



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102428074 A

(43) 申请公布日 2012. 04. 25

(21) 申请号 201080022292. 9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 03. 19

C07D 263/32 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 273/02 (2006. 01)

61/161852 2009. 03. 20 US

C07D 413/12 (2006. 01)

A61K 31/421 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61K 31/422 (2006. 01)

2011. 11. 17

A61K 31/4245 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

A61P 25/28 (2006. 01)

PCT/US2010/027915 2010. 03. 19

(87) PCT申请的公布数据

W02010/108067 EN 2010. 09. 23

(71) 申请人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 D·金 Z·蒙 I·麦唐纳

R·E·奥尔森 J·E·马科

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 李进 李炳爱

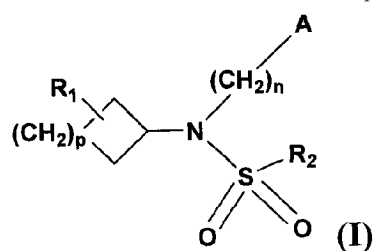
权利要求书 4 页 说明书 46 页

(54) 发明名称

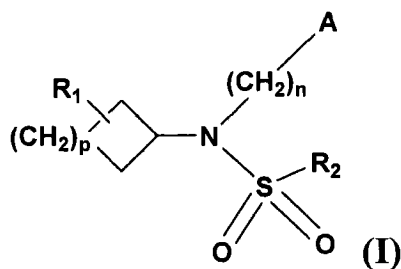
 α -(N- 苯磺酰氨基) 环烷基衍生物

(57) 摘要

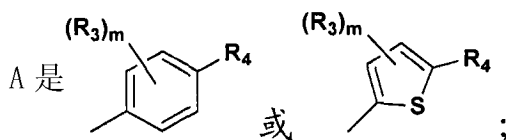
本文公开化合物、含该化合物的药用组合物、使用本化合物的方法和制备化合物的方法。更具体地, 本公开涉及可抑制以下一项或两项的 α -(N- 苯磺酰氨基) 环烷基化合物:(i) γ -分泌酶的功能; 或(ii) β -淀粉样蛋白的产生。这样的化合物可有益于阿尔茨海默病和其它病症的治疗。代表性的化合物具有下式 I: 其中:A、 R_1 和 R_2



1. 一种式 I 化合物：



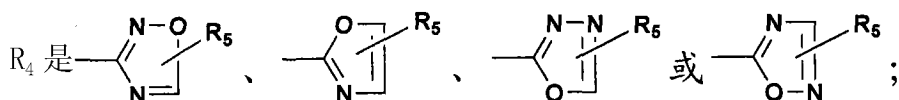
其中：



R_1 是 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_3$ ，或 R_1 是 $-\text{CHOH}$ ，其中 R_1 的碳原子结合至化合物 I 的环烷基环的两个不同的位置上；

R_2 选自苯基、噻吩和吡啶，它们各自任选被选自氢、卤素和三氟甲基的 1、2、3 或 4 个取代基取代；

R_3 ，如果存在，是卤素；



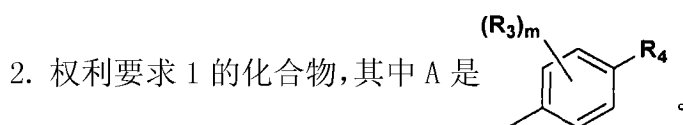
R_5 是 H、 C_{1-3} 烷基或 CF_3 ；

m 是 0、1、2、3 或 4；

n 是 0、1、2、3 或 4；

p 是 0、1、2、3、4 或 5；

或其药学上可接受的盐。

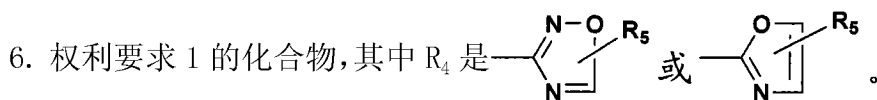


2. 权利要求 1 的化合物，其中 A 是

3. 权利要求 1 的化合物，其中 n 是 0。

4. 权利要求 1 的化合物，其中 n 是 1、2、3 或 4。

5. 权利要求 1 的化合物，其中 n 是 1。



6. 权利要求 1 的化合物，其中 R_4 是

7. 权利要求 1 的化合物，其中 R_5 是 H。

8. 权利要求 1 的化合物，其中 R_5 是 C_{1-3} 烷基或 CF_3 。

9. 权利要求 1 的化合物，其中 R_3 是 F、Cl 或 Br。

10. 权利要求 9 的化合物，其中 R_3 是 F。

11. 权利要求 1 的化合物，其中 m 是 0。

12. 权利要求 1 的化合物，其中 m 是 1 或 2。

13. 权利要求 1 的化合物，其中 R_2 选自苯基、噻吩和吡啶，它们各自任选被选自氢、卤素和三氟甲基的一个取代基取代。

14. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_2 选自苯基、噻吩和吡啶, 它们各自任选被选自氢、卤素和三氟甲基的 2、3 或 4 个取代基取代。

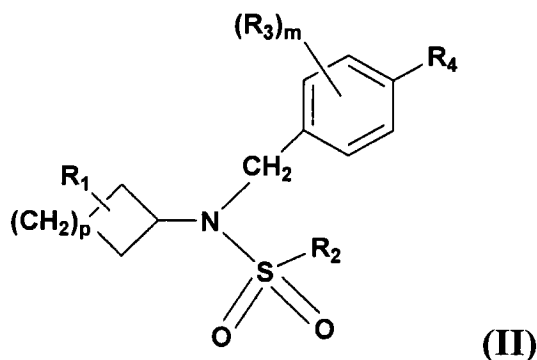
15. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_1 是 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 或 $-\text{COCH}_3$ 。

16. 权利要求 15 的化合物, 其中 R_1 是 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 。

17. 权利要求 16 的化合物, 其中 R_1 是 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。

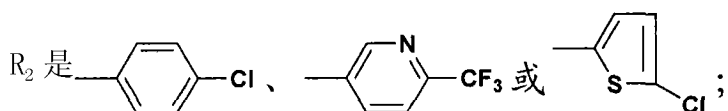
18. 权利要求 1 的化合物, 其中 p 是 2、3 或 4。

19. 式 II 化合物:

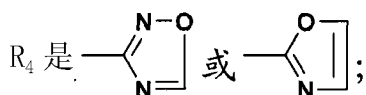


其中:

R_1 是 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_3$, 或 R_1 是 $-\text{CHOH}$, 其中 R_1 的碳原子结合至化合物 II 的环烷基环的两个不同的位置上;



R_3 , 如果存在, 是 F;



m 是 0、1 或 2;

p 是 2、3 或 4;

或其药学上可接受的盐。

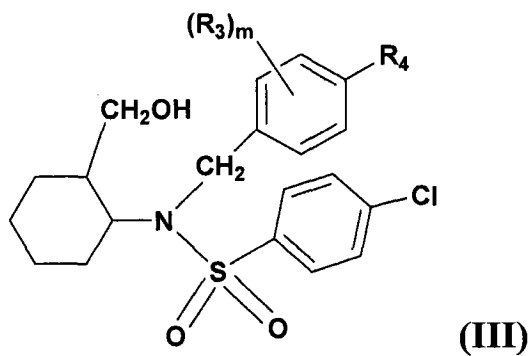
20. 权利要求 19 的化合物, 其中 R_2 是 .

21. 权利要求 19 的化合物, 其中 R_1 是 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, 或 $-\text{COCH}_3$ 。

22. 权利要求 21 的化合物, 其中 R_1 是 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。

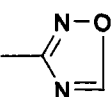
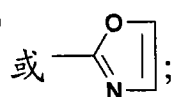
23. 权利要求 19 的化合物, 其中 p 是 3。

24. 式 III 化合物:



其中：

R_3 , 如果存在, 是 F；

R_4 是  或 ；

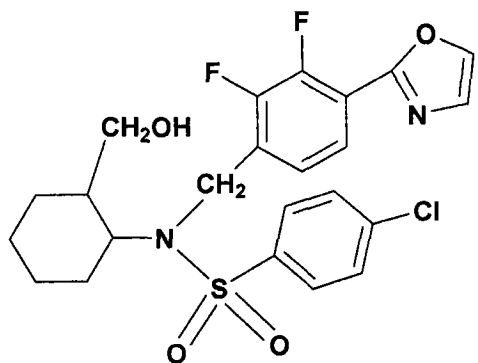
m 是 0、1 或 2；

或其药学上可接受的盐。

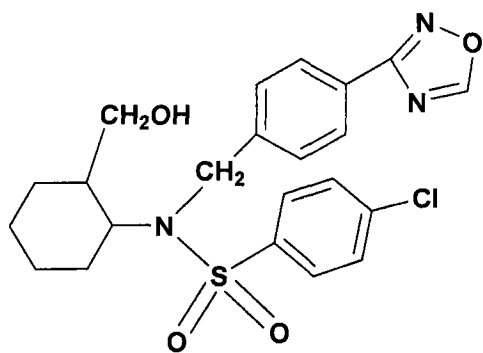
25. 权利要求 24 的化合物, 其中 R_3 是 F。

26. 权利要求 24 的化合物, 其中 m 是 1 或 2。

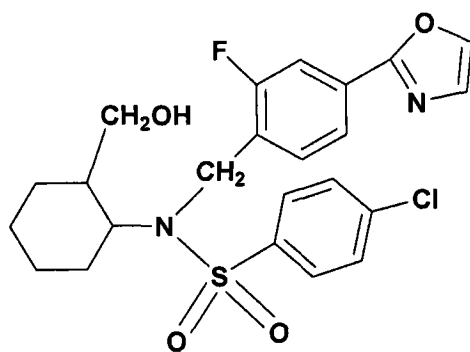
27. 一种具有以下结构的化合物：



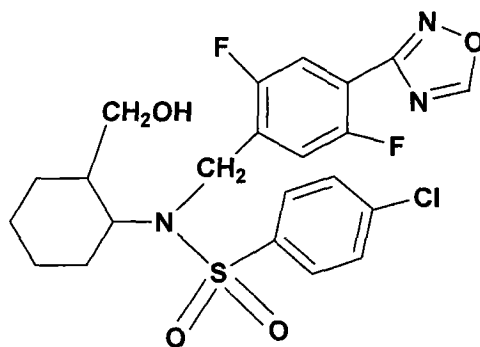
28. 一种具有以下结构的化合物：



29. 一种具有以下结构的化合物：



30. 一种具有以下结构的化合物：



31. 一种包含权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的组合物。

32. 一种治疗阿尔茨海默病、大脑淀粉样血管病、轻微认知功能损害和 / 或唐氏综合征或延缓阿尔茨海默病、大脑淀粉样血管病、轻微认知功能损害和 / 或唐氏综合征起病的方法,该方法包括给予患者有效治疗量的权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐。

33. 一种治疗患者的阿尔茨海默病的方法,该方法包括给予所述患者有效治疗量的权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐。

34. 一种抑制 γ -分泌酶的功能的方法,该方法包括使 γ -分泌酶与有效量的权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐接触。

35. 一种在患者中抑制 β -淀粉样肽的产生的方法,该方法包括在患者中使 γ -分泌酶与有效量的权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐接触。

36. 一种在患者中抑制 β -淀粉样肽的产生的方法,该方法包括给予所述患者有效治疗量的权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐。

α -(N- 苯磺酰氨基) 环烷基衍生物

[0001] 相关申请的交互参考

[0002] 本申请要求于 2009 年 3 月 20 日提交的美国临时申请序号 61/161,852 的权益。

发明领域

[0003] 本发明总的涉及化合物、含该化合物的药用组合物、使用该化合物的方法和制备该化合物的工艺过程。更具体地,本发明涉及可有效治疗阿尔茨海默病和其它病症的 α -(N- 苯磺酰氨基) 环烷基化合物。

[0004] 发明背景

[0005] 阿尔茨海默病 (AD) 是始于记忆缺失的进行性神经退行性病变并发展为包括严重的认知功能损害、行为改变和运动功能下降 (Grundman, M. 等, Arch. Neurol., 61 : 59-66 (2004) ;Walsh, D. M. 等, Neuron, 44 :181-193 (2004))。此为痴呆症最常见的形式并且表现为位于心血管疾病和癌症之后的第三大主要死因。AD 的花费是巨大的,且包括患者和家庭的痛苦,和使患者和护理者丧失劳动力。目前尚没有可以利用的有效预防 AD 或逆转临床症状和其潜在的病理生理学的疗法。

[0006] 对于痴呆患者的确诊需要对在尸检中的神经炎斑 (neuritic plaques) 和神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles) 的数量和定位的组织病理学评价 (一致推荐阿尔茨海默病的尸检诊断。Neurobiol. Aging, 18 :S1-S2 (1997))。在 Trisomy 21 (唐氏综合征) 患者中观察到类似的改变。斑块主要由 β -淀粉样 (A β) 肽组成,所述肽由淀粉样前区蛋白 (APP) 通过 β -位点 APP-裂解酶 (BACE),以产生 N-末端和 γ -分泌酶,以产生 C-末端的逐步蛋白水解裂解形成 (Selkoe, D. J., Physiol. Rev., 81 :741-766 (2001))。 γ -分泌酶是跨膜蛋白复合物,其包括呆蛋白 (Nicastrin)、APH-1、PEN-2 和或者早老蛋白 -1 (Presenilin-1) (PS-1) 或者早老蛋白 -2 (PS-2) (Wolfe, M. S. 等, Science, 305 : 1119-1123 (2004))。相信 PS-1 和 PS-2 含 γ -分泌酶的催化位点。

[0007] A β 40 是最丰富形式的 A β 合成物 (80-90%),但 A β 42 与 AD 发病机理的关联最为密切。特别是,导致罕见的、家族形式的 AD 的 APP、PS-1 和 PS-2 基因中的突变暗示作为主要毒性物质的 A β 42 聚集 (Selkoe, D. J., Physiol. Rev., 81 :741-766 (2001))。近期的证据提示,低聚的、原纤维体 (protofibrillar) 和细胞内 A β 42 在疾病过程中起重要作用 (Cleary, J. P. 等, Nat. Neurosci., 8 :79-84 (2005))。形成 A β 42 的酶,诸如 γ -分泌酶的抑制剂,代表用于治疗 AD 的潜在的改善疾病的治疗剂。

[0008] 除 APP 外, γ -分泌酶还裂解多种 I 型跨膜蛋白 (Pollack, S. J. 等, Curr. Opin. Investig. Drugs, 6 :35-47 (2005))。虽然大多数这些裂解事件的生理学意义尚不清楚,基因学证据指出,缺刻 (Notch) 的 γ -分泌酶裂解对于缺刻 (Notch) 信号传递是必需的 (Artavanis-Tsakonas, S. 等, Science, 284 (5415) :770-776 (1999) ;Kadesch, T., Exp. Cell Res., 260 (1) :1-8 (2000))。在给予 γ -分泌酶抑制剂的啮齿动物中,已经在胃肠 (GI) 道、胸腺和脾脏中鉴定出药物相关的毒性 (Searfoss, G. H. 等, J. Biol. Chem., 278 : 46107-46116 (2003) ;Wong, G. T. 等, J. Biol. Chem., 279 :12876-12882 (2004) ;Milano,

J. 等, *Toxicol. Sci.*, 82 :341-358 (2004))。这些毒性很可能与缺刻 (Notch) 信号传递的抑制作用相关联 (Jensen, J. 等, *Nat. Genet.*, 24 :36-44 (2000))。

[0009] 此基于机制的毒性的鉴定引起用 γ -分泌酶抑制剂是否可实现可接受的治疗指数的问题。经缺刻 (Notch) 过程、药代动力学、药物处置和 / 或组织特异性药效学, 对 A β 形成的选择性抑制可影响治疗的安全系数 (therapeutic margin)。

[0010] 证据提示, 通过抑制 γ -分泌酶而造成的脑中的 A β 水平减低可预防 AD 的起病和进展 (Selkoe, D., *Physiol. Rev.*, 81 :741-766 (2001) ; Wolfe, M., *J. Med. Chem.*, 44 :2039-2060 (2001))。存在有关 A β 在其它疾病中的作用的新的资料, 所述疾病包括轻度认知功能损害 (MCI)、唐氏综合征、大脑淀粉样血管病 (CAA)、有路易体 (Lewy bodies) 的痴呆症 (DLB)、肌萎缩侧索硬化症 (ALS-D)、包涵体性肌炎 (IBM) 和年龄相关性黄斑变性。有利地, 抑制 γ -分泌酶和减少 A β 的产生的化合物可被用于治疗这些或其它 A β -依赖性疾病。

[0011] A β 的过度产生和 / 或清除减少引起 CAA (Thal, D. 等, *J. Neuropath. Exp. Neuro.*, 61 :282-293 (2002))。在这些患者中, 血管淀粉样肽沉积引起可造成 10-15% 的老年患者中出血性休克的血管壁的变性和动脉瘤。如在 AD 中, 编码 A β 的基因的突变导致 CAA 的早期发作形式, 被称为具荷兰型 (Dutch type) 淀粉样变性的脑出血, 和小鼠表达的该突变蛋白发展成类似于患者的 CAA。特异性靶向 γ -分泌酶的化合物可减少或预防 CAA。

[0012] DLB 表现出视幻觉、幻想和帕金森病。有趣的是, 引起 A β 沉积的家族 AD 突变也可引起路易体和 DLB 症状 (Yokota, O. 等, *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 104 :637-648 (2002))。此外, 散发的 DLB 患者具有类似于在 AD 中的 A β 沉积 (Deramecourt, V. 等, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 65 :278-288 (2006))。基于该资料, A β 很可能在 DLB 中引起路易体病变, 并且因此 γ -分泌酶抑制剂可减少或预防 DLB。

[0013] 大约 25% 的 ALS 患者具有显著的痴呆症或失语症 (Hamilton, R. L. 等, *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 107 :515-522 (2004))。这些被指为 ALS-D 的患者的大多数 (~60%), 包含主要由 TDP-43 蛋白组成的泛素阳性 (ubiquitin-positive) 包涵体 (Neumann, M. 等, *Science*, 314 :130-133 (2006))。约 30% 的 ALS-D 患者具有与引起他们的痴呆症的 A β 一致的淀粉样蛋白斑块 (Hamilton, R. L. 等, *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 107 :515-522 (2004))。应该用淀粉样蛋白成像剂确认这些患者并可用 γ -分泌酶抑制剂有效地治疗。

[0014] IBM 是罕见的、年龄相关性骨骼肌退行性疾病。A β 沉积在转基因小鼠的 IBM 肌肉中的表现和通过将 APP 过表达指向肌肉对该疾病的几个方面重点的复述, 支持 A β 在 IBM 中所起的作用 (在 Murphy, M. P. 等, *Neurology*, 66 :S65-S68 (2006) 中综述)。特异性靶向 γ -分泌酶的化合物可减少或预防 IBM。

[0015] 在年龄相关性黄斑变性中, A β 被确定为细胞外沉积于视网膜色素上皮细胞 (RPE) 之下的脉络膜小疣 (drusen) 的几种成分之一 (Anderson, D. H. 等, *Exp. Eye Res.*, 78 :243-256 (2004))。新近的研究已经显示, 在小鼠的 A β 和黄斑变性之间存在可能的关联 (Yoshida, T. 等, *J. Clin. Invest.*, 115 :2793-2800 (2005))。在 AD 患者中已经发现 A β 沉积增加和核上性白内障 (Goldstein, L. E. 等, *Lancet*, 361 :1258-1265 (2003))。特异性靶向 γ -分泌酶的化合物可减少或预防年龄相关性黄斑变性。

[0016] 基于缺刻 (Notch) 信号传递在肿瘤发生中的作用,抑制 γ -分泌酶的化合物也可被用作治疗癌症的治疗剂 (Shih, I.-M. 等, Cancer Res., 67 :1879-1882(2007))。

[0017] 因此,迫切需要可抑制形成 $A\beta$ 42 的酶,诸如 γ -分泌酶的功能的新化合物。这样的化合物可具有治疗包括例如 AD 和与 β -AP 形成相关的其它病症的多种疾病的效用。

[0018] 发明简述

[0019] 依据本发明,提供化合物、含所述化合物的药用组合物、使用所述化合物的方法和制备所述化合物的工艺过程。可将该化合物用于例如 AD 和与 β -AP 形成相关的其它病症的治疗。所述化合物,其可被表述为 α -(N- 苯磺酰氨基) 环烷基化合物,可抑制以下一项或两项:(i) γ -分泌酶的功能;或(ii) β -淀粉样蛋白的产生。这些化合物的药理学作用可使得它们用于在患者中治疗响应于 β -AP 的抑制的病症;如,AD,和用于治疗响应于 γ -分泌酶的抑制的病症。

[0020] 发明详述

[0021] 如在本文所用的,术语“ C_{1-3} 烷基”指的是直链或支链烷基,诸如甲基、乙基或丙基。除非另有指明,如在本文中所用的,术语“卤素”,意欲包括溴、氯、碘和氟,而术语“卤化物”意欲包括溴化物、氯化物和碘化物阴离子。

[0022] 术语“本发明的化合物”和等价的表述,意指包括式 I、II、III 化合物及其药学上可接受的盐。类似地,提及中间体时,在上下文允许的情况下,意指包括它们的盐。

[0023] 术语“患者”包括人和其它哺乳动物两者。

[0024] 如在本文中所用的,术语“药学上可接受的”指的是那些化合物、原料、组合物和/或剂型,它们在合理医学判断范围内,适合用于与患者组织接触而无过度的毒性、刺激、变态反应,或与合理的利益/风险比相称的其它问题或并发症,且有效用于其预定的用途。

[0025] 如在本文中所用的,术语“药学上可接受的盐”表示水溶性或油溶性或可分散在水或油中的本发明化合物的盐或两性离子形式,它们在合理医学判断范围内,适合用于与患者组织接触而无过度的毒性、刺激、变态反应,或与合理的利益/风险比相称的其它问题或并发症,且有效用于其打算的用途。这些盐可在化合物的最后的分离和纯化过程中制备,或者分别地通过将适宜的氮原子与适宜的酸反应制备。代表性的酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐;二葡萄糖酸盐 (digluconate)、二氢溴酸盐、二盐酸盐、二氢碘酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、甲酸盐、反丁烯二酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2- 羟基乙烷磺酸盐、乳酸盐、顺丁烯二酸盐、均三甲苯磺酸盐 (mesitylenesulfonate)、甲烷磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、2- 萘磺酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、果胶酸盐 (pectinate)、过硫酸盐、3- 苯基丙酸盐 (propionate, proprionate)、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对- 甲苯磺酸盐和十一酸盐。可用于形成药学上可接受的加成盐的酸的实例包括无机酸,诸如盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸,和有机酸,诸如草酸、顺丁烯二酸、琥珀酸和柠檬酸。

[0026] 可通过在化合物的最后的分离和纯化期间,使羧基与适宜的碱,诸如金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐反应,或与氨或有机伯、仲或叔胺反应,制备碱加成盐。药学上可接受的盐的阳离子包括锂、钠、钾、钙、镁和铝,以及无毒性季胺阳离子,诸如铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、吡啶、N,N- 二甲基苯胺、

N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、二环己胺、普鲁卡因、二苄胺、N,N'-二苄基苯乙胺和N,N'-二苄基乙胺。用于形成碱加成盐的其它代表性的有机胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶和哌嗪。

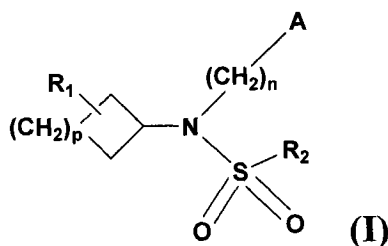
[0027] 术语“有效治疗量”意指充分显示对患者利益,即,改善症状的或疾病的治疗方法的各活性组分的总量。当单独给予单个成分时,该术语单指该成分。当应用于组合用药时,该术语指的是导致治疗效应的各活性成分的合并量,不论是在连续或同时联合给药。

[0028] 当本发明化合物拥有不对称碳原子时,本发明包括如在本文描述的式 I、II 和 III 化合物的的外消旋物以及各对映异构形式(enantiomeric forms)。采用单一的指示,诸如(R)或(S)意欲主要包括一种立体异构体。可依据就其本身而言已知的方法,如分步结晶、吸附层析或其它适宜的分离过程,将异构体的混合物分离成单一的异构体。可用通常的方式,在导入适宜的成盐基团,如通过用光学活性成盐剂形成非对映异构的盐的混合物,将混合物分离成非对映异构的盐并将分离的盐转化为游离化合物后,将得到的外消旋物分离为各对映体。也可通过分馏法经手性高压液相色谱柱,将可能的对映异构形式分离。某些本发明化合物也可以可分离的不同的稳定构象形式存在。由于在不对称单键周围的受限的旋转,例如由于位阻或环张力(ring strain)的扭转不对称性(Torsional asymmetry),可使不同的构象异构体分离。本公开包括这些化合物的各个构象异构体及其混合物。

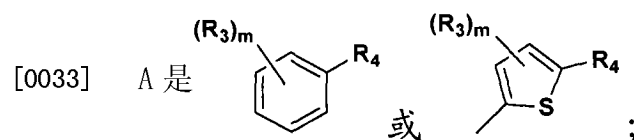
[0029] 术语“治疗”指的是:(i) 预防可易于罹患但尚未被诊断已罹患疾病、紊乱和/或病症的患者免于发生疾病、紊乱或病症;(ii) 抑制疾病、紊乱或病症,即阻止其发展;和/或(iii) 缓解疾病、紊乱或病症,即促使疾病、紊乱和/或病症消退。在本说明书中引用的所有专利、专利申请和参考文献通过其全文参考结合于本文。在矛盾的情况下,将以本公开,包括定义为准。

[0030] 在本发明的一个方面,提供式 I 化合物:

[0031]



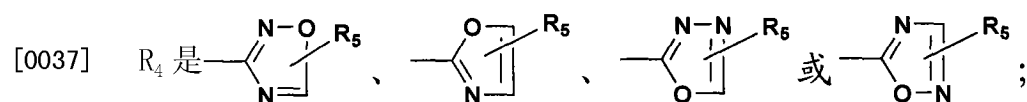
[0032] 其中:



[0034] R_1 是 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_3$, 或 R_1 是 $-\text{CHOH}$, 其中 R_1 的碳原子结合至化合物 I 的环烷基环上两个不同的位置上;

[0035] R_2 选自苯基、噻吩和吡啶, 它们各自任选被选自氢、卤素和三氟甲基的 1、2、3 或 4 个取代基取代;

[0036] R_3 , 如果存在, 是卤素;



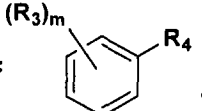
[0038] R_5 是 H、 C_{1-3} 烷基或 CF_3 ；

[0039] m 是 0、1、2、3 或 4；

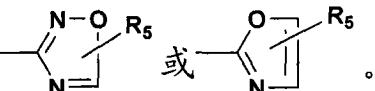
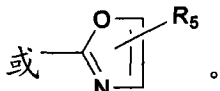
[0040] n 是 0、1、2、3 或 4；

[0041] p 是 0、1、2、3、4 或 5；

[0042] 或其药学上可接受的盐。

[0043] 本发明的一个特别方面提供式 I 化合物, 其中 A 是: .

[0044] 本发明的一个特别方面提供式 I 化合物, 其中 n 是 0。本发明的另一个特别方面提供式 I 化合物, 其中 n 是 1、2、3 或 4, 优选 1。

[0045] 本发明的一个特别方面提供式 I 化合物, 其中 R_4 是  或 .

[0046] 本发明的一个特别方面提供式 I 化合物, 其中 R_5 是 H。本发明的另一个特别方面提供式 I 化合物, 其中 R_5 是 C_{1-3} 烷基或 CF_3 。

[0047] 本发明的一个特别方面提供式 I 化合物, 其中 R_3 是 F、Cl 或 Br, 优选 F。

[0048] 本发明的一个特别方面提供式 I 化合物, 其中 m 是 0。本发明的另一个特别方面提供式 I 化合物, 其中 m 是 1 或 2。

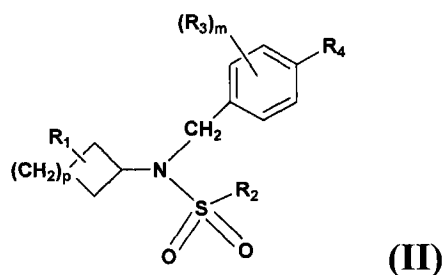
[0049] 本发明的一个特别方面提供式 I 化合物, 其中 R_2 选自苯基、噻吩和吡啶, 它们各自任选被选自氢、卤素和三氟甲基的一个取代基取代。本发明的另一个特别方面提供式 I 化合物, 其中 R_2 选自苯基、噻吩和吡啶, 它们各自任选被选自氢、卤素和三氟甲基的 2、3 或 4 个取代基取代。

[0050] 本发明的一个特别方面提供式 I 化合物, 其中 R_1 是 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 或 $-COCH_3$, 优选 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$, 而更优选 $-CH_2OH$ 。

[0051] 本发明的一个特别方面提供式 I 化合物, 其中 p 是 2、3 或 4。

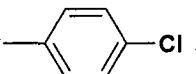
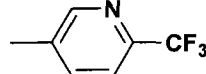
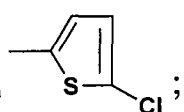
[0052] 在本发明的另一个方面, 提供式 II 化合物:

[0053]

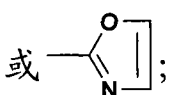


[0054] 其中:

[0055] R_1 是 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-COCH_3$, 或 R_1 是 $-CHOH$, 其中 R_1 的碳原子结合至化合物 II 的环烷基环的两个不同的位置上;

[0056] R_2 是 、 或 ;

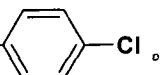
[0057] R_3 , 如果存在, 是 F;

[0058] R_4 是  或 ;

[0059] m 是 0、1 或 2；

[0060] p 是 2、3 或 4；

[0061] 或其药学上可接受的盐。

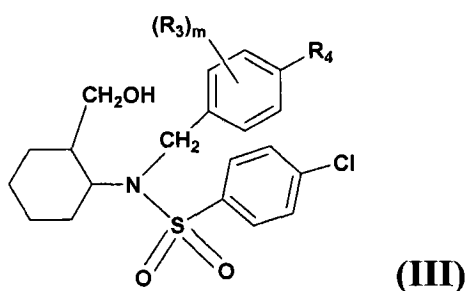
[0062] 本发明的一个特别方面提供式 II 化合物, 其中 R_2 是 .

[0063] 本发明的一个特别方面提供式 II 化合物, 其中 R_1 是 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 或 $-\text{COCH}_3$, 优选 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。

[0064] 本发明的一个特别方面提供式 II 化合物, 其中 p 是 3。

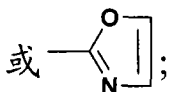
[0065] 在本发明的另一个方面, 提供式 III 化合物:

[0066]



[0067] 其中:

[0068] R_3 , 如果存在, 是 F;

[0069] R_4 是  或 .

[0070] m 是 0、1 或 2；

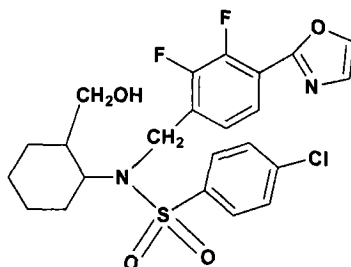
[0071] 或其药学上可接受的盐。

[0072] 本发明的一个特别方面提供式 III 化合物, 其中 R_3 是 F。

[0073] 本发明的一个特别方面提供式 III 化合物, 其中 m 是 1 或 2。

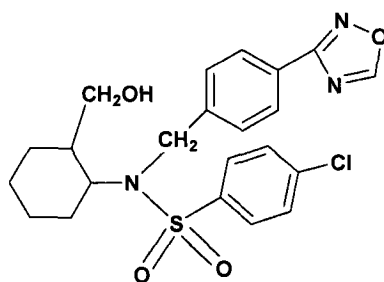
[0074] 本发明的另一方面提供具有以下结构的化合物, 也称为 4-氯-N-(2,3-二氟-4-(-2-基)苄基)-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺:

[0075]



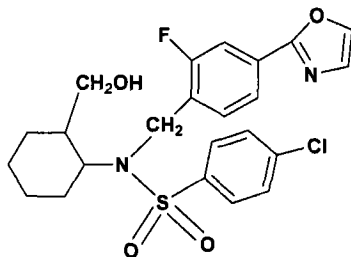
[0076] 本发明的另一个方面提供具有以下结构的化合物, 也称为 N-(4-(1,2,4--3-基)苄基)-4-氯-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺:

[0077]



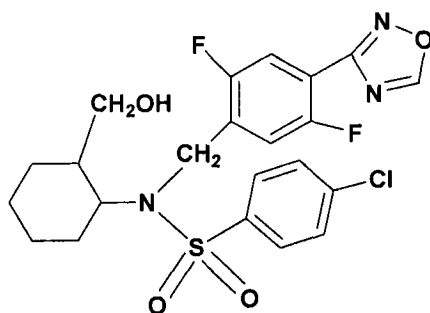
[0078] 本发明的另一个方面提供具有以下结构的化合物,也称为 4-氯-N-(2-氟-4-(噁唑-2-基)苄基)-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺:

[0079]



[0080] 本发明的另一个方面提供具有以下结构的化合物,也称为 4-氯-N-(2,5-二氟-4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺:

[0081]



[0082] 本发明的另一个方面提供包含本发明化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的组合物。

[0083] 本发明的另一个方面提供治疗阿尔茨海默病、大脑淀粉样血管病、轻微认知功能损害和/或唐氏综合征或延缓这些疾病发病的方法,该方法包括给予患者有效治疗量的本发明化合物或其药学上可接受的盐。

[0084] 本发明的另一个特别方面提供在患者中治疗阿尔茨海默病的方法,该方法包括给予患者有效治疗量的本发明化合物或其药学上可接受的盐。

[0085] 本发明的另一个方面提供抑制 γ -分泌酶的功能的方法,该方法包括使 γ -分泌酶与有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐接触。因此,本发明化合物也可用于治疗与髓鞘形成损失相关的病症,例如多发性硬化。

[0086] 本发明的另一个方面提供在患者中抑制 β -淀粉样蛋白的产生的方法,该方法包括在患者中使 γ -分泌酶与有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0087] 本发明的另一个方面提供在患者中抑制 β -淀粉样蛋白的产生的方法,该方法包括给予患者有效治疗量的本发明化合物或其药学上可接受的盐。以另一种方式陈述,本发明的一个方面提供响应于 β -淀粉样蛋白抑制的治疗紊乱的方法。这样的疾病或病症的实

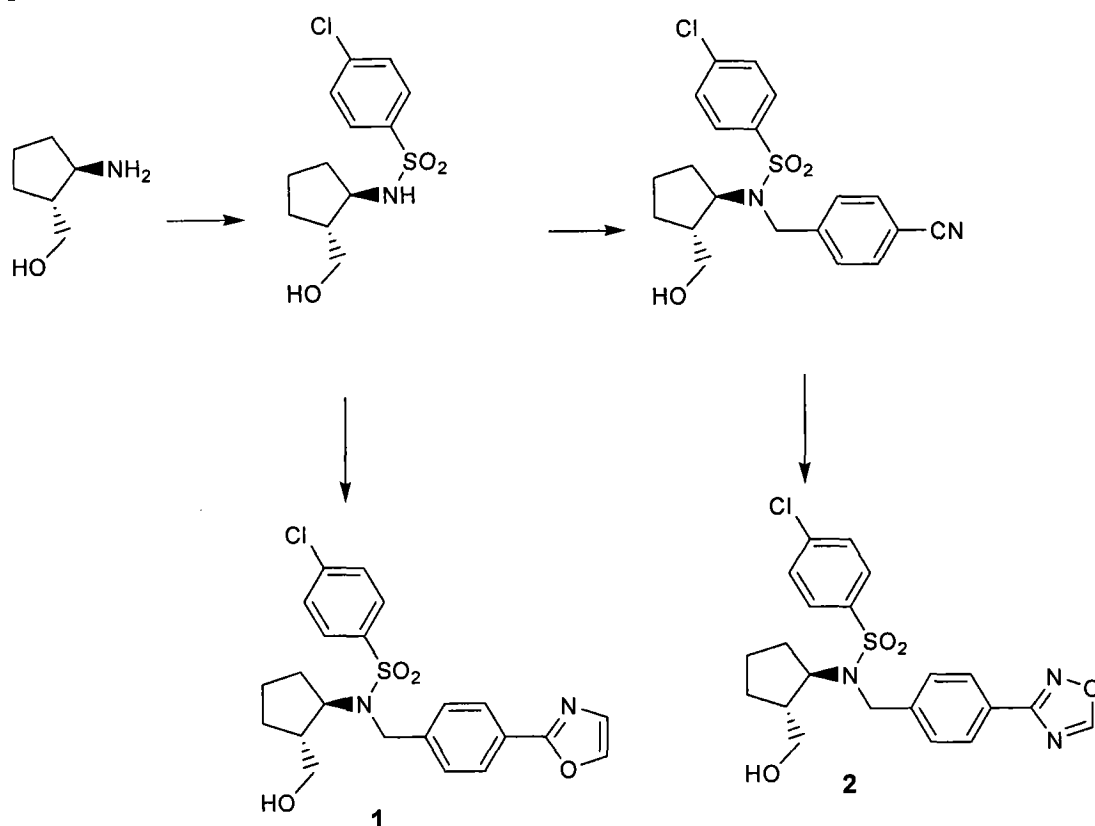
例包括阿尔茨海默病、大脑淀粉样血管病、系统性淀粉样变性、具有荷兰型淀粉样变性的遗传性脑出血、多发脑梗死性痴呆症、轻微认知功能损害和唐氏综合征。这样的病症的另一个实例,其中 β -淀粉样肽产生的抑制可为有益的,是在创伤性脑损伤的治疗中。本发明化合物可有效抑制 A β 肽和 / 或淀粉样蛋白沉积于脑中的聚集,并因此可用于治疗头部创伤、创伤性脑损伤、拳击痴呆症和 / 或与 β -淀粉样肽相关的其它病症。

[0088] 通用反应流程

[0089] 在以下的反应流程中描述可用于合成本发明化合物的通用程序。本领域的那些专业技术人员将认识到其它的反应流程或以下流程的变体,可被用于制备本发明化合物。适用于制备本发明化合物的起始原料易于商购获得或可由本领域技术人员合成。本发明包括依据以下提出的反应流程制备本发明化合物的方法。

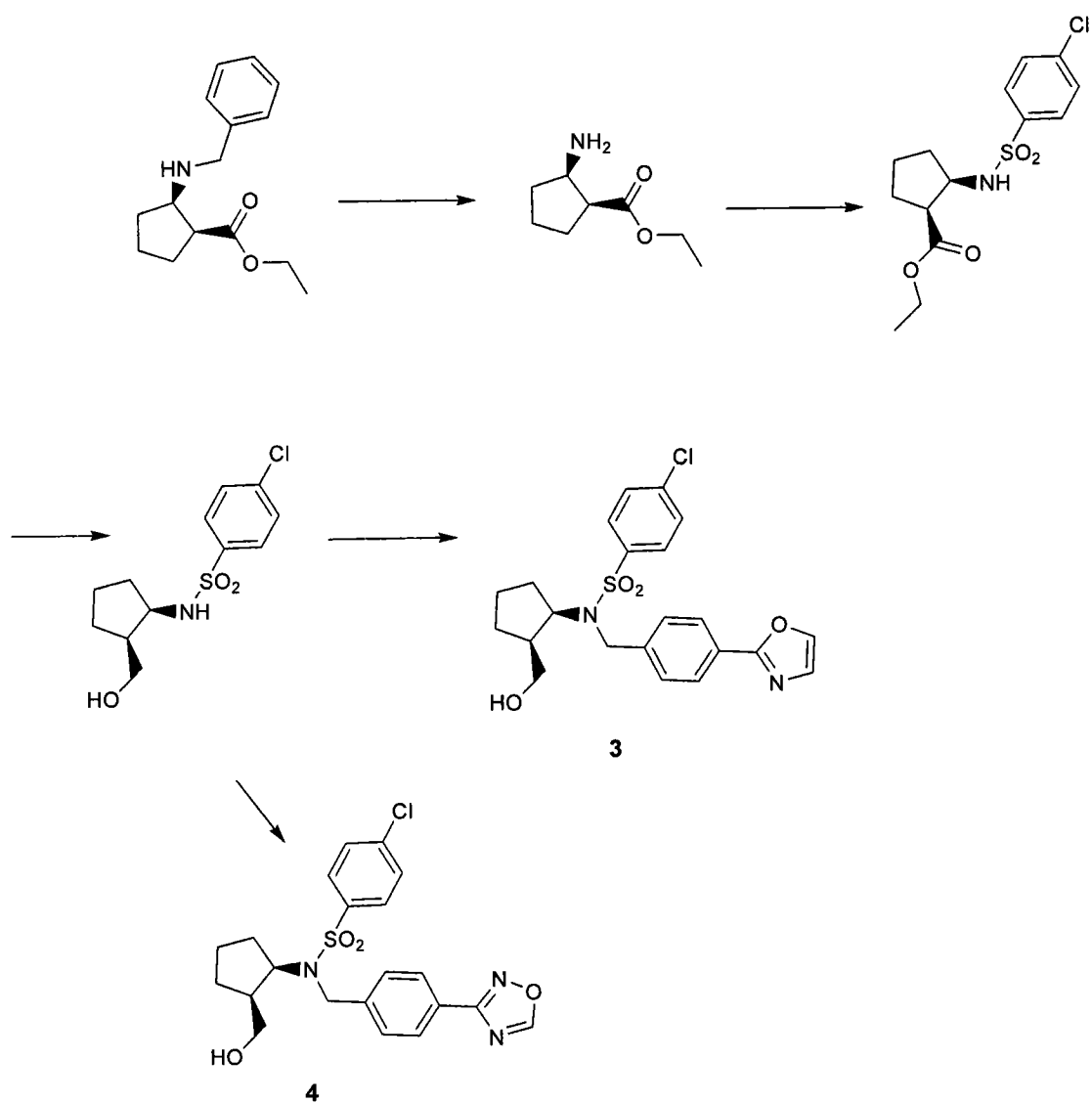
[0090] 流程 1

[0091]



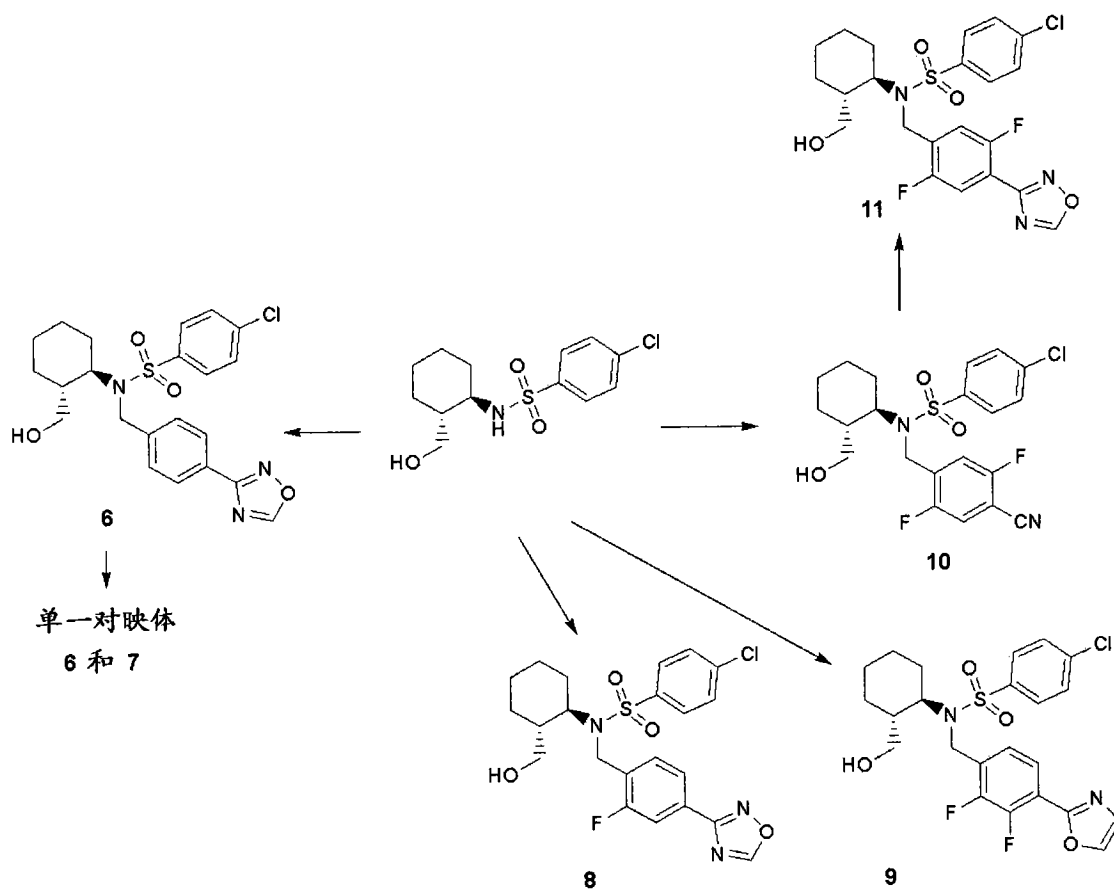
[0092] 流程 2

[0093]



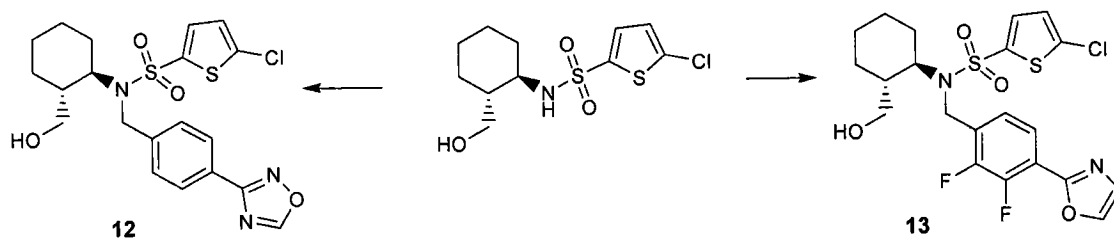
[0094] 流程 3

[0095]



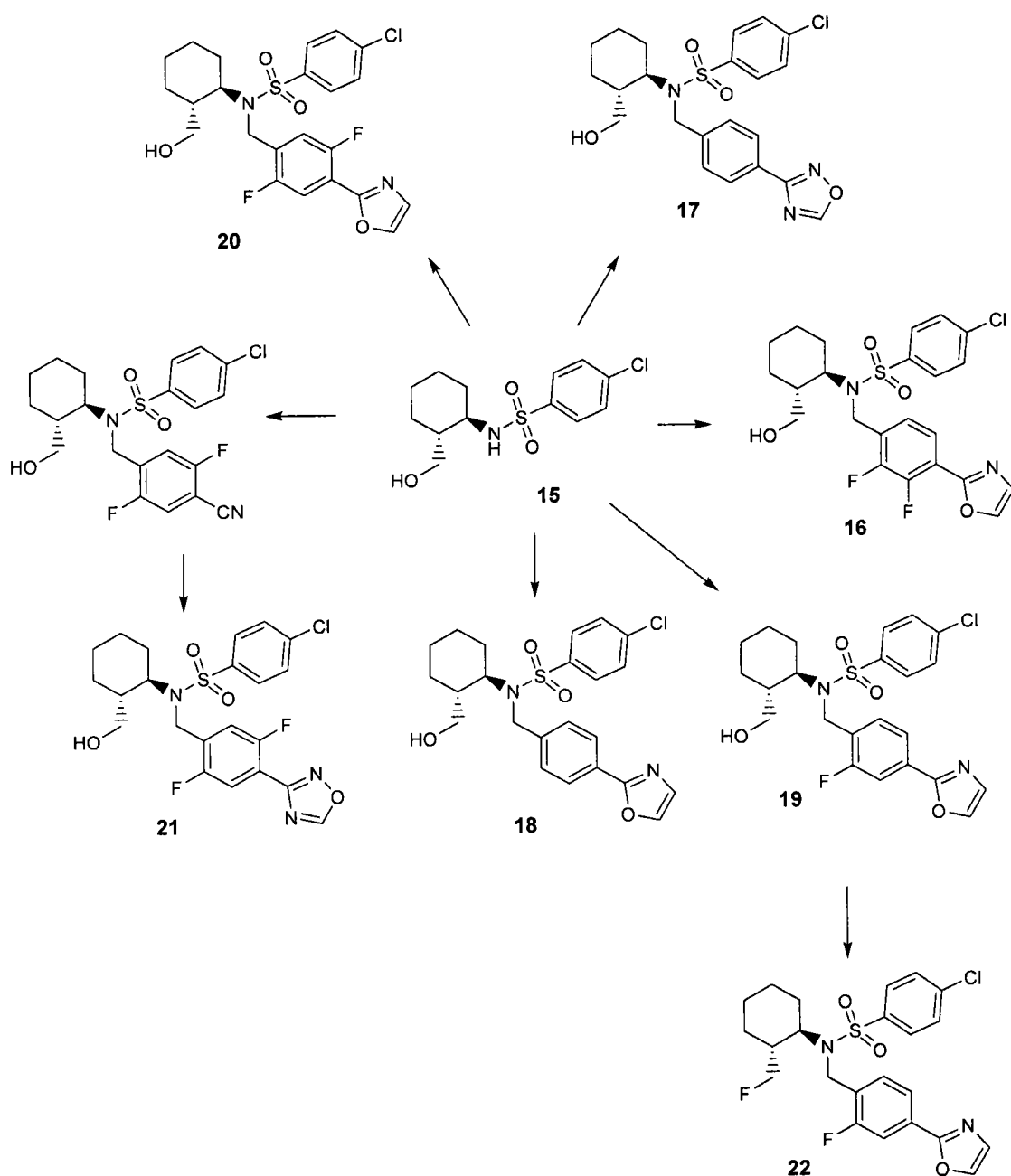
[0096] 流程 4

[0097]



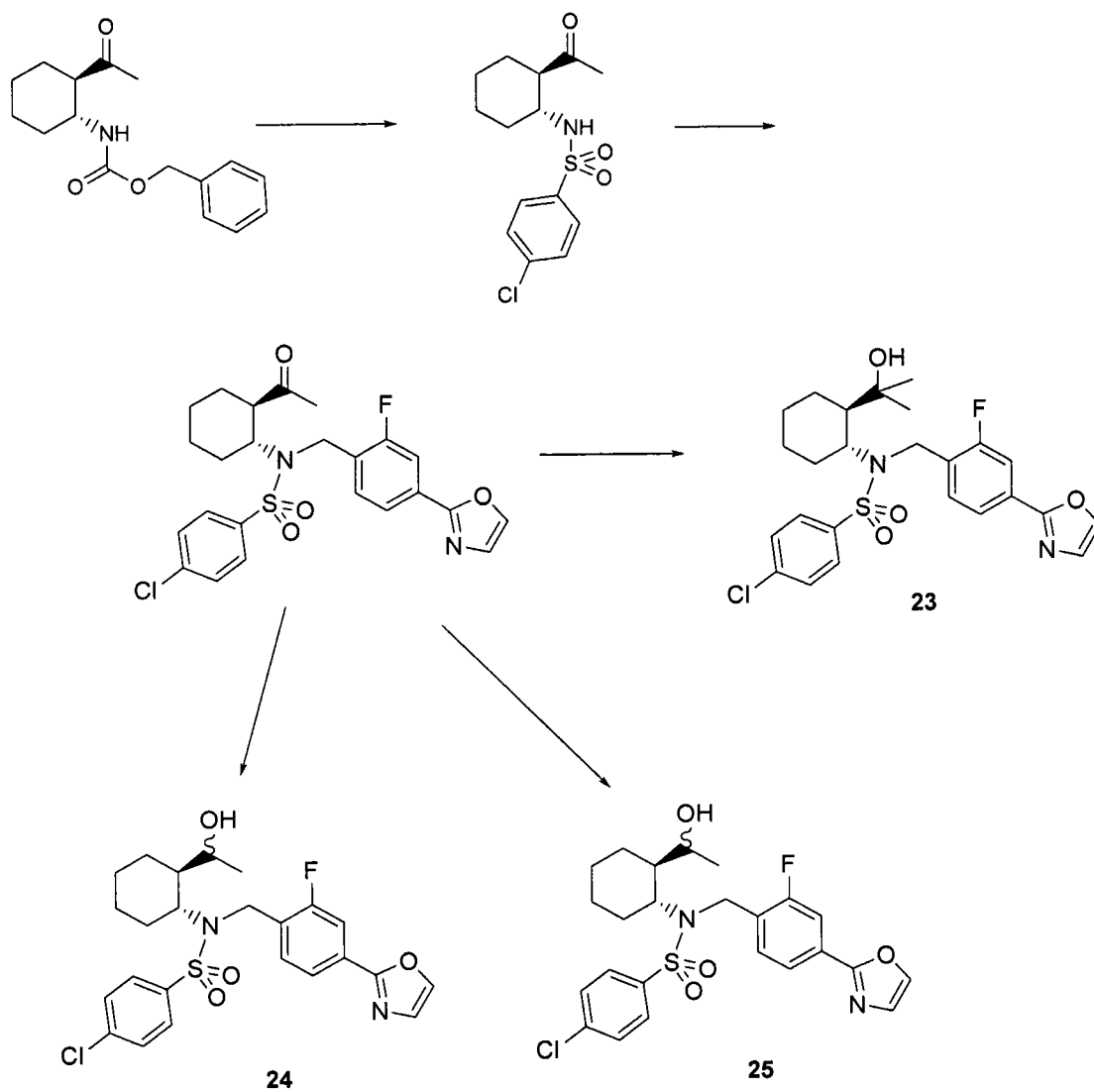
[0098] 流程 5

[0099]



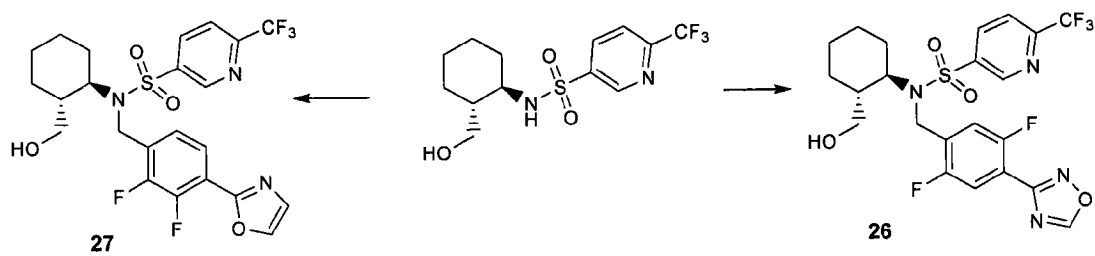
[0100] 流程 6

[0101]



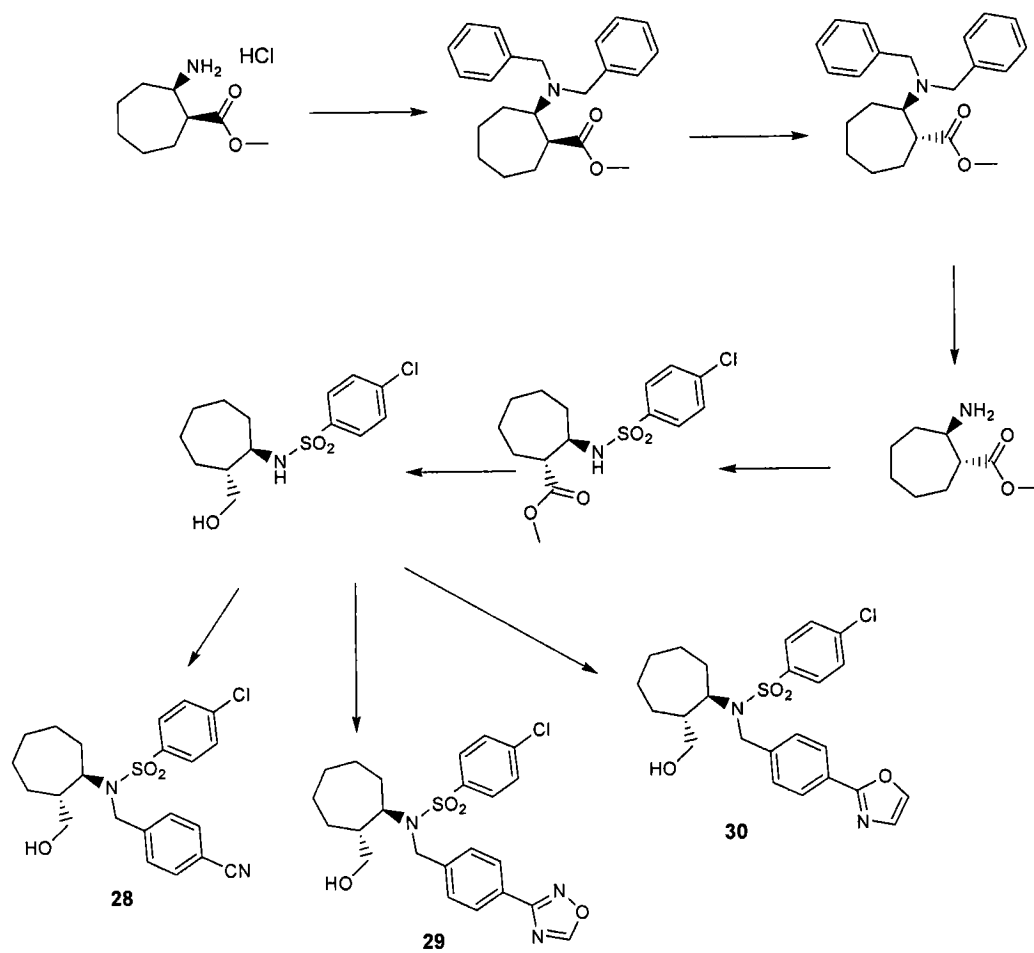
[0102] 流程 7

[0103]



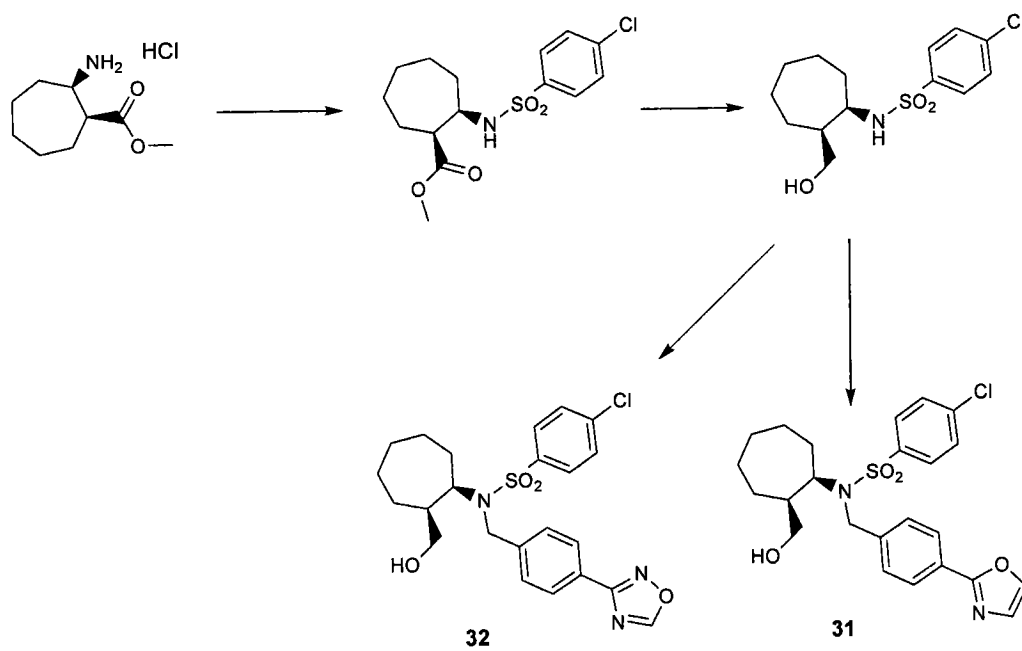
[0104] 流程 8

[0105]



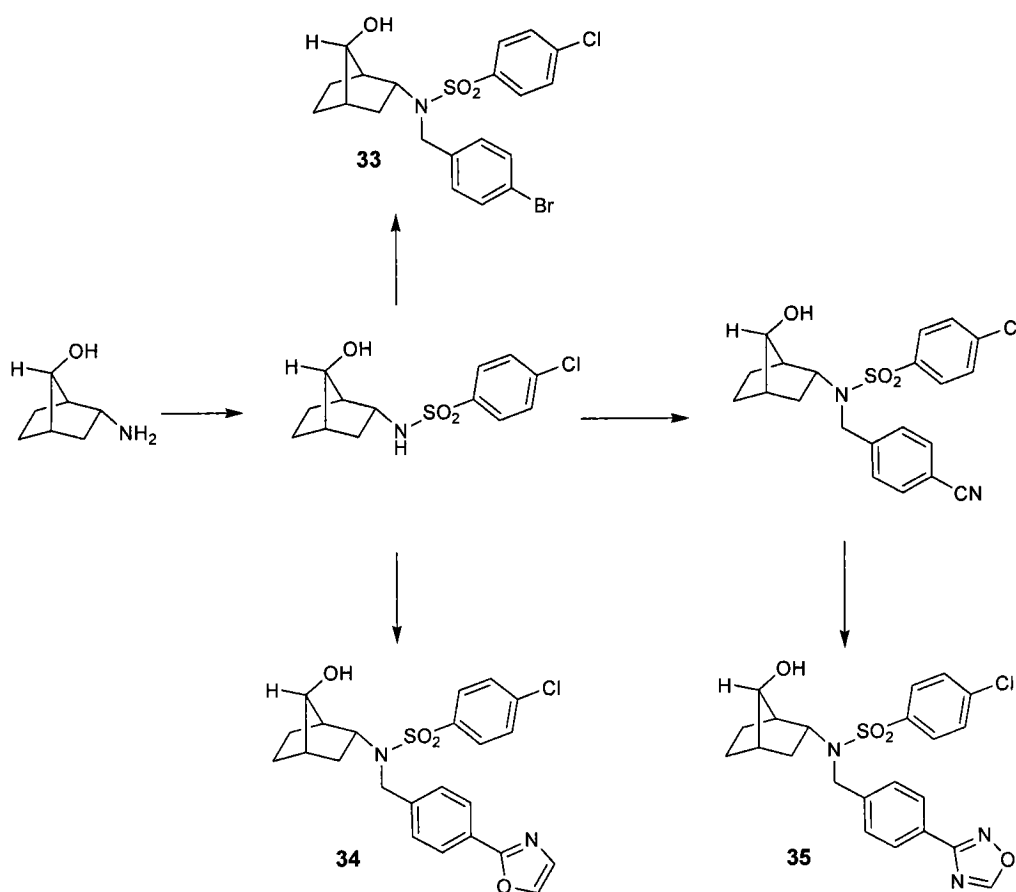
[0106] 流程 9

[0107]



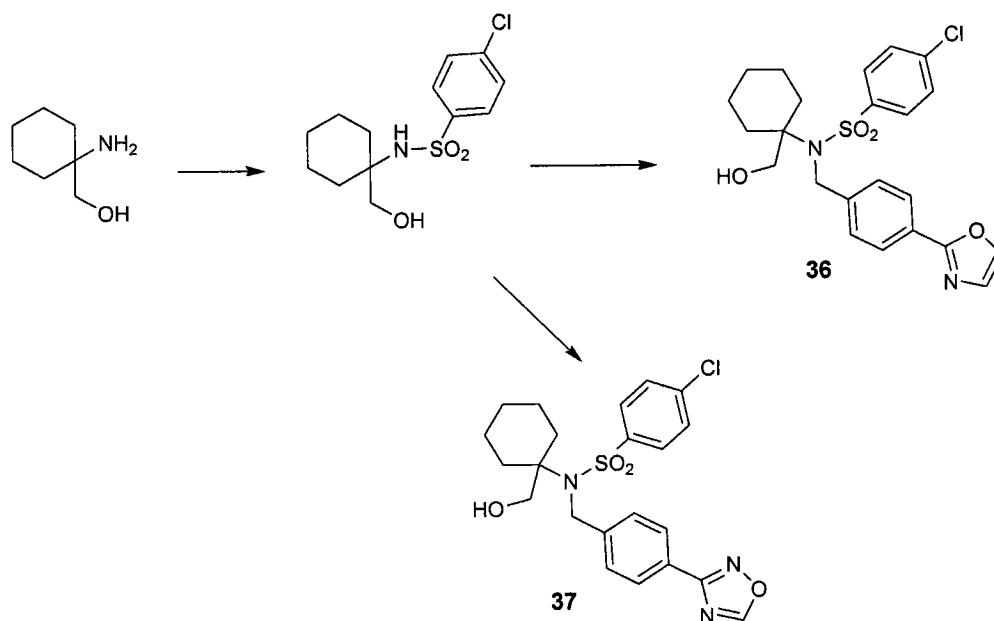
[0108] 流程 10

[0109]



[0110] 流程 11

[0111]



[0112] 典型地,对于在疗法中的应用,给予在药用组合物中的作为活性成分的有效治疗量的本发明化合物。因此,本发明还提供药用组合物,其包含有效治疗量的本发明化合物或其药学上可接受的盐和一个或多个药学上可接受的载体。

[0113] 依据本发明的另一个方面,也提供制备药用组合物的方法,该方法包括使本发明化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种药学上可接受的载体混合。

[0114] 可使药用组合物适于以任何适当的途径给药,例如通过口服(包括口颊或舌下含服)、直肠、经鼻、局部(包括口颊、舌下或透皮)、阴道或胃肠外(包括皮下、皮内、肌肉、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内、静脉或皮内注射或输注)途径给药。可通过药学领域已知的任何方法,例如通过使活性成分与载体结合,制备这样的组合物。

[0115] 适于口服给药的药用组合物可呈现为离散的单位,诸如胶囊剂或片剂;散剂或颗粒剂;在水性或非-水性液体中的溶液剂或混悬剂;可食用的泡沫剂或 whips;或水包油型液体乳剂或油包水型乳剂。

[0116] 例如,对于以片剂或胶囊剂形式的口服给药,可将活性药物组分与口服的无毒性药学上可接受的惰性载体,诸如乙醇、甘油、水等组合。通过将化合物粉碎至适宜的细微大小并与类似粉碎的药用载体,诸如可食用的糖,例如淀粉或甘露醇混合,制备散剂。也可存在矫味剂、防腐剂、分散剂和着色剂。

[0117] 通过如上描述的制备粉末混合物并填充成形的明胶囊壳,制备胶囊剂。在填充操作前,可将助流剂和滑润剂,诸如胶态二氧化硅、滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体聚乙二醇加至粉末混合物中。也可加入崩解剂或增溶剂,诸如琼脂、碳酸钙或碳酸钠,以改善在摄入胶囊剂时药物的可利用度。

[0118] 此外,在想要或必须时,也可将适宜的粘合剂、滑润剂、崩解剂和着色剂掺进混合物中。适宜的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖诸如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成树脂诸如阿拉伯树胶、黄蓍胶或藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇等。在这些剂型中使用的滑润剂包括油酸钠、氯化钠等。崩解剂包括,但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。例如,通过制备粉末混合物,制粒或预压(slugging),加入滑润剂和崩解剂并压制成片块,来配制片剂。通过将适当粉碎的化合物与如上描述的稀释剂或基质混合,和任选与粘合剂,诸如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶(gelating)或聚乙烯吡咯烷酮、溶液延缓剂(retardant),诸如石蜡、再吸收促进剂,诸如季盐和/或和吸收剂,诸如膨润土、高岭土或磷酸氢钙混合,制备粉末混合物。可通过用粘合剂,诸如糖浆、淀粉糊、阿卡迪亚粘胶质(acadia mucilage)或纤维素或聚合材料溶液润湿并施压使其通过筛网,将粉末混合物制粒。作为制粒的备选方案,可将粉末混合物通过压片机,结果将不完美地形成的毛坯块(slugs)切断成颗粒。可通过加入硬脂酸、硬脂酸盐,滑石粉或矿物油,使颗粒润滑以防止粘在片剂成形冲模上。然后,将滑润的混合物压制成片剂。也可将本发明化合物与自由流动的惰性载体组合并直接压制成片剂而无需经过制粒或预压步骤。可提供由虫漆密封涂层、糖衣或聚合材料和蜡的抛光包衣料组成的透明或不透明的保护性包衣料。可在这些包衣料中加入染料以区分不同的单位剂量。

[0119] 可制备剂量单位形式的口服流体,诸如溶液剂、糖浆剂和酏剂,这样给定的量含预定量的所述化合物。可通过使化合物溶解于适当的经矫味的水性溶液中制备糖浆剂,而通过使用无毒性溶媒制备酏剂。也可加入增溶剂和乳化剂,诸如乙氧基化的异硬脂醇和山梨醇聚氧乙烯醚、防腐剂、香味添加剂,诸如薄荷油或天然甜味剂,或糖精或其它人造甜味剂等。

[0120] 在适当时,可将用于口服给药的剂量单位组合物制成微胶囊剂。也可,例如通过包衣或将微粒材料包埋在聚合物、蜡等中,制备制剂以延长或持续释放药物。

[0121] 关于制备药用组合物的更多细节为本领域技术人员已知,参见,例如,

Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, 第 17 版 (1985)。

[0122] 本发明的药用组合物可呈现为每单位剂量含预定量的活性成分的单位剂量形式。一般地, 剂量水平可在每天每千克体重约 0.01 和约 250 毫克 (“mg/kg”) 之间, 优选在每天每千克体重约 0.05 和约 100mg/kg 之间的本发明化合物。典型地, 将每天从约 1 至约 5 次, 或者作为持续输注给予本发明的药用组合物。可将这样的给药用作慢性或急性疗法。可与载体材料组合产生单一剂型的活性成分的量, 将依据被治疗的病症、病症的严重程度、给药次数、给药途径、所用的化合物的排泄速率、治疗持续时间和患者的年龄、性别、体重和状况不同而异。优选的单位剂量制剂是那些含如以上叙述的活性成分的每天剂量或亚剂量或其适当的部分的制剂。治疗可始于基本上小于化合物的最佳剂量的小剂量。其后, 按小增量使剂量增加直至达到循环中的最佳效应。总的来说, 最需要以将通常提供有效结果而不引起任何有害的或不利的副作用的浓度水平给予所述化合物。至于采用的具体剂量 (以及每天给药次数) 的决定, 纳入临床医生的判断范围内, 且可通过针对本发明的具体情况剂量的调整而不同, 以产生所需的治疗效应。

[0123] 作为实例, 对于罹患或可能罹患与 A β 肽产生相关的病症的患者而言, 本发明化合物的剂量, 当经胃肠外给药时, 一般每日剂量将从约 0.01mg/kg 至约 10mg/kg, 且常常是从约 0.1 至 2mg/kg。对于口服给药, 剂量范围可从约 0.01 至约 20mg/kg 体重, 且常常是从 0.1 至 10mg/kg 体重。典型地, 将以等剂量每天一至四次给予活性成分。然而, 通常给予小剂量, 而该剂量被逐渐增加, 直至确定患者在治疗下的最佳剂量。依据临床实践规范, 优选以将产生有效抗淀粉样肽作用而不引起任何有害的或不利的副作用的浓度水平给予本化合物。然而, 应该理解的是, 实际给予的化合物的量将由临床医生根据相关情形决定。

[0124] 当本发明的组合物包含本发明的化合物和一个或多个额外的治疗剂或预防剂的组合时, 所述化合物和额外的药剂两者通常均以它们在单一疗法方案中正常给予剂量的剂量水平的约 10 至 150%, 而更优选约 10 和 80% 存在。

[0125] 因此, 除了本发明化合物之外, 本发明的药用组合物包括那些也含一种或多种其它活性成分。可或者分别给予或者在同一的药用组合物中给予, 以治疗疾病或病症 (如阿尔茨海默病) 的与本发明化合物组合的其它活性成分的实例包括, 但不限于: 胆碱脂酶抑制剂类药物, 例如多奈哌齐 (ARICEPT®)、利伐斯的明 (EXELON®)、加兰他敏 (REMINYL®, 现在是 RAZADYNE®); 为 NMDA 拮抗剂的其它药物, 诸如美金刚 (NAMENDA®) 和 PDE4 抑制剂, 诸如西洛司特 (ARIFLO®); NSAIDs 类, 诸如 R- 氟比洛芬 (FLURIZAN®); 降胆固醇的他汀类药物, 诸如普伐他汀、辛伐他汀和阿托伐他汀; 抗 - 淀粉样蛋白和抗 - A β 免疫疗法; 抑制 A β 的聚集的化合物, 诸如鲨肌醇 (scylloinositol) 和氯碘羟喹; 抑制或改善 A β 产生或加工过程的其它化合物, 诸如 γ - 分泌酶抑制剂、 β - 分泌酶抑制剂、 γ - 分泌酶调节剂、A β 调节剂和 GSK-3 抑制剂; 调节 A β 周转 (turnover) 的化合物, 诸如 PAI-1 抑制剂; 调节 τ 磷酸化的化合物, 诸如 GSK-3 和 CDK-5 抑制剂; PPAR γ 激动剂, 诸如罗格列酮; 调节 τ 或磷 - τ 周转或低聚化的化合物, 诸如 HSP90 抑制剂、HDAC 抑制剂和抗 - τ 免疫疗法; 和稳定或结合至微管的化合物, 诸如紫杉醇衍生物和大环内酯类 (epothilone) 衍生物; 和调节线粒体功能的化合物, 诸如 Dimebon。

[0126] 本发明的化合物可与已知的抗 - 癌剂或治疗剂一起应用。这样的药物和治疗

剂包括细胞毒 / 抑制细胞生长的药物、雄激素受体调节剂、雌激素受体调节剂、类维生素 A 受体调节剂、异戊二烯基 - 蛋白转移酶抑制剂、血管发生抑制剂、干扰细胞周期检核点 (checkpoints) 的药物和放射疗法。另外,本发明化合物可用于免疫障碍,诸如狼疮的治疗。

[0127] 以上的治疗剂,当与本发明化合物联合使用时,可以按例如在临床医师案头参考书 (Physicians' Desk Reference) (PDR) 中指出的那些量使用,在那里是可适用的,或者,否则由本领域普通技术人员确定。

[0128] 以下实施例以阐述的方式给出,而并不解释为对本发明的限制。

实施例

[0129] 在以下的实施例中,给出的所有温度以摄氏度计。在 Bruker Avance 300、Bruker Avance 400 或 Bruker Avance 500 光谱仪上记录质子磁共振 (^1H NMR) 谱。所有谱在指定的溶剂中测定和以从内标四甲基硅烷 (TMS) 的低磁场的 δ 单位报告化学位移和以赫兹 (Hz) 报告内质子 (interproton) 耦合常数。质子的裂分形式 (Splitting patterns) 指定如下: s, 单峰; d, 双峰; t, 三重峰; q, 四重峰; m, 多重峰; br, 宽峰; dd, 双重双峰; ddd, 双重偶双峰 (doublet a doublet of doublet); br d, 宽双峰; dt, 双重三峰; br s, 宽单峰; dq, 双重四峰。在指定的溶剂中、在 Rudolph Scientific Autopol IV 旋光计上测定旋光性 $[\alpha]_D$; 以 mg/mL 给出浓度。在 Finnegan SSQ7000 上测定低分辨率质谱 (MS) 和表观分子量 (MH^+) 或 (M-H^+)。在 Finnegan MAT900 上测定高分辨率质谱。在与 Water Micromass ZQ 偶联的 Shimadzu LC 上实施液相色谱 (LC) / 质谱检测。

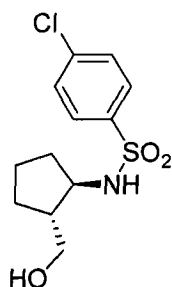
[0130] 使用以下缩写: DMSO (二甲亚砜); TFA (三氟乙酸); DAST [(二乙氨基三氟化硫)]; HPLC (高压液相色谱); HCl (盐酸); LDA (二异丙基氨基化锂); MgSO_4 (硫酸镁); BOC (二碳酸叔丁酯); R. T. (保留时间); rt (室温); aq. (含水的)。

[0131] 除非另有说明,采用 (A) Phenomenex-Luna 4.6X50mm S10 反相柱,用流速 4mL/min 的 0.1% TFA 的甲醇 / 水梯度液 [2min 内 0-100%, 3min 运行时间], (B) Phenomenex-Luna 4.6X50mm S10 反相柱,用流速 4mL/min 的 0.1% TFA 的甲醇 / 水梯度液 [3min 内 0-100%, 4min 运行时间] 或 (C) Phenomenex-Luna 3.0X 50mm S10 反相柱,用流速 4mL/min 的 0.1% TFA 的甲醇 / 水梯度液 [3min 内 0-100%, 4min 运行时间], 两者均用 uv 检测器于 220nm 下,在 Shimadzu 仪器上进行 LC/MS 分析。除非另有说明,在 Zorbax SB-C18 4.6X75mm 柱上,使用流速 2.5mL/min 的 0.2% H_3PO_4 的甲醇 / H_2O 梯度液 [30min 内 0-100%, 30min 运行时间,用 uv 检测器于 220nm 下,采用分析型 HPLC 进行分析。用流速 30mL/min 和用 0.1% TFA 的甲醇 / 水梯度液于 6min 内 0-100%, 10min 运行时间和用 uv 检测器于 220nm 下,在 Phenomenex-Luna 30x 100mm S10 反相柱上实施制备型 HPLC。除非另有说明,在 Chiralcel OJ 4.6X 250mm, 10 μ 柱上,用流速 2mL/min 和用 12% 乙醇 / 庚烷,于 35°C 实施手性 LC 分析。

[0132] 反应流程 1 的例证

[0133] 实施例 1

[0134]

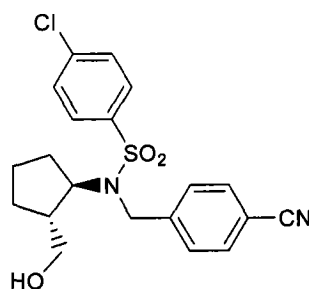


[0135] 4-氯-N-(反式-2-羟甲基环戊基)苯磺酰胺

[0136] 向于25mL四氢呋喃中的反式-2-氨基环戊基甲醇(依据LaPlae等, J. Org. Chem., 66:5629-5632(2001)制备)(1.05g, 7.5mmol)和三乙胺(1.25mL, 9.0mmol)溶液中, 加入4-氯苯磺酰氯(1.90g, 9.0mmol)。反应于室温下搅拌2h, 然后稀释至100mL乙酸乙酯中和并用盐水(50mL)提取。浓缩有机层和经于40g硅胶柱上的快速色谱法纯化, 采用经30min, 20至80%乙酸乙酯的正己烷的梯度液, 得到4-氯-N-(反式-2-羟甲基环戊基)苯磺酰胺(1.61g, 74%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.77-7.85(2H, m), 7.42-7.52(2H, m), 5.10(1H, d, J = 6.29Hz), 3.70(1H, ddd, J = 10.64, 5.22, 5.04Hz), 3.41-3.53(1H, m), 3.21-3.33(1H, m), 1.70-1.98(4H, m), 1.44-1.68(3H, m), 1.31-1.44(1H, m)。LC/MS R. T. = 2.33min; [M+H]⁺ = 290.06。

[0137] 实施例2

[0138]

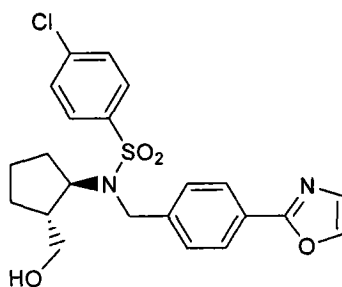


[0139] 4-氯-N-(4-氰基苄基)-N-(反式-2-(羟甲基)环戊基)苯磺酰胺

[0140] 将于2mL二甲基甲酰胺中的4-氯-N-(反式-2-羟甲基环戊基)苯磺酰胺(290mg, 1.0mmol)、碳酸铯(652mg, 2.0mmol)和α-溴-对-苄基腈(253mg, 1.2mmol)的混合物搅拌2h。将反应稀释至50mL乙酸乙酯中和并用盐水提取。浓缩有机层和经于40g硅胶柱上的快速色谱法纯化, 采用经25min的20至70%乙酸乙酯的正己烷的梯度液, 得到4-氯-N-(4-氰基苄基)-N-(反式-2-(羟甲基)环戊基)苯磺酰胺(327mg, 81%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.71(2H, d, J = 8.56Hz), 7.57-7.63(2H, m), 7.49(3H, dd, J = 10.83, 8.31Hz), 4.64(1H, d, J = 16.62Hz), 4.16(1H, d, J = 16.62Hz), 3.99-4.12(1H, m), 3.37-3.62(2H, m), 1.99(1H, t, J = 6.17Hz), 1.32-1.71(7H, m)。LC/MS R. T. = 2.77min; [M+H]⁺ = 404.12。HRMS [M+H]⁺ 计算值 405.1040, 实测值 405.1054。

[0141] 实施例3

[0142]



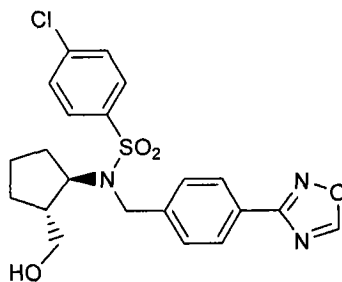
[0143] 4-氯-N-(反式-2-(羟甲基)环戊基)-N-(4-(噁唑-2-基)苄基)苯磺酰胺

[0144] 化合物 1

[0145] 依据对 4-氯-N-(4-氰基苄基)-N-(反式-2-(羟甲基)环戊基)苯磺酰胺(实施例 2)所描述的方法,从 4-氯-N-(反式-2-羟甲基环戊基)苯磺酰胺(145mg, 0.5mmol)、碳酸铯(326mg, 1.0mmol)和 2-(4-(溴代甲基)苯基)噁唑(143mg, 0.6mmol)合成标题化合物,得到 4-氯-N-(反式-2-(羟甲基)环戊基)-N-(4-(噁唑-2-基)苄基)苯磺酰胺(178mg, 80%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.99(2H, d, J = 8.31Hz), 7.66-7.78(3H, m), 7.43-7.50(4H, m), 7.22(1H, s), 4.70(1H, d, J = 16.12Hz), 4.15(1H, d, J = 16.12Hz), 3.97-4.08(1H, m), 3.57(1H, dd, J = 11.58, 4.28Hz), 3.42(1H, dd, J = 11.46, 3.65Hz), 1.34-1.71(8H, m)。LC/MS R. T. = 2.14min; [M+H]⁺ = 447.12。HRMS[M+H]⁺ 计算值 447.1145, 实测值 447.1139。

[0146] 实施例 4

[0147]



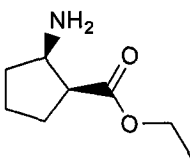
[0148] N-(4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)-4-氯-N-(反式-2-(羟甲基)环戊基)苯磺酰胺化合物 2

[0149] 将 4-氯-N-(4-氰基苄基)-N-(反式-2-(羟甲基)环戊基)苯磺酰胺(211mg, 0.521mmol)和 50%羟胺水溶液(250μL)的溶液于乙醇(7mL)中回流过夜。通过旋转蒸发和与苯的共蒸发,使反应物浓缩至干。然后在氮气氛下,使干燥的酰胺肟(amideoxime)中间体在原甲酸三乙酯(8mL)中回流 5h。在冷却至室温后,加入醚合三氟化硼(大约 250μL)和搅拌反应过夜。使反应物在乙酸乙酯(25mL)和盐水(25mL)之间分配。浓缩有机层和经于 40g 硅胶柱上的快速色谱法纯化,采用经 50min 的 10 至 60%乙酸乙酯的正己烷的梯度液,得到 N-(4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)-4-氯-N-(反式-2-(羟甲基)环戊基)苯磺酰胺(118mg, 51%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.75(1H, s), 8.03(2H, d), 7.70(2H, d, J = 8.56Hz), 7.48(2H, d, J = 8.31Hz), 7.43(2H, d, J = 8.56Hz), 4.67(1H, d, J = 16.37Hz), 4.106(1H, d, J = 16.37Hz), 3.93-4.06(1H, m), 3.33-3.61(2H, m), 1.28-1.75(8H, m)。LC/MS R. T. = 2.90min; [M+H]⁺ = 448.16。HRMS[M+H]⁺ 计算值 448.1098, 实测值 448.1087。

[0150] 反应流程 2 的例证

[0151] 实施例 5

[0152]

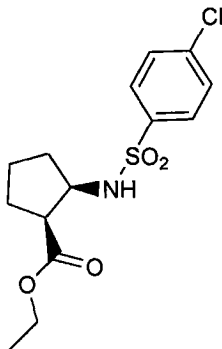


[0153] 顺式-2-氨基环戊基甲酸乙酯

[0154] 在 20mL 乙醇中, 45psi 下, 将依据 Bartoli, G. 等, J. Org. Chem., 59 :5328-5335 制备的顺式-2-(苄基氨基)环戊基甲酸乙酯 (2.99g, 12.1mmol) 的溶液与 500mg 10% 披钨炭一起氢化 22h。反应物经 45 μ 滤器过滤和浓缩, 得到顺式-2-氨基环戊基甲酸乙酯 (1.75g, 92%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 4.14 (2H, q, $J = 7.13\text{Hz}$), 3.53-3.62 (1H, m), 2.75 (1H, td, $J = 8.37, 6.67\text{Hz}$), 1.93-2.11 (1H, m), 1.77-1.92 (3H, m), 1.43-1.62 (2H, m), 1.35 (2H, s), 1.25 (3H, t, $J = 7.18\text{Hz}$)。MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 158.24$ 。

[0155] 实施例 6

[0156]

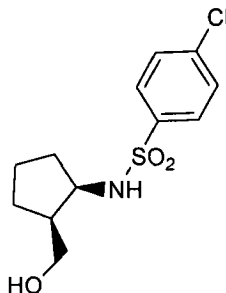


[0157] 顺式-2-(4-氯代苯磺酰氨基)环戊基甲酸乙酯

[0158] 向于 50mL 四氢呋喃中的顺式-2-氨基环戊基甲酸乙酯 (1.57g, 10mmol) 溶液中, 加入 4-氯苯磺酰氯 (3.17g, 15mmol) 和三乙胺 (2.1mL, 15mmol)。室温下搅拌反应物 4h, 然后稀释至 100mL 乙醚中和并用 100mL 水洗涤。浓缩有机层和经于 120g 硅胶柱上的快速色谱法纯化, 用经 20min 的 10 至 40% 乙酸乙酯的正己烷的梯度液, 得到顺式-2-(4-氯代苯磺酰氨基)环戊基甲酸乙酯 (3.05g, 92%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.76-7.80 (2H, m), 7.43-7.47 (2H, m), 5.57 (1H, d, $J = 8.56\text{Hz}$), 3.91-4.10 (2H, m), 3.70-3.81 (1H, m), 2.74 (1H, dt, $J = 8.31, 6.55\text{Hz}$), 1.64-1.98 (5H, m), 1.44-1.58 (1H, m), 1.18 (3H, t, $J = 7.05\text{Hz}$)。LC/MS R. T. = 2.00min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 332.07$; $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 354.04$ 。

[0159] 实施例 7

[0160]

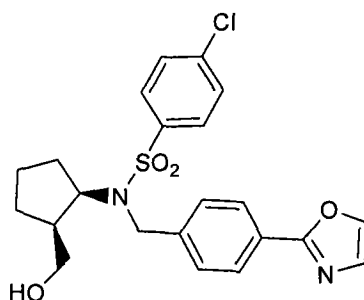


[0161] 4-氯-N-(顺式-2-(羟甲基)环戊基)苯磺酰胺

[0162] 于氮气氛、0℃下,将1.0M氢化铝锂的四氢呋喃(9.36mL,9.36mmol)溶液逐滴加入于40mL无水四氢呋喃的顺式-2-(4-氯代苯磺酰氨基)环戊基甲酸乙酯(2.07g,6.24mmol)溶液中。然后于室温搅拌反应1h,然后通过缓慢加入100mL乙酸乙酯猝灭。使反应物在600mL乙酸乙酯和300mL饱和氯化铵之间分配。有机层经硫酸钠干燥并浓缩,得到4-氯-N-(顺式-2-(羟甲基)环戊基)苯磺酰胺(1.81g,100%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.77-7.85(2H, m), 7.45-7.50(2H, m), 5.38(1H, d, J = 7.05Hz), 3.61-3.78(3H, m), 2.04-2.15(1H, m), 1.27-1.80(7H, m)。LC/MS R. T. = 2.46min; [M+H]⁺ = 290.10。

[0163] 实施例8

[0164]

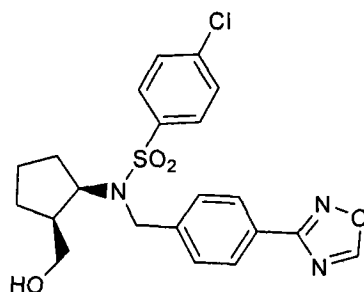


[0165] 4-氯-N-(顺式-2-(羟甲基)环戊基)-N-(4-(噁唑-2-基)苄基)苯磺酰胺化合物3

[0166] 依据对4-氯-N-(4-氰基苄基)-N-(反式-2-(羟甲基)环戊基)苯磺酰胺(实施例2)所描述的方法,从4-氯-N-(顺式-2-(羟甲基)环戊基)苯磺酰胺(145mg,0.50mmol)、碳酸铯(326mg,1.0mmol)和2-(4-(溴代甲基)苯基)噁唑(143mg,0.60mmol)合成标题化合物,得到4-氯-N-(顺式-2-(羟甲基)环戊基)-N-(4-(噁唑-2-基)苄基)苯磺酰胺(117mg,52%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.94(2H, d, J = 8.31Hz), 7.63-7.69(3H, m), 7.33-7.44(4H, m), 7.19(1H, s), 4.62(1H, d, J = 16.62Hz), 4.34(1H, d, J = 16.87Hz), 4.19(1H, q, J = 7.47Hz), 3.52(1H, dd, J = 11.21, 6.92Hz), 3.33(1H, dd, J = 11.33, 5.54Hz), 2.37-2.63(1H, m), 2.09-2.25(1H, m), 1.38-1.74(5H, m), 1.15-1.30(1H, m)。LC/MS R. T. = 2.76min; [M+H]⁺ = 447.20。HRMS[M+H]⁺ 计算值447.1145,实测值447.1137。

[0167] 实施例9

[0168]



[0169] N-(4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)-4-氯-N-(顺式-2-(羟甲基)环戊基)苯磺酰胺化合物4

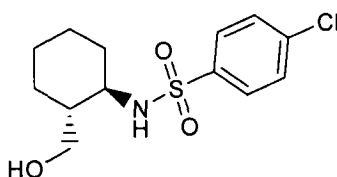
[0170] 依据对4-氯-N-(4-氰基苄基)-N-(反式-2-(羟甲基)环戊基)苯磺酰胺(实施例2)所描述的方法,从4-氯-N-(顺式-2-(羟甲基)环戊基)苯磺酰胺(145mg,0.50mmol)、

碳酸铯 (326mg, 1.0mmol) 和 3-(4-(溴代甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑 (143mg, 0.60mmol) 合成标题化合物, 得到 N-(4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)-4-氯-N-(顺式-2-(羟甲基)环戊基)苯磺酰胺 (30mg, 13%)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.74 (1H, s), 8.04 (2H, d, J = 8.31Hz), 7.68-7.73 (2H, m), 7.40-7.46 (4H, m), 4.66 (1H, d, J = 16.87Hz), 4.38 (1H, d, J = 16.87Hz), 4.23 (1H, q, J = 7.22Hz), 3.55 (1H, dd, J = 11.21, 7.18Hz), 3.38 (1H, dd, J = 11.33, 5.04Hz), 2.13-2.28 (1H, m), 1.49-1.83 (5H, m), 1.19-1.29 (1H, m)。LC/MS R. T. = 2.15min; [M+H]⁺ = 448.14。HRMS [M+H]⁺ 计算值 448.1098, 实测值 448.1108。

[0171] 反应流程 3 的例证

[0172] 实施例 10

[0173]

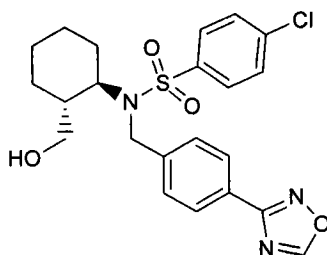


[0174] 4-氯-N-(反式-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺

[0175] 于 0℃, 向于 200mL 二氯甲烷中的反式-2-氨基环己基甲醇盐酸盐 (4.50g, 27.3mmol) 和三乙胺 (11mL, 81mmol) 的悬浮液中, 逐滴加入于 25mL 二氯甲烷中的 4-氯苯磺酰氯 (5.69g, 27.1mmol) 溶液。反应物于 0℃ 搅拌 1h, 然后用碳酸氢钠水溶液和水洗涤。浓缩有机层和经于 40g 硅胶柱上的快速色谱法纯化, 采用 0 至 100% 乙酸乙酯的正己烷的梯度液, 得到 4-氯-N-(反式-2-羟甲基环己基)苯磺酰胺 (6.5g, 78%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.82 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 5.21 (d, J = 7.81Hz, 1H), 3.76-3.95 (m, 1H), 3.37 (ddd, J = 11.14, 7.11, 3.40Hz, 1H), 2.87-3.10 (m, 1H), 2.34-2.55 (m, 1H), 1.47-1.70 (m, 4H), 1.19-1.40 (m, 2H), 0.94-1.19 (m, 3H)。LC/MS R. T. = 2.73min; [M+H]⁺ = 304。HRMS [M+H]⁺ 计算值 304.0774, 实测值 304.0768。

[0176] 实施例 11

[0177]



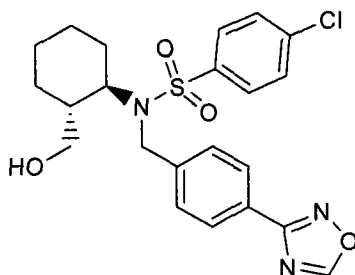
[0178] N-(4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)-4-氯-N-(反式-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺化合物 5

[0179] 将 4-氯-N-(反式-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺 (300mg, 1.0mmol)、碳酸铯 (390mg, 1.2mmol) 和 3-(4-(溴代甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑 (280mg, 1.2mmol) 的二甲基甲酰胺 (5mL) 的混合物搅拌 2h。浓缩反应物和经于 40g 硅胶柱上的快速色谱法纯化, 采用 0 至 80% 乙酸乙酯的正己烷的梯度液, 然后通过制备型 HPLC, 得到 N-(4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)-4-氯-N-(反式-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺 (70mg, 15%)。¹HNMR (400MHz, MeOD) δ ppm 9.23 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.30Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.81Hz,

2H), 7.54(d, J = 8.00Hz, 2H), 7.51(d, J = 8.60Hz, 2H), 4.55(d, J = 15.61Hz, 1H), 4.36(d, J = 15.86Hz, 1H), 3.52(br. s., 1H), 3.31-3.38(m, 1H), 3.14(dd, J = 11.08, 7.30Hz, 1H), 1.87(d, J = 12.34Hz, 1H), 1.53-1.75(m, 2H), 1.30-1.53(m, 3H), 0.98-1.22(m, 3H)。LC/MS R. T. = 2.72min; $[M+H]^+ = 462$ 。HRMS $[M+H]^+$ 计算值 462.1254, 实测值 462.1241。

[0180] 通过制备型手性 SFC(Chiralcel OJ-H 柱, 30X 250mm, 12% 乙醇, 60ml/min, 35℃, 100 巴) 分离 N-(4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)-4-氯-N-(反式-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺 (136mg), 得到两个反式对映体:

[0181]

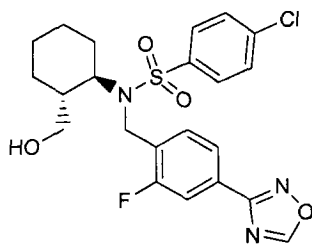


[0182] A 峰: 化合物 6 手性 LC: R. T. = 13.09min。

[0183] B 峰: 化合物 7 手性 LC: R. T. = 16.53min。

[0184] 实施例 12

[0185]

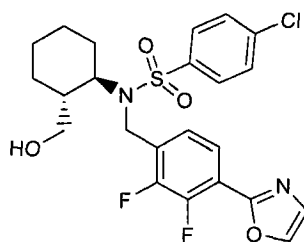


[0186] 4-氯-N-(2-氟-4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)-N-(反式-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺化合物 8

[0187] 依据对 N-(4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)-4-氯-N-(反式-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺 (实施例 11) 所描述的方法, 从 4-氯-N-(反式-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺 (200mg, 0.66mmol)、碳酸铯 (257mg, 0.79mmol) 和 3-(4-(溴代甲基)-3-氟代苄基)-1,2,4-噁二唑 (204mg, 0.79mmol) 合成标题化合物, 得到 4-氯-N-(2-氟-4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)-N-(反式-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺 (75mg, 24%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.77(s, 1H), 7.91(dd, J = 8.06, 1.51Hz, 1H), 7.81(t, J = 7.81Hz, 1H), 7.76(d, J = 10.20Hz, 1H), 7.74(d, J = 8.60Hz, 2H), 7.49(d, J = 8.60Hz, 2H), 4.61(d, J = 15.86Hz, 1H), 4.40(d, J = 15.61Hz, 1H), 3.54-3.73(m, 2H), 3.08(dd, J = 11.96, 1.64Hz, 1H), 2.64(br. s., 1H), 1.56-1.78(m, 3H), 1.49(ddd, J = 12.21, 9.44, 9.32Hz, 2H), 0.97-1.21(m, 4H)。分析型 HPLC R. T. = 23.76min。MS $[M+H]^+ = 480$; $[M+Na]^+ = 502$ 。HRMS $[M+H]^+$ 计算值 480.1160, 实测值 480.1157。

[0188] 实施例 13

[0189]

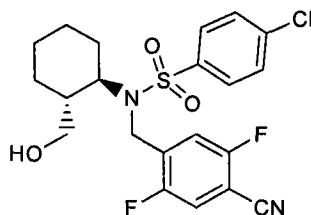


[0190] 4-氯-N-(2,3-二氟-4-(**噁唑**-2-基)苄基)-N-(反式-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺化合物 9

[0191] 依据对 N-(4-(1,2,4-**噁二唑**-3-基)苄基)-4-氯-N-(反式-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺 (实施例 11) 所描述的方法, 从 4-氯-N-(反式-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺 (200mg, 0.66mmol)、碳酸铯 (257mg, 0.79mmol) 和 2-(4-(溴代甲基)-2,3-二氟苯基)**噁唑** (217mg, 0.79mmol) 合成标题化合物, 得到 4-氯-N-(2,3-二氟-4-(**噁唑**-2-基)苄基)-N-(反式-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺 (130mg, 40%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.35 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.50Hz, 2H), 7.80 (d, J = 7.50Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.00Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.05Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.41-3.52 (m, 1H), 3.29-3.40 (m, 1H), 3.25 (dd, J = 10.45, 2.64Hz, 1H), 2.80 (t, J = 9.32Hz, 1H), 1.95 (br. s., 1H), 1.52-1.60 (m, 2H), 1.38 (br. s., 3H), 1.18 (br. s., 1H), 0.86-1.04 (m, 2H)。分析型 HPLC R. T. = 23.46min。MS [M+H]⁺ = 497; [M+Na]⁺ = 519。HRMS [M+H]⁺ 计算值 497.1113, 实测值 497.1093。

[0192] 实施例 14

[0193]

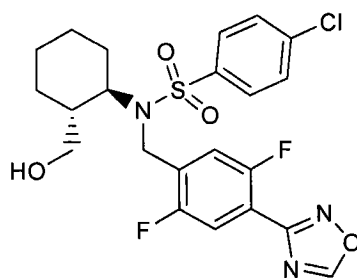


[0194] 4-氯-N-(4-氰基-2,5-二氟苄基)-N-(反式-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺化合物 10

[0195] 依据对 N-(4-(1,2,4-**噁二唑**-3-基)苄基)-4-氯-N-(反式-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺 (实施例 11) 所描述的方法, 从 4-氯-N-(反式-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺 (200mg, 0.66mmol)、碳酸铯 (257mg, 0.79mmol) 和 4-(溴代甲基)-2,5-二氟苄腈 (183mg, 0.79mmol) 合成标题化合物, 得到 4-氯-N-(4-氰基-2,5-二氟代苄基)-N-(反式-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺 (130mg, 43%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.74 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 8.81, 5.79Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 8.56, 5.04Hz, 1H), 4.48 (d, J = 13.00Hz, 1H), 4.39 (d, J = 14.00Hz, 1H), 3.64 (td, J = 11.58, 3.02Hz, 1H), 3.55 (ddd, J = 11.77, 4.72, 3.40Hz, 1H), 3.15 (ddd, J = 11.58, 9.19, 2.14Hz, 1H), 2.41 (t, J = 6.00Hz, 1H), 1.68 (d, J = 10.58Hz, 3H), 1.30-1.52 (m, 2H), 0.98-1.19 (m, 4H)。分析型 HPLC R. T. = 23.37min。MS [M+H]⁺ = 455; [M+Na]⁺ = 477。

[0196] 实施例 15

[0197]



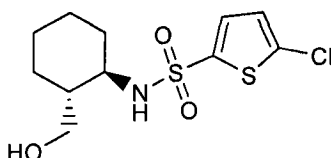
[0198] 4-氯-N-(2,5-二氟-4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)-N-(反式-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺化合物 11

[0199] 将 4-氯-N-(4-氰基-2,5-二氟苄基)-N-(反式-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺 (198mg, 0.44mmol)、羟胺盐酸盐 (153mg, 2.2mmol) 和三乙胺 (300uL, 2.2mmol) 的混合物于 5mL 乙醇中回流 3h。浓缩反应物和使残余物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液之间分配。有机层经硫酸镁干燥并浓缩。于室温下将使粗的中间体在加两滴醚合三氟化硼的 3mL 原甲酸三乙酯中搅拌过夜。反应物经通过制备型 HPLC、随后经硅胶快速色谱法纯化, 用 0 至 60% 乙酸乙酯的正己烷洗脱, 得到 4-氯-N-(2,5-二氟-4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)-N-(反式-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺 (100mg, 46%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.81 (s, 1H), 7.69-7.82 (m, 3H), 7.58 (dd, J = 10.20, 5.92Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.56Hz, 2H), 4.49-4.58 (m, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 3.62-3.73 (m, 2H), 3.08-3.19 (m, 1H), 2.54 (br. s., 1H), 1.60-1.76 (m, 3H), 1.38-1.49 (m, 2H), 0.99-1.24 (m, 4H)。分析型 HPLC R.T. = 22.87min。MS [M+H]⁺ = 498; [M+Na]⁺ = 520。HRMS [M+H]⁺ 计算值 498.1066, 实测值 498.1063。

[0200] 反应流程 4 的例证

[0201] 实施例 16

[0202]

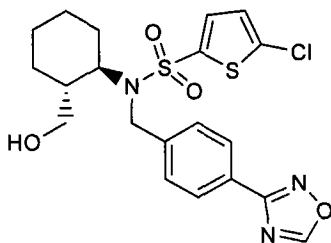


[0203] 5-氯-N-(反式-2-(羟甲基)环己基)噻吩-2-磺酰胺

[0204] 于 0℃, 向于 5mL 二氯甲烷中的反式-2-氨基环己基甲醇盐酸盐 (214mg, 1.30mmol) 和三乙胺 (0.538mL, 3.9mmol) 的悬浮液中, 加入于 1mL 二氯甲烷中的 5-氯代噻吩-2-磺酰氯 (0.267mL, 1.23mmol) 溶液。将该反应物于 0℃ 搅拌 30min 和于室温搅拌 30min。粗的反应混合物经硅胶快速色谱法纯化、采用 0 至 100% 乙酸乙酯的正己烷的梯度液, 得到 5-氯-N-(反式-2-(羟甲基)环己基)噻吩-2-磺酰胺 (330mg, 84%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.40 (d, J = 4.03Hz, 1H), 6.91 (d, J = 4.03Hz, 1H), 5.24 (d, J = 7.30Hz, 1H), 3.86 (d, J = 11.33Hz, 1H), 3.32-3.48 (m, 1H), 3.05 (d, J = 6.55Hz, 1H), 2.32 (br. s., 1H), 1.72-1.83 (m, 1H), 1.58-1.73 (m, 3H), 1.11-1.36 (m, 5H)。MS [M+H]⁺ = 310; [M+Na]⁺ = 332。

[0205] 实施例 17

[0206]

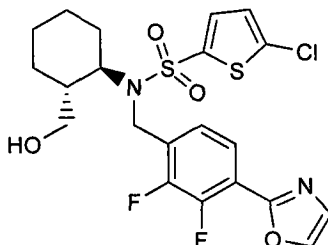


[0207] N-(4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)-5-氯-N-(反式-2-(羟甲基)环己基)噻吩-2-磺酰胺化合物 12

[0208] 依据对 N-(4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)-4-氯-N-(反式-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺 (实施例 11) 所描述的方法, 从 5-氯-N-(反式-2-(羟甲基)环己基)噻吩-2-磺酰胺 (100mg, 0.32mmol)、碳酸铯 (126mg, 0.39mmol) 和 3-(4-(溴代甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑 (93mg, 0.39mmol) 合成标题化合物, 得到 N-(4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)-5-氯-N-(反式-2-(羟甲基)环己基)噻吩-2-磺酰胺 (20mg, 13%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.07 (m, J = 8.31Hz, 2H), 7.54 (m, J = 8.31Hz, 2H), 7.30 (d, J = 4.03Hz, 1H), 6.91 (d, J = 4.03Hz, 1H), 4.72 (d, J = 15.36Hz, 1H), 4.16 (d, J = 15.36Hz, 1H), 3.60-3.65 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 11.96, 2.90Hz, 1H), 3.09 (d, J = 12.09Hz, 1H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.66 (d, J = 12.84Hz, 1H), 1.36-1.61 (m, 4H), 1.12-1.28 (m, 1H), 0.92-1.09 (m, 2H)。分析型 HPLC R. T. = 21.54min。MS [M+H]⁺ = 468。HRMS [M+H]⁺ 计算值 468.0819, 实测值 468.0815。

[0209] 实施例 18

[0210]



[0211] 5-氯-N-(2,3-二氟-4-(噻唑-2-基)苄基)-N-(反式-2-(羟甲基)环己基)噻吩-2-磺酰胺化合物 13

[0212] 依据对 N-(4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)-4-氯-N-(反式-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺 (实施例 11) 所描述的方法, 从 5-氯-N-(反式-2-(羟甲基)环己基)噻吩-2-磺酰胺 (100mg, 0.32mmol)、碳酸铯 (126mmol, 0.39mg) 和 2-(4-(溴代甲基)-2,3-二氟苯基)噻唑 (93mg, 0.39mmol) 合成标题化合物, 得到 5-氯-N-(2,3-二氟-4-(噻唑-2-基)苄基)-N-(反式-2-(羟甲基)环己基)噻吩-2-磺酰胺 (28mg, 17%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.78-7.84 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.37 (d, J = 4.03Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.95 (d, J = 3.78Hz, 1H), 4.58 (d, J = 14.00Hz, 1H), 4.42 (d, J = 14.00Hz, 1H), 3.53-3.73 (m, 2H), 2.98-3.19 (m, 1H), 2.38 (br. s., 1H), 1.59-1.84 (m, 3H), 1.40-1.57 (m, 2H), 1.29-1.39 (m, 1H), 1.01-1.26 (m, 3H)。分析型 HPLC R. T. = 22.41min。MS [M+H]⁺ = 503。HRMS [M+H]⁺ 计算值 503.0678, 实测值 503.0654。

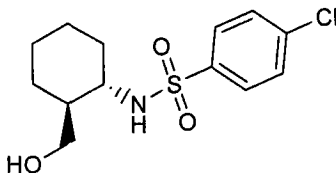
[0213] 反应流程 5 的例证

[0214] 实施例 19

[0215] 4-氯-N-(反式-2-(羟基)环己基)苯磺酰胺的对映体的分离

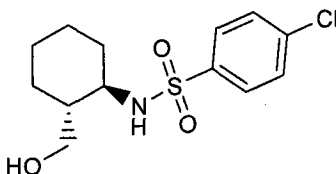
[0216] 通过手性 HPLC(Chiralpak AD 柱, 50X 500mm, 20 μ , 50%庚烷/IPA, 70mL/min), 使外消旋的 4-氯-N-(反式-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺 (2g) (流程 3) 分离, 得到两个对映结构组分:

[0217]



[0218] 峰 A(0.87g): 手性 LC(Chiralpak AD 柱, 4.6X 250mm, 10 μ , 50%庚烷/IPA): RT 4.55min; 99.7% ee; $[\alpha] = -18.54^\circ$ (CHCl_3), 通过基于随后对 4-氯-N-(2,3-二氟-4-(噁唑-2-基)苄基)-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺的合成的和单晶 X-线结构测定的推论, 鉴定为 4-氯-N-((1S,2S)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺 (化合物 14)。

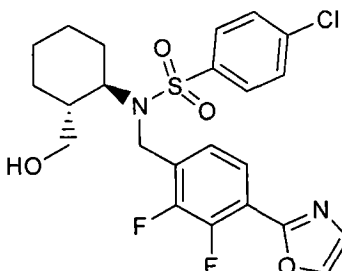
[0219]



[0220] 峰 B(0.85g): (Chiralpak AD 柱, 4.6X 250mm, 10 μ , 50%庚烷/IPA): RT 8.89min; 99.9% ee, $[\alpha] = +17.53^\circ$ (CHCl_3), 通过基于随后对 4-氯-N-(2,3-二氟-4-(噁唑-2-基)苄基)-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺 (化合物 16) 的合成的和单晶 X-线结构测定的推论, 鉴定为 4-氯-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺 (化合物 15)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.82(m, 2H), 7.48(m, 2H), 5.21(d, J = 7.81Hz, 1H), 3.76-3.93(m, 1H), 3.37(ddd, J = 11.14, 7.11, 3.40Hz, 1H), 2.89-3.08(m, 1H), 2.33-2.54(m, 1H), 1.51-1.75(m, 4H), 1.18-1.35(m, 2H), 0.93-1.18(m, 3H)。

[0221] 实施例 20

[0222]



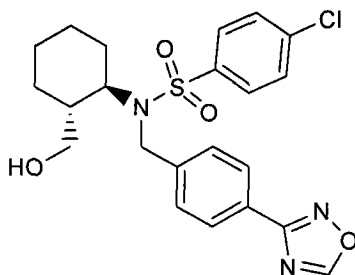
[0223] 4-氯-N-(2,3-二氟-4-(噁唑-2-基)苄基)-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺化合物 16

[0224] 将于二甲基甲酰胺 (2mL) 中的 4-氯-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺化合物 15(130mg, 0.43mmol)、碳酸铯 (167mg, 0.51mmol) 和 2-(4-(溴代甲基)-2,3-二氟苄基)噁唑 (141mg, 0.51mmol) 的悬浮液搅拌 2h。使反应物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠之间分配, 经硫酸镁干燥, 浓缩, 和经硅胶快速色谱法纯化, 采用 0 至 100% 乙酸乙酯的正

己烷的梯度液,得到 4-氯-N-(2,3-二氟-4-(噁唑-2-基)苄基)-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺(100mg,47%)。自甲醇中再结晶,得到结晶产物,其经X-射线结晶学分析,验证立体化学为R,R。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.77-7.83(m, 2H), 7.75(m, 2H), 7.51-7.57(m, 1H), 7.50(m, 2H), 7.32(s, 1H), 4.60(d, J = 15.86Hz, 1H), 4.40(d, J = 15.86Hz, 1H), 3.57-3.66(m, 2H), 2.98-3.17(m, 1H), 2.45-2.63(m, 1H), 1.59-1.75(m, 3H), 1.39-1.54(m, 2H), 0.98-1.21(m, 4H)。MS[M+H]⁺ = 497。HRMS[M+H]⁺ 计算值 497.1113, 实测值 497.1093。手性LC:R.T. = 8.21min, 100% ee。

[0225] 实施例 21

[0226]

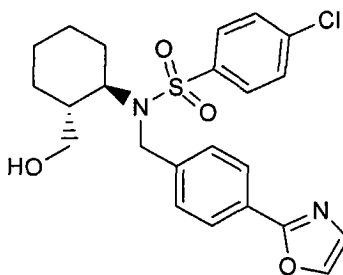


[0227] N-(4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)-4-氯-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺化合物 17

[0228] 依据对 4-氯-N-(2,3-二氟-4-(噁唑-2-基)苄基)-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺(实施例 20)所描述的方法,从 4-氯-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺(28mg, 0.09mmol)、碳酸铯(36mg, 0.11mmol)和 3-(4-(溴代甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑(26mg, 0.11mmol)合成标题化合物,得到 N-(4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)-4-氯-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺(20mg, 48%)。MS[M+H]⁺ = 462。HRMS[M+H]⁺ 计算值 462.1254, 实测值 462.1255。手性LC:R.T. = 16.21min., 98.0% ee。

[0229] 实施例 22

[0230]



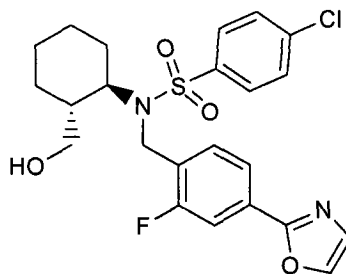
[0231] 4-氯-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)-N-(4-(噁唑-2-基)苄基)苯磺酰胺化合物 18

[0232] 依据对 4-氯-N-(2,3-二氟-4-(噁唑-2-基)苄基)-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺(实施例 20)所描述的方法,从 4-氯-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺(100mg, 0.33mmol)、碳酸铯(129mg, 0.40mmol)和 2-(4-(溴代甲基)苯基)噁唑(94mg, 0.40mmol)合成标题化合物,得到 4-氯-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)-N-(4-(噁唑-2-基)苄基)苯磺酰胺(21mg, 13%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.98(d, J = 8.31Hz, 2H), 7.70(d, J = 8.00Hz, 3H), 7.43-7.51(m, 4H), 7.23(s, 1H), 4.73(d, J = 15.11Hz, 1H), 4.09(d, J = 15.00Hz, 1H), 3.66-3.81(m, 2H), 3.07(t, J = 10.83Hz, 1H),

2.62 (br. s., 1H), 1.62-1.73 (m, 1H), 1.37-1.62 (m, 4H), 1.06-1.28 (m, 2H), 0.81-1.06 (m, 2H)。分析型 HPLC R.T. = 22.99min。MS[M+H]⁺ = 461。HRMS[M+H]⁺ 计算值 461.1302, 实测值 461.1283。手性 LC :R.T. = 18.97min., > 98% ee。

[0233] 实施例 23

[0234]

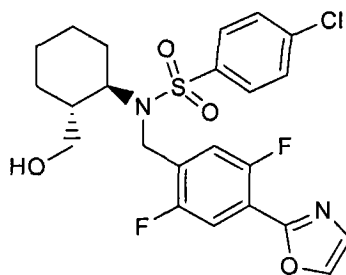


[0235] 4-氯-N-(2-氟-4-(噁唑-2-基)苄基)-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺化合物 19

[0236] 依据对 4-氯-N-(2,3-二氟-4-(噁唑-2-基)苄基)-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺 (实施例 20) 所描述的方法, 从 4-氯-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺 (100mg, 0.33mmol)、碳酸铯 (129mg, 0.40mmol) 和 2-(4-(溴代甲基)-3-氟代苄基)噁唑 (101mg, 0.40mmol) 合成标题化合物, 得到 4-氯-N-(2-氟-4-(噁唑-2-基)苄基)-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺 (22mg, 14%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.63-7.86 (m, 6H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 4.60 (d, J = 15.61Hz, 1H), 4.38 (d, J = 15.00Hz, 1H), 3.63 (ddd, J = 11.83, 4.78, 3.02Hz, 2H), 3.00-3.11 (m, 1H), 2.57 (br. s., 1H), 1.55-1.70 (m, 3H), 1.43-1.54 (m, 2H), 0.95-1.19 (m, 4H)。分析型 HPLC R.T. = 23.89min。MS[M+H]⁺ = 479。HRMS[M+H]⁺ 计算值 479.1208, 实测值 479.1219。手性 LC :R.T. = 9.98min., > 98% ee。

[0237] 实施例 24

[0238]



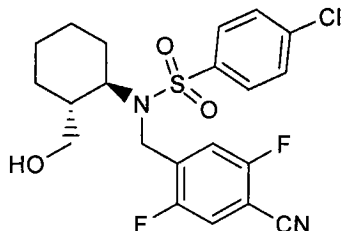
[0239] 4-氯-N-(2,5-二氟-4-(噁唑-2-基)苄基)-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺化合物 20

[0240] 依据对 4-氯-N-(2,3-二氟-4-(噁唑-2-基)苄基)-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺 (实施例 20) 所描述的方法, 从 4-氯-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺 (90mg, 0.30mmol)、碳酸铯 (117mg, 0.36mmol) 和 2-(4-(溴代甲基)-2,5-二氟苄基)噁唑 (99mg, 0.36mmol) 合成标题化合物, 得到 4-氯-N-(2,5-二氟-4-(噁唑-2-基)苄基)-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺 (46mg, 31%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.77 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.56Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 9.95, 5.67Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 9.95, 5.67Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.56Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 4.52 (d, J = 16.00Hz, 1H),

4.37(d, $J = 16.00\text{Hz}$, 1H), 3.53-3.65(m, 2H), 3.12(d, $J = 11.08\text{Hz}$, 1H), 2.57(d, $J = 1.01\text{Hz}$, 1H), 1.58-1.77(m, 3H), 1.36-1.53(m, 2H), 0.98-1.21(m, 4H)。分析型 HPLC R.T. = 22.02min。MS $[M+H]^+ = 497$ 。HRMS $[M+H]^+$ 计算值 497.1113, 实测值 497.1100。

[0241] 实施例 25

[0242]

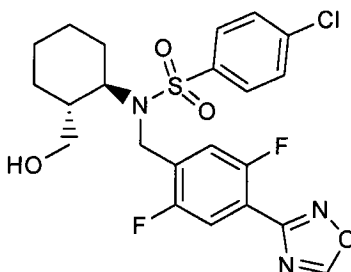


[0243] 4-氯-N-(4-氰基-2,5-二氟苄基)-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺

[0244] 依据对 4-氯-N-(2,3-二氟-4-(噁唑-2-基)苄基)-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺 (实施例 20) 所描述的方法, 从 4-氯-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺 (300mg, 1.0mmol)、碳酸铯 (390mg, 1.20mmol) 和 4-(溴代甲基)-2,5-二氟苄腈 (278mg, 1.20mmol) 合成标题化合物, 得到 4-氯-N-(4-氰基-2,5-二氟代苄基)-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺 (350mg, 77%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.74(m, 2H), 7.59(dd, $J = 8.81, 5.79\text{Hz}$, 1H), 7.51(m, 2H), 7.28(dd, $J = 8.69, 4.91\text{Hz}$, 1H), 4.48(d, $J = 15.80\text{Hz}$, 1H), 4.39(d, $J = 15.80\text{Hz}$, 1H), 3.64(ddd, $J = 14.00, 9.00, 4.00\text{Hz}$, 1H), 3.55(ddd, $J = 11.83, 4.78, 3.53\text{Hz}$, 1H), 3.16(ddd, $J = 11.52, 9.13, 2.27\text{Hz}$, 1H), 2.40(br. s., 1H), 1.68(d, $J = 10.58\text{Hz}$, 3H), 1.30-1.45(m, 2H), 0.99-1.21(m, 4H)。

[0245] 实施例 26

[0246]



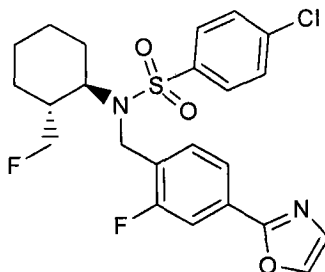
[0247] 4-氯-N-(2,5-二氟-4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺化合物 21

[0248] 将 4-氯-N-(4-氰基-2,5-二氟苄基)-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺 (320mg, 0.70mmol) (实施例 25)、羟胺盐酸盐 (247mg, 3.5mmol) 和三乙胺 (488uL, 3.5mmol) 的混合物于 8mL 乙醇中回流 3h。浓缩反应物并将残余物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液之间分配。有机层经硫酸镁干燥并浓缩。于室温将粗的中间体于含有三滴醚合三氟化硼的 5mL 原甲酸三乙酯中搅拌过夜。反应物经硅胶快速色谱法纯化, 用 0 至 60% 乙酸乙酯的正己烷洗脱, 得到 4-氯-N-(2,5-二氟-4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺 (250mg, 71%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.81(s, 1H), 7.70-7.79(m, 3H), 7.58(dd, $J = 10.20, 5.92\text{Hz}$, 1H), 7.50(d, $J = 8.56\text{Hz}$, 2H), 4.54(d, $J = 15.60\text{Hz}$, 1H), 4.41(d, $J = 15.60\text{Hz}$, 1H), 3.64(td, $J = 7.93, 3.78\text{Hz}$, 2H), 3.14(t, J

= 10.58Hz, 1H), 2.52 (br. s., 1H), 1.58-1.74 (m, 3H), 1.45-1.53 (m, 2H), 1.02-1.26 (m, 4H)。分析型 HPLC R. T. = 22.92min。MS[M+H]⁺ = 498。HRMS[M+H]⁺ 计算值 498.1066, 实测值 498.1087。手性 LC :R. T. = 9.84min., 99 % ee。Optical rotation:[α] = -36.66°, CHCl₃(c = 4.29mg/mL)。

[0249] 实施例 27

[0250]



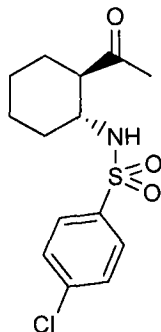
[0251] 4-氯-N-(2-氟-4-(噁唑-2-基)苄基)-N-((1R,2R)-2-(氟代甲基)环己基)苯磺酰胺化合物 22

[0252] 于 -20 °C, 将 DAST(4-二甲基氨基-N-甲基-4-苯乙烯基吡啶鎓甲苯磺酸盐(stilbazolium tosylate) 9 μL, 0.06mmol) 加入 4-氯-N-(2-氟-4-(噁唑-2-基)苄基)-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺(25mg, 0.05mmol) 于 2mL 无水二氯甲烷的溶液中。于室温下搅拌反应物 1h, 然后经硅胶快速色谱法纯化, 用 0 至 50% 乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱, 得到 4-氯-N-(2-氟-4-(噁唑-2-基)苄基)-N-((1R,2R)-2-(氟代甲基)环己基)苯磺酰胺(8mg, 33%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.82(1H, dd, J = 8.06, 1.51Hz), 7.69-7.78(4H, m), 7.67(1H, dd, J = 10.83, 1.51Hz), 7.40-7.49(2H, m), 7.23-7.26(1H, m), 4.46(2H, dd, J = 34.50, 15.61Hz), 3.97-4.22(2H, m), 3.58(1H, br. s.), 1.75-1.76(1H, m), 1.59-1.74(3H, m), 1.46(2H, br. s.), 0.94-1.30(3H, m)。¹⁹F NMR(376MHz, CDCl₃) δ ppm -111.85(s), -118.19(s)。分析型 HPLC R. T. = 25.91min。MS[M+H]⁺ = 481, [M+Na]⁺ = 503。HRMS[M+H]⁺ 计算值 481.1164, 实测值 481.1176。手性 LC :R. T. = 6.08min., > 96% ee。

[0253] 反应流程 6 的例证

[0254] 实施例 28

[0255]



[0256] N-((1R,2R)-2-乙酰基环己基)-4-氯苯磺酰胺

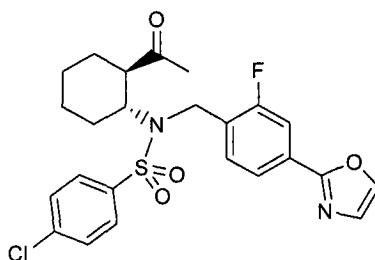
[0257] 将 (1R,2R)-2-乙酰基环己基氨基甲酸苄酯(2.2g, 8.00mmol)、5% 披钨炭(144mg) 和甲醇(120mL) 于 250mL 圆底烧瓶中合并。用氮冲洗混合物且然后与氢气球连接。使混合

物反应 20min, 在此时 TLC 指示起始原料完全消耗。再用氮吹洗混合物, 经硅藻土过滤, 提供 1.1g 的无色澄清油, 其无需纯化即直接用于下一步中。

[0258] 依据对 5-氯-N-(反式-2-(羟甲基)环己基)噻吩-2-磺酰胺(流程 4)所描述的方法, 使该中间体与 4-氯苯-1-磺酰氯偶合, 得到澄清油样 N-((1R,2R)-2-乙酰基环己基)-4-氯苯磺酰胺(550mg, 得率 23%)。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.70-7.83(m, 2H), 7.41-7.52(m, 2H), 5.06(d, J = 8.06Hz, 1H), 3.30-3.42(m, 1H), 2.38(td, J = 10.89, 3.65Hz, 1H), 1.94-2.06(m, 3H), 1.80-1.92(m, 2H), 1.58-1.70(m, 3H), 1.28-1.40(m, 1H), 1.13-1.26(m, 4H)。

[0259] 实施例 29

[0260]

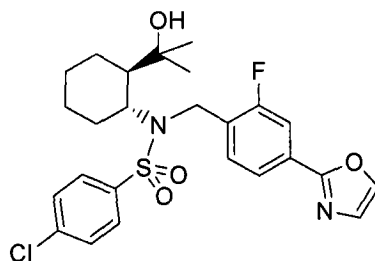


[0261] N-((1R,2R)-2-乙酰基环己基)-4-氯-N-(2-氟-4-(噻唑-2-基)苄基)苯磺酰胺

[0262] 依据对 4-氯-N-(2,3-二氟-4-(噻唑-2-基)苄基)-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺(实施例 20)所描述的方法, 从为澄清油样的 N-((1R,2R)-2-乙酰基环己基)-4-氯苯磺酰胺(550mg, 1.74mmol)、碳酸铯(700mg, 2.15mmol)和 2-(4-(溴代甲基)-3-氟代苄基)噻唑(513mg, 2.00mmol)合成标题化合物, 得到澄清油样 N-((1R,2R)-2-乙酰基环己基)-4-氯-N-(2-氟-4-(噻唑-2-基)苄基)苯磺酰胺(600mg, 得率 70%)。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.66-7.78(m, 4H), 7.63(dd, J = 10.83, 1.51Hz, 1H), 7.51(t, J = 7.93Hz, 1H), 7.36-7.43(m, 2H), 7.21(s, 1H), 4.41(s, 2H), 3.93(t, J = 10.07Hz, 1H), 2.74(t, J = 9.57Hz, 1H), 1.79-1.91(m, 4H), 1.58-1.71(m, 3H), 1.43-1.55(m, 1H), 1.10-1.22(m, 3H)。

[0263] 实施例 30

[0264]



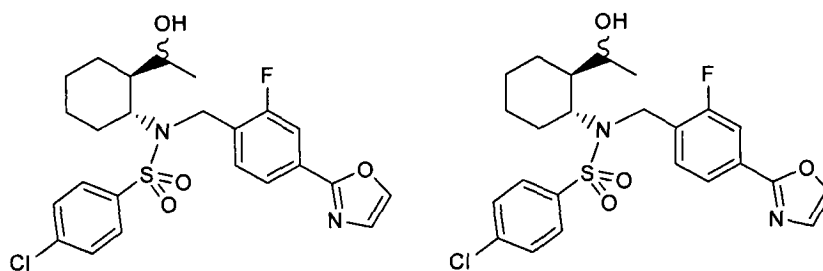
[0265] 4-氯-N-(2-氟-4-(噻唑-2-基)苄基)-N-((1R,2R)-2-(2-羟基丙-2-基)环己基)苯磺酰胺化合物 23

[0266] 将 N-((1R,2R)-2-乙酰基环己基)-4-氯-N-(2-氟-4-(噻唑-2-基)苄基)苯磺酰胺(150mg, 0.31mmol)溶解于四氢呋喃(5.0mL)中和加入 1.4M 甲基溴化镁的 3:1 甲苯/四氢呋喃(2.0mL, 2.8mmol)溶液。1h 后, TLC 指示转化为新的产物。用甲醇、随后用饱和氯化

铵水溶液猝灭反应混合物,和用乙酸乙酯提取。合并的有机物经硫酸钠干燥、过滤并浓缩,得到起始原料和产物的混合物。粗混合物经两次硅胶快速色谱法纯化,采用 15-50% 乙酸乙酯 / 己烷,随后 10-35% 乙酸乙酯 / 己烷的梯度液,得到无色油样 4-氯-N-(2-氟-4-(噁唑-2-基)苄基)-N-((1R,2R)-2-(2-羟基丙-2-基)环己基)苯磺酰胺 (20mg, 得率 13%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.66-7.78 (m, 4H), 7.62 (dd, J = 10.83, 1.51Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.81Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 3H), 4.44-4.56 (m, 2H), 3.87 (d, J = 3.02Hz, 1H), 3.06 (s, 1H), 1.85 (d, J = 8.31Hz, 2H), 1.62-1.69 (m, 2H), 1.52-1.61 (m, 3H), 1.49 (br. s., 1H), 1.18 (s, 3H), 1.05-1.16 (m, 7H)。MS [M+H]⁺ = 529.19。

[0267] 实施例 31

[0268]



[0269] 4-氯-N-(2-氟-4-(噁唑-2-基)苄基)-N-((1R,2R)-2-(1-羟基乙基)环己基)苯磺酰胺化合物 24 和 25

[0270] 将 4-氯-N-(2-氟-4-(噁唑-2-基)苄基)-N-((1R,2R)-2-(2-羟基丙-2-基)环己基)苯磺酰胺 (150mg, 0.31mmol) 溶解于四氢呋喃 (5.0mL) 中和加入硼氢化钠 (60mg, 1.6mmol)。30min 后,加入甲醇 (5.0mL)。加入 10min 后, TLC 指示转化为两个新产物。反应混合物经用饱和氯化铵水溶液猝灭,用乙酸乙酯提取。合并的有机物经硫酸钠干燥、过滤并浓缩,得到起始原料和产物的混合物。粗的混合物经硅胶柱色谱法纯化,采用 15-50% 乙酸乙酯 / 己烷的梯度液,得到两个非对映异构的组分:

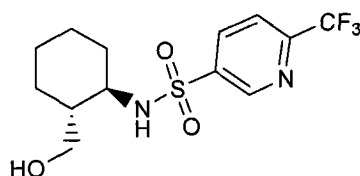
[0271] 峰 A (50mg, 得率 33%) (化合物 24): 将要洗提的第一个峰。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.82-7.85 (m, 1H), 7.69-7.80 (m, 4H), 7.43-7.56 (m, 2H), 4.63 (d, J = 15.36Hz, 1H), 4.34 (d, J = 15.36Hz, 1H), 3.89-4.01 (m, 1H), 3.62 (br. s., 1H), 2.96 (br. s., 1H), 1.62-1.69 (m, 2H), 1.55-1.61 (m, 1H), 1.18-1.30 (m, 2H), 1.05-1.17 (m, 2H), 0.91-1.04 (m, 1H), 0.85 (d, J = 7.05Hz, 1H), 0.72 (d, J = 6.80Hz, 3H)。MS [M+H]⁺ = 493。MS [M+Na]⁺ = 515。

[0272] 峰 B (54mg, 得率 36%) (化合物 25): 将要洗提的第二个峰。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.80-7.84 (m, 1H), 7.68-7.79 (m, 5H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.24 (d, J = 3.78Hz, 2H), 4.48-4.55 (m, 1H), 3.84 (t, J = 6.29Hz, 1H), 1.79 (dd, J = 9.19, 2.64Hz, 1H), 1.66 (d, J = 2.52Hz, 1H), 1.47 (td, J = 12.21, 3.53Hz, 2H), 1.29-1.39 (m, 1H), 1.07-1.16 (m, 1H), 0.99-1.06 (m, 2H), 0.93-0.98 (m, 4H)。MS [M+H]⁺ = 493。MS [M+Na]⁺ = 515。

[0273] 反应流程 7 的例证

[0274] 实施例 32

[0275]

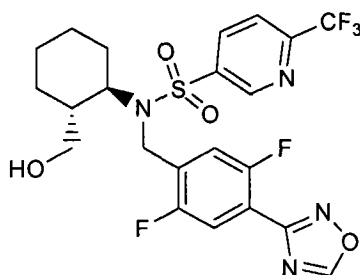


[0276] N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰胺

[0277] 于 0℃, 将 2mL 二氯甲烷中的 6-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰氯 (190mg, 0.78mmol) 溶液逐滴加入于 10mL 二氯甲烷中的 ((1R,2R)-2-氨基环己基) 甲醇 (100mg, 0.78mmol) 和三乙胺 (320 μL, 2.3mmol) 溶液中。反应物于 0℃ 搅拌 1h, 然后浓缩和经于硅胶上、用 0 至 60% 乙酸乙酯的正己烷的快速色谱法纯化, 得到 N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰胺 (150mg, 57%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.18 (d, J = 2.01Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 8.06, 1.76Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.31Hz, 1H), 5.83 (d, J = 6.80Hz, 1H), 3.77 (ddd, J = 11.21, 3.78, 3.65Hz, 1H), 3.36 (dt, J = 11.33, 5.67Hz, 1H), 2.97-3.15 (m, 1H), 2.37 (t, J = 5.41Hz, 1H), 1.73-1.87 (m, 1H), 1.67 (d, J = 2.01Hz, 1H), 1.56-1.66 (m, 2H), 1.33-1.46 (m, 1H), 1.05-1.30 (m, 4H)。MS [M+H]⁺ = 339。MS [M+Na]⁺ = 361。

[0278] 实施例 33

[0279]

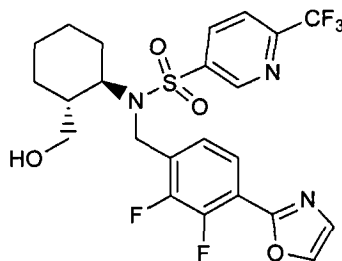


[0280] N-(2,5-二氟-4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰胺化合物 26

[0281] 依据对 4-氯-N-(2,3-二氟-4-(噁唑-2-基)苄基)-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺 (实施例 20) 所描述的方法, 从 N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰胺 (50mg, 0.15mmol)、碳酸铯 (72mg, 0.22mmol) 和 3-(4-(溴代甲基)-2,5-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑 (50mg, 0.18mmol) 合成标题化合物, 得到 N-(2,5-二氟-4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰胺 (28mg, 35%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.08 (d, J = 2.01Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 8.31, 2.01Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.31Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 9.82, 5.54Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 10.20, 5.92Hz, 1H), 4.53 (d, J = 15.50Hz, 1H), 4.47 (d, J = 15.60Hz, 1H), 3.70-3.84 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 11.71, 2.90Hz, 1H), 3.21 (d, J = 11.58Hz, 1H), 1.63-1.81 (m, 3H), 1.43-1.56 (m, 2H), 1.33-1.41 (m, 1H), 1.16-1.31 (m, 2H), 1.05-1.14 (m, 1H)。分析型 HPLC R.T = 21.66。HRMS [M+H]⁺ 计算值 533.1282, 实测值 533.1277。

[0282] 实施例 34

[0283]



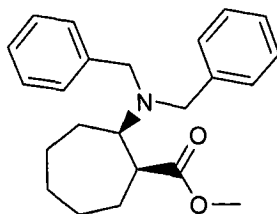
[0284] N-(2,3-二氟-4-(**噁唑**-2-基)苄基)-N-(反式-2-(羟甲基)环己基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰胺化合物 27

[0285] 依据对 4-氯-N-(2,3-二氟-4-(**噁唑**-2-基)苄基)-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺(实施例 20)所描述的方法,从 N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰胺(50mg,0.15mmol)、碳酸铯(72mg,0.22mmol)和 2-(4-(溴代甲基)-2,3-二氟苄基)**噁唑**(50mg,0.18mmol)合成标题化合物,得到 N-(2,3-二氟-4-(**噁唑**-2-基)苄基)-N-((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰胺(41mg,52%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.07(d, J = 2.01Hz, 1H), 8.23(dd, J = 8.18, 1.89Hz, 1H), 7.73-7.84(m, 3H), 7.44-7.52(m, 1H), 7.34(s, 1H), 4.54-4.63(m, 1H), 4.43-4.53(m, 1H), 3.77(td, J = 11.58, 3.02Hz, 1H), 3.60(dd, J = 11.96, 3.15Hz, 1H), 3.21(dd, J = 11.83, 2.27Hz, 1H), 3.16(br. s., 1H), 1.63-1.80(m, 3H), 1.40-1.61(m, 2H), 1.35(dd, J = 11.71, 2.14Hz, 1H), 1.04-1.28(m, 3H)。分析型 HPLC R.T. = 22.34min。HRMS[M+H]⁺ 计算值 532.1329,实测值 532.1323。

[0286] 反应流程 8 的例证

[0287] 实施例 35

[0288]

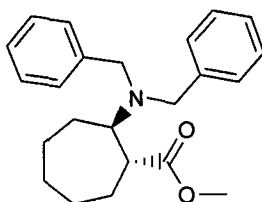


[0289] 顺式-2-(联苄基氨基)环庚烷羧酸甲酯

[0290] 将苄基溴(7.13mL,60mmol)加至正在搅拌于 20mL DMF 中的顺式-2-氨基环庚烷羧酸甲酯盐酸盐(2.08g,10mmol)和二异丙基乙胺(6.53mL,37.5mmol)溶液中。室温搅拌反应物 24h,然后稀释至 250mL 乙醚中和用 250mL 水提取两次。乙醚层经硫酸钠干燥、浓缩和经于 120g 硅胶上、用 0 至 20% 乙酸乙酯的正己烷的快速色谱法纯化,得到顺式-2-(联苄基氨基)环庚烷羧酸甲酯(3.33g,95%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.23-7.38(8H, m), 7.15-7.22(2H, m), 3.72(2H, d, J = 13.60Hz), 3.64(3H, s), 3.45(2H, d, J = 13.60Hz), 3.18(1H, ddd, J = 11.21, 6.80, 4.66Hz), 2.87(1H, ddd, J = 9.57, 6.67, 3.40Hz), 1.95-2.02(1H, m), 1.64-1.92(6H, m), 1.27-1.39(1H, m), 1.05-1.19(2H, m)。LC/MS R.T. = 2.14min; [M+H]⁺ = 352.18。

[0291] 实施例 36

[0292]

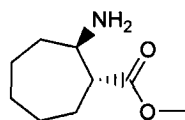


[0293] 反式-2-(联苄基氨基)环庚烷羧酸甲酯

[0294] 于室温、氮气氛围下,将双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(31.7mL,15.9mmol)逐滴加入至于无水四氢呋喃中的叔-丁醇溶液中。30min后,经注射器逐滴加入于50mL无水四氢呋喃中的顺式-2-(联苄基氨基)环庚烷羧酸甲酯(1.33g,3.78mmol)溶液。将反应物搅拌17h,然后在250mL乙醚和200mL盐水之间分配。浓缩有机层和经120g硅胶上、用2至4%乙酸乙酯的正己烷的快速色谱法纯化,得到反式-2-(联苄基氨基)环庚烷羧酸甲酯(895mg,67%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 7.23-7.30(8H,m),7.16-7.22(2H,m),3.77(2H,d,J=13.60Hz),3.51(3H,s),3.26(2H,d,J=13.35Hz),3.02(1H,ddd,J=11.08,8.81,2.77Hz),2.77(1H,ddd,J=11.02,6.99,4.41Hz),1.88-1.99(1H,m),1.28-1.83(9H,m)。LC/MS R.T.=2.12min;[M+H]⁺=352.18。

[0295] 实施例 37

[0296]

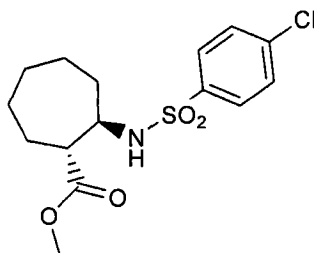


[0297] 反式-2-氨基环庚烷羧酸甲酯乙酸盐

[0298] 于50psi,使反式-2-(联苄基氨基)环庚烷羧酸甲酯(1.04g,2.94mmol)于20mL冰乙酸中用500mg 10%披钨炭氢化25h。反应物经硅藻土过滤并浓缩,得到反式-2-氨基环庚烷羧酸甲酯乙酸盐(500mg,99%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 3.71(3H,s),3.35-3.44(1H,m),2.59(1H,td,J=8.62,3.15Hz),1.84-1.96(2H,m),1.61-1.80(4H,m),1.41-1.60(4H,m)。MS[M+H]⁺=171.94。

[0299] 实施例 38

[0300]



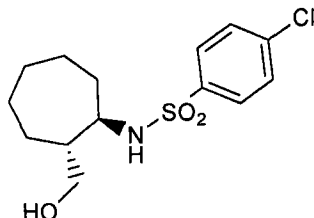
[0301] 反式-2-(4-氯代苯磺酰氨基)环庚烷羧酸甲酯

[0302] 将反式-2-氨基环庚烷羧酸甲酯乙酸盐(652mg,2.82mmol)、4-氯苯磺酰氯(893mg,4.23mmol)和三乙胺(1.18mL,8.46mmol)溶液于20mL四氢呋喃中搅拌2h。使反应物在100mL乙醚和100mL盐水之间分配。有机层经硫酸钠干燥、浓缩和经于40g硅胶上、用15至40%乙酸乙酯的正己烷的快速色谱法纯化,得到反式-2-(4-氯代苯磺酰氨基)环庚烷羧酸甲酯(253mg,26%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 7.77-7.79(1H,m),7.74-7.76(1H,m),7.44-7.47(1H,m),7.42-7.44(1H,m),5.21(1H,d,J=8.56Hz),3.68(1H,qd,J=8.48,

3.78Hz), 3.43(3H, s), 2.44(1H, td, $J = 8.56, 3.27\text{Hz}$), 1.75-1.82(1H, m), 1.56-1.73(4H, m), 1.34-1.54(5H, m)。LC/MS R. T. = 2.89min; $[M-H]^+ = 344.04$; $[M+Na]^+ = 368.16$; $[M-H]^- = 344.04$ 。

[0303] 实施例 39

[0304]

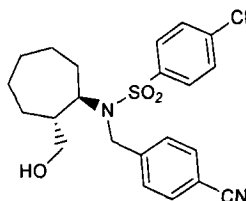


[0305] 4-氯-N-(反式-2-(羟甲基)环庚基)苯磺酰胺

[0306] 于 -60°C 氮气氛围下, 将氢化铝锂的四氢呋喃 (1.10mL, 1.10mmol) 1.0M 溶液逐滴加入反式-2-(4-氯代苯磺酰氨基)环庚烷羧酸甲酯 (253mg, 0.73mmol) 的无水四氢呋喃的溶液中。室温下搅拌反应物 1.5h 和通过加入 25mL 乙酸乙酯猝灭。反应物经用 25mL 饱和氯化铵水溶液提取两次。有机层经硫酸钠干燥并浓缩, 得到 4-氯-N-(反式-2-(羟甲基)环庚基)苯磺酰胺 (216mg, 93%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.81-7.83(1H, m), 7.79-7.80(1H, m), 7.47-7.49(1H, m), 7.44-7.46(1H, m), 5.40(1H, d, $J = 8.06\text{Hz}$), 3.64(1H, dd, $J = 11.08, 4.78\text{Hz}$), 3.48(1H, dd, $J = 10.95, 4.41\text{Hz}$), 3.15-3.27(1H, m), 2.27(1H, br. s.), 1.58-1.72(2H, m), 1.42-1.55(5H, m), 1.21-1.39(4H, m)。LC/MS R. T. = 2.18min; $[M+H]^+ = 318.08$; $[M+Na]^+ = 340.09$; $[M-H]^- = 316.07$ 。

[0307] 实施例 40

[0308]

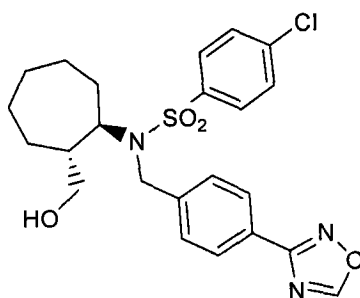


[0309] 4-氯-N-(4-氰基苄基)-N-(反式-2-(羟甲基)环庚基)苯磺酰胺化合物 28

[0310] 将 4-氯-N-(反式-2-(羟甲基)环庚基)苯磺酰胺 (126mg, 0.39mmol)、碳酸铯 (254mg, 0.78mmol) 和 4-(溴代甲基)苄腈 (92mg, 0.47mmol) 溶液于 2mL 二甲基甲酰胺中搅拌 1.5h。使反应物在 25mL 乙醚和 25mL 0.1M HCl 之间分配, 浓缩和经于 40g 硅胶上、用 0 至 70% 乙酸乙酯的正己烷的快速色谱法纯化, 得到 4-氯-N-(4-氰基苄基)-N-(反式-2-(羟甲基)环庚基)苯磺酰胺 (152mg, 90%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.73(2H, d, $J = 8.31\text{Hz}$), 7.60-7.65(2H, m), 7.54(2H, d, $J = 8.31\text{Hz}$), 7.50(2H, d, $J = 8.56\text{Hz}$), 4.65(1H, d, $J = 16.12\text{Hz}$), 4.01(1H, d, $J = 16.12\text{Hz}$), 3.76-3.88(1H, m), 3.61-3.72(1H, m), 3.28-3.41(1H, m), 2.18(1H, br. s.), 1.44-1.63(5H, m), 1.11-1.40(6H, m)。LC/MS R. T. = 2.76min; $[M+H]^+ = 433.14$ 。HRMS $[M+H]^+$ 计算值 433.1353, 实测值 433.1352。

[0311] 实施例 41

[0312]

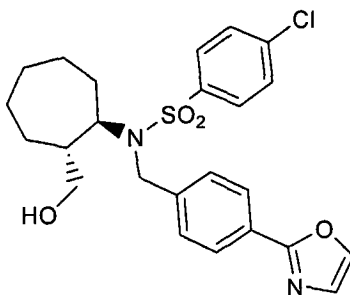


[0313] N-(4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)-4-氯-N-(反式-2-(羟甲基)环庚基)苯磺酰胺化合物 29

[0314] 依据对 4-氯-N-(4-氰基苄基)-N-(反式-2-(羟甲基)环庚基)苯磺酰胺(实施例 40)所描述的方法,从 4-氯-N-(反式-2-(羟甲基)环庚基)苯磺酰胺(100mg, 0.32mmol)、碳酸铯(205mg, 0.63mmol)和 3-(4-(溴代甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑(90mg, 0.38mmol)合成标题化合物,得到 N-(4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)-4-氯-N-(反式-2-(羟甲基)环庚基)苯磺酰胺(50mg, 33%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.75(1H, s), 8.08(2H, d, J = 8.31Hz), 7.70-7.79(2H, m), 7.55(2H, d, J = 8.31Hz), 7.47-7.52(2H, m), 4.73(1H, d, J = 15.86Hz), 4.02(1H, d, J = 15.61Hz), 3.82(1H, ddd, J = 11.14, 8.75, 3.02Hz), 3.71(1H, dd, J = 11.71, 3.90Hz), 3.31(1H, dd, J = 11.58, 2.52Hz), 2.55(1H, br. s.), 1.43-1.68(6H, m), 1.17-1.42(5H, m)。LC/MS R. T. = 2.29min; [M+H]⁺ = 476.18。HRMS [M+H]⁺ 计算值 476.1411, 实测值 476.1398。

[0315] 实施例 42

[0316]



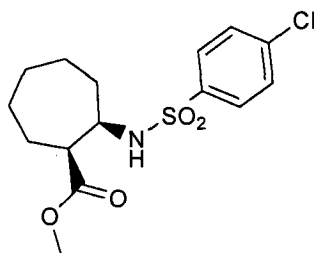
[0317] 4-氯-N-(反式-2-(羟甲基)环庚基)-N-(4-(噁唑-2-基)苄基)苯磺酰胺化合物 30

[0318] 依据对 4-氯-N-(4-氰基苄基)-N-(反式-2-(羟甲基)环庚基)苯磺酰胺(实施例 40)所描述的方法,从 4-氯-N-(反式-2-(羟甲基)环庚基)苯磺酰胺(80mg, 0.25mmol)、碳酸铯(164mg, 0.50mmol)和 2-(4-(溴代甲基)苯基)噁唑(72mg, 0.30mmol)合成标题化合物,得到 4-氯-N-(反式-2-(羟甲基)环庚基)-N-(4-(噁唑-2-基)苄基)苯磺酰胺(104mg, 87%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.99(2H, d, J = 8.31Hz), 7.73-7.75(1H, m), 7.71-7.73(1H, m), 7.69(1H, s), 7.51(1H, s), 7.48(2H, s), 7.44-7.47(1H, m), 7.21(1H, s), 4.69(1H, d, J = 15.86Hz), 3.99(1H, d, J = 15.61Hz), 3.74-3.85(1H, m), 3.67(1H, dd, J = 11.58, 4.28Hz), 3.28(1H, dd, J = 11.58, 2.27Hz), 2.27(1H, br. s.), 1.42-1.65(6H, m), 1.12-1.39(5H, m)。LC/MS R. T. = 2.25min; [M+H]⁺ = 475.22。HRMS [M+H]⁺ 计算值 475.1458, 实测值 475.1459。

[0319] 反应流程 9 的例证

[0320] 实施例 43

[0321]

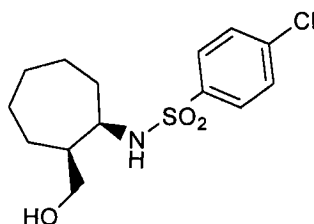


[0322] 顺式-2-(4-氯代苯磺酰氨基)环庚烷羧酸甲酯

[0323] 将 4-氯苯磺酰氯 (3.17g, 15mmol) 加至顺式-2-氨基环庚烷羧酸甲酯盐酸盐 2.08g, 10mmol) 和三乙胺 (4.2mL, 30mmol) 的混合物中和于室温搅拌 4h。使反应物在 100mL 乙醚和 100mL 水之间分配。有机层经硫酸钠干燥、浓缩和经于 120g 硅胶上、用 0 至 30% 乙酸乙酯的正己烷的快速色谱法纯化, 得到顺式-2-(4-氯代苯磺酰氨基)环庚烷羧酸甲酯 (3.15g, 91%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.78-7.81 (1H, m), 7.74-7.78 (1H, m), 7.46-7.48 (1H, m), 7.42-7.46 (1H, m), 5.33 (1H, d, J = 9.57Hz), 3.59 (3H, s), 3.53 (1H, tt, J = 9.57, 4.03Hz), 2.80 (1H, dt, J = 8.06, 4.03Hz), 1.76-1.92 (2H, m), 1.44-1.75 (6H, m), 1.25-1.41 (2H, m)。LC/MS R. T. = 2.65min; [M+H]⁺ = 346.10; [M+Na]⁺ = 368.07; [M-H]⁻ = 344.04。

[0324] 实施例 44

[0325]

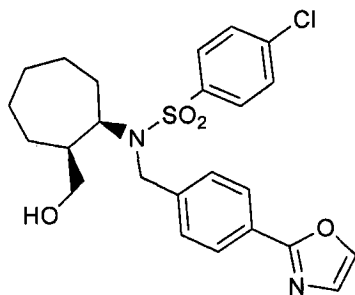


[0326] 4-氯-N-(顺式-2-(羟甲基)环庚基)苯磺酰胺

[0327] 在冷却至 -60℃ 的氮气氛下, 将氢化铝锂的四氢呋喃 (7.5mL, 7.5mmol) 1.0M 溶液逐滴加至于 60mL 无水四氢呋喃中的顺式-2-(4-氯代苯磺酰氨基)环庚烷羧酸甲酯 (1.73g, 5.0mmol) 溶液中。使反应物于室温搅拌 1.5h 和经缓慢加入 150mL 乙酸乙酯, 随后加入 150mL 饱和氯化铵水溶液猝灭。分离各层和用 150mL 乙酸乙酯再提取水层两次。合并的有机层经硫酸钠干燥并浓缩, 得到 4-氯-N-(顺式-2-(羟甲基)环庚基)苯磺酰胺 (1.55g, 98%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.82-7.84 (1H, m), 7.80-7.82 (1H, m), 7.48-7.50 (1H, m), 7.45-7.47 (1H, m), 5.13 (1H, d, J = 9.57Hz), 3.70-3.80 (1H, m), 3.61 (1H, dd, J = 11.21, 10.20Hz), 3.41 (1H, dd, J = 11.46, 4.66Hz), 2.69 (1H, br. s.), 1.67-1.83 (1H, m), 1.53-1.62 (2H, m), 1.26-1.51 (7H, m), 1.05-1.20 (1H, m)。

[0328] 实施例 45

[0329]

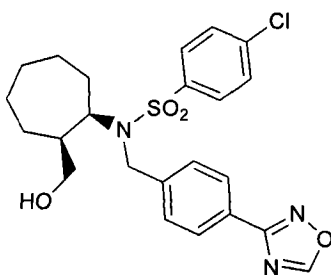


[0330] 4-氯-N-(顺式-2-(羟甲基)环庚基)-N-(4-(**噁唑**-2-基)苄基)苯磺酰胺化合物 31

[0331] 依据对 4-氯-N-(4-氰基苄基)-N-(反式-2-(羟甲基)环戊基)苯磺酰胺(实施例 40)所描述的方法,从 4-氯-N-(顺式-2-(羟甲基)环庚基)苯磺酰胺(119mg, 0.38mmol)、碳酸铯(244mg, 0.75mmol)和 2-(4-(溴代甲基)苯基)**噁唑**(98mg, 0.41mmol)合成标题化合物,得到 4-氯-N-(顺式-2-(羟甲基)环庚基)-N-(4-(**噁唑**-2-基)苄基)苯磺酰胺(97mg, 54%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.95(2H, d, J = 8.31Hz), 7.71(1H, s), 7.66(2H, d, J = 8.56Hz), 7.43(4H, t, J = 9.06Hz), 7.26(1H, s), 4.64(1H, d, J = 16.62Hz), 4.41(1H, d, J = 16.62Hz), 4.24-4.31(1H, m), 3.57(1H, dd, J = 11.33, 8.31Hz), 3.33(1H, dd, J = 11.33, 5.54Hz), 1.90-2.05(1H, m), 1.40-1.78(6H, m), 1.11-1.34(5H, m)。LC/MS R. T. = 2.21min; [M+H]⁺ = 475.11。HRMS [M+H]⁺ 计算值 475.1458, 实测值 475.1437。

[0332] 实施例 46

[0333]



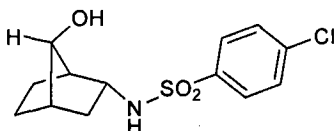
[0334] N-(4-(1,2,4-**噁**二唑-3-基)苄基)-4-氯-N-(顺式-2-(羟甲基)环庚基)苯磺酰胺化合物 32

[0335] 依据对 4-氯-N-(4-氰基苄基)-N-(反式-2-(羟甲基)环戊基)苯磺酰胺(实施例 40)所描述的方法,从 4-氯-N-(顺式-2-(羟甲基)环庚基)苯磺酰胺(119mg, 0.38mmol)、碳酸铯(244mg, 0.75mmol)和 3-(4-(溴代甲基)苯基)-1,2,4-**噁**二唑(99mg, 0.41mmol)合成标题化合物,得到 N-(4-(1,2,4-**噁**二唑-3-基)苄基)-4-氯-N-(顺式-2-(羟甲基)环庚基)苯磺酰胺(12mg, 7%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.75(1H, s), 8.05(2H, d, J = 8.56Hz), 7.68-7.70(1H, m), 7.66-7.68(1H, m), 7.47(2H, d, J = 8.56Hz), 7.43-7.45(1H, m), 7.41-7.43(1H, m), 4.67(1H, d, J = 16.62Hz), 4.44(1H, d, J = 16.62Hz), 4.23-4.35(1H, m), 3.60(1H, dd, J = 11.33, 8.56Hz), 3.35(1H, dd, J = 11.46, 5.41Hz), 1.99(1H, br. s.), 1.38-1.81(6H, m), 1.09-1.32(5H, m)。LC/MS R. T. = 3.09min; [M+H]⁺ = 476.23。

[0336] 反应流程 10 的例证

[0337] 实施例 47

[0338]

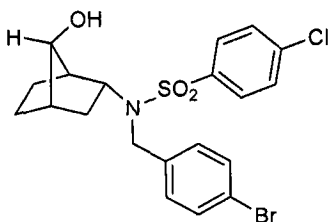


[0339] 2-(4-氯代苯磺酰氨基)双环[2.2.1]庚-7-醇

[0340] 向于75mL四氢呋喃的2-氨基双环[2.2.1]庚-7-醇(依据美国专利号5,583,221制备)(1.29g,10.1mmol)和三乙胺(1.67mL,12mmol)溶液中,加入4-氯苯磺酰氯(2.53g,12mmol)。室温搅拌反应物2h,然后稀释至150mL乙酸乙酯中和用盐水(100mL)洗涤。浓缩有机层和经于40g硅胶柱上的快速色谱法纯化、采用经25min的10至50%乙酸乙酯的正己烷梯度液,得到2-(4-氯代苯磺酰氨基)双环[2.2.1]庚-7-醇(2.12g,70%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.79-7.81(1H, m), 7.77-7.79(1H, m), 7.46-7.48(1H, m), 7.44-7.46(1H, m), 5.61(1H, d, J = 10.32Hz), 4.00(1H, s), 3.34-3.48(1H, m), 2.00-2.04(1H, m), 1.86(1H, d, J = 3.78Hz), 1.83(1H, br. s.), 1.68-1.76(1H, m), 1.59-1.66(1H, m), 1.37-1.54(2H, m), 0.97-1.09(2H, m)。LC/MS R. T. = 1.98min; [M+H]⁺ = 302.16。

[0341] 实施例 48

[0342]

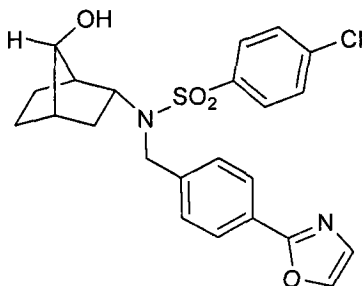


[0343] N-(4-溴代苄基)-N-(7-羟基双环[2.2.1]庚-2-基)-4-氯苯磺酰胺化合物 33

[0344] 依据对4-氯-N-(4-氰基苄基)-N-(反式-2-(羟甲基)环戊基)苯磺酰胺(实施例2)所描述的方法,从2-(4-氯代苯磺酰氨基)双环[2.2.1]庚-7-醇(302mg,1.0mmol)、碳酸铯(652mg,2.0mmol)和1-溴代-4-(溴代甲基)苯(300mg,1.2mmol)合成标题化合物,得到N-(4-溴代苄基)-N-(7-羟基双环[2.2.1]庚-2-基)-4-氯苯磺酰胺(341mg,72%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.65-7.72(2H, m), 7.40-7.46(2H, m), 7.37(2H, d, J = 8.56Hz), 7.18(2H, d, J = 8.56Hz), 4.68(2H, dd, J = 38.27, 17.12Hz), 3.97(1H, t, J = 7.30Hz), 3.77(1H, s), 1.94(1H, br. s.), 1.79-1.88(3H, m), 1.36-1.62(3H, m), 1.00-1.12(2H, m)。LC/MS R. T. = 2.33min; [M+H]⁺ = 470.03。HRMS[M+H]⁺ 计算值 470.0192, 实测值 470.0202。

[0345] 实施例 49

[0346]



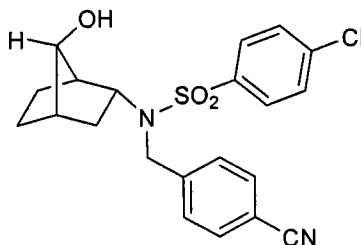
[0347] N-(4-(噁唑-2-基)苄基)-N-(7-羟基双环[2.2.1]庚-2-基)-4-氯苯磺酰胺

化合物 34

[0348] 依据对 4-氯-N-(4-氰基苄基)-N-(反式-2-(羟甲基)环戊基)苯磺酰胺(实施例 2)所描述的方法,从 2-(4-氯代苯磺酰氨基)双环[2.2.1]庚-7-醇(121mg,0.40mmol)、碳酸铯(261mg,0.80mmol)和 2-(4-(溴代甲基)苄基)咪唑(114mg,0.48mmol)合成标题化合物,得到 N-(4-溴代苄基)-N-(7-羟基双环[2.2.1]庚-2-基)-4-氯-N-(4-(咪唑-2-基)苄基)-N-(7-羟基双环[2.2.1]庚-2-基)-4-氯苯磺酰胺(77mg,42%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.93(2H, d, J = 8.31Hz), 7.73(2H, d, J = 8.56Hz), 7.67(1H, s), 7.42(4H, dd, J = 13.47, 8.44Hz), 7.17(1H, s), 4.82(2H, dd, J = 44.57, 17.37Hz), 4.04(1H, dd, J = 8.56, 6.55Hz), 3.81(1H, s), 2.30(1H, br. s.), 1.88(3H, br. s.), 1.40-1.65(3H, m), 1.03-1.15(2H, m)。LC/MS R. T. = 2.17min; [M+H]⁺ = 459.11。HRMS[M+H]⁺ 计算值 459.1145, 实测值 459.1136。

[0349] 实施例 50

[0350]

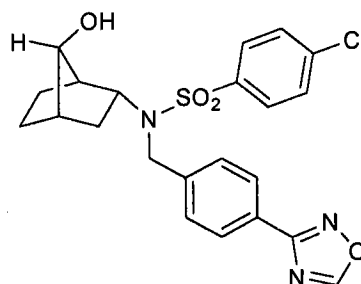


[0351] N-(4-氰基苄基)-N-(7-羟基双环[2.2.1]庚-2-基)-4-氯苯磺酰胺

[0352] 将 2-(4-氯代苯磺酰氨基)双环[2.2.1]庚-7-醇(604mg,2.0mmol)、碳酸铯(1.30g,4.0mmol)和 4-(溴代甲基)苄腈(471mg,2.4mmol)溶液于 10mL 二甲基甲酰胺搅拌 1h。通过加入碳酸铯(261mg,0.8mmol)和 4-(溴代甲基)苄腈(94mg,0.5mmol)处理粗的反应产物以完成反应。使反应物在 50mL 乙酸乙酯和 50mL 0.1M HCl 之间分配,浓缩和经于 120g 硅胶上、用 30 至 50% 乙酸乙酯的正己烷的快速色谱法纯化,得到 N-(4-氰基苄基)-N-(7-羟基双环[2.2.1]庚-2-基)-4-氯苯磺酰胺(412mg,49%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.70-7.77(2H, m), 7.59(2H, d, J = 8.56Hz), 7.44-7.50(4H, m), 4.81(2H, dd, J = 39.53, 17.88Hz), 4.06(1H, t, J = 7.81Hz), 3.84(1H, br. s.), 1.91(1H, br. s.), 1.75-1.82(2H, m), 1.43-1.66(3H, m), 1.07-1.17(2H, m)。LC/MS R. T. = 1.97min; [M+H]⁺ = 417.15。

[0353] 实施例 51

[0354]



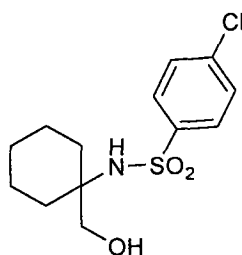
[0355] N-(4-(1,2,4-咪唑二唑-3-基)苄基)-N-(7-羟基双环[2.2.1]庚-2-基)-4-氯苯磺酰胺化合物 35

[0356] 将N-(4-氰基苄基)-N-(7-羟基双环[2.2.1]庚-2-基)-4-氯苯磺酰胺(380mg, 0.91mmol)和羟胺(500uL)的混合物于20mL乙醇中回流2h。于高真空下浓缩反应物和干燥。将得到的一部分粗的酰胺肟(25mg)于原甲酸三乙酯(2mL)中回流5h。将反应物稀释进20mL乙酸乙酯中,用盐水洗涤和经于4g硅胶上、用0至30%乙酸乙酯的己烷的快速色谱法纯化,得到N-(4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)-N-(7-羟基双环[2.2.1]庚-2-基)-4-氯苯磺酰胺(11mg,44%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.73(1H, s), 8.00-8.08(2H, m), 7.68-7.79(2H, m), 7.40-7.49(4H, m), 4.83(2H, q, J = 17.54Hz), 4.02-4.11(1H, m), 3.83(1H, s), 1.88(1H, br. s.), 1.58-1.68(2H, m), 1.43-1.55(3H, m), 1.06-1.16(2H, m)。LC/MS R. T. = 2.35min; [M+H]⁺ = 460.13。

[0357] 反应流程11的例证

[0358] 实施例52

[0359]

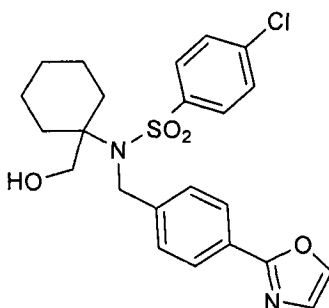


[0360] 4-氯-N-(1-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺

[0361] 于室温,将4-氯苯磺酰氯(6.92g,32.8mmol)加至于100mL四氢呋喃中的(1-氨基环己基)甲醇(依据Helv. Chim. Acta,87:90-105(2004)制备的)(3.53g,27.3mmol)和三乙胺(4.6mL,32.8mmol)溶液中。将反应物搅拌过夜并浓缩。将残余物溶于100mL乙酸乙酯和100mL盐水的混合物中。分离有机层,经硫酸钠干燥和经于120g硅胶上、用20至100%乙酸乙酯的正己烷的快速色谱法纯化,得到4-氯-N-(1-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺(6.07g,73%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.85-7.86(1H, m), 7.81-7.84(1H, m), 7.47-7.49(1H, m), 7.44-7.46(1H, m), 4.61(1H, s), 3.60(2H, d, J = 5.54Hz), 2.25(1H, t, J = 5.92Hz), 1.57-1.69(2H, m), 1.22-1.45(8H, m)。LC/MS R. T. = 2.39min; [M+H]⁺ = 304.03; [M+Na]⁺ = 326.05; [M-H]⁻ = 301.98。

[0362] 实施例53

[0363]



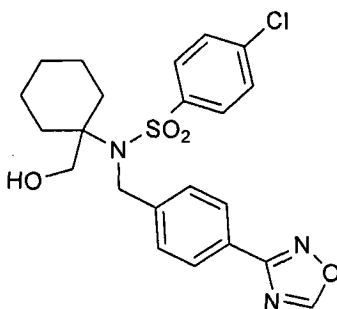
[0364] 4-氯-N-(1-(羟甲基)环己基)-N-(4-(噁唑-2-基)苄基)苯磺酰胺化合物36

[0365] 依据对N-(4-溴代苄基)-4-氯-N-(1-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺(实施例39)所描述的方法,从4-氯-N-(1-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺(114mg,0.38mmol)、碳酸铯

(244mg, 0.75mmol) 和 2-(4-(溴代甲基)苯基)噁唑 (98mg, 0.41mmol) 合成标题化合物, 得到 4-氯-N-(1-(羟甲基)环己基)-N-(4-(噁唑-2-基)苄基)苯磺酰胺 (145mg, 84%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.99 (2H, d, J = 8.06Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.56Hz), 7.69 (1H, s), 7.45 (4H, dd, J = 15.36, 8.56Hz), 7.21 (1H, s), 4.78 (2H, s), 3.86 (2H, br. s.), 2.92 (1H, br. s.), 1.81-1.90 (2H, m), 1.42-1.54 (5H, m), 1.20-1.31 (2H, m), 0.95-1.07 (1H, m)。LC/MS R. T. = 2.18min; [M+H]⁺ = 461.08。HRMS [M+H]⁺ 计算值 461.1302, 实测值 461.1321。

[0366] 实施例 54

[0367]



[0368] N-(4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)-4-氯-N-(1-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺化合物 37

[0369] 依据对 N-(4-溴代苄基)-4-氯-N-(1-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺 (实施例 39) 所描述的方法, 从 4-氯-N-(1-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺 (114mg, 0.38mmol)、碳酸铯 (244mg, 0.75mmol) 和 3-(4-(溴代甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑 (99mg, 0.41mmol) 合成标题化合物, 得到 N-(4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)-4-氯-N-(1-(羟甲基)环己基)苯磺酰胺 (16mg, 9%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.75 (1H, s), 8.08 (2H, d, J = 8.31Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.56Hz), 7.39-7.45 (4H, m), 4.38 (2H, d, J = 5.79Hz), 4.08-4.12 (2H, m), 1.68-1.82 (2H, m), 1.29-1.49 (8H, m)。LC/MS R. T. = 2.93min; [M+Na]⁺ = 484.20。

[0370] 生物学测试方法

[0371] 基于在培养细胞中 Aβ 形成的抑制的体外试验以鉴定 γ-分泌酶抑制剂。

[0372] 培养的人细胞系, 诸如 HEK293 和 H4 细胞, 为表达 APP 和 γ-分泌酶活性或过表达野生型 APP、突变体 APP 或 APP 融合蛋白的转染衍生物细胞系, 将分泌 Aβ 肽进入如以前概述 (Dovey, H. 等, J. Neurochem., 76:173-181 (2001)) 的可定量的培养介质中。这些用 γ-分泌酶抑制剂培养的细胞的孵育使 Aβ 肽的产生减少。例如, 将稳定地转染以过表达以上描述的 HPLAP-APP 融合蛋白的 H4 细胞如上增长、分离并调节至 2x 10⁵ 个细胞/ml。然后将 100 μl 的得到的混悬液加至 96-孔板的每一孔中。4hrs 后, 去除培养基并替换成 100 μl 含待测化合物的各种稀释液的无血清培养基。然后将板于 37℃ 孵育 18hrs 并将 100 μl 等分试样的组织培养上清液去除, 以使用以上概述的均质样品的时间-分辨荧光测定 Aβ 水平。或者, 可使用以上描述的用于 Aβ 测定的其它方法。使用 Aβ 抑制的程度以计算待测化合物的 IC₅₀ 值。当在以上试验中进行测试时, 如果待测化合物的 IC₅₀ 值小于 50 μM, 则本发明化合物被认为是具活性的。

[0373] 当将本发明化合物经历以上描述的试验时, 得到的结果的实例显示于表 1 中。在表中, 小于或等于 50nM 的抑制浓度 (IC₅₀) 用 +++ 表示; 50nM 和 500nM 之间的用 ++ 表示; 500nM 和 5000nM 之间的用 + 表示。

[0374] 表 1

[0375] 基于在培养细胞中 A β 形成的抑制的体外试验的活性的实例

化合物号	活性(nM)
1	++
2	++
3	223.30
4	++
5	+++
6	+++
7	+++
8	+++
9	+++
10	+++
11	0.32
12	+++
13	+++
14	+
15	+
16	+++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	0.15
22	+++
23	+
24	2296.00
25	+++
26	+++
27	+++

[0376]

[0377]

化合物号	活性(nM)
28	+++
29	+++
30	+++
31	++
32	+++
33	+
34	+
35	3238.00
36	345.80
37	+

[0378] 以上提供的本公开以阐述的方式给出,且并不解释为将本发明限制在公开的具体方面。意欲的是本发明的变化可能在本发明的精神范畴内。例如,除了在本文描述的本发明化合物外,本发明也包括其对映体和非对映异构体。