28-7.37(m,4H),7.38-7.44(m,2H),7.73-7.80(m,1H),7.82-7.87(m,1H),8.37(d,1H),8.49-8.58(m,2H),10.65(s,1H)。

[3886] 实施例339

[3887] 2-(2-氯-6-氟苯基)-N-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3888] 

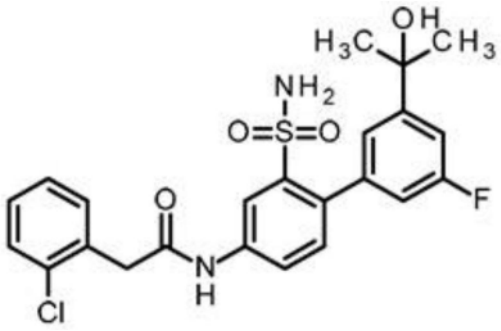
[3889] 将5-氨基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯磺酰胺(200mg,793μmol)溶解在DMF(6.6ml)中,并加入(2-氯-6-氟苯基)乙酸(179mg,951μmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(690μl,4.0mmol)和HATU(482mg,1.27mmol)。将反应在50℃下搅拌18小时。加入水和二氯甲烷,并分离各相。用二氯甲烷洗涤水相。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(67.6mg,95%纯度,2步的产率19%)。

[3890] LC-MS(方法B):Rt=0.89min;MS(ESIneg):m/z=421[M-H]$^-$

[3891] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.86(s,3H),3.92(d,2H),7.18(s,2H),7.22-7.29(m,1H),7.33-7.45(m,3H),7.62-7.69(m,1H),7.75-7.79(m,1H),7.94-7.98(m,1H),8.31(d,1H),10.65(s,1H)。

[3892] 实施例340

[3893] 2-(2-氯苯基)-N-[3'-氟-5'-(2-羟基丙烷-2-基)-2-氨磺酰基联苯-4-基]乙酰胺

[3894] 

[3895] 将2-氯-5-硝基苯磺酰胺(330mg,1.39mmol)和[3-氟-5-(2-羟基丙烷-2-基)苯基]

硼酸(552mg,2.79mmol)溶解在正丙醇(130ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(49.1mg,69.7μmol)、三苯基膦(18.3mg,69.7μmol)和碳酸钾水溶液(2.1ml,2.0M,4.2mmol)。用氩气吹扫反应5分钟,然后在微波(4巴/40W)中在120℃加热2小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,将粗产物与THF共蒸馏,不经进一步纯化用于下一步骤中(550mg)。

[3896] 将3'-氟-5'-(2-羟基丙烷-2-基)-4-硝基联苯-2-磺酰胺(330mg,931μmol)溶解在THF(93ml)中,并用氮气冲洗烧瓶。加入铂炭(5%载量,185mg,950μmol)并将烧瓶抽空,然后用氢气(1巴)冲洗。在室温下继续搅拌1小时。然后,将烧瓶抽空并用氢气吹扫三次并继续搅拌直至反应完成。将反应混合物用硅藻土过滤并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中(350mg)。

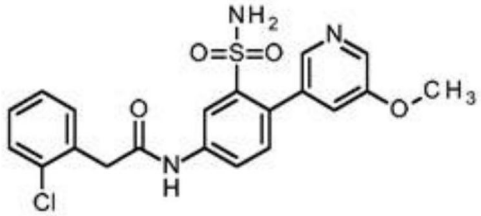
[3897] 将4-氨基-3'-氟-5'-(2-羟基丙烷-2-基)联苯-2-磺酰胺(175mg,539μmol)溶解在DMF(3.8ml)中,并加入(2-氯苯基)乙酸(110mg,647μmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(470μl,2.7mmol)和HATU(328mg,863μmol)。将反应在50℃下搅拌18小时。之后加入水和二氯甲烷。分离各相,水相用二氯甲烷洗涤。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(两次Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,甲醇/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(10.0mg,98%纯度,3步的产率4%)。

[3898] LC-MS(方法J):Rt=1.28min;MS(ESIneg):m/z=475[M-H]$^-$

[3899] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.43(s,6H),3.89(s,2H),5.15(s,1H),6.99-7.08(m,1H),7.12-7.22(s,2H),7.22-7.40(m,5H),7.42-7.50(m,2H),7.76-7.90(m,1H),8.35(d,1H),10.65(s,1H)。

[3900] 实施例341

[3901] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-甲氧基吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3902] 

[3903] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(250mg,545μmol)和3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(192mg,817μmol)溶解在正丙醇(10ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(19.2mg,27.2μmol)和三苯基膦(7.15mg,27.2μmol)。将该溶液用氩气吹扫5分钟。之后加入碳酸钾水溶液(1.6ml,1.0M,1.6mmol)并将反应在100℃下搅拌2小时。将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,且粗产物用硅胶色谱(Biotage,5%乙醇/二氯甲烷)纯化,得到60mg(23%产率)。

[3904] LC-MS(方法B):Rt=1.05min;MS(ESIneg):m/z=485[M-H]$^-$。

[3905] 将2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-(5-甲氧基吡啶-3-基)苯基]乙酰胺(60.0mg,123μmol)溶解在甲醇(10ml)中并用25%氨水溶液(10ml)在室温下处理,直至反应完成。减压除去溶剂并将粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(4.2mg,90%纯度,2步的产率

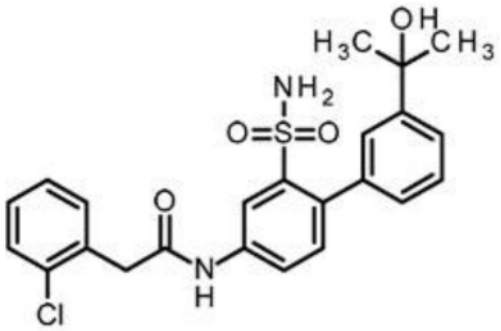
8%)。

[3906] LC-MS(方法B):Rt=0.92min;MS(ESIneg):m/z=430[M-H]⁻

[3907] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD):δ[ppm]=3.91(s,3H),3.94(s,2H),7.31(d,3H),7.38-7.49(m,2H),7.52-7.60(m,1H),7.82-7.92(m,1H),8.12-8.35(m,2H),8.41-8.53(m,1H)。

[3908] 实施例342

[3909] 2-(2-氯苯基)-N-[3'-(2-羟基丙烷-2-基)-2-氨磺酰基联苯-4-基]乙酰胺

[3910] 

[3911] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(200mg,436μmol)和[3-(2-羟基丙烷-2-基)苯基]硼酸(157mg,872μmol)溶解在正丙醇(12ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(15.3mg,21.8μmol)、三苯基膦(7.90mg,21.8μmol)和氟化钾(50.7mg,872μmol)。用氩气吹扫该溶液5分钟,加入碳酸钾水溶液(650μl,2.0M,1.3mmol)。将反应在80℃下加热2小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中(250mg)。

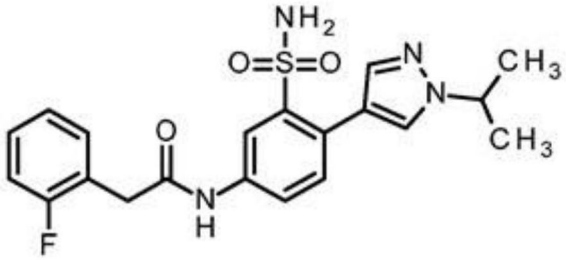
[3912] 将2-(2-氯苯基)-N-[2-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-3'-(2-羟基丙烷-2-基)联苯-4-基]乙酰胺(250mg,486μmol)溶解在甲醇(1.8ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(140μl)在80℃下处理,直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。分离各相,合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC((Waters XBrigde C185μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%),然后Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(7.70mg,95%纯度,2步的产率3%)。

[3913] LC-MS(方法B):Rt=1.02min;MS(ESIneg):m/z=457[M-H]⁻

[3914] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.43(s,6H),3.89(s,2H),5.01(s,1H),6.94(s,2H),7.18-7.40(m,5H),7.42-7.52(m,4H),7.82(dd,1H),8.34(d,1H),10.62(s,1H)。

[3915] 实施例343

[3916] 2-(2-氟苯基)-N-{4-[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[3917] 

[3918] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氟苯基)乙酰胺(250mg,565μmol)和1-(丙烷-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-

基)-1H-吡唑(267mg,1.13mmol)溶解在正丙醇(10ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(19.9mg,28.3μmol)、三苯基膦(7.41mg,28.3μmol)和氟化钾(7.55mg,130μmol)。将该溶液用氩气吹扫5分钟,加入碳酸钾水溶液(710μl,2.0M,1.4mmol)。将反应在微波(4巴/25W)中在120℃下加热1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中(270mg)。

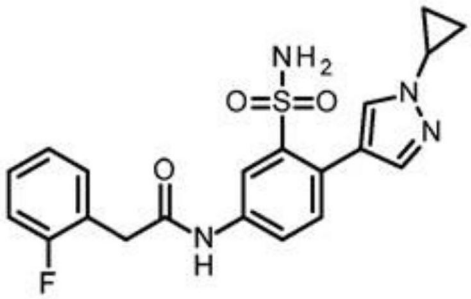
[3919] 将N-(3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯基)-2-(2-氟苯基)乙酰胺(250mg,530μmol)溶解在甲醇(15ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(470μl)在80℃下处理,直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。分离各相,合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物(47.5mg,95%纯度,2步的产率20%)。

[3920] LC-MS(方法A):Rt=1.00min;MS(ESIneg):m/z=415[M-H]$^-$

[3921] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.44(d,6H),3.76(s,2H),4.43-4.56(m,1H),7.09-7.24(m,4H),7.27-7.51(m,3H),7.67-7.74(m,1H),7.77-7.85(m,1H),8.02-8.05(m,1H),8.30(d,1H),10.55(s,1H)。

[3922] 实施例344

[3923] N-[4-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺

[3924] 

[3925] 将5-氨基-2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-N-[(二甲基氨基)甲叉]苯磺酰胺(200mg,600μmol)溶解在DMF(10ml)中,并加入(2-氟苯基)乙酸(111mg,720μmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(520μl,3.0mmol)和HATU(456mg,1.20mmol)。将反应在50℃下搅拌16小时,减压除去溶剂,加入乙酸乙酯和水。分离各相,水相用乙酸乙酯洗涤。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

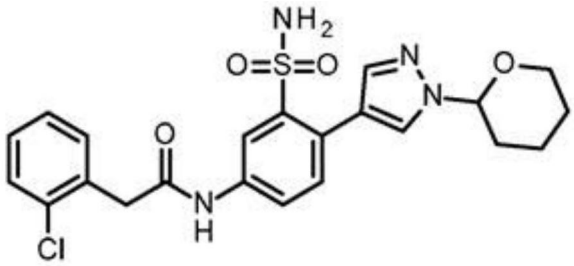
[3926] 将N-[4-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺(282mg,600μmol)溶解在甲醇(5ml)中并用25%氨水溶液(5+5ml)在室温下处理,直至反应完成。减压除去溶剂并将粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ 100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(27.2mg,98%纯度,2步的产率11%)。

[3927] LC-MS(方法B):Rt=0.91min;MS(ESIneg):m/z=413[M-H]$^-$

[3928] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=0.91-1.01(m,2H),1.04-1.13(m,2H),3.67-3.82(m,3H),7.13-7.26(m,4H),7.28-7.37(m,1H),7.37-7.47(m,2H),7.67(d,1H),7.80(dd,1H),7.98-8.07(m,1H),8.30(d,1H),10.55(s,1H)。

[3929] 实施例345

[3930] 2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯基}乙酰胺

[3931] 

[3932] 将5-氨基-N-[(二甲基氨基)甲叉]-2-[1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯磺酰胺(3.40g,9.01mmol)溶解在DMF(63ml)中,并加入(2-氯苯基)乙酸(1.84g,10.8mmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(7.8ml,45mmol)和HATU(5.48g,14.4mmol)。将反应在50℃下搅拌18小时。减压除去溶剂,加入二氯甲烷和水。分离各相,水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物在氨涂覆的硅胶上的色谱法(10%梯度的乙酸乙酯/已烷)纯化,得到2.1g(50%纯度,43%产率)。

[3933] LC-MS(方法A):Rt=1.12min;MS(ESIneg):m/z=528[M-H]$^-$。

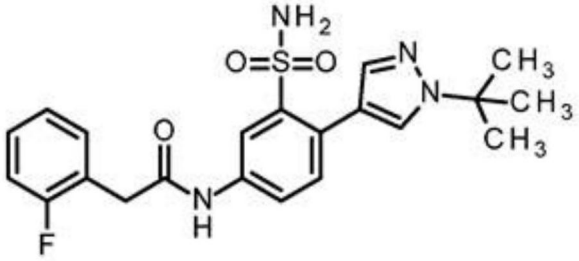
[3934] 将2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-[1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯基)乙酰胺(350mg,660μmol)溶解在甲醇(15ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(190μl)在80℃下处理,直至反应完成。加入HCl水溶液(100μl,6.0M)以调节pH至7。减压除去溶剂,将粗产物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。分离各相,合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(31mg,80%纯度,3步的产率8%)。

[3935] LC-MS(方法B):Rt=1.02min;MS(ESIneg):m/z=473[M-H]$^-$

[3936] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.45-1.61(m,2H),1.61-1.74(m,1H),1.88-2.01(m,2H),2.02-2.17(m,1H),3.60-3.71(m,1H),3.81-3.98(m,3H),5.42(dd,1H),7.24(s,2H),7.30-7.36(m,2H),7.42-7.48(m,3H),7.77(s,1H),7.81(dd,1H),8.14(s,1H),8.32(d,1H),10.59(s,1H)。

[3937] 实施例346

[3938] N-[4-(1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺

[3939] 

[3940] 将5-氨基-2-(1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)苯磺酰胺(125mg,425μmol)溶解在DMF(3.5ml)中,并加入(2-氟苯基)乙酸(78.5mg,510μmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(370μl,2.1mmol)和HATU(258mg,679μmol)。将反应在50℃下搅拌18小时,加入水和二氯甲烷。分离各相,水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%),然后Waters

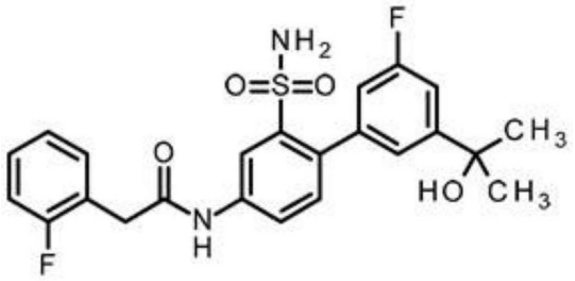
XBrigde C18 5μ100x30mm,甲醇/水+0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物(12.8mg,96%纯度,2步的产率7%)。

[3941] LC-MS(方法B):Rt=1.03min;MS(ESIneg):m/z=429[M-H]⁻

[3942] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.54(s,9H),3.77(s,2H),7.11-7.22(m,4H),7.29-7.37(m,1H),7.37-7.43(m,1H),7.46(d,1H),7.74(s,1H),7.78-7.85(m,1H),8.10(s,1H),8.31(d,1H),10.55(s,1H)。

[3943] 实施例347

[3944] N-[3'-氟-5'-(2-羟基丙烷-2-基)-2-氨磺酰基联苯-4-基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺

[3945] 

[3946] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氟苯基)乙酰胺(500mg,1.13mmol)和[3-(乙氧基羰基)-5-氟苯基]硼酸(479mg,2.26mmol)溶解在正丙醇(21ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(39.8mg,56.5μmol)、三苯基膦(14.8mg,56.5μmol)和氟化钾(15.1mg,260μmol)。用氩气吹扫该溶液,加入碳酸钾水溶液(1.4ml,2.0M,2.8mmol)。将反应在微波中在100℃下加热1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物用硅胶色谱(Biotage,乙酸乙酯/己烷)纯化,得到220mg(37%产率)。

[3947] LC-MS(方法B):Rt=1.28min;MS(ESIneg):m/z=528[M-H]⁻。

[3948] 将2'-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-5-氟-4'-{[(2-氟苯基)乙酰基]氨基}联苯-3-甲酸乙酯(220mg,415μmol)溶解在干燥的THF(7.6ml)中,并加入在THF中的甲基溴化镁溶液(12ml,1.0M,12mmol)并在室温继续搅拌18小时。然后加入乙酸乙酯,之后加入饱和氯化铵水溶液。滤出沉淀物,分离各相,减压浓缩有机相。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中(430mg)。

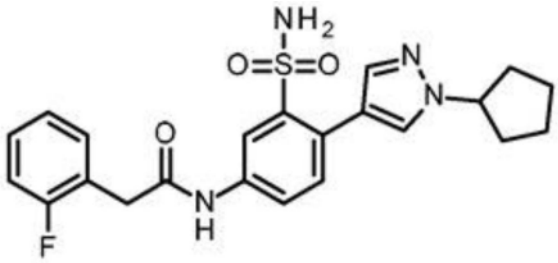
[3949] 将N-[2-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-3'-氟-5'-(2-羟基丙烷-2-基)联苯-4-基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺(250mg,485μmol)溶解在甲醇(1.8ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(430μl)在80℃下处理,直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。分离各相,合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(50.2mg,95%纯度,2步的产率21%)。

[3950] LC-MS(方法B):Rt=1.01min;MS(ESIneg):m/z=459[M-H]⁻

[3951] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.43(s,6H),3.79(s,2H),5.15(s,1H),6.98-7.10(m,1H),7.15-7.37(m,8H),7.38-7.45(m,1H),7.76-7.86(m,1H),8.35(d,1H),10.63(s,1H)。

[3952] 实施例348

[3953] N-[4-(1-环戊基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺

[3954] 

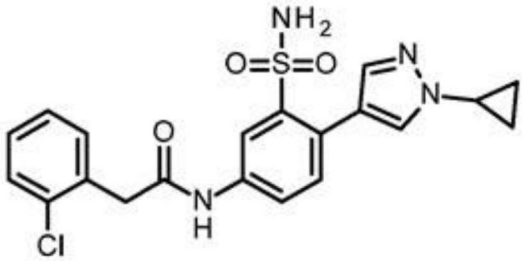
[3955] 将5-氨基-2-(1-环戊基-1H-吡唑-4-基)苯磺酰胺(290mg,947μmol)溶解在DMF(7.8ml)中,并加入(2-氟苯基)乙酸(175mg,1.14mmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(820μl,4.7mmol)和HATU(576mg,1.51mmol)。将反应在50℃下搅拌16小时。加入水和二氯甲烷。分离各相,水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。将粗产物溶解在甲醇(2ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(210μl)在80℃下处理2小时。通过加入6NHCl水溶液调节pH至7。之后,减压除去溶剂,将粗产物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。分离各相,合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,甲醇/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(37.1mg,95%纯度,3步的产率8%)。

[3956] LC-MS(方法J):Rt=1.26min;MS(ESIneg):m/z=441[M-H]$^-$

[3957] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.57-1.73(m,2H),1.73-1.89(m,2H),1.89-2.03(m,2H),2.03-2.15(m,2H),3.76(s,2H),4.63-4.79(m,1H),7.13-7.25(m,4H),7.28-7.49(m,3H),7.71(d,1H),7.76-7.85(m,1H),8.03(d,1H),8.30(d,1H),10.55(s,1H)。

[3958] 实施例349

[3959] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3960] 

[3961] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(500mg,1.09mmol)、1-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(510mg,2.18mmol)和氟化钾(139mg,2.4mmol)溶解在干燥并脱气的DMF(30ml)中,并用氩气再次吹扫该溶液5分钟,然后加入二(三叔丁基膦)钯(0)(CAS 53199-31-8)(28mg,54μmol)。将反应在100℃下加热2小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

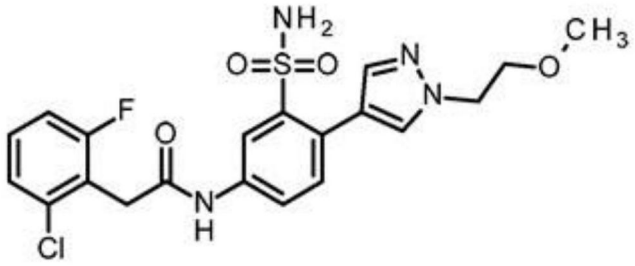
[3962] 将2-(2-氯苯基)-N-[4-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基]乙酰胺(560mg,1.15mmol)溶解在甲醇(54ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(560μl)在80℃下处理,直至反应完成。减压除去溶剂,用硅胶色谱(Biotage,乙酸乙酯/已烷)纯化,随后用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(192mg,95%纯度,2步的产率37%)。

[3963] LC-MS(方法B):Rt=0.96min;MS(ESIneg):m/z=429[M-H]$^-$

[3964] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]＝0.94-1.01(m,2H),1.05-1.10(m,2H),3.67-3.80(m,1H),3.88(s,2H),7.19(s,2H),7.30-7.35(m,2H),7.40-7.48(m,3H),7.67(d,1H),7.81(dd,1H),8.04(s,1H),8.31(d,1H),10.57(s,1H)。

[3965] 实施例350

[3966] 2-(2-氯-6-氟苯基)-N-{4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[3967] 

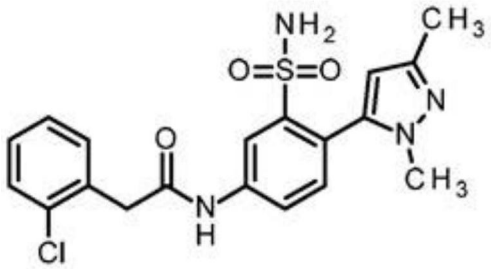
[3968] 将5-氨基-2-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]苯磺酰胺(190mg,641μmol)溶解在DMF(5.3ml)中,并加入(2-氯-6-氟苯基)乙酸(145mg,769μmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(560μl,3.2mmol)和HATU(390mg,1.03mmol)。将反应在50℃下搅拌16小时。加入水和二氯甲烷。分离各相,水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%),然后Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,甲醇/水+0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物(53.8mg,99%纯度,3步的产率18%)。

[3969] LC-MS(方法I):Rt＝1.17min;MS(ESIneg):m/z＝465[M-H]$^-$

[3970] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]＝3.24(s,3H),3.70(t,2H),3.92(d,2H),4.28(t,2H),7.10(s,2H),7.22-7.32(m,1H),7.32-7.50(m,3H),7.69-7.72(m,1H),7.78(dd,1H),8.00-8.02(m,1H),8.32(d,1H),10.66(s,1H)。

[3971] 实施例351

[3972] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3973] 

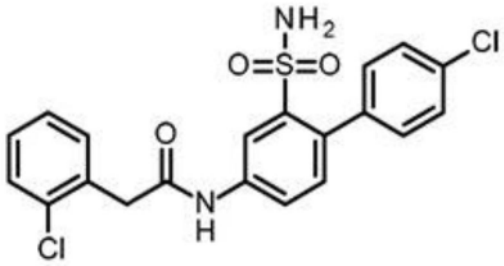
[3974] 将5-氨基-2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺(200mg,751μmol)溶解在DMF(5.3ml)中,并加入(2-氯苯基)乙酸(154mg,901μmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(620μl,3.8mmol)和HATU(457mg,1.20mmol)。将反应在50℃下搅拌5小时。加入水和二氯甲烷,分离各相,水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物在氨涂覆的硅胶上的色谱法(Biotage,己烷/乙酸乙酯)纯化,然后进行HPLC纯化(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%)),得到标题化合物(12.6mg,95%纯度,3步的产率4%)。

[3975] LC-MS(方法B):Rt＝0.87min;MS(ESIneg):m/z＝417[M-H]$^-$

[3976] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]＝2.16(s,3H),3.41(s,3H),3.89(s,2H),6.07(s,1H),7.08(s,2H),7.26-7.39(m,3H),7.41-7.51(m,2H),7.86(dd,1H),8.36(d,1H),10.72(s,1H)。

[3977] 实施例352

[3978] 2-(2-氯苯基)-N-(4'-氯-2-氨磺酰基联苯-4-基)乙酰胺

[3979] 

[3980] 将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(400mg,1.03mmol)和(4-氯苯基)硼酸(243mg,1.55mmol)溶解在DMF(50ml)中,然后加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS13965-03-2)(109mg,155μmol)和碳酸钾水溶液(2.5ml,1.0M,2.5mmol)。将反应在微波(2巴,50W)中在120℃下加热1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物用硅胶色谱(Biotage,乙酸乙酯/已烷)纯化,得到467mg(82%纯度,97%产率)。

[3981] LC-MS(方法B):Rt＝1.39min;MS(ESIneg):m/z＝461[M-H]$^-$。

[3982] 将4'-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-硝基联苯-2-磺酰胺(467mg,1.01mmol)溶解在二噁烷(4.8ml)中,并加入二氯化锡(II)二水合物(1.14g,5.04mmol)。将反应在70℃下搅拌2小时。然后用硅胶过滤混合物,减压除去溶剂,将粗产物悬浮在二氯甲烷中并再次过滤。减压除去溶剂,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中(230mg)。

[3983] 将4-氨基-4'-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)联苯-2-磺酰胺(110mg,254μmol)溶解在DMF(1.8ml)中,并加入(2-氯苯基)乙酸(52.0mg,305μmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(210μl,1.3mmol)和HATU(155mg,407μmol)。将反应在50℃下搅拌4小时,加入水和二氯甲烷。分离各相,水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中(150mg)。

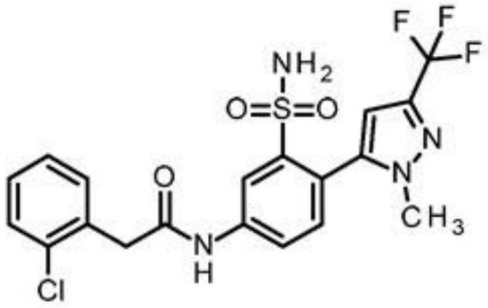
[3984] 将N-{4'-氯-2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]联苯-4-基}-2-(2-氯苯基)乙酰胺(150mg,256μmol)溶解在二氯甲烷(1.5ml)中,并加入三氟乙酸(990μl,13mmol)并在室温下继续搅拌直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物与甲苯共蒸馏。粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(29.8mg,95%纯度,3步的产率25%)。

[3985] LC-MS(方法B):Rt＝1.20min;MS(ESIneg):m/z＝432[M-H]$^-$

[3986] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]＝3.89(s,2H),7.17-7.27(m,3H),7.30-7.39(m,4H),7.40-7.48(m,4H),7.82(dd,1H),8.35(d,1H),10.63(s,1H)。

[3987] 实施例353

[3988] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[3989] 

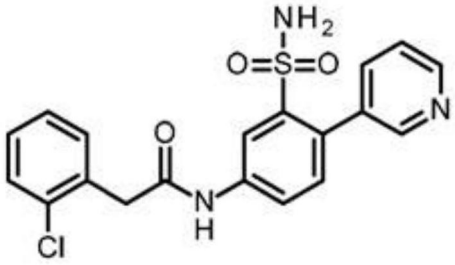
[3990] 将5-氨基-2-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺(300mg,937μmol)溶解在DMF(6.6ml)中,并加入(2-氯苯基)乙酸(192mg,1.12mmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(820μl,4.7mmol)和HATU(570mg,1.50mmol)。将反应在50℃下搅拌18小时。加入水和二氯甲烷。分离各相,水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,甲醇/水+0.2%氨水(32%),然后乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物(28.2mg,99%纯度,3步的产率6%)。

[3991] LC-MS(方法A):Rt=1.14min;MS(ESIneg):m/z=471[M-H]$^-$

[3992] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.59(s,3H),3.91(s,2H),6.72(s,1H),7.31-7.35(m,2H),7.38-7.48(m,5H),7.85-7.93(m,1H),8.40(d,1H),10.79(s,1H)。

[3993] 实施例354

[3994] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[3995] 

[3996] 将N-{4-溴-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}-2-(2-氯苯基)乙酰胺(250mg,451μmol)和吡啶-3-基硼酸(83.2mg,677μmol)溶解在DMF(10ml)中,然后加入碳酸钾水溶液(1.1ml,1.0M,1.1mmol)。将该溶液用氩气吹扫5分钟,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS13965-03-2)(47.7mg,67.7μmol)。将反应在微波中在120℃下加热30分钟。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,加入乙酸乙酯和水。分离各相,水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中(740mg)。

[3997] 将2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(吡啶-3-基)苯基}乙酰胺(347mg,628μmol)溶解在二氯甲烷(5.0ml)中,并加入三氟乙酸(5.0ml,65mmol)。在室温下继续搅拌直至反应完成。减压除去溶剂,加入乙酸乙酯和水。分离各相,水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Chromatorex C-1810μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(49.6mg,95%纯度,2步的产率19%)。

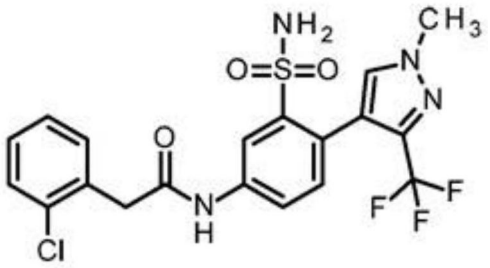
[3998] LC-MS(方法B):Rt=0.85min;MS(ESIneg):m/z=400[M-H]$^-$

[3999] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.90(s,2H),7.27-7.36(m,5H),7.38-7.42(m,

1H),7.44-7.46(m,2H),7.73-7.81(m,1H),7.81-7.89(m,1H),8.38(d,1H),8.49-8.59(m,2H),10.66(s,1H)。

[4000] 实施例355

[4001] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[4002] 

[4003] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(200mg,436μmol)和[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]硼酸(169mg,872μmol)溶解在正丙醇(8.0ml)中,加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(15.3mg,21.8μmol)和三苯基膦(5.72mg,21.8μmol)。将该溶液用氩气吹扫5分钟,加入碳酸钾水溶液(540μl,2.0M,1.1mmol)。将反应在80℃下加热2小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中(250mg)。

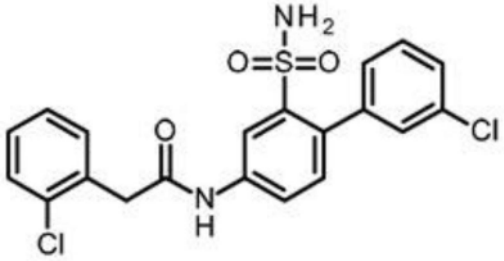
[4004] 将2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基)乙酰胺(250mg,474μmol)溶解在甲醇(4.9ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(130μl)在80℃下处理,直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。分离各相,合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(3.60mg,98%纯度,2步的产率2%)。

[4005] LC-MS(方法B):Rt=1.20min;MS(ESIneg):m/z=471[M-H]$^-$

[4006] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.88(s,2H),3.93(s,3H),7.14-7.29(m,3H),7.29-7.39(m,2H),7.41-7.53(m,2H),7.80(dd,1H),7.84-7.89(m,1H),8.32(d,1H),10.65(s,1H)。

[4007] 实施例356

[4008] 2-(2-氯苯基)-N-(3'-氯-2-氨磺酰基联苯-4-基)乙酰胺

[4009] 

[4010] 将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(400mg,1.03mmol)和(3-氯苯基)硼酸(243mg,1.55mmol)溶解在DMF(20ml)中,然后加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS13965-03-2)(109mg,155μmol)和碳酸钾水溶液(2.5ml,1.0M,2.5mmol)。将反应在微波(2巴,50W)中在120℃下加热1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,粗产物用

硅胶色谱(Biotage,乙酸乙酯/己烷)纯化,得到702mg。

[4011] LC-MS(方法A):Rt=1.39min;MS(ESIneg):m/z=461[M-H]⁻。

[4012] 将3'-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-硝基联苯-2-磺酰胺(470mg,1.02mmol)溶解在二噁烷(4.9ml)中,并加入二氯化锡(II)二水合物(1.15g,5.08mmol)。将反应在70℃下搅拌2小时。然后用硅胶过滤混合物,减压除去溶剂,将粗产物悬浮在二氯甲烷中并再次过滤。减压除去溶剂,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中(652mg)。

[4013] 将4-氨基-3'-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)联苯-2-磺酰胺(200mg,60%纯度,277μmol)溶解在DMF(2.0ml)中,并加入(2-氯苯基)乙酸(56.7mg,333μmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(230μl,1.4mmol)和HATU(169mg,443μmol)。将反应在50℃下搅拌4小时。加入水和二氯甲烷。分离各相,水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中(170mg)。

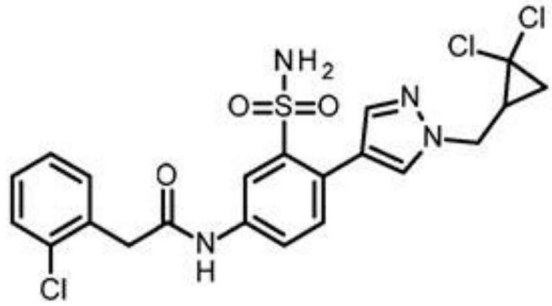
[4014] 将N-{3'-氯-2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]联苯-4-基}-2-(2-氯苯基)乙酰胺(170mg,290μmol)溶解在二氯甲烷(1.5ml)中,并加入三氟乙酸(1.1ml)并在室温下继续搅拌直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物与甲苯共蒸馏。粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(22.6mg,95%纯度,4步的产率17%)。

[4015] LC-MS(方法B):Rt=1.15min;MS(ESIneg):m/z=433[M-H]⁻

[4016] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.90(s,2H),7.22-7.29(m,3H),7.31-7.35(m,3H),7.38-7.42(m,3H),7.43-7.48(m,2H),7.82(dd,1H),8.35(d,1H),10.65(s,1H)。

[4017] 实施例357

[4018] 2-(2-氯苯基)-N-(4-{1-[(2,2-二氯环丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-3-氨磺酰基苯基)乙酰胺

[4019] 

[4020] 将2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]乙酰胺(200mg,448μmol)溶解在DMF(3ml)中加入碳酸铯(292mg,897μmol)、碘化钾(74.5mg,448μmol)和2-(溴甲基)-1,1-二氯环丙烷(101mg,493μmol)。将反应在100℃下搅拌18小时。加入相同量的试剂并在100℃继续搅拌24小时。然后加入水和乙酸乙酯。分离各相,水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

[4021] 将2-(2-氯苯基)-N-(4-{1-[(2,2-二氯环丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)乙酰胺(302mg,531μmol)溶解在甲醇(4.4ml)中并在室温用25%氨水溶液(4.4ml)处理。16h后,加入32%氢氧化钠水溶液(200μl),并继续搅拌直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。分离各相,合并的有机相

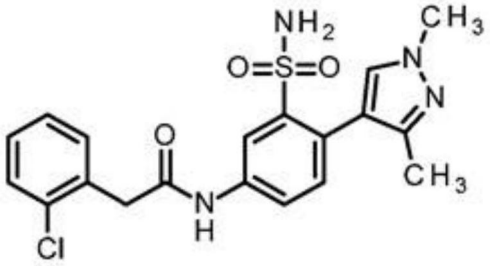
用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(6.80mg,95%纯度,3步的产率2%)。

[4022] LC-MS(方法B):Rt=1.11min;MS(ESIneg):m/z=511[M-H]$^-$

[4023] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.57-1.71(m,1H),1.81-1.90(m,1H),2.26-2.35(m,1H),3.87(s,2H),4.33(m,2H),7.14(s,2H),7.27-7.40(m,2H),7.40-7.53(m,3H),7.76(s,1H),7.80-7.86(m,1H),8.11(s,1H),8.30-8.39(m,1H),10.59(s,1H)。

[4024] 实施例358

[4025] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4026] 

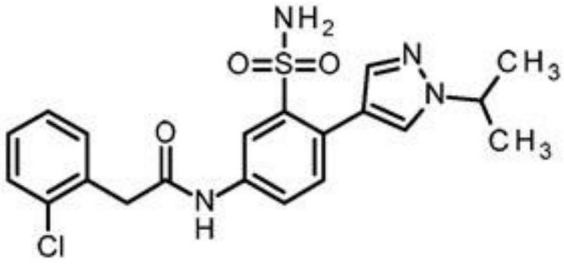
[4027] 将5-氨基-2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)苯磺酰胺(250mg,939μmol)溶解在DMF(6.6ml)中,并加入(2-氯苯基)乙酸(192mg,1.13mmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(820μl,4.7mmol)和HATU(571mg,1.50mmol)。将反应在50℃下搅拌18小时。加入水和二氯甲烷。分离各相,水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。将粗产物溶解在甲醇(4ml)中,并加入32%氢氧化钠水溶液(210μl)。将反应在80℃下搅拌2小时。之后,用6N HCl中和反应并加入水和二氯甲烷。分离各相,有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%),然后Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到最终化合物(19.6mg,90%纯度,3步的产率4%)。

[4028] LC-MS(方法B):Rt=0.94min;MS(ESIneg):m/z=417[M-H]$^-$

[4029] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.99(s,3H),3.77(s,3H),3.87(s,2H),6.91(s,2H),7.23(d,1H),7.27-7.38(m,2H),7.38-7.52(m,2H),7.59(s,1H),7.77-7.88(m,1H),8.30(d,1H),10.58(s,1H)。

[4030] 实施例359

[4031] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[4032] 

[4033] 将2-氯-5-硝基苯磺酰胺(500mg,2.11mmol)和1-(丙烷-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(998mg,4.23mmol)溶解在正丙醇(28ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(74.4mg,106μmol)、三苯基膦(27.7mg,106μmol)和碳酸钾水溶液(3.2ml,2.0M,6.3mmol)。将该溶液用氩气吹扫5分钟,将

反应在微波(4巴/40W)中在120℃下加热1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,将粗产物与甲醇共蒸馏,不经进一步纯化用于下一步骤中(700mg)。

[4034] 将5-硝基-2-[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯磺酰胺(700mg,2.26mmol)溶解在THF(230ml)和甲醇(50ml)中,并用氮气冲洗烧瓶。加入钯炭(10%载量,245mg,2.30mmol)并将烧瓶抽空,然后用氢气(1巴)冲洗。在室温下继续搅拌16小时。将反应混合物用硅藻土过滤并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中(600mg)。

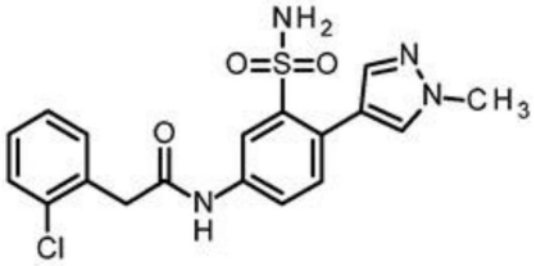
[4035] 将5-氨基-2-[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯磺酰胺(300mg,1.07mmol)溶解在DMF(7.5ml)中,并加入(2-氯苯基)乙酸(219mg,1.28mmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(880μl,5.4mmol)和HATU(651mg,1.71mmol)。将反应在50℃下搅拌18小时。加入水和二氯甲烷。分离各相,水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,甲醇/水+0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物(66.6mg,95%纯度,3步的产率14%)。

[4036] LC-MS(方法I):Rt=1.27min;MS(ESIneg):m/z=431[M-H]$^-$

[4037] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.45(d,6H),3.88(s,2H),4.45-4.58(m,1H),7.16(s,2H),7.27-7.40(m,2H),7.41-7.49(m,3H),7.72(s,1H),7.78-7.89(m,1H),8.04(s,1H),8.32(d,1H),10.57(s,1H)。

[4038] 实施例360

[4039] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4040] 

[4041] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(900mg,1.96mmol)和1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(490mg,2.35mmol)溶解在DMF(25ml)中,然后加入氟化钾(251mg,4.32mmol)。将溶液用氩气吹扫5分钟,并加入二(三叔丁基膦)钯(0)(CAS 53199-31-8)(50.1mg,98.1μmol)。将反应在100℃下加热1小时。混合物通过玻璃纤维过滤器过滤并减压除去溶剂。将粗产物再次进行上述反应过程。然后,减压除去溶剂,加入乙酸乙酯和水。分离各相,水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中(2.39g)。

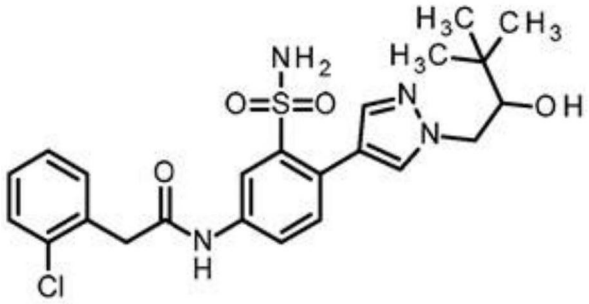
[4042] 将2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]乙酰胺(2.39g,5.20mmol)溶解在甲醇(80ml)中并用25%氨水溶液(80ml)在室温下处理。UPLC显示反应不完全,加入25%氨水溶液(80ml),并继续搅拌直至反应完成。减压除去溶剂,粗产物用硅胶色谱(Biotage,10%乙醇/二氯甲烷)纯化,然后用HPLC(Waters XBrigde C185μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(327mg,98%纯度,2步的产率15%)。

[4043] LC-MS(方法B):Rt=0.86min;MS(ESIneg):m/z=403[M-H]$^-$

[4044] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]＝3.78-3.96(m,5H),7.17(s,2H),7.28-7.37(m,2H),7.38-7.52(m,3H),7.66(d,1H),7.82(dd,1H),7.96(s,1H),8.32(d,1H),10.57(s,1H)。

[4045] 实施例361

[4046] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(2-羟基-3,3-二甲基丁基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[4047] 

[4048] 将2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]乙酰胺(250mg,561μmol)溶解在DMF(10ml)中,并加入2-叔丁基氧杂环丙烷(1.68g,16.8mmol)和碳酸铯(365mg,1.12mmol)。将反应在微波中在130℃下加热30分钟。减压除去溶剂,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中(306mg)。

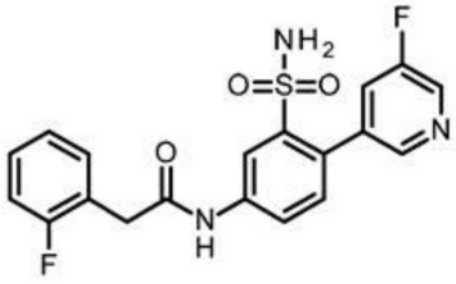
[4049] 将2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-{1-[2-羟基-3,3-二甲基丁基]-1H-吡唑-4-基}苯基)乙酰胺(306mg,560μmol)溶解在甲醇(5.8ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(480μl)在80℃下处理,直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。分离各相,合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(8.80mg,95%纯度,2步的产率3%)。

[4050] LC-MS(方法B):Rt＝1.28min;MS(ESIneg):m/z＝489[M-H]$^-$

[4051] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]＝0.93(s,9H),3.37-3.51(m,1H),3.85-3.93(m,3H),4.26(dd,1H),4.91(d,1H),6.99(s,2H),7.29-7.36(m,2H),7.41-7.49(m,3H),7.70(s,1H),7.84(dd,1H),8.02(s,1H),8.31(d,1H),10.58(s,1H)。

[4052] 实施例362

[4053] 2-(2-氟苯基)-N-[4-(5-氟吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4054] 

[4055] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氟苯基)乙酰胺(750mg,1.70mmol)和(5-氟吡啶-3-基)硼酸(478mg,3.39mmol)溶解在正丙醇(15ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(59.7mg,84.8μmol)和三苯基膦(22.2mg,84.8μmol)。将该溶液用氩气吹扫5分钟,加入碳酸钾水溶液(2.1ml,2.0M,4.2mmol)。将反应在100℃下加热1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,加入

乙酸乙酯和水。分离各相,水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中(970mg)。

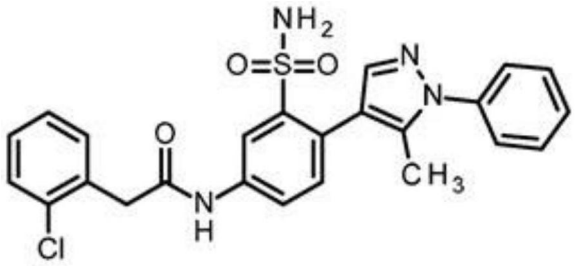
[4056] 将N-[3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-(5-氟吡啶-3-基)苯基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺(970mg,2.12mmol)溶解在甲醇(50ml)中并用25%氨水溶液(50ml)在室温下处理4小时。UPLC显示反应不完全,再次加入25%氨水溶液(50ml)。在室温下继续搅拌直至反应完成。减压除去溶剂并将粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(126mg,99%纯度,2步的产率15%)。

[4057] LC-MS(方法B):Rt=0.83min;MS(ESIneg):m/z=402[M-H]$^-$

[4058] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.80(s,2H),7.14-7.24(m,2H),7.30-7.47(m,5H),7.68-7.75(m,1H),7.87(dd,1H),8.33-8.44(m,2H),8.57(d,1H),10.69(s,1H)。

[4059] 实施例363

[4060] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4061] 

[4062] 将2-氯-N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-硝基苯磺酰胺(170mg,583μmol)和5-甲基-1-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(248mg,874μmol)溶解在正丙醇(7.8ml)中,加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(20.5mg,29.1μmol)、三苯基膦(7.64mg,29.1μmol)和碳酸钾水溶液(730μl,2.0M,1.5mmol)。将反应在80℃下加热16小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,将粗产物与THF共蒸馏,不经进一步纯化用于下一步骤中(210mg)。保护基团在反应条件下被部分除去。将混合物进行下一步骤。

[4063] 将2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯磺酰胺(210mg,586μmol)溶解在甲醇(30ml)和THF(59ml)中,并用氮气冲洗烧瓶。加入钯炭(10%载量,63.6mg,598μmol)并将烧瓶抽空,然后用氢气(1巴)冲洗。在室温下继续搅拌16小时。将反应混合物用硅藻土过滤并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中(190mg)。

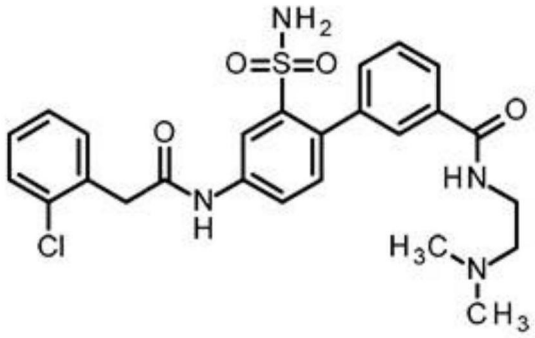
[4064] 将5-氨基-2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)苯磺酰胺(190mg,579μmol)溶解在DMF(4.1ml)中,并加入(2-氯苯基)乙酸(118mg,694μmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(500μl,2.9mmol)和HATU(352mg,926μmol)。将反应在50℃下搅拌16小时。加入水和二氯甲烷。分离各相,水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物溶解在甲醇(5ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(130μl)在45℃下处理,直至脱保护完成。减压除去溶剂,将粗产物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。分离各相,合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%),然后Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物(10.0mg,95%纯度,3步的产率3%)。

[4065] LC-MS(方法A):Rt=1.35min;MS(ESIneg):m/z=479[M-H]$^-$

[4066] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.16(s,3H),3.89(s,2H),7.05(s,2H),7.27-7.37(m,3H),7.40-7.49(m,3H),7.51-7.62(m,4H),7.65(s,1H),7.84-7.93(m,1H),8.35(d,1H),10.63(s,1H)。

[4067] 实施例364

[4068] 4'-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-2'-氨磺酰基联苯-3-甲酰胺

[4069] 

[4070] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(300mg,654μmol)和N-[2-(二甲基氨基)乙基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰胺(229mg,719μmol)溶解在正丙醇(13ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(23.0mg,32.7μmol)和三苯基膦(8.58mg,32.7μmol)。将该溶液用氩气吹扫5分钟,加入碳酸钾水溶液(2.0ml,1.0M,2.0mmol)。将反应在100℃下加热2小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,将粗产物在乙酸乙酯和水之间分配。分离各相,水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中(350mg)。

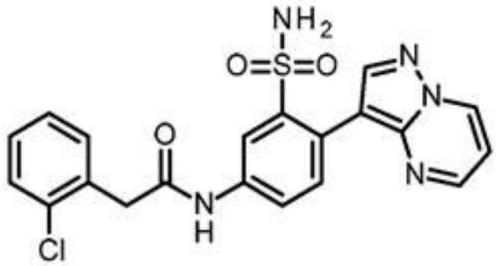
[4071] 将4'-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-2'-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}联苯-3-甲酰胺(350mg,614μmol)溶解在甲醇(40ml)中并用25%氨水溶液(40ml)在室温下处理,直至反应完成。减压除去溶剂并将粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(19.5mg,96%纯度,2步的产率6%)。

[4072] LC-MS(方法B):Rt=0.95min;MS(ESIneg):m/z=513[M-H]$^-$

[4073] ^{1}H-NMR(600MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.20(s,6H),2.44(t,2H),3.34-3.40(m,2H),3.90(s,2H),7.17(s,2H),7.28(d,1H),7.30-7.36(m,2H),7.42-7.49(m,3H),7.51-7.58(m,1H),7.76-7.86(m,3H),8.16(s,1H),8.31-8.44(m,2H),10.63(s,1H)。

[4074] 实施例365

[4075] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4076] 

[4077] 将2-溴-N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-硝基苯磺酰胺(229mg,680μmol)和3-(4,4,5,

5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(250mg,1.02mmol)溶解在正丙醇(9.1ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(23.9mg,34.0μmol)、三苯基膦(8.92mg,34.0μmol)和碳酸钾水溶液(850μl,2.0M,1.7mmol)。将该溶液用氩气吹扫5分钟并将反应在80℃下加热4小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,将粗产物在二氯甲烷和水之间分配。分离各相,水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。将粗产物与THF共蒸馏,且不经进一步纯化用于下一步中(260mg)。

[4078] 将N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-硝基-2-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯磺酰胺(260mg,694μmol)溶解在甲醇(30ml)和THF(70ml)中,并用氮气冲洗烧瓶。加入钯炭(10%载量,75.4mg,708μmol)并将烧瓶抽空,然后用氢气(1巴)冲洗。在室温下继续搅拌16小时。将反应混合物用硅藻土过滤并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

[4079] 将5-氨基-N-[(二甲基氨基)甲叉]-2-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯磺酰胺(330mg,958μmol)溶解在DMF(6.7ml)中,并加入(2-氯苯基)乙酸(196mg,1.15mmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(830μl,4.8mmol)和HATU(583mg,1.53mmol)。将反应在50℃下搅拌16小时。加入水和二氯甲烷。分离各相,水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中(480mg)。

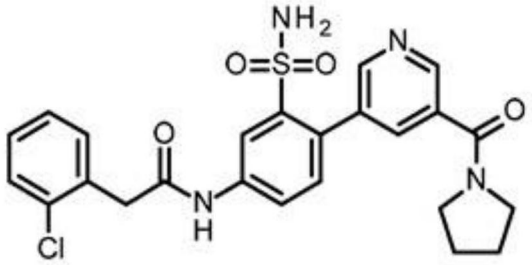
[4080] 将2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯基]乙酰胺(450mg,905μmol)溶解在甲醇(10ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(100μl)在80℃下处理,直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。分离各相,合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(9.60mg,95%纯度,4步的产率2%)。

[4081] LC-MS(方法B):Rt=0.90min;MS(ESIneg):m/z=440[M-H]$^-$

[4082] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.90(s,2H),7.05-7.13(m,1H),7.23(s,2H),7.29-7.38(m,2H),7.43-7.50(m,2H),7.57(d,1H),7.83-7.91(m,1H),8.40(d,1H),8.44(s,1H),8.51-8.61(m,1H),9.11-9.21(m,1H),10.64(s,1H)。

[4083] 实施例366

[4084] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[5-(吡咯烷-1-基羰基)吡啶-3-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[4085] 

[4086] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(250mg,545μmol)和吡咯烷-1-基[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-基]甲酮(165mg,545μmol)溶解在DMF(10ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(19.2mg,27.2μmol)、三苯基膦(7.15mg,27.2μmol)。将该溶液用氩气吹

扫5分钟,加入碳酸钾水溶液(1.6ml,1.0M,1.6mmol)。将反应在100℃下加热1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,加入乙酸乙酯和水。分离各相,水相用乙酸乙酯洗涤。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中(280mg)。

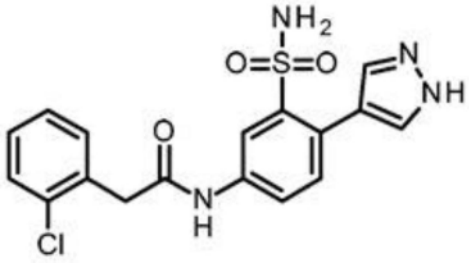
[4087] 将2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-[5-(吡咯烷-1-基羰基)吡啶-3-基]苯基)乙酰胺(280mg,505μmol)溶解在甲醇(25ml)中并用25%氨水溶液(25ml)在室温下处理,直至反应完成。减压除去溶剂并将粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(67.3mg,97%纯度,2步的产率26%)。

[4088] LC-MS(方法B):Rt=0.89min;MS(ESIneg):m/z=497[M-H]$^-$

[4089] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.73-1.99(m,4H),3.43-3.52(m,4H),3.91(s,2H),7.29-7.37(m,3H),7.38-7.43(m,2H),7.43-7.49(m,2H),7.82-7.89(m,2H),8.40(d,1H),8.58(d,1H),8.68(d,1H),10.71(s,1H)。

[4090] 实施例367

[4091] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4092] 

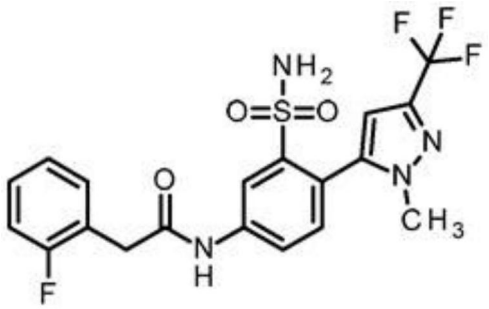
[4093] 将2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯基}乙酰胺(197mg,414μmol)溶解在二氯甲烷(5ml)中,并加入三氟乙酸(950μl,12mmol)并在室温下继续搅拌直至反应完成。加入水和二氯甲烷。分离各相,水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ 100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物(30.9mg,95%纯度,18%产率)。

[4094] LC-MS(方法A):Rt=0.89min;MS(ESIneg):m/z=389[M-H]$^-$

[4095] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.88(s,2H),7.15(s,2H),7.29-7.37(m,2H),7.42-7.48(m,3H),7.70-7.91(m,2H),7.91-8.11(m,1H),8.33(d,1H),10.57(s,1H),12.92(s,1H)。

[4096] 实施例368

[4097] 2-(2-氟苯基)-N-{4-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[4098] 

[4099] 将2-氯-N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-硝基苯磺酰胺(550mg,1.89mmol)和1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑(1.04g,3.77mmol)溶解在正丙醇(25ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(66.4mg,94.3μmol)、三苯基膦(24.7mg,94.3μmol)和碳酸钾水溶液(2.4ml,2.0M,4.7mmol)。将该溶液用氩气吹扫5分钟并将反应在80℃下加热16小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,将粗产物与THF共蒸馏,不经进一步纯化用于下一步骤中(660mg)。

[4100] 将2-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-5-硝基苯磺酰胺(660mg,1.88mmol)溶解在甲醇(30ml)和THF(30ml)中,并用氮气冲洗烧瓶。加入铂炭(5%载量,375mg,1.92mmol)并将烧瓶抽空,然后用氢气(1巴)冲洗。在室温下继续搅拌4小时。将反应混合物用硅藻土过滤并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中(600mg)。在反应条件下观察到部分脱保护,将混合物用于下一步骤。

[4101] 将5-氨基-2-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺(300mg,937μmol)溶解在DMF(7.8ml)中,并加入(2-氟苯基)乙酸(173mg,1.12mmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(820μl,4.7mmol)和HATU(570mg,1.50mmol)。将反应在50℃下搅拌18小时。加入水和二氯甲烷。分离各相,水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。

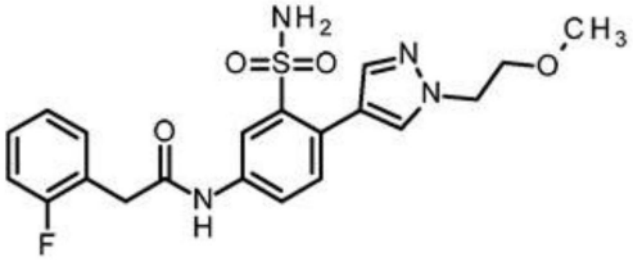
[4102] 将粗产物溶解在甲醇(20ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(1.6ml)在80℃下处理2小时。中和反应并减压除去溶剂。残余物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。分离各相,合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ 100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%),然后Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物(10.2mg,95%纯度,3步的产率2%)。

[4103] LC-MS(方法A):Rt=1.10min;MS(ESIneg):m/z=455[M-H]$^-$

[4104] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.58(s,3H),3.80(s,2H),6.72(s,1H),7.14-7.25(m,2H),7.29-7.48(m,5H),7.84-7.93(m,1H),8.40(d,1H),10.77(s,1H)。

[4105] 实施例369

[4106] 2-(2-氟苯基)-N-{4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[4107] 

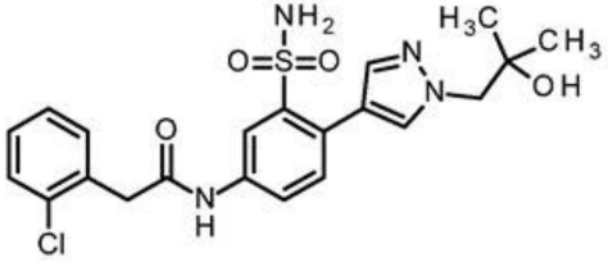
[4108] 将5-氨基-2-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]苯磺酰胺(190mg,641μmol)溶解在DMF(5.3ml)中,并加入(2-氟苯基)乙酸(119mg,769μmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(560μl,3.2mmol)和HATU(390mg,1.03mmol)。将反应在50℃下搅拌16小时,然后加入水和二氯甲烷。分离各相,水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(66.4mg,95%纯度,23%产率)。

[4109] LC-MS(方法B):Rt=0.96min;MS(ESIneg):m/z=529[M-H]$^-$

[4110] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.24(s,3H),3.70(t,2H),3.77(s,2H),4.28(t,2H),7.09(s,2H),7.14-7.25(m,2H),7.29-7.48(m,3H),7.70(s,1H),7.81(dd,1H),8.01(s,1H),8.31(d,1H),10.55(s,1H)。

[4111] 实施例370

[4112] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[4113] 

[4114] 将2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]乙酰胺(180mg,404μmol)溶解在DMF(4ml)中,并加入2,2-二甲基氧杂环丙烷(1.3ml,14mmol)和碳酸铯(263mg,807μmol)并将反应在微波(2巴/35W)中在130℃下加热30分钟。然后过滤混合物,减压除去溶剂,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中(250mg)。

[4115] 将2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]苯基)乙酰胺(250mg,483μmol)溶解在甲醇(5.0ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(270μl)在80℃下处理,直至反应完成。减压除去溶剂,将粗产物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。分离各相,合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%),然后Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(2.60mg,95%纯度,2步的产率1%)。

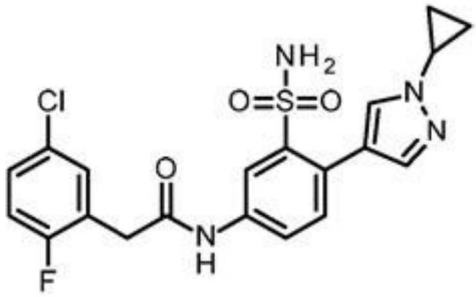
[4116] LC-MS(方法B):Rt=0.88min;MS(ESIneg):m/z=461[M-H]$^-$

[4117] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.09(s,6H),3.88(s,2H),4.04(s,2H),4.77(s,1H),7.04(s,2H),7.29-7.37(m,2H),7.41-7.50(m,3H),7.67(s,1H),7.83(dd,1H),8.02

(s,1H),8.32(d,1H),10.57(s,1H)。

[4118] 实施例371

[4119] 2-(5-氯-2-氟苯基)-N-[4-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4120] 

[4121] 将5-氨基-2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-N-[(二甲基氨基)甲叉]苯-磺酰胺(200mg,600μmol)溶解在DMF(10ml)中,并加入(5-氯-2-氟苯基)乙酸(136mg,720μmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(520μl,3.0mmol)和HATU(456mg,1.20mmol)。将反应在50℃下搅拌16小时。加入水和乙酸乙酯。分离各相,水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

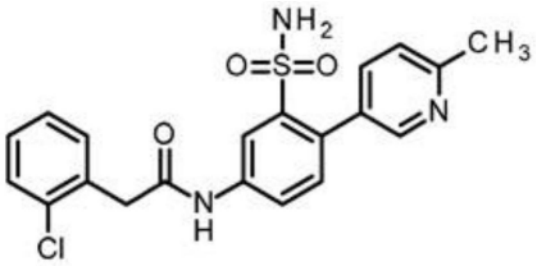
[4122] 将2-(5-氯-2-氟苯基)-N-[4-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基]乙酰胺(302mg,600μmol)溶解在甲醇(5.0ml)中并用25%氨水溶液(5.0ml)在室温下处理。16小时后,加入相同量的氨,并继续搅拌直至反应完成。减压除去溶剂并将粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(27.6mg,96%纯度,几步骤的产率10%)。

[4123] LC-MS(方法B):Rt=0.99min;MS(ESIneg):m/z=447[M-H]$^-$

[4124] ^{1}H-NMR(600MHz,CD_3OD):δ[ppm]=1.03-1.08(m,2H),1.13-1.19(m,2H),3.66-3.73(m,1H),7.12(t,1H),7.29-7.36(m,1H),7.37-7.45(m,2H),7.69(s,1H),7.80(dd,1H),7.97(s,1H),8.37(d,1H)。

[4125] 实施例372

[4126] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(6-甲基吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4127] 

[4128] 将2-溴-N-[(二甲基氨基)甲叉]-5-硝基苯磺酰胺(200mg,595μmol)和2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(261mg,1.19mmol)溶解在正丙醇(55ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(20.9mg,29.7μmol),三苯基膦(10.8mg,29.7μmol)和碳酸钾水溶液(890μl,2.0M,1.8mmol)。将该溶液用氩气吹扫5分钟,在微波中在120℃加热1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,将粗产物与THF共蒸馏,不经进一步纯化用于下一步骤中。在反应条件下观察到脱保护,并将游离的磺酰胺用于下一步骤。

[4129] 将2-(6-甲基吡啶-3-基)-5-硝基苯磺酰胺(450mg,1.53mmol)溶解在甲醇(70ml)中,并用氮气冲洗烧瓶。加入钯炭(10%载量,167mg,1.56mmol)并将烧瓶抽空,然后用氢气(1巴)冲洗。在室温下继续搅拌4小时。将反应混合物用硅藻土过滤并减压除去溶剂。将粗产物与THF共蒸馏,且不经进一步纯化用于下一步骤中(400mg)。

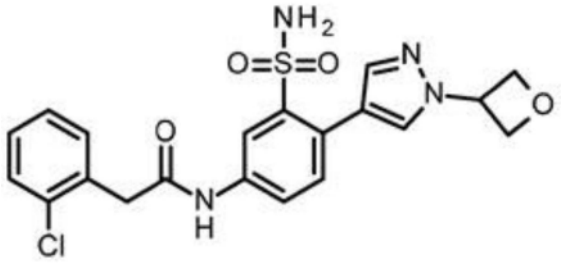
[4130] 将5-氨基-2-(6-甲基吡啶-3-基)苯磺酰胺(200mg,760μmol)溶解在DMF(5.3ml)中,并加入(2-氯苯基)乙酸(155mg,911μmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(630μl,3.8mmol)和HATU(462mg,1.22mmol)。将反应在50℃下搅拌16小时。加入水和二氯甲烷。分离各相,水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(33.3mg,95%纯度,3步的产率10%)。

[4131] LC-MS(方法B):Rt=0.94min;MS(ESIneg):m/z=414[M-H]$^-$

[4132] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.11(s,3H),3.89(s,2H),7.20-7.39(m,6H),7.42-7.52(m,2H),7.62-7.70(m,1H),7.78-7.89(m,1H),8.31-8.44(m,2H),10.66(s,1H)。

[4133] 实施例373

[4134] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[4135] 

[4136] 将2-溴-5-硝基苯磺酰胺(100mg,356μmol)和1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(107mg,427μmol)溶解在正丙醇(4.8ml)中,并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(12.5mg,17.8μmol),三苯基膦(4.67mg,17.8μmol)和碳酸钾水溶液(530μl,2.0M,1.1mmol)。将该溶液用氩气吹扫5分钟并将反应在微波(4巴/40W)中在120℃下加热1小时。然后将混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,将粗产物与甲醇共蒸馏,且不经进一步纯化用于下一步骤中(120mg)。

[4137] 将5-硝基-2-[1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基]苯磺酰胺(120mg,370μmol)溶解在THF(37ml)中,并用氮气冲洗烧瓶。加入钯炭(10%载量,40.2mg,377μmol)并将烧瓶抽空,然后用氢气(1巴)冲洗。在室温下继续搅拌4小时。将反应混合物用硅藻土过滤并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中(110mg)。

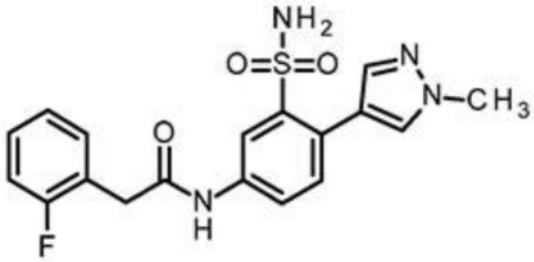
[4138] 将5-氨基-2-[1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基]苯磺酰胺(110mg,374μmol)溶解在DMF(2.6ml)中,并加入(2-氯苯基)乙酸(76.5mg,448μmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(330μl,1.9mmol)和HATU(227mg,598μmol)。将反应在50℃下搅拌18小时。加入水和二氯甲烷。分离各相,水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,甲醇/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(38.6mg,95%纯度,3步的产率22%)。

[4139] LC-MS(方法J):Rt=1.09min;MS(ESIneg):m/z=445[M-H]$^-$

[4140] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.88(s,2H),4.86-5.00(m,4H),5.54-5.68(m,1H),7.19(s,2H),7.29-7.37(m,2H),7.40-7.51(m,3H),7.78-7.86(m,2H),8.11(s,1H),8.27-8.35(m,1H),10.58(s,1H)。

[4141] 实施例374

[4142] 2-(2-氟苯基)-N-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4143] 

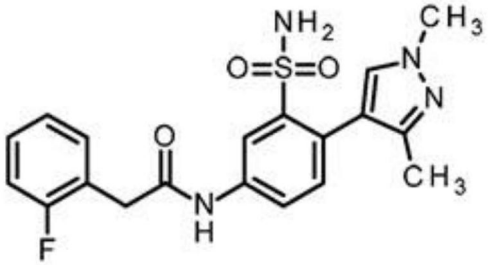
[4144] 将5-氨基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯磺酰胺(200mg,793μmol)溶解在DMF(6.6ml)中,并加入(2-氟苯基)乙酸(147mg,951μmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(350μl,4.0mmol)和HATU(482mg,1.27mmol)。将反应在50℃下搅拌18小时。加入水和二氯甲烷。分离各相,水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物(75.6mg,95%纯度,23%产率)。

[4145] LC-MS(方法A):Rt=0.90min;MS(ESIneg):m/z=387[M-H]$^-$

[4146] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.76(s,2H),3.86(s,3H),7.12-7.27(m,4H),7.30-7.44(m,3H),7.66(d,1H),7.77-7.86(m,1H),7.95(s,1H),8.30(d,1H),10.55(s,1H)。

[4147] 实施例375

[4148] N-[4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺

[4149] 

[4150] 使用(二甲基氨基)亚甲基保护/未保护的起始原料的混合物:

[4151] 将5-氨基-2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)苯磺酰胺(250mg,939μmol)溶解在DMF(7.8ml)中,并加入(2-氟苯基)乙酸(174mg,1.13mmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(820μl,4.7mmol)和HATU(571mg,1.50mmol)。将反应在50℃下搅拌18小时。加入二氯甲烷和水。分离各相,水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。将残余物重新溶解在甲醇(10ml)中并用32%氢氧化钠水溶液(0.2ml)在80℃下处理2小时。中和反应混合物并加入水和二氯甲烷。分离各相,合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物用(Waters XBrigde C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到标题化合物(28.0mg,90%纯度,7%产率)。

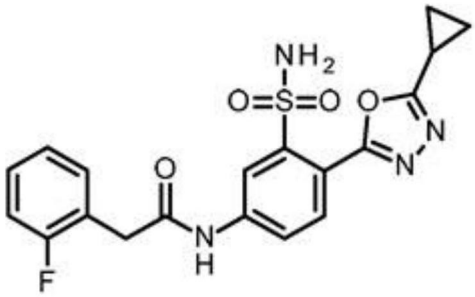
[4152] LC-MS(方法B):Rt=0.94min;MS(ESIneg):m/z=456[M-H]$^-$

[4153] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.99(s,3H),3.77(s,5H),6.91(s,2H),7.14-

7.25(m,3H),7.29-7.46(m,2H),7.59(s,1H),7.77-7.85(m,1H),8.29(d,1H),10.56(s,1H)。

[4154] 实施例376

[4155] N-[4-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺

[4156] 

[4157] 将5-氨基-2-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-[(二甲基氨基)甲叉]苯磺酰胺(100mg,298μmol)溶解在DMF(5.0ml)中,并加入(2-氟苯基)乙酸(55.2mg,358μmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(260μl,1.5mmol)和HATU(227mg,596μmol)。将反应在室温下搅拌2小时。然后,减压除去溶剂,加入乙酸乙酯和水。分离各相,水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中(290mg)。

[4158] LC-MS(方法A):Rt=1.00min;MS(ESIpos):m/z=472[M+H]$^+$。

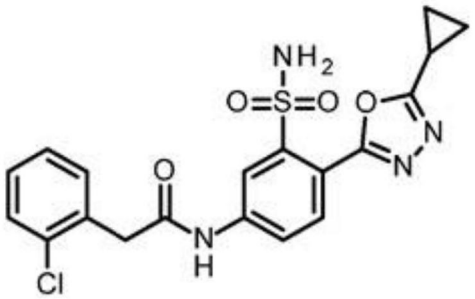
[4159] 将N-[4-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺(290mg,615μmol)溶解在甲醇(50ml)中并用浓氨溶液(10ml)在室温下处理2小时。减压除去溶剂,在HPLC纯化(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))后得到纯标题化合物(56.8mg,98%纯度,2步的产率22%)。

[4160] LC-MS(方法A):Rt=1.02min;MS(ESIpos):m/z=417[M+H]$^+$

[4161] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.07-1.22(m,4H),2.34(tt,1H),3.82(s,2H),7.15-7.24(m,2H),7.30-7.38(m,1H),7.41(td,1H),7.62(s,2H),7.88(d,1H),7.99(dd,1H),8.43(d,1H),10.88(s,1H)。

[4162] 实施例377

[4163] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4164] 

[4165] 将5-氨基-2-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-[(二甲基氨基)甲叉]苯磺酰胺(100mg,298μmol)溶解在DMF(5.0ml)中,并加入(2-氯苯基)乙酸(61.0mg,358μmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(260μl,1.5mmol)和HATU(227mg,596μmol)。将反应在室温下搅拌2小时。然后,加入0.5当量的所有试剂并在室温继续搅拌16小时。然后,减压除去溶剂,加入乙酸乙酯和水。分离各相,水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用沃特曼过滤器干燥并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中(340mg)。

[4166] LC-MS(方法A):Rt＝1.05min;MS(ESIpos):m/z＝488[M+H]$^+$。

[4167] 将2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基]乙酰胺(340mg,697μmol)溶解在甲醇(10ml)中并用浓氨溶液(10ml)在室温下处理2小时。减压除去溶剂,在HPLC纯化(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1％甲酸)后得到纯产物(56.6mg,93％纯度,2步的产率17％)。

[4168] LC-MS(方法A):Rt＝1.06min;MS(ESIpos):m/z＝433[M+H]$^+$

[4169] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]＝1.06-1.22(m,4H),2.28-2.39(m,1H),3.93(s,2H),7.29-7.38(m,2H),7.42-7.50(m,2H),7.62(s,2H),7.88(d,1H),7.99(dd,1H),8.44(d,1H),10.90(s,1H)。

[4170] 实施例378

[4171] N-{4-[4-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺

[4172] 

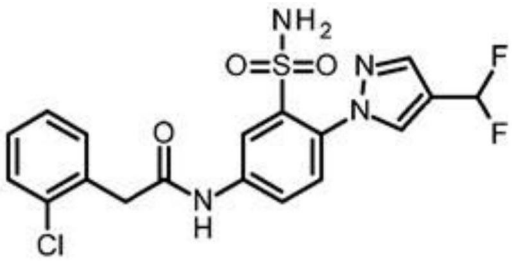
[4173] 根据通用过程GP2.3和GP6.1,将2-[4-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-硝基苯磺酰胺(250mg,0.670mmol)和(2-氟苯基)乙酸(154mg,1.00mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1％甲酸)纯化。

[4174] LC-MS(方法A):Rt＝1.02min,MS(ESIpos):m/z＝425[M+H]$^+$

[4175] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.80(s,2H),7.11(t,1H),7.15-7.23(m,2H),7.30-7.47(m,4H),7.56(d,1H),7.97(dd,1H),7.99(d,1H),8.37(d,1H),8.41-8.44(m,1H),10.79(s,1H)。

[4176] 实施例379

[4177] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[4178] 

[4179] 根据通用过程GP2.3和GP6.1,将2-[4-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-硝基苯磺酰胺(250mg,0.670mmol)和(2-氯苯基)乙酸(154mg,1.00mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1％甲酸)纯化。

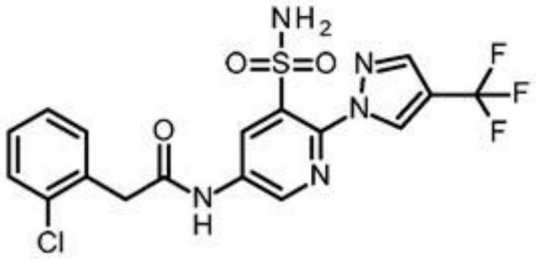
[4180] LC-MS(方法A):Rt＝1.05min,MS(ESIpos):m/z＝441[M+H]$^+$

[4181] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.91(s,2H),7.12(t,1H),7.29-7.37(m,2H),

7.39-7.49(m,4H),7.56(d,1H),7.97(dd,1H),7.99(s,1H),8.38(d,1H),8.41-8.44(m,1H),10.81(s,1H)。

[4182] 实施例380

[4183] 2-(2-氯苯基)-N-{5-氨磺酰基-6-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]吡啶-3-基}乙酰胺

[4184] 

[4185] 将5-氨基-N-[(二甲基氨基)甲叉]-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]吡啶-3-磺酰胺(250mg,690μmol)和(2-氯苯基)乙酸(177mg,1.03mmol)溶解在DMF(10ml)中,并顺序加入N,N-二异丙基乙胺(600μl,3.4mmol)和2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三膦烷(phosphinane)2,4,6-三氧化物(310μl,1.0mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。然后,减压除去溶剂,加入乙酸乙酯和水。分离各相,有机相用沃特曼过滤器干燥。减压除去溶剂,且粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中(400mg)。

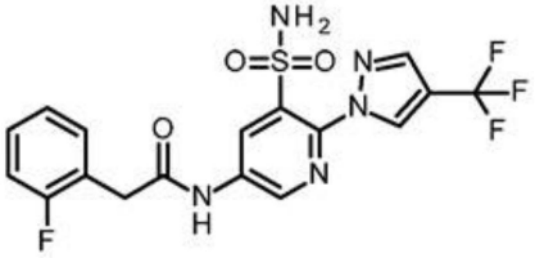
[4186] 将2-(2-氯苯基)-N-(5-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-6-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]吡啶-3-基)乙酰胺(400mg,777μmol)溶解在甲醇(37ml)中并用40%氢氧化钠水溶液(24μl,1.9mmol)在50℃处理1小时。之后,减压除去溶剂并将粗产物用HPLC色谱(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化,得到3.8mg标题化合物(95%纯度,2步的产率1%)。

[4187] LC-MS(方法B):Rt=0.93min;MS(ESIpos):m/z=460[M+H]$^+$

[4188] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.95(s,2H),7.29-7.39(m,2H),7.43-7.52(m,2H),7.61(s,2H),8.24(s,1H),8.86(d,1H),8.91(d,1H),8.97(d,1H),11.06(s,1H)。

[4189] 实施例381

[4190] 2-(2-氟苯基)-N-{5-氨磺酰基-6-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]吡啶-3-基}乙酰胺

[4191] 

[4192] 类似于实施例380从5-氨基-N-[(二甲基氨基)甲叉]-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]吡啶-3-磺酰胺(250mg,690μmol)开始以2步在HPLC纯化(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))后得到标题化合物(12.8mg,90%纯度,4%产率)。

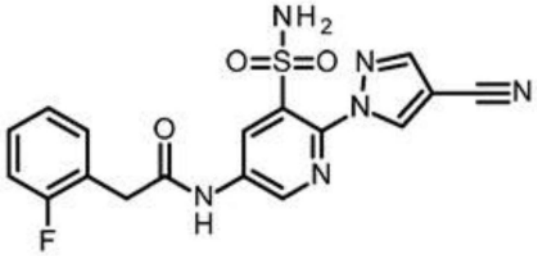
[4193] LC-MS(方法B):Rt=0.90min;MS(ESIpos):m/z=444[M+H]+

[4194] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ[ppm]=3.85(s,2H),7.13-7.26(m,2H),7.29-7.47

(m,2H),7.61(s,2H),8.23(s,1H),8.86(d,1H),8.91(d,1H),8.97(s,1H),11.04(s,1H)。

[4195] 实施例382

[4196] N-[6-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-5-氨磺酰基吡啶-3-基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺

[4197] 

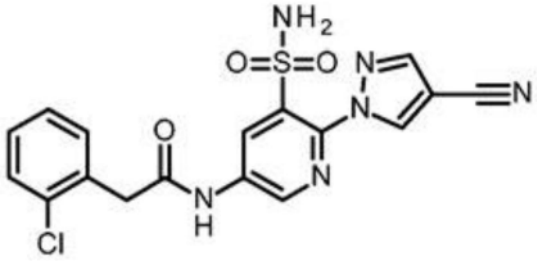
[4198] 根据通用过程GP6.1,将粗5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-[(二甲基氨基)亚甲基]吡啶-3-磺酰胺(200mg)和(2-氟苯基)乙酸(145mg,0.94mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物并在最后用制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(13mg,0.0325mmol,5步的产率2%,99%纯度)。

[4199] LC-MS(方法A):Rt=0.96min,MS(ESIpos):m/z=401[M+H]$^+$

[4200] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.85(s,2H),7.16-7.23(m,2H),7.30-7.38(m,1H),7.42(td,1H),7.63(s,2H),8.35(d,1H),8.87(d,1H),8.89(d,1H),9.10(d,1H),11.06(s,1H)。

[4201] 实施例383

[4202] 2-(2-氯苯基)-N-[6-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-5-氨磺酰基吡啶-3-基]乙酰胺

[4203] 

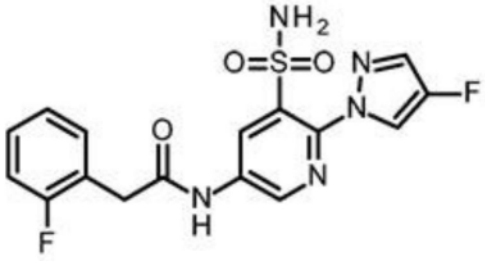
[4204] 根据通用过程GP6.1,将粗5-氨基-2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-[(二甲基氨基)亚甲基]吡啶-3-磺酰胺(55mg)和(2-氯苯基)乙酸(41mg,0.26mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物。标题化合物在反应过程中沉淀并通过过滤得到,无需进一步纯化(20.5mg,0.0492mmol,5步的产率9%,97%纯度)。

[4205] LC-MS(方法A):Rt=1.01min,MS(ESIpos):m/z=417[M+H]$^+$

[4206] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.95(s,2H),7.30-7.37(m,2H),7.43-7.50(m,2H),7.63(s,2H),8.36(d,1H),8.87(d,1H),8.90(d,1H),9.10(d,1H),11.08(s,1H)。

[4207] 实施例384

[4208] 2-(2-氟苯基)-N-[6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-5-氨磺酰基吡啶-3-基]乙酰胺

[4209] 

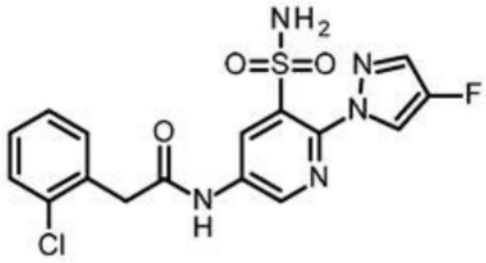
[4210] 根据通用过程GP6.1,将粗5-氨基-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-磺酰胺(150mg)和(2-氟苯基)乙酸(111mg,0.72mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(24mg,0.061mmol,5步的产率8%,97%纯度)。

[4211] LC-MS(方法A):Rt=0.98min,MS(ESIpos):m/z=394[M+H]+

[4212] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:3.94(s,2H),7.30-7.37(m,2H),7.44-7.49(m,2H),7.60(s,2H),7.93(dd,1H),8.50(dd,1H),8.83(d,1H),8.88(d,1H),10.99(s,1H)。

[4213] 实施例385

[4214] 2-(2-氯苯基)-N-[6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-5-氨磺酰基吡啶-3-基]乙酰胺

[4215] 

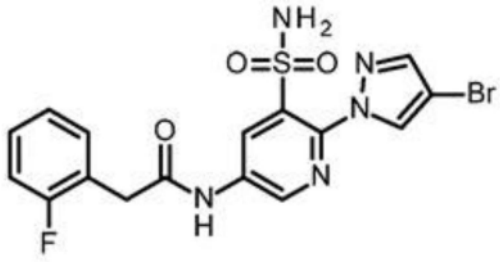
[4216] 根据通用过程GP6.1,将粗5-氨基-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-磺酰胺(150mg)和(2-氯苯基)乙酸(123mg,0.72mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(25mg,0.061mmol,5步的产率8%,98%纯度)。

[4217] LC-MS(方法A):Rt=1.03min,MS(ESIpos):m/z=410[M+H]+

[4218] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:3.84(s,2H),7.16-7.23(m,2H),7.31-7.38(m,1H),7.42(td,1H),7.60(s,2H),7.93(dd,1H),8.50(dd,1H),8.83(d,1H),8.88(d,1H),10.97(s,1H)。

[4219] 实施例386

[4220] N-[6-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-5-氨磺酰基吡啶-3-基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺

[4221] 

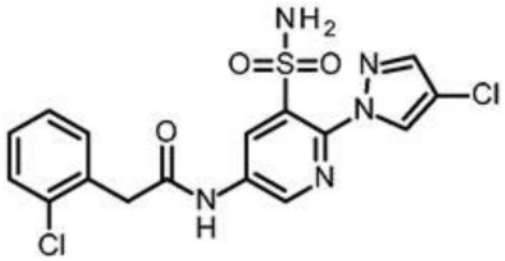
[4222] 根据通用过程GP6.1,将粗5-氨基-2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-N-[(二甲基氨基)亚甲基]吡啶-3-磺酰胺(84mg)和(2-氟苯基)乙酸(50.5mg,0.33mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物。所需产物在反应过程中沉淀并通过过滤获得,无需进一步纯化(14mg,0.0308mmol,5步的产率12%,97%纯度)。

[4223] LC-MS(方法A):Rt=1.10min,MS(ESIpos):m/z=454/456[M+H]+

[4224] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:3.84(s,2H),7.16-7.23(m,2H),7.31-7.38(m,1H),7.42(td,1H),7.59-7.65(m,2H),7.94(d,1H),8.58(d,1H),8.83(d,1H),8.88(d,1H),10.99(s,1H)。

[4225] 实施例387

[4226] 2-(2-氯苯基)-N-[6-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-5-氨磺酰基吡啶-3-基]乙酰胺

[4227] 

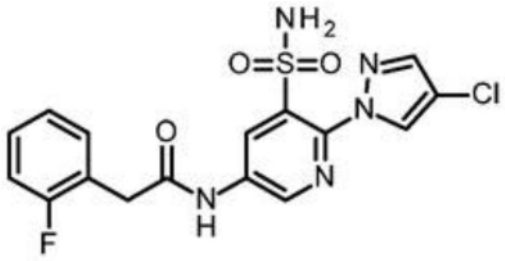
[4228] 根据通用过程GP6.1,将粗5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-[(二甲基氨基)亚甲基]吡啶-3-磺酰胺(100mg)和(2-氯苯基)乙酸(77.8mg,0.46mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为2标题化合物。标题化合物在反应过程中沉淀并通过过滤得到,无需进一步纯化(38mg,0.0891mmol,5步的产率27%,99%纯度)。

[4229] LC-MS(方法A):Rt=1.13min,MS(ESIpos):m/z=426[M+H]$^+$

[4230] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.94(s,2H),7.30-7.37(m,2H),7.43-7.49(m,2H),7.60(s,2H),7.94(d,1H),8.58(d,1H),8.84(d,1H),8.89(d,1H),11.01(s,1H)。

[4231] 实施例388

[4232] N-[6-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-5-氨磺酰基吡啶-3-基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺

[4233] 

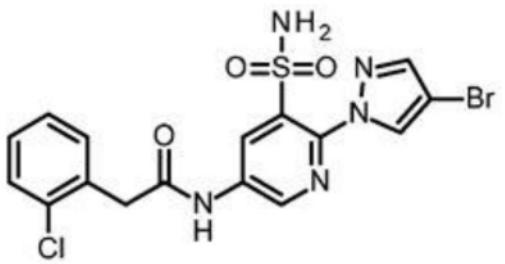
[4234] 根据通用过程GP6.1,将粗5-氨基-2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-N-[(二甲基氨基)亚甲基]吡啶-3-磺酰胺(100mg)和(2-氟苯基)乙酸(70mg,0.46mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物。标题化合物在反应过程中沉淀并通过过滤得到,无需进一步纯化(8mg,0.0195mmol,5步的产率6%,99%纯度)。

[4235] LC-MS(方法A):Rt=1.08min,MS(ESIpos):m/z=410[M+H]$^+$

[4236] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.84(s,2H),7.16-7.24(m,2H),7.31-7.38(m,1H),7.42(td,1H),7.60(s,2H),7.94(d,1H),8.58(d,1H),8.83(d,1H),8.88(d,1H),10.99(s,1H)。

[4237] 实施例389

[4238] N-[6-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-5-氨磺酰基吡啶-3-基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺

[4239] 

[4240] 根据通用过程GP6.1,将粗5-氨基-2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-N-[(二甲基氨基)亚

甲基]吡啶-3-磺酰胺(84mg)和(2-氯苯基)乙酸(55.9mg,0.33mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物。标题化合物在反应过程中沉淀并通过过滤得到,无需进一步纯化(20mg,0.0425mmol,5步的产率17%,98%纯度)。

[4241] LC-MS(方法A):Rt=1.14min,MS(ESIpos):m/z=470/472[M+H]+

[4242] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:3.94(s,2H),7.31-7.36(m,2H),7.43-7.49(m,2H),7.60(s,2H),7.94(d,1H),8.57(d,1H),8.83(d,1H),8.87(d,1H),11.02(s,1H)。

[4243] 实施例390

[4244] 2-(2-氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}乙酰胺

[4245] 

[4246] 将2-(2-氟苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}乙酰胺(268mg,451μmol)溶解在二氯甲烷(7.3mL)中并用三氟乙酸(1.7mL,23mmol)处理,然后在室温搅拌过夜。将混合物真空浓缩并经HPLC纯化得到标题化合物(25mg,12%产率,99%纯度)。

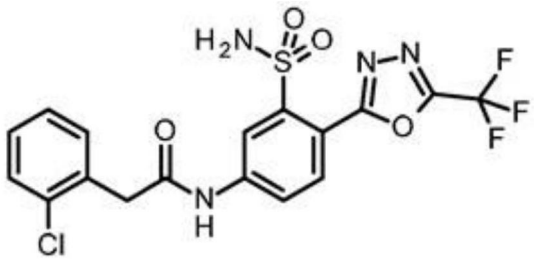
[4247] LC-MS(方法A):Rt=0.93min

[4248] MS(ESIpos):m/z=445(M+H)+

[4249] 1H-NMR(600MHz,DMSO-d6)δ[ppm]3.85(s,2H),7.19(m,2H),7.34(m,1H),7.41(m,1H),7.91(dd,1H),8.06(d,1H),8.29(d,1H),11.00(s,1H)。

[4250] 实施例391

[4251] 2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}乙酰胺

[4252] 

[4253] 将2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}乙酰胺(276mg,451μmol)溶解在二氯甲烷(7.3mL)中并用三氟乙酸(1.7mL,23mmol)处理,然后在室温搅拌过夜。将混合物真空浓缩并经HPLC纯化得到标题化合物(23mg,11%产率,95%纯度)。

[4254] LC-MS(方法A):Rt=0.97min

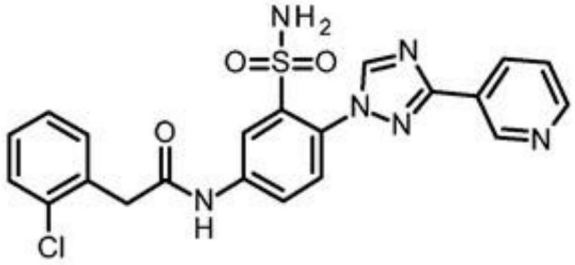
[4255] MS(ESIpos):m/z=461(M+H)+

[4256] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]3.95(s,2H),7.33(m,2H),7.46(m,2H),7.90(dd,

1H),8.06(d,1H),8.28(d,1H),11.01(s,1H)。

[4257] 实施例392

[4258] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[3-(吡啶-3-基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[4259] 

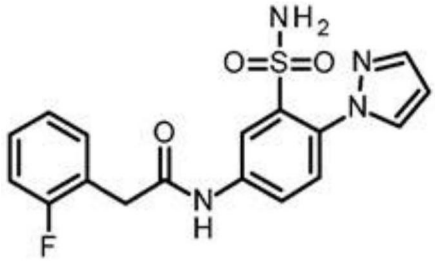
[4260] 根据通用过程GP1.2、GP2.4、GP3.2和GP4.2,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、3-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶(283mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(197mg,1.15mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,然后用另一制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,甲醇/水+0.1%三氟乙酸)纯化(10mg,0.0213mmol,4步的产率2%,96%纯度)。

[4261] LC-MS(方法A):Rt=0.90min;MS(ESIpos):m/z=469[M+H]$^+$

[4262] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.94(s,2H),7.31-7.39(m,2H),7.44-7.50(m,2H),7.55(s,2H),7.61(dd,1H),7.69(d,1H),8.00(dd,1H),8.46(d,1H),8.48(dt,1H),8.71(dd,1H),8.93(s,1H),9.28(d,1H),10.88(s,1H)。

[4263] 实施例393

[4264] 2-(2-氟苯基)-N-[4-(1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4265] 

[4266] 根据通用过程GP1.2、GP2.4、GP3.2和GP4.3,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(250mg,0.65mmol)、1H-吡唑(66mg,0.97mmol)和(2-氟苯基)乙酸(120mg,0.78mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(11mg,0.294mmol,4步的产率5%,95%纯度)。

[4267] LC-MS(方法A):Rt=0.91min;MS(ESIpos):m/z=375[M+H]$^+$

[4268] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.80(s,2H),6.51(t,1H),7.15-7.23(m,2H),7.30-7.37(m,1H),7.41(td,1H),7.46(s,2H),7.53(d,1H),7.78(dd,1H),7.97(dd,1H),8.10(dd,1H),8.36(d,1H),10.75(s,1H)。

[4269] 实施例394

[4270] N-[4-(4-叔丁基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺

[4271] 

[4272] 根据通用过程GP1.2、GP2.1、GP3.3和GP4.1,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、4-叔丁基-1H-吡唑(241mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(330mg,1.94mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化两次(28mg,0.0626mmol,4步的产率3%,97%纯度)。

[4273] LC-MS(方法A):Rt=1.26min;MS(ESIpos):m/z=447[M+H]$^+$

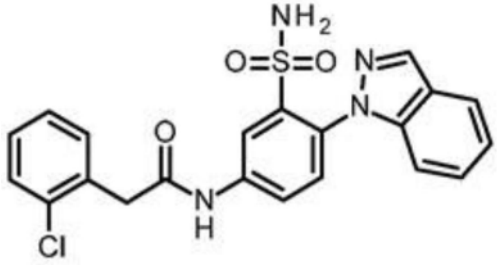
[4274] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.27(s,9H),3.89(s,2H),7.29-7.36(m,2H),7.42-7.48(m,2H),7.50(s,2H),5.52(d,1H),7.72(d,1H),7.94(d,1H),7.97(dd,1H),8.33(d,1H),10.74(s,1H)。

[4275] 实施例395和实施例396

[4276] 根据通用过程GP1.2、GP2.1、GP3.3和GP4.1,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、2H-吲唑(229mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(321mg,1.88mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为两种标题化合物并在最后通过制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化和分离,随后通过制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化和分离。

[4277] 实施例395

[4278] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(1H-吲唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4279] 

[4280] 58mg,0.132mmol,4步的产率10%,99%纯度

[4281] LC-MS(方法B):Rt=1.33min;MS(ESIpos):m/z=441[M+H]$^+$

[4282] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.93(s,2H),7.26(ddd,1H),7.29-7.40(m,5H),7.41-7.49(m,3H),7.64(d,1H),7.89(dt,1H),8.05(dd,1H),8.40(d,1H),8.46(d,1H),10.84(s,1H)。

[4283] 实施例396

[4284] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(2H-吲唑-2-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4285] 

[4286] 14mg,0.0318mmol,4步的产率2%,99%纯度

[4287] LC-MS(方法B):Rt=1.27min;MS(ESIpos):m/z=441[M+H]$^+$

[4288] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.93(s,2H),7.14(ddd,1H),7.30-7.39(m,3H),7.44-7.50(m,2H),7.64(br s,2H),7.70(d,1H),7.74(dd,1H),7.78-7.82(m,1H),8.04(dd,1H),8.44(d,1H),8.71(d,1H),10.86(s,1H)。

[4289] 实施例397和实施例398

[4290] 根据通用过程GP1.2、GP2.1、GP3.3和GP4.1,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、2H-吲唑(229mg,1.94mmol)和(2-氟苯基)乙酸(290mg,1.88mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为两种标题化合物并在最后通过制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化和分离,随后通过制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化和分离。

[4291] 实施例397

[4292] 2-(2-氟苯基)-N-[4-(2H-吲唑-2-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4293] 

[4294] 15mg,0.0353mmol,4步的产率3%,99%纯度

[4295] LC-MS(方法B):Rt=1.21min;MS(ESIpos):m/z=425[M+H]$^+$

[4296] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.83(s,2H),7.11-7.24(m,3H),7.31-7.38(m,2H),7.43(td,1H),7.63(br s,2H),7.70(d,1H),7.74(dd,1H),7.78-7.82(m,1H),8.03(dd,1H),8.43(d,1H),8.72(d,1H),10.85(s,1H)。

[4297] 实施例398

[4298] 2-(2-氟苯基)-N-[4-(1H-吲唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4299] 

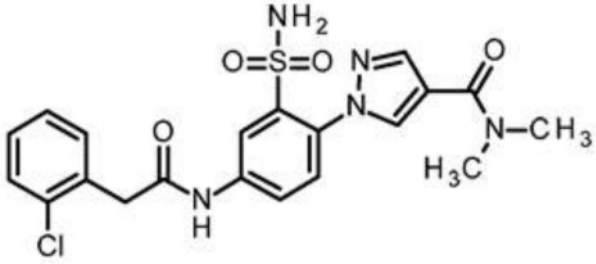
[4300] 70mg,0.0165mmol,4步的产率13%,99%纯度

[4301] LC-MS(方法B):Rt＝1.27min;MS(ESIpos):m/z＝425[M+H]$^+$

[4302] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.83(s,2H),7.17-7.23(m,2H),7.26(t,1H),7.29-7.39(m,4H),7.41-7.47(m,2H),7.64(d,1H),7.89(d,1H),8.05(dd,1H),8.40(s,1H),8.46(d,1H),10.84(s,1H)。

[4303] 实施例399

[4304] 1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-氨磺酰基苯基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺

[4305] 

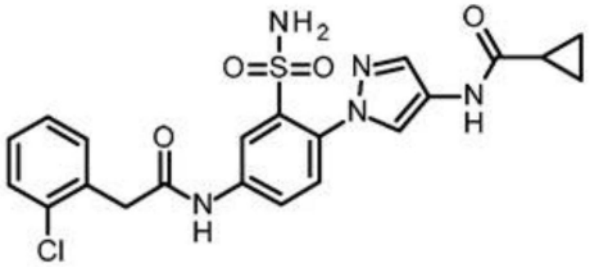
[4306] 根据通用过程GP1.2、GP2.1、GP3.3和GP4.1,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、N,N-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺(270mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(330mg,1.94mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1％甲酸)纯化两次(35mg,0.0758mmol,4步的产率6％,97％纯度)。

[4307] LC-MS(方法A):Rt＝0.91min;MS(ESIpos):m/z＝462[M+H]$^+$

[4308] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.97(br s,3H),3.18(br s,3H),3.91(s,2H),7.30-7.37(m,2H),7.38-7.48(m,4H),7.60(d,1H),7.97(dd,1H),8.00(d,1H),8.38(d,1H),8.42(d,1H),10.80(s,1H)。

[4309] 实施例400

[4310] N-[1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-4-基]环丙烷甲酰胺

[4311] 

[4312] 根据通用过程GP1.2、GP2.1、GP3.3和GP4.1,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、N-(1H-吡唑-4-基)环丙烷甲酰胺(293mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(330mg,1.94mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1％甲酸)纯化两次(44mg,0.0928mmol,4步的产率7％,97％纯度)。

[4313] LC-MS(方法A):Rt＝0.98min;MS(ESIpos):m/z＝474[M+H]$^+$

[4314] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:0.76-0.82(m,4H),1.72(quin,1H),3.90(s,2H),7.29-7.36(m,2H),7.39-7.48(m,4H),7.52(d,1H),7.77(d,1H),7.95(dd,1H),8.14(s,1H),

8.35(d,1H),10.40(s,1H),10.75(s,1H)。

[4315] 实施例401

[4316] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-(吡嗪-2-基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[4317] 

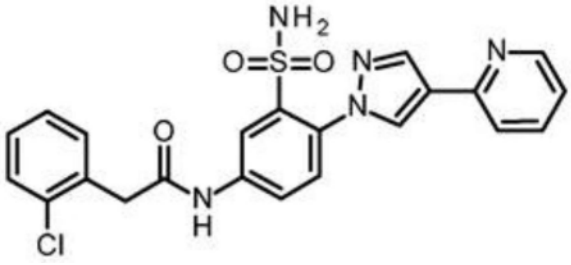
[4318] 根据通用过程GP1.2、GP2.1、GP3.3和GP4.1,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、2-(1H-吡唑-4-基)吡嗪(283mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(330mg,1.94mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(41mg,0.0874mmol,4步的产率7%,97%纯度)。

[4319] LC-MS(方法A):Rt=0.98min;MS(ESIpos):m/z=469[M+H]$^+$

[4320] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.92(s,2H),7.30-7.37(m,2H),7.43-7.50(m,4H),7.65(d,1H),8.01(dd,1H),8.40(d,1H),8.43(d,1H),8.49(d,1H),8.62(dd,1H),8.81(d,1H),9.11(d,1H),10.82(s,1H)。

[4321] 实施例402

[4322] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[4323] 

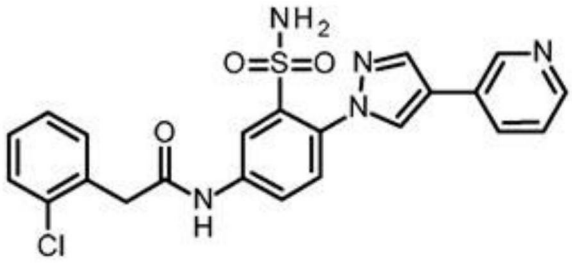
[4324] 根据通用过程GP1.2、GP2.1、GP3.3和GP4.1,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、2-(1H-吡唑-4-基)吡啶(281mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(330mg,1.94mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化两次(54mg,0.115mmol,4步的产率9%,97%纯度)。

[4325] LC-MS(方法A):Rt=0.91min;MS(ESIpos):m/z=468[M+H]$^+$

[4326] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.91(s,2H),7.24(ddd,1H),7.30-7.37(m,2H),7.42-7.51(m,4H),7.64(d,1H),7.76-7.85(m,2H),8.00(dd,1H),8.34(d,1H),8.39(d,1H),8.57(ddd,1H),8.67(d,1H),10.80(s,1H)。

[4327] 实施例403

[4328] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[4329] 

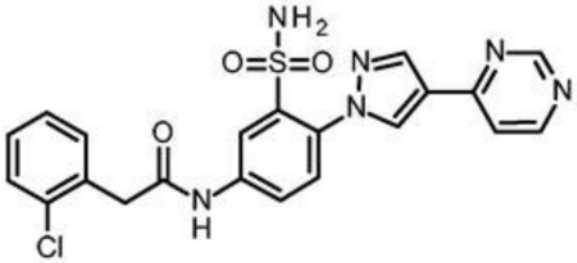
[4330] 根据通用过程GP1.2、GP2.1、GP3.3和GP4.1,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、3-(1H-吡唑-4-基)吡啶(281mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(330mg,1.94mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化两次(20mg,0.0427mmol,4步的产率3%,97%纯度)。

[4331] LC-MS(方法A):Rt=0.92min;MS(ESIpos):m/z=468[M+H]$^+$

[4332] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.92(s,2H),7.30-7.37(m,2H),7.40-7.52(m,5H),7.63(d,1H),8.01(dd,1H),8.09(dt,1H),8.35(s,1H),8.39(d,1H),8.45(dd,1H),8.70(s,1H),8.97(d,1H),10.81(s,1H)。

[4333] 实施例404

[4334] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-(嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[4335] 

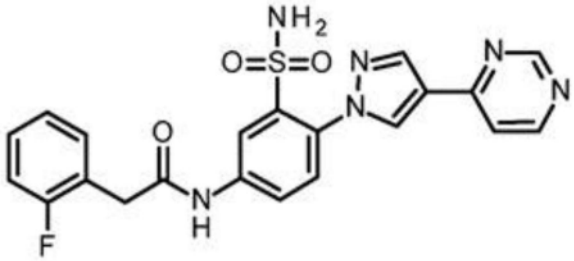
[4336] 根据通用过程GP1.2、GP2.4、GP3.2和GP4.2,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(250mg,0.65mmol)、4-(1H-吡唑-4-基)嘧啶(142mg,0.97mmol)和(2-氯苯基)乙酸(162mg,0.95mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸),然后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,甲醇/水+0.1%甲酸)纯化(6.1mg,0.0130mmol,4步的产率2%,95%纯度)。

[4337] LC-MS(方法I):Rt=1.21min;MS(ESIpos):m/z=469[M+H]$^+$

[4338] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.92(s,2H),7.28-7.39(m,2H),7.43-7.52(m,4H),7.64(d,1H),7.87(dd,1H),8.00(dd,1H),8.40(d,1H),8.46(s,1H),8.77(d,1H),8.87(s,1H),9.12(d,1H),10.83(s,1H)。

[4339] 实施例405

[4340] 2-(2-氟苯基)-N-{4-[4-(嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[4341] 

[4342] 根据通用过程GP1.2、GP2.4、GP3.2和GP4.2,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(250mg,0.65mmol)、4-(1H-吡唑-4-基)嘧啶(142mg,0.97mmol)和(2-氟苯基)乙酸(146mg,0.95mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸),然后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,甲醇/水+0.1%甲酸)纯化(7.3mg,0.0161mmol,4步的产率2%,95%纯度)。

[4343] LC-MS(方法I):Rt=1.16min;MS(ESIpos):m/z=453[M+H]$^+$

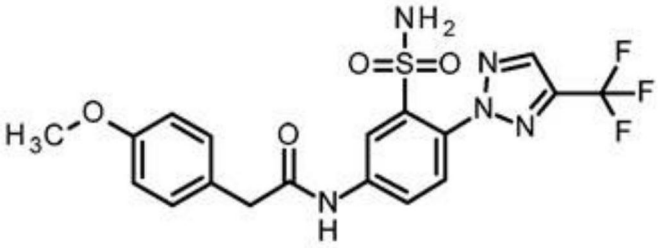
[4344] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.81(s,2H),6.50-8.00(在基线中非常宽的峰,2H),7.15-7.24(m,2H),7.29-7.37(m,1H),7.42(td,1H),7.64(d,1H),7.87(dd,1H),8.00(dd,1H),8.40(d,1H),8.46(s,1H),8.77(d,1H),8.87(s,1H),9.12(d,1H),10.85(s,1H)。

[4345] 实施例406和407

[4346] 根据通用过程GP2.4和GP6.3,将N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-硝基-2-[4-(三氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基]苯磺酰胺和N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-硝基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯磺酰胺(159mg,0.404mmol)的位置异构体混合物和(4-甲氧基苯基)乙酸(99.8mg,0.60mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,其用制备型HPLC(Chromatorex C-1810μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%氨水(32%))纯化和分离。

[4347] 实施例406

[4348] 2-(4-甲氧基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基]苯基}乙酰胺

[4349] 

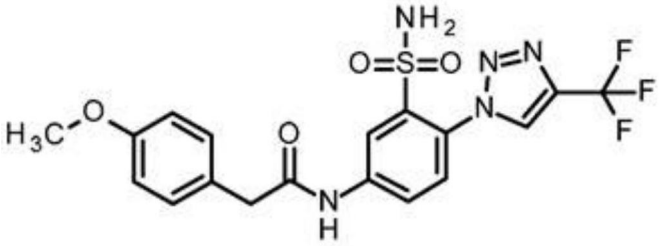
[4350] 17mg,0.0373mmol,3步的产率9%,97%纯度

[4351] LC-MS(方法B):Rt=0.99min;MS(ESIneg):m/z=454[M-H]$^-$

[4352] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.64(s,2H),3.73(s,3H),6.90(d,2H),7.27(d,2H),7.39(br s,2H),7.73(d,1H),8.01(dd,1H),8.42(d,1H),8.69(s,1H),10.78(s,1H)。

[4353] 实施例407

[4354] 2-(4-甲氧基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}乙酰胺

[4355] 

[4356] 48mg,0.105mmol,3步的产率26％,97％纯度

[4357] LC-MS(方法B):Rt＝0.81min;MS(ESIneg):m/z＝454[M-H]$^-$

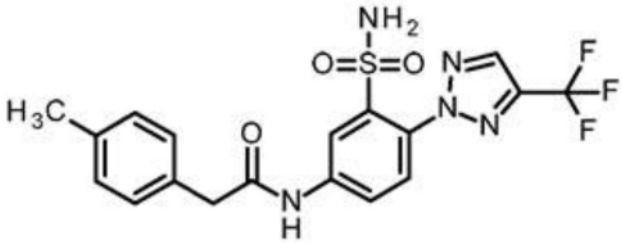
[4358] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.65(s,2H),3.73(s,3H),6.91(d,2H),7.27(d,2H),7.33(br s,2H),7.65(d,1H),7.99(dd,1H),8.43(d,1H),9.16(d,1H),10.79(s,1H)。

[4359] 实施例408和409

[4360] 根据通用过程GP2.4和GP6.3,将N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-硝基-2-[4-(三氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基]苯磺酰胺和N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-硝基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯磺酰胺(159mg,0.404mmol)的位置异构体混合物和(4-甲基苯基)乙酸(90.1mg,0.60mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,其用制备型HPLC(Chromatorex C-1810μm,125x30mm,乙腈/水+0.1％氨水(32％))纯化和分离。

[4361] 实施例408

[4362] 2-(4-甲基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基]苯基}乙酰胺

[4363] 

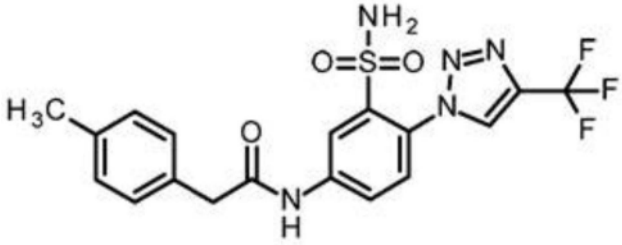
[4364] 在用另一制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1％甲酸)额外纯化后,获得12.4mg,0.0282mmol,3步的产率7％,98％纯度。

[4365] LC-MS(方法A):Rt＝1.19min;MS(ESIneg):m/z＝438[M-H]$^-$

[4366] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.28(s,3H),3.67(s,2H),7.15(d,2H),7.24(d,2H),7.44(s,2H),7.73(d,1H),8.01(dd 1H),8.42(d,1H),8.69(s,1H),10.80(s,1H)。

[4367] 实施例409

[4368] 2-(4-甲基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}乙酰胺

[4369] 

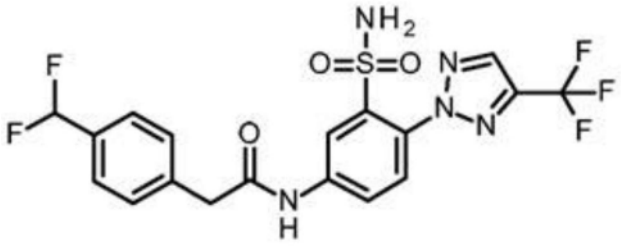
[4370] 22.3mg,0.0507mmol,3步的产率13％,98％纯度

[4371] LC-MS(方法B):Rt＝0.98min;MS(ESIneg):m/z＝438[M-H]$^-$

[4372] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.28(s,3H),3.67(s,2H),7.15(d,2H),7.24(d,2H),7.62(br s,2H),7.65(d,1H),7.99(dd,1H),8.43(d,1H),9.16(d,1H),10.80(s,1H)。

[4373] 实施例410

[4374] 2-[4-(二氟甲基)苯基]-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基]苯基}乙酰胺

[4375] 

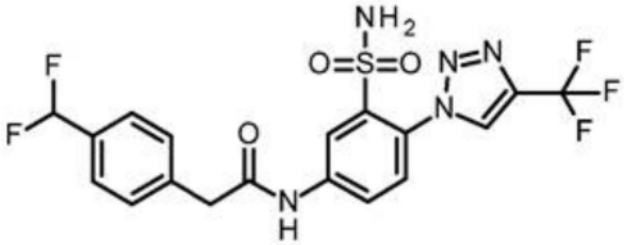
[4376] 根据通用过程GP2.4和GP6.4,将N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-硝基-2-[4-(三氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基]苯磺酰胺(48mg,0.123mmol)和[4-(二氟甲基)苯基]乙酸(36.5mg,0.20mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,其在最后一步后从反应混合物中沉淀出来(15mg,0.0316mmol,3步的产率26%,95%纯度)。

[4377] LC-MS(方法A):Rt＝1.16min;MS(ESIneg):m/z＝474[M-H]$^-$

[4378] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.81(s,2H),7.02(t,1H),7.45(s,2H),7.49(d,2H),7.55(d,2H),7.74(d,1H),8.01(dd,1H),8.43(d,1H),8.69(d,1H),10.88(s,1H)。

[4379] 实施例411

[4380] 2-[4-(二氟甲基)苯基]-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}乙酰胺

[4381] 

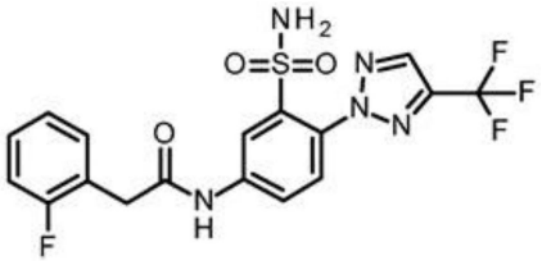
[4382] 根据通用过程GP2.4和GP6.4,将N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-硝基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯磺酰胺(45mg,0.115mmol)和[4-(二氟甲基)苯基]乙酸(40mg,0.22mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Chromatorex C-1810μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%氨水(32%))纯化(16mg,0.0337mmol,3步的产率29%,98%纯度)。

[4383] LC-MS(方法B):Rt＝0.88min;MS(ESIpos):m/z＝476[M+H]$^+$

[4384] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.82(s,2H),7.03(t,1H),7.37-7.60(m,6H),7.67(d,1H),7.99(dd,1H),8.43(d,1H),9.16(d,1H),10.89(s,1H)。

[4385] 实施例412

[4386] 2-(2-氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基]苯基}乙酰胺

[4387] 

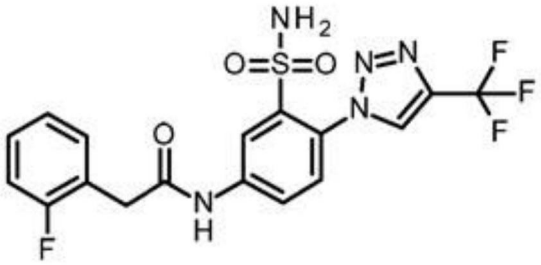
[4388] 根据通用过程GP2.4和GP6.4,将N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-硝基-2-[4-(三氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基]苯磺酰胺(48mg,0.123mmol)和(2-氟苯基)乙酸(30.2mg,0.20mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物并在最后用制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(3mg,0.00677mmol,3步的产率6%,97%纯度)。

[4389] LC-MS(方法A):Rt=1.13min;MS(ESIneg):m/z=442[M-H]$^-$

[4390] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.83(s,2H),7.15-7.23(m,2H),7.30-7.51(m,4H),7.75(d,1H),8.00(dd,1H),8.45(d,1H),8.70(d,1H),10.90(s,1H)。

[4391] 实施例413

[4392] 2-(2-氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}乙酰胺

[4393] 

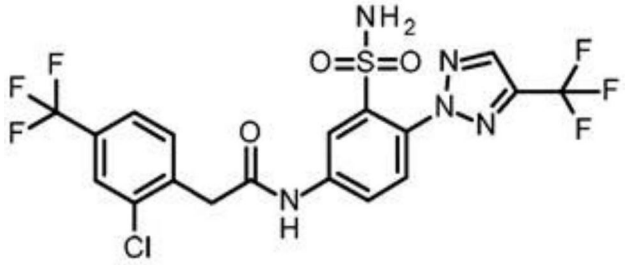
[4394] 根据通用过程GP2.4和GP6.4,将N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-硝基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯磺酰胺(45mg,0.115mmol)和(2-氟苯基)乙酸(33.2mg,0.22mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%氨水(32%))纯化(21mg,0.0474mmol,3步的产率41%,98%纯度)。

[4395] LC-MS(方法B):Rt=0.82min;MS(ESIpos):m/z=444[M+H]$^+$

[4396] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.83(s,2H),7.15-7.23(m,2H),7.31-7.38(m,1H),7.42(td,1H),7.57(br s,2H),7.67(d,1H),7.97(dd,1H),8.46(d,1H),9.17(d,1H),10.90(s,1H)。

[4397] 实施例414

[4398] 2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基]苯基}乙酰胺

[4399] 

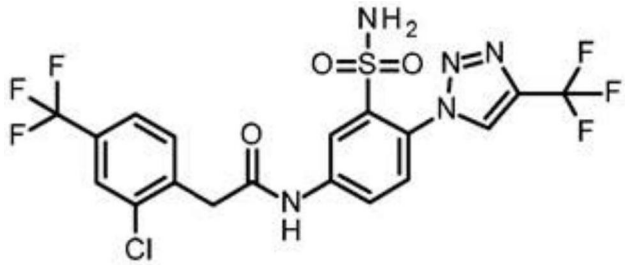
[4400] 根据通用过程GP2.4和GP6.4,将N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-硝基-2-[4-(三氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基]苯磺酰胺(48mg,0.123mmol)和[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]乙酸(46.7mg,0.20mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物并最后用制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(5mg,0.00947mmol,3步的产率5%,97%纯度)。

[4401] LC-MS(方法A):Rt=1.29min;MS(ESIneg):m/z=526[M-H]$^-$

[4402] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:4.06(s,2H),7.46(br s,2H),7.68-7.78(m,3H),7.89(s,1H),7.99(dd,1H),8.44(d,1H),8.70(s,1H),10.99(s,1H)。

[4403] 实施例415

[4404] 2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}乙酰胺

[4405] 

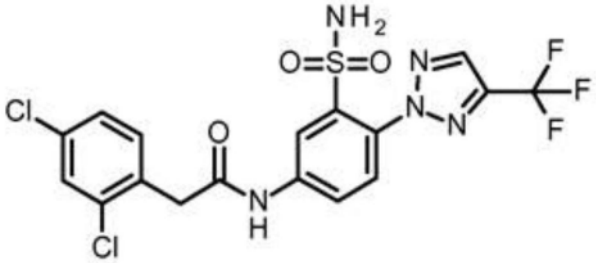
[4406] 根据通用过程GP2.4和GP6.4,将N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-硝基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯磺酰胺(45mg,0.115mmol)和[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]乙酸(51.4mg,0.22mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%氨水(32%))纯化(17mg,0.0322mmol,3步的产率28%,97%纯度)。

[4407] LC-MS(方法B):Rt=1.04min;MS(ESIpos):m/z=528[M+H]$^+$

[4408] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:4.06(s,2H),7.57(br s,2H),7.65-7.77(m,3H),7.90(s,1H),7.97(dd,1H),8.45(d,1H),9.17(s,1H),10.99(s,1H)。

[4409] 实施例416

[4410] 2-(2,4-二氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基]苯基}乙酰胺

[4411] 

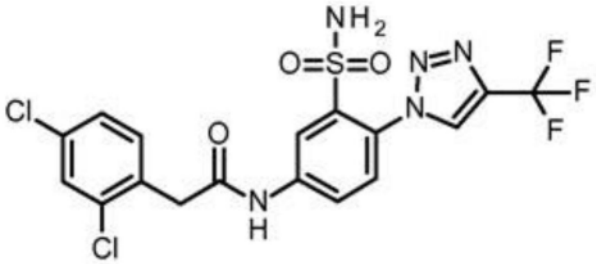
[4412] 根据通用过程GP2.4和GP6.4,将N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-硝基-2-[4-(三氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基]苯磺酰胺(48mg,0.123mmol)和(2,4-二氯苯基)乙酸(40.2mg,0.20mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,其在最后一步后从反应混合物中沉淀出来(26mg,0.0526mmol,3步的产率43%,97%纯度)。

[4413] LC-MS(方法A):Rt=1.26min;MS(ESIneg):m/z=492[M-H]$^-$

[4414] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.94(s,2H),7.41-7.52(m,4H),7.64(d,1H),7.75(d,1H),7.99(dd,1H),8.44(d,1H),8.70(s,1H),10.92(s,1H)。

[4415] 实施例417

[4416] 2-(2,4-二氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}乙酰胺

[4417] 

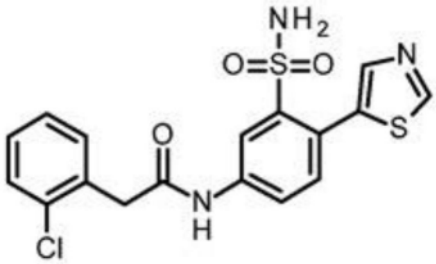
[4418] 根据通用过程GP2.4和GP6.4,将N-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-硝基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯磺酰胺(45mg,0.115mmol)和(2,4-二氯苯基)乙酸(44.1mg,0.22mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Chromatorex C-1810μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%氨水(32%))纯化(17mg,0.0344mmol,3步的产率30%,97%纯度)。

[4419] LC-MS(方法B):Rt=0.98min;MS(ESIpos):m/z=494[M+H]$^+$

[4420] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.94(s,2H),7.44(dd,1H),7.50(dd,1H),7.53-7.71(m,4H),7.97(dd,1H),8.45(d,1H),9.17(d,1H),10.93(s,1H)。

[4421] 实施例418

[4422] 2-(2-氯苯基)-N-[3-氨磺酰基-4-(1,3-噻唑-5-基)苯基]乙酰胺

[4423] 

[4424] 根据通用过程GP8.1,将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}苯基)-2-

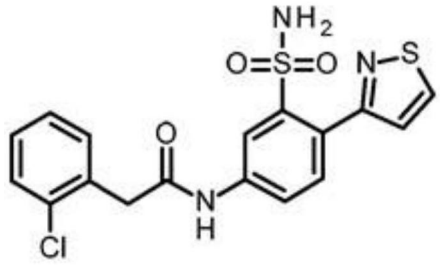
(2-氯苯基)乙酰胺(150mg,0.33mmol)和5-溴-1,3-噻唑(97.3mg,0.59mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1％甲酸)纯化,然后进行另一制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,甲醇/水+0.1％甲酸)纯化(5.9mg,0.0145mmol,4％产率,90％纯度)。

[4425] LC-MS(方法I):Rt＝1.22min;MS(ESIpos):m/z＝408[M+H]$^+$

[4426] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.90(s,2H),7.29-7.36(m,2H),7.38(s,2H),7.42-7.49(m,3H),7.85(dd,1H),7.94(s,1H),8.40(d,1H),9.13(s,1H),10.72(s,1H)。

[4427] 实施例419

[4428] 2-(2-氯苯基)-N-[3-氨磺酰基-4-(1,2-噻唑-3-基)苯基]乙酰胺

[4429] 

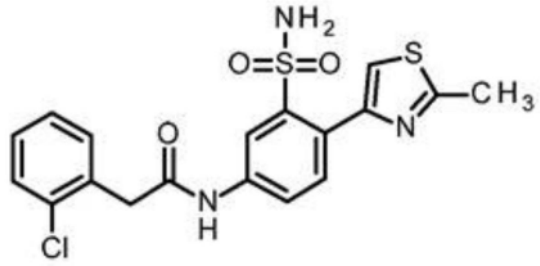
[4430] 根据通用过程GP8.2,将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(300mg,0.65mmol)和3-溴-1,2-噻唑(195mg,1.19mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1％氨水(32％))纯化,然后用另一制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,甲醇/水+0.2％氨水(32％))纯化(2.9mg,0.00711mmol,1％产率,95％纯度)。

[4431] LC-MS(方法J):Rt＝1.19min;MS(ESIpos):m/z＝408[M+H]$^+$

[4432] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.90(s,2H),7.29-7.36(m,2H),7.40-7.50(m,4H),7.60-7.67(m,2H),7.96(dd,1H),8.36(d,1H),9.15(d,1H),10.74(s,1H)。

[4433] 实施例420

[4434] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4435] 

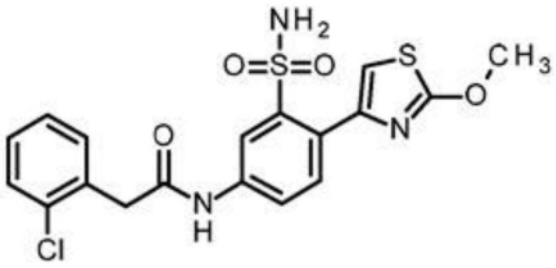
[4436] 根据通用过程GP8.2,将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(300mg,0.65mmol)和4-溴-2-甲基-1,3-噻唑(211mg,1.19mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1％甲酸)纯化(19mg,0.0450mmol,7％产率,97％纯度)。

[4437] LC-MS(方法A):Rt＝1.06min;MS(ESIpos):m/z＝422[M+H]$^+$

[4438] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.73(s,3H),3.89(s,2H),7.30-7.35(m,2H),7.42-7.48(m,2H),7.59-7.63(m,3H),7.71(s,1H),7.93(dd,1H),8.32(d,1H),10.69(s,1H)。

[4439] 实施例421

[4440] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(2-甲氧基-1,3-噻唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4441] 

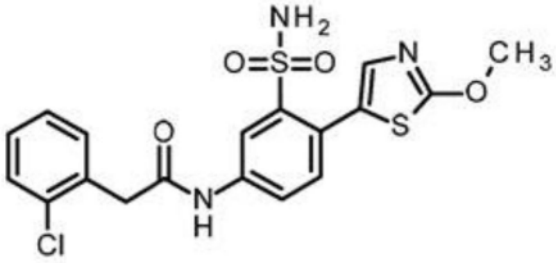
[4442] 根据通用过程GP8.2,将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(300mg,0.65mmol)和4-溴-2-甲氧基-1,3-噻唑(230mg,1.19mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(25mg,0.057mmol,9%产率,97%纯度)。

[4443] LC-MS(方法A):Rt=1.08min;MS(ESIpos):m/z=438[M+H]$^+$

[4444] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.89(s,2H),4.05(s,3H),7.25(s,1H),7.30-7.35(m,2H),7.42-7.47(m,2H),7.49(s,2H),7.61(d,1H),7.92(dd,1H),8.31(d,1H),10.69(s,1H)。

[4445] 实施例422

[4446] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(2-甲氧基-1,3-噻唑-5-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4447] 

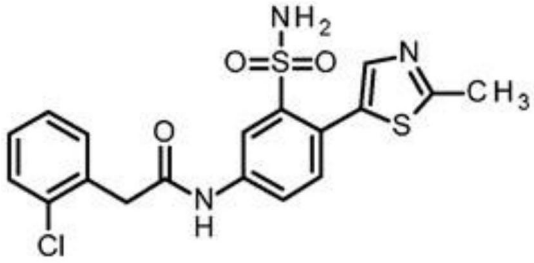
[4448] 根据通用过程GP8.2,将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(300mg,0.65mmol)和5-溴-2-甲氧基-1,3-噻唑(230mg,1.19mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,随后用另一制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(23mg,0.0525mmol,8%产率,98%纯度)。

[4449] LC-MS(方法B):Rt=0.97min;MS(ESIpos):m/z=438[M+H]$^+$

[4450] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.89(s,2H),4.04(s,3H),7.22(s,1H),7.29-7.35(m,2H),7.37(s,2H),7.41-7.47(m,3H),7.83(dd,1H),8.36(d,1H),10.69(s,1H)。

[4451] 实施例423

[4452] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4453] 

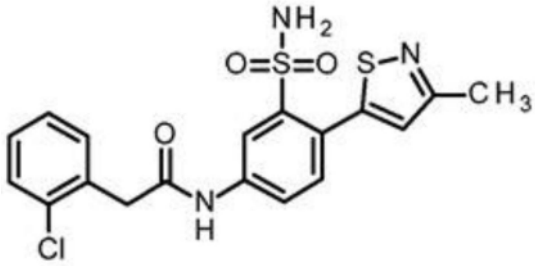
[4454] 根据通用过程GP8.2,将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(300mg,0.65mmol)和5-溴-2-甲基-1,3-噻唑(211mg,1.19mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化两次(20mg,0.0474mmol,7%产率,97%纯度)。

[4455] LC-MS(方法A):Rt=0.99min;MS(ESIpos):m/z=422[M+H]$^+$

[4456] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.67(s,3H),3.89(s,2H),7.28-7.38(m,4H),7.39-7.48(m,3H),7.65(s,1H),7.83(dd,1H),8.37(d,1H),10.70(s,1H)。

[4457] 实施例424

[4458] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-甲基-1,2-噻唑-5-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4459] 

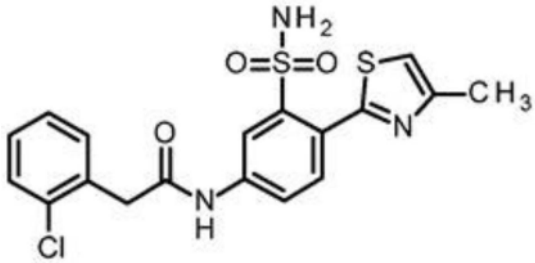
[4460] 根据通用过程GP8.2,将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]-氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(300mg,0.65mmol)和5-溴-3-甲基-1,2-噻唑(211mg,1.19mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,随后用另一制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,甲醇/水+0.2%氨水(32%))纯化(32mg,0.0758mmol,12%产率,97%纯度)。

[4461] LC-MS(方法J):Rt=1.22min;MS(ESIpos):m/z=422[M+H]+

[4462] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.45(s,3H),3.90(s,2H),7.28-7.36(m,3H),7.39-7.50(m,5H),7.87(dd,1H),8.40(d,1H),10.75(s,1H)。

[4463] 实施例425

[4464] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4465] 

[4466] 根据通用过程GP8.2,将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]-氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(300mg,0.65mmol)和2-溴-4-甲基-1,3-噻唑(211mg,1.19mmol)转化为

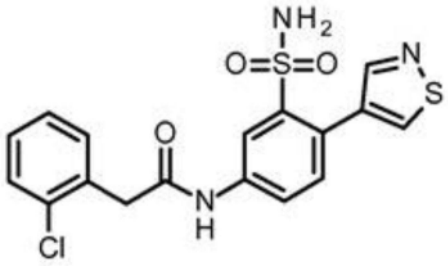
标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(35mg,0.0830mmol,13%产率,98%纯度)。

[4467] LC-MS(方法A):Rt=1.10min;MS(ESIpos):m/z=422[M+H]+

[4468] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.43(d,3H),3.90(s,2H),7.28-7.37(m,2H),7.41-7.49(m,3H),7.72-7.78(m,3H),7.99(dd,1H),8.38(d,1H),10.81(s,1H)。

[4469] 实施例426

[4470] 2-(2-氯苯基)-N-[3-氨磺酰基-4-(1,2-噻唑-4-基)苯基]乙酰胺

[4471] 

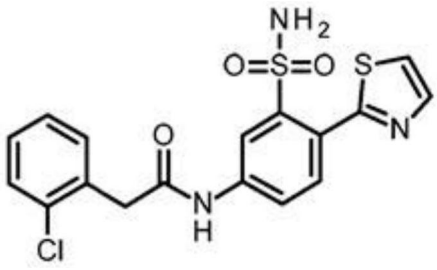
[4472] 根据通用过程GP8.2,将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]-氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(300mg,0.65mmol)和4-溴-1,2-噻唑(195mg,1.19mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,随后用另一制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(9mg,0.0221mmol,3%产率,95%纯度)。

[4473] LC-MS(方法B):Rt=0.86min;MS(ESIpos):m/z=408[M+H]+

[4474] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.90(s,2H),7.30-7.35(m,2H),7.37(s,2H),7.40(d,1H),7.42-7.48(m,2H),7.85(dd,1H),8.38(d,1H),8.63(s,1H),9.04(s,1H),10.68(s,1H)。

[4475] 实施例427

[4476] 2-(2-氯苯基)-N-[3-氨磺酰基-4-(1,3-噻唑-2-基)苯基]乙酰胺

[4477] 

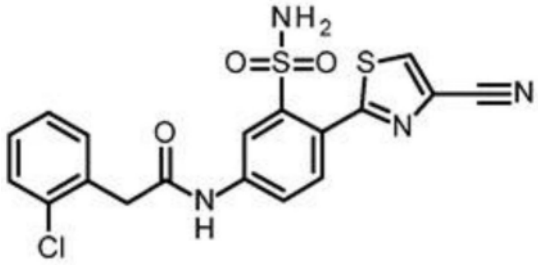
[4478] 根据通用过程GP8.2,将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]-氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(300mg,0.65mmol)和2-溴-1,3-噻唑(195mg,1.19mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,随后用另一制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(6mg,0.0147mmol,2%产率,95%纯度)。

[4479] LC-MS(方法B):Rt=1.01min;MS(ESIpos):m/z=408[M+H]+

[4480] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.91(s,2H),7.29-7.37(m,2H),7.42-7.49(m,2H),7.73(s,2H),7.77(d,1H),7.91(d,1H),7.98-8.03(m,2H),8.40(d,1H),10.82(s,1H)。

[4481] 实施例428

[4482] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4483] 

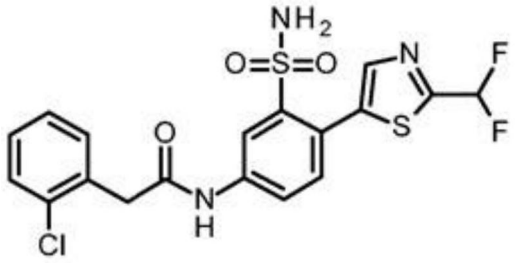
[4484] 根据通用过程GP8.2,将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]-氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(300mg,0.65mmol)和2-溴-1,3-噻唑-4-甲腈(224mg,1.19mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化两次(5mg,0.0116mmol,2%产率,95%纯度)。

[4485] LC-MS(方法B):Rt=0.95min;MS(ESIpos):m/z=433[M+H]+

[4486] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.92(s,2H),7.30-7.36(m,2H),7.43-7.53(m,4H),7.75(d,1H),7.98(dd,1H),8.42(d,1H),9.01(s,1H),10.87(s,1H)。

[4487] 实施例429

[4488] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[2-(二氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[4489] 

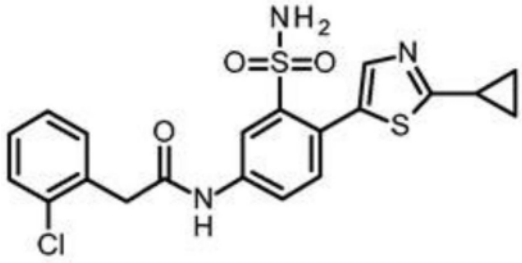
[4490] 根据通用过程GP8.2,将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]-氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(300mg,0.65mmol)和5-溴-2-(二氟甲基)-1,3-噻唑(254mg,1.19mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化两次(11mg,0.0240mmol,4%产率,85%纯度)。

[4491] LC-MS(方法A):Rt=1.11min;MS(ESIpos):m/z=458[M+H]+

[4492] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.90(s,2H),7.30-7.35(m,2H),7.38(tr,1H),7.42-7.48(m,2H),7.49-7.55(m,3H),7.88(dd,1H),8.00(s,1H),8.42(d,1H),10.77(s,1H)。

[4493] 实施例430

[4494] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(2-环丙基-1,3-噻唑-5-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4495] 

[4496] 根据通用过程GP8.2,将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]-氨磺酰基}苯基)-2-

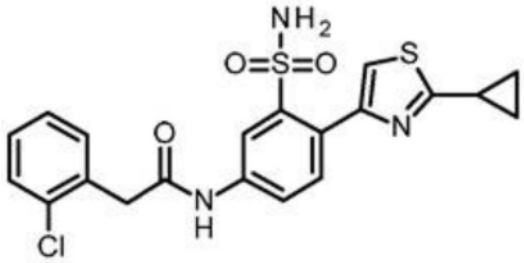
(2-氯苯基)乙酰胺(300mg,0.65mmol)和5-溴-2-环丙基-1,3-噻唑(242mg,1.19mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(26mg,0.0580mmol,9%产率,95%纯度)。

[4497] LC-MS(方法A):Rt=1.06min;MS(ESIpos):m/z=448[M+H]+

[4498] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:0.97-1.02(m,2H),1.09-1.15(m,2H),2.39(tt,1H),3.89(s,2H),7.30-7.34(m,2H),7.37(s,2H),7.40-7.47(m,3H),7.60(s,1H),7.82(dd,1H),8.37(d,1H),10.69(s,1H)。

[4499] 实施例431

[4500] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(2-环丙基-1,3-噻唑-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4501] 

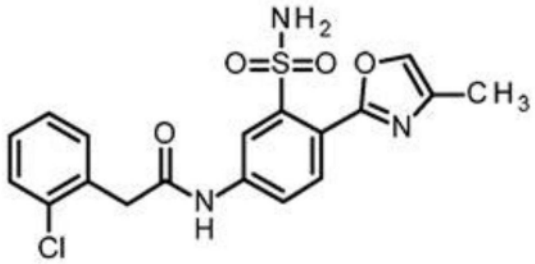
[4502] 根据通用过程GP8.2,将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]-氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(300mg,0.65mmol)和4-溴-2-环丙基-1,3-噻唑(242mg,1.19mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(12mg,0.0268mmol,4%产率,95%纯度)。

[4503] LC-MS(方法A):Rt=1.14min;MS(ESIpos):m/z=448[M+H]+

[4504] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:0.95-0.99(m,2H),1.16-1.21(m,2H),1H与溶剂信号重叠,3.89(s,2H),7.29-7.36(m,2H),7.42-7.49(m,2H),7.54-7.64(m,4H),7.93(dd,1H),8.30(d,1H),10.69(s,1H)。

[4505] 实施例432

[4506] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-甲基-1,3-噁唑-2-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4507] 

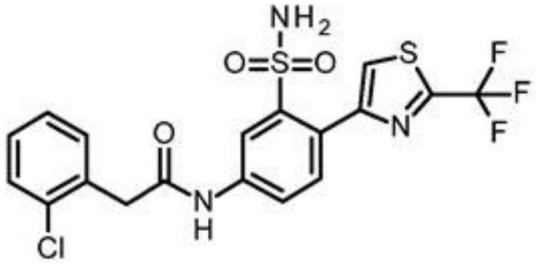
[4508] 根据通用过程GP8.2,将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]-氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(300mg,0.65mmol)和4-溴-2-甲基-1,3-噁唑盐酸盐(235mg,1.19mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化两次(1mg,0.00246mmol,1%产率,80%纯度)。

[4509] LC-MS(方法A):Rt=1.09min;MS(ESIpos):m/z=406[M+H]+

[4510] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.18(d,3H),3.90(s,2H),7.29-7.36(m,2H),7.41-7.49(m,2H),7.87(s,2H),7.91(d,1H),7.96-8.03(m,2H),8.39(d,1H),10.83(s,1H)。

[4511] 实施例433

[4512] 2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]苯基}乙酰胺

[4513] 

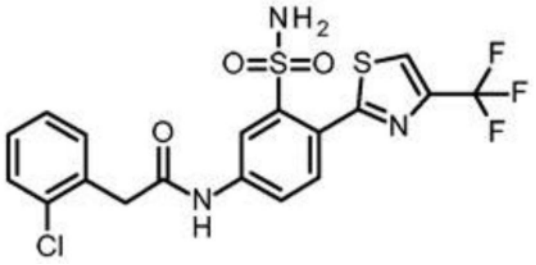
[4514] 根据通用过程GP8.2,将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]-氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(300mg,0.65mmol)和4-溴-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑(275mg,1.19mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,随后用另一制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(9mg,0.0189mmol,3%产率,85%纯度)。

[4515] LC-MS(方法B):Rt=1.14min;MS(ESIpneg):m/z=474[M-H]-

[4516] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.91(s,2H),7.28-7.38(m,4H),7.42-7.49(m,2H),7.67(d,1H),7.95(dd,1H),8.35(s,1H),8.39(d,1H),10.76(s,1H)。

[4517] 实施例434

[4518] 2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]苯基}乙酰胺

[4519] 

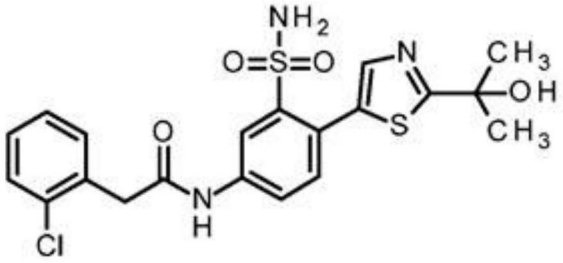
[4520] 根据通用过程GP8.2,将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]-氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(300mg,0.65mmol)和2-溴-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑(275mg,1.19mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,随后用另一制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(5mg,0.0105mmol,2%产率,97%纯度)。

[4521] LC-MS(方法A):Rt=1.18min;MS(ESIpos):m/z=476[M+H]+

[4522] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.92(s,2H),7.28-7.37(m,2H),7.41-7.51(m,4H),7.80(d,1H),8.00(dd,1H),8.43(d,1H),8.69(d,1H),10.87(s,1H)。

[4523] 实施例435

[4524] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[2-(2-羟基丙烷-2-基)-1,3-噻唑-5-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[4525] 

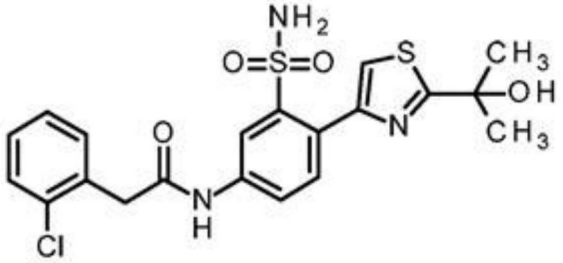
[4526] 根据通用过程GP8.2,将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]-氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(300mg,0.65mmol)和2-(5-溴-1,3-噻唑-2-基)丙烷-2-醇(263mg,1.19mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(25mg,0.0537mmol,8%产率,99%纯度)。

[4527] LC-MS(方法A):Rt=0.95min;MS(ESIpos):m/z=466[M+H]+

[4528] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.54(s,6H),3.89(s,2H),5.99(s,1H),7.28-7.40(m,4H),7.41-7.48(m,3H),7.70(s,1H),7.83(dd,1H),8.38(d,1H),10.70(s,1H)。

[4529] 实施例436

[4530] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[2-(2-羟基丙烷-2-基)-1,3-噻唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[4531] 

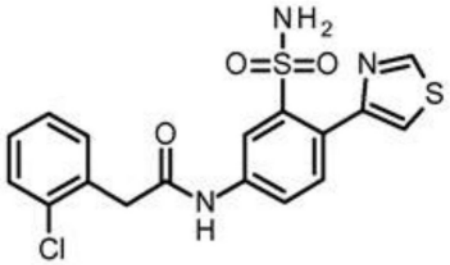
[4532] 根据通用过程GP8.2,将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]-氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(300mg,0.65mmol)和2-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)丙烷-2-醇(263mg,1.19mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(42mg,0.0901mmol,14%产率,97%纯度)。

[4533] LC-MS(方法A):Rt=1.01min;MS(ESIpos):m/z=466[M+H]+

[4534] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.53(s,6H),3.89(s,2H),6.15(s,1H),7.29-7.36(m,2H),7.41-7.48(m,2H),7.59-7.66(m,3H),7.74(s,1H),7.95(dd,1H),8.31(d,1H),10.69(s,1H)。

[4535] 实施例437

[4536] 2-(2-氯苯基)-N-[3-氨磺酰基-4-(1,3-噻唑-4-基)苯基]乙酰胺

[4537] 

[4538] 根据通用过程GP8.2,将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]-氨磺酰基}苯基)-2-

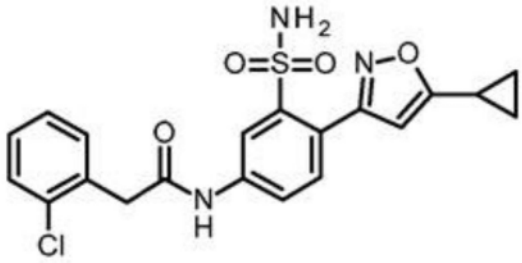
(2-氯苯基)乙酰胺(600mg,1.31mmol)和4-溴-1,3-噻唑(389mg,2.37mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1％甲酸)纯化,随后用另一制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1％甲酸)纯化(3mg,0.00735mmol,1％产率,97％纯度)。

[4539] LC-MS(方法A):Rt＝1.02min;MS(ESIpos):m/z＝408[M+H]+

[4540] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.89(s,2H),7.29-7.36(m,2H),7.41-7.49(m,2H),7.54-7.65(m,3H),7.92-7.97(m,2H),8.34(d,1H),9.25(d,1H),10.70(s,1H)。

[4541] 实施例438

[4542] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-环丙基-1,2-噁唑-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4543] 

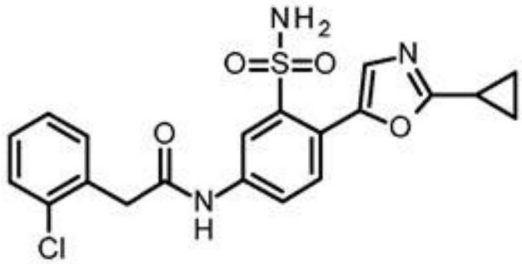
[4544] 根据通用过程GP8.2,将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]-氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(300mg,0.65mmol)和3-溴-5-环丙基-1,2-噁唑(223mg,1.19mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1％甲酸)纯化(12mg,0.0427mmol,7％产率,97％纯度)。

[4545] LC-MS(方法A):Rt＝1.07min;MS(ESIpos):m/z＝432[M+H]+

[4546] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:0.79-0.85(m,2H),1.00-1.07(m,2H),2.00-2.07(m,1H),3.90(s,2H),6.60(s,1H),7.28-7.36(m,2H),7.40-7.50(m,4H),7.67(d,1H),7.92(dd,1H),8.40(d,1H),10.80(s,1H)。

[4547] 实施例439

[4548] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(2-环丙基-1,3-噁唑-5-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4549] 

[4550] 根据通用过程GP8.2,将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]-氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(300mg,0.65mmol)和5-溴-2-环丙基-1,3-噁唑(223mg,1.19mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1％甲酸)纯化,随后用另一制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,甲醇/水+0.1％甲酸)纯化(12mg,0.0427mmol,7％产率,97％纯度)。

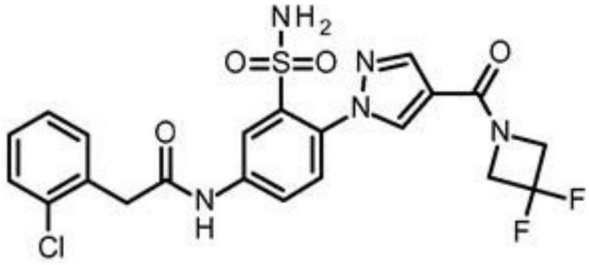
[4551] LC-MS(方法I):Rt＝1.31min;MS(ESIpos):m/z＝432[M+H]+

[4552] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:0.98-1.10(m,4H),2.13-2.21(m,1H),3.89(s,2H),7.28-7.36(m,2H),7.39-7.48(m,5H),7.68(d,1H),7.89(dd,1H),8.37(d,1H),10.71

(s,1H)。

[4553] 实施例440

[4554] 2-(2-氯苯基)-N-(4-{4-[(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)羰基]-1H-吡唑-1-基}-3-氨磺酰基苯基)乙酰胺

[4555] 

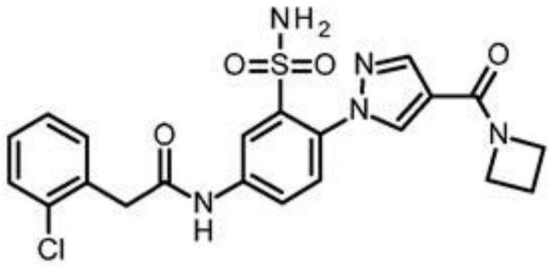
[4556] 根据通用过程GP7.1,将1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(100mg,0.22mmol)和3,3-二氟氮杂环丁烷(51.8mg,0.56mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(31mg,0.0608mmol,28%产率,97%纯度)。

[4557] LC-MS(方法A):Rt=0.97min;MS(ESIpos):m/z=510[M+H]$^+$

[4558] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.91(s,2H),4.35-4.56(m,2H),4.74-5.00(m,2H),7.30-7.37(m,2H),7.38-7.49(m,4H),7.59(d,1H),7.98(dd,1H),8.07(s,1H),8.39(d,1H),8.50(s,1H),10.82(s,1H)。

[4559] 实施例441

[4560] N-{4-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}-2-(2-氯苯基)乙酰胺

[4561] 

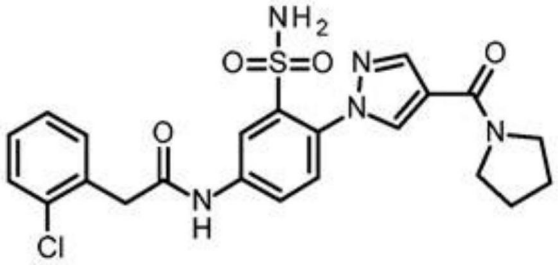
[4562] 根据通用过程GP7.1,将1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(100mg,0.22mmol)和氮杂环丁烷(31.8mg,0.56mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(17mg,0.0359mmol,16%产率,98%纯度)。

[4563] LC-MS(方法A):Rt=0.90min;MS(ESIpos):m/z=474[M+H]$^+$

[4564] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.24-2.32(m,2H),3.91(s,2H),4.00(br t,2H),4.39(br.t,2H),7.30-7.36(m,2H),7.40-7.48(m,4H),7.58(d,1H),7.97(dd,1H),8.01(d,1H),8.38(d,1H),8.41(d,1H),10.80(s,1H)。

[4565] 实施例442

[4566] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-(吡咯烷-1-基羰基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[4567] 

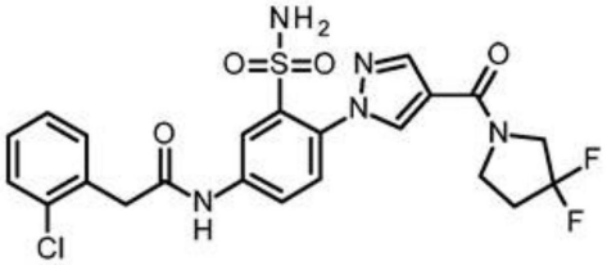
[4568] 根据通用过程GP7.1,将1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(100mg,0.22mmol)和吡咯烷(39.6mg,0.56mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(21mg,0.0430mmol,20%产率,98%纯度)。

[4569] LC-MS(方法A):Rt=0.95min;MS(ESIpos):m/z=488[M+H]$^+$

[4570] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.79-1.88(m,2H),1.89-1.97(m,2H),3.46(t,2H),3.68(t,2H),3.91(s,2H),7.29-7.37(m,2H),7.40-7.49(m,4H),7.60(d,1H),7.97(dd,1H),8.06(d,1H),8.38(d,1H),8.46(d,1H),10.80(s,1H)。

[4571] 实施例443

[4572] 2-(2-氯苯基)-N-(4-{4-[(3,3-二氟吡咯烷-1-基)羰基]-1H-吡唑-1-基}-3-氨磺酰基苯基)乙酰胺

[4573] 

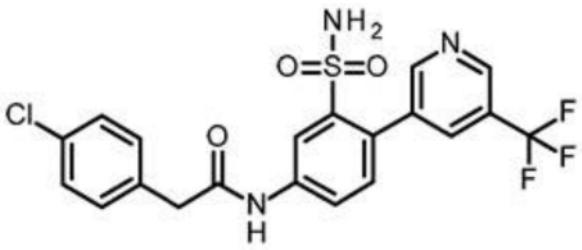
[4574] 根据通用过程GP7.1,将1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(100mg,0.22mmol)和3,3-二氟吡咯烷(59.7mg,0.56mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(31mg,0.0592mmol,27%产率,95%纯度)。

[4575] LC-MS(方法A):Rt=0.99min;MS(ESIpos):m/z=524[M+H]$^+$

[4576] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.70(br t,1H),3.88(br t,1H),3.91(s,2H),3.97(br t,1H),4.19(br t,1H),7.29-7.36(m,2H),7.40-7.49(m,4H),7.62(br t,1H),7.98(dd,1H),8.10(s,1H),8.38(d,1H),8.53(br d,1H),10.81(s,1H),2H可能与水信号重叠。

[4577] 实施例444

[4578] 2-(4-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺

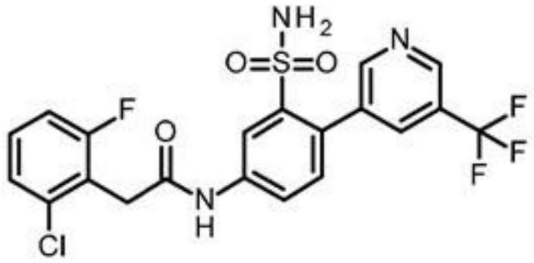
[4579] 

[4580] 根据通用过程GP6.2,将5-氨基-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(4-氯苯基)乙酸转化为标题化合物(12.9mg,0.0275mmol,14%产率,100%纯度)。

[4581] LC-MS(方法A):Rt=1.15min;MS(ESIpos):m/z=470[M+H]。

[4582] 实施例445

[4583] 2-(2-氯-6-氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺

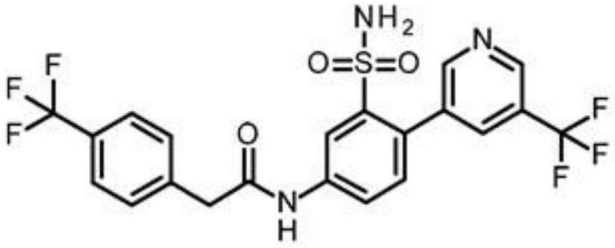
[4584] 

[4585] 根据通用过程GP6.2,将5-氨基-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氯-6-氟苯基)乙酸转化为标题化合物(18.0mg,0.0369mmol,18%产率,100%纯度)。

[4586] LC-MS(方法A):Rt=1.13min;MS(ESIpos):m/z=488[M+H]$^+$。

[4587] 实施例446

[4588] N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酰胺

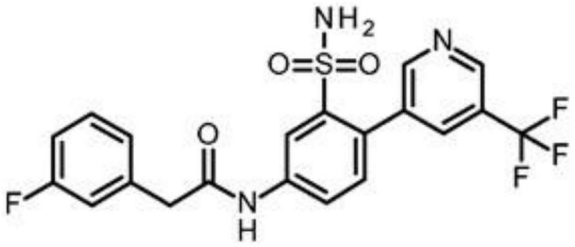
[4589] 

[4590] 根据通用过程GP6.2,将5-氨基-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和[4-(三氟甲基)苯基]乙酸转化为标题化合物(10.6mg,0.0211mmol,11%产率,100%纯度)。

[4591] LC-MS(方法A):Rt=1.20min;MS(ESIpos):m/z=504[M+H]$^+$。

[4592] 实施例447

[4593] 2-(3-氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺

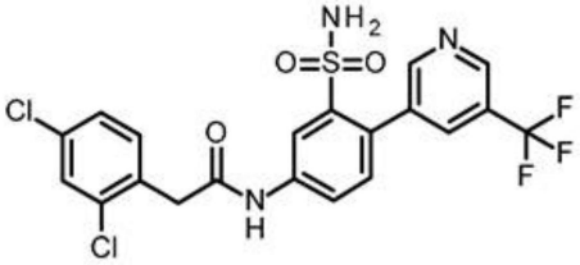
[4594] 

[4595] 根据通用过程GP6.2,将5-氨基-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(3-氟苯基)乙酸转化为标题化合物(20.7mg,0.0457mmol,23%产率,100%纯度)。

[4596] LC-MS(方法A):Rt＝1.09min;MS(ESIpos):m/z＝454[M+H]$^+$。

[4597] 实施例448

[4598] 2-(2,4-二氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺

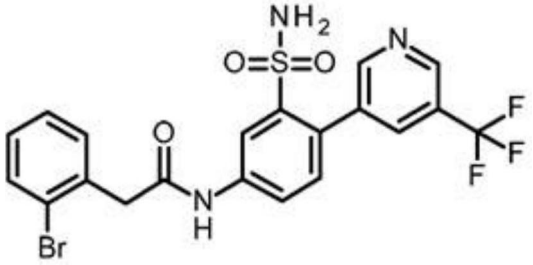
[4599] 

[4600] 根据通用过程GP6.2,将5-氨基-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(2,4-二氯苯基)乙酸转化为标题化合物(15.0mg,0.0297mmol,15％产率,100％纯度)。

[4601] LC-MS(方法A):Rt＝1.22min;MS(ESIpos):m/z＝504[M+H]$^+$。

[4602] 实施例449

[4603] 2-(2-溴苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺

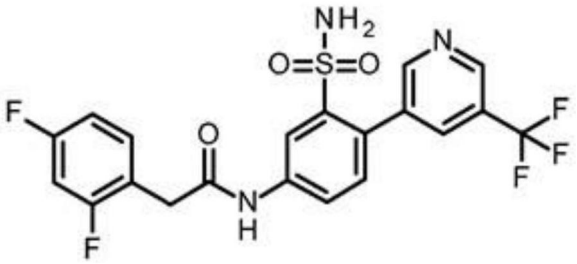
[4604] 

[4605] 根据通用过程GP6.2,将5-氨基-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-溴苯基)乙酸转化为标题化合物(12.9mg,0.0251mmol,13％产率,100％纯度)。

[4606] LC-MS(方法A):Rt＝1.13min;MS(ESIpos):m/z＝514[M+H]$^+$。

[4607] 实施例450

[4608] 2-(2,4-二氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺

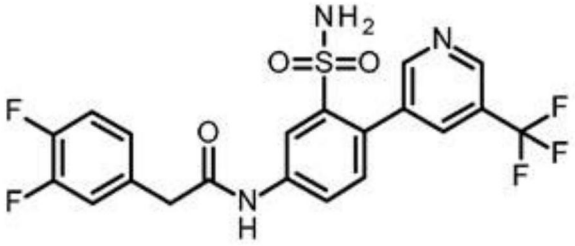
[4609] 

[4610] 根据通用过程GP6.2,将5-氨基-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(2,4-二氟苯基)乙酸转化为标题化合物(13.9mg,0.0295mmol,15％产率,100％纯度)。

[4611] LC-MS(方法A):Rt＝1.10min;MS(ESIpos):m/z＝472[M+H]$^+$。

[4612] 实施例451

[4613] 2-(3,4-二氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺

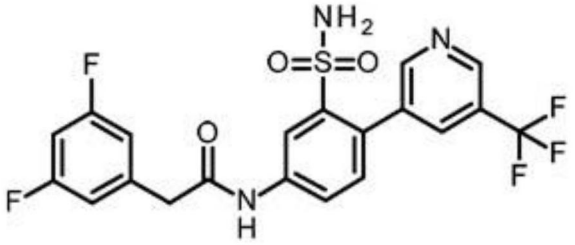
[4614] 

[4615] 根据通用过程GP6.2,将5-氨基-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(3,4-二氟苯基)乙酸转化为标题化合物(20.3mg,0.0431mmol,22%产率,100%纯度)。

[4616] LC-MS(方法A):Rt=1.12min;MS(ESIpos):m/z=472[M+H]$^+$。

[4617] 实施例452

[4618] 2-(3,5-二氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺

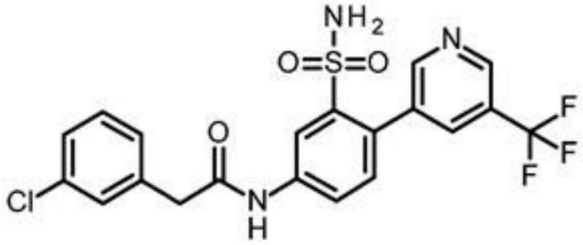
[4619] 

[4620] 根据通用过程GP6.2,将5-氨基-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(3,4-二氟苯基)乙酸转化为标题化合物(20.3mg,0.0431mmol,22%产率,100%纯度)。

[4621] LC-MS(方法A):Rt=1.12min;MS(ESIpos):m/z=472[M+H]$^+$。

[4622] 实施例453

[4623] 2-(3-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺

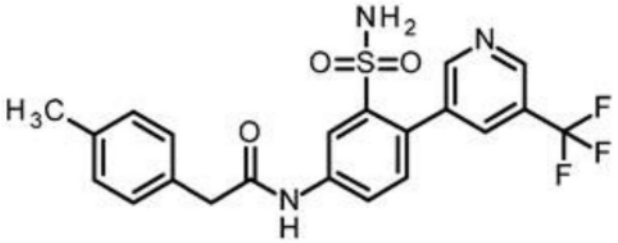
[4624] 

[4625] 根据通用过程GP6.2,将5-氨基-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(3-氯苯基)乙酸转化为标题化合物(7.0mg,0.0149mmol,7%产率,78%纯度)。

[4626] LC-MS(方法A):Rt=1.15min;MS(ESIpos):m/z=470[M+H]$^+$。

[4627] 实施例454

[4628] 2-(4-甲基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺

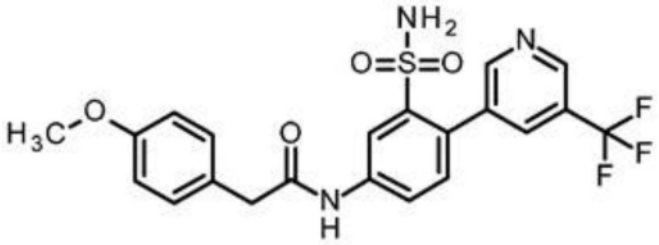
[4629] 

[4630] 根据通用过程GP6.2,将5-氨基-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(4-甲基苯基)乙酸转化为标题化合物(13.2mg,0.0294mmol,15%产率,100%纯度)。

[4631] LC-MS(方法A):Rt=1.13min;MS(ESIpos):m/z=450[M+H]$^+$。

[4632] 实施例455

[4633] 2-(4-甲氧基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺

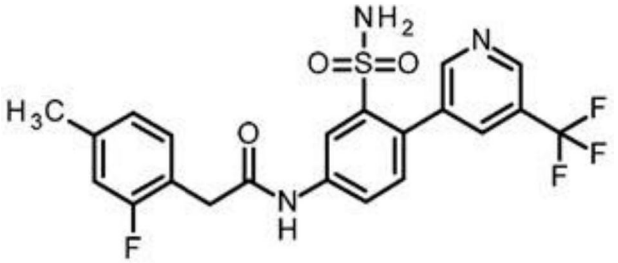
[4634] 

[4635] 根据通用过程GP6.2,将5-氨基-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(4-甲氧基苯基)乙酸转化为标题化合物(17.9mg,0.0385mmol,19%产率,100%纯度)。

[4636] LC-MS(方法A):Rt=1.06min;MS(ESIpos):m/z=466[M+H]$^+$。

[4637] 实施例456

[4638] 2-(2-氟-4-甲基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺

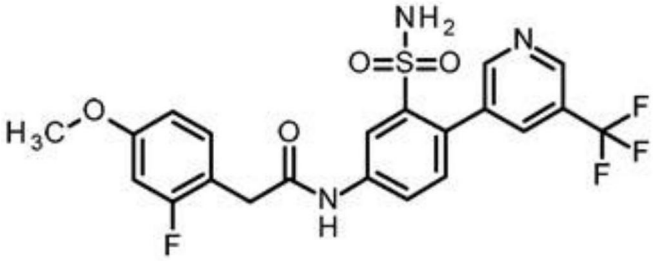
[4639] 

[4640] 根据通用过程GP6.2,将5-氨基-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氟-4-甲基苯基)乙酸转化为标题化合物(21.6mg,0.0462mmol,23%产率,100%纯度)。

[4641] LC-MS(方法A):Rt=1.14min;MS(ESIpos):m/z=468[M+H]$^+$。

[4642] 实施例457

[4643] 2-(2-氟-4-甲氧基苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺

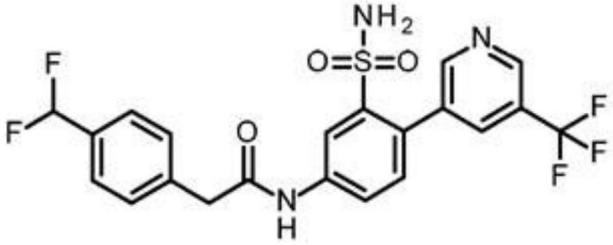
[4644] 

[4645] 根据通用过程GP6.2,将5-氨基-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和(2-氟-4-甲氧基苯基)乙酸转化为标题化合物(23.5mg,0.0486mmol,24%产率,100%纯度)。

[4646] LC-MS(方法A):Rt=1.09min;MS(ESIpos):m/z=484[M+H]$^+$。

[4647] 实施例458

[4648] 2-[4-(二氟甲基)苯基]-N-{3-氨磺酰基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺

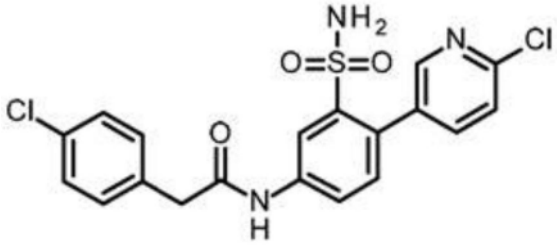
[4649] 

[4650] 根据通用过程GP6.2,将5-氨基-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯磺酰胺(0.20mmol)和[4-(二氟甲基)苯基]乙酸转化为标题化合物(17.1mg,0.0352mmol,18%产率,100%纯度)。

[4651] LC-MS(方法A):Rt=1.11min;MS(ESIpos):m/z=486[M+H]$^+$。

[4652] 实施例459

[4653] 2-(4-氯苯基)-N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

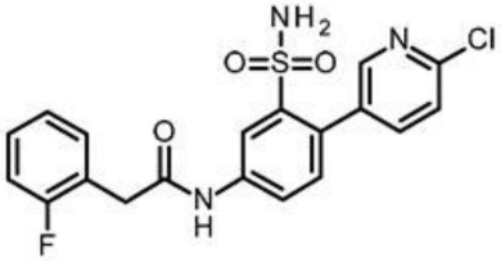
[4654] 

[4655] 根据通用过程GP6.2,将5-氨基-2-(6-氯吡啶-3-基)-N-[(二甲基氨基)亚甲基]苯磺酰胺(0.21mmol)和(4-氯苯基)乙酸转化为标题化合物(14.0mg,0.0321mmol,15%产率,81%纯度)。

[4656] LC-MS(方法A):Rt=1.11min;MS(ESIpos):m/z=436[M+H]$^+$。

[4657] 实施例460

[4658] N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺

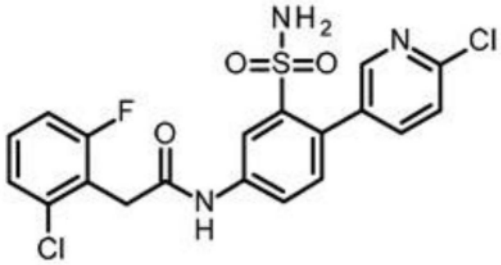
[4659] 

[4660] 根据通用过程GP6.2,将5-氨基-2-(6-氯吡啶-3-基)-N-[(二甲基氨基)亚甲基]苯磺酰胺(0.21mmol)和(2-氟苯基)乙酸转化为标题化合物(15.0mg,0.0357mmol,17%产率,91%纯度)。

[4661] LC-MS(方法A):Rt=1.02min;MS(ESIpos):m/z=420[M+H]$^+$。

[4662] 实施例461

[4663] 2-(2-氯-6-氟苯基)-N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

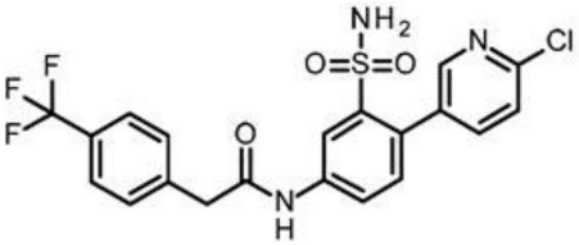
[4664] 

[4665] 根据通用过程GP6.2,将5-氨基-2-(6-氯吡啶-3-基)-N-[(二甲基氨基)亚甲基]苯磺酰胺(0.21mmol)和(2-氯-6-氟苯基)乙酸转化为标题化合物(10.3mg,0.0223mmol,11%产率,100%纯度)。

[4666] LC-MS(方法A):Rt=1.08min;MS(ESIpos):m/z=454[M+H]$^+$。

[4667] 实施例462

[4668] N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酰胺

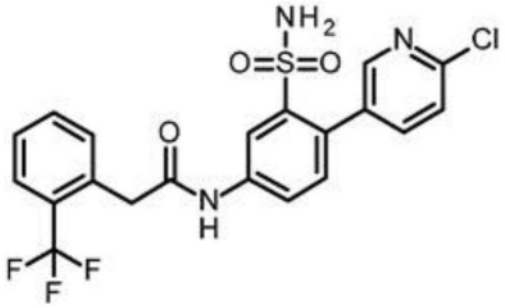
[4669] 

[4670] 根据通用过程GP6.2,将5-氨基-2-(6-氯吡啶-3-基)-N-[(二甲基氨基)亚甲基]苯磺酰胺(0.21mmol)和[4-(三氟甲基)苯基]乙酸转化为标题化合物(12.6mg,0.0268mmol,13%产率,100%纯度)。

[4671] LC-MS(方法A):Rt=1.16min;MS(ESIpos):m/z=470[M+H]$^+$。

[4672] 实施例463

[4673] N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺

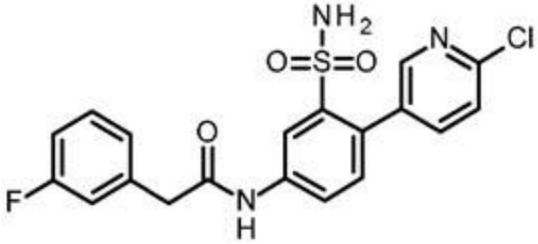
[4674] 

[4675] 根据通用过程GP6.2,将5-氨基-2-(6-氯吡啶-3-基)-N-[(二甲基氨基)亚甲基]苯磺酰胺(0.21mmol)和[2-(三氟甲基)苯基]乙酸转化为标题化合物(20.0mg,0.0426mmol,20%产率,76%纯度)。

[4676] LC-MS(方法A):Rt=1.12min;MS(ESIpos):m/z=470[M+H]$^+$。

[4677] 实施例464

[4678] N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(3-氟苯基)乙酰胺

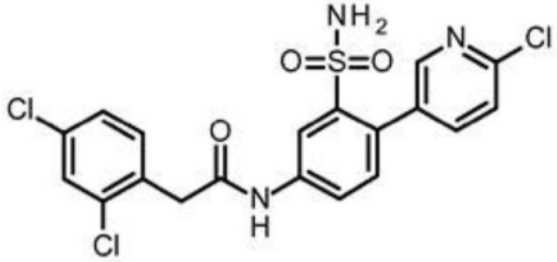
[4679] 

[4680] 根据通用过程GP6.2,将5-氨基-2-(6-氯吡啶-3-基)-N-[(二甲基氨基)亚甲基]苯磺酰胺(0.21mmol)和(3-氟苯基)乙酸转化为标题化合物(13.1mg,0.0312mmol,15%产率,100%纯度)。

[4681] LC-MS(方法A):Rt=1.04min;MS(ESIpos):m/z=420[M+H]$^+$。

[4682] 实施例465

[4683] N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2,4-二氯苯基)乙酰胺

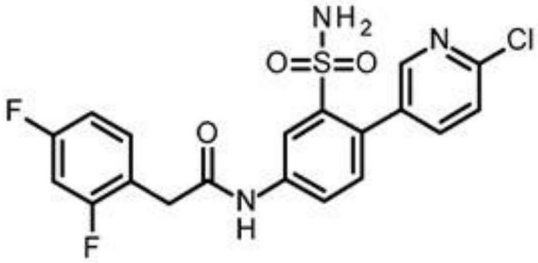
[4684] 

[4685] 根据通用过程GP6.2,将5-氨基-2-(6-氯吡啶-3-基)-N-[(二甲基氨基)亚甲基]苯磺酰胺(0.21mmol)和(2,4-二氯苯基)乙酸转化为标题化合物(13.0mg,0.0276mmol,13%产率,100%纯度)。

[4686] LC-MS(方法A):Rt=1.17min;MS(ESIpos):m/z=470[M+H]$^+$。

[4687] 实施例466

[4688] N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2,4-二氟苯基)乙酰胺

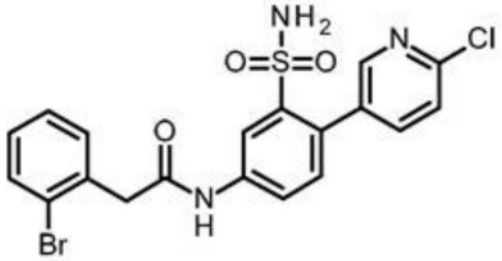
[4689] 

[4690] 根据通用过程GP6.2,将5-氨基-2-(6-氯吡啶-3-基)-N-[(二甲基氨基)亚甲基]苯磺酰胺(0.21mmol)和(2,4-二氟苯基)乙酸转化为标题化合物(13.0mg,0.0297mmol,14%产率,82%纯度)。

[4691] LC-MS(方法A):Rt=1.05min;MS(ESIpos):m/z=438[M+H]$^+$。

[4692] 实施例467

[4693] 2-(2-溴苯基)-N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

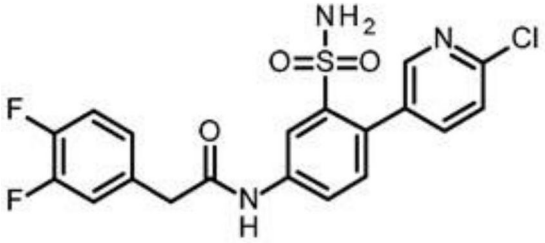
[4694] 

[4695] 根据通用过程GP6.2,将5-氨基-2-(6-氯吡啶-3-基)-N-[(二甲基氨基)亚甲基]苯磺酰胺(0.21mmol)和(2-溴苯基)乙酸转化为标题化合物(18.8mg,0.0391mmol,19%产率,100%纯度)。

[4696] LC-MS(方法A):Rt=1.08min;MS(ESIpos):m/z=480[M+H]$^+$。

[4697] 实施例468

[4698] N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(3,4-二氟苯基)乙酰胺

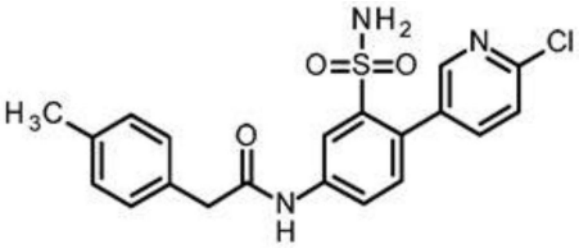
[4699] 

[4700] 根据通用过程GP6.2,将5-氨基-2-(6-氯吡啶-3-基)-N-[(二甲基氨基)亚甲基]苯磺酰胺(0.21mmol)和(3,4-二氟苯基)乙酸转化为标题化合物(13.9mg,0.0317mmol,15%产率,100%纯度)。

[4701] LC-MS(方法A):Rt=1.07min;MS(ESIpos):m/z=438[M+H]$^+$。

[4702] 实施例469

[4703] N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(4-甲基苯基)乙酰胺

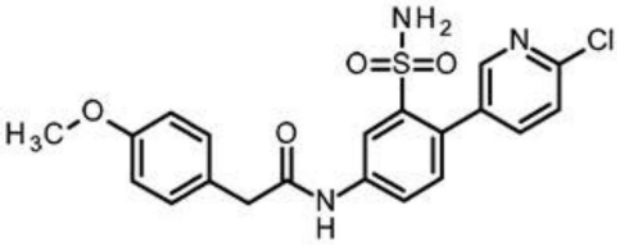
[4704] 

[4705] 根据通用过程GP6.2,将5-氨基-2-(6-氯吡啶-3-基)-N-[(二甲基氨基)亚甲基]苯磺酰胺(0.21mmol)和(4-甲基苯基)乙酸转化为标题化合物(9.4mg,0.0226mmol,11%产率,100%纯度)。

[4706] LC-MS(方法A):Rt=1.08min;MS(ESIpos):m/z=416[M+H]$^+$。

[4707] 实施例470

[4708] N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(4-甲氧基苯基)乙酰胺

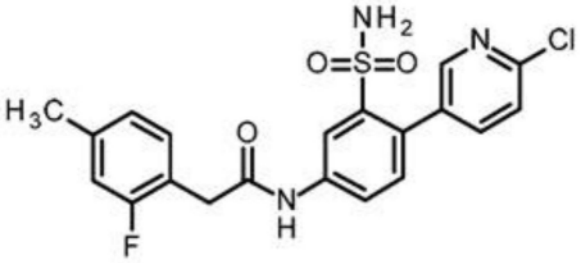
[4709] 

[4710] 根据通用过程GP6.2,将5-氨基-2-(6-氯吡啶-3-基)-N-[(二甲基氨基)亚甲基]苯磺酰胺(0.21mmol)和(4-甲氧基苯基)乙酸转化为标题化合物(18.8mg,0.0435mmol,21%产率,92%纯度)。

[4711] LC-MS(方法A):Rt=1.01min;MS(ESIpos):m/z=432[M+H]$^+$。

[4712] 实施例471

[4713] N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氟-4-甲基苯基)乙酰胺

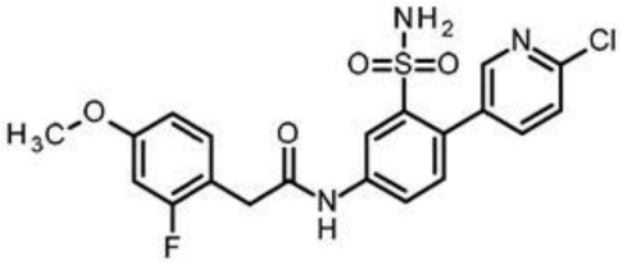
[4714] 

[4715] 根据通用过程GP6.2,将5-氨基-2-(6-氯吡啶-3-基)-N-[(二甲基氨基)亚甲基]苯磺酰胺(0.21mmol)和(2-氟-4-甲基苯基)乙酸转化为标题化合物(21.2mg,0.0489mmol,23%产率,85%纯度)。

[4716] LC-MS(方法A):Rt=1.09min;MS(ESIpos):m/z=434[M+H]$^+$。

[4717] 实施例472

[4718] N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氟-4-甲氧基苯基)乙酰胺

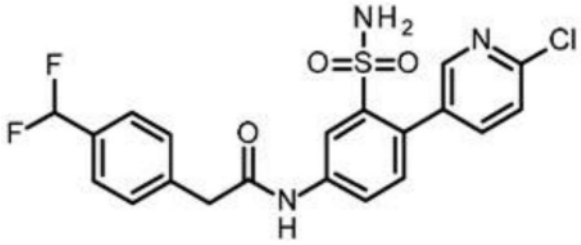
[4719] 

[4720] 根据通用过程GP6.2,将5-氨基-2-(6-氯吡啶-3-基)-N-[(二甲基氨基)亚甲基]苯磺酰胺(0.21mmol)和(2-氟-4-甲氧基苯基)乙酸转化为标题化合物(15.3mg,0.0340mmol,16%产率,100%纯度)。

[4721] LC-MS(方法A):Rt=1.04min;MS(ESIpos):m/z=450[M+H]$^+$。

[4722] 实施例473

[4723] N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[4-(二氟甲基)苯基]乙酰胺

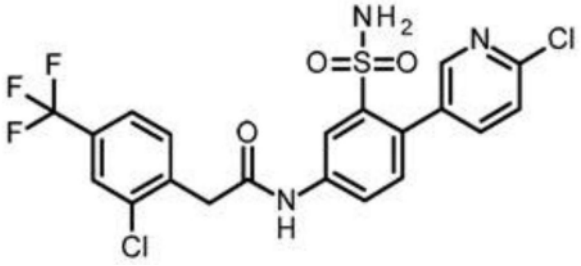
[4724] 

[4725] 根据通用过程GP6.2,将5-氨基-2-(6-氯吡啶-3-基)-N-[(二甲基氨基)亚甲基]苯磺酰胺(0.21mmol)和[4-(二氟甲基)苯基]乙酸转化为标题化合物(12.6mg,0.0279mmol,13%产率,100%纯度)。

[4726] LC-MS(方法A):Rt=1.06min;MS(ESIpos):m/z=452[M+H]$^+$。

[4727] 实施例474

[4728] N-[4-(6-氯吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]乙酰胺

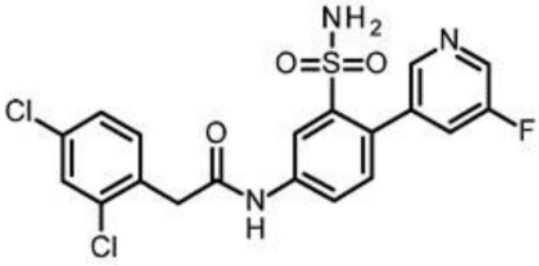
[4729] 

[4730] 根据通用过程GP6.2,将5-氨基-2-(6-氯吡啶-3-基)-N-[(二甲基氨基)亚甲基]苯磺酰胺(0.21mmol)和[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]乙酸转化为标题化合物(13.7mg,0.0272mmol,13%产率,100%纯度)。

[4731] LC-MS(方法A):Rt=1.21min;MS(ESIpos):m/z=504[M+H]$^+$。

[4732] 实施例475

[4733] 2-(2,4-二氯苯基)-N-[4-(5-氟吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

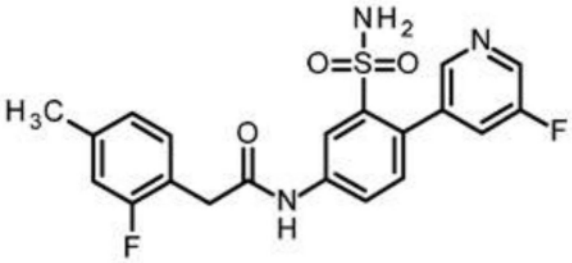
[4734] 

[4735] 根据通用过程GP6.2,将5-氨基-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-2-(5-氟吡啶-3-基)苯磺酰胺(0.25mmol)和(2,4-二氯苯基)乙酸转化为标题化合物(16.0mg,0.0352mmol,14%产率,100%纯度)。

[4736] LC-MS(方法A):Rt=1.11min;MS(ESIpos):m/z=454[M+H]$^+$。

[4737] 实施例476

[4738] 2-(2-氟-4-甲基苯基)-N-[4-(5-氟吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

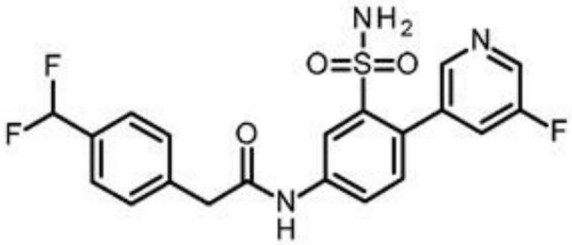
[4739] 

[4740] 根据通用过程GP6.2,将5-氨基-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-2-(5-氟吡啶-3-基)苯磺酰胺(0.25mmol)和(2-氟-4-甲基苯基)乙酸转化为标题化合物(42.2mg,0.101mmol,40%产率,73%纯度)。

[4741] LC-MS(方法A):Rt=1.03min;MS(ESIpos):m/z=418[M+H]$^+$。

[4742] 实施例477

[4743] 2-[4-(二氟甲基)苯基]-N-[4-(5-氟吡啶-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

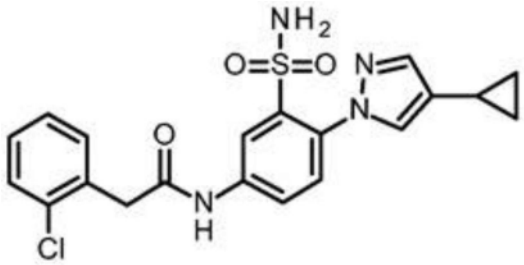
[4744] 

[4745] 根据通用过程GP6.2,将5-氨基-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-2-(5-氟吡啶-3-基)苯磺酰胺(0.25mmol)和[4-(二氟甲基)苯基]乙酸转化为标题化合物(27.5mg,0.0632mmol,25%产率,78%纯度)。

[4746] LC-MS(方法A):Rt=1.00min;MS(ESIpos):m/z=436[M+H]$^+$。

[4747] 实施例478

[4748] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-环丙基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4749] 

[4750] 根据通用过程GP1.2、GP2.1、GP3.3和GP4.1,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、4-环丙基-1H-吡唑(210mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(330mg,1.94mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化两次(1mg,0.00232mmol,4步的产率2%,97%纯度)。

[4751] LC-MS(方法A):Rt=1.27min;MS(ESIpos):m/z=431[M+H]$^+$

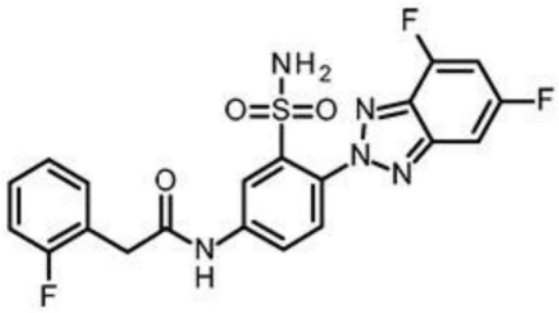
[4752] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:0.55-0.61(m,2H),0.84-0.90(m,2H),1.73-1.81(m,1H),3.89(s,2H),7.29-7.37(m,2H),7.42-7.51(m,5H),7.58(s,1H),7.88(s,1H),7.96(dd,1H),8.33(d,1H),10.74(s,1H)。

[4753] 实施例479和实施例480

[4754] 根据通用过程GP1.2、GP2.1、GP3.3和GP4.1,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、4,6-二氟-2H-苯并三唑(300mg,1.94mmol)和(2-氟苯基)乙酸(267mg,1.74mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,其在最后用制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化和分离,然后用另一制备型HPLC(Phenomenex Kinetex C18 EVO 5μ100x30mmk,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化和分离。

[4755] 实施例479

[4756] N-[4-(4,6-二氟-2H-苯并三唑-2-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺

[4757] 

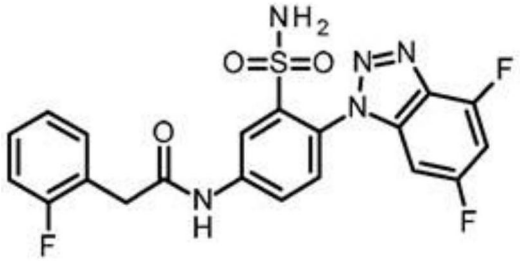
[4758] 11mg,0.0238mmol,4步的产率2%,95%纯度

[4759] LC-MS(方法J):Rt=1.32min;MS(ESIpos):m/z=460[M-H]$^-$

[4760] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.84(s,2H),7.16-7.24(m,2H),7.31-7.38(m,1H),7.43(td,1H),7.52-7.61(m,3H),7.81(dd,1H),7.87(d,1H),8.05(dd,1H),8.50(d,1H),10.93(s,1H)。

[4761] 实施例480

[4762] N-[4-(4,6-二氟-1H-苯并三唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氟苯基)乙酰胺

[4763] 

[4764] 6.1mg,0.0132mmol,4步的产率1%,95%纯度

[4765] LC-MS(方法J):Rt=1.22min;MS(ESIpos):m/z=460[M-H]$^-$

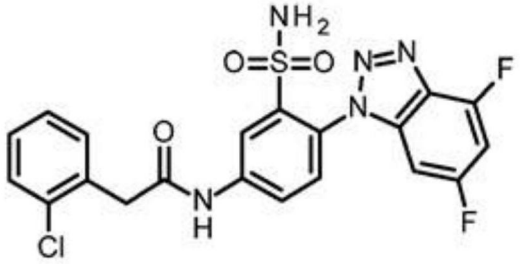
[4766] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.85(s,2H),7.15-7.24(m,3H),7.31-7.39(m,1H),7.40-7.48(m,2H),7.50(s,2H),7.66(d,1H),8.02(dd,1H),8.52(d,1H),10.93(s,1H)。

[4767] 实施例481和实施例482

[4768] 根据通用过程GP1.2、GP2.1、GP3.3和GP4.1,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、4,6-二氟-2H-苯并三唑(300mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(296mg,1.74mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,其在最后用制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化和分离,然后用另一制备型HPLC(Phenomenex Kinetex C18 EVO 5μ100x30mmk,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化和分离。

[4769] 实施例481

[4770] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(4,6-二氟-1H-苯并三唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4771] 

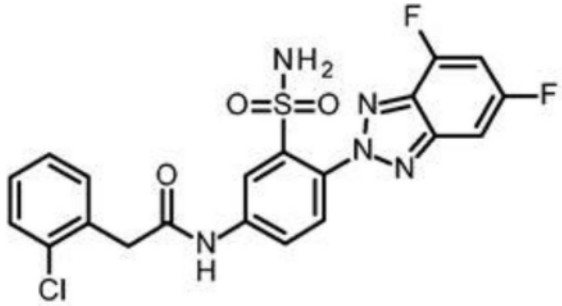
[4772] 10.6mg,0.0222mmol,4步的产率2%,95%纯度

[4773] LC-MS(方法J):Rt=1.28min;MS(ESIpos):m/z=476[M-H]$^-$

[4774] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.95(s,2H),7.19(dd,1H),7.30-7.38(m,2H),7.41-7.54(m,5H),7.66(d,1H),8.02(dd,1H),8.53(d,1H),10.95(s,1H)。

[4775] 实施例482

[4776] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(4,6-二氟-2H-苯并三唑-2-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4777] 

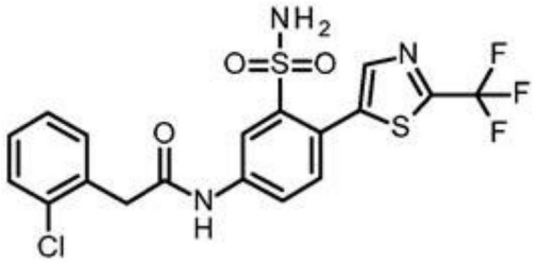
[4778] 13.1mg,0.0274mmol,4步的产率2%,95%纯度

[4779] LC-MS(方法J):Rt＝1.36min;MS(ESIpos):m/z＝476[M-H]$^-$

[4780] ^{1}H-NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.95(s,2H),7.31-7.37(m,2H),7.45-7.49(m,2H),7.52-7.60(m,3H),7.82(dd,1H),7.88(d,1H),8.06(dd,1H),8.51(d,1H),10.97(s,1H)。

[4781] 实施例483

[4782] 2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]苯基}乙酰胺

[4783] 

[4784] 根据通用过程GP8.2,将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]-氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(300mg,0.65mmol)和5-溴-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑(275mg,1.19mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(11mg,0.0462mmol,7%产率,97%纯度)。

[4785] LC-MS(方法A):Rt＝1.16min;MS(ESIpos):m/z＝476[M+H]$^+$

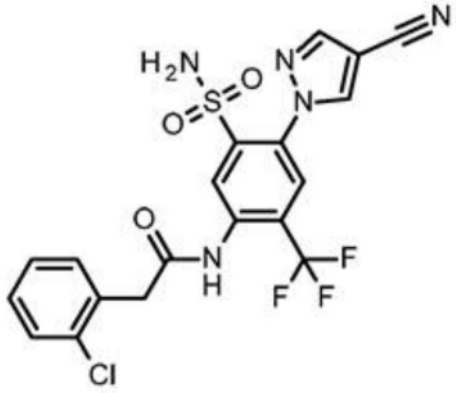
[4786] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.91(s,2H),7.29-7.36(m,2H),7.41-7.48(m,2H),7.53-7.58(m,3H),7.90(dd,1H),8.13(d,1H),8.42(d,1H),10.80(s,1H)。

[4787] 实施例484,实施例485,实施例486,实施例487和实施例488

[4788] 在氩气下向2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺(200mg,0.48mmol)、三氟甲亚磺酸(sulfinate)钠(600mg,3.85mmol)和三氟甲磺酸铜(II)(35mg;0.10mmol)的混合物中加入乙腈(2mL)。在剧烈搅拌下,通过注射泵在30分钟内向所得混合物中滴加叔丁基过氧化氢(70wt.%在水中,0.53mL,3.85mmol)。再搅拌15h后,过滤反应混合物。将所得滤液真空浓缩至约1mL,并用HPLC纯化得到并分离标题化合物。

[4789] 实施例484

[4790] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-5-氨磺酰基-2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺

[4791] 

[4792] 0.9mg,1%产率,85%纯度

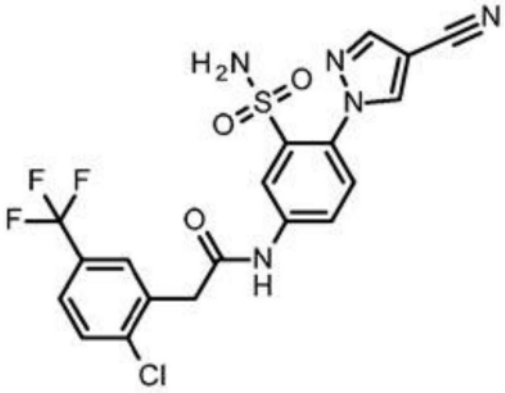
[4793] LC-MS(方法M):Rt＝2.63min;MS(ESIpos):m/z＝484[M+H]$^+$

[4794] ^{1}H-NMR(600MHz,CD_3CN)δ[ppm]3.99(s,2H),6.33(s,2H),7.35(m,2H),7.45(m,1H),

7.48(m,1H),7.87(s,1H),8.14(d,1H),8.22(bs,1H),8.45(d,1H),8.76(s,1H)。

[4795] 实施例485

[4796] 2-[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4797] 

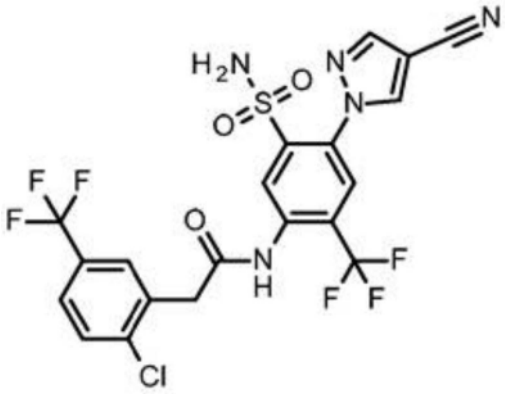
[4798] 6.5mg,2%产率,85%纯度

[4799] LC-MS(方法M):Rt=2.64min;MS(ESIpos):m/z=484[M+H]$^+$

[4800] ^{1}H-NMR(600MHz,CD_3CN)δ[ppm]3.99(s,2H),6.33(s,2H),7.35(m,2H),7.45(m,1H),7.48(m,1H),7.87(s,1H),8.14(d,1H),8.22(s,1H),8.45(d,1H),8.76(s,1H)。

[4801] 实施例486

[4802] 2-[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-5-氨磺酰基-2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺

[4803] 

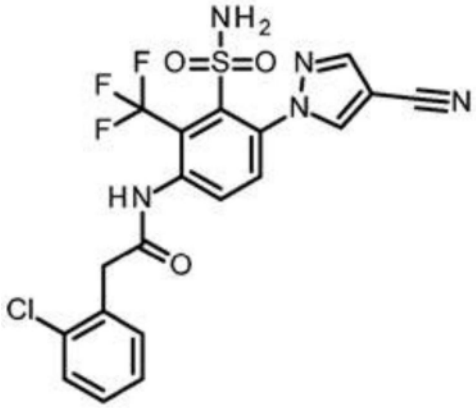
[4804] 5.0mg,2%产率,90%纯度

[4805] LC-MS(方法M):Rt=2.93min;MS(ESIpos):m/z=552[M+H]$^+$

[4806] ^{1}H-NMR(600MHz,CD_3CN)δ[ppm]4.07(s,2H),6.34(s,2H),7.66(m,2H),7.78(m,1H),7.89(s,1H),8.15(d,1H),8.39(s,1H),8.46(d,1H),8.67(s,1H)。

[4807] 实施例487

[4808] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基-2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺

[4809] 

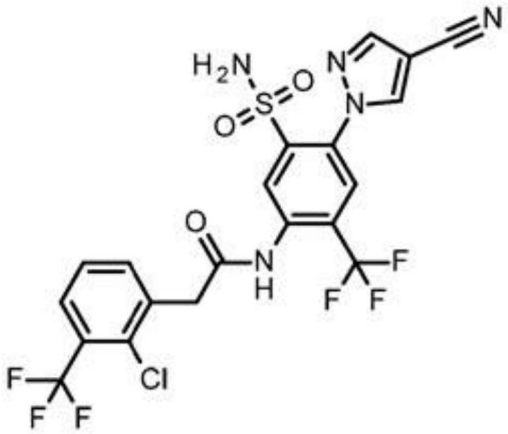
[4810] 0.7mg,1%产率,90%纯度

[4811] LC-MS(方法M):Rt＝2.33min;MS(ESIpos):m/z＝484[M+H]$^+$

[4812] ^{1}H-NMR(600MHz,CD_3CN)δ[ppm]3.94(s,2H),6.08(s,2H),7.34(m,2H),7.43(m,1H),7.47(m,1H),7.73(d,1H),8.02(d,1H),8.13(d,1H),8.37(s,1H),8.47(d,1H)。

[4813] 实施例488

[4814] 2-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-5-氨磺酰基-2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺

[4815] 

[4816] 5.3mg,2%产率,90%纯度

[4817] LC-MS(方法M):Rt＝2.89min;MS(ESIpos):m/z＝552[M+H]$^+$

[4818] ^{1}H-NMR(600MHz,CD_3CN)δ[ppm]4.13(s,2H),6.37(s,2H),7.54(t,1H),7.74(d,1H),7.81(d,1H),7.92(s,1H),8.18(s,1H),8.40(s,1H),8.49(s,1H),8.71(s,1H)。

[4819] 实施例489,实施例490和实施例491

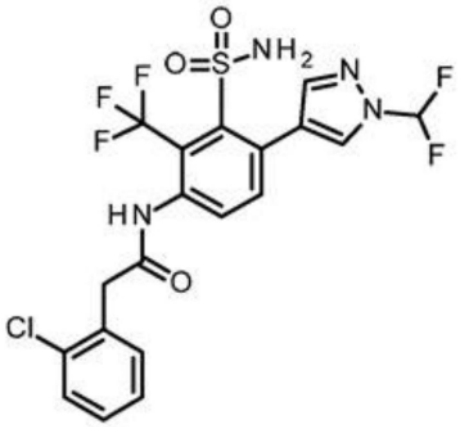
[4820] 在氩气下向2-(2-氯苯基)-N-(4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}苯基)乙酰胺(150mg,0.30mmol)、三氟甲亚磺酸钠(378mg,2.42mmol)和三氟甲磺酸铜(II)(22mg;0.06mmol)的混合物中加入乙腈(1.5mL)。在剧烈搅拌下,通过注射泵在30分钟内向所得混合物中滴加叔丁基过氧化氢(70wt.%在H_2O中,0.33mL,2.42mmol)。再搅拌15h后,过滤反应混合物。将所得滤液真空浓缩至约1mL,并用HPLC纯化以得到下列中间体:2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}-2-(三氟甲基)苯基}乙酰胺(5.4mg,3.0%产率,95%纯度),2-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]-N-(4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}苯基)乙酰胺(6.1mg,3.2%产率,90%纯度),2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(二氟甲基)-

1H-吡唑-4-基]-5-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}-2-(三氟甲基)苯基}乙酰胺(5.0mg,2.8%产率,95%纯度)和2-(2-氯苯基)-N-(4-[1-(二氟甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}苯基)乙酰胺(2.3mg,1.2%产率,90%纯度)。

[4821] 将这些中间体分别重新溶解在甲醇(0.5mL)中并加入氨水(0.5mL),然后在室温下搅拌两天。加入水并用二氯甲烷萃取所得混合物三次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥并真空浓缩得到标题化合物。

[4822] 实施例489

[4823] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基-2-(三氟甲基)苯基}乙酰胺

[4824] 

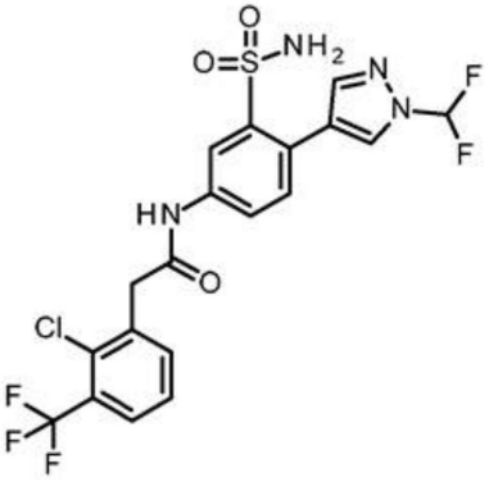
[4825] 4.3mg,3%产率,95%纯度

[4826] LC-MS(方法M):Rt=2.64min;MS(ESIpos):m/z=509[M+H]$^+$

[4827] ^{1}H-NMR(600MHz,CD_3CN)δ[ppm]3.92(s,2H),5.57(s,2H),7.33(m,2H),7.42(t,1H),7.43(m,1H),7.46(m,1H),7.60(d,1H),7.82(d,1H),7.92(s,1H),8.20(s,1H),8.25(s,1H)。

[4828] 实施例490

[4829] 2-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]-N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[4830] 

[4831] 5.0mg,3%产率,90%纯度

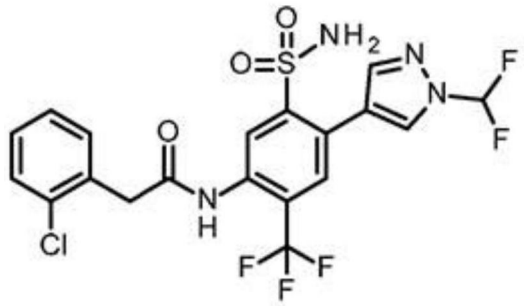
[4832] LC-MS(方法M):Rt=2.82min;MS(ESIpos):m/z=509[M+H]$^+$

[4833] ^{1}H-NMR(600MHz,CD_3CN)δ[ppm]3.99(s,2H),5.50(bs,2H),7.40(t,1H),7.42(d,

1H),7.49(dd,1H),7.68(dd,1H),7.75(dd,1H),7.79(dd,1H),7.89(s,1H),8.22(d,1H),8.38(d,1H),8.88(s,1H)。

[4834] 实施例491

[4835] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-5-氨磺酰基-2-(三氟甲基)苯基}乙酰胺

[4836] 

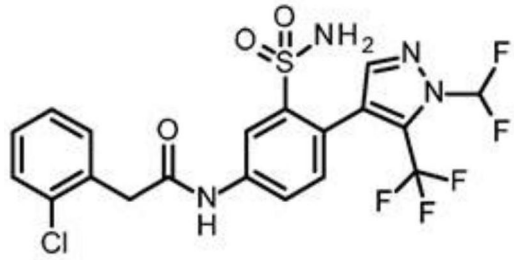
[4837] 4.6mg,3%产率,90%纯度

[4838] LC-MS(方法M):Rt=2.92min;MS(ESIpos):m/z=509[M+H]$^+$

[4839] ^{1}H-NMR(600MHz,CD_3CN)δ[ppm]3.95(s,2H),5.65(s,2H),7.35(m,2H),7.41(t,1H),7.45(m,1H),7.48(m,1H),7.76(s,1H),7.94(s,1H),8.12(s,1H),8.28(s,1H),8.62(s,1H)。

[4840] 实施例492

[4841] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(二氟甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[4842] 

[4843] 2.4mg,1%产率,80%纯度

[4844] LC-MS(方法M):Rt=2.87min;MS(ESIpos):m/z=509[M+H]$^+$

[4845] ^{1}H-NMR(600MHz,CD_3CN)δ[ppm]3.92(s,2H),5.50(bs,2H),7.35(m,3H),7.45(m,1H),7.47(m,1H),7.59(t,1H),7.81(dd,1H),7.82(s,1H),8.43(d,1H),8.90(s,1H)。

[4846] 实施例493和实施例494

[4847] 在氩气下在压力管中向2-(2-氯苯基)-N-(4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}苯基)乙酰胺(200mg,0.40mmol)和1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮阳离子(azonia)杂双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸盐)(286mg,0.81mmol)的混合物中加入乙腈(2mL)。将所得混合物在80℃下剧烈搅拌15小时,然后真空浓缩并用HPLC纯化以得到下列中间体:2-(2-氯苯基)-N-(4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}-2-氟苯基)乙酰胺(18.5mg,8.5%产率,95%纯度)和2-(2-氯苯基)-N-(4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-5-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}-2-氟苯基)乙酰胺(4.9mg,2.0%产率,85%纯度)。

[4848] 将这些中间体分别重新溶解在甲醇(0.5mL)中并加入氨水(0.5mL),然后在室温下

搅拌两天。加入水并用二氯甲烷萃取所得混合物三次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥并真空浓缩以得到标题化合物。

[4849] 实施例493

[4850] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-2-氟-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[4851] 

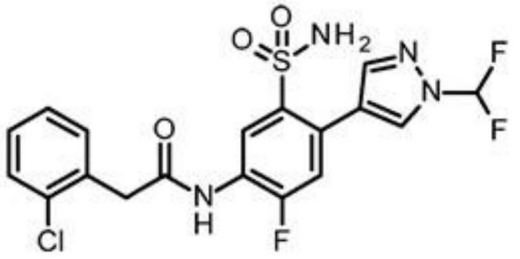
[4852] 16.1mg,8%产率,95%纯度

[4853] LC-MS(方法M):Rt=2.41min;MS(ESIpos):m/z=459[M+H]$^+$

[4854] ^{1}H-NMR(600MHz,CD_3CN)δ[ppm]3.95(s,2H),5.95(bs,2H),7.16(dd,1H),7.33(m,2H),7.38(t,1H),7.42(m,1H),7.46(m,1H),7.76(s,1H),8.04(s,1H),8.25(t,1H),8.47(s,1H)。

[4855] 实施例494

[4856] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-2-氟-5-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[4857] 

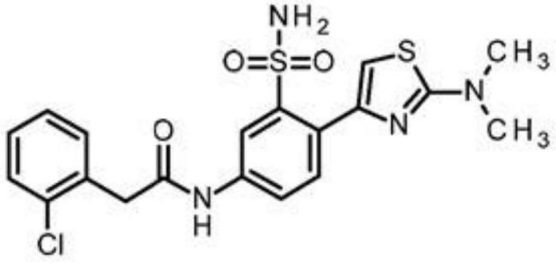
[4858] 4.1mg,2%产率,85%纯度

[4859] LC-MS(方法M):Rt=2.56min;MS(ESIpos):m/z=459[M+H]$^+$

[4860] ^{1}H-NMR(600MHz,CD_3CN)δ[ppm]3.95(s,2H),5.62(bs,2H),7.32(m,3H),7.41(t,1H),7.42(m,1H),7.46(m,1H),7.91(s,1H),8.26(s,1H),8.53(s,1H),8.90(d,1H)。

[4861] 实施例495

[4862] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[2-(二甲基氨基)-1,3-噻唑-4-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[4863] 

[4864] 根据通用过程GP8.2,将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]-氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(300mg,0.65mmol)和4-溴-N,N-二甲基-1,3-噻唑-2-胺(123mg,

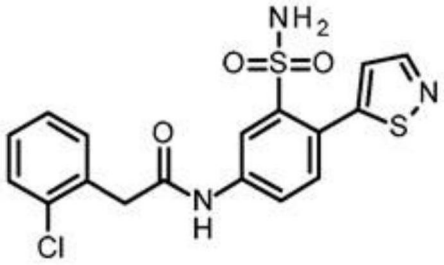
0.59mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(30mg,0.0665mmol,10%产率,97%纯度)。

[4865] LC-MS(方法A):Rt=1.13min;MS(ESIpos):m/z=452[M+H]+

[4866] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.06(s,6H),3.88(s,2H),6.91(s,1H),7.29-7.35(m,2H),7.42-7.48(m,2H),7.56(d,1H),7.83(s,2H),7.90(dd,1H),8.27(d,1H),10.65(s,1H)。

[4867] 实施例496

[4868] 2-(2-氯苯基)-N-[3-氨磺酰基-4-(1,2-噻唑-5-基)苯基]乙酰胺

[4869] 

[4870] 根据通用过程GP8.2,将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]-氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(300mg,0.65mmol)和5-溴-1,2-噻唑(195mg,1.19mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,然后用另一制备型HPLC(Waters Phenomenex Kinetex EVO C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(6.5mg,0.0159mmol,2%产率,97%纯度)。

[4871] LC-MS(方法I):Rt=1.25min;MS(ESIpos):m/z=408[M+H]+

[4872] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.90(s,2H),7.29-7.35(m,2H),7.41-7.52(m,5H),7.56(d,1H),7.88(dd,1H),8.42(d,1H),8.54(d,1H),10.76(s,1H)。

[4873] 实施例497

[4874] 1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-氨磺酰基苯基)-N-环丙基-N-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺

[4875] 

[4876] 根据通用过程GP7.1,将1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(100mg,0.22mmol)和N-甲基环丙胺(39.6mg,0.56mmol)在THF(仅0.25mL)中转化为标题化合物并用制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,随后用另一制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(2.4mg,0.00492mmol,2%产率,97%纯度)。

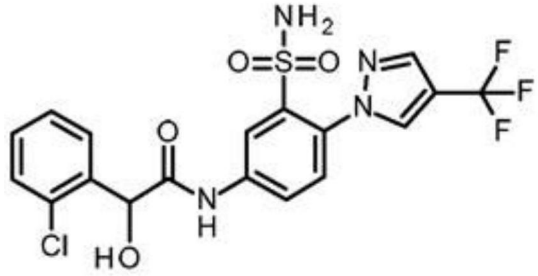
[4877] LC-MS(方法A):Rt=0.99min;MS(ESIpos):m/z=488[M+H]$^+$

[4878] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:0.58-0.64(m,2H),0.80-0.87(m,2H),2.97(s,3H),3.03-3.11(m,1H),3.91(s,2H),7.29-7.37(m,2H),7.37-7.49(m,4H),7.58(d,1H),

7.98(dd,1H),8.07(s,1H),8.38(d,1H),8.50(s,1H),10.81(s,1H)。

[4879] 实施例498

[4880] 2-(2-氯苯基)-2-羟基-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

[4881] 

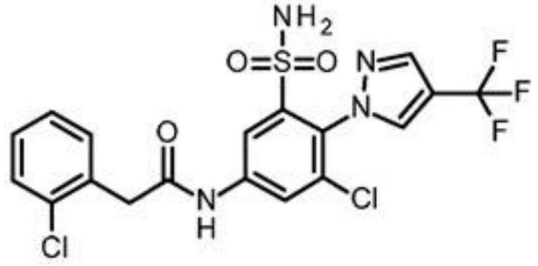
[4882] 在卷曲可密封的微波容器(5ml)中,将2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺(160mg,0,35mmol)溶解在乙二醇(1.2ml)中,并加入三氟乙酸铜(II)水合物(151mg,0.52mmol),用隔膜密封容器,将烧瓶在150℃加热12小时。加入二氯甲烷(30ml)和水(20ml),分离各层,水层用二氯甲烷(2x30ml)萃取,合并的有机层用硫酸钠干燥,减压除去溶剂。粗反应混合物用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ 100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,然后用第二制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ 100x30mm,乙腈/水+0.2%氨溶液(32%))纯化得到标题化合物(1.5mg,0.003mmol,1%产率,98%纯度)。

[4883] LC-MS(方法B):Rt=0.98min;MS(ESIpos):m/z=474[M+H]$^+$

[4884] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 5.53(d,1H)6.77(br s,1H)7.29-7.49(m,5H)7.55-7.66(m,2H)8.07(dd,1H)8.18(s,1H)8.61(d,1H)8.73(s,1H)10.72(s,1H)。

[4885] 实施例499

[4886] 2-(2-氯苯基)-N-{3-氯-5-氨磺酰基-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

[4887] 

[4888] 在卷曲可密封的微波容器(5ml)中,将2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基)乙酰胺(135mg,0.26mmol)溶解在二氯乙烷(1ml)中,并加入三氟乙酸铜(II)水合物(91mg,0.32mmol),用隔膜密封容器,将烧瓶在130℃加热24小时。加入甲醇(3ml)和氨水(25%,1ml),将烧瓶在50℃加热36小时。加入二氯甲烷(30ml)和水(20ml),分离各层,水层用二氯甲烷(2x30ml)萃取,合并的有机层用硫酸钠干燥,减压除去溶剂。所得混合物用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化得到标题化合物(5mg,0.01mmol,2步的产率4%,81%纯度)。

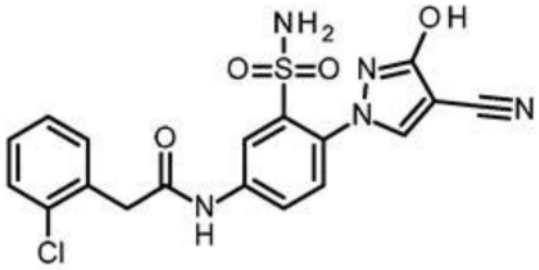
[4889] LC-MS(方法A):Rt=1.26min;MS(ESIpos):m/z=493[M+H]$^+$

[4890] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.94(s,2H),7.26-7.33(m,2H),7.37-7.45(m,

2H),8,06(d,1H),8,25(d,1H),8,29(d,1H),8,35(s,1H)。

[4891] 实施例500

[4892] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氰基-3-羟基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4893] 

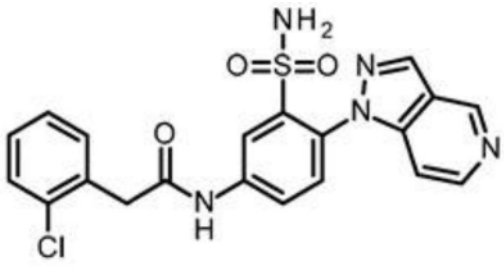
[4894] 将2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}苯基]乙酰胺(200mg,0.425mmol)置于卷曲可密封的微波容器(5ml)中,并将容器卷边密闭并用氩气冲洗5分钟。在氩气气氛下加入已在氩气下在80℃下搅拌1小时的(1,5-环辛二烯)(甲氧基)铱(I)二聚物(14mg,0.021mmol)、4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(11.4mg,0,042mmol)和双(频哪醇合)二硼(129.4mg,0.51mmol)在THF(0.42ml)中的溶液。然后将容器在80℃下加热24小时,然后在减压下除去溶剂。加入氢氧化钾(72mg,1,27mmol)、水(2ml)和二甲基甲酰胺(2ml)并滴加过氧化氢(30%水溶液,0,13ml,1,27mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时,然后加入氨水(4ml)并将混合物在室温下搅拌过夜。加入另外体积的氨水(6ml)并将混合物在室温下再搅拌48小时。加入二氯甲烷(30ml)和水(20ml),分离各层,且水层用二氯甲烷(2x30ml)和乙酸乙酯(30ml)萃取,合并的有机层用硫酸钠干燥并减压除去溶剂。固体首先用快速色谱(MeOH:DCM 2:98至20:80)纯化,然后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化得到标题化合物(5.5mg,0.01mmol,3步的产率3%,95%纯度)。

[4895] LC-MS(方法A):Rt=1.84min;MS(ESIpos):m/z=431[M+H]$^+$

[4896] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.90(s,2H)7.28-7.36(m,2H)7.41-7.48(m,2H)7.50(br s,2H)7.55(d,1H)7.95(dd,1H)8.34(d,1H)8.54(s,1H)10.79(s,1H)11.35-12.45(br s,1H)。

[4897] 实施例501

[4898] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4899] 

[4900] 根据通用过程GP1.2、GP2.4、GP3.2和GP4.3,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(231mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(352mg,2.07mmol)转化为标题化合物,在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,随后用另一制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化

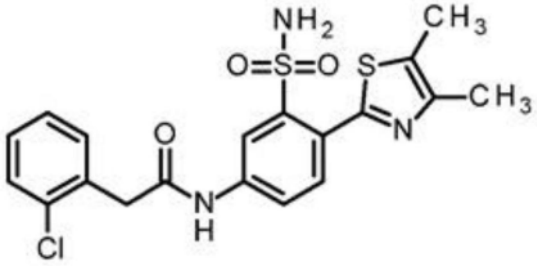
(4.4mg,0.0100mmol,4步的产率1%,99%纯度)。

[4901] LC-MS(方法A):Rt=0.72min;MS(ESIpos):m/z=442[M+H]$^+$

[4902] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.93(s,2H),7.26-7.38(m,5H),7.44-7.49(m,2H),7.63(d,1H),8.03(dd,1H),8.40(d,1H),8.47(d,1H),8.58(d,1H),9.21(d,1H),10.87(s,1H)。

[4903] 实施例502

[4904] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(4,5-二甲基-1,3-噻唑-2-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4905] 

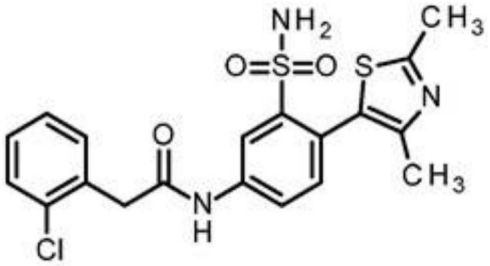
[4906] 根据通用过程GP8.2,将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]-氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(300mg,0.65mmol)和2-溴-4,5-二甲基-1,3-噻唑(114mg,0.59mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(2.5mg,0.00573mmol,1%产率,99%纯度)。

[4907] LC-MS(方法B):Rt=1.19min;MS(ESIpos):m/z=436[M+H]$^+$

[4908] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.32(s,3H),2.41(s,3H),3.90(s,2H),7.28-7.36(m,2H),7.41-7.49(m,2H),7.68(d,1H),7.75(s,2H),7.97(dd,1H),8.36(d,1H),10.79(s,1H)。

[4909] 实施例503

[4910] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4911] 

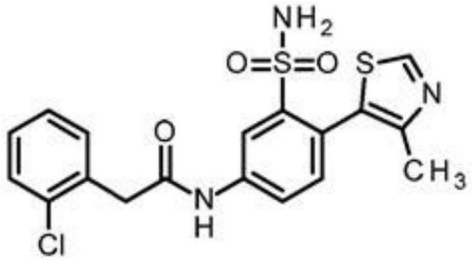
[4912] 根据通用过程GP8.2,将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]-氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(300mg,0.65mmol)和5-溴-2,4-二甲基-1,3-噻唑(114mg,0.59mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,然后用另一制备型HPLC(Laomatic XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(2.4mg,0.00551mmol,1%产率,99%纯度)。

[4913] LC-MS(方法B):Rt=0.94min;MS(ESIpos):m/z=436[M+H]$^+$

[4914] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.03(s,3H),2.60(s,3H),3.89(s,2H),7.25(s,2H),7.28-7.37(m,3H),7.41-7.48(m,2H),7.83(dd,1H),8.35(d,1H),10.69(s,1H)。

[4915] 实施例504

[4916] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4917] 

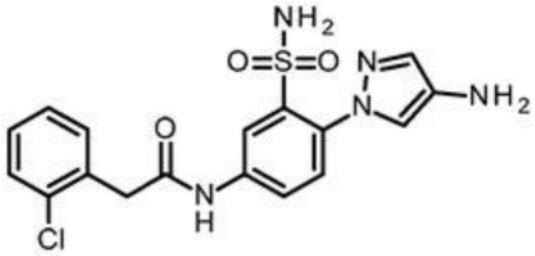
[4918] 根据通用过程GP8.2,将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]-氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(300mg,0.65mmol)和5-溴-4-甲基-1,3-噻唑(106mg,0.59mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,然后用另一制备型HPLC(Laomatic XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(3.7mg,0.00877mmol,1%产率,97%纯度)。

[4919] LC-MS(方法B):Rt=0.90min;MS(ESIpos):m/z=422[M+H]$^+$

[4920] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.13(s,3H),3.90(s,2H),7.25-7.37(m,5H),7.42-7.48(m,2H),7.84(dd,1H),8.37(d,1H),9.01(s,1H),10.71(s,1H)。

[4921] 实施例505

[4922] N-{4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}-2-(2-氯苯基)乙酰胺

[4923] 

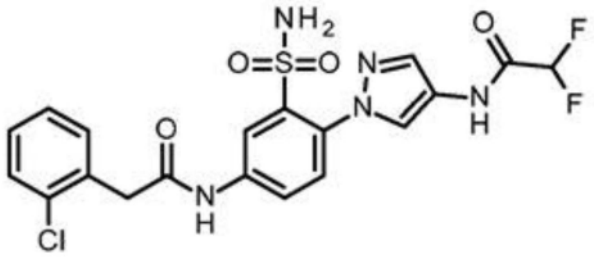
[4924] 将N-{4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}-2-(2-氯-苯基)乙酰胺(403mg,435μmol,60%纯度)溶解在二氯甲烷(5.6mL)中并用三氟乙酸(1.7mL,22mmol)处理,然后在室温搅拌过夜。将混合物真空浓缩并经HPLC纯化得到标题化合物(28mg,16%产率,100%纯度)。

[4925] LC-MS(方法A):Rt=0.74min;MS(ESIpos):m/z=406(M+H)$^+$

[4926] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]3.88(s,2H),4.14(s,2H),7.30(d,1H),7.32(m,2H),7.35(d,1H),7.44(m,2H),7.45(d,1H),7.48(s,2H),7.94(dd,1H),8.32(d,1H),10.70(s,1H)。

[4927] 实施例506

[4928] N-[1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-4-基]-2,2-二氟乙酰胺

[4929] 

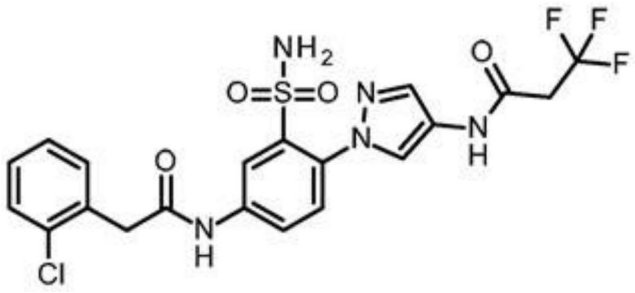
[4930] 将N-[1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基)-1H-吡唑-4-基]-2,2-二氟乙酰胺(231mg,182μmol,50％纯度)溶解在二氯甲烷(3.6mL)中并用三氟乙酸(0.7mL,9.1mmol)处理,然后在室温搅拌过夜。将混合物真空浓缩并经HPLC纯化得到标题化合物(8.6mg,10％产率,99％纯度)。

[4931] LC-MS(方法A):Rt＝0.98min;MS(ESIpos):m/z＝484(M+H)$^+$

[4932] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]3.90(s,2H),6.44(t,1H),7.33(m,2H),7.41(s,2H),7.45(m,2H),7.55(d,1H),7.91(s,1H),7.96(dd,1H),8.27(s,1H),8.37(d,1H),10.79(s,1H),11.13(s,1H)。

[4933] 实施例507

[4934] N-[1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-4-基]-3,3,3-三氟丙酰胺

[4935] 

[4936] 将N-[1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基)-1H-吡唑-4-基]-3,3,3-三氟丙酰胺(285mg,214μmol,50％纯度)溶解在二氯甲烷(2.8mL)中并用三氟乙酸(0.8mL,10.7mmol)处理,然后在室温下搅拌195分钟。将混合物真空浓缩,并用快速色谱纯化以得到标题化合物(14.9mg,13％产率,95％纯度)。

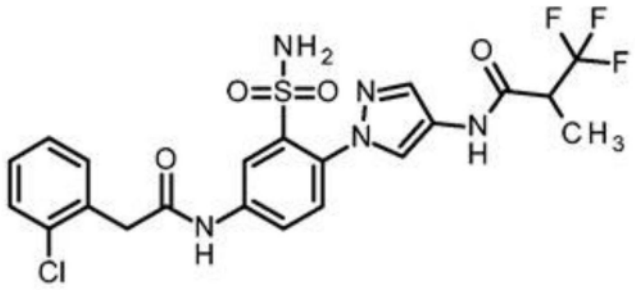
[4937] LC-MS(方法A):Rt＝1.03min;MS(ESIpos):m/z＝516(M+H)$^+$

[4938] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]3.44(q,2H),3.90(s,2H),7.33(m,2H),7.42(s,2H),7.45(m,2H),7.55(d,1H),7.83(d,1H),7.96(dd,1H),8.21(d,1H),8.36(d,1H),10.59(s,1H),10.77(s,1H)。

[4939] 实施例508(外消旋体)、实施例509(对映异构体A)和实施例510(对映异构体B)

[4940] 实施例508

[4941] N-[1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-4-基]-3,3,3-三氟-2-甲基丙酰胺

[4942] 

[4943] 将(±)-N-[1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基)-1H-吡唑-4-基]-3,3,3-三氟-2-甲基丙酰胺(298mg,350μmol,80％纯度)溶解在二氯甲烷(7mL)中并用三氟乙酸(1.3mL,17.5mmol)处理,然后在室温下搅拌4小时。将混合

物真空浓缩并经HPLC纯化以得到标题化合物(55mg,30％产率,100％纯度)。

[4944] LC-MS(方法A):Rt＝1.08min;MS(ESIpos):m/z＝530(M+H)$^+$

[4945] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]1.35(d,3H),3.47(m,1H),3.90(s,2H),7.33(m,2H),7.42(s,2H),7.45(m,2H),7.55(d,1H),7.84(d,1H),7.95(dd,1H),8.22(d,1H),8.36(d,1H),10.63(s,1H),10.77(s,1H)。

[4946] 将51mg的外消旋化合物用手性相HPLC(仪器:Sepiatec:Prep SFC100;色谱柱:Chiralpak IA 5μm 250x30mm;洗脱液A:CO_2,洗脱液B:甲醇;等度:21％B;流量100.0mL/min;温度:40℃;BPR:150巴;MWD@254nm)分离成对映异构体,得到下列两种异构体:

[4947] 实施例509

[4948] N-[1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-4-基]-3,3,3-三氟-2-甲基丙酰胺(对映异构体A)

[4949] 20mg,96％纯度

[4950] LC(方法N):Rt＝2.56min。

[4951] 实施例510

[4952] N-[1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-4-基]-3,3,3-三氟-2-甲基丙酰胺(对映异构体B)

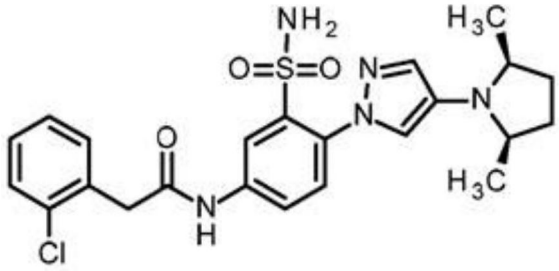
[4953] 20mg,99％纯度

[4954] LC(方法N):Rt＝3.62min。

[4955] 实施例511(顺式外消旋体)、实施例512(反式对映异构体A)和实施例513(反式对映异构体B)

[4956] 实施例511

[4957] 2-(2-氯苯基)-N-(4-{4-[(顺式)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基]-1H-吡唑-1-基}-3-氨磺酰基苯基)乙酰胺

[4958] 

[4959] 将2-(2-氯苯基)-N-(3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-{4-(2,5-二甲基-吡咯烷-1-基)-1H-吡唑-1-基}苯基)乙酰胺(立体异构体混合物)(531mg,575μmol,80％纯度)溶解在二氯甲烷(7.4mL)中并用三氟乙酸(2.2mL,28.8mmol)处理,然后在室温下搅拌5小时。将混合物真空浓缩并经HPLC纯化得到标题化合物(23.5mg,8％产率,97％纯度),作为内消旋异构体。

[4960] LC-MS(方法A):Rt＝0.93min;MS(ESIpos):m/z＝488(M+H)$^+$

[4961] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]1.57(m,2H),1.98(m,2H),1.19(d,6H),3.30(m,2H),3.89(s,2H),7.33(m,2H),7.45(m,2H),7.46(d,1H),7.52(m,2H),7.54(d,1H),7.54(d,1H),7.95(dd,1H),8.33(d,1H),10.72(s,1H)。

[4962] 作为另一级分,分离出外消旋反式异构体2-(2-氯苯基)-N-(4-{4-[(反式)-2,5-

二甲基吡咯烷-1-基]-1H-吡唑-1-基}-3-氨磺酰基苯基)乙酰胺(85.6mg,21％,70％纯度)。

[4963] LC-MS(方法A):Rt＝1.02min;MS(ESIpos):m/z＝488(M+H)$^+$

[4964] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]1.52(m,2H),2.15(m,2H),1.01(d,6H),3.64(m,2H),3.89(s,2H),7.33(m,2H),7.40(d,1H),7.44(d,1H),7.45(m,2H),7.49(m,2H),7.53(d,1H),7.95(dd,1H),8.33(d,1H),10.72(s,1H)。

[4965] 将80mg的外消旋化合物用手性相HPLC(仪器:Labomatic HD5000,Labocord-5000;Gilson GX-241,Labcol Vario 4000;色谱柱:YMC Cellulose SC 5μ250x30mm;洗脱液A:己烷+0.1体积％二乙胺(99％),洗脱液B:乙醇;梯度:在20分钟内,20-50％B;流量40.0mL/min;UV@254nm)分离成对映异构体,得到下列两种异构体:

[4966] 实施例512

[4967] 2-(2-氯苯基)-N-(4-{4-[(反式)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基]-1H-吡唑-1-基}-3-氨磺酰基苯基)乙酰胺(对映异构体A)

[4968] 22.3mg,100％纯度

[4969] LC(方法O):Rt＝4.35min。

[4970] 实施例513

[4971] 2-(2-氯苯基)-N-(4-{4-[(反式)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基]-1H-吡唑-1-基}-3-氨磺酰基苯基)乙酰胺(对映异构体B)

[4972] 21mg,99％纯度

[4973] LC(方法O):Rt＝5.32min。

[4974] 实施例514

[4975] N-(4-{4-[(2,2-二氟乙基)氨基]-1H-吡唑-1-基}-3-氨磺酰基苯基)-2-(2-氟苯基)乙酰胺

[4976] 

[4977] 将N-(4-{4-[(2,2-二氟乙基)氨基]-1H-吡唑-1-基}-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基)-2-(2-氟苯基)乙酰胺(420mg,417μmol,60％纯度)溶解在二氯甲烷(5.4mL)中并用三氟乙酸(1.6mL,20.9mmol)处理,然后在室温搅拌过夜。将混合物真空浓缩并经HPLC纯化以得到标题化合物(13.8mg,7％产率,95％纯度)。

[4978] LC-MS(方法A):Rt＝0.99min;MS(ESIpos):m/z＝454[M+H]$^+$

[4979] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]3.33(m,2H),3.78(s,2H),5.18(t,1H),6.12(tt,1H),7.19(m,2H),7.33(m,1H),7.40(m,1H),7.41(d,1H),7.47(s,2H),7.49(d,1H),7.56(d,1H),7.95(dd,1H),8.32(d,1H),10.74(s,1H)。

[4980] 实施例515

[4981] 2-(2-氯苯基)-N-(3-氨磺酰基-4-{4-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]-1H-吡唑-1-基}苯基)乙酰胺

[4982] 

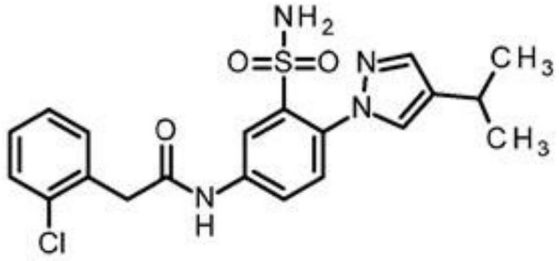
[4983] 将2-(2-氯苯基)-N-(3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-{4-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]-1H-吡唑-1-基}苯基)乙酰胺(528mg,455μmol,55％纯度)溶解在二氯甲烷(5.9mL)中并用三氟乙酸(1.8mL,22.8mmol)处理,然后在室温搅拌过夜。将混合物真空浓缩并经HPLC纯化以得到标题化合物(30mg,13％产率,99％纯度)。

[4984] LC-MS(方法A):Rt＝1.09min;MS(ESIpos):m/z＝488[M+H]$^+$

[4985] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]3.74(dq,2H),3.89(s,2H),5.51(t,1H),7.32(m,2H),7.43(d,1H),7.46(s,2H),7.46(d,1H),7.46(m,2H),7.58(d,1H),7.95(dd,1H),8.32(d,1H),10.72(s,1H)。

[4986] 实施例516

[4987] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-异丙基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4988] 

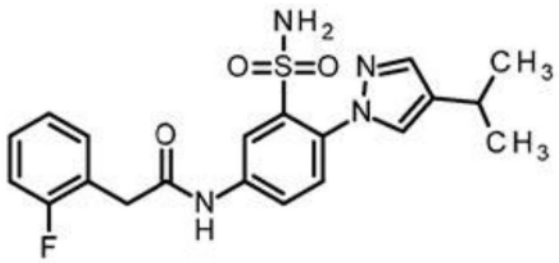
[4989] 将2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(4-异丙基-1H-吡唑-1-基)苯基}乙酰胺(410mg,457μmol,65％纯度)溶解在二氯甲烷(5.9mL)中并用三氟乙酸(1.8mL,22.9mmol)处理,然后在室温搅拌过夜。将混合物真空浓缩并经HPLC纯化以得到标题化合物(44mg,22％产率,100％纯度)。

[4990] LC-MS(方法A):Rt＝1.21min;MS(ESIpos):m/z＝433[M+H]$^+$

[4991] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]1.22(d,6H),2.86(sept,1H),3.89(s,2H),7.33(m,2H),7.45(m,2H),7.50(s,2H),7.51(d,1H),7.68(s,1H),7.91(s,1H),7.97(dd,1H),8.33(d,1H),10.74(s,1H)。

[4992] 实施例517

[4993] 2-(2-氟苯基)-N-[4-(4-异丙基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[4994] 

[4995] 将N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(4-异丙基-1H-吡唑-1-基)苯基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺(407mg,467μmol,65％纯度)溶解在二氯甲烷(6.0mL)中并用三氟乙酸

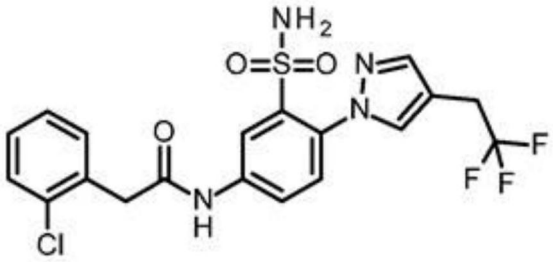
(1.8mL,23.3mmol)处理,然后在室温搅拌过夜。将混合物真空浓缩并经HPLC纯化以得到标题化合物(70mg,34%产率,95%纯度)。

[4996] LC-MS(方法A):Rt=1.17min;MS(ESIpos):m/z=417[M+H]$^+$

[4997] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]1.22(d,6H),2.86(sept,1H),3.79(s,2H),7.18(m,1H),7.20(m,1H),7.38(m,1H),7.41(m,1H),7.50(s,2H),7.51(d,1H),7.68(s,1H),7.91(s,1H),7.97(dd,1H),8.33(d,1H),10.72(s,1H)。

[4998] 实施例518

[4999] 2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

[5000] 

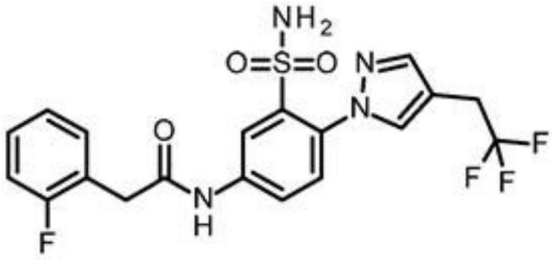
[5001] 将2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-[4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺(219mg,300μmol,85%纯度)溶解在二氯甲烷(6.0mL)中并用三氟乙酸(1.2mL,15.0mmol)处理,然后在室温搅拌过夜。将混合物真空浓缩并经HPLC纯化以得到标题化合物(56mg,39%产率,100%纯度)。

[5002] LC-MS(方法A):Rt=1.13min;MS(ESIpos):m/z=473[M+H]$^+$

[5003] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]3.60(q,2H),3.90(s,2H),7.33(m,2H),7.43(s,2H),7.45(m,2H),7.52(d,1H),7.75(s,1H),7.97(dd,1H),8.10(s,1H),8.36(d,1H),10.78(s,1H)。

[5004] 实施例519

[5005] 2-(2-氟苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

[5006] 

[5007] 将N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-[4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺(136mg,190μmol,85%纯度)溶解在二氯甲烷(3.8mL)中并用三氟乙酸(0.7mL,9.50mmol)处理,然后在室温搅拌过夜。将混合物真空浓缩并经HPLC纯化以得到标题化合物(22mg,24%产率,95%纯度)。

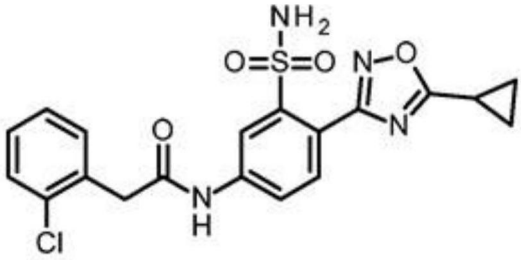
[5008] LC-MS(方法A):Rt=1.09min;MS(ESIpos):m/z=457[M+H]$^+$

[5009] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]3.60(q,2H),3.80(s,2H),7.19(m,2H),7.33(m,1H),7.41(m,1H),7.43(s,2H),7.52(d,1H),7.75(s,1H),7.97(dd,1H),8.10(s,1H),8.36

(d,1H),10.76(s,1H)。

[5010] 实施例520

[5011] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[5012] 

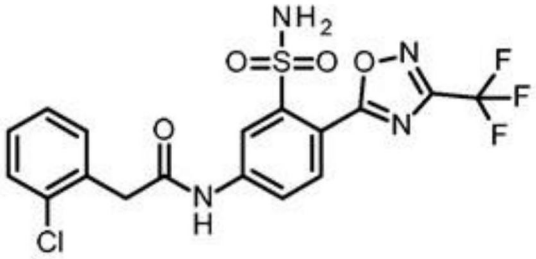
[5013] 将2-(2-氯苯基)-N-{4-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}乙酰胺(135mg,220μmol,95%纯度)溶解在二氯甲烷(4.4mL)中并用三氟乙酸(847μL,11.0mmol)处理,然后在室温搅拌过夜。将混合物真空浓缩并经HPLC纯化以得到标题化合物(13mg,14%产率,100%纯度)。

[5014] LC-MS(方法A):Rt=1.11min;MS(ESIpos):m/z=433[M+H]$^+$

[5015] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]1.18(m,2H),1.32(m,2H),2.46(m,1H),3.91(s,2H),7.33(m,2H),7.35(s,2H),7.46(m,2H),7.75(d,1H),7.98(dd,1H),8.40(d,1H),10.85(s,1H)。

[5016] 实施例521

[5017] 2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-4-[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]苯基}乙酰胺

[5018] 

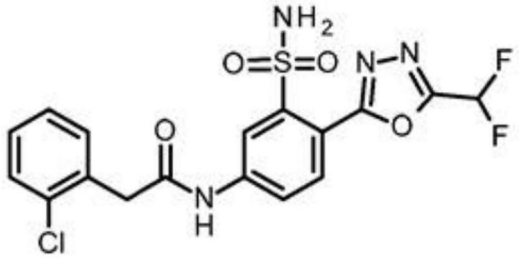
[5019] 将2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]苯基}乙酰胺(355mg,380μmol,65%纯度)溶解在二氯甲烷(4.9mL)中并用三氟乙酸(1.46mL,19.0mmol)处理,然后在室温搅拌过夜。将混合物真空浓缩并经HPLC纯化以得到标题化合物(13mg,7%产率,90%纯度)。

[5020] LC-MS(方法A):Rt=1.20min;MS(ESIpos):m/z=461[M+H]$^+$

[5021] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]3.94(s,2H),7.33(m,2H),7.46(m,2H),7.72(s,2H),7.95(d,1H),8.00(dd,1H),8.50(d,1H),11.01(s,1H)。

[5022] 实施例522

[5023] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[5024] 

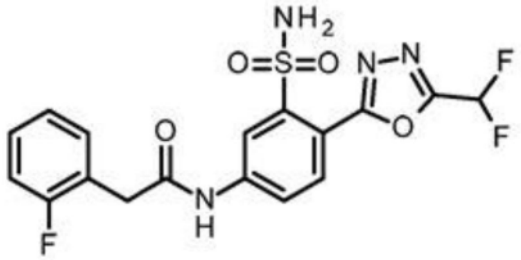
[5025] 将2-(2-氯苯基)-N-{4-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}乙酰胺(498mg,495μmol,60％纯度)溶解在二氯甲烷(6.4mL)中并用三氟乙酸(1.91mL,24.8mmol)处理,然后在室温搅拌过夜。将混合物真空浓缩,并用快速色谱纯化,以得到标题化合物(15mg,6％产率,90％纯度)。

[5026] LC-MS(方法A):Rt＝1.08min;MS(ESIpos):m/z＝443[M+H]$^+$

[5027] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]3.93(s,2H),7.33(m,2H),7.46(m,2H),7.55(t,1H),7.64(s,2H),7.89(d,1H),8.00(dd,1H),8.47(d,1H),10.95(s,1H)。

[5028] 实施例523

[5029] N-{4-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-氨磺酰基苯基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺

[5030] 

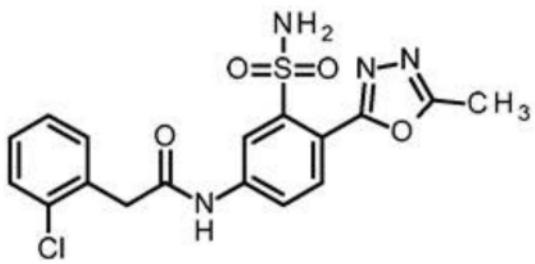
[5031] 将N-{4-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]苯基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺(466mg,297μmol,37％纯度)溶解在二氯甲烷(3.8mL)中并用三氟乙酸(1.14mL,14.9mmol)处理,然后在室温搅拌过夜。将混合物真空浓缩,并用快速色谱纯化,以得到标题化合物(30mg,21％产率,90％纯度)。

[5032] LC-MS(方法A):Rt＝1.01min;MS(ESIpos):m/z＝427[M+H]$^+$

[5033] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]3.83(s,2H),7.19(m,1H),7.20(m,1H),7.34(m,1H),7.41(m,1H),7.55(t,1H),7.64(s,2H),7.88(d,1H),8.00(dd,1H),8.46(d,1H),10.93(s,1H)。

[5034] 实施例524

[5035] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[5036] 

[5037] 将2-(2-氯苯基)-N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基}乙酰胺(260mg,313μmol,60％纯度)溶解在二氯甲烷(6.4mL)中并用三氟乙

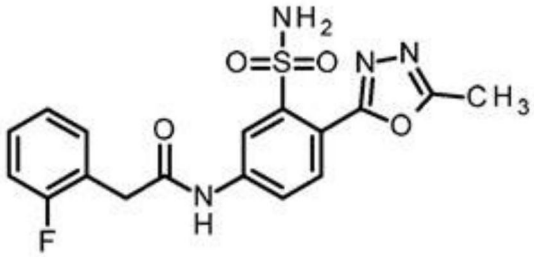
酸(1.21mL,15.7mmol)处理,然后在室温搅拌过夜。将混合物真空浓缩,并用快速色谱纯化,以得到标题化合物(51mg,39%产率,96%纯度)。

[5038] LC-MS(方法A):Rt=0.96min;MS(ESIpos):m/z=407[M+H]$^+$

[5039] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]2.59(s,3H),3.92(s,2H),7.33(m,2H),7.45(m,2H),7.62(s,2H),7.85(d,1H),8.01(dd,1H),8.43(d,1H),10.91(s,1H)。

[5040] 实施例525

[5041] 2-(2-氟苯基)-N-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[5042] 

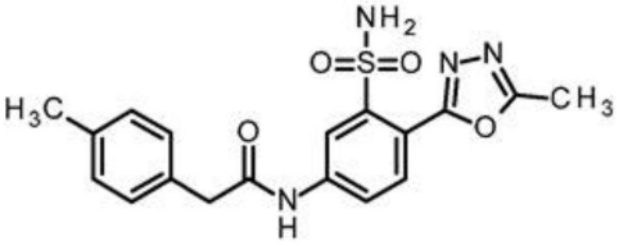
[5043] 将N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基}-2-(2-氟苯基)乙酰胺(427mg,476μmol,60%纯度)溶解在二氯甲烷(6.1mL)中并用三氟乙酸(1.83mL,23.8mmol)处理,然后在室温搅拌过夜。将混合物真空浓缩,并用快速色谱纯化,以得到标题化合物(105mg,51%产率,95%纯度)。

[5044] LC-MS(方法A):Rt=0.93min;MS(ESIpos):m/z=391[M+H]$^+$

[5045] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]2.59(s,3H),3.82(s,2H),7.18(m,1H),7.19(m,1H),7.34(m,1H),7.41(m,1H),7.61(s,2H),7.85(d,1H),8.01(dd,1H),8.43(d,1H),10.89(s,1H)。

[5046] 实施例526

[5047] N-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(4-甲基苯基)乙酰胺

[5048] 

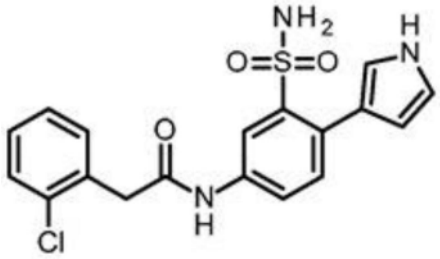
[5049] 将N-{3-[(2,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基]-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基}-2-(4-甲基苯基)乙酰胺(351mg,476μmol,72%纯度)溶解在二氯甲烷(6.1mL)中并用三氟乙酸(1.83mL,23.8mmol)处理,然后在室温搅拌过夜。将混合物真空浓缩并经HPLC纯化以得到标题化合物(21mg,11%产率,95%纯度)。

[5050] LC-MS(方法B):Rt=0.85min;MS(ESIpos):m/z=387[M+H]$^+$

[5051] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]2.28(s,3H),2.58(s,3H),3.65(s,2H),7.14(d,2H),7.23(d,2H),7.60(s,2H),7.84(d,1H),8.02(dd,1H),8.40(d,1H),10.78(s,1H)。

[5052] 实施例527

[5053] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(1H-吡咯-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[5054] 

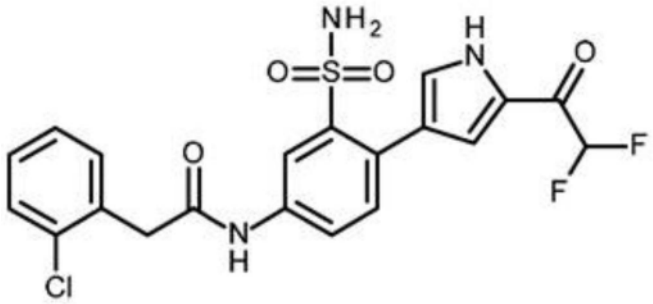
[5055] 将3-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}苯基)-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯(50mg,92μmol)溶解在甲醇(2ml)中并用30％氨水溶液(2ml)在室温下处理3天。减压除去溶剂,粗产物用HPLC纯化,以得到22mg(94％纯度,58％产率)。

[5056] LC-MS(方法A):Rt＝0.97min;MS(ESIpos):m/z＝390[M+H]$^+$

[5057] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.86(s,2H),6.36(ddd,1H),6.56(s,2H),6.83(ddd,1H),7.13(ddd,1H),7.32(m,2H),7.40(d,1H),7.44(m,2H),7.79(dd,1H),8.27(d,1H),10.50(s,1H),11.04(s,1H)。

[5058] 实施例528

[5059] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[5-(二氟乙酰基)-1H-吡咯-3-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[5060] 

[5061] 将2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}-4-(1H-吡咯-3-基)苯基]乙酰胺(67mg,136μmol,90％纯度)溶解在二氯甲烷(6mL)中并用二氟乙酰氯(93mg,813mmol)和N,N-二异丙基乙胺(242μL,1.35mmol)处理,然后在室温搅拌过夜。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,将其用二氯甲烷萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用沃特曼过滤器干燥,并减压浓缩得到粗的2-(2-氯苯基)-N-(4-[1-(二氟乙酰基)-1H-吡咯-3-基]-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}苯基)乙酰胺(57mg),其无需进一步纯化即可使用。

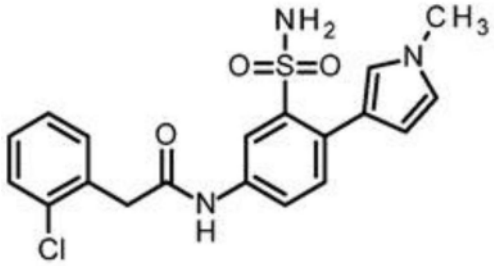
[5062] 将粗的酰化产物(57mg)溶解在甲醇(1mL)和THF(1mL)中并用25％氨水溶液(2ml)在50℃处理3小时。减压除去溶剂并将粗产物用HPLC纯化,以得到7mg(95％纯度,13％产率)标题化合物。

[5063] LC-MS(方法B):Rt＝0.95min;MS(ESIpos):m/z＝468(M+H)$^+$

[5064] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.88(s,2H),6.85(t,1H),7.22(s,2H),7.32(m,2H),7.43(d,1H),7.43(s,1H),7.45(m,2H),7.64(s,1H),7.83(dd,1H),8.32(d,1H),10.60(s,1H),12.53(s,1H)。

[5065] 实施例529

[5066] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[5067] 

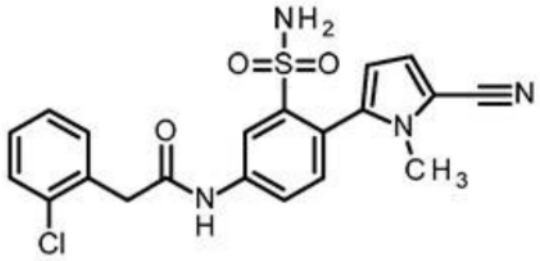
[5068] 将2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}-4-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)苯基]乙酰胺(105mg,229μmol)溶解在甲醇(0.8mL)中并用30%氨水溶液(4.5ml)在室温下处理2天。减压除去溶剂并将粗产物用HPLC纯化,以得到30mg(95%纯度,31%产率)。

[5069] LC-MS(方法A):Rt=1.07min;MS(ESIpos):m/z=404[M+H]$^+$

[5070] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.65(s,3H),3.86(s,2H),6.31(dd,1H),6.70(s,2H),6.76(dd,1H),7.08(dd,1H),7.32(m,2H),7.38(d,1H),7.44(m,2H),7.78(dd,1H),8.26(d,1H),10.50(s,1H)。

[5071] 实施例530

[5072] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-氰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[5073] 

[5074] 将2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-氰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}苯基]乙酰胺(93mg,192μmol)溶解在甲醇(0.8mL)和THF(0.9mL)中并用30%氨水溶液(2ml)在50℃处理过夜。减压除去溶剂并将粗产物用HPLC纯化,以得到43mg(99%纯度,51%产率)。

[5075] LC-MS(方法A):Rt=1.07min;MS(ESIpos):m/z=429[M+H]$^+$

[5076] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.37(s,3H),3.90(s,2H),6.21(d,1H),7.16(s,2H),6.97(d,1H),7.33(m,2H),7.35(d,1H),7.45(m,2H),7.87(dd,1H),8.37(d,1H),10.74(s,1H)。

[5077] 实施例531、实施例532、实施例533和实施例534

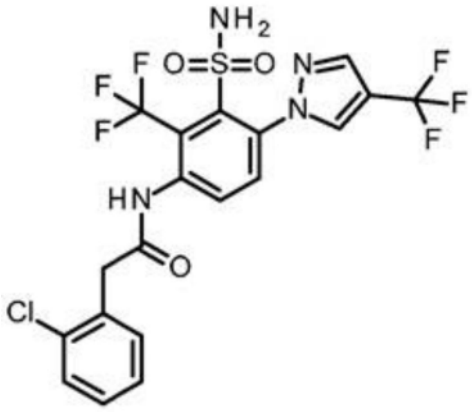
[5078] 在氩气下向2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基)乙酰胺(200mg,0.39mmol)、三氟甲亚磺酸钠(486mg,3.11mmol)和三氟甲磺酸铜(II)(28mg;0.08mmol)的混合物中加入乙腈(4mL)。在剧烈搅拌下,通过注射泵在30分钟内向所得混合物中滴加叔丁基过氧化氢(70wt.%在H_2O中,0.42mL,3.11mmol)。再搅拌15小时后,加入额外量的三氟甲亚磺酸钠(486mg,3.11mmol)和叔丁基过氧化氢(70wt.%在H_2O中,0.42mL,3.11mmol)。将反应混合物搅拌12小时,然后过滤。将所得滤液真空浓缩至约1mL,并用HPLC纯化以得到下列中间体:2-(2-氯苯基)-N-(3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}-2-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基)乙酰胺(3.1mg,1.1%产率,80%纯度),2-(2-氯苯基)-N-(5-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}-

2-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基)乙酰胺(5.5mg,1.8%产率,75%纯度),2-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]-N-(5-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}-2-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基)乙酰胺(5.0mg,1.5%产率,75%纯度),2-[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]-N-(5-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}-2-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基)乙酰胺(3.9mg,1.3%产率,85%纯度)。

[5079] 将相应的中间体重新溶解在甲醇(0.5mL)中并加入氨水(0.5mL),然后在室温下搅拌两天。加入水并用二氯甲烷萃取所得混合物三次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥,真空浓缩,并用HPLC进一步纯化所选残余物以得到标题化合物。

[5080] 实施例531

[5081] 2-(2-氯苯基)-N-{3-氨磺酰基-2-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

[5082] 

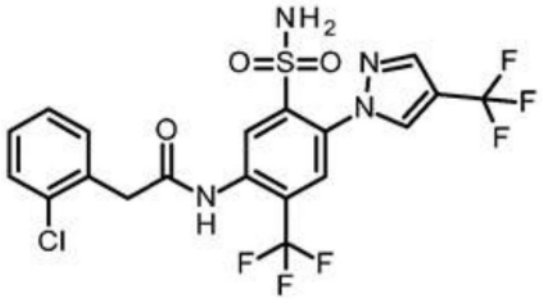
[5083] 2.8mg,1.1%产率,80%纯度

[5084] LC-MS(方法K):Rt=2.93min;MS(ESIpos):m/z=527[M+H]$^+$

[5085] ^{1}H-NMR(600MHz,CD_3CN)δ[ppm]3.94(s,2H),6.10(s,2H),7.34(m,2H),7.43(m,1H),7.47(m,1H),7.75(d,1H),8.01(d,1H),8.06(s,1H),8.35(s,1H),8.38(s,1H)。

[5086] 实施例532

[5087] 2-(2-氯苯基)-N-{5-氨磺酰基-2-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

[5088] 

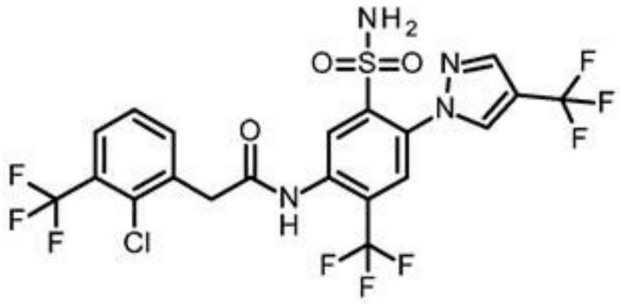
[5089] 0.6mg,0.2%产率,75%纯度

[5090] LC-MS(方法K):Rt=3.22min;MS(ESIpos):m/z=527[M+H]$^+$

[5091] ^{1}H-NMR(600MHz,CD_3CN)δ[ppm]3.99(s,2H),6.39(s,2H),7.36(m,2H),7.46(m,1H),7.48(m,1H),7.90(s,1H),8.07(s,1H),8.20(s,1H),8.35(s,1H),8.78(s,1H)。

[5092] 实施例533

[5093] 2-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]-N-{5-氨磺酰基-2-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

[5094] 

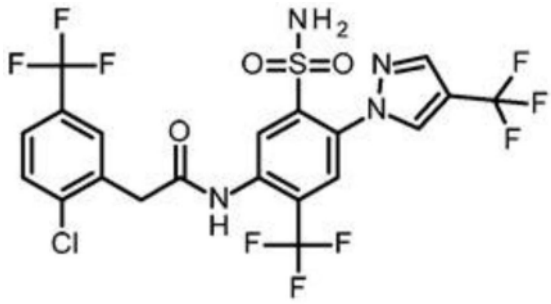
[5095] 1.5mg,0.6%产率,95%纯度

[5096] LC-MS(方法K):Rt=3.42min;MS(ESIpos):m/z=595[M+H]$^+$

[5097] ^{1}H-NMR(600MHz,CD_3CN)δ[ppm]4.10(s,2H),6.40(s,2H),7.52(t,1H),7.71(d,1H),7.78(d,1H),7.92(s,1H),8.08(s,1H),8.34(s,1H),8.36(s,1H),8.68(s,1H)。

[5098] 实施例534

[5099] 2-[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]-N-{5-氨磺酰基-2-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}乙酰胺

[5100] 

[5101] 1.4mg,0.6%产率,99%纯度

[5102] LC-MS(方法K):Rt=3.45min;MS(ESIpos):m/z=595[M+H]$^+$

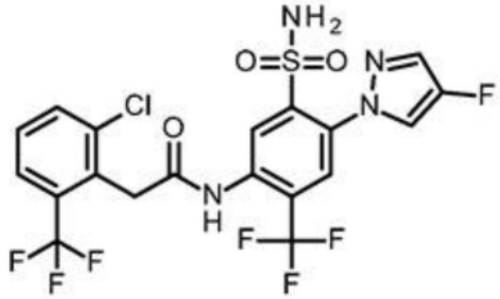
[5103] ^{1}H-NMR(600MHz,CD_3CN)δ[ppm]4.07(s,2H),6.41(s,2H),7.65(m,2H),7.78(d,1H),7.92(s,1H),8.08(s,1H),8.37(s,1H),8.38(s,1H),8.66(s,1H)。

[5104] 实施例535、实施例536、实施例537和实施例538

[5105] 在氩气下向2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺(200mg,0.49mmol)、三氟甲亚磺酸钠(611mg,3.91mmol)和三氟甲磺酸铜(II)(35mg;0.10mmol)的混合物中加入乙腈(6mL)。在剧烈搅拌下,通过注射泵在30分钟内向所得混合物中滴加叔丁基过氧化氢(70wt.%在H_2O中,0.54mL,3.91mmol)。再搅拌15小时后,加入额外量的三氟甲亚磺酸钠(611mg,3.91mmol)和叔丁基过氧化氢(70wt.%在H_2O中,0.54mL,3.91mmol)。将反应混合物搅拌12小时,并然后过滤。将所得滤液真空浓缩至约1mL,并用HPLC纯化以得到分离出的标题化合物。

[5106] 实施例535

[5107] 2-[2-氯-6-(三氟甲基)苯基]-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-5-氨磺酰基-2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺

[5108] 

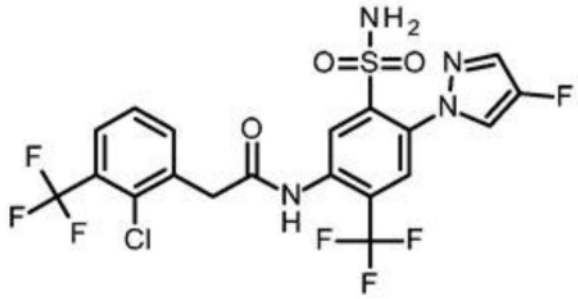
[5109] 3.0mg,0.8%产率,70%纯度

[5110] LC-MS(方法K):Rt＝3.10min;MS(ESIpos):m/z＝545[M+H]$^+$

[5111] ^{1}H-NMR(600MHz,CD_3CN)δ[ppm]4.22(s,2H),6.45(s,2H),7.51(t,1H),7.75(m,3H),7.83(s,1H),7.94(d,1H),8.35(s,1H),8.55(s,1H)。

[5112] 实施例536

[5113] 2-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-5-氨磺酰基-2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺

[5114] 

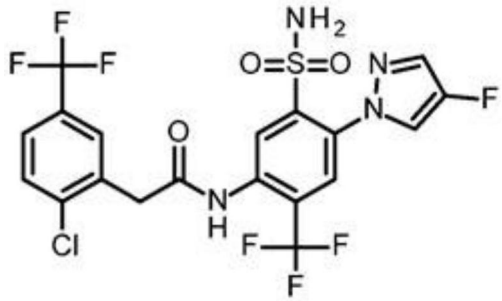
[5115] 5.4mg,1.8%产率,90%纯度

[5116] LC-MS(方法K):Rt＝3.14min;MS(ESIpos):m/z＝545[M+H]$^+$

[5117] ^{1}H-NMR(600MHz,CD_3CN)δ[ppm]4.08(s,2H),6.46(s,2H),7.51(t,1H),7.71(d,1H),7.74(d,1H),7.78(d,1H),7.82(s,1H),7.94(d,1H),8.31(s,1H),8.63(s,1H)。

[5118] 实施例537

[5119] 2-[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-5-氨磺酰基-2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺

[5120] 

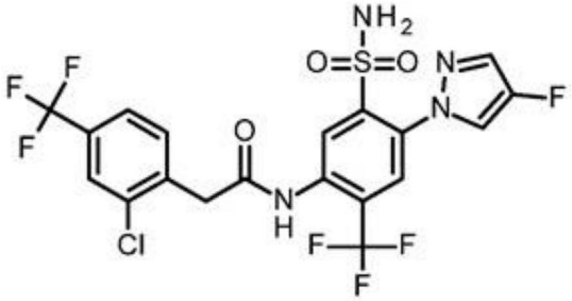
[5121] 6.5mg,1.7%产率,70%纯度

[5122] LC-MS(方法K):Rt＝3.19min;MS(ESIpos):m/z＝545[M+H]$^+$

[5123] ^{1}H-NMR(600MHz,CD_3CN)δ[ppm]4.06(s,2H),6.46(s,2H),7.65(m,2H),7.74(d,1H),7.78(d,1H),7.82(s,1H),7.95(d,1H),8.33(s,1H),8.61(s,1H)。

[5124] 实施例538

[5125] 2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-N-[4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-5-氨磺酰基-2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺

[5126] 

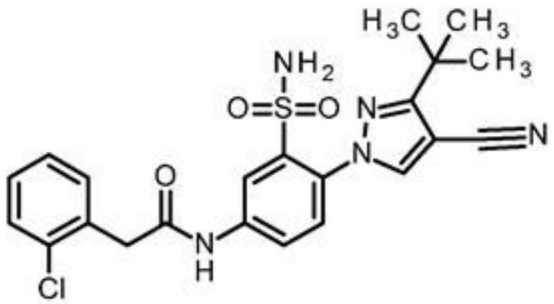
[5127] 3.2mg,0.9%产率,75%纯度

[5128] LC-MS(方法K):Rt=3.23min;MS(ESIpos):m/z=545[M+H]$^+$

[5129] ^{1}H-NMR(600MHz,CD_3CN)δ[ppm]4.06(s,2H),6.46(s,2H),7.64(m,2H),7.74(d,1H),7.81(s,1H),7.83(s,1H),7.95(d,1H),8.33(s,1H),8.61(s,1H)。

[5130] 实施例539

[5131] N-[4-(3-叔丁基-4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺

[5132] 

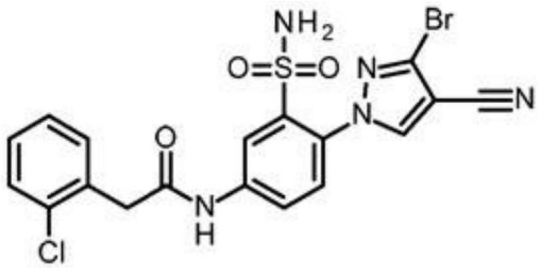
[5133] 根据通用过程GP1.2、GP2.2、GP3.2和GP4.2,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(1.00g,2.59mmol)、3-叔丁基-1H-吡唑-4-甲腈(579mg,3.88mmol)和(2-氯苯基)乙酸(661mg,3.88mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物并在最后用制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(303mg,0.642mmol,4步的产率25%,98%纯度)。

[5134] LC-MS(方法A):Rt=1.23min;MS(ESIpos):m/z=472[M+H]$^+$

[5135] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.39(s,9H),3.91(s,2H),7.30-7.36(m,2H),7.39-7.48(m,4H),7.61(d,1H),7.98(dd,1H),8.38(d,1H),8.84(s,1H),10.84(s,1H)。

[5136] 实施例540

[5137] N-[4-(3-溴-4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺

[5138] 

[5139] 根据通用过程GP1.2、GP2.2、GP3.2和GP4.2,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝

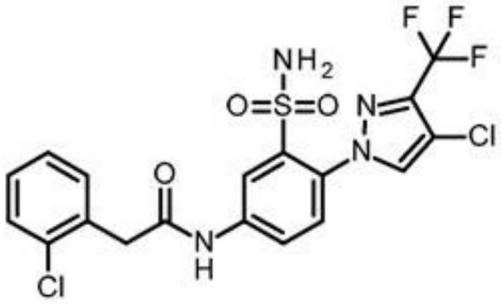
基苯磺酰胺(1.00g,2.59mmol)、3-溴-1H-吡唑-4-甲腈(667mg,3.88mmol)和(2-氯苯基)乙酸(480mg,2.81mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物并在最后用制备型HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(92mg,0.186mmol,4步的产率7%,97%纯度)。

[5140] LC-MS(方法A):Rt=1.15min;MS(ESIpos):m/z=494/496[M+H]$^+$

[5141] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.92(s,2H),7.30-7.36(m,2H),7.42-7.48(m,2H),7.55(s,2H),7.60(d,1H),7.94(dd,1H),8.40(d,1H),8.56(s,1H),10.87(s,1H)。

[5142] 实施例541

[5143] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-氯-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[5144] 

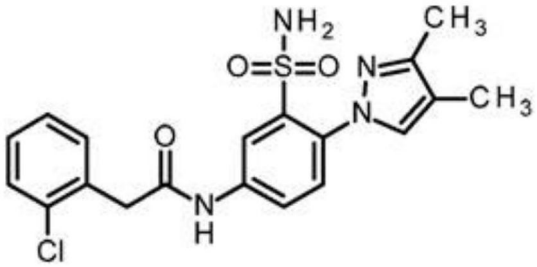
[5145] 根据通用过程GP1.2、GP2.2、GP3.2和GP4.2,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、4-氯-3-(三氟甲基)-1H-吡唑(331mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(293mg,1.72mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(90mg,0.182mmol,4步的产率14%,90%纯度)。

[5146] LC-MS(方法A):Rt=1.26min;MS(ESIpos):m/z=493[M+H]$^+$

[5147] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.92(s,2H),7.30-7.37(m,2H),7.42-7.49(m,2H),7.53(s,2H),7.62(d,1H),7.95(dd,1H),8.41(d,1H),8.55(d,1H),10.86(s,1H)。

[5148] 实施例542

[5149] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(3,4-二甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[5150] 

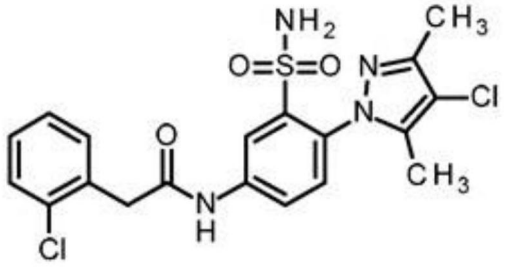
[5151] 根据通用过程GP1.2、GP2.2、GP3.2和GP4.2,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、3,4-二甲基-1H-吡唑(186mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(216mg,1.27mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(27mg,0.0645mmol,4步的产率5%,90%纯度)。

[5152] LC-MS(方法A):Rt=1.13min;MS(ESIpos):m/z=419[M+H]$^+$

[5153] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.01(d,3H),2.17(s,3H),3.89(s,2H),7.29-7.36(m,2H),7.41-7.49(m,3H),7.56(s,2H),7.78(s,1H),7.94(dd,1H),8.32(d,1H),10.72(s,1H)。

[5154] 实施例543

[5155] N-[4-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺

[5156] 

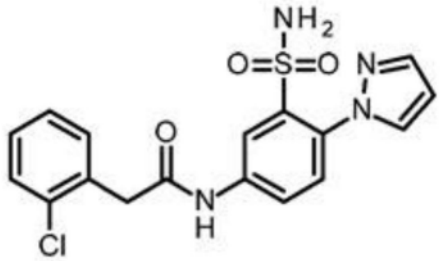
[5157] 根据通用过程GP1.2、GP2.2、GP3.2和GP4.2,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑(253mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(291mg,1.71mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(52mg,0.115mmol,4步的产率9%,98%纯度)。

[5158] LC-MS(方法A):Rt=1.21min;MS(ESIpos):m/z=453[M+H]$^+$

[5159] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.02(s,3H),2.19(s,3H),3.91(s,2H),7.15(s,2H),7.30-7.37(m,2H),7.42-7.52(m,3H),7.96(dd,1H),8.37(d,1H),10.82(s,1H)。

[5160] 实施例544

[5161] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[5162] 

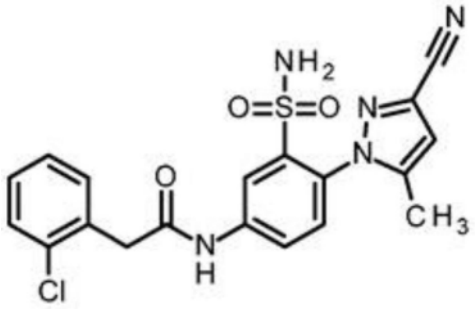
[5163] 根据通用过程GP1.2、GP2.4、GP3.2和GP4.3,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、1H-吡唑(132mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(339mg,1.99mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,然后通过两个另外的制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(25mg,0.640mmol,4步的产率5%,97%纯度)。

[5164] LC-MS(方法A):Rt=1.01min;MS(ESIpos):m/z=391[M+H]$^+$

[5165] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.90(s,2H),6.51(dd,1H),7.29-7.36(m,2H),7.40-7.50(m,4H),7.53(d,1H),7.78(d,1H),7.98(dd,1H),8.09(dd,1H),8.36(d,1H),10.77(s,1H)。

[5166] 实施例545

[5167] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-氰基-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[5168] 

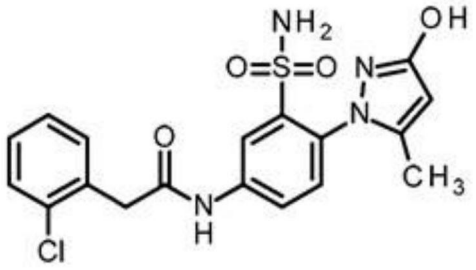
[5169] 根据通用过程GP1.2、GP2.2、GP3.2和GP4.2,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、5-甲基-1H-吡唑-3-甲腈(208mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(292mg,1.71mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,然后用另一制备型HPLC(Waters YMC C18 5μ100x50mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(110mg,0.256mmol,4步的产率20%,90%纯度)。

[5170] LC-MS(方法B):Rt=0.94min;MS(ESIneg):m/z=428[M-H]$^-$

[5171] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.09(s,3H),3.93(s,2H),6.92(s,1H),7.31-7.36(m,2H),7.39(br s,2H),7.44-7.49(m,2H),7.52(d,1H),7.96(dd,1H),8.42(d,1H),10.89(s,1H)。

[5172] 实施例546

[5173] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(3-羟基-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[5174] 

[5175] 根据通用过程GP1.2、GP2.2、GP3.2和GP4.2,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、5-甲基-1H-吡唑-3-醇(190mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(229mg,1.34mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物,并在最后用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,随后用另一制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.2%氨水(32%))纯化(16.1mg,0.0383mmol,4步的产率3%,98%纯度)。

[5176] LC-MS(方法B):Rt=0.61min;MS(ESIpos):m/z=421[M+H]$^+$

[5177] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.01(s,3H),3.89(s,2H),5.55(s,1H),7.30-7.36(m,4H),7.43-7.48(m,3H),7.95(dd,1H),8.32(d,1H),10.00(s,1H),10.76(s,1H)。

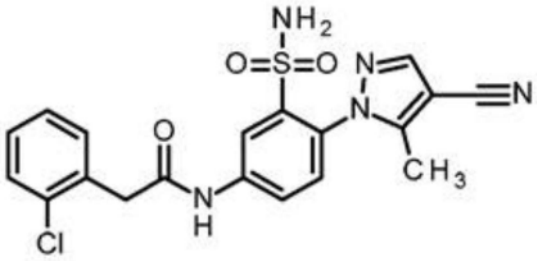
[5178] 实施例547和实施例548

[5179] 根据通用过程GP1.2、GP2.2、GP3.2和GP4.2,将2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-硝基苯磺酰胺(500mg,1.29mmol)、5-甲基-1H-吡唑-4-甲腈(208mg,1.94mmol)和(2-氯苯基)乙酸(291mg,1.71mmol)在没有纯化中间体的情况下转化为标题化合物并在最后用制备型

HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化和分离,然后用另一制备型HPLC(Sepiatec Prep SFC100;Chiralpak IA 5μm 250x30mm;洗脱液A:CO2,洗脱液B:乙醇+0.2体积%氨水(32%))纯化和分离。

[5180] 实施例547

[5181] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氰基-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[5182] 

[5183] 45mg,0.105mmol,4步的产率8%,98%纯度

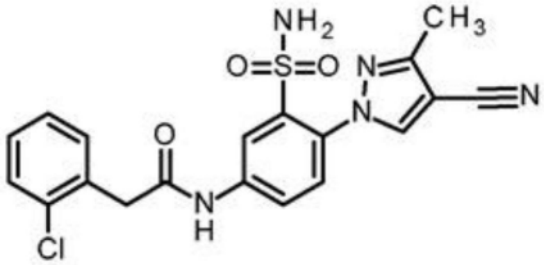
[5184] LC-MS(方法A):Rt=1.05min;MS(ESIpos):m/z=430[M+H]$^+$

[5185] LC-MS(方法L):Rt=1.69min

[5186] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.20(s,3H),3.91(s,2H),7.21-7.37(m,4H),7.41-7.49(m,2H),7.54(d,1H),7.94(dd,1H),8.15(s,1H),8.41(d,1H),10.88(s,1H)。

[5187] 实施例548

[5188] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氰基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[5189] 

[5190] 95mg,0.221mmol,4步的产率16%,98%纯度

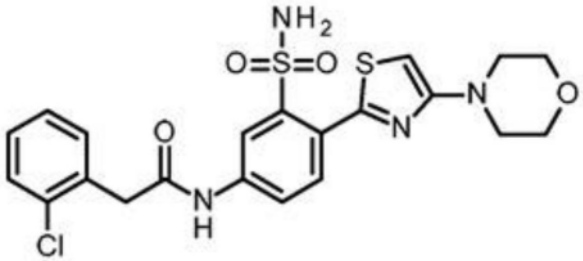
[5191] LC-MS(方法A):Rt=1.05min;MS(ESIpos):m/z=430[M+H]$^+$

[5192] LC-MS(方法L):Rt=2.81min

[5193] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.37(s,3H),3.90(s,2H),7.29-7.36(m,2H),7.37-7.50(m,4H),7.55(d,1H),7.93(dd,1H),8.38(d,1H),8.72(s,1H),10.83(s,1H)。

[5194] 实施例549

[5195] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[4-(吗啉-4-基)-1,3-噻唑-2-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[5196] 

[5197] 根据通用过程GP8.2,将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(300mg,0.65mmol)和4-(2-溴-1,3-噻唑-4-基)吗啉(148mg,0.59mmol)

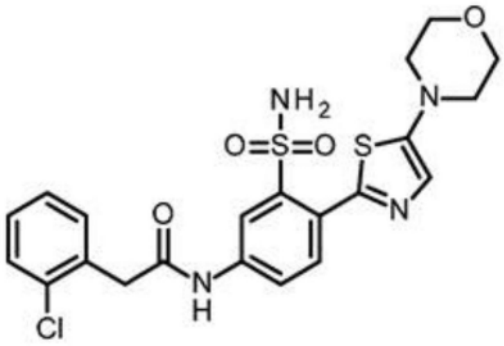
转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(16mg,0.0325mmol,5%产率,97%纯度)。

[5198] LC-MS(方法A):Rt=1.09min;MS(ESIpos):m/z=493[M+H]$^+$

[5199] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.34-3.40(m,4H),3.71-3.77(m,4H),3.88(s,2H),7.05(s,1H),7.29-7.36(m,2H),7.41-7.48(m,2H),7.57(d,1H),7.62(s,2H),7.90(dd,1H),8.28(d,1H),10.66(s,1H)。

[5200] 实施例550

[5201] 2-(2-氯苯基)-N-{4-[5-(吗啉-4-基)-1,3-噻唑-2-基]-3-氨磺酰基苯基}乙酰胺

[5202] 

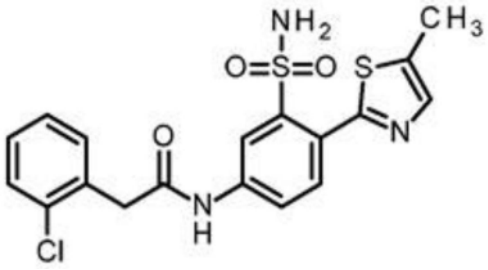
[5203] 根据通用过程GP8.2,将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(300mg,0.65mmol)和4-(2-溴-1,3-噻唑-5-基)吗啉(148mg,0.59mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化两次(23mg,0.0467mmol,8%产率,97%纯度)。

[5204] LC-MS(方法A):Rt=0.99min;MS(ESIpos):m/z=493[M+H]$^+$

[5205] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.37-3.42(m,4H),3.69-3.76(m,4H),3.88(s,2H),7.27-7.35(m,5H),7.38-7.47(m,3H),7.81(dd,1H),8.34(d,1H),10.65(s,1H)。

[5206] 实施例551

[5207] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[5208] 

[5209] 根据通用过程GP8.2,将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(300mg,0.65mmol)和2-溴-5-甲基-1,3-噻唑(211mg,1.19mmol)转化为标题化合物并用制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,然后用另一制备型HPLC(Waters Phenomenex Kinetex EVO C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化(2.1mg,0.00498mmol,1%产率,98%纯度)。

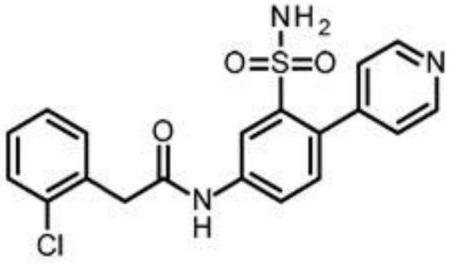
[5210] LC-MS(方法A):Rt=1.14min;MS(ESIpos):m/z=422[M+H]$^+$

[5211] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:甲基信号与溶剂信号重叠,3.90(s,2H),7.29-7.36(m,2H),7.42-7.48(m,2H),7.65-7.74(m,4H),7.98(dd,1H),8.38(d,1H),10.80(s,

1H)。

[5212] 实施例552

[5213] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(吡啶-4-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[5214] 

[5215] 将N-(4-溴-3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺(500mg,1.09mmol)、吡啶-4-基硼酸(268mg,2.18mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(CAS 13965-03-2)(38.4mg,54.5μmol)和三苯基膦(14.3mg,54.5μmol)溶解在正丙醇(10ml)中。用氩气吹扫5分钟后,加入碳酸钾水溶液(2.7ml,1.0M,2.7mmol)并将溶液再用氩气吹扫5分钟。将反应混合物在100℃下加热1小时。加入相同量的试剂并将反应在100℃下加热1小时。之后,将粗产物用硅藻土过滤并减压除去溶剂。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

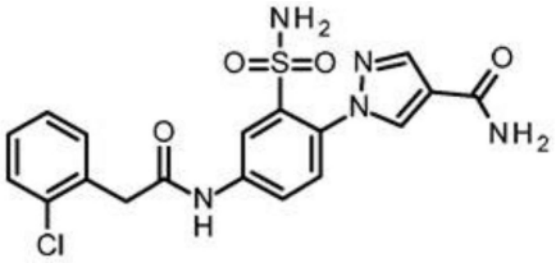
[5216] 将来自前一步骤的粗的2-(2-氯苯基)-N-[3-{[(二甲基氨基)甲叉]氨磺酰基}-4-(吡啶-4-基)苯基]乙酰胺(530mg,1.16mmol)溶解在甲醇(50ml)中并加入氨水(50ml)。将反应在室温下搅拌直至反应完成并减压除去溶剂。粗产物用HPLC(Chromatorex C-18 10μm,125x30mm,乙腈/水+0.1%氨水(32%))纯化。在第二次HPLC运行后去除痕量的三苯基膦氧化物,以得到标题化合物(79.3mg,90%纯度,2步的产率15%)

[5217] LC-MS(方法A):Rt=0.80min;MS(ESIpos):m/z=402[M+H]+

[5218] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.91(s,2H),7.26-7.37(m,4H),7.37-7.41(m,3H),7.44-7.49(m,2H),7.86(dd,1H),8.38(d,1H),8.55-8.61(m,2H),10.70(s,1H)。

[5219] 实施例553

[5220] 1-(4-{[(2-氯苯基)乙酰基]氨基}-2-氨磺酰基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[5221] 

[5222] 将2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3{[(二甲基氨基)亚甲基]氨磺酰基}苯基]乙酰胺(200mg,0.425mmol)置于卷曲可密封的微波容器(5ml)中,并将容器卷边密闭并用氩气冲洗5分钟。在氩气气氛下加入已在氩气下在80℃下搅拌1小时的(1,5-环辛二烯)(甲氧基)铱(I)二聚物(14mg,0.021mmol)、4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(11.4mg,0.042mmol)和双(频哪醇合)二硼(129.4mg,0.51mmol)在THF(0.42ml)中的溶液。然后将容器在80℃下加热24小时,然后在减压下除去溶剂。加入氢氧化钾(72mg,1.27mmol)、水(2mL)和二甲基甲酰胺(2ml)并滴加过氧化氢(30%水溶液,0.13mL,1.27mmol)。将混合物在室温

下搅拌1小时,然后加入氨水(4mL)并将混合物在室温下搅拌过夜。加入另外体积的氨水(6mL)并将混合物在室温下再搅拌48小时。加入二氯甲烷(30mL)和水(20mL),分离各层,且水层用二氯甲烷(2x30mL)和乙酸乙酯(30mL)萃取,合并的有机层用硫酸钠干燥并减压除去溶剂。固体首先用快速色谱(MeOH:DCM 2/98至20/80)纯化,然后用制备型HPLC(Waters XBridge C185μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,得到白色固体(9.7mg,0.01mmol,3步的产率5%,92%纯度)。

[5223] LC-MS(方法A):Rt=0.84min;MS(ESIpos):m/z=434[M+H]$^+$

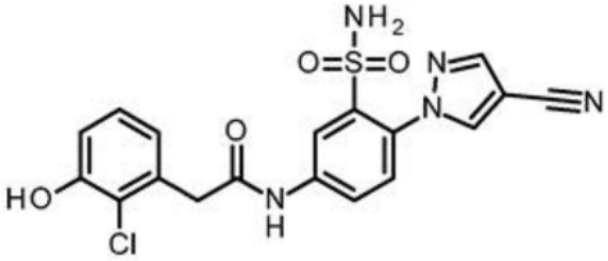
[5224] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 3.91(s,2H)7.19(br s,1H)7.27-7.37(m,2H)7.38-7.51(m,4H)7.57(d,1H)7.70(br s,1H)7.97(dd,1H)8.10(s,1H)8.37(d,1H)8.44(s,1H)10.81(s,1H)。

[5225] 实施例554、实施例555、实施例556和实施例557

[5226] 将2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺(500mg,1.2mmol)溶解在乙腈(4mL)中,并加入二茂铁(224mg,1.2mmol)和三氟乙酸(308μl,2.4mmol)。将混合物在室温下搅拌并使用注射泵在15分钟内加入过氧化氢(30%水溶液,491μl,4.81mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时,之后加入硫代硫酸钠水溶液(饱和溶液,2mL)并将混合物再搅拌5分钟。然后加入盐水(50mL),且将水层用二氯甲烷(3x70mL)萃取,合并有机层,在有机层上进行过氧化物测试(阴性结果),有机相通过疏水过滤器并减压除去溶剂。所得固体用快速色谱(MeOH/DCM 2/98至20/80至100/0)纯化,随后通过制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ100x30mm,乙腈/水+0.1%甲酸)纯化,得到四种分离的标题化合物,为白色固体。

[5227] 实施例554

[5228] 2-(2-氯-3-羟基苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[5229] 

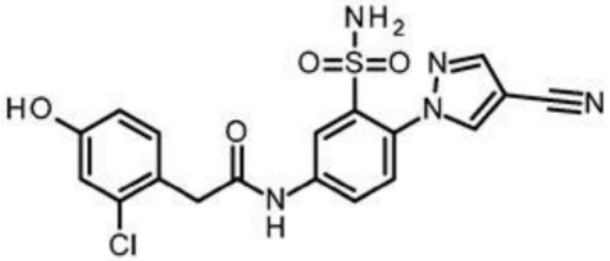
[5230] 19.2mg,0.04mmol,4%产率,95%纯度。

[5231] LC-MS(方法A):Rt=0.82min;MS(ESIpos):m/z=432[M+H]$^+$

[5232] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.85(s,2H)6.85(dd,1H)6.90(dd,1H)7.05-7.14(m,1H)7.44(br s,2H)7.58(d,1H)7.97(dd,1H)8.31(s,1H)8.39(d,1H)8.86(s,1H)10.13(br s,1H)10.80(s,1H)。

[5233] 实施例555

[5234] 2-(2-氯-4-羟基苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[5235] 

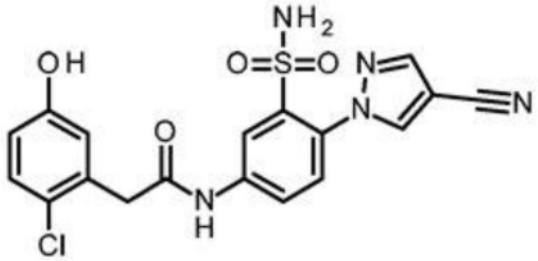
[5236] 20mg,0.04mmol,4%产率,95%纯度。

[5237] LC-MS(方法A):Rt=0.84min;MS(ESIpos):m/z=432[M+H]$^+$

[5238] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.76(s,2H)6.72(dd,1H)6.83(d,1H)7.22(d,1H)7.44(br s,2H)7.57(d,1H)7.96(dd,1H)8.31(s,1H)8.39(d,1H)8.86(s,1H)9.84(br s,1H)10.75(s,1H)。

[5239] 实施例556

[5240] 2-(2-氯-5-羟基苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[5241] 

[5242] 17.4mg,0.04mmol,4%产率,95%纯度。

[5243] LC-MS(方法A):Rt=0.87min;MS(ESIpos):m/z=432[M+H]$^+$

[5244] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.79(s,2H)6.70(dd,1H)6.84(d,1H)7.21(d,1H)7.45(br s,2H)7.58(d,1H)7.98(dd,1H)8.29-8.32(m,1H)8.40(d,1H)8.86(s,1H)9.67(s,1H)10.81(s,1H)。

[5245] 实施例557

[5246] 2-(2-氯-6-羟基苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]乙酰胺

[5247] 

[5248] 19.4mg,0.04mmol,4%产率,95%纯度。

[5249] LC-MS(方法A):Rt=0.93min;MS(ESIpos):m/z=432[M+H]$^+$

[5250] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.86(s,2H)6.81(d,1H)6.90(dd,1H)7.07-7.14(m,1H)7.44(s,2H)7.56(d,1H)7.94(dd,1H)8.30(s,1H)8.41(d,1H)8.85(s,1H)10.02(s,1H)10.74(s,1H)。

[5251] 实施例558

[5252] 2-(2-氯苯基)-N-[4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-3-氨磺酰基苯基]-2-羟基乙酰胺

[5253] 

[5254] 用含有无菌生长培养基(20mL)的100-mL锥形烧瓶接种抗生素链霉菌(NRRL 3238)的DMSO冷冻培养物(0.2mL)。用氢氧化钠溶液(16％水溶液)将由D-(+)-葡萄糖一水合物(10g/L)、酵母提取物(1g/L)、牛肉提取物(1g/L)、胰蛋白胨(2g/L)组成的生长培养基调节至pH 7.2并在121℃下灭菌20分钟。接种后,将生长烧瓶在旋转振荡器(165rpm)上于27℃振荡72小时。将含有相同无菌生长培养基(1000mL,在相同条件下制备的)的2L锥形烧瓶用预培养物(5mL)接种。然后,将烧瓶在旋转振荡器(165rpm)上在27℃下振荡72小时。

[5255] 用相同的生长培养基(8.3L)填充10-L发酵罐并调节至pH 7.2。加入硅油(0.5mL)和泊洛沙姆(Synperonic)(0.5mL),将其在121℃下灭菌40分钟。在无菌条件下将2L锥形烧瓶的培养物加入到发酵罐中。发酵罐在表压(0.7巴)下操作,用空气(3L min^{-1})充气并在27℃下搅拌(300rpm)。8小时后,加入溶解于DMF(20mL)中的实施例39(250mg,0.601mmol)并继续发酵123.5小时。

[5256] 用甲基异丁基酮(20L)萃取发酵液19.5小时,并再用甲基异丁基酮(10L)萃取14.3小时。合并两个有机相,并减压浓缩至干。残余物用甲醇/水混合物处理。将该溶液用正己烷(50mL)萃取三次。将甲醇/水层浓缩至干。将粗产物吸收到isolute上并首先通过Biotage Isolera进行色谱分离,然后通过制备型HPLC(Waters XBridge C18 5μ,100x30mm;洗脱液A:水+0.1体积％甲酸(99％),洗脱液B:乙腈;梯度:0.00-0.50min 10％B(40>70mL/min),0.51-5.50min 21-41％B(70mL/min),室温)进行色谱分离,得到标题化合物。

[5257] 25.3mg,0.0586mmol,10％产率,99％纯度。

[5258] 旋光度:$[\alpha]_D^{20}$＝-15°+/-0.2°(c＝1,DMSO)

[5259] MS(ESIpos):m/z＝432$[M+H]^+$

[5260] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:5.53(d,1H),6.79(d,1H),7.34-7.40(m,2H),7.43(br s,2H),7.47(dd,1H),7.57-7.62(m,2H),8.08(dd,1H),8.31(s,1H),8.62(d,1H),8.87(s,1H),10.74(s,1H)。

[5261] 生物学研究

[5262] 可以使用以下测定来举例说明根据本发明的化合物的商业用途。

[5263] 在所选的生物学测定中测试诸实施例一次或多次。当测试多于一次时,数据被报告为平均(avg)值或中值,其中:

[5264] -平均值,也称为算术平均值,其表示所获得的值的总和除以所获得值的数目,并且

[5265] -中值表示当以升序或降序排列时所获得数值组的中间数。如果在数据集中的数值的数目为奇数,则中值为中间的数值。如果在数据集中的数值的数目为偶数,则中值为两个中间的数值的算术平均值。

[5266] 当由于存在测量值落在测定的检测范围以外(在下表中由＜或＞指示)而可能没

有有意义的计算的平均值或中值时,则指示所有各自的测量值。

[5267] 合成诸实施例一次或多次。当合成多于一次时,来自生物学测定的数据表示利用由测试一个或多个合成批次所获得的数据集计算的平均值或中值。

[5268] 体外研究

[5269] 人类P2X4 HEK细胞FLIPR测定

[5270] 以30000个细胞/孔的接种密度将稳定表达人类P2X4的HEK293细胞铺板于聚-D-赖氨酸包被的384孔板中并孵育过夜。通过使用钙螯合染料Fluo8-AM(Molecular Devices)在荧光成像读板仪(FLEX/FLIPR站;Molecular Devices)上测量细胞内钙变化来评价P2X4功能。在测定当天,去除培养基并将细胞在37℃和5%CO_2下在30μL染料缓冲液(汉克氏平衡盐溶液,10mM HEPES、1.8mM $CaCl_2$、1mM $MgCl_2$、2mM丙磺舒(probenecid)、5mM D-葡萄糖单水合物、5μM Fluo8-AM,pH=7.4)中孵育30min。以10μL的体积添加稀释于丙磺舒缓冲液(汉克氏平衡盐溶液,10mM HEPES、1.8mM $CaCl_2$、1mM $MgCl_2$、2mM丙磺舒、5mM D-葡萄糖单水合物,pH=7.4)中的化合物并使其在室温下孵育30min。最终测定DMSO浓度为0.5%。以10μL的体积在代表EC_{80}值的浓度添加激动剂Bz-ATP(Tocris)。在每个测定日测定Bz-ATP的EC_{80}值,然后分析化合物的概况。对于120sec的间隔以2sec间隔测量荧光。用于监测荧光的激发和发射波长分别为470-495nm和515-575nm。基于与基线荧光相比的峰相对荧光单位(RFU)的增加来分析数据并将数据针对激动剂对照进行归一化。以每个板一式三份地测试化合物并将平均值在Excel XLFit中绘图以测定IC_{50}值、最大抑制百分比和希尔系数(Hill coefficients)。

[5271]

实施例编号	人类P2X4 HEK 细胞(FLIPR测定) 平均 IC_{50} [nM]	人类P2X4 HEK 细胞(FLIPR测定) 平均效力[%]
2	19384	50
3	942	76
4	259	83
5	249	91
6	1069	84
7	3081	73
8	2555	79
9	7	83
10	7	81
11	>25000	31
12	>25000	34
13	514	100
14	>25000	26
15	379	99
16	262	89
17	288	89
18	4700	66
19	47	71
20	140	67
21	170	67
22	224	76
23	1176	89

24	45	92
25	26	93
26	27	85
27	70	74
28	31	90
29	113	75
30	222	87
31	112	81
32	139	93
33	31	79
34	448	79
35	224	90
36	667	81
37	848	81
38	329	87
39	32	96
40	1236	90
41	357	70
42	24	71
43	210	87
44	378	97
45	75	74
46	916	87
47	472	66
48	297	82
49	135	94
50	149	88
51	134	94
52	154	82
53	169	52
54	557	75
55	1403	74
56	121	70

[5272]

57	141	71
58	73	54
59	4650	73
60	917	80
61	400	79
62	249	94
63	130	87
64	104	83
65	355	62
66	86	90
67	1510	98
68	128	75
69	210	80
70	118	85
71	132	80
72	576	96

[5273]

73	168	52
74	49	84
75	213	87
76	>25000	34
77	71	82
78	517	97
79	2035	78
80	79	96
81	>25000	40
82	>25000	36
83	>25000	36
84	>25000	29
85	42	92
86	353	97
87	342	82
88	80	87
89	2315	83

90	774	85
91	169	94
92	143	92
93	74	73
94	413	72
95	54	87
96	233	83
97	201	103
98	124	77
99	499	87
100	319	86
101	202	83
102	99	80
103	174	103
104	2231	95
105	108	101
106	4633	92
107	>25000	44
108	>25000	35
109	655	86
110	267	51
111	373	58
112	263	62
113	133	86
114	367	69
115	802	57
116	155	75
117	102	66
118	347	53
119	270	55
120	>25000	31
121	292	70
122	266	88

[5274]

[5275]

123	109	79
124	166	62
125	292	86
126	1906	92
127	209	85
128	107	91
129	157	89
130	284	71
131	155	58
132	80	62
133	107	82
134	147	89
135	73	90
136	211	84
137	1168	89
138	238	100
139	107	100
140	77	92
141	638	96
142	116	78
143	247	84
144	292	62
145	>25000	49
146	364	66
147	80	100
148	132	63
149	211	56
150	433	80
151	81	83
152	105	79
153	182	74
154	30	84
155	108	86

156	243	94
157	153	90
158	2598	89
159	12	82
160	58	89
161	>25000	43
162	19	92
163	93	89
164	27	83
165	42	93
166	1519	78
167	64	94
168	70	75
169	85	86
170	126	70
171	2238	90
172	48	58
173	28	80
174	45	79
175	226	88
176	268	71
177	35	83
178	40	70
179	35	89
180	319	77
181	179	59
182	161	89
183	39	96
184	67	96
185	248	71
186	40	78
187	33	84
188	31	89

[5276]

[5277]

189	199	60
190	540	58
191	180	76
192	575	69
193	427	84
194	325	84
195	86	68
196	164	75
197	86	87
198	136	94
199	299	85
200	131	90
201	4326	83
202	48	90
203	99	86
204	72	86
205	73	89
206	29	98
207	12	98
208	33	91
209	37	91
210	116	76
211	75	94
212	149	86
213	47	93
214	36	86
215	38	95
216	96	101
217	51	84
218	957	92
219	250	65
220	276	108
221	40	63

[5278]

222	92	83
223	26	87
224	28	94
225	70	91
226	111	104
227	404	95
228	37	92
229	16	94
230	351	90
231	51	81
232	81	89
233	93	80
234	93	96
235	>25000	35
236	36	54
237	1885	72
238	682	76
239	2592	81
240	3438	93
241	48	92
242	37	86
243	496	87
244	141	73
245	474	88
246	252	100
247	69	64
248	84	74
249	8463	72
250	193	82
251	21	96
252	808	88
253	257	85
254	41	102

255	25	81
256	130	83
257	51	81
258	30	97
259	50	91
260	398	100
261	111	81
262	235	92
263	337	96
264	4067	76
265	352	84
266	7	94
267	2	98
268	5	103
269	1043	81
270	>25000	51

[5279]

271	1146	82
272	507	90
273	35	60
274	19	97
275	507	82
276	195	96
277	186	90
278	93	102
279	61	96
280	60	101
281	481	76
282	56	80
283	60	94
284	54	94
285	246	97
286	6	87
287	31	78

288	275	68
289	6	89
290	36	81
291	100	95
292	58	87
293	76	75
294	174	75
295	>25000	9
296	136	87
297	32	87
298	108	104
299	203	88
300	27	100
301	10	74
302	56	97
303	97	91
304	73	65
305	21	49
306	278	80
307	115	62
308	64	91
309	317	93
310	86	59
311	285	104
312	37	69
313	713	82
314	27	83
315	34	81
316	362	86
317	1206	68
318	>25000	43
319	7277	73
320	>25000	51

[5280]

321	87	84
322	186	81
323	2584	81
324	3050	59
325	9	94
326	17	95
327	11	94
328	12	94
329	13	100
330	14	101
331	25	66
332	326	89
333	15	101
334	18	98
335	20	98
336	28	109
337	30	96
338	32	91
339	33	92
340	34	89
341	41	86
342	41	101
343	42	101
344	44	102
345	46	93
346	46	105
347	85	89
348	47	96
349	37	99
350	49	87
351	51	88
352	54	91
353	57	87

[5281]

354	60	92
355	62	76
356	63	96
357	71	87
358	74	88
359	77	84
360	132	93
361	97	83
362	102	78
363	108	110
364	715	77
365	113	89
366	128	97
367	131	83
368	133	100
369	141	110
370	143	76
371	152	99
372	166	83
373	167	89
374	386	82
375	660	79
376	9	98
377	27	80
378	89	84
379	29	87
380	299	69
381	1241	77
382	315	87
383	45	93
384	524	81
385	47	72
386	76	64

[5282]

[5283]

387	34	73
388	196	68
389	22	77
390	1698	91
391	186	98
392	9659	64

[5284]

实施例编号	人类P2X4 HEK细胞 (FLIPR测定) 平均 IC_{50} [nM]	人类P2X4 HEK 细胞 (FLIPR测定) 平均效力[%]
393	134: 16400; >25000; >25000	49
394	740	86
395	73	86
396	9580; >25000; >25000; >25000; >25000	44
397	>25000	43
398	207	57
399	84	92
400	87	88
401	23	82
402	41	85
403	16	88
404	175	73
405	5665	65
406	6839	64
407	429	86
408	2645	74
409	445	85
410	5450	69
411	84	90
412	1595	68
413	74	89
414	>25000	20
415	200	69
416	8300; 17800; >25000; >25000	51

[5285]

417	51	68
418	15	91
419	274	89
420	69	75
421	680	86
422	46	90
423	53	86
424	29	88
425	50	74
426	24	86
427	72	65
428	27	57
429	108	91
430	86	87
431	2880	83
432	597	92
433	>25000	28
434	17800; >25000	50
435	588	77
436	12527	56
437	39	53
438	18	75
439	4	94
440	112	96
441	185	91
442	181	89
443	122	84
444	635	77
445	60	71
446	621	76
447	1022	68
448	472	63
449	135	73

[5286]

450	148	72
451	244	86
452	76	65
453	74	77
454	1442	58
455	5	74
456	18	59
457	558	70
458	1075	85
459	1340	88
460	646	84
461	137	93
462	929	89
463	18	99
464	648	92
465	26	92
466	363	91
467	9	93
468	278	97
469	453	90
470	483	93
471	269	92
472	197	97
473	530	93
474	323	93
475	64	88
476	58	89
477	259	91
478	47	82
479	145	79
480	125	105
481	50	103
482	2341	73

[5287]

483	71	86
484	401	63
485	128	100
486	7343	71
487	>25000	45
488	2330	78
489	2055	83
490	91	95
491	9092	67
492	531	92
493	228	90
494	205	94
495	128	75
496	22	87
497	54	97
498	18200; >25000	50
499	347	69
500	>25000	40
501	3	92
502	13785	49
503	47	102
504	33	98
505	131	93
506	391	91
507	180	86
508	172	63
509	326	71
510	439	73
511	343	60
512	4253	76
513	893	94
514	106	102
515	45	101

516	96	68
517	187	74
518	36	80
519	105	82
520	43	76
521	6900; 17200; >25000; >25000; >25000; >25000	52
522	71	87
523	149	89
524	322	87
525	5170	72
526	331	51
527	125	86
528	42	95
529	72	92
530	33	112
531	2317	84
532	11500; 12900; 17000	60
533	>25000	26
534	>25000	17
535	3839	91
536	12400; 16800	67
537	3618	95
538	3908	83
539	127	103
540	1	79
541	>25000	50
542	20	97
543	267	98
544	1	85
545	19	100
546	97	75
547	60	94
548	5	94

[5288]

549	8	85
550	1	87
552	1	88
553	5	82
554	383	83
555	22	94
556	65	94
557	11	89
558	1377	75

[5289]

[5290] 用于h/m/rP2X4 1321N1星形细胞瘤细胞的FLIPR方法

[5291] 将稳定表达人类P2X4或大鼠P2X4或小鼠P2X4的1321N1星形细胞瘤细胞以10000个细胞/孔的接种密度铺板于胶原I TC-处理的微量板中并孵育过夜。通过使用钙螯合染料Fluo8-AM(Molecular Devices)在荧光成像读板仪(FLEX/FLIPR站;Molecular Devices)上测量细胞内钙变化来评价P2X4功能。在测定当天,去除培养基并将细胞在37℃和5％CO_2下在30μL染料缓冲液(汉克氏平衡盐溶液,10mM HEPES、1.8mM CaCl2、1mM $MgCl_2$、2mM丙磺舒、5mM D-葡萄糖单水合物、5μM Fluo8-AM,pH＝7.4)中孵育30min。以10μL的体积添加稀释于丙磺舒缓冲液(汉克氏平衡盐溶液,10mM HEPES、1.8mM $CaCl_2$、1mM $MgCl_2$、2mM丙磺舒、5mM D-葡萄糖单水合物,pH＝7.4)中的化合物并使其在室温下孵育30min。最终测定DMSO浓度为0.25％。以10μL体积在代表EC_{80}值的浓度添加激动剂Mg-ATP(Sigma)。人类和小鼠P2X4的EC_{80}被测定为0.5μM且大鼠P2X4的EC_{80}被测定为5μM。对于120sec的间隔以2sec间隔测量荧光。用于监测荧光的激发和发射波长分别为470-495nm和515-575nm。基于与基线荧光相比的峰相对荧光单位(RFU)的增加来分析数据并将数据针对激动剂对照进行归一化。以每个板一式三份地测试化合物并将平均值在Excel XLFit中绘图以测定IC50值、最大抑制百分比和希尔系数。

[5292]

实施例编号	人类 P2X4 1321N1 星形细胞瘤细胞 (FLIPR 测定) 平均 IC_{50} [nM]	人类 P2X4 1321N1 星形细胞瘤细胞 (FLIPR 测定) 平均效力 [%]
19	57 nM	60 %
39	64 nM	83 %
326	46 nM	80 %

[5293]

实施例编号	小鼠 P2X4 1321N1 星形细胞瘤细胞 (FLIPR 测定) 平均 IC_{50} [nM]	小鼠 P2X4 1321N1 星形细胞瘤细胞 (FLIPR 测定) 平均效力 [%]
19	43 nM	69 %
39	37 nM	87 %
326	26 nM	87 %

[5294]

[5295]

实施例编号	大鼠 P2X4 1321N1 星形细胞瘤细胞 (FLIPR 测定) 平均 IC_{50} [nM]	大鼠 P2X4 1321N1 星形细胞瘤细胞 (FLIPR 测定) 平均效力 [%]
19	71 nM	57 %
39	308 nM	87 %
326	325 nM	99 %

。

[5296] 人类P2X4 HEK细胞电生理学测定

[5297] 电生理学测定A

[5298] 将稳定表达人类P2X4的HEK293细胞以7*106个细胞的密度接种于T75细胞培养烧瓶中并孵育过夜。使用自动化膜片箝平台PatchLiner(Nanion)以单一孔模式来测定P2X4功能。细胞外缓冲液的组成为(以mM计)NaCl 145、KCl 4、HEPES 10、$CaCl_2$ 1、$MgCl_2$ 0.5、D-葡萄糖单水合物10(pH＝7.4)。细胞内缓冲液含有(以mM计):CsF 135、EGTA 1、HEPES10、NaCl 10(pH 7.2)。在测定当天,使用Accumax(Sigma)收获细胞且再悬浮于细胞外缓冲液中。以5μL的体积添加配体激动剂腺苷5’-三磷酸盐(ATP,5μM),通过细胞外缓冲液(40μL)直接洗涤掉。将细胞电压箝位于-80mV处并持续20min每5min施加配体。经该时段,激动剂响应是稳定

的且以单一浓度/孔模式测量化合物。以40μL的体积添加稀释于细胞外缓冲液(最终测定DMSO浓度为0.3%)中的化合物并使其在室温下孵育8min。基于峰电流振幅的降低来分析数据且针对激动剂对照归一化。在Excel XLFit中绘制平均值以测定IC_{50}值、最大抑制百分比和希尔系数。

[5299]

实施例编号	人类 P2X4 HEK 细胞(PatchLiner 电生理学)平均 IC_{50} [nM]
19	111
39	138
326	57
380	320

[5300] 电生理学测定B

[5301] 细胞培养条件:将HEK-293mito-Photina pcDNA3(neo-)/pPURO N/pcDNA3_P2RX4,克隆2a/4(HEK-293mito-Photina/hP2RX4)细胞在含有Earl氏盐平衡盐溶液(BioWhittaker目录BE12-125F,且补充有5mL 200mM Ultraglutaminel(BioWhittaker目录BE17-605E/U1)、5mL 100X青霉素/链霉素(BioWhittaker目录DE17-602E;最终浓度1%)、4mL 50mg/mL G418(Sigma目录G8168-100mL;最终浓度400μg/mL)、10μL 10mg/mL嘌呤霉素(InvivoGen目录ant-pr-1;最终浓度0.2μg/mL)和50mL胎牛血清(Sigma目录F7524;最终浓度10%))的EMEM最低必需培养基Eagle中培养。

[5302] 实验方案:在实验前72或96小时,将HEK-293细胞系分别以500万或250万个细胞的浓度接种至T225烧瓶中。就在临实验前,将细胞用D-PBS w/o Ca2+/Mg2+(Euroclone目录ECB4004L)洗涤两次并用胰蛋白酶-EDTA(Sigma,目录T4174,1/10稀释)从烧瓶分离。然后将细胞再悬浮于以下悬浮液溶液中:25mL EX-CELL ACF CHO培养基(Sigma,目录C5467);0.625mL HEPES(BioWhittaker,目录BE17-737E);0.25mL 100×青霉素/链霉素(BioWhittaker,目录DE17-602E)、0.1mL大豆胰蛋白酶抑制剂10mg/mL(Sigma,目录T6522)且置于QPatch 16X上。

[5303] 化合物的制备和储存:使用化合物储备溶液(10mM;100%DMSO;储存于-20℃下)。就在临实验前从储备液(1或3mM,100%DMSO)制备新鲜溶液(0.1%最终DMSO浓度)。

[5304] DMSO溶液获得自SIGMA(目录编号D-5879)并储存于室温下。

[5305] 用QPatch16X的膜片箝分析(图1):在室温下使用多孔技术进行标准全细胞电压箝位实验。

[5306] 对于对hP2X4的电压箝位实验,在2KHz下采样数据。在确立全细胞构型中的密封和通过之后,将细胞保持于-90mV下且通过激动剂在所研究化合物不存在的情况下(媒介物时段,即0.1%DMSO)或在所研究化合物存在的情况下在渐增浓度下引发hP2X4电流;参见图1中的应用方案。

[5307] 输出:由激动剂(ATP 5μM)诱导的最大向内电流。

[5308] 细胞内溶液含有(mM)135CsF、10NaCl、1EGTA、10HEPES(pH 7.2且含有CsOH),而细胞外溶液含有(mM)145NaCl、4KCl、0.5MgCl2、1CaCl2、10HEPES、10葡萄糖(pH7.4且含有NaOH)。

[5309] 对于数据收集,使用Sophion软件并使用Excel和GraphPad Prism进行离线分析。

[5310] 当可能时,即当最高测试浓度的抑制%大于50%时,用以下方程拟合剂量-响应曲

线数据:

[5311] Y=100/(1+10^((LogIC50-X)*希尔斜率))

[5312] [X是浓度的对数;Y是归一化的响应(100%降低至0%,随着X增加而降低);$LogIC_{50}$是与X相同的log单位;希尔斜率是无单位的斜率因子或希尔斜率]

[5313]

实施例编号	人类 P2X4 HEK 细胞 (QPatch 电生理学)	实验数目

[5314]

	平均 IC_{50} [nM]	
19	278	4
20	195	4
25	222	5
26	222	5
321	227	4
326	51	6
331	155	5
349	117	3
360	205	3
380	157	4
381	2583	3

[5315] 离体研究

[5316] 人类单核细胞P2X4测定

[5317] 测定的原理是测量在通过2',3'-O-(4-苯甲酰基-苯甲酰基)-ATP(Bz-ATP)活化后通过内源性P2X4通道流入原代人类单核细胞中的钙。用FliprTM(Molecular Devices)装置使用钙敏感染料(Fluo-8)测量细胞内钙浓度变化。在原代单核细胞中,P2X4位于溶酶体膜处,由此必须触发胞吐作用以暴露细胞膜处的P2X4。

[5318] 经由密度梯度离心分离来自抗凝血液的人类外周血单核细胞(PBMC)(血细胞,BC)。用PBS1:3稀释全血。将30mL的样品小心分层于50mL离心管(Falcon)中的15mL Biocoll(BIOCHROM)的顶部。将管在室温下在不刹车的情况下以914xg离心25min。将PBMC层用10mL移液管去除并以50mL的总体积转移至含有冰冷PBS的管中。将细胞通过在4℃下以300xg分别沉淀10min和5min来洗涤两次。将PBMCs再悬浮于10mL培养基(X-vivo,Biozym Scientific)中并在Neubauer室中计数。

[5319] 通过阴性选择使用来自Miltenyi(#130-091-153)的单核细胞分离试剂盒II根据说明书来分离单核细胞。分离应当快速进行且细胞和溶液应当在任何时间保持于冰上。将10exp8个细胞批次中的PBMCs沉淀(300xg,10min)并用300μL MACS缓冲液在50mL Falcon管中再悬浮。添加FcR封闭试剂(100μl)和生物素-Ab(100μl),混合并在冰上孵育10min。添加MACS缓冲液(300μL)和抗生物素微珠(100μL),混合并在冰上孵育15min。将细胞通过沉淀(300xg,持续10min)来洗涤并再悬浮于500μL MACS缓冲液中。对于每个批次,将一个分离柱置于MACS分离器中并用3mL MACS缓冲液冲洗。将细胞悬浮液添加至柱中,随后添加3x 3mL MACS缓冲液用于洗涤,并收集含有单核细胞的洗脱液。将细胞沉淀(300xg,持续10min),再悬浮于X-vivo培养基中并计数。将单核细胞以30,000个细胞/孔的密度以50μL接种至纤连蛋白包被的微量板(384孔,黑色,平坦透明底;Corning#3848)中,并培养过夜(37℃,5%CO_2)。

[5320] 将测试物质以10mM的储备浓度溶解于100%DMSO中并以等分试样储存于-20℃。在

DMSO中制备连续稀释液(2x)并用测定缓冲液稀释500x以生成拮抗剂板。在Flipr测量中,每孔转移10μL(4x稀释)并在测定中获得5μM和0.05%DMSO的最终顶部浓度。将激动剂BzATP以10mM储存于等分试样中并稀释至15μM的中间浓度以生成激动剂板。在Flipr测量中,每孔转移10μL(5x稀释),使得获得3μM的最终测定浓度。

[5321] 对于实验,人工丢弃细胞板的培养基并添加70μL/孔上样缓冲液并孵育1h(37℃,5%CO_2)。上样缓冲液含有HBSS(w/o钙/镁)、10mM pH 7.4Hepes、5μM Fluo-8(AM)(Tebu-bio)和50mM甲胺(Sigma)以触发胞吐作用。人工丢弃上样缓冲液并添加30μL/孔低钙测定缓冲液(5mM KCl、145mM NaCl、0.5mM $CaCl_2$、13mM葡萄糖、10mM pH 7.4Hepes)。转移拮抗剂板(10μL/孔)并在15min之后在室温下转移激动剂板(10μL/孔)。

[5322] 在10秒基线之后,记录激动剂添加240秒。对于测定,应用基线校正,并提取曲线的最大值。将数据针对0%抑制(在3μM BzATP处的信号)和100%抑制(BzATP刺激不存在的情况下)归一化并用4参数S形抑制曲线使用Prism GraphPad拟合以获得IC_{50}值。

[5323]

实施例编号	人类P2X4单核细胞 (FLIPR测定) 对于不同供体的 IC_{50} (效力)
19	59 nM (57%), 21 nM (74%), 76 nM (48%), 59 nM (46%), 45 nM (93%)
24	141 nM (79%), 34 nM (77%), 91 nM (88%)
25	27 nM (87%), 5 nM (82%), 127 nM (70%), 87 nM (70%), 118 nM (70%), 59 nM (53%), 63 nM (68%), 39 nM (111%)
26	290 nM (71%), 182 nM (88%)
28	78 nM (64%), 164 nM (90%)
39	105 nM (88%), 32 nM (81%), 71 nM (78%)
170	303 nM (60%), 183 nM (69%), 110 nM (54%)
321	158 nM (49%), 94 nM (49%), 157 nM (60%), 537 nM (60%), 173 nM (34%), 331 nM (46%), 39 nM (95%)
326	407 nM (86%), 167 nM (89%), 149 nM (82%), 45 nM (91%), 49 nM (70%)
380	263 nM (70%), 251 nM (70%), 434 nM (70%), 93 nM (43%), 50 nM (32%), 207 nM (107%)
387	122 nM (35%), 104 nM (51%)

[5324] 人类全血P2X4测定

[5325] 在该离体测定中,首先用脂多糖(LPS)敏化健康女性志愿者的血液且然后用ATP刺激以触发白介素1β(IL-1β)的释放。在该系统中,测试P2X4拮抗剂对全血中的IL-1β产生的效力。首先将细胞用100ng/ml LPS处理2h且然后用3mM ATP刺激并用实施例19、28、39、321、326和380在不同浓度下一式三份处理。在1h孵育之后,取上清液并在离心后使用标准ELISA试剂盒测定上清液中的IL-1β。用来自三个不同供体的血液进行测定(参见图2a和2b)。

[5326] 图2a和2b(作为根据本发明的化合物的非结合解释性实施例)代表根据实施例19、28、39、321、326和380的化合物在ATP刺激之后在用脂多糖将细胞引发两小时后对人类全血

中的IL-1β生成的影响和所示治疗。y轴上的数据显示来自三个供体的血液上清液中的IL-1β的绝对量(以pg/ml计),且对照治疗和用不同浓度的实施例的治疗指示于x轴上。对于每一条(bar),显示三个技术重复的平均值和SD。数据显示几种但非所有测试实施例对IL-1β释放的抑制。

[5327] 体内研究

[5328] 在具有疼痛行为读出的小鼠中的CFA炎症模型

[5329] 野生型雌性C57BL/6小鼠(Taconic)在异氟醚麻醉下接受完全弗氏佐剂(CFA)(30μL,1mg/mL,Sigma)的足跖注射入左后爪中。在CFA注射后第2天向动物经口给药实施例326(0.3、1和3mg/kg,n=10只/组)。在化合物治疗后一小时,根据公开且验证的方案使用自动化动态承重装置(DWB,Bioseb,France)来评价自由移动动物中的自发性疼痛相关行为(Robinson等人,2012;Tetreault等人,2011;Gruen等人2014)。对于行为测试,将动物置于Plexiglas室内部,其中测量地板上的施加压力。使动物在设备内自由移动5min且随后在另一5min的测试时段内记录疼痛行为。通过测定置于未处理(对侧)爪上的重量vs.置于足跖CFA处理(同侧)爪上的重量的比率来计算相对重量分布。

[5330] 图3(作为根据本发明的化合物的非结合解释性实施例)代表在重量分布测量之前1小时用实施例326或媒介物经口治疗的小鼠的重量分布(以百分比计,y轴)的比率。每个符号代表一只小鼠的相对重量分布。用单因子方差分析进行统计学分析,随后使用GraphPad PRISM软件针对媒介物对照组进行Dunnet氏多重比较检验,*p<0.05,**p<0.01。实例326显著减少了疼痛行为。

[5331] 大鼠中的CFA-诱导的机械痛觉过敏模型

[5332] 使用雄性Sprague Dawley大鼠。通过将25μL完全弗氏佐剂(CFA)注射至左后爪的跖表面来诱导机械痛觉过敏。使用压力应用测量设备(Ugo Basile,Gemonio,Italy)测量机械痛觉过敏。简言之,将线性渐增的压力施加至后爪跖侧的大约50mm^{2}的面积,直至观察到行为响应(缩爪)或直至压力达到1000gf。将出现行为响应的压力记录为缩爪阈值(PWT)。在每个治疗组和在每个研究时间点下测定每只大鼠的CFA注射和对侧PWT两者。大鼠从CFA注射之前1小时开始以大约12小时的间隔接受测试化合物的3个口服剂量。在CFA注射之前2小时和在最后给药之后2小时进行机械痛觉过敏测试(图4a和4b)。

[5333] 图4a和4b(作为根据本发明的化合物的非结合解释性实施例)代表在CFA治疗之前和在CFA治疗和媒介物或实施例39(图4a)或326(图4b)治疗之后26h所有测试动物的同侧爪的缩爪阈值(以克计,y轴)。用单因子方差分析进行统计学分析,随后使用GraphPad PRISM软件针对媒介物对照组进行Dunnett氏多重比较检验,*p<0.05,**p<0.01,***p<0.001。与媒介物治疗的动物相比,实施例39和326显著增加了PWT。

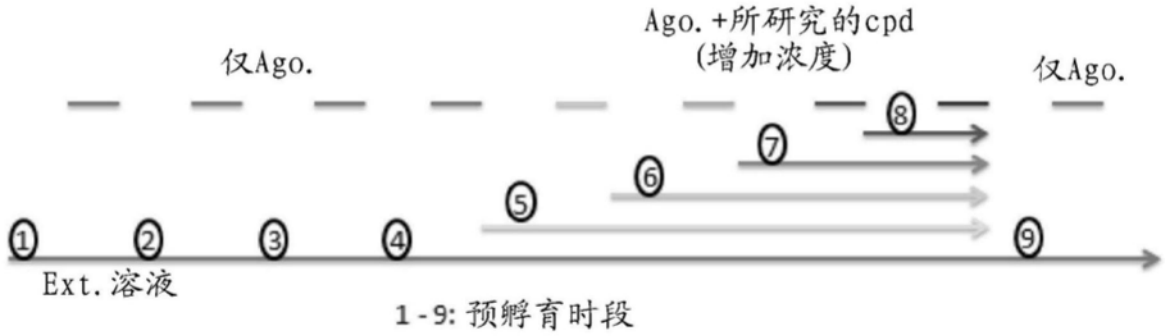


图1

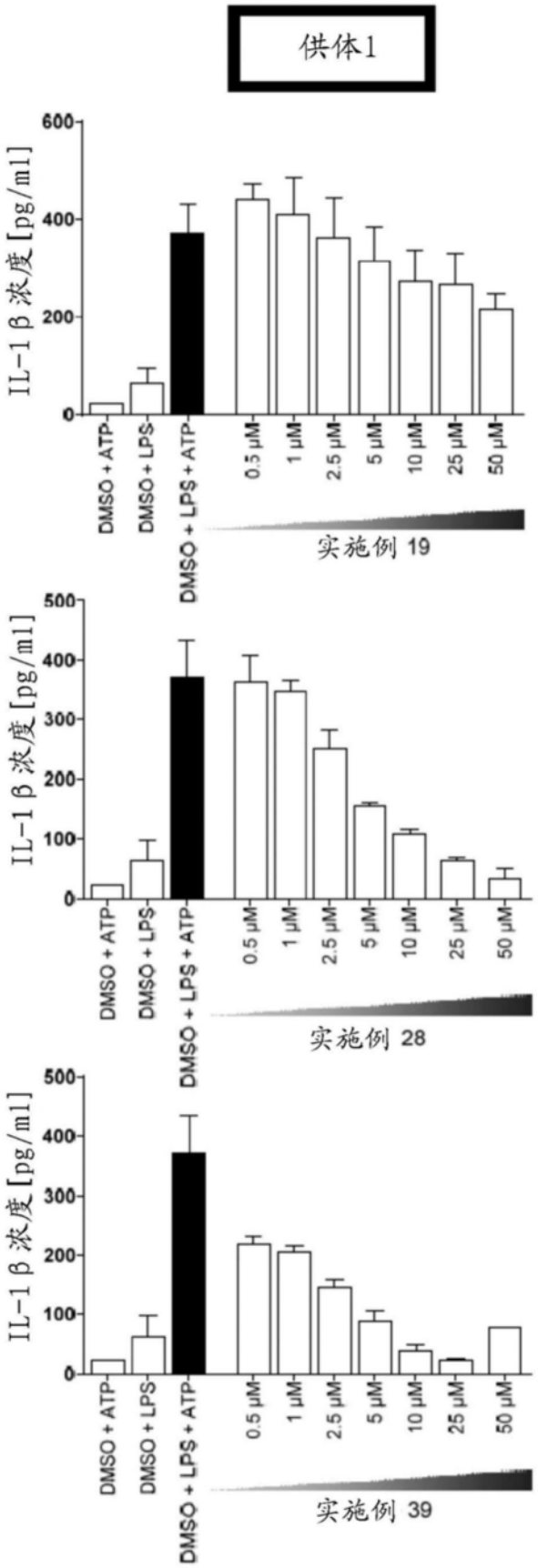

供体1
IL-1β浓度[pg/ml]
600
400
200
0
DMSO + ATP
DMSO + LPS
DMSO + LPS + ATP
0.5 μM
1 μM
2.5 μM
5 μM
10 μM
25 μM
50 μM
实施例 19
IL-1β浓度[pg/ml]
500
400
300
200
100
0
DMSO + ATP
DMSO + LPS
DMSO + LPS + ATP
0.5 μM
1 μM
2.5 μM
5 μM
10 μM
25 μM
50 μM
实施例 28
IL-1β浓度[pg/ml]
500
400
300
200
100
0
DMSO + ATP
DMSO + LPS
DMSO + LPS + ATP
0.5 μM
1 μM
2.5 μM
5 μM
10 μM
25 μM
50 μM
实施例 39

图2a(1)

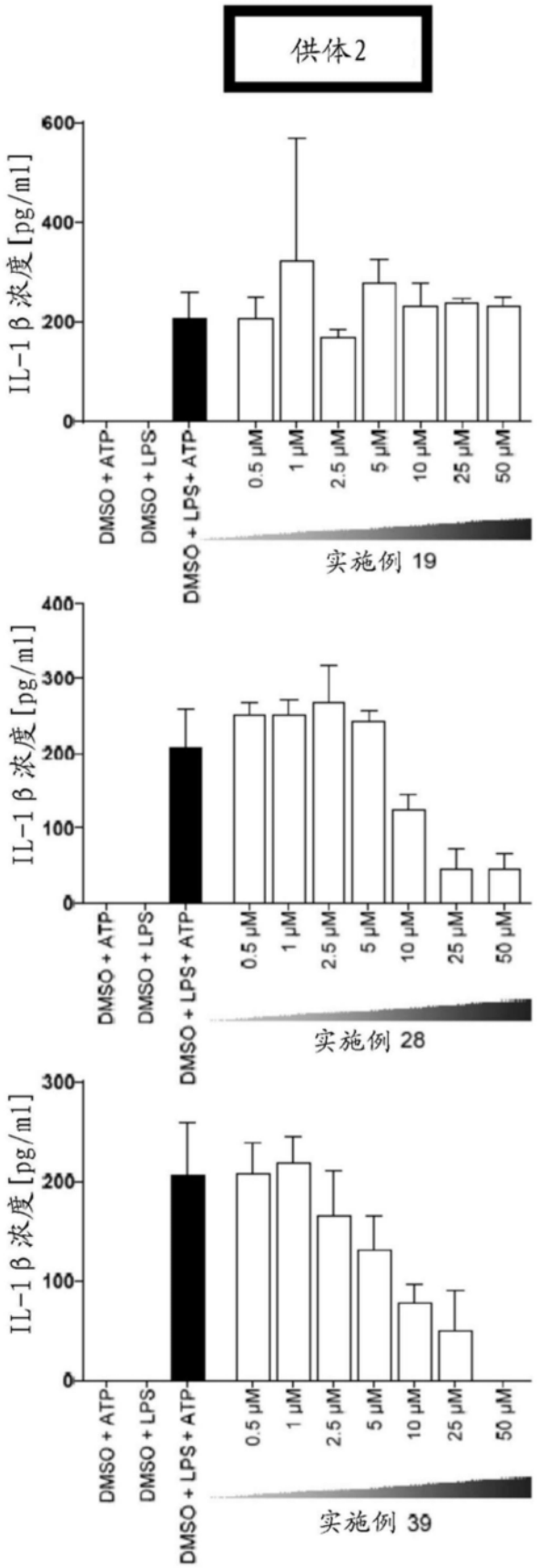

供体2
IL-1β浓度[pg/ml]
600
400
200
0
DMSO + ATP
DMSO + LPS
DMSO + LPS+ ATP
0.5 μM
1 μM
2.5 μM
5 μM
10 μM
25 μM
50 μM
实施例 19
IL-1β浓度[pg/ml]
400
300
200
100
0
DMSO + ATP
DMSO + LPS
DMSO + LPS+ ATP
0.5 μM
1 μM
2.5 μM
5 μM
10 μM
25 μM
50 μM
实施例 28
IL-1β浓度[pg/ml]
300
200
100
0
DMSO + ATP
DMSO + LPS
DMSO + LPS+ ATP
0.5 μM
1 μM
2.5 μM
5 μM
10 μM
25 μM
50 μM
实施例 39

图2a(2)

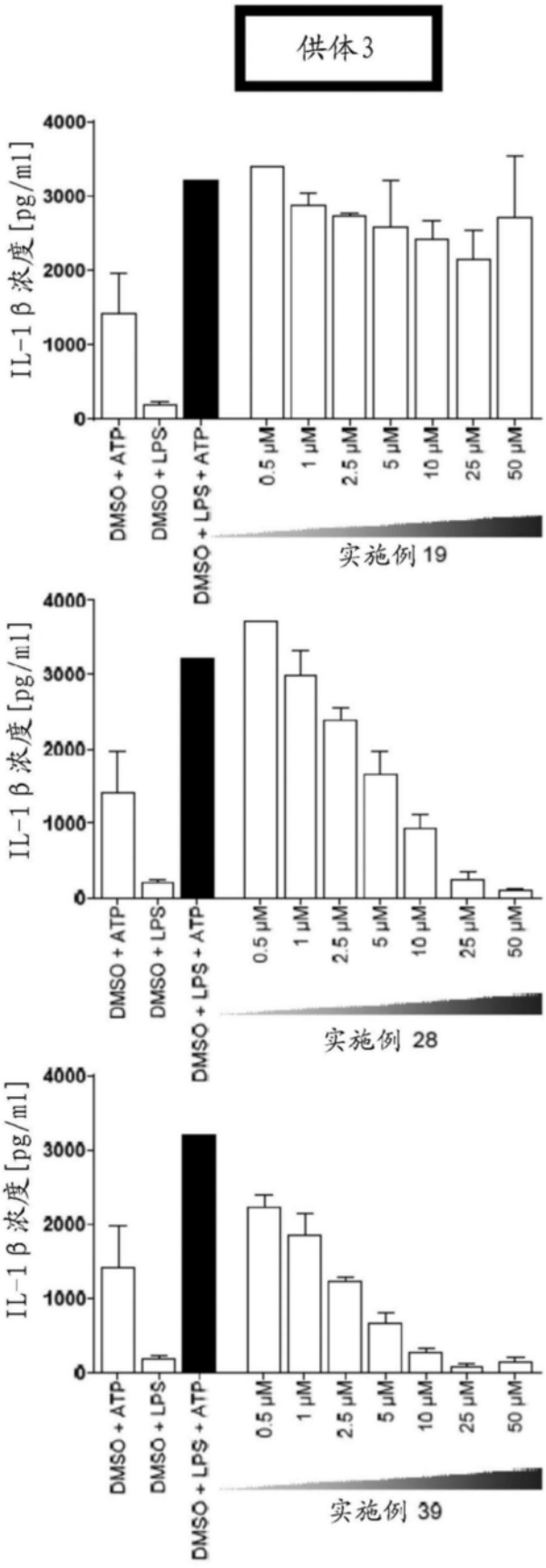

供体3
IL-1β浓度[pg/ml]
4000
3000
2000
1000
0
DMSO + ATP
DMSO + LPS
DMSO + LPS + ATP
0.5 μM
1 μM
2.5 μM
5 μM
10 μM
25 μM
50 μM
实施例 19
实施例 28
实施例 39

图2a(3)

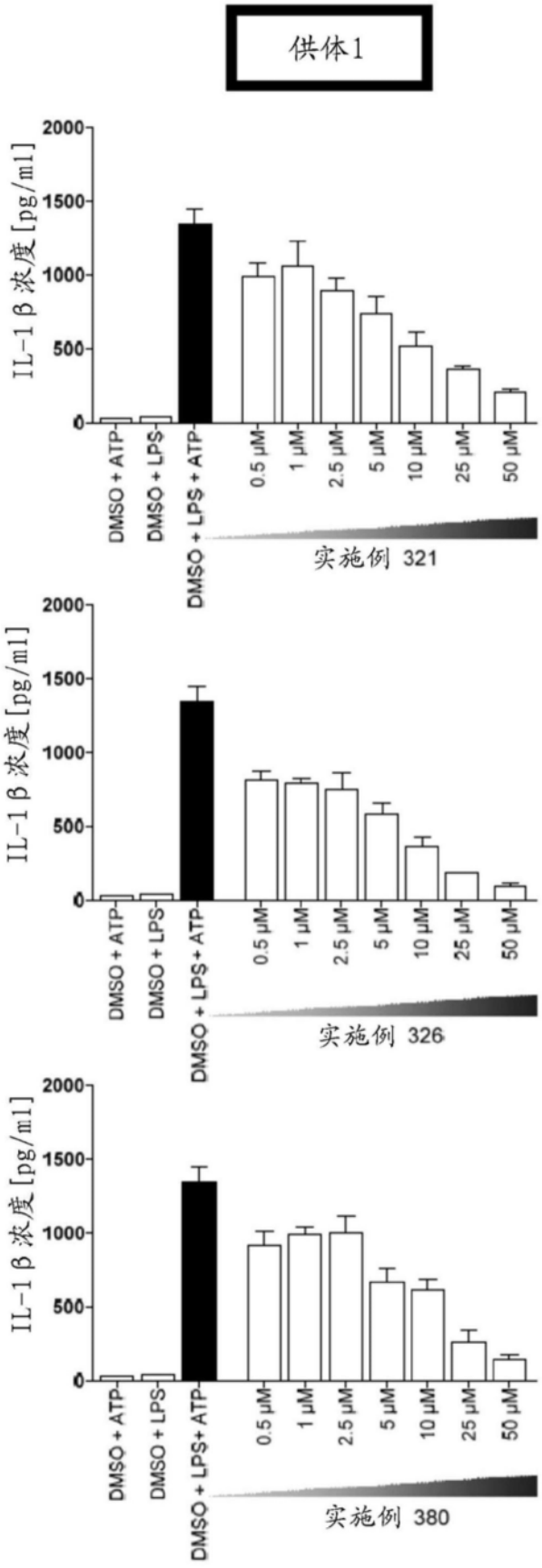

供体1
IL-1β浓度[pg/ml]
2000
1500
1000
500
0
DMSO + ATP
DMSO + LPS
DMSO + LPS + ATP
0.5 μM
1 μM
2.5 μM
5 μM
10 μM
25 μM
50 μM
实施例 321
IL-1β浓度[pg/ml]
DMSO + LPS+ ATP
实施例 326
IL-1β浓度[pg/ml]
实施例 380

图2b(1)

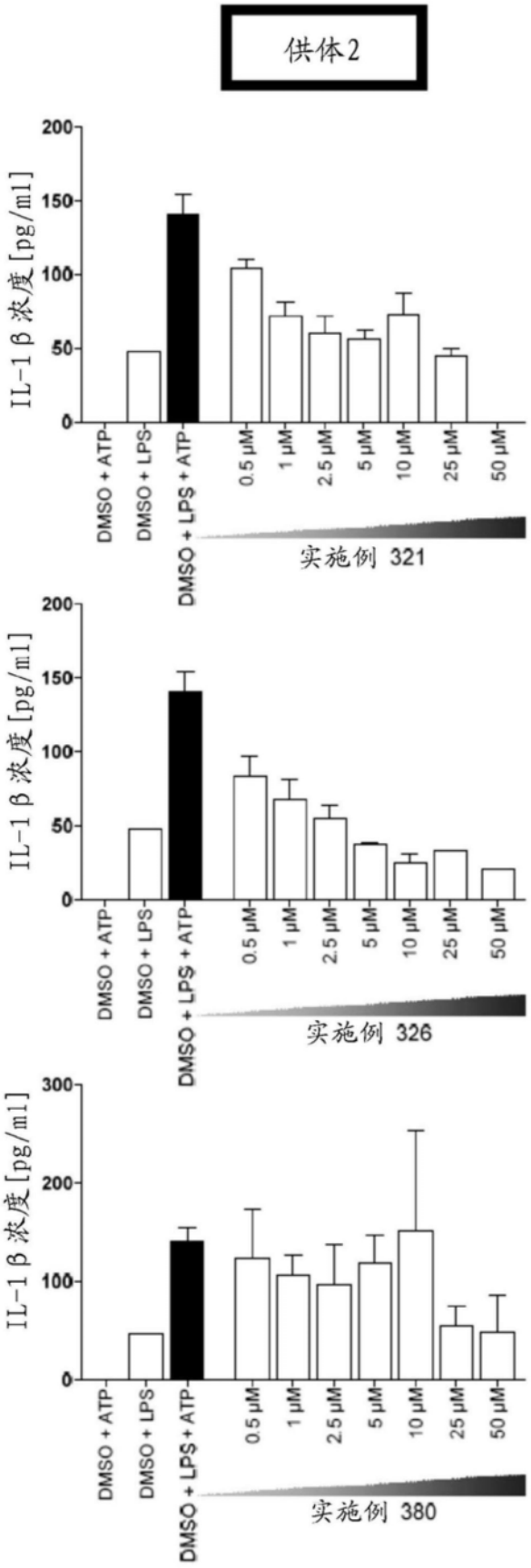

供体2
IL-1β浓度[pg/ml]
200
150
100
50
0
DMSO + ATP
DMSO + LPS
DMSO + LPS + ATP
0.5 μM
1 μM
2.5 μM
5 μM
10 μM
25 μM
50 μM
实施例 321
IL-1β浓度[pg/ml]
200
150
100
50
0
DMSO + ATP
DMSO + LPS
DMSO + LPS + ATP
0.5 μM
1 μM
2.5 μM
5 μM
10 μM
25 μM
50 μM
实施例 326
IL-1β浓度[pg/ml]
300
200
100
0
DMSO + ATP
DMSO + LPS
DMSO + LPS + ATP
0.5 μM
1 μM
2.5 μM
5 μM
10 μM
25 μM
50 μM
实施例 380

图2b(2)

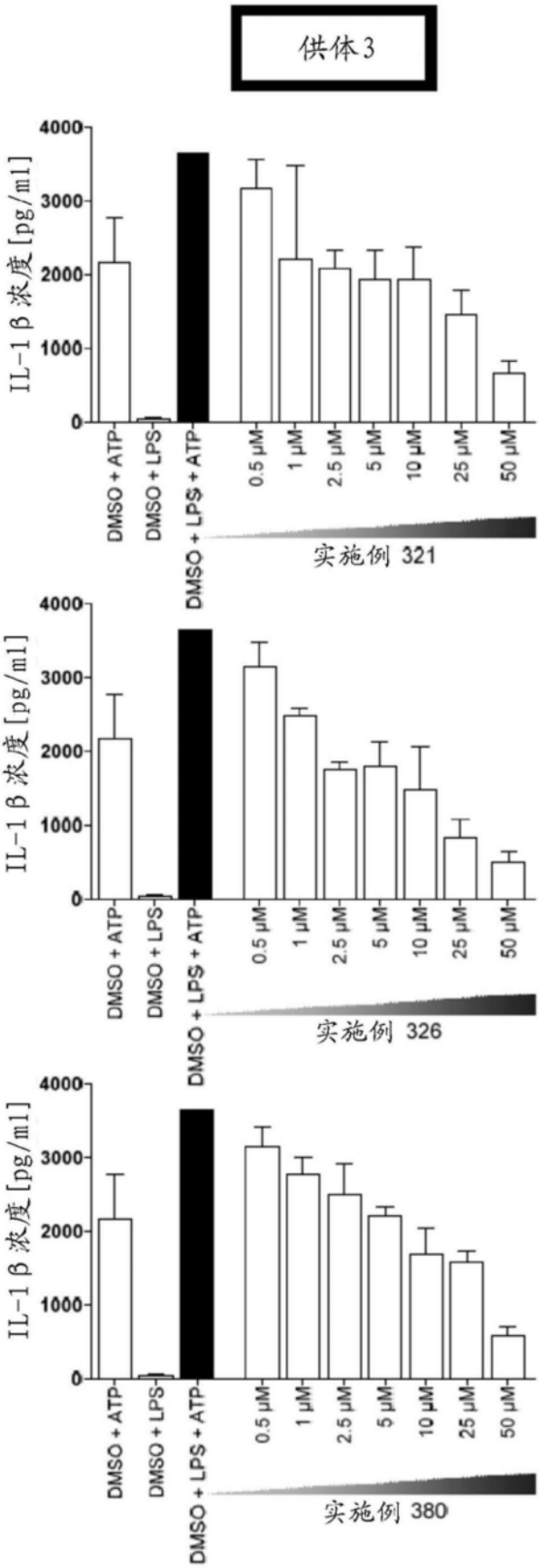

供体3
IL-1β浓度[pg/ml]
4000
3000
2000
1000
0
DMSO + ATP
DMSO + LPS
DMSO + LPS + ATP
0.5 μM
1 μM
2.5 μM
5 μM
10 μM
25 μM
50 μM
实施例 321
实施例 326
实施例 380

图2b(3)

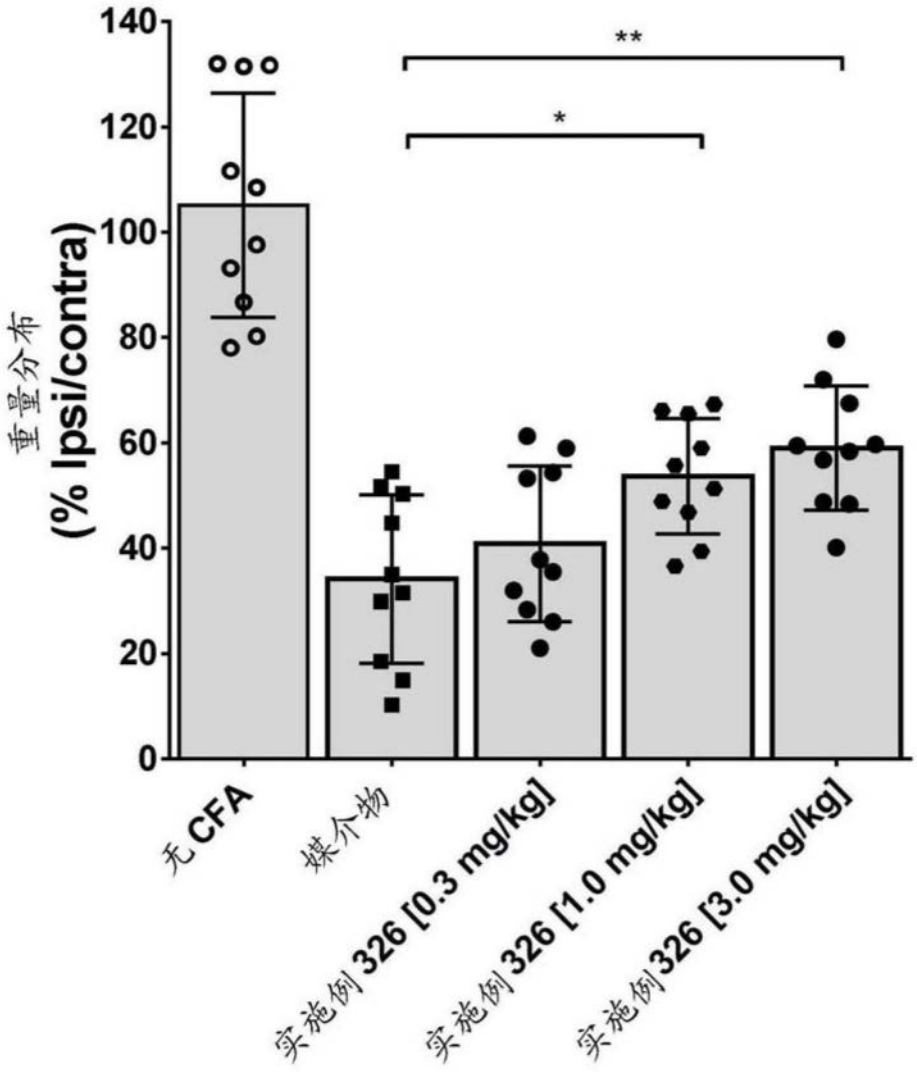

140
120
100
80
60
40
20
0
重量分布
(% Ipsi/contra)
**
*
无CFA
媒介物
实施例326 [0.3 mg/kg]
实施例326 [1.0 mg/kg]
实施例326 [3.0 mg/kg]

图3

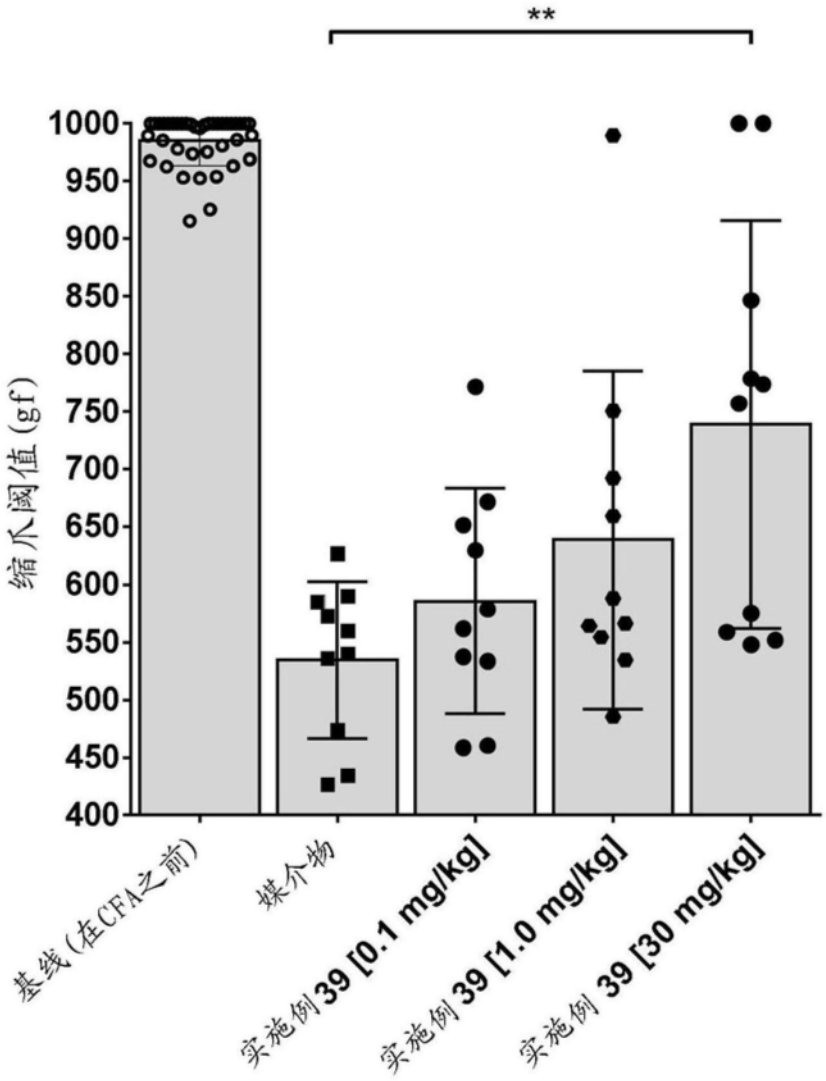

**
缩爪阈值(gf)
1000
950
900
850
800
750
700
650
600
550
500
450
400
基线(在CFA之前)
媒介物
实施例39 [0.1 mg/kg]
实施例39 [1.0 mg/kg]
实施例39 [30 mg/kg]

图4a

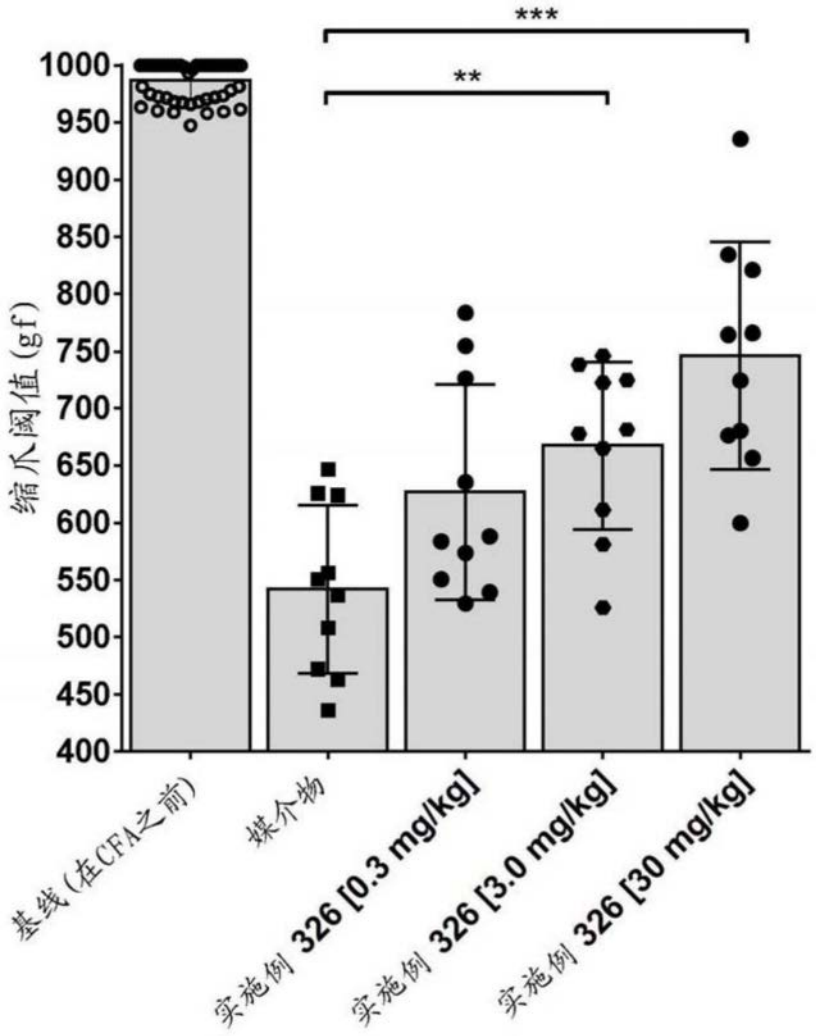

***
**
1000
950
900
850
800
750
700
650
600
550
500
450
400
缩爪阈值(gf)
基线(在CFA之前)
媒介物
实施例 326 [0.3 mg/kg]
实施例 326 [3.0 mg/kg]
实施例 326 [30 mg/kg]

图4b