



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110072855 A

(43)申请公布日 2019.07.30

(21)申请号 201780077257.9

(22)申请日 2017.09.26

(66)本国优先权数据

PCT/CN2016/102263 2016.10.17 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.06.13

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2017/103499 2017.09.26

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/072602 EN 2018.04.26

(71)申请人 基因泰克公司

地址 美国加利福尼亚州

申请人 泽农医药公司

(72)发明人 D·萨瑟林 S·麦克尔

M·S·威尔逊 K·W·黎

P·鲍格朗 B·张 R·贝弗里奇

J-P·勒克莱尔 A·勒迈尔

L·赵 C·斯图里诺

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51)Int.Cl.

C07D 285/08(2006.01)

A61K 31/427(2006.01)

A61P 19/02(2006.01)

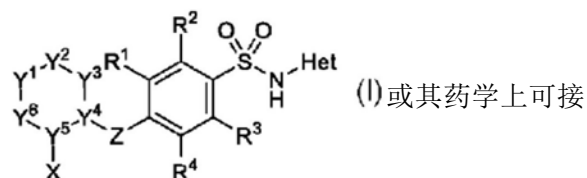
权利要求书29页 说明书309页

(54)发明名称

治疗性化合物及其使用方法

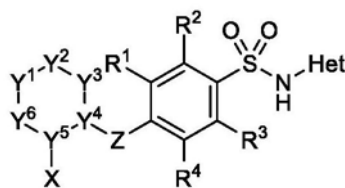
(57)摘要

本发明提供一种式I化合物：



受的盐,其中变量X、Y¹-Y⁵、R¹、R²、R³、R⁴和Het具有如本文所述的含义;以及含有此类化合物的组合物和使用此类化合物和组合物的方法。

1. 一种式I化合物:



I

或其药学上可接受的盐,其中:

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、氰基、 C_3 - C_6 环烷基、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、硝基和卤代基,其中任何 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_6 环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下各者的基团取代:卤代基、氰基、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基和苯基;且Z选自-N(R^5)-、-O-、-S-、-S(O)-和-S(O)₂-;

或

R^1 、 R^2 和 R^3 各独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、氰基、卤代基和 C_1 - C_6 卤代烷基;且 R^4 和Z连同它们两者连接的苯环一起形成9或10元杂二环;

Het为任选地被一个至三个各独立地选自以下各者的取代基取代的5或6元杂芳基: C_1 - C_6 烷基、氰基、卤代基和 C_1 - C_6 卤代烷基;

X选自-N(R^6)₂和-N(R^7)₃⁺W,及其胺氧化物;

Y^1 为-C(R^8)₂-;且 Y^2 选自-(C(R^8)₂)_n-、-N(R^9)-、-O-、-C(R^8)₂-N(R^9)-、-N(R^9)-C(R^8)₂-、-C(R^8)₂-O-和-O-C(R^8)₂-;

或

Y^1 选自-N(R^9)-和-O-;且 Y^2 为-(C(R^8)₂)_n;

n选自0、1和2;

Y^3 和 Y^6 各为-C(R^8)₂-;

Y^4 和 Y^5 各为-C(R^8)-;

R^5 选自氢、 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_6 环烷基;

各 R^6 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 烷酰基、4-7元杂环、5-6元杂芳基和 C_6 - C_{12} 芳基,其中任何 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 烷酰基、4-7元杂环、5-6元杂芳基和 C_6 - C_{12} 芳基任选地被一个或多个独立地选自以下各者的基团取代:氘、卤代基、氰基、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷酰基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 卤代环烷基、-NR^aR^b、-C(=O)NR^aR^b、R^c和苯基,其中任何 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基和 C_1 - C_6 烷酰基任选地被 C_3 - C_6 环烷基取代;或两个 R^6 基团连同两者连接的氮一起形成任选地被一个或多个独立地选自以下各者的基团取代的4至10元杂环:氘、卤代基、氰基、羟基、 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_6 环烷基,所述 C_1 - C_6 烷基和所述 C_3 - C_6 环烷基任选地被一个或多个独立地选自羟基和卤代基的基团取代;

各 R^7 独立地选自 C_1 - C_6 烷基;或两个 R^7 基团连同两者连接的氮一起形成4至7元杂环;

各 R^8 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_6 环烷基、苯甲基、5-15元杂芳基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_3 - C_6 环烷氧基、羟基、卤代基、氰基和-L- C_6 - C_{12} 芳基;其中各 C_3 - C_6 环烷基、-L- C_6 - C_{12} 芳基、苯甲基、5-15元杂芳基和 C_1 - C_6 烷氧基任选地被一个至三个各独立

地选自以下各者的取代基 R^x 取代： C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、氰基、卤代基、羟基、 C_3 - C_6 环烷氧基、 C_3 - C_6 卤代环烷基、 $-S(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH_2-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、4-6元杂环和 C_1 - C_6 卤代烷基，或在相邻碳上的两个 R^8 一起形成双键；且 R^9 选自氢、 C_1 - C_6 烷基和 C_6 - C_{12} 芳基，所述 C_6 - C_{12} 芳基任选地被一个至三个各独立地选自以下各者的取代基取代： C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、氰基、卤代基和 C_1 - C_6 卤代烷基；或一个 R^8 或 R^9 连同另一个 R^8 或 R^9 和它们连接的原子一起形成3-8元稠合环、桥接环或螺环，所述3-8元环任选地被一个至三个各独立地选自以下各者的取代基取代： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、氰基、卤代基和 C_1 - C_6 卤代烷基；且L选自键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 和 $-S(O)_2-$ ；

各 R^a 和 R^b 独立地选自以下各者组成的组：氢、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 烷基酰基；

各 R^c 独立地选自任选地被一个或多个独立地选自以下各者的基团取代的4-7元杂环：卤代基、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 卤代烷基；且

W为抗衡离子。

2. 如权利要求1所述的化合物，其中：

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、氰基、 C_3 - C_6 环烷基、卤代基和 C_1 - C_6 卤代烷基；且Z选自 $-N(R^5)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 和 $-S(O)_2-$ ；

或

R^1 、 R^2 和 R^3 各独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、氰基、卤代基和 C_1 - C_6 卤代烷基；且 R^4 和Z连同它们两者连接的苯环一起形成9或10元杂二环；

Het为任选地被一个至三个各独立地选自以下各者的取代基取代的5或6元杂芳基： C_1 - C_6 烷基、氰基、卤代基和 C_1 - C_6 卤代烷基；

X选自 $-N(R^6)_2$ 和 $-N(R^7)_3^+W$ ；

Y^1 为 $-C(R^8)_2-$ ；且 Y^2 选自 $-(C(R^8)_2)_n-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(R^8)_2-N(R^9)-$ 、 $-N(R^9)-C(R^8)_2-$ 、 $-C(R^8)_2-O-$ 和 $-O-C(R^8)_2-$ ；

或

Y^1 选自 $-N(R^9)-$ 和 $-O-$ ；且 Y^2 为 $-(C(R^8)_2)_n-$ ；

n选自0、1和2；

Y^3 和 Y^6 各为 $-C(R^8)_2-$ ；

Y^4 和 Y^5 各为 $-C(R^8)-$ ；

R^5 选自氢、 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_6 环烷基；

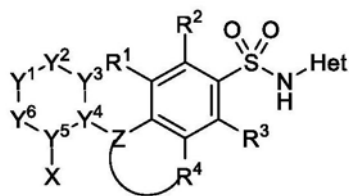
各 R^6 独立地选自氢、 C_2 - C_6 烷氧基烷基、 C_1 - C_6 烷基、苯甲基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基和苯基；或两个 R^6 基团连同两者连接的氮一起形成4至7元杂环；

各 R^7 独立地选自 C_1 - C_6 烷基；或两个 R^7 基团连同两者连接的氮一起形成4至7元杂环；

各 R^8 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 羟基烷基、羟基、卤代基、氰基、苯甲基和苯基；其中各苯甲基或苯基任选地被一个至三个各独立地选自以下各者的取代基取代： C_1 - C_6 烷基、氰基、卤代基和 C_1 - C_6 卤代烷基，或在相邻碳上的两个 R^8 一起形成双键；且 R^9 选自氢和 C_1 - C_6 烷基；或一个 R^8 或 R^9 连同另一个 R^8 或 R^9 和它们连接的原子一起形成3-8元稠合环、桥接环或螺环；且

W为抗衡离子；或其药学上可接受的盐。

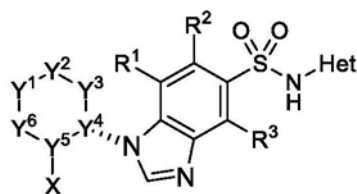
3. 如权利要求1或2所述的化合物,其为式Ia化合物:



Ia

其中R⁴和Z连同它们两者连接的苯环一起形成9或10元杂二环,或其药学上可接受的盐。

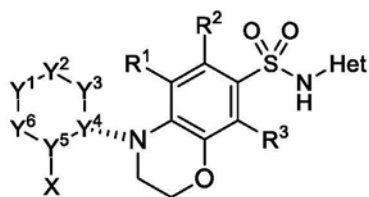
4. 如权利要求1或2所述的化合物,其为式Ib化合物:



Ib

或其药学上可接受的盐。

5. 如权利要求1或2所述的化合物,其为式Ic化合物:

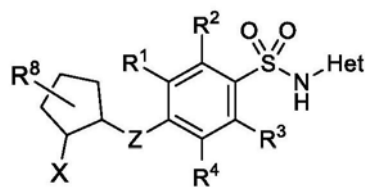


Ic

或其药学上可接受的盐。

6. 如权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中Y¹和Y²中的一者为-CH(R⁸)-且Y¹和Y²中的另一者为-CH₂-;R⁸不为H;Y³和Y⁶各为-CH₂-;且Y⁴和Y⁵各为-CH-;或其药学上可接受的盐。

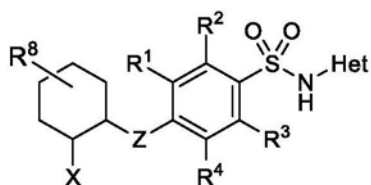
7. 如权利要求1或2所述的化合物,其为式Id化合物:



Id

或其药学上可接受的盐。

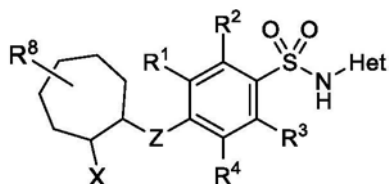
8. 如权利要求1或2所述的化合物,其为式Ie化合物:



Ie

或其药学上可接受的盐。

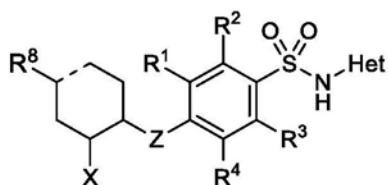
9. 如权利要求1或2所述的化合物, 其为式If化合物:



If

或其药学上可接受的盐。

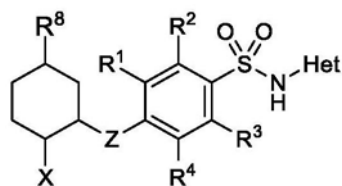
10. 如权利要求1或2所述的化合物, 其为式Ig化合物:



Ig

其中---为单键或双键; 或其药学上可接受的盐。

11. 如权利要求1或2所述的化合物, 其为式Ih化合物:



Ih

或其药学上可接受的盐。

12. 如权利要求6至11中任一项所述的化合物, 其中R⁸为三氟甲基或任选地被一个至三个各独立地选自以下各者的取代基取代的苯基: C₁-C₆烷基、氰基、卤代基和C₁-C₆卤代烷基; 或其药学上可接受的盐。

13. 如权利要求6至11中任一项所述的化合物, 其中R⁸为三氟甲基或3-三氟甲基苯基; 或其药学上可接受的盐。

14. 如权利要求6至11中任一项所述的化合物, 其中R⁸为任选地被一个至三个各独立地选自由以下各者组成的组的取代基R^x取代的苯基: C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-

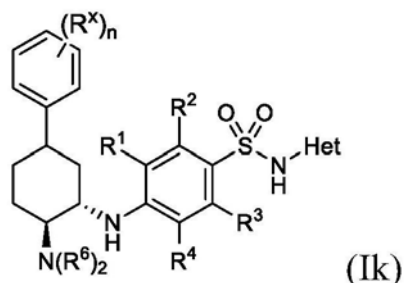
C₆卤代烷氧基、氰基、卤代基、羟基、C₃-C₆环烷氧基、C₃-C₆卤代环烷基、-S (C₁-C₆烷基)、-S (O) (C₁-C₆烷基)、-S (O)₂ (C₁-C₆烷基)、-NH₂-NH (C₁-C₆烷基)、-N (C₁-C₆烷基)₂、4-6元杂环和C₁-C₆卤代烷基；或其药学上可接受的盐。

15. 如权利要求6至11中任一项所述的化合物，其中R⁸为任选地被一个至三个各独立地选自以下各者组成的组的取代基R^x取代的苯基：C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、氰基、卤代基和C₁-C₆卤代烷基；或其药学上可接受的盐。

16. 如权利要求6至11中任一项所述的化合物，其中R⁸为任选地被一个至三个各独立地选自以下各者组成的组的取代基R^x取代的苯基：F、Cl、CN、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和C₁-C₆卤代烷氧基；或其药学上可接受的盐。

17. 如权利要求6至11中任一项所述的化合物，其中R⁸为任选地被一个至三个各独立地选自以下各者组成的组的取代基R^x取代的苯基：氟基、氯基、三氟甲基、丙基、环丙基和三氟甲氧基；或其药学上可接受的盐。

18. 如权利要求1或2所述的化合物，其为式 (Ik) 化合物：



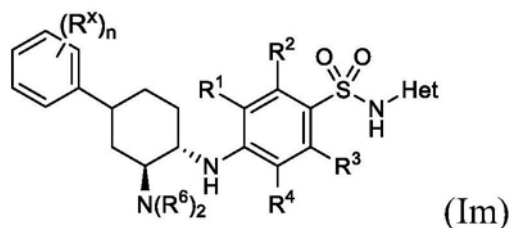
其中：

n为1、2或3；且

各R^x独立地选自以下各者组成的组：C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、氰基、卤代基、羟基、C₃-C₆环烷氧基、C₃-C₆卤代环烷基、-S (C₁-C₆烷基)、-S (O) (C₁-C₆烷基)、-S (O)₂ (C₁-C₆烷基)、-NH₂-NH (C₁-C₆烷基)、-N (C₁-C₆烷基)₂、4-6元杂环和C₁-C₆卤代烷基；

或其药学上可接受的盐。

19. 如权利要求1或2所述的化合物，其为式 (Im) 化合物：



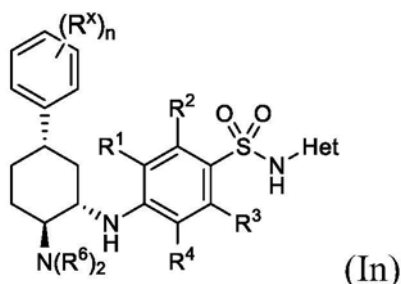
其中：

n为1、2或3；且

各R^x独立地选自以下各者组成的组：C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、氰基、卤代基、羟基、C₃-C₆环烷氧基、C₃-C₆卤代环烷基、-S (C₁-C₆烷基)、-S (O) (C₁-C₆烷基)、-S (O)₂ (C₁-C₆烷基)、-NH₂-NH (C₁-C₆烷基)、-N (C₁-C₆烷基)₂、4-6元杂环和C₁-C₆卤代烷基；

或其药学上可接受的盐。

20. 如权利要求1或2所述的化合物, 其为式(In)化合物:

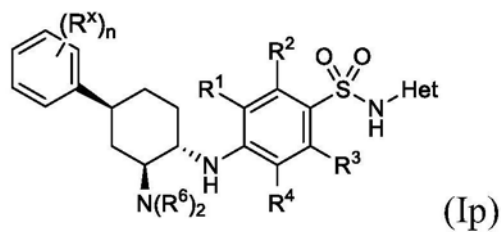


其中:

n为1、2或3; 且

各R^x独立地选自由以下各者组成的组: C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、氰基、卤代基、羟基、C₃-C₆环烷氧基、C₃-C₆卤代环烷基、-S(C₁-C₆烷基)、-S(O)(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-NH₂-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、4-6元杂环和C₁-C₆卤代烷基; 或其药学上可接受的盐。

21. 如权利要求1或2所述的化合物, 其为式(Ip)化合物:

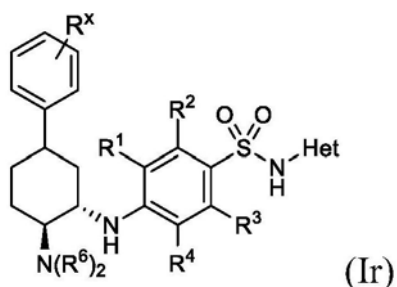


其中:

n为1、2或3; 且

各R^x独立地选自由以下各者组成的组: C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、氰基、卤代基、羟基、C₃-C₆环烷氧基、C₃-C₆卤代环烷基、-S(C₁-C₆烷基)、-S(O)(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-NH₂-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、4-6元杂环和C₁-C₆卤代烷基; 或其药学上可接受的盐

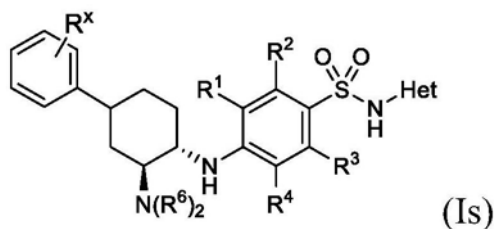
22. 如权利要求1或2所述的化合物, 其为式(Ir)化合物:



其中:

R^x选自由以下各者组成的组: C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、氰基、卤代基、羟基、C₃-C₆环烷氧基、C₃-C₆卤代环烷基、-S(C₁-C₆烷基)、-S(O)(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-NH₂-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、4-6元杂环和C₁-C₆卤代烷基; 或其药学上可接受的盐

23. 如权利要求1或2所述的化合物,其为式(Is)化合物:



其中:

R^x 选自由以下各者组成的组: C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、氰基、卤代基、羟基、 C_3 - C_6 环烷氧基、 C_3 - C_6 卤代环烷基、-S(C_1 - C_6 烷基)、-S(O)(C_1 - C_6 烷基)、-S(O)₂(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、4-6元杂环和 C_1 - C_6 卤代烷基;或其药学上可接受的盐。

24. 如权利要求18至23中任一项所述的化合物,其中各 R^x 独立地选自由以下各者组成的组: C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、氰基、卤代基和 C_1 - C_6 卤代烷基;或其药学上可接受的盐。

25. 如权利要求18至23中任一项所述的化合物,其中各 R^x 独立地选自由以下各者组成的组:F、Cl、CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和 C_1 - C_6 卤代烷氧基;或其药学上可接受的盐。

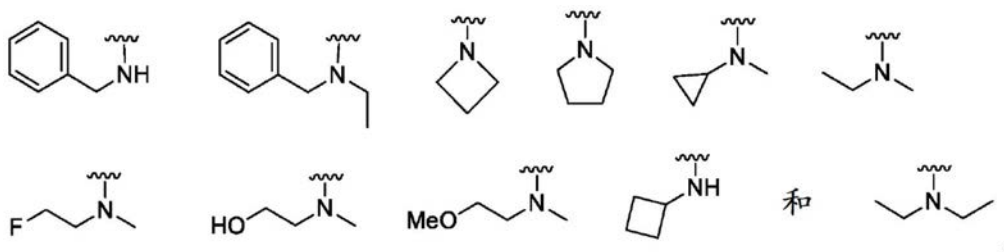
26. 如权利要求18至23中任一项所述的化合物,其中各 R^x 独立地选自由以下各者组成的组:氟基、氯基、三氟甲基、丙基、环丙基和三氟甲氧基;或其药学上可接受的盐。

27. 如权利要求18至23中任一项所述的化合物,其中各 R^x 独立地选自F和CF₃;或其药学上可接受的盐。

28. 如权利要求1至17中任一项所述的化合物,其中X为-N(R^6)₂且各 R^6 独立地选自氢、 C_2 - C_6 烷氧基烷基、 C_1 - C_6 烷基、苯甲基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基和 C_1 - C_6 羟基烷基;或其药学上可接受的盐。

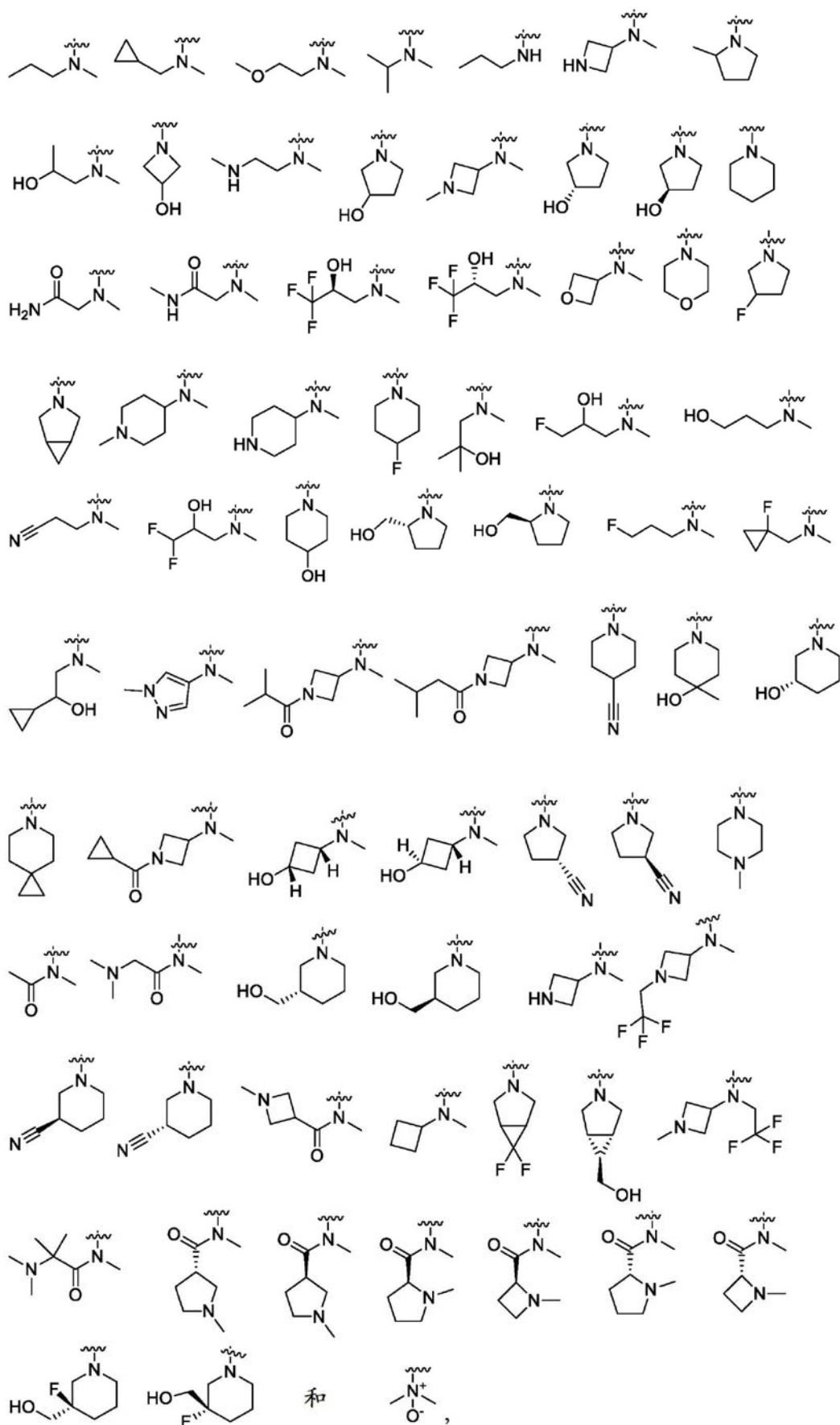
29. 如权利要求1至17中任一项所述的化合物,其中X为-N(R^6)₂且两个 R^6 基团连同两者连接的氮一起形成4至7元杂环;或其药学上可接受的盐。

30. 如权利要求1至17中任一项所述的化合物,其中X选自由以下各者组成的组:-NH₂、-NHMe、-N(Me)₂、-NHEt、-NMeEt、-N⁺(Me)₃、

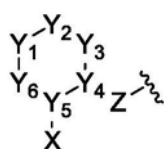


或其药学上可接受的盐。

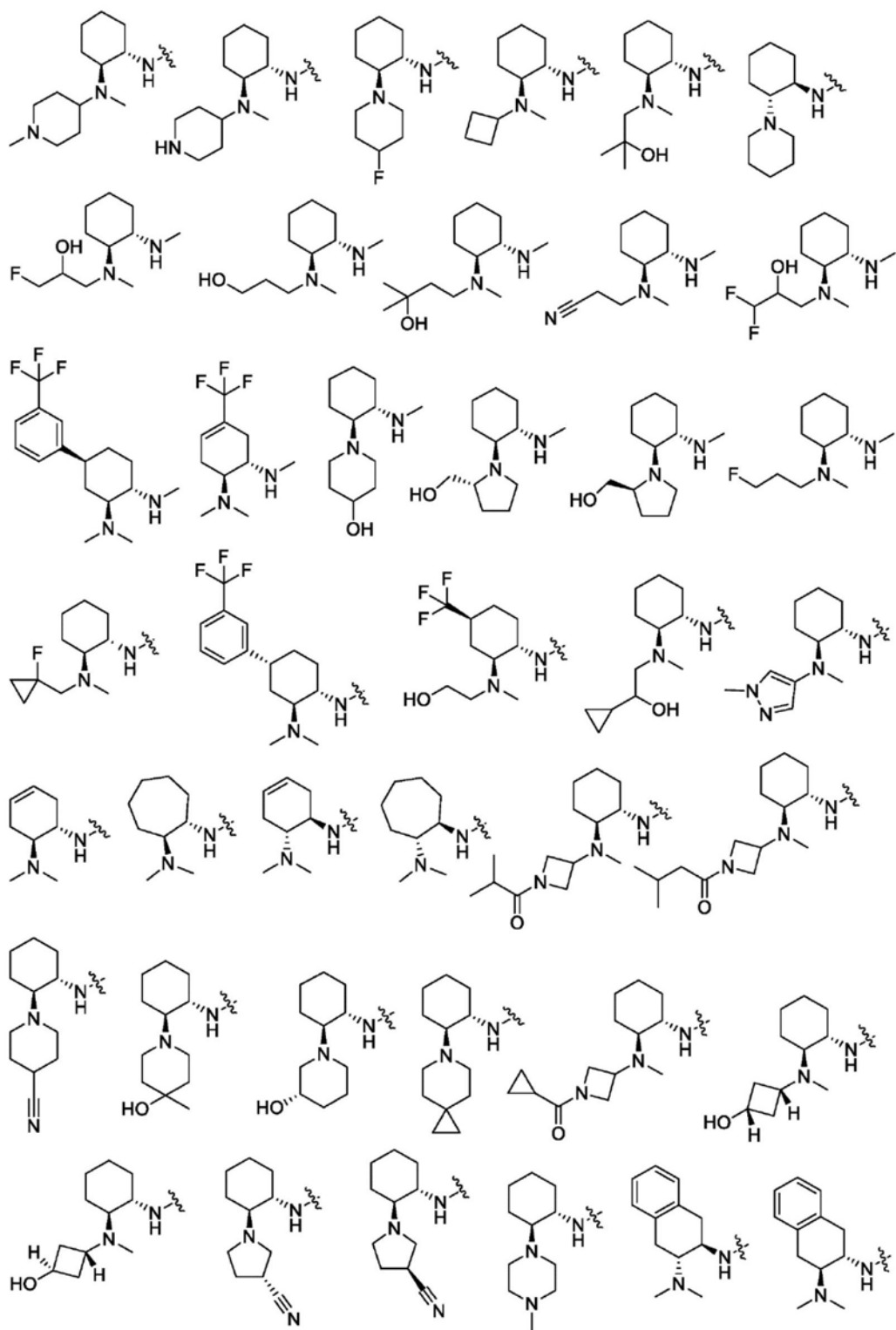
31. 如权利要求1和3至17中任一项所述的化合物,其中X选自由以下各者组成的组:

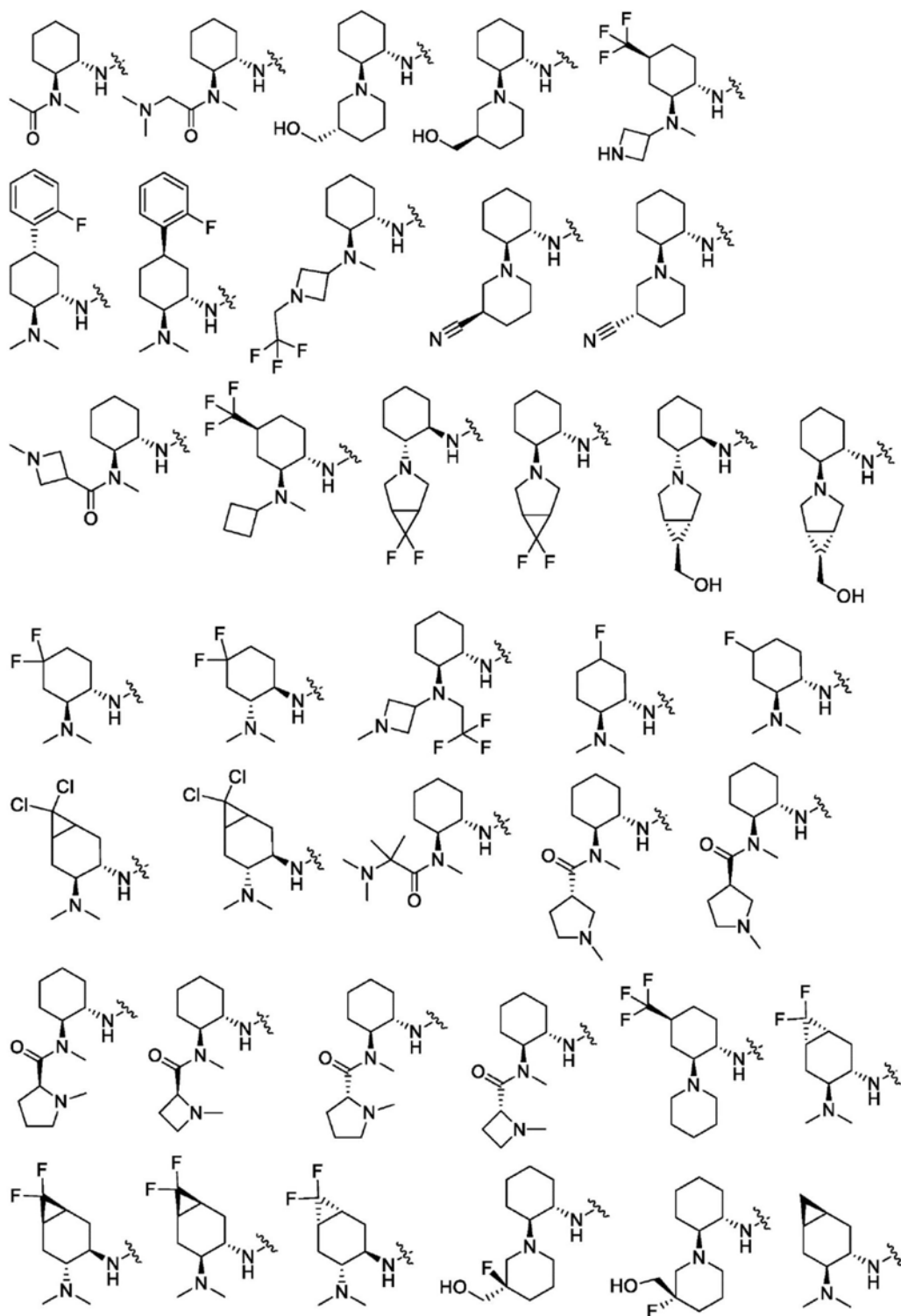


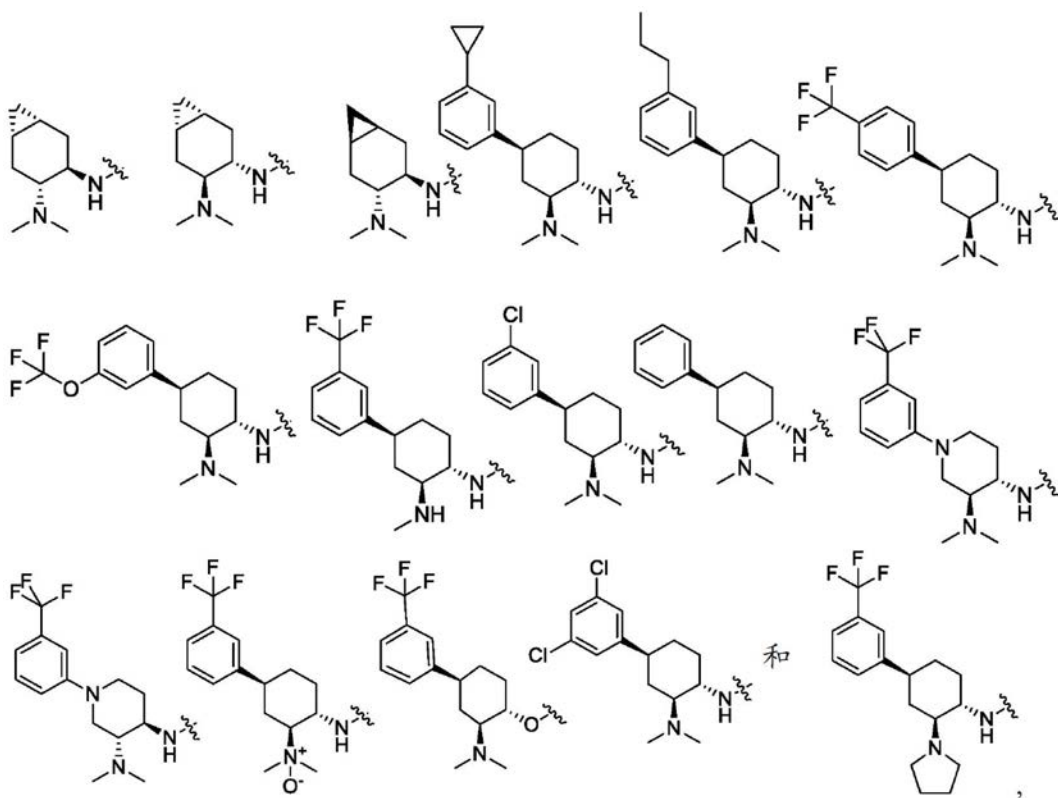
32. 如权利要求1至31中任一项所述的化合物,其中 R^1 为H;或其药学上可接受的盐。
33. 如权利要求1至32中任一项所述的化合物,其中 R^2 选自氢和卤代基;或其药学上可接受的盐。
34. 如权利要求1至32中任一项所述的化合物,其中 R^2 选自氢和氟基;或其药学上可接受的盐。
35. 如权利要求1至34中任一项所述的化合物,其中 R^3 为氢;或其药学上可接受的盐。
36. 如权利要求1、2和6至35中任一项所述的化合物,其中 R^4 选自氟基、氯基、溴基、环丙基和三氟甲基;或其药学上可接受的盐。
37. 如权利要求1、2和6至35中任一项所述的化合物,其中 R^4 选自氢、氟基、氯基、溴基、环丙基、环丁基、羟基、甲氧基和三氟甲基;或其药学上可接受的盐。
38. 如权利要求1、2和6至35中任一项所述的化合物,其中 R^4 为氯基;或其药学上可接受的盐。
39. 如权利要求1至38中任一项所述的化合物,其中Het为任选地被一个至三个各独立地选自以下各者的取代基取代的5元杂芳基: C_1 - C_6 烷基、氰基、卤代基和 C_1 - C_6 卤代烷基;或其药学上可接受的盐。
40. 如权利要求1至38中任一项所述的化合物,其中Het为任选地被一个至三个各独立地选自以下各者的取代基取代的6元杂芳基: C_1 - C_6 烷基、氰基、卤代基和 C_1 - C_6 卤代烷基;或其药学上可接受的盐。
41. 如权利要求1至38中任一项所述的化合物,其中Het选自由以下各者组成的组:噻唑、嘧啶、噁唑和噻二唑,各任选地被1、2或3个独立地选自由以下各者组成的组的取代基取代: C_1 - C_6 烷基、氰基、卤代基和 C_1 - C_6 卤代烷基;或其药学上可接受的盐。
42. 如权利要求1至38中任一项所述的化合物,其中Het选自由以下各者组成的组:1,3-噻唑-2-基、嘧啶-4-基、e,1,2-噁唑-3-基和1,2,4-噻二唑-5-基;或其药学上可接受的盐。
43. 如权利要求1或2所述的化合物,其中基团



选自由以下各者组成的组:

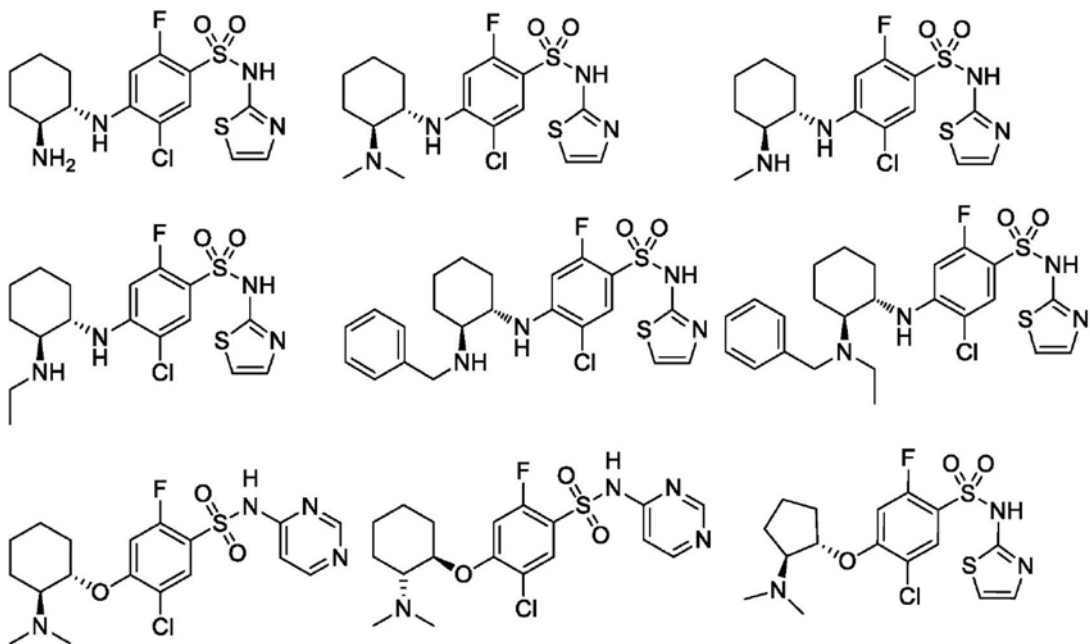


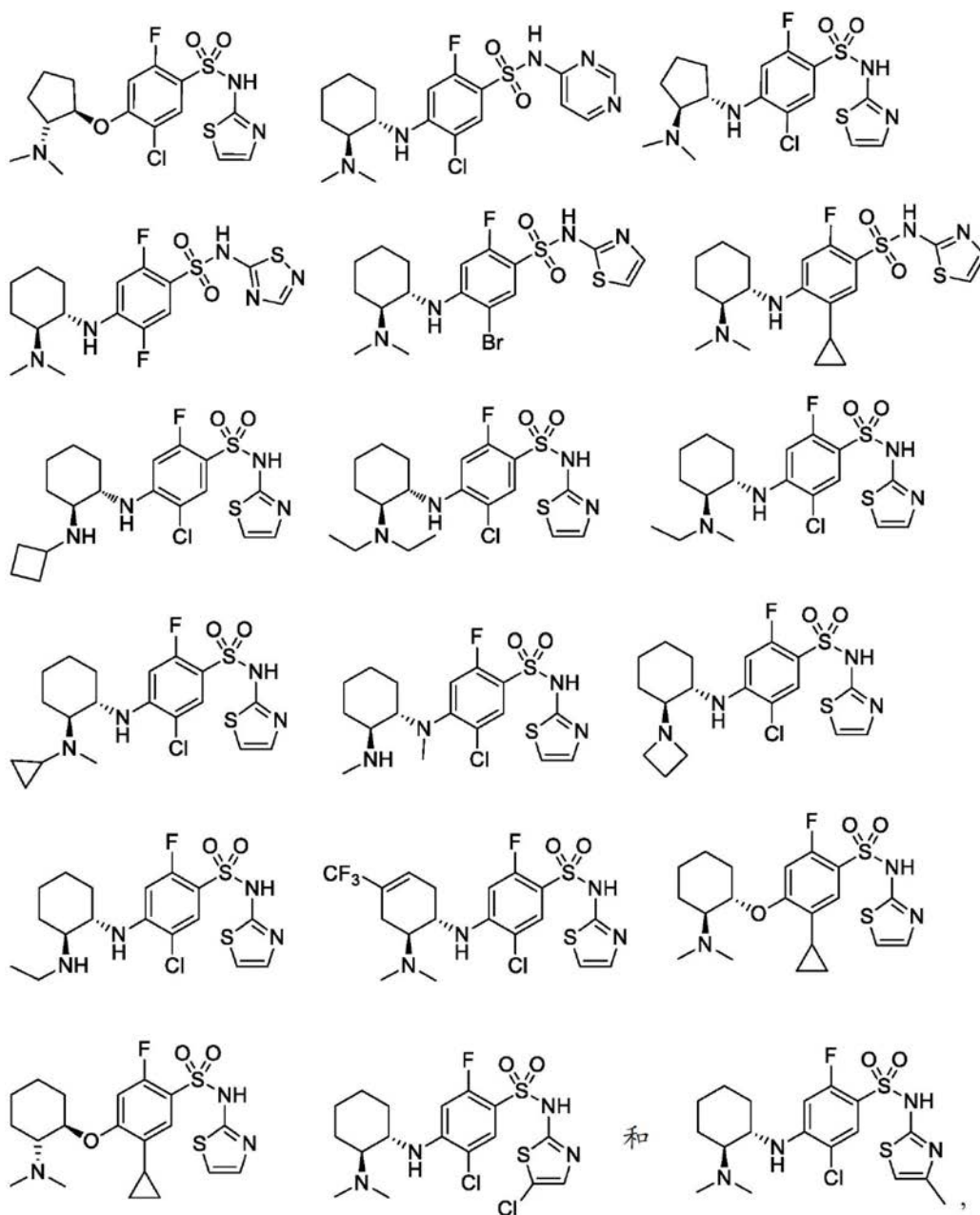




或其药学上可接受的盐。

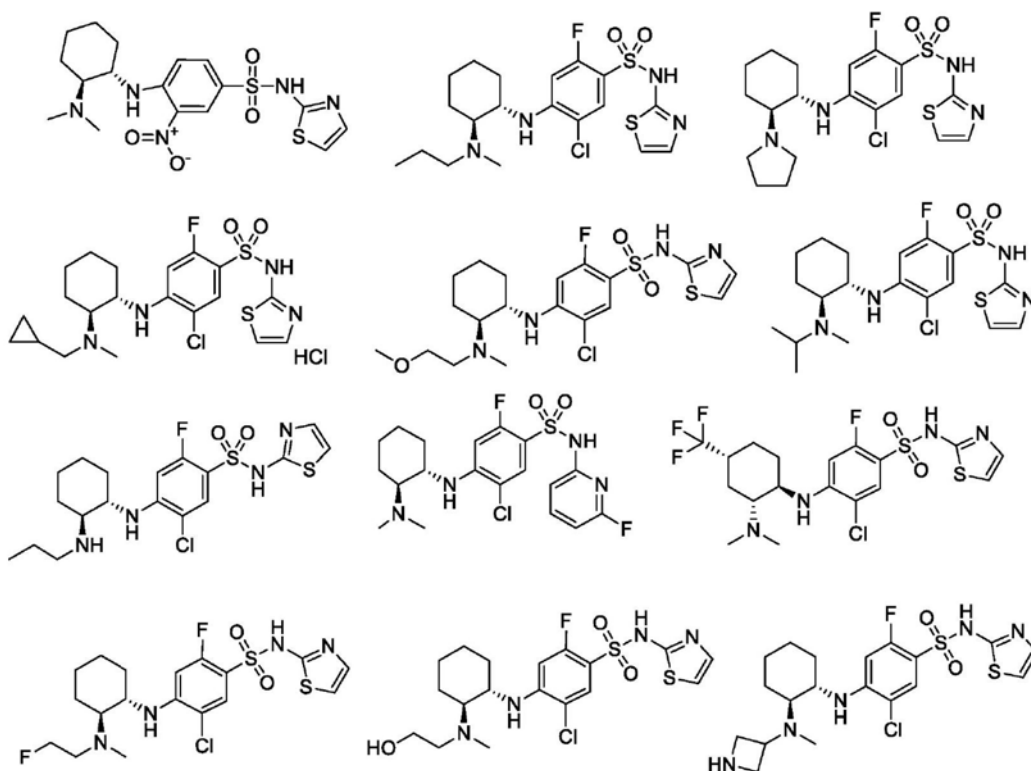
45. 如权利要求1所述的化合物,其选自由以下各者组成的组:

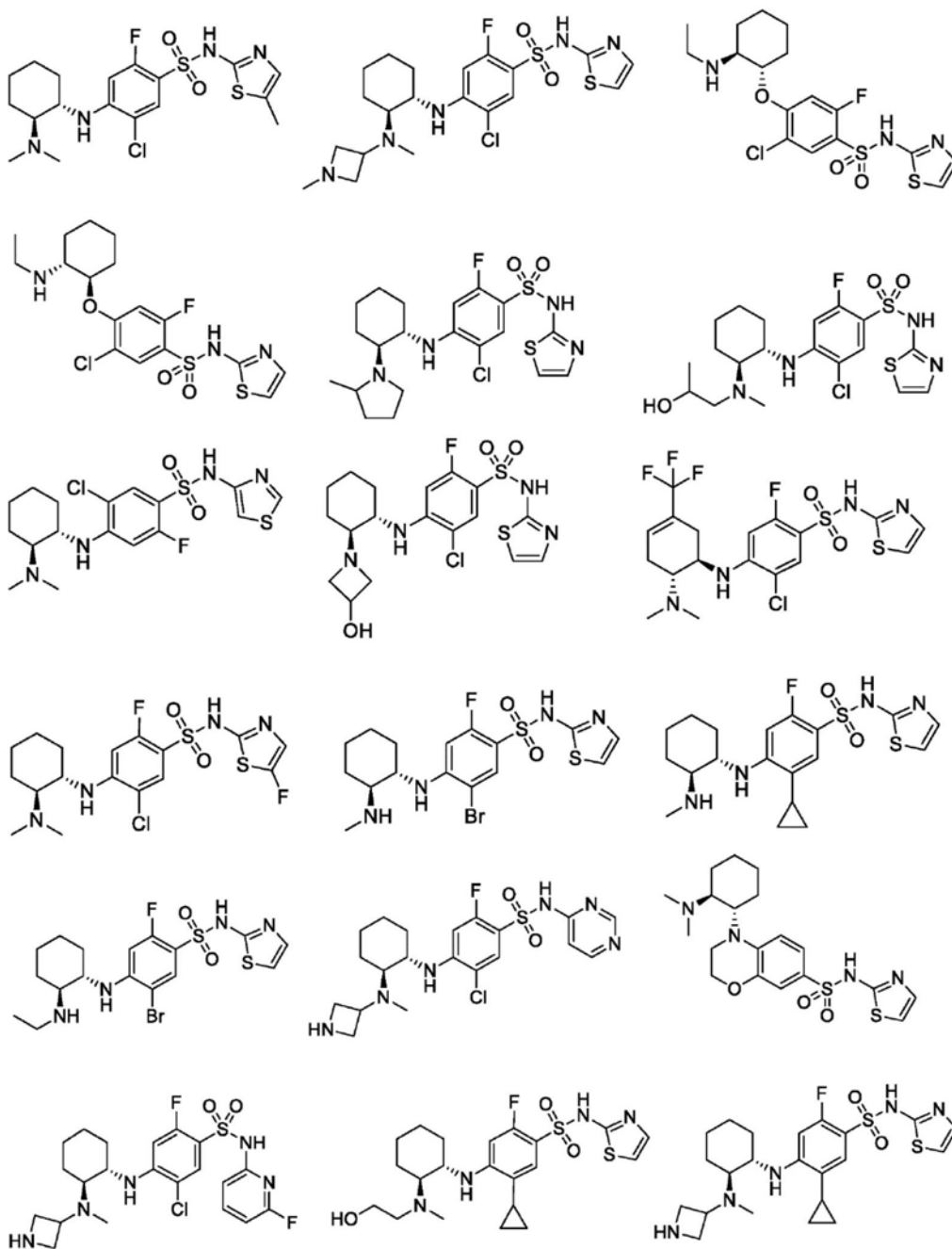


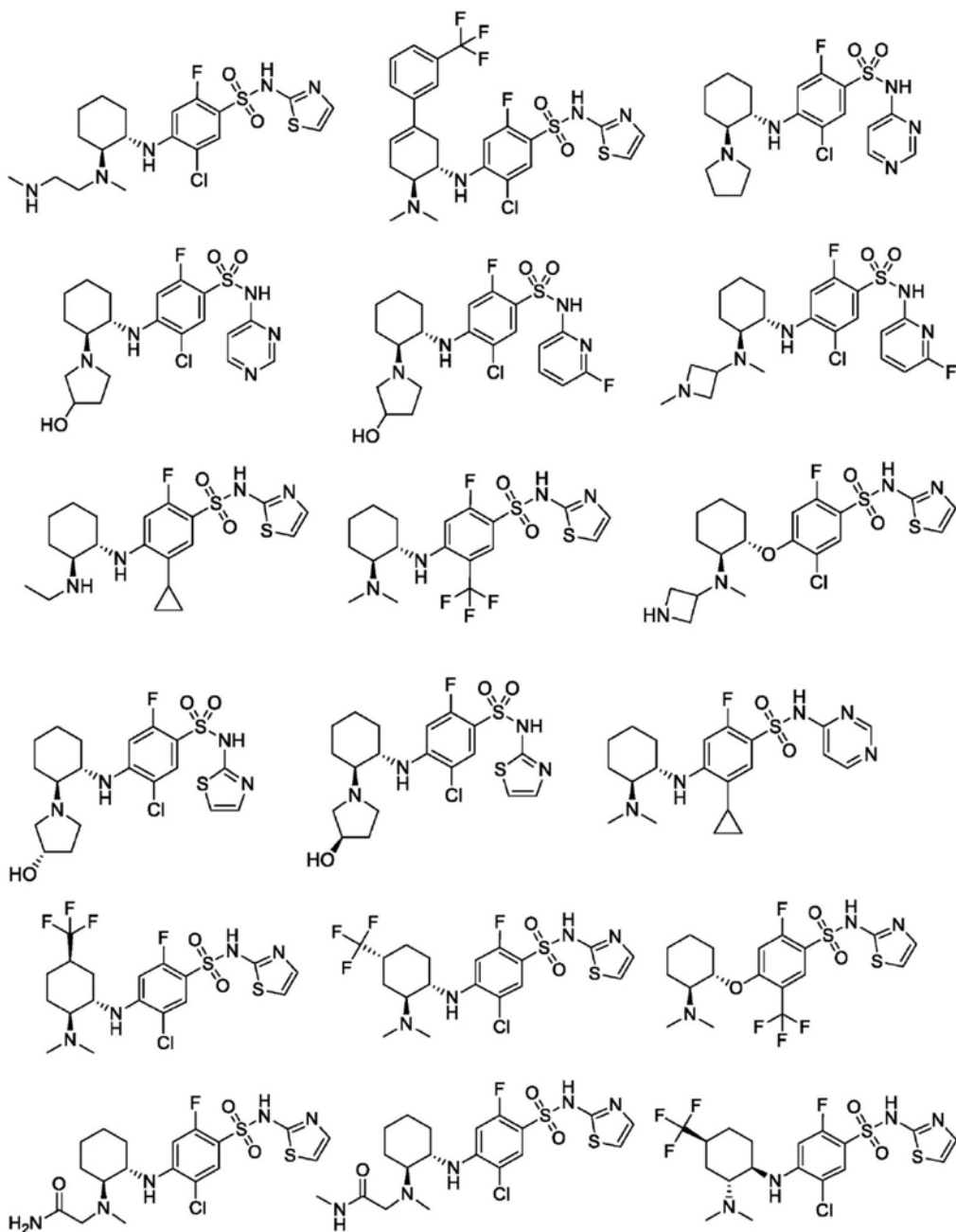


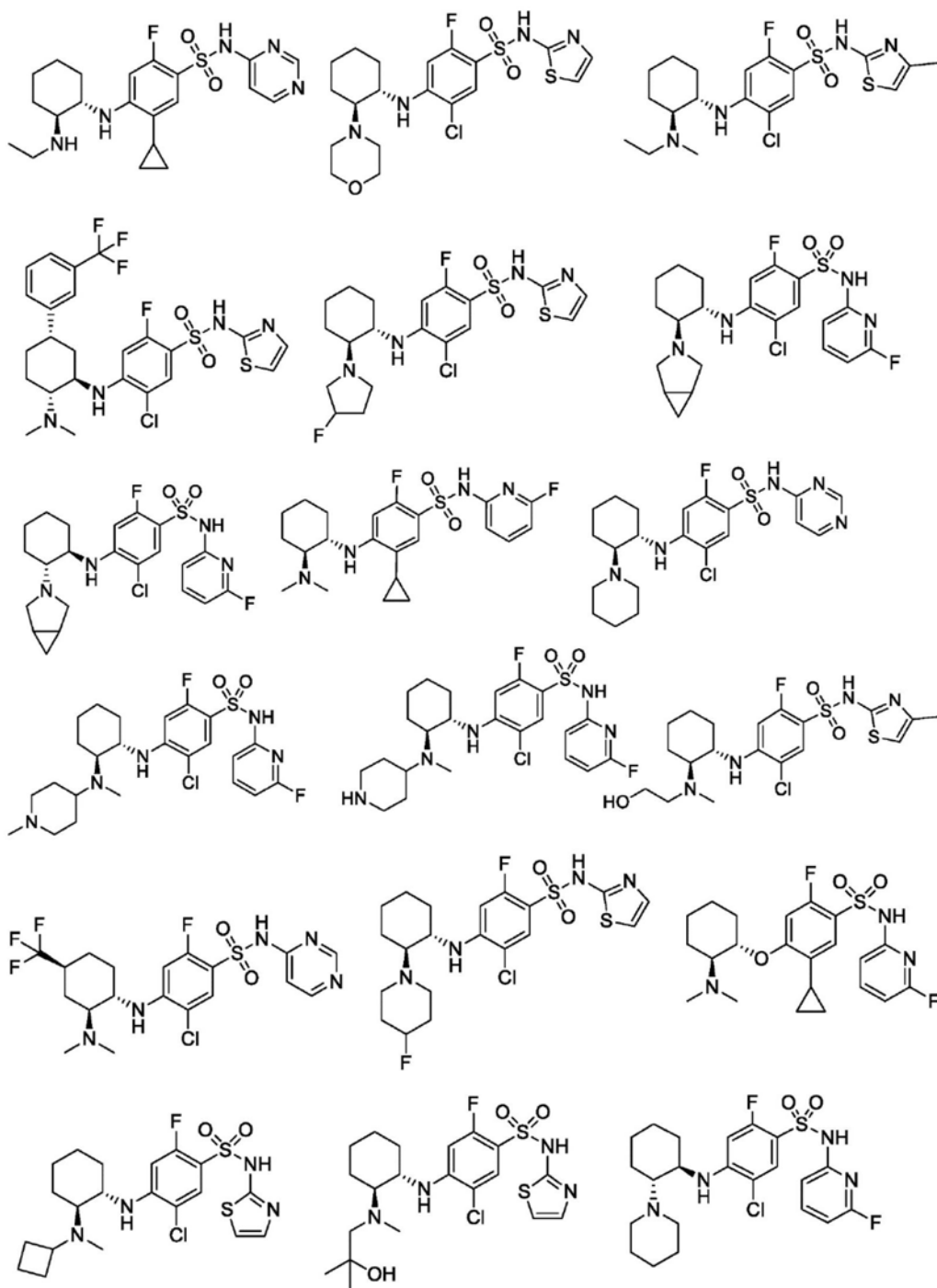
或其药学上可接受的盐。

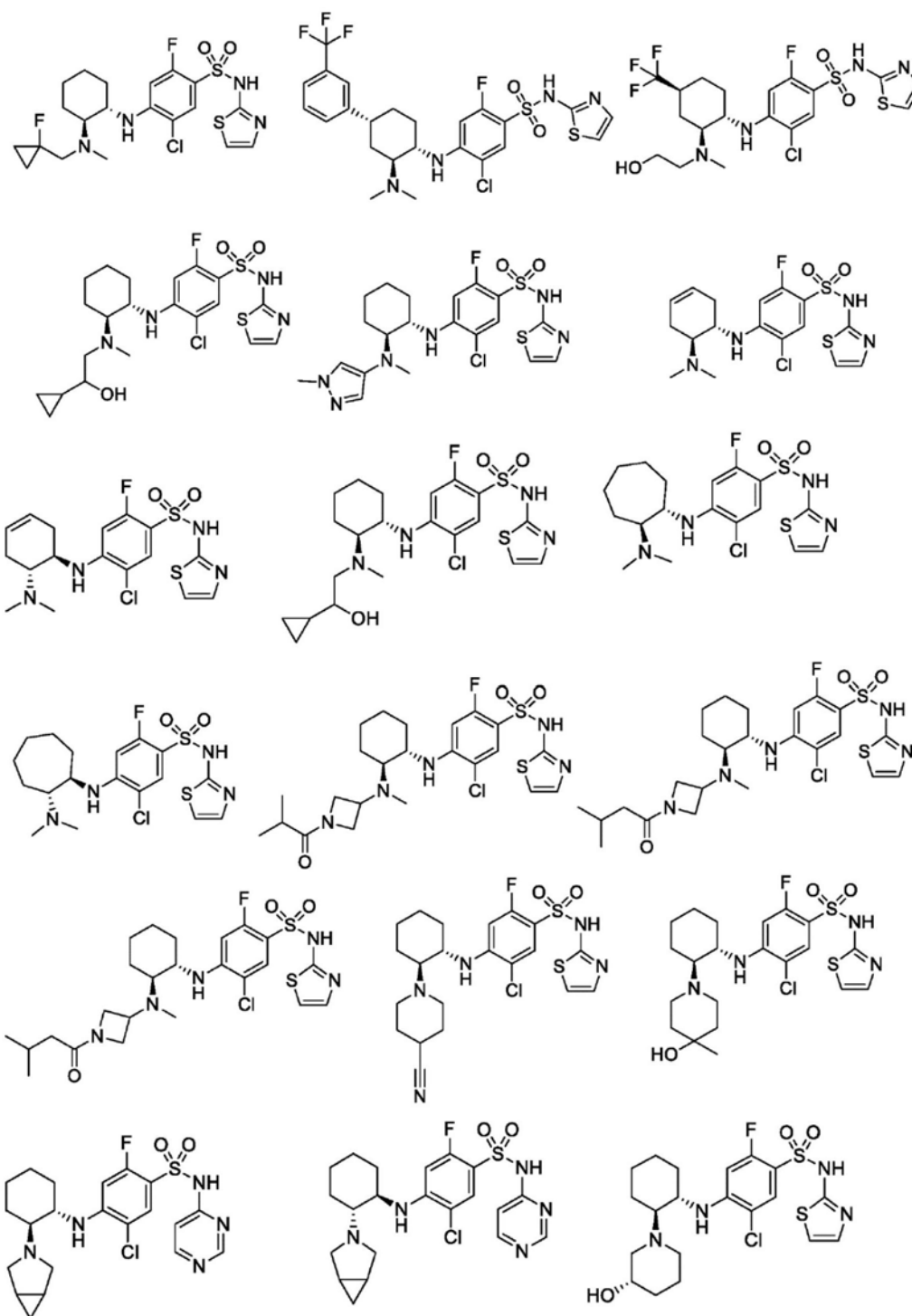
47. 如权利要求1所述的化合物,其选自由以下各者组成的组:

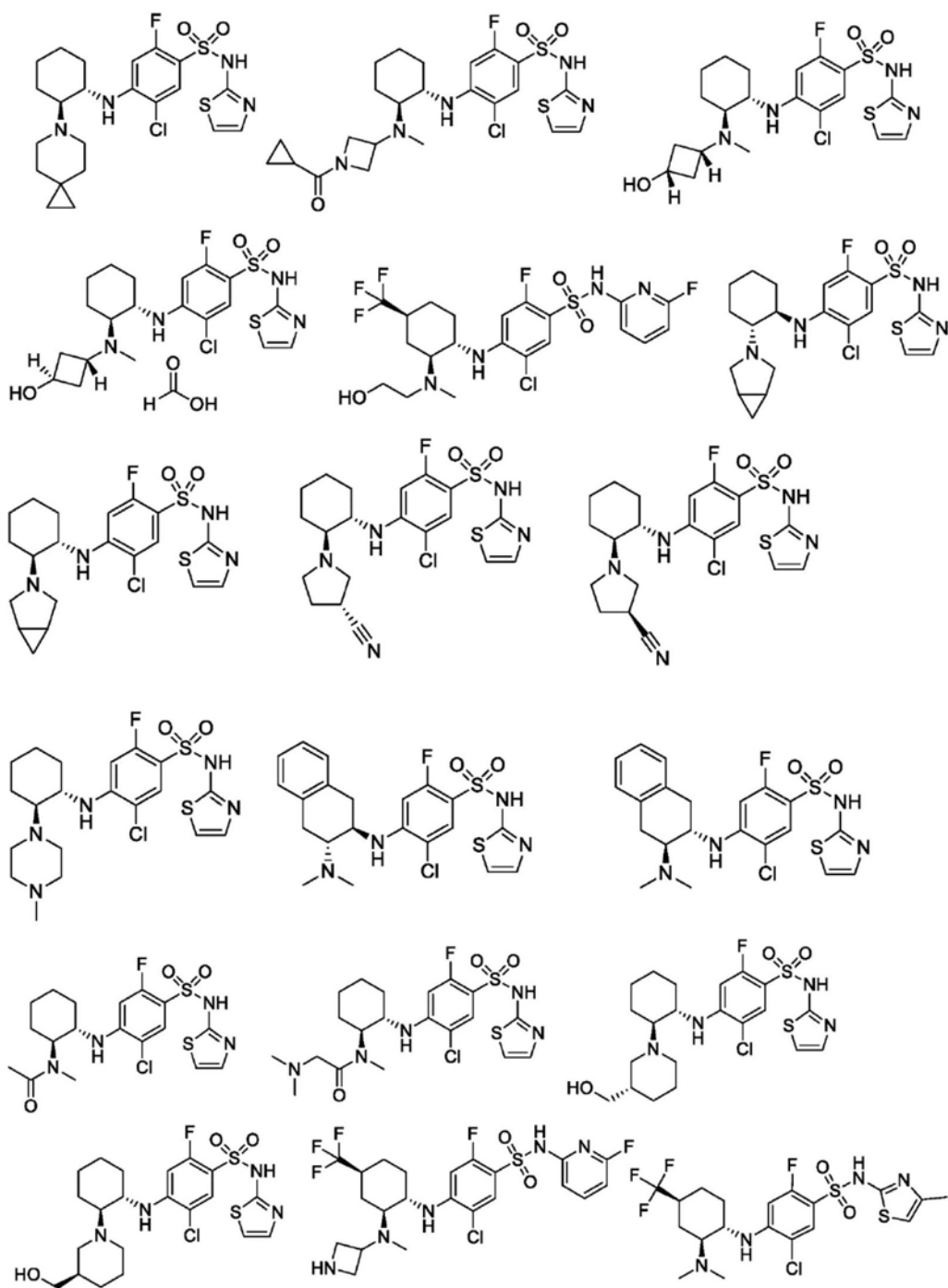


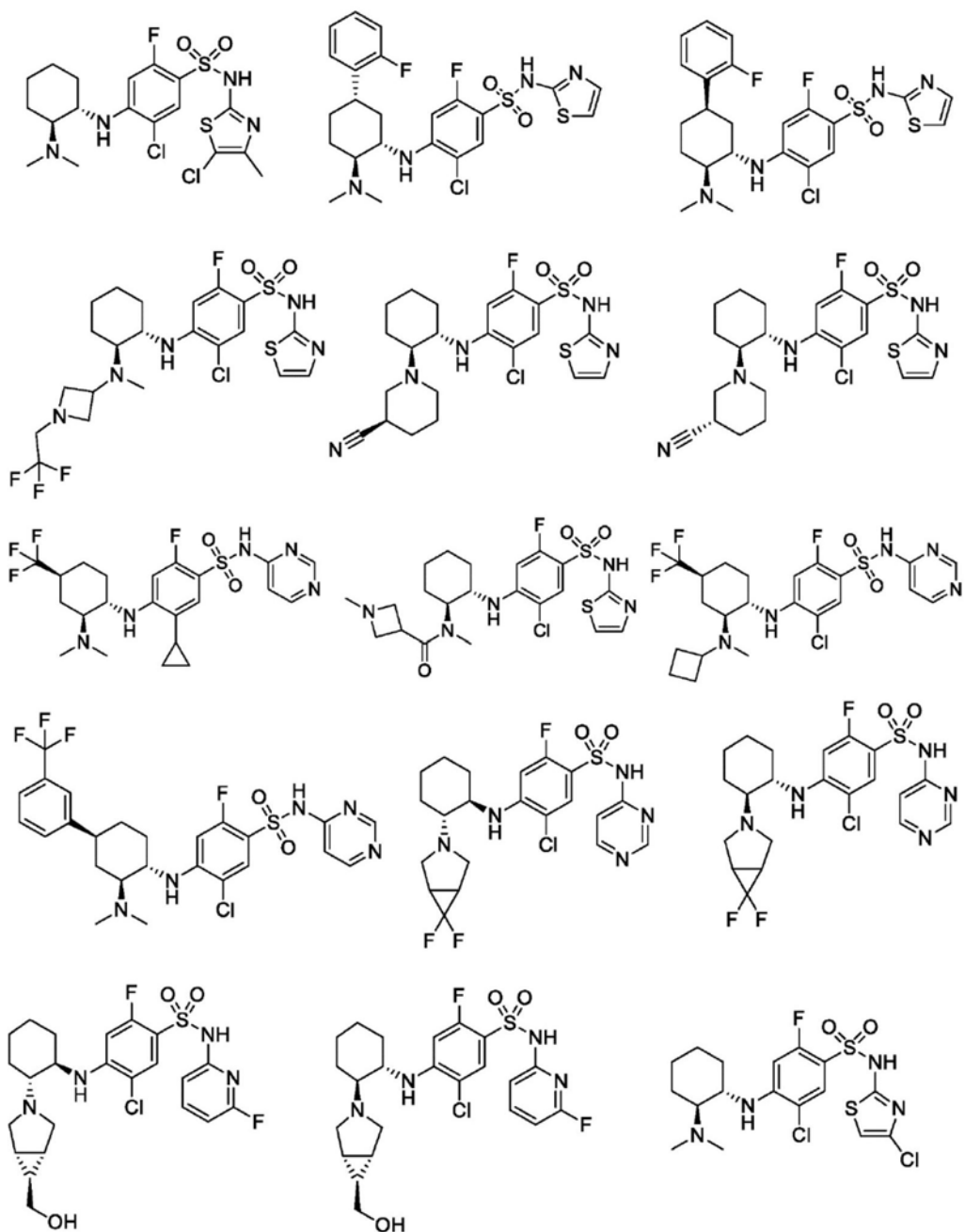


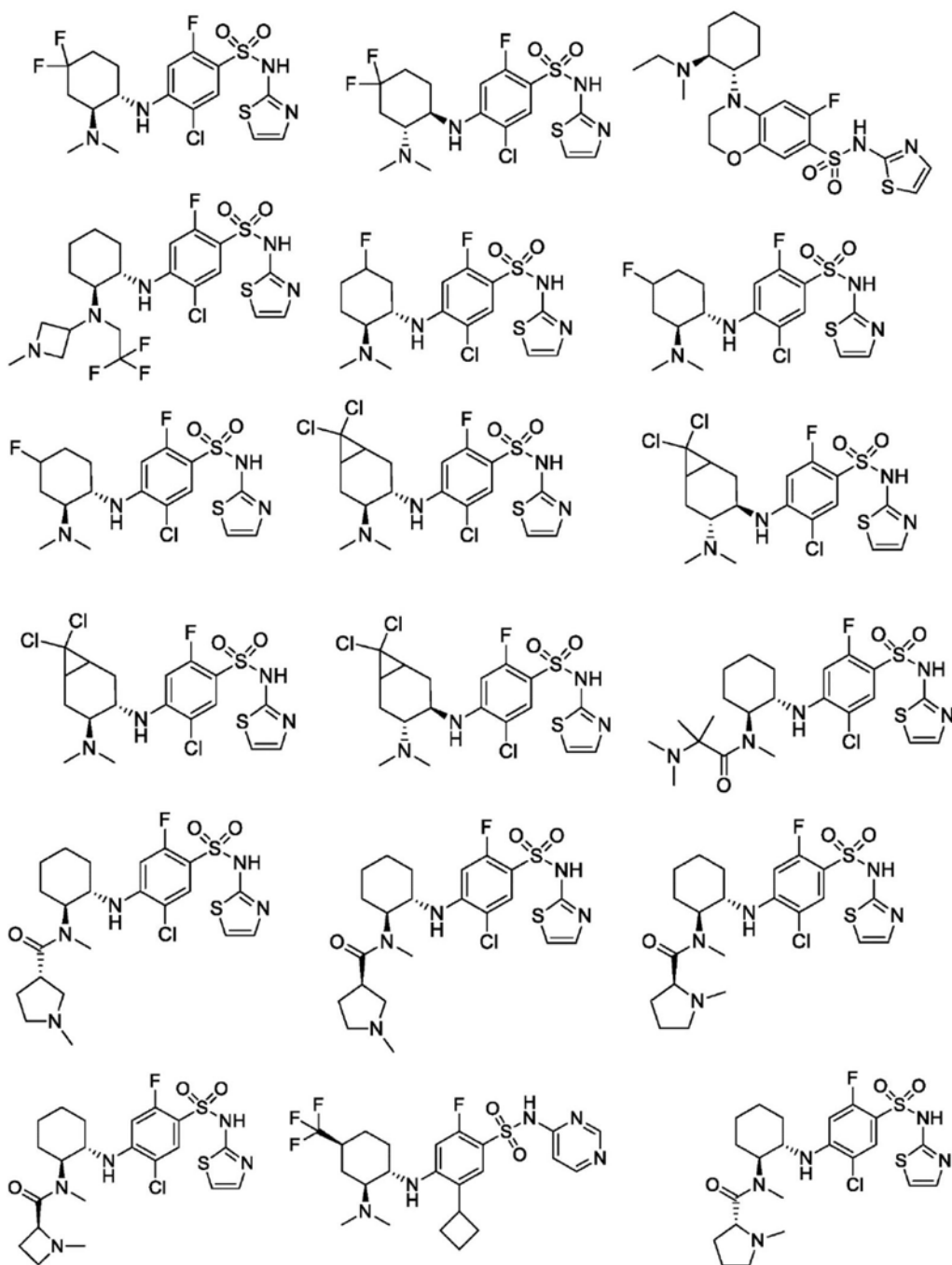


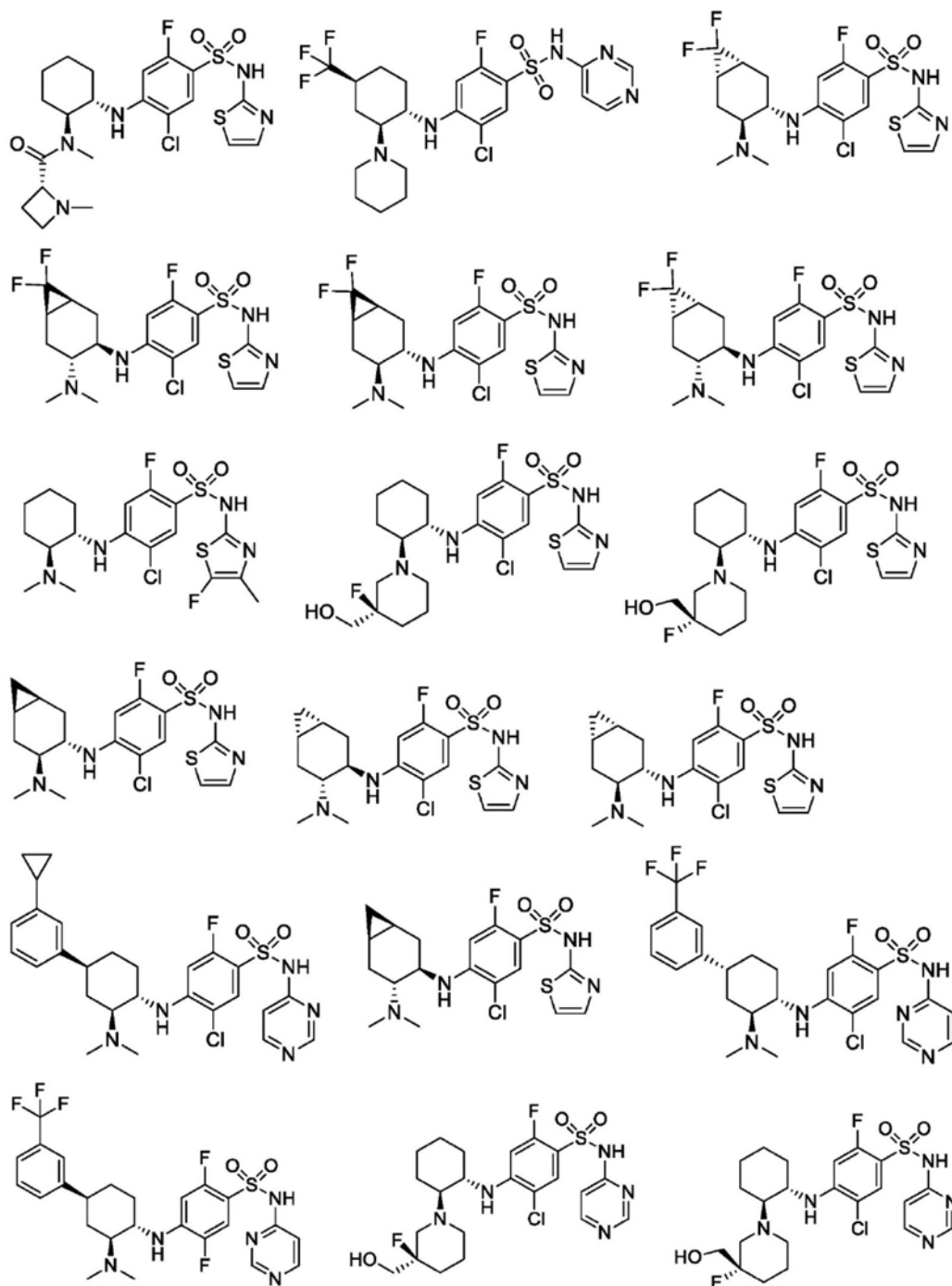


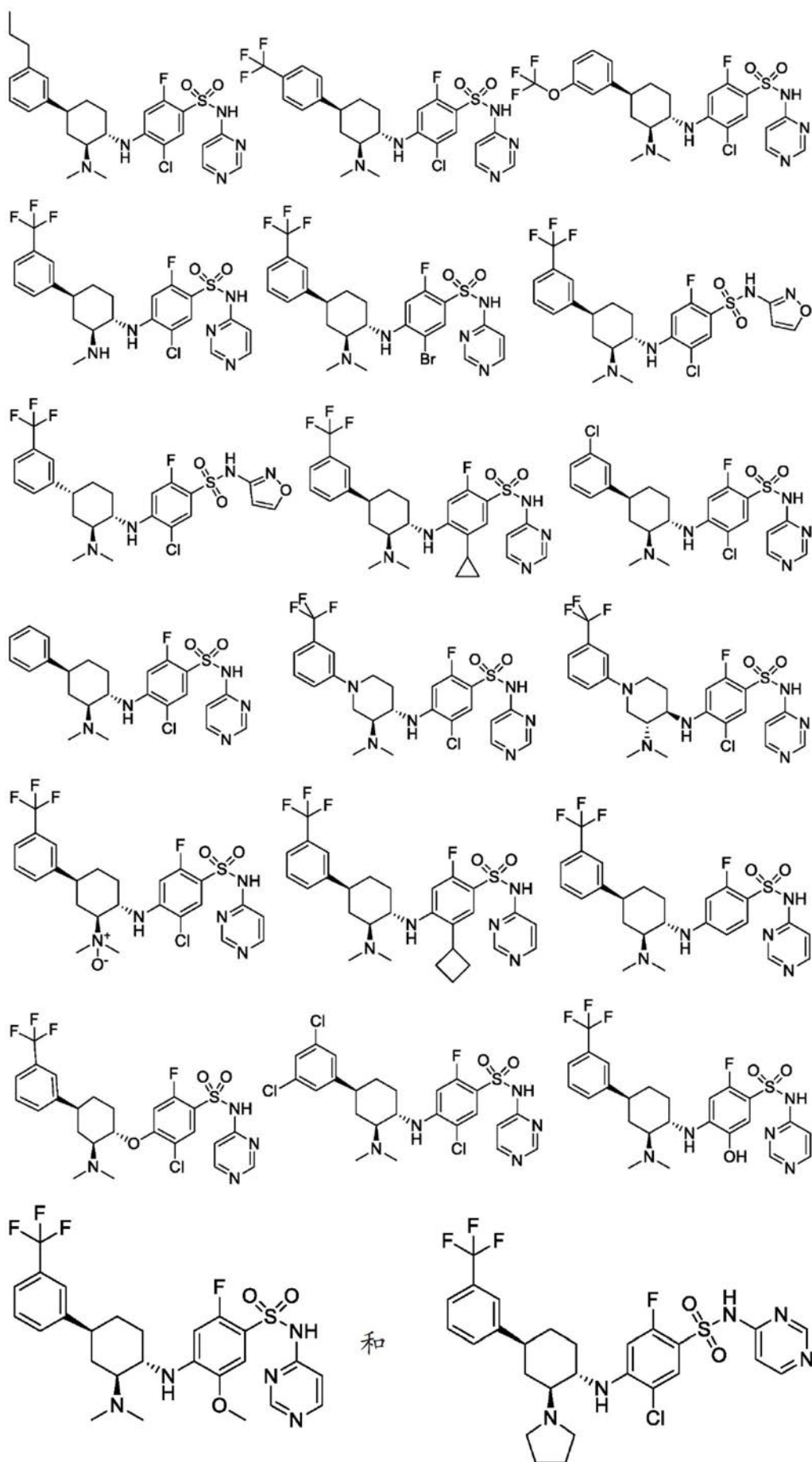












或其药学上可接受的盐。

48. 一种药物组合物,其包含如权利要求1至47中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

49. 一种治疗哺乳动物的疾病或病状的方法,所述疾病或病状选自由以下各者组成的组:疼痛、抑郁症、心血管疾病、呼吸道疾病和精神性疾病及其组合,其中所述方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的如权利要求1至47中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

50. 如权利要求49所述的方法,其中所述疾病或病状选自由以下各者组成的组:急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、炎性疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、内脏疼痛、癌症疼痛、化学疗法疼痛、创伤疼痛、手术疼痛、手术后疼痛、分娩疼痛、阵痛、神经性膀胱功能障碍、溃疡性结肠炎、持续性疼痛、周围介导性疼痛、中枢介导性疼痛、慢性头痛、偏头痛、窦性头痛、紧张性头痛、幻肢痛、牙痛、周围神经损伤或其组合。

51. 如权利要求49所述的方法,其中所述疾病或病状选自由以下各者组成的组:与HIV有关的疼痛、HIV治疗诱发的神经病变、三叉神经痛、疱疹后神经痛、急性疼痛、热敏感性、肉样瘤病、肠易激综合征、克罗恩氏病、与多发性硬化(MS)有关的疼痛、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、糖尿病性神经病变、周围神经病变、关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、动脉粥样硬化、发作性肌张力障碍、肌无力综合征、肌强直、恶性高热、囊性纤维化、假多醛固酮症、横纹肌溶解、甲状腺功能减退、两极型抑郁症、焦虑、精神分裂症、钠通道毒素相关疾病、家族性红斑性肢痛症、原发性红斑性肢痛症、家族性直肠痛、癌症、癫痫症、部分和全身强直性发作、不宁腿综合征、心律失常、纤维肌痛、在中风或神经创伤引起的局部缺血状况下的神经保护、过速性心律失常、心房纤维性颤动和心室纤维性颤动。

52. 一种治疗哺乳动物的疼痛的方法,其是通过抑制穿过所述哺乳动物的电压依赖性钠通道的离子通量来实施,其中所述方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的如权利要求1至47中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

53. 一种降低穿过哺乳动物细胞中的电压依赖性钠通道的离子通量的方法,其中所述方法包括使所述细胞与如权利要求1至47中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐接触。

54. 一种治疗哺乳动物的瘙痒症的方法,其中所述方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的如权利要求1至47中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

55. 一种如权利要求1至47中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制造用于治疗选自由疼痛、抑郁症、心血管疾病、呼吸道疾病和精神性疾病或其组合组成的组的疾病和病症的药剂。

56. 如以上所述的本发明。

治疗性化合物及其使用方法

[0001] 本发明涉及可用于哺乳动物中的疗法的有机化合物,且具体来说涉及钠通道(例如NaV1.7)的抑制剂,其可用于治疗钠通道介导的疾病或病状,诸如疼痛,以及与钠通道调节有关的其它疾病和病状。

[0002] 电压闸控性钠通道为在神经、肌肉及其它电激发细胞中启动动作电位的横跨膜蛋白质且为正常感觉、情绪、思维和运动的必要成分(Catterall,W.A.,Nature (2001),第409卷,第988-990页)。这些通道由与辅助β亚基缔合的经高度加工的α亚基组成。成孔α亚基对于通道功能而言是足够的,但通道闸控的动力学和电压依赖性部分由β亚基调节(Goldin等人,Neuron (2000),第28卷,第365-368页)。电生理学记录、生化纯化和分子克隆已鉴别出十个不同钠通道α亚基和四个β亚基(Yu,F.H.等人,Sci.STKE (2004),253;和Yu,F.H.等人,Neurosci. (2003),20:7577-85)。

[0003] 已广泛地研究蛋白质的钠通道家族且显示其与许多重要身体功能相关。此领域中的研究已鉴别出α亚基的变体,所述变体引起通道功能和活性的重大改变,最终导致重大病理生理学病状。此家族蛋白质的成员表示为NaV1.1至NaV1.9。

[0004] NaV1.7为一种对河豚毒素敏感的电压闸控性钠通道,其由基因SCN9A编码。人NaV1.7首先从神经内分泌细胞克隆(Klugbauer,N.等人,1995EMBO J.,14(6):1084-90.)且大鼠NaV1.7自嗜铬细胞瘤PC12细胞株(Toledo-Aral,J.J.等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA (1997),94:1527-1532)和从大鼠脊神经后根神经节(Sangameswaran,L.等人,(1997),J.Biol.Chem.,272(23):14805-9)克隆。NaV1.7主要在周围神经系统,尤其是伤害感受器和嗅觉神经元和交感神经元中表达。NaV1.7的抑制或阻断已展示产生止痛活性。主要感受伤害的感觉神经元子集中NaV1.7表达的敲除产生耐发性疼痛性(Nassar等人,op.cit.)。同样,人功能缺失型突变引起先天性痛觉丧失(CIP),其中个体耐发性疼痛与神经性疼痛(Cox,J.J.等人,Nature (2006);444:894-898;Goldberg,Y.P.等人,Clin.Genet. (2007);71:311-319)。相反地,已在两种人遗传性疼痛病状原发性红斑性肢痛症和家族性直肠痛中建立NaV1.7的功能获得型突变(Yang,Y.等人,J.Med.Genet. (2004),41(3):171-4)。另外,对通道闸控的时间和电压依赖性具有非常微妙影响的单核苷酸多态性(R1150W)对疼痛感觉具有很大作用(Estacion,M.等人,2009.Ann Neurol 66:862-6;Reimann,F.等人,Proc Natl Acad Sci U S A (2010),107:5148-53)。具有多种疼痛病状的患者中的约10%具有使对疼痛的敏感性更大的等位基因,因此更可能对NaV1.7的阻断起反应。因为NaV1.7在感觉神经元与交感神经元中表达,所以可预期疼痛感觉增强将伴随有心血管异常,诸如高血压,但尚未报导相关性。因此,CIP突变与SNP分析均表明与自主神经功能的波动相比,人疼痛反应对NaV1.7电流变化更敏感。

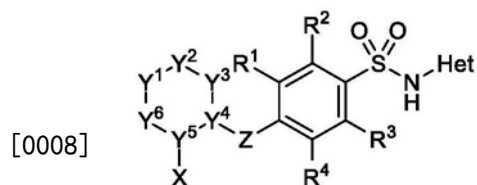
[0005] 已证明钠通道阻断剂可用于治疗疼痛(参见例如Wood,J.N.等人,J.Neurobiol. (2004),61(1),55-71)。遗传学和功能研究已提供证据支持NaV1.7作为哺乳动物中疼痛信号传导的重要促进因子的活性。(参见Hajj等人,Nature Reviews Neuroscience;2013,第14卷,49-62;和Lee等人,Cell;2014,第157卷;1-12)。目前,临床中当前存在有限数目的有效治疗疼痛且不良副作用最少的钠通道阻断剂。因此,仍然需要可提供更大治疗指数用于

治疗的选择性电压闸控性钠通道调节剂(例如NaV1.7调节剂)。

发明内容

[0006] 在一个方面,本发明提供可用于治疗疼痛的具有钠通道阻断活性的新颖化合物。

[0007] 在第一实施方案(实施方案1;缩写为“E1”)中,本发明提供式I化合物:



I

[0009] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0010] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、氰基、 C_3 - C_6 环烷基、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、硝基和卤代基,其中任何 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_6 环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下各者的基团取代:卤代基、氰基、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基和苯基;且Z选自 $-N(R^5)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 和 $-S(O)_2-$;

[0011] 或

[0012] R^1 、 R^2 和 R^3 各独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、氰基、卤代基和 C_1 - C_6 卤代烷基;且 R^4 和Z连同它们两者连接的苯环一起形成9或10元杂二环;

[0013] Het为任选地被一个至三个各独立地选自以下各者的取代基取代的5或6元杂芳基: C_1 - C_6 烷基、氰基、卤代基和 C_1 - C_6 卤代烷基;

[0014] X选自 $-N(R^6)_2$ 和 $-N(R^7)_3^+W$,及其胺氧化物;

[0015] Y^1 为 $-C(R^8)_2-$;且 Y^2 选自 $-(C(R^8)_2)_n-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(R^8)_2-N(R^9)-$ 、 $-N(R^9)-C(R^8)_2-$ 、 $-C(R^8)_2-O-$ 和 $-O-C(R^8)_2-$;

[0016] 或

[0017] Y^1 选自 $-N(R^9)-$ 和 $-O-$;且 Y^2 为 $-(C(R^8)_2)_n-$;

[0018] n选自0、1和2;

[0019] Y^3 和 Y^6 各为 $-C(R^8)_2-$;

[0020] Y^4 和 Y^5 各为 $-C(R^8)-$;

[0021] R^5 选自氢、 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_6 环烷基;

[0022] 各 R^6 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 烷酰基、4-7元杂环、5-6元杂芳基和 C_6 - C_{12} 芳基,其中任何 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 烷酰基、4-7元杂环、5-6元杂芳基和 C_6 - C_{12} 芳基任选地被一个或多个独立地选自以下各者的基团取代:氘、卤代基、氰基、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷酰基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 卤代环烷基、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^b$ 、 R^c 和苯基,其中任何 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基和 C_1 - C_6 烷酰基任选地被 C_3 - C_6 环烷基取代;或两个 R^6 基团连同两者连接的氮一起形成任选地被一个或多个独立地选自以下各者的基团取代的4至10元杂环:氘、卤代基、氰基、羟基、 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_6 环烷基,所述 C_1 - C_6 烷基和所述 C_3 - C_6 环烷基任选地被一个或多个独立地选自羟基和卤代基的基团取代;

[0023] 各 R^7 独立地选自 C_1 - C_6 烷基；或两个 R^7 基团连同两者连接的氮一起形成4至7元杂环；

[0024] 各 R^8 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_6 环烷基、苯甲基、5-15元杂芳基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_3 - C_6 环烷氧基、羟基、卤代基、氰基和-L- C_6 - C_{12} 芳基；其中各 C_3 - C_6 环烷基、-L- C_6 - C_{12} 芳基、苯甲基、5-15元杂芳基和 C_1 - C_6 烷氧基任选地被一个至三个各独立地选自以下各者的取代基 R^X 取代： C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、氰基、卤代基、羟基、 C_3 - C_6 环烷氧基、 C_3 - C_6 卤代环烷基、-S(C_1 - C_6 烷基)、-S(O)(C_1 - C_6 烷基)、-S(O)₂(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、4-6元杂环和 C_1 - C_6 卤代烷基，或在相邻碳上的两个 R^8 一起形成双键；且 R^9 选自氢、 C_1 - C_6 烷基和 C_6 - C_{12} 芳基，所述 C_6 - C_{12} 芳基任选地被一个至三个各独立地选自以下各者的取代基取代： C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、氰基、卤代基和 C_1 - C_6 卤代烷基；或一个 R^8 或 R^9 连同另一个 R^8 或 R^9 和它们连接的原子一起形成3-8元稠合环、桥接环或螺环，所述3-8元环任选地被一个至三个各独立地选自以下各者的取代基取代： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、氰基、卤代基和 C_1 - C_6 卤代烷基；且L选自键、-O-、-S-、-S(O)-和-S(O)₂-；

[0025] 各 R^a 和 R^b 独立地选自由以下各者组成的组：氢、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 烷酰基；

[0026] 各 R^c 独立地选自任选地被一个或多个独立地选自以下各者的基团取代的4-7元杂环：卤代基、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 卤代烷基；且

[0027] W为抗衡离子。

[0028] E2.E1的化合物，其中：

[0029] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、氰基、 C_3 - C_6 环烷基、卤代基和 C_1 - C_6 卤代烷基；且Z选自-N(R^5)-、-O-、-S-、-S(O)-和-S(O)₂-；

[0030] 或

[0031] R^1 、 R^2 和 R^3 各独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、氰基、卤代基和 C_1 - C_6 卤代烷基；且 R^4 和Z连同它们两者连接的苯环一起形成9或10元杂二环；

[0032] Het为任选地被一个至三个各独立地选自以下各者的取代基取代的5或6元杂芳基： C_1 - C_6 烷基、氰基、卤代基和 C_1 - C_6 卤代烷基；

[0033] X选自-N(R^6)₂和-N(R^7)₃⁺W；

[0034] Y^1 为-C(R^8)₂-；且 Y^2 选自-(C(R^8)₂)_n-、-N(R^9)-、-O-、-C(R^8)₂-N(R^9)-、-N(R^9)-C(R^8)₂-、-C(R^8)₂-O-和-O-C(R^8)₂-；

[0035] 或

[0036] Y^1 选自-N(R^9)-和-O-；且 Y^2 为-(C(R^8)₂)_n-；

[0037] n选自0、1和2；

[0038] Y^3 和 Y^6 各为-C(R^8)₂-；

[0039] Y^4 和 Y^5 各为-C(R^8)-；

[0040] R^5 选自氢、 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_6 环烷基；

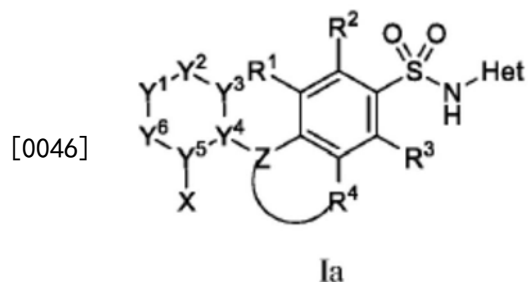
[0041] 各 R^6 独立地选自氢、 C_2 - C_6 烷氧基烷基、 C_1 - C_6 烷基、苯甲基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基和苯基；或两个 R^6 基团连同两者连接的氮一起形成4至7元杂环；

[0042] 各 R^7 独立地选自 C_1 - C_6 烷基；或两个 R^7 基团连同两者连接的氮一起形成4至7元杂环；

[0043] 各 R^8 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 羟基烷基、羟基、卤代基、氰基、苯甲基和苯基；其中各苯甲基或苯基任选地被一个至三个各独立地选自以下各者的取代基取代： C_1 - C_6 烷基、氰基、卤代基和 C_1 - C_6 卤代烷基，或在相邻碳上的两个 R^8 一起形成双键；且 R^9 选自氢和 C_1 - C_6 烷基；或一个 R^8 或 R^9 连同另一个 R^8 或 R^9 和它们连接的原子一起形成3-8元稠合环、桥接环或螺环；且

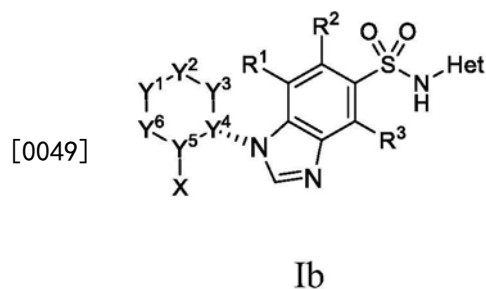
[0044] W为抗衡离子；或其药学上可接受的盐。

[0045] E3.E1或E2的化合物，其为式Ia化合物：



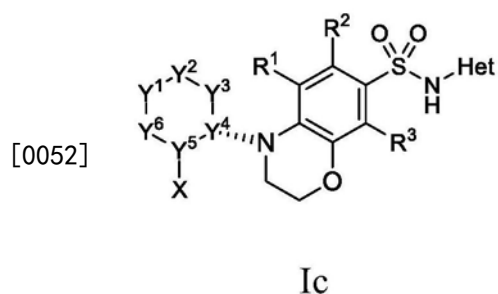
[0047] 其中 R^4 和Z连同它们两者连接的苯环一起形成9或10元杂二环，或其药学上可接受的盐。

[0048] E4.E1或E2的化合物，其为式Ib化合物：



[0050] 或其药学上可接受的盐。

[0051] E5.E1或E2的化合物，其为式Ic化合物：

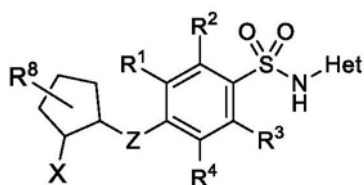


[0053] 或其药学上可接受的盐。

[0054] E6.E1、E2、E3、E4或E5的化合物，其中 Y^1 和 Y^2 中的一者为 $-\text{CH}(R^8)-$ 且 Y^1 和 Y^2 中的另一者为 $-\text{CH}_2-$ ； R^8 不为H； Y^3 和 Y^6 各为 $-\text{CH}_2-$ ；且 Y^4 和 Y^5 各为 $-\text{CH}-$ ；或其药学上可接受的盐。

[0055] E7.E1或E2的化合物，其为式Id化合物：

[0056]

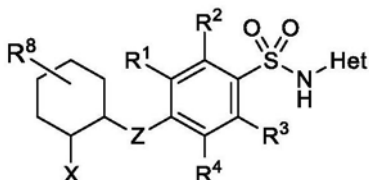


Id

[0057] 或其药学上可接受的盐。

[0058] E8.E1或E2的化合物,其为式Ie化合物:

[0059]

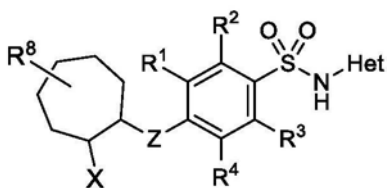


Ie

[0060] 或其药学上可接受的盐。

[0061] E9.E1或E2的化合物,其为式If化合物:

[0062]

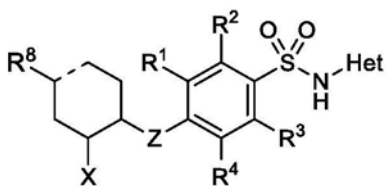


If

[0063] 或其药学上可接受的盐。

[0064] E10.E1或E2的化合物,其为式Ig化合物:

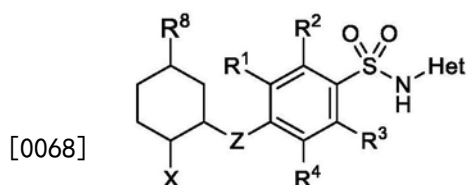
[0065]



Ig

[0066] 其中---为单键或双键;或其药学上可接受的盐。

[0067] E11.E1或E2的化合物,其为式Ih化合物:



Ih

[0069] 或其药学上可接受的盐。

[0070] E12.E6、E7、E8、E9、E10或E11的化合物，其中R⁸为三氟甲基或任选地被一个至三个各独立地选自以下各者的取代基取代的苯基：C₁-C₆烷基、氰基、卤代基和C₁-C₆卤代烷基；或其药学上可接受的盐。

[0071] E13.E6、E7、E8、E9、E10或E11的化合物，其中R⁸为三氟甲基或3-三氟甲基苯基；或其药学上可接受的盐。

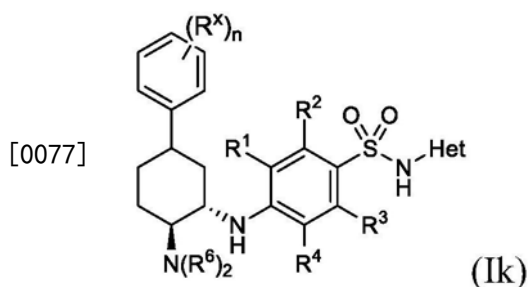
[0072] E14.E6、E7、E8、E9、E10或E11的化合物，其中R⁸为任选地被一个至三个各独立地选自由以下各者组成的组的取代基R^x取代的苯基：C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、氰基、卤代基、羟基、C₃-C₆环烷氧基、C₃-C₆卤代环烷基、-S(C₁-C₆烷基)、-S(O)(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-NH₂-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、4-6元杂环和C₁-C₆卤代烷基；或其药学上可接受的盐。

[0073] E15.E6、E7、E8、E9、E10或E11的化合物，其中R⁸为任选地被一个至三个各独立地选自由以下各者组成的组的取代基R^x取代的苯基：C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、氰基、卤代基和C₁-C₆卤代烷基；或其药学上可接受的盐。

[0074] E16.E6、E7、E8、E9、E10或E11的化合物，其中R⁸为任选地被一个至三个各独立地选自由以下各者组成的组的取代基R^x取代的苯基：F、Cl、CN、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和C₁-C₆卤代烷氧基；或其药学上可接受的盐。

[0075] E17.E6、E7、E8、E9、E10或E11的化合物，其中R⁸为任选地被一个至三个各独立地选自由以下各者组成的组的取代基R^x取代的苯基：氟基、氯基、三氟甲基、丙基、环丙基和三氟甲氧基；或其药学上可接受的盐。

[0076] E18.E1或E2的化合物，其为式 (Ik) 化合物：



[0078] 其中：

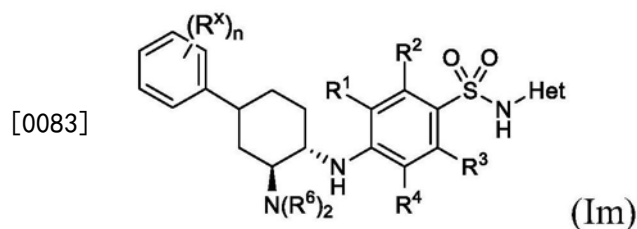
[0079] n为1、2或3；且

[0080] 各R^x独立地选自由以下各者组成的组：C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、氰基、卤代基、羟基、C₃-C₆环烷氧基、C₃-C₆卤代环烷基、-S(C₁-C₆烷基)、-S(O)(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-NH₂-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、4-6元杂环和C₁-C₆

卤代烷基；

[0081] 或其药学上可接受的盐。

[0082] E19.E1或E2的化合物，其为式 (Im) 化合物：



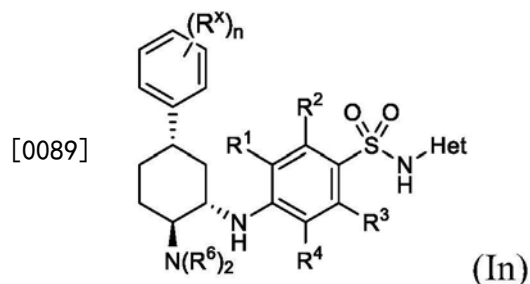
[0084] 其中：

[0085] n为1、2或3；且

[0086] 各R^x独立地选自由以下各者组成的组：C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、氰基、卤代基、羟基、C₃-C₆环烷氧基、C₃-C₆卤代环烷基、-S(C₁-C₆烷基)、-S(O)(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-NH₂-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、4-6元杂环和C₁-C₆卤代烷基；

[0087] 或其药学上可接受的盐。

[0088] E20.E1或E2的化合物，其为式 (In) 化合物：

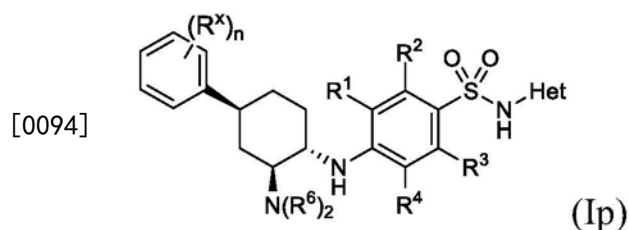


[0090] 其中：

[0091] n为1、2或3；且

[0092] 各R^x独立地选自由以下各者组成的组：C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、氰基、卤代基、羟基、C₃-C₆环烷氧基、C₃-C₆卤代环烷基、-S(C₁-C₆烷基)、-S(O)(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-NH₂-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、4-6元杂环和C₁-C₆卤代烷基；或其药学上可接受的盐。

[0093] E21.E1或E2的化合物，其为式 (Ip) 化合物：



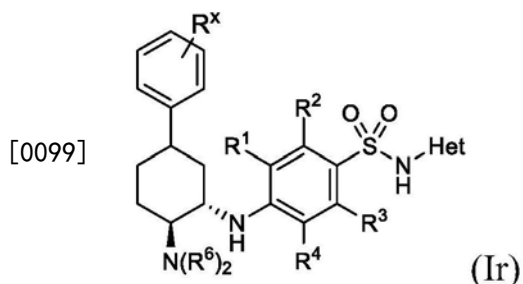
[0095] 其中：

[0096] n为1、2或3；且

[0097] 各R^x独立地选自由以下各者组成的组：C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、氰基、卤代基、羟基、C₃-C₆环烷氧基、C₃-C₆卤代环烷基、-S(C₁-C₆烷基)、-S(O)

(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-NH₂-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、4-6元杂环和C₁-C₆卤代烷基；或其药学上可接受的盐。

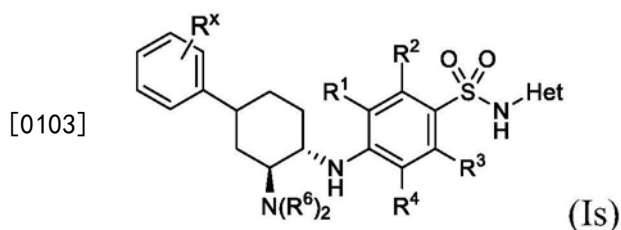
[0098] E22.E1或E2的化合物，其为式(Ir)化合物：



[0100] 其中：

[0101] R^x选自由以下各者组成的组：C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、氰基、卤代基、羟基、C₃-C₆环烷氧基、C₃-C₆卤代环烷基、-S(C₁-C₆烷基)、-S(O)(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-NH₂-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、4-6元杂环和C₁-C₆卤代烷基；或其药学上可接受的盐。

[0102] E23.E1或E2的化合物，其为式(Is)化合物：



[0104] 其中：

[0105] R^x选自由以下各者组成的组：C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、氰基、卤代基、羟基、C₃-C₆环烷氧基、C₃-C₆卤代环烷基、-S(C₁-C₆烷基)、-S(O)(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-NH₂-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、4-6元杂环和C₁-C₆卤代烷基；或其药学上可接受的盐。

[0106] E24.E18或E19、E20、E21、E22或E23的化合物，其中各R^x独立地选自由以下各者组成的组：C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、氰基、卤代基和C₁-C₆卤代烷基；或其药学上可接受的盐。

[0107] E25.E18或E19、E20、E21、E22或E23的化合物，其中各R^x独立地选自由以下各者组成的组：F、Cl、CN、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和C₁-C₆卤代烷氧基；或其药学上可接受的盐。

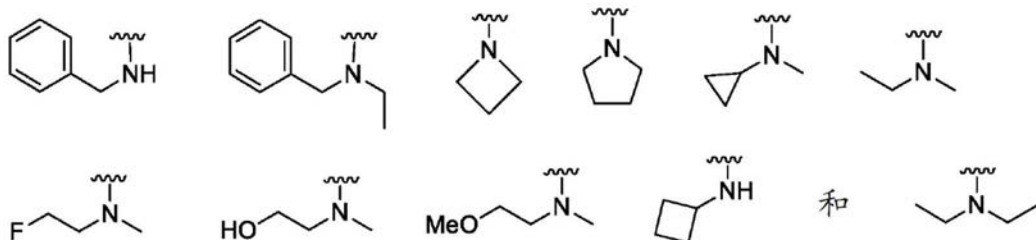
[0108] E26.E18或E19、E20、E21、E22或E23的化合物，其中各R^x独立地选自由以下各者组成的组：氟基、氯基、三氟甲基、丙基、环丙基和三氟甲氧基；或其药学上可接受的盐。

[0109] E27.E18或E19、E20、E21、E22或E23的化合物，其中各R^x独立地选自F和CF₃；或其药学上可接受的盐。

[0110] E28.E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16或E17的化合物，其中X为-N(R⁶)₂且各R⁶独立地选自氢、C₂-C₆烷氧基烷基、C₁-C₆烷基、苯甲基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆卤代烷基和C₁-C₆羟基烷基；或其药学上可接受的盐。

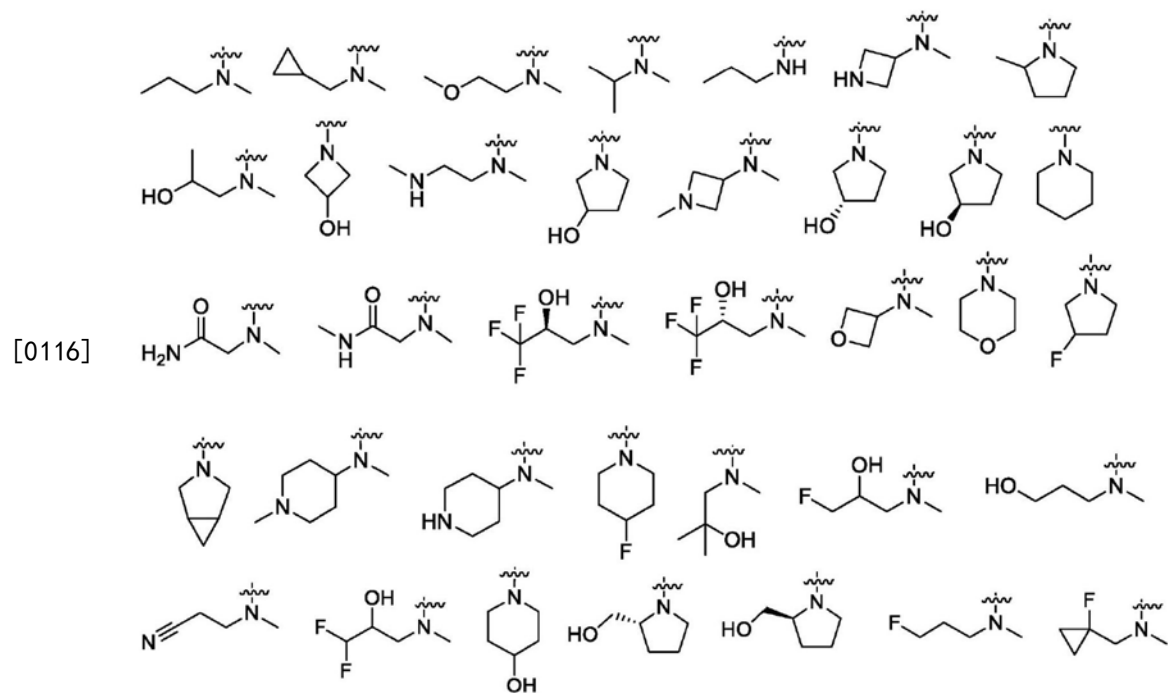
[0111] E29.E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16或E17的化合物,其中X为-N(R⁶)₂且两个R⁶基团连同两者连接的氮一起形成4至7元杂环;或其药学上可接受的盐。

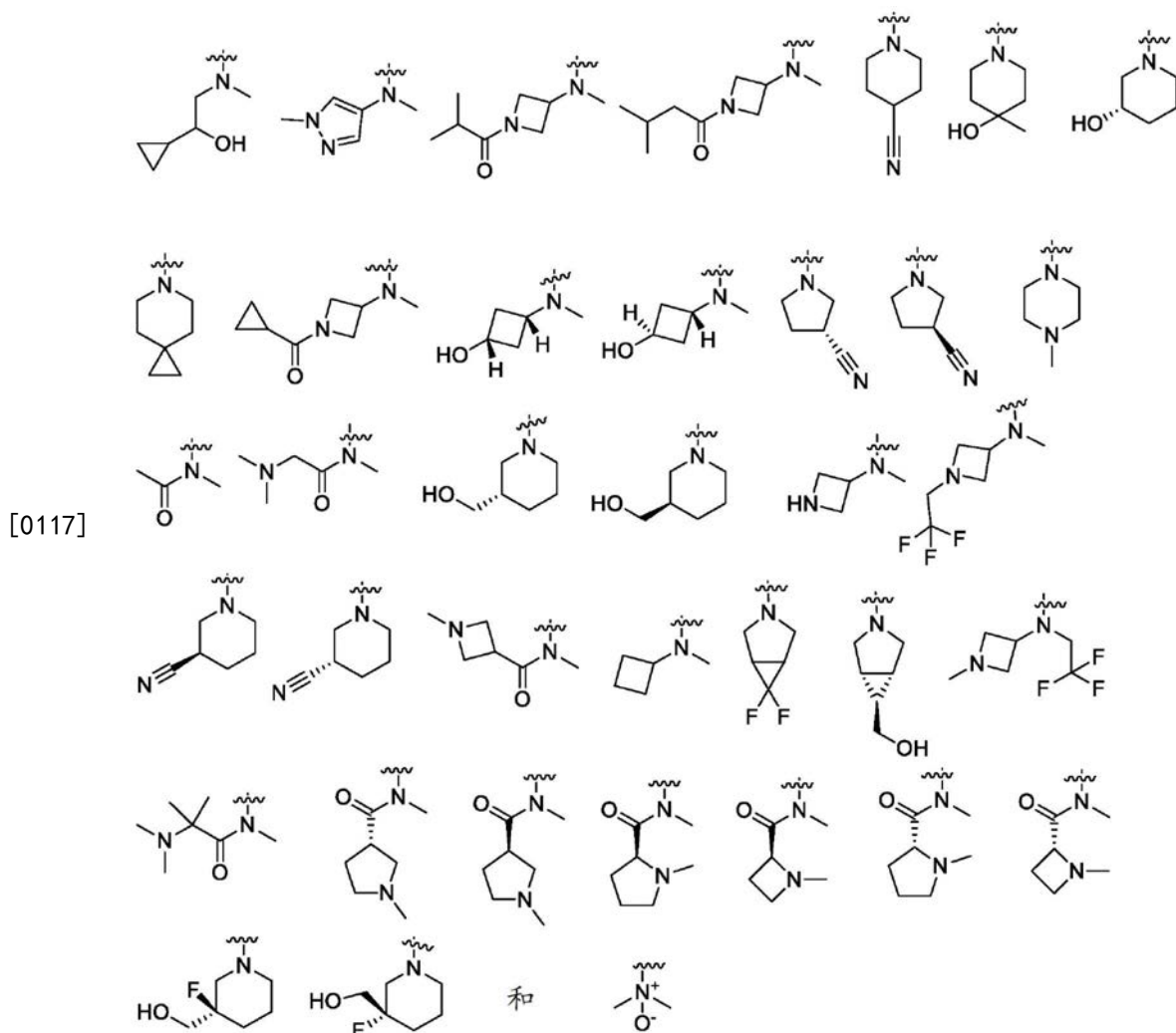
[0112] E30.E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16或E17的化合物,其中X选自由以下各者组成的组:-NH₂、-NHMe、-N(Me)₂、-NHEt、-NMeEt、-N⁺(Me)₃、



[0114] 或其药学上可接受的盐。

[0115] E31.E1、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16或E17的化合物,其中X选自由以下各者组成的组:





[0118] 或其药学上可接受的盐。

[0119] E32.E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20、E21、E22、E23、E24、E25、E26、E27、E28、E29、E30或E31的化合物，其中R¹为H；或其药学上可接受的盐。

[0120] E33.E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20、E21、E22、E23、E24、E25、E26、E27、E28、E29、E30、E31或E32的化合物的化合物，其中R²选自氢和卤代基；或其药学上可接受的盐。

[0121] E34.E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20、E21、E22、E23、E24、E25、E26、E27、E28、E29、E30、E31或E32的化合物，其中R²选自氢和氟基；或其药学上可接受的盐。

[0122] E35.E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20、E21、E22、E23、E24、E25、E26、E27、E28、E29、E30、E31、E32、E33或E34的化合物，其中R³为氢；或其药学上可接受的盐。

[0123] E36.E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20、E21、E22、E23、E24、E25、E26、E27、E28、E29、E30、E31、E32、E33、E34或E35的化合物，其中R⁴选自氟基、氯基、溴基、环丙基和三氟甲基；或其药学上可接受的盐。

[0124] E37.E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、

E19、E20、E21、E22、E23、E24、E25、E26、E27、E28、E29、E30、E31、E32、E33、E34或E35的化合物，其中R⁴选自氢、氟基、氯基、溴基、环丙基、环丁基、羟基、甲氧基和三氟甲基；或其药学上可接受的盐。

[0125] E38.E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20、E21、E22、E23、E24、E25、E26、E27、E28、E29、E30、E31、E32、E33、E34或E35的化合物，其中R⁴为氯基；或其药学上可接受的盐。

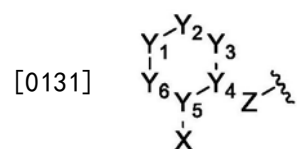
[0126] E39.E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20、E21、E22、E23、E24、E25、E26、E27、E28、E29、E30、E31、E32、E33、E34、E35、E36、E37或E38的化合物，其中Het为任选地被一个至三个各独立地选自以下各者的取代基取代的5元杂芳基：C₁-C₆烷基、氰基、卤代基和C₁-C₆卤代烷基；或其药学上可接受的盐。

[0127] E40.E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20、E21、E22、E23、E24、E25、E26、E27、E28、E29、E30、E31、E32、E33、E34、E35、E36、E37或E38的化合物，其中Het为任选地被一个至三个各独立地选自以下各者的取代基取代的6元杂芳基：C₁-C₆烷基、氰基、卤代基和C₁-C₆卤代烷基；或其药学上可接受的盐。

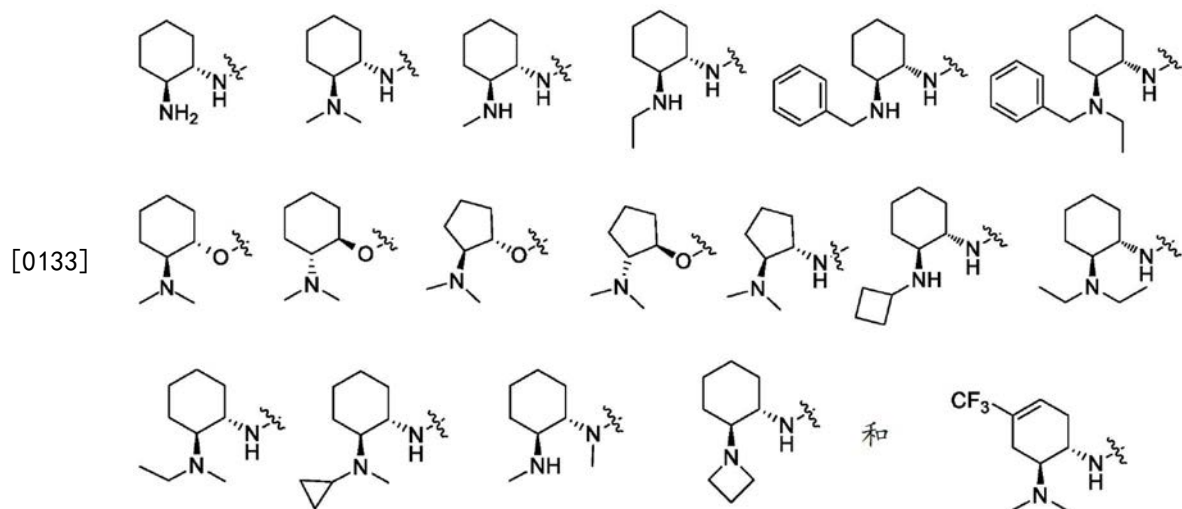
[0128] E41.E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20、E21、E22、E23、E24、E25、E26、E27、E28、E29、E30、E31、E32、E33、E34、E35、E36、E37或E38的化合物，其中Het选自由以下各者组成的组：噻唑、嘧啶、噁唑和噻二唑，各任选地被1、2或3个独立地选自由以下各者组成的组的取代基取代：C₁-C₆烷基、氰基、卤代基和C₁-C₆卤代烷基；或其药学上可接受的盐。

[0129] E42.E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20、E21、E22、E23、E24、E25、E26、E27、E28、E29、E30、E31、E32、E33、E34、E35、E36、E37或E38的化合物，其中Het选自由以下各者组成的组：1,3-噻唑-2-基、嘧啶-4-基、e,1,2-噁唑-3-基和1,2,4-噻二唑-5-基；或其药学上可接受的盐。

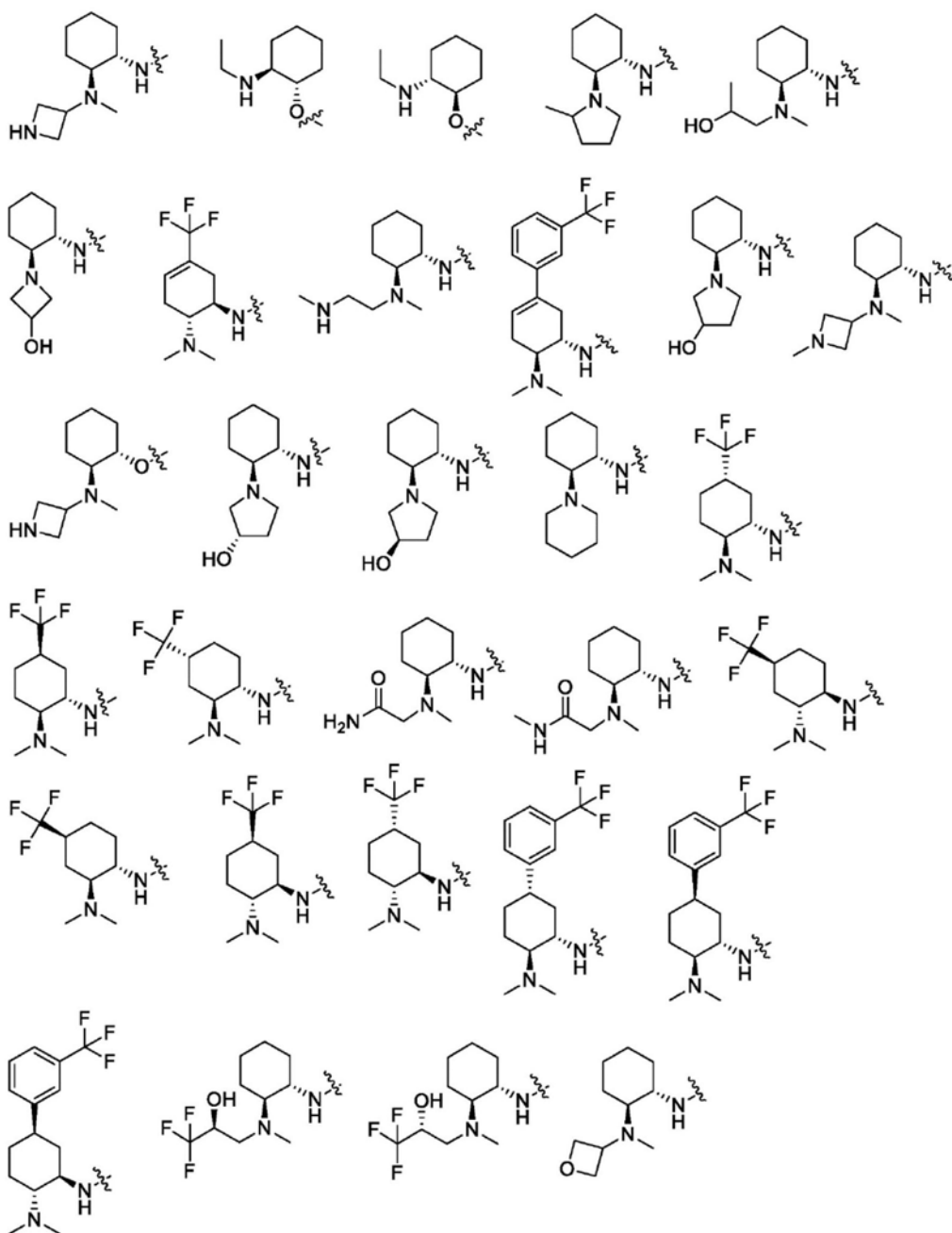
[0130] E43.E1或E2的化合物，其中基团

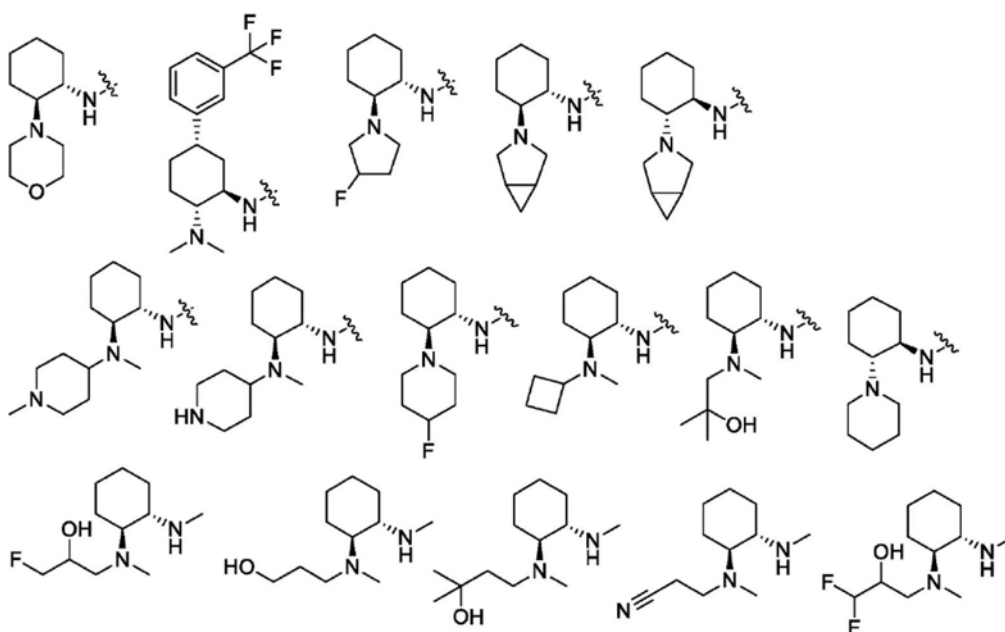


[0132] 选自由以下各者组成的组：

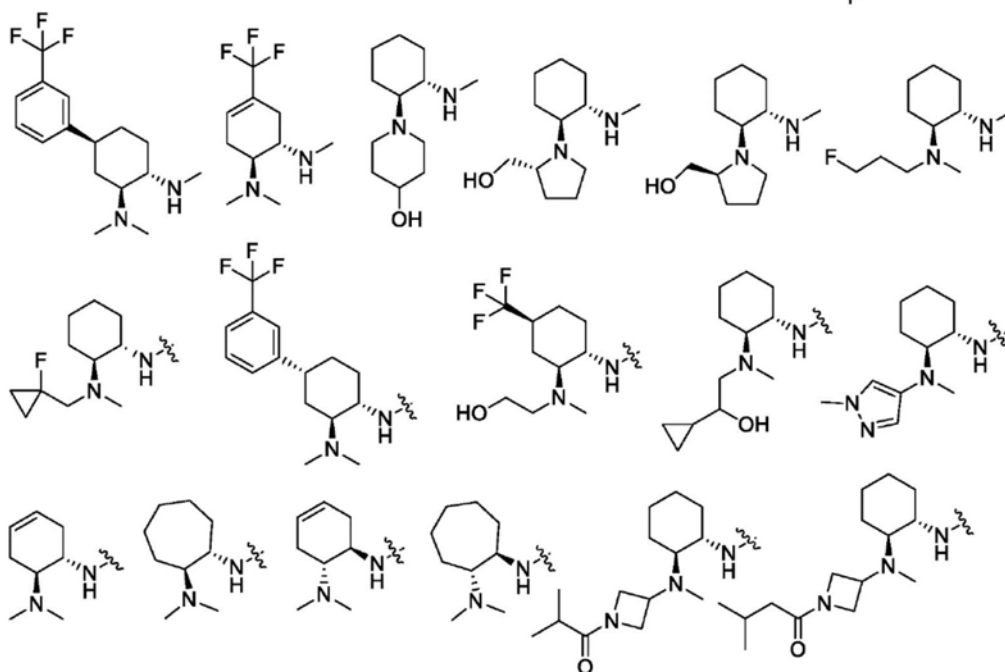


[0139]

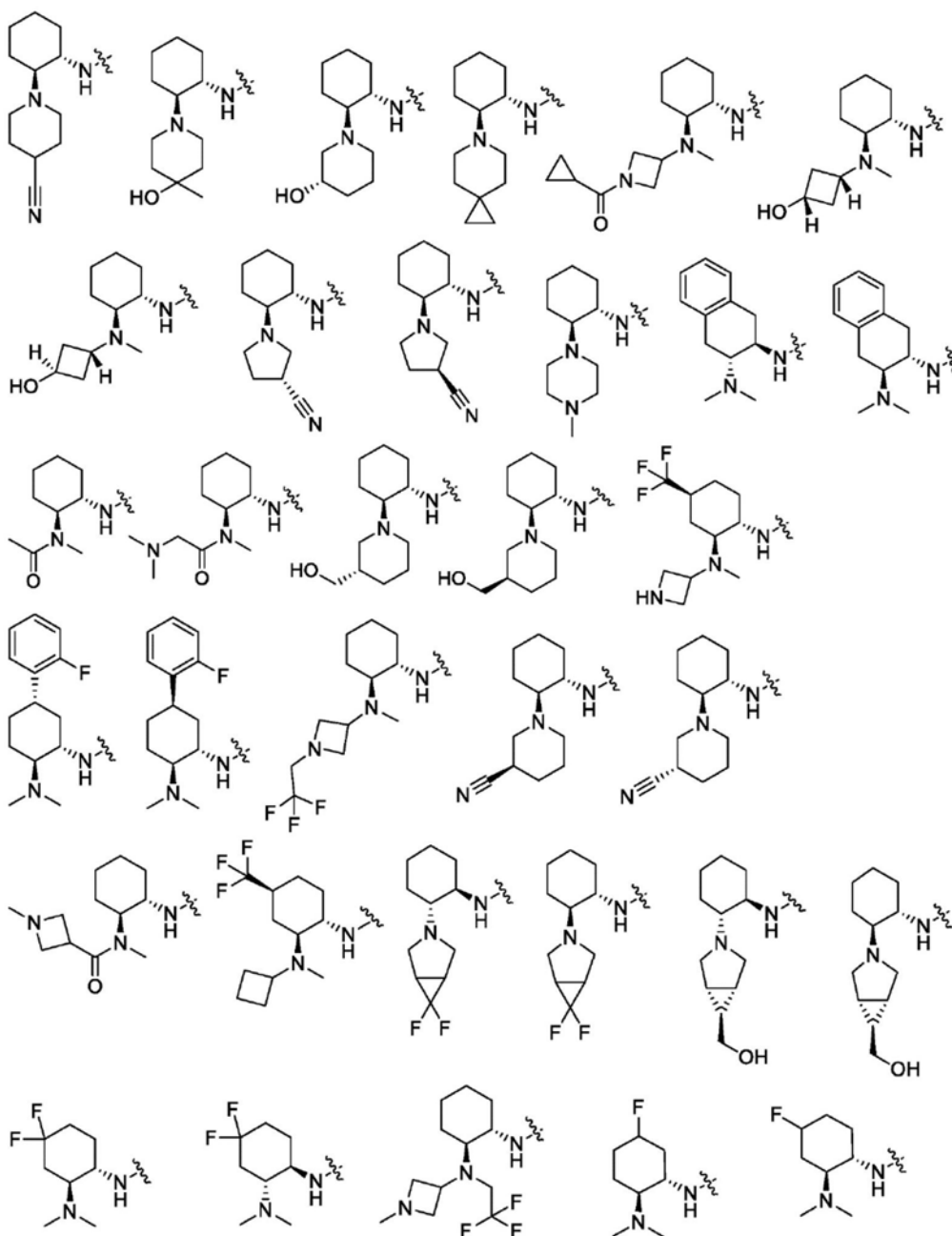


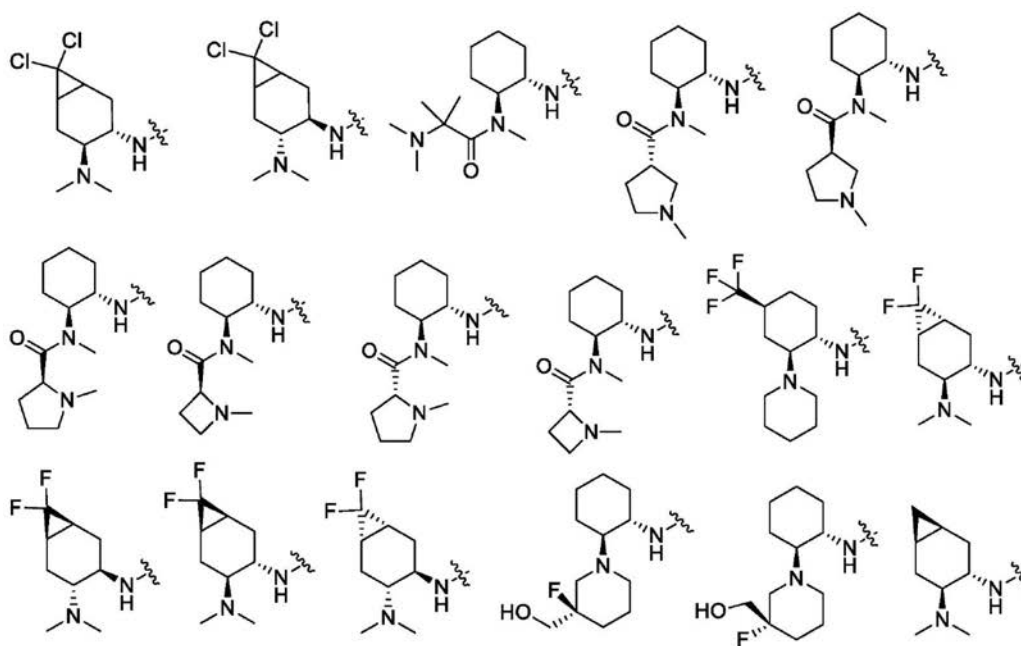


[0140]

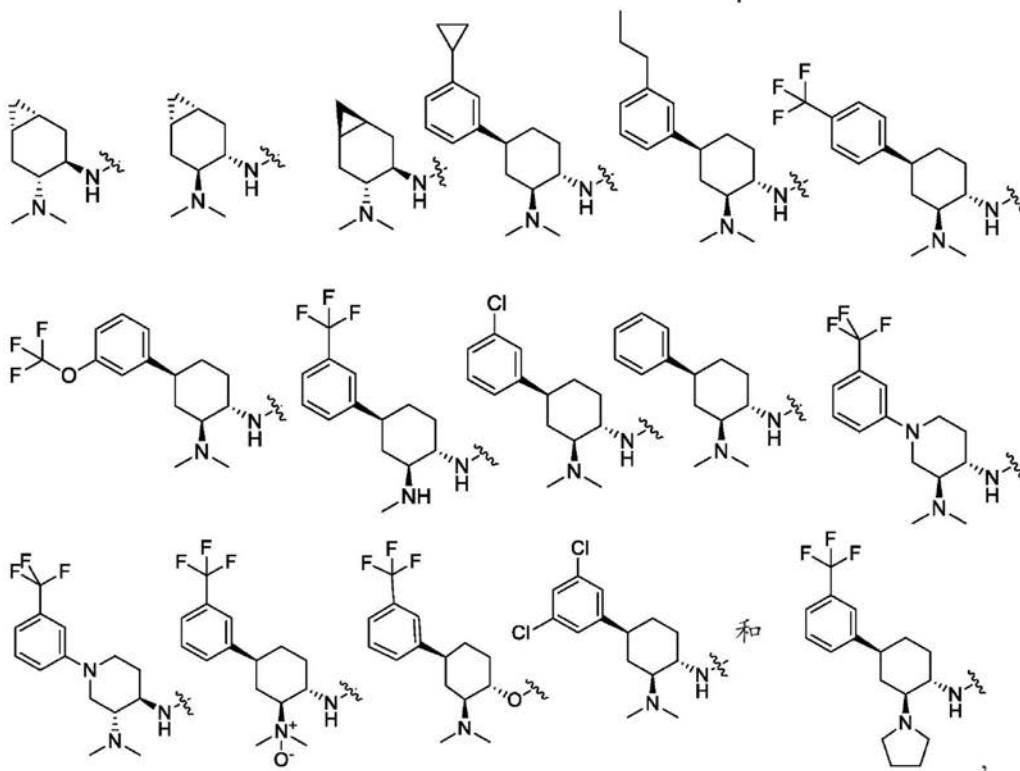


[0141]





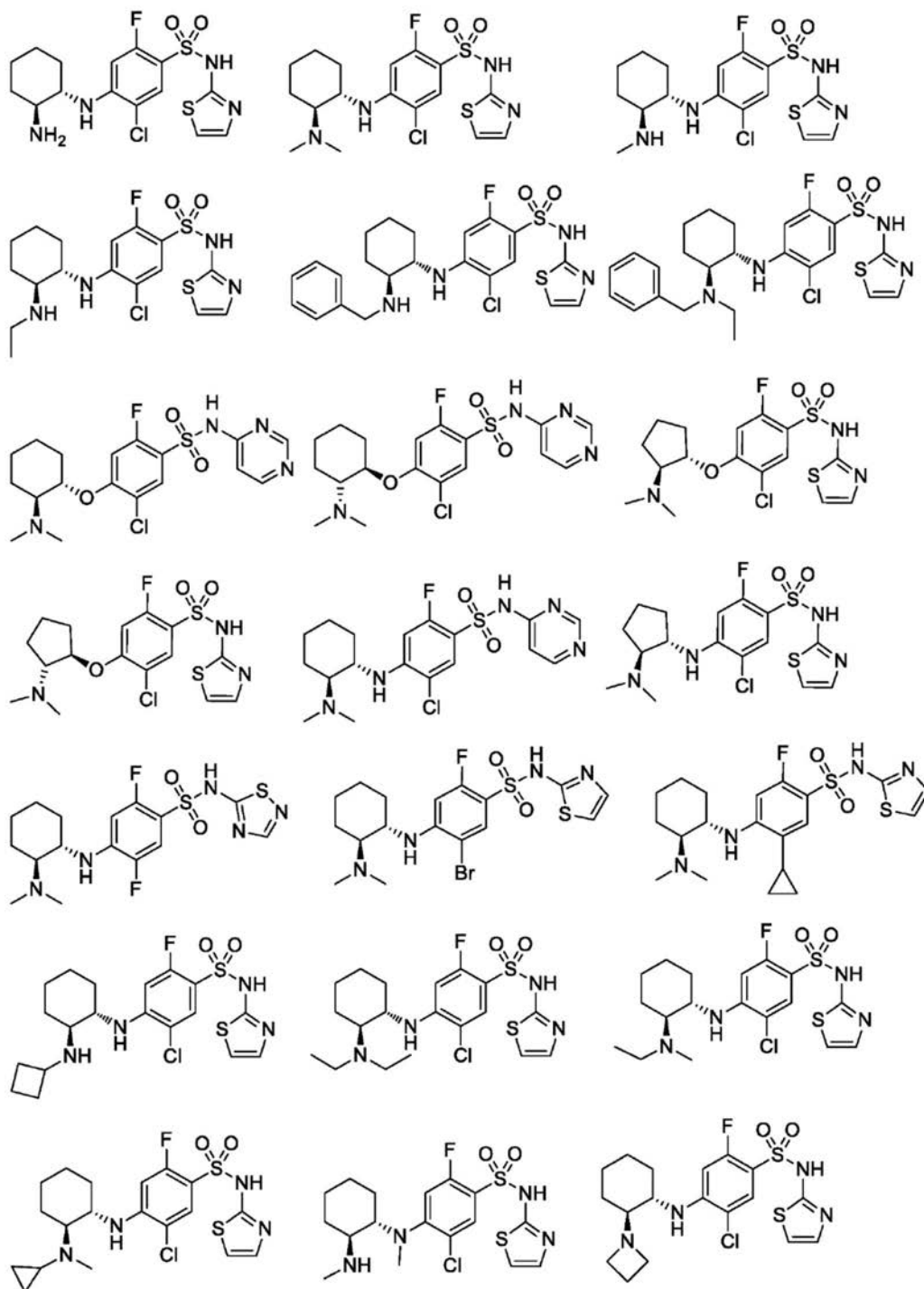
[0142]

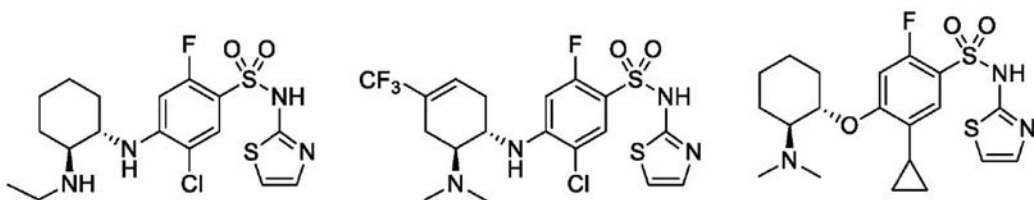


[0143] 或其药学上可接受的盐。

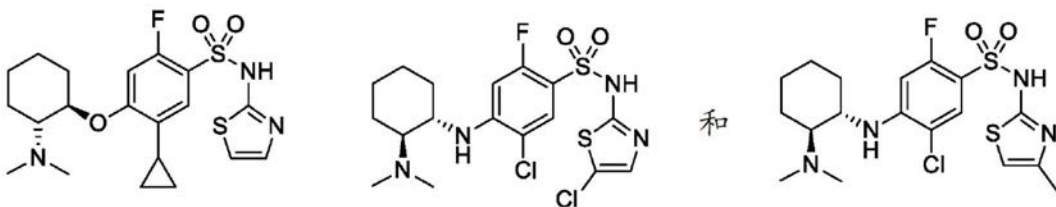
[0144] E45.E1的化合物,其选自由以下各者组成的组:

[0145]



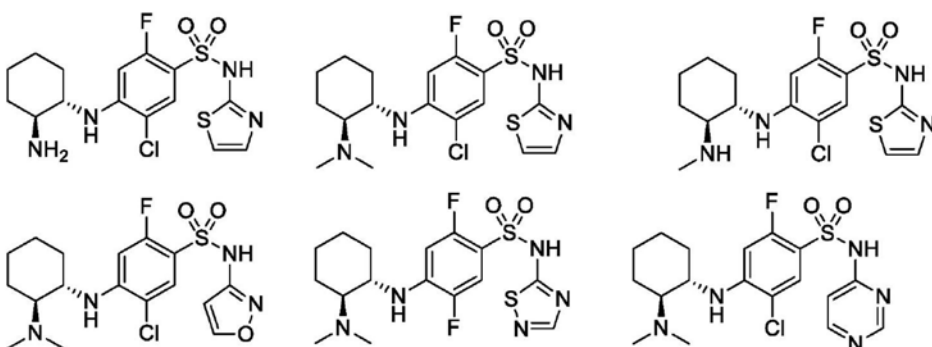


[0146]

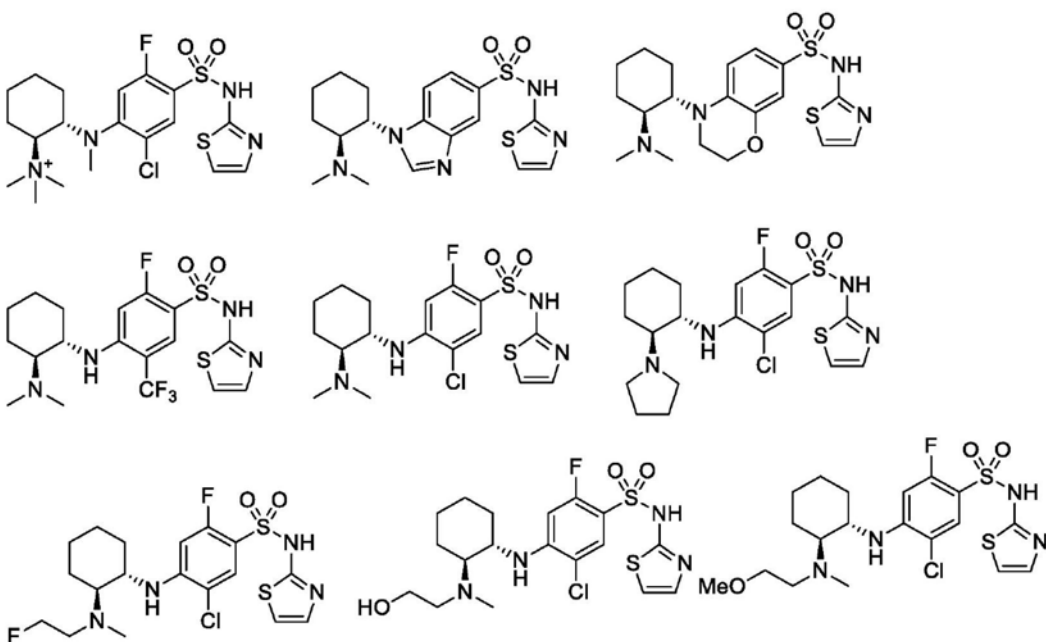


[0147] 或其药学上可接受的盐。

[0148] E46.E1的化合物,其选自由以下各者组成的组:

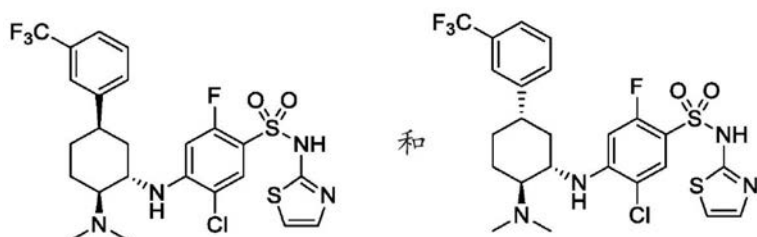
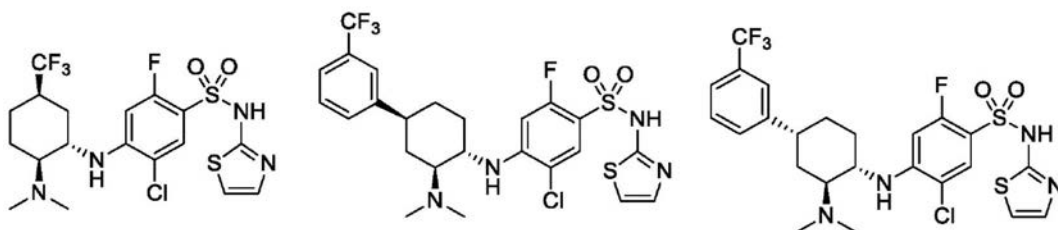


[0149]





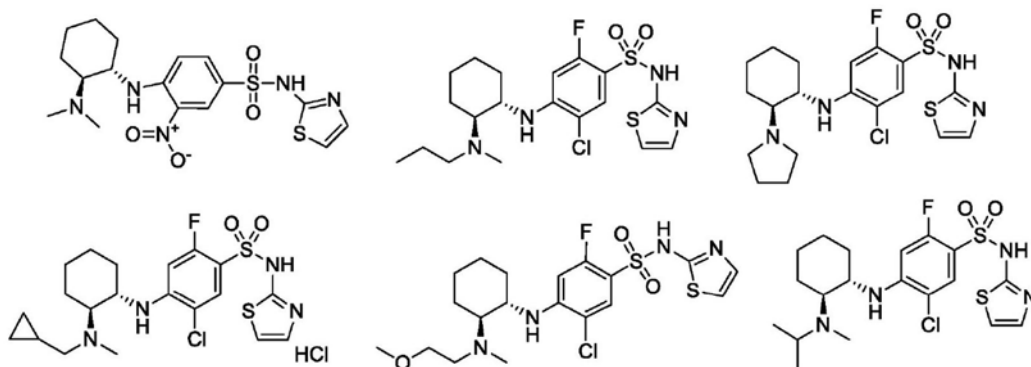
[0150]

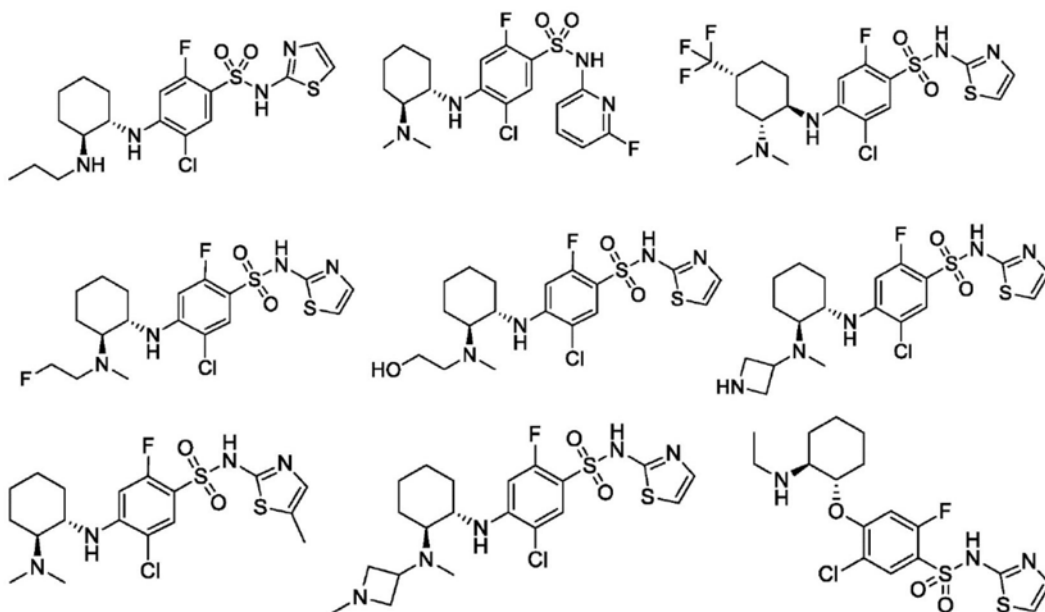


[0151] 或其药学上可接受的盐。

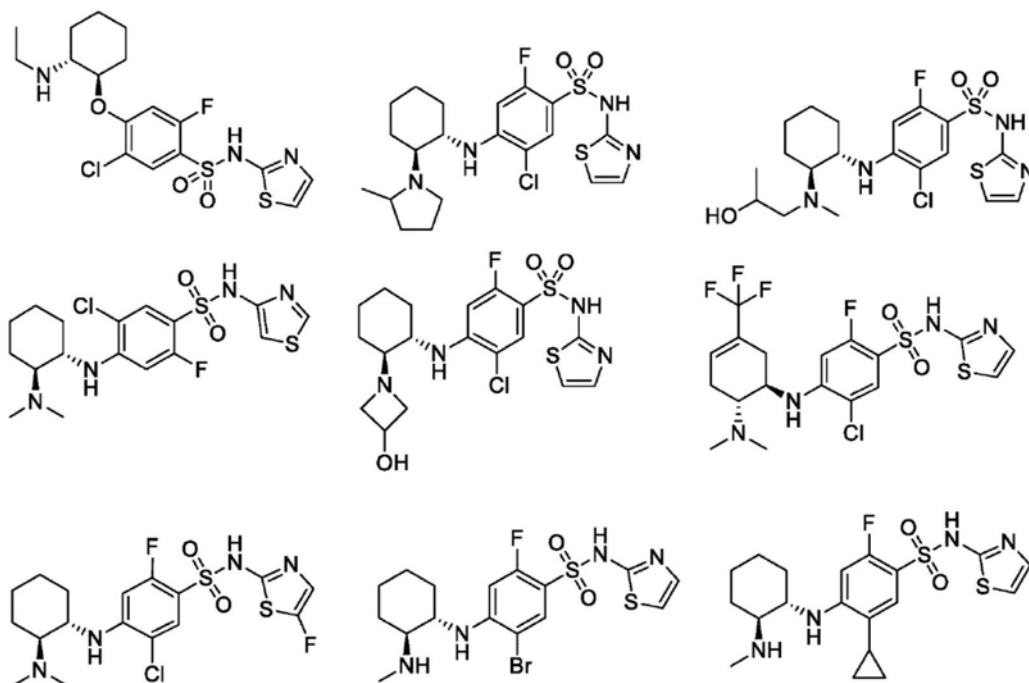
[0152] E47.E1的化合物,其选自由以下各者组成的组:

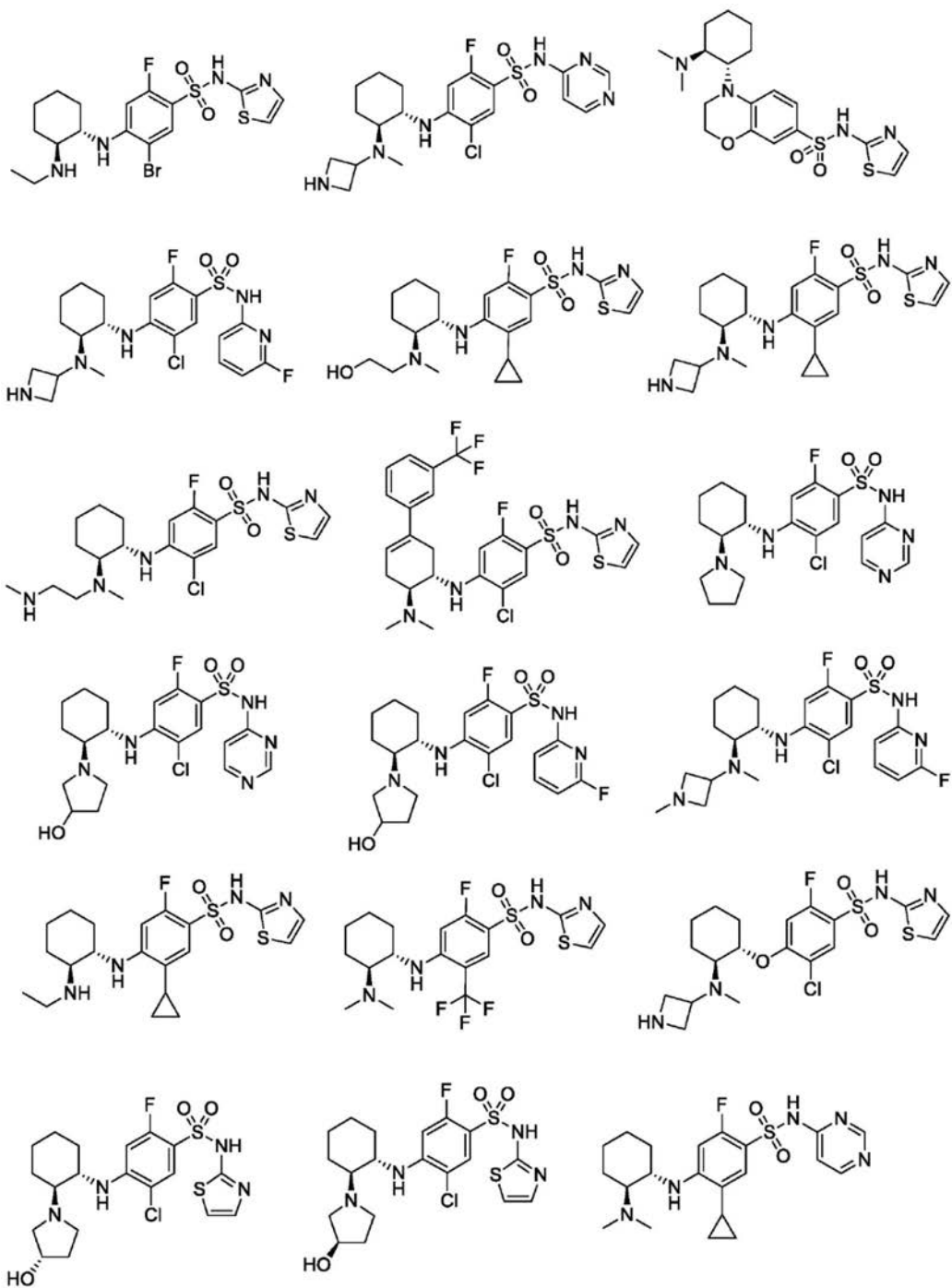
[0153]



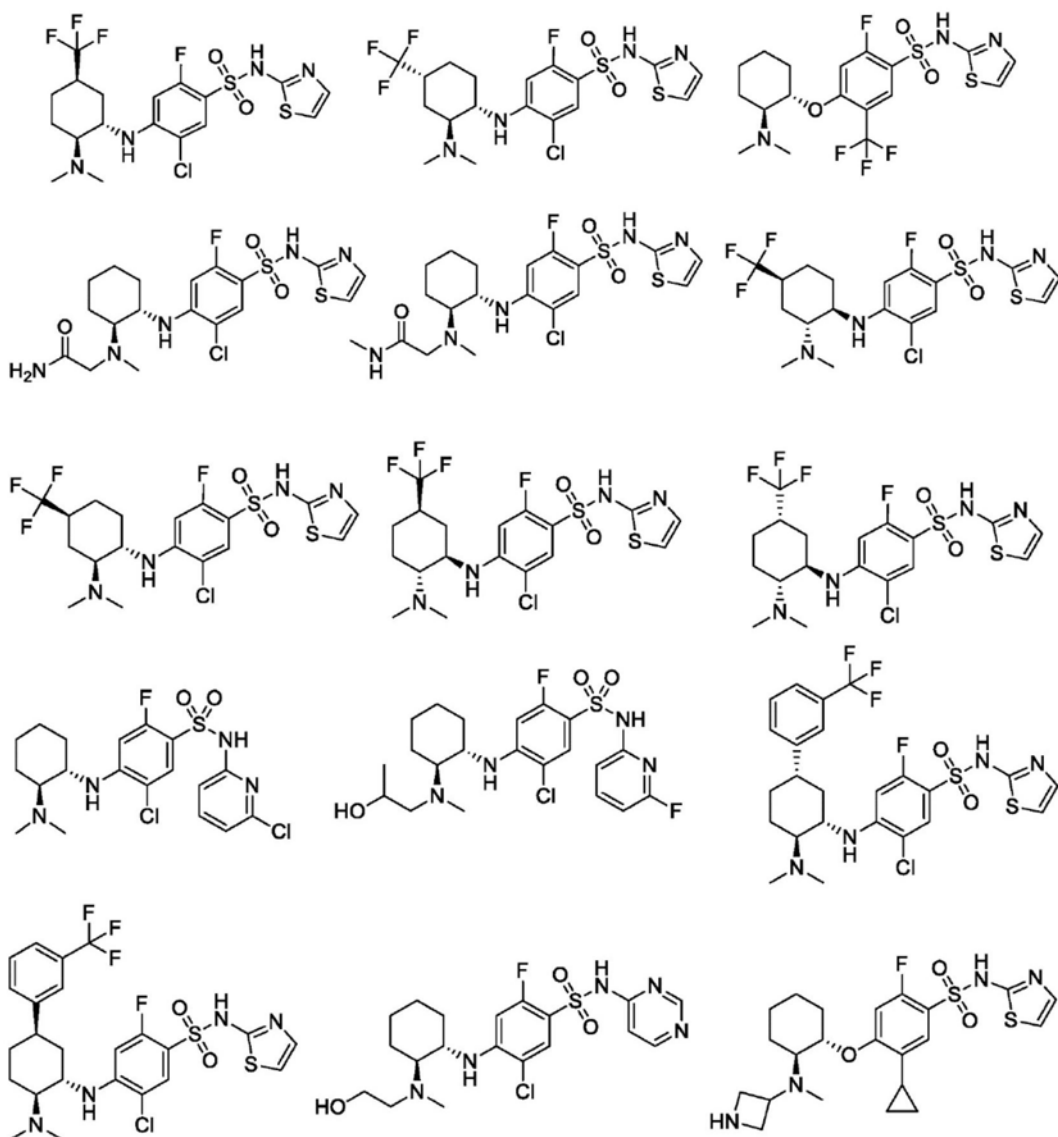


[0154]

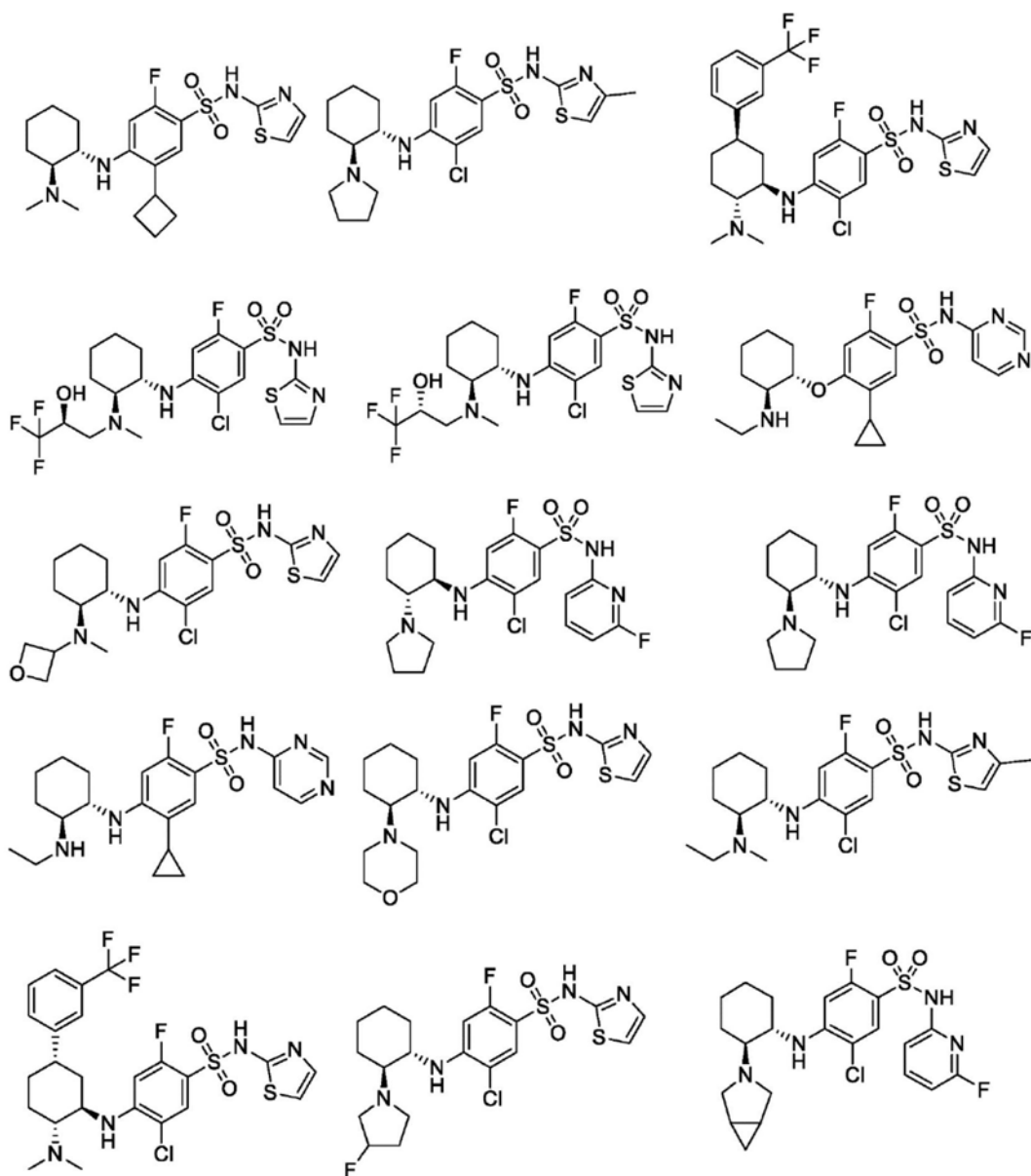


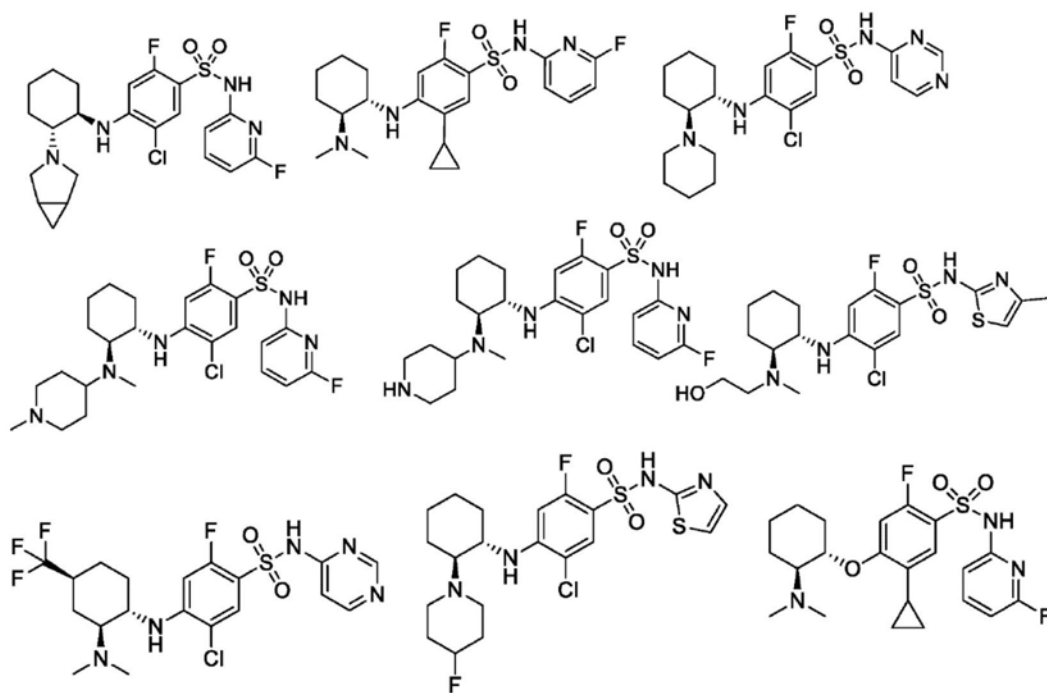


[0156]

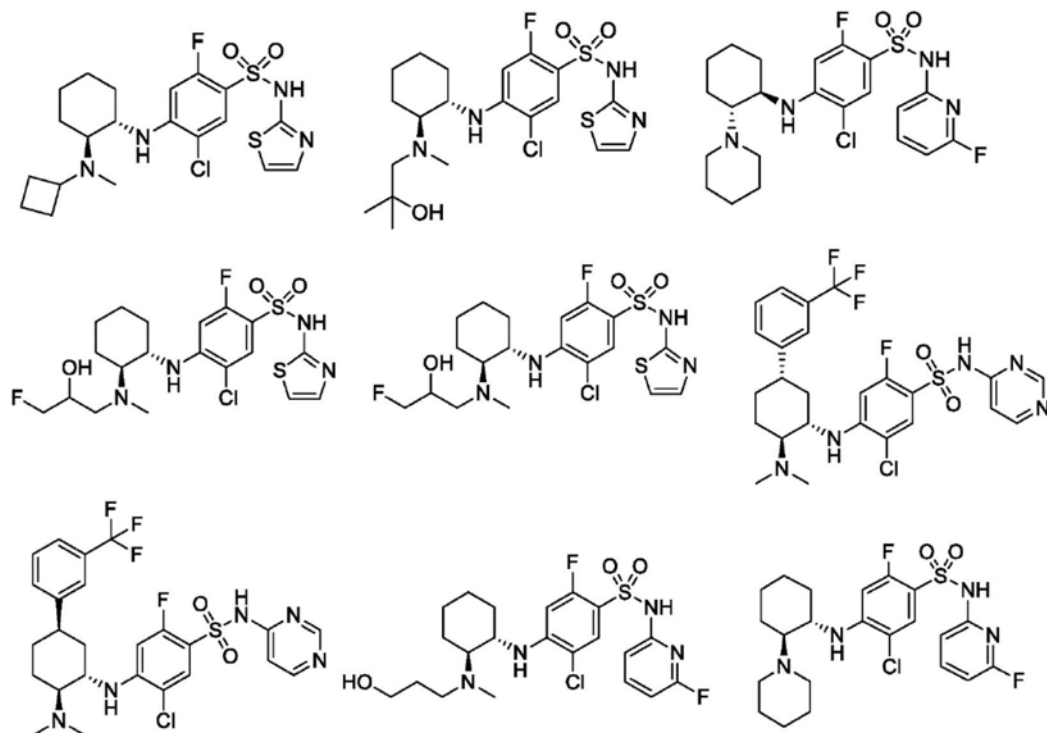


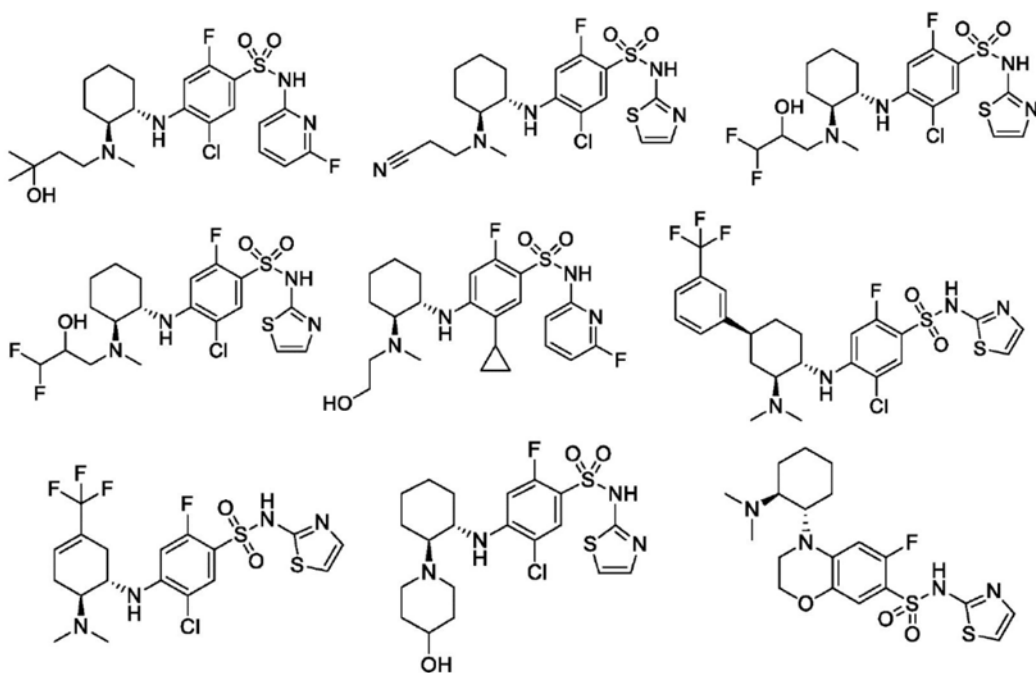
[0157]



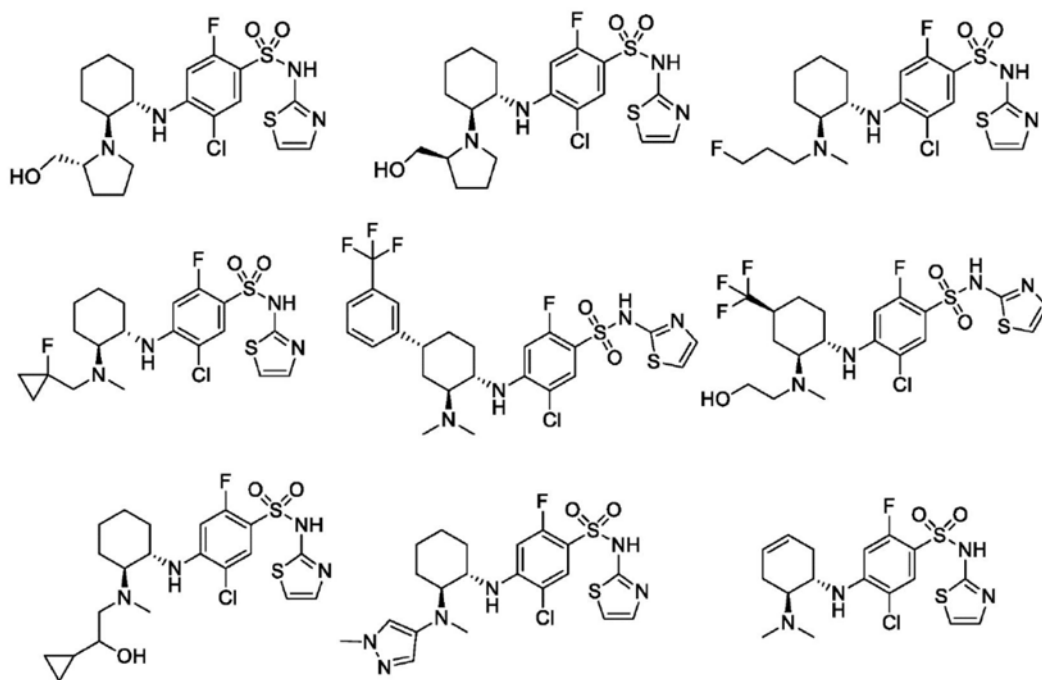


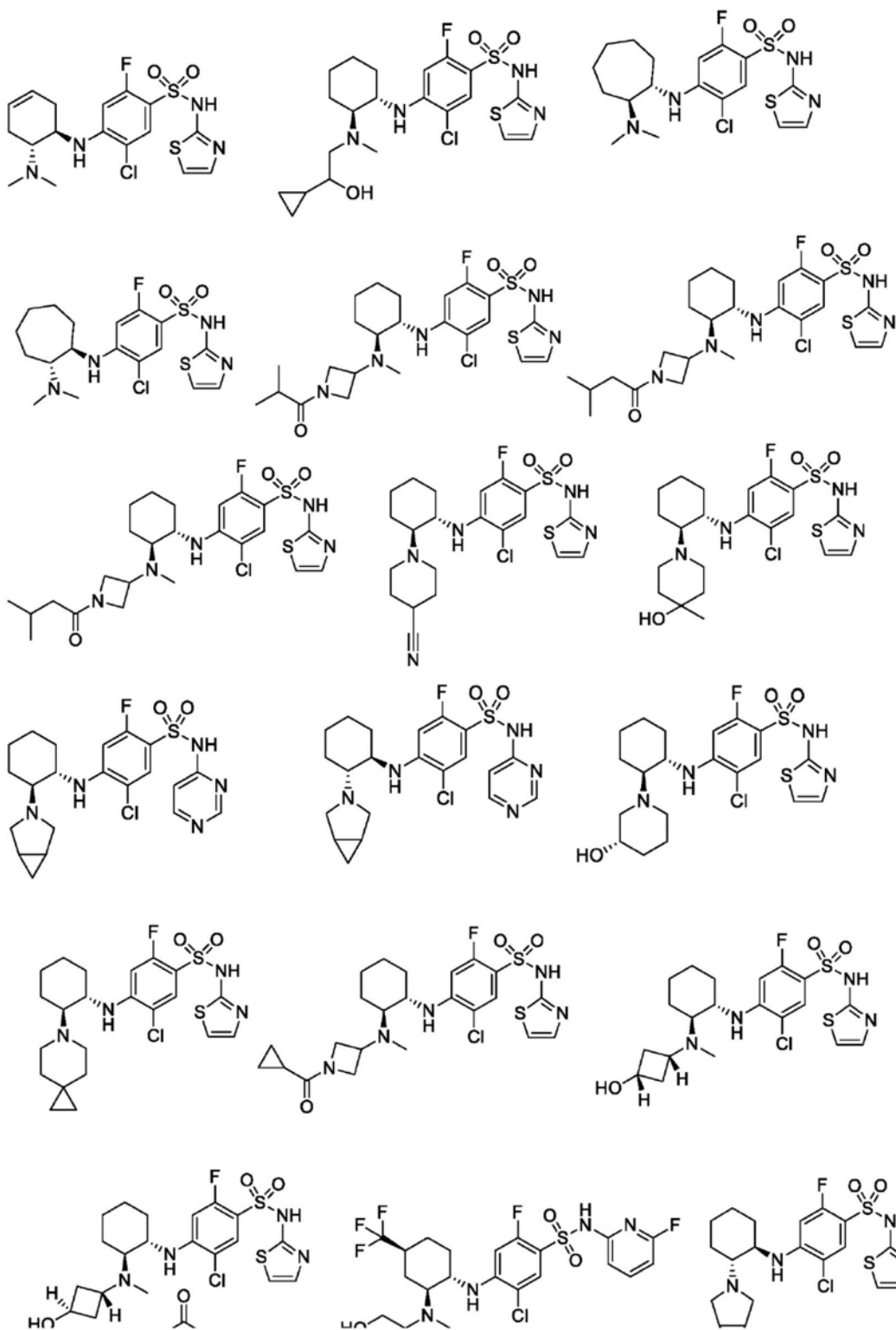
[0158]



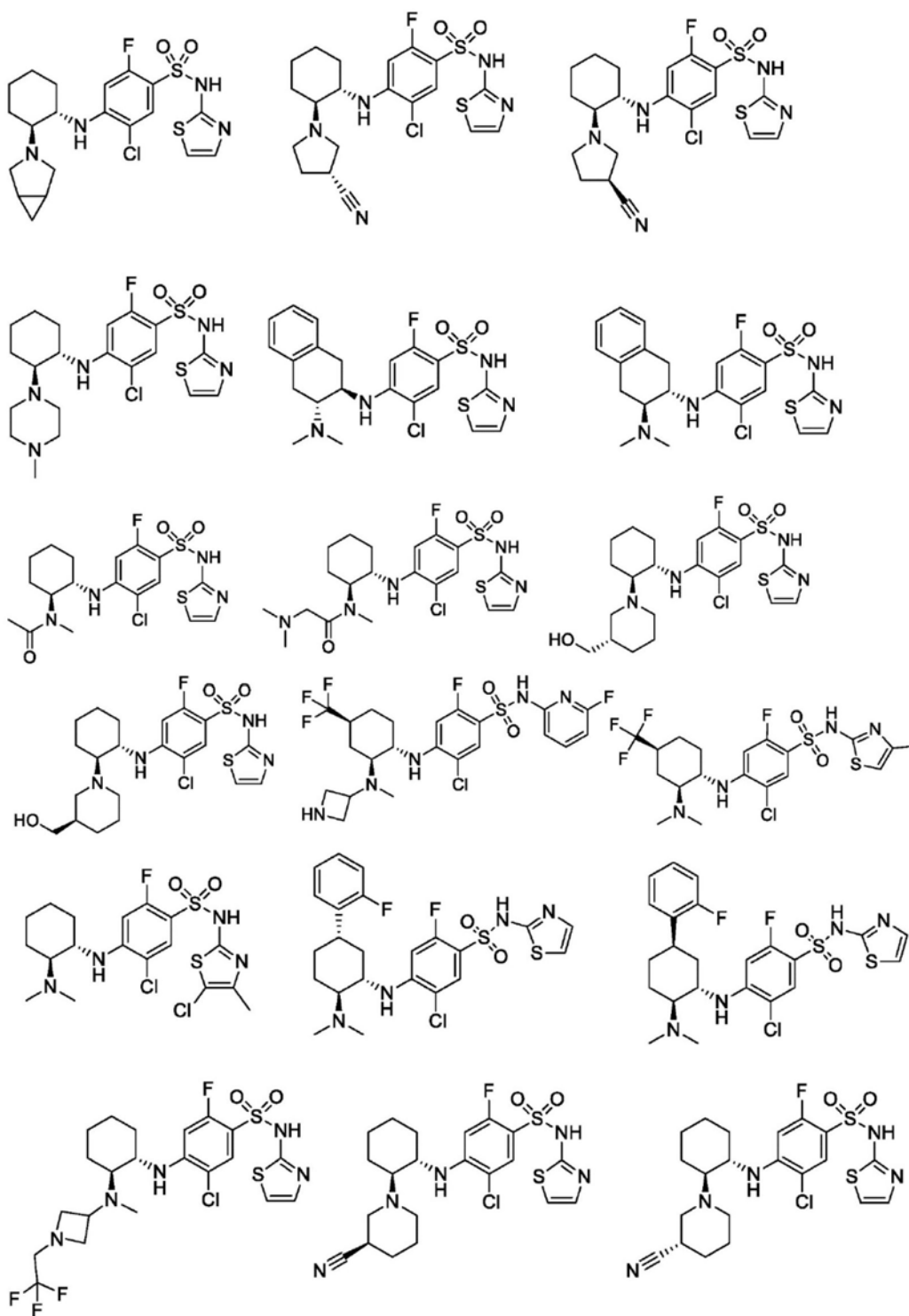


[0159]

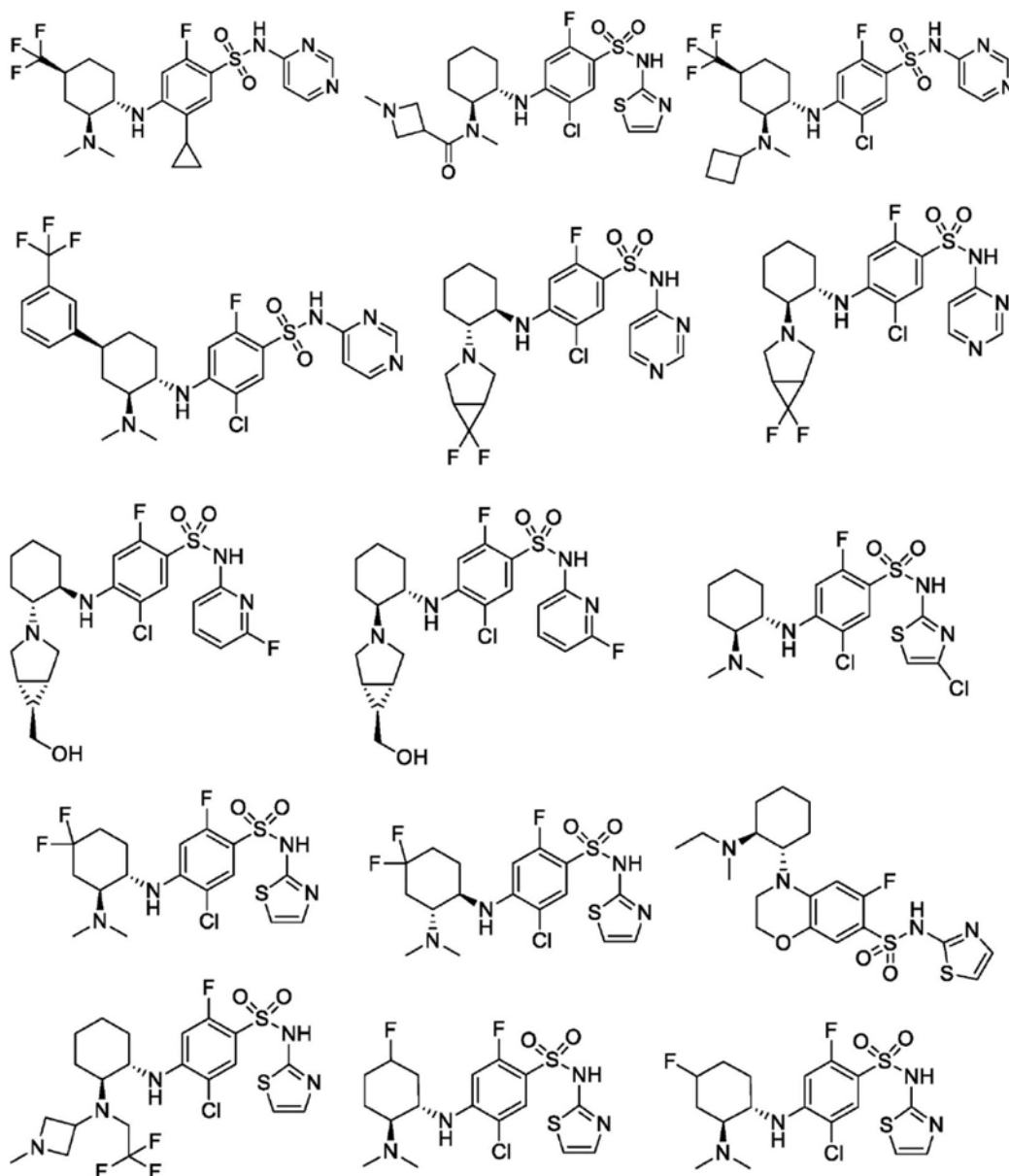




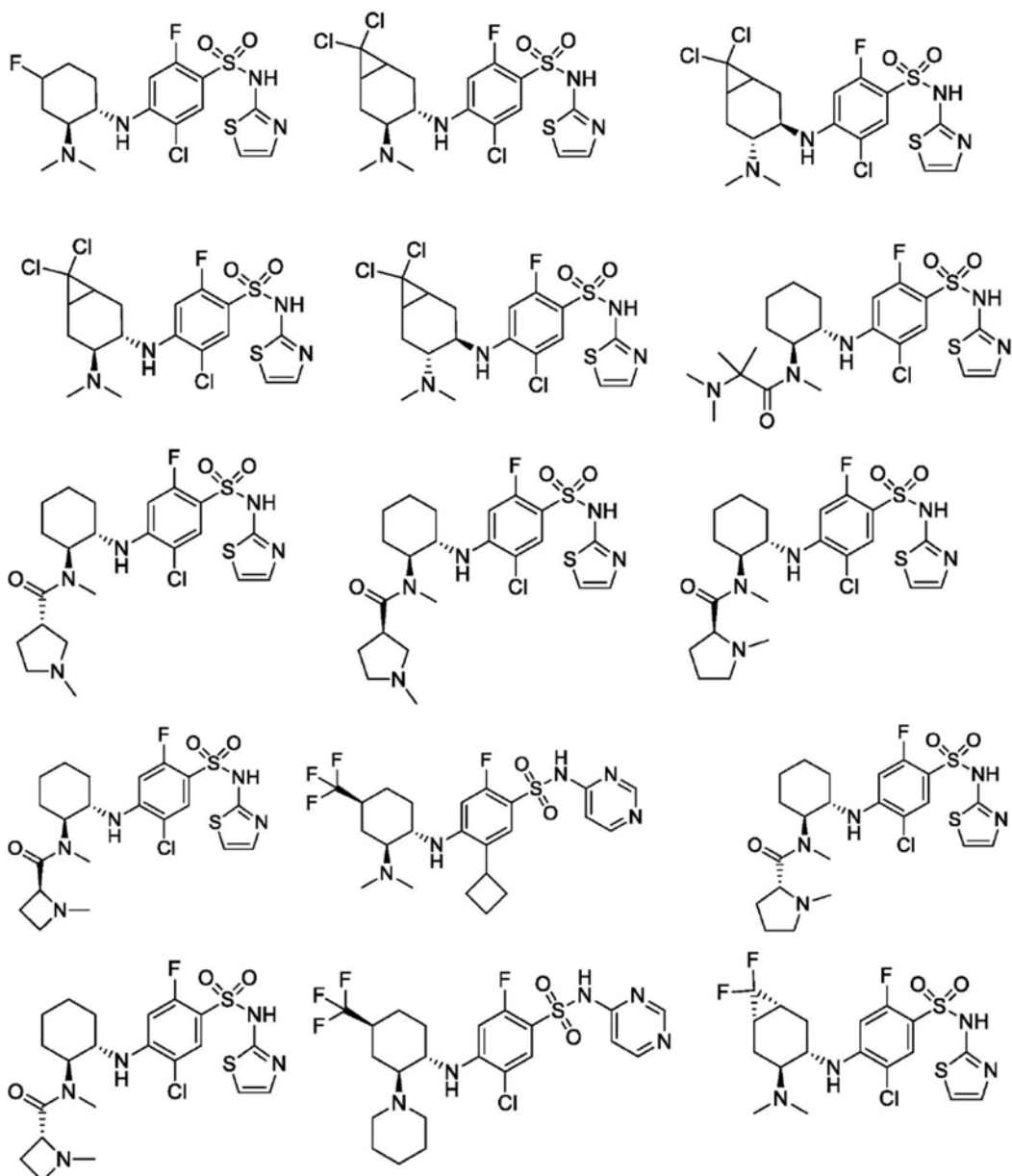
[0161]

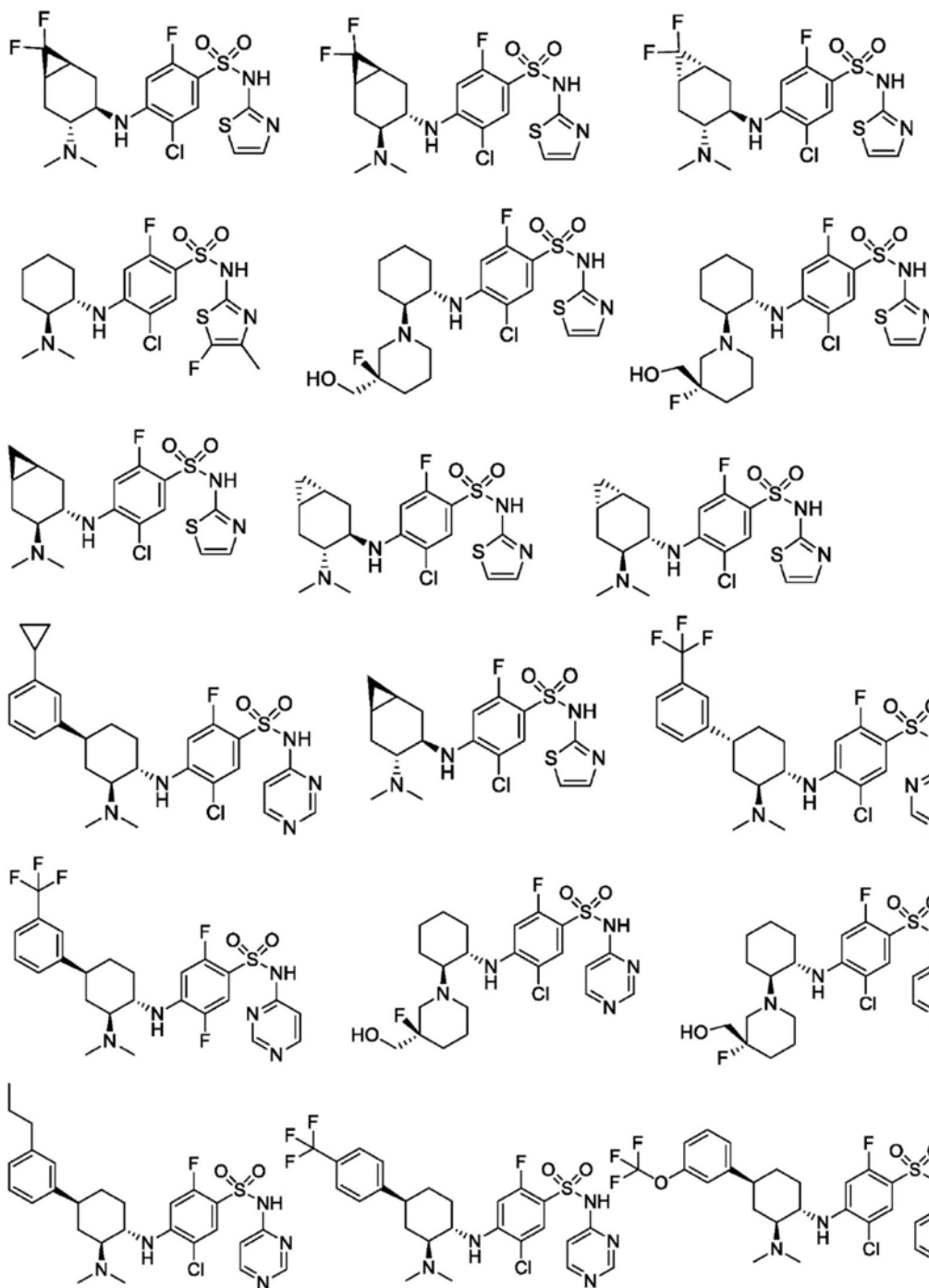


[0162]

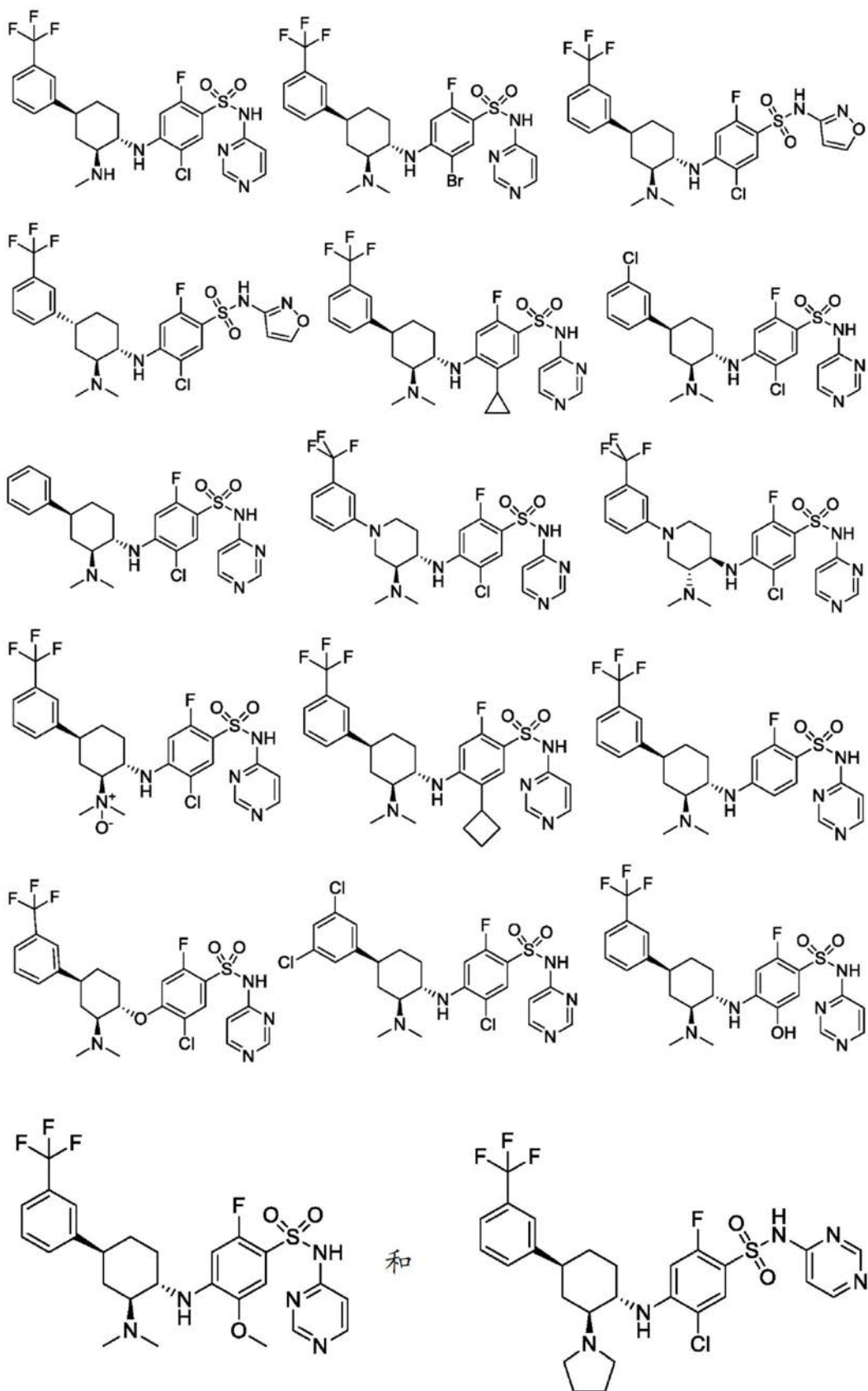


[0163]





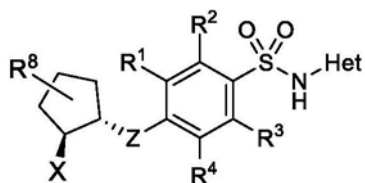
[0165]



[0166] 或其药学上可接受的盐。

[0167] E48.E1或E2的式(Id')化合物：

[0168]

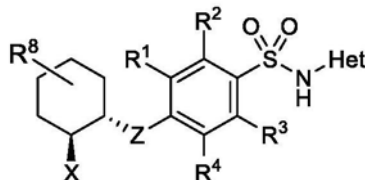


Id'

[0169] 或其药学上可接受的盐。

[0170] E49.E1或E2的式(Ie')化合物:

[0171]

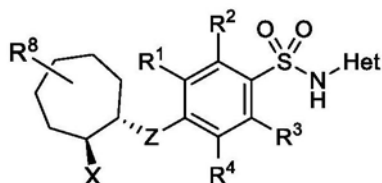


Ie'

[0172] 或其药学上可接受的盐。

[0173] E50.E1或E2的式(If')化合物:

[0174]

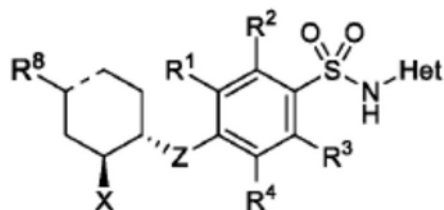


If'

[0175] 或其药学上可接受的盐。

[0176] E51.E1或E2的式(Ig')化合物:

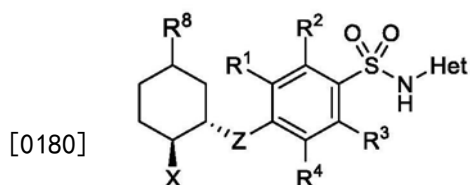
[0177]



Ig'

[0178] 其中---为单键或双键;或其药学上可接受的盐。

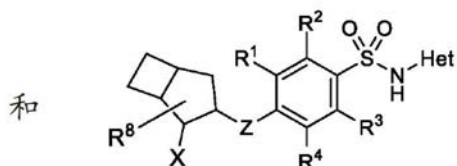
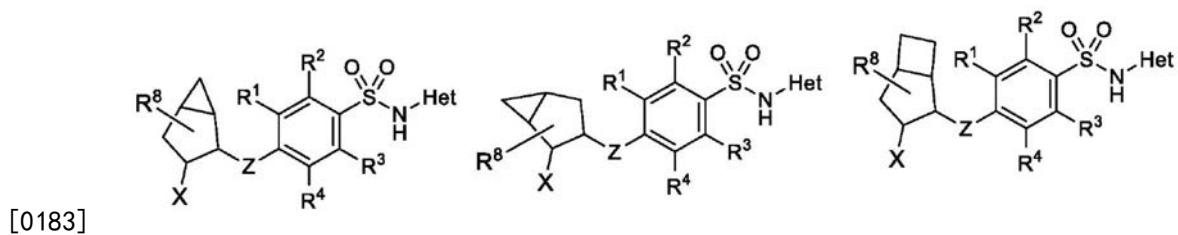
[0179] E52.E1或E2的式(Ih')化合物:



Ih'

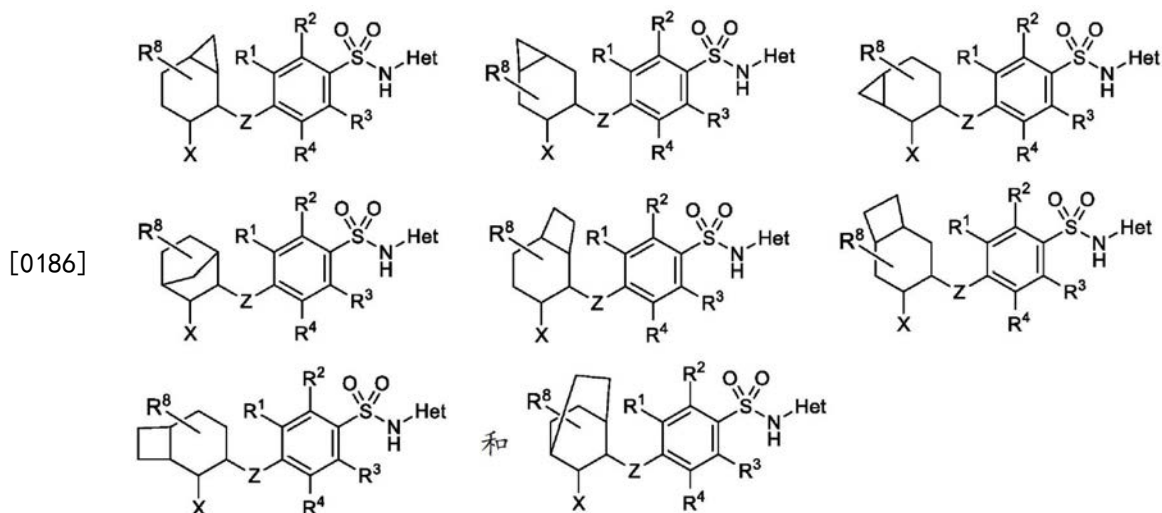
[0181] 或其药学上可接受的盐。

[0182] E53.E1或E2的式的化合物,其选自:



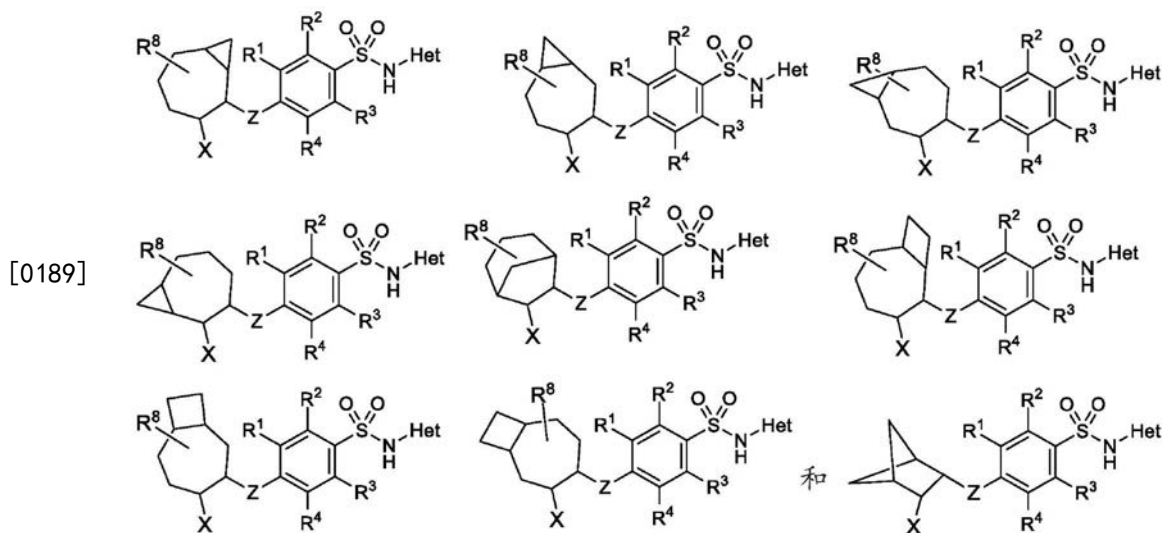
[0184] 或其药学上可接受的盐。

[0185] E54.E1或E2的化合物,其选自:



[0187] 或其药学上可接受的盐。

[0188] E55.E1或E2的化合物,其选自:



[0190] 或其药学上可接受的盐。

[0191] E56、E1、E2、E3、E4、E5、E28、E29、E30、E31、E32、E33、E34、E35、E36、E37、E38、E39、E40、E41或E42的化合物,其中R⁸或R⁹连同另一个R⁸或R⁹和它们连接的原子一起形成3-8元稠合环,所述3-8元稠合环为苯并环。

[0192] 在另一个方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式I化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

[0193] 在另一个方面,本发明提供一种治疗哺乳动物的疾病或病状的方法,所述疾病或病状选自由以下各者组成的组:疼痛、抑郁症、心血管疾病、呼吸道疾病和精神性疾病及其组合,其中所述方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐。在本发明的另一个方面,所述疾病或病状选自由以下各者组成的组:神经性疼痛、炎性疼痛、内脏疼痛、癌症疼痛、化学疗法疼痛、创伤疼痛、手术疼痛、手术后疼痛、分娩疼痛、阵痛、神经性膀胱功能障碍、溃疡性结肠炎、慢性疼痛、持续性疼痛、周围介导性疼痛、中枢介导性疼痛、慢性头痛、偏头痛、窦性头痛、紧张性头痛、幻肢痛、牙痛、周围神经损伤或其组合。在本发明的另一个方面,所述疾病或病状选自由以下各者组成的组:与HIV有关的疼痛、HIV治疗诱发的神经病变、三叉神经痛、疱疹后神经痛、急性疼痛、热敏感性、肉样瘤病、肠易激综合征、克罗恩氏病(Crohn's disease)、与多发性硬化(MS)有关的疼痛、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、糖尿病性神经病变、周围神经病变、关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、动脉粥样硬化、发作性肌张力障碍、肌无力综合征、肌强直、恶性高热、囊性纤维化、假多醛固酮症、横纹肌溶解、甲状腺功能减退、两极型抑郁症、焦虑、精神分裂症、钠通道毒素相关疾病、家族性红斑性肢痛症、原发性红斑性肢痛症、家族性直肠痛、癌症、癫痫症、部分和全身强直性发作、不宁腿综合征、心律失常、纤维肌痛、在中风或神经创伤引起的局部缺血状况下的神经保护、过速性心律失常、心房纤维性颤动和心室纤维性颤动。

[0194] 在另一个方面,本发明提供一种通过抑制穿过哺乳动物的电压依赖性钠通道的离子通量治疗哺乳动物的疼痛的方法,其中所述方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0195] 在另一个方面,本发明提供一种降低穿过哺乳动物细胞中的电压依赖性细胞的离子通量的方法,其中所述方法包括使所述细胞与式I化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0196] 在另一个方面,本发明提供一种治疗哺乳动物的瘙痒症的方法,其中所述方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0197] 在另一个方面,本发明提供一种治疗哺乳动物的癌症的方法,其中所述方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0198] 在另一个方面,本发明提供一种治疗而非预防哺乳动物的疼痛的方法,其中所述方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐。在本发明的另一个方面,所述疼痛选自由以下各者组成的组:神经性疼痛、炎性疼痛、内脏疼痛、癌症疼痛、化学疗法疼痛、创伤疼痛、手术疼痛、手术后疼痛、分娩疼痛、阵痛、神经性膀胱功能障碍、溃疡性结肠炎、慢性疼痛、持续性疼痛、周围介导性疼痛、中枢介导性疼痛、慢性头痛、偏头痛、窦性头痛、紧张性头痛、幻肢痛、牙痛、周围神经损伤或其组合。在本发明的另一个方面,所述疼痛与选自由以下各者组成的组的疾病或病状有关:HIV、HIV治疗诱发的神经病变、三叉神经痛、疱疹后神经痛、急性疼痛、热敏感性、肉样瘤病、肠易激综合征、克罗恩氏病、与多发性硬化(MS)有关的疼痛、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、糖尿病性神经病变、周围神经病变、关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、动脉粥样硬化、发作性肌张力障碍、肌无力综合征、肌强直、恶性高热、囊性纤维化、假多醛固酮症、横纹肌溶解、甲状腺功能减退、两极型抑郁症、焦虑、精神分裂症、钠通道毒素相关疾病、家族性红斑性肢痛症、原发性红斑性肢痛症、家族性直肠痛、癌症、癫痫症、部分和全身强直性发作、不宁腿综合征、心律失常、纤维肌痛、在中风或神经创伤引起的局部缺血状况下的神经保护、过速性心律失常、心房纤维性颤动和心室纤维性颤动。

[0199] 在另一个方面,本发明提供一种治疗或预防动物的疼痛、抑郁症、心血管疾病、呼吸道疾病或精神性疾病或其组合的方法,所述方法包括施用有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0200] 在另一个方面,本发明提供一种式I化合物或其药学上可接受的盐,其用作用于治疗选自由疼痛、抑郁症、心血管疾病、呼吸道疾病和精神性疾病或其组合组成的组的疾病和病症的药剂。

[0201] 在另一个方面,本发明提供式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制造用于治疗选自由疼痛、抑郁症、心血管疾病、呼吸道疾病和精神性疾病或其组合组成的组的疾病和病症的药剂。

[0202] 在另一个方面,本发明提供如本文所述的本发明。

具体实施方式

[0203] 定义

[0204] 除非另有说明,否则如本文所用,单独或作为另一个取代基的一部分的术语“烷基”意谓具有指定碳原子数目的直链或支链烃基(即C₁₋₈意谓一个至八个碳)。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基及其类似基团。

[0205] 术语“烷氧基”、“烷基氨基”和“烷基硫基”以其常规含义使用,且是指经由氧原子(“氧基”)、氨基基团(amino group)(“氨基(amino)”)或硫基连接于分子其余部分的那些烷基。另外,对于二烷基氨基,烷基部分可相同或不同。

[0206] 除非另有说明,否则单独或作为另一取代基的一部分的术语“卤代基”意谓氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

[0207] 术语“卤代烷基”是指被一个或多个(例如1、2、3、4、5或6个)卤代基取代的烷基。举例来说,所述术语包括被一个或多个卤代基取代的具有1-6个碳原子的烷基。术语C₁-C₆卤代烷基的非限制性实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基和2,2,2-三氟乙基。

[0208] 术语“卤代环烷基”是指被一个或多个(例如1、2、3、4、5或6个)卤代基取代的环烷基。举例来说,所述术语包括被一个或多个卤代基取代的具有3-6个碳原子的环烷基。术语C₁-C₆卤代环烷基的非限制性实例包括1-氟环丙基。

[0209] 术语“羟基烷基”是指被一个或多个(例如1、2、3、4、5或6个)羟基取代的烷基。举例来说,所述术语包括C₁-C₆羟基烷基,其为被一个或多个羟基取代的具有1-6个碳原子的烷基。术语C₁-C₆羟基烷基的非限制性实例包括羟甲基、2-羟乙基和3-羟丙基。

[0210] 术语“烷氧基烷基”是指被一个或多个(例如1、2、3、4、5或6个)烷氧基(烷基-O-)取代的烷基。举例来说,术语C₂-C₆烷氧基烷基是指被一个或多个烷氧基取代的烷基,其中碳总数为2、3、4、5或6。术语C₂-C₆烷氧基烷基的非限制性实例包括甲氧基甲基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基、3-甲氧基丙基和3-乙氧基丙基。

[0211] 如本文所用的术语“芳基”是指单个全碳芳环或其中至少一个环为芳环的多重缩合全碳环系统。举例来说,在某些实施方案中,芳基具有6至20个碳原子、6至14个碳原子或6至12个碳原子。芳基包括苯基。芳基还包括具有约9至20个碳原子的多重缩合环系统(例如包含2、3或4个环的环系统),其中至少一个环为芳族且其中其它环可为芳族或非芳族(即碳环)。此类多重缩合环系统任选地在多重缩合环系统的任一碳环部分上被一个或多个(例如1、2或3个)氧代基取代。在化合价要求容许时,多重缩合环系统的环可经由稠合键、螺合键和桥接键彼此连接。应了解,如上定义的多重缩合环系统的连接点可在环系统的任何位置,包括环的芳族或碳环部分。芳基的非限制性实例包括(但不限于)苯基、茚基、萘基、1,2,3,4-四氢萘基、蒽基及其类似基团。

[0212] 术语“碳环”或“碳环基”是指具有3至7个碳原子的单个饱和(即环烷基)或单个部分不饱和(例如环烯基、环烷二烯基等)全碳环(即(C₃-C₇)碳环)。术语“碳环”或“碳环基”还包括多重缩合、饱和和部分不饱和全碳环系统(例如包含2、3或4个碳环的环系统)。因此,碳环包括多环碳环,诸如双环碳环(例如具有约6至20个或6至12个碳原子的双环碳环,诸如二环[3.1.0]己烷和二环[2.1.1]己烷)和多环碳环(例如具有多达约20个碳原子的三环和四环碳环)。在化合价要求容许时,多重缩合环系统的环可经由稠合键、螺合键和桥接键彼此连接。举例来说,多环碳环可经由单个碳原子彼此连接,形成螺环型连接(例如螺戊烷、螺[4,5]癸烷等);经由两个相邻碳原子彼此连接,形成稠合型连接(例如碳环,诸如十氢萘、降桉烷、降萘烷);或经由两个不相邻碳原子彼此连接,形成桥接型连接(例如降茛烷、二环[2.2.2]辛烷等)。“碳环”或“碳环基”还可任选地被一个或多个(例如1、2或3个)氧代基取代。在一个实施方案中,术语碳环包括C₃-₁₂碳环。在一个实施方案中,术语碳环包括C₃-₈碳环。在一个实施方案中,术语碳环包括C₃-₆碳环。在一个实施方案中,术语碳环包括C₃-₅碳环。碳环的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、二环[2.2.1]庚烷、蒾烷、金刚烷、降冰片烯、螺环C₅-₁₂链烷和1-环己-3-烯基。在一个实施方案中,术语“环烷基”是指具有3至8个

碳原子的单个饱和全碳环。碳环的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0213] 如本文所用的术语“杂芳基”是指环中具有至少一个除碳以外的原子的单个芳环，其中所述原子选自由氧、氮和硫组成的组；“杂芳基”还包括具有至少一个此类芳环的多重缩合环系统，下文进一步描述所述多重缩合环系统。因此，“杂芳基”包括具有约1至6个碳原子和约1-4个选自由氧、氮和硫组成的组的杂原子的单个芳环。倘若环是芳环，则硫和氮原子还可呈氧化形式存在。示例性杂芳环系统包括但不限于吡啶基、嘧啶基、噁唑基或呋喃基。“杂芳基”还包括多重缩合环系统(例如包含2、3或4个环的环系统)，其中如上定义的杂芳基与一个或多个选自以下的环缩合以形成多重缩合环系统：杂芳基(形成例如萘啶基，诸如1,8-萘啶基)、杂环(形成例如1,2,3,4-四氢萘啶基，诸如1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶基)、碳环(形成例如5,6,7,8-四氢喹啉基)和芳基(形成例如吲唑基)。因此，杂芳基(单个芳环或多重缩合环系统)在杂芳环内具有约1-20个碳原子和约1-6个杂原子。杂芳基(单个芳环或多重缩合环系统)还可在杂芳环内具有约5至20个或约5至15个或约5至10个成员。此类多稠合环系统可任选地在缩合环的碳环或杂环部分上被一个或多个(例如1、2、3或4个)氧代基取代。在化合价要求容许时，多重缩合环系统的环可经由稠合键、螺合键和桥接键彼此连接。应了解，多重缩合环系统的个别环可相对于彼此以任何顺序连接。还应了解，多重缩合环系统的连接点(如上针对杂芳基所定义)可在多重缩合环系统的任何位置，包括多重缩合环系统的杂芳基、杂环、芳基或碳环部分。还应了解，杂芳基或杂芳基多重缩合环系统的连接点可在杂芳基或杂芳基多重缩合环系统的任何合适原子，包括碳原子和杂原子(例如氮)。示例性杂芳基包括但不限于吡啶基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基、噻吩基、吲唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基、噁二唑基、噻二唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、吲唑基、喹啉基、喹啉基、5,6,7,8-四氢异喹啉基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、硫杂茛基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、喹啉基-4(3H)-酮、三唑基、4,5,6,7-四氢-1H-吲唑和3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑。在一个实施方案中，术语“杂芳基”是指含有至少一个杂原子的单个芳环。举例来说，所述术语包括包含一个或多个杂原子的5元和6元单环芳环。杂芳基的非限制性实例包括但不限于吡啶基、呋喃基、噻唑、嘧啶、噁唑和噻二唑。

[0214] 如本文所用的术语“杂环基”或“杂环”是指环中具有至少一个除碳以外的原子的单个饱和或部分不饱和环，其中所述原子选自由氧、氮和硫组成的组；所述术语还包括具有至少一个此类饱和或部分不饱和环的多重缩合环系统，下文进一步描述所述多重缩合环系统。因此，所述术语包括环中具有约1至6个碳原子和约1至3个选自由氧、氮和硫组成的组的杂原子的单个饱和或部分不饱和环(例如3、4、5、6或7元环)。环可被一个或多个(例如1、2或3个)氧代基取代且硫和氮原子可呈其氧化形式存在。示例性杂环包括但不限于氮杂环丁烷基、四氢呋喃基和哌啶基。术语“杂环”还包括多重缩合环系统(例如包含2、3或4个环的环系统)，其中单个杂环(如上定义)可与一个或多个选自以下的基团缩合以形成多重缩合环系统：杂环(形成例如1,8-十氢萘啶基)、碳环(形成例如十氢喹啉基)和芳基。因此，杂环(单个饱和或单个部分不饱和环或多重缩合环系统)在杂环内具有约2-20个碳原子和1-6个杂原子。此类多重缩合环系统可任选地在多重缩合环的碳环或杂环部分上被一个或多个(例如1、2、3或4个)氧代基取代。在化合价要求容许时，多重缩合环系统的环可经由稠合键、螺合键和桥接键彼此连接。应了解，多重缩合环系统的个别环可相对于彼此以任何顺序连接。因

此,杂环(单个饱和或单个部分不饱和环或多重缩合环系统)在杂环系统内具有约3-20个原子,包括约1-6个杂原子。还应了解,多重缩合环系统的连接点(如上针对杂环所定义)可在多重缩合环系统的任何位置,包括环的杂环、芳基和碳环部分。还应了解,杂环或杂环多重缩合环系统的连接点可在杂环或杂环多重缩合环系统的任何合适原子,包括碳原子和杂原子(例如氮)。在一个实施方案中,术语杂环包括C₂₋₂₀杂环。在一个实施方案中,术语杂环包括C₂₋₇杂环。在一个实施方案中,术语杂环包括C₂₋₅杂环。在一个实施方案中,术语杂环包括C₂₋₄杂环。示例性杂环包括(但不限于)氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、四氢呋喃基、二氢噁唑基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、1,2,3,4-四氢喹啉基、苯并噁唑基、二氢噁唑基、色满基、1,2-二氢吡啶基、2,3-二氢苯并呋喃基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、1,4-苯并二噁烷基、螺[环丙烷-1,1'-异吲哚啉基]-3'-酮、异吲哚啉基-1-酮、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、咪唑烷-2-酮N-甲基哌啶、咪唑烷、吡唑烷、丁内酰胺、戊内酰胺、咪唑烷酮、乙内酰脲、二氧戊环、酞酰亚胺、1,4-二噁烷、硫代吗啉、硫代吗啉-S-氧化物、硫代吗啉-S,S-氧化物、吡喃、3-吡咯啉、噻喃、吡喃酮、四氢噻吩、奎宁环、托品烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、(1R,5S)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷、(1s,4s)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷、(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.2]辛烷和吡咯烷-2-酮。在一个实施方案中,术语“杂环”是指具有至少一个杂原子的饱和或部分不饱和单环3-8元环。举例来说,所述术语包括具有至少一个杂原子的饱和或部分不饱和单环4、5、6或7元环。杂环的非限制性实例包括氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、环氧乙烷、吗啉和硫代吗啉。如本文所用的术语“9或10元杂二环”是指具有至少一个杂原子的部分不饱和或芳族稠合二环系统。举例来说,术语9或10元杂二环包括具有与含有一个或多个杂原子的5元或6元饱和、部分不饱和或芳环稠合的苯并环的二环系统。

[0215] 如本文所用,术语“杂原子”意欲包括氧(O)、氮(N)、硫(S)和硅(Si)。在可行时氮和硫可呈氧化形式。

[0216] 如本文所用,术语“手性”是指具有镜像伙伴不可重叠性质的分子,而术语“非手性”是指对镜像伙伴可重叠的分子。

[0217] 如本文所用,术语“立体异构体”是指具有相同的化学组成,但关于原子或基团的空间排列有所不同的化合物。

[0218] 如本文所用,在化学结构中键相交的波形线“”指示化学结构中波形键与分子其余部分相交的键的连接点。

[0219] “非对映异构体”是指具有两个或更多个手性中心且分子并非彼此的镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理性质,例如熔点、沸点、光谱性质和反应性。非对映异构体的混合物可在诸如电泳和色谱法的高分辨率分析程序下分离。

[0220] “对映异构体”是指彼此为不可重叠的镜像的化合物的两种立体异构体。

[0221] 本文中使用的立体化学定义和惯例一般遵循S.P.Parker编,McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company,New York;和Eliel, E.和Wilken, S.,“Stereochemistry of Organic Compounds”,John Wiley&Sons,Inc.,New York,1994。本发明的化合物可含有不对称或手性中心,因此呈不同立体异构形式存在。预期本发明化合物的所有立体异构形式(包括但不限于非对映异构体、对映异构体和阻转异构体以及其混合物,诸如外消旋混合物)形成本发明的一部分。许多有机化合物呈光学活性

形式存在,即其能够使平面偏振光的平面旋转。在描述光学活性化合物时,前缀D和L或R和S用于表示分子关于其手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)用以指定化合物使平面偏振光旋转的方向,(-)或l意谓化合物左旋。前缀为(+)或d的化合物为右旋。对于给定的化学结构,除彼此互为镜像外,这些立体异构体均一致。特定立体异构体也可称为对映异构体,且此类异构体的混合物经常称为对映异构体混合物。对映异构体的50:50混合物称为外消旋混合物或外消旋体,其可在化学反应或过程中无立体选择或立体特异性的情况下出现。术语“外消旋混合物”和“外消旋体”是指两种对映异构体物质的等摩尔混合物,其没有光学活性。

[0222] 当本文中的化合物的式中的键以非立体化学方式绘制(例如平坦)时,键连接的原子包括所有立体化学可能性。当本文中的化合物的式中的键呈界定的立体化学方式绘制(例如粗体、粗体-楔形、虚线或虚线-楔形)时,应了解除非另作说明,否则立体化学键连接的原子以所描绘的绝对立体异构体富集。在一个实施方案中,化合物可为至少51%所描绘的绝对立体异构体。在另一个实施方案中,化合物可为至少80%所描绘的绝对立体异构体。在另一个实施方案中,化合物可为至少90%所描绘的绝对立体异构体。在另一个实施方案中,化合物可为至少95%所描绘的绝对立体异构体。在另一个实施方案中,化合物可为至少97%所描绘的绝对立体异构体。在另一个实施方案中,化合物可为至少98%所描绘的绝对立体异构体。在另一个实施方案中,化合物可为至少99%所描绘的绝对立体异构体。

[0223] 如本文所用,术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指可经由低能量障壁相互转化的具有不同能量的结构异构体。举例来说,质子互变异构体(也称质子转移互变异构体)包括经由质子迁移的相互转化,诸如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体包括通过一些成键电子的改组进行的相互转化。

[0224] 如本文所用,术语“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明的化合物的缔合物或复合物。形成溶剂化物的溶剂的实例包括(但不限于)水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。术语“水合物”是指其中溶剂分子为水的复合物。

[0225] 如本文所用,术语“保护基”是指通常用以阻断或保护化合物上的特定官能基的取代基。举例来说,“氨基保护基”为阻断或保护化合物中的氨基官能基的连接于氨基的取代基。合适氨基保护基包括乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧羰基(BOC)、苯甲氧羰基(CBZ)和9-芴基亚甲基氧基羰基(Fmoc)。类似地,“羟基保护基”是指阻断或保护羟基官能基的羟基取代基。合适保护基包括乙酰基和甲硅烷基。“羧基保护基”是指阻断或保护羧基官能基的羧基取代基。常见羧基保护基包括苯基磺酰基乙基、氰基乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、2-(对甲苯磺酰基)乙基、2-(对硝基苯基亚磺酰基)乙基、2-(二苯基膦基)-乙基、硝基乙基及其类似基团。关于保护基及其使用的概述,参见P.G.M.Wuts和T.W.Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*第4版, Wiley-Interscience, New York, 2006。

[0226] 如本文所用,术语“哺乳动物”包括(但不限于)人、小鼠、大鼠、豚鼠、猴、犬、猫、马、牛、猪和绵羊。

[0227] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”意欲包括视本文所述的化合物上发现的特定取代基而定,用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐。当本发明的化合物含有相对酸性官能基时,碱加成盐可通过在无溶剂下或在合适惰性溶剂中使此类化合物的中性形式

与足够量的所需碱接触而获得。衍生自药学上可接受的无机碱的盐的实例包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐、铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、锰盐、亚锰盐、钾盐、钠盐、锌盐及其类似物。衍生自药学上可接受的有机碱的盐包括伯胺、仲胺和叔胺的盐,所述胺包括取代的胺、环胺、天然存在的胺及其类似物,诸如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苯甲基乙二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、还原葡萄糖胺、葡萄糖胺、组氨酸、海巴明(hydrabamine)、异丙胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因(procaine)、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇及其类似物。当本发明的化合物含有相对碱性官能基时,酸加成盐可通过在无溶剂下或在合适惰性溶剂中使此类化合物的中性形式与足够量的所需酸接触而获得。药学上可接受的酸加成盐的实例包括衍生自无机酸的酸加成盐,所述无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、单氢碳酸、磷酸、单氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、单氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸及其类似物;以及衍生自相对无毒的有机酸的盐,所述有机酸如乙酸、丙酸、异丁酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯基磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸及其类似物。还包括诸如精氨酸盐及其类似物的氨基酸的盐,和如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸及其类似物的有机酸的盐(参见例如Berge, S.M. 等人, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19)。本发明的某些特定化合物含有允许化合物变为碱加成盐或者酸加成盐的碱性与酸性官能基。

[0228] 化合物的中性形式可通过使盐与碱或酸接触且以常规方式分离母体化合物而再生。虽然化合物的母体形式在诸如于极性溶剂中的溶解性的某些物理特性上不同于多种盐,但在其它方面,出于本发明的目的,盐等同于化合物的母体形式。

[0229] 在一个实施方案中,W为药学上可接受的阴离子。在另一个实施方案中,W为氯离子、溴离子、碘离子、甲苯磺酸根离子、甲磺酸根离子、乙酸根离子、柠檬酸根离子、丙二酸根离子、酒石酸根离子、琥珀酸根离子、反丁烯二酸根离子、苯甲酸根离子、抗坏血酸根离子、 α -酮戊二酸根离子、 α -甘油磷酸根离子、苯磺酸根离子、乳酸根离子、碳酸氢根离子、苹果酸根离子、顺丁烯二酸根离子、碳酸根离子、甲基溴离子、氯离子、硝酸根离子、葡萄糖酸根离子、水杨酸根离子、谷氨酸根离子、硬脂酸根离子或硫酸根离子。

[0230] 除盐形式之外,本发明提供呈前药形式的化合物。如本文所用,术语“前药”是指在生理条件下容易经历化学变化,提供本发明的化合物的那些化合物。另外,前药可通过化学或生化方法在离体环境中转化成本发明的化合物。举例来说,当与合适酶或化学试剂一起置于透皮贴剂贮库时前药可慢慢转化成本发明的化合物。

[0231] 本发明的前药包括其中氨基酸残基或具有两个或更多个(例如两个、三个或四个)氨基酸残基的多肽链经由酰胺或酯键共价连接至本发明化合物的游离氨基、羟基或羧酸基的化合物。氨基酸残基包括但不限于20种天然存在的氨基酸,通常由三字母符号指定,且还包括磷酸丝氨酸、磷酸苏氨酸、磷酸酪氨酸、4-羟基脯氨酸、羟基赖氨酸、锁链素(demosine)、异锁链素、 γ -羧基谷氨酸、马尿酸、八氢吡啶-2-甲酸、抑胃酶氨酸(statine)、1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酸、青霉胺、鸟氨酸、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、 β -丙氨酸、 γ -氨基丁酸、瓜氨酸、高半胱氨酸、高丝氨酸、甲基-丙氨酸、对苯甲酰基苯丙氨酸、苯基甘氨酸、炔丙基甘氨酸、肌氨酸、甲硫氨酸砒和叔丁基甘氨酸。

[0232] 还涵盖额外类型的前药。举例来说,本发明化合物的游离羧基可衍生成酰胺或烷

基酯。作为另一个实例,包含游离羟基的本发明的化合物可通过将羟基转化成诸如但不限于磷酸酯基、半琥珀酸酯基、二甲基氨基乙酸酯基或磷酸基氧基甲基氧基羰基的基团而衍生成前药,如Fleisher,D.等人,(1996) Improved oral drug delivery:solubility limitations overcome by the use of prodrugs Advanced Drug Delivery Reviews, 19:115中概述。还包括具羟基和氨基的氨基甲酸酯前药,以及具羟基的碳酸酯前药、磺酸酯和硫酸酯。还涵盖羟基衍生成(酰氧基)甲基醚和(酰氧基)乙基醚,其中酰基可为任选地被包括(但不限于)醚、胺和羧酸官能基的基团取代的烷基酯,或其中酰基为如上所述的氨基酸酯。此类型前药描述于J. Med. Chem., (1996), 39:10中。更特定实例包括醇基的氢原子被诸如以下的基团置换:(C₁₋₆) 烷酰氧基甲基、1-((C₁₋₆) 烷酰氧基)乙基、1-甲基-1-((C₁₋₆) 烷酰氧基)乙基、(C₁₋₆) 烷氧羰基氧基甲基、N-(C₁₋₆) 烷氧羰基氨基甲基、琥珀酰基、(C₁₋₆) 烷酰基、 α -氨基(C₁₋₄) 烷酰基、芳酰基和 α -氨酰基,或 α -氨酰基- α -氨酰基,其中各 α -氨酰基独立地选自天然存在的L-氨基酸、P(O)(OH)₂、-P(O)(O(C₁₋₆) 烷基)₂或糖基(由移除碳水化合物的半缩醛形式的羟基所产生的基团)。

[0233] 关于前药衍生物的额外实例,参见例如a) Design of Prodrugs, H. Bundgaard编辑, (Elsevier, 1985) 和 Methods in Enzymology, 第42卷, 第309-396页, K. Widder等人编辑, (Academic Press, 1985); b) A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen和H. Bundgaard编辑, 第5章“Design and Application of Prodrugs”, H. Bundgaard第113-191页(1991); c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8: 1-38 (1992); d) H. Bundgaard等人, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988); 和e) N. Kakeya等人, Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984), 各以引用的方式明确地并入本文中。

[0234] 另外,本发明提供本发明化合物的代谢物。如本文所用,“代谢物”是指指定化合物或其盐在体内经由代谢产生的产物。此类产物可由例如所投化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺基、酯化、脱酯、酶促裂解及其类似过程产生。

[0235] 代谢物产物通常通过以下来鉴别:制备本发明化合物的放射性同位素标记(例如¹⁴C或³H)同位素,以可检测剂量(例如超过约0.5mg/kg)肠胃外施用诸如大鼠、小鼠、豚鼠、猴的动物或人,从而允许足够时间进行代谢(通常约30秒至30小时)且从尿液、血液或其它生物样品分离其转化产物。这些产物容易分离,因为其是标记的(其它通过使用能够结合代谢物中残存的表位的抗体来分离)。代谢物结构以常规方式,例如通过MS、LC/MS或NMR分析来确定。一般来说,代谢物的分析以与本领域的技术人员熟知的常规药物代谢研究相同的方式进行。代谢物产物可用于本发明化合物的治疗性投药的诊断分析中,只要其未以其它方式在体内被发现即可。

[0236] 化合物

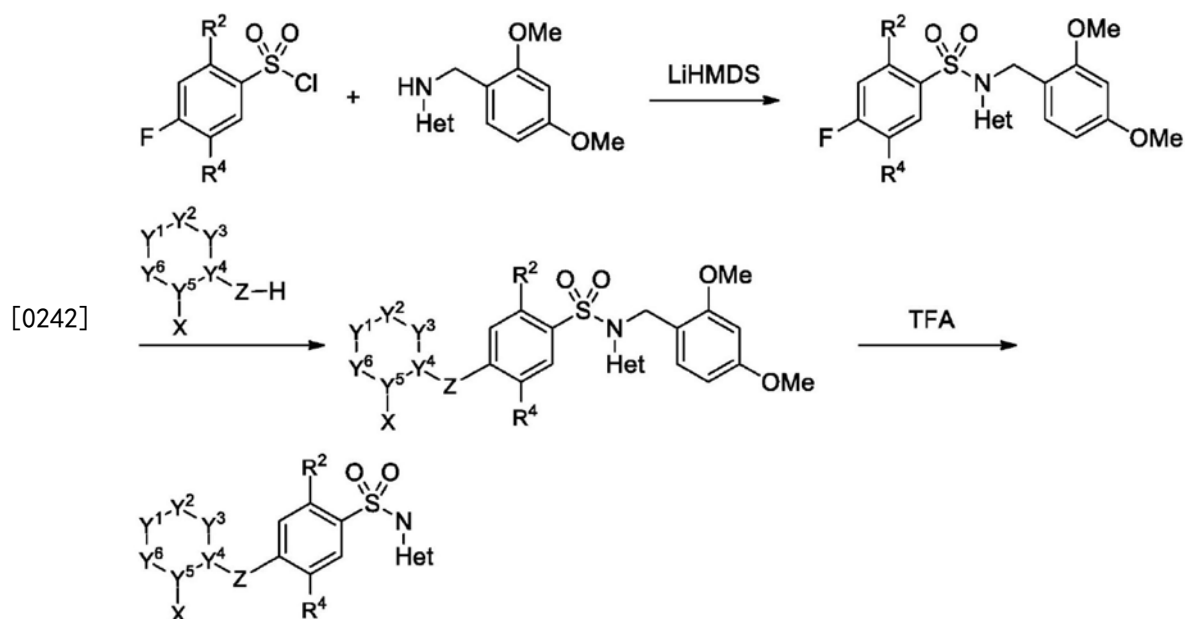
[0237] 在一个方面,本发明提供式I化合物和如上所述的其实施方案。

[0238] 在另一个实施方案中,化合物选自如本文中的实施例中所所述的式I化合物及其盐。

[0239] 化合物的合成

[0240] 式(I)化合物可如以下方案1中所说明和如本文中的实施例中所示来制备。

[0241] 方案1



[0243] 药物组合物和投药

[0244] 除一种或多种以上提供的化合物(或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂化物、代谢物、同位素、药学上可接受的盐或前药)之外,本发明还提供包含式I化合物或其实施方案和至少一种药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂的组合物和药剂。本发明的组合物可用于选择性地抑制患者(例如人)中的NaV1.7。

[0245] 如本文所用的术语“组合物”意欲涵盖包含指定量的指定成分的产物,以及直接或间接由指定量的指定成分组合产生的任何产物。“药学上可接受”意谓载剂、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其它成分相容且对其接受者无害。

[0246] 在一个实施方案中,本发明提供药物组合物(或药剂),其包含式I化合物或其实施方案及其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂化物、代谢物、同位素、药学上可接受的盐或其前药以及药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂。在另一个实施方案中,本发明提供制备包含本发明化合物的组合物(或药剂)。在另一个实施方案中,本发明提供向有需要的患者(例如人类患者)施用式I化合物或其实施方案和包含式I化合物或其实施方案的组合物。

[0247] 组合物以符合良好医疗实践的方式配制、给药和施用。在此上下文中考虑的因素包括所治疗的特定病症、所治疗的特定哺乳动物、个别患者的临床病状、病症的起因、药剂的递送部位、施用方法、投药时程和开业医师已知的其它因素。施用的化合物的有效量将取决于此类考虑因素,且为如预防或治疗不良疾病或病症、例如疼痛所要求,抑制NaV1.7活性所需的最低量。举例来说,此类量可低于对正常细胞或总体上哺乳动物有毒的量。

[0248] 在一个实施例中,每剂肠胃外施用的本发明化合物的治疗有效量将在约0.01-100mg/kg范围内,或者约例如每日每公斤患者体重0.1至20mg,其中所用化合物的典型初始范围为每天0.3至15mg/kg。在某些实施方案中,每日剂量以单次日剂量或以分次剂量一天两次至六次,或以持续释放形式给与。在70kg成年人的情况下,总日剂量将一般为约7mg至约1,400mg。可调整此给药方案以提供最佳治疗反应。化合物可以每日1至4次,优选每日一或两次的方案施用。

[0249] 本发明的化合物可以任何合宜的施用形式施用,例如片剂、粉剂、胶囊、溶液、分散

液、悬浮液、糖浆、喷雾、栓剂、凝胶、乳液、贴剂等。此类组合物可含有药物制剂中常规的组分,例如稀释剂、载剂、pH调节剂、甜味剂、增积剂及其它活性剂。

[0250] 本发明的化合物可通过任何合适方法施用,包括经口、局部(包括经颊和舌下)、直肠、阴道、透皮、肠胃外、皮下、腹膜内、肺内、皮内、鞘内和硬膜外和鼻内施用,且如果需要局部治疗时则病灶内施用。肠胃外输注包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内、大脑内、眼内、病灶内或皮下施用。

[0251] 包含式I化合物或其实施方案的组合物通常根据标准药物实践配制成药物组合物。典型制剂通过将本发明的化合物和稀释剂、载剂或赋形剂混合来制备。合适稀释剂、载剂和赋形剂为本领域的技术人员熟知且详细描述于例如Ansel,Howard C.等人,Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkins,2004;Gennaro,Alfonso R.等人,Remington:The Science and Practice of Pharmacy.Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkins,2000;和Rowe,Raymond C.Handbook of Pharmaceutical Excipients.Chicago,Pharmaceutical Press,2005中。制剂还可包含一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、助悬剂、防腐剂、抗氧化剂、避光剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、芳香剂、调味剂、稀释剂和已知提供药物(即本发明的化合物或其药物组合物)的优美外观或帮助制造药品(即药剂)的其它添加剂。

[0252] 合适载剂、稀释剂和赋形剂为本领域的技术人员熟知且包括诸如碳水化合物、蜡、水溶性和/或水可膨胀性聚合物、亲水性或疏水性物质、明胶、油类、溶剂、水及其类似物的物质。所用特定载剂、稀释剂或赋形剂将视施加本发明的化合物的方式和目的而定。溶剂一般基于本领域的技术人员视为施用哺乳动物安全(GRAS)的溶剂来选择。一般来说,安全溶剂为无毒水性溶剂,诸如水和可溶或可混溶于水中的其它无毒溶剂。合适水性溶剂包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如PEG 400、PEG 300)等等及其混合物。制剂还可包含一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、湿润剂、润滑剂、乳化剂、助悬剂、防腐剂、抗氧化剂、避光剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、芳香剂、调味剂和已知提供药物(即本发明的化合物或其药物组合物)的优美外观或帮助制造药品(即药剂)的其它添加剂。

[0253] 可接受的稀释剂、载剂、赋形剂和稳定剂在所用剂量和浓度下对接受者无毒,且包括缓冲剂,诸如磷酸盐、柠檬酸盐及其它有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和甲硫氨酸;防腐剂(诸如十八烷基二甲基苄基氯化铵;氯化六烃季铵;氯化苄甲烃铵;氯化苄乙氧铵;苯酚;丁醇或苯甲醇;对羟基苯甲酸烷基酯,诸如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;儿茶酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;和间甲酚);低分子量(小于约10个残基)多肽;蛋白质,诸如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,诸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖、二糖及其它碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,诸如EDTA;糖,诸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇;成盐抗衡离子,诸如钠;金属复合物(例如Zn-蛋白质复合物);和/或非离子型表面活性剂,诸如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。本发明的活性药物成分(例如式I化合物或其实施方案)还可包封在例如通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊(分别例如羟甲基纤维素或明胶微胶囊和聚-(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊)中,包封在胶态药物递送系统(例如脂质体、白蛋白微球体、微乳液、纳米粒子和纳米胶囊)中,或包封在粗乳液中。此类技术公开于

Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 第21版, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA 中。

[0254] 可制备本发明化合物(例如式I化合物或其实施方案)的持续释放制剂。持续释放制剂的合适实例包括含有式I化合物或其实施方案的固体疏水性聚合物的半透性基质, 所述基质呈例如薄膜或微胶囊的成型制品形式。持续释放基质的实例包括聚酯、水凝胶(例如聚(甲基丙烯酸2-羟乙基酯)或聚(乙烯醇))、聚交酯(美国专利第3,773,919号)、L-谷氨酸与L-谷氨酸 γ -乙基酯的共聚物(Sidman等人, Biopolymers 22:547, 1983)、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯(Langer等人, J. Biomed. Mater. Res. 15:167, 1981)、可降解的乳酸-羟基乙酸共聚物, 诸如LUPRON DEPOTTM(由乳酸-羟基乙酸共聚物和乙酸亮丙瑞林组成的可注射微球体)和聚-D-(-)-3-羟基丁酸(EP 133,988A)。持续释放组合物还包括脂质体包裹的化合物, 其可通过本身已知的方法制备(Epstein等人, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82:3688, 1985; Hwang等人, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 77:4030, 1980; 美国专利第4,485,045号和第4,544,545号; 和EP 102,324A)。通常, 脂质体具有小(约200-800埃)单层类型, 其中脂质含量超过约30mol%胆固醇, 对所选比例进行调整以求最佳疗法。

[0255] 制剂包括适合于本文中详述的投药途径的制剂。制剂宜呈单位剂型呈现, 且可通过制药领域熟知的任何方法制备。技术和制剂一般可见于Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 第21版, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA。此类方法包括使活性成分与由一种或多种辅助成分构成的载剂缀合的步骤。

[0256] 一般来说, 制剂通过使活性成分与液体载剂、稀释剂或赋形剂或精细粉碎的固体载剂、稀释剂或赋形剂或两者均匀且紧密地缀合且接着必要时使产物成型来制备。典型制剂通过将本发明的化合物和载剂、稀释剂或赋形剂混合来制备。制剂可使用常规溶解和混合程序制备。举例来说, 在一种或多种上述赋形剂存在下原料药(即本发明的化合物或化合物的稳定形式(例如与环糊精衍生物或其它已知的复合剂复合))溶于合适溶剂中。本发明的化合物通常配制成药物剂型以提供药物的容易控制剂量且使患者能够顺应处方方案。

[0257] 在一个实施例中, 式I化合物或其实施方案可通过在周围温度下在适当pH值下和在所需纯度下与生理学上可接受的载剂, 即在所用剂量和浓度下对接受者无毒的载剂混合而配制成葛伦投药形式(galenical administration form)。制剂的pH值主要视化合物的特定用途和浓度而定, 但优选在约3至约8的范围内变化。在一个实施例中, 式I化合物(或其实施方案)在pH 5的乙酸盐缓冲液中配制。在另一个实施方案中, 式I化合物或其实施方案为无菌的。化合物可例如呈固体或非晶组合物, 呈冻干制剂或呈水溶液储存。

[0258] 适合于经口施用的本发明化合物(例如式I化合物或其实施方案)的制剂可制备成离散单元, 诸如丸剂、胶囊、扁囊剂或片剂, 各含有预先确定量的本发明化合物。

[0259] 压缩片剂可通过在合适机器中压缩呈自由流动形式(诸如粉末或颗粒)的活性成分来制备, 活性成分任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂混合。模制片剂可通过在合适机器中模制粉末状活性成分经惰性液体稀释剂润湿的混合物来制成。片剂可任选地经包衣或刻痕且任选地进行配制以提供活性成分从片剂的缓慢或受控释放。

[0260] 可制备片剂、糖衣锭、口含锭、水性或油性悬浮液、可分散性粉剂或颗粒、乳液、硬或软胶囊(例如明胶胶囊)、糖浆或酏剂用于经口使用。意欲经口使用的本发明化合物(例如式I化合物或其实施方案)的制剂可根据本领域中已知用于制造药物组合物的任何方法制备,且此类组合物可含有一种或多种试剂,包括甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂,以提供适口制剂。含有活性成分与适合于制造片剂的药学上可接受的无毒赋形剂的混合物的片剂为可接受的。这些赋形剂可为例如惰性稀释剂,诸如碳酸钙或碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;成粒剂和崩解剂,诸如玉米淀粉或褐藻酸;粘合剂,诸如淀粉、明胶或阿拉伯胶;和润滑剂,诸如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可未经包衣或可通过包括微囊化的已知技术包衣,以延迟在胃肠道中崩解和吸收,从而提供更长时段的持续作用。举例来说,可采用单独或与蜡一起的诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯的时间延迟物质。

[0261] 合适经口施用形式的一个实例为含有约1mg、5mg、10mg、25mg、30mg、50mg、80mg、100mg、150mg、250mg、300mg和500mg本发明化合物与约90-30mg无水乳糖、约5-40mg交联羧甲基纤维素钠、约5-30mg聚乙烯吡咯烷酮(PVP) K30和约1-10mg硬脂酸镁混配的片剂。首先将粉末状成分混合在一起且接着与PVP溶液混合。所得组合物可干燥,成粒,与硬脂酸镁混合且使用常规设备压缩成片剂形式。气溶胶制剂的一个实例可通过使例如5-400mg本发明的化合物溶于例如磷酸盐缓冲液的合适缓冲溶液中,必要时添加例如盐(诸如氯化钠)的张力剂来制备。溶液可例如使用0.2微米过滤器过滤以移除杂质和污染物。

[0262] 为治疗眼睛或其它外部组织,例如口和皮肤,制剂优选呈含有例如0.075至20%w/w的量的活性成分的局部用软膏或乳膏涂覆。当配制成软膏时,活性成分可与石蜡或水可混溶的软膏基质一起使用。或者,活性成分可与水包油乳膏基质一起配制成乳膏。必要时,乳膏基质的水相可包括多元醇,即具有两个或更多个羟基的醇,诸如丙二醇、丁1,3-二醇、甘露醇、山梨糖醇、丙三醇和聚乙二醇(包括PEG 400)及其混合物。根据需要,局部用制剂可包括增强活性成分穿过皮肤或其它患病区域吸收或穿透的化合物。此类皮肤穿透增强剂的实例包括二甲亚砷和相关类似物。

[0263] 本发明的乳液的油相可由已知成分以已知方式构成。虽然所述相可仅仅包含乳化剂,但希望其包含至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪与油两者的混合物。优选地,亲水性乳化剂与用作稳定剂的亲脂性乳化剂一起包括。包括油与脂肪两者也是优选的。总之,有或者无稳定剂的乳化剂构成所谓的乳化蜡,且蜡与油和脂肪一起构成所谓的乳化软膏基质,其形成乳膏制剂的油性分散相。适用于本发明的制剂中的乳化剂和乳液稳定剂包括 Tween® 60、Span® 80、十六十八醇、苯甲醇、十四烷醇、单硬脂酸甘油酯和十二烷基硫酸钠。

[0264] 在局部涂覆的一个方面,希望施用有效量的根据本发明的药物组合物至接近将治疗的周围神经元的目标区域,例如皮肤表面、粘膜及其类似区域。此量一般将在每次涂覆约0.0001mg至约1g本发明的化合物范围内,视待治疗的区域、用于诊断、预防还是治疗、症状的严重程度和采用的局部媒介物的性质而定。一种优选局部用制剂为软膏,其中每cc软膏基质使用约0.001至约50mg活性成分。药物组合物可配制成透皮组合物或透皮递送装置(“贴剂”)。此类组合物包括例如衬片、活性化合物贮库、控制膜、衬里和接触型粘合剂。此类透皮贴剂可用来根据需要提供本发明的化合物的连续脉动或按需递送。

[0265] 本发明的化合物(例如式I化合物或其实施方案)的水性悬浮液含有活性物质与适

合于制造水性悬浮液的赋形剂混合。此类赋形剂包括助悬剂,诸如羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素、聚维酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、褐藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄耆胶和阿拉伯树胶;和分散剂或润湿剂,诸如天然存在的磷脂(例如卵磷脂)、环氧烷与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧化乙烯硬脂酸酯)、环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物(例如十七乙烯氧基十六醇)、环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酸酐的偏酯的缩合产物(例如聚氧化乙烯山梨糖醇酐单油酸酯)。水性悬浮液还可含有一种或多种防腐剂,诸如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯;一种或多种着色剂、一种或多种调味剂和一种或多种甜味剂,诸如蔗糖或糖精。

[0266] 本发明的化合物(例如式I化合物或其实施方案)的制剂可呈无菌可注射制剂形式,诸如无菌可注射水性或油性悬浮液。此悬浮液可根据已知技术,使用上文已提及的那些合适分散剂或湿润剂和助悬剂配制。无菌可注射制剂还可用于无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,诸如于1,3-丁二醇中的溶液或制备成冻干粉末。可采用的可接受的媒介物和溶剂为水、林氏溶液(Ringer's solution)和等渗氯化钠溶液。另外,无菌非挥发性油常规可用作溶剂或悬浮介质。出于此目的,可采用任何温和的非挥发性油,包括合成单酸甘油酯或二酸甘油酯。另外,诸如油酸的脂肪酸同样可用于制备可注射剂。

[0267] 可与运载物质组合以产生单个剂型的活性成分的量将视所治疗的宿主和特定投药模式而变化。举例来说,意欲经口施用人的延时释放制剂可含有大约1至1000mg活性物质与适当和合宜量的运载物质混配,运载物质可在总组合物的约5%至约95%范围内变化(重量:重量)。可制备药物组合物以提供容易测量的量供投药。举例来说,意欲静脉内输注的水溶液可每毫升溶液含有约3至500 μ g活性成分,以按约30mL/小时的速率输注合适体积。

[0268] 适合于肠胃外施用的制剂包括水性和非水性无菌注射溶液,其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质;以及水性和非水性无菌悬浮液,其可包括助悬剂和增稠剂。

[0269] 适合于局部施用眼睛的制剂还包括滴眼剂,其中活性成分溶解或悬浮于合适载体、尤其活性成分的水性溶剂中。活性成分优选以约0.5至20%w/w,例如约0.5至10%w/w,例如约1.5%w/w的浓度存在于此类制剂中。

[0270] 适合于局部施用口中的制剂包括口含锭,其包含活性成分于调味基质、通常蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶中;软片剂,其包含活性成分于惰性基质、诸如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中;和嗽口水,其包含活性成分于合适液体载体中。

[0271] 用于直肠施用的制剂可呈现为具有合适基质(例如可可脂或水杨酸盐)的栓剂。

[0272] 适合于肺内或经鼻投药的制剂具有例如在0.1至500微米范围内的粒度(包括在0.1与500微米之间的范围内的粒度,增量诸如0.5微米、1微米、30微米、35微米等微米数),其通过经鼻部通道迅速吸入或通过经口吸入以便达到肺泡囊来施用。合适制剂包括活性成分的水性或油性溶液。适合于气溶胶或干粉投药的制剂可根据常规方法制备且可用其它治疗剂递送,治疗剂诸如迄今用于治疗如下所述的病症的化合物。

[0273] 制剂可包装在单位剂量或多剂量容器中,例如密封安瓿和小瓶,且可储存在冷冻干燥(冻干)条件下,仅仅需要在临用前添加无菌液体载体,例如水以供注射。从先前描述的种类的无菌粉末、颗粒和片剂制备即用配制的注射溶液和悬浮液。优选单位剂量制剂为含

有如上文所述的日剂量或单位日亚剂量或其适当分数的活性成分的制剂。

[0274] 当结合目标位于脑中时,本发明的某些实施方案提供式I化合物(或其实施方案)穿越血脑屏障。某些神经退化性疾病与血脑屏障的渗透性增加有关,因此式I化合物(或其实施方案)容易引入脑中。当血脑屏障保持完整时,存在若干本领域已知的方法用于运输分子跨过血脑屏障,包括(但不限于)物理方法、基于脂质的方法和基于受体和通道的方法。

[0275] 运输式I化合物(或其实施方案)跨过血脑屏障的物理方法包括(但不限于)完全绕过血脑屏障或通过血脑屏障中产生开口。

[0276] 绕过方法包括(但不限于)直接注入脑中(参见例如Papanastassiou等人, *Gene Therapy* 9:398-406, 2002)、间质输注/对流增强的递送(参见例如Bobo等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 91:2076-2080, 1994)和将递送装置植入脑中(参见例如Gill等人, *Nature Med.* 9:589-595, 2003;和Gliadel Wafers™, Guildford Pharmaceutical)。在屏障中产生开口的方法包括(但不限于)超声波(参见例如美国专利公开第2002/0038086号)、渗透压力(例如通过施用高张性甘露糖醇(Neuwelt, E.A., *Implication of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation*, 第1和2卷, Plenum Press, N.Y., 1989))和通过例如血管舒缓激肽或渗透剂A-7来渗透(参见例如美国专利第5,112,596号、第5,268,164号、第5,506,206号和第5,686,416号)。

[0277] 运输式I化合物(或其实施方案)跨过血脑屏障的基于脂质的方法包括(但不限于)将式I化合物(或其实施方案)囊封于与结合于血脑屏障的血管内皮上的受体的抗体结合片段偶联的脂质体中(参见例如美国专利申请公开第2002/0025313号)和将式I化合物(或其实施方案)涂布于低密度脂蛋白粒子(参见例如美国专利申请公开第2004/0204354号)或脱脂蛋白E(参见例如美国专利申请公开第2004/0131692号)中。

[0278] 运输式I化合物(或其实施方案)跨过血脑屏障的基于受体和通道的方法包括(但不限于)使用糖皮质激素阻断剂增加血脑屏障的渗透性(参见例如美国专利申请公开第2002/0065259号、第2003/0162695号和第2005/0124533号);活化钾通道(参见例如美国专利申请公开第2005/0089473号)、抑制ABC药物运载蛋白(参见例如美国专利申请公开第2003/0073713号);将式I化合物(或其实施方案)用转铁蛋白涂布和调节一种或多种转铁蛋白受体的活性(参见例如美国专利申请公开第2003/0129186号)和将抗体阳离子化(参见例如美国专利第5,004,697号)。

[0279] 对于大脑内使用,在某些实施方案中,化合物可通过输注至CNS的储液器中连续施用,不过快速推注是可接受的。抑制剂可施用脑室或以其它方式引入CNS或脊髓液。施用可通过使用留置导管和连续施用装置(诸如泵)进行,或其可通过植入,例如持续释放媒介物的大脑内植入来施用。更具体而言,抑制剂可经由长期植入的套管注射,或在渗透小型真空泵的帮助下长期输注。可利用皮下泵,其经由小的管道递送蛋白质至脑室。非常复杂的泵可穿过皮肤再填充,且其递送速率可在无外科介入下设定。涉及皮下泵装置或经由全部植入的药物递送系统连续脑室内输注的合适施用方案和递送系统的实例为用于施用多巴胺、多巴胺激动剂和胆碱能激动剂至阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)患者和帕金森氏症(Parkinson's disease)动物模型的方案和系统,如以下中所述:Harbaugh, J. *Neural Transm.* 增刊24:271, 1987;和DeYebenes等人, *Mov. Disord.* 2:143, 1987。

[0280] 用于本发明中的式I化合物(或其实施方案)以符合良好医疗实践的方式配制、给

药和施用。在此上下文中考虑的因素包括所治疗的特定病症、所治疗的特定哺乳动物、个别患者的临床病状、病症的起因、药剂的递送部位、施用方法、投药时程和开业医师已知的其它因素。式I化合物(或其实施方案)无需,但任选地与一种或多种当前用于预防或治疗所讨论病症的药剂一起配制。此类其它药剂的有效量视制剂中存在的本发明化合物的量、病症或治疗的类型和上文论述的其它因素而定。

[0281] 这些一般以与本文所述相同的剂量和投药途径使用,或本文所述的剂量的约1%至99%,或凭经验/临床确定适当的任何剂量和任何途径。

[0282] 为预防或治疗疾病,式I化合物(或其实施方案)(当单独或与其它药剂组合使用时)的适当剂量将视治疗的疾病类型、化合物的性质、疾病的严重程度和过程、化合物是出于预防还是治疗的目的施用、前述疗法、患者的临床病史和对化合物的反应和主治医师的判断而定。化合物适合一次或经一系列治疗施用患者。视疾病的类型和严重程度而定,约1 μ g/kg至15mg/kg(例如0.1mg/kg-10mg/kg)的化合物可为施用患者的初始候选剂量,无论例如通过一或多次分开施用还是通过连续输注。一种典型日剂量可在约1 μ g/kg至100mg/kg或更多剂量的范围内,视以上提及的因素而定。对于在若干天或更长时间内重复施用,视条件而定,治疗一般将持续,直至出现疾病症状的所需抑制。式I化合物(或其实施方案)的一种示例性剂量将在约0.05mg/kg至约10mg/kg范围内。因此,约0.5mg/kg、2.0mg/kg、4.0mg/kg或10mg/kg(或其任何组合)的一个或多个剂量可施用患者。此类剂量可间歇施用,例如每周或每三周(例如以便患者接受约二个剂量至约二十个剂量或例如约六个剂量抗体)。可施用初始较高负荷剂量,随后一个或多个较低剂量。一个示例性给药方案包含施用约4mg/kg的初始负荷剂量,随后约2mg/kg化合物的每周维持剂量。然而,其它剂量方案可适用。此疗法的进度容易通过常规技术和分析监测。

[0283] 其它典型日剂量可在例如约1g/kg至多达100mg/kg或更多剂量(例如约1 μ g/kg至1mg/kg、约1 μ g/kg至约5mg/kg、约1mg/kg至10mg/kg、约5mg/kg至约200mg/kg、约50mg/kg至约150mg/kg、约100mg/kg至约500mg/kg、约100mg/kg至约400mg/kg和约200mg/kg至约400mg/kg)范围内,视以上提及的因素而定。通常,临床医师将施用化合物,直至达到改善或最佳地消除所治疗疾病或病状的一种或多种症状的剂量。此疗法的进度容易通过常规分析监测。本文中提供的一种或多种药剂可一起或在不同时期施用(例如一种药剂在施用第二药剂前施用)。一种或多种药剂可使用不同技术施用受试者(例如一种药剂可经口施用,而第二药剂经由肌内注射或鼻内施用)。可施用一种或多种药剂,使得所述一种或多种药剂在受试者体内同时具有药理学作用。或者,可施用一种或多种药剂,使得首先施用的药剂的药理活性在施用一种或多种其次施用的药剂(例如1、2、3或4种其次施用的药剂)前结束。

[0284] 适应症和治疗方法

[0285] 本发明的化合物调节,优选抑制哺乳动物(例如人)中穿过电压依赖性钠通道的离子通量。任何此类调节,无论其为部分还是完全抑制或预防离子通量,在本文中有时称为“阻断”且对应化合物称为“阻断剂”或“抑制剂”。一般来说,本发明的化合物通过抑制钠通道的电压依赖性活性下调钠通道的活性,和/或通过阻止诸如离子通量的钠通道活性,降低或阻止跨过细胞膜的钠离子通量。

[0286] 因此,本发明的化合物为钠通道阻断剂,因此可用于治疗哺乳动物、例如人及其它生物体的疾病和病状,包括由异常电压依赖性钠通道生物活性引起或可通过调节电压依赖

性钠通道生物活性而改善的所有那些疾病和病状。具体来说,本发明的化合物,即式(I)化合物和实施方案和(或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂化物、代谢物、同位素、药学上可接受的盐或前药)可用于治疗哺乳动物、例如人的疾病和病状,所述疾病和病状由异常电压依赖性NaV1.7生物活性引起或可通过调节、优选抑制电压依赖性NaV1.7生物活性而改善。在某些方面,本发明的化合物相对于NaV1.5选择性地抑制NaV1.7。

[0287] 如本文中所定义,钠通道介导的疾病或病状是指哺乳动物、优选人体中在调节钠通道后得到改善的疾病或病状,且包括(但不限于)疼痛;中枢神经病状,诸如癫痫症、焦虑、抑郁症和两极型疾病;心血管病状,诸如心律失常、心房纤维性颤动和心室纤维性颤动;神经肌肉病状,诸如不宁腿综合征和肌肉麻痹或破伤风;针对中风、神经创伤和多发性硬化的神经保护;和离子通道病,诸如红斑性肢痛症和家族性直肠痛综合征。

[0288] 在一个方面,本发明涉及化合物、药物组合物和使用所述化合物和药物组合物治疗哺乳动物、优选人的钠通道介导的疾病和优选与以下相关的疾病和病状的方法:疼痛;中枢神经病状,诸如癫痫症、焦虑、抑郁症和两极型疾病;心血管病状,诸如心律失常、心房纤维性颤动和心室纤维性颤动;神经肌肉病状,诸如不宁腿综合征和肌肉麻痹或破伤风;针对中风、神经创伤和多发性硬化的神经保护;和离子通道病,诸如红斑性肢痛症和家族性直肠痛综合征,所述方法是通过向需要此类治疗的哺乳动物、例如人施用有效量的钠通道阻断剂、调节剂、尤其抑制剂。

[0289] 钠通道介导的疾病或病状还包括与HIV有关的疼痛、HIV治疗诱发的神经病变、三叉神经痛、舌咽神经痛、转移性浸润继发性神经病变、痛性肥胖症(adiposis dolorosa)、丘脑损害、高血压、自体免疫疾病、哮喘、药物成瘾(例如阿片剂、苯并二氮杂䓬(benzodiazepine)、安非他明(amphetamine)、可卡因、酒精、丁烷吸入)、阿尔茨海默氏病、痴呆、年龄相关的记忆损伤、科萨科夫综合征(Korsakoff syndrome)、再狭窄、排尿功能障碍、失禁、帕金森氏症、脑血管局部缺血、神经官能症、胃肠疾病、镰刀形红细胞贫血病、移植排斥反应、心脏衰竭、心肌梗塞、再灌注损伤、间歇性跛行、绞痛、惊厥、呼吸病症、大脑或心肌缺血、长QT综合征、儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速、眼睛疾病、强直、痉挛性截瘫、肌病、重症肌无力、先天性肌强直症、高钾血性周期性瘫痪、低钾性周期性瘫痪、脱发、焦虑症、精神病、狂躁、偏执狂、季节性情感障碍、惊恐性障碍、强迫症(OCD)、恐怖症、孤独症、亚斯伯格综合征(Aspergers Syndrome)、瑞特综合征(Retts syndrome)、崩解症、注意力不足病症、攻击性、冲动控制障碍、血栓症、先兆子痫、充血性心力衰竭、心跳停止、弗里德利希共济失调(Freidrich's ataxia)、脊髓小脑性共济失调、脊髓病变、神经根病变、全身性红斑狼疮、肉芽肿病、橄榄脑桥小脑萎缩、脊髓小脑性共济失调、发作性共济失调、肌纤维颤搐、进行性苍白球萎缩、进行性核上麻痹和强直、创伤性脑损伤、脑水肿、脑积水损伤、脊髓损伤、神经性厌食、食欲过盛、普瑞德-威利综合征(Prader-Willi syndrome)、肥胖、视神经炎、白内障、视网膜出血、局部缺血性视网膜病、色素性视网膜炎、急性和慢性青光眼、黄斑变性、视网膜动脉阻塞、舞蹈病、亨廷顿氏舞蹈病(Huntington's chorea)、脑水肿、直肠炎、疱疹后神经痛、急性疼痛、热敏感性、结节病、肠易激综合征、杜尔雷斯综合征(Tourette syndrome)、莱施-奈恩综合征(Lesch-Nyhan Syndrome)、布鲁格达氏综合征(Brugado syndrome)、利德尔综合征(Liddle syndrome)、克罗恩氏病、多发性硬化和与多发性硬化(MS)有关的疼痛、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、播散性硬化、糖尿病性神经病变、周围神经病

变、沙尔科玛丽牙综合征(charcot marie tooth syndrome)、关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、假性痛风、动脉粥样硬化、发作性肌张力障碍、肌无力综合征、肌强直、肌强直性营养不良、肌肉萎缩、恶性高热、囊性纤维化、假多醛固酮症、横纹肌溶解、心理缺陷、甲状腺功能减退、两极型抑郁症、焦虑、精神分裂症、钠通道毒素相关疾病、家族性红斑性肢痛症、原发性红斑性肢痛症、直肠痛、癌症、癫痫症、部分和全身强直发作、热性惊厥、失神发作(癫痫小发作)、肌阵挛发作、失张力发作、阵挛发作、伦诺克斯-加斯托(Lennox Gastaut)、韦斯特综合征(West Syndrome)(婴儿痉挛症)、多重抗药性发作、癫痫预防(抗癫痫)、家族性地中海热综合征、痛风、不宁腿综合征、心律失常、纤维肌痛、在中风或神经创伤引起的局部缺血状况下的神经保护、过速性心律失常、心房纤维性颤动和心室纤维性颤动,且作为全身或局部麻醉剂。

[0290] 如本文所用,术语“疼痛”是指所有种类疼痛且公认其包括(但不限于)神经性疼痛、发炎性疼痛、伤害性疼痛、自发性疼痛、神经痛、口面痛、烧伤痛、口腔烧灼综合征、躯体痛、内脏痛、肌筋膜痛、牙痛、癌症疼痛、化学疗法疼痛、创伤疼痛、手术疼痛、手术后疼痛、分娩疼痛、阵痛、慢性区域疼痛综合征(CRPS)、反射性交感神经萎缩症、臂丛撕脱伤、神经性膀胱功能障碍、急性疼痛(例如肌骨痛和手术后疼痛)、慢性疼痛、持续性疼痛、周围介导性疼痛、中枢介导性疼痛、慢性头痛、偏头痛、家族性偏瘫性偏头痛、与头痛有关的病状、窦性头痛、紧张性头痛、幻肢痛、周围神经损伤、中风后疼痛、丘脑病变、神经根病变、HIV疼痛、疱疹后疼痛、非心脏胸痛、肠易激综合征和与肠病和消化不良有关的疼痛以及其组合。

[0291] 此外,钠通道阻断剂具有除疼痛之外的临床用途。因此,本发明还关于化合物、药物组合物和使用所述化合物和药物组合物治疗诸如癌症和瘙痒症(瘙痒)的疾病或病状的方法。

[0292] 瘙痒症通常被称为瘙痒,是一种常见的皮肤病状。虽然瘙痒症的确切原因复杂且未完全了解,但长久以来已有证据证明瘙痒与感觉神经元、尤其C纤维相关,类似于介导疼痛的感觉神经元(Schmelz,M.等人,J.Neurosci.(1997),17:8003-8)。具体来说,认为经由电压闸控性钠通道钠流入是来自皮肤的瘙痒感觉的传播所不可或缺的。瘙痒刺激的传播产生不舒服的感觉,引人想要或反射性抓挠。

[0293] 已知引起瘙痒的多个原因和电路径。在人体中,瘙痒症可由活化C纤维不同群体的组胺或诸如黎豆蛋白酶的PAR-2激动剂引起(Namer,B.等人,J.Neurophysiol.(2008),100:2062-9)。已知多种神经营养肽介导动物模型中的瘙痒(Wang,H.和Yosipovitch,G.,International Journal of Dermatology(2010),49:1-11)。瘙痒还可由类阿片引起,证明药理学与疼痛反应的药理学不同。

[0294] 瘙痒与疼痛反应之间存在复杂的相互作用,部分地由来自皮肤的重叠感觉输入(Ikoma,A.等人,Arch.Dermatol.(2003),139:1475-8)以及由疼痛与瘙痒的不同病源学引起。疼痛反应可通过增强中枢敏感而加重痒感或抑制痛苦的抓挠。当缺乏疼痛反应时,如在疱疹后痒的情况下,出现慢性瘙痒的尤其严重形式(Oaklander,A.L.等人,Pain(2002),96:9-12)。

[0295] 本发明的化合物还可用于治疗瘙痒症。用电压闸控性钠通道、尤其NaV1.7的抑制剂治疗瘙痒的基本原理如下:

[0296] 感知发痒刺激物的C纤维中电活性的传播需要钠穿过电压闸控性钠通道。

[0297] NaV1.7在人皮肤中的C纤维和角质形成细胞中表达(Zhao,P.等人,Pain(2008),139:90-105)。

[0298] 引起红斑性肢痛症的NaV1.7的功能获得型突变(L858F)还引起慢性瘙痒(Li,Y.等人,Clinical and Experimental Dermatology(2009),34:e313-e4)。

[0299] 可通过用钠通道阻断剂、诸如局部麻醉剂利多卡因治疗来减轻慢性瘙痒(Oaklander,A.L.等人,Pain(2002),96:9-12;Villamil,A.G.等人,The American Journal of Medicine(2005),118:1160-3)。在这些报导中,利多卡因在静脉内或者局部施用(Lidoderm贴剂)时是有效的。利多卡因在全身施用时实现的血浆浓度下可具有多种活性,但当局部施用,血浆浓度仅为约1 μ M(Center for Drug Evaluation and Research NDA 20-612)。在这些浓度下,利多卡因对钠通道阻断具有选择性,且抑制C纤维中的自发性电活性和动物模型中的疼痛反应(Xiao,W.H.和Bennett,G.J..Pain(2008),137:218-28)。瘙痒或皮肤刺激类型包括(但不限于):

[0300] 银屑病瘙痒、由血液透析引起的瘙痒、水源性瘙痒和由皮肤病症(例如接触性皮炎)、全身性病症、神经病变、精神性因素或其混合因素引起的瘙痒;

[0301] 由过敏反应引起的瘙痒、虫咬、超敏反应(例如干燥皮肤、粉刺、湿疹、银屑病)、发炎病状或损伤;

[0302] 与外阴前庭炎有关的瘙痒;和

[0303] 来自诸如抗生素、抗病毒剂和抗组胺剂的另一治疗剂的施用的皮肤刺激或发炎作用。

[0304] 本发明的化合物还可用于治疗哺乳动物、优选人的某些癌症,诸如激素敏感性癌症,诸如前列腺癌(腺癌)、乳癌、卵巢癌、睾丸癌和甲状腺瘤形成。电压闸控性钠通道已证明在前列腺癌细胞和乳癌细胞中表达。新生NaV1.5的上调是作为人乳癌中转移过程的不可分割部分发生,且可用作转移表型的新颖标记物与治疗目标(Clin.Cancer Res.(2005),8月1日;11(15):5381-9)。在体外电压闸控性钠通道 α -亚基、特别NaV1.7的功能性表达与前列腺癌(CaP)中的强转移潜能有关。使用对钠通道 α 亚基具有特异性的抗体的电压闸控性钠通道 α -亚基免疫染色在前列腺组织中明显,且对比非CaP患者,在CaP患者中显著更强(Prostate Cancer Prostatic Dis.,2005;8(3):266-73)。另参见Diss,J.K.J.等人,Mol.Cell.Neurosci.(2008),37:537-547和Kis-Toth,K.等人,The Journal of Immunology(2011),187:1273-1280。

[0305] 鉴于以上,在一个实施方案中,本发明提供一种用于治疗哺乳动物的钠通道介导的疾病、尤其疼痛或保护哺乳动物免于发生钠通道介导的疾病、尤其疼痛的方法,其包括向有需要的哺乳动物、尤其人施用治疗有效量的本发明化合物或包含治疗有效量的本发明化合物的药物组合物,其中所述化合物调节一个或多个电压依赖性钠通道的活性。

[0306] 在本发明的另一个实施方案中,是一种治疗哺乳动物、优选人的疾病或病状的方法,其中所述疾病或病状选自由以下各者组成的组:疼痛、抑郁症、心血管疾病、呼吸道疾病和精神疾病以及其组合,且其中所述方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的如以上阐述的本发明化合物的一个实施方案(呈其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药),或包含治疗有效量的如以上阐述的本发明化合物(呈其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物或其药学上可接受的盐、

溶剂化物或前药)和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0307] 此实施方案的一个实施方案为其中所述疾病或病状选自由以下各者组成的组者:急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、发炎性疼痛、内脏痛、癌症疼痛、化学疗法疼痛、创伤疼痛、手术疼痛、手术后疼痛、分娩疼痛、阵痛、神经性膀胱功能障碍、溃疡性结肠炎、持续性疼痛、周围介导性疼痛、中枢介导性疼痛、慢性头痛、偏头痛、窦性头痛、紧张性头痛、幻肢痛、周围神经损伤及其组合。

[0308] 此实施方案的另一个实施方案为其中所述疾病或病状选自由以下各者组成的组者:与HIV有关的疼痛、HIV治疗诱发的神经病变、三叉神经痛、疱疹后神经痛、急性疼痛、热敏感性、肉样瘤病、肠易激综合征、克罗恩氏病、与多发性硬化(MS)有关的疼痛、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、糖尿病性神经病变、周围神经病变、关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、动脉粥样硬化、发作性肌张力障碍、肌无力综合征、肌强直、恶性高热、囊性纤维化、假多醛固酮症、横纹肌溶解、甲状腺功能减退、两极型抑郁症、焦虑、精神分裂症、钠通道毒素相关疾病、家族性红斑性肢痛症、原发性红斑性肢痛症、家族性直肠痛、癌症、癫痫症、部分和全身强直性发作、不宁腿综合征、心律失常、纤维肌痛、在中风或神经创伤引起的局部缺血状况下的神经保护、过速性心律失常、心房纤维性颤动和心室纤维性颤动。

[0309] 本发明的另一个实施方案是一种治疗而非预防哺乳动物的疼痛的方法,其中所述方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的如以上阐述的本发明化合物(呈其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药),或包含治疗有效量的如以上阐述的本发明化合物(呈其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药)和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0310] 此实施方案的一个实施方案为一种方法,其中所述疼痛选自由以下各者组成的组:神经性疼痛、发炎性疼痛、内脏痛、癌症疼痛、化学疗法疼痛、创伤疼痛、手术疼痛、手术后疼痛、分娩疼痛、阵痛、牙痛、慢性疼痛、持续性疼痛、周围介导性疼痛、中枢介导性疼痛、慢性头痛、偏头痛、窦性头痛、紧张性头痛、幻肢痛、周围神经损伤、三叉神经痛、疱疹后神经痛、急性疼痛、家族性红斑性肢痛症、原发性红斑性肢痛症、家族性直肠痛或纤维肌痛及其组合。

[0311] 此实施方案的另一个实施方案为一种方法,其中所述疼痛与选自由以下疾病或病状的疾病或病状有关:HIV、HIV治疗诱发的神经病变、热敏感性、肉样瘤病、肠易激综合征、克罗恩氏病、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化、糖尿病性神经病变、周围神经病变、类风湿性关节炎、骨关节炎、动脉粥样硬化、发作性肌张力障碍、肌无力综合征、肌强直、恶性高热、囊性纤维化、假多醛固酮症、横纹肌溶解、甲状腺功能减退、两极型抑郁症、焦虑、精神分裂症、钠通道毒素相关疾病、神经性膀胱功能障碍、溃疡性结肠炎、癌症、癫痫症、部分和全身强直性发作、不宁腿综合征、心律失常、中风或神经创伤引起的局部缺血状况、过速性心律失常、心房纤维性颤动和心室纤维性颤动。

[0312] 本发明的另一个实施方案是治疗哺乳动物、优选人的疼痛的方法,其是通过抑制穿过哺乳动物的电压依赖性钠通道的离子通量而达成,其中所述方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的如以上阐述的本发明化合物的一个实施方案(呈其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药),或包含治疗

有效量的如以上阐述的本发明化合物(呈其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药)和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0313] 本发明的另一个实施方案是治疗哺乳动物、优选人的瘙痒的方法,其中所述方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的如以上阐述的本发明化合物的一个实施方案(呈其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药),或包含治疗有效量的如以上阐述的本发明化合物(呈其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药)和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0314] 本发明的另一个实施方案是治疗哺乳动物、优选人的癌症的方法,其中所述方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的如以上阐述的本发明化合物的一个实施方案(呈其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药),或包含治疗有效量的如以上阐述的本发明化合物(呈其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药)和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0315] 本发明的另一个实施方案是降低穿过哺乳动物细胞中的电压依赖性钠通道的离子通量的方法,其中所述方法包括使细胞与如以上阐述的本发明化合物的一个实施方案(呈其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药)接触。

[0316] 本发明的另一个实施方案是相对于第二电压闸控性钠通道选择性地抑制哺乳动物中第一电压闸控性钠通道的方法,其中所述方法包括向哺乳动物施用抑制量的式(I)化合物或式(I)化合物的一个实施方案。

[0317] 本发明的另一个实施方案是与NaV1.5相比选择性地抑制哺乳动物或哺乳动物细胞中NaV1.7的方法,其中所述方法包括向有需要的哺乳动物施用抑制量的式(I)化合物或其一个实施方案的一个实施方案。

[0318] 对于以上所述的关于治疗哺乳动物的疾病和病状各实施方案,本发明还相关地涵盖式I化合物或其实施方案用于治疗此类疾病和病状的药剂。

[0319] 对于以上所述的关于治疗哺乳动物的疾病和病状各实施方案,本发明还相关地涵盖式I化合物或其实施方案用于制造供治疗此类疾病和病状用的药剂的用途。

[0320] 本发明的另一个实施方案是一种使用式(I)化合物作为测定测试化合物调节电压依赖性钠通道的功效的体外或体内分析中的标准物或对照物的方法。

[0321] 在本发明的另一个实施方案中,式(I)化合物通过用具有不同原子质量或质量数的原子替换其中一个或多个原子而被同位素标记。式(I)的此类同位素标记(即放射性同位素标记)化合物视为在本发明的范围内。可并入式(I)化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素,分别诸如但不限于 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 和 ^{125}I 。这些同位素标记的化合物可用于通过表征例如钠通道上的作用位点或作用方式,或与钠通道上药理学上重要的作用位点、尤其NaV1.7的结合亲和力和帮助测定或测量化合物的效力。某些同位素标记的式(I)化合物,例如并入放射性同位素的式(I)化合物可用于药物和/或底物组织分布研究。放射性同位素氚(即 ^3H)和碳14(即 ^{14}C)由于易于并入以及现成的检测手段而尤其可用于达成此目的。

[0322] 用诸如氘(即²H)的重同位素取代可提供由更大代谢稳定性产生的某些治疗优点,例如延长体内半衰期或降低剂量需求,由此在一些情况下可为优选的。

[0323] 用诸如¹¹C、¹⁸F、¹⁵O和¹³N的正电子发射同位素取代可用于正电子发射断层扫描(PET)研究中以调查底物受体占用情况。同位素标记的式(I)化合物一般可通过本领域的技术人员已知的常规技术或通过类似于如以下阐述的实施例描述的工序的工序,使用适当同位素标记的试剂代替先前采用的未标记的试剂来制备。

[0324] 测试化合物

[0325] 可使用下文描述的分析测定本发明的化合物介导、尤其抑制钠通道离子通量的评估。或者,可在行业标准动物模型中建立化合物治疗人的病状和疾病的评估以证明化合物治疗疼痛的功效。已研发人神经性疼痛病状的动物模型,其在持续时段内引起可再生的感觉缺陷(异常性疼痛、痛觉过敏和自发性疼痛),此感觉缺陷可通过感觉测试来评估。通过确定存在的机械、化学和温度诱发的异常性疼痛和痛觉过敏的程度,可建立在人体中观察到的若干病理生理学病状的模型,允许评估药疗法。

[0326] 在周围神经损伤的大鼠模型中,受伤神经中的异位活性对应于疼痛的行为征象。在这些模型中,在不影响一般行为和运动功能的浓度下钠通道阻断剂和局部麻醉剂利多卡因的静脉内应用可抑制异位活性且逆转触摸痛(Mao,J.和Chen,L.L,Pain(2000),87:7-17)。在这些大鼠模型中有效的剂量的异速增长转化为类似于显示在人体中有效的剂量的剂量(Tanelian,D.L.和Brose,W.G.,Anesthesiology(1991),74(5):949-951)。此外,当前利多卡因呈皮肤贴剂形式应用的Lidoderm®被FDA批准用于治疗疱疹后神经痛(Devers,A.和Glaser,B.S.,Clin.J.Pain(2000),16(3):205-8)。

[0327] 本发明容易提供鉴别可用作治疗剂的钠通道调节剂的许多不同方式。钠通道调节剂的鉴别可使用多种体外和体内分析评估,所述分析例如测量电流、测量膜电位、测量离子通量(例如钠或胍鎗)、测量钠浓度、测量第二信使和转录程度和使用例如电压敏感性染料、放射性示踪剂和膜片钳电生理学。

[0328] 一种此类方案包括筛选能够调节钠通道活性的化学剂,从而鉴别其为调节剂。

[0329] Bean等人,J.General Physiology(1983),83:613-642和Leuwer,M.等人,Br.J.Pharmacol(2004),141(1):47-54中描述的一种典型分析使用膜片钳技术研究通道的行为。此类技术为本领域的技术人员所知,且可使用当前技术发展成低通量或中等通量的分析,用于评估化合物调节钠通道行为的能力。

[0330] 在选择所使用的筛选分析时测试化合物的通量是一个重要考虑因素。在一些策略中,在将测试几十万种化合物的情况下,不愿使用低通量方式。然而,在其它情况下,低通量鉴别有限化合物之间的重要区别令人满意。经常需要组合分析类型以鉴别特定钠通道调节化合物。

[0331] 使用膜片钳技术的电生理学分析视作详细表征钠通道化合物相互作用的最高标准,且如Bean等人,op.cit.和Leuwer,M.等人,op.cit.中所述。存在手动低通量筛选(LTS)方法,其可每日比较2-10种化合物;最近研发的系统,每日20-50个膜片(即化合物)自动中等通量筛选(MTS);和来自Molecular Devices Corporation(Sunnyvale,CA)的技术,其允许每日1000-3000个膜片(即化合物)自动高通量筛选(HTS)。

[0332] 一种自动膜片钳系统利用平面电极技术加速药物发现速率。平面电极能够实现高

电阻的连接细胞的密封,接着稳定、低噪声的全细胞记录,可与常规记录相当。一个合适仪器为PatchXpress 7000A(Axon Instruments Inc,Union City,CA)。将包括粘附细胞以及自然悬浮生长的细胞的多种细胞株和培养技术根据密封成功率和稳定性分级。稳定表达高水平相关钠离子通道的永生化细胞(例如HEK和CHO)可改适成高密度悬浮培养物。

[0333] 可选择允许研究人员鉴别阻断通道的特定状态,诸如打开状态、闭合状态或静息状态或阻断自打开变成闭合、自闭合变成静息或自静息变成打开的化合物的其它分析。本领域的技术人员普遍熟悉此类分析。

[0334] 还可利用结合分析。设计包括传统的基于放射性过滤器的结合分析或可自Evotec OAI公司集团(Hamburg,Germany)获得的共焦荧光系统,其中两者均为HTS。

[0335] 还可使用放射性通量分析。在此分析中,用藜芦定或乌头碱刺激通道打开且用毒素保持稳定打开状态,且通过阻止离子流入的能力鉴别通道阻断剂。所述分析可使用放射性 ^{22}Na 和 ^{14}C 胍鎗离子作为示踪剂。活细胞中的FlashPlate&Cytostar-T板避免分离步骤且适合于HTS。闪烁盘技术还推进此方法适合HTS。因为所述分析的功能方面,故信息内容相当优良。

[0336] 又一格式使用FLIPR系统膜电位试剂盒(HTS)测量膜电位的再分布,所述试剂盒可自Molecular Dynamics(Amersham Biosciences分公司,Piscataway,NJ)获得。此方法限于缓慢膜电位变化。一些问题可能由化合物的荧光背景产生。测试化合物还可直接影响细胞膜的流动性且导致胞内染料浓度增加。尽管如此,因为所述分析的功能方面,故信息内容相当优良。

[0337] 钠染料可用于测量穿过通道的钠离子流入的速率或量。此类型分析提供关于潜在通道阻断剂的极高信息量。所述分析具有功能性且将直接测量 Na^+ 流入。CoroNa红、SBFI和/或钠绿(Molecular Probes,Inc.Eugene OR)可用于测量 Na 流入;所有均为 Na 反应染料。其可与FLIPR仪器组合使用。先前尚未在文献中描述这些染料用于筛选中。在此格式中钙染料还可具有潜能。

[0338] 在另一分析中,基于FRET的电压传感器用于测量测试化合物直接阻断 Na 流入的能力。市售HTS系统包括VIPRTM II FRET系统(Life Technologies或Aurora Biosciences Corporation, San Diego, CA, Vertex Pharmaceuticals, Inc.的分公司),其可与还可自Aurora Biosciences获得的FRET染料结合使用。此分析测量针对电压变化的次秒反应。对通道功能的调节剂无要求。分析测量去极化和超极化,且提供参比输出供定量。略微便宜的此分析的MTS版采用FLEXstationTM(Molecular Devices Corporation)与来自Aurora Biosciences的FRET染料结合。本领域的技术人员还容易知晓且利用测试本文公开的化合物的其它方法。

[0339] 接着在多种体内模型中测试如此鉴别的调节剂以便确定在最小不利事件下其是否减轻疼痛,尤其慢性疼痛或其它病状,诸如癌症和瘙痒症(瘙痒)。以下在生物分析部分中描述的分析可用于评估本发明化合物的生物活性。

[0340] 通常,本发明化合物的功效由其 IC_{50} 值(“50%抑制浓度”)表示,其是在特定时间段内实现目标钠通道的活性50%抑制所需的化合物的量的量度。举例来说,在本文所述膜片电压钳 $\text{NaV}1.7$ 电生理学分析中本发明的代表性化合物已证明从小于100纳摩尔至小于10微摩尔范围内的 IC_{50} 。

[0341] 在本发明的另一个方面,本发明的化合物可作为示例性药剂用于体外或体内研究以达成比较目的,从而发现还适用于治疗或预防本文公开的多种疾病的其它化合物。

[0342] 本发明的另一方面涉及抑制生物样品或哺乳动物、优选人体中的NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8或NaV1.9活性、优选NaV1.7活性,所述方法包括向哺乳动物、优选人施用或使所述生物样品接触式(I)化合物或包含式(I)化合物的药物组合物。如本文所用的术语“生物样品”包括不限于细胞培养物或其提取物;从哺乳动物或其提取物获得的生检材料;和血液、唾液、尿液、粪便、精液、泪液或其它体液或其提取物。

[0343] 生物样品中的NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8或NaV1.9活性的抑制可用于达成本领域的技术人员已知的多种目的。此类目的的实例包括(但不限于)研究生物和病理现象中的钠离子通道;和新钠离子通道抑制剂的比较评估。

[0344] 本发明的化合物(或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂化物、代谢物、同位素、药学上可接受的盐或前药)和/或本文所述的包含药学上可接受的赋形剂和一种或多种本发明化合物的药物组合物可用于制备供治疗哺乳动物的钠通道介导的疾病或病状用的药剂。

[0345] 组合疗法

[0346] 本发明的化合物可与一种或多种其它本发明化合物或一种或多种其它治疗剂组合使用或呈其任何组合使用,用于治疗钠通道介导的疾病和病状。举例来说,本发明的化合物可与其它治疗剂组合同时、连续或分开施用,所述治疗剂包括(但不限于):

[0347] 阿片剂止痛剂,例如吗啡(morphine)、海洛因(heroin)、可卡因(cocaine)、氧化吗啡、左啡诺(levorphanol)、左洛啡烷(levallorphan)、氧可酮(oxycodone)、可待因(codeine)、二氢可待因(dihydrocodeine)、丙氧芬(propoxyphene)、纳美芬(nalmefene)、芬太尼(fentanyl)、氢可酮(hydrocodone)、氢吗啡酮(hydromorphone)、哌替啶(meripidine)、美沙酮(methadone)、纳洛芬(nalorphine)、纳洛酮(naloxone)、纳曲酮(naltrexone)、丁丙诺啡(buprenorphine)、布托啡诺(butorphanol)、纳布啡(nalbuphine)和镇痛新(pentazocine);

[0348] 非阿片剂止痛剂,例如醋氨酚(acetomeniphen)、水杨酸盐(例如阿司匹林(aspirin));

[0349] 非类固醇消炎药(NSAID),例如布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、非诺洛芬(fenoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、塞来昔布(celecoxib)、双氯芬酸(diclofenac)、双氟尼酸(diflusal)、依托度酸(etodolac)、芬布芬(fenbufen)、非诺洛芬、氟苯沙酸(flufenisal)、氟比洛芬(flurbiprofen)、布洛芬、吲哚美辛(indomethacin)、酮洛芬、酮洛酸(ketorolac)、甲氯灭酸(meclofenamic acid)、甲灭酸(mefenamic acid)、美洛昔康(meloxicam)、萘布美酮(nabumetone)、萘普生、尼美舒利(nimesulide)、硝基氟吡洛芬(nitroflurbiprofen)、奥色拉嗪(olsalazine)、奥沙普嗪(oxaprozin)、保泰松(phenylbutazone)、吡罗昔康(piroxicam)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、舒林酸(sulindac)、托美丁(tolmetin)和佐美酸(zomepirac);

[0350] 抗惊厥剂,例如卡马西平(carbamazepine)、奥卡西平(oxcarbazepine)、拉莫三嗪(lamotrigine)、丙戊酸盐(valproate)、托吡酯(topiramate)、加巴喷丁(gabapentin)和普加巴林(pregabalin);

[0351] 抗抑郁剂, 诸如三环抗抑郁剂, 例如阿米替林 (amitriptyline)、氯丙咪嗪 (clomipramine)、去甲丙咪嗪 (despramine)、丙咪嗪 (imipramine) 和去甲替林 (nortriptyline);

[0352] COX-2 选择性抑制剂, 例如塞来昔布、罗非昔布 (rofecoxib)、帕瑞昔布 (parecoxib)、伐地昔布 (valdecoxib)、德拉昔布 (deracoxib)、依托昔布 (etoricoxib) 和罗美昔布 (lumiracoxib);

[0353] α -肾上腺素剂, 例如多沙唑嗪 (doxazosin)、坦洛新 (tamsulosin)、可乐宁 (clonidine)、胍法新 (guanfacine)、地塞托咪定 (dexmetatomidine)、莫达非尼 (modafinil) 和 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲磺酰胺基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基) 喹唑啉;

[0354] 巴比妥酸盐镇静剂, 例如异戊巴比妥 (amobarbital)、阿普比妥 (aprobarbital)、布塔巴比妥 (butabarbital)、布他比妥 (butabital)、甲苯巴比妥 (mephobarbital)、甲巴比妥 (metharbital)、美索比妥 (methohexital)、戊巴比妥 (pentobarbital)、苯巴比妥 (phenobarbital)、司可巴比妥 (secobarbital)、他布酮 (talbutal)、硫戊比妥 (theamylal) 和硫喷妥 (thiopental);

[0355] 速激肽 (NK) 拮抗剂, 尤其 NK-3、NK-2 或 NK-1 拮抗剂, 例如 (α R, 9R) -7-[3,5-双(三氟甲基)苯基]-8,9,10,11-四氢-9-甲基-5-(4-甲基苯基)-7H-[1,4]二氮杂芳辛并[2,1-g][1,7]-萘啶-6-13-二酮 (TAK-637)、5-[[2R,3S]-2-[(1R)-1-[3,5-双(三氟甲基苯基)乙氧基-3-(4-氟苯基)-4-吗啉基]-甲基]-1,2-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮 (MK-869)、阿瑞匹坦 (aprepitant)、拉奈匹坦 (lanepitant)、达匹坦 (dapitant) 或 3-[[2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基]-甲基氨基]-2-苯基哌啶 (2S,3S);

[0356] 煤焦油止痛剂, 尤其扑热息痛 (paracetamol);

[0357] 血清素再摄取抑制剂, 例如帕罗西汀 (paroxetine)、舍曲林 (sertraline)、诺氟西汀 (norfluoxetine) (费洛克汀去甲基代谢物 (fluoxetine desmethyl metabolite))、代谢物去甲基舍曲林 (metabolite demethylsertraline)、'3 氟戊肟胺 ('3fluvoxamine)、帕罗西汀、西酞普兰 (citalopram)、西酞普兰代谢物去甲基西酞普兰 (citalopram metabolite desmethylcitalopram)、艾司西酞普兰 (escitalopram)、d,l-苯氟拉明 (d,l-fenfluramine)、非莫西汀 (femoxetine)、伊福西汀 (ifoxetine)、氰基度硫平 (cyanodothiepin)、利托西汀 (litoxetine)、达泊西汀 (dapoxetine)、萘法唑酮 (nefazodone)、西克拉明 (cericlamine)、曲唑酮 (trazodone) 和费洛克汀 (fluoxetine);

[0358] 去甲肾上腺素 (降肾上腺素) 再摄取抑制剂, 例如马普替林 (maprotiline)、洛非帕明 (lofepramine)、米氮平 (mirtazepine)、羟丙替林 (oxaprotiline)、非唑拉明 (fezolamine)、托莫西汀 (tomoxetine)、米安舍林 (mianserin)、丁胺苯丙酮 (bupropion)、丁胺苯丙酮代谢物羟基丁胺苯丙酮 (bupropion metabolite hydroxybupropion)、诺米芬新 (nomifensine) 和维洛沙秦 (viloxazine) (**Vivalan®**), 尤其选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂, 诸如瑞波西汀 (reboxetine), 尤其 (S,S)-瑞波西汀) 和文拉法辛 (venlafaxine)、度洛西汀 (duloxetine) 安定镇静剂/抗焦虑剂;

[0359] 双重血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂, 诸如文拉法辛、文拉法辛代谢物 O-去甲基文拉法辛、氯丙咪嗪、氯丙咪嗪代谢物去甲基氯丙咪嗪、度洛西汀、米那普仑

(milnacipran) 和丙咪嗪;

[0360] 乙酰胆碱酯酶抑制剂, 诸如多奈哌齐 (donepezil);

[0361] 5-HT₃拮抗剂, 诸如昂丹司琼 (ondansetron);

[0362] 促代谢型谷氨酸受体 (mGluR) 拮抗剂;

[0363] 局部麻醉剂, 诸如美西律 (mexiletine) 和利多卡因;

[0364] 皮质类固醇, 诸如地塞米松 (dexamethasone);

[0365] 抗心律不齐剂, 例如美西律和苯妥英 (phenytoin);

[0366] 蕈毒碱拮抗剂, 例如托特罗定 (tolterodine)、丙哌维林 (propiverine)、氯化曲司氯胺 (trospium chloride)、达非那新 (darifenacin)、索利那新 (solifenacin)、替米维林 (temiverine) 和异丙托铵 (ipratropium);

[0367] 大麻素;

[0368] 香草类受体激动剂 (例如树胶脂毒素 (resiniferatoxin)) 或拮抗剂 (例如辣椒平 (capsazepine));

[0369] 镇静剂, 例如格鲁米特 (glutethimide)、安宁 (meprobamate)、甲苯喹唑酮 (methaqualone) 和二氯醛安替比林 (dichloralphenazone);

[0370] 抗焦虑剂, 诸如苯并二氮杂^葎,

[0371] 抗抑郁剂, 诸如米氮平 (mirtazapine),

[0372] 局部药剂 (例如利多卡因、辣椒素 (capsacin) 和树胶脂毒素);

[0373] 肌肉松弛剂, 诸如苯并二氮杂^葎、巴氯芬 (baclofen)、卡利普多 (carisoprodol)、氯唑沙宗 (chlorzoxazone)、环苯扎林 (cyclobenzaprine)、美索巴莫 (methocarbamol) 和邻甲苯海拉明 (orphrenadine);

[0374] 抗组胺剂或H₁拮抗剂;

[0375] NMDA受体拮抗剂;

[0376] 5-HT受体激动剂/拮抗剂;

[0377] PDEV抑制剂;

[0378] **Tramadol®**;

[0379] 胆碱能 (烟碱) 止痛剂;

[0380] α -2- δ 配体;

[0381] 前列腺素E₂亚型拮抗剂;

[0382] 白三烯B₄拮抗剂;

[0383] 5-脂肪氧合酶抑制剂; 和

[0384] 5-HT₃拮抗剂。

[0385] 可使用此类组合治疗和/或预防的钠通道介导的疾病和病状包括 (但不限于) 疼痛, 中枢和周围介导性疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛; 以及具有相关疼痛的其它疾病及其它中枢神经病症, 诸如癫痫症、焦虑、抑郁症和两极型疾病; 或心血管病症, 诸如心律不齐、心房纤维性颤动和心室纤维性颤动; 神经肌肉失调, 诸如不宁腿综合征和肌肉麻痹或破伤风; 针对中风、神经创伤和多发性硬化的神经保护; 和离子通道病, 诸如红斑性肢痛症和家族性直肠痛综合征。

[0386] 如本文所用的“组合”是指一种或多种本发明的化合物与一种或多种本发明的其它化合物或一种或多种额外治疗剂的任何混合物或排列。除非上下文另外阐明，否则“组合”可包括同时或连续递送本发明的化合物与一种或多种治疗剂。除非上下文另外阐明，否则“组合”可包括本发明的化合物与另一治疗剂的剂型。除非上下文另外阐明，否则“组合”可包括本发明的化合物与另一治疗剂的投药途径。除非上下文另外阐明，否则“组合”可包括本发明的化合物与另一治疗剂的制剂。剂型、投药途径和药物组合物包括(但不限于)本文所述的剂型、投药途径和药物组合物。

[0387] 通过参考以下实施例，将更充分地了解本发明。然而，不应将其视为限制本发明的范围。

[0388] 实施例

[0389] 这些实施例用于引导熟练技术人员制备和使用本发明的化合物、组合物和方法。虽然描述本发明的特定实施方案，但熟练技术人员将了解在不脱离本发明的精神和范围下可作出多种变化和修改。

[0390] 所述实施例中的化学反应容易改适成制备本发明的许多其它化合物，且用于制备本发明化合物的替代方法视为在本发明的范围内。举例来说，根据本发明的未示例化合物的合成可通过本领域的技术人员显而易见的修改，例如通过利用除所述试剂以外的此项技术中已知的其它合适试剂适当保护干扰基团，和/或通过对反应条件进行常规修改而成功地进行。

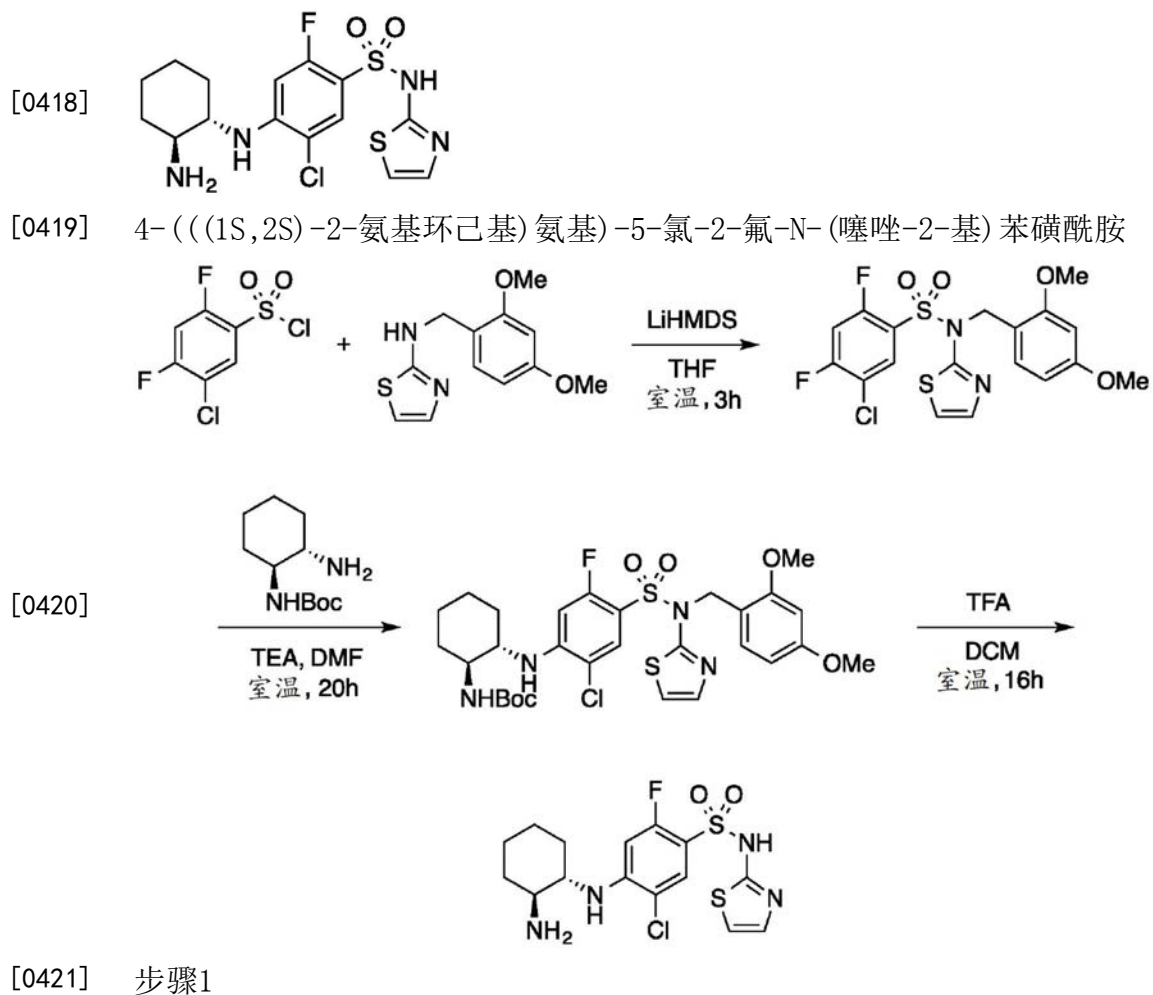
[0391] 在以下实施例中，除非另外指示，否则所有温度均以摄氏度阐述。市售试剂购自诸如Aldrich Chemical Company、Lancaster、TCI或Maybridge的供货商，且除非另外指示，否则未经进一步纯化即可使用。以下阐述的反应在正压氮气或氩气下或在干燥管下(除非另有说明)在无水溶剂中进行，且反应烧瓶通常配备橡胶隔片以经由注射器引入基质和试剂。玻璃器皿烘干和/或热干燥。¹H NMR谱在氘化CDCl₃、d₆-DMSO、CH₃OD或d₆-丙酮溶剂溶液(以ppm报告)中使用三甲硅烷(TMS)或残余未氘化溶剂峰作为参考标准获得。当报告峰多重性时，使用以下缩写：s(单峰)，d(双峰)，t(三重峰)，q(四重峰)，m(多重峰)，br(宽峰)，dd(双二重峰)，dt(双三重峰)。耦合常数在给出时以Hz(赫兹)报告。

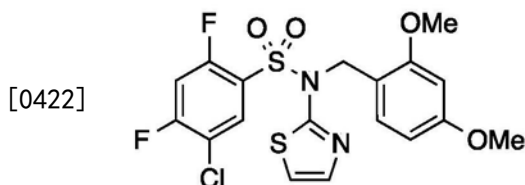
[0392] 用于描述试剂、反应条件或设备的所有缩写均意欲遵循“标准缩写和前缀语的列表”中阐述的定义。使用ChemDraw命名程序的结构命名组件获得本发明的离散化合物的化学名称。

[0393] 缩写

[0394]	MeCN	乙腈
[0395]	EtOAc	乙酸乙酯
[0396]	DCE	二氯乙烷
[0397]	DCM	二氯甲烷
[0398]	DIPEA	二异丙基乙胺
[0399]	DEA	二乙胺
[0400]	DMAP	4-二甲基氨基吡啶
[0401]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0402]	DMSO	二甲亚砜

- [0403] FA 甲酸
- [0404] IPA 异丙醇
- [0405] TFA 三氟乙酸
- [0406] EDCI 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐
- [0407] HCl 盐酸
- [0408] HPLC 高压液相色谱
- [0409] LCMS 液相色谱质谱分析法
- [0410] MeOH 甲醇
- [0411] NMP N-甲基-2-吡咯烷酮
- [0412] RPHPLC 反相高压液相色谱
- [0413] RT 滞留时间
- [0414] SFC 超临界流体色谱
- [0415] THF 四氢呋喃
- [0416] TEA 三乙胺
- [0417] 实施例1

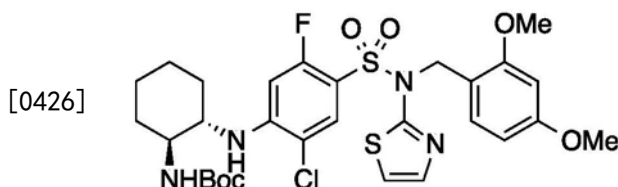




[0423] 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0424] 在室温下将双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(1.0M, 4.8mL, 4.8mmol)逐滴添加至N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]噻唑-2-胺(1.0g, 4.0mmol)于THF(30mL)中的溶液。在搅拌30分钟后,添加5-氯-2,4-二氟-苯磺酰氯(987mg, 4.0mmol)于THF(10mL)中的溶液。将反应在室温下搅拌3小时,接着浓缩。粗产物通过柱色谱法(iPrOAc/庚烷)来纯化,得到呈白色固体状的5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(850mg, 46%产率)。LCMS (ESI) m/z: 461.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.92 (dd, J=7.9, 7.0Hz, 1H), 7.42 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.04-6.96 (m, 2H), 6.39-6.33 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H)。

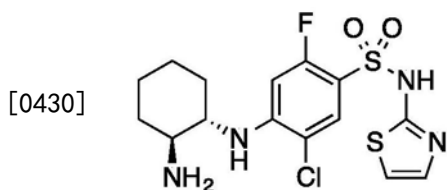
[0425] 步骤2



[0427] ((1S,2S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)-5-氟苯基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

[0428] 使5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(850mg, 1.8mmol)溶于DMF(18mL)中。依序添加TEA(1.3mL, 9.2mmol)和N-[(1S,2S)-2-氨基环己基]氨基甲酸叔丁酯(395mg, 1.8mmol)。将反应在室温下搅拌20小时,接着通过添加饱和NaHCO₃水溶液(50mL)和DCM(50mL)淬灭。分离混合物且水层用DCM(3×50mL)萃取。合并的有机部分用NaSO₄干燥,过滤且浓缩。粗产物通过柱色谱法(iPrOAc/庚烷)来纯化,得到呈白色固体状的((1S,2S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)-5-氟苯基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(900mg, 75%)。LCMS (ESI) m/z: 677.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.70 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.38 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.21 (dt, J=8.5, 0.9Hz, 1H), 6.95 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.37 (d, J=7.4Hz, 2H), 6.20 (d, J=12.7Hz, 1H), 5.92 (d, J=6.4Hz, 1H), 4.52 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.63 (d, J=10.4Hz, 1H), 3.04-2.89 (m, 1H), 2.19-2.02 (m, 2H), 1.80 (t, J=14.4Hz, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.38-1.24 (m, 4H)。

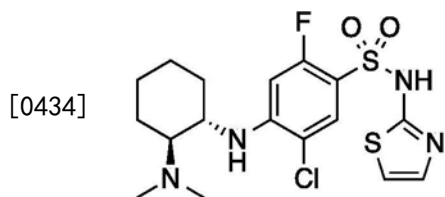
[0429] 步骤3



[0431] 4-(((1S,2S)-2-氨基环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0432] 在室温下将三氟乙酸 (0.34mL, 4.59mmol) 逐滴添加至 ((1S, 2S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苯基)-N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)-5-氟苯基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯 (300mg, 0.46mmol) 于 DCM (1.5mL) 中的溶液。16 小时后, 浓缩反应物。粗产物 (185mg) 未经进一步纯化即用于后续步骤中。一小部分通过 HPLC 来纯化, 得到呈白色固体状的 4-(((1S, 2S)-2-氨基环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 405.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.80 (s, 1H), 7.57 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J=9.7, 2.0$ Hz, 1H), 3.43-3.32 (m, 1H), 3.31-3.11 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.98 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.70 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 1.63 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 1.44-1.23 (m, 3H), 1.22 (dd, $J=14.5, 10.7$ Hz, 1H)。

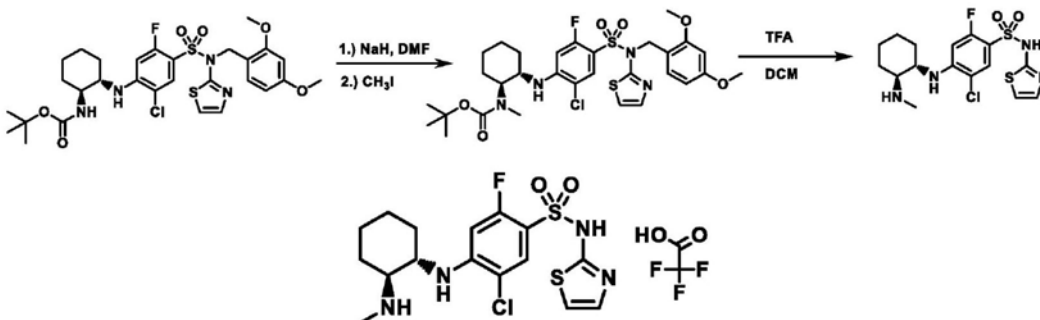
[0433] 实施例2



[0435] 5-氯-4-(((1S, 2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0436] 使 4-(((1S, 2S)-2-氨基环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (185mg, 0.46mmol) 悬浮于 MeCN (4.5mL) 中。在室温下依序添加甲醛 (37% w/w 于 H_2O 中, 0.2mL, 2.7mmol) 和 $NaBH(OAc)_3$ (970mg, 4.5mmol)。4 小时后, 浓缩反应物且通过 HPLC 来纯化, 得到呈白色固体状的 5-氯-4-(((1S, 2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (42.1mg, 21%)。LCMS (ESI) m/z : 433.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.56 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.11-6.94 (m, 1H), 6.62 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.24-3.18 (m, 0H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.17 (s, 7H), 1.88-1.71 (m, 2H), 1.60 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 1.36 (dd, $J=14.6, 11.0$ Hz, 1H), 1.30-1.02 (m, 4H)。

[0437] 实施例3

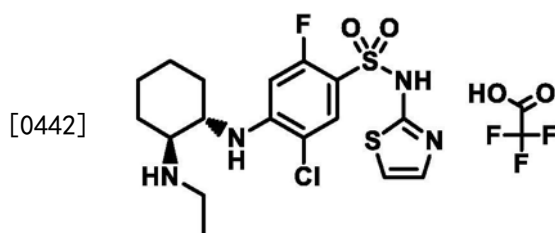


[0439] 5-氯-2-氟-4-(((1S, 2S)-2-(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 2,2,2-三氟乙酸盐

[0440] 将含氢化钠 (60 质量%) 的矿物油 (23.6mg, 0.59mmol) 添加至 N-[(1S, 2S)-2-[2-氯-4-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基-噻唑-2-基-氨磺酰基]-5-氟-苯胺基]环己基]氨基甲酸叔丁酯 (387mg, 0.59mmol) 于 N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 中的溶液。将混合物在室温下搅拌 10

分钟,接着添加碘甲烷(83.8mg,0.59mmol)。将反应在室温下搅拌2小时。接着通过添加15mL水淬灭反应。通过过滤收集所得固体,用水洗涤且真空干燥12小时。使固体溶于二氯甲烷(3mL)中且添加三氟乙酸(0.45mL,5.9mmol)。将反应在室温下搅拌1小时,浓缩且通过反相HPLC来纯化,得到22.9mg(9%)呈白色固体状的5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐。LCMS (ESI) m/z : 419.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.67 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=11.8, 4.4$ Hz, 1H), 7.05-6.96 (m, 1H), 6.58-6.51 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.68 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.50 (d, $J=13.1$ Hz, 3H), 2.18 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 1.69 (ddd, $J=31.0, 24.2, 10.2$ Hz, 2H), 1.58 (s, 1H), 1.51 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 1.22 (dd, $J=13.7, 5.0$ Hz, 2H)。

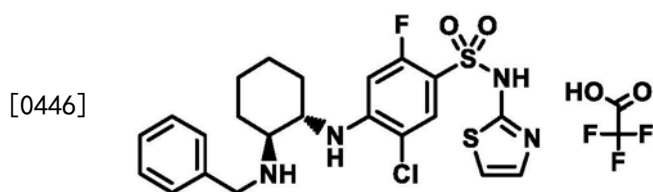
[0441] 实施例4



[0443] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐

[0444] 根据实施例3中所述的程序且必要时进行非关键变化以用碘乙烷替换碘甲烷,获得呈白色固体状的5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐。LCMS (ESI) m/z : 433.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.58 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.86 (dp, $J=28.0, 6.5$ Hz, 1H), 2.09 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.73 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 1.62 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 1.45-1.16 (m, 3H), 1.10 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

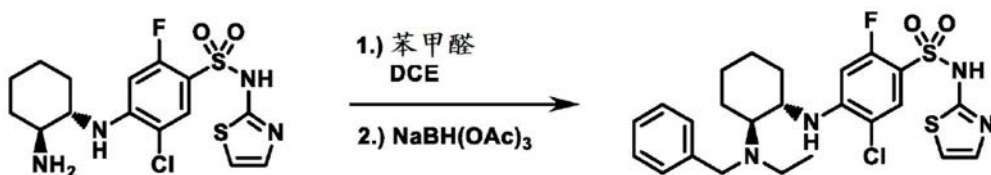
[0445] 实施例5



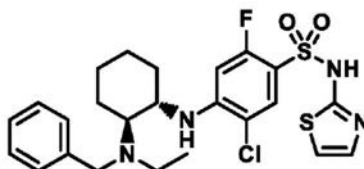
[0447] 4-(((1S,2S)-2-(苯甲基氨基)环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐

[0448] 根据实施例3中所述的程序且必要时进行非关键变化以用苯甲基溴替换碘甲烷,获得呈白色固体状的4-(((1S,2S)-2-(苯甲基氨基)环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐。LCMS m/z : 495.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.58 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.31-7.14 (m, 6H), 6.78-6.69 (m, 2H), 5.74 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.41-3.31 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.95 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 1.70 (s, 1H), 1.61 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 1.35 (t, $J=11.9$ Hz, 1H), 1.20 (t, $J=10.9$ Hz, 3H)。

[0449] 实施例6



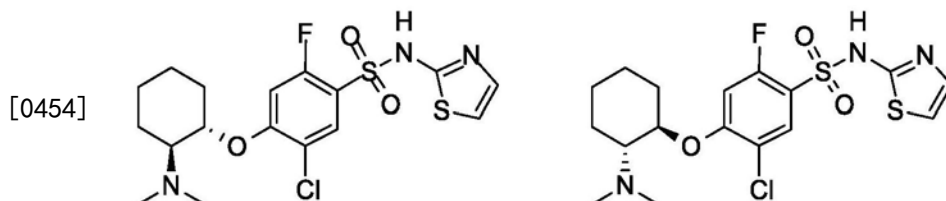
[0450]



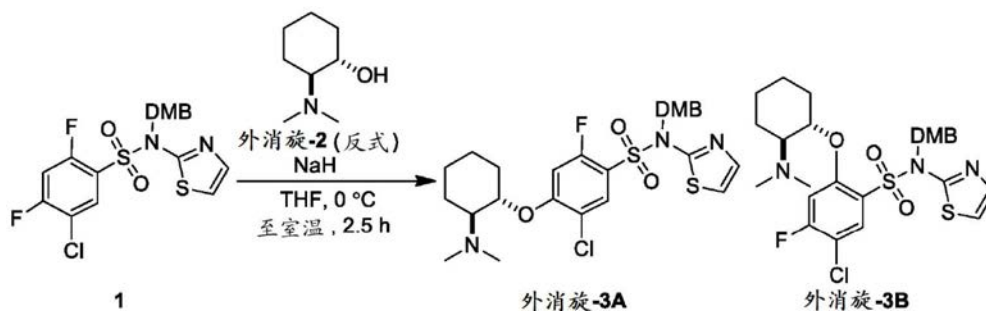
[0451] 4-(((1S,2S)-2-(苯甲基(乙基)氨基)环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0452] 在70℃下将三乙酰氧基硼氢化钠(78.5mg, 0.37mmol)添加至4-[[(1S,2S)-2-氨基环己基]氨基]-5-氯-2-氟-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺(30mg, 0.07mmol)和苯甲醛(9.4mg, 0.09mmol)于1,2-二氯乙烷(2mL)中的混合物。将混合物在70℃下搅拌16小时。接着将反应冷却至室温,通过添加1mL甲醇淬灭,浓缩且通过反相HPLC来纯化,得到1.4mg呈白色固体状的4-(((1S,2S)-2-(苯甲基(乙基)氨基)环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 523.1 $[M+H]^+$ 。

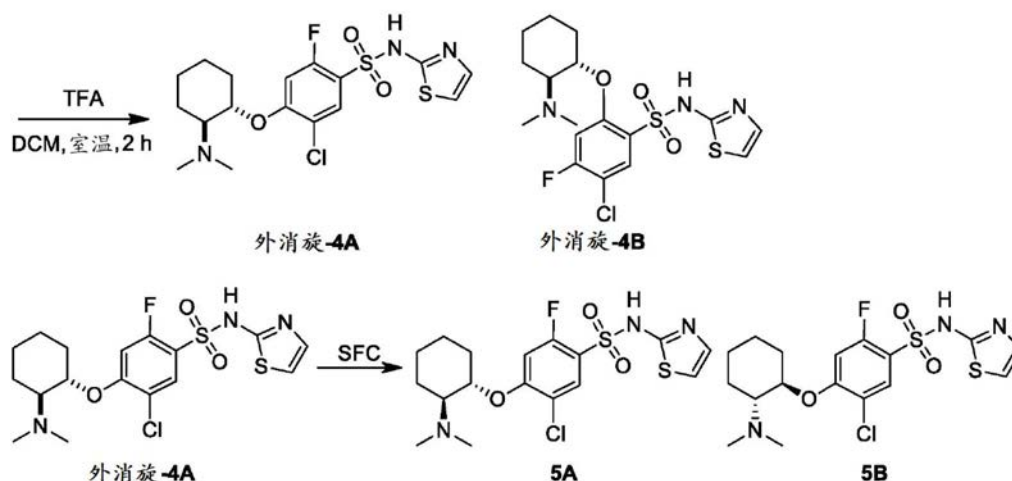
[0453] 实施例7和实施例8



[0455] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和5-氯-4-(((1R,2R)-2-(二甲基氨基)环己基)氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

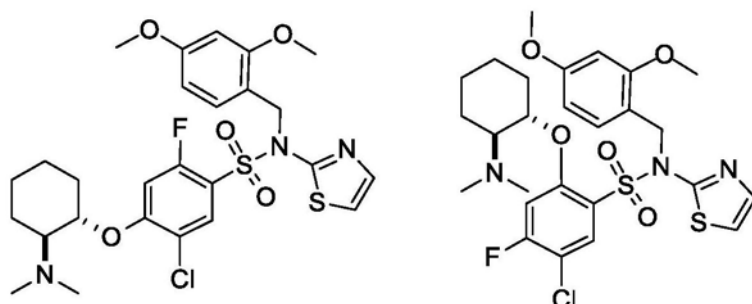


[0456]



[0457] 步骤1:

[0458]

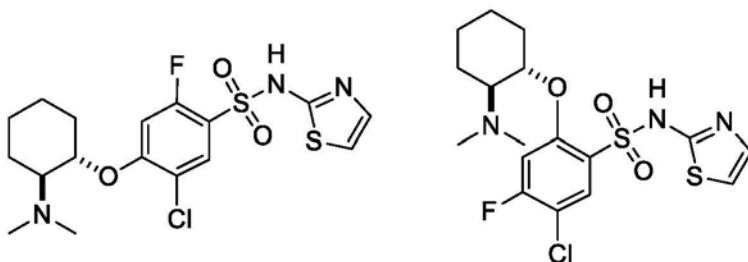


[0459] 外消旋(反式)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-((2-(二甲基氨基)环己基)氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和外消旋(反式)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-((2-(二甲基氨基)环己基)氧基)-4-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0460] 在0℃下向外消旋(反式)-2-(二甲基氨基)环己醇(1.0g, 5.93mmol)于无水THF(8.5mL)中的溶液中添加NaH(60%, 0.36g, 8.9mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌0.5小时。在0℃下逐份添加5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(2.87g, 6.23mmol)。将反应混合物在室温下再搅拌2小时。添加饱和NH₄Cl水溶液(50mL)且用EtOAc(200mL)萃取。将有机层用水(50mL)、盐水(80mL×2)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩。粗残余物通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=20:1)来纯化,得到呈黄色油状的标题化合物的混合物(3g, 外消旋-3A:外消旋-3B~5:4)。LCMS (ESI) m/z: 584 [M+H]⁺。

[0461] 步骤2

[0462]

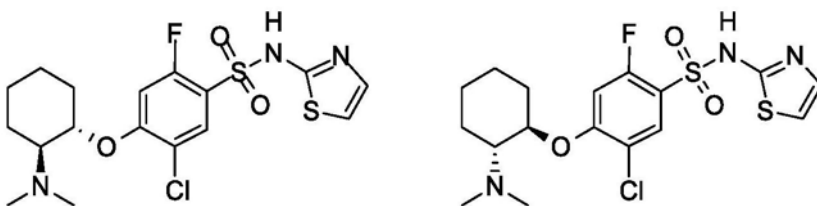


[0463] 外消旋(反式)-5-氯-4-((2-(二甲基氨基)环己基)氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和外消旋(反式)-5-氯-2-((2-(二甲基氨基)环己基)氧基)-4-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0464] 向外消旋(反式)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-((2-(二甲基氨基)环己基)氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和外消旋(反式)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-((2-(二甲基氨基)环己基)氧基)-4-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(1.0g, 1.71mmol)于DCM(10mL)中的溶液添加三氟乙酸(1.31mL, 17.12mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。添加DCM(20mL)且将混合物用NH₄OH碱化至pH 12。有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩。粗残余物通过反相色谱法(乙腈25-55%/含0.05%NH₄OH的水)来纯化, 得到呈白色固体状的外消旋(反式)-5-氯-4-((2-(二甲基氨基)环己基)氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(100mg, 第一峰)和呈白色固体状的外消旋(反式)-5-氯-2-((2-(二甲基氨基)环己基)氧基)-4-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(62mg, 第二峰)。第一峰: LCMS (ESI) m/z: 434 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.75 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.42 (d, J=12.0Hz, 1H), 7.22 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.78 (d, J=4.0Hz, 1H), 4.75-4.61 (m, 1H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.75-1.56 (m, 2H), 1.40-1.24 (m, 4H)。F NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ-107.48 (s, 1F)。第二峰: LCMS (ESI) m/z: 434 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.34 (d, J=10.8Hz, 1H), 7.07 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.64 (d, J=4.0Hz, 1H), 4.60-4.51 (m, 1H), 3.61-3.51 (m, 1H), 2.85 (s, 6H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.49-1.35 (m, 5H)。F NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ-109.10 (s, 1F)。

[0465] 步骤3:

[0466]

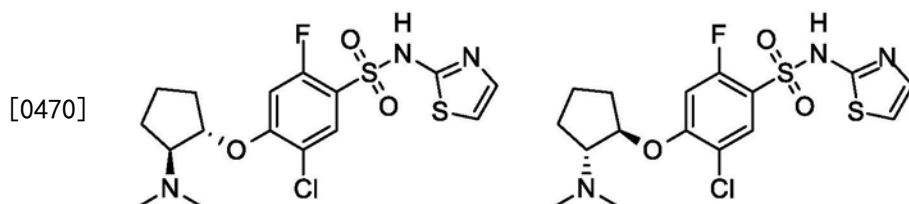


[0467] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和5-氯-4-(((1R,2R)-2-(二甲基氨基)环己基)氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

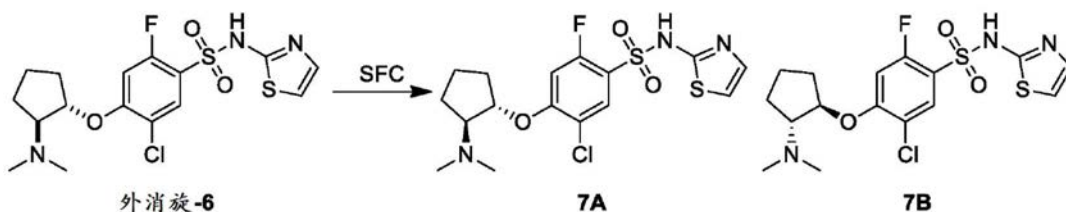
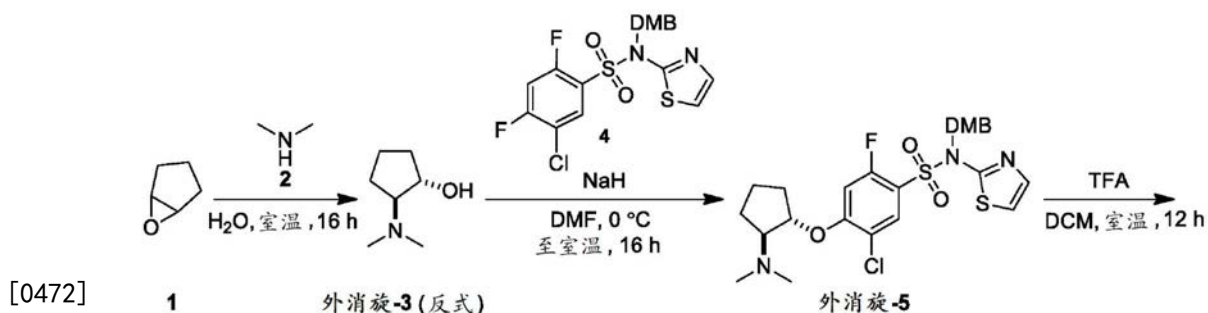
[0468] 外消旋(反式)-5-氯-4-((2-(二甲基氨基)环己基)氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.6g)通过使用手性SFC(Chiralpak C2 (250mm×30mm, 10μm), 超临界CO₂/EtOH+0.1%NH₄OH=40/40; 60mL/min)分离, 得到呈白色固体状的5-氯-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(167mg, 第一峰)和呈白色固体状的5-氯-4-(((1R,2R)-2-(二甲基氨基)环己基)氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(164mg, 第二峰)。对各对映异构体任意指定绝对构型。实施例1: LCMS (ESI) m/z: 434 [M+H]⁺。¹H NMR

(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.74 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.72-4.59 (m, 1H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.09-1.93 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.75-1.56 (m, 2H), 1.40-1.15 (m, 4H)。实施例2: LCMS (ESI) m/z : 434 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.74 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.72-4.59 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.71-1.57 (m, 2H), 1.42-1.17 (m, 4H)。

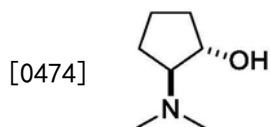
[0469] 实施例9和实施例10



[0471] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环戊基)氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和5-氯-4-(((1R,2R)-2-(二甲基氨基)环戊基)氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[0473] 步骤1:

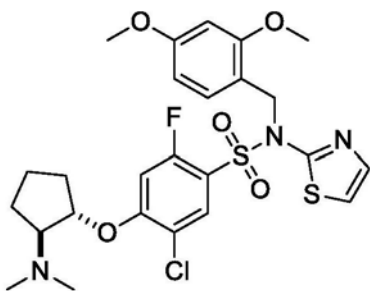


[0475] 外消旋(反式)-2-(二甲基氨基)环戊醇

[0476] 将6-氧杂双环[3.1.0]己烷(1.0g, 11.89mmol)和33%二甲胺水溶液(7.3mL, 47.55mmol)的混合物在室温下搅拌16小时。添加水(15mL)且用EtOAc(20mL $\times$ 3)萃取。合并的有机层经无水 $MgSO_4$ 干燥, 过滤且真空浓缩, 得到呈无色油状的标题化合物(1.13g, 粗制物), 其无需进一步纯化。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.11-4.01 (m, 1H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.00-1.88 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 1H), 1.75-1.40 (m, 4H)。

[0477] 步骤2:

[0478]

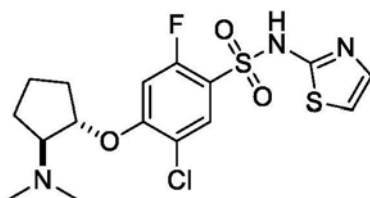


[0479] 外消旋(反式)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-((2-(二甲基氨基)环戊基)氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0480] 在0℃下向外消旋(反式)-2-(二甲基氨基)环戊醇(0.4g, 3.1mmol)于无水DMF(13mL)中的溶液中添加NaH(60%, 0.18g, 4.5mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌0.5小时。在0℃下逐份添加5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(1.3g, 2.82mmol)。将反应混合物在室温下再搅拌16小时。添加EtOAc(50mL)且用水(15mL×3)洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩, 得到呈黄色油状的标题化合物(1.08g, 粗制物), 其无需进一步纯化。LCMS (ESI) m/z: 570 [M+H]⁺。

[0481] 步骤3:

[0482]

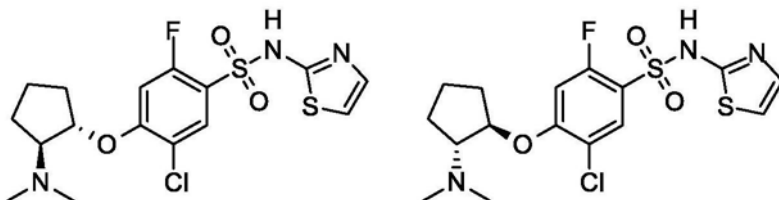


[0483] 外消旋(反式)-5-氯-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环戊基)氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0484] 向外消旋(反式)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-((2-(二甲基氨基)环戊基)氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(1.08g, 1.89mmol)于DCM(5mL)中的溶液添加三氟乙酸(1.41mL, 18.94mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12小时且真空浓缩。粗残余物通过反相色谱法(乙腈10-40%/含0.05% HCl的水)来纯化, 得到呈无色油状的标题化合物(240mg, 30%)。LCMS (ESI) m/z: 420 [M+H]⁺。

[0485] 步骤4:

[0486]

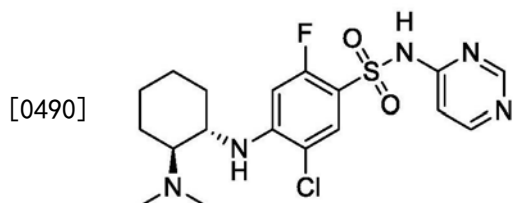


[0487] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环戊基)氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和5-氯-4-(((1R,2R)-2-(二甲基氨基)环戊基)氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

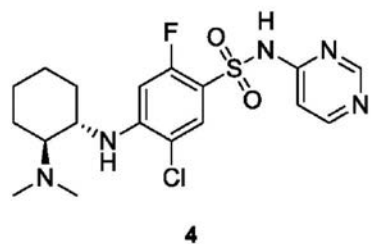
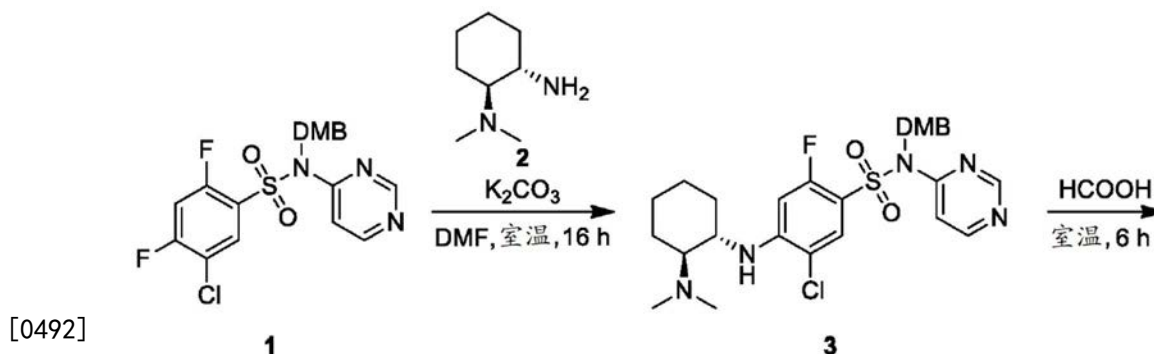
[0488] 外消旋(反式)-5-氯-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环戊基)氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(240mg)通过使用手性SFC(Chiralpak C2(250mm×30mm, 10μm), 超临界CO₂/MeOH+0.1% NH₄OH=60/40; 60mL/min)分离, 得到呈黄色固体状的5-氯-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环戊基)氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(49mg, 第一峰)和呈黄色固体

状的5-氯-4-(((1R,2R)-2-(二甲基氨基)环戊基)氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (102mg, 第二峰)。对各对映异构体任意指定绝对构型。实施例3: LCMS (ESI) m/z : 420 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.75 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.17-2.04 (m, 1H), 2.00-1.89 (m, 1H), 1.75-1.50 (m, 4H)。实施例4: LCMS (ESI) m/z : 420 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.75 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.84-4.77 (m, 1H), 3.02-2.94 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.15-2.02 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.72-1.47 (m, 4H)。

[0489] 实施例11



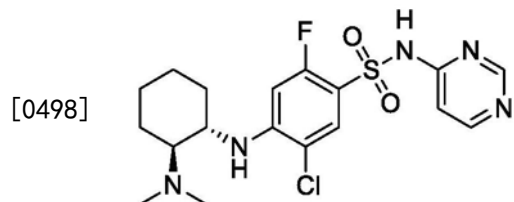
[0491] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺



[0495] 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[0496] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(130mg, 0.31mmol, US201210182, 制备110)和 K_2CO_3 (127mg, 0.92mmol)于DMF(2mL)中的溶液添加(1S, 2S)-N¹, N¹-二甲基环己烷-1,2-二胺(43mg, 0.31mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将混合物用EtOAc(30mL)稀释, 用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤且真空浓缩, 得到呈黄色固体状的标题化合物(110mg, 粗制物), 其无需进一步纯化。LCMS (ESI) m/z : 578 $[M+H]^+$ 。

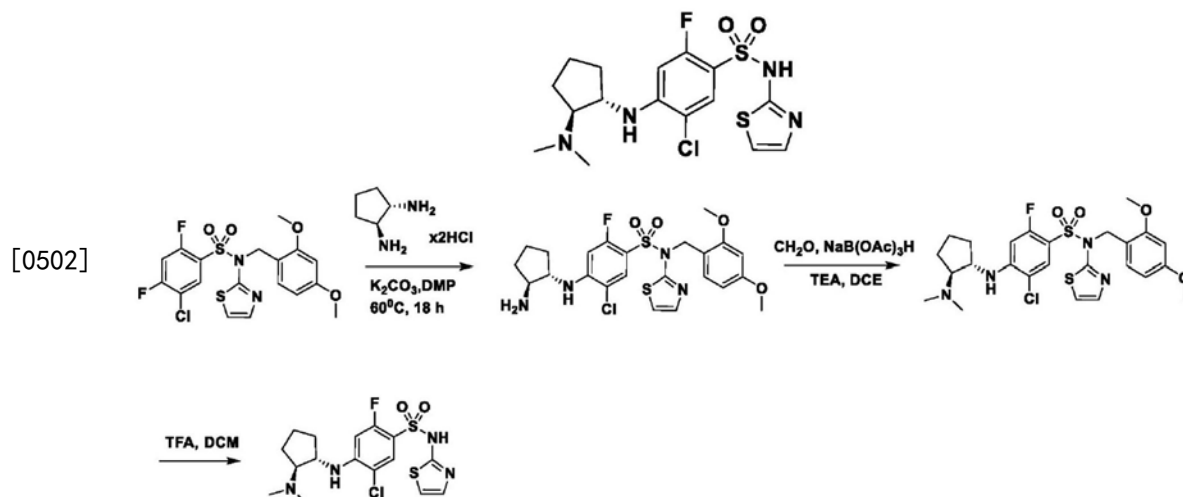
[0497] 步骤2:



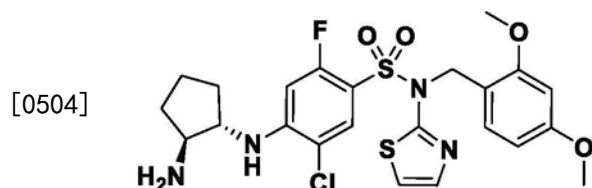
[0499] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[0500] 将5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(110mg, 0.19mmol)和甲酸(8.0mL)的混合物在室温下搅拌6小时。将反应混合物真空浓缩。粗残余物通过反相色谱法(乙腈0-30%/含0.225%甲酸的水)来纯化, 得到呈白色固体状的标题化合物(30mg, 37%)。LCMS (ESI) m/z : 428 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (s, 1H), 8.03 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.60-3.40 (m, 1H), 3.17-3.03 (m, 1H), 2.44 (s, 6H), 2.06-1.89 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.43-1.10 (m, 4H)。

[0501] 实施例12



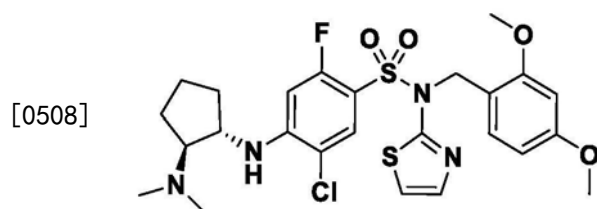
[0503] 步骤1:



[0505] 4-(((1S,2S)-2-氨基环戊基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0506] 将5-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-2,4-二氟-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺(165mg, 0.36mmol)、(1S,2S)-环戊烷-1,2-二胺二盐酸盐(158mg, 0.91mmol)和碳酸钾(297mg, 2.15mmol)于1-甲基-2-吡咯烷酮(4mL)中的混合物在密封小瓶中在60℃下加热18小时。将混合物与5%柠檬酸水溶液混合且用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物用水洗涤且接着丢弃。将所有水性洗涤物合并,通过添加1N NaOH水溶液将pH调至10且接着用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物用水、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥且浓缩,得到154mg (79.5%)标题产物,其未经进一步纯化即用于下一步。LCMS (ESI) m/z: 541 [M+H]⁺。

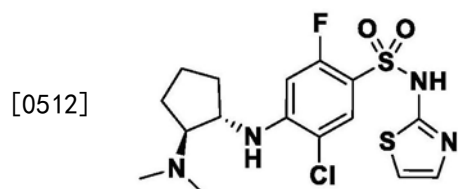
[0507] 步骤2:



[0509] 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环戊基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0510] 将4-[[[(1S,2S)-2-氨基环戊基]氨基]-5-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-2-氟-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺(154mg, 0.29mmol)溶于4ml二氯乙烷中,添加37%甲醛水溶液(0.064mL, 0.86mmol)和三乙胺(0.16mL, 1.1mmol)且将混合物搅拌10分钟。一次性添加三乙酰氧基硼氢化钠(217mg, 1.02mmol)且将混合物搅拌2小时。将混合物真空浓缩,将残余物分配于水与乙酸乙酯之间。将有机萃取物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥且浓缩,得到144mg (89%)标题化合物,未经进一步纯化即用于下一步。LCMS (ESI) m/z: 569 [M+H]⁺。

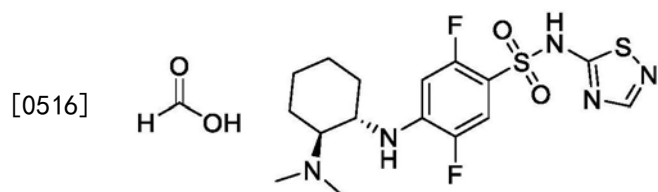
[0511] 步骤3:



[0513] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环戊基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

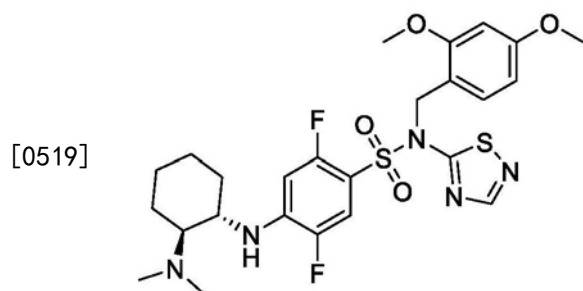
[0514] 将0.5ml三氟乙酸添加至5-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-[[[(1S,2S)-2-(二甲基氨基)环戊基]氨基]-2-氟-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺(144mg, 0.25mmol)于2ml DCM中的溶液中。将混合物搅拌1小时且真空浓缩。用乙醚湿磨残余物,形成沉淀。过滤沉淀,用乙醚洗涤且空气干燥,得到99mg (73%)呈三氟乙酸盐形式的粗标题产物。15mg产物通过反相液体色谱法来纯化,得到6.2mg呈碱形式的标题产物。LCMS (ESI) m/z: 419 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.59 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.24 (d, J=4.6Hz, 1H), 6.83-6.78 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.09 (br. s, 1H), 3.93-3.79 (m, 1H), 2.42 (s, 6H), 2.14-2.02 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 1H), 1.72-1.56 (m, 4H), 1.45-1.35 (m, 1H)。

[0515] 实施例13



[0517] 4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2,5-二氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺甲酸盐

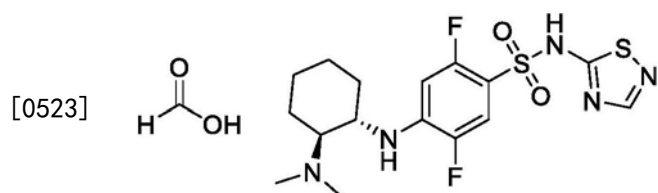
[0518] 步骤1:



[0520] N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2,5-二氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺

[0521] 根据实施例11步骤1中所述的程序且必要时进行非关键变化以用N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4,5-三氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻啉-4-基)苯磺酰胺,获得呈灰白色固体状的N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2,5-二氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 568.1 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (300MHz; $CDCl_3$): δ 8.15 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.36-6.33 (m, 1H), 6.29 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.24-6.17 (m, 1H), 5.73-5.68 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.74 (d, $J=2.0$ Hz, 6H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.20-2.19 (m, 6H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.32-1.13 (m, 5H)。

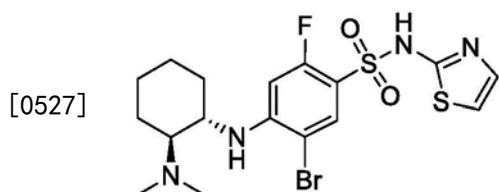
[0522] 步骤2:



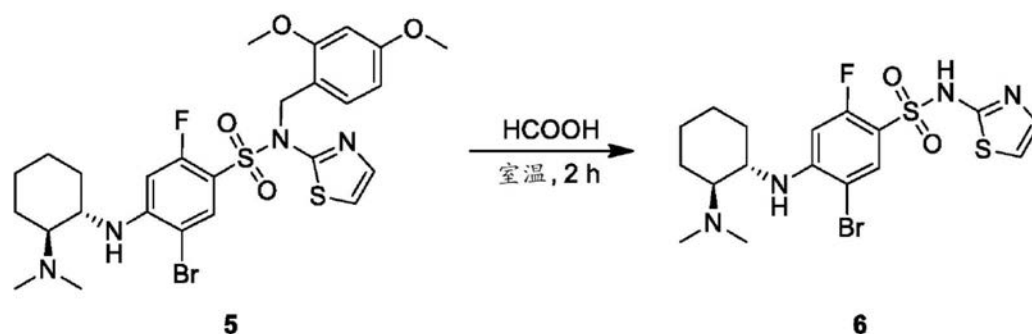
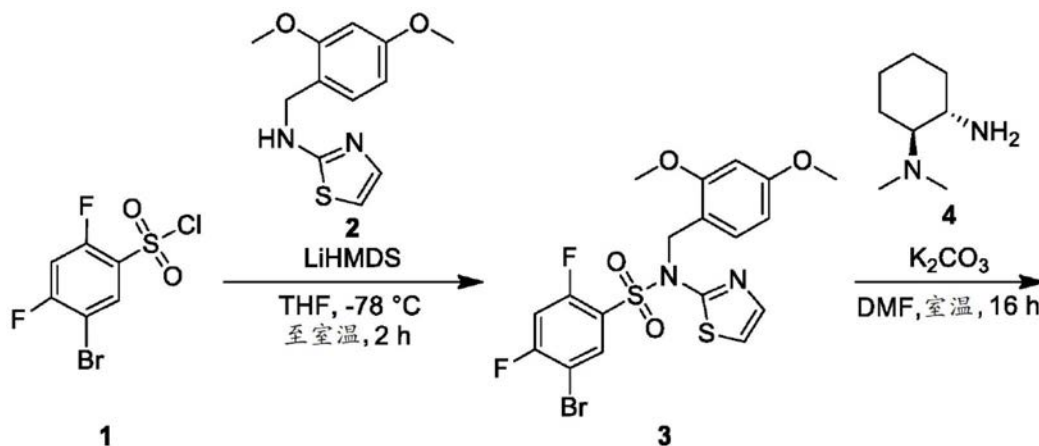
[0524] 4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2,5-二氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺甲酸盐

[0525] 根据实施例11步骤2中所述的程序,获得呈白色固体状的4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2,5-二氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺甲酸盐。LCMS (ESI) m/z : 418.1 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (300MHz, d_6 - $dmsO$) δ 10.03-9.13 (br s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.31 (dd, $J=6.5, 11.3$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J=6.9, 12.4$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 3.83-3.72 (m, 1H), 3.37-3.23 (m, 1H), 2.72-2.56 (m, 6H), 2.08-1.93 (m, 2H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.47-1.12 (m, 4H)。

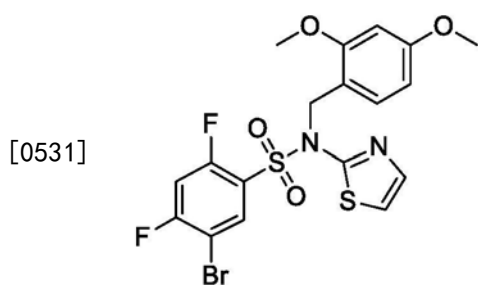
[0526] 实施例14



[0528] 5-溴-4-[[(1S,2S) -2- (二甲基氨基) 环己基]氨基]-2-氟-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺



[0530] 步骤1:

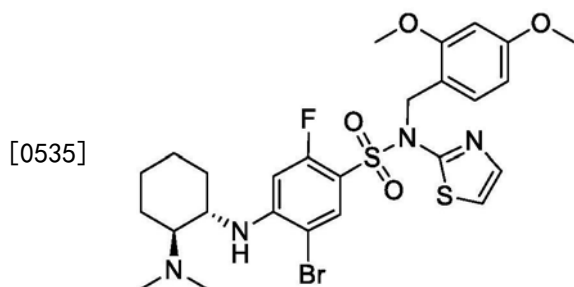


[0532] 5-溴-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-2,4-二氟-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺

[0533] 在氮气氛围下在-78℃下向N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]噻唑-2-胺(1.0g, 4.0mmol)于THF(10mL)中的溶液逐滴添加双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(6.0mL, 6.0mmol, 1.0M)。将反应混合物在-78℃下搅拌0.5小时,接着移除冷却浴且将反应升温至室温,保持0.5小时,接着冷却回至-78℃。在-78℃下将5-溴-2,4-二氟苯磺酰氯(1.8g, 6.0mmol)于THF(2mL)中的溶液逐滴添加至混合物。将反应混合物在室温下再搅拌1小时。添加饱和NH₄Cl水溶液(50mL)且用EtOAc(100mL)萃取。有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩。粗残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=6:1)来纯化,得到呈黄色固体状的标题化合物(0.6g,

30%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.12-8.02 (m, 1H), 7.43 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.04 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.41-6.32 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)。

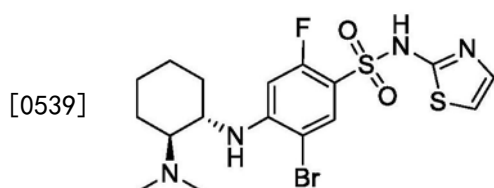
[0534] 步骤2:



[0536] 5-溴-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-[[[(1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基]氨基]-2-氟-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺

[0537] 向5-溴-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-2,4-二氟-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺 (300mg, 0.59mmol) 于DMF (3mL) 中的溶液添加碳酸钾 (246mg, 1.78mmol) 和 (1S,2S)-N¹,N¹-二甲基环己烷-1,2-二胺 (93mg, 0.65mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。添加水 (10mL) 且用EtOAc (10mL×2) 萃取。将合并的有机层用水 (10mL×3)、盐水 (15mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩, 得到呈黄色固体状的标题化合物 (187mg, 粗制物), 其无需进一步纯化。LCMS (ESI) m/z: 627 [M+H]⁺。

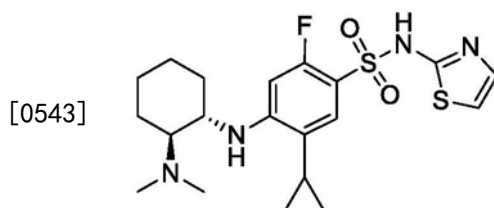
[0538] 步骤3:



[0540] 5-溴-4-[[[(1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基]氨基]-2-氟-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺

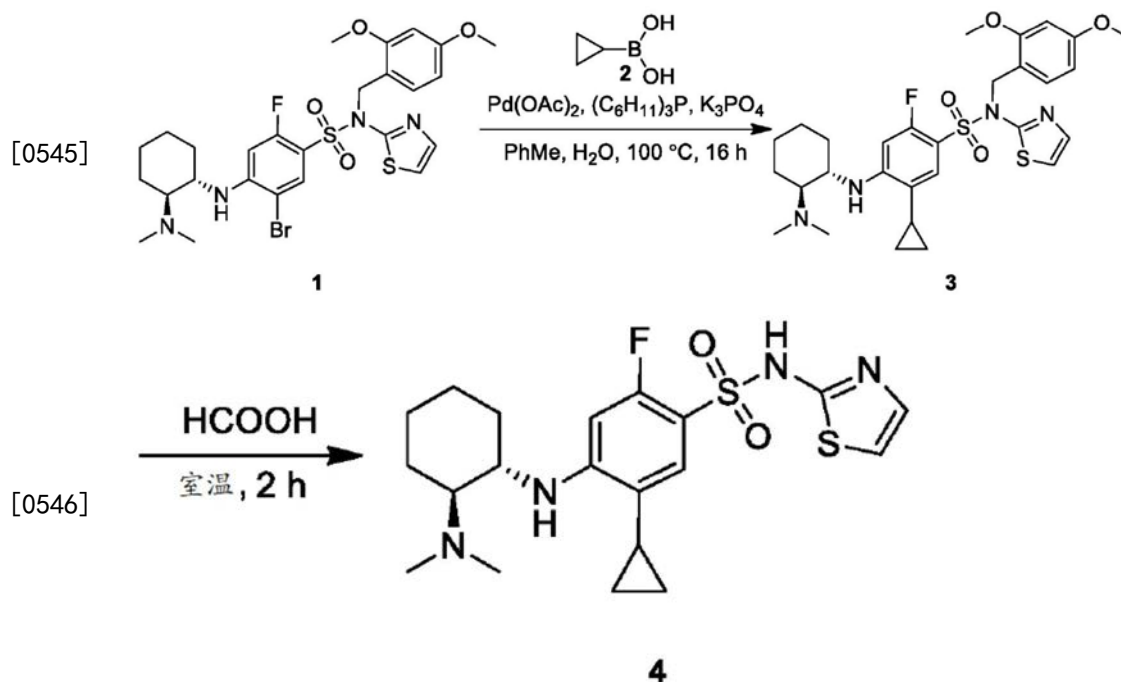
[0541] 将5-溴-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-[[[(1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基]氨基]-2-氟-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺 (187mg, 0.30mmol) 和甲酸 (2mL) 的混合物在室温下搅拌2小时。将混合物真空浓缩。粗残余物通过反相色谱法 (乙腈26-56%/含0.225%甲酸的水) 来纯化, 得到呈白色固体状的标题化合物 (91mg, 64%)。LCMS (ESI) m/z: 477 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.16 (s, 1H), 7.74 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.19 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.75-6.70 (m, 2H), 5.78-5.73 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 1H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.44-1.05 (m, 4H)。

[0542] 实施例15

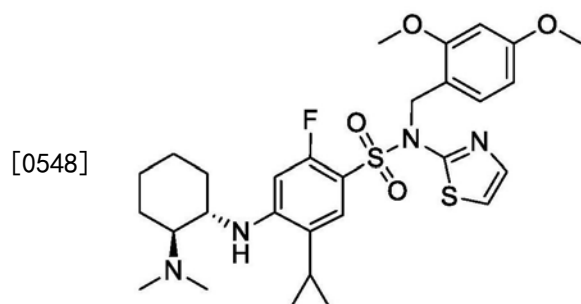


[0544] 5-环丙基-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯

磺酰胺



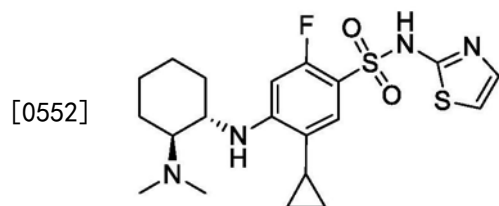
[0547] 步骤1:



[0549] 5-环丙基-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-[[(1S,2S) -2-(二甲基氨基) 环己基]氨基]-2-氟-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺

[0550] 向5-溴-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-[[(1S,2S) -2-(二甲基氨基) 环己基]氨基]-2-氟-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺 (100mg, 0.16mmol) 于甲苯 (2.5mL) 和水 (0.5mL) 中的溶液添加乙酸钯 (II) (7.2mg, 0.03mmol)、三环己基膦 (18mg, 0.06mmol)、环丙基硼酸 (27mg, 0.32mmol) 和 K_3PO_4 (101mg, 0.48mmol)。将反应混合物加热至 100 °C, 保持 16 小时。冷却至室温后, 将混合物真空浓缩。添加 EtOAc (30mL), 用水 (10mL $\times$ 3)、盐水 (10mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤且真空浓缩。粗残余物通过硅胶色谱法 (溶剂梯度: 石油醚中的 0-100% EtOAc) 来纯化, 得到呈淡黄色油状的标题化合物 (50mg, 53%)。LCMS (ESI) m/z : 589 $[M+H]^+$ 。

[0551] 步骤2:

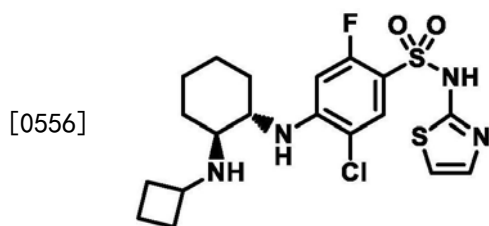


[0553] 5-环丙基-4-[[(1S,2S) -2-(二甲基氨基) 环己基]氨基]-2-氟-N-噻唑-2-基-苯磺

酰胺

[0554] 将5-环丙基-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-[[(1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基]氨基]-2-氟-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺 (50mg, 0.08mmol) 和甲酸 (1.5mL) 的混合物在室温下搅拌2小时。将混合物真空浓缩。粗残余物通过反相色谱法 (乙腈18-48%/含0.225%甲酸的水) 来纯化, 得到呈淡黄色固体状的标题化合物 (10mg, 27%)。LCMS (ESI) m/z : 439 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.31 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.24-3.13 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.23 (s, 6H), 2.22-2.12 (m, 1H), 1.91-1.74 (m, 2H), 1.68-1.48 (m, 2H), 1.45-1.08 (m, 4H), 0.95-0.83 (m, 2H), 0.60-0.50 (m, 1H), 0.32-0.22 (m, 1H)。

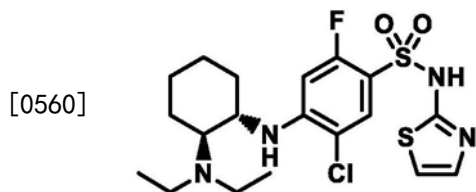
[0555] 实施例16



[0557] 5-氯-4-[[(1S,2S)-2-(环丁基氨基)环己基]氨基]-2-氟-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺

[0558] 根据实施例2中所述的程序且必要时进行非关键变化以用环丁酮替换甲醛, 获得呈白色固体状的5-氯-4-[[(1S,2S)-2-(环丁基氨基)环己基]氨基]-2-氟-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 459.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.50 (s, 1H), 7.54 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 5.50-5.30 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.92 (dd, $J=32.5, 12.0$ Hz, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.58-1.45 (m, 7H), 1.23 (s, 3H), 1.04 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 0.94 (d, $J=6.5$ Hz, 2H)。

[0559] 实施例17

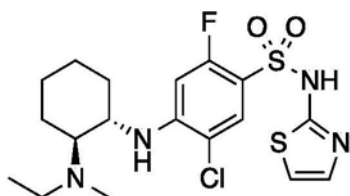


[0561] 5-氯-4-[[(1S,2S)-2-(二乙氨基)环己基]氨基]-2-氟-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺

[0562] 根据实施例2中所述的程序且必要时进行非关键变化以用乙醛替换甲醛, 获得呈白色固体状的5-氯-4-[[(1S,2S)-2-(二乙氨基)环己基]氨基]-2-氟-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 461.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.55 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 6.27 (s, 3H), 5.78 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 3.06 (t, $J=10.3$ Hz, 1H), 2.50-2.37 (m, 2H), 2.34-2.19 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.59 (s, 1H), 1.40 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.17-1.05 (m, 1H), 0.98-0.86 (m, 6H)。

[0563] 实施例18

[0564]

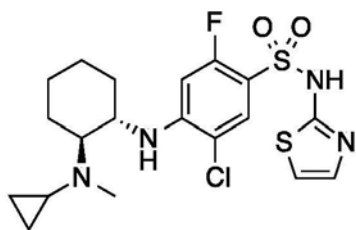


[0565] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-(乙基(甲基)氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0566] 根据实施例2中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-2-氟-4-[[(1S,2S)-2-(甲基氨基)环己基]氨基]-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺和乙醛替换4-(((1S,2S)-2-氨基环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和甲醛,获得呈白色固体状的5-氯-4-[[(1S,2S)-2-[乙基(甲基)氨基]环己基]氨基]-2-氟-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 447.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.58 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.75-6.65 (m, 2H), 5.88 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.43-2.38 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.87-1.70 (m, 2H), 1.66-1.55 (m, 1H), 1.43-1.05 (m, 5H), 0.96 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

[0567] 实施例19

[0568]

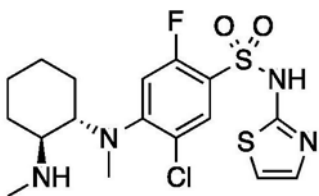


[0569] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-(环丙基(甲基)氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0570] 根据实施例18中所述的程序且必要时进行非关键变化以用(1-乙氧基环丙氧基)三甲基甲硅烷替换乙醛,获得呈白色固体状的5-氯-4-[[(1S,2S)-2-[环丙基(甲基)氨基]环己基]氨基]-2-氟-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 459.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.57 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 3.27-3.16 (m, 1H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.45-1.06 (m, 4H), 0.48-0.36 (m, 2H), 0.29-0.20 (m, 1H), 0.16-0.08 (m, 1H)。

[0571] 实施例20

[0572]

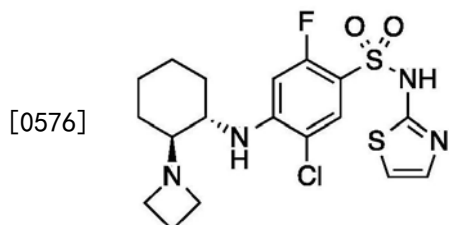


[0573] 5-氯-2-氟-4-(甲基((1S,2S)-2-(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0574] 根据类似于实施例3的程序的程序,获得5-氯-2-氟-4-(甲基((1S,2S)-2-(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 433.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz,

DMSO-d₆) δ 7.67 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=11.8, 4.4$ Hz, 1H), 7.05–6.96 (m, 1H), 6.58–6.51 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.13–3.05 (m, 1H), 2.68 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.50 (d, $J=13.1$ Hz, 3H), 2.18 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 1.69 (ddd, $J=31.0, 24.2, 10.2$ Hz, 2H), 1.58 (s, 1H), 1.51 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 1.22 (dd, $J=13.7, 5.0$ Hz, 2H)。

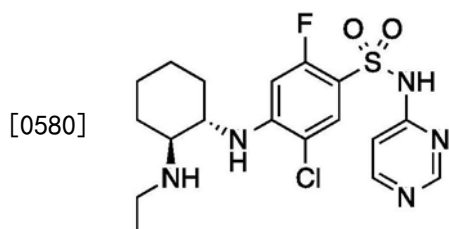
[0575] 实施例21



[0577] 4-(((1S,2S)-2-(氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0578] 根据类似于实施例3的程序,获得4-(((1S,2S)-2-(氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 445.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.57 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.61–3.38 (m, 5H), 2.75 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 1.98 (p, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.87 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 1.79–1.63 (m, 2H), 1.59 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 1.34 (q, $J=11.2$ Hz, 2H), 1.24–1.02 (m, 2H)。

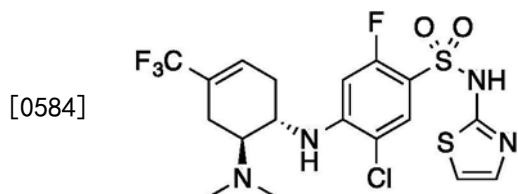
[0579] 实施例22



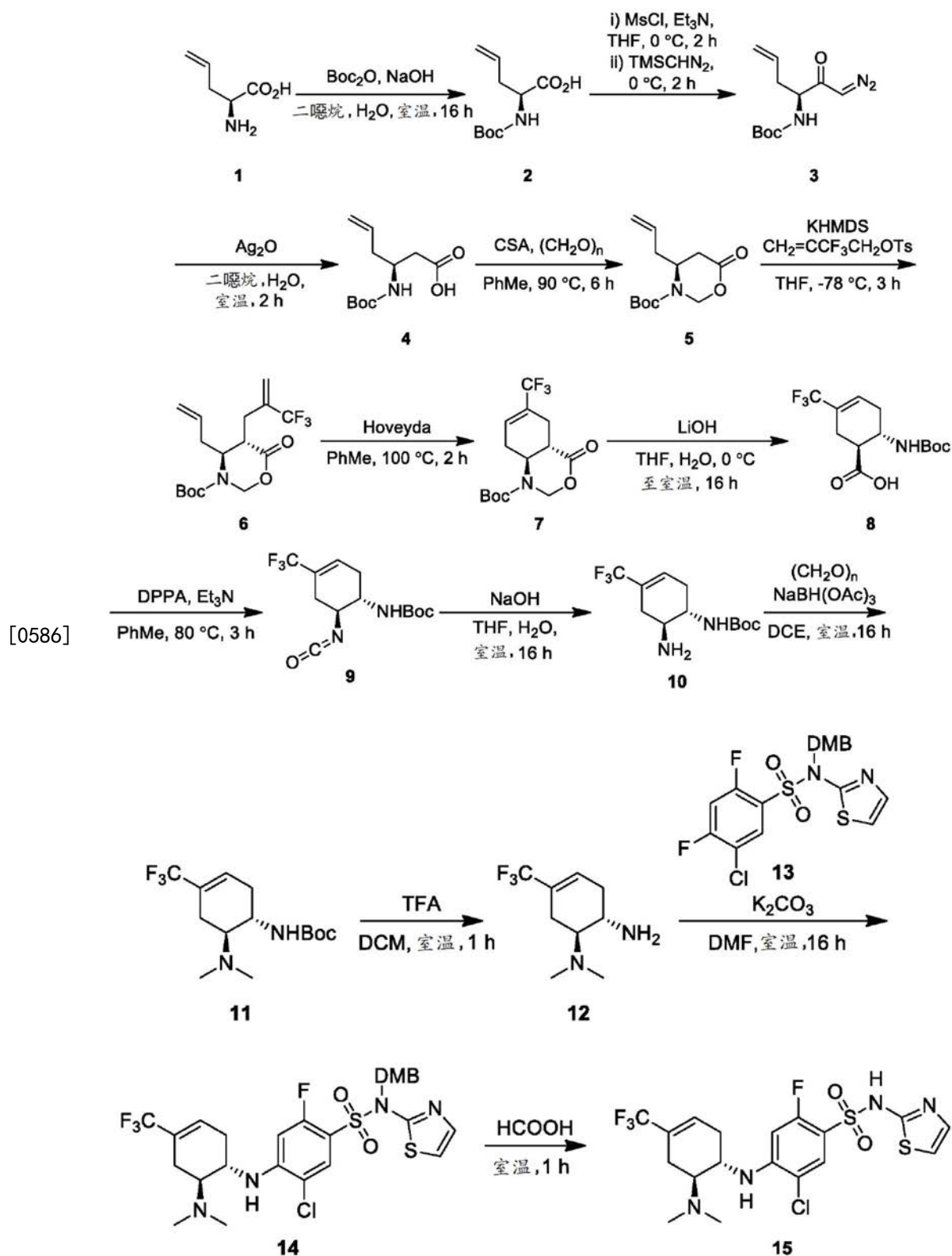
[0581] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-(乙基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[0582] 根据类似于实施例3的程序,获得5-氯-4-(((1S,2S)-2-(乙基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 428.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 (s, 1H), 7.93 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.10–2.83 (m, 2H), 2.18–2.07 (m, 1H), 1.95–1.81 (m, 1H), 1.80–1.70 (m, 1H), 1.68–1.57 (m, 1H), 1.44–1.19 (m, 4H), 1.16 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

[0583] 实施例23

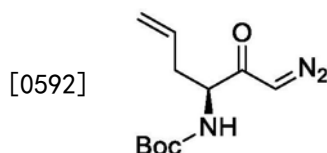


[0585] 5-氯-4-(((1S,6S)-6-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[0590] 在0℃下向(2S)-2-氨基戊-4-烯酸(40.0g, 347.43mmol)于1,4-二噁烷(400mL)中的溶液缓慢添加含NaOH(31.96g, 799.1mmol)的水(800mL)和二碳酸二叔丁酯(91g, 416.92mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应真空浓缩以除去二噁烷。将水相用EtOAc(600mL×3)洗涤。将水相用2M H₂SO₄水溶液酸化至pH 2且用EtOAc(600mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(600mL)洗涤,经无水MgSO₄干燥,过滤且真空浓缩,得到呈无色油状的标题化合物(63.6g,粗制物),其无需进一步纯化。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ12.40(s, 1H), 7.04(d, J=8.0Hz, 1H), 5.83-5.68(m, 1H), 5.14-4.96(m, 2H), 3.97-3.87(m, 1H), 2.48-2.23(m, 2H), 1.37(s, 9H)。

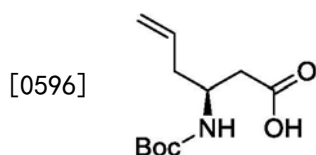
[0591] 步骤2:



[0593] (S)-(1-重氮基-2-氧代己-5-烯-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0594] 在0℃下向(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)戊-4-烯酸(25.0g, 116.14mmol)于THF(500mL)中的溶液添加三乙胺(32.4mL, 232.29mmol)和甲磺酰氯(26.61g, 232.29mmol)。将混合物在0℃下搅拌2小时且过滤。在0℃下向滤液缓慢添加(三甲基甲硅烷基)重氮基甲烷(174.22mL, 348.43mmol, 2M己烷溶液)。将混合物在0℃下再搅拌2小时。在0℃下将混合物用水(100mL)缓慢淬灭且用EtOAc(250mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(150mL×2)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩。粗残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=10:1)来纯化,得到呈淡黄色油状的标题化合物(3.9g, 14%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ5.79-5.66(m, 1H), 5.47(s, 1H), 5.21-5.12(m, 2H), 5.08(s, 1H), 4.31-4.18(m, 1H), 2.59-2.48(m, 1H), 2.47-2.36(m, 1H), 1.45(s, 9H)。

[0595] 步骤3:

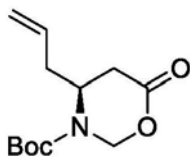


[0597] (S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)己-5-烯酸

[0598] 向(S)-(1-重氮基-2-氧代己-5-烯-3-基)氨基甲酸叔丁酯(15.3g, 63.94mmol)于1,4-二噁烷(180mL)和水(20mL)中的溶液添加氧化银(I)(1.48g, 6.39mmol)。在室温下混合物在超声波浴中声波处理1小时。将混合物真空浓缩。添加水(200mL)且将混合物用固体NaHCO₃碱化至pH 8且接着用EtOAc(100mL×2)萃取。将水层用4M HCl水溶液酸化至pH 2且用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩,得到呈淡黄色油状的标题化合物(9.1g,粗制物),其无需进一步纯化。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ5.85-5.65(m, 1H), 5.18-5.06(m, 2H), 5.05-4.86(m, 1H), 4.09-3.85(m, 1H), 2.65-2.50(m, 2H), 2.39-2.28(m, 2H), 1.45(s, 9H)。

[0599] 步骤4:

[0600]

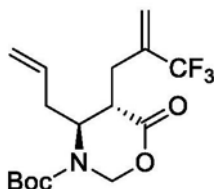


[0601] (S)-4-烯丙基-6-氧代-1,3-噁唞烷-3-甲酸叔丁酯

[0602] 向(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)己-5-烯酸(9.1g,39.69mmol)于甲苯(80mL)中的溶液添加甲醛(5.96g,198.46mmol)和(1S)-(+)-10-樟脑磺酸(1.84g,7.94mmol)和4A分子筛(13g)。在氮气氛围下将混合物加热至90℃,保持6小时。冷却至室温后,将混合物过滤且真空浓缩。添加EtOAc(100mL)且用饱和NaHCO₃水溶液(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩。粗残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=5:1)来纯化,得到呈淡黄色油状的标题化合物(6.9g,72%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ5.95-5.65(m,2H),5.24-5.09(m,2H),4.93(d,J=10.8Hz,1H),4.30-4.08(m,1H),2.83-2.70(m,1H),2.62-2.53(m,1H),2.49-2.34(m,2H),1.50(s,9H)。

[0603] 步骤5:

[0604]

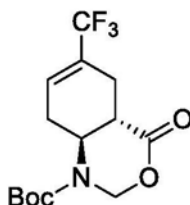


[0605] (4S,5S)-4-烯丙基-6-氧代-5-(2-(三氟甲基)烯丙基)-1,3-噁唞烷-3-甲酸叔丁酯

[0606] 在-78℃下向(S)-4-烯丙基-6-氧代-1,3-噁唞烷-3-甲酸叔丁酯(7.3g,30.26mmol)和4-甲基苯磺酸2-(三氟甲基)烯丙酯(9.33g,33.28mmol)于THF(70mL)中的溶液缓慢添加双(三甲基甲硅烷基)氨基钾(80mL,40mmol,0.5M甲苯溶液)。将混合物在-78℃下搅拌3小时。将反应用饱和NH₄Cl水溶液(20mL)缓慢淬灭。有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩。粗残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=10:1)来纯化,得到呈淡黄色油状的标题化合物(4.3g,41%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ5.86(s,1H),5.85-5.71(m,2H),5.67(s,1H),5.25-5.14(m,2H),5.03-4.87(m,1H),4.14-3.81(m,1H),2.93-2.76(m,2H),2.74-2.60(m,1H),2.45-2.28(m,2H),1.49(s,9H)。

[0607] 步骤6:

[0608]

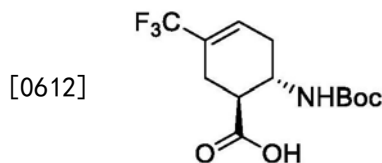


[0609] (4aS,8aS)-4-氧代-6-(三氟甲基)-2,4,4a,5,8,8a-六氢-1H-苯并[d][1,3]噁唞-1-甲酸叔丁酯

[0610] 向(4S,5S)-4-烯丙基-6-氧代-5-(2-(三氟甲基)烯丙基)-1,3-噁唞烷-3-甲酸叔丁酯(4.3g,12.31mmol)于甲苯(180mL)中的溶液添加第二代Hoveyda-Grubbs催化剂(771mg,1.23mmol)。在氮气氛围下将混合物加热至100℃,保持2小时。冷却至室温后,混合

物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=6:1)来纯化,得到呈淡黄色固体状的标题化合物(2.8g,71%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ6.33(s,1H),6.10-5.70(m,1H),5.07(s,1H),4.00-3.70(m,1H),3.05-2.88(m,1H),2.87-2.78(m,1H),2.77-2.66(m,1H),2.61-2.46(m,1H),2.31-2.12(m,1H),1.50(s,9H)。

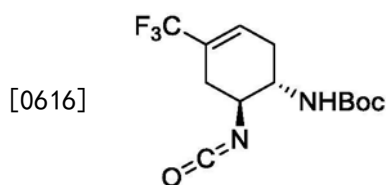
[0611] 步骤7:



[0613] (1S,6S)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(三氟甲基)环己-3-烯甲酸

[0614] 在0℃下向(4aS,8aS)-4-氧代-6-(三氟甲基)-2,4,4a,5,8,8a-六氢-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-1-甲酸叔丁酯(2.8g,8.71mmol)于THF(250mL)中的溶液添加4M LiOH水溶液(54.47mL,217.87mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时且真空浓缩。添加水(20mL)且用石油醚(15mL)洗涤。将水层用4M HCl酸化至pH 3且用EtOAc(150mL)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩,得到呈淡黄色油状的标题化合物(2.6g,粗制物),其无需进一步纯化。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ6.28(s,1H),4.27-3.99(m,1H),3.01-2.80(m,1H),2.77-2.58(m,2H),2.56-2.42(m,1H),2.25-2.10(m,1H),1.45(s,9H)。

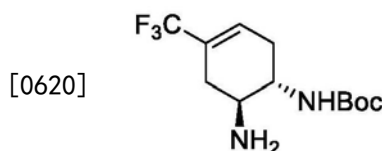
[0615] 步骤8:



[0617] ((1S,6S)-6-异氰酸根合-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0618] 向(1S,6S)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(三氟甲基)环己-3-烯甲酸(2.6g,8.41mmol)于甲苯(25mL)中的溶液添加三乙胺(2.34mL,16.81mmol)和二苯基磷酰基叠氮化物(2.71mL,12.61mmol)。在氮气氛围下将混合物加热至80℃,保持3小时。冷却至室温后,混合物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=1:1)来纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(2.0g,78%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ6.39(s,1H),5.51(s,1H),3.68-3.54(m,1H),3.44-3.33(m,1H),3.16-3.01(m,1H),2.71-2.58(m,1H),2.44-2.23(m,2H),1.55(s,9H)。

[0619] 步骤9:

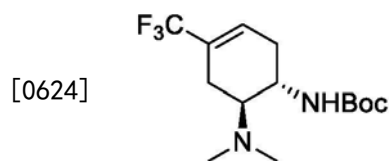


[0621] ((1S,6S)-6-氨基-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0622] 向((1S,6S)-6-异氰酸根合-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(2.0g,6.53mmol)于THF(30mL)中的溶液添加4M NaOH水溶液(9.79mL,39.18mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。将混合物真空浓缩。添加EtOAc(50mL)且用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩。粗残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=10:1,0.5%三

乙胺)来纯化,得到呈灰白色固体状的标题化合物(0.6g,33%)。LCMS (ESI) m/z : 281.1 $[M+H]^+$ 。
 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 6.25 (s, 1H), 4.68-4.52 (m, 1H), 3.60-3.45 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.80-2.65 (m, 1H), 2.63-2.52 (m, 1H), 2.13-1.98 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

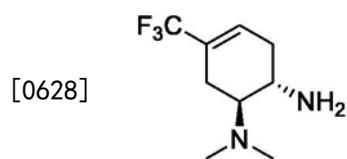
[0623] 步骤10:



[0625] ((1S,6S)-6-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0626] 向((1S,6S)-6-氨基-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(300mg, 1.07mmol)于1,2-二氯乙烷(9mL)中的溶液添加多聚甲醛(161mg, 5.35mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(1.13g, 5.35mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。将反应用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液淬灭且用EtOAc(15mL)萃取。将有机层用盐水(3mL $\times$ 2)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤且真空浓缩。粗残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=2:1)来纯化,得到呈淡黄色油状的标题化合物(0.15g,46%)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 6.23 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.52-3.38 (m, 1H), 3.20-3.06 (m, 1H), 2.78-2.60 (m, 1H), 2.36-2.13 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

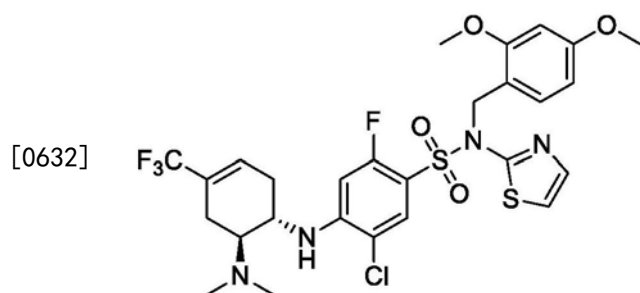
[0627] 步骤11:



[0629] (1S,2S)- N^1,N^1 -二甲基-5-(三氟甲基)环己-4-烯-1,2-二胺

[0630] 向((1S,6S)-6-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(40mg, 0.13mmol)于DCM(1mL)中的溶液添加三氟乙酸(0.29mL, 3.89mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物真空浓缩,得到呈淡黄色油状的标题化合物(27mg,粗制物),其无需进一步纯化。

[0631] 步骤12:

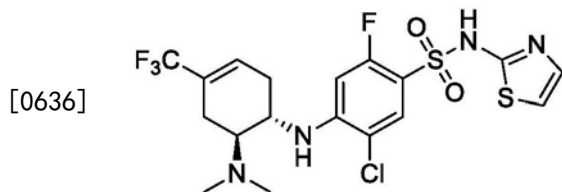


[0633] 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,6S)-6-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0634] 向(1S,2S)- N^1,N^1 -二甲基-5-(三氟甲基)环己-4-烯-1,2-二胺(27mg, 0.13mmol)于DMF(1mL)中的溶液添加碳酸钾(90mg, 0.65mmol)和5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(120mg, 0.26mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。添加EtOAc

(20mL) 且用水 (5mL×3)、盐水 (5mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩, 得到呈淡黄色油状的标题化合物 (150mg, 粗制物), 其无需进一步纯化。LCMS (ESI) m/z: 649.2 [M+H]⁺。

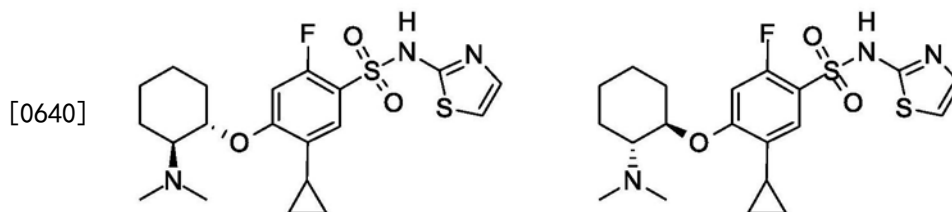
[0635] 步骤13:



[0637] 5-氯-4-[[[(1S,6S)-6-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基]氨基]-2-氟-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺

[0638] 将5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-4-(((1S,6S)-6-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (150mg, 0.07mmol) 和甲酸 (3mL) 的混合物在室温下搅拌1小时。将混合物真空浓缩。粗残余物通过反相色谱法 (乙腈12-42% / 含0.225%甲酸的水) 来纯化, 得到呈白色固体状的标题化合物 (17mg, 15%)。LCMS (ESI) m/z: 499.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.60 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.25 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.85 (d, J=12.8Hz, 1H), 6.80 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.07 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.93-2.80 (m, 1H), 2.54-2.50 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 2.14-2.00 (m, 1H)。

[0639] 实施例24和实施例25

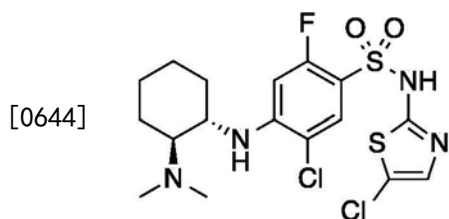


[0641] 5-环丙基-4-[(1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己氧基]-2-氟-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺和5-环丙基-4-[(1R,2R)-2-(二甲基氨基)环己氧基]-2-氟-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺

[0642] 根据实施例15中所述的程序且必要时进行非关键变化以用外消旋 (反式)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-4-((2-(二甲基氨基)环己基)氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和外消旋 (反式)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-2-((2-(二甲基氨基)环己基)氧基)-4-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺替换5-溴-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-[[[(1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基]氨基]-2-氟-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺, 获得呈白色固体状的外消旋 (反式)-5-环丙基-4-((2-(二甲基氨基)环己基)氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。外消旋 (反式)-5-环丙基-4-((2-(二甲基氨基)环己基)氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺通过使用手性SFC (Chiralpak C2 (250mm×30mm, 10μm), 超临界CO₂/EtOH+0.1%NH₄OH = 55/55; 80mL/min) 分离, 得到呈白色固体状的5-环丙基-4-[(1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己氧基]-2-氟-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺 (第一峰) 和呈白色固体状的5-环丙基-4-[(1R,2R)-2-(二甲基氨基)环己氧基]-2-氟-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺 (第二峰)。对各对映异构体任意指定绝对构型。实施例24: LCMS (ESI) m/z: 440 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.20 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, J=12.8Hz, 1H), 6.74 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.64-4.52 (m, 1H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.72-1.56 (m,

2H), 1.40-1.23 (m, 4H), 0.95-0.87 (m, 2H), 0.62-0.53 (m, 2H)。实施例25: LCMS (ESI) m/z : 440 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.20 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.64-4.52 (m, 1H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.73-1.56 (m, 2H), 1.40-1.23 (m, 4H), 0.94-0.83 (m, 2H), 0.63-0.51 (m, 2H)。

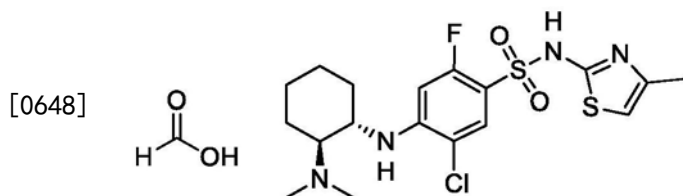
[0643] 实施例26



[0645] 5-氯-N-(5-氯噻唑-2-基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟苯磺酰胺

[0646] 根据实施例11中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-N-(5-氯噻唑-2-基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-2,4-二氟-苯磺酰胺替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氟-N-(噻啉-4-基)苯磺酰胺, 获得呈白色固体状的5-氯-N-(5-氯噻唑-2-基)-4-[[(1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基]氨基]-2-氟-苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 466.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.55 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.97-6.88 (m, 2H), 5.89 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.90-3.37 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.62 (s, 6H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.49-1.31 (m, 2H), 1.29-1.16 (m, 2H)。

[0647] 实施例27

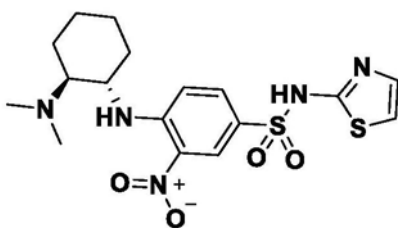


[0649] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(4-甲基噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[0650] 根据实施例11中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-2,4-二氟-N-(4-甲基噻唑-2-基)苯磺酰胺替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氟-N-(噻啉-4-基)苯磺酰胺, 获得呈白色固体状的5-氯-4-[[(1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基]氨基]-2-氟-N-(4-甲基噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐。LCMS (ESI) m/z : 447.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 (s, 1H), 7.57 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.86 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.36-3.32 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 2.07 (s, 3H), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.42-1.31 (m, 1H), 1.27-1.08 (m, 4H)。

[0651] 实施例28

[0652]

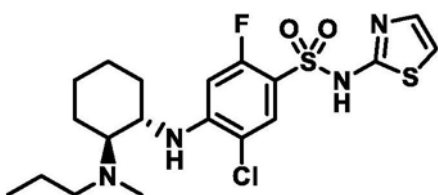


[0653] 4-(((1S,2S)-2-((二甲基氨基)环己基)氨基)-3-硝基-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

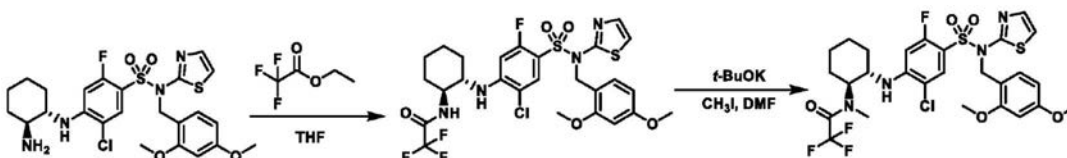
[0654] 根据实施例11中所述的程序且必要时进行非关键变化以用N-(2,4-二甲氧基苯基)-4-氟-3-硝基-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺,获得呈白色固体状的标题化合物。LCMS (ESI) m/z : 426.1 $[M+H]^+$ 。

[0655] 实施例29

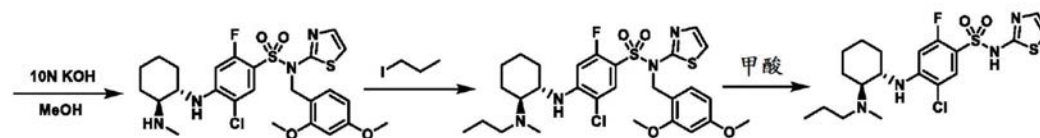
[0656]



[0657] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((甲基(丙基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

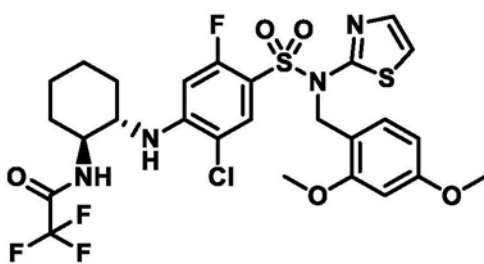


[0658]



[0659] 步骤1:

[0660]

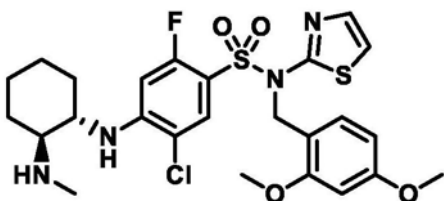


[0661] N-((1S,2S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苯基)-N-(噻唑-2-基)氨基磺酰基)-5-氟苯基)氨基)环己基)-2,2,2-三氟乙酰胺

[0662] 将4-[[(1S,2S)-2-氨基环己基]氨基]-5-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-2-氟-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺 (5.0g, 9.01mmol) 和三氟乙酸乙酯 (1.18mL, 9.91mmol) 于四氢呋喃 (20mL) 中的混合物在室温下搅拌6小时。接着浓缩混合物且通过硅石色谱法 (0至70% EtOAc/庚烷) 来纯化,得到呈黄色油状的标题化合物 (3.8g, 65%)。

[0663] 步骤2:

[0664]

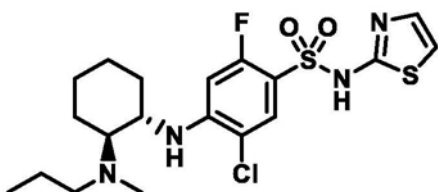


[0665] 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0666] 将叔丁醇钾(390mg, 3.5mmol)添加至N-[(1S,2S)-2-[2-氯-4-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-噻唑-2-基-氨基磺酰基]-5-氟-苯胺基]环己基]-2,2,2-三氟-乙酰胺(1.50g, 2.30mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液。将混合物搅拌10分钟后,添加碘甲烷(0.22mL, 3.5mmol)。将混合物搅拌1小时,接着冷却至5℃。添加20%NH₄Cl水溶液。通过过滤收集所得沉淀且用水洗涤。使固体溶于甲醇(5mL)中且添加10N KOH溶液(3.8mL)。将混合物在室温下搅拌36小时。浓缩混合物以移除甲醇且水相用DCM萃取。有机相经MgSO₄干燥,过滤且浓缩。粗产物通过硅胶色谱法(0至10%MeOH/DCM)来纯化,得到呈黄色固体状的标题化合物(1.30g, 71%)。LCMS (ESI) m/z: 569.1 [M+H]⁺。

[0667] 步骤3:

[0668]



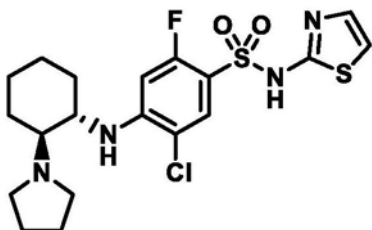
[0669] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基(丙基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0670] 将1-碘丙烷(0.02mL, 0.20mmol)添加至5-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-2-氟-4-[[(1S,2S)-2-(甲基氨基)环己基]氨基]-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺(75mg, 0.13mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.046mL, 0.26mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液且将混合物在60℃下搅拌16小时。将反应冷却且添加水。通过过滤收集所得沉淀且用水洗涤。残余物在甲酸(1mL)中搅拌30分钟且浓缩。粗残余物通过反相色谱法(乙腈26-56%/含0.225%甲酸的水)来纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(23mg, 29%)。

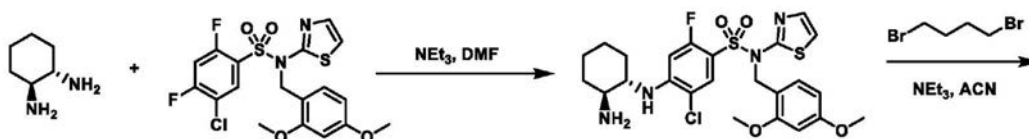
[0671] LCMS (ESI) m/z: 461.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.41 (s, 1H), 7.58 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.22 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.80-6.67 (m, 2H), 5.86 (dd, J=4.7, 1.8Hz, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.50-2.28 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.79 (d, J=18.2Hz, 2H), 1.61 (d, J=12.5Hz, 1H), 1.37 (dtd, J=18.1, 13.7, 6.7Hz, 3H), 1.32-1.06 (m, 3H), 0.77 (t, J=7.3Hz, 3H)。

[0672] 实施例30

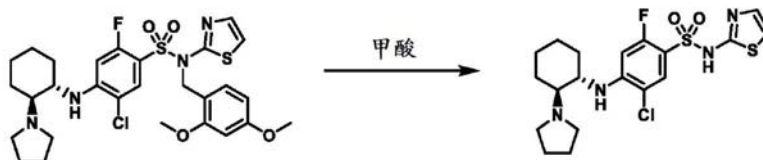
[0673]



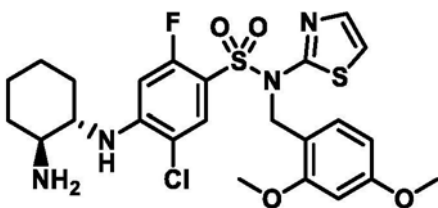
[0674] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(吡咯烷-1-基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[0675]



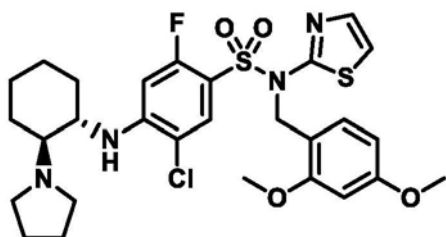
[0676]



[0677] 4-(((1S,2S)-2-氨基环己基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0678] 在室温下将5-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-2,4-二氟-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺(8.60g, 18.7mmol)、(1S,2S)-环己烷-1,2-二胺(4.26g, 37.3mmol)和三乙胺(13.0mL, 93.3mmol)的混合物在N,N-二甲基甲酰胺(93mL)中搅拌2小时。添加100mL NaHCO₃水溶液且水相用二氯甲烷萃取。有机相经MgSO₄干燥,过滤且在硅胶上浓缩。通过硅胶色谱法(0-10% MeOH/DCM梯度)来纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(8.70g, 84%)。LCMS (ESI) m/z: 556.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.72 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.38 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.21 (dt, J=8.4, 1.0Hz, 1H), 6.95 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.45 (d, J=12.7Hz, 1H), 6.36 (d, J=7.4Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.90-4.79 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.75-2.61 (m, 1H), 2.11-1.93 (m, 2H), 1.86-1.67 (m, 2H), 1.39-1.05 (m, 4H)。

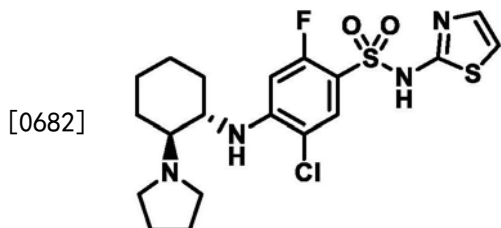
[0679]



[0680] 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(吡咯烷-1-基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0681] 在回流下将4-[[(1S,2S)-2-氨基环己基]氨基]-5-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-2-氟-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺(250mg, 0.45mmol)、1,4-二溴丁烷(0.054mL, 0.45mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.16mL, 0.9mmol)的混合物在乙腈(1.8mL)中搅拌17小时。将混合物冷却且用DCM和NaHCO₃水溶液稀释。分离各相且水相用DCM萃取。合并的有机相经MgSO₄干燥,过滤且浓缩。粗产物通过硅胶色谱法来纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(240mg,

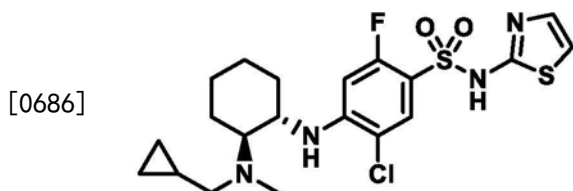
87.4%)。LCMS (ESI) m/z : 609.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 7.70 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J=7.7, 0.9$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.39-6.33 (m, 2H), 6.29 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.75 (d, $J=1.1$ Hz, 6H), 3.03 (ddd, $J=13.2, 9.4, 3.6$ Hz, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.54 (tp, $J=5.4, 2.5$ Hz, 4H), 2.27 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.80-1.64 (m, 5H), 1.47-1.13 (m, 4H)。



[0683] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(吡咯烷-1-基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0684] 将5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(吡咯烷-1-基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (240mg, 0.39mmol) 和甲酸 (2mL) 的混合物在室温下搅拌2小时。将混合物真空浓缩。粗残余物通过反相色谱法 (乙腈26-56%/含0.225%甲酸的水) 来纯化, 得到呈白色固体状的标题化合物 (22mg, 12%)。LCMS (ESI) m/z : 459.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.59 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.80-6.66 (m, 2H), 5.86 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.41 (s, 1H), 2.99 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 2.69 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.07 (s, 2H), 1.90 (dd, $J=12.6, 3.8$ Hz, 1H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.76-1.56 (m, 5H), 1.47-1.14 (m, 4H)。

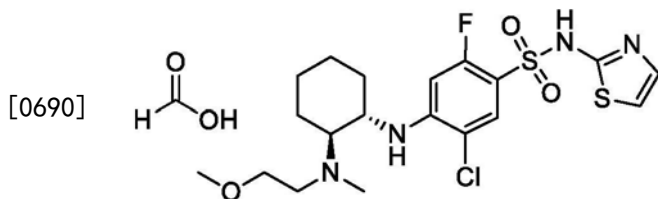
[0685] 实施例31



[0687] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-(环丙基甲基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0688] 根据实施例29中所述的程序且必要时进行非关键变化以用碘甲基环丙烷替换碘丙烷, 获得标题化合物。LCMS (ESI) m/z : 473.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.38 (s, 1H), 7.60 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.79-6.66 (m, 2H), 5.93 (dd, $J=4.6, 1.7$ Hz, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.31 (s, 2H), 2.21 (s, 4H), 2.07 (s, 1H), 1.79 (dd, $J=20.7, 7.6$ Hz, 2H), 1.61 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 1.36 (t, $J=13.1$ Hz, 1H), 1.30-1.06 (m, 3H), 0.82-0.72 (m, 1H), 0.50-0.33 (m, 2H), 0.13-0.03 (m, 1H)。

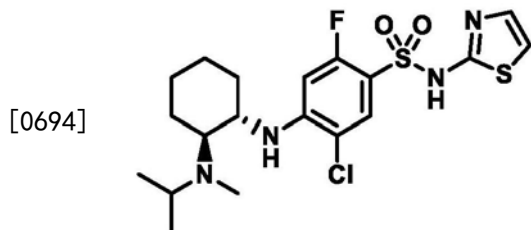
[0689] 实施例32



[0691] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[0692] 根据实施例29中所述的程序且必要时进行非关键变化以用2-溴乙基甲基醚替换碘丙烷,获得呈白色固体状的标题化合物。LCMS (ESI) m/z : 477.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 (s, 1H), 7.59 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 3.34-3.21 (m, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.66-2.57 (m, 2H), 2.52 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.87-1.71 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.42-1.31 (m, 1H), 1.27-1.21 (m, 2H), 1.17-1.05 (m, 1H)。

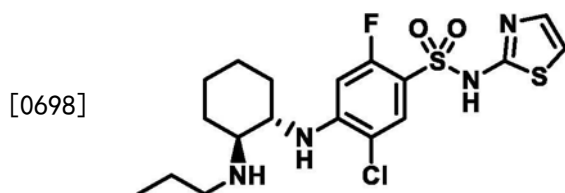
[0693] 实施例33



[0695] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(异丙基(甲基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0696] 根据实施例18中所述的程序且必要时进行非关键变化以用丙酮替换乙醛,获得标题化合物。LCMS (ESI) m/z : 461.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.58 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 3.82-3.71 (m, 1H), 3.44-3.20 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.56-2.44 (m, 1H), 2.17 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 2.12 (s, 4H), 1.78 (dd, $J=26.8, 11.8$ Hz, 3H), 1.61 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 1.37 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 1.28 (d, $J=33.2$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 0.99 (d, $J=6.3$ Hz, 6H)。

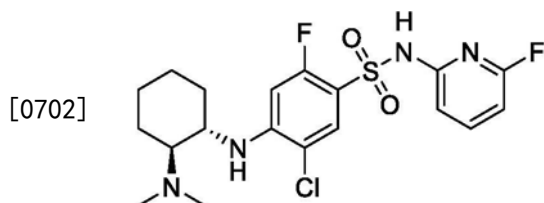
[0697] 实施例34



[0699] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(丙基氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0700] 根据实施例29步骤2中所述的程序且必要时进行非关键变化以用1-碘丙烷替换碘甲烷,获得标题化合物。LCMS (ESI) m/z : 447.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.57 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 6.60-6.49 (m, 1H), 5.75 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 2.81-2.62 (m, 2H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.93 (dd, $J=12.7, 3.7$ Hz, 1H), 1.72 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 1.62 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 1.58-1.29 (m, 3H), 1.22 (dtd, $J=16.5, 12.7, 6.4$ Hz, 3H), 0.85 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)。

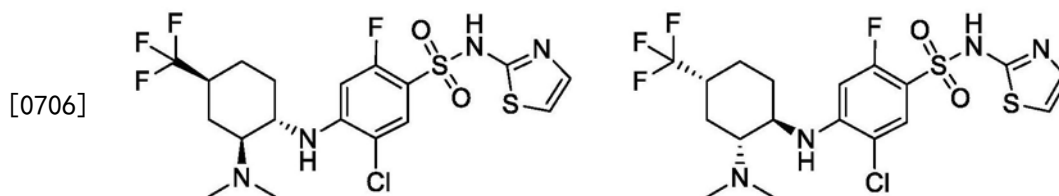
[0701] 实施例35



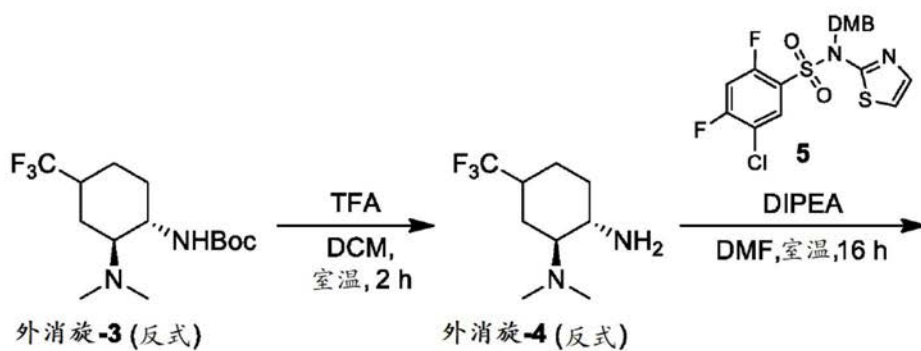
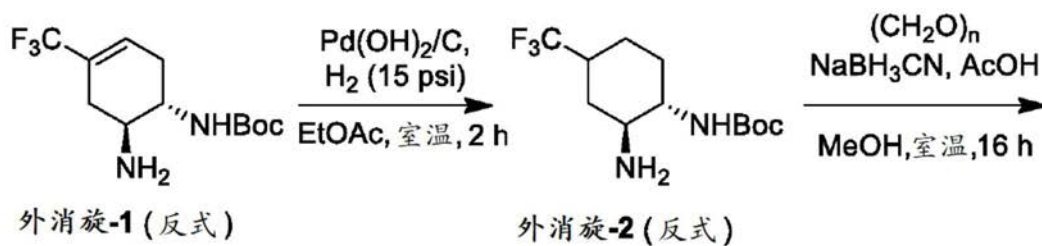
[0703] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺

[0704] 根据实施例11中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺,获得呈白色固体状的5-氯-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 445.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.71 (dd, $J=7.9, 5.7$ Hz, 2H), 6.81-6.73 (m, 2H), 6.57-6.50 (m, 1H), 5.95 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.88 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 1.77 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.44-1.23 (m, 1H), 1.24-1.11 (m, 2H)。

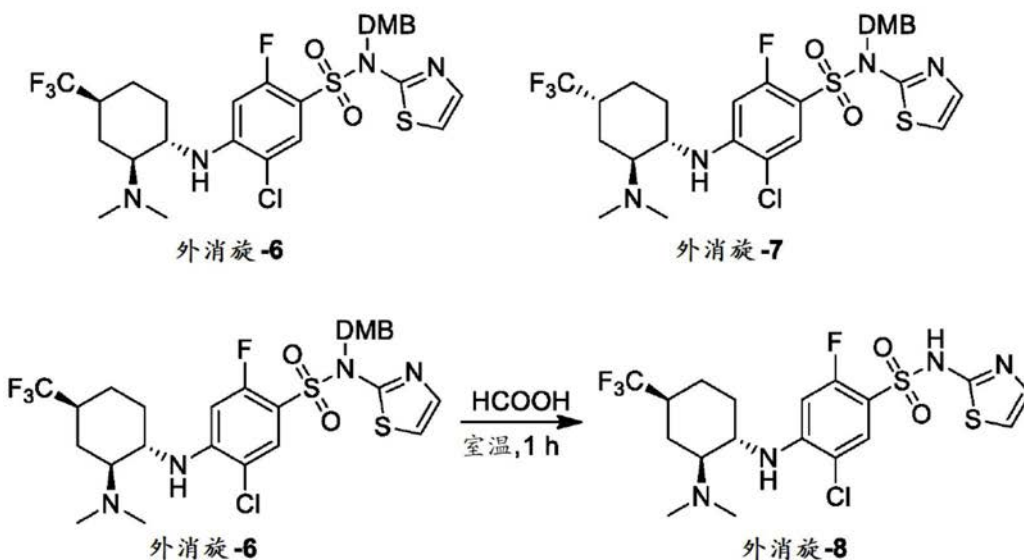
[0705] 实施例36和实施例82



[0707] 5-氯-4-(((1R,2R,4R)-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

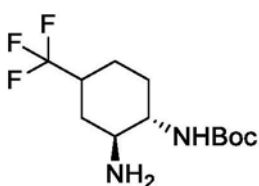


[0708]



[0709] 步骤1

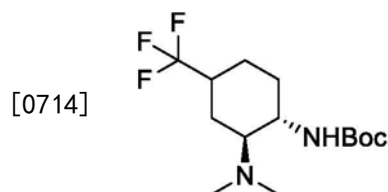
[0710]



[0711] (反式)-2-氨基-4-(三氟甲基)环己基氨基甲酸叔丁酯

[0712] 向(反式)-(6-氨基-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(300mg, 1.07mmol)于EtOAc(8mL)中的溶液添加Pd(OH)₂(20%, 451mg, 0.64mmol)。在氢气氛围(15psi)下在室温下将混合物搅拌2小时。将混合物过滤且真空浓缩,得到呈淡黄色固体状的标题化合物(0.28g,粗制物),其无需进一步纯化。

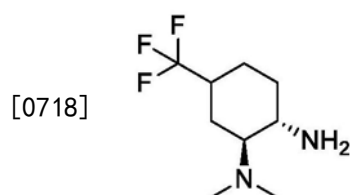
[0713] 步骤2



[0715] (反式)-(2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

[0716] 向(反式)-(2-氨基-4-(三氟甲基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(260mg, 0.92mmol)于MeOH(1mL)中的溶液添加AcOH(0.11mL, 1.84mmol)和多聚甲醛(138mg, 4.61mmol)。将混合物在室温下搅拌10分钟且添加氰基硼氢化钠(289mg, 4.61mmol)。将混合物在室温下再搅拌16小时。将反应用饱和NaHCO₃水溶液(10mL)淬灭且用DCM(20mL×3)萃取。合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩。粗残余物通过硅胶色谱法(溶剂梯度:石油醚中的0-100% EtOAc(0.5% TEA))来纯化,得到呈淡黄色固体状的标题化合物(280mg, 98%)。

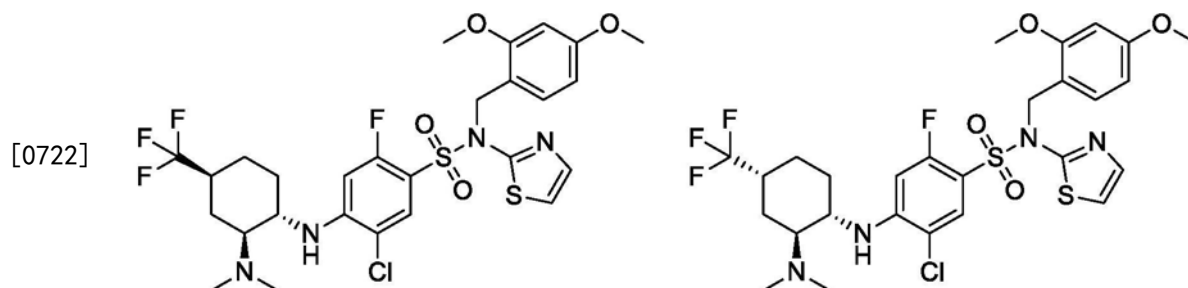
[0717] 步骤3



[0719] (反式)-N¹,N¹-二甲基-5-(三氟甲基)环己烷-1,2-二胺

[0720] 向(反式)-(2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(260mg, 0.84mmol)于DCM(3mL)中的溶液添加三氟乙酸(1.24mL, 16.75mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时且真空浓缩,得到呈淡黄色油状的标题化合物(176mg,粗制物),其无需进一步纯化。

[0721] 步骤4

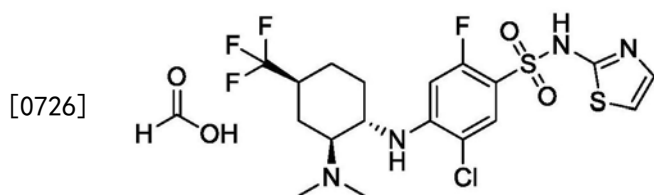


[0723] (反式,顺式)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-((2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和(反式,反式)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-((2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0724] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(1.16g,

2.51mmol) 和N,N-二异丙基乙胺(0.69mL, 4.19mmol)于DMF(5mL)中的溶液添加(反式)-N¹, N¹-二甲基-5-(三氟甲基)环己烷-1,2-二胺(176mg, 0.84mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时且真空浓缩。粗残余物通过硅胶色谱法(溶剂梯度:石油醚中的0-10%-25%EtOAc(1%TEA))来纯化,得到呈淡黄色固体状的(反式,顺式)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-((2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(160mg, TLC上极性较小)和呈淡黄色固体状的(反式,反式)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-((2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(70mg, TLC上极性较大)。TLC上极性较小:LCMS(ESI)m/z:651.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.74(d, J=7.2Hz, 1H), 7.40(d, J=3.6Hz, 1H), 7.22(d, J=8.4Hz, 1H), 6.97(d, J=3.2Hz, 1H), 6.41-6.33(m, 2H), 6.28(d, J=12.4Hz, 1H), 5.93(s, 1H), 5.20(s, 2H), 3.76(s, 3H), 3.76(s, 3H), 3.07-2.96(m, 1H), 2.65-2.55(m, 1H), 2.49-2.39(m, 1H), 2.25(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.21-2.11(m, 2H), 2.05-1.96(m, 1H), 1.53-1.42(m, 1H), 1.41-1.31(m, 1H), 1.28-1.23(m, 1H)。TLC上极性较大:LCMS(ESI)m/z:651.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.74(d, J=7.2Hz, 1H), 7.40(d, J=3.6Hz, 1H), 7.22(d, J=8.0Hz, 1H), 6.97(d, J=3.6Hz, 1H), 6.42-6.33(m, 2H), 6.28(d, J=12.4Hz, 1H), 5.48(s, 1H), 5.20(s, 2H), 3.76(s, 3H), 3.76(s, 3H), 3.48-3.38(m, 1H), 2.62-2.51(m, 2H), 2.29(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.20-2.10(m, 1H), 1.92-1.76(m, 4H), 1.68-1.55(m, 1H)。

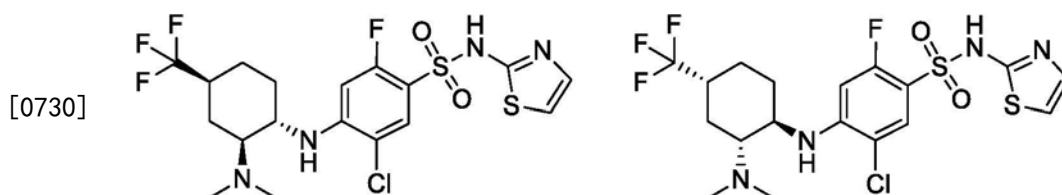
[0725] 步骤5



[0727] (反式,顺式)-5-氯-4-((2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[0728] 将(反式,顺式)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-((2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(160mg, 0.25mmol)和甲酸(5.0mL)的混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物真空浓缩。粗残余物通过反相色谱法(乙腈10-40%/含0.225%甲酸的水)来纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(82mg, 67%)。LCMS(ESI)m/z:501.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.14(s, 1H), 7.58(d, J=6.8Hz, 1H), 7.23(d, J=3.6Hz, 1H), 6.87-6.74(m, 2H), 5.81(d, J=4.8Hz, 1H), 3.45-3.38(m, 1H), 2.88-2.77(m, 1H), 2.45-2.35(m, 1H), 2.20(s, 3H), 2.20(s, 3H), 2.20-2.09(m, 1H), 2.03-1.94(m, 1H), 1.84-1.73(m, 1H), 1.59-1.44(m, 1H), 1.37-1.18(m, 2H)。

[0729] 步骤6

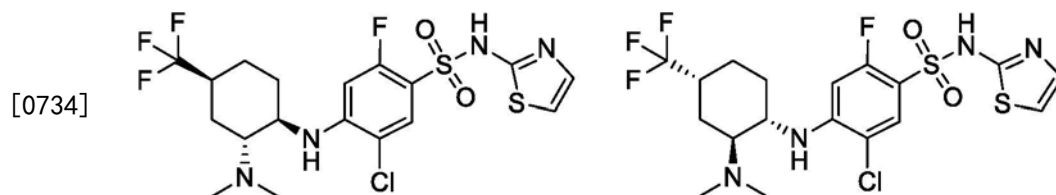


[0731] 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-

(噻唑-2-基) 苯磺酰胺和5-氯-4-(((1R,2R,4R)-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

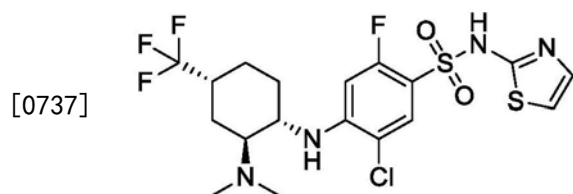
[0732] (反式,顺式)-5-氯-4-((2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐(82mg)通过使用手性SFC(Chiralpak OJ(250mm×30mm,5μm),超临界CO₂/EtOH+0.1%NH₄OH=75/25;60mL/min)分离,得到呈白色固体状的5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(20mg,第一峰)和呈白色固体状的5-氯-4-(((1R,2R,4R)-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(32mg,第二峰)。对各对映异构体任意指定绝对构型。实施例82:LCMS(ESI)m/z:501.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ7.58(d,J=6.8Hz,1H),7.23(d,J=3.6Hz,1H),6.87-6.74(m,2H),5.81(d,J=4.8Hz,1H),3.45-3.38(m,1H),2.88-2.77(m,1H),2.45-2.35(m,1H),2.20(s,3H),2.20(s,3H),2.20-2.09(m,1H),2.03-1.94(m,1H),1.84-1.73(m,1H),1.59-1.44(m,1H),1.37-1.18(m,2H)。实施例36:LCMS(ESI)m/z:501.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ7.58(d,J=6.8Hz,1H),7.23(d,J=3.6Hz,1H),6.87-6.74(m,2H),5.81(d,J=4.8Hz,1H),3.45-3.38(m,1H),2.88-2.77(m,1H),2.45-2.35(m,1H),2.20(s,3H),2.20(s,3H),2.20-2.09(m,1H),2.03-1.94(m,1H),1.84-1.73(m,1H),1.59-1.44(m,1H),1.37-1.18(m,2H)。

[0733] 实施例77和实施例81



[0735] 5-氯-4-(((1S,2S,4R)-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和5-氯-4-(((1R,2R,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0736] 步骤1

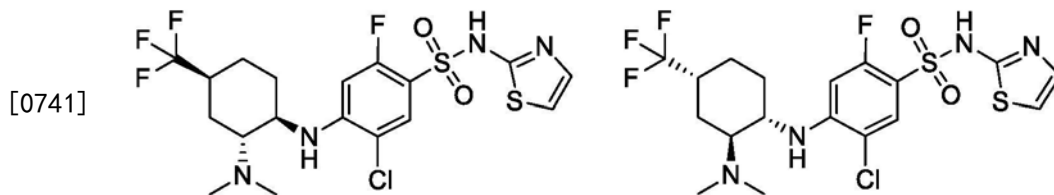


[0738] (反式,反式)-5-氯-4-((2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0739] 根据实施例36步骤5中所述的程序且必要时进行非关键变化以用(反式,反式)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-((2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺替换(反式,顺式)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-((2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,获得呈白色固体状的(反式,反式)-5-氯-4-((2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。LCMS(ESI)m/z:501.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ7.60(d,J=7.2Hz,1H),7.24(d,J=4.4Hz,1H),6.83-6.74(m,2H),5.74(d,J=6.0Hz,1H),3.66-3.50(m,1H),

2.78-2.67 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.90-1.66 (m, 4H), 1.54-1.40 (m, 1H)。

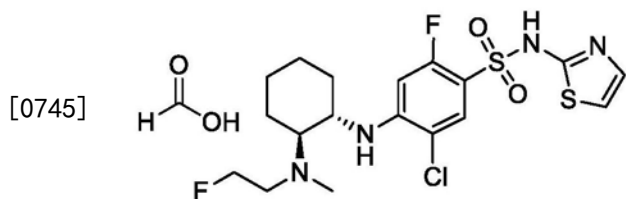
[0740] 步骤2



[0742] 5-氯-4-(((1R,2R,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和5-氯-4-(((1S,2S,4R)-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0743] (反式,反式)-5-氯-4-((2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(45mg)通过使用手性SFC(Chiralpak AS(250mm×30mm,5μm),超临界CO₂/EtOH+0.1%NH₄OH=75/25;60mL/min)分离,得到呈白色固体状的5-氯-4-(((1R,2R,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(12mg,第一峰)和呈白色固体状的5-氯-4-(((1S,2S,4R)-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(8mg,第二峰)。对各对映异构体任意指定绝对构型。实施例81:LCMS(ESI)m/z:501.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ7.60(d,J=7.2Hz,1H),7.24(d,J=4.4Hz,1H),6.83-6.74(m,2H),5.74(d,J=6.0Hz,1H),3.66-3.50(m,1H),2.78-2.67(m,2H),2.23(s,3H),2.23(s,3H),2.01-1.90(m,1H),1.90-1.66(m,4H),1.54-1.40(m,1H)。实施例77:LCMS(ESI)m/z:501.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ7.60(d,J=7.2Hz,1H),7.24(d,J=4.4Hz,1H),6.83-6.74(m,2H),5.74(d,J=6.0Hz,1H),3.66-3.50(m,1H),2.78-2.67(m,2H),2.23(s,3H),2.23(s,3H),2.01-1.90(m,1H),1.90-1.66(m,4H),1.54-1.40(m,1H)。

[0744] 实施例37

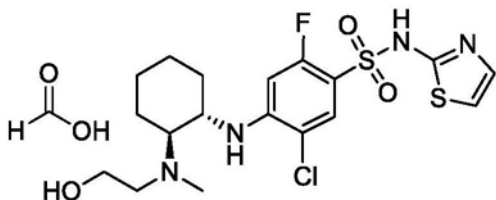


[0746] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((2-氟乙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[0747] 根据实施例29中所述的程序且必要时进行非关键变化以用1-溴-2-氟乙烷替换碘丙烷,获得呈白色固体状的5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((2-氟乙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐。LCMS(ESI)m/z:465.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ8.14(s,1H),7.58(d,J=7.2Hz,1H),7.25(d,J=4.4Hz,1H),6.81(d,J=4.8Hz,1H),6.70(d,J=13.2Hz,1H),5.89(d,J=3.6Hz,1H),4.47-4.40(m,1H),4.34-4.28(m,1H),3.31-3.23(m,2H),2.72-2.61(m,2H),2.18(s,3H),2.16-2.08(m,1H),1.85-1.69(m,2H),1.65-1.55(m,1H),1.44-1.30(m,1H),1.30-1.19(m,2H),1.19-1.07(m,1H)。

[0748] 实施例38

[0749]

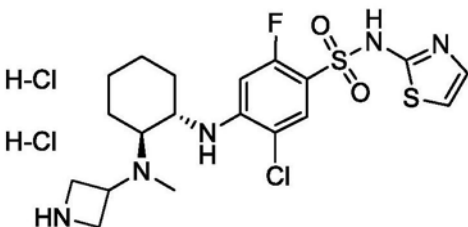


[0750] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

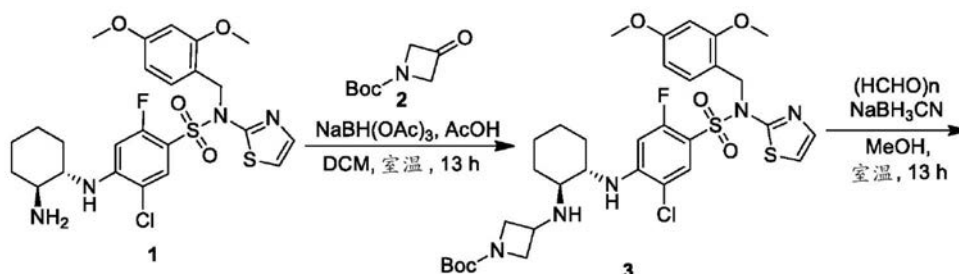
[0751] 根据实施例29中所述的程序且必要时进行非关键变化以用2-溴乙醇替换碘丙烷, 获得呈白色固体状的5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐。LCMS (ESI) m/z : 463.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 (s, 1H), 7.58 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.49-3.38 (m, 2H), 3.37-3.29 (m, 1H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.90-1.71 (m, 2H), 1.66-1.55 (m, 1H), 1.44-1.31 (m, 1H), 1.30-1.19 (m, 2H), 1.19-1.06 (m, 1H)。

[0752] 实施例39

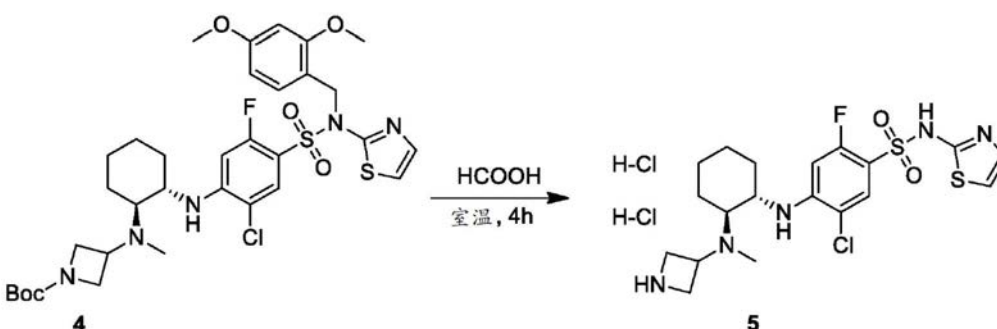
[0753]



[0754] 4-(((1S,2S)-2-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺二盐酸盐

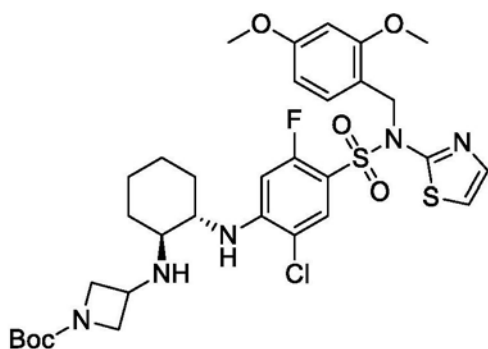


[0755]



[0756] 步骤1

[0757]

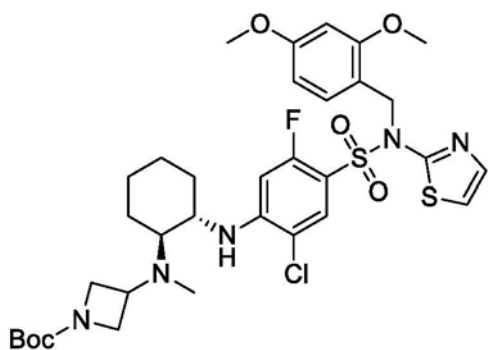


[0758] 3-(((1S,2S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)-5-氟苯基)氨基)环己基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0759] 向4-(((1S,2S)-2-氨基环己基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (5.5g, 9.91mmol) 于DCM (100mL) 中的溶液添加AcOH (0.057mL, 0.99mmol) 和3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (1.7g, 9.91mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时且添加三乙酰氧基硼氢化钠 (6.3g, 29.73mmol)。将混合物在室温下再搅拌12小时。将反应用1N NaOH (35mL) 淬灭。有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩。粗残余物通过硅胶色谱法 (溶剂梯度: 石油醚中的0-40% EtOAc) 来纯化, 得到呈黄色固体状的标题化合物 (5.39g, 77%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.40 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.97 (d, J=4.0Hz, 1H), 6.42 (d, J=12.4Hz, 1H), 6.40-6.35 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.97-4.88 (m, 1H), 4.14-4.06 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.60-3.53 (m, 2H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.51-2.41 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.35-1.27 (m, 2H), 1.23-1.13 (m, 2H)。

[0760] 步骤2

[0761]

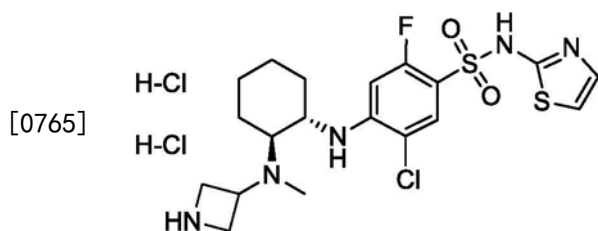


[0762] 3-(((1S,2S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)-5-氟苯基)氨基)环己基)(甲基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0763] 向3-(((1S,2S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)-5-氟苯基)氨基)环己基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (5.39g, 7.59mmol) 于MeOH (90mL) 中的溶液添加多聚甲醛 (1.14g, 37.94mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时且添加氰基硼氢化钠 (0.95g, 15.18mmol)。将混合物在室温下再搅拌12小时。将反应用水 (10mL) 淬灭且真空浓缩。粗残余物通过硅胶色谱法 (石油醚/EtOAc=3:1) 来纯化, 得到呈白色固体状的标题化合物 (5.1g, 93%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.40 (dd, J=3.6, 1.2Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.98 (dd, J=3.2, 1.2Hz, 1H), 6.42-6.34 (m, 2H), 6.29 (d, J=12.4Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.86-3.78

(m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.62–3.52 (m, 1H), 3.06–2.94 (m, 1H), 2.54–2.42 (m, 1H), 2.39–2.26 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.94–1.71 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.37–1.26 (m, 3H), 1.22–1.06 (m, 1H)

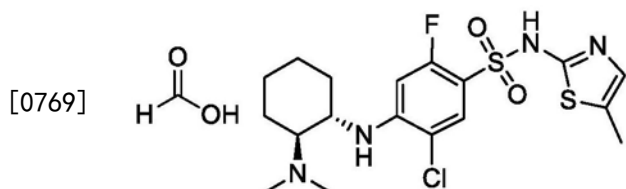
[0764] 步骤3



[0766] 4-(((1S,2S)-2-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺二盐酸盐

[0767] 将3-(((1S,2S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苯基)-N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)-5-氟苯基)氨基)环己基)(甲基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.1g, 1.52mmol)和甲酸(33mL)的混合物在室温下搅拌4小时。将混合物真空浓缩。粗残余物通过反相色谱法(乙腈3–33%/含0.05% HCl的水)来纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(603mg, 83%)。LCMS (ESI) m/z : 474.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.91 (s, 1H), 11.85–9.95 (m, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.60–8.96 (m, 1H), 7.63 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.85 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.66–3.86 (m, 5H), 3.68–3.55 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.53–2.51 (m, 1H), 2.14–1.69 (m, 3H), 1.67–1.53 (m, 1H), 1.52–1.31 (m, 3H), 1.30–1.15 (m, 1H)。

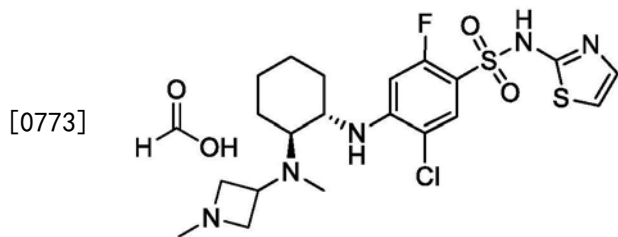
[0768] 实施例40



[0770] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[0771] 根据实施例11中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氟-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯磺酰胺替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氟-N-(噻啉-4-基)苯磺酰胺,获得呈白色固体状的5-氯-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 447.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.56 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.76 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.39–3.35 (m, 1H), 2.76–2.69 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.11–2.03 (m, 1H), 1.91–1.83 (m, 1H), 1.81–1.71 (m, 1H), 1.66–1.56 (m, 1H), 1.44–1.30 (m, 1H), 1.28–1.07 (m, 3H)。

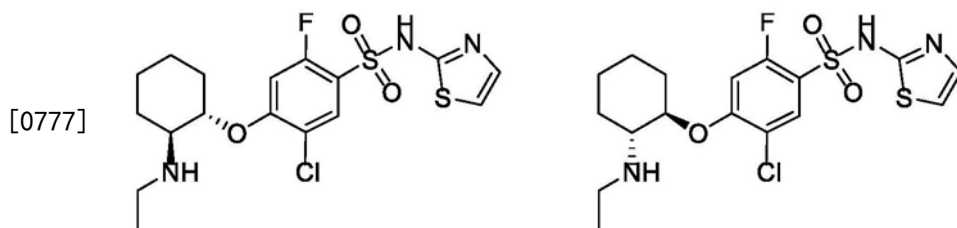
[0772] 实施例41



[0774] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[0775] 向4-(((1S,2S)-2-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(185mg, 0.39mmol)于MeOH(2mL)中的溶液添加多聚甲醛(14mg, 0.47mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时且添加氰基硼氢化钠(49mg, 0.78mmol)。将混合物在室温下再搅拌12小时。将反应用水(1mL)淬灭且真空浓缩。粗残余物通过反相色谱法(乙腈26-56%/含0.225%甲酸的水)来纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(77mg, 39%)。LCMS (ESI) m/z : 488.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.58 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.72-6.66 (m, 2H), 5.72-5.66 (m, 1H), 3.85-3.73 (m, 2H), 3.67-3.57 (m, 1H), 3.47-3.37 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.53-2.52 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.67-1.54 (m, 2H), 1.40-1.11 (m, 4H)。

[0776] 实施例42和实施例43



[0778] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-(乙基氨基)环己基)氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和5-氯-4-(((1R,2R)-2-(乙基氨基)环己基)氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

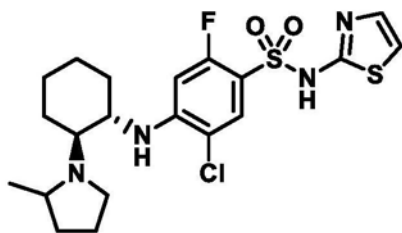
[0779] 根据实施例7和8中所述的程序且必要时进行非关键变化以用外消旋(反式)-2-(乙基氨基)环己-1-醇替换外消旋(反式)-2-(二甲基氨基)环己醇,获得呈对映异构体混合物的标题化合物。通过手性SFC分离个别异构体且任意指定立体化学。

[0780] 实施例42: LCMS (ESI) m/z : 434 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.80 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.57 (td, $J=10.0, 4.3$ Hz, 1H), 3.50-3.36 (m, 1H), 3.13 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.16 (br. t, $J=8.9, 5.9, 4.2$ Hz, 2H), 1.78-1.60 (m, 2H), 1.51-1.25 (m, 4H), 1.20 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)

[0781] 实施例43: LCMS (ESI) m/z : 434 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.80 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.57 (td, $J=10.0, 4.4$ Hz, 1H), 3.47-3.33 (m, 1H), 3.13 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.16 (br. t, 2H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.52-1.25 (m, 4H), 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

[0782] 实施例44

[0783]

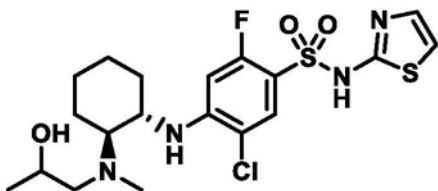


[0784] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(2-甲基吡咯烷-1-基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0785] 根据实施例30中所述的程序且必要时进行非关键变化,获得呈非对映异构体混合物的标题化合物。LCMS (ESI) m/z : 473.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.83 (s, 1H), 7.58 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.77-6.69 (m, 2H), 5.96 (dd, $J=6.4, 1.8$ Hz, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.75 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.88-1.64 (m, 3H), 1.59 (tt, $J=8.5, 4.1$ Hz, 1H), 1.48-1.33 (m, 1H), 1.32-1.11 (m, 2H), 0.89 (d, $J=6.1$ Hz, 3H)。

[0786] 实施例45

[0787]

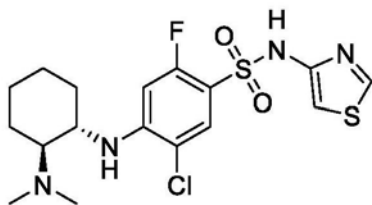


[0788] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((2-羟基丙基) (甲基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0789] 根据实施例29中所述的程序且必要时进行非关键变化以用1-溴-2-丙醇替换碘丙烷,获得呈非对映异构体混合物的标题化合物。LCMS (ESI) m/z : 477.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.57 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.43-3.30 (m, 1H), 3.29 (s, 4H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.46 (s, 5H), 2.16 (d, $J=13.7$ Hz, 3H), 1.82 (s, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.60 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 1.34 (dd, $J=23.7, 11.5$ Hz, 1H), 1.25 (d, $J=11.1$ Hz, 2H), 1.13 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 1.02 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 0.90 (d, $J=6.1$ Hz, 1H)。

[0790] 实施例46

[0791]

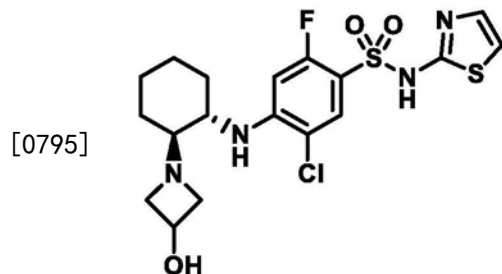


[0792] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

[0793] 根据实施例11中所述的程序且必要时进行非关键变化以用((5-氯-2,4-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺,获得呈白色固体状的5-氯-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 433.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz,

DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H), 8.86 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.97-6.86 (m, 1H), 6.75 (d, J=13.2Hz, 1H), 6.02-5.84 (m, 1H), 3.17 (d, J=5.0Hz, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.16 (s, 6H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.60 (d, J=13.1Hz, 1H), 1.35 (dd, J=14.6, 11.0Hz, 1H), 1.28-1.09 (m, 3H)。

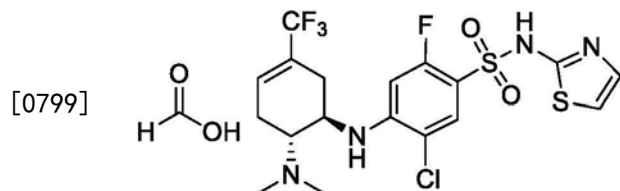
[0794] 实施例47



[0796] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

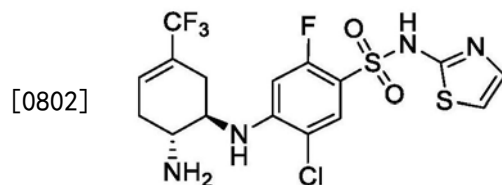
[0797] 根据实施例30中所述的程序且必要时进行非关键变化,获得标题化合物。LCMS (ESI) m/z: 461.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 (dd, J=9.6, 7.4Hz, 1H), 7.16 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.74-6.66 (m, 2H), 5.74 (d, J=9.1Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.08 (q, J=6.0Hz, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.47 (s, 2H), 1.82 (d, J=12.5Hz, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.65 (d, J=13.9Hz, 2H), 1.58 (s, 1H), 1.33 (t, J=9.2Hz, 2H), 1.24-1.13 (m, 1H), 1.05 (t, J=11.9Hz, 1H)。

[0798] 实施例48



[0800] 5-氯-4-(((1R,6R)-6-(二甲基氨基)-3-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[0801] 步骤1

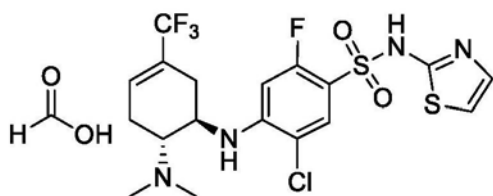


[0803] 4-(((1R,6R)-6-氨基-3-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0804] 根据实施例1中所述的程序且必要时进行非关键变化以用((1R,6R)-6-氨基-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯替换N-[(1S,2S)-2-氨基环己基]氨基甲酸叔丁酯,获得呈淡黄色固体状的4-(((1R,6R)-6-氨基-3-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z: 470.8 [M+H]⁺。

[0805] 步骤2

[0806]

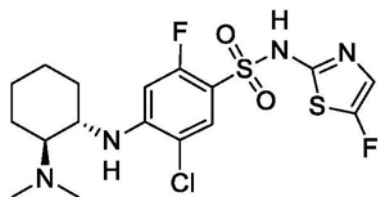


[0807] 5-氯-4-(((1R,6R)-6-(二甲基氨基)-3-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[0808] 根据实施例2中所述的程序且必要时进行非关键变化以用4-(((1R,6R)-6-氨基-3-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺替换4-(((1S,2S)-2-氨基环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,获得呈白色固体状的5-氯-4-(((1R,6R)-6-(二甲基氨基)-3-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐。LCMS (ESI) m/z : 499.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.62 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.14 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.97-3.83 (m, 1H), 3.25-3.16 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.35-2.31 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.23-2.12 (m, 1H)。

[0809] 实施例49

[0810]

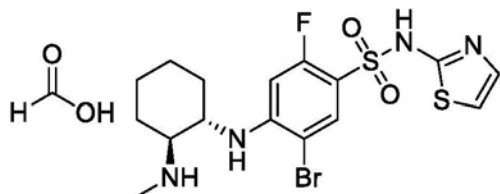


[0811] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(5-氟噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0812] 根据实施例11中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(5-氟噻唑-2-基)苯磺酰胺替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺,获得呈白色固体状的5-氯-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(5-氟噻唑-2-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 451.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.55 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.86 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.88-3.70 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.10-1.89 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.69-1.58 (m, 1H), 1.47-1.30 (m, 2H), 1.29-1.13 (m, 2H)。

[0813] 实施例50

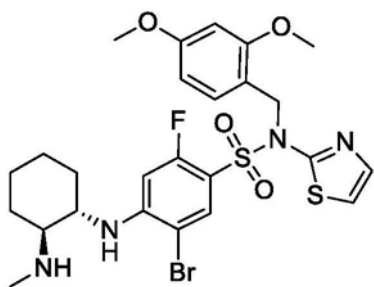
[0814]



[0815] 5-溴-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[0816] 步骤1:

[0817]

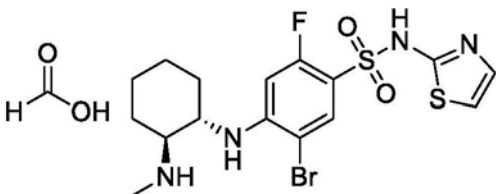


[0818] 5-溴-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0819] 根据实施例29中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-溴-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,获得呈白色固体状的5-溴-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 613.2 $[M+H]^+$ 。

[0820] 步骤2:

[0821]

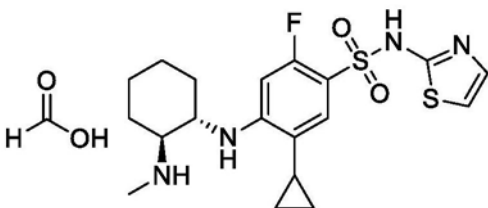


[0822] 5-溴-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[0823] 根据实施例11步骤2中所述的程序,获得呈白色固体状的5-溴-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐。LCMS (ESI) m/z : 463.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.19 (s, 1H), 7.73 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.23-3.15 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 1H), 1.44-1.17 (m, 4H)。

[0824] 实施例51

[0825]

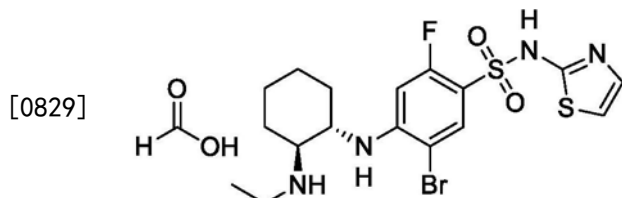


[0826] 5-环丙基-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[0827] 根据实施例15中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-溴-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺替换5-溴-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,获得呈白色固体状的5-环丙基-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐。

基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐。LCMS (ESI) m/z : 425.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (s, 1H), 7.24 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.67-1.59 (m, 1H), 1.58-1.34 (m, 3H), 1.30-1.17 (m, 2H), 0.90-0.83 (m, 1H), 0.82-0.74 (m, 1H), 0.57-0.49 (m, 1H), 0.24-0.14 (m, 1H)。

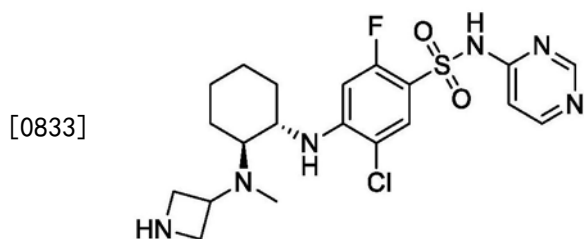
[0828] 实施例52



[0830] 5-溴-4-(((1S,2S)-2-(乙基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

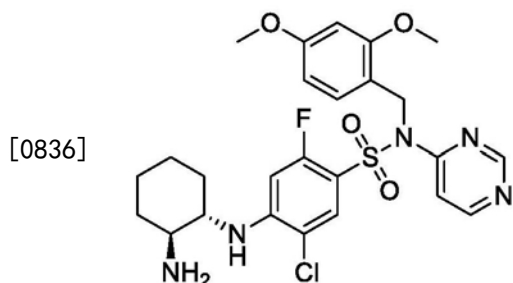
[0831] 根据实施例50中所述的程序且必要时进行非关键变化以用碘乙烷替换碘甲烷, 获得呈白色固体状的5-溴-4-(((1S,2S)-2-(乙基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐。LCMS (ESI) m/z : 477.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.74 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 5.53 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.66-1.55 (m, 1H), 1.40-1.17 (m, 5H), 1.09 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

[0832] 实施例53



[0834] 4-(((1S,2S)-2-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[0835] 步骤1:

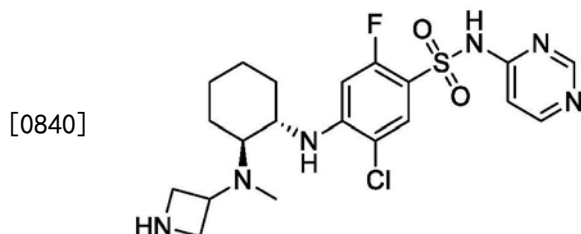


[0837] 4-(((1S,2S)-2-氨基环己基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[0838] 根据实施例29步骤1中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-N-(2,4-二

甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,获得呈黄色固体状的4-(((1S,2S)-2-氨基环己基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 571.9 $[M+Na]^+$ 。

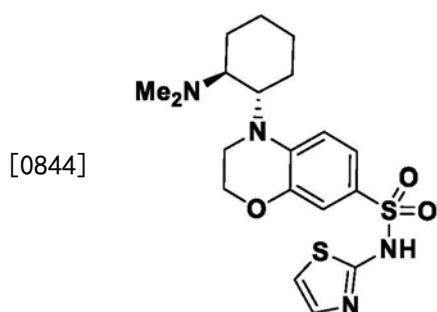
[0839] 步骤2:



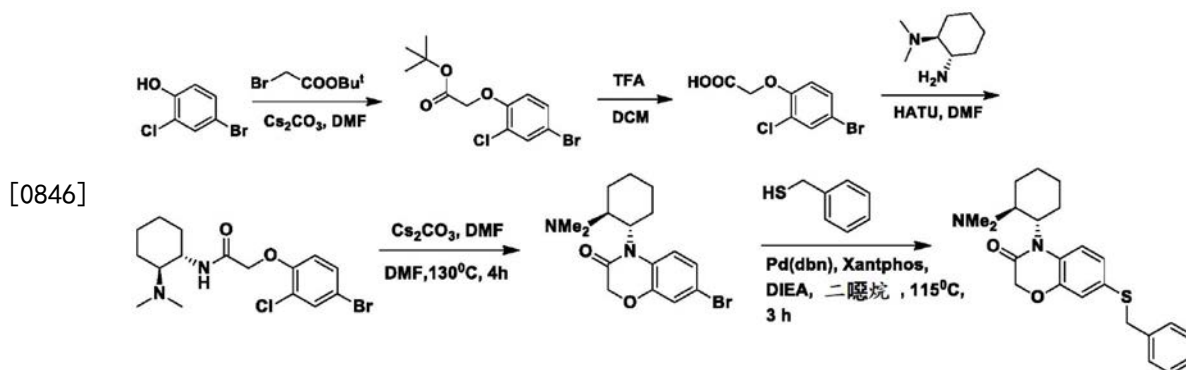
[0841] 4-(((1S,2S)-2-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

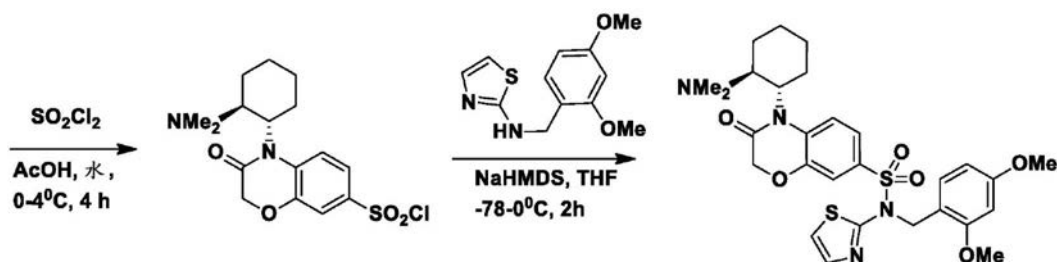
[0842] 根据实施例39中所述的程序且必要时进行非关键变化以用4-(((1S,2S)-2-氨基环己基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺替换4-(((1S,2S)-2-氨基环己基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,获得呈白色固体状的4-(((1S,2S)-2-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 469.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (s, 1H), 7.95 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.63-6.58 (m, 2H), 5.51 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 3.95-3.80 (m, 5H), 3.34-3.31 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.71-1.56 (m, 3H), 1.33-1.12 (m, 4H)。

[0843] 实施例54

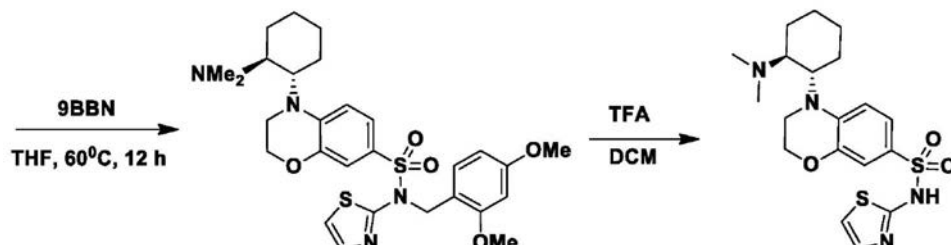


[0845] 4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)-N-(噻唑-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-磺酰胺

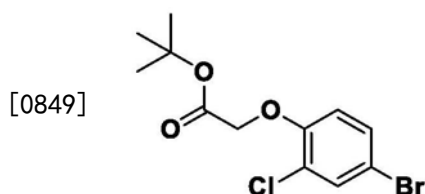




[0847]



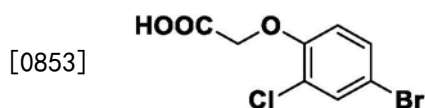
[0848] 步骤1



[0850] 2-(4-溴-2-氯苯氧基)乙酸叔丁酯

[0851] 将2-溴乙酸叔丁酯(3.10mL, 21.0mmol)添加至4-溴-2-氯苯酚(4.15g, 20.0mmol)和碳酸铯(7.17g, 22.0mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物。将混合物在80°C下加热18小时,冷却且与水混合。用乙酸乙酯萃取产物。将有机萃取物用水(2次)、盐水洗涤,经Na2SO4干燥且浓缩,得到呈无色油状的2-(4-溴-2-氯苯氧基)乙酸叔丁酯(6.42g, 99.8%),其未经进一步纯化即用于下一步。

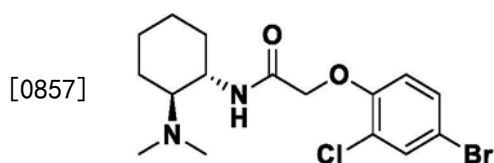
[0852] 步骤2



[0854] 2-(4-溴-2-氯苯氧基)乙酸

[0855] 将10mL TFA逐滴添加至2-(4-溴-2-氯-苯氧基)乙酸叔丁酯(6.42g, 19.96mmol)于10mL DCM中的溶液。将混合物在室温下搅拌18小时,接着真空浓缩且将残余物分配于乙酸乙酯与水之间。将有机萃取物用水(2次)、盐水洗涤,经MgSO4干燥且浓缩,得到呈无色固体状的2-(4-溴-2-氯苯氧基)乙酸(5.13g, 97%)。

[0856] 步骤3

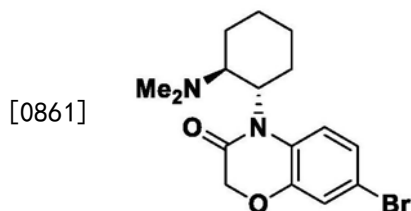


[0858] 2-(4-溴-2-氯苯氧基)-N-((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)乙酰胺

[0859] 将HATU(4268mg, 11.22mmol)添加至2-(4-溴-2-氯苯氧基)乙酸(2655mg,

10.00mmol)、(1S,2S)-N¹,N¹-二甲基环己烷-1,2-二胺(1494mg,10.50mmol)和三乙胺(3.50mL,25.1mmol)于30ml DMF中的混合物。将混合物搅拌4小时,真空浓缩且将残余物分配于水与乙酸乙酯之间。将有机萃取物用饱和NaHCO₃、水、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥且浓缩,得到呈无色油状的2-(4-溴-2-氯苯氧基)-N-((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)乙酰胺(4010mg,100%),其未经进一步纯化即用于下一步。LCMS (ESI) m/z:389.1 [M+H]⁺。

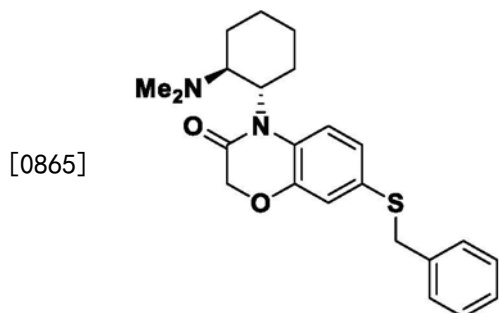
[0860] 步骤4



[0862] 7-溴-4-((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

[0863] 将2-(4-溴-2-氯苯氧基)-N-[(1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基]乙酰胺(4010mg,10.29mmol)和碳酸铯(4023mg,12.35mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(40mL)中的混合物在130℃下加热24小时。将混合物冷却,用30ml DCM稀释,过滤且滤液真空浓缩。将残余物干式负载在80g硅胶柱上且使用DCM中的0-10%MeOH梯度纯化,得到呈微黄色油状的7-溴-4-((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(1712mg,47%)。LCMS (ESI) m/z:353.1 [M+H]⁺。

[0864] 步骤5



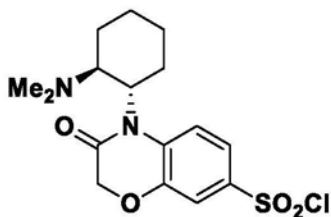
[0866] 7-(苯甲基硫基)-4-((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

[0867] 将脱气的7-溴-4-[(1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基]-1,4-苯并噁嗪-3-酮(810mg,2.30mmol)、苯基甲烷硫醇(0.41mL,3.5mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并咕吨(266mg,0.46mmol)、双(二亚苄基丙酮)钯(132mg,0.23mmol)和三乙胺(1.0mL,7.1mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的混合物在密封小瓶中在120℃下加热3小时。

[0868] 将混合物用水稀释且用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物用水、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥且浓缩。在24g硅胶柱上用DCM中的0-6%MeOH梯度洗脱来纯化残余物,得到呈微黄色油状的7-(苯甲基硫基)-4-((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(807mg,89%)。LCMS (ESI) m/z:397.2 [M+H]⁺。

[0869] 步骤6

[0870]

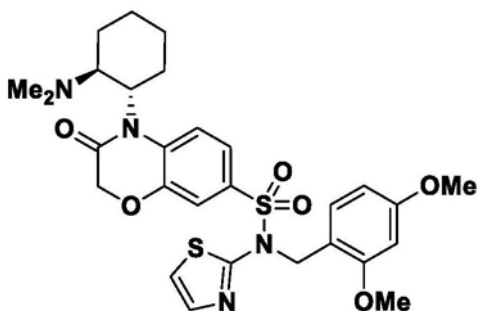


[0871] 4-((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-磺酰氯

[0872] 在0℃下将硫酰氯(0.33mL,4.1mmol)逐滴添加至7-苯甲基硫基-4-[(1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基]-1,4-苯并噁嗪-3-酮(400mg,1.00mmol)、乙酸(0.23mL,4.0mmol)和水(0.073mL,4.1mmol)于二氯甲烷(10mL)中的混合物。将混合物在室温下搅拌2小时,真空浓缩且将挥发性物质与甲苯共蒸发两次,得到呈微黄色油状的4-((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-磺酰氯(380mg,100%)。LCMS (ESI) m/z: 373.1 [M+H]⁺。

[0873] 步骤7

[0874]



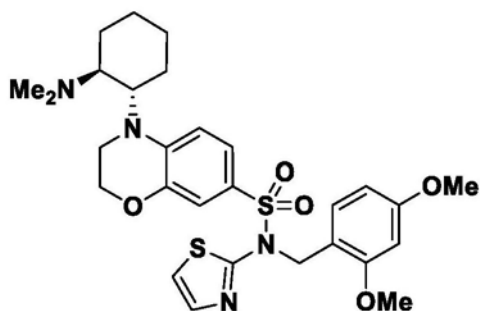
[0875] N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)-3-氧代-N-(噻唑-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-磺酰胺

[0876] 在-78℃下将双(三甲基甲硅烷基)氨基锂的THF溶液(3.0mL,3.0mmol,1mol/L)逐滴添加至N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]噻唑-2-胺(505mg,2.0mmol)于THF(20mL)中的溶液。使混合物升温至0℃。在搅拌30分钟后,将混合物冷却至-78℃且4-[(1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基]-3-氧代-1,4-苯并噁嗪-7-磺酰氯(G,376mg,1.008mmol)于THF(5mL)中的溶液将反应在-78℃下搅拌30分钟且在0℃下搅拌2小时,用饱和氯化铵水溶液淬灭且用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥且浓缩。粗产物通过柱色谱法(DCM中的0-10%MeOH梯度)来纯化,得到呈微黄色固体状的N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)-3-氧代-N-(噻唑-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-磺酰胺(208mg,35%产率)。

[0877] LCMS (ESI) m/z: 587.1 [M+H]⁺。

[0878] 步骤8

[0879]



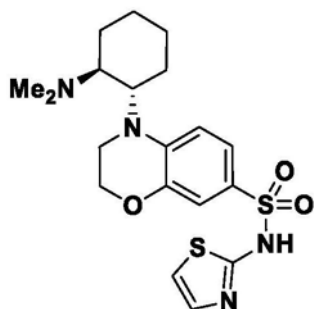
[0880] N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)-N-(噻唑-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-7-磺酰胺

[0881] 将9-硼杂双环[3.3.1]壬烷的THF溶液(0.5mol/L,5.0mL,2.5mmol)添加至N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)-3-氧代-N-(噻唑-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-7-磺酰胺(120mg,0.21mmol)于2ml THF中的溶液。将混合物在密封小瓶中在65℃下加热12小时。通过与1ml水一起搅拌1小时来淬灭混合物,浓缩且在12g硅胶柱上用DCM中的0-8%MeOH梯度洗脱来纯化残余物,得到呈灰白色固体状的N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)-N-(噻唑-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-7-磺酰胺(64mg,55%)。

[0882] LCMS (ESI) m/z: 573.1 [M+H]⁺。

[0883] 步骤9

[0884]

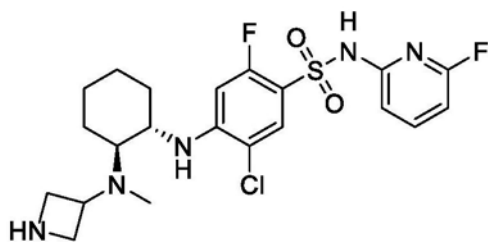


[0885] 4-((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)-N-(噻唑-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-7-磺酰胺

[0886] 将三氟乙酸(1ml)逐滴添加至N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-[(1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基]氨基]-3-硝基-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺(64mg,0.11mmol)于1ml DCM中的溶液。将混合物搅拌2小时,浓缩且将残余物用乙醚湿磨以形成沉淀。过滤沉淀,用乙醚洗涤且空气干燥。使固体溶于10%乙腈水溶液中,过滤且冻干,得到呈淡黄色粉末状的4-((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)-N-(噻唑-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-7-磺酰胺(29mg,61%)。LCMS (ESI) m/z: 423.1 [M+H]⁺。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.20-7.14 (m, 2H), 6.98 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.71 (d, J=4.5Hz, 1H), 4.21-4.08 (m, 3H), 3.80-3.68 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.40-3.21 (m, 2H), 2.69 (d, J=6.3Hz, 1H), 2.15 (s, 6H), 1.86 (d, J=11.1Hz, 1H), 1.75 (d, J=11.2Hz, 1H), 1.66 (d, J=10.4Hz, 2H), 1.39 (q, J=13.9, 13.2Hz, 2H), 1.29-1.11 (m, 2H)。

[0887] 实施例55

[0888]

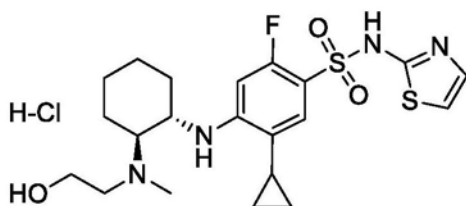


[0889] 4-(((1S,2S)-2-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺

[0890] 根据实施例39中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-I-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺,获得呈白色固体状的4-(((1S,2S)-2-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 486.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (dd, $J=2.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.54-7.36 (m, 1H), 6.72-6.51 (m, 2H), 6.29-6.09 (m, 1H), 5.67-5.47 (m, 1H), 3.98-3.71 (m, 5H), 2.67-2.54 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.77-1.53 (m, 3H), 1.40-1.07 (m, 5H)。

[0891] 实施例56

[0892]

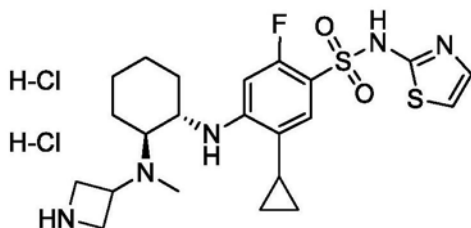


[0893] 5-环丙基-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺盐酸盐

[0894] 根据实施例15中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺替换5-溴-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,获得呈白色固体状的5-环丙基-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺盐酸盐。LCMS (ESI) m/z : 469.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.66 (s, 1H), 9.00-8.21 (m, 1H), 7.29 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.86-6.71 (m, 2H), 5.94-5.75 (m, 1H), 5.55-5.31 (m, 1H), 4.04-3.88 (m, 1H), 3.86-3.56 (m, 3H), 3.18-2.97 (m, 1H), 2.86-2.70 (m, 3H), 2.53-2.52 (m, 1H), 2.25-2.06 (m, 1H), 2.02-1.88 (m, 1H), 1.88-1.71 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 1H), 1.56-1.42 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 3H), 1.06-0.86 (m, 2H), 0.68-0.56 (m, 1H), 0.38-0.24 (m, 1H)。

[0895] 实施例57

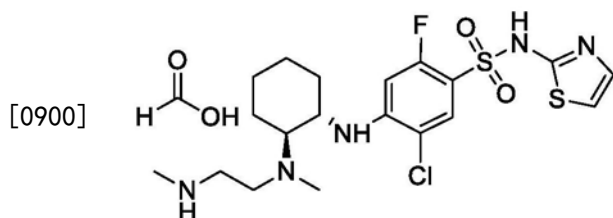
[0896]



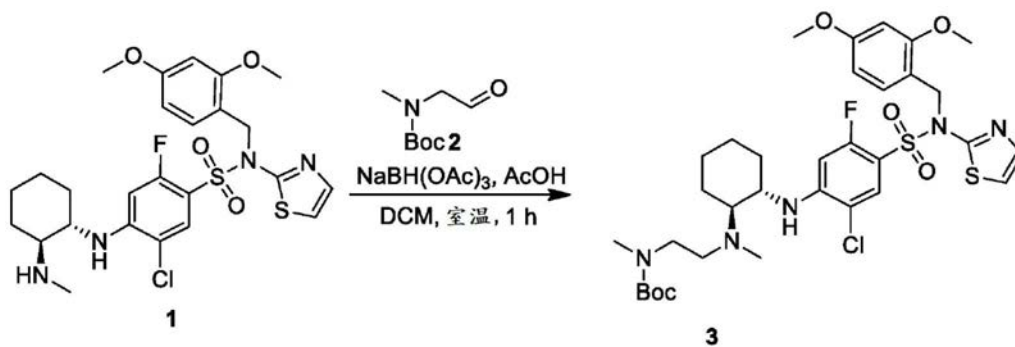
[0897] 4-(((1S,2S)-2-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)环己基)氨基)-5-环丙基-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺二盐酸盐

[0898] 根据实施例15中所述的程序且必要时进行非关键变化以用3-(((1S,2S)-2-(2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)-5-氟苯基)氨基)环己基)(甲基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯替换5-溴-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,获得呈白色固体状的4-(((1S,2S)-2-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)环己基)氨基)-5-环丙基-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺二盐酸盐。LCMS (ESI) m/z : 480.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.69 (s, 1H), 11.87-10.00 (m, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.41-8.87 (m, 1H), 7.30 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.83-6.72 (m, 2H), 6.08-5.79 (m, 1H), 4.73-4.37 (m, 3H), 4.36-4.12 (m, 1H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.94-3.80 (m, 1H), 2.71-2.56 (m, 3H), 2.54-2.52 (m, 1H), 2.12-1.84 (m, 3H), 1.83-1.70 (m, 1H), 1.69-1.55 (m, 1H), 1.54-1.40 (m, 1H), 1.39-1.20 (m, 3H), 1.09-0.88 (m, 2H), 0.83-0.17 (m, 2H)。

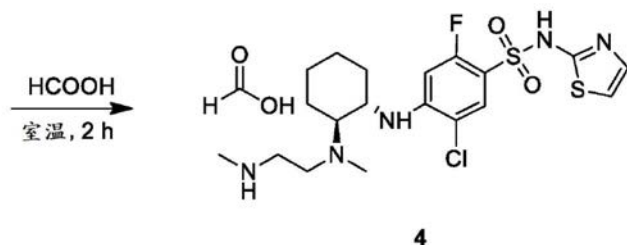
[0899] 实施例58



[0901] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

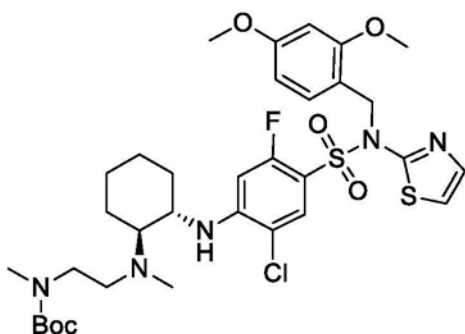


[0902]



[0903] 步骤1

[0904]

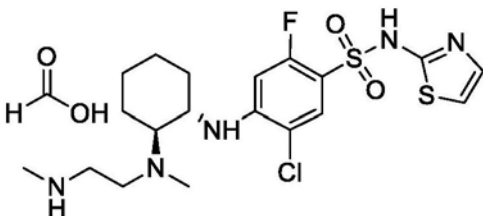


[0905] (2-(((1S,2S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-N-(噻唑-2-基)氨基磺酰基)-5-氟苯基)氨基)环己基)(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0906] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(298mg,0.52mmol)于DCM(10mL)中的溶液添加AcOH(0.16mL,4.19mmol)、N-甲基-N-(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(91mg,0.52mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(578mg,2.73mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时且用水(10mL×3)洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩,得到呈淡黄色油状的标题化合物(400mg,粗制物),其无需进一步纯化。LCMS (ESI) m/z: 726.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.38 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.20 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.96 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.38-6.35 (m, 2H), 6.23-6.04 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.58-3.51 (m, 1H), 3.44-3.35 (m, 2H), 3.42-3.22 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.54-2.45 (m, 2H), 2.41-2.15 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.96-1.76 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.40-1.30 (m, 4H)。

[0907] 步骤2

[0908]

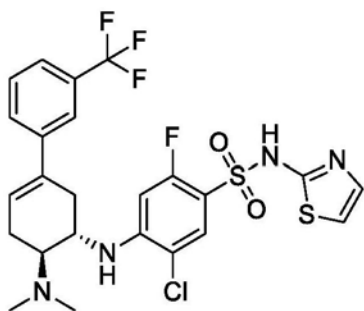


[0909] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[0910] 将(2-(((1S,2S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-N-(噻唑-2-基)氨基磺酰基)-5-氟苯基)氨基)环己基)(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.28mmol)和甲酸(3mL)的混合物在室温下搅拌2小时。将混合物真空浓缩。粗残余物通过反相色谱法(乙腈13-43%/含0.225%甲酸的水)来纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(54mg,41%)。LCMS (ESI) m/z: 476.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (s, 1H), 7.56 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.07 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.66 (d, J=13.2Hz, 1H), 6.60 (d, J=4.4Hz, 1H), 5.68 (d, J=6.0Hz, 1H), 3.40-3.28 (m, 1H), 2.97-2.82 (m, 2H), 2.69-2.65 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 2H), 1.65-1.54 (m, 1H), 1.35-1.10 (m, 4H)。

[0911] 实施例59

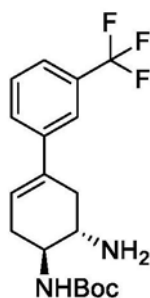
[0912]



[0913] 5-氯-4-(((3S,4S)-4-(二甲基氨基)-3'-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-[1,1'-联苯]-3-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0914] 步骤1

[0915]

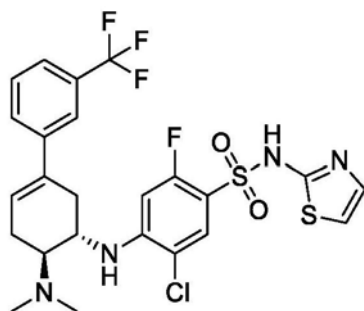


[0916] ((3S,4S)-3-氨基-3'-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯

[0917] 根据实施例23中所述的程序且必要时进行非关键变化以用1-(3-碘丙-1-烯-2-基)-3-(三氟甲基)苯替换4-甲基苯磺酸2-(三氟甲基)烯丙酯,获得呈淡黄色固体状的((3S,4S)-3-氨基-3'-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.62 (s, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 1H), 6.10-6.07 (m, 1H), 4.71-4.60 (m, 1H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.87-2.71 (m, 2H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.26-2.07 (m, 1H), 1.48 (s, 9H)。

[0918] 步骤2

[0919]

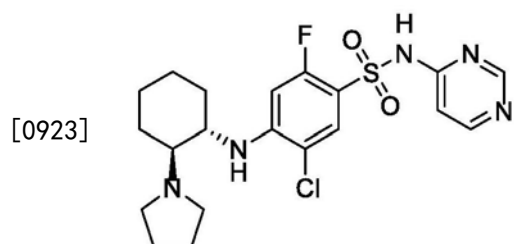


[0920] 5-氯-4-(((3S,4S)-4-(二甲基氨基)-3'-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-[1,1'-联苯]-3-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0921] 根据实施例48中所述的程序且必要时进行非关键变化以用((3S,4S)-3-氨基-3'-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯替换((1R,6R)-6-氨基-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯,获得呈淡黄色固体状的5-氯-4-(((3S,4S)-4-(二甲基氨基)-3'-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-[1,1'-联苯]-3-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z: 475.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.76-7.71 (m,

2H), 7.63-7.51 (m, 3H), 7.22 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.35-6.32 (m, 1H), 6.16-6.12 (m, 1H), 3.75-3.72 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.48-2.35 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。

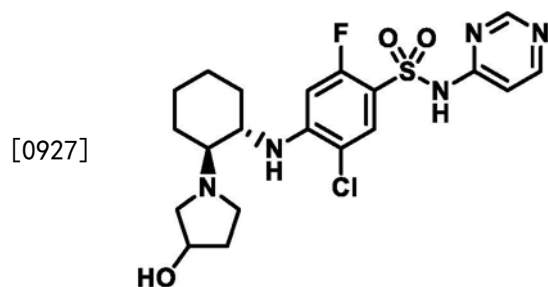
[0922] 实施例60



[0924] 5-氯-2-氟-N-(嘧啶-4-基)-4-(((1S,2S)-2-(吡咯烷-1-基)环己基)氨基)苯磺酰胺

[0925] 根据实施例30中所述的程序且必要时进行非关键变化以用4-[[(1S,2S)-2-氨基环己基]氨基]-5-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-2-氟-N-嘧啶-4-基-苯磺酰胺替换5-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-2,4-二氟-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺,获得呈白色固体状的标题化合物。LCMS (ESI) m/z : 454.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (s, 1H), 8.04 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.99-5.74 (m, 1H), 3.77-3.50 (m, 1H), 3.18-2.80 (m, 4H), 2.04-1.88 (m, 2H), 1.85-1.67 (m, 5H), 1.67-1.55 (m, 1H), 1.49-1.11 (m, 5H)。

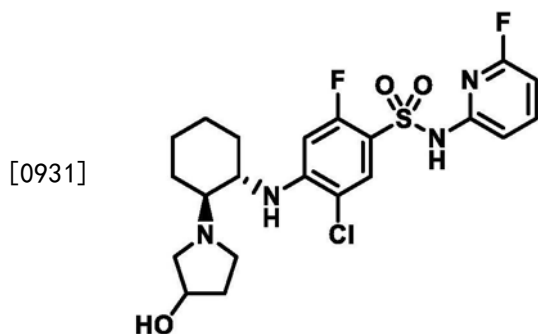
[0926] 实施例61



[0928] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)环己基)氨基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[0929] 根据实施例30中所述的程序且必要时进行非关键变化以用4-[[(1S,2S)-2-氨基环己基]氨基]-5-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-2-氟-N-嘧啶-4-基-苯磺酰胺替换5-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-2,4-二氟-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺且用1,4-二溴丁-2-醇替换1,4-二溴丁烷,获得呈非对映异构体混合物的标题化合物。LCMS (ESI) m/z : 470.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (s, 1H), 8.06 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.79-6.66 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.83 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 2.54 (s, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.90 (dq, $J=20.9, 7.3, 6.5$ Hz, 1H), 1.78 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 1.63 (s, 2H), 1.60 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 1.42-1.36 (m, 1H), 1.40-1.16 (m, 4H)。

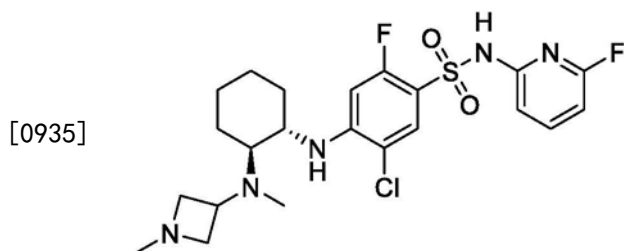
[0930] 实施例62



[0932] 5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-(((1S,2S)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)环己基)氨基)苯磺酰胺

[0933] 根据实施例30中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-I-(2,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺替换5-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-2,4-二氟-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺且用1,4-二溴丁-2-醇替换1,4-二溴丁烷,获得呈非对映异构体混合物的标题化合物。LCMS (ESI) m/z : 487.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.14 (s, 1H), 7.70 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 6.74 (dd, $J=14.8, 10.3$ Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.94 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.11 (d, $J=20.6$ Hz, 1H), 2.79 (s, 4H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.07 (s, 2H), 1.81 (ddt, $J=35.8, 14.0, 6.1$ Hz, 4H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.52 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 1.36 (ddd, $J=15.5, 7.7, 3.1$ Hz, 1H), 1.30 (s, 2H), 1.31-1.12 (m, 2H)。

[0934] 实施例63

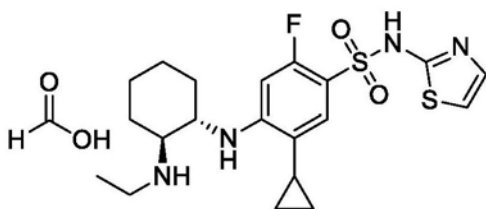


[0936] 5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-(((1S,2S)-2-(甲基(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)氨基)环己基)氨基)苯磺酰胺

[0937] 将4-[[(1S,2S)-2-[氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基]环己基]氨基]-5-氯-2-氟-N-(6-氟-2-吡啶基)苯磺酰胺(实施例55, 100mg, 0.206mmol)和甲醛(9.27mg, 0.309mmol)于MeOH(1mL)中的混合物在室温下搅拌30分钟,接着添加NaCNBH₃(26mg, 0.412mmol)且将混合物搅拌18小时。将反应用水(1mL)淬灭且浓缩。残余物通过HPLC来纯化,得到呈白色固体状的5-氯-2-氟-N-(6-氟-2-吡啶基)-4-[[(1S,2S)-2-[甲基-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)氨基]环己基]氨基]苯磺酰胺(31mg, 29%)。LCMS (ESI) m/z : 500.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.67 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.61 (q, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.76-6.61 (m, 2H), 6.39 (dd, $J=7.8, 2.7$ Hz, 1H), 5.81-5.67 (m, 1H), 3.75-3.58 (m, 2H), 3.55-3.44 (m, 1H), 3.17-2.99 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.11-2.02 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.78-1.53 (m, 4H), 1.42-1.07 (m, 5H)。

[0938] 实施例64

[0939]

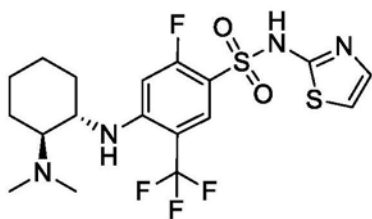


[0940] 5-环丙基-4-(((1S,2S)-2-(乙基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

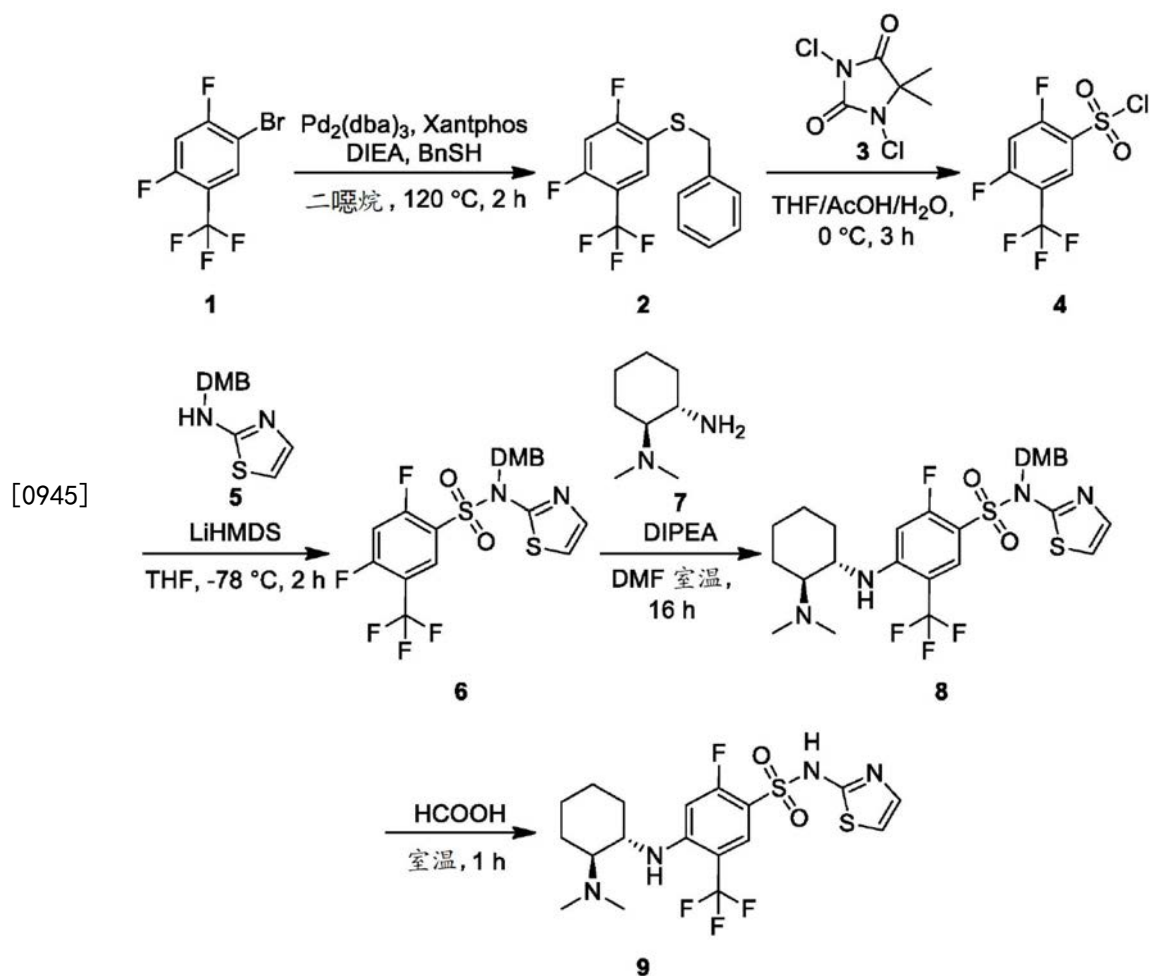
[0941] 根据实施例15中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-溴-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-(乙基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺替换5-溴-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,获得呈白色固体状的5-环丙基-4-(((1S,2S)-2-(乙基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐。LCMS (ESI) m/z : 439.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.29 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 5.57 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.01-2.77 (m, 2H), 2.20-2.15 (m, 1H), 2.0-1.9 (m, 1H), 1.8-1.7 (m, 1H), 1.67-1.53 (m, 2H), 1.47-1.32 (m, 2H), 1.30-1.19 (m, 2H), 1.14 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.99-0.78 (m, 2H), 0.60-0.40 (m, 1H), 0.35-0.25 (m, 1H)。

[0942] 实施例65

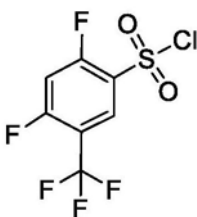
[0943]



[0944] 4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)-5-(三氟甲基)苯磺酰胺



[0951]

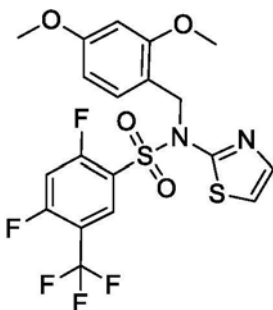


[0952] 2,4-二氟-5-(三氟甲基)苯-1-磺酰氯

[0953] 向苯甲基 (2,4-二氟-5-(三氟甲基)苯基) 硫烷 (250mg, 0.82mmol) 于 THF (4mL)、AcOH (0.1mL) 和水 (0.2mL) 中的溶液缓慢添加 1,3-二氯-5,5-二甲基乙内酰脲 (486mg, 2.46mmol)。将混合物在 0℃ 下搅拌 3 小时。添加 EtOAc (50mL) 且用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (20mL)、盐水 (15mL) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤且真空浓缩。粗残余物通过硅胶色谱法 (石油醚) 来纯化, 得到呈淡黄色油状的标题化合物 (250mg, 76%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.34–8.29 (m, 1H), 7.33–7.24 (m, 1H)。

[0954] 步骤3

[0955]

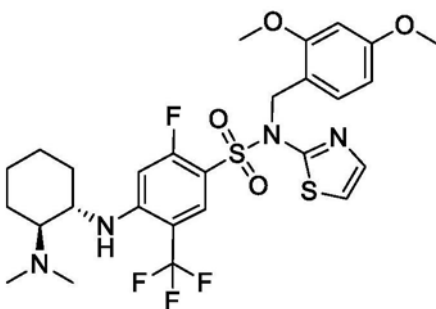


[0956] N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)-5-(三氟甲基)苯磺酰胺

[0957] 在氮气氛围下在 -78℃ 下向 N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]嘧啶-4-胺 (0.16g, 0.62mmol) 和 2,4-二氟-5-(三氟甲基)苯-1-磺酰氯 (0.25g, 0.62mmol) 于 THF (3mL) 中的溶液逐滴添加双(三甲基甲硅烷基)氨基锂 (0.69mL, 0.69mmol, 1.0M THF 溶液)。将反应混合物在 -78℃ 下搅拌 2 小时。添加饱和 NH₄Cl 水溶液 (2mL) 且用 EtOAc (10mL) 萃取。有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤且真空浓缩。粗残余物通过硅胶色谱法 (溶剂梯度: 石油醚中的 0–20% EtOAc) 来纯化, 得到呈淡黄色固体状的标题化合物 (100mg, 32.4%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.16–8.10 (m, 1H), 7.44 (d, J = 3.6Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.10–7.01 (m, 2H), 6.41–6.31 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 3H)。

[0958] 步骤4

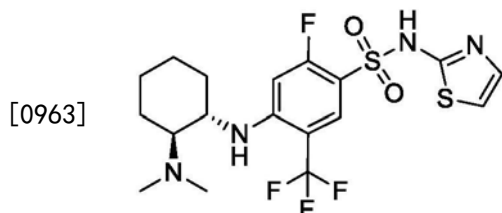
[0959]



[0960] N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)-5-(三氟甲基)苯磺酰胺

[0961] 向N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)-5-(三氟甲基)苯磺酰胺(100mg, 0.20mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.17mL, 1.01mmol)于DMF(5mL)中的溶液添加(1S, 2S)-N¹, N¹-二甲基环己烷-1,2-二胺(58mg, 0.40mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将混合物用EtOAc(30mL)稀释, 用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩, 得到呈淡黄色固体状的标题化合物(100mg, 粗制物), 其无需进一步纯化。LCMS (ESI) m/z: 617.3 [M+H]⁺。

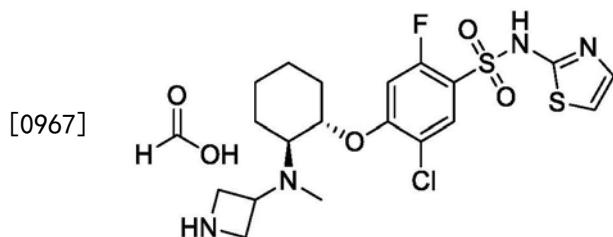
[0962] 步骤5



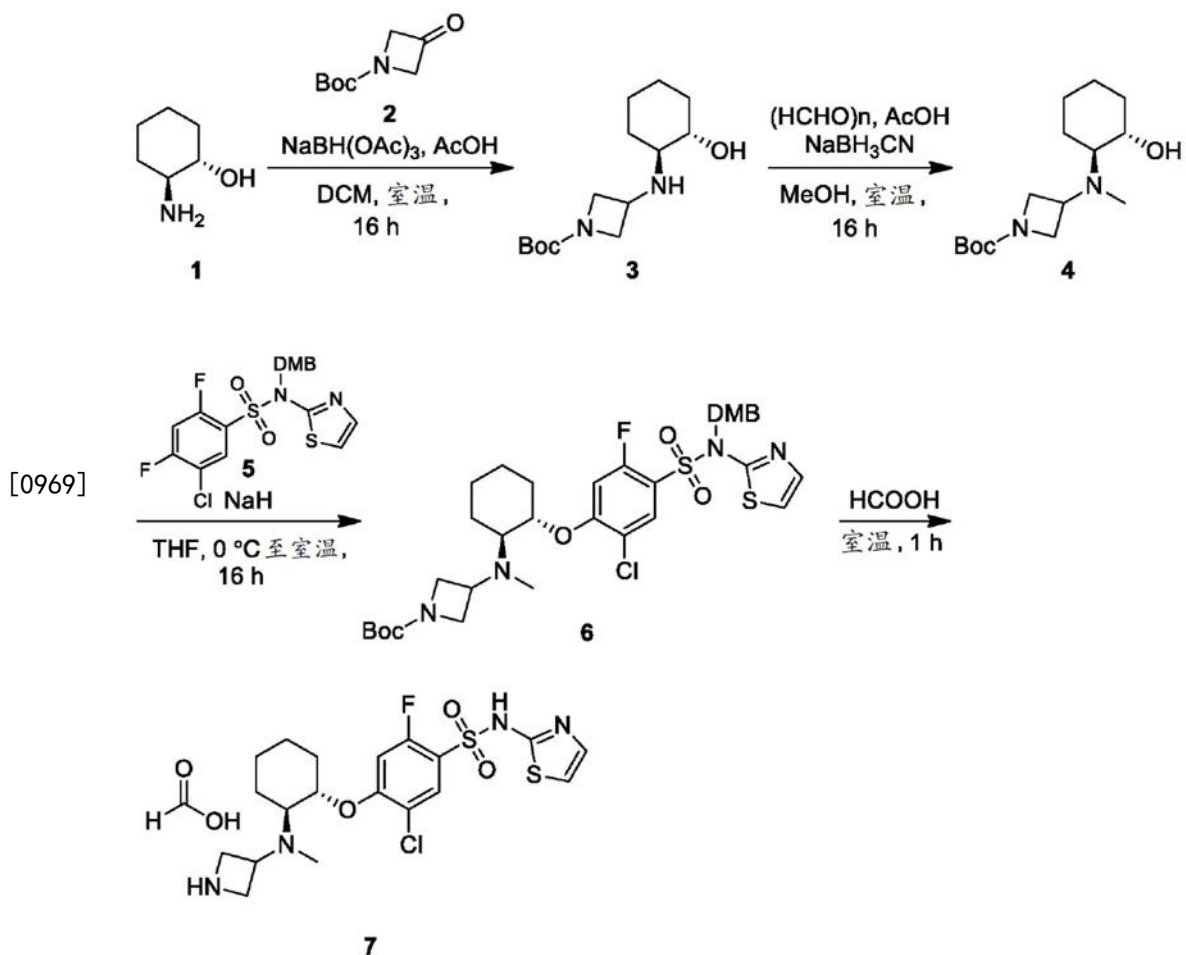
[0964] 4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)-5-(三氟甲基)苯磺酰胺

[0965] 将N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)-5-(三氟甲基)苯磺酰胺(100mg, 0.16mmol)和甲酸(2.0mL)的混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物真空浓缩。粗残余物通过反相色谱法(乙腈10-40%/含0.225%甲酸的水)来纯化, 得到呈白色固体状的标题化合物(17mg, 22%)。LCMS (ESI) m/z: 467.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.22 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.84 (d, J=13.2Hz, 1H), 6.77 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.33-3.28 (m, 1H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.45-1.30 (m, 1H), 1.28-1.18 (m, 2H), 1.17-1.05 (m, 1H)。

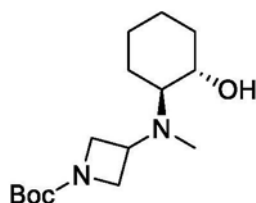
[0966] 实施例66



[0968] 4-(((1S,2S)-2-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)环己基)氧基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐



[0975]

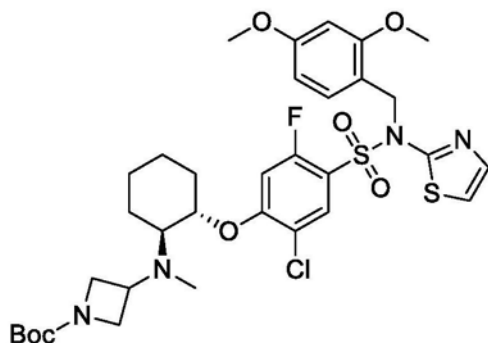


[0976] 3-(((1S,2S)-2-羟基环己基)(甲基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0977] 向3-(((1S,2S)-2-羟基环己基)(甲基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(6.0g, 22.19mmol)于MeOH(100mL)中的溶液添加多聚甲醛(9.99g, 110.96mmol)、AcOH(1.26mL, 22.19mmol)和氰基硼氢化钠(2.8g, 44.38mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时且真空浓缩。添加EtOAc(100mL)且用水(50mL×2)、盐水(30mL)洗涤。有机层经无水MgSO₄干燥,过滤且真空浓缩。粗残余物通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=20:1)来纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(4.5g, 71%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ3.96-3.86(m, 2H), 3.85-3.77(m, 2H), 3.64(s, 1H), 3.60-3.52(m, 1H), 3.43-3.32(m, 1H), 2.22-2.08(m, 5H), 1.80-1.59(m, 4H), 1.44(s, 9H), 1.26-1.06(m, 4H)。

[0978] 步骤3

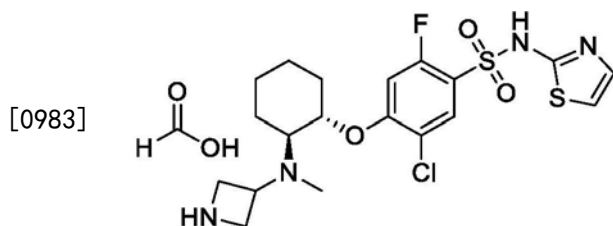
[0979]



[0980] 3-(((1S,2S)-2-(2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)-5-氟苯氧基)环己基)(甲基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0981] 在0℃下向3-(((1S,2S)-2-羟基环己基)(甲基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.11g, 3.91mmol)于THF(30mL)中的溶液添加氢化钠(60%, 195mg, 4.88mmol)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时且添加5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(1.5g, 3.25mmol)。将混合物在室温下再搅拌16小时。添加EtOAc(100mL)且用水(50mL×2)、盐水(50mL)洗涤。有机层经无水MgSO₄干燥,过滤且真空浓缩。粗残余物通过反相色谱法(乙腈20-65%/含0.225%甲酸的水)来纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(200mg, 9%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.86(d, J=7.2Hz, 1H), 7.42(d, J=3.6Hz, 1H), 7.22(d, J=8.0Hz, 1H), 7.01(d, J=3.6Hz, 1H), 6.66(d, J=11.6Hz, 1H), 6.42-6.32(m, 2H), 5.21(s, 2H), 4.27-4.14(m, 1H), 3.96-3.89(m, 1H), 3.87-3.81(m, 1H), 3.78-3.71(m, 9H), 2.74-2.63(m, 1H), 2.19-2.08(m, 1H), 2.12(s, 3H), 1.85-1.75(m, 3H), 1.44(s, 9H), 1.40-1.19(m, 4H)。

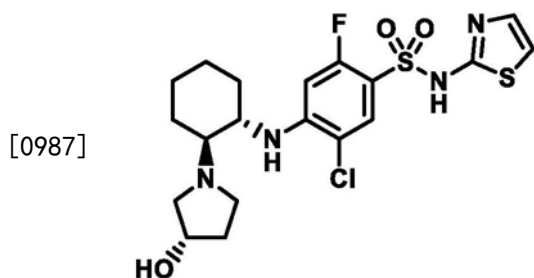
[0982] 步骤4



[0984] 4-(((1S,2S)-2-(2-(2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苯基)-N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)-5-氟苯氧基)环己基)(甲基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.14mmol)和甲酸(2mL)的混合物在室温下搅拌1小时。将混合物真空浓缩。粗残余物通过反相色谱法(乙腈33-63%/含0.225%甲酸的水)来纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(32mg,46%)。LCMS (ESI) m/z : 475.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.71 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 4.03-3.91 (m, 1H), 3.85-3.72 (m, 4H), 2.70-2.58 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.71-1.56 (m, 3H), 1.42-1.14 (m, 4H)。

[0985] 将3-(((1S,2S)-2-(2-(2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苯基)-N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)-5-氟苯氧基)环己基)(甲基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.14mmol)和甲酸(2mL)的混合物在室温下搅拌1小时。将混合物真空浓缩。粗残余物通过反相色谱法(乙腈33-63%/含0.225%甲酸的水)来纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(32mg,46%)。LCMS (ESI) m/z : 475.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.71 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 4.03-3.91 (m, 1H), 3.85-3.72 (m, 4H), 2.70-2.58 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.71-1.56 (m, 3H), 1.42-1.14 (m, 4H)。

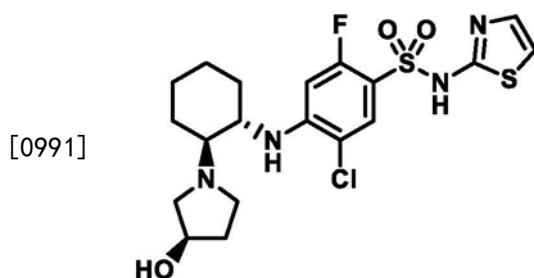
[0986] 实施例67



[0988] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0989] 根据实施例30中所述的程序且必要时进行非关键变化以用1,4-二溴丁-2-醇替换1,4-二溴丁烷,获得呈非对映异构体混合物的标题化合物。通过手性SFC分离混合物,得到呈单一非对映异构体的标题化合物。任意指定羟基立构中心的立体化学。LCMS (ESI) m/z : 475.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.96 (s, 1H), 7.58 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.77-6.69 (m, 2H), 5.85 (dd, $J=6.2, 1.8$ Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.16 (dq, $J=6.7, 3.3$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J=9.9, 5.8$ Hz, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.62 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.05 (d, $J=16.7$ Hz, 1H), 1.85 (ddd, $J=20.2, 10.0, 4.8$ Hz, 2H), 1.78 (q, $J=11.0, 8.1$ Hz, 2H), 1.64-1.50 (m, 2H), 1.46-1.24 (m, 2H), 1.28-1.12 (m, 2H)。

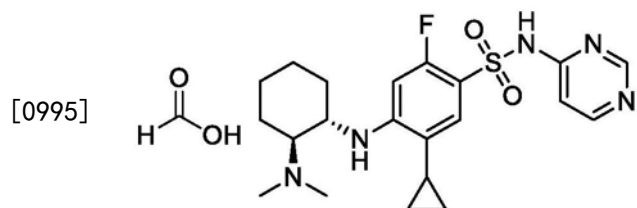
[0990] 实施例68



[0992] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0993] 根据实施例30中所述的程序且必要时进行非关键变化以用1,4-二溴丁-2-醇替换1,4-二溴丁烷,获得呈非对映异构体混合物的标题化合物。通过手性SFC分离混合物,得到呈单一非对映异构体的标题化合物。任意指定羟基立构中心的立体化学。LCMS (ESI) m/z : 475.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.59 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.77-6.69 (m, 2H), 5.89-5.82 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.11 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 2.79 (ddd, $J=19.4, 15.7, 7.6$ Hz, 4H), 2.55 (s, 1H), 2.07 (s, 2H), 1.87 (dd, $J=12.9, 6.8$ Hz, 2H), 1.77 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 1.60 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 1.61-1.48 (m, 1H), 1.34 (s, 1H), 1.43-1.21 (m, 3H), 1.25-1.12 (m, 1H)。

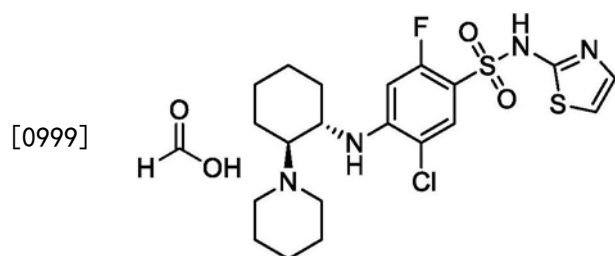
[0994] 实施例69



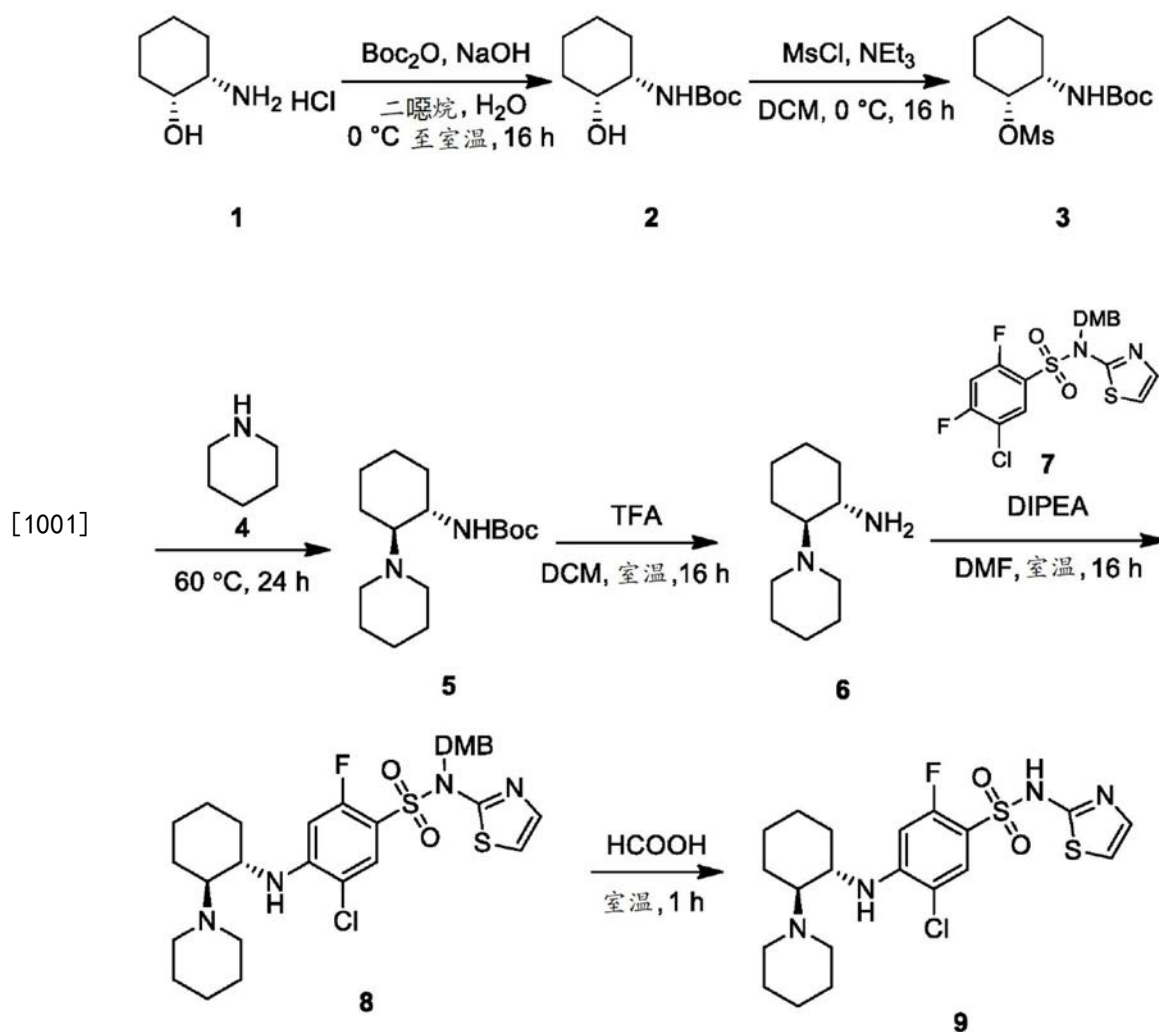
[0996] 5-环丙基-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺甲酸盐

[0997] 根据实施例15中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺替换5-溴-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,获得呈白色固体状的5-环丙基-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺甲酸盐。LCMS (ESI) m/z : 434.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.20 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.36 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.44-3.30 (m, 1H), 2.95-2.82 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.68-1.51 (m, 2H), 1.45-1.09 (m, 4H), 0.95-0.80 (m, 2H), 0.54-0.33 (m, 2H)。

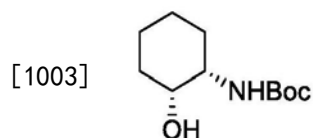
[0998] 实施例70



[1000] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(哌啶-1-基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐



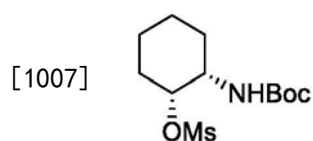
[1002] 步骤1



[1004] ((1S,2R)-2-羟基环己基)氨基甲酸叔丁酯

[1005] 在0℃下向(1R,2S)-2-氨基环己醇盐酸盐(4.0g,26.38mmol)和氢氧化钠(2.11g,52.76mmol)于二噁烷(100mL)和水(10mL)中的溶液添加二碳酸二叔丁酯(6.91g,31.66mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时且真空浓缩。添加EtOAc(100mL)且用水(50mL×2)、盐水(30mL)洗涤。有机层经无水MgSO₄干燥,过滤且真空浓缩。粗残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=4:1)来纯化,得到呈无色油状的标题化合物(3.3g,58%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ4.60–4.51(m,1H),3.36–3.24(m,3H),2.10–1.93(m,2H),1.73–1.66(m,2H),1.46(s,9H),1.37–1.08(m,4H)。

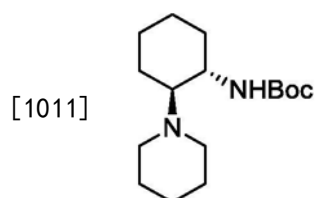
[1006] 步骤2



[1008] (1R,2S)-甲磺酸2-((叔丁氧基羰基)氨基)环己酯

[1009] 在0℃下向((1S,2R)-2-羟基环己基)氨基甲酸叔丁酯(3.3g,15.33mmol)于DCM(100mL)中的溶液添加三乙胺(3.19mL,22.99mmol)和甲磺酰氯(3.8g,33.17mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用水(50mL)、1N KHSO₄(50mL)、饱和NaHCO₃水溶液(40mL)和盐水(40mL)洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩,得到呈白色固体状的标题化合物(3.5g,78%),其无需进一步纯化。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ4.98(s,1H),4.81-4.72(m,1H),3.75-3.60(m,1H),3.03(s,3H),2.21-2.12(m,1H),1.83-1.69(m,2H),1.63-1.49(m,4H),1.48-1.30(m,10H)。

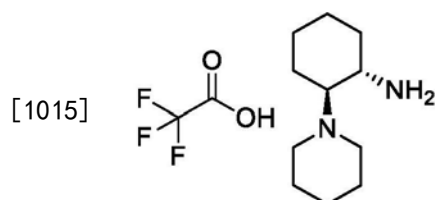
[1010] 步骤3



[1012] ((1S,2S)-2-(哌啶-1-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

[1013] 将(1R,2S)-甲磺酸2-((叔丁氧基羰基)氨基)环己酯(1.0g,3.41mmol)和哌啶(7mL)的混合物加热至60℃,保持24小时。冷却至室温后,将混合物真空浓缩。添加EtOAc(100mL)且用水(50mL×2)、盐水(50mL)洗涤。有机层经无水MgSO₄干燥,过滤且真空浓缩。粗残余物通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=20:1)来纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(0.5g,52%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ5.67-5.22(m,1H),3.35-3.15(m,1H),2.77-2.51(m,2H),2.49-2.09(m,4H),1.95-1.71(m,3H),1.70-1.62(m,2H),1.58-1.50(m,3H),1.46(s,9H),1.43-1.38(m,1H),1.34-1.01(m,4H)。

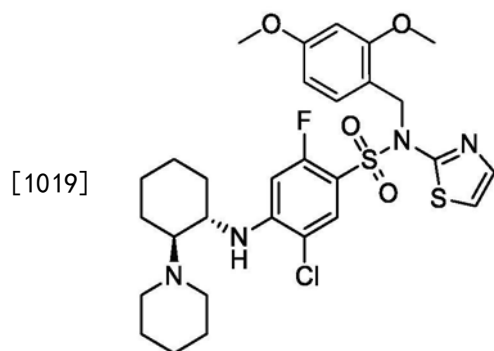
[1014] 步骤4



[1016] (1S,2S)-2-(哌啶-1-基)环己胺2,2,2-三氟乙酸盐

[1017] 向((1S,2S)-2-(哌啶-1-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.7g,2.48mmol)于DCM(20mL)中的溶液添加三氟乙酸(0.3mL,24.79mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时且真空浓缩,得到呈淡黄色油状的标题化合物(0.8g,粗制物),其无需进一步纯化。

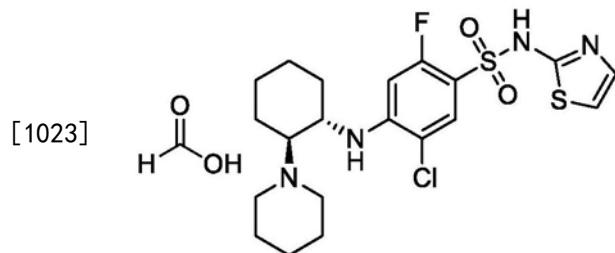
[1018] 步骤5



[1020] 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(哌啶-1-基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1021] 向(1S,2S)-2-(哌啶-1-基)环己胺2,2,2-三氟乙酸盐(489mg,1.65mmol)和N,N-二异丙基乙胺(1.36mL,8.23mmol)于DMF(15mL)中的溶液添加5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(1.52g,3.29mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将混合物用EtOAc(100mL)稀释,用水(50mL×2)、盐水(50mL)洗涤。有机层经无水MgSO₄干燥,过滤且真空浓缩。粗残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=3:2)来纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(0.25g,24%)。LCMS (ESI) m/z:623.1 [M+H]⁺。

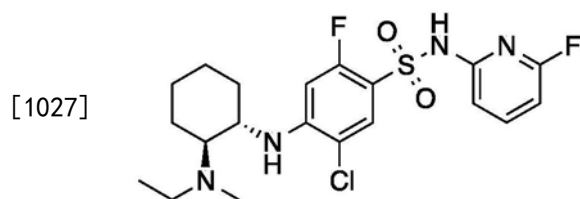
[1022] 步骤6:



[1024] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(哌啶-1-基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[1025] 将5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(哌啶-1-基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(150mg,0.24mmol)和甲酸(3.0mL)的混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物真空浓缩。粗残余物通过反相色谱法(乙腈8-38%/含0.225%甲酸的水)来纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(101mg,87%)。LCMS (ESI) m/z:473.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.14 (s, 1H), 7.61 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.26 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.82 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.76 (d, J=12.8Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.48-2.42 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.67-1.57 (m, 1H), 1.53-1.45 (m, 2H), 1.40-1.34 (m, 4H), 1.31-1.11 (m, 4H)。

[1026] 实施例71

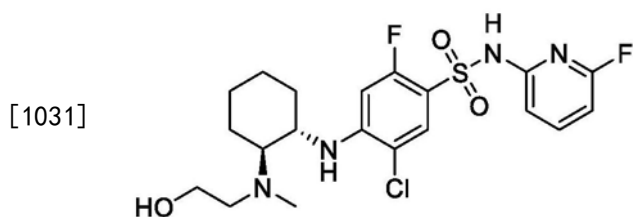


[1028] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-(乙基(甲基)氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺

[1029] 根据实施例18中所述的程序且必要时进行非关键变化以用4-(((1S,2S)-2-氨基环己基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺替换4-(((1S,2S)-2-氨基环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,获得呈白色固体状的5-氯-4-(((1S,2S)-2-(乙基(甲基)氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z:459.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.80 (q, J=8.2Hz, 1H), 7.74 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.93-6.74 (m, 1H), 6.72-6.57 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 2.30-2.11 (m, 2H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.68-1.52 (m, 1H), 1.46-1.11 (m,

4H), 1.09–0.86 (m, 3H)。

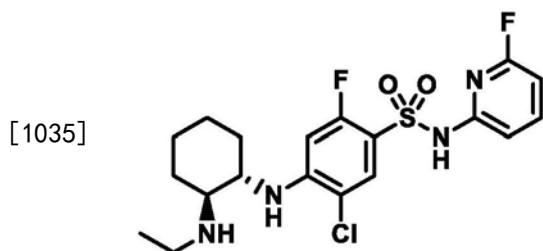
[1030] 实施例72



[1032] 5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-(((1S,2S)-2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)苯磺酰胺

[1033] 根据实施例38中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,获得呈白色固体状的标题化合物。LCMS (ESI) m/z : 475.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.30 (s, 1H), 7.79 (q, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.91–6.79 (m, 1H), 6.73 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.51–3.35 (m, 3H), 2.60–2.52 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.13–2.03 (m, 1H), 1.90–1.68 (m, 2H), 1.65–1.54 (m, 1H), 1.45–1.04 (m, 4H)。

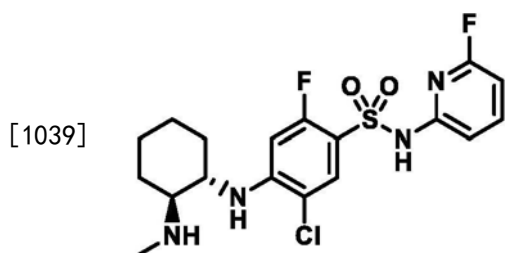
[1034] 实施例73



[1036] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-(乙基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺

[1037] 根据实施例29步骤2中所述的程序且必要时进行非关键变化以用1-碘乙烷替换碘甲烷且用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,获得标题化合物。LCMS (ESI) m/z : 445.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.63 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.31 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.15–2.05 (m, 1H), 1.95–1.86 (m, 1H), 1.74 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 1.62 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 1.41–1.16 (m, 2H), 1.12 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

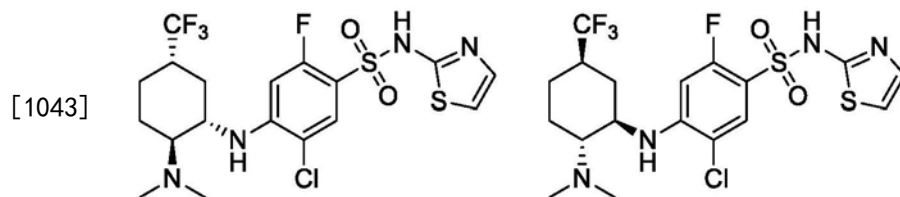
[1038] 实施例74



[1040] 5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-(((1S,2S)-2-(甲基氨基)环己基)氨基)苯磺酰胺

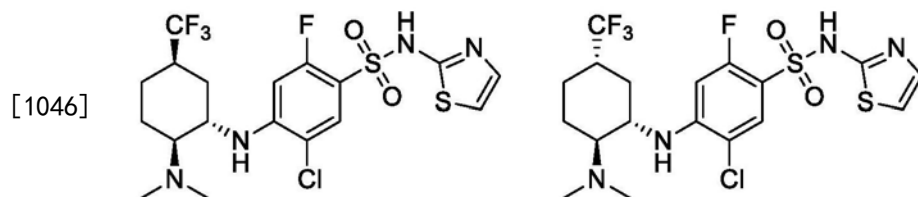
[1041] 根据实施例29步骤2中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,获得标题化合物。LCMS (ESI) m/z : 431.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.52-7.38 (m, 2H), 6.59 (dt, $J=8.3, 4.2$ Hz, 2H), 6.20-6.12 (m, 1H), 5.75 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.41 (d, $J=11.0$ Hz, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.90 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 1.77 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 1.62 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 1.46 (s, 1H), 1.29-1.12 (m, 2H)。

[1042] 实施例75和实施例83



[1044] 5-氯-4-(((1S,2S,5S)-2-(二甲基氨基)-5-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和5-氯-4-(((1R,2R,5R)-2-(二甲基氨基)-5-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

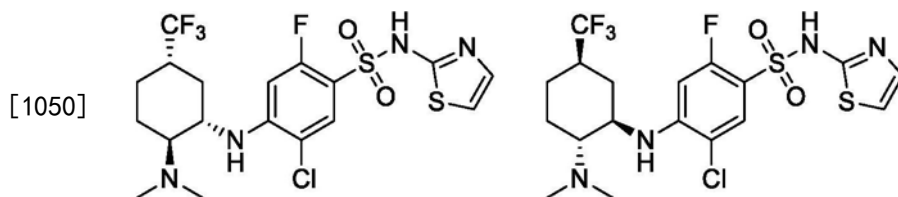
[1045] 步骤1



[1047] (反式,反式)-5-氯-4-((2-(二甲基氨基)-5-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和(反式,顺式)-5-氯-4-((2-(二甲基氨基)-5-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1048] 根据实施例48中所述的程序且必要时进行非关键变化以用(反式)-(2-氨基-4-(三氟甲基)环己基)氨基甲酸叔丁酯替换((1R,6R)-6-氨基-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯,获得均呈白色固体状的(反式,反式)-5-氯-4-((2-(二甲基氨基)-5-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(HPLC上第一峰)和(反式,顺式)-5-氯-4-((2-(二甲基氨基)-5-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(HPLC上第二峰)。第一峰:LCMS (ESI) m/z : 501.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.62 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.79-3.69 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.83-1.56 (m, 5H)。第二峰:LCMS (ESI) m/z : 501.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (s, 1H), 7.59 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.65-3.53 (m, 1H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.41-1.22 (m, 3H)。

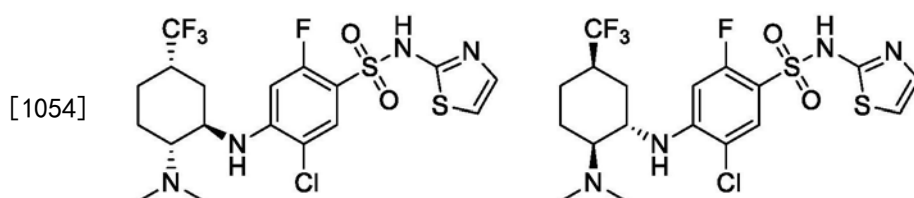
[1049] 步骤2:



[1051] 5-氯-4-(((1S,2S,5S)-2-(二甲基氨基)-5-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和5-氯-4-(((1R,2R,5R)-2-(二甲基氨基)-5-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1052] (反式,顺式)-5-氯-4-((2-(二甲基氨基)-5-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (93mg) 通过使用手性SFC (Chiralpak C2 (250mm×30mm,10μm), 超临界CO₂/EtOH+0.1%NH₄OH=55/45;40mL/min) 分离,得到呈白色固体状的5-氯-4-(((1S,2S,5S)-2-(二甲基氨基)-5-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (53mg, 第一峰) 和呈白色固体状的5-氯-4-(((1R,2R,5R)-2-(二甲基氨基)-5-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (4mg, 第二峰)。对各对映异构体任意指定绝对构型。实施例75:LCMS (ESI) m/z:501.2[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.59 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.22 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.88 (d, J=13.2Hz, 1H), 6.77 (d, J=4.4Hz, 1H), 5.85 (d, J=6.0Hz, 1H), 3.62-3.51 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.40-1.22 (m, 3H)。实施例83:LCMS (ESI) m/z:501.2[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.15 (s, 1H), 7.59 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.22 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.88 (d, J=13.2Hz, 1H), 6.77 (d, J=4.4Hz, 1H), 5.85 (d, J=6.0Hz, 1H), 3.62-3.51 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.40-1.22 (m, 3H)。

[1053] 实施例76和实施例84

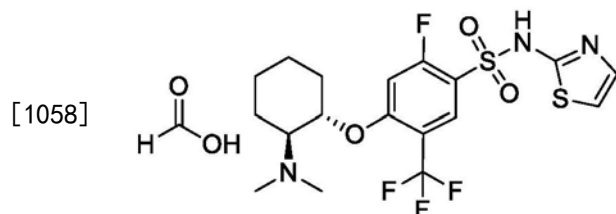


[1055] 5-氯-4-(((1S,2S,5R)-2-(二甲基氨基)-5-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和5-氯-4-(((1R,2R,5S)-2-(二甲基氨基)-5-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1056] (反式,反式)-5-氯-4-((2-(二甲基氨基)-5-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (51mg) 通过使用手性SFC (Chiralpak AS (250mm×30mm,5μm), 超临界CO₂/EtOH+0.1%NH₄OH=75/25;50mL/min) 分离,得到呈白色固体状的5-氯-4-(((1R,2R,5S)-2-(二甲基氨基)-5-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (2mg, 第一峰) 和呈白色固体状的5-氯-4-(((1S,2S,5R)-2-(二甲基氨基)-5-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (28mg, 第二峰)。对各对映异构体任意指定绝对构型。实施例84:LCMS (ESI) m/z:501.2[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.14 (s, 1H), 7.62 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.23 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.79 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.55 (d, J=12.8Hz, 1H), 5.68

(d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.78-3.68 (m, 1H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.82-1.57 (m, 5H)。实施例76: LCMS (ESI) m/z : 501.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (s, 1H), 7.62 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 6.55 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 5.68 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.78-3.68 (m, 1H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.82-1.57 (m, 5H)。

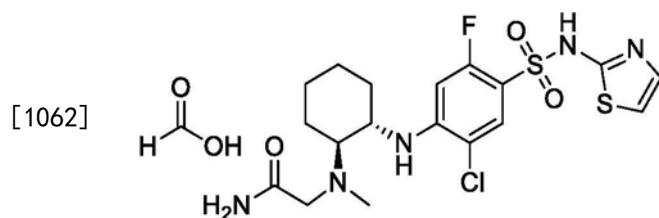
[1057] 实施例78



[1059] 4-(((1S,2S)-2-((二甲基氨基)环己基)氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)-5-(三氟甲基)苯磺酰胺甲酸盐

[1060] 根据实施例66中所述的程序且必要时进行非关键变化以用N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)-5-(三氟甲基)苯磺酰胺和(1S,2S)-2-((二甲基氨基)环己醇)替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和3-(((1S,2S)-2-羟基环己基)(甲基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯,获得呈白色固体状的4-(((1S,2S)-2-((二甲基氨基)环己基)氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)-5-(三氟甲基)苯磺酰胺甲酸盐。LCMS (ESI) m/z : 468.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (s, 1H), 7.94 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.84-4.74 (m, 1H), 2.67-2.57 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.71-1.55 (m, 2H), 1.41-1.17 (m, 4H)。

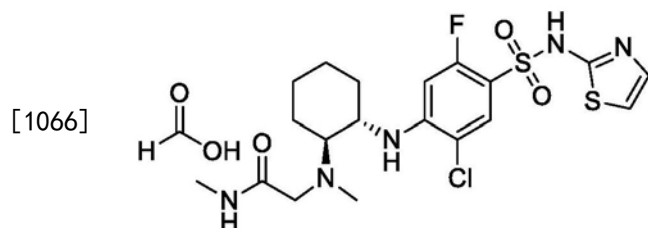
[1061] 实施例79



[1063] 2-(((1S,2S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(噻唑-2-基)氨基)苯基)氨基)环己基)(甲基)氨基)乙酰胺甲酸盐

[1064] 根据实施例29中所述的程序且必要时进行非关键变化以用2-氯乙酰胺替换碘丙烷,获得呈白色固体状的2-(((1S,2S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(噻唑-2-基)氨基)苯基)氨基)环己基)(甲基)氨基)乙酰胺甲酸盐。LCMS (ESI) m/z : 476.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 (s, 1H), 7.56 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.79 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 6.71 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 6.17 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.45-3.31 (m, 1H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.72-2.63 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.73-1.67 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 1H), 1.38-1.09 (m, 4H)。

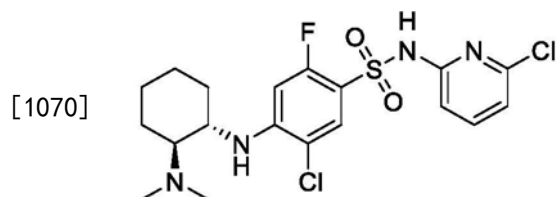
[1065] 实施例80



[1067] 2-(((1S,2S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(噻唑-2-基)磺酰基)苯基)氨基)环己基)氨基)-N-甲基乙酰胺甲酸盐

[1068] 根据实施例29中所述的程序且必要时进行非关键变化以用2-氯-N-甲基乙酰胺替换碘丙烷,获得呈白色固体状的2-(((1S,2S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(噻唑-2-基)磺酰基)苯基)氨基)环己基)氨基)-N-甲基乙酰胺甲酸盐。LCMS (ESI) m/z : 490.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 (s, 1H), 7.58 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.06 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 2.86 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 2.73-2.62 (m, 1H), 2.44 (d, $J=5.2$ Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.63-1.55 (m, 1H), 1.40-1.13 (m, 4H)。

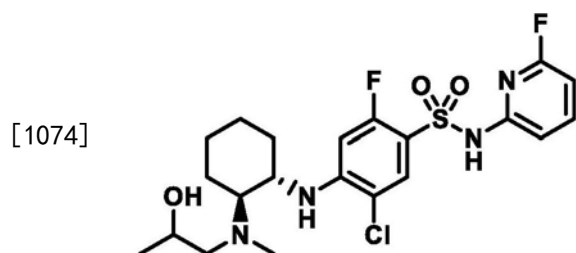
[1069] 实施例85



[1071] 5-氯-N-(6-氯吡啶-2-基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟苯磺酰胺

[1072] 根据实施例11中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-N-(6-氯吡啶-2-基)-N-(2,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氟苯磺酰胺替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺,获得呈白色固体状的5-氯-N-(6-氯吡啶-2-基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 461.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.85-7.73 (m, 1H), 7.68-7.53 (m, 1H), 7.11-6.73 (m, 3H), 6.26-5.92 (m, 1H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.32-3.26 (m, 1H), 2.47-2.29 (m, 6H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.87-1.69 (m, 1H), 1.67-1.51 (m, 1H), 1.28 (ddd, $J=51.9, 15.9, 9.4$ Hz, 4H)。

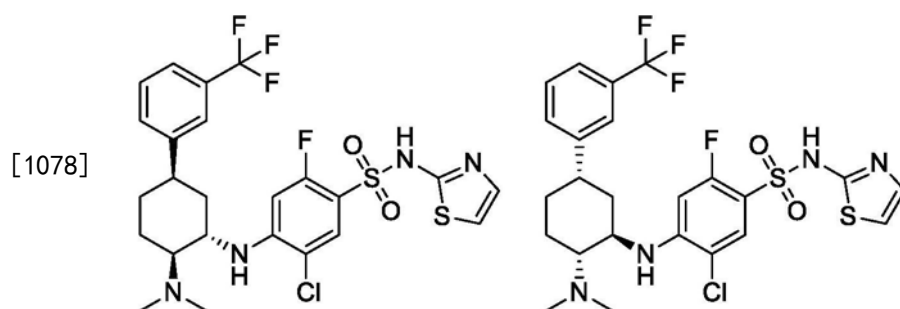
[1073] 实施例86



[1075] 5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-(((1S,2S)-2-((2-羟基丙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)苯磺酰胺

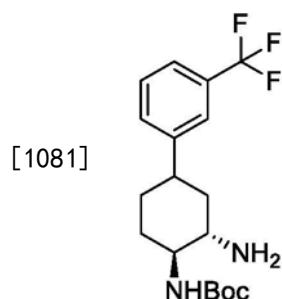
[1076] 根据实施例29中所述的程序且必要时进行非关键变化以用1-溴-2-丙醇替换碘丙烷且用4-(((1S,2S)-2-氨基环己基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺替换4-(((1S,2S)-2-氨基环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,获得标题化合物。LCMS (ESI) m/z : 489.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.47 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.75 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.49-3.24 (m, 2H), 3.35 (s, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.40 (s, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.15 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.81 (s, 1H), 1.74 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 1.58 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 1.33 (t, $J=12.7$ Hz, 1H), 1.22 (t, $J=10.7$ Hz, 1H), 1.14 (s, 2H), 1.00 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 0.84 (d, $J=5.9$ Hz, 2H)。

[1077] 实施例88和实施例103



[1079] 5-氯-4-(((1S,2S,5R)-2-(二甲基氨基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和5-氯-4-(((1R,2R,5S)-2-(二甲基氨基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

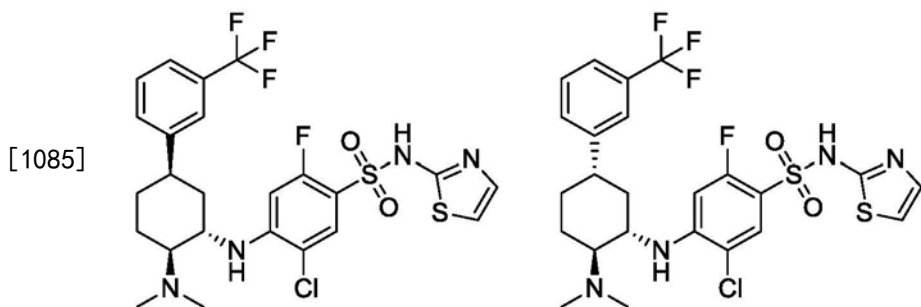
[1080] 步骤1



[1082] (反式)-(2-氨基-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

[1083] 根据实施例36步骤1中所述的程序且必要时进行非关键变化以用(反式)-(3-氨基-3'-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯替换(反式)-(6-氨基-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯,获得呈淡黄色固体状的(反式)-(2-氨基-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基甲酸叔丁酯。LCMS (ESI) m/z : 359.1 $[M+H]^+$ 。

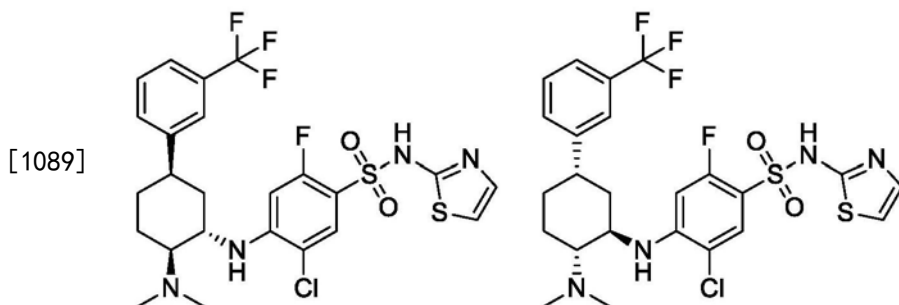
[1084] 步骤2



[1086] (反式,反式)-5-氯-4-((2-(二甲基氨基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和(反式,顺式)-5-氯-4-((2-(二甲基氨基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1087] 根据实施例48中所述的程序且必要时进行非关键变化以用(反式)-(2-氨基-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基甲酸叔丁酯替换((1R,6R)-6-氨基-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯,获得均呈白色固体状的(反式,反式)-5-氯-4-((2-(二甲基氨基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(HPLC上第一峰)和(反式,顺式)-5-氯-4-((2-(二甲基氨基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(HPLC上第二峰)。

[1088] 步骤3

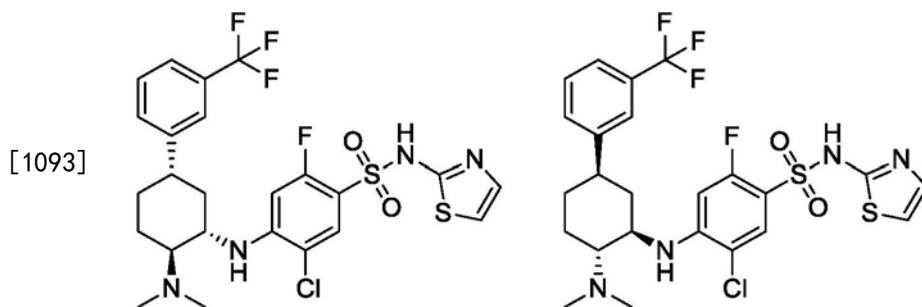


[1090] 5-氯-4-(((1S,2S,5R)-2-(二甲基氨基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和5-氯-4-(((1R,2R,5S)-2-(二甲基氨基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1091] (反式,反式)-5-氯-4-((2-(二甲基氨基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(65mg)通过使用手性SFC(Chiralpak AS(250mm×30mm,5μm),超临界CO₂/EtOH+0.1%NH₄OH=60/40;50mL/min)分离,得到呈白色固体状的5-氯-4-(((1S,2S,5R)-2-(二甲基氨基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(7mg,第一峰)和呈白色固体状的5-氯-4-(((1R,2R,5S)-2-(二甲基氨基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(35mg,第二峰)。对各对映异构体任意指定绝对构型。实施例88:LCMS(ESI)m/z:577.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ7.70-7.66(m,2H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.60-7.57(m,2H),7.21(d,J=4.4Hz,1H),6.77(d,J=4.8Hz,1H),6.41(d,J=12.4Hz,1H),5.68(d,J=6.0Hz,1H),3.63-3.57(m,1H),3.17-3.12(m,1H),2.47-2.41(m,1H),2.35-2.30(m,1H),2.25(s,3H),2.25(s,3H),2.10-1.97(m,1H),1.82-1.65(m,4H)。实施例103:LCMS(ESI)m/z:577.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ7.70-7.66(m,2H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.60-7.57(m,2H),7.21(d,J=4.4Hz,

1H), 6.77 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.41 (d, J=12.4Hz, 1H), 5.68 (d, J=6.0Hz, 1H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.17-3.12 (m, 1H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.82-1.65 (m, 4H)。

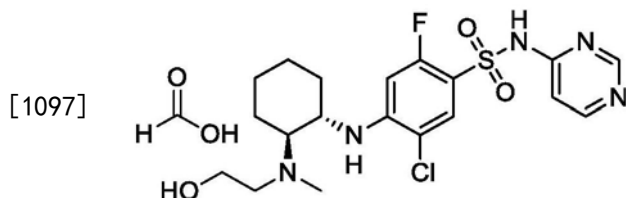
[1092] 实施例87和实施例93



[1094] 5-氯-4-(((1S,2S,5S)-2-(二甲基氨基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和5-氯-4-(((1R,2R,5R)-2-(二甲基氨基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1095] (反式,顺式)-5-氯-4-((2-(二甲基氨基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (30mg) 通过使用手性SFC (Chiralpak OJ (250mm×30mm, 5μm), 超临界CO₂/EtOH+0.1%NH₄OH=80/20; 60mL/min) 分离, 得到呈白色固体状的5-氯-4-(((1S,2S,5S)-2-(二甲基氨基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (9mg, 第一峰) 和呈白色固体状的5-氯-4-(((1R,2R,5R)-2-(二甲基氨基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (2mg, 第二峰)。对各对映异构体任意指定绝对构型。实施例87: LCMS (ESI) m/z: 577.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.60-7.51 (m, 5H), 7.19 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.88 (d, J=13.2Hz, 1H), 6.74 (d, J=4.4Hz, 1H), 5.87 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 2H), 1.58-1.43 (m, 3H)。实施例93: LCMS (ESI) m/z: 577.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.60-7.51 (m, 5H), 7.17 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.86 (d, J=13.2Hz, 1H), 6.71 (d, J=4.4Hz, 1H), 5.84 (d, J=4.4Hz, 1H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 2H), 1.58-1.43 (m, 3H)。

[1096] 实施例89

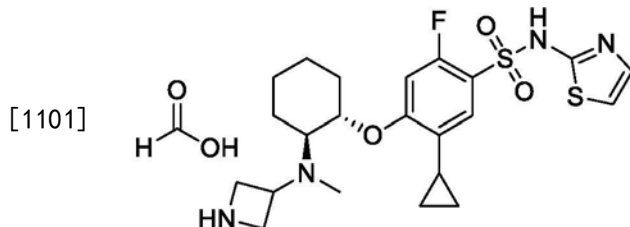


[1098] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺甲酸盐

[1099] 根据实施例38中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺, 获得呈白色固体状的5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺甲酸盐。LCMS (ESI) m/z: 458.3 [M

+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (s, 1H) , 8.18-8.12 (m, 2H) , 7.66 (d, J=7.2Hz, 1H) , 6.79 (d, J=6.0Hz, 1H) , 6.71 (d, J=12.8Hz, 1H) , 5.93 (d, J=5.2Hz, 1H) , 3.50-3.40 (m, 4H) , 2.86-2.83 (m, 1H) , 2.69-2.56 (m, 2H) , 2.28 (s, 3H) , 2.07-2.08 (m, 1H) , 1.86-1.89 (m, 1H) , 1.76-1.78 (m, 1H) , 1.58-1.61 (m, 1H) , 1.38-1.10 (m, 4H) 。

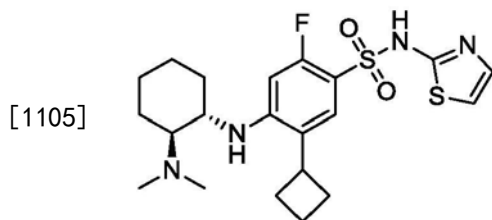
[1100] 实施例90



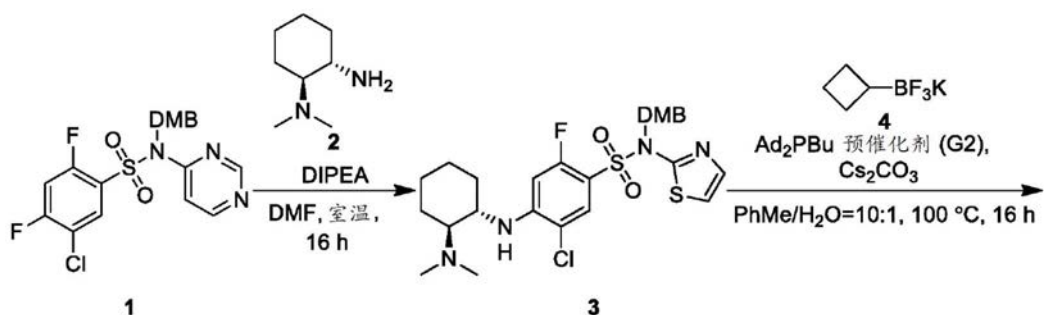
[1102] 4-(((1S,2S)-2-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)环己基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[1103] 根据实施例15中所述的程序且必要时进行非关键变化以用3-(((1S,2S)-2-(2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)-5-氟苯氧基)环己基)(甲基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯替换5-溴-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,获得呈白色固体状的4-(((1S,2S)-2-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)环己基)氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐。LCMS (ESI) m/z: 481.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.13-6.95 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.71-3.62 (m, 4H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.74-1.55 (m, 3H), 1.46-1.09 (m, 4H), 0.97-0.83 (m, 2H), 0.60-0.42 (m, 2H)。

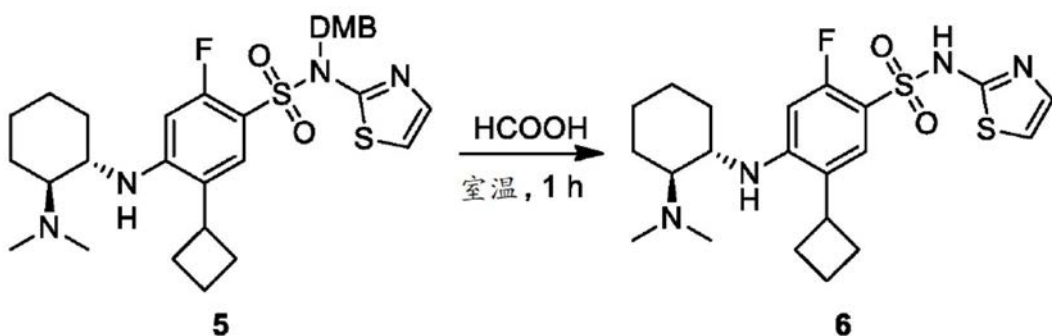
[1104] 实施例91



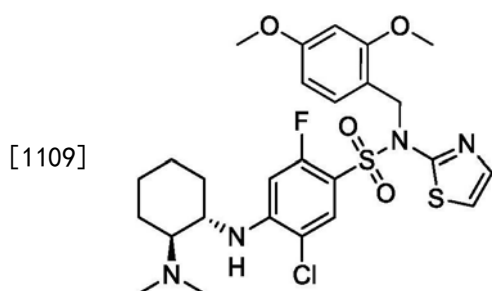
[1106] 5-环丁基-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1107]



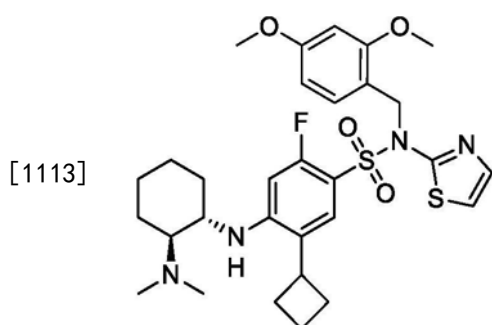
[1108] 步骤1



[1110] 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-((2,4-二甲氧基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1111] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (1.04g, 2.25mmol) 和 K_2CO_3 (0.93g, 6.75mmol) 于DMF (25mL) 中的溶液添加 (1S,2S)-N¹,N¹-二甲基环己烷-1,2-二胺 (0.32g, 2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将混合物用EtOAc (100mL) 稀释,用水 (100mL×3)、盐水 (100mL) 洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤且真空浓缩,得到呈棕色固体状的标题化合物 (1.2g,粗制物),其无需进一步纯化。LCMS (ESI) m/z: 583.1 [M+H]⁺。

[1112] 步骤2

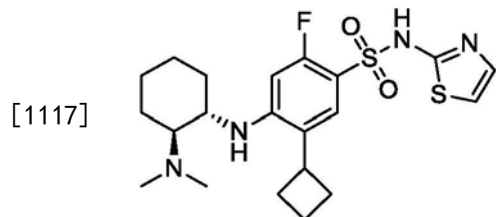


[1114] 5-环丁基-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-((2,4-二甲氧基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1115] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(500mg,0.86mmol)于甲苯(5mL)和水(1mL)中的溶液添加氯[(二(1-金刚烷基)-正丁基膦)-2-(2-氨基联苯)]钯(II)(115mg,0.17mmol)、环丁基三氟硼氧化钾(280mg,1.71mmol)和 Cs_2CO_3 (839mg,2.57mmol)。将反应混合物加热至100℃,保持16小时。冷却至室温后,将混合物真空浓缩。添加EtOAc(50mL),用水(50mL×2)、盐水(50mL)洗涤,经无水 MgSO_4 干燥,过滤且真空浓缩。粗残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=2:1)来纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(30mg,6%)。LCMS (ESI) m/z :603.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

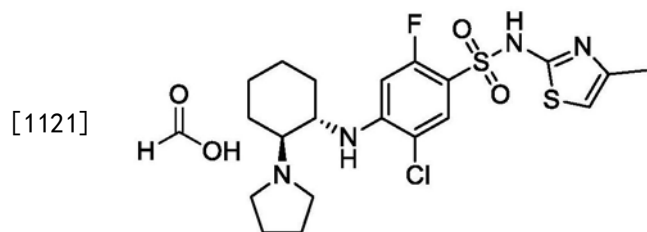
[1116] 步骤3



[1118] 5-环丁基-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1119] 将5-环丁基-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(25mg,0.04mmol)和甲酸(1.0mL)的混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物真空浓缩。粗残余物通过反相色谱法(乙腈12-42%/含0.225%甲酸的水)来纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(7mg,36%)。LCMS (ESI) m/z :453.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.36 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 6.74 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 6.45 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.24-3.21 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.40-2.28 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.17-1.94 (m, 3H), 1.91-1.74 (m, 4H), 1.65-1.70 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.25-1.19 (m, 2H), 1.14-0.97 (m, 1H)。

[1120] 实施例92



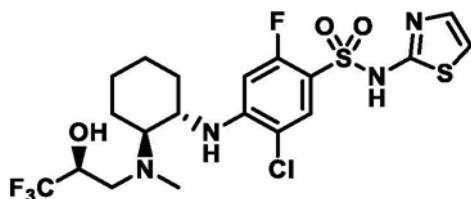
[1122] 5-氯-2-氟-N-(4-甲基噻唑-2-基)-4-(((1S,2S)-2-(吡咯烷-1-基)环己基)氨基)苯磺酰胺甲酸盐

[1123] 根据实施例30中所述的程序且必要时进行非关键变化以用4-(((1S,2S)-2-氨基环己基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(4-甲基噻唑-2-基)苯磺酰胺替代4-[[(1S,2S)-2-氨基环己基]氨基]-5-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-2-氟-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺,获得呈白色固体状的标题化合物。LCMS (ESI) m/z :473.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.16 (s, 1H), 7.57 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 6.33 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 5.92 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 3.45-3.34 (m, 2H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.76-2.64 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.66-1.62 (m,

4H), 1.39-1.32 (m, 2H), 1.29-1.18 (m, 2H)。

[1124] 实施例94

[1125]

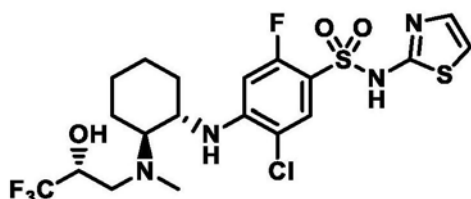


[1126] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基((S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1127] 根据实施例29中所述的程序且必要时进行非关键变化以用3-溴-1,1,1-三氟-2-丙醇替换碘丙烷,获得呈非对映异构体混合物的标题化合物。通过HPLC(乙腈26-56%/含0.225%甲酸的水)分离异构体,得到标题化合物。任意指定醇立构中心的立体化学。LCMS (ESI) m/z : 531.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.73 (s, 1H), 7.57 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 5.98-5.88 (m, 2H), 3.94 (s, 1H), 2.69 (td, $J=14.9, 14.2, 5.3$ Hz, 2H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.77 (t, $J=14.4$ Hz, 2H), 1.59 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 1.26 (s, 2H), 1.42-1.04 (m, 2H)。

[1128] 实施例95

[1129]

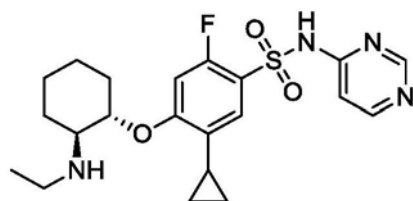


[1130] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基((R)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

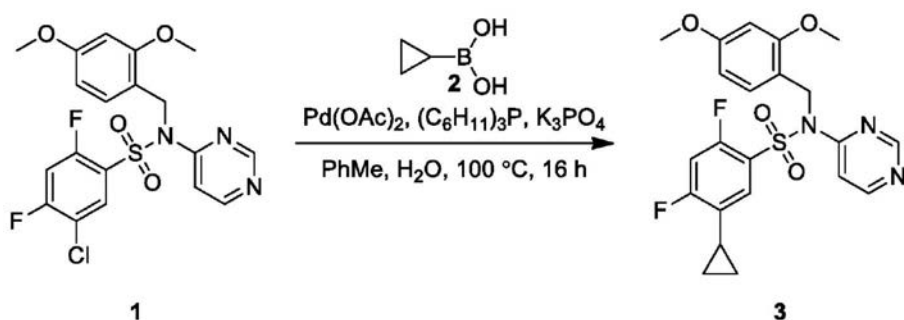
[1131] 根据实施例29中所述的程序且必要时进行非关键变化以用3-溴-1,1,1-三氟-2-丙醇替换碘丙烷,获得呈非对映异构体混合物的标题化合物。通过HPLC(乙腈26-56%/含0.225%甲酸的水)分离异构体,得到标题化合物。任意指定醇立构中心的立体化学。LCMS (ESI) m/z : 531.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.73 (s, 1H), 7.57 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.89-5.82 (m, 1H), 4.00 (s, 1H), 2.76-2.57 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.09 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 1.77 (dd, $J=22.0, 10.6$ Hz, 2H), 1.59 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 1.41-1.22 (m, 2H), 1.18-1.04 (m, 1H)。

[1132] 实施例96

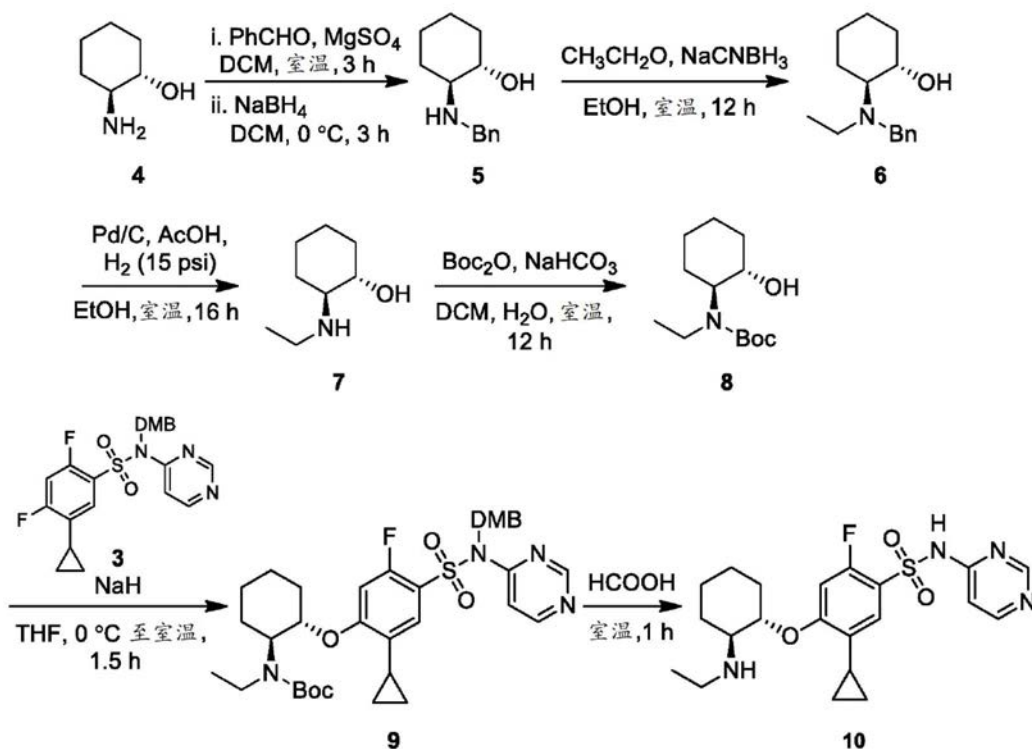
[1133]



[1134] 5-环丙基-4-(((1S,2S)-2-(乙基氨基)环己基)氧基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

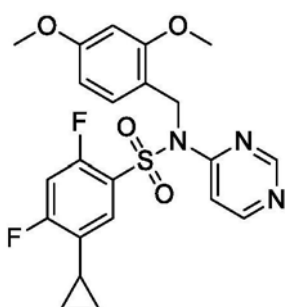


[1135]



[1136] 步骤1

[1137]

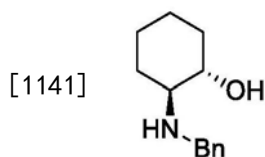


[1138] 5-环丙基-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[1139] 根据实施例15步骤1中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺替换5-溴-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-[[(1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基]氨基]-2-氟-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺,获得呈浅黄色固体状的5-环丙基-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.81-8.73 (m, 1H), 8.45 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 2H), 6.86-6.79 (m, 1H), 6.46-6.39 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H),

2.11-2.00 (m, 1H), 1.11-1.04 (m, 2H), 0.81-0.74 (m, 2H)。

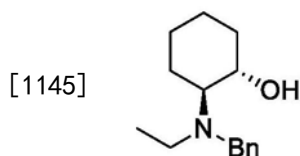
[1140] 步骤2



[1142] (1S,2S)-2-(苯甲基氨基)环己醇

[1143] 向(1S,2S)-2-氨基环己醇(5.0g, 43.41mmol)于DCM(20mL)中的溶液添加苯甲醛(4.61g, 43.41mmol)。将混合物在室温下搅拌0.5小时且逐份添加硫酸镁(7.84g, 65.12mmol)。将混合物在室温下再搅拌2.5小时。过滤反应物且在0℃下逐份添加硼氢化钠(3.72g, 98.39mmol)。将混合物在0℃下搅拌3小时。将反应用饱和NH₄Cl水溶液(20mL)缓慢淬灭。有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩, 得到呈无色油状的标题化合物(5g, 粗制物), 其无需进一步纯化。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.38-7.32 (m, 4H), 7.30-7.25 (m, 1H), 4.00-3.97 (m, 1H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.20-2.16 (m, 1H), 2.05-2.03 (m, 1H), 1.76-1.72 (m, 2H), 1.35-1.18 (m, 3H), 1.11-1.02 (m, 1H)。

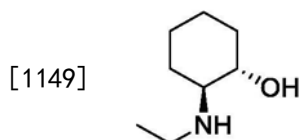
[1144] 步骤3



[1146] (1S,2S)-2-(苯甲基(乙基)氨基)环己醇

[1147] 向(1S,2S)-2-(苯甲基氨基)环己醇(5.0g, 24.35mmol)于EtOH(50mL)中的溶液添加乙醛(5.42g, 121.77mmol)。将混合物在室温下搅拌0.5小时且添加氰基硼氢化钠(3.06g, 48.71mmol)。将混合物在室温下再搅拌12小时。将反应用饱和NH₄Cl水溶液(20mL)淬灭且用EtOAc(50mL)萃取。有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩。粗残余物通过硅胶色谱法(溶剂梯度: 石油醚中的0-10%EtOAc)来纯化, 得到呈黄色油状的标题化合物(1.0g, 17%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.35-7.25 (m, 5H), 4.05-3.91 (m, 1H), 3.86 (d, J=13.6Hz, 1H), 3.47-3.37 (m, 1H), 3.36 (d, J=13.6Hz, 1H), 2.70-2.59 (m, 1H), 2.49-2.35 (m, 2H), 2.13-2.12 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.81-1.79 (m, 1H), 1.72-1.70 (m, 1H), 1.29-1.16 (m, 4H), 1.06 (t, J=7.2Hz, 3H)。

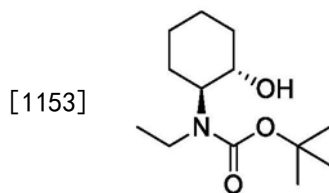
[1148] 步骤4



[1150] (1S,2S)-2-(乙基氨基)环己醇

[1151] 向(1S,2S)-2-(苯甲基(乙基)氨基)环己醇(1.0g, 4.29mmol)于EtOH(10mL)和AcOH(0.1mL)中的溶液添加Pd/C(10%) (0.2g, 0.19mmol)。在氢气氛围(50psi)下将混合物加热至40℃, 保持16小时。将混合物过滤且真空浓缩。粗残余物通过硅胶色谱法(溶剂梯度: 石油醚中的0-10%EtOAc)来纯化, 得到呈黄色油状的标题化合物(0.5g, 82%)。

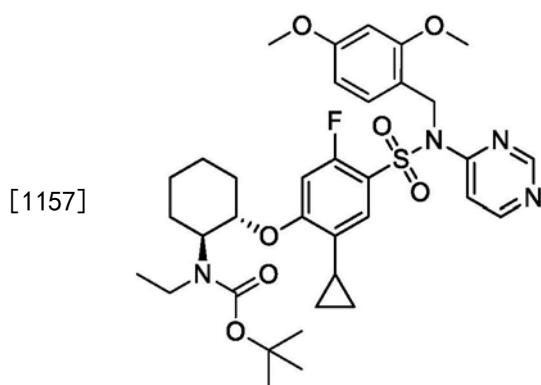
[1152] 步骤5



[1154] 乙基((1S,2S)-2-羟基环己基)氨基甲酸叔丁酯

[1155] 向 (1S,2S)-2-(乙基氨基) 环己醇 (0.5g, 3.49mmol) 于 DCM (15mL) 中的溶液缓慢添加含碳酸氢钠 (1.47g, 17.45mmol) 的水 (5mL) 和二碳酸二叔丁酯 (914mg, 4.19mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 12 小时。将有机层真空浓缩。粗残余物通过硅胶色谱法 (溶剂梯度: 石油醚中的 0-10% EtOAc) 来纯化, 得到呈黄色油状的标题化合物 (0.3g, 35%)。

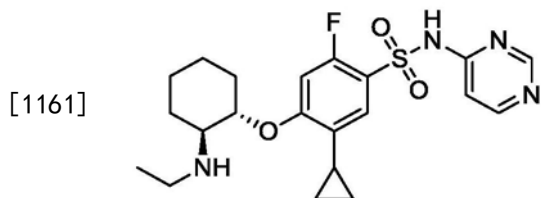
[1156] 步骤6



[1158] ((1S,2S)-2-(2-环丙基-4-(N-(2,4-二甲氧基苯基)-N-(嘧啶-4-基)氨磺酰基)-5-氟苯氧基)环己基)(乙基)氨基甲酸叔丁酯

[1159] 在0℃下向乙基((1S,2S)-2-羟基环己基)氨基甲酸叔丁酯(255mg,1.05mmol)于THF(5mL)中的溶液添加氢化钠(60%,57mg,1.43mmol)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时且添加5-环丙基-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(0.44g,0.95mmol)。将混合物在室温下再搅拌1小时。在0℃下将混合物用饱和NH₄Cl水溶液(3mL)缓慢淬灭且用EtOAc(10mL×2)萃取。合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩。粗残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=20:1)来纯化,得到呈无色油状的标题化合物(0.2g,31%)。LCMS (ESI) m/z:685.1 [M+H]⁺。

[1160] 步骤7

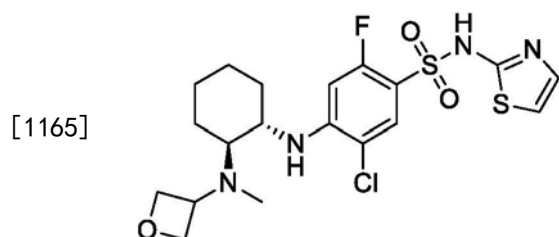


[1162] 5-环丙基-4-(((1S,2S)-2-(乙基氨基)环己基)氧基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[1163] 将((1S,2S)-2-(2-环丙基-4-(N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-N-(嘧啶-4-基)氨磺酰基)-5-氟苯氧基)环己基)(乙基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.29mmol)和甲酸(3mL)的混合物

在室温下搅拌1小时。将混合物真空浓缩。粗残余物通过反相色谱法(乙腈10-20%/含0.225%甲酸的水)来纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(15mg,11%)。LCMS (ESI) m/z : 435.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 7.91 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.51-4.37 (m, 1H), 3.24-3.23 (m, 3H), 3.03-3.01 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 3H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.40-1.21 (m, 4H), 1.16 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.90-0.80 (m, 2H), 0.55-0.45 (m, 2H)。

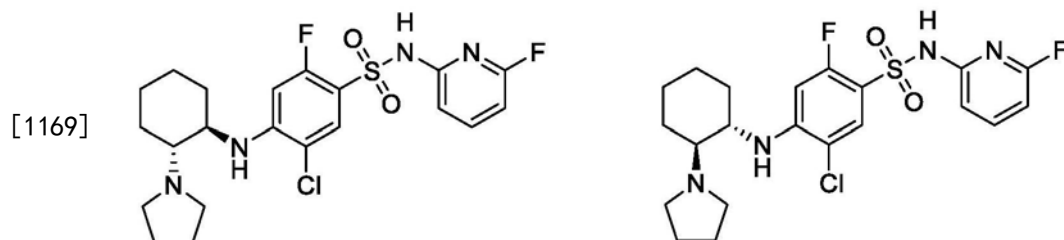
[1164] 实施例97



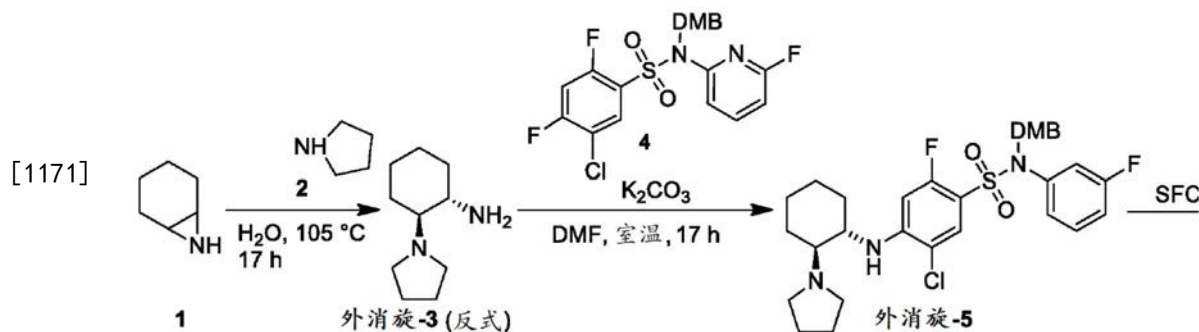
[1166] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

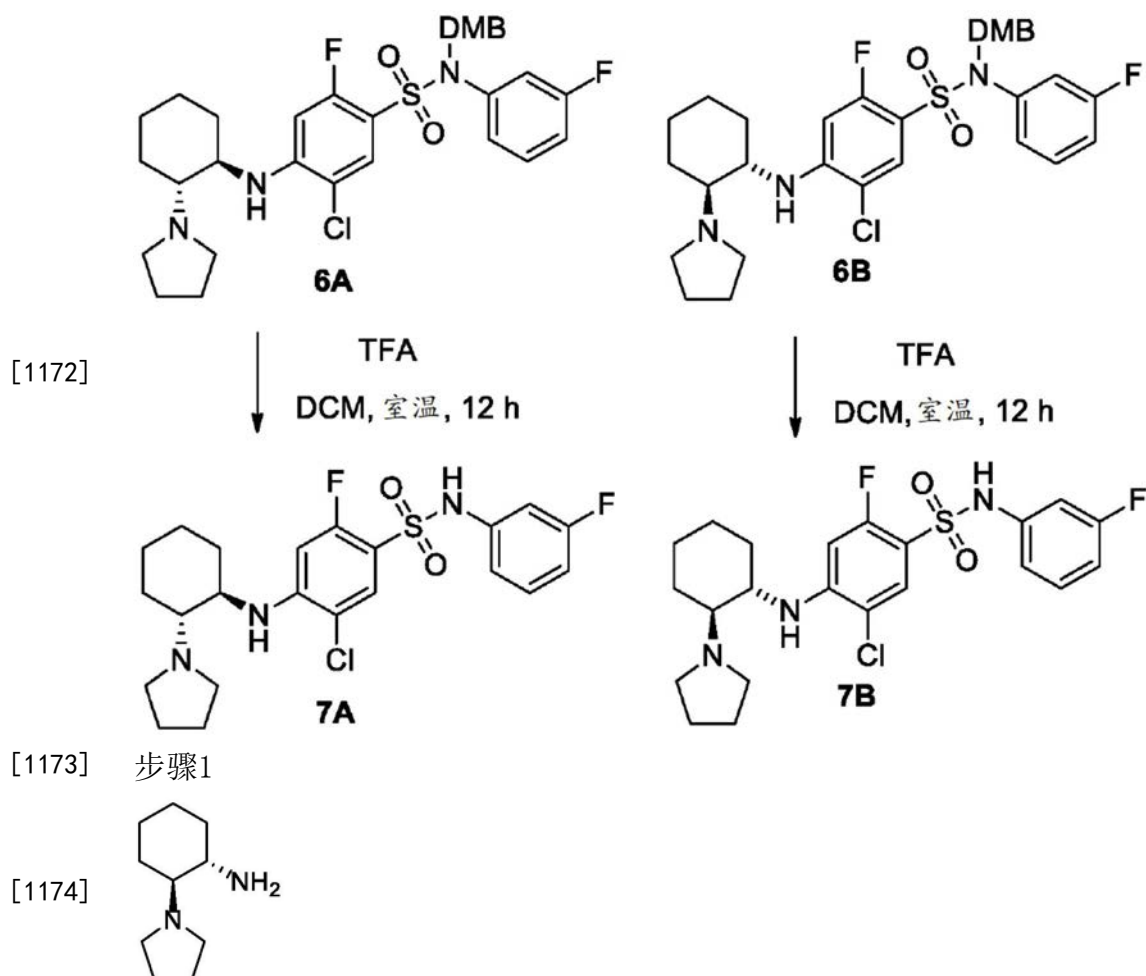
[1167] 根据实施例39中所述的程序且必要时进行非关键变化以用氧杂环丁-3-酮替换3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯,获得呈白色固体状的5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 475.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.77 (s, 1H), 7.58 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.50-4.38 (m, 3H), 4.35-4.32 (m, 1H), 4.05-3.94 (m, 1H), 3.36-3.35 (m, 1H), 2.54-2.53 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.75-1.54 (m, 3H), 1.36-1.26 (m, 1H), 1.26-1.12 (m, 3H)。

[1168] 实施例98和实施例99



[1170] 5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-(((1R,2R)-2-(吡咯烷-1-基)环己基)氨基)苯磺酰胺和5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-(((1S,2S)-2-(吡咯烷-1-基)环己基)氨基)苯磺酰胺





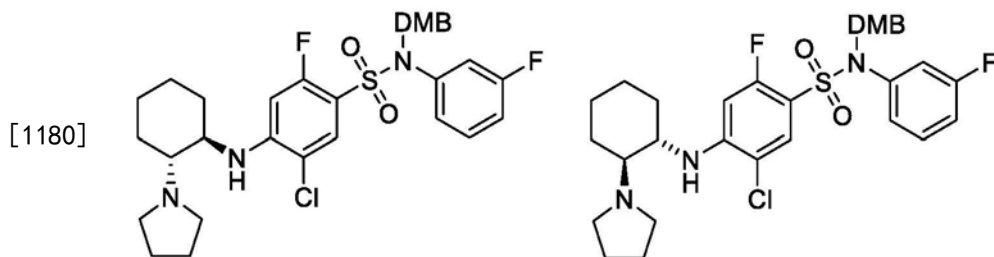
[1175] 外消旋反式-2-(吡咯烷-1-基)环己-1-胺

[1176] 将密封微波管中7-氮杂双环[4.1.0]庚烷(80mg, 0.823mmol)、吡咯烷(117mg, 1.65mmol)和 NH_4Cl (4.4mg, 0.0823mmol)于水(0.5mL)中的混合物在 105°C 下加热17小时。将混合物冷却,用DCM(2次)萃取。合并的有机物经干燥(Na_2SO_4),过滤且浓缩,得到呈棕色油状的粗外消旋反式-2-吡咯烷-1-基环己胺(100mg, 72.2%)。

[1177] 使此残余物溶于MeOH(2mL)中,接着添加 Boc_2O (156mg, 0.713mmol)。将混合物在室温下搅拌4小时且接着浓缩。将残余物分配于EtOAc与10%柠檬酸之间。水层再用10%柠檬酸萃取一次。将合并的水层用饱和 Na_2CO_3 碱化,用EtOAc(3次)萃取。合并的有机物经干燥(Na_2SO_4),过滤且浓缩成棕色油状物。LCMS (ESI) m/z : 269 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.21 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 3.38-3.22 (m, 1H), 2.71-2.46 (m, 4H), 2.45-2.26 (m, 2H), 1.82-1.53 (m, 7H), 1.49-1.41 (m, 9H), 1.37-0.99 (m, 4H)。

[1178] 使此油状物溶于THF(3mL)中。添加含HCl(4mol/L)的1,4-二噁烷(2.6mL)。将混合物在室温下搅拌20小时,接着浓缩且在高真空中干燥,得到棕色油状物,其未经纯化即用于下一步。

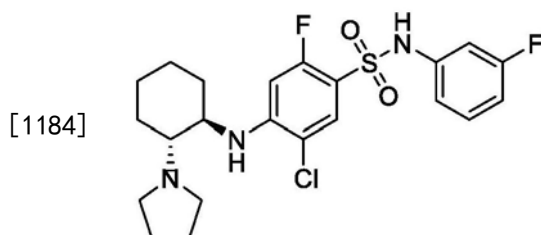
[1179] 步骤2



[1181] 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(3-氟苯基)-4-(((1R,2R)-2-(吡咯烷-1-基)环己基)氨基)苯磺酰胺和5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(3-氟苯基)-4-(((1S,2S)-2-(吡咯烷-1-基)环己基)氨基)苯磺酰胺

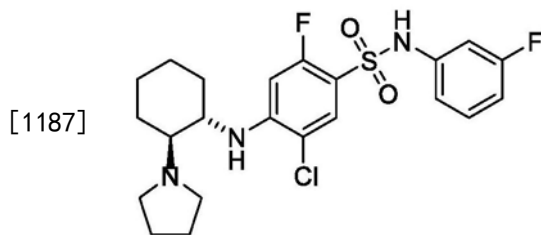
[1182] 将5-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-2,4-二氟-N-(6-氟-2-吡啶基)苯磺酰胺(180mg, 0.381mmol)、外消旋反式-2-(吡咯烷-1-基)环己-1-胺和 K_2CO_3 (292mg, 2.115mmol)于DMF(2mL)中的混合物在室温下搅拌17小时。将混合物分配于iPrOAc与水之间。将水层用iPrOAc(2次)萃取。合并的有机物经干燥(Na_2SO_4), 过滤且浓缩。粗产物通过手性SFC来纯化, 得到呈白色固体状的5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(3-氟苯基)-4-(((1R,2R)-2-(吡咯烷-1-基)环己基)氨基)苯磺酰胺(第一峰, 57mg, 23.9%)和5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(3-氟苯基)-4-(((1S,2S)-2-(吡咯烷-1-基)环己基)氨基)苯磺酰胺(第二峰, 81mg, 34.3%)。对各对映异构体任意指定绝对构型。LCMS (ESI) m/z : 621.2 $[M+H]^+$ 。

[1183] 步骤3



[1185] 5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-(((1R,2R)-2-(吡咯烷-1-基)环己基)氨基)苯磺酰胺

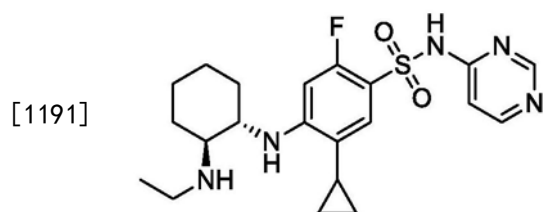
[1186] 根据实施例1步骤3中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(3-氟苯基)-4-(((1R,2R)-2-(吡咯烷-1-基)环己基)氨基)苯磺酰胺替换((1S,2S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-N-(噻唑-2-基)氨基磺酰基)-5-氟苯基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯, 获得呈白色固体状的5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-(((1R,2R)-2-(吡咯烷-1-基)环己基)氨基)苯磺酰胺。实施例98: LCMS (ESI) m/z : 471.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.52 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.86 (q, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J=7.9, 2.0$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J=8.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.50-6.33 (m, 1H), 3.97-3.77 (m, 1H), 3.62 (t, $J=11.1$ Hz, 1H), 3.12-2.94 (m, 1H), 2.10 (s, 6H), 1.91-1.73 (m, 6H), 1.68-1.55 (m, 1H), 1.49-1.12 (m, 5H)。



[1188] 5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-(((1S,2S)-2-(吡咯烷-1-基)环己基)氨基)苯磺酰胺

[1189] 根据实施例1步骤3中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(3-氟苯基)-4-(((1S,2S)-2-(吡咯烷-1-基)环己基)氨基)苯磺酰胺替换((1S,2S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-N-(噻唑-2-基)氨基磺酰基)-5-氟苯基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯,获得呈白色固体状的5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-(((1S,2S)-2-(吡咯烷-1-基)环己基)氨基)苯磺酰胺。实施例99:LCMS (ESI) m/z : 471.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.52 (s, 1H), 7.86 (q, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J=8.0, 2.1$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J=8.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.95-3.79 (m, 1H), 3.70-3.56 (m, 1H), 3.16-2.94 (m, 1H), 1.94-1.77 (m, 7H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.51-1.15 (m, 4H)。

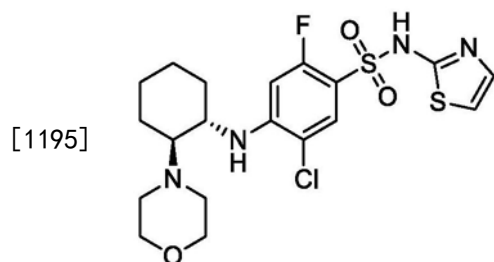
[1190] 实施例100



[1192] 5-环丙基-4-(((1S,2S)-2-(乙基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[1193] 根据实施例29中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-环丙基-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺和碘乙烷替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和碘甲烷,获得呈白色固体状的标题化合物。LCMS (ESI) m/z : 434.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (s, 1H), 7.94 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.23-3.20 (m, 1H), 3.06-2.85 (m, 2H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.67-1.55 (m, 2H), 1.45-1.32 (m, 2H), 1.30-1.21 (m, 2H), 1.15 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.94-0.78 (m, 2H), 0.59-0.45 (m, 1H), 0.37-0.23 (m, 1H)。

[1194] 实施例101

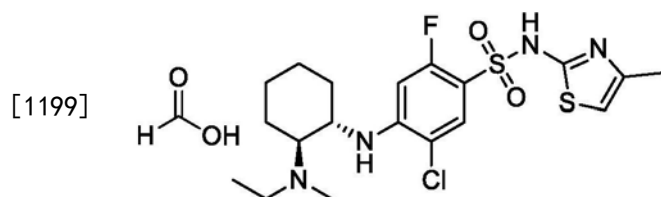


[1196] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-吗啉基环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1197] 根据实施例70中所述的程序且必要时进行非关键变化以用吗啉替换哌啶,获得呈白色固体状的5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-吗啉基环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 475.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.60 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.45-3.40 (m,

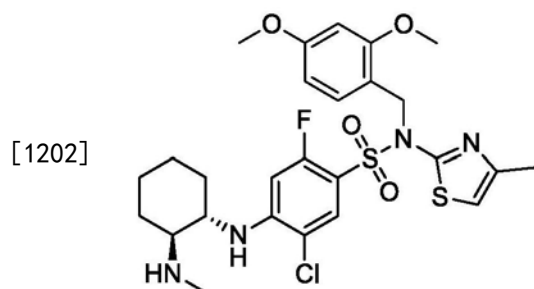
4H), 3.28-3.27 (m, 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.45-2.27 (m, 4H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.28-1.09 (m, 3H)。

[1198] 实施例102



[1200] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-(乙基(甲基)氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(4-甲基噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

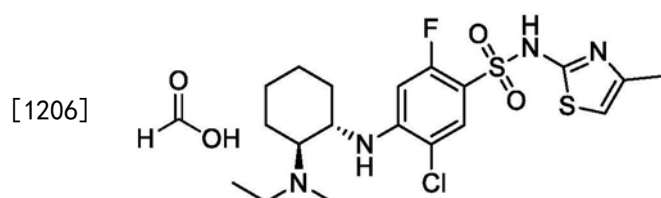
[1201] 步骤1



[1203] 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(4-甲基噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1204] 根据实施例29中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(4-甲基噻唑-2-基)苯磺酰胺替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,获得呈白色固体状的5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(4-甲基噻唑-2-基)苯磺酰胺。

[1205] 步骤2

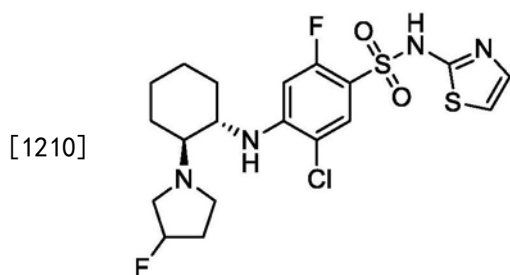


[1207] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-(乙基(甲基)氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(4-甲基噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[1208] 根据实施例58中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(4-甲基噻唑-2-基)苯磺酰胺和乙醛替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和N-甲基-N-(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯,获得呈白色固体状的5-氯-4-(((1S,2S)-2-(乙基(甲基)氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(4-甲基噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐。LCMS (ESI) m/z: 461.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (s, 1H), 7.58 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.72 (d, J=13.2Hz, 1H), 6.35 (d, J=0.8Hz, 1H), 5.92 (d, J=3.6Hz, 1H), 3.28-3.27 (m, 1H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.45-2.41 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (s, 3H),

1.87-1.72 (m, 2H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.43-1.33 (m, 1H), 1.29-1.08 (m, 4H), 0.96 (t, J=7.2Hz, 3H)。

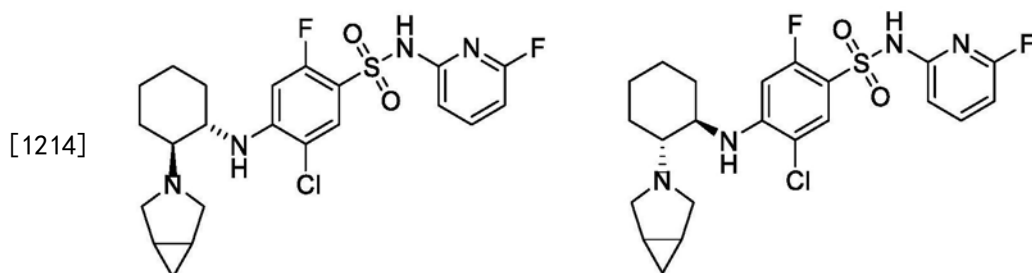
[1209] 实施例104



[1211] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(3-氟吡咯烷-1-基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1212] 根据实施例70中所述的程序且必要时进行非关键变化以用3-氟吡咯烷替换吡啶，获得呈白色固体状的5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(3-氟吡咯烷-1-基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z: 477.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.57 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.24 (d, J=4.0Hz, 1H), 6.79 (d, J=4.0Hz, 1H), 6.72 (d, J=12.8Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.24-4.92 (m, 1H), 3.28-3.27 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.82-2.68 (m, 4H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.80-1.40 (m, 4H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.45-1.35 (m, 1H), 1.31-1.14 (m, 3H)。

[1213] 实施例105和实施例106

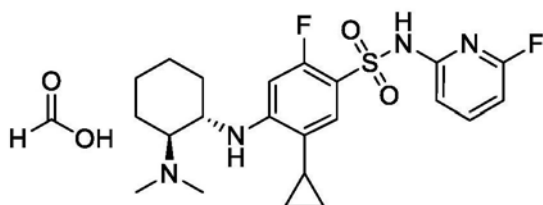


[1215] 4-(((1S,2S)-2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺和4-(((1R,2R)-2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺

[1216] 根据实施例98和实施例99中所述的程序且必要时进行非关键变化以用3-氮杂双环[3.1.0]己烷替换吡咯烷，获得呈白色固体状的标题化合物。对各对映异构体任意指定立体化学。实施例105: LCMS (ESI) m/z: 483.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.40 (s, 1H), 7.83 (q, J=8.2Hz, 1H), 7.73 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.88 (dd, J=7.9, 2.1Hz, 1H), 6.78-6.63 (m, 2H), 5.86 (d, J=5.3Hz, 1H), 3.28-3.05 (m, 1H), 2.89-2.62 (m, 3H), 2.42-2.29 (m, 1H), 1.88-1.66 (m, 1H), 1.67-1.53 (m, 1H), 1.51-0.99 (m, 6H), 0.37 (q, J=3.8Hz, 1H), 0.24-0.10 (m, 1H)。实施例106: LCMS (ESI) m/z: 483.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.40 (s, 1H), 7.83 (q, J=8.2Hz, 1H), 7.73 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.88 (dd, J=7.9, 2.1Hz, 1H), 6.78-6.63 (m, 2H), 5.86 (d, J=5.3Hz, 1H), 3.28-3.05 (m, 1H), 2.89-2.62 (m, 3H), 2.42-2.29 (m, 1H), 1.88-1.66 (m, 1H), 1.67-1.53 (m, 1H), 1.51-0.99 (m, 6H), 0.37 (q, J=3.8Hz, 1H), 0.24-0.10 (m, 1H)。

[1217] 实施例107

[1218]

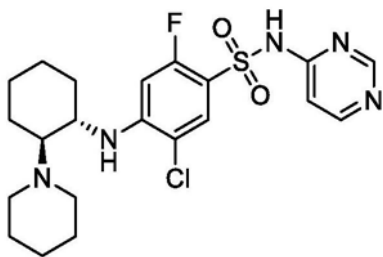


[1219] 5-环丙基-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[1220] 根据实施例15中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-N-(甲氧基甲基)苯磺酰胺替换5-溴-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-[[(1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基]氨基]-2-氟-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺,获得呈白色固体状的5-环丙基-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺甲酸盐。LCMS (ESI) m/z : 451.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.80-7.72 (m, 1H), 7.42 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.63-6.59 (m, 1H), 6.47 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.25-3.14 (m, 1H), 2.69-2.57 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.88-1.73 (m, 2H), 1.67-1.50 (m, 2H), 1.45-1.31 (m, 1H), 1.27-1.06 (m, 3H), 0.95-0.86 (m, 2H), 0.65-0.56 (m, 1H), 0.32-0.23 (m, 1H)。

[1221] 实施例108

[1222]

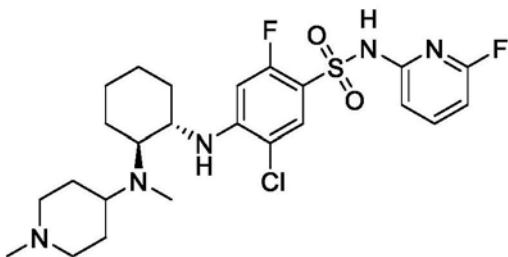


[1223] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(哌啶-1-基)环己基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

[1224] 根据实施例70中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,获得呈白色固体状的5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(哌啶-1-基)环己基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 468.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.71 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.38-3.35 (m, 1H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.47-2.44 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.52-1.14 (m, 10H)。

[1225] 实施例109

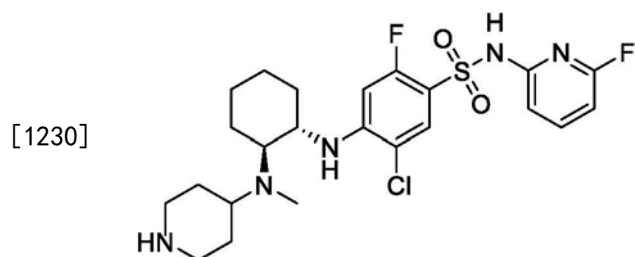
[1226]



[1227] 5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-(((1S,2S)-2-(甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基)环己基)氨基)苯磺酰胺

[1228] 根据实施例55中所述的程序且必要时进行非关键变化以用1-甲基哌啶-4-酮替换3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯,获得呈白色固体状的5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-(((1S,2S)-2-(甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基)环己基)氨基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 528.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.76-7.54 (m, 2H), 6.71 (dd, $J=8.0, 2.3$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 2.99-2.80 (m, 2H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.35-2.31 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.25-2.09 (m, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.81-1.67 (m, 3H), 1.66-1.12 (m, 7H)。

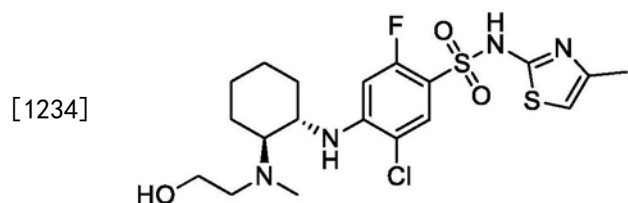
[1229] 实施例110



[1231] 5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-(((1S,2S)-2-(甲基(哌啶-4-基)氨基)环己基)氨基)苯磺酰胺

[1232] 根据实施例55中所述的程序且必要时进行非关键变化以用4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯替换3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯,获得呈白色固体状的5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-(((1S,2S)-2-(甲基(哌啶-4-基)氨基)环己基)氨基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 528.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.61 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.39 (q, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.61-6.46 (m, 2H), 6.09 (dd, $J=7.8, 3.0$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 3.25-3.13 (m, 3H), 2.91-2.74 (m, 2H), 2.74-2.58 (m, 2H), 2.24-2.13 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.79-1.53 (m, 6H), 1.46-1.05 (m, 4H)。

[1233] 实施例111

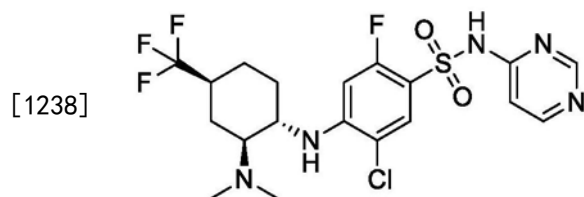


[1235] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-N-(4-甲基噻唑-2-基)苯磺酰胺

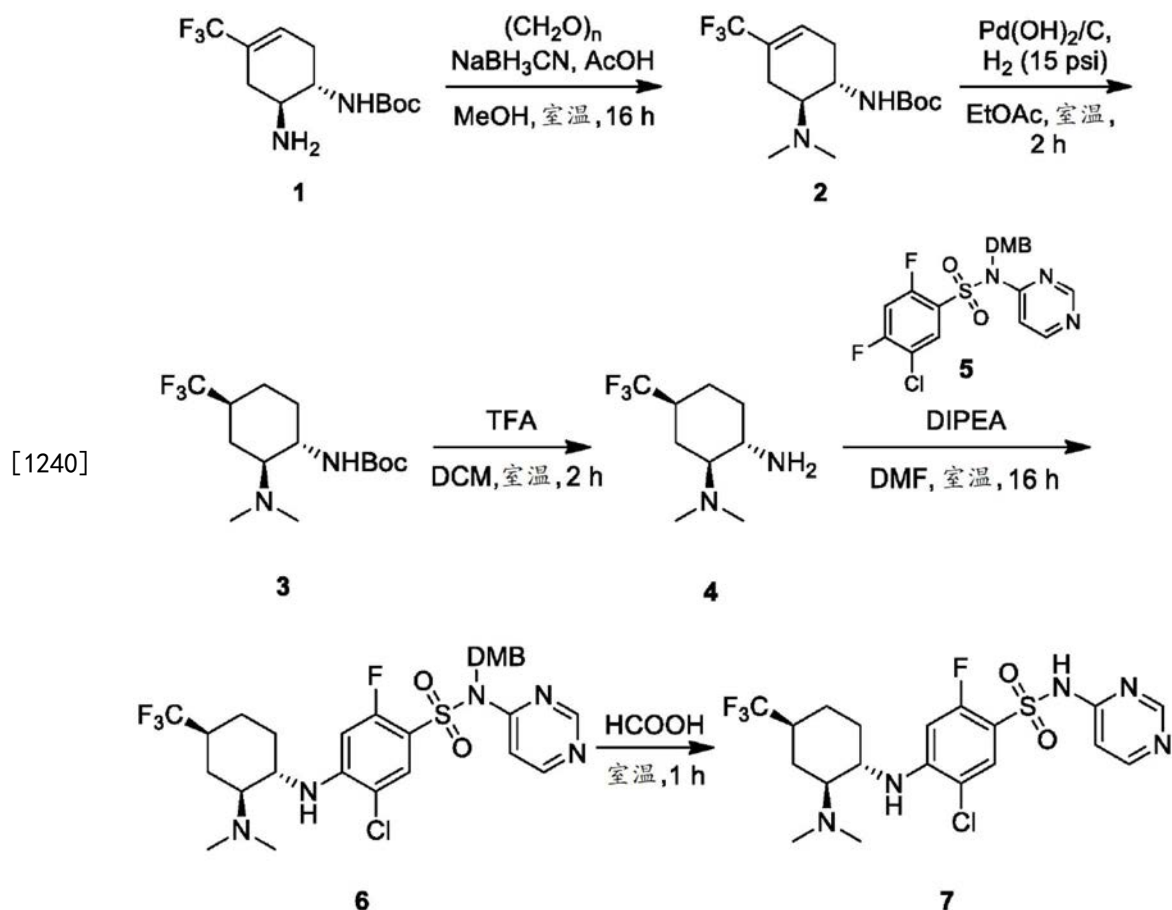
[1236] 根据实施例29中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氟-N-(4-甲基噻唑-2-基)苯磺酰胺和2-溴乙醇替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和碘丙烷,获得呈白色固体状的5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-N-(4-甲基噻唑-2-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 477.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.57 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.96 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.28-3.19 (m, 3H), 2.59-2.54 (m, 2H), 2.45-2.37 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.83-1.74 (m, 2H),

1.64-1.56 (m, 1H), 1.41-1.34 (m, 1H), 1.28-1.21 (m, 2H), 1.17-1.05 (m, 1H)。

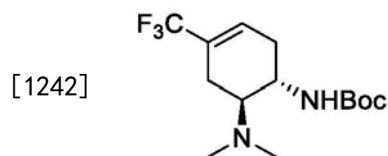
[1237] 实施例112



[1239] 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺



[1241] 步骤1

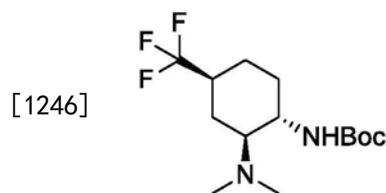


[1243] ((1S,6S)-6-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1244] 向((1S,6S)-6-氨基-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(500mg, 1.78mmol)于MeOH(10mL)中的溶液添加AcOH(0.2mL, 3.57mmol)和多聚甲醛(268mg, 8.92mmol)。将混合物在室温下搅拌10分钟且添加氰基硼氢化钠(560mg, 8.92mmol)。将混合物在室温下再搅拌16小时。将反应用饱和NaHCO₃水溶液(10mL)淬灭且用DCM(20mL×3)萃取。合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩。粗残余物通过硅胶色谱法(溶剂梯

度：石油醚中的0-100%EtOAc (0.5%TEA)) 来纯化，得到呈淡黄色固体状的标题化合物 (230mg, 42%)。

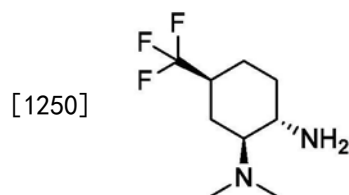
[1245] 步骤2



[1247] ((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

[1248] 向((1S,6S)-6-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (230mg, 0.75mmol) 于EtOAc (20mL) 中的溶液添加Pd(OH)₂ (20%, 524mg, 0.75mmol)。将混合物在氢气氛围 (15psi) 下在室温下搅拌2小时。将混合物过滤且真空浓缩。粗残余物通过制备型-TLC (石油醚/EtOAc=3:1) 来纯化，得到呈无色油状的标题化合物 (200mg, 86%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.31 (s, 1H), 4.28-3.14 (m, 1H), 2.69-2.56 (m, 1H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.49-1.40 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.40-1.34 (m, 1H), 1.29-1.22 (m, 1H), 1.18-1.06 (m, 1H)。

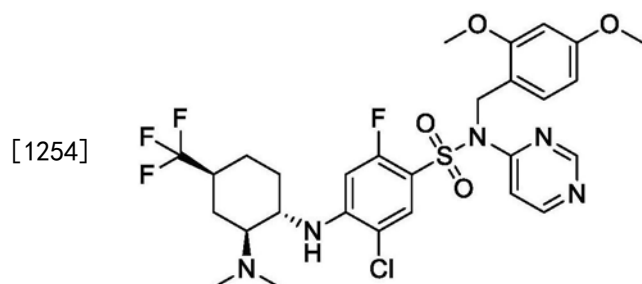
[1249] 步骤3



[1251] (1S,2S,5S)-N¹,N¹-二甲基-5-(三氟甲基)环己烷-1,2-二胺

[1252] 向((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基甲酸叔丁酯 (100mg, 0.32mmol) 于DCM (1mL) 中的溶液添加三氟乙酸 (0.48mL, 6.44mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时且真空浓缩，得到呈淡黄色油状的标题化合物 (67mg, 粗制物)，其无需进一步纯化。

[1253] 步骤4

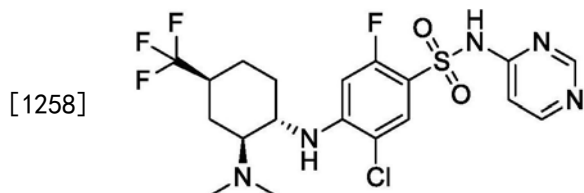


[1255] 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[1256] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺 (436mg, 0.96mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (0.53mL, 3.19mmol) 于DMF (5mL) 中的溶液添加(1S,2S,5S)-N¹,N¹-二甲基-5-(三氟甲基)环己烷-1,2-二胺 (67mg, 0.32mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时且真空浓缩。粗残余物通过硅胶色谱法 (溶剂梯度：石油醚中的0-10%-25%EtOAc (1%TEA)) 来纯化，得到呈淡黄色固体状的标题化合物 (120mg, 58%)。LCMS (ESI) m/z: 646.3

[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H), 8.45 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.31 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.44-6.36 (m, 2H), 6.25 (d, J=12.4Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.30-2.10 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.52-1.41 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 1H), 1.25-1.16 (m, 1H)。

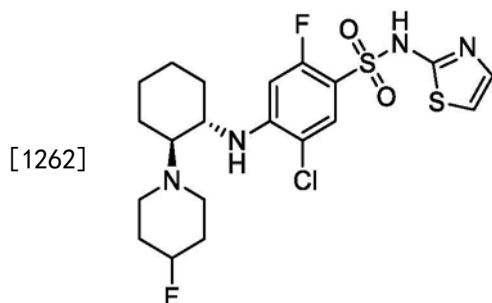
[1257] 步骤5



[1259] 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[1260] 将5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺 (120mg, 0.19mmol) 和甲酸 (5.0mL) 的混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物真空浓缩。粗残余物通过反相色谱法 (乙腈5-35%/含0.225%甲酸的水) 来纯化, 得到呈白色固体状的标题化合物 (50mg, 54%)。LCMS (ESI) m/z: 496.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.20 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.68 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.92-6.76 (m, 2H), 5.95 (d, J=6.4Hz, 1H), 3.67-3.53 (m, 1H), 3.15-3.00 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.15-2.02 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.59-1.45 (m, 1H), 1.43-1.20 (m, 2H)。

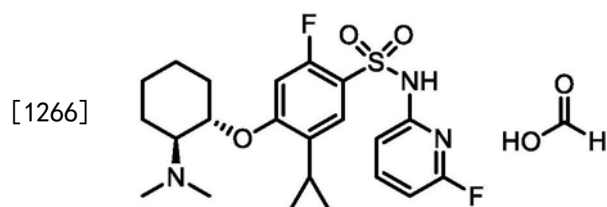
[1261] 实施例113



[1263] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(4-氟哌啶-1-基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1264] 根据实施例70中所述的程序且必要时进行非关键变化以用4-氟哌啶替换哌啶, 获得呈白色固体状的5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(4-氟哌啶-1-基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z: 490.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.56 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.77-6.57 (m, 2H), 5.87 (d, J=3.2Hz, 1H), 4.61-4.47 (m, 1H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.67-2.50 (m, 3H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 3H), 1.50-1.41 (m, 1H), 1.39-1.27 (m, 1H), 1.20-1.10 (m, 3H)。

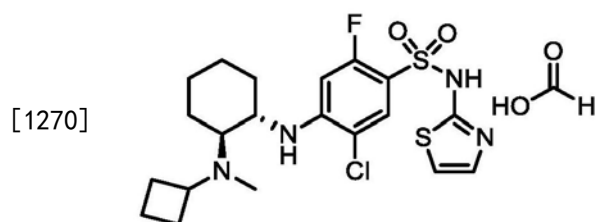
[1265] 实施例114



[1267] 5-环丙基-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氧基)-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[1268] 根据实施例66中所述的程序且必要时进行非关键变化以用N-(2,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)-5-(环丙基)苯磺酰胺和(1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己醇替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和3-(((1S,2S)-2-羟基环己基)(甲基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯,获得呈白色固体状的标题化合物。LCMS (ESI) m/z : 452.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.94-10.89 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.30 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 6.80-6.70 (m, 1H), 6.62-6.46 (m, 1H), 4.70-4.48 (m, 1H), 2.38-2.19 (m, 7H), 2.18-1.94 (m, 2H), 1.89-1.74 (m, 1H), 1.73-1.52 (m, 2H), 1.45-1.14 (m, 4H), 1.00-0.80 (m, 2H), 0.71-0.51 (m, 2H)。

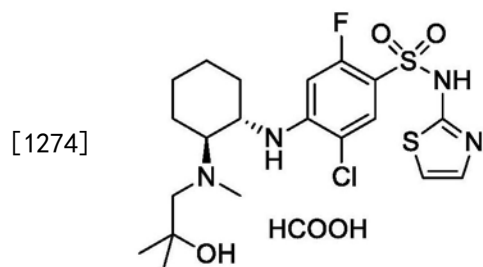
[1269] 实施例115



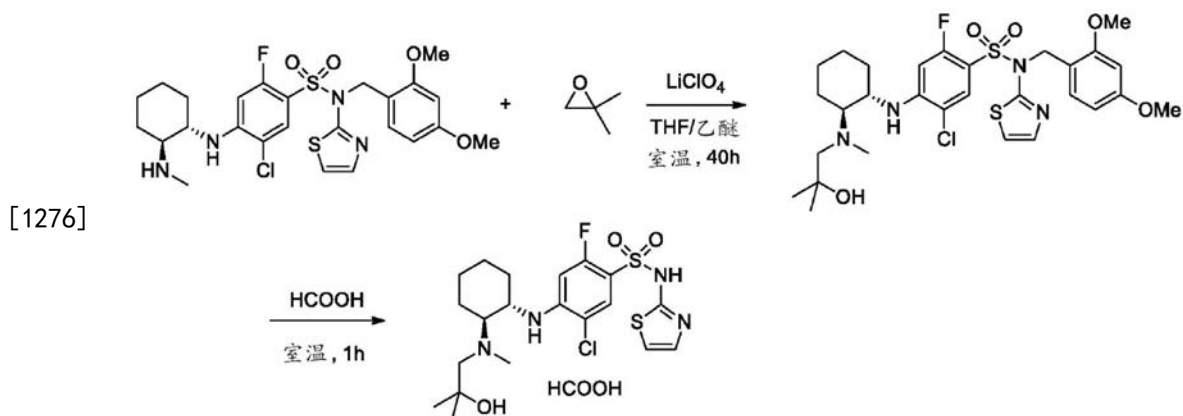
[1271] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-(环丁基(甲基)氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[1272] 根据实施例18中所述的程序且必要时进行非关键变化以用环丁酮替换乙醛,获得呈白色固体状的标题化合物。LCMS (ESI) m/z : 473.0, 474.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, dmsO) δ 12.89-12.18 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.59 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 3.25-3.09 (m, 2H), 2.17 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 2.00-1.87 (m, 5H), 1.80-1.65 (m, 4H), 1.65-1.48 (m, 4H), 1.44-1.30 (m, 1H), 1.29-1.17 (m, 2H), 1.17-1.05 (m, 1H)。

[1273] 实施例116



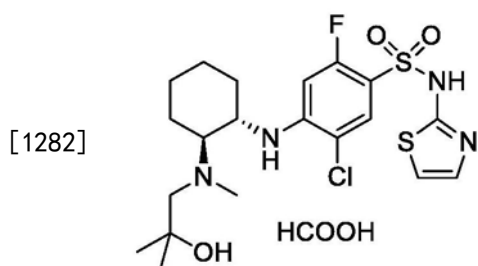
[1275] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((2-羟基-2-甲基丙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐



[1279] 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((2-羟基-2-甲基丙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1280] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(150mg,0.26mmol)和高氯酸锂(280mg,2.64mmol)于THF(1mL)中的混合物添加1,2-环氧基-2-甲基丙烷(28mg,0.40mmol)于Et₂O(0.5mL)中的溶液。在室温下16小时后,添加另一部分1,2-环氧基-2-甲基丙烷(28mg,0.40mmol)且在室温下40小时后,将混合物用EtOAc(50mL)稀释且用H₂O(10mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤且真空浓缩。粗物质通过硅胶快速色谱法(0-100%EtOAc/CH₂Cl₂)来纯化,得到5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((2-羟基-2-甲基丙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(68mg,41%)。LCMS(ESI)m/z:641.1(M+H)⁺。

[1281] 步骤2

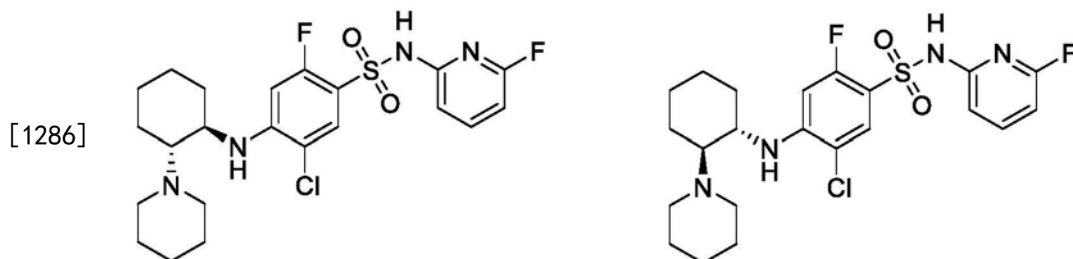


[1283] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((2-羟基-2-甲基丙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[1284] 将5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((2-羟基-2-甲基丙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(68mg,0.11mmol)用95%甲酸(2mL)处理,声波处理1分钟且在室温下搅拌1小时。真空蒸发挥发物且残余物通过C18反相快速色谱法(0-40%MeCN/10mM NH₄CO₂H水溶液,pH=3.8)来纯化。将适当级分合并且冻干,得到5-氯-

2-氟-4-(((1S,2S)-2-((2-羟基-2-甲基丙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐 (23mg, 39%)。LCMS (ESI) m/z : 490.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 12.74 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.56 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.27-3.15 (m, 1H), 2.62 (t, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.40 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 2.22 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.76 (t, $J=10.5$ Hz, 2H), 1.58 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 1.46-1.11 (m, 4H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。

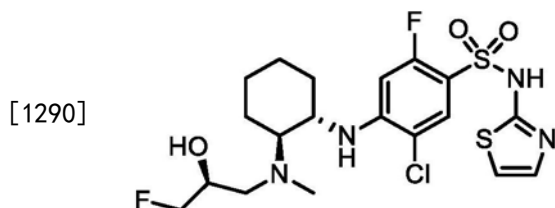
[1285] 实施例117和实施例123



[1287] 5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-(((1R,2R)-2-(哌啶-1-基)环己基)氨基)苯磺酰胺和5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-(((1S,2S)-2-(哌啶-1-基)环己基)氨基)苯磺酰胺

[1288] 根据实施例98和实施例99中所述的程序且必要时进行非关键变化以用哌啶替换吡咯烷, 获得呈白色固体状的标题化合物。实施例117: LCMS (ESI) m/z : 485.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.37 (s, 1H), 7.80 (q, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J=7.9, 2.2$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.37-2.24 (m, 2H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.88-1.68 (m, 2H), 1.66-1.55 (m, 1H), 1.45-1.09 (m, 10H)。实施例123: LCMS (ESI) m/z : 485.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.37 (s, 1H), 7.81 (q, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J=8.0, 2.1$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J=25.2, 10.6$ Hz, 2H), 6.10 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 3.29-3.18 (m, 1H), 2.40-2.18 (m, 1H), 2.19-2.05 (m, 1H), 1.91-1.67 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 1H), 1.47-1.08 (m, 11H)。

[1289] 实施例118



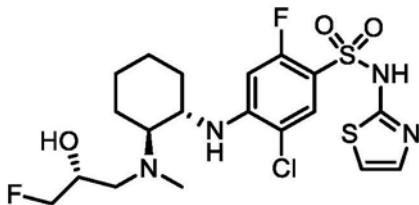
[1291] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(((S)-3-氟-2-羟基丙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1292] 根据实施例116中所述的程序且必要时进行非关键变化以用环氧氟丙烷替换1,2-环氧基-2-甲基丙烷, 获得呈非对映异构体混合物的标题化合物。通过HPLC分离异构体, 得到标题化合物。任意指定醇立构中心的立体化学。LCMS (ESI) m/z : 495.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 12.69 (s, 1H), 7.58 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=$

=4.6Hz, 1H), 6.75 (d, J=13.1Hz, 1H), 5.88 (d, J=5.3Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.41 (ddd, J=26.3, 9.5, 4.2Hz, 1H), 4.29 (ddd, J=26.4, 9.5, 4.3Hz, 1H), 3.87-3.67 (m, 1H), 2.86-2.53 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.08 (d, J=12.5Hz, 1H), 1.77 (dd, J=17.5, 10.9Hz, 2H), 1.59 (d, J=13.0Hz, 1H), 1.46-1.04 (m, 5H)。

[1293] 实施例119

[1294]

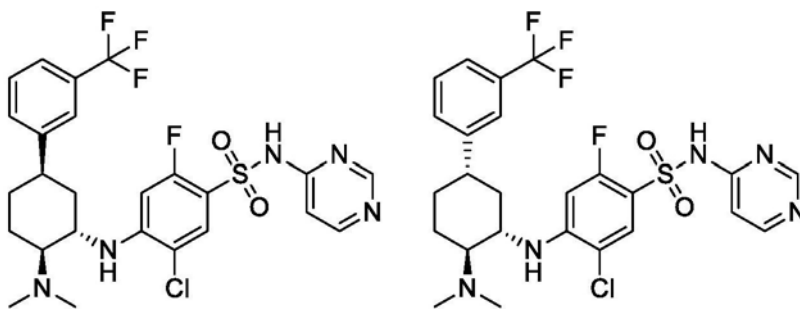


[1295] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((R)-3-氟-2-羟基丙基)(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1296] 根据实施例116中所述的程序且必要时进行非关键变化以用环氧氟丙烷替换1,2-环氧基-2-甲基丙烷,获得呈非对映异构体混合物的标题化合物。通过HPLC分离异构体,得到标题化合物。任意指定醇立构中心的立体化学。LCMS (ESI) m/z : 495.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 12.69 (s, 1H), 7.57 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.22 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.77 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.69 (d, J=13.0Hz, 1H), 5.78 (d, J=4.9Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.30 (ddd, J=48.0, 9.4, 2.7Hz, 1H), 4.09 (ddd, J=48.2, 9.5, 5.5Hz, 1H), 3.65-3.55 (m, 1H), 2.59 (t, J=9.2Hz, 1H), 2.41 (dd, J=12.9, 7.9Hz, 1H), 2.34 (dd, J=10.1, 2.5Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.08 (dd, J=11.5, 5.7Hz, 1H), 1.81 (d, J=9.7Hz, 1H), 1.74 (d, J=9.8Hz, 1H), 1.59 (d, J=12.1Hz, 1H), 1.43-1.05 (m, 5H)。

[1297] 实施例120和实施例121

[1298]

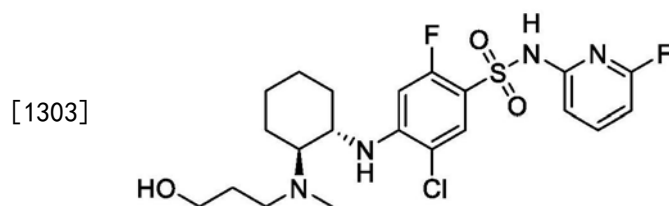


[1299] 5-氯-4-(((1S,2S,5R)-2-(二甲基氨基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻啉-4-基)苯磺酰胺和5-氯-4-(((1S,2S,5S)-2-(二甲基氨基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻啉-4-基)苯磺酰胺

[1300] 根据实施例88中所述的程序且必要时进行非关键变化以用((3S,4S)-3-氨基-3'-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯和5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氟-N-(噻啉-4-基)苯磺酰胺替换(反式)-((3-氨基-3'-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯和5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氟-N-(噻啉-2-基)苯磺酰胺,获得均呈白色固体状的5-氯-4-(((1S,2S,5R)-2-(二甲基氨基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻啉-4-基)苯磺酰胺(HPLC上第一峰)和5-氯-4-(((1S,2S,5S)-2-(二甲基氨基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻啉-4-基)苯磺酰胺(HPLC上第二峰)。

[1301] 实施例120:LCMS (ESI) m/z :572.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.70-7.66 (m, 3H), 7.60-7.58 (m, 2H), 6.72 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.60-3.58 (m, 1H), 3.17-3.16 (m, 1H), 2.73-2.71 (m, 1H), 2.35-2.34 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.81-1.68 (m, 4H)。实施例119:LCMS (ESI) m/z :572.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.54-7.53 (m, 4H), 6.88 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.76-3.73 (m, 1H), 2.95-2.94 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.39-2.28 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 1H), 2.05-2.04 (m, 1H), 2.00-1.98 (m, 1H), 1.58-1.50 (m, 3H)。

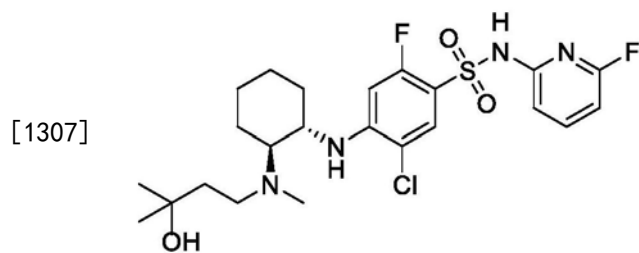
[1302] 实施例122



[1304] 5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-(((1S,2S)-2-((3-羟基丙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)苯磺酰胺

[1305] 根据实施例72中所述的程序且必要时进行非关键变化以用3-碘丙醇替换2-溴乙醇,获得呈白色固体状的5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-(((1S,2S)-2-((3-羟基丙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z :489.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.84-7.74 (m, 1H), 7.72 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 6.69-6.54 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.48-3.33 (m, 4H), 3.29-3.22 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 4H), 1.89-1.69 (m, 2H), 1.67-1.44 (m, 3H), 1.44-1.06 (m, 4H)。

[1306] 实施例124

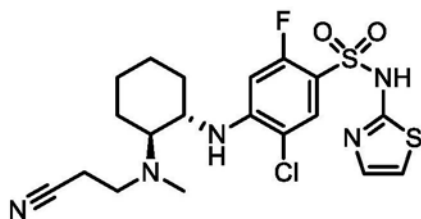


[1308] 5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-(((1S,2S)-2-((3-羟基-3-甲基丁基)(甲基)氨基)环己基)氨基)苯磺酰胺

[1309] 根据实施例72中所述的程序且必要时进行非关键变化以用4-碘-2-甲基丁-2-醇替换2-溴乙醇,获得呈白色固体状的5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-(((1S,2S)-2-((3-羟基-3-甲基丁基)(甲基)氨基)环己基)-氨基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z :517.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.67 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 6.78-6.63 (m, 2H), 6.61-6.39 (m, 3H), 5.90 (s, 1H), 2.74-2.69 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.90-1.69 (m, 2H), 1.67-1.47 (m, 2H), 1.45-1.09 (m, 6H), 0.97 (s, 6H)。

[1310] 实施例125

[1311]

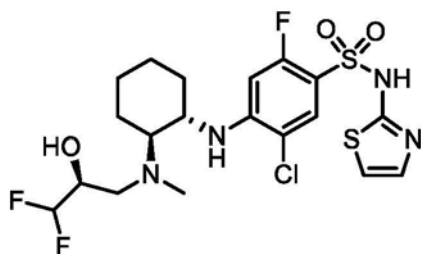


[1312] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-((2-氰基乙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1313] 根据实施例29中所述的程序且必要时进行非关键变化以用丙烯腈替换碘丙烷,获得呈白色固体状的标题化合物。LCMS (ESI) m/z : 471.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 12.61 (s, 1H), 7.55 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 3.32-3.28 (m, 1H), 2.73-2.59 (m, 3H), 2.59-2.51 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.09-2.04 (m, $J=2.9$ Hz, 1H), 1.79-1.67 (m, 2H), 1.58 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 1.40-1.04 (m, 4H)。

[1314] 实施例126

[1315]

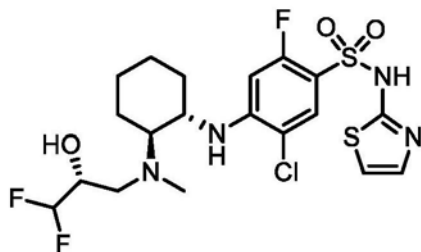


[1316] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-(((S)-3,3-二氟-2-羟基丙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1317] 根据实施例116中所述的程序且必要时进行非关键变化以用2-(二氟甲基)环氧乙烷替换1,2-环氧基-2-甲基丙烷,获得呈非对映异构体混合物的标题化合物。通过HPLC分离异构体,得到标题化合物。任意指定醇立构中心的立体化学。LCMS (ESI) m/z : 513.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 12.52 (br s, 1H), 7.57 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 6.01-5.64 (m, 2H), 3.76-3.61 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.09 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 1.76 (t, $J=11.6$ Hz, 2H), 1.59 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 1.43-1.00 (m, 4H)。2H不可见(在HOD信号下)。

[1318] 实施例127

[1319]

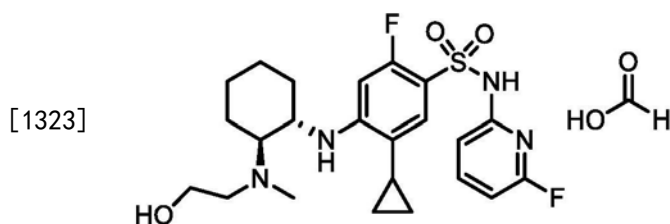


[1320] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-(((R)-3,3-二氟-2-羟基丙基)(甲基)氨基)-环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1321] 根据实施例116中所述的程序且必要时进行非关键变化以用2-(二氟甲基)环氧乙烷替换1,2-环氧基-2-甲基丙烷,获得呈非对映异构体混合物的标题化合物。通过HPLC分离

异构体,得到标题化合物。任意指定醇立构中心的立体化学。LCMS (ESI) m/z : 513.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 12.69 (br s, 1H), 7.57 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 5.75 (td, $J=55.6$, 2.5Hz, 1H), 5.31 (br s, 1H), 3.77-3.64 (m, 1H), 2.63 (td, $J=10.8$, 2.9Hz, 1H), 2.55 (dd, $J=13.1$, 6.5Hz, 1H), 2.45 (dd, $J=13.0$, 6.8Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.07 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 1.80 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 1.74 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 1.59 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 1.40-1.29 (m, 1H), 1.28-1.19 (m, 2H), 1.18-1.06 (m, 1H)。1H在HOD信号下。

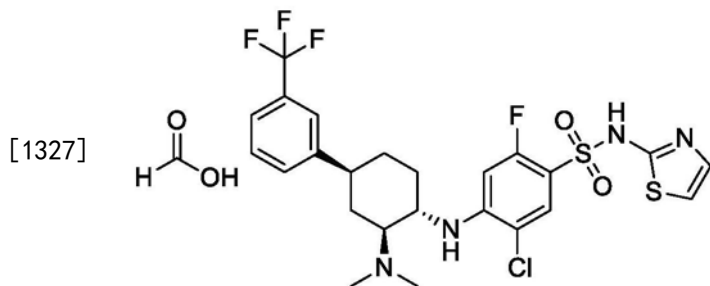
[1322] 实施例128



[1324] 5-环丙基-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-(((1S,2S)-2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)苯磺酰胺甲酸盐

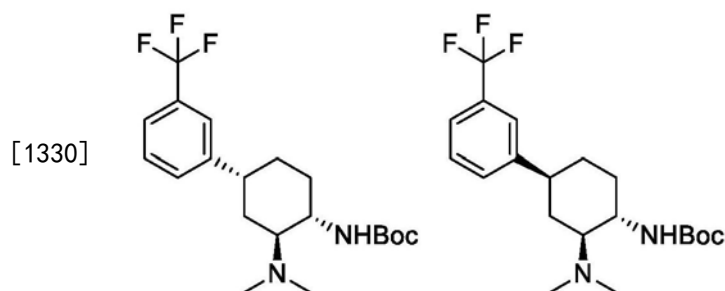
[1325] 根据实施例72中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-(环丙基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺,获得呈白色固体状的标题化合物。LCMS (ESI) m/z : 481.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 11.27 (br. s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97-7.61 (m, 1H), 7.40 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.70-6.57 (m, 1H), 6.43 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.46-4.27 (m, 1H), 3.48-3.39 (m, 3H), 3.22-3.10 (m, 1H), 2.19 (dd, $J=21.2$, 11.1Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.87-1.71 (m, 2H), 1.67-1.48 (m, 3H), 1.47-1.15 (m, 4H), 1.08 (dd, $J=23.3$, 10.3Hz, 1H), 0.99-0.82 (m, 2H), 0.67-0.52 (m, 1H), 0.38-0.23 (m, 1H)。

[1326] 实施例129



[1328] 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

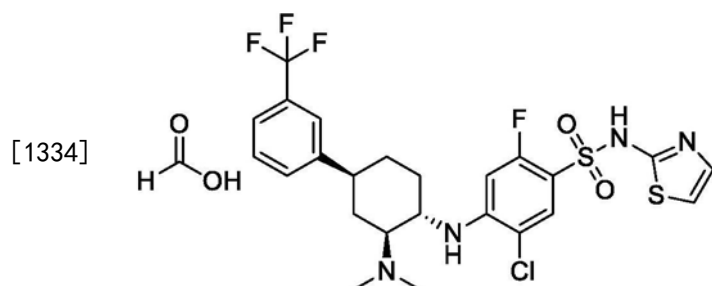
[1329] 步骤1



[1331] ((1S,2S,4R)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基甲酸叔丁酯和((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

[1332] 根据实施例112中所述的程序且必要时进行非关键变化以用((3S,4S)-3-氨基-3'-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯替换((1S,6S)-6-氨基-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯,获得呈淡黄色固体状的((1S,2S,4R)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(20mg,TLC上极性较小)和呈淡黄色固体状的((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(80mg,TLC上极性较大)。TLC上极性较小:¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ7.50-7.27(m,4H),5.56-5.45(m,1H),3.43-3.41(m,1H),2.72-2.64(m,2H),2.58-2.57(m,1H),2.36(s,3H),2.36(s,3H),2.06-2.01(m,1H),1.93-1.89(m,1H),1.47(s,9H)。TLC上极性较大:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.62-7.58(m,2H),7.54-7.48(m,2H),6.39-6.35(m,1H),3.40-3.37(m,1H),2.67-2.63(m,1H),2.19(s,3H),2.19(s,3H),2.03-2.01(m,1H),1.85-1.81(m,1H),1.68-1.63(m,1H),1.53-1.42(m,2H),1.38(s,9H)。

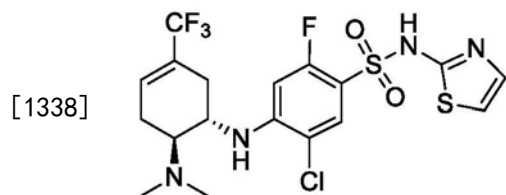
[1333] 步骤2



[1335] 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[1336] 根据实施例112中所述的程序且必要时进行非关键变化以用((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基甲酸叔丁酯和5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺替换((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)-氨基甲酸叔丁酯和5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺,获得呈淡黄色固体状的5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐。LCMS(ESI)m/z:577.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.14(s,1H),7.65-7.54(m,5H),7.22(d,J=4.4Hz,1H),6.82(d,J=13.2Hz,1H),6.77(d,J=4.4Hz,1H),5.99(s,1H),3.61-3.57(m,1H),3.08-3.07(m,1H),2.85-2.81(m,1H),2.32(s,3H),2.32(s,3H),2.17-2.13(m,1H),2.05-2.01(m,1H),1.78-1.73(m,2H),1.64-1.56(m,1H),1.39-1.37(m,1H)。

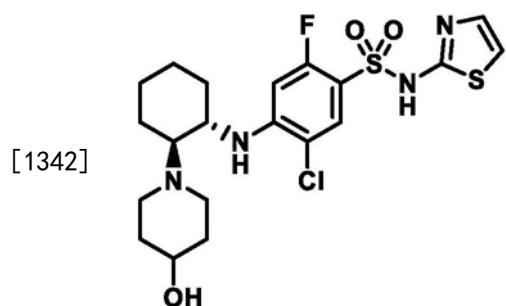
[1337] 实施例130



[1339] 5-氯-4-(((1S,6S)-6-(二甲基氨基)-3-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1340] 根据实施例48中所述的程序且必要时进行非关键变化以用((1S,6S)-6-氨基-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯替换((1R,6R)-6-氨基-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯,获得呈白色固体状的4-(((1S,6S)-6-氨基-3-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 499.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.58 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.09 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.88-3.77 (m, 1H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.31-2.27 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.17-2.06 (m, 1H)。

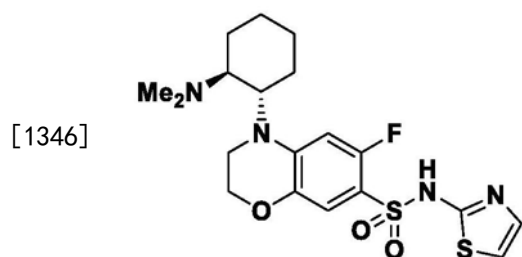
[1341] 实施例131



[1343] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(4-羟基哌啶-1-基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1344] 根据实施例70中所述的程序且必要时进行非关键变化以用4-羟基哌啶替换哌啶,获得呈白色固体状的标题化合物。LCMS (ESI) m/z : 489.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.66 (s, 1H), 7.60 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 6.03 (dd, $J=3.7, 1.7$ Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.42-3.21 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 3H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.23-2.05 (m, 2H), 1.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.62 (d, $J=13.2$ Hz, 3H), 1.37 (t, $J=10.5$ Hz, 2H), 1.27-1.07 (m, 4H)。

[1345] 实施例132

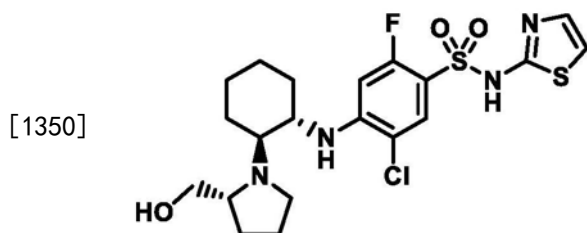


[1347] 4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)-6-氟-N-(噻唑-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并

[b] [1,4]噻唑-7-磺酰胺

[1348] 根据实施例54中所述的程序且必要时进行非关键变化以用2-(4-溴-2,5-二氟苯氧基)乙酸替换2-(4-溴-2-氯苯氧基)乙酸叔丁酯,获得呈白色固体状的标题化合物。LCMS (ESI) m/z : 441.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 (s, 1H), 7.26 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.42-4.33 (m, 1H), 4.22-4.13 (m, 1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.56 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 3.27-3.18 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.10 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 1.82 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 1.68 (t, $J=12.0$ Hz, 2H), 1.61-1.35 (m, 3H), 1.32-1.18 (m, 1H)。

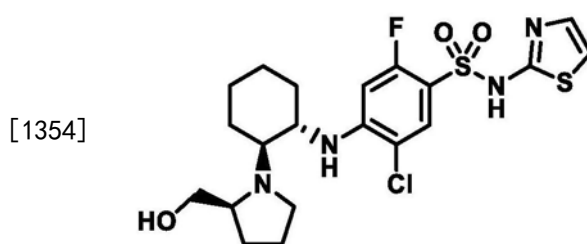
[1349] 实施例133



[1351] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((R)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1352] 根据实施例70中所述的程序且必要时进行非关键变化以用(R)-吡咯烷-2-基甲醇替换哌啶,获得标题化合物。LCMS (ESI) m/z : 489.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.63 (s, 1H), 7.57 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 6.07-6.00 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.40 (dd, $J=10.3, 5.3$ Hz, 1H), 3.32-3.18 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.93-2.85 (m, 2H), 2.58 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.16 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 1.84-1.30 (m, 6H), 1.31-1.05 (m, 2H)。

[1353] 实施例134

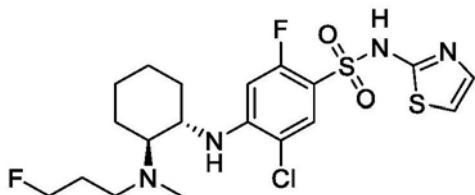


[1355] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1356] 根据实施例70中所述的程序且必要时进行非关键变化以用(S)-吡咯烷-2-基甲醇替换哌啶,获得标题化合物。LCMS (ESI) m/z : 489.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.59 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.80-6.67 (m, 2H), 5.92 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.13 (s, 1H), 3.07-2.91 (m, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.06 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 1.83 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 1.75 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 1.65-1.50 (m, 5H), 1.47-1.29 (m, 2H), 1.25 (ddd, $J=12.6, 9.5, 2.7$ Hz, 1H), 1.13 (dt, $J=12.6, 9.2$ Hz, 1H)。

[1357] 实施例135

[1358]

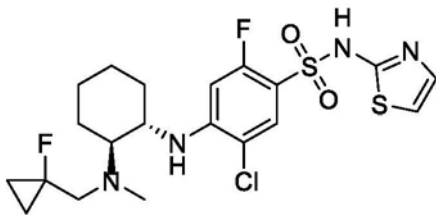


[1359] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((3-氟丙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1360] 根据实施例72中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和1-氟-3-碘丙烷替换5-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-2-氟-N-(6-氟-2-吡啶基)-4-[[(1S,2S)-2-[2-羟基乙基(甲基)氨基]环己基]氨基]苯磺酰胺和2-溴乙醇,获得呈白色固体状的5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((3-氟丙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 479.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.59 (s, 1H), 7.59 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 5.81 (dd, $J=5.1, 1.7$ Hz, 1H), 4.67-4.25 (m, 2H), 2.72-2.58 (m, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H), 2.14-2.09 (m, 5H), 1.88-1.65 (m, 4H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.46-1.07 (m, 4H)。

[1361] 实施例136

[1362]

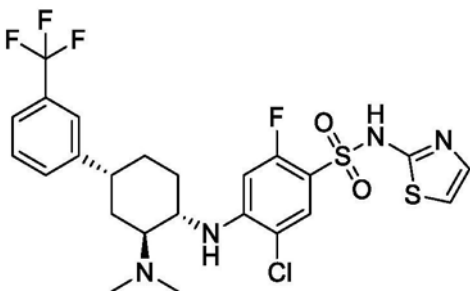


[1363] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(((1-氟环丙基)甲基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1364] 根据实施例18中所述的程序且必要时进行非关键变化以用1-氟环丙烷甲醛替换乙醛,获得呈白色固体状的5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(((1-氟环丙基)甲基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 491.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.76 (s, 1H), 7.59 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 2.96-2.64 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20-2.08 (m, 2H), 1.94-1.71 (m, 2H), 1.69-1.57 (m, 1H), 1.48-1.04 (m, 4H), 1.01-0.81 (m, 2H), 0.75-0.43 (m, 2H)。

[1365] 实施例137

[1366]

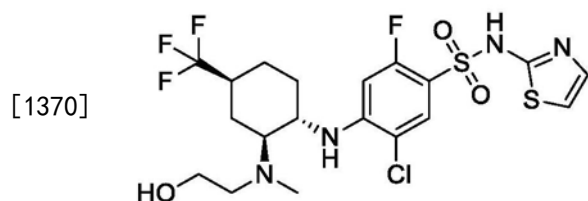


[1367] 5-氯-4-(((1S,2S,4R)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-

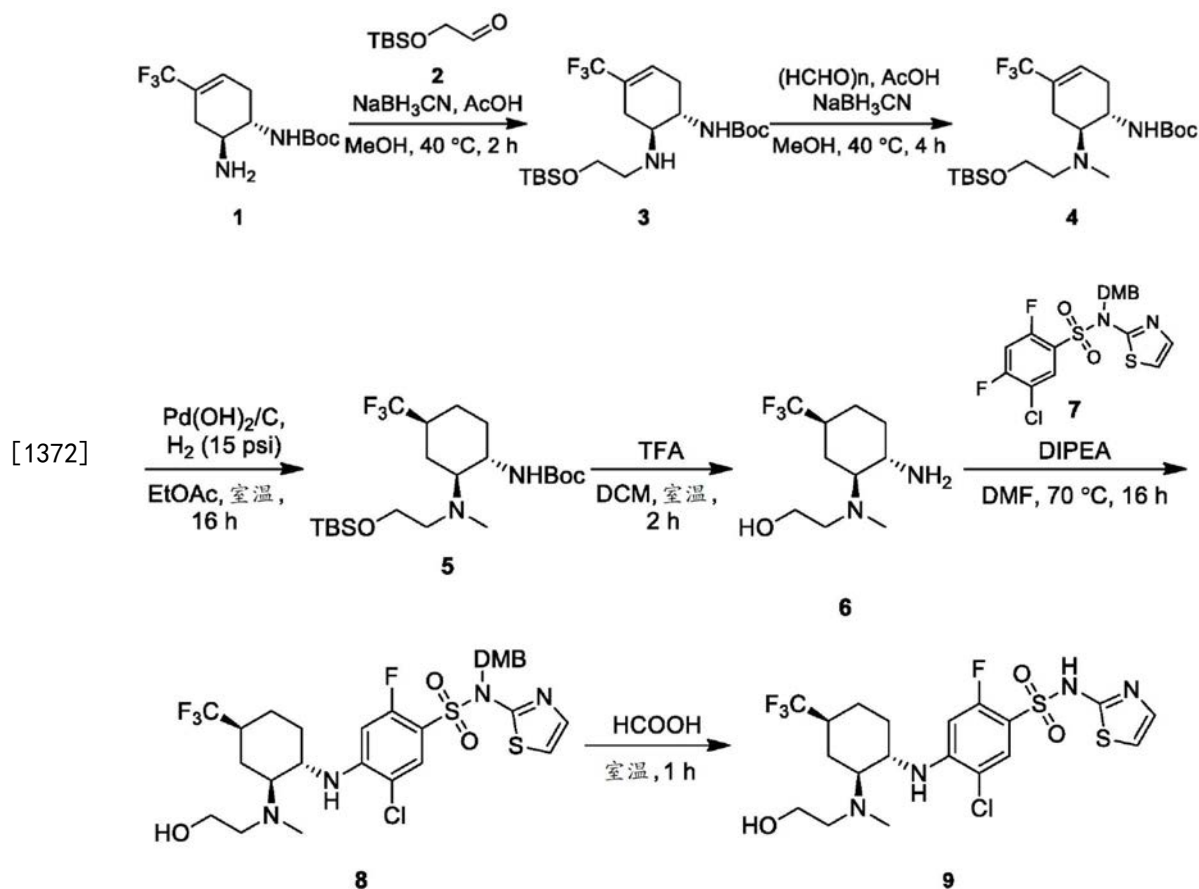
2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1368] 根据实施例129中所述的程序且必要时进行非关键变化以用((1S,2S,4R)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基甲酸叔丁酯替换((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基甲酸叔丁酯,获得呈淡黄色固体状的5-氯-4-(((1S,2S,4R)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 577.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.11 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.42-3.98 (m, 1H), 3.11-2.99 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.11-1.98 (m, 3H), 1.58-1.47 (m, 1H)。

[1369] 实施例138

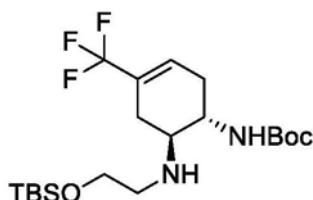


[1371] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S,4S)-2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1373] 步骤1

[1374]

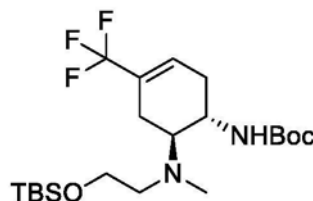


[1375] ((1S,6S)-6-((2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)氨基)-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1376] 向((1S,6S)-6-氨基-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(200mg, 0.71mmol)于MeOH(5mL)中的溶液添加AcOH(0.08mL, 1.43mmol)和(叔丁基二甲基甲硅烷基)乙醛(187mg, 1.07mmol)。将混合物在室温下搅拌10分钟且添加氰基硼氢化钠(135mg, 2.14mmol)。将混合物再加热至40℃,保持2小时。冷却至室温后,反应用饱和NaHCO₃水溶液(50mL)淬灭。将混合物用DCM(50mL×3)萃取。合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩。粗残余物通过硅胶色谱法(溶剂梯度:石油醚中的0-25%EtOAc(0.5%TEA))来纯化,得到呈淡黄色固体状的标题化合物(150mg, 48%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ6.24(s, 1H), 5.08-4.72(m, 1H), 3.78-3.60(m, 3H), 2.99-2.74(m, 3H), 2.71-2.63(m, 1H), 2.62-2.50(m, 1H), 2.12-1.97(m, 2H), 1.46(s, 9H), 0.90(s, 9H), 0.07(s, 6H)。

[1377] 步骤2

[1378]

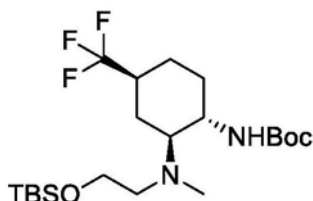


[1379] ((1S,6S)-6-((2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)(甲基)氨基)-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1380] 向((1S,6S)-6-((2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)氨基)-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg, 0.34mmol)于MeOH(5mL)中的溶液添加AcOH(0.04mL, 0.68mmol)和多聚甲醛(51mg, 1.71mmol)。将混合物在室温下搅拌10分钟且添加氰基硼氢化钠(107mg, 1.71mmol)。将混合物再加热至40℃,保持4小时。冷却至室温后,添加TEA(0.2mL)且真空浓缩。添加水(20mL)且用DCM(50mL×3)萃取。合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩。粗残余物通过硅胶色谱法(溶剂梯度:石油醚中的0-5%EtOAc)来纯化,得到呈淡黄色固体状的标题化合物(150mg, 97%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ6.21(s, 1H), 5.68(s, 1H), 3.76-3.63(m, 2H), 3.54-3.37(m, 1H), 3.23-3.09(m, 1H), 2.84-2.73(m, 1H), 2.66-2.52(m, 2H), 2.35-2.15(m, 1H), 2.27(s, 3H), 2.05-1.90(m, 1H), 1.65-1.54(m, 1H), 1.46(s, 9H), 0.90(s, 9H), 0.08(s, 6H)。

[1381] 步骤3

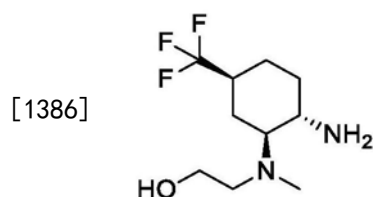
[1382]



[1383] ((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

[1384] 向((1S,6S)-6-((2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)(甲基)氨基)-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.33mmol)于EtOAc(10mL)中的溶液添加Pd(OH)₂(20%,233mg,0.33mmol)。将混合物在氢气氛围(15psi)下在室温下搅拌16小时。将混合物过滤且真空浓缩。粗残余物通过硅胶色谱法(溶剂梯度:石油醚中的0-10%EtOAc)来纯化,得到呈无色油状的标题化合物(60mg,40%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ5.39(s,1H),3.74-3.60(m,2H),3.24-3.12(m,1H),2.70-2.57(m,2H),2.56-2.47(m,1H),2.44-2.35(m,1H),2.24(s,3H),2.11-1.97(m,2H),1.94-1.84(m,1H),1.45(s,9H),1.45-1.40(m,1H),1.38-1.25(m,2H),1.16-1.03(m,1H),0.91(s,9H),0.08(s,6H)。

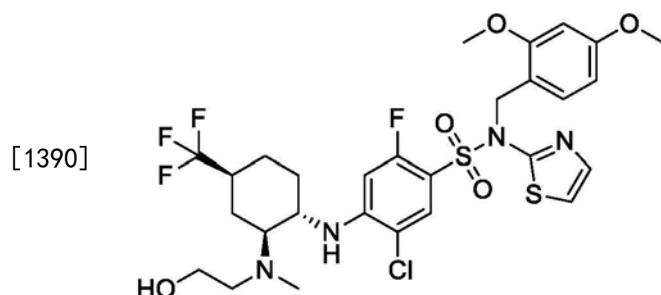
[1385] 步骤4



[1387] 2-(((1S,2S,5S)-2-氨基-5-(三氟甲基)环己基)(甲基)氨基)乙醇

[1388] 向((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(60mg,0.13mmol)于DCM(0.5mL)中的溶液添加三氟乙酸(0.2mL,2.64mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时且真空浓缩,得到呈淡黄色油状的标题化合物(31mg,粗制物),其无需进一步纯化。

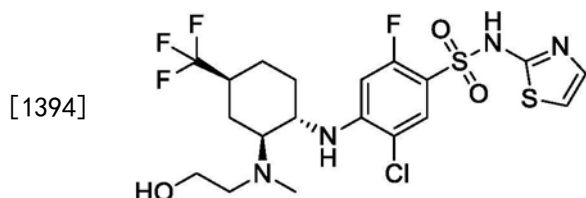
[1389] 步骤5



[1391] 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S,4S)-2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1392] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.18g,0.39mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.21mL,1.29mmol)于DMF(5mL)中的溶液添加2-(((1S,2S,5S)-2-氨基-5-(三氟甲基)环己基)(甲基)氨基)乙醇(31mg,0.13mmol)。将混合物加热至70℃,保持16小时。冷却至室温后,真空浓缩反应物。粗残余物通过硅胶色谱法(溶剂梯度:石油醚中的0-10%-25%EtOAc(1%TEA))来纯化,得到呈淡黄色固体状的标题化合物(100mg,68%)。LCMS(ESI) m/z:681.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.74(d,J=7.2Hz,1H),7.40(d,J=3.6Hz,1H),7.22(d,J=8.0Hz,1H),6.98(d,J=3.6Hz,1H),6.42-6.33(m,2H),6.29(d,J=12.4Hz,1H),5.58(s,1H),5.20(s,2H),3.76(s,3H),3.75(s,3H),3.63(t,J=5.2Hz,2H),3.20-3.10(m,1H),2.72-2.54(m,3H),2.45-2.35(m,1H),2.23(s,3H),2.18-2.10(m,1H),2.06-1.98(m,1H),1.53-1.39(m,2H),1.31-1.18(m,2H)。

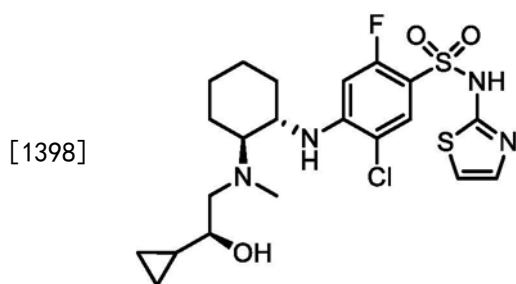
[1393] 步骤6



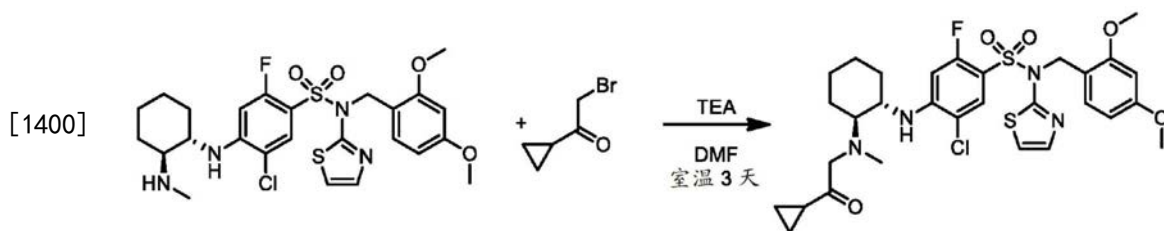
[1395] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S,4S)-2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1396] 将5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S,4S)-2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(100mg,0.09mmol)和甲酸(3.0mL)的混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物真空浓缩。粗残余物通过反相色谱法(乙腈22-52%/含0.225%甲酸的水)来纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(19mg,41%)。LCMS (ESI) m/z : 531.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 7.58 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.86-6.72 (m, 2H), 5.93 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 3.46-3.38 (m, 3H), 2.83 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 2.61-2.53 (m, 2H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.48-1.78 (m, 1H), 1.59-1.44 (m, 1H), 1.40-1.15 (m, 2H)。

[1397] 实施例139



[1399] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-(((S)-2-环丙基-2-羟基乙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺





[1405] 向含5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (250mg, 0.44mmol) 的DMF (2mL) 添加三乙胺 (0.09mL, 0.66mmol), 接着添加2-溴-1-环丙基-乙酮 (72mg, 0.44mmol) 于DMF (1mL) 中的溶液。接着将混合物在室温下搅拌3天。将反应用EtOAc (50mL) 稀释, 用饱和NaHCO₃水溶液 (10mL) 洗涤, 接着用50%NaCl水溶液 (4×10mL) 洗涤, 接着经Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩。粗产物通过硅胶快速色谱法 (0-100%EtOAc/己烷) 来纯化, 得到呈黄色蜡状的5-氯-4-(((1S,2S)-2-(2-环丙基-2-氧代乙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (144mg, 50%产率)。LCMS (ESI) m/z: 651.0 [M+H]⁺。

[1406] 步骤2



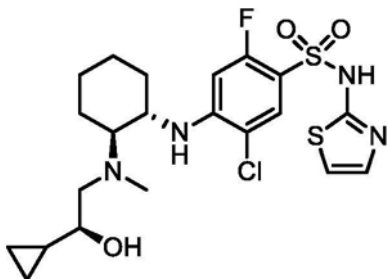
199

2-环丙基-2-羟基乙基)(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1409] 使5-氯-4-(((1S,2S)-2-((2-环丙基-2-氧代乙基)(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(144.mg,0.22mmol)溶于iPrOH(3mL)和THF(0.5mL)的混合物中。将此溶液冷却至0℃且向其中添加硼氢化钠(25mg,0.66mmol)。90分钟后,将混合物从冷却浴移出且添加另一部分硼氢化钠(25mg,0.66mmol)且在室温下搅拌。1小时后,添加另一部分硼氢化钠(75mg,1.98mmol)且搅拌16小时。添加MeOH(5mL)且真空浓缩(重复3次)。将粗残余物用EtOAc(50mL)和饱和NaHCO₃水溶液(15mL)稀释且分离各相。有机萃取物经干燥(Na₂SO₄),过滤且真空浓缩,得到呈醇非对映异构体混合物的呈白色蜡状半固体状的5-氯-4-(((1S,2S)-2-((2-环丙基-2-羟基乙基)(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(111mg,77%)。以上制备的5-氯-4-(((1S,2S)-2-((2-环丙基-2-羟基乙基)(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺醇非对映异构体的混合物(111mg,0.17mmol)使用手性HPLC(ChiralPak IA(250mm×20mm ID,5μm),5:5:90MeOH:DCM:己烷,22分钟)分离,得到5-氯-4-(((1S,2S)-2-((S)-2-环丙基-2-羟基乙基)(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(第一峰,65mg,59%) and 5-氯-4-(((1S,2S)-2-((R)-2-环丙基-2-羟基乙基)(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(第二峰,39mg,35%)。对各异构体任意指定绝对醇构型。LCMS (ESI) m/z:653.1 [M+H]⁺。

[1410] 步骤3

[1411]

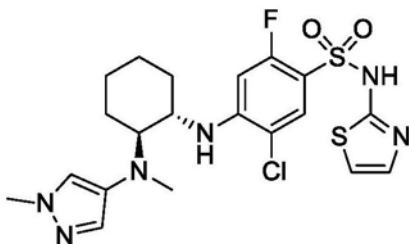


[1412] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-((S)-2-环丙基-2-羟基乙基)(甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

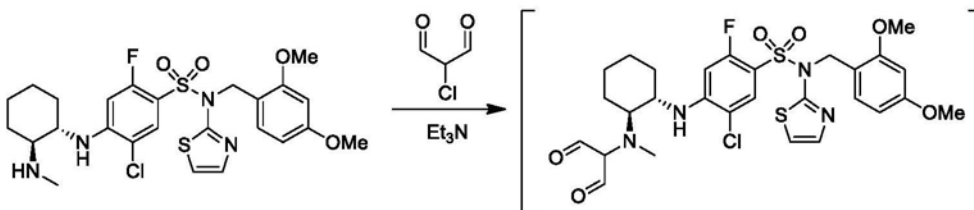
[1413] 根据实施例115中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-4-(((1S,2S)-2-((S)-2-环丙基-2-羟基乙基)(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(65mg,0.10mmol)替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((2-羟基-2-甲基丙基)(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,获得5-氯-4-(((1S,2S)-2-((S)-2-环丙基-2-羟基乙基)(甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(21mg,42%)。LCMS (ESI) m/z:503.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.73-11.82 (m, 1H), 7.56 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.23 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.78 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.72 (d, J=13.0Hz, 1H), 5.96 (d, J=4.0Hz, 1H), 4.69-3.67 (m, 1H), 3.04 (dd, J=11.4, 5.9Hz, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.14 (d, J=23.8Hz, 1H), 2.08 (s, 2H), 1.79 (dd, J=28.7, 10.6Hz, 2H), 1.59 (d, J=12.3Hz, 1H), 1.46-1.04 (m, 4H), 0.77-0.66 (m, 1H), 0.28-0.17 (m, 1H), 0.17-0.02 (m, 3H)。

[1414] 实施例140

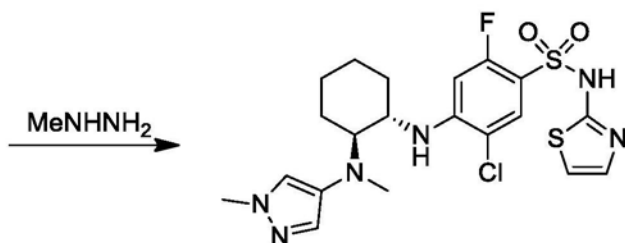
[1415]



[1416] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

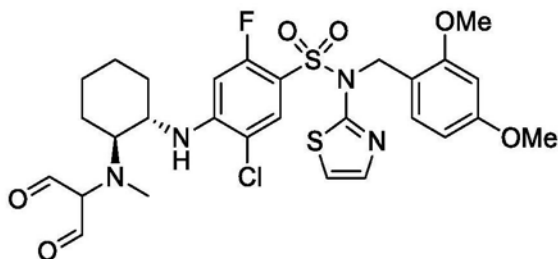


[1417]



[1418] 步骤1

[1419]

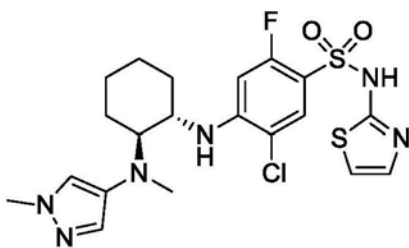


[1420] 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-((1,3-二氧代丙烷-2-基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1421] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(180mg,0.32mmol)和2-氯丙二醛(34mg,0.32mmol)于MeCN(3mL)和DMF(1mL)中的溶液添加三乙胺(48mg,0.066mL,0.47mmol)且将混合物在室温下搅拌隔夜。16小时后,添加另一部分三乙胺(48mg,0.066mL,0.47mmol)且将混合物密封置于65℃油浴。3天后,将5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-((1,3-二氧代丙烷-2-基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺的粗混合物直接原样用于下一步。LCMS (ESI) m/z : 656.9 $[M+NH_4]^+$ 。

[1422] 步骤2

[1423]

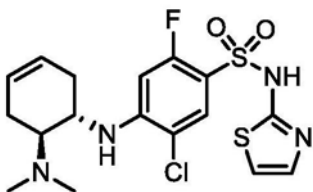


[1424] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

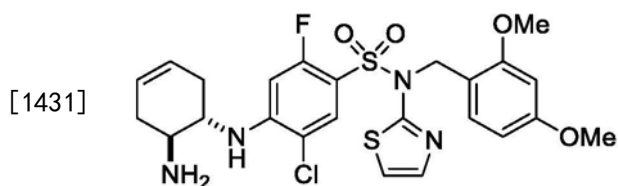
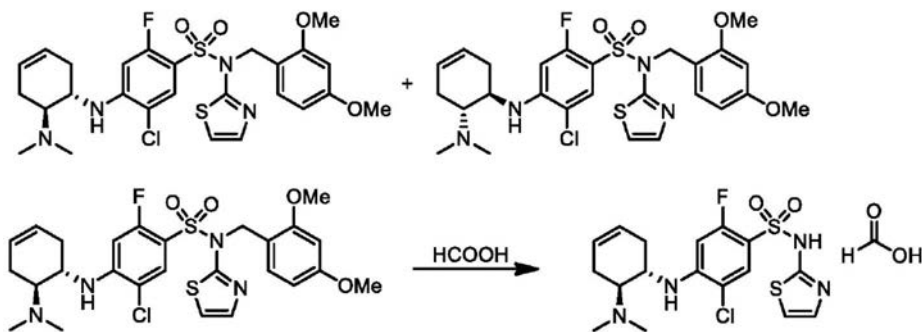
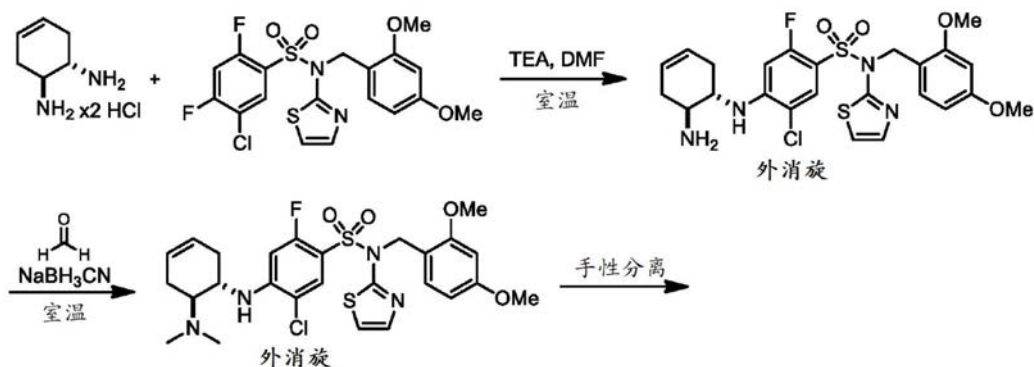
[1425] 将5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-((1,3-二氧代丙烷-2-基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(以上在步骤1中制备的1.33mL粗溶液,65mg,0.10mmol)添加至甲基胍硫酸盐(44mg,0.31mmol)于MeOH(0.5mL)中的溶液。接着向此混合物添加4N HCl的二噁烷溶液(0.05mL,0.20mmol)且将烧瓶密封置于65℃油浴。2小时后,在气流下移除挥发物且粗残余物通过C18反相快速色谱法(0-100% MeCN/10mM NH₄CO₂H水溶液, pH=3.8)来纯化。将适当级分合并且冻干,得到呈棕褐色粉末状的5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(8mg,16%)。LCMS (ESI) m/z: 499.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 12.77 (s, 1H), 7.55 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.20 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.14 (d, J=3.4Hz, 1H), 6.77 (d, J=13.1Hz, 1H), 6.68 (d, J=2.9Hz, 1H), 5.78 (d, J=1.7Hz, 1H), 5.66 (d, J=7.4Hz, 1H), 3.70-3.56 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.01 (td, J=11.8, 3.3Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.97-1.82 (m, 2H), 1.76-1.68 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 2H), 1.26-1.18 (m, 1H)。

[1426] 实施例141

[1427]



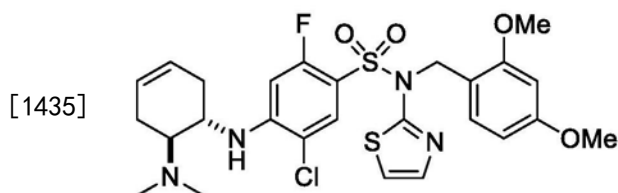
[1428] 5-氯-4-(((1S,6S)-6-(二甲基氨基)环己-3-烯-1-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐



[1432] 外消旋-4-(((1,6-反式)-6-氨基环己-3-烯-1-基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1433] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (2.29g, 4.96mmol) 于DMF (10mL) 中的溶液添加三乙胺 (2.51g, 3.46mL, 24.8mmol), 接着添加外消旋-反式-环己-4-烯-1,2-二胺二盐酸盐 (1.01g, 5.46mmol) 且将混合物在室温下搅拌隔夜。16 小时后, 将混合物用EtOAc (100mL) 稀释, 用饱和NaHCO₃ (水溶液) (25mL) 洗涤, 接着用50%饱和NaCl (水溶液) (4×10mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤且真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法 (0-100% EtOAc/己烷) 来纯化, 得到呈蜡状半固体状的外消旋-4-(((1,6-反式)-6-氨基环己-3-烯-1-基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (1.33g, 48%)。LCMS (ESI) m/z: 553.1 [M+H]⁺。

[1434] 步骤2

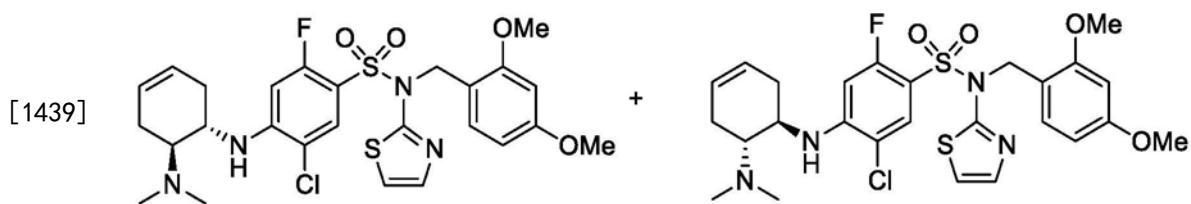


[1436] 外消旋-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1,6-反式)-6-(二甲基氨基)环己-3-烯-1-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1437] 向外消旋-4-(((1,6-反式)-6-氨基环己-3-烯-1-基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基

基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(1.33g, 2.40mmol)于MeOH(20mL)中的溶液添加37%w/w甲醛水溶液(1.95g, 1.79mL, 24.0mmol),接着添加氰基硼氢化钠(446mg, 7.21mmol)且将混合物在室温下搅拌。3天后,添加另一部分37%w/w甲醛水溶液(975mg, 0.90mL, 12.0mmol),接着添加另一部分氰基硼氢化钠(446mg, 7.21mmol)且在室温下继续搅拌。3小时后,真空移除挥发物且将粗残余物分配于EtOAc(50mL)与饱和NaHCO₃(水溶液)(10mL)之间。分离各相且有机萃取物经干燥(Na₂SO₄),过滤且真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法(0-100%EtOAc/CH₂Cl₂)来纯化,得到呈透明蜡状胶状的外消旋-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1,6-反式)-6-(二甲基氨基)环己-3-烯-1-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(971mg, 69%)。LCMS (ESI) m/z: 581.1 [M+H]⁺。

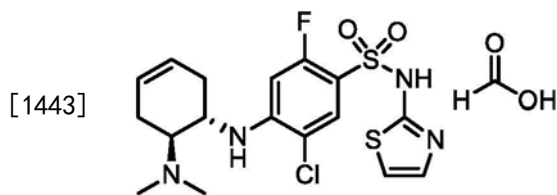
[1438] 步骤3



[1440] 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,6S)-6-(二甲基氨基)环己-3-烯-1-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1R,6R)-6-(二甲基氨基)环己-3-烯-1-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1441] 外消旋-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1,6-反式)-6-(二甲基氨基)环己-3-烯-1-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(837mg, 1.44mmol)通过使用手性HPLC(Chiralpak IB(250mm×20mm, 5μm), 含有0.1%二乙胺的MeOH:DCM:己烷1:4:95, 15ml/min)分离,得到呈白色固体状的5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,6S)-6-(二甲基氨基)环己-3-烯-1-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(第一峰, 367mg, 43%)。LCMS (ESI) m/z: 581.1 [M+H]⁺。此外,得到呈白色固体状的5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1R,6R)-6-(二甲基氨基)环己-3-烯-1-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(第二峰, 366mg, 43%)。LCMS (ESI) m/z: 581.1 [M+H]⁺。

[1442] 步骤4

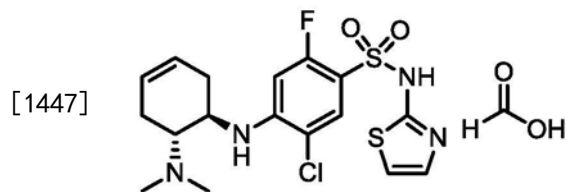


[1444] 5-氯-4-(((1S,6S)-6-(二甲基氨基)环己-3-烯-1-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[1445] 根据实施例115中所述的程序且进行非关键变化以用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,6S)-6-(二甲基氨基)环己-3-烯-1-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺替代5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((2-羟基-2-甲基丙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,获得呈白色固体状的5-氯-4-(((1S,6S)-6-(二甲基氨基)环己-3-烯-1-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐(41mg, 99%)。LCMS (ESI) m/z: 430.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 8.16 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.3Hz,

1H), 7.18 (d, J=4.3Hz, 1H), 6.78-6.70 (m, 2H), 6.09 (d, J=3.9Hz, 1H), 5.72-5.64 (m, 1H), 5.62-5.52 (m, 1H), 3.52 (ddd, J=15.1, 10.0, 5.0Hz, 1H), 3.00 (td, J=10.5, 5.4Hz, 1H), 2.70 (dt, J=16.4, 4.5Hz, 1H), 2.21 (s, 6H), 2.19-2.05 (m, 2H), 1.97-1.85 (m, 1H)。磺酰胺N-H和甲酸O-H在NMR中不可见。

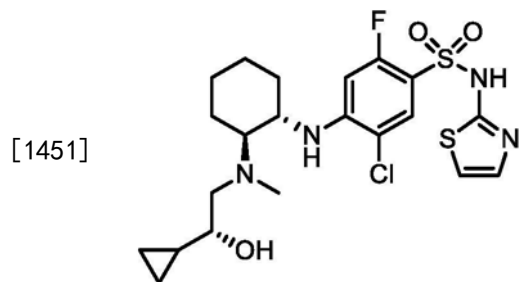
[1446] 实施例142



[1448] 5-氯-4-(((1R,6R)-6-(二甲基氨基)环己-3-烯-1-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[1449] 根据实施例115中所述的程序且进行非关键变化以用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1R,6R)-6-(二甲基氨基)环己-3-烯-1-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺替代5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((2-羟基-2-甲基丙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,获得呈白色固体状的5-氯-4-(((1R,6R)-6-(二甲基氨基)环己-3-烯-1-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐(41mg,99%)。LCMS (ESI) m/z: 431.90 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 8.15 (s, 1H), 7.59 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.20 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.80-6.69 (m, 2H), 6.10 (d, J=3.9Hz, 1H), 5.75-5.64 (m, 1H), 5.63-5.51 (m, 1H), 3.56-3.49 (m, 1H), 3.01 (td, J=10.5, 5.4Hz, 1H), 2.70 (dt, J=9.7, 4.2Hz, 1H), 2.22 (s, 6H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.97-1.87 (m, 1H)。磺酰胺N-H和甲酸O-H不可见。

[1450] 实施例143

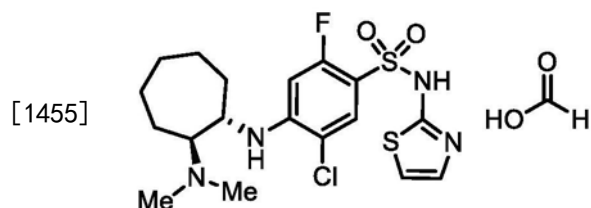


[1452] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-(((R)-2-环丙基-2-羟基乙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1453] 根据实施例115中所述的程序且进行非关键变化以用5-氯-4-(((1S,2S)-2-(((R)-2-环丙基-2-羟基乙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(39mg,0.06mmol)替代5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((2-羟基-2-甲基丙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,获得呈白色固体状的5-氯-4-(((1S,2S)-2-(((R)-2-环丙基-2-羟基乙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(16mg,52%)。LCMS (ESI) m/z: 502.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.38 (bs, 1H), 7.56 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.22 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.77 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.71 (d, J=13.1Hz, 1H), 5.95 (d, J=4.7Hz, 1H), 3.06-2.95 (m, 1H),

2.77-2.62 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.93-1.67 (m, 2H), 1.59 (d, J=12.4Hz, 1H), 1.49-0.99 (m, 4H), 0.89-0.68 (m, 1H), 0.27 (dd, J=8.3, 2.6Hz, 2H), 0.26-0.09 (m, 2H)。

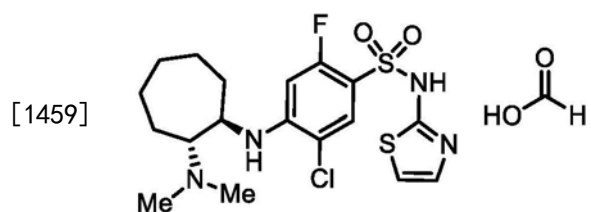
[1454] 实施例144



[1456] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环庚基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[1457] 根据实施例141中所述的程序且进行非关键变化以用外消旋-反式-环庚烷-1,2-二胺替代外消旋-反式-环己-4-烯-1,2-二胺,获得标题化合物。任意指定绝对立体化学。LCMS (ESI) m/z: 447.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (s, 1H), 7.57 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.45 (d, J=12.6Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.36-3.29 (m, 1H), 2.74 (t, J=8.1Hz, 1H), 2.16 (s, 6H), 1.81-1.69 (m, 3H), 1.59-1.31 (m, 7H) [未观测到酸性N-H和O-H]。

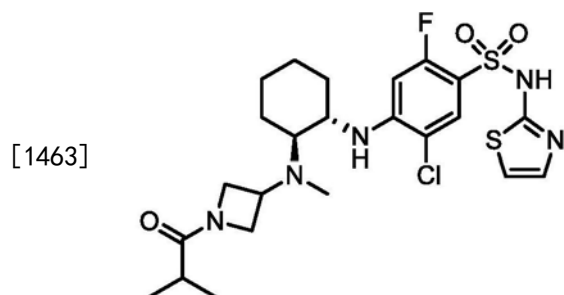
[1458] 实施例145



[1460] 5-氯-4-(((1R,2R)-2-(二甲基氨基)环庚基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[1461] 根据实施例141中所述的程序且进行非关键变化以用外消旋-反式-环庚烷-1,2-二胺替代外消旋-反式-环己-4-烯-1,2-二胺,获得标题化合物。任意指定绝对立体化学。LCMS (ESI) m/z: 447.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.18 (s, 1H), 7.57 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.08 (d, J=4.1Hz, 1H), 6.61 (d, J=4.1Hz, 1H), 6.48 (d, J=12.7Hz, 1H), 5.96 (d, J=3.8Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.78 (t, J=7.7Hz, 1H), 2.17 (s, 6H), 1.84-1.65 (m, 3H), 1.64-1.28 (m, 7H) [未观测到酸性N-H和O-H]。

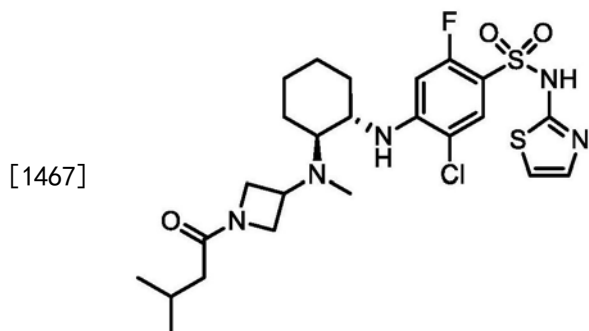
[1462] 实施例146



[1464] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((1-异丁酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1465] 向4-(((1S,2S)-2-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺盐酸盐(80mg,0.16mmol)于CH₂Cl₂(1mL)和吡啶(0.38mL,4.7mmol)的混合物中的溶液添加异丁酰氯(20μL,0.19mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时,接着浓缩至干燥。粗物质直接通过C18反相快速色谱法(5-70%MeCN/10mM碳酸氢铵水溶液,pH=10)来纯化。将适当级分合并并且冻干,得到5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((1-异丁酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(26mg,30%)。LCMS (ESI) m/z:544.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ12.68 (br.s,1H),7.56 (dd,J=7.3,2.2Hz,1H),7.26 (d,J=4.7Hz,1H),6.79 (dd,J=23.4,8.8Hz,2H),5.80 (s,1H),4.16-4.02 (m,1H),4.00-3.89 (m,1H),3.85-3.58 (m,3H),2.64-2.53 (m,1H),2.45-2.35 (m,1H),2.04 (s,4H),1.82-1.52 (m,3H),1.42-1.09 (m,5H),1.00-0.85 (m,7H)。

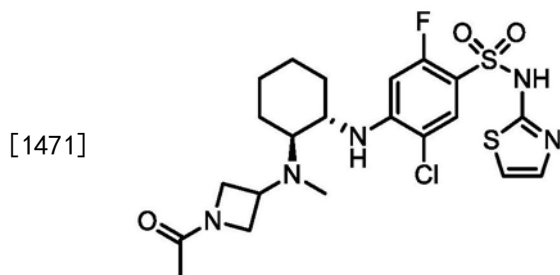
[1466] 实施例147



[1468] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基(1-(3-甲基丁酰基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1469] 根据实施例146中所述的程序且必要时进行非关键变化以用异戊酰氯替换异丁酰氯,获得呈白色固体状的5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基(1-(3-甲基丁酰基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z:558.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ12.75 (bs,1H),7.56 (dd,J=7.3,2.1Hz,1H),7.23 (d,J=4.5Hz,1H),6.76 (dd,J=16.5,8.8Hz,2H),5.76 (d,J=5.9Hz,1H),4.04 (dd,J=18.3,8.1Hz,1H),3.98-3.88 (m,1H),3.86-3.73 (m,2H),3.72-3.56 (m,2H),2.12-1.97 (m,5H),1.99-1.79 (m,4H),1.79-1.51 (m,3H),1.25 (dt,J=25.8,11.9Hz,4H),0.94-0.77 (m,7H)。

[1470] 实施例148

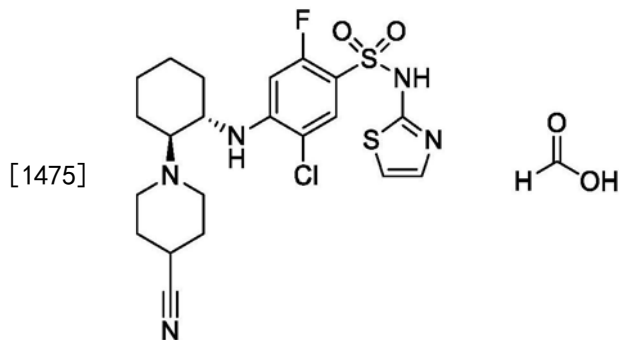


[1472] 4-(((1S,2S)-2-((1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1473] 根据实施例146中所述的程序且必要时进行非关键变化以用乙酰溴替换异丁酰氯,获得呈白色固体状的4-(((1S,2S)-2-((1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。

基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 515.8 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.74 (s, 1H), 7.57 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.82-6.59 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 4.09-3.97 (m, 1H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.85-3.71 (m, 2H), 3.71-3.59 (m, 2H), 3.57-3.48 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.04 (d, $J=2.6$ Hz, 3H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.71 (d, $J=8.6$ Hz, 3H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.42-1.15 (m, 4H)。

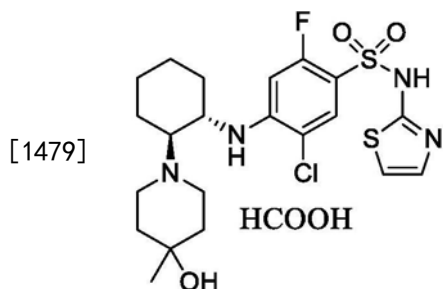
[1474] 实施例149



[1476] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-(4-氰基哌啶-1-基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[1477] 根据实施例70中所述的程序且必要时进行非关键变化以用4-氰基哌啶替换哌啶, 获得5-氯-4-(((1S,2S)-2-(4-氰基哌啶-1-基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐 (100mg, 84%)。LCMS (ESI) m/z : 498.1 $(M+H)^+$ 。 1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 8.19 (s, 1H), 7.58 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 6.74-6.55 (m, 2H), 5.85-5.75 (m, 1H), 3.27-3.12 (m, 1H), 2.87-2.72 (m, 1H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.48-2.39 (m, 2H), 2.36-2.24 (m, 1H), 2.16 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 1.84-1.69 (m, 3H), 1.68-1.53 (m, 3H), 1.53-1.31 (m, 2H), 1.29-1.07 (m, 3H)。

[1478] 实施例150

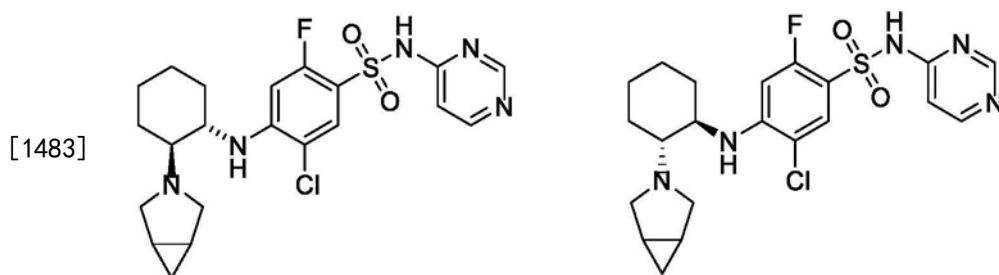


[1480] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[1481] 根据实施例70中所述的程序且必要时进行非关键变化以用4-甲基哌啶-4-醇替换哌啶, 获得5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐。LCMS (ESI) m/z : 503.1 $(M+H)^+$ 。 1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 8.12 (s, 1H), 7.55 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 6.06-5.95 (m, 1H), 3.23-3.08 (m, 1H), 2.75-2.60 (m, 1H), 2.48-2.44 (m, 4H), 2.39 (t, $J=9.5$ Hz, 1H), 2.32-2.19 (m, 2H), 2.15 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.76-1.66 (m, 1H), 1.58 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 1.43-1.27 (m, 3H), 1.27-1.03 (m, 3H), 0.98 (s,

3H)。

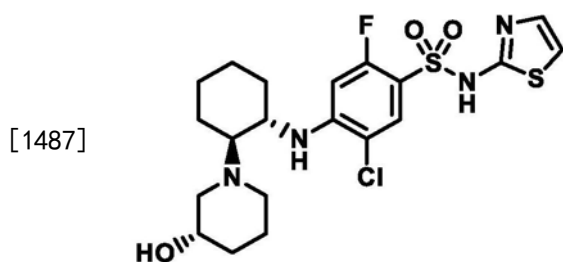
[1482] 实施例151和实施例152



[1484] 4-(((1S,2S)-2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺和4-(((1R,2R)-2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[1485] 根据实施例105和实施例106中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺,获得呈白色固体状的4-(((1S,2S)-2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺。实施例150:LCMS (ESI) m/z : 466.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.89 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.82-7.67 (m, 1H), 7.13-6.86 (m, 2H), 6.38-6.17 (m, 1H), 3.91-3.69 (m, 3H), 3.39-3.18 (m, 3H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.26-2.12 (m, 1H), 1.86-1.71 (m, 5H), 1.66-1.54 (m, 1H), 1.51-1.11 (m, 5H), 0.72 (q, $J=7.6$ Hz, 1H), 0.53 (q, $J=4.7$ Hz, 1H)。获得呈白色固体状的4-(((1R,2R)-2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺。实施例151:LCMS (ESI) m/z : 466.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.89 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.83-7.65 (m, 1H), 7.13-6.79 (m, 2H), 6.36-6.16 (m, 1H), 3.87-3.70 (m, 5H), 3.40-3.13 (m, 2H), 3.10-2.91 (m, 1H), 2.25-2.13 (m, 1H), 1.89-1.68 (m, 4H), 1.66-1.52 (m, 1H), 1.49-1.25 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 0.72 (td, $J=8.0, 5.6$ Hz, 1H), 0.53 (q, $J=4.7$ Hz, 1H)。

[1486] 实施例153

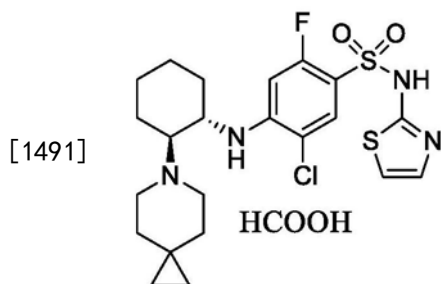


[1488] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((S)-3-羟基哌啶-1-基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1489] 根据实施例70中所述的程序且必要时进行非关键变化以用(S)-哌啶-3-醇替换哌啶,获得标题化合物。LCMS (ESI) m/z : 489.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.69 (s, 1H), 7.60 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 6.03 (dd, $J=3.7, 1.6$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 3.43-3.15 (m, 5H), 2.64-2.50 (m, 2H), 2.50-2.33 (m, 1H), 2.20 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 1.83 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.60

(t, J=8.2Hz, 2H), 1.40 (d, J=11.2Hz, 2H), 1.25-0.93 (m, 4H)。

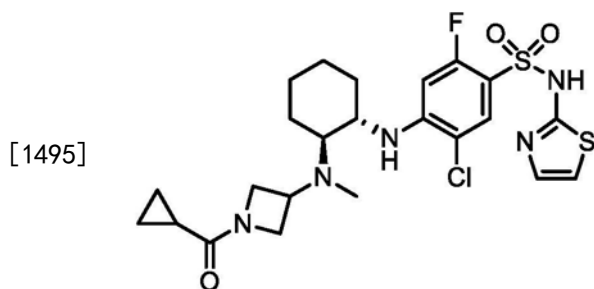
[1490] 实施例154



[1492] 4-(((1S,2S)-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[1493] 根据实施例70中所述的合成顺序且进行非关键变化以用6-氮杂螺[2.5]辛烷替代哌啶,获得4-(((1S,2S)-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐。LCMS (ESI) m/z: 499.0 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400MHz, cdcl₃) δ 7.85 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.15 (d, J=4.6Hz, 1H), 6.50 (d, J=4.6Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.31 (d, J=12.6Hz, 1H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.54-2.42 (m, 2H), 2.30 (d, J=13.1Hz, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.50-1.10 (m, 8H), 0.25 (s, 4H)。

[1494] 实施例155

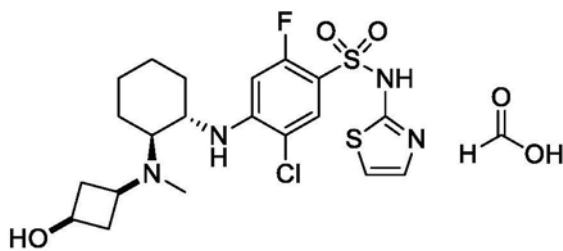


[1496] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-((1-(环丙烷羰基)氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1497] 根据实施例146中所述的程序且必要时进行非关键变化以用环丙烷羰基氯替换异丁酰氯,获得呈灰白色固体状的5-氯-4-(((1S,2S)-2-((1-(环丙烷羰基)氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基)-环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z: 542.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 8.15 (s, 1H), 7.56 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.15 (d, J=3.9Hz, 1H), 6.75-6.64 (m, J=13.1Hz, 2H), 5.76-5.61 (m, 1H), 4.18 (dt, J=15.1, 7.6Hz, 1H), 4.09-3.86 (m, 1H), 3.83-3.74 (m, 1H), 3.74-3.64 (m, J=5.4Hz, 2H), 3.60-3.52 (m, 1H), 2.59 (t, J=9.5Hz, 1H), 2.05 (s, 4H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.60 (d, J=11.5Hz, 1H), 1.55-1.40 (m, 1H), 1.40-1.04 (m, 4H), 0.76-0.55 (m, 4H)。

[1498] 实施例156

[1499]

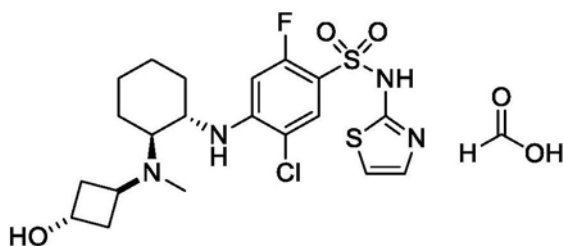


[1500] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((顺式-3-羟基环丁基)(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[1501] 根据实施例18中所述的程序且必要时进行非关键变化以用3-羟基环丁烷替换乙醛,获得呈非对映异构体混合物的标题化合物。通过HPLC分离异构体,得到呈白色固体状的5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((顺式-3-羟基环丁基)(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐。LCMS (ESI) m/z : 489.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 12.61 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.59 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.13 (tt, $J=7.2, 3.8$ Hz, 1H), 3.29-3.16 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 4H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.78-1.67 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.42-1.29 (m, 1H), 1.29-1.09 (m, 3H)。

[1502] 实施例157

[1503]

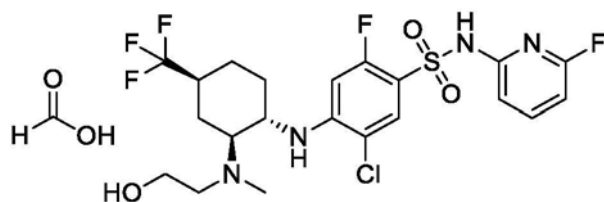


[1504] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((反式-3-羟基环丁基)(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[1505] 根据实施例18中所述的程序且必要时进行非关键变化以用3-羟基环丁烷替换乙醛,获得呈非对映异构体混合物的标题化合物。通过HPLC分离异构体,得到呈白色固体状的5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((反式-3-羟基环丁基)(甲基氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐。LCMS (ESI) m/z : 489.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.60 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.99 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J=14.1, 7.4$ Hz, 1H), 3.24-3.12 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.38-2.26 (m, 3H), 2.17 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.78-1.65 (m, 2H), 1.65-1.45 (m, 3H), 1.42-1.29 (m, 1H), 1.27-1.04 (m, 3H)。

[1506] 实施例158

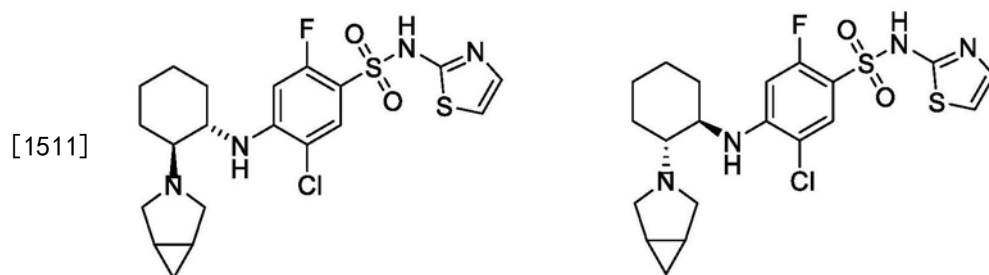
[1507]



[1508] 5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-(((1S,2S,4S)-2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)苯磺酰胺甲酸盐

[1509] 根据实施例138中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-2,4-二氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-N-(甲氧基甲基)苯磺酰胺替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,获得呈白色固体状的5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-(((1S,2S,4S)-2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)苯磺酰胺甲酸盐。LCMS (ESI) m/z : 543.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.90-7.80 (m, 1H), 7.73 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.92-6.81 (m, 2H), 6.71 (dd, $J=8.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.57-3.40 (m, 3H), 3.05-2.86 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.48-2.35 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.16-2.07 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 1H), 1.58-1.43 (m, 1H), 1.42-1.19 (m, 2H)。

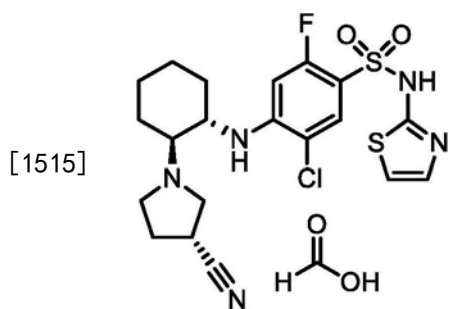
[1510] 实施例159和实施例160



[1512] 4-(((1R,2R)-2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和4-(((1S,2S)-2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1513] 根据实施例105和实施例106中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺,获得呈白色固体状的4-(((1S,2S)-2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。实施例158: LCMS (ESI) m/z : 471.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.73 (s, 1H), 7.59 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 5.68 (dd, $J=4.7, 1.8$ Hz, 1H), 3.20-3.04 (m, 1H), 2.86-2.59 (m, 3H), 2.40-2.27 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 2H), 1.84-1.68 (m, 2H), 1.67-1.54 (m, 1H), 1.48-1.02 (m, 7H), 0.49-0.38 (m, 1H), 0.28-0.13 (m, 1H)。获得呈白色固体状的4-(((1R,2R)-2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。实施例159: LCMS (ESI) m/z : 471.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.72 (s, 1H), 7.59 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 5.69 (dd, $J=4.8, 1.9$ Hz, 1H), 3.20-3.09 (m, 1H), 2.83-2.63 (m, 3H), 2.36 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.84-1.67 (m, 2H), 1.66-1.55 (m, 1H), 1.45-1.03 (m, 7H), 0.51-0.37 (m, 1H), 0.27-0.14 (m, 1H)。

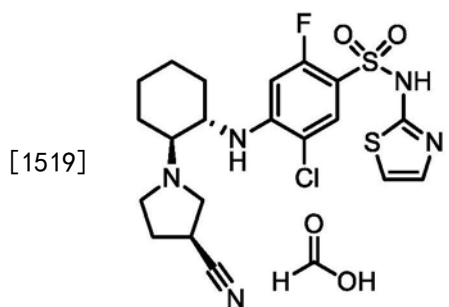
[1514] 实施例161



[1516] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-((R)-3-氰基吡咯烷-1-基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[1517] 根据实施例70中所述的合成顺序且进行非关键变化以用(R)-吡咯烷-3-甲腈替代哌啶,获得5-氯-4-(((1S,2S)-2-((R)-3-氰基吡咯烷-1-基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐。LCMS (ESI) m/z : 483.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.78 (bs, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.56 (dd, $J=7.1, 5.0$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.67 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 5.71 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 3.17-3.02 (m, 1H), 2.93-2.76 (m, 2H), 2.78-2.58 (m, 2H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.20-1.93 (m, 2H), 1.92-1.66 (m, 3H), 1.60 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 1.48-1.06 (m, 4H)。

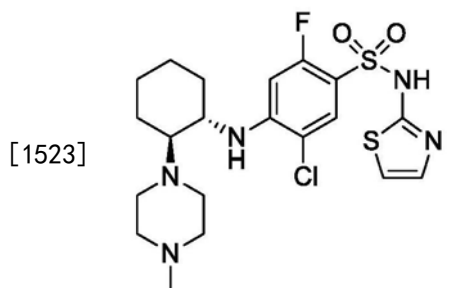
[1518] 实施例162



[1520] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-((S)-3-氰基吡咯烷-1-基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[1521] 根据实施例70中所述的合成顺序且进行非关键变化以用(S)-吡咯烷-3-甲腈替代哌啶,获得5-氯-4-(((1S,2S)-2-((S)-3-氰基吡咯烷-1-基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐。LCMS (ESI) m/z : 484.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.74 (br.s, 1H), 7.57 (dd, $J=7.3, 5.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J=16.3, 4.8$ Hz, 1H), 3.18-3.03 (m, 1H), 2.92-2.77 (m, 3H), 2.77-2.58 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 1H), 1.91-1.68 (m, 3H), 1.60 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 1.48-1.09 (m, 4H)。

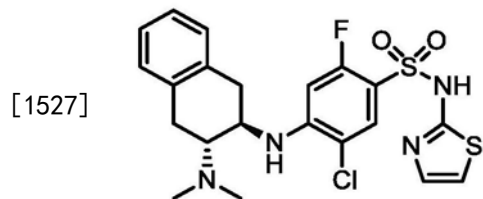
[1522] 实施例163



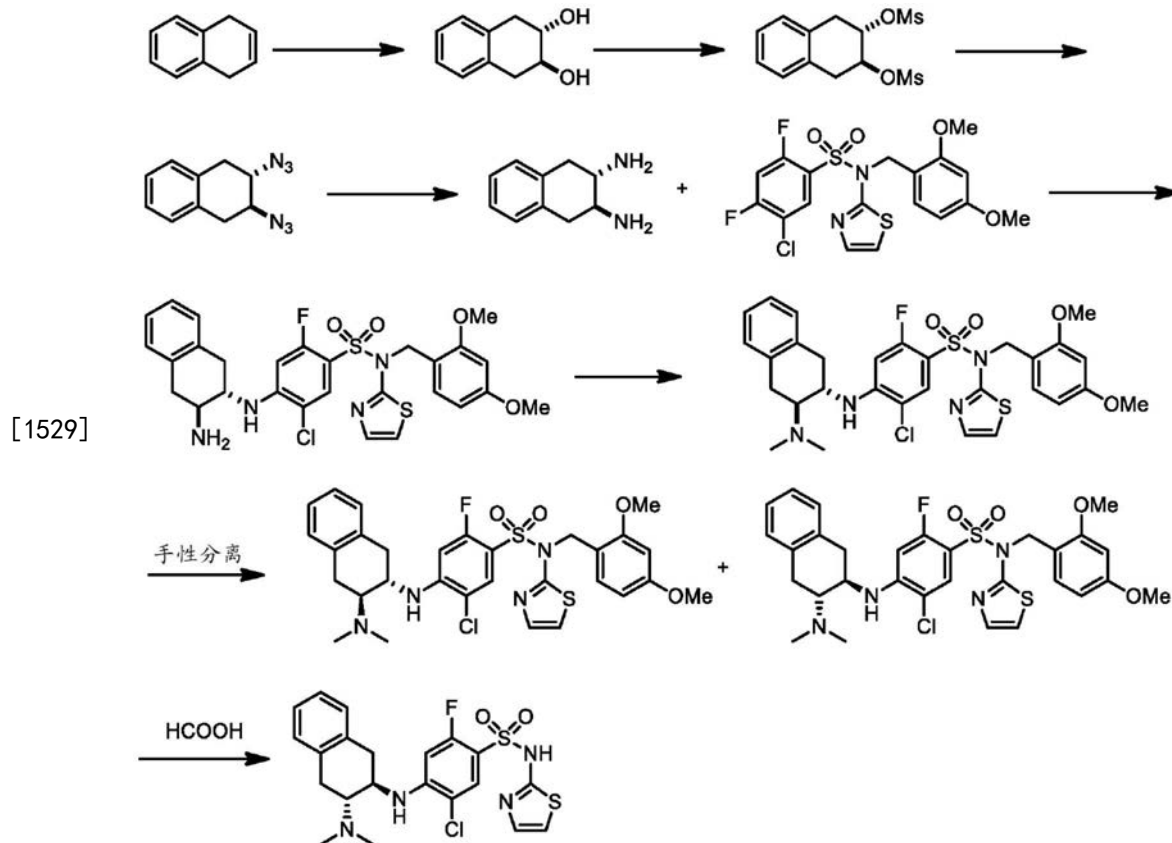
[1524] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1525] 根据实施例70中所述的合成顺序且进行非关键变化以用1-甲基哌嗪替代哌啶, 获得5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 488.0 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, d6-dmsO) δ 7.59 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.20 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.75 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.68 (d, J=12.9Hz, 1H), 5.91 (d, J=3.3Hz, 1H), 3.27-3.17 (m, 1H), 2.63-2.22 (m, 9H), 2.16 (s, 3H), 2.16-2.09 (m, 1H), 1.86-1.70 (m, 2H), 1.66-1.55 (m, 1H), 1.45-1.07 (m, 4H)。

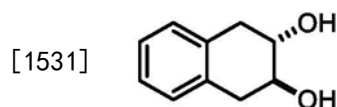
[1526] 实施例164



[1528] 5-氯-4-(((2R,3R)-3-(二甲基氨基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



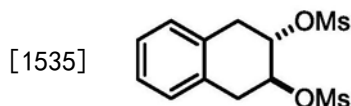
[1530] 步骤1



[1532] 外消旋-反式-1,2,3,4-四氢萘-2,3-二醇

[1533] 向甲酸(8.84g, 192mmol)和过氧化氢(H_2O 中30%w/w)(1.04g, 9.22mmol)的混合物添加1,4-二氢萘(1.0g, 7.68mmol)。剧烈搅拌不混溶层且悬浮液在10分钟后变均匀。将反应在60℃下加热且将其保持1小时。大部分甲酸通过蒸馏移除且残余物在60℃下与5mL NaOH(20%于水中)一起加热45分钟。冷却后,黄色溶液用HCl(6M)中和,直至pH=1且用EtOAc(20mL)萃取。有机萃取物经 MgSO_4 干燥,过滤且真空浓缩,得到粗反式-1,2,3,4-四氢萘-2,3-二醇(1.26g),其未经进一步纯化直接用于下一步。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.16-7.07(m, 4H), 3.95-3.86(m, 2H), 3.24-3.16(m, 2H), 2.89-2.79(m, 2H)。

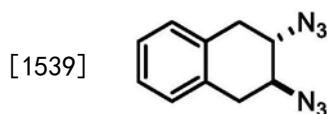
[1534] 步骤2



[1536] 外消旋-反式-二甲磺酸1,2,3,4-四氢萘-2,3-二基酯

[1537] 在0℃下将甲磺酰氯(1.19mL, 15mmol)添加至外消旋-反式-1,2,3,4-四氢萘-2,3-二醇(0.63g, 3.84mmol)于吡啶(4mL)中的溶液。将反应升温至室温且搅拌1小时,直至结束。将反应混合物用冷水(10mL)稀释且用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用HCl(0.5N)、接着用盐水(10mL)洗涤。有机相经 Na_2SO_4 干燥且真空移除溶剂,得到外消旋-反式-二甲磺酸1,2,3,4-四氢萘-2,3-二基酯(1.23g, 3.8mmol, 99%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.16(m, 2H), 7.15-7.04(m, 2H), 5.07(ddt, J=9.5, 8.3, 4.2Hz, 2H), 3.53-3.43(m, 2H), 3.18(ddd, J=10.4, 5.5, 3.0Hz, 2H)。

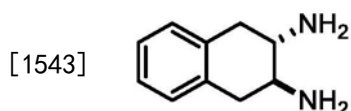
[1538] 步骤3



[1540] 外消旋-反式-2,3-二叠氮基-1,2,3,4-四氢萘

[1541] 在120℃下将叠氮化钠(4.0g, 62.4mmol)添加至外消旋-反式-二甲磺酸1,2,3,4-四氢萘-2,3-二基酯(2.0g, 6.24mmol)于DMF(3mL, 无水)中的溶液。将反应搅拌2小时,直至结束。将反应混合物用冷水(30mL)稀释且用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层用HCl(0.5N)、接着用盐水(10mL)洗涤。有机相经 Na_2SO_4 干燥且真空移除溶剂,得到外消旋-反式-2,3-二叠氮基-1,2,3,4-四氢萘(1.2g, 90%产率)。粗混合物未经纯化即用于下一步。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.20-7.15(m, 2H), 7.13-7.08(m, 2H), 3.80-3.69(m, 2H), 3.26-3.19(m, 2H)。

[1542] 步骤4

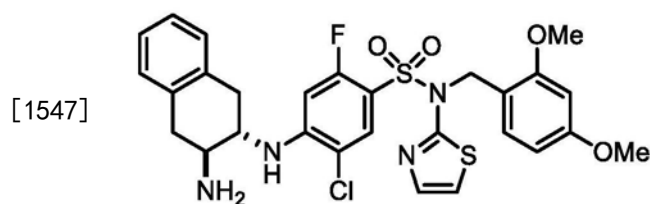


[1544] 外消旋-反式-1,2,3,4-四氢萘-2,3-二胺

[1545] 使外消旋-反式-2,3-二叠氮基-1,2,3,4-四氢萘(1.3g, 2.43mmol)溶于乙醇(1mL)中且向溶液添加Pd/C(0.5g, 10%/碳)。将混合物在 H_2 (1atm)下搅拌隔夜,直至结束。混合物经Celite过滤且真空浓缩,得到粗外消旋-反式-1,2,3,4-四氢萘-2,3-二胺(0.82g, 83%产率),其未经进一步纯化即使用。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.10(ddd, J=16.7, 7.5, 4.3Hz,

4H), 3.11-3.03 (m, 4H), 2.67 (dd, $J=15.9, 10.0\text{Hz}$, 2H)。

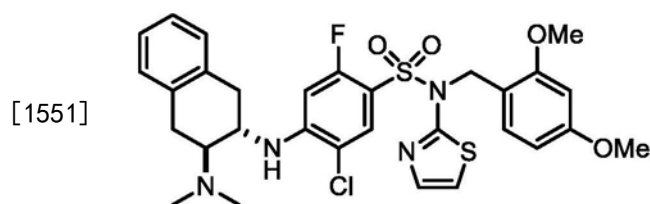
[1546] 步骤5



[1548] 外消旋-4-((反式-3-氨基-1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1549] 使5-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-2,4-二氟-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺 (200mg, 0.43mmol) 溶于DMF (2mL) 中且向溶液添加外消旋-反式-1,2,3,4-四氢萘-2,3-二胺 (352mg, 0.87mmol), 接着添加三乙胺 (0.18mL, 1.3mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4天, 直至结束。用EtOAc (30mL) 稀释反应物且用水 (10mL)、接着用盐水 (2×10mL) 洗涤。分离出有机层且经MgSO₄干燥, 过滤且真空移除溶剂, 得到粗4-((反式-3-氨基-1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (220mg), 其未经进一步纯化直接用于下一步。

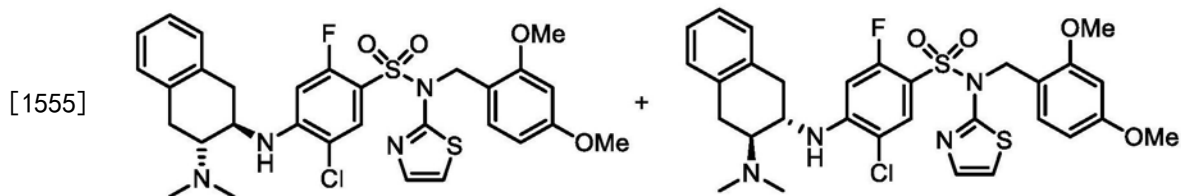
[1550] 步骤6



[1552] 外消旋-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-((反式-3-(二甲基氨基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1553] 向外消旋-4-((反式-3-氨基-1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (190mg, 0.32mmol) 于甲醇 (2mL) 中的溶液添加甲醛 (H₂O中的37%w/w) (0.23mL, 3.15mmol), 接着添加氰基硼氢化钠 (78mg, 1.26mmol)。将混合物在室温下搅拌隔夜。16小时后, 将混合物浓缩, 倾倒在CH₂Cl₂ (20mL) 和NaHCO₃ (20mL, 饱和) 中。分离各相且CH₂Cl₂相经Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩。通过硅胶快速色谱法 (20-100%EtOAc/己烷+1%Et₃N) 来纯化, 得到呈反式对映异构体的混合物的外消旋-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-((反式-3-(二甲基氨基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (123mg, 62%产率)。LCMS (ESI) m/z : 631.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.08 (m, 5H), 6.96 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 6.38 (dt, $J=12.9, 7.5\text{Hz}$, 4H), 5.21 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.49-3.39 (m, 2H), 2.96 (dd, $J=45.0, 22.1\text{Hz}$, 3H), 2.71 (s, 1H), 2.31 (s, 6H)。

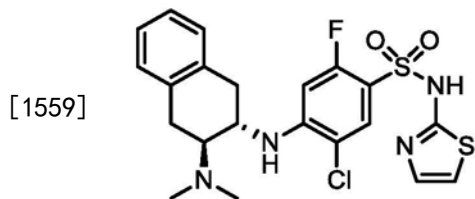
[1554] 步骤7



[1556] 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((2S,3S)-3-(二甲基氨基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((2R,3R)-3-(二甲基氨基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1557] 外消旋5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-((反式-3-(二甲基氨基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(120mg, 0.190mmol)通过使用手性HPLC (Chiralpak IB(250mm×20mm, 5μm), 含有0.1%二乙胺的MeOH:DCM:己烷5:15:85, 15ml/min) 分离, 得到呈白色固体状的5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((2R,3R)-3-(二甲基氨基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(第一峰, 42mg, 35%产率)。LCMS (ESI) m/z: 631.2 [M+H]⁺。此外, 得到5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((2S,3S)-3-(二甲基氨基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(第二峰, 43mg, 36%产率)。LCMS (ESI) m/z: 631.2 [M+H]⁺。对各异构体任意指定绝对构型。

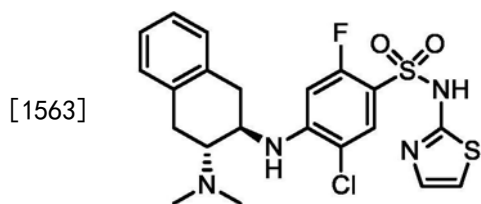
[1558] 步骤8



[1560] 5-氯-4-(((2R,3R)-3-(二甲基氨基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1561] 使5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((2R,3R)-3-(二甲基氨基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(42mg, 0.07mmol)溶于1,4-二噁烷(0.50mL)中且向溶液添加甲酸(0.42mL, 6.65mmol)。将反应在室温下搅拌2小时, 接着直接通过C18反相快速色谱法(MeCN/10mM碳酸氢铵水溶液, pH=10)来纯化, 得到5-氯-4-(((2R,3R)-3-(二甲基氨基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(31mg, 97%产率)。LCMS (ESI) m/z: 481.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 7.60 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.22 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.18-7.06 (m, 5H), 6.87 (d, J=12.9Hz, 1H), 6.77 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.14 (d, J=4.7Hz, 1H), 3.76 (d, J=8.3Hz, 2H), 3.19 (s, 1H), 2.87 (dt, J=27.0, 13.4Hz, 2H), 2.64 (d, J=15.5Hz, 1H), 2.28 (s, 6H)。

[1562] 实施例165

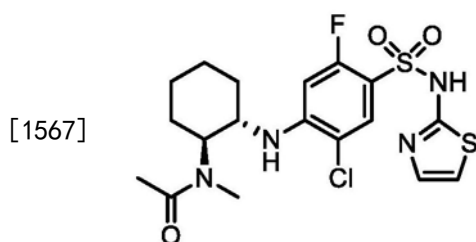


[1564] 5-氯-4-(((2S,3S)-3-(二甲基氨基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨基)-2-氟-N-(噻

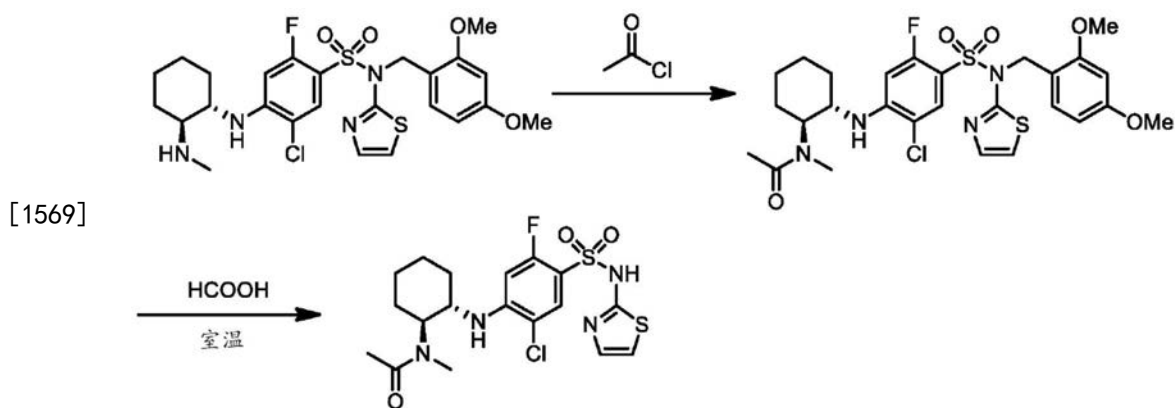
唑-2-基) 苯磺酰胺

[1565] 使5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-4-(((2S,3S)-3-(二甲基氨基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(43mg,0.07mmol)溶于1,4-二噁烷(0.50mL)中且向溶液添加甲酸(0.42mL,6.65mmol)。将反应在室温下搅拌2小时,接着直接通过C18反相快速色谱法(MeCN/10mM碳酸氢铵水溶液,pH=10)来纯化,得到5-氯-4-(((2S,3S)-3-(二甲基氨基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(31mg,95%产率)。LCMS (ESI) m/z : 481.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 7.60 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.18-7.06 (m, 5H), 6.87 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 3.19 (s, 1H), 2.87 (dt, $J=27.0, 13.4$ Hz, 2H), 2.64 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 2.28 (s, 6H)。

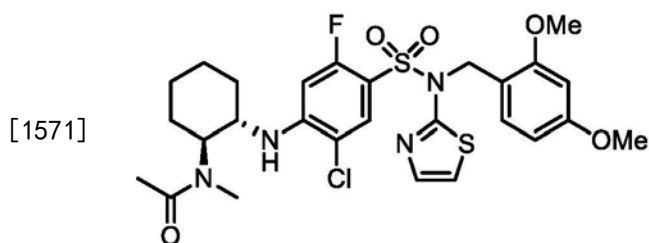
[1566] 实施例166



[1568] N-((1S,2S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(噻唑-2-基)氨基磺酰基)苯基)氨基)环己基)-N-甲基乙酰胺



[1570] 步骤1

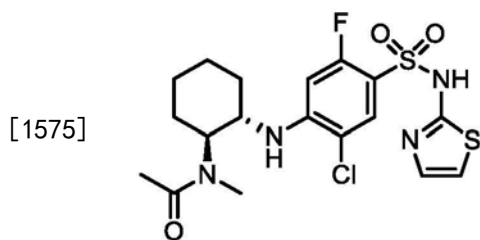


[1572] N-((1S,2S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苯基)-N-(噻唑-2-基)氨基磺酰基)-5-氟苯基)氨基)环己基)-N-甲基乙酰胺

[1573] 使5-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-2-氟-4-[[(1S,2S)-2-(甲基氨基)环己基]氨基]-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺(80mg,0.14mmol)溶于 CH_2Cl_2 (1mL)中且向溶液添加吡啶(0.11mL,1.41mmol),接着乙酸酐(26 μ L,0.28mmol)。将反应在室温下搅拌20分钟,接着直接

通过硅胶快速色谱法(EtOAc/己烷)来纯化,得到N-((1S,2S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)-5-氟苯基)氨基)环己基)-N-甲基乙酰胺(81mg,94%产率)。LCMS (ESI) m/z:611.1 [M+H]⁺。

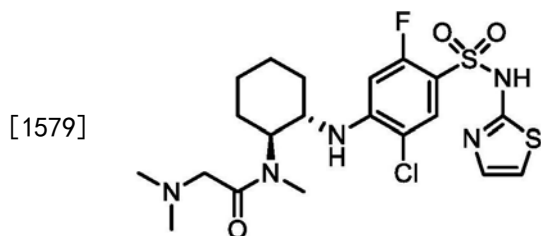
[1574] 步骤2



[1576] N-((1S,2S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)苯基)氨基)环己基)-N-甲基乙酰胺

[1577] 根据实施例165中的程序且进行非关键改变以用N-((1S,2S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)-5-氟苯基)氨基)环己基)-N-甲基乙酰胺(81mg,0.13mmol)替代5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((2S,3S)-3-(二甲基氨基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,获得N-((1S,2S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)苯基)氨基)环己基)-N-甲基-乙酰胺(53mg,88%产率)。LCMS (ESI) m/z:461.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, d6-DMSO) δ12.74 (s, 1H), 7.52 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.24 (dd, J=4.6, 0.9Hz, 1H), 6.79 (qd, J=23.0, 13.3Hz, 2H), 3.66 (d, J=50.7Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.05 (s, 1H), 2.00 (d, J=11.3Hz, 1H), 1.87 (s, 2H), 1.82 (s, 1H), 1.67 (dd, J=31.8, 19.8Hz, 3H), 1.43-1.15 (m, 3H)。

[1578] 实施例167

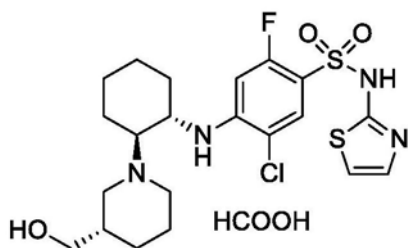


[1580] N-((1S,2S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)苯基)氨基)环己基)-2-(二甲基氨基)-N-甲基乙酰胺

[1581] 根据实施例166中所述的合成顺序且进行非关键改变以用2-(二甲基氨基)乙酰氯替代乙酸酐,获得N-((1S,2S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)苯基)氨基)环己基)-2-(二甲基氨基)-N-甲基乙酰胺。LCMS (ESI) m/z:504.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, d6DMSO) δ8.13 (s, 1H), 7.51 (dd, J=7.4, 4.1Hz, 1H), 7.16 (dd, J=4.4, 2.1Hz, 1H), 6.86-6.68 (m, 2H), 5.91-5.28 (m, 1H), 3.73 (t, J=13.4Hz, 2H), 3.44 (dd, J=61.1, 14.0Hz, 1H), 3.26-3.10 (m, 1H), 2.68 (d, J=82.7Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.94 (s, 1H), 1.74-1.53 (m, 4H), 1.31 (s, 3H)。

[1582] 实施例168

[1583]

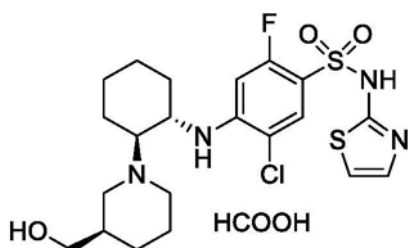


[1584] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((S)-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[1585] 根据实施例70中所述的合成顺序且进行非关键变化以用(S)-哌啶-3-基甲醇替代哌啶,获得5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((S)-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐。LCMS (ESI) m/z : 503.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, d6-dmsO) δ 8.14 (s, 1H), 7.59 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.24-3.12 (m, 3H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.28-2.16 (m, 1H), 1.94-1.71 (m, 3H), 1.66-1.49 (m, 3H), 1.47-1.30 (m, 3H), 1.27-1.17 (m, 2H), 1.15-1.02 (m, 1H), 0.99-0.84 (m, 1H)。

[1586] 实施例169

[1587]

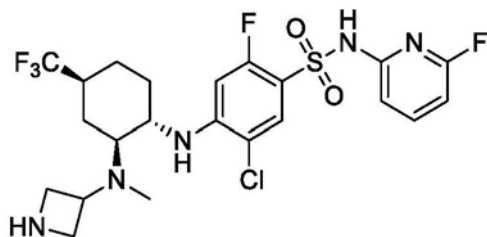


[1588] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((R)-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[1589] 根据实施例70中所述的合成顺序且进行非关键变化以用(R)-哌啶-3-基甲醇替代哌啶,获得5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((R)-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐。LCMS (ESI) m/z : 503.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, d6-dmsO) δ 8.14 (s, 1H), 7.59 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.27 (dd, $J=10.6, 5.6$ Hz, 1H), 3.24-3.17 (m, 1H), 3.14 (dd, $J=10.6, 7.2$ Hz, 1H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.99 (t, $J=10.5$ Hz, 1H), 1.87-1.72 (m, 2H), 1.67-1.30 (m, 5H), 1.29-1.04 (m, 4H), 0.91-0.76 (m, 1H)。

[1590] 实施例170

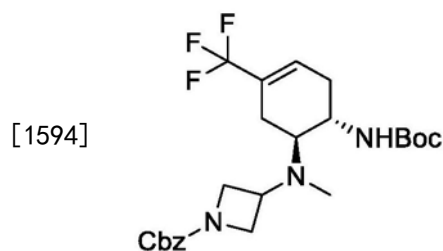
[1591]



[1592] 4-(((1S,2S,4S)-2-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

基)-5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺

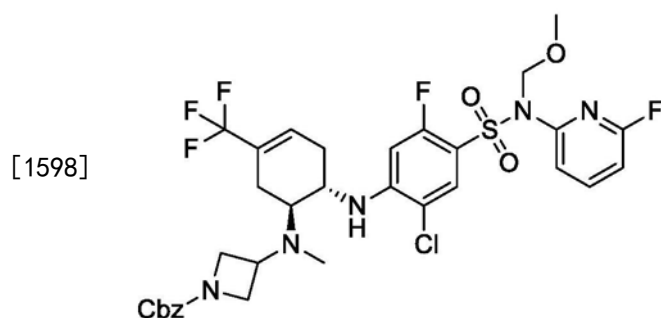
[1593] 步骤1



[1595] 3-(((1S,6S)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)(甲基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸苯甲酯

[1596] 根据实施例138步骤1、步骤2中所述的程序且必要时进行非关键变化以用3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸苯甲酯替换(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙醛,获得呈淡黄色固体状的3-(((1S,6S)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)(甲基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸苯甲酯。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.31 (m, 5H), 6.22 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.05-4.00 (m, 2H), 3.99-3.91 (m, 2H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.64-3.45 (m, 1H), 3.15-3.01 (m, 1H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.31-2.10 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.01-1.98 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。

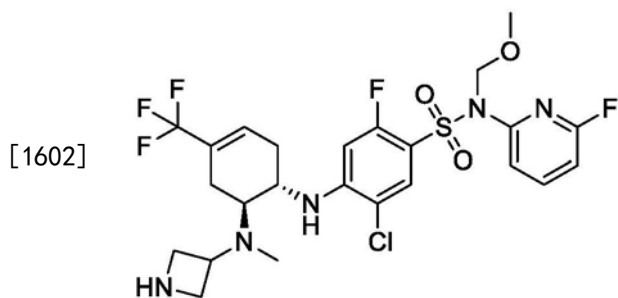
[1597] 步骤2



[1599] 3-(((1S,6S)-6-((2-氯-5-氟-4-(N-(6-氟吡啶-2-基)-N-(甲氧基甲基)氨磺酰基)苯基)氨基)-3-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)(甲基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸苯甲酯

[1600] 根据实施例138步骤4、步骤5中所述的程序且必要时进行非关键变化以用3-(((1S,6S)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)(甲基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸苯甲酯和5-氯-2,4-二氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-N-(甲氧基甲基)苯磺酰胺替换((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基甲酸叔丁酯和5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,获得呈淡黄色固体状的3-(((1S,6S)-6-((2-氯-5-氟-4-(N-(6-氟吡啶-2-基)-N-(甲氧基甲基)氨磺酰基)苯基)氨基)-3-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)(甲基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸苯甲酯。LCMS (ESI) m/z: 752.0 [M+Na]⁺。

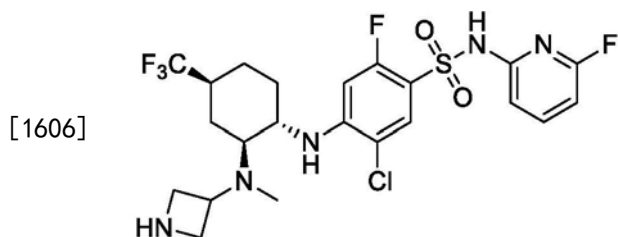
[1601] 步骤3



[1603] 4-(((1S,6S)-6-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-N-(甲氧基甲基)苯磺酰胺

[1604] 根据实施例138步骤3中所述的程序且必要时进行非关键变化以用3-(((1S,6S)-6-((2-氯-5-氟-4-(N-(6-氟吡啶-2-基)-N-(甲氧基甲基)氨基磺酰基)苯基)氨基)-3-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)(甲基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸苯甲酯替换((1S,6S)-6-((2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)(甲基)氨基)-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯,获得呈黄色固体状的4-(((1S,6S)-6-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-N-(甲氧基甲基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 598.1 $[M+H]^+$ 。

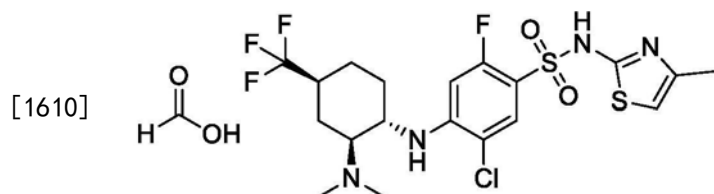
[1605] 步骤4



[1607] 4-(((1S,2S,4S)-2-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺

[1608] 根据实施例138步骤6中所述的程序且必要时进行非关键变化以用4-(((1S,6S)-6-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-N-(甲氧基甲基)苯磺酰胺替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-2-氟-4-(((1S,2S,4S)-2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,获得呈淡黄色固体状的4-(((1S,2S,4S)-2-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 554.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (s, 1H), 7.20 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 6.71 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 6.59-6.53 (m, 1H), 6.19-6.16 (m, 1H), 5.60 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 4H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.29-2.23 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.04-2.01 (m, 1H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.39-1.23 (m, 4H)。

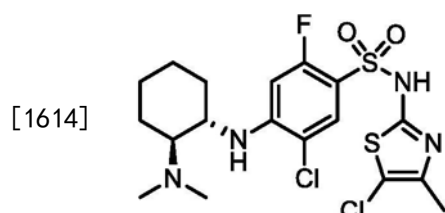
[1609] 实施例171



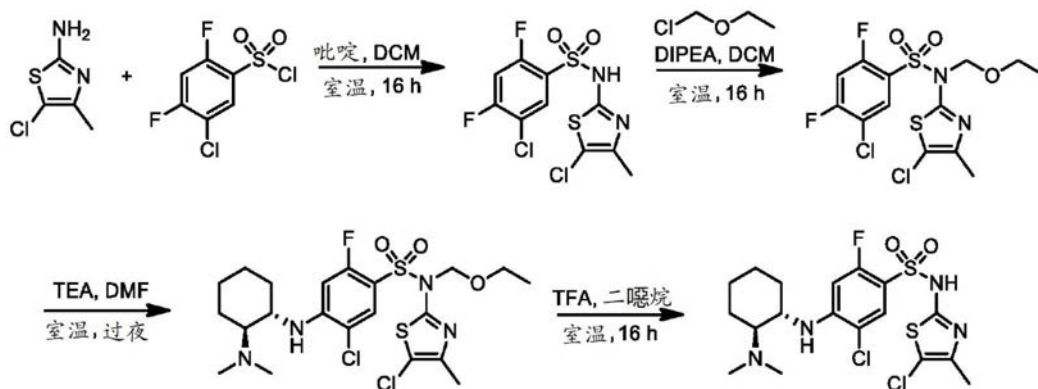
[1611] 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(4-甲基噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[1612] 根据实施例112中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氟-N-(4-甲基噻唑-2-基)苯磺酰胺替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氟-N-(噻啉-4-基)苯磺酰胺,获得呈白色固体状的5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(4-甲基噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐。LCMS (ESI) m/z : 515.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (s, 1H), 7.57 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.52-3.48 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 1H), 1.59-1.44 (m, 1H), 1.35-1.19 (m, 2H)。

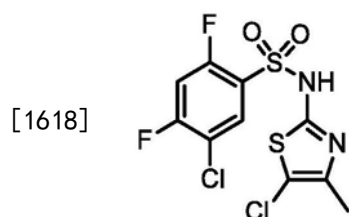
[1613] 实施例172



[1615] 5-氯-N-(5-氯-4-甲基噻唑-2-基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟苯磺酰胺



[1617] 步骤1

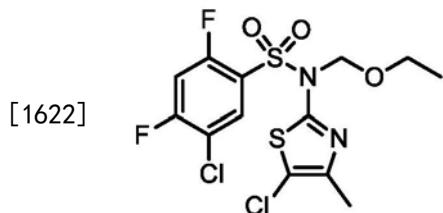


[1619] 5-氯-N-(5-氯-4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二氟苯磺酰胺

[1620] 向5-氯-2,4-二氟苯磺酰氯 (150mg, 0.61mmol) 于 CH_2Cl_2 (2mL) 和吡啶 (1mL) 中的溶

液添加5-氯-4-甲基-噻唑-2-胺(108mg, 0.73mmol)且将混合物在室温下搅拌隔夜。16小时后,将反应混合物用CH₂Cl₂(50mL)稀释,用饱和NaHCO₃水溶液(10mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤且真空浓缩以移除吡啶。粗残余物通过硅胶快速色谱法(0-100%EA/CH₂Cl₂)来纯化,得到呈黄色油状的5-氯-N-(5-氯-4-甲基-噻唑-2-基)-2,4-二氟-苯磺酰胺(86mg, 39%)。LCMS (ESI) m/z: 358.9, 360.9 [M+H]⁺。

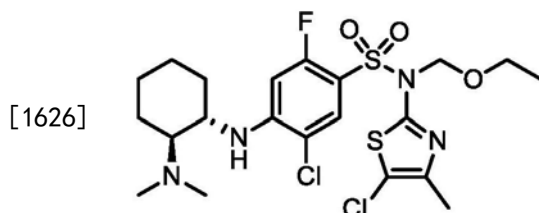
[1621] 步骤2



[1623] 5-氯-N-(5-氯-4-甲基噻唑-2-基)-N-(乙氧基甲基)-2,4-二氟苯磺酰胺

[1624] 向5-氯-N-(5-氯-4-甲基-噻唑-2-基)-2,4-二氟-苯磺酰胺(80mg, 0.22mmol)于CH₂Cl₂(0.89mL)中的溶液添加氯甲基乙基醚(0.02mL, 0.27mmol),接着添加DIPEA(0.06mL, 0.33mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌16小时。反应物用CH₂Cl₂(5mL)和饱和NaHCO₃水溶液(10mL)稀释且分离各相。有机萃取物用Na₂SO₄干燥且蒸发。残余物通过硅胶快速色谱法(100%CH₂Cl₂)来纯化,得到5-氯-N-(5-氯-4-甲基-噻唑-2-基)-N-(乙氧基甲基)-2,4-二氟-苯磺酰胺(33mg, 36%产率)。LCMS (ESI) m/z: 416.9, 418.9 [M+H]⁺。

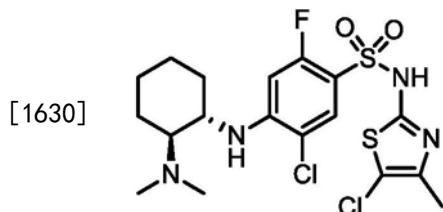
[1625] 步骤3



[1627] 5-氯-N-(5-氯-4-甲基噻唑-2-基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-N-(乙氧基甲基)-2-氟苯磺酰胺

[1628] 根据实施例141步骤1中所述的程序且进行非关键变化,使用(1S,2S)-N1,N1-二甲基环己烷-1,2-二胺,得到5-氯-N-(5-氯-4-甲基噻唑-2-基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-N-(乙氧基甲基)-2-氟苯磺酰胺(30mg, 73%)。LCMS (ESI) m/z: 539.0, 541.0, 543.0 [M+H]⁺。

[1629] 步骤4

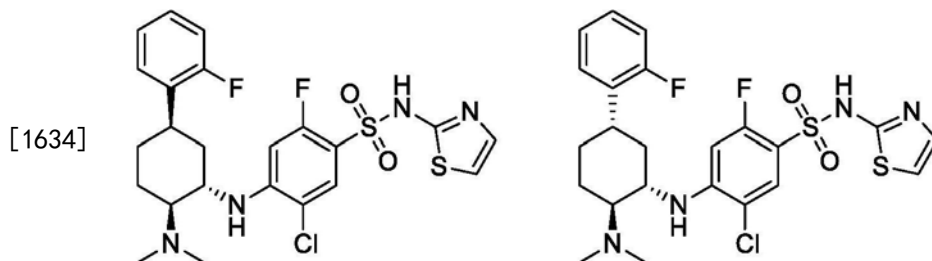


[1631] 5-氯-N-(5-氯-4-甲基噻唑-2-基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟苯磺酰胺

[1632] 根据实施例115步骤2中所述的程序且进行非关键变化,使用(1S,2S)-N1,N1-二甲

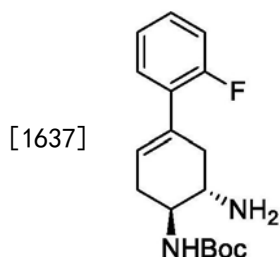
基环己烷-1,2-二胺且用TFA代替甲酸,由5-氯-N-(5-氯-4-甲基噻唑-2-基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-N-(乙氧基甲基)-2-氟苯磺酰胺获得5-氯-N-(5-氯-4-甲基噻唑-2-基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z: 481.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, d6-DMSO) δ 7.52 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 2.51-2.32 (m, 4H), 2.08 (s, J=42.2Hz, 7H), 1.80 (d, J=10.4Hz, 1H), 1.62 (d, J=12.2Hz, 1H), 1.46-1.12 (m, 6H)。

[1633] 实施例173和实施例174



[1635] 5-氯-4-(((1S,2S,5R)-2-(二甲基氨基)-5-(2-氟苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和5-氯-4-(((1S,2S,5S)-2-(二甲基氨基)-5-(2-氟苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

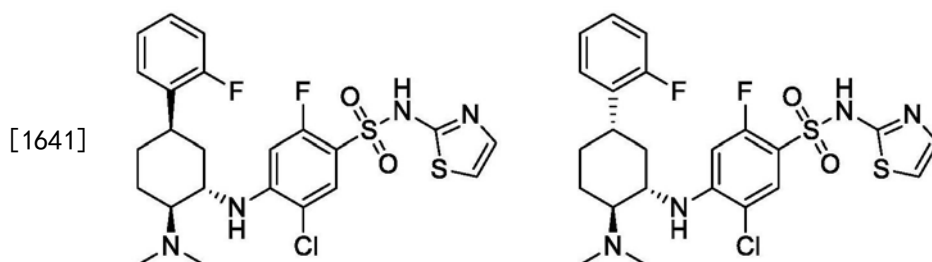
[1636] 步骤1



[1638] ((3S,4S)-3-氨基-2'-氟-2,3,4,5-四氢-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯

[1639] 根据实施例23中所述的程序且必要时进行非关键变化以用1-氟-2-(3-碘丙-1-烯-2-基)苯替换4-甲基苯磺酸2-(三氟甲基)烯丙酯,获得呈白色固体状的((3S,4S)-3-氨基-2'-氟-2,3,4,5-四氢-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯。

[1640] 步骤2

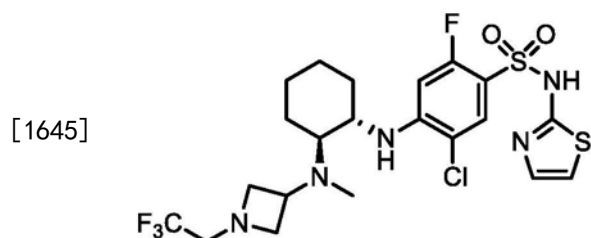


[1642] 5-氯-4-(((1S,2S,5R)-2-(二甲基氨基)-5-(2-氟苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和5-氯-4-(((1S,2S,5S)-2-(二甲基氨基)-5-(2-氟苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1643] 根据实施例88中所述的程序且必要时进行非关键变化以用((3S,4S)-3-氨基-2'-氟-2,3,4,5-四氢-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯替换(反式)-(3-氨基-3'-(三氟甲

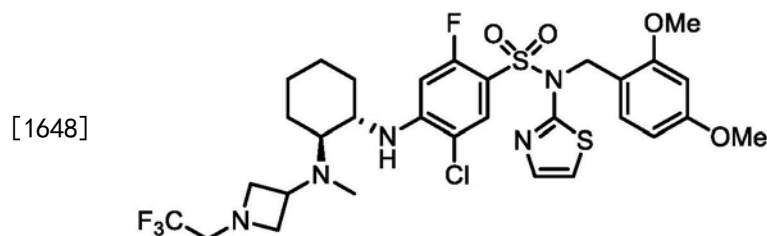
基)-2,3,4,5-四氢-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯,获得均呈白色固体状的5-氯-4-(((1S,2S,5R)-2-(二甲基氨基)-5-(2-氟苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(HPLC上第一峰)和5-氯-4-(((1S,2S,5S)-2-(二甲基氨基)-5-(2-氟苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(HPLC上第二峰)。实施例173:LCMS (ESI) m/z : 527.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.57 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.17 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.83 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.14-2.11 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.61-1.55 (m, 1H), 1.53-1.45 (m, 2H)。实施例174:LCMS (ESI) m/z : 527.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.62 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.76 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.85-3.83 (m, 1H), 3.24-3.22 (m, 1H), 2.45-2.43 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.24-2.18 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 3H), 1.73-1.64 (m, 2H)。

[1644] 实施例175



[1646] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基(1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)环己基)-氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1647] 步骤1

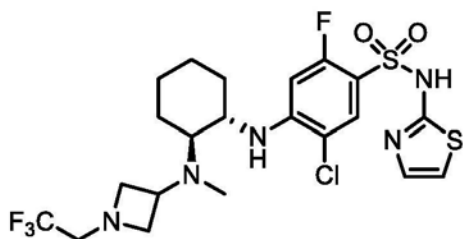


[1649] 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基(1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)环己基)-氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1650] 使4-(((1S,2S)-2-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)环己基)-氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(60mg, 0.10mmol)溶于DMF(0.50mL)和THF(0.50mL)中。向溶液中添加DIPEA(49.6mg, 0.38mmol),接着添加三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(33mg, 0.14mmol)。将反应在室温下搅拌2小时直至结束。用EtOAc(30mL)稀释反应物且用盐水(3×10mL)洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥且真空移除溶剂。粗混合物通过快速柱色谱法(硅石, EtOAc和己烷作为洗脱剂)来纯化,得到5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基(1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)环己基)-氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(15mg, 22%产率)。LCMS (ESI) m/z : 706.2 $[M+H]^+$ 。

[1651] 步骤2

[1652]

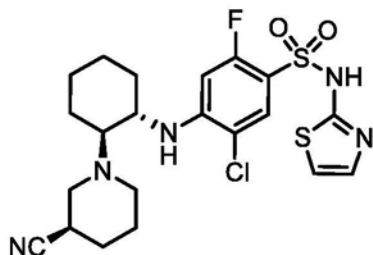


[1653] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基(1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1654] 使5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基(1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(15mg, 0.02mmol)溶于1,4-二噁烷(0.5mL)中且向溶液添加甲酸(0.50mL)。将反应在室温下搅拌2小时,直至结束。将反应物浓缩至干燥且通过反相快速柱色谱法在C18柱(MeCN/10mM甲酸铵水溶液)上来纯化,得到5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-(甲基(1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(7mg, 60%产率)。LCMS (ESI) m/z : 556.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 8.12 (s, 1H), 7.56 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 6.68 (t, $J=9.1$ Hz, 2H), 5.68 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J=17.6, 13.2$ Hz, 3H), 3.07 (q, $J=10.2$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 2.81 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 2.41 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.61 (dd, $J=34.4, 12.9$ Hz, 3H), 1.19 (dd, $J=39.9, 30.8$ Hz, 4H)。

[1655] 实施例176

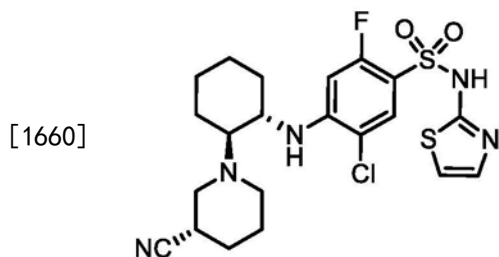
[1656]



[1657] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-((R)-3-氰基哌啶-1-基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1658] 根据实施例70中所述的合成顺序且进行非关键变化以用外消旋-哌啶-3-甲腈替代哌啶,获得呈非对映异构体混合物的标题化合物。通过HPLC分离异构体,得到呈白色固体状的5-氯-4-(((1S,2S)-2-((R)-3-氰基哌啶-1-基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。任意指定腈基的立体化学。LCMS (ESI) m/z : 497.9 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.40 (br s, 1H), 7.52 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 5.71 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.64 (d, $J=4.7$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J=10.1$ Hz, 1H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.11 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 1.79 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 1.72 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 1.68-1.45 (m, 4H), 1.41-1.14 (m, 5H), 1.08 (q, $J=11.7$ Hz, 1H)。

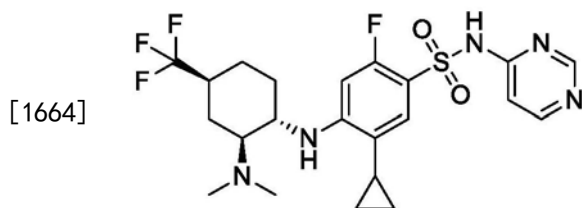
[1659] 实施例177



[1661] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-((S)-3-氰基哌啶-1-基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1662] 根据实施例70中所述的合成顺序且进行非关键变化以用外消旋-哌啶-3-甲腈替代哌啶,获得呈非对映异构体混合物的标题化合物。通过HPLC分离异构体,得到呈白色固体状的5-氯-4-(((1S,2S)-2-((S)-3-氰基哌啶-1-基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。任意指定腈基的立体化学。LCMS (ESI) m/z : 498.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.76 (s, 1H), 7.57 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.73-2.55 (m, 3H), 2.21 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.14 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 1.82-1.67 (m, 2H), 1.67-1.48 (m, 3H), 1.48-1.27 (m, 3H), 1.27-1.05 (m, 3H)。2个CH在溶剂或HOD信号下。

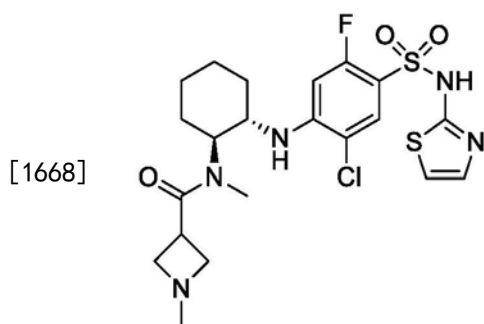
[1663] 实施例178



[1665] 5-环丙基-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[1666] 根据实施例15中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺替换5-溴-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,获得呈白色固体状的5-环丙基-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 502.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.29 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.43-3.42 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.20-2.15 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.63-1.44 (m, 2H), 1.43-1.15 (m, 3H), 0.95-0.80 (m, 2H), 0.65-0.55 (m, 1H), 0.35-0.25 (m, 1H)。

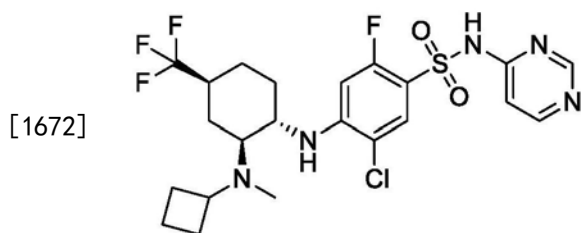
[1667] 实施例179



[1669] N-((1S,2S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)苯基)氨基)环己基)-N,1-二甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺

[1670] 根据实施例166中所述的合成顺序且进行非关键改变以用1-甲基氮杂环丁烷-3-甲酸替代乙酸酐且添加HATU,获得N-((1S,2S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)苯基)氨基)-环己基)-2-(二甲基氨基)-N-甲基乙酰胺。LCMS (ESI) m/z : 516.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 5.01 (br s, 1H), 4.64-4.45 (m, 1H), 3.91 (t, $J=8.2$ Hz, 2H), 3.74-3.46 (m, 2H), 3.39-3.18 (m, 1H), 2.78-2.56 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.25-2.14 (m, 1H), 1.93-1.66 (m, 3H), 1.49-1.21 (m, 4H)。

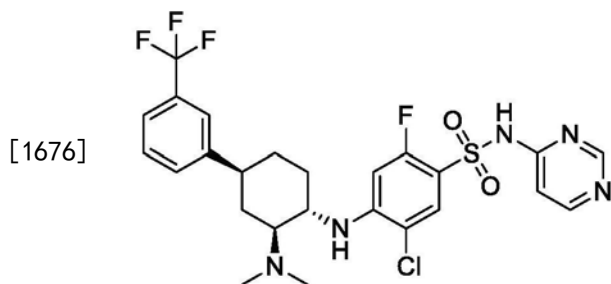
[1671] 实施例180



[1673] 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(环丁基(甲基)氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[1674] 根据实施例138中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺和环丁酮替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙醛,获得呈白色固体状的5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(环丁基(甲基)氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 536.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.56 (s, 1H), 8.27 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.42-3.39 (m, 1H), 3.25-3.14 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.82-1.62 (m, 3H), 1.60-1.41 (m, 3H), 1.39-1.21 (m, 2H)。

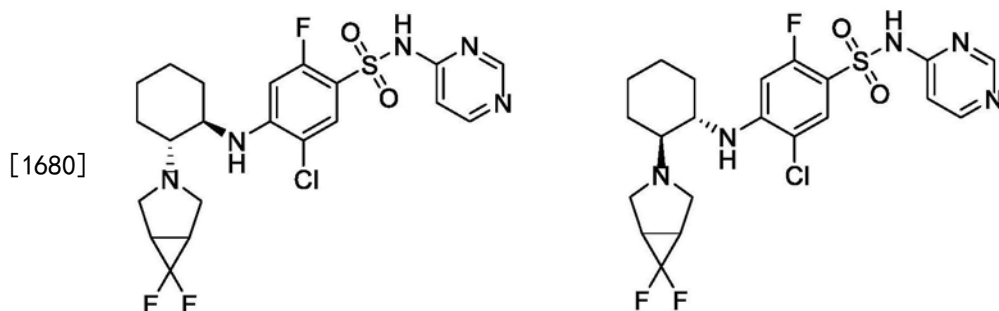
[1675] 实施例181



[1677] 5-氯-4-[[(1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-[3-(三氟甲基)苯基]环己基]氨基]-2-氟-N-嘧啶-4-基-苯磺酰胺

[1678] 根据实施例224中所述的程序且必要时进行非关键变化以用1-(3-(三氟甲基)苯基)乙酮替换1-(4-(三氟甲基)苯基)乙酮,获得5-氯-4-[[(1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-[3-(三氟甲基)苯基]环己基]氨基]-2-氟-N-嘧啶-4-基-苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 572.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.68-7.60 (m, 3H), 7.58-7.55 (m, 2H), 6.75 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.65-3.63 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.16-2.11 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 1H), 1.41-1.37 (m, 1H)。

[1679] 实施例182和实施例183

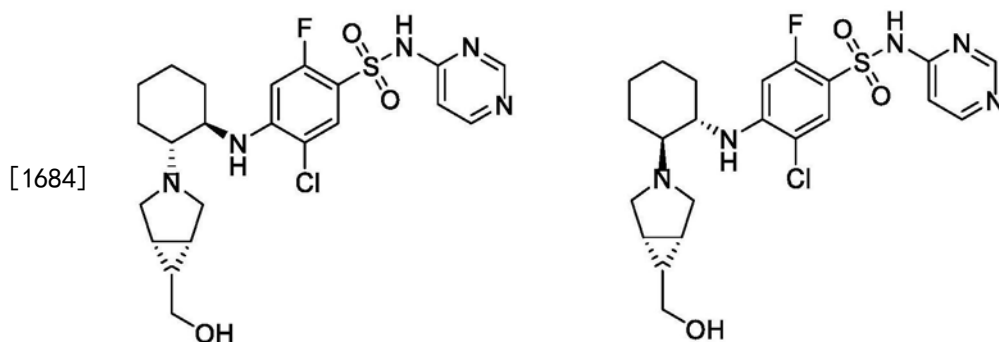


[1681] 5-氯-4-(((1R,2R)-2-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺和5-氯-4-(((1S,2S)-2-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[1682] 根据实施例98和实施例99中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺和6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺和吡咯烷,获得呈白色固体状的外消旋(反式)-5-氯-4-((2-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺。外消旋(反式)-5-氯-4-((2-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺通过手性SFC (Amylose-1 (150mm $\times$ 21.2mm, 10 μ m), 超临界CO₂/MeOH+0.1% NH₄OH=60/40; 70mL/min) 分离, 得到呈白色固体状的5-氯-4-(((1R,2R)-2-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(第一峰)和5-氯-4-(((1S,2S)-2-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(第二峰)。对各对映异构体任意指定绝对构型。实施例182: LCMS (ESI) m/z : 502.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.70 (d, $J=7.3$ Hz, 1H),

6.99 (d, J=6.3Hz, 1H), 6.70 (d, J=13.2Hz, 1H), 5.79 (d, J=5.1Hz, 1H), 3.28-3.17 (m, 1H), 3.10-2.97 (m, 2H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.82-2.68 (m, 2H), 2.29-2.13 (m, 2H), 2.14-1.98 (m, 1H), 1.86-1.69 (m, 2H), 1.66-1.51 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 3H), 1.15-1.03 (m, 1H)。实施例183:LCMS (ESI) m/z: 502.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.70 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.99 (d, J=6.2Hz, 1H), 6.70 (d, J=13.2Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 3.11-2.97 (m, 2H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.81-2.69 (m, 2H), 2.28-2.14 (m, 2H), 2.15-1.99 (m, 1H), 1.84-1.68 (m, 2H), 1.66-1.52 (m, 1H), 1.45-1.17 (m, 3H), 1.16-1.02 (m, 1H)。

[1683] 实施例184和实施例185

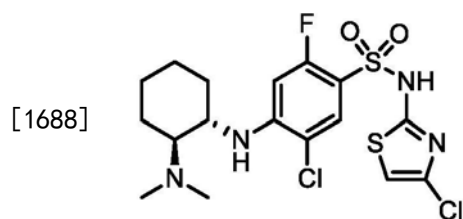


[1685] 5-氯-2-氟-4-(((1R,2R)-2-((1R,5S,6R)-6-(羟基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)环己基)氨基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺和5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((1R,5S,6R)-6-(羟基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)环己基)氨基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[1686] 根据实施例98和实施例99中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺和((1R,5S,6R)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)甲醇替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺和吡咯烷,获得呈白色固体状的外消旋(反式)-5-氯-2-氟-4-((2-((1R,5S,6R)-6-(羟基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)环己基)氨基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺。外消旋(反式)-5-氯-2-氟-4-((2-((1R,5S,6R)-6-(羟基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)环己基)氨基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺通过手性SFC(Chiralpak IC(150mm×21.2mm,10μm),超临界CO₂/MeOH=55/45;70mL/min)分离,得到呈白色固体状的5-氯-2-氟-4-(((1R,2R)-2-((1R,5S,6R)-6-(羟基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)环己基)氨基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(第一峰)和5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((1R,5S,6R)-6-(羟基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)环己基)氨基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(第二峰)。对各对映异构体任意指定绝对构型。实施例184:LCMS (ESI) m/z: 513.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.42 (s, 1H), 7.83 (q, J=8.2Hz, 1H), 7.74 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.88 (dd, J=8.0, 2.1Hz, 1H), 6.77-6.59 (m, 2H), 5.90 (d, J=4.0Hz, 1H), 4.33 (t, J=5.5Hz, 1H), 3.24-3.06 (m, 3H), 2.79 (s, 2H), 2.74-2.60 (m, 1H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.20-2.01 (m, 1H), 1.87-1.66 (m, 2H), 1.66-1.51 (m, 1H), 1.48-0.99 (m, 7H)。实施例185:LCMS (ESI) m/z: 513.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.42 (s, 1H), 7.83 (q, J=8.1Hz, 1H), 7.74 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.88 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.71 (d, J=13.4Hz, 2H), 5.90 (s, 1H), 4.33 (t, J=5.5Hz, 1H), 3.24-3.06 (m, 3H), 2.78 (s, 2H), 2.74-2.61 (m, 2H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.18-2.01 (m, 1H),

1.85-1.67 (m, 2H) , 1.64-1.51 (m, 1H) , 1.46-1.01 (m, 7H) 。

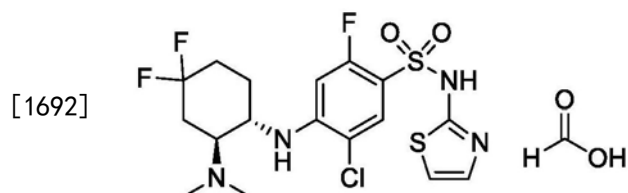
[1687] 实施例186



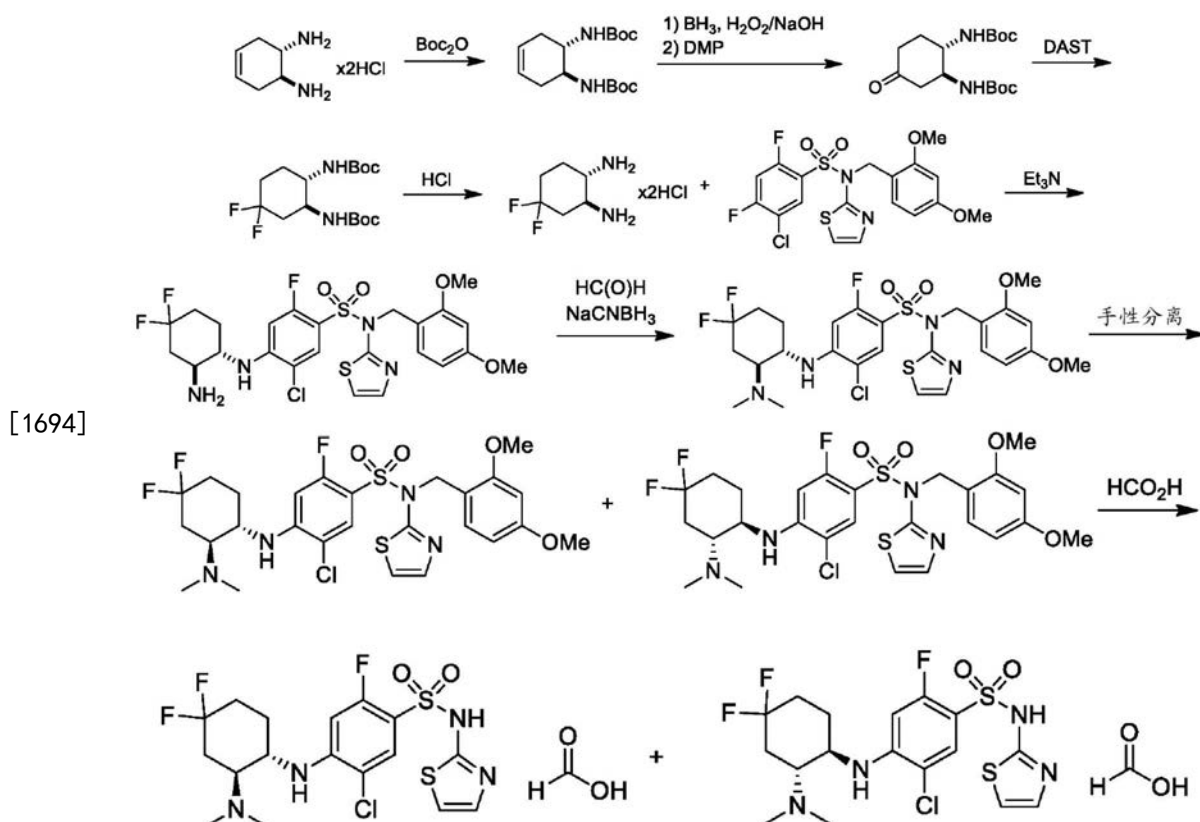
[1689] 5-氯-N-(4-氯噻唑-2-基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟苯磺酰胺

[1690] 根据实施例172中所述的程序且进行非关键变化,用N-(4-氯噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯替代5-氯-4-甲基-噻唑-2-胺,获得呈白色固体状的标题化合物。LCMS (ESI) m/z : 466.9, 468.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 8.57 (s, 1H) , 7.57 (d, $J=7.1$ Hz, 1H) , 6.96 (d, $J=11.6$ Hz, 1H) , 6.35 (s, 1H) , 5.87 (d, $J=9.9$ Hz, 1H) , 3.89 (d, $J=7.5$ Hz, 1H) , 3.49 (t, $J=8.6$ Hz, 1H) , 2.74 (s, 3H) , 2.60 (s, 3H) , 2.16-2.00 (m, 1H) , 1.95-1.87 (m, 1H) , 1.83 (d, $J=12.1$ Hz, 1H) , 1.63 (d, $J=11.5$ Hz, 1H) , 1.48-1.24 (m, 4H) 。

[1691] 实施例187



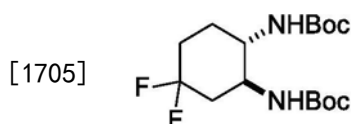
[1693] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)-4,4-二氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐



室温下搅拌所得混合物。1小时后,将混合物用50%饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (水溶液) (30mL) 稀释且用 EtOAc (75mL) 萃取。有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤且真空浓缩,得到呈白色固体状的呈醇异构体的混合物的外消旋-((1,2-反式)-4-羟基环己烷-1,2-二基)二氨基甲酸二叔丁酯(753mg,99%)。未经进一步纯化直接用于下一步。LCMS (ESI) m/z : 331.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.27-4.94 (m, 2H), 3.80-3.54 (m, 1H), 3.44-3.19 (m, 2H), 2.83 (br. s, 1H), 2.32-2.06 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 4H), 1.86-1.63 (m, 1H), 1.39 (s, 18H)。

[1703] 使以上制备的外消旋-((1,2-反式)-4-羟基环己烷-1,2-二基)二氨基甲酸二叔丁酯醇异构体的粗混合物(753mg, 2.28mmol)溶于 CH_2Cl_2 (10mL) 中且接着向其中添加戴斯-马丁高碘烷(Dess-Martin Periodinane) (1.16g, 2.73mmol) 且将混合物在室温下搅拌隔夜。16小时后,将混合物用 CH_2Cl_2 (50mL) 稀释,用饱和 NaHCO_3 (水溶液) ($2 \times 10\text{mL}$) 洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤且真空浓缩。通过硅胶快速色谱法(0-100% EtOAc /己烷)来纯化,得到呈棕褐色固体状的外消旋-((1,2-反式)-4-氧代环己烷-1,2-二基)二氨基甲酸二叔丁酯(392mg, 52%)。LCMS (ESI) m/z : 329.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.08 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 5.04 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.84-3.62 (m, 2H), 2.71 (dd, $J=14.3, 3.5\text{Hz}$, 1H), 2.39 (dd, $J=10.5, 4.8\text{Hz}$, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 1H), 1.45-1.36 (m, 18H)。

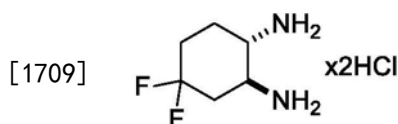
[1704] 步骤3



[1706] 外消旋-((1,2-反式)-4,4-二氟环己烷-1,2-二基)二氨基甲酸二叔丁酯

[1707] 在 N_2 冲洗的烧瓶中外消旋-((1,2-反式)-4-氧代环己烷-1,2-二基)二氨基甲酸二叔丁酯(392mg, 1.19mmol)溶于 CH_2Cl_2 (5mL) 中且冷却至 0°C 。接着添加二乙氨基三氟化硫(1.91mL 1M CH_2Cl_2 溶液, 1.91mmol) 且搅拌混合物,使其缓慢升温至室温。3天后,将混合物用 CH_2Cl_2 (50mL) 稀释,用 H_2O (10mL) 洗涤,接着用饱和 NaHCO_3 (水溶液) ($2 \times 10\text{mL}$) 洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤且真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法(0-50% EtOAc /己烷)来纯化,得到呈白色固体状的外消旋-((1,2-反式)-4,4-二氟环己烷-1,2-二基)二氨基甲酸二叔丁酯(215mg, 51%)。LCMS (ESI) m/z : 351.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.18-4.99 (m, 1H), 4.94 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 3.72-3.58 (m, 1H), 3.53-3.35 (m, 1H), 2.45 (dt, $J=29.0, 12.2\text{Hz}$, 1H), 2.17-1.94 (m, 2H), 1.88-1.61 (m, 1H), 1.54-1.32 (m, 20H)。

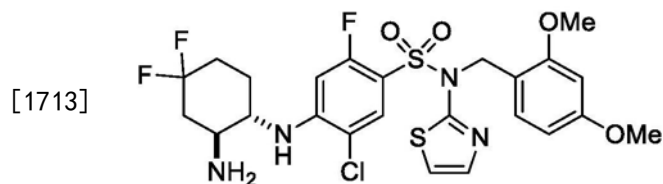
[1708] 步骤4



[1710] 外消旋-(1,2-反式)-4,4-二氟环己烷-1,2-二胺二盐酸盐

[1711] 向外消旋-((1,2-反式)-4,4-二氟环己烷-1,2-二基)二氨基甲酸二叔丁酯(215mg, 0.61mmol)于 EtOAc (3mL) 中的溶液添加4N HCl 的二噁烷溶液(1mL, 4mmol) 且在室温下搅拌混合物。18小时后,将混合物真空浓缩,得到呈黄色固体状的外消旋-(1,2-反式)-4,4-二氟环己烷-1,2-二胺二盐酸盐(145mg, 106%),其未经进一步纯化直接用于下一步。LCMS (ESI) m/z : 151.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

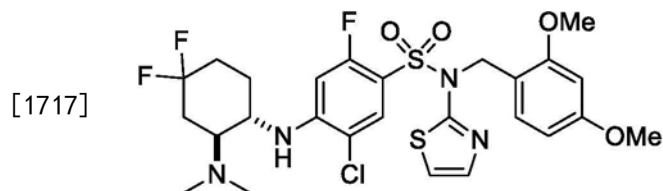
[1712] 步骤5



[1714] 外消旋-4-(((1,2-反式)-2-氨基-4,4-二氟环己基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1715] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(449mg, 0.97mmol)于DMF(10mL)中的溶液添加三乙胺(329mg, 0.45mL, 3.25mmol),接着添加外消旋-(1,2-反式)-4,4-二氟环己烷-1,2-二胺二盐酸盐(145mg, 0.65mmol)且在室温下搅拌混合物。16小时后,将混合物密封置于65℃油浴中。2小时后,将混合物用EtOAc(75mL)稀释,用饱和NaHCO₃(水溶液)(10mL)洗涤,接着用50%饱和NaCl(水溶液)(4×10mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤且真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法(0-100%EtOAc/CH₂Cl₂)来纯化,得到呈黄色油状的外消旋-4-(((1,2-反式)-2-氨基-4,4-二氟环己基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(138mg, 36%)。LCMS (ESI) m/z: 590.9 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.38 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.96 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.47 (d, J=12.4Hz, 1H), 6.42-6.22 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.84 (d, J=7.5Hz, 1H), 3.84-3.68 (m, 6H), 3.20-2.93 (m, 2H), 2.50-2.34 (m, 1H), 2.26-2.13 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.98-1.69 (m, 2H), 1.63-1.44 (m, 3H)。

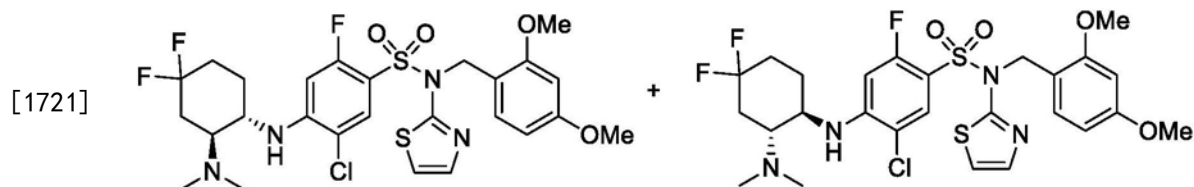
[1716] 步骤6



[1718] 外消旋-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1,2-反式)-2-(二甲基氨基)-4,4-二氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1719] 向外消旋-4-(((1,2-反式)-2-氨基-4,4-二氟环己基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(138mg, 0.23mmol)于MeOH(5mL)中的溶液添加37%w/w甲醛水溶液(189mg, 0.17mL, 2.33mmol),接着添加氰基硼氢化钠(43mg, 0.70mmol)且在室温下搅拌混合物隔夜。16小时后,真空移除挥发物且将粗残余物分配于EtOAc(50mL)与饱和NaHCO₃(水溶液)(10mL)之间。分离各相且有机萃取物经干燥(Na₂SO₄),过滤且真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法(0-100%EtOAc/CH₂Cl₂)来纯化,得到呈透明蜡状胶状的外消旋-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1,2-反式)-2-(二甲基氨基)-4,4-二氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(64mg, 44%)。LCMS (ESI) m/z: 619.0 [M+H]⁺。

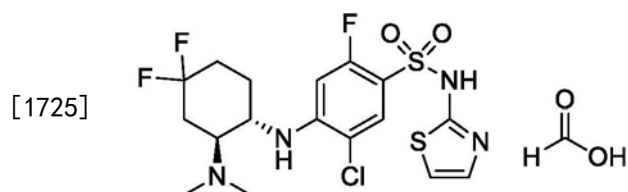
[1720] 步骤7



[1722] 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)-4,4-二氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1R,2R)-2-(二甲基氨基)-4,4-二氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1723] 外消旋-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1,2-反式)-2-(二甲基氨基)-4,4-二氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (63mg, 0.10mmol) 通过使用手性HPLC (Chiralpak IB (250mm×20mm, 5μm), 含有0.1%二乙胺的MeOH:DCM:己烷2:5:93, 15ml/min) 分离, 得到呈白色固体状的5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)-4,4-二氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (第一峰, 21mg, 33%)。LCMS (ESI) m/z: 619.0 [M+H]⁺。此外, 得到呈白色固体状的5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1R,2R)-2-(二甲基氨基)-4,4-二氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (第二峰, 21mg, 33%)。LCMS (ESI) m/z: 618.9 [M+H]⁺。对各对映异构体任意指定绝对构型。

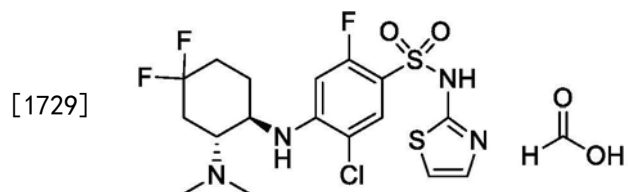
[1724] 步骤8



[1726] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)-4,4-二氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[1727] 将5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)-4,4-二氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (21mg, 0.03mmol) 用95%甲酸 (2mL) 处理且在室温下搅拌混合物。30分钟后, 真空移除挥发物且粗残余物通过C18反相快速色谱法 (0-100% MeCN/10mM NH₄CO₂H水溶液, pH=3.8) 来纯化。将适当级分合并并且冻干, 得到呈白色固体状的5-氯-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)-4,4-二氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐 (14mg, 805%)。LCMS (ESI) m/z: 469.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 12.64 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.58 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.24 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.96-6.64 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 3.68-3.47 (m, 1H), 2.94 (t, J=10.3Hz, 1H), 2.16 (s, 7H), 2.12-1.95 (m, 3H), 1.94-1.73 (m, 1H), 1.44-1.27 (m, 1H)。

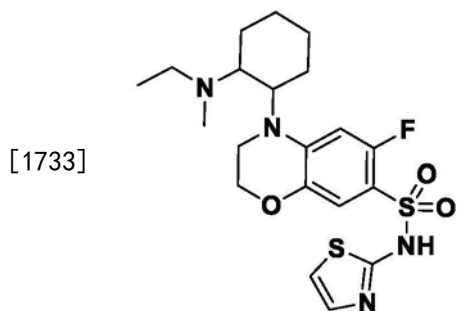
[1728] 实施例188



[1730] 5-氯-4-(((1R,2R)-2-(二甲基氨基)-4,4-二氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[1731] 根据实施例187中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1R,2R)-2-(二甲基氨基)-4,4-二氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (21mg, 0.03mmol) 替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)-4,4-二氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺, 获得呈白色固体状的5-氯-4-(((1R,2R)-2-(二甲基氨基)-4,4-二氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐 (14mg, 80%)。LCMS (ESI) m/z : 469.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 12.64 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.58 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.93-6.67 (m, 2H), 5.87 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 3.67-3.46 (m, 1H), 2.94 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.16 (s, 7H), 2.09-1.95 (m, 3H), 1.94-1.74 (m, 1H), 1.46-1.27 (m, 1H)。

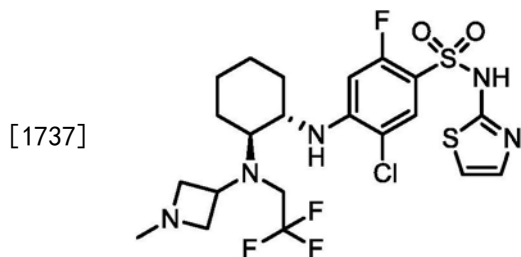
[1732] 实施例189



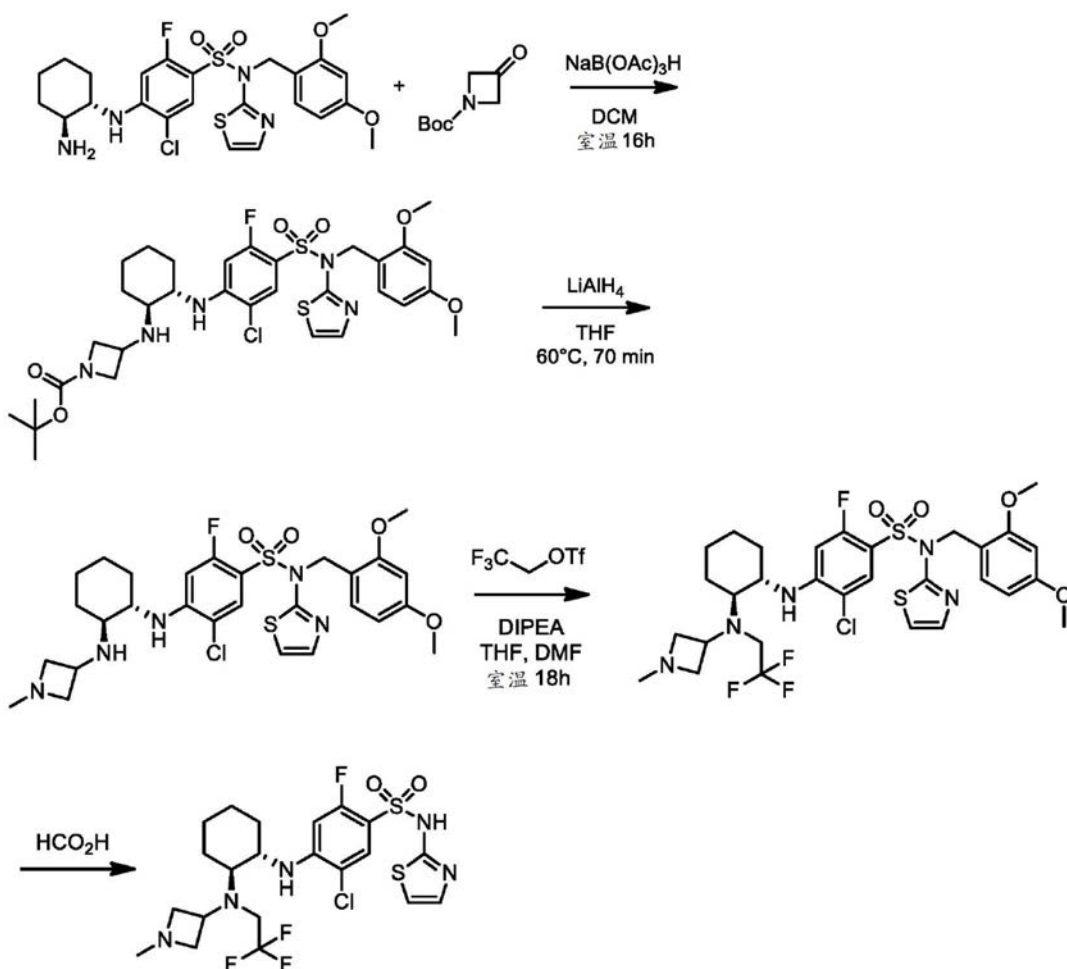
[1734] 4-((反式)-2-(乙基(甲基)氨基)环己基)-6-氟-N-(噻唑-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-磺酰胺

[1735] 以(反式)-N1-乙基-N1-甲基环己烷-1,2-二胺的外消旋混合物为起始物且根据实施例54中所述的程序且进行非关键变化, 获得呈无色固体状和对映异构体的混合物的标题化合物。LCMS (ESI) m/z : 455.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.96 (s, 1H), 7.25 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=13.3, 9.5$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=7.3, 3.9$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 4.39 (dd, $J=10.8, 5.6$ Hz, 1H), 4.21 (dt, $J=10.8, 6.2$ Hz, 1H), 4.04 (dt, $J=10.8, 3.8$ Hz, 1H), 3.64 (t, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.67 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 2.23-1.99 (m, 1H), 1.84-1.31 (m, 8H), 1.23 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.16 (t, $J=7.1$ Hz, 1H)。

[1736] 实施例190



[1738] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)(2,2,2-三氟乙基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

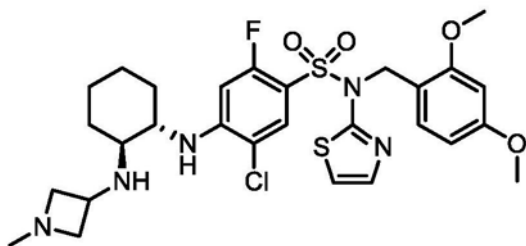


[1742] 3-(((1S,2S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)-5-氟苯基)氨基)环己基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1743] 将4-(((1S,2S)-2-氨基环己基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(412mg,0.74mmol)和1-Boc-3-氮杂环丁酮(228mg,1.34mmol)组合在DCM(3mL)中且向其中添加三乙酰氧基硼氢化钠(779mg,3.71mmol)且在室温下搅拌混合物。16小时后,将混合物用MeOH(5mL)稀释且真空浓缩(重复3次)。将粗残余物用EtOAc(50mL)和饱和NaHCO₃水溶液(10mL)稀释且分离各相。有机相经干燥(Na₂SO₄),过滤且浓缩。粗产物通过硅胶快速柱色谱法(EtOAc/DCM)来纯化,得到3-(((1S,2S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)-5-氟苯基)氨基)环己基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(498mg,94%产率)。LCMS(ESI)m/z:710.2[M+H]⁺。

[1744] 步骤2

[1745]

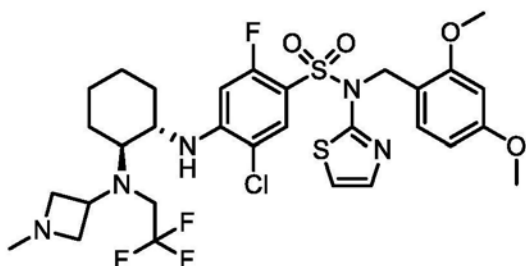


[1746] 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1747] 向3-(((1S,2S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)-5-氟苯基)氨基)环己基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(498mg,0.70mmol)于THF(3.5mL)中的溶液添加2M氢化锂铝的THF溶液(701μL,1.4mmol)。将混合物在60℃下搅拌70分钟。接着将反应冷却至0℃且缓慢添加硫酸钠十水合物水溶液,直至不再冒泡,接着在室温下搅拌15分钟。将混合物过滤,用DCM和EtOAc冲洗且浓缩,得到5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(441mg,100%),其未经进一步纯化即用于后续步骤中。LCMS (ESI) m/z:624.1 [M+H]⁺。

[1748] 步骤3

[1749]

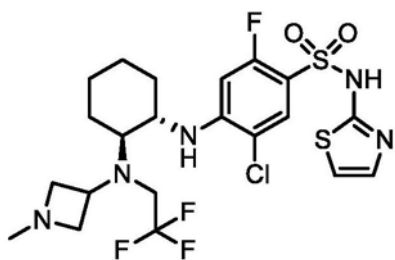


[1750] 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)(2,2,2-三氟乙基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1751] 使5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(90mg,0.14mmol)溶于DMF(0.7mL)和THF(0.7mL)中。向此溶液添加DIPEA(100μL,0.58mmol),接着添加三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(47mg,0.2mmol)。将反应在室温下搅拌18小时,接着倾倒至EtOAc(50mL)且用饱和盐水水溶液(3×20mL)洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥且浓缩。粗产物通过硅胶快速柱色谱法(EtOAc/DCM)来纯化,得到5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)(2,2,2-三氟乙基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(39mg,38%)。LCMS (ESI) m/z:706.2 [M+H]⁺。

[1752] 步骤4

[1753]

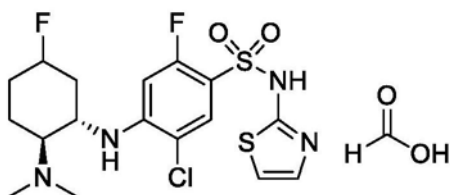


[1754] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)(2,2,2-三氟乙基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1755] 根据实施例115中所述的程序且进行非关键变化以用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)(2,2,2-三氟乙基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (39mg, 0.05mmol) 替代5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((2-羟基-2-甲基丙基)(甲基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺, 获得5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)(2,2,2-三氟乙基)氨基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (14mg, 53%)。LCMS (ESI) m/z : 556.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 3.27-3.06 (m, 5H), 2.80-2.57 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.29-2.15 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.72-1.46 (m, 3H), 1.42-1.19 (m, 3H), 0.93-0.72 (m, 1H)。

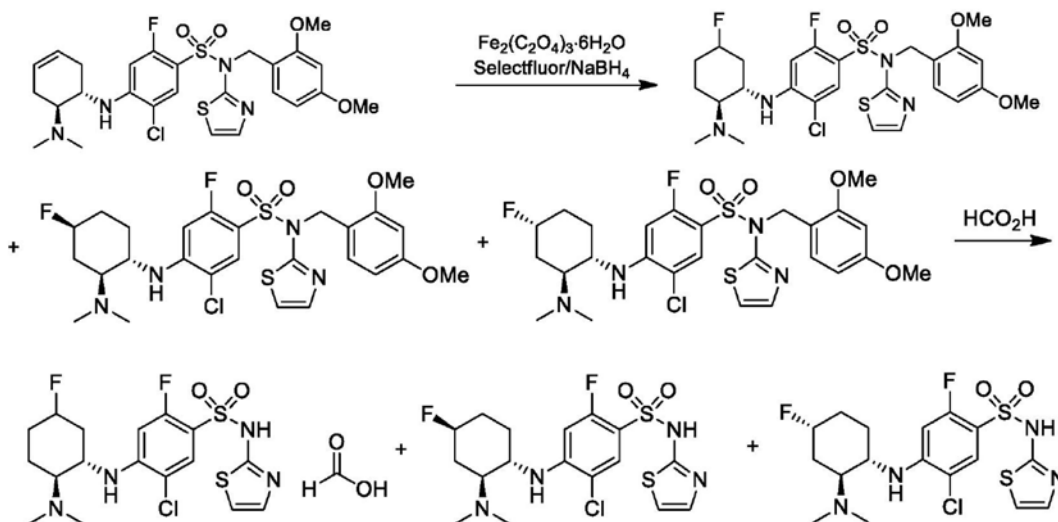
[1756] 实施例

[1757]

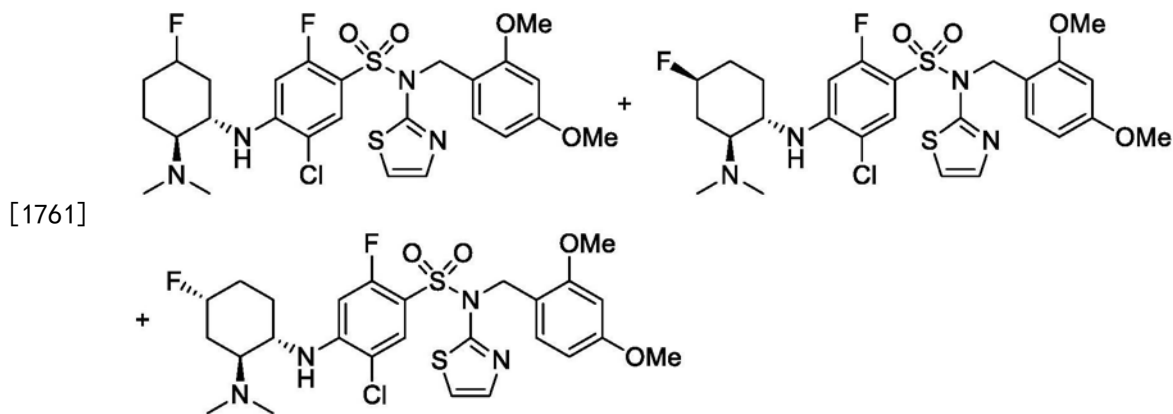


[1758] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)-5-氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[1759]



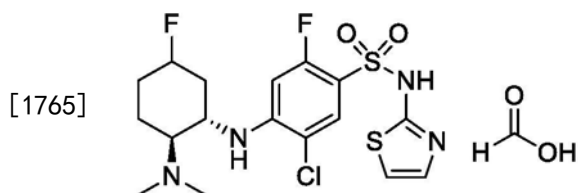
[1760] 步骤1



[1762] 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)-5-氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4R)-2-(二甲基氨基)-4-氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1763] 使草酸铁(III)六水合物(416mg, 0.86mmol)悬浮于H₂O(20mL)中且置于90℃油浴10分钟,得到均质黄色溶液。接着将此溶液冷却至0℃且充以N₂,历时5分钟,接着添加Selectfluor(305mg, 0.86mmol)于MeCN(10mL)中的溶液,接着添加实施例141中制备的5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,6S)-6-(二甲基氨基)环己-3-烯-1-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(250mg, 0.43mmol)于MeCN(10mL)中的溶液。接着添加硼氢化钠(50mg, 1.38mmol)且在2分钟后,添加另一部分硼氢化钠(50mg, 1.38mmol)且在室温下搅拌混合物。1小时后,将混合物用浓NH₄OH水溶液(10mL)稀释且有机物用10%MeOH于CH₂Cl₂(2×50mL)中的溶液萃取。将有机萃取物合并,干燥(Na₂SO₄),过滤且真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法(0-100%EtOAc/CH₂Cl₂)来纯化,得到呈透明蜡状胶状的5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)-5-氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(16mg, 6%)。LCMS(ESI) m/z: 601.3 [M+H]⁺。还分离了呈两种氟异构体的不可分离混合物的5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4R)-2-(二甲基氨基)-4-氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(16mg, 6%)。LCMS(ESI) m/z: 601.2 [M+H]⁺。对所有获得的异构体任意指定氟区域化学和立体化学。

[1764] 步骤5

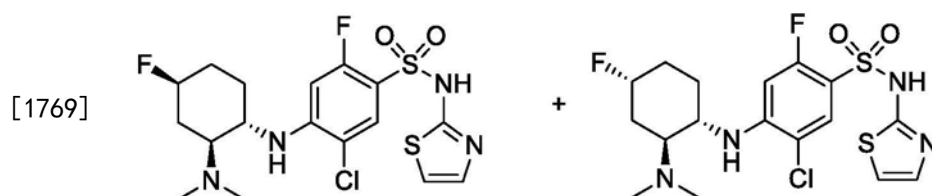


[1766] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)-5-氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[1767] 根据实施例187中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)-5-氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(16mg, 0.03mmol)替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)-5-氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

基)-4,4-二氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,获得呈白色固体状的5-氯-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)-5-氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐(14mg,94%)。LCMS (ESI) m/z : 451.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 8.29 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.56 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.17-6.90 (m, 1H), 6.80-6.41 (m, 2H), 5.87-5.55 (m, 1H), 5.04 (d, $J=48.8$ Hz, 1H), 3.02-2.82 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 6H), 2.12-2.02 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.91-1.77 (m, 1H), 1.62 (dt, $J=39.7, 13.2$ Hz, 1H), 1.44 (ddd, $J=27.7, 13.7$ Hz, 1H)。[未观测到氨基噻唑NH且一个C-H隐藏在 H_2O 峰下]。

[1768] 实施例192和实施例193

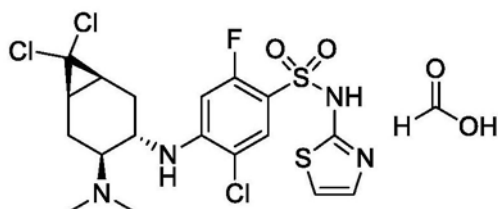


[1770] 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和5-氯-4-(((1S,2S,4R)-2-(二甲基氨基)-4-氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

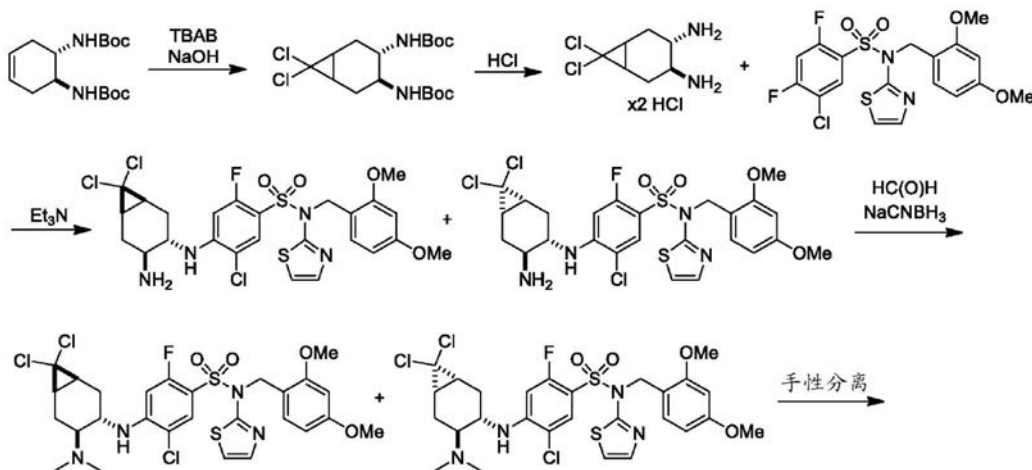
[1771] 将实施例191中获得的5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-4-(((1S,2S,4R)-2-(二甲基氨基)-4-氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(16mg,0.03mmol)氟异构体的混合物用95%甲酸(2mL)处理且在室温下搅拌。30分钟后,真空移除挥发物且粗物质通过反相制备型HPLC(经10分钟20-40%MeCN/10mM NH_4CO_2H 水溶液pH 3.8梯度,XBridge BEH C180BD制备型柱,130 Å, 5 μ m,30mm $\times$ 50mm)来纯化。将适当级分合并且冻干,得到:呈白色固体状的5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(3mg,25%),LCMS (ESI) m/z : 451.1 $[M+H]^+$, 1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 8.28 (s, 2H), 7.56 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J=47.9$ Hz, 1H), 2.75-2.63 (m, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.09-1.96 (m, 1H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.65-1.35 (m, 3H); 和呈白色固体状的5-氯-4-(((1S,2S,4R)-2-(二甲基氨基)-4-氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(7mg,58%),LCMS (ESI) m/z : 451.0 $[M+H]^+$, 1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 8.20 (s, 1H), 7.56 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.73 (ddd, $J=15.1, 10.5, 5.2$ Hz, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.70-2.57 (m, 1H), 2.45-2.30 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.86-1.74 (m, 1H), 1.44 (dd, $J=20.7, 9.9$ Hz, 2H), 1.26 (dd, $J=25.2, 9.4$ Hz, 1H)。对各异构体任意指定氟区域化学和立体化学。

[1772] 实施例194

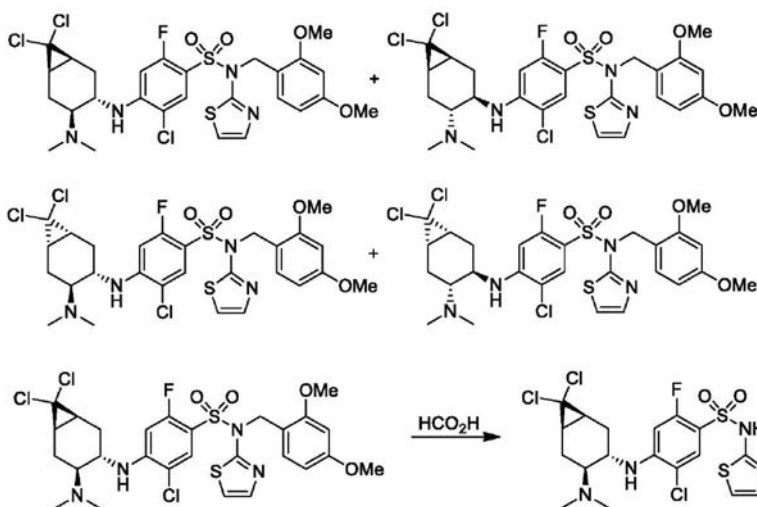
[1773]



[1774] 5-氯-4-(((1S,3S,4S,6R)-7,7-二氯-4-(二甲基氨基)双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

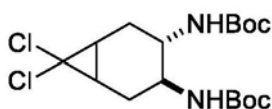


[1775]



[1776] 步骤1

[1777]

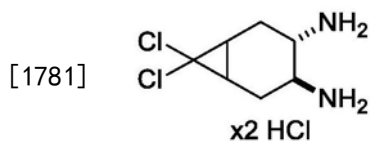


[1778] 外消旋-(3,4-反式)-7,7-二氯双环[4.1.0]庚烷-3,4-二基)二氨基甲酸二叔丁酯

[1779] 向外消旋-(1,2-反式)-环己-4-烯-1,2-二基二氨基甲酸二叔丁酯(500mg, 1.6mmol)和溴化四丁基铵(52mg, 0.16mmol)于CHCl₃(2mL)中的溶液添加50%w/w NaOH水溶液(1.65mL, 32mmol)且在室温下搅拌混合物周末。3天后,将已变成固体块的反应混合物分配于H₂O(25mL)与CH₂Cl₂(50mL)之间且分离各相。有机萃取物经干燥(Na₂SO₄),过滤且真空浓缩。通过硅胶快速色谱法(0-100%EtOAc/CH₂Cl₂)来纯化,得到呈白色固体状的外消旋-(3,

4-反式)-7,7-二氯双环[4.1.0]庚烷-3,4-二基)二氨基甲酸二叔丁酯(155mg,24%),其被约20%外消旋-(1,2-反式)-环己-4-烯-1,2-二基二氨基甲酸二叔丁酯起始物质污染。未经进一步纯化即使用。LCMS (ESI) m/z : 395.1, 397.1 $[M+H]^+$ 。

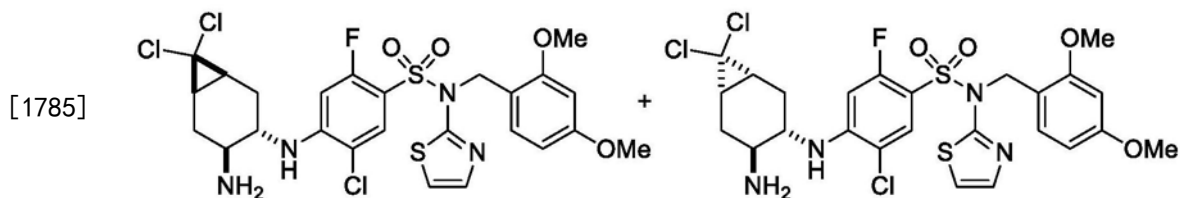
[1780] 步骤2



[1782] 外消旋-(3,4-反式)-7,7-二氯双环[4.1.0]庚烷-3,4-二胺二盐酸盐

[1783] 向外消旋-((3,4-反式)-7,7-二氯双环[4.1.0]庚烷-3,4-二基)二氨基甲酸二叔丁酯(287mg,0.73mmol)于EtOAc (5mL)中的溶液添加4N HCl的二噁烷溶液(2mL,8mmol)且在室温下搅拌。16小时后,将混合物真空浓缩,得到呈黄色固体状的粗外消旋-(3,4-反式)-7,7-二氯双环[4.1.0]庚烷-3,4-二胺二盐酸盐(210mg,108%),其直接用于下一步。LCMS (ESI) m/z : 195.2, 197.3 $[M+H]^+$ 。

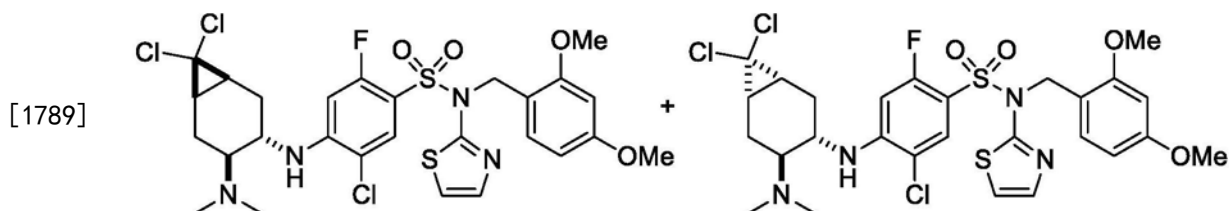
[1784] 步骤3



[1786] 外消旋-4-((1,3-反式),(4,6-顺式),(3,4-反式))-4-氨基-7,7-二氯双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和外消旋-4-((1,3-顺式),(4,6-反式),(3,4-反式))-4-氨基-7,7-二氯双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1787] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(536mg,1.16mmol)和外消旋-(3,4-反式)-7,7-二氯双环[4.1.0]庚烷-3,4-二胺二盐酸盐(208mg,0.78mmol)于DMF (10mL)中的溶液添加三乙胺(471mg,0.65mL,4.66mmol)且将混合物在室温下搅拌隔夜。16小时后,将混合物用EtOAc (50mL)稀释,用饱和NaHCO₃ (水溶液) (10mL)洗涤,接着用50%饱和NaCl (水溶液) (4×10mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤且真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法(0-100%EtOAc/CH₂Cl₂,接着0-20%MeOH/CH₂Cl₂)来纯化,得到两种环丙烷非对映异构体:呈黄色油状的外消旋-4-((1,3-反式),(4,6-顺式),(3,4-反式))-4-氨基-7,7-二氯双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(65mg,13%),LCMS (ESI) m/z : 636.7 $[M+H]^+$;和呈黄色油状的外消旋-4-((1,3-顺式),(4,6-反式),(3,4-反式))-4-氨基-7,7-二氯双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(88mg,18%),LCMS (ESI) m/z : 637.1 $[M+H]^+$ 。对各异构体任意指定相对环丙烷立体化学。

[1788] 步骤4

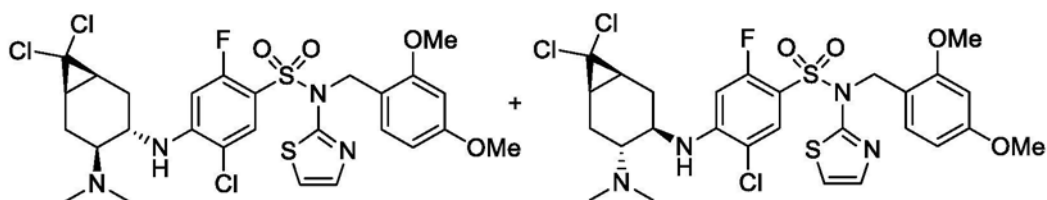


[1790] 外消旋-5-氯-4-((1,3-反式), (4,6-顺式), (3,4-反式))-7,7-二氯-4-(二甲基氨基)双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和外消旋-5-氯-4-((1,3-顺式), (4,6-反式), (3,4-反式))-7,7-二氯-4-(二甲基氨基)双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

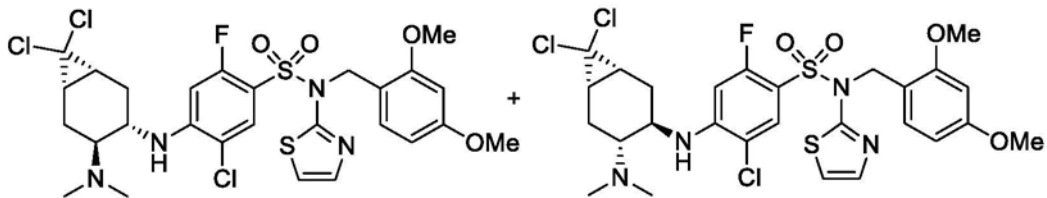
[1791] 向外消旋-4-((1,3-反式), (4,6-顺式), (3,4-反式))-4-氨基-7,7-二氯双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (66mg, 0.10mmol) 于 MeOH (5mL) 中的溶液添加 37% w/w 甲醛水溶液 (84mg, 0.077mL, 1.04mmol), 接着添加氰基硼氢化钠 (19mg, 0.31mmol) 且在室温下搅拌混合物。16 小时后, 真空移除挥发物且将粗残余物分配于 EtOAc (50mL) 与饱和 NaHCO₃ (水溶液) (10mL) 之间。分离各相且有机萃取物经干燥 (Na₂SO₄), 过滤且真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法 (0-100% EtOAc/CH₂Cl₂) 来纯化, 得到呈透明油状的外消旋-5-氯-4-((1,3-反式), (4,6-顺式), (3,4-反式))-7,7-二氯-4-(二甲基氨基)双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (24mg, 35%)。LCMS (ESI) m/z: 663.1, 665.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.39 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.97 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.41-6.34 (m, 2H), 6.30 (d, J=12.4Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.75 (s, 6H), 2.93-2.66 (m, 3H), 2.22-2.12 (m, 7H), 2.00-1.83 (m, 3H), 1.36 (t, J=13.0Hz, 1H)。

[1792] 根据以上所述的程序且进行非关键变化以用外消旋-4-((1,3-顺式), (4,6-反式), (3,4-反式))-4-氨基-7,7-二氯双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (88mg, 0.14mmol) 替换外消旋-4-((1,3-反式), (4,6-顺式), (3,4-反式))-4-氨基-7,7-二氯双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺, 获得呈透明油状的外消旋-5-氯-4-((1,3-顺式), (4,6-反式), (3,4-反式))-7,7-二氯-4-(二甲基氨基)双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (43mg, 47%)。LCMS (ESI) m/z: 663.0, 664.9 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.39 (d, J=3.4Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.96 (d, J=3.5Hz, 1H), 6.41-6.33 (m, 2H), 6.25 (d, J=12.4Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.21-3.10 (m, 1H), 2.77 (dd, J=14.0, 5.6Hz, 1H), 2.51 (td, J=12.2, 4.0Hz, 1H), 2.37 (ddd, J=14.4, 10.5, 4.1Hz, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.94 (td, J=10.4, 4.0Hz, 1H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.63-1.47 (m, 1H)。

[1793] 步骤5



[1794]



[1795] 5-氯-4-(((1S,3S,4S,6R)-7,7-二氯-4-(二甲基氨基)双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和

[1796] 5-氯-4-(((1S,3R,4R,6R)-7,7-二氯-4-(二甲基氨基)双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和

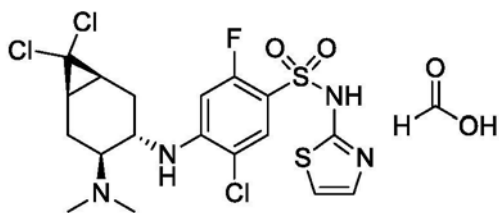
[1797] 5-氯-4-(((1R,3S,4S,6S)-7,7-二氯-4-(二甲基氨基)双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺和5-氯-4-(((1R,3R,4R,6S)-7,7-二氯-4-(二甲基氨基)双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1798] 外消旋-5-氯-4-((1,3-反式),(4,6-顺式),(3,4-反式))-7,7-二氯-4-(二甲基氨基)双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(23mg,0.03mmol)使用手性HPLC(Chiralpak IB(250mm×20mm,5μm),含有0.1%二乙胺的MeOH:DCM:己烷2:8:90,15ml/min)分离,得到:呈白色固体状的5-氯-4-(((1S,3S,4S,6R)-7,7-二氯-4-(二甲基氨基)双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(峰1,6mg,26%),LCMS(ESI)m/z:662.9,664.9[M+H]⁺;和呈白色固体状的5-氯-4-(((1S,3R,4R,6R)-7,7-二氯-4-(二甲基氨基)双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(峰2,7mg,30%),LCMS(ESI)m/z:663.0,664.8[M+H]⁺。

[1799] 此外,外消旋-5-氯-4-((1,3-顺式),(4,6-反式),(3,4-反式))-7,7-二氯-4-(二甲基氨基)双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(43mg,0.06mmol)使用手性HPLC(Chiralpak IB(250mm×20mm,5μm),含有0.1%二乙胺的MeOH:DCM:己烷2:8:90,15ml/min)分离,得到:呈白色固体状的5-氯-4-(((1R,3S,4S,6S)-7,7-二氯-4-(二甲基氨基)双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(峰1,11mg,26%),LCMS(ESI)m/z:663.0,665.0[M+H]⁺;和呈白色固体状的5-氯-4-(((1R,3R,4R,6S)-7,7-二氯-4-(二甲基氨基)双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(峰2,13mg,30%),LCMS(ESI)m/z:662.9,664.9[M+H]⁺。任意指定环丙烷相对立体化学和绝对立体化学。

[1800] 步骤6

[1801]

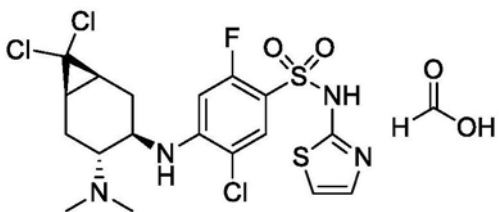


[1802] 5-氯-4-(((1S,3S,4S,6R)-7,7-二氯-4-(二甲基氨基)双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[1803] 根据实施例187中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-4-(((1S,3S,4S,6R)-7,7-二氯-4-(二甲基氨基)双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (6mg, 0.01mmol) 替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)-4,4-二氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺, 获得呈白色固体状的5-氯-4-(((1S,3S,4S,6R)-7,7-二氯-4-(二甲基氨基)双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐 (4mg, 79%)。LCMS (ESI) m/z : 512.9, 514.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) [未观测到噻唑N-H信号] δ 8.18 (s, 1H), 7.57 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.12-3.01 (m, 1H), 2.78-2.61 (m, 2H), 2.10 (s, 6H), 2.01-1.92 (m, 3H), 1.33-1.03 (m, 2H)。任意指定环丙烷相对立体化学和绝对立体化学。

[1804] 实施例195

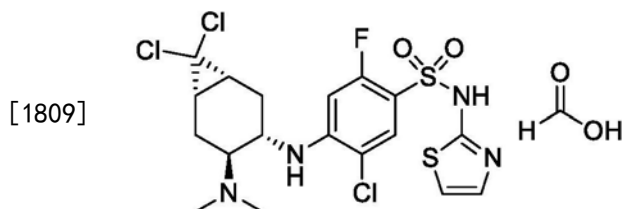
[1805]



[1806] 5-氯-4-(((1S,3R,4R,6R)-7,7-二氯-4-(二甲基氨基)双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[1807] 根据实施例187中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-4-(((1S,3R,4R,6R)-7,7-二氯-4-(二甲基氨基)双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (7mg, 0.01mmol) 替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)-4,4-二氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺, 获得呈白色固体状的5-氯-4-(((1S,3R,4R,6R)-7,7-二氯-4-(二甲基氨基)双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐 (4mg, 68%)。任意指定绝对立体化学和相对环丙烷立体化学LCMS (ESI) m/z : 512.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) [未观测到噻唑N-H信号] δ 8.16 (s, 1H), 7.57 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.14-3.03 (m, 1H), 2.77-2.62 (m, 2H), 2.10 (s, 6H), 2.01-1.91 (m, 3H), 1.30-1.06 (m, 2H)。

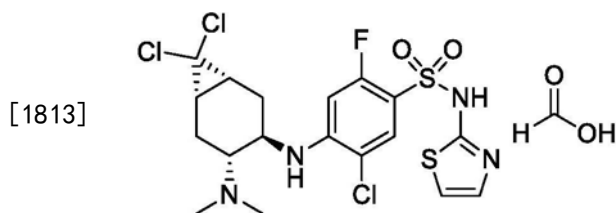
[1808] 实施例196



[1810] 5-氯-4-(((1R,3S,4S,6S)-7,7-二氯-4-(二甲基氨基)双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[1811] 根据实施例187中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-4-(((1R,3S,4S,6S)-7,7-二氯-4-(二甲基氨基)双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (11mg, 0.02mmol) 替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)-4,4-二氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺, 获得呈白色固体状的5-氯-4-(((1R,3S,4S,6S)-7,7-二氯-4-(二甲基氨基)双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐 (7mg, 75%)。任意指定绝对立体化学和相对环丙烷立体化学。LCMS (ESI) m/z : 513.0, 515.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) [未观测到噻唑N-H信号] δ 8.14 (s, 1H), 7.59 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.39 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.23-3.17 (m, 1H), 2.13 (s, 6H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.93-1.77 (m, 3H), 1.43-1.17 (m, 2H)。

[1812] 实施例197

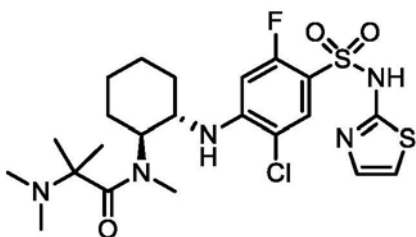


[1814] 5-氯-4-(((1R,3R,4R,6S)-7,7-二氯-4-(二甲基氨基)双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[1815] 根据实施例187中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-4-(((1R,3R,4R,6S)-7,7-二氯-4-(二甲基氨基)双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (13mg, 0.02mmol) 替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)-4,4-二氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺, 获得呈白色固体状的5-氯-4-(((1R,3R,4R,6S)-7,7-二氯-4-(二甲基氨基)双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐 (8mg, 73%)。任意指定绝对立体化学和相对环丙烷立体化学。LCMS (ESI) m/z : 513.0, 515.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) [未观测到噻唑N-H信号] δ 8.15 (s, 1H), 7.58 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.37 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 3.22-3.17 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 7H), 2.08-1.91 (m, 2H), 1.92-1.77 (m, 2H), 1.45-1.06 (m, 2H)。

[1816] 实施例198

[1817]

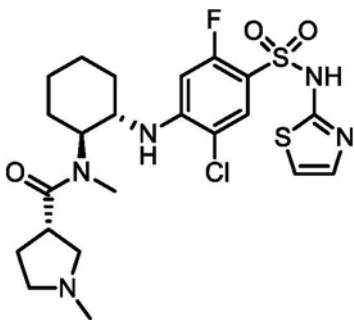


[1818] N-((1S,2S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)苯基)氨基)-环己基)-2-(二甲基氨基)-N,2-二甲基丙酰胺

[1819] 根据实施例179中所述的程序且必要时进行非关键变化以用2-(二甲基氨基)-2-甲基-丙酸替换1-甲基氮杂环丁烷-3-甲酸,获得N-((1S,2S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)苯基)氨基)-环己基)-2-(二甲基氨基)-N,2-二甲基丙酰胺。LCMS (ESI) m/z : 532.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 7.50 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=4.5$ Hz, 2H), 5.67 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.96 (s, 8H), 1.66 (d, $J=55.5$ Hz, 4H), 1.31 (s, 4H), 1.10 (s, 3H), 0.99 (s, 3H)。

[1820] 实施例199

[1821]

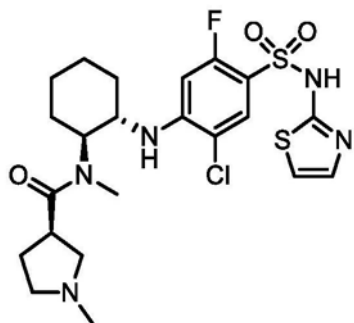


[1822] (S)-N-((1S,2S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)苯基)氨基)-环己基)-N,1-二甲基吡咯烷-3-甲酰胺

[1823] 根据实施例179中所述的程序且必要时进行非关键变化以用(3S)-1-甲基吡咯烷-3-甲酸替换1-甲基氮杂环丁烷-3-甲酸,获得(S)-N-((1S,2S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)苯基)氨基)-环己基)-N,1-二甲基吡咯烷-3-甲酰胺。LCMS (ESI) m/z : 530.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.20 (s, 1H), 7.52 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=6.5, 4.4$ Hz, 1H), 6.88-6.63 (m, 2H), 5.69-5.29 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.87-3.53 (m, 2H), 3.32-3.01 (m, 1H), 3.01-2.79 (m, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.45 (s, $J=16.8$ Hz, 1H), 2.37 (s, $J=12.2$ Hz, 2H), 2.18-1.80 (m, 3H), 1.80-1.47 (m, 5H), 1.45-1.19 (m, 3H)。

[1824] 实施例200

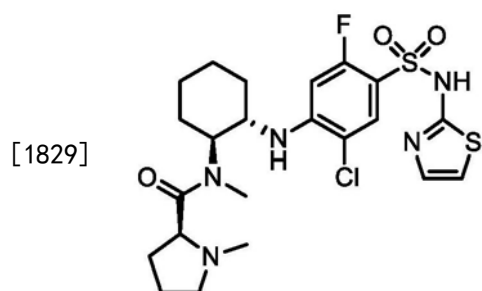
[1825]



[1826] (R)-N-((1S,2S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)苯基)氨基)环己基)-N,1-二甲基吡咯烷-3-甲酰胺

[1827] 根据实施例179中所述的程序且必要时进行非关键变化以用(3R)-1-甲基吡咯烷-3-甲酸替换1-甲基氮杂环丁烷-3-甲酸,获得(R)-N-((1S,2S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)苯基)氨基)环己基)-N,1-二甲基吡咯烷-3-甲酰胺。LCMS (ESI) m/z: 530.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.20 (s, 1H), 7.52 (dd, J=7.3, 5.0Hz, 1H), 7.15 (dd, J=7.0, 4.3Hz, 1H), 6.87-6.64 (m, 2H), 5.71-5.26 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.89-3.52 (m, 2H), 3.27 (bs, 1H), 2.97 (dt, J=34.8, 12.2Hz, 3H), 2.77 (s, J=16.7Hz, 3H), 2.72-2.61 (m, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.23-1.81 (m, 3H), 1.81-1.44 (m, 6H), 1.32 (d, J=8.8Hz, 3H)。

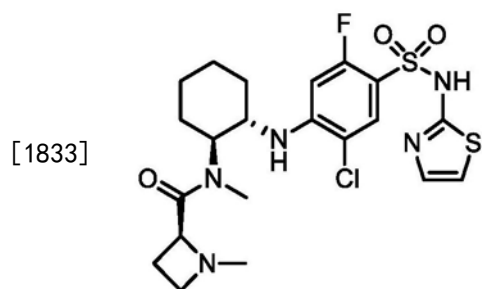
[1828] 实施例201



[1830] (S)-N-((1S,2S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)苯基)氨基)环己基)-N,1-二甲基吡咯烷-2-甲酰胺

[1831] 根据实施例179中所述的程序且必要时进行非关键变化以用(2S)-1-甲基吡咯烷-2-甲酸替换1-甲基氮杂环丁烷-3-甲酸,获得(S)-N-((1S,2S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)苯基)氨基)-环己基)-N,1-二甲基吡咯烷-2-甲酰胺。LCMS (ESI) m/z: 530.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, d6-DMSO) [通过NMR, 约1:1旋转异构体混合物] δ 11.18 (br, s, 1H), 7.55 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.26 (d, J=4.6Hz, 1H), 6.96-6.83 (m, 1H), 6.81 (d, J=4.6Hz, 1H), 5.98 (d, J=9.7Hz, 0.5H), 5.49 (s, 0.5H), 4.90 (t, J=8.4Hz, 0.5H), 4.47 (s, 0.5H), 4.28 (t, J=6.7Hz, 0.5H), 3.88 (dd, J=10.2, 3.7Hz, 0.5H), 3.75 (s, 0.5H), 3.55 (dd, J=9.3, 5.9Hz, 1H), 3.51-3.44 (m, 0.5H), 3.02 (dd, J=19.7, 8.7Hz, 0.5H), 2.98-2.90 (m, 0.5H), 2.76 (s, 1.5H), 2.72 (s, 1.5H), 2.65 (s, 3H), 2.44-2.34 (m, J=12.3, 6.2Hz, 0.5H), 2.24 (td, J=17.4, 8.8Hz, 0.5H), 2.16-2.04 (m, J=8.3, 4.2Hz, 0.5H), 2.03-1.86 (m, J=9.0, 5.8Hz, 2H), 1.86-1.73 (m, 2H), 1.73-1.62 (m, 3H), 1.53-1.18 (m, 3.5H)。

[1832] 实施例202

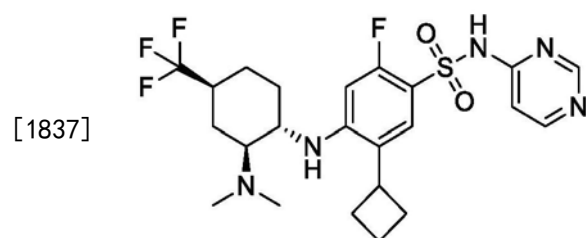


[1834] (S)-N-((1S,2S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)苯基)氨基)环己基)-N,1-二甲基吡咯烷-2-甲酰胺

基)-N,1-二甲基氮杂环丁烷-2-甲酰胺

[1835] 根据实施例179中所述的程序且必要时进行非关键变化以用(2S)-1-甲基氮杂环丁烷-2-甲酸替换1-甲基氮杂环丁烷-3-甲酸,获得(S)-N-((1S,2S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)苯基)氨基)-环己基)-N,1-二甲基氮杂环丁烷-2-甲酰胺。LCMS (ESI) m/z : 516.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) [通过NMR, 约1:1旋转异构体混合物] δ 7.54 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J=8.0, 4.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=13.3$ Hz, 0.5H), 6.83-6.66 (m, 1.5H), 5.93 (d, $J=9.9$ Hz, 0.5H), 5.36 (s, 0.5H), 4.94 (s, 0.5H), 4.44 (s, 1H), 3.85-3.43 (m, 3.5H), 2.61 (s, 1.5H), 2.60 (s, 1.5H), 2.51 (s, 1.5H), 2.45 (s, 1.5H), 2.25 (dd, $J=18.5, 9.7$ Hz, 1H), 1.98 (d, $J=8.0$ Hz, 0.5H), 1.89 (d, $J=13.0$ Hz, 0.5H), 1.74 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 1.69-1.52 (m, 4H), 1.52-1.18 (m, 4H)。

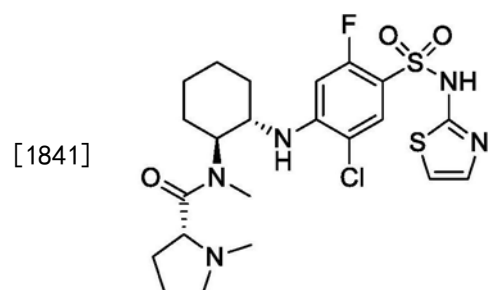
[1836] 实施例203



[1838] 5-环丁基-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

[1839] 根据实施例91中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,获得呈白色固体状的5-环丁基-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 516.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.55 (s, 1H), 8.30 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.28-3.23 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 2H), 2.37-2.31 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.04-2.02 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 3H), 1.57-1.51 (m, 1H), 1.36-1.27 (m, 1H), 1.20-1.19 (m, 1H)。

[1840] 实施例204

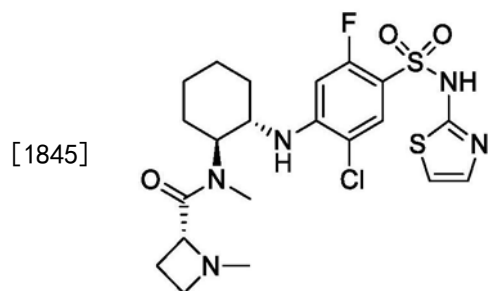


[1842] (R)-N-((1S,2S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)苯基)氨基)环己基)-N,1-二甲基吡咯烷-2-甲酰胺

[1843] 根据实施例179中所述的程序且必要时进行非关键变化以用(2R)-1-甲基吡咯烷-

2-甲酸替换1-甲基氮杂环丁烷-3-甲酸,获得(R)-N-((1S,2S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)苯基)氨基)环己基)-N,1-二甲基吡咯烷-2-甲酰胺。LCMS (ESI) m/z : 530.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 5.37 (br s, 1H), 4.68 (br s, 1H), 3.34-3.19 (m, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26-2.08 (m, 2H), 2.04-1.89 (m, 1H), 1.88-1.72 (m, 5H), 1.65-1.37 (m, 2H), 1.36-1.20 (m, 2H)。

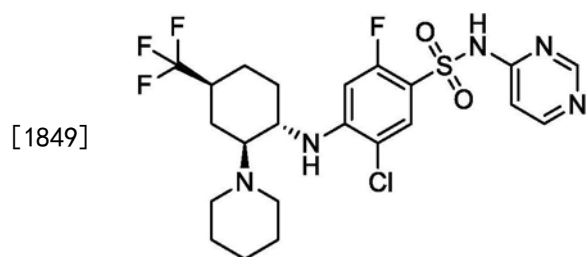
[1844] 实施例205



[1846] (R)-N-((1S,2S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)苯基)氨基)环己基)-N,1-二甲基氮杂环丁烷-2-甲酰胺

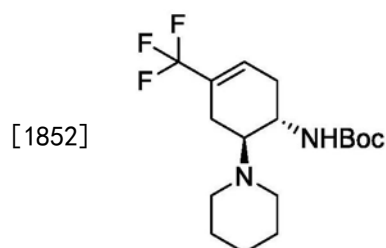
[1847] 根据实施例179中所述的程序且必要时进行非关键变化以用(2R)-1-甲基氮杂环丁烷-2-甲酸替换1-甲基氮杂环丁烷-3-甲酸,获得(R)-N-((1S,2S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(噻唑-2-基)氨磺酰基)苯基)氨基)-环己基)-N,1-二甲基氮杂环丁烷-2-甲酰胺。LCMS (ESI) m/z : 516.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 5.37 (br s, 1H), 4.63 (br s, 1H), 3.70 (t, $J=8.3$ Hz, 1H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.21 (br s, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.34-2.11 (m, 3H), 1.91-1.73 (m, 3H), 1.68-1.37 (m, 2H), 1.37-1.19 (m, 2H)。

[1848] 实施例206



[1850] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S,4S)-2-(哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

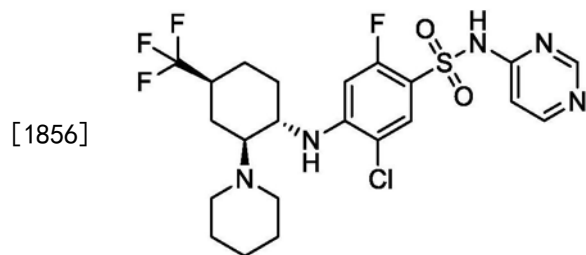
[1851] 步骤1



[1853] ((1S,6S)-6-(哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1854] 向((1S,6S)-6-氨基-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.36mmol)于MeCN(2mL)中的溶液添加1,5-二溴戊烷(82mg, 0.36mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.12mL, 0.71mmol)。将反应混合物在微波中在90℃下照射3小时。冷却至室温后,将混合物真空浓缩。添加DCM(30mL)且用水(20mL×2)、盐水(20mL)洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩。粗残余物通过硅胶色谱法(溶剂梯度:石油醚中的0-10%EtOAc)来纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(42mg, 34%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ6.21(s, 1H), 5.67(s, 1H), 3.53-3.38(m, 1H), 3.17-3.06(m, 1H), 2.70-2.53(m, 3H), 2.40-2.28(m, 3H), 2.26-2.15(m, 1H), 2.03-1.93(m, 1H), 1.73-1.38(m, 6H), 1.46(s, 9H)。

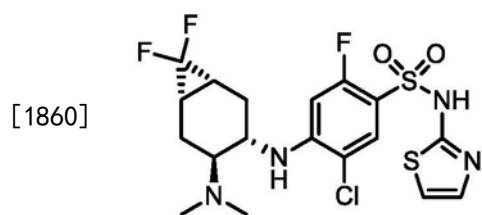
[1855] 步骤2



[1857] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S,4S)-2-(哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

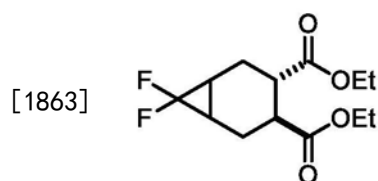
[1858] 根据实施例112中所述的程序且必要时进行非关键变化以用((1S,6S)-6-(哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯替换((1S,6S)-6-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯,获得呈白色固体状的5-氯-2-氟-4-(((1S,2S,4S)-2-(哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺。LCMS(ESI) m/z: 536.1[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.58(s, 1H), 8.30(d, J=4.4Hz, 1H), 7.73(d, J=7.6Hz, 1H), 6.96(d, J=6.4Hz, 1H), 6.80(d, J=13.2Hz, 1H), 5.99(d, J=4.4Hz, 1H), 3.47-3.36(m, 1H), 2.78-2.69(m, 1H), 2.52-2.51(m, 2H), 2.43-2.34(m, 2H), 2.22-2.14(m, 1H), 2.05-1.95(m, 1H), 1.83-1.75(m, 1H), 1.54-1.44(m, 1H), 1.42-1.20(m, 9H)。

[1859] 实施例207



[1861] 5-氯-4-(((1S,3S,4S,6R)-4-(二甲基氨基)-7,7-二氟双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

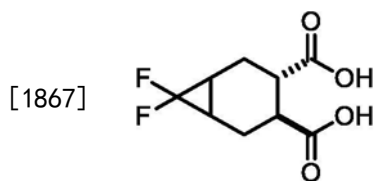
[1862] 步骤1



[1864] 外消旋-(3,4-反式)-7,7-二氟双环[4.1.0]庚烷-3,4-二甲酸二乙酯

[1865] 在试管中添加(1S,2S)-环己-4-烯-1,2-二甲酸二乙酯(1.5g,6.63mmol)、苯甲酸甲酯(825 μ L,6.63mmol)且接着添加氟化钠(10mg,0.23mmol)。将小瓶在110℃下加热且使用注射泵经45分钟添加2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸三甲基甲硅烷酯(3.9mL,19.89mmol)。将混合物冷却至室温,添加EtOAc(25mL)和饱和碳酸氢钠溶液(10mL)且分离各相。有机相用盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且浓缩。粗产物通过硅胶快速柱色谱法(EtOAc/己烷)来纯化,得到呈无色油状的外消旋-(3,4-反式)-7,7-二氟双环[4.1.0]庚烷-3,4-二甲酸二乙酯(1g,55%)。LCMS (ESI) m/z : 276.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.19-4.03 (m, 4H), 2.59 (tdd, $J=11.4, 5.4, 2.2$ Hz, 1H), 2.44 (tdd, $J=11.0, 5.0, 1.9$ Hz, 1H), 2.34 (ddd, $J=14.4, 9.3, 4.4$ Hz, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 3H), 1.28-1.19 (m, 6H)。

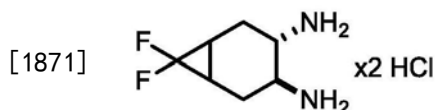
[1866] 步骤2



[1868] 外消旋-(3,4-反式)-7,7-二氟双环[4.1.0]庚烷-3,4-二甲酸

[1869] 在含有外消旋-(3,4-反式)-7,7-二氟双环[4.1.0]庚烷-3,4-二甲酸二乙酯的烧瓶中添加氢氧化锂单水合物(1.0g,24mmol)、水(5mL)、1,4-二噁烷(3mL)和甲醇(0.5mL)。将混合物在25℃下搅拌72小时,接着添加6M HCl(10mL)和EtOAc(50mL)。分离各相且水相用EtOAc(50mL)萃取。合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤且浓缩,得到呈灰白色固体状的粗外消旋-((3,4-反式)-7,7-二氟双环[4.1.0]庚烷-3,4-二甲酸(0.76g,95%),其未经进一步纯化直接用于下一步。LCMS (ESI) m/z : 219.0 $[M-H]^-$ 。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2.52-2.33 (m, 3H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.89-1.68 (m, 3H), 1.61-1.46 (m, 1H)。

[1870] 步骤3

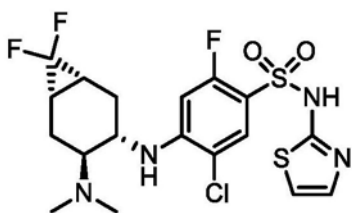


[1872] 外消旋-(3,4-反式)-7,7-二氟双环[4.1.0]庚烷-3,4-二胺二盐酸盐

[1873] 在含有外消旋-((3,4-反式)-7,7-二氟双环[4.1.0]庚烷-3,4-二甲酸(750mg,3.4mmol)的烧瓶中添加DMF(10 μ L,0.13mmol),接着添加草酰氯(4mL,46.6mmol)。将悬浮液在室温下搅拌30分钟。接着将混合物浓缩至干燥,溶于1,4-二噁烷(5mL)中且添加三甲基甲硅烷基叠氮化物(1.3mL,9.8mmol)。30分钟后,将混合物加热至90℃,保持1小时。添加浓HCl(1mL,12mmol)且将油浴冷却至45℃且将混合物搅拌16小时。将混合物浓缩至干燥,溶于1,4-二噁烷中且搅拌2小时后,出现沉淀。滤出固体且用乙醚洗涤且真空干燥,得到呈白色固体状的外消旋-(3,4-反式)-7,7-二氟双环[4.1.0]庚烷-3,4-二胺二盐酸盐(170mg,21%)。LCMS (ESI) m/z : 162.8 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 3.51-3.34 (m, 2H), 2.49 (ddd, $J=17.8, 8.6, 4.7$ Hz, 1H), 2.26-2.06 (m, 2H), 2.03-1.83 (m, 2H), 1.67-1.52 (m, 1H)。

[1874] 步骤4

[1875]

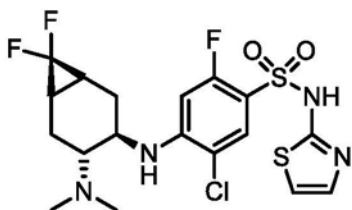


[1876] 5-氯-4-(((1S,3S,4S,6R)-4-(二甲基氨基)-7,7-二氟双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1877] 根据实施例194中所述的程序且必要时进行非关键变化以用外消旋-(3,4-反式)-7,7-二氟双环[4.1.0]庚烷-3,4-二胺二盐酸盐替换外消旋-(3,4-反式)-7,7-二氯双环[4.1.0]庚烷-3,4-二胺,获得呈白色固体状的标题化合物。任意指定绝对立体化学和相对环丙烷立体化学。LCMS (ESI) m/z : 481.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.43 (br s, 1H), 7.60 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.73-2.62 (m, $J=11.9$ Hz, 1H), 2.46 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 2.23-2.10 (m, 7H), 1.89 (ddd, $J=14.5, 12.9, 4.2$ Hz, 1H), 1.83-1.63 (m, 2H), 1.40 (td, $J=13.3, 4.1$ Hz, 1H)。

[1878] 实施例208

[1879]

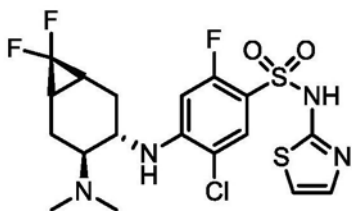


[1880] 5-氯-4-(((1R,3R,4R,6S)-4-(二甲基氨基)-7,7-二氟双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1881] 根据实施例194中所述的程序且必要时进行非关键变化以用外消旋-(3,4-反式)-7,7-二氟双环[4.1.0]庚烷-3,4-二胺二盐酸盐替换外消旋-(3,4-反式)-7,7-二氯双环[4.1.0]庚烷-3,4-二胺,获得呈白色固体状的标题化合物。任意指定绝对立体化学和相对环丙烷立体化学。LCMS (ESI) m/z : 481.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.60 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.67 (td, $J=11.0, 3.7$ Hz, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.18 (dd, $J=8.5, 5.1$ Hz, 1H), 2.13 (s, 6H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.82-1.63 (m, 2H), 1.40 (td, $J=13.4, 4.0$ Hz, 1H)。

[1882] 实施例209

[1883]

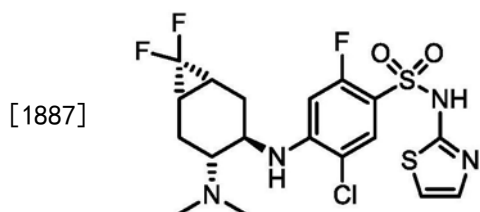


[1884] 5-氯-4-(((1R,3S,4S,6S)-4-(二甲基氨基)-7,7-二氟双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1885] 根据实施例194中所述的程序且必要时进行非关键变化以用外消旋-(3,4-反式)-

7,7-二氟双环[4.1.0]庚烷-3,4-二胺二盐酸盐替换外消旋-(3,4-反式)-7,7-二氯双环[4.1.0]庚烷-3,4-二胺,获得呈白色固体状的标题化合物。任意指定绝对立体化学和相对环丙烷立体化学。LCMS (ESI) m/z : 481.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.56 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 3.16-3.09 (m, 2H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.11 (s, 6H), 1.94 (dd, $J=12.4$, 4.1Hz, 1H), 1.90-1.74 (m, 3H), 1.18 (td, $J=12.7$, 3.6Hz, 1H)。

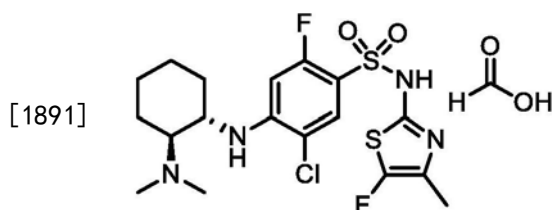
[1886] 实施例210



[1888] 5-氯-4-(((1S,3R,4R,6R)-4-(二甲基氨基)-7,7-二氟双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1889] 根据实施例194中所述的程序且必要时进行非关键变化以用外消旋-(3,4-反式)-7,7-二氟双环[4.1.0]庚烷-3,4-二胺二盐酸盐替换外消旋-(3,4-反式)-7,7-二氯双环[4.1.0]庚烷-3,4-二胺,获得呈白色固体状的标题化合物。任意指定绝对立体化学和相对环丙烷立体化学。LCMS (ESI) m/z : 481.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.59 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 3.21-3.12 (m, 2H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.14 (s, 6H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 3H), 1.24 (td, $J=12.1$, 3.9Hz, 1H)。

[1890] 实施例211

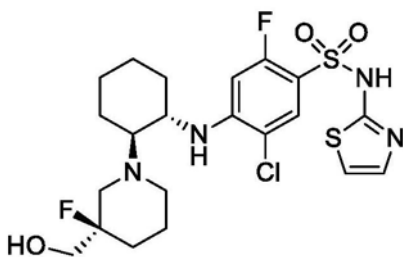


[1892] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(5-氟-4-甲基噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐

[1893] 根据实施例172中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氟-4-甲基噻唑-2-胺替换5-氯-4-甲基-噻唑-2-胺,获得呈白色固体状的标题化合物。LCMS (ESI) m/z : 465.1, 467.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 7.51 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.27 (s, $J=26.3$ Hz, 7H), 2.14-1.82 (m, 5H), 1.69 (dd, $J=65.9$, 11.6Hz, 2H), 1.42-1.06 (m, 4H)。

[1894] 实施例212

[1895]

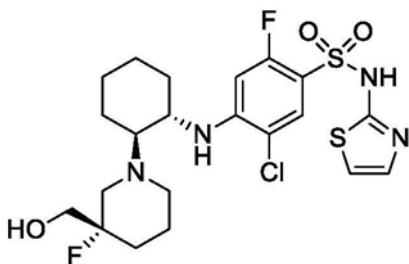


[1896] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((R)-3-氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1897] 根据实施例70中所述的合成顺序且进行非关键变化以用外消旋-(3-氟-3-哌啶基)甲醇替代哌啶,获得呈非对映异构体混合物的标题化合物。通过HPLC分离异构体,得到呈白色固体状的5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((R)-3-氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。任意指定羟基甲基的立体化学。LCMS (ESI) m/z : 520.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, d_6 -dmsO) δ 12.75 (s, 1H), 7.59 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.80-4.71 (m, 1H), 3.47 (ddd, $J=23.7, 12.2$ Hz, 4.2Hz, 1H), 3.29-3.14 (m, 2H), 2.69-2.41 (m, 4H), 2.36-2.23 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 1H), 1.86-1.71 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.52-1.34 (m, 4H), 1.28-1.02 (m, 3H)。

[1898] 实施例213

[1899]

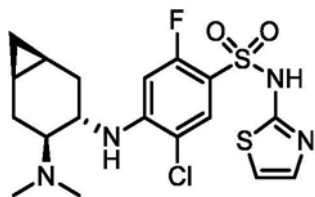


[1900] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((S)-3-氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1901] 根据实施例70中所述的合成顺序且进行非关键变化以用外消旋-(3-氟-3-哌啶基)甲醇替代哌啶,获得呈非对映异构体混合物的标题化合物。通过HPLC分离异构体,得到呈白色固体状的5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((S)-3-氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)环己基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。任意指定羟基甲基的立体化学。LCMS (ESI) m/z : 520.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, d_6 -dmsO) δ 12.75 (s, 1H), 7.58 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 4.80 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.47 (td, $J=24.1$ Hz, 5.7Hz, 2H), 3.29-3.19 (m, 1H), 2.65-2.42 (m, 4H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.17 (d, 1H), 1.89-1.50 (m, 5H), 1.49-1.31 (m, 2H), 1.31-1.08 (m, 4H)。

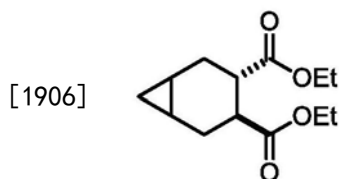
[1902] 实施例214

[1903]



[1904] 5-氯-4-(((1S,3S,4S,6R)-4-(二甲基氨基)双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

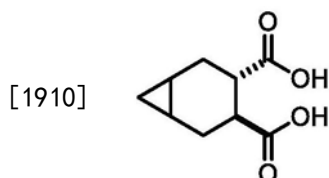
[1905] 步骤1



[1907] 外消旋-(3S,4S)-双环[4.1.0]庚烷-3,4-二甲酸二乙酯

[1908] 在干燥烧瓶中在氮气下添加二乙基锌溶液(1M己烷溶液,25.6mL,25.6mmol),接着添加DCM(100mL)且将溶液冷却至0℃。逐滴添加三氟乙酸(1.97mL,25.6mmol),接着添加二碘甲烷(2.06mL,25.6mmol)。15分钟后,添加外消旋(1S,2S)-环己-4-烯-1,2-二甲酸二乙酯(1.45g,6.41mmol)于DCM(33mL)中的溶液。将混合物缓慢升温至室温且搅拌16小时后,添加甲醇(2mL),接着添加饱和碳酸氢钠水溶液(25mL)。分离各相。有机相用盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且浓缩。为促进剩余起始烯烃分离,其经由二羟基化转化成二醇。将含有残余烯烃起始物质的粗产物用DCM(10mL)稀释且添加4-甲基吗啉N-氧化物(751mg,6.41mmol)和四氧化锇(4重量%水溶液,0.5mL,0.080mmol)且将混合物搅拌16小时。添加EtOAc(50mL)和50%溶液(50%饱和硫代硫酸钠水溶液)(25mL)。分离各相且有机相经硫酸钠干燥,过滤且浓缩。粗物质通过硅胶快速柱色谱法(EtOAc/己烷)来纯化,得到呈无色油状的外消旋-(3S,4S)-双环[4.1.0]庚烷-3,4-二甲酸二乙酯(1.34g,87%)。LCMS (ESI) m/z: 241.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.18-3.99 (m, 4H), 2.54-2.37 (m, 2H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.20 (ddd, J=13.3, 4.5, 1.1Hz, 1H), 1.82 (td, J=12.9, 5.1Hz, 1H), 1.51-1.38 (m, 1H), 1.21 (td, J=7.1, 3.0Hz, 6H), 0.97 (qdd, J=14.1, 10.2, 6.7Hz, 2H), 0.64 (td, J=8.8, 4.9Hz, 1H), 0.03 (q, J=5.2Hz, 1H)。

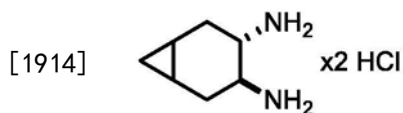
[1909] 步骤2



[1911] 外消旋-(3S,4S)-双环[4.1.0]庚烷-3,4-二甲酸

[1912] 在含有外消旋-(3S,4S)-双环[4.1.0]庚烷-3,4-二甲酸二乙酯(1.24g,5.16mmol)的烧瓶中添加氢氧化锂单水合物(1.27g,30.3mmol)、水(5mL)、1,4-二噁烷(3mL)和甲醇(0.5mL)。将混合物在60℃下搅拌1小时且接着冷却至室温。添加6M HCl(10mL)和EtOAc(50mL)。分离各相且水相用EtOAc(50mL)萃取。合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤且浓缩,得到呈白色固体状的粗外消旋-(3S,4S)-双环[4.1.0]庚烷-3,4-二甲酸(0.93g,98%)。LCMS (ESI) m/z: 183.1 [M-H]⁻。 ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 2.50-2.35 (m, 2H), 2.34-2.17 (m, 2H), 1.84 (td, J=12.6, 5.1Hz, 1H), 1.45 (t, J=12.6Hz, 1H), 1.14-0.97 (m, 2H), 0.69 (td, J=8.8, 4.9Hz, 1H), 0.07 (q, J=5.2Hz, 1H)。2个H₀信号与溶剂交换且未观测到。

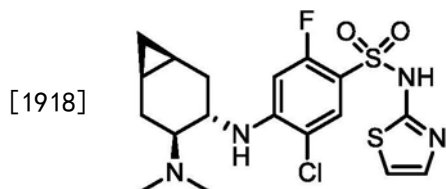
[1913] 步骤3



[1915] 外消旋-(3S,4S)-双环[4.1.0]庚烷-3,4-二胺二盐酸盐

[1916] 在含有外消旋-((3S,4S)-双环[4.1.0]庚烷-3,4-二甲胺(500mg,2.71mmol)的烧瓶中添加DMF(25μL,0.32mmol),接着添加草酰氯(5mL,58mmol)。将悬浮液在室温下搅拌30分钟。将混合物浓缩至干燥,溶于1,4-二噁烷(5mL)中且添加三甲基甲硅烷基叠氮化物(0.90mL,6.8mmol)。30分钟后,将混合物加热至90℃,保持1小时。接着添加浓盐酸(2.5mL,30mmol)且将油浴冷却至45℃且将混合物搅拌16小时。将混合物浓缩至干燥,用1,4-二噁烷稀释且搅拌15分钟后出现沉淀。将悬浮液搅拌1小时,滤出固体且用乙醚洗涤且真空干燥,得到呈灰白色固体状的外消旋-(3S,4S)-双环[4.1.0]庚烷-3,4-二胺二盐酸盐(190mg,35%)。LCMS (ESI) m/z : 126.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 3.42-3.33 (m, 2H), 2.65-2.46 (m, 1H), 2.24-2.12 (m, 1H), 2.03 (dt, $J=8.9, 4.2$ Hz, 1H), 1.49-1.33 (m, 1H), 1.09 (qd, $J=9.1, 4.7$ Hz, 2H), 0.86 (td, $J=8.5, 5.1$ Hz, 1H), 0.23 (q, $J=5.0$ Hz, 1H)。6个N-H与溶剂交换且未观测到。

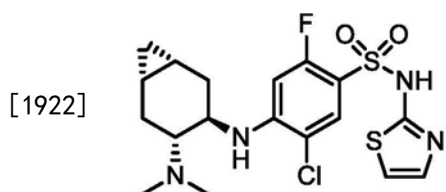
[1917] 步骤4



[1919] 5-氯-4-(((1S,3S,4S,6R)-4-(二甲基氨基)双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1920] 根据实施例194中所述的程序且必要时进行非关键变化以用外消旋-(3S,4S)-双环[4.1.0]庚烷-3,4-二胺替换外消旋-(3,4-反式)-7,7-二氯双环[4.1.0]庚烷-3,4-二胺,获得呈白色固体状的标题化合物。任意指定绝对立体化学和相对环丙烷立体化学。LCMS (ESI) m/z : 445.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.29 (br s, 1H), 7.57 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.84-6.64 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.73-2.61 (m, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.15 (s, 6H), 2.01 (dd, $J=12.6, 3.0$ Hz, 1H), 1.80 (td, $J=12.2, 5.1$ Hz, 1H), 1.17 (t, $J=12.3$ Hz, 1H), 1.10-1.01 (m, 1H), 0.96-0.85 (m, 1H), 0.59 (td, $J=8.7, 4.3$ Hz, 1H), 0.12 (dd, $J=9.5, 4.7$ Hz, 1H)。

[1921] 实施例215

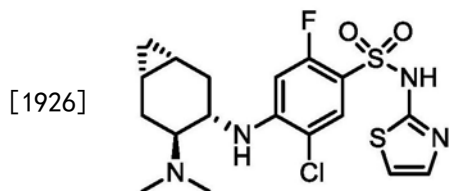


[1923] 5-氯-4-(((1R,3R,4R,6S)-4-(二甲基氨基)双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1924] 根据实施例194中所述的程序且必要时进行非关键变化以用外消旋-(3S,4S)-双

环[4.1.0]庚烷-3,4-二胺替换外消旋-(3,4-反式)-7,7-二氯双环[4.1.0]庚烷-3,4-二胺, 获得呈白色固体状的标题化合物。任意指定绝对立体化学和相对环丙烷立体化学。LCMS (ESI) m/z : 445.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.77-11.45 (br s, 1H), 7.58 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.88-6.61 (m, 2H), 5.99 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.17 (s, 6H), 2.02 (dd, $J=12.7, 3.7$ Hz, 1H), 1.81 (td, $J=12.2, 5.3$ Hz, 1H), 1.18 (t, $J=11.7$ Hz, 1H), 1.12-1.02 (m, 1H), 0.92 (dt, $J=8.3, 5.0$ Hz, 1H), 0.60 (td, $J=8.8, 4.4$ Hz, 1H), 0.12 (dd, $J=9.7, 4.6$ Hz, 1H)。

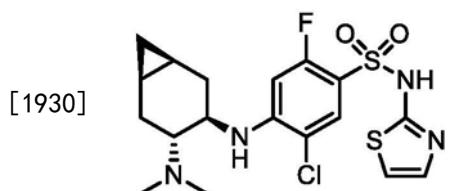
[1925] 实施例216



[1927] 5-氯-4-(((1R,3S,4S,6S)-4-(二甲基氨基)-7,7-二氟双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1928] 根据实施例194中所述的程序且必要时进行非关键变化以用外消旋-(3S,4S)-双环[4.1.0]庚烷-3,4-二胺替换外消旋-(3,4-反式)-7,7-二氯双环[4.1.0]庚烷-3,4-二胺, 获得呈白色固体状的标题化合物。任意指定绝对立体化学和相对环丙烷立体化学。LCMS (ESI) m/z : 445.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.04 (br s, 1H), 7.58 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 3.25-3.16 (m, 1H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.37 (dd, $J=13.0, 4.1$ Hz, 1H), 2.26-2.21 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.71-1.57 (m, 1H), 1.46 (t, $J=13.2$ Hz, 1H), 1.00-0.85 (m, 2H), 0.56 (td, $J=8.9, 4.5$ Hz, 1H), 0.41 (q, $J=5.0$ Hz, 1H)。

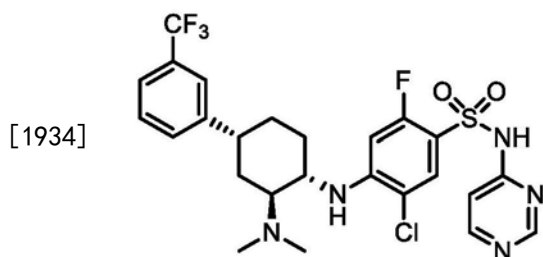
[1929] 实施例217



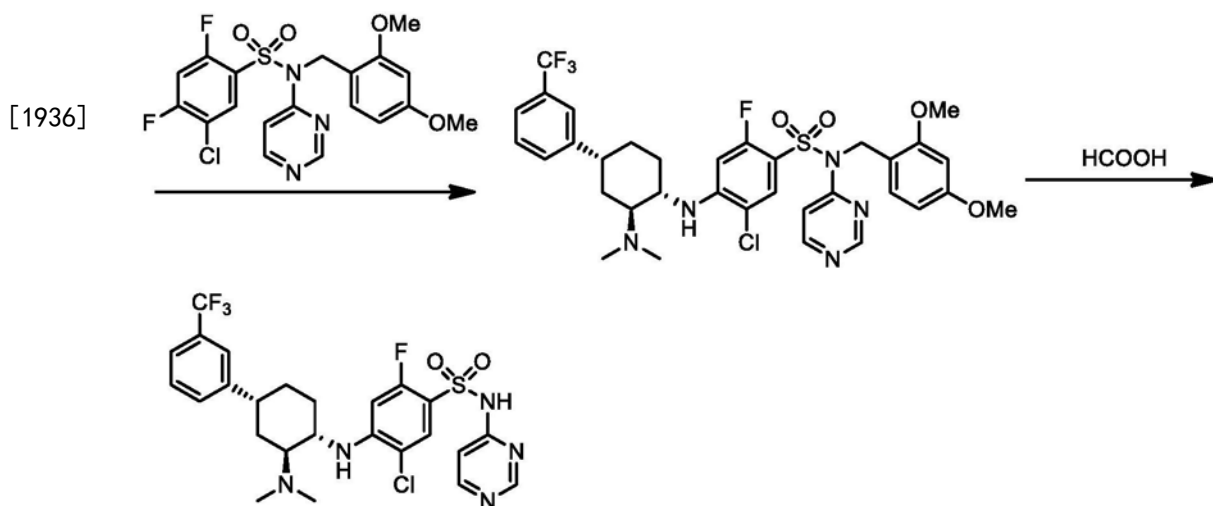
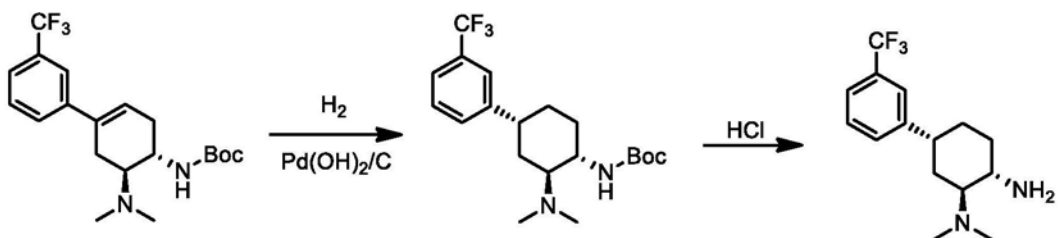
[1931] 5-氯-4-(((1S,3R,4R,6R)-4-(二甲基氨基)双环[4.1.0]庚-3-基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1932] 根据实施例194中所述的程序且必要时进行非关键变化以用外消旋-(3S,4S)-双环[4.1.0]庚烷-3,4-二胺替换外消旋-(3,4-反式)-7,7-二氯双环[4.1.0]庚烷-3,4-二胺, 获得呈白色固体状的标题化合物。任意指定绝对立体化学和相对环丙烷立体化学。LCMS (ESI) m/z : 445.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.58 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.78 (td, $J=11.2, 5.4$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J=13.2, 4.3$ Hz, 1H), 2.22 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.71-1.58 (m, 1H), 1.46 (t, $J=13.3$ Hz, 1H), 0.91 (d, $J=4.7$ Hz, 2H), 0.56 (td, $J=8.8, 4.4$ Hz, 1H), 0.41 (q, $J=5.0$ Hz, 1H)。酸性NH不可见。

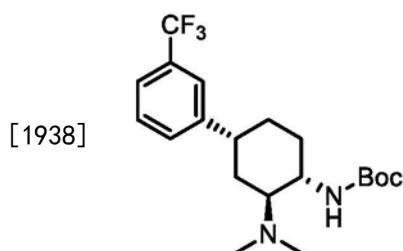
[1933] 实施例218



[1935] 5-氯-4-(((1S,2S,4R)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺



[1937] 步骤1

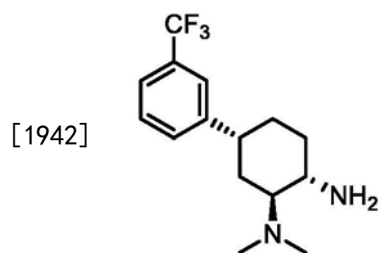


[1939] ((1S,2S,4R)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)-氨基甲酸叔丁酯

[1940] 向载于活性炭上的20%Pd(OH)₂(700mg,46mmol)添加含实施例181中制备的N-[(1S,6S)-6-(二甲基氨基)-4-[3-(三氟甲基)苯基]环己-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(2300mg,5.98mmol)的乙酸乙酯(30mL)。将反应在室温下在H₂下搅拌2小时,产生非对映异构体的混合物。Pd(OH)₂经Celite垫过滤且浓缩滤液。非对映异构体通过硅胶快速柱色谱法(0-60%MTBE/己烷)分离,得到呈次要非对映异构体的((1S,2S,4R)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)-氨基甲酸叔丁酯(450mg,20%产率)。LCMS(ESI)m/z:387.2[M

+H]⁺。

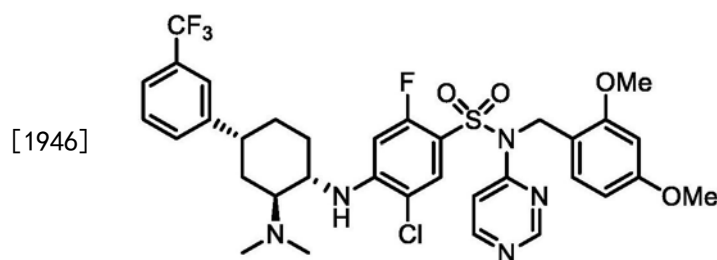
[1941] 步骤2



[1943] (1S,2S,5R)-N¹,N¹-二甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基)环己烷-1,2-二胺

[1944] 使((1S,2S,4R)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)-氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.52mmol)溶于1,4-二噁烷(1mL)中且向混合物添加4M HCl的二噁烷溶液(2mL,8.0mmol)。将反应在室温下搅拌1小时,接着用MTBE(30mL)稀释且用饱和Na₂CO₃水溶液(15mL)淬灭。分离出有机层且经Na₂SO₄干燥。真空移除溶剂,得到粗(1S,2S,5R)-N¹,N¹-二甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基)环己烷-1,2-二胺(140mg,95%产率),其未经任何进一步纯化即使用。LCMS (ESI) m/z:287.1 [M+H]⁺。

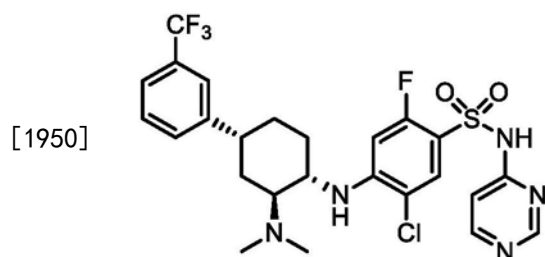
[1945] 步骤3



[1947] 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4R)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[1948] 在含有5-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-2,4-二氟-N-嘧啶-4-基-苯磺酰胺(60mg,0.13mmol)的烧瓶中添加DMF(0.50mL)、DIPEA(0.05mL,0.26mmol)和(1S,2S,5R)-N¹,N¹-二甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基)环己烷-1,2-二胺(25mg,0.09mmol)。在65℃下搅拌隔夜后,反应用水(10mL)淬灭。用EtOAc(30mL)萃取产物,分离出有机层且先后用水和盐水(5mL)洗涤三次。有机层经Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过硅胶快速柱色谱法(EtOAc/己烷)来纯化,得到5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4R)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(53mg,84%产率)。LCMS (ESI) m/z:722.3 [M+H]⁺。

[1949] 步骤4

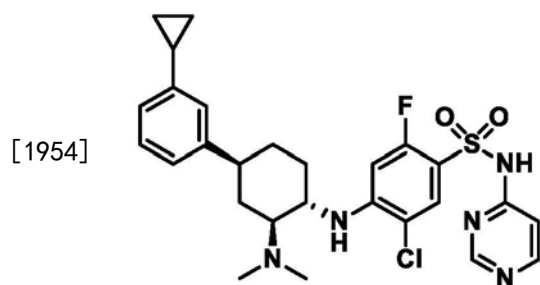


[1951] 5-氯-4-(((1S,2S,4R)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-环己基)氨基)-

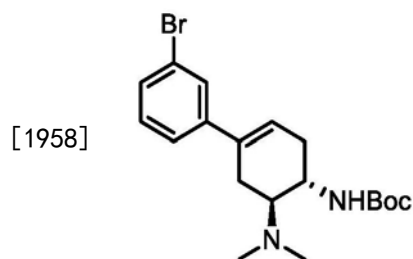
2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[1952] 在含有5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-4-(((1S,2S,4R)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺 (53mg, 0.07mmol) 的烧瓶中添加甲酸 (0.47mL, 7.34mmol) 且将反应在25℃下搅拌3小时。浓缩反应且产物直接通过C18反相快速柱色谱法 (0-100% MeCN/10mM 甲酸铵水溶液, pH=3.8) 来纯化。将适当级分合并并且冻干, 得到5-氯-4-(((1S,2S,4R)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺 (23mg, 55% 产率)。LCMS (ESI) m/z : 572.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 8.44 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.82-7.42 (m, 6H), 6.83 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 3.94-3.74 (m, 2H), 3.14-2.77 (m, 2H), 2.43 (s, 6H), 2.23-2.08 (m, 1H), 2.01-1.81 (m, 3H), 1.45-1.28 (m, 1H)。

[1953] 实施例219



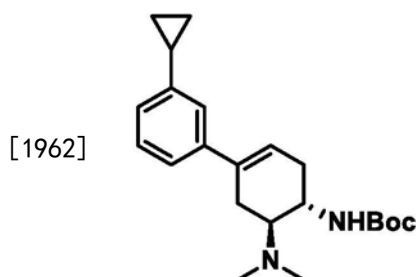
[1955] 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(3-环丙基苯基)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺



[1960] 根据如实施例224中所述的程序且必要时进行非关键变化以用1-(3-溴苯基)乙酮替换1-(4-(三氟甲基)苯基)乙酮,获得((3S,4S)-3'-溴-3-(二甲基氨基)-2,3,4,5-四氢-

[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯。LCMS (ESI) m/z : 395.1 $[M+H]^+$ 。

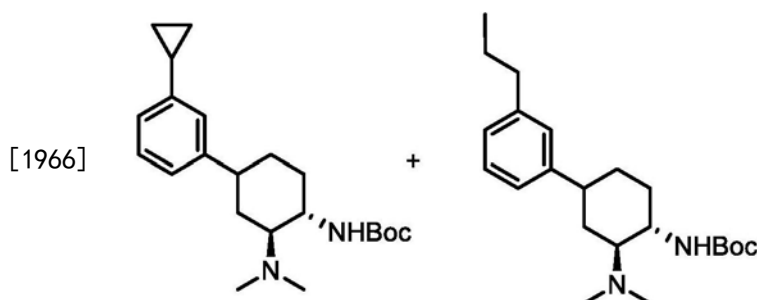
[1961] 步骤2



[1963] ((3S,4S)-3'-环丙基-3-(二甲基氨基)-2,3,4,5-四氢-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯

[1964] 在含有含((3S,4S)-3'-溴-3-(二甲基氨基)-2,3,4,5-四氢-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯(440mg, 1.11mmol)的脱气甲苯(22mL)和脱气水(10.9mL)的密封管中添加碳酸铯(1.09g, 3.34mmol)和环丙基三氟硼酸钾(659mg, 4.45mmol)。管用氮气鼓泡1分钟,接着添加乙酸铯(38mg, 0.17mmol)和丁基二-1-金刚烷基膦(120mg, 0.33mmol)。管用氮气鼓泡2分钟,接着密封且在110℃下加热18小时。反应混合物冷却,接着经Celite过滤,用EtOAc冲洗且滤液用饱和盐水水溶液洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤且浓缩。粗产物通过硅胶快速柱色谱法(0-20% MeOH/DCM)来纯化,得到((3S,4S)-3'-环丙基-3-(二甲基氨基)-2,3,4,5-四氢-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯(370mg, 93%)。LCMS (ESI) m/z : 357.2 $[M+H]^+$ 。

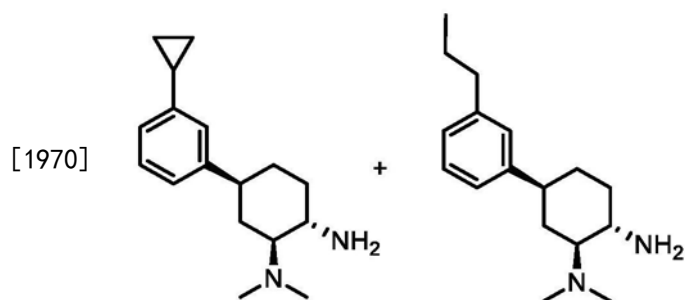
[1965] 步骤3



[1967] ((1S,2S)-4-(3-环丙基苯基)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯和((1S,2S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-丙基苯基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

[1968] 向含((3S,4S)-3'-环丙基-3-(二甲基氨基)-2,3,4,5-四氢-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯(330mg, 0.93mmol)的乙酸乙酯(3mL)添加载于活性炭上的20%氢氧化钡(130mg)。反应物经受氢气/真空净化3次循环且接着在氢气氛围下在室温下搅拌4小时。反应物经受氮气/真空净化3次循环,经Celite过滤,用EtOAc冲洗且浓缩,得到((1S,2S)-4-(3-环丙基苯基)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯和((1S,2S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-丙基苯基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的混合物(280mg, 85%)。LCMS (ESI) m/z : 359.3 $[M+H]^+$ 。混合物未经进一步纯化即用于后续步骤。

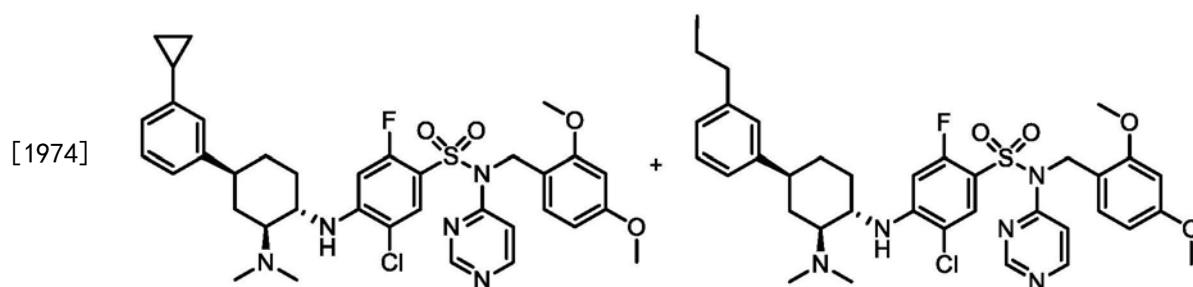
[1969] 步骤4



[1971] (1S,2S,5S)-5-(3-环丙基苯基)-N1,N1-二甲基环己烷-1,2-二胺和(1S,2S,5S)-N1,N1-二甲基-5-(3-丙基苯基)环己烷-1,2-二胺

[1972] 向((1S,2S)-4-(3-环丙基苯基)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯和((1S,2S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-丙基苯基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(280mg,0.78mmol)于DCM(4mL)中的混合物添加4N HCl的二噁烷溶液(6mL,23mmol)。将反应在室温下搅拌60分钟,浓缩且直接通过C18反相快速色谱法(0-40%MeCN/10mM甲酸铵水溶液,pH=3.8)纯化。将适当级分合并并且冻干,得到(1S,2S,5S)-5-(3-环丙基苯基)-N1,N1-二甲基环己烷-1,2-二胺和(1S,2S,5S)-N1,N1-二甲基-5-(3-丙基苯基)环己烷-1,2-二胺的混合物(51mg,22%)。

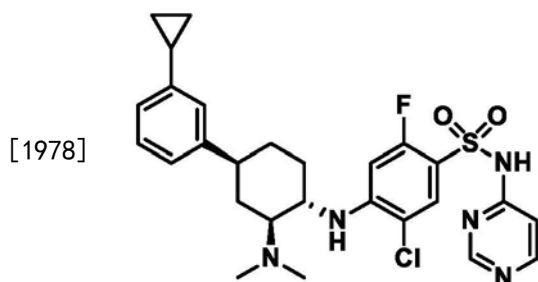
[1973] 步骤5



[1975] 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(3-环丙基苯基)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺和5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-丙基苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[1976] 向(1S,2S,5S)-5-(3-环丙基苯基)-N1,N1-二甲基环己烷-1,2-二胺和(1S,2S,5S)-N1,N1-二甲基-5-(3-丙基苯基)环己烷-1,2-二胺(51mg,0.2mmol)于DMF(1mL)中的混合物添加DIPEA(0.14mL,0.79mmol)和5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(108mg,0.24mmol)。将反应混合物在65℃下搅拌18小时且接着用水(10mL)淬灭。用EtOAc(50mL)萃取产物,分离出有机层,用水、饱和盐水水溶液洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。粗产物通过硅胶快速柱色谱法(0-20%MeOH/DCM)来纯化,得到5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(3-环丙基苯基)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺和5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-丙基苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺的混合物(105mg,77%)。LCMS(ESI) m/z:694.3[M+H]⁺

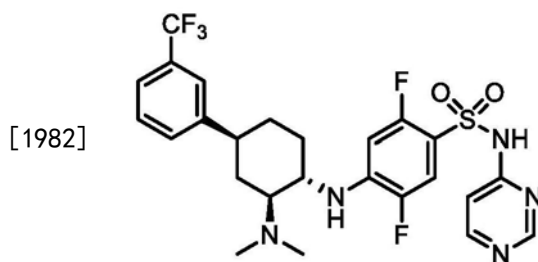
[1977] 步骤6



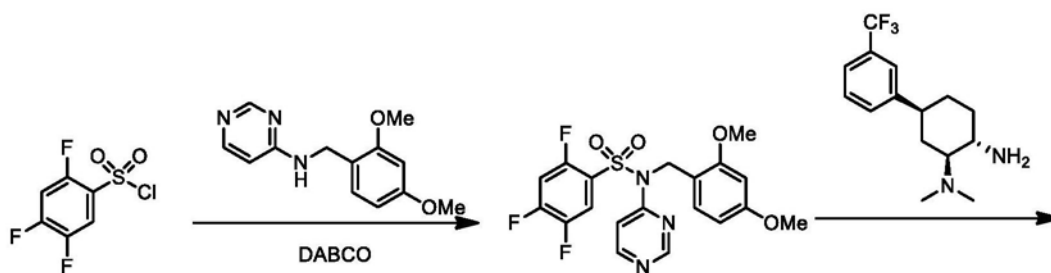
[1979] 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(3-环丙基苯基)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[1980] 向5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(3-环丙基苯基)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺和5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-丙基苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺的混合物(105mg,0.15mmol)添加甲酸(1mL,26.5mmol)。将反应在室温下搅拌3小时,接着浓缩。使粗物质溶于DMF和DMSO的混合物中,过滤且通过制备型HPLC(CSH C18柱,5 μ m,30 $\times$ 75mm,在40 $^{\circ}$ C下;45mL/min,25-45%MeCN/10mM甲酸铵水溶液,pH=3.8)来纯化。将适当级分合并并且冻干,得到5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(3-环丙基苯基)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(48mg,58%)。LCMS (ESI) m/z:544.3[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ 8.34(s,1H),8.15(s,1H),8.01(d,J=5.0Hz,1H),7.64(d,J=7.3Hz,1H),7.17(t,J=7.6Hz,1H),7.12-6.97(m,2H),6.88(d,J=7.7Hz,1H),6.74(d,J=12.8Hz,1H),6.63(d,J=5.1Hz,1H),5.81(d,J=5.9Hz,1H),2.67-2.55(m,1H),2.35(s,6H),2.14(dd,J=12.8,3.1Hz,1H),1.99(d,J=12.2Hz,1H),1.94-1.82(m,1H),1.69(dt,J=10.3,5.1Hz,2H),1.56(q,J=12.3Hz,1H),1.46-1.27(m,1H),0.99-0.88(m,2H),0.71-0.59(m,2H)。未观测到可交换NH氢。

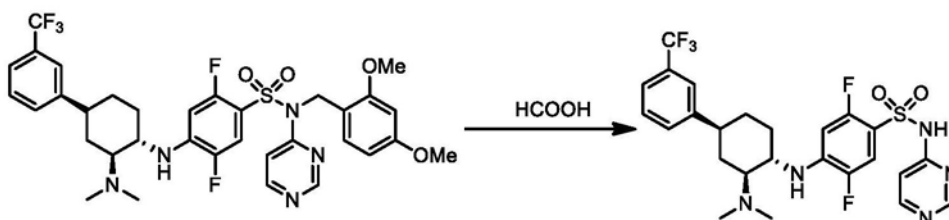
[1981] 实施例220



[1983] 4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2,5-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

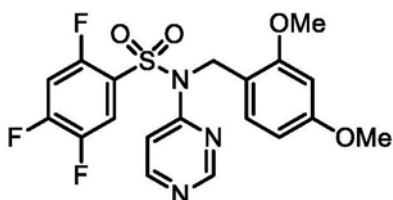


[1984]



[1985] 步骤1

[1986]

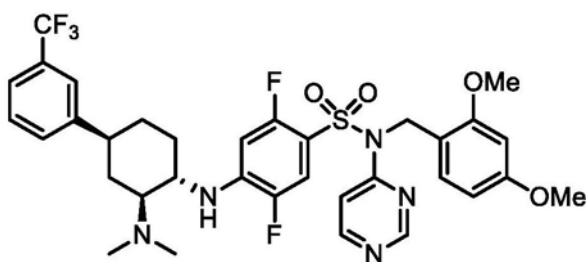


[1987] N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4,5-三氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[1988] 将N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]嘧啶-4-胺(1.0g,4.1mmol)和2,4,5-三氟苯磺酰氯(1.41g,6.12mmol)和1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(0.69g,6.12mmol)于MeCN(20mL)中的溶液在室温下搅拌5小时。过滤反应物以移除白色固体,接着浓缩且通过硅胶快速柱色谱法(EtOAc/己烷)来纯化,得到呈浅黄色固体状的N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4,5-三氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(1.2g,67%产率)。LCMS (ESI) m/z: 440.1 [M+H]⁺。

[1989] 步骤2

[1990]

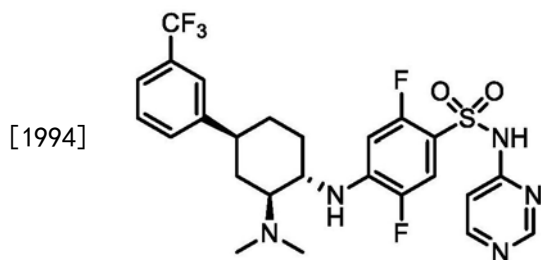


[1991] N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2,5-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[1992] 在含有N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4,5-三氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(184mg,0.42mmol)的烧瓶中添加DMF(2mL)、DIPEA(0.15mL,0.84mmol)和(1S,2S,4S)-N¹,N¹-二甲基-4-[3-(三氟甲基)苯基]环己烷-1,2-二胺(80mg,0.28mmol)。在65℃下搅拌隔夜后,反应用水(10mL)淬灭。用EtOAc(30mL)萃取产物,分离出有机层且先后用水和盐水(5mL)洗涤三次。有机层经Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过硅胶快速柱色谱法(EtOAc/己烷)来纯化,得到N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2,5-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺。

基) 环己基) 氨基) -2,5-二氟-N-(嘧啶-4-基) 苯磺酰胺 (140mg, 71% 产率)。LCMS (ESI) m/z : 706.4 $[M+H]^+$ 。

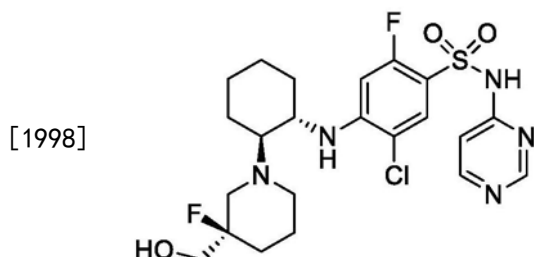
[1993] 步骤3



[1995] 4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2,5-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[1996] 根据实施例115中所述的程序且必要时进行非关键变化,使用N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2,5-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺 (185mg, 0.26mmol), 获得4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2,5-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺 (73mg, 50% 产率)。LCMS (ESI) m/z : 556.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 8.37 (s, 1H), 8.03 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J=26.9, 12.1$ Hz, 4H), 7.38 (dd, $J=11.1, 6.6$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J=12.3, 6.9$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.22-3.20 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.45 (s, 6H), 2.08 (m, 2H), 1.66 (m, 3H), 1.36 (s, 1H)。未观测到酸性NH

[1997] 实施例221

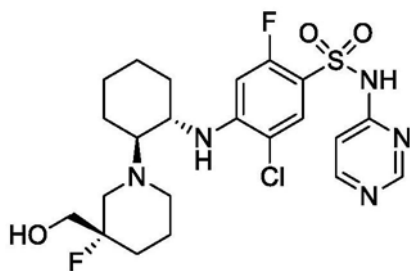


[1999] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((R)-3-氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)环己基)氨基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[2000] 根据实施例212中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺, 获得5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((R)-3-氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)环己基)氨基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 516.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, d_6 -dmsO) δ 12.54 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.47 (dd, $J=23.9, 12.3$ Hz, 2H), 3.28-3.14 (m, 3H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.15 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 1.81 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.69-1.54 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 2H), 1.43-1.30 (m, 2H), 1.29-1.16 (m, 2H), 1.11 (q, $J=10.0$ Hz, 1H)。

[2001] 实施例222

[2002]

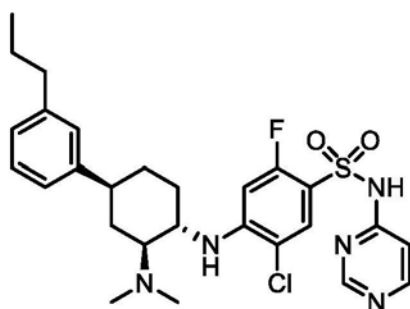


[2003] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((S)-3-氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)环己基)氨基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[2004] 根据实施例212中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,获得5-氯-2-氟-4-(((1S,2S)-2-((S)-3-氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)环己基)氨基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 516.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 12.56 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.29 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.46 (dd, $J=24.1, 5.5$ Hz, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.59 (t, $J=11.8$ Hz, 2H), 2.45 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 2.22 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.13 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 1.82 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.71-1.56 (m, 2H), 1.56-1.45 (m, 1H), 1.45-1.29 (m, 2H), 1.29-1.05 (m, 4H)。

[2005] 实施例223

[2006]

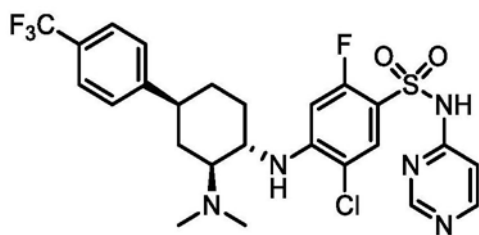


[2007] 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-丙基苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

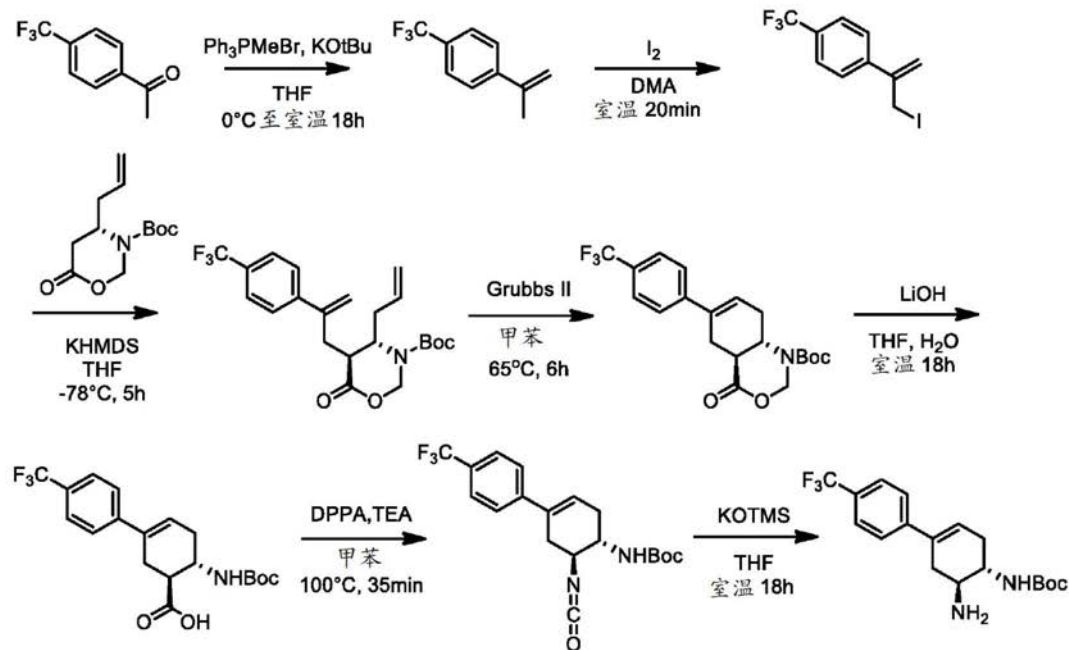
[2008] 根据实施例219步骤6中所述的程序,获得5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-丙基苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 546.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.22 (s, 1H), 7.88 (s, $J=52.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 2.58-2.49 (m, 2H), 2.41 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 2.21 (s, 7H), 2.17 (s, 1H), 2.14-1.86 (m, 4H), 1.86-1.68 (m, 2H), 1.63-1.48 (m, 2H), 1.48-1.28 (m, 1H), 0.87 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)。

[2009] 实施例224

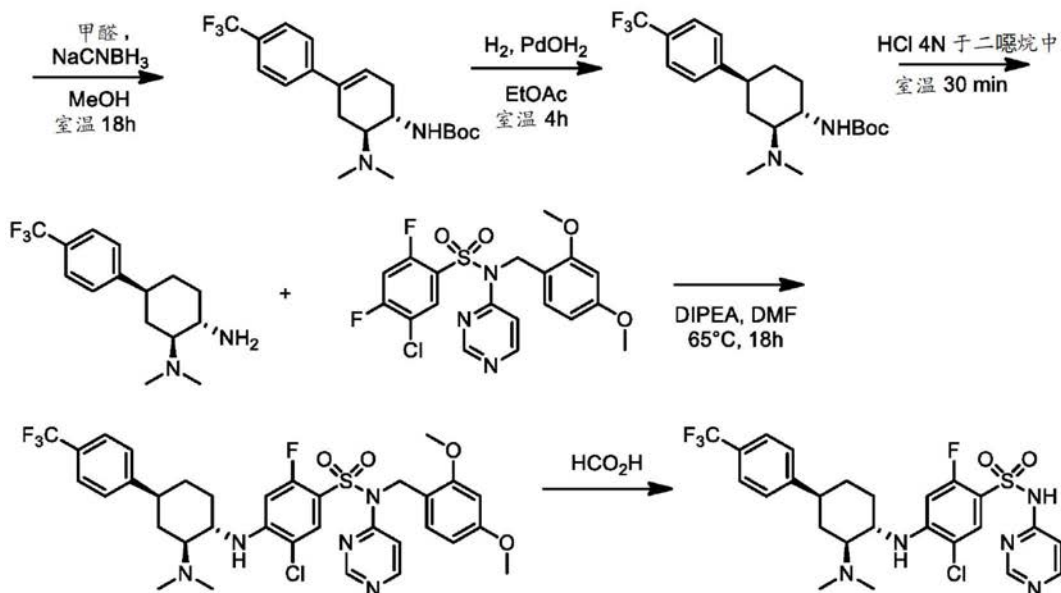
[2010]



[2011] 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

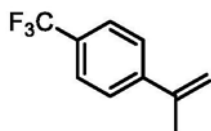


[2012]



[2013] 步骤1

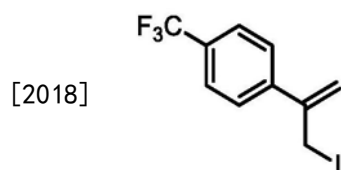
[2014]



[2015] 1-(丙-1-烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯

[2016] 向溴化甲基三苯基磷(14.2g, 39.9mmol)添加THF(44mL)。将悬浮液冷却至0℃且添加叔丁醇钾(4.47g, 39.9mmol)。将所得黄色悬浮液在0℃下搅拌45分钟。向悬浮液逐滴添加1-(4-(三氟甲基)苯基)乙酮(5.0g, 26.6mmol)于THF(22mL)中的溶液。接着使所得混合物缓慢达至室温且搅拌16小时。将反应混合物用己烷(150mL)稀释且搅拌20分钟。过滤所得沉淀,用己烷冲洗且浓缩滤液。将更多己烷(200mL)添加至残余物且搅拌20分钟。所得沉淀经Celite过滤且浓缩滤液,得到1-(丙-1-烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯(3.98g, 80%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.61-7.53 (m, 4H), 5.44 (s, 1H), 5.22-5.17 (m, 1H), 2.17 (dd, J=1.3, 0.7Hz, 3H)。

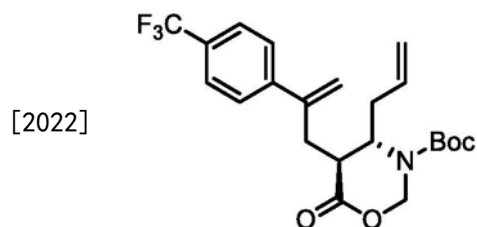
[2017] 步骤2



[2019] 1-(3-碘丙-1-烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯

[2020] 向含碘(33.9g, 133.6mmol)的DMA(180mL)添加含1-(丙-1-烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯(4.98g, 26.8mmol)的DMA(5mL)。将反应在室温下搅拌20分钟。添加新制水溶液(饱和硫代硫酸钠水溶液)以及EtOAc(250mL)。将所得溶液搅拌10分钟,移除水相且有机相用水(2×50mL)和饱和盐水水溶液(100mL,接着50mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤且浓缩。粗产物通过硅胶快速柱色谱法(100%己烷)来纯化,得到1-(3-碘丙-1-烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯(2.58g, 31%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.2Hz, 2H), 5.63 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.32 (s, 2H)。

[2021] 步骤3

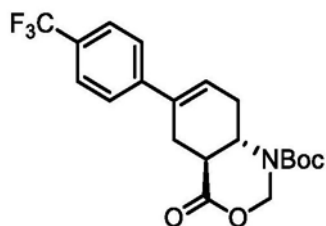


[2023] (4S,5S)-4-烯丙基-6-氧代-5-(2-(4-(三氟甲基)苯基)烯丙基)-1,3-噁嗪烷-3-甲酸叔丁酯

[2024] 在氮气下使(S)-4-烯丙基-6-氧代-1,3-噁嗪烷-3-甲酸叔丁酯(2.0g, 8.3mmol)于THF(80mL)中的溶液冷却至-78℃。接着逐滴添加KHMDS(0.5M甲苯溶液)(16.6mL, 8.3mmol)且使溶液在-78℃下搅拌30分钟。接着立即快速添加1-(3-碘丙-1-烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯(2.07g, 6.63mmol)(呈于THF(5mL)中的溶液形式)且继续在-78℃下搅拌4.5小时。将反应在-78℃下用饱和NH₄Cl水溶液(40mL)淬灭且接着添加水(40mL)和EtOAc(200mL)。分离出有机层且用盐水(2×40mL)洗涤且接着经Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。粗产物通过硅胶快速柱色谱法(EtOAc/己烷)来纯化,得到呈透明油状的(4S,5S)-4-烯丙基-6-氧代-5-(2-(4-(三氟甲基)苯基)烯丙基)-1,3-噁嗪烷-3-甲酸叔丁酯(1.29g, 37%)。LCMS (ESI) m/z: 326.1 [M-Boc+H]⁺

[2025] 步骤4

[2026]

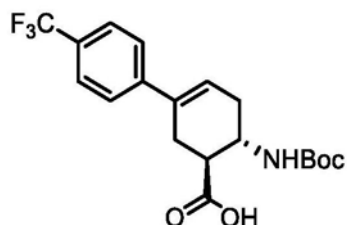


[2027] (4aS,8aS)-4-氧代-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2,4,4a,5,8,8a-六氢-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-1-甲酸叔丁酯

[2028] 使(4S,5S)-4-烯丙基-6-氧代-5-(2-(4-(三氟甲基)苯基)烯丙基)-1,3-噁嗪烷-3-甲酸叔丁酯(1.1g,2.57mmol)溶于甲苯(50mL)中且向此溶液中添加第二代Grubbs金属(328mg,0.39mmol)。将反应混合物在65℃下搅拌6小时。将反应冷却至室温且直接通过硅胶快速柱色谱法(EtOAc/己烷)纯化,得到(4aS,8aS)-4-氧代-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2,4,4a,5,8,8a-六氢-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-1-甲酸叔丁酯(926mg,90%)。LCMS (ESI) m/z: 298.1 [M-Boc+H]⁺。

[2029] 步骤5

[2030]

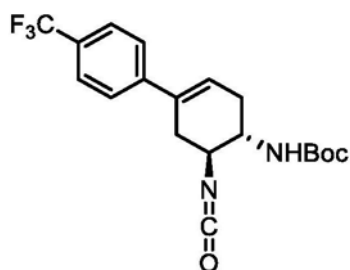


[2031] (3S,4S)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-4'-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-[1,1'-联苯]-3-甲酸

[2032] 使(4aS,8aS)-4-氧代-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2,4,4a,5,8,8a-六氢-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-1-甲酸叔丁酯(920mg,2.32mmol)溶于THF(12mL)中且向混合物添加氢氧化锂(1.7g,69.4mmol)于水(12.3mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌18小时,接着小心用6M HCl水溶液酸化至约pH 3。通过EtOAc(200mL)萃取产物且用饱和盐水水溶液洗涤有机层且经Na₂SO₄干燥。真空移除溶剂,得到(3S,4S)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-4'-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-[1,1'-联苯]-3-甲酸(845mg,95%)且未经进一步纯化即用于后续步骤。LCMS (ESI) m/z: 384.1 [M-H]⁻。

[2033] 步骤6

[2034]

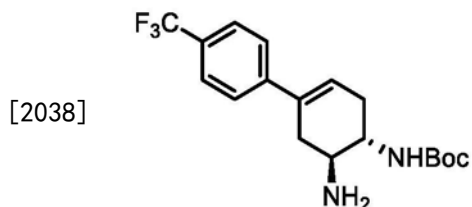


[2035] ((3S,4S)-3-异氰酸根合-4'-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯

[2036] 向含(3S,4S)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-4'-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-[1,1'-

联苯]-3-甲酸(845mg, 2.19mmol)的甲苯(6.2mL)添加三乙胺(0.43mL, 3.06mmol)和二苯基磷酰基叠氮化物(0.52mL, 2.41mmol)。将混合物加热至100℃, 保持35分钟, 接着冷却至室温且直接通过硅胶快速柱色谱法(EtOAc/己烷)纯化, 得到((3S, 4S)-3-异氰酸根合-4'-(三氟甲基)-2, 3, 4, 5-四氢-[1, 1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯(616mg, 73%)。

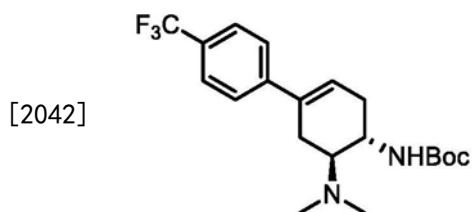
[2037] 步骤7



[2039] ((3S, 4S)-3-氨基-4'-(三氟甲基)-2, 3, 4, 5-四氢-[1, 1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯

[2040] 向含((3S, 4S)-3-异氰酸根合-4'-(三氟甲基)-2, 3, 4, 5-四氢-[1, 1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯(615mg, 1.60mmol)的THF(3mL)添加三甲基硅醇钾(248mg, 1.93mmol)于THF(1mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌18小时, 接着通过添加饱和NaHCO₃水溶液(20mL)淬灭且用EtOAc(100mL)萃取产物。分离出有机层, 经Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩, 得到((3S, 4S)-3-氨基-4'-(三氟甲基)-2, 3, 4, 5-四氢-[1, 1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯(507mg, 88%产率)且未经进一步纯化即用于后续步骤。LCMS (ESI) m/z: 357.1 [M+H]⁺。

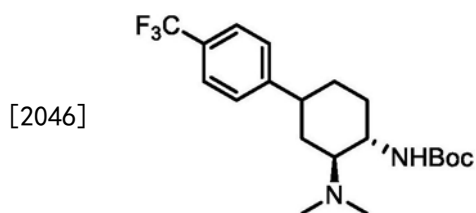
[2041] 步骤8



[2043] ((3S, 4S)-3-(二甲基氨基)-4'-(三氟甲基)-2, 3, 4, 5-四氢-[1, 1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯

[2044] 在0℃下向含((3S, 4S)-3-氨基-4'-(三氟甲基)-2, 3, 4, 5-四氢-[1, 1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯(505mg, 1.42mmol)的甲醇(4.7mL)添加甲醛(H₂O中的37% w/w)(1.06mL, 14.2mmol), 接着添加氰基硼氢化钠(214mg, 5.7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时且接着用饱和NaHCO₃水溶液(50mL)和EtOAc(200mL)稀释且分离各相。用饱和盐水水溶液洗涤有机层, 经Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩。粗产物通过硅胶快速柱色谱法(MeOH/DCM)来纯化, 得到((3S, 4S)-3-(二甲基氨基)-4'-(三氟甲基)-2, 3, 4, 5-四氢-[1, 1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯(422mg, 77%)。LCMS (ESI) m/z: 385.2 [M+H]⁺。

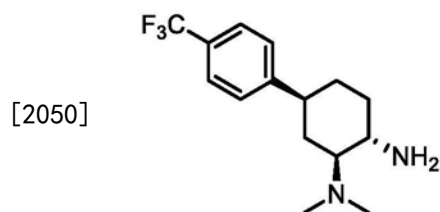
[2045] 步骤9



[2047] ((1S, 2S, 4S)-2-(二甲基氨基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

[2048] 向含((3S,4S)-3-(二甲基氨基)-4'-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯(420mg,1.09mmol)的乙酸乙酯(5.5mL)添加载于活性炭上的20%氢氧化钾(130mg)。反应物经受氢气/真空净化3次循环且接着在氢气氛围下在室温下搅拌4小时。反应物经受氮气/真空净化3次循环,经celite过滤,用EtOAc冲洗且浓缩,得到呈非对映异构体的混合物的((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(323mg,77%)。LCMS (ESI) m/z :387.2[M+H]⁺。混合物未经进一步纯化即用于后续步骤。

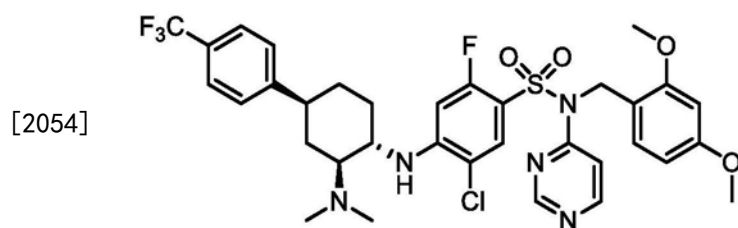
[2049] 步骤10



[2051] (1S,2S,5S)-N1,N1-二甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)环己烷-1,2-二胺

[2052] 向含((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,0.78mmol)的DCM(2.6mL)添加4N HCl的二噁烷溶液(1mL,4mmol)。将反应在室温下搅拌2小时,接着浓缩且通过C18反相快速色谱法(5-35%MeCN/10mM甲酸铵水溶液,pH=3.8)来纯化。将适当级分合并且冻干,得到(1S,2S,5S)-N1,N1-二甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)环己烷-1,2-二胺(93mg,42%)。

[2053] 步骤11

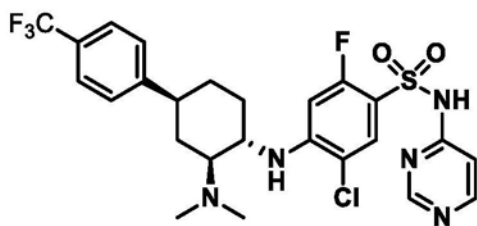


[2055] 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[2056] 向含(1S,2S,5S)-N1,N1-二甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)环己烷-1,2-二胺(100mg,0.35mmol)的DMF(1.7mL)添加DIPEA(0.19mL,1.05mmol)和5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(239mg,0.52mmol)。将反应混合物在65℃下搅拌18小时且接着用水(10mL)淬灭。用EtOAc(50mL)萃取产物,分离出有机层,用水、饱和盐水水溶液洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。粗产物通过硅胶快速柱色谱法(0-20%MeOH/DCM)来纯化,得到5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(250mg,99%)。LCMS (ESI) m/z :722.3,724.3[M+H]⁺。

[2057] 步骤12

[2058]

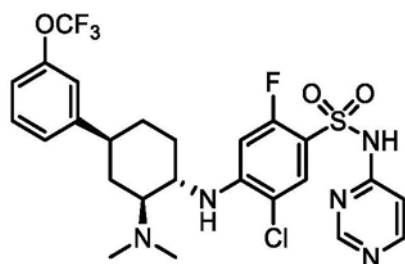


[2059] 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[2060] 根据实施例115步骤2中所述的程序且进行非关键变化,使用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺 (250mg, 99%), 获得5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺 (91mg, 46%)。LCMS (ESI) m/z : 572.2, 574.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 8.42 (s, 1H), 8.10 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J=7.5$ Hz, 4H), 7.53 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 3.70 (s, 1H), 2.79 (t, $J=11.6$ Hz, 1H), 2.41 (s, 7H), 2.16-2.00 (m, 2H), 1.83-1.57 (m, 3H), 1.48-1.33 (m, 1H)。

[2061] 实施例225

[2062]

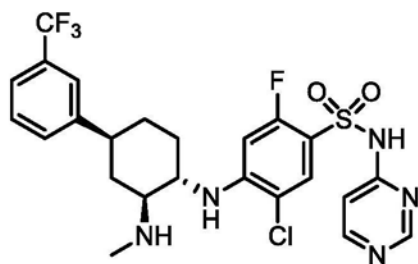


[2063] 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲氧基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[2064] 根据实施例224中所述的程序且必要时进行非关键变化以用1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酮替换1-(4-(三氟甲基)苯基)乙酮, 获得5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲氧基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 588.4, 590.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 8.08 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.79 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 3.69 (s, 1H), 2.74 (t, $J=12.0$ Hz, 1H), 2.41 (s, 7H), 2.07 (s, 2H), 1.79-1.54 (m, 3H), 1.46-1.27 (m, 1H)。酸性NH未观测到。

[2065] 实施例226

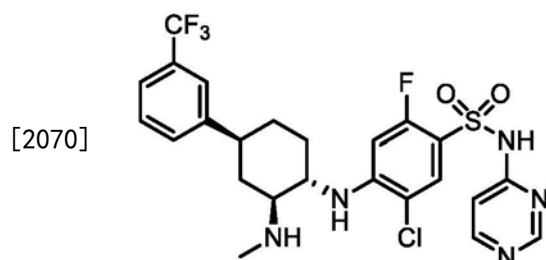
[2066]



[2067] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S,4S)-2-(甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺



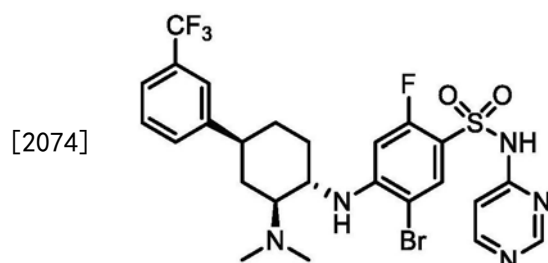
[2069] 步骤1



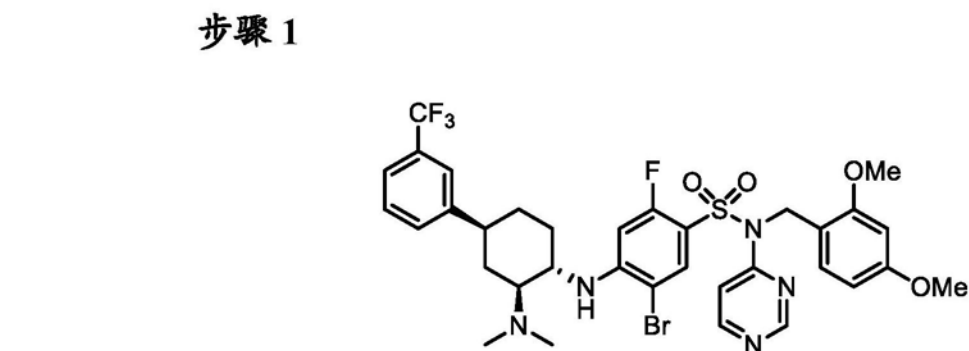
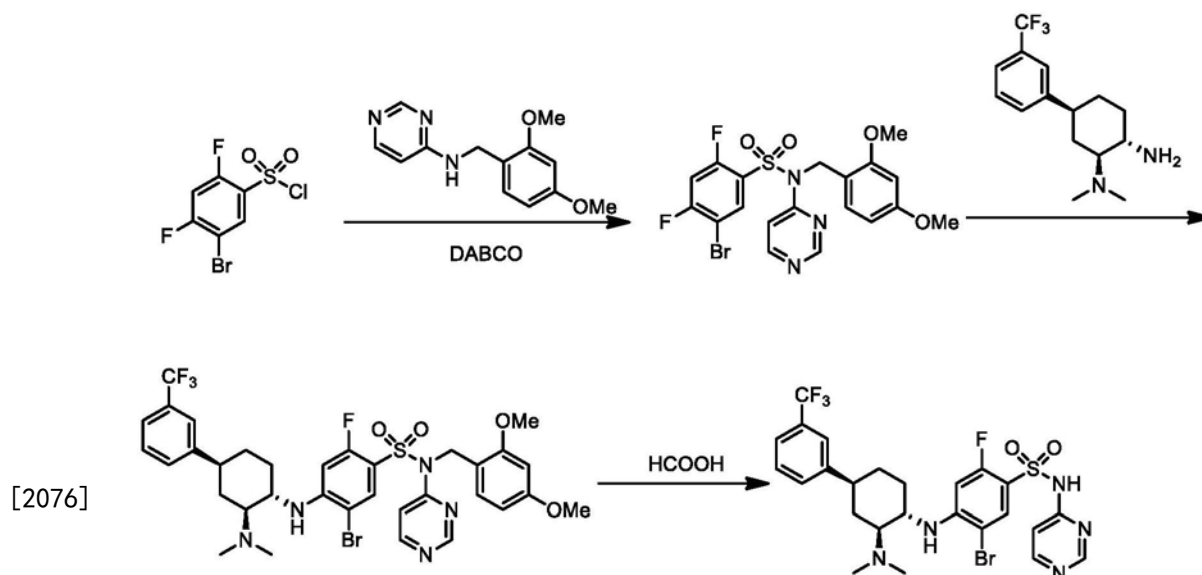
[2071] 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S,4S)-2-(甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[2072] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(60mg, 0.10mmol)于氯仿(0.5mL)和IPA(0.2mL)的混合物中的搅拌溶液添加3-氯过苯甲酸(mCPBA)(40mg, 0.18mmol)。将反应搅拌15分钟,接着添加浓HCl(50μL, 0.10mmol)和二茂铁(31mg, 0.16mmol)。接着将混合物在50℃下搅拌隔夜。将混合物在DMSO(5mL)中稀释且通过C18反相柱以移除催化剂。浓缩滤液且通过制备型HPLC(CSH柱, MeCN和10mM碳酸氢铵水溶液作为洗脱剂, 20%MeCN至40%MeCN)来纯化,得到5-氯-2-氟-4-(((1S,2S,4S)-2-(甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(8mg, 14%产率)。LCMS(ESI) m/z: 558.4[M+H]⁺。 ¹H NMR(400MHz, d6-DMSO) δ8.25(s, 1H), 7.89(d, J=5.3Hz, 1H), 7.67-7.49(m, 5H), 6.67(d, J=12.2Hz, 1H), 6.51(d, J=5.7Hz, 1H), 5.76(s, 1H), 2.79(m, 1H), 2.41(s, 3H), 2.18(m, 1H), 1.99(m, 1H), 1.76(m, 2H), 1.55(m, 1H), 1.43(m, 1H), 1.22(m, 1H)。未观测到可交换NH氢。

[2073] 实施例227



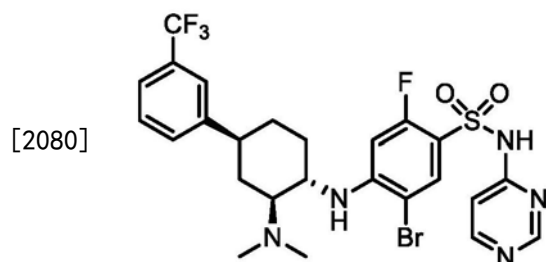
[2075] 5-溴-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺



[2077] 5-溴-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[2078] 根据实施例220中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-溴-2,4-二氟苯-1-磺酰氯替换2,4,5-三氟苯磺酰氯,获得5-溴-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺。
LCMS (ESI) m/z : 768.3 $[M+H]^+$ 。

[2079] 步骤2

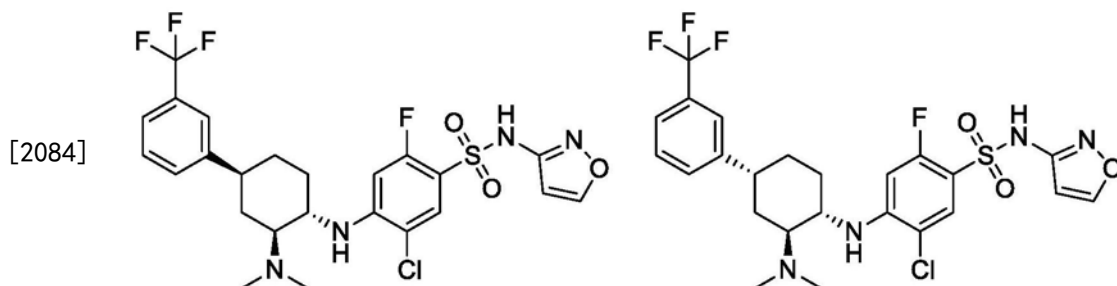


[2081] 5-溴-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[2082] 根据实施例115中所述的程序且必要时进行非关键变化,使用5-溴-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺,获得5-溴-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲

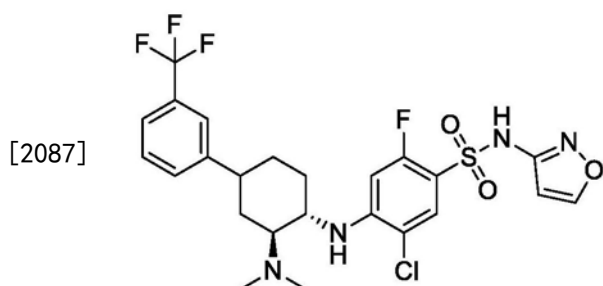
基) 苯基) 环己基) 氨基) -2-氟-N-(嘧啶-4-基) 苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 616.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.81 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.65-7.54 (m, 4H), 6.73 (m, 2H), 5.77 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 3.62 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.09 (dd, $J=37.6, 11.8$ Hz, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 1H), 1.35 (m, 1H)。未观测到可交换NH氢。

[2083] 实施例228和实施例229



[2085] 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(异噁唑-3-基)苯磺酰胺和5-氯-4-(((1S,2S,4R)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(异噁唑-3-基)苯磺酰胺

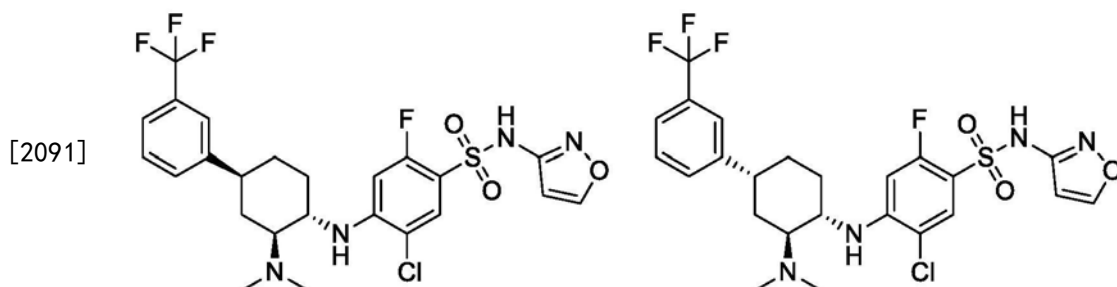
[2086] 步骤1



[2088] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(异噁唑-3-基)苯磺酰胺

[2089] 根据实施例181中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(异噁唑-3-基)苯磺酰胺替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺,获得呈白色固体状的5-氯-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(异噁唑-3-基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z : 561.2 $[M+H]^+$ 。

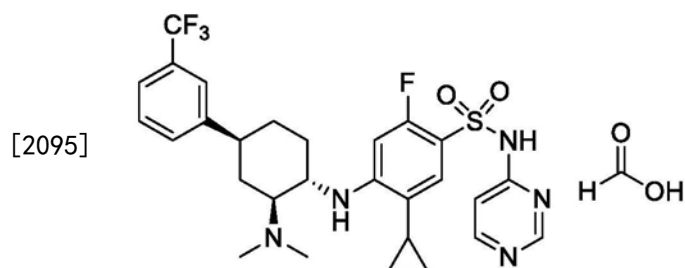
[2090] 步骤2



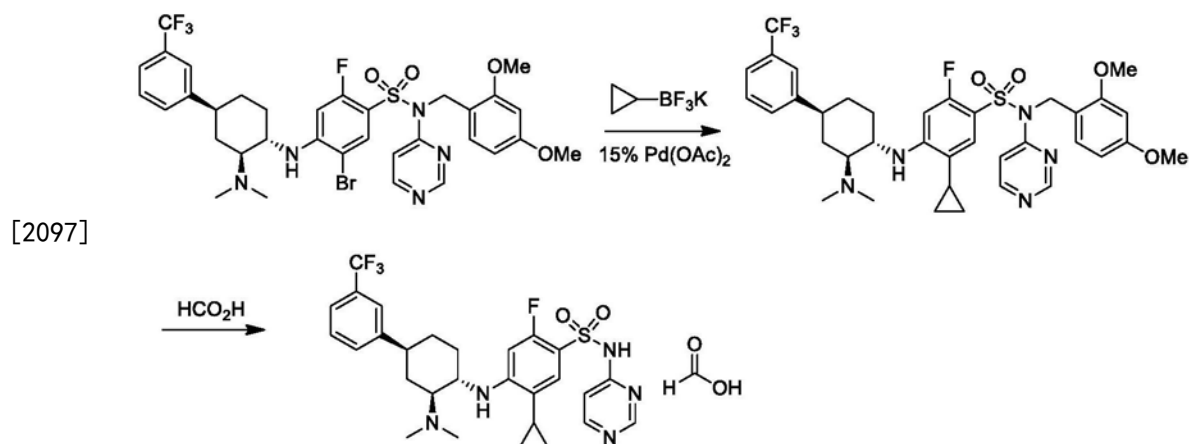
[2092] 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(异噁唑-3-基)苯磺酰胺和5-氯-4-(((1S,2S,4R)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(异噁唑-3-基)苯磺酰胺

[2093] 5-氯-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(异噁唑-3-基)苯磺酰胺(90mg)通过使用手性SFC(Chiralpak IC(250mm×30mm,10μm),超临界CO₂/EtOH+0.1%NH₄OH=65/35;60mL/min)分离,得到呈白色固体状的5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(异噁唑-3-基)苯磺酰胺(27mg,第一峰)和呈白色固体状的5-氯-4-(((1S,2S,4R)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(异噁唑-3-基)苯磺酰胺(11mg,第二峰)。实施例228:LCMS(ESI)m/z:561.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ8.35(s,1H),7.65(s,1H),7.64-7.61(m,1H),7.60-7.55(m,3H),6.76(d,J=12.4Hz,1H),6.16(s,1H),5.86-5.81(m,1H),3.65-3.51(m,1H),3.21-3.15(m,1H),2.87-2.76(m,1H),2.38(s,3H),2.38(s,3H),2.16-2.03(m,2H),1.79-1.71(m,2H),1.69-1.56(m,1H),1.45-1.35(m,1H)。未观测到酸性NH氢。实施例229:LCMS(ESI)m/z:561.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ8.62(s,1H),7.73-7.72(m,1H),7.67-7.60(m,3H),7.45-7.26(m,1H),7.03(d,J=12.4Hz,1H),6.31(s,1H),6.26-6.18(m,1H),4.06-3.94(m,1H),3.55-3.45(m,1H),2.61(s,3H),2.61(s,3H),2.26-2.22(m,1H),1.94-1.88(m,2H),1.55-1.43(m,2H),1.38-1.32(m,2H)。酸性NH氢未观测到。

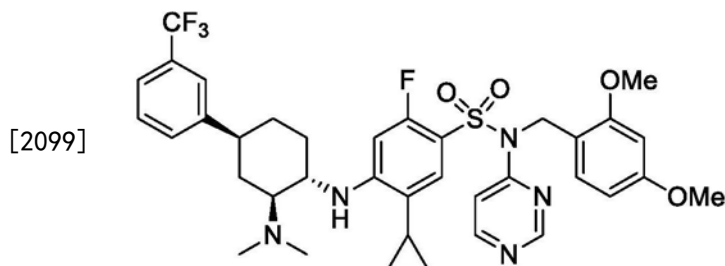
[2094] 实施例230



[2096] 5-环丙基-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺甲酸盐



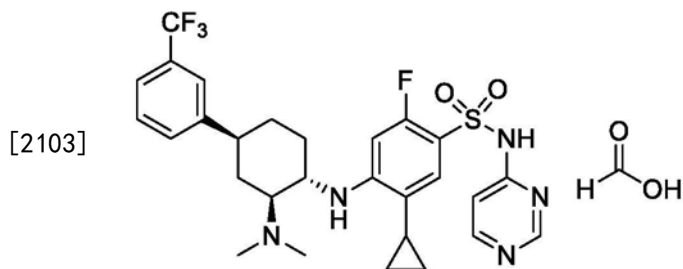
[2098] 步骤1



[2100] 5-环丙基-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[2101] 向实施例227中制备的5-溴-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(130mg, 0.17mmol)于N₂脱气的甲苯(2.3mL)和H₂O(1.15mL)的混合物中的溶液依序添加碳酸铯(167mg, 0.51mmol)、环丙基三氟硼酸钾(100mg, 0.68mmol)、Pd(OAc)₂(5.7mg, 0.03mmol)和丁基二-1-金刚烷基膦(18mg, 0.05mmol)。将容器盖上盖子且N₂净化2分钟,之后置于110℃油浴隔夜。16小时后,将混合物用EtOAc和H₂O稀释且分离各相。有机萃取物用饱和NaCl水溶液洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤且真空浓缩。通过硅胶快速色谱法(0-60%EtOAc/CH₂Cl₂)来纯化,得到5-环丙基-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(122mg, 85%)。LCMS (ESI) m/z: 728.4[M+H]⁺。

[2102] 步骤2

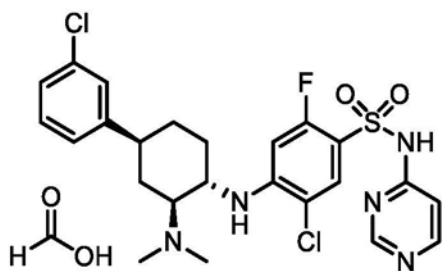


[2104] 5-环丙基-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺甲酸盐

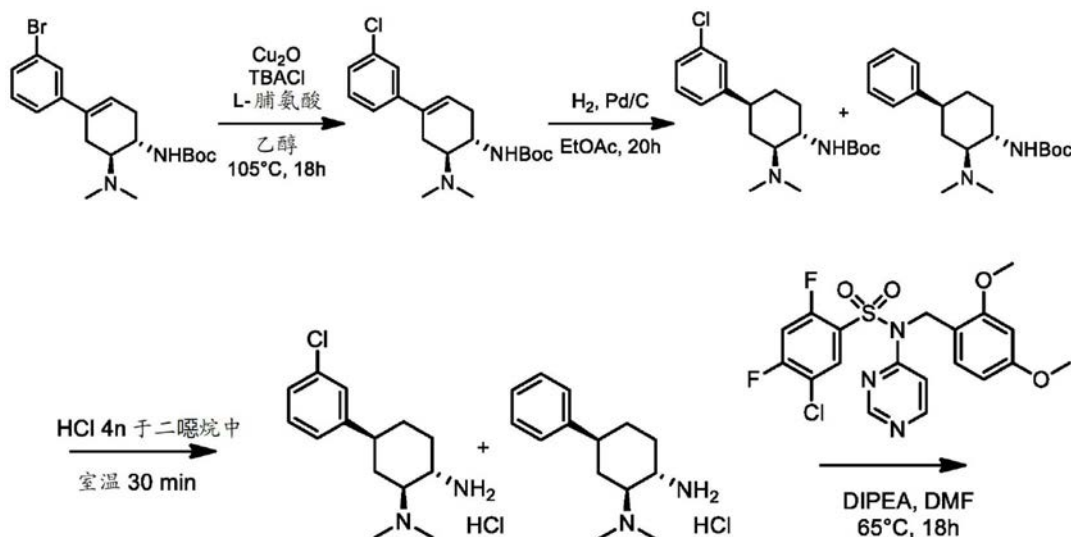
[2105] 根据实施例187中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-环丙基-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(122mg, 0.17mmol)替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)-4,4-二氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,获得呈白色固体状的5-环丙基-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺甲酸盐(64mg, 61%)。LCMS (ESI) m/z: 578.4[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) [缺少噻唑N-H信号] δ 8.50 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.73-7.51 (m, 4H), 7.39 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.84 (d, J=6.6Hz, 1H), 6.53 (d, J=13.5Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.08-2.91 (m, 2H), 2.91-2.76 (m, 1H), 2.42-2.17 (m, 7H), 2.01 (d, J=13.4Hz, 1H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.61 (q, J=11.1Hz, 2H), 1.50-1.17 (m, 1H), 0.92 (d, J=7.4Hz, 2H), 0.47 (d, J=79.5Hz, 1H)。酸性NH氢未观测到。

[2106] 实施例231

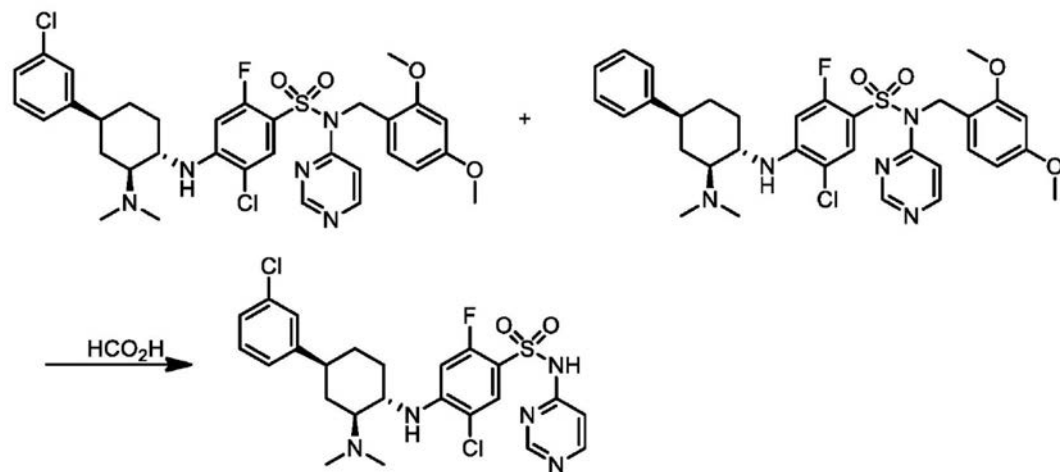
[2107]



[2108] 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(3-氯苯基)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺甲酸盐

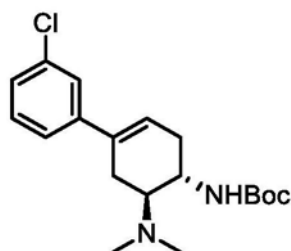


[2109]



[2110] 步骤1

[2111]

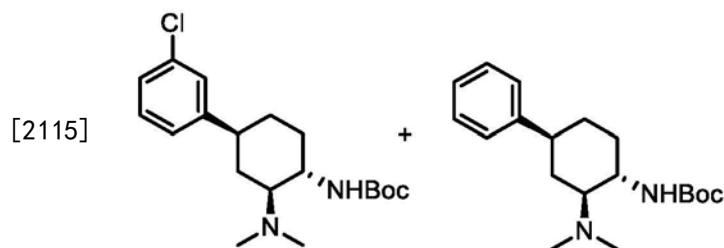


[2112] ((3S,4S)-3'-氯-3-(二甲基氨基)-2,3,4,5-四氢-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸

叔丁酯

[2113] 在氮气净化下向含((3S,4S)-3'-溴-3-(二甲基氨基)-2,3,4,5-四氢-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯(230mg,0.58mmol)的乙醇(8.3mL)添加氯化四丁基铵(1.72g,5.82mmol)、L-脯氨酸(402mg,3.49mmol)和氧化铜(I)(250mg,1.75mmol)。将小瓶密封且在105℃下加热18小时。将反应冷却至室温,倾倒在EtOAc中,用NH₄OH水溶液、水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。粗产物通过硅胶快速柱色谱法(0-20%MeOH/DCM)来纯化,得到((3S,4S)-3'-氯-3-(二甲基氨基)-2,3,4,5-四氢-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯(111mg,54%)。LCMS (ESI) m/z:351.1[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ7.33(s,1H),7.25-7.17(m,3H),6.03-5.94(m,1H),5.59(s,1H),3.54(bs,1H),3.13(d,J=18.3Hz,1H),2.83-2.71(m,1H),2.51-2.40(m,2H),2.31(s,6H),2.14-1.99(m,1H),1.47(s,9H)。

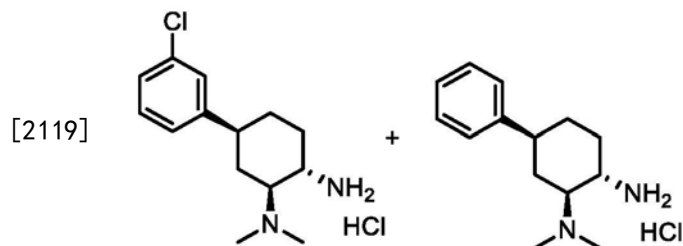
[2114] 步骤2



[2116] ((1S,2S,4S)-4-(3-氯苯基)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯和((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-苯基环己基)氨基甲酸叔丁酯

[2117] 向含((3S,4S)-3'-氯-3-(二甲基氨基)-2,3,4,5-四氢-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯(116mg,0.33mmol)的乙酸乙酯(3.3mL)添加Pd/C(44mg)。反应物经受氢气/真空净化3次循环且接着在H₂下在室温下搅拌20小时。反应物经受氮气/真空净化3次循环,经celite过滤,用EtOAc冲洗且浓缩,得到((1S,2S,4S)-4-(3-氯苯基)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯和((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-苯基环己基)氨基甲酸叔丁酯的混合物(110mg,94%),其未经进一步纯化即用于后续步骤。((1S,2S,4S)-4-(3-氯苯基)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯为主要物质。LCMS (ESI) m/z:353.2[M+H]⁺。

[2118] 步骤3

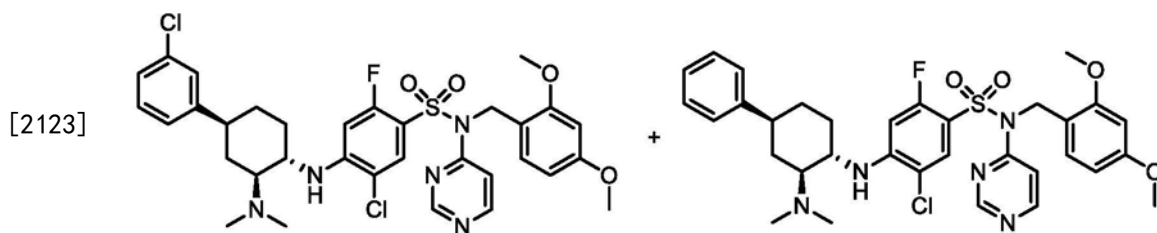


[2120] (1S,2S,5S)-5-(3-氯苯基)-N1,N1-二甲基环己烷-1,2-二胺盐酸盐和(1S,2S,5S)-N1,N1-二甲基-5-苯基环己烷-1,2-二胺盐酸盐

[2121] 向((1S,2S,4S)-4-(3-氯苯基)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯和((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-苯基环己基)氨基甲酸叔丁酯的混合物(160mg,0.45mmol)添加4N HCl的二噁烷溶液(2mL,8mmol)且将溶液在室温下搅拌30分钟,接着浓缩至干燥,得到(1S,2S,5S)-5-(3-氯苯基)-N1,N1-二甲基环己烷-1,2-二胺盐酸盐和(1S,2S,5S)-N1,N1-二甲基-5-苯基环己烷-1,2-二胺盐酸盐的混合物(130mg,定量),其未经进一步纯化直接用

于下一步。

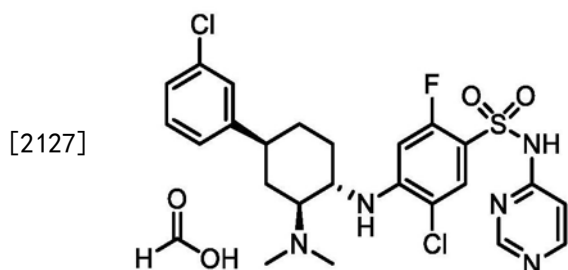
[2122] 步骤4



[2124] 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(3-氯苯基)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺和5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-苯基环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[2125] 向含有(1S,2S,5S)-5-(3-氯苯基)-N1,N1-二甲基环己烷-1,2-二胺盐酸盐和(1S,2S,5S)-N1,N1-二甲基-5-苯基环己烷-1,2-二胺盐酸盐的混合物(130mg,0.45mmol)的烧瓶添加DMF(2.5mL),接着添加DIPEA(403μL,2.27mmol)和5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(227mg,0.50mmol)。将反应在65℃下搅拌隔夜,接着通过用水淬灭来终止反应。用EtOAc萃取产物,分离出有机层且用水和盐水洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。粗产物通过硅胶快速柱色谱法(EtOAc/DCM)来纯化,得到5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(3-氯苯基)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺和5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-苯基环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺的混合物(217mg,69%)。5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(3-氯苯基)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺为主要物质。LCMS(ESI)m/z:654.3[M+H]⁺。

[2126] 步骤5

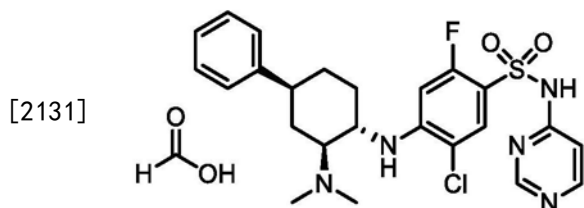


[2128] 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(3-氯苯基)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺甲酸盐

[2129] 向5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(3-氯苯基)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺和5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-苯基环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺的混合物(217mg,0.32mmol)添加甲酸(1mL,26.5mmol)。将反应在室温下搅拌3小时,接着浓缩。使粗物质溶于DMF和DMSO的混合物中,过滤且通过制备型HPLC(CSH C18柱,5μm,30×75mm,在40℃下;45mL/min,25-45%MeCN/10mM碳酸氢铵水溶液,pH=10)来纯化。将适当级分合并且冻干。向所得固体添加MeCN(0.30mL)、水(0.60mL)和甲酸(25μL)。将烧瓶冷冻且冻干,得到5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(3-氯苯基)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺甲酸盐(21mg,14%产率)。LCMS(ESI)m/z:538.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-

d6) δ 8.37 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.31–7.23 (m, 2H), 6.74 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.60 (bs, 1H), 3.13 (bs, 1H), 2.78–2.62 (m, 1H), 2.37 (s, $J=15.0$ Hz, 6H), 2.20–1.94 (m, 2H), 1.79–1.50 (m, 3H), 1.47–1.27 (m, 1H)。

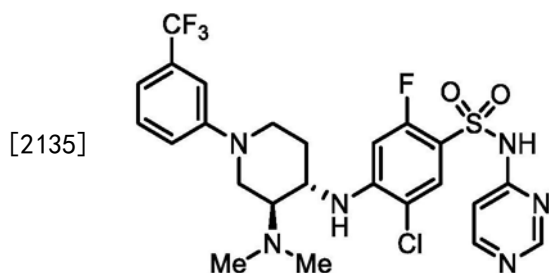
[2130] 实施例232



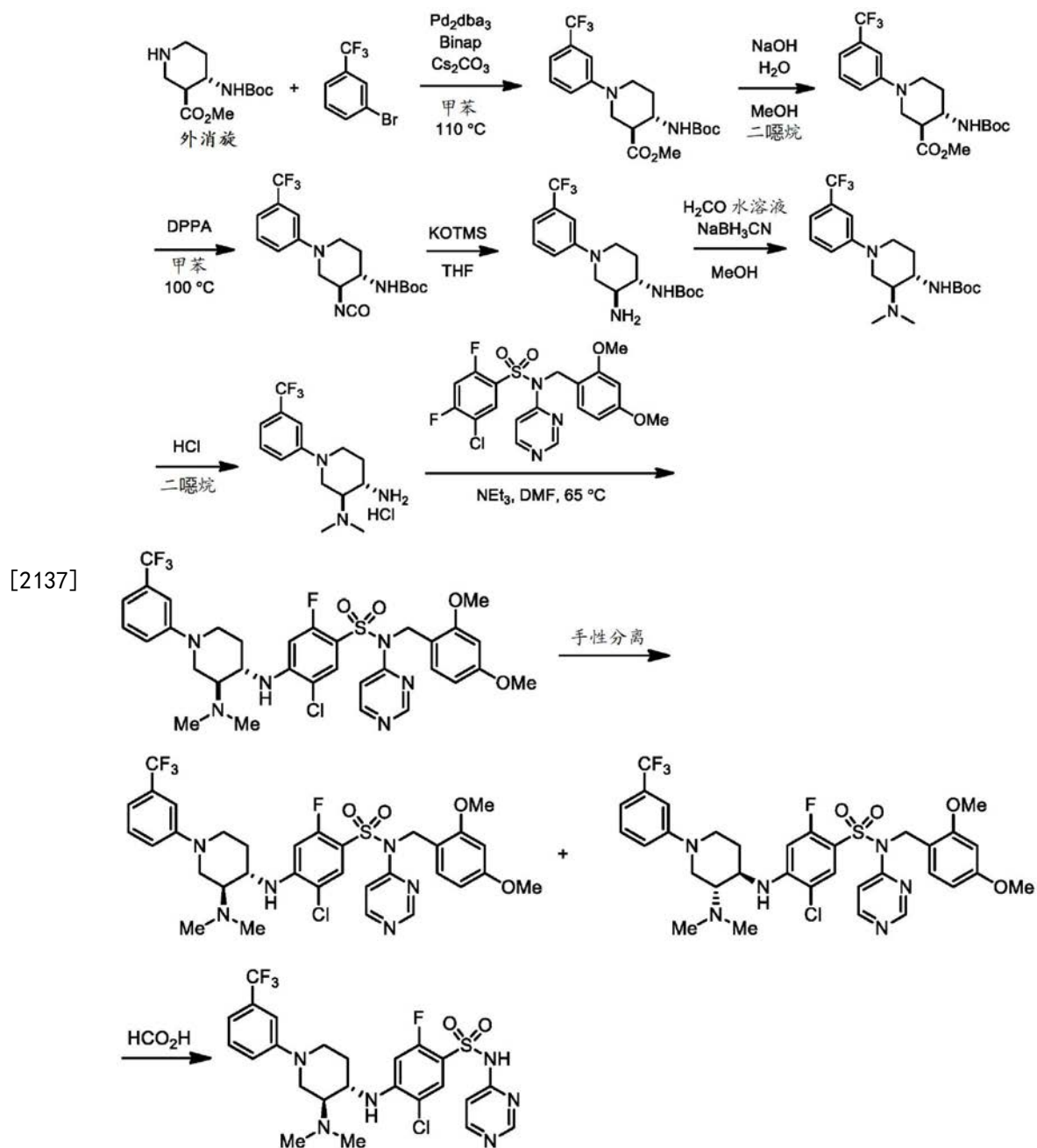
[2132] 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-苯基环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺甲酸盐

[2133] 根据实施例231步骤5中所述的程序,获得5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-苯基环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺甲酸盐(43mg)。LCMS (ESI) m/z : 504.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.39–7.27 (m, 4H), 7.21 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.66 (bs, 1H), 3.29–3.03 (m, 1H), 2.76–2.58 (m, 1H), 2.41 (s, 6H), 2.19–1.99 (m, 2H), 1.84–1.54 (m, 3H), 1.49–1.28 (m, 1H)。

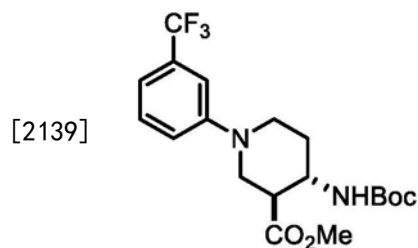
[2134] 实施例233



[2136] 5-氯-4-(((3S,4S)-3-(二甲基氨基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺



[2138] 步骤1

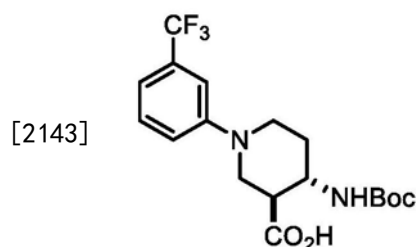


[2140] 外消旋-(3S,4S)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酸甲酯

[2141] 将1-溴-3-(三氟甲基)苯(0.25ml,1.81mmol)、外消旋(3S,4S)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-3-甲酸甲酯、碳酸铯(742mg,2.26mmol)、外消旋-BINAP(141mg,0.23mmol)和三(二亚苄基丙酮)-二钯(0)(138mg,0.15mmol)装入螺旋帽反应小瓶,用氮气冲洗小瓶5分

钟。添加N₂脱气的甲苯(4mL)且将混合物用氮气鼓泡5分钟。将小瓶盖上盖子且在110℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温且直接通过硅胶快速柱色谱法(EtOAc/己烷)纯化,得到呈浅黄色固体状的外消旋-(3S,4S)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酸甲酯(320mg,53%)。LCMS (ESI) m/z: 403.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.33 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.18-7.00 (m, 3H), 4.58 (s, 1H), 4.02-3.82 (m, 1H), 3.76 (ddd, J=12.9, 3.8, 2.1Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.65 (ddd, J=12.7, 6.0, 4.0Hz, 1H), 3.17 (dd, J=12.9, 10.4Hz, 1H), 2.97 (ddd, J=12.8, 11.6, 2.9Hz, 1H), 2.60 (td, J=10.2, 3.8Hz, 1H), 2.26-2.07 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)。

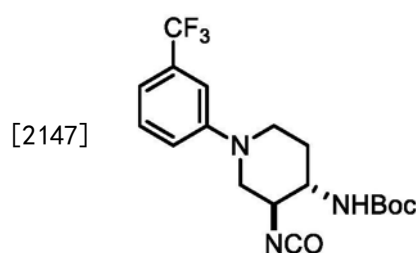
[2142] 步骤2



[2144] 外消旋-(3S,4S)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酸

[2145] 根据实施例219中所述的程序且必要时进行非关键变化以用外消旋-(3S,4S)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酸甲酯替换(4aS,8aS)-6-(3-溴苯基)-4-氧代-2,4,4a,5,8,8a-六氢-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-1-甲酸叔丁酯,获得呈灰白色固体状的外消旋-(3S,4S)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酸(310mg,100%)。LCMS (ESI) m/z: 387.4 [M-H]⁻。¹H NMR (400MHz, CDCl₃和甲醇-d₄ (9:1 v/v 比率)) δ 7.29 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.10-6.95 (m, 3H), 3.83 (s, 1H), 3.75 (dq, J=12.1, 1.3Hz, 1H), 3.59 (d, J=12.9Hz, 1H), 3.09 (dd, J=12.6, 10.6Hz, 1H), 2.91 (td, J=12.8, 2.7Hz, 1H), 2.52 (td, J=10.0, 3.3Hz, 1H), 2.07 (d, J=9.9Hz, 1H), 1.54 (q, J=9.3Hz, 1H), 1.37 (s, 9H)。2H与溶剂交换且未观测到。

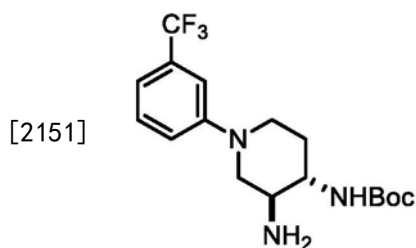
[2146] 步骤3



[2148] 外消旋-(3S,4S)-3-异氰酸根合-1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

[2149] 根据实施例219中所述的程序且必要时进行非关键变化以用外消旋-(3S,4S)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酸替换(3S,4S)-3'-溴-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,3,4,5-四氢-[1,1'-联苯]-3-甲酸,获得呈无色油状的外消旋-(3S,4S)-3-异氰酸根合-1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(290mg,58%)。LCMS (ESI) m/z: 408.3 [M+Na]⁺。

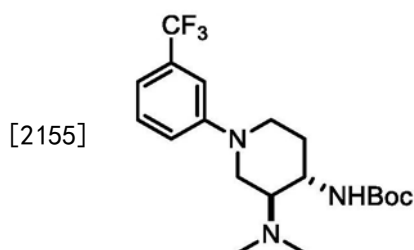
[2150] 步骤4



[2152] 外消旋-((3S,4S)-3-氨基-1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

[2153] 根据实施例219中所述的程序且必要时进行非关键变化以用外消旋-((3S,4S)-3-异氰酸根合-1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯替换((3S,4S)-3'-溴-3-异氰酸根合-2,3,4,5-四氢-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯,获得呈无色油状的外消旋-((3S,4S)-3-氨基-1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(250mg,92%)。LCMS (ESI) m/z : 304.2 $[M+H-tBu]^+$ 。

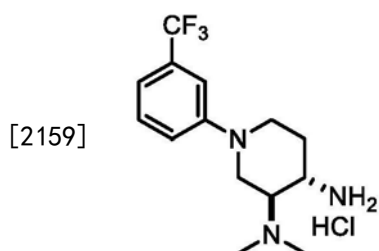
[2154] 步骤5



[2156] 外消旋-((3S,4S)-3-(二甲基氨基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

[2157] 根据实施例219中所述的程序且必要时进行非关键变化以用外消旋-((3S,4S)-3-氨基-1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯替换((3S,4S)-3-氨基-3'-溴-2,3,4,5-四氢-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯,获得呈浅黄色油状的粗外消旋-((3S,4S)-3-(二甲基氨基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(282mg,100%)。LCMS (ESI) m/z : 388.3 $[M+H]^+$ 。

[2158] 步骤6

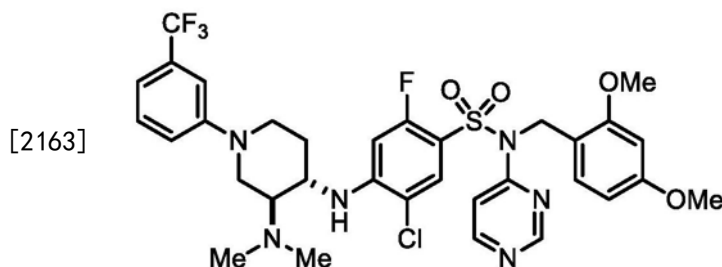


[2160] 外消旋-(3S,4S)-N³,N³-二甲基-1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3,4-二胺盐酸盐

[2161] 根据实施例219中所述的程序且必要时进行非关键变化以用粗外消旋-((3S,4S)-3-(二甲基氨基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯替换((1S,2S,4S)-4-(3-环丙基苯基)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯,获得呈灰白色固体状的外消旋-(3S,4S)-N³,N³-二甲基-1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3,4-二胺盐酸盐(307mg,100%)。LCMS (ESI) m/z : 288.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.50 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.08-4.03 (m, 1H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.75 (td, $J=8.2$,

3.7Hz, 1H), 3.63 (dd, $J=11.4, 5.7$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J=13.4, 8.3$ Hz, 1H), 3.23 (ddd, $J=13.1, 9.8, 3.6$ Hz, 1H), 3.06 (br s, 6H), 2.39 (ddd, $J=13.8, 8.8, 5.0$ Hz, 1H), 2.10–1.98 (m, 1H)。

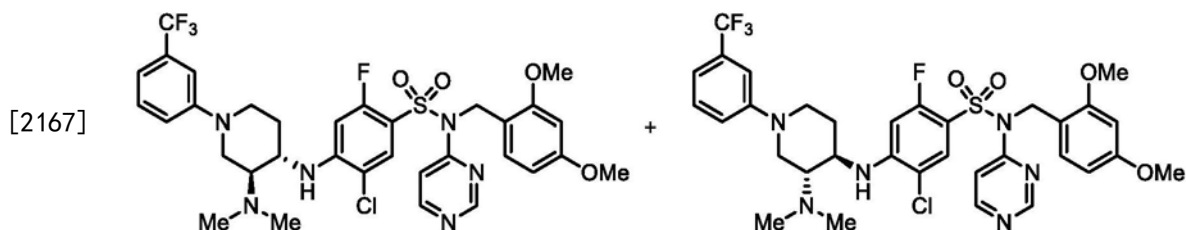
[2162] 步骤7



[2164] 外消旋-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((3S,4S)-3-(二甲基氨基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[2165] 根据实施例219中所述的程序且必要时进行非关键变化以用粗外消旋-(3S,4S)-N³,N³-二甲基-1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3,4-二胺盐酸盐替换(1S,2S,5S)-5-(3-环丙基苯基)-N¹,N¹-二甲基环己烷-1,2-二胺,获得呈浅黄色油状的外消旋-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((3S,4S)-3-(二甲基氨基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(351mg, 62%)。LCMS (ESI) m/z : 723.5 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.80 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J=6.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.16–7.02 (m, 3H), 6.45–6.36 (m, 2H), 6.31 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.87 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.26 (tt, $J=10.1, 3.3$ Hz, 1H), 2.93–2.76 (m, 3H), 2.45–2.32 (m, 7H), 1.59 (qd, $J=13.0, 4.1$ Hz, 1H)。

[2166] 步骤8

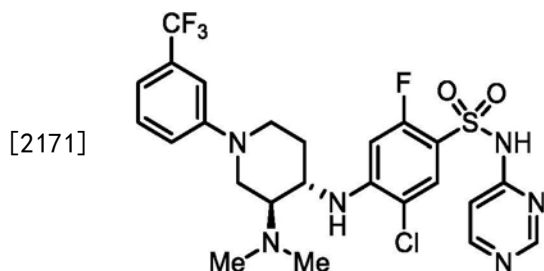


[2168] 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((3S,4S)-3-(二甲基氨基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺和5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((3R,4R)-3-(二甲基氨基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[2169] 外消旋-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((3S,4S)-3-(二甲基氨基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺使用手性HPLC (Chiralpak IB, 250mm×20mm ID, 5 μ m), 含有0.1% 二乙胺的7:7:86 MeOH:DCM:己烷, 15ml/min) 分离, 得到: 呈白色固体状的5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((3S,4S)-3-(二甲基氨基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(峰1, 145mg, 37%), LCMS (ESI) m/z : 723.5 $[M+H]^+$; 和呈白色固体状的5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((3R,4R)-3-(二甲基氨基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

啉-4-基) 苯磺酰胺(峰2, 150mg, 38%), LCMS (ESI) m/z : 723.5 $[M+H]^+$ 。对各异构体任意指定绝对构型。

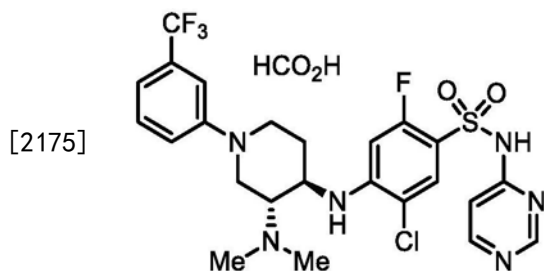
[2170] 步骤9



[2172] 5-氯-4-(((3S,4S)-3-(二甲基氨基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[2173] 根据实施例219中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((3S,4S)-3-(二甲基氨基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺替换5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(3-环丙基苯基)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺, 获得呈白色固体状的5-氯-4-(((3S,4S)-3-(二甲基氨基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(84mg, 73%)。LCMS (ESI) m/z : 573.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $dmsO-d_6$) δ 8.53 (s, 1H), 8.27-8.20 (m, 1H), 7.68 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.08-6.01 (m, 1H), 4.02-3.92 (m, 1H), 3.87-3.74 (m, 2H), 3.12-3.00 (m, 1H), 2.95 (t, $J=11.9$ Hz, 1H), 2.86 (t, $J=11.9$ Hz, 1H), 2.39 (s, 6H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 1H)。未观测到酸性NH氢。任意指定绝对构型。

[2174] 实施例234

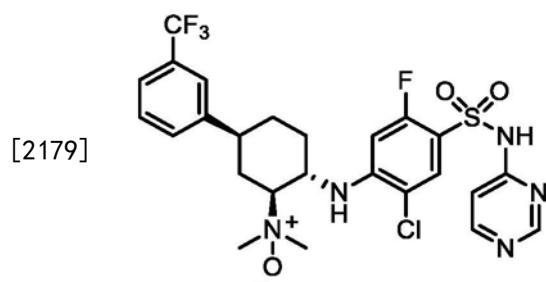


[2176] 5-氯-4-(((3R,4R)-3-(二甲基氨基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺甲酸盐

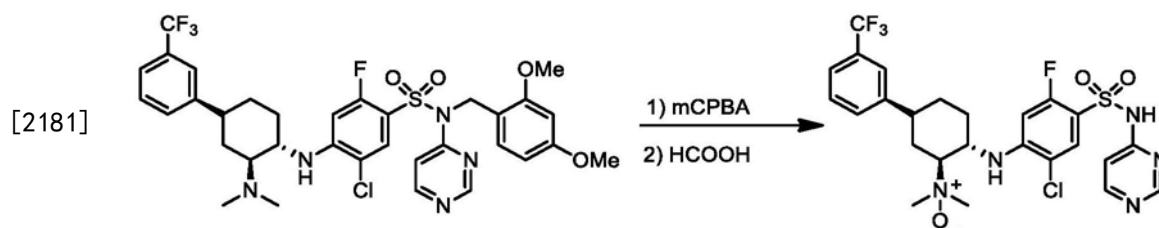
[2177] 根据实施例219中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((3R,4R)-3-(二甲基氨基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺替换5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(3-环丙基苯基)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺, 获得呈白色固体状的5-氯-4-(((3R,4R)-3-(二甲基氨基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺甲酸盐(98mg, 76%)。LCMS (ESI) m/z : 573.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $dmsO-d_6$) δ 8.48 (s, 1H), 8.17 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.66 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.03 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.84

(d, J=13.2Hz, 1H), 6.81 (d, J=6.3Hz, 1H), 5.95 (d, J=5.9Hz, 1H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.85-3.71 (m, 2H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.84 (t, J=11.8Hz, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.57-1.44 (m, 1H)。未观测到酸性NH氢。任意指定绝对构型。

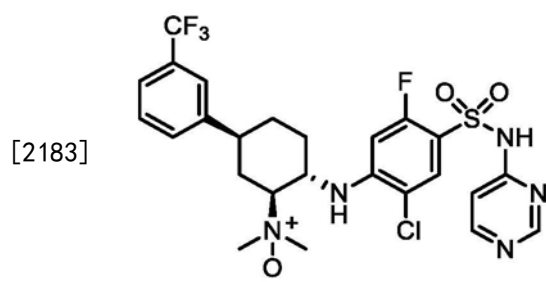
[2178] 实施例235



[2180] (1S,2S,5S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(嘧啶-4-基)氨磺酰基)苯基)氨基)-N,N-二甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基)环己胺氧化物



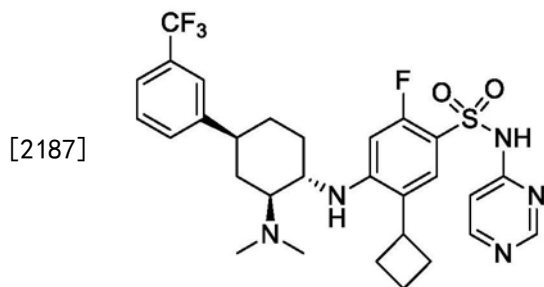
[2182] 步骤1



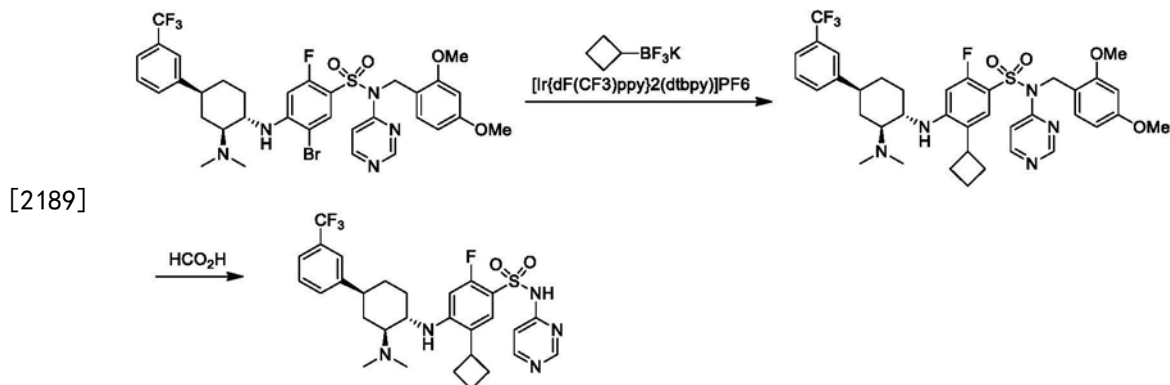
[2184] (1S,2S,5S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(嘧啶-4-基)氨磺酰基)苯基)氨基)-N,N-二甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基)环己胺氧化物

[2185] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺 (29mg, 0.05mmol) 于氯仿 (0.50mL) 和IPA (0.50mL) 的混合物中的搅拌溶液添加3-氯过苯甲酸 (mCPBA) (12.5mg, 0.06mmol)。接着在25℃下搅拌混合物15分钟,接着真空移除溶剂且添加甲酸 (1.0mL)。将混合物在室温下搅拌3小时,接着真空移除溶剂且直接通过C18反相快速色谱法 (MeCN/10mM碳酸氢铵水溶液, pH=10) 纯化。将适当级分合并且冻干,得到 (1S,2S,5S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(嘧啶-4-基)氨磺酰基)苯基)氨基)-N,N-二甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基)环己胺氧化物 (19mg, 64% 产率)。LCMS (ESI) m/z: 588.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, d6-DMSO) δ 8.44 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.72-7.55 (m, 5H), 6.77 (d, J=5.8Hz, 1H), 6.67 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.85 (d, J=30.4Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 3H), 1.45 (s, 1H)。未观测到酸性NH氢。

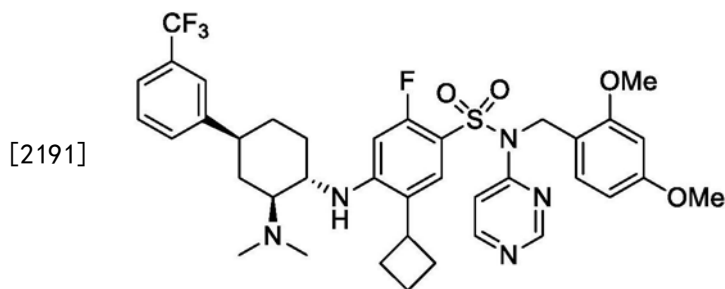
[2186] 实施例236



[2188] 5-环丁基-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺



[2190] 步骤1

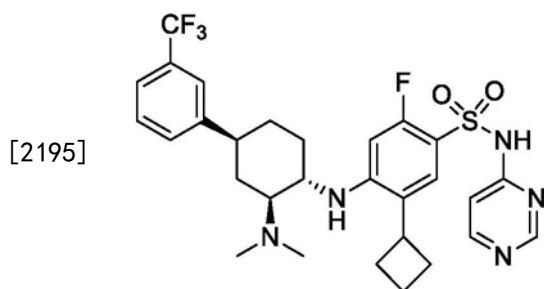


[2192] 5-环丁基-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[2193] 向装备有特氟龙(Teflon)涂布磁性搅拌棒的(约20mL)硼硅酸盐玻璃小瓶添加乙二醇二甲醚镍(2.87mg,0.010mmol)和4,4-二叔丁基-2,2-联吡啶(3.5mg,0.010mmol)和THF(1mL)。将小瓶盖上盖子且所得悬浮液用加热枪短暂加热,直至镍和配体完全溶解,产生浅绿色溶液。接着在真空下移除溶剂,得到连接的镍复合物的精细涂层(浅常绿色)。一旦干燥,依序添加实施例227中制备的5-溴-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(100mg,0.13mmol)、环丁基三氟硼酸钾(32mg,0.20mmol)、[Ir{dF(CF3)ppy}2(dtbbpy)]PF6(15mg,0.010mmol)和碳酸铯(64mg,0.20mmol)。接着将小瓶盖上盖子且引入1,4-二噁烷(5mL)。将反应用N₂净化3分钟且距离LED蓝灯约4cm搅拌。用风扇吹过反应装置以维持周围温度为约24℃。通过LCMS监测反应且在80分钟时终止。接着使反应物通过硅石垫,用含20%MeOH的CH₂Cl₂洗涤且浓缩滤液且溶于DMSO中且通过反相制备型HPLC(经10分钟75-100%MeCN/10mM NH₄CO₃H水溶液,pH:10梯度,XBridge BEH C180BD制备型柱,130 Å,5μm,30mm×50mm)来纯

化。将适当级分合并并且冻干,得到5-环丁基-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(31mg,32%)。LCMS (ESI) m/z : 742.4 $[M+H]^+$ 。

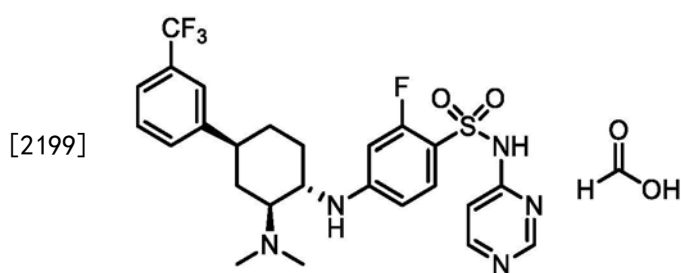
[2194] 步骤2



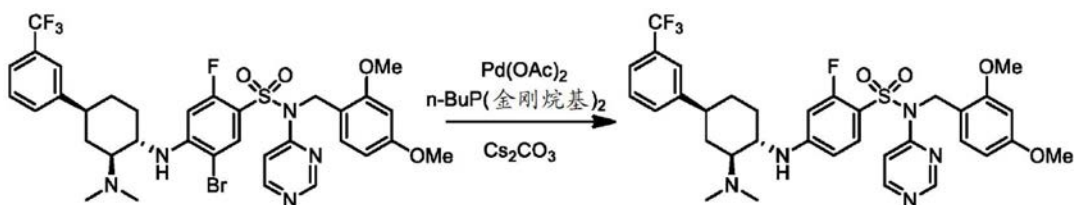
[2196] 5-环丁基-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[2197] 根据实施例187中所述的程序且必要时进行非关键变化以用5-环丁基-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(31mg,0.04mmol)替换5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S)-2-(二甲基氨基)-4,4-二氟环己基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,获得呈白色固体状的5-环丁基-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(21mg,85%)。LCMS (ESI) m/z : 592.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 8.51 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.68-7.50 (m, 5H), 7.44 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.34m, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.17 (m, 1H), 1.99m, 3H), 1.91-1.69 (m, 5H), 1.59 (m, 1H), 1.27 (m, 1H)。

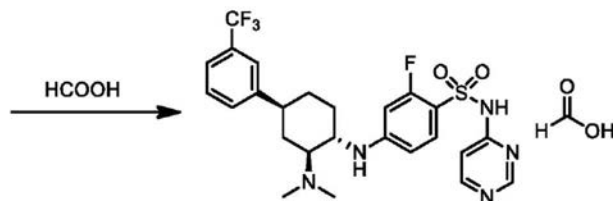
[2198] 实施例237



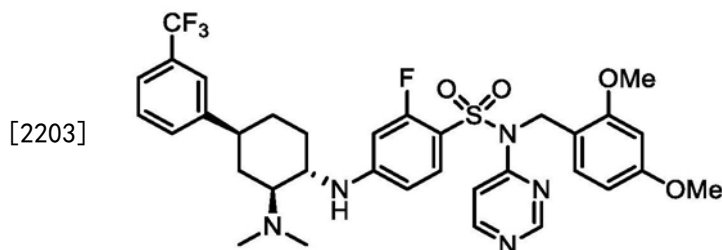
[2200] 4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺甲酸盐



[2201]



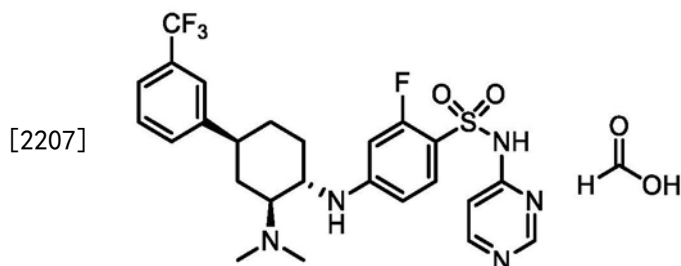
[2202] 步骤1



[2204] N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[2205] 向5-溴-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺 (20mg, 0.03mmol) 和环丁基(三氟)硼钾 (5.5mg, 0.03mmol)、乙酸钯 (II) (1.2mg, 0.01mmol) 和碳酸铯 (26.0mg, 0.08mmol) 于甲苯 (0.50mL) 和水 (0.05mL) 中的溶液添加正丁基-二1-金刚烷基膦 (1.9mg, 0.01mmol) 且反应应用N₂脱气10分钟。将反应加热至100℃, 隔夜。将反应物用水 (3mL) 和EtOAc (5mL) 稀释。分离出有机层, 经Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩。通过制备型HPLC (CSH柱, 60-80% MeCN/10mM 碳酸氢铵水溶液 pH=10) 来纯化, 得到N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺 (9mg, 50% 产率)。LCMS (ESI) m/z: 688.3 [M+H]⁺。

[2206] 步骤2

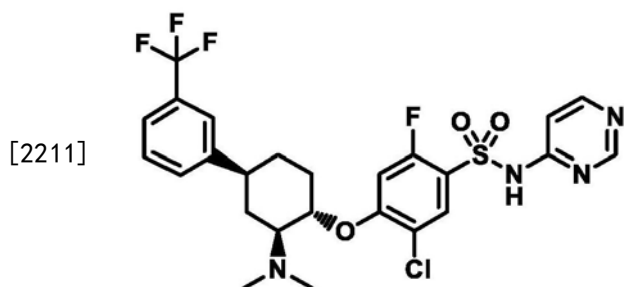


[2208] 4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺甲酸盐

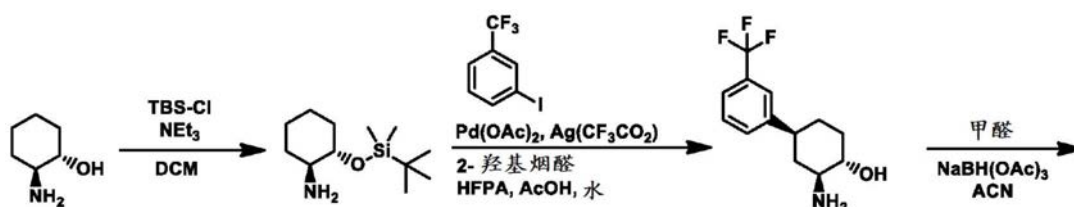
[2209] 根据实施例115中所述的程序且必要时进行非关键变化, 使用N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-

(嘧啶-4-基) 苯磺酰胺 (8mg, 0.01mmol), 获得4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺 (5mg, 80%产率)。LCMS (ESI) m/z: 538.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, d6-DMSO) δ 8.49 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.69-7.49 (m, 6H), 6.83 (s, 1H), 6.53-6.37 (m, 3H), 3.61-3.48 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.11 (dd, J=12.1, 2.4Hz, 1H), 1.99 (d, J=10.8Hz, 1H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.66-1.52 (m, 1H), 1.33-1.19 (m, 1H)。

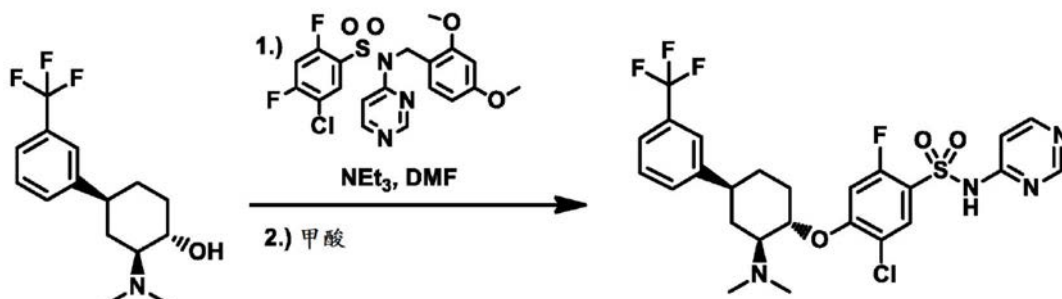
[2210] 实施例238



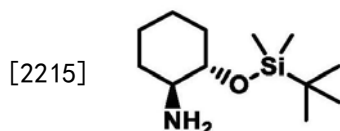
[2212] 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氧基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺



[2213]



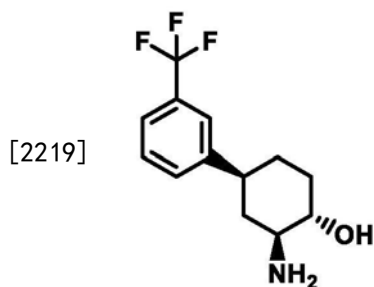
[2214] 步骤1:



[2216] (1S,2S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己-1-胺

[2217] 将叔丁基二甲基氯甲硅烷 (1.0g, 6.56mmol) 添加至 (1S,2S)-2-氨基环己醇 (630mg, 5.47mmol) 和三乙胺 (0.91mL, 6.56mmol) 于二氯甲烷 (10mL) 中的溶液且在室温下搅拌混合物4小时。添加水且分离各相。将水相用二氯甲烷萃取。有机相经MgSO₄干燥, 过滤且浓缩, 得到呈黄色油状的标题化合物 (875mg, 70%), 其未经进一步纯化即用于下一步。

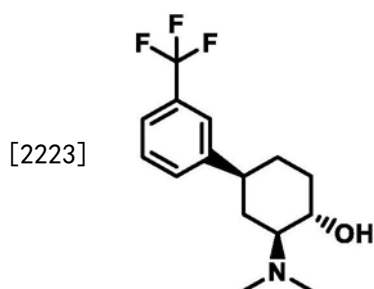
[2218] 步骤2:



[2220] (1S,2S,4S)-2-氨基-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己-1-醇

[2221] 将2-羟基烟醛 (27mg, 0.22mmol)、乙酸钡 (II) (24mg, 0.11mmol)、3-碘三氟甲苯 (0.31mL, 2.2mmol)、三氟乙酸银 (481mg, 2.2mmol)、水 (0.20mL)、1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇 (5.2mL)、乙酸 (0.27mL) 组合在可密封高压小瓶中。添加 (1R,2R)-2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环己胺 (250mg, 1.09mmol) 且密封混合物且在120℃下加热16小时。将混合物冷却且经celite过滤。浓缩滤液。使残余物溶于THF (5mL) 中且添加1N HCl (2mL)。将混合物在室温下搅拌1小时。浓缩混合物以移除THF且有机相用DCM萃取。接着通过添加10N KOH碱化水相。将水相用DCM萃取。有机相经MgSO₄干燥, 过滤且浓缩, 得到呈黄色固体状的标题化合物 (35mg, 12.4%), 其未经进一步纯化即用于下一步。

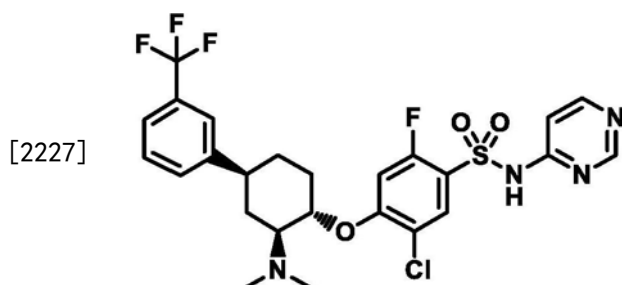
[2222] 步骤3:



[2224] (1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己-1-醇

[2225] 将三乙酰氧基硼氢化钠 (286.1mg, 1.35mmol) 添加至 (1S,2S,4S)-2-氨基-4-[3-(三氟甲基)苯基]环己醇 (35mg, 0.13mmol) 和甲醛 (37% 于水中) (0.06mL, 0.81mmol) 于乙腈 (3mL) 中的溶液且将反应在室温下搅拌1小时。通过添加NH₄Cl水溶液淬灭反应。浓缩混合物以移除乙腈且将残余物用DCM萃取。有机相经MgSO₄干燥, 过滤且浓缩, 得到呈黄色固体状的标题化合物 (21mg, 54%), 其未经进一步纯化即用于下一步。

[2226] 步骤4:

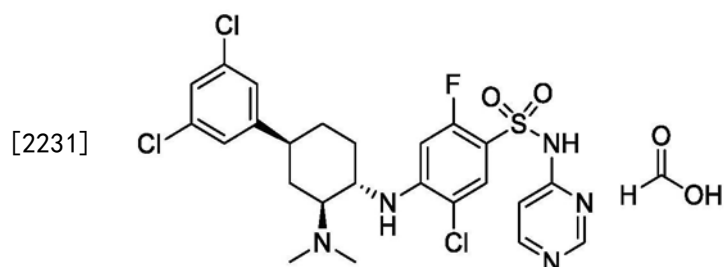


[2228] 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氧基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[2229] 将含氢化钠 (60质量%) 的矿物油 (8.8mg, 0.22mmol) 添加至 (1S,2S,4S)-2-(二甲

基氨基)-4-[3-(三氟甲基)苯基]环己醇(21mg,0.07mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中的溶液。将反应搅拌10分钟,接着添加5-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-2,4-二氟-N-嘧啶-4-基-苯磺酰胺(33.32mg,0.07mmol)且在室温下搅拌混合物3小时。通过缓慢添加水(1mL)淬灭反应。通过过滤收集所得沉淀且用水洗涤。粗固体通过硅胶色谱法(0至100% EtOAc/Hep)来纯化。接着将纯化产物在甲酸(1mL)中搅拌1小时。接着浓缩混合物且真空干燥16小时,得到呈白色固体状的标题化合物(3.9mg,13%)。LCMS (ESI) m/z : 573.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 8.00 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=13.3$ Hz, 3H), 7.29 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 4.77 (td, $J=10.2, 4.4$ Hz, 1H), 2.41 (s, 6H), 2.24-2.07 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.79-1.61 (m, 2H), 1.31-1.12 (m, 2H), 0.91-0.83 (m, 1H)。

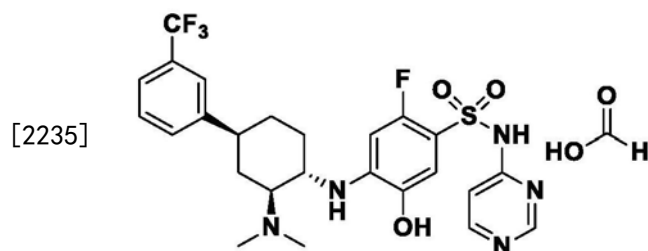
[2230] 实施例239



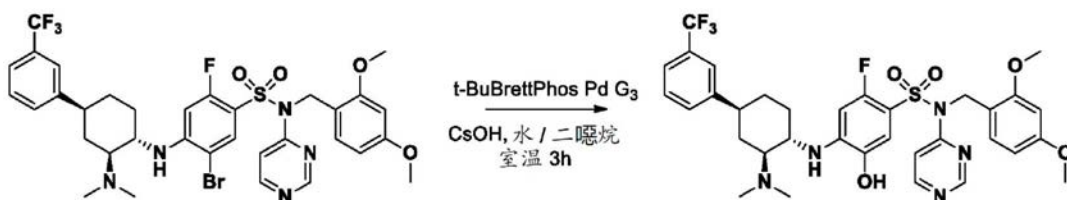
[2232] 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(3,5-二氯苯基)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺甲酸盐

[2233] 根据实施例224中所述的顺序且必要时进行非关键变化以用1-(3,5-二氯苯基)乙酮替换1-(4-(三氟甲基)苯基)乙酮,获得呈白色固体状的5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(3,5-二氯苯基)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺甲酸盐。LCMS (ESI) m/z : 572.1, 574.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 8.27 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.51-7.29 (m, 2H), 6.68-6.46 (m, 3H), 5.67 (s, 1H), 2.88-2.68 (m, 3H), 2.21 (s, 6H), 1.94 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.53 (q, $J=11.8$ Hz, 1H), 1.38-1.16 (m, 2H)。未观测到酸性NH氢。

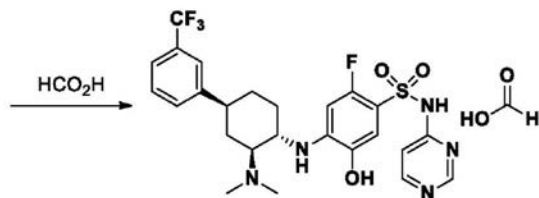
[2234] 实施例240



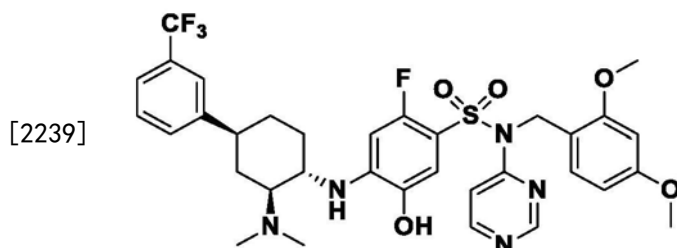
[2236] 4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-5-羟基-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺甲酸盐



[2237]



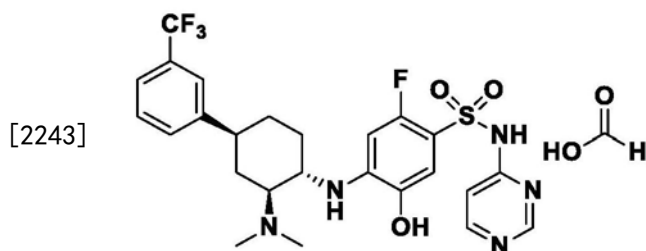
[2238] 步骤1



[2240] N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-5-羟基-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[2241] 向装备有特氟龙涂布的磁性搅拌棒的烘箱干燥的10mL螺旋帽试管装入2-(二叔丁基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯、t-butylBrettPhos (25mg, 0.05mmol) 和5-溴-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-[[(1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-[3-(三氟甲基)苯基]环己基]氨基]-2-氟-N-嘧啶-4-基苯磺酰胺 (200mg, 0.26mmol)。接着添加CsOH (117mg, 0.78mmol) 于水 (47mg, 2.61mmol) 中的溶液, 接着添加1,4-二噁烷 (0.2mL)。将反应容器抽空且用N₂回填(重复此过程总共三次)。接着经由注射器向其中添加t-BuBrettPhos Pd G3 (44.6mg, 0.05mmol) 于1,4-二噁烷 (1mL) 中的溶液且在室温下搅拌混合物3小时。接着用EtOAc (25mL) 稀释混合物且接着用饱和NH₄Cl水溶液 (10mL) 洗涤。分离出有机层且用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法 (0-20% MeOH/DCM) 来纯化, 得到N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-[[(1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-[3-(三氟甲基)苯基]环己基]氨基]-2-氟-5-羟基-N-嘧啶-4-基-苯磺酰胺 (193mg, 105%)。LCMS (ESI) m/z: 704.3 [M+H]⁺。

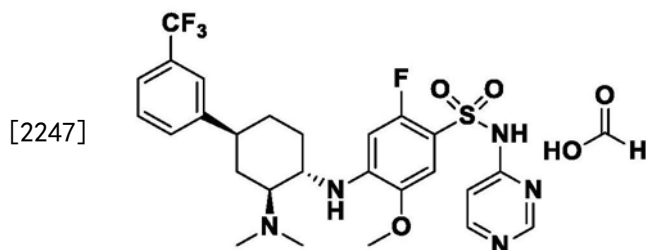
[2242] 步骤2



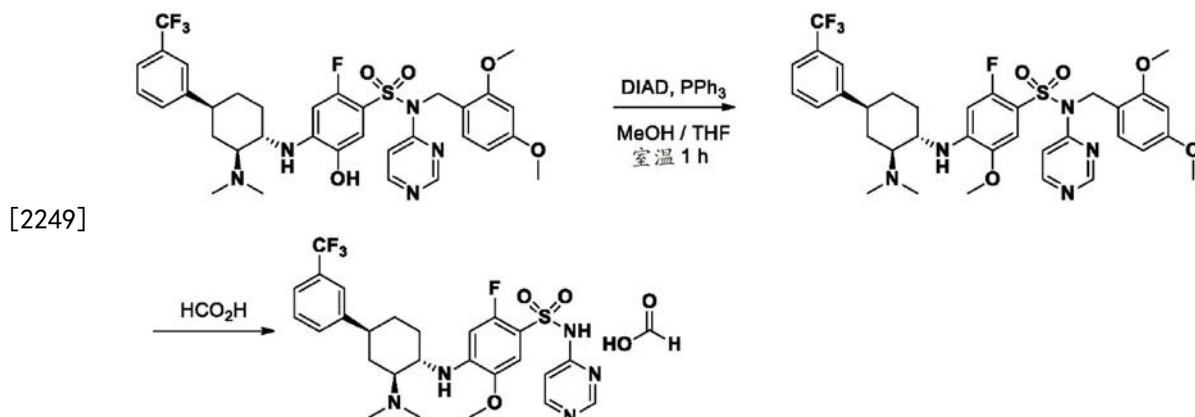
[2244] 4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)-2-氟-5-羟基-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺甲酸盐

[2245] 根据实施例115步骤2中所述的程序且必要时进行非关键变化,使用N-[(2,4-二甲氧基苯基) 甲基]-4-[[(1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-[3-(三氟甲基) 苯基] 环己基] 氨基]-2-氟-5-羟基-N-嘧啶-4-基-苯磺酰胺 (193mg, 0.26mmol), 获得4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基) 苯基) 环己基) 氨基)-2-氟-5-羟基-N-(嘧啶-4-基) 苯磺酰胺甲酸盐 (66mg, 84%)。LCMS (ESI) m/z : 554.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 8.45 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.64-7.53 (m, 4H), 7.11 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.16 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.27 (m, 1H)。

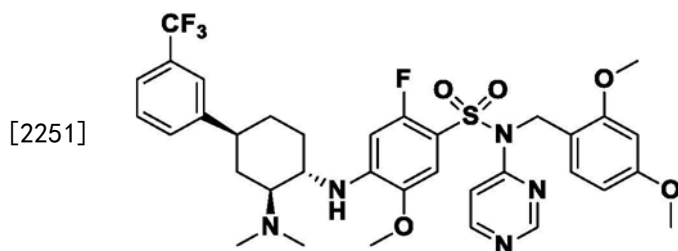
[2246] 实施例241



[2248] 4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基) 苯基) 环己基) 氨基)-2-氟-5-甲氧基-N-(嘧啶-4-基) 苯磺酰胺甲酸盐



[2250] 步骤1

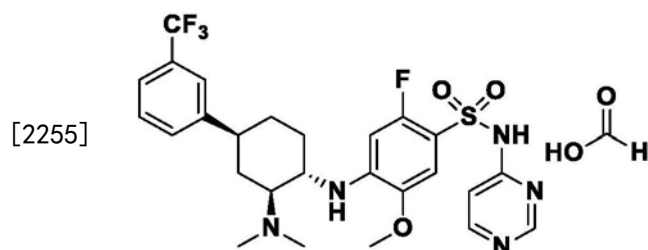


[2252] N-(2,4-二甲氧基苯基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基) 苯基) 环己基) 氨基)-2-氟-5-甲氧基-N-(嘧啶-4-基) 苯磺酰胺

[2253] 向反应烧瓶依序装入THF (0.40mL)、三苯基膦 (63mg, 0.24mmol) 和偶氮二甲酸二异丙酯 (0.05mL, 0.24mmol)。将混合物在室温下搅拌5分钟,接着添加5% MeOH的THF溶液 (0.17mL, 0.24mmol)。将此混合物在室温下再搅拌5分钟,接着添加N-[(2,4-二甲氧基苯基) 甲基]-4-[[(1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-[3-(三氟甲基) 苯基] 环己基] 氨基]-2-氟-5-

羟基-N-嘧啶-4-基-苯磺酰胺 (100mg, 0.14mmol)。将反应在室温下搅拌1小时, 浓缩且溶于DMSO (3mL) 中且直接通过制备型HPLC (CSH柱, 65-85% MeCN/10mM碳酸氢铵水溶液, pH=10) 纯化。将适当级分合并并且冻干, 得到N-[(2,4-二甲氧基苯基) 甲基]-4-[[(1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-[3-(三氟甲基) 苯基] 环己基] 氨基]-2-氟-5-甲氧基-N-嘧啶-4-基-苯磺酰胺 (37mg, 36%)。LCMS (ESI) m/z: 718.3 [M+H]⁺。

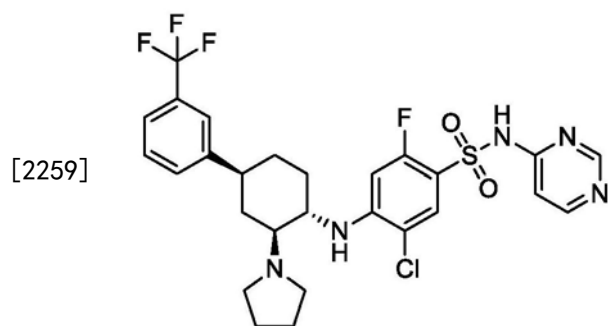
[2254] 步骤2



[2256] 4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基) 苯基) 环己基) 氨基)-2-氟-5-甲氧基-N-(嘧啶-4-基) 苯磺酰胺甲酸盐

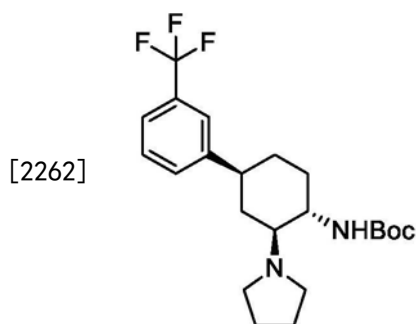
[2257] 根据实施例115步骤2中所述的程序且必要时进行非关键变化, 使用N-[(2,4-二甲氧基苯基) 甲基]-4-[[(1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-[3-(三氟甲基) 苯基] 环己基] 氨基]-2-氟-5-甲氧基-N-嘧啶-4-基-苯磺酰胺 (37mg, 0.052mmol), 获得4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基氨基)-4-(3-(三氟甲基) 苯基) 环己基) 氨基)-2-氟-5-甲氧基-N-(嘧啶-4-基) 苯磺酰胺甲酸盐 (27mg, 92%)。LCMS (ESI) m/z: 568.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 8.46 (s, 1H), 8.18-8.09 (m, 2H), 7.71-7.49 (m, 5H), 7.15 (d, J=6.5Hz, 1H), 6.81 (d, J=5.8Hz, 1H), 6.54 (d, J=12.6Hz, 1H), 5.72 (d, J=6.8Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.59-3.49 (m, 1H), 3.12-2.99 (m, 1H), 2.86-2.73 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.15 (dd, J=12.3, 4.1Hz, 1H), 2.03 (d, J=12.2Hz, 1H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.62 (q, J=12.2Hz, 1H), 1.38-1.24 (m, 1H)。

[2258] 实施例242



[2260] 5-氯-2-氟-N-(嘧啶-4-基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(吡咯烷-1-基)-4-(3-(三氟甲基) 苯基) 环己基) 氨基) 苯磺酰胺

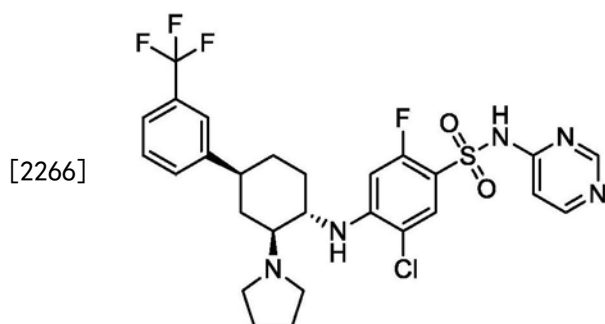
[2261] 步骤1



[2263] ((1S,2S,4S)-2-(吡咯烷-1-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

[2264] 根据实施例92步骤2中所述的程序且必要时进行非关键变化以用((1S,2S,4S)-2-氨基-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基甲酸叔丁酯替换4-(((1S,2S)-2-氨基环己基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-2-氟-N-(4-甲基噻唑-2-基)苯磺酰胺,获得呈黄色固体状的((1S,2S,4S)-2-(吡咯烷-1-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基甲酸叔丁酯。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.48-7.35 (m, 4H), 5.41-5.35 (m, 1H), 3.38-3.25 (m, 1H), 2.73-2.52 (m, 7H), 2.18-2.01 (m, 1H), 1.75-1.72 (m, 1H), 1.69-1.57 (m, 4H), 1.56-1.51 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.48-1.26 (m, 1H)。

[2265] 步骤2



[2267] 5-氯-2-氟-N-(嘧啶-4-基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(吡咯烷-1-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)苯磺酰胺

[2268] 根据实施例23中所述的程序且必要时进行非关键变化以用((1S,2S,4S)-2-(吡咯烷-1-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基甲酸叔丁酯替换((1S,6S)-6-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯,获得呈白色固体状的5-氯-2-氟-N-(嘧啶-4-基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(吡咯烷-1-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)环己基)氨基)苯磺酰胺。LCMS (ESI) m/z: 598.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.35 (s, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.67-7.57 (m, 3H), 7.56-7.54 (m, 2H), 6.80-6.71 (m, 1H), 6.66 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.97 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.98-3.46 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 3H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 2H), 1.91-1.69 (m, 7H), 1.49-1.41 (m, 1H)。未观测到可交换NH氢。

[2269] 虽然可在以上实施例中说明游离碱或特定盐形式的制备,但应了解,游离碱及其酸或碱盐形式可使用标准技术相互转化。

[2270] 实施例243A. 氟化化合物与从异源表达hNav1.7和β1亚基的细胞分离的膜的结合

[2271] 制备含有重组表达的钠通道的膜:使冷冻的重组细胞球粒在冰上解冻且用冰冷50mM Tris HCl pH 7.4缓冲液稀释细胞球粒重量至4倍。使用机械化玻璃杜恩斯(dounce)匀浆器将细胞悬浮液在冰上均质化。用冰冷50mM Tris HCl pH 7.4缓冲液进一步稀释匀浆

8.4倍,接着在 $200\times g$ 下在 4°C 下离心15分钟。收集上清液且在 $10000\times g$ 下在 4°C 下离心50分钟。接着球粒再悬浮在含有1%v/v蛋白酶抑制剂(Calbiochem)的100mM NaCl、20mM Tris HCl pH 7.4缓冲液中,且在冰上再均质化。接着经由配备有26号针的注射器处理均质化膜。通过Bradford分析测定蛋白质浓度且膜储存在 -80°C 下。

[2272] 放射性配体结合研究:饱和实验。将具有甲基的竞争Nav1.7抑制剂氟化。并入三个氟代替甲基氢以产生 $[^3\text{H}]$ 化合物。此放射性配体的结合在5mL硼硅酸盐玻璃试管中在室温下进行。通过添加膜至含递增浓度的 $[^3\text{H}]$ 化合物的含有0.01%w/v牛血清白蛋白(BSA)的100mM NaCl、20mM Tris HCl pH 7.4缓冲液来起始结合,历时18小时。在1 μM 未标记的化合物存在下测定非特异性结合。在18小时之后,反应物经预浸在0.5%w/v聚乙烯亚胺中的GF/C玻璃纤维过滤器过滤。过滤器用15mL冰冷含有0.25%BSA的100mM NaCl、20mM Tris HCl pH 7.4缓冲液洗涤,以分开结合的配体与游离配体。结合于过滤器的 $[^3\text{H}]$ 化合物通过液体闪烁计数定量。

[2273] 竞争性结合实验:结合反应在96孔聚丙烯盘中在室温下进行18小时。在360 μL 中,膜与100pM $[^3\text{H}]$ 化合物和递增浓度的测试化合物一起培育。在1 μM 未标记的化合物存在下界定非特异性结合。将反应物转移且经由用0.5%聚乙烯亚胺预浸的96孔玻璃纤维/C滤盘过滤。经过滤的反应物用含有0.25%BSA的200 μL 冰冷缓冲液洗涤5次。通过液体闪烁计数测定结合放射性。

[2274] 数据分析:对于饱和实验,总结合减去非特异性结合以得到特异性结合且根据每毫克蛋白质结合的配体皮摩尔数重新计算这些值。构建饱和曲线且使用单位点配体结合模型计算解离常数: $\text{Beq} = (\text{Bmax} \times \text{X}) / (\text{X} + \text{Kd})$,其中Beq为平衡下结合的配体的量,Bmax为最大受体密度,Kd为配体的解离常数,且X为游离配体浓度。对于竞争研究,确定抑制百分比且 IC_{50} 值使用4参数逻辑模型使用XLfit计算($\text{抑制}\% = (\text{A} + ((\text{B}-\text{A}) / (1 + ((\text{x}/\text{C})^{\text{D}}))))$),其中A和B分别为最大和最小抑制,C为 IC_{50} 浓度且D为(希尔(Hill))斜率。

[2275] 实施例243B.氟化化合物与从异源表达hNav1.7和 $\beta 1$ 亚基的细胞分离的膜的结合

[2276] 制备含有重组表达的钠通道的膜:遵循实施例243A中所述的程序,且必要时进行改变:代替 $10000\times g$,在 $100000\times g$ 下,将上清液离心;球粒再悬浮于除100mM NaCl、20mM Tris HCl pH 7.4缓冲液和1%v/v蛋白酶体抑制剂之外含有0.01%BSA的缓冲液中;且膜以单次使用等分试样而非合并形式储存在 -80°C 下。

[2277] 放射性配体结合研究:饱和实验:遵循实施例243A中描述的程序且必要时进行改变,培育 $[^3\text{H}]$ 化合物3小时而非18小时。

[2278] 竞争性结合实验:遵循实施例243A中描述的程序,且必要时进行改变:在室温下进行结合实验3小时而非18小时;使用240 μL 溶液和300pM $[^3\text{H}]$ 化合物代替360 μL 和100pM $[^3\text{H}]$ 化合物;且洗涤过滤反应物2次代替5次。

[2279] 数据分析:遵循实施例243A中描述的程序。

[2280] 实施例243C.电生理学分析(EP)(体外分析)

[2281] 膜片电压钳电生理学允许直接测量和定量电压闸控性钠通道(NaV)的阻断,且允许测定阻断的时间和电压依赖性,所述依赖性已解释为与钠通道的静息、打开和不活化状态的差异结合(Hille,B.,Journal of General Physiology(1977),69:497-515)。

[2282] 使用异源表达Nav1.7或Nav1.5通道的细胞对代表性化合物进行以下电压钳电生

理学研究。Nav1.7 (NM_002977) 和Nav1.5 (AC137587) 的cDNA分别在中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞和CHL (中国仓鼠肺) 细胞中稳定地表达。使用Syncropatch 384PE (NanIon Technologies, Germany) 以全细胞形态测量钠电流。使用具有定制中等电阻和单孔模式的1NPC®-384芯片。内部溶液由以下组成 (以mM计) :110CsCl、10CsCl、20EGTA和10Hepes (pH调至7.2) ;且外部溶液含有 (以mM计) :60NMDG、80NaCl、4KCl、1MgCl₂、2CaCl₂、2D-葡萄糖一水合物、10Hepes (pH用NaOH调至7.4) 。

[2283] 系统冲洗之后,测试化合物溶于含有0.1%Pluronic F-127的外部溶液中。将芯片移进测量头且仪器用外部和内部溶液将芯片预涂。从细胞室取10μl细胞添加至芯片且施加50毫巴的负压以形成密封。在用密封增强溶液处理和用外部溶液洗去后,施加250毫巴的负压1秒以实现全细胞形态,接着在外部溶液中进行三个洗涤步骤。将20μl化合物添加至各孔中的40μl (化合物1:3稀释),且在混合之后,移除20μl,因此体积保持在40μl。在记录大约13分钟之后,添加20微升/孔2μM TTX或333μM丁卡因 (tetracaine) (对于Nav1.5) 以实现完全阻断。

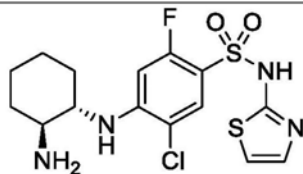
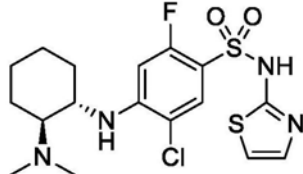
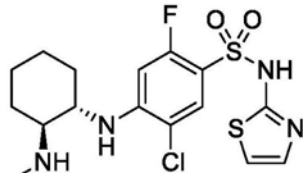
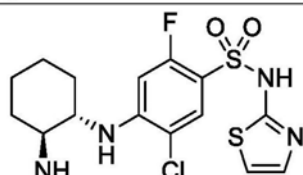
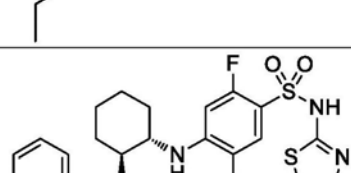
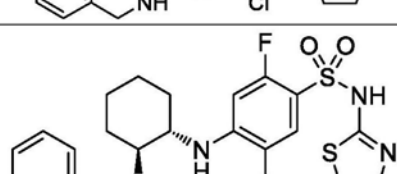
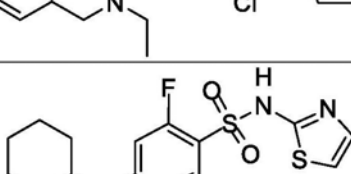
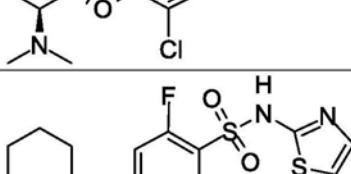
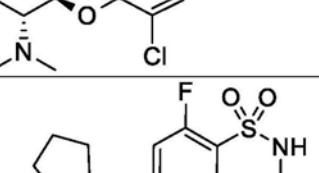
[2284] 对于电压方案,在整个实验期间施加-50mV的保持电位。施加去极化步骤至-10mV,历时10ms,接着超极化步骤至-150mV,历时20ms,以允许通道从不活化恢复。第二去极化步骤从-150mV施加至-10mV,历时10ms,其中测量电流以得到化合物的阻断作用。基于7.5分钟的化合物培育,测定抑制。

[2285] 代表性化合物的数据提供于表1和表2中。

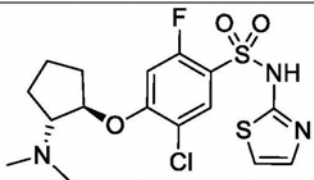
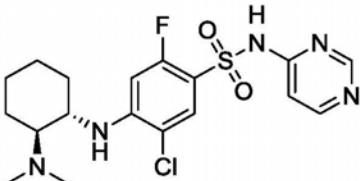
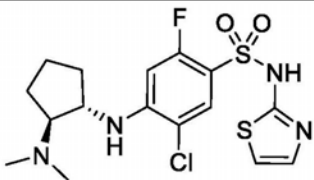
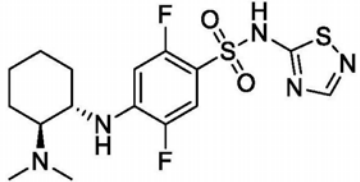
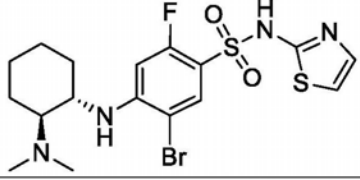
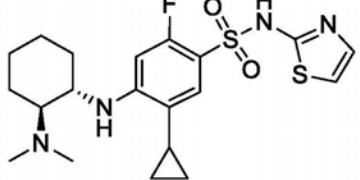
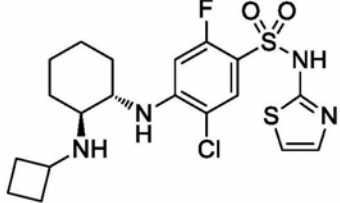
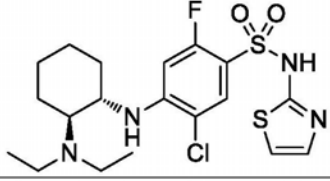
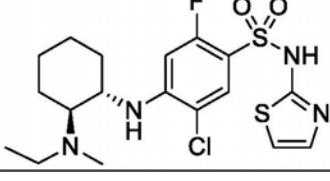
[2286] 表1

[2287]	实施例	结构	Nav1.7 (LBA) (实施例 243A) (μM)
--------	-----	----	------------------------------------

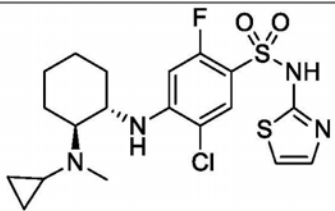
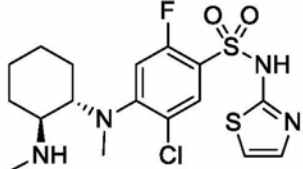
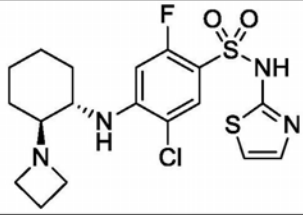
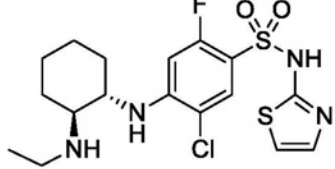
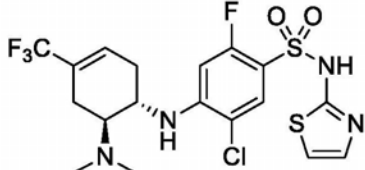
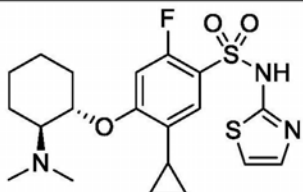
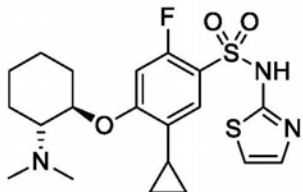
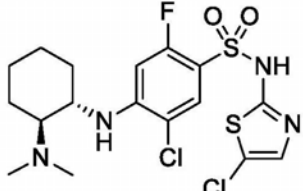
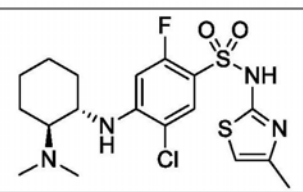
[2288]

1		0.197
2		0.0382
3		0.016
4		0.00415
5		0.426
6		0.994
7		0.0899
8		3.00
9		3.00

[2289]

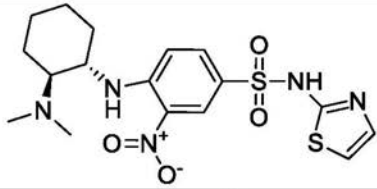
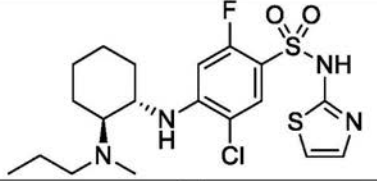
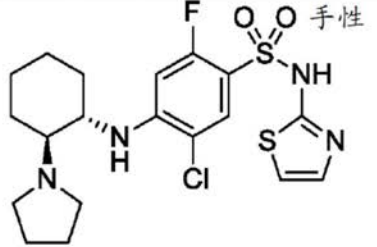
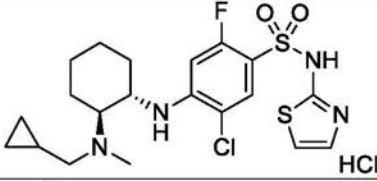
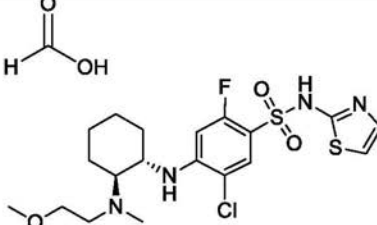
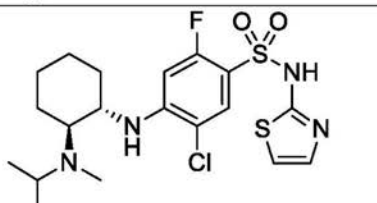
10		0.553
11		0.126
12		0.165
13		0.357
14		0.0219
15		0.0269
16		0.325
17		0.237
18		0.0168

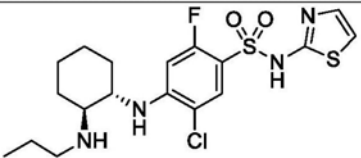
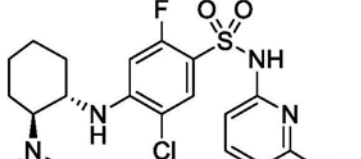
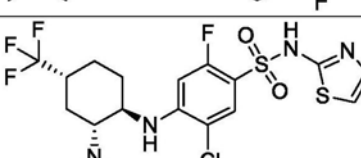
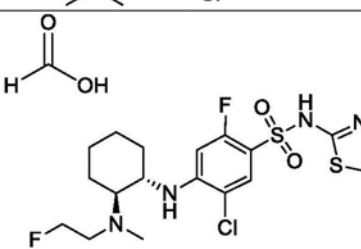
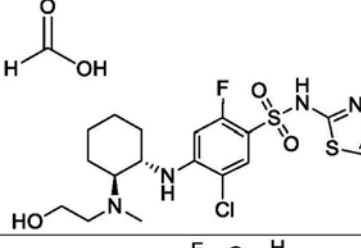
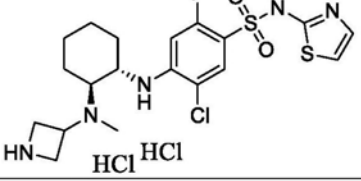
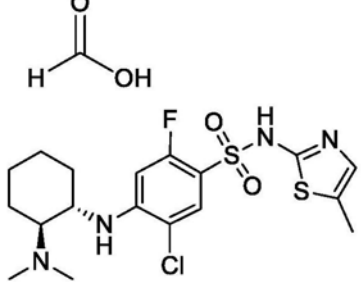
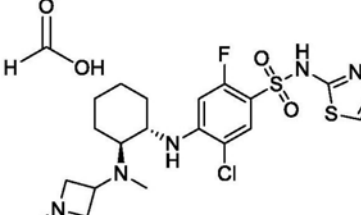
[2290]

19		0.0451
20		0.211
21		0.214
22		0.0951
23		0.0084
24		0.0499
25		7.42
26		0.0415
27		0.149

[2291]

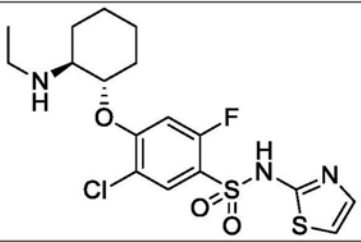
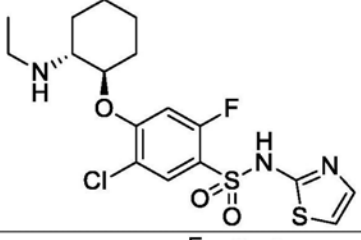
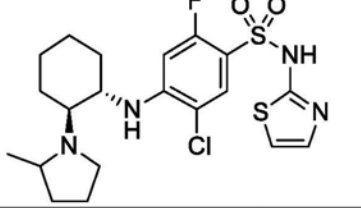
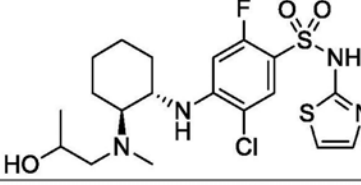
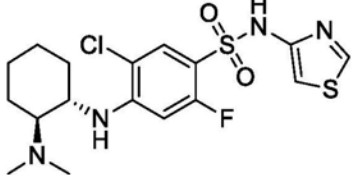
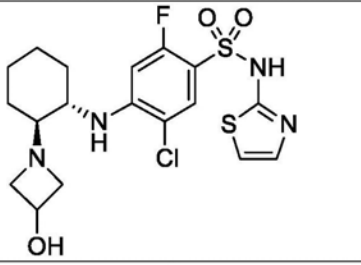
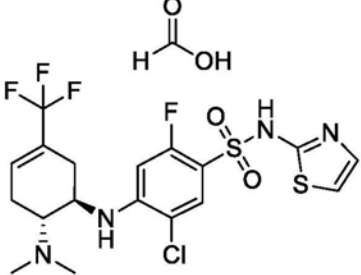
[2292] 表2

实施例	结构	Nav1.7 LBA (实施例 243A) IC ₅₀ (μM)	Nav1.7 LBA (实施例 243B) IC ₅₀ (μM)	EP_SP hNav1.7 (实施例 243B) IC ₅₀ (μM)
28		0.199		
29		0.0601		
30		0.00973		0.00977
31		0.163		
32		0.0382		0.0246
33		0.0824		

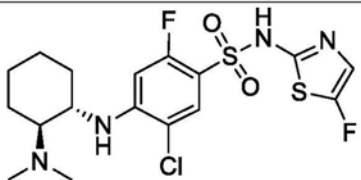
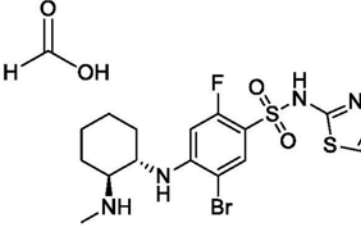
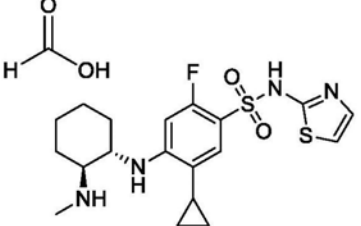
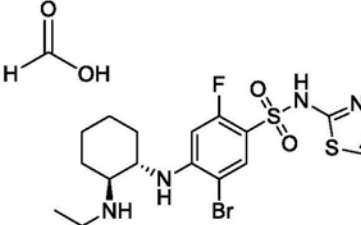
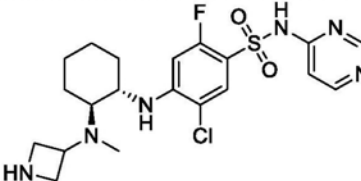
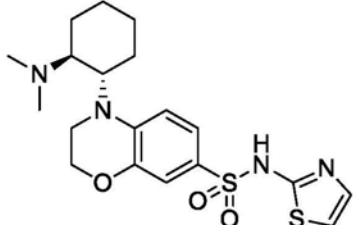
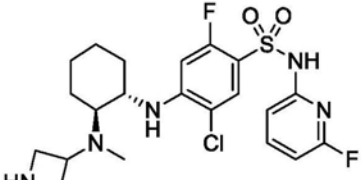
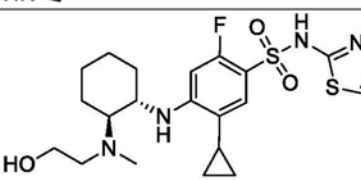
34		0.0352		
35		0.0655	0.313	0.0599
36		0.0936		
37		0.00276		
38		0.00505	0.0349	0.00306
39		0.00188	0.0128	0.0014
40		0.88		
41		0.00451		0.0034

[2294]

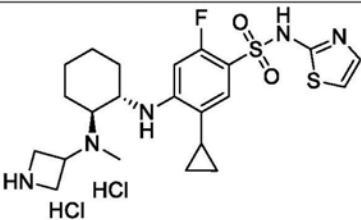
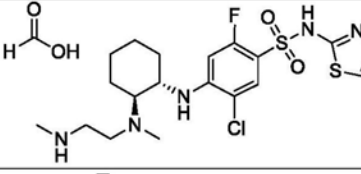
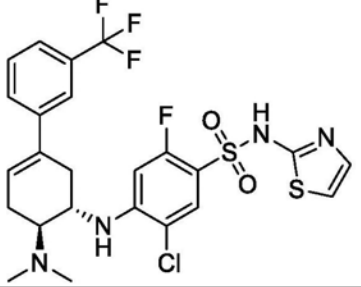
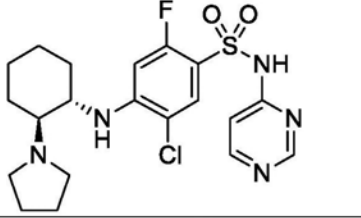
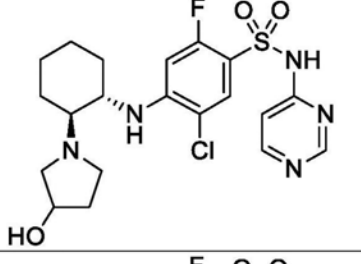
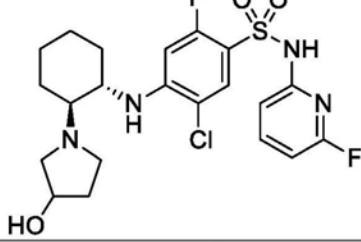
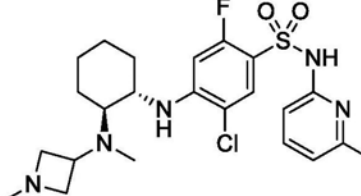
[2295]

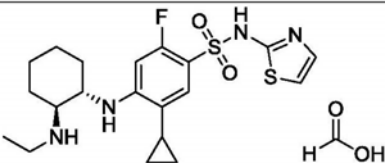
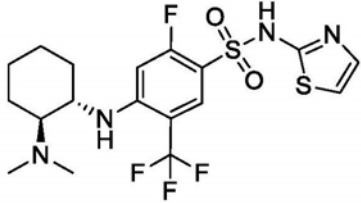
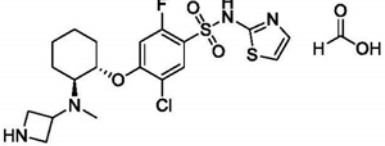
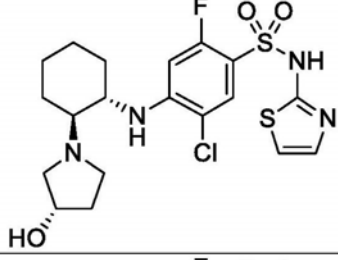
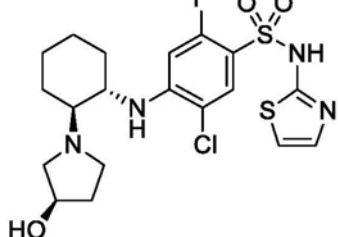
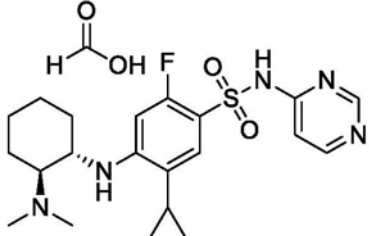
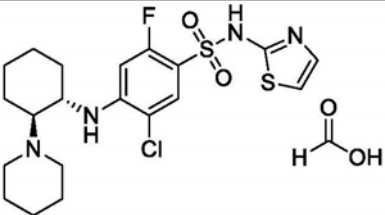
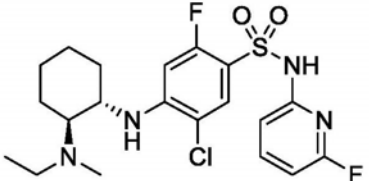
42		0.0272		
43		1.13		
44		0.0744		
45		0.0127		
46		0.77		
47		0.529		
48		0.127		

[2296]

49		0.0421		
50		0.0584		
51		0.0756		
52		0.00848		
53		0.0305		0.00569
54		0.0979		
55		0.00738		
56		0.00346		

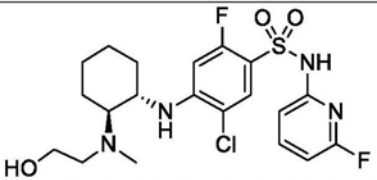
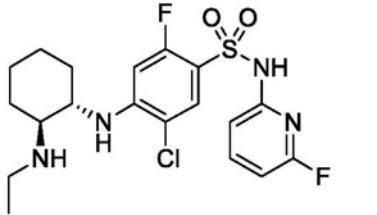
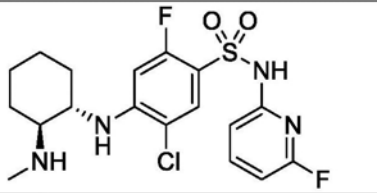
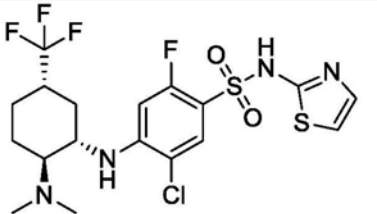
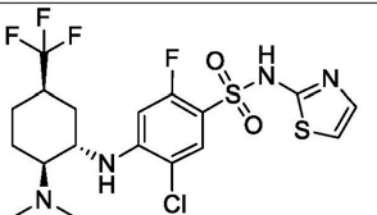
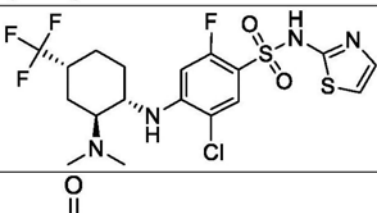
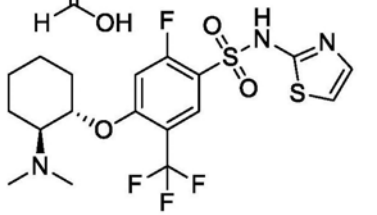
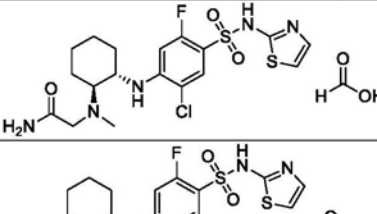
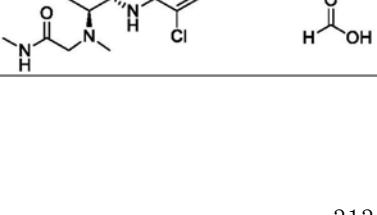
[2297]

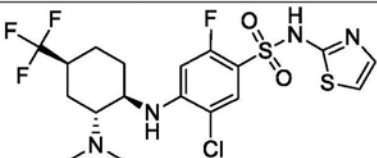
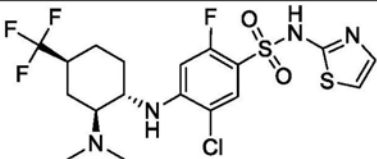
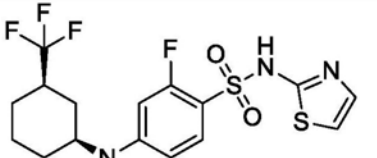
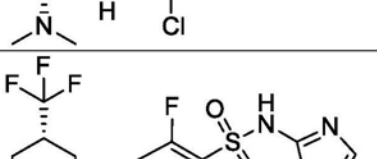
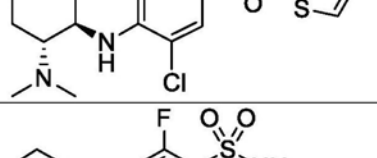
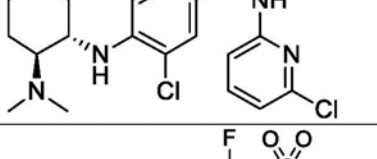
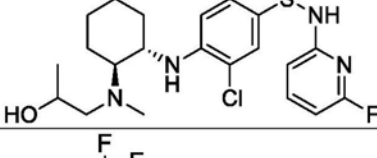
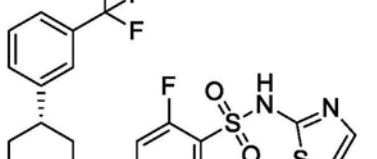
57		0.00242		
58		0.00342		
59		0.00194		
60		0.198		
61		0.558		
62		0.0578		
63		0.00981		0.00535

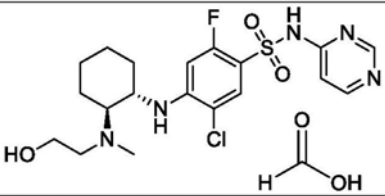
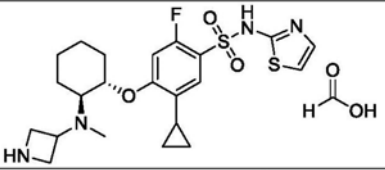
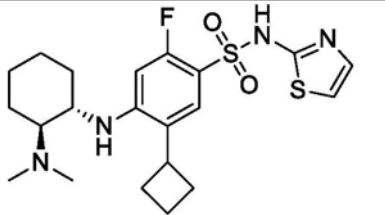
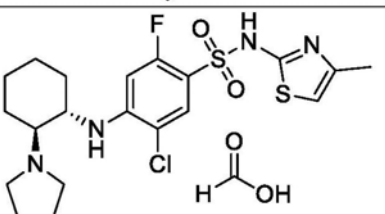
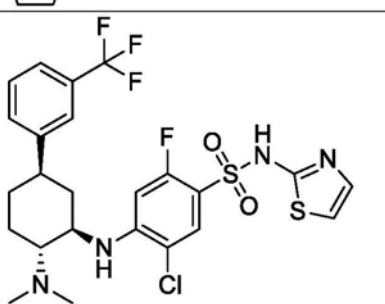
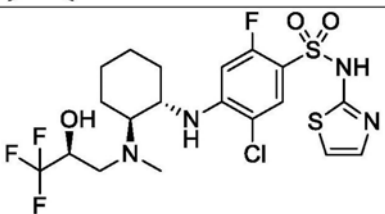
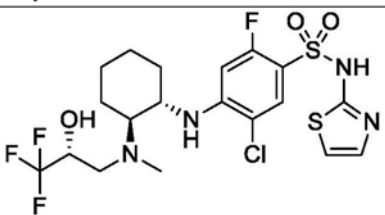
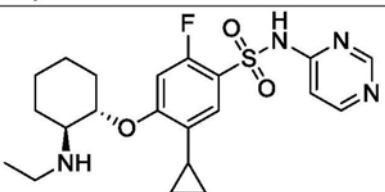
64		0.0116		
65		0.0293		
66		0.00207	0.00774	0.00291
67		0.0173		
68		0.0166		
69		0.296		
70		0.00346		
71		0.0413		

[2298]

[2299]

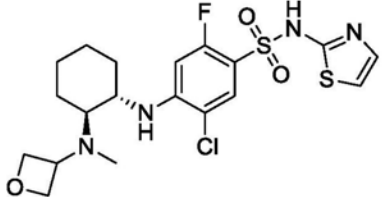
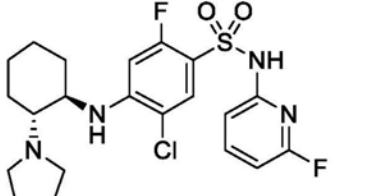
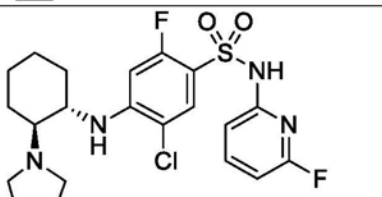
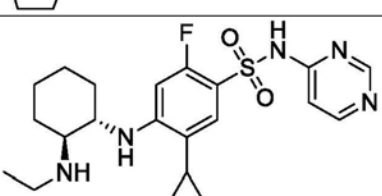
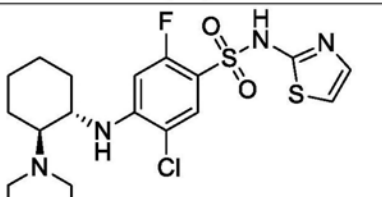
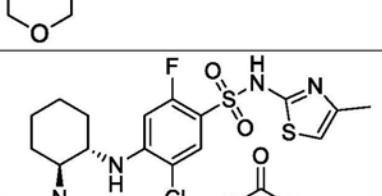
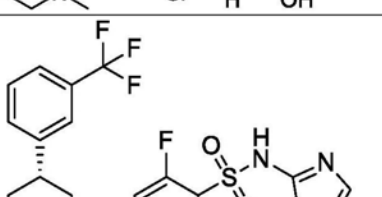
72		0.0148		
73		0.0197		
74		0.0917		
75		0.0379		
76		0.116		
77		0.0432		
78		0.0956		
79		0.00928		
80		0.122		

[2300]	81		1.74		
	82		0.00335		
	83		0.379		
	84		3.0		
	85		0.252		
	86		0.0381		
	87		0.000539		
	88		0.201		

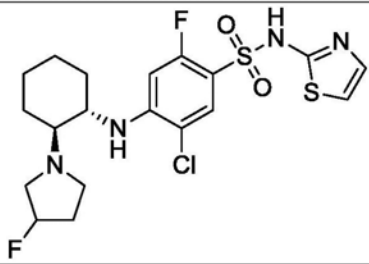
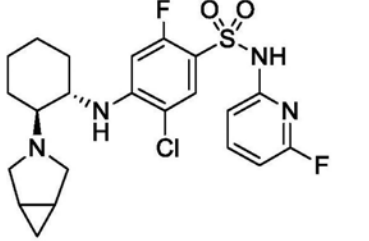
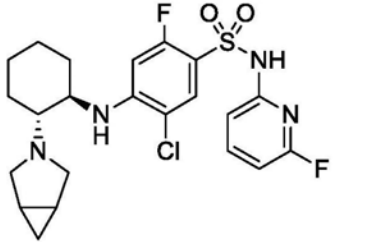
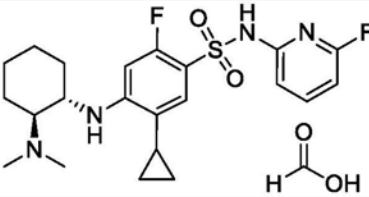
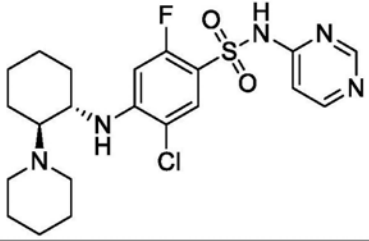
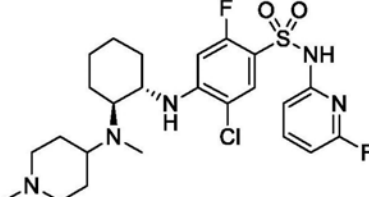
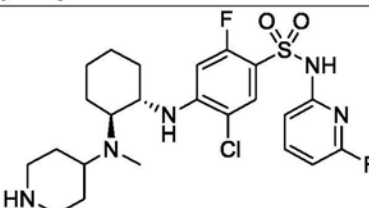
89		0.0599		
90		0.00264		
91		0.013		
92		0.118		
93		0.0647		
94		0.0313		
95		0.0243		
96		0.63		

[2301]

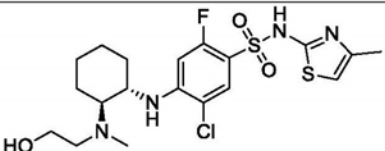
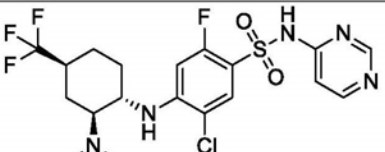
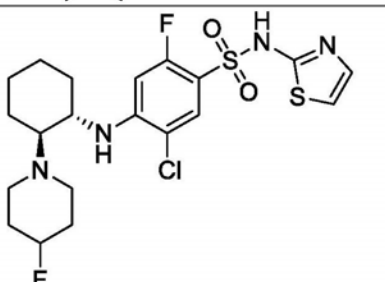
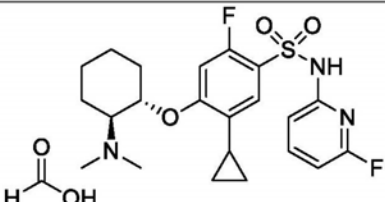
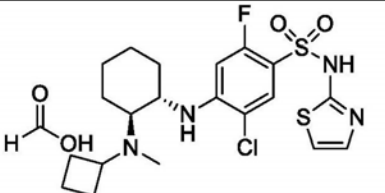
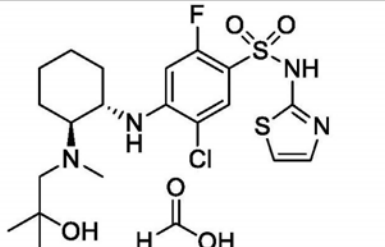
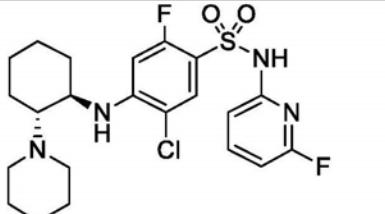
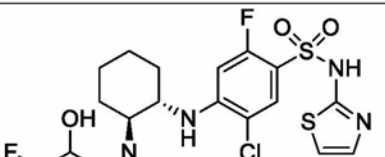
[2302]

97		0.0364		
98		3.0		
99		0.0655		
100		0.127		
101		0.0255		
102			0.424	0.0665
103		0.0322		

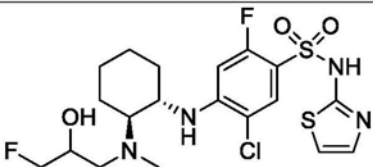
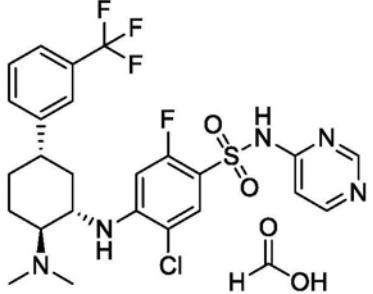
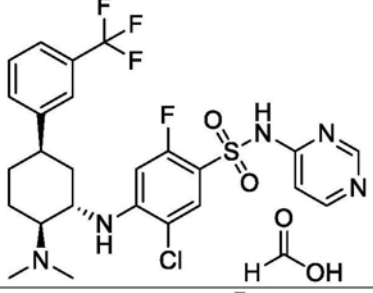
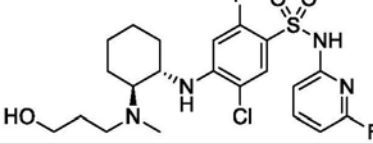
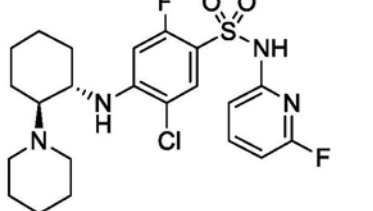
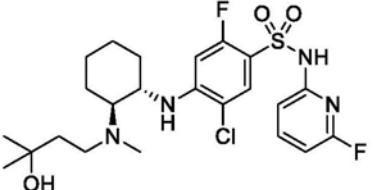
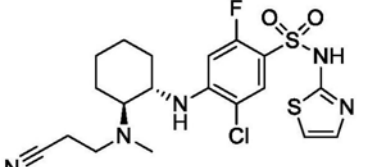
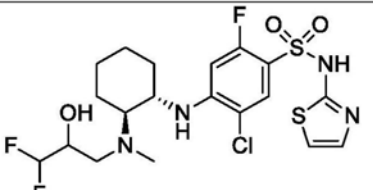
[2303]

104		0.0356		
105			0.0313	0.0045
106			0.67	0.0749
107			0.137	0.018
108			0.166	0.0226
109			0.0507	0.00868
110			0.0194	0.00371

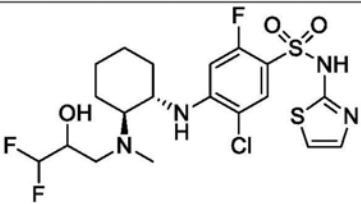
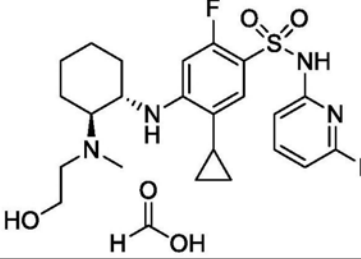
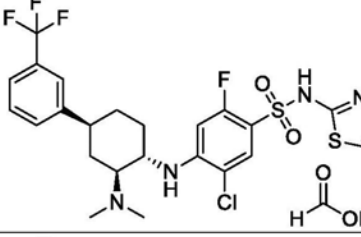
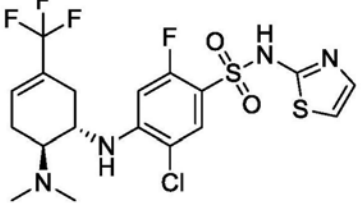
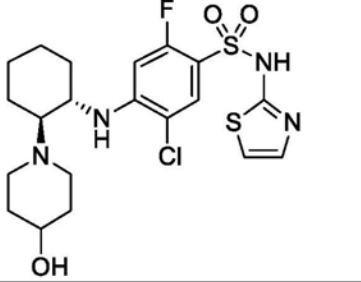
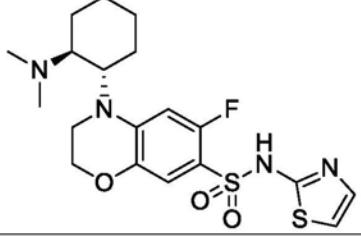
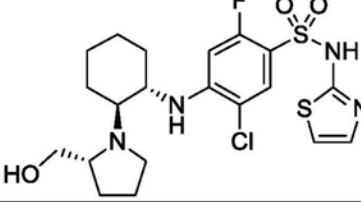
[2304]

111			0.678	0.0234
112			0.229	0.0151
113			0.185	0.0117
114			0.264	0.0331
115			0.018	0.00329
116			0.307	0.0182
117			2.22	0.97
118			0.242	0.00851

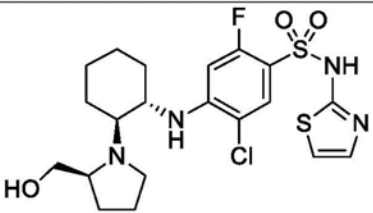
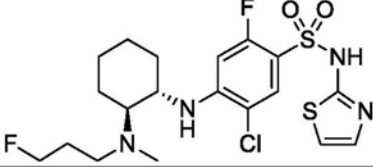
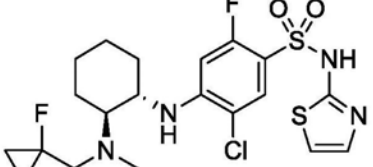
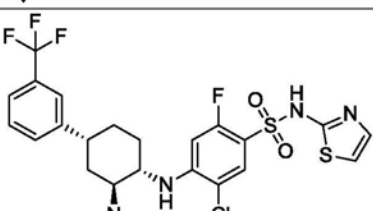
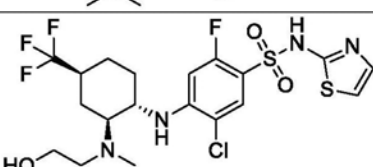
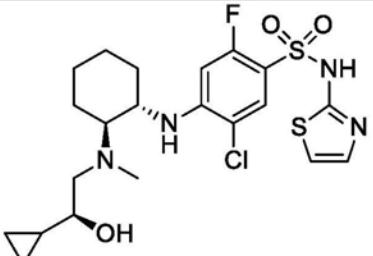
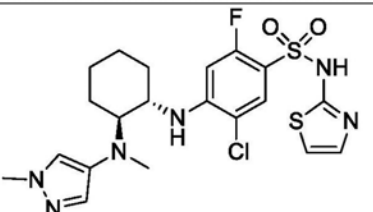
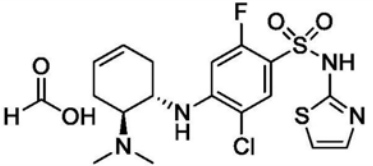
[2305]

119			0.184	0.0107
120			0.0263	0.0041
121			1.17	0.121
122			0.205	0.0336
123			0.0175	0.00454
124			1.23	0.107
125			0.204	0.00753
126			0.0876	0.00925

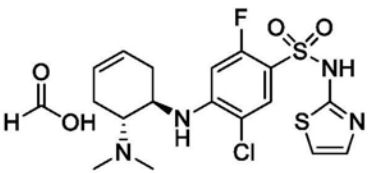
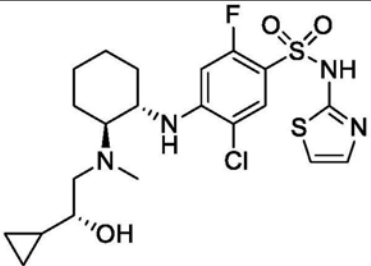
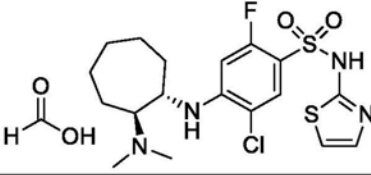
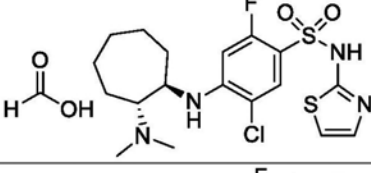
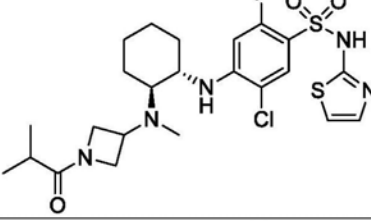
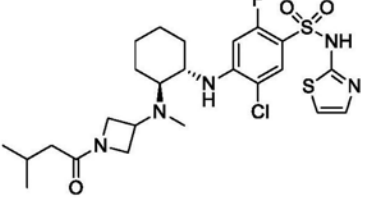
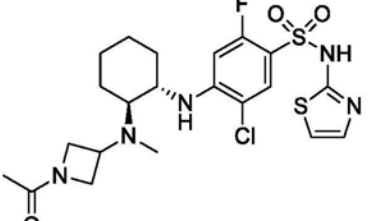
[2306]

127			0.0615	0.00658
128			0.0228	0.00956
129			0.000255	0.000372
130			0.0759	0.00992
131			0.201	0.00595
132			0.306	0.014
133			0.0208	0.0032

[2307]

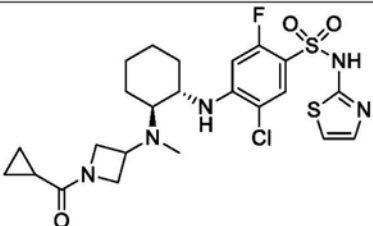
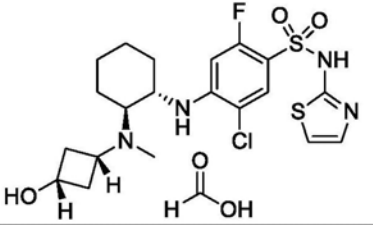
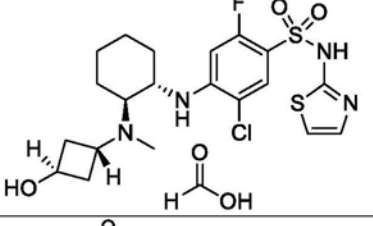
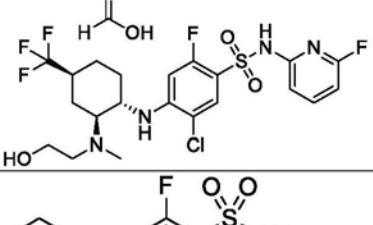
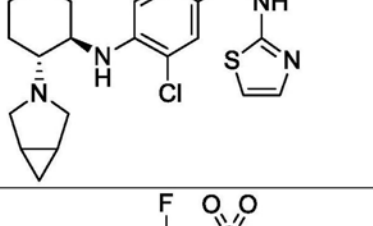
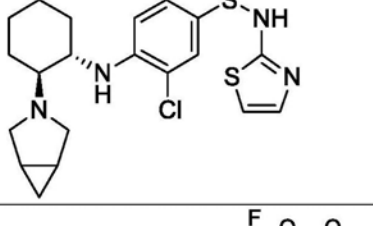
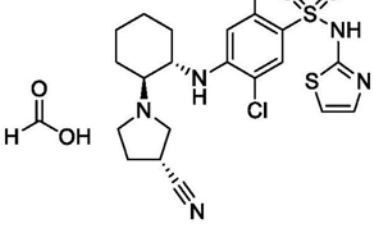
134			0.279	0.0186
135			0.313	0.0328
136			0.493	0.0301
137			0.00357	0.00124
138			0.00943	0.00321
139			0.291	0.0456
140			0.17	0.0132
141			0.275	0.0127

[2308]

142			2.0	1.12
143			0.418	0.0193
144			0.374	0.0258
145			2.0	0.395
146			0.154	0.0154
147			0.275	0.0272
148			0.305	0.0253

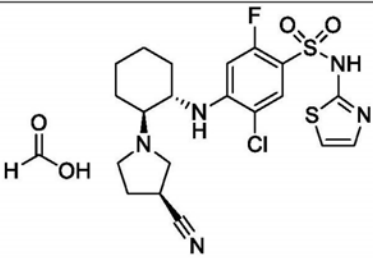
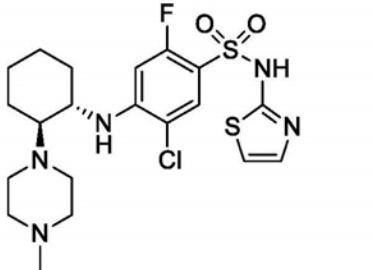
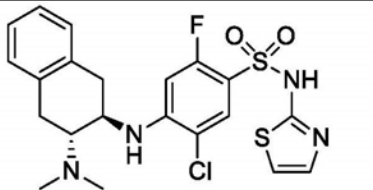
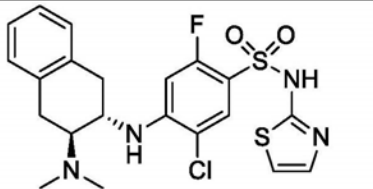
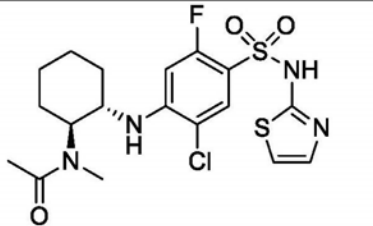
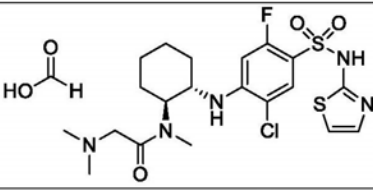
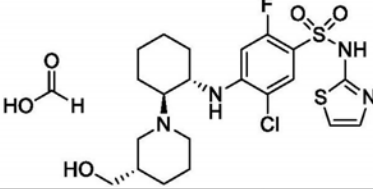
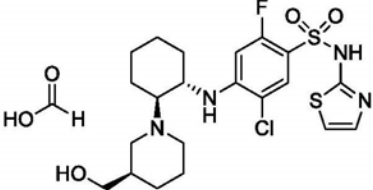
[2309]

149	 <chem>N#CC1CCN(C1)C2CCCCC2NC3=CC=C(C=C3C(F)=CC(=C3)S(=O)(=O)N4C=CC=C45S=CC=C5)C(=O)O</chem>		0.52	0.0125
150	 <chem>OC1(C)CCN(C1)C2CCCCC2NC3=CC=C(C=C3C(F)=CC(=C3)S(=O)(=O)N4C=CC=C45S=CC=C5)C(=O)O</chem>		1.41	0.103
151	 <chem>N#CC12CCN(C1)CC2C3CCCCC3NC4=CC=C(C=C4C(F)=CC(=C4)S(=O)(=O)N5C=CC=C56S=CC=C6)C(=O)O</chem>		0.181	0.0201
152	 <chem>N#CC1CCCCC1C2CCCCC2NC3=CC=C(C=C3C(F)=CC(=C3)S(=O)(=O)N4C=CC=C45S=CC=C5)C(=O)O</chem>		2.0	1.68
153	 <chem>OC1CCN(C1)C2CCCCC2NC3=CC=C(C=C3C(F)=CC(=C3)S(=O)(=O)N4C=CC=C45S=CC=C5)C(=O)O</chem>		0.0171	0.00407
154	 <chem>N#CC12CCN(C1)CC2C3CCCCC3NC4=CC=C(C=C4C(F)=CC(=C4)S(=O)(=O)N5C=CC=C56S=CC=C6)C(=O)O</chem>		1.2	0.101

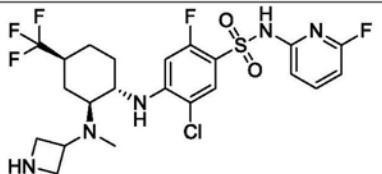
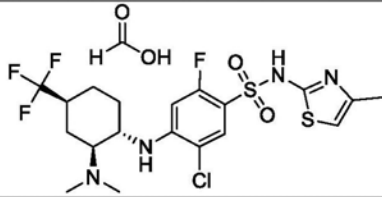
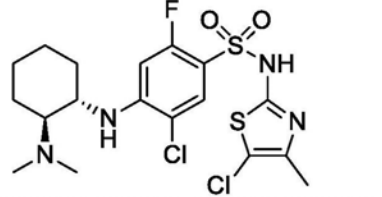
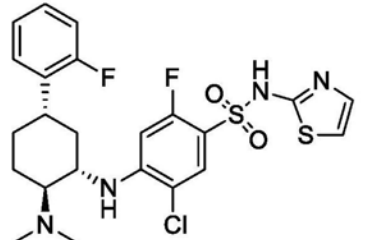
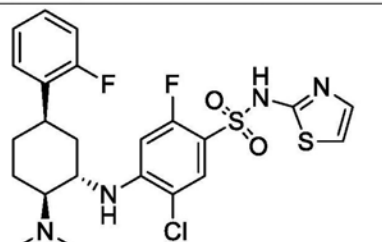
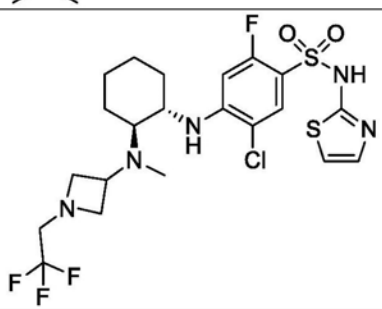
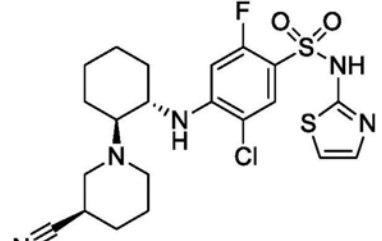
155			0.13	0.0123
156			0.316	0.0189
157			0.337	0.0241
158			0.00596	0.00271
159			1.79	0.202
160			0.0203	0.00227
161			0.187	0.00303

[2310]

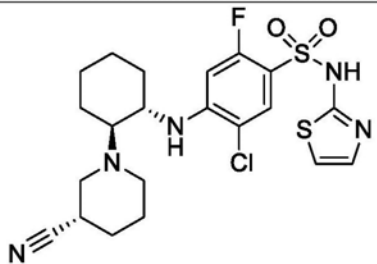
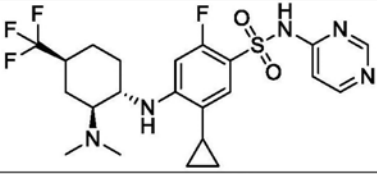
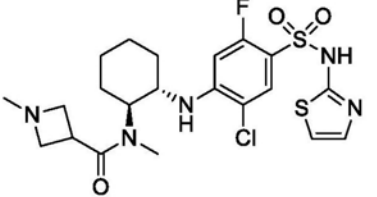
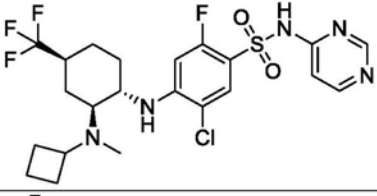
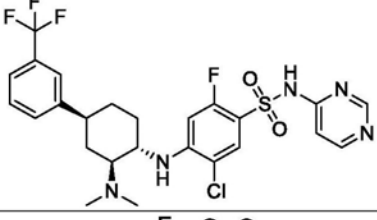
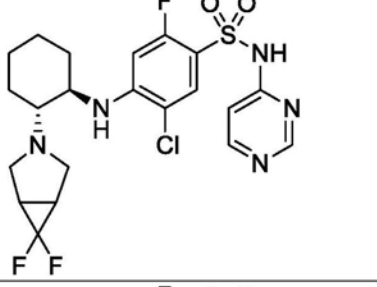
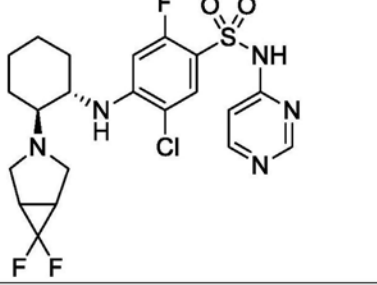
[2311]

162			0.248	0.00855
163			0.201	0.0181
164			0.0534	0.00743
165			2.0	0.511
166			0.341	0.0139
167			0.0917	0.0187
168			0.04	0.00516
169			0.00756	0.00334

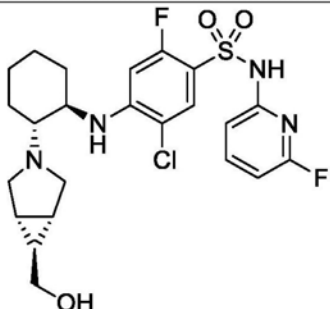
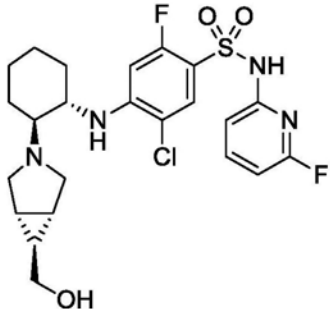
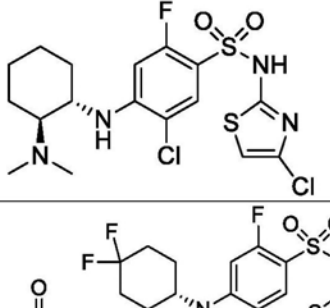
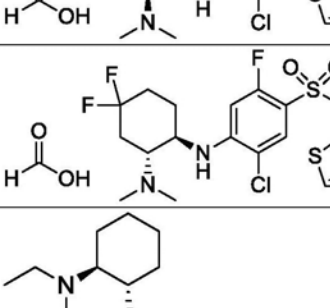
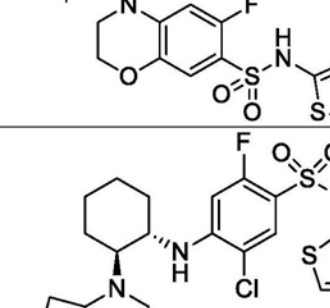
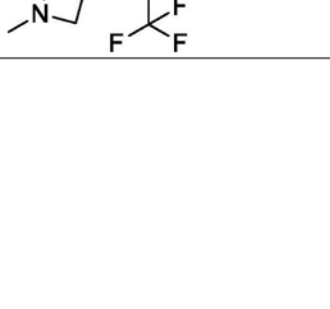
[2312]

170			0.00292	0.00368
171			0.255	0.0122
172			0.0382	0.0123
173			0.0177	0.0026
174			0.357	0.0502
175			0.316	0.0217
176			0.491	0.00872

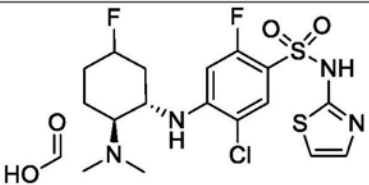
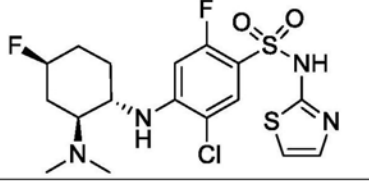
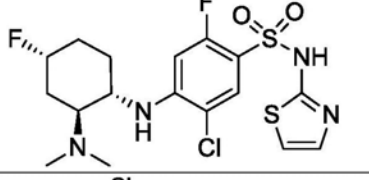
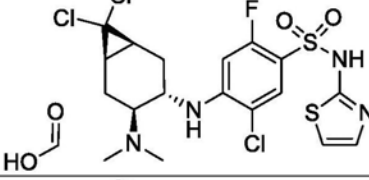
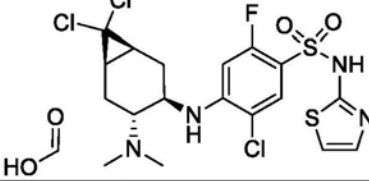
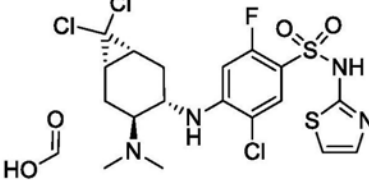
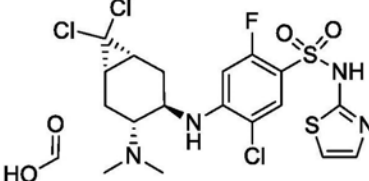
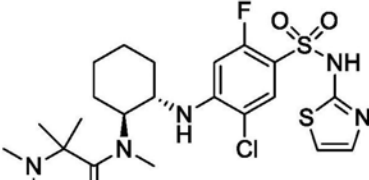
[2313]

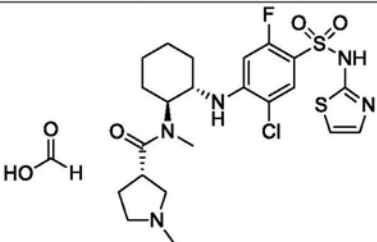
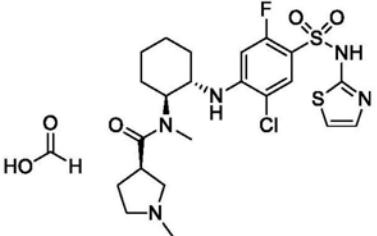
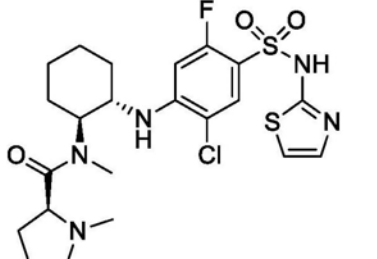
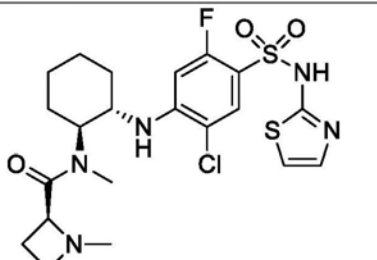
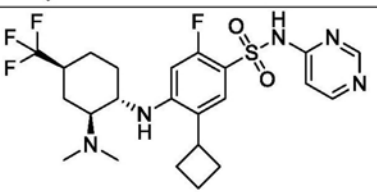
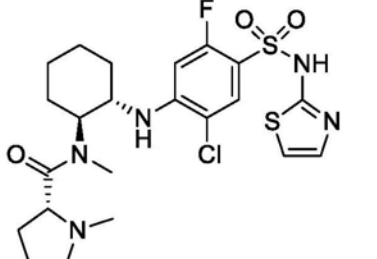
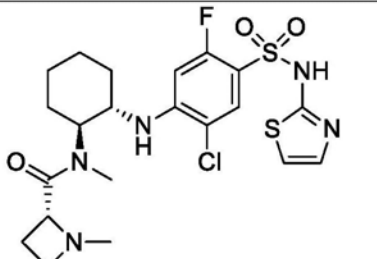
177			0.0609	0.00291
178			0.205	0.0191
179			0.27	0.00683
180			0.666	0.0495
181			0.00131	0.000783
182			2.0	1.52
183			0.277	0.012

[2314]

184			2.0	4.96
185			0.771	0.0362
186			0.0314	0.00408
187			0.776	0.00765
188			2.0	0.684
189			0.304	0.0234
190			0.478	0.0415

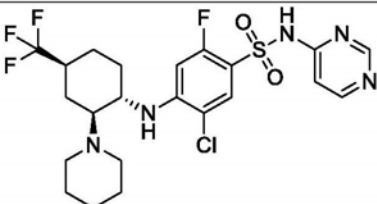
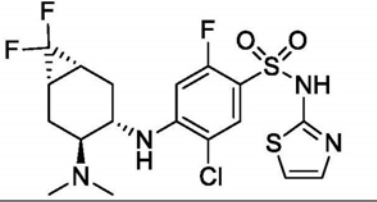
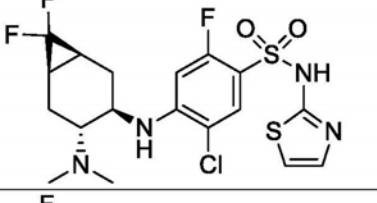
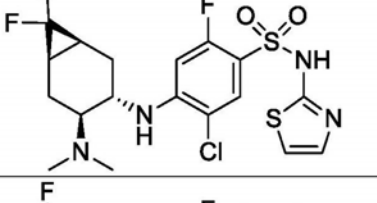
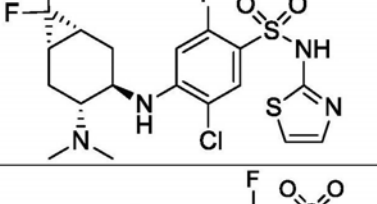
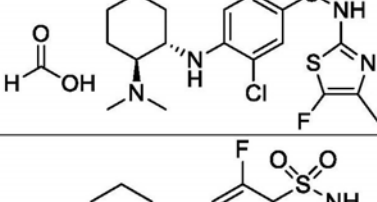
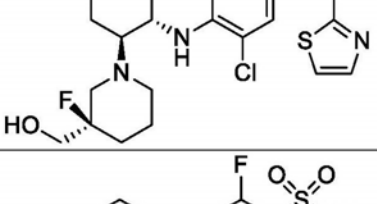
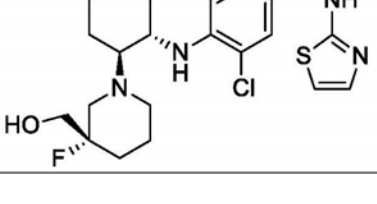
[2315]

191			0.777	0.0394
192			0.324	0.0255
193			0.911	0.0394
194			2.0	0.4
195			0.00811	0.0014
196			0.664	0.12
197			0.038	0.00385
198			0.817	0.0658

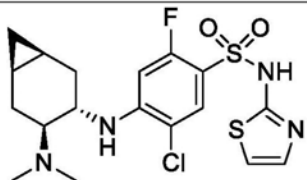
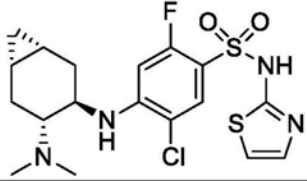
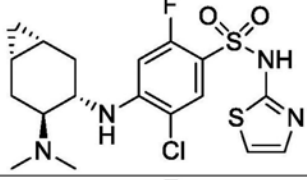
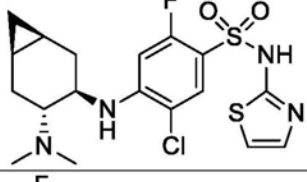
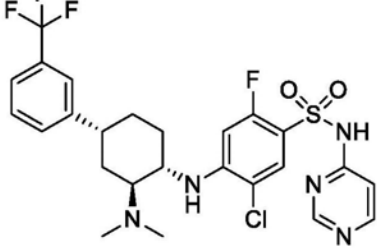
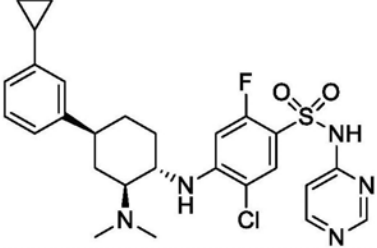
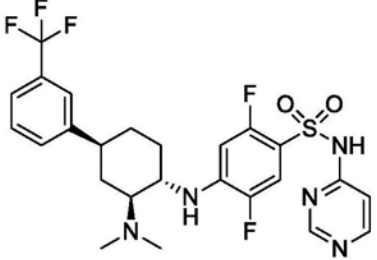
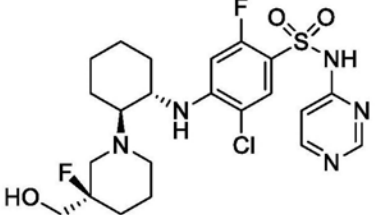
199			0.131	0.0187
200			0.15	0.0167
201			0.308	0.0296
202			0.245	0.0344
203			0.0806	0.0116
204			0.308	0.0205
205			0.556	0.0327

[2316]

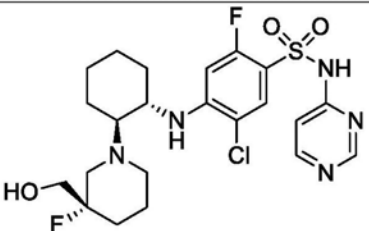
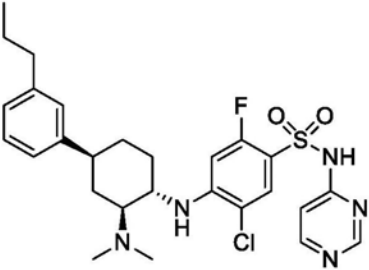
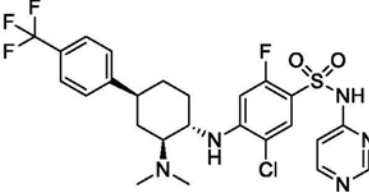
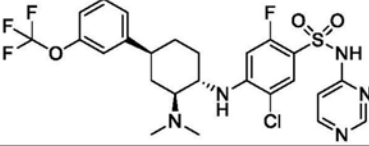
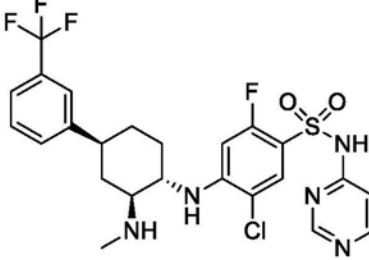
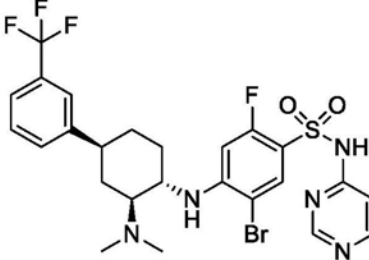
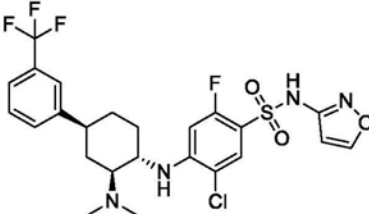
[2317]

206			0.0411	0.00865
207			1.6	0.203
208			0.0467	0.00612
209			0.16	0.00925
210			2.0	0.415
211			1.43	0.12
212			0.11	0.00659
213			0.218	0.0139

[2318]

214			0.0531	0.00209
215			2.0	0.286
216			0.0721	0.00477
217			1.19	0.112
218			0.0209	0.0016
219			0.00171	0.000942
220				0.000418
221			0.298	0.0629

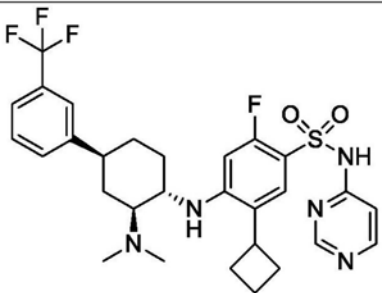
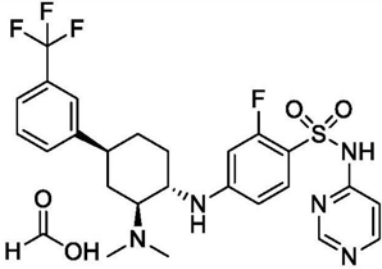
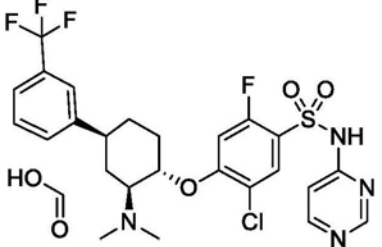
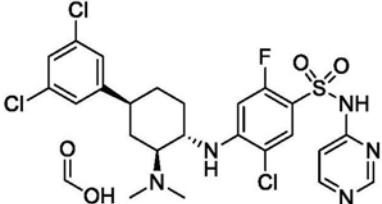
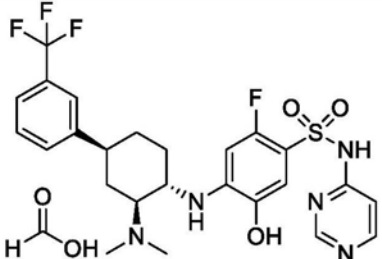
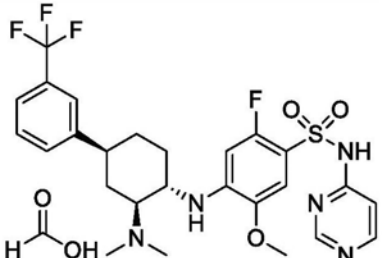
[2319]

222			0.464	0.124
223			0.00973	0.00145
224			0.00833	0.00236
225			0.000643	0.0006514
226			0.00145	0.00104
227			0.00069	0.00119
228			0.00578	0.000846

[2320]

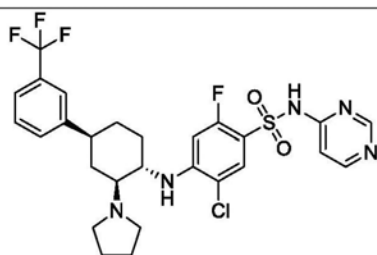
229			0.055	0.00838
230			0.000627	0.00152
231			0.00222	0.000933
232			0.0478	0.0105
233			0.00982	0.00171
234			2.0	0.131
235			0.0118	0.00814

[2321]

236			0.000593	0.0016
237			0.00243	0.00107
238			0.00554	0.00117
239			0.00293	0.0015
240			0.015	0.0029
241			0.00373	0.00148

[2322]

242



0.000428

0.000182

[2323] 实施例244

[2324] 钠通道阻断剂诱发的止痛

[2325] 热诱发的甩尾潜伏期测试

[2326] 在此测试中,由施用本发明的化合物产生的止痛作用可经由小鼠中热诱发的甩尾来观察。所述测试包括由聚光灯组成的热源,其中光束聚焦且指向所测试的小鼠的尾部上的一点。测量甩尾潜伏期(其是在药物处理前评定且响应于热毒刺激),即从辐射热施加在尾部背面上至发生甩尾的反应时间,且在40、80、120和160分钟记录。

[2327] 对于此研究的第一部分,65只动物在连续两天内一天一次评定基线甩尾潜伏期。接着这些动物随机分配至11个不同处理组之一,所述组包括媒介物对照组、吗啡对照组且肌肉施用30mg/Kg的9种化合物。给药后,密切监测动物的毒性征象,包括震颤或抽搐、活动过度、呼吸浅短、急促或压抑和无法梳理毛发。经由回归分析确定各化合物的最佳培育时间。测试化合物的止痛活性表示为最大可能作用百分比(%MPE)且使用下式计算:

$$[2328] \quad \% \text{ MPE} = \frac{\text{给药后潜伏期} - \text{给药前潜伏期}}{\text{截止时间 (10 s)} - \text{给药前潜伏期}} \times 100\%$$

[2329] 其中:

[2330] 给药后潜伏期=在接受药物之后各个别动物在尾巴从热源移开(甩开)前所花费的潜伏时间。

[2331] 给药前潜伏期=在接受药物之前各个别动物在尾巴从热源甩开前所花费的潜伏时间。

[2332] 截止时间(10s)=最大热源暴露。

[2333] 急性疼痛(福尔马林测试)

[2334] 福尔马林测试用作急性疼痛的动物模型。在福尔马林测试中,动物在实验日前一天简短适应塑料玻璃实验室20分钟。测试当天,动物随机注射测试物品。在药物施用之后30分钟,50μL 10%福尔马林皮下注射至大鼠左后爪的足底表面。在施用福尔马林之后立即开始采集视频数据,持续90分钟。

[2335] 使用Actimetrix Limelight软件捕捉图像,所述软件将文件储存在*.llii扩展名下,接着将其转化成MPEG-4编码。接着使用行为分析软件“The Observer 5.1”,(5.0版, Noldus Information Technology, Wageningen, The Netherlands)分析视频。通过监视动物行为且根据类型各自评分,且界定行为长度(Dubuisson和Dennis, 1977)进行视频分析。评分行为包括:(1) 正常行为;(2) 不在爪上加重量;(3) 抬高爪;(4) 舔/咬或抓爪。经注射的爪的抬高、偏爱或过度舔、咬和抓指示疼痛反应。如果两个爪放在地板上,经注射的爪无明显偏爱、过度舔、咬或抓,则指示化合物的止痛反应或保护。

[2336] 根据两个因素进行福尔马林测试数据的分析：(1) 最大可能抑制作用百分比(%MPIE)和(2)疼痛分数。通过一系列步骤计算%MPIE,其中首先将各动物的非正常行为的长度(行为1、2、3)求和。通过将媒介物处理组内的所有分数求平均值来获得媒介物组的单个值。以下计算得到各动物的MPIE值:

[2337]
$$\text{MPIE}(\%) = 100 - [(\text{治疗总和}/\text{平均媒介物值}) \times 100\%]$$

[2338] 由如上所述的加权标度计算疼痛分数。行为持续时间乘以重量(反应严重程度的等级),且除以观测总长度以确定各动物的疼痛等级。计算由下式表示:

[2339]
$$\text{疼痛等级} = [0(T_0) + 1(T_1) + 2(T_2) + 3(T_3)] / (T_0 + T_1 + T_2 + T_3)$$

[2340] CFA诱发的慢性发炎性疼痛

[2341] 在此测试中,用校准的弗雷纤丝(von Frey filament)评定触痛。在适应动物饲养室整整一周后,在轻微异氟烷麻醉下将150 μ L“完全弗氏佐剂”(CFA)乳液(CFA悬浮在油/盐水(1:1)乳液中,浓度为0.5mg/mL)皮下注射至大鼠左后爪的足底表面。使动物从麻醉恢复且在施用CFA之后一周评定所有动物的基线热和机械伤害感受阈值。所有动物在实验开始前一天适应实验设备20分钟。将测试和对照物品施用动物,且在药物施用之后的界定时间点测量伤害感受阈值以测定对六种可利用处理各者的止痛反应。所用时间点预先确定以展示各测试化合物的最高止痛作用。

[2342] 使用足底测试(Hargreaves test)评定动物的热伤害感受阈值。动物置于塑料玻璃外罩中,所述塑料玻璃外罩放在具有加热单元的升高玻璃平台的顶部。对于所有测试试验,玻璃平台被恒温控制在大约30 $^{\circ}$ C温度下。在置于外罩后,使动物适应20分钟,直至停止所有探索行为。型号226足底/尾巴刺激止痛计(IITC,Woodland Hills,CA)用于自玻璃平台下面施加辐射热光束至后爪的足底表面。在所有测试试验期间,热源的空闲强度和作用强度分别定在1和45,且采用20秒的截止时间以防止组织损伤。

[2343] 在足底测试之后,使用型号2290Electrovonfrey麻醉度计(IITC Life Science,Woodland Hills,CA)测量动物对触觉刺激的反应阈值。动物置于升高的塑料玻璃外罩中,所述外罩放在淤泥网格表面上。适应10分钟之后,预先校准的弗雷毛垂直施加至动物两爪的足底表面,呈升序,以0.1g毛开始,其中力足以引起毛抵靠爪轻微弯曲。继续测试,直至测定出具有诱发爪迅速弹开的最低力的毛发,或达到大约20g的截止力时。使用此截止力,因为其占动物体重的大约10%,且其用于防止整肢由于使用较硬毛而抬高,此将改变刺激性质。

[2344] 伤害感受的手术后模型

[2345] 在此模型中,通过对爪施加增加的触觉刺激,直至动物因所施加的刺激缩回其爪,来测量由爪中平面内切割引起的痛觉过敏。在动物用经由鼻锥递送的3.5%异氟烷麻醉时,使用第10号解剖刀穿过皮肤和筋膜在左后爪的足底方位制造1cm纵切口,自距离踵部的近边0.5cm开始且延伸至脚趾。切割后,使用2,3-0灭菌丝缝线将皮肤缝合。受伤部位用Polysporin和Betadine覆盖。动物返回其圈养笼,隔夜恢复。

[2346] 可使用型号2290Electrovonfrey麻醉度计(IITC Life Science,Woodland Hills,CA)测量动物的操作(同侧)和未操作(对侧)爪对触觉刺激的缩回阈值。动物置于升高的塑料玻璃外罩中,所述外罩放在淤泥网格表面上。环境适应至少10分钟之后,预先校准的弗雷毛垂直施加至动物两爪的足底表面,呈升序,以10g毛开始,其中力足以引起毛抵靠

爪轻微弯曲。继续测试,直至测定出具有诱发爪迅速弹开的最低力的毛发,或达到大约20g的截止力时。使用此截止力,因为其占动物体重的大约10%,且其用于防止整肢由于使用较硬毛而抬高,此将改变刺激性质。

[2347] 神经性疼痛模型;慢性压迫性损伤

[2348] 简单来说,使用第10号解剖刀,在动物左后肢的大腿中央位准处,穿过皮肤和筋膜制造大约3cm切口。小心地经由穿过股二头肌的钝器解剖暴露左坐骨神经,以使出血最少。使用4-0不可降解的灭菌丝缝线,以相距1至2mm之间隔,沿着坐骨神经捆扎四个疏松结扎线。当在解剖显微镜下以4倍放大率察看时,疏松结扎线的张力足够紧密以诱发坐骨神经的轻微收缩。在假操作动物中,暴露左坐骨神经,未作进一步操作。抗菌软膏直接涂覆至伤口,且使用灭菌缝线将肌肉闭合。Betadine涂覆至肌肉上及其周围,接着用手术夹闭合皮肤。

[2349] 使用型号2290Electrovonfrey麻醉度计(IITC Life Science,Woodland Hills,CA)测量动物对触觉刺激的反应阈值。动物置于升高的塑料玻璃外罩中,所述外罩放在淤泥网格表面上。适应10分钟之后,预先校准的弗雷毛垂直施加至动物两爪的足底表面,呈升序,以0.1g毛开始,其中力足以引起毛抵靠爪轻微弯曲。继续测试,直至测定出具有诱发爪迅速弹开的最低力的毛发,或达到大约20g的截止力时。使用此截止力,因为其占动物体重的大约10%,且其用于防止整肢由于使用较硬毛而抬高,此将改变刺激性质。

[2350] 使用足底测试评定动物的热伤害感受阈值。在测量触觉阈值之后,动物置于塑料玻璃外罩中,所述塑料玻璃外罩放在具有加热单元的升高玻璃平台的顶部。对于所有测试试验,玻璃平台被恒温控制在大约24至26℃下。在置于外罩后,使动物适应10分钟,直至停止所有探索行为。模型226足底/尾巴刺激止痛计(IITC,Woodland Hills,CA)用于自玻璃平台下面施加辐射热光束至后爪的足底表面。在所有测试试验期间,热源的空闲强度和作用强度分别定在1和55,且使用20秒的截止时间以防止组织损伤。

[2351] 神经性疼痛模型:脊神经结扎

[2352] 脊神经结扎(SNL)神经性疼痛模型用作神经性疼痛的动物(即大鼠)模型。在SNL测试中,脊神经L5和L6的腰根紧密结扎以引起神经损伤,其引起机械痛觉过敏、机械异常性疼痛和热超敏反应发生。在测试日之前的两周进行所述手术,以使动物中疼痛状态充分发展。若干脊神经结扎变化用于表征本发明化合物的止痛性。

[2353] L5脊神经结扎;

[2354] L5和L6脊神经结扎;

[2355] L5脊神经结扎和横切;

[2356] L5和L6脊神经结扎和横切;或

[2357] 轻度刺激L4脊神经与上述(1)-(4)任一者组合。

[2358] 在动物用经由鼻锥递送的3.5%异氟烷麻醉时,使用后髂脊位准作为切口 midpoint,使用第10号解剖刀在刚好背中侧面皮肤中制造大约2.5cm纵切口。在切割后,异氟烷再调整至维持水平(1.5%-2.5%)。在中骶骨区,用解剖刀制造切口,沿着脊柱侧面滑动刀(在矢状面中),直至刀碰到骶骨。剪刀尖经由切口引入且自脊椎移除肌肉和韧带以暴露2-3cm脊柱。从脊椎骨清除肌肉和筋膜,以定位神经离开椎骨的点。小的玻璃钩置于脊神经中间,且轻轻从周围组织提高脊神经。一旦脊神经已分离,在玻璃钩尖端围绕球缠绕一小段不可降解6-0灭菌丝线两次,且向后转至神经下面。接着通过打结将脊神经紧紧结扎,确保神经在

结扎线两侧上凸出。程序可按需要重复。在一些动物中,可用小玻璃钩轻轻摩擦L4脊神经(多达20次)以最大程度地发生神经性疼痛。抗菌软膏直接涂覆至切口,且使用灭菌缝线将肌肉闭合。Betadine涂覆至肌肉上及其周围,接着用手术缝钉或不可吸收的单丝5-0无菌耐纶缝线闭合皮肤。

[2359] 接着可通过测量动物对机械触觉刺激的爪缩回阈值,观察本发明化合物局部施用动物所产生的止痛作用。这些可使用如下所述的机械异常性疼痛程序或机械痛觉过敏程序测量。在通过任一方法建立适当基线测量之后,将本发明化合物的局部制剂涂覆在同侧踝和足上。接着动物置于塑料隧道中15分钟,防其舔处理区域且移除化合物。动物置于丙烯酸外罩中15分钟,接着通过下述任一方法测试同侧爪,且在处理后0.5、1.0和2.0小时记录反应。

[2360] 机械异常性疼痛方法

[2361] 操作动物与对照动物的动物对机械异常性疼痛的疼痛阈值可在手术后大约14天使用手动校准的弗雷纤丝如下测量。动物置于升高的塑料玻璃外罩中,所述外罩放在淤泥网格表面上。使动物适应环境20-30分钟。预先校准的弗雷毛垂直施加至动物同侧爪的足底表面,以2.0g毛开始,其中力足以引起毛抵靠爪轻微弯曲,以建立基线测量。刺激以连续方式呈升序或降序呈现,直至注意到第一次反应变化,接着记录四次额外反应,总计六次反应。以克测量的六次反应输入如通过Chaplan, S.R. 等人, J. Neurosci. Methods, 1994年7月; 53 (1) :55-63所述的式,且计算50%缩回阈值。此组成机械异常性疼痛值。

[2362] 机械痛觉过敏方法

[2363] 使用型号2290Electrovonfrey麻醉度计(IITC Life Science, Woodland Hills, CA)测量动物对触觉刺激的反应阈值。动物置于升高的塑料玻璃外罩中,所述外罩放在金属网格表面上。在此外罩中适应15分钟之后,弗雷毛垂直施加至动物同侧后爪的足底表面,其中按克计量的力足以引起爪的卷曲反应。反应指示自疼痛刺激缩回且组成功效终点。数据表示为自按克计量的基线阈值的变化百分比。

[2364] 实施例245用于治疗瘙痒症的体内分析

[2365] 可通过体内测试,使用啮齿类动物模型评估本发明的化合物作为止痒剂的活性。周围引起的瘙痒症的一种已建立模型是将血清素注射至无毛大鼠中的喙后区域(颈)。在注射血清素(例如2mg/mL, 50μL)前,一定剂量的本发明的化合物可经由经口、静脉内或腹膜内途径全身施加或局部施加至固定直径的圆形区域(例如18mm)。给药后,在局部给药区域中注射血清素。在注射血清素之后,通过视频记录20分钟-1.5小时,监测动物行为,且此段时间内的抓挠次数与媒介物处理的动物相比。因此,本发明化合物的施加可抑制大鼠中血清素诱发的抓挠。

[2366] 本说明书中提及的所有美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、国外专利、国外专利申请和非专利公开均以引用的方式整体并入本文中。

[2367] 虽然已相当详细地描述以上发明以便于理解,但显而易见可在随附权利要求范围内进行某些变化和修改。因此,认为所述实施方案是说明性而非限制性,且本发明不限于本文中给出的详情,而可在随附权利要求的范围和同等物内进行修改。