

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 00806998.0

[51] Int. Cl.

C07C 311/03 (2006.01)

C07C 311/04 (2006.01)

C07C 311/06 (2006.01)

C07C 311/05 (2006.01)

C07C 311/08 (2006.01)

C07D 333/20 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 2 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1240677C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 213/81 (2006.01)

C07D 213/82 (2006.01)

C07C 311/37 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/38 (2006.01)

[22] 申请日 2000.4.17 [21] 申请号 00806998.0

[30] 优先权

[32] 1999. 4.30 [33] US [31] 60/131,771

[32] 2000. 1.21 [33] US [31] 60/177,566

[86] 国际申请 PCT/US2000/008734 2000.4.17

[87] 国际公布 WO2000/066546 英 2000.11.9

[85] 进入国家阶段日期 2001.10.30

[71] 专利权人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72] 发明人 D·M·本德 B·E·坎特雷尔

A·H·弗雷 W·D·琼斯

W·D·米勒 D·米切尔

R·L·西蒙 H·扎林马耶

D·M·齐默曼

审查员 夏凤娟

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 温宏艳 姜建成

权利要求书 9 页 说明书 121 页

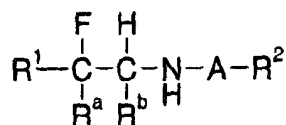
[54] 发明名称

单氟代烷基衍生物

[57] 摘要

本发明提供了某些单氟代烷基衍生物, 其用于增强哺乳动物谷氨酸受体功能, 并因此可用于治疗多种病症, 如精神病和神经病。

1. 下式的化合物或其可药用盐:



5 其中:

A 表示 SO_2 ;

R^a 表示 (1-6C) 烷基;

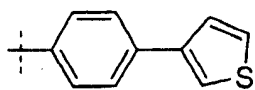
R^b 表示 H;

R^1 表示被一个或两个独立地选自下列的取代基所取代的苯基: 卤素; $(\text{CH}_2)_y \text{X}^1 \text{R}^9$, 其中 y 是 0, X^1 代表 O、 $\text{NR}^{12} \text{CO}$ 或 $\text{NR}^{12} \text{COO}$, R^9 代表氢、(1-6C) 烷基或者二 (1-4C) 烷基氨基 (1-10) 烷基, 和 R^{12} 代表氢或 (1-6C) 烷基; 和式 $\text{R}^{14} - (\text{L}^a)_n - \text{X}^2 - (\text{L}^b)_m$ 的基团, 其中 X^2 代表一条键、O、NH 或 CONH, L^a 和 L^b 各表示 (1-4C) 亚烷基, n 和 m 之一是 0 或 1, 而另一个是 0; 和 R^{14} 代表苯基、吡啶基、异噁唑基、或噻吩基, 所述基团未被取代或被一个或两个卤素、氰基、氰基 (1-6C) 烷基、 COOH 、 COOCH_3 、 CONHCH_3 和 $(\text{CH}_2)_z \text{X}^3 \text{R}^{15}$ 取代, 其中 z 是 0 或 1-4 的整数, X^3 代表 NR^{16} 、CO、COO、 CONR^{17} 、 $\text{NR}^{18} \text{CO}$ 、 NHSO_2 、 NHCONH 、或 $\text{NR}^{19} \text{COO}$; R^{15} 代表氢、(1-6C) 烷基、和 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 各自独立地代表氢或 (1-6C) 烷基; 或 R^{15} 和 R^{17} 与它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷基; 和

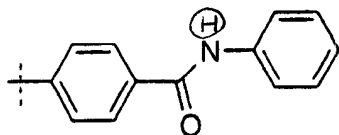
R^2 表示 (1-6C) 烷基或二 (1-4C) 烷基氨基。

2. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 选自如下基团:

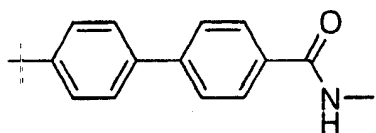
s



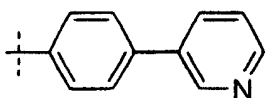
t



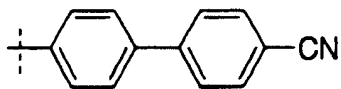
u



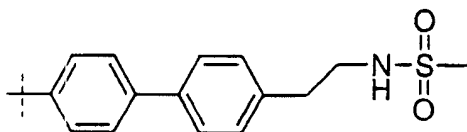
v



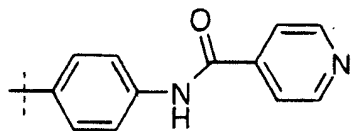
w



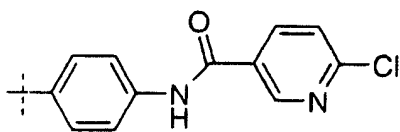
z



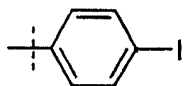
aa



bb

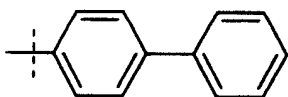


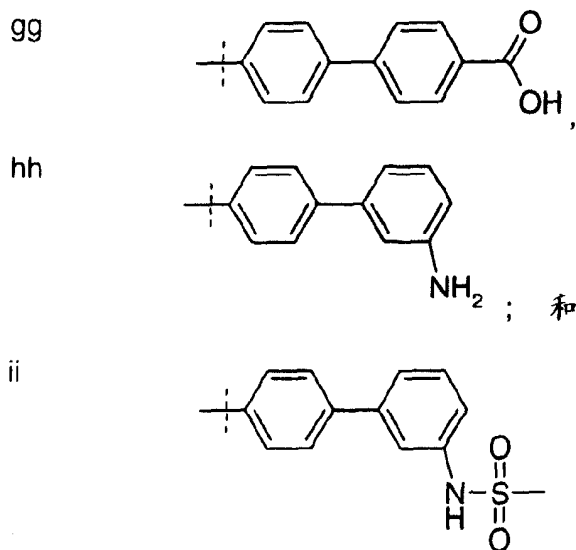
ee



5

ff





3. 权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物选自如下的化合物:

- [2-氟-2-(4-碘苯基)丙基][[(甲基乙基)磺酰基]胺];
- 5 [2-氟-2-(4-苯基苯基)丙基][[(甲基乙基)磺酰基]胺];
- 4-[4-(1-氟-1-甲基-2-{[(甲基乙基)磺酰基]氨基}乙基)苯基]苯腈;
- 4-[4-(1-氟-1-甲基-2-{[(甲基乙基)磺酰基]氨基}乙基)苯基]苯甲酸;
- 10 {2-[4-(3-氨基苯基)苯基]-2-氟丙基}[(甲基乙基)磺酰基]胺;
- [2-氟-2-(4-{3-[(甲基磺酰基)氨基]苯基}苯基)丙基][[(甲基乙基)磺酰基]胺];
- [2-氟-2-(4-(3-噻吩基)苯基)丙基][[(甲基乙基)磺酰基]胺];
- [2-氟-2-(4-(3-吡啶基)苯基)丙基][[(甲基乙基)磺酰基]胺];
- 15 2-{4-[4-(1-氟-1-甲基-2-{[(甲基乙基)磺酰基]氨基}乙基)苯基]苯基}乙腈;
- 4-[4-(1-氟-1-甲基-2-{[(甲基乙基)磺酰基]氨基}乙基)苯基]苯甲醛;
- {4-[4-(1-氟-1-甲基-2-{[(甲基乙基)磺酰基]氨基}乙基)苯基]苯基}-N-甲基甲酰胺;
- 20 {4-[4-(1-氟-1-甲基-2-{[(甲基乙基)磺酰基]氨基}乙基)苯基]苯基}-N,N-二甲基甲酰胺;
- N-乙基{4-[4-(1-氟-1-甲基-2-{[(甲基乙基)磺酰基]氨基}乙基)

- 苯基]苯基]甲酰胺;
- 4-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[[(甲基乙基)磺酰基]氨基]乙基]苯基]苯基吡咯烷基酮;
- N-{3-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[[(甲基乙基)磺酰基]氨基]乙基]苯基]苯基]乙酰胺;
- 5 N-{3-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[[(甲基乙基)磺酰基]氨基]乙基]苯基]苯基]丙酰胺;
- N-{3-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[[(甲基乙基)磺酰基]氨基]乙基]苯基]苯基]丁酰胺;
- 10 氨基-N-{3-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[[(甲基乙基)磺酰基]氨基]乙基]苯基]苯基]酰胺;
- N-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[[(甲基乙基)磺酰基]氨基]乙基]苯基];
- 苯甲酰胺;
- (3-氟基苯基)-N-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[[(甲基乙基)磺酰基]氨基]乙基]苯基]甲酰胺;
- 15 N-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[[(甲基乙基)磺酰基]氨基]乙基]苯基]-4-吡啶基甲酰胺;
- N-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[[(甲基乙基)磺酰基]氨基]乙基]苯基][4-[2-(甲氧羰基氨基)乙基]苯基]甲酰胺;
- 20 (2-{4-[(3,5-二氟苯基)甲氧基]苯基}-2-氟丙基)[[(甲基乙基)磺酰基]胺;
- {2-氟-2-[4-(4-[2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基]苯基)苯基]丙基)[[(甲基乙基)磺酰基]胺;
- (4-氟苯基)-N-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[[(甲基乙基)磺酰基]氨基]乙基]苯基]甲酰胺;
- 25 (6-氟(3-吡啶基))-N-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[[(甲基乙基)磺酰基]氨基]乙基]苯基]甲酰胺;
- (4-氟基苯基)-N-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[[(甲基乙基)磺酰基]氨基]乙基]苯基]甲酰胺;
- 30 乙氧基-N-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[[(甲基乙基)磺酰基]氨基]乙基]苯基]甲酰胺;
- N-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[[(甲基乙基)磺酰基]氨基]乙基]苯基]

- 异噁唑-5-基甲酰胺;
- 4-(二甲基氨基)-N-[4-(1-氟-1-甲基-2-[(甲基乙基)磺酰基]氨基)乙基)苯基]丁酰胺;
- N-[4-(1-氟-1-甲基-2-[(甲基乙基)磺酰基]氨基)乙基)苯基]-
- 5 3-噻吩基甲酰胺;
- {2-氟-2-[4-(苯基甲氧基)苯基]丙基}[(甲基乙基)磺酰基]胺;
- 2-[[4-(1-氟-1-甲基-2-[(甲基乙基)磺酰基]氨基)乙基)苯氧基]甲基]苯腈;
- {2-氟-2-(4-甲氧基苯基)丙基}[(甲基乙基)磺酰基]胺;
- 10 {2-[4-(3,5-二氟苯基)苯基]-2-氟丙基}[(甲基乙基)磺酰基]胺;
- [(二甲基氨基)磺酰基][2-氟-2-(4-碘苯基)丙基]胺;
- 4-[4-(2-[(二甲基氨基)磺酰基]氨基)-1-氟-异丙基)苯基]苯腈;
- 15 {2-[4-(3-氨基苯基)苯基]-2-氟丙基}[(二甲基氨基)磺酰基]胺;
- [(二甲基氨基)磺酰基][2-氟-2-(4-{3-[(甲基磺酰基)氨基]苯基}苯基)丙基]胺;
- [(二甲基氨基)磺酰基]{2-氟-2-[4-(3-[(甲基乙基)磺酰基]氨基)苯基]丙基}胺;
- 20 4-[4-(1-氟-1-甲基-2-[(甲基乙基)磺酰基]氨基)乙基)苯基]苯磺酰胺;
- N-(2-{3-氟-4'-[1-氟-1-甲基-2-(丙烷-2-磺酰氨基)-乙基]-联苯-4-基}-乙基)-异丁酰胺;
- 25 N-(2-{3-氟-4'-[1-氟-1-甲基-2-(丙烷-2-磺酰氨基)-乙基]-联苯-4-基}-乙基)-乙酰胺;
- N-{2-(2-氟-2-[3'-氟-4'-(2-甲磺酰氨基)-乙基]-联苯-4-基)丙基}-2-丙磺酰胺;
- N-{2-(2-氟-2-[3'-氟-4'-(2-(丙烷-2-磺酰氨基)-乙基)-联苯-4-基]丙基}-2-丙磺酰胺;
- 30 N-(2-{3'-氟-4'-[2-(丙烷-2-磺酰氨基)-乙基]-联苯-4-基}-2-羟基-丙基)-2-丙磺酰胺;

N-[2-氟-2-[4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)-苯基]-丙基)-2-丙磺酰胺;

(+)-[2-氟-2-(4-碘苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺;

(-)-[2-氟-2-(4-碘苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺;

5 [2-氟-2-(4-{3-[(甲基磺酰基)氨基]苯基}苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺(对映异构体 1);

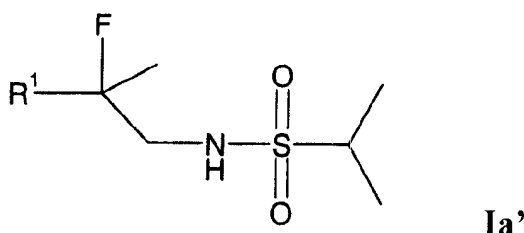
[2-氟-2-(4-{3-[(甲基磺酰基)氨基]苯基}苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺(对映异构体 2);

10 {4-[4-(1-氟-1-甲基-2-[(甲基乙基)磺酰基]氨基)乙基]苯基}苯基)-N-甲基甲酰胺(对映异构体 1); 及

{4-[4-(1-氟-1-甲基-2-[(甲基乙基)磺酰基]氨基)乙基]苯基}苯基)-N-甲基甲酰胺(对映异构体 2); 及其可药用盐。

4. 权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐, 其中所述的化合物具有下式 Ia':

15



其中 R¹ 如权利要求 1 中所定义。

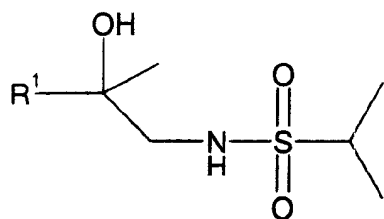
20 5. 权利要求 4 所述的化合物, 其中取代的苯基被权利要求 1 中所定义的式 R¹⁴ - (Lᵃ)ₙ - X² - (Lᵇ)ₘ 的基团所取代。

6. 权利要求 5 所述的化合物, 其中 (Lᵃ)ₙ - X² - (Lᵇ)ₘ 表示一条键、CONH 或 CH₂O。

7. 权利要求 6 所述的化合物, 其中 R¹⁴ 如权利要求 1 中所定义。

8. 下式的化合物或其可药用盐:

25



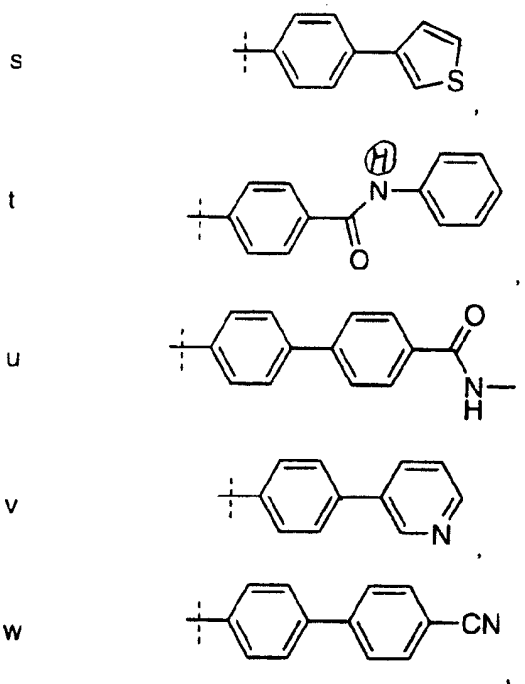
其中 R^1 如权利要求 1 中所定义。

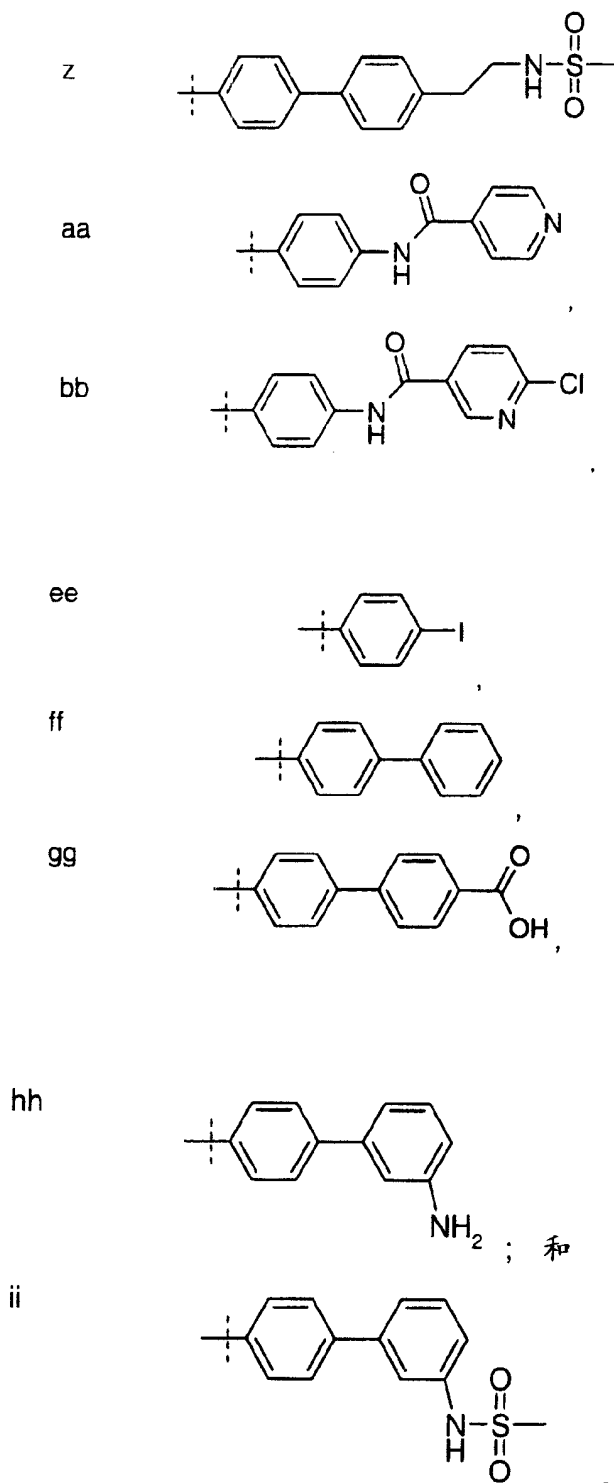
9. 权利要求 8 所述的化合物, 其中取代的苯基被权利要求 1 中所定义的式 $R^{14} - (L^a)_n - X^2 - (L^b)_m$ 的基团所取代。

5 10. 权利要求 8 所述的化合物, 其中 $(L^a)_n - X^2 - (L^b)_m$ 表示一条键、CONH 或 CH_2O 。

11. 权利要求 10 所述的化合物, 其中 R^{14} 如权利要求 1 中所述。

12. 权利要求 8 所述的化合物, 其中 R^1 选自如下基团:





5

13. 药物组合物，其中包含权利要求 1 所述的化合物和可药用稀释剂或载体。

14. 权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐在制备用于增强患者谷氨酸受体功能的药物方面的用途。

15. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐在制备治疗患者的如下疾病的药物中的用途：识别紊乱；神经变性疾病；与年龄有关的痴呆；年龄引起的记忆力损害；运动紊乱；药物引起状态的逆转；抑郁；注意力缺乏疾病；注意力缺乏机能亢进疾病；精神病；与精神病有关的识别缺乏；或药物引起的精神病。

16. 权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐在制备用于改善患者记忆力或学习能力的药物方面的用途。

17. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐用作药物的用途。

18. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐在制备增强谷氨酸受体功能的药物中的用途。

19. 权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐，该化合物是 {4-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[(甲基乙基) 磺酰基] 氨基] 乙基) 苯基] 苯基}-N-甲基甲酰胺。

20. 权利要求 1 所述的化合物，该化合物是 {4-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[(甲基乙基) 磺酰基] 氨基] 乙基) 苯基] 苯基}-N-甲基甲酰胺 (对映体 1)。

单氟代烷基衍生物

本发明涉及用某些单氟代烷基衍生物提高谷氨酸受体功能。它还
5 涉及新的单氟代烷基衍生物，其制备方法及含有它们的药物组合物。

在哺乳动物中枢神经系统(CNS)中，神经刺激的传导是由传出神经元释放神经递质之间的相互作用以及接受神经元上的引起接受神经元的兴奋的表面受体控制的。L-谷氨酸，是CNS中最丰富的神经
10 递质，介导哺乳动物中主要兴奋性路径，并被称为兴奋性氨基酸(EAA)。应答谷氨酸的受体称为兴奋性氨基酸受体(EAA受体)。见Watkins & Evans, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 21, 165 (1981); Monaghan, Bridges, and Cotman, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 29, 365 (1989); Watkins, Krogsgaard-Larsen, and Honore, Trans.
15 Pharm. Sci., 11, 25 (1990)。兴奋性氨基酸具有极大的生理重要性，在多种生理过程中起作用，如长期强化(学习和记忆)、突触可塑性的改善、运动控制、呼吸、心血管调节和知觉。

兴奋性氨基酸受体分为两大类。直接与神经元细胞膜中阳离子通道口偶联的受体命名为“离子移变”型。此类受体进一步划分为至少三个亚类，它们通过选择性激动剂N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)、 α -氨基-3-羟基-5-甲基异噁唑-4-丙酸(AMPA)和红藻氨酸(KA)的去极化作用
20 定义。第二类受体是G-蛋白或第二信使连接的“代谢移变(metabotropic)”兴奋性氨基酸受体。此第二类与多种第二信使系统偶联，带来升高的磷酸肌醇水解、磷脂酶D的激活、c-AMP形成的增加或降低以及离子通道功能的变化。Schoepp和Conn, Trends in Pharmacol. Sci., 14, 13 (1993)。这两种类型的受体似乎不仅介导正常的沿兴奋路径的突触传递，还参与发育和整个生命过程中的突触连接的修饰。Schoepp, Bockaert和Sladeczek, Trends in Pharmacol. Sci., 11, 508 (1990); McDonald和Johnson, Brain
25 Research Reviews, 15, 41 (1990)。

AMPA受体由称为GluR1至GluR4的四种蛋白亚单元构建，而红藻氨酸受体由亚单元GluR5至GluR7，以及KA-1和KA-2构建。Wong

和 Mayer, *Molecular Pharmacology* 44: 505-510, 1993. 尚不知在自然状态中这些亚单元是如何结合的。但是, 已阐明了各亚单元的某些人类变体的结构, 并已克隆了表达个体亚单元变体的细胞系, 并掺入设计用来鉴定与之结合或相互作用并因此可以调整其功能的化合物的试验系统中。因此, 欧洲专利申请公开号 EP-A2-0574257 公开了人亚单元变体 GluR1B、GluR2B、GluR3A 和 GluR3B。欧洲专利申请公开号 EP-A1-0583917 公开了人亚单元变体 GluR4B。

AMPA 和红藻氨酸受体的一个显著的特点是其对谷氨酸快速去活化和脱敏。Yamada 和 Tang, *The Journal of Neuroscience*, 1993 年 9 月, 13 (9): 3904-3915 及 Kathryn M. Partin, *J. Neuroscience*, 1996 年 11 月 1 日, 16 (21): 6634-6647。快速脱敏和去活化的生理含义, 即使存在也不完全清楚。

已知 AMPA 和/或红藻氨酸受体对谷氨酸快速脱敏和去活化作用可以用某些化合物抑制。这些化合物的此作用常常被看作是这些受体的另类“增强”。选择性加强 AMPA 受体功能的此类化合物之一是环噻嗪(cyclothiazide)。Partin 等, *Neuron*. Vol. 11, 1069-1082, 1993。如同环噻嗪一样, 增强 AMPA 受体的化合物常称为 AMPA 因子(ampakines)。

国际专利申请公开号 WO 9625926 公开了一组苯硫基烷基磺酰胺, S-氧化物类及其类似物, 据称它们加强红藻氨酸和 AMPA 诱导的膜电流。

美国专利说明书 3, 143, 549 公开了某些苯基烷基磺酰胺类, 包括 1-甲基-2-苯乙基二甲基磺酰胺。这些化合物据称具有中枢神经系统活性, 特别是抗焦虑和镇静性质。

美国专利说明书 3, 267, 139 公开了某些 N'-三甲基乙酰基-N-苯基烷基磺酰胺类和-N-苯基环丙基磺酰胺类, 其具有中枢神经系统活性和抗惊厥活性。据称这些化合物还在试验动物中产生帕金森氏症状。

美国专利说明书 3, 860, 723 公开了用某些苯基烷基磺酰胺类增加健康动物食物摄入的方法。

Foye 等, *J. Pharm. Sci.* (1971), 60 (7), 1095-6 公开了某些苯基烷基甲基磺酰胺类, 包括 N-1-甲基-2-苯基乙基甲磺酰胺, 其

具有降低血压的活性。

英国专利说明书 1, 059, 360 公开了某些苯基烷基磺酰胺类, 具有镇静、麻醉和抗惊厥活性, 包括 1-(1-甲基-2-苯基乙基氨基磺酰基)哌啶。

5 美国专利说明书 4, 210, 749 公开了 N-1-甲基-2-苯基-3-甲氧基乙基丁磺酰胺。

Gualtieri 等, J. Pharm. Sci., (1973), 62(5), 849-851 公开了 N-1-甲基-2-苯基乙基丁磺酰胺及其作为驱蚊剂的评价。

Foye 等, J. Pharm. Sci. (1979), 68(5), 591-5 公开了 N-1-甲基-2-(4-氯苯基)乙基甲磺酰胺。

10 Foye 和 Sane, J. Pharm. Sci. (1977), 66(7), 923-6 公开了苯异丙胺的 N-甲磺酰基和 N-三氟甲磺酰基衍生物及其某些 4-取代的类似物, 以及其对中枢神经系统和厌食作用的评价。

欧洲专利申请公开号 EP-A1-0657442 公开了某些萘氧基乙酸衍生物, 作为 PEG2 激动剂和拮抗剂。N-(2, 2-二苯基乙基)-甲磺酰胺
15 作为中间体在第 53 页第 38 行公开。

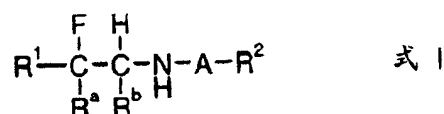
美国专利说明书 3, 629, 332 公开了某些 N-芳基-和 N-杂芳基烷基氟代烷磺酰胺类, 作为植物生长调节剂, 包括 N-(α -甲基苯基乙基)三氟甲磺酰胺, 二氟甲磺酰胺和氟代甲磺酰胺。据称一些化合物还具有其它生物活性, 包括杀昆虫、杀螨、杀线虫、镇痛和抗炎活性。

20 在多种动物试验中, 已显示了 AMPA 因子能改善记忆力。Staubli 等, Proc. Natl. Acad. Sci., Vol. 91, pp 777-781, 1994, Neurobiology, 以及 Arai 等, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 278: 627-638, 1996。

此外, 加强哺乳动物谷氨酸受体功能的某些磺酰胺衍生物已公
25 开于国际专利申请 WO 98/33496(1998 年 8 月 6 日出版)和国际专利申请 WO 99/43285(1999 年 9 月 2 日出版)。

G.M. ALVERNHE 等人: J. ORG. CHEM., vol. 46, no. 24, 1981, 第 4938-4948 页, XP002155661 在此引入本文作为参考。

本发明提供了式 I 的化合物或其可药用盐:



30 其中:

A 表示 SO_2 , CO_2 或 CONH ;

R^a 表示 (1-6C) 烷基、(2-6C) 链烯基、-(1-4C) 烷基 (3-8C) 环烷基或-(1-4C) 烷基芳基;

R^b 表示 H、(1-6C) 烷基、(2-6C) 链烯基、-(1-4C) 烷基 (3-8C) 环
5 烷基或-(1-4C) 烷基芳基; 或者

R^a 和 R^b 与它们连接的碳原子一起形成 (3-8C) 饱和碳环, 含选自硫或氧的杂原子的 (3-8C) 饱和碳环或含一个双键的 (5-8C) 碳环;

R^i 表示未被取代或被取代的芳基, 未被取代或被取代的杂芳基或未被取代或被取代的 (5-8C) 环烷基;

10 R^2 表示 (1-6C) 烷基, (3-6C) 环烷基, (1-6C) 氟烷基, (1-6C) 氯烷基, (2-6C) 链烯基, (1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基, 未被取代或被卤素、(1-4C) 烷基或 (1-4C) 烷氧基取代的苯基, 或当 A 表示 SO_2 时, 其是式 $\text{R}^3\text{R}^4\text{N}$ 的基团, 其中 R^3 和 R^4 各自独立地表示 (1-4C) 烷基, 或者与它们连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷基, 吡咯烷基, 哌啶基, 吗啉
15 代, 哌嗪基, 六氢吡啶因基或八氢吡辛因基。

本发明进一步提供了增强患者谷氨酸 (glutamate) 受体功能的方法, 该方法包含给所述患者施用有效量的式 I 的化合物。

20 本发明提供了治疗患者识别紊乱的方法, 该方法包含给所述患者施用有效量的式 I 的化合物。

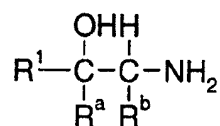
此外, 本发明进一步提供了治疗与患者的精神病有关的识别缺陷的方法, 该方法包含给所述患者施用有效量的式 I 的化合物。

按照另一方面, 本发明提供了式 I 的化合物或其可药用盐在制备增强谷氨酸受体功能的药物中的用途。

25 此外, 本发明提供了式 I 的化合物或其可药用盐增强谷氨酸受体功能的用途。

本发明进一步提供了药物组合物, 其中含有式 I 的化合物和可药用稀释剂或载体。

30 本发明进一步包括下式的化合物或其可药用盐:



其中

R^a 表示 (1-6C) 烷基, (2-6C) 链烯基, -(1-4C) 烷基 (3-8C) 环烷基
5 或 -(1-4C) 烷基芳基;

R^b 表示 H, (1-6C) 烷基, (2-6C) 链烯基, -(1-4C) 烷基 (3-8C) 环
烷基或 -(1-4C) 烷基芳基; 或

R^a 和 R^b 与它们连接的碳原子一起形成 (3-8C) 饱和碳环, 含选自硫
或氧的杂原子的 (3-8C) 饱和碳环或含一个双键的 (5-8C) 碳环;

10 R^1 表示未被取代或被取代的芳基, 未被取代或被取代的杂芳基,
或未被取代或被取代的 (5-8C) 环烷基;

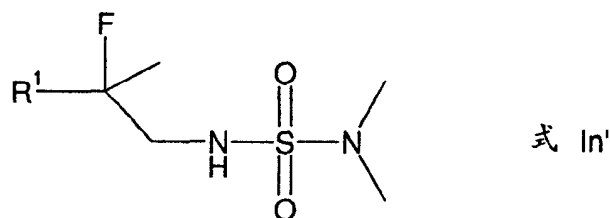
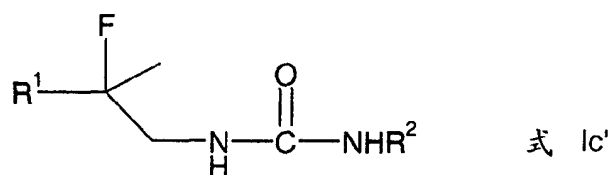
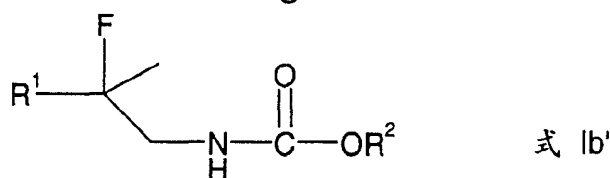
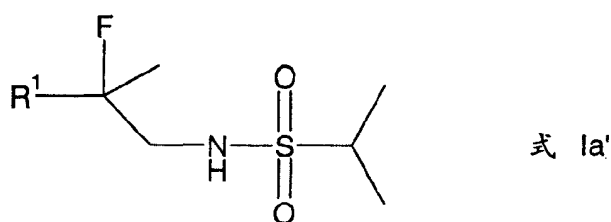
其条件是当 R^a 是甲基时, R^1 不是 4-溴苯基。

本发明还包括新的中间体, 及合成式 I 化合物的方法。

在此说明书中, 术语“增强谷氨酸受体功能”指谷氨酸受体, 例如
15 AMPA 受体, 对谷氨酸或激动剂的响应能力的任何增加, 并包括但不
限于抑制 AMPA 受体对谷氨酸的快速脱敏或去活化作用。

式 I 的化合物及其可药用盐通过其作为谷氨酸受体功能增强剂
的作用可以治疗或预防多种病症。这些病症包括与谷氨酸机能减退有
关的病症, 例如精神病学的和神经病学上的紊乱, 如识别紊乱; 神经
20 变性紊乱如早老性痴呆; 与年龄有关的痴呆; 年龄引起的记忆力损害;
运动紊乱如迟发性运动障碍, 亨廷顿氏舞蹈病, 肌阵挛和帕金森氏病;
药物引起的状态 (例如可卡因, 苯丙胺类, 酒精引起的状态) 的逆转;
抑郁; 注意力缺乏疾病; 注意力缺乏机能亢进疾病; 精神病; 与精神
病有关的识别缺陷, 药物引起的精神病和性功能障碍。式 I 的化合物
25 也可用于改善记忆力 (短期和长期) 和学习能力。本发明提供了式 I 化
合物治疗这些病症的每一种的用途。

应理解下式 Ia', Ib', Ic' 和 In' 的化合物或其可药用盐包括在
式 I 的范围内:



其中 R^1 表示未被取代或被取代的芳基, 未被取代或被取代的杂芳基, 或未被取代或被取代的 (5-8C) 环烷基。

- 5 本发明包括式 I 限定的化合物的可药用盐。本发明的化合物可以带有足够酸性的基团、足够碱性的基团或这两种基团兼而有之, 并因此可以与一些有机和无机碱、及无机和有机酸中的任何一种进行反应形成可药用盐。术语“可药用盐”在本文中, 指上述结构式化合物的盐, 它们对活的生物基本上无毒。典型的可药用盐包括本发明的化合物与
- 10 可药用无机或有机酸或者有机或者无机碱反应形成的盐。这样的盐称为酸加成盐和碱加成盐。这些盐包括在 Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19(1977) 中列出的可药用盐, 它们是本领域技术人员已知的。常用来形成酸加成盐的酸为无机酸如氢氯酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸等, 以及有机酸如对甲苯磺酸、甲磺酸、苯磺酸、草酸、对溴苯磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸、乙酸等。这样的
- 15 可药用盐的实例为硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、

氢溴酸盐、氢碘酸盐、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、癸酸盐、辛酸盐、
丙烯酸盐、抗坏血酸盐、甲酸盐、盐酸盐、二盐酸化物、异丁酸盐、
己酸盐、庚酸盐、丙炔酸、丙酸盐、苯基丙酸盐、水杨酸盐、草酸盐、
丙二酸盐、丁二酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、苹果酸盐、
5 马来酸盐、羟基马来酸盐、扁桃酸盐、烟酸盐、异烟酸盐、肉桂酸盐、
马尿酸盐、硝酸盐、邻苯二甲酸盐、对苯二甲酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、
丁炔-1,4-二羧酸盐、己炔-1,4-二羧酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲
酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、
二硝基苯甲酸盐、0-乙酰氧基苯甲酸盐、萘-2-苯甲酸盐、邻苯二甲
10 酸盐、对甲苯磺酸盐、对溴苯磺酸盐、对氯苯磺酸盐、二甲苯磺酸盐、
苯基乙酸盐、三氟乙酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳
酸盐、 α -羟基丁酸盐、羟乙酸盐、酒石酸盐、苯磺酸盐、甲磺酸盐、
乙磺酸盐、丙磺酸盐、羟基乙磺酸盐、1-萘磺酸盐、2-萘磺酸盐、1,5-
萘二磺酸盐、扁桃酸盐、酒石酸盐等。优选的可药用酸加成盐为与无
15 机酸如氢氯酸和氢溴酸形成的盐，以及与有机酸如马来酸、草酸和甲
磺酸形成的盐。

碱加成盐包括得自无机碱如铵或碱金属或碱土金属的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等的盐。用于制备本发明的盐的碱因此包括氢
20 氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢
钾、氢氧化钙、碳酸钙等。钾和钠盐形式是特别优选的。

应认识到形成本发明任何盐的一部分的特定抗衡离子通常并不
重要，只要该盐整体上是药物学可接受的，并且只要该抗衡离子不给
此盐整体上带来不需要的性质即可。还应理解上述盐可以形成水合物
或者以基本上无水的形式存在。

25 在本文中，术语“立体异构体”指由相同原子组成通过相同键连
接的，但具有不同三维结构，且不可互变的化合物。此三维结构称为
构型。在本文中，术语“对映异构体”指两种立体异构体其分子是彼此
不能重叠的镜像。术语“手性中心”指其上连接了四种不同基团的碳原
子。在本文中，术语“非对映异构体”指不是对映异构体的立体异构
30 体。此外，只在一个手性中心具有不同构型的两种非对映异构体在本
文中称为“差向异构体”。术语“消旋体”、“外消旋混合物”或“外消旋
变型”指对映异构体相等份数的混合物。

本文中所用术语“对映异构体富集”指与另一种相比一种对映异构体量的增加。表达对映异构体富集的方便的方法是对映异构体过量的概念，或“ee”，用下列方程式建立此概念：

$$ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

5

其中 E^1 是第一种对映异构体的量和 E^2 是第二种对映异构体的量。因此，如果两种对映异构体的起始比例是 50:50，则其以外消旋混合物的形式存在，而足以产生最后比例为 50:30 的对映异构体富集，第一种对映异构体的 ee 是 25%。但是，如果最终比例为 90:10，第一种对映异构体的 ee 是 80%。大于 90% 的 ee 是优选的，大于 95% 的 ee 是首选的，而大于 99% 的 ee 是特别首选的。本领域普通技术人员用标准技术和方法如气相或高效液相色谱用手性柱能容易地测定对映异构体富集。对有效分离对映异构体对必需的适当手性柱、洗脱剂和条件的选择是本领域普通技术人员的常识。此外，式 I 化合物的特定立体异构体和对映异构体可以由本领域普通技术人员用熟知的技术和方法制备，例如，见 J. Jacques 等，“对映异构体，外消旋体及拆分”，John Wiley 和 Sons, Inc., 1981, 和 E. L. Eliel 和 S. H. Wilen, “有机化合物的立体化学”，(Wiley-Interscience 1994) 及 1998 年 4 月 29 日公开的欧洲专利申请 EP-A-838448 所公开的。

拆分的实例包括重结晶技术或手性色谱。

本发明的一些化合物具有一个或多个手性中心并可以以多种立体异构体构型存在。作为这些手性中心的结果，本发明化合物可以产生外消旋体、对映异构体的混合物和单一的对映异构体，以及非对映异构体和非对映异构体的混合物。所有这些外消旋体、对映异构体和非对映异构体均在本发明的范围内。

术语“R”和“S”在本文中与在有机化学中常用的一样指手性中心的特定构型。术语“R”(右的)指当沿着指向最低优先次序基团的键来看，具有顺时针关系的基团优先次序(最高至次最低)的手性中心构型。术语“S”(左的)指当沿着指向最低优先次序基团的键来看，具有逆时针关系的基团优先次序(最高至次最低)的手性中心构型。基团的优先次序基于其原子序数(按照原子序数降低的顺序)。优先次序的部

分目录及立体化学的讨论见“有机化合物的命名：原则和惯例”，(J. H. Fletcher 等编辑，1974)，103-120 页。

在本文中，术语“芳族基团”与芳基的含义相同，并包括苯基和多环芳族碳环如 1-或 2-萘基、1,2-二氢萘基、1,2,3,4-四氢萘基等。

5 术语“杂芳基”包括芳族 5-6 元环，其中含有选自氧、硫和氮的 1 至 4 个杂原子，及含选自氧、硫和氮的 1 至 4 个杂原子的 5-6 元环稠合苯环或另一个含选自氧、硫和氮的 1 至 4 个原子的 5-6 元环组成的双环基团。杂芳基的实例为噻吩基，呋喃基，咪唑基，异咪唑基，噁二唑基，吡唑基，噻唑基，噻二唑基，异噻唑基，咪唑基，三唑基，四唑基，吡啶基，哒嗪基，嘧啶基，苯并呋喃基，苯并噻吩基，苯并咪唑基，苯并噁唑基，苯并噻唑基，吲哚基和喹啉基。

在本文术语“被取代的芳基或杂芳基”中所用的术语“被取代的”表示可以存在一个或多个(例如一或二个)取代基，所述取代基选自原子和基团，当它们存在于式 I 的化合物中时，不妨碍式 I 化合物发挥谷氨酸受体功能增加剂的作用。

15 应理解当 R^1 表示未被取代或被取代的(5-8C)环烷基时，可以得到顺式和反式异构体的混合物，其可以由本领域普通技术人员用标准技术和方法分离为单一顺式和反式异构体，例如，用反相或正相高效液相色谱或闪式色谱，用适宜的固定相和适宜的洗脱剂。适宜的固定相的实例是硅胶、氧化铝等。适宜的洗脱剂的实例为乙酸乙酯/己烷、乙酸乙酯/甲苯、甲醇/二氯甲烷等。这样的单一顺式和反式异构体包括在本发明的范围内。

25 可以存在于被取代的芳基、杂芳基或(5-8C)环烷基的取代基的实例包括卤素；硝基；氰基；羟基亚氨基；(1-10C)烷基；(2-10C)链烯基；(2-10C)链炔基；(3-8C)环烷基；羟基(3-8C)环烷基；氧代(3-8C)环烷基；卤代(1-10C)烷基； $(CH_2)_yX^1R^9$ ，其中 y 是 0 或 1 至 4 的整数， X^1 表示 O、S、 NR^{10} 、CO、COO、OCO、CONR¹¹、 $NR^{12}CO$ 、 $NR^{12}COCOO$ 、 $OCONR^{13}$ ， R^9 表示氢、(1-10C)烷基、(3-10C)链烯基、(3-10C)链炔基、吡咯烷基、四氢呋喃基、吗啉代或(3-8C)环烷基而 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地表示氢或(1-10C)烷基，或 R^9 和 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 或 R^{13} 与它们连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或吗啉代基

团；N-(1-4C)烷基哌嗪基；N-苯基(1-4C)烷基哌嗪基；噻吩基；呋喃基；噁唑基；异噁唑基；吡唑基；咪唑基；噻唑基；吡啶基；哒嗪基；嘧啶基；二氢噻吩基；二氢呋喃基；二氢噻喃基；二氢吡喃基；二氢噻唑基；(1-4C)烷氧基羰基二氢噻唑基；(1-4C)烷氧基羰基二甲基-二氢噻唑基；四氢噻吩基；四氢呋喃基；四氢噻喃基；四氢吡喃基；吲哚基；苯并呋喃基；苯并噻吩基；苯并咪唑基；和式 $R^{14}-(L^a)_n-X^2-(L^b)_m$ 基团，其中 X^2 表示一条键、O、NH、S、SO、SO₂、CO、CH(OH)、CONH、NHCO、NHCONH、NHCOO、COCONH、OCH₂CONH 或 CH=CH， L^a 和 L^b 各表示(1-4C)亚烷基，n 和 m 之一是 0 或 1，而另一个是 0，而 R^{14} 表示苯基或杂芳基，其未被取代或被一个或两个如下基团取代：

5 卤原子；硝基；氰基；(1-10C)烷基；(2-10C)链烯基；(2-10C)链炔基；(3-8C)环烷基；4-(1,1-二氧化四氢-1,2-噻嗪基)；卤代(1-10C)烷基；氰基(2-10C)链烯基；苯基；及 $(CH_2)_zX^3R^{15}$ ，其中 z 是 0 或 1 至 4 的整数， X^3 表示 O、S、NR¹⁶、CO、CH(OH)、COO、OCO、CONR¹⁷、NR¹⁸CO、NHSO₂、SO₂NH、NHSO₂NR¹⁷、OCONR¹⁹ 或 NR¹⁹COO， R^{15} 表示氢、(1-10C)

15 烷基、苯基(1-4C)烷基、卤代(1-10C)烷基、(1-4C)烷氧羰基(1-4C)烷基、(1-4C)烷基磺酰氨基(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷氧羰基(1-4C)烷基磺酰基氨基(1-4C)烷基、(3-10C)链烯基、(3-10C)链炔基、(3-8C)环烷基、樟脑基或芳基或杂芳基，其未被取代或被一个或两个卤原子、(1-4C)烷基、卤代(1-4C)烷基、二(1-4C)烷基氨基和(1-4C)烷

20 氧基取代，而 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 各自独立地表示氢或(1-10C)烷基，或 R^{15} 和 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 或 R^{19} 与它们连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或吗啉代基团。

术语(1-10C)烷基包括(1-8C)烷基、(1-6C)烷基和(1-4C)烷基。特别有价值的是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基和癸基。

术语(2-10C)链烯基包括(3-10C)链烯基，(2-8C)链烯基，(2-6C)链烯基和(2-4C)链烯基。特别有价值的是乙烯基和丙-2-烯基。

术语(2-10C)链炔基包括(3-10C)链炔基，(2-8C)链炔基，(2-6C)链炔基和(3-4C)链炔基。特别有价值的是丙-2-炔基。

术语 C₁-C₆烷氧基指与氧原子连接的具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基。典型的 C₁-C₆烷氧基基团包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、

异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基等。术语 C_1 - C_6 烷氧基定义中包括术语 C_1 - C_4 烷氧基。

术语 (3-8C) 环烷基本身或在术语 (3-8C) 环烷氧基中, 包括单环和多环基团。特别有价值的是环丙基、环丁基、环戊基、环己基和双
5 环 [2.2.2] 辛烷。该术语包括 (3-6C) 环烷基: 环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

在本文中术语“1 至 4 的整数”或“1 至 3 的整数”分别包括整数 1、2、3 和 4 或整数 1、2 和 3。

术语 (5-8C) 环烷基包括环戊基, 环己基, 环庚基和环辛基。

10 术语羟基 (3-8C) 环烷基包括羟基-环戊基, 如 3-羟基环戊基。

术语氧代 (3-8C) 环烷基包括氧代环戊基, 如 3-氧代环戊基。

术语“卤素”, “卤原子”或“卤化物”, 除非另行说明, 包括氟、氯、溴和碘。

15 术语卤代 (1-10C) 烷基包括氟 (1-10C) 烷基, 如三氟甲基和 2, 2, 2-三氟乙基和氯 (1-10C) 烷基如氯甲基。

术语氟基 (2-10C) 链烯基包括 2-氟基乙烯基。

术语 (2-4C) 亚烷基包括亚乙基, 亚丙基和亚丁基。优选的是亚乙基。

术语噻吩基包括噻吩-2-基和噻吩-3-基。

20 术语呋喃基包括呋喃-2-基和呋喃-3-基。

术语噁唑基包括噁唑-2-基, 噁唑-4-基和噁唑-5-基。

术语异噁唑基包括异噁唑-3-基, 异噁唑-4-基和异噁唑-5-基。

术语噁二唑基包括 [1, 2, 4] 噁二唑-3-基和 [1, 2, 4] 噁二唑-5-基。

25 术语吡唑基包括吡唑-3-基, 吡唑-4-基和吡唑-5-基。

术语噻唑基包括噻唑-2-基, 噻唑-4-基和噻唑-5-基。

术语噻二唑基包括 [1, 2, 4] 噻二唑-3-基和 [1, 2, 4] 噻二唑-5-基。

30 术语异噻唑基包括异噻唑-3-基, 异噻唑-4-基和异噻唑-5-基。

术语咪唑基包括咪唑-2-基, 咪唑基-4-基和咪唑基-5-基。

术语三唑基包括 [1, 2, 4] 三唑-3-基和 [1, 2, 4] 三唑-5-基。

术语四唑基包括四唑-5-基。

术语吡啶基包括吡啶-2-基, 吡啶-3-基和吡啶-4-基。

术语哒嗪基包括哒嗪-3-基, 哒嗪-4-基, 哒嗪-5-基和哒嗪-6-基。

5 术语嘧啶基包括嘧啶-2-基, 嘧啶-4-基, 嘧啶-5-基和嘧啶-6-基。

术语苯并呋喃基包括苯并呋喃-2-基和苯并呋喃-3-基。

术语苯并噻吩基包括苯并噻吩-2-基和苯并噻吩-3-基。

术语苯并咪唑基包括苯并咪唑-2-基。

10 术语苯并噁唑基包括苯并噁唑-2-基。

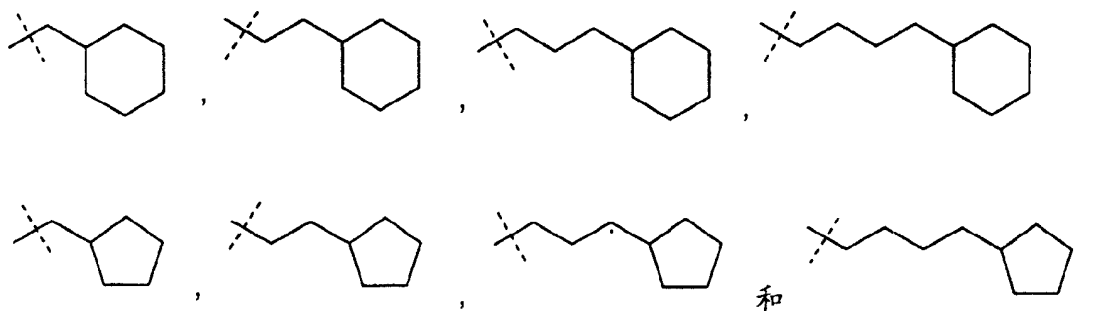
术语苯并噻唑基包括苯并噻唑-2-基。

术语吡啶基包括吡啶-2-基和吡啶-3-基。

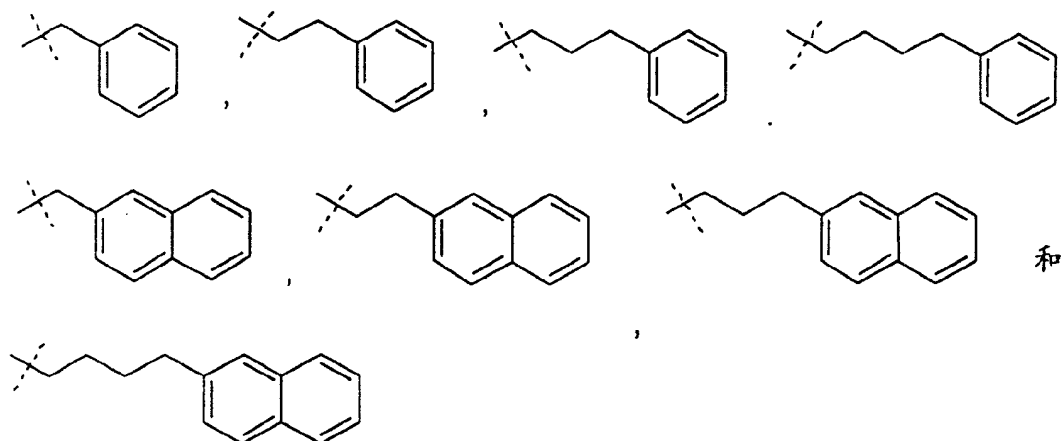
术语喹啉基包括喹啉-2-基。

15 术语二氢噻唑基包括 4, 5-二氢噻唑-2-基, 而术语 (1-4C) 烷氧羰基二氢噻唑基包括 4-甲氧羰基-4, 5-二氢噻唑-2-基。

术语-(1-4C) 烷基 (3-8C) 环烷基包括如下:



术语-(1-4C) 烷基芳基包括如下:



优选 R^a 是甲基、乙基、丙基、正丁基、仲丁基、戊基和己基，其中甲基是首选的。

5 优选 R^b 是氢原子、甲基、乙基、丙基、正丁基、仲丁基、戊基和己基，其中氢是首选的。

优选 R^3 和 R^4 各表示甲基。

R^2 的实例是甲基、乙基、丙基、2-丙基、丁基、2-甲基丙基、环己基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、氯甲基、乙烯基、丙-2-烯基、甲氧基乙基、苄基、4-氟苄基或二甲基氨基。优选 R^2 是乙基，2-丙基或二甲基氨基。

R^9 的实例是氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、乙烯基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、2-吡咯烷基、吗啉代或 2-四氢呋喃基。

15 R^9 优选 (1-4C) 烷基、(2-4C) 链烯基、(3-6C) 环烷基、吡咯烷基、吗啉代或四氢呋喃基。

R^{15} 的实例是氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、苄基、2,2,2-三氟乙基、2-甲氧羰基乙基、环己基、10-樟脑基、苄基、2-氟苄基、3-氟苄基、2-三氟甲基苄基、4-三氟甲基苄基、2-甲氧基苄基、3-甲氧基苄基、4-甲氧基苄基、1-(5-二甲基氨基)萘基、和 2-噻吩基。

X^1 优选表示 O、CO、CONH 或 NHCO。

z 是优选 0。

特别有价值的基团 $(CH_2)_y X^1 R^9$ 和 $(CH_2)_z X^3 R^{15}$ 包括 (1-10C) 烷氧基，包括 (1-6C) 烷氧基和 (1-4C) 烷氧基，如甲氧基、乙氧基、丙氧基、

异丙氧基和异丁氧基; (3-10C) 链烯氧基, 包括 (3-6C) 链烯氧基, 如丙-2-烯基氧基; (3-10C) 链炔氧基, 包括 (3-6C) 链炔氧基, 如丙-2-炔基氧基; 和 (1-6C) 烷酰基, 如甲酰基和乙酰基。

y 特别有价值的实例是 0 和 1。

5 z 特别有价值的实例是 0, 1, 2 和 3。

L^a 和 L^b 优选各自独立地表示 CH_2 。

X^2 优选表示一条键、O、NH、CO、CH(OH)、CONH、NHCONH 或 OCH_2CONH , 其中一条键、O 和 CONH 是特别优选的。

10 优选基团 $(CH_2)_yX^1R^9$ 表示 CHO ; $COCH_3$, OCH_3 ; $OCH(CH_3)_2$; $NHCOR^9$, 其中 R^9 表示甲基、乙基、异丙基、叔丁基、乙烯基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、2-吡咯烷基或吗啉代; $CONHR^9$, 其中 R^9 表示环丙基或环戊基; $NHCOCOOCH_3$; 或 2-四氢呋喃基甲氧基。

15 优选基团 $(CH_2)_zX^3R^{15}$ 表示 NH_2 ; CH_2NH_2 ; $(CH_2)_2NH_2$; $(CH_2)_3NH_2$; $CONH_2$; $CONHCH_3$; $CON(CH_3)_2$; $N(C_2H_5)_2$; CH_2OH ; $CH(OH)CH_3$; $CH(OH)CH_2CH_2$; CHO ; $COCH_3$; $COOH$; $COOCH_3$; $CH_2NHCOCOC(CH_3)_3$; $(CH_2)_2NHCOCOC(CH_3)_3$; SO_2NH_2 ; $NHSO_2CH_3$; $NHSO_2CH(CH_3)_2$; 式 $(CH_2)_2NHSO_2R^{15}$ 的基团, 其中 R^{15} 表示 CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $(CH_2)_2CH_3$, $(CH_3)_3CH_3$, 苄基, CH_2CF_3 , 2-甲氧羰基乙基, 环己基, 10-樟脑基, 苯基, 2-氟苯基, 4-氟苯基, 2-三氟甲基苯基, 4-三氟甲基苯基, 4-甲氧基苯基, 1-(2-二甲基氨基)萘基或 2-噻吩基; $CH(OH)CH_2NHSO_2CH_3$; $(CH_2)_3NHSO_2CH(CH_3)_2$; $COCH_2N(OCOC(CH_3)_2SO_2CH_3)$; $COCH_2NHSO_2CH_3$; $(CH_2)_2NHCOR^{15}$, 其中 R^{15} 表示 CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, 苯基, 3-氟苯基, 4-氟苯基, 苄基, 2-甲氧基苯基, 4-甲氧基苯基, 2-噻吩基, $CH=CH$, $CH=CHCN$, OCH_3 或 $O(CH_2)_3CH_3$ 。

25 $(L^a)_n-X^2-(L^b)_m$ 的特别有价值的实例为一条键, O, NH, S, SO, SO_2 , CO, CH_2 , $COCH_2$, $COCONH$, $CH(OH)CH_2$, CONH, NHCN, NHCONH, CH_2O , OCH_2 , OCH_2CONH , CH_2NH , $NHCH_2$ 和 CH_2CH_2 , 其中一条键, CONH 和 CH_2O 是特别优选的。

30 R^{14} 优选是未被取代或被取代的苯基, 萘基, 呋喃基, 噻吩基, 异噁唑基, 噻唑基, 四唑基, 吡啶基, 嘧啶基, 苯并噻吩基或苯并噻唑基。

R^{14} 特别有价值的实例是苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、

- 2-氯-苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、
4-碘苯基、2,3-二氯-苯基、2,4-二氯苯基、3,5-二氯苯基、3,4-二
氯苯基、3,5-二氯苯基、4-氟基苯基、3-硝基苯基、4-羟基亚氨基苯
基、2-甲基苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、3-丙基苯基、4-叔丁基
5 苯基、2-丙-2-烯基苯基、4-(4-(1,1-二氧化四氢-1,2-噻嗪基)苯
基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、2-溴甲基
苯基、2-氟-4-三氟甲基苯基、4-(2-氟基乙烯基)苯基、4-苯基、2-
甲酰基苯基、3-甲酰基苯基、4-甲酰基苯基、2-乙酰基苯基、3-乙酰
基苯基、4-乙酰基苯基、2-丙酰基苯基、2-(2-甲基-丙酰基)苯基、
10 2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、4-丁氧基苯基、2-
羟基甲基苯基、4-羟基甲基苯基、2-(1-羟基乙基)苯基、3-(1-羟基
乙基)苯基、4-(1-羟基乙基)苯基、2-(1-羟基丙基)苯基、4-(1-羟
基丙基)苯基、2-(1-羟基-2,2-二甲基-丙基)苯基、4-三氟甲氧基苯
基、2-氨基苯基、4-氨基苯基、4-N,N-二乙基氨基苯基、4-氨基甲基
15 苯基、4-(2-氨基乙基)苯基、4-(3-氨基丙基)苯基、4-羧基苯基、
4-氨基甲酰基苯基、4-N-甲基氨基甲酰基苯基、4-N,N-二甲基氨基甲
酰基苯基、2-异丙基氨基甲基苯基、4-叔丁氧羰基氨基甲基苯基、
4-(2-异丙氧基-甲酰氨基)乙基苯基、4-(2-叔丁氧基甲酰氨基)乙基-
苯基、4-异丙基磺酰氨基苯基、4-(2-甲烷-磺酰氨基)乙基苯基、4-
20 (2-乙基磺酰氨基)乙基-苯基、4-(3-异丙基磺酰氨基)丙基苯基、4-
(1-(2-(2-丙烷)磺酰氨基)丙基)苯基、4-(2-丙基磺酰基-氨基)乙基
苯基、4-(2-异丙基磺酰氨基)乙基苯基、4-(2-丁基磺酰氨基)乙基苯
基、4-(1-异丙基-磺酰氨基甲基)乙基苯基、4-(1-羟基-2-甲烷-磺
酰氨基)乙基苯基、4-(2-(2,2,2-三氟乙基)磺酰氨基乙基)苯基、
25 4-(2-环己基磺酰氨基)-乙基苯基、4-(2-(2,2,2-三氟乙基)磺酰氨
基)-乙基苯基、4-(2-N,N-二甲基氨基磺酰氨基)-乙基苯基、4-(2-
苯基磺酰氨基乙基)苯基、4-(2-(2-氟苯基)磺酰氨基乙基)苯基、4-
(2-(4-氟-苯基)磺酰氨基乙基)苯基、4-(2-(2-三氟甲基-苯基)磺酰
氨基乙基)苯基、4-(2-(4-三氟-甲基苯基)磺酰氨基乙基)苯基、4-
30 (2-(4-甲氧基苯基)磺酰氨基乙基)苯基、4-(2-(1-(5-二甲基氨基)
萘磺酰氨基)乙基)苯基、4-(2-(2-噻吩基)磺酰氨基)乙基)苯基、
4-(2-苯甲酰氨基乙基)-苯基、4-(2-(4-氟苯甲酰氨基)乙基)苯基、

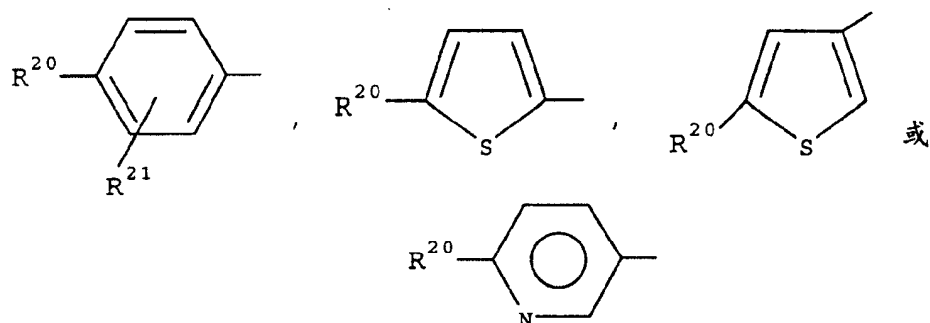
4-(2-(3-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)苯基、4-(2-(3-氟苯甲酰氨基)-
 乙基)苯基、4-(2-(4-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)苯基、4-(2-(2-甲氧
 基苯甲酰氨基)乙基)苯基、4-(1-(2-(2-甲氧基-羰基乙磺酰氨基)乙
 基)苯基、4-(1-(2-(10-樟脑磺酰氨基)乙基)苯基、4-(1-(2-(苄基
 5 磺酰基-氨基)乙基)苯基、4-(2-苄基乙酰氨基)乙基)苯基、4-甲磺酰
 氨基乙酰基苯基、4-(N-(叔丁氧基-羰基)甲磺酰氨基乙酰基)苯基、
 4-(2-(2-噻吩基甲酰氨基)乙基)苯基、噻吩-2-基、5-羟基-甲基噻
 吩-2-基、5-甲酰基噻吩-2-基、噻吩-3-基、5-羟基甲基噻吩-3-基、
 5-甲酰基噻吩-3-基、2-溴噻吩-3-基、呋喃-2-基、5-硝基呋喃-2-
 10 基、呋喃-3-基、异噁唑-5-基、3-溴异噁唑-5-基、异噁唑-3-基、5-
 三甲基甲硅烷基异噁唑-3-基、5-甲基异噁唑-3-基、5-羟基甲基异噁
 唑-3-基、5-甲基-3-苄基异噁唑-4-基、5-(2-羟基乙基)异噁唑-3-
 基、5-乙酰基异噁唑-3-基、5-羧基异噁唑-3-基、5-N-甲基氨基甲酰
 基异噁唑-3-基、5-甲氧羰基异噁唑-3-基、3-溴[1,2,4]噁二唑-5-
 15 基、吡唑-1-基、噻唑-2-基、4-羟基甲基噻唑-2-基、4-甲氧羰基噻
 唑-2-基、4-羧基噻唑-2-基、咪唑-1-基、2-巯基咪唑-1-基、[1,2,4]
 三唑-1-基、四唑-5-基、2-甲基四唑-5-基、2-乙基四唑-5-基、2-
 异丙基-四唑-5-基、2-(2-丙烯基)四唑-5-基、2-苄基-四唑-5-基、
 吡啶-2-基、5-乙氧基羰基吡啶-2-基、吡啶-3-基、6-氯吡啶-3-基、
 20 吡啶-4-基、5-三氟-甲基吡啶-2-基、6-氯哒嗪-3-基、6-甲基哒嗪-
 3-基、6-甲氧基吡嗪-3-基、嘧啶-5-基、苯并噻吩-2-基、苯并噻唑
 -2-基和喹啉-2-基。

R¹表示的未被取代或被取代的芳基或杂芳基的实例为未被取代
 或被取代的苯基、呋喃基、噻吩基(例如3-噻吩基)和吡啶基(例如3-
 25 吡啶基)。

R¹表示的未被取代或被取代的(5-8C)环烷基的实例为未被取代
 或被取代的环戊基、环己基、环庚基和环辛基，其中环己基是优选
 的。

更优选，R¹表示2-萘基或下式的基团

30



其中

R^{20} 表示卤素；硝基；氰基；羟基亚氨基；(1-10C)烷基；(2-10C)链烯基；(2-10C)链炔基；(3-8C)环烷基；羟基(3-8C)环烷基；氧代(3-8C)环烷基；卤代(1-10C)烷基； $(CH_2)_yX^1R^9$ ，其中 y 是 0 或 1 至 4 的整数， X^1 表示 O、S、 NR^{10} 、CO、COO、OCO、CONR¹¹、 $NR^{12}CO$ 、 $NR^{12}COCOO$ 、 $OCOR^{13}$ ， R^9 表示氢、(1-10C)烷基、(3-10C)链烯基、(3-10C)链炔基、吡咯烷基、四氢呋喃基、吗啉代或(3-8C)环烷基，而 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地表示氢或(1-10C)烷基，或 R^9 和 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 或 R^{13} 与它们连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或吗啉代基团；N-(1-4C)烷基哌嗪基；N-苯基(1-4C)烷基哌嗪基；噻吩基；呋喃基；噁唑基；异噁唑基；吡唑基；咪唑基；噻唑基；四唑基；吡啶基；哒嗪基；嘧啶基；二氢噻吩基；二氢呋喃基；二氢噻喃基；二氢吡喃基；二氢噻唑基；(1-4C)烷氧羰基二氢噻唑基；(1-4C)烷氧羰基二甲基-二氢噻唑基；四氢噻吩基；四氢呋喃基；四氢噻喃基；四氢吡喃基；吲哚基；苯并呋喃基；苯并噻吩基；苯并咪唑基；苯并噻唑基；和式 $R^{14}-(L^a)_n-X^2-(L^b)_m$ 的基团，其中 X^2 表示一条键、O、NH、S、SO、SO₂、CO、CH(OH)、CONH、NHCONH、NHCOO、COCONH、OCH₂CONH 或 CH=CH、NHCO， L^a 和 L^b 各表示(1-4C)亚烷基， n 和 m 中的一个为 0 或 1，而另一个为 0，且 R^{14} 表示苯基或杂芳基，其未被取代或被一个或两个如下基团取代：卤原子；硝基；氰基；(1-10C)烷基；(2-10C)链烯基；(2-10C)链炔基；(3-8C)环烷基；4-(1,1-二氧代四氢-1,2-噻嗪基)；卤代(1-10C)烷基；氰基(2-10C)链烯基；苯基； $(CH_2)_zX^3R^{15}$ ，其中 z 是 0 或 1 至 4 的整数， X^3 表示 O、S、 NR^{16} 、CO、CH(OH)、COO、OCO、CONR¹⁷、 $NR^{18}CO$ 、NHSO₂、NHSO₂NR¹⁷、NHCONH、OCONR¹⁹ 或 $NR^{19}COO$ ，

R^{15} 表示氢、(1-10C)烷基、苯基(1-4C)烷基、卤代(1-10C)烷基、(1-4C)烷氧羰基(1-4C)烷基、(1-4C)烷基磺酰氨基(1-4C)烷基、(N-(1-4C)烷氧羰基)(1-4C)烷基磺酰氨基(1-4C)烷基、(3-10C)链烯基、(3-10C)链炔基、(3-8C)环烷基、樟脑基或芳基或杂芳基，其未被取代或被一个或两个卤原子、(1-4C)烷基、卤代(1-4C)烷基、二(1-4C)烷基氨基和(1-4C)烷氧基取代，而 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 各自独立地表示氢或(1-10C)烷基，或 R^{15} 和 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 或 R^{19} 与它们连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或吗啉代基团；而

R^{21} 表示氢原子，卤原子，(1-4C)烷基或(1-4C)烷氧基。

R^{20} 特别有价值的实例为氟、氯、溴、氰基、羟基亚氨基、甲基、乙基、丙基、2-丙基、丁基、2-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、环戊基、环己基、3-羟基环戊基、3-氧代环戊基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、乙酰基、乙酰基氨基、乙基甲酰氨基、丙基甲酰氨基、1-丁酰基酰氨基、叔丁基甲酰氨基、丙烯酰基酰氨基、2-吡咯烷基甲酰氨基、2-四氢呋喃基甲氧基、吗啉代甲酰氨基、甲基草酰基酰氨基、环丙基甲酰氨基、环丁基甲酰氨基、环戊基-甲酰氨基、环己基甲酰氨基、环丙基氨基甲酰基、环戊基氨基甲酰基、吡咯烷-1-基、吗啉代、哌啶-1-基、N-甲基哌嗪基、N-苄基哌嗪基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-呋喃基、3-呋喃基、异噁唑-3-基、噻唑-2-基、四唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-5-基、4,5-二氢噻唑-2-基、4,5-二氢-4-甲氧羰基噻唑-2-基、4,5-二氢-4-甲氧基-羰基-5,5-二甲基噻唑-2-基、苯并噻吩-2-基、苯并噻唑-2-基、苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、2,3-二氟苯基、4-氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3-硝基苯基、4-氟基苯基、2-甲基苯基、4-甲基苯基、4-(4-(1,1-二氧代四氢-1,2-噻嗪基)苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟-甲基苯基、4-(2-氟基乙烯基)苯基、2-甲酰基苯基、3-甲酰基苯基、4-甲酰基苯基、3-乙酰基-苯基、4-乙酰基苯基、4-羧基苯基、2-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-羟基甲基苯基、4-羟基甲基苯基、3-(1-羟基乙基)苯基、4-(1-羟基乙基)苯基、4-(1-羟基丙基)苯基、2-氨基苯基、4-氨基苯基、4-N,N-二乙基氨基苯基、4-氨基甲基苯基、4-(2-氨基乙基)-苯基、4-(3-氨基丙基)苯基、4-(2-乙酰基氨基乙基)-苯基、4-叔丁氧基羧基氨基乙基)苯基、4-(2-叔丁氧基羧基氨基

- 乙基)苯基、苄基磺酰氨基、4-异丙基磺酰氨基苯基、4-(2-甲磺酰基-氨基乙基)苯基、4-(2-乙基磺酰氨基乙基)苯基、4-(2-丙基磺酰氨基乙基)苯基、4-(2-丁基磺酰基-氨基乙基)苯基、4-(2-异丙基磺酰氨基乙基)苯基、4-(1-羟基-2-甲磺酰氨基乙基)苯基、4-(2-二甲基氨基磺酰氨基乙基)苯基、4-(1-(2-(2-丙基)磺酰氨基丙基)苯基、
- 5 4-(2-(2,2,2-三氟-乙基)磺酰基氨基乙基)苯基、4-(2-环己基磺酰基-氨基乙基)苯基、4-(2-苯基磺酰氨基乙基)苯基、4-(2-(2-氟苯基)磺酰氨基乙基)苯基、4-(2-(4-氟苯基)磺酰氨基乙基)苯基、4-(2-(2-三氟甲基苯基)磺酰氨基乙基)苯基、4-(2-(4-三氟甲基苯基)
- 10 磺酰氨基乙基)苯基、4-(2-(4-甲氧基苯基)磺酰氨基乙基)苯基、4-(2-(1-(5-二甲基氨基)萘磺酰氨基)乙基)苯基、4-(2-(2-噻吩基)磺酰氨基)乙基)苯基、4-(2-苯甲酰氨基乙基)-苯基、4-(2-(4-氟苯甲酰氨基)乙基)苯基、4-(2-(3-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)苯基、4-(2-(3-氟苯甲酰氨基)-乙基)苯基、4-(2-(4-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)苯基、4-(2-(2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)苯基、4-(2-(2-噻吩基-甲酰氨基)乙基)苯基、4-氨基甲酰基苯基、4-甲基-氨基甲酰基苯基、4-二甲基氨基甲酰基苯基、4-(2-(2-甲基丙烷酰氨基)乙基)苯基、4-(2-(3-甲基-丁烷酰氨基)乙基)苯基、苯甲酰基甲基、苯甲酰氨基、2-氟苯甲酰氨基、3-氟苯甲酰氨基、4-氟苯甲酰氨基、2,4-
- 20 二氟苯甲酰氨基、3-氟苯甲酰氨基、4-氟苯甲酰氨基、4-溴苯甲酰氨基、4-碘苯甲酰氨基、4-氟基苯甲酰氨基、3-甲基苯甲酰氨基、4-甲基苯甲酰氨基、4-乙基苯甲酰氨基、4-丙基苯甲酰氨基、4-叔丁基苯甲酰氨基、4-乙烯基苯甲酰氨基、2-三氟甲基苯甲酰氨基、3-三氟甲基苯甲酰氨基、4-三氟甲基苯甲酰氨基、2-氟-4-三氟甲基苯甲酰氨基、2-甲氧基苯甲酰氨基、3-甲氧基苯甲酰氨基、4-甲氧基苯甲酰氨基、4-丁氧基苯甲酰氨基、4-苯基苯基-甲酰氨基、4-苄基甲酰氨基、4-苯氧基甲基-甲酰氨基、2-氟苄基氨基、苄氧基、2-氟苄氧基、2-羟基-2-苯基乙基、2-氟苯基氨基甲酰基、4-(1-(2-(2-甲氧羰基乙磺酰氨基)乙基)苯基、4-(1-(2-(10-樟脑磺酰氨基)乙基)苯基、
- 25 4-(1-(2-(苄基磺酰氨基)乙基)苯基、4-(2-苯基乙酰氨基)-乙基)苯基、4-(甲磺酰氨基乙酰基)苯基、4-(N-叔丁氧羰基)甲磺酰氨基乙酰基)苯基、2-噻吩基甲酰氨基、2-呋喃基甲酰氨基、3-(5-甲基-异噁
- 30

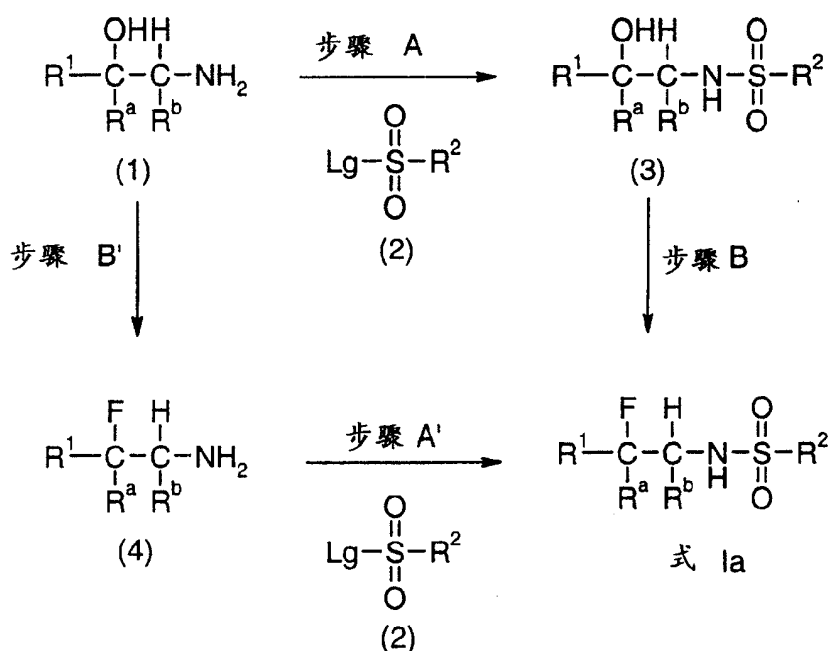
唑基)甲酰氨基、5-异噁唑基甲酰氨基、2-苯并噻吩基甲酰氨基、4-(5-甲基-3-苯基异噁唑基)-甲酰氨基、4-吡啶基甲酰氨基、2-(5-硝基呋喃基)-甲酰氨基、2-吡啶基甲酰氨基、6-氯-2-吡啶基-甲酰氨基、2-噻吩基磺酰氨基、2-噻吩基甲基氨基、3-噻吩基甲基氨基、2-呋喃基甲基氨基、3-呋喃基甲基氨基、3-乙酰基脲基和 2-(2-噻吩基)乙基脲基。

R^{21} 特别有价值的实例是氢和氯。 R^{21} 优选与 R^{20} 相邻。

R^1 特别有价值的实例是 2-萘基、4-溴苯基、4-氯苯基、4-苯甲酰氨基苯基、4-甲基苯基、4-异丙基-苯基、4-异丁基苯基、4-叔丁基苯基、4-甲氧基苯基、4-异丙氧基苯基、4-环戊基苯基、4-环己基苯基、4-(2-羟基甲基苯基)苯基、4-(4-羟基甲基苯基)-苯基、4-(2-呋喃基)苯基、4-(3-呋喃基)苯基、4-(2-噻吩基)-苯基、4-(3-噻吩基)苯基、4-(吡咯烷-1-基)苯基、4-(哌啶-1-基)苯基、3-氯-4-哌啶-1-基苯基、4-苄氧基苯基、4-(2-氟苯基)苯基、4-(3-氟-苯基)苯基、4-(2-甲酰基苯基)苯基、4-(3-甲酰基苯基)-苯基、4-(4-甲酰基苯基)苯基、4-(4-甲基苯基)苯基和 4-(2-甲氧基苯基)苯基。

式 I 的化合物可以按照以下给出的多种方法制备。对于本领域普通技术人员来说试剂和起始物是易于得到的。除非另行说明，所有取代基定义如上。

方案 I



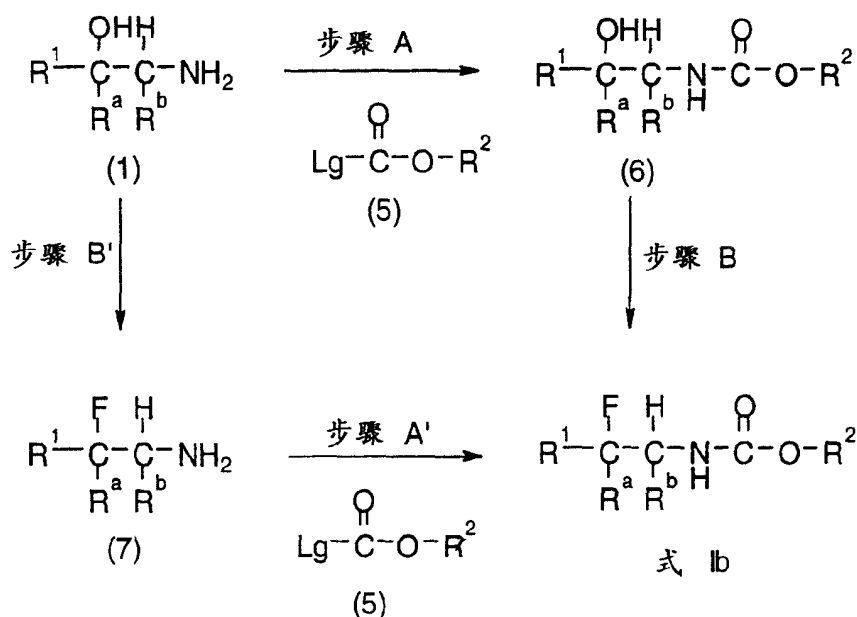
方案 I 步骤 A 中，结构式 (1) 的化合物与结构式 (2) 的化合物在
 5 本领域熟知的条件下混合得到结构式 (3) 的化合物。更具体地讲，例如，化合物 (1) 溶解于适宜的有机溶剂。适宜的有机溶剂的实例包括二氯甲烷、四氢呋喃等。此溶液用稍过量的适宜的碱处理，然后冷却至约 -78℃ 至约 0℃。适宜的碱的实例包括三乙胺，吡啶，1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU) 等。向此搅拌的溶液中加入 1 当量的化合物 (2)。术语 "Lg" 在本文中指适宜的离去基团。适宜的离去基团的实例包括 Cl、Br、甲磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基、苯磺酰氧基、对甲苯磺酰氧基等。Cl 是优选的离去基团。此反应混合物在约 0℃ 至约 50℃ 搅拌约 0.5 小时至约 16 小时。然后分离化合物 (3) 并通过本领域熟知的技术纯化，例如萃取技术和色谱。例如，此混合物用
 10 10% 硫酸氢钠洗涤，分层并用适宜的有机溶剂，如二氯甲烷将水相萃取几次。合并此有机萃取物，用无水硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩。此残余物再在硅胶上用适宜的洗脱剂如乙酸乙酯/己烷通过闪式色谱纯化得到化合物 (3)。

在方案 I 步骤 B 中，结构式 (3) 的化合物在本领域熟知的条件下
 20 氟化得到式 Ia 的化合物。例如，化合物 (3) 溶解于适宜的有机溶剂，

如二氯甲烷中并将此溶液在惰性气氛如氮气下冷却至约-78℃。搅拌下向此溶液中缓慢加入，溶解于适宜的有机溶剂，如二氯甲烷中的约1当量的二乙基氨基三氟化硫(DAST)。然后让此反应温热至室温(约22℃)，然后分离式 Ia 的化合物并用本领域熟知的技术和方法纯化，例如萃取技术和色谱。例如，将此反应用水和二氯甲烷稀释。分层并用水洗涤有机层，用无水硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩得到式 Ia 化合物的粗品。此粗品可以再通过标准技术纯化，如从适宜的洗脱剂中重结晶，或闪式色谱或径向色谱法(径向色谱用 Chromatotron, Harrison Research Inc., 840 Moana Court, Palo Alto CA94306 进行)在硅胶上用适宜的洗脱剂如己烷/乙酸乙酯，得到纯化的式 Ia 化合物。

或者，在方案 I 步骤 B' 中，化合物(1)以类似于上述步骤 B 中描述的方式用 DAST 氟化得到结构(4)的化合物。在方案 I 步骤 A' 中，化合物(4)以类似于上述步骤 A 中描述的方式转变为式 Ia 的化合物。

方案 II



在方案 II 步骤 A 中，在本领域普通技术人员熟知的氨基甲酸酯形成的标准条件下，化合物(1)转变为氨基甲酸酯(6)。例如，氨基甲酸酯形成的标准条件见 J. March, "高等有机化学：反应、机理和结构", 第 2 版, McGraw Hill Inc., (1977), 第 382-383 页, 及 T. W

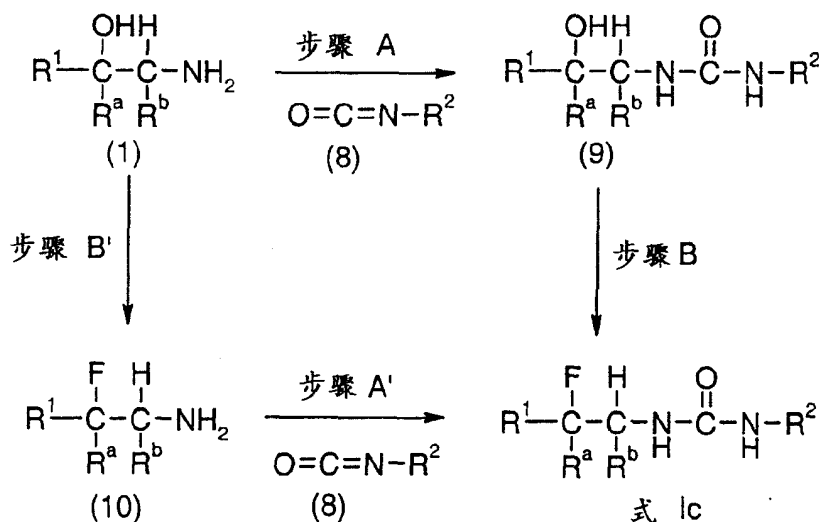
Green, "有机合成中的保护基", John Wiley & Sons, Inc. (1981), 第 223-248 页。

更具体地讲, 例如, 化合物(1)溶解于适宜的有机溶剂, 如四氢呋喃或二氯甲烷中并用 1 当量的化合物(5)处理, 其中"Lg"表示适宜的
5 的离去基团。适宜的离去基团的实例是 Cl、Br、I 等。此反应可以在温度约-10℃至约 50℃, 优选约 0℃至约 25℃下进行。约 2 小时至约 12 小时后, 将氨基甲酸酯(6)分离并通过本领域熟知的技术纯化, 如萃取技术和色谱。例如, 此反应用适宜的有机溶剂, 如二氯甲烷稀
10 释, 用饱和碳酸氢钠、盐水清洗, 用无水硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。此粗品可以再通过闪式色谱纯化, 此纯化在硅胶上用适宜的洗脱剂, 如乙酸乙酯/己烷进行, 得到纯化的氨基甲酸酯(6)。

方案 II 步骤 B 中, 氨基甲酸酯(6)以类似于方案 I 步骤 B 给出的方法转变为式 Ib 的化合物。

或者, 在方案 II 步骤 B' 中, 化合物(1)以类似于上述步骤 B 描
15 述的方法用 DAST 氟化得到结构式(7)的化合物。在方案 II 步骤 A' 中, 化合物(7)以类似于上述步骤 A 中描述的方法转变为式 Ib 的化合物。

方案 III



20 在方案 III 步骤 A 中, 在本领域普通技术人员熟知的脲形成的标准条件下由化合物(1)制备脲(9)。例如, 形成脲的标准条件见 J. March, "高等有机化学: 反应、机理和结构", 第 2 版, McGraw Hill Inc., (1977), 第 823 页, 及 T. W Green, "有机合成中的保护基团

”， John Wiley & Sons, Inc. (1981)， 第 248-49 页。

更具体地讲，例如，化合物(1)溶解于适宜的有机溶剂，如二氯甲烷中，并将此溶液用约 1.1 当量的异氰酸酯(8)处理。此反应可以在温度约-10℃至约 50℃下进行约 2 小时至约 12 小时得到脲(9)。

- 5 脲(9)可以分离并通过本领域熟知的技术纯化，如萃取技术和色谱。例如，此反应用适宜的有机溶剂如二氯甲烷稀释，用水、盐水清洗，用无水硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩。此粗品可以再通过闪式色谱纯化在硅胶上用适宜的洗脱剂，如乙酸乙酯/己烷得到纯化的脲(9)。

- 10 在方案 III 步骤 B 中，以类似于方案 I 步骤 B 给出的方法将脲(9)转变为式 Ic 的化合物。

或者，在方案 III 步骤 B' 中，以类似于上述步骤 B 中描述的方法用 DAST 将化合物(1)氟化得到结构式(10)的化合物。在方案 III 步骤 A' 中，以类似于上述步骤 A 描述的方法将化合物(10)转变为式 Ic 的化合物。

- 15 在本领域熟知的条件下，如通过与适当的硼酸(boronic acid)衍生物例如苯硼酸衍生物反应，式 I 的化合物，其中 R¹表示 4-溴苯基，4-碘苯基或 4-(三氟甲基磺酰基)苯基，可以方便地转变为其它的式 I 化合物，其中 R 表示另一种 4 位取代的苯基。例如，见根据国际公开号 WO 98/33496，出版于 1998 年 8 月 6 日，将其公开内容在此引入作为参考。更具体地讲，此反应方便地在四(三芳基膦)钯(0)
20 催化剂如四(三苯基膦)钯(0)和碱如碳酸钾存在下进行。用于此反应的适当的溶剂包括芳香烃，如甲苯。此反应进行的温度方便地是 0 至 150℃，优选 75 至 120℃。用于制备式 I 化合物的双芳族中间体可以通过溴代芳族或溴代杂芳族化合物与芳族或杂芳族硼酸以类似的方式反应制备。
25

- 或者，此偶联反应可以用二乙酸钯用适宜的有机溶剂，如正丙醇或丙酮进行。例如，见 Organic Synthesis 1998, 75, 61; Goodson, F. E.; Wallow, T. I.; Novak, B. M. 和 Organic Synthesis 1998, 75, 53; Huff, B. E.; Koenig, T. M.; Mitchell, D.; Staszak, M.
30 A., 其中使用类似的偶联条件。

用作起始物的此硼酸衍生物可以通过硼酸三烷基酯如硼酸三异丙基酯与适当的有机锂化合物在低温下反应制备。例如，2-氟苯硼酸

可以制备如下, 通过 2-氟溴苯与丁基锂在四氢呋喃中在约-78℃反应得到 2-氟苯基锂, 然后将此有机锂化合物与硼酸三异丙基酯反应。接着用盐酸水溶液水解。

或者, 式 I 的化合物, 其中 R^1 表示 4-溴苯基, 可以通过将相应的溴化物用钯(0)催化剂如四(三苯基膦)-钯(0)和六烷基二锡烷(其中烷基是甲基或正丁基), 在质子惰性溶剂如甲苯中, 在叔胺碱如三乙胺的存在下, 在 80 至 140℃, 优选 90 至 110℃ 温度下处理, 转变为 4-(三甲基甲锡烷基)苯基或 4-(三-正丁基甲锡烷基)苯基。

式 I 的化合物, 其中 R^1 表示 4-(三-正丁基甲锡烷基)苯基, 可以再与芳基-或杂芳基溴如 2-溴噻吩-5-甲醛, 或者芳基-或杂芳基碘, 或者芳基-或杂芳基三氟甲基磺酸酯, 在钯(0)催化剂如四(三苯基膦)钯(0)或者钯(II)催化剂如双(三苯基膦)-二氯化钯(II)的存在下, 在质子惰性溶剂如二噁烷中, 在温度 80 至 140℃, 优选 90 至 110℃ 下反应, 得到相应的 4-(芳基)苯基或 4-(杂芳基)苯基取代的化合物。

式 I 的化合物, 其中 R^1 表示 4-溴苯基, 通过用适当的烷基-或环烷基格利雅试剂如环戊基溴化镁, 在钯(II)催化剂如[1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯化钯(II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$) 的存在下, 在质子惰性溶剂如乙醚中, 在温度-78℃至 25℃ 下处理相应的溴化物, 可以转变为其它式 I 的化合物, 其中 R^1 表示 4-取代的烷基-或环烷基苯基, 如 4-环戊基苯基。

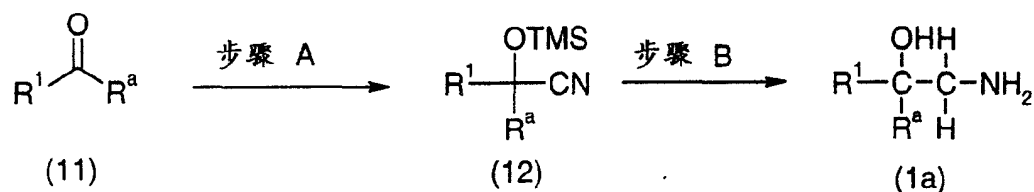
式 I 的化合物, 其中 R^1 表示 4-溴苯基, 通过相应的溴化物与常压下鼓泡通入此反应中的一氧化碳气体, 在钯(II)催化剂如双(三苯基-膦)二氯化钯(II)和甲酸钠的存在下, 在质子惰性溶剂如二甲基甲酰胺中, 在温度 70 至 110℃, 优选 90℃ 下反应, 可以转变为 4-取代的甲醛苯基(甲酰基苯基)基团。

式 I 的化合物, 其中 R^1 表示 4-羟基苯基, 通过将相应的羟基苯基用适当的烷基卤化物如苄基溴, 在氢化钠的存在下, 在质子惰性溶剂如二甲基甲酰胺中, 在温度 25 至 100℃, 优选 50 至 90℃ 下处理, 可以转变为其它式 I 的化合物, 其中 R^1 表示烷氧基。

结构(1a)的化合物, 可以按照方案 IV 描述的方法制备。试剂和起始物是本领域普通技术人员容易得到的。所有取代基, 除非另行说

明, 定义如上。

方案 IV



5 TMS = 三甲基甲硅烷基

在方案 IV 步骤 A 中, 在标准条件下结构式(11)的化合物转变为结构式(12)的化合物。例如, 见 Greenlee 和 Hangauer, Tetrahedron Lett., 24(42), 4559(1983)。例如, 化合物(11)溶解于适宜的有机溶剂, 如干燥的四氢呋喃中, 其中含有过量的 18-冠醚-6 和过量的氯化钾。向此混合物中室温下滴加约 1.2 当量的氰基三甲基甲硅烷。此反应混合物搅拌约 1 至 4 小时得到化合物(12)。化合物(12)不经分离直接用于步骤 B 中。

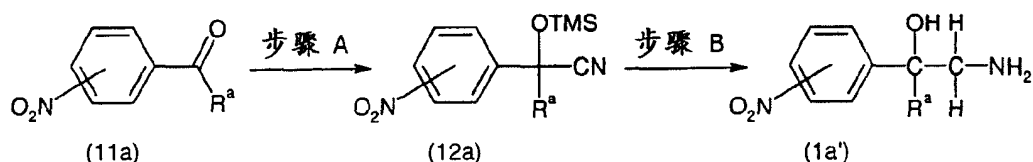
或者, 在方案 IV 步骤 A 中, 例如, 化合物(11)与催化量的碘化锌混合, 然后缓慢加入过量的三甲基甲硅烷基氰化物, 该反应产热。所得溶液室温下在氮气氛下搅拌约 8 至 16 小时。然后将此混合物是用适宜的有机溶剂, 如氯仿稀释, 用饱和碳酸氢钠、水、盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 并真空浓缩得到化合物(12)。

在方案 IV 步骤 B 中, 化合物(12)转变为结构(1a)的化合物。例如, 制备如上的仍在溶液中的化合物(11), 用约 1.4 当量的硼烷的二甲硫溶液处理。此反应混合物再加热回流约 16 小时并再冷却至室温。此反应混合物再小心地用存在于甲醇中的无水 HCl 处理, 并搅拌约 1 小时。然后再分离产物(1a)并用标准技术和方法纯化。例如, 真空下除去溶剂, 并将此残余物用适宜的有机溶剂研磨, 如甲基叔丁基醚, 并通过过滤收集此固体。再将此固体悬浮于二氯甲烷/四氢呋喃混合物(1:2.4)中, 并用 1N NaOH 处理直到 pH 达到约 12.3。进行相分离, 并将此有机相用盐水清洗。此有机相再真空浓缩并将此残余物用乙醚研磨得到纯化的化合物(1a)。化合物(1a)再以类似于化合物(1)所述的方式用于方案 I、II 和 III 中。

更具体地讲，结构(1a')的化合物可以按照方案 V 公开的方法制备。试剂和起始物是本领域普通技术人员容易得到的。所有取代基，除非另行说明，定义如上。

方案 V

5

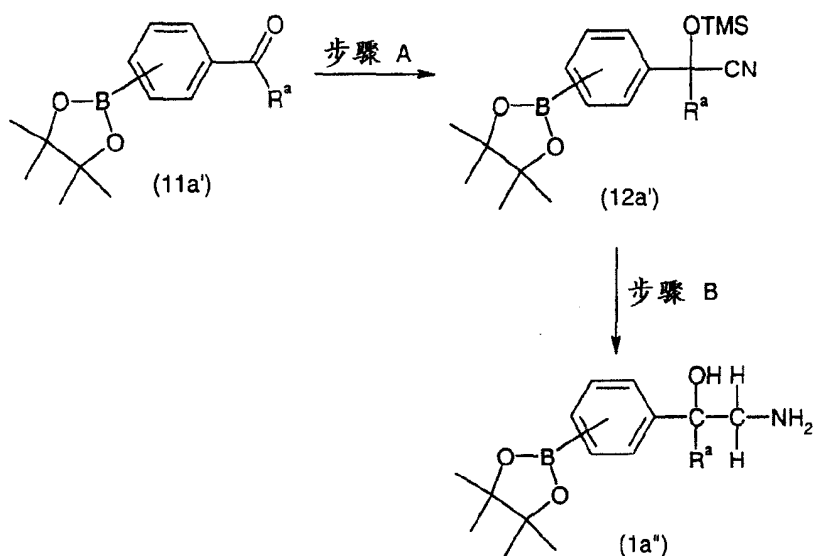


在方案 V 步骤 A 中，以类似于方案 IV 步骤 A 中描述的方法，将结构式(11a)的化合物转变为结构式(12a)的化合物。

在方案 V 步骤 B 中，以类似于方案 IV 步骤 B 中描述的方法，将结构式(12a)的化合物转变为结构式(1a')的化合物。化合物(1a')可以以类似于上述方案 I、II 和 III 描述的方法再转变为磺酰胺、氨基甲酸酯或脲。所得磺酰胺、氨基甲酸酯或脲可以再以类似于上述方案 I、II 和 III 中给出的方法用 DAST 氟化。在苯基上具有硝基取代基的所得氟化产物可以再在本领域普通技术人员熟知的标准条件下氢化得到相应的氨基取代的化合物。例如，见 J. March, "高等有机化学：反应、机理和结构"，第 2 版，1977，1968 McGraw-Hill, Inc., 第 1125-1126 页。

此外，结构(1a'')的化合物可以按照方案 Va 公开的方法制备。试剂和起始物是本领域普通技术人员容易得到的。所有取代基，除非另行说明，定义如上。

方案 Va

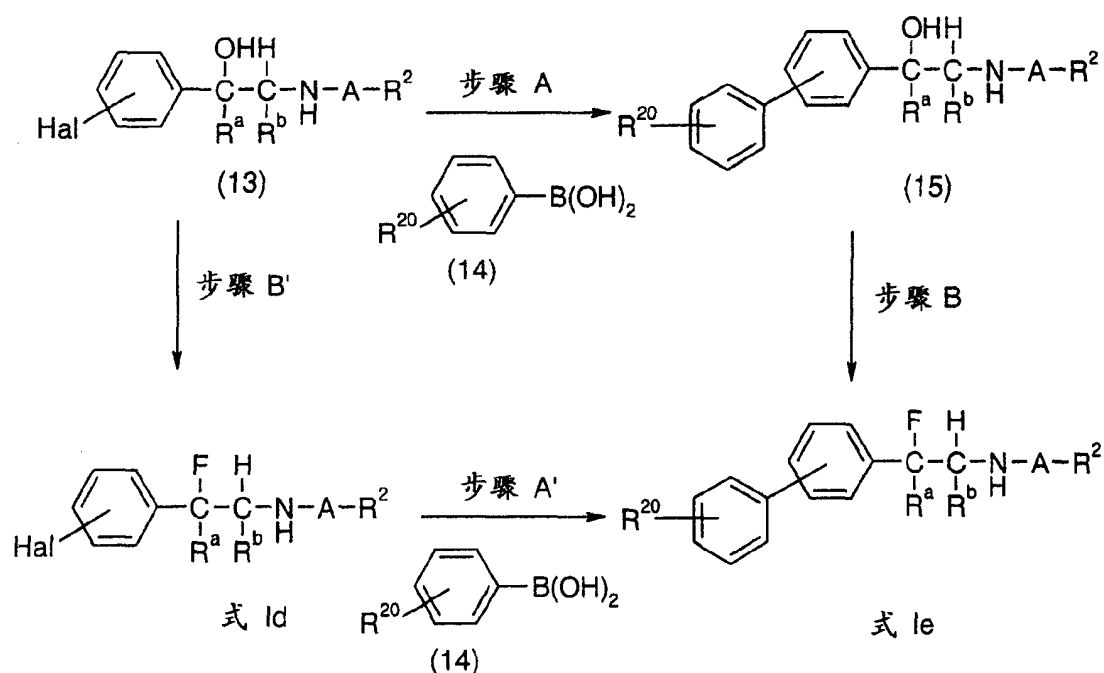


在方案 Va 步骤 A 中，以类似于方案 IV 步骤 A 中描述的方法，将
5 结构式 (11a') 的化合物转变为结构式 (12a') 的化合物。

在方案 Va 步骤 B 中，以类似于方案 IV 步骤 B 中描述的方法，将
结构式 (12a') 的化合物转变为结构式 (1a'') 的化合物。以类似于上述
方案 I、II 和 III 描述的方法化合物 (1a'') 可以再转变为磺酰胺、氨基
甲酸酯或脲。所得磺酰胺、氨基甲酸酯或脲可以再以类似于上述方
10 案 I、II 和 III 给出的方法用 DAST 氟化。

式 Id 和式 Ie 的化合物可以按照方案 VI 描述的方法制备。试剂
和起始物是本领域普通技术人员容易得到的。所有取代基，除非另行
说明，定义如上。

方案 VI



在方案 VI 步骤 A 中，结构式 (13) 的化合物用结构 (14) 的化合物
 5 在标准条件下偶联得到结构 (15) 的化合物。例如，化合物 (13) 与约
 1.5 当量的化合物 (14)、约 1.5 当量的碳酸钾和约 0.06 当量的四(三
 苯基膦)钯(0)在适宜的溶剂或溶剂混合物，如二噁烷/水(3: 1)中混
 合。此混合物再在约 100℃下加热约 18 小时。此反应再冷却，并分
 离化合物 (15)，用标准技术和方法纯化，如萃取技术和色谱。例如，
 10 将此反应混合物用适宜的有机溶剂如乙酸乙酯萃取，合并此有机萃
 取物，用水洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤，并真空浓缩。此粗品再
 通过色谱纯化，该纯化在硅胶上用适宜的洗脱剂如己烷/乙酸乙酯进
 行，得到纯化的化合物 (15)。

在方案 VI 步骤 B 中，化合物 (15) 在标准条件下氟化得到式 Ie
 15 化合物。例如，化合物 (15) 溶解于适宜的有机溶剂，如二氯甲烷中，
 在氮气氛下，在约 -78℃ 下，搅拌下将其加入到约 1 当量的 DAST 中。
 此反应温热至室温，并分离式 Ie 的化合物，并用标准技术纯化，如
 萃取技术和色谱。例如，此反应混合物用水和适宜的有机溶剂如二氯
 甲烷稀释。分层并将此有机层用水洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤并
 20 真空浓缩。此粗品再通过色谱纯化，此纯化在硅胶上用适宜的洗脱剂

如己烷/乙酸乙酯进行, 得到纯化的式 Ie 的化合物。

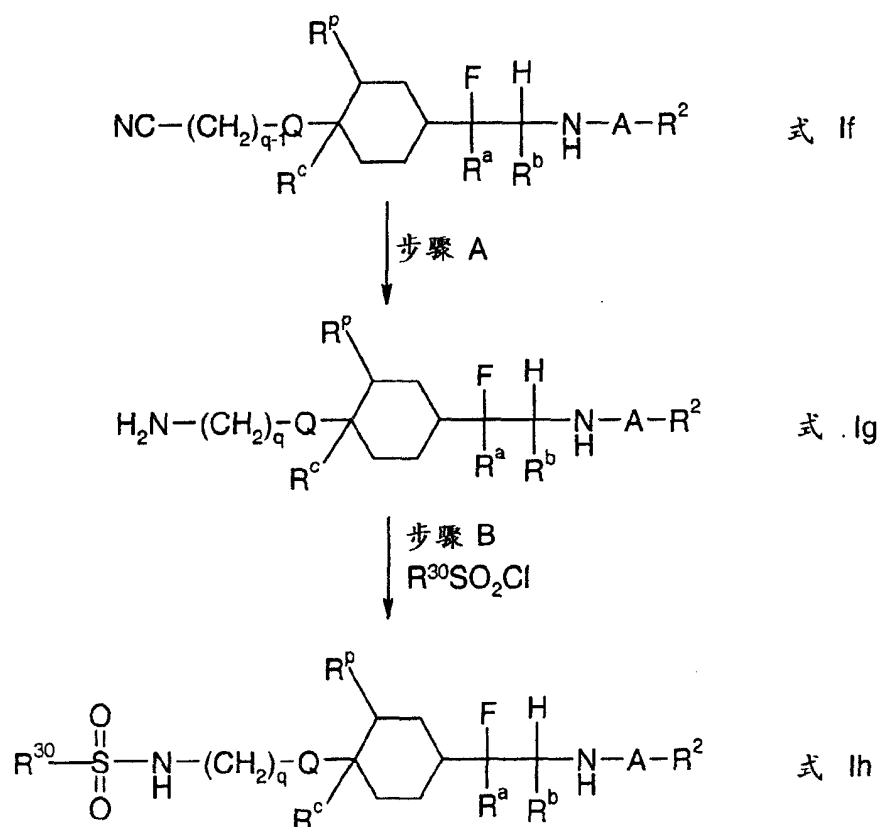
或者, 在方案 VI 步骤 B' 中, 以类似于上述步骤 B 中描述的方法, 将化合物 (13) 氟化得到式 Id 的化合物。

此外, 在方案 VI 步骤 A' 中, 以类似于上述步骤 A 中描述的方法, 5 式 Id 的化合物转变为式 Ie 的化合物。

更具体地讲, 式 Ig 和 Ih 的化合物可以如方案 VII 所示制备。试剂和起始物是本领域普通技术人员容易得到的, 如, 见国际专利申请号 PCT/US99/03449, 1999 年 9 月 2 日出版。所有取代基, 除非另行说明, 定义如上。

10

方案 VII



15

在方案 VII 步骤 A 中, 式 If 的化合物, 其中 Q 表示 (3-8C) 环烷基、未被取代或被取代的芳基, 如苯基、或者未被取代或被取代的杂芳基, R^c 表示氢、羟基、(1-4C) 烷氧基、(1-4C) 烷氧羰基或与 R^p 一起是一个键, R^p 表示氢、羟基或与 R^c 一起是一个键, q 是整数 1、2、3 或 4, R³⁰ 表示 (1-6C) 烷基、(3-6C) 环烷基、氟 (1-6C) 烷基、氯 (1-

6C)烷基、(2-6C)链烯基、(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基、未被取代或被卤素、(1-4C)烷基或(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基苯基取代的苯基，其中苯基是未被取代或被卤素、(1-4C)烷基或(1-4C)烷氧基取代，而其余取代基定义如上，在本领域熟知的条件下转变为式 Ig 的胺。例如，化合物 If 溶解于适宜的有机溶剂，如四氢呋喃中并加热至回流。向此回流的溶液中加入约 1.1 当量的硼烷试剂，如硼烷二甲硫复合物。此反应混合物再于回流下加热约 1 至 2 小时，冷却至室温并再用 6N HCl 处理。此反应再次在回流下加热约 1 小时，冷却并用氢氧化钠水溶液将 pH 调节至约 pH 10。再分离产物，化合物 Ig，并通过标准技术纯化如萃取和色谱。

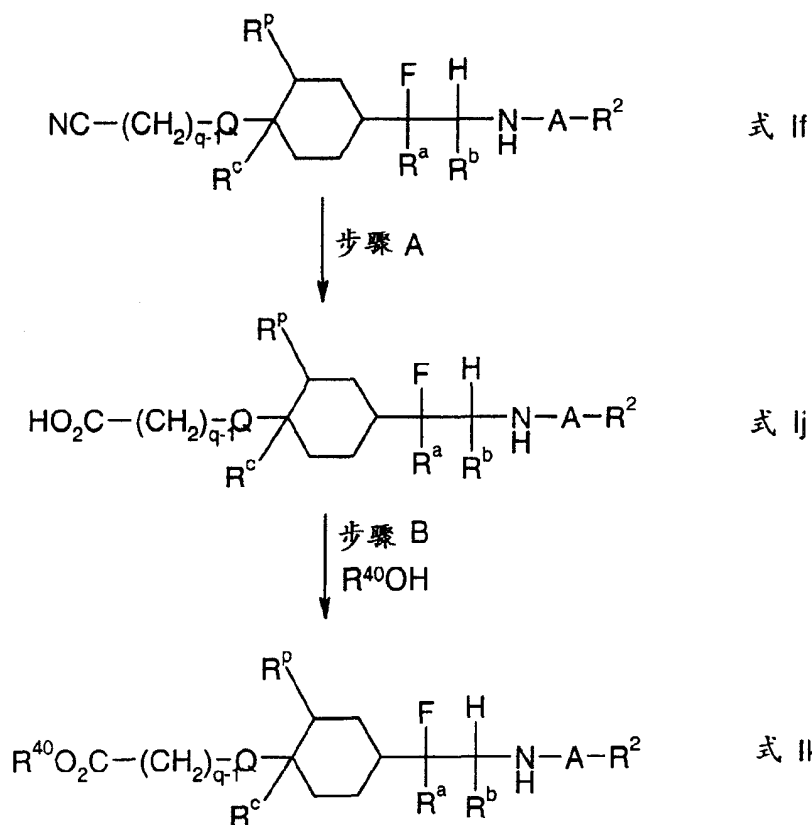
例如，此反应混合物用水稀释并用适宜的有机溶剂如二氯甲烷萃取。合并此有机萃取物，用无水硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩得到式 Ig。

在方案 VII 步骤 B 中，在本领域熟知的条件下式 Ig 的化合物经磺酰基化得到式 Ih 的化合物。例如，化合物 Ig 溶解于适宜的有机溶剂，如二氯甲烷中，接着加入约 1.05 当量的三乙胺。将此溶液冷却至约 0°C 并用约 1.05 当量的适宜的式 $R^{30}SO_2Cl$ 的磺酰基氯，如甲磺酰基氯处理。然后搅拌下让此反应在 2 小时内温热至室温。然后分离产物，化合物 Ih，并用本领域普通技术人员熟知的技术纯化，如萃取和色谱。

例如，此反应混合物再用适宜的有机溶剂如二氯甲烷和 10%硫酸氢钠水溶液稀释。分离此有机层并将此水层用二氯甲烷萃取。然后合并此有机层和萃取物，用无水硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩得到化合物 Ih。化合物 Ih 可以再通过闪式色谱纯化，该纯化在硅胶上用适宜的洗脱剂，如乙酸乙酯/己烷进行，得到纯化的化合物 Ih。

更具体地讲，式 Ij 和 Ik 的化合物可以如方案 VIII 所示制备。试剂和起始物是本领域普通技术人员容易得到的。所有取代基，除非另行说明，定义如上。

方案 VIII



在方案 VIII 步骤 A 中，式 If 的化合物可以在标准条件下水解得到式 Ij 的化合物。例如，化合物 If 溶解于适宜的有机溶剂，如二噁烷中，并用适宜的碱，如氢氧化钠处理。此反应混合物再在约 100℃ 下加热约 24 小时。此反应混合物再冷却至室温并用 10% 硫酸氢钠酸化。再分离化合物 Ij 并通过本领域熟知的技术纯化，如萃取和色谱。

例如，此反应混合物用适宜的有机溶剂如乙酸乙酯萃取，合并此有机萃取物，用无水硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩得到化合物 Ij。

10 化合物 Ij 可以通过闪式色谱纯化，此纯化在硅胶上用适宜的洗脱剂，如甲醇/氯仿进行。

在方案 VIII 步骤 B 中，式 Ij 的化合物可以在本领域熟知的条件下酯化得到式 Ik 的化合物。例如，化合物 Ij 溶解于式 R⁴⁰OH 的适宜的有机溶剂如乙醇中，其中 R⁴⁰ 表示 (1-6C) 烷基、(3-6C) 环烷基、氟 (1-6C) 烷基、氯 (1-6C) 烷基、(2-6C) 链烯基、(1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基、未被取代或被卤素、(1-4C) 烷基或 (1-4C) 烷氧基取代的苯基，

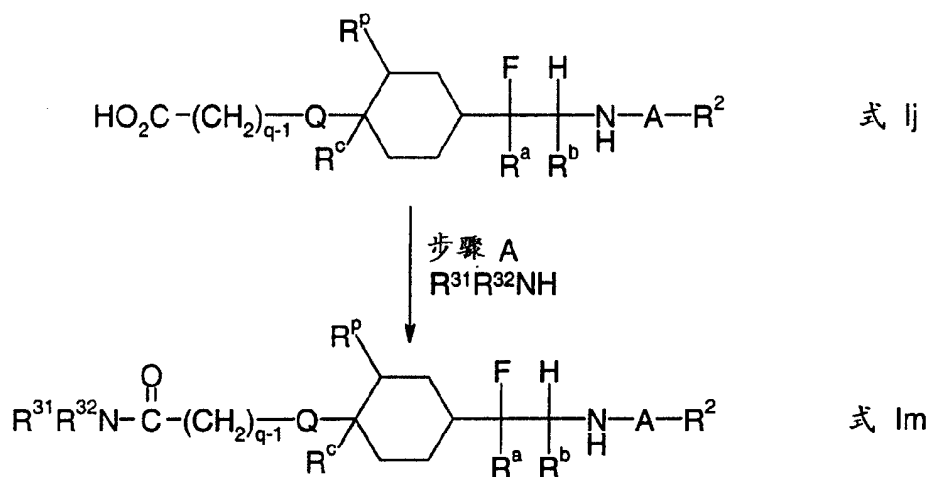
15 (1-4C) 烷基苯基，其中苯基是未被取代或被卤素、(1-4C) 烷基或 (1-4C)

烷氧基取代,并向此溶液中通入 HCl 气体直到此混合物饱和。然后,将此反应混合物在 60℃ 下加热约 24 小时,然后冷却至室温并真空浓缩。再向此残余物中加入乙醇并再将此混合物真空浓缩得到化合物 Ik 的乙基酯。然后,可以将化合物 Ik 通过闪式色谱在硅胶上用适宜的洗脱剂如乙酸乙酯/己烷纯化。

更具体地讲,式 Im 的化合物可以如方案 IX 所示制备。试剂和起始物是本领域普通技术人员容易得到的。所有的取代基,除非另行说明,定义如上。

方案 IX

10



在方案 IX 步骤 A 中,化合物 Ij 在本领域熟知的条件下容易地转变为式 Im 的酰胺。例如,化合物 Ij 溶解于适宜的有机溶剂如四氢呋喃中,并用过量的亚硫酰氯处理。将此反应混合物室温下搅拌约 16 小时并再真空浓缩。此残余物再溶解于适宜的有机溶剂,如二氯甲烷中。将此溶液搅拌下加入到 1 当量的适宜的式 $\text{R}^{31}\text{R}^{32}\text{NH}$ 的胺的溶液中,其中 R^{31} 和 R^{32} 独立地表示 (1-4C) 烷基或与它们连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉代、哌嗪基、六氢吡啶基或八氢吡啶基,例如存在于二氯甲烷中的二甲基胺。

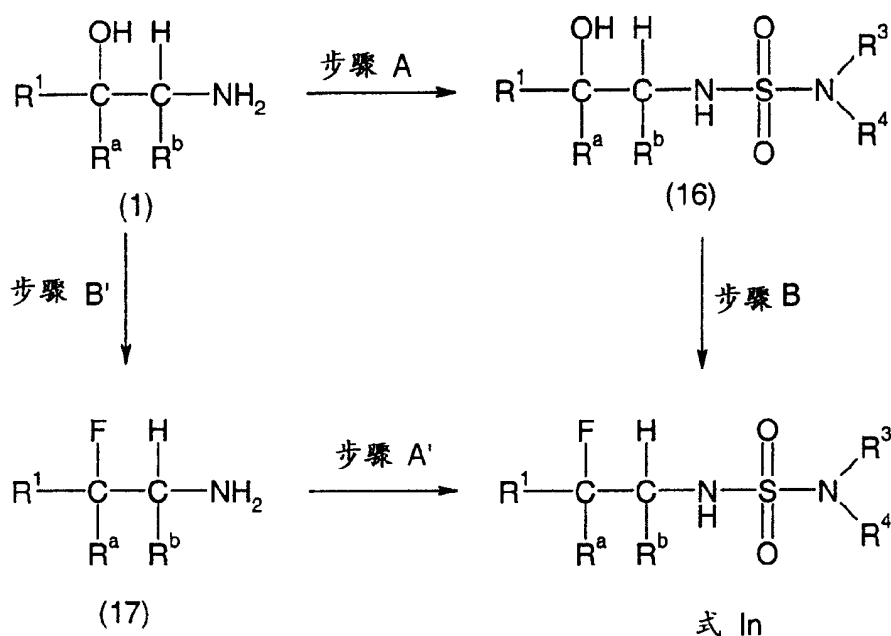
将此混合物在约 0℃ 下搅拌约 2 小时并再加入 10% 硫酸氢钠水溶液。再分离化合物 Im 并通过本领域熟知的技术纯化,如萃取和闪式色谱。

例如,此反应混合物再用适宜的有机溶剂,如二氯甲烷萃取,合并此有机萃取物,用无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩得到化合物

Im。其可以再通过闪式色谱在硅胶上用适宜的洗脱剂如乙酸乙酯/己烷纯化，得到纯化的化合物 Im。

式 In 的化合物可以如在方案 X 所示制备。试剂和起始物是本领域普通技术人员容易得到的。所有取代基，除非另行说明，定义如上。

方案 X



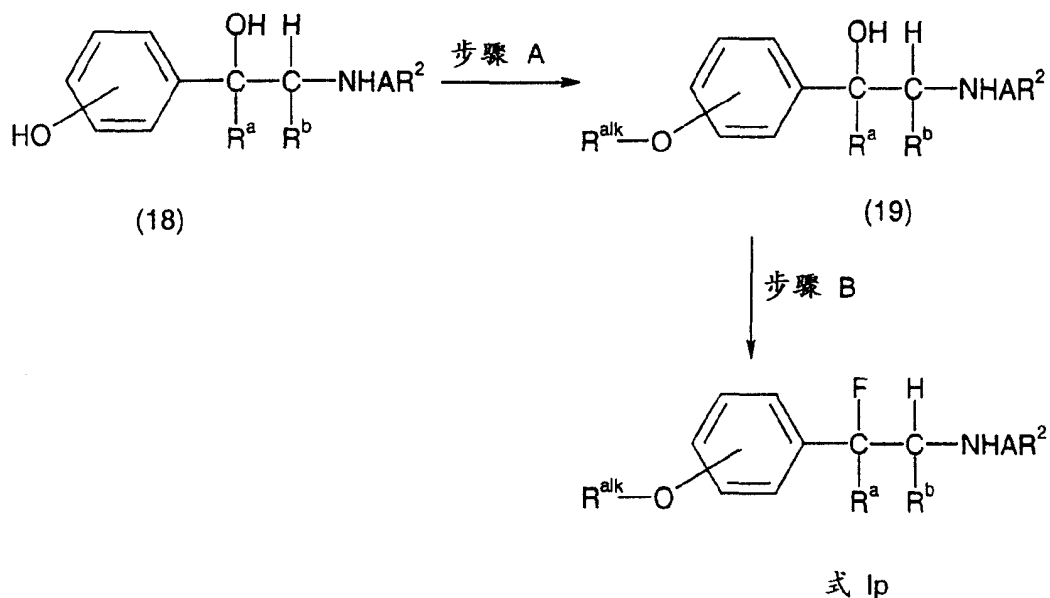
在方案 X 步骤 A 中，结构式(1)的化合物与式 $\text{ClSO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 的化合物在标准条件下混合，得到结构式(16)的化合物。例如，化合物(1)溶解于适宜的有机溶剂如四氢呋喃中，并用约 1 当量的适宜的碱如 DBU 在约 0°C 处理。此溶液再用约 1 当量的式 $\text{ClSO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 的化合物处理。然后让此反应温热至室温并搅拌约 4 至 16 小时。再将此反应真空浓缩得到粗品(16)，其可以再通过色谱纯化，此纯化在硅胶上用适宜的洗脱剂如乙酸乙酯/己烷进行。

在方案 X 步骤 B 中，以类似于方案 I 步骤 B 给出的方法将化合物(16)转变为式 In 化合物。

或者，在方案 X 步骤 B' 中，以类似于方案 I 步骤 B 描述的方法将化合物(1)用 DAST 氟化得到结构式(17)的化合物。在方案 X 步骤 A' 中，以类似于上述步骤 A 的方法将化合物(17)转变为式 In 的化合物。

式 Ip 的化合物可以如方案 XI 所示制备。试剂和起始物是本领域普通技术人员容易得到的。所有取代基，除非另行说明，定义如上。

方案 XI



5

在方案 XI 步骤 A 中，结构 (18) 的酚用适宜的结构 $R^{alk}-Hal$ 的烷基化试剂在标准条件下烷基化，其中 Hal 是 Br 或 Cl，而 R^{alk} 是未被取代或被取代的芳基、未被取代或被取代的杂芳基、未被取代或被取代的 (5-8C) 环烷基、(1-10C) 烷基；(2-10C) 链烯基；或 (2-10C) 链炔基，得到结构式 (19) 的化合物。例如，将化合物 (18) 加入到存在于适宜的有机溶剂如二甲基甲酰胺中的约 1 当量的适宜的碱如氢化钠中。将此反应混合物室温下搅拌约 30 分钟并用约 1 当量的适宜的烷基化试剂 $R^{alk}-Hal$ 处理，接着加入碘化钠。此反应是在约 100℃ 下加热约 2 小时并再冷却。此反应用水稀释，用适宜的有机溶剂如乙酸乙酯萃取，合并此有机萃取物，用水洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤，并浓缩得到粗品化合物 (19)。此粗品可以通过色谱纯化，此纯化在硅胶上用适宜的洗脱剂如乙酸乙酯/己烷进行。

10

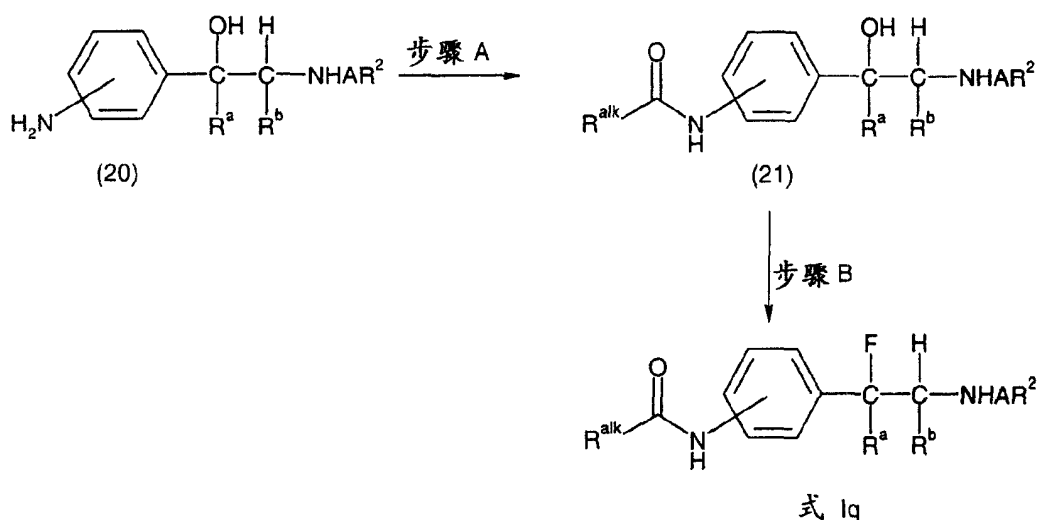
15

在方案 X 步骤 B 中，以类似于方案 I 步骤 B 描述的方法用 DAST 将化合物 (19) 氟化得到式 Ip 的化合物。

20

式 Iq 的化合物可以如方案 XII 所示制备。试剂和起始物是本领域普通技术人员容易得到的。所有取代基，除非另行说明，定义如上。

方案 XII



在方案 XII 步骤 A 中，在本领域熟知的酰胺偶联的标准条件下，
 5 结构式 (20) 的化合物转变为结构 (21) 的酰胺。例如，化合物 (20) 溶
 解于适宜的有机溶剂如二氯甲烷中，并用催化量的二甲基氨基吡啶
 (DMAP)、约 1.6 当量的 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳化二亚胺
 和约 1 当量的式 $\text{R}^{\text{alk}}\text{CO}_2\text{H}$ 的适宜的酸处理。 R^{alk} 是未被取代或被取代
 10 的芳基、未被取代或被取代的杂芳基、未被取代或被取代的 (5-8C)
 环烷基、(1-10C) 烷基；(2-10C) 链烯基；或 (2-10C) 链炔基。将此反
 应混合物室温下搅拌约 4 至 64 小时并倒入水中。反应结束的反应混
 合物再用适宜的有机溶剂如乙酸乙酯萃取，合并的有机萃取物用水
 洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤，并真空浓缩得到粗品 (21)。此粗品
 15 可以通过色谱纯化，此纯化在硅胶上用适宜的洗脱剂如乙酸乙酯/己
 烷进行。

或者，在步骤 A 中，化合物 20 溶解于适宜的有机溶剂，如四氢
 呋喃中，其中加入约 1.2 当量的三乙胺。此溶液再滴加约 1 当量的式
 $\text{R}^{\text{alk}}\text{COCl}$ 的酰氯处理。 R^{alk} 是未被取代或被取代的芳基、未被取代或
 20 被取代的杂芳基、未被取代或被取代的 (5-8C) 环烷基，(1-10C) 烷基；
 (2-10C) 链烯基；或 (2-10C) 链炔基。将此反应混合物室温下搅拌约 2
 至 24 小时并倒入水中。将反应结束的反应混合物再用适宜的有机溶
 剂如乙酸乙酯萃取，合并的有机萃取物用水洗涤，用无水硫酸钠干燥，
 过滤，并真空浓缩得到粗品 (21)。此粗品可以通过色谱纯化，此纯化

在硅胶上用适宜的洗脱剂如乙酸乙酯/己烷进行。

在方案 XII 步骤 B 中，以类似于方案 I 步骤 B 描述的方法，用 DAST 将化合物 (21) 氟化得到式 Iq 的化合物。

式 I 的化合物加强谷氨酸受体介导的响应的能力，可以用荧光钙离子指示染料 (Molecular Probes, Eugene, Oregon, Fluo-3) 并通过检测谷氨酸引起的钙离子向 GluR4 转染的 HEK293 细胞中的流动确定，详述如下。

在一项实验中，制备含稳定表达人 GluR4B 的融合单层 HEK293 细胞的 96 孔板 (按照欧洲专利申请公开号 EP-A1-583917 所述获得)。再将这些孔中的组织培养介质弃去，并将这些孔各用 200 μ l 的缓冲液 (葡萄糖, 10mM, 氯化钠, 138mM, 氯化镁, 1 mM, 氯化钾, 5mM, 氯化钙, 5mM, N-[2-羟基乙基]-哌嗪-N-[2-乙磺酸], 10mM, pH 7.1 至 7.3) 洗涤 1 次。然后，将这些板在暗处每个孔都用存在于缓冲液的 20 μ M Fluo3-AM 染料 (得自 Molecular Probes Inc., Eugene, Oregon) 培养 60 分钟。孵育后，将每个孔用 100 μ l 缓冲液洗涤一次，加入 200 μ l 缓冲液并将这些板孵育 30 分钟。

用于此实验中的溶液制备如下。用缓冲液由在 DMSO 中的被测化合物的 10mM 溶液制备被测化合物的 30 μ M、10 μ M、3 μ M 和 1 μ M 稀释液。通过向 3ml 缓冲液中加入 3 μ l 的 100mM 环噻嗪制备 100 μ M 的环噻嗪溶液。对照缓冲液通过向 498.5 μ l 缓冲液中加入 1.5 μ l DMSO 制备。

然后，每项实验进行如下。将每孔中的 200 μ l 对照缓冲液弃去并用 45 μ l 的对照缓冲液代替。用 FLUOROSKAN II 荧光计 (得自 Labsystems, Needham Heights, MA, USA, a Division of Life Sciences International Plc) 进行基线荧光检测。然后，移出缓冲液并用在适当孔中代之以 45 μ l 缓冲液和 45 μ l 的在缓冲液中的被测化合物。培养 5 分钟后第二次读取荧光数值。然后向每孔中加入 15 μ l 的 400 μ M 谷氨酸溶液 (最终谷氨酸浓度 100 μ M)，并第三次读取。通过从第三次读数中减去第二次读数确定被测化合物和环噻嗪溶液的活性 (荧光是由于在被测化合物或环噻嗪的存在或不存在下加入了谷氨酸) 并表达出相对提高了 100 μ M 环噻嗪产生的荧光。

在另一项实验中，稳定表达人 GluR4 的 HEK293 细胞 (如欧洲专利申请公开号 EP-A1-0583917 所述获得) 用于 AMPA 受体增强剂的电生

理定性中。细胞外记录溶液含(mM): 140 NaCl, 5 KCl, 10 HEPES, 1 MgCl₂, 2 CaCl₂, 10 葡萄糖, 用氢氧化钠调 pH=7.4, 295mOsmkg⁻¹。此细胞内记录溶液含(mM): 140 CsCl, 1 MgCl₂, 10 HEPES, (N-[2-羟基乙基]哌嗪-N1-[2-乙烷磺酸]), 10 EGTA(亚乙基-双(氧基亚乙基-次氨基)四乙酸), 用 CsOH 调 pH=7.2, 295mOsm kg⁻¹。用这些溶液, 记录移液管电阻为 2-3MΩ。用全细胞电压箝技术(Hamill 等, (1981) Pflügers Arch., 391: 85-100), 细胞在-60mV 被电压箝住, 且引起响应 1mM 谷氨酸的控制电流。然后, 在被测化合物的存在下检测对 1mM 谷氨酸的响应。如果在被测浓度为 10μM 或更低时, 化合物使 1mM 谷氨酸引起的电流数值产生了大于 10%的增加, 则确认化合物在此实验中有活性。

为了确定被测化合物的效力, 在浴溶液中的及与谷氨酸共同使用的被测化合物浓度, 以半对数单位增加直到观察到最大的作用。以此方式收集的数据用于 Hill 方程, 得到 ED₅₀ 值, 该值是被测化合物效力的指示。通过评估对照谷氨酸 1mM 响应确定被测化合物活性的可逆性。一旦对谷氨酸刺激的对照响应再次建立, 100μM 环噻嗪给这些响应带来的加强通过其在浴溶液和含谷氨酸溶液中的包含来测定。在此方式中, 可以检测被测化合物相对于环噻嗪的效力。

按照另一方面, 本发明提供了药物组合物, 其包含式 I 的化合物或其可药用盐和可药用稀释剂或载体。

通过已知的方法用熟知且容易得到的组分制备药物组合物。在制备本发明的组合物中, 活性组分通常与载体混合, 用载体稀释, 或包封在载体中, 并可以在胶囊、小药囊、纸囊或其它容器中。当载体作为稀释剂时, 其可以是固体、半固体或液体物质, 其作为活性组分的载体、赋形剂或介质。组合物可以是片剂、丸剂、粉剂、锭剂、小药囊、扁囊剂、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液剂、糖浆、气雾剂、其中含有, 例如, 最高达 10%重量的活性化合物的软膏、软和硬明胶胶囊、栓剂、灭菌注射溶液及灭菌包装的粉剂。

适宜的载体、赋形剂和稀释剂的一些实例包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、树胶、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、黄芪胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、糖浆水、甲基纤维素、羟基苯甲酸甲酯和丙酯、滑石、硬脂酸镁和矿物油。

这些制剂还可以包括润滑剂、湿润剂、乳化剂和助悬剂、防腐剂、甜味剂或矫味剂。通过使用本领域熟知的方法，本发明的组合物可以配制为在给患者使用后能提供活性组分的快速、缓慢或延迟释放的形式。

- 5 这些组合物优选配制为单位剂型，每个剂量中含约 1mg 至约 500mg，更优选约 5mg 至约 300mg(例如 25mg)的活性组分。术语“单位剂型”指适于作为人和其它哺乳动物对象适用作单元剂量的物理不连续的单元，每个单元含计算产生所需治疗作用预定量的活性物质，这些活性物质与适宜的药用载体、稀释剂或赋形剂联合。下列制剂实
10 施例只是举例说明而不是要以任何形式限定本发明的范围。

制剂 1

用如下组分制备硬明胶胶囊：

	用量(mg/胶囊)
活性组分	250
干淀粉	200
硬脂酸镁	10
共计	460

- 15 将上述活性组分混合并以 460mg 的量填入硬明胶胶囊中。

制剂 2

各含 60mg 活性组分的片剂制备如下：

	用量(mg/片)
活性组分	60
淀粉	45
微晶纤维素	35
聚乙烯吡咯烷酮	4
羧甲基淀粉钠	4.5
硬脂酸镁	0.5
滑石	1
共计	150

将活性组分、淀粉和纤维素通过 No. 45 目美国筛并彻底混合。将聚乙烯吡咯烷酮的溶液与所得粉末混合，将其再通过 No. 14 目美国筛。在 50℃ 将所制备的颗粒干燥并通过 No. 18 目美国筛。将羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁和滑石先通过 No. 60 目美国筛，再加入到颗粒中，其混合后在制片机上压制得到每片重 150mg 的片剂。

在本文中，术语“患者”指哺乳动物，如小鼠、豚鼠、大鼠、狗或人。应理解优选的患者是人。

在本文中，术语“治疗”指减轻症状，暂时或永久消除病因，或者防止或减慢指定疾病症状的出现。于是，本发明的方法包括治疗和预防给药。

在本文中，术语“有效量”指给患者单剂量或多剂量给药时能给患指定疾病的患者提供治疗有效的式 I 化合物的量。

作为本领域技术人员主治诊断医师通过使用已知的技术，并通过观察类似条件下获得的结果，可以容易地确定有效量。在确定有效量或剂量中，主治诊断医师要考虑一些因素，它们包括但不限于：哺乳动物的种类；其体重、年龄和整体健康状况；患有的特定疾病或紊乱；疾病或紊乱的发病的程度或严重性；个体患者的反应；使用的特定化合物；给药方式；所用制剂的生物利用特性；所选择的剂量方案；伴随药物的使用；以及其它相关环境。

化合物可以通过多种途径给药，包括口服、直肠、透皮、皮下、静脉内、肌肉内、颊或鼻内途径。或者，该化合物可以通过连续输液给药。典型的日剂量含有约 0.01mg/kg 至约 100mg/kg 的本发明的活性化合物。优选，日剂量为约 0.05mg/kg 至约 50mg/kg，更优选约 0.1mg/kg 至约 25mg/kg。

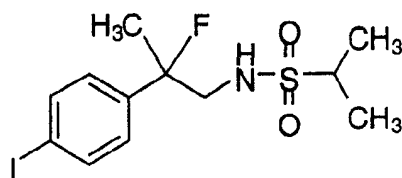
下列实施例和制备例代表了上述式 I 化合物的典型合成。这些实施例只是举例说明而不是要以任何方式限定本发明。试剂和起始物是本领域普通技术人员容易得到的。在本文中，如下术语具有指出的含义：“eq”指当量；“g”指克；“mg”指毫克；“L”指升；“mL”指毫升；“μL”指微升；“mol”指摩尔；“mmol”指毫摩尔；“psi”指磅每平方英寸；“min”指分钟；“h”或“hr”指小时；“℃”指摄氏温度；“TLC”指薄层色谱；“HPLC”指高效液相色谱；“R_f”指保留因子；“R_t”指保留时间；

" δ "指处于四甲基甲硅烷低磁场的每百万份；"THF"指四氢呋喃；
 "DMF"指 N,N-二甲基甲酰胺；"DMSO"指甲基亚砜；"LDA"指二异丙基
 氮化锂；"EtOAc"指乙酸乙酯；"aq"指含水的；"iPrOAc"指乙酸异丙
 基酯；"甲基 DAST"指二甲基氨基三氟化硫，"DAST"指二乙基氨基三
 氟化硫，"DBU"指 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯；而"RT"指室
 温。

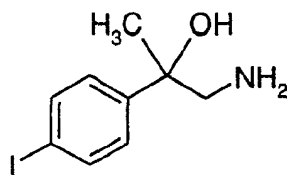
实施例 1

制备 [2-氟-2-(4-碘苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺

10



制备 1-氨基-2-(4-碘苯基)丙-2-醇

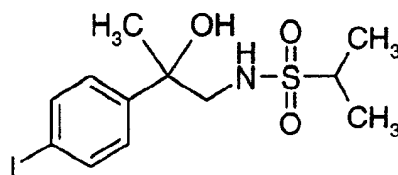


15 方案 IV 步骤 A: 一般按照 Greenlee 和 Hangauer, Tetrahedron Lett., 24(42), 4559(1983)公开的方法就地制备三甲基甲硅烷基保护的 4-碘代苯乙酮的氰基醇衍生物。因此, 在 5 分钟内将氰基三甲基硅烷(21.4g, 0.216 mol)滴加到在 THF(100 mL)中含 4-碘代苯乙酮(44.3g, 0.180 mol)、18-冠醚-6(1.6g, 6.1mmol)和 KCN(1.17g, 0.018mol)的干燥的、室温溶液中。所得溶液搅拌 2.5 小时。TLC 分
 20 析(3:7 EtOAc/己烷)表明了起始苯乙酮的消耗。

方案 IV 步骤 B: 将硼烷在二甲硫中的 10M 溶液(25mL, 0.25mol)快速加入到此反应溶液中并将所得混合物回流下加热 16 小时。此混合物冷却至室温并在 1 小时内缓慢加入在甲醇中的无水 10%(重
 25 量)HCl(放出气体[GAS EVOLUTION])。再将此溶液搅拌 1 小时, 并减压浓缩得到粗品标题化合物, 为白色固体且是盐酸盐。将此盐用甲基

叔丁基醚研磨并过滤。通过向在二氯甲烷(150mL)和 THF(350mL)中的盐酸盐悬浮液中加入 1N 氢氧化钠直到达到 pH 12.3 来制备游离碱。进行相分离并将此有机相用盐水(25 mL)洗涤。将含游离胺的此有机相减压浓缩并将所得固体用乙醚(30mL)研磨得到此中间体标题化合物(35.6g, 71.3%), 真空干燥后为灰白色粉末。¹H NMR(CD₃OD, 300 MHz): δ 7.68(d, 2H, J = 8.4), 7.24(d, 2H, J = 8.7), 2.78(m, 2H), 1.46(s, 3H)。

制备[2-羟基-2-(4-碘苯基)丙基][[(甲基乙基)磺酰基]胺



方案 I 步骤 A: 在氮气氛下, 在 0℃下, 搅拌下, 向 250 mL 装备有搅拌器和温度计的三颈烧瓶中, 滴加 2-丙磺酰基氯(1.60g, 0.011mol)到存在于 125ml 二氯甲烷中的 1-氨基-2-(4-碘苯基)丙-2-醇(2.77 gm, 0.01mol)中。然后此反应温热至室温并在此温度下过夜搅拌。早晨, 将此混合物倒入水中并分层。将此有机层用水洗涤一次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩。所得半固体通过硅胶色谱纯化, 其中使用 Prep. LC-2000 并用溶剂己烷/EtOAc 3: 1 洗脱得到此中间体标题化合物(744 mg, 19%), 为固体物质。FDMS 382(M⁺)。

元素分析 C₁₂H₁₈NO₃SI:

理论值: C, 37.61 H, 4.73 N, 3.65

实测值: C, 38.08 H, 4.26 N, 3.55

标题化合物的另一种制备方法

方案 I 步骤 A: 在 250 mL 装备有搅拌器和温度计的三颈烧瓶中, 在氮气氛下, 在 0℃下, 搅拌下, 将 2.10g 的丙磺酰基氯滴加到 CH₂Cl₂(150 mL)中的 2.77g 的 1-氨基-2-(4-碘苯基)丙-2-醇和 2.30g

的 DBU 中。此反应温热至室温并在此温度下过夜搅拌。早晨, 此反应用 CH_2Cl_2 (100 mL) 稀释并将此有机层用水洗涤两次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩得到粘稠油状物。此物质通过硅胶色谱纯化, 其中使用 Chromatotron, 用 4000 微米转子 (micron rotor) 并用二氯甲烷/甲醇 19: 1 溶剂洗脱得到此中间体标题化合物 (1.0g, 31 %), 为粘稠油状物。离子喷射 (spray) M. S. 382 ($\text{M}^+ - 1$)。

制备最终标题化合物

方案 I 步骤 B: 向 10 mL 单颈烧瓶中, 将 [2-羟基-2-(4-碘苯基) 丙基] [(甲基乙基) 磺酰基] 胺 (158 mg, 0.41 mmol) 的 1.7 mL CH_2Cl_2 溶液, 在 -78°C 下, 在氮气氛下, 在搅拌下缓慢注入到 DAST (66 mg, 0.41 mmol) 的 0.3 mL CH_2Cl_2 溶液中。然后将此反应温热至室温并将此混合物用水和二氯甲烷稀释。分层并将此有机层用水洗涤两次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩得到最终标题化合物 (113 mg), 为固体。离子喷射 M. S. 384 ($\text{M}^+ - 1$)。

最终标题化合物的再制备

方案 I 步骤 B: 向 100 mL 装备有搅拌器和温度计的三颈烧瓶中, 在氮气氛下, 在 -78°C 下, 搅拌下, 将存在于二氯甲烷 (15mL) 中的 1.0g 的 [2-羟基-2-(4-碘苯基) 丙基] [(甲基乙基) 磺酰基] 胺滴加到存在于二氯甲烷 (10mL) 中的 0.3mL DAST 中。让此反应温热至室温并用二氯甲烷 (50mL) 稀释。将此有机层用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到油状物。将此物质通过硅胶色谱纯化, 其中使用 Chromatotron 并用 4000 微米转子, 同时用己烷/乙酸乙酯 9:1 至己烷/乙酸乙酯 3:1 的梯度溶剂洗脱, 得到最终标题化合物 (0.906g), 为白色固体。离子喷射 M. S. 384 ($\text{M}^+ - 1$)。

元素分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{SFI}$:

理论值: C, 37.42 H, 4.44 N, 3.64

实测值: C, 37.27 H, 4.33 N, 3.61

实施例 1a

制备 (+)-[2-氟-2-(4-碘苯基) 丙基] [(甲基乙基) 磺酰基] 胺和 (-)-

[2-氟-2-(4-碘苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺

将[2-氟-2-(4-碘苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺(2.0g, 如实施例1所述制备)溶解于3A乙醇(30mL)中并进一步用庚烷(20 mL)稀释[在本文中术语“3A乙醇”指含5%甲醇的乙醇]。将此混合物超声搅拌至形成清澈无色溶液。将此批装填到8 x 28 cm制备Chiralpak AD色谱柱中, 该柱用60% 3A乙醇/40%庚烷预平衡。洗脱剂流量为300 mL/min而检测波长为240 nm。第一个洗脱的物质是(+)-[2-氟-2-(4-碘苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺, $[\alpha]_D^{25} = +18.5$ (c=1.08, MeOH), 而随后洗脱的物质是(-)-[2-氟-2-(4-碘苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺, $[\alpha]_D^{25} = -23.5$ (c=1.02, MeOH)。

以类似的方式将上述方法重复两次, 用[2-氟-2-(4-碘苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺(第二批, 3.0 g 溶解于50 mL 3A乙醇/庚烷, 3:2和第三批, 2.0g 溶解于0.8g 溶解于40 mL 3A乙醇/庚烷, 3:2)。因此, 总共5.8g的[2-氟-2-(4-碘苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺拆分为其对映异构体, 将馏份浓缩(真空)后收率如下:

(+)-[2-氟-2-(4-碘苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺(2.38g, 41.0%);

(-)-[2-氟-2-(4-碘苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺(1.2g, 20.7%)。

分析条件: 0.46 x 35 cm Chiralpak AD 60%乙醇(5% 甲醇)/40%庚烷; 流量: 1.0 mL/min, 检测波长: 240 nm。

对于(+)-[2-氟-2-(4-碘苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺:
 $R_t = 5.4$ min, MS(ES+) 384(M-1)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.73(d, 2H, J=8.1), 7.09(d, 2H, J=8.4), 4.27(t, 1H, J=6.2), 3.50(m, 2H), 3.03(m, 1H), 1.69(d, 3H, J=22), 1.30(d, 3H, J=7), 1.27(d, 3H, J=7)。

元素分析 C₁₂H₁₇FINO₂S:

理论值: C 37.41, H 4.45, N 3.64。

实测值: C 37.54, H 4.43, N 3.64。

对于(-)-[2-氟-2-(4-碘苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺:
 $R_t = 10.1$ min. MS(ES+) 384(M-1)。

$^1\text{H NMR}$ 光谱与(+)-[2-氟-2-(4-碘苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺

基]胺的相同。

元素分析 $C_{12}H_{17}FINO_2S$:

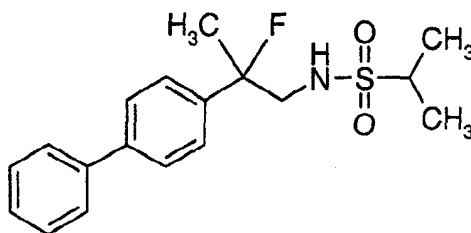
理论值: C 37.41, H 4.45, N 3.64.

实测值: C 37.56, H 4.43, N 3.59.

5

实施例 2

制备 [2-氟-2-(4-苯基苯基)丙基][[(甲基乙基)磺酰基]胺



- 10 方案 VI 步骤 A': 向 10 mL 单颈烧瓶中加入 [2-氟-2-(4-碘苯基)丙基][[(甲基乙基)磺酰基]胺 (113 mg, 0.29 mmol, 在实施例 1 中制备)、苯基硼酸 (54 mg, 0.44 mmol)、碳酸钾 (61 mg, 0.44 mmol) 和四(三苯基膦)Pd(0) (17 mg, 0.02 mmol), 它们存在于二噁烷/水 (3: 1, 7 mL) 的混合物中。然后将此混合物搅拌下在 100℃ 下加热 18
- 15 小时。然后此反应冷却至室温并倒入水中。此混合物用 EtOAc 萃取并将此有机层用水洗涤两次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩。所得半固体通过径向色谱纯化 (Chromatotron, Harrison Research Inc., 840 Moana Court, Palo Alto CA 94306) 用 2000 微米转子 (硅胶) 并用己烷/EtOAc 4: 1 的溶剂洗脱得到标题化合物 (33 mg, 34%),
- 20 为缓慢结晶的褐色油状物。离子喷射 M.S. 335 ($M^+ + 1$)。

元素分析 $C_{18}H_{22}NO_2S$:

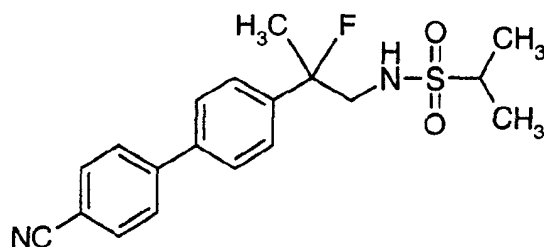
理论值: C, 64.45 H, 6.61 N, 4.18

实测值: C, 65.50 H, 6.46 N, 4.05

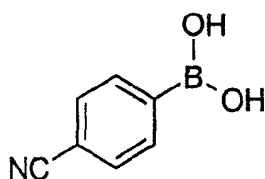
25

实施例 3

制备 4-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[[(甲基乙基)磺酰基]氨基}乙基)苯基]苯基]苯腈



制备 4-氰基苯硼酸

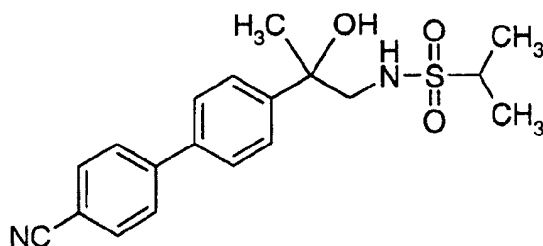


5

室温下将 4-溴苄腈(91g, 0.50 mol)的 THF(1.1 L)溶液在活化 3Å 分子筛存在下干燥。将此溶液过滤并冷却至-100℃。向此冷溶液
 10 中在 15 分钟内加入 1.6 M 的正丁基锂己烷溶液(355 mL, 0.567mol), 同时维持内部温度为-105 至-93℃。在 3 分钟内向所得桔黄色反应混合物中加入硼酸三甲基酯(81g, 0.78mol), 简单地将此反应温度升高至-72℃。将此反应混合物在 5 分钟内再冷却至-100℃并再在 2.3
 小时内缓慢温热至室温。此反应混合物用 4N HCl 酸化至 pH 2.2, 并用 CH₂Cl₂(200 mL)稀释。分离水层并将此有机层用盐水(2 x 200 mL)洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 并减压除去溶剂得到淡黄色固体。
 15 再将此固体通过溶解于 1N NaOH 中并用 CH₂Cl₂/THF(1: 1, 2 x 200 mL)萃取来纯化。此水相用 4N HCl 酸化至 pH 2.2, 并用 CH₂Cl₂/THF(1: 1, 500 mL)萃取。合并的有机萃取物浓缩得到粗品固体(64.6 g), 其用乙醚(160 mL)研磨并真空干燥得到此中间体标题化合物(44.0g, 59.9%), 为白色粉末。¹H NMR(d₆-丙酮, 300 MHz): δ 8.03(d, 2H, J= 8.1), 7.75(d, 2H, J= 8.4), 7.54(s, 2H)。
 20

制备 4-[4-(1-羟基-1-甲基-2-[[[(甲基乙基)磺酰基]氨基}乙基)苯基]苯腈

25



方案 VI 步骤 A: 向 50 mL 单颈烧瓶中加入存在于二噁烷/水 (3:1, 25 mL) 中的 2-羟基-2-(4-碘苯基)丙基[(甲基乙基)磺酰基]胺 (350 mg, 0.90 mmol, 实施例 1 中制备的中间体)、4-氰基苯硼酸 (206 mg, 1.40 mmol)、碳酸钾 (193 mg, 1.40 mmol) 和四(三苯基膦)钨(0) (52 mg, 0.045 mmol), 并将此混合物搅拌下在 100℃ 下加热 18 小时。此反应冷却至室温并倒入水中。此反应混合物用乙酸乙酯萃取并分离此有机层, 并用水洗涤两次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩。所得半固体通过径向色谱纯化(Chromatotron)用 4000 微米转子(硅胶)并用己烷/EtOAc 3:1 溶剂洗脱得到此中间体标题化合物 (265 mg, 82%), 为固体。离子喷射 M.S. 357(M⁺-1)。

元素分析 C₁₉H₂₂N₂O₃S:

理论值: C, 63.66 H, 6.18 N, 7.81

15 实测值: C, 63.26 H, 6.49 N, 7.67

制备最终标题化合物

方案 VI 步骤 B: 向 25 mL 单颈烧瓶中, 在氮气氛围下, 在 -78℃, 搅拌下, 将 4-[4-(1-羟基-1-甲基-2-[(甲基乙基)磺酰基]氨基)乙基]苯基]苯腈 (253 mg, 0.70 mmol) 的 8 mL CH₂Cl₂ 溶液缓慢注入到 DAST (114 mg, 0.71 mmol) 的 2 mL CH₂Cl₂ 溶液中。然后此反应温热至室温并将此混合物用水和二氯甲烷稀释。分层并将此有机层用水洗涤两次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩得到粗品标题化合物, 为固体。此粗品物质再通过径向色谱纯化, 其中用 2000 微米转子(硅胶)并用己烷/EtOAc 3:1 溶剂洗脱得到标题化合物 (174 mg, 69%), 为白色固体。m.p. 123 -126℃。离子喷射 M.S. 359(M⁺-1)。

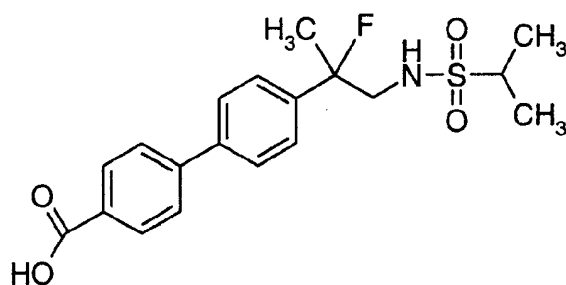
元素分析 C₁₉H₂₁N₂O₂SF:

理论值: C, 63.31 H, 5.87 N, 7.77

实测值：C, 62.72 H, 5.76 N, 7.72

实施例 4

制备 4-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[(甲基乙基)磺酰基]氨基]乙基)苯基]苯甲酸



方案 VI 步骤 A'：向 50 mL 单颈烧瓶中，将 [2-氟-2-(4-碘苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺 (300 mg, 0.78 mmol, 在实施例 1 中制备)、4-羧基苯硼酸 (188 mg, 1.13 mmol)、碳酸钾 (156 mg, 1.13 mmol) 和四 (三苯基膦) 钯 (0) (52 mg, 0.05 mmol) 在二噁烷/水 (30 mL, 3:1) 中混合。然后将此混合物搅拌下在 100℃ 下加热 18 小时。此反应冷却至室温并倒入水中。所需产物用乙酸乙酯萃取并分离此有机层，用水洗涤两次，用碳酸钾干燥，并减压浓缩得到此粗品 (350 mg)，为褐色固体。此粗品通过硅胶色谱纯化，其中使用 Chromatotron 用 4000 微米转子并用二氯甲烷/甲醇 9:1 溶剂洗脱得到标题化合物 (91 mg, 31 %)，为白色固体。

离子喷射 M.S. 378 (M⁺-1)

实施例 4a

制备 4-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[(甲基乙基)磺酰基]氨基]乙基)苯基]苯甲酸 (对映异构体 1)。

(+)-[2-氟-2-(4-碘苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺 (1.00 g, 2.6 mmol, 在实施例 1a 中制备)、4-羧基苯硼酸 (627 mg, 3.8 mmol)、碳酸钾 (520 mg, 3.8 mmol)、四 (三苯基膦) 钯 (0) (206 mg, 0.2 mmol) 和二噁烷/水 (112 mL, 3:1) 在 250 mL 单颈烧瓶中一起混合并在 80℃ 下搅拌 4 小时。此反应冷却至室温并倒入 1 N HCl 中并将所需产物用

乙酸乙酯萃取。此有机层用硫酸镁干燥，过滤，并减压浓缩得到 1.43g，为深色油状物。此物质通过硅胶色谱纯化，其中使用 Chromatotron 并用 4000 微米转子，同时用二氯甲烷/甲醇 9:1 溶剂洗脱得到标题化合物 (355 mg, 36%)，为褐色固体。离子喷射 M.S. 378.3 (M^+-1)。

实施例 4b

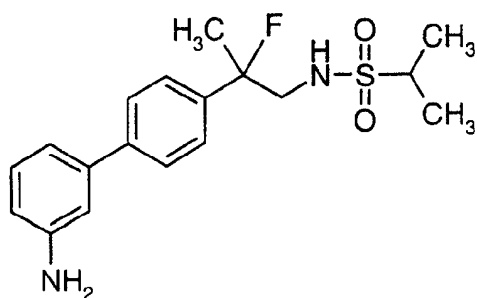
制备 4-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[[(甲基乙基)磺酰基]氨基}乙基)苯基]苯甲酸(对映异构体 2)。

10 将 (-)-[2-氟-2-(4-碘苯基)丙基][[(甲基乙基)磺酰基]胺 (1.00g, 2.6 mmol, 在实施例 1a 中制备)，4-羧基苯硼酸 (485 mg, 2.9 mmol)， $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{H}_2\text{O}$ (4.4mL, 过量)，四(三苯基膦)钯(0) (206 mg, 0.2 mmol) 和二噁烷 (20 mL) 在 50 mL 单颈烧瓶中一起混合并在 80℃ 下搅拌 4 小时。此反应冷却至室温并倒入 1 N HCl 并将所需产物用乙酸乙酯萃取。此有机层用硫酸镁干燥，过滤，并减压浓缩得到 871 mg，为泡沫。此物质通过硅胶色谱纯化，其中使用 Chromatotron 并用 4000 微米转子，同时用二氯甲烷/甲醇 9:1 溶剂洗脱得到标题化合物 (500 mg, 51%)，为褐色固体。离子喷射 M.S. 378.1 (M^+-1)。

20 元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{SF}-\text{H}_2\text{O}$:
理论值: C 57.41, H 6.09, N 3.52.
实测值: C 57.20, H 5.82, N 3.52.

实施例 5

25 制备 {2-[4-(3-氨基苯基)苯基]-2-氟丙基}[(甲基乙基)磺酰基]胺



方案 VI 步骤 A' : 向 50 mL 单颈烧瓶中, 将 [2-氟-2-(4-碘苯基)丙基][[(甲基乙基)磺酰基]胺 (200 mg, 0.53 mmol, 在实施例 1 中制备), 3-氨基苯硼酸 (188 mg, 0.76 mmol), 碳酸钾 (104 mg, 0.76 mmol) 和四(三苯基膦)钯(0) (41 mg, 0.036 mmol) 在二噁烷/水 (20mL, 3:1) 中混合。此混合物搅拌下在 100℃ 加热 18 小时。此反应冷却至室温并倒入水中。所需产物用乙酸乙酯萃取并分离此有机层, 并用水洗涤两次, 用碳酸钾干燥, 并减压浓缩得到此粗品 (276 mg), 为深色油状物。所得油状物通过硅胶色谱纯化, 其中使用 Chromatotron 用 4000 微米转子并用己烷/乙酸乙酯 1:1 溶剂洗脱得到标题化合物 (164 mg, 90%), 为粘稠油状物。离子喷射 M. S. 351.4 ($M^+ + 1$)。

元素分析: $C_{18}H_{23}N_2O_2SF$:

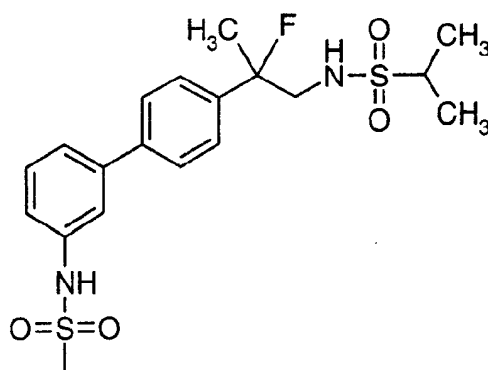
理论值: C, 61.69 H, 6.62 N, 7.99

实测值: C, 61.53 H, 6.55 N, 8.13

15

实施例 6

制备 [2-氟-2-(4-{3-[(甲基磺酰基)氨基]苯基}苯基)丙基][[(甲基乙基)磺酰基]胺]。



20

装备有搅拌器和温度计的 50 mL 烧瓶中, 在氩气氛下, 加入 DBU (67 mg, 1.1 eq)、{2-[4-(3-氨基苯基)苯基]-2-氟丙基}[(甲基乙基)磺酰基]胺 (140 mg, 0.44 mmol, 在实施例 5 中制备) 和二氯甲烷 (10 mL), 并冷却至 0℃。向此搅拌的溶液中滴加氯-甲磺酰氯 (69 mg, 1.5 eq)。此反应温热至室温并在此温度下过夜搅拌。早晨, 将此混合物倒入水中并分层。将此有机层用水洗涤一次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩得到此粗品 (192 mg), 为黄色油状物。此粗品物质

25

通过硅胶色谱纯化，其中使用 Chromatotron 用 4000 微米转子并用二氯甲烷/乙酸乙酯 9:1 溶剂洗脱得到标题化合物 (50 mg, 29%)，为白色泡沫。离子喷射质谱 427.1 (M^+-1)。

元素分析 $C_{19}H_{25}N_2O_4S_2F$:

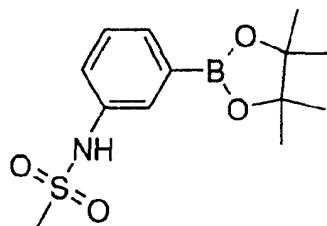
5 理论值: C, 53.25 H, 5.88 N, 6.54

实测值: C, 53.56 H, 6.11 N, 6.29

实施例 6a

10 制备 [2-氟-2-(4-{3-[(甲基磺酰基)氨基]苯基}苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺(对映异构体 1)。

(+)-[2-氟-2-(4-碘苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺 (300 mg, 0.78 mmol, 在实施例 1a 中制备)、下式的硼酸酯:



15 (347 mg, 1.5 eq.), 碳酸钾 (156 mg, 1.5 eq), 四(三苯基膦)钯(0) (75 mg, 0.06 mmol) 和二噁烷/水 (36 mL, 3:1) 在 100 mL 单颈烧瓶中一起混合并在 80°C 下搅拌 4 小时。此反应冷却至室温并倒入水中并将所需产物用乙酸乙酯萃取。此有机层用水回洗一次，用碳酸钾干燥，过滤，并减压浓缩得到 191 mg，为粘稠油状物。此物质通过
20 硅胶色谱纯化，其中使用 Chromatotron 并用 2000 微米转子，同时用己烷/乙酸乙酯 1:1 溶剂洗脱得到标题化合物 (86 mg, 26%)，为白色固体。离子喷射 M.S. 427.1 (M^+-1)。

元素分析: $C_{19}H_{25}N_2O_4S_2F-H_2O$:

理论值: C 51.08, H 6.09, N 6.27.

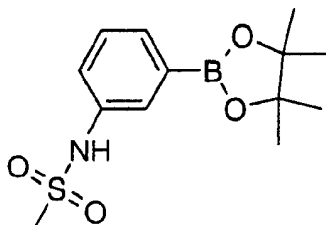
25 实测值: C 51.29, H 5.63, N 6.29.

实施例 6b

制备 [2-氟-2-(4-{3-[(甲基磺酰基)氨基]苯基}苯基)丙基][(甲基

乙基)磺酰基]胺(对映异构体 2)。

将(-)-[2-氟-2-(4-碘苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺(493 mg, 1.28 mmol, 在实施例 1a 中制备)、下式的硼酸酯:



5

(385 mg, 1.30 mmol), 2.0 M $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{H}_2\text{O}$ (2.2 mL, 过量), 四(三苯基膦)钯(0) (100 mg, 0.09 mmol) 和二噁烷 (15 mL) 在 50 mL 单颈烧瓶中一起混合并在 80℃ 下搅拌过夜。早晨, 此反应冷却至室温并倒入水中并将所需产物用乙酸乙酯萃取。此有机层用水回洗一次, 用碳酸钾干燥, 过滤, 并减压浓缩得到 571 mg, 为泡沫。此物质通过硅胶色谱纯化, 其中使用 Chromatotron 并用 4000 微米转子, 同时用己烷/乙酸乙酯 1:1 溶剂洗脱得到标题化合物 (294 mg, 56%), 为棕色固体。离子喷射 M.S. 427.3 (M^+-1)。

10

元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2\text{F}-\text{H}_2\text{O}$:

15

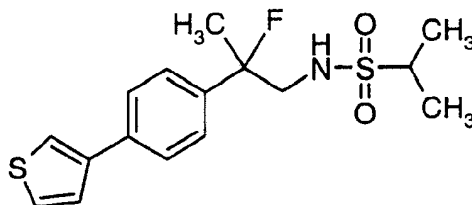
理论值: C 51.08, H 6.09, N 6.27。

实测值: C 51.29, H 5.63, N 6.29。

实施例 7

制备 [2-氟-2-(4-(3-噻吩基)苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺

20



25

方案 VI 步骤 A' : 向 50 mL 单颈烧瓶中, 将 [2-氟-2-(4-碘苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺 (150 mg, 0.39 mmol, 在实施例 1 中制备), 噻吩-3-苯硼酸 (74 mg, 0.56 mmol), 碳酸钾 (80 mg, 0.56 mmol) 和四(三苯基膦)钯(0) (31 mg, 0.027 mmol) 在二噁烷/水中混合 (15 mL,

3:1)。此混合物搅拌下在 100℃ 加热 18 小时。此反应冷却至室温并倒入水中。所需产物用乙酸乙酯萃取并分离此有机层，并用水洗涤两次，用碳酸钾干燥，并减压浓缩得到此粗品 (236 mg)，为深色油状物。所得油状物通过硅胶色谱纯化，其中使用 Chromatotron 用 4000 微米转子并用己烷/乙酸乙酯 7:3 溶剂洗脱得到标题化合物 (107 mg, 81 %)，为白色固体。离子喷射 M. S. 340.0 ($M^+ - 1$)。

元素分析: $C_{16}H_{20}NO_2S_2F$:

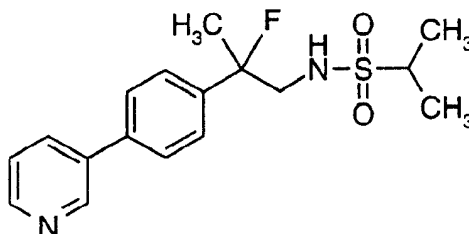
理论值: C, 56.28 H, 5.90 N, 4.10

实测值: C, 56.24 H, 5.86 N, 3.79.

10

实施例 8

制备 [2-氟-2-(4-(3-吡啶基)苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺



15 方案 VI 步骤 A' : 将 [2-氟-2-(4-碘苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺 (200 mg, 0.52 mmol, 在实施例 1 中制备), 吡啶基硼酸 (93 mg, 0.76 mmol), 碳酸钾 (104 mg, 0.76 mmol), 四(三苯基膦)钨 (0) (41 mg, 0.036 mmol) 和二噁烷/水 (20 mL, 3:1) 在 100 mL 单颈烧瓶中一起混合并在 90℃ 搅拌过夜。早晨, 此反应冷却至室温并倒入水中, 并将所需产物用乙酸乙酯萃取。此有机层用水回洗, 用碳酸钾干燥, 过滤, 并减压浓缩得到 235 mg 的粘稠油状物。此物质通过硅胶色谱纯化, 其中使用 Chromatotron 并用 4000 微米转子, 同时用二氯甲烷/乙酸乙酯 1:1 溶剂洗脱得到标题化合物 (126 mg, 72%), 为半固体。离子喷射 M. S. 337.2 ($M^+ + 1$)。

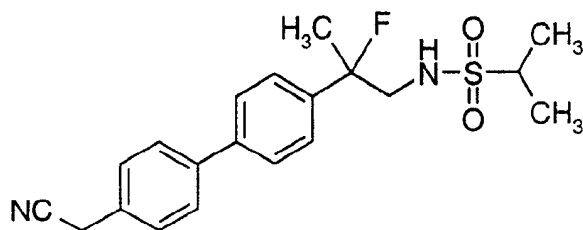
25 元素分析: $C_{17}H_{21}N_2O_2SF$:

理论值: C60.69, H 6.29, N 8.33.

实测值: C60.86, H 6.17, N 7.99.

实施例 9

制备 2-[4-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[[(甲基乙基)磺酰基]氨基}乙基)苯基]苯基}乙腈。



5

方案 VI 步骤 A' : 将[2-氟-2-(4-碘苯基)丙基][[(甲基乙基)磺酰基]胺(500 mg, 1.3 mmol, 在实施例 1 中制备), 4-苯基乙腈硼酸(193 mg, 1.4 mmol), 碳酸钾(193 mg, 1.4 mmol), 四(三苯基膦)钯(0)(75 mg, 0.65 mmol), 二噁烷/水(30mL, 3:1)在 100 mL 单颈烧瓶中一起混合并在 90℃ 搅拌过夜。早晨, 此反应冷却至室温并倒入水中并将所需产物用乙酸乙酯萃取。此有机层用水回洗一次, 用碳酸钾干燥, 并减压浓缩得到粘稠油状物。此物质通过硅胶色谱纯化, 其中用 Chromatotron 并用 2000 微米转子, 同时用己烷/乙酸乙酯 7:3 溶剂洗脱得到标题化合物(143 mg, 30%), 为黄色固体。将此物质用乙酸乙酯-己烷 1:1 重结晶。M.P. 155 -157℃。离子喷射 M.S. 373(M⁺-1)。

15

元素分析 C₂₀H₂₃N₂O₂SF:

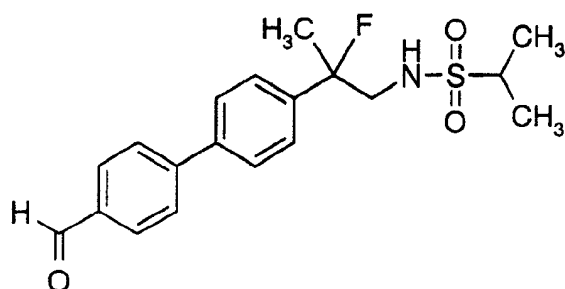
理论值: C64.15, H 6.19, N 7.48.

实测值: C63.91, H 5.96, N 7.37.

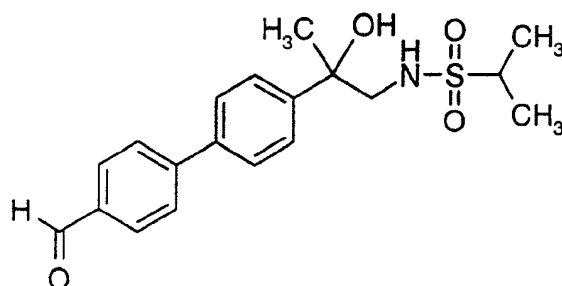
20

实施例 10

制备 4-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[[(甲基乙基)磺酰基]氨基}乙基)苯基]苯基]苯甲醛



制备 4-[4-(1-羟基-1-甲基-2-[[(甲基乙基)磺酰基]氨基}乙基)苯基]苯甲醛



5

方案 VI 步骤 A: 将[2-羟基-2-(4-碘苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺(1.05g, 2.7 mmol, 在实施例 1 中制备的中间体), 4-甲酰基苯基硼酸(564 mg, 3.5 mmol), 碳酸钾(483 mg, 3.5 mmol), 四(三苯基膦)钯(0)(162 mg, 1.4 mmol)和二噁烷/水(60mL, 3:1)在 250 mL 单颈烧瓶中一起混合并在 90℃ 搅拌过夜。早晨, 此反应冷却至室温并倒入水中并将所需产物用乙酸乙酯萃取。此有机层用水回洗一次, 用碳酸钾干燥, 并减压浓缩得到粘稠油状物。此物质通过硅胶色谱纯化, 其中使用 Chromatotron 并用 2000 微米转子, 同时用己烷/乙酸乙酯 1:1 溶剂洗脱得到标题化合物, 为淡黄色固体。此物质用乙酸乙酯-己烷 1:1 重结晶得到此中间体标题化合物(519 mg), 为固体。离子喷射 M. S. 360 (M^+-1)。

15

元素分析: $C_{19}H_{23}NO_4S$:

理论值: C63.13, H 6.41, N 3.87.

实测值: C62.94, H 6.29, N 3.82.

20

制备最终标题化合物

方案 VI 步骤 B: 在-78℃ 同时搅拌下, 氮气氛下, 向装备有搅拌

器和温度计的 250mL 三颈烧瓶中, 将存在于 CH_2Cl_2 (25 mL) 的 4-[4-(1-羟基-1-甲基-2-[[(甲基乙基) 磺酰基] 氨基] 乙基) 苯基] 苯甲醛 (519 mg) 滴加到存在于二氯甲烷 (35mL) 的 0.19 mL DAST 中。将反应升温至室温并用 CH_2Cl_2 (75 mL) 稀释。此有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩得到油状物。将此两个点物质通过硅胶色谱纯化, 其中使用 Chromatotron 并用 2000 微米转子, 同时用己烷/乙酸乙酯 3: 1 溶剂洗脱得到最终标题化合物 (0.337g, 66%, 底部点), 为白色固体。离子喷射 M. S. 362 ($\text{M}^+ - 1$)。

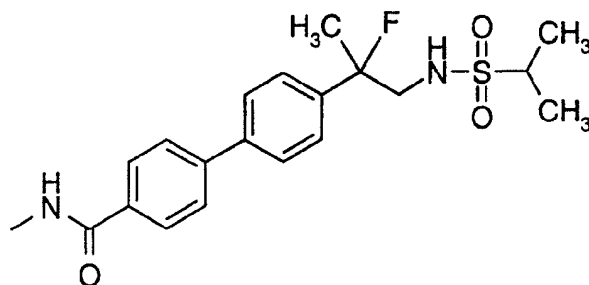
元素分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{SF}$:

理论值: C 62.79, H 6.10, N 3.85。

实测值: C 65.22, H 6.13, N 3.21。

实施例 11

制备 {4-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[(甲基乙基) 磺酰基] 氨基] 乙基) 苯基] 苯基} -N-甲基甲酰胺



向 50 mL 单颈烧瓶中, 室温氮气氛围下, 搅拌的同时, 将的 1 mL 草酰氯注入到存在于 CH_2Cl_2 (10 mL) 中的 4-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[(甲基乙基) 磺酰基] 氨基] 乙基) 苯基] 苯甲酸 (150 mg, 0.40 mmol, 在实施例 4 中制备) 中。立即用移液管加入 1 滴 DMF, 此混合物开始发泡。此反应在此温度下搅拌 1 小时并再减压浓缩得到白色半固体。室温下将此物质置于 THF (10 mL) 并滴加到搅拌的 40% 的甲基胺水 (5 mL) 溶液中并将此混合物搅拌过夜。早晨, 此溶液减压浓缩并将所得油状物收集到 CH_2Cl_2 中, 并将此有机层用水洗涤一次, 用碳酸钾干燥, 并减压浓缩得到 159mg, 为半固体。此物质通过硅胶色谱纯化, 其中使用 Chromatotron 并用 2000 微米转子, 同时用二氯甲烷/乙酸乙

酯 1:1 的溶剂洗脱得到标题化合物 (51mg, 32%), 为白色固体。离子喷射 M. S. 393.1 ($M^+ + 1$)。

元素分析 $C_{20}H_{25}N_2O_3SF$:

理论值: C 61.21, H 6.42, N 7.14.

5 实测值: C 59.92, H 5.86, N 6.84.

实施例 11a

制备 {4-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[(甲基乙基) 磺酰基] 氨基] 乙基) 苯基] 苯基}-N-甲基甲酰胺 (对映体 1)

10 向 50 mL 单颈烧瓶中, 室温氮气氛围下, 搅拌的同时, 将 1 mL 草酰氯注入到存在于 CH_2Cl_2 (20 mL) 中的 (+)-4-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[(甲基乙基) 磺酰基] 氨基] 乙基) 苯基] 苯甲酸 (300 mg, 0.79 mmol, 在实施例 1a 中制备) 中。立即用移液管加入 1 滴 DMF, 此混合物开始发泡。此反应在此温度下搅拌 1 小时并再减压浓缩得到白色半固体。

15 室温下将此物质置于二噁烷 (20 mL) 并滴加到搅拌的 40% 的甲基胺 (5 mL) 溶液中并将此混合物搅拌过夜。早晨, 此溶液减压浓缩并将所得油状物收集到 CH_2Cl_2 中, 并将此有机层用水洗涤一次, 用碳酸钾干燥, 过滤并减压浓缩得到 271mg, 为半固体。此物质通过硅胶色谱纯化, 其中使用 Chromatotron 并用 2000 微米转子, 同时用二氯甲烷/乙酸

20 乙酯 1:1 的溶剂洗脱得到标题化合物 (100mg, 32%), 为白色固体。离子喷射 M. S. 391.2 ($M^+ - 1$)。

元素分析 $C_{20}H_{25}N_2O_3SF \cdot 1/2H_2O$:

理论值: C 59.82, H 6.52, N 6.98.

实测值: C 59.69, H 6.29, N 6.81.

25

实施例 11 b

制备 {4-4-(1-氟-1-甲基-2-[[(甲基乙基) 磺酰基] 氨基] 乙基) 苯基] 苯基}-N-甲基甲酰胺 (对映异构体 2)。

30 向 50 mL 单颈烧瓶中, 在室温氮气氛围下, 搅拌下将 1 mL 草酰氯注入到存在于二氯甲烷 (15 mL) 中的 (-)-4-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[(甲基乙基) 磺酰基] 氨基] 乙基) 苯基] 苯甲酸 (300 mg, 0.79 mmol, 在实施例 1 a 中制备) 中。立即用移液管加入 1 滴 DMF, 此混合物开

始发泡。此反应在此温度下搅拌 1 小时并再减压浓缩得到白色半固体。室温下将此物质置于二噁烷(20 mL)并滴加到搅拌的 40%甲基胺(5 mL)溶液中,并将此混合物搅拌过夜。早晨,此溶液减压浓缩并将所得油状物收集到二氯甲烷,并将此有机层用水洗涤一次,用碳酸钾干燥,过滤,并减压浓缩得到 391mg,为固体。此物质通过用己烷/乙酸乙酯 1:1 重结晶纯化得到标题化合物(231 mg, 49%),为白色固体。离子喷射 M.S. 391.4 (M^+-1)。

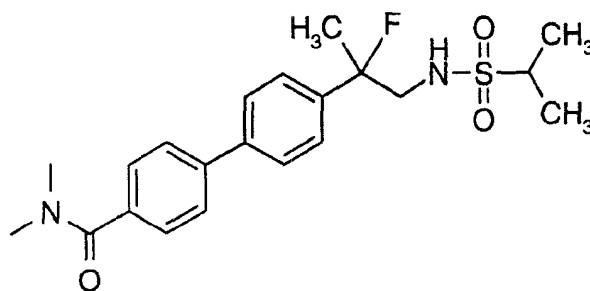
元素分析 $C_{20}H_{25}N_2O_3SF-1/2 H_2O$:

理论值: C59.82, H 6.52, N 6.98.

实测值: C59.78, H 6.53, N 6.89.

实施例 12

制备 {4-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[(甲基乙基)磺酰基]氨基]乙基)苯基]苯基}-N,N-二甲基甲酰胺



向 50 mL 单颈烧瓶中,在室温氮气氛围下,搅拌下将 1 mL 草酰氯注入到存在于 CH_2Cl_2 (10 mL)的 4-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[(甲基乙基)磺酰基]氨基]乙基)苯基]苯甲酸(150 mg, 0.40 mmol, 在实施例 4 中制备)中。立即用移液管加入 1 滴 DMF,此混合物开始发泡。此反应在此温度下搅拌 1 小时并再减压浓缩得到白色半固体。此物质置于 THF(10 mL)并室温下滴加到 40%二甲基胺的水(5mL)溶液中,并将此混合物搅拌过夜。早晨,此溶液减压浓缩并将所得油状物收集到 CH_2Cl_2 并将此有机层用水洗涤一次,用碳酸钾干燥,并减压浓缩得到 167 mg,为油状物。此物质通过硅胶色谱纯化,其中使用 Chromatotron 并用 2000 微米转子,同时用二氯甲烷/乙酸乙酯 1:1 溶剂洗脱得到标题化合物(97 mg, 60%),为粘稠油状物。离子喷射

M. S. 407.4 ($M^* + 1$).

元素分析 $C_{21}H_{27}N_2O_3SF$:

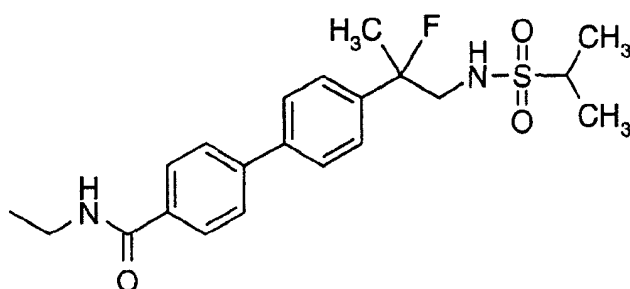
理论值: C 62.05, H 6.70, N 6.89.

实测值: C 61.32, H 6.69, N 6.85.

5

实施例 13

制备 N-乙基 {4-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[(甲基乙基) 磺酰基] 氨基] 乙基) 苯基] 苯基} 甲酰胺。



10

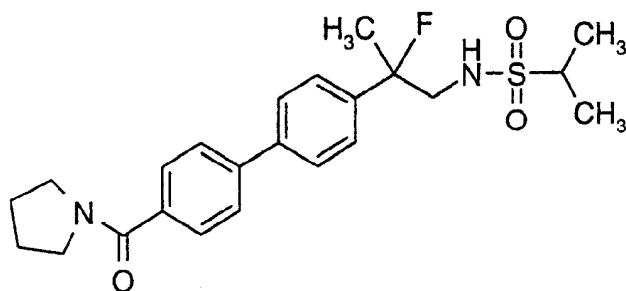
向 50 mL 单颈烧瓶中, 在室温氮气氛围下, 搅拌下, 将 1 mL 草酰氯注入到存在于 CH_2Cl_2 (10 mL) 的 4-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[(甲基乙基) 磺酰基] 氨基] 乙基) 苯基] 苯甲酸 (140 mg, 0.37 mmol, 在实施例 4 中制备) 中。立即用移液管加入 1 滴 DMF, 此混合物开始发泡。此反应在此温度下搅拌 1 小时并再减压浓缩得到白色半固体。此物质置于 THF (10 mL) 并室温下滴加到搅拌的 2.0M 乙胺的 THF (0.5 mL) 溶液中, 并将此混合物搅拌过夜。早晨, 此溶液减压浓缩并将所得油状物收集到 CH_2Cl_2 中, 并将此有机层用水洗涤一次, 用碳酸钾干燥, 并减压浓缩得到 151 mg, 为油状物。此物质通过硅胶色谱纯化, 其中使用 Chromatotron 并用 2000 微米转子, 同时用二氯甲烷/乙酸乙酯 1:1 溶剂洗脱得到标题化合物 (127 mg, 85%), 为粘稠油状物。离子喷射 M. S. 407.4 ($M^* + 1$).

15

20

实施例 14

25 制备 4-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[(甲基乙基) 磺酰基] 氨基] 乙基) 苯基] 苯基吡咯烷基酮



向 50 mL 单颈烧瓶中，在室温氮气氛围下，搅拌下将 1 mL 草酰氯注入到存在于 CH_2Cl_2 (15 mL) 的 4-[4-(1-氟-1-甲基-2-[(甲基乙基)磺酰基]氨基}乙基)苯基]苯甲酸 (200 mg, 0.53 mmol, 在实施例 4 中制备) 中。立即用移液管加入 1 滴 DMF，此混合物开始发泡。此反应在此温度下搅拌 1 小时并再减压浓缩得到白色半固体。此物质置于 THF (10 mL) 中并室温下滴加到搅拌的、94mg 吡咯烷 (pyrrolidine) 的 THF (10mL) 溶液中，并将此混合物搅拌过夜。早晨，此溶液减压浓缩并将所得油状物收集到 CH_2Cl_2 中，且此有机层用水洗涤一次，用碳酸钾干燥，并减压浓缩得到 271 mg，为油状物。此物质通过硅胶色谱纯化，其中使用 Chromatotron 并用 4000 微米转子，同时用己烷/乙酸乙酯 7:3 溶剂洗脱得到标题化合物 (141 mg, 62%)，为粘稠油状物。离子喷射 M.S. 433.3 ($\text{M}^+ + 1$)。

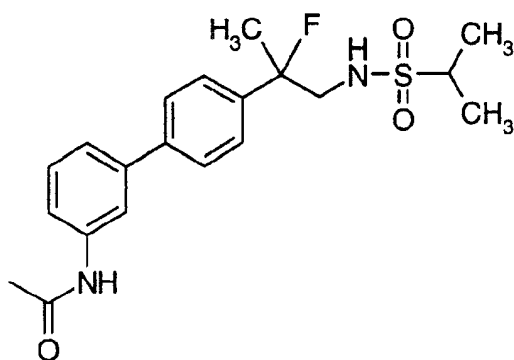
元素分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3\text{SF}$:

理论值: C 63.86, H 6.76, N 6.48.

实测值: C 62.93, H 6.40, N 5.95.

实施例 15

制备 N-{3-[4-(1-氟-1-甲基-2-[(甲基乙基)磺酰基]氨基}乙基)苯基]苯基}乙酰胺



向 100 mL 单颈烧瓶中，室温氮气气氛下，搅拌的同时，将 49 mg 乙酰氯滴加到存在于 THF (25 mL) 的 200mg {2-[4-(3-氨基苯基)苯基]-2-氟丙基}[(甲基乙基)磺酰基]胺(在实施例 5 中制备)和 63mg 三乙胺中。此反应在此温度下搅拌 2 小时。再将此混合物倒入水中并将所需产物萃取到乙酸乙酯中。此有机层用水回洗一次，用碳酸钾干燥，并减压浓缩得到 193 mg，为泡沫。此物质通过硅胶色谱纯化，其中用 Chromatotron，用 4000 微米转子并用己烷/乙酸乙酯 1:1 溶剂洗脱得到标题化合物 (121 mg, 54%)，为白色泡沫。离子喷射 M.S. 391.2 ($M^+ - 1$)。

元素分析: $C_{20}H_{25}N_2O_3SF$:

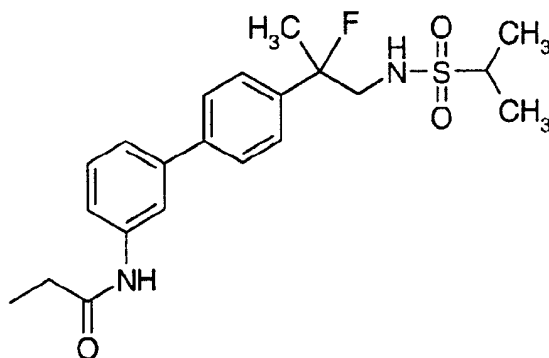
理论值: C 61.20, H 6.42, N 7.13.

实测值: C 60.28, H 6.40, N 6.76.

15

实施例 16

制备 N-{3-[4-(1-氟-1-甲基-2-[(甲基乙基)磺酰基]氨基)乙基)苯基]苯基}丙酰胺



20

向 100 mL 单颈烧瓶中，室温氮气气氛下，搅拌的同时，将 58 mg

丙炔(propynyl)氯滴加到存在于 THF(25 mL)的 200mg {2-[4-(3-氨基苯基)苯基]-2-氟丙基}[(甲基乙基)磺酰基]胺(在实施例 5 中制备)和 63mg 三乙胺中。此反应在此温度下搅拌 2 小时。再将此混合物倒入水中并将所需产物萃取到乙酸乙酯中。此有机层用水回洗一次,用碳酸钾干燥,并减压浓缩得到 256 mg, 为泡沫。此物质通过硅胶色谱纯化, 其中用 Chromatotron, 用 4000 微米转子并用己烷/乙酸乙酯 1:1 溶剂洗脱得到标题化合物(130 mg, 56%), 为白色泡沫。离子喷射 M.S. 405.5 (M^+-1)。

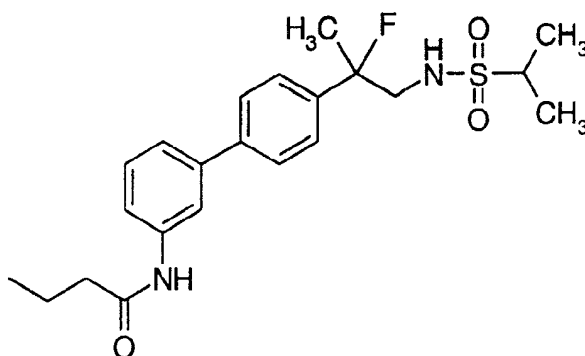
元素分析: $C_{21}H_{27}N_2O_3SF-1/2H_2O$:

理论值: C60.69, H 6.79, N 6.74.

实测值: C60.95, H 6.49, N 6.77.

实施例 17

制备 N-{3-[4-(1-氟-1-甲基-2-[(甲基乙基)磺酰基]氨基)乙基)苯基]苯基}丁酰胺



向 100 mL 单颈烧瓶, 室温氮气氛下, 搅拌的同时, 将 71 mg 丁酰氯滴加到存在于 THF(25 mL)的 200mg {2-[4-(3-氨基苯基)苯基]-2-氟丙基}[(甲基乙基)磺酰基]胺(在实施例 5 中制备)和 63mg 三乙胺。此反应在此温度下搅拌 2 小时。再将此混合物倒入水中并将所需产物萃取到乙酸乙酯中。此有机层用水回洗一次, 用碳酸钾干燥, 并减压浓缩得到 211 mg, 为油状物。此物质通过硅胶色谱纯化, 其中使用 Chromatotron, 用 4000 微米转子并用己烷/乙酸乙酯 1:1 溶剂洗脱得到标题化合物(130 mg, 54%), 为白色泡沫。离子喷射 M.S. 419.2 (M^+-1)。

元素分析: $C_{22}H_{29}N_2O_3SF$:

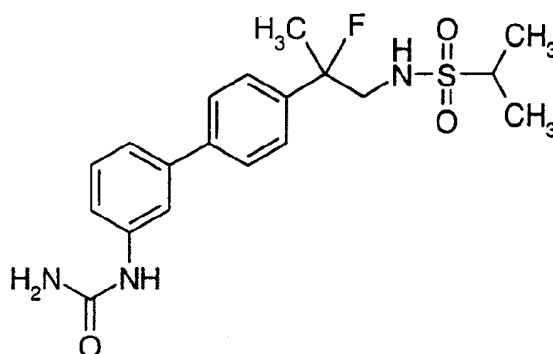
理论值: C62.83, H 6.95, N 6.66.

实测值: C62.49, H 6.84, N 6.60.

5

实施例 18

制备氨基-N-{3-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[(甲基乙基)磺酰基]氨基]乙基)苯基]苯基}酰胺



- 10 向 100mL 单颈烧瓶中, 在 45-50℃, 在氮气氛下, 搅拌的同时, 将存在于甲苯 (5 mL) 的 0.1 mL TFA 滴加到存在于甲苯 (15 mL) 的 200mg {2-[4-(3-氨基苯基)苯基]-2-氟丙基}[(甲基乙基)磺酰基]胺 (在实施例 5 中制备) 和 56 mg 氰酸钠中。然后将此反应加热至 80℃ 保持 1 小时。此溶液冷却至室温并减压浓缩得到固体。用 1N 氢氧化钠释放
- 15 此 TFA 盐并将所需产物萃取到二氯甲烷中。此有机层用水回洗一次, 用碳酸钾干燥, 并减压浓缩得到 168 mg, 为泡沫。此物质通过硅胶色谱纯化, 其中使用 Chromatotron, 用 4000 微米转子并用己烷/乙酸乙酯 1:9 溶剂洗脱得到标题化合物 (77 mg, 34%), 为黄色泡沫。离子喷射 M. S. 392.2 (M^+-1)。

20

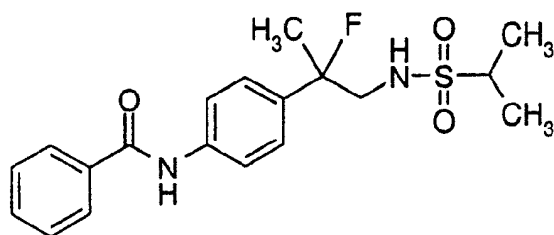
元素分析: $C_{19}H_{24}N_3O_3SF \cdot H_2O$:

理论值: C55.45, H 6.37, N 10.21.

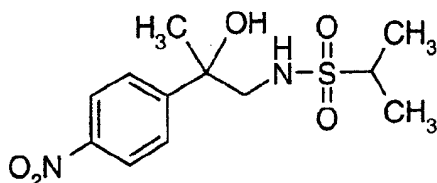
实测值: C55.82, H 6.02, N 9.91.

实施例 19

- 25 制备 N-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[(甲基乙基)磺酰基]氨基]乙基)苯基]苯甲酰胺



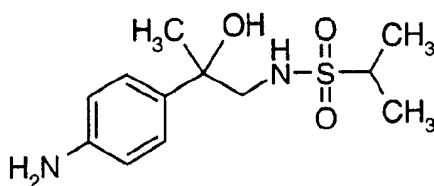
制备[2-羟基-2-(4-硝基苯基)丙基][[(甲基乙基)磺酰基]胺]。



5

在装备有搅拌器和温度计的 500mL 三颈烧瓶中，在氮气氛下，在 0℃ 下，搅拌下，将存在于 CH₂Cl₂ (200 mL) 的 2.98g 的丙磺酰基氯滴加到 3.92g 的 2-羟基-2-(4-硝基苯基)丙基胺和 3.19g 的 DBU 中。此反应温热至室温并在此温度下过夜搅拌。早晨，此反应用 CH₂Cl₂ (100 mL) 稀释并将此有机层用水洗涤两次，用硫酸钠干燥，并减压浓缩得到粘稠油状物。此物质通过硅胶色谱纯化，其中用 Water's Prep 2000 并用己烷/乙酸乙酯 1:1 溶剂洗脱得到此中间体标题化合物 (940 mg, 16%)，为粘稠油状物。离子喷射 M.S. 302.1 (M⁺-1)。

15 制备[2-(4-氨基苯基)-2-羟基丙基][[(甲基乙基)磺酰基]胺]



将存在于乙酸乙酯 (50 mL) 中的 900mg [2-羟基-2-(4-硝基苯基)丙基][[(甲基乙基)磺酰基]胺]和 1.2 当量的 10% Pd/C 置于氢气氛下，同时在 60 psi 摇动 3 小时。将溶液通过 Celite[®] 垫过滤并将所得滤液减压浓缩得到 720 mg，为油状物。此物质通过硅胶色谱纯化，其中使用 Chromatotron 并用 4000 微米转子，同时用己烷/乙酸乙酯 1:

1 溶剂洗脱得到此中间体标题化合物 (340 mg, 42%), 为褐色固体。

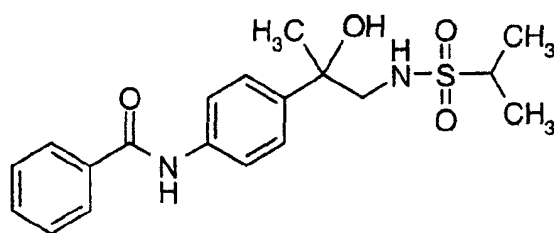
离子喷射 M.S. 271.4 ($M^+ - 1$).

元素分析: $C_{12}H_{20}N_2O_3S$:

理论值: C 52.92, H 7.40, N 10.29

5 实测值: C 53.26, H 7.40, N 10.11

制备 N-[4-(1-羟基-1-甲基-2-[[(甲基乙基)磺酰基]氨基]乙基)苯基]苯甲酰胺



10

方案 XII 步骤 A: 向 100 mL 单颈烧瓶中, 室温氮气氛下, 搅拌的同时, 将 77 mg 苯甲酰氯滴加到存在于 THF (20 mL) 的 135mg [2-(4-氨基苯基)-2-羟基丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺和 56mg 三乙胺中。此反应在此温度下搅拌 2 小时。再将此混合物倒入水中并将所需产物萃取到乙酸乙酯中。此有机层用水回洗一次, 用碳酸钾干燥, 并减压浓缩得到 233mg, 为固体。此物质通过硅胶色谱纯化, 其中使用 Chromatotron, 用 2000 微米转子并用乙酸乙酯溶剂洗脱得到此中间体标题化合物 (151 mg, 80%), 为白色固体。离子喷射 M.S. 375.2 ($M^+ - 1$).

20

制备最终标题化合物

方案 XII 步骤 B: 向 50 mL 装备有搅拌器和温度计的三颈烧瓶中, 在 -78°C , 氮气氛下, 在搅拌的同时, 将存在于二氯甲烷 (5 mL) 的 130mg N-[4-(1-羟基-1-甲基-2-[[(甲基乙基)磺酰基]氨基]乙基)苯基]苯甲酰胺滴加到存在于二氯甲烷 (5 mL) 的 62mg DAST 中。将反应温热至室温并用二氯甲烷 (25 mL) 稀释。此有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并减压浓缩得到 136mg, 为白色泡沫。此物质通过硅胶色谱纯化, 其中使用 Chromatotron 并用 2000 微米转子, 同时用己烷/

25

乙酸乙酯 1:1 溶剂洗脱得到最终标题化合物 (79 mg, 60%), 为白色固体。收率= 60%。离子喷射 M. S. 377.4 (M^+-1)。

元素分析: $C_{19}H_{23}N_2O_3SF$:

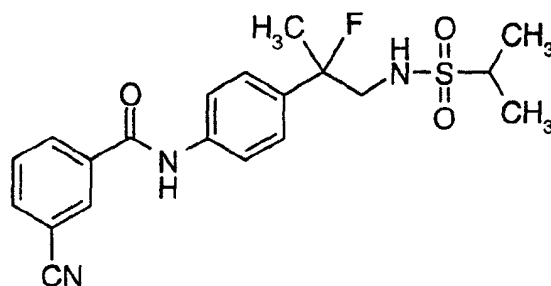
理论值: C 60.30, H 6.13, N 7.31.

5 实测值: C 60.20, H 6.05, N 7.30.

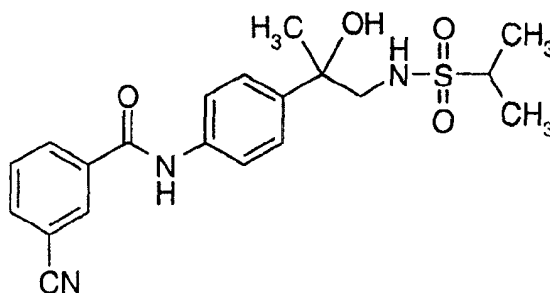
实施例 20

制备 (3-氰基苯基)-N-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[(甲基乙基) 磺酰基] 氨基} 乙基) 苯基] 甲酰胺

10



制备 (3-氰基苯基)-N-[4-(1-羟基-1-甲基-2-[[(甲基乙基) 磺酰基] 氨基} 乙基) 苯基] 甲酰胺



15

方案 XII 步骤 A: 向 100 mL 单颈烧瓶中, 室温氮气氛下, 搅拌的同时, 将 91mg 3-氰基苯甲酰氯滴加到存在于 THF (20 mL) 的 135mg [2-(4-氨基苯基)-2-羟基丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺(在实施例 19 中制备)和 56mg 三乙胺中。此反应在此温度下搅拌 2 小时。再将此混合物倒入水中并将所需产物萃取到乙酸乙酯中。此有机层用水回洗一次, 用碳酸钾干燥, 并减压浓缩得到 254mg, 为固体。此物质通过硅胶色谱纯化, 其中用 Chromatotron, 用 2000 微米转子并用乙酸乙

20

酯溶剂洗脱得到此中间体标题化合物 (131 mg, 66%), 为油状物。离子喷射 M. S. 400.1 (M^+-1).

元素分析: $C_{20}H_{23}N_3O_4S$:

理论值: C 59.83, H 5.77, N 10.47.

5 实测值: C 61.33, H 5.64, N 10.19.

制备最终标题化合物.

方案 XII 步骤 B: 向 50 mL 装备有搅拌器和温度计的三颈烧瓶中, 在 -78°C , 氮气氛下, 在搅拌的同时, 将存在于二氯甲烷 (5 mL) 的 110mg (3-氟基苯基)-N-[4-(1-羟基-1-甲基-2-[[(甲基乙基) 磺酰基] 氨基} 乙基) 苯基] 甲酰胺滴加到存在于二氯甲烷 (5 mL) 的 48mg DAST 中。将反应温热至室温并用二氯甲烷 (25 mL) 稀释。此有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并减压浓缩得到 110mg, 为褐色固体。此物质通过硅胶色谱纯化, 其中使用 Chromatotron 并用 2000 微米转子, 同时用己烷/乙酸乙酯 1:1 溶剂洗脱得到最终标题化合物 (62 mg, 62%), 为黄色固体。离子喷射 M. S. 402.2 (M^+-1).

元素分析 $C_{20}H_{22}N_3O_3SF$:

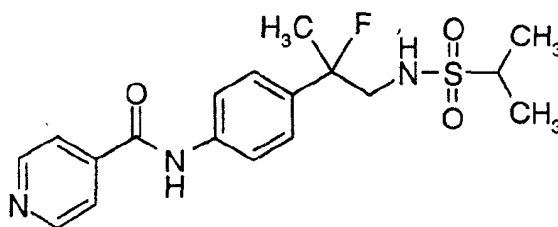
理论值: C 59.54, H 5.49, N 10.41.

实测值: C 58.74 H 5.29, N 10.03.

20

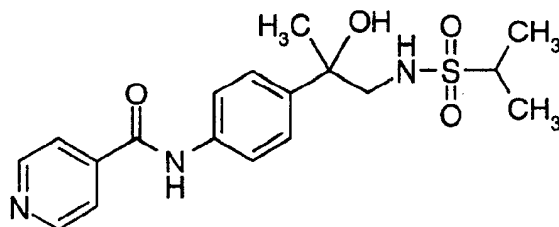
实施例 21

制备 N-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[(甲基乙基) 磺酰基] 氨基} 乙基) 苯基]-4-吡啶基甲酰胺



25

制备 N-[4-(1-羟基-1-甲基-2-[[(甲基乙基)磺酰基]氨基]乙基)苯基]-4-吡啶基甲酰胺



- 5 方案 XII 步骤 A: 将[2-(4-氨基苯基)-2-羟基丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺(350 mg, 1.3 mmol, 在实施例 19 中制备), 异烟酸(176 mg, 1 mmol), 三乙胺(333 mg, 3.3 mmol), 4-二甲基氨基吡啶(12.2 mg, DMAP)和 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳化二亚胺 HCl(298 mg, 1.6 mmol, DCC)与 二氯甲烷(15 mL)一起在 50 mL 单颈烧瓶中混合, 并在室温氮气氛下搅拌 64 小时。然后将此溶液倒入水中, 并将所需产物用乙酸乙酯萃取。此有机层用水回洗一次, 用碳酸钾干燥, 并减压浓缩得到 471 mg, 为油状物。此物质通过硅胶色谱纯化, 其中使用 Chromatotron, 用 4000 微米转子并用二氯甲烷/甲醇 19:1 溶剂洗脱得到此中间体标题化合物(131 mg, 27%), 为油状物。离子喷射 M. S.
- 10
- 15 378.5(M⁺+1)。

元素分析: C₁₈H₂₃N₃O₄S:

理论值: C57.27, H 6.14, N 11.13.

实测值: C57.75, H 5.97, N 11.05.

20 制备最终标题化合物

- 方案 XII 步骤 B: 向 50 mL 装备有搅拌器和温度计的三颈烧瓶中, 在-78℃, 氮气氛下, 在搅拌的同时, 将存在于二氯甲烷(5 mL)的 80mg N-[4-(1-羟基-1-甲基-2-[[(甲基乙基)磺酰基]氨基]乙基)苯基]-4-吡啶基甲酰胺滴加到存在于二氯甲烷(5 mL)的 0.1 mL DAST
- 25 中。将反应温热至室温并用二氯甲烷(25 mL)稀释。此有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并减压浓缩得到 62.2mg, 为黄色固体。此物质通过硅胶色谱纯化, 其中使用 Chromatotron 并用 1000 微米转子, 同时用乙酸乙酯溶剂洗脱得到最终标题化合物(32 mg, 40%), 为淡黄

色固体。离子喷射 M.S. 380.4 ($M^* + 1$)。

元素分析 $C_{18}H_{22}N_3O_3SF \cdot 1/2 H_2O$:

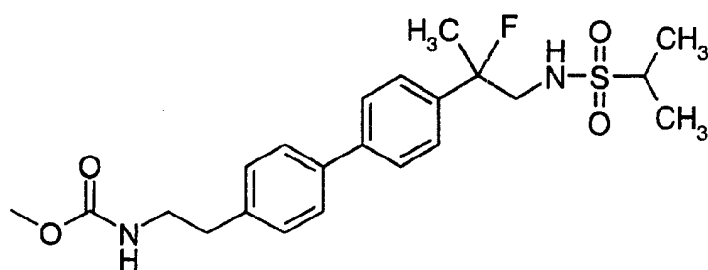
理论值: C 55.56, H 5.96, N 10.81.

实测值: C 55.40, H 5.73, N 10.41.

5

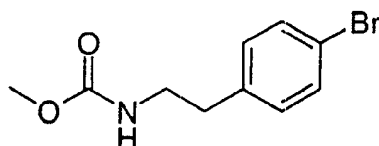
实施例 22

制备 N-[4-(1-氟-1-甲基-2-[(甲基乙基)磺酰基]氨基)乙基]苯基] {4-[2-(甲氧羰基氨基)乙基]苯基} 甲酰胺。



10

制备 N-[2-(4-溴苯基)乙基]甲氧基甲酰胺



向 50 mL 单颈烧瓶中, 室温氮气氛围下, 搅拌的同时, 将存在于丙酮(5mL)的 260mg 氯甲酸甲酯滴加到存在于丙酮(20 mL)的 500mg 4-溴苯乙基胺和 291mg Na_2CO_3 中。然后此反应在此温度下搅拌过夜。早晨, 将此混合物倒入水中并将所需产物用乙酸乙酯萃取。此有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并减压浓缩得到此中间体标题化合物(714 mg), 为白色固体。此物质不经进一步纯化直接用于下步反应。离子喷射 M.S. 259.2 ($M^* + 1$)。

20

制备最终标题化合物

向 100 mL 单颈烧瓶中, 将 285mg [2-氟-2-(4-碘苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺(在实施例 1 中制备), 200mg 4,4,5,5-四甲基-1,2,3-二氧杂硼杂环戊烷(borolane) (Dibron) 和 215mg 醋酸钾在

25

DMF(15 mL)中搅拌并用氩气脱气 10 分钟。然后分批加入 15mg PdCl₂(dppf)并将此反应在 80℃ 氩气氛下搅拌 2 小时。然后此反应冷却至室温并加入全部 3.40mg N-[2-(4-溴苯基)乙基]甲氧基甲酰胺, 1.80 mL Na₂SO₃/H₂O 和另外 15mg PdCl₂(dppf), 然后将此混合物加热至 80℃ 并搅拌过夜。早晨, 此混合物冷却至室温并倒入水中并将所需产物用乙酸乙酯萃取。此有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并减压浓缩得到 616mg 深色油状物。将此两个点物质通过硅胶色谱纯化, 其中用 Chromatotron 并用 4000 微米转子, 同时用二氯甲烷/乙酸乙酯 9:1 溶剂洗脱。收集底部点得到最终标题化合物(55 mg, 17%), 为缓慢结晶的油状物。离子喷射 M. S. 435.3(M⁺-1)。

元素分析: C₂₂H₂₉N₂O₄SF:

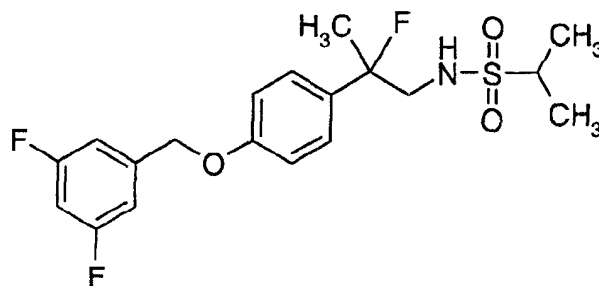
理论值: C60.53, H 6.70, N 6.42.

实测值: C60.52, H 6.77, N 6.06.

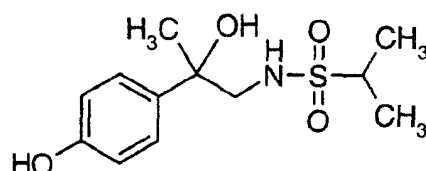
15

实施例 23

制备 (2-{4-[(3,5-二氟苯基)甲氧基]苯基}-2-氟丙基)[(甲基乙基)磺酰基]胺



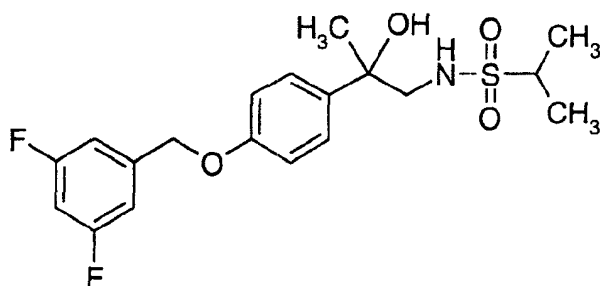
20 制备 [2-羟基-2-(4-羟基苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺



向 50 mL 装备有搅拌器和温度计的三颈烧瓶中, 在 0℃ 下加入 1.0g 的 [2-(4-氨基苯基)-2-羟基丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺(在实

实施例 19 中制备)和 4.06 gm 的 48% HBF_4 水溶液 (20 mL)。然后此反应
 在此温度下搅拌 30 分钟。然后分批加入 0.26 gm 的亚硝酸钠到此混
 合物中并在此温度下再继续搅拌 30 分钟。然后此反应缓慢加热至 70
 °C 并在此温度下搅拌 3 小时。此混合物冷却至室温并将此溶液用 1N
 5 氢氧化钠调节至 pH 12 并将此溶液过滤。将滤液用 1N HCl 调节至 pH
 3.0 并将所需产物萃取到乙酸乙酯中。此有机层用硫酸钠干燥, 并减
 压浓缩得到 1.20 gm 的深色油状物。将此两个点物质通过硅胶色谱纯
 化, 其中用 Chromatotron 并用 4000 微米转子, 同时用二氯甲烷/乙
 酸乙酯 9:1 溶剂洗脱。收集底部点得到此中间体标题化合物 (200 mg,
 10 20%), 为缓慢结晶的油状物。离子喷射 M.S. 272.4 (M^+-1)。

制备 (2-{4-[(3,5-二氟苯基)甲氧基]苯基}-2-羟基丙基)[(甲基乙
 基)磺酰基]胺



15

方案 XI 步骤 A: 向 100 mL 装备有搅拌器和温度计的三颈烧瓶中,
 室温氮气氛围下, 搅拌的同时, 将存在于 DMF (5 mL) 的 200mg [2-羟基
 -2-(4-羟基苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺滴加到存在于 DMF (20
 mL) 的 35mg NaH 中。在此温度搅拌 30 分钟后, 滴加存在于 DMF (5mL)
 15 的 153mg 3,5-二氟苄基溴, 接着分批加入 92mg NaI。然后此反应在
 100°C 下加热 2 小时。此混合物冷却至室温并倒入水中并将所需产物
 用乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤, 用碳酸钾干燥, 并减压浓缩得
 到 410mg 的棕色油状物。将此两个点物质通过硅胶色谱纯化, 其中用
 Chromatotron 并用 4000 微米转子, 同时用己烷/乙酸乙酯 1:1 溶剂
 20 洗脱。收集底部点得到此中间体标题化合物 (70 mg, 24%), 为油状
 物。离子喷射 M.S. 398.1 (M^+-1)。

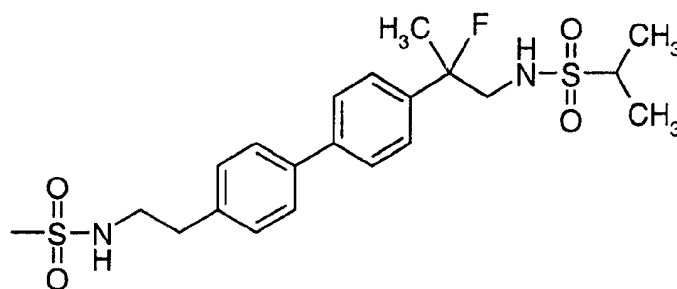
25

制备最终标题化合物

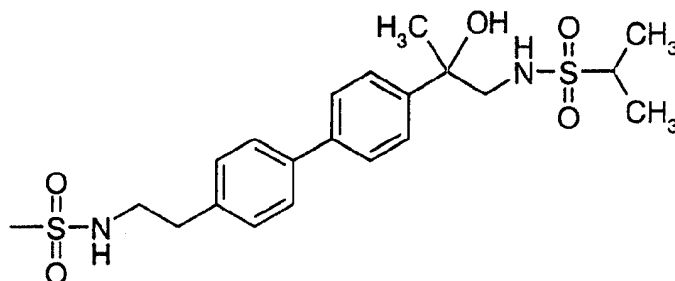
方案 XI 步骤 B: 向制备了搅拌器和温度计的 25mL 三颈烧瓶中, 在 -78°C , 氦气氛下, 搅拌的同时, 将存在于二氯甲烷(5 mL)的 70mg 的 (2-{4-[(3,5-二氟苯基)甲氧基]苯基}-2-羟基丙基)[(甲基乙基)磺酰基]胺滴加到存在于二氯甲烷(5 mL)的 0.1 mL DAST 中。此反应
5 温热至室温并用二氯甲烷(25 mL)稀释。此有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并减压浓缩得到 64mg 油状物。此物质通过硅胶色谱纯化, 其中使用 Chromatotron 并用 1000 微米转子, 同时用己烷/乙酸乙酯 1:1 溶剂洗脱得到最终标题化合物(45 mg, 63%), 为橙色油状物。离子
10 喷射 M.S. 401.3 (M^+)。

实施例 24

制备 {2-氟-2-[4-(4-{2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基}苯基)苯基]丙基}[(甲基乙基)磺酰基]胺



制备 {2-羟基-2-[4-(4-{2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基}苯基)苯基]丙基}[(甲基乙基)磺酰基]胺



方案 VI 步骤 A: 将 [2-羟基-2-(4-碘苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺 (383 mg, 100 mmol, 在实施例 1 中制备的中间体), BOC-

4-(乙基)甲基-苯基硼酸(688 mg, 200 mmol), 碳酸钾(276 mg, 200 mmol), 四(三苯基膦)钯(0)(58 mg, 0.05 mmol)和二噁烷/水(60mL, 3: 1)在 250 mL 单颈烧瓶中一起混合并在 90℃ 搅拌过夜。早晨, 此反应冷却至室温并倒入水中, 并将所需产物用乙酸乙酯萃取。此有机层用水回洗一次, 用碳酸钾干燥, 并减压浓缩得到 3 点物质, 为粘稠油状物。此物质通过硅胶色谱纯化, 其中使用 Chromatotron 并用 4000 微米转子, 同时用己烷/乙酸乙酯 7:3 溶剂洗脱得到此中间体标题化合物(383 mg, 72%, 底部点), 为油状物。离子喷射 M.S. 453(M^+-1)。

10 元素分析 $C_{21}H_{30}N_2O_5S_2$:

理论值: C55.48, H 6.65, N 6.16.

实测值: C55.11, H 6.48, N 6.04.

制备最终标题化合物

15 方案 VI 步骤 B: 向 50 装备有搅拌器和温度计的三颈烧瓶中, 在 -78℃, 氦气氛下, 在搅拌的同时, 将存在于二氯甲烷(5 mL)的 383mg {2-羟基-2-[4-(4-{2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基}苯基)苯基]丙基}[(甲基乙基)磺酰基]胺滴加到存在于二氯甲烷(20 mL)的 0.1 mL DAST 中。此反应温热至室温并用二氯甲烷(50 mL)稀释。此有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并减压浓缩得到油状物。此物质通过硅胶色谱纯化, 其中使用 Chromatotron 并用 2000 微米转子, 同时用己烷/乙酸乙酯 1:1 溶剂洗脱得到最终标题化合物(228 mg, 56%), 为油状物。离子喷射 M.S. 455(M^+-1)。

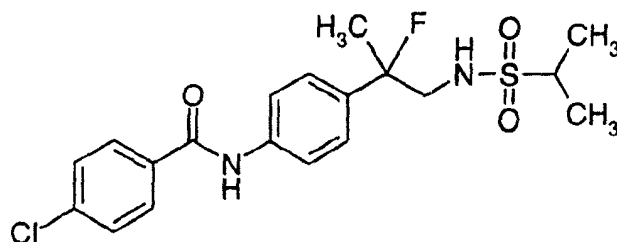
元素分析 $C_{21}H_{29}N_2O_4S_2F$:

25 理论值: C55.24, H 6.41, N 6.13.

实测值: C55.05, H 6.41, N 6.10.

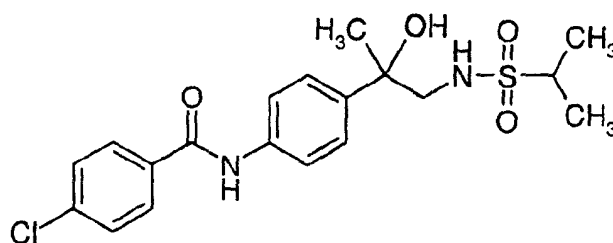
实施例 25

30 制备(4-氯苯基)-N-[4-(1-氟-1-甲基-2-{[(甲基乙基)磺酰基]氨基}乙基)苯基]甲酰胺



制备 (4-氯苯基)-N-[4-(1-羟基-1-甲基-2-[[(甲基乙基)磺酰基]氨基}乙基)苯基]甲酰胺

5



方案 XII 步骤 A: 向 100 mL 单颈烧瓶中, 室温氮气氛围下, 搅拌的同时, 将 142mg 4-氯苯甲酰氯滴加到存在于 THF (25 mL) 的 200mg [2-(4-氨基苯基)-2-羟基丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺(在实施例 19 中制备)和 83mg 三乙胺中。此反应在此温度下搅拌 2 小时。再将此混合物倒入水中并将所需产物萃取到乙酸乙酯中。此有机层用水回洗一次, 用碳酸钾干燥, 并减压浓缩得到 310mg, 为白色固体。此物质通过用己烷-乙酸乙酯 1:1 重结晶纯化, 得到中间体标题化合物 (165 mg, 54%), 为白色固体。离子喷射 M.S. 409.2 (M^+-1)。

15

元素分析 $C_{19}H_{23}N_2O_4SCl$:

理论值: C 55.53, H 5.64, N 6.82.

实测值: C 55.33, H 5.47, N 6.75.

制备最终标题化合物。

20

方案 XII 步骤 B: 向 25 mL 装备有搅拌器和温度计的三颈烧瓶中, 在 -78°C , 氮气氛围下, 在搅拌的同时, 将存在于 CH_2Cl_2 (5 mL) 的 100mg 的 (4-氯苯基)-N-[4-(1-羟基-1-甲基-2-[[(甲基乙基)磺酰基]氨基}乙基)苯基]甲酰胺滴加到存在于二氯甲烷 (5 mL) 的 0.03 mL DAST 中。将反应温热至室温并用二氯甲烷 (25 mL) 稀释。此有机层用水洗

涤，用硫酸钠干燥，并减压浓缩得到 108 mg，为泡沫。此物质在己烷/乙酸乙酯 19:1 研磨 1/2 小时并再过滤得到最终标题化合物 (90 mg, 87%)，为褐色固体。离子喷射 M.S. 413.1 (M⁺)。

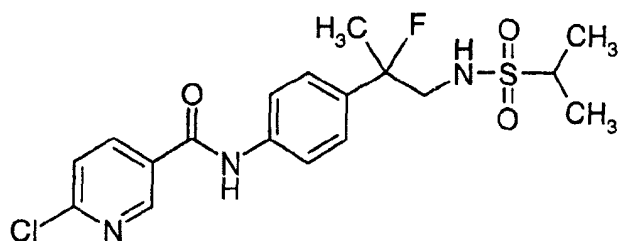
元素分析: C₁₉H₂₂N₂O₃SFCl-1/2H₂O:

5 理论值: C54.08, H 5.49, N 6.64.

实测值: C53.91, H 5.28, N 6.75.

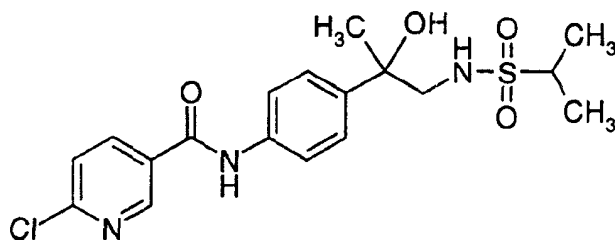
实施例 26

10 制备 (6-氯 (3-吡啶基))-N-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[(甲基乙基) 磺酰基] 氨基] 乙基) 苯基] 甲酰胺



制备 (6-氯 (3-吡啶基))-N-[4-(1-羟基-1-甲基-2-[[(甲基乙基) 磺酰基] 氨基] 乙基) 苯基] 甲酰胺

15



20 方案 XII 步骤 A: 向 100 mL 单颈烧瓶中，室温氮气氛围下，搅拌的同时，将 142mg 6-氯烟酰基氯滴加到存在于 THF (25 mL) 的 200mg [2-(4-氨基苯基)-2-羟基丙基] [(甲基乙基) 磺酰基] 胺 (在实施例 19 中制备) 和 83mg 三乙胺中。此反应在此温度下搅拌 2 小时。再将此混合物倒入水中并将所需产物萃取到乙酸乙酯中。此有机层用水回洗一次，用碳酸钾干燥，并减压浓缩得到 294mg，为白色固体。此物质通过用乙酸乙酯重结晶纯化得到此中间体标题化合物 (161 mg, 53%)，

为白色固体。离子喷射 M.S. 412.1 ($M^+ - 1$).

元素分析 $C_{18}H_{22}N_3O_4SCl$:

理论值: C 52.49, H 5.38, N 10.20.

实测值: C 51.94, H 5.20, N 9.87.

5

制备最终标题化合物

方案 X11 步骤 B: 向装备有搅拌器和温度计的 25mL 三颈烧瓶中, 在 -78°C , 氮气氛围下, 在搅拌的同时, 将存在于二氯甲烷 (5 mL) 的 100mg 的 (6-氯 (3-吡啶基))-N-[4-(1-羟基-1-甲基-2-[[(甲基乙基) 磺酰基] 氨基] 乙基) 苯基] 甲酰胺滴加到存在于二氯甲烷 (5 mL) 的 0.03 mL DAST 中。将反应温热至室温并用二氯甲烷 (25 mL) 稀释。此有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并减压浓缩得到 118 mg, 为泡沫。将此物质在己烷/乙酸乙酯 19:1 中研磨 1/2 小时并再过滤得到最终标题化合物 (80 mg, 81 %), 为白色固体。离子喷射 M.S. 414.1 (M^+).

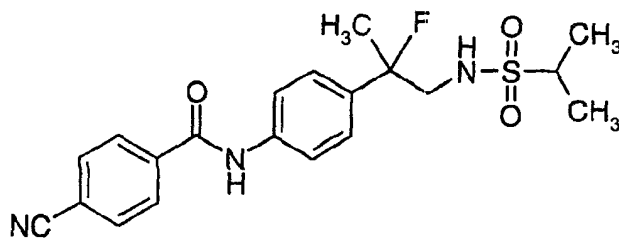
15 元素分析: $C_{18}H_{21}N_3O_3SFCl$:

理论值: C 52.23, H 5.11, N 10.15.

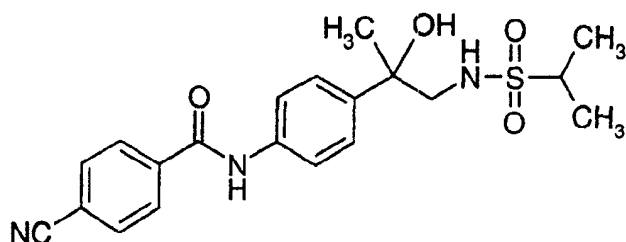
实测值: C 52.49, H 5.26, N 9.75.

实施例 27

20 制备 (4-氟基苯基)-N-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[(甲基乙基) 磺酰基] 氨基] 乙基) 苯基] 甲酰胺



25 制备 (4-氟基苯基)-N-[4-(1-羟基-1-甲基-2-[[(甲基乙基) 磺酰基] 氨基] 乙基) 苯基] 甲酰胺



方案 XII 步骤 A: 向 100 mL 单颈烧瓶中, 室温氮气气氛下, 搅拌的同时, 将 135mg 4-氟基苯甲酰氯滴加到存在于 THF (25 mL) 的 200mg
 5 [2-(4-氟基苯基)-2-羟基丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺(在实施例 19 中制备)和 83mg 三乙胺中。此反应在此温度下搅拌 2 小时。再将此混合物倒入水中并将所需产物萃取到乙酸乙酯中。此有机层用水回洗一次, 用碳酸钾干燥, 并减压浓缩得到 294mg, 为白色固体。此物质通过用乙酸乙酯/己烷 2:1 重结晶纯化得到中间体标题化合物 (131
 10 mg, 55%), 为白色固体。离子喷射 M. S. 400.2 ($M^{+}-1$)。

元素分析 $C_{20}H_{23}N_3O_4S$:

理论值: C59.83, H 5.77, N 10.46.

实测值: C59.00, H 5.53, N 10.27.

15 制备最终标题化合物

方案 XII 步骤 B: 向 25 mL 装备有搅拌器和温度计的三颈烧瓶中, 在 -78°C , 氮气气氛下, 在搅拌的同时, 将存在于二氯甲烷 (5 mL) 的 100mg 的 (4-氟基苯基)-N-[4-(1-羟基-1-甲基-2-[(甲基乙基)磺酰基]氨基}乙基)苯基]甲酰胺滴加到存在于二氯甲烷 (5 mL) 的 0.03 mL
 20 DAST 中。此反应温热至室温并用二氯甲烷 (25 mL) 稀释。此有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并减压浓缩得到 107mg, 为黄色固体。将此物质在己烷/乙酸乙酯 19:1 中研磨 1/2 小时并再过滤得到最终标题化合物 (65 mg, 65%), 为褐色固体。离子喷射 M. S. 404.1 ($M^{+}+1$)。

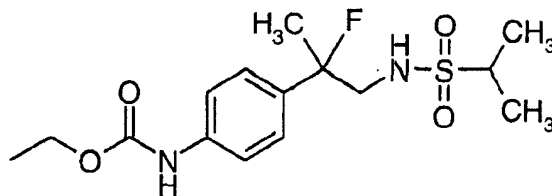
元素分析: $C_{20}H_{22}N_3O_3SF-1/2 H_2O$:

25 理论值: C58.23, H 5.62, N 10.18.

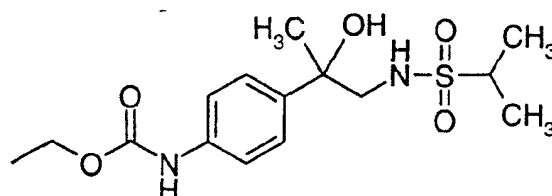
实测值: C58.36, H 5.37, N 10.16.

实施例 28

制备乙氧基-N-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[[(甲基乙基)磺酰基]氨基}乙基)苯基]甲酰胺



5 制备乙氧基-N-[4-(1-羟基-1-甲基-2-[[[(甲基乙基)磺酰基]氨基}乙基)苯基]甲酰胺



方案 XII 步骤 A: 向 100 mL 单颈烧瓶中, 室温氮气氛围下, 搅拌的同时, 将 89mg 氯甲酸乙酯滴加到存在于 THF(25 mL) 的 200mg [2-(4-氨基苯基)-2-羟基丙基][[(甲基乙基)磺酰基]胺(在实施例 19 中制备)和 83mg 三乙胺中。此反应在此温度下搅拌 2 小时。再将此混合物倒入水中并将所需产物萃取到乙酸乙酯中。此有机层用水回洗一次, 用碳酸钾干燥, 并减压浓缩得到 317 mg, 为油状物。此物质通过硅胶色谱纯化, 其中使用 Chromatotron, 同时用 4000 微米转子并用并用二氯甲烷/乙酸乙酯 7:3 的等度(isocratic)溶剂洗脱得到中间标题化合物(200 mg, 78%), 为粘稠油状物。离子喷射 M.S. 343.2 (M^+-1)。

元素分析 $C_{15}H_{24}N_2O_5S$:

20 理论值: C52.30, H 7.02, N 8.13.

实测值: C52.01, H 6.98, N 7.95.

制备最终标题化合物

方案 XII 步骤 B: 向 25mL 装备有搅拌器和温度计的三颈烧瓶中, 在-78℃, 氮气氛围下, 在搅拌的同时, 将存在于二氯甲烷(5 mL)的 175mg 乙氧基-N-[4-(1-羟基-1-甲基-2-[[[(甲基乙基)磺酰基]氨基}

乙基)苯基]甲酰胺滴加到存在于二氯甲烷(10 mL)的 0.04 mL DAST 中。此反应温热至室温并用二氯甲烷稀释(25 mL)。此有机层用水洗涤,用硫酸钠干燥,并减压浓缩得到 181 mg,为油状物。此物质通过硅胶色谱纯化,其中使用 Chromatotron,用 2000 微米转子并用己烷/乙酸乙酯 7:3 溶剂洗脱得到最终标题化合物(101 mg, 57%),为粘稠油状物。离子喷射 M. S. 345.1 ($M^+ - 1$)。

元素分析: $C_{15}H_{23}N_2O_4SF$:

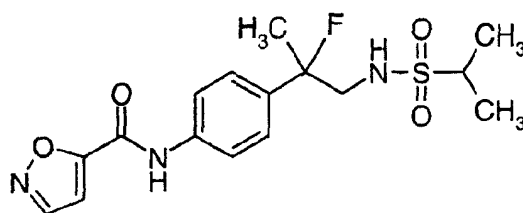
理论值: C 52.01, H 6.69, N 8.09.

实测值: C 51.82, H 6.64, N 8.22.

10

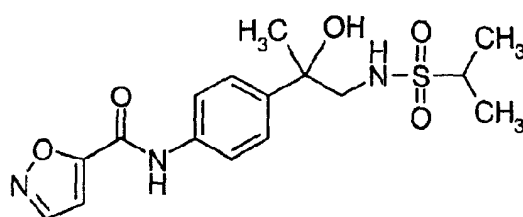
实施例 29

制备 N-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[[(甲基乙基)磺酰基]氨基]乙基]苯基]异噁唑-5-基]甲酰胺



15

制备 N-[4-(1-羟基-1-甲基-2-[[[(甲基乙基)磺酰基]氨基]乙基]苯基]异噁唑-5-基]甲酰胺



20 方案 XII 步骤 A: 向 100 mL 单颈烧瓶中, 室温氮气氛围下, 搅拌的同时, 将 159mg 异噁唑-5-羧基氯滴加到存在于 THF (35 mL) 的 300mg [2-(4-氨基苯基)-2-羟基丙基][[(甲基乙基)磺酰基]胺(在实施例 19 中制备)和 122mg 三乙胺中。此反应在此温度下搅拌 2 小时。再将此混合物倒入水中并将所需产物萃取到乙酸乙酯中。此有机层用水回洗

25 一次, 用碳酸钾干燥, 并减压浓缩得到 416mg, 为固体。此物质通过

用乙酸乙酯/己烷 1:1 重结晶纯化得到中间体标题化合物 (207 mg, 51 %), 为白色固体。离子喷射 M. S. 366.1 (M^+-1)。

元素分析 $C_{16}H_{21}N_3O_5S$

理论值: C 52.30, H 5.76, N 11.43.

5 实测值: C 52.25, H 5.80, N 11.25.

制备最终标题化合物

方案 XII 步骤 B: 向 25 mL 装备有搅拌器和温度计的三颈烧瓶中, 在 -78°C , 氮气氛下, 搅拌的同时, 将存在于二氯甲烷 (5 mL) 的 200mg
10 N-[4-(1-羟基-1-甲基-2-[[(甲基乙基) 磺酰基] 氨基] 乙基) 苯基] 异噁唑-5-基甲酰胺滴加到存在于二氯甲烷 (10 mL) 的 0.07 mL DAST 中。此反应温热至室温并用二氯甲烷 (25 mL) 稀释。此有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并减压浓缩得到 321 mg, 为油状物。此物质通过硅胶色谱纯化, 其中使用 Chromatotron, 用 2000 微米转子并用己烷/乙
15 酸乙酯 1:1 溶剂洗脱得到最终标题化合物 (187 mg, 94%), 为半固体。离子喷射 M. S. 368.2 (M^+-1)。

元素分析: $C_{16}H_{20}N_3O_4SF$:

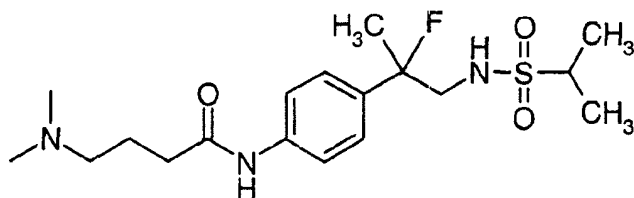
理论值: C 52.02, H 5.46, N 11.37.

实测值: C 51.70, H 5.59, N 10.88.

20

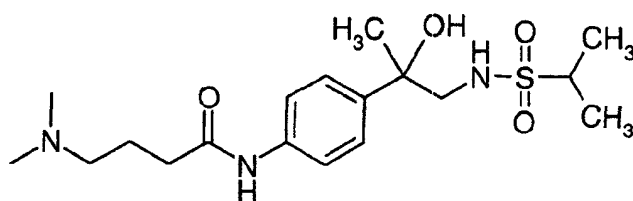
实施例 30

制备 4-(二甲基氨基)-N-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[(甲基乙基) 磺酰基] 氨基] 乙基) 苯基] 丁酰胺



25

制备 4-(二甲基氨基)-N-[4-(1-羟基-1-甲基-2-[[(甲基乙基) 磺酰基] 氨基] 乙基) 苯基] 丁酰胺



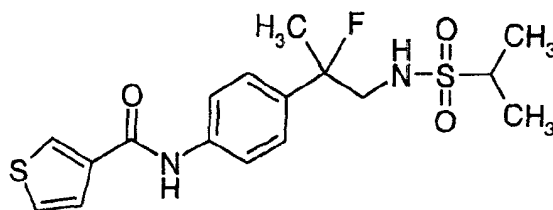
向 50 mL 单颈烧瓶中，室温氮气氛围下，搅拌的同时，将 1 mL 的草酰氯注入到存在于二氯甲烷 (20 mL) 的 306mg 4-(二甲基氨基)丁酸盐酸盐中。然后在此温度下用移液管加入 1 滴 DMF，此混合物开始发泡。此反应在此温度下搅拌 1 小时，然后减压浓缩得到黄色固体。室温氮气氛围下，搅拌的同时，将此固体分批加入到 100 mL 单颈烧瓶中，该烧瓶中装有存在于 THF (25 mL) 的 460mg [2-(4-氨基苯基)-2-羟基丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺 (在实施例 19 中制备) 和 183mg 三乙胺。在此温度下 2 小时后，此混合物减压浓缩并将所得固体回收至乙酸乙酯中。此有机层用水回洗一次，用碳酸钾干燥，并减压浓缩得到 794 mg，为油状物。此物质通过硅胶色谱纯化，其中用 Chromatotron，同时用 4000 微米转子并用甲醇/1%氢氧化铵等度溶剂洗脱得到中间体标题化合物 (350 mg, 51 %)，为粘稠油状物。离子喷射 M.S. 385 (M⁺)。

制备最终标题化合物

方案 I 步骤 B: 向 25 mL 装备有搅拌器和温度计的三颈烧瓶中，在 -78℃，氮气氛围下，在搅拌的同时，将存在于二氯甲烷 (5 mL) 的 335mg 4-(二甲基氨基)-N-[4-(1-羟基-1-甲基-2-[(甲基乙基)磺酰基]氨基}乙基)苯基]丁酰胺滴加到存在于二氯甲烷 (10 mL) 的 0.11 mL DAST 中。将反应温热至室温并用二氯甲烷 (25 mL) 稀释。此有机层用水洗涤，用硫酸钠干燥，并减压浓缩得到 160 mg，为油状物。此物质通过硅胶色谱纯化，其中使用 Chromatotron，用 2000 微米转子并用甲醇/1%氢氧化铵溶剂洗脱得到最终标题化合物 (100 mg, 30%)，为半固体。离子喷射 M.S. 388.0 (M⁺+1)。

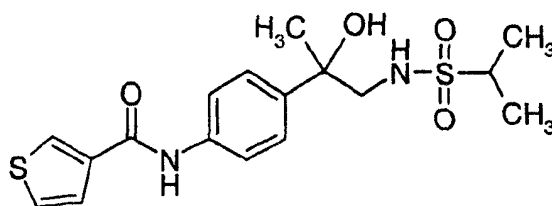
实施例 31

制备 N-[4-(1-氟-1-甲基-2-[(甲基乙基)磺酰基]氨基}乙基)苯基]-3-噻吩基甲酰胺



制备 N-[4-(1-羟基-1-甲基-2-[[(甲基乙基)磺酰基]氨基}乙基)苯基]-3-噻吩基甲酰胺

5



方案 XII 步骤 A: 将[2-(4-氨基苯基)-2-羟基丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺(300 mg, 1.1 mmol, 在实施例 19 中制备)、3-噻吩甲酸(169 mg, 1.2 mmol)、三乙胺(333 mg, 3.0 mmol)、4-二甲基氨基吡啶(15 mg, DMAP)、1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳化二亚胺-HCl(260 mg, 1.2 mmol)和二氯甲烷(25 mL)在 50 mL 单颈烧瓶中一起混合并在室温氮气氛围下搅拌 64 小时。然后将此溶液倒入水中, 并将所需产物用乙酸乙酯萃取。此有机层用水回洗一次, 用碳酸钾干燥, 并减压浓缩得到 634 mg, 为油状物。此物质通过硅胶色谱纯化, 其中使用 Chromatotron, 用 4000 微米转子并用己烷/乙酸乙酯 1:1 溶剂洗脱得到中间体标题化合物(151 mg, 36%), 为白色固体。离子喷射 M. S. 381.1 ($M^+ + 1$)。 15

元素分析: $C_{17}H_{22}N_2O_4S_2$:

理论值: C 53.38, H 5.80, N 7.32.

20 实测值: C 53.29, H 5.79, N 7.39.

制备最终标题化合物

方案 XII 步骤 B: 向 25 mL 装备有搅拌器和温度计的三颈烧瓶中, 在 -78°C , 氮气氛围下, 搅拌的同时, 将存在于二氯甲烷(5 mL)的 100mg N-[4-(1-羟基-1-甲基-2-[[(甲基乙基)磺酰基]氨基}乙基)苯基]- 25

3-噻吩基甲酰胺滴加到存在于二氯甲烷(5 mL)的 0.03 mL DAST 中。此反应温热至室温并用二氯甲烷(25 mL)稀释。此有机层用水洗涤,用硫酸钠干燥,并减压浓缩得到 111 mg, 为泡沫。将此物质在己烷/乙酸乙酯 19:1 中研磨 1/2 小时并再过滤得到最终标题化合物(80 mg, 70%), 为白色固体。离子喷射 M.S. 385.1 ($M^+ + 1$)。

元素分析: $C_{17}H_{21}N_2O_3S_2F$:

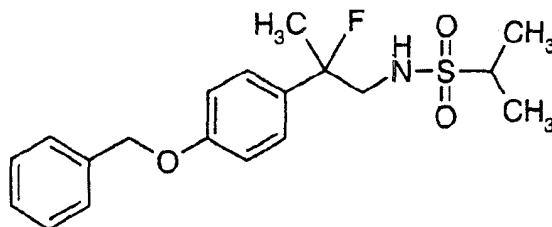
理论值: C 53.11, H 5.51, N 7.29.

实测值: C 52.93, H 5.44, N 7.15.

10

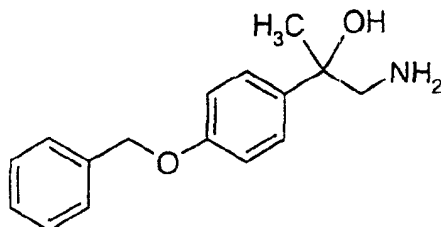
实施例 32

制备 {2-氟-2-[4-(苯基甲氧基)苯基]丙基}[(甲基乙基)磺酰基]胺



制备 1-氨基-2-[4-(苯基甲氧基)苯基]丙-2-醇

15



向 100 mL 单颈烧瓶中, 室温氮气氛围下, 搅拌的同时, 将 50 mL 的三甲基甲硅烷基氯化物滴加到 26g 的 4'-苄氧基苯乙酮和 3.9g 的碘化锌中。此反应在此温度下搅拌过夜。早晨, 此混合物用二氯甲烷(100 mL)稀释将此有机层用饱和碳酸氢钠回洗一次, 用硫酸镁干燥, 并减压浓缩得到 23.25 g, 为橙色油状物。由于可能存在的稳定性问题, 此物质立即使用并在 1000 mL 单颈烧瓶置于 300 mL THF 中。室温氮气氛围下, 搅拌的同时, 注入 100 mL 的 BH_3 -THF 复合物并将此反应搅拌过夜。早晨, 室温下滴加 10 mL 的浓盐酸, 出现严重的发泡现象。然后将此混合物减压浓缩。在 1N 氢氧化钠中搅拌的同时释放所

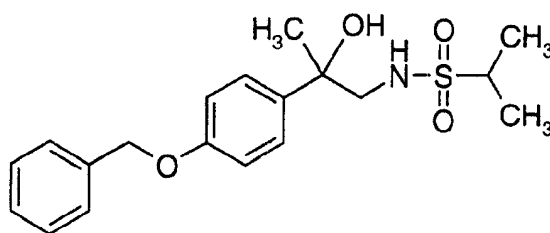
得盐酸盐，并将游离胺萃取到乙酸乙酯中。此有机层用水洗涤，用硫酸钠干燥，并减压浓缩得到 24.31 g，为半固体。此物质通过硅胶色谱纯化，其中用 Water's Prep. 2000，并用二氯甲烷/甲醇 9:1 至甲醇/1 % NH_4OH 的梯度溶剂洗脱，得到中间体标题化合物 (8.61g, 27%)，为白色固体。 (FD)M. S. 256.9 (M^+)。 5

元素分析: $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$:

理论值: C 74.68, H 7.44, N 5.44.

实测值: C 74.20, H 7.29, N 5.44.

10 制备 {2-羟基-2-[4-(苯基甲氧基)苯基]丙基}[(甲基乙基)磺酰基]胺



方案 I 步骤 A: 在装备有搅拌器和温度计的 1000 mL 三颈烧瓶中，在氮气氛下，在 0℃ 下，搅拌下，将 5.69g 的丙磺酰基氯滴加到存在于 THF (300 mL) 的 8.60g 的 1-氨基-2-[4-(苯基甲氧基)苯基]丙-2-醇和 6.21g 的 DBU 中。此反应温热至室温并在此温度下过夜搅拌。早晨，将反应减压浓缩。所得油状物收集到乙酸乙酯中并将此有机层用水洗涤两次，用硫酸钠干燥，并减压浓缩得到 10.2 g，为固体。此物质通过硅胶色谱纯化，其中用 Water's Prep. 2000 并用己烷/乙酸乙酯 9:1 溶剂洗脱得到中间体标题化合物 (6.14g, 50%)，为白色固体。离子喷射 M. S. 362.2 (M^+-1)。 15 20

元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$:

理论值: C 62.79 H 6.93, N 3.85.

25 实测值: C 62.85, H 6.89, N 3.88.

制备最终标题化合物

方案 I 步骤 B: 向 25 mL 装备有搅拌器和温度计的三颈烧瓶中，在

-78℃, 氮气氛围下, 在搅拌的同时, 将存在于二氯甲烷(5 mL)的 400mg {2-羟基-2-[4-(苯基甲氧基)苯基]丙基}[(甲基乙基)磺酰基]胺滴加到存在于二氯甲烷(5 mL)的 0.1 mL DAST 中。此反应温热至室温并用二氯甲烷(25 mL)稀释。此有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并减压浓缩得到 340mg, 为黄色油状物。此物质通过硅胶色谱纯化, 其中用 Chromatotron 并用 2000 微米转子, 同时用己烷/乙酸乙酯 7:3 溶剂洗脱得到最终标题化合物(271 mg, 68%), 为半固体。离子喷射 M. S. 364.2 (M^+-1)。

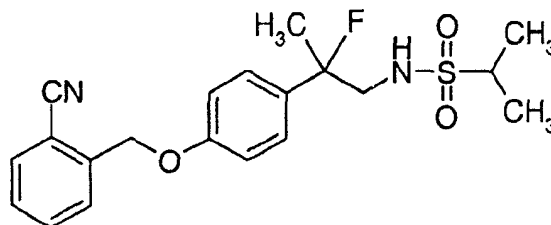
元素分析 $C_{19}H_{24}NO_3SF$:

理论值: C62.44, H 6.62, N 3.83.

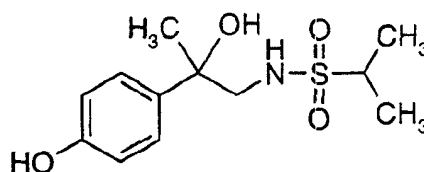
实测值: C62.39, H 6.58, N 3.92.

实施例 33

制备 2-{[4-(1-氟-1-甲基-2-[(甲基乙基)磺酰基]氨基)乙基)苯氧基]甲基}苯腈



制备 [2-羟基-2-(4-羟基苯基)丙基] [(甲基乙基)磺酰基] 胺



20

将存在于乙酸乙酯(300mL)的 3.00g 的 {2-羟基-2-[4-(苯基甲氧基)苯基]丙基}[(甲基乙基)磺酰基]胺(在实施例 32 中制备)和 3.10g 的 10% Pd/C 置于氢气氛围下, 同时在 60psi 摇动 4 小时。用 Celite 垫过滤此溶液并将所得滤液减压浓缩得到中间体标题化合物(2.48g, 100%), 为泡沫。此物质缓慢结晶并不经纯化直接使用。离子喷射 M. S. 272.1 (M^+-1)。

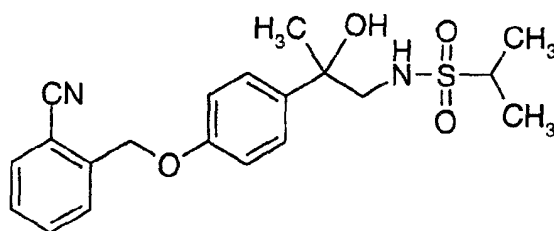
25

元素分析 $C_{12}H_{19}NO_4S-1/2H_2O$:

理论值: C 51.03, H 7.14, N 4.96.

实测值: C 51.20, H 7.21, N 4.71.

- 5 制备 2-{[4-(1-羟基-1-甲基-2-{[(甲基乙基)磺酰基]氨基}乙基)苯氧基]甲基}苯腈



- 方案 XI 步骤 A: 向 250 mL 装备有搅拌器和温度计的三颈烧瓶中, 室温氮气氛下, 搅拌的同时, 将存在于 DMF (10 mL) 的 400mg [2-羟基-2-(4-羟基苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺滴加存在于 DMF (30 mL) 的 40mg NaH 中。在此温度搅拌 30 分钟, 滴加存在于 DMF (10mL) 的 290mg α -溴 2-氰基甲苯, 接着分批加入 184mg NaI。然后此反应在 100℃ 下加热 2 小时。此混合物冷却至室温并倒入水中, 并将所需产物用乙酸乙酯萃取。此有机层用水洗涤, 用碳酸钾干燥, 并减压浓缩得到 612mg 棕色油状物。此物质通过硅胶色谱纯化, 其中使用 Chromatotron 并用 4000 微米转子, 同时用己烷/乙酸乙酯 1:1 溶剂洗脱得到中间体标题化合物 (161 mg, 28%), 为粘稠油状物。离子喷射 M.S. 387.9 (M^+-1)。

- 20 元素分析 $C_{20}H_{24}N_2O_4S$:

理论值: C 61.84, H 6.23, N 7.21

实测值: C 59.83, H 5.65, N 7.36

制备最终标题化合物

- 25 方案 XI 步骤 B: 向 25 mL 装备有搅拌器和温度计的三颈烧瓶中, 在 -78℃, 氮气氛下, 搅拌的同时, 将存在于二氯甲烷 (5 mL) 的 150mg 2-{[4-(1-羟基-1-甲基-2-{[(甲基乙基)磺酰基]氨基}乙基)苯氧基]甲基}苯腈滴加到二氯甲烷 (5 mL) 的 0.06 mL DAST 中。此反应升温

至室温并用二氯甲烷(25 mL)稀释。此有机层用水洗涤,用硫酸钠干燥,并减压浓缩得到 157mg,为黄色油状物。此物质通过硅胶色谱纯化,其中使用 Chromatotron 并用 2000 微米转子,同时用己烷/乙酸乙酯 9:1 溶剂洗脱得到最终标题化合物(91 mg, 60%),为固体。

5 离子喷射 M.S. 389.2 (M^+-1)。

元素分析 $C_{20}H_{23}N_2O_3SF$:

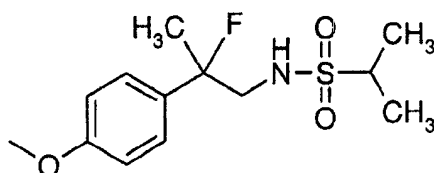
理论值: C61.52, H 5.94, N 7.17.

实测值: C61.16, H 5.93, N 7.14.

10

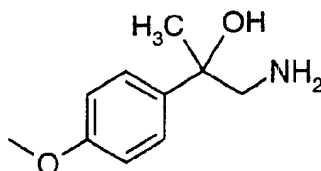
实施例 34

制备 [2-氟-2-(4-甲氧基苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺



制备 1-氨基-2-(4-甲氧基苯基)丙-2-醇

15



向 100 mL 单颈烧瓶中,室温氮气氛围下,搅拌的同时,将 28.5 mL 的三甲基甲硅烷基氯化物滴加到 10g 的 4'-甲氧基苯乙酮和 2.28g 的碘化锌中。此反应在此温度下搅拌过夜。早晨,此混合物用二氯甲烷(100 mL)稀释,将此有机层用饱和碳酸氢钠回洗一次,用硫酸镁干燥,并减压浓缩得到 13 g,为褐色油状物。由于可能存在的稳定性问题,此物质立即使用并在 500mL 单颈烧瓶中置于 200 mL THF 中。室温氮气氛围下,搅拌的同时,注入 70 mL 的 BH_3 -THF 复合物并将此反应搅拌过夜。早晨,室温下滴加 10 mL 的浓盐酸,出现严重的发泡现象。然后将此混合物减压浓缩。所得盐酸盐在 1N 氢氧化钠中搅拌下释放出并将此游离胺萃取到乙酸乙酯中。此有机层用水洗涤,用硫酸钠干

燥,并减压浓缩得到 7.31g 的 2 点物质。此物质通过硅胶色谱纯化,其中用 Water's Prep. 2000 并用二氯甲烷/甲醇 9:1 溶剂洗脱得到中间体标题化合物 (3.01g, 24%), 为油状物, 为顶部点。(FD)M.S. 180.3 ($M^+ - 1$)。

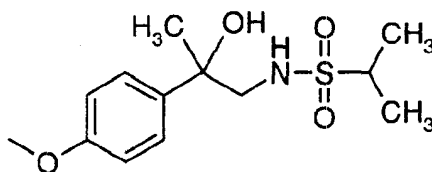
5 元素分析: $C_{10}H_{15}NO_2$

理论值: C 66.27, H 8.34, N 7.73.

实测值: C 64.46, H 7.94, N 7.50.

制备 [2-羟基-2-(4-甲氧基苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺

10



方案 I 步骤 A: 在 500 mL 装备有搅拌器和温度计的三颈烧瓶中, 在氮气氛下, 在 0℃ 下, 搅拌下将 2.53g 的丙磺酰基氯滴加到存在于 THF (200 mL) 的 3.00g 的 1-氨基-2-(4-甲氧基苯基)丙-2-醇和 2.70g 15 的 DBU 中。此反应温热至室温并在此温度下过夜搅拌。早晨, 将反应减压浓缩。所得油状物收集到乙酸乙酯中并将此有机层用水洗涤两次, 用硫酸钠干燥, 并减压浓缩得到 3.61 g, 为固体。此物质通过硅胶色谱纯化, 其中用 Water's Prep. 2000, 并用己烷/乙酸乙酯 9:1 溶剂洗脱得到中间体标题化合物 (2.71g, 57%), 为白色固体。离子 20 喷射 M.S. 286.2 ($M^+ - 1$)。

制备最终标题化合物

方案 I 步骤 B: 向 50 mL 装备有搅拌器和温度计的三颈烧瓶中, 在 -78℃, 氮气氛下, 在搅拌的同时, 将存在于二氯甲烷 (5 mL) 的 1.00 25 gm 的 [2-羟基-2-(4-甲氧基苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺滴加到存在于二氯甲烷 (10 mL) 的 0.41 mL DAST 中。此反应温热至室温并用二氯甲烷 (25 mL) 稀释。此有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并减压浓缩得到 1.07 g, 为黄色油状物。此物质通过硅胶色谱纯化, 其中用 Chromatotron 并用 4000 微米转子, 同时用己烷/乙酸乙酯 7:3

溶剂洗脱得到最终标题化合物 (851 mg, 85%), 为粘稠油状物。离子喷射 M. S. 288.1 (M^+-1)。

元素分析 $C_{13}H_{20}NO_3SF$:

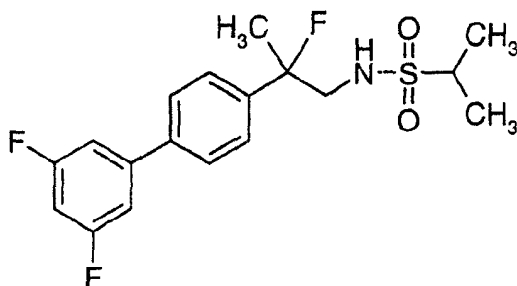
理论值: C 53.96, H 6.97, N 4.84.

5 实测值: C 53.16, H 6.76, N 4.81.

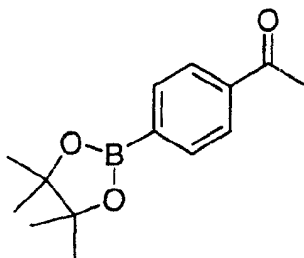
实施例 35

制备 {2-[4-(3,5-二氟苯基)苯基]-2-氟丙基}[(甲基乙基)磺酰基]胺

10



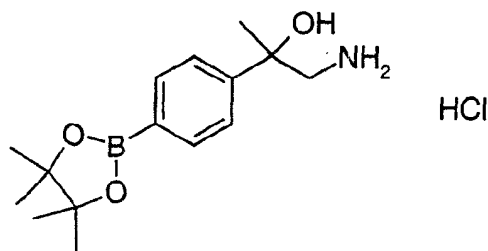
制备:



15 向装备有搅拌器和温度计的 500 mL 单颈烧瓶中, 将 10.0g 的 4'-碘代苯乙酮、1.0g 的 $PdCl_2(dppf)$ 和 17 mL 三乙胺置于二噁烷 (160 mL) 中, 并在室温氮气氛围下搅拌。将此溶液用氮气脱气 15 分钟, 接着注入 8.8 mL 频哪醇硼烷。加入时放热, 且此溶液立即变暗。然后此反应在 85℃ 下加热 6 小时。然后将此混合物冷却至室温并倒入水中, 并

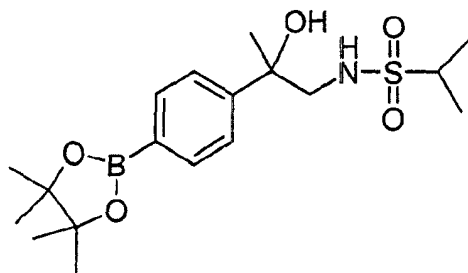
20 将所需产物用乙醚萃取。此有机层用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 并减压浓缩得到白色固体。此物质通过硅胶色谱纯化, 其中用 Water's Prep. 2000, 并用己烷/乙酸乙酯 19:1 洗脱得到中间体标题化合物, 苯乙酮衍生物, (6.4g, 64%), 为白色粉末。

制备:



向 25 mL 单颈烧瓶中, 室温氮气氛下, 搅拌的同时, 将 1.6 mL 的三甲基甲硅烷基氯化物滴加到 1.0g 的直接制备如上的苯乙酮衍生物和 131mg 碘化锌中。然后此反应在此温度下搅拌过夜。早晨, 此混合物用二氯甲烷(25 mL)稀释, 将此有机层用饱和碳酸氢钠回洗一次, 用硫酸镁干燥, 并减压浓缩得到 910mg, 为半固体。由于可能存在的稳定性问题, 此物质立即使用并在 100 mL 单颈烧瓶中置于 20 mL THF 中。室温氮气氛下, 搅拌的同时, 注入 4 mL 的 BH_3 -DMS 复合物并将此反应回流 4 小时。此反应冷却至室温, 并在室温下滴加 2 mL 的浓盐酸, 并出现严重的发泡现象。此混合物用乙醚(50mL)稀释, 并将此反应再搅拌 1 小时。过滤收集形成的沉淀得到中间体标题化合物, 胺衍生物, (910 mg, 72%), 为白色粉末, 是盐酸盐。

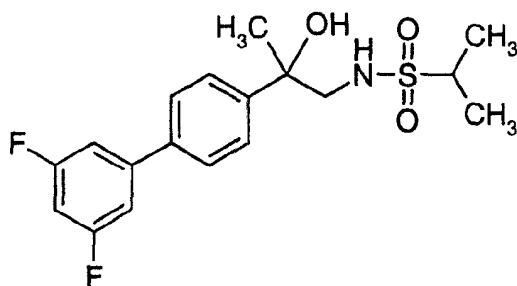
15 制备:



在 250 mL 装备有搅拌器和温度计的三颈烧瓶中, 在氮气氛下, 在 0°C 下, 搅拌下将 1.05g 的丙磺酰基氯滴加到存在于 THF(60 mL) 的 2.10g 的直接制备如上的胺衍生物和 2.14g 的 DBU 中。此反应温热至室温并在此温度下过夜搅拌。早晨, 将反应减压浓缩。所得油状物收集到乙酸乙酯中并将此有机层用水洗涤两次, 用硫酸钠干燥, 并减压浓缩得到 600 mg, 为油状物。此物质通过硅胶色谱纯化, 其中用

Chromatotron 并用 4000 微米转子, 同时用己烷/乙酸乙酯 3: 2 的溶剂洗脱得到中间体标题化合物, 磺酰基衍生物, (250 mg, 10%), 为油状物。离子喷射 M.S. 382.2 (M^+-1)。

5 制备 {2-[4-(3,5-二氟苯基)苯基]-2-羟基丙基}[(甲基乙基)磺酰基]胺



10 将直接制备如上的磺酰基衍生物 (250 mg, 0.65 mmol)、1-溴-3,5-二氟苯 (138 mg, 0.71 mmol)、碳酸钠 (1.1 mL 的 2.0 M 溶液, 1.4 mmol)、四(三苯基膦)钯(0) (50 mg, 0.65 mmol) 和二噁烷 (10 mL) 在 50 mL 单颈烧瓶中一起混合并在 70°C 下搅拌过夜。早晨, 此反应冷却至室温并倒入水中, 并将所需产物用乙酸乙酯萃取。此有机层用水回洗一次, 用碳酸钾干燥, 并减压浓缩得到 286mg 的粘稠油状物。将此

15 两个点物质通过硅胶色谱纯化, 其中使用 Chromatotron 并用 2000 微米转子, 同时用己烷/乙酸乙酯 1:1 溶剂洗脱得到中间体标题化合物 (73 mg, 31%, 顶部点), 为清澈油状物。离子喷射 M.S. 368.2 (M^+-1)。

20 制备最终标题化合物

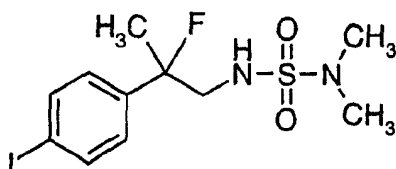
方案 I 步骤 B: 向 25 mL 装备有搅拌器和温度计的三颈烧瓶中, 在 -78°C, 氮气气氛下, 在搅拌的同时, 将存在于二氯甲烷 (2 mL) 的 22mg {2-[4-(3,5-二氟苯基)苯基]-2-羟基丙基}[(甲基乙基)磺酰基]胺滴加到存在于二氯甲烷 (3 mL) 的 0.01 mL DAST 中。此反应温热至室

25 温并用二氯甲烷 (25 mL) 稀释。此有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并减压浓缩得到 18.4mg, 为黄色油状物。此物质通过硅胶色谱纯化, 其中用 Chromatotron 并用 1000 微米转子, 同时用己烷/乙酸乙酯 7: 3

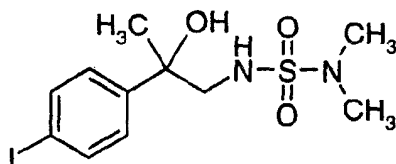
溶剂洗脱得到最终标题化合物 (12 mg, 52%), 为粘稠油状物。离子喷射 M.S. 370.2 ($M^+ - 1$)。

实施例 36

5 制备 [(二甲基氨基)磺酰基][2-氟-2-(4-碘苯基)丙基]胺



制备 [(二甲基氨基)磺酰基][2-羟基-2-(4-碘苯基)丙基]胺



10

方案 X 步骤 A: 在 500 mL 装备有搅拌器和温度计的三颈烧瓶中, 在氮气氛围下, 在 0℃ 下, 搅拌下将 358mg 二甲基氨基磺酰氯滴加到存在于 THF (125 mL) 的 554mg 1-氨基-2-(4-碘苯基)丙-2-醇 (在实施例 1 中制备的中间体) 和 380mg DBU 中。此反应温热至室温并在此温度下
15 过夜搅拌。早晨, 将反应减压浓缩。所得油状物收集到乙酸乙酯中并将此有机层用水洗涤两次, 用硫酸钠干燥, 并减压浓缩得到油状物。此物质通过硅胶色谱纯化, 其中使用 Chromatotron 并用 2000 微米转子, 同时用己烷/乙酸乙酯 3:1 溶剂洗脱得到中间体标题化合物 (257 mg, 33%), 为白色固体。 (Fd) M.S. 384 (M^+)。

20 元素分析: $C_{11}H_{17}N_2O_3SI$:

理论值: C 34.39, H 4.46, N 7.29。

实测值: C 33.25, H 4.24, N 6.80。

制备最终标题化合物

25 方案 X 步骤 B: 向 50 mL 装备有搅拌器和温度计的三颈烧瓶中, 在 -78℃, 氮气氛围下, 在搅拌的同时, 将存在于二氯甲烷 (10 mL) 的 257mg [(二甲基氨基)磺酰基][2-羟基-2-(4-碘苯基)丙基]胺滴加到

存在于二氯甲烷(10 mL)的 0.08 mL DAST 中。此反应温热至室温并用二氯甲烷(25 mL)稀释。此有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并减压浓缩得到黄色油状物。此物质通过硅胶色谱纯化, 其中使用 Chromatotron 并用 2000 微米转子, 同时用己烷/乙酸乙酯 3: 1 溶剂洗脱得到最终标题化合物(147 mg, 57%), 为白色固体; m. p. 115-117 °C。

离子喷射 M. S. 385 ($M^+ + 1$)。

元素分析: $C_{11}H_{16}N_2O_2SI$:

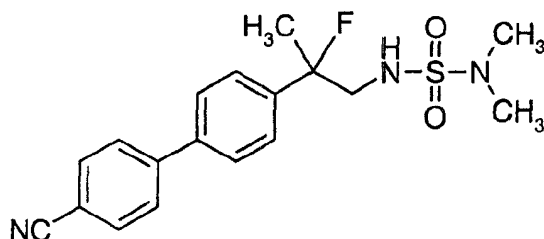
理论值: C 34.21, H 4.18, N 7.25。

10 实测值: C 34.04, H 4.41, N 7.59。

实施例 37

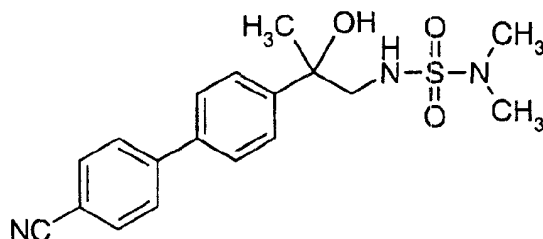
制备 4-[4-(2-[[(二甲基氨基)磺酰基]氨基]-1-氟-异丙基)苯基]苯腈

15



制备 4-[4-(2-[[(二甲基氨基)磺酰基]氨基]-1-羟基-异丙基)苯基]苯腈

20



方案 VI 步骤 A: 将 [(二甲基氨基)磺酰基][2-羟基-2-(4-碘苯基)丙基]胺(384 mg, 1.0 mmol, 在实施例 36 中制备)、4-氰基苯硼酸(191 mg, 1.3 mmol)、碳酸钾(179 mg, 1.3 mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(58 mg, 0.05 mmol)和二噁烷/水(60mL, 3:1)在 100 mL 单颈

烧瓶中一起混合并在 70℃ 下搅拌过夜。早晨，此反应冷却至室温并倒入水中并将所需产物用乙酸乙酯萃取。此有机层用水回洗一次，用碳酸钾干燥，并减压浓缩得到粘稠油状物。将此两个点物质通过硅胶色谱纯化，其中用 Chromatotron 并用 2000 微米转子，同时用二氯甲烷/乙酸乙酯 9:1 溶剂洗脱得到中间体标题化合物 (255 mg, 71%, 底部点)，为白色固体。(FD)M.S. 359(M⁺)。

元素分析: C₁₈H₂₁N₃O₃S-1/4 H₂O :

理论值: C 59.34, H 5.77, N 11.54.

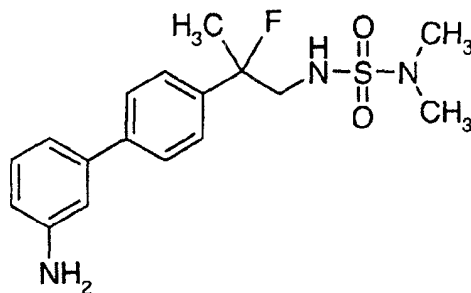
实测值: C 58.89, H 5.63, N 11.26.

制备最终标题化合物

方案 VI 步骤 B: 向 25 mL 装备有搅拌器和温度计的三颈烧瓶中，在 -78℃，氮气氛下，在搅拌的同时，将存在于二氯甲烷 (2 mL) 的 209mg 4-[4-(2-{[(二甲基氨基)磺酰基]氨基}-1-羟基-异丙基)苯基]苯腈滴加到存在于二氯甲烷 (3 mL) 的 0.07 mL DAST 中。此反应温热至室温并用二氯甲烷 (25 mL) 稀释。此有机层用水洗涤，用硫酸钠干燥，并减压浓缩得到固体。此物质通过硅胶色谱纯化，其中使用 Chromatotron 并用 2000 微米转子，同时用己烷/乙酸乙酯 3:1 溶剂洗脱得到最终标题化合物 (132 mg, 63%)，为白色固体。(FD)M.S. 361(M⁺)。

实施例 38

制备 {2-[4-(3-氨基苯基)苯基]-2-氟丙基}[(二甲基氨基)磺酰基]胺

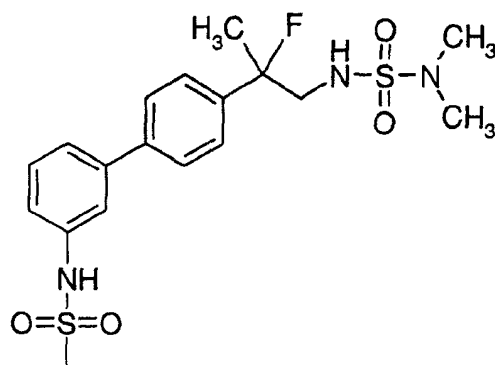


将 [(二甲基氨基)磺酰基][2-氟-2-(4-碘苯基)丙基]胺 (386,

1.0 mmol, 在实施例 36 中制备)、3-氨基苯硼酸(201 mg, 1.3 mmol)、碳酸钾(179 mg, 1.3 mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(58 mg, 0.05 mmol)和二噁烷/水(60mL, 3: 1)在 100 mL 单颈烧瓶中一起混合, 并在 70 °C 下搅拌过夜。早晨, 此反应冷却至室温并倒入水中, 并将所需产物用乙酸乙酯萃取。此有机层用水回洗一次, 用碳酸钾干燥, 过滤, 并减压浓缩。此粗品通过硅胶色谱纯化, 其中使用 Chromatotron 并用 2000 微米转子, 用己烷/乙酸乙酯洗脱剂得到标题化合物。

实施例 39

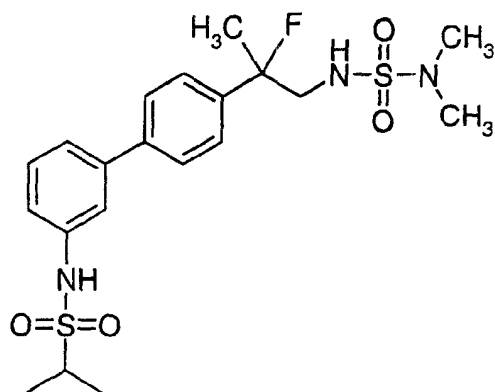
10 制备[(二甲基氨基)磺酰基][2-氟-2-(4-{3-[(甲基磺酰基)氨基]苯基}苯基)丙基]胺



在 250 mL 装备有搅拌器和温度计的三颈烧瓶中, 在氮气氛围下, 在 0 °C 下, 搅拌下将 285mg 甲磺酰基氯滴加到存在于 THF(125 mL)的 350mg {2-[4-(3-氨基苯基)苯基]-2-氟丙基}[(二甲基氨基)磺酰基]胺(在实施例 38 中制备)和 380mg DBU 中。此反应温热至室温并再在此温度下搅拌过夜。早晨, 此反应是减压浓缩。所得物质回收到乙酸乙酯中并将此有机层用水洗涤两次, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩。此粗品物质通过硅胶色谱纯化, 其中使用 Chromatotron 并用 4000 微米转子用己烷/乙酸乙酯洗脱剂得到标题化合物。

实施例 40

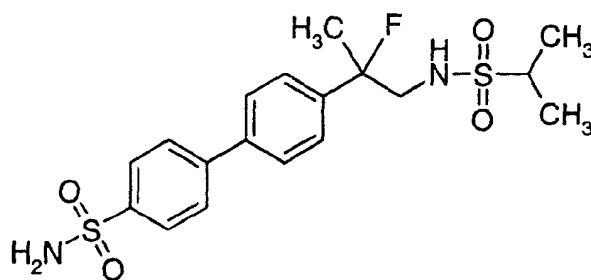
25 制备[(二甲基氨基)磺酰基]{2-氟-2-[4-(3-{[(甲基乙基)磺酰基]氨基}苯基)苯基]丙基}胺



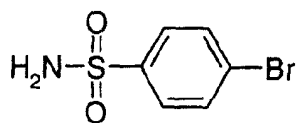
在 250 mL 装备有搅拌器和温度计的三颈烧瓶中，在氮气氛下，在 0℃ 下，搅拌下将 356mg 2-丙磺酰基氯滴加到存在于 THF (125 mL) 的 350mg {2-[4-(3-氨基苯基)苯基]-2-氟丙基}[(二甲基氨基)磺酰基]胺(在实施例 38 中制备)和 380mg DBU 中。此反应温热至室温并再在此温度下搅拌过夜。早晨，此反应进行减压浓缩。所得物质回收到乙酸乙酯中并将此有机层用水洗涤两次，用硫酸钠干燥，过滤，并减压浓缩。此粗品物质通过硅胶色谱纯化，其中使用 Chromatotron 并用 4000 微米转子用己烷/乙酸乙酯洗脱剂得到标题化合物。

实施例 41

制备 4-[4-(1-氟-1-甲基-2-{[(甲基乙基)磺酰基]氨基}乙基)苯基]苯磺酰胺



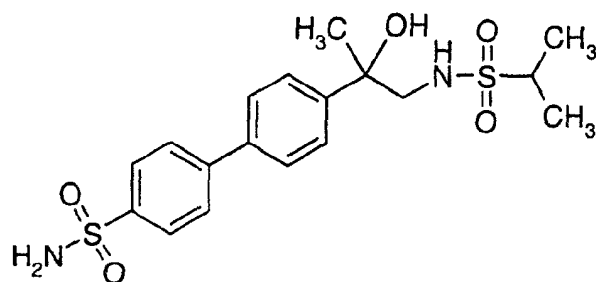
制备 4-溴苯磺酰胺



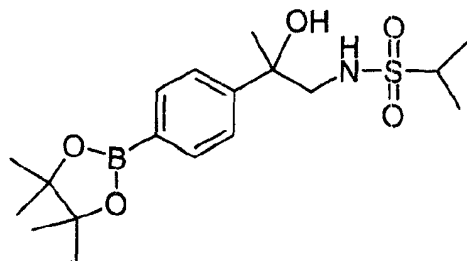
将 4-溴苯磺酰基氯(1.0g, 3.9 mmol)、甲醇/氨溶液(5mL, 过量)和甲醇(5 mL)在 25 mL 单颈烧瓶中一起混合并在氨气氛下搅拌过夜。早晨, 此反应减压浓缩得到中间体标题化合物(1.13g, 100%), 为白色固体。此物质不经纯化直接使用。离子喷射 M.S. 235.9(M*).

5

制备 4-[4-(1-羟基-1-甲基-2-[[(甲基乙基)磺酰基]氨基}乙基)苯基]苯磺酰胺



10 将 4-溴苯磺酰胺(236 mg, 1.0 mmol)、在实施例 35 中制备的结构如下的中间体磺酰基衍生物:



(575 mg, 1.5 mmol)、碳酸钠(1.2 mL 的 2.0 M 溶液, 1.5 mmol)、
15 四(三苯基膦)钯(0)(50 mg, 0.65 mmol)和二噁烷(20 mL)在 50 mL 单颈烧瓶中一起混合并在 70℃下搅拌过夜。早晨, 此反应冷却至室温并倒入水中并将所需产物用乙酸乙酯萃取。此有机层用水回洗一次, 用碳酸钾干燥, 过滤, 并减压浓缩。此粗品物质通过硅胶色谱纯化, 其中使用 Chromatotron 并用 4000 微米转子得到标题化合物。

20

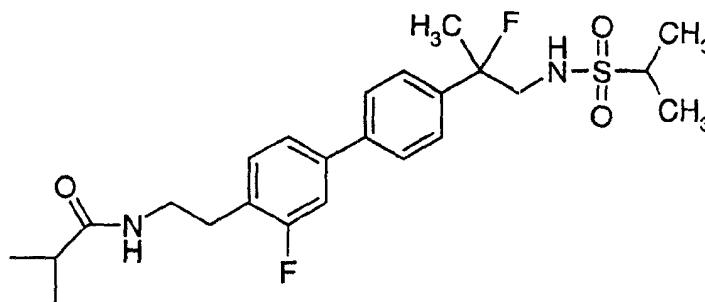
制备最终标题化合物

方案 I 步骤 B: 向 50 mL 装备有搅拌器和温度计的三颈烧瓶中, 在 -78℃, 氨气氛下, 搅拌的同时, 将存在于二氯甲烷(10 mL)的 412mg

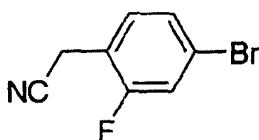
4-[4-(1-羟基-1-甲基-2-[[(甲基乙基)磺酰基]氨基]乙基)苯基]苯磺酰胺滴加到存在于二氯甲烷(10 mL)的 0.14 mL DAST 中。此反应温热至室温并用二氯甲烷(25 mL)稀释。此有机层用水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。此粗品物质通过硅胶色谱纯化,其中用
5 Chromatotron 并用 4000 微米转子,用己烷/乙酸乙酯洗脱剂得到标题化合物。

实施例 42

制备 N-(2-{3-氟-4'-[1-氟-1-甲基-2-(丙-2-磺酰基氨基)-乙基]-
10 联苯-4-基}-乙基)-异丁酰胺



制备 (4-溴-2-氟-苯基)-乙腈



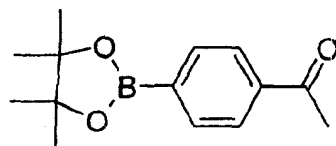
15

在环境温度氮气氛围下,将氰化钠(1.37g, 28.00 mmol)加入到搅拌的 2-氟-4-溴苄基溴(5.0g, 18.66 mmol)的干燥 DMSO(60 mL)溶液中。此反应在环境温度下搅拌 4 小时,然后倒入水(150 mL)中并用乙酸乙酯萃取。此有机层用盐水洗涤,干燥(硫酸镁),过滤,并真空浓
20 缩得到此中间体标题化合物,棕色油状物(3.85g, 96%)。

电喷射质谱: $M = 213$, $M+2 = 215$

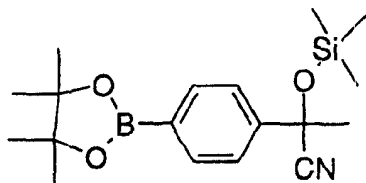
制备 1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]-乙酮

25



将 4-碘苯乙酮(10.00g, 40.64 mmol)、PdCl₂(dppf)·二氯甲烷
(1.00g, 1.22 mmol)干燥二噁烷(160 mL)和 Et₃N(17.0mL, 121.96
5 mmol)在干燥的烧瓶中混合, 该烧瓶已几次充入氮气清洗。加入颇哪
醇硼烷(8.80mL, 60.96 mmol)并将此反应混合物加热回流 4 小时, 然
后冷却至环境温度, 倒入到乙醚(250 mL)中并用水萃取, 并用盐水洗
涤。将此乙醚干燥(硫酸镁), 过滤并将此滤液真空浓缩。通过梯度色
谱在硅胶上纯化(己烷, 5% EtOAc/己烷), 接着重结晶(己烷)得到 6.4
10 g(64%)此中间体标题化合物, 为白色粉末。

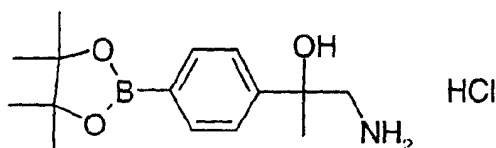
制备 2-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯
基]-2-三甲基甲硅烷基氧基-丙腈



15

方案 Va 步骤 A: 将溶解于 THF(1.0 mL)的 1-[4-(4,4,5,5-四甲
基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]-乙酮(1.0g, 4.06 mmol)
加入到 ZnI₂(0.131g, 0.41 mmol)中。向此搅拌的混合物中在氮气氛
下滴加 TMSCN(1.6mL, 12.18 mmol)并将此反应混合物在环境温度下
20 搅拌过夜。所得混合物用碳酸氢钠、水萃取, 用盐水洗涤, 干燥(硫
酸镁), 过滤, 并真空浓缩得到此中间体标题化合物, 为黄色油状物
0.91 g(65%)。

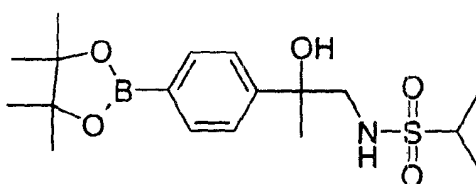
制备 1-氨基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-
25 基)-苯基]丙-2-醇盐酸盐



方案 Va 步骤 B: 在环境温度下将硼烷二甲硫 2.0 M (4.0 mL, 8.0 mmol) 滴加到存在于干燥 THF (20.0 mL) 的 2-[4-(4,4,5,5-四甲基-
5 [1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-2-三甲基硅烷基氧基-丙
腈 (0.910 g, 2.64 mmol) 中。开始的放热过后, 将此反应混合物加热
并搅拌回流 4 小时, 冷却至环境温度并通过缓慢加入浓盐酸来停止反
应。此反应用乙醚稀释并搅拌约 1 小时。过滤收集所得白色沉淀并用
于下步反应。

10

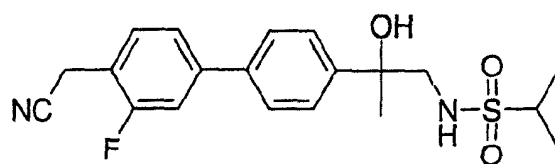
制备 N-{2-羟基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷
-2-基)苯基]丙基}-2-丙磺酰胺



15 在 0℃ 下, 将异丙基磺酰胺 (0.313 g, 2.2 mmol) 加入到存在于二
氯甲烷 (20 mL) 的 1-氯基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼
杂环戊烷-2-基)-苯基]丙-2-醇盐酸盐 (0.627 g, 2.0 mmol) 中。然后
加入三乙胺 (0.505 g, 5.0 mmol) 并将所得混合物在 0℃ 下搅拌 4 小
时。此反应混合物用水萃取, 用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 并
20 真空浓缩。此残余物在硅胶上用乙酸乙酯/己烷进行色谱纯化, 得到
此中间体标题化合物。

制备 N-[2-(4'-氯基甲基-3'-氟-联苯-4-基)-2-羟基-丙基]-2-丙磺
酰胺

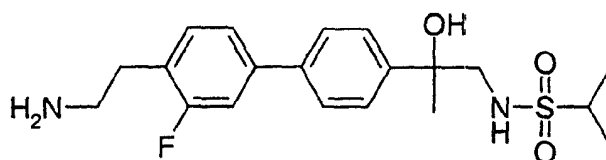
25



将 (4- 溴 -2- 氟 - 苯基)- 乙 腈 (0.255g, 1.19 mmol),
 PdCl₂(dppf) · 二 氯 甲 烷 (.039g, .048 mmol) 和 N-{2-羟基-2-[4-
 5 (4, 4, 5, 5-四甲基-[1, 3, 2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]丙基}-2-
 丙磺酰胺 (0.383g, 1.0 mmol) 在干燥 DMF (30 mL) 中在氮气氛下在环
 境温度下一起混合。向此搅拌的混合物中加入 2M Na₂CO₃ (1.25mL, 2.5
 mmol), 并将所得混合物加热并在 80℃ 下搅拌 6 小时。将此混合物冷
 却并倒入 EtOAc 中。此 EtOAc 用水萃取几次, 用盐水洗涤, 干燥 (硫
 10 酸镁), 过滤, 并将此滤液真空蒸发。在硅胶上用 EtOAc/己烷洗脱进
 行色谱得到此中间体标题化合物。

制备 N-2-[4-(4'-氨基乙基-3'-氟苯基)苯基]-2-羟基-丙基-2-丙磺
 酰胺

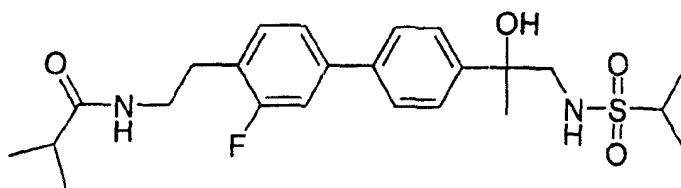
15



将 硼 烷 二 甲 硫 (3.0mL, 6.0 mmol) 加入 到 存 在 于 THF (20mL) 的
 N-[2-(4'-氨基甲基-3'-氟-联苯-4-基)-2-羟基-丙基]-2-丙磺酰胺
 (0.78g, 2.0 mmol) 中 并 将 所 得 溶 液 加 热, 并 搅 拌 回 流 4 小 时。将 所
 20 得 混 合 物 冷 却 并 用 浓 盐 酸 小 心 酸 化。过 滤 收 集 沉 淀 出 的 固 体 得 到 此 中
 间 体 标 题 化 合 物。

制备 N-(2-{3-氟-4'-[1-羟基-1-甲基-2-(丙烷-2-磺酰基氨基)-乙
 基]-联苯-4-基}-乙基)-异丁酰胺

25



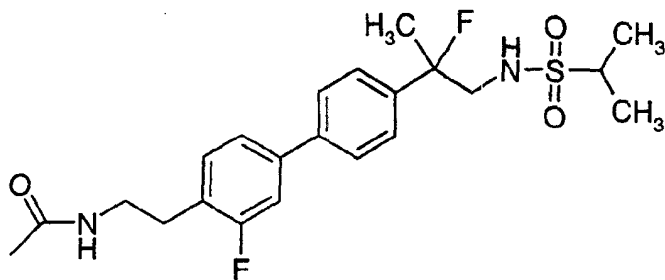
在 12mL 小瓶中, 向存在于干燥二氯甲烷的 N-2-[4-(4'-氨基乙基-3'-氟苯基)苯基]2-羟基-丙基-2-丙磺酰胺 (0.104g, 0.26 mmol) 中分别加入 Et_3N (81 μL , 0.50 mmol) 和异丁酰氯 (34 μL , 0.32 mmol)。此反应小瓶在环境温度下搅拌过夜。所得混合物用二氯甲烷稀释, 用 1 M HCl、饱和 NaHCO_3 、盐水依次洗涤, 干燥(硫酸镁), 过滤并浓缩得到此中间体标题化合物。

10 制备最终标题化合物

方案 I 步骤 B: 向存在于二氯甲烷 (.3mL) 的 DAST (26 μL , 0.20mmol) 中, 在氮气氛下, 在 -78°C , 滴加存在于二氯甲烷 (1.0mL) 的 N-(2-{3-氟-4'-[1-羟基-1-甲基-2-(丙烷-2-磺酰氨基)乙基]-联苯-4-基}-乙基)-异丁酰胺 (0.0928g, 0.20 mmol)。加入后用冰水浴代替干冰丙酮-冷却浴, 并让此反应混合物温热至环境温度。将此反应混合物用二氯甲烷稀释, 用水萃取, 干燥(硫酸钠), 过滤, 并将此滤液蒸发至干得到标题化合物。

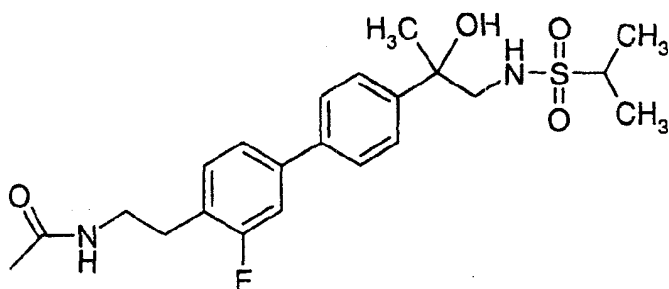
实施例 43

20 制备 N-(2-{3-氟-4'-[1-氟-1-甲基-2-(丙烷-2-磺酰氨基)乙基]-联苯-4-基}-乙基)-乙酰胺



制备 N-(2-{3-氟-4'-[1-羟基-1-甲基-2-(丙烷-2-磺酰氨基)乙基]-

联苯-4-基}-乙基)-乙酰胺



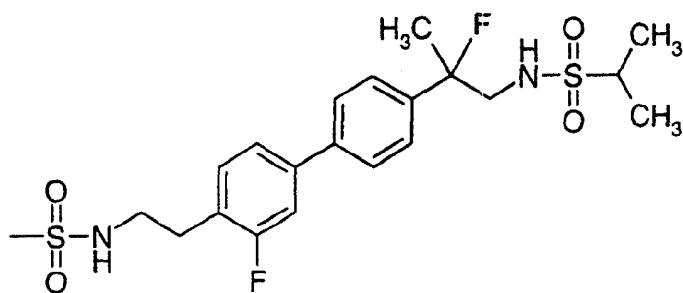
在 12mL 的小瓶中，向存在于干燥二氯甲烷的 N-2-[4-(4'-氨基
5 乙基-3'-氟苯基)苯基]2-羟基-丙基-2-丙磺酰胺 (0.104g, 0.26
mmol, 在实施例 42 中制备的中间体) 中分别加入 Et₃N (81 μL, 0.50
mmol) 和乙酰氯 (23 μL, 0.32 mmol)。将此反应小瓶在环境温度下搅
拌过夜。所得混合物用二氯甲烷稀释，用 1M HCl、饱和碳酸氢钠、
盐水依次洗涤，干燥 (硫酸镁)，过滤，和浓缩得到此中间体标题化合
10 物。

制备最终标题化合物

方案 I 步骤 B: 向存在于二氯甲烷 (0.3 mL) 的 DAST (26 μ L, 0.20 mmol) 中, 在氮气氛围下, 在 -78°C 下滴加存在于二氯甲烷 (1.0 mL) 的 N-(2-{3-氟-4'-[1-羟基-1-甲基-2-(丙烷-2-磺酰氨基)乙基]-联苯-4-基}-乙基)-乙酰胺 (0.087 g, 0.20 mmol)。加入后用冰水浴代替干冰丙酮-冷却浴并将此反应混合物温热至环境温度。此反应混合物用二氯甲烷稀释, 用水萃取, 干燥 (硫酸钠), 过滤, 并将此滤液蒸发至干得到最终标题化合物。

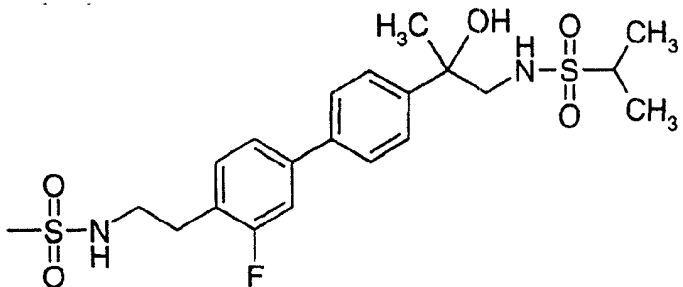
实施例 44

制备 N-{2-(2-氟-2-[3'-氟-4'-(2-甲磺酰氨基)-乙基]-联苯-4-基)丙基}-2-丙磺酰胺



制备 N-(2-{3'-氟-4'-[2-甲磺酰氨基]-乙基}-联苯)-2-羟基-丙基)-2-丙磺酰胺

5



在 12 mL 小瓶中, 将 N-2-[4-(4'-氨基乙基-3'-氟苯基)苯基]2-羟基-丙基-2-丙磺酰胺(0.104g, 0.26 mmol, 在实施例 42 中制备)、
Et₃N(81μL, 0.50 mmol)和甲磺酰氯(23μL, 0.30 mmol)与二氯甲烷
10 混合。将此反应小瓶在环境温度下搅拌过夜。所得混合物用二氯甲烷
稀释, 用 1M HCl、饱和碳酸氢钠、盐水依次洗涤, 干燥(硫酸镁), 过
滤, 和浓缩得到此中间体标题化合物。

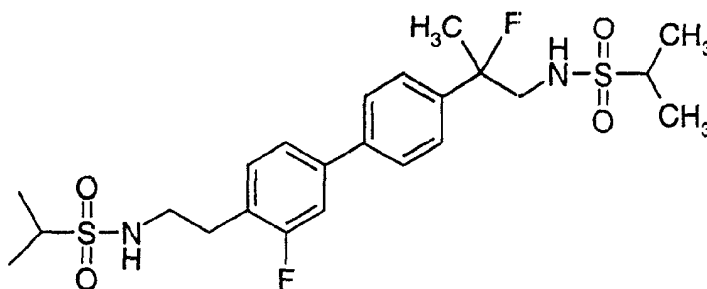
制备最终标题化合物

15 方案 I 步骤 B: 向 DAST(26 μL, 0.20 mmol)的二氯甲烷(0.3 mL)
溶液中, 在氮气氛下, 在-78℃下滴加存在于二氯甲烷(1.0mL)的 N-
(2-{3'-氟-4'-[2-甲磺酰氨基]-乙基}-联苯)-2-羟基-丙基)-2-丙
磺酰胺(0.094g, 0.20 mmol)。加入后用冰水浴代替干冰丙酮-冷却
浴并此反应混合物温热至环境温度。此反应混合物用二氯甲烷稀释,
20 用水萃取, 干燥(硫酸钠), 过滤, 并将此滤液蒸发至干得到最终标题
化合物。

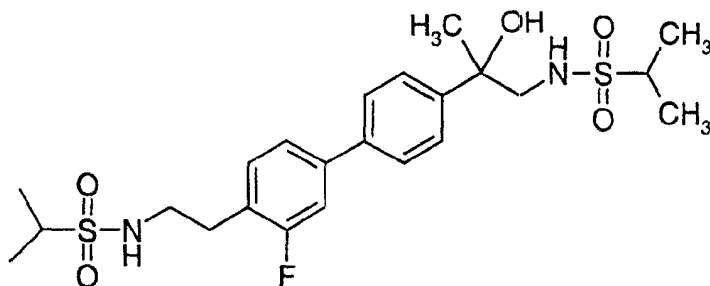
实施例 45

制备 N-{2-(2-氟-2-[3'-氟-4'-(2-(丙烷-2-磺酰基氨基)-乙基)-联苯-4-基]丙基)-2-丙磺酰胺

5



制备 N-(2-{3'-氟-4'-[2-(丙烷-2-磺酰基氨基)-乙基]-联苯-4-基}-2-羟基-丙基)-2-丙磺酰胺



10 将 N-2-[4-(4'-氨基乙基-3'-氟苯基)苯基]2-羟基-丙基-2-丙磺酰胺(0.104g, 0.26 mmol, 在实施例 42 中制备), Et₃N(81μL, 0.50 mmol)和异丙基磺酰基氯(34μL, 0.30 mmol)在 12mL 小瓶中与二氯甲烷混合。此反应小瓶在环境温度下搅拌过夜。所得混合物用二氯甲烷稀释, 用 1M HCl、饱和碳酸氢钠、盐水依次洗涤, 干燥(硫酸镁), 过
15 滤, 和浓缩得到此中间体标题化合物。

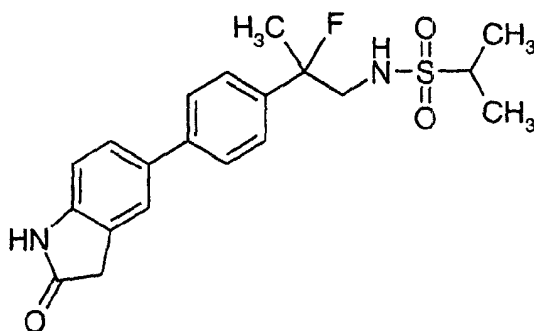
制备最终标题化合物

方案 I 步骤 B: 向 DAST(26 μL, 0.20 mmol)的二氯甲烷(0.3 mL)溶液中, 在氮气氛围下, 在-78℃下, 滴加存在于二氯甲烷(1.0 mL)的
20 N-(2-{3'-氟-4'-[2-(丙烷-2-磺酰基氨基)-乙基]-联苯}-2-羟基-丙基)-2-丙磺酰胺(0.100g, 0.20 mmol)。加入后用冰水浴代替干冰丙酮-冷却浴并此反应混合物温热至环境温度。此反应混合物用二氯甲

烷稀释，用水萃取，干燥(硫酸钠)，过滤，并将此滤液蒸发至干得到最终标题化合物。

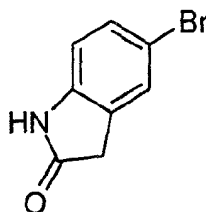
实施例 46

- 5 制备 N-{2-氟-2-[4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基)-苯基]-丙基}-2-丙磺酰胺



制备 5-溴-羟吲哚

10

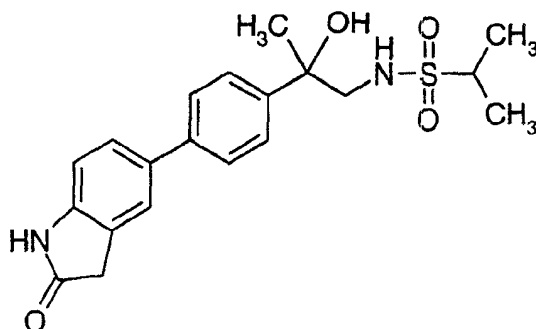


在氮气氛下将羟吲哚(1.30g, .010 mmol)悬浮于干燥的乙腈(22.0mL)中并冷却至-10℃。向此搅拌的混合物中分批加入重结晶的NBS(2.00g, 0.011mol)。所得悬浮液在-10至10℃下搅拌3小时。

- 15 过滤收集沉淀的固体，用水洗涤并干燥得到此中间体标题化合物，为灰白色固体1.75g(82%)。电喷射质谱(M-1)=210, (M-1)=211

制备 N-{2-羟基-2-[4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基)-苯基]-丙基}-2-丙磺酰胺

20



向搅拌的、N-{2-羟基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂
 5 硼杂环戊烷-2-基)苯基]丙基}-2-丙磺酰胺(0.383g, 1.0 mmol, 在
 实施例 42 中制备的中间体)、PdCl₂(dppf)·二氯甲烷(.033g, .04
 mmol)和 5-溴-羟吲哚(0.276g, 1.3 mmol)在 DMF(20 mL)中的混合物
 中, 在氮气氛下加入 2M Na₂CO₃(1.35mL, 2.7 mmol)并将此反应混合
 物在氮气氛下加热并搅拌 6 小时。将此反应混合物温热至室温并倒入
 EtOAc(100 mL)中。此有机层用水和盐水洗涤, 干燥(硫酸镁)过滤并
 10 将此滤液真空蒸发。在硅胶上用 EtOAc/己烷进行色谱得到此中间体
 标题化合物。

制备最终标题化合物

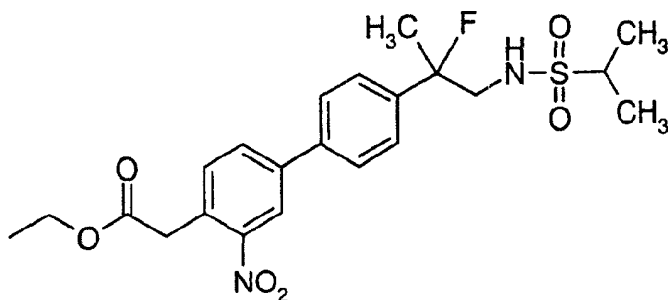
方案 I 步骤 B: 向搅拌的、DAST(26μL, 0.20 mmol)的二氯甲烷
 15 (0.3 mL)溶液中, 在氮气氛下, 在-78℃下加入 N-{2-羟基-2-[4-(2-
 氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基)-苯基]-丙基}-2-丙磺酰胺(0.077g,
 0.20 mmol)。加入后用冰水浴代替干冰丙酮-冷却浴并此反应混合物
 温热至环境温度。此反应混合物用二氯甲烷稀释, 用水萃取, 干燥(硫
 酸钠), 过滤, 并将此滤液蒸发至干得到最终标题化合物。

20

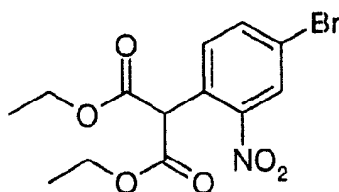
实施例 47

制备 {4'-[1-氟-1-甲基-2-(丙烷-2-磺酰氨基)-乙基]-3-硝基-联苯
 -4-基}-乙酸乙酯

25



制备 2-(4-溴-2-硝基-苯基)-丙二酸二乙酯



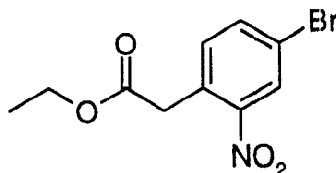
5

在 -10°C ，氮气氛下，将丙二酸二乙酯(3.34mL, 22 mmol)小心地加入到搅拌的、60 % NaH(0.96g, 24 mmol)在干燥 DMF(50 mL)的悬浮液中。所得混合物在 -10 至 10°C 下搅拌 1 小时。在 0°C 下，向此混合物中分批加入 2,4-二溴-硝基苯(3.34mL, 0.022mol)。此混合物

10 温热至环境温度并搅拌过夜。通过 TLC(EtOAc-己烷 4: 1)评估表明只有痕量的起始物质。此反应混合物倒入到乙醚-1 M HCl 两相混合物中。将黄色乙醚层干燥(硫酸镁)，过滤，并真空蒸发。在硅胶上进行色谱，用 EtOAc-己烷 5: 95 洗脱得到黄色液体，其快速固化得到此中间体标题化合物(2.50g, 69%)，mp $54-55^{\circ}\text{C}$ 。

15

制备 (4-溴-2-硝基-苯基)-乙酸乙酯



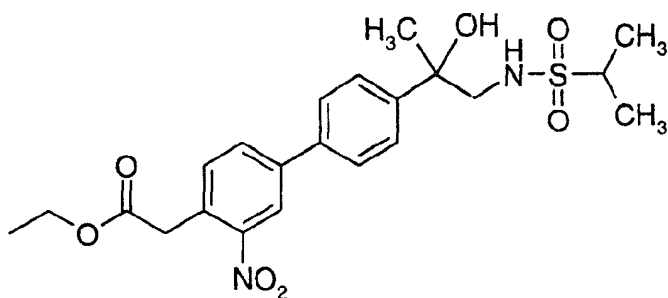
向搅拌的、用 95%乙醇稀释浓盐酸(18.00 mL)至 72.00 mL 的溶液中，加入 2-(4-溴-2-硝基-苯基)-丙二酸二乙酯(2.50g, 6.94 mmol)。再将所得混合物在氮气氛下加热回流 4 小时。此反应混合物

20

冷却至环境温度并倒入水(250 mL)中。然后用 2 x 150 mL 的乙醚萃取此含水混合物。乙醚层用水和 5% NaHCO₃ 萃取并用盐水洗涤, 干燥(硫酸镁), 和过滤。真空蒸发此滤液得到此中间体标题化合物, 为黄色液体(1.52g, 76%)。

5

制备 {4'-[1-羟基-1-甲基-2-(丙烷-2-磺酰基氨基)-乙基]-3-硝基-联苯-4-基}-乙酸乙酯



- 10 将 PdCl₂(dppf) · 二氯甲烷(.077g, 0.90 mmol)和 N-{2-羟基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]丙基}-2-丙磺酰胺(0.383, 1.0 mmol, 在实施例 42 中制备的中间体)在干燥的烧瓶中在氮气氛下一起混合, 接着分别加入 (4-溴-2-硝基-苯基)-乙酸乙酯(0.300g, 1.04 mmol), CsCO₃(0.68g, 2.09 mmol)
- 15 和甲苯(65 mL)。将所得混合物加热并在 96℃ 下搅拌 5 小时。此反应混合物冷却至环境温度并搅拌过夜。将此甲苯用 EtOAc(100mL)稀释并通过硅藻土过滤。所得滤液用 2x 200 mL 的水萃取, 用盐水洗涤, 干燥(硫酸镁), 和过滤。将此滤液蒸发并在硅胶上进行色谱, 用 EtOAc-己烷洗脱得到此中间体标题化合物。

20

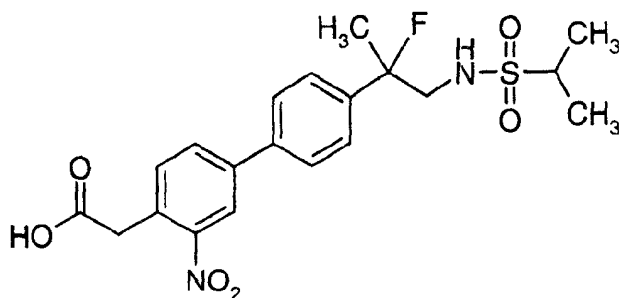
制备最终标题化合物

- 方案 I 步骤 B: 向 DAST(118μL, 0.998 mmol)的二氯甲烷(0.8 mL)溶液中, 在氮气氛下, 在-78℃ 下, 加入存在于二氯甲烷(3.0 mL)的 {4'-[1-羟基-1-甲基-2-(丙烷-2-磺酰基氨基)-乙基]-3-硝基-联苯-4-基}-乙酸乙酯(0.465g, 1.00 mmol)。加入后用冰水浴代替干冰丙酮-冷却浴并此反应混合物温热至环境温度。此反应混合物用二氯甲烷稀释, 用水萃取, 干燥(硫酸钠), 过滤, 并将此滤液蒸发至干得
- 25

到最终标题化合物。

实施例 48

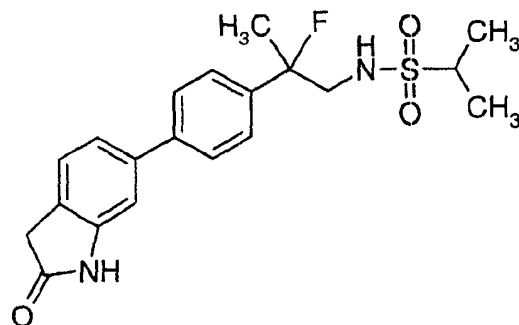
制备 {4'-[1-氟-1-甲基-2-(丙烷-2-磺酰氨基)-乙基]-3-硝基-联苯-4-基}-乙酸



向 {4'-[1-氟-1-甲基-2-(丙烷-2-磺酰氨基)-乙基]-3-硝基-联苯-4-基}-乙酸乙酯 (0.341g, 0.731 mmol, 在实施例 47 中制备) 的乙醇 (5.0 mL) 溶液中, 加入 6.7% NaOH (15.0 mL) 溶液, 并将所得混合物在环境温度氮气氛围下搅拌 72 小时。将此混合物用水 (100mL) 稀释, 并用 37% HCl 酸化。用乙酸乙酯萃取, 接着干燥 (硫酸镁), 过滤, 并真空蒸发此滤液得到标题化合物。

实施例 49

制备 N-{2-氟-2-[4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基)-苯基]-丙基}-丙磺酰胺

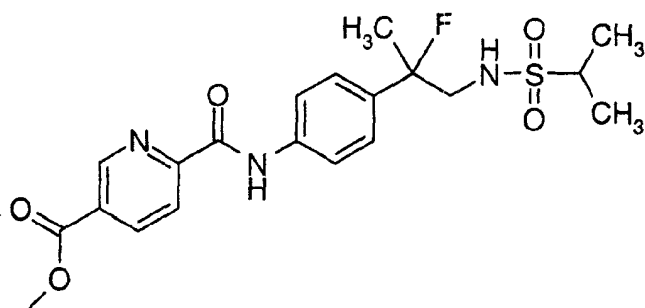


向搅拌着的、在环境温度下溶于乙醇 (4.0 mL) / 50% H₂SO₄ (3.0 mL) 中然后加热至 90℃ 的 {4'-[1-氟-1-甲基-2-(丙烷-2-磺酰氨基)-乙基]-3-硝基-联苯-4-基}-乙酸 (0.311g, 0.71 mmol, 在实施例 48 中

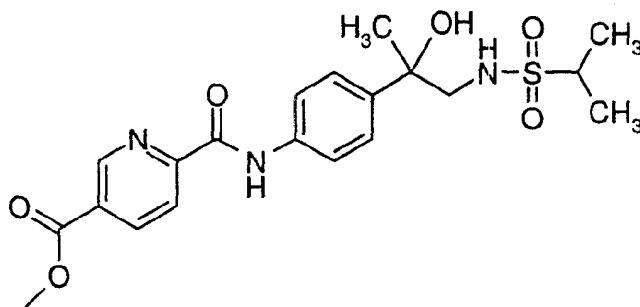
制备)的溶液中,在30分钟内分批加入Zn(0.186g, 2.84 mmol)。加入锌后,继续加热并搅拌2小时。此混合物冷却至环境温度。再萃取(EtOAc),且此EtOAc用5% NaHCO₃萃取,用盐水洗涤,干燥(硫酸镁),过滤并将此滤液真空浓缩。此残余物进行色谱(硅胶, EtOAc/己烷)提供了标题化合物。

实施例 50

制备 6-{N-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[(甲基乙基)磺酰基]氨基]乙基)苯基]氨基甲酰基}吡啶-3-甲酸甲酯



制备 6-{N-[4-(1-羟基-1-甲基-2-[[(甲基乙基)磺酰基]氨基]乙基)苯基]氨基甲酰基}吡啶-3-甲酸甲酯



15

方案 XII 步骤 A: 向 50 mL 单颈烧瓶中,在室温氮气氛围下,搅拌下将 1 mL 草酰氯注入到存在于二氯甲烷(10mL)的 5-(甲氧羰基)-吡啶-2-甲酸(271 mg, 1.5 mmol)中。立即用移液管加入 1 滴 DMF,此混合物开始发泡。此反应在此温度下搅拌 1 小时并再减压浓缩得到白色半固体。此物质置于 THF(5 mL)中,并在室温下滴加到搅拌的、[2-(4-氨基苯基)-2-羟基丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺(400 mg, 1.5

20

mmol, 在实施例 19 中制备的中间体)和三乙胺(152 mg)的 THF(20mL)溶液中, 并将此混合物搅拌过夜。早晨, 此溶液减压浓缩并将所得油状物收集到二氯甲烷中, 并将此有机层用水洗涤一次, 用碳酸钾干燥, 过滤, 并减压浓缩得到 244mg, 为橙色固体。此物质通过硅胶色谱纯化, 其中使用 Chromatotron 并用 4000 微米转子, 同时用乙酸乙酯溶剂洗脱得到此中间体标题化合物(165 mg, 25%), 为黄色固体。离子喷射 M.S. 434.2 (M^+-1)。

元素分析 $C_{20}H_{25}N_3O_6S \cdot H_2O$:

理论值: C52.95, H 6.00, N 9.27.

10 实测值: C53.14, H 5.67, N 9.01.

· 制备最终标题化合物

方案 XII 步骤 B: 向 50mL 装备有搅拌器和温度计的三颈烧瓶中, 在 -78°C , 氮气氛下, 在搅拌的同时, 将存在于二氯甲烷(5 mL)的 200mg 6-{N-[4-(1-羟基-1-甲基-2-[[(甲基乙基)磺酰基]氨基]乙基)苯基]氨基甲酰基}吡啶-3-甲酸甲酯滴加到存在于二氯甲烷(5 mL)的 0.06 mL DAST 中。将此反应温热至室温并用二氯甲烷(25 mL)稀释。此有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩得到缓慢结晶的黄色油状物(80%收率)。此物质不经纯化直接使用。离子喷射 M.S. 436.3 (M^+-1)。

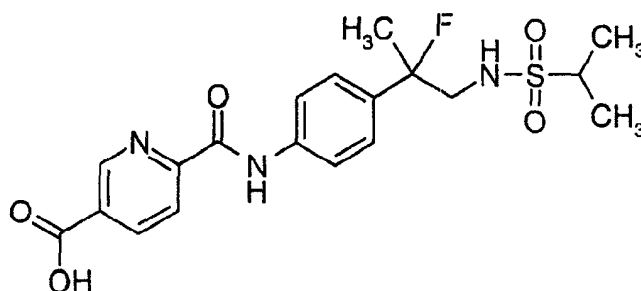
元素分析 $C_{20}H_{24}N_3O_5SF$:

理论值: C54.91, H 5.53, N 9.60.

实测值: C54.10, H 5.66, N 9.12.

25 实施例 51

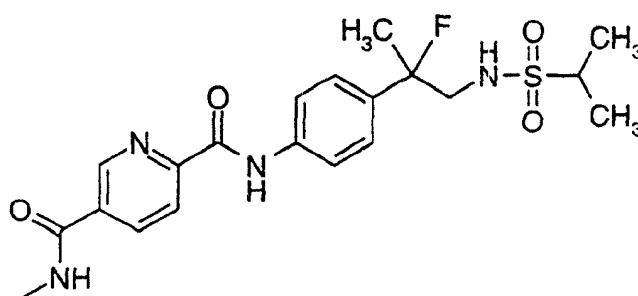
制备 6-{N-[4-(1-氟-1-甲基-2-[[(甲基乙基)磺酰基]氨基]乙基)苯基]氨基甲酰基}吡啶-3-甲酸



将 6-{N-[4-(1-氟-1-甲基-2-[(甲基乙基)磺酰基]氨基}乙基)苯基]氨基甲酰基}吡啶-3-甲酸甲酯(150 mg, 0.35 mmol, 在实施例 50 中制备)、氢氧化锂(52 mg, 1.24 mmol)、四氢呋喃(6 mL)、甲醇
5 (2 mL)和水(2 mL)在 25 mL 三颈烧瓶中一起混合,并在室温下搅拌过夜。早晨,此混合物减压浓缩得到白色固体。将此物质回收到 1 N HCl 中,并将所需物质萃取到二氯甲烷中。用 1N 氢氧化钠将此酸性溶液调节至 pH 10,并将所得沉淀再次用二氯甲烷萃取。将两个有机层合并并用水洗涤一次,用硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩得到标题
10 化合物(125 mg, 84%),为褐色固体。此物质不经纯化直接使用。离子喷射 M.S. 403.9(M⁺-19 氟原子)。

实施例 52

制备 N-[4-(1-氟-1-甲基-2-[(甲基乙基)磺酰基]氨基}乙基)苯基][5-(N-甲基氨基甲酰基)(2 吡啶基)]甲酰胺
15



向 50 mL 单颈烧瓶中,在室温氮气氛围下,搅拌下将 1 mL 草酰氯注入到存在于二氯甲烷(10 mL)的 6-{N-[4-(1-氟-1-甲基-2-[(甲基乙基)磺酰基]氨基}乙基)苯基]氨基甲酰基}吡啶-3-甲酸(110 mg, 0.26 mmol, 在实施例 51 中制备)中。立即用移液管加入 1 滴 DMF,此
20 混合物开始发泡。此反应在此温度下搅拌 1 小时并再减压浓缩得到白

色半固体。此物质置于二噁烷(10 mL)中并在室温下滴加到搅拌的 40% 的甲基胺水溶液中(3mL, 过量)中, 并将此混合物搅拌过夜。早晨, 此溶液减压浓缩并将所得油状物收集到二氯甲烷中, 并将此有机层用水洗涤一次, 用碳酸钾干燥, 过滤, 并减压浓缩得到 78 mg, 为油状物。此物质通过硅胶色谱纯化, 其中使用 Chromatotron 并用 1000 微米转子, 同时用乙酸乙酯溶剂洗脱得到标题化合物(28 mg, 25%), 为白色固体。离子喷射 M. S. 435.2 (M*-1) 和 417.1 (M*-19 氟原子)。

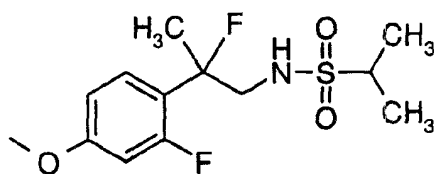
元素分析 $C_{20}H_{25}N_4O_4SF$:

理论值: C55.03, H 5.77, N 12.83.

10 实测值: C55.85, H 6.09, N 12.02.

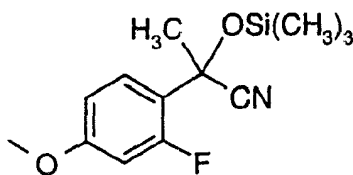
实施例 53

制备丙烷-2-磺酸[2-氟-2-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-丙基]-酰胺



15

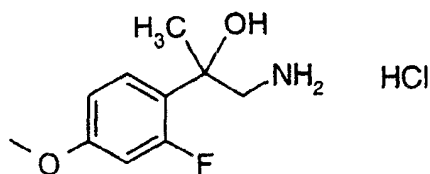
制备 2-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-2-三甲基硅烷基氧基-丙腈



方案 IV 步骤 A: 2'-氟-4'-甲氧基苯乙酮(2.0g, 11.89 mmol) 与碘化锌(0.38g, 1.19 mmol)在 50 mL 圆底烧瓶中混合。向此固体混合物中缓慢滴加三甲基甲硅烷基氯化物(4.8mL, 35.67 mmol), 反应产生热量。所得暗棕色溶液在氮气氛下室温下搅拌过夜。此混合物用三氯甲烷稀释并用碳酸氢钠、水和盐水洗涤, 干燥(硫酸镁), 过滤, 并浓缩为黄色油状物, 其不经纯化直接用于下步反应。

25

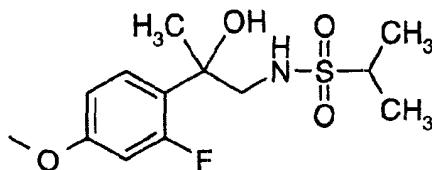
制备 2-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-2-羟基-丙基胺盐酸盐



方案 IV 步骤 B: 将 2-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-2-三甲基硅烷基氧基丙腈 (2.8g, 10.47 mmol) 溶解于干燥的 THF (30 mL) 中并在室温氮气氛下搅拌。滴加 2.0 M 硼烷-二甲硫复合物溶液 (15.7mL, 31.41 mmol) 并将此反应回流下加热 3 小时, 然后冷却至室温。小心滴加浓盐酸直到放气停止。将此反应混合物用乙醚稀释, 形成白色沉淀。收集固体并再用乙醚洗涤得到 2.5g (100%) 的 2-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-2-羟基-丙基胺盐酸盐。电喷射质谱 (M-1) = 199.99 (游离胺)。

10

制备丙烷-2-磺酸 [2-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-2-羟基-丙基]-酰胺



方案 I 步骤 A: 通过在乙酸乙酯和 1M 氢氧化钠之间分配, 将 2-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-2-羟基-丙基胺盐酸盐转变为游离碱。将此胺 (1.0g, 5.02 mmol) 与丙烷-2-磺酸苯并三唑-1-基酯 (1.3g, 5.52 mmol) 在 DMF (25 mL) 中混合并在 120℃ 下加热 2 小时。然后冷却至室温。将此反应混合物用乙酸乙酯稀释并用 1M 盐酸萃取。分离有机层并用水和饱和盐水洗涤, 干燥 (硫酸镁), 过滤, 并浓缩为黄色油状物, 其不经纯化直接用于下步反应。

20

制备最终标题化合物

方案 I 步骤 B: 将 (二乙基氨基) 三氟化硫 (DAST) 的干燥的二氯甲烷溶液 (10 mL) (0.419mL, 3.17 mmol) 冷却至 -78℃, 同时在氮气氛下搅拌。通过注射器滴加丙烷-2-磺酸 [2-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-2-羟基-丙基]-酰胺 (0.79g, 2.64mmol) 的二氯甲烷溶液 (5mL), 并立即

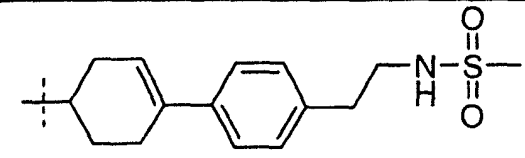
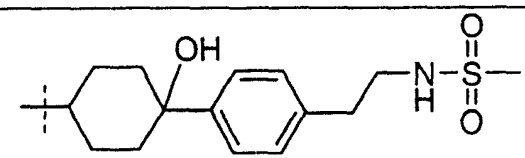
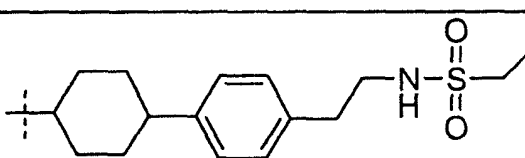
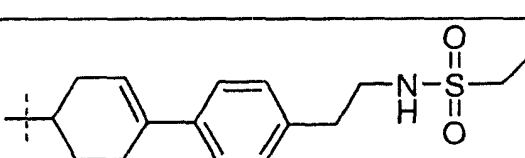
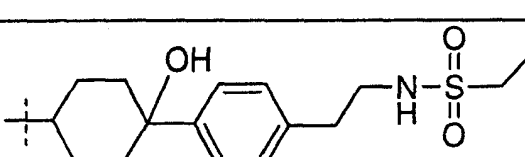
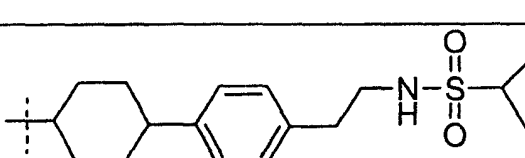
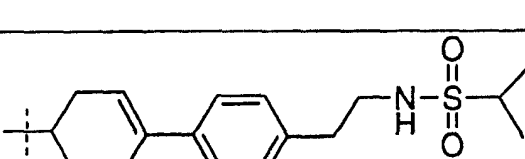
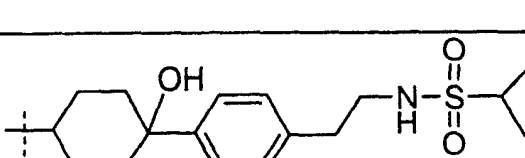
25

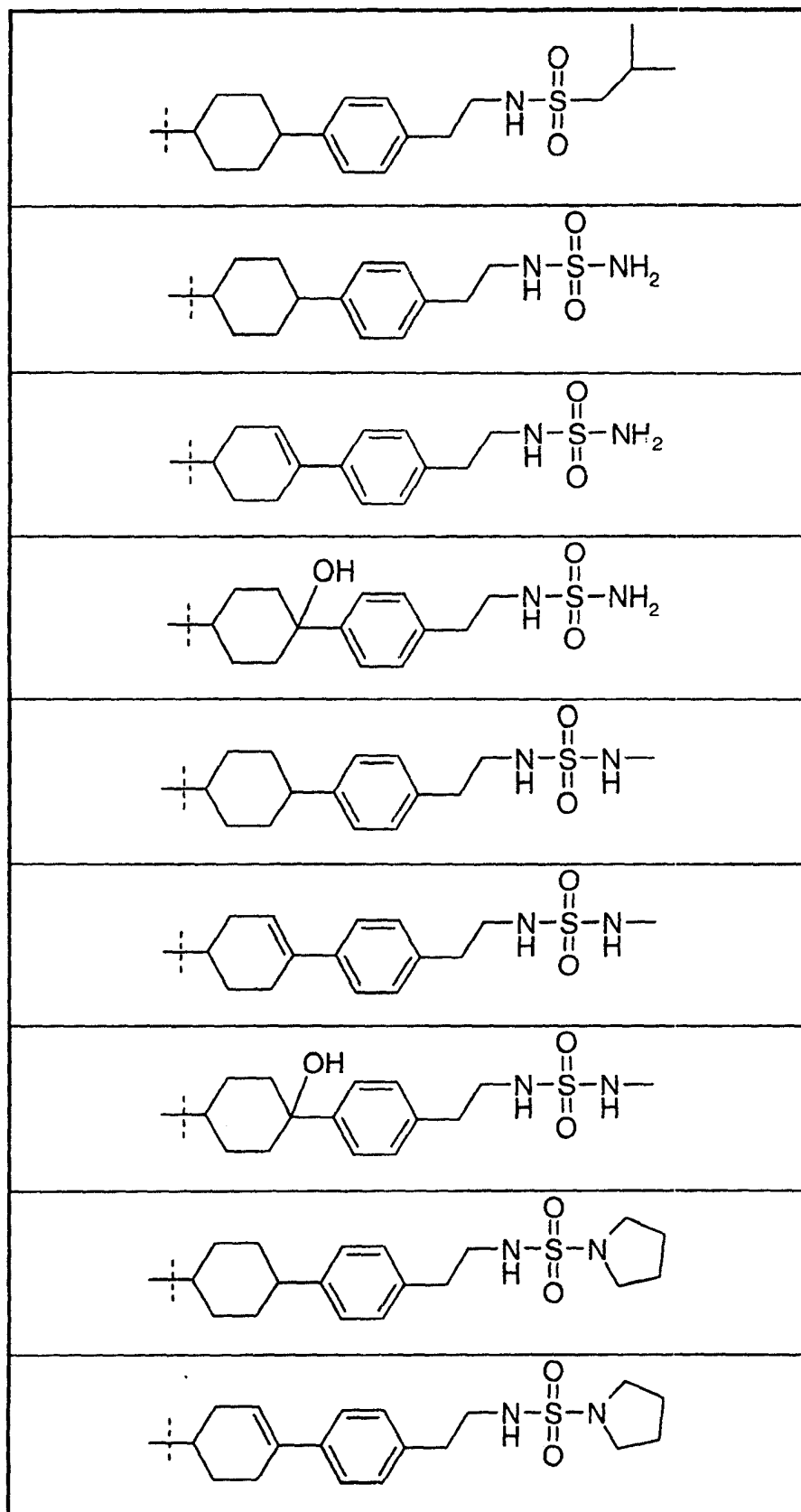
将反应温度变为 0℃。用水停止此反应并用乙醚稀释。分离有机层并用水和饱和盐水溶液洗涤，干燥(硫酸镁)，过滤，并浓缩为黄色油状物。将此粗品残余物通过硅胶色谱纯化，用 30%乙酸乙酯/己烷洗脱，得到最终标题化合物，丙烷-2-磺酸[2-氟-2-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-丙基]-酰胺(0.52g, 64%)，为淡黄色油状物。

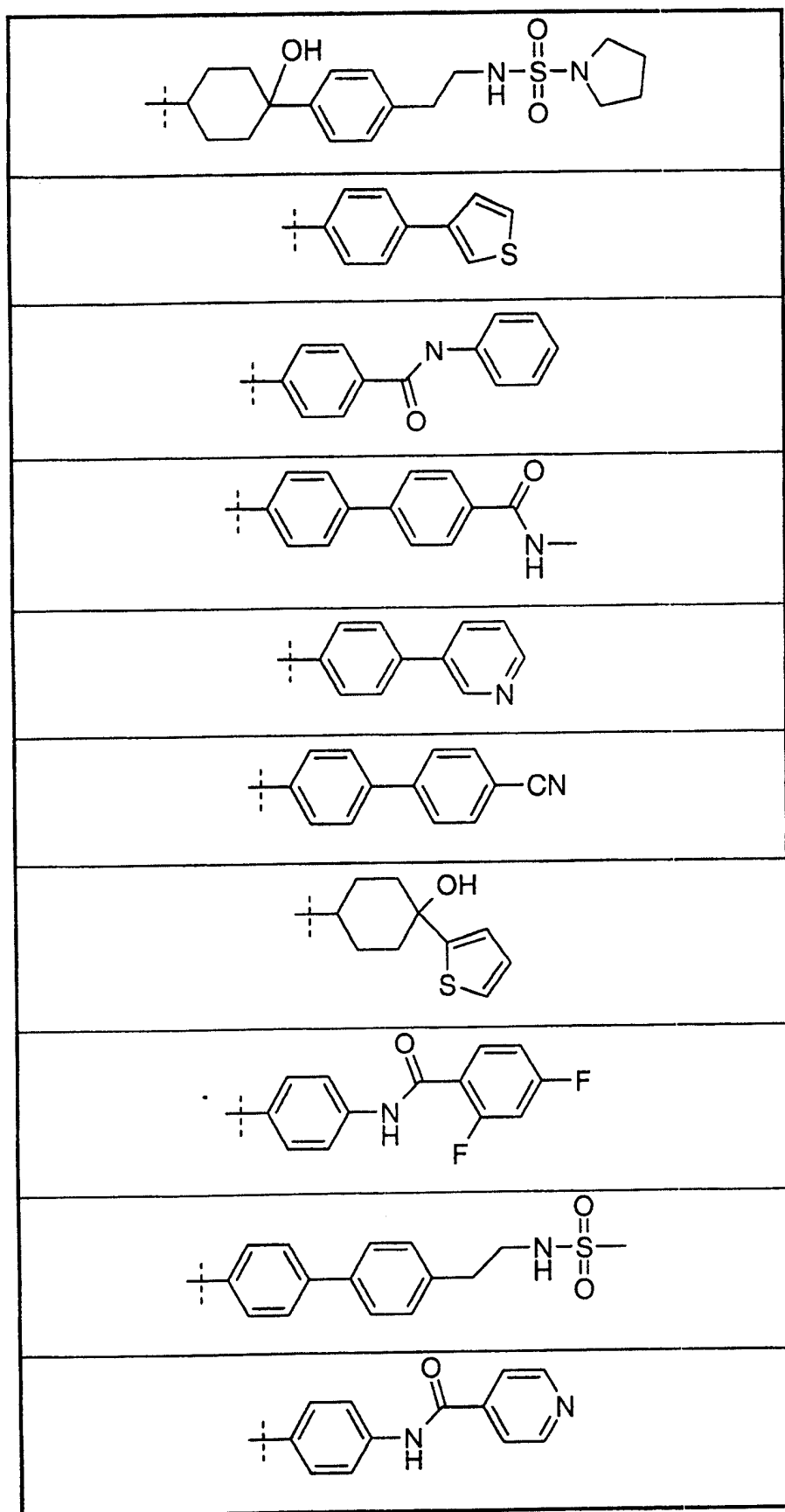
^1H NMR(CDCl_3) δ 1.20-1.22(6H, d), 1.24-1.26(6H, d), 1.68-1.73(1H, d), 3.25(1H, 七重峰), 3.58-3.66(2H, m), 3.80(3H, s), 4.20(1H, t), 6.60(1H, m), 6.73(1H, m), 7.36(1H, t)。

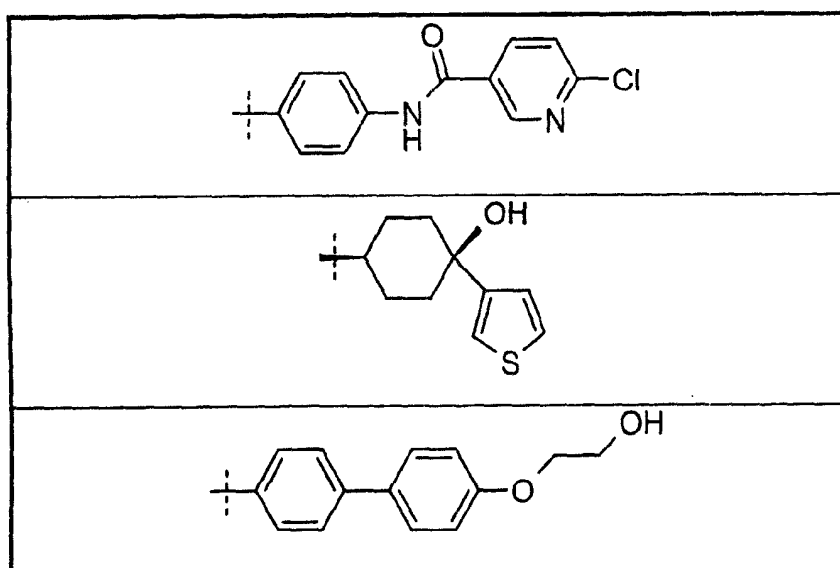
10 下表 I 特别指出了其它优选的 R' 取代基。

表 I

R ¹















下表 II 指出了本发明的其它化合物。下列化合物可以由本领域普通技术人员用类似于本文中描述的技术和方法的方式制备。起始物
5 和试剂是本领域普通技术人员容易得到的。

表 II

实施例	化合物
54	 <chem>CC(C)S(=O)(=O)NCC(F)(C)C1CCC(CC1)-c2ccc(cc2)CCN(S(=O)(=O)C(C)C)</chem>
55	 <chem>CC(C)S(=O)(=O)NCC(F)(C)C1CCC(CC1)(O)C2=CC=CC=C2S</chem>
56	 <chem>CC(C)S(=O)(=O)NCC(F)(C)C1=CC=C(C=C1)NC(=O)c2cc(F)c(F)cc2</chem>
57	 <chem>CC(C)S(=O)(=O)NCC(F)(C)C1CCC(CC1)(O)C2=CC=CC=C2S</chem>
58	 <chem>CC(C)S(=O)(=O)NCC(F)(C)C1=CC=C(C=C1)-c2ccc(OCC)cc2</chem>