

## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102036967 A

(43) 申请公布日 2011.04.27

(21) 申请号 200980108113.0

J·雯霍斯特 M·A·W·范德纽特

(22) 申请日 2009.03.17

M·德汉 C·G·克鲁斯

(30) 优先权数据

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专  
利商标事务所 11038

08152873.9 2008.03.18 EP

代理人 李华英

(85) PCT申请进入国家阶段日

(51) Int. Cl.

2010.09.07

C07D 231/06 (2006.01)

(86) PCT申请的申请数据

C07D 231/54 (2006.01)

PCT/EP2009/053133 2009.03.17

C07D 403/12 (2006.01)

(87) PCT申请的公布数据

C07D 491/10 (2006.01)

W02009/115515 EN 2009.09.24

A61K 31/4155 (2006.01)

(71) 申请人 雅培卫生保健产品有限责任公司

A61K 31/416 (2006.01)

地址 荷兰韦斯普

A61K 31/4162 (2006.01)

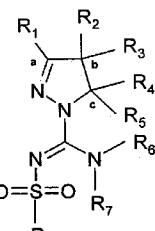
(72) 发明人 A·梵洛维金 W·I·伊维玛巴克

A61P 25/00 (2006.01)

A·斯托伊特 A·A·M·仁辛克

权利要求书 5 页 说明书 71 页

(54) 发明名称

作为 5-HT<sub>6</sub> 拮抗剂的芳基磺酰基吡唑啉甲脒衍生物

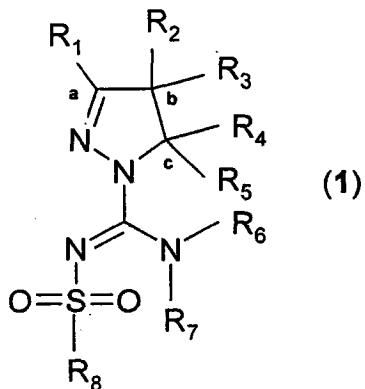
(1) 其中符号具有说明书中给出

的意义。

(57) 摘要

本发明涉及作为 5-HT<sub>6</sub>受体的拮抗剂的芳基磺酰基吡唑啉甲脒衍生物，这些化合物的制备方法和可用于它们合成的新型中间体。本发明还涉及此类化合物和组合物的用途，尤其是它们施用于患者而在以下病症中获得治疗效果的用途：帕金森病、亨廷顿舞蹈病、精神分裂症、焦虑、抑郁症、躁狂抑郁症、精神病、癫痫症、强迫性障碍、心境障碍、偏头痛、阿尔茨海默氏病、年龄相关认知减退、轻度认知损害、睡眠障碍、饮食障碍、厌食症、贪食症、贪吃症、惊恐发作、静坐不能、注意力缺陷伴多动障碍、注意力缺陷障碍、由可卡因，酒精，烟碱或苯并二氮杂草滥用引起的戒断症状、疼痛、与脊椎创伤或头部损伤有关的病症、脑积水、功能性肠紊乱、肠易激综合征、肥胖症和 2 型糖尿病。该化合物具有以下通式 (1)：

## 1. 通式 (1) 的化合物：



或互变异构体、立体异构体、N- 氧化物, 或前述任何的药理学可接受的盐, 其中 :

-R<sub>1</sub> 选自氢或任选取代有一个或多个卤素原子或羟基的烷基 (C<sub>1-4</sub>) 基团,

-R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 独立地选自氢、羟基或任选取代有一个或多个取代基 Q 的烷基 (C<sub>1-4</sub>) 基团, 该取代基 Q 独立地选自 : 卤素、烷基 (C<sub>1-4</sub>)、烯基 (C<sub>1-4</sub>)、炔基 (C<sub>1-4</sub>)、CF<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NH 烷基 (C<sub>1-4</sub>)、N[ 烷基 (C<sub>1-4</sub>) ]<sub>2</sub>、OH、=O、O- 烷基 (C<sub>1-4</sub>) 或 OCF<sub>3</sub>, 或

R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 与标为 ‘a’ 和 ‘b’ 的碳原子一起形成 C<sub>5-8</sub>- 环烷基环, 其任选取代有一个或多个卤素原子、羟基或烷基 (C<sub>1-4</sub>) 基团, 或

R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 与标为 ‘b’ 的碳原子一起形成 C<sub>3-8</sub>- 环烷基或 C<sub>4-8</sub>- 杂环烷基环, 其任选取代有一个或多个上面所限定的取代基 Q,

-R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 独立地选自氢或任选取代有一个或多个上面所限定的取代基 Q 的烷基 (C<sub>1-4</sub>) 基团, 或

R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 独立地选自单环或稠合双环芳族或杂芳族基团, 其任选取代有一个或多个上面所限定的取代基 Q, 条件是 Q 在芳族环上不能是 =O( 酮 ), 或

R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 与标为 ‘b’ 和 ‘c’ 的碳原子一起形成 C<sub>3-8</sub>- 环烷基或 C<sub>5-8</sub>- 杂环烷基环, 其任选取代有一个或多个上面所限定的取代基 Q,

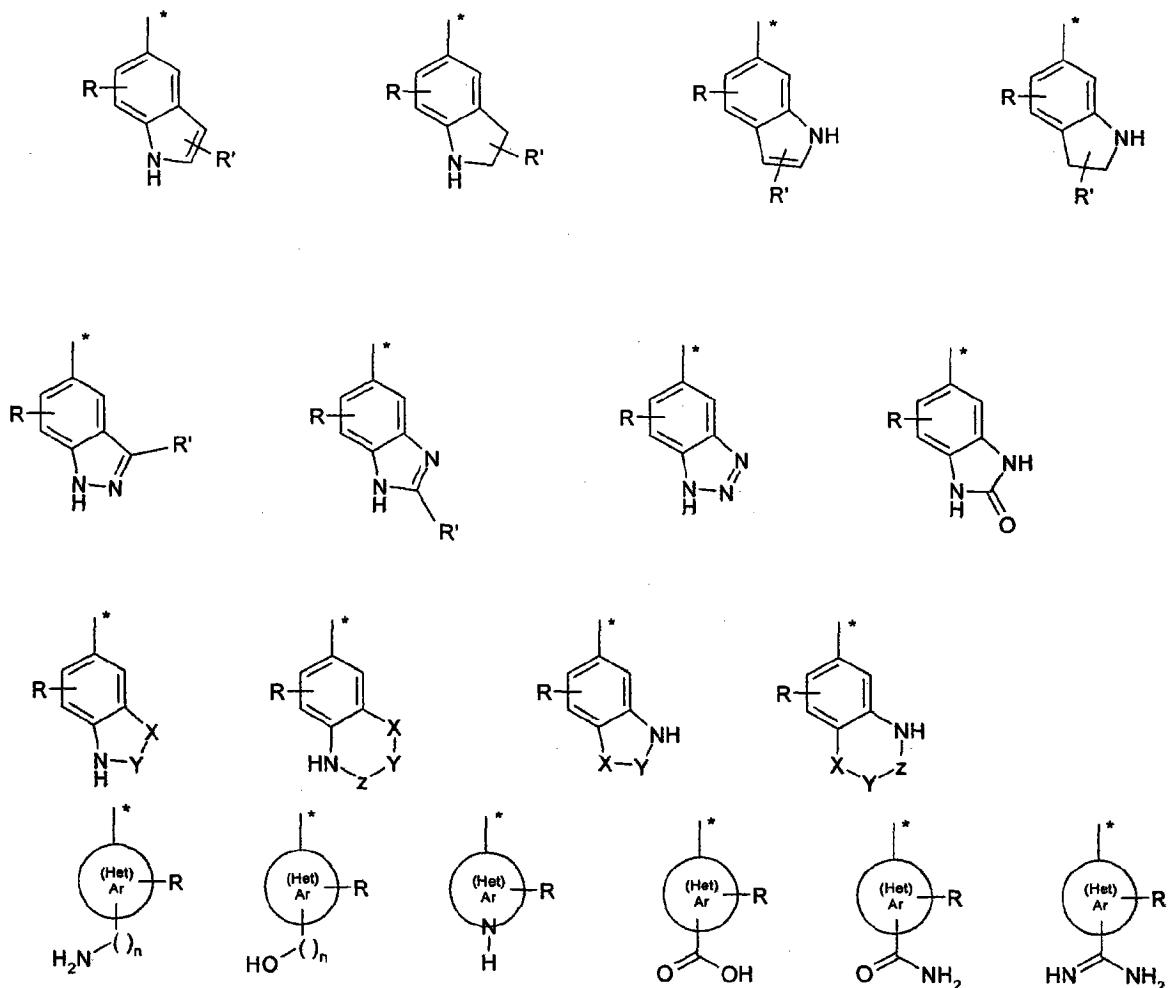
-R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 独立地选自氢, 或任选取代有一个或多个卤素原子或羟基的烷基 (C<sub>1-4</sub>) 基团, 或二烷基 (C<sub>1-3</sub>)- 氨基 - 烷基 (C<sub>1-3</sub>) 基团, 或

R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 独立地选自任选取代有一个或多个上面所限定的取代基 Q 的单环或稠合双环芳族或杂芳族基团, 或

R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 独立地是任选取代有一个或多个上面所限定的取代基 Q 的 C<sub>5-8</sub>- 环烷基或 C<sub>5-8</sub>- 杂环烷基, 或

R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 与和它们连接的氮原子一起形成任选取代有一个或多个上面所限定的取代基 Q 的 C<sub>5-8</sub>- 杂环烷基, 或

-R<sub>8</sub> 选自 :



其中：

- 星号（\*）标记与 S- 原子的键，

-n 是 0(零) 或 1，

-

-X、Y 和 Z 独立地选自 C、N、O 或 S, 条件是含 X、Y 或 Z 的环中的键可以是单或双键，并且 C 和 N 仅取代有 H- 原子，

-R 和 R' 独立地选自卤素、烷基 (C<sub>1-4</sub>)、烯基 (C<sub>1-4</sub>)、炔基 (C<sub>1-4</sub>)、CF<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NH 烷基 (C<sub>1-4</sub>)、N[ 烷基 (C<sub>1-4</sub>) ]<sub>2</sub>、OH、SH、酮、O- 烷基 (C<sub>1-4</sub>)、S- 烷基 (C<sub>1-4</sub>)、SO- 烷基 (C<sub>1-4</sub>)、SO<sub>2</sub>- 烷基 (C<sub>1-4</sub>)、OCF<sub>3</sub>、硝基和氰基，

条件是当 R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 是氢时, R<sub>2</sub> 和 R<sub>7</sub> 是乙基, R<sub>8</sub> 是 4- 氨基苯基或 3- 氯 -4- 氨基苯基, 该化合物不是外消旋混合物而是纯对映体。

2. 根据权利要求 1 的通式 (1) 的化合物, 或互变异构体、立体异构体、N- 氧化物, 或前述任何的药理学可接受的盐, 其中：

-R<sub>1</sub>、R<sub>4</sub> 和 R<sub>6</sub> 是氢

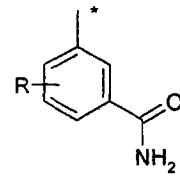
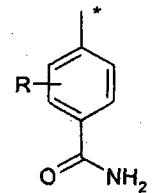
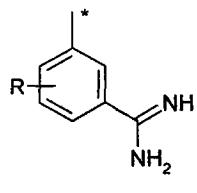
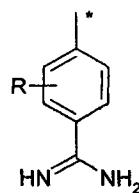
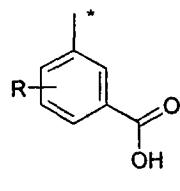
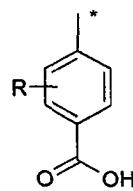
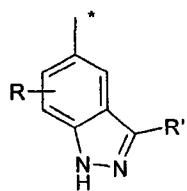
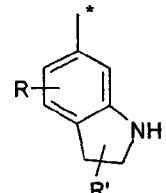
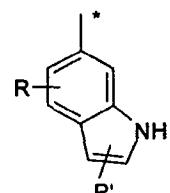
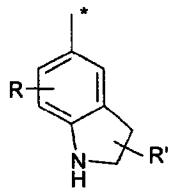
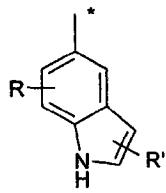
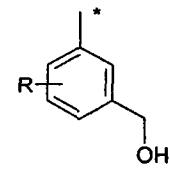
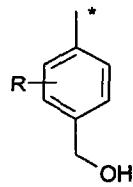
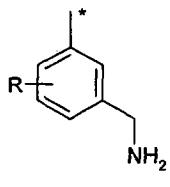
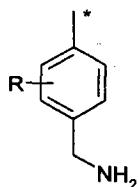
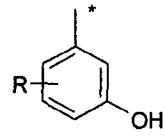
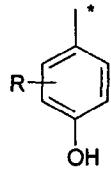
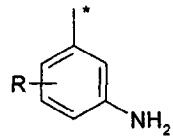
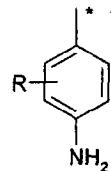
-R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 独立地选自氢、羟基或任选取代有一个或多个取代基 Q<sup>\*</sup> 的烷基 (C<sub>1-4</sub>) 基团, 该取代基 Q<sup>\*</sup> 独立地选自 : 卤素、烷基 (C<sub>1-4</sub>)、NH<sub>2</sub>、NH 烷基 (C<sub>1-4</sub>)、N[ 烷基 (C<sub>1-4</sub>) ]<sub>2</sub> 或 OH, 或

$-R_2$  和  $R_3$  与和它们连接的碳原子一起形成任选取代有一个或多个上面所限定的取代基  $Q^*$  的  $C_{3-8}$ -环烷基或  $C_{5-8}$ -杂环烷基环，

$-R_5$  选自氢或任选取代有一个或多个上面所限定的取代基  $Q^*$  的烷基 ( $C_{1-4}$ ) 基团，或任选取代有一个或多个上面所限定的取代基  $Q^*$  的单环芳族或杂芳族基团，

$-R_7$  选自氢，或未取代的烷基 ( $C_{1-4}$ ) 基团，其任选取代有一个或多个卤素原子或羟基，

$-R_8$  选自：



其中符号具有在权利要求 1 中所给的相同意义，条件是当  $R_3$  和  $R_5$  是氢时， $R_2$  和  $R_7$  是乙基，并且  $R_8$  是 4-氨基苯基或 3-氯-4-氨基苯基，该化合物不是外消旋混合物而是纯对映体。

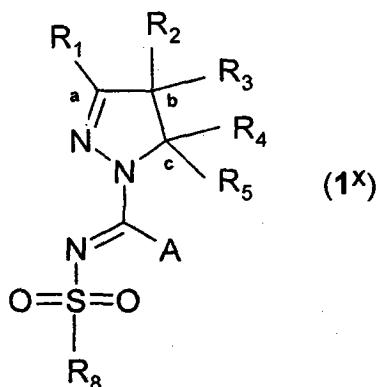
3. 根据权利要求 1 或权利要求 2 的化合物，或互变异构体、立体异构体、N-氧化物，或前述任何的药理学可接受的盐，所述化合物是旋光活性对映体。

4. 药物，包含根据权利要求 1-6 中任一项的化合物，或其药理学可接受的盐。

5. 权利要求 4 的药物，还包含至少一种另外的治疗剂。

6. 根据权利要求 1-6 中任一项的化合物用于制备药物组合物的用途,该药物组合物用于治疗或预防帕金森病、亨廷顿舞蹈病、精神分裂症、焦虑、抑郁症、躁狂抑郁症、精神病、癫痫症、强迫性障碍、心境障碍、偏头痛、阿尔茨海默氏病、年龄相关认知减退、轻度认知损害、睡眠障碍、饮食障碍、厌食症、贪食症、惊恐发作、静坐不能、注意力缺陷伴多动障碍、注意力缺陷障碍、由可卡因,酒精,烟碱或苯并二氮杂草滥用引起的戒断症状、疼痛、与脊椎创伤或头部损伤有关的病症、脑积水、功能性肠紊乱、肠易激综合征、肥胖症和 2 型糖尿病。

7. 通式 (1<sup>x</sup>) 的化合物 :

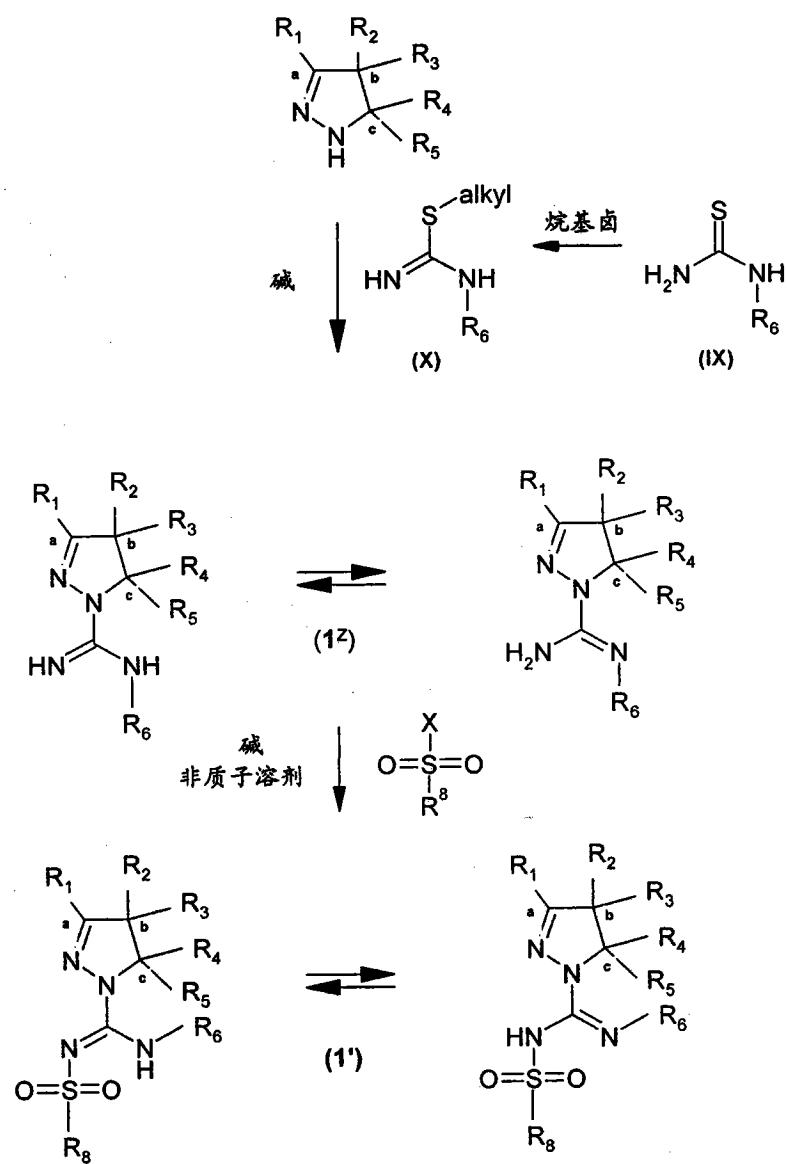


其中 A 代表卤素或 S- 烷基 (C<sub>1-4</sub>), 并且其它符号具有在权利要求 1 中所给的意义, 和它们的互变异构体和立体异构体, 此类化合物可用于合成通式 (1) 的化合物。

8. 根据权利要求 1 的式 (1) 的化合物的制备方法, 其中 R<sub>7</sub> 是氢, 因此具有式 (1'), 其中所有符号具有在权利要求 1 中所给的意义, 包括以下步骤 :

(i) 使式 (X) 的化合物与吡唑啉在碱存在下反应而产生式 (1<sup>z</sup>) 的化合物, 该式 (X) 的化合物可通过使式 (IX) 的化合物与烷基卤, 例如甲基碘反应获得,

(ii) 使式 (1<sup>z</sup>) 的化合物与式 R<sub>8</sub>-SO<sub>2</sub>-X 的磺酰卤, 其中 X 是 Br、Cl 或 F, 在非质子溶剂例如二氯甲烷中, 在碱例如二异丙基乙基胺存在下反应,



## 作为 5-HT<sub>6</sub> 拮抗剂的芳基碘酰基吡唑啉甲脒衍生物

[0001]	索引	起始页数
[0002]	发明名称	1
[0003]	索引	1
[0004]	技术领域	1
[0005]	背景技术	1
[0006]	发明内容	3
[0007]	定义	10
[0008]	简称	16
[0009]	实施例 1 :分析方法	17
[0010]	实施例 2 :合成的一般方面	19
[0011]	实施例 3 :吡唑啉中间体的合成	21
[0012]	实施例 4 :具体化合物的合成	23
[0013]	实施例 5 :药理学方法	88
[0014]	实施例 6 :H- 键供体对活性和代谢稳定性的影响	91
[0015]	实施例 7 :药物组合物	92
[0016]	参考资料 :	95
[0017]	权利要求 :	1
[0018]	摘要 :	1

### 技术领域

[0019] 本发明涉及药物和有机化学领域，并且提供芳基碘酰基吡唑啉甲脒 (carboxamidine) 衍生物、中间体、制剂和方法。

### 背景技术

[0020] 血清素 (5- 羟色胺或 5-HT) (周围和中枢神经系统的关键递质) 调节经由称作 5-HT<sub>1</sub>、5-HT<sub>2</sub>、5-HT<sub>3</sub>、5-HT<sub>4</sub>、5-HT<sub>5</sub>、5-HT<sub>6</sub> 和 5-HT<sub>7</sub> 的许多受体家族介导的大范围生理和病理功能。虽然后三者的功能与其它的那些相比被了解得不太充分，但是普遍接受的是选择性地干扰 5-HT- 介导的信号转导的化合物是重要的新型药靶。

[0021] 两个不同的研究组 (Ruat, 1993 ;Sebben, 1994) 克隆了大鼠 5-HT<sub>6</sub> 受体，此后不久发现人的 5-HT<sub>6</sub> 与其享有 89% 的序列同一性 (Kohen, 1996)。在 5-HT<sub>6</sub> 受体方面的最新兴趣的大部分是因为一些精神药物在人 5-HT<sub>6</sub> 受体处是高亲和力拮抗剂 (Kohen, 1996 ;Roth, 1994)。这些化合物包括阿米替林 ( $K_i = 65\text{nM}$ ) 和非典型性抗精神病药氯氮平 ( $K_i = 9.5\text{nM}$ )、奥氮平 ( $K_i = 10\text{nM}$ ) 和喹硫平 ( $K_i = 33\text{nM}$ )。然而，这些化合物都不是选择性的。首次报道的选择性 5-HT<sub>6</sub> 受体拮抗剂是 Ro 04-6790 和 Ro 63-0563。它们的用处受它们适中的亲和力 ( $K_i$  分别 = 50nM 和 12nM) 和差的药动力学限制 (Sleight, 1998)。随着选择性 5-HT<sub>6</sub> 受体拮抗剂 Ro-04-6790 和 SB-271046 的最新发展，已经存在一些关于这些化合物在认知功能模

型中的活性的报道。SB-271046 改进 Morris 水迷宫中的性能 (Rogers, 1999)。这些结果与以下发现一致：针对 5-HT<sub>6</sub> 受体序列的反义寡核苷酸的长期脑室内给药在某种程度上导致 Morris 水迷宫中的性能改进 (Bentley, 1999<sup>b</sup>)。近来，已经报道了 5-HT<sub>6</sub> 拮抗剂和 5-HT<sub>6</sub> 反义寡核苷酸对减少大鼠食物摄入的影响 (Bentley, 1997 ; Bentley, 1999<sup>a</sup> ; Woolley, 2001)。肥胖症是以体脂肪含量增加为特征的状况，导致超过接受标准的过度体重。肥胖症在西方世界是最重要的营养失调并且代表所有工业化国家中的主要健康问题。这种失调导致增加的死亡率，这归因于疾病例如心血管疾病、消化系疾病、呼吸道疾病、癌症和 2 型糖尿病的增加的发生率。

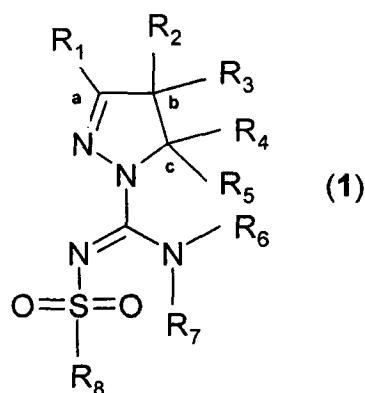
[0022] 5-HT<sub>6</sub> 选择性配体已经被确定为可能用于治疗或预防中枢神经系统的某些病症例如帕金森病、亨廷顿舞蹈病和 / 或精神分裂症、焦虑、抑郁、躁狂抑郁症、精神病、癫痫症、强迫性障碍、心境障碍、偏头痛、阿尔茨海默氏病（认知记忆的增强）、年龄相关认知减退、轻度认知损害、以损伤的神经元生长为特征的神经变性疾病、睡眠障碍、饮食障碍例如厌食症和贪食症，贪吃症 (binge eating disorder)、惊恐发作、静坐不能、注意力缺陷伴多动障碍 (ADHD)、注意力缺陷障碍 (ADD)、由例如可卡因，酒精，烟碱和苯并二氮杂草的药品滥用引起的戒断症状 (withdraw)、和疼痛，此外还有与脊椎创伤和 / 或头部损伤有关的病症例如脑积水。5-HT<sub>6</sub> 选择性配体还预期可用于治疗某些胃肠道病症例如功能性肠紊乱和肠易激综合征和治疗或预防肥胖症和 2 型糖尿病，以实现体重和体重增加的减小。体重和体重增加的减小（例如治疗体重失调）尤其通过食物摄入减少来实现。

[0023] 本发明的目标是提供有效且选择性的 5-HT<sub>6</sub> 拮抗剂，它们与已知的，化学上相关的 5-HT<sub>6</sub> 拮抗剂（如 WO 2008/034863 中所公开的），即可用于治疗某些 CNS 症状的化合物相比，代谢上更稳定。

## 发明内容

[0024] 令人惊奇地发现，在芳基磺酰基部分上或该部分中带有 H- 键供体官能度的某些芳基磺酰基吡唑啉甲脒衍生物是 5-HT<sub>6</sub> 受体拮抗剂，它们与已知的，化学上相关的 5-HT<sub>6</sub> 拮抗剂相比更有效且代谢更稳定。本发明涉及以下通式 (1) 的化合物：

[0025]



[0026] 或互变异构体、立体异构体、N- 氧化物，或前述任何的药理学可接受的盐，其中：

[0027] -R<sub>1</sub> 选自氢或任选取代有一个或多个卤素原子或羟基的烷基 (C<sub>1-4</sub>) 基团，

[0028] -R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 独立地选自氢、羟基或任选取代有一个或多个取代基 Q 的烷基 (C<sub>1-4</sub>) 基团，该取代基 Q 独立地选自：卤素、烷基 (C<sub>1-4</sub>)、烯基 (C<sub>1-4</sub>)、炔基 (C<sub>1-4</sub>)、CF<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NH 烷基

(C<sub>1-4</sub>)、N[ 烷基 (C<sub>1-4</sub>)]<sub>2</sub>、OH、=O、O- 烷基 (C<sub>1-4</sub>) 或 OCF<sub>3</sub>, 或

[0029] R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 与标为 ‘a’ 和 ‘b’ 的碳原子一起形成 C<sub>5-8</sub>- 环烷基环, 其任选取代有一个或多个卤素原子、羟基或烷基 (C<sub>1-4</sub>) 基团, 或

[0030] R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 与标为 ‘b’ 的碳原子一起形成 C<sub>3-8</sub>- 环烷基或 C<sub>4-8</sub>- 杂环烷基环, 其任选取代有一个或多个上面所限定的取代基 Q,

[0031] -R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 独立地选自氢或任选取代有一个或多个上面所限定的取代基 Q 的烷基 (C<sub>1-4</sub>) 基团, 或

[0032] R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 独立地选自单环或稠合双环芳族或杂芳族基团, 其任选取代有一个或多个上面所限定的取代基 Q, 条件是 Q 在芳族环上不能是 =O( 酮 ), 或

[0033] R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 与标为 ‘b’ 和 ‘c’ 的碳原子一起形成 C<sub>3-8</sub>- 环烷基或 C<sub>5-8</sub>- 杂环烷基环, 其任选取代有一个或多个上面所限定的取代基 Q,

[0034] -R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 独立地选自氢, 或任选取代有一个或多个卤素原子或羟基的烷基 (C<sub>1-4</sub>) 基团, 或二烷基 (C<sub>1-3</sub>) - 氨基 - 烷基 (C<sub>1-3</sub>) 基团, 或

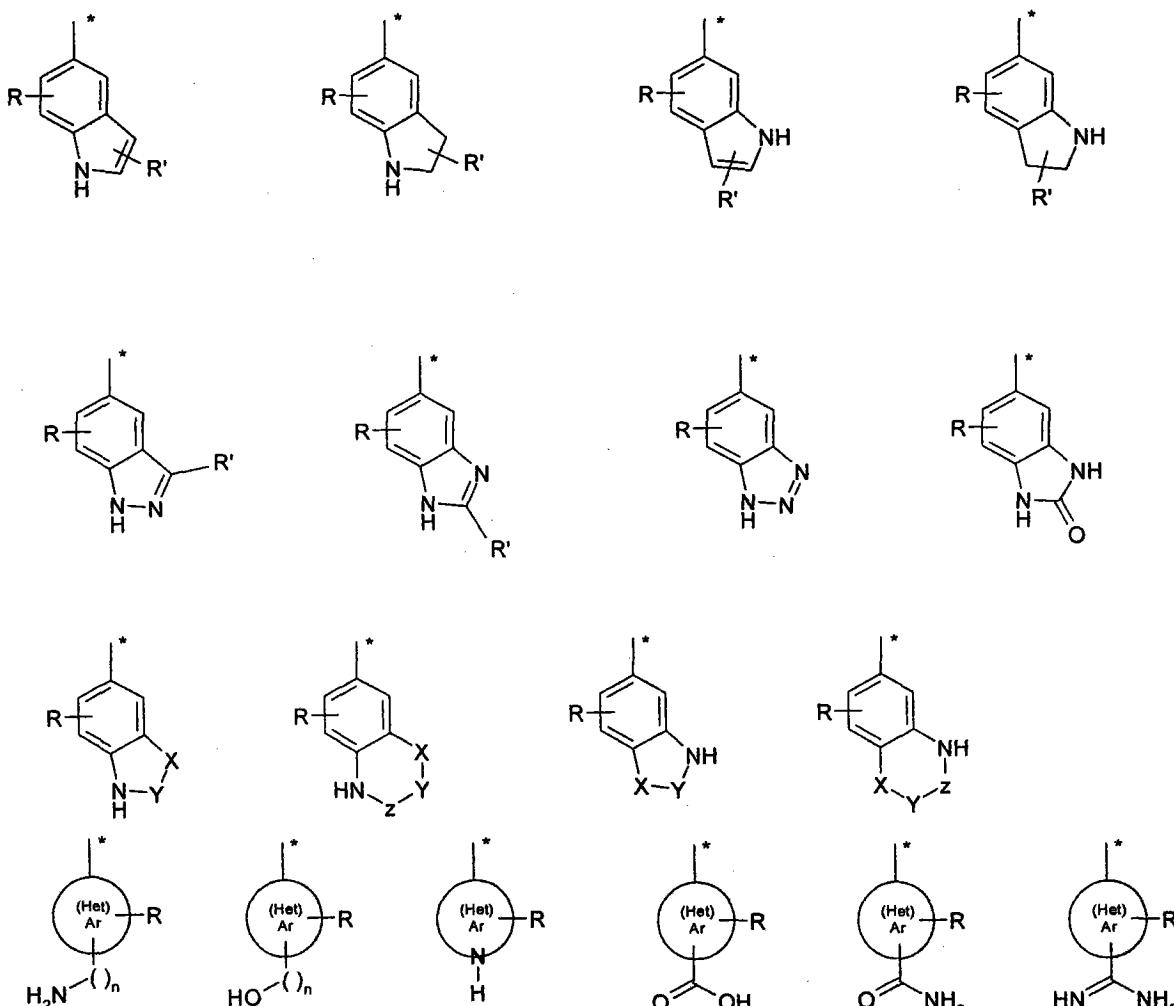
[0035] R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 独立地选自任选取代有一个或多个上面所限定的取代基 Q 的单环或稠合双环芳族或杂芳族基团, 或

[0036] R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 独立地是任选取代有一个或多个上面所限定的取代基 Q 的 C<sub>5-8</sub>- 环烷基或 C<sub>5-8</sub>- 杂环烷基, 或

[0037] R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 与和它们连接的氮原子一起形成任选取代有一个或多个上面所限定的取代基 Q 的 C<sub>5-8</sub>- 杂环烷基, 或

[0038] -R<sub>8</sub> 选自 :

[0039]



[0040] 其中：

[0041] -星号（\*）标记与 S- 原子的键，

[0042] -n 是 0(零) 或 1，

[0043] -是芳基或杂芳基，

[0044] -X、Y 和 Z 独立地选自 C、N、O 或 S，条件是含 X、Y 或 Z 的环中的键可以是单或双键，并且 C 和 N 仅取代有 H- 原子，

[0045] -R 和 R' 独立地选自卤素、烷基 (C<sub>1-4</sub>)、烯基 (C<sub>1-4</sub>)、炔基 (C<sub>1-4</sub>)、CF<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NH 烷基 (C<sub>1-4</sub>)、N[ 烷基 (C<sub>1-4</sub>) ]<sub>2</sub>、OH、SH、酮、O- 烷基 (C<sub>1-4</sub>)、S- 烷基 (C<sub>1-4</sub>)、SO- 烷基 (C<sub>1-4</sub>)、SO<sub>2</sub>- 烷基 (C<sub>1-4</sub>)、OCF<sub>3</sub>、硝基和氰基，

[0046] 条件是当 R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 是氢时，R<sub>2</sub> 和 R<sub>7</sub> 是乙基，并且 R<sub>8</sub> 是 4- 氨基苯基或 3- 氯 -4- 氨基苯基，该化合物不是外消旋混合物而是纯对映体（两种外消旋混合物在 WO 2008/034863 中进行了公开）。

[0047] 本发明涉及具有式 (1) 的化合物的外消旋体、非对应异构体的混合物以及个体立体异构体。本发明还涉及具有式 (1) 的化合物的 E 异构体、Z 异构体和 E/Z 混合物。

[0048] 本发明尤其涉及通式 (1) 的化合物或互变异构体、立体异构体、N- 氧化物或前述任何的药理学可接受的盐，其中：

[0049] -R<sub>1</sub>、R<sub>4</sub> 和 R<sub>6</sub> 是氢

[0050]  $-R_2$  和  $R_3$  独立地选自氢、羟基或任选取代有一个或多个取代基  $Q^*$  的烷基 ( $C_{1-4}$ ) 基团, 该取代基  $Q^*$  独立地选自: 卤素、烷基 ( $C_{1-4}$ )、 $NH_2$ 、 $NH$  烷基 ( $C_{1-4}$ )、 $N[$  烷基 ( $C_{1-4}$ )  $]_2$  或  $OH$ , 或

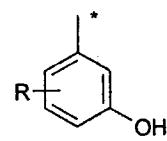
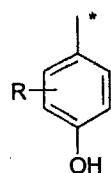
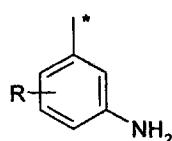
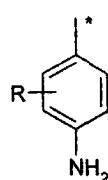
[0051]  $R_2$  和  $R_3$  与和它们连接的碳原子一起形成任选取代有一个或多个上面所限定的取代基  $Q^*$  的  $C_{3-8}$ -环烷基或  $C_{5-8}$ -杂环烷基环,

[0052]  $-R_5$  选自氢或任选取代有一个或多个上面所限定的取代基  $Q^*$  的烷基 ( $C_{1-4}$ ) 基团, 或任选取代有一个或多个上面所限定的取代基  $Q^*$  的单环芳族或杂芳族基团,

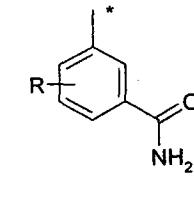
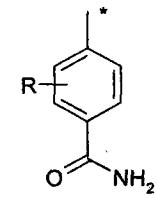
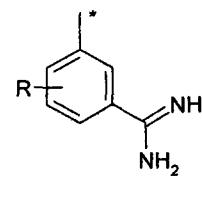
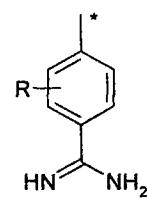
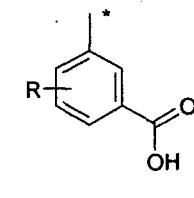
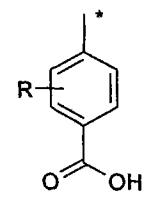
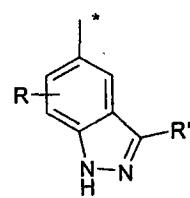
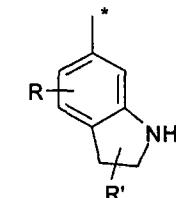
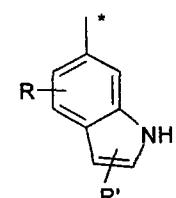
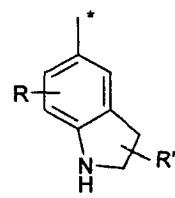
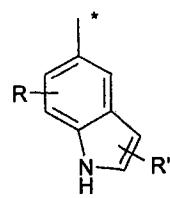
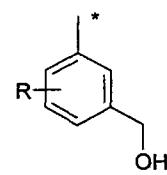
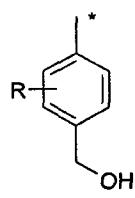
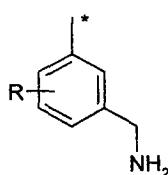
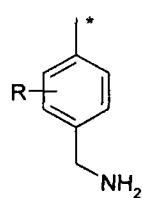
[0053]  $-R_7$  选自氢, 或未取代的烷基 ( $C_{1-4}$ ), 其任选取代有一个或多个卤素原子或羟基,

[0054]  $-R_8$  选自:

[0055]



[0056]



[0057] 其中符号具有与上述权利要求 1 给出的相同意义, 条件是当  $R_3$  和  $R_5$  是氢时,  $R_2$  和  $R_7$  是乙基, 并且  $R_8$  是 4-氨基苯基或 3-氯-4-氨基苯基, 该化合物不是外消旋混合物而是

纯对映体。

[0058] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(1)的化合物,其中吡唑啉环中的两个潜在的不对称碳原子中任一或两个是左旋或右旋对映体。

[0059] 本发明式(1)的化合物,以及它们的药理学可接受的盐具有5-HT<sub>6</sub>受体拮抗活性。它们可用于治疗涉及5-HT<sub>6</sub>受体的病症,或可通过控制那些受体治疗的病症。例如:帕金森病、亨廷顿舞蹈病、精神分裂症、焦虑、抑郁症、躁狂抑郁症、精神病、癫痫症、强迫性障碍、心境障碍、偏头痛、阿尔茨海默氏病、年龄相关认知减退、轻度认知损害、睡眠障碍、饮食障碍、厌食症、贪食症、贪吃症、惊恐发作、静坐不能、注意力缺陷伴多动障碍、注意力缺陷障碍、由可卡因,酒精,烟碱或苯并二氮杂草滥用引起的戒断症状、疼痛、与脊椎创伤或头部损伤有关的病症、脑积水、功能性肠紊乱、肠易激综合征、肥胖症和2型糖尿病。

[0060] 本发明其它实施方案包括:

[0061] 用于治疗例如,可通过阻滞5-HT<sub>6</sub>受体治疗的病症或状况的药物组合物,该组合物包含式(1)的化合物或其药学可接受的盐,和药学可接受的载体;

[0062] 治疗可通过阻滞5-HT<sub>6</sub>受体治疗的病症或状况的方法,该方法包括为需要此种治疗的患者施用式(1)的化合物或其药学可接受的盐;

[0063] 治疗例如,选自本文所列病症的病症或状况的药物组合物;

[0064] 治疗选自本文所列病症的病症或状况的方法,该方法包括为需要此种治疗的患者施用式(1)的化合物或其药学可接受的盐;

[0065] 治疗选自本文所列病症的病症或状况的药物组合物,该组合物包含式(1)的化合物或其药学可接受的盐,和药学可接受的载体;

[0066] 治疗选自本文所列病症的病症或状况的方法,该方法包括为需要此种治疗的患者施用式(1)的化合物或其药学可接受的盐。

[0067] 拮抗5-HT<sub>6</sub>受体的方法,该方法包括为有此需要的受试者施用有效量的式(1)的化合物;

[0068] 本发明还提供根据式(1)的化合物或盐用于制造药物的用途。

[0069] 本发明进一步涉及组合治疗,其中将本发明的化合物,或其药学可接受的盐,或包含本发明化合物的药物组合物或制剂同时或依次施用或作为与另一种治疗剂(或几种治疗剂)的组合制剂施用,用于治疗一种或多种所列状况。此类其它治疗剂可以在施用本发明化合物之前,同时或之后施用。

[0070] 本发明还提供治疗选自本文所列病症的病症或状况的化合物、药物组合物、试剂盒和方法,该方法包括为需要此种治疗的患者施用式(1)的化合物或其药学可接受的盐。

[0071] 本发明的化合物具有5-HT<sub>6</sub>受体拮抗活性。例如,使用本文描述的或本领域中已知的一种或多种试验可容易地证实本发明化合物的这种活性。

[0072] 本发明还提供本发明化合物的制备方法和那些方法中使用的中间体。

[0073] 如果需要的话,本文描述的化合物和中间体的离析(isolation)和纯化可以通过任何适合的分离或纯化程序,例如过滤、萃取、结晶、柱色谱、薄层色谱、厚层色谱、制备型低或高压液相色谱,或这些程序的组合来进行。适合的分离和离析程序的具体说明可以从制备和实施例获知。然而,其它等效的分离或离析程序当然也可以使用。

[0074] 本发明化合物可以包含一个或多个不对称中心并且因此可以作为外消旋物和外

消旋混合物、单一对映体、非对映体混合物和独立非对映体存在。

[0075] 取决于各种取代基的性质，分子可以具有另外的不对称中心。每一个这样的不对称中心将独立地产生两种旋光异构体。所有可能的旋光异构体和非对应异构体（以混合物和纯化合物或部分纯化的化合物形式）属于本发明。本发明涵盖这些化合物的所有这些异构体形式。式(1)示出了该类化合物的没有优选的立体化学的结构。这些非对映异构体的独立的合成或它们的色谱分离可以按本领域中已知的那样通过合适的修饰本文公开的方法学实现。可以通过结晶产物或结晶中间体的X-射线晶体学测定它们的绝对立体化学，所述结晶产物或结晶中间体如果有必要时采用含已知绝对构型的不对称中心的试剂衍生。可以通过本领域中众所周知的方法将化合物的外消旋混合物分离成个体对映异构体，例如将化合物的外消旋混合物偶合到对映异构纯的化合物上以形成非对映异构体混合物，接着通过标准方法，例如分级结晶或色谱将个体非对映异构体分离。偶合通常由使用对映异构纯的酸或碱，例如(-)-二-对甲苯酰基-D-酒石酸和/或(+)-二-对甲苯酰基-L-酒石酸形成盐构成。然后可以通过所添加的手性残基的分裂将该非对映异构体衍生物转变成纯的对映异构体。还可以通过色谱法利用手性固定相直接地将该化合物的外消旋混合物分离：本领域中众所周知的方法。或者，可以通过立体选择性合成使用具有已知构型的光学纯起始物质或试剂通过本领域中众所周知的方法获得化合物的任何对映异构体。

[0076] 式(1)的化合物的顺式和反式异构体或其药学可接受的盐也属于本发明，并且这也适用于式(1)的化合物的互变异构体或其药学可接受的盐。

[0077] 化合物的一些结晶型可以作为多晶型存在：同样认为属于本发明。此外，一些化合物可以与水（即水合物），或常用的有机溶剂形成溶剂合物。此类溶剂合物也属于本发明范围。

[0078] 式(1)的经同位素标记的化合物或其药学可接受的盐，包括可通过PET或SPECT检测的经同位素标记的式(1)的化合物也属于本发明范围。上述情况也适用于用<sup>[13]C</sup>-、<sup>[14]C</sup>-、<sup>[3]H</sup>-、<sup>[18]F</sup>-、<sup>[125]I</sup>-或适合于受体结合或代谢研究的其它同位素富集的原子标记的式(I)的化合物。

[0079] 本发明的化合物还可以用作神经系统功能、功能障碍和疾病的生化分析中的试剂或标准样品。

[0080] 定义

[0081] 在本说明书范围内，术语‘5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂’是指显示这种活性（通过明确且充分接受的药理学试验，包括WO 2008/034863中描述的那些测量）而对另一种受体基本上不显示交叉反应性的化合物。

[0082] 在本文公开的化合物的描述中使用的一般术语具有它们通常的意义。本文所使用的术语烷基表示一价饱和、支链或直链烃链。除非另有说明，此种链可以包含1-18个碳原子。此类烷基的代表是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、己基、异己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基、十八烷基等。当适合为‘低级’时，烷基将包含1-6个碳原子。相同的碳含量适用于本源术语‘烷烃’和派生术语例如‘烷氧基’。含部分的各种烃的碳含量由表示该部分中最小和最大碳原子数的前缀指示，即前缀C<sub>x-y</sub>限定所存在的碳原子的数目为整数“x”至整数“y”，包括这两个端点。例如，‘烷基(C<sub>1-3</sub>)’是指甲基、乙

基、正丙基或异丙基，‘烷基 ( $C_{1-4}$ )’是指‘甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、2-丁基、异丁基或2-甲基-正丙基’。术语‘烯基’表示含一个或多个碳-碳双键直链或支链烃基，例如乙烯基、烯丙基、丁烯基等，并且例如表示 ( $C_{2-4}$ )- 烯基。在‘炔基’中，直链或支链烃基具有一个或多个碳-碳三键，例如乙炔基、炔丙基、1-丁炔基、2-丁炔基等，并且例如表示 ( $C_{2-4}$ ) 炔基。除非另有说明，‘烯基和炔基链’可以包含1-18个碳原子。

[0083] 术语‘酰基’是指烷基 ( $C_{1-3}$ ) 羰基、芳基羰基或芳基-烷基 ( $C_{1-3}$ )- 羰基。‘芳基’涵盖单或多环芳族基团，包括苯基、萘基、1,2,3,4-四氢-萘基、茚基、芴基、蒽基、菲基、并四苯基和甘菊环基。‘杂芳基’涵盖单或多环杂芳族，包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、咪唑并 [2,1-b] [1,3] 噻唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基、吲哚基、吲哚基、中氮茚基、异吲哚基、苯并 [b] 呋喃基、1,2,3,4-四氢异-喹啉基、茚满基、茚基、苯并 [b] 噻吩基、2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己二烯 (benzodioxin)-5-基、苯并咪唑基、噌啉基、咔唑基、吖啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、苯并噻唑基、苯并 [1,2,5] 噢二唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、喹嗪基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,8-萘啶基 (naphthyridinyl) 和蝶啶基。

[0084] ‘卤’或‘卤素’是指氯、氟、溴或碘；‘杂烷基、杂芳族’等中的‘杂’是指含一个或多个N、O或S原子。‘杂烷基’包括在任何位置具有杂原子烷基，因此包括N-键接 (bound)、O-键接或S-键接烷基。

[0085] 术语“取代的”是指特定的基团或部分带有一个或多个取代基。当任何基团可以携带多个取代基，并且可以提供许多可能的取代基时，所述取代基是独立选择的，并且无需是相同的。术语“未取代的”是指特定的基团不带取代基。

[0086] 在取代基方面，术语‘独立地’是指当可能多于一个这样的取代基时，它们可以是彼此相同或不同的。

[0087] ‘环烷基 ( $C_{3-8}$ )’是指环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基；‘杂环烷基 ( $C_{4-8}$ )’是指含杂原子的环，包括哌啶基、吗啉基、氮杂环庚烷基 (azepanyl)、吡咯烷基、硫代吗啉基、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢吡喃基。

[0088] 在本文中用来作为另一个基团一部分的术语“氧”、“硫代”和“碳”分别是指氧原子、硫原子和羰基 ( $C = O$ )，用作两个基团之间的连接基，例如羟基、氧烷基、硫代烷基、羧基烷基等。在本文中单独使用，或作为另一个基团一部分使用的术语“氨基”是指可以是端基，或两个其它基团之间的连接基的氮原子，其中该基团可以是伯、仲或叔（分别是两个氢原子与氮原子键接、一个氢原子与氮原子键接和没有氢原子与氮原子键接）胺。在本文中用来作为另一个基团一部分的术语“亚磺酰基”和“磺酰基”分别是指 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 基团。

[0089] 为了提供更简明的描述，术语‘化合物’包括互变异构体、立体异构体、N-氧化物、同位素标记的类似物或药理学可接受的盐，当没有明确提及时也是这样。

[0090] 上述化合物的N-氧化物属于本发明。叔胺可以产生或可以不产生N-氧化物代谢物。N-氧化发生的程度可从痕量至近乎定量的转化。N-氧化物可能比它们对应的叔胺更有活性或更少活性。而通过化学方式能容易地将N-氧化物还原成它们对应的叔胺，这在人体中以不同的程度发生。一些N-氧化物能经历几乎定量的还原转化，成为对应的叔胺，在其它情况下，转化是仅仅痕量的反应，或者甚至完全不存在 (Bickel, 1969)。

[0091] 术语‘形式’涵盖所有固体：多晶型、溶剂合物和无定形形式。‘晶形’是指同一化

合物的各种固体形式,例如多晶型、溶剂合物和无定形形式。‘无定形形式’是没有长程有序的非结晶物质,并且通常不产生特异的粉末 X 射线衍射图谱。晶形已经由 Byrn (1995) 和 Martin (1995) 进行了一般描述。‘多晶型’是其中化合物可以按不同的晶体堆积排列 (packing arrangement) 结晶的晶体结构,它们都具有相同的元素组成。多晶型现象是经常出现的现象,其受若干结晶条件例如温度、过饱和水平、杂质的存在、溶剂的极性、冷却速率影响。不同的多晶型通常具有不同的 X 射线衍射图谱、固态 NMR 光谱、红外或拉曼光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光和电性能、稳定性和溶解性。重结晶溶剂、结晶速率、储存温度及其它因数可能引起一种晶形占主导。

[0092] 为了提供更简明的描述,本文给出的一些定量表达式不适合用“大约”或“大致”限制。应该理解的是,不管是否明确使用或没有使用这些术语,本文给出的每个量意指实际值,并且还意指此类给出的值的近似值,该近似值可能根据本领域普通技术人员合理地推论出,包括由此类给出值的试验和 / 或测量条件得出的近似值。

[0093] 术语“选择性的”和“选择性”是指对特定受体 (例如 5-HT<sub>6</sub> 受体) 显示反应性,而对另一种受体 (例如其它 5-HT 受体亚型) 基本上不显示交叉反应性的化合物。

[0094] 在本说明书的整个描述和权利要求中,单词“包含”以及该单词的变体没有排除其它添加剂、组分、整数或步骤的意图。

[0095] 虽然式 (1) 的化合物可能作为原始化学物质施用,但是优选将它们作为‘药物组合物’提供。根据另一个方面,本发明提供包含式 (1) 的化合物,或其药学可接受的盐或溶剂合物,连同其一种或多种药学可接受的载体,和任选一种或多种其它治疗成分的药物组合物。该载体必须是‘可接受的’,意思是与所述制剂的其它成分相容并且对其接受者无害。

[0096] 本文所使用的术语“组合物”涵盖按预定量或比例包含特定成分的产物,以及由按特定量组合特定成分直接或间接获得的任何产物。至于药物组合物,这一术语涵盖包含一种或多种活性成分和含惰性成份的任选载体的产物,以及由组合、络合或聚集任何两种或更多种成分,或由解离一种或多种成分,或由一种或多种成分的其它类型的反应或相互作用直接或间接获得的任何产物。一般而言,如下制备药物组合物:使活性成分均匀且紧密地与液体载体或细分散固体载体或两者结合,然后如果有必要的话,将该产物形成所需制剂。药物组合物包括足够活性目标化合物以对疾病的进程或状况产生预期效果。因此,本发明的药物组合物涵盖通过将本发明化合物和药学可接受的载体掺合制备的任何组合物。所谓的“药物可接受的”意指载体、稀释剂或赋形剂必需与所述制剂的其它成分相容并且对其接受者无害。

[0097] 在本申请范围内,术语‘组合制备物’既包括真正组合,即物理上组合在一种制剂 (例如片剂或注射液) 中的式 (1) 的化合物和一种或多种其它药物,又包括‘成套试剂盒 (kit-of-parts)’,其包括在单独剂型中的式 (1) 的化合物和一种或多种其它药物,连同使用说明书,任选还有便于顺应施用所述组分化合物的其它工具,例如标签或图。采用真正组合,根据定义药物治疗同时发生。‘成套试剂盒’的内容物可以同时或以不同时间间隔施用。同时或顺序治疗将取决于所使用的其它药物的特征,如作用的开始和持续时间,血浆水平,清除率等特征,以及依赖于疾病,其阶段,和个体患者的特征。

[0098] 如上所述测定本发明化合物对 5-HT<sub>6</sub> 受体的亲和力。根据式 (1) 的给定化合物测得的结合亲和力,可以估算理论最低有效剂量。在等于测得的 K<sub>i</sub> 值两倍的化合物浓度下,接

近 100% 5-HT<sub>6</sub> 受体很可能将被化合物占据。假定理想的生物利用度, 将该浓度转化成 mg 化合物 / kg 患者, 获得理论最低有效剂量。药物代谢动力学、药效学及其它考虑可以将实际施用的剂量改变到更高或更低值。活性成分的典型的日剂量在宽范围内改变并且将取决于各种因素例如相关适应症、给药途径、患者的年龄、重量和性别, 并且可以由医生确定。一般而言, 按单次或独立剂量施用到患者的总日剂量可以是, 例如 0.001–10mg/kg 体重 / 天, 更通常 0.01–1,000mg/ 天的总活性成分的量。将此种剂量施用给需要治疗的患者 1 至 3 次 / 天, 或按功效需要的频率, 并且保持至少两个月, 更通常至少六个月的周期, 或长期地。

[0099] 术语“治疗有效量”是指治疗剂治疗可通过施用本发明组合物治疗的状况的量。该量包括足以在人组织系统中显示可检测的治疗或改善的响应的量。该效果可以包括治疗本文列出的状况。受试者的精确的药物有效量将取决于该受试者的大小和健康, 正在治疗的状况的性质和程度, 治疗医生的推荐, 和为施用选择的治疗法, 或治疗法的组合。因此, 提前指定精确的药物有效量是没有用处的。术语“药学可接受的盐”是指在可靠医学判断范围内适合于与人类和低等动物的组织接触使用而没有过度毒性、刺激、过敏反应等的并且与合理的利益 / 风险比例相称的那些盐。药学可接受的盐是本领域中众所周知的。当最终离析并纯化本发明化合物时可以原位制备它们, 或者可以单独地通过使它们与药学可接受的无毒碱或酸 (包括无机或有机碱和无机或有机酸) 反应来制备 (Berge, 1977)。‘游离碱’形式可以如下再生: 使该盐与碱或酸接触, 并离析出在常规物质中的母体化合物。化合物的母体形式在某些物理性能, 例如在极性溶剂中的溶解性方面与各种盐形式不同, 但该盐在别的方面却等同于用于本发明目的的化合物的母体形式。

[0100] 术语“治疗”是指人状况或疾病的任何治疗, 并且包括: (1) 抑制疾病或状况, 即阻止其发展, (2) 减轻疾病或状况, 即导致该状况复原, 或 (3) 终止疾病的症状。术语‘抑制’包括其公认的意义, 包括禁止、约束、减轻、改善和缓解、终止或反转进展、严重性或所得症状。本文所使用的术语“医学治疗”旨在包括对人在体内或体外进行的诊断性和治疗性方案。

[0101] 本文所使用的术语“体重病症”是指由能量摄取和能量消耗间的不平衡所引起的病症, 导致异常 (例如, 过量) 体重。此种体重病症包括肥胖症 (Roth, 1994; Sibley, 1993; Sleigh, 1995, 1997)。‘肥胖症’是指其中人具有至少 25.9 的体重指数 (BMI) (计算为重量 / 高度<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>) 的状况。通常, 具有正常重量的那些人具有 19.9 至小于 25.9 的 BMI。肥胖症在此可以归因于任何起因 (无论是否为环境的遗传学 (genetic))。可以导致肥胖症或是肥胖症起因的病症的实例包括过食和贪食症、多囊性卵巢疾病、颅咽管瘤、Prader-Willi 综合征、Frohlich's 综合征、II 型糖尿病、生长激素缺乏症 (GH deficient subjects)、正常变异身材矮 (normal variant short stature)、Turners 综合征、及其它病理学状况, 该病理学状况显示代谢活性的降低或作为总的无脂肪物质的一部分的静息能量消耗的下降, 例如具有急性淋巴母细胞性白血病的儿童。

[0102] 简称

[0103] ACE-C1 氯甲酸 1-氯乙酯

[0104] ACN 乙腈

[0105] ADD 注意力缺陷障碍

[0106] ADHD 注意力缺陷伴多动障碍

[0107]	API	大气压电离
[0108]	BEMP	2-叔丁基亚氨基-2-二乙基氨基-1,3-二甲基-全氢-1,3,2-
[0109]		二氮杂三磷杂苯 (phosphorine)
[0110]	BMI	体重指数
[0111]	Boc	叔丁氧基羰基
[0112]	Boc <sub>2</sub> O	二碳酸二-叔丁酯
[0113]	CHO	中国仓鼠卵巢(细胞)
[0114]	CNS	中枢神经系统
[0115]	CUR	帘幕气 (curtain gas)
[0116]	DCM	二氯甲烷
[0117]	DiPEA	N,N-二异丙基乙胺
[0118]	DMAP	4-二甲基氨基吡啶
[0119]	DMC	2-氯-1,3-二甲基咪唑啉氯化物
[0120]	DMF	N,N'-二甲基甲酰胺
[0121]	DMSO	二甲基亚砜
[0122]	EA	乙酸乙酯
[0123]	SI	电喷雾电离
[0124]	FCS	胎牛血清
[0125]	FP	聚集电位
[0126]	g	克
[0127]	h	小时
[0128]	HPLC	高压(效)液相色谱
[0129]	5-HT	5-羟色胺, 血清素
[0130]	MeI	甲基碘
[0131]	MeOH	甲醇
[0132]	mg	毫克
[0133]	min	分钟
[0134]	ml 或 mL	毫升
[0135]	m.p.	熔点 c. q. 熔程
[0136]	MS	质谱
[0137]	MTBE	甲基叔丁基醚
[0138]	PA	石油醚(40-60)
[0139]	R <sub>f</sub>	保留因子(薄层色谱)
[0140]	R <sub>t</sub>	保留时间(LC/MS)
[0141]	RT	室温
[0142]	SIM	单离子监测
[0143]	SCX	强阳离子交换
[0144]	SPE	固相萃取
[0145]	t <sub>1/2</sub>	半衰期

- [0146] TBAF 氟化四丁基铵  
 [0147] TBDPS 叔丁基二苯基甲硅烷基  
 [0148] TFAA 三氟乙酸酐  
 [0149] TMS 三甲基甲硅烷基  
 [0150] TMSCl 氯化三甲基硅烷  
 [0151] THF 四氢呋喃  
 [0152] WME Williams 培养基 E  
 [0153] X-Phos 2-二环己基膦基-2',4',6' - 三异丙基联苯  
 [0154] 实施例 1 : 分析方法  
 [0155] 除非另有说明, 使用 Bruker ARX 400 ( $^1\text{H}$ :400MHz) 或 Varian VXR200 ( $^1\text{H}$ :200MHz) 仪器在 300K 下在指定的溶剂中测定核磁共振波谱 ( $^1\text{H}$  NMR)。在从 Cambridge Isotope Laboratories Ltd. 获得的氘化氯仿或 DMSO 中测定光谱。从四甲基硅烷 (1H) 低磁场以 ppm 给出化学位移 ( $\delta$ )。以 Hz 给出偶合常数 J。NMR 光谱中的峰形用符号 ‘q’ (四重峰)、‘dq’ (双四重峰)、‘t’ (三重峰)、‘dt’ (双三重峰)、‘d’ (二重峰)、‘dd’ (双二重峰)、‘ddd’ (双双二重峰)、‘s’ (单峰)、‘bs’ (宽单峰) 和 ‘m’ (多重峰) 表示。在将样品与一滴  $\text{D}_2\text{O}$  混合之后鉴定 NH 和 OH 信号。

[0156] 快速色谱法是指使用指出的洗脱液和硅胶 (Merck 硅胶 60 : 0.040–0.063mm) 的纯化。在 Büchi B-545 熔点测定器上记录熔点。涉及对水分和 / 或氧气敏感的化合物的所有反应在无水氮气气氛下进行。通过使用薄层色谱 (TLC) 在二氧化硅 (silica) 涂覆的玻璃板 (Merck 预涂硅胶 60F254) 上采用指定的洗脱液监测反应。通过 UV 光 (254nm) 或  $\text{I}_2$  使点显像。

[0157] 液相色谱 – 质谱 (LC-MS) : 由 2 个 Perkin Elmer 系列 200 微泵构成的 LC-MS 系统。通过与 Gilson 215 自动采样器连接的 50  $\mu\text{l}$  T 型混合器将泵彼此连接。该方法如下 :

[0158]	步骤	总时间	流速 ( $\mu\text{l}/\text{分钟}$ )	A (%)	B (%)
[0159]	0	0	2000	95	5
[0160]	1	1.8	2000	0	100
[0161]	2	2.5	2000	0	100
[0162]	3	2.7	2000	95	5
[0163]	4	3.0	2000	95	5

[0164] A = 含 0.025% HCOOH 和 10mmol  $\text{NH}_4\text{HCOO}$  的 100% 水 pH = ±3

[0165] B = 含 0.025% HCOOH 的 100% ACN

[0166] 该自动采样器具有 2  $\mu\text{l}$  注射回路并且与含 3  $\mu\text{m}$  颗粒的 Waters Atlantis C18 30 × 4.6mm 柱连接。使该柱在 40°C 下的 Perkin Elmer 系列 200 柱烘箱中处于恒温状态。将该柱与具有 2.7  $\mu\text{l}$  flowcel 的 PerkinElmer 系列 200UV 计连接。波长设置到 254nm。将该 UV 计与 Sciex API150EX 质谱仪连接。该质谱仪具有以下参数 :

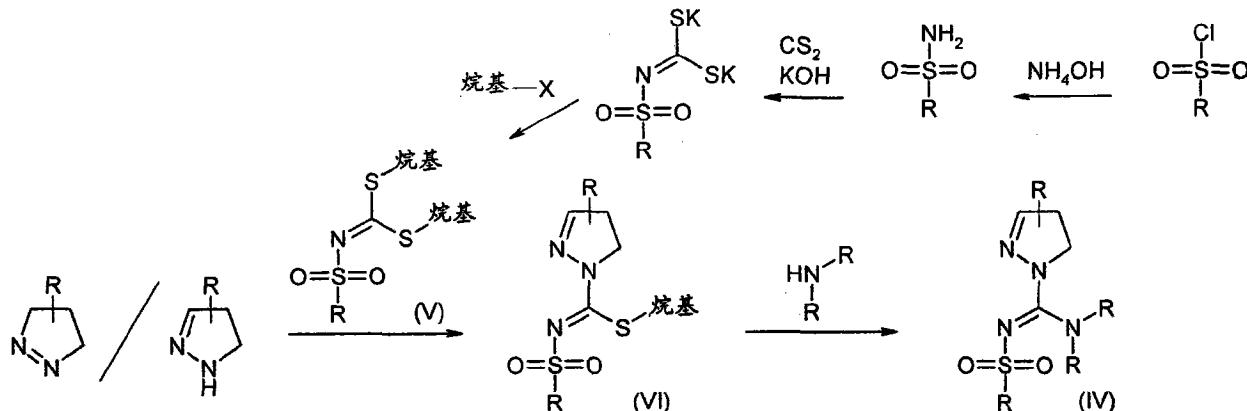
[0167] 扫描范围 : 150–900 a. m. u. ; 极性 : 正 ; 扫描模式 : 曲线 ; 分辨率 Q1 : UNIT ; 步长 : 0.10 a. m. u. ; 每次扫描的时间 : 0.500sec ; NEB : 10 ; CUR : 10 ; IS : 5200 ; TEM : 325 ; DF : 30 ; FP : 225 和 EP : 10。将光散射检测器与 Sciex API 150 连接。光散射检测器是在 50°C 和 3 巴  $\text{N}_2$  下操作的 SedereSedex 55。通过 G3 powermac 控制整个系统。

[0168] 实施例 2 :合成的一般方面

[0169] 含吡唑啉结构部分的所要求保护化合物和中间体的适合的合成遵循与此前 WO 2008/034863 中所公开的那些相似的路线, 使用可商购的或如下所述制备的 4,5- 二氢 -1H- 吡唑或 4,5- 二氢 -3H- 吡唑结构单元。

[0170] 路线 1

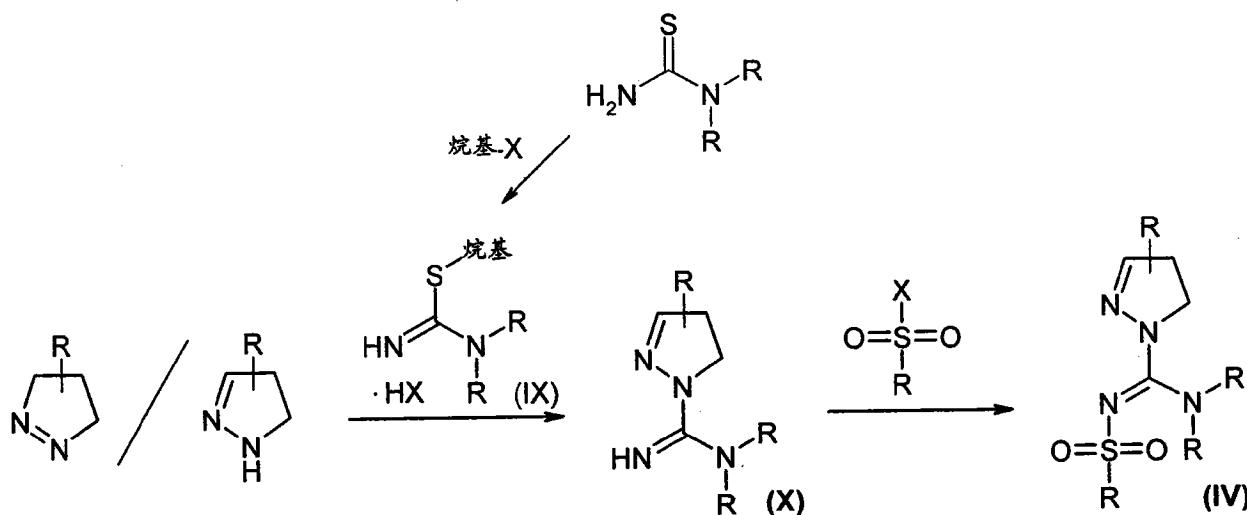
[0171]



[0172] 路线 1 使用通式 (V) 的 N-(双 - 烷基硫烷基 - 亚甲基)- 磺酰胺结构, 它可以由磺酰胺通过与 CS<sub>2</sub> 在 KOH 存在下反应, 接着与烷基卤例如甲基碘反应制备。随后可以通过胺取代两个 S- 烷基官能度, 优选从吡唑啉结构单元开始以获得通式 (VI) 的结构, 最后得到通式 (IV) 的磺酰基吡唑啉甲脒衍生物。

[0173] 路线 2

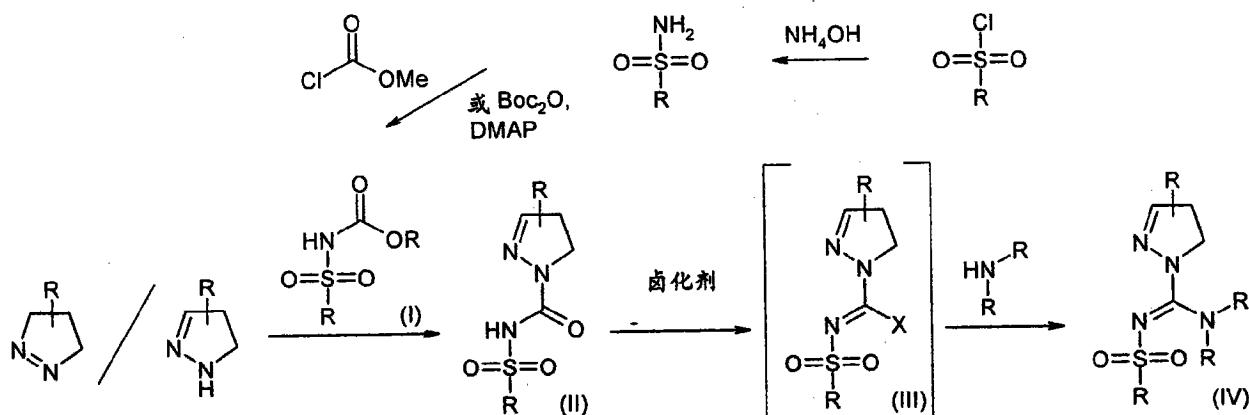
[0174]



[0175] 路线 2 使用通式 (IX) 的烷基 - 异硫脲片段或其适合的盐形式 (适宜地通过使硫脲结构单元与烷基卤 (例如甲基碘) 反应制备), 它可以与吡唑啉在碱存在下反应而获得通式 (X) 的吡唑啉甲脒衍生物。后者可以与磺酰卤 (X = Br、Cl、F, 优选 Cl) 在碱存在下反应而获得通式 (IV) 的磺酰基吡唑啉甲脒衍生物。

[0176] 路线 3

[0177]



[0178] 路线 3 使用通式 (I) 的磺酰基氨基甲酸酯, 它可以例如通过使磺酰胺与氯甲酸甲酯或二碳酸二叔丁酯在碱存在下反应来制备。可以随后使用卤化剂 (例如 PCl3、POCl3/DMAP 或 2- 氯 -1,3- 二甲基咪唑啉氯化物 (DMC)) 将它们与通式 (II) 的吡唑啉的反应产物转化成通式 (III) 的氯代亚胺中间体, 接着与胺反应而获得通式 (IV) 的磺酰基吡唑啉甲脒衍生物。

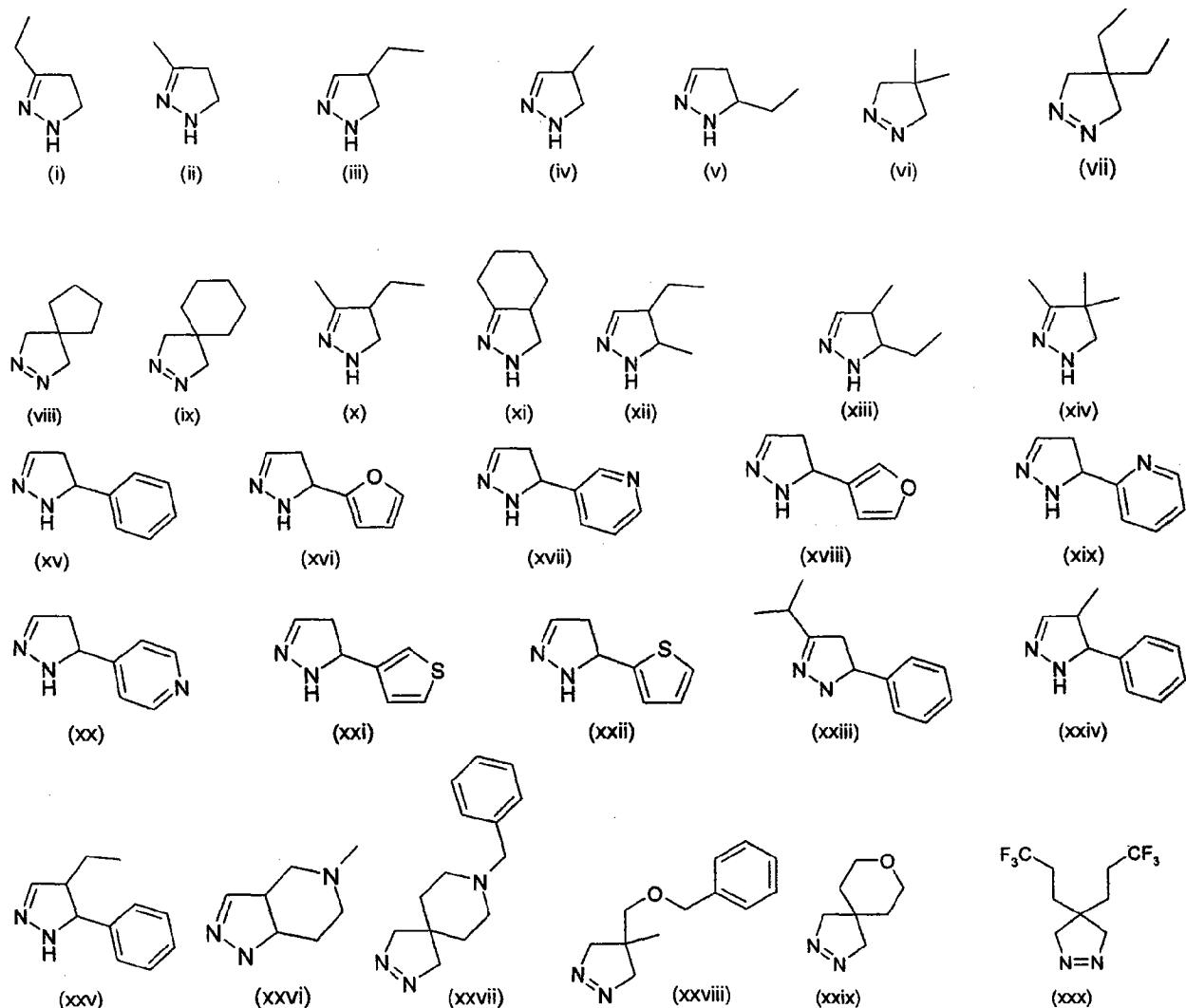
[0179] 特定合成程序的选择取决于本领域技术人员已知的因素例如官能团与所使用的试剂的相容性、使用保护基的可能性、催化剂、活化和偶合试剂以及存在于正在制备的最终化合物之中的最终结构特征。

[0180] 药学可接受的盐可以使用本领域中熟悉的标准程序, 例如通过将本发明的化合物与适合的酸, 例如无机酸或有机酸混合而获得。

[0181] 实施例 3 : 吡唑啉中间体的合成

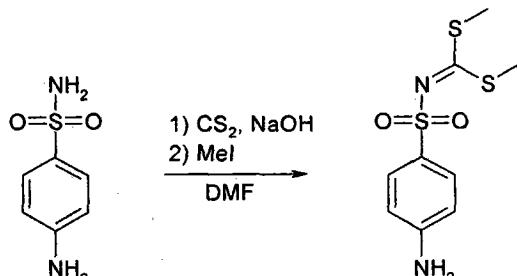
[0182] 如 WO 2008/034863 所述合成以下吡唑啉中间体。

[0183]



- [0184] (i) 3-乙基-4,5-二氢-1H-吡唑  
 [0185] (ii) 3-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑  
 [0186] (iii) 4-乙基-4,5-二氢-1H-吡唑  
 [0187] (iv) 4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑  
 [0188] (v) 5-乙基-4,5-二氢-1H-吡唑  
 [0189] (vi) 4,4-二甲基-4,5-二氢-3H-吡唑  
 [0190] (vii) 4,4-二乙基-4,5-二氢-3H-吡唑  
 [0191] (viii) 2,3-二氮杂-螺[4.4]壬-2-烯  
 [0192] (ix) 2,3-二氮杂-螺[4.5]癸-2-烯  
 [0193] (x) 4-乙基-3-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑  
 [0194] (xi) 3,3a,4,5,6,7-六氢-2H-吲唑  
 [0195] (xii) 4-乙基-5-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑  
 [0196] (xiii) 5-乙基-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑  
 [0197] (xiv) 3,4,4-三甲基-4,5-二氢-1H-吡唑  
 [0198] (xv) 5-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑  
 [0199] (xvi) 5-呋喃-2-基-4,5-二氢-1H-吡唑

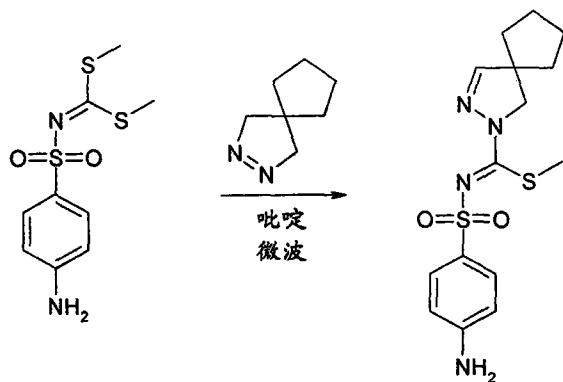
- [0200] (xvii) 3-(3,4-二氢-2H-吡唑-3-基)-吡啶
- [0201] (xviii) 5-呋喃-3-基-4,5-二氢-1H-吡唑
- [0202] (xix) 2-(3,4-二氢-2H-吡唑-3-基)-吡啶
- [0203] (xx) 4-(3,4-二氢-2H-吡唑-3-基)-吡啶
- [0204] (xxi) 5-噻吩-3-基-4,5-二氢-1H-吡唑
- [0205] (xxii) 5-噻吩-2-基-4,5-二氢-1H-吡唑
- [0206] (xxiii) 3-异丙基-5-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑
- [0207] (xxiv) 4-甲基-5-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑
- [0208] (xxv) 4-乙基-5-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑
- [0209] (xxvi) 5-甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-吡唑 [4,3-c] 吡啶
- [0210] (xxvii) 8-苄基-2,3,8-三氮杂-螺 [4.5] 呚-2-烯
- [0211] (xxviii) 4-苄氧基甲基-4-甲基-4,5-二氢-3H-吡唑
- [0212] (xxix) 8-氧杂-2,3-二氮杂-螺 [4.5] 呚-2-烯
- [0213] (xxx) 4,4-双-(2,2,2-三氟-乙基)-4,5-二氢-3H-吡唑
- [0214] 实施例 4 : 具体化合物的合成
- [0215] 4-氨基-N-[ (2,3-二氮杂-螺 [4.4] 壬-3-烯-2-基)-乙氨基亚甲基] 苯-磺酰胺 (化合物 4)
- [0216] 4-氨基-N-(双-甲基硫烷基-亚甲基)-苯磺酰胺：
- [0217]



[0218] 将 100g 对氨基苯磺酰胺溶于 375mL DMF, 逐滴添加 33.2mL 50% NaOH 水溶液并在室温下继续搅拌 10 分钟。向该白色悬浮液中逐滴添加 19.2mL 二硫化碳并在室温下搅拌该混合物 30 分钟。随后添加 18.1mL 50% NaOH 水溶液和 9.6mL 二硫化碳再处理该混合物两次, 在这两个循环之间有 10 分钟搅拌时间。在最后搅拌该混合物 30 分钟之后, 用冰浴冷却该橙色 / 红色溶液, 并以满足该混合物的温度保持小于 25°C 的速率逐滴添加 72.3mL 碘代甲烷。添加 25mL 量的 DMF 以保持该混合物可搅拌, 并继续搅拌 1h。在仍冷却同时, 将 250mL 水添加到该混合物中并在室温下机械地搅拌该悬浮液过夜。滤出沉淀物并用水和冷乙醇洗涤。从乙酸乙酯使残余物重结晶而获得 (在 50°C 下在真空中干燥之后) 64.9g (40%) 白色固体。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.38 (s, 6H), 6.15 (s, 2H), 6.66 (d,  $J = 8.73\text{Hz}$ , 2H), 7.56 (d,  $J = 8.73\text{Hz}$ , 2H)。

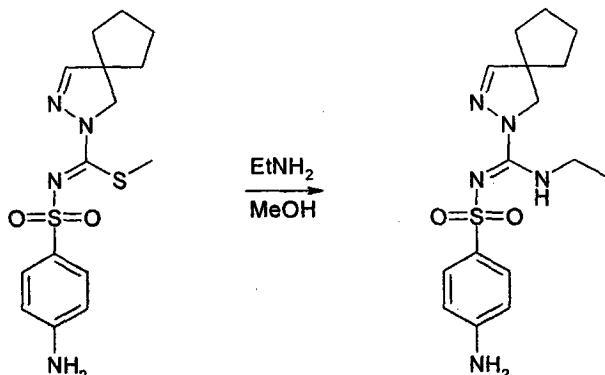
[0219] 4-氨基-N-[ (2,3-二氮杂-螺 [4.4] 壬-3-烯-2-基)-甲基硫烷基-亚甲基]-苯磺酰胺

[0220]



[0221] 在 25mL 微波小瓶中, 将 2.00g 4-氨基 -N-( 双 - 甲基硫烷基 - 亚甲基 ) 苯磺酰胺和 1.00g 2,3- 二氮杂 - 螺 [4.4] 壬 -2- 烯溶于 15mL 吡啶。封闭该小瓶并在 180°C 下在微波中加热 2h。将由 8 个这些顺序实验产生的混合物合并并在减压下浓缩。让残余物经历快速色谱 (DCM/EA 95 : 5 → 90 : 10) 并且蒸发纯级分获得 5.20g(25%) 黄色固体。  
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.63–1.92(m, 8H), 2.23(s, 3H), 3.06(s, 2H), 4.03(s, 2H), 6.67(d, 2H), 6.98(s, 1H), 7.74(d, 2H)。

[0222]

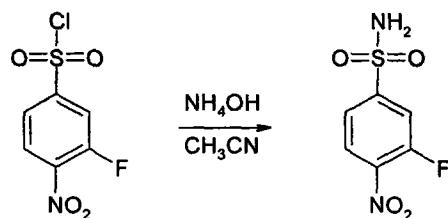


[0223] 向 4.05g 4-氨基 -N-[ (2,3- 二氮杂 - 螺 [4.4] 壬 -3- 烯 -2- 基 )- 甲基硫烷基 - 亚甲基 ]- 苯磺酰胺在 30mL MeOH 中的溶液中添加 7.86mL 70% 乙胺水溶液。在室温下搅拌该混合物 1h 并蒸干。将残余物溶于最小量 DCM 并与 MTBE 一起研磨。滤出沉淀物并在真空中干燥，并随后从乙酸正丁酯重结晶而在真空中在 80°C 下干燥之后获得 2.40g(67%) 为灰白色微晶物质的 4- 氨基 -N-[ (2,3- 二氮杂 - 螺 [4.4] 壬 -3- 烯 -2- 基 )- 乙氨基亚甲基 ]- 苯磺酰胺 ;m.p. 141–142°C。  
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.14(t, J = 7.22Hz, 3H), 1.47–1.89(m, 8H), 3.35–3.57(m, 2H), 3.79(s, 2H), 4.02(br. s., 2H), 6.65(d, J = 8.73Hz, 2H), 6.78(s, 1H), 6.91(br. s., 1H), 7.70(d, J = 8.73Hz, 2H)。

[0224] 4- 氨基 -N-[ (2,3- 二氮杂 - 螺 [4.4] 壬 -3- 烯 -2- 基 )- 乙氨基亚甲基 ]-3- 氟 - 苯磺酰胺 ( 化合物 15)

[0225] 3- 氟 -4- 硝基 - 苯磺酰胺

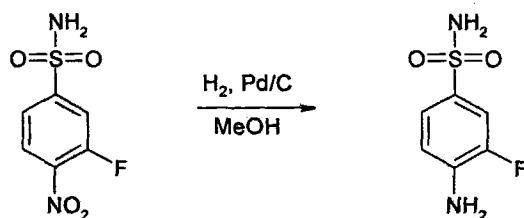
[0226]



[0227] 向 5.00g 3-氟-4-硝基苯磺酰氯在 20mL 乙腈中的在冰浴中冷却的溶液中逐滴添加 4.40mL 30% 氢氧化铵溶液。在移除冰浴之后，在室温下继续搅拌 30 分钟。添加水并用 DCM 萃取该混合物。在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥合并的有机层并蒸干而获得 4.65g (99%) 黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.51 (s, 2H), 7.89 (d, J = 9.33Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 10.23, 1.81Hz, 1H), 8.14–8.21 (m, 1h)。

[0228] 4-氨基-3-氟-苯磺酰胺

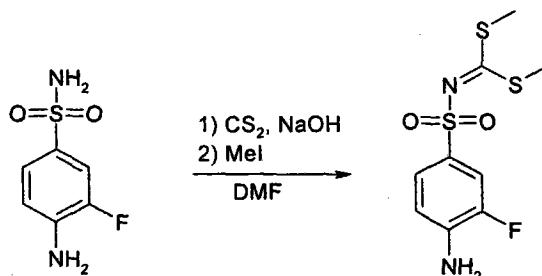
[0229]



[0230] 向 1.00g 3-氟-4-硝基-苯磺酰胺在 10mL MeOH 中的溶液中添加 10mol% 炭载钯。在 50psi 的 H<sub>2</sub> 压力下氢化该混合物 30 分钟。在 Hyflo 上过滤之后，在真空中浓缩产生 630mg (74%) 暗棕色油状物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.83 (t, J = 8.43Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.28, 1.96Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 10.99, 1.96Hz, 1H) [NH<sub>2</sub> 不可见]。

[0231] 4-氨基-N-(双-甲基硫烷基-亚甲基)-3-氟-苯磺酰胺

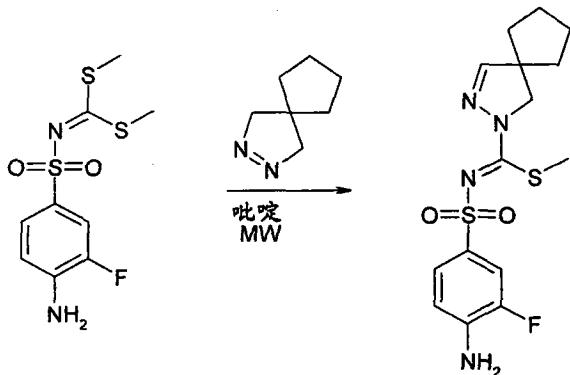
[0232]



[0233] 将 1.15g 4-氨基-3-氟-苯磺酰胺溶于 50mL DMF，逐滴添加 0.33mL 50% NaOH 水溶液并在室温下继续搅拌 30 分钟。向该混合物中逐滴添加 0.16mL 二硫化碳并在室温下搅拌该混合物 1h。随后添加 0.16mL 50% NaOH 水溶液和 0.08mL 二硫化碳再处理该混合物两次，在这两个循环之间有 30 分钟搅拌时间。在最后搅拌该混合物 1h 之后，向该紫色溶液中逐滴添加 0.72mL 碘代甲烷并继续搅拌 1h。在冰浴中冷却该混合物后，将 100mL 水缓慢地添加到该混合物中并在室温下机械地搅拌该悬浮液过夜。滤出沉淀物并干燥而获得 0.60g (35%) 棕色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.55 (s, 6H), 4.20 (br. s., 2H), 6.80 (t, J = 8.58Hz, 1H), 7.56–7.64 (m, 2h)。

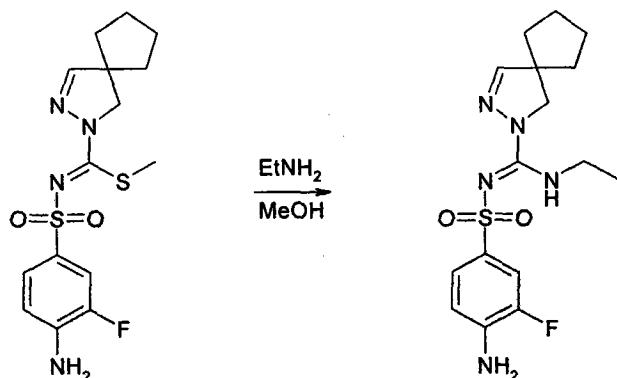
[0234] 4-氨基-N-[2-(3-二氮杂-螺[4.4]壬-3-烯-2-基)-甲基硫烷基-亚甲基]-3-氟-苯磺酰胺

[0235]



[0236] 在 10mL 微波小瓶中, 将 530mg 4-氨基-N-(双-甲基硫烷基-亚甲基)-3-氟-苯磺酰胺和 325mg 2,3-二氮杂-螺[4.4]壬-2-烯溶于 5mL 吡啶中, 并添加一滴离子液体(1-丁基-3-甲基咪唑鎓六氟磷酸盐)。封闭该小瓶并在 180℃ 下在微波中加热 2h。在减压下浓缩该混合物并在真空中干燥, 并将该粗产物(840mg)用于随后的步骤。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.60–2.03(m, 8H), 2.24(s, 3H), 3.07(s, 2H), 4.90(br. s., 2H), 7.00(s, 1H), 7.28–7.33(m, 1H), 7.65–7.73(m, 1H), 8.62(d, J = 3.91Hz, 1H)。

[0237]

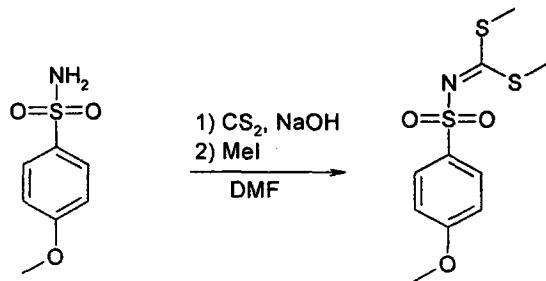


[0238] 向 840mg 4-氨基-N-[ (2,3-二氮杂-螺[4.4]壬-3-烯-2-基)-甲基硫烷基-亚甲基]-3-氟-苯磺酰胺(粗)在 25mL MeOH 中的溶液中添加 3.43mL 70% 乙胺水溶液。在室温下搅拌该混合物 1h, 添加水, 并用 DCM 萃取该混合物。在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥合并的有机层并蒸干。通过快速色谱(EA/PA 3 : 1) 纯化残余物而获得 260mg(33%, 在 2 个步骤内) 为棕色油状物的 4-氨基-N-[ (2,3-二氮杂-螺[4.4]壬-3-烯-2-基)-乙氨基亚甲基]-3-氟-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.16(t, J = 7.2Hz, 3H), 1.57–1.87(m, 7H), 3.43–3.53(m, 2H), 3.82(s, 2H), 4.02–4.07(m, 2H), 6.77(t, J = 8.4Hz, 1H), 6.80(s, 1H), 7.50–7.58(m, 2H) [NH<sub>2</sub> 不可见]。

[0239] N-[乙氨基-(5-苯基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-亚甲基]-4-羟基苯-磺酰胺(化合物 25)

[0240] N-(双-甲基硫烷基-亚甲基)-4-甲氧基-苯磺酰胺

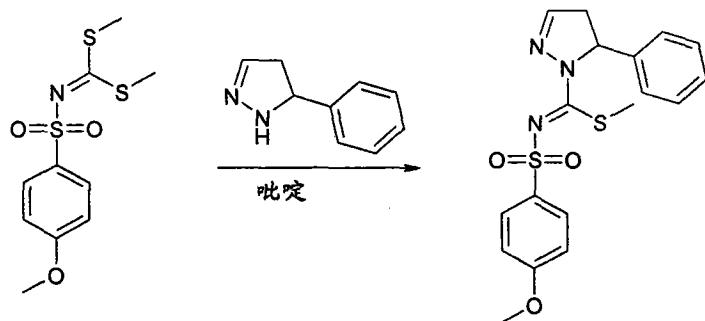
[0241]



[0242] 将 10.00g 4- 甲氧基苯磺酰胺溶于 90mL DMF 并添加 5.16mL 二硫化碳。在冰浴中冷却该混合物，接着逐滴添加 6.47mL 50% NaOH 水溶液。搅拌该暗红色混合物 30 分钟，逐滴添加 7.65mL 碘代甲烷，移除冰浴并在室温下搅拌该混合物 1h。随后，缓慢地将 33mL 水添加到该混合物中并在室温下搅拌该悬浮液过夜。滤出沉淀物，用水洗涤 3 次并在真空中干燥。通过快速色谱 (DCM → DCM/MeOH 95 : 5) 纯化产物而获得 8.00g(44%) 无定形油状白色物质。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.53(s, 6H), 3.88(s, 3H), 6.97(q, J = 5.12Hz, 2H), 7.93(q, J = 5.02Hz, 2H)。

[0243] 4- 甲氧基 -N-[ 甲基硫烷基 -(5- 苯基 -4,5- 二氢 - 吡唑 -1- 基 )- 亚甲基 ] 苯磺酰胺

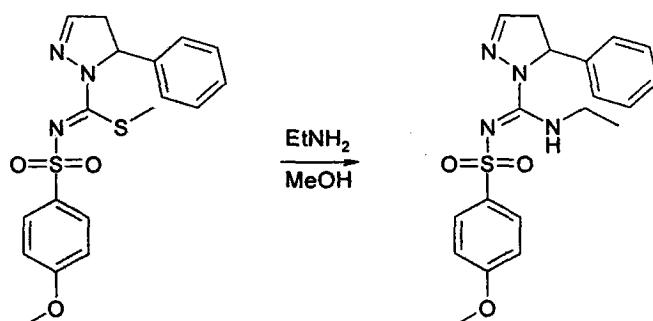
[0244]



[0245] 在 N<sub>2</sub> 气氛下，将 3.26g N-(双 - 甲基硫烷基 - 亚甲基 )-4- 甲氧基 - 苯磺酰胺和 4.34g 5- 苯基 -4,5- 二氢 -1H- 吡唑溶于 25mL 吡啶并回流 3 天。将该混合物冷却并在减压下浓缩。在 EA 中溶解该残余物并用 5% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液萃取。在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥有机层并蒸干，并通过快速色谱 (DCM → DCM/MeOH 95 : 5) 纯化残余物。蒸发纯级分获得 2.30g(40%) 黄色油状物。TLC :R<sub>f</sub> 0.71 (DCM/MeOH 95 : 5)。LC-MS :R<sub>t</sub> 1.85min (MH+390)。

[0246] N-[ 乙氨基 -(5- 苯基 -4,5- 二氢 - 吡唑 -1- 基 )- 亚甲基 ]-4- 甲氧基 - 苯磺酰胺

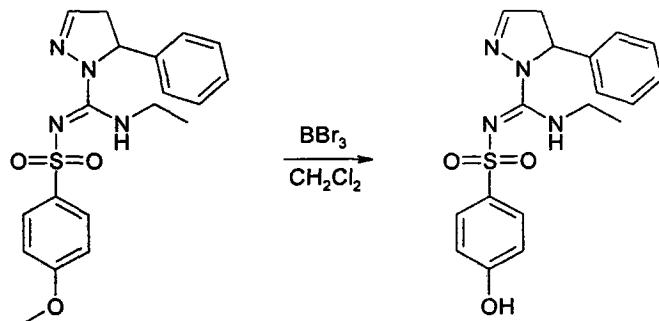
[0247]



[0248] 向 2.30g 4- 甲氧基 -N-[ 甲基硫烷基 -(5- 苯基 -4,5- 二氢 - 吡唑 -1- 基 )- 亚甲基 ]- 苯磺酰胺在 50mL MeOH 中的溶液中添加 3.80mL 70% 乙胺水溶液。在室温下搅拌

该混合物过夜并蒸干。在 EA 中溶解该残余物并用 5% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液萃取。在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥有机层并蒸干，并通过制备型 HPLC 纯化残余物而获得 1.20g(62%) 白色无定形固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.14(t, J = 7.2Hz, 3H), 2.66–2.79(m, 1H), 3.28–3.42(m, 1H), 3.48–3.67(m, 2H), 3.80(s, 3H), 5.51(dd, J = 11.9, 7.1Hz, 1H), 6.60(d, J = 9.0Hz, 2H), 6.94–6.98(m, 1H), 7.02–7.09(m, 2H), 7.18(d, J = 9.0Hz, 2H), 7.20–7.25(m, 3H) [胍 NH 不可见]。

[0249]

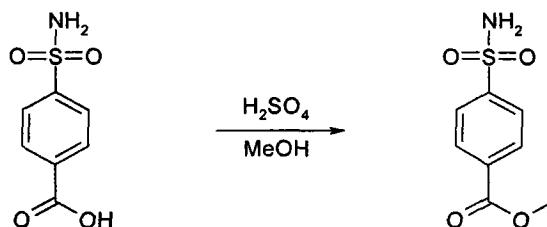


[0250] 在 N<sub>2</sub> 气氛下，向 1.05g N-[乙氨基-(5-苯基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-亚甲基]-4-甲氧基-苯磺酰胺在 25mL DCM 中的溶液中添加 12.91mL 三溴化硼在 DCM 中的 1M 溶液。在室温下在 N<sub>2</sub> 气氛下搅拌该混合物过夜，用水淬灭，并再搅拌 30 分钟。滤出固体并用水萃取滤液。在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥有机层并蒸干。通过快速色谱 (阶式梯度 DCM → DCM/MeOH 95 : 5) 纯化残余物。将纯级分浓缩并与 Et<sub>2</sub>O 一起研磨。滤出固体并在真空中干燥而获得为灰色结晶物质的 0.34g(34%)N-[乙氨基-(5-苯基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-亚甲基]-4-羟基-苯磺酰胺，m.p. 158–160°C。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.07(t, J = 7.2Hz, 3H), 2.69–2.81(m, 1H), 3.36–3.47(m, 1H), 3.49–3.59(m, 2H), 5.40–5.51(m, 1H), 6.55(d, J = 8.7Hz, 2H), 7.00(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.04–7.12(m, 3H), 7.22–7.29(m, 3H), 9.71(s, 1H) [胍 NH 不可见]。

[0251] N-[(2,3-二氮杂-螺[4.4]壬-3-烯-2-基)-乙氨基-亚甲基]-4-羟甲基-苯磺酰胺 (化合物 40)

[0252] 4-氨基磺酰-苯甲酸甲酯

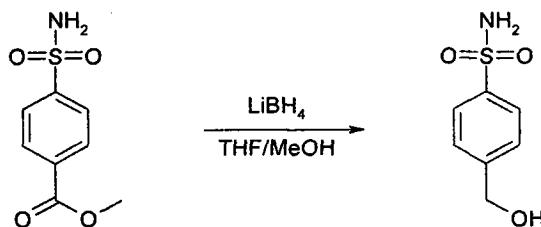
[0253]



[0254] 向 5.16g 4-羧基苯磺酰胺在 150mL 甲醇中的混合物中添加 6.84mL 硫酸。将混合物回流过夜并冷却到室温。将该混合物蒸干并将残余物与 Et<sub>2</sub>O 一起研磨。滤出形成的沉淀，用 Et<sub>2</sub>O 洗涤并干燥而获得 5.2 克 (92%) 白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.90(s, 3H), 7.59(s, 2H), 7.97(d, J = 5.84Hz, 2H), 8.15(d, J = 5.84Hz, 2H)。

[0255] 4-羟甲基-苯磺酰胺

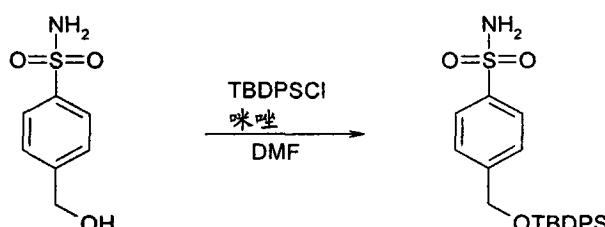
[0256]



[0257] 向 5.2g 4-氨基磺酰基 - 苯甲酸甲酯在 100mL THF 和 1.44mL MeOH 中的溶液中在 10 分钟期间内分批添加 0.77g 硼氢化锂。在回流下加热该混合物过夜，冷却到室温，并倒到含冰的 100mL 1N HCl 上。用 EtOAc 萃取该混合物，并在  $\text{MgSO}_4$  上干燥有机层并在减压下浓缩。通过自动快速色谱 (EtOAc/己烷 1 : 1) 纯化残余物而获得 0.75 克 (17%) 产物。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  4.57 (d,  $J = 5.81\text{Hz}$ , 1H), 5.38 (t,  $J = 5.81\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (d,  $J = 8.34\text{Hz}$ , 2H), 7.78 (d,  $J = 8.34\text{Hz}$ , 2H)。

[0258] 4-(叔丁基 - 二苯基 - 硅烷氧基甲基) - 苯磺酰胺

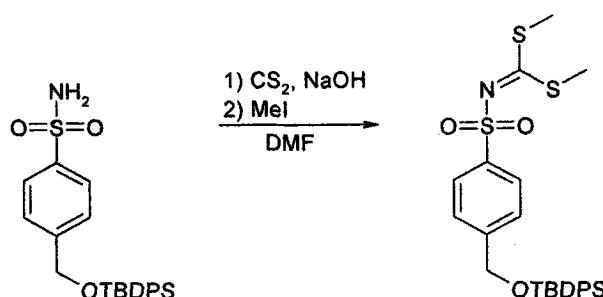
[0259]



[0260] 向 750mg 4-羟甲基 - 苯磺酰胺在 50mL DMF 中的混合物中添加 1.55mL 叔丁基氯代二苯基硅烷和 539mg 咪唑。在室温下搅拌该混合物过夜，用 EtOAc 稀释并用水萃取。在  $\text{MgSO}_4$  上干燥该有机相并在减压下浓缩。通过自动快速色谱 (DCM) 纯化该粗产物而获得 0.5 克纯产物和 0.6 克来自受污染产物级分的物质。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.07 (s, 3H), 1.11 (s, 6H), 4.75 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 7.35–7.47 (m, 6H), 7.49 (d,  $J = 5.68\text{Hz}$ , 2H), 7.64–7.74 (m, 4H), 7.90 (d,  $J = 5.68\text{Hz}$ , 2H)。

[0261]  $\text{N}-(\text{双}-\text{甲基硫烷基}-\text{亚甲基})-\text{4-(叔丁基}-\text{二苯基硅烷氧基甲基)}-\text{苯磺酰胺}$

[0262]

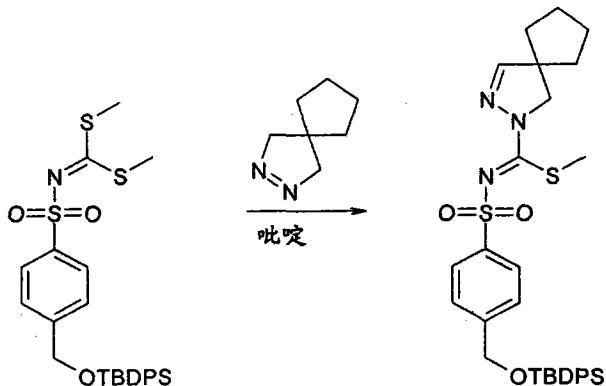


[0263] 向 500mg 4-(叔丁基 - 二苯基 - 硅烷氧基甲基) - 苯磺酰胺在 50mL DMF 中的混合物中添加 0.11mL 二硫化碳，并将该混合物冷却到 10°C。在搅拌下，逐滴添加 0.14mL 50% NaOH 水溶液并在室温下搅拌该混合物一小时。随后，逐滴添加 0.16mL 碘代甲烷并在室温下继续搅拌 30 分钟。在添加 10mL 水之后，在室温下搅拌该混合物过夜。滤出沉淀，用水洗涤并干燥而获得 0.4 克产物。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.04–1.08 (m, 9H), 2.57 (s, 6H), 4.88 (s, 2H), 7.40–7.50 (m, 6H), 7.59 (d,  $J = 8.34\text{Hz}$ , 2H), 7.63–7.68 (m, 4H), 7.90 (d,  $J =$

8.34Hz, 2H)。

[0264] 4-(叔丁基-二苯基-硅烷氧基甲基)-N-[<sub>2,3</sub>-二氮杂-螺[4.4]壬-3-烯-2-基]-甲基硫烷基-亚甲基]-苯磺酰胺

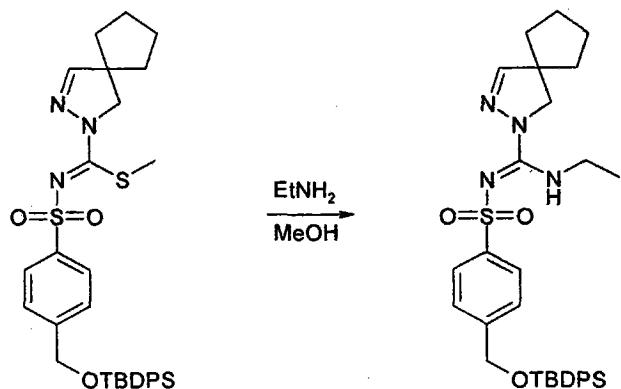
[0265]



[0266] 向 15mL 吡啶中添加 400mg N-(双-甲基硫烷基-亚甲基)-4-(叔丁基-二苯基-硅烷氧基甲基)-苯磺酰胺和 111mg 2,3-二氮杂-螺[4.4]壬-3-烯。在 90℃下加热该混合物两夜，在减压下浓缩并在真空中干燥而提供 700mg 产物 (LC-MS R<sub>t</sub> 3.91min)，在没有纯化的情况下将它用于后续步骤。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.10–1.12 (m, 9H), 1.63–1.94 (m, 8H), 4.82 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.65–7.71 (m, 4H), 7.92–7.96 (m, 2H)。

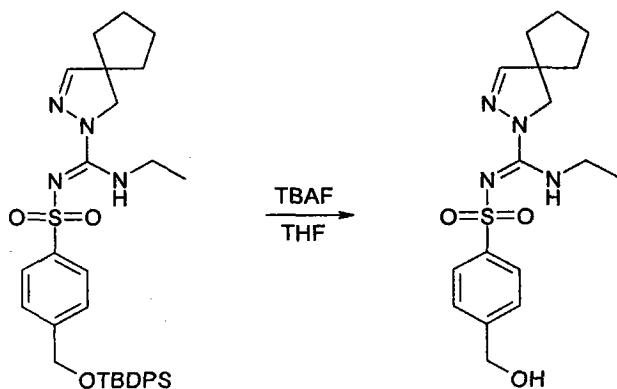
[0267] 4-(叔丁基-二苯基-硅烷氧基甲基)-N-[<sub>2,3</sub>-二氮杂-螺[4.4]壬-3-烯-2-基]-乙氨基-亚甲基]-苯磺酰胺

[0268]



[0269] 向 700mg 4-(叔丁基-二苯基-硅烷氧基甲基)-N-[<sub>2,3</sub>-二氮杂-螺[4.4]壬-3-烯-2-基]-甲基硫烷基-亚甲基]-苯磺酰胺在 50mL 甲醇中的溶液中添加 1.84mL 70% 乙胺水溶液。在室温下搅拌该混合物一小时并在减压下浓缩。通过自动快速色谱 (DCM → DCM/MeOH 97 : 3) 纯化该残余物而获得 730mg 产物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.10 (s, 9H), 1.15 (t, J = 7.21Hz, 3H), 1.66–1.75 (m, 8H), 3.48 (dd, J = 7.21, 5.38Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 4.80–4.81 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.35–7.47 (m, 6H), 7.65–7.70 (m, 4H), 7.65–7.70 (m, 2H), 7.88–7.91 (m, 2H)。

[0270]

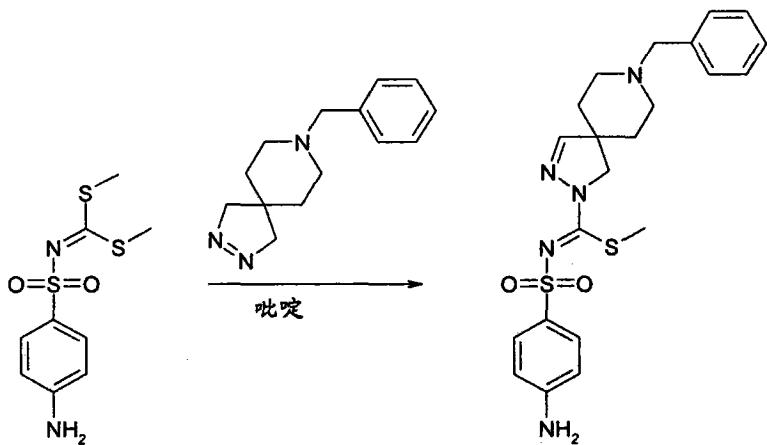


[0271] 在 40mL THF 中溶解 694mg 4-(叔丁基 - 二苯基 - 硅烷氧基甲基)-N-[ (2,3- 二氮杂 - 螺 [4.4] 壬 -3- 烯 -2- 基) - 乙基 - 氨基 - 亚甲基 ]- 苯磺酰胺，并逐滴添加 1.04mL 四丁基铵氟化物的 1M 溶液。在室温下搅拌该混合物 4 小时。用 EtOAc 稀释该混合物并用 5% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液萃取 3 次。在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥该有机相并在减压下浓缩。让该残余物经历自动快速色谱 (DCM/MeOH 95 : 5)，并在 EtOAc 中溶解所得的粗产物并用 2NNaOH 水溶液萃取两次。在干燥和浓缩之后，将残余物与 5mL MTBE 一起搅拌，并滤出所得的白色固体并干燥而获得 40mg 产物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15 (t, J = 7.20Hz, 3H), 1.62–1.86 (m, 8H), 3.41–3.52 (m, 2H), 3.84 (br. s., 1H), 4.77 (d, J = 5.31Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.34Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.34Hz, 2H)。

[0272] 4-氨基-N-[乙氨基-(2,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-3-烯-2-基)-亚甲基]-苯磺酰胺 (化合物 47)

[0273] 4-氨基-N-[(8-苄基-2,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-3-烯-2-基)-甲基硫烷基-亚甲基]-苯磺酰胺：

[0274]

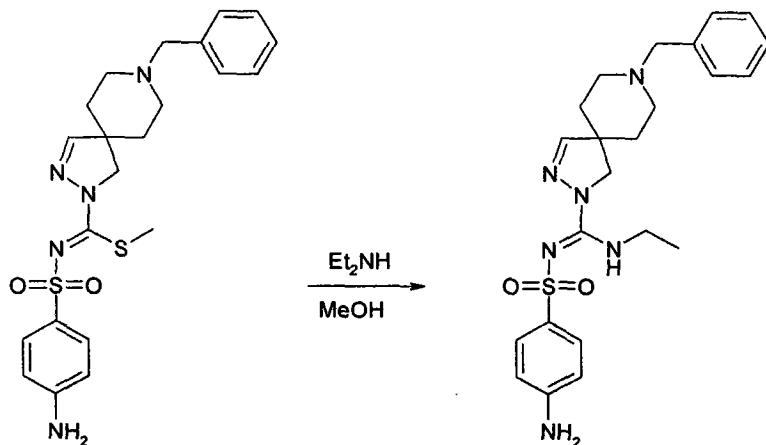


[0275] 在 25mL 微波小瓶中，将 1.50g 4-氨基-N-(双-甲基硫烷基-亚甲基)苯磺酰胺和 1.37g 8-苄基-2,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-2-烯悬浮在 20mL 吡啶中。封闭该小瓶并在 180°C (6 巴) 下在微波中加热 1 小时。在二氧化硅上浓缩该反应混合物。采用快速柱色谱 (DCM → DCM/MeOH 99 : 1 → DCM/MeOH 98 : 2) 纯化产生 1.03g(41%) 米色无定形物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.57–1.72 (m, 2H), 1.78–1.92 (m, 2H), 2.17–2.32 (m, 5H), 2.66–2.81 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 6.64–6.71 (m, 2H), 6.98 (s, 1H)。

7.20-7.37(m,5H), 7.72-7.79(m,2H)。

[0276] 4-氨基-N-[ (8- 苯基 -2,3,8- 三氮杂 - 螺 [4.5] 呁 -3- 烯 -2- 基 )- 乙氨基 - 亚甲基 ]- 苯磺酰胺 :

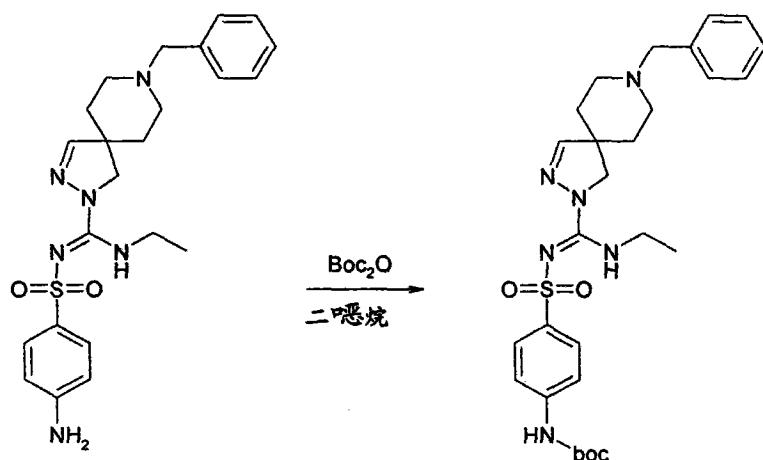
[0277]



[0278] 向 1.35g 4-氨基-N-[ (8- 苯基 -2,3,8- 三氮杂 - 螺 [4.5] 呁 -3- 烯 -2- 基 )- 甲基硫烷基 - 亚甲基 ]- 苯磺酰胺在 30mL MeOH 中的溶液中添加 2.26mL(10 当量) 70% 乙胺水溶液。在室温下搅拌该混合物一个周末并在二氧化硅上浓缩。采用快速柱色谱 (DCM → DCM/MeOH 99 : 1 → DCM/MeOH 95 : 5) 纯化产生 1.16g (87%) 淡黄色玻璃状物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.14(t, J = 7Hz, 3H), 1.50-1.60(m, 2H), 1.73-1.84(m, 2H), 2.11-2.26(m, 2H), 2.63-2.76(m, 2H), 3.41-3.53(m, 2H), 3.79(s, 2H), 3.98(s, 2H), 6.62-6.70(m, 2H), 6.76(s, 1H), 6.97(br s, 1H), 7.22-7.36(m, 5H), 7.67-7.75(m, 2H)。

[0279] (4-{[(8- 苯基 -2,3,8- 三氮杂 - 螺 [4.5] 呁 -3- 烯 -2- 基 )- 乙氨基 - 亚甲基 ]- 氨磺酰基 }- 苯基 )- 氨基甲酸叔丁基酯 :

[0280]

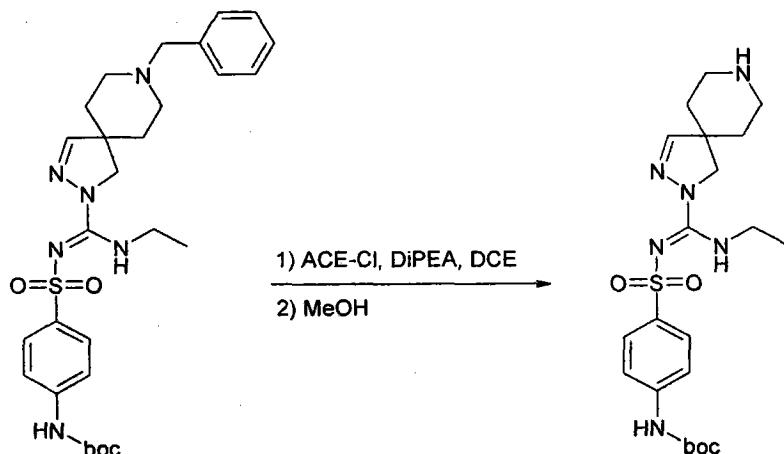


[0281] 向 510mg 4-氨基-N-[ (8- 苯基 -2,3,8- 三氮杂 - 螺 [4.5] 呁 -3- 烯 -2- 基 )- 乙氨基 - 亚甲基 ]- 苯磺酰胺在 10mL 1,4- 二噁烷中的溶液中添加 490mg (2 当量) 二碳酸二 - 叔丁酯。在回流下搅拌该混合物过夜，冷却并在二氧化硅上浓缩。采用快速柱色谱 (DCM/MeOH 99 : 1 → 95 : 5) 纯化产生 550mg (87%) 黄色玻璃状物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.14(t, J = 7Hz, 3H), 1.47-1.61(m, 11H), 1.73-1.86(m, 2H), 2.11-2.26(m, 2H), 2.64-2.76(m, 2H), 3.41-3.54(m, 2H), 3.80(s, 2H), 6.66(s, 1H), 6.78(s, 1H), 6.94(br s, 1H), 7.21-7.37(m,

5H), 7.41–7.48(m, 2H), 7.82–7.89(m, 2H)。

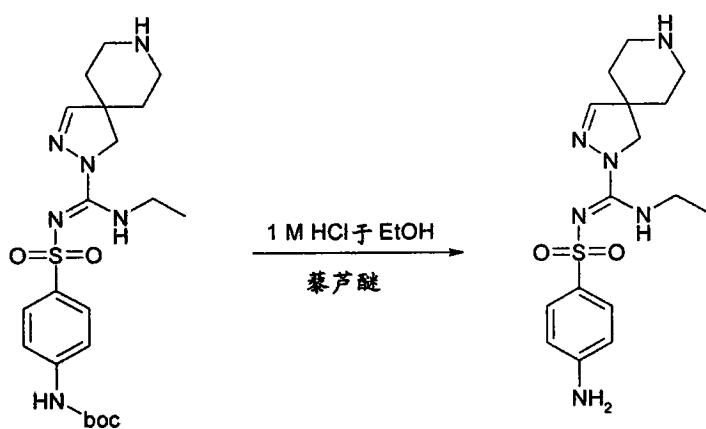
[0282] (4-{{[(乙氨基-(2,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-3-烯-2-基)-亚甲基]-氨基磺酰基}-苯基)-氨基甲酸叔丁基酯}:

[0283]



[0284] 在冰浴中将 550mg (4-{{[(8-苄基-2,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-3-烯-2-基)-乙氨基-亚甲基]-氨基磺酰基}-苯基)-氨基甲酸叔丁基酯在 10mL 1,2-二氯乙烷中的溶液冷却，并逐滴添加 0.12mL(1.1 当量) 氯甲酸 1-氯乙酯和 0.03mL DiPEA。在 15 分钟之后，移除冰浴并在室温下搅拌该混合物 30 分钟。在真空中浓缩该混合物并与甲苯共蒸发 3 次。在 10mLMethanol 中溶解残余物并在室温下搅拌过夜。浓缩该混合物。在 EA 中溶解残余物并用 2M NaOH 萃取。在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥有机层，过滤并在二氧化硅上浓缩。采用快速柱色谱 (EtOAc/MeOH/Et<sub>3</sub>N 50 : 45 : 5) 纯化产生 360mg (72%) 橙色玻璃状物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  0.96(t, J = 7Hz, 3H), 1.33–1.43(m, 2H), 1.48(s, 9H), 1.53–1.64(m, 2H), 2.44–2.56(m, 2H), 2.76–2.88(m, 2H), 3.21–3.33(m, 2H), 3.68(s, 2H), 7.29(s, 1H), 7.50–7.59(m, 2H), 7.60–7.74(m, 3H), 9.70(s, 1H)。

[0285]



[0286] 将 360mg (4-{{[(乙氨基-(2,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-3-烯-2-基)-亚甲基]-氨基磺酰基}-苯基)-氨基甲酸叔丁基酯悬浮在 10mL 乙醇中；添加 0.44mL(5 当量) 黎芦醚，随后添加 3.49mL 在乙醇中的 1M HCl(5 当量)。在 60°C 下搅拌该混合物过夜。在冷却后，用 SPE (Isolute FlashSCX-2, 调理，取样和用 MeOH 洗涤，用在 MeOH 中的 1M NH<sub>3</sub> 洗脱) 纯化该混合物而产生 150mg (53%) 黄色玻璃状物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  0.97(t, J = 7Hz, 3H),

1. 33–1. 45 (m, 2H), 1. 52–1. 66 (m, 2H), 2. 46–2. 60 (m, 2H), 2. 76–2. 90 (m, 2H), 3. 20–3. 40 (m, 2H), 3. 66 (s, 2H), 5. 71 (s, 2H), 6. 50–6. 61 (m, 2H), 7. 26 (s, 1H), 7. 37–7. 52 (m, 3H)。

[0287] 通过这种合成路线制备的化合物在下表中标记为‘路线 1’。

[0288] 4-氨基-N-[ (4,4-二甲基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-乙氨基-亚甲基]-苯磺酰胺 (化合物 3)

[0289] 1-乙基-2-甲基异硫脲氢碘酸盐：

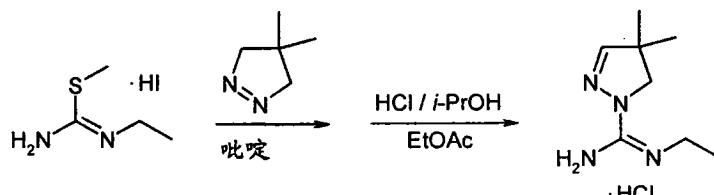
[0290]



[0291] 将 20.5g 乙基硫脲溶于 100mL EtOH。用冰浴将该混合物冷却并逐滴添加 13.5mL(1.1 当量)MeI。在室温下搅拌该混合物 1 小时并在真空中浓缩而产生 48.3g 淡黄色油状物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.17 (t, J = 7.5Hz, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.34 (q, J = 7.5Hz, 2H), 9.10 (br s, 2H)。

[0292] N-乙基-4,4-二甲基-4,5-二氢-吡唑-1-甲脒盐酸盐

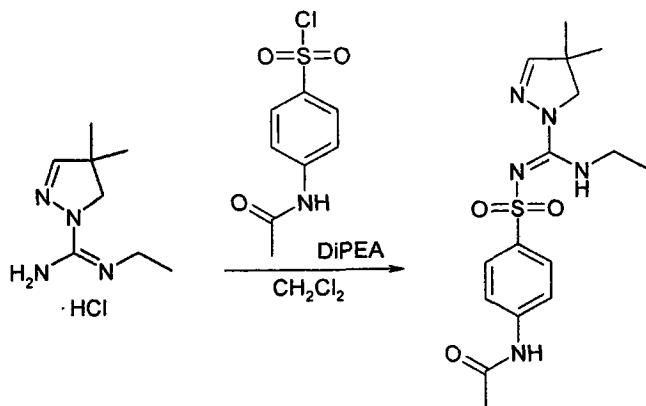
[0293]



[0294] 将 12.0g 4,4-二甲基-4,5-二氢-3H-吡唑溶于 100mL 吡啶。添加 30.0g 1-乙基-2-甲基异硫脲氢碘酸盐在 50mL 吡啶中的溶液并回流该混合物 20 小时。将该混合物冷却到室温并在减压下浓缩，并在 DCM(120mL) 中溶解残余物。用 2N NaOH(2×120mL) 萃取有机相，用水 (120mL) 洗涤，在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥并在减压下蒸发而产生 16.3g (79%) 橙色油状物。在 EtOAc (50mL) 中溶解该油状物 (10.0g) 并加热到 60℃。在移除热源之后，在 4 分钟的时间内加入 HCl 在异丙醇 (20mL) 中的 5–6N 溶液。在冷却到室温后，在 4 分钟的时间内添加 EtOAc (50mL)，并在 20℃ 下搅拌该混合物 90 分钟。通过过滤收集所形成的晶体并用 EtOAc (20mL) 洗涤，接着在减压下在温和加热下干燥，而获得 6.52g (54%) 为黄色固体的所需产物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.13 (t, J = 7Hz, 3H), 1.24 (s, 6H), 3.27–3.34 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 8.03 (br s, 2H), 8.13 (br s, 1H)。

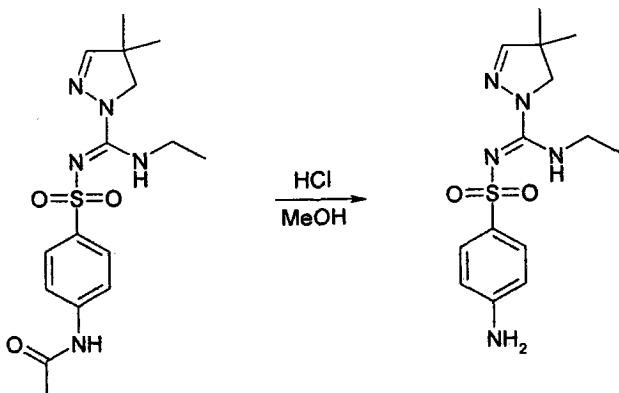
[0295] N-(4-{[(4,4-二甲基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-乙氨基-亚甲基]-氨基}-苯基)-乙酰胺：

[0296]



[0297] 将 500mg N-乙基 -4,4- 二甲基 -4,5- 二氢 - 吡唑 -1- 甲脒盐酸盐悬浮在 10mL DCM 中, 添加 0.88mL DiPEA, 接着添加 571mg 4- 乙酰氨基 - 苯磺酰氯。在室温下搅拌该混合物过夜。在再添加 0.44mL 碱和 290mg 磺酰氯之后通过反应过夜使转化进一步进行。随后用 5% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液和 2M NaOH 溶液萃取该混合物, 在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥有机层, 并蒸干并将该粗产物 (900mg 紫色油状物, 含 > 95% 预期的产物, 基于 LC-MS) 用于后续步骤。LC-MS : R<sub>t</sub> 1.34min (MH+366)。

[0298]

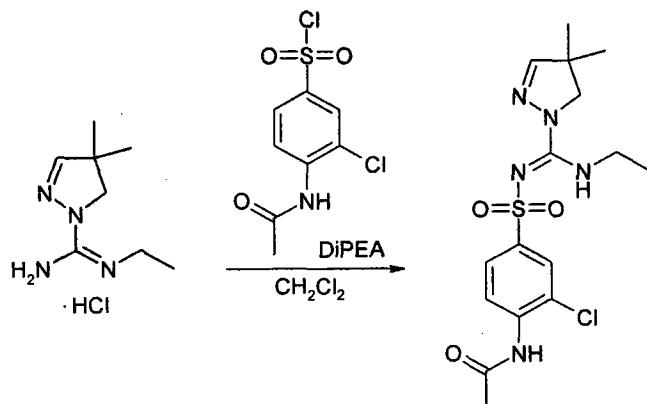


[0299] 将 900mg N-(4-{[(4,4-二甲基 -4,5- 二氢 - 吡唑 -1- 基 )- 乙氨基 - 亚甲基 ]- 氨磺酰基 }- 苯基 ) 乙酰胺溶于 5mL MeOH, 并添加 5mL 浓 HCl。在室温下搅拌该混合物过夜。用 2M NaOH 碱化该混合物, 并用 DCM 萃取两次。在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥合并的有机层并蒸干。通过快速色谱 (DCM/MeOH 99 : 1) 纯化残余物而获得为无定形固体的 400mg (50%) 4- 氨基 -N-[ (4,4- 二甲基 -4,5- 二氢 - 吡唑 -1- 基 )- 乙氨基 - 亚甲基 ]- 苯磺酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15 (t, J = 7Hz, 3H), 1.20 (s, 6H), 3.42-3.51 (m, 2H), 3.74 (br. s., 2H), 4.00 (br. s., 2H), 6.62-6.68 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.90 (br. s., 1H), 7.67-7.73 (m, 2H)。

[0300] 4- 氨基 -3- 氯 -N-[ (4,4- 二甲基 -4,5- 二氢 - 吡唑 -1- 基 )- 乙氨基 - 亚甲基 ]- 苯磺酰胺 ( 化合物 13)

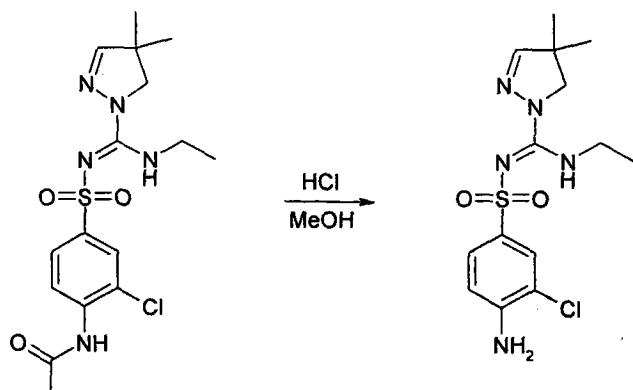
[0301] N-(2-氯-4-{[(4,4-二甲基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-乙氨基-亚甲基]-氨基磺酰基}-苯基)-乙酰胺

[0302]



[0303] 将 500mg N-乙基 -4,4- 二甲基 -4,5- 二氢 - 吡唑 -1- 甲脒盐酸盐悬浮在 10mL DCM 中, 添加 0.88mL DiPEA, 接着添加 655mg 4- 乙酰氨基 -3- 氯 - 苯磺酰氯。在室温下搅拌该混合物过夜。在再添加 0.44mL 碱和 290mg 磺酰氯之后通过反应过夜使转化进一步进行。随后用 5% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液和 2M NaOH 溶液萃取该混合物, 在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥有机层, 并蒸干并将该粗产物 (680mg, 含 85% 预期的产物, 基于 LC-MS) 用于后续步骤。LC-MS : R<sub>t</sub> 1.46min (MH+400)。

[0304]

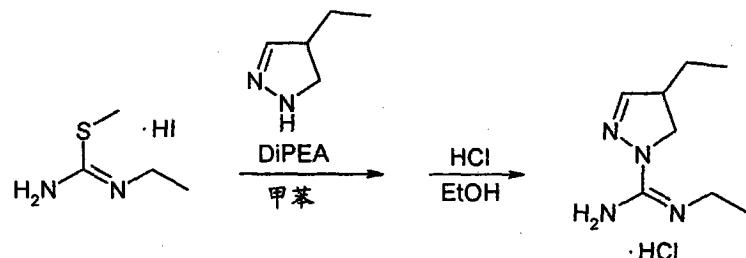


[0305] 将 680mg N-(2-氯 -4-{[(4,4- 二甲基 -4,5- 二氢 - 吡唑 -1- 基 )- 乙氨基 - 亚甲基 ]- 氨磺酰基 }- 苯基 )- 乙酰胺溶于 5mL MeOH, 并添加 5mL 浓 HCl。在室温下搅拌该混合物过夜。用 2M NaOH 碱化该混合物, 并用 DCM 萃取两次。在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥合并的有机层并蒸干。通过快速色谱 (DCM/MeOH 99 : 1) 纯化残余物而获得 240mg (40%) 为橙色油状物的 4- 氨基 -3- 氯 -N-[(4,4- 二甲基 -4,5- 二氢 - 吡唑 -1- 基 )- 乙氨基 - 亚甲基 ]- 苯磺酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.17 (t, J = 7Hz, 3H), 1.21 (s, 6H), 3.43-3.52 (m, 2H), 3.75 (br. s., 2H), 4.37 (br. s., 2H), 6.73 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8Hz, 1H), 6.86 (br. s., 1H), 7.62 (dd, J = 2 和 8Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2Hz, 1H)。

[0306] 2,3- 二氢 -1H- 吲哚 -5- 磺酸乙氨基 -(4- 乙基 -4,5- 二氢 - 吡唑 -1- 基 )- 亚甲基酰胺 (化合物 16)

[0307] 4, N- 二乙基 -4,5- 二氢 - 吡唑 -1- 甲脒盐酸盐

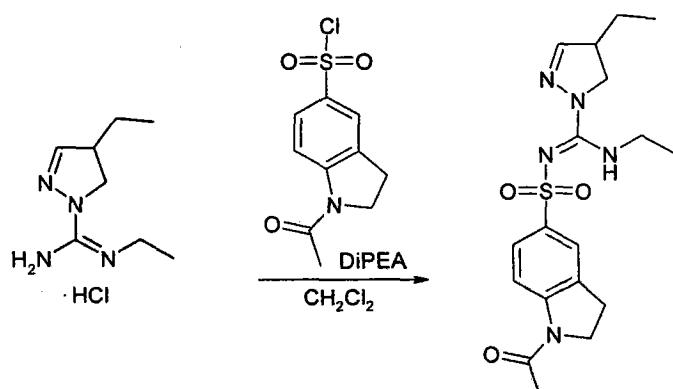
[0308]



[0309] 将 19.36g 4-乙基-4,5-二氢-1H-吡唑溶于 100mL 甲苯。添加 48.5g 1-乙基-2-甲基异硫脲碘酸盐和 33.8mL DiPEA 并回流该混合物 48 小时。浓缩该混合物，添加 2M NaOH，接着用 DCM 萃取（三次）。在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥合并的有机层并在真空中蒸发溶剂而产生 32.7g (99%) 红色油状物，根据 NMR，它含 75% 所需产物。将该油状物溶于 EtOH 并逐滴添加 194mL 在 EtOH 中的 1M HCl。在室温下搅拌该混合物 30 分钟并在真空中浓缩。从  $\text{CH}_3\text{CN} : \text{MTBE} = 1 : 1$  结晶获得 11.52g (29%) 为米色固体的所需产物。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.96 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H), 1.16 (t,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H), 1.46–1.72 (m, 2H), 3.32 (q,  $J = 7\text{Hz}$ , 2H), 3.35–3.45 (m, 1H), 3.55 (dd,  $J = 10.5$  和  $7\text{Hz}$ , 1H), 3.96 (t,  $J = 10.5\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (d,  $J = 2\text{Hz}$ , 1H), 8.00 (br s, 2H)。

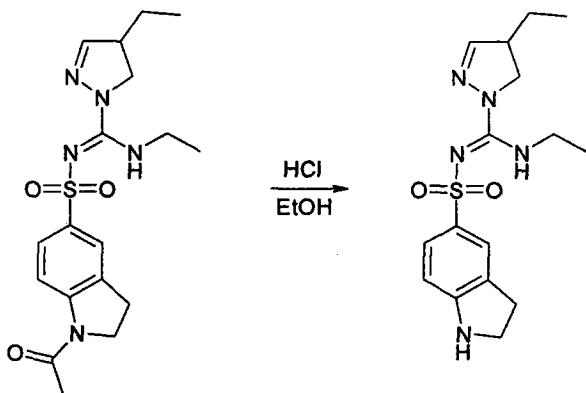
[0310] 1-乙酰基-2,3-二氢-1H-吲哚-5-磺酸乙氨基-(4-乙基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)-亚甲基酰胺

[0311]



[0312] 将 5.76g 4, N-二乙基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒盐酸盐悬浮在 100mL DCM 中，添加 13.10mL DiPEA，接着添加 5.00g 1-乙酰基-2,3-二氢-1H-吲哚-5-磺酰氯。在室温下搅拌该混合物过夜。随后用 5%  $\text{NaHCO}_3$  水溶液和 2M NaOH 溶液萃取该混合物，在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥有机层，并蒸干。通过快速色谱 (DCM/EA 3 : 1  $\rightarrow$  EA) 纯化残余物而获得 1.85g (25%) 黄色油状物。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97 (t,  $J = 7.52\text{Hz}$ , 3H), 1.15 (t,  $J = 7.37\text{Hz}$ , 3H), 1.45–1.69 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 3.01–3.16 (m, 1H), 3.24 (t,  $J = 8.58\text{Hz}$ , 2H), 3.42–3.52 (m, 2H), 3.64–3.75 (m, 1H), 4.02–4.21 (m, 3H), 6.90 (d,  $J = 1.20\text{Hz}$ , 1H), 7.72–7.82 (m, 2H), 8.24 (d,  $J = 8.43\text{Hz}$ , 1H) [胍 NH 不可见]。

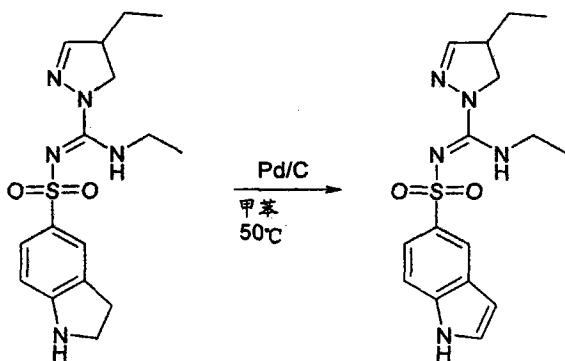
[0313]



[0314] 将 1.74g 1-乙酰基-2,3-二氢-1H-吲哚-5-磺酸乙氨基-(4-乙基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-亚甲基酰胺溶于 100mL EtOH，并添加 22.2mL 1M HCl。在回流下搅拌该混合物 5h。在冷却到室温后，用 5% NaHCO<sub>3</sub> 溶液碱化该混合物并用 DCM 萃取两次。在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥合并的有机层并蒸干。通过快速色谱 (DCM → DCM/EA 4 : 1) 纯化残余物而获得 0.66g(43%) 为黄色油状物的 2,3-二氢-1H-吲哚-5-磺酸乙氨基-(4-乙基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-亚甲基酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.97 (t, J = 7.52Hz, 3H), 1.15 (t, J = 7.22Hz, 3H), 1.44–1.68 (m, 2H), 2.97–3.13 (m, 3H), 3.42–3.54 (m, 2H), 3.58–3.72 (m, 3H), 3.99–4.09 (m, 1H), 6.55 (d, J = 8.13Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.50Hz, 1H), 7.00 (br. s., 1H), 7.55–7.65 (m, 2H) [NH 不可见]。

[0315] 1H-吲哚-5-磺酸乙氨基-(4-乙基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-亚甲基酰胺 (化合物 18)

[0316]



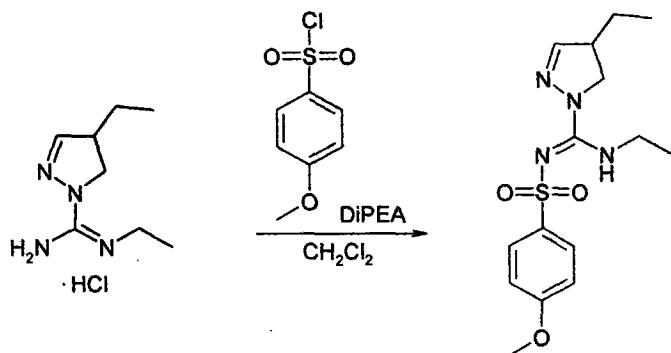
[0317] 将 0.42g 2,3-二氢-1H-吲哚-5-磺酸乙氨基-(4-乙基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-亚甲基酰胺溶于 25mL 甲苯，并添加 10mol% 炭载钯。在 50℃ 下搅拌该混合物 5 天，其中在 2 天后添加新鲜催化剂 (10mol%)。将该混合物冷却到室温并在 Hyflo 上过滤。蒸干滤液并通过快速色谱 (DCM → DCM/EA 9 : 1) 纯化残余物而获得 0.26g(66%) 为蓝色油状物的 1H-吲哚-5-磺酸乙氨基-(4-乙基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-亚甲基酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87 (t, J = 7.37Hz, 3H), 1.08 (t, J = 7.22Hz, 3H), 1.32–1.59 (m, 2H), 2.89–3.02 (m, 1H), 3.35–3.50 (m, 2H), 3.58 (dd, J = 11.44, 7.52Hz, 1H), 3.96 (t, J = 11.29Hz, 1H), 6.54–6.58 (m, 1H), 6.85 (d, J = 1.50Hz, 1H), 6.97 (br. s., 1H), 7.23–7.29 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.73Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.73, 1.81Hz, 1H), 8.24 (d, J = 1.20Hz, 1H), 9.43 (br. s., 1H)。

[0318] N-[乙氨基-(4-乙基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-亚甲基]-4-羟基苯磺酰胺 (化

合物 19)

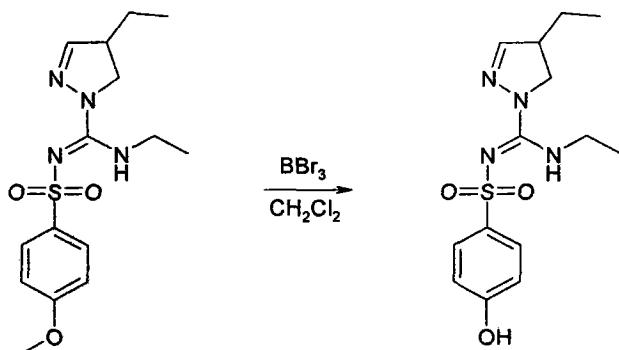
[0319] N-[乙氨基-(4-乙基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-亚甲基]-4-甲氧基-苯磺酰胺

[0320]



[0321] 在  $\text{N}_2$  气氛下, 将 0.50g 4, N- 二乙基 -4,5- 二氢 - 吡唑 -1- 甲脒盐酸盐悬浮在 50mL DCM 中, 添加 0.43mL DiPEA, 接着添加 0.61g 4- 甲氧基 - 苯磺酰氯。在室温下搅拌该混合物整个周末。随后用 5%  $\text{NaHCO}_3$  水溶液和 2M  $\text{NaOH}$  溶液萃取该混合物, 在  $\text{MgSO}_4$  上干燥有机层, 并蒸干。通过快速色谱 (阶式梯度  $\text{DCM} \rightarrow \text{DCM}/\text{MeOH } 95 : 5$ ) 纯化残余物而产生 0.28g(28%) 产物。TLC : $R_f$  0.33 ( $\text{DCM}/\text{MeOH } 99 : 1$ )。LC-MS : $R_t$  1.58min ( $\text{MH}^+ + 339$ )。

[0322]

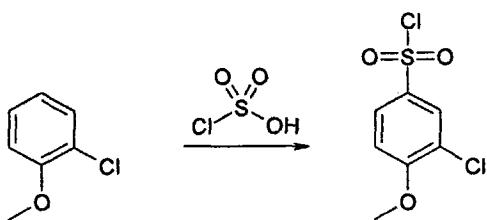


[0323] 在 20mL DCM 中, 溶解 0.28g N-[乙氨基-(4-乙基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-亚甲基]-4-甲氧基-苯磺酰胺, 并添加 3.32mL  $\text{BBr}_3$  在 DCM 中的 1M 溶液。在室温下搅拌该混合物过夜, 用 5%  $\text{NaHCO}_3$  水溶液萃取, 在  $\text{MgSO}_4$  上干燥并蒸干。通过快速色谱 (阶式梯度  $\text{DCM} \rightarrow \text{DCM}/\text{MeOH} 95 : 5$ ) 纯化残余物而产生 0.186g(59%) N-[乙氨基-(4-乙基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-亚甲基]-4-羟基-苯磺酰胺。 $^1\text{H}$  NMR ( $400\text{MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95(t,  $J = 7.52\text{Hz}$ , 3H), 1.13(t,  $J = 7.22\text{Hz}$ , 3H), 1.50(dq,  $J = 14.20, 7.00\text{Hz}$ , 1H), 1.60(dq,  $J = 14.22, 7.00\text{Hz}$ , 1H), 3.01–3.16(m, 1H), 3.43–3.50(m, 2H), 3.66(dd,  $J = 11.44, 7.52\text{Hz}$ , 1H), 4.05(t,  $J = 11.29\text{Hz}$ , 1H), 6.80(br. s., 1H), 6.87(d,  $J = 8.73\text{Hz}$ , 2H), 6.91(d,  $J = 1.50\text{Hz}$ , 1H), 7.78(d,  $J = 8.73\text{Hz}$ , 2H) [胍 NH 不可见]。

[0324] 3-氯-N-[乙氨基-(4-乙基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-亚甲基]-4-羟基-苯磺酰胺 (化合物 26)

[0325] 3-氯-4-甲氧基-苯磺酰氯

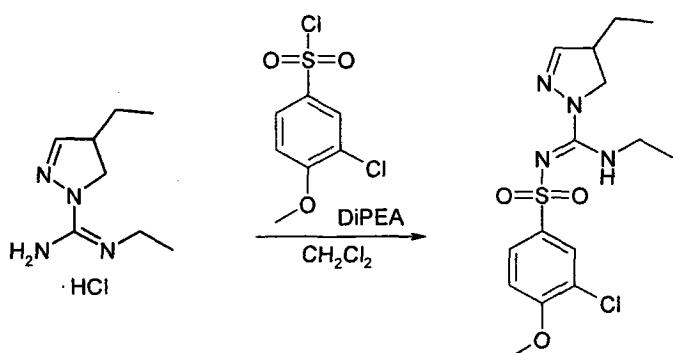
[0326]



[0327] 在  $N_2$  气氛下, 在冰浴中冷却 41.25mL 氯磺酸, 并在搅拌下逐滴添加 22.26mL 2-氯代茴香醚。将混合物加热到 55℃; 在 10 分钟之后, 移除热源并在室温下搅拌该混合物过夜。将该混合物倒入冰水并用 DCM 萃取两次。在  $MgSO_4$  上干燥合并的有机层并蒸干。通过快速色谱 (PA/EA 9 : 1) 纯化残余物而获得 24.94g (50%) 米色油状物。 $^1H$  NMR ( $400MHz$ ,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4.03 (s, 3H), 7.08 (d,  $J = 8.73Hz$ , 1H), 7.94 (dd,  $J = 9.03, 2.41Hz$ , 1H), 8.06 (d,  $J = 2.41Hz$ , 1H)。

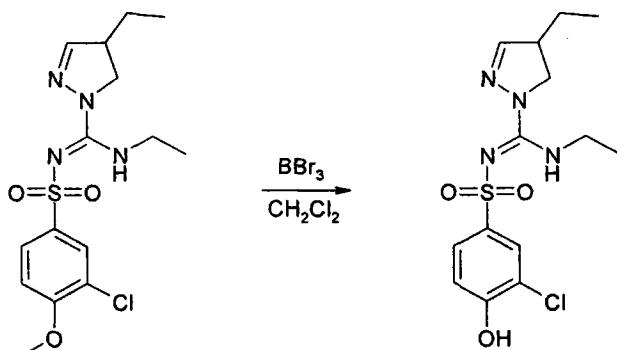
[0328] 3-氯-N-[乙氨基-(4-乙基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-亚甲基]-4-甲氧基-苯磺酰胺

[0329]



[0330] 将 2.00g 4, N-二乙基-4,5-二氢-吡唑-1-甲脒盐酸盐悬浮在 100mLDCHM 中, 添加 10.76mL DiPEA, 接着添加 3.79g 3-氯-4-甲氧基-苯磺酰氯。在室温下搅拌该混合物整个周末, 随后蒸干。通过快速色谱 (阶式梯度 DCM → DCM/EA 9 : 1 接着 DCM/MeOH 98 : 2) 纯化残余物而产生 1.38g (24%) 无色油状物。 $^1H$  NMR ( $400MHz$ ,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.98 (t,  $J = 7.52Hz$ , 3H), 1.17 (t,  $J = 7.22Hz$ , 3H), 1.45–1.69 (m, 2H), 3.05–3.16 (m, 1H), 3.43–3.53 (m, 2H), 3.70 (dd,  $J = 11.29, 7.67Hz$ , 1H), 3.95 (s, 3H), 4.04–4.13 (m, 1H), 6.80 (br. s., 1H), 6.92 (d,  $J = 1.50Hz$ , 1H), 6.95 (d,  $J = 8.43Hz$ , 1H), 7.82 (dd,  $J = 8.73, 2.41Hz$ , 1H), 7.95 (d,  $J = 2.11Hz$ , 1H)。

[0331]



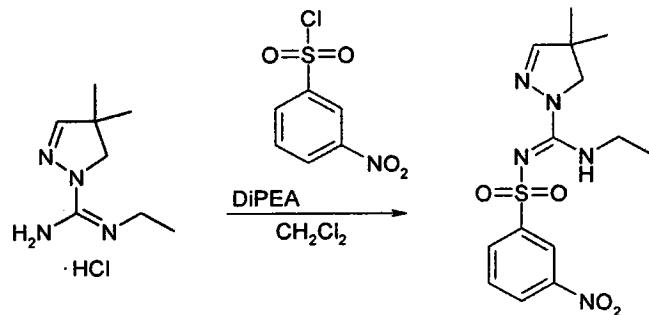
[0332] 在 25mL DCM 中, 溶解 1.09g 3-氯-N-[乙氨基-(4-乙基-4,5-二氢-吡

唑-1-基)-亚甲基]-4-甲氧基-苯磺酰胺，并添加 11.69mL BBr<sub>3</sub> 在 DCM 中的 1M 溶液。在室温下搅拌该混合物过夜，用 5% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液萃取，在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥并蒸干。通过快速色谱 (DCM/EA 95 : 5) 纯化残余物而产生 0.89g(84%) 为黄色油状物的 3-氯-N-[乙氨基-(4-乙基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-亚甲基]-4-羟基-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.97 (t, J = 7.52Hz, 3H), 1.16 (t, J = 7.22Hz, 3H), 1.46–1.70 (m, 2H), 3.05–3.18 (m, 1H), 3.43–3.54 (m, 2H), 3.69 (dd, J = 11.14, 7.52Hz, 1H), 4.04–4.12 (m, 1H), 6.05 (br. s., 1H), 6.83 (br. s., 1H), 6.93 (d, J = 1.50Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.43Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.73, 2.11Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.11Hz, 1H)。

[0333] 3-氨基-N-[(4,4-二甲基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-乙氨基-亚甲基]-苯磺酰胺 (化合物 30)

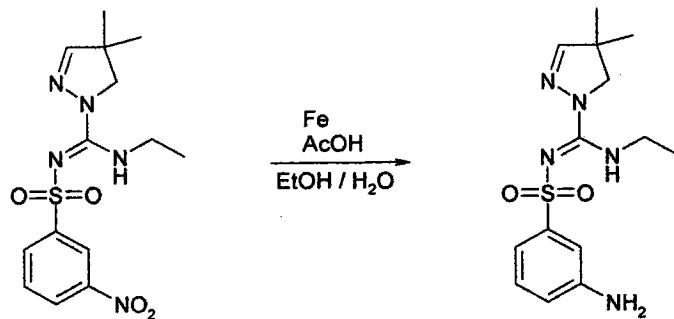
[0334] N-[(4,4-二甲基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-乙氨基-亚甲基]-3-硝基-苯磺酰胺

[0335]



[0336] 将 1.50g N-乙基-4,4-二甲基-4,5-二氢-吡唑-1-甲脒盐酸盐悬浮在 50mL DCM 中，添加 5.02mL DiPEA，接着添加 1.95g 3-硝基-苯磺酰氯。在室温下搅拌该混合物过夜并用 5% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液萃取。用 1M HCl 酸化水层并用 DCM 萃取。在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥有机相并蒸干而获得 2.18g(84%) 棕色油状物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.19 (t, J = 7.22Hz, 3H), 1.25 (s, 6H), 3.44–3.53 (m, 2H), 3.83 (br. s., 2H), 6.80 (s, 1H), 7.66 (t, J = 7.98Hz, 1H), 8.28 (d, J = 7.82Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.13, 1.20Hz, 1H)。

[0337]



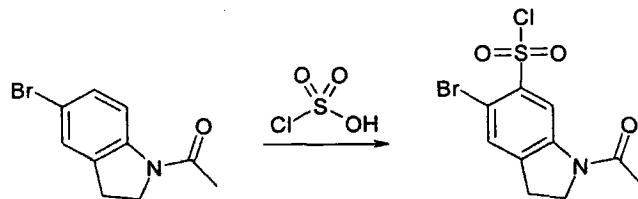
[0338] 在 50mL EtOH 和 25mL 水的混合物中，溶解 1.11g N-[(4,4-二甲基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-乙氨基-亚甲基]-3-硝基-苯磺酰胺。随后，添加 1.05g 铁和 1.08mL 乙酸，并回流该混合物 4h。在冷却到室温后，在 Hyflo 上过滤该混合物并用 MeOH 漂洗该 Hyflo。从该滤液蒸发醇，并添加 5% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液和 DCM。滤出不溶于这些相的物质，分离有机相并用 DCM 再萃取水相一次。在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥合并的有机层并蒸干而获得 1.02g(100%) 为

棕色泡沫的 3- 氨基 -N-[ (4,4- 二甲基 -4,5- 二氢 - 吡唑 -1- 基 )- 乙氨基 - 亚甲基 ]- 苯磺酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.14 (t, J = 7.22Hz, 3H), 1.19 (s, 6H), 3.42-3.51 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.93 (br. s., 2H), 6.71-6.79 (m, 2H), 6.90 (br. s., 1H), 7.20 (t, J = 7.83Hz, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H)。

[0339] 5- 溴 -2,3- 二氢 -1H- 吲哚 -6- 磺酸乙氨基 - (4- 乙基 -4,5- 二氢 - 吡唑 -1- 基 )- 亚甲基酰胺 ( 化合物 32)

[0340] 1- 乙酰基 -5- 溴 -2,3- 二氢 -1H- 吲哚 -6- 磺酰氯

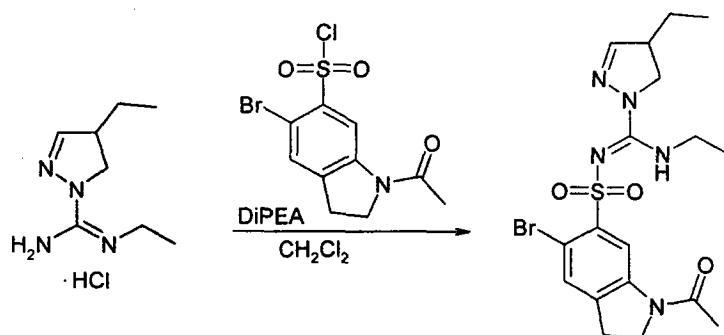
[0341]



[0342] 在 N<sub>2</sub> 气氛下, 在冰浴中冷却 25.00mL 氯磺酸, 并在搅拌下分批添加 5.00g 1- 乙酰基 -5- 溴代二氢吲哚。继续搅拌 20 分钟, 此后移除冰浴并将混合物加热到 70℃。在冷却到室温后, 小心地将该混合物倒入冰水中并用 DCM 萃取两次。在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥合并的有机层并蒸干而获得 6.57g (93%) 米色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.16 (s, 3H), 3.15 (t, J = 8.58Hz, 2H), 4.11 (t, J = 8.58Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 8.66 (s, 1H)。

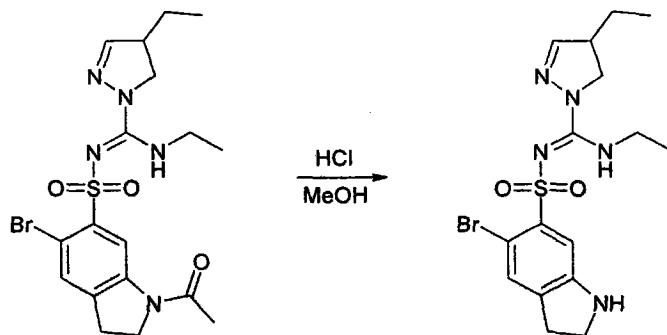
[0343] 1- 乙酰基 -5- 溴 -2,3- 二氢 -1H- 吲哚 -6- 磺酸乙氨基 - (4- 乙基 -4,5- 二氢 - 吡唑 -1- 基 )- 亚甲基酰胺

[0344]



[0345] 将 1.94g 4,N- 二乙基 -4,5- 二氢 - 吡唑 -1- 甲脒盐酸盐悬浮在 50mL DCM 中, 添加 4.58mL DiPEA, 接着添加 2.34g 1- 乙酰基 -5- 溴 -2,3- 二氢 -1H- 吲哚 -6- 磺酰氯。在室温下搅拌该混合物过夜, 随后蒸干。通过快速色谱 (梯度 DCM/EA 95 : 5 → 75 : 25) 纯化残余物而产生 0.65g (16%) 棕色油状物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.98 (t, J = 7.37Hz, 3H), 1.13-1.21 (m, 3H), 1.43-1.80 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.11 (br. s., 1H), 3.17-3.27 (m, 2H), 3.48-3.58 (m, 2H), 3.73-3.84 (m, 1H), 4.04-4.27 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.99 (s, 1H)。[ 脯 NH 不可见 ]。

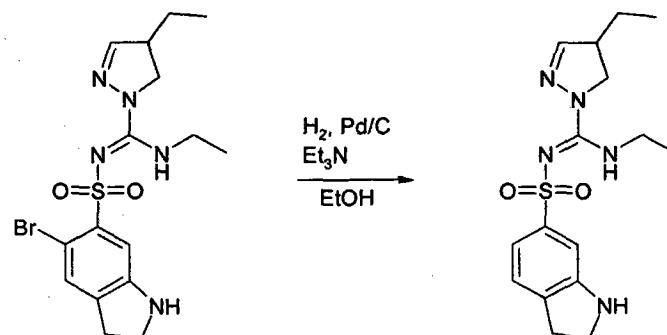
[0346]



[0347] 将 0.65g 1-乙酰基-5-溴-2,3-二氢-1H-吲哚-6-磺酸乙氨基-(4-乙基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-亚甲基酰胺溶于 20mL MeOH 并添加 20.7mL 在 MeOH 中的 1M HCl。在回流下搅拌该混合物过夜。在冷却到室温后,用 5% NaHCO<sub>3</sub> 溶液碱化该混合物并用 DCM 萃取两次。在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥合并的有机层并蒸干。通过快速色谱 (DCM/EA 9 : 1 → 8 : 2) 纯化残余物而获得 0.35g(64%) 为黄色油状物的 5-溴-2,3-二氢-1H-吲哚-6-磺酸乙氨基-(4-乙基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-亚甲基酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.96(t, J = 7.37Hz, 3H), 1.17(t, J = 7.22Hz, 3H), 1.45–1.68(m, 2H), 3.00–3.15(m, 3H), 3.48–3.57(m, 2H), 3.62(t, J = 8.43Hz, 2H), 3.71(dd, J = 11.14, 7.52Hz, 1H), 3.91(br. s., 1H), 4.08–4.17(m, 1H), 6.76(br. s., 1H), 6.90(d, J = 1.50Hz, 1H), 7.34(s, 1H), 7.46(s, 1H)。

[0348] 2,3-二氢-1H-吲哚-6-磺酸乙氨基-(4-乙基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-亚甲基酰胺 (化合物 33)

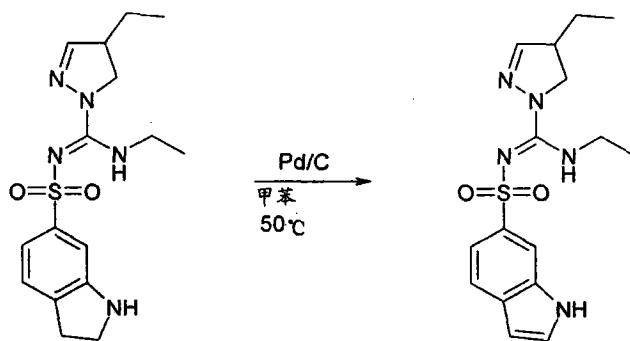
[0349]



[0350] 向 0.30g 5-溴-2,3-二氢-1H-吲哚-6-磺酸乙氨基-(4-乙基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-亚甲基酰胺在 50mL EtOH 中的溶液中添加 0.94mL 三乙胺。将该混合物彻底地脱气,并添加 10mol% 炭载钯。在 1atm 的 H<sub>2</sub> 压力下氢化该混合物过夜。在 Hyflo 上过滤该混合物,用 EtOH 洗涤该 Hyflo,并在真空中浓缩滤液。通过快速色谱 (DCM → DCM/EA95 : 5 → DCM/EA 9 : 1) 纯化残余物而获得 0.20g(76%) 为红色油状物的 2,3-二氢-1H-吲哚-6-磺酸乙氨基-(4-乙基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-亚甲基酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.96(t, J = 7.52Hz, 3H), 1.14(t, J = 7.22Hz, 3H), 1.43–1.67(m, 2H), 3.04(t, J = 8.43Hz, 3H), 3.42–3.52(m, 2H), 3.60(t, J = 8.43Hz, 2H), 3.66(dd, J = 11.44, 7.83Hz, 1H), 4.06(t, J = 11.29Hz, 1H), 6.89(d, J = 1.50Hz, 1H), 7.10–7.15(m, 2H), 7.24–7.27(m, 1H)。[NH 不可见]。

[0351] 1H-吲哚-6-磺酸乙氨基-(4-乙基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-亚甲基酰胺 (化合物 34)

[0352]

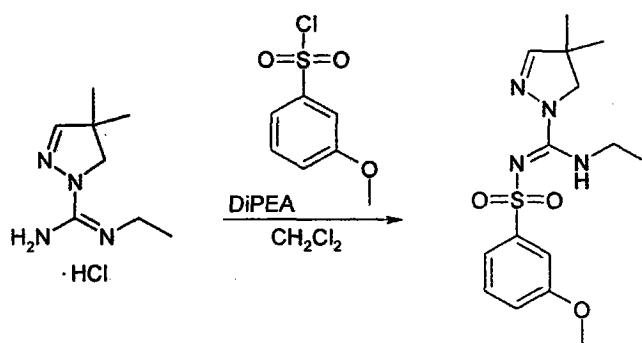


[0353] 将 0.14g 2,3-二氢-1H-吲哚-6-磺酸乙氨基-(4-乙基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-亚甲基酰胺溶于 25mL 甲苯, 将该混合物脱气, 并添加 10mol% 炭载钯。在 50℃ 下搅拌该混合物过夜。将该混合物冷却到室温并在 Hyflo 上过滤, 并用甲苯洗涤该 Hyflo。将滤液蒸干并通过快速色谱 (DCM → DCM/EA 95 : 5 → DCM/EA 8 : 2) 纯化残余物而获得 70mg 为白色无定形固体的 1H-吲哚-6-磺酸乙氨基-(4-乙基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-亚甲基酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.86 (t, J = 7.52Hz, 3H), 1.06 (t, J = 7.22Hz, 3H), 1.32–1.57 (m, 2H), 2.89–3.00 (m, 1H), 3.35–3.54 (m, 3H), 3.89 (t, J = 11.44Hz, 1H), 6.54 (br. s., 1H), 6.84 (d, J = 1.50Hz, 1H), 6.96 (br. s., 1H), 7.36 (t, J = 2.86Hz, 1H), 7.59–7.70 (m, 2H), 8.26 (d, J = 1.20Hz, 1H), 9.55 (br. s., 1H)。

[0354] N-[(4,4-二甲基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-乙氨基-亚甲基]-3-羟基-苯磺酰胺 (化合物 36)

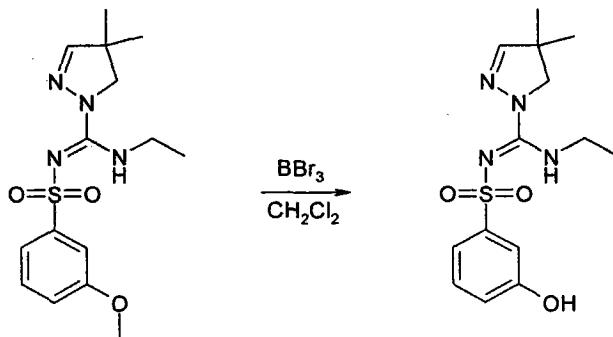
[0355] N-[(4,4-二甲基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-乙氨基-亚甲基]-3-甲氧基苯磺酰胺

[0356]



[0357] 将 2.5g N-乙基-4,4-二甲基-4,5-二氢-吡唑-1-甲脒盐酸盐悬浮在 20mL DCM 中, 添加 4.39mL DiPEA, 接着添加 2.52g 3-甲氧基-苯磺酰氯。在室温下搅拌该混合物整个周末。随后用 5% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液和 2MNaOH 溶液萃取该混合物, 在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥有机层, 并蒸干。通过快速色谱 (DCM/MeOH 99.5 : 0.5 → 99 : 1) 纯化残余物而获得 2.95g (71%) 橙色油状物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.16 (t, J = 7Hz, 3H), 1.22 (s, 6H), 3.43–3.52 (m, 2H), 3.79 (br. s., 2H), 3.85 (s, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.85 (br. s., 1H), 7.01 (dd, J = 8 和 2.5Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8Hz, 1H), 7.46–7.50 (m, 1H), 7.53 (br. d, J = 8Hz, 1H)。

[0358]

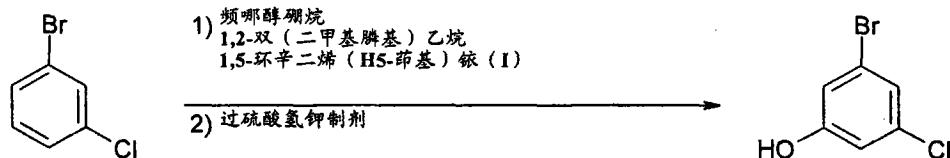


[0359] 在 20mL DCM 中, 溶解 2.32g N-[ (4,4- 二甲基 -4,5- 二氢 - 吡唑 -1- 基 )- 乙氨基 - 亚甲基 ]-3- 甲氧基 - 苯磺酰胺, 并添加 13.7mL BBr<sub>3</sub> 在 DCM 中的 1M 溶液。在室温下搅拌该混合物整个周末。添加 5% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液以将该含粘性沉淀物的混合物淬灭; 在淬灭之后, 通过温和地加热该混合物而使它溶解。分离有机层并用 DCM 再该水层一次。在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥合并的有机层并蒸干。通过快速色谱 (DCM/MeOH99 : 1 → 98 : 2) 纯化残余物而产生为米色粉末的 1.24g (56%) N-[ (4,4- 二甲基 -4,5- 二氢 - 吡唑 -1- 基 )- 乙氨基 - 亚甲基 ]-3- 羟基苯磺酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.09 (t, J = 7Hz, 3H), 1.14 (s, 6H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.58 (br. s., 2H), 6.72 (s, 1H), 6.79 (br. s., 1H), 6.97-7.03 (m, 1H), 7.25-7.34 (m, 2H), 7.46 (br d, J = 8Hz, 1H), 7.66 (br s, 1H)。

[0360] 3-氯-N-[ (4,4- 二甲基 -4,5- 二氢 - 吡唑 -1- 基 )- 乙氨基 - 亚甲基 ]-5- 羟基 - 苯磺酰胺 ( 化合物 38)

[0361] 3-溴 -5- 氯 - 苯酚

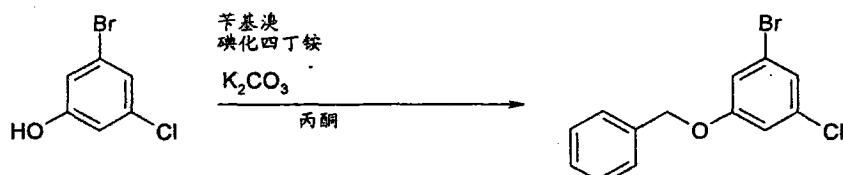
[0362]



[0363] 在干氮气氛下, 将 103mg 1,5- 环辛二烯 (HS-茚基) 铵 (I) 装入 25mL Pyrex 瓶中。随后添加 0.04mL 1,2- 双 ( 二甲基膦基 ) 乙烷、0.61mL 3- 溴氯苯和 1.52mL 频哪醇硼烷。在 150°C 下搅拌该混合物 3.5h。在冷却到室温后, 在 17mL 丙酮中溶解该硼烷加合物而获得透明溶液。缓慢地将这一溶液添加到 17.41mL 在冰浴中冷却的过硫酸氢钾制剂 (oxone) 在水中的 0.30M 溶液中。在室温下剧烈地搅拌该混合物 15 分钟并用 DCM 萃取三次。在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥合并的有机相并蒸干。通过快速色谱 (DCM) 纯化残余物而产生 750mg (62%) 米色固体。<sup>1</sup>H NMR 遵循已知的数据 ( 化合物 (1), Maleczka, 2003)。

[0364] 1- 苄氧基 -3- 溴 -5- 氯 - 苯

[0365]

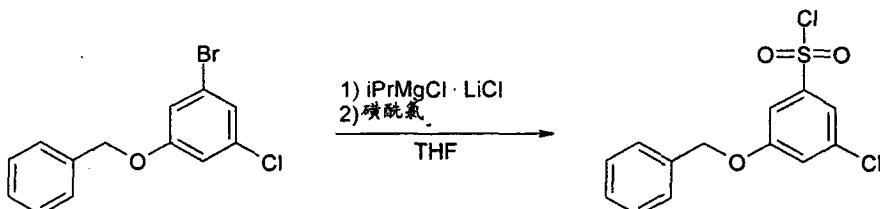


[0366] 将 2.54g 3- 溴 -5- 氯 - 苯酚溶于 50mL 丙酮。随后添加 8.04g 碳酸钾, 1.52mL 苄基溴和 0.86g 碘化四丁铵。回流该混合物 2h, 冷却到室温并过滤, 并浓缩滤液到干燥。在二

氧化硅的短柱上,用 DCM/PA 1 : 4 洗脱将残余物色谱分离,并用活性炭除去产物级分(在前面)的粉红颜色。在过滤和蒸发之后,获得 3.11g(90%) 淡黄色油状物。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.03(s, 2H), 6.92(t,  $J$  = 2Hz, 1H), 7.03(t,  $J$  = 2Hz, 1H), 7.12(t,  $J$  = 1.5Hz, 1H), 7.31–7.45(m, 5H)。

[0367] 3- 苄氧基 -5- 氯 - 苯磺酰氯

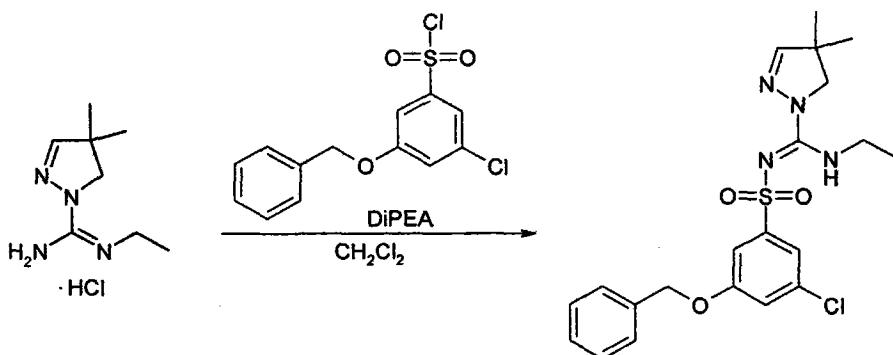
[0368]



[0369] 在  $\text{N}_2$  气氛下,将 2.23g 1- 苄氧基 -3- 溴 -5- 氯 - 苯溶于 50mL 干  $\text{THF}$ ,并在冰浴中冷却该混合物。逐滴添加 14.84mL 异丙基氯化镁 - 氯化锂络合物的 1M 溶液,并在室温下搅拌该混合物过夜。在冷却到  $-40^\circ\text{C}$  后,一次性添加 2.41mL 磺酰氯( $T$  提升到  $10^\circ\text{C}$ ),并在室温下搅拌该混合物 15 分钟。在用冰浴冷却后,用水淬灭该混合物并用 1M  $\text{HCl}$  水溶液酸化。用 MTBE 萃取该混合物,并在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥有机相并蒸干。通过快速色谱( $\text{PA} \rightarrow \text{PA/Et}_2\text{O}$  95 : 5)纯化残余物而产生 1.53g(62%)无色油状物。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.14(s, 2H), 7.30(t,  $J$  = 2Hz, 1H), 7.34–7.47(m, 5H), 7.50(t,  $J$  = 2Hz, 1H), 7.62(t,  $J$  = 1.5Hz, 1H)。

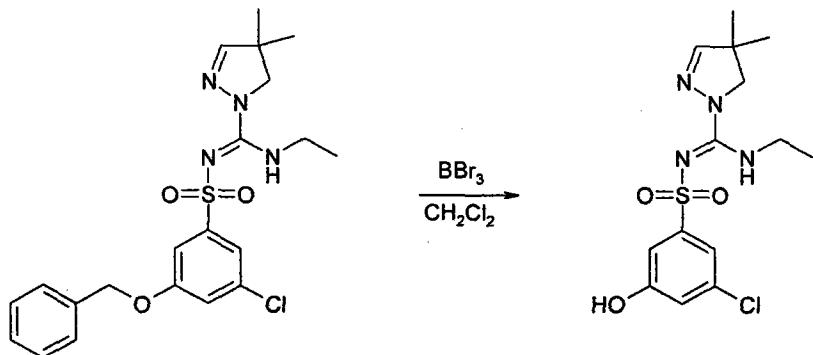
[0370] 3- 苄氧基 -5- 氯 -N-[ (4,4- 二甲基 -4,5- 二氢 - 吡唑 -1- 基 )- 乙氨基 - 亚甲基 ]- 苯磺酰胺

[0371]



[0372] 将 0.93g N- 乙基 -4,4- 二甲基 -4,5- 二氢 - 吡唑 -1- 甲脒盐酸盐悬浮在 10mL DCM 中,添加 1.71mL DiPEA,接着添加 1.52g 3- 苄氧基 -5- 氯 - 苯磺酰氯。在室温下搅拌该混合物整个周末。随后用 5%  $\text{NaHCO}_3$  水溶液和 2M  $\text{NaOH}$  溶液萃取该混合物,在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥有机层,并蒸干。通过快速色谱(DCM/丙酮 99 : 1)纯化残余物而获得 1.28g(62%)橙色油状物。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.16(t,  $J$  = 7Hz, 3H), 1.23(s, 6H), 3.40–3.50(m, 2H), 3.77(br. s., 2H), 5.09(s, 2H), 6.77(s, 1H), 6.80(br. s., 1H), 7.07(t,  $J$  = 2Hz, 1H), 7.31–7.48(m, 6H), 7.51–7.55(m, 1H)。

[0373]

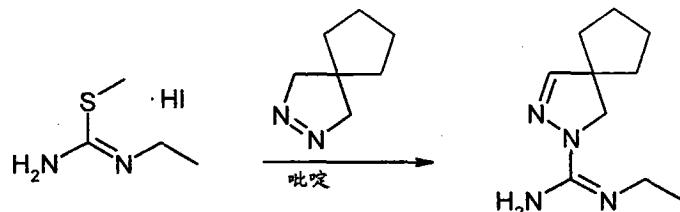


[0374] 在 10mL DCM 中溶解 1.28g 3- 苄氧基 -5- 氯 -N-[ (4,4- 二甲基 -4,5- 二氢 - 吡唑 -1- 基 )- 乙基 - 氨基 - 亚甲基 ]- 苯磺酰胺，并在冰浴中冷却后逐滴添加 5.64mL BBr<sub>3</sub> 在 DCM 中的 1M 溶液。在室温下搅拌该混合物 1h 并用 5% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液淬灭。分离有机层并用 DCM 再萃取该水层一次。在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥合并的有机层并蒸干。通过快速色谱 (DCM/MeOH 99 : 1 → 98 : 2) 纯化残余物而产生 0.93g (92%) 为白色无定形固体的 3- 氯 -N-[ (4,4- 二甲基 -4,5- 二氢 - 吡唑 -1- 基 )- 乙氨基 - 亚甲基 ]-5- 羟基 - 苯磺酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.13 (t, J = 7Hz, 3H), 1.16 (s, 6H), 3.41-3.51 (m, 2H), 3.56 (br. s., 2H), 6.75 (br. s., 1H), 6.76 (s, 1H), 6.99 (t, J = 2Hz, 1H), 7.44 (t, J = 1.75Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 2 和 1.75Hz, 1H), 7.72 (br. s., 1H)。

[0375] 4- 氨基甲基 -N-[ (2,3- 二氮杂 - 螺 [4.4] 壬 -3- 烯 -2- 基 )- 乙氨基 - 亚甲基 ]- 苯磺酰胺 ( 化合物 39)

[0376] N- 乙基 -2,3- 二氮杂 - 螺 [4.4] 壬 -3- 烯 -2- 甲脒

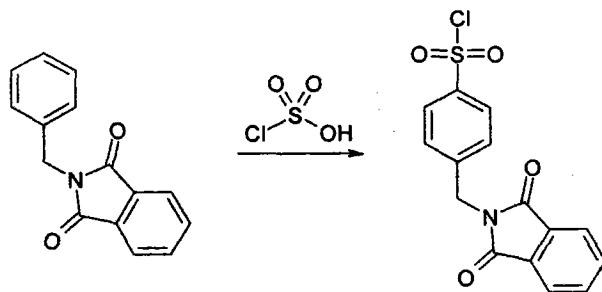
[0377]



[0378] 在 40°C 下将 40.89g 1- 乙基 -2- 甲基异硫脲氢碘酸盐溶于 150mL 吡啶。随后，添加 20.00g 2,3- 二氮杂 - 螺 [4.4] 壬 -2- 烯并在回流下搅拌该混合物过夜。将该混合物冷却到 60°C 并在减压下浓缩，并在 DCM (250mL) 中溶解橙色残余物。用水萃取有机相 3 次，在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥并在减压下蒸干。通过在减压下在 60°C 下与水共沸蒸馏除去残留吡啶，并通过在减压下在 60°C 下与异丙醇共沸蒸馏除去残留水。这样产生 31.5g 含 ~80% 预期产物的黄色 / 棕色油状物，在没有进一步纯化的情况下将它用于后面的步骤。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.35 (t, J = 7.22Hz, 3H), 1.57-1.99 (m, 8H), 3.60 (q, J = 7.22Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 7.03 (s, 1H) [ 脂 NH<sub>2</sub> 不可见 ]。

[0379] 4-(1,3- 二氧化代 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基甲基 )- 苯磺酰氯

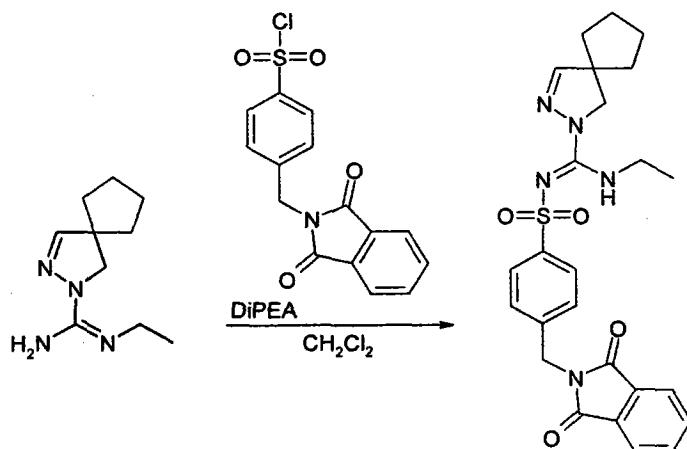
[0380]



[0381] 在  $N_2$  气氛下, 将 11.26mL 氯磺酸在冰浴中冷却, 并在搅拌下在 20 分钟的期间内分批添加 10.00g 正苄基邻苯二甲酰亚胺。移除冰浴并将混合物加热到 60℃ 保持 30 分钟。在冷却到室温后, 小心地将该混合物倒入冰水中并用氯仿萃取两次。在  $MgSO_4$  上干燥合并的有机层并浓缩到小体积。通过将该浓缩物与 PA 一起研磨以产生 10.44g(73%) 白色粉末而获得产物。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4.95(s, 2H), 7.67(d,  $J = 8.43Hz$ , 2H), 7.73–7.78(m, 2H), 7.85–7.90(m, 2H), 8.00(d,  $J = 8.43Hz$ , 2H)。

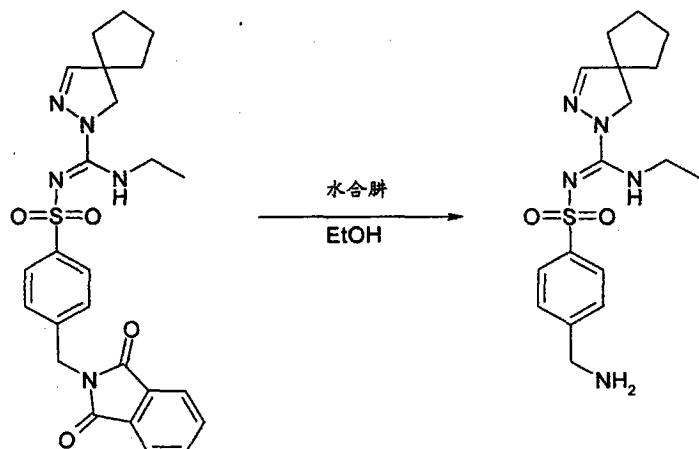
[0382] N-[ $(2,3-$ 二氮杂-螺[4.4]壬-3-烯-2-基)-乙氨基-亚甲基]-4-(1,3-二氧化代-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-苯磺酰胺

[0383]



[0384] 在 200mL DCM 中溶解 3.07g  $N$ -乙基-2,3-二氮杂-螺[4.4]壬-3-烯-2-甲脒, 添加 10.83mL DiPEA, 接着添加 5.00g 4-(1,3-二氧化代-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-苯磺酰氯。在室温下搅拌该混合物过夜。随后用 5%  $NaHCO_3$  水溶液和 2M  $NaOH$  溶液萃取该混合物, 在  $Na_2SO_4$  上干燥有机层, 并蒸干。通过快速色谱 (PA/EA 1 : 1) 纯化残余物而获得 2.51g(38%) 棕色油状物。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.13(t,  $J = 7.22Hz$ , 3H), 1.60–1.82(m, 8H), 3.41–3.50(m, 2H), 3.81(br. s., 2H), 4.89(s, 2H), 6.79(s, 1H), 7.49(d,  $J = 8.43Hz$ , 2H), 7.70–7.76(m, 2H), 7.81–7.87(m, 2H), 7.88(d,  $J = 8.43Hz$ , 2H) [胍 NH 不可见]。

[0385]

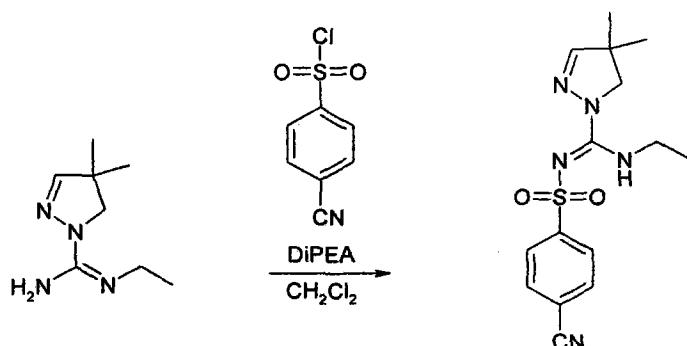


[0386] 在 50mL EtOH 中溶解 2.51g N-[ (2,3- 二氮杂 - 螺 [4.4] 壬 -3- 烯 -2- 基 )- 乙氨基 - 亚甲基 ]-4-(1,3- 二氧化代 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基甲基 )- 苯磺酰胺。在添加 0-70mL 水合肼之后，回流该混合物 2h。在冷却到室温后，滤出所形成的沉淀。浓缩滤液，并将残余物与 DCM 一起研磨。滤出固体，并蒸干滤液而获得 1.20g(67%) 为红色油状物的 4- 氨基甲基 -N-[ (2,3- 二氮杂 - 螺 [4.4] 壬 -3- 烯 -2- 基 )- 乙氨基 - 亚甲基 ] 苯磺酰胺。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.14(t, J = 7.22Hz, 3H), 1.59-1.83(m, 8H), 3.46(q, 2H), 3.82(br. s., 2H), 3.92(br. s., 2H), 6.82(s, 1H), 7.40(d, J = 8.13Hz, 2H), 7.88(d, J = 8.13Hz, 2H) [NH<sub>2</sub>& 脯 NH 不可见]。

[0387] 4-{[(4,4- 二甲基 -4,5- 二氢 - 吡唑 -1- 基 )- 乙氨基 - 亚甲基 ]- 氨磺酰基 }- 苯脒 ( 化合物 41)

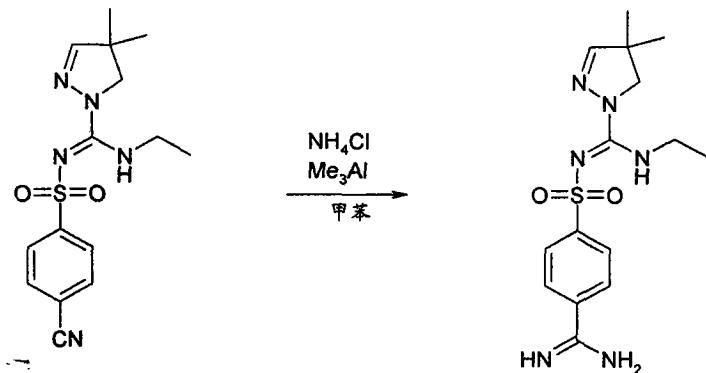
[0388] 4- 氨基 -N-[ (4,4- 二甲基 -4,5- 二氢 - 吡唑 -1- 基 )- 乙氨基 - 亚甲基 ]- 苯磺酰胺

[0389]



[0390] 将 500mg N- 乙基 -4,4- 二甲基 -4,5- 二氢 - 吡唑 -1- 甲脒悬浮在 10mL 二氯甲烷中 ; 添加 0.92mL(2.2 当量 )DiPEA, 随后添加 0.49g(1.0 当量 )4- 氨基苯磺酰氯。在室温下搅拌该混合物过夜。用 5% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液和 2M NaOH 水溶液萃取反应混合物，在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥并在减压下浓缩而产生 680mg(82%) 棕色油状物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.16(t, J = 7Hz, 3H), 1.25(s, 6H), 3.39-3.50(m, 2H), 3.81(s, 2H), 6.71(br s, 1H), 6.79(s, 1H), 7.73-7.79(m, 2H), 8.02-8.09(m, 2H)。

[0391]

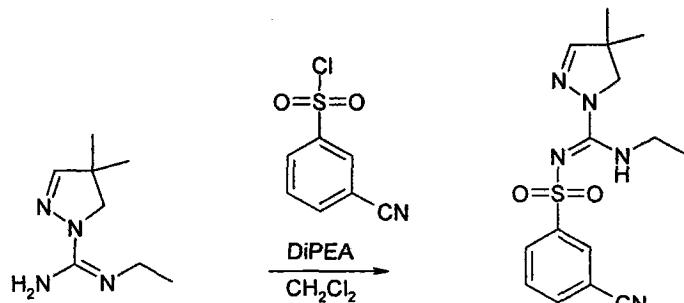


[0392] 将 1.08g(10 当量) 氯化铵悬浮在 10mL 甲苯中并在冰浴中冷却该混合物。逐滴添加 10.12mL 三甲基铝 (10 当量) 的 2M 溶液, 移除冰浴并在室温下搅拌该混合物 30 分钟。随后, 逐滴添加 0.71g 4- 氨基 -N-[ (4,4- 二甲基 -4,5- 二氢 - 吡唑 -1- 基 )- 乙氨基 - 亚甲基 ]- 苯磺酰胺在 10mL 甲苯中的溶液, 并在 80°C 下搅拌该混合物过夜。在冷却后, 用乙酸乙酯稀释该混合物并用 2M NaOH 萃取。在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥合并的有机层, 过滤并在减压下浓缩。采用快速柱色谱 ( $\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$  97 : 3) 纯化产生 310mg(43%) 灰白色无定形物。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.17(t,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H), 1.23(s, 6H), 3.41–3.53(m, 2H), 3.80(s, 2H), 6.77(s, 1H), 6.80(br s, 1H), 7.66–7.74(m, 2H), 7.94–8.02(m, 2H)。

[0393] 3-{[(4,4- 二甲基 -4,5-- 二氢 - 吡唑 -1- 基 )- 乙氨基 - 亚甲基 ]- 氨磺酰基 }- 苄脒 ( 化合物 42)

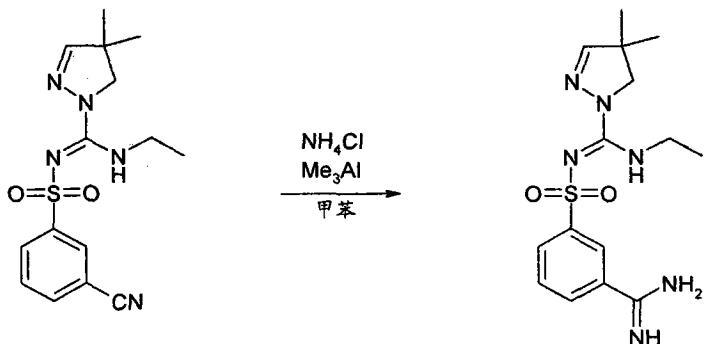
[0394] 3- 氨基 -N-[ (4,4- 二甲基 -4,5- 二氢 - 吡唑 -1- 基 )- 乙氨基 - 亚甲基 ]- 苯磺酰胺

[0395]



[0396] 将 500mg N- 乙基 -4,4- 二甲基 -4,5- 二氢 - 吡唑 -1- 甲脒悬浮在 10mL 二氯甲烷中; 添加 0.92mL(2.2 当量) DiPEA, 随后添加 0.49g(1.0 当量) 3- 氨基苯磺酰氯。在室温下搅拌该混合物过夜。用 5%  $\text{NaHCO}_3$  水溶液和 2M NaOH 水溶液萃取反应混合物, 在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥并在减压下浓缩而产生 680mg(82%) 棕色油状物。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.18(t,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H), 1.25(s, 6H), 3.41–3.52(m, 2H), 3.81(s, 2H), 6.71(br s, 1H), 6.80(s, 1H), 7.59(t,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H), 7.73–7.79(m, 1H), 8.15–8.21(m, 1H), 8.22–8.26(m, 1H)。

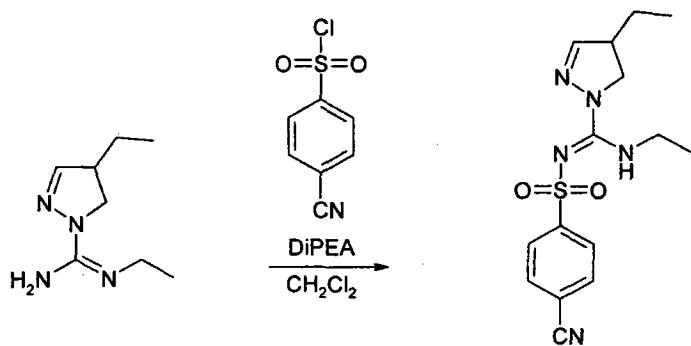
[0397]



[0398] 将 535mg(10 当量) 氯化铵悬浮在 10mL 甲苯中。在冰浴中将该混合物冷却。逐滴添加 5.00mL 三甲基铝 (10 当量) 的 2M 溶液, 移除冰浴并在室温下搅拌该混合物 30 分钟。随后, 逐滴添加 340mg 3- 氨基 -N-[ (4,4- 二甲基 -4,5- 二氢 - 吡唑 -1- 基 )- 乙氨基 - 亚甲基 ]- 苯磺酰胺在 5mL 甲苯中的溶液, 并在 80°C 下搅拌该混合物过夜。在冷却后, 用氯仿稀释该混合物并在 Hyflo 上过滤。用 MeOH 洗涤该 Hyflo 并用 SPE (Isolute Flash SCx-2, 调理, 取样并用 MeOH 洗涤, 用在 MeOH 中的 1M  $\text{NH}_3$  洗脱) 纯化滤液而在蒸发之后产生 280mg 黄色油状物。用快速柱色谱 (MeOH/Et<sub>3</sub>N 97 : 3) 进一步纯化它而产生 210mg(59%) 灰白色无定形物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.17(t,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H), 1.23(s, 6H), 3.41-3.53(m, 2H), 3.79(s, 2H), 6.77(s, 1H), 6.80(br s, 1H), 7.53(t,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H), 7.74-7.81(m, 1H), 8.00-8.07(m, 1H), 8.15-8.20(m, 1H)。

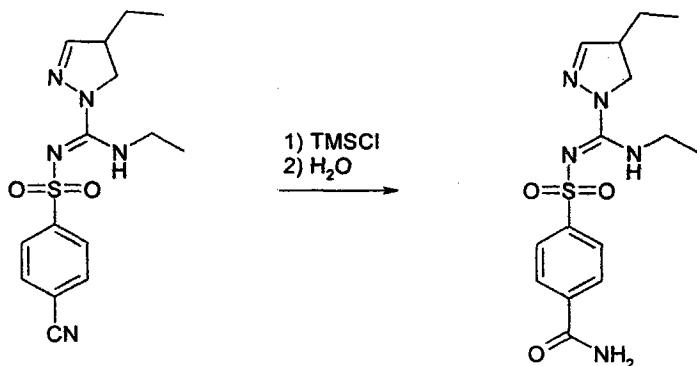
[0399] 4-{[乙氨基-(4-乙基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-亚甲基]-氨基磺酰基}-苯甲酰胺 (化合物 43)

[0400] 4-氨基-N-[乙氨基-(4-乙基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-亚甲基]-苯磺酰胺  
[0401]



[0402] 在  $\text{N}_2$  气氛下, 将 2.50g 4,N- 二乙基 -4,5- 二氢 - 吡唑 -1- 甲脒溶于 30mL 干 DCM, 并添加 5.69mL DiPEA 和 3.0g 4- 氨基苯 -1- 磺酰氯。在室温下搅拌该混合物过夜。用 5%  $\text{NaHCO}_3$  水溶液萃取该混合物两次, 在  $\text{MgSO}_4$  上干燥并蒸干。通过快速色谱 (DCM/丙酮 97 : 3) 纯化残余物而产生 1.47g(30%) 棕色油状物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.98(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H), 1.16(t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.45-1.73(m, 2H), 3.09-3.24(m, 1H), 3.38-3.51(m, 2H), 3.72(dd,  $J = 11.0, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 4.12(t,  $J = 11.0\text{Hz}$ , 2H), 6.74(br. s., 1H), 6.96(d,  $J = 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.75(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 2H), 8.05(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 2H)。

[0403]

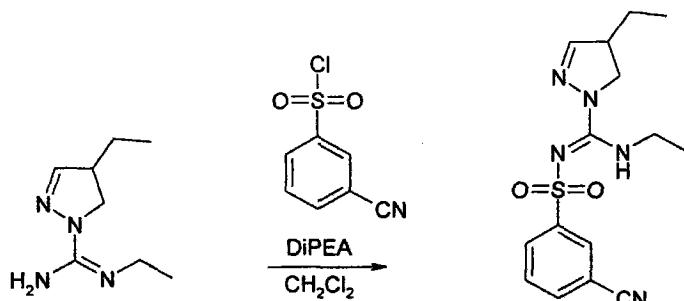


[0404] 向 1.37g 4-氰基-N-[乙氨基-(4-乙基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-亚甲基]-苯磺酰胺中添加 2.08mL TMSCl。将该混合物冷却到 0-5°C 并在这一温度下缓慢地添加 0.3mL 水。允许该溶液缓慢地温热到室温 (~ 3h)。用固体 NaHCO<sub>3</sub> 碱化该混合物，然后用 DCM 萃取两次。在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥合并的有机层并蒸干。通过快速色谱 (DCM/MeOH 95 : 5) 纯化残余物而产生 0.79g (52%) 黄色油状物，它在静置后凝固；m.p. 146-149°C。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.97 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.15 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.42-1.79 (m, 2H), 3.07-3.18 (m, 1H), 3.39-3.53 (m, 2H), 3.70 (dd, J = 11.3, 7.4Hz, 1H), 4.09 (t, J = 11.3Hz, 1H), 5.79 (br. s., 1H), 6.34 (br. s., 1H), 6.79 (br. s., 1H), 6.94 (d, J = 1.5Hz, 1H) 7.88 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.1Hz, 2H)。

[0405] 3-{[乙氨基-(4-乙基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-亚甲基]-氨基磺酰基}-苯甲酰胺 (化合物 44)

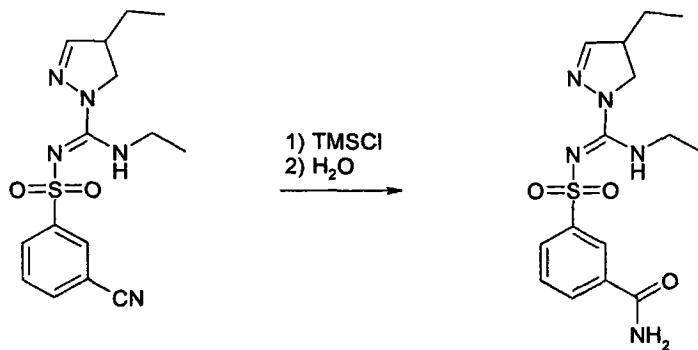
[0406] 3-[(乙氨基-(4-乙基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-亚甲基)-苯磺酰胺]

[0407]



[0408] 在 N<sub>2</sub> 气氛下，将 3.0g 4, N-二乙基-4,5-二氢-吡唑-1-甲脒溶于 35mL 干 DCM，并添加 6.83mL DiPEA 和 3.6g 的 3-氯苯-1-磺酰氯。在室温下搅拌该混合物过夜。用 5% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液萃取该混合物两次，在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥并蒸干。通过快速色谱 (DCM/丙酮 98 : 2) 纯化残余物而产生 1.78g (27%) 棕色油状物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.98 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.43-1.76 (m, 2H), 3.08-3.27 (m, 1H), 3.40-3.54 (m, 2H), 3.73 (dd, J = 11.3, 7.4Hz, 1H), 4.13 (t, J = 11.3Hz, 1H), 6.74 (br. s., 1H), 6.96 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.59 (t, J = 8.1Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.1Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.1Hz, 1H), 8.23 (m, 1H)。

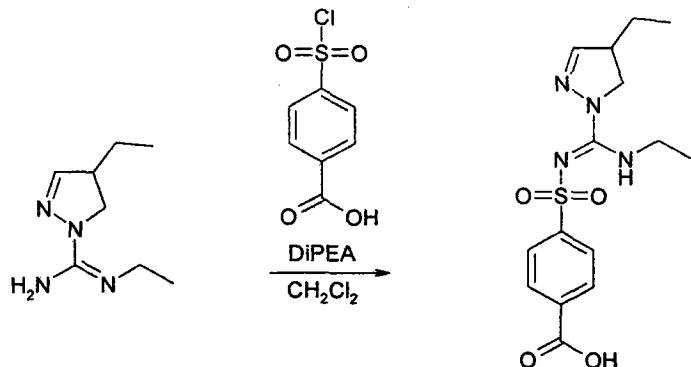
[0409]



[0410] 向 1.78g 3-氰基 -N-[乙氨基 -(4-乙基 -4,5-二氢 -吡唑 -1-基 )-亚甲基 ]-苯磺酰胺中添加 4.86mL TMSCl。将该混合物冷却到 0~5℃ 并在这一温度下缓慢地添加 0.35mL 水。允许该溶液缓慢地温热到室温 (~3h)。用固体 NaHCO<sub>3</sub> 碱化该混合物, 然后用 DCM 萃取两次。在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥合并的有机层并蒸干。通过快速色谱 (DCM/MeOH/ 乙酸 96 : 3.75 : 0.25) 纯化残余物而产生 1.39g(74%) 灰白色粉末 ;m.p. 164~168℃。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.96(t, J = 7.4Hz, 3H), 1.11(t, J = 7.2Hz, 3H), 1.44~1.71(m, 2H), 3.06~3.24(m, 1H), 3.39~3.49(m, 2H), 3.66(dd, J = 11.3, 7.4Hz, 1H), 4.05(t, J = 11.3Hz, 1H), 6.58(br. s., 1H), 7.01(d, J = 1.5Hz, 1H), 7.07(br. s., 1H), 7.54(t, J = 7.8Hz, 1H), 7.86(br. s., 1H), 8.02(d, J = 7.8Hz, 1H), 8.06(d, J = 7.8Hz, 1H), 8.47(m, 1H)。

[0411] 4-{[乙氨基 -(4-乙基 -4,5-二氢 -吡唑 -1-基 )-亚甲基 ]-氨基磺酰基 }-苯甲酸 (化合物 45)

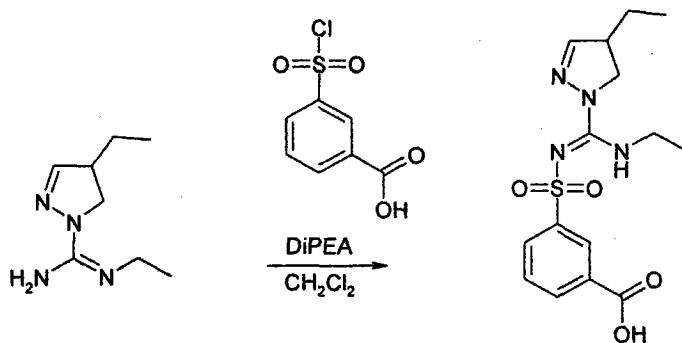
[0412]



[0413] 在 N<sub>2</sub> 气氛下, 将 2.27g 4,N-二乙基 -4,5-二氢 -吡唑 -1- 甲脒溶于 30mL 干 DCM, 并添加 5.17ml DiPEA 和 2.98g 4-(氯代磺酰基) 苯甲酸。在室温下搅拌该混合物过夜并蒸干。通过快速色谱 (第一柱用 DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 92 : 7.5 : 0.5; 第二柱用 DCM/MeOH/ 乙酸 92 : 7.5 : 0.5) 纯化残余物而产生 0.26g(4%) 为灰白色无定形粉末的产物 (单 DiPEA 盐)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.98(t, J = 7.4Hz, 3H), 1.27(t, J = 7.2Hz, 3H), 1.53~1.81(m, 2H), 3.15~3.30(宽峰, 1H), 3.43~3.66(宽峰, 3H), 4.01~4.20(宽峰, 1H), 6.97(br. s., 1H), 7.90(d, J = 8.1Hz, 2H), 8.14(d, J = 8.1Hz, 2H), 9.69(br. s., 1H)。

[0414] 3-{[乙氨基 -(4-乙基 -4,5-二氢 -吡唑 -1-基 )-亚甲基 ]-氨基磺酰基 }-苯甲酸 (化合物 46)

[0415]

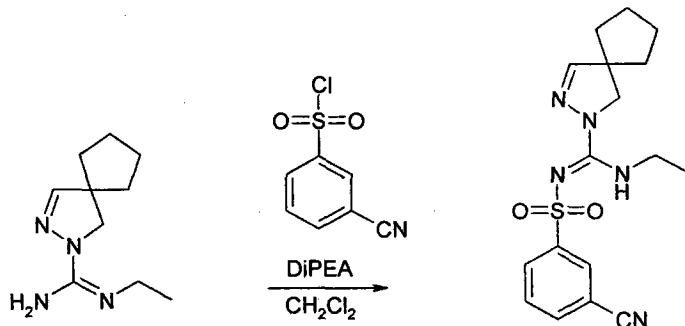


[0416] 在  $\text{N}_2$  气氛下, 将 1.0g 4, N-二乙基-4,5-二氢-吡唑-1-甲脒溶于 15mL 干 DCM, 并添加 1.14mL DiPEA 和 1.31g 3-(氯代磺酰基) 苯甲酸。在室温下搅拌该混合物过夜并蒸干。通过快速色谱 (第一柱含 DCM/MeOH/ 乙酸 84 : 15 : 1; 第二柱含 DCM/MeOH/  $\text{NH}_4\text{OH}$  84 : 15 : 1) 纯化残余物而产生 0.08g(4%) 灰白色粉末。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90(t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 3H), 1.14(t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.38–1.62(m, 2H), 3.02–3.18(m, 1H), 3.27–3.62(m, 3H), 3.89–4.17(m, 1H), 6.94(s, 1H), 7.26(t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.89(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 8.05(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 8.49(s, 1H)。

[0417] 3-氨基甲基-N-[ (2,3-二氮杂-螺 [4.4] 壬-3-烯-2-基)-乙氨基-亚甲基]-苯磺酰胺 (化合物 61)

[0418] 3-氯基-N-[ (2,3-二氮杂-螺 [4.4] 壬-3-烯-2-基)-乙氨基-亚甲基]-苯磺酰胺

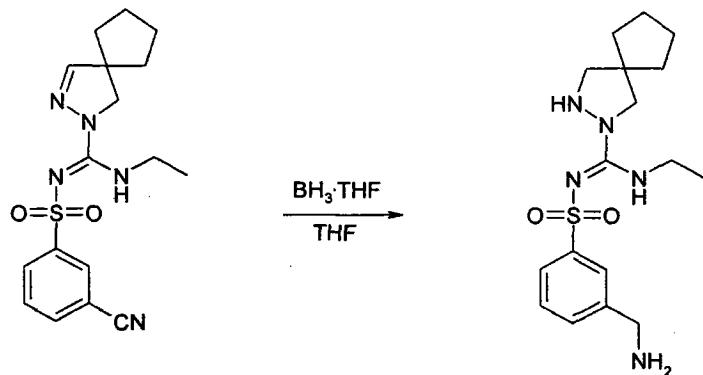
[0419]



[0420] 向 3.50g 3-氯基苯磺酰氯在 150mL DCM 中的溶液中添加 17,69mL(6.0 当量) DiPEA 和 4.00g(1.0 当量) N-乙基-2,3-二氮杂-螺 [4.4] 壬-3-烯-2-甲脒。在室温下搅拌该反应混合物过夜并用水萃取。在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥有机相并蒸发, 并通过自动快速色谱 ( $\text{EtOAc/PA}$  1 : 1) 纯化残余物而获得 3.54g(57%) 淡黄色油状物。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.17(t,  $J = 8\text{Hz}$ , 3H), 1.65–1.86(m, 8H), 3.41–3.50(m, 2H), 3.87(br. s., 2H), 6.70–6.80(br. s., 1H), 6.87(s, 1H), 7.60(t,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H), 7.77(d,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H), 8.17(d,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H), 8.23(br. s., 1H)。

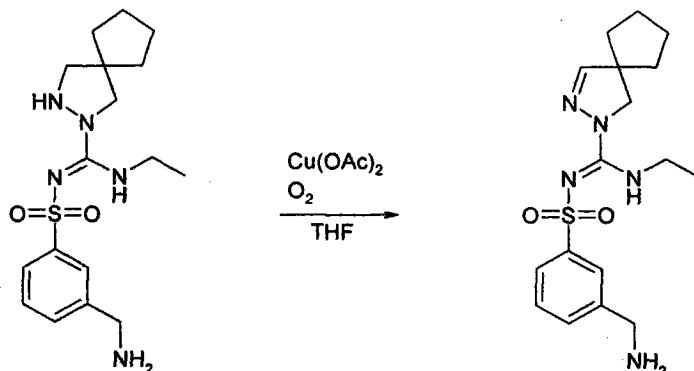
[0421] 3-氨基甲基-N-[ (2,3-二氮杂-螺 [4.4] 壬-2-基)-乙氨基-亚甲基]-苯磺酰胺

[0422]



[0423] 将 3.54g 3-氰基- $N$ -[(2,3-二氮杂-螺[4.4]壬-3-烯-2-基)-乙氨基-亚甲基]-苯磺酰胺溶于 50mL THF，并逐滴添加 49.24mL 硼烷-THF 络合物的 1M 溶液。在 30℃ 下搅拌该混合物 1 小时，用 3M HCl(3.6 当量) 水溶液淬灭并再搅拌一小时。在冰浴中冷却该反应混合物，用 NaOH(7 当量) 水溶液碱化并用 DCM 萃取。在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥有机相并蒸发，并通过自动快速色谱 (DCM/MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  92 : 7.5 : 0.5) 纯化残余物而获得 0.80g(22%) 黄色油状物。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.13 (t,  $J = 8\text{Hz}$ , 3H), 1.50–1.76 (m, 8H), 2.76 (m, 2H), 3.17–3.27 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.40–4.50 (br. m., 1H), 6.88 (br. t.,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 7.37–7.44 (m, 2H), 7.78–7.83 (m, 1H), 7.88 (br. s., 1H)。

[0424]

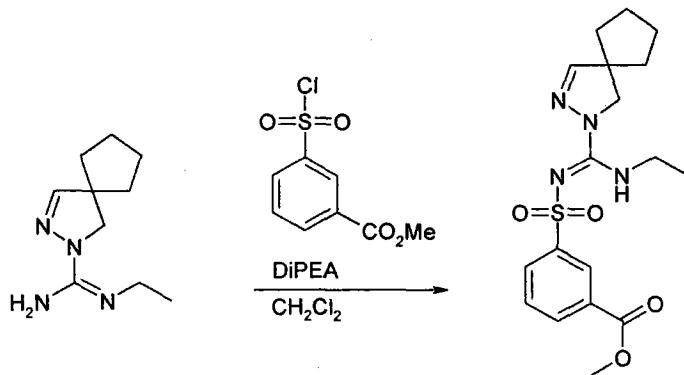


[0425] 将 0.1g 3-氨基甲基- $N$ -[(2,3-二氮杂-螺[4.4]壬-2-基)-乙氨基-亚甲基]-苯磺酰胺溶于 10mL THF，并添加 0.5mg 乙酸铜 (II)。在 20 秒的时间内，在室温下让  $\text{O}_2$  鼓泡通过该搅拌溶液，并继续搅拌 10 分钟。在减压下浓缩该混合物，并通过自动快速色谱 (DCM/MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  92 : 7.5 : 0.5) 纯化残余物而获得 50mg(50%) 淡黄色油状物。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.15 (t,  $J = 8\text{Hz}$ , 3H), 1.52–1.84 (br. m., 10H), 3.43–3.53 (m, 2H), 3.84 (br. s., 2H), 3.94 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.90 (br. s., 1H), 7.42 (t,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H), 7.47 (d,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (d,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H), 7.87 (s, 1H)。

[0426]  $N$ -[(2,3-二氮杂-螺[4.4]壬-3-烯-2-基)-乙氨基-亚甲基]-3-羟甲基-苯磺酰胺 (化合物 62)

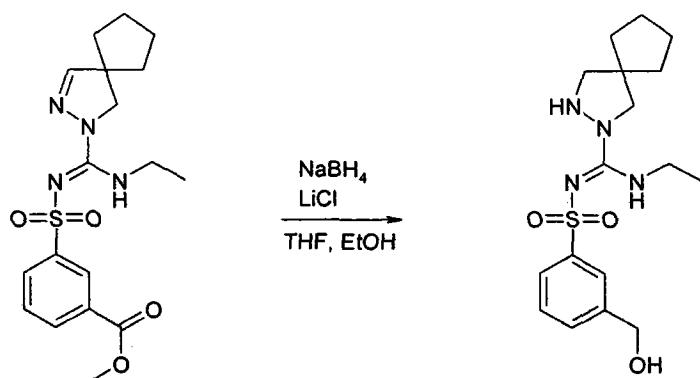
[0427] 3-{[(2,3-二氮杂-螺[4.4]壬-3-烯-2-基)-乙氨基-亚甲基]-氨基磺酰基}-苯甲酸甲酯

[0428]



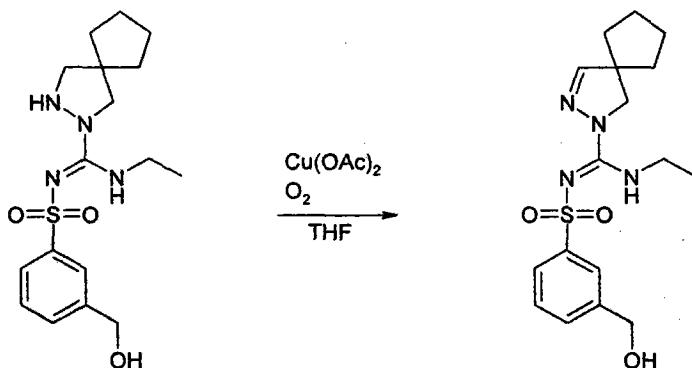
[0429] 向 4.07g 3-氯代磺酰基 - 苯甲酸甲酯在 150mL DCM 中的溶液中添加 17,69mL(6.0 当量)DiPEA 和 4.00g(1.0 当量)N-乙基 -2,3- 二氮杂 - 螺 [4.4] 壬 -3- 烯 -2- 甲脒。在室温下在 N<sub>2</sub> 气氛下搅拌该反应混合物过夜，并用水萃取。在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥有机相并蒸发，并通过自动快速色谱 (EtOAc/PA 1 : 1) 纯化残余物而获得 4.80g(71%) 黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.16(t, J = 8Hz, 3H), 1.62-1.86(m, 8H), 3.42-3.53(m, 2H), 3.87(s, 2H), 3.95(s, 3H), 6.83(s, 1H), 6.83-6.95(宽峰, 1H), 7.56(t, J = 8Hz, 1H), 8.13-8.18(m, 2H), 8.61(s, 1H)。

[0430] N-[ (2,3- 二氮杂 - 螺 [4.4] 壬 -2- 基 )- 乙氨基 - 亚甲基 ]-3- 羟甲基 - 苯磺酰胺  
[0431]



[0432] 向 0.50g 3-{[(2,3- 二氮杂 - 螺 [4.4] 壬 -3- 烯 -2- 基 )- 乙氨基 - 亚甲基 ]- 氨磺酰基 }- 苯甲酸甲酯在 3.0mL 干 THF 中的溶液中添加 0.11g(2.0 当量) 干 LiCl 并随后添加 0.10g(2.0 当量) NaBH<sub>4</sub>, 接着添加 5.0mL EtOH。在 N<sub>2</sub> 气氛下在室温下搅拌该混合物过夜，在冰浴中冷却，并通过添加 10% 柠檬酸水溶液酸化到 pH 值 4.0。浓缩该混合物，将残余物溶于 6mL 水，并用 DCM 萃取水相 3 次。用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液洗涤合并的有机相，在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥并在二氧化硅上蒸发。通过自动快速色谱 (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 96 : 3.75 : 0.25) 纯化获得 0.24g(51%) 白色固体, m. D. 142-144 °C。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.93(t, J = 8Hz, 3H), 1.50-1.69(m, 8H), 2.72(d, J = 8Hz, 2H), 3.07-3.16(m, 2H), 3.50(s, 2H), 4.56(d, J = 8Hz, 2H), 5.30(t, J = 6Hz, 1H), 5.76(t, J = 8Hz, 1H), 7.39(d, J = 4Hz, 2H), 7.53-7.65(m, 2H), 7.76(s, 1H)。

[0433]

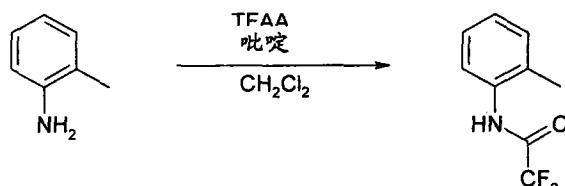


[0434] 将 0.1g *N*-[(2,3-二氮杂-螺[4.4]壬-2-基)-乙氨基-亚甲基]-3-羟甲基-苯磺酰胺溶于 10mL THF，并添加 0.1mg 乙酸铜 (II)。在 5 秒的时间内，在室温下让  $O_2$  鼓泡通过该搅拌溶液，并继续搅拌 10 分钟。在减压下浓缩该混合物，并通过自动快速色谱 (DCM/MeOH 99 : 1) 纯化残余物而获得 80mg (80%) 无色油状物。 $^1H$  NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.13 (t, J = 8Hz, 3H), 1.60–1.83 (m, 8H), 2.58 (br. s., 1H), 3.41–3.51 (m, 2H), 3.82 (br. s., 2H), 4.73 (br. s., 2H), 6.81 (s, 1H), 6.80–7.00 (br. s., 1H), 7.42 (t, J = 8Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8Hz, 1H), 7.92 (s, 1H)。

[0435] 1H-吲唑-5-磺酸 (2,3-二氮杂-螺[4.4]壬-3-烯-2-基)-乙氨基-亚甲基-酰胺 (化合物 63)

[0436] 2,2,2-三氟-N-邻甲苯基-乙酰胺

[0437]



[0438] 在冰 / 丙酮浴中将 48.75mL 邻甲苯胺和 45.90mL (1.25 当量) 干吡啶在 600mL DCM 中的溶液冷却到 -5–0°C，并在 1 小时的时间内逐滴添加 69.46mL (1.10 当量) 三氟乙酸酐，保持该反应混合物温度小于 5°C。移除冰浴，在室温下搅拌该混合物过夜，随后倒入 2L 水中并用 DCM 萃取三次。用 500ml 0.5N HCl、水和盐水洗涤合并的有机层，然后在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥，过滤并蒸发而获得 90.3g (97%) 淡黄色固体，在没有纯化的情况下将它用于下一个反应。 $^1H$  NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.28 (s, 3H), 7.15–7.31 (m, 3H), 7.73 (d, J = 7.83Hz, 1H), 7.79 (br. s., 1H)。

[0439] 3-甲基-4-(2,2,2-三氟-乙酰氨基)-苯磺酰氯

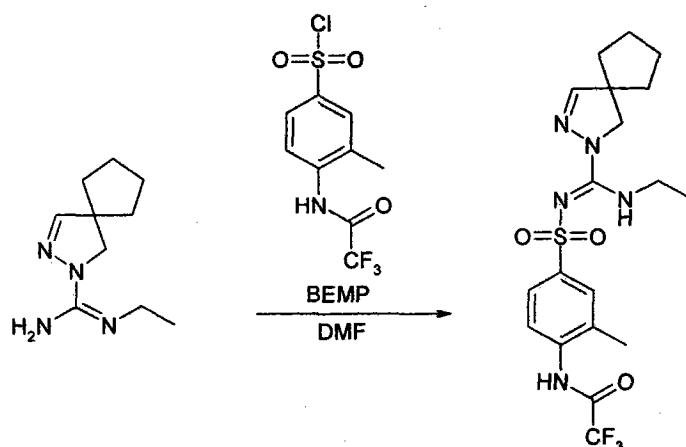
[0440]



[0441] 在丙酮 / 冰浴中将 16.43mL(5.00 当量) 氯磺酸冷却并分三次添加 10.00g 2,2,2-三氟-N-邻甲苯基-乙酰胺, 保持该反应混合物温度小于 5°C。移除冰浴, 允许该淡黄色混合物温热到室温, 然后在 70°C 的油浴上加热 5.5 小时。移除油浴并在大约 30–35°C 下非常小心地将该棕色混合物倒入含冰的烧杯 (放热, 大量 HCl 放出), 获得浓的、胶质且非常粘的沉淀物。用 DCM 萃取该混合物三次并用盐水洗涤合并的有机层, 在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥, 过滤并蒸发到二氧化硅上。采用快速色谱 (EtOAc/PA 1 : 9 → 1 : 4) 纯化产生 10.3g(69%) 白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.46 (s, 3H), 7.90 (br. s., 1H), 7.94 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 8.6, 2.15Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.6Hz, 1H)。

[0442] N-(4-{[(2,3-二氮杂-螺[4.4]壬-3-烯-2-基)-乙氨基-亚甲基]-氨基磺酰基}-2-甲基-苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺

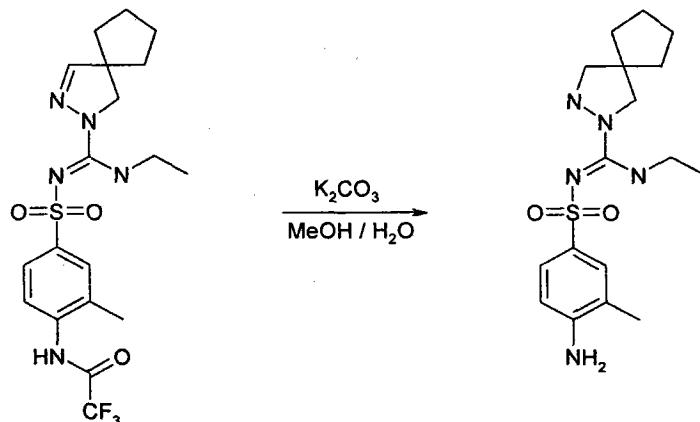
[0443]



[0444] 向 0.23g N-乙基-2,3-二氮杂-螺[4.4]壬-3-烯-2-甲脒在 5mL 干 DMF 中的溶液中添加 0.87mL(3.0 当量)BEMP 并在室温下搅拌该淡棕色混合物 10 分钟。随后, 一次性添加 0.33g(1.1 当量)3-甲基-4-(2,2,2-三氟-乙酰氨基)-苯磺酰氯并在室温下搅拌所得的亮黄色溶液过夜。在冰浴中冷却该混合物, 用 1N HCl 酸化, 然后用 EtOAc/Et<sub>2</sub>O 1 : 1 萃取三次。用水, 然后用盐水洗涤合并的有机层一次, 在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥并蒸发到二氧化硅上。采用快速色谱 (EtOAc/PA 4 : 6 → 5 : 5) 纯化产生 0.18g(39%) 白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.16 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.63–1.86 (m, 8H), 2.33 (s, 3H), 3.43–3.52 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 6.77–6.85 (br. s., 1H), 6.83 (s, 1H), 7.73–7.79 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.3Hz, 1H), 8.10 (br. s., 1H)。

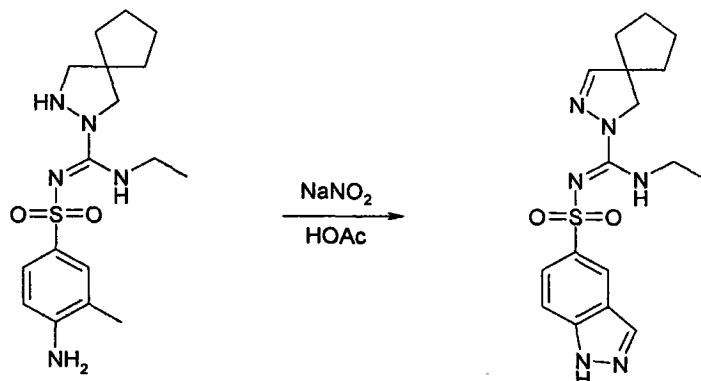
[0445] 4-氨基-N-[(2,3-二氮杂-螺[4.4]壬-2-基)-乙氨基-亚甲基]-3-甲基-苯磺酰胺

[0446]



[0447] 将 0.36g *N*-(4-{[(2,3-二氮杂-螺[4.4]壬-3-烯-2-基)-乙氨基-亚甲基]-氨基磺酰基}-2-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙酰胺添加到 15.00mL MeOH 中并搅拌该混合物直到所有固体溶解 ( $\sim$  5-10 分钟)。然后添加 2.00mL 水和 0.54g (5.0 当量)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 并回流所得的悬浮液 4.5 小时。允许该混合物冷却, 在减压下浓缩, 在 DCM/H<sub>2</sub>O 中溶解并用 DCM 萃取三次。用盐水洗涤合并的有机层, 在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥, 过滤并蒸发到二氧化硅上。使用快速色谱 (EtOAc/PA 1 : 1  $\rightarrow$  3 : 1) 纯化产生 0.16g (56%) 淡黄色油状物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.15 (t,  $J = 7.33\text{Hz}$ , 3H), 1.57-1.82 (m, 8H), 2.18 (s, 3H), 3.42-3.53 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.92 (br. s., 2H), 6.65 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.77 (s, 1H), 6.94 (br. s., 1H), 7.58 (dd,  $J = 8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.62 (d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H)。

[0448]

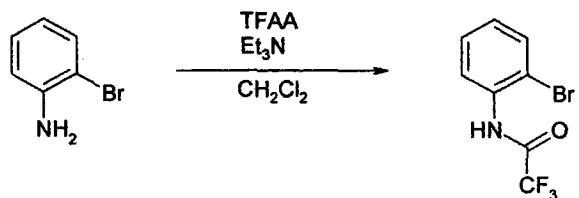


[0449] 将 0.16g 4-氨基-*N*-[(2,3-二氮杂-螺[4.4]壬-2-基)-乙氨基-亚甲基]-3-甲基-苯磺酰胺溶于 2.50mL 乙酸, 并一次性添加 30.37mg (1.0 当量) 亚硝酸钠在 0.2mL 水中的溶液。在室温下搅拌所得的黄色 / 橙色混合物 3 小时, 倒入 5%  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (过量泡沫出现) 并用 EtOAc 萃取三次。用盐水洗涤合并的有机层一次, 在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥, 过滤并蒸发到二氧化硅上。用快速色谱 (DCM/MeOH 97 : 3) 纯化产生 10mg (6%) 黄色油状物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.15 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 3H), 1.59-1.82 (m, 8H), 3.41-3.53 (m, 2H), 3.83 (br. s., 2H), 6.80 (s, 1H), 6.90 (br. s., 1H), 7.58 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (dd,  $J = 8.8, 1.52\text{Hz}$ , 1H), 8.17 (s, 1H), 8.40 (s, 1H)。

[0450] 2-三氟甲基-1*H*-吲哚-5-磺酸 (4,4-二甲基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-乙氨基-亚甲基酰胺 (化合物 64)

[0451] N-(2-溴-苯基)-2,2,2-三氟-乙酰胺

[0452]



[0453] 将 24.9g 2-溴代苯胺溶于 200mL DCM。添加 28.0mL(1.4 当量) 三乙胺并将该反应混合物冷却到 0℃。然后,逐滴添加 24.0mL(1.2 当量) 三氟乙酸酐,保持该反应混合物的温度小于 10℃。允许该混合物温热到室温,搅拌 2 小时并用水淬灭。分离有机层,在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥,过滤并在减压下蒸发。通过快速色谱 (Et<sub>2</sub>O/PA 1 : 6) 纯化提供 34.6g(89%) 白色结晶化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.12 (dt, J = 7.8, 1.3Hz, 1H), 7.39 (dt, J = 7.8, 1.3Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.0, 1.3Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.0, 1.3Hz, 1H), 8.45 (br. s., 1H)。

[0454] 3-溴-4-(2,2,2-三氟-乙酰氨基)-苯磺酰氯

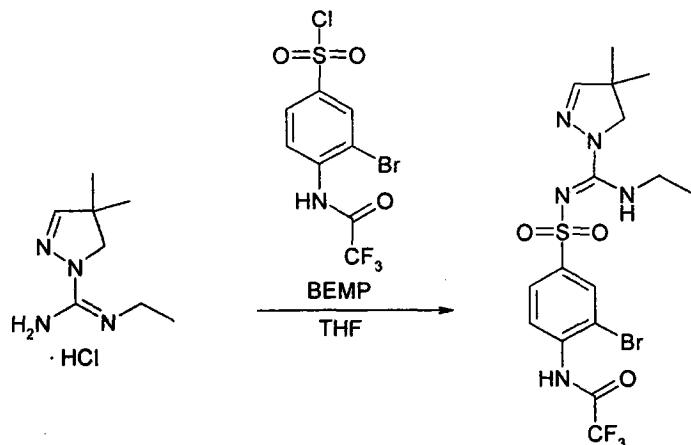
[0455]



[0456] 分三次将 3.0g N-(2-溴-苯基)-2,2,2-三氟-乙酰胺添加到在冰浴中的冷却下的 3.74mL(5.0 当量) 氯磺酸中。移除冰浴,将该混合物温热到室温,随后在 80℃下搅拌 1 小时。在冷却后,将该透明的棕色反应混合物倒入冰中并用 DCM 萃取。在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥有机相,过滤,并蒸干而获得 3.36g(80%) 在静置后凝固的油状物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.09 (dd, J = 9.0, 2.0Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.69 (d, J = 9.0Hz, 1H), 8.71 (br. s., 1H)。

[0457] N-(2-溴-4-{[(4,4-二甲基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-乙氨基-亚甲基]-氨基磺酰基}-苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺

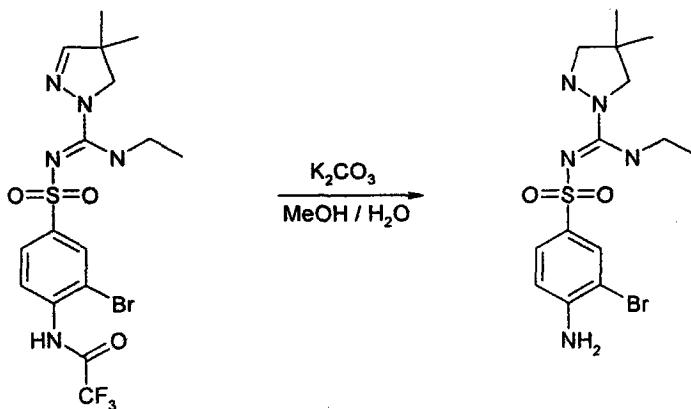
[0458]



[0459] 向 1.20g N-乙基-4,4-二甲基-4,5-二氢-吡唑-1-甲脒盐酸盐在 35mL 干 THF 中的溶液中添加 5.1mL(3.0 当量)BEMP 并在室温下搅拌该反应混合物 10 分钟。一次性添加 2.15g(1.0 当量)3-溴-4-(2,2,2-三氟-乙酰氨基)-苯磺酰氯并在室温下搅拌所得的亮黄色溶液过夜。用 1N HCl 酸化该反应混合物并用 EA 萃取两次。在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥合并的有机层，过滤并在减压下蒸发。通过快速色谱 ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{PA}$  1 : 1  $\rightarrow$   $\text{Et}_2\text{O}$ ) 纯化提供 2.29g(78%) 产物。  
 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.18 (t,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 3H), 1.24 (s, 6H), 3.43–3.51 (m, 2H), 3.79 (br. s, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.93 (dd,  $J = 8.6, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.19 (d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.39 (d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 8.61 (br. s., 1H)。

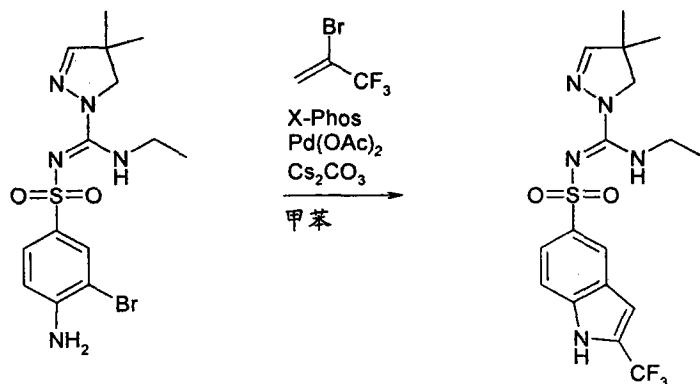
[0460] 4-氨基-3-溴-N-[ (4,4-二甲基-吡唑烷-1-基)-乙氨基-亚甲基]-苯磺酰胺

[0461]



[0462] 将 2.18g N-(2-溴-4-{[(4,4-二甲基-4,5-二氢-吡唑-1-基)-乙氨基-亚甲基]-氨基磺酰基}-苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺溶于 75mL MeOH。添加 3.0g(5.0 当量) 碳酸钾和 10mL 水，并回流该反应混合物 2.5 小时。在减压下除去挥发物，并在 EA 中溶解残余物和用 2N NaOH 水溶液萃取。在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥有机层，过滤并在二氧化硅上浓缩。通过快速色谱 ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) 纯化提供 1.54g(83%) 产物。  
 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.17 (t,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 3H), 1.19–1.23 (m, 6H), 3.43–3.52 (m, 2H), 3.74 (br. s, 2H), 4.45 (br. s, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.75 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.88 (br. s., 1H), 7.65 (dd,  $J = 8.4, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H)。

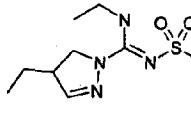
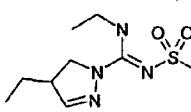
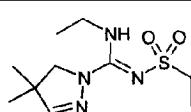
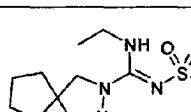
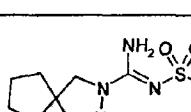
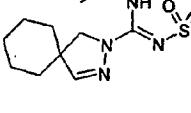
[0463]



[0464] 向具有装备了电磁搅拌棒的螺旋塞的 Pyrex- 玻璃试管中添加 2.0mL 脱气的甲苯, 该玻璃试管内含 22mg(0.10 当量) 乙酸钯 (II)、71.5mg(0.15 当量) X-Phos (71.5mg ;0.15 当量) 和 0.39g(1.2 当量) 碳酸铯。在添加 0.42g 4- 氨基 -3- 溴 -N-[ (4,4- 二甲基 - 吡唑烷 -1- 基 )- 乙氨基 - 亚甲基 ]- 苯磺酰胺和 0.21g(1.2 当量) 2- 溴 -3,3,3- 三氟丙烯之后, 将封闭的反应器在 125°C 下加热 15 小时。在 EA 中溶解该混合物并用 5% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液萃取。在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥有机层, 过滤并浓缩。通过在硅胶板上的厚层色谱 (Et<sub>2</sub>O) 纯化 提供 10mg(1.6 %) 产物。HR-MS : [M+H]<sup>+</sup> 416.1346 ( 对 C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S 计算 :416.1368)。  
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15 (t, J = 7.3Hz, 3H), 1.21 (br. s., 6H), 3.43-3.51 (m, 2H), 3.76 (br. s., 2H), 5.83 (br. s., 1H), 6.73 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.7, 1.5Hz, 1H), 8.31 (br. s, 1h), 9.39 (br. s., 1H)。

[0465] 通过相同合成路线制备的化合物在下表中标记为 ‘路线 2’。

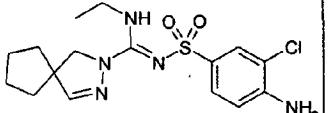
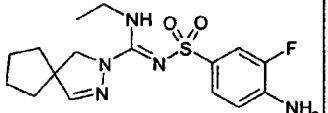
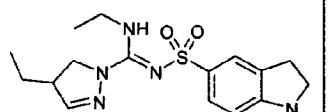
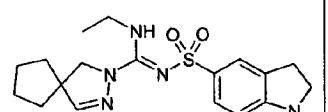
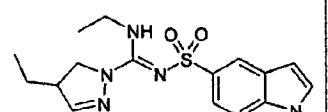
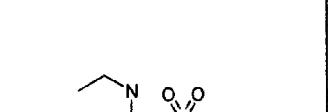
[0466]

化合物	结构	S*	物理化学性质			药理学	
			TLC	LCMS		5-HT <sub>6</sub>	
			R <sub>f</sub> (x)	R <sub>t</sub>	m.p. °C	pA <sub>2</sub>	pK <sub>i</sub>
1 (+)-对映体 +130° (1%, CHCl <sub>3</sub> )		2	0.20 (a)	1.66		8.7	8.5
2 (-)-对映体 -136° (1%, CHCl <sub>3</sub> )		2	0.20 (a)	1.66		8.2	8.0
3		2	0.08 (b)	1.35		7.6	7.9
4		1	0.28 (a)	1.55	141-142	8.3	8.0
5		1	0.28 (a)	1.45		7.1	7.0
6		1			148-150		

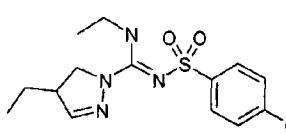
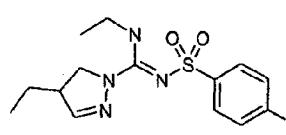
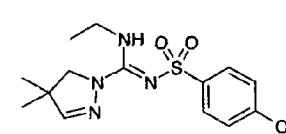
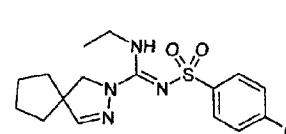
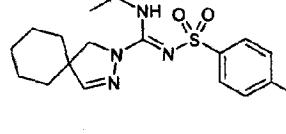
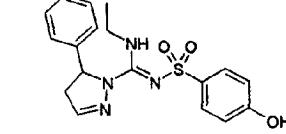
[0467]

7		1	0.19 ( c )			7.6	7.2
8		1	0.17 ( c )			6.8	6.7
9		1	0.16 ( c )			6.7	6.6
10		1		1.58			
11 (+)-对映体 +131° (1%, CHCl <sub>3</sub> )		2	0.31 ( a )	1.43		9.3	9.0
12 (-)-对映体 -131° (1%, CHCl <sub>3</sub> )		2	0.31 ( a )	1.43		9.0	8.8
13		2	0.13 ( b )	1.52		8.5	8.2

[0468]

14		1	0.22 (a)	1.82		9.0	8.8
15		1		1.71			
16		2		1.38		8.0	7.9
17		1		1.61			
18		2		1.62			8.4
19		2	0.35 (d)	1.34		8.6	8.5

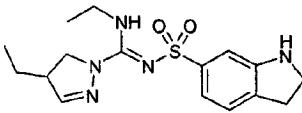
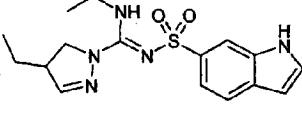
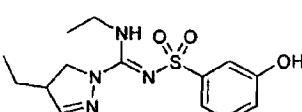
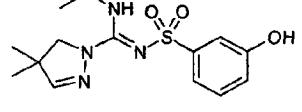
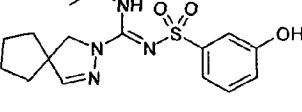
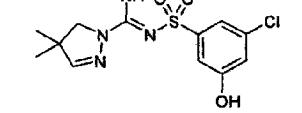
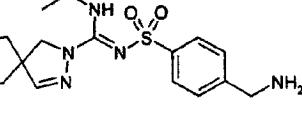
[0469]

20 (+)-对映体 +120° (1%, MeOH)		2	0.35( d )			9.0	8.7
21 (-)-对映体 -104° (1%, MeOH)		2	0.35( d )			8.2	8.0
22		2		1.47		8.3	7.9
23		1		1.59			
24		1			140-142		
25		1		1.60	158-160		

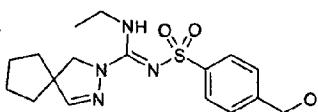
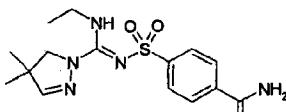
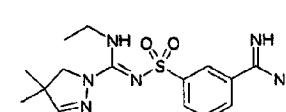
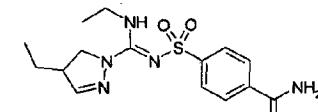
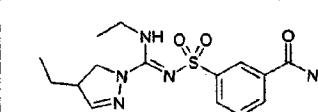
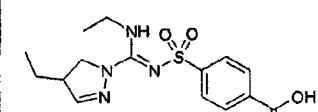
[0470]

26		2		1.61		7.7	8.0
27		2		1.61		7.6	7.8
28		1	0.32 (e)				
29		2		1.36		7.0	7.2
30		2		1.31		6.9	6.6
31		2		1.54			
32		2		1.62			

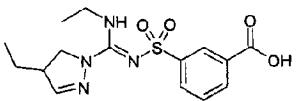
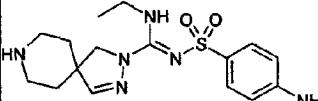
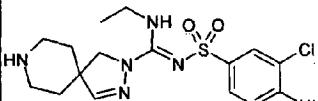
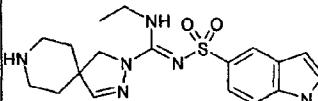
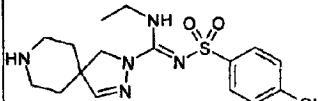
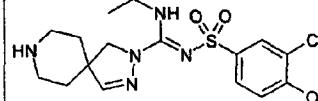
[0471]

33		2		1.22				6.3
34		2		1.70				
35		2		1.49		7.9		7.7
36		2	0.15 (a)	1.49		7.5		7.3
37		2		1.64				
38		2	0.10 (b)					
39		2			1.00			

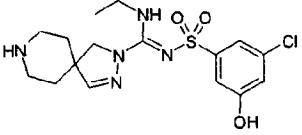
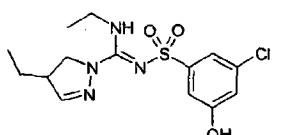
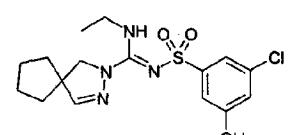
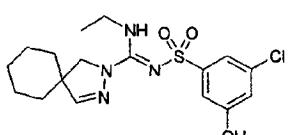
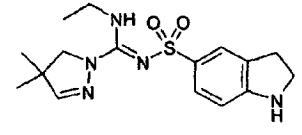
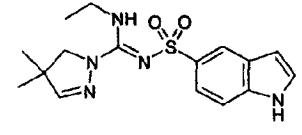
[0472]

40		1		1.54				6.2
41		2		0.84				
42		2	0.09 (j)	0.93				
43		2		1.32	146-149			
44		2		1.37	164-168			
45		2		1.09				

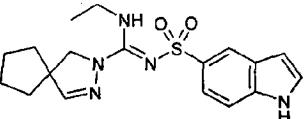
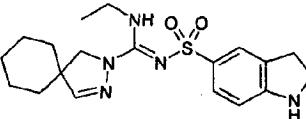
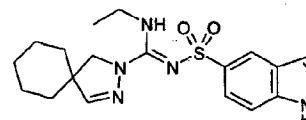
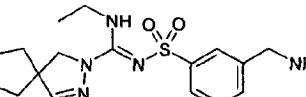
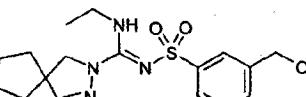
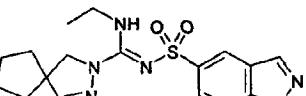
[0473]

46		2		1.14			
47		1		0.80		8.6	
48		1		0.90			
49		1	0.15 ( h )	0.89		8.8	
50		1	0.34 ( i )	0.84			7.9
51		1	0.48 ( i )	1.00			

[0474]

52		1	0.20 (f)	1.04	112-114		8.1
53		2		1.71	146-147		8.3
54		2		1.84	157-158		
55		1		1.94		9.7	
56		1		1.48			7.8
57		1	0.12 (g)	1.61		8.6	8.1

[0475]

58		1	0.20 (g)	1.75			
59		1		1.76			8.1
60		1	0.50 (d)	1.85			8.5
61		2	0.40 (k)				
62		2	0.20 (b)				
63		2	0.33 (c)	1.56			

[0476]

64		2	0.21 (1)	1.89			
----	--	---	----------	------	--	--	--

[0477] S<sup>\*</sup>=合成路线 :上述‘路线 1’或‘路线 2’。

[0478] R<sub>f</sub>(x)=R<sub>f</sub>-值,括号中的(x):TLC流动相:(a)=DCM:MeOH=98:2;(b)=DCM:MeOH=99:1;(c)=EA;(d)=DCM:MeOH=95:5;(e)=EA:PA=2:1;(f)=DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH=85:15:1;(g)=EA:PA=1:1;(h)=EA:MeOH:Et<sub>3</sub>N=45:50:5;(i)=MeOH:Et<sub>3</sub>N=95:5;(j)=MeOH:Et<sub>3</sub>N=97:3;(k)=DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH=92:7.5:0.5;(l)=Et<sub>2</sub>O。R<sub>t</sub>=LC-MS分析中的保留时间(以分钟计)

[0479] 上面描述的合成的具体化合物旨在进一步更详细地说明本发明,并因此不认为以任何方式限制本发明范围。对本领域技术人员来说通过考虑在此公开的本发明说明书以及实践,本发明的其它的实施方案将是显而易见的。因此希望本说明书和实施例仅认为是示例性的。

[0480] 实施例 5:药理学方法

[0481] 对人 5-HT<sub>6</sub>受体的体外亲和力

[0482] 通过结合研究使用 [<sup>3</sup>H]-N-甲基-麦角酸二乙酰胺 ([<sup>3</sup>H]-LSD) 作为配体在用人 5-HT<sub>6</sub>受体转染的 CHO- 细胞的膜制备物中测量对人 5-HT<sub>6</sub>受体的亲和力。由 Euroscreen(Brussels) 供应的细胞制备该膜制备物。在 T- 烧瓶中在 CHO-S-SFM II 培养基 (Gibco BRL) 中使 CHO/G α 16/mtAEQ/h5HT<sub>6</sub>-A1 细胞生长,该培养基补充有 1% 经渗析的 FCS、2mM L- 谷氨酰胺、遗传霉素 (Geneticin) 500 μ g/ml 和 Zeocin 200 μ g/ml。使用 0.25% 胰蛋白酶 (1ml/T175- 烧瓶) 采集细胞,离心,随后悬浮在 CHO-S-SFM II 培养基中并在 -80°C 下冷冻。在解冻之后,在 3 分钟的时间内在 4°C 下以 1500g 离心细胞。从该沉淀通过均化 (Potter-Elvehjem 10 冲程 (stroke), 600rpm) 和离心 (40,000g, 15 分钟, 4°C) 的两个循环制备细胞膜。试验建立以致达到稳态条件和优化特异性结合。对于 5-HT<sub>6</sub>受体,用 5.0nM [<sup>3</sup>H]-LSD 在 37°C 下温育得自 5.10<sup>5</sup> 细胞的膜 30 分钟。使用 10<sup>-5</sup>M 血清素测定非特异性结合。经由玻璃纤维滤器 (GF/B) 通过真空过滤终止试验,该玻璃纤维滤器已经用 0.5% 聚乙烯亚胺预处理。通过液体闪烁计数测定总的和结合的放射性。在这些试验中的每一个中达到大于 80% 特异性结合。在 4 个对数浓度范围测试化合物;按一式三份进行所有测定。使用 Hill 公式曲线拟合通过非线性回归分析测定 IC<sub>50</sub> 值。由 Cheng-Preushoff 公式计算抑制常数 (K<sub>i</sub>- 值) :

[0483] K<sub>i</sub> = IC<sub>50</sub> : (1+L/K<sub>d</sub>)

[0484] 其中 L 表示试验中 [<sup>3</sup>H]-LSD 的浓度, K<sub>d</sub> 表示其对受体的亲和力。结果表示为 pK<sub>i</sub>- 值,至少三个独立实验的平均值 ± SD。

[0485] 对人 5-HT<sub>6</sub>受体的体外功能活性 (激动 (拮抗) 作用)

[0486] 从 Euroscreen, Brussels 购买 CHO- 人 -5HT<sub>6</sub>-Aeqorin 测定 (assay) (Euroscreen,

Technical 案卷, 人重组体血清素 5-HT<sub>6</sub>-A1 受体, DNA 克隆和 CHO AequoScreen™ 重组细胞系, 目录号 :ES-316-A, 2003 年 2 月)。人 -5-HT<sub>6</sub>- 水母光蛋白 (aequorin) 细胞表达靶向线粒体的 apo- 水母光蛋白。细胞必须装载有 coelenterazine, 以重构活性水母光蛋白。在激动剂与人 5-HT<sub>6</sub> 受体结合之后, 细胞内钙浓度升高并且钙与 apo- 水母光蛋白 / coelenterazine 络合物的结合导致 coelenterazine 的氧化反应, 这导致 apo- 水母光蛋白、coelenteramide、CO<sub>2</sub> 和光 ( $\lambda_{\text{max}} 469\text{nm}$ ) 的产生。这种发光响应取决于激动剂浓度。使用 MicroBeta Jet (PerkinElmer) 测量发光。化合物的激动作用表示为 pEC<sub>50</sub>。化合物的拮抗作用测定为对 10<sup>-8</sup>M α - 甲基血清素诱导的发光的抑制并且根据 Cheng-Preushoff 公式计算 pA<sub>2</sub>。以 5 个对数浓度范围测试化合物, 并且一式两份进行 3 个独立实验。

[0487] 在人 / 大鼠肝细胞存在下代谢稳定性的体外测定

[0488] 为了获得生物半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 的体外估算, 在 37°C 下, 在 96- 孔板中, 在含 5 μg/ml 胰岛素的 WME- 培养基中在 0、10、20、40 或 60 分钟的过程中用人或大鼠肝细胞 (50,000/孔), 在水浴中, 在含 4-7% CO<sub>2</sub> 的氧气气氛下与化合物温育。将被测化合物溶于 DMSO (1mg/ml)。测试浓度是 1 μg/ml。为了避免对肝细胞的毒性作用, 测试浓度 DMSO 决不超过 0.1% 测试体积。在培养的时间段之后, 将 96 孔板放在冰上, 向每个孔添加 100 μl 冰冷的 CAN, 之后使该板涡旋并在 2,500rpm 下在 4°C 离心 5 分钟。接下来, 吸管吸出每个孔的上层清液, 并加入收集板, 放在冰上, 用橡胶盖覆盖, 并在 -80°C 下储存直到通过 HPLC-MS 分析。

[0489] HPLC-MS 分析 :

[0490] 使用 Agilent 系列 1100 LC-MSD 测量被测化合物的浓度的可能减小。取决于被测化合物的结构测量 MH<sup>+</sup> 或 (M-H)<sup>-</sup>。在分析之前, 允许样品温热 (从 -80°C) 到室温, 之后通过旋涡数秒将它们均化。接下来, 在 3,500rpm 下在 4°C 离心样品 10 分钟。将样品注入单个四极 HPLC-MS 体系中, 使用梯度以达到色谱分离。在质谱仪中, 通过 ESI 达到电离, 接着通过 SIM 分析所形成的离子。对于每种化合物, 测量全扫描 (100-1000m/z)。将在不同培养时间的‘曲线下的面积’积分, 并对 (温育) 时间绘图, 产生  $t_{1/2}$ 。实验细节如下:

[0491] 洗脱液 A :0.77g 乙酸铵 +800ml 水 +100ml 甲醇 +100 乙腈

[0492] 洗脱液 B :0.77g 乙酸铵 +100ml 水 +100ml 甲醇 +800 乙腈

[0493] 泵梯度表 :

时间 ( min )	洗脱液A ( % )	洗脱液B ( % )	流量 ( ml/min )
0.00	100	0	1
3.60	0	100	1
7.20	0	100	1
8.50	100	0	1
11.00	100	0	1

[0495] 柱 :预柱 Chromsep Guard Column SS 10×2mm (CP28141)

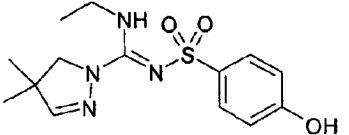
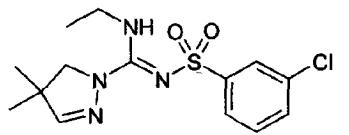
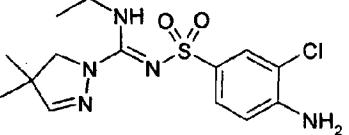
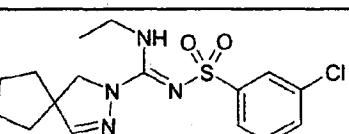
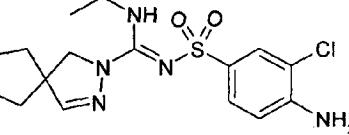
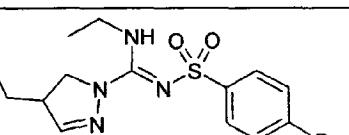
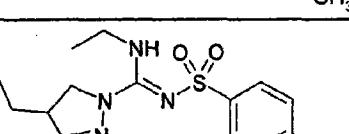
[0496] Inertsil 5 ODS-3 100×3.0mm (CP22234)

[0497] 柱温 25°C

- [0498] 注射 : 孔板温度 4°C  
 [0499] 注射体积 : 20 μL  
 [0500] 分流器 (柱后) 1 : 4  
 [0501] 总运行时间 11.0min  
 [0502] 检测 SIM:MH<sup>+</sup>, (M-H)<sup>-</sup>, 从全扫描记录获得  
 [0503] ESI(正 / 负) 喷雾 4.0kV  
 [0504] 碎裂电压 70  
 [0505] 增益 2.0  
 [0506] 驻留时间 700msec.  
 [0507] 喷雾器压力 42psi.  
 [0508] 干燥气体温度 325°C  
 [0509] 毛细管温度 325°C  
 [0510] 实施例 6 : H- 键供体对活性和代谢稳定性的影响  
 [0511]

化合物	结构	药理学		稳定性	
		5-HT <sub>6</sub>	半衰期 (t <sub>1/2</sub> ) 分钟	人	大鼠
WO 2008/034863 的 175		6.9	7.2	1,028	34
3		7.6	7.9	>1,000	71

[0512]

22		8.3	7.9	1,444	33
WO 2008/034863 的 33		7.8	7.6	61	18
13		8.5	8.2	700	22
WO 2008/034863 的 49		8.2	8.3	33	12
14		9.0	8.8	51	17
WO 2008/034863 的 81		7.0	7.2	68	16
19		8.6	8.5	354	19

[0513] 上表中所示的比较数据清楚地表明本发明的化合物（在苯基环中取代有另外的供 H- 键基团例如 -NH<sub>2</sub> 或 -OH）与 WO 2008/034863 中公开的结构上紧密相关但没有供 H- 键基团的化合物相比在肝细胞存在下具有更高的半衰期，和 / 或更高的亲和力和功能活性。

#### [0514] 实施例 7 :药物制备物

[0515] 对于临床应用，将通式 (1) 的化合物配制到药物组合物中，该药物组合物是本发明重要和新颖的实施方案，因为它们包含本文公开的化合物，更具体地说是本文公开的特定化合物。可以使用的药物组合物的类型包括：片剂、咀嚼片、胶囊（包括微囊）、溶液、肠胃外溶液、软膏（乳膏和凝胶）、栓剂、悬浮液及本文公开的，或对本领域技术人员来说从本说明书和公知常识的显而易见的其它类型。例如，活性成分还可以呈在环糊精、它们的醚或它们的酯中的包合配合物形式。所述组合物用于口服、静脉内、皮下、气管、支气管、鼻内、肺部、透皮、经颊、直肠、肠胃外或其它方式给药。药物制剂包含至少一种与药物可接受的佐剂、稀释剂和 / 或载体掺合的通式 (1) 的化合物。活性成分的总量适合地为制剂的大约

0.1% (w/w) - 大约 95% (w/w), 适合地为 0.5% -50% (w/w), 优选 1% -25% (w/w)。

[0516] 借助于通常的方法, 使用辅助物质例如液体或固体, 粉末成分例如药物常用的液体或固体填料和增量剂、溶剂、乳化剂、润滑剂、调味剂、着色剂和 / 或缓冲剂, 可以将本发明的化合物制成适于给药的形式。通常使用的辅助物质是碳酸镁、二氧化钛、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇和其它糖或糖醇、滑石、乳蛋白、明胶、淀粉、支链淀粉、纤维素及其衍生物、动物和植物油例如鱼肝油, 葵花油, 花生油或芝麻油、聚乙二醇和溶剂例如无菌水和一元醇或多元醇例如甘油, 以及崩解剂和润滑剂例如硬脂酸镁, 硬脂酸钙, 硬脂酰醇富马酸钠和聚乙二醇蜡。然后可以将混合物加工成颗粒或压成片剂。使用以下成分制备片剂:

<u>成分</u>	<u>量 (mg/片剂)</u>
<b>化合物 No.4</b>	<b>10</b>
<b>纤维素, 微晶</b>	<b>200</b>
<b>二氧化硅, 煅制</b>	<b>10</b>
<b>硬脂酸</b>	<b>10</b>
<b>总计</b>	<b>230</b>

[0517] [0518] 将组分共混并压制而形成每片重 230mg 的片剂。

[0519] 在混合形成制剂之前, 可以单独地将活性成分与其它非活性成分预混合。在与非活性成分混合形成制剂之前, 还可以将活性成分互相混合。

[0520] 软明胶胶囊可以采用含本发明的活性成分、植物油、脂肪或其它适合于软明胶胶囊的赋形剂的混合物的胶囊制备。硬明胶胶囊可以包含活性成分的颗粒。硬明胶胶囊还可以包含与固体粉末成分例如乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、马铃薯淀粉、玉米淀粉、支链淀粉、纤维素衍生物或明胶在一起的活性成分。

[0521] 直肠给药的剂量单元可以制备为 (i) 呈栓剂形式, 该栓剂包含与中性脂肪基料混合的活性物质; (ii) 呈明胶直肠胶囊形式, 该胶囊包含与植物油、石蜡油或适合于明胶直肠胶囊的其它赋形剂混合的活性物质; (iii) 呈制备好的微灌肠剂形式; 或 (iv) 呈干微灌肠制剂形式, 该制剂待在即将给药之前在适合的溶剂中重构。

[0522] 液体制备物可以呈含活性成分和其余部分的糖浆、酏剂、浓缩液滴或悬浮剂, 例如溶液或悬浮液形式制备, 该其余部分例如由糖或糖醇以及乙醇、水、甘油、丙二醇和聚乙二醇的混合物构成。

[0523] 如果需要的话, 此类液体制备物可以包含着色剂、调味剂、防腐剂、糖精和羧甲基纤维素或其它增稠剂。液体制备物还可以呈干粉形式制备, 其在使用之前与适合的溶剂重构。肠胃外给药的溶液可以制备为本发明制剂在药物可接受的溶剂中的溶液。这些溶液还可以包含稳定成分、防腐剂和 / 或缓冲成分。肠胃外给药的溶液还可以制备为干制剂, 其在使用之前与适合的溶剂重构。

[0524] 根据本发明还提供了制剂或‘成套试剂盒’, 其包含一个或多个装有本发明药物组合物的一种或多种成分的容器, 其用于医学治疗。所述容器可伴有各种书面材料, 例如使用说明书, 或管理药物生产、使用或销售的政府机构所规定的形式的注意事项 (notice), 所述注意事项反映对人用药的制造、使用或销售被机构批准。本发明的制剂在制造用于治疗其

中要求或希望 5-HT<sub>6</sub> 受体拮抗作用的状况的药物中的用途, 和医学治疗方法或包括将治疗有效总量的至少一种式 (1) 的化合物施用到患有其中要求或希望 5-HT<sub>6</sub> 受体的拮抗作用的状况或对该状况敏感的患者。

[0525] 举例来说且没有限制, 给出了数种药物组合物, 其包含用于全身应用或局部施用的优选的活性化合物。本发明的其它化合物或其组合可以用来代替所述化合物 (或与所述化合物相加)。活性成分的浓度可以在本文讨论的宽范围内改变。可以包括的成分的量和类型是本领域中熟知的。

[0526] 参考资料

[0527] 为了达到以下参考文献对本领域技术人员有用的程度, 或为了更完全地描述本发明, 将它们在此引入作为参考。这些文献, 或本文引用的任何其它文献或引证, 或任何参考文献的引文中没有一篇被承认是现有技术文献或引文。

[0528] Bentley, J. C. et al. (1997) J. Psychopharmacol. Suppl. A64, 255

[0529] Bentley, J. C. et al. (1999<sup>a</sup>) Br J Pharmacol. Suppl. 126, P66

[0530] Bentley, J. C. , et al. (1999<sup>b</sup>). Br J Pharmacol 126 (7) :1537-42

[0531] Berge, S. M. :"Pharmaceutical salts", J. Pharmaceutical Science, 66, 1-19 (1977).

[0532] Bickel, M. H. , :"The pharmacology and Biochemistry of N-oxides", Pharmacological Reviews, 21(4), 325-355, 1969.

[0533] Byrn et al., Pharmaceutical Research, 12(7), 945-954, 1995.

[0534] Kohen, R. , et al. (1996). J Neurochem 66 (1) :47-56

[0535] Maleczka Jr. , R. E. , Shi, F. , Holmes, D. and Smith III, M. R. , J. Am. Chem. Soc. , 2003, 125, 7792-7793.

[0536] Martin, E. W. (Editor), "Remington :The Science and Practice of Pharmacy", Mack Publishing Company, 19<sup>th</sup> Edition, Easton, Pa, Vol2. , Chapter 83, 1447-1462, 1995.

[0537] Rogers, D. C. , et al. (1999). Br J Pharamcol 127 (suppl.). 22P

[0538] Roth, B. L. , et al. (1994). J Pharmacol Exp Ther 268(3) :1403-10

[0539] Ruat, M. et al. (1993) Biochem. Biophys. Res. Commun. 193 :268-276

[0540] Sebben, M. et al. (1994) NeuroReport 5 :2553-2557

[0541] Sleight, A. J. , et al. (1998). Br J Pharmacol 124(3) :556-62

[0542] Woolley M. L. et al. (2001) Neuropharmacology 41 :210-219

[0543] WO 2008/034863 (= PCT/EP2007/059944)。