(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119546572 A
(43)申请公布日 2025.02.28

(21)申请号 202380053504.7

(22)申请日 2023.07.18

(30)优先权数据
22185897.0 2022.07.20 EP
22188190.7 2022.08.02 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.01.13

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2023/069850 2023.07.18

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/017858 EN 2024.01.25

(71)申请人 豪夫迈·罗氏有限公司
地址 瑞士

(72)发明人 吉多·加利
卢卡·克劳迪奥·戈比
沃尔夫冈·古帕
德米特里·马祖宁
伊曼纽尔·皮纳德
安东尼奥·里奇

(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021
专利代理师 柳春琦 李新红

(51)Int.Cl.
C07C 311/44(2006.01)
C07D 213/76(2006.01)
C07D 215/36(2006.01)
C07D 217/22(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07D 403/12(2006.01)
C07D 405/12(2006.01)
A61P 25/14(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)

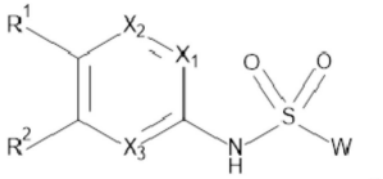
权利要求书10页 说明书58页

(54)发明名称

新颖的萘基和异喹啉磺酰胺衍生物

(57)摘要

本发明涉及具有通式I的新颖化合物,其中R^1、R^2、X_1、X_2、X_3和W如本文所述;包括所述化合物的组合物;以及使用所述化合物的方法。

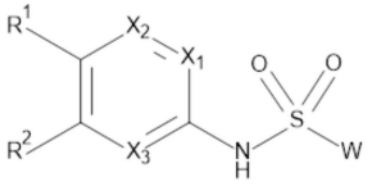


I

***

CN 119546572 A

1.式I化合物,



I

其中,

R^1选自氰基烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、环丙基和氧杂环丁烷基;

R^2选自烷氧基、H或卤代;

X_1为N,并且X_2为CR^4,并且X_3为N,或者

X_1为CR^3,X_2为CR^4,并且X_3为N或CR^5,或者

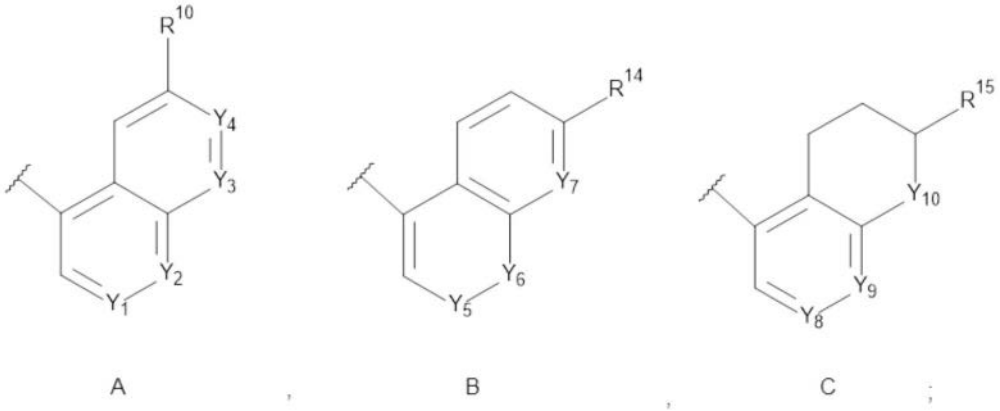
X_1为CR^3,X_2为N,并且X_3为CR^5;

R^3选自烷氧基、H、卤代、卤代烷氧基;

R^4选自烷氧基、H、卤代;

R^5选自H、卤代;

W选自环A、环B或环C



A　　B　　C

Y_1为CR^6,Y_2为CR^7,Y_3为CR^8,并且Y_4为CR^9,或者

Y_1为N,Y_2为CR^7,Y_3为CR^8,并且Y_4为CR^9,或者

Y_1为N,Y_2为CR^7,Y_3为N,并且Y_4为CR^9,或者

Y_1为CR^6,Y_2为N,Y_3为CR^8,并且Y_4为CR^9,或者

Y_1为CR^6,Y_2为CR^7,Y_3为N,并且Y_4为CR^9,或者

Y_1为CR^6,Y_2为CR^7,Y_3为CR^8,并且Y_4为N;

R^6为H或烷基氨基;

R^7为烷氧基、二甲基氨基、H、甲基、甲基氨基、OH;

R^8为氰基、二甲基氨基、H、卤代;

R^9为烷氧基、环丙基、卤代烷基二甲基氨基、H、卤代、烷基;

R^{10}为H或卤代;

Y_5为NR^{11},Y_6为-C(=O)-,并且Y_7为CR^{13}或N,或者

Y_5为-C(=O)-,Y_6为NR^{12},并且Y_7为CR^{13};

R^{11}为烷基或H;

R^{12}为烷基或H;

R^{13}为H、烷基或卤代;

R^{14}为H、烷基、卤代或卤代烷基;

Y_8为-CH-或-N-;

Y_9为-CH-或-N-;

Y_{10}为-CH_2-或-O-;

R^{15}为H、烷基或卤代烷基;

及其药用盐。

2.根据权利要求1所述的化合物,其中R^1为氰基烷基、卤代烷氧基或环丙基。

3.根据权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中R^2为烷氧基或卤代。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R^3为烷氧基、卤代或卤代烷氧基。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中X_1为CR^3,X_2为CR^4,并且X_3为N或CR^5,或者X_1为CR3,X_2为N,并且X_3为CR^5。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中R^4和R^5为H。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中

Y_1为CR^6,Y_2为CR^7,Y_3为CR^8,并且Y_4为CR^9,或者

Y_1为N,Y_2为CR^7,Y_3为CR^8,并且Y_4为CR^9,或者

Y_1为N,Y_2为CR^7,Y_3为N,并且Y_4为CR^9,或者

Y_1为CR^6,Y_2为CR^7,Y_3为N,并且Y_4为CR^9。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中R^6为H。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的化合物,其中R^7为H或甲基氨基。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的化合物,其中R^8为二甲基氨基、H或卤代。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的化合物,其中R^9为环丙基、H、卤代或烷基。

12.根据权利要求1至11中任一项所述的化合物,其中R^{10}、R^{11}和R^{12}为H。

13.根据权利要求1至12中任一项所述的化合物,其中R^{13}为H或卤代。

14.根据权利要求1至13中任一项所述的化合物,其中R^{14}为H或卤代。

15.根据权利要求1至14中任一项所述的化合物,其中R^{14}为卤代。

16.根据权利要求1至15中任一项所述的化合物,其中Y_8为-CH-,Y_9为-CH-,并且Y_{10}为-CH-或-O-。

17.根据权利要求1至16中任一项所述的化合物,其中Y_8为-CH-,Y_9为-CH-,并且Y_{10}为-O-。

18.根据权利要求1至17中任一项所述的化合物,其中R^{15}为H或烷基。

19.根据权利要求1至18中任一项所述的化合物,其中R^{15}为烷基。

20.根据权利要求1至19中任一项所述的化合物,其中

当R^2为H时,则X_2为CR^4并且R^4不为H;

当R^1为卤代烷基时,则R^2为烷氧基;并且

当R^1为卤代烷氧基并且R^2为卤代时,则X_2为N。

21.根据权利要求1所述的化合物,其中

R^1选自氰基烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、环丙基和氧杂环丁烷基;

R^2选自烷氧基、H或卤代；

X_1为N，并且X_2为CR^4，并且X_3为N，或者

X_1为CR^3，X_2为CR^4，并且X_3为N或CR^5，或者

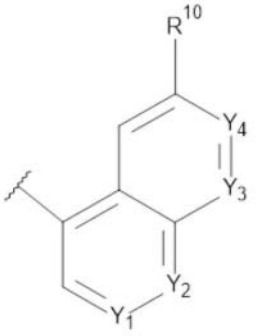
X_1为CR^3，X_2为N，并且X_3为CR^5；

R^3选自烷氧基、H、卤代、卤代烷氧基；

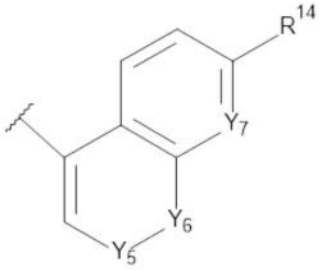
R^4选自烷氧基、H、卤代；

R^5选自H、卤代；

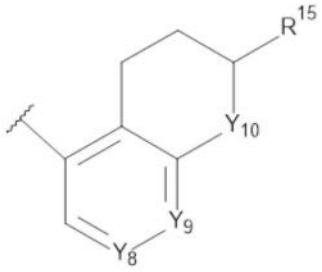
W选自环A、环B或环C



A ，



B ，



C ；

Y_1为CR^6，Y_2为CR^7，Y_3为CR^8，并且Y_4为CR^9，或者

Y_1为N，Y_2为CR^7，Y_3为CR^8，并且Y_4为CR^9，或者

Y_1为N，Y_2为CR^7，Y_3为N，并且Y_4为CR^9，或者

Y_1为CR^6，Y_2为N，Y_3为CR^8，并且Y_4为CR^9，或者

Y_1为CR^6，Y_2为CR^7，Y_3为N，并且Y_4为CR^9，或者

Y_1为CR^6，Y_2为CR^7，Y_3为CR^8，并且Y_4为N；

R^6为H或烷基氨基；

R^7为烷氧基、二甲基氨基、H、甲基、甲基氨基、OH；

R^8为氰基、二甲基氨基、H、卤代；

R^9为烷氧基、环丙基、卤代烷基二甲基氨基、H、卤代、烷基；

R^{10}为H或卤代；

Y_5为NR^{11}，Y_6为-C(=O)-，并且Y_7为CR^{13}或N，或者

Y_5为-C(=O)-，Y_6为NR^{12}，并且Y_7为CR^{13}；

R^{11}为烷基或H；

R^{12}为烷基或H；

R^{13}为H或卤代；

R^{14}为H或卤代；

Y_8为-CH-；

Y_9为-CH-；

Y_{10}为$-CH_2-$或-O-；

R^{15}为H或烷基；

及其药用盐。

22.根据权利要求1或权利要求21所述的化合物,其中

R^1选自氰基烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、环丙基和氧杂环丁烷基;

R^2选自烷氧基、H或卤代;

X_1为N,并且X_2为CR^4,并且X_3为N,或者

X_1为CR^3,X_2为CR^4,并且X_3为N或CR^5,或者

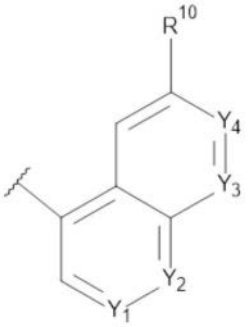
X_1为CR^3,X_2为N,并且X_3为CR^5;

R^3选自烷氧基、H、卤代、卤代烷氧基;

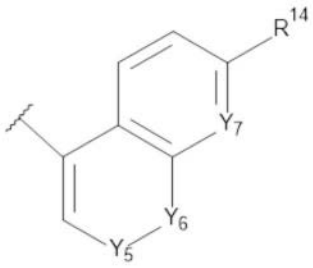
R^4选自烷氧基、H、卤代;

R^5选自H、卤代;

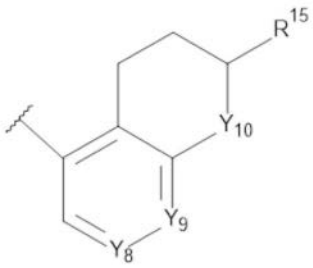
W选自环A、环B或环C



A



B



C

Y_1为CR^6,Y_2为CR^7,Y_3为CR^8,并且Y_4为CR^9,或者

Y_1为N,Y_2为CR^7,Y_3为CR^8,并且Y_4为CR^9,或者

Y_1为N,Y_2为CR^7,Y_3为N,并且Y_4为CR^9,或者

Y_1为CR^6,Y_2为N,Y_3为CR^8,并且Y_4为CR^9,或者

Y_1为CR^6,Y_2为CR^7,Y_3为N,并且Y_4为CR^9,或者

Y_1为CR^6,Y_2为CR^7,Y_3为CR^8,并且Y_4为N;

R^6为H或烷基氨基;

R^7为烷氧基、二甲基氨基、H、甲基、甲基氨基、OH;

R^8为氰基、二甲基氨基、H、卤代;

R^9为烷氧基、环丙基、卤代烷基二甲基氨基、H、卤代、烷基;

R^{10}为H或卤代;

Y_5为NR^{11},Y_6为-C(=O)-,并且Y_7为CR^{13}或N,或者

Y_5为-C(=O)-,Y_6为NR^{12},并且Y_7为CR^{13};

R^{11}为烷基或H;

R^{12}为烷基或H;

R^{13}为H或卤代;

R^{14}为H或卤代;

Y_8为-CH-;

Y_9为-CH-;

Y_{10}为$-CH_2-$或-O-;

R^{15}为H或烷基;

其中,

当R^2为H时,则X_2为CR^4并且R^4不为H;

当R^1为卤代烷基时,则R^2为烷氧基;

当R^1为卤代烷氧基并且R^2为卤代时,则X_2为N;

及其药用盐。

23.根据权利要求1所述的化合物,其中

R^1选自氰基烷基、卤代烷氧基或环丙基;

R^2选自烷氧基或卤代;

X_1为CR^3,X_2为CR^4,并且X_3为N或CR^5,或者

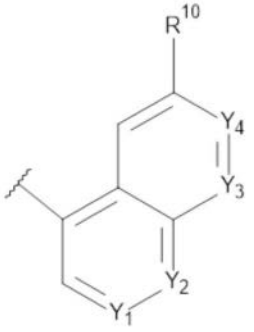
X_1为CR^3,X_2为N,并且X_3为CR^5;

R^3选自烷氧基、卤代或卤代烷氧基;

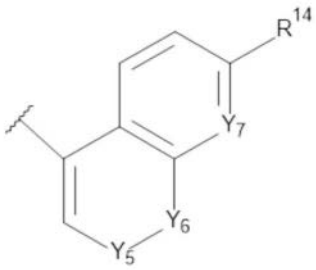
R^4为H;

R^5为H;

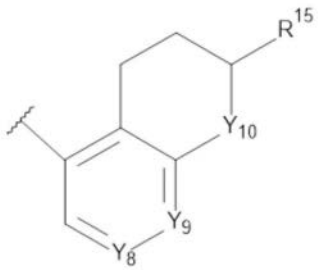
W选自环A、环B或环C



A ,



B ,



C ;

Y_1为CR^6,Y_2为CR^7,Y_3为CR^8,并且Y_4为CR^9,或者

Y_1为N,Y_2为CR^7,Y_3为CR^8,并且Y_4为CR^9,或者

Y_1为N,Y_2为CR^7,Y_3为N,并且Y_4为CR^9,或者

Y_1为CR^6,Y_2为CR^7,Y_3为N,并且Y_4为CR^9;

R^6为H;

R^7为H或甲基氨基;

R^8为二甲基氨基、H或卤代;

R^9为环丙基、H、卤代或烷基;

R^{10}为H;

Y_5为NR^{11},Y_6为-C(=O)-,并且Y_7为CR^{13}或N,或者

Y_5为-C(=O)-,Y_6为NR^{12},并且Y_7为CR^{13};

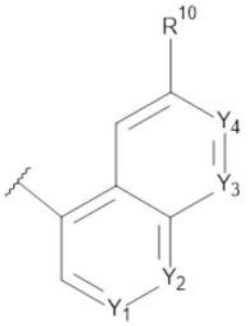
R^{11}为H;

R^{12}为;

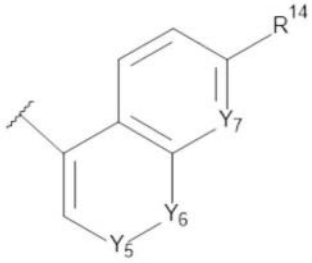
R^{13}为H或卤代;

R^{14}为卤代;

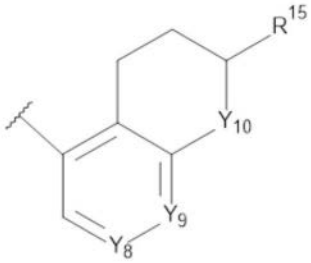
Y_8为-CH-；
Y_9为-CH-；
Y_{10}为-O-；
R^{15}为烷基；
及其药用盐。
24.根据权利要求1或23中任一项所述的化合物,其中
R^1选自氰基烷基、卤代烷氧基或环丙基；
R^2选自烷氧基或卤代；
X_1为CR^3,X_2为CR^4,并且X_3为N或CR^5,或者
X_1为CR^3,X_2为N,并且X_3为CR^5；
R^3选自烷氧基、卤代或卤代烷氧基；
R^4为H；
R^5为H；
W选自环A、环B或环C



A ,



B ,



C ;

Y_1为CR^6,Y_2为CR^7,Y_3为CR^8,并且Y_4为CR^9,或者
Y_1为N,Y_2为CR^7,Y_3为CR^8,并且Y_4为CR^9,或者
Y_1为N,Y_2为CR^7,Y_3为N,并且Y_4为CR^9,或者
Y_1为CR^6,Y_2为CR^7,Y_3为N,并且Y_4为CR^9；
R^6为H；
R^7为H或甲基氨基；
R^8为二甲基氨基、H或卤代；
R^9为环丙基、H、卤代或烷基；
R^{10}为H；
Y_5为NR^{11},Y_6为-C(=O)-,并且Y_7为CR^{13}或N,或者
Y_5为-C(=O)-,Y_6为NR^{12},并且Y_7为CR^{13}；
R^{11}为H；
R^{12}为；
R^{13}为H或卤代；
R^{14}为卤代；
Y_8为-CH-；

Y_9为-CH-；

Y_{10}为-O-；

R^{15}为烷基；

其中，

当R^2为H时，则X_2为CR^4并且R^4不为H；

当R^1为卤代烷基时，则R^2为烷氧基；

当R^1为卤代烷氧基并且R^2为卤代时，则X_2为N；

及其药用盐。

25.根据权利要求1至24中任一项所述的化合物，其选自

N-(4-(氰基甲基)-2,5-二氟苯基)萘-1-磺酰胺；

N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]萘-1-磺酰胺；

2-氯-N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]喹啉-5-磺酰胺；

2-氯-N-(6-环丙基-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)喹啉-5-磺酰胺；

2-氯-N-[6-(氰基甲基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]喹啉-5-磺酰胺；

2-氯-N-[6-(二氟甲氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]喹啉-5-磺酰胺；

2-氯-N-[5-氟-2-甲氧基-6-(氧杂环丁烷-3-基)-3-吡啶基]喹啉-5-磺酰胺；

2-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]喹啉-5-磺酰胺；

2-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-3-氟-6-甲氧基-2-吡啶基]喹啉-5-磺酰胺；

2-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]喹啉-5-磺酰胺；

N-[2,6-双(二氟甲氧基)-5-氟-3-吡啶基]-2-氯-喹啉-5-磺酰胺；

7-氯-N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]异喹啉-4-磺酰胺；

7-氯-N-[6-(二氟甲氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]异喹啉-4-磺酰胺；

7-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-3-氟-6-甲氧基-2-吡啶基]异喹啉-4-磺酰胺；

7-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]异喹啉-4-磺酰胺；

N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-2-甲基-色满-5-磺酰胺；

5-氯-N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]萘-1-磺酰胺；

5-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]萘-1-磺酰胺；

7-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]萘-1-磺酰胺；

8-氯-N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]-1-羟基-异喹啉-4-磺酰胺；

7-氯-N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]-1-酮基-2H-异喹啉-4-磺酰胺；

7-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-1-酮基-2H-异喹啉-4-磺酰胺；

7-氯-N-[6-(二氟甲氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-1-酮基-2H-异喹啉-4-磺酰胺；

7-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1-酮基-2H-异喹啉-4-磺酰胺；

7-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-3-氟-6-甲氧基-2-吡啶基]-1-氧代-2H-异喹啉-4-磺酰胺；

7-氯-N-[4-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-苯基]-1-酮基-2H-异喹啉-4-磺酰胺；

N-[2,6-双(二氟甲氧基)-5-氟-3-吡啶基]-7-氯-1-酮基-2H-异喹啉-4-磺酰胺；

2-氯-N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]-8-氧代-7H-1,7-萘啶-5-磺酰胺；

2-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-8-酮基-7H-1,7-萘啶-5-磺酰胺;

7-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-2-酮基-1H-喹啉-4-磺酰胺;

N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-2-(二甲基氨基)喹啉-5-磺酰胺;

N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]-2-(二甲基氨基)喹啉-5-磺酰胺;

N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-2-甲基-喹啉-5-磺酰胺;

6-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]萘-1-磺酰胺;

N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-2-(二氟甲基)喹啉-5-磺酰胺;

7-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-1-酮基-2-甲基-异喹啉-4-磺酰胺;

7-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-2-酮基-1-甲基-喹啉-4-磺酰胺;

7,8-二氯-N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]-1-酮基-2H-异喹啉-4-磺酰胺;

7,8-二氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-1-酮基-2H-异喹啉-4-磺酰胺;

N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-5-(二甲基氨基)萘-1-磺酰胺;

7-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-1-(二甲基氨基)异喹啉-4-磺酰胺;

7-氯-N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]-1-(二甲基氨基)异喹啉-4-磺酰胺;

7-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-1-(甲基氨基)异喹啉-4-磺酰胺;

7-氯-N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]-1-(甲基氨基)异喹啉-4-磺酰胺;

7-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-2-(甲基氨基)喹啉-4-磺酰胺;

7-氯-8-氰基-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]异喹啉-4-磺酰胺;

7-氯-N-[6-(二氟甲氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]喹啉-4-磺酰胺;

7-氯-N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]-1-甲氧基-异喹啉-4-磺酰胺;

2-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-1,7-萘啶-5-磺酰胺;

2-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]喹啉-5-磺酰胺;

N-(4-(氰基甲基)-2,5-二氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-磺酰胺;

7-氯-N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]喹啉-4-磺酰胺;

2-溴-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]喹啉-5-磺酰胺;

2-环丙基-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]喹啉-5-磺酰胺;

N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-2-甲氧基-喹啉-5-磺酰胺;

N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-1-(二甲基氨基)异喹啉-5-磺酰胺;

N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]四氢萘-5-磺酰胺;

及其药用盐。

26.根据权利要求1至25中任一项所述的化合物,其选自

2-氯-N-(6-环丙基-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)喹啉-5-磺酰胺;

2-氯-N-[6-(氰基甲基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]喹啉-5-磺酰胺;

2-氯-N-[6-(二氟甲氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]喹啉-5-磺酰胺;

2-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]喹啉-5-磺酰胺;

7-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]异喹啉-4-磺酰胺;

N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-2-甲基-色满-5-磺酰胺;

5-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]萘-1-磺酰胺;

7-氯-N-[6-(二氟甲氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-1-酮基-2H-异喹啉-4-磺酰胺;

7-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-3-氟-6-甲氧基-2-吡啶基]-1-氧代-2H-异喹啉-4-磺酰胺;

7-氯-N-[4-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-苯基]-1-酮基-2H-异喹啉-4-磺酰胺;

N-[2,6-双(二氟甲氧基)-5-氟-3-吡啶基]-7-氯-1-酮基-2H-异喹啉-4-磺酰胺;

2-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-8-酮基-7H-1,7-萘啶-5-磺酰胺;

7-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-2-酮基-1H-喹啉-4-磺酰胺;

N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-2-甲基-喹啉-5-磺酰胺;

6-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]萘-1-磺酰胺;

7,8-二氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-1-酮基-2H-异喹啉-4-磺酰胺;

N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-5-(二甲基氨基)萘-1-磺酰胺;

7-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-1-(甲基氨基)异喹啉-4-磺酰胺;

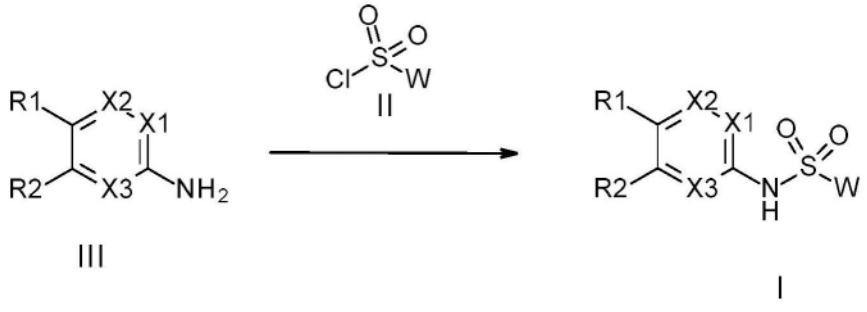
2-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-1,7-萘啶-5-磺酰胺;

2-溴-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]喹啉-5-磺酰胺;

2-环丙基-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]喹啉-5-磺酰胺;

及其药用盐。

27.一种制备根据权利要求1至26中任一项所述的化合物的方法,所述方法包括使式III化合物与式II化合物在选自N-乙基二异丙胺、吡啶、磷酸钾或氢化钠的碱的存在下反应,以提供式I化合物,



III II I

其中R^1、R^2、R^3、X_1、X_2、X_3和W如上文所述。

28.根据权利要求1至26中任一项所述的化合物,其用作治疗活性物质。

29.根据权利要求1至26中任一项所述的化合物,其用于治疗由GPR17调节的疾病。

30.一种药物组合物,其包含根据权利要求1至26中任一项所述的化合物以及治疗惰性载体。

31.根据权利要求1至26中任一项所述的化合物用于治疗或预防由以下所引起的病症的用途:髓鞘直接损伤(包括但不限于脑桥中央和脑桥外髓鞘溶解、一氧化碳中毒、营养缺乏和病毒诱导的脱髓鞘)、脱髓鞘疾病(包括但不限于多发性硬化症、急性和多相播散性脑脊髓炎、视神经脊髓炎谱系疾病和脑白质营养不良)、与髓鞘损失相关联的CNS疾病(包括但不限于阿尔茨海默病、精神分裂症、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化症和卒中引起的缺血)以及CNS中的炎症例如脑炎、原发性血管炎、脑膜炎和肥胖症后CNS中的炎症。

32.根据权利要求1至26中任一项所述的化合物用于治疗或预防多发性硬化症的用途。

33.根据权利要求1至26中任一项所述的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防由以下所引起的病症:髓鞘直接损伤(包括但不限于脑桥中央和脑桥外髓鞘溶解、一氧化碳中毒、营养缺乏和病毒诱导的脱髓鞘)、脱髓鞘疾病(包括但不限于多发性硬化症、急性和多相播散性脑脊髓炎、视神经脊髓炎谱系疾病和脑白质营养不良)、与髓鞘损失相关联的CNS疾病(包括但不限于阿尔茨海默病、精神分裂症、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化症和卒中引起的缺血)以及CNS中的炎症例如脑炎、原发性血管炎、脑膜炎和肥胖症后CNS中的炎症。

34.根据权利要求1至26中任一项所述的化合物,其用于治疗或预防由以下所引起的病症:髓鞘直接损伤(包括但不限于脑桥中央和脑桥外髓鞘溶解、一氧化碳中毒、营养缺乏和病毒诱导的脱髓鞘)、脱髓鞘疾病(包括但不限于多发性硬化症、急性和多相播散性脑脊髓炎、视神经脊髓炎谱系疾病和脑白质营养不良)、与髓鞘损失相关联的CNS疾病(包括但不限于阿尔茨海默病、精神分裂症、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化症和卒中引起的缺血)以及CNS中的炎症例如脑炎、原发性血管炎、脑膜炎和肥胖症后CNS中的炎症。

35.根据权利要求1至26中任一项所述的化合物,其用于治疗或预防多发性硬化症。

36.一种用于治疗或预防由以下所引起的病症的方法:髓鞘直接损伤(包括但不限于脑桥中央和脑桥外髓鞘溶解、一氧化碳中毒、营养缺乏和病毒诱导的脱髓鞘)、脱髓鞘疾病(包括但不限于多发性硬化症、急性和多相播散性脑脊髓炎、视神经脊髓炎谱系疾病和脑白质营养不良)、与髓鞘损失相关联的CNS疾病(包括但不限于阿尔茨海默病、精神分裂症、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化症和卒中引起的缺血)以及CNS中的炎症例如脑炎、原发性血管炎、脑膜炎和肥胖症后CNS中的炎症,所述方法包括向有此需要的患者施用有效量的根据权利要求1至26中任一项所述的化合物。

37.一种用于治疗或预防多发性硬化症的方法,所述方法包括向有此需要的患者施用有效量的根据权利要求1至26中任一项所述的化合物。

38.根据权利要求1至26中任一项所述的化合物,其根据权利要求27所述的方法进行制造。

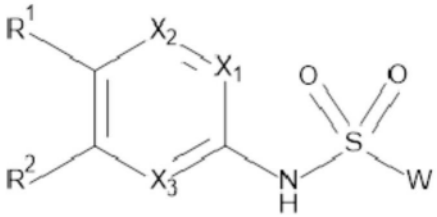
39.如前所述的本发明。

***

新颖的萘基和异喹啉磺酰胺衍生物

[0001] 本发明涉及可用于哺乳动物的治疗和/或预防的有机化合物,并且特别地涉及调节GPR17活性的化合物。

[0002] 本发明提供式I的新颖化合物,

[0003] 

I

[0004] 其中,

[0005] R^1选自氰基烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、环丙基和氧杂环丁烷基;

[0006] R^2选自烷氧基、H或卤代;

[0007] X_1为N,并且X_2为CR^4,并且X_3为N,或者

[0008] X_1为CR^3,X_2为CR^4,并且X_3为N或CR^5,或者

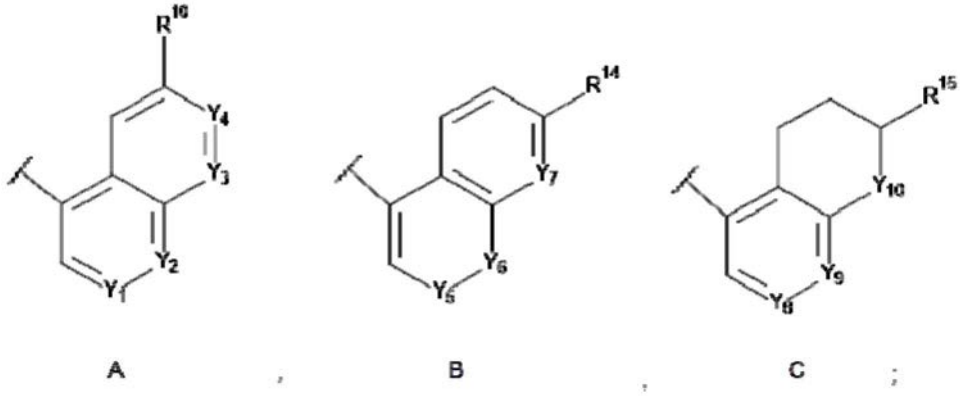
[0009] X_1为CR^3,X_2为N,并且X_3为CR^5;

[0010] R^3选自烷氧基、H、卤代、卤代烷氧基

[0011] R^4选自烷氧基、H、卤代

[0012] R^5选自H、卤代

[0013] W选自环A、环B或环C

[0014] 

A , B , C ;

[0015] Y_1为CR^6,Y_2为CR^7,Y_3为CR^8,并且Y_4为CR^9,或者

[0016] Y_1为N,Y_2为CR^7,Y_3为CR^8,并且Y_4为CR^9,或者

[0017] Y_1为N,Y_2为CR^7,Y_3为N,并且Y_4为CR^9,或者

[0018] Y_1为CR^6,Y_2为N,Y_3为CR^8,并且Y_4为CR^9,或者

[0019] Y_1为CR^6,Y_2为CR^7,Y_3为N,并且Y_4为CR^9,或者

[0020] Y_1为CR^6,Y_2为CR^7,Y_3为CR^8,并且Y_4为N;

[0021] R^6为H或烷基氨基;

[0022] R^7为烷氧基、二甲基氨基、H、甲基、甲基氨基、OH;

[0023] R^8为氰基、二甲基氨基、H、卤代;

[0024] R^9为烷氧基、环丙基、卤代烷基二甲基氨基、H、卤代、烷基；

[0025] R^{10}为H或卤代；

[0026] Y_5为NR^{11}，Y_6为-C(=O)-，并且Y_7为CR^{13}或N，或者

[0027] Y_5为-C(=O)-，Y_6为NR^{12}，并且Y_7为CR^{13}；

[0028] R^{11}为烷基或H；

[0029] R^{12}为烷基或H；

[0030] R^{13}为H、烷基或卤代；

[0031] R^{14}为H、烷基、卤代或卤代烷基；

[0032] Y_8为-CH-或-N-；

[0033] Y_9为-CH-或-N-；

[0034] Y_{10}为-CH_2-或-O-；

[0035] R^{15}为H、烷基或卤代烷基；

[0036] 及其药用盐。

[0037] 此外，本发明包括所有外消旋混合物、它们的全部相应对映体和/或光学异构体。

背景技术

[0038] 髓鞘形成是在发育过程中强烈发生的过程，尽管在整个成人CNS中存在大量的少突胶质细胞前体细胞(OPC)，但在慢性脱髓鞘疾病中，向髓鞘形成少突胶质细胞的转变和在裸露的轴突周围产生恢复性髓鞘的过程受到损害。在发育过程中，髓鞘形成以非常有序的方式进行，其中OPC的特征在于标记物诸如神经/胶质抗原2(NG2)和血小板衍生生长因子α(PDGFRα)的表达，分化为失去NG2和PDGFRα表达的少突胶质细胞并获得标记物诸如髓鞘碱性蛋白(MBP)和髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)的表达。少突胶质细胞产生髓鞘是受到非常严格调控的过程，并且在CNS中，这可以通过与轴突的相互作用来控制，这在外周神经系统中得到了很好的理解，但在中枢神经系统中却没有(Macklin,W.B.(2010)。Sci.Signal.3,第32-32页，“The myelin brake:When Enough Is Enough”)。髓鞘形成也可以由少突胶质细胞自身内的内部制动通过转录因子EB(TFEB)-PUMA轴或通过GPR17拮抗作用来控制(Chen,Y.等人.(2009).Nat Neurosci 12,1398-1406,“The oligodendrocyte-specific G protein-coupled receptor GPR17 is a cell-intrinsic timer of myelination”)(Sun,L.O.等人.(2018).Cell 175,1811-1826.e21,“Spatiotemporal Control of CNS Myelination by Oligodendrocyte Programmed Cell Death through the TFEB-PUMA Axis”)。髓磷脂不仅用于保护轴突和促进神经元传递，而且少突胶质细胞还被证明在轴突的代谢以及维持轴突周围的电解质平衡方面发挥重要作用(Schirmer,L.等人.(2014).Ann Neurol 75,810-828,“Differential loss of KIR4.1 immunoreactivity in multiple sclerosis lesions”)(Simons,M.和Nave,K.-A.(2015).Cold Spring Harb Perspect Biol.22,“Oligodendrocytes:Myelination and Axonal Support”)。

[0039] GPR17是A类孤儿G蛋白偶联受体(GPCR)。GPCR是7结构域跨膜蛋白，该结构域跨膜蛋白经由它们与由G_α、G_β、G_γ亚单位组成的小异源三聚体G蛋白复合物的细胞内关联，将细胞外配体与细胞内信号偶联。正是GPCR与G_α亚单位的偶联协商产生了下游细胞内信号通路。已知GPR17直接与$G_{\alpha i/o}$偶联，这导致抑制腺苷酸环化酶活性，从而导致环AMP生成(cAMP)减

少。GPR17还被证明与靶向磷脂酶C的$G_{q/11}$偶联。磷脂酶C的激活导致磷脂酰肌醇4,5-二磷酸裂解,该磷脂酰肌醇4,5-二磷酸产生三磷酸肌醇(IP_3)和甘油二酯(DAG)。IP_3随后与内质网上的IP_3受体结合并导致细胞内钙水平增加(Hanlon,C.D.和Andrew,D.J.(2015)。J Cell Sci.128,3533-3542,“Outside-in signaling-a brief review of GPCR signaling with a focus on the Drosophila GPCR family”)(Inoue,A.等人.(2019),Cell 177,1933-1947.e25,“Illuminating G-Protein-Coupling Selectivity of GPCRs”)。

[0040] GPR17在髓鞘形成中的作用首先是在Olig1基因敲除小鼠的视神经筛选中确定的,以鉴定调节髓鞘形成的基因。发现GPR17表达仅在CNS的髓鞘形成细胞中表达,而在施万细胞(外围神经系统的髓鞘形成细胞)中不存在。发现GPR17的表达仅在少突胶质细胞谱系细胞中表达,并在髓鞘形成少突胶质细胞中下调(Chen,Y.等人.(2009))。具体而言,发现GPR17表达在OPC的早期以低水平存在,并且在成熟的髓鞘形成少突胶质细胞中表达下调之前,在髓鞘形成前少突胶质细胞中的表达增加(Boda,E.等人.(2011),Glia 59,1958-1973,“The GPR17 receptor in NG2 expressing cells:Focus on in vivocell maturation and participation in acute trauma and chronic damage”)(Dziedzic,A.等人.(2020).Int.J.Mol.Sci.21,1852,“The gpr17 receptor—a promising goal for therapy and a potential marker of the neurodegenerative process in multiple sclerosis”)(Fumagalli,M.等人.(2011),J Biol Chem 286,10593-10604,“Phenotypic changes,signaling pathway,and functional correlates of GPR17-expressing neural precursor cells during oligodendrocyte differentiation”)。GPR17敲除动物在整个CNS中表现出早熟髓鞘形成,相反,转基因小鼠在少突胶质细胞中过表达GPR17与CNP-Cre(2',3'-环状核苷酸3'-磷酸二酯酶)启动子表现出髓鞘生成缺陷,这与髓鞘形成过程中细胞内在制动的预期一致(Chen,Y.等人.(2009))。此外,GPR17的丢失增强了溶血磷脂酰胆碱诱导的脱髓鞘的脱髓鞘作用后的髓鞘再生(Lu,C.,Dong等人.(2018),Sci.Rep.8,4502,“G-Protein-Coupled Receptor Gpr17 Regulates Oligodendrocyte Differentiation in Response to Lysolecithin-Induced Demyelination”)。因此,促进少突胶质细胞谱系细胞分化为成熟的髓鞘形成少突胶质细胞的GPR17的拮抗作用将导致脱髓鞘后髓鞘形成增加。

[0041] 多发性硬化症(MS)是一种慢性神经退行性疾病,其特征在于中枢神经系统(CNS)中髓鞘(轴突周围的保护性脂肪脂质层)丢失。预防髓鞘损失或裸露轴突的髓鞘再生被认为可以预防轴突变性,从而预防疾病的进展(Franklin,R.J.(2002),Nat Rev Neurosci 3,705-714,“Why does remyelination fail in multiple sclerosis?”)。由于髓鞘修复对中枢神经系统的恢复作用,此类治疗将有益于所有类型的MS,即复发缓解型、继发进展型、原发进展型和进展型复发型MS。由于保留轴突的神经保护作用,修复丢失的髓鞘将减轻与MS相关联的神经系统症状。

[0042] 由于髓鞘形成在神经系统功能中起着重要作用,促进OPC向少突胶质细胞分化有可能影响多种疾病,其中由于疾病本身或炎症,已观察到由于髓鞘形成少突胶质细胞丢失或OPC向少突胶质细胞分化受阻而导致的白质缺陷/不规则。这是除GPR17表达本身发生改变的疾病之外的疾病。

[0043] 因此,GPR17拮抗作用可用于产生阳性疾病结果的疾病包括但不限于:

[0044] 对髓鞘的直接损伤：

[0045] -导致中枢髓鞘破坏的代谢病症，诸如脑桥中央髓鞘溶解、脑桥外髓鞘溶解，由于例如但不限于酒精中毒、肝病、移植后免疫抑制的情况下低钠血症的过快纠正

[0046] -一氧化碳中毒，据报道大脑深层白质层出现少突胶质细胞功能障碍和再生障碍

[0047] -营养缺乏，导致髓鞘损失或在发育过程中无法正确生成髓鞘

[0048] -病毒诱导的脱髓鞘

[0049] 原发性脱髓鞘疾病

[0050] -多发性硬化症(复发缓解型、继发进展型、原发进展型和进展型复发型MS)

[0051] -急性和多相播散性脑脊髓炎

[0052] -视神经脊髓炎谱系疾病，包括视神经炎

[0053] -横贯性脊髓炎

[0054] -脑白质营养不良，诸如肾上腺脑白质营养不良、肾上腺髓鞘神经病和其他导致髓鞘损失的遗传性脑白质营养不良

[0055] 具有相关联的髓鞘损失的CNS疾病：

[0056] -阿尔茨海默病

[0057] -精神分裂症

[0058] -帕金森病

[0059] -亨廷顿病

[0060] -肌萎缩性侧索硬化

[0061] -卒中引起的缺血

[0062] 其他疾病：

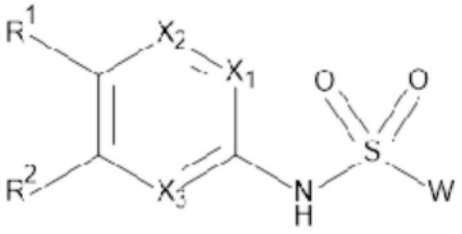
[0063] -CNS中的炎症例如脑炎、原发性血管炎、脑膜炎后CNS中的炎症式I化合物结合GPR17并调节其活性。

[0064] 因此，式I化合物特别可用于治疗与GPR17拮抗作用相关的疾病。

[0065] 式I化合物特别可用于治疗或预防多发性硬化症(MS)、与以下相关的病症：髓鞘直接损伤(诸如一氧化碳中毒或病毒诱导的脱髓鞘)、原发性脱髓鞘疾病(诸如急性和多相播散性脑脊髓炎)、以及其他与髓鞘损失相关联的CNS疾病(诸如阿尔茨海默病、精神分裂症、帕金森病和亨廷顿病)。

发明内容

[0066] 本发明提供式I的新颖化合物，

[0067] 

I

[0068] 其中，

[0069] R^1选自氰基烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、环丙基和氧杂环丁烷基；

[0070] R^2选自烷氧基、H或卤代；

[0071] X_1为N，并且X_2为CR^4，并且X_3为N，或者

[0072] X_1为CR^3，X_2为CR^4，并且X_3为N或CR^5，或者

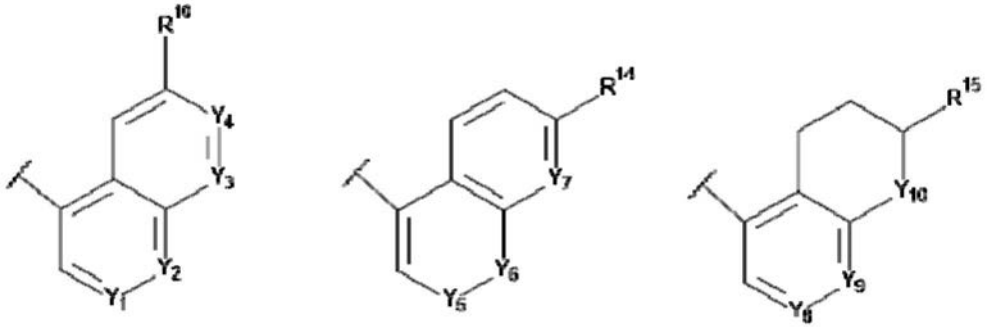
[0073] X_1为CR^3，X_2为N，并且X_3为CR^5；

[0074] R^3选自烷氧基、H、卤代、卤代烷氧基；

[0075] R^4选自烷氧基、H、卤代；

[0076] R^5选自H、卤代；

[0077] W选自环A、环B或环C；

[0078] 

A , B , C ;

[0079] Y_1为CR^6，Y_2为CR^7，Y_3为CR^8，并且Y_4为CR^9，或者

[0080] Y_1为N，Y_2为CR^7，Y_3为CR^8，并且Y_4为CR^9，或者

[0081] Y_1为N，Y_2为CR^7，Y_3为N，并且Y_4为CR^9，或者

[0082] Y_1为CR^6，Y_2为N，Y_3为CR^8，并且Y_4为CR^9，或者

[0083] Y_1为CR^6，Y_2为CR^7，Y_3为N，并且Y_4为CR^9，或者

[0084] Y_1为CR^6，Y_2为CR^7，Y_3为CR^8，并且Y_4为N；

[0085] R^6为H或烷基氨基；

[0086] R^7为烷氧基、二甲基氨基、H、甲基、甲基氨基、OH；

[0087] R^8为氰基、二甲基氨基、H、卤代；

[0088] R^9为烷氧基、环丙基、卤代烷基二甲基氨基、H、卤代、烷基；

[0089] R^{10}为H或卤代；

[0090] Y_5为NR^{11}，Y_6为-C(=O)-，并且Y_7为CR^{13}或N，或者

[0091] Y_5为-C(=O)-，Y_6为NR^{12}，并且Y_7为CR^{13}；

[0092] R^{11}为烷基或H；

[0093] R^{12}为烷基或H；

[0094] R^{13}为H、烷基或卤代；

[0095] R^{14}为H、烷基、卤代或卤代烷基；

[0096] Y_8为-CH-或-N-；

[0097] Y_9为-CH-或-N-；

[0098] Y_{10}为-CH_2-或-O-；

[0099] R^{15}为H、烷基或卤代烷基；

[0100] 及其药用盐。

[0101] 术语“烷基”表示具有1至6个碳原子的单价直链或支链饱和烃基。在一些实施例中,如果没有另行说明,则烷基包含1个至6个碳原子(C_{1-6}-烷基)或1个至4个碳原子(C_{1-4}-烷基)。C_{1-6}-烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基和戊基。特别的烷基包括甲基和乙基。当指出具有特定碳数的烷基残基时,可涵盖具有该碳数的所有几何异构体。因此,例如“丁基”可包括正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基,并且“丙基”可包括正丙基和异丙基。

[0102] 术语“烷氧基”表示式-O-R’的基团,其中R’为C_{1-6}-烷基基团。C_{1-6}-烷氧基基团的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基和叔丁氧基。特定实例为甲氧基。

[0103] 术语“氰基”表示C≡N基团。

[0104] “氰基烷基”意指式-R’-R″的部分,其中R’是如本文所定义的烷基并且R″是氰基或腈基。特定实例为氰基甲基。

[0105] 术语“卤素”、“卤化物”和“卤代”在本文中可互换使用并且表示氟、氯、溴或碘。特定卤素为氯和氟。

[0106] 术语“卤代烷氧基”表示其中C_{1-6}-烷氧基基团的至少一个氢原子已被相同或不同的卤素原子替换的C_{1-6}-烷氧基基团。特定实例为二氟乙氧基和二氟甲氧基。

[0107] 术语“卤代烷基”表示其中C_{1-6}-烷基基团的至少一个氢原子已被相同或不同的卤素原子替换的C_{1-6}-烷基基团。特定实例为二氟乙基。

[0108] 术语“氨基”表示-NH_2基团。

[0109] 术语“烷基氨基”表示一种氨基基团,其中氨基基团的氢原子中的一者已被烷基基团替换。实例为甲基氨基。

[0110] 术语“药用盐”是指保留游离碱或游离酸的生物效果和性质的那些盐,这些盐在生物学或其他方面不是不合需要的。这些盐用无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸(特别是盐酸)和有机酸诸如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、N-乙酰基半胱氨酸形成。另外,这些盐可通过将无机碱或有机碱加入游离酸中来制备。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下物质的盐:伯胺、仲胺和叔胺,包括天然存在的取代胺的取代胺,环胺和碱性离子交换树脂,诸如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、赖氨酸、精氨酸、N-乙基哌啶、哌啶、多胺树脂。式I化合物也可以两性离子的形式存在。特别优选的式I化合物的药用盐是与甲酸形成的盐和与盐酸形成的盐,产生盐酸盐、二盐酸盐或三盐酸盐。

[0111] 缩写uM意指微摩尔,并且与符号μM等同。

[0112] 缩写uL意指微升,并且与符号μL等同。

[0113] 缩写ug意指微克,并且与符号μg等同。

[0114] 式I化合物可以含有若干不对称中心,并且可以以光学纯对映体、对映体的混合物(例如外消旋体)、光学纯非对映体、非对映体的混合物、非对映外消旋体或非对映外消旋体的混合物存在。

[0115] 根据Cahn-Ingold-Prelog规范,不对称碳原子可以是″R″或″S″构型。

[0116] 本发明的另一实施例提供如本文所述的根据式I的化合物及其药用盐或酯,特别

是如本文所述的根据式I的化合物及其药用盐,更特别地是如本文所述的根据式I的化合物。

[0117] 本发明的实施例提供如本文所述的根据式I的化合物,其中R^1为氰基烷基、卤代烷氧基或环丙基。

[0118] 本发明的实施例提供如本文所述的根据式I的化合物,其中R^2为烷氧基或卤代。

[0119] 本发明的实施例提供如本文所述的根据式I的化合物,其中R^3为烷氧基、卤代或卤代烷氧基。

[0120] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中X_1为CR^3、X_2为CR^4,并且X_3为N或CR^5,或者X_1为CR3,X_2为N,并且X_3为CR^5。

[0121] 本发明的实施例提供如本文所述的根据式I的化合物,其中R^4为H。

[0122] 本发明的实施例提供如本文所述的根据式I的化合物,其中R^5为H。

[0123] 本发明的实施例提供如本文所述的根据式I的化合物,其中

[0124] Y_1为CR^6,Y_2为CR^7,Y_3为CR^8,并且Y_4为CR^9,或者

[0125] Y_1为N,Y_2为CR^7,Y_3为CR^8,并且Y_4为CR^9,或者

[0126] Y_1为N,Y_2为CR^7,Y_3为N,并且Y_4为CR^9,或者

[0127] Y_1为CR^6,Y_2为CR^7,Y_3为N,并且Y_4为CR^9。

[0128] 本发明的实施例提供如本文所述的根据式I的化合物,其中R^6为H。

[0129] 本发明的实施例提供如本文所述的根据式I的化合物,其中R^7为H或甲基氨基。

[0130] 本发明的实施例提供如本文所述的根据式I的化合物,其中R^8为二甲基氨基、H或卤代。

[0131] 本发明的实施例提供如本文所述的根据式I的化合物,其中R^9为环丙基、H、卤代或烷基。

[0132] 本发明的实施例提供如本文所述的根据式I的化合物,其中R^{10}为H。

[0133] 本发明的实施例提供如本文所述的根据式I的化合物,其中R^{11}为H。

[0134] 本发明的实施例提供如本文所述的根据式I的化合物,其中R^{12}为H。

[0135] 本发明的实施例提供如本文所述的根据式I的化合物,其中R^{13}为H或卤代。

[0136] 本发明的实施例提供如本文所述的根据式I的化合物,其中R^{14}为H或卤代。

[0137] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中R^{14}为卤代。

[0138] 本发明的实施例提供如本文所述的根据式I的化合物,其中Y_8为-CH-,Y_9为-CH-,并且Y_{10}为-CH-或-O-。

[0139] 本发明的实施例提供如本文所述的根据式I的化合物,其中Y_8为-CH-,Y_9为-CH-,并且Y_{10}为-O-。

[0140] 本发明的实施例提供如本文所述的根据式I的化合物,其中R^{15}为H或烷基。

[0141] 本发明的实施例提供如本文所述的根据式I的化合物,其中R^{15}为烷基。

[0142] 本发明的实施例提供如本文所述的根据式I的化合物,其中

[0143] 当R^2为H时,则X_2为CR^4并且R^4不为H;

[0144] 当R^1为卤代烷基时,则R^2为烷氧基;并且

[0145] 当R^1为卤代烷氧基并且R^2为卤代时,则X_2为N。

[0146] 本发明的实施例提供如本文所述的根据式I的化合物,其中

[0147] R^1选自氰基烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、环丙基和氧杂环丁

[0148] 烷基；

[0149] R^2选自烷氧基、H或卤代；

[0150] X_1为N，并且X_2为CR^4，并且X_3为N，或者

[0151] X_1为CR^3，X_2为CR^4，并且X_3为N或CR^5，或者

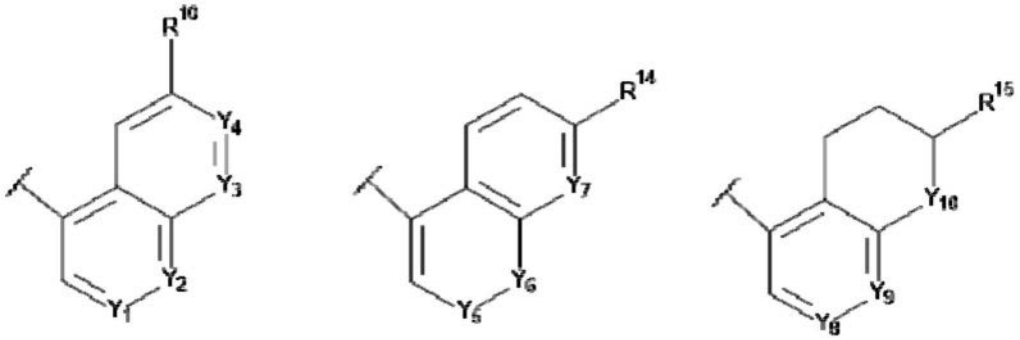
[0152] X_1为CR^3，X_2为N，并且X_3为CR^5；

[0153] R^3选自烷氧基、H、卤代、卤代烷氧基；

[0154] R^4选自烷氧基、H、卤代；

[0155] R^5选自H、卤代；

[0156] W选自环A、环B或环C

[0157] 

A , B , C ;

[0158] Y_1为CR^6，Y_2为CR^7，Y_3为CR^8，并且Y_4为CR^9，或者

[0159] Y_1为N，Y_2为CR^7，Y_3为CR^8，并且Y_4为CR^9，或者

[0160] Y_1为N，Y_2为CR^7，Y_3为N，并且Y_4为CR^9，或者

[0161] Y_1为CR^6，Y_2为N，Y_3为CR^8，并且Y_4为CR^9，或者

[0162] Y_1为CR^6，Y_2为CR^7，Y_3为N，并且Y_4为CR^9，或者

[0163] Y_1为CR^6，Y_2为CR^7，Y_3为CR^8，并且Y_4为N；

[0164] R^6为H或烷基氨基；

[0165] R^7为烷氧基、二甲基氨基、H、甲基、甲基氨基、OH；

[0166] R^8为氰基、二甲基氨基、H、卤代；

[0167] R^9为烷氧基、环丙基、卤代烷基二甲基氨基、H、卤代、烷基；

[0168] R^{10}为H或卤代；

[0169] Y_5为NR^{11}，Y_6为-C(=O)-，并且Y_7为CR^{13}或N，或者

[0170] Y_5为-C(=O)-，Y_6为NR^{12}，并且Y_7为CR^{13}；

[0171] R^{11}为烷基或H；

[0172] R^{12}为烷基或H；

[0173] R^{13}为H或卤代；

[0174] R^{14}为H或卤代；

[0175] Y_8为-CH-；

[0176] Y_9为-CH-；

[0177] Y_{10}为-CH_2-或-O-；

[0178] R^{15}为H或烷基;

[0179] 及其药用盐。

[0180] 本发明的实施例提供如本文所述的根据式I的化合物,其中

[0181] R^{1}选自氰基烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、环丙基和氧杂环丁

[0182] 烷基;

[0183] R^{2}选自烷氧基、H或卤代;

[0184] X_1为N,并且X_2为CR^4,并且X_3为N,或者

[0185] X_1为CR^3,X_2为CR^4,并且X_3为N或CR^5,或者

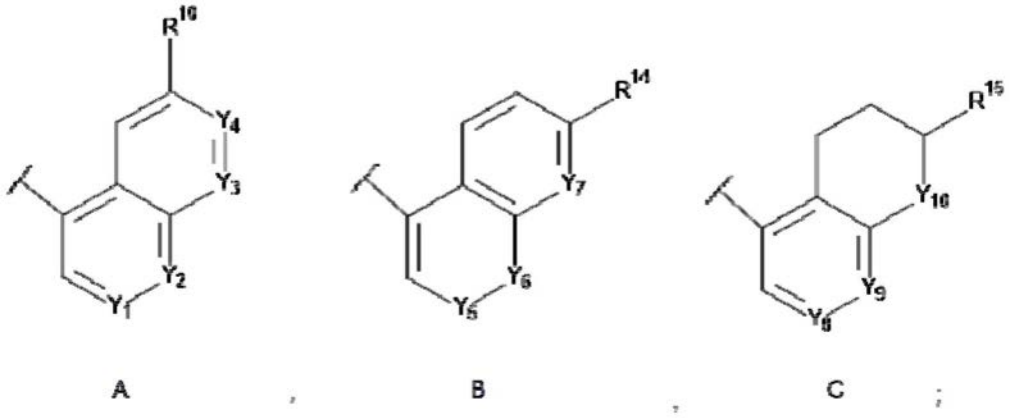
[0186] X_1为CR^3,X_2为N,并且X_3为CR^5;

[0187] R^{3}选自烷氧基、H、卤代、卤代烷氧基;

[0188] R^{4}选自烷氧基、H、卤代;

[0189] R^{5}选自H、卤代;

[0190] W选自环A、环B或环C

[0191] 

A , B , C ;

[0192] Y_1为CR^6,Y_2为CR^7,Y_3为CR^8,并且Y_4为CR^9,或者

[0193] Y_1为N,Y_2为CR^7,Y_3为CR^8,并且Y_4为CR^9,或者

[0194] Y_1为N,Y_2为CR^7,Y_3为N,并且Y_4为CR^9,或者

[0195] Y_1为CR^6,Y_2为N,Y_3为CR^8,并且Y_4为CR^9,或者

[0196] Y_1为CR^6,Y_2为CR^7,Y_3为N,并且Y_4为CR^9,或者

[0197] Y_1为CR^6,Y_2为CR^7,Y_3为CR^8,并且Y_4为N;

[0198] R^{6}为H或烷基氨基;

[0199] R^{7}为烷氧基、二甲基氨基、H、甲基、甲基氨基、OH;

[0200] R^{8}为氰基、二甲基氨基、H、卤代;

[0201] R^{9}为烷氧基、环丙基、卤代烷基二甲基氨基、H、卤代、烷基;

[0202] R^{10}为H或卤代;

[0203] Y_5为NR^{11},Y_6为-C(=O)-,并且Y_7为CR^{13}或N,或者

[0204] Y_5为-C(=O)-,Y_6为NR^{12},并且Y_7为CR^{13};

[0205] R^{11}为烷基或H;

[0206] R^{12}为烷基或H;

[0207] R^{13}为H或卤代;

[0208] R^{14}为H或卤代;

[0209] Y_8为-CH-；

[0210] Y_9为-CH-；

[0211] Y_{10}为-CH_2-或-O-；

[0212] R^{15}为H或烷基；

[0213] 其中，

[0214] 当R^2为H时，则X_2为CR^4并且R^4不为H；

[0215] 当R^1为卤代烷基时，则R^2为烷氧基；并且

[0216] 当R^1为卤代烷氧基并且R^2为卤代时，则X_2为N；

[0217] 及其药用盐。

[0218] 本发明的实施例提供如本文所述的根据式I的化合物，其中

[0219] R^1选自氰基烷基、卤代烷氧基或环丙基；

[0220] R^2选自烷氧基或卤代；

[0221] X_1为CR^3，X_2为CR^4，并且X_3为N或CR^5，或者

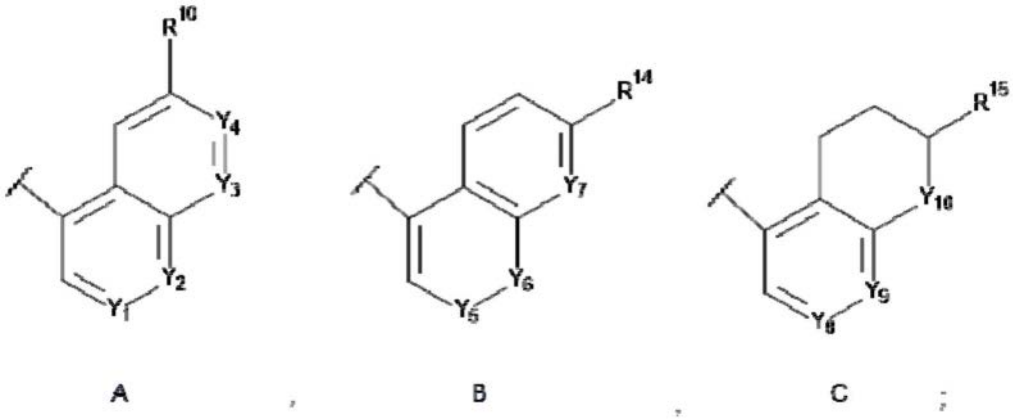
[0222] X_1为CR^3，X_2为N，并且X_3为CR^5；

[0223] R^3选自烷氧基、卤代或卤代烷氧基；

[0224] R^4为H；

[0225] R^5为H；

[0226] W选自环A、环B或环C

[0227] 

A , B , C ;

[0228] Y_1为CR^6，Y_2为CR^7，Y_3为CR^8，并且Y_4为CR^9，或者

[0229] Y_1为N，Y_2为CR^7，Y_3为CR^8，并且Y_4为CR^9，或者

[0230] Y_1为N，Y_2为CR^7，Y_3为N，并且Y_4为CR^9，或者

[0231] Y_1为CR^6，Y_2为CR^7，Y_3为N，并且Y_4为CR^9；

[0232] R^6为H；

[0233] R^7为H或甲基氨基；

[0234] R^8为二甲基氨基、H或卤代；

[0235] R^9为环丙基、H、卤代或烷基；

[0236] R^{10}为H；

[0237] Y_5为NR^{11}，Y_6为-C(=O)-，并且Y_7为CR^{13}或N，或者

[0238] Y_5为-C(=O)-，Y_6为NR^{12}，并且Y_7为CR^{13}；

[0239] R^{11}为H；

[0240] R^{12}为；

[0241] R^{13}为H或卤代；

[0242] R^{14}为卤代；

[0243] Y_8为-CH-；

[0244] Y_9为-CH-；

[0245] Y_{10}为-O-；

[0246] R^{15}为烷基；

[0247] 及其药用盐。

[0248] 本发明的实施例提供如本文所述的根据式I的化合物,其中

[0249] R^1选自氰基烷基、卤代烷氧基或环丙基；

[0250] R^2选自烷氧基或卤代；

[0251] X_1为CR^3,X_2为CR^4,并且X_3为N或CR^5,或者

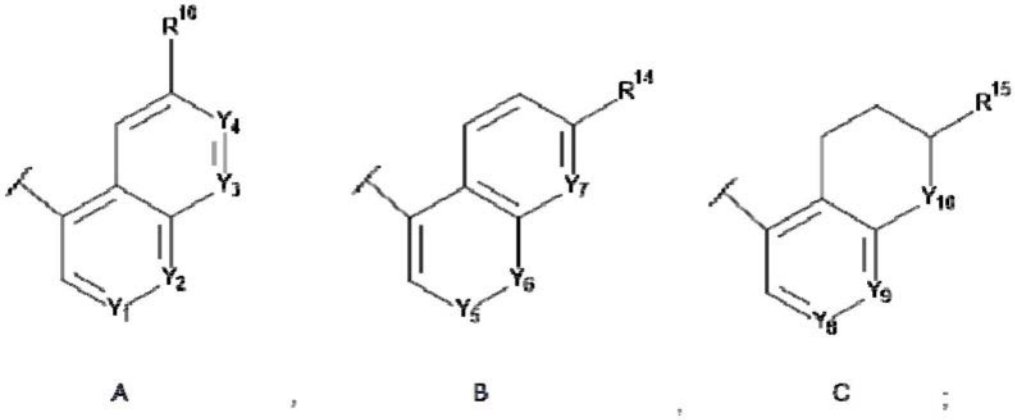
[0252] X_1为CR^3,X_2为N,并且X_3为CR^5；

[0253] R^3选自烷氧基、卤代或卤代烷氧基；

[0254] R^4为H；

[0255] R^5为H；

[0256] W选自环A、环B或环C

[0257] 

A , B , C ;

[0258] Y_1为CR^6,Y_2为CR^7,Y_3为CR^8,并且Y_4为CR^9,或者

[0259] Y_1为N,Y_2为CR^7,Y_3为CR^8,并且Y_4为CR^9,或者

[0260] Y_1为N,Y_2为CR^7,Y_3为N,并且Y_4为CR^9,或者

[0261] Y_1为CR^6,Y_2为CR^7,Y_3为N,并且Y_4为CR^9；

[0262] R^6为H；

[0263] R^7为H或甲基氨基；

[0264] R^8为二甲基氨基、H或卤代；

[0265] R^9为环丙基、H、卤代或烷基；

[0266] R^{10}为H；

[0267] Y_5为NR^{11},Y_6为-C(=O)-,并且Y_7为CR^{13}或N,或者

[0268] Y_5为-C(=O)-,Y_6为NR^{12},并且Y_7为CR^{13}；

[0269] R^{11}为H；

[0270] R^{12}为；

[0271] R^{13}为H或卤代；

[0272] R^{14}为卤代；

[0273] Y_8为-CH-；

[0274] Y_9为-CH-；

[0275] Y_{10}为-O-；

[0276] R^{15}为烷基；

[0277] 其中，

[0278] 当R^2为H时，则X_2为CR^4并且R^4不为H；

[0279] 当R^1为卤代烷基时，则R^2为烷氧基；并且当R^1为卤代烷氧基并且R^2为卤代时，则X_2为N；

[0280] 及其药用盐。

[0281] 如本文所述的式I化合物的特别的实例选自

[0282] N-(4-(氰基甲基)-2,5-二氟苯基)萘-1-磺酰胺；

[0283] N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]萘-1-磺酰胺；

[0284] 2-氯-N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]喹啉-5-磺酰胺；

[0285] 2-氯-N-(6-环丙基-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)喹啉-5-磺酰胺；

[0286] 2-氯-N-[6-(氰基甲基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]喹啉-5-磺酰胺；

[0287] 2-氯-N-[6-(二氟甲氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]喹啉-5-磺酰胺；

[0288] 2-氯-N-[5-氟-2-甲氧基-6-(氧杂环丁烷-3-基)-3-吡啶基]喹啉-5-磺酰胺；

[0289] 2-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]喹啉-5-磺酰胺；

[0290] 2-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-3-氟-6-甲氧基-2-吡啶基]喹啉-5-磺酰胺；

[0291] 2-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]喹啉-5-磺酰胺；

[0292] N-[2,6-双(二氟甲氧基)-5-氟-3-吡啶基]-2-氯-喹啉-5-磺酰胺；

[0293] 7-氯-N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]异喹啉-4-磺酰胺；

[0294] 7-氯-N-[6-(二氟甲氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]异喹啉-4-磺酰胺；7-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-3-氟-6-甲氧基-2-吡啶基]异喹啉-4-磺酰胺；

[0295] 7-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]异喹啉-4-磺酰胺；

[0296] N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-2-甲基-色满-5-磺酰胺；

[0297] 5-氯-N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]萘-1-磺酰胺；

[0298] 5-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]萘-1-磺酰胺；

[0299] 7-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]萘-1-磺酰胺；

[0300] 8-氯-N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]-1-羟基-异喹啉-4-磺酰胺；

[0301] 7-氯-N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]-1-酮基-2H-异喹啉-4-磺酰胺；

[0302] 7-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-1-酮基-2H-异喹啉-4-磺酰胺；

[0303] 7-氯-N-[6-(二氟甲氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-1-酮基-2H-异喹啉-4-磺酰胺；

[0304] 7-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1-酮基-2H-异喹啉-4-磺酰胺；

[0305] 7-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-3-氟-6-甲氧基-2-吡啶基]-1-氧代-2H-异喹啉-

4-磺酰胺；

[0306] 7-氯-N-[4-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-苯基]-1-酮基-2H-异喹啉-4-磺酰胺；

[0307] N-[2,6-双(二氟甲氧基)-5-氟-3-吡啶基]-7-氯-1-酮基-2H-异喹啉-4-磺酰胺；

[0308] 2-氯-N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]-8-氧代-7H-1,7-萘啶-5-磺酰胺；

[0309] 2-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-8-酮基-7H-1,7-萘啶-5-磺酰胺；

[0310] 7-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-2-酮基-1H-喹啉-4-磺酰胺；

[0311] N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-2-(二甲基氨基)喹啉-5-磺酰胺；

[0312] N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]-2-(二甲基氨基)喹啉-5-磺酰胺；

[0313] N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-2-甲基-喹啉-5-磺酰胺；

[0314] 6-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]萘-1-磺酰胺；

[0315] N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-2-(二氟甲基)喹啉-5-磺酰胺；

[0316] 7-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-1-酮基-2-甲基-异喹啉-4-磺酰胺；

[0317] 7-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-2-酮基-1-甲基-喹啉-4-磺酰胺；

[0318] 7,8-二氯-N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]-1-酮基-2H-异喹啉-4-磺酰胺；

[0319] 7,8-二氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-1-酮基-2H-异喹啉-4-磺酰胺；

[0320] N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-5-(二甲基氨基)萘-1-磺酰胺；

[0321] 7-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-1-(二甲基氨基)异喹啉-4-磺酰胺；

[0322] 7-氯-N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]-1-(二甲基氨基)异喹啉-4-磺酰胺；

[0323] 7-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-1-(甲基氨基)异喹啉-4-磺酰胺；

[0324] 7-氯-N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]-1-(甲基氨基)异喹啉-4-磺酰胺；

[0325] 7-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-2-(甲基氨基)喹啉-4-磺酰胺；

[0326] 7-氯-8-氰基-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]异喹啉-4-磺酰胺；

[0327] 7-氯-N-[6-(二氟甲氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]喹啉-4-磺酰胺；

[0328] 7-氯-N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]-1-甲氧基-异喹啉-4-磺酰胺；

[0329] 2-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-1,7-萘啶-5-磺酰胺；

[0330] 2-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]喹啉-5-磺酰胺；

[0331] N-(4-(氰基甲基)-2,5-二氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-磺酰胺;

[0332] 7-氯-N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]喹啉-4-磺酰胺;

[0333] 2-溴-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]喹啉-5-磺酰胺;

[0334] 2-环丙基-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]喹啉-5-磺酰胺;

[0335] N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-2-甲氧基-喹啉-5-磺酰胺;

[0336] N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-1-(二甲基氨基)异喹啉-5-磺酰胺;

[0337] N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]四氢萘-5-磺酰胺;及其药用盐。

[0338] 如本文所述的式I化合物的优选的实例选自

[0339] 2-氯-N-(6-环丙基-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)喹啉-5-磺酰胺;

[0340] 2-氯-N-[6-(氰基甲基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]喹啉-5-磺酰胺;

[0341] 2-氯-N-[6-(二氟甲氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]喹啉-5-磺酰胺;

[0342] 2-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]喹啉-5-磺酰胺;

[0343] 7-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]异喹啉-4-磺酰胺;

[0344] N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-2-甲基-色满-5-磺酰胺;

[0345] 5-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]萘-1-磺酰胺;

[0346] 7-氯-N-[6-(二氟甲氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-1-酮基-2H-异喹啉-4-磺酰胺;

[0347] 7-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-3-氟-6-甲氧基-2-吡啶基]-1-氧代-2H-异喹啉-4-磺酰胺;

[0348] 7-氯-N-[4-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-苯基]-1-酮基-2H-异喹啉-4-磺酰胺;

[0349] N-[2,6-双(二氟甲氧基)-5-氟-3-吡啶基]-7-氯-1-酮基-2H-异喹啉-4-磺酰胺;

[0350] 2-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-8-酮基-7H-1,7-萘啶-5-磺酰胺;

[0351] 7-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-2-酮基-1H-喹啉-4-磺酰胺;

[0352] N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-2-甲基-喹啉-5-磺酰胺;

[0353] 6-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]萘-1-磺酰胺;

[0354] 7,8-二氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-1-酮基-2H-异喹啉-4-磺酰胺;

[0355] N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-5-(二甲基氨基)萘-1-磺酰胺;

[0356] 7-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-1-(甲基氨基)异喹啉-4-磺酰胺;

[0357] 2-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-1,7-萘啶-5-磺酰胺;

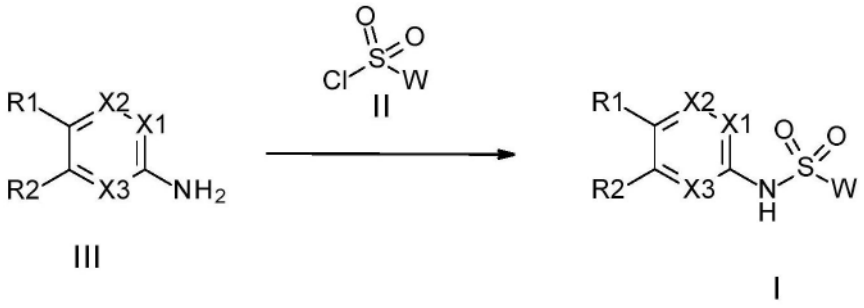
[0358] 2-溴-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]喹啉-5-磺酰胺;

[0359] 2-环丙基-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]喹啉-5-磺酰胺;

[0360] 及其药用盐。

[0361] 制造如本文所述的式I化合物的方法是本发明的目的。

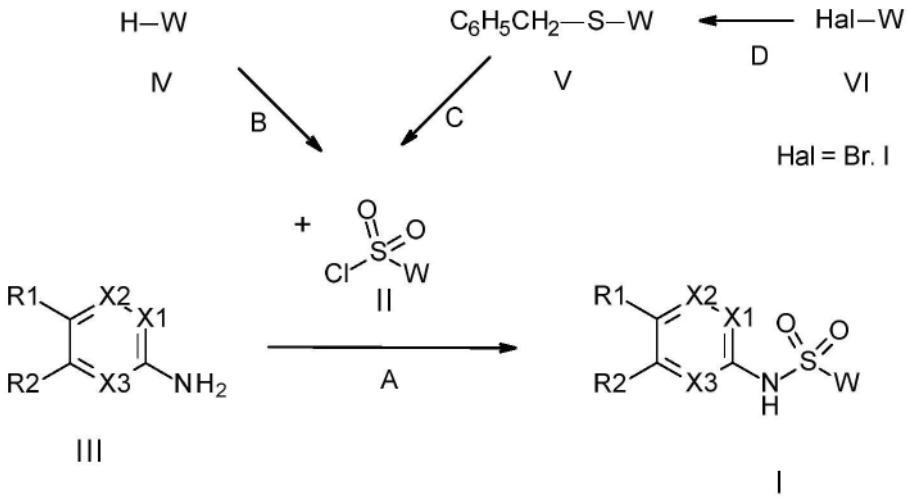
[0362] 式I的本化合物及其药学上可接受的盐可通过本领域已知的方法制备,例如通过下述方法,所述方法包括使式III的化合物与式II的化合物在选自N-乙基二异丙胺、吡啶、磷酸钾或氢化钠的碱存在下反应,以提供式I的化合物,

[0363] 

[0364] 其中R^1、R^2、R^3、X_1、X_2、X_3和W如上文所述。

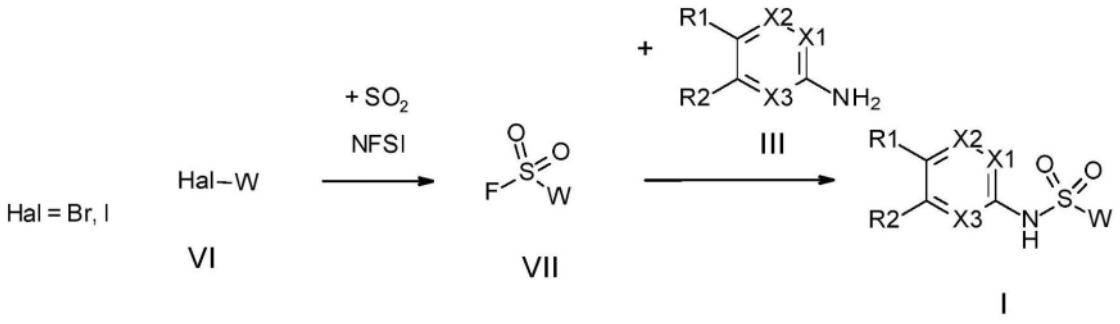
[0365] 一般合成方案式I化合物可根据上述方法变体和以下方案1制备。起始材料是可商业获得的或可以根据已知方法制备。

[0366] 方案1

[0367] 

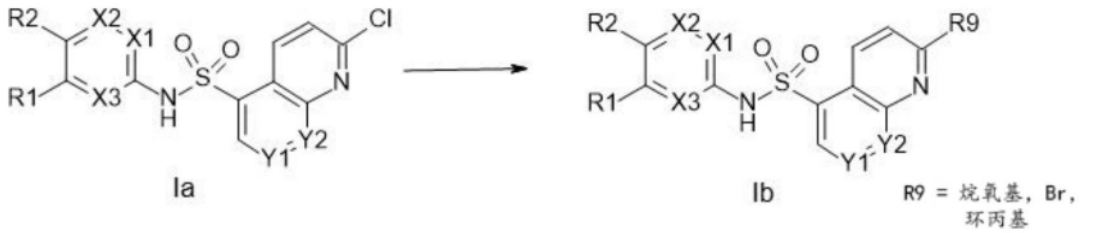
[0368] 通式I的化合物可通过使磺酰氯II与胺III在碱(如N-乙基二异丙胺、吡啶、磷酸钾或氢化钠)的存在下反应来制备。磺酰氯II可在存在氯磺酰化剂(如氯磺酸)的情况下,或在磺酰化剂(如三氧化硫N,N-二甲基甲酰胺络合物)的存在下由中间体IV制备,随后用氯化剂(如亚硫酰氯或草酰氯)对中间体磺酸进行氯化(步骤B)。此外,磺酰氯II可通过中间体V与N-氯琥珀酰亚胺在有机溶剂诸如乙酸和水的混合物中氧化氯化来制备(步骤C)。中间体V可通过碘代或溴代化合物VI与苄基硫醇在升高的温度下于诸如二氧六环或甲苯的溶剂中,采用Buchwald-Hartwig型交叉偶联反应,使用钯催化剂体系诸如$Pd(OAc)_2$或$Pd_2(dba)_3$/Xantphos或Xphos和碱诸如DIPEA或Cs_2CO_3来获得(步骤D)。起始材料是可商业获得的或可以根据已知方法制备。

[0369] 方案2

[0370] 

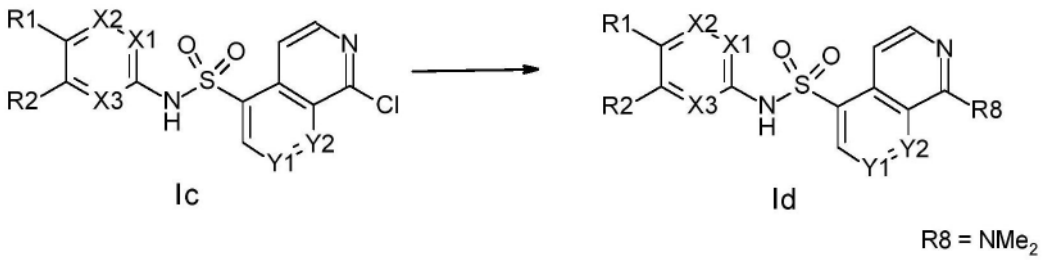
[0371] 此外,通式I的化合物可通过以下来制备:使化合物VI与二氧化硫和NFSI(N-氟苯磺酰亚胺)反应,以得到磺酰氟VII,然后将其与胺III在存在碱诸如LiHMDS或LDA的情况下反应,以获得I作为所述序列的最终产物(方案2)。

[0372] 方案3

[0373] 

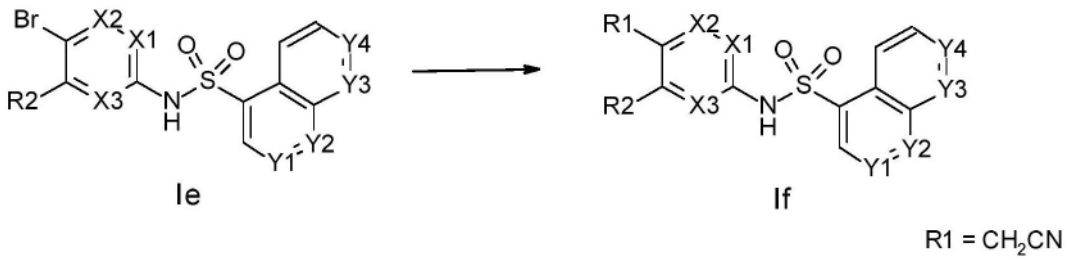
[0374] 通式Ib的化合物可由化合物Ia通过与适合的试剂反应以取代氯原子来制备(方案3)。为了产生R9为MeO的化合物,可使用甲醇钠的甲醇溶液。如果需要具有R9=Br的化合物,可使用Ia与三甲基溴硅烷的反应。为了合成具有R9=环丙基的化合物Ib,Ia可与环丙基硼酸和钯催化剂反应。

[0375] 方案4

[0376] 

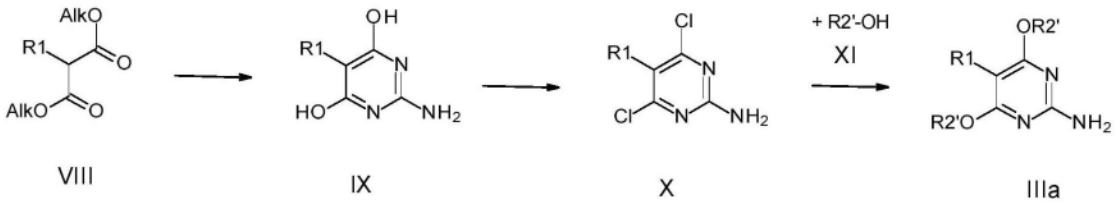
[0377] 通式Id的化合物可通过使化合物Ic与二甲胺或其盐在存在碱的情况下在适合的溶剂如乙醇中在升高的温度下反应来制备(方案4)。

[0378] 方案5

[0379] 

[0380] 通式If的化合物可通过使化合物Ie与合适的试剂诸如4-异噁唑硼酸频哪醇酯、碱如氟化钾和钯催化剂诸如Pd(dppf)Cl_2在DMSO中在升高的温度下反应来制备(方案5)。

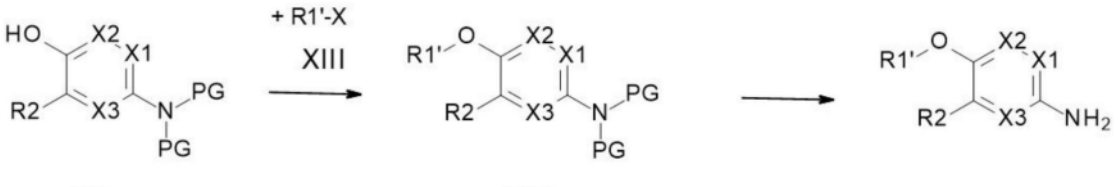
[0381] 方案6

[0382] 

VIII IX X IIIa

[0383] 氨基嘧啶IIIa可通过以下制备:使丙二酸酯衍生物VIII与盐酸胍和碱如甲醇钠反应以得到化合物IX,然后将其与卤化剂如三氯氧磷反应以形成化合物X,接着与醇XI和碱如氢化钠反应以获得IIIa(方案6)。

[0384] 方案7

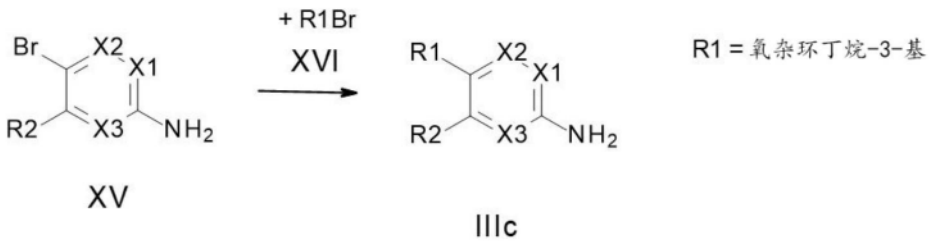
[0385] 

XII XIV IIIb

PG = 苄基, p-MeO-苄基, 3,4-二甲氧基苄基

[0386] 胺IIIb可通过以下制备:在适合的溶剂诸如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮或四氢呋喃中,用烷基化试剂XIII(X是离去基团诸如碘化物、溴化物、甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯、膦酸酯等)和碱诸如氢化钠、叔丁醇钾、碳酸钾或碳酸铯对化合物XII进行烷基化,接着使用已知方法诸如酸性或氢解裂解去除保护基。优选保护基PG是对甲氧基苄基,其可通过在室温或升高的温度下用或不用溶剂诸如二氯甲烷用三氟乙酸处理来去除。

[0387] 方案8

[0388] 

XV IIIc

[0389] 胺IIIc可通过使化合物XV与试剂XVI使用光催化反应的反应来制备(方案8)。优选条件是使用乙二醇二甲醚中的铱和镍催化剂并在450nM波长下照射。

[0390] 本发明的另一实施例提供一种含有本发明化合物和治疗惰性载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物或药物,以及使用本发明化合物来制备此类组合物和药物的方法。在一个实例中,式I化合物可通过在环境温度在适当的pH和期望的纯度下与生理学上可接受的载体(即在所用剂量和浓度下对接受者无毒的载体)混合而配制为盖伦(galenical)施用形式。配制物的pH主要取决于化合物的具体用途和浓度,但优选地在约3至约8的范围内。在一个实例中,将式I化合物在pH 5的乙酸盐缓冲液中配制。在另一实例中,式I化合物为无菌的。化合物可以例如作为固体或无定形组合物、作为冻干配制物或作为水溶液储存。

[0391] 以与良好医学实践一致的方式配制、计量和施用组合物。在这种情况下需要考虑的因素包括所治疗的特定疾患、所治疗的特定哺乳动物、个体患者的临床病症、疾患的原因、药剂的递送部位、施用方法、施用的时间安排,以及执业医师已知的其他因素。

[0392] 本发明的化合物可通过任何适合的方式施用,包括口服、局部(包括颊和舌下)、直肠、阴道、经皮、肠胃外、皮下、腹膜内、肺内、皮内、鞘内和硬膜外和鼻内,以及(如果需要用于局部治疗)病灶内施用。肠胃外输注包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。

[0393] 本发明化合物可以任何方便的施用形式施用,例如,片剂、粉剂、胶囊剂、溶液剂、分散剂、混悬剂、糖浆剂、喷雾剂、栓剂、凝胶剂、乳剂、贴剂等。此类组合物可以包含药物制剂中常规的组分,例如,稀释剂、载体、pH调节剂、甜味剂、填充剂和其他活性剂。

[0394] 通过混合本发明的化合物和载体或赋形剂来制备通常的配制物。适合的载体和赋形剂为本领域技术人员熟知的,并且在例如Ansel,Howard C.等人,Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.Philadelphia:Lippincott,Williams和Wilkins,2004;Gennaro,Alfonso R.等人Remington:The Science and Practice of Pharmacy.Philadelphia:Lippincott,Williams和Wilkins,2000;以及Rowe,Raymond C.Handbook of Pharmaceutical Excipients.Chicago,Pharmaceutical Press,2005中有详细描述。制剂还可包括一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、不透明剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、加香剂、调味剂、稀释剂和其他已知的添加剂,以提供美观的药物(即,本发明的化合物或其药物组合物)展示或有助于药物产品(即,药物)的制备。

[0395] 式I化合物及其药用盐可与药学上惰性的无机或有机助剂一起加工,以用于生产片剂、包衣片剂、糖衣丸、硬明胶胶囊、注射液或局部制剂。例如,可使用乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其盐等作为片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊的此类助剂。

[0396] 用于软明胶胶囊的合适的助剂为例如植物油、蜡、脂肪、半固体物质和液体多元醇等。

[0397] 用于制备溶液和糖浆的合适的助剂为例如水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。

[0398] 用于注射液的合适的助剂为例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。

[0399] 用于栓剂的合适的助剂为例如天然或硬化油、蜡、脂肪、半固体或液体多元醇等。

[0400] 用于局部眼用制剂的合适的助剂为例如环糊精、甘露醇或本领域已知的许多其他载体和赋形剂。

[0401] 此外,药物制剂可以含有防腐剂、增溶剂、增粘物质、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、香料、用于改变渗透压的盐、缓冲剂掩模剂或抗氧化剂。它们还可以含有其他有治疗价值的物质。

[0402] 剂量可以在宽范围内变化,当然将适合每种特定情况下的各种要求。一般而言,在口服施用的情况下,每kg体重约0.1mg至20mg、优选地每kg体重约0.5mg至4mg(例如每人约300mg)的日剂量应当是合适的,其优选地分为1至3个单独的剂量(可由例如相同的量组成)。在局部施用的情况下,配制物可包含按重量计0.001%至15%的药物,并且所需剂量可以为0.1mg至25mg,每天或每周单次施用、或每天多次施用(2至4次),或每周多次施用。但是,显而易见的是,当显示为适用时,可超过本文中给出的上限或下限。

[0403] 本发明还特别涉及:

[0404] 一种用作治疗活性物质的式I化合物;

[0405] 用于治疗由GPR17调节的疾病的式I化合物;

[0406] 同样,本发明的一目的为一种药物组合物,其包含如本文所述的根据式I的化合物

以及治疗惰性载体。

[0407] 式I化合物用于治疗或预防病症的用途,所述病症由髓鞘直接损伤(包括但不限于脑桥中央和脑桥外髓鞘溶解、一氧化碳中毒、营养缺乏和病毒诱导的脱髓鞘)、脱髓鞘疾病(包括但不限于多发性硬化症、急性和多相播散性脑脊髓炎、视神经脊髓炎谱系疾病和脑白质营养不良)、与髓鞘损失相关的CNS疾病(包括但不限于阿尔茨海默病、精神分裂症、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化症和卒中引起的缺血)以及CNS中的炎症例如脑炎、原发性血管炎、脑膜炎和肥胖症后CNS中的炎症引起。

[0408] 本发明的实施例是式I化合物用于治疗或预防多发性硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病或亨廷顿病的用途。

[0409] 本发明的特定实施例是式I化合物用于治疗或预防多发性硬化症的用途。

[0410] 式I化合物用于制备用于治疗或预防病症的药物用途,所述病症由髓鞘直接损伤(包括但不限于脑桥中央和脑桥外髓鞘溶解、一氧化碳中毒、营养缺乏和病毒诱导的脱髓鞘)、脱髓鞘疾病(包括但不限于多发性硬化症、急性和多相播散性脑脊髓炎、视神经脊髓炎谱系疾病和脑白质营养不良)、与髓鞘损失相关的CNS疾病(包括但不限于阿尔茨海默病、精神分裂症、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化症和卒中引起的缺血)以及CNS中的炎症例如脑炎、原发性血管炎、脑膜炎和肥胖症后CNS中的炎症引起。

[0411] 本发明的实施例是式I化合物用于制备用于治疗或预防多发性硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病或亨廷顿病的药物的用途。

[0412] 本发明的特定实施例是式I化合物用于制备用于治疗或预防多发性硬化症的药物的用途。

[0413] 根据式I的化合物,其用于治疗或预防病症,所述病症由髓鞘直接损伤(包括但不限于脑桥中央和脑桥外髓鞘溶解、一氧化碳中毒、营养缺乏和病毒诱导的脱髓鞘)、脱髓鞘疾病(包括但不限于多发性硬化症、急性和多相播散性脑脊髓炎、视神经脊髓炎谱系疾病和脑白质营养不良)、与髓鞘损失相关的CNS疾病(包括但不限于阿尔茨海默病、精神分裂症、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化症和卒中引起的缺血)以及CNS中的炎症例如脑炎、原发性血管炎、脑膜炎和肥胖症后CNS中的炎症引起。

[0414] 本发明的实施例是式I化合物,其用于治疗或预防多发性硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病或亨廷顿病。

[0415] 本发明的特定实施例是根据式I的化合物,其用于治疗或预防多发性硬化症。

[0416] 一种用于治疗或预防病症的方法,所述方法包括向有此需要的患者施用有效量的式I化合物,所述病症由髓鞘直接损伤(包括但不限于脑桥中央和脑桥外髓鞘溶解、一氧化碳中毒、营养缺乏和病毒诱导的脱髓鞘)、脱髓鞘疾病(包括但不限于多发性硬化症、急性和多相播散性脑脊髓炎、视神经脊髓炎谱系疾病和脑白质营养不良)、与髓鞘损失相关的CNS疾病(包括但不限于阿尔茨海默病、精神分裂症、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化症和卒中引起的缺血)以及CNS中的炎症例如脑炎、原发性血管炎、脑膜炎和肥胖症后CNS中的炎症引起。

[0417] 本发明的实施例是用于治疗或预防多发性硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病或亨廷顿病的方法,该方法包括向有此需要的患者施用有效量的式I化合物。

[0418] 本发明的特定实施例是用于治疗或预防多发性硬化症的方法,该方法包括向有此

需要的患者施用有效量的式I化合物。

[0419] 当根据所述方法中的任一者制造时,本发明的一个实施例还提供如本文所述的式I化合物。

[0420] 测定程序

[0421] GPR17 cAMP测定方案:

[0422] 在补充有10％胎牛血清和400μg/ml遗传霉素的DMEM(达尔伯克(氏)改良伊格尔(氏)培养基):F-12(1:1)中在37℃/5％ CO2下培养稳定表达含有未标记的人GPR17缩写(Roche)的CHO-K1细胞。

[0423] 使用Nano-TRF检测分析试剂盒(Roche Diagnostics,Cat.No.05214386001)对细胞内环磷酸腺苷(cAMP)水平的变化进行定量。该测定允许在均质溶液中直接对cAMP进行定量。基于时间分辨荧光能量转移(TR-FRET)和钌化cAMP和内源性cAMP与用AlexaFluor-700标记的抗cAMP单克隆抗体的竞争性结合来检测cAMP。钌络合物充当FRET供体并将能量转移到AlexaFluor-700。FRET信号与cAMP浓度成反比。

[0424] 用Accutase分离CHO-GPR17S细胞并重悬于由Hank平衡盐溶液(HBSS)、10mM HEPES(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-乙磺酸溶液)和0.1％牛血清白蛋白(pH 7.4)组成的测定缓冲液中。然后将这些细胞以每孔10’000个细胞/20μl测定缓冲液的密度接种在黑色384孔板(Corning)中,直到添加化合物。

[0425] 测试拮抗剂化合物在二甲基亚砜(DMSO)中连续稀释并点样在384孔板中。然后将化合物稀释在补充有EC80浓度的MDL29,951(3-(2-羧基-4,6-二氯吲哚-3-基)丙酸)(GPR17激动剂)和3-异丁基-1-甲基黄嘌呤(IBMX)的HBSS缓冲液中(0.5mM最终浓度)并在室温下添加到细胞中。在测试化合物加入5分钟后加入毛喉素(15μM最终浓度),并将细胞在室温下孵育30分钟。通过在室温下添加cAMP检测混合物(含有用于细胞裂解的去污剂)90分钟来停止测定。

[0426] 使用Paradigm读数器(Molecular Devices)测量细胞cAMP。根据cAMP试剂盒的说明,使用原始数据计算基于测定的P因子的FRET信号。将数据归一化为参考拮抗剂的最大活性,并使用S形剂量反应模型(Genedata Screener)将剂量反应曲线拟合为测试化合物的活性百分比。

[0427] 表1中提供了式I化合物的hGPR17 cAMP测定结果

[0428] 表1:

[0429]

实例编号	hGPR17 cAMP IC50 [μM]	实例编号	hGPR17 cAMP IC50 [μM]	实例编号	hGPR17 cAMP IC50 [μM]
1	0.282	21	0.174	41	0.061
2	0.085	22	0.331	42	0.423
3	0.217	23	0.019	43	0.035
4	0.045	24	0.278	44	0.315
5	0.019	25	0.050	45	0.072
6	0.049	26	0.005	46	0.253
7	0.431	27	0.032	47	0.933
8	0.174	28	0.955	48	0.154
9	0.495	29	0.030	49	0.905
10	0.028	30	0.035	50	0.038
11	0.111	31	0.065	51	0.448
12	0.260	32	0.238	52	0.594
13	0.092	33	0.011	53	0.976
14	0.415	34	0.048	54	0.009
15	0.011	35	0.214	55	0.031
16	0.031	36	0.371	56	0.075
17	0.088	37	0.246	57	0.316
18	0.043	38	0.182	58	0.209
19	0.089	39	0.007		
20	0.327	40	0.013		

[0430] 现在将通过以下实例说明本发明,所述实例不具有限制性。

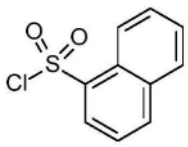
[0431] 如果制备例以对映异构体的混合物的形式获得,则纯对映异构体可通过本文所述的方法或本领域的技术人员所知的方法诸如例如手性色谱或结晶来获得。

[0432] 实例

[0433] 如果没有另外说明,所有实例和中间体均在氮气气氛下制备。

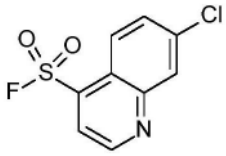
[0434] 中间体A

[0435] 中间体A1:1-萘磺酰氯

[0436] 

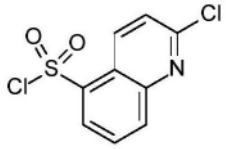
[0437] 中间体A1是商购的(CAS:85-46-1)

[0438] 中间体A2:7-氯喹啉-4-磺酰氟

[0439] 

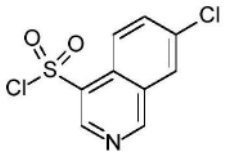
[0440] 在三颈烧瓶中,在-78℃和氩气下将正丁基锂(1.6M已烷溶液(2.0ml,4.95mmol))滴加到4-溴-7-氯-喹啉(CAS 98519-65-4,1.0g,4.12mmol,1.0eq)于THF(20ml)中的溶液中。搅拌15min后,向其中滴加二氧化硫(2.64g,41.24mmol)于THF(10ml)中的溶液。将所得混合物缓慢温热至室温并搅拌3h。在此时段期间观察到亚磺酸盐沉淀。将所得混合物冷却至0℃后。以一份添加N-氟苯磺酰亚胺(1.43mg,4.54mmol,1.1eq),并将所得混合物再搅拌3h。将所得混合物倒入盐水(20ml)中并用乙酸乙酯(2x 20ml)萃取。将合并的有机相蒸发。对残余物进行硅胶柱色谱(庚烷/乙酸乙酯)纯化,以得到呈黄色固体的7-氯喹啉-4-磺酰氟(103.9mg,0.42mmol,10.3%产率)。1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ=9.19(br s,1H),8.43(br d,J=9.1Hz,1H),8.31(br s,1H),8.10(br d,J=3.0Hz,1H),7.79(br d,J=9.1Hz,1H)。

[0441] 中间体A3:2-氯喹啉-5-磺酰氯

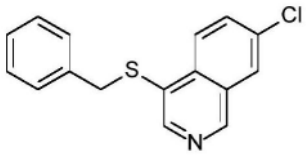
[0442] 

[0443] 将2-氯喹啉(4g,24.45mmol)溶解于氯磺酸(37.41g,21.5ml,318mmol)中。将反应混合物加热至140℃并搅拌2天,然后冷却至室温并小心地在冰/乙酸乙酯中淬灭。分离有机层并将水层用乙酸乙酯重新萃取。将合并的有机层经Na2SO4干燥,过滤并真空浓缩。粗物质通过硅胶快速色谱(120g,0%至10%乙酸乙酯/庚烷)纯化,以得到呈白色固体的2-氯喹啉-5-磺酰氯(383mg,6.0%)MS(ESI)m/z:262.0[M+H]+;1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ=9.21(dd,J=0.8,8.9Hz,1H),8.00(dd,J=1.4,7.3Hz,1H),7.92(td,J=1.1,8.3Hz,1H),7.78-7.72(m,1H),7.64(d,J=8.9Hz,1H),和呈白色固体的2-氯喹啉-6-磺酰氯(406mg,6.2%)MS(ESI)m/z:262.0[M+H]+;1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ=8.55(d,J=8.5Hz,1H),8.28(d,J=1.8Hz,1H),7.99(dd,J=1.9,8.8Hz,1H),7.93-7.88(m,1H),7.61(d,J=8.7Hz,1H)。

[0444] 中间体A4:7-氯异喹啉-4-磺酰氯

[0445] 

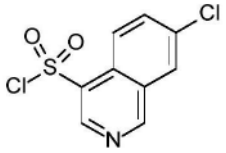
[0446] 步骤1:4-(苄基硫基)-7-氯-异喹啉

[0447] 

[0448] 将4-溴-7-氯-异喹啉(250mg,1.03mmol)、苄基硫醇(141mg,134ul,1.13mmol)、N,N-二乙基异丙胺(266mg,360ul,2.06mmol)、9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦基)氧杂蒽(30mg,0.052mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(28mg,0.031mmol)于1,4-二噁烷(2ml)中的混合物加热至80℃并搅拌1.5h。将反应混合物过滤并洗涤(2x 10ml乙酸乙酯),滤液用

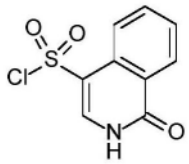
水/乙酸乙酯萃取。将有机层干燥(Na2SO4)并真空浓缩。粗物质通过硅胶快速色谱(25g,20％至100％乙酸乙酯/庚烷)纯化,并且蒸发收集的级分,以提供呈黄色油状物的4-(苄基硫基)-7-氯-异喹啉(282mg,95.71％)。MS(ESI)m/z:286.1[M+H]+

[0449] 步骤2:7-氯异喹啉-4-磺酰氯

[0450] 

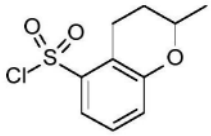
[0451] 在室温下在15min内向4-(苄基硫基)-7-氯-异喹啉(282mg,0.99mmol)于乙酸(3ml)和水(0.3ml)中的溶液中分批添加N-氯琥珀酰亚胺(395mg,2.96mmol)。将澄清溶液在室温下搅拌2h,然后蒸发溶剂。残余物用乙酸乙酯和冰水萃取2次,将有机层经MgSO4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到呈黄色固体的7-氯异喹啉-4-磺酰氯(259mg,100％),MS:262.0[M+H]+ESI pos。

[0452] 中间体A5:1-氧代-2H-异喹啉-4-磺酰氯

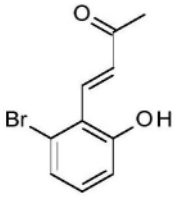
[0453] 

[0454] 在氮气下向异喹啉-1(2H)-酮(100mg,0.69mmol)中添加氯磺酸(496mg,285μl,4.13mmol)。将反应混合物在95℃下搅拌2h。将混合物冷却至20℃,然后小心地添加冰(10g)。将灰棕色悬浮液转移至塑料管中并离心两次(倾析出水)。将固体残余物与乙酸乙酯/乙腈一起转移至烧瓶中并蒸发溶剂,以得到1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-磺酰氯(74mg,0.304mmol,44.1％产率)。MS:244.0[M+H]+ESI pos。

[0455] 中间体A6:2-甲基色满-5-磺酰氯

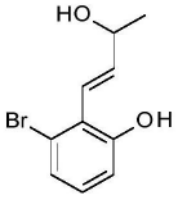
[0456] 

[0457] 步骤1:4-(2-溴-6-羟基-苯基)丁-3-烯-2-酮

[0458] 

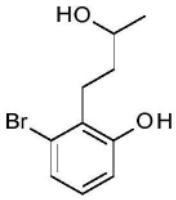
[0459] 在25℃下向2-溴-6-羟基苯甲醛(1.0g,4.97mmol)于丙酮(6ml)中溶液中缓慢添加NaOH(1M于水中,9.0ml,9.0mmol)并搅拌16h。在<10℃下通过滴加HCl水溶液(1.0N,12mk)来酸化混合物。通过过滤分离所得黄色固体并在真空下干燥,以得到粗化合物,将其通过硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯＝5/1)纯化,以得到呈白色固体的4-(2-溴-6-羟基-苯基)丁-3-烯-2-酮(0.85g,3.53mmol,71％产率),1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm10.85-10.93(m,1H)7.66-7.78(m,1H)7.09-7.21(m,3H)6.92-7.00(m,1H)2.28-2.35(m,3H)。

[0460] 步骤2:3-溴-2-(3-羟基丁-1-烯基)苯酚

[0461] 

[0462] 在0℃下向4-(2-溴-6-羟基-苯基)丁-3-烯-2-酮(700mg,2.9mmol)于四氢呋喃(10ml)中的溶液中缓慢添加硼氢化钠(121mg,3.2mmol)并将混合物在25℃下搅拌2h。在0℃下将反应物缓慢倒入HCl(1M于水中,5ml)中并搅拌10min,然后通过NaHCO3(水溶液)调节pH>=7。将混合物溶解在乙酸乙酯(20ml)中并且有机层用水(20ml)和饱和盐水溶液(10ml)洗涤。将合并的有机层干燥(Na2SO4),真空浓缩至干并通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化,以得到呈浅黄色胶状物的3-溴-2-(3-羟基丁-1-烯基)苯酚(590mg,2.43mmol,83.6%产率)。

[0463] 步骤3:3-溴-2-(3-羟丁基)苯酚

[0464] 

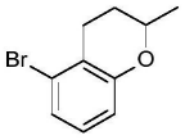
[0465] 向3-溴-2-(3-羟基丁-1-烯基)苯酚(5.0g,20.57mmol)于四氢呋喃(100ml)中的溶液中添加对甲苯磺酰肼(15.3g,82.3mmol)和乙酸钠三水合物(11.2g,82.3mmol),并且然后在70℃下搅拌16h。将反应物溶解在乙酸乙酯(60ml)中,并将有机物用水(30ml)和饱和盐水溶液(20ml)洗涤。将有机物分离并干燥(Na2SO4),之后浓缩至干。粗物质通过硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化,以得到呈无色油状物的3-溴-2-(3-羟基丁基)苯酚(3.4g,13.87mmol,67.4%产率)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 9.71

[0466] -9.78(m,1H)6.88-7.06(m,2H)6.74-6.84(m,1H)4.43-4.54(m,1H)3.96

[0467] -4.09(m,1H)3.57-3.70(m,1H)2.72-2.86(m,1H)2.56-2.68(m,1H)1.38

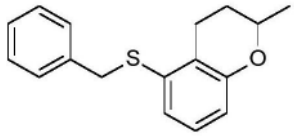
[0468] -1.62(m,2H)1.08-1.13(m,2H)。

[0469] 步骤4:5-溴-2-甲基-色满

[0470] 

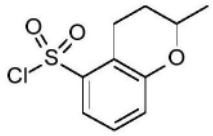
[0471] 在0℃下向3-溴-2-(3-羟丁基)苯酚(3.4g,13.0mmol)于四氢呋喃(650ml)中的溶液中添加偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD,3.87ml,19.53mmol)和三苯基膦(5.12g,19.53mmol)并将混合物在25℃下搅拌2h。将反应物浓缩至干并将残余物溶解在乙酸乙酯(50ml)中。合并的有机层用水(30ml)和饱和盐水溶液(10ml)洗涤。然后将有机物分离并干燥(Na2SO4),之后浓缩至干。然后粗物质通过硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=10/1)纯化,以得到呈无色油状物的5-溴-2-甲基-色满(1.9g,7.81mmol,60%产率)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 7.12(dd,J=7.95,0.98Hz,1H)6.98-7.06(m,1H)6.73-6.80(m,1H)4.02-4.16(m,1H)2.56-2.76(m,2H)1.96-2.09(m,1H)1.51-1.70(m,1H)1.29-1.34(m,3H)。

[0472] 步骤5:5-苄基氢硫基-2-甲基-色满

[0473] 

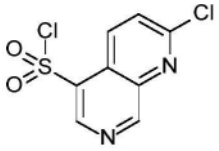
[0474] 在-78℃下向5-溴-2-甲基-色满(1.10g,4.84mmol)于四氢呋喃(30ml)中的溶液中添加正丁基锂溶液(2.91ml,7.27mmol)。然后将混合物在-78℃下搅拌0.5h。在-78℃下添加二苄基二硫(1.43g,5.8mmol)于四氢呋喃(10ml)中的溶液。然后将混合物在-78℃下再搅拌1h。通过添加饱和氯化铵溶液(10ml)淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯(20ml×3)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(硅胶,石油醚)纯化,以得到呈无色油状物的5-苄基氢硫基-2-甲基-色满(0.3g,1.11mmol,23%产率)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 1.31(d,J=6.24Hz,3H)1.58(dtd,J=13.45,10.79,10.79,5.56Hz,1H)1.92-2.00(m,1H)2.62-2.73(m,1H)2.74-2.87(m,1H)3.74(s,2H)4.06-4.16(m,1H)6.70(d,J=8.19Hz,1H)6.74-6.83(m,1H)7.00-7.08(m,2H)7.24-7.37(m,5H)

[0475] 步骤6:2-甲基色满-5-磺酰氯

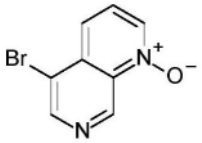
[0476] 

[0477] 在30℃下以三份向5-苄基氢硫基-2-甲基-色满(60mg,0.22mmol,1.0eq)于乙酸(1.8ml)和水(0.2ml)中的溶液中添加N-氯琥珀酰亚胺(89mg,0.67mmol,3.0eq)并将混合物搅拌16h。将反应物溶解在乙酸乙酯(4ml)中,并将合并的有机层用水(2ml)和饱和盐水溶液(2ml)洗涤。分离合并的有机层并干燥(Na2SO4),之后浓缩至干。粗物质通过制备型TLC(石油醚/乙酸乙酯=20/1)纯化,以得到呈无色油状物的2-甲基色满-5-磺酰氯(30mg,0.12mmol,55%产率)。为了分析,将所述化合物的等分试样与氨水反应,并测量所述反应的LCMS样品:根据预期结果,观察到MS m/z226([M-Cl+NH2]-)。

[0478] 中间体A7:2-氯-1,7-萘啶-5-磺酰氯

[0479] 

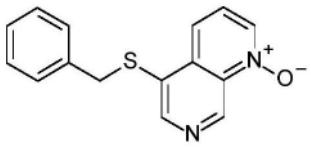
[0480] 步骤1:5-溴-1-氧负离子基-1,7-萘啶-1-鎓

[0481] 

[0482] 在25ml圆底烧瓶中,将5-溴-1,7-萘啶(2.5g,12.0mmol)溶解在二氯甲烷(17.5ml)中并冷却至0-3℃。接下来,在2℃-4℃下在20min内分批添加间氯过氧苯甲酸(3.1g,12.56mmol)。将反应混合物在2℃-22℃下搅拌5h,然后在真空下去除溶剂。将残余物经用二氯甲烷中的甲醇(0至10%,在30min内)的80g二氧化硅柱纯化,以得到两种可能的N-氧化物的混合物。将所述混合物使用SFC(柱手性AY-H,5μm,250x 20mm,0-40% MeOH)进一步纯化,以得到呈黄色固体的5-溴-1-氧负离子基-1,7-萘啶-1-鎓(394mg,14%)。MS m/z:225.0[M+

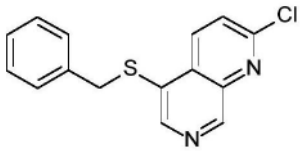
H]+。ESI pos。

[0483] 步骤2:5-苄基氢硫基-1-氧负离子基-1,7-萘啶-1-鎓

[0484] 

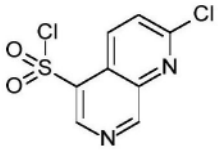
[0485] 将5-溴-1-氧负离子基-1,7-萘啶-1-鎓(392mg,1.71mmol)、苄基硫醇(254mg,242ul,2.05mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(46.9mg,0.051mmol)、(9,9-二甲基-9H-氧杂蒽-4,5-二基)双(二苯基膦)(49mg,0.085mmol)、N,N-二异丙基乙胺(441mg,600ul,3.41mmol)于1,4-二噁烷(12ml)中的混合物在90℃下加热5h。冷却至室温后,将混合物在减压下浓缩,并通过快速色谱(25g SiO2,梯度0至20%甲醇/二氯甲烷)纯化,以得到呈橙色固体的5-(苄基硫基)-1-氧负离子基-1,7-萘啶-1-鎓(440mg,90%)。MS m/z 269.1[M+H]+,ESI pos。

[0486] 步骤3:5-苄基氢硫基-2-氯-1,7-萘啶

[0487] 

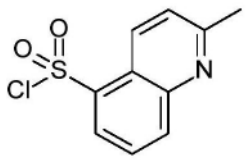
[0488] 在0℃下向5-(苄基硫基)-1-氧负离子基-1,7-萘啶-1-鎓(159mg,0.557mmol)于二氯甲烷(超无水,5.5ml)中的搅拌溶液中添加氧氯化磷(102mg,62ul,0.668mmol),接着在氩气下滴加二甲基甲酰胺(20mg,22ul,0.28mmol)。将所得反应混合物升温至23℃并在此温度搅拌6h。向反应混合物中缓慢添加饱和碳酸钠水溶液,以将pH调整至7~8。分离所得混合物并用二氯甲烷彻底萃取水相。合并的有机层用盐水洗涤,经Na2SO4干燥,过滤,在减压下浓缩并通过快速色谱(硅胶,10%至70%乙酸乙酯/庚烷)纯化,以得到呈浅黄色固体的5-(苄基硫基)-2-氯-1,7-萘啶(50mg,31%),MS m/z 287.1[M+H]+,ESI pos

[0489] 步骤4:2-氯-1,7-萘啶-5-磺酰氯

[0490] 

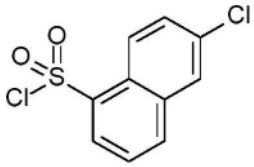
[0491] 将5-(苄基硫基)-2-氯-1,7-萘啶(45mg,0.155mmol)溶解在乙酸(390ul)和水(39ul)的混合物中。添加N-氯琥珀酰亚胺(62mg,0.466mmol)并将混合物在23℃下搅拌1.5h。添加二氯甲烷并将混合物在室温下搅拌5min。分离各层并用二氯甲烷萃取水层。合并的有机层经Na2SO4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色油状物的2-氯-1,7-萘啶-5-磺酰氯(47mg,34.5%),其粗物质不经进一步纯化直接用于下一步骤。MS m/z 263.0[M+H]+,ESI pos。

[0492] 中间体A8:2-甲基喹啉-5-磺酰氯

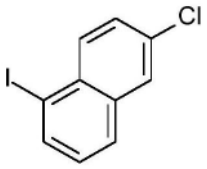
[0493] 

[0494] 将氯磺酸(5.34g,3.07ml,45.4mmol)小心地添加至喹那啶(500mg,472ul,3.49mmol)中,并将反应混合物加热至140℃持续2h。LCMS显示完全转化并形成3种区域异构体。将反应混合物冷却至室温并用冰/乙酸乙酯小心地淬灭。分离有机层并用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层经Na2SO4干燥,过滤并真空浓缩。粗物质通过硅胶快速色谱(80g,0%至100%乙酸乙酯/庚烷)纯化,以得到呈白色固体的2-甲基喹啉-8-磺酰氯(255.8mg,29.4%)、呈浅棕色固体的2-甲基喹啉-6-磺酰氯(25mg,3.0%)和呈白色固体的标题化合物2-甲基喹啉-5-磺酰氯(21.9mg,2.4%)。1H NMR(600MHz,DMSO-d6)δppm 9.69(d,J=9.1Hz,1H),8.20(dt,J=8.5,1.0Hz,1H),8.18(dd,J=7.3,1.1Hz,1H),8.14 -8.15(m,1H),8.01-8.07(m,2H),2.95(s,3H)。

[0495] 中间体A9:6-氯萘-1-磺酰氯

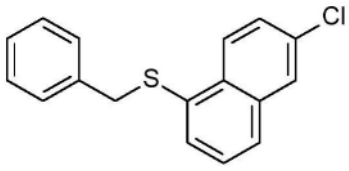
[0496] 

[0497] 步骤1:6-氯-1-碘-萘

[0498] 

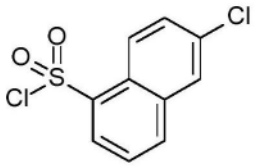
[0499] 向对甲苯磺酸一水合物(803.16mg,4.22mmol)于乙腈(5ml)中的溶液中添加(6-氯-1-萘基)胺(CAS 50885-10-4,250mg,1.41mmol)。将所得胺盐悬浮液冷却至0℃,并逐渐添加亚硝酸钠(194mg,2.81mmol)和碘化钾(584mg,3.52mmol)于水(0.85ml)中的溶液。将反应混合物在0℃下搅拌30min,然后使其升至室温并再搅拌2h。将反应混合物用饱和NaHCO3溶液稀释并用乙酸乙酯萃取两次。有机层用水和盐水洗涤,经Na2SO4干燥并浓缩至干燥。粗物质通过硅胶快速色谱(40g,庚烷中的乙酸乙酯0-30%)纯化,以得到呈黄色油状物的6-氯-1-碘-萘(20mg,5%产率)。1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ=8.17(dd,J=1.0,7.5Hz,1H),8.11(d,J=2.2Hz,1H),8.05-7.97(m,2H),7.67(dd,J=2.2,8.9Hz,1H),7.34(dd,J=7.5,8.3Hz,1H)。

[0500] 步骤2:1-苄基氢硫基-6-氯-萘

[0501] 

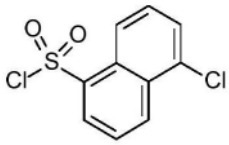
[0502] 将6-氯-1-碘-萘(18mg,0.062mmol)溶解在1,4-二噁烷(超无水,0.6ml)中,然后在室温和氩气下添加苄基硫醇(8.52mg,8ul,0.069mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(1.7mg,0.002mmol)、Xantphos(1.8mg,0.003mmol)和N.N-二异丙基乙胺(16mg,22ul,0.125mmol)。将混合物在90℃搅拌3小时。将反应混合物用饱和NaHCO3溶液稀释并用乙酸乙酯萃取两次。有机层用水和盐水洗涤,经Na2SO4干燥并浓缩至干燥。粗物质通过硅胶快速色谱(12g,庚烷中的乙酸乙酯0-30%)纯化,以得到浅黄色油状物的1-苄基氢硫基-6-氯-萘(16mg,86%)。

[0503] 步骤3:6-氯萘-1-磺酰氯

[0504] 

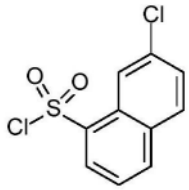
[0505] 将1-苄基氢硫基-6-氯-萘(16mg,0.054mmol)溶解在乙酸(0.5ml)和水(0.05ml)中。添加N-氯琥珀酰亚胺(22mg,0.162mmol)并将混合物在室温下搅拌1h。将二氯甲烷和几滴水添加至混合物中。将其在室温下搅拌5min后,分离各层并用二氯甲烷萃取水层。将合并的有机层经Na2SO4干燥,过滤并在减压下浓缩,以获得黄色油状物。将粗物质不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0506] 中间体A10:5-氯萘-1-磺酰氯

[0507] 

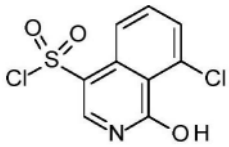
[0508] 中间体A10是商购的(CAS:6291-07-2)

[0509] 中间体A11:7-氯萘-1-磺酰氯

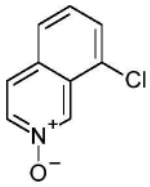
[0510] 

[0511] 中间体A11是商购的(CAS:102153-62-8)

[0512] 中间体A12:8-氯-1-羟基-异喹啉-4-磺酰氯

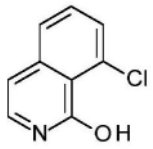
[0513] 

[0514] 步骤1:8-氯-2-氧负离子基-异喹啉-2-鎓

[0515] 

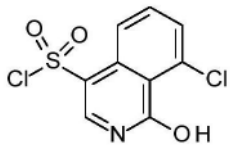
[0516] 向8-氯异喹啉(10.0g,61.12mmol,1.0eq)于二氯甲烷(250ml)中的溶液中分批添加3-氯过氧苯甲酸(25.6g,103.9mmol),并将反应混合物在25℃下搅拌3h。接下来,添加二氯甲烷(300ml)和甲醇(50ml)。有机层用2M氢氧化钠溶液(2x 300ml)洗涤,将有机层干燥(Na2SO4)并蒸发至干,以得到8-氯-2-氧负离子基-异喹啉-2-鎓(10.0g,55.68mmol,77.4%产率)。1H NMR(500MHz,CDCl3)δ=9.11(s,1H),8.14(dd,J=1.6,7.1Hz,1H),7.72-7.60(m,3H),7.51-7.44(m,1H)

[0517] 步骤2:8-氯异喹啉-1-醇

[0518] 

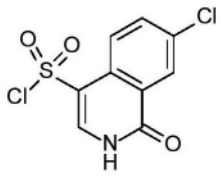
[0519] 将8-氯-2-氧负离子基-异喹啉-2-鎓(10.0g,55.7mmol)在乙酸酐(250ml)中于140℃下搅拌16h。将反应混合物蒸发至干,然后将350ml 2M氢氧化钠水溶液添加至油状残余物中,并将反应混合物在80℃下搅拌3h。使混合物冷却并酸化至pH 4-5(4M NaHSO4水溶液)并且用二氯甲烷(2x 300ml)萃取。将合并的有机层干燥(Na2SO4)并蒸发,以得到呈棕色固体的8-氯异喹啉-1-醇(11.0g,61.25mmol,82.5%产率)。1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=11.22(br s,7H),7.59-7.50(m,3H),7.50-7.36(m,2H),7.20-7.11(m,1H),6.50(d,J=7.1Hz,1H)

[0520] 步骤3:8-氯-1-羟基-异喹啉-4-磺酰氯

[0521] 

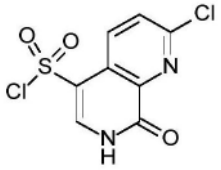
[0522] 在100℃下向8-氯异喹啉-1-醇(3.0g,16.7mmol,1.0eq)中添加氯磺酸(11.1ml,167mmol),并将反应混合物在100℃下放置16h。将反应混合物非常小心地倒在冰(200g)上并快速用乙酸乙酯(300ml)萃取。将有机层干燥并蒸发至干,将残余物在二氯甲烷(5x 30ml)中湿磨,在氩气气氛下过滤并干燥,以得到8-氯-1-羟基-异喹啉-4-磺酰氯(925mg,3.33mmol,19%产率)。1H NMR(500MHz,CDCl3)δ=10.87(br,s,1H),9.03-9.07(m,1H),8.97-9.02(m,1H),8.63(q,J=7.8Hz,1H),8.56-8.48(m,1H)。

[0523] 中间体A13:7-氯-1-氧代-2H-异喹啉-4-磺酰氯

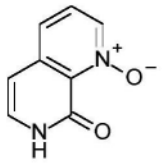
[0524] 

[0525] 将7-氯异喹啉-1(2H)-酮(CAS24188-74-7,14.5mg,0.081mmol)和氯磺酸(261mg,150ul,2.17mmol)的溶液在95℃下搅拌2hr。反应混合物用水(5ml)稀释并用乙酸乙酯(3x 5ml)萃取。合并的有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干,以得到呈浅黄色固体的7-7-氯-1-氧代-2H-异喹啉-4-磺酰氯(22.5mg,95%)。MS278.1[M+H]$^+$,ESI pos.,1H NMR(300MHz,CDCl3)δppm 7.84-7.90(m,1H)8.15-8.20(m,1H)8.30-8.35(m,1H)8.45-8.48(m,1H)9.67-9.85(m,1H)。

[0526] 中间体A14:2-氯-8-氧代-7H-1,7-萘啶-5-磺酰氯

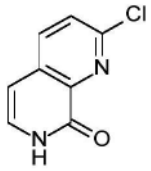
[0527] 

[0528] 步骤1:1-氧负离子基-7H-1,7-萘啶-1-鎓-8-酮

[0529] 

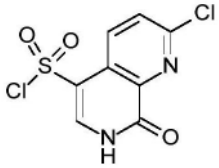
[0530] 向1,7-萘啶-8-醇(CAS 67967-11-7,0.5g,3.42mmol)于乙酸(15ml)中的溶液中分批添加过氧化氢(30％于水中,0.78ml,6.84mmol)并将反应混合物在80℃下搅拌16h。将反应混合物小心地蒸发至干,以得到600mg深棕色固体,将其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0531] 步骤2:2-氯-7H-1,7-萘啶-8-酮

[0532] 

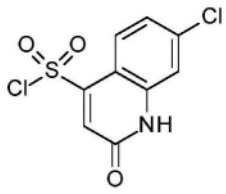
[0533] 在0℃下向1-氧负离子基-7H-1,7-萘啶-1-鎓-8-酮(600mg,3.7mmol)于二甲基甲酰胺(15ml)中的悬浮液中滴加草酰氯(0.44ml,5.18mmol)。添加完成后,使混合物升温至室温并搅拌30min。添加甲醇(20ml)以淬灭过量的草酰氯,并将混合物蒸发至干。残余物通过色谱(硅胶,乙酸乙酯/庚烷0-50％)纯化,以得到2-氯-7H-1,7-萘啶-8-酮(200mg,1.11mmol,28％产率)。1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝7.90(d,J＝8.4Hz,1H),7.59(d,J＝8.4Hz,1H),7.43-7.34(m,1H),7.29-7.22(m,1H),6.54(br d,J＝6.4Hz,1H)。

[0534] 步骤3:2-氯-8-氧代-7H-1,7-萘啶-5-磺酰氯

[0535] 

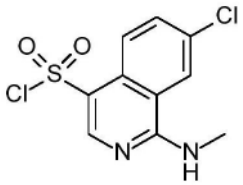
[0536] 在90℃下向2-氯-7H-1,7-萘啶-8-酮(200mg,1.11mmol)中添加氯磺酸(0.74ml,11.1mmol),并将反应混合物在90℃下放置16h。向反应混合物中添加冰水(10ml),然后将其用乙酸乙酯(50ml)萃取。将有机层干燥并蒸发,以得到呈棕色固体的2-氯-8-氧代-7H-1,7-萘啶-5-磺酰氯(91.8mg,0.33mmol,28.2％产率),1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ＝11.60(br,s,1H),8.77(br d,J＝8.7Hz,1H),7.83(br d,J＝8.8Hz,1H),7.52(br s,1H)

[0537] 中间体A15:7-氯-2-氧代-1H-喹啉-4-磺酰氯

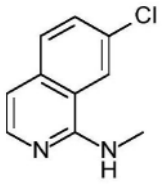
[0538] 

[0539] 类似于中间体A4,由4,7-二氯-2-(1H)-喹啉酮(CAS156820-88-1)代替4-溴-7-氯-异喹啉来制备呈浅黄色固体的标题化合物。MS(ESI)m/z:278.0[M+H]$^+$。

[0540] 中间体A16:7-氯-1-(甲基氨基)异喹啉-4-磺酰氯

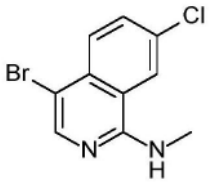
[0541] 

[0542] 步骤1:7-氯-N-甲基-异喹啉-1-胺

[0543] 

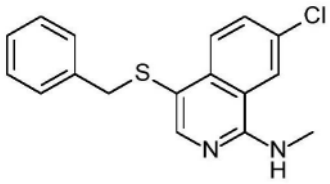
[0544] 将1,7-二氯异喹啉(CAS 70810-24-1,298mg,1.46mmol)、N,N-二异丙基乙胺(377mg,510ul,2.92mmol)和甲胺(2M于THF中,2.19ml,4.38mmol)于四氢呋喃(4ml)中的混合物在60℃下搅拌2h持续72h。将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层用盐水洗涤,经Na2SO4干燥,过滤并真空浓缩。粗物质通过快速色谱(硅胶,12g,0%至50%乙酸乙酯/庚烷)纯化,以产生浅黄色固体(127mg,43%产率),MS m/z 193.1$[M+H]^+$,ESI pos。

[0545] 步骤2:4-溴-7-氯-N-甲基-异喹啉-1-胺

[0546] 

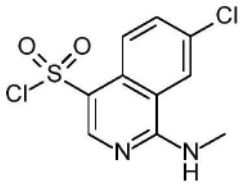
[0547] 将7-氯-N-甲基-异喹啉-1-胺(125mg,0.649mmol)和N-溴琥珀酰亚胺(115.49mg,0.649mmol)于乙腈(3ml)中的混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层用盐水洗涤,经Na2SO4干燥,过滤并真空浓缩。粗物质通过快速色谱(硅胶,25g,0%至50%乙酸乙酯/庚烷)纯化,以产生灰白色固体黄色油状物(134mg,73%产率)。MS273.1$[M+H]^+$,ESI pos。

[0548] 步骤3:4-苄基氢硫基-7-氯-N-甲基-异喹啉-1-胺

[0549] 

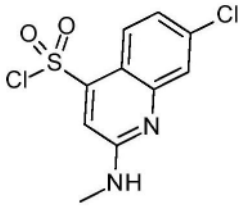
[0550] 将4-溴-7-氯-N-甲基-异喹啉-1-胺(133mg,0.490mmol)、Xantphos(14.17mg,0.024mmol)、Pd2(dba)3(13.46mg,0.015mmol)、N,N-二异丙基乙胺(126.6mg,171ul,0.98mmol)和苄基硫醇(67mg,63.7ul,0.539mmol)于1,4-二噁烷(3ml)中的混合物加热至90℃并搅拌4h。将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。合并有机层,经Na2SO4干燥并且真空浓缩。粗物质通过快速色谱(硅胶,12g,0%至50%乙酸乙酯/庚烷)纯化,以得到黄色油状物(140mg,86%产率)。MS m/z 315.1$[M+H]^+$,ESI pos。

[0551] 步骤4:7-氯-1-(甲基氨基)异喹啉-4-磺酰氯

[0552] 

[0553] 在室温下向4-苄基氢硫基-7-氯-N-甲基-异喹啉-1-胺(133mg,0.422mmol)于乙酸(2ml)和水(0.2ml)中的溶液中添加N-氯琥珀酰亚胺(169mg,1.27mmol)。将澄清溶液在室温下搅拌3h。将反应物用冰水萃取并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层经MgSO4干燥,过滤并真空浓缩,以得到黄色油状物(120mg,70%纯度,97%产率)。MS291.0[M+H]$^+$,ESI pos。粗物质直接用于下一步骤。

[0554] 中间体A17:7-氯-2-(甲基氨基)喹啉-4-磺酰氯

[0555] 

[0556] 步骤1:4-苄基氢硫基-7-氯-1H-喹啉-2-酮

[0557] 

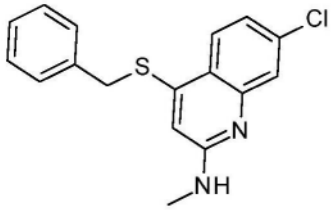
[0558] 将4,7-二氯-1H-喹啉-2-酮(CAS156820-88-1,参见专利WO2004/2960,458mg,2.14mmol)、Xantphos(61.9mg,0.107mmol)、Pd2(dba)3(58.78mg,0.064mmol)、N,N-二异丙基乙胺(553mg,748ul,4.28mmol)和苄基硫醇(292mg,278uL,2.35mmol)于1,4-二噁烷(4ml)中的混合器加热至100℃并搅拌2h,以产生灰白色悬浮液。将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。合并有机层,经Na2SO4干燥并且真空浓缩。将残余物与二氯甲烷一起湿磨并过滤。浓缩母液并将残余物通过快速色谱(硅胶,50%至100%乙酸乙酯/庚烷)纯化,并将产物与滤饼合并,以得到灰白色固体(522mg,81%)。MS m/z:302.1[M+H]$^+$,ESI pos。

[0559] 步骤2:4-苄基氢硫基-2,7-二氯-喹啉

[0560] 

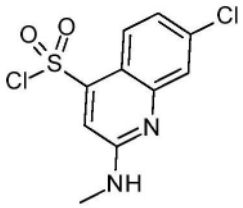
[0561] 将4-苄基氢硫基-7-氯-1H-喹啉-2-酮(549mg,1.73mmol)和氧氯化磷(2.38g,1.45ml,15.55mmol)的混合物在100℃下搅拌1h。真空去除过量的氧氯化磷。将反应混合物用二氯甲烷稀释并倒入含有冰的饱和NaHCO3水溶液中。将混合物在室温下搅拌20min并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层经Na2SO4干燥,过滤并在减压下去除残余溶剂。粗物质通过快速色谱(硅胶,0%至50%乙酸乙酯/庚烷)纯化,以得到灰白色固体(454mg,92%产率)。MS m/z:320.0[M+H]+,ESI pos.

[0562] 步骤3:4-苄基氢硫基-7-氯-N-甲基-喹啉-2-胺

[0563] 

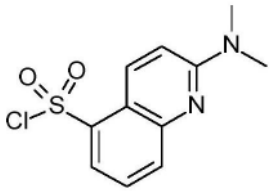
[0564] 将4-苄基氢硫基-2,7-二氯-喹啉(250mg,0.781mmol)、N,N-二异丙基乙胺(303mg,409ul,2.34mmol)和甲胺(2M于THF中,3ml,6mmol)于四氢呋喃(1ml)中的混合物在60℃下搅拌3天。将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层用盐水洗涤,经Na2SO4干燥,过滤并真空浓缩。粗物质通过快速色谱(硅胶,0%至50%乙酸乙酯/庚烷)纯化,以得到白色固体(180mg,73%产率)。MS m/z 315.1[M+H]$^+$,ESI pos。

[0565] 步骤4:7-氯-2-(甲基氨基)喹啉-4-磺酰氯

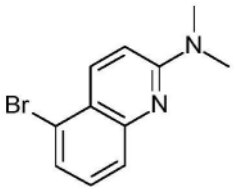
[0566] 

[0567] 在室温下向4-苄基氢硫基-7-氯-N-甲基-喹啉-2-胺(177mg,0.562mmol)于乙酸(2ml)和水(0.2ml)中的溶液中添加N-氯琥珀酰亚胺(225mg,1.69mmol)。将澄清溶液在室温下搅拌3h,然后添加水并将混合物用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层经Na2SO4干燥,过滤,真空浓缩并直接用于下一步骤。黄色无定形固体。MS m/z:291.1[M+H]$^+$,ESI pos。

[0568] 中间体A18;2-(二甲基氨基)喹啉-5-磺酰氯

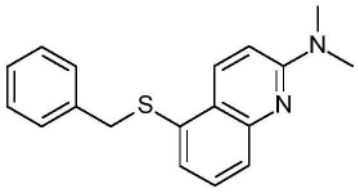
[0569] 

[0570] 步骤1:5-溴-N,N-二甲基-喹啉-2-胺

[0571] 

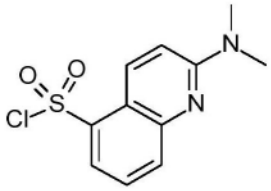
[0572] 在密封玻璃管中,将5-溴-2-氯-喹啉(CAS 99455-13-7,250mg,1.03mmol)溶解在四氢呋喃(超无水,2ml)中,然后添加二甲胺(2M于THF中,1.84g,2.06ml,4.12mmol)和二异丙基乙胺(266mg,360uL,2.06mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌24h。在室温下添加乙酸乙酯和水。有机层用饱和NaCl溶液洗涤,经MgSO4干燥并真空浓缩,以得到呈浅黄色固体的5-溴-N,N-二甲基-喹啉-2-胺(260mg,98%)。MS(ESI)m/z 251.1[M+H]$^+$。

[0573] 步骤2:5-苄基氢硫基-N,N-二甲基-喹啉-2-胺

[0574] 

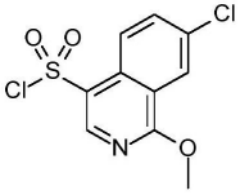
[0575] 将5-溴-N,N-二甲基-喹啉-2-胺(260mg,1.04mmol)、苄基硫醇(142mg,135ul,1.14mmol)、N,N-二异丙基乙胺(268mg,362ul,2.07mmol)、9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦基)氧杂蒽(30mg,0.052mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(28mg,0.031mmol)于1,4-二噁烷(3ml)中的混合物加热至95℃并搅拌16h。将反应混合物过滤并用乙酸乙酯洗涤两次。将合并的有机层干燥(Na2SO4)并真空浓缩。粗物质通过快速色谱(硅胶,0%至80%乙酸乙酯/正庚烷)纯化,以得到橙色固体(204mg,67%)。MS(ESI)m/z:295.2[M+H]$^+$。

[0576] 步骤3:2-(二甲基氨基)喹啉-5-磺酰氯

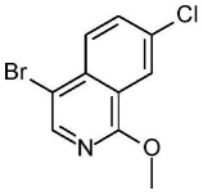
[0577] 

[0578] 在20ml玻璃管中,将5-苄基氢硫基-N,N-二甲基-喹啉-2-胺(66mg,0.224mmol)溶解在乙酸(0.9ml)和水(0.1ml)中。在室温下在15min内分批添加N-氯琥珀酰亚胺(90mg,0.673mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h。真空去除溶剂。将残余物用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层用水、饱和NaCl溶液洗涤,经MgSO4干燥,过滤并真空去除溶剂,以得到呈黄色固体的2-(二甲基氨基)喹啉-5-磺酰氯(65mg,96%),其不经进一步纯化即用于下一步骤。MS(ESI)m/z 271.1[M+H]$^+$

[0579] 中间体A19:7-氯-1-甲氧基-异喹啉-4-磺酰氯

[0580] 

[0581] 步骤1:4-溴-7-氯-1-甲氧基-异喹啉

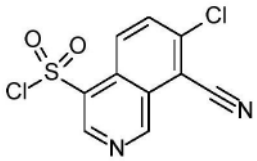
[0582] 

[0583] 在氩气下向新鲜制备的甲醇钠(2.93g,54.2mmol,3.0eq)于甲醇(100ml)中的溶液中添加4-溴-1,7-二氯-异喹啉(CAS 953421-74-4,5.0g,18.05mmol,1.0eq)并将所得混合物回流过夜。将混合物在减压下浓缩并将残余物在水与二氯甲烷之间分配。合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩,以得到呈棕色粉末的4-溴-7-氯-1-甲氧基-异喹啉(4.3g,15.8mmol,87.5%产率)。MS(ESI)m/z:272.0/274.0/276.0[M+H]+。

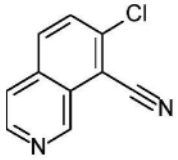
[0584] 类似于中间体A18在步骤2中使用4-溴-7-氯-1-甲氧基-异喹啉代替5-溴-N,N-二

甲基-喹啉-2-胺来进行以下步骤。标题化合物无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[0585] 中间体A20:7-氯-8-氰基-异喹啉-4-磺酰氯

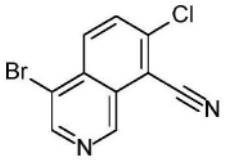
[0586] 

[0587] 步骤1:7-氯-异喹啉-8-甲腈

[0588] 

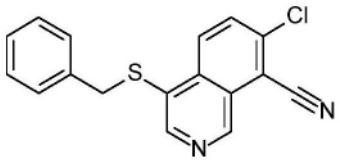
[0589] 将8-溴-7-氯-异喹啉(CAS2092424-29-6,300mg,1.24mmol)溶解在N,N-二甲基乙酰胺(3ml)中,并且在氩气下,添加二氰锌(73mg,0.619mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(71.5mg,0.062mmol)。将混合物在100℃下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取两次。有机层用水和盐水洗涤,经Na2SO4干燥并浓缩至干燥。粗物质通过快速色谱(硅胶,0-100%乙酸乙酯/庚烷)纯化,以得到浅黄色固体(85mg,36%产率),MS m/z189.0[M+H]$^+$,ESI pos。

[0590] 步骤2:4-溴-7-氯-异喹啉-8-甲腈

[0591] 

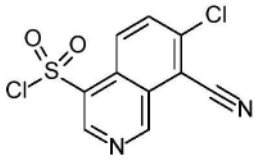
[0592] 将7-氯异喹啉-8-甲腈(85mg,0.451mmol)溶解在1,2-二氯乙烷(超无水,2ml)中。添加碘苯二乙酸酯(218mg,0.676mmol)和溴化钾(268mg,2.25mmol),并将混合物在70℃下搅拌16h。混合物用水和二氯甲烷萃取,并且将合并的有机层干燥并真空浓缩。粗物质通过快速柱(硅胶,0-80%乙酸乙酯/庚烷)纯化,以得到白色固体(65mg,54%产率),MS m/z269.0[M+H]$^+$,ESI pos。

[0593] 步骤3:4-苄基氢硫基-7-氯-异喹啉-8-甲腈

[0594] 

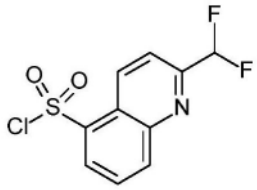
[0595] 将4-溴-7-氯-异喹啉-8-甲腈(60mg,0.224mmol)、Xantphos(6.5mg,0.011mmol)、Pd2(dba)3(6.2mg,0.0067mmol)、N,N-二异丙基乙胺(58mg,78ul,0.45mmol)和苄基硫醇(30.6mg,29ul,1.37mmol)于1,4-二噁烷(2ml)中的混合物在70℃下搅拌1.5h。将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层经Na2SO4干燥并真空浓缩。粗物质通过快速色谱(硅胶,0%至100%乙酸乙酯/庚烷)纯化,以得到黄色固体(28mg,40%产率),MS m/z 311.0[M+H]$^+$,ESI pos。

[0596] 步骤4:7-氯-8-氰基-异喹啉-4-磺酰氯

[0597] 

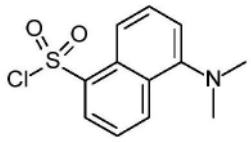
[0598] 将4-苄基氢硫基-7-氯异喹啉-8-甲腈(47mg,0.151mmol)溶解在乙酸(500ul)和水(50ul)中。添加N-琥珀酰亚胺(60.6mg,0.454mmol)并将混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物用水稀释并用二氯甲烷萃取两次。合并的有机层用水和盐水洗涤,经Na2SO4干燥并真空浓缩,以得到黄色固体,将其直接用于下一步骤。

[0599] 中间体A21:2-(二氟甲基)喹啉-5-磺酰氯

[0600] 

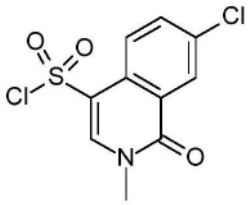
[0601] 在0℃下将2-(二氟甲基)喹啉(CAS1075184-01-8,150mg,0.837mmol)缓慢添加至氯磺酸(1.27g,723uL,10.88mmol)中。将混合物在室温下搅拌1hr,然后在140℃下搅拌20h。将反应混合物在搅拌下缓慢添加至冰/乙酸乙酯混合物中,然后用乙酸乙酯(3x)萃取,经Na2SO4干燥,过滤并真空浓缩。粗浅橙色油状物通过快速色谱(硅胶,0至100%乙酸乙酯/正庚烷)纯化,以得到呈白色固体的2-(二氟甲基)喹啉-5-磺酰氯(9.3mg,3.2%)。^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d6)ppm 9.39(d,J=8.9Hz,1H),8.70(d,J=8.6Hz,1H),8.31(d,J=1.5Hz,1H),8.01-8.09(m,2H),7.85(d,J=8.9Hz,1H),7.76-7.83(m,1H),6.99-7.22(m,1H)。

[0602] 中间体A22:5-(二甲基氨基)萘-1-磺酰氯

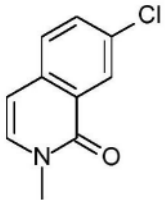
[0603] 

[0604] 中间体A22是商购的(CAS:605-65-2)

[0605] 中间体A23:7-氯-2-甲基-1-氧代-异喹啉-4-磺酰氯

[0606] 

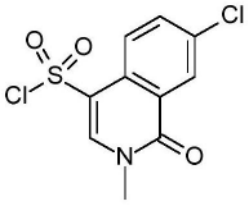
[0607] 步骤1:7-氯-2-甲基-异喹啉-1-酮

[0608] 

[0609] 将7-氯异喹啉-1-醇(CAS24188-74-7,100mg,0.557mmol,1eq)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(超无水,1ml)中。添加碳酸铯(272mg,0.835mmol)和碘甲烷(395mg,174ul,

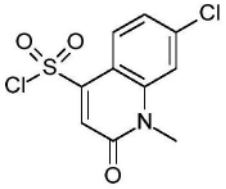
2.78mmol)并将混合物在60℃下搅拌。90min后,将混合物冷却至室温,用饱和Na2CO3溶液淬灭并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经Na2SO4干燥并浓缩,以得到白色固体(107mg,99%产率),1H NMR(600MHz,CDCl3)d ppm 8.40(d,J=2.3Hz,1H),7.56(dd,J=8.5,2.3Hz,1H),7.45(d,J=8.5Hz,1H),7.07(d,J=7.4Hz,1H),6.46(d,J=7.2Hz,1H),3.60(s,3H)。

[0610] 步骤2:7-氯-2-甲基-1-氧代-异喹啉-4-磺酰氯

[0611] 

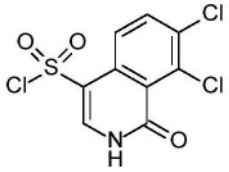
[0612] 将7-氯-2-甲基-异喹啉-1-酮(70mg,0.343mmol)溶解在氯磺酸(522mg,300ul,4.48mmol)中,并将反应混合物在100℃下加热1h。将混合物与乙酸乙酯一起倒在冰上并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经Na2SO4干燥并浓缩,以得到白色固体(73mg,73%产率)。物质直接用于下一步骤。

[0613] 中间体A24:7-氯-1-甲基-2-氧代-喹啉-4-磺酰氯

[0614] 

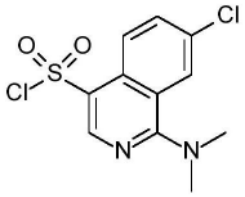
[0615] 类似于中间体A4由4,7-二氯-1-甲基-喹啉-2-酮(CAS 98994-41-3)代替4-溴-7-氯-异喹啉来制备呈黄色固体的标题化合物。MS(ESI)m/z:292.0[M+H]$^+$。

[0616] 中间体A25:7,8-二氯-1-氧代-2H-异喹啉-4-磺酰氯

[0617] 

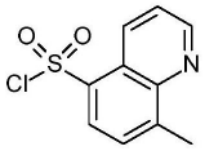
[0618] 类似于中间体A13由7,8-二氯-2H-异喹啉-1-酮(CAS 80233-87-0)代替7-氯异喹啉-1(2H)-酮来制备呈灰白色固体的标题化合物,MS(ESI)m/z:313.9[M+H]$^+$。

[0619] 中间体A26:7-氯-1-(二甲基氨基)异喹啉-4-磺酰氯

[0620] 

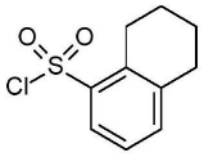
[0621] 以类似于中间体A16,在步骤1中使用二甲胺代替甲胺来制备呈橙色油状的标题化合物,1H NMR(300MHz,CDCl3)δ=8.72(s,1H),8.51(d,J=9.1Hz,1H),8.07(d,J=1.6Hz,1H),7.77(dd,J=2.1,9.2Hz,1H),3.41(s,6H)。

[0622] 中间体A27:8-甲基喹啉-5-磺酰氯

[0623] 

[0624] 中间体A27是商购的(CAS120164-05-8)

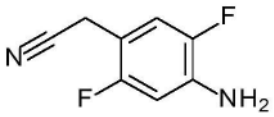
[0625] 中间体A28:四氢萘-5-磺酰氯

[0626] 

[0627] 中间体A28是商购的(CAS 62686-69-5)

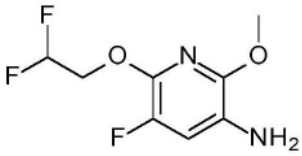
[0628] 中间体B

[0629] 中间体B1:2-(4-氨基-2,5-二氟-苯基)乙腈

[0630] 

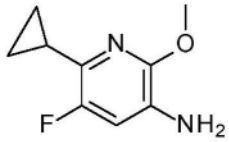
[0631] 中间体B1是已知的(CAS:2092112-51-9)并根据WO2018/122232第229页合成。

[0632] 中间体B2:6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-胺

[0633] 

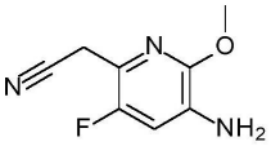
[0634] 中间体B2是已知的(CAS:2407471-07-0)并根据WO2019/243303第83页合成。

[0635] 中间体B3:6-环丙基-5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-胺

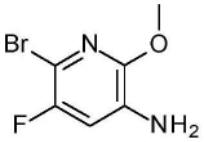
[0636] 

[0637] 中间体B3是已知的(CAS:2407471-10-5)并根据WO2019/243303第86页合成。

[0638] 中间体B4:2-(5-氨基-3-氟-6-甲氧基-2-吡啶基)乙腈

[0639] 

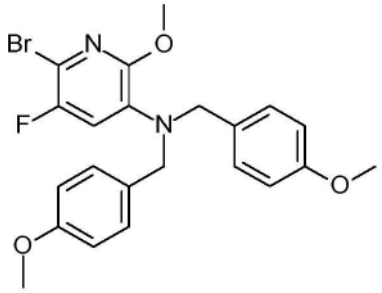
[0640] 步骤1:(6-溴-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)胺

[0641] 

[0642] 将(5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)胺(3.9g,26.07mmol)和N-溴琥珀酰亚胺(5.16g,28.67mmol)于乙腈(400ml)中的溶液在室温下搅拌30min。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和NaHCO3溶液洗涤一次,用盐水洗涤一次,经Na2SO4干燥,过滤并真空浓缩。粗物质通

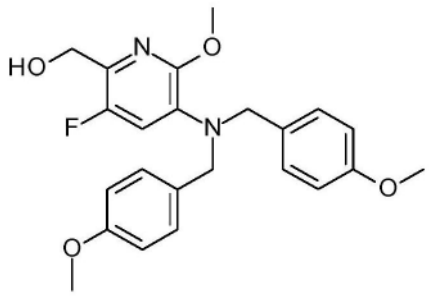
过快速色谱(硅胶,0%至30%乙酸乙酯/庚烷)纯化,以得到呈深棕色固体的(6-溴-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)胺(5.26g,86.7%)。MS(ESI)m/z:221.0[M+H]$^+$。

[0643] 步骤2:(6-溴-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)-双(对茴香基)胺

[0644] 

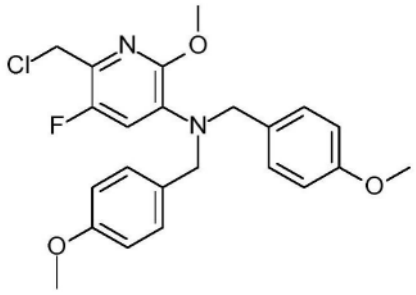
[0645] 在0℃下向(6-溴-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)胺(2.5g,10.75mmol)于N,N-二甲基乙酰胺(25ml)中的搅拌溶液中逐份添加氢化钠(1.29g,32.24mmol)(5x 258mg)。在0℃下搅拌30min后,添加4-甲氧基苄基氯(3.43g,3.0ml,21.49mmol)。使反应混合物升温至室温并搅拌30min。将反应混合物小心地用饱和NH4Cl溶液淬灭,倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层用盐水洗涤两次,经Na2SO4干燥,过滤并真空浓缩。粗物质通过快速色谱(硅胶,0%至10%乙酸乙酯/庚烷)纯化,以得到呈红色粘稠油状物的(6-溴-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)-双(对茴香基)胺(4.93g,99.5%)。

[0646] 步骤3:[5-[双(对茴香基)氨基]-3-氟-6-甲氧基-2-吡啶基]甲醇

[0647] 

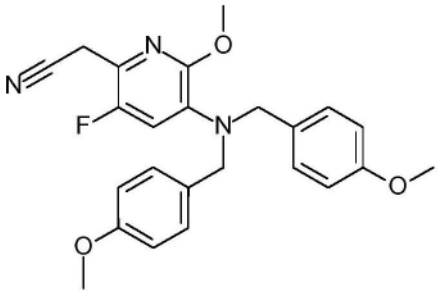
[0648] 将(6-溴-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)-双(对茴香基)胺(1g,2.17mmol)于甲苯(20ml)中的溶液冷却至-78℃。滴加1.6M正丁基锂(1.75g,2.03mL,3.25mmol)。将所得深蓝色溶液在-78℃下搅拌30min。添加N,N-二甲基甲酰胺(396mg,419ul,5.42mmol),并在-78℃下继续搅拌30min。使反应混合物升温至室温。添加甲醇(4ml),接着添加硼氢化钠(82mg,2.17mmol)。在室温下继续搅拌15min。将反应混合物用饱和NH4Cl溶液淬灭并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经Na2SO4干燥,过滤并真空浓缩。粗物质通过快速色谱(硅胶,0%至50%乙酸乙酯/庚烷)纯化,以得到呈浅黄色粘稠油状物的[5-[双(对茴香基)氨基]-3-氟-6-甲氧基-2-吡啶基]甲醇(297mg,32.5%)。MS(ESI)m/z:413.3[M+H]$^+$。

[0649] 步骤4:[6-(氯甲基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-双(对茴香基)胺

[0650] 

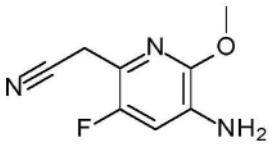
[0651] 在室温下向[5-[双(对茴香基)氨基]-3-氟-6-甲氧基-2-吡啶基]甲醇(144mg,0.342mmol)于二氯甲烷(1.5ml)中的搅拌溶液中滴加硫酰氯(81.4mg,50ul,0.684mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩,以得到呈浅棕色泡沫的[6-(氯甲基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-双(对茴香基)胺(150mg,100%),将其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0652] 步骤5:2-[5-[双(对茴香基)氨基]-3-氟-6-甲氧基-2-吡啶基]乙腈

[0653] 

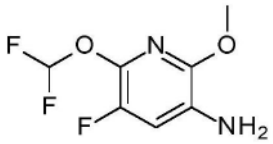
[0654] 向[6-(氯甲基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-双(对茴香基)胺(152mg,0.353mmol)于二氯甲烷(700ul)中的搅拌溶液中添加四丁基溴化铵(11.5mg,0.035mmol),接着添加氰化钠(21mg,0.423mmol)于水(130ul)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌15h后,添加更多氰化钠(21mg,0.423mmol),并在室温下继续搅拌15h。将反应混合物用二氯甲烷稀释并用水洗涤两次。将有机层经Na2SO4干燥,过滤并真空浓缩。粗物质通过快速色谱(硅胶,0%至30%乙酸乙酯/庚烷)纯化,以得到呈无色粘稠油状物的2-[5-[双(对茴香基)氨基]-3-氟-6-甲氧基-2-吡啶基]乙腈(87mg,58.5%)。MS(ESI)m/z:422.3[M+H]$^+$

[0655] 步骤6:2-(5-氨基-3-氟-6-甲氧基-2-吡啶基)乙腈

[0656] 

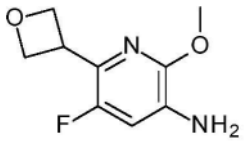
[0657] 将2-[5-[双(对茴香基)氨基]-3-氟-6-甲氧基-2-吡啶基]乙腈(85mg,0.20mmol)于二氯甲烷(400ul)中的溶液冷却至0℃。添加三氟乙酸(1.38g,927ul,12.1mmol)并将反应混合物在0℃下搅拌20min,并且在室温下搅拌4h。将所得紫色溶液倒入饱和NaHCO3溶液中并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层经Na2SO4干燥,过滤并真空浓缩。粗物质通过快速色谱(硅胶,0%至40%乙酸乙酯/庚烷)纯化,以得到呈浅黄色固体的2-(5-氨基-3-氟-6-甲氧基-2-吡啶基)乙腈(31mg,85%)。MS(ESI)m/z:182.1[M+H]$^+$

[0658] 中间体B5:6-(二氟甲氧基)-5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-胺

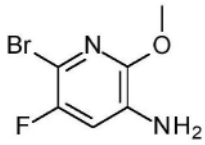
[0659] 

[0660] 中间体B5是已知的(CAS:2407470-90-8)并根据WO2019/243303第69页合成。

[0661] 中间体B6:5-氟-2-甲氧基-6-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-3-胺

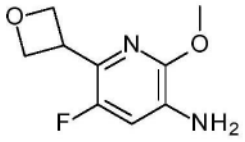
[0662] 

[0663] 步骤1:(6-溴-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)胺

[0664] 

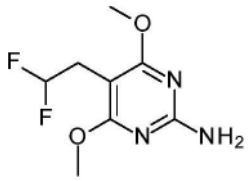
[0665] 将(5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)胺(3.9g,26.07mmol)和N-溴琥珀酰亚胺(5.16g,28.67mmol)于乙腈(400ml)中的溶液在室温下搅拌30min。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和NaHCO3溶液洗涤一次,用盐水洗涤一次,经Na2SO4干燥,过滤并真空浓缩。粗物质通过快速色谱(硅胶,0%至30%乙酸乙酯/庚烷)纯化,以得到呈深棕色固体的(6-溴-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)胺(5.26g,86.7%)。MS(ESI)m/z:221.0[M+H]$^+$。

[0666] 步骤2:5-氟-2-甲氧基-6-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-3-胺

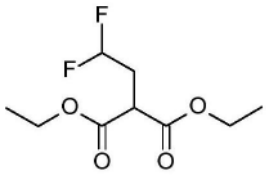
[0667] 

[0668] 将[4,4'-双(1,1-二甲基乙基)-2,2'-联吡啶-N1,N1']双[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基-N]苯基-C]六氟磷酸铱(III)(Ir[dF(CF3)ppy]2(dtbpy))PF6,CAS 870987-63-6,7.6mg,0.007mmol,0.010eq,6.9M于二氯甲烷中)添加至小瓶中并蒸发溶剂。添加碳酸钠(142mg,1.36mmol,2eq)、(6-溴-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)胺(150mg,0.679mmol,1eq)、3-溴氧杂环丁烷(186mg,113ul,1.36mmol,2eq)和三(三甲基甲硅烷基)硅烷(226mg,281ul,0.909mmol,1.34eq)。添加乙二醇二甲醚(超无水,11ml)并通过将氩气鼓泡通过混合物来将反应混合物脱气2min。最后,添加氯化镍(ii)乙二醇二甲醚络合物(NiCl2*glyme/dtbbpy,CAS29046-78-4,746ug,0.003mmol,0.005eq)和4,4'-双(叔丁基)-2,2'-联吡啶(911ug,0.003mmol,0.005eq)并将反应再脱气5min。将小瓶放入光反应器中,并用450nm照射14h(以900rpm搅拌,LED功率为100%)。将反应混合物过滤并真空浓缩。将残余物溶解在二氯甲烷中并通过柱色谱(硅胶,0至40%乙酸乙酯/庚烷)纯化,以得到呈灰白色固体的5-氟-2-甲氧基-6-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-3-胺(47mg,35%)。MS(ESI)m/z:199.1[M+H]$^+$。

[0669] 中间体B7:5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

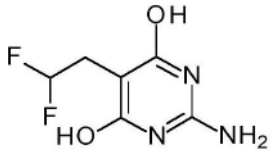
[0670] 

[0671] 步骤1:2-(2,2-二氟乙基)丙二酸二乙酯

[0672] 

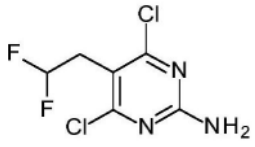
[0673] 将丙二酸二乙酯(75.8ml,500mmol)与四氢呋喃(450ml)合并。在室温下添加乙醇钠(由乙醇(150mL)和钠(11.48g,500mmol)制备)并将反应混合物在室温下搅拌15min。缓慢添加三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(76ml,500mmol)于四氢呋喃(10ml)中的溶液。将反应混合物在20℃下搅拌18小时,然后冷却至0℃,用饱和氯化铵溶液淬灭并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,以提供标题化合物(100.5g,90%产率)。MS(ESI)m/z=225.0$[M+H]^+$

[0674] 步骤2:2-氨基-5-(2,2-二氟乙基)嘧啶-4,6-二醇

[0675] 

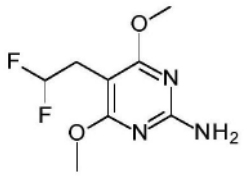
[0676] 向2-(2,2-二氟乙基)丙二酸二乙酯(46.8g,209mmol)于乙醇(5mL)中的搅拌溶液中添加盐酸胍(19.9g,208mmol),接着添加乙醇钠(由乙醇和钠制备(14.38g,625mmol))。将所得橙色悬浮液加热至80℃并搅拌4小时。将反应混合物浓缩一半,添加50ml水,接着添加乙酸(42.57g,709mmol)。将混合物加热至80℃并且搅拌10min,然后冷却至室温。滤出固体产物,依次用水、乙醇和甲基叔丁基醚洗涤,以提供标题化合物(22.3g,50%产率)。MS(ESI)m/z=192.0[M+H]+

[0677] 步骤3:4,6-二氯-5-(2,2-二氟乙基)嘧啶-2-胺

[0678] 

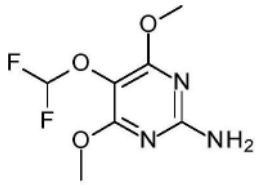
[0679] 将2-氨基-5-(2,2-二氟乙基)嘧啶-4,6-二醇(13.2g,69.1mmol)悬浮在氧氯化磷(80.5ml,863mmol)中。将反应混合物加热至100℃且搅拌18小时并真空浓缩。将残余物用乙酸乙酯稀释并小心地倒入冰/饱和碳酸氢钠溶液中。将所得双相混合物在室温下搅拌5min并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。通过快速色谱法,经硅胶纯化残余物,以提供标题化合物(7.35g,47%产率)。MS(ESI)m/z=227.8$[M+H]^+$

[0680] 步骤4:5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

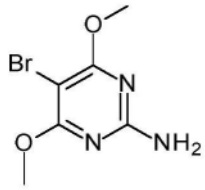
[0681] 

[0682] 在密封管中,将4,6-二氯-5-(2,2-二氟乙基)嘧啶-2-胺(7.6g,33.33mmol)和甲醇钠(由钠(7.66g,333.29mmol)在甲醇(50ml)中制备)的混合物加热至75℃并搅拌18小时。将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,以提供标题化合物,其为淡黄色固体(6.6g,86%产率)。MS(ESI)m/z=220.0[M+H]$^+$

[0683] 中间体B8:5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

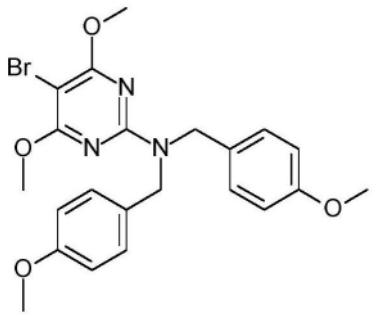
[0684] 

[0685] 步骤1:5-溴-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

[0686] 

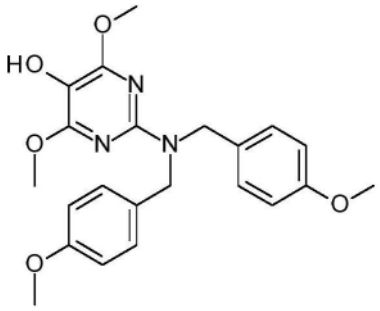
[0687] 在室温下向(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)胺(7g,44.22mmol,CAS:36315-01-2)于乙腈(100ml)中的搅拌溶液中滴加N-溴琥珀酰亚胺(10.33g,57.48mmol)于乙腈(100ml)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌30min。将所得白色悬浮液用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤,用庚烷稀释并真空浓缩。滤出沉淀物并用庚烷洗涤,以提供标题化合物,其为白色固体(9.26g,87%产率)。MS(ESI)m/z=234.1[M+H]$^+$

[0688] 步骤2:5-溴-4,6-二甲氧基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺

[0689] 

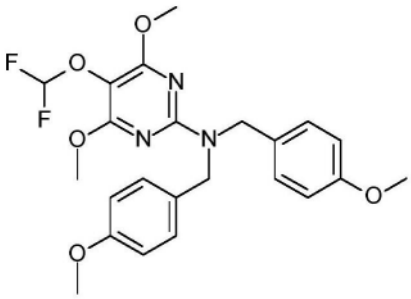
[0690] 将5-溴-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺(517mg,2.21mmol)于N,N-二甲基乙酰胺(9ml)中的溶液冷却至0℃。分批添加氢化钠(265mg,6.63mmol)(3x 88mg)。在0℃下继续搅拌30min。滴加4-甲氧基苄基氯(706mg,609ul,4.42mmol)。将反应混合物升温至室温,搅拌1小时,小心地用饱和氯化铵溶液淬灭,倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过使用梯度乙酸乙酯/庚烷0-20%的硅胶快速色谱纯化,以提供呈白色固体的标题化合物(1.11g,100%产率)。MS(ESI)m/z=476.2[M+H]$^+$

[0691] 步骤3:2-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-醇

[0692] 

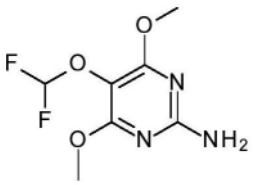
[0693] 在-78℃下向5-溴-4,6-二甲氧基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺(500mg,1mmol)在四氢呋喃(3.5ml)中的无色溶液中滴加1.6M正丁基锂的己烷溶液(700mg,814ul,1.3mmol)。将所得黄色溶液在-78℃下搅拌30min。滴加硼酸三甲酯(156mg,167ul,1.5mmol)并在-78℃下继续搅拌1.5小时。使反应混合物升温至0℃并滴加乙酸(120mg,115ul,2mmol),接着滴加过氧化氢35%(146mg,132ul,1.5mmol)。在0℃下继续搅拌1.5小时。将所得粉色悬浮液倒入0.1N硫代硫酸钠溶液中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过使用梯度乙酸乙酯/庚烷0-30%的硅胶快速色谱纯化,以提供呈浅黄色粘稠油状物的标题化合物(194mg,47%产率)。MS(ESI)m/z=412.3$[M+H]^+$

[0694] 步骤4:5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺

[0695] 

[0696] 在0℃下向2-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-醇(130mg,0.316mmol)于乙腈(5ml)中的溶液中滴加5M氢氧化钾溶液(1.26ml,6.32mmol),接着在0℃下滴加于乙腈(1ml)中的溴二氟甲基二乙基膦酸酯(169mg,112ul,0.632mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌10min。将所得浅黄色双相混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过使用梯度乙酸乙酯/庚烷0-30%的硅胶快速色谱纯化,以提供呈白色固体的标题化合物(57mg,39%产率)。MS(ESI)m/z=462.3$[M+H]^+$

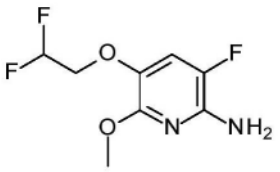
[0697] 步骤5:5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

[0698] 

[0699] 向5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺(56mg,0.121mmol)在二氯甲烷(100ul)中的搅拌溶液中添加三氟乙酸(839mg,563ul,7.28mmol)。将反应混合物在室温下搅拌40小时,在50℃下搅拌6小时并真空浓缩。将残余物倒入饱和NaHCO3中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。残余

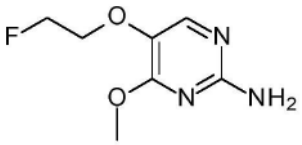
物通过使用梯度乙酸乙酯/庚烷0-100％的硅胶快速色谱纯化,以提供呈白色固体的标题化合物(24mg,89％产率)。MS(ESI)m/z＝222.1[M+H]$^+$

[0700] 中间体B9:5-(2,2-二氟乙氧基)-3-氟-6-甲氧基-吡啶-2-胺

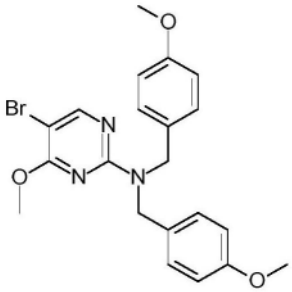
[0701] 

[0702] 中间体B9是已知的(CAS2404661-29-4)并根据WO2019243398第55页合成。

[0703] 中间体B10:5-(2-氟乙氧基)-4-甲氧基-嘧啶-2-胺

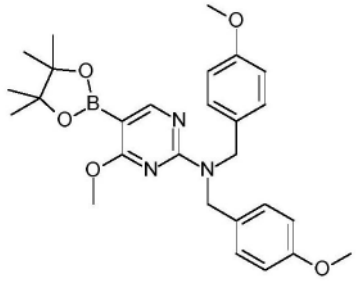
[0704] 

[0705] 步骤1:(5-溴-4-甲氧基-嘧啶-2-基)-双(对茴香基)胺

[0706] 

[0707] 将5-溴-2-氯-4-甲氧基-嘧啶(1.02g,4.48mmol,CAS:57054-929)、双(对茴香基)胺(1.29g,4.92mmol)和N-乙基二异丙胺(858ul,4.92mmol)于乙腈(20ml)中的悬浮液在70℃下加热2天。将所得溶液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空干燥。残余物通过使用梯度乙酸乙酯/庚烷0-20％的硅胶快速色谱纯化,以提供呈无色粘稠油状物的标题化合物(998mg,50％产率)。MS(ESI):m/z＝446.2[M+H]$^+$

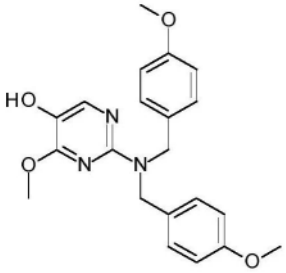
[0708] 步骤2:[4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-基]-双(对茴香基)胺

[0709] 

[0710] 将(5-溴-4-甲氧基-嘧啶-2-基)-双(对茴香基)胺(500mg,1.13mmol)、双(频哪醇合)二硼(354mg,1.35mmol)和乙酸钾(335mg,3.38mmol)于1,4-二噁烷(10ml)中的悬浮液用氩气吹扫5min。添加二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物(91.9mg,0.113mmol)。将反应混合物加热至90℃并搅拌16小时。将所得深色悬浮液倒入乙酸乙酯中并用饱和氯化钠溶液洗涤一次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过使用

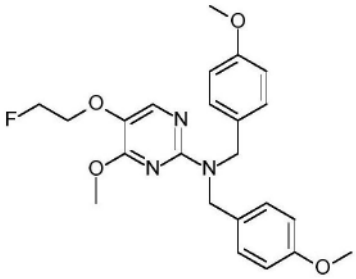
梯度乙酸乙酯/庚烷0-30％的硅胶柱色谱纯化,以提供呈无色粘稠油状物的标题化合物(157mg,29％产率)。MS(ESI):m/z＝492.4[M+H]$^+$

[0711] 步骤3:2-[双(对茴香基)氨基]-4-甲氧基-嘧啶-5-醇

[0712] 

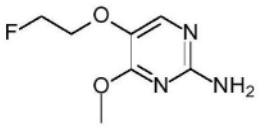
[0713] 将[4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-基]-双(对茴香基)胺(130mg,0.265mmol)于四氢呋喃(2.5mL)中的溶液冷却至0℃。添加过氧化氢35％(500ul,5.71mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌15min,升温至室温并搅拌3小时。将反应混合物倒入冷的0.1N亚硫酸钠溶液中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层用盐水洗涤两次,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,以提供呈浅黄色粘稠油状物的标题化合物(103mg,100％产率)。MS(ESI):m/z＝382.3[M+H]+

[0714] 步骤4:[5-(2-氟乙氧基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-双(对茴香基)胺

[0715] 

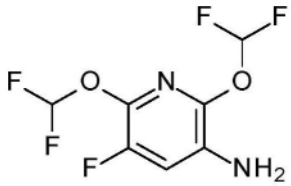
[0716] 将2-[双(对茴香基)氨基]-4-甲氧基-嘧啶-5-醇(100mg,0.236mmol)、碳酸钾(98.82mg,0.708mmol)和1-溴-2-氟乙烷(61.14mg,35.75uL,0.472mmol)在乙腈(2.5ml)中的悬浮液在室温下搅拌15min并在80℃下搅拌6小时。将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过使用梯度乙酸乙酯/庚烷0-30％的硅胶快速色谱纯化,以提供呈无色粘稠油状物的标题化合物(22mg,22％产率)。MS(ESI):m/z＝428.3[M+H]+

[0717] 步骤5:[5-(2-氟乙氧基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]胺

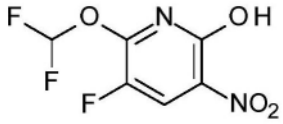
[0718] 

[0719] 将[5-(2-氟乙氧基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-双(对茴香基)胺(87mg,0.204mmol)于二氯甲烷(500ul)中的溶液冷却至0℃。添加三氟乙酸(1.41g,945ul,12.2mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌16小时并在55℃下再搅拌两小时。将所得紫色溶液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过使用梯度乙酸乙酯/庚烷0-100％的硅胶快速色谱纯化,以提供呈灰白色固体的标题化合物(27mg,71％产率)。MS(ESI):m/z＝188.1[M+H]+

[0720] 中间体B11:2,6-双(二氟甲氧基)-5-氟-吡啶-3-胺

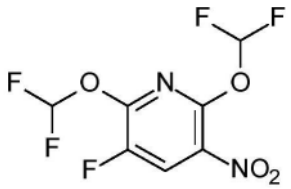
[0721] 

[0722] 步骤1:6-(二氟甲氧基)-5-氟-3-硝基-吡啶-2-醇

[0723] 

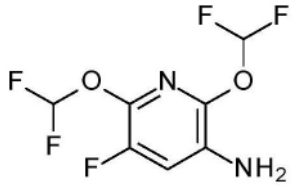
[0724] 在0℃下向2-(二氟甲氧基)-3-氟-6-甲氧基-5-硝基-吡啶(CAS2407470-89-5,参见WO2020254289,1.7g,7.14mmol)于二氯甲烷(24ml)中的溶液中添加三溴化硼(3.34ml,35.7mmol),然后将反应混合物在20℃搅拌1h。将反应混合物倒入水(150ml)中并用乙酸乙酯(50ml×3)萃取。有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残余物通过柱色谱(石油醚至石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化,以得到呈黄色油状物的6-(二氟甲氧基)-5-氟-3-硝基-吡啶-2-醇(1.48g,93%产率)。1H NMR(400MHz,CDCl3)δppm 7.31-7.69(m,1H)8.33(d,J=7.70Hz,1H)11.35(br s,1H)

[0725] 步骤2:2,6-双(二氟甲氧基)-3-氟-5-硝基-吡啶

[0726] 

[0727] 在40℃下向6-(二氟甲氧基)-5-氟-3-硝基-吡啶-2-醇(1.48g,6.6mmol)于乙腈(20ml)中的溶液中添加氢氧化钾(3.71g,66.0mmol)于水(5ml)中的溶液和(溴二氟甲基)膦酸二乙酯(10.580g,39.63mmol),然后将反应混合物在40℃下搅拌16h。将反应混合物用二氯甲烷(60ml×3)萃取。有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚至石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化,以得到呈浅黄色油状物的2,6-双(二氟甲氧基)-3-氟-5-硝基-吡啶(2.38g,46%产率)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 7.64-8.12(m,2H)8.98(d,J=8.93Hz,1H)。

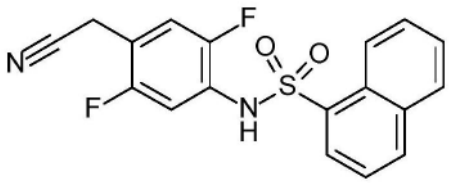
[0728] 步骤3:2,6-双(二氟甲氧基)-5-氟-吡啶-3-胺

[0729] 

[0730] 在25℃下向2,6-双(二氟甲氧基)-3-氟-5-硝基-吡啶(380mg,1.39mmol)于乙醇(12ml)和水(3ml)中的混合物中添加铁(389mg,6.93mmol)和氯化铵(367mg,6.93mmol),然后将反应混合物在25℃下搅拌1 h。将反应混合物用水(3ml)稀释并用乙酸乙酯(3x 10ml)萃取。合并的有机层用饱和NaCl溶液(5ml)洗涤,经Na2SO4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物,将其通过制备型TLC(SiO2,石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化,以得到呈黄色油状物的2,6-双(二氟甲氧基)-5-氟-吡啶-3-胺(41mg,12%产率)。MS(ESI):m/z=244.8$[M+H]^+$。

[0731] 实例

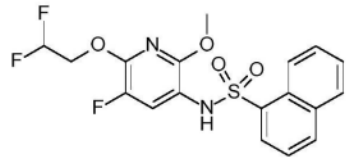
[0732] 实例1:N-(4-(氰基甲基)-2,5-二氟苯基)萘-1-磺酰胺

[0733] 

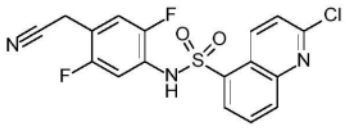
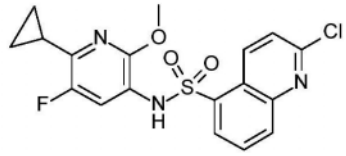
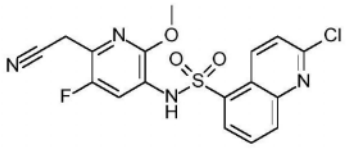
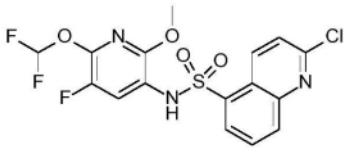
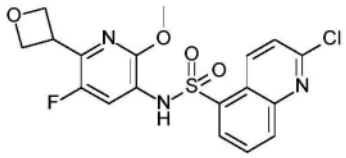
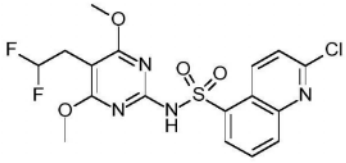
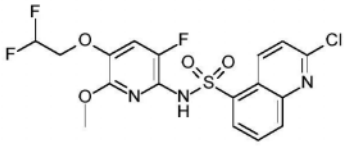
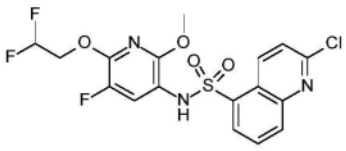
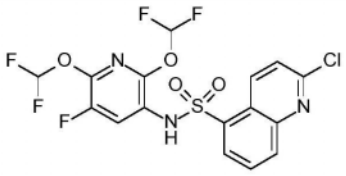
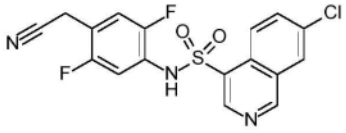
[0734] 向萘-1-磺酰氯(50mg,0.223mmol,中间体A1)中添加2-(4-氨基-2,5-二氟-苯基)乙腈(25mg,0.149mmol,中间体B1),接着添加超无水吡啶(1ml)。将反应混合物在室温下搅拌2小时,然后蒸发溶剂。粗物质通过制备型HPLC(柱:YMC-Triart C18,12nm,5μm,100x30mm,梯度乙腈/水+0.1% HCOOH)纯化,以得到呈白色粉末的标题化合物(37mg,69%),MS(ESI):m/z=357.2[M-H]⁻。

[0735] 类似于实例1,通过偶联指定的磺酰氯中间体A和胺中间体B制备以下实例2-39。

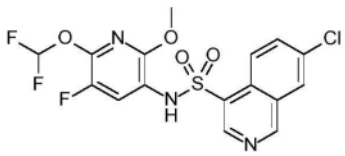
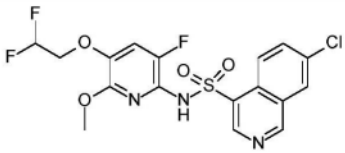
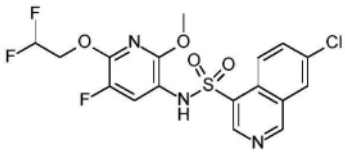
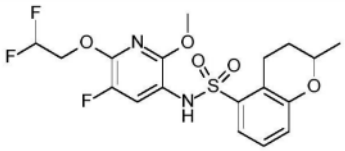
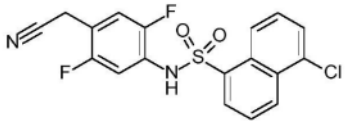
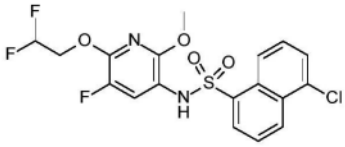
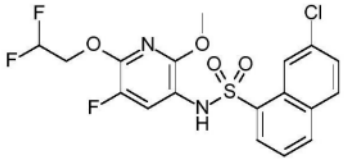
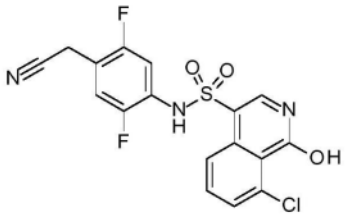
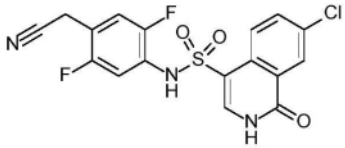
[0736]

实例	结构	名称	Int. A	中间体 B	MS (ESI): m/z
2		N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]萘-1-磺酰胺	A1	B2	413.2 $[M+H]^+$

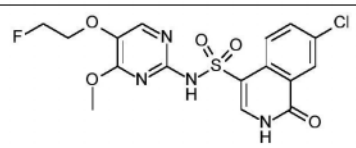
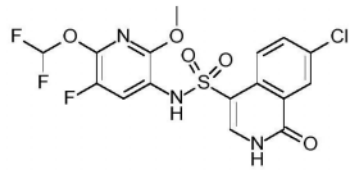
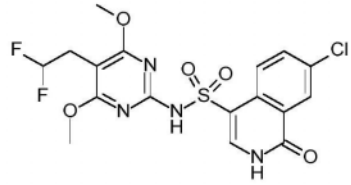
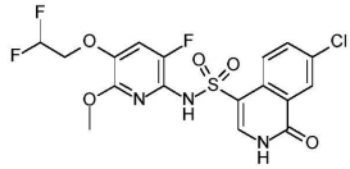
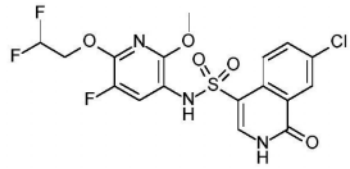
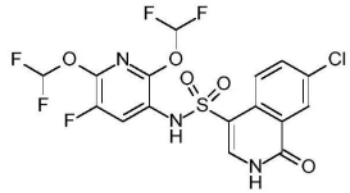
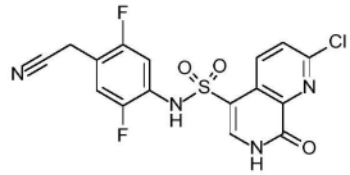
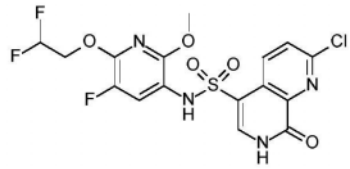
[0737]

3		2-氯-N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]喹啉-5-磺酰胺	A3	B1	394.3 $[M+H]^+$
4		2-氯-N-(6-环丙基-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)喹啉-5-磺酰胺	A3	B3	408.1 $[M+H]^+$
5		2-氯-N-[6-(氰基甲基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]喹啉-5-磺酰胺	A3	B4	407.0 $[M+H]^+$
6		2-氯-N-[6-(二氟甲氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]喹啉-5-磺酰胺	A3	B5	434.1 $[M+H]^+$
7		2-氯-N-[5-氟-2-甲氧基-6-(氧杂环丁烷-3-基)-3-吡啶基]喹啉-5-磺酰胺	A3	B6	424.1 $[M+H]^+$
8		2-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]喹啉-5-磺酰胺	A3	B7	445.2 $[M+H]^+$
9		2-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-3-氟-6-甲氧基-2-吡啶基]喹啉-5-磺酰胺	A3	B9	448.1 $[M+H]^+$
10		2-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]喹啉-5-磺酰胺	A3	B2	448.3 $[M+H]^+$
11		N-[2,6-双(二氟甲氧基)-5-氟-3-吡啶基]-2-氯-喹啉-5-磺酰胺	A3	B11	470.1 $[M+H]^+$
12		7-氯-N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]异喹啉-4-磺酰胺	A4	B1	394.1 $[M+H]^+$

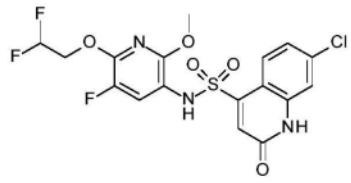
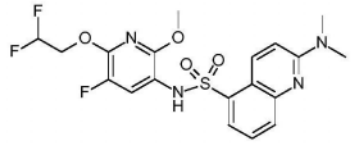
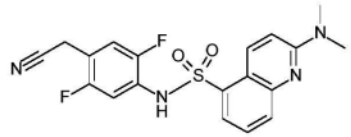
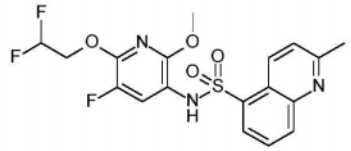
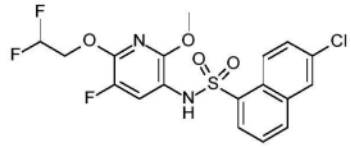
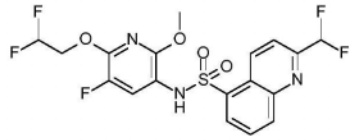
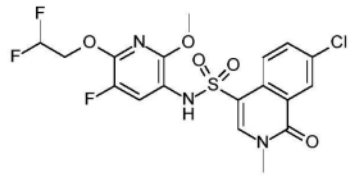
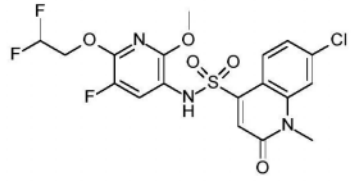
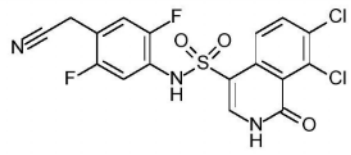
[0738]

13		7-氯-N-[6-(二氟甲氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]异喹啉-4-磺酰胺	A4	B5	434.0 $[M+H]^+$
14		7-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-3-氟-6-甲氧基-2-吡啶基]异喹啉-4-磺酰胺	A4	B9	447.8 $[M+H]^+$
15		7-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]异喹啉-4-磺酰胺	A4	B2	448.2 $[M+H]^+$
16		N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-2-甲基-色满-5-磺酰胺	A6	B2	433.0 $[M+H]^+$
17		5-氯-N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]萘-1-磺酰胺	A10	B1	391.0 $[M-H]^-$
18		5-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]萘-1-磺酰胺	A10	B2	445.0 $[M-H]^-$
19		7-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]萘-1-磺酰胺	A11	B2	447.2 $[M+H]^+$
20		8-氯-N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]-1-羟基-异喹啉-4-磺酰胺	A12	B1	410.2 $[M+H]^+$
21		7-氯-N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]-1-酮基-2H-异喹啉-4-磺酰胺	A13	B1	408.2 $[M-H]^-$

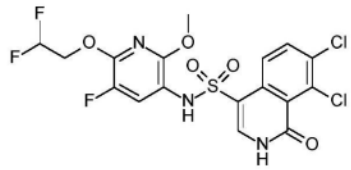
[0739]

22		7-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-1-酮基-2H-异喹啉-4-磺酰胺	A13	B10	429.2 $[M+H]^+$
23		7-氯-N-[6-(二氟甲氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-1-酮基-2H-异喹啉-4-磺酰胺	A13	B5	450.2 $[M+H]^+$
24		7-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1-酮基-2H-异喹啉-4-磺酰胺	A13	B7	459.2 $[M-H]^-$
25		7-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-3-氟-6-甲氧基-2-吡啶基]-1-氧代-2H-异喹啉-4-磺酰胺	A13	B9	463.9 $[M+H]^+$
26		7-氯-N-[4-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-苯基]-1-酮基-2H-异喹啉-4-磺酰胺	A13	B2	464.2 $[M+H]^+$
27		N-[2,6-双(二氟甲氧基)-5-氟-3-吡啶基]-7-氯-1-酮基-2H-异喹啉-4-磺酰胺	A13	B11	486.1 $[M+H]^+$
28		2-氯-N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]-8-氧代-7H-1,7-萘啶-5-磺酰胺	A14	B1	411.0 $[M+H]^+$
29		2-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-8-酮基-7H-1,7-萘啶-5-磺酰胺	A14	B2	465.1 $[M+H]^+$

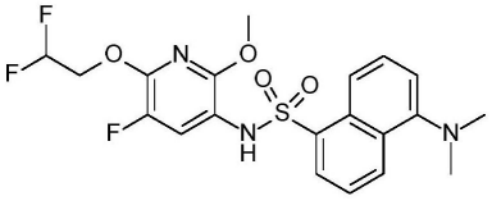
[0740]

30		7-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-2-酮基-1H-喹啉-4-磺酰胺	A15	B2	464.2 $[M+H]^+$
31		N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-2-(二甲基氨基)喹啉-5-磺酰胺	A18	B2	457.3 $[M+H]^+$
32		N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]-2-(二甲基氨基)喹啉-5-磺酰胺	A18	B1	403.2 $[M+H]^+$
33		N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-2-甲基-喹啉-5-磺酰胺	A8	B2	428.2 $[M+H]^+$
34		6-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]萘-1-磺酰胺	A9	B2	447.1 $[M+H]^+$
35		N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-2-(二氟甲基)喹啉-5-磺酰胺	A21	B2	464.1 $[M+H]^+$
36		7-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-1-酮基-2-甲基-异喹啉-4-磺酰胺	A23	B2	478.2 $[M+H]^+$
37		7-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-2-酮基-1-甲基-喹啉-4-磺酰胺	A24	B2	476.3 $[M-H]^-$
38		7,8-二氯-N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]-1-酮基-2H-异喹啉-4-磺酰胺	A25	B1	444.1 $[M+H]^+$

[0741]

39		7,8-二氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-1-酮基-2H-异喹啉-4-磺酰胺	A25	B2	498.1 $[M+H]^+$

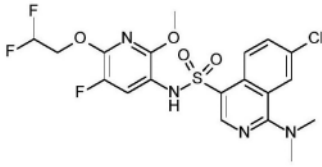
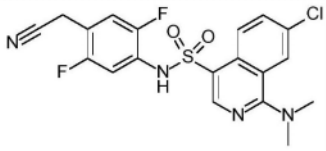
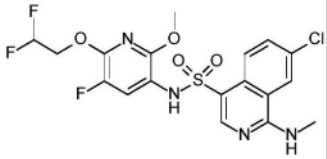
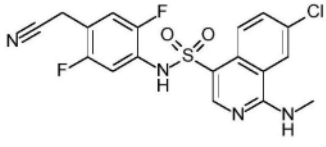
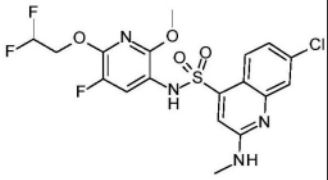
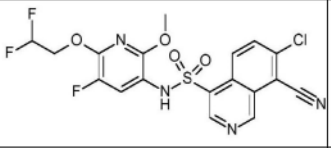
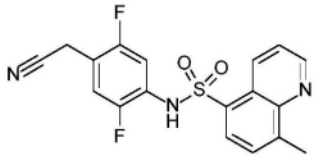
[0742] 实例40:N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-5-(二甲基氨基)萘-1-磺酰胺

[0743] 

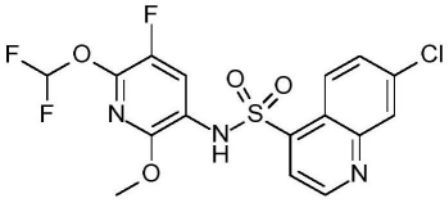
[0744] 将6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-胺(27mg,0.122mmol,中间体B2)、5-(二甲基氨基)萘-1-磺酰氯(36mg,0.134mmol,中间体A22)和吡啶(48mg,49uL,0.608mmol)于二氯甲烷(4ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入水中并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层经Na2SO4干燥,过滤并真空浓缩。粗物质通过快速色谱(硅胶,0%至50%乙酸乙酯/庚烷)纯化,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(30mg,54%),MS(ESI):m/z=456.3[M+H]$^+$。

[0745] 类似于实例40,通过偶联指定的磺酰氯中间体A和胺中间体B制备以下实例41-46。

[0746]

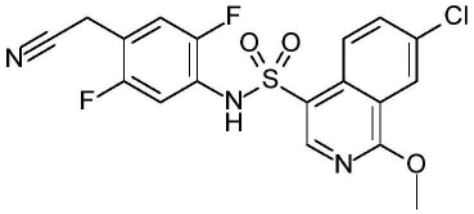
实例	结构	名称	Int. A	中间体 B	MS (ESI): m/z
41		7-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-1-(二甲基氨基)异喹啉-4-磺酰胺	A26	B2	491.2 [M+H]$^+$
42		7-氯-N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]-1-(二甲基氨基)异喹啉-4-磺酰胺	A26	B1	437.2 [M+H]$^+$
43		7-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-1-(甲基氨基)异喹啉-4-磺酰胺	A16	B2	477.2 [M+H]$^+$
44		7-氯-N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]-1-(甲基氨基)异喹啉-4-磺酰胺	A16	B1	423.1 [M+H]$^+$
45		7-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-2-(甲基氨基)喹啉-4-磺酰胺	A17	B2	477.2 [M+H]$^+$
46		7-氯-8-氰基-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]异喹啉-4-磺酰胺	A20	B2	473.1 [M+H]$^+$
47		N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]-8-甲基-喹啉-5-磺酰胺	A27	B1	374.0 [M+H]$^+$

[0747] 实例48:7-氯-N-[6-(二氟甲氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]喹啉-4-磺酰胺

[0748] 

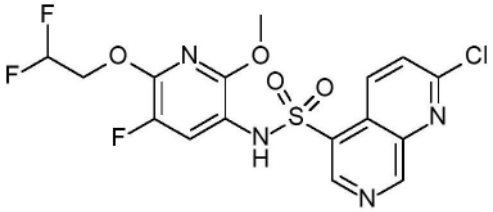
[0749] 将6-(二氟甲氧基)-5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-胺(25.6mg,0.123mmol,中间体B5)溶解在四氢呋喃(0.5ml)中。在0℃和氩气气氛下滴加六甲基二硅基氨基锂溶液(1M于THF中,244ul,0.244mmol)。将反应混合物搅拌15min。然后,滴加7-氯喹啉-4-磺酰氟(30mg,0.122mmol,中间体A2)于四氢呋喃(0.3ml)中的溶液。将混合物在室温下搅拌3h。将盐水添加至反应混合物中并将其用乙酸乙酯(3x)萃取。将合并的有机层经Na2SO4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC(柱:YMC-Triart C18,12nm,5μm,100x 30mm,梯度乙腈/水+0.1% HCOOH)纯化,以得到呈红色固体的标题化合物(18mg,32%),MS(ESI):m/z=434.1[M+H]$^+$。

[0750] 实例49:7-氯-N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]-1-甲氧基-异喹啉-4-磺酰胺

[0751] 

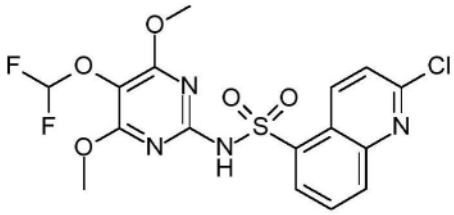
[0752] 将7-氯-1-甲氧基-异喹啉-4-磺酰氯(64mg,0.22mmol,中间体A19)溶解在吡啶(1ml)和乙腈(1ml)中。然后在室温下添加2-(4-氨基-2,5-二氟-苯基)乙腈(75mg,0.44mmol,中间体B1)并将混合物搅拌2h,然后蒸发溶剂。粗物质通过制备型HPLC(柱:SunFire C18 100x19mm 5um,梯度40-90%0.5-6.5min水-乙腈),以得到呈浅黄色固体的标题化合物(10mg,11%产率),MS(ESI):m/z=424.0[M+H]$^+$。

[0753] 实例50:2-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-1,7-萘啶-5-磺酰胺

[0754] 

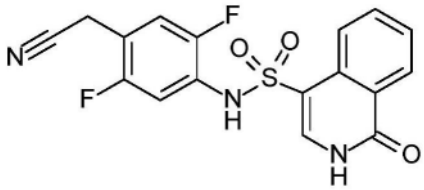
[0755] 向3ml玻璃管中装入2-氯-1,7-萘啶-5-磺酰氯(47mg,0.179mmol,中间体A7)、6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-胺(40mg,0.179mmol,中间体B2)、二氯甲烷(0.7ml)和N,N-二乙基异丙胺(23mg,31ul,0.179mmol),并将混合物在室温下搅拌3h。将混合物在二氯甲烷与水之间分配。将合并的有机层经Na2SO4干燥,过滤并在减压下浓缩。粗物质通过制备型HPLC(柱:Gemini NX,12nm,5μm,100x 30mm,梯度乙腈/水+0.1% HCOOH)纯化,以得到呈橙色固体的标题化合物(1.5mg,1.7%),MS m/z 449.1[M+H]$^+$,ESI pos。

[0756] 实例51:2-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]喹啉-5-磺酰胺

[0757] 

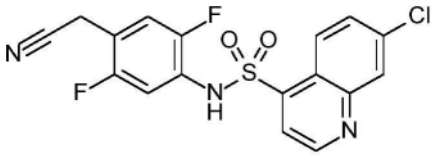
[0758] 将5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺(7mg,0.025mmol,中间体B8)于N,N-二甲基甲酰胺(100ul)中的溶液冷却至0℃。添加氢化钠(60%,1.2mg,0.030mmol)并将反应混合物在0℃下搅拌10min。添加2-氯喹啉-5-磺酰氯(8.0mg,0.030mmol,中间体A3)。使反应混合物升温至室温并搅拌10min。将所得悬浮液小心地用水淬灭,倒入盐水中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经Na2SO4干燥,过滤并真空浓缩。粗物质通过快速色谱(硅胶,0%至40%乙酸乙酯/庚烷)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(5mg,43%产率)。MS(ESI)m/z:447.1[M+H]$^+$

[0759] 实例52:N-(4-(氰基甲基)-2,5-二氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-磺酰胺

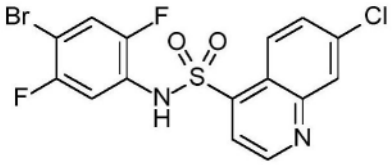
[0760] 

[0761] 向2-(4-氨基-2,5-二氟苯基)乙腈(25mg,0.149mmol,中间体B1)和4-二甲基氨基吡啶(3.7mg,0.03mmol)于吡啶(0.4ml)中的搅拌溶液中添加1-氧代-2H-异喹啉-4-磺酰氯(54.3mg,0.22mmol,中间体A5)。将反应混合物在室温下搅拌60min,倒入二氯甲烷中并用10%柠檬酸溶液萃取。有机层经Na2SO4干燥并且真空浓缩。残余物通过色谱(硅胶,正庚烷/乙酸乙酯0至100%)纯化,以提供呈白色固体的标题化合物(17mg,29%产率)。MS(ESI)m/z:376.0[M+H]$^+$

[0762] 实例53:7-氯-N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]喹啉-4-磺酰胺

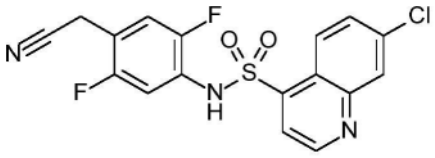
[0763] 

[0764] 步骤1:N-(4-溴-2,5-二氟-苯基)-7-氯-喹啉-4-磺酰胺

[0765] 

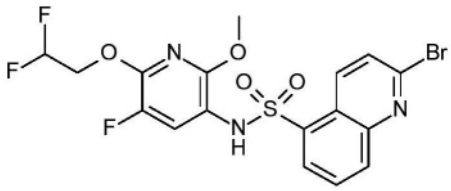
[0766] 在0℃和氩气气氛下将双(三甲基甲硅烷基)氨基锂于四氢呋喃(1.71ml,1.71mmol)中的溶液滴加至4-溴-2,5-二氟苯胺(169mg,0.81mmol)于四氢呋喃(10ml)中的溶液中。30min后,滴加7-氯喹啉-4-磺酰氟(200mg,0.81mmol,中间体A2)于四氢呋喃(5ml)中的溶液,并将所得混合物在室温下搅拌12h。将所得混合物倒入盐水中并用乙酸乙酯(2x30ml)萃取。将合并的有机层蒸发以获得粗N-(4-溴-2,5-二氟-苯基)-7-氯-喹啉-4-磺酰胺(200mg,0.48mmol,59%产率),将其不经纯化即用于下一步骤。

[0767] 步骤2:7-氯-N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟-苯基]喹啉-4-磺酰胺

[0768] 

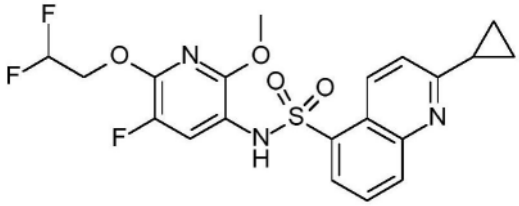
[0769] 将N-(4-溴-2,5-二氟-苯基)-7-氯-喹啉-4-磺酰胺(200mg,0.46mmol)溶解在二甲亚砜(6ml)和水(1ml)中,然后添加氟化钾(80.4mg,1.38mmol)和4-异噁唑硼酸频哪醇酯(180mg,0.92mmol)。将所得混合物抽真空并用氩气回填3次。添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(18.8mg,0.02mmol),并将所得混合物加热至120℃持续48h,然后冷却至室温并过滤。对滤液进行HPLC(柱:SunFire C18 100x19mm 5um,4%水-乙腈+0.1% NH4OH),以得到呈棕色胶状物的标题化合物(5mg,3%产率),MS(ESI)m/z:394.0$[M+H]^+$

[0770] 实例54:2-溴-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]喹啉-5-磺酰胺

[0771] 

[0772] 向2-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]喹啉-5-磺酰胺(50mg,0.112mmol,实例10)于丙腈(1.2ml)中的溶液中添加三甲基溴硅烷(34mg,30ul,0.22mmol)并将混合物搅拌过夜。然后将其倒入2N氢氧化钠和冰的混合物中,并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层经Na2SO4干燥,过滤并真空浓缩。黄色残余物通过快速色谱(硅胶,0至100%乙酸乙酯/正庚烷)纯化,以得到呈红色固体的标题化合物。(19.6mg,32%),MS(ESI)m/z:494.1/492.0$[M+H]^+$

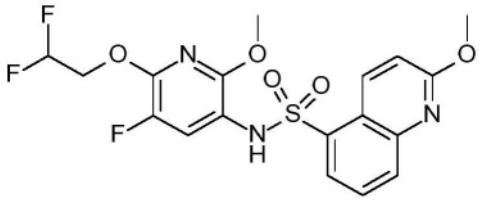
[0773] 实例55:2-环丙基-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]喹啉-5-磺酰胺

[0774] 

[0775] 在反应管中,添加2-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]喹啉-5-磺酰胺(50mg,0.112mmol,实例10)、环丙基硼酸(19mg,0.22mmol)、甲苯(0.44ml)和水(0.022mL)并将混合物在超声波浴中用氩气吹扫5min。然后,添加三环己基膦(6.3mg,0.022mmol)、乙酸钯(II)(2.5mg,0.011mmol)和磷酸三钾(83mg,0.39mmol)。将反应混合物在110℃下搅拌19h,然后真空浓缩。向残余物中添加二氯甲烷并滤出不溶部分。真空浓缩滤液,并且残余物通过快速色谱(硅胶,0%至30%乙酸乙酯/正庚烷)纯化,以得到呈灰白色固体的标题化合物(2.5mg,5%),MS m/z=454.3$(M+H)^+$

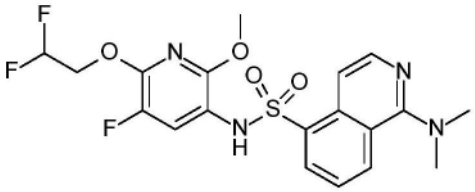
[0776] 实例56:N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-2-甲氧基-喹啉-5-

磺酰胺

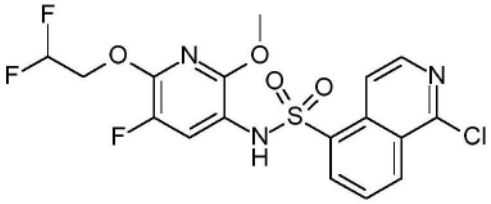
[0777] 

[0778] 在氮气和室温下向2-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]喹啉-5-磺酰胺(5mg,0.011mmol,实例10)于甲醇(0.06ml)中的溶液中添加甲醇钠(1.9mg,0.035mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌19h。将混合物冷却至室温并蒸发甲醇。将残余物用乙酸乙酯萃取两次,并用水洗涤。将合并的有机层经Na2SO4干燥,过滤并蒸发。粗物质通过快速色谱(硅胶,乙酸乙酯/庚烷0%至30%)纯化,以得到呈灰白色固体的标题化合物(5mg,98%),MS:m/z=444.1(M+H)$^+$

[0779] 实例57:N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-1-(二甲基氨基)异喹啉-5-磺酰胺

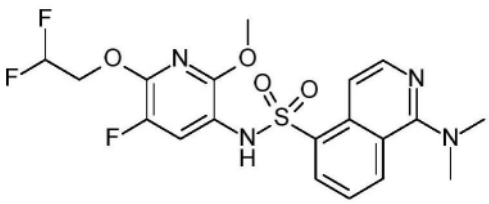
[0780] 

[0781] 步骤1:1-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]异喹啉-5-磺酰胺

[0782] 

[0783] 向1-氯异喹啉-5-磺酰氯(CAS141519-77-9,50mg,0.19mmol)于二氯甲烷(1ml)中的溶液中添加吡啶(0.05ml,0.57mmol)和6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-胺(42mg,0.19mmol,中间体B2)。将混合物在25℃下搅拌12h。将混合物在减压下浓缩,以得到粗物质,将其通过柱色谱(石油醚-乙酸乙酯1:0至0:1)纯化,以得到呈黄色固体的1-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]异喹啉-5-磺酰胺(89mg,99%产率),MS m/z=448.0[M+H]$^+$(ESI+)。

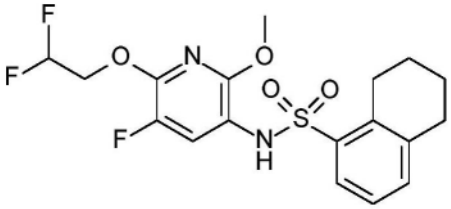
[0784] 步骤2:N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]-1-(二甲基氨基)异喹啉-5-磺酰胺

[0785] 

[0786] 将1-氯-N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]异喹啉-5-磺酰胺(80.0mg,0.18mmol)于二甲胺溶液(30%于乙醇中,3ml)在60℃下搅拌12h。将混合物在减压

下浓缩,以得到粗物质,将其通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10um,水,0.2% TFA,乙腈)纯化,以得到呈浅红色固体的标题化合物(74.5mg,91%产率),MS m/z=457.1,$[M+H]^+$(ESI pos)。

[0787] 实例58:N-[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基]四氢萘-5-磺酰胺

[0788] 

[0789] 类似于实例1,使用四氢萘-5-磺酰氯(中间体A28)代替萘-1-磺酰氯并且6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-胺(中间体B2)代替2-(4-氨基-2,5-二氟-苯基)乙腈来制备呈白色固体的标题化合物,MS m/z=417.2$[M+H]^+$(ESI pos)。

[0790] 实例A

[0791] 式I化合物可以以本身已知的方式用作生产以下组成的片剂的活性成分:

	每个片剂
活性成分	200 mg
微晶纤维素	155 mg
[0792] 玉米淀粉	25 mg
滑石	25 mg
羟丙基甲基纤维素	20 mg
	425 mg

[0793] 实例B

[0794] 式I化合物可以以本身已知的方式用作生产以下组成的胶囊的活性成分:

	每个胶囊
活性成分	100.0 mg
玉米淀粉	20.0 mg
[0795] 乳糖	95.0 mg
滑石	4.5 mg
硬脂酸镁	0.5 mg
	220.0 mg