

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680032455.5

[51] Int. Cl.

*C07D 267/14 (2006.01)*

*C07D 401/12 (2006.01)*

*A61K 31/55 (2006.01)*

*C07D 401/14 (2006.01)*

*A61K 31/553 (2006.01)*

*C07D 407/12 (2006.01)*

[43] 公开日 2008年9月3日

[11] 公开号 CN 101258135A

[51] Int. Cl. (续)

*A61P 25/16 (2006.01)*

*C07D 409/12 (2006.01)*

*A61P 25/28 (2006.01)*

*C07D 417/12 (2006.01)*

*A61P 3/04 (2006.01)*

*C07D 513/04 (2006.01)*

*C07D 223/16 (2006.01)*

[22] 申请日 2006.7.3

[21] 申请号 200680032455.5

[30] 优先权

[32] 2005.7.5 [33] SE [31] 0501579-7

[86] 国际申请 PCT/SE2006/000827 2006.7.3

[87] 国际公布 WO2007/004959 英 2007.1.11

[85] 进入国家阶段日期 2008.3.5

[71] 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 冈纳·诺德瓦尔 卡尔·彼得森

费尔南多·塞格尔梅布尔

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 陈 桢 封新琴

权利要求书7页 说明书39页

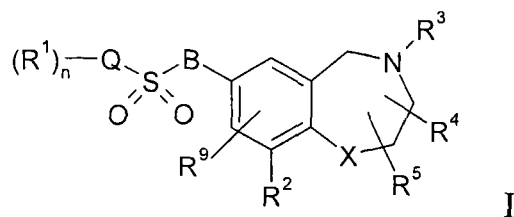
[54] 发明名称

新化合物、其制备方法、中间体、药物组合物和其在治疗5-HT6介导的疾病例如阿尔茨海默病、认知障碍、精神分裂症相关的认知缺损、肥胖和帕金森病中的用途

[57] 摘要

本发明涉及新的式(I)化合物或其盐、溶剂化物或溶剂化的盐、它们的制备方法、以及它们制备中使用的新中间体、包含所述化合物的药物组合物和所述化合物在治疗5-HT6介导的疾病例如阿尔茨海默病、认知障碍、精神分裂症相关的认知缺损、肥胖和帕金森病中的用途。

1. 式 I 化合物或其盐、溶剂化物或溶剂化的盐，



其中

Q 为 C<sub>6-10</sub> 芳基 C<sub>0-6</sub> 烷基、C<sub>5-11</sub> 杂芳基 C<sub>0-6</sub> 烷基、C<sub>3-7</sub> 环烷基 C<sub>0-6</sub> 烷基、C<sub>3-7</sub> 杂环烷基 C<sub>0-6</sub> 烷基或 C<sub>1-10</sub> 烷基；

R<sup>1</sup> 为氢、羟基、卤素、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>6-10</sub> 芳基 C<sub>0-6</sub> 烷基、C<sub>5-6</sub> 杂芳基 C<sub>0-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基 O、R<sup>8</sup>OC<sub>0-6</sub> 烷基、CN、SR<sup>7</sup>、R<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>C<sub>0-6</sub> 烷基、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、R<sup>7</sup>CON(R<sup>8</sup>)C<sub>0-6</sub> 烷基、NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、COR<sup>7</sup>、COOR<sup>8</sup>、OSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>NCOC<sub>0-6</sub> 烷基、SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、N(R<sup>8</sup>)CON(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、C<sub>3-6</sub> 环烷基、C<sub>3-6</sub> 杂环烷基或氧代；

n 为 0、1、2、3、4 或 5；

B 为 O、N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>，或 B 为 C<sub>5-11</sub> 杂芳基内的 NR<sup>6</sup>，其中 R<sup>6</sup> 与 Q 一起形成环；

X 为 O、CH<sub>2</sub>、CO、S、SO、SO<sub>2</sub> 或 NR<sup>12</sup>；

R<sup>2</sup> 为氢、羟基、卤素、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>6-10</sub> 芳基 C<sub>0-6</sub> 烷基、C<sub>5-6</sub> 杂芳基 C<sub>0-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基 O、R<sup>7</sup>OC<sub>0-6</sub> 烷基、CN、SR<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、SOR<sup>7</sup>、N(R<sup>8</sup>)COR<sup>7</sup>、N(R<sup>8</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、COR<sup>7</sup>、COOR<sup>7</sup>、OSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CON(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub> 或 SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>；

R<sup>3</sup> 为氢、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>6-10</sub> 芳基 C<sub>0-6</sub> 烷基、C<sub>5-6</sub> 杂芳基 C<sub>0-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基或 R<sup>7</sup>OC<sub>1-6</sub> 烷基；

R<sup>4</sup> 为氢、C<sub>1-5</sub> 烷基、C<sub>1-5</sub> 卤代烷基、C<sub>1-5</sub> 烷氧基或 C<sub>1-5</sub> 卤代烷氧基，并且任选被独立选自卤素、羟基、氰基、C<sub>1-3</sub> 烷基和 C<sub>1-3</sub> 烷氧基中的一个或多个基团取代；或

R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 一起形成 C<sub>3-7</sub> 杂环烷基，并且所述 C<sub>3-7</sub> 杂环烷基任选被独立选自氢、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、COR<sup>11</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、OR<sup>11</sup>、氰基、氧代和 SO<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub> 中的一个或多个基团取代；

$R^5$  为氢、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基或  $C_{1-6}$  卤代烷基；或  
 $R^4$  和  $R^5$  一起形成  $C_{3-7}$  杂环烷基或  $C_{3-7}$  环烷基，并且所述  $C_{3-7}$  杂环烷基  
 或  $C_{3-7}$  环烷基任选被独立选自氢、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $COR^{11}$ 、  
 $SO_2R^{11}$ 、 $OR^{11}$ 、氰基、氧代和  $SO_2N(R^{10})_2$  中的一个或多个基团取代；

$R^6$  为氢、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基  $C_{0-6}$  烷基、 $R^7OC_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、  
 $C_{1-6}$  氰基烷基、 $(R^{10})_2NCOC_{0-6}$  烷基或  $R^{11}SO_2C_{1-6}$  烷基；

$R^7$  为  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基  $C_{0-6}$  烷基、 $C_{5-6}$  杂芳基  $C_{0-6}$  烷基、 $C_{3-7}$  环烷基  
 $C_{0-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基；

$R^8$  为氢、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{3-7}$  环烷基  $C_{0-6}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基  $C_{0-6}$   
 烷基或  $C_{5-6}$  杂芳基  $C_{0-6}$  烷基；或

$R^7$  和  $R^8$  一起形成  $C_{5-6}$  杂芳基或  $C_{3-7}$  杂环烷基；

其中在  $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^7$  和  $R^8$  中的任意芳基和杂芳基任选被独立选自氢、卤  
 素、羟基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $CN$ 、 $OR^{10}$ 、 $C_{1-6}$  烷基、氧代、 $SR^{10}$ 、 $CON(R^{10})_2$ 、  
 $N(R^{10})COR^{11}$ 、 $SO_2R^{11}$ 、 $SOR^{11}$ 、 $N(R^{10})_2$  和  $COR^{11}$  中的一个或多个基团取代；

$R^9$  为氢、羟基、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{0-3}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、  
 $COR^{11}$ 、 $CON(R^{10})_2$ 、 $N(R^{10})COR^{11}$ 、 $SR^{10}$ 、 $SOR^{11}$ 、 $CN$  或  $SO_2R^{11}$ ；

$R^{10}$  为氢、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基；

$R^{11}$  为  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基；或

$R^{10}$  和  $R^{11}$  一起形成  $C_{3-7}$  杂环烷基，所述  $C_{3-7}$  杂环烷基任选被独立选自  
 氢、卤素、羟基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基和氰基中的一个或多个基团取代；  
 以及

$R^{12}$  为氢、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $COR^{11}$  或  $SO_2R^{11}$ 。

2. 权利要求 1 的化合物或其盐、溶剂化物或溶剂化的盐，其中

$Q$  为  $C_{6-10}$  芳基  $C_{0-6}$  烷基、 $C_{5-11}$  杂芳基  $C_{0-6}$  烷基、 $C_{3-7}$  环烷基  $C_{0-6}$  烷基、  
 $C_{3-7}$  杂环烷基  $C_{0-6}$  烷基或  $C_{1-10}$  烷基；

$R^1$  为氢、羟基、卤素、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{1-10}$  烷氧基、  
 $N(R^{10})_2$ 、 $C_{6-10}$  芳基  $C_{0-6}$  烷基、 $C_{5-6}$  杂芳基  $C_{0-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代  
 烷基  $O$ 、 $R^8OC_{0-6}$  烷基、 $CN$ 、 $SR^7$ 、 $R^7SO_2C_{0-6}$  烷基、 $SO_2R^7$ 、 $R^7CON(R^8)C_{0-6}$   
 烷基、 $NR^8SO_2R^7$ 、 $COR^7$ 、 $COOR^8$ 、 $OSO_2R^8$ 、 $(R^8)_2NCOC_{0-6}$  烷基、 $SO_2N(R^8)_2$ 、  
 $N(R^8)CON(R^8)_2$ 、 $NO_2$ 、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{3-6}$  杂环烷基或氧代；

$n$  为 0、1 或 2；

B 为 O 或  $N(R^6)_2$ ;

X 为 O 或  $CH_2$ ;

$R^2$  为氢、羟基、卤素、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{6-10}$  芳基  $C_{0-6}$  烷基、 $C_{5-6}$  杂芳基  $C_{0-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基;

$R^3$  为氢、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基  $C_{0-6}$  烷基、 $C_{5-6}$  杂芳基  $C_{0-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基或  $R^7OC_{1-6}$  烷基;

$R^4$  为氢、 $C_{1-5}$  烷基、 $C_{1-5}$  卤代烷基、 $C_{1-5}$  烷氧基或  $C_{1-5}$  卤代烷氧基, 并且任选被独立选自卤素、羟基、氰基、 $C_{1-3}$  烷基和  $C_{1-3}$  烷氧基中的一个或多个基团取代; 或

$R^3$  和  $R^4$  一起形成  $C_{3-7}$  杂环烷基, 并且所述  $C_{3-7}$  杂环烷基任选被独立选自氢、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $COR^{11}$ 、 $SO_2R^{11}$ 、 $OR^{11}$ 、氰基、氧代和  $SO_2N(R^{10})_2$  中的一个或多个基团取代;

$R^5$  为氢;

$R^6$  为氢、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基  $C_{0-6}$  烷基、 $R^7OC_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基或  $C_{1-6}$  氰基烷基;

$R^7$  为  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基  $C_{0-6}$  烷基、 $C_{5-6}$  杂芳基  $C_{0-6}$  烷基、 $C_{3-7}$  环烷基  $C_{0-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基;

$R^8$  为氢、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{3-7}$  环烷基  $C_{0-6}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基  $C_{0-6}$  烷基或  $C_{5-6}$  杂芳基  $C_{0-6}$  烷基;

其中在  $R^1$  中的任意芳基和杂芳基任选被独立选自氢、卤素、羟基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $CN$ 、 $OR^{10}$ 、 $C_{1-6}$  烷基、氧代、 $SR^{10}$ 、 $CON(R^{10})_2$ 、 $N(R^{10})COR^{11}$ 、 $SO_2R^{11}$ 、 $SOR^{11}$ 、 $N(R^{10})_2$  和  $COR^{11}$  中的一个或多个基团取代; 以及

$R^{10}$  为氢、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基。

3. 权利要求 1 至 2 中任一项的化合物, 其中 Q 为  $C_{6-10}$  芳基  $C_{0-4}$  烷基或  $C_{5-11}$  杂芳基  $C_{0-4}$  烷基。

4. 权利要求 1 至 3 中任一项的化合物, 其中 Q 为苯基、萘基、苯并噻吩基、噻唑基、吡咯基、吡啶基、苯并呋喃基、喹啉基、苯甲基、四氢萘基、咪唑并噻唑基或噻吩基。

5. 权利要求 1 至 4 中任一项的化合物, 其中  $R^1$  为氢、卤素、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{6-10}$  芳基  $C_{0-4}$  烷基、 $C_{5-6}$  杂芳基  $C_{0-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $COR^7$ 、 $R^8OC_{0-4}$  烷基、 $SO_2R^7$  或  $R^7CON(R^8)C_{0-4}$  烷基。

6. 权利要求 1 至 5 中任一项的化合物, 其中 B 为  $N(R^6)_2$ ,  $R^6$  为氢或  $C_{1-3}$  烷基。

7. 权利要求 1 至 6 中任一项的化合物, 其中  $R^2$  为氢、卤素或  $C_{1-4}$  卤代烷基。

8. 权利要求 1 至 7 中任一项的化合物, 其中  $R^3$  为氢、 $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-4}$  卤代烷基。

9. 权利要求 1 至 8 中任一项的化合物, 其中  $R^3$  和  $R^4$  一起形成  $C_{3-6}$  杂环烷基。

10. 权利要求 1 的化合物或其盐、溶剂化物或溶剂化的盐, 所述化合物选自

- 3-溴-N-(4-甲基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)苯磺酰胺;  
N-(4-甲基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)苯磺酰胺;  
2-氯-N-(4-甲基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)苯磺酰胺;  
3,5-二氯-N-(4-甲基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)苯磺酰胺;  
4-氯-N-(4-甲基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)苯磺酰胺;  
2,3-二氯-N-(4-甲基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)苯磺酰胺;  
3-甲氧基-N-(4-甲基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)苯磺酰胺;  
3-溴-N-(9-氯-4-异丙基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)苯磺酰胺;  
2,3-二氯-N-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)苯磺酰胺;  
4-氯-N-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)萘-1-磺酰胺;  
4-氟-N-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)萘-1-磺酰胺;  
3-氯-2-氟-N-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)苯磺酰胺;  
5-氯-N-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)萘-2-磺酰胺;  
5-氯-N-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)萘-1-磺酰胺;  
N-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)联苯基-2-磺酰胺;  
N-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)联苯基-3-磺酰胺;  
N-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)-2,3-二氢-1-苯并咪喃-5-磺酰胺;  
N-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)喹啉-8-磺酰胺;  
1-(3-氯苯基)-N-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)甲磺酰胺;  
N-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-磺酰胺;  
N-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)-5,6,7,8-四氢萘-1-磺酰胺;

2,3-二氯-N-[4-(2-氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基]苯磺酰胺;

4-氯-N-[4-(2-氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基]萘-1-磺酰胺;

2,3-二氯-N-[(11aS)-2,3,11,11a-四氢-1H,5H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂草-7-基]苯磺酰胺;

N-[(11aS)-2,3,11,11a-四氢-1H,5H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂草-7-基]萘-1-磺酰胺;

N-[(11aS)-2,3,11,11a-四氢-1H,5H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂草-7-基]联苯基-4-磺酰胺;

N-[(11aS)-2,3,11,11a-四氢-1H,5H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂草-7-基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺;

3-溴-N-[9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基]苯磺酰胺;

5-氯-3-甲基-N-[9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基]-1-苯并噁吩-2-磺酰胺;

N-[4-甲基-5-([9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基]氨基)磺酰基]-1,3-噁唑-2-基]乙酰胺;

2,3-二氯-N-[9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基]苯磺酰胺;

3-(三氟甲基)-N-[9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基]苯磺酰胺;

N-[9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基]萘-1-磺酰胺;

2,3-二氯-N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂草-8-基)苯磺酰胺;

4-氯-N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂草-8-基)萘-1-磺酰胺;

N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂草-8-基)联苯基-2-磺酰胺;

N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂草-8-基)喹啉-8-磺酰胺;

1-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂草-8-基)-1H-吡咯-2-磺酰胺;

4-苯基-N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂草-8-基)-5-(三氟甲基)噁吩-3-磺酰胺;

4'-氯-N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂草-8-基)联苯基-2-磺酰胺;

4-(苯磺酰基)-N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂草-8-基)噁吩-2-磺酰胺;

5-氯-3-甲基-*N*-(2,3,4,5-四氢-1*H*-2-苯并氮杂草-8-基)-1-苯并噻吩-2-磺酰胺;

2-溴-*N*-(2,3,4,5-四氢-1*H*-2-苯并氮杂草-8-基)苯磺酰胺;

*N*-(2,3,4,5-四氢-1*H*-2-苯并氮杂草-8-基)-2-(三氟甲基)苯磺酰胺;

2-碘-*N*-(2,3,4,5-四氢-1*H*-2-苯并氮杂草-8-基)苯磺酰胺;

2,6-二氯-*N*-(2,3,4,5-四氢-1*H*-2-苯并氮杂草-8-基)苯磺酰胺;

*N*-(2,3,4,5-四氢-1*H*-2-苯并氮杂草-8-基)-2-(三氟甲氧基)苯磺酰胺;

3,4-二氯-*N*-(2,3,4,5-四氢-1*H*-2-苯并氮杂草-8-基)苯磺酰胺;

*N*-(2,3,4,5-四氢-1*H*-2-苯并氮杂草-8-基)联苯基-4-磺酰胺;

2,3-二氯-*N*-(2-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-2-苯并氮杂草-8-基)苯磺酰胺;

4-氯-*N*-(2-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-2-苯并氮杂草-8-基)苯-1-磺酰胺;

2-苯甲酰基-4-氯-*N*-(2,3,4,5-四氢-1*H*-2-苯并氮杂草-8-基)苯磺酰胺; 以及

6-氯-*N*-(2,3,4,5-四氢-1*H*-2-苯并氮杂草-8-基)咪唑并[2,1-*b*][1,3]噻唑-5-磺酰胺。

11. 权利要求 1 至 10 中任一项的化合物, 其用于治疗。

12. 权利要求 1 至 10 中任一项的式 I 化合物在制备用于治疗 5-HT6 介导的疾病的药物中的用途。

13. 权利要求 1 至 10 中任一项的式 I 化合物在制备用于治疗阿尔茨海默病、认知障碍、精神分裂症相关的认知缺损、肥胖和/或帕金森病的药物中的用途。

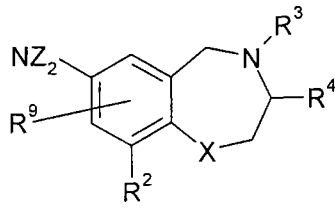
14. 一种药物组合物, 包括作为活性成分的治疗有效量的权利要求 1 至 10 中任一项的化合物及一种或多种可药用稀释剂、赋形剂和/或惰性载体。

15. 权利要求 14 的药物组合物, 其用于治疗 5-HT6 介导的疾病。

16. 治疗 5-HT6 介导的疾病的方法, 包括将治疗有效量的权利要求 1 至 10 中任一项的式 I 化合物给予需要这种治疗的包括人类的哺乳动物。

17. 用于治疗 5-HT6 介导的疾病的药剂, 所述药剂包括作为活性成分的权利要求 1 至 10 中任一项的式 I 化合物。

18. 式 II 化合物,



II

其中 Z 为 N 或 O，并且其中 X、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^9$  如在权利要求 1 中定义。

19. 权利要求 18 的化合物在制备权利要求 1 的式 I 化合物中的用途。

新化合物、其制备方法、中间体、药物组合物和其在治疗 5-HT<sub>6</sub> 介导的疾病例如阿尔茨海默病、认知障碍、精神分裂症相关的认知缺损、肥胖和帕金森病中的用途

### 技术领域

本发明涉及新化合物，包含所述化合物的药物组合物，及所述化合物在治疗中的用途。本发明还涉及所述化合物的制备方法，新中间体，以及所述新中间体在新化合物制备中的用途。

### 背景技术

血清素(5-羟色胺)(5-HT)受体在多种生理和病理功能如焦虑、睡眠调节、攻击性、摄食和抑郁中起重要作用。5-HT 受体遍布体内并且可分为七种具有不同性质的不同 5-HT 受体亚型，即 5-HT<sub>1</sub> 至 5-HT<sub>7</sub>。5-HT<sub>6</sub> 受体主要发现于中枢神经系统(CNS)。从原位杂交研究中了解到，大鼠脑中的 5-HT<sub>6</sub> 受体集中在如纹状体、伏核、嗅结节和海马结构的区域(Ward et al., *Neuroscience*, 64, p 1105-1111, 1995)。

科学研究揭示了 5-HT<sub>6</sub> 受体调节剂(modulator)的潜在治疗用途，特别是有关各种 CNS 病症的治疗用途。已经表明，阻断 5-HT<sub>6</sub> 受体功能可增强胆碱能传递(Bentley et al, *Br J Pharmacol* 126: 1537-1542, 1999; Riemer et al *J Med Chem* 46, 1273-1276)。5-HT<sub>6</sub> 拮抗剂还被发现在毒蕈碱拮抗剂东莨菪碱诱导的体内认知模型中逆转认知缺损(Woolley et al. *Psychopharmacology*, 170, 358-367, 2003; Foley et al. *Neuropsychopharmacology*, 29 93-100, 2004)。

研究表明，5-HT<sub>6</sub> 拮抗剂提高谷氨酸盐和天冬氨酸盐在额皮质和背海马中的水平，以及乙酰胆碱在额皮质中的水平。已经知道这些神经化学物质与记忆和认知有关(Dawson et al., *Neuropsychopharmacology*, 25(5), p 662-668, 2001)(Gerard et al., *Brain Res.*, 746, p 207-219, 1997)(Riemer et al *J Med Chem* 46(7), p 1273-1276, 2003)。乙酰胆碱酯酶抑制剂提高乙酰胆碱在 CNS 中的水平并且用于治疗认知障碍如阿尔茨海默病。因此，5-HT<sub>6</sub> 拮抗剂可用于治疗认知障碍。

研究还表明, 5-HT<sub>6</sub> 拮抗剂提高多巴胺和去甲肾上腺素在中间额前皮质中的水平(Lacroix et al. *Synapse* 51, 158-164, 2004)。另外还表明, 5-HT<sub>6</sub> 受体拮抗剂改善注意力转换能力(attentional set shifting task)(Hatcher et al. *Psychopharmacology* 181(2):253-9, 2005)。因此, 预期 5-HT<sub>6</sub> 配体可用于治疗以认知缺损为特征的病症如精神分裂症。若干种抗抑郁药和非典型的抗精神病药与 5-HT<sub>6</sub> 受体结合, 这可能是其活性分布的因素(Roth et al., *J. Pharm. Exp. Therapeut.*, 268, 1402-1420, 1994; Sleight et al., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 8, 1217-1224, 1998; Kohen et al., *J. Neurochem.*, 66(1), p 47-56, 1996; Sleight et al. *Brit. J. Pharmacol.*, 124, p 556-562, 1998; Bourson et al., *Brit. J. Pharmacol.*, 125, p 1562-1566, 1998)。

Stein 等人(*Brit. J. Pharmacol.* 127 Proc. Supplement 131P, 1999)描述了 5-HT<sub>6</sub> 调节剂在治疗癫痫中的潜在用途。5-HT<sub>6</sub> 受体还与一般化应激(generalized stress)和焦虑状态相关联(Yoshioka et al., *Life Sciences*, 62, 17/18, p 1473-1477, 1998)。已经表明, 5-HT<sub>6</sub> 激动剂提高 GABA 在大脑中与焦虑有关区域的水平, 并且在预言强迫症的模型中表现出积极的作用(Schechter et al. *NeuroRx*. 2005 October; 2(4): 590-611)。因此, 预期该受体的调节剂可广泛地用于 CNS 病症。

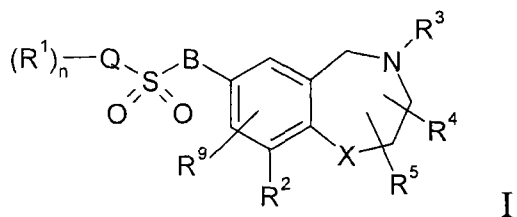
Pullagurla 等人(*Pharmacol Biochem Behav.* 78(2):263-8, 2004)描述了 5-HT<sub>6</sub> 拮抗剂在多巴胺传递受到影响的病症中的潜在用途, 例如, 预期 5-HT<sub>6</sub> 拮抗剂与多巴胺强化剂(如左旋多巴/卡比多巴)或金刚烷胺(amantidine)的组合优于单独的多巴胺增强剂。

而且, 已经报道过采用 5-HT<sub>6</sub> 受体调节剂, 大鼠的摄食减少(Bentley et al., *Br. J. Pharmacol. Suppl.* 126, P66, 1999; Bentley et al. *J. Psychopharmacol. Suppl.* A64, 255, 1997; Pendharkar et al *Society for Neuroscience*, 2005)。因此, 5-HT<sub>6</sub> 受体调节剂还可用于治疗进食病症如厌食症、肥胖症、食欲过盛以及类似的病症和 II 型糖尿病。

## 发明内容

本发明的目的是提供一种对 5-羟色胺受体显示调节活性的化合物。

本发明提供式 I 化合物或其盐、溶剂化物或溶剂化的盐,



其中

Q 为 C<sub>6-10</sub> 芳基 C<sub>0-6</sub> 烷基、C<sub>5-11</sub> 杂芳基 C<sub>0-6</sub> 烷基、C<sub>3-7</sub> 环烷基 C<sub>0-6</sub> 烷基、C<sub>3-7</sub> 杂环烷基 C<sub>0-6</sub> 烷基或 C<sub>1-10</sub> 烷基；

R<sup>1</sup> 为氢、羟基、卤素、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>6-10</sub> 芳基 C<sub>0-6</sub> 烷基、C<sub>5-6</sub> 杂芳基 C<sub>0-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基 O、R<sup>8</sup>OC<sub>0-6</sub> 烷基、CN、SR<sup>7</sup>、R<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>C<sub>0-6</sub> 烷基、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、R<sup>7</sup>CON(R<sup>8</sup>)C<sub>0-6</sub> 烷基、NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、COR<sup>7</sup>、COOR<sup>8</sup>、OSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>NCOC<sub>0-6</sub> 烷基、SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、N(R<sup>8</sup>)CON(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、C<sub>3-6</sub> 环烷基、C<sub>3-6</sub> 杂环烷基或氧代(oxo)；

n 为 0、1、2、3、4 或 5；

B 为 O、N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>，或 B 为 C<sub>5-11</sub> 杂芳基内的 NR<sup>6</sup>，其中 R<sup>6</sup> 与 Q 一起形成环；

X 为 O、CH<sub>2</sub>、CO、S、SO、SO<sub>2</sub> 或 NR<sup>12</sup>；

R<sup>2</sup> 为氢、羟基、卤素、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>6-10</sub> 芳基 C<sub>0-6</sub> 烷基、C<sub>5-6</sub> 杂芳基 C<sub>0-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基 O、R<sup>7</sup>OC<sub>0-6</sub> 烷基、CN、SR<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、SOR<sup>7</sup>、N(R<sup>8</sup>)COR<sup>7</sup>、N(R<sup>8</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、COR<sup>7</sup>、COOR<sup>7</sup>、OSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CON(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub> 或 SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>；

R<sup>3</sup> 为氢、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>6-10</sub> 芳基 C<sub>0-6</sub> 烷基、C<sub>5-6</sub> 杂芳基 C<sub>0-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基或 R<sup>7</sup>OC<sub>1-6</sub> 烷基；

R<sup>4</sup> 为氢、C<sub>1-5</sub> 烷基、C<sub>1-5</sub> 卤代烷基、C<sub>1-5</sub> 烷氧基或 C<sub>1-5</sub> 卤代烷氧基，并且可被独立选自卤素、羟基、氰基、C<sub>1-3</sub> 烷基和 C<sub>1-3</sub> 烷氧基中的一个或多个基团取代；或

R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 一起形成 C<sub>3-7</sub> 杂环烷基，并且所述 C<sub>3-7</sub> 杂环烷基可被独立选自氢、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、COR<sup>11</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、OR<sup>11</sup>、氰基、氧代和 SO<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub> 中的一个或多个基团取代；

R<sup>5</sup> 为氢、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基；或

R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 一起形成 C<sub>3-7</sub> 杂环烷基或 C<sub>3-7</sub> 环烷基，并且所述 C<sub>3-7</sub> 杂环烷基或 C<sub>3-7</sub> 环烷基可被独立选自氢、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、COR<sup>11</sup>、

$\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $\text{OR}^{11}$ 、氰基、氧代和  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$  中的一个或多个基团取代;

$\text{R}^6$  为氢、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基  $\text{C}_{0-6}$  烷基、 $\text{R}^7\text{OC}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  氰基烷基、 $(\text{R}^{10})_2\text{NCOC}_{0-6}$  烷基或  $\text{R}^{11}\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$  烷基;

$\text{R}^7$  为  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{6-10}$  芳基  $\text{C}_{0-6}$  烷基、 $\text{C}_{5-6}$  杂芳基  $\text{C}_{0-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-7}$  环烷基  $\text{C}_{0-6}$  烷基或  $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基;

$\text{R}^8$  为氢、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $\text{C}_{3-7}$  环烷基  $\text{C}_{0-6}$  烷基、 $\text{C}_{6-10}$  芳基  $\text{C}_{0-6}$  烷基或  $\text{C}_{5-6}$  杂芳基  $\text{C}_{0-6}$  烷基; 或

$\text{R}^7$  和  $\text{R}^8$  一起形成  $\text{C}_{5-6}$  杂芳基或  $\text{C}_{3-7}$  杂环烷基;

其中在  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^7$  和  $\text{R}^8$  中的任意芳基和杂芳基可被独立选自氢、卤素、羟基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $\text{CN}$ 、 $\text{OR}^{10}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、氧代、 $\text{SR}^{10}$ 、 $\text{CON}(\text{R}^{10})_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^{10})\text{COR}^{11}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $\text{SOR}^{11}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$  和  $\text{COR}^{11}$  中的一个或多个基团取代;

$\text{R}^9$  为氢、羟基、卤素、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基  $\text{C}_{0-3}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $\text{COR}^{11}$ 、 $\text{CON}(\text{R}^{10})_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^{10})\text{COR}^{11}$ 、 $\text{SR}^{10}$ 、 $\text{SOR}^{11}$ 、 $\text{CN}$  或  $\text{SO}_2\text{R}^{11}$ ;

$\text{R}^{10}$  为氢、 $\text{C}_{1-6}$  烷基或  $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基;

$\text{R}^{11}$  为  $\text{C}_{1-6}$  烷基或  $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基; 或

$\text{R}^{10}$  和  $\text{R}^{11}$  一起形成  $\text{C}_{3-7}$  杂环烷基, 所述  $\text{C}_{3-7}$  杂环烷基可被独立选自氢、卤素、羟基、 $\text{C}_{1-3}$  烷基、 $\text{C}_{1-3}$  烷氧基和氰基中的一个或多个基团取代; 以及  $\text{R}^{12}$  为氢、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $\text{COR}^{11}$  或  $\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 。

本发明的另一个实施方案提供式 I 化合物或其盐、溶剂化物或溶剂化的盐, 其中

Q 为  $\text{C}_{6-10}$  芳基  $\text{C}_{0-6}$  烷基、 $\text{C}_{5-11}$  杂芳基  $\text{C}_{0-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-7}$  环烷基  $\text{C}_{0-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-7}$  杂环烷基  $\text{C}_{0-6}$  烷基或  $\text{C}_{1-10}$  烷基;

$\text{R}^1$  为氢、羟基、卤素、 $\text{C}_{1-10}$  烷基、 $\text{C}_{2-10}$  烯基、 $\text{C}_{2-10}$  炔基、 $\text{C}_{1-10}$  烷氧基、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $\text{C}_{6-10}$  芳基  $\text{C}_{0-6}$  烷基、 $\text{C}_{5-6}$  杂芳基  $\text{C}_{0-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基 O、 $\text{R}^8\text{OC}_{0-6}$  烷基、 $\text{CN}$ 、 $\text{SR}^7$ 、 $\text{R}^7\text{SO}_2\text{C}_{0-6}$  烷基、 $\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{R}^7\text{CON}(\text{R}^8)\text{C}_{0-6}$  烷基、 $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{COR}^7$ 、 $\text{COOR}^8$ 、 $\text{OSO}_2\text{R}^8$ 、 $(\text{R}^8)_2\text{NCOC}_{0-6}$  烷基、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^8)\text{CON}(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、 $\text{C}_{3-6}$  杂环烷基或氧代;

n 为 0、1 或 2;

B 为 O 或  $\text{N}(\text{R}^6)_2$ ;

X 为 O 或  $\text{CH}_2$ ;

$\text{R}^2$  为氢、羟基、卤素、 $\text{C}_{1-10}$  烷基、 $\text{C}_{1-10}$  烷氧基、 $\text{C}_{6-10}$  芳基  $\text{C}_{0-6}$  烷基、

$C_{5-6}$  杂芳基  $C_{0-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基;

$R^3$  为氢、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基  $C_{0-6}$  烷基、 $C_{5-6}$  杂芳基  $C_{0-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基或  $R^7OC_{1-6}$  烷基;

$R^4$  为氢、 $C_{1-5}$  烷基、 $C_{1-5}$  卤代烷基、 $C_{1-5}$  烷氧基或  $C_{1-5}$  卤代烷氧基, 并且可被独立选自卤素、羟基、氰基、 $C_{1-3}$  烷基和  $C_{1-3}$  烷氧基中的一个或多个基团取代; 或

$R^3$  和  $R^4$  一起形成  $C_{3-7}$  杂环烷基, 并且所述  $C_{3-7}$  杂环烷基可被独立选自氢、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $COR^{11}$ 、 $SO_2R^{11}$ 、 $OR^{11}$ 、氰基、氧代和  $SO_2N(R^{10})_2$  中的一个或多个基团取代;

$R^5$  为氢;

$R^6$  为氢、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基  $C_{0-6}$  烷基、 $R^7OC_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基或  $C_{1-6}$  氰基烷基;

$R^7$  为  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基  $C_{0-6}$  烷基、 $C_{5-6}$  杂芳基  $C_{0-6}$  烷基、 $C_{3-7}$  环烷基  $C_{0-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基;

$R^8$  为氢、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{3-7}$  环烷基  $C_{0-6}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基  $C_{0-6}$  烷基或  $C_{5-6}$  杂芳基  $C_{0-6}$  烷基;

其中在  $R^1$  中的任意芳基和杂芳基可被独立选自氢、卤素、羟基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $CN$ 、 $OR^{10}$ 、 $C_{1-6}$  烷基、氧代、 $SR^{10}$ 、 $CON(R^{10})_2$ 、 $N(R^{10})COR^{11}$ 、 $SO_2R^{11}$ 、 $SOR^{11}$ 、 $N(R^{10})_2$  和  $COR^{11}$  中的一个或多个基团取代; 以及

$R^{10}$  为氢、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基。

在本发明的一个实施方案中,  $Q$  为  $C_{6-10}$  芳基  $C_{0-4}$  烷基或  $C_{5-11}$  杂芳基  $C_{0-4}$  烷基。

在本发明的另一个实施方案中,  $R^1$  为氢、卤素、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{6-10}$  芳基  $C_{0-4}$  烷基、 $C_{5-6}$  杂芳基  $C_{0-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $COR^7$ 、 $R^8OC_{0-4}$  烷基、 $SO_2R^7$  或  $R^7CON(R^8)C_{0-4}$  烷基。

在本发明的另一个实施方案中,  $B$  为  $N(R^6)_2$ , 以及  $R^6$  为氢或  $C_{1-3}$  烷基。

在本发明的一个实施方案中,  $R^2$  为氢、卤素或  $C_{1-4}$  卤代烷基。

在本发明的另一个实施方案中,  $R^3$  为氢、 $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-4}$  卤代烷基。

在本发明的另一个实施方案中,  $R^3$  和  $R^4$  一起形成  $C_{3-6}$  杂环烷基。

本发明的另一个实施方案提供式 I 化合物或其盐、溶剂化物或溶剂化的盐, 其中

Q 为 C<sub>6-10</sub> 芳基 C<sub>0-4</sub> 烷基或 C<sub>5-11</sub> 杂芳基 C<sub>0-4</sub> 烷基;

R<sup>1</sup> 为氢、卤素、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>6-10</sub> 芳基 C<sub>0-4</sub> 烷基、C<sub>5-6</sub> 杂芳基 C<sub>0-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 卤代烷基、COR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>OC<sub>0-4</sub> 烷基、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> 或 R<sup>7</sup>CON(R<sup>8</sup>)C<sub>0-4</sub> 烷基;

n 为 0、1 或 2;

B 为 N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>;

X 为 O 或 C<sub>1</sub> 烷基;

R<sup>2</sup> 为氢、卤素或 C<sub>1-4</sub> 卤代烷基;

R<sup>3</sup> 为氢、C<sub>1-4</sub> 烷基或 C<sub>1-4</sub> 卤代烷基;

R<sup>4</sup> 为氢; 或

R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 一起形成 C<sub>3-7</sub> 杂环烷基;

R<sup>5</sup> 为氢;

R<sup>6</sup> 为氢;

R<sup>7</sup> 为 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>6-10</sub> 芳基 C<sub>0-4</sub> 烷基或 C<sub>1-4</sub> 卤代烷基;

R<sup>8</sup> 为 C<sub>3-7</sub> 环烷基 C<sub>0-4</sub> 烷基;

其中在 R<sup>1</sup> 中的任意芳基和杂芳基可被独立选自卤素、C<sub>1-4</sub> 卤代烷基和 OR<sup>10</sup> 中的一个或多个基团取代; 以及

R<sup>10</sup> 为氢或 C<sub>1-4</sub> 卤代烷基。

在另一个实施方案中, Q 为苯基、萘基(naftylyl)、苯并噻吩基、噻唑基、吡咯基、吡啶基、苯并呋喃基、喹啉基、苯甲基、四氢萘基、咪唑并噻唑基(tetralinyl)或噻吩基。

在本发明的一个实施方案中, Q 取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R<sup>1</sup>, 其中 Q 上 R<sup>1</sup> 取代基的数目由术语 n 表示。在本发明的另一个实施方案中, n 为 0、1 或 2。

在另一个实施方案中, Q 为被一个或多个 R<sup>1</sup> 取代的苯基或萘基。

在另一个实施方案中, R<sup>1</sup> 为卤素例如氯、溴、碘或氟。

在另一个实施方案中, R<sup>1</sup> 为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、苯基或萘基

在一个实施方案中, R<sup>1</sup> 为氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、溴甲基或氯甲基。

在另一个实施方案中, R<sup>1</sup> 为甲基、三氟甲基或苯基。

或者,  $R^1$  为  $COR^7$ ,  $R^7$  为  $C_{6-10}$  芳基。在一个实施方案中,  $R^7$  为苯基。

在另一个实施方案中,  $R^1$  为甲氧基、乙氧基、丙氧基或氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氟乙氧基或二氟乙氧基。在另一个实施方案中,  $R^1$  为甲氧基或氟甲氧基。

在另一个实施方案中,  $R^1$  为氢、 $NCOCH_3$ 、吡啶基、苯甲酰基或苯基  $SO_2$ 。

在一个实施方案中, B 为  $N(R^6)_2$ ,  $R^6$  为氢或  $C_{1-3}$  烷基。在另一个实施方案中, B 为氨基。

在另一个实施方案中, X 为 O 或  $CH_2$ 。

在另一个实施方案中,  $R^2$  为氢、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、溴甲基或氯甲基。在一个实施方案中,  $R^2$  为氢或三氟甲基。在另一个实施方案中,  $R^2$  为卤素例如氯、溴、碘和氟。在一个实施方案中,  $R^2$  为氯。

在另一个实施方案中,  $R^3$  为氢、甲基、乙基、丙基、丁基或戊基。在另一个实施方案中,  $R^3$  为氢、甲基或异丙基。

在另一个实施方案中,  $R^3$  为氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、溴甲基或氯甲基。在一个实施方案中,  $R^3$  为氟乙基。

在另一个实施方案中,  $R^4$  为氢。

在另一个实施方案中,  $R^3$  和  $R^4$  一起形成  $C_{3-6}$  杂环烷基。在另一个实施方案中,  $R^3$  和  $R^4$  一起形成吡咯烷基。

在一个实施方案中,  $R^5$  和  $R^6$  为氢。

在另一个实施方案中,  $R^7$  为甲基或苯基。

在另一个实施方案中,  $R^8$  为氢或三氟甲基。

本发明的另一个实施方案涉及选自以下的化合物或其盐、溶剂化物或溶剂化的盐:

3-溴-*N*-(4-甲基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萘-7-基)苯磺酰胺;

*N*-(4-甲基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萘-7-基)苯磺酰胺;

2-氯-*N*-(4-甲基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萘-7-基)苯磺酰胺;

3,5-二氯-*N*-(4-甲基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萘-7-基)苯磺酰胺;

4-氯-*N*-(4-甲基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萘-7-基)苯磺酰胺;

2,3-二氯-*N*-(4-甲基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萘-7-基)苯磺酰胺;

3-甲氧基-*N*-(4-甲基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)苯磺酰胺;  
 3-溴-*N*-(9-氯-4-异丙基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)苯磺酰胺;  
 2,3-二氯-*N*-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)苯磺酰胺;  
 4-氯-*N*-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)萘-1-磺酰胺;  
 4-氟-*N*-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)萘-1-磺酰胺;  
 3-氯-2-氟-*N*-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)苯磺酰胺;  
 5-氯-*N*-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)萘-2-磺酰胺;  
 5-氯-*N*-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)萘-1-磺酰胺;  
*N*-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)联苯基-2-磺酰胺;  
*N*-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)联苯基-3-磺酰胺;  
*N*-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)-2,3-二氢-1-苯并咪唑-5-磺酰胺;  
*N*-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)喹啉-8-磺酰胺;  
 1-(3-氯苯基)-*N*-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)甲磺酰胺;  
*N*-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-磺酰胺;  
*N*-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)-5,6,7,8-四氢萘-1-磺酰胺;  
 2,3-二氯-*N*-[4-(2-氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基]苯磺酰胺;  
 4-氯-*N*-[4-(2-氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基]萘-1-磺酰胺;  
 2,3-二氯-*N*-[(11a*S*)-2,3,11,11a-四氢-1*H*,5*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]苯并氧氮杂草-7-基]苯磺酰胺;  
*N*-[(11a*S*)-2,3,11,11a-四氢-1*H*,5*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]苯并氧氮杂草-7-基]萘-1-磺酰胺;  
*N*-[(11a*S*)-2,3,11,11a-四氢-1*H*,5*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]苯并氧氮杂草-7-基]联苯基-4-磺酰胺;  
*N*-[(11a*S*)-2,3,11,11a-四氢-1*H*,5*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]苯并氧氮杂草-7-基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺;  
 3-溴-*N*-[9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基]苯磺酰胺;  
 5-氯-3-甲基-*N*-[9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基]-1-苯并噻吩-2-磺酰胺;  
*N*-[4-甲基-5-({[9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基]氨基}磺酰基)-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺;

2,3-二氯-N-[9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基]苯磺酰胺;

3-(三氟甲基)-N-[9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基]苯磺酰胺;

N-[9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基]萘-1-磺酰胺;

2,3-二氯-N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂草-8-基)苯磺酰胺;

4-氯-N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂草-8-基)萘-1-磺酰胺;

N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂草-8-基)联苯基-2-磺酰胺;

N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂草-8-基)喹啉-8-磺酰胺;

1-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂草-8-基)-1H-吡咯-2-磺酰胺;

4-苯基-N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂草-8-基)-5-(三氟甲基)噻吩-3-磺酰胺;

4'-氯-N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂草-8-基)联苯基-2-磺酰胺;

4-(苯磺酰基)-N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂草-8-基)噻吩-2-磺酰胺;

5-氯-3-甲基-N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂草-8-基)-1-苯并噻吩-2-磺酰胺;

2-溴-N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂草-8-基)苯磺酰胺;

N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂草-8-基)-2-(三氟甲基)苯磺酰胺;

2-碘-N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂草-8-基)苯磺酰胺;

2,6-二氯-N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂草-8-基)苯磺酰胺;

N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂草-8-基)-2-(三氟甲氧基)苯磺酰胺;

3,4-二氯-N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂草-8-基)苯磺酰胺;

N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂草-8-基)联苯基-4-磺酰胺;

2,3-二氯-N-(2-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂草-8-基)苯磺酰胺;

4-氯-N-(2-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂草-8-基)萘-1-磺酰胺;

2-苯甲酰基-4-氯-N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂草-8-基)苯磺酰胺; 以及

6-氯-N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂草-8-基)咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰胺。

下面列出说明书和权利要求书中使用的不同术语的定义, 以用于描述本发明。

为了避免疑问,应当理解,如果本说明书中的基团被限定为‘上述文中所定义的’、‘前文中所定义的’或者‘上面所定义的’,则所述的基团包括第一次出现和最宽泛的定义,以及有关该基团的所有其它定义。

为了避免疑问,应当理解,本说明书中的‘C<sub>1-6</sub>’是指具有1、2、3、4、5或6个碳原子的碳基团。

在本说明书中,除非另外说明,术语“烷基”包括直链和支链烷基,其可以为但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、异己基等。术语 C<sub>1-10</sub> 烷基具有1~10个碳原子,并且可以为但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基等。

术语‘C<sub>0</sub>’是指化学键(bond)或者不存在。例如,“芳基 C<sub>0</sub> 烷基”等同于“芳基”,“C<sub>2</sub> 烷基 OC<sub>0</sub> 烷基”等同于“C<sub>2</sub> 烷基 O”。

在本说明书中,除非另外说明,术语“烯基”包括直链和支链烯基。术语“C<sub>2-10</sub> 烯基”具有2~10个碳原子以及一或两个双键,其可以为但不限于乙烯基、烯丙基、丙烯基、丁烯基、巴豆基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基(nanenyl)、癸烯基,且丁烯基可以为例如丁烯-2-基,丁烯-3-基或丁烯-4-基。

在本说明书中,除非另外说明,术语“炔基”包括直链和支链炔基。术语“C<sub>2-10</sub> 炔基”具有2~10个碳原子以及一或两个叁键,其可以为但不限于乙炔基,炔丙基,戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基(nanynyl)、癸炔基,且丁炔基可以为例如丁炔-3-基或丁炔-4-基。

术语“烷氧基”,除非另外说明,是指通式-O-R所示的基团,其中R选自烷基。术语“C<sub>1-10</sub> 烷氧基”可包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、异丁氧基、环丙基甲氧基、烯丙氧基、炔丙氧基、戊氧基、异戊氧基等。

在本说明书中,除非另外说明,术语“胺”或“氨基”是指通式-NRR’所示的基团,其中R和R’独立地选自氢或烷基。术语“N(R<sub>6</sub>)”指其中R<sub>6</sub>可以是相同或不同的基团。

在本说明书中,除非另外说明,术语“环烷基”是指任选取代的、部分饱和或完全饱和的环状烃环系。术语“C<sub>3-7</sub> 环烷基”可以为但不限于环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环庚基或环戊烯基。

术语“杂环烷基”代表非芳族的、部分饱和或完全饱和的烃基，其包含一个环和至少一个杂原子。所述杂环的实例包括但不限于吡咯烷基、吡咯烷酮基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、噁唑基、2-噁唑烷酮基或四氢呋喃基。

在本说明书中，除非另有说明，术语“芳基”是指任选取代的单环或二环烃环系，其具有至少一个不饱和芳族环。“芳基”的实例可以为但不限于苯基，萘基或四氢萘基。

在本说明书中，除非另有说明，术语“杂芳基”是指任选取代的单环或二环烃环系，其具有至少一个不饱和环并包含至少一个选自 N、O 或 S 的杂原子。“杂芳基”的实例可以为但不限于吡啶基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡唑基、苯并呋喃基、吲哚基、二氢吲哚基、异吲哚基(isoindolyl)、苯并咪唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、四唑基、三唑基、喹唑啉基或异三唑基(isotiazolyl)。为了避免疑问，C<sub>5</sub> 杂芳基是指包含至少一个杂原子的 5-元芳族环系。

在本说明书中，除非另外说明，术语“芳基烷基”和“杂芳基烷基”是指通过烷基连接在芳基或杂芳基上的取代基。

在本说明书中，除非另外说明，术语“卤代”和“卤素”可以为氟、碘、氯或溴。

在本说明书中，除非另外说明，术语“卤代烷基”是指被如上定义的卤代基团取代的如上定义的烷基。术语“C<sub>1-6</sub> 卤代烷基”可包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、溴丙基或氯甲基。术语“C<sub>1-6</sub> 卤代烷基 O”可包括但不限于氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氟乙氧基或二氟乙氧基。

本发明涉及如前文中所定义的式 I 化合物，及其盐、溶剂化物或溶剂化的盐。用于药物组合物的盐可以是可药用盐，但是其它盐也可用于制备式 I 化合物。

本发明化合物的适宜可药用盐为例如酸加成盐，如与无机酸或有机酸的盐。另外，本发明化合物的适宜可药用盐为碱金属盐、碱土金属盐或与有机碱的盐。

其它可药用盐以及这些盐的制备方法可见，例如，Remington's Pharmaceutical Sciences(18<sup>th</sup> Edition, Mack Publishing Co.)。

一些式 I 化合物可具有手性中心和/或几何异构中心(E-和 Z-异构体)，

而且应当理解，本发明包括所有这些光学异构体、非对映异构体和几何异构体。

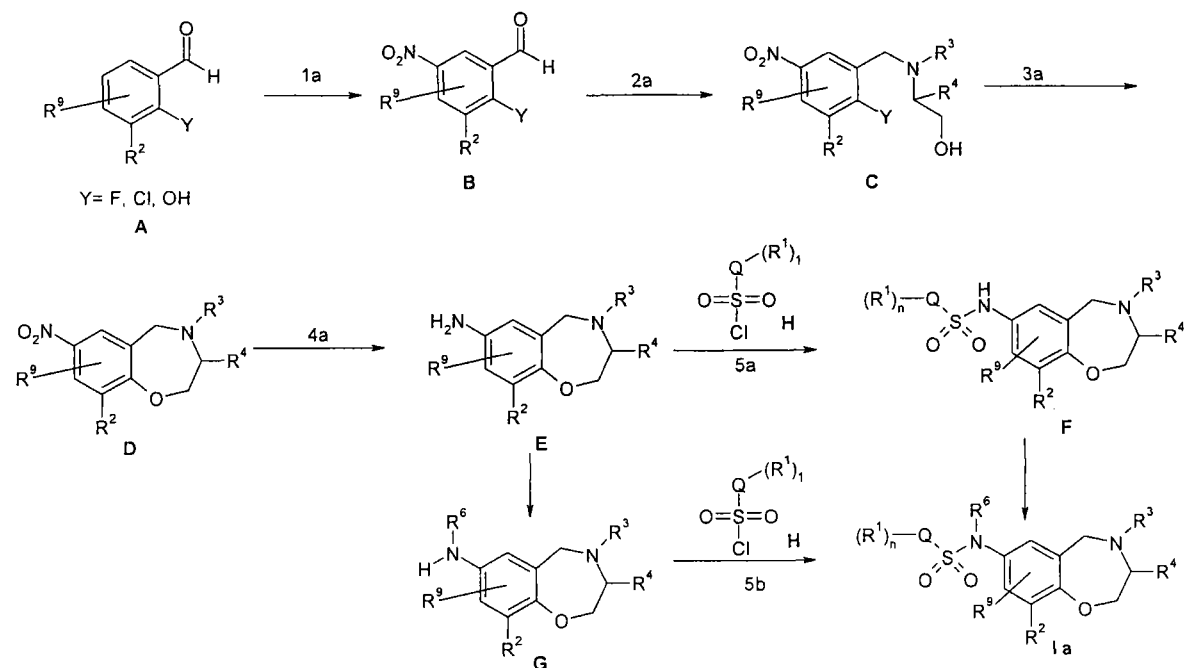
本发明还涉及式 I 化合物的任意和所有互变异构体形式。

## 制备方法

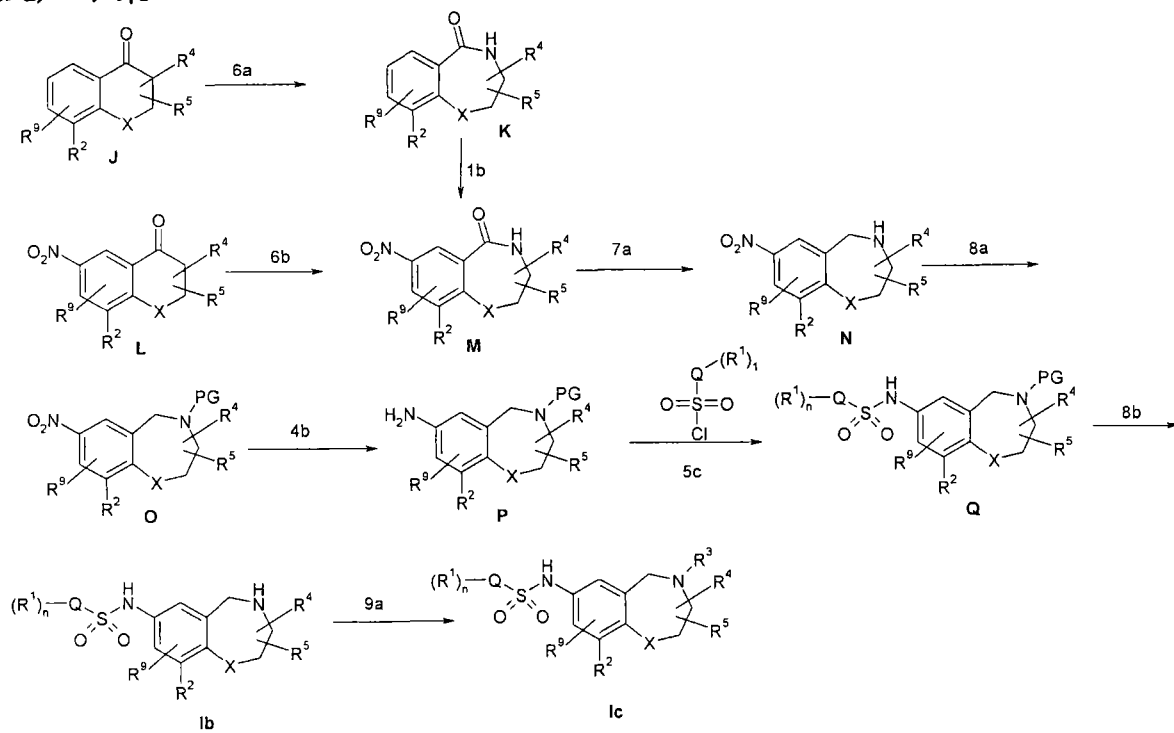
### 制备方法的详述

应该理解的是，在贯穿以下对这些方法的描述中，合适的时候，以有机合成领域的技术人员容易理解的方式，将合适的保护基团加至各种反应物和中间体，随后从反应物和中间体除去这些保护基团。例如，使用这些保护基团的常规方法及合适保护基团的实例描述于“Protective Groups in Organic Synthesis”, T. W. Green, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, New York,(1999)中。也应该理解的是，通过化学手段将基团或取代基转化成另一种基团或取代基，可在获得最终产物的合成路径上，对任意中间体或最终产物进行这种转化，在合成路径中，分子中其它官能团与转化所用条件或试剂的内在不相容性在转化阶段限制了可能的转化类型。对于有机合成领域的技术人员而言，容易地理解这些内在的不相容性以及采取合适的转化和顺序合适的合成步骤而规避这些内在不相容性的方法。以下给出转化的实例，应该理解的是，所述转化不只局限于通式基团(generic group)或取代基，并且示例了这些基团或取代基的转化。有关其它合适转化的参考文献和描述，参见“Comprehensive Organic Transformations-A Guide to Functional Group Preparations” R. C. Larock, VHC Publishers, Inc.(1989)。有关其它合适反应的参考文献和描述，参见有机化学教科书例如“Advanced Organic Chemistry”, March, 4th ed. McGraw Hill(1992)或“Organic Synthesis”, Smith, McGraw Hill,(1994)。例如，中间体和最终产物的纯化技术包括在柱或转盘上进行的正相和反相色谱、重结晶、蒸馏和液-液萃取或固-液萃取，这些技术对本领域技术人员而言是容易理解地。取代基和基团的定义如式 I 中所定义，不同的是定义的位置不同。“一般方法”中描绘的特定反应次序不是至关重要的。对于多种所述化合物而言，可改变反应步骤的顺序。反应进行，直至通过 LC-UV、LC-MS、TLC 或 NMR 确定完全。

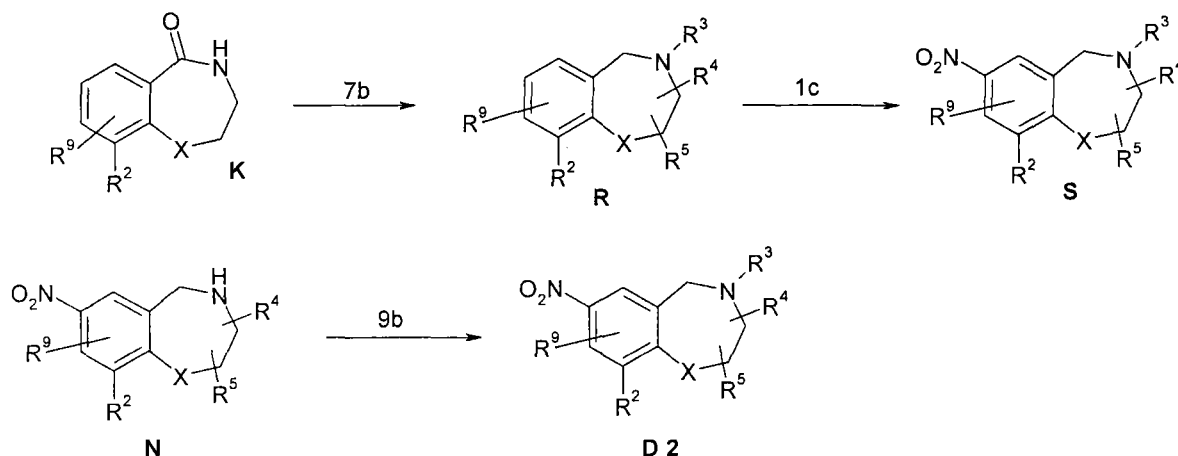
### 反应方案 I



### 反应方案 II



### 反应方案 III



### 步骤 1

可通过硝化反应(1a),从化合物 A 制备化合物 B。硝化反应可如下进行:在 0 至 60 °C, 优选在 0 °C 至室温的温度, 在溶剂例如三氟乙酸或硫酸中使用例如亚硝酸钠或亚硝酸钾, 反应时间为 1 至 10 小时。硝化反应也可使用硝酸, 在溶剂例如 TFA 或硫酸中, 在 -10 °C 至 RT 的温度进行, 反应时间为 1 至 10 小时。可通过萃取、沉淀或柱色谱分离产物。

可使用相同的方法, 将化合物 R 转化成化合物 S(1c), 或将化合物 K 转化成化合物 M(1b)。

### 步骤 2

可利用还原性胺化, 从化合物 B 制备化合物 C(2a)。通常, 可在存在合适催化剂(例如在“Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure”, J. March, John Wiley & Sons, New York, 1992 中描述)的情况下, 在存在还原剂例如硼氢化钠、氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠或氢气的情况下, 将 B 与羰基化合物例如醛或酮混合。可添加酸例如甲酸或乙酸, 控制反应的 pH。可在溶剂例如水、甲醇、乙醇、二氯甲烷、THF、甲酸、乙酸或其混合物中, 在 0 °C 至溶剂回流温度优选在室温进行反应。可通过萃取处理反应混合物, 然后通过柱色谱纯化, 或可将反应混合物浓缩, 然后通过柱色谱纯化。

### 步骤 3

可通过分子内芳族亲核取代, 将化合物 C 转化成化合物 D(3c), 其中 Y = F 或 Cl。通常, 将化合物 C 溶于溶剂例如 THF、二噁烷或 DMF 中, 然后添加碱例如氢氧化钠或甲醇钠。可在 RT 至溶剂回流温度进行反应, 反应时间为 1 至 24 h。可通过萃取、沉淀或柱色谱分离产物。

或者, 当  $Y = OH$  时, 可利用 Mitsunobo 型的分子内环合作用。通常, 可将化合物 C 溶于溶剂例如 DMF、THF 或二氯甲烷或其混合物中。优选在  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  至环境温度添加磷化合物例如三苯基磷或三丁基磷和活化剂例如偶氮二羧酸二乙酯或偶氮二羧酸二异丙酯。可在  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  至溶剂回流温度优选在环境温度进行反应, 反应时间为 1 至 24 h。可通过萃取、沉淀或柱色谱分离产物。

#### 步骤 4

可通过以下方法将化合物 D 还原成化合物 E(4a): 任选在存在例如盐酸或氨的情况下, 在溶剂例如甲醇、乙醇、EtOAc、乙酸或其混合物中, 用合适的催化剂例如钨/碳进行氢化。对于其它合适的催化剂, 参见例如“Comprehensive Organic Transformations, a Guide to Functional Group Preparation”, R C. Larock, John Wiley & sons, New York, 1999。氢源可以是处于大气压或加压的氢气, 或可以是例如甲酸铵。可使用的其它还原剂有例如在溶剂例如乙醇或 EtOAc 中的二氯化锡水合物。可在 RT 至溶剂回流温度进行反应。可通过溶剂除去、萃取、沉淀或柱色谱分离产物。

可使用相同的方法, 将化合物 O 转化成化合物 P(4b)。

#### 步骤 5

可通过以下方法将化合物 E 转化成化合物 F(5a): 在  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  至溶剂回流温度, 在存在碱例如吡啶、三乙胺、PS-DIEA 或 DIPEA 的情况下, 在溶剂例如 DMF、*N*-甲基吡咯烷、乙腈、二噁烷、氯仿或二氯甲烷或其混合物中使化合物 E 与化合物 H 反应。可通过萃取、沉淀或柱色谱分离产物。

可使用相同的方法, 将化合物 G 转化成化合物 Ia(5b), 或将化合物 P 转化成化合物 Q(5c)。

#### 步骤 6

可通过 Schmidt 重排, 将化合物 J 转化成化合物 K(6a)。可将化合物 J 和叠氮化钠溶于溶剂例如苯、TFA 或乙酸中。可在  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$  以下典型为  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  至  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$  添加硫酸。可在 RT 至溶剂回流温度进行反应。然后, 可将混合物倾到冰或水上, 可用碱例如氨、碳酸钾或氢氧化钠使混合物呈碱性。可将混合物在室温搅拌 1 至 20 h, 然后可通过萃取、沉淀或柱色谱分离产物。

可使用相同的方法, 将化合物 L 转化成化合物 M(6b)。

#### 步骤 7

可用还原剂例如硼烷或氢化锂铝，在溶剂例如四氢呋喃或乙醚中，在 0 °C 至溶剂回流温度优选在 25 °C 至回流温度，将化合物 M 还原成化合物 N(7c)。可通过柱色谱或通过萃取分离产物。

可使用相同的方法，将化合物 K 转化成化合物 R(7b)。

### 步骤 8

可使用标准的保护基团化学方法，将化合物 N 转化成化合物 O(8a)。可使用相同的方法，将化合物 Q 转化成化合物 Ib(8b)。

使用这些保护基团的常规方法及合适保护基团的实例例如描述于“Protective Groups in Organic Synthesis” T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, 1999 中。

### 步骤 9

可通过用化合物 R<sup>3</sup>Y<sup>2</sup> 进行烷基化，从化合物 Ib 制备化合物 Ic(9a)，在化合物 R<sup>3</sup>Y<sup>2</sup> 中，Y<sup>2</sup> 可以是合适的离去基团例如卤素、甲磺酸酯基(mesylate)或三氟甲酸酯基(triflate)，例如在“Comprehensive Organic Transformations, a Guide to Functional Group Preparation”, R. C. Larock, John Wiley & sons, New York, 1999 中对此进行描述。通常，在存在碱例如碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺或二异丙基乙胺的情况下，并且任选在存在催化量碘化钾的情况下(如果 Y = Cl、Br)，在溶剂例如 DMF、乙醇、二氯甲烷或甲苯中将 Ib 和 R<sup>3</sup>Y<sup>2</sup> 混合。可在 25 °C 至溶剂回流温度进行反应，反应时间可以是 1 至 100 小时。可通过萃取处理反应混合物，然后通过柱色谱纯化，或可将反应混合物浓缩，然后通过柱色谱纯化。可通过使用微波加热，将反应温度升高到溶剂回流温度之上，从而缩短反应时间。

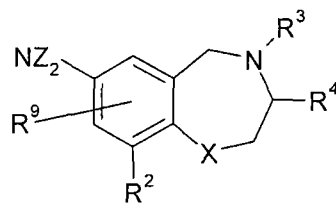
也可通过先制备酰胺或氨基甲酸酯，再使用合适的还原剂进行还原，从化合物 Ib 制备化合物 Ic。例如，可通过以下方法制备酰胺：在存在偶联剂(例如在“Comprehensive Organic Transformations, a Guide to Functional Group Preparation”, R. C. Larock, John Wiley & sons, New York, 1999 中描述)的情况下，使 Ib 与酰氯反应或与羧酸反应。可通过以下方法制备氨基甲酸酯：在存在碱例如三乙胺或吡啶的情况下，在溶剂例如二氯甲烷中，在 0 °C 至溶剂回流温度使烷基氯甲酸酯与化合物 Ib 反应。可在溶剂例如四氢呋喃或乙醚中，在 0 °C 至溶剂回流温度优选在 25 °C 至回流温度，使用还原剂例如氢化锂铝对氨基甲酸酯或酰胺进行还原。也可使用硼烷作为还原剂，对

酰胺进行还原。也可使用在“步骤 2”中描述的方法，将化合物 Ib 转化成化合物 Ic。

可使用相同的方法，将化合物 N 转化成化合物 D2。

### 中间体

本发明的一个实施方案涉及式 II 中间体，



其中 Z 为 N 或 O，并且其中 X、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 和 R<sup>9</sup> 如以上定义，其可用于制备式 I 化合物。

### 药物组合物

根据本发明的实施方案之一，提供一种药物组合物，其包含治疗有效量的式 I 化合物或其盐、溶剂化物或溶剂化的盐作为活性成分，以及结合有一种或多种可药用稀释剂、赋形剂和/或惰性载体。

该组合物可以是适于口服给药的形式如片剂、丸剂、糖浆剂、粉剂、颗粒剂或胶囊剂，适于非经肠注射给药的形式(包括静脉内、皮下、肌肉、血管内或输注)如无菌溶液、混悬液或乳液，适于局部给药的形式如软膏、贴剂或乳膏，适于直肠给药的形式如栓剂，或者适于吸入给药的形式。

一般地，上述组合物可利用一种或多种常规赋形剂、可药用稀释剂和/或载体，通过常规方法制备。

式 I 化合物用于治疗包括人的哺乳动物的适宜日剂量，经口给药时大约 0.01~250 mg/kg 体重，及非经肠给药时约 0.001~250 mg/kg 体重。

活性成分的典型日剂量可以在较宽的范围内变化，并且取决于多种因素如相关症候、要治疗的疾病的严重程度、给药途径、患者的年龄、体重和性别，特别是要使用的化合物，而且可以由医师确定。

### 医药用途

令人感兴趣的是，已经发现本发明的化合物可用于治疗。式 I 化合物或其盐、溶剂化物或溶剂化的盐，以及它们的相应的活性代谢物或前药，

对 5-羟色胺 6(5HT6)受体呈现出高度的功效和选择性。因此,本发明的化合物被期待可用于治疗与 5HT6 受体过度活化有关的症状。

式 I 化合物被期待适于治疗与 5HT6 受体有关或受其影响的病症,包括认知障碍、人格障碍、行为障碍、精神病和神经变性病症。

这种病症的实例可选自:阿尔茨海默病、焦虑、抑郁、惊厥性疾患(convulsive disorders)如癫痫、人格障碍(personality disorders)、强迫症(obsessive compulsive disorders)、偏头痛、认知障碍(cognitive disorders)如记忆功能障碍(memory dysfunction)、睡眠障碍(sleep disorders)、进食病症(feeding disorders)如厌食症、肥胖症、食欲过盛(bulimia)、恐慌发作(panic attacks)、药物滥用的脱瘾性脑综合征(withdrawal from drug abuse)、精神分裂症、精神分裂症相关的认知缺损(cognitive impairment associated with schizophrenia)、注意力缺陷活动亢进病症(attention deficit hyperactive disorder, ADHD)、注意力缺陷障碍(attention deficit disorder, ADD)、痴呆、记忆丧失、与脊柱损伤和/或头损伤有关的病症、中风、II 型糖尿病、狂闹病症(binge disorders)、双相性精神障碍、精神病、帕金森病、亨廷顿氏疾病、以神经元生长受损为特征的神经变性病症、及疼痛。

其它相关的病症可选自:胃肠道病症如胃食管返流疾病(GERD)和过敏性肠综合征(IBS)。

该化合物还可用于治疗对 5HT6 活化剂的耐受性。

本发明的一个实施方案涉及前文所定义的式 I 化合物在治疗中的用途。

本发明的另一实施方案涉及前文所定义的式 I 化合物在治疗 5HT6 介导的病症中的用途。

本发明的再一实施方案涉及前文所定义的式 I 化合物在治疗阿尔茨海默病中的用途。

本发明的另一实施方案涉及前文所定义的式 I 化合物在治疗认知障碍,例如精神分裂症相关的认知缺损中的用途。

本发明的又一实施方案涉及前文所定义的式 I 化合物在治疗肥胖症中的用途。

本发明的一个实施方案前文所定义的式 I 化合物在治疗帕金森病中的用途。

本发明的另一实施方案涉及前文所定义的式 I 化合物在制备用于治疗

5HT6 介导的病症、阿尔茨海默病、认知障碍、精神分裂症相关的认知缺损、肥胖症和/或帕金森病，以及上述任何其它病症的药物中的用途。

本发明的进一步实施方案涉及治疗 5HT6 介导的病症、阿尔茨海默病、认知障碍、精神分裂症相关的认知缺损、肥胖症和/或帕金森病，以及上述任何其它病症的方法，该方法包括将治疗有效量的前文所定义的式 I 化合物给药于需要这种治疗的哺乳动物，包括人。

本发明的再一实施方案涉及包含前文所定义的式 I 化合物的药物组合物，用于治疗 5HT6 介导的病症、阿尔茨海默病、认知障碍、精神分裂症相关的认知缺损、肥胖症和/或帕金森病，以及上述任何其它病症。

本发明的一个实施方案涉及用于预防或治疗 5HT6 介导的病症、阿尔茨海默病、认知障碍、精神分裂症相关的认知缺损、肥胖症和/或帕金森病，以及上述任何其它病症的药剂，该药剂的活性成分包括前文所定义的式 I 化合物。

在本说明书的上下文中，术语“治疗(therapy)”和“处置(treatment)”包括阻止和预防，除非有相反的具体指示。术语“治疗(treat)”、“治疗的(therapeutic)”和“治疗地(therapeutically)”也应相应地解释。

在本说明书中，除非另外说明，术语“抑制剂”和“拮抗剂”是指以任何方式部分或完全阻断激动剂产生应答的转导途径的化合物。

本发明的化合物是 5HT6 受体的调节剂，并且可以作为抑制剂以及激动剂、反激动剂或部分激动剂。

术语“病症(disorder)”，除非另外说明，是指与 5HT6 受体活性有关的任何症状和疾病。

## 非医药用途

除用于治疗药物外，式 I 化合物或其盐、溶剂化物或溶剂化的盐也用作药理学工具，用于在实验动物，如猫、狗、家兔、猴、大鼠和小鼠中评价 5HT6 相关活性的调节剂作用的体外和体内测试系统的开发和标准化，作为寻找新治疗剂的组成部分。

## 实施例

### 一般方法

由下述的实施例阐述本发明，其中通常的情况是：

操作在环境温度或室温，即 17~25°C 和惰性气体如氩气气氛下进行，另有说明除外；使用的所有试剂都为分析级，并且将商购无水试剂用于反应；

蒸发通过旋转蒸发真空进行，处理操作(work-up procedure)在过滤除去残余固体之后进行；

HPLC 分析在 Agilent HP1000 系统上进行，该系统包括 G1379A 微真空脱气器，G1312A 二元泵，G1367A 孔板自动进样器，G1316A 柱温箱和 G1315B 二极管阵列检测器。色谱柱：X-Terra MS, Waters, 4.6 x 50 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ 。柱温设定为 40°C，流速设定为 1.5 ml/分钟。二极管阵列检测器在 210-300nm 之间扫描，步长和峰宽分别设定为 2 nm 和 0.05 分钟。采用线性梯度，由 0%乙腈运行至 100%乙腈，4 min。流动相：乙腈/10 mM 醋酸铵的 5%乙腈+MilliQ Water 溶液；

薄层色谱(TLC)在 Merck TLC-板(Silica gel 60 F<sub>254</sub>)上进行并 UV 显影斑点。快速色谱在采用 RediSep™ 正相快速色谱柱的 Combi Flash® Companion™ 上进行，或者采 Merck Silica gel 60 (0.040-0.063 mm) 上进行。快速色谱的常用溶剂为氯仿/甲醇、甲苯/乙酸乙酯，以及乙酸乙酯/己烷的混合物；

在装备有 Z-梯度的 5mm BBO 探针的 Varian Unity+ 400 NMR 光谱仪，或者装备有 Z-梯度的 60  $\mu\text{l}$  二元反流探针(dual inverse flow probe)的 Bruker Avance 400 NMR 光谱仪，或者装备有 Z-梯度的 4-核探针的 Bruker DPX400 NMR 光谱仪记录 400 MHz (质子的)  $^1\text{H}$  和 100 MHz (碳-13)的  $^{13}\text{C}$  NMR 光谱。使用下面的参比信号：DMSO-d<sub>6</sub>  $\delta$  2.50 ( $^1\text{H}$ )的中线；CD<sub>3</sub>OD  $\delta$  3.31 ( $^1\text{H}$ )的中线；丙酮-d<sub>6</sub> 2.04 ( $^1\text{H}$ )；及 CDCl<sub>3</sub>  $\delta$  7.26 ( $^1\text{H}$ ) (除非另外指明)；

质谱在由 Alliance 2795 (LC)、Waters PDA 2996 和 ZQ 单四极质谱仪组成的 Waters LCMS 上记录。质谱仪装备有电喷射离子源(ESI)，以正或负离子模式操作。毛细管电压为 3 kV，锥电压(cone voltage)为 30V。质谱仪在  $m/z$  100-700 之间扫描，扫描时间为 0.3 s。分离在 Waters X-Terra MS C8 (3.5  $\mu\text{m}$ , 50 或 100 mm x 2.1 mm i.d.) 或者在获自 ScantecLab 的 ACE 3 AQ (100 mm x 2.1 mm i.d.) 上进行。分别将流速调节为 1.0 或 0.3 mL/min。柱温设定为 40°C。使用中性或酸性流动相体系施加线性梯度，开始 100% A (A: 95:5

10 mM NH<sub>4</sub>OAc:MeCN 或 95:5 8 mM HCOOH:MeCN), 结束 100% B(MeCN)。

或者, 可以使用 Waters 的 LC-MS 系统(样品管理器 2777C, 1525 $\mu$ 二元泵, 1500 柱加热炉, ZQ, PDA2996 和 ELS 检测器, Sedex 85)。采用 Agilent Technologies 提供的 Zorbax 色谱柱(C8, 3.0 x 50 mm, 3  $\mu$ m)进行分离。采用 4 分钟的线性梯度, 从 100%A (A: 95:5 10 mM NH<sub>4</sub>OAc:MeOH)开始, 结束 100%B (MeOH)。ZQ 装备有组合的 APPI/APCI 离子源并以正模式在  $m/z$  120~800 之间扫描, 扫描时间为 0.3 秒。APPI 反射极和 APCI 电晕分别设定为 0.86 kV 和 0.80  $\mu$ A。另外, 去溶剂化温度(300 $^{\circ}$ C)、去溶剂化气体(400 L/Hr)和锥管气体(5 L/Hr)对于 APCI 和 APPI 模式均恒定;

制备型色谱法在具有二极管阵列检测器的 Gilson 自动制备型 HPLC 上进行。柱: XTerra MS C8, 19 x 300mm, 7  $\mu$ m。梯度使用 MeCN 和(95:5 0.1M NH<sub>4</sub>OAc:MeCN)。流速: 20 ml/min。或者, 在半制备型 Shimadzu LC-8A HPLC 上进行纯化, 所述半制备型 Shimadzu LC-8A HPLC 装备有 Waters Symmetry<sup>®</sup> 柱(C18, 5  $\mu$ m, 100 mm x 19 mm)和 Shimadzu SPD-10A 紫外-可见光检测器。梯度使用 MeCN 和(95:5 0.1M NH<sub>4</sub>OAc:MeCN)。流速: 10 ml/min;

GC-MS 分析在 Agilent Technologies 提供的 GC-MS(GC 6890, 5973N MSD)上进行。所使用的柱为 DB-5 MS, ID 0.25 mm x 30 m, 0.25  $\mu$ m。施加线性温度梯度, 开始 40 $^{\circ}$ C(保持 1 min), 结束 300 $^{\circ}$ C(保持 1 min), 25 $^{\circ}$ C/分钟。MS 配备有 CI 离子源, 反应物气体为甲醇。MS 在  $m/z$  50-500 之间扫描, 扫描速度设置为 3.25 扫描/s。或者, 质谱(EI-DI)在 Finigan MAT SSQ 710 光谱仪上记录;

微波加热在以 2450 MHz 产生连续辐射的 Creator、Initiator 或 Smith Synthesizer 单模式微波腔中进行;

收率出现时不必是可实现的最高收率;

中间体不必充分地纯化, 但是其结构和纯度通过薄层色谱、HPLC、红外(IR)、MS 和/或 NMR 分析进行评估;

使用下列缩写:

HPLC	高效液相色谱法
LC	液相色谱
MS	质谱
TFA	三氟乙酸

THF	四氢呋喃
DMF	二甲基甲酰胺
DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
DMSO	二甲亚砜
NMP	1-甲基-2-吡咯烷酮
MeOH	甲醇
RT	室温
PS-DIEA	聚苯乙烯结合的二乙胺
PG	保护基团
PS-三胺(trisamine)	三-(2-氨基乙基)-胺聚苯乙烯
EtOAc	乙酸乙酯

现通过以下非限制性的实施例，说明本发明。

根据 Bioorg. Med. Chem. Lett.(1998) 6, 869-876, 制备起始原料 5,6,7,8-四氢萘-1-磺酰氯和 5,6,7,8-四氢萘-2-磺酰氯。

### 实施例 1

#### (i): 3-溴-N-(4-甲基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萘-7-基)苯磺酰胺

将 4-甲基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萘-7-胺(26 mg, 0.145 mmol)溶于氯仿:乙腈(1:1, 1.5 ml)中, 然后添加到 3-溴苯磺酰氯(44 mg, 0.174 mmol)和吡啶(23  $\mu$ l, 0.29 mmol)的氯仿:乙腈(1:1, 1 ml)溶液。将混合物在环境温度搅拌 30 min, 然后添加甲醇(1 ml)。使溶剂蒸发, 然后通过制备型 HPLC 分离产物, 得到干燥薄膜(43 mg, 76%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.68-7.79(2 H, m) 7.44(2 H, t) 6.72-6.85(3 H, m) 3.83-3.89(2 H, m) 3.48-3.54(2 H, m) 2.78-2.84(2 H, m) 2.19(3 H, s); MS ESI m/z M+H<sup>+</sup> 397, 399; M-H<sup>+</sup> 395, 397。

#### (ii): 2-[(2-羟基乙基)(甲基)氨基]甲基-4-硝基苯酚

将 2-(甲基氨基)乙醇(3.9 ml, 48 mmol)和乙酸(2.6 ml, 48 mmol)溶于 THF(85 ml)中。添加 2-羟基-5-硝基苯甲醛(8.1 g, 48 mmol), 然后将混合物冷却至 0°C。添加三乙酰氧基硼氢化钠(15.4 g, 73 mmol), 然后移去冷却浴。将混合物在环境温度搅拌 5 h。通过添加盐酸(10%), 将 pH 调节为 1。过滤除去所形成的沉淀。滤液用二氯甲烷洗涤, 用氢氧化钠(水溶液, 1M)中和, 然后用二氯甲烷萃取( $\times$  5)。干燥合并的有机相(MgSO<sub>4</sub>), 然后使溶剂蒸发。

通过用氯仿:甲醇(梯度为 18:1 至 12:1)洗脱的硅胶柱色谱分离产物, 得到标题化合物(1.8 g, 17%)。MS ESI  $m/z$   $M+H^+$  227;  $M-H^+$  225。

**(iii): 4-甲基-7-硝基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草**

将 2-[(2-羟基乙基)(甲基)氨基]甲基-4-硝基苯酚(1.84 g, 8.14 mmol)和三苯基膦(3.20 g, 12.2 mmol)溶于 THF(50 ml)和二氯甲烷(20 ml)中。将混合物冷却至 0°C, 然后添加偶氮二羧酸二乙酯(2.15 ml, 12.2 mmol)。在氩气气氛下, 将混合物在环境温度搅拌 4 h。添加水, 然后用 EtOAc 萃取混合物。干燥有机相( $MgSO_4$ ), 然后使溶剂蒸发。通过用己烷:EtOAc(梯度为 50-100% EtOAc)洗脱的快速硅胶柱色谱纯化残余物, 得到标题化合物(1.02 g, 60%)。MS ESI  $m/z$   $M+H^+$  209。

**(iv): 4-甲基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-胺**

将 4-甲基-7-硝基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草(1.02 g, 4.81 mmol)溶于乙醇(35 ml)中, 然后添加 10%钯/碳(100 mg)。在 50 psi 压力的氢气下对混合物氢化 1 h。将混合物过滤经过  $Al_2O_3$ (中性)和硅藻土。使溶剂蒸发, 得到定量收率的标题化合物。MS ESI  $m/z$   $M-H^+$  177。

**实施例 2-7**

根据实施例 1(i) 提供的方法, 制备实施例 2-7。

实施例编号	名称	$^1H$ NMR(400 MHz)	MS(ESI) $m/z$	收率
2	<i>N</i> -(4-甲基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)苯磺酰胺	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 7.68-7.72(2 H, m) 7.56-7.62(1 H, m) 7.49-7.56(2 H, m) 6.87(1 H, d) 6.83(1 H, d) 6.79(1 H, d) 3.85-3.89(2 H, m) 3.51(2 H, s) 2.79-2.84(2 H, m) 2.18(3 H, s)	$M+H^+$ 319; $M-H^+$ 317	54%
3	2-氯- <i>N</i> -(4-甲基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)苯磺酰胺	(氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ ppm 7.93(1 H, dd) 7.42-7.53(2 H, m) 7.28-7.34(1 H, m) 6.88-6.95(2 H, m) 6.81(1 H, d) 3.98-4.04(2 H, m) 3.65(2 H, s) 2.96-3.01(2 H, m) 2.35(3 H, s)	$M+H^+$ 353; $M-H^+$ 351	22%
4	3,5-二氯- <i>N</i> -(4-甲基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)苯磺酰胺	(氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ ppm 7.47-7.56(3 H, m) 6.83-6.93(2 H, m) 6.62(1 H, br. s.) 4.09-4.16(2 H, m) 3.66(2 H, s) 3.05-3.11(2 H, m) 2.48(3 H, s)	$M+H^+$ 387, 389; $M-H^+$ 385, 387	19%
5	4-氯- <i>N</i> -(4-甲基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)苯磺酰胺	(氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ ppm 7.59(2 H, d) 7.34(2 H, d) 6.78-6.88(3 H, m) 3.94-3.99(2 H, m) 3.57(2 H, s) 2.88-2.93(2 H, m) 2.31(3 H, s)	$M+H^+$ 353, 355; $M-H^+$ 351, 353	33%
6	2,3-二氯- <i>N</i> -(4-甲基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)苯磺酰胺	(氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ ppm 7.86-7.91(1 H, m) 7.61-7.67(1 H, m) 7.24-7.28(1 H, m) 6.81-6.95(3 H, m) 3.96-4.04(2 H, m) 3.63(2 H, s) 2.93-3.00(2 H, m) 2.36(3 H, s)	$M+H^+$ 387, 389, 391; $M-H^+$ 385, 387, 389	13%

7	3-甲氧基-N-(4-甲基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萆-7-基)苯磺酰胺	(氯仿-d) $\delta$ ppm 7.23-7.34(2 H, m) 7.16(1 H, br. s.) 7.00-7.06(1 H, m) 6.85(2 H, br. s.) 6.67(1 H, br. s.) 4.04-4.10(2 H, m) 3.75(3 H, s) 3.61(2 H, s) 2.99-3.05(2 H, m) 2.41(3 H, s)	M+H <sup>+</sup> 349; M-H <sup>+</sup> 347	16%
---	--	--	---	-----

### 实施例 8

#### (i): 3-溴-N-(9-氯-4-异丙基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萆-7-基)苯磺酰胺

根据在实施例 1(i)中的方法, 由 9-氯-4-异丙基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萆-7-胺制备标题化合物(35 mg, 51%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.88(1 H, s) 7.65(2 H, m) 7.32(1 H, t) 7.01(1 H, d) 6.71(1 H, d) 4.13-4.18(2 H, m) 3.68(2 H, s) 3.10-3.15(2 H, m) 2.96-3.05(1 H, m) 1.08-1.12(6 H, m); MS ESI m/z M+H<sup>+</sup> 459, 461; M-H<sup>+</sup> 457, 459。

#### (ii): 2-[(3-氯-2-氟苄基)(异丙基)氨基]乙醇

将 2-(异丙胺)乙醇(1.83 ml, 15.8 mmol)和乙酸(0.90 ml, 15.8 mmol)溶于无水 THF(40 ml)中, 然后将混合物冷却至 0°C。添加 3-氯-2-氟苯甲醛(1.85 ml, 15.8 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(5.0 g, 23.7 mmol)。将混合物在环境温度搅拌 20 h。添加碳酸氢钠的饱和水溶液(8 ml), 然后用 EtOAc 萃取混合物。干燥有机相(MgSO<sub>4</sub>), 然后使溶剂蒸发, 得到标题化合物(3.9 g)。MS ESI m/z M+H<sup>+</sup> 246, 248。

#### (iii): 9-氯-4-异丙基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萆

将 2-[(3-氯-2-氟苄基)(异丙基)氨基]乙醇(3.9 g, 15.8 mmol)溶于 THF:DMF(2:1, 100 ml)中, 然后将此溶液逐滴加至氢化钠(0.80 g, 31.5 mmol)的 THF:DMF(2:1, 75 ml)浆液中。将反应混合物在环境温度搅拌 30 min, 然后在 50°C 搅拌 2.5 h。逐滴添加甲醇, 使反应终止。用 Dowex H<sup>+</sup> 树脂将混合物中和, 然后过滤除去树脂。通过蒸发将混合物浓缩。添加水(50 ml), 随后添加氢氧化钠水溶液(1M), 直至 pH 为 10。用乙醚萃取混合物。干燥有机相(MgSO<sub>4</sub>), 然后蒸发, 通过制备型 HPLC 纯化残余物, 得到标题化合物(0.64 g, 18%(2步))。MS ESI m/z M+H<sup>+</sup> 226, 228。

#### (iv): 9-氯-4-异丙基-7-硝基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萆

将 9-氯-4-异丙基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萆溶于 TFA(0.8 ml)中, 然后将混合物冷却至 0°C。添加硝酸(0.34 ml), 然后将混合物在 0°C 搅拌 35 min。将混合物倾到冰上, 然后通过过滤分离固体, 用水洗涤, 得到标题化合物(64

mg, 53%)。MS ESI  $m/z$   $M+H^+$  271, 273。

**(v): 9-氯-4-异丙基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-胺**

将 9-氯-4-异丙基-7-硝基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草(64 mg, 0.24 mmol) 悬浮在乙醇(2.7 ml)中, 然后添加二氯化锡二水合物(265 mg, 1.18 mmol), 接着添加盐酸(4 滴)。将混合物在 70°C 保持 2 h, 然后在 40°C 保持 16 h。添加冰, 接着添加碳酸氢钠水溶液, 混合物用 EtOAc 萃取( $\times 3$ ), 然后用二氯甲烷萃取( $\times 3$ )。干燥合并的有机相( $MgSO_4$ ), 然后使溶剂蒸发。通过制备型 HPLC 纯化残余物, 得到标题化合物(47 mg, 84%)。 $^1H$  NMR(400 MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  ppm 6.68(1 H, d) 6.55(1 H, d) 4.04-4.10(2 H, m) 3.89(2 H, s) 3.15-3.27(3 H, m) 1.22(6 H, d)。MS ESI  $m/z$   $M+H^+$  241, 243。

**实施例 9**

**(i): 2,3-二氯-N-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基)苯磺酰胺**

将 4-(三氟乙酰基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-胺(183 mg, 0.70 mmol)溶于氯仿:乙腈(3:1, 5 ml)中, 然后添加吡啶(116  $\mu$ l, 1.43 mmol), 接着添加 2,3-二氯苯磺酰氯(171 mg, 0.69 mmol)。将混合物在环境温度搅拌 1 h, 然后添加甲醇(1 ml)。使溶剂蒸发, 然后将残余物溶于氯仿(7 ml)中, 添加氢氧化钠水溶液(2 M, 7 ml)。将混合物在环境温度搅拌 1 h, 然后添加水(25 ml)。添加浓盐酸, 直至达到酸性的 pH, 然后添加碳酸氢钠, 直至达到碱性的 pH。混合物用氯仿萃取( $\times 2$ )。干燥有机相( $MgSO_4$ ), 然后使溶剂蒸发。通过制备型 HPLC 纯化残余物, 得到标题化合物的乙酸盐(209 mg, 69%), 为固体。 $^1H$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.85-8.02(2 H, m) 7.51(1 H, t) 6.76-6.90(3 H, m) 3.81-3.87(2 H, m) 3.65(2 H, s) 2.93-2.99(2 H, m); MS ESI  $m/z$   $M+H^+$  373, 375;  $M-H^+$  373, 375。

**(ii): 3,4-二氢-1,4-苯并氧氮杂草-5(2H)-酮**

将 4-色满酮(25 g, 169 mmol)和叠氮化钠(33.2 g, 510 mmol)溶于乙酸(335 ml)中。将溶液冷却至 0°C, 然后逐滴添加浓硫酸(50 ml)。将混合物在回流温度加热 4 h, 然后冷却至 RT。将混合物倾到冰(500 ml)上, 然后添加浓氨水, 直至达到碱性的 pH。将混合物在环境温度搅拌 20 h, 然后过滤收集所形成的固体, 得到标题化合物(15 g, 54%)。MS ESI  $m/z$   $M+H^+$  164。

**(iii): 7-硝基-3,4-二氢-1,4-苯并氧氮杂草-5(2H)-酮**

将 3,4-二氢-1,4-苯并氧氮杂草-5(2H)-酮(15 g, 92 mmol)溶于浓硫酸中,

然后将混合物冷却至 0°C。逐份添加亚硝酸钾(10.4 g, 103 mmol)。将混合物在 0°C 搅拌 30 min, 然后在室温搅拌 4 h。将混合物倾到冰(1000 ml) 上, 然后过滤收集所形成的固体。将固体悬浮在沸腾的 EtOAc 中, 然后冷却至 RT。过滤收集固体, 得到标题化合物(8.21 g, 43%)。MS ESI m/z M+H<sup>+</sup> 209; M-H<sup>+</sup> 207。

**(iv): 7-硝基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萘**

将 7-硝基-3,4-二氢-1,4-苯并氧氮杂萘-5(2H)-酮(0.99 g, 4.7 mmol) 悬浮在 THF(7 ml) 中, 然后添加 BH<sub>3</sub>(1 M 的 THF 溶液, 19 ml, 19 mmol)。将混合物在回流温度加热 4 h。将混合物冷却至 0°C, 然后添加盐酸(4 M, 7 ml)。将混合物在回流温度加热 1 h, 然后通过蒸发进行浓缩。残余物用水(30 ml) 稀释, 然后用固体碳酸氢钠中和。混合物用 EtOAc 萃取(3 ×)。干燥有机相(MgSO<sub>4</sub>), 然后使溶剂蒸发。通过用氯仿:甲醇 10:1(包含 0.1% 三乙胺)洗脱的硅胶柱色谱纯化残余物, 得到标题化合物(0.88 g, 96%), 为油状物。MS ESI m/z M+H<sup>+</sup> 195。

**(v): 7-硝基-4-(三氟乙酰基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萘**

将 7-硝基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萘(0.87 g, 4.5 mmol) 和吡啶(1.4 ml, 18 mmol) 溶于二氯甲烷(10 ml) 中。在氩气气氛下, 在 -10°C 逐滴添加三氟乙酸酐(0.90 ml, 6.75 mmol)。将混合物在 0°C 搅拌 30 min, 然后在环境温度搅拌 1 h。添加冰-水(2 ml), 接着添加二氯甲烷(25 ml)。用水洗涤混合物。干燥有机相(MgSO<sub>4</sub>), 然后使溶剂蒸发, 得到标题化合物, 标题化合物直接用于下一步。MS EI m/z M<sup>+</sup> 290。

**(vi): 4-(三氟乙酰基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萘-7-胺**

将粗 7-硝基-4-(三氟乙酰基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萘(得自实施例 9v) 溶于 EtOAc:甲醇(1:1, 50 ml) 中。添加 10% 钨/碳(100 mg), 然后在 50 psi 压力的氢气下对混合物氢化 16 h。将混合物过滤经过 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(中性)和硅藻土。除去溶剂, 得到标题化合物(1.1 g, 94%(2 步))。MS ESI m/z M+H<sup>+</sup> 261。

**实施例 10-14**

根据在实施例 9(i) 中的方法, 制备实施例 10-14, 并且分离到的产物为乙酸盐。

实施例编号	名称	<sup>1</sup> H NMR(400 MHz)	MS ESI m/z	收率
10	4-氯-N-(2,3,4,5-四氢-1,4-	(氯仿-d) δ ppm 8.67-8.73(1 H, m) 8.06(1	M+H <sup>+</sup> 389,	88%

	苯并氧氮杂萘-7-基)茶-1-磺酰胺	H, d) 7.68-7.75(2 H, m) 7.57(2 H, d) 6.69-6.82(3 H, m) 3.97-4.04(2 H, m) 3.83(2 H, s) 3.21-3.27(2 H, m)	391	
11	4-氟-N-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萘-7-基)茶-1-磺酰胺	(氯仿-d) $\delta$ ppm 8.67(1 H, d) 8.21(1 H, d) 8.13(1 H, dd) 7.64-7.76(2 H, m) 7.12(1 H, t) 6.69-6.83(3 H, m) 3.97-4.04(2 H, m) 3.83(2 H, s) 3.20-3.27(2 H, m)	M+H <sup>+</sup> 373	69%
12	3-氟-2-氟-N-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萘-7-基)茶磺酰胺	(氯仿-d) $\delta$ ppm 7.67-7.74(1 H, m) 7.54-7.61(1 H, m) 7.16(1 H, t) 7.01-7.09(1 H, m) 6.97(1 H, br. s.) 6.92(1 H, d) 4.10(2 H, br. s.) 4.02(2 H, br. s.) 3.35(2 H, br. s.)	M+H <sup>+</sup> 357, 359	80%
13	5-氟-N-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萘-7-基)茶-2-磺酰胺	(氯仿-d) $\delta$ ppm 8.29-8.36(2 H, m) 7.79-7.85(2 H, m) 7.72(1 H, d) 7.50(1 H, t) 6.87-6.92(3 H, m) 4.00-4.05(2 H, m) 3.89(2 H, s) 3.21-3.27(2 H, m)	M+H <sup>+</sup> 389, 391; M-H <sup>+</sup> 387, 389	54%
14	5-氟-N-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萘-7-基)茶-1-磺酰胺	(氯仿-d) $\delta$ ppm 8.62(1 H, d) 8.57(1 H, d) 8.21(1 H, d) 7.72(1 H, d) 7.54-7.62(2 H, m) 6.79(1 H, d) 6.76(1 H, d) 6.68(1 H, dd) 3.95-4.01(2 H, m) 3.81(2 H, s) 3.17-3.24(2 H, m)	M+H <sup>+</sup> 389, 391; M-H <sup>+</sup> 387, 389	34%

### 实施例 15

#### N-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萘-7-基)联苯基-2-磺酰胺

将 4-(三氟乙酰基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萘-7-胺(20 mg, 0.077 mmol)、吡啶(12  $\mu$ l, 0.15 mmol)和联苯基-2-磺酰氯(20 mg, 0.079 mmol)溶于氯仿(1 ml)中。在氮气气氛下, 将反应混合物在环境温度搅拌 4 h。添加氢氧化钠水溶液(2 M, 0.5 ml), 然后继续搅拌 1 h。除去溶剂, 然后通过制备型 HPLC 纯化残余物, 得到干燥薄膜(13 mg, 40%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.10(1 H, d) 7.60(1 H, t) 7.51(1 H, t) 7.35-7.43(3 H, m) 7.21-7.30(3 H, m) 6.82(1 H, d) 6.67-6.76(2 H, m) 3.96-4.03(2 H, m) 3.86(2 H, s) 3.17-3.23(2 H, m); MS ESI m/z M+H<sup>+</sup> 381, M-H<sup>+</sup> 379。

### 实施例 16-21

根据在实施例 15 中的方法, 制备实施例 16-21。

实施例编号	名称	<sup>1</sup> H NMR(400 MHz)	MS m/z	状态, 收率
16	N-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萘-7-基)联苯基-3-磺酰胺	(甲醇-d <sub>4</sub> ) $\delta$ ppm 7.88-7.92(1 H, m) 7.81-7.85(1 H, m) 7.69-7.74(1 H, m) 7.52-7.60(3 H, m) 7.43-7.50(2 H, m) 7.37-7.43(1 H, m) 7.04(1 H, d) 6.96-7.00(1 H, m) 6.92(1 H, d) 3.99-4.04(2 H, m) 3.95(2 H, s) 3.20-3.26(2 H, m)	AP M+H <sup>+</sup> 381	干燥薄膜, 40%
17	N-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萘-7-基)-2,3-二氢-1-苯并咪唑-5-磺酰胺	(甲醇-d <sub>4</sub> ) $\delta$ ppm 7.55-7.60(1 H, m) 7.50(1 H, dd) 7.01(1 H, d) 6.91-6.96(1 H, m) 6.89(1 H, d) 6.75(1 H, d) 4.62(2 H, dd) 4.00-4.06(2 H, m) 3.95(2 H, s) 3.17-3.27(4 H, m)	AP M+H <sup>+</sup> 347	干燥薄膜, 77%

18	N-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萘-7-基)喹啉-8-磺酰胺	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 9.14(1 H, dd) 8.53(1 H, dd) 8.24-8.34(2 H, m) 7.64-7.78(2 H, m) 6.83(1 H, d) 6.72(1 H, dd) 6.67(1 H, d) 3.74-3.79(2 H, m) 3.53(2 H, s) 2.85-2.92(2 H, m)	AP M+H+ 356	干燥薄膜 67%
19	1-(3-氯苯基)-N-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萘-7-基)甲磺酰胺	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 7.31-7.44(3 H, m) 7.20-7.26(1 H, m) 6.86-6.98(3 H, m) 4.45(2 H, s) 3.87-3.94(2 H, m) 3.72(2 H, s) 2.97-3.04(2 H, m)	AP M+H+ 353, 355	固体 21%
20	N-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萘-7-基)-5,6,7,8-四氢茶-2-磺酰胺	(甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ppm 7.38-7.45(2 H, m) 7.14(1 H, d) 7.00(1 H, d) 6.91-6.96(1 H, m) 6.88(1 H, d) 3.99-4.06(2 H, m) 3.95(2 H, s) 3.20-3.27(2 H, m) 2.71-2.82(4 H, m) 1.75-1.84(4 H, m)	AP M+H+ 359	干燥薄膜 11%
21	N-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萘-7-基)-5,6,7,8-四氢茶-1-磺酰胺	(甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ppm 7.74(1 H, d) 7.28(1 H, d) 7.17(1 H, t) 6.91-7.01(2 H, m) 6.88(1 H, d) 3.98-4.05(2 H, m) 3.93-3.98(2 H, m) 3.21-3.28(2 H, m) 3.11-3.19(2 H, m) 2.78-2.86(2 H, m) 1.73-1.88(4 H, m)	AP M+H+ 359	干燥薄膜 11%

## 实施例 22

### (i): 2,3-二氯-N-[4-(2-氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萘-7-基]苯磺酰胺

将 2,3-二氯苯磺酰氯(15 mg, 0.060 mmol)溶于氯仿(1 ml)中, 然后添加吡啶(10  $\mu$ l, 0.12 mmol)和 4-(2-氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萘-7-胺(13 mg, 0.060 mmol)。将混合物在环境温度搅拌 1 h, 添加甲醇(1 ml), 然后通过蒸发除去溶剂。通过制备型 HPLC 纯化残余物, 得到标题化合物(13 mg, 50%)。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*)  $\delta$  ppm 7.91(1 H, d) 7.63(1 H, dd) 7.24-7.31(1 H, m) 6.90-6.97(2 H, m) 6.85(1 H, d) 4.59(1 H, t) 4.47(1 H, t) 3.95-4.00(2 H, m) 3.82(2 H, s) 3.10-3.15(2 H, m) 2.74(1 H, t) 2.67(1 H, t); MS ESI *m/z* M+H<sup>+</sup> 419, 421。

### (ii): 4-(2-氟乙基)-7-硝基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萘

将 2-氟乙醇(0.35 ml, 6.06 mmol)和三乙胺(1.0 ml, 7.28 mmol)溶于二氯甲烷(5 ml)中, 然后在氮气气氛下将混合物冷却至-10 $^{\circ}$ C。添加甲磺酰氯(0.565 ml, 7.28 mmol)。将混合物在-10 $^{\circ}$ C搅拌 30 min。添加冰-水, 然后使相分离。有机相用 5%盐酸、碳酸氢钠的饱和水溶液和水洗涤。干燥有机相(MgSO<sub>4</sub>), 然后使溶剂蒸发。将粗品溶于 DMF(6 ml)和 7-硝基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萘(0.98 g, 5.06 mmol)中, 然后添加 DIPEA(0.87 ml, 5.06 mmol)。将混合物在 90 $^{\circ}$ C加热 18 h。将混合物冷却至 RT, 然后添加冰-水(10 ml)。混合物用甲苯萃取( $\times$  1), 然后用水洗涤有机相, 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 然后使溶剂蒸发。通过制备型 HPLC 纯化残余物, 得到标题化合物(0.265 g, 22%)。MS ESI *m/z*

M+H<sup>+</sup> 241.

**(iii): 4-(2-氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-胺**

将4-(2-氟乙基)-7-硝基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草(0.265 g, 1.1 mmol)溶于EtOAc(14 ml)和甲醇(7 ml)中。添加10%钨/碳(50 mg),然后在50 psi压力的氢气下对混合物氢化16 h。将混合物过滤经过Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(中性)和硅藻土。除去溶剂,得到标题化合物(0.169 g, 73%)。MS ESI m/z [M+MeCN+H]<sup>+</sup> 252.

**实施例 23**

**4-氯-N-[4-(2-氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基]苯-1-磺酰胺**

使用实施例 22(i) 提供的方法,制备标题化合物(23 mg, 69%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.68-8.73(1 H, m) 8.39-8.44(1 H, m) 8.05(1 H, d) 7.69-7.76(2 H, m) 7.55(1 H, d) 6.71-6.80(2 H, m) 6.65(1 H, d) 4.53(1 H, t) 4.41(1 H, t) 3.93-3.98(2 H, m) 3.71(2 H, s) 3.08-3.14(2 H, m) 2.64(1 H, t) 2.57(1 H, t); MS ESI m/z M+H<sup>+</sup> 435, 437.

**实施例 24**

**(i): 2,3-二氯-N-[(11aS)-2,3,11,11a-四氢-1H,5H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂草-7-基]苯磺酰胺**

将(11aS)-2,3,11,11a-四氢-1H,5H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂草-7-胺(37 mg, 0.180 mmol)溶于二氯甲烷中,然后添加PS-DIEA(3.72 mmol/g, 150 mg),接着添加2,3-二氯苯磺酰氯(55 mg, 0.225 mmol)的二氯甲烷(0.5 ml)溶液。在环境温度振摇混合物20 h。添加PS-三胺(2.35 mmol/g, 50 mg)的二氯甲烷浆液,然后振摇混合物3 h。过滤除去树脂,然后用二氯甲烷、甲醇和THF洗涤。通过蒸发除去溶剂,然后通过制备型HPLC纯化残余物,得到标题化合物(30 mg, 40%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.91(dd, 1 H) 7.65(dd, 1 H) 7.28(t, 1 H) 6.91-6.96(m, 2 H) 6.83-6.87(m, 1 H) 4.28(dd, 1 H) 3.68(d, 1 H) 3.56-3.63(m, 1 H) 3.43(dd, 1 H) 3.09-3.16(m, 1 H) 2.65-2.75(m, 1 H) 2.49(q, 1 H) 1.75-1.95(m, 3 H) 1.34-1.46(m, 1 H); MS ESI m/z M+H<sup>+</sup> 413, 415, 417; M-H<sup>+</sup> 411, 413, 415.

**(ii): [(2S)-1-(2-氟-5-硝基苄基)吡咯烷-2-基]甲醇**

将(S)-(+)-2-(羟基甲基)吡咯烷的THF(10 ml)溶液加至2-氟-5-硝基苯甲醛(595 mg, 3.52 mmol)的THF(10 ml)溶液,然后添加乙酸(251 μl, 4.40 mmol)。将混合物冷却至0°C,然后添加氰基硼氢化钠(276 mg, 4.40 mmol)。移去冷

却浴,然后将混合物在室温搅拌 16 h。混合物用 EtOAc 稀释,然后用碳酸氢钠的饱和水溶液洗涤。干燥有机相( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),然后使溶剂蒸发。通过用甲醇的二氯甲烷溶液(梯度为 0-7%)洗脱的硅胶柱色谱纯化残余物,得到油状物(629 mg, 70%)。MS ESI  $m/z$   $M+H^+$  255。

(iii): (11aS)-7-硝基-2,3,11,11a-四氢-1H,5H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂草

将[(2S)-1-(2-氟-5-硝基苄基)吡咯烷-2-基]甲醇(620 mg, 2.44 mmol)溶于无水 THF(15 ml)中,然后添加氢化钠(88 mg, 3.66 mmol)。在氩气气氛下,将混合物在环境温度搅拌 5 h。添加 EtOAc,然后用碳酸氢钠的饱和水溶液洗涤混合物。干燥有机相( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),然后使溶剂蒸发。通过用甲醇的二氯甲烷溶液(梯度为 0-10%)洗脱的硅胶柱色谱纯化残余物,得到标题化合物(284 mg, 50%)。MS ESI  $m/z$   $M+H^+$  235。

(iv): (11aS)-2,3,11,11a-四氢-1H,5H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂草-7-胺

将(11aS)-7-硝基-2,3,11,11a-四氢-1H,5H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂草(279 mg, 1.19 mmol)溶于甲醇(10 ml)中,然后添加氨(7 M 的甲醇溶液, 2 ml),接着添加 10%钨/碳(130 mg)。在大气压力的氢气下对混合物氢化 2 h。将混合物过滤经过硅藻土,然后使溶剂蒸发,得到油状物(225 mg, 92%)。MS ESI  $m/z$   $M+H^+$  205。

### 实施例 25-27

根据在实施例 24(i)中的方法,制备实施例 25-27。

实施例编号	名称	$^1\text{H}$ NMR(400 MHz)	MS ESI $m/z$	状态, 收率
25	N-[(11aS)-2,3,11,11a-四氢-1H,5H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂草-7-基]萘-1-磺酰胺	氯仿- $d$ $\delta$ ppm 8.66(1 H, d) 8.13(1 H, d) 8.03(1 H, d) 7.95(1 H, d) 7.58-7.71(2 H, m) 7.45(1 H, t) 6.76(1 H, d) 6.72(1 H, d) 6.64(1 H, dd) 4.24(1 H, dd) 3.55(2 H, s) 3.37-3.45(1 H, m) 3.02-3.10(1 H, m) 2.66-2.75(1 H, m) 2.45(1 H, q) 1.74-1.93(3 H, m) 1.32-1.45(1 H, m)	$M+H^+$ 395; $M-H^+$ 393	16 mg, 22%
26	N-[(11aS)-2,3,11,11a-四氢-1H,5H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并氧氮杂草-7-基]联苯基-4-磺酰胺	$\delta$ ppm 7.78(2 H, d) 7.64(2 H, d) 7.56-7.60(2 H, m) 7.39-7.50(3 H, m) 6.93(1 H, br. s.) 6.85(2 H, br. s.) 4.29(1 H, dd) 3.65(2 H, q) 3.47(1 H, dd) 3.10-3.18(1 H, m) 2.73(1 H, q) 2.48(1 H, q) 1.74-1.95(3 H, m) 1.35-1.47(1 H, m)	$M+H^+$ 421; $M-H^+$ 419	24 mg, 32%

27	<i>N</i> -[(11a <i>S</i> )-2,3,11,11a-四氢-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -吡咯并[2,1- <i>c</i> ][1,4]苯并氧氮杂萘-7-基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺	$\delta$ ppm 7.99(1 H, s) 7.87(1 H, d) 7.79(1 H, d) 7.58(1 H, t) 6.77-6.91(3 H, m) 4.30(1 H, dd) 3.60-3.71(2 H, m) 3.49(1 H, dd) 3.10-3.18(1 H, m) 2.74-2.83(1 H, m) 2.51(1 H, q) 1.77-1.97(3 H, m) 1.38-1.49(1 H, m)	M+H+ 413; M-H+ 411	10 mg, 14%
----	---	---	--------------------	------------

### 实施例 28

#### (i): 3-溴-*N*-[9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萘-7-基]苯磺酰胺

将 9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萘-7-胺(23 mg, 0.10 mmol) 溶于二噁烷(1 ml)中。添加氯化氢(2M 的乙醚溶液, 75  $\mu$ l, 0.15 mmol), 然后形成沉淀。添加 3-溴苯磺酰氯(14.4  $\mu$ l, 0.10 mmol), 10 分钟后添加 DIPEA(9  $\mu$ l, 0.05 mmol)。添加乙腈(0.25 ml), 然后加热混合物, 直至沉淀已溶解。将混合物在环境温度搅拌, 20 min 后添加 DIPEA(9  $\mu$ l, 0.05 mmol)。将混合物搅拌 15 min, 然后添加 DIPEA(9  $\mu$ l, 0.05 mmol)。将混合物搅拌 10 min, 然后添加 DIPEA(9  $\mu$ l, 0.05 mmol)。将混合物再搅拌 10 min, 然后添加 DIPEA(9  $\mu$ l, 0.05 mmol)。添加水(200  $\mu$ l), 然后通过制备型 HPLC 纯化混合物, 得到标题化合物(10.5 mg, 23%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*)  $\delta$  ppm 7.86-7.89(1 H, m) 7.64-7.69(2 H, m) 7.43(1 H, br. s.) 7.33(1 H, t) 7.22(1 H, d) 7.18(1 H, d) 4.68(2 H, s) 3.77-3.82(2 H, m) 3.14-3.19(2 H, m); MS ESI *m/z* M+ H<sup>+</sup> 451, 453。

#### (ii): 2-氟-5-硝基-3-(三氟甲基)苯甲醛

将 2-氟-3-(三氟甲基)苯甲醛(2.76 ml, 20 mmol)溶于浓硫酸(5 ml)中, 然后逐滴添加浓硝酸。将混合物在环境温度搅拌 30 min。将混合物倾到水上, 然后用二氯甲烷萃取( $\times$  3)。合并的有机层用氢氧化钠水溶液(1M)洗涤, 然后水层用二氯甲烷萃取( $\times$  2)。合并所有有机层, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 然后使溶剂蒸发, 得到标题化合物(2.73 g, 58%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*)  $\delta$  ppm 10.43(1 H, s) 8.93-8.99(1 H, m) 8.74-8.81(1 H, m); MS EI *m/z* M<sup>+</sup> 237。

#### (iii): 9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萘-7-胺

将 2-氟-5-硝基-3-(三氟甲基)苯甲醛(474 mg, 2.0 mmol)溶于无水二噁烷(5 ml)中, 然后添加 2-氨基乙醇(133  $\mu$ l, 2.2 mmol)和分子筛 3Å。将混合物在环境温度搅拌 20 h。添加氰基硼氢化钠(113 mg, 3.0 mmol), 然后将混合物搅拌 24 h。添加钨黑(50 mg、甲酸铵(1 g)和甲醇(5 ml)。将混合物搅拌 1 h, 然后添加额外的甲酸铵(1 g)。将混合物在环境温度搅拌 5 h, 将混合物过滤经过硅藻土, 然后用甲醇洗涤硅藻土。将滤液浓缩, 将残余物溶于 EtOAc 中, 然后用水洗涤。用 1M 氢氧化钠水溶液(pH 10)使水层呈碱性, 然后用

EtOAc 萃取。干燥合并的有机层( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 然后使溶剂蒸发。通过用 EtOAc: 甲醇 9:1 洗脱的硅胶柱色谱纯化残余物, 得到标题化合物(220 mg, 47%)。 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, 氯仿-*d*)  $\delta$  ppm 6.82(1 H, d) 6.78(1 H, d) 4.70(2 H, s) 3.78-3.83(2 H, m) 3.05-3.10(2 H, m); MS ESI  $m/z$   $M+H$  233。

### 实施例 29

#### 5-氯-3-甲基-*N*-[9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基]-1-苯并噻吩-2-磺酰胺

将 9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-胺(23 mg, 0.10 mmol) 溶于二噁烷(0.75 ml)中。添加氯化氢(2M 的乙醚溶液, 75  $\mu\text{l}$ , 0.15 mmol), 接着添加乙腈(0.25 ml), 然后形成沉淀。添加 5-氯-3-甲基苯并[B]噻吩-2-磺酰氯(28 mg, 0.10 mmol), 接着添加 DIPEA(25  $\mu\text{l}$ )。加热混合物, 直至沉淀已溶解。添加 DIPEA(10  $\mu\text{l}$ ), 10 min 后添加额外的 DIPEA(10  $\mu\text{l}$ )。将混合物在环境温度搅拌 20 h, 然后将反应混合物过滤经过硅胶填料。用甲醇(0.5 ml) 洗涤硅胶。通过用己烷:EtOAc(1:2)洗脱的硅胶柱色谱纯化滤液, 得到标题化合物(10 mg, 20%)。 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, 氯仿-*d*)  $\delta$  ppm 7.48(1 H, d) 7.44(1 H, d) 7.11-7.17(2 H, m) 7.06(1 H, d) 4.34(2 H, d) 3.41-3.48(2 H, m) 2.80-2.87(2 H, m) 2.16(3 H, s); MS ESI  $m/z$   $M+H^+$  477, 479。

### 实施例 30-33

根据在实施例 29 中的方法, 制备实施例 30-33。

实施例编号	名称	$^1\text{H}$ NMR(400 MHz)	MS $m/z$	状态, 收率
30	<i>N</i> -[4-甲基-5-([9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基]氨基)磺酰基]-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺	(ACETONE- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 7.58(1 H, d) 7.38(1 H, d) 4.67(2 H, s) 3.69-3.74(2 H, m) 3.10-3.16(2 H, m) 2.24(6 H, s)	$M+H+451$	干燥薄膜, 12 mg, 27%
31	2,3-二氯- <i>N</i> -[9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基]苯磺酰胺	(氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ ppm 7.91(1 H, dd) 7.61(1 H, dd) 7.34(1 H, d) 7.29(1 H, d) 7.24-7.26(1 H, m) 4.58(2 H, s) 3.66-3.71(2 H, m) 3.03-3.08(2 H, m)	$M+H+441, 443$	干燥薄膜, 14 mg, 33%
32	3-(三氟甲基)- <i>N</i> -[9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基]苯磺酰胺	(氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ ppm 7.92-7.97(2 H, m) 7.82(1 H, d) 7.62(1 H, t) 7.30(1 H, br. s.) 7.22(1 H, d) 7.14(1 H, d) 4.68(2 H, s) 3.78-3.83(2 H, m) 3.13-3.19(2 H, m)	$M+H+441$	干燥薄膜 14 mg, 31%
33	<i>N</i> -[9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-7-基]苯-1-磺酰胺	(氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ ppm 8.60(1 H, d) 8.09-8.15(1 H, m) 7.96(1 H, d) 7.81-7.88(1 H, m) 7.46-7.56(2 H, m) 7.34-7.44(1 H, m) 7.16(1 H, d) 7.05(1 H, d) 4.49(2 H, s) 3.62-3.68(2 H, m) 2.96-3.03(2 H, m)	$M+H+423$	干燥薄膜, 14 mg, 33%

### 实施例 34

#### (i): 2,3-二氯-N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂萘-8-基)苯磺酰胺

将 2-(三氟乙酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂萘-8-胺(69 mg, 0.27 mmol) 和吡啶(43  $\mu$ l, 0.54 mmol)溶于氯仿(1 ml)和乙腈(1 ml)中。添加 2,3-二氯苯磺酰氯(79 mg, 0.32 mmol), 然后将混合物在环境温度搅拌 1 h。添加水(1 ml), 然后使溶剂蒸发。将残余物溶于氯仿(2.5 ml)中, 然后添加氢氧化钠水溶液(2M, 2.5 ml)。将混合物在环境温度搅拌 40 min。用水(8 ml)洗涤混合物, 然后添加盐酸, 直至 pH 为酸性。添加碳酸氢钠, 直至 pH 为碱性, 然后用氯仿萃取混合物。干燥有机相(MgSO<sub>4</sub>), 然后使溶剂蒸发。通过制备型 HPLC 纯化残余物, 得到标题化合物的乙酸盐(32 mg, 32%), 为固体。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, 甲醇-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.04(1 H, dd) 7.76(1 H, dd) 7.41(1 H, t) 7.04-7.15(3 H, m) 4.16-4.20(2 H, m) 3.33-3.38(2 H, m) 2.90-2.96(2 H, m) 1.86(2 H, br. s.); MS ESI  $m/z$  M+H<sup>+</sup> 371。

#### (ii): 8-硝基-2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂萘-1-酮

将 7-硝基-1-四氢萘酮(3.0 g, 15.7 mmol)和叠氮化钠(3.0 g, 47.0 mmol)溶于乙酸(31 ml)中, 然后将混合物冷却至 0°C。逐滴添加浓硫酸(5 ml)。将混合物在 50°C 加热 4 h, 然后冷却至 RT。将混合物倾到冰(50 ml)上, 然后用浓氨水碱化。将混合物在环境温度搅拌 20 h, 然后过滤收集所形成的固体。通过制备型 HPLC 分离产物, 得到标题化合物(0.51 g, 16%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.36(1 H, br. s.) 8.21-8.29(2 H, m) 7.57(1 H, d) 2.94(2 H, q) 2.87(2 H, t) 1.89-1.99(2 H, m); MS ESI  $m/z$  M+H<sup>+</sup> 207。

#### (iii): 8-硝基-2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂萘

将 8-硝基-2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂萘-1-酮(330 mg, 1.60 mmol) 悬浮在 THF(2 ml)中, 然后添加硼烷(1M 的 THF 溶液, 6.5 ml, 6.5 mmol)。使混合物回流 4 h, 然后冷却至 0°C, 小心地添加盐酸(4 M, 3 ml)。使混合物回流 1 h, 然后使溶解蒸发, 添加水(11 ml)。通过添加固体碳酸氢钠中和混合物。混合物用 EtOAc 萃取( $\times$  3)。干燥有机相(MgSO<sub>4</sub>), 然后使溶剂蒸发。通过用 10% 甲醇的氯仿溶液(包含 0.1% 三乙胺)洗脱的硅胶柱色谱纯化残余物, 得到标题化合物(258 mg, 84%)。MS ESI  $m/z$  M+H<sup>+</sup> 193。

#### (iv): 8-硝基-2-(三氟乙酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂萘

将 8-硝基-2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂萘(258 mg, 1.34 mmol)溶于二氯甲

烷(5 ml)中, 然后添加吡啶(0.43 ml, 5.2 mmol)。将混合物冷却至 0°C, 然后逐滴添加三氟乙酸酐(0.28 ml, 2.01 mmol)。将混合物在 0°C 搅拌 30 min, 然后在 RT 搅拌 1 h。添加水(1 ml), 接着添加二氯甲烷(25 ml)。用水洗涤混合物, 干燥有机相(MgSO<sub>4</sub>), 然后使溶剂蒸发, 得到标题化合物(346 mg, 89%)。MS ESI m/z M-H<sup>+</sup> 287。

**(v): 2-(三氟乙酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂草-8-胺**

将 8-硝基-2-(三氟乙酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂草(346 mg, 1.20 mmol)溶于 EtOAc(3 ml)和甲醇(3 ml)中。添加氨(7 M 的甲醇溶液, 2 滴), 接着添加 10%钨/碳(50 mg)。在大气压力的氢气下对混合物氢化 8 h。将混合物过滤经过 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/硅藻土, 然后使溶剂蒸发, 得到标题化合物(346 mg, 定量收率)。MS ESI m/z M+H<sup>+</sup> 259。

**实施例 35**

**4-氯-N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂草-8-基)萘-1-磺酰胺**

使用实施例 34 提供的方法, 得到标题化合物的乙酸盐(25 mg, 21%), 为干燥薄膜。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, 甲醇-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8.83(1 H, d) 8.36(1 H, d) 8.18(1 H, d) 7.71-7.83(2 H, m) 7.66(1 H, d) 6.93-7.06(3 H, m) 4.13(2 H, s) 3.31-3.32(2 H, m) 2.83-2.91(2 H, m) 1.83(2 H, br. s.); MS ESI m/z M+H<sup>+</sup> 387, 389。

**实施例 36**

**N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂草-8-基)联苯基-2-磺酰胺**

使用实施例 34 提供的方法, 得到标题化合物的乙酸盐(32 mg, 24%), 为干燥薄膜。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.17(1 H, d) 7.55(1 H, t) 7.36-7.51(6 H, m) 7.24-7.30(1 H, m) 6.95(1 H, d) 6.67-6.74(1 H, m) 6.56(1 H, s) 3.93(2 H, s) 3.20-3.28(2 H, m) 2.80-2.86(2 H, m) 1.80(2 H, br. s.); MS ESI m/z M+H<sup>+</sup> 379。

**实施例 37**

**N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂草-8-基)喹啉-8-磺酰胺**

使用实施例 34 提供的方法, 得到标题化合物的乙酸盐(87 mg, 67%), 为固体。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 9.16(1 H, dd) 8.27-8.35(2 H, m) 8.03(1 H, dd) 7.55-7.64(2 H, m) 6.88-6.93(3 H, m) 3.94(2 H, s) 3.21-3.28(2 H, m) 2.76-2.82(2 H, m) 1.80(2 H, br. s.); MS ESI m/z M+H<sup>+</sup> 355。

### 实施例 38

#### 1-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂萘-8-基)-1H-吡咯-2-磺酰胺

将 2-(三氟乙酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂萘-8-胺(34 mg, 0.13 mmol) 和吡啶(22  $\mu$ l, 0.26 mmol)溶于氯仿(1 ml)中。添加 1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-1H-吡咯-2-磺酰氯(59 mg, 0.17 mmol), 然后将混合物在环境温度搅拌 1 h。使溶剂蒸发, 然后将残余物溶于甲醇(0.5 ml)中, 添加氨(7 M 的甲醇溶液, 3 ml)。将混合物在环境温度搅拌 20 h。使溶剂蒸发, 然后通过制备型 HPLC 纯化残余物, 得到干燥薄膜(25 mg, 40%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿-*d*)  $\delta$  ppm 8.62-8.65(1 H, m) 8.09(1 H, d) 7.90-7.92(1 H, m) 7.41(1 H, dd) 7.14-7.20(2 H, m) 7.05(1 H, d) 7.01(1 H, d) 6.55(1 H, dd) 4.04(2 H, s) 3.26-3.32(2 H, m) 2.84-2.91(2 H, m) 1.81-1.89(2 H, m); MS ESI  $m/z$   $M+H^+$  472。

### 实施例 39-49

根据在实施例 38 中的方法, 制备实施例 39-49。

实施例编号	名称	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz)	MS ESI $m/z$	状态, 收率
39	4-苯基-N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂萘-8-基)-5-(三氟甲基)噻吩-3-磺酰胺	(氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ ppm 8.25(1 H, s) 7.38-7.46(3 H, m) 7.25-7.29(2 H, m) 6.99(1 H, d) 6.80(1 H, dd) 6.76(1 H, d) 3.91(2 H, s) 3.13-3.19(2 H, m) 2.81-2.87(2 H, m) 1.76-1.82(2 H, m)	$M+H^+$ 453	干燥薄膜, 50%
40	4'-氯-N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂萘-8-基)联苯基-2-磺酰胺	(氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ ppm 8.04-8.09(2 H, m) 7.45-7.51(1 H, m) 7.28-7.33(2 H, m) 7.13-7.21(3 H, m) 6.86(1 H, d) 6.49-6.56(2 H, m) 3.67(2 H, s) 3.01-3.08(2 H, m) 2.71-2.77(2 H, m) 1.55-1.63(2 H, m)	$M+H^+$ 414	干燥薄膜, 87%
41	4-(苯基磺酰基)-N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂萘-8-基)噻吩-2-磺酰胺	(氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ ppm 8.13(1 H, d) 7.86-7.90(2 H, m) 7.60-7.63(2 H, m) 7.50-7.54(2 H, m) 7.11(1 H, dd) 7.04(1 H, d) 6.88-6.91(1 H, m) 4.03-4.07(2 H, m) 3.32(2 H, br. s.) 2.85-2.94(2 H, m) 1.91(2 H, br. s.)	$M+H^+$ 450	干燥薄膜, 56%
42	5-氯-3-甲基-N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂萘-8-基)-1-苯并噻吩-2-磺酰胺	(氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ ppm 7.63(1 H, s) 7.59(1 H, d) 7.32(1 H, d) 7.21(1 H, dd) 7.05(1 H, dd) 7.01(1 H, d) 4.08(2 H, s) 3.27-3.33(2 H, m) 2.81-2.87(2 H, m) 2.47(3 H, s) 1.88(2 H, br. s.)	$M+H^+$ 408	72%
43	2-溴-N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂萘-8-基)苯磺酰胺	(氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ ppm 7.97(2 H, dd) 7.58(1 H, dd) 7.22-7.31(1 H, m) 6.97-7.01(2 H, m) 6.89-6.93(1 H, m) 4.01(2 H, s) 3.20-3.26(2 H, m) 2.73-2.78(2 H, m) 1.75-1.82(2 H, m)	$M+H^+$ 382	75%

44	<i>N</i> -(2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -2-苯并氮杂萘-8-基)-2-(三氟甲基)苯磺酰胺	(氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ ppm 8.08(1 H, d) 7.85(1 H, d) 7.59-7.67(2 H, m) 7.09(1 H, dd) 7.04(1 H, d) 7.00(1 H, d) 4.09(2 H, s) 3.30-3.36(2 H, m) 2.85-2.91(2 H, m) 1.80(2 H, br. s.)	M+H <sup>+</sup> 371	60%
45	2-碘- <i>N</i> -(2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -2-苯并氮杂萘-8-基)苯磺酰胺	(氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ ppm 8.09(1 H, dd) 7.99-8.05(1 H, m) 7.42(1 H, t) 7.12-7.18(1 H, m) 6.99-7.09(3 H, m) 4.08(2 H, br. s.) 3.32(2 H, br. s.) 2.82-2.88(2 H, m) 1.80(2 H, br. s.)	M+H <sup>+</sup> 429	干燥薄膜, 11%
46	2,6-二氯- <i>N</i> -(2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -2-苯并氮杂萘-8-基)苯磺酰胺	(氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ ppm 7.42(2 H, d) 7.30(1 H, dd) 7.11(1 H, dd) 7.05(1 H, d) 7.00(1 H, d) 4.01(2 H, s) 3.24-3.30(2 H, m) 2.84-2.89(2 H, m) 1.83(2 H, br. s.)	M+H <sup>+</sup> 372	干燥薄膜, 20%
47	<i>N</i> -(2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -2-苯并氮杂萘-8-基)-2-(三氟甲氧基)苯磺酰胺	(氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ ppm 7.96(1 H, dd) 7.54-7.60(1 H, m) 7.30-7.39(2 H, m) 6.99-7.06(2 H, m) 6.93-6.97(1 H, m) 3.99-4.02(2 H, m) 3.23-3.29(2 H, m) 2.82-2.88(2 H, m) 1.80(2 H, br. s.)	387	干燥薄膜, 46%
48	3,4-二氯- <i>N</i> -(2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -2-苯并氮杂萘-8-基)苯磺酰胺	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 7.85(1 H, d) 7.73(1 H, d) 7.63(1 H, dd) 6.90(1 H, d) 6.76(1 H, d) 6.72(1 H, dd) 3.76(2 H, s) 3.02-3.07(2 H, m) 2.74(2 H, br. s.) 1.58(2 H, br. s.)	372	solid, 20%
49	<i>N</i> -(2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -2-苯并氮杂萘-8-基)联苯基-4-磺酰胺	(氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ ppm 7.83(2 H, d) 7.61(2 H, d) 7.52-7.56(2 H, m) 7.37-7.47(3 H, m) 7.12(1 H, dd) 7.05(1 H, d) 7.00(1 H, d) 4.05(2 H, s) 3.27-3.33(2 H, m) 2.85-2.90(2 H, m) 1.80(2 H, br. s.)	379	干燥薄膜, 20%

### 实施例 50

#### (i): 2,3-二氯-*N*-(2-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-2-苯并氮杂萘-8-基)苯磺酰胺

将 2-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-2-苯并氮杂萘-8-胺(13 mg, 0.070 mmol)溶于二氯甲烷(1 ml)中, 然后添加吡啶(12  $\mu$ l, 0.14 mmol), 接着添加 2,3-二氯苯磺酰氯(19 mg, 0.077 mmol)的二氯甲烷(0.5 ml)溶液。将混合物在环境温度搅拌 16 h, 然后用二氯甲烷(30 ml)稀释。混合物用氢氧化钠水溶液和水洗涤。干燥有机层(MgSO<sub>4</sub>), 然后使溶剂蒸发。通过制备型 HPLC 纯化残余物, 得到标题化合物(3 mg, 11%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, 甲醇-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 7.99(1 H, dd) 7.72(1 H, dd) 7.37(1 H, t) 6.94-6.98(3 H, m) 3.69(2 H, s) 2.91-2.95(2 H, m) 2.76-2.81(2 H, m) 2.19(3 H, s) 1.64-1.71(2 H, m); MS ESI *m/z* M+H<sup>+</sup> 385, 387, 389。

#### (ii): 2-甲基-8-硝基-2,3,4,5-四氢-1*H*-2-苯并氮杂萘

将 8-硝基-2,3,4,5-四氢-1*H*-2-苯并氮杂萘(50 mg, 0.26 mmol)溶于甲醇(2 ml)中, 然后添加甲醛(37%水溶液, 97  $\mu$ l, 1.3 mmol)和乙酸(30  $\mu$ l)。将混合物在环境温度搅拌 1 h, 然后添加氰基硼氢化钠(49 mg, 0.78 mmol)。将混合物在环境温度搅拌 16 h, 然后使溶剂蒸发。将残余物溶于二氯甲烷中, 然后

用氢氧化钠水溶液和水洗涤。干燥有机相(MgSO<sub>4</sub>), 然后使溶剂蒸发, 得到标题化合物(47 mg, 88%)。MS ESI  $m/z$  M+H<sup>+</sup> 207。

**(iii): 2-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂萘-8-胺**

在氩气气氛下将钨/碳(10%, 6 mg)和甲酸铵(25 mg, 0.40 mmol) 混合在乙醇(1ml)中。将混合物搅拌 2 min, 然后添加 2-甲基-8-硝基-2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂萘(20 mg, 0.10 mmol), 将小瓶密封。通过微波辐射将混合物在 140°C 加热 15 min。将混合物过滤经过硅藻土, 然后用甲醇洗涤硅藻土。使溶剂蒸发, 得到标题化合物(26 mg, 定量收率)。MS ESI  $m/z$  M+H<sup>+</sup> 177。

**实施例 51**

**4-氯-N-(2-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂萘-8-基)萘-1-磺酰胺**

根据实施例 50(i) 提供的方法, 制备标题化合物, 得到固体(5 mg, 18%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, 甲醇-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.83(1 H, dd) 8.35-8.39(1 H, m) 8.11(1 H, d) 7.72-7.81(2 H, m) 7.63(1 H, d) 6.90(1 H, d) 6.84(1 H, dd) 6.74(1 H, d) 3.60(2 H, s) 2.87-2.93(2 H, m) 2.70-2.76(2 H, m) 2.08(3 H, s) 1.59-1.66(2 H, m); MS ESI  $m/z$  M+H<sup>+</sup> 401, 403, 404。

**实施例 52**

**6-氯-N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂萘-8-基)咪唑并[2,1-*b*][1,3]噻唑-5-磺酰胺**

将 6-氯咪唑并[2,1-*b*][1,3]噻唑-5-磺酰氯(32 mg, 0.122 mmol) 加至 2-(三氯乙酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂萘-8-胺(21 mg, 0.081 mmol)和吡啶(13  $\mu$ l, 0.16 mmol)的氯仿(2 ml)溶液。将反应混合物搅拌 1 h。添加水(0.3 ml), 然后真空除去溶剂。将残余物重新溶于氯仿(2.5 ml)和氢氧化钠溶液(2 N, 2.5 ml)中。将混合物剧烈地搅拌 40 min。添加水(10 ml), 用浓盐酸使混合物呈酸性, 然后使用固体 NaHCO<sub>3</sub> 使混合物呈碱性。混合物用氯仿萃取三次, 合并的有机层用硫酸镁干燥, 然后进行浓缩。通过制备型 HPLC 纯化残余物, 得到标题化合物(1.28 mg 3.30%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*)  $\delta$  ppm 7.83(1 H, d) 6.97-7.06(3 H, m) 6.82(1 H, d) 3.88(2 H, s) 3.17(2 H, s) 2.81(2 H, d) 1.74(2 H, s); MS(ESI)  $m/z$  M+H<sup>+</sup> 383 和 385。

**实施例 53**

**2-苯甲酰基-4-氯-N-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂萘-8-基)苯磺酰胺**

根据实施例 52 提供的方法, 制备标题化合物, 得到固体(25%)。

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz, 氯仿-*d*)  $\delta$  ppm 7.85(2 H, d) 7.65-7.76(2 H, m) 7.52(2 H, t) 7.41-7.47(1 H, m) 7.36(1 H, d) 7.05-7.16(3 H, m) 4.08(2 H, s) 3.30-3.37(2 H, m) 2.88-2.94(2 H, m) 1.90(2 H, m); MS(ESI)  $m/z$   $M+H^+$  440 和 442。

## 药理学

### $[^{125}\text{I}]$ SB258585 与大鼠纹状体的 5HT<sub>6</sub> 受体的结合方法

#### 材料

比放射性为 2000 Ci/mmol 的  $[^{125}\text{I}]$ SB258585(1)购自德国弗赖堡的 Amersham Biosciences Europe GmbH。其它材料购自商业来源并且为分析级。

#### 膜制备

将成年大鼠(Sprague-Dawley, 320-370 g, B & K Sweden)的纹状体组织切下, 称重, 并利用 Ultra-Turrax T8 (IKA Labortechnik, Germany)将其均浆化于缓冲液中, 所述缓冲液包含 50 mM Tris-HCl, 4 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, 10  $\mu$ M 帕吉林和蛋白酶抑制剂(Complete, Roche Diagnostics)且 pH 7.4。将组织匀浆物以 48000 $\times$ g 离心分离 10 分钟, 并将沉淀物按上述那样再次悬浮和再次离心分离。将最终的膜稀释于缓冲液中, 使浓度为 60 mg 最初湿重 (w.w.)/ml, 并等分贮存在-70°C。

#### 放射性配体结合测定

一式两份地进行饱和结合研究, 采用每试管 1~3 mg 湿重, 在 0.5 ml 缓冲液(50 mM Tris, 4 mM MgCl<sub>2</sub>, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 5 mM 抗坏血酸和 10  $\mu$ M 帕吉林且 pH 为 7.4), 0.2 nM  $[^{125}\text{I}]$ SB258585 和未标记的 SB258585 中进行, 得到最终浓度范围为 0.23~20 nM (12 种浓度)。非特异性结合在 10  $\mu$ M 美赛西平存在下测定。在竞争试验中, 采用 0.8-2 mg w.w./试管和浓度为 0.5-1 nM 的放射性配体与 7 种浓度的竞争药物(预先溶解在 DMSO 中并且稀释在缓冲液中)。将测定物在室温培养 1-3 小时, 然后使用 Brandel 细胞收集器, 快速过滤经过用 0.3%聚乙烯亚胺预处理的 Whatman GF/B 过滤器, 由此使培养终止。在 Packard Tri-Carb 2900TR 液体闪烁计数器中测定放射性。

利用 PRISM 4.00 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA), 通过非线性回归对数据进行分析。

有关试验的更多信息, 可参见 Hirst, W.D., Minton, J.A.L., Bromidge,

S.M., Moss, S.F., Latter, A., Riley, G., Routledge, C., Middlemiss, D.N. & Price, G.W.(2000). [<sup>125</sup>I]-SB-258585 与人重组 5-HT<sub>6</sub> 受体和在大鼠、猪和人脑组织中的天然 5-HT<sub>6</sub> 受体结合的特征描述于 Br. J. Pharmacol., 130, 1597-1605 中。

### 结果

在上述测定中测量的典型 IC<sub>50</sub> 值为 5 μM 或更少。在本发明的一个方面，IC<sub>50</sub> 在 500 nM 之下。在本发明的另一个方面，IC<sub>50</sub> 在 50 nM 之下。在本发明的另一个方面，IC<sub>50</sub> 在 10 nM 之下

表 1 样品测定结果

实施例编号	K <sub>i</sub> (nM)	n
6	31 ± 9	3
39	32 ± 14	2