



(10) 授权公告号 CN 110325531 B

(45) 授权公告日 2022.05.27

(21) 申请号 201780085678.6

(22) 申请日 2017.05.19

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110325531 A

(43) 申请公布日 2019.10.11

(30) 优先权数据
62/432,169 2016.12.09 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.08.05

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/033666 2017.05.19

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/106284 EN 2018.06.14

(73) 专利权人 泽农医药公司
地址 加拿大不列颠哥伦比亚省

(72) 发明人 约翰·克利斯朵夫·安德烈斯
戴维·厄尔·博古茨基
克里斯汀·妮可·伯福德
苏丹·乔杜里
查尔斯·杰伊·科恩
杉农·玛丽·德克尔
克里斯托夫·马丁·德恩哈特
罗伯特·约瑟夫·德维塔
詹姆斯·罗伊·恩菲尔德
蒂洛·福肯
迈克尔·爱德华·格林伍德
赛义德·阿比德·哈桑 其·嘉
小詹姆斯·菲利普·约翰逊
迈克尔·斯科特·威尔逊
阿拉·尤里夫纳·泽诺娃

(74) 专利代理机构 北京商专永信知识产权代理
事务所(普通合伙) 11400
专利代理师 方挺 张函

(51) Int.Cl.
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 213/76 (2006.01)
C07D 237/20 (2006.01)
C07D 239/69 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 261/16 (2006.01)
C07D 493/10 (2006.01)
C07D 277/52 (2006.01)
C07D 285/08 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

(56) 对比文件
WO 2004092123 A2, 2004.10.28
CN 104024251 A, 2014.09.03
CN 106103415 A, 2016.11.09
WO 2014170793 A1, 2014.10.23
WO 2014170792 A1, 2014.10.23
WO 2009012242 A2, 2009.01.22
WO 2009012241 A1, 2009.01.22
CN 104185629 A, 2014.12.03
CN 102348697 A, 2012.02.08
CN 104718205 A, 2015.06.17
WO 2016177340 A1, 2016.11.10
CN 104093716 A, 2014.10.08 (续)
审查员 张旋

权利要求书2页 说明书403页

(54) 发明名称

苯磺酰胺及其作为治疗剂的用途

(57) 摘要

本发明涉及以立体异构体、对映异构体、互变异构体或它们的混合物形式存在的苯磺酰胺

化合物;或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药,用于治疗与电压门控钠通道相关的疾病或状况,例如癫痫。

[接上页]

(56) 对比文件

Thilo Focken等.Discovery of Aryl
Sulfonamides as Isoform-Selective

Inhibitors of Nav1.7 with Efficacy in
Rodent Pain Models.《ACS Med. Chem.
Lett.》.2016,

1. 化合物或其药物可接受的盐, 其中所述化合物选自:
 - 4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
 - 4-((2-((2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
 - 4-((2-((3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
 - 4-((2-((叔丁基(甲基)氨基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
 - 4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
 - (S)-4-((2-(1-(吡啶-1-基)乙基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
 - 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
 - 2,3-二氟-4-((2-氟-6-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)氨基)-N-(异噻唑-3-基)苯磺酰胺;
 - 4-((2-((2,2-二甲基吡啶-1-基)甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟-3-甲基-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺; 以及
 - 2,6-二氟-4-((2-氟-6-((3-氟-3-甲基吡啶-1-基)甲基)苄基)氨基)-N-(异噻唑-3-基)苯磺酰胺。
2. 根据权利要求1所述的化合物或其药物可接受的盐, 其中所述化合物为4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺。
3. 根据权利要求1所述的化合物或其药物可接受的盐, 其中所述化合物为4-((2-((2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺。
4. 根据权利要求1所述的化合物或其药物可接受的盐, 其中所述化合物为4-((2-((3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺。
5. 根据权利要求1所述的化合物或其药物可接受的盐, 其中所述化合物为4-((2-((叔丁基(甲基)氨基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺。
6. 根据权利要求1所述的化合物或其药物可接受的盐, 其中所述化合物为4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺。
7. 根据权利要求1所述的化合物或其药物可接受的盐, 其中所述化合物为(S)-4-((2-(1-(吡啶-1-基)乙基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺。
8. 根据权利要求1所述的化合物或其药物可接受的盐, 其中所述化合物为4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺。
9. 根据权利要求1所述的化合物或其药物可接受的盐, 其中所述化合物为2,3-二氟-4-((2-氟-6-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)氨基)-N-(异噻唑-3-基)苯磺酰胺。
10. 根据权利要求1所述的化合物或其药物可接受的盐, 其中所述化合物为4-((2-((2,2-二甲基吡啶-1-基)甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟-3-甲基-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺。
11. 根据权利要求1所述的化合物或其药物可接受的盐, 其中所述化合物为2,6-二氟-4-((2-氟-6-((3-氟-3-甲基吡啶-1-基)甲基)苄基)氨基)-N-(异噻唑-3-基)苯磺酰胺。

12. 药物组合物,其包含药物可接受的赋形剂和权利要求1-11中任一权利要求所述的化合物或其药物可接受的盐。

13. 权利要求1-11中任一权利要求所述的化合物或其药物可接受的盐在制备用于治疗哺乳动物中与 $\text{Na}_v1.6$ 活性相关的疾病或状况的药物中的用途,其中所述疾病或状况为癫痫和/或癫痫发作症状。

苯磺酰胺及其作为治疗剂的用途

发明领域

[0001] 本发明涉及苯磺酰胺化合物和包含该化合物的药物组合物,以及使用该化合物和药物组合物治疗钠通道介导的疾病或状况,例如癫痫和/或癫痫发作症状,以及与钠通道介导相关的其它疾病和状况的方法。

[0002] 发明背景

[0003] 电压门控钠通道(Na_v 's)是肌肉和神经细胞兴奋的关键决定因素(Hille,B,Ion Channels of Excitable Membranes.(可兴奋膜的离子通道)(2001),Sunderland,MA,Sinauer Associates,Inc.)。尤其是四种亚型: $\text{Na}_v1.1$ 、 $\text{Na}_v1.2$ 、 $\text{Na}_v1.3$ 和 $\text{Na}_v1.6$,占中枢神经系统神经元中的大部分钠电流。 $\text{Na}_v1.3$ 主要是通过胚胎表达。新生儿期之后, $\text{Na}_v1.1$ 、 $\text{Na}_v1.2$ 和 $\text{Na}_v1.6$ 是调节大脑神经元信号的关键亚型(Catterall,W.A.,Annual Review of Pharmacology and Toxicology.(药理学和毒理学年度回顾)(2014),Vol.54,pp.317-338)。

[0004] $\text{Na}_v1.5$ 主要在心肌细胞中表达(Raymond,C.K.et al.,J.Biol.Chem.(生物化学杂志)(2004),Vol.279,No.44,pp.46234-41),包括心房、心室、窦房结、房室结和心脏浦肯野纤维。人类 $\text{Na}_v1.5$ 中的突变导致多种心律失常综合征,包括例如长QT3(LQT3)、布鲁加达综合征(BS)、遗传性心脏传导缺陷、夜间猝死综合征(SUNDS)和婴儿猝死综合征(SIDS)(Liu,H.,et al.,Am.J.Pharmacogenomics(药物基因组学)(2003),Vol.3,No.3,pp.173-9)。钠通道阻滞剂疗法已广泛用于治疗心律失常。

[0005] 癫痫是当大脑中兴奋和抑制信号的微妙平衡失去平衡时大脑中出现过度同步兴奋的一种状况。这可能因为过度兴奋或抑制不足而发生。编码 Na_v 通道的基因突变与这两种不平衡都有关联。

[0006] $\text{Na}_v1.1$ 被认为是抑制性中间神经元的主要 Na_v 亚型(Yu,F.H.et al.,Nat.Neurosci.(自然神经科学)(2006),Vol.9,pp.1142-1149)。这些中间神经元的突触在包括兴奋性谷氨酸能神经元的许多其它神经元上。中间神经元中的动作电位诱导神经递质GABA释放到其它神经元上,使它们超极化,从而抑制兴奋。这导致了负反馈,该负反馈实现受控信号传导并阻止局部信号扩展为遍布大脑区域的兴奋波。由于在抑制性中间神经元中的这种关键作用,破坏 $\text{Na}_v1.1$ 通道功能的突变能够导致这些神经元不能激活并释放GABA(Ogiwara,I.et al.,J.Neurosci.(神经科学)(2007),Vol.27,pp.5903-5914;Martin,M.S.et al.,J.Biol.Chem.(生物化学)(2010),Vol.285,pp.9823-9834;Cheah,C.S.et al.,Channels(Austin)(通道(奥斯汀))(2013),Vol.7,pp.468-472;Dutton,S.B.,et al.,(2013),Vol.49,pp.211-220)。结果是抑制性音调(inhibitory tone)丧失并且无法抑制谷氨酸能神经元的兴奋性。这种抑制中间神经元的失败能够导致跨大脑区域的神经元异常的大范围同步激发(癫痫)。

[0007] 编码 $\text{Na}_v1.1$ (SCN1A)的基因突变分为两大类,一类是导致全身性癫痫伴热性惊厥附加症(GEFS+)的突变,另一类是导致婴儿期严重肌阵挛性癫痫(SMEI)的突变,也称为Dravet综合征或早期婴儿癫痫性脑病6(EIEE6)(McKusik,V.K.et al.,A Epileptic

Encephalopathy (癫痫性脑病), Early Infantile 6, EIEE6 (2012), Online Mendelian Inheritance in Man: John Hopkins University)。SMEI突变是杂合的常染色体显性突变,并通常由基因缺失或截短引起,截短导致具有很少或没有功能的通道。突变从头开始出现,或者在少数情况下已经显示在无症状的嵌合亲本中出现 (Tuncer, F.N. et al., Epilepsy Research (癫痫研究) (2015), Vol. 113, pp. 5-10)。患者出生时表型正常并在癫痫发作前达到发育里程碑,这通常在6个月至1岁之间。这一发病时间被认为是胚胎亚型 $\text{Na}_v1.3$ 表达正常下降并且 $\text{Na}_v1.1$ 同时上升的结果。当 $\text{Na}_v1.1$ 通道未达到正常水平时,表型显现出来 (Cheah, C.S. et al., Channels (Austin) (通道 (奥斯汀)) (2013), Vol. 7, pp. 468-472)。最初的癫痫发作通常是由发热发作引发,并表现为持续癫痫状态。癫痫发作在生命的最初几年持续发作并且频率和严重程度增加,并且可以达到每天超过100次的频率。癫痫发作可能是由发烧引发的,也可能是在没有明显原因的情况下自发产生。癫痫发作后患者开始错过发育里程碑并逐渐严重的显著认知和行为缺陷 (Dravet, C. and Oguni, H., Handbook of Clinical Neurology (临床神经学手册) (2013), Vol. 111, pp. 627-633)。80-85%表型诊断的Dravet综合征患者被认为在SCN1A中具有负责任的突变,而另外15-20%的患者有其它突变或病因不明。SMEI患者癫痫猝死 (SUDEP) 率很高,估计有37%的患者死于SUDEP,但这种灾难性后果的机制尚不清楚 (Massey, C.A., et al., Nature Reviews Neurology (自然评论神经学) (2014), Vol. 10, pp. 271-282)。临床上有用的非选择性靶向电压门控钠通道的抗癫痫药物,如卡马西平和苯妥英对SMEI患者是禁忌的,因为它们会加剧患者的癫痫发作 (Wilmschurst, J.M. et al., Epilepsia (癫痫) (2015), Vol. 56, pp. 1185-1197)。这认为是因为患者不能忍受 $\text{Na}_v1.1$ 功能的进一步降低。

[0008] GEFS+通常是由错义SCN1A突变引起的,该突变诱导相对温和的通道功能障碍,与相对较轻的癫痫发作表型一致。已确认大量且不断增加的突变并且表型的严重性和外显率都有很大差异。许多GEFS+患者超过了癫痫发作表型,然而并非所有的患者都超过,而且患有儿童期癫痫的GEFS+患者成年后比一般人群更容易患癫痫。导致与GABA能信号相关的其它基因缺失的突变,如编码钠通道辅助亚单位的SCN1B和编码GABA_A受体亚单位的GABRG2,也可能产生GEFS+ (Helbig, I., Seminars in Neurology (神经学) (2015) Vol. 35, pp. 288-292)。

[0009] 已经开发出了转基因小鼠,其具有在SMEI和GEFS+患者中确认的相同突变。在这两种情况下,小鼠都很好地复制了人类表型,尽管表型的外显率会受到遗传背景的显著影响。一些小鼠品系耐受突变相对较好,而在其它品系中,相同的突变会导致剧烈的癫痫发作表型。这些差异被认为是由于调节激发表型的其它基因的不同表达水平 (Miller, A.R. et al., Genes, Brain, and Behavior (基因、大脑和行为) (2014), Vol. 13, pp. 163-172; Mistry, A.M. et al., Neurobiology of Disease (疾病神经生物学) (2014), Vol. 65, pp. 1-11; Hawkins, N.A. et al., Epilepsy Research (癫痫研究) (2016), Vol. 119, pp. 20-23)。

[0010] 在大脑中, $\text{Na}_v1.2$ 和 $\text{Na}_v1.6$ 主要在兴奋性谷氨酸能神经元中表达。两个通道在动作起始部位 (AIS) 中特别密集,AIS是与神经元胞体相邻的神经区域,用于整合输入并启动动作电位向神经元胞体和远端树突的传播 (Royer, M. et al., J. Neurophysiol. (神经生理学) (2008), Vol. 100, pp. 2361-2380; Vega, A.V. et al., Neurosci. Lett. (神经科学通讯) (2008), Vol. 442, pp. 69-73; Hu, W. et al., Nat. Neurosci. (自然-神经科学) (2009),

Vol.12, pp.996-1002)。Na_v1.6倾向于特别密集地定位于早期AIS(远离胞体),在那里其被认为会触发动作电位的启动。Na_v1.2定位于AIS最靠近胞体的部分。SCN2A(Na_v1.2)和SCN8A(Na_v1.6)的突变都与癫痫和认知延迟有关。突变对通道功能和患者表型的影响程度各不相同。Na_v1.2和Na_v1.6也在外周神经元中表达。Na_v1.6在有髓神经元的郎飞氏结处特别密集,这对维持有益的传导和高速神经元信号传递至关重要。

[0011] 仅描述了少数Na_v1.2突变,但它们主要与中枢神经系统病理学相关,尤其是癫痫(Kearney, J.A. et al., Neuroscience(神经科学)(2001), Vol.102, pp.307-317; Zarem, A. et al., European Journal of Paediatric Neurology(欧洲儿科神经学杂志):EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society(欧洲儿科神经学学会官方杂志)(2014), Vol.18, pp.567-571; Fukasawa, T. et al., Brain&Development(大脑与发展)(2015), Vol.37, pp.631-634; Howell, K.B. et al., Neurology(神经学)(2015), Vol.85, pp.958-966; Saitoh, M. et al., Epilepsy Research(癫痫研究)(2015), Vol.117, pp.1-6; Samanta, D. et al., Acta Neurologica Belgica(贝尔吉卡神经学报)(2015), Vol.115, pp.773-776; Carroll, L.S. et al., Psychiatric Genetics(精神遗传学)(2016), Vol.26, pp.60-65; Schwarz, N. et al., Journal of Neurology(神经学杂志)(2016), Vol.263, pp.334-343)。癫痫突变被认为主要是功能突变的结果,这意味着它们会导致钠电流的增加,从而增加兴奋性。毫无疑问,确定对体内通道功能的影响是具有挑战性的,其中一些突变可能会导致功能表型的丧失。

[0012] 据报道,SCN8A中的突变同样显示出对Na_v1.6通道的一系列功能增益和功能损失效应,但是,对于Na_v1.6大多数检测到的突变都与功能表型的增益相关。Na_v1.6的突变与癫痫和孤独症谱系障碍有关(Trudeau, M.M. et al., Journal of Medical Genetics(医学遗传学杂志)(2006), Vol.43, pp.527-530; Veeramah, K.R. et al., Am. J. Hum. Genet.(美国人类遗传学杂志)(2012), Vol.90, pp.502-510; Vaher, U. et al., Journal of Child Neurology(儿童神经病学杂志)(2013); de Kovel, C.G. et al., Epilepsy Research(癫痫研究)(2014); Estacion, M. et al., Neurobiology of Disease(疾病的神经生物学)(2014), Vol.69, pp.117-123; Ohba, C. et al., Epilepsia(癫痫)(2014), Vol.55, pp.994-1000; Wagnon, J.L. et al., Human Molecular Genetics(人类分子遗传学)(2014); Kong, W. et al., Epilepsia(癫痫)(2015), Vol.56, pp.431-38; Larsen, J. et al., Neurology(神经学)(2015), Vol.84, pp.480-489)。最佳描述的SCN8A突变患者患有称为早期婴儿癫痫性脑病13(EIEE13)的综合征。已经确定了100多名EIEE 13患者。患者通常在出生至18个月之间出现难治性癫痫。患者有发育和认知延迟,运动障碍并伴有慢性肌肉紧张症。受影响最严重的病人从未获得足够的运动控制来行走,许多人甚至不会说话。不太严重的表现型可学习走路和说话但有运动障碍,错过认知和社交关键期。大多数已确认的突变都是错义突变,虽然遗传背景也可能涉及到表型的变异,但据推测突变对功能的特殊影响是导致表型变异的原因。(Larsen, J. et al., Neurology(神经学)(2015), Vol.84, pp.480-489)。与SMEI患者相比,轶事证据表明非选择性靶向电压门控钠通道的抗癫痫药物可以改善EIEE 13患者的症状,尽管还没有完成对照临床试验(Boerma, R.S. et al., Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics(神经治疗学:美国实验神经治疗学学会杂志)(2016), Vol.13, pp.192-197)。虽然苯妥英似乎确实为

EIEE 13患者提供了疗效,但这是要付出代价的。疗效仅在非常高的剂量下实现,其中仅仅因为患者处于如此迫切的需要而容忍显著的副作用。通常与苯妥英治疗相关的副作用包括肝坏死、多毛症、神经过敏、手震颤、麻木、头晕、嗜睡、震颤、抑郁、昏愤、疲劳、便秘、眩晕、共济失调、精神状态变化、肌无力、情绪变化、烦躁、易怒和兴奋。选择性靶向 $\text{Na}_v1.6$ 的药物似乎可在保持疗效的同时降低不良反应。

[0013] 小鼠SCN8A突变功能的缺失导致称为运动终板病(med)的表型,并且在SCN8A基因确定之前多种突变和表型与med基因区相关联(Burgess,D.L.et al.,Nat.Genet.(自然-遗传学)(1995),Vol.10,pp.461-465)。具有SCN8A^{med}突变的小鼠具有不同程度的肌肉张力减退,这与 $\text{Na}_v1.6$ 功能障碍的程度一致。具有SCN8A^{med/jo}的小鼠具有丧失功能的 $\text{Na}_v1.6$ 通道,但不是无效表型。SCN8A^{med}和SCN8A^{med/jo}小鼠对化学损伤(氟替尔、红藻氨酸和印防己毒素)引起的癫痫有抵抗力(Martin,M.S.et al.,Human Molecular Genetics(人类分子遗传学)(2007),Vol.16,pp.2892-2899;Hawkins,N.A.et al.,Neurobiology of Disease(疾病神经生物学)(2011),Vol.41,pp.655-660;Makinson,C.D.et al.,Neurobiology of Disease(疾病神经生物学)(2014),Vol.68,pp.16-25)。奇怪的是,当SCN8A^{med/jo}小鼠与SCN1A^{null}突变小鼠杂交以产生对于SCN1A^{null}等位基因和SCN8A^{med/jo}等位基因是杂合的小鼠时,双突变小鼠与仅具有SCN1A^{null}突变的小鼠相比具有改善的癫痫发作和认知表型(Martin,M.S.et al.,Human Molecular Genetics(人类分子遗传学)(2007),Vol.16,pp.2892-2899)。这种小鼠具有类似于野生型小鼠的自发性癫痫发作率和死亡率并且它们在化学损伤后的癫痫发作阈值也增加了。将SCN1A错义突变的小鼠(GEFS+模型)和SCN8A丧失突变功能的小鼠杂交,也会产生类似的结果。拥有SCN8A^{med/jo}单个等位基因保护GEFS+模型小鼠免于癫痫发作和过早死亡(Hawkins,N.A.et al.,Neurobiology of Disease(疾病神经生物学)(2011),Vol.41,pp.655-660)。SCN8A基因敲除提高癫痫抗性的能力并不局限于基因在动物发育过程中普遍缺失的基因敲除。通过CRE-LOX诱导敲除方法,SCN8A在成年小鼠的整体或特定海马体中敲除,也提高了对电和化学诱导的癫痫发作的抗性(Makinson,C.D.et al.,Neurobiology of Disease(疾病神经生物学)(2014),Vol.68,pp.16-25)。这些数据表明,通过降低 $\text{Na}_v1.6$ 电流来抑制兴奋性信号,抑制由 $\text{Na}_v1.1$ 电流降低引起的抑制性信号可以抵消,至少部分抵消。

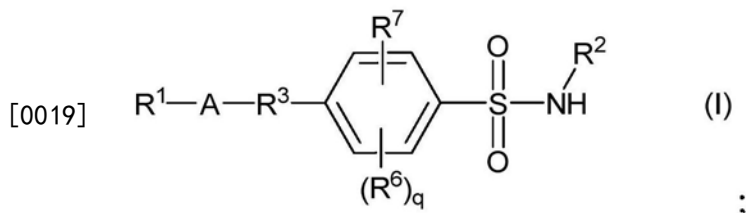
[0014] 电压门控钠通道拮抗作用是广泛使用的抗癫痫药物(AED)最常见的机制(Ochoa,J.R.et al.,Sodium Channel Blockers.In:Antiepileptic Drugs(钠通道阻断剂:抗癫痫药)(2016),Vol.(Benbadis,S.,ed)Medscape News&Perspectives)。卡马西平、艾司利卡西平、奥卡西平、拉科酰胺、拉莫三嗪、苯妥英、卢非酰胺和唑尼沙胺都被认为主要是通过阻断 Na_v 通道功能起作用。尽管这是假设的作用机制,但这些药物是相对混杂的。它们不加选择地阻断所有 Na_v 通道亚型,阻断 $\text{Na}_v1.1$ 可能会引发癫痫。阻断 $\text{Na}_v1.6$ 或者 $\text{Na}_v1.2$ 将是抗惊厥药。除了钠通道之外,这些化合物还阻断其它目标,包括电压门控钙通道。相对于目前可获得的 Na_v 阻断药物,预期保留 $\text{Na}_v1.1$ 和其它非靶受体的选择性 Na_v 拮抗剂具有改善的功效和治疗指数。

[0015] 因此,有效治疗癫痫和其它与 $\text{Na}_v1.6$ 相关的病理状态并且由于阻断其它钠通道(如 $\text{Na}_v1.1$ 和/或 $\text{Na}_v1.5$)而没有不良副作用存在未满足的医疗需求。本发明提供了满足这些关键需求的方法。

[0016] 发明概述

[0017] 本发明涉及苯磺酰胺化合物和包含该化合物的药物组合物以及使用本发明的化合物和药物组合物治疗与电压门控钠通道活性特别是 $\text{Na}_v1.6$ 活性相关的疾病或状况如癫痫和/或癫痫发作症状的方法。

[0018] 因此,一方面,本发明涉及以单独的立体异构体、对映异构体或互变异构体或它们的混合物形式存在的式(I)苯磺酰胺化合物;或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药:



[0020] 其中:

[0021] A为直接键或 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_n-$,其中m和n独立地为0、1、2、3或4;

[0022] q为1、2或3;

[0023] R^1 为任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的单环杂芳基或任选取代的双环杂芳基;

[0024] R^2 为任选取代的5元N-杂芳基或任选取代的6元N-杂芳基;

[0025] R^3 为 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_t-$ (其中t为0、1或2);

[0026] R^4 和 R^5 各自独立地为氢、烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基、 $-\text{R}^9-\text{OR}^{10}$ 或 $-\text{R}^9-\text{N}(\text{R}^{10})\text{R}^{11}$;

[0027] 或 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基;

[0028] 每一 R^6 独立地为氢、烷基、卤素、卤代烷基、氰基或 $-\text{OR}^{12}$;

[0029] R^7 为烷基、烯基、卤素、卤代烷基、氰基或 $-\text{OR}^{12}$;

[0030] 每一 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 独立地为氢、烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基;以及

[0031] 每一 R^9 独立地为直接键或任选取代的直链或支链亚烷基链;

[0032] 条件是:

[0033] (a) 当A为直接键时, R^1 不是任选取代的环烷基;

[0034] (b) 当A为直接键且 R^3 为 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_t-$ (其中t为0、1或2)时, R^1 不是任选取代的苯基;

[0035] (c) 当A为直接键且 R^3 为 $-\text{N}(\text{R}^8)-$ 时, R^1 不是任选取代的苯基或任选取代的2,4,5,6-四氢环戊并[c]吡唑基;

[0036] (d) 当A为 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_n-$,其中m和n均为0且 R^4 和 R^5 均为氢,且 R^3 为 $-\text{O}-$ 时, R^2 不是任选取代的噻二唑基;以及

[0037] (e) 当A为直接键且 R^3 为 $-\text{N}(\text{R}^8)-$ 时, R^1 不是任选取代的单环杂芳基。

[0038] 本发明的化合物,其为如上所述的以单独的立体异构体、对映异构体或互变异构体或它们的混合物形式存在的式(I)化合物;或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药,可用于治疗与电压门控钠通道优选 $\text{Na}_v1.6$ 相关的疾病或状况。优选地,本发明的化合物为 $\text{Na}_v1.6$

抑制剂。更优选地,与抑制 $\text{Na}_v1.5$ 和/或 $\text{Na}_v1.1$ 相比,本发明的化合物显示出选择性抑制 $\text{Na}_v1.6$ 。不希望受理论束缚,认为这种选择性有利地减少了可能与抑制 $\text{Na}_v1.5$ 和/或 $\text{Na}_v1.1$ 相关的任何副作用。

[0039] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含药物可接受的赋形剂和如上所述的以立体异构体、对映异构体或互变异构体或它们的混合物形式存在的式(I)化合物;或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0040] 另一方面,本发明提供了治疗哺乳动物优选为人的癫痫和/或癫痫发作症状的方法,其中该方法包括给予有此需要的哺乳动物治疗有效量的如上所述的以立体异构体、对映异构体或互变异构体或它们的混合物形式存在的本发明化合物;或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药,或给予有此需要的哺乳动物治疗有效量的如上所述的药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的如上所述的以立体异构体、对映异构体或互变异构体或它们的混合物形式存在的本发明化合物;或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药,以及药物可接受的赋形剂。

[0041] 另一方面,本发明提供治疗哺乳动物疾病、状况或症状或减轻其严重性的方法,其中 $\text{Na}_v1.6$ 的活化或活动过度与疾病、状况或症状有关,其中所述方法包括给予有此需要的哺乳动物治疗有效量的如上所述的以立体异构体、对映异构体或互变异构体或它们的混合物形式存在的本发明化合物;或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药,或给予有此需要的哺乳动物治疗有效量的如上所述的药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的如上所述的以立体异构体、对映异构体或互变异构体或它们的混合物形式存在的本发明化合物,或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药,以及药物可接受的赋形剂。

[0042] 另一方面,本发明提供治疗或改善但不预防哺乳动物癫痫和/或癫痫发作症状的方法,其中所述方法包括给予有此需要的哺乳动物治疗有效量的如上所述的以立体异构体、对映异构体或互变异构体或它们的混合物形式存在的本发明化合物,或药物可接受的盐、溶剂化物或前药,或给予有此需要的哺乳动物治疗有效量的如上所述的药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的如上所述的以立体异构体、对映异构体或互变异构体或它们的混合物形式存在的本发明化合物,或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药,以及药物可接受的赋形剂。

[0043] 另一方面,本发明提供与本发明的一种或多种其它化合物或一种或多种其它可接受的疗法或其任何组合组合的药物疗法,以增加现有或未来药物疗法的效力或减少与所接受的疗法相关的不良反应。在一个实施方案中,本发明涉及将本发明的化合物与本文所列适应症的既定或未来疗法结合的药物组合物。

[0044] 另一方面,本发明涉及选择性抑制哺乳动物中第二电压门控钠通道上的第一电压门控钠通道的方法,其中该方法包括给予哺乳动物施用抑制量的如上所述的以立体异构体、对映异构体或互变异构体或它们的混合物形式存在的本发明化合物,或药物可接受的盐、溶剂化物或前药,或给予药物组合物,包含抑制量的如上所述的以立体异构体、对映异构体或互变异构体或它们的混合物形式存在的本发明化合物,或药物可接受的盐、溶剂化物或前药,以及药物可接受的赋形剂。

[0045] 另一方面,本发明涉及如上所述的以立体异构体、对映异构体或互变异构体或它们的混合物形式存在的本发明化合物,或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药,以及药物组

合物,所述药物组合物包含药物可接受的赋形剂和以立体异构体、对映异构体或互变异构体或它们的混合物形式存在的本发明化合物,或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药,在制备治疗与哺乳动物中电压门控钠通道优选 $\text{Na}_v1.6$ 的活性相关的疾病或状况的用途,优选其中所述疾病或状况为癫痫和/或癫痫发作症状。

[0046] 发明详述

[0047] 定义

[0048] 本文中命名的某些化学基团前面所置的简化符号表示在指定化学基团中存在的碳原子总数。例如: $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ 烷基描述了如下文所定义的具有总数为7至12个碳原子的烷基,以及 $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ 环烷基烷基描述了如下文所定义的具有总数为4-12个碳原子的环烷基烷基基团。简化符号中的碳总数不包括可能存在于所述基团的取代基中的碳。

[0049] 除了前述内容之外,除非另有相反说明,否则说明书和所附权利要求中使用的以下术语具有如下指定的含义:

[0050] “烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成的直链或支链烃链基团,不含不饱和键,具有1-12个碳原子,优选1-8个碳原子,更优选1-6个碳原子并且通过单键连接到分子的其余部分,例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基等。当在说明书中具体说明时,烷基可被下列基团之一任选地取代:卤素、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基硅烷基、 $-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{22}$ (其中p为1至2)、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}^{22}$ (其中p为1至2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{22}$ (其中t为0至2)、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^{20})_2$ (其中p为1至2),其中每一 R^{20} 独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;并且每一 R^{22} 为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0051] “烯基”是指仅由碳原子和氢原子组成的直链或支链烃链基团,含有至少一个双键,具有2-12个碳原子,优选2至8个碳原子且其通过单键连接到分子的其余部分,例如乙烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。当在说明书中具体说明时,烯基可任选被下列基团之一取代:卤素、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基硅烷基、 $-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{22}$ (其中p为1至2)、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}^{22}$ (其中p为1至2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{22}$ (其中t为0至2)和 $-\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^{20})_2$ (其中p为1至2),其中每一 R^{20} 独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;并且每一 R^{22} 为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0052] “亚烷基”或“亚烷基链”是指直链或支链的二价烃链,其将分子的其余部分连接到自由基团,或连接到分子的两个部分,仅由碳和氢组成,不含不饱和键且具有1至12个碳原子,例如亚甲基、乙烯、丙烯、正丁烯等。亚烷基链可以任选包含一个或多个杂原子,其中亚烷基链中的碳被选自氧、氮或硫的杂原子取代。亚烷基链通过单键连接到分子的其余部分并通过单键连接到基团,或者在每个连接点通过单键连接到分子的两个部分。当在说明书中具体说明时,亚烷基链可以被下列基团之一任选取代:烷基、烯基、卤素、卤代烯基、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基硅烷基、 $-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{22}$ (其中p为1至2)、 $-\text{S}(\text{O})$

pOR^{22} (其中p为1至2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{22}$ (其中t为0至2)、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^{20})_2$ (其中p为1至2), 并且每一 R^{20} 独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、或杂芳基烷基; 并且每一 R^{20} 为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0053] “芳基”是指包含氢原子、6至18个碳原子和至少一个芳环的烃环体系基团。为了本发明的目的, 芳基可以为单环、双环、三环或四环环体系, 其可以包括稠合或桥接的环体系。芳基包括但不限于衍生自苯并茚、茚烯、醋菲烯、蒽、萘、苯、蒾、荧蒽、芴、不对称引达省、对称引达省、引达省、茚满、茚、蔡、非那烯(phenalene)、菲、七曜烯、芘和苯并菲的芳基。当在说明书中具体说明时, 芳基可以被独立地选自下列中的一种或多种取代基任选取代: 烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-\text{R}^{21}-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22}$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{22}$ (其中p为1至2)、 $-\text{R}^{21}-\text{N}=\text{C}(\text{OR}^{20})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}^{22}$ (其中p为1至2)、 $-\text{R}^{21}-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{22}$ (其中t为0至2)、 $-\text{R}^{21}-\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^{20})_2$ (其中p为1至2), 其中每一 R^{20} 独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基; 每一 R^{21} 独立地为直接键或直链或支链的亚烷基链; 每一 R^{22} 为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。优选地, 本文中 R^1 的任选取代芳基上的任选取代基选自烷基、任选取代的环烷基、卤素、卤代烷基、任选取代的芳基、 $-\text{R}^{21}-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ 和 $-\text{R}^{21}-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ (其中 R^{20} 和 R^{21} 如上文所定义)。优选地, 本文中 R^5 的任选取代芳基上的任选取代基为卤素。

[0054] “环烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成的稳定的非芳族单环或多环烷基, 其可以包括稠合或桥接的环体系, 具有3至15个碳原子, 优选具有3至10个碳原子并且为饱和的或不饱和的并且通过单键连接到分子的其余部分。单环基团包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环基团包括例如金刚烷基、降冰片基、十氢萘基等。当在说明书中具体说明时, 环烷基可被独立地选自下列中的一个或多个取代基任选取代: 烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、硝基、氧代、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-\text{R}^{21}-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22}$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{22}$ (其中p为1-2)、 $-\text{R}^{21}-\text{N}=\text{C}(\text{OR}^{20})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}^{22}$ (其中p为1-2)、 $-\text{R}^{21}-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{22}$ (其中t为0-2)、 $-\text{R}^{21}-\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^{20})_2$ (其中p为1-2), 其中每一 R^{20} 独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基; 每一 R^{21} 独立地为直接键或直链或支链的亚烷基链; 并且每一 R^{22} 为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。优选地, 当 R^4 和 R^1 与它们所连接的碳一起形成本文中任选取代的环烷基时, 任选取代的环烷基上的任选取代基为芳基。

[0055] “环烷基烷基”是指如式 $-\text{R}_b\text{R}_g$ 的基团, 其中 R_b 是如上定义的亚烷基链, R_g 是如上定义的环烷基。当在说明书中具体说明时, 对于任选取代的亚烷基链和任选取代的环烷基, 亚烷基链和/或环烷基可以如上定义被任选地取代。

[0056] “卤素”是指溴、氯、氟或碘。

[0057] “卤代烷基”是指被一个或多个如上定义的卤素取代的如上定义的烷基基团, 例如

三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1-溴甲基-2-溴乙基等。卤代烷基的烷基部分可以任选被如上定义的烷基取代。

[0058] “杂环基”是指稳定的3元至18元非芳香环基团,其由2至12个碳原子和1至6个选自氮、氧和硫的杂原子组成。除非说明书中另有明确说明,否则杂环基可以为单环、双环、三环或四环的环体系,其可以包括稠环、桥环和螺环体系;杂环基中的氮、碳或硫原子可以任选地被氧化;氮原子可以任选地被季铵化;并且杂环基可以部分或完全饱和。这类杂环基的例子包括但不限于二氧戊环基、二噁英基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、1,2,4-亚噻二唑-5(4H)-基、四氢呋喃基、三氧杂环己基、三噻烷基、三嗪烷基、四氢吡喃基、硫基吗啉基、硫代吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧化-硫代吗啉基。当在说明书中具体说明时,杂环基可被选自下列中的一个或多个取代基任选取代:烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、氧代、硫代、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (其中p为1-2)、 $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (其中p为1-2)、 $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (其中t为0至2)、 $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (其中p为1至2),其中每一 R^{20} 独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;每一 R^{21} 独立地为直接键或直链或支链亚烷基链;每一 R^{22} 为烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;并且每一 R^{23} 为直接键或直链或支链亚烷基链。

[0059] “杂环基烷基”是指式 $-R_bR_h$ 的基团,其中 R_b 为如上定义的亚烷基链且 R_h 为如上定义的杂环基,并且如果杂环基是含氮杂环基,则杂环基可在氮原子处与烷基连接。当在说明书中具体说明时,杂环基烷基的亚烷基链可为任选取代的,如上针对任选取代的亚烷基链所定义的。当在说明书中具体说明时,杂环基烷基的杂环基部分可为任选取代的,如上针对任选取代的杂环基基团所定义的。优选地,本文针对 R^5 的任选取代的杂环基烷基上的任选取代基为卤素。

[0060] “杂芳基”是指包含氢原子、1至13个碳原子、1至6个选自氮、氧和硫的杂原子以及至少一个芳香族环的5元至14元环体系基团。为了本发明的目的,杂芳基可以是单环、双环、三环或四环环体系,其可以包括稠合或桥接的环体系;杂芳基中的氮、碳或硫原子可以任选地被氧化;氮原子可以任选地被季铵化。实例包括但不限于,氮杂环庚三烯基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吲哚基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂环庚三烯基(dioxepinyl)、1,4-苯并二氧杂环己烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二噁英基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(苯并噻吩基)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、苯并噁唑啉酮基、苯并咪唑亚硫酸基、咪唑基、噁唑基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲哚基、异吲哚基、吲哚基、异吲哚基、异喹啉基、吲哚基、异噁唑基、萘啶基、噁二唑基、2-氧代氮杂卓基、噁唑基、环氧乙烷基、1-氧化吡啶基、1-氧化嘧啶基、1-氧化吡嗪基、1-氧化哒嗪基、1-

苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、蝶啶酮基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡啶酮基、吡嗪基、嘧啶基、嘧啶酮基、哒嗪基、吡咯基、吡啶并[2,3-d]嘧啶酮基、喹唑啉基、喹唑啉酮基、喹喔啉基、喹喔啉酮基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、噻唑基、噻二唑基、噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮基、噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮基、三唑基、四唑基、三嗪基和苯硫基(即噻吩基)。当在说明书中具体说明时,杂芳基可被选自下列中的一个或多个取代基任选取代:烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、氧代、硫基、硝基、硫代、芳基、芳烷基、环烃基、环烃基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (其中p为1-2)、 $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (其中p为1-2)、 $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (其中t为0-2)、 $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (其中p为1-2),其中每一 R^{20} 独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、环烃基、环烃基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;每一 R^{21} 独立地为直接键或直链或支链亚烷基链;每一 R^{22} 是烷基、烯基、卤代烷基、环烃基、环烃基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;并且每一 R^{23} 为直接键或直链或支链亚烷基链。优选地,本文针对 R^1 的任选取代的双环杂芳基上的任选取代基为卤素。优选地,本文针对 R^1 的任选取代的单环杂芳基上的任选取代基为烷基。

[0061] “N-杂芳基”是指包含至少一个氮的如上定义的杂芳基。N-杂芳基与分子其余部分的连接点可以通过N-杂芳基中的氮原子或碳原子。当在说明书中具体说明时,N-杂芳基可以为任选取代的,如上针对任选取代的杂芳基所定义的。优选地,本文针对 R^2 的任选取代的5元N-杂芳基上的任选取代基为烷基和卤素。优选地,本文针对 R^2 的任选取代的6元N-杂芳基上的任选取代基为烷基、卤素和卤代烷基。

[0062] “杂芳基烷基”是指式- R_bR_i 的基团,其中 R_b 为如上定义的亚烷基链且 R_i 为如上定义的杂芳基。当在说明书中具体说明时,杂芳基烷基的杂芳基部分可以为任选取代的,如上针对任选取代的杂芳基所定义的。当在说明书中具体说明时,杂芳基烷基的亚烷基链部分可以为任选取代的,如上针对任选取代的亚烷基链所定义的。

[0063] “前药”是指可在生理条件下转化或通过溶剂分解为本发明的生物活性化合物的化合物。因此,术语“前药”是指药物可接受的本发明化合物的代谢前体。前药在给予有此需要的受试者时可以是惰性的,但是在体内转化为本发明的活性化合物。通常前药通常在体内快速转化产生本发明的母体化合物,例如通过血液中水解。前药化合物通常在哺乳动物有机体中提供溶解性、组织相容性或延迟释放的优点(参见Bundgard,H.,Design of Prodrugs(前药设计)(1985),pp.7-9,21-24(Elsevier,Amsterdam))。(Higuchi,T.,et al.,“Pro-drugs as Novel Delivery Systems(作为新型递送系统的前药),”A.C.S.Symposium Series,Vol.14)和(Ed.Edward B.Roche,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press(药物设计中的生物可逆载体),1987)提供了前药的讨论,两者通过引用整体并入本文中。

[0064] 术语“前药”还意指包括任何共价键合的载体,当将本发明的活性化合物给药到哺乳动物受试者时,该载体在体内释放本发明的活性化合物。可通过修饰存在于本发明化合物中的官能团,以常规操作或体内裂解修饰的方式将本发明的化合物的前药制备成本发明的母体化合物。前药包括本发明的化合物,其中羟基、氨基或巯基与任何基团连接,当将本

发明化合物的前药施用于哺乳动物受试者时,分别将其裂解形成游离羟基、游离氨基或游离巯基。前药的实例包括但不限于,本发明化合物中醇的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物或胺官能团的酰胺衍生物等。

[0065] 本文所公开的本发明还旨在涵盖同位素标记的所有药物可接受的式(I)化合物,其具有一个或多个被具有不同原子质量或质量数的原子置换的原子。可以被引入到本公开的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘的同位素,例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 和 ^{125}I 。这些放射性标记的化合物可通过表征例如钠通道上的作用位点或方式,或与钠通道上药理学重要的作用位点的结合亲和性而适用于协助确定或测量化合物的效力。某些同位素标记的式(I)化合物,例如引入放射性同位素的那些化合物,适用于药物和/或底物组织分布的研究。由于放射性同位素氘(即 ^3H)和碳-14(即 ^{14}C)易于引入及易于检测,因此其尤其适用于此目的。

[0066] 被诸如氘(^2H)的较重同位素所取代,由于其较高的代谢稳定性,可给予某些治疗有点,例如增长体内半衰期或减少需要剂量,且因此在某些情况下可以是优选的。在本发明的一个实施方案中,式(I)化合物富含氘。这种氘化化合物可通过本领域技术人员已知的方法来实现,例如用氘交换质子或者用富集的原料合成分子。

[0067] 被诸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N 的正电子发射同位素所取代可适用于正电子发射断层显像(Positron Emission Topography, PET)研究,以检查底物受体利用率。同位素标记的式(I)化合物通常可通过本领域技术人员已知的常规技术制备,或通过与下文所述的实施例及制备中描述的类似方法,使用适当的同位素标记的试剂来代替之前所用的未标记试剂来制备。

[0068] 本文所公开的本发明还旨在涵盖所公开的化合物的体内代谢产物。主要归因于酶方法,例如由所给药化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、酯化等产生这类化合物。因此,本发明包括通过如下方法产生的化合物,该方法包括将本发明的化合物与哺乳动物接触一段足以得到其代谢产物的时间。这类产物通常通过如下方法鉴别:将本发明的放射性标记的化合物以可检测剂量对动物给药,该动物诸如大鼠、小鼠、豚鼠、猴子或对人给药,允许有足够的时间发生新陈代谢并从尿液、血液或其它生物样品中分离其转化产物。

[0069] “稳定的化合物”和“稳定的结构”是指足够稳定从而在从反应混合物的分离中保存下来,并达到有用的纯度,并配制成有效的治疗剂的化合物。

[0070] “哺乳动物”包括人和家畜,如实验室动物和家庭宠物(如猫、狗、猪、牛、绵羊、山羊、马、兔子),以及非家畜,如野生动物等。

[0071] “任选的”或“任选地”是指随后描述的事件情况可以发生或可以不发生,并且该描述包括所述事件或情况发生的实例和所述事件或情况不发生的实例。例如,“任选取代的芳基”是指芳基可以被取代或可以不被取代,并且该描述包括取代的芳基和没有被取代的芳基(“未取代的”)。当官能团被描述为“任选取代的”并且继而该官能团上的取代基也是“任选取代的”等时,则就本发明的目的而言,此类重复限于五次,优选此类重复限于两次。

[0072] “药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂”包括但不限于已被美国食品和药物管理局批准为用于人类或家畜的任何可接受的佐剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

[0073] “药物可接受的盐”包括酸加成的盐和碱加成的盐。

[0074] “药物可接受的酸加成盐”是指保留游离碱的生物有效性和性质的那些盐,这些盐不是生物学上或其它方式非期望的,并其是与下列酸形成的:无机酸,例如但不限于,盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等;以及有机酸,例如但不限于,乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、樟脑酸、樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸(cyclamic acid)、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羟基乙烷磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸(galactaric acid)、龙胆酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、戊二酸、2-氧代-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、马尿酸、异丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、扑酸、丙酸、焦谷氨酸、丙酮酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸、十一烯酸等。

[0075] “药物可接受的碱加成盐”是指保留游离酸的生物效应和性质的那些盐,这些盐不是生物学上或其它方式非期望。这些盐是由无机碱或有机碱与游离酸加成制备而得。衍生自无机碱的盐包括但不限于,钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。优选的无机盐为铵盐、钠盐、钾盐、钙盐和镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于,伯胺、仲胺和叔胺的盐,包括天然存在的取代胺、环状胺和碱性离子交换树脂,如氨、异丙基胺、三甲基胺、二乙基胺、三乙基胺、三丙基胺、二乙醇胺、乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、哈胺(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、苄乙苄胺(benethamine)、苄星青霉素、乙二胺、氨基葡萄糖、甲葡萄糖胺、可可碱、三乙醇胺、氨丁三醇、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。特别优选的有机碱为异丙基胺、二乙基胺、乙醇胺、三甲基胺、二环己基胺、胆碱和咖啡因。

[0076] 通常,结晶化会产生本发明化合物的溶剂化物。如本文所用的,术语“溶剂化物”是指包括本发明的化合物的一个或多个分子与一个或多个溶剂分子的聚集体。溶剂可以是水,在该情况下溶剂化物可以是水合物。可选地,溶剂可以是有机溶剂。因此,本发明的化合物可以水合物,包括一水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等,以及相应的溶剂化物形式而存在。本发明的化合物可以是真正的溶剂化物,而在其它情况下,本发明的化合物可以仅保留外来水,或者是水加一些外来溶剂的混合物。

[0077] “药物组合物”是指本发明化合物和本领域普遍接受的介质的制剂,用于将生物活性化合物递送至哺乳动物中,例如人。这种介质包括所有药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0078] “治疗有效量”是指如下定义的本发明化合物的剂量当给予哺乳动物优选人时足以有效治疗通过哺乳动物优选人中的钠通道介导的疾病或状况。构成“治疗有效量”的本发明化合物的量将根据化合物、状况及其严重程度、给药方式和待治疗哺乳动物的年龄而改变,但是通常可以通过本领域普通技术人员根据其自己的常识和本公开内容来确定。

[0079] 本文所用的“治疗”(treating)或“治疗”(treatment)涵盖了治疗在患有目标疾病或状况的哺乳动物(优选人)中的目标疾病或状况,且包括:

[0080] (a) 预防疾病或状况在哺乳动物中发生,特别是当此类哺乳动物可能有患并倾向状况但尚未诊断为患有该状况时;

[0081] (b) 抑制疾病或状况,即阻止其发展;

[0082] (c) 缓解(或减轻)疾病或状况,即导致疾病或状况消退;或者

[0083] (d) 缓解(或减轻)由疾病或状况引起的症状,例如,缓解癫痫而未解决潜在的疾病或状况。

[0084] 如本文所用,术语“疾病”和“状况”可以互换使用,或者可以是不同的,因为特定的疾病或状况可能不具有已知的致病体(因此病因尚未确定),并因此其还未被认为是疾病,而仅仅被认为是不期望的状况或综合症,其中临床医生已经确认出或多或少特定的症状组。

[0085] 本发明的化合物或其药物可接受的盐可以含有一个或多个不对称中心,因此可以产生对映异构体、非对映异构体和其它立体异构形式,这些形式根据绝对立体化学可以被定义为(R)-或(S)-,或者对于氨基酸可以定义为(D)-或(L)-。本发明旨在包括所有这些可能的异构体,以及它们的外消旋和光学纯形式。可以使用手性合成子或手性试剂制备光学活性(+)和(-)、(R)-和(S)-,或(D)-和(L)-异构体,或者使用常规技术,例如色谱法和分级结晶发将其拆分。制备/分离单个对映体的常规技术包括由合适的光学纯前体进行手性合成或使用例如手性高压液相色谱(HPLC)拆分外消旋物(或盐或其衍生物的外消旋物)。当本文所述的化合物含有烯类双键或其它几何不对称中心时,并且除非另有说明,否则其意在该化合物包括E和Z几何异构体。同样地,还意在包括所有互变异构形式。

[0086] “立体异构体”是指由相同的原子构成的通过相同的键来键合但是具有不同的三维结构的化合物,其是不可互换的。本发明涵盖多种立体异构体及其混合物,并且包括对映异构体,对映异构体是指两个立体异构体的分子是彼此不可重叠的镜像。例如,参见(Smith, M.B. and J. March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (高级有机化学: 反应、机理和结构), 6th edition (Wiley, 2007)), 对对映异构体和立体异构体的结构和性质进行详细描述。

[0087] “互变异构体”是指从分子的一个原子至同一分子的另一个原子上的质子位移。本发明包括任何所述化合物的互变异构体。

[0088] 在取代基中使用圆括号和方括号在本文中是用于节省篇幅。因此,在取代基中使用圆括号表明被圆括号围住的基团直接与圆括号前的原子连接。在取代基中使用方括号表明被方括号围住的基团也直接与方括号前的原子连接。

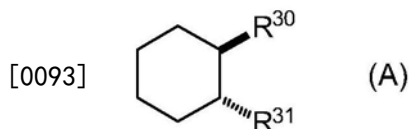
[0089] 本文所用的化学命名方案和结构图是使用ChemBioDraw Ultra 14.0版软件程序的I.U.P.A.C.命名系统的修订形式,其中本发明的化合物在本文中被命名为中心核心结构的衍生物,例如苯磺酰胺结构。对于本文所用的复杂化学名称来说,将取代基命名与其连接的基团的前面。例如,环丙基乙基包含带有环丙基取代基的乙基主链。在化学结构图中,除了一些碳原子之外,所有的键被表示,其被假定为键合足够多的氢原子以满足化合价。

[0090] “对映体”是指不对称分子,其可以以两种不同的在空间中具有不同的构型的异构体形式存在。用于指定或指代对映异构体的其它术语包括“立体异构体”(因为手性中心周围的排列或立体化学不同;尽管所有对映异构体都是立体异构体,但并非所有立体异构体都是对映异构体)或“光学异构体”(因为纯对映异构体的光学活性,即不同纯对映异构体在不同方向旋转平面偏振光的能力)。

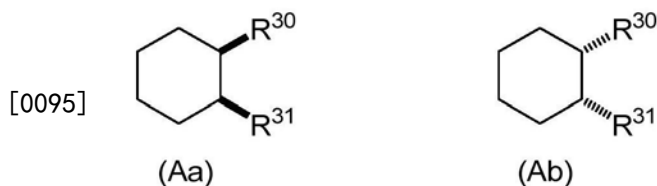
[0091] 本发明对映异构体的绝对构型的命名“R”和“S”可以作为前缀或后缀出现在化合

物的名称中；它们可通过连字符与对映体名称分开，也可以不分开；它们可以带连字符，也可以不带连字符；并且它们可用圆括号包围，也可以不用圆括号包围。

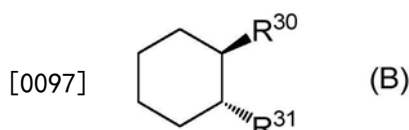
[0092] 按照标准化学文献描述的实践和如本说明书所使用的，如上述结构 (A) 中所示的实线饱和键以及如以下示例性结构 (A) 中所示的虚线饱和键意指取代基相对于环平面为反式构型：



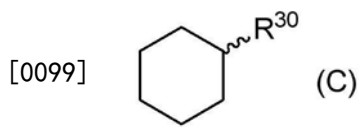
[0094] 以相同的方式，以下示例性结构 (Aa) 和 (Ab) 中的键相对于环平面为顺式构型：



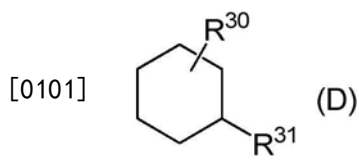
[0096] 按照标准化学文献描述的实践和如本说明书所使用的，如下述结构 (B) 中所示的饱和楔形键意指通过该键与环结合的取代基，在该情况下为 R^{30} 取代基，在二维表示法所示的纸面的环平面上方；并且如下述结构 (B) 中所示的虚线楔形键意指通过该键与环结合的取代基，在该情况下为 R^{31} 取代基，在二维表示法所示的纸面的环平面下方：



[0098] 按照标准化学文献描述的实践和如本说明书所使用的，如下述结构 (C) 中所示的波浪键表示取代基，在该情况下为 R^{30} 取代基，位于环平面上方或环平面下方：



[0100] 在本文描述的式中，与取代基连接的键和/或将分子片段与化合物的其余部分连接的键可被表示为在环结构中插入一个或多个键。这表明该键可以连接在组成环结构的任一原子上，只要该原子上可以存在氢原子。当结构中的特定位置没有特定的取代基，则该位置存在氢。例如，在下面的结构 (D) 中，连接 R^{30} 取代基的键可在任何碳上，包括连接 R^{31} 的碳上，只要化合价允许这样的连接：



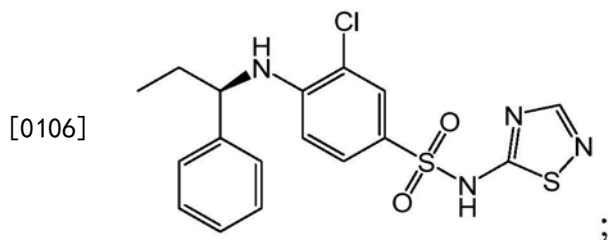
[0102] 当用于本发明化合物的外消旋化合物或外消旋混合物时，“拆分” (resolution) 或“拆分” (resolving) 是指将外消旋化合物或外消旋混合物分离成它的两个对映异构体形式 (即 (+) 和 (-) ; (R) 和 (S) 形式)。

[0103] 本文所用的“对映体过量”或“ee”是指一种对映体过量存在的产物，定义为每种对

映体摩尔分数的绝对差异。对映体过量通常表示为混合物中一种对映体相对于另一对映体的百分比。为了本发明的目的,当(S)-对映体以大于80%、优选大于90%、更优选大于95%、最优选大于99%的对映体过量存在时,通过本文公开的方法制备的化合物的(S)-对映体被认为“基本上不含有”相应的(R)-对映体。

[0104] 本文所用的化学命名方案和结构图是使用ChemBioDraw Ultra 14.0版软件程序的I.U.P.A.C.命名系统的修订形式,其中本发明的化合物在本文中被命名为中心核心结构的衍生物,例如苯磺酰胺结构。对于本文所用的复杂化学名称来说,将取代基命名在与其所连接的基团的前面。例如,环丙基乙基包含带有环丙基取代基的乙基主链。在化学结构图中,除了一些碳原子之外,所有的键被表示,其被假定为键合足够多的氢原子以满足化合价。

[0105] 因此,对于本发明概述中上述式(I)化合物的(R)对映异构体,其中A为 $-(CH_2)_m-C(R^4)(R^5)-(CH_2)_n-$ (其中m和n均为0, R^4 为乙基且 R^5 为氢);q为1、 R^1 为未被取代的苯基、 R^2 为1,2,4-噻二唑-5-基、 R^3 为 $-N(R^8)-$,其中 R^8 为氢、 R^6 为氢且 R^7 为氯,即下式化合物:

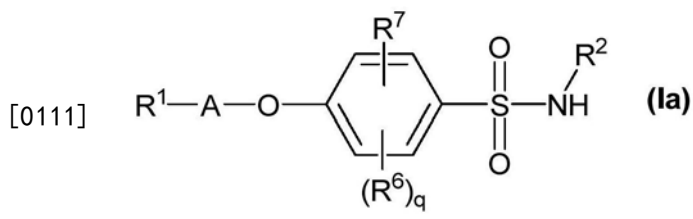


[0107] 其在本文中命名为(R)-3-氯-4-(1-苯基丙基氨基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺。

[0108] 本发明的实施方案

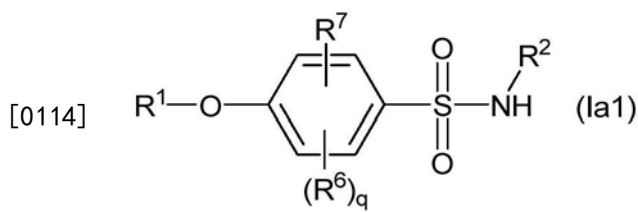
[0109] 本发明的一个方面是发明概述中以上所述的以单独的立体异构体、对映异构体或互变异构体或它们的混合物形式存在的式(I)化合物;或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0110] 在一个实施方案中,以单独的立体异构体、对映异构体或互变异构体或它们的混合物形式存在的式(I)化合物;或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药,所述式(I)化合物为其中 R^3 为-O-的式(I)化合物;其中所述化合物具有下式(Ia):



[0112] 其中q、A、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 分别如发明概述的式(I)化合物中所定义。

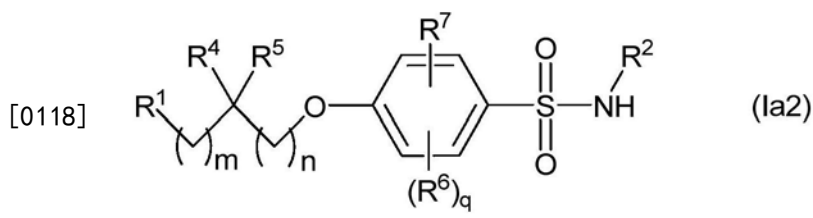
[0113] 在另一个实施方案中,以单独的立体异构体、对映异构体或互变异构体或它们的混合物形式存在的式(I)化合物;或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药,所述式(I)化合物为其中A为直接键的如上所定义的式(Ia)化合物,即式(Ia1)化合物:



[0115] 其中 q 、 R^1 、 R^2 、 R^6 和 R^7 分别如发明概述的式(I)化合物中所定义。

[0116] 在该实施方案中,优选的式(Ia1)化合物为5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)-4-(4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基氧基)苯磺酰胺。

[0117] 在另一个实施方案中,以单独的立体异构体、对映异构体或互变异构体或它们的混合物形式存在的式(I)化合物;或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药,所述式(I)化合物为其中A为 $-(CH_2)_m-C(R^4)(R^5)-(CH_2)_n-$ 的如上所定义的式(Ia)化合物,即式(Ia2)化合物:



[0119] 其中 m 、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 分别如发明概述的式(I)化合物中所定义。

[0120] 在该实施方案中,优选的式(Ia2)化合物选自:

[0121] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)氧基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0122] (R)-3-氯-4-(1-苯基乙氧基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺;

[0123] (S)-3-氯-4-(1-苯基乙氧基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺;

[0124] (S)-3-氯-2-氟-4-(1-(2-氟苯基)乙氧基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;

[0125] 5-氯-2-氟-4-(异喹啉-8-基甲氧基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;

[0126] (S)-2,5-二氟-4-(1-(2-氟苯基)乙氧基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;

[0127] (R)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)-4-(2,2,2-三氟-1-苯基乙氧基)苯磺酰胺;

[0128] (S)-5-氯-4-(1-(5-氯-2-氟苯基)乙氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;

[0129] (S)-5-氯-2-氟-4-(1-(2-氟苯基)乙氧基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0130] (S)-5-氯-4-(1-(3,4-二氯苯基)乙氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;

[0131] (S)-5-氯-2-氟-4-(1-(3-氟苯基)乙氧基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;

[0132] (S)-5-氯-2-氟-4-(1-苯基乙氧基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;

[0133] (S)-5-氯-2-氟-4-(1-(2-氟苯基)乙氧基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;

[0134] (S)-5-氯-4-(1-(2-氯苯基)乙氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;

[0135] (S)-5-氯-2-氟-4-(1-(3-氟苯基)乙氧基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0136] (S)-5-氯-4-(1-(2,6-二氟苯基)乙氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;

[0137] (S)-5-氯-4-(1-(2,6-二氟苯基)乙氧基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0138] (R)-5-氯-2-氟-4-(1-(2-氟苯基)乙氧基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;

[0139] 5-氯-2-氟-4-((2-氟苄基)氧基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;

[0140] (S)-5-氯-4-(1-(2-氯苯基)乙氧基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0141] (S)-5-氯-4-(1-(5-氯-2-氟苯基)乙氧基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

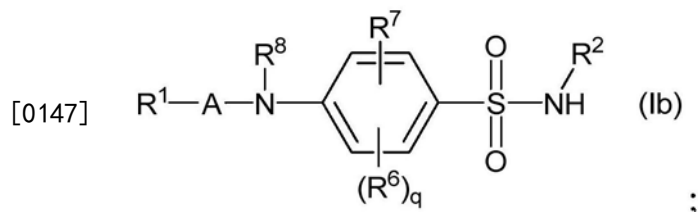
[0142] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氧基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;

[0143] (S)-2,6-二氟-4-(1-(2-氟苯基)乙氧基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0144] 5-氯-2-氟-4-(1-苯基环丙氧基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;以及

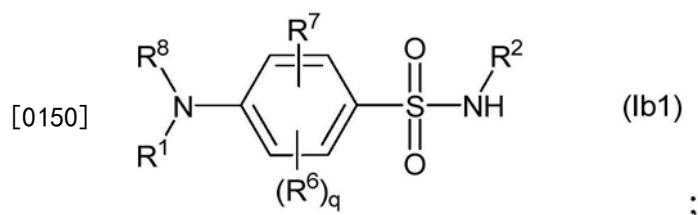
[0145] (S)-5-氯-2-氟-4-(1-(2-氟苯基)丙氧基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺。

[0146] 在另一个实施方案中,以单独的立体异构体、对映异构体或互变异构体或它们的混合物形式存在的式(I)化合物;或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药,所述式(I)化合物为其中R³为-N(R⁸)-的式(I)化合物,即式(Ib)化合物:



[0148] 其中q、A、R¹、R²、R⁶、R⁷和R⁸分别如发明概述的式(I)化合物中所定义。

[0149] 在另一个实施方案中,以单独的立体异构体、对映异构体或互变异构体或它们的混合物形式存在的式(I)化合物;或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药,所述式(I)化合物为其中A为直接键的如上所定义的式(Ib)化合物,即式(Ib1)化合物:



[0151] 其中q、R¹、R²、R⁶、R⁷和R⁸分别如发明概述的式(I)化合物中所定义。

[0152] 在该实施方案中,优选的式(Ib1)化合物选自:

[0153] 5-氯-2-氟-4-((1-(吡啶-3-基)丙烷-2-基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;

[0154] (R)-3-氯-4-(2,3-二氢-1H-茚-1-基氨基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺;

[0155] (S)-3-氯-4-(2,3-二氢-1H-茚-1-基氨基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺;

[0156] (S)-5-氯-2-氟-4-(1,2,3,4-四氢萘-1-基氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;

[0157] (R)-5-氯-2-氟-4-(1,2,3,4-四氢萘-1-基氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;

[0158] (S)-3-氯-4-((5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;

[0159] 5-氯-2-氟-4-((5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯;

[0160] 5-氯-2-氟-4-((5,6,7,8-四氢异喹啉-5-基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯;

[0161] 5-氯-2-氟-4-((5,6,7,8-四氢喹啉-5-基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐;

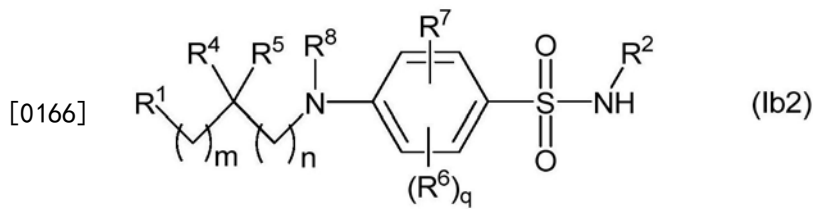
[0162] 4-(((1R,3S)-3-(吡啶-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0163] 4-(((1R,3S)-3-(吡啶-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻

唑-4-基) 苯磺酰胺; 以及

[0164] 4-(((1S,3S)-3-(吡啶-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺甲酸盐。

[0165] 在另一个实施方案中, 以单独的立体异构体、对映异构体或互变异构体或它们的混合物形式存在的式 (I) 化合物; 或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药, 所述式 (I) 化合物为其中 A 为 $-(CH_2)_m-C(R^4)(R^5)-(CH_2)_n-$ 的如上所定义的式 (Ib) 化合物, 即式 (Ib2) 化合物:



[0167] 其中 m、n、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 分别如权利要求 1 中所定义。

[0168] 在该实施方案中, 优选的实施方案为其中 R² 为任选取代的 5 元 N-杂芳基的式 (Ib2) 化合物。

[0169] 在该实施方案中, 优选的实施方案为其中 R² 为任选取代的噻唑基、任选取代的噻二唑基、任选取代的异噻唑基、任选取代的异噻唑基或任选取代的噻唑基的式 (Ib2) 化合物。

[0170] 在该实施方案中, 优选的实施方案为其中:

[0171] R¹ 为任选取代的环烷基;

[0172] 或 R¹ 为任选被一个或多个选自卤素、烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、氰基、-R⁹-OR¹²、-R⁹-N(R¹⁰)R¹¹、-R⁹-N(R¹⁰)-R¹³-OR¹²、任选取代的杂环基和任选取代的杂芳基的取代基取代的芳基;

[0173] R² 为任选取代的噻唑基; 以及

[0174] R¹³ 为支链或直链亚烷基链的式 (Ib2) 化合物。

[0175] 在该实施方案中, 优选的式 (Ib2) 化合物选自:

[0176] (S)-5-氯-4-((1-环己基乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基) 苯磺酰胺;

[0177] 3-氯-4-(1-苯基丙基氨基)-N-(噻唑-2-基) 苯磺酰胺;

[0178] 5-氯-2-氟-4-(1-苯基丙基氨基)-N-(噻唑-2-基) 苯磺酰胺;

[0179] (S)-5-氯-2-氟-4-(1-苯基丙基氨基)-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0180] (R)-5-氯-2-氟-4-(1-苯基丙基氨基)-N-(噻唑-2-基) 苯磺酰胺;

[0181] (S)-5-氯-2-氟-4-(1-苯基丙基氨基)-N-(噻唑-2-基) 苯磺酰胺;

[0182] 5-氯-2-氟-4-(1-(2-氟苯基)乙基氨基)-N-(噻唑-2-基) 苯磺酰胺;

[0183] 5-氯-4-(2-(二甲基氨基)-1-苯基乙基氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基) 苯磺酰胺;

[0184] (R)-5-氯-2-氟-4-(1-苯基乙基氨基)-N-(噻唑-2-基) 苯磺酰胺;

[0185] (S)-5-氯-2-氟-4-(1-苯基乙基氨基)-N-(噻唑-2-基) 苯磺酰胺;

[0186] 5-氯-2-氟-4-(1-苯基环丙基氨基)-N-(噻唑-2-基) 苯磺酰胺;

[0187] 5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)-4-(3,3,3-三氟-1-苯基丙基氨基) 苯磺酰胺;

[0188] (S)-5-溴-2-氟-4-(1-苯基丙基氨基)-N-(噻唑-2-基) 苯磺酰胺;

[0189] 5-氯-4-(1-(2-氯苯基)乙基氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基) 苯磺酰胺;

- [0190] (S)-5-氯-2-氟-4-(1-(2-氟苯基)乙基氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0191] (S)-5-氯-2-氟-4-(1-(2-氟苯基)丙基氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0192] 3-氯-4-(环丙基(苯基)甲基氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0193] 3-氯-4-(甲基(1-苯基丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0194] (S)-5-氯-2-氟-4-(1-(4-氟苯基)乙基氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0195] 5-氯-2-氟-4-(2-吗啉-1-苯基乙基氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0196] (S)-2-氟-5-甲基-4-(1-苯基丙基氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0197] (S)-3-氯-4-(1-苯基乙基氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0198] 5-氯-2-氟-4-(1-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)丙基氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0199] (R)-3-氯-4-(2-羟基-1-苯基乙基氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0200] (S)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)-4-(1-邻甲苯基丙基氨基)苯磺酰胺;
- [0201] (R)-4-(2-(吡啶-1-基)-1-苯基乙基氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0202] (S)-5-氯-4-(1-(2-氯苯基)乙基氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0203] 5-氯-2-氟-4-(1-苯基环丁基氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0204] 5-氯-2-氟-4-(3-甲基-1-苯基丁基氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0205] (S)-5-氯-2-氟-4-(2-甲氧基-1-苯基乙基氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0206] (R)-5-氯-2-氟-4-(2-甲氧基-1-苯基乙基氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0207] 3-氯-4-(1-苯基环丁基氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0208] (S)-5-氯-2-氟-4-(1-苯基乙基氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
- [0209] 3-氯-4-(3-苯基氧杂环丁-3-基氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0210] (S)-5-氯-2-氟-4-((1-(萘-1-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0211] (S)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)-4-((1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)苯磺酰胺;
- [0212] (R)-3-氯-N-(噻唑-2-基)-4-((2,2,2-三氟-1-苯基乙基)氨基)苯磺酰胺甲酸盐;
- [0213] (S)-5-氯-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
- [0214] (S)-5-氯-4-((1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
- [0215] (S)-4-((1-(3-溴苯基)乙基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0216] (S)-5-氯-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0217] (S)-3-氯-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0218] (S)-5-氯-4-((1-(4-氯苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0219] (S)-5-氯-2-氟-4-((1-(萘-2-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0220] 5-氯-4-((2-氰基苄基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0221] 5-氯-2-氟-4-((1-苯基环丁基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
- [0222] 5-氯-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
- [0223] (S)-3,5-二氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0224] (S)-3-氯-4-((1-苯基乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
- [0225] (S)-2,5-二氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0226] (S)-2,6-二氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;

- [0227] (S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
- [0228] 5-氯-2-氟-4-((1-(4-氟苯基)环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0229] (S)-5-氯-2-氟-4-((1-(3-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0230] (S)-5-氯-4-((1-(3-氯苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0231] (S)-5-氯-4-((1-(3,5-二氯苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0232] (S)-5-氯-4-((1-(2,4-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0233] (S)-5-氯-4-((1-(3,4-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0234] (S)-5-氯-4-((2-(二甲基氨基)-1-苯基乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯;
- [0235] (R)-5-氯-4-((2-(二甲基氨基)-1-苯基乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯;
- [0236] (S)-4-((2-(吡啶-1-基)-1-苯基乙基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯;
- [0237] (S)-5-氯-4-((2-(3-氟吡啶-1-基)-1-苯基乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯;
- [0238] (S)-5-氯-4-((2-(3,3-二氟吡啶-1-基)-1-苯基乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0239] (S)-5-氯-2-氟-4-((1-苯基-2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0240] (R)-5-氯-2-氟-4-((1-苯基-2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0241] (S)-5-氯-2-氟-4-((1-苯基-2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
- [0242] (S)-5-氯-2-氟-4-((2-吗啉-1-苯基乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯;
- [0243] (S)-3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0244] (S)-5-氯-4-((1-(2-氯苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
- [0245] 5-氯-4-((环丙基(苯基)甲基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0246] 5-氯-2-氟-4-((1-(3-氟苯基)环丁基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0247] 5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)环丁基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0248] (S)-5-氯-2-氟-4-((3-甲基-1-苯基丁基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0249] (R)-5-氯-2-氟-4-((3-甲基-1-苯基丁基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0250] (S)-5-氯-2-氟-4-((1-苯基丁基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0251] (S)-5-氯-4-((1-(2-((二甲基氨基)甲基)苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0252] (R)-5-氯-4-((1-(2-((二甲基氨基)甲基)苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;
- [0253] 4-((2-((叔丁基(甲基)氨基)甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

- [0254] (R)-2,6-二氟-4-((2-氟-6-(1-羟基乙基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
- [0255] 4-((2-((叔丁基(甲基)氨基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,3-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
- [0256] 2,6-二氟-4-((2-氟-6-((甲基(叔戊基)氨基)甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
- [0257] 4-((2-(((环丙基甲基)(甲基)氨基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
- [0258] 4-((2-((叔丁基氨基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
- [0259] 4-((2-((环丁基氨基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
- [0260] 2,6-二氟-4-((2-氟-6-((异丁基(甲基)氨基)甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
- [0261] 2,6-二氟-4-((2-氟-6-(2-甲基吡啶-4-基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
- [0262] 4-((2-((环丁基(甲基)氨基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
- [0263] 4-((2-((叔丁基(甲基)氨基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
- [0264] 2,6-二氟-4-((2-氟-6-((甲基(氧杂环丁-3-基)氨基)甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
- [0265] 2,6-二氟-4-((2-氟-6-((异丙基(甲基)氨基)甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
- [0266] 2,6-二氟-4-((2-氟-6-((1-甲基吡啶-3-基)氧基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
- [0267] 4-((2-((二乙基氨基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
- [0268] 2,6-二氟-4-((2-氟-6-((甲基((3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基)氨基)甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
- [0269] 2,6-二氟-4-((2-氟-6-(((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
- [0270] 4-((2-((二甲基氨基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
- [0271] 5-氯-2-氟-4-((2-氟-6-(甲氧基甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
- [0272] (S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-(氧杂环丁-3-基甲氧基)苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
- [0273] 5-氯-4-((1-(2-((二甲基氨基)甲基)苯基)环丙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;
- [0274] (S)-5-氯-4-((1-(5-(2,2-二氟乙基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-

基) 苯磺酰胺;

[0275] (S) -5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-((3-甲基氧杂环丁-3-基) 甲氧基) 苯基) 乙基) 氨基) -N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0276] (S) -3-氰基-4-((1-(2-氟苯基) 乙基) 氨基) -N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0277] (S) -2,6-二氟-4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基) 乙基) 氨基) -N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0278] (S) -4-((1-(5-氰基-2-氟苯基) 乙基) 氨基) -2,6-二氟-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0279] 4-((2-((二甲基氨基) 甲基) 苄基) 氨基) -2,6-二氟-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0280] (S) -4-((1-(2,5-二氟苯基) 乙基) 氨基) -2,6-二氟-N-(异噻唑-3-基) 苯磺酰胺;

[0281] (S) -4-((1-(5-(二氟甲基) -2-氟苯基) 乙基) 氨基) -2,6-二氟-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0282] 2,6-二氟-4-((1-苯基环丙基) 氨基) -N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0283] (R) -5-氯-4-((1-(3-((二甲基氨基) 甲基) 苄基) 乙基) 氨基) -2-氟-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0284] (S) -5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-羟基苯基) 乙基) 氨基) -N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0285] (S) -5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-(氧杂环丁-3-基氧基) 苯基) 乙基) 氨基) -N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0286] (S) -2,6-二氟-4-((1-(2-氟-5-(甲氧基甲基) 苯基) 乙基) 氨基) -N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0287] 5-氯-4-((2,5-二氟苄基) 氨基) -2-氟-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0288] (S) -5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-(甲氧基甲基) 苯基) 乙基) 氨基) -N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0289] (R) -5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基) -2,2-二氟乙基) 氨基) -2-氟-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0290] 5-氯-4-((3,6-二氟-2-(羟基甲基) 苄基) 氨基) -2-氟-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0291] 5-氯-4-((2-氯-6-甲基苄基) 氨基) -2-氟-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0292] 5-氯-4-((2-((二甲基氨基) 甲基) -6-氟苄基) 氨基) -2-氟-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0293] (S) -5-氯-4-((1-(5-氰基-2-氟苯基) 乙基) 氨基) -2-氟-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0294] (S) -5-氯-4-((1-(3-((二甲基氨基) 甲基) 苄基) 乙基) 氨基) -2-氟-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0295] (S) -5-氯-4-((1-(5-(二氟甲氧基) -2-氟苯基) 乙基) 氨基) -2-氟-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0296] (S) -3-氯-4-((1-(2,6-二氟苯基) 乙基) 氨基) -2-氟-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0297] 5-氯-2-氟-4-((5-氟-2-甲基苄基) 氨基) -N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0298] (S) -4-((1-(5-氯-2-氟苯基) 乙基) 氨基) -2,6-二氟-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0299] (S) -5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基) 乙基) 氨基) -N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺

胺;

[0300] (S)-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-5-乙基-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0301] 5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)环丙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0302] (S)-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺;

[0303] (S)-3-氯-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0304] (S)-5-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-2-甲基-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;

[0305] (S)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)-4-((1-(2,4,5-三氟苯基)乙基)氨基)苯磺酰胺;

[0306] (S)-2,6-二氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0307] 5-氯-4-((1-(2,4-二氟苯基)环丙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0308] (S)-5-氯-4-((1-(5-环丙基-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0309] (R)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)-4-((2,2,2-三氟-1-(2-氟苯基)乙基)氨基)苯磺酰胺;

[0310] (S)-5-氯-4-((1-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0311] (S)-5-氯-4-((1-(2-氯苯基)丙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0312] 5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;

[0313] (S)-5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0314] (S)-5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;

[0315] (S)-5-氯-N-(5-氯噻唑-2-基)-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)苯磺酰胺;

[0316] (S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(5-氟噻唑-2-基)苯磺酰胺;

[0317] (S)-5-氯-2-氟-N-(5-氟噻唑-2-基)-4-((1-苯基丙基)氨基)苯磺酰胺;

[0318] (S)-3-氯-4-((1-(2-氯-6-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

以及

[0319] (S)-5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺。

[0320] 在式(Ib2)化合物的实施方案中,其中 R^2 为任选取代的噻唑基、任选取代的噻二唑基、任选取代的异噻唑基、任选取代的异噻唑基或任选取代的噻唑基,如上所定义,另一优选实施方案为其中:

[0321] R^1 为被任选取代的杂环基烷基取代的芳基,并且任选被一个或多个选自卤素、烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、氰基、 $-R^9-OR^{12}$ 、 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^{10})-R^{13}-OR^{12}$ 、任选取代的杂环基和任选取代的杂芳基的取代基取代;

[0322] R^2 为任选取代的噻唑基;以及

[0323] R^{13} 为支链或直链亚烷基链的式(Ib2)化合物。

[0324] 在该实施方案中,任选取代的杂环基烷基的优选实施方案选自吡咯烷基烷基、哌嗪基烷基、哌啶基烷基、吗啉基烷基、吡丁啶烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基烷基、1-氮杂螺[3.3]庚烷-1-基烷基、5-氮杂螺[2.3]己烷-5-基烷基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基烷基、1-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基烷基、1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基烷基、6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚烷-1-基烷基、6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基烷基、7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基烷基,其全部可任选地被一个或多个

选自烷基、卤素、卤代烷基、 $-R^9-OR^{12}$ 的取代基取代,其中 R^9 和 R^{12} 如在发明概述中所定义。

[0325] 在该实施方案中,优选的式(Ib2)化合物选自:

[0326] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯;

[0327] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯;

[0328] 5-氯-4-((2-((2,2-二甲基吡啶-1-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0329] 4-((2-((2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0330] 4-((2-氯-6-((3-氟吡啶-1-基)甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0331] 2-氟-4-((2-氟-6-((3-氟吡啶-1-基)甲基)苄基)氨基)-3-甲基-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0332] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-4-氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0333] 3-氯-2-氟-4-((2-氟-6-((3-氟吡啶-1-基)甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0334] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0335] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0336] 2-氟-4-((2-氟-6-((3-氟吡啶-1-基)甲基)苄基)氨基)-5-甲基-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;以及

[0337] 4-((2-((3-乙氧基-3-甲基吡啶-1-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0338] (S)-4-((2-(1-(吡啶-1-基)乙基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0339] (R)-4-((2-(1-(吡啶-1-基)乙基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0340] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-2,3-二氟-6-甲基-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0341] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,3,6-三氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0342] 2,6-二氟-4-((2-氟-6-((3-羟基-3-(三氟甲基)吡啶-1-基)甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0343] 4-((2-氯-6-((2,2-二甲基吡啶-1-基)甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0344] 4-((2-((2,2-二甲基吡啶-1-基)甲基)-3-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-

4-基) 苯磺酰胺;

[0345] 4-((2-((3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基) 甲基)-6-氟苄基) 氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0346] 2,6-二氟-4-((2-((3-(2-甲氧基丙烷-2-基) 吡啶-1-基) 甲基) 苄基) 氨基)-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0347] 4-((2-((1-氮杂螺[3.3]庚烷-1-基) 甲基)-6-氟苄基) 氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0348] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基) 氨基)-2,3-二氟-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0349] 4-((2-(2-(3,3-二氟吡啶-1-基) 乙基) 苄基) 氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0350] 2,6-二氟-4-((2-氟-6-((3-甲氧基-3-甲基吡啶-1-基) 甲基) 苄基) 氨基)-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0351] 4-((2-((5-氮杂螺[2.3]己烷-5-基) 甲基)-6-氟苄基) 氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0352] 2,6-二氟-4-((2-(2-(3-氟吡啶-1-基) 乙基) 苄基) 氨基)-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0353] 4-((2-((2,2-二甲基吡啶-1-基) 甲基)-6-氟苄基) 氨基)-2-氟-3-甲基-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0354] 4-((2-((3-(二氟甲基) 吡啶-1-基) 甲基)-6-氟苄基) 氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0355] 2,6-二氟-4-((2-氟-6-((3-氟-3-甲基吡啶-1-基) 甲基) 苄基) 氨基)-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0356] 4-((2-((2,2-二甲基吡啶-1-基) 甲基) 苄基) 氨基)-2,6-二氟-3-甲基-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0357] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯-3-氟苄基) 氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0358] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-环丙基苄基) 氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0359] 2,6-二氟-4-((2-氟-6-((3-羟基-3-甲基吡啶-1-基) 甲基) 苄基) 氨基)-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0360] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-乙基苄基) 氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0361] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-甲基苄基) 氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0362] 4-((2-(吡啶-1-基甲基) 苄基) 氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)-5-乙烯基苯磺酰胺;

[0363] 2,6-二氟-4-((2-氟-6-(吡咯烷-1-基甲基) 苄基) 氨基)-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺;

[0364] 4-((2-((2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0365] (R)-2,6-二氟-4-((2-氟-6-((2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0366] 4-((2-((1-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0367] 4-((2-((1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0368] 4-((2-((6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚烷-1-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0369] (S)-2,6-二氟-4-((2-氟-6-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0370] 4-((2-((6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0371] 4-((2-((6,6-二氟-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0372] 4-((2-((1,1-二氟-5-氮杂螺[2.3]己烷-5-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0373] (R)-2,6-二氟-4-((2-氟-6-((3-氟吡咯烷-1-基)甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0374] (S)-2,6-二氟-4-((2-氟-6-((3-氟吡咯烷-1-基)甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0375] 2,6-二氟-4-((2-氟-6-((3-甲氧基吡啶-1-基)甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0376] 2,6-二氟-4-((2-氟-6-((3-甲基吡啶-1-基)甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0377] 4-((2-((3,3-二甲基吡啶-1-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0378] 2,6-二氟-4-((2-氟-6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0379] 5-氯-2-氟-4-((2-氟-5-(2-(3-氟吡啶-1-基)乙基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0380] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3-氟苄基)氨基)-3-氯-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0381] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0382] 4-((5-(2-(吡啶-1-基)乙基)-2-氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0383] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-甲氧基苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺

酰胺；

[0384] 4-((5-(吡啶-1-基甲基)-2-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺；

[0385] 4-((2-(2-(吡啶-1-基)乙基)苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺；

[0386] (S)-4-((1-(5-(吡啶-1-基甲基)-2-氟苄基)乙基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺；

[0387] (S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-(哌啶-1-基甲基)苄基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺；

[0388] (S)-4-((1-(5-(2-(吡啶-1-基)乙基)-2-氟苄基)乙基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺；

[0389] 4-((2-((2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺；

[0390] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,5-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺；

[0391] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-3-氯-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺；

[0392] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-3-甲基-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺；

[0393] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺；

[0394] 4-((2-((2,2-二甲基吡啶-1-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺；

[0395] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺；

[0396] 5-氯-4-((2-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺；

[0397] 4-((2-((7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)-3,6-二氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺；

[0398] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)(甲基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺；

[0399] 5-氯-4-((2-氯-6-((6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)苄基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺；

[0400] 4-((2-((2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-6-氯苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺；

[0401] 5-氯-2-氟-4-((2-氟-6-(吗啉甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺；

[0402] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺；

[0403] 2,6-二氟-4-((2-氟-6-((3-氟吡啶-1-基)甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺；

[0404] 5-氯-2-氟-4-((2-氟-6-((3-甲氧基吡啶-1-基)甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0405] 4-((2-((2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-6-氯苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0406] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-4,5-二氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0407] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-3-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0408] 5-氯-2-氟-4-((2-氟-6-((3-氟吡啶-1-基)甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0409] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0410] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯-3-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-3-甲基-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺,2,2,2-三氟乙酸酯;以及

[0411] 4-((2-((3,3-二甲基吡啶-1-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,3-二氟-6-甲基-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺,2,2,2-三氟乙酸酯。

[0412] 在式(Ib2)化合物的实施方案中,其中R²为任选取代的噻唑基、任选取代的噻二唑基、任选取代的异噻唑基、任选取代的异噻唑基或任选取代的噻唑基,优选实施方案为其中:

[0413] R¹为任选被一个或多个选自卤素、烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、氰基、-R⁹-OR¹²、-R⁹-N(R¹⁰)R¹¹、-R⁹-N(R¹⁰)-R¹³-OR¹²、任选取代的杂环基和任选取代的杂芳基的取代基取代的芳基;

[0414] R²为任选取代的噻二唑基、任选取代的异噻唑基、任选取代的噻唑基、任选取代的异噻唑基;以及

[0415] R¹³为支链或直链亚烷基链的式(Ib2)化合物。

[0416] 在该实施方案中,任选取代的杂环基烷基的优选实施方案选自吡咯烷基烷基、哌嗪基烷基、哌啶基烷基、吗啉基烷基、吡啶基烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基烷基、1-氮杂螺[3.3]庚烷-1-基烷基、5-氮杂螺[2.3]己烷-5-基烷基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基烷基、1-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基烷基、1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基烷基、6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚烷-1-基烷基、6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基烷基、7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基烷基,其全部可任选地被一个或多个选自烷基、卤素、卤代烷基、-R⁹-OR¹²的取代基取代,其中R⁹和R¹²如在发明概述中所定义。

[0417] 在该实施方案中,优选的式(Ib2)化合物选自:

[0418] 3-氯-4-(1-苯基丙基氨基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺;

[0419] (R)-3-氯-4-(1-苯基丙基氨基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺;

[0420] (S)-3-氯-4-(1-苯基丙基氨基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺;

[0421] 3-氯-4-(1-苯基乙基氨基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺;

[0422] 2,5-二氟-4-(1-苯基丙基氨基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺;

[0423] 4-(苄基氨基)-3-氯-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺;

- [0424] 3-氯-4-(2-苯基丙基氨基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺;
- [0425] 2,6-二氟-4-((2-氟-6-((3-氟-3-甲基吡啶-1-基)甲基)苄基)氨基)-N-(异噻唑-3-基)苯磺酰胺;
- [0426] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2-氟-N-(异噻唑-3-基)-5-甲基苯磺酰胺;
- [0427] 2,6-二氟-4-((2-氟-6-((异丙基(甲基)氨基)甲基)苄基)氨基)-N-(异噻唑-3-基)苯磺酰胺;
- [0428] 2,3-二氟-4-((2-氟-6-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)氨基)-N-(异噻唑-3-基)苯磺酰胺;
- [0429] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噻唑-4-基)苯磺酰胺;
- [0430] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(5-甲基异噻唑-3-基)苯磺酰胺;
- [0431] 4-((2-((叔丁基(甲基)氨基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噻唑-3-基)苯磺酰胺;
- [0432] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噻唑-3-基)苯磺酰胺;
- [0433] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟-3-甲基-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺;
- [0434] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-3-氯-2,6-二氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺;
- [0435] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噻唑-3-基)苯磺酰胺;
- [0436] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噻唑-3-基)苯磺酰胺;
- [0437] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(异噻唑-3-基)苯磺酰胺;
- [0438] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(异噻唑-3-基)苯磺酰胺;
- [0439] (S)-5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;以及
- [0440] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2-氟-N-(异噻唑-3-基)-3-甲基苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯。
- [0441] 在另一个实施方案中,式(Ib2)化合物如上所定义为其中:
- [0442] R^1 为任选取代的芳基;以及
- [0443] R^2 为任选取代的6元N-杂芳基的式(Ib2)化合物。
- [0444] 在该实施方案中,优选实施方案为其中 R^2 选自任选取代的吡啶基、任选取代的嘧啶基、任选取代的哒嗪基和任选取代的吡嗪基的式(Ib2)化合物。
- [0445] 在该实施方案中,优选的式(Ib2)化合物选自:
- [0446] 5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-(1-苯基丙基氨基)苯磺酰胺;
- [0447] (S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺;

- [0448] (S)-5-氯-4-((1-(2-氯苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺;
- [0449] (S)-5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-((1-苯基-2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯;
- [0450] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺;
- [0451] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺;
- [0452] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(嘧啶-2-基)苯磺酰胺;
- [0453] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(5-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺;
- [0454] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(呋喃-3-基)苯磺酰胺;
- [0455] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺;
- [0456] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟-3-甲基-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺;
- [0457] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-5-甲基苯磺酰胺;
- [0458] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(吡啶-2-基)苯磺酰胺;
- [0459] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺;
- [0460] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺;
- [0461] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(呋喃-3-基)苯磺酰胺;
- [0462] (S)-5-氯-4-((1-(2-氯苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯磺酰胺;
- [0463] (S)-5-氯-4-((1-(2-氯苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(6-甲基嘧啶-4-基)苯磺酰胺;
- [0464] (S)-5-氯-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(吡啶-2-基)苯磺酰胺;
- [0465] (R)-5-氯-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺;
- [0466] (S)-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2,6-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺;
- [0467] (S)-4-((1-(2-氯-5-氟苯基)丙基)氨基)-2,6-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺;
- [0468] (S)-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-2,6-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺;
- [0469] 5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)环丙基)氨基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺;
- [0470] 5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)环丙基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺;
- [0471] (S)-3-氯-4-((1-(2-氯苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺;
- [0472] (S)-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-5-甲基-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺;

[0473] (S)-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-N-(嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺;

[0474] 4-((2-(吡丁啉-1-基甲基)苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺;

[0475] (S)-5-氯-4-((1-(2-氯苯基)丙基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺;以及(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)丙基)氨基)-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺。

[0476] 在另一个实施方案中,式(Ib2)化合物如上所定义为其中:

[0477] R^1 为任选取代的单环杂芳基或任选取代的双环杂芳基的式(Ib2)化合物。

[0478] 在该实施方案中,优选的式(Ib2)化合物选自:

[0479] 5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-((异喹啉-8-基甲基)氨基)苯磺酰胺;

[0480] (S)-5-氯-2-氟-4-((1-(异喹啉-8-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;

[0481] (R)-5-氯-2-氟-4-((1-(异喹啉-8-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;

[0482] 5-氯-2-氟-4-(异喹啉-8-基甲基氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;

[0483] 5-氯-2-氟-4-((1-(吡啶-3-基)丙烷-2-基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;

[0484] 5-氯-2-氟-4-((1-(吡啶-3-基)丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;

[0485] 5-氯-2-氟-4-((1-(吡啶-4-基)丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;

[0486] 3-氯-4-((1-(吡啶-2-基)丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;

[0487] (S)-3-氯-4-((1-(吡啶-2-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;

[0488] 3-氯-4-((1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺;

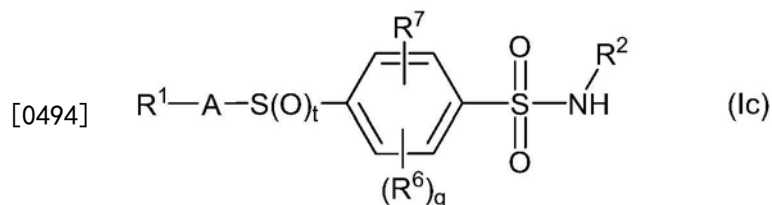
[0489] 5-氯-2-氟-4-((异喹啉-8-基甲基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯;

[0490] (R)-5-氯-2-氟-4-((1-(吡啶-3-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸盐;

[0491] 5-氯-2-氟-4-((6-氟-1H-吡唑-7-基)甲基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;以及

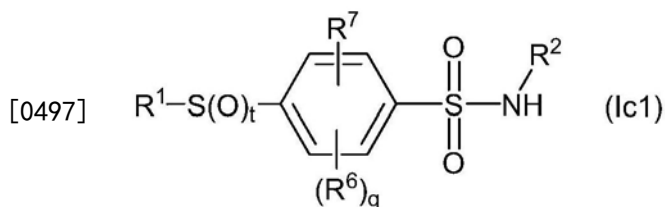
[0492] 5-氯-2-氟-4-((6-氟-1H-吡唑-7-基)甲基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺。

[0493] 在另一个实施方案中,以单独的立体异构体、对映异构体或互变异构体或它们的混合物形式存在的式(I)化合物;或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药,所述式(I)化合物为其中其中 R^3 为-S(O)_t- (其中t为0、1或2)的式(I)化合物,其中化合物为如下式(Ic):



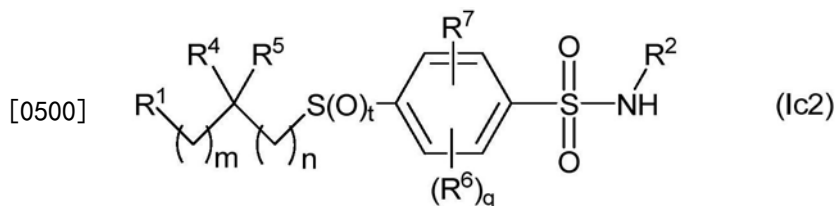
[0495] 其中q、t、A、 R^1 、 R^2 、 R^6 和 R^7 分别如权利要求1所定义。

[0496] 在另一个实施方案中,以单独的立体异构体、对映异构体或互变异构体或它们的混合物形式存在的式(I)化合物;或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药,所述式(I)化合物为其中其中A为直接键的式(Ic)化合物,即式(Ic1)化合物:



[0498] 其中 q 、 t 、 R^1 、 R^2 、 R^6 和 R^7 分别如权利要求1所定义。

[0499] 在另一个实施方案中,以单独的立体异构体、对映异构体或互变异构体或它们的混合物形式存在的式(I)化合物;或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药,所述式(I)化合物为其中A为 $-(CH_2)_m-C(R^4)(R^5)-(CH_2)_n-$ 的如上所定义的式(Ic)化合物,即式(Ic2)化合物:



[0501] 其中 m 、 n 、 t 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 分别如权利要求1所定义。

[0502] 在该实施方案中,优选的式(Ic2)化合物为(S)-5-氯-2-氟-4-((1-苯基乙基)磺基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。

[0503] 本发明的另一个实施方案为其中 R^7 相对于 R^3 位于邻位的式(I)化合物。

[0504] 本发明的另一个实施方案为其中 R^7 相对于 R^3 位于邻位且为卤素的式(I)化合物。

[0505] 本发明的另一个实施方案为其中 R^7 为氯或氟的式(I)化合物。

[0506] 本发明的另一个实施方案是在体外或体内测定中使用式(I)化合物作为标准或对照的方法,以确定测试化合物在调节电压依赖性钠通道中的功效。

[0507] 应理解,如上所述的本发明化合物的任何实施方案,以及本发明化合物中特定的A、 q 、 t 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 基团的本文所述的任何特定取代基,如上所述,均可独立地与本发明的其它实施方案和/或化合物的取代基组合,以形成上述未具体阐述的本发明的实施方案。此外,在特定的实施方案和/或权利要求中披露任何特定的A、 q 、 t 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 基团的取代基列表的情况下,应理解,可以从列表中删除一个或多个取代基,并且剩余的取代基列表将被认为是本发明的实施方案。

[0508] 还应理解,本发明概述中对式(I)化合物的限制条件适用于如上所述的式(I)化合物的所有相关实施方案。

[0509] 本发明的另一方面为药物组合物,其包含药物可接受的赋形剂和如上所述的以立体异构体、对映异构体或互变异构体或它们的混合物形式存在的本发明化合物;或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0510] 本发明的另一方面是治疗哺乳动物中与 $Na_v1.6$ 活性相关的疾病或状况的方法,其中所述疾病或病症为癫痫和/或癫痫发作症状,并且其中所述方法包括给予有此需要的哺乳动物治疗有效量的如上所述的以立体异构体、对映异构体或互变异构体或它们的混合物形式存在的本发明化合物;或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0511] 在该方面的一个实施方案中,癫痫或癫痫发作症状选自光敏性癫痫(photosensitive epilepsy)、自身诱发性晕厥(self-induced syncope)、顽固性癫痫(intractable epilepsy)、天使人综合征(Angelman syndrome)、良性中央回癫痫(benign

rolandic epilepsy)、CDKL5障碍、儿童和青少年失神癫痫(childhood and juvenile absence epilepsy)、Dravet综合征、额叶癫痫(frontal lobe epilepsy)、Glut1缺陷综合征、下丘脑错构瘤(hypothalamic hamartoma)、婴儿痉挛症/韦斯特氏综合征(West's syndrome)、青少年肌阵挛性癫痫、Landau-Kleffner综合征、兰诺克斯综合征(Lennox-Gastaut Syndrome,LGS)、肌阵挛失神癫痫(epilepsy with myoclonic-absences)、大田原综合征(Ohtahara syndrome)、Panayiotopoulos综合征(Panayiotopoulos syndrome)、PCDH19癫痫、进行性肌阵挛性癫痫(progressive myoclonic epilepsies)、拉斯姆森综合征(Rasmussen's syndrome)、20号环状染色体综合征(ring chromosome 20 syndrome)、反射性癫痫(reflex epilepsies)、颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy)、Lafora进行性肌阵挛性癫痫(Lafora progressive myoclonus epilepsy)、神经皮肤综合征(neurocutaneous syndromes)、结节性硬化症(tuberous sclerosis complex)、早期幼儿癫痫性脑病(early infantile epileptic encephalopathy)、早发型癫痫性脑病(early onset epileptic encephalopathy)、全面性癫痫伴热性惊厥附加症(generalized epilepsy with febrile seizures+)、雷特综合征(Rett syndrome)、多发性硬化症(multiple sclerosis)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、孤独症(autism)、共济失调(ataxia)、肌张力减退和阵发性运动障碍(hypotonia and paroxysmal dyskinesia)。

[0512] 在该实施方案的一个实施方案中,所述癫痫或癫痫发作症状选自Dravet综合征、婴儿痉挛症/韦斯特氏综合征、颞叶癫痫、兰诺克斯综合征(LGS)、全面性癫痫伴热性惊厥附加症和早期幼儿癫痫性脑病。

[0513] 本发明的另一方面是降低哺乳动物细胞中通过 $\text{Na}_v1.6$ 的离子流量的方法,其中该方法包括使细胞接触如上所述的以立体异构体、对映异构体或互变异构体或它们的混合物形式存在的本发明化合物;或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0514] 本发明的另一方面是选择性抑制哺乳动物中第二电压门控钠通道上的第一电压门控钠通道的方法,其中该方法包括给予哺乳动物施用调节量的如上所述的以立体异构体、对映异构体或互变异构体或它们的混合物形式存在的本发明化合物;或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0515] 在该方面的一个实施方案中,第一电压门控钠通道为 $\text{Na}_v1.6$ 。

[0516] 在该方面的另一实施方案中,第一电压门控钠通道为 $\text{Na}_v1.6$,第二电压门控钠通道为 $\text{Na}_v1.5$ 。

[0517] 在该方面的另一实施方案中,第一电压门控钠通道为 $\text{Na}_v1.6$,第二电压门控钠通道为 $\text{Na}_v1.1$ 。

[0518] 以下在本发明化合物的制备中更详细地描述了本发明化合物的具体实施方案。

[0519] 本发明化合物的用途和检测

[0520] 本发明的化合物调节,优选抑制哺乳动物,尤其为人类通过电压门控钠通道的离子流量,优选 $\text{Na}_v1.6$ 的离子流量。任何这样的调节,无论其是否部分或完全抑制或阻止离子流量,其在本文中有时称为“阻滞”,并且相应的化合物称为“阻滞剂”或“抑制剂”。通常,本发明化合物通过抑制钠通道的电压门控活性向下调节电压门控钠通道的活性,和/或通过阻止钠通道活性例如离子流量来降低或阻止穿过细胞膜的钠离子流量。

[0521] 本发明化合物抑制通过电压依赖性钠通道优选 $\text{Na}_v1.6$ 的离子流量。本发明化合物

为钠通道的状态或频率依赖性调节剂,对静息/关闭状态具有低亲和力,对失活状态具有高亲和力。与所述的关于其它状态依赖性钠通道阻断剂类似(Cestèle, S., et al., op.cit.),这些化合物可能会与位于通道的钠导孔隙的内腔中的重叠位点相互作用。这些化合物也可能与内腔外部的位点相互作用,且通过通道孔隙的钠离子传导具有变构作用。

[0522] 任何这些结果最终可能是这些化合物所提供的整体治疗益处的原因。

[0523] 因此,本发明的化合物为电压门控钠通道抑制剂,优选 $\text{Na}_v1.6$ 抑制剂,因此可用于治疗优选人的哺乳动物和其它生物体中的疾病和病症,优选癫痫和/或癫痫发作病症,包括所有由异常电压依赖性钠通道生物活性优选异常的 $\text{Na}_v1.6$ 活性引起的人类疾病和病症,或者可以通过调节电压依赖性钠通道生物活性来改善。特别地,本发明的化合物即发明概述中所述的式(I)化合物,以其单独的立体异构体、对映异构体或互变异构体或他们的混合物形式存在;或以所述化合物的药物可接受的盐、溶剂化物或前药形式存在,可用于治疗哺乳动物优选人类的疾病和病症,这是由于异常电压依赖性 $\text{Na}_v1.6$ 生物活性的结果或可通过优选抑制 $\text{Na}_v1.6$ 生物活性的调节改善。优选地,本发明的化合物选择性地抑制 $\text{Na}_v1.6$ 超过 $\text{Na}_v1.5$ 和/或 $\text{Na}_v1.1$ 。

[0524] 如本文中定义,与 $\text{Na}_v1.6$ 活性相关的疾病、病症或症状包括但不限于癫痫和/或癫痫发作症状。此类癫痫和/或癫痫发作症状包括但不限于光敏性癫痫、自身诱发性晕厥、顽固性癫痫、天使人综合征、良性中央回癫痫、CDKL5障碍、儿童和青少年失神癫痫、Dravet综合征、额叶癫痫、Glut1缺陷综合症、下丘脑错构瘤、婴儿痉挛症/韦斯特氏综合征、青少年肌阵挛性癫痫、Landau-Kleffner综合征、兰诺克斯综合征(LGS)、肌阵挛失神癫痫、大田原综合征、Panayiotopoulos综合征、PCDH19癫痫、进行性肌阵挛性癫痫、拉斯姆森综合征、20号环状染色体综合征、反射性癫痫、颞叶癫痫、Lafora进行性肌阵挛性癫痫、神经皮肤综合征、结节性硬化症、早期幼儿癫痫性脑病、早发型癫痫性脑病、全面性癫痫伴热性惊厥附加症、雷特综合征、多发性硬化症、阿尔茨海默病、孤独症、共济失调、肌张力减退和阵发性运动障碍。

[0525] 因此,本发明涉及化合物、药物组合物和通过向需要这种治疗的哺乳动物优选人给予施用有效量的本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物,使用该化合物和药物组合物治疗哺乳动物优选人类中与 $\text{Na}_v1.6$ 活性相关疾病或病症的方法。

[0526] 本发明化合物抑制 $\text{Na}_v1.6$ 的离子流量的一般价值可以使用下面在生物测定部分中描述的测定来确定。或者,可以在工业标准动物模型中建立化合物在治疗人类病症和疾病中的一般价值,以证明化合物在治疗癫痫和/或癫痫发作症状中的功效。已经开发了人类癫痫病症的动物模型,其在持续的时间段内导致可再现的感觉缺陷,可以通过感觉测试来评估。

[0527] 例如,已经开发了许多啮齿动物模型来评估癫痫发作或癫痫样活动的倾向(Klein, B.R. et al., (2016), “目前在癫痫治疗筛选方案中正在积极使用的模型”, 卷2016, 国家神经障碍与中风研究所)。这包括诱发癫痫发作的急性化学或电损伤,以及造成发作倾向动物的慢性化学或遗传损伤。这些模型可用于确定化合物的相对能力以促进或预防癫痫发作活动。最大电休克癫痫发作(MES)测定和6赫兹精神运动性癫痫发作测试(6Hz)为用于评估抗惊厥干预的急性损伤性癫痫发作测定的两个实例(Suzuki, F. et al., Neuroscience (神经科学) (1995), 卷64, pp. 665-674; Barton, M.E. et al., Epilepsy Research (癫痫研

究) (2001), 卷47, pp.217-227)。两种测定均涉及施加有置于角膜或耳朵上的电极的电损伤以引起急性癫痫发作。急性癫痫发作也由化学方法诱导, 例如通过给予惊厥小鼠化合物氟哌嗪 (Makinson, C.D. et al., Exp. Neurol (实验神经学) (2016), 卷275, Pt 1, pp.46-58)。

[0528] 遗传性癫痫与许多不同的基因有关, 包括多个电压门控钠通道基因。可以创造出携带人类患者身上发现的突变的转基因小鼠。在某些情况下这些基因改造导致动物的行为与最初识别基因变异的人类患者非常相似。突变小鼠可用于测试抗惊厥干预。这些实验能够包括预防自发性癫痫发作, 或者可以使用与野生型小鼠中使用的类似的癫痫引发刺激物。早期幼儿癫痫性脑病6 (EIEE6) 的动物模型, 也称为婴儿期或Dravet综合征的严重肌阵挛性癫痫, 通过改变编码 $Na_v1.1$ 电压门控钠通道的SCN1A基因而创建 (Yu, F.H. et al., Nat. Neurosci. (自然神经科学) (2006), 卷9, pp.1142-1149)。同样通过改变编码 $Na_v1.6$ 电压门控钠通道的SCN6A基因来创建EIEE13的模型 (Wagnon, J.L. et al., 人类分子遗传学 (2014))。这两种小鼠品系都提供了评估可能在临床患者群体中有用的潜在治疗干预的机会 (Martin, M.S. et al., J. Biol. Chem. (生物化学杂志) (2010), Vol.285, pp.9823-9834; and Martin, M.S. et al., Human Molecular Genetics (人类分子遗传学) (2007), Vol.16, pp.2892-2899)。

[0529] 本发明容易提供多种不同方式, 以确认可用作 $Na_v1.6$ 抑制剂。 $Na_v1.6$ 抑制剂的确认能够使用多种体外和体内测定评估, 例如测量电流、测量膜电位、测量离子流量 (例如钠或胍盐)、测量钠浓度、测量第二信使和转录水平, 以及使用例如电压敏感染料、放射性示踪剂和膜片钳电生理学。

[0530] 一种这样的实验设计涉及筛选具有调节钠通道活性的能力的化学试剂, 从而确认其为调节剂。

[0531] Bean et al., J. General Physiology (普通生理学杂志) (1983), 83:613-642) 与Leuwer, M., et al., Br. J. Pharmacol (英国药理学杂志) (2004), 141 (1):47-54中所述的典型的测定方法, 使用膜片钳技术来研究通道的行为。这些技术对于本领域技术人员是已知的, 且可使用现有技术将其发展成低通量 (throughput) 或中等通量测定, 以评估化合物调节钠通道行为的能力。

[0532] 处理测试化合物的通量是选择待使用的筛选测定方法时的一项重要考虑因素。在某些策略中需要检测数十万种化合物, 不期望使用低通量方式。然而, 在其它情况中, 低通量可令人满意地鉴别有限数量的化合物间的重要差异。经常必须结合不同类型的测定, 以鉴别特定钠通道调节化合物。

[0533] 使用膜片钳技术的电生理学测定被认为是详细表征钠通道化合物相互作用的黄金标准, 并在Bean et al., op.cit.与Leuwer, M., et al., op.cit.中进行了描述。存在手动低通量筛选 (LTS) 方法, 其每天能够比较2-10种化合物; 最近开发的系统允许以每天20-50个膜片 (即化合物) 进行自动化中等通量筛选 (MTS); 及来自分子装置公司 (Sunnyvale, CA) 的技术允许以每天1000-3000个膜片 (即化合物) 进行自动化高通量筛选 (HTS)。

[0534] 一种自动膜片钳系统利用平面电极技术以加速药物发现的速度。平面电极能够实现高电阻的、细胞贴附式封闭, 及其后的可与常规记录相比的稳定的低噪声全细胞记录。适合的仪器为PatchXpress 7000A (Axon Instruments Inc, Union City, CA)。包括粘附的细胞以及在悬浮液中自发生长的细胞在内的多种细胞系和培养技术根据封闭成功率和稳定

性进行分级。稳定表达高水平的相关钠离子通道的永生化细胞(如HEK与CHO)能够适于高密度悬浮培养中。

[0535] 可以选择允许研究者鉴别阻断通道特定状态的化合物的其它测定,例如开启状态、关闭状态或静息状态,或阻断从开放至关闭、关闭至静息或静息至开启的转换的化合物。本领域技术人员通常熟悉这些测定。

[0536] 也可使用结合测定。设计包括基于传统放射性过滤器的结合检测,或购自Evotec OAI公司集团(Hamburg, Germany)的基于共焦的荧光系统,此两者均为HTS。

[0537] 还可以使用放射性流量测定。在该测定中,通道被藜芦碱(veratridine)或乌头碱刺激而开启,并用毒素保持在稳定开启状态,并通过其防止离子内流的能力来鉴别通道阻断剂。该测定可使用放射性 ^{22}Na 和 ^{14}C 胍离子作为示踪剂。在活细胞中的FlashPlate&Cytostar-T平板避免分离步骤,且适用于HTS。闪烁平板技术(Scintillation plate technology)也已将此方法进展至适用于HTS。由于该测定的功能性方面,所以信息内容相当好。

[0538] 另一种方式使用FLIPR系统膜电位试剂盒(HTS)测量膜电位的再分布,该试剂盒可购自分子动态学(Molecular Dynamics)(Amersham Biosciences的一个部门,Piscataway, NJ)。该方法被限于缓慢的膜电位变化。化合物的荧光背景可产生某些问题。测试化合物还可直接影响细胞膜的流动性,并导致细胞内染料浓度的增加。尽管如此,由于测定的功能性方面,所以信息量相当好。

[0539] 可使用钠染料测量钠离子内流通过通道的速率或量。这类测定提供了关于潜在的通道阻断剂的极高信息量。该测定为功能性的,且直接测量 Na^+ 内流。CoroNa Red、SBFI和/或钠绿(sodium green)(Molecular Probes, Inc. Eugene OR)可用于测量Na内流;全部均为Na响应染料。其可与FLIPR仪器联合使用。这些染料在筛选中的应用以前没有在文献中描述。钙染料在此方式中也具有潜力。

[0540] 在另一种测定中,基于FRET的电压传感器用于测量测试化合物直接阻断Na内流的能力。可市购的HTS系统包括VIPRTM II FRET系统(Aurora Biosciences Corporation, San Diego, CA, Vertex医药公司的一个部门),其可结合FRET染料使用,所述染料也可购自Aurora Biosciences。该测定方法测量对电压变化的亚秒响应。无需通道功能调节剂。该测定方法测量去极化和超极化,并提供用于量化的电压百分比输出(ratiometric outputs)。该测定的稍微较不昂贵的MTS版本采用FLEXstationTM(分子装置公司)与购自Aurora生物科学的FRET染料相结合。测试本文中所公开的化合物的其它方法也是本领域技术人员易于知道并获得的。

[0541] 这些结果为分析测试化合物和钠通道之间的结构-活性关系(SAR)提供了基础。测试化合物的核结构上的某些取代基倾向于提供更有效的抑制化合物。SAR分析是本领域技术人员目前采用的鉴别作为治疗剂使用的本发明化合物的优选实施方案的工具之一。

[0542] 然后将如此鉴别的调节剂在多种体内模型中测试,以确定其是否可用于治疗与目标钠通道优选 $\text{Na}_v1.6$ 的活性相关的疾病或病症,并具有最少的不良作用。下文在生物测定部分中描述的测定可用于评估本发明化合物的生物学活性。

[0543] 通常,本发明化合物的功效由其 IC_{50} 值(“抑制浓度-50%”)表示,其是在规定时间内实现50%抑制目标钠通道活性所需的化合物量的测量值。例如,本发明的代表性化合物

已证明在本文所述的膜片电压钳 $\text{Na}_v1.6$ 电生理学测定中 IC_{50} 范围为低于100纳摩尔至小于10微摩尔。

[0544] 在本发明的可替代用途中,本发明化合物可用于体外或体内研究,作为用于比较目的的示例性试剂以发现其它也可用于治疗或预防患有本文中所公开的多种疾病的化合物。

[0545] 本发明的另一方面涉及抑制生物样品或哺乳动物优选为人的 $\text{Na}_v1.6$ 活性,该方法包括向哺乳动物优选为人给予式(I)化合物或包含式(I)化合物的组合物,或者使所述生物样品与式(I)化合物或包含式(I)化合物的组合物接触。如本文中使用的术语“生物样品”包括但不限于细胞培养物或其提取物;从哺乳动物或其提取物的活组织检查材料;以及血液、唾液、尿液、粪便、精液、泪液或其它体液或其提取物。

[0546] 生物样品中 $\text{Na}_v1.6$ 活性的抑制可用于本领域技术人员已知的多种目的。这样目的的实例包括但不限于生物和病理现象的钠离子通道的研究;以及新的钠离子通道抑制剂的对比评价。

[0547] 如上文的发明概述中所述的以立体异构体、对映异构体、互变异构体或它们的混合物形式存在的本发明化合物,或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药,和/或包含药物可接受的赋形剂和一种或多种如上文的发明概述中所述的以立体异构体、对映异构体、互变异构体或它们的混合物形式存在的本发明化合物,或其药物可接受的盐、溶剂化物或其前药的本文所述的药物组合物,能够被用于制备用于治疗哺乳动物中与电压门控钠通道活性优选 $\text{Na}_v1.6$ 活性相关的疾病或状况的药物。

[0548] 本发明的药物组合物和给药

[0549] 本发明也涉及包含本文公开的本发明化合物的药物组合物。在一个实施方案中,本发明涉及包含在药物可接受的载体、赋形剂或稀释剂中的本发明化合物的组合物,并且当给予动物,优选哺乳动物,最优选人类患者时,其以有效量调节,优选抑制通过电压依赖性钠通道的离子流量来治疗诸如癫痫和/或癫痫发作症状的钠通道介导的疾病。

[0550] 能够通过任何可接受的形式给予用于提供类似用途的作用剂来实施给予纯形式或适当药物组合物形式的本发明化合物或其药物可接受的盐。能够通过将本发明化合物与适当的药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂组合来制备本发明的药物组合物,并且可将其配制成固体、半固体、液体或气体形式的制剂,例如片剂、胶囊剂、粉末剂、颗粒剂、软膏剂、溶液剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球剂以及气雾剂。这样的药物组合物的典型给药途径包括但不限于口服、局部、经皮、吸入、肠胃外、舌下、直肠、阴道和鼻内。如本文所用的术语“肠胃外”包括皮下注射、静脉内、肌内、胸骨内注射或灌注技术。配制本发明的药物组合物以使其中包含的活性成分从而在将组合物给药患者时成为生物可利用的。将向个体或患者给予的组合物采取一种或多种剂量单位形式,例如片剂可以单一剂量单位,并且气雾剂形式的本发明化合物的容器可以包含多种剂量单位。制备这类剂量形式的实际方法对于本领域技术人员是已知或显而易见的;例如参见The Science and Practice of Pharmacy (药物的科学和实践),第20版(Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)。在任何情况下,给予的组合物将包含治疗有效量的本发明化合物或其药物可接受的盐以按照本发明的教导来治疗目标疾病或状况(condition)。

[0551] 本文有用的药物组合物也包含药物可接受的载体,其包括任何适当的稀释剂或赋

形剂,所述组合物包括自身对接受所述组合物的个体不诱导有害的抗体保护的任何药物可接受的作用剂,并且可以给予所述组合物而没有不适当的毒性。药物可接受的载体包括但不限于液体,例如水、盐水、甘油和乙醇等。药物可接受的载体、稀释剂和其它赋形剂的全面讨论存在于Remington's Pharmaceutical Sciences (雷氏药学大全) (Mack Pub.Co., N.J., 现行版本)。

[0552] 本发明的药物组合物可以为固体或液体形式。在一个方面,载体为颗粒,使得组合物例如片剂或粉末剂形式。载体可以为液体,同时适当组合物例如口服糖浆剂、可注射液或诸如用于吸入给药的气雾剂。

[0553] 当用于口服给药时,药物组合物优选为固体或液体形式,其中半固体、半液体、悬浮液和凝胶形式包括在本文所考虑的作为固体或液体的形式内。

[0554] 作为用于口服给药的固体组合物,所述药物组合物可以配制成为粉末、颗粒、压缩片、丸、胶囊、口香糖、糯米纸等形式。这样的固体组合物通常包含一种或多种惰性稀释剂或可食用载体。另外,可以存在一种或多种下列物质:粘合剂,例如羧甲基纤维素、乙基纤维素、微晶纤维素、黄芪胶或明胶;赋形剂,例如淀粉、乳糖或右旋糖;崩解剂,例如藻酸、藻酸钠、羟基乙酸淀粉钠(Primogel)、玉米淀粉等;润滑剂,例如硬脂酸镁或氢化植物油(Sterotex);助流剂,例如胶状二氧化硅;甜味剂,例如蔗糖或糖精;调味剂,例如薄荷、水杨酸甲酯或橙味调味剂;以及着色剂。

[0555] 当药物组合物为胶囊形式时,例如明胶胶囊,其除了上述类型的材料外还可包含液体载体,例如聚乙二醇或油。

[0556] 药物组合物可以为液体形式,例如酏剂、糖浆剂、溶液剂、乳剂或悬浮剂。液体可以用于口服给药或用于通过注射递送,这作为两种实例。当意图口服给药时,优选的组合物除了本发明化合物外还包含一种或多种甜味剂、防腐剂、染料/着色剂和增味剂。在意图通过注射给予的组合物中,可以包含一种或多种表面活性剂、防腐剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、缓冲剂、稳定剂和等渗剂。

[0557] 本发明的液体药物组合物,无论它们是否为溶液、悬浮液或其它形式,都可以包含一种或多种下列佐剂:无菌稀释剂,例如注射用水,优选为生理学盐水、林格溶液、等渗氯化钠的盐溶液,可充当溶剂或悬浮介质的诸如合成的甘油单酯或甘油二酯的不挥发油,聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它溶剂;抗菌剂,例如苄醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂,例如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,例如乙二胺四乙酸;缓冲剂,例如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐,以及用于调节渗透压的作用剂,例如氯化钠或右旋糖。肠胃外制剂能够包封在由玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。生理学盐水是优选的佐剂。可注射的药物组合物优选是无菌的。

[0558] 意图用于肠胃外或口服给药的本发明液体药物组合物应该包含一定量的本发明化合物,以便获得适当剂量。典型地,这种量为在组合物中至少0.01%的本发明化合物。当意图口服给药时,这种量可以在组合物重量的0.1%至约70%间变化。优选的口服药物组合物包含约4%至约50%的本发明化合物。制备本发明的优选的药物组合物和制剂,使得在稀释前,肠胃外剂量单位包含0.01%至10%重量比的本发明化合物。

[0559] 本发明的药物组合物可以意图用于局部给药,其中载体可以适当包含溶液、乳液、软膏或凝胶基质。例如,基质可以包含一种或多种下列物质:矿脂、羊毛脂、聚乙二醇、蜂蜡、

矿物油、诸如水和醇的稀释剂,以及乳化剂和稳定剂。增稠剂可以存在于药物组合物中以用于局部给药。如果意图经皮给药,则组合物可以包含经皮贴片或离子电渗疗法设备。局部剂型可以包含的本发明化合物的浓度为约0.1w/v至约10%w/v(每单位体积的重量)。

[0560] 本发明的药物组合物可意图用于直肠给药,例如栓剂形式的直肠给药,其将在直肠中融化并释放药物。用于直肠给药的组合物可以包含油性基质作为适当的无刺激赋形剂。这样的基质包括但不限于羊毛脂、可可油和聚乙二醇。

[0561] 本发明的药物组合物可包含多种材料,其修饰固体或液体剂量单位的物理形式。例如,组合物可包含形成围绕活性成分的包衣壳的材料。形成包衣壳的材料通常为惰性的,并且可以选自例如糖、紫胶和其它肠溶包衣剂。或者,活性成分可以包封在明胶胶囊中。

[0562] 固体或液体形式的本发明的药物组合物可以包含与本发明化合物结合的作用剂,并由此促进递送化合物。可以充当这种能力的适当作用剂包括单克隆或多克隆抗体、蛋白质或脂质体。

[0563] 本发明的药物组合物可由能够作为气雾剂而给予的剂量单位组成。术语气雾剂用于表示多种系统,其从胶体性质的那些系统至由气溶胶包装组成的系统。递送可以通过液化或压缩气体或通过分配活性成分的适当泵系统。本发明的化合物的气雾剂可以以单一相、双相或三相系统递送以便递送活性成分。气雾剂的递送包括必须的容器、活化剂、阀、子容器等,其一起可形成试剂盒。本领域技术人员不用过度试验就可以确定优选的气雾剂。

[0564] 可以通过药物领域熟知的方法制备本发明的药物组合物。例如,能够通过将本发明化合物与无菌蒸馏水混合以形成溶液来制备意图通过注射给予的药物组合物。可以添加表面活性剂以促进形成均匀溶液或悬浮液。表面活性剂为与本发明化合物非共价形式地相互作用以促进溶解或在水性递送系统中的化合物均匀悬浮的化合物。

[0565] 给予治疗有效量的本发明化合物或其药物可接受的盐,其根据包括:使用的具体化合物的活性;本发明化合物的代谢稳定性和作用长度;患者的年龄、体重、总体健康、性别和饮食;给药方式和时间;排泄率;药物组合;特定症状或状况的严重性;以及经历治疗的个体在内的多种因素的变化而变化。通常,治疗有效的每日剂量为(对于70Kg哺乳动物)约0.001mg/Kg(即0.07mg)至约100mg/Kg(即7.0g);优选治疗有效剂量为(对于70Kg哺乳动物)约0.01mg/Kg(即0.70mg)至约50mg/Kg(即3.5g);并且更优选地,治疗有效剂量为(对于70Kg哺乳动物)约1mg/Kg(即70mg)至约25mg/Kg(即1.75g)。

[0566] 本文提供的有效剂量的范围不旨在限制,而是表示优选剂量范围。然而,根据单独个体挑选最优选的剂量,如相关领域技术人员所理解和确定的(例如参见Berkow et al., eds., The Merck Manual(默克手册),第19版,Merck and Co., Rahway, N.J., 2011; Brunton et al. eds., Goodman and Cilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Goodman和Cilman的治疗药理学基础),第12版,McGraw-Hill 2011; Avery's Drug Treatment: Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics (Avery的药物治疗:临床药理学和治疗学的原理和实践),第三版,ADIS Press, LTD., Williams and Wilkins, Baltimore, MD. (1987), Ebadi, Pharmacology(药理学), Little, Brown and Co., Boston, (1985); Osolci al., eds., Remington's Pharmaceutical Sciences(雷氏药学大全),现行版, Mack Publishing Co., Easton, PA; Katzung, Basic and Clinical Pharmacology(基础和临床药理学), Appleton and Lange, Norwalk, CT (1992))。

[0567] 若需要,在一天的时间段内能够通过多个剂量或以单一剂量给予每次治疗所需的总剂量。通常,用小于化合物最佳剂量的较小剂量开始治疗。此后,以小增量来增加剂量直到达到在该情况下的最佳效果。能够将诊断的药物化合物或组合物单独给予或与涉及病理性或涉及病理性其它症状的其它诊断和/或药物联合给药。本发明化合物和/或本发明组合物的给予受体能够为任何脊椎动物,例如哺乳动物。在哺乳动物中,优选的受体为灵长目哺乳动物(包括人、猿和猴)、偶蹄目动物(Artiodactyla)(包括马、山羊、牛、绵羊、猪)、啮齿目动物(Rodenta)(包括小鼠、大鼠、兔和仓鼠)、兔形目动物(Lagomorpha)(包括兔)以及食肉动物(包括猫和狗)。在鸟中,优选的受体为火鸡、鸡和相同目的其它个体。最优选的受体为人。

[0568] 对于局部应用,优选将有效量的本发明药物组合物给予靶点区域,例如皮肤表面、黏膜等,其邻近待治疗的外周神经元。这种量通常每次应用为约0.0001mg至约1g的本发明化合物,无论该用途是诊断、预防或治疗,这依赖于待治疗的区域,症状的严重性和所用局部媒介的性质。优选的局部制剂为软膏剂,其中每cc软膏基质使用约0.001mg至约50mg的活性成分。药物组合物能够配制为经皮组合物或经皮递送设备(“贴剂”)。这样的组合物包括例如衬背、活性化合物储存器、控制膜、衬垫和接触粘合剂。可以使用这样的经皮贴剂以提供连续脉动,或针对所期望的本发明化合物的递送需求来使用这样的经皮贴剂。

[0569] 通过使用本领域已知的方法,在给予患者之后,能够配制本发明的组合物以便提供快速、持久或延迟释放的活性成分。控释药物递送系统包括渗透泵系统和溶解系统,其包含聚合物涂覆的储存器或药物-聚合物基质剂型。在均通过引用并入本文的第3,845,770和4,326,525号美国专利以及P.J.Kuzma等人,Regional Anesthesia(局部麻醉)22(6):543-551(1997)中给出控释系统的实例。

[0570] 也能够通过用于局部、全身和鼻脑药物治疗的鼻内药物递送系统来递送本发明的组合物。本领域技术人员已知控制颗粒分散(CPD)TM技术,传统的鼻用喷药瓶、吸入器或喷雾器以通过靶向嗅部和鼻旁窦来提供有效的局部和全身性药物递送。

[0571] 本发明还涉及适合对女性或雌性动物给药的阴道内壳或核的药物递送装置。该装置可包含在聚合物基质中并被鞘(sheath)包围的活性药物成分,且能够以基本上零级方式(zero order pattern)以每日基础上释放本发明化合物,类似于第WO 98/50016号PCT公开的专利申请中所述的用于应用睾酮的设计。

[0572] 用于眼部递送的现有方法包括局部给药(滴眼剂)、结膜下注射、眼周注射、玻璃体内注射、外科手术移植和离子电渗疗法(利用小电流将离子化药物输送进入并通过身体组织)。本领域技术人员可将最适合的赋形剂与本发明化合物结合以用于安全且有效的眼内给药。

[0573] 最适合的给药途径将依赖于待治疗疾病状态的性质和严重性。本领域技术人员也熟悉确定给药方法(例如口服、静脉内、吸入、皮下、直肠等)、剂量形式、合适的药物赋形剂及与将本发明化合物递送给有需要的个体有关的其它事项。

[0574] 联合治疗

[0575] 本发明化合物在治疗电压门控钠通道有关的疾病和状况中可以有用地与一种或多种本发明化合物或一种或多种其它治疗剂组合,或作为其任何组合。例如,本发明化合物可与其它治疗剂组合进行同时、连续或单独给药,所述其它治疗剂包括但不限于:

- [0576] • 阿片类镇痛剂,例如吗啡、海洛因、可卡因、氧化吗啡、左啡诺、烯丙左吗喃、氧可酮、可待因、二氢可待因、丙氧芬、纳美芬、芬太尼、氢可酮、氢吗啡酮、美利皮定(meripidine)、美沙酮、纳洛芬、纳洛酮、纳曲酮、丁丙诺啡、布托啡诺、纳布啡和戊唑辛;
- [0577] • 非阿片类镇痛剂,例如乙酰美尼芬(acetomeniphen)、水杨酸盐(例如阿司匹林);
- [0578] • 非甾体抗炎药(NSAIDs),例如布洛芬、萘普生、非诺洛芬、酮洛芬、塞来考昔、双氯芬酸、二氟尼柳、依托度酸、芬布芬、非诺洛芬、氟苯沙酸、氟比洛芬、布洛芬、消炎痛、酮洛芬、酮咯酸、甲氯灭酸、甲灭酸、美洛昔康、萘普酮、萘普生、尼美舒利、硝基氟吡洛芬、奥沙拉嗪、奥沙普秦、苯基丁氮酮、吡罗昔康、柳氮磺胺吡啶、舒林酸、托美丁和佐美酸;
- [0579] • 抗惊厥药,例如卡巴咪嗪、奥卡西平、拉莫三嗪、丙戊酸、托吡酯、加巴喷丁和普加巴林;
- [0580] • 抗抑郁药,例如三环抗抑郁药,诸如阿米替林、氯米帕明、地昔帕明、丙咪嗪和去甲替林;
- [0581] • COX-2选择性抑制剂,例如赛来昔布、罗非昔布、帕瑞昔布、伐地昔布、德拉昔布、依托昔布和罗美昔布;
- [0582] • α -肾上腺素能药物,例如多沙唑嗪、坦洛新、可乐定、胍法辛、右美托咪定、莫达非尼和4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲烷磺酰胺-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹唑啉;
- [0583] • 巴比妥酸盐镇静药,例如异戊巴比妥、阿普比托、仲丁巴比妥、布他比妥、甲巴比妥、美沙比妥、美索比妥、戊巴比妥、苯巴比妥、司可巴比妥、他布酮、硫戊巴比妥和戊硫代巴比妥;
- [0584] • 速激肽(NK)拮抗剂,特别是NK-3、NK-2或NK-1拮抗剂,例如(α R,9R)-7-[3,5-双(三氟甲基)苄基]-8,9,10,11-四氢-9-甲基-5-(4-甲基苄基)-7H-[1,4]二氮杂环辛并[2,1-g][1,7]-萘啶-6-13-二酮(TAK-637)、5-[[2R,3S]-2-[(1R)-1-[3,5-双(三氟甲基苄基)乙氧基-3-(4-氟苄基)-4-吗啉基]-甲基]-1,2-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(MK-869)、阿瑞吡坦、拉奈匹坦达匹坦或3-[[2-甲氧基5-(三氟甲氧基)苄基]-甲基氨基]-2-苯基哌啶(2S,3S);
- [0585] • 煤焦油镇痛剂,特别是扑热息痛;
- [0586] • 血清素再摄取抑制剂,例如帕罗西汀、舍曲林、诺氟西汀(氟西汀去甲基代谢物)、去甲基舍曲林代谢物、3氟伏沙明、帕罗西汀、西酞普兰、西酞普兰代谢物去甲基西酞普兰、依他普仑、d,1-氟苯丙胺、苯哌甲氧苯、伊福西汀、氰基度硫平、利托西汀、达泊西汀、萘法唑酮、西克拉明、曲唑酮和氟西汀;
- [0587] • 去甲肾上腺素(降肾上腺素)再摄取抑制剂,例如马普替林、洛非帕明、米氮平、羟丙替林、非唑拉明、托莫西汀、米安舍林、安非他酮、安非他酮代谢物羟基安非他酮、诺米芬新和维洛沙嗪(Vivalan®),尤其是选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂,例如瑞波西汀,特别是(S,S)-瑞波西汀和文拉法辛度洛西汀安定镇静药/抗焦虑药;
- [0588] • 双重血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂,例如文拉法辛、文拉法辛代谢物O-去甲基文拉法辛、氯米帕明、氯米帕明代谢物去甲基氯米帕明、度洛西汀、米那普仑和丙咪嗪;
- [0589] • 乙酰胆碱酯酶抑制剂,例如多奈哌齐;

- [0590] • 5-HT₃拮抗剂,例如奥坦西隆;
- [0591] • 代谢性谷氨酸受体 (mGluR) 拮抗剂或激动剂或谷氨酸盐在mGluR的变构增强剂;
- [0592] • 局部麻醉药,例如美西律和利多卡因;
- [0593] • 皮质甾类,例如地塞米松;
- [0594] • 抗心率不齐药,例如美西律和苯妥英;
- [0595] • 毒蕈碱拮抗剂,例如托特罗定、丙哌凡林、曲司氯铵、达非那新、索非那新、替米维林和异丙托铵;
- [0596] • 毒蕈碱激动剂或乙酰胆碱在毒蕈碱受体的变构增强剂;
- [0597] • 大麻或内啡肽在大麻受体的变构增强剂;
- [0598] • 辣椒素受体激动剂(例如超强辣素)或拮抗剂(例如抗辣椒碱);
- [0599] • 镇静药,例如苯乙哌啶酮、氨甲丙二酯、安眠酮以及氯醛比林;
- [0600] • 抗焦虑药,例如苯并二氮杂卓;
- [0601] • 抗抑郁药,例如米尔塔扎平;
- [0602] • 局部作用剂(例如利多卡因、辣椒素和超强辣素);
- [0603] • 肌肉松弛药,例如苯并二氮杂卓、巴氯芬、肌安宁、氯唑沙宗、环苯扎林、美索巴莫和邻甲苯海明;
- [0604] • 抗组胺药,或H1拮抗剂;
- [0605] • NMDA受体拮抗剂;
- [0606] • 5-HT受体激动剂/拮抗剂;
- [0607] • PDEV抑制剂;
- [0608] • **Tramadol®**;
- [0609] • 类胆碱(烟碱)镇痛药;
- [0610] • α -2- δ 配体;
- [0611] • 前列腺素E2子类型拮抗剂;
- [0612] • 白细胞三烯B4拮抗剂;
- [0613] • 5-脂氧合酶抑制剂;以及
- [0614] • 5-HT₃拮抗剂。

[0615] 如本文所用的“组合”是指一种或多种本发明化合物与一种或多种本发明的其它化合物或一种或多种另外的治疗剂的任何混合物或排列。除非本文另外清楚地说明,“组合”可包括本发明化合物与一种或多种治疗剂的同时或连续递送。除非本文另外清楚地说明,“组合”可包括本发明化合物与其它治疗剂的剂量形式。除非本文另外清楚地说明,“组合”可包括本发明化合物与其它治疗剂的给药方式。除非本文另外清楚地说明,“组合”可包括本发明化合物与其它治疗剂的剂型。剂量形式、给药方式和药物组合物包括但不限于本文所述的剂量形式、给药方式和药物组合物。

[0616] 试剂盒

[0617] 本发明也提供了试剂盒,其含有包括一种或多种本发明化合物的药物组合物。该试剂盒还包括药物组合物用于抑制优选为Na_v1.6的电压门控钠通道活性、治疗癫痫的用途以及如本文所公开的其它用途的说明。优选地,商业包装将包含一种或多种药物组合物的单位剂量。例如,这样的单位剂量可以为足以制备静脉注射的量。对本领域技术人员显而易

见的是,这样的光和/或空气敏感的化合物可能需要特别的包装和/或制剂。例如,可使用不透光的包装,和/或不与环境空气接触的密封包装,和/或与适合的包衣或赋形剂配制的制剂。

[0618] 本发明化合物的制备

[0619] 以下反应方案说明了制备以单独的立体异构体、对映异构体或互变异构体或它们的混合物形式存在的本发明化合物,即式(I)化合物;或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药的方法。

[0620] 还应理解,本领域技术人员能够通过类似的方法或本领域技术人员已知的方法制备本发明的化合物。还应理解,本领域技术人员能够通过使用合适的起始组分并根据需要修改合成参数,以类似于下述方式制备本发明下文中没有具体说明的其它化合物。还应当理解,简单的官能团转化(参见:例如,Larock,R.C.Comprehensive Organic Transformations(综合有机转化),2nd edition(Wiley,1999))可通过本领域技术人员已知的方法实现。通常,起始组分可以从来源获得,例如西格玛奥德里奇(Sigma Aldrich)、Combi-Blocks、奥克伍德化学公司(Oakwood Chemicals,Inc.)、五月桥(Maybridge)、矩阵科学(Matrix science)、日本东京化成工业株式会社(TCI)和美国氟素科技(Fluorochem USA)等。或者根据本领域技术人员已知的来源合成(参见:例如,Smith,M.B.and J.March, March's Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure(高级有机化学:反应、机理和结构),6th edition(Wiley,2007)),或者如本文所述制备。

[0621] 还应该理解,在下面的描述中,仅当取代基和/或变量的组合产生稳定的化合物时,才可允许此类组合。

[0622] 本领域技术人员还将理解在下述方法中,中间化合物的官能团可能需要被合适的保护基保护。这些官能团包括羟基、氨基、巯基和羧酸。羟基的合适保护基(即,“氧保护基”)包括三烷基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基(例如叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基)、四氢吡喃基、苄基等。合适的氨基、脒基和胍基保护基(即,“氮保护基”)包括叔丁氧基羰基、苄氧基羰基等。合适的巯基的保护基(即,“硫保护基”)包括-C(O)-R”(其中R”是烷基、芳基或芳烷基)、对甲氧基苄基、三苯甲基等。合适的羧酸的保护基包括烷基、芳基或芳烷基酯类。

[0623] 根据本领域技术人员已知的和本文描述的标准技术可以引入或除去保护基。

[0624] Greene,T.W.and P.G.M.Wuts, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(有机合成中的保护基)(2006),4th Ed.,Wiley中详细描述了保护基的用途。保护基也可以是聚合物树脂,例如Wang树脂或2-氯三苯甲基氯树脂。

[0625] 本领域技术人员还应理解,尽管本发明化合物的这些被保护的衍生物本身可能不具有药理学活性,但是将其对哺乳动物给药并随后在体内代谢以形成具有药理学活性的本发明化合物。因此,这些衍生物可以被称为“前药”。本发明化合物的所有前药均被包括在本发明的范围内。

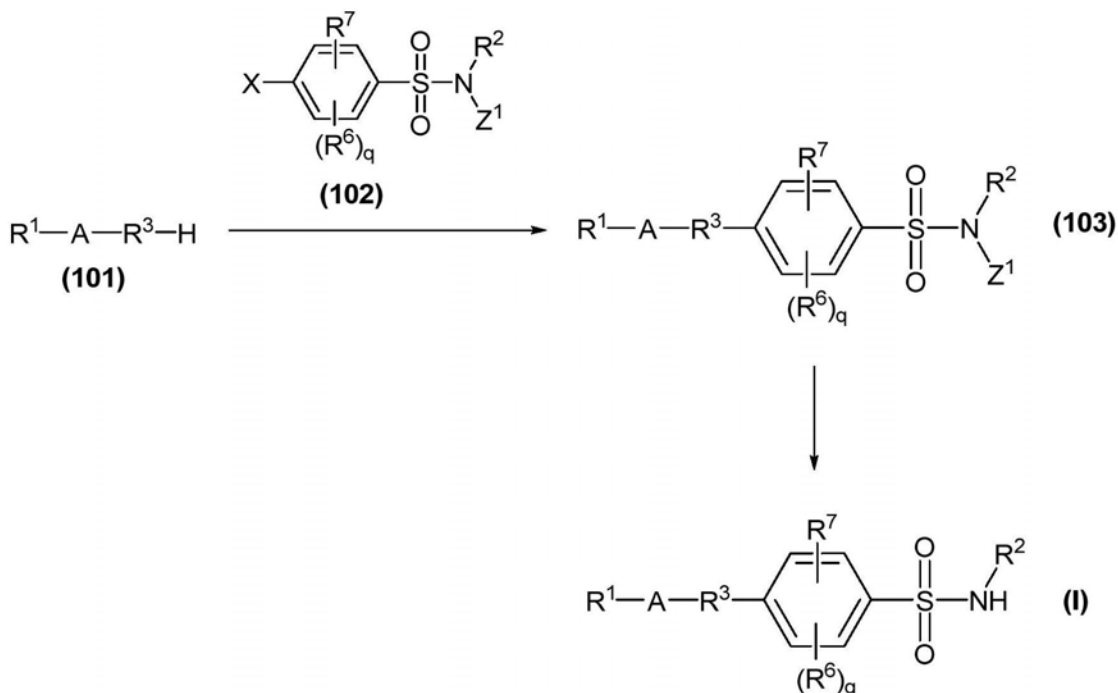
[0626] 式(I)化合物可以含有至少一个不对称碳原子,并因此可以作为外消旋体、对映异构体和/或非对映异构体存在。特定的对映异构体或非对映异构体可通过使用合适的手性原料来制备。或者,式(I)化合物的非对映异构体混合物或外消旋混合物可以拆分成它们各自的对映异构体或非对映异构体。如本文所述,拆分式(I)化合物的非对映异构体混合物或

外消旋混合物或本文制备的中间体的方法是本领域公知的(例如,E.L.Eliel and S.H.Wilen,in Stereochemistry of Organic Compounds(有机化合物的立体化学);John Wiley&Sons:New York,1994;第七章及其引用的参考文献)。合适的方法例如结晶(例如优先结晶法、在添加剂存在下的优先结晶法)、外消旋体的不对称转换、化学分离(例如,非对映异构体如非对映体混合盐的形成和分离或其它拆分试剂的使用;通过络合物和包合物的分离)、动力学拆分(例如,通过酒石酸钛催化剂)、酶拆分(例如,脂肪酶介导的)和色谱分离(例如,具有手性固定相和/或模拟移动床技术的HPLC,或超临界流体色谱和相关技术)是可应用的某些实例(参见例如T.J.Ward,Analytical Chemistry(分析化学),2002,2863-2872)。

[0627] 式(I)化合物的制备

[0628] 通常,可根据以下反应方案1中所述的一般程序合成如以上在发明概述中所述的式(I)化合物,其中 q 、 A 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 和 R^7 如上述发明概述中对于式(I)化合物的描述, X 为溴、氯或氟,且 Z^1 为氢或氮保护基,例如但不限于,叔丁氧羰基、2,4-二甲氧基苄基或4-甲氧基苄基:

[0629] 反应方案1

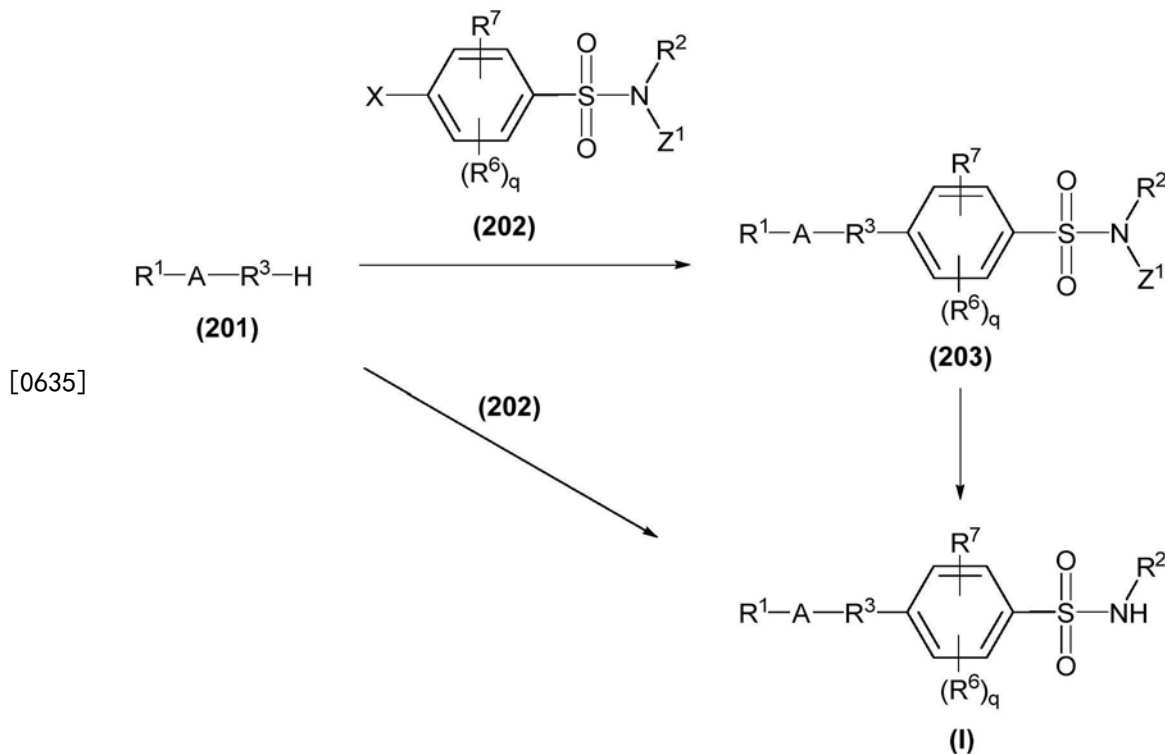


[0631] 式(101)、(102)和(103)所示化合物可商购获得,或可根据本领域技术人员已知的方法或本文公开的方法制备。一般来说,式(I)化合物通过上述反应方案1的方法制备,如下所示:

[0632] 在标准反应条件下并在约 0°C - 80°C 下,在碱的存在下,式(101)化合物与磺酰胺(102)反应约1-48小时,得到式(103)化合物;标准反应条件例如但不限于使用极性非质子溶剂;极性非质子溶剂例如但不限于二甲亚砜或 N,N -二甲基甲酰胺;碱例如但不限于碳酸钾、氢化钠或 N,N -二异丙基乙胺。然后,在约 0°C 和环境温度之间的温度下,在极性非质子溶剂中用酸处理式(103)化合物,以产生式(I)化合物,其可通过标准技术从反应混合物中分离,极性非质子溶剂例如但不限于二氯甲烷;酸例如但不限于三氟乙酸。

[0633] 或者,如上在本发明概述中所述式(I)化合物,可根据以下反应方案2中所述的一般程序合成式(I)化合物,其中 q 、 A 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 和 R^7 如上述发明概述中对于式(I)化合物的描述, X 为溴、氯或碘,且 Z^1 为氢或氮保护基,例如但不限于,叔丁氧羰基、2,4-二甲氧基苄基或4-甲氧基苄基:

[0634] 反应方案2



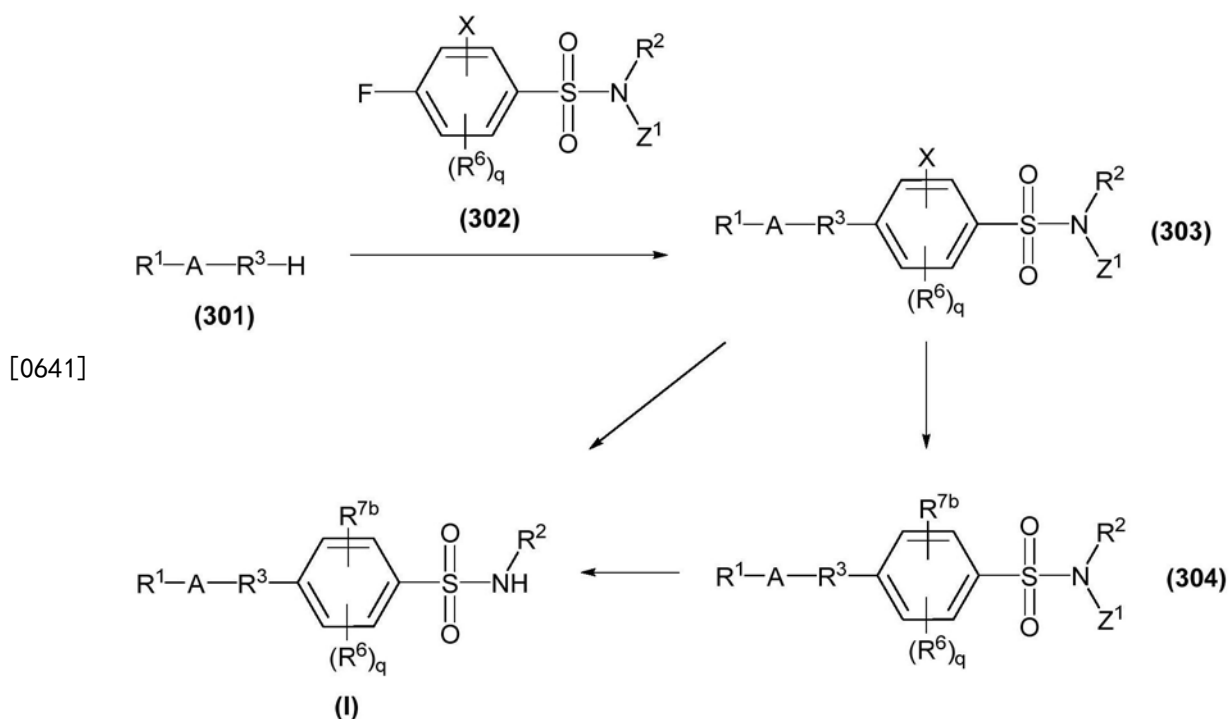
[0636] 式(201)、(202)和(203)化合物可商购获得,或者可根据本领域技术人员已知的方法或通过本文公开的方法制备。一般来说,式(I)化合物通过反应方案2的上述方法制备,如下所示:

[0637] 在标准布赫瓦尔德-哈特维希偶联(Buchwald-Hartwig cross coupling)条件下并在约环境温度和 150°C 之间的温度下,在碱存在的条件下,且在钯催化剂的存在下,式(201)所示化合物与磺酰胺(202)反应30分至72小时,以获得式(203)化合物;标准布赫瓦尔德-哈特维希偶联反应条件例如但不限于使用溶剂;溶剂例如但不限于甲苯;碱例如但不限于叔丁醇钠,钯催化剂例如但不限于由2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯和双(二亚苄基丙酮)钯(0)。然后,在约 0°C 和环境温度之间的温度下,在极性非质子溶剂中,用酸处理式(203)化合物,以生成式(I)化合物,其可通过标准技术从反应混合物中分离,酸例如但不限于三氟乙酸;极性非质子溶剂混合物,例如但不限于二氯甲烷。

[0638] 在某些条件下,式(201)化合物的上述转化将得到式(I)化合物,而不是式(303)化合物。在这种情况下,可以通过标准技术从反应混合物中分离出式(I)化合物。

[0639] 或者,如上在本发明概述中所述的式(I)化合物,可根据以下反应方案3中所述的一般程序合成式(I)化合物,其中 q 、 A 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 如上述发明概述中对于式(I)化合物的描述, X 为溴、氯或碘, R^7 为烷基、烯基、卤代烷基或氰基,且 Z^1 为氢或氮保护基,例如但不限于,叔丁氧羰基、2,4-二甲氧基苄基或4-甲氧基苄基:

[0640] 反应方案3



[0642] 式(301)化合物可根据本领域技术人员已知的方法或通过本文公开的方法制备。一般来说,式(I)化合物通过反应方案3的上述方法制备,如下所示:

[0643] 在标准反应条件下并在约0℃-80℃之间的温度下,在碱存在的条件下,式(301)化合物与磺酰胺(302)反应约1-48小时,以获得式(303)化合物;标准反应条件例如但不限于使用极性非质子溶剂;极性非质子溶剂例如但不限于二甲亚砜或N,N-二甲基甲酰胺;碱例如但不限于碳酸钾、氢化钠或N,N-二异丙基乙胺。在标准铃木-宫浦(Suzuki-Miyura)交叉偶联条件下,在约环境温度和150℃之间的温度下,在碱的存在下,并在钯催化剂存在下,式(303)化合物与硼酸衍生物反应30分钟至16小时,以产生式(304)化合物;硼酸衍生物例如但不限于R^{7b}-B(OH)₂或R^{7b}-BF₃K;标准铃木-宫浦交叉偶联条件例如但不限于使用溶剂,溶剂例如但不限于1,4-二氧六环;碱例如但不限于含水碳酸钠;钯催化剂由例如但不限于四(三苯基膦)钯(0)或乙酸钯(II)和三环己基膦四氟硼酸盐组成。

[0644] 或者,在约环境温度和120℃之间的温度下,在钯催化剂存在的条件下,在极性溶剂中用还原剂处理式(303)化合物约1-20小时,以获得式(304)化合物,还原剂例如但不限于甲酸钠;钯催化剂例如但不限于三(二亚苄基丙酮)二钯(0)和三叔丁基膦;极性溶剂例如但不限于二甲亚砜。

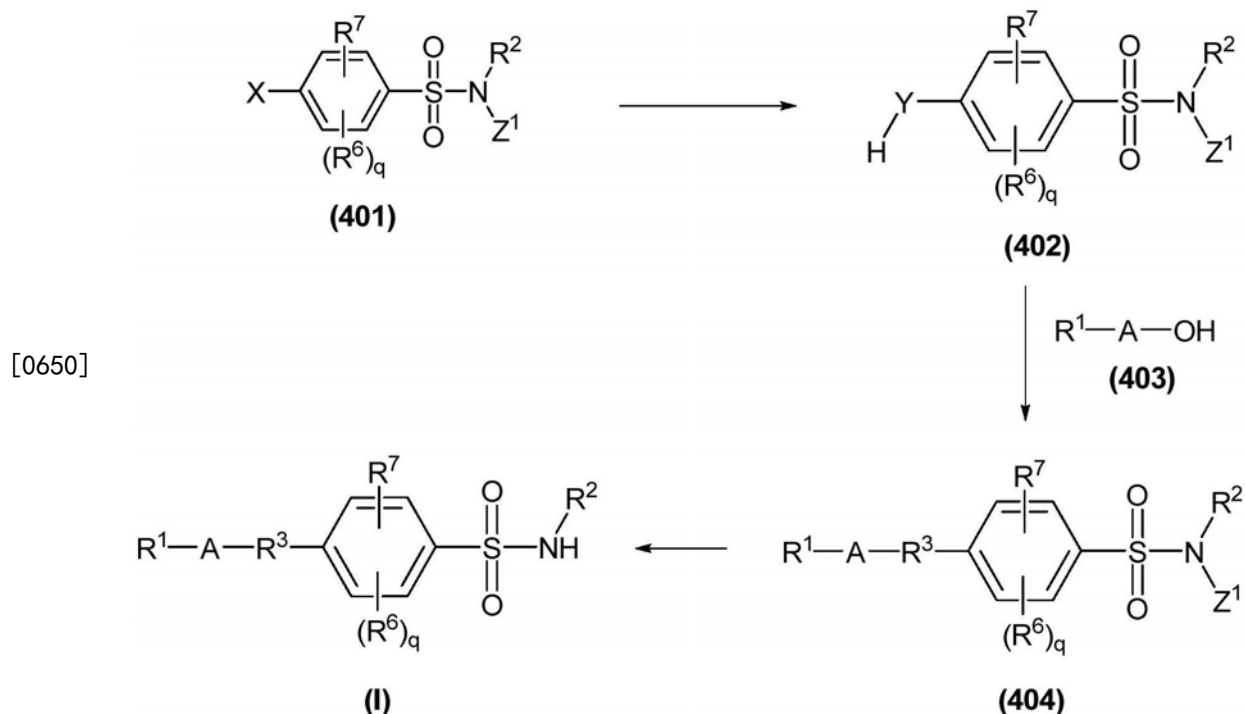
[0645] 或者,在约环境温度和120℃之间的温度下,在钯催化剂存在的条件下,在极性溶剂中,在碱存在的条件下,用还原剂处理式(303)化合物约1-20小时,以获得式(304)化合物,还原剂例如但不限于氢;钯催化剂例如但不限于碳负载钯;极性溶剂例如但不限于甲醇;碱例如但不限于三甲胺。

[0646] 然后,在约0℃至环境温度之间的温度下,在极性非质子溶剂中,用例如但不限于酸处理式(304)化合物,以产生式(I)化合物,其可通过标准技术从反应混合物中分离,酸例如但不限于三氟乙酸;极性非质子溶液例如但不限于二氯甲烷。

[0647] 在某些条件下,式(303)化合物的上述转化将得到式(I)化合物,而不是式(304)化合物。在这种情况下,可以通过标准技术从反应混合物中分离出式(I)化合物。

[0648] 或者,如上在本发明概述中所述,可根据以下反应方案4中所述的一般程序合成式(I)化合物,其中 q 、 A 、 A^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 和 R^7 如上述发明概述中对于式(I)化合物的描述,且 X 为氟, Y 为氧或硫,且 Z^1 为氢或氮保护基,例如但不限于,叔丁氧羰基或2,4-二甲氧基苄基:

[0649] 反应方案4

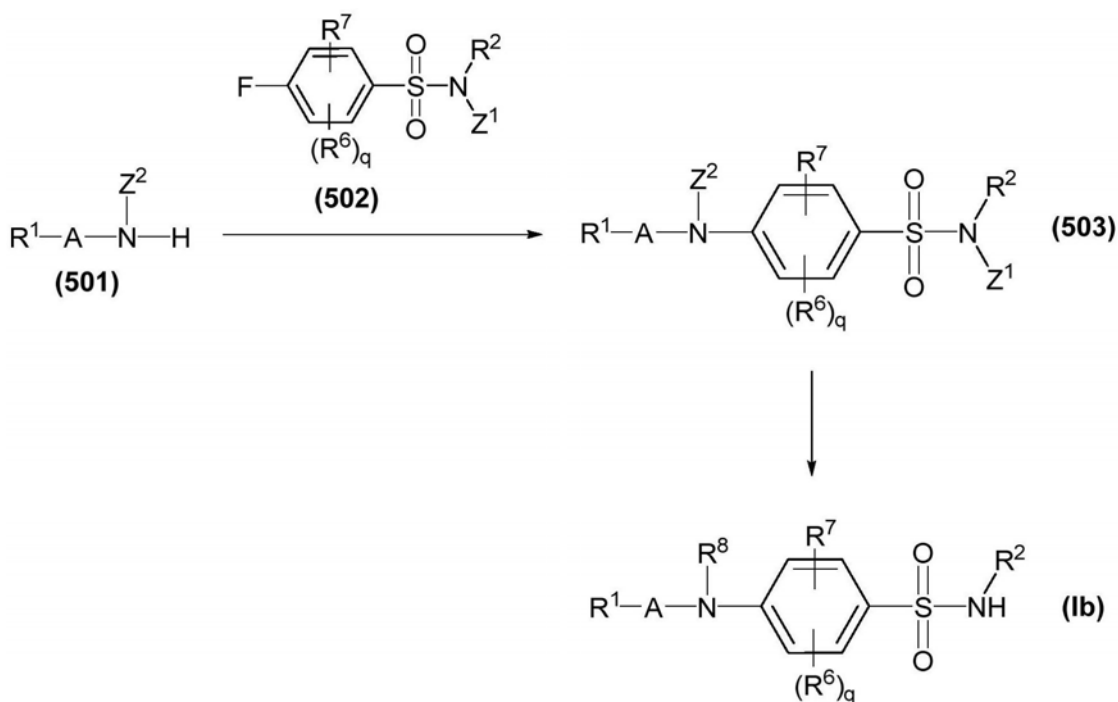


[0651] 式(401)、(402)和(403)化合物可商购获得,或可根据本领域技术人员已知的方法或通过本文公开的方法制备。一般来说,式(I)化合物通过反应方案4的上述方法制备,如下所示:

[0652] 在标准反应条件下并在约 0°C - 80°C 的温度下,在亲核试剂的存在下,式(401)的磺酰胺(102)反应约1-48小时,以得到式(402)化合物;标准反应条件例如但不限于使用极性非质子溶剂;极性非质子溶剂例如但不限于二甲亚砜或 N,N -二甲基甲酰胺;亲核试剂例如但不限于硫化钠、氢氧化钠或苯甲酸钠。然后,在光延(Mitsunobu)反应条件下并在约 0°C - 80° 的温度下,在磷化氢试剂存在的条件下,且在偶氮二羧酸试剂存在的条件下,式(402)化合物与式(403)的乙醇溶液反应约1-48小时,得到式(403)化合物,光延反应条件例如但不限于使用溶剂,溶剂例如但不限于二乙醚;磷化氢试剂例如但不限于三苯基膦;偶氮二羧酸试剂例如但不限于偶氮二羧酸二异丙酯。然后,在约 0°C 至环境温度之间的温度下,在极性非质子溶剂中,用酸处理式(404)化合物,以产生式(I)化合物,其可通过标准技术从反应混合物中分离,酸例如但不限于三氟乙酸;极性非质子溶液例如但不限于二氯甲烷。

[0653] 或者,如上在本发明概述中所述,可根据以下反应方案5中所述的一般程序合成式(Ib)化合物,其中 q 、 A 、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 和 R^8 如上述发明概述中对于式(Ib)化合物的描述, Z^1 为氢或氮保护基,例如但不限于,叔丁氧羰基、2,4-二甲氧基苄基或4-甲氧基苄基,且 Z^2 为氢或氮保护基,例如包括但不限于叔丁氧羰基:

[0654] 反应方案5



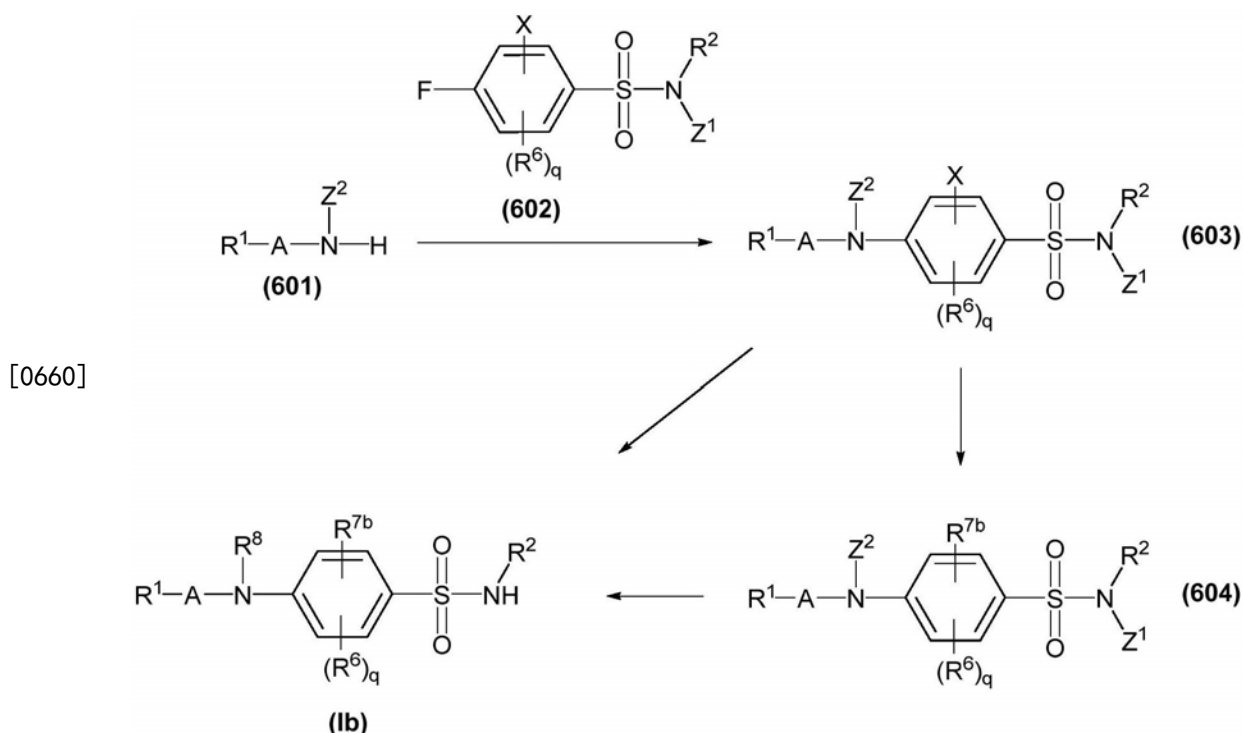
[0655]

[0656] 式 (501)、(502) 和 (503) 化合物可商购获得,或者可根据本领域技术人员已知的方法或通过本文公开的方法制备。一般来说,式 (Ib) 化合物如上在反应方案5中所述制备如下:

[0657] 在标准反应条件下并在约 0°C - 80°C 之间的温度下,在碱存在的条件下,式 (501) 化合物与磺酰胺 (502) 反应约1-48小时,以获得式 (503) 化合物;标准反应条件例如但不限于使用极性非质子溶剂;极性非质子溶剂例如但不限于二甲亚砜或N,N-二甲基甲酰胺;碱例如但不限于碳酸钾、氢化钠或N,N-二异丙基乙胺。然后,在约 0°C 至环境温度之间的温度下,在极性非质子溶剂中,用酸处理式 (103) 化合物,以产生式 (Ib) 化合物,其可通过标准技术从反应混合物中分离,酸例如但不限于三氟乙酸;极性非质子溶液例如但不限于二氯甲烷。

[0658] 或者,如上在本发明概述中所述,可根据以下反应方案6中所述的一般程序合成式 (Ib) 化合物,其中 q 、 A 、 R^1 、 R^2 和 R^6 如上述发明概述中对于式 (Ib) 化合物的描述, X 为溴、氯或碘, R^{7b} 为烷基、烯基、卤代烷基或氰基, Z^1 为氢或氮保护基,例如但不限于,叔丁氧羰基、2,4-二甲氧基苄基或4-甲氧基苄基,且 Z^2 为氢或氮保护基,例如包括但不限于叔丁氧羰基:

[0659] 反应方案6



[0661] 式 (601)、(602)、(603) 和 (604) 化合物可商购获得,或者可根据本领域技术人员已知的方法或本文公开的方法制备。一般来说,通过反应方案6中的上述方法制备式 (Ib) 化合物,如下所示:

[0662] 在标准反应条件下并在约0℃-80℃之间的温度下,在碱存在的条件下,式 (601) 化合物与磺酰胺 (602) 反应约1-48小时,以获得式 (603) 化合物;标准反应条件例如但不限于使用极性非质子溶剂;极性非质子溶剂例如但不限于二甲亚砜或N,N-二甲基甲酰胺;碱例如但不限于碳酸钾、氢化钠或N,N-二异丙基乙胺。

[0663] 在标准铃木-宫浦 (Suzuki-Miyura) 交叉偶联条件下,在约环境温度和150℃之间的温度下,在碱的存在下,并在钯催化剂存在下,式 (603) 化合物与硼酸衍生物反应30分钟至16小时,以产生式 (604) 化合物;硼酸衍生物例如但不限于R^{7b}-B(OH)₂或R^{7b}-BF₃K;标准铃木-宫浦交叉偶联条件例如但不限于使用溶剂,溶剂例如但不限于1,4-二氧六环;碱例如但不限于含水碳酸钠;钯催化剂由例如但不限于四(三苯基膦)钯(0)或乙酸钯(II)和三环己基膦四氟硼酸盐组成。

[0664] 或者,在约环境温度和120℃之间的温度下,在钯催化剂存在的条件下,在极性溶剂中用还原剂处理式 (603) 化合物约1-20小时,以获得式 (604) 化合物,还原剂例如但不限于甲酸钠;钯催化剂例如但不限于三(二亚苄基丙酮)二钯(0)和三叔丁基膦;极性溶剂例如但不限于二甲亚砜。

[0665] 或者,在约环境温度和120℃之间的温度下,在钯催化剂存在的条件下,在极性溶剂中,在碱存在的条件下,用还原剂处理式 (603) 化合物约1-20小时,以获得式 (604) 化合物,还原剂例如但不限于氢;钯催化剂例如但不限于碳负载钯;极性溶剂例如但不限于甲醇;碱例如但不限于三甲胺。

[0666] 然后,在约0℃至环境温度之间的温度下,在极性非质子溶剂中,用例如但不限于酸处理式 (604) 化合物,以产生式 (Ib) 化合物,其可通过标准技术从反应混合物中分离,酸

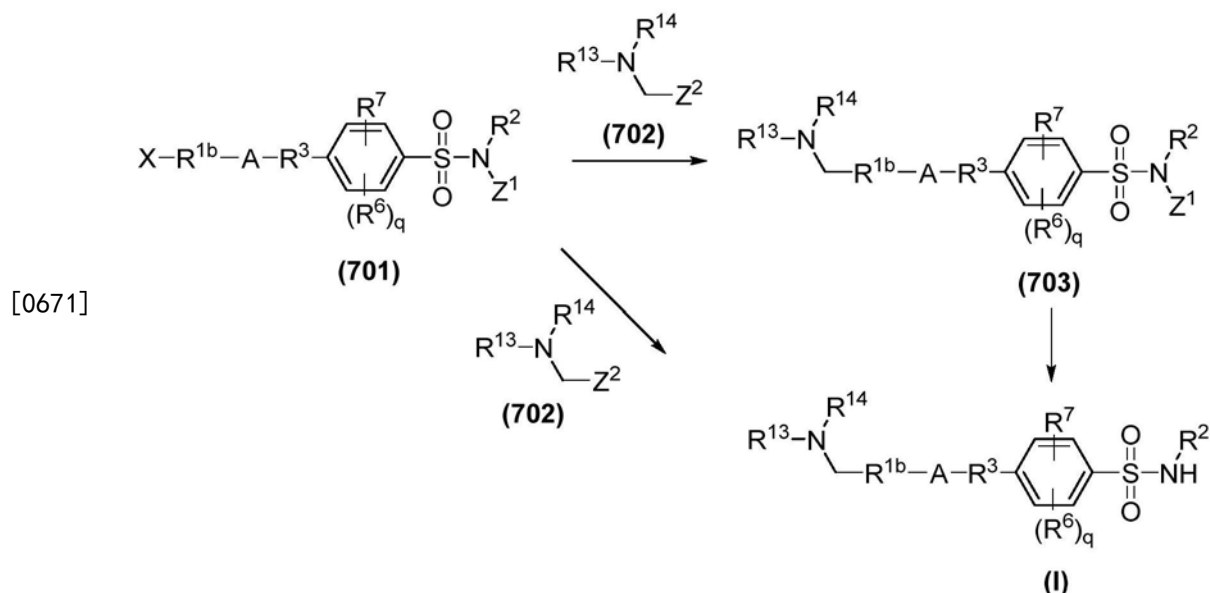
例如但不限于三氟乙酸;极性非质子溶液例如但不限于二氯甲烷。

[0667] 在某些条件下,式(603)化合物的上述转化将得到式(I)化合物,而不是式(604)化合物。在这种情况下,可以通过标准技术从反应混合物中分离出式(I)化合物。

[0668] 或者,如上在本发明概述所述,可由本领域技术人员通过简单的官能团转化合成式(Ib)化合物。因此,但不限于其中 R^{7b} 为链烯基的式(I)化合物,在溶剂中,在不限于碳负载钯存在下,通过用氢处理将式(I)化合物化为其中 R^{7b} 为烷基的式(Ib)化合物,溶剂例如但不限于甲醇和乙酸乙酯。

[0669] 或者,如上在本发明概述所述,可根据以下反应方案7中所述的一般程序合成式(I)化合物,其中 q 、 A 、 R^2 和 R^6 如上述发明概述中对于式(I)化合物的描述, R^{1b} 为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基, X 为溴、氯或碘, Z^1 为氢或氮保护基,例如但不限于叔丁氧羰基、2,4-二甲氧基苄基或4-甲氧基苄基, R^{13} 和 R^{14} 独立地为氢、任选取代的烷基、或任选取代的环烷基,或 R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的氮一起形成任选取代的杂环基,且 Z^2 为硼酸衍生物,例如但不限于 $B(OH)_2$ 或 BF_3K :

[0670] 反应方案7



[0672] 式(701)、(702)和(703)化合物可商购获得,或可根据本领域技术人员已知的方法或通过本文公开的方法制备。一般来说,式(I)化合物通过反应方案7的上述方法制备,如下所示:

[0673] 在标准铃木-宫浦(Suzuki-Miyura)交叉偶联条件下,在约环境温度和 150°C 之间的温度下,在碱的存在下,并在钯催化剂存在下,式(701)化合物与硼酸衍生物反应30分钟至20小时,以产生式(703)化合物;标准铃木-宫浦交叉偶联条件例如但不限于使用溶剂混合物,溶剂混合物例如但不限于1,4-二氧六环和水;碱例如但不限于碳酸铯;钯催化剂由例如但不限于乙酸钯(II)和二(1-金刚烷基)-正丁基膦组成。

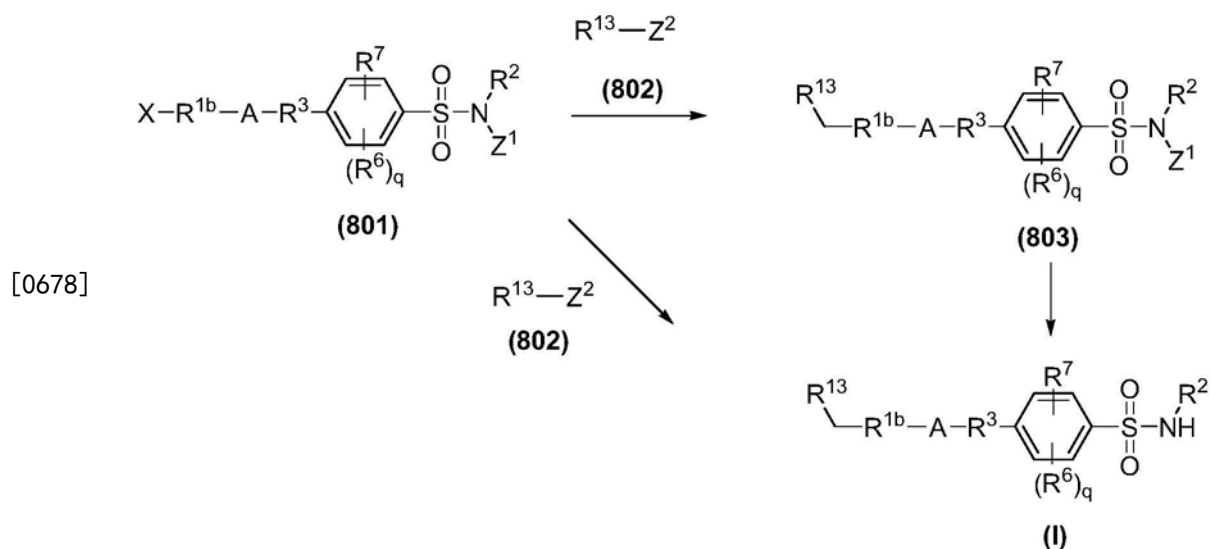
[0674] 然后,在约 0°C 至环境温度之间的温度下,在极性非质子溶剂中,用例如但不限于酸处理式(703)化合物,以产生式(I)化合物,其可通过标准技术从反应混合物中分离,酸例如但不限于三氟乙酸;极性非质子溶液例如但不限于二氯甲烷。

[0675] 在某些条件下,式(703)化合物的上述转化将得到式(I)化合物,而不是式(703)化

合物。在这种情况下,可以通过标准技术从反应混合物中分离出式(I)化合物。

[0676] 或者,如上在本发明概述所述,可根据以下反应方案8中所述的一般程序合成式(I)化合物,其中 q 、 A 、 R^2 和 R^6 如上述发明概述中对于式(I)化合物的描述, R^{1b} 为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基, X 为溴、氯或碘, Z^1 为氢或氮保护基,例如但不限于叔丁氧羰基、2,4-二甲氧基苄基或4-甲氧基苄基, R^{13} 和 R^{14} 独立地为氢、任选取代的烷基、或任选取代的环烷基,或 R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的氮一起形成任选取代的杂环基,且 Z^2 为硼酸衍生物,例如但不限于 $B(OH)_2$ 或 BF_3K :

[0677] 反应方案8



[0679] 式(801)、(802)和(803)化合物可商购获得,或可根据本领域技术人员已知的方法或通过本文公开的方法制备。一般来说,式(Ib)化合物通过反应方案8的上述方法制备,如下所示:

[0680] 在标准铃木-宫浦(Suzuki-Miyura)交叉偶联条件下,在约环境温度和 150°C 之间的温度下,在碱的存在下,并在钯催化剂存在下,式(801)化合物与硼酸衍生物(802)反应30分钟至20小时,以产生式(I)化合物,其可通过标准技术从反应混合物中分离;标准铃木-宫浦交叉偶联条件例如但不限于使用溶剂混合物,溶剂混合物例如但不限于1,4-二氧六环和水;碱例如但不限于碳酸铯;钯催化剂由例如但不限于(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)钯(II)甲磺酸盐和2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯组成。

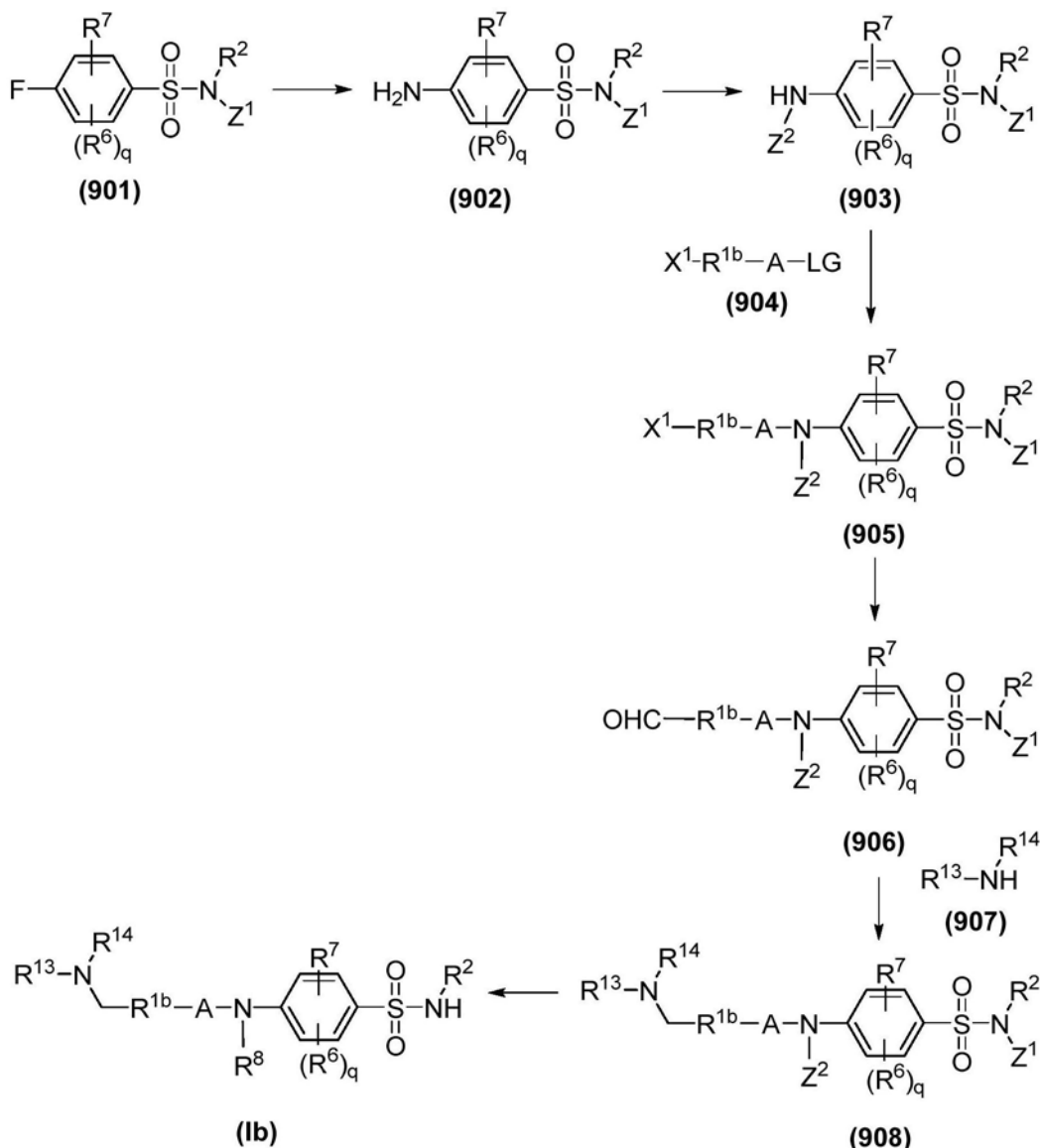
[0681] 在某些条件下,式(801)化合物的上述转化将得到式(803)化合物,而不是式(I)化合物。在这种情况下,然后在约 0°C 至环境温度之间的温度下,在极性非质子溶剂中,用例如但不限于酸处理式(803)化合物,以产生式(I)化合物,其可通过标准技术从反应混合物中分离,酸例如但不限于三氟乙酸;极性非质子溶液例如但不限于二氯甲烷。

[0682] 在标准铃木-宫浦交叉偶联条件下,在约环境温度和 150°C 之间的温度下,在碱的存在下,并在钯催化剂存在下,式(801)化合物与双(频哪醇合)二硼反应30分钟至20小时,以产生化合物;标准铃木-宫浦交叉偶联条件例如但不限于使用溶剂混合物,溶剂混合物例如但不限于1,4-二氧六环和水;碱例如但不限于乙酸钾;钯催化剂由例如但不限于[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)组成。然后,在约 0°C 至环境温度之间的温度下,在碱存

在下,在极性非质子溶剂中,可以用例如但不限于氧化剂处理通过标准技术从反应混合物中分离的化合物约1-20小时,以产生其中X为羟基且Z¹为氢的式(801)化合物;氧化剂例如但不限于过氧化氢;碱例如但不限于氢氧化钠;极性非质子溶剂例如但不限于四氢呋喃。

[0683] 或者,如上在本发明概述所述,可根据以下反应方案9中所述的一般程序合成式(Ib)化合物,其中m、n、q、A、R²和R⁶如上述发明概述中对于式(Ib)化合物的描述,R⁸为氢,A为-(CH₂)_m-C(R⁴)(R⁵)-(CH₂)_n-,R^{1b}为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,X为溴、氯或碘,Z¹为氢或氮保护基,例如但不限于叔丁氧羰基、2,4-二甲氧基苄基或4-甲氧基苄基,R¹³和R¹⁴独立地为氢、任选取代的烷基、或任选取代的环烷基,或R¹³和R¹⁴与它们所连接的氮一起形成任选取代的杂环基,LG为离去基团,例如但不限于溴、氯或碘,且Z²为氢或氮保护基,例如包括但不限于叔丁氧羰基:

[0684] 反应方案9



[0686] 式(901)、(902)、(903)、(904)、(905)、(906)、(907)和(908)化合物可商购获得,或者可根据本领域技术人员已知的方法或通过本文公开的方法制备。一般来说,式(Ib)化合物通过反应方案9中的上述方法制备,如下所示:

[0687] 在标准反应条件下并在约0℃-80℃的温度下,式(901)化合物与氮亲核试剂反应约1-48小时,氮亲核试剂例如但不限于叠氮化钠;标准反应条件例如但不限于使用极性非质子溶剂;极性非质子溶剂例如但不限于二甲亚砜或N,N-二甲基甲酰胺。然后,在极性非质子溶剂中,在弱酸存在下,可以用还原剂处理通过标准技术从反应混合物中分离的化合物,以获得式(902)化合物,还原剂例如但不限于锌粉;极性非质子溶剂例如但不限于四氢呋喃;弱酸例如但不限于氯化铵水溶液。然后,在约环境温度下,在极性非质子溶剂中,在碱存在下,式(902)化合物可以与例如但不限于二碳酸二叔丁酯反应约1-20小时,以产生式(903)化合物,极性非质子溶剂例如但不限于二氯甲烷;碱例如但不限于4-(二甲基氨基)吡啶。然后,在约环境温度下,在标准亲核取代条件下在极性非质子溶剂中,在碱存在下,式(903)化合物与式(904)化合物反应1-20小时,以获得式(905)化合物,极性非质子溶剂例如但不限于N,N-二甲基甲酰胺;碱例如但不限于碳酸钾。然后,在约环境温度和120℃之间的温度下,在钯催化剂存在下,在碱存在下,且在还原剂存在下,且使用溶剂,使式(905)化合物与叔丁基异氰化物反应1-20小时,以产生式(906)化合物,钯催化剂由例如但不限于乙酸钯和2-(二叔丁基膦基)联苯组成;溶剂例如但不限于N,N-二甲基甲酰胺;碱例如但不限于碳酸钠;还原剂例如但不限于三乙基硅烷。

[0688] 或者,在钯催化剂存在的标准铃木(Suzuki)偶联条件下且在约环境温度和120℃之间的温度下,在溶剂混合物中,式(905)化合物与硼酸衍生物反应1-20小时,硼酸衍生物例如但不限于乙烯基硼酸频哪醇酯;钯催化剂例如但不限于四(三苯基膦)钯(0);溶剂混合物例如但不限于N,N-二甲基甲酰胺和水;碱例如但不限于碳酸钠。然后,在约-78℃的温度下,在极性非质子溶剂中,可以用氧化剂处理通过标准技术从反应混合物中分离的化合物约1-4小时,以产生式(906)化合物;氧化剂例如但不限于臭氧;极性非质子溶剂例如但不限于二氯甲烷。

[0689] 然后,在约0℃至环境温度的温度下,在还原剂存在下,在质子溶剂中,在酸存在下,使式(906)化合物与例如但不限于式(907)化合物的胺反应1-20小时,以产生式(908)化合物,还原剂例如但不限于氰基硼氢化钠;质子溶剂例如但不限于甲醇;酸例如但不限于乙酸。

[0690] 或者,在非质子极性溶剂中,在异丙醇钛(IV)存在下,使式(906)化合物与式(907)化合物的胺反应1-20小时,以产生式(908)化合物,非质子极性溶剂例如但不限于二氯甲烷;还原剂例如但不限于三乙酰氧基硼氢化钠。

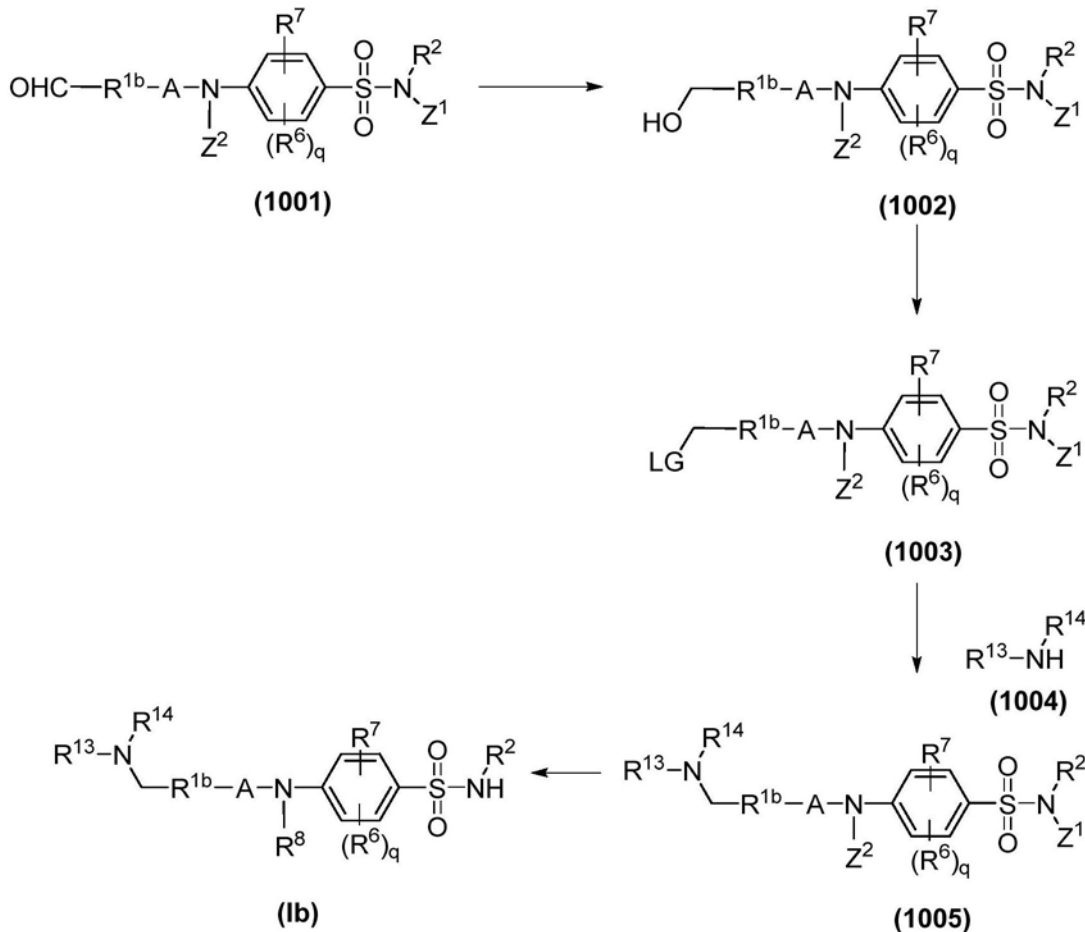
[0691] 然后,在约0℃至环境温度之间的温度下,在极性非质子溶剂中,用例如但不限于酸处理式(908)化合物,以产生式(Ib)化合物,其可通过标准技术从反应混合物中分离,酸例如但不限于三氟乙酸;极性非质子溶液例如但不限于二氯甲烷。

[0692] 或者,在约0℃的温度下,在作为溶剂的酸中,在还原剂存在下,用醛处理其中R⁸为氢且R¹³和R¹⁴不为氢的式(Ib)化合物10分钟至2小时,以产生其中R⁸为烷基的式(Ib)化合物,其可通过标准技术从反应混合物中分离;醛例如但不限于多聚甲醛;溶剂例如但不限于三氟乙酸;还原剂例如但不限于三乙酰氧基硼氢化钠。

[0693] 或者,如上在本发明概述所述,可根据以下反应方案10中所述的一般程序合成式(Ib)化合物,其中m、n、q、A、R²和R⁶如上述发明概述中对于式(Ib)化合物的描述,R⁸为氢,R^{1b}为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,LG为离去基团,例如但不限于溴、氯或碘,Z¹为氢

或氮保护基,例如但不限于叔丁氧羰基、2,4-二甲氧基苄基或4-甲氧基苄基, R^{13} 和 R^{14} 独立地为氢、任选取代的烷基、或任选取代的环烷基,或 R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的氮一起形成任选取代的杂环基,LG为离去基团,例如但不限于溴、氯或碘,且 Z^2 为氢或氮保护基,例如包括但不限于叔丁氧羰基:

[0694] 反应方案10



[0696] 式(1001)、(1002)、(1003)、(1004)和(1005)化合物可商购获得,或可根据本领域技术人员已知的方法或通过本文公开的方法制备。一般来说,式(Ib)化合物通过反应方案10中所述制备如下:

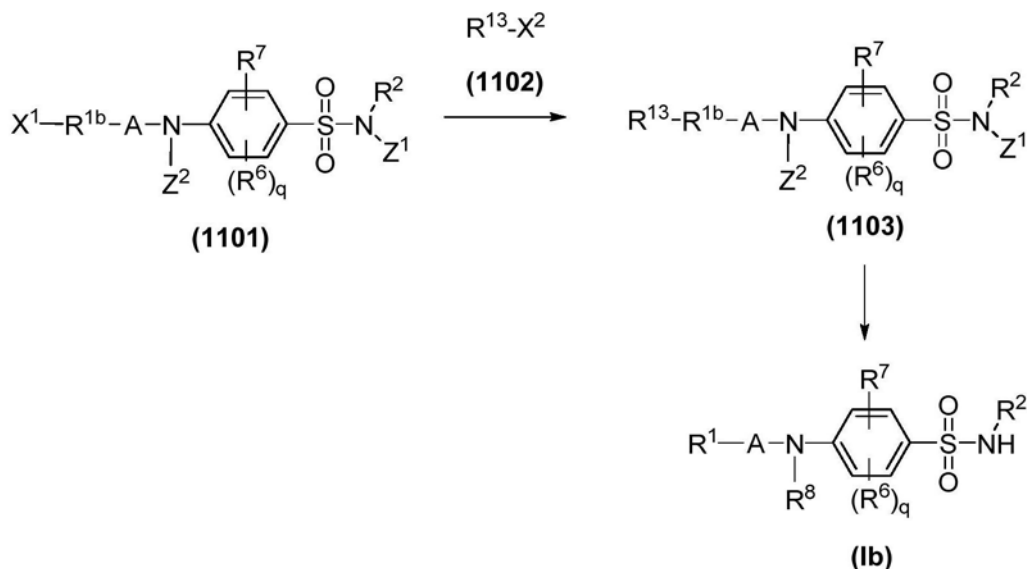
[0697] 在约0℃和环境温度之间的温度下,在极性溶剂中,式(1001)化合物与还原剂反应约1-20小时,以产生式(1002)化合物,还原剂例如但不限于氰基硼氢化钠;极性溶剂例如但不限于甲醇。然后,在约0℃和环境温度之间的温度下,在极性非质子溶剂中,用试剂处理式(1002)化合物约1-20小时,以产生式(1003)化合物,所述试剂例如但不限于由四溴化碳和三苯基膦形成;极性非质子溶剂例如二氯甲烷。

[0698] 然后,在约0℃和环境温度之间的温度下,在碱存在下,在极性非质子溶剂中,式(1006)化合物与例如但不限于式(1004)反应约1-20小时,以产生式(1005)化合物,碱例如但不限于碳酸钾;极性非质子溶剂例如但不限于N,N-二甲基甲酰胺。

[0699] 然后,在约0℃至环境温度之间的温度下,在极性非质子溶剂中,用例如但不限于酸处理式(1005)化合物,以产生式(Ib)化合物,其可通过标准技术从反应混合物中分离,酸例如但不限于三氟乙酸;极性非质子溶液例如但不限于二氯甲烷。

[0700] 或者,如上在本发明概述所述,可根据以下反应方案11中所述的一般程序合成式(Ib)化合物,其中m、n、q、A、R²和R⁶如上述发明概述中对于式(Ib)化合物的描述,R⁸为氢,R^{1b}和R¹³为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,X¹为溴、氯或碘,X²为硼酸衍生物,例如但不限于B(OH)₂或BF₃K,Z¹为氢或氮保护基,例如但不限于叔丁氧羰基、2,4-二甲氧基苄基或4-甲氧基苄基,且Z²为氢或氮保护基,例如包括但不限于叔丁氧羰基:

[0701] 反应方案11



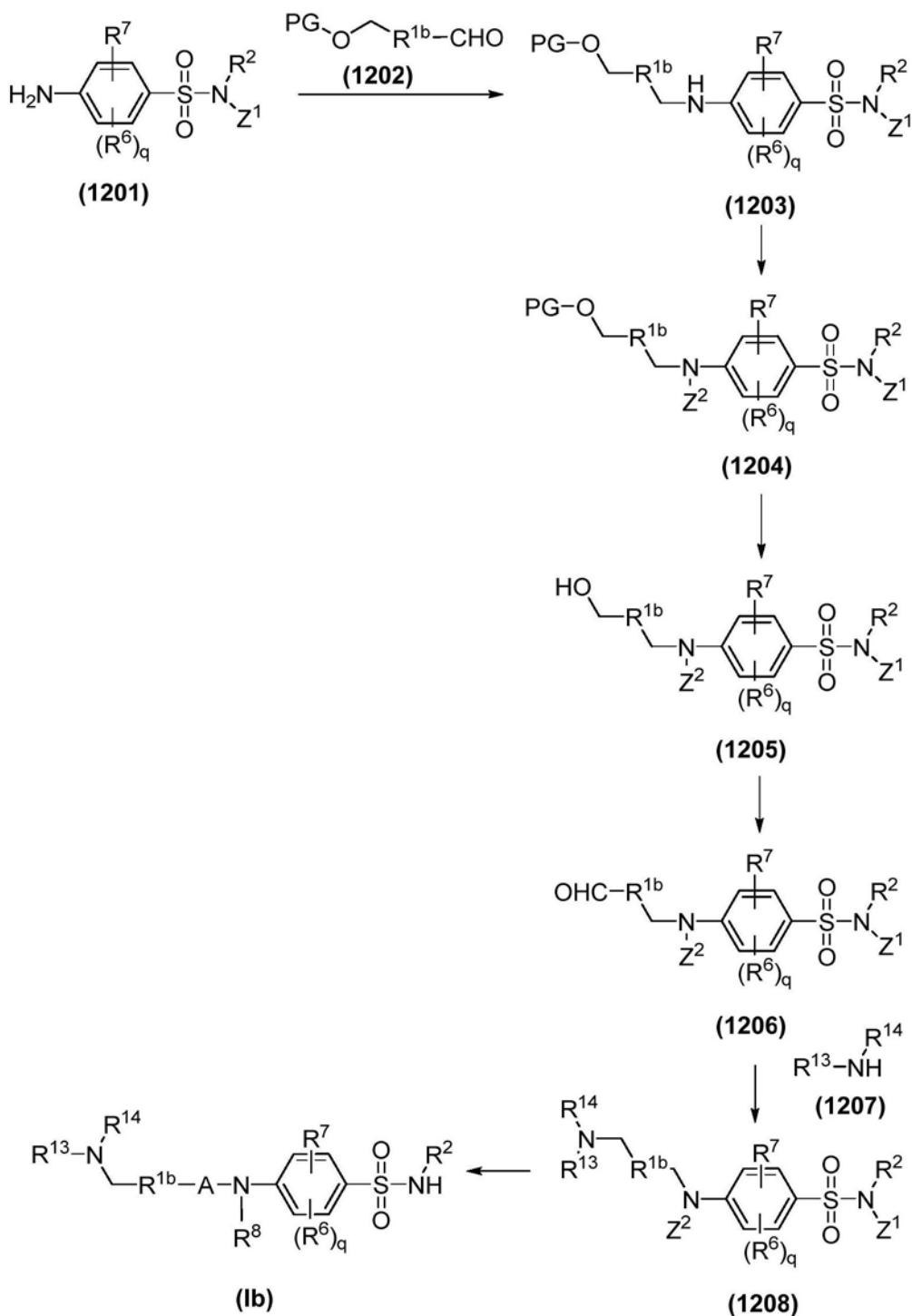
[0702]

[0703] 式(1101)、(1102)和(1103)化合物可商购获得,或者可根据本领域技术人员已知的方法或通过本文公开的方法制备。一般来说,式(Ib)化合物通过反应方案11的上述方法制备,如下所示:

[0704] 在钯催化剂存在的标准铃木偶联条件下且在约环境温度和120℃之间的温度下,在碱存在下,在溶剂混合物中,式(1101)化合物与硼酸衍生物(1102)反应1-20小时,以产生式(1103)化合物,钯催化剂由例如但不限于[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)组成;溶剂混合物例如但不限于1,4-二氧六环和水;碱例如但不限于碳酸钠。然后,在约-78℃的温度下,在极性非质子溶剂中,可以用氧化剂处理通过标准技术从反应混合物中分离的化合物约1-4小时,以产生式(906)化合物;氧化剂例如但不限于臭氧;极性非质子溶剂例如但不限于二氯甲烷。然后,在约0℃至环境温度之间的温度下,在极性非质子溶剂中,用例如但不限于酸处理式(1103)化合物,以产生式(Ib)化合物,其可通过标准技术从反应混合物中分离,酸例如但不限于三氟乙酸;极性非质子溶液例如但不限于二氯甲烷。

[0705] 或者,如上在本发明概述所述,可根据以下反应方案12中所述的一般程序合成式(Ib)化合物,其中q、R²和R⁶如上述发明概述中对于式(Ib)化合物的描述,R⁸为氢,A为亚甲基,R^{1b}和R¹³为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,Z¹为氢或氮保护基,例如但不限于叔丁氧羰基、2,4-二甲氧基苄基或4-甲氧基苄基,R¹³和R¹⁴独立地为氢、任选取代的烷基、或任选取代的环烷基,或R¹³和R¹⁴与它们所连接的氮一起形成任选取代的杂环基,PG为保护基,例如但不限于叔丁基二甲基氯硅烷,且Z²为氢或氮保护基,例如包括但不限于叔丁氧羰基:

[0706] 反应方案12



[0708] 式(1201)、(1202)、(1203)、(1204)、(1205)、(1206)、(1207)和(1208)化合物可商购获得,或可根据本领域技术人员已知的方法或通过本文公开的方法制备。一般来说,式(Ib)化合物通过反应方案12中的上述方法制备,如下所示:

[0709] 在约0℃和环境温度之间的温度下,在溶剂混合物中,式(1201)化合物与式(1202)的醛在还原剂存在下反应约1-20小时,以产生式(1203)化合物,还原剂例如但不限于三乙酰氧基硼氢化钠;溶剂混合物例如但不限于三氟乙酸和二氯甲烷。然后,在约环境温度下,在极性非质子溶剂中,在碱存在下,使式(1203)化合物与例如但不限于二碳酸二叔丁酯反应约1-20小时,以产生式(1204)化合物,极性非质子溶剂例如但不限于二氯甲烷;碱例如但

不限于4-(二甲基氨基)吡啶。然后,在环境温度下,在极性非质子溶剂中,使式(1204)化合物与试剂反应30分钟至20小时,以获得式(1205)化合物,试剂例如但不限于氟化四正丁基铵;极性非质子溶剂例如但不限于四氢呋喃。然后,在环境温度下,在极性非质子溶剂中,用试剂氧化式(1205)化合物30分钟至20小时,以获得式(1206)化合物,试剂例如但不限于戴斯马丁氧化剂(Dess-Martin periodinane reagent);极性非质子溶剂例如但不限于二氯甲烷。在约0℃和环境温度之间的温度下,在极性非质子溶剂中,式(1206)化合物与例如但不限于式(1207)的胺在还原剂存在下反应约1-20小时,以产生式(1208)化合物,还原剂例如但不限于三乙酰氧基硼氢化钠;极性非质子溶剂例如但不限于二氯甲烷。然后,在约0℃和环境温度之间的温度下,用例如但不限于酸处理式(1208)化合物,以产生式(Ib)化合物,其可通过标准技术从反应混合物中分离,酸例如但不限于三氟乙酸;极性非质子溶剂例如但不限于二氯甲烷。

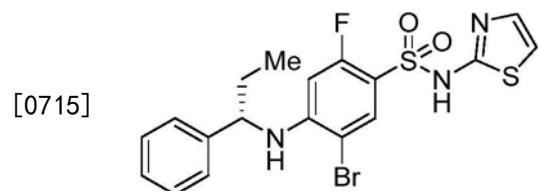
[0710] 通过用合适的无机或有机碱或酸处理,可以将下述所有以游离碱或酸形式存在的化合物转为其药物可接受的盐。下面制备的化合物的盐可通过标准技术转化为游离碱或酸的形式。此外,通过本领域技术人员已知的方法或本文所述的方法,本发明的所有含有酸或酯基的化合物可以分别转化为相应的酯或酸。

[0711] 以下实施例涉及本发明化合物的合成;并且以下提供的生物实施例作为帮助实施本发明的指南,而不是对发明范围的限制。

[0712] 在下面的实施例中,除非另有说明,所有温度都以摄氏度表示。市售试剂是从奥德里奇化学公司(Aldrich Chemical Company)、Combi-Blocks、日本东京化成工业株式会社或奥克伍德化学公司等供应商处购买的,除非另有说明,否则无需进一步纯化即可使用。下面阐述的反应通常在氮气或氩气的正压下或用干燥管(除非另有说明)在无水溶剂中进行,反应烧瓶通常装有橡胶隔片,用于通过注射器引入底物和试剂。玻璃器皿通过烘箱干燥和/或加热干燥。收率未优化。熔点是在布奇热台设备(Büchi hot-stage apparatus)上测定的,未经校正。¹H NMR、¹⁹F和¹³C NMR数据是在氘化CDCl₃、DMSO-d₆、CD₃OD、CD₃CN或丙酮-d₆溶剂溶液中获得的,相对于三甲基硅烷(TMS)或剩余的非氘化溶剂峰,以百万分之几(ppm)表示化学位移(δ)。如果适用数据表示如下:化学位移、多重性、以赫兹为单位的耦合常数以及质子、氟或碳原子的数量。当报告峰值多重性时,使用以下缩写:s(单峰)、d(双峰)、t(三峰)、q(四峰)、m(多重峰)、br(加宽峰)、dd(双峰的双峰)、dt(三峰的双峰)。给定的耦合常数以Hz(赫兹)表示。

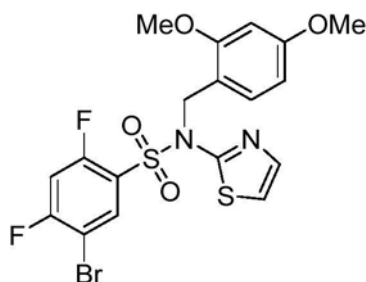
[0713] 实施例1

[0714] 合成(S)-5-溴-2-氟-4-((1-苯基丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[0716] 步骤1. 制备5-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

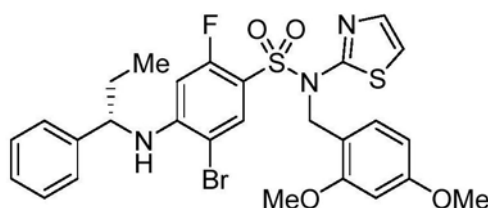
[0717]



[0718] -78℃下,向N-(2,4-二甲氧基苄基)噻唑-2-胺(根据W0 2013063459制备,8.60g, 34.4mmol)的无水四氢呋喃(80mL)混合物中加入1M双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的四氢呋喃(39.6mL,39.6mmol)溶液。将反应混合物升温至环境温度并搅拌1h。将反应混合物冷却至-78℃,并向其中加入5-溴-2,4-二氟苯磺酰氯(9.12g,31.3mmol)的无水四氢呋喃(20mL)溶液。将反应混合物升温至环境温度并搅拌16h。通过加入饱和氯化铵溶液(100mL)淬灭反应混合物,并向其中加入乙酸乙酯(400mL)。水相用乙酸乙酯(2×50mL)萃取,合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,并将残余物通过0-40%梯度含乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(6.3g,40%收率):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.06(t,J=7.3Hz,1H),7.42(d,J=3.6Hz,1H),7.19(d,J=8.2Hz,1H),7.03(d,J=3.9Hz,1H),6.97(dd,J=9.1,8.2Hz,1H),6.38-6.34(m,2H),5.19(s,2H),3.37(s,3H),3.73(s,3H);MS(ES+) m/z 504.9(M+1),506.9(M+1)。

[0719] 步骤2.制备(S)-5-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

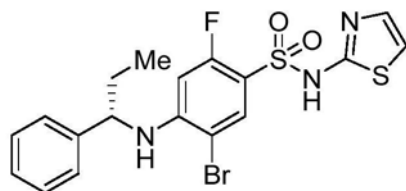
[0720]



[0721] 向5-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(1.50g, 2.97mmol)和碳酸铯(1.94g,5.94mmol)的无水二甲亚砜(20mL)混合物中加入(S)-2-乙基苄胺(0.40g,2.97mmol),并将反应混合物在环境温度下搅拌16h。混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释并用水(2×20mL)和盐水(20mL)洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥并过滤。减压浓缩滤液得到残余物,将该残余物通过0-40%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色非晶固体状标题化合物(1.51g,82%收率):MS(ES+) m/z 620.0(M+1),622.0(M+1)。

[0722] 步骤3.制备(S)-5-溴-2-氟-4-((1-苯基丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0723]

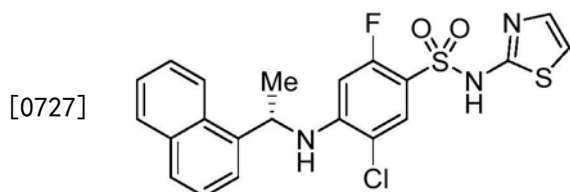


[0724] 向(S)-5-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(1.51g,2.43mmol)的二氯甲烷(20mL)混合物中加入三氟乙酸(5mL),并将反应混合物在环境温度下搅拌1h。减压浓缩得到残余物,将其的甲醇(20mL)中研磨并过滤。减压浓缩滤液,残余物的乙醚(10mL)中研磨,得到无色固体状标题化合物(1.0g,88%收率):¹H

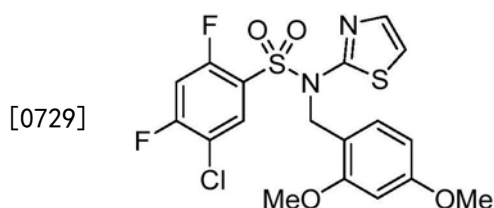
NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.73 (s, 1H), 7.73 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.43-7.17 (m, 5H), 6.83-6.78 (m, 1H), 6.41 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.49-4.39 (m, 1H), 3.33 (s, 1H), 2.07-1.91 (m, 1H), 1.86-1.72 (m, 1H), 0.89 (t, $J=6.4$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 469.9 (M+1), 471.9 (M+1)。

[0725] 实施例2

[0726] 合成(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(萘-1-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

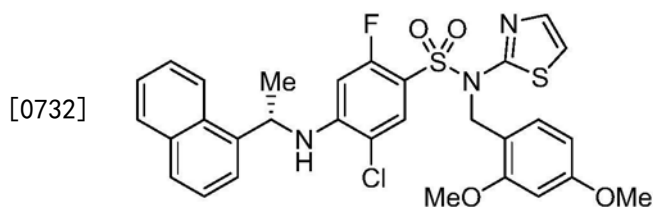


[0728] 步骤1. 制备5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



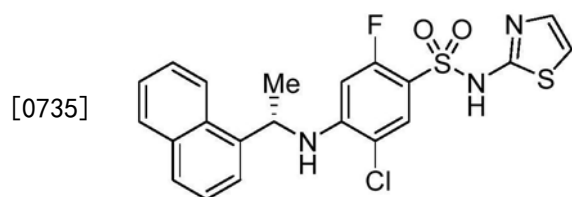
[0730] 在-78℃,将N-(2,4-二甲氧基苄基)噻唑-2-胺(根据W0 2013063459制备,20.86g, 83.3mmol)的无水四氢呋喃(350mL)溶液用1M双(三甲基甲硅烷基)酰胺的四氢呋喃(100.0mL,100.0mmol)溶液处理。将反应混合物升温至环境温度并搅拌1h。将反应混合物冷却至-78℃,并向其中加入5-氯-2,4-二氟苯磺酰氯(20.58g,83.3mmol)的无水四氢呋喃(75mL)溶液。让反应混合物升温至环境温度,搅拌2h,并用乙酸乙酯(700mL)稀释。有机相用饱和碳酸氢钠(200mL)、饱和氯化铵(2×150mL)、盐水(2×150mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。减压浓缩滤液得到残余物,用甲醇(80mL)研磨,得到无色固体状标题化合物(12.7g,33%收率):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.94 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.06-6.99 (m, 2H), 6.41-6.36 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); MS (ES+) m/z 461.0 (M+1), 463.0 (M+1)。

[0731] 步骤2. 制备(S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(萘-1-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[0733] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.46g, 1.0mmol)和碳酸铯(0.65g,2.0mmol)的无水二甲亚砜(5mL)混合物中加入(S)-1-(1-萘基)乙胺(0.17g,1.0mmol),并将反应混合物在环境温度下搅拌16h。然后向混合物中加入水(20mL)并滤出沉淀物。将沉淀物溶于二氯甲烷(100mL)中,用无水硫酸钠干燥并过滤。减压浓缩滤液,并将该残余物通过0-40%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到黄色油状标题化合物(0.55g,90%收率):MS (ES+) m/z 612.1 (M+1), 614.0 (M+1)。

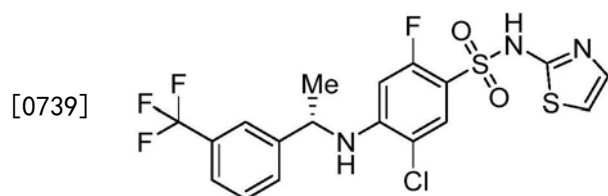
[0734] 步骤3. 制备(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(萘-1-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



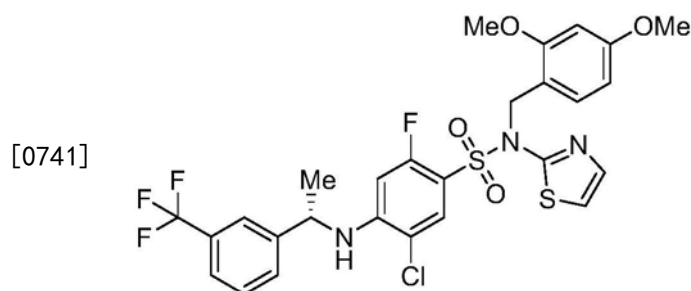
[0736] 在0℃,向(S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(萘-1-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.55g,0.89mmol)的二氯甲烷(20mL)混合物中加入三氟乙酸(0.5mL),并将反应混合物搅拌30分钟。减压浓缩得到残余物,将该残余物通过0-50%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到灰白色固体状标题化合物(0.31g,74%收率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.73(br s,1H),8.29(d,J=8.3Hz,1H),7.97(dd,J=8.1,1.3Hz,1H),7.82(d,J=7.5Hz,1H),7.65-7.41(m,5H),7.23(d,J=4.6Hz,1H),6.80(d,J=4.6Hz,1H),6.70(dd,J=6.7,1.2Hz,1H),6.13(d,J=13.0Hz,1H),5.54-5.44(m,1H),1.65(d,J=6.6Hz,3H);MS(ES⁺)m/z 462.1(M+1),464.0(M+1)。

[0737] 实施例3

[0738] 合成(S)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)-4-((1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)苯磺酰胺

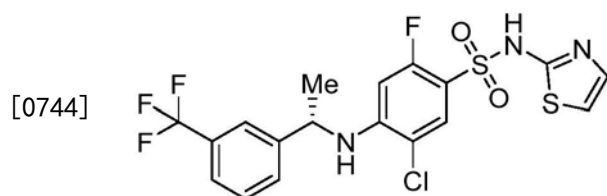


[0740] 步骤1. 制备(S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)-4-((1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)苯磺酰胺



[0742] 按照实施例2步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙-1-胺代替(S)-1-(1-萘基)乙胺,得到黄色油状标题化合物(0.67g,80%收率):MS(ES⁺)m/z 630.1(M+1),632.1(M+1)。

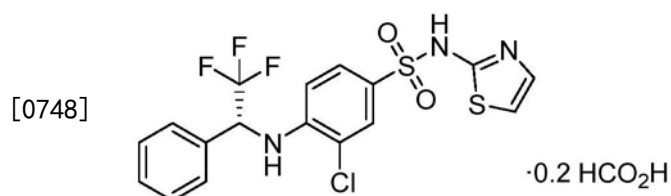
[0743] 步骤2. 制备(S)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)-4-((1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)苯磺酰胺



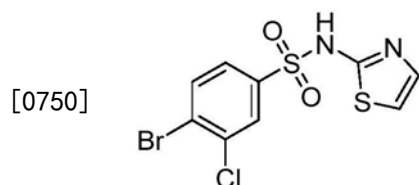
[0745] 按照实施例2步骤3所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)-4-((1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)-氨基)苯磺酰胺代替(S)-5-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,得到无色固体状标题化合物(0.37g,72%收率): ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 12.76(br s,1H),7.84(s,1H),7.77-7.71(m,1H),7.62-7.52(m,3H),7.25(d,J=4.6Hz,1H),6.81(d,J=4.6Hz,1H),6.68(dd,J=7.8,1.3Hz,1H),6.50(d,J=13.1Hz,1H),4.91-4.80(m,1H),1.54(d,J=6.8Hz,3H); ^{19}F NMR(282MHz,DMSO- d_6) δ -60.9(s,3F),-109.3(s,1F);MS(ES+) m/z 480.0(M+1),482.0(M+1)。

[0746] 实施例4

[0747] 合成(R)-3-氯-N-(噻唑-2-基)-4-((2,2,2-三氟-1-苯乙基)氨基)苯磺酰胺甲酸酯



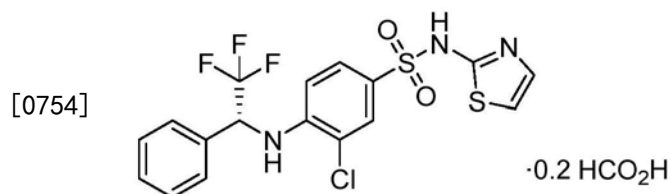
[0749] 步骤1.制备4-溴-3-氯-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[0751] 在0℃下,将4-溴-3-氯苯磺酰氯(20.5g,70.7mmol)加入到2-氨基噻唑(7.1g,70.7mmol)的二氯甲烷(190mL)和吡啶(62mL)混合物中。将反应混合物升温至环境温度并搅拌16h。减压浓缩混合物,残余物与甲苯(2×100mL)共蒸发。的甲醇(50-100mL)中研磨,过滤后得到固体。用甲醇(50mL)洗涤固体,得到米色粉末状标题化合物(14.6g,58%收率): ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 12.07(br s,1H),7.96(d,J=8.4Hz,1H),7.90(d,J=2.1Hz,1H),7.65(dd,J=8.4,2.1Hz,1H),7.32(d,J=4.6Hz,1H),6.90(d,J=4.6Hz,1H);MS(ES+) m/z 352.9(M+1),354.9(M+1)。

[0752] 步骤2.制备(R)-3-氯-N-(噻唑-2-基)-4-((2,2,2-三氟-1-苯乙基)氨基)苯磺酰胺

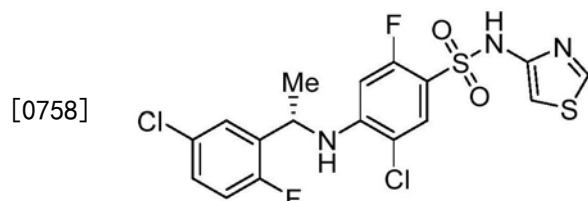
[0753] 甲酸酯



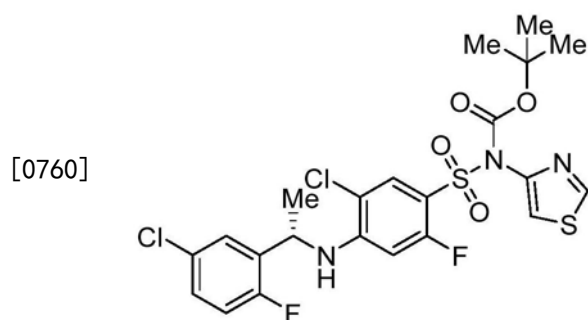
[0755] 4-溴-3-氯-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.35g,1.0mmol)、(R)-2,2,2-三氟-1-苯乙胺(0.35g,2.0mmol)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(0.058g,0.12mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(0.036g,0.04mmol)和叔丁醇钠(0.24g,2.5mmol)的二氧六环(5mL)混合物通过通氩气流而脱气,然后在密封小瓶中用150℃微波加热30分钟。将反应混合物冷却至环境温度,并用二氯甲烷(200mL)和饱和氯化铵溶液(100mL)稀释。有机相用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。滤液真空浓缩,通过含0.1%甲酸的乙腈水溶液洗脱的制备型反相HPLC(preparative reverse phase HPLC)纯化,获得米色固体状标题化合物(0.032g,7%收率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ8.14(s,0.2H),7.70-7.63(m,3H),7.52(dd,J=8.7,2.1Hz,1H),7.47-7.36(m,3H),7.18(d,J=4.5Hz,1H),7.07(d,J=8.8Hz,1H),6.74(d,J=4.5Hz,1H),6.11(d,J=9.8Hz,1H),5.90-5.77(m,1H),未观察到可交换质子;¹⁹F NMR(282MHz,DMSO-d₆) δ-72.3(S);MS(ES⁻)m/z 446.0(M-1),448.0(M-1)。

[0756] 实施例5

[0757] 合成(S)-5-氯-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

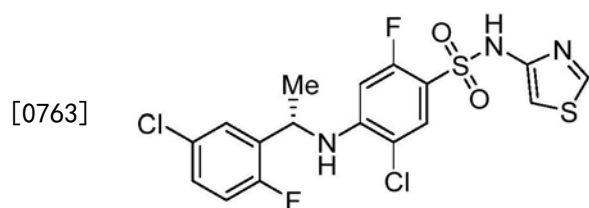


[0759] 步骤1.制备叔丁基(S)-((5-氯-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[0761] 向(S)-1-(5-氯-2-氟苯基)乙-1-胺盐酸盐(0.092g,0.44mmol)和叔丁基((5-氯-2,4-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.18g,0.44mmol,根据W02010079443制备)的无水二甲亚砜(1.0mL)混合物中加入碳酸钾(0.18g,1.3mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌12h。将混合物倒入1:1冰/水混合物(50mL)中,用乙酸乙酯(3×60mL)萃取。合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过含25%乙酸乙酯的石油醚洗脱的制备型薄层色谱(preparative thin layer chromatography)纯化,得到无色油状标题化合物(0.18g,73%收率):MS(ES⁺)m/z 563.9(M+1),565.9(M+1)。

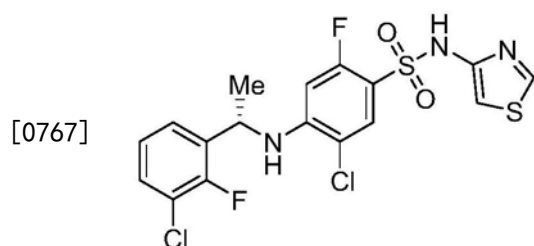
[0762] 步骤2. 制备(S)-5-氯-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



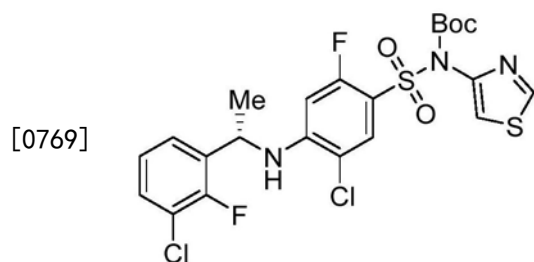
[0764] 向叔丁基(S)-(5-氯-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.18g, 0.32mmol)中加入4M氯化氢的二恶烷(10.0mL, 40.0mmol)溶液, 反应混合物在环境温度下保持12h。混合物真空浓缩, 残余物纯化。残余物通过含0.2%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化, 得到无色固体状标题化合物(0.082g, 54%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.32 (s, 1H), 8.68 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.03 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.06 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 5.15 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 4.73 (quin, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 1.61 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H); MS (ES+) m/z 464.0 (M+1), 466.0 (M+1)。

[0765] 实施例6

[0766] 合成(S)-5-氯-4-((1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

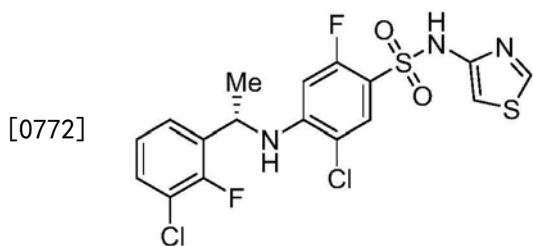


[0768] 步骤1. 制备叔丁基(S)-(5-氯-4-((1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[0770] 按照实施例5步骤2所述的步骤, 并根据需要进行非关键性调整, 以(S)-1-(3-氯-2-氟苯基)乙-1-胺代替(S)-1-(5-氯-2-氟苯基)乙-1-胺盐酸盐, 分离出无色固体状标题化合物(0.15g, 44%收率): MS (ES+) m/z 563.9 (M+1), 565.9 (M+1)。

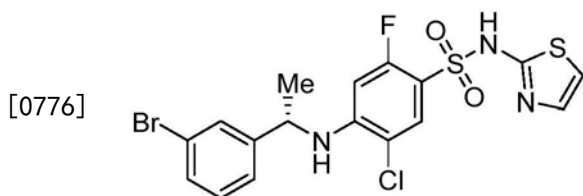
[0771] 步骤2. 制备(S)-5-氯-4-((1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



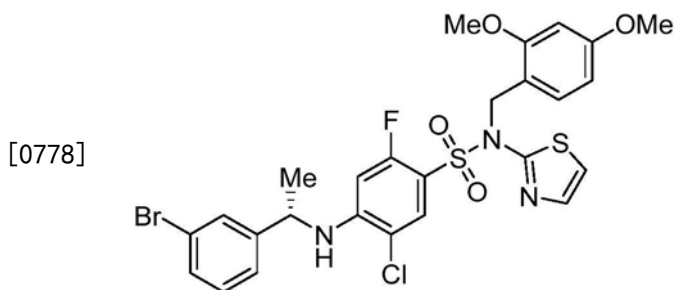
[0773] 按照实施例5步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以叔丁基(S)-((5-氯-4-((1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯代替叔丁基(S)-((5-氯-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯,得到无色固体状标题化合物:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.19 (s, 1H), 8.62 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.75 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.34 (td, J=7.2, 2.0Hz, 1H), 7.02-7.16 (m, 2H), 6.94 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.07 (d, J=12.0Hz, 1H), 5.19 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.78 (quin, J=6.4Hz, 1H), 1.63 (d, J=6.8Hz, 3H); MS (ES⁺) m/z 464.0 (M+1), 466.0 (M+1)。

[0774] 实施例7

[0775] 合成(S)-4-((1-(3-溴苯基)乙基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

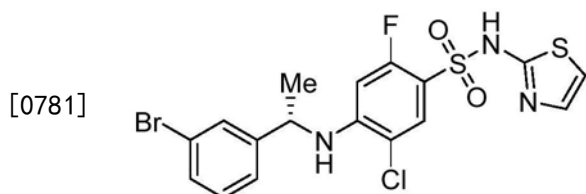


[0777] 步骤1.制备(S)-4-((1-(3-溴苯基)乙基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[0779] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.50g, 1.1mmol)和(S)-1-(3-溴苯基)乙-1-胺(0.26g, 1.3mmol)的无水二甲亚砜(4mL)混合物中加入碳酸钾(0.30g, 2.2mmol),并将反应混合物在环境温度下搅拌12h。加入水(20mL)后,混合物用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。减压浓缩滤液,残余物通过含30%乙酸乙酯的石油醚溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到黄色固体状标题化合物(0.40g, 58%收率):¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.74-7.68 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.40-7.36 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.26-7.16 (m, 3H), 6.98-6.94 (d, J=4.0Hz, 1H), 6.39-6.34 (dd, J=8.0Hz, 4.0Hz, 1H), 6.33-6.30 (m, 1H), 6.08-6.02 (d, J=12.0Hz, 1H), 5.19-5.12 (m, 3H), 4.49-4.39 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 1.63-1.59 (d, J=6.8Hz, 3H)。

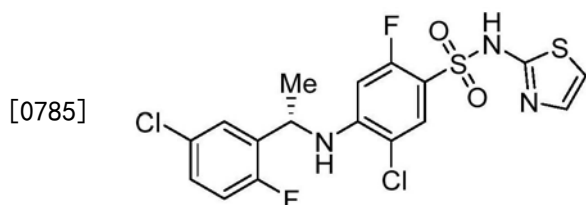
[0780] 步骤2.制备(S)-4-((1-(3-溴苯基)乙基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



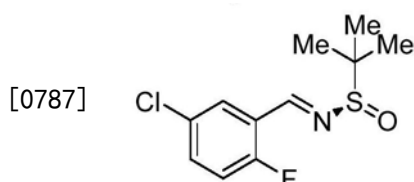
[0782] 向(S)-4-((1-(3-溴苯基)乙基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.14g,0.22mmol)的二氯甲烷(5.0mL)混合物中加入三氟乙酸(0.5mL),并将混合物在环境温度下搅拌30分钟。混合物真空浓缩,残余物通过含0.2%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.067g,62%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ12.80(br s,1H),7.89(d,J=8.0Hz,1H),7.48-7.39(m,2H),7.26-7.20(m,2H),7.13(d,J=4.0Hz,1H),6.49(d,J=4.0Hz,1H),6.06(d,J=12.0Hz,1H),5.16-5.08(m,1H),4.50-4.38(m,1H),1.61(d,J=8.0Hz,3H);MS(ES⁺)m/z 490.1(M+1),492.1(M+1)。

[0783] 实施例8

[0784] 合成(S)-5-氯-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

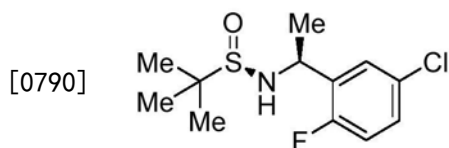


[0786] 步骤1.制备(R,E)-N-(5-氯-2-氟亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



[0788] 向5-氯-2-氟苯甲醛(5.00g,31.5mmol)的二氯甲烷(10.0mL)溶液中加入对甲苯磺酸吡啶鎓(0.40g,1.59mmol),(R)-(+)-2-甲基-2-丙磺酰胺(3.82g,31.5mmol)和无水硫酸镁(19.0g,158mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌12h。过滤反应混合物,减压浓缩滤液,得到残余物,残余物通过含10%乙酸乙酯的石油醚溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到黄色油状标题化合物(2.45g,30%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.85-8.84(m,1H),7.96-7.94(dd,J=6.0,2.8Hz,1H),7.47-7.43(m,1H),7.14-7.10(t,J=8.0Hz,1H),1.28(s,9H)。

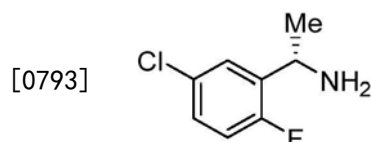
[0789] 步骤2.制备(R)-N-((S)-1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



[0791] 在-48℃下,向(R,E)-N-(5-氯-2-氟亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.10g,8.02mmol)的二氯甲烷(5mL)混合物中分批加入3M甲基溴化镁的乙醚(5.35mL,16.05mmol)

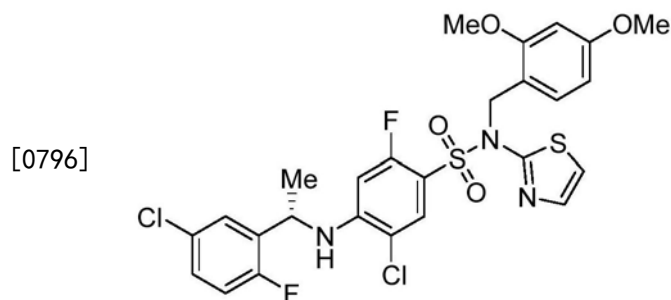
溶液。将反应混合物升温至环境温度并搅拌12h。将反应混合物倒入水(30mL)中并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。合并的有机相用盐水(2×30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。减压浓缩滤液得到残余物,该残余物通过含25%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(1.20g,54%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.35-7.33(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),7.22(m,1H),7.02-6.98(t,J=8.0Hz,1H),4.79-4.72(m,1H),1.54-1.52(d,J=8.0Hz,3H),1.70(s,1H),1.24(s,9H)。

[0792] 步骤3.制备(S)-1-(5-氯-2-氟苯基)乙-1-胺



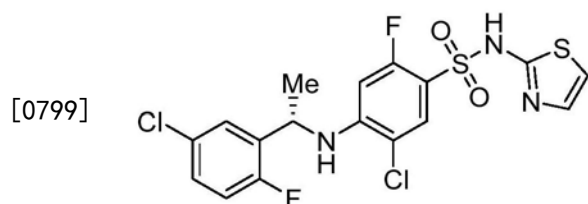
[0794] 向(R)-N-((S)-1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-磺酰亚胺(0.5g,1.80mmol)的甲醇(5mL)混合物中加入4M氯化氢的二恶烷(0.9mL,3.6mmol)溶液。将反应混合物在环境温度下搅拌2h,然后减压浓缩。残余物在石油醚中研磨得到无色固体状标题化合物(0.25g,80%收率):¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.60-7.59(m,1H),7.50-7.48(m,1H),7.30-7.25(dd,J=12.0,8.0Hz,1H),4.77-4.72(m,1H),1.68-1.64(m,3H),未观察到可交换质子。

[0795] 步骤4.制备(S)-5-氯-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[0797] 按照实施例7步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-(5-氯-2-氟苯基)乙-1-胺代替(S)-1-(3-溴苯基)乙-1-胺,得到无色固体状标题化合物(0.12g,53%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.39(d,J=4.0Hz,1H),7.22-7.18(m,3H),7.08-7.05(m,1H),6.96(d,J=4.0Hz,1H),6.36(dd,J=8.0,4.0Hz,1H),6.32(d,J=4.0Hz,1H),6.08(d,J=12.0Hz,1H),5.16-5.20(m,3H),4.78-4.71(m,1H),3.77-3.68(m,3H),3.68(s,3H),1.62(d,J=8.0Hz,3H)。

[0798] 步骤5.制备(S)-5-氯-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

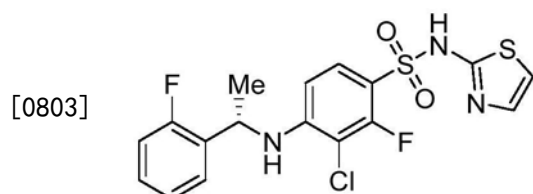


[0800] 按照实施例7步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-5-氯-4-

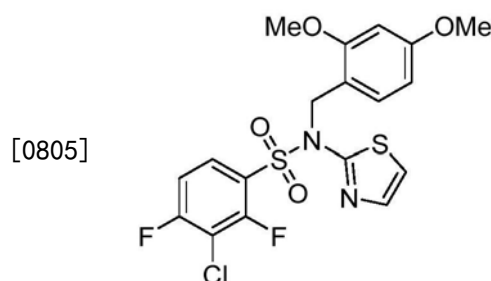
((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替(S)-5-氯-4-((1-(3-溴苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,得到无色固体状标题化合物:¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.76(d,J=4.0Hz,1H), 7.36(dd,J=4.0,2.0Hz,1H), 7.28-7.32(m,1H), 7.18-7.10(m,2H), 6.73(d,J=4.0Hz,1H), 6.25(d,J=12.0Hz,1H), 4.80-4.95(m,1H), 1.64-1.62(d,J=8.0Hz,3H),未观察到可交换质子;MS(ES+)m/z 464.1(M+1),466.1(M+1)。

[0801] 实施例9

[0802] 合成(S)-3-氯-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

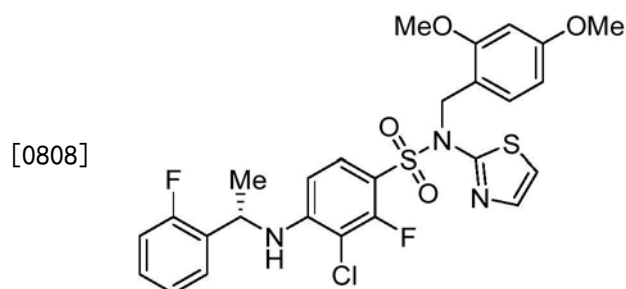


[0804] 步骤1.制备3-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[0806] 在-78℃下,向N-(2,4-二甲氧基苄基)噻唑-2-胺(1.24g,4.94mmol)的无水四氢呋喃(11mL)溶液中加入1M双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的四氢呋喃(4.9mL,4.9mmol)溶液。将反应混合物升温至环境温度并搅拌16h,用乙酸乙酯(50mL)和饱和氯化铵水溶液(20mL)稀释反应混合物,用乙酸乙酯(3×50mL)萃取水相。合并的有机相用盐水(3×20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,将残余物通过0-20%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到黄色油状标题化合物(0.992g,48%收率):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.81(ddd,J=9.0,7.4,5.8,1H), 7.40(d,J=3.6Hz,1H), 7.18(dd,J=7.8,0.7Hz,1H), 7.04(ddd,J=9.0,7.7,1.8Hz,1H), 7.00(d,J=3.6Hz,1H), 6.39-6.34(m,2H), 5.20(s,2H), 3.78(s,3H), 3.75(s,3H);MS(ES+)m/z 461.0(M+1),463.0(M+1)。

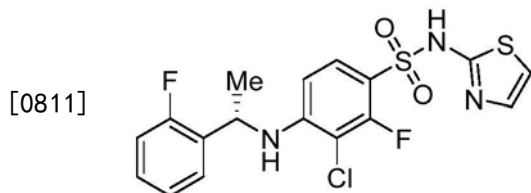
[0807] 步骤2.制备(S)-3-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[0809] 向3-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.375g,0.814mmol)和(S)-1-(2-氟苯基)乙-1-胺(0.136g,0.976mmol)的无水二甲亚砜(4mL)悬浮

液中加入碳酸铯(0.665g, 2.04mmol), 并将反应混合物在环境温度下搅拌18h。合并的有机相用盐水(3×20mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液, 并将残余物通过含0-40%的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到黄色泡沫状标题化合物(0.352g, 75%收率): MS (ES+) m/z 580.1 (M+1), 582.1 (M+1)。

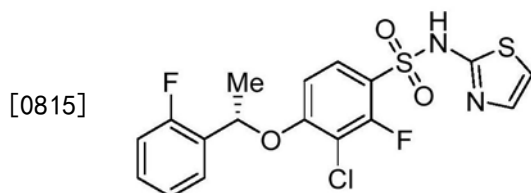
[0810] 步骤3. 制备(S)-3-氯-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



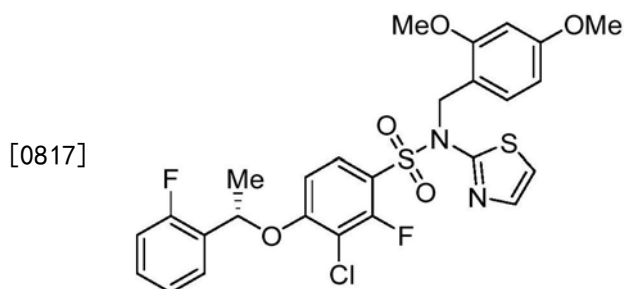
[0812] 向(S)-3-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.352g, 0.607mmol)的二氯甲烷(4mL)溶液中加入三氟乙酸(0.140mL, 1.82mmol), 并将反应混合物在环境温度下搅拌30分钟。真空浓缩后, 用甲醇(20mL)稀释反应混合物, 并在环境温度下搅拌1h。过滤除去沉淀物, 用甲醇(2×15mL)洗涤。真空浓缩合并的滤液, 将残余物在乙醚(10mL)中研磨, 得到浅黄色固体状标题化合物(0.123g, 47%收率): ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.76 (br s, 1H), 7.46 (t, J=8.5Hz, 1H), 7.38 (dt, J=7.8, 1.7Hz, 1H), 7.32-7.11 (m, 4H), 6.81 (d, J=4.6Hz, 1H), 6.52 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.32 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.99-4.89 (m, 1H), 1.56 (d, J=6.7Hz, 3H); MS (ES+) m/z 430.0 (M+1), 432.0 (M+1)。

[0813] 实施例10

[0814] 合成(S)-3-氯-2-氟-4-(1-(2-氟苯基)乙氧基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



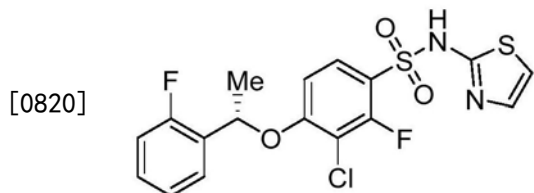
[0816] 步骤1. 制备(S)-3-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-(1-(2-氟苯基)乙氧基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[0818] 在0℃下, 向3-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.250g, 0.56mmol)和(S)-1-(2-氟苯基)乙-1-醇(0.075g, 0.540mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(5mL)溶液中加入氢化钠(60%的矿物油分散液, 0.043g, 1.08mmol)。将反应升温至环境温度并搅拌2h。反应用乙酸乙酯(50mL)和饱和氯化铵水溶液(30mL)稀释, 水相用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。合并的有机相用盐水(3×20mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空

浓缩滤液并将残余物通过0-40%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到黄色油状标题化合物(0.250g,80%收率): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.65-7.59 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.18-7.04 (m, 2H), 6.95 (dd, $J=3.6, 1.4$, 1H), 6.60-6.57 (m, 1H), 6.37-6.31 (m, 2H), 5.79-5.72 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.75 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 3H), 3.69 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H), 1.72 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H); MS (ES+) m/z 581.1 (M+1), 583.1 (M+1)。

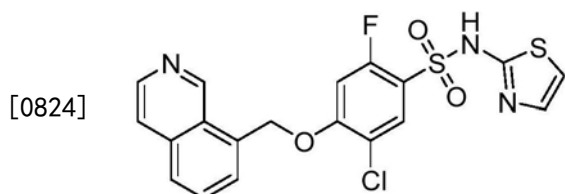
[0819] 步骤2. 制备(S)-3-氯-2-氟-4-(1-(2-氟苯基)乙氧基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



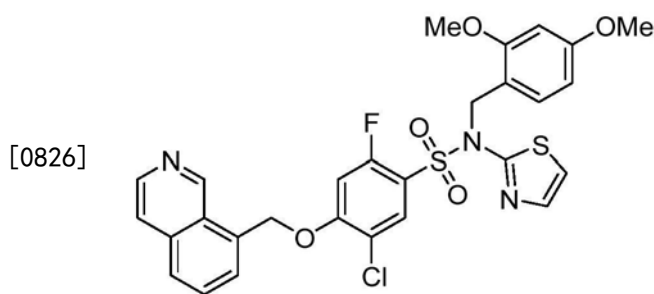
[0821] 按照实施例9步骤3所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-3-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-(1-(2-氟苯基)乙氧基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替(S)-3-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,得到标题化合物(0.029g,16%收率): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.93 (br s, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.46-7.18 (m, 5H), 7.02 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 5.98-5.92 (m, 1H), 1.64 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H); ^{19}F NMR (282MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -108.9 (s, 1F), -118.5 (s, 1F); MS (ES+) m/z 431.0 (M+1), 433.0 (M+1)。

[0822] 实施例11

[0823] 合成5-氯-2-氟-4-(异喹啉-8-基甲氧基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

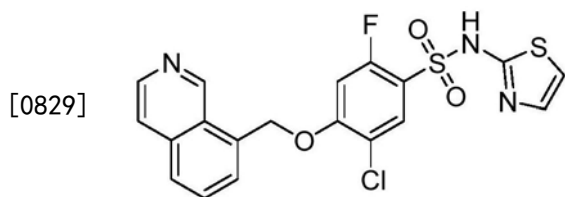


[0825] 步骤1. 制备5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-(异喹啉-8-基甲氧基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[0827] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.475g, 1.03mmol)和异喹啉-8-基甲醇(0.164g, 1.03mmol)的无水二甲亚砜(5mL)悬浮液中加入碳酸铯(0.671g, 2.06mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌16h,然后在75℃下加热4h。将反应混合物冷却至环境温度,用乙酸乙酯(50mL)和水(20mL)稀释,水相用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。合并的有机相用盐水(3×20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过0-40%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到米色固体状标题化合物(0.106g,17%收率):MS (ES+) m/z 600.1 (M+1), 602.1 (M+1)。

[0828] 步骤2. 制备5-氯-2-氟-4-(异喹啉-8-基甲氧基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

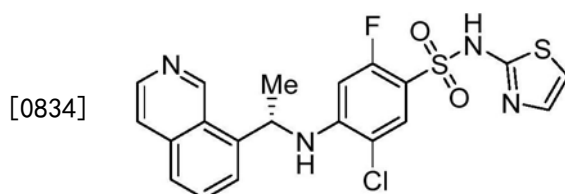


[0830] 按照实施例9步骤3所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,

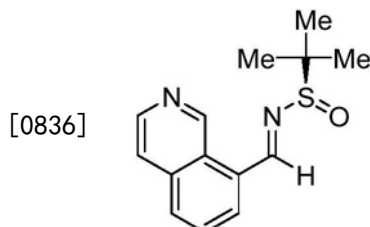
[0831] 以5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-(异喹啉-8-基甲氧基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替(S)-3-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(2-氟苄基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,得到标题化合物(0.074g,90%收率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 13.01(br s,1H),9.78(s,1H),8.69(d,J=6.0Hz,1H),8.25(d,J=6.0Hz,1H),8.19(dd,J=7.4,1.6Hz,1H),8.07-7.98(m,2H),7.82(d,J=7.4Hz,1H),7.67(d,J=11.8Hz,1H),7.33(d,J=4.6Hz,1H),6.90(d,J=4.6Hz,1H),5.90(s,2H);¹⁹F NMR(282MHz,DMSO-d₆) δ -74.46(S);MS(ES+)m/z 450.0(M+1),452.0(M+1)。

[0832] 实施例12

[0833] 合成(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(异喹啉-8-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

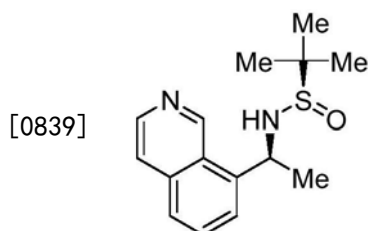


[0835] 步骤1. 制备(R)-N-(异喹啉-8-基亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



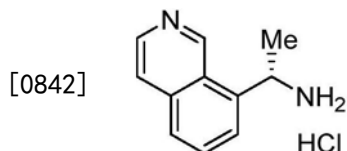
[0837] 向异喹啉-8-甲醛(1.00g,6.36mmol)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.700g,5.78mmol)的无水四氢呋喃(11mL)溶液中加入乙醇钛(IV)(2.42mL,11.56mmol),并将反应混合物在环境温度下搅拌4h。用盐水(20mL)稀释反应混合物,并将所得悬浮液搅拌15分钟。悬浮液通过硅藻土垫过滤,过滤垫用乙酸乙酯(2×20mL)洗涤。滤液用盐水(2×20mL)洗涤,合并的水层用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并过滤。将滤液真空浓缩,残余物用乙醚(20mL)研磨,得到黄色固体状标题化合物(1.52g,定量收率):MS(ES+)m/z 261.3(M+1)。

[0838] 步骤2. 制备(R)-N-((S)-1-(异喹啉-8-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



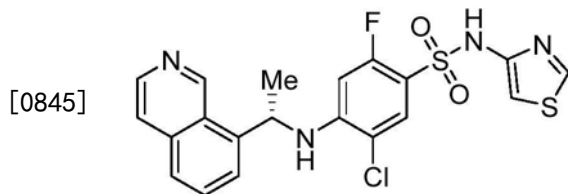
[0840] 在-45℃下,向(R)-N-(异喹啉-8-基亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.414g, 1.59mmol)的无水二氯甲烷(10mL)溶液中加入3M甲基溴化镁的乙醚(1.23mL, 3.69mmol)。溶液水层用二氯甲烷(3×50mL)萃取,合并的有机层用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过0-5%梯度的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到67%非对映体过量(由¹H NMR测定)的黄色固体状标题化合物(0.361g, 82%收率)。主要非对映体的数据:¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ9.69(s, 1H), 8.55(d, J=5.7Hz, 1H), 7.79-7.74(m, 1H), 7.70-7.66(m, 3H), 5.41(dd, J=6.8, 4.7Hz, 1H), 3.47(d, J=4.5Hz, 1H), 1.80(d, J=6.8Hz, 3H), 1.20(s, 9H); MS(ES+) m/z 277.2(M+1)。

[0841] 步骤3. 制备(S)-1-(异喹啉-8-基)乙-1-胺盐酸盐



[0843] 向(R)-N-((S)-1-(异喹啉-8-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.361g, 1.31mmol)的甲醇(15mL)溶液中加入4M氯化氢二恶烷(5mL, 20.0mmol)溶液,在室温下搅拌反应混合物2h。真空浓缩反应,残余物用乙醚研磨(量),得到浅黄色固体状标题化合物(0.247g, 90%收率):¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ10.13(s, 1H), 8.73(d, J=6.3Hz, 1H), 8.49(d, J=6.3Hz, 1H), 8.33-8.20(m, 3H), 5.61-5.53(m, 1H), 1.71(d, J=6.7Hz, 3H), 未观察到可交换质子; MS(ES+) m/z 173.2。

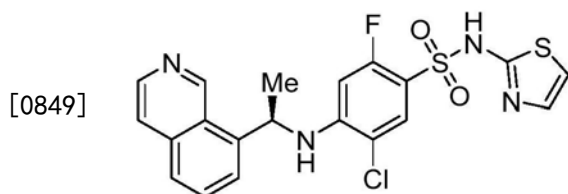
[0844] 步骤4. 制备(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(异喹啉-8-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



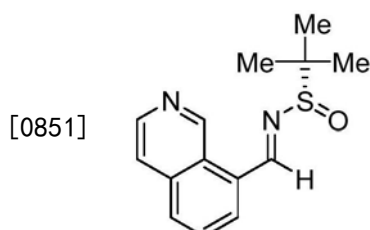
[0846] 向叔丁基((5-氯-2,4-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.225g, 0.548mmol)和(S)-1-(异喹啉-8-基)乙-1-胺盐酸盐(0.106g, 0.508mmol)的无水二甲亚砜悬浮液中加入碳酸钾(0.210g, 1.52mmol),并将反应混合物在80℃下加热48h。将反应混合物冷却至环境温度,并用乙酸乙酯(50mL)和饱和氯化铵水溶液(20mL)稀释。水相用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并的有机相用盐水(3×20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.050g, 21%收率):¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ11.11(br s, 1H), 9.99(s, 1H), 8.85(d, J=2.2Hz, 1H), 8.70(d, J=6.2Hz, 1H), 8.36(d, J=6.2Hz, 1H), 8.12(d, J=8.1Hz, 1H), 8.04-7.97(m, 1H), 7.82(d, J=7.0Hz, 1H), 7.64(d, J=7.4Hz, 1H), 7.01-6.95(m, 2H), 6.42(d, J=13.1Hz, 1H), 5.75-5.66(m, 1H), 1.70(d, J=6.7Hz, 3H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO-d₆) δ-74.4(s); MS(ES+) m/z 463.0(M+1), 465.0(M+1)。

[0847] 实施例13

[0848] 合成(R)-5-氯-2-氟-4-((1-(异喹啉-8-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

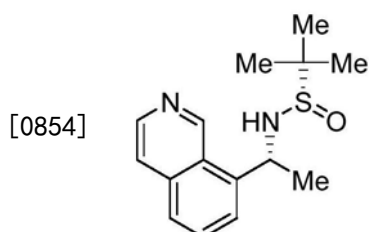


[0850] 步骤1. 制备 (S)-N-(异喹啉-8-基亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



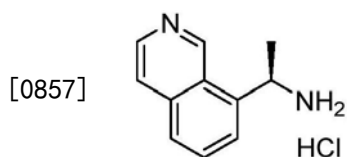
[0852] 按照实施例12步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以 (S)-2-甲基丙烷-2-磺酰亚胺 (0.700g, 5.78mmol) 代替 (R)-2-甲基丙烷-2-磺酰亚胺,得到黄色固体状标题化合物 (1.36g, 90% 收率): MS (ES+) m/z 261.3。

[0853] 步骤2. 制备 (S)-N-((R)-1-(异喹啉-8-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



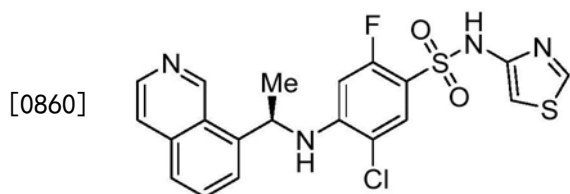
[0855] 按照实施例12步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以 (S)-N-(异喹啉-8-基亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺代替 (R)-N-(异喹啉-8-基亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,得到67%非对映体过量(由¹H NMR测定)的黄色固体状标题化合物 (0.498g, 89% 收率): ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 9.69 (s, 1H), 8.55 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.77 (dd, J=4.0, 5.4Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 3H), 5.41 (dd, J=4.6, 6.8Hz, 1H), 3.47 (d, J=4.5Hz, 1H), 1.80 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.20 (s, 9H); MS (ES+) m/z 277.2 (M+1)。

[0856] 步骤3. 制备 (R)-1-(异喹啉-8-基)乙-1-胺盐酸盐



[0858] 按照实施例12步骤3所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以 (S)-N-((R)-1-(异喹啉-8-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-磺酰亚胺代替 (R)-N-((S)-1-(异喹啉-8-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-磺酰亚胺,得到标题化合物, (0.360g, 96% 收率): ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.10 (s, 1H), 8.73 (d, J=6.3Hz, 1H), 8.46 (d, J=6.3Hz, 1H), 8.31-8.18 (m, 3H), 5.60-5.52 (m, 1H), 1.70 (d, J=6.7Hz, 3H), 未观察到可交换质子; MS (ES+) m/z 173.2。

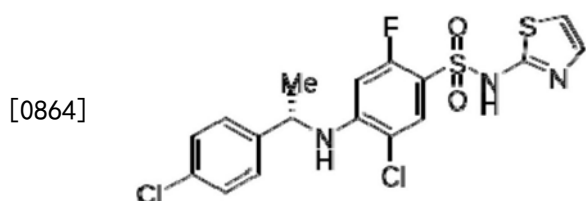
[0859] 步骤4. 制备 (R)-5-氯-2-氟-4-((1-(异喹啉-8-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



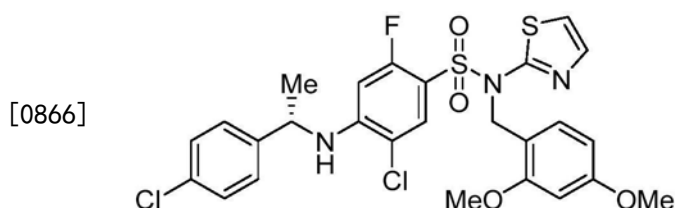
[0861] 按照实施例12步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(R)-1-(异喹啉-8-基)乙-1-胺盐酸盐代替(S)-1-(异喹啉-8-基)乙-1-胺盐酸盐,得到无色固体状标题化合物(0.096g,20%收率): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (brs, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.85 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.68 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 8.30 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.01-7.93 (m, 1H), 7.79 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 6.98-6.96 (m, 2H), 6.41 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 5.75-5.66 (m, 1H), 1.70 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H); ^{19}F NMR (282MHz, DMSO- d_6) δ -74.3 (s); MS (ES+) m/z 463.0 (M+1), 465.0 (M+1)。

[0862] 实施例14

[0863] 合成(S)-5-氯-4-((1-(4-氯苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

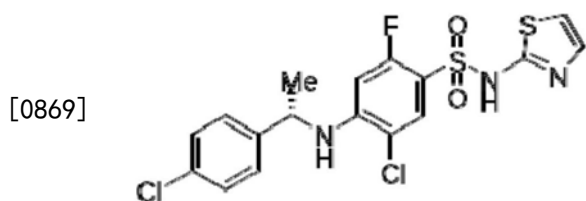


[0865] 步骤1.制备(S)-5-氯-4-((1-(4-氯苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[0867] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.35g, 0.76mmol)和(S)-1-(4-氯苯基)乙胺(0.107mL, 0.76mmol)的无水二甲亚砜(4mL)混合物中加入碳酸钾(0.210g, 1.52mmol),并将反应混合物在75℃加热16h。将反应混合物冷却至环境温度,用饱和氯化铵水溶液(20mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。用水(40mL)和盐水(40mL)洗涤合并的有机层,用无水硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩并将该残余物通过0-50%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.16g, 35%收率):MS (ES+) m/z 596.1 (M+1), 598.1 (M+1)。

[0868] 步骤2.制备(S)-5-氯-4-((1-(4-氯苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

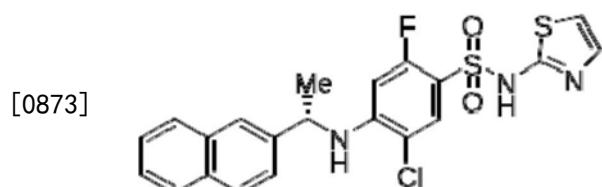


[0870] 在0℃下向(S)-5-氯-4-((1-(4-氯苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-

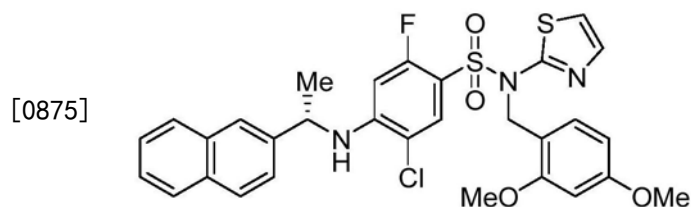
氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.16g,0.27mmol)的无水二氯甲烷(5mL)溶液中加入三氟乙酸(62 μ L,0.81mmol)。残余物通过0%至35%梯度的丙酮的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.089g,74%收率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 12.75(s,1H),7.58(d,J=7.3Hz,1H),7.44-7.35(m,4H),7.25(d,J=4.6Hz,1H),6.81(d,J=4.6Hz,1H),6.58-6.53(m,1H),6.40(d,J=13.2Hz,1H),4.77-4.67(m,1H),1.51(d,J=6.7Hz,3H);MS(ES+)m/z 446.0(M+1),448.0(M+1)。

[0871] 实施例15

[0872] 合成(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(萘-2-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

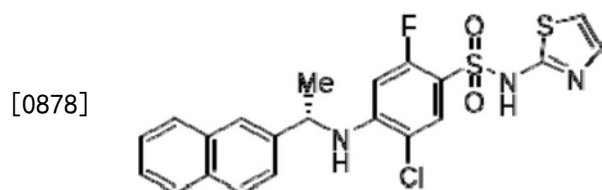


[0874] 步骤1.制备(S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(萘-2-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[0876] 按照实施例14步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-(萘-2-基)乙-1-胺代替(S)-1-(4-氯苯基)乙胺,得到无色固体状标题化合物(0.16g,34%收率):MS(ES+)m/z 612.2(M+1),614.1(M+1)。

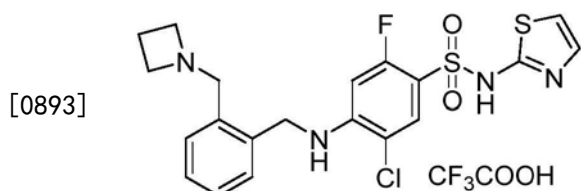
[0877] 步骤2.制备(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(萘-2-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[0879] 按照实施例14步骤2中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(萘-2-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替(S)-5-氯-4-((1-(4-氯苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,得到无色固体状标题化合物(0.087g,73%收率):¹HNMR(300MHz;DMSO-d₆) δ 12.70(s,1H),7.91-7.83(m,4H),7.61-7.56(m,2H),7.52-7.44(m,2H),7.22-7.20(m,1H),6.80-6.78(m,1H),6.64-6.60(m,1H),6.46(d,J=13.2Hz,1H),4.91-4.83(m,1H),1.61(d,J=6.8Hz,3H);MS(ES+)m/z 462.1(M+1),464.1(M+1)。

[0880] 实施例16

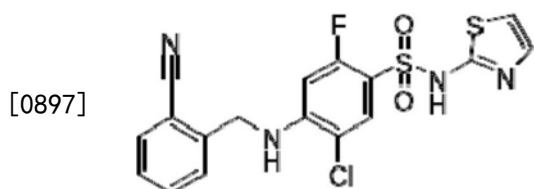
[0881] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 2,2,2-三氟乙酸酯



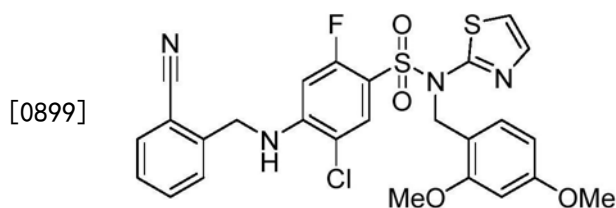
[0894] 按照实施例1步骤2中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替(S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,得到标题化合物(0.014g,27%收率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.78(s,1H),9.97(s,1H),7.63(d,J=7.3Hz,1H),7.44-7.31(m,3H),7.27-7.25(m,2H),7.11-7.03(m,1H),6.83(d,J=4.6Hz,1H),6.48(d,J=12.9Hz,1H),4.58-4.49(m,4H),4.22-4.01(m,4H),2.45-2.25(m,2H);MS(ES+)m/z 467.0(M+1),469.0(M+1)。

[0895] 实施例17

[0896] 合成5-氯-4-((2-氰基苄基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

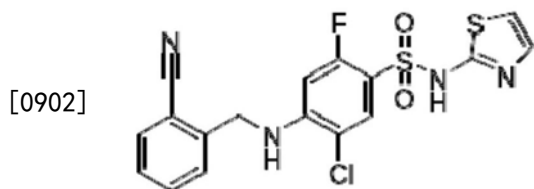


[0898] 步骤1.制备5-氯-4-((2-氰基苄基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[0900] 按照实施例14步骤3所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以2-(氨基甲基)苯甲腈盐酸盐代替(S)-1-(4-氯苯基)乙胺,得到无色固体状标题化合物(0.33g,66%收率):MS(ES+)m/z 573.0(M+1),575.0(M+1)。

[0901] 步骤2.制备5-氯-4-((2-氰基苄基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

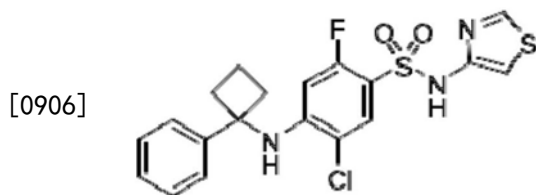


[0903] 按照实施例1步骤2中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以5-氯-4-((2-氰基苄基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替(S)-5-氯-4-((1-(4-氯苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,得到无色固体状标题化合物:¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.78(s,1H),7.86(dd,J=7.7,1.2Hz,1H),7.69-7.62(m,2H),7.50-7.42(m,1H),7.38-7.33(m,1H),7.26(d,J=4.6Hz,1H),7.19-7.13(m,1H),6.83(d,J=4.6Hz,1H),6.52(d,J=12.8Hz,1H),4.69-4.63(m,2H);MS(ES+)m/z

z 423.0 (M+1), 425.0 (M+1)。

[0904] 实施例18

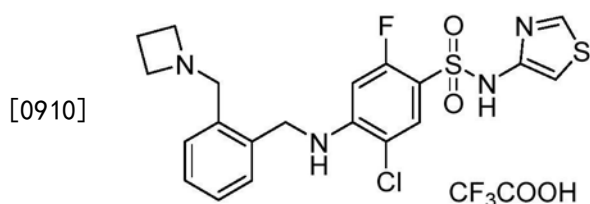
[0905] 合成5-氯-2-氟-4-((1-苯基环丁基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



[0907] 向1-苯基环丁-1-胺盐酸盐(0.16g, 0.87mmol)和叔丁基(5-氯-2,4-二氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.358g, 0.87mmol)的无水二甲亚砜(4mL)混合物中加入碳酸钾(0.240g, 1.74mmol), 并将反应混合物在75℃下加热24h。将反应混合物冷却至环境温度, 用饱和氯化铵水溶液(20mL)稀释, 并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机层用水(40mL)、盐水(40mL)洗涤, 用无水硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过0-35%梯度的丙酮的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色固体状标题化合物(0.067g, 19%收率): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.56 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.42-7.30 (m, 4H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.92-6.87 (m, 1H), 5.77-5.72 (m, 1H), 5.59 (s, 1H), 2.74-2.60 (m, 2H), 2.44-2.31 (m, 2H), 2.23-2.03 (m, 2H); MS (ES+) m/z 438.0 (M+1), 440.0 (M+1)。

[0908] 实施例19

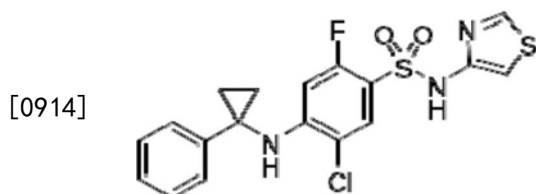
[0909] 4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



[0911] 按照实施例18所述的步骤, 并根据需要进行非关键性调整, 以(2-(吡啶-1-基甲基)苄基)甲胺代替1-苯基环丁-1-胺盐酸盐, 得到无色固体状标题化合物(0.02g, 3%收率): ^1H NMR (300MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.12 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.88 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.17 (m, 5H), 6.99 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 6.51 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 4.59-4.46 (m, 4H), 4.22-4.01 (m, 4H), 2.46-2.26 (m, 2H); MS (ES+) m/z 467.0 (M+1), 469.0 (M+1)。

[0912] 实施例20

[0913] 合成5-氯-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

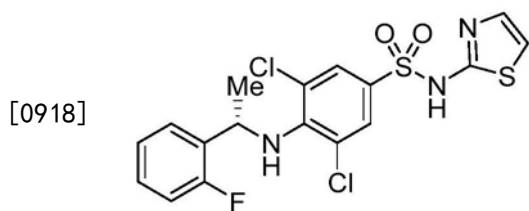


[0915] 按照实施例AZ5所述的步骤, 并根据需要进行非关键性调整, 以1-苯基环丙-1-胺代替1-苯基环丁-1-胺盐酸盐, 得到无色固体状标题化合物(0.021g, 2%收率): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.78 (s, 1H), 8.70-8.63 (m, 1H), 7.76 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.24 (m,

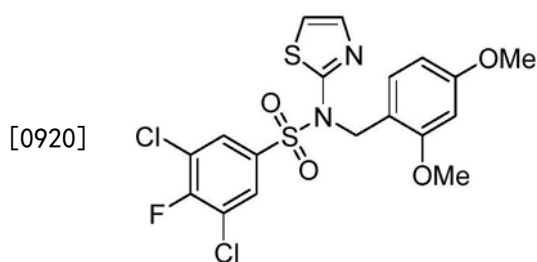
2H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.92 (dd, J=4.2, 1.7Hz, 1H), 6.43 (d, J=12.3Hz, 1H), 5.69-5.64 (m, 1H), 1.45-1.27 (m, 4H); MS (ES+) m/z 424.1 (M+1), 426.0 (M+1)。

[0916] 实施例21

[0917] 合成(S)-3,5-二氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

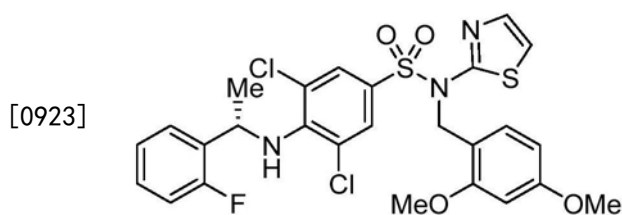


[0919] 步骤1. 制备3,5-二氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[0921] 在-78℃下,向N-(2,4-二甲氧基苄基)噻唑-2-胺(8.60g,34.4mmol,根据W02013063459制备)的无水四氢呋喃(100mL)混合物中加入1M双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的四氢呋喃(18.2mL,18.2mmol)溶液。将反应混合物升温至环境温度并搅拌16h。通过加入饱和氯化铵溶液(50mL)淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯(300mL)稀释。有机相用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,将该残余物通过0-50%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,然后用甲醇(10mL)研磨,得到灰白色固体状标题化合物(5.5g,76%收率):¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.75 (dd, J=6.0Hz, 2H), 7.50 (dd, J=3.6Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.12 (dd, J=3.6Hz, 1H), 6.40-6.34 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.68 (s, 3H)。

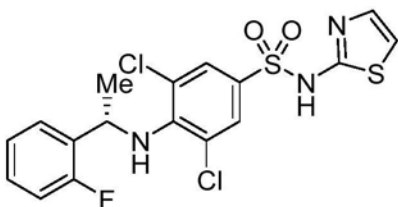
[0922] 步骤2. 制备(S)-3,5-二氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[0924] 按照实施例14步骤1中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-(2-氟苯基)乙基胺代替(S)-1-(4-氯苯基)乙胺,并用3,5-二氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,得到无得固体状标题化合物(0.2g,41%收率):MS (ES+) m/z 596.1 (M+1), 598.1 (M+1)。

[0925] 步骤3. 制备(S)-3,5-二氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0926]

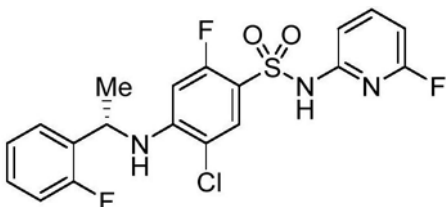


[0927] 按照实施例14步骤2中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-3,5-二氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替(S)-5-氯-4-((1-(4-氯苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,得到无色固体状标题化合物:¹H NMR (300MHz;DMSO-d₆) δ12.84 (s,1H), 7.58 (s,2H), 7.53-7.47 (m,1H), 7.30-7.21 (m,2H), 7.18-7.06 (m,2H), 6.86 (d, J=4.5Hz,1H), 5.46-5.31 (m,2H), 1.54 (d, J=6.4Hz,3H); MS (ES+) m/z 446.0 (M+1), 448.0 (M+1)。

[0928] 实施例22

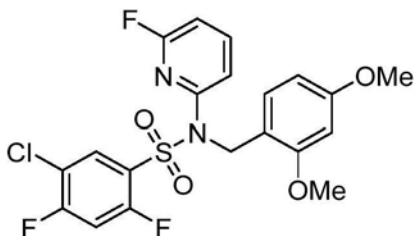
[0929] 合成(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺

[0930]



[0931] 步骤1. 制备5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺

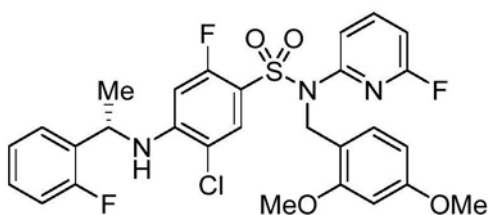
[0932]



[0933] 在-78℃下,向N-(2,4-二甲氧基苄基)-6-氟吡啶-2-胺(根据W02014066490制备,20.00g,76.25mmol)的无水四氢呋喃(200mL)溶液中滴加1.6M甲基锂乙醚溶液(66.7mL,106.7mmol)。将反应混合物冷却至-78℃,向其中滴加5-氯-2,4-二氟苯磺酰氯(33.9g,137.3mmol)的无水四氢呋喃(100mL)溶液。将反应混合物升温至环境温度并搅拌12h。用水(200mL)稀释混合物并用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并的甲醇和二氯甲烷的混合物(20:1,2×150mL)中研磨残余物,得到无色固体状标题化合物(12.1g,32%收率):¹H NMR (300MHz,CDCl₃) δ8.02 (t, J=8.0Hz,1H), 7.77-7.66 (m,1H), 7.27-7.15 (m,2H), 7.01 (t, J=8.0Hz,1H), 6.72 (dd, J=8.0,2.8Hz,1H), 6.43-6.35 (m,2H), 5.07 (s,2H), 3.78 (s,3H), 3.73 (s,3H)。

[0934] 步骤2. 制备(S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺

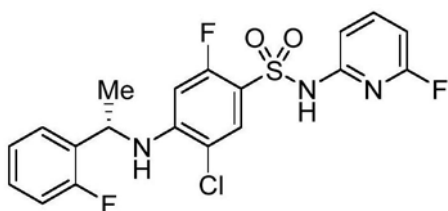
[0935]



[0936] 按照实施例14步骤1中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-(2-氟苯基)乙-1-胺代替(S)-1-(4-氯苯基)乙胺,并用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,得到无色固体状标题化合物:MS (ES+) m/z 592.2 (M+1), 594.2 (M+1)。

[0937] 步骤3. 制备(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺

[0938]

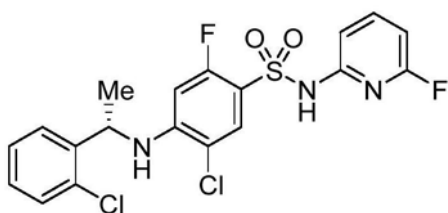


[0939] 按照实施例14步骤2中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺代替(S)-5-氯-4-((1-(4-氯苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,得到无色固体状标题化合物(0.095g, 38%收率): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.50 (s, 1H), 7.86-7.74 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.22-7.12 (m, 2H), 6.83 (dd, $J=7.9, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.74-6.68 (m, 2H), 6.34 (d, $J=13.4\text{Hz}$, 1H), 4.99-4.87 (m, 1H), 1.55 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H); MS (ES+) m/z 442.1 (M+1), 444.1 (M+1)。

[0940] 实施例23

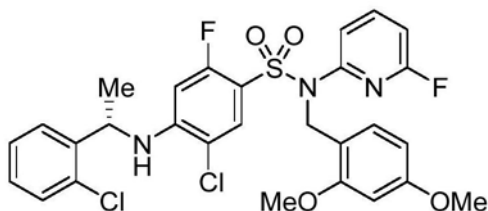
[0941] 合成(S)-5-氯-4-((1-(2-氯苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺

[0942]



[0943] 步骤1. 制备(S)-5-氯-4-((1-(2-氯苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺

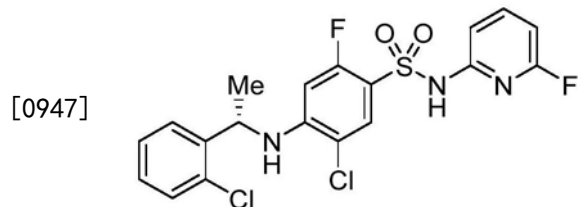
[0944]



[0945] 按照实施例14步骤1中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-(2-氯苯基)乙基胺盐酸盐代替(S)-1-(4-氯苯基)乙胺,并以5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,

4-二氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,得到无色固体状标题化合物(0.26g,51%收率):MS(ES⁺)m/z 608.1(M+1),610.0(M+1)。

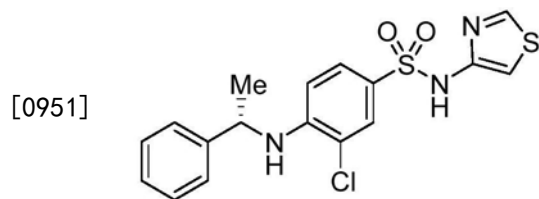
[0946] 步骤2.制备(S)-5-氯-4-((1-(2-氯苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺



[0948] 按照实施例14步骤2中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-5-氯-4-((1-(2-氯苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺代替(S)-5-氯-4-((1-(4-氯苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,得到无色固体状标题化合物(0.041g,21%收率):MS(ES⁺)m/z 458.1(M+1),460.1(M+1)。

[0949] 实施例24

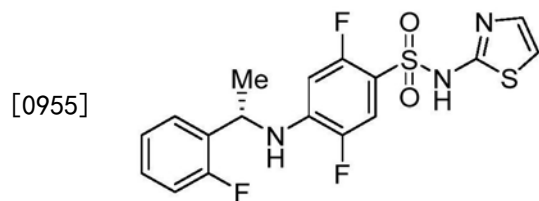
[0950] 合成(S)-3-氯-4-((1-苯乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



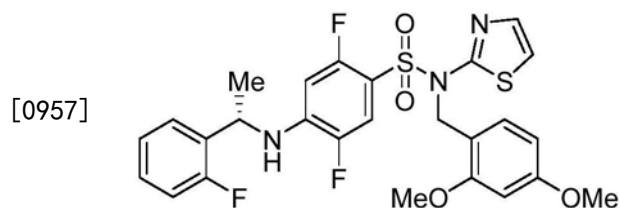
[0952] 向4-溴-3-氯-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺(0.25g,0.71mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽(0.025g,0.042mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0.013mg,0.014mmol)的无水1,4-二恶烷(6mL)混合物中加入叔丁醇钠(0.163g,1.70mmol),混合物用氩气吹扫15分钟。然后向混合物中加入(S)-1-苯乙基-1-胺(0.11mL,0.85mmol),并将反应混合物加热至100℃并保持16h。将反应混合物冷却至环境温度,并通过硅藻土垫过滤。滤液用乙酸乙酯(30mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(15mL)稀释,水层用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液并将该残余物通过0-50%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.116g,42%收率):¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ9.47(s,1H),8.65(d,J=2.1Hz,1H),7.68(d,J=2.2Hz,1H),7.39-7.25(m,6H),6.95(d,J=2.2Hz,1H),6.33(d,J=8.9Hz,1H),5.12(s,1H),4.56-4.49(m,1H),1.58(d,J=6.8Hz,3H);MS(ES⁺)m/z 394.1(M+1),396.1(M+1)。

[0953] 实施例25

[0954] 合成(S)-2,5-二氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

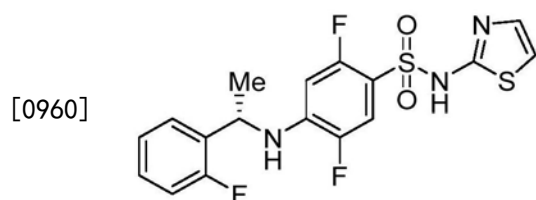


[0956] 步骤1. 制备(S)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,5-二氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[0958] 按照实施例14步骤1中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-(2-氟苯基)乙-1-胺代替(S)-1-(4-氯苯基)乙胺,并以N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4,5-三氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(根据W0 2013118854制备)代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,得到无色固体状标题化合物(0.26g,41%收率):MS(ES+)m/z 564.2(M+1)。

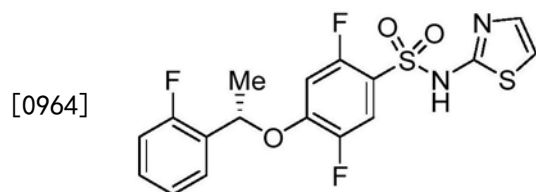
[0959] 步骤2. 制备(S)-2,5-二氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



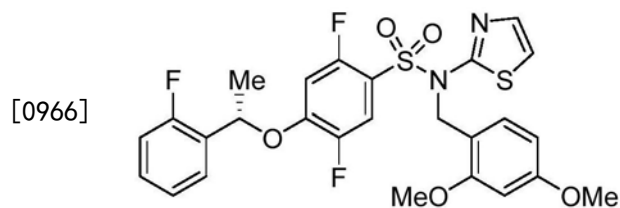
[0961] 按照实施例14步骤2中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,5-二氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替(S)-5-氯-4-((1-(4-氯苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,得到无色固体状标题化合物:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ13.04(s,1H),7.56(dd,J=10.8,6.3Hz,1H),7.31-7.20(m,2H),7.15-7.02(m,3H),6.46(d,J=4.5Hz,1H),6.09(dd,J=11.7,6.6Hz,1H),4.83-4.69(m,2H),1.59(d,J=6.0Hz,3H);MS(ES+)m/z 414.1(M+1)。

[0962] 实施例26

[0963] 合成(S)-2,5-二氟-4-(1-(2-氟苯基)乙氧基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



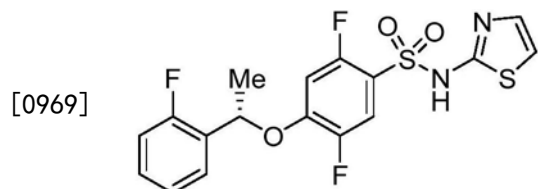
[0965] 步骤1. 制备(S)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,5-二氟-4-(1-(2-氟苯基)乙氧基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[0967] 在0℃下,向(S)-1-(2-氟苯基)乙-1-醇(0.14g,1.0mmol)和N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4,5-三氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.49g,1.1mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺

(10mL) 混合物中加入氢化钠(60%的矿物油分散液, 0.08g, 2.0mmol)。混合物在环境温度下搅拌2h, 冷却至0℃, 加入饱和氯化铵溶液(20mL) 淬灭。混合物为乙酸乙酯(3×30mL)。合并的有机层用水(40mL)、盐水(40mL) 洗涤, 用无水硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液并将该残余物通过0-50%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色固体状标题化合物(0.56g, 99%收率): MS (ES+) m/z 565.1 (M+1)。

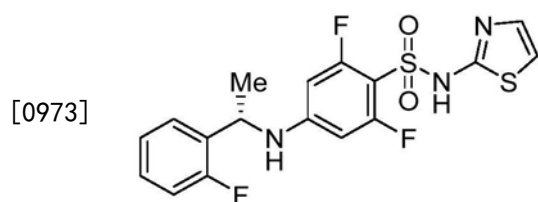
[0968] 步骤2. 制备(S)-2,5-二氟-4-(1-(2-氟苯基)乙氧基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



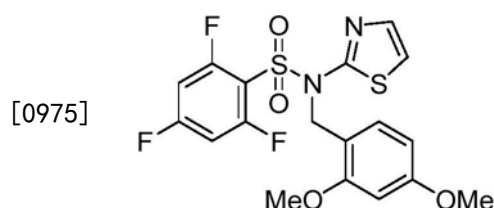
[0970] 按照实施例14步骤2中所述的步骤, 并根据需要进行非关键性调整, 以(S)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,5-二氟-4-(1-(2-氟苯基)乙氧基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替(S)-5-氯-4-((1-(4-氯苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺, 得到无色固体状标题化合物(0.165g, 40%收率): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.91 (s, 1H), 7.59 (dd, $J=10.4, 6.7\text{Hz}$, 1H), 7.47 (td, $J=7.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.32-7.16 (m, 4H), 6.87 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 5.95-5.87 (m, 1H), 1.63 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H); MS (ES+) m/z 415.0 (M+1)。

[0971] 实施例27

[0972] 合成(S)-2,6-二氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



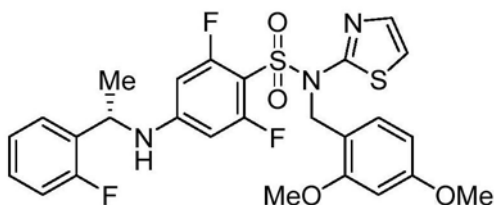
[0974] 步骤1. 制备N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4,6-三氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[0976] 在-78℃下, 向N-(2,4-二甲氧基苄基)噻唑-2-胺(3.0g, 11.98mmol)的无水四氢呋喃(23mL)溶液中加入1M双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的四氢呋喃(14.4mL, 14.4mmol)溶液。将反应混合物升温至环境温度, 搅拌16h, 并用饱和氯化铵溶液(50mL) 稀释。混合物用乙酸乙酯(3×60mL) 萃取。合并的有机层用盐水(100mL) 洗涤, 用无水硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液并将该残余物通过0-25%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色固体状标题化合物(1.28g, 24%收率): MS (ES+) m/z 445.1 (M+1)。

[0977] 步骤2. 制备(S)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,6-二氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

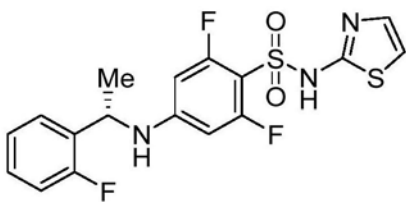
[0978]



[0979] 按照实施例14步骤1中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-(2-氟苯基)乙-1-胺代替(S)-1-(4-氯苯基)乙胺,并以N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4,6-三氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,得到无色固体状标题化合物:MS (ES⁺) m/z 564.1 (M+1)。

[0980] 步骤3. 制备(S)-2,6-二氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[0981]

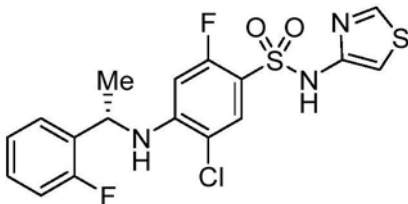


[0982] 按照实施例14步骤2中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,6-二氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替(S)-5-氯-4-((1-(4-氯苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,得到无色固体状标题化合物(0.105g, 68%收率): ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.73 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.36-7.25 (m, 3H), 7.22-7.13 (m, 2H), 6.81 (d, J=4.6Hz, 1H), 6.12 (d, J=12.4Hz, 2H), 4.83-4.72 (m, 1H), 1.44 (d, J=6.7Hz, 3H); MS (ES⁺) m/z 414.0 (M+1)。

[0983] 实施例28

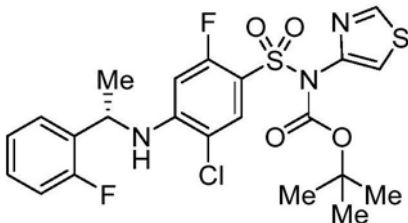
[0984] 合成(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

[0985]



[0986] 步骤1. 制备叔丁基(S)-((5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯

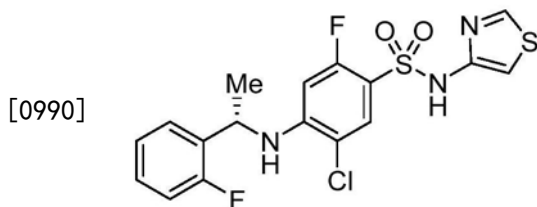
[0987]



[0988] 向叔丁基((5-氯-2,4-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.54g, 1.31mmol)和(S)-1-(2-氟苯基)乙-1-胺(0.15g, 1.09mmol)的无水二甲亚砜(10mL)混合物中加入碳酸铯(0.82g, 2.51mmol),并将反应混合物在50℃搅拌16h。将反应混合物冷却至环

境温度,用饱和氯化铵溶液(20mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机层用水(40mL)、盐水(40mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液并将该残余物通过0-25%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.18g,31%收率):MS(ES+) m/z 530.1 (M+1), 532.1 (M+1)。

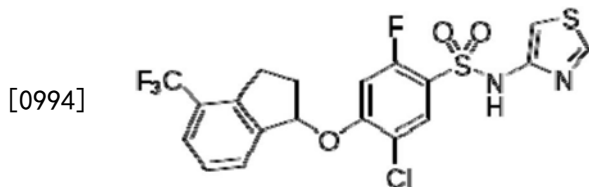
[0989] 步骤2.制备(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



[0991] 按照实施例14步骤2中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以叔丁基(S)-((5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯代替(S)-5-氯-4-((1-(4-氯苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,得到无色固体状标题化合物(0.093g,64%收率): ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 9.67(s, 1H), 8.63(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.73(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.16(m, 2H), 7.12-7.03(m, 2H), 6.91(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 6.09(d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 5.21-5.17(m, 1H), 4.82-4.72(m, 1H), 1.61(d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H); MS(ES+) m/z 430.0 (M+1), 432.0 (M+1)。

[0992] 实施例29

[0993] 合成5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)-4-((4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)苯磺酰胺

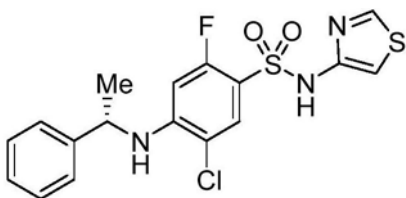


[0995] 在0℃下向4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-醇(0.24g,1.19mmol,根据WO 2009157418制备)的无水N,N-二甲基甲酰胺(8mL)溶液中加入氢化钠(60%的矿物油分散体,0.057g,1.43mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟,并在环境温度下搅拌15分钟。然后将反应混合物冷却至0℃,并向其中加入叔丁基((5-氯-2,4-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.49g,1.19mmol)。将反应混合物升温至环境温度并搅拌2h。然后用水(20mL)稀释反应混合物,并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机层用水(40mL)、盐水(40mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液并将该残余物通过0-70%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.02g,3%收率): ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 9.90(s, 1H), 8.72(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.90(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.61(dd, $J=10.5, 7.9\text{Hz}$, 2H), 7.42-7.37(m, 1H), 7.03(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.88(d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 5.77-5.73(m, 1H), 3.40-3.27(m, 1H), 3.18-3.07(m, 1H), 2.73-2.61(m, 1H), 2.29-2.18(m, 1H); MS(ES-) m/z 491.0 (M-1), 493.0 (M-1)。

[0996] 实施例30

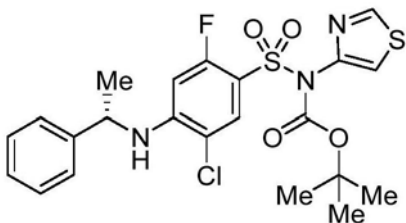
[0997] 合成(S)-5-氯-2-氟-4-((1-苯乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

[0998]



[0999] 步骤1. 制备叔丁基 (S) - ((5-氯-2-氟-4-((1-苯乙基)氨基)苯基)磺酰基) (噻唑-4-基) 氨基甲酸酯

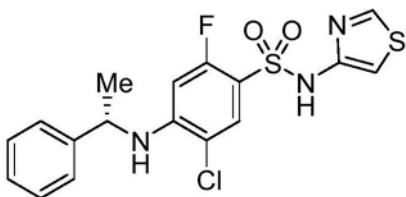
[1000]



[1001] 向叔丁基 ((5-氯-2,4-二氟苯基)磺酰基) (噻唑-4-基) 氨基甲酸酯 (0.4g, 0.97mmol) 和 (S)-1-苯乙基-1-胺 (0.12mL, 0.97mmol) 的无水二甲亚砜 (10mL) 混合物中加入碳酸钾 (0.32g, 2.33mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌2h, 然后在50℃下加热16h。将反应混合物冷却至环境温度, 用水 (30mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取。合并的有机层用水 (40mL)、盐水 (40mL) 洗涤, 用无水硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液并将该残余物通过0-100%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色固体状标题化合物 (0.11g, 22% 收率): MS (ES+) m/z 512.0 (M+1), 514.1 (M+1)。

[1002] 步骤2. 制备 (S)-5-氯-2-氟-4-((1-苯乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺

[1003]

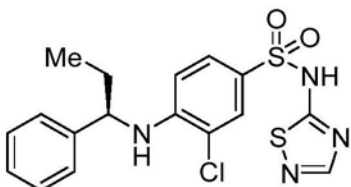


[1004] 按照实施例14步骤2中所述的步骤, 并根据需要进行非关键性调整, 以叔丁基 (S) - (5-氯-2-氟-4-((1-苯乙基)氨基)苯基)磺酰基) (噻唑-4-基) 氨基甲酸酯代替 (S)-5-氯-4-((1-(4-氯苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基) 苯磺酰胺, 得到无色固体状标题化合物 (0.047g, 53% 收率): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.59 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.73 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 5H), 6.89 (s, 1H), 6.08 (d, J=12.4Hz, 1H), 5.21-5.18 (m, 1H), 4.50-4.41 (m, 1H), 1.59 (d, J=6.8Hz, 3H); MS (ES+) m/z 412.0 (M+1), 414.0 (M+1)。

[1005] 实施例31

[1006] 合成 (R)-3-氯-4-((1-苯基丙基)氨基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基) 苯磺酰胺

[1007]

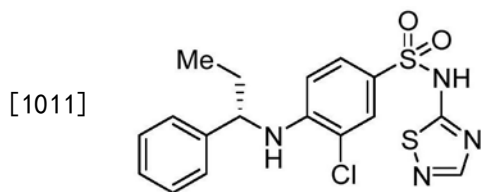


[1008] 向3-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基) 苯磺酰胺 (0.250g, 0.563mmol) 和 (R)-1-苯丙-1-胺 (0.115g, 0.563mmol) 的无水二甲亚砜 (5mL) 混合

物中加入碳酸铯(0.440g, 1.35mmol), 并将反应混合物在环境温度下搅拌17h。反应混合物用乙酸乙酯(5mL) 和水(5mL) 稀释, 水相用乙酸乙酯(3×3mL) 萃取。合并的有机相用盐水(1×5mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。滤液真空浓缩, 溶解于二氯甲烷(5mL) 中, 并加入三氟乙酸(1mL)。将反应混合物在环境温度下搅拌1h, 然后向其中加入甲醇(10mL)。过滤悬浮液, 滤液真空浓缩。将该残余物通过12-80%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色固体状标题化合物(0.026g, 9%收率): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.38 (s, 1H), 7.54 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.34 (m, 3H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 1H), 6.60 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.26 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 4.39 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.83-1.66 (m, 1H), 0.86 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 未观察到磺酰胺NH; MS (ES^-) m/z 407.0 (M-1), 409.0 (M-1)。

[1009] 实施例32

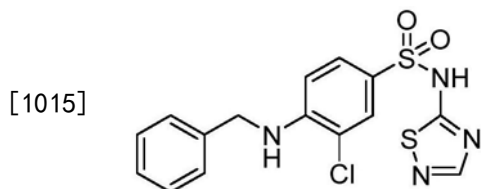
[1010] 合成(S)-3-氯-4-((1-苯基丙基)氨基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺



[1012] 按照实施例31所述的步骤, 并根据需要进行非关键性调整, 以(S)-1-苯基丙-1-胺代替(R)-1-苯基丙-1-胺, 得到无色固体状标题化合物(0.118g, 43%收率): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.38 (s, 1H), 7.54 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.34 (m, 3H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 1H), 6.60 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.26 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 4.39 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.82-1.68 (m, 1H), 0.86 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H); 未观察到磺酰胺NH; MS (ES^-) m/z 407.0 (M-1), 409.0 (M-1)。

[1013] 实施例33

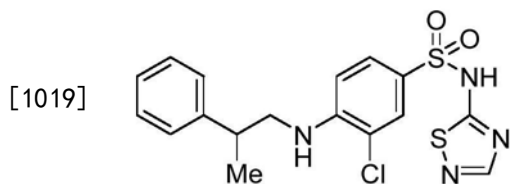
[1014] 合成4-(苄基氨基)-3-氯-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺



[1016] 按照实施例31所述的步骤, 并根据需要进行非关键性调整, 以苄胺代替(R)-1-苯基丙-1-胺, 得到无色固体状标题化合物(0.086g, 40%收率): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.40 (s, 1H), 7.55 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.39 (dd, $J=8.7, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.25 (m, 4H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.02 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 6.58 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 4.43 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 未观察到磺酰胺NH; MS (ES^+) m/z 381.0 (M+1), 383.0 (M+1)。

[1017] 实施例34

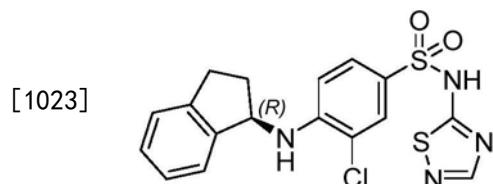
[1018] 合成3-氯-4-((2-苯基丙基)氨基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺



[1020] 按照实施例31所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以2-苯基丙-1-胺代替(R)-1-苯基丙-1-胺,得到无色固体状标题化合物(0.088g,38%收率):¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.42 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 4H), 7.19-7.13 (m, 1H), 6.82 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.04 (t, J=5.7Hz, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.12-2.98 (m, 1H), 1.19 (d, J=6.9Hz, 3H), 未观察到磺酰胺NH; MS (ES+) m/z 409.0 (M+1), 411.0 (M+1)。

[1021] 实施例35

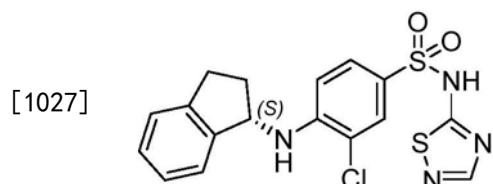
[1022] 合成(R)-3-氯-4-((2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺



[1024] 按照实施例31所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(R)-2,3-二氢-1H-茚-1-胺代替(R)-1-苯基丙-1-胺,得到无色固体状标题化合物(0.046g,20%收率):¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.46 (s, 1H), 7.62 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.7, 2.1Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 4H), 7.07 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.18 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.20 (q, J=7.8Hz, 1H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.56-2.45 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 1H), 未观察到磺酰胺NH; MS (ES-) m/z 405.0 (M-1), 407.0 (M-1)。

[1025] 实施例36

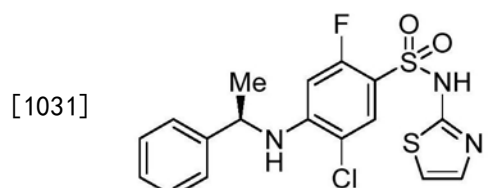
[1026] 合成(S)-3-氯-4-((2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺



[1028] 按照实施例31所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-2,3-二氢-1H-茚-1-胺代替(R)-1-苯基丙-1-胺,得到无色固体状标题化合物(0.061g,27%收率):¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.46 (s, 1H), 7.62 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.7, 2.1Hz, 1H), 7.31-7.17 (m, 4H), 7.06 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.17 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.20 (q, J=7.8Hz, 1H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.56-2.45 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 1H), 未观察到磺酰胺NH; MS (ES-) m/z 405.0 (M-1), 407.0 (M-1)。

[1029] 实施例37

[1030] 合成(R)-5-氯-2-氟-4-((1-苯乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

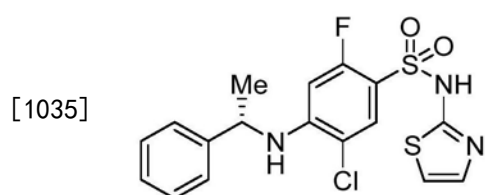


[1032] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.250g,

0.543mmol) 和 (R)-1-苯乙基-1-胺 (0.065mg, 0.54mmol) 的无水二甲亚砜 (5mL) 混合物中加入碳酸铯 (0.424g, 1.30mmol), 并将反应混合物在环境温度下搅拌 17h。反应混合物用乙酸乙酯 (5mL) 和水 (5mL) 稀释, 水相用乙酸乙酯 (3×3mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液, 残余物溶解于二氯甲烷 (5mL) 中, 并向其中加入三氟乙酸 (1mL)。将反应混合物在环境温度下搅拌 1h, 然后向其中加入甲醇 (10mL)。过滤悬浮液, 滤液真空浓缩。将该残余物通过 12-80% 梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色固体状标题化合物 (0.111g, 50% 收率): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.73 (s, 1H), 7.58 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 2H), 6.81 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 6.49 (dd, $J=7.2, 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.39 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 4.69 (dq, $J=7.2, 6.9\text{Hz}$, 1H), 1.52 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H); MS (ES $^-$) m/z 410.0 (M-1), 412.0 (M-1)。

[1033] 实施例 38

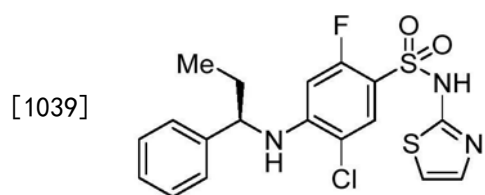
[1034] 合成 (S)-5-氯-2-氟-4-((1-苯乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1036] 按照实施例 37 所述的步骤, 并根据需要进行非关键性调整, 以 (S)-1-苯乙基-1-胺代替 (R)-1-苯乙基-1-胺, 并通过含 0.1% 三氟乙酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相 HPLC 纯化, 得到无色固体状标题化合物 (0.062g, 28% 收率): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.74 (s, 1H), 7.58 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.27-7.16 (m, 2H), 6.81 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 6.49 (dd, $J=7.2, 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.39 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 4.69 (dq, $J=7.2, 6.9\text{Hz}$, 1H), 1.52 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H); MS (ES $^-$) m/z 410.0 (M-1), 412.0 (M-1)。

[1037] 实施例 39

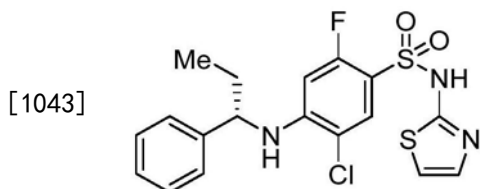
[1038] 合成 (R)-5-氯-2-氟-4-((1-苯基丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1040] 按照实施例 37 所述的步骤, 并根据需要进行非关键性调整, 以 (R)-1-苯丙-1-胺代替 (R)-1-苯乙基-1-胺, 得到无色固体状标题化合物 (0.116g, 50% 收率): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.74 (s, 1H), 7.56 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.26-7.17 (m, 2H), 6.81 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 6.49-6.45 (m, 1H), 6.44 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 4.42 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 2.07-1.90 (m, 1H), 1.84-1.60 (m, 1H), 0.88 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H); MS (ES $^-$) m/z 424.1 (M-1), 426.1 (M-1)。

[1041] 实施例 40

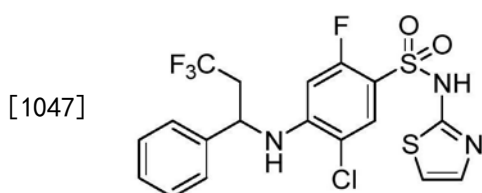
[1042] 合成 (S)-5-氯-2-氟-4-((1-苯基丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1044] 按照实施例37所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-苯丙-1-胺代替(R)-1-苯乙基-1-胺,得到无色固体状标题化合物(0.134g,58%收率):¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ12.73(s,1H),7.56(d,J=7.5Hz,1H),7.44-7.38(m,2H),7.35-7.26(m,2H),7.25-7.17(m,2H),6.81(d,J=4.5Hz,1H),6.46-6.43(m,1H),6.44(d,J=13.2Hz,1H),4.42(q,J=7.2Hz,1H),2.07-1.90(m,1H),1.84-1.60(m,1H),0.88(t,J=7.2Hz,3H);MS(ES⁻)m/z 424.1(M-1),426.1(M-1)。

[1045] 实施例41

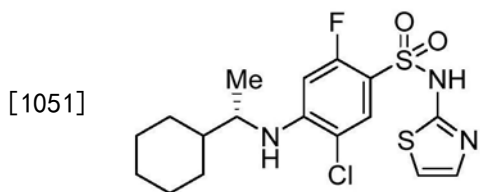
[1046] 合成5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)-4-((3,3,3-三氟-1-苯基丙基)氨基)苯磺酰胺



[1048] 按照实施例37所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以3,3,3-三氟-1-苯基丙-1-胺代替(R)-1-苯乙基-1-胺,得到无色固体状标题化合物(0.062g,24%收率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.76(s,1H),7.58(d,J=7.5Hz,1H),7.52(d,J=7.2Hz,2H),7.38-7.30(m,2H),7.29-7.21(m,2H),6.85(d,J=7.5Hz,1H),6.81(d,J=4.5Hz,1H),6.68(d,J=12.9Hz,1H),5.06-4.94(m,1H),3.39-3.18(m,1H),2.85-2.62(m,1H);¹⁹F NMR(282MHz,DMSO-d₆) δ-62.1(s,3F),-109.2(s,1F);MS(ES⁻)m/z 478.1(M-1),480.1(M-1)。

[1049] 实施例42

[1050] 合成(S)-5-氯-4-((1-环己基乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

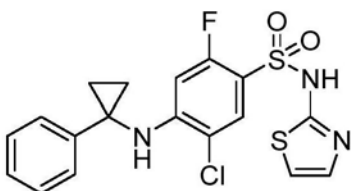


[1052] 按照实施例37所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-环己基-1-胺代替(R)-1-苯乙基-1-胺,并通过含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.007g,3%收率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.76(s,1H),7.55(d,J=7.5Hz,1H),7.26(d,J=4.8Hz,1H),6.82(d,J=4.5Hz,1H),6.68(d,J=13.5Hz,1H),5.67(d,J=9.0Hz,1H),3.51-3.34(m,1H),1.80-1.41(m,5H),1.26-1.03(m,3H),1.10(d,J=6.3Hz,3H),1.01-0.82(m,2H);未观察到磺酰胺NH;¹⁹F NMR(282MHz,DMSO-d₆) δ-109.1(s);MS(ES⁻)m/z 416.1(M-1),418.1(M-1)。

[1053] 实施例43

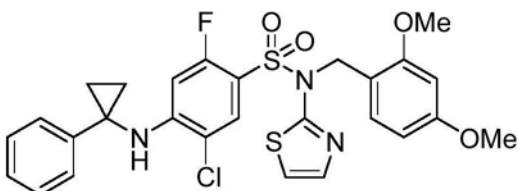
[1054] 合成5-氯-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1055]



[1056] 步骤1. 制备5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

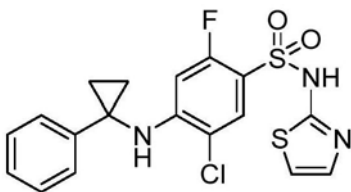
[1057]



[1058] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (0.250g, 0.543mmol) 和1-苯基环丙-1-胺 (0.072mg, 0.543mmol) 的无水二甲亚砜 (5mL) 溶液中加入碳酸铯 (0.424g, 1.30mmol), 反应混合物在环境温度下进行17h。反应混合物用乙酸乙酯 (5mL) 和水 (5mL) 稀释, 水相用乙酸乙酯 (3×3mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并通过12-80%梯度的乙酸乙酯洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色固体状标题化合物 (0.253g, 81% 收率): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.23 (m, 3H), 7.22-7.13 (m, 2H), 7.05 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 6.97-6.89 (m, 1H), 6.41 (d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 6.34 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 1.42 (s, 2H), 1.37 (s, 2H)。

[1059] 步骤2. 制备5-氯-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1060]

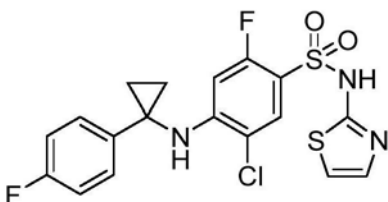


[1061] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺的二氯甲烷 (5mL) 混合物中加入三氟乙酸 (5mL), 并将反应混合物在环境温度下搅拌1h。向混合物中加入甲醇 (10mL), 过滤所得悬浮液。滤液真空浓缩, 残余物用甲醇 (3×5mL) 研磨纯化, 得到无色固体 (0.075g, 40% 收率): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.76 (s, 1H), 7.61 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.33-7.23 (m, 3H), 7.20-7.09 (m, 3H), 6.82 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 6.37 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 1.44-1.33 (m, 2H), 1.33-1.22 (m, 2H); ^{19}F NMR (282MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -109.7 (s); MS (ES $^-$) m/z 422.0 (M-1), 424.0 (M-1)。

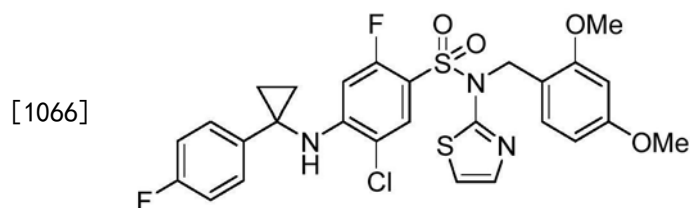
[1062] 实施例44

[1063] 合成5-氯-2-氟-4-((1-(4-氟苯基)环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1064]

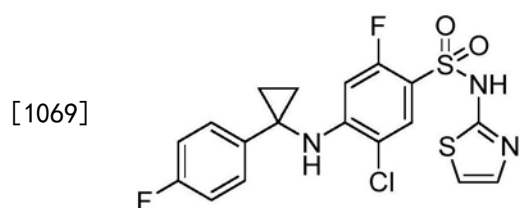


[1065] 步骤1. 制备5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(4-氟苯基)环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1067] 按照实施例43步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以1-(4-氟苯基)环丙烷-1-胺代替1-苯基环丙-1-胺,得到无色固体状标题化合物(0.246g, 77%收率): MS (ES+) m/z 592.4 (M+1), 594.4 (M+1)。

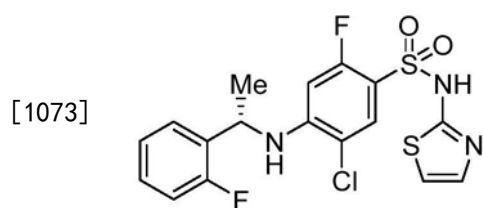
[1068] 步骤2. 制备5-氯-2-氟-4-((1-(4-氟苯基)环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



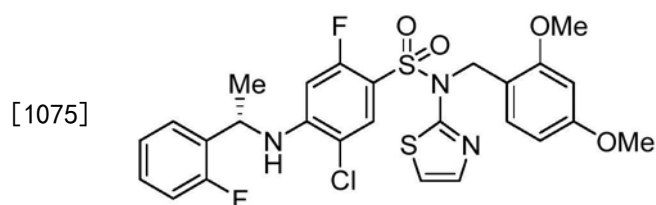
[1070] 按照实施例43步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(4-氟苯基)环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,得到无色固体状标题化合物(0.095g, 40%收率): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.77 (s, 1H), 7.60 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.14-7.05 (m, 2H), 6.82 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 6.40 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 1.41-1.33 (m, 2H), 1.30-1.22 (m, 2H); ^{19}F NMR (282MHz, DMSO- d_6) δ -109.5 (s, 1F), -117.3 (s, 1F); MS (ES+) m/z 441.9 (M+1), 443.9 (M+1)。

[1071] 实施例45

[1072] 合成(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



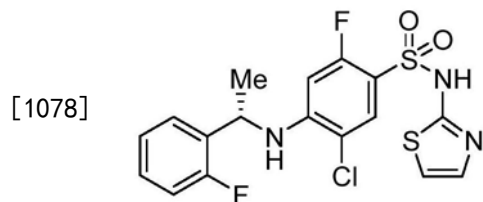
[1074] 步骤1: (S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1076] 按照实施例43步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-(2-氟

苯基)乙-1-胺代替1-苯基环丙-1-胺,得到无色固体状标题化合物(0.257g,82%收率):MS (ES+) m/z 580.1 (M+1), 582.1 (M+1)。

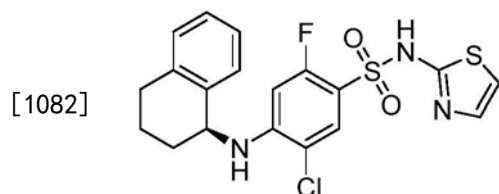
[1077] 步骤2: (S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1079] 按照实施例43步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,并用乙腈(2×1 mL)研磨,得到无色固体状标题化合物(0.037g,20%收率): ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 12.76 (s, 1H), 7.60 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.34-7.16 (m, 4H), 6.81 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 4.98-4.84 (m, 1H), 1.56 (d, $J=6.9$ Hz, 3H); ^{19}F NMR(282MHz, DMSO- d_6) δ -109.2 (s, 1F), -119.7 (s, 1F); MS (ES-) m/z 428.1 (M-1), 430.1 (M-1)。

[1080] 实施例46

[1081] 合成(S)-5-氯-2-氟-4-((1,2,3,4-四氢萘-1-基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

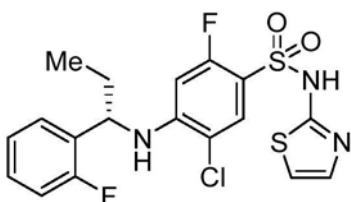


[1083] 向(S)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺(0.096g,0.65mmol)和5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.300g,0.652mmol)的无水二甲亚砜(2.6mL)混合物中加入碳酸铯(0.509g,1.56mmol),并将反应混合物在室温下搅拌17h。反应混合物用乙酸乙酯(5mL)和水(5mL)稀释,水相用乙酸乙酯(3×3 mL)萃取。合并的有机相用盐水(5mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。滤液真空浓缩,将该残余物通过0-30%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,然后将得到的材料溶解于二氯甲烷(5mL)中,并向其中加入三氟乙酸(0.5mL)。将反应混合物在环境温度下搅拌10分钟,真空浓缩,并向其中加入甲醇。过滤悬浮液,滤液真空浓缩。将残余物通过0-10%梯度的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,之后通过含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.011g,4%收率): ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 12.79 (s, 1H), 7.60 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (s, 4H), 6.91-6.79 (m, 2H), 6.27 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.91-4.79 (m, 1H), 2.89-2.65 (m, 2H), 2.04-1.67 (m, 4H); MS (ES+) m/z 438.0, 440.0 (M+1)。

[1084] 实施例47

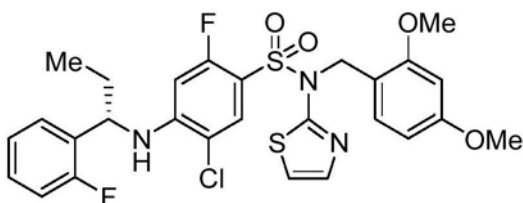
[1085] 合成(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1086]



[1087] 步骤1. 制备 (S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

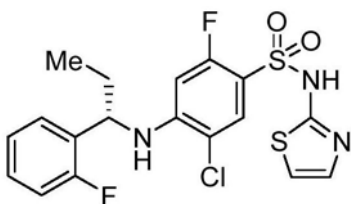
[1088]



[1089] 按照实施例43步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以 (S)-1-(2-氟苯基)丙-1-胺盐酸盐代替1-苯基环丙-1-胺,得到无色固体状标题化合物 (0.265g, 82% 收率): MS (ES+) m/z 594.2 (M+1), 596.2 (M+1)。

[1090] 步骤2. 制备 (S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1091]

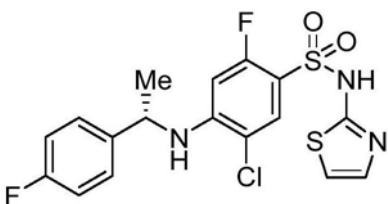


[1092] 按照实施例43步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以 (S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,并通过从乙腈 (5mL) 中重结晶进行纯化,得到无色固体状标题化合物 (0.045g, 23% 收率): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.76 (s, 1H), 7.59 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.50-7.41 (m, 1H), 7.35-7.12 (m, 4H), 6.82 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.78 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.36 (d, J=12.9Hz, 1H), 4.66 (q, J=7.2Hz, 1H), 2.13-1.95 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.56 (d, J=7.2Hz, 3H); ^{19}F NMR (282MHz, DMSO- d_6) δ -109.16 (s, 1F), -119.67 (s, 1F); MS (ES-) m/z 442.1 (M-1), 444.1 (M-1)。

[1093] 实施例48

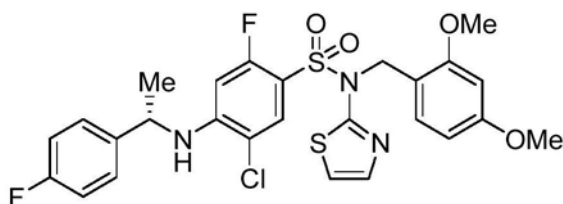
[1094] 合成 (S)-5-氯-2-氟-4-((1-(4-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1095]



[1096] 步骤1. 制备 (S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(4-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

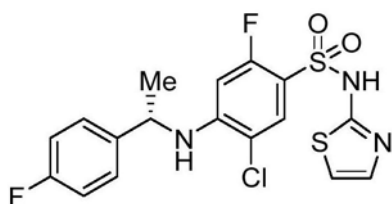
[1097]



[1098] 按照实施例43步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-(4-氟苯基)乙-1-胺代替1-苯基环丙-1-胺,得到无色固体状标题化合物(0.235g,75%收率):MS (ES⁺) m/z 580.1 (M+1), 582.1 (M+1)。

[1099] 步骤2. 制备(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(4-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1100]

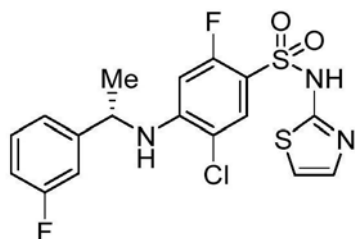


[1101] 按照实施例43步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(4-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,并通过6-80%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化(0.037g,20%收率):¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.75 (s, 1H), 7.57 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.45 (dd, J=8.7, 5.7Hz, 2H), 7.24 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.14 (dd, J=9.0, 8.7Hz, 2H), 6.81 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.52 (d, J=6.9Hz, 1H), 6.42 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.72 (dq, J=7.2, 6.9Hz, 1H), 1.51 (d, J=6.9Hz, 3H); MS (ES⁻) m/z 428.0 (M-1), 430.0 (M-1)。

[1102] 实施例49

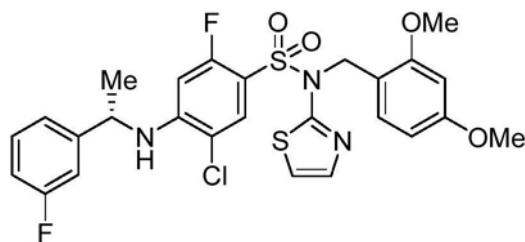
[1103] 合成(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(3-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1104]



[1105] 步骤1. 制备(S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(3-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

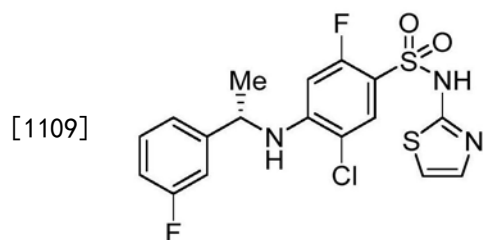
[1106]



[1107] 按照实施例43步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-(3-氟苯基)乙-1-胺代替1-苯基环丙-1-胺,得到无色固体状标题化合物(0.220g,70%收率):MS

(ES+) m/z 580.1 (M+1), 582.0 (M+1)。

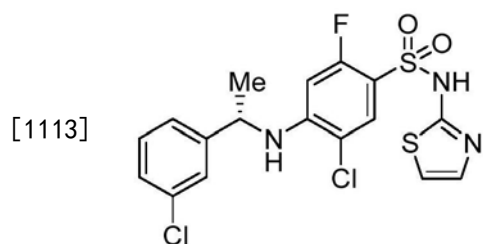
[1108] 步骤2. 制备(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(3-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



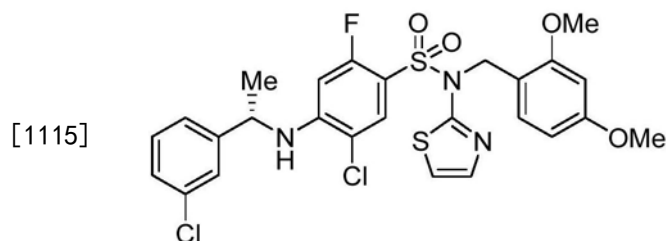
[1110] 按照实施例43步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(3-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,并从乙腈(10mL)中重结晶,得到无色固体状标题化合物: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.76 (s, 1H), 7.58 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.31 (m, 1H), 7.31-7.20 (m, 3H), 7.10-6.97 (m, 1H), 6.85-6.77 (m, 1H), 6.56 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 6.44 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 1H), 4.81-4.67 (m, 1H), 1.52 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 3H); MS (ES-) m/z 428.0 (M-1), 430.0 (M-1)。

[1111] 实施例50

[1112] 合成(S)-5-氯-4-((1-(3-氯苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



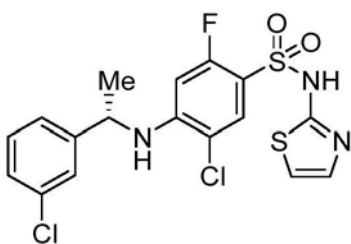
[1114] 步骤1. 制备(S)-5-氯-4-((1-(3-氯苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1116] 按照实施例43步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-(3-氯苯基)乙-1-胺代替1-苯基环丙-1-胺,得到无色固体状标题化合物(0.280g, 87%收率): MS (ES+) m/z 595.1 (M+1), 597.9 (M+1)。

[1117] 步骤2. 制备(S)-5-氯-4-((1-(3-氯苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1118]

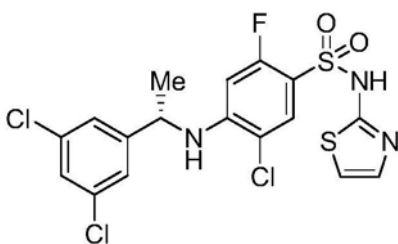


[1119] 按照实施例43步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-5-氯-4-((1-(3-氯苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,得到无色固体状标题化合物(0.152g,63%收率): ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 12.76(s,1H),7.59(d,J=7.2Hz,1H),7.53-7.50(m,1H),7.41-7.31(m,2H),7.31-7.26(m,1H),7.25(d,J=4.8Hz,1H),6.81(d,J=4.8Hz,1H),6.59(dd,J=7.5,1.2Hz,1H),6.46(d,J=13.2Hz,1H)4.78-4.69(m,1H),1.51(d,J=6.9Hz,3H);MS(ES $^-$)m/z 443.9(M-1),446.0(M-1)。

[1120] 实施例51

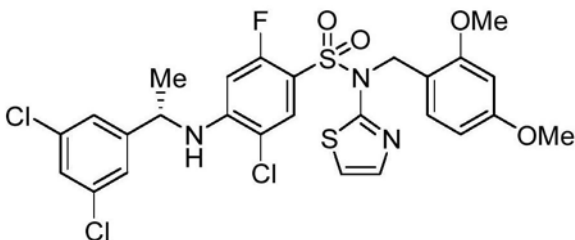
[1121] 合成(S)-5-氯-4-((1-(3,5-二氯苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1122]



[1123] 步骤1.制备(S)-5-氯-4-((1-(3,5-二氯苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

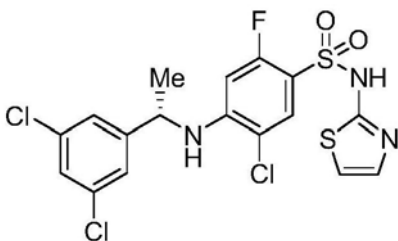
[1124]



[1125] 按照实施例43步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-(3,5-二氯苯基)乙-1-胺代替1-苯基环丙-1-胺,得到无色固体状标题化合物(0.234g,71%收率):MS(ES $^+$)m/z 630.0(M+1),632.0(M+1)。

[1126] 步骤2:制备(S)-5-氯-4-((1-(3,5-二氯苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

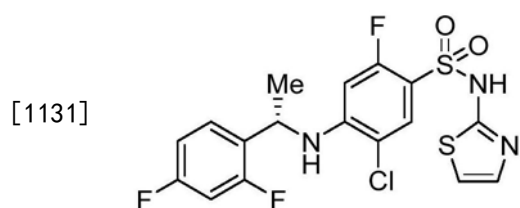
[1127]



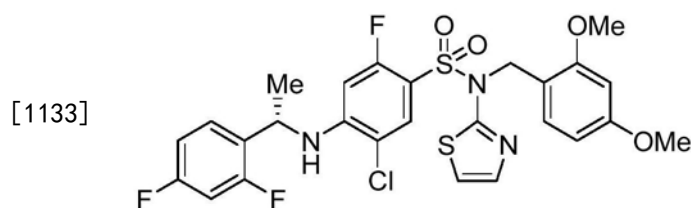
[1128] 按照实施例43步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-5-氯-4-((1-(3,5-二氯苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,得到无色固体状标题化合物(0.152g,63%收率): ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 12.77(s,1H),7.59(d,J=7.5Hz,1H),7.54(d,J=1.8Hz,2H),7.46(t,J=1.8Hz,1H),7.25(d,J=4.5Hz,1H),6.82(d,J=4.5Hz,1H),6.66(d,J=13.3Hz,1H),6.53(d,J=12.9Hz,1H),4.83-4.68(m,1H),1.51(d,J=6.9Hz,3H);MS(ES+)m/z 479.7(M+1);481.7(M+1)。

[1129] 实施例52

[1130] 合成(S)-5-氯-4-((1-(2,4-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

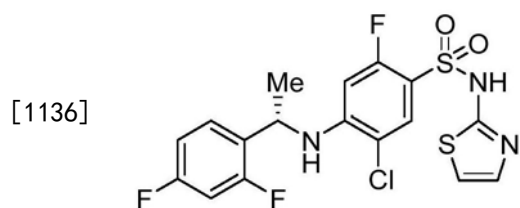


[1132] 步骤1.制备(S)-5-氯-4-((1-(2,4-二氟苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1134] 按照实施例43步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-(2,4-二氟苯基)乙-1-胺代替1-苯基环丙-1-胺,得到无色固体状标题化合物(0.220g,70%收率):MS(ES+)m/z 598.0(M+1),600.0(M+1)。

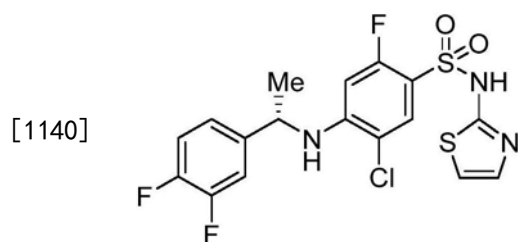
[1135] 步骤2.制备(S)-5-氯-4-((1-(2,4-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



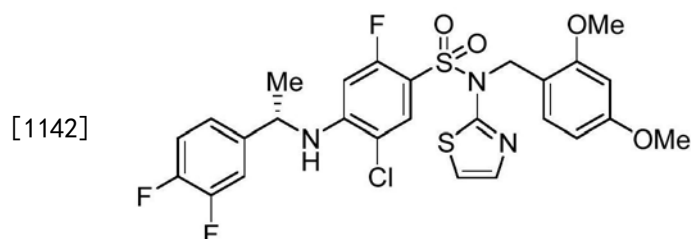
[1137] 按照实施例43步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-5-氯-4-((1-(2,4-二氟苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,得到无色固体状标题化合物(0.088g,36%收率): ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 12.78(s,1H),7.60(d,J=7.2Hz,1H),7.44(dt,J=6.9,8.7Hz,1H),7.29-7.18(m,2H),7.05(dt,J=2.1,8.4Hz,1H),6.82(d,J=3.2Hz,1H),6.52(d,J=8.7Hz,1H),6.36(d,J=12.9Hz,1H),4.94-4.85(m,1H),1.54(d,J=6.9Hz,3H); ^{19}F NMR(282MHz,DMSO- d_6) δ -109.1(s,1F),-111.7(d,J=7.3Hz,1F),-115.3(d,J=7.3Hz,1F);MS(ES-)m/z 446.0(M-1),447.9(M-1)。

[1138] 实施例53

[1139] 合成(S)-5-氯-4-((1-(3,4-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

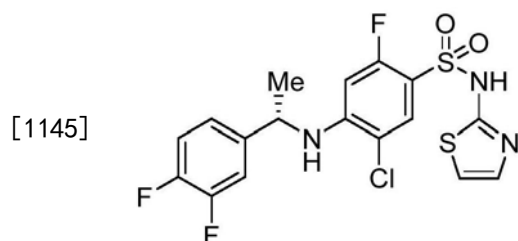


[1141] 步骤1.制备(S)-5-氯-4-((1-(3,4-二氟苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1143] 按照实施例43步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-(3,4-二氟苯基)乙-1-胺盐酸盐代替1-苯基环丙-1-胺,得到无色固体状标题化合物(257g,79%收率):MS(ES⁺)m/z 598.4(M+1),600.4(M+1)。

[1144] 步骤2.制备(S)-5-氯-4-((1-(3,4-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

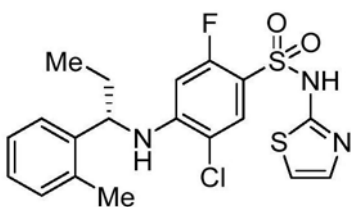


[1146] 按照实施例43步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-5-氯-4-((1-(3,4-二氟苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,得到无色固体状标题化合物(0.088g,36%收率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ12.77(s,1H),7.58(d,J=7.2Hz,1H),7.52(ddd,J=12.0,8.1,2.1Hz,1H),7.42-7.31(m,1H),7.31-7.27(m,1H),7.25(d,J=4.5Hz,1H),6.81(d,J=4.8Hz,1H),6.57(dd,J=7.8,1.2Hz,1H),6.48(d,J=13.2Hz,1H),4.80-4.65(m,1H),1.51(d,J=6.9Hz,3H);¹⁹F NMR(282MHz,DMSO-d₆)δ-109.22(s,1F),-138.21(d,J=22Hz,1F),-140.82(d,J=23.7Hz,1F);MS(ES⁺)m/z 447.9(M+1),449.9(M+1)。

[1147] 实施例54

[1148] 合成(S)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)-4-((1-(邻甲苯基)丙基)氨基)苯磺酰胺

[1149]



[1150] 步骤1. 制备(S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)-4-((1-(邻甲苯基)丙基)氨基)苯磺酰胺

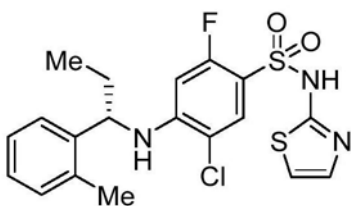
[1151]



[1152] 按照实施例43步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-(邻甲苯基)丙-1-胺盐酸盐代替1-苯基环丙-1-胺,得到无色固体状标题化合物(0.096g,30%收率):MS(ES+)m/z 590.0(M+1),592.0(M+1)。

[1153] 步骤2. 制备(S)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)-4-((1-(邻甲苯基)丙基)氨基)苯磺酰胺

[1154]

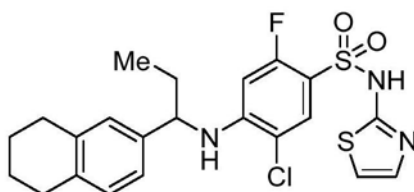


[1155] 按照实施例43步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)-4-((1-(邻甲苯基)丙基)氨基)苯磺酰胺代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,并通过含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.010g,4%收率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ12.74(s,1H),7.58(d,J=7.2Hz,1H),7.31-7.22(m,2H),7.20-7.08(m,3H),6.81(d,J=4.5Hz,1H),6.40(d,J=7.5Hz,1H),6.11(d,J=13.2Hz,1H),4.58-4.47(m,1H),2.40(s,3H),2.02-1.86(m,1H),1.80-1.64(m,1H),0.97(d,J=7.2Hz,3H);MS(ES-)m/z 438.0(M-1),440.0(M-1)。

[1156] 实施例55

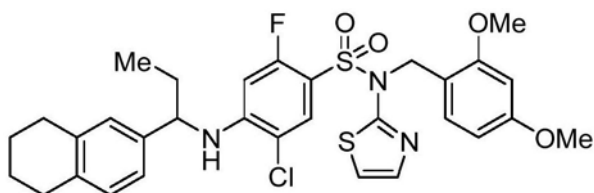
[1157] 合成5-氯-2-氟-4-((1-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1158]



[1159] 步骤1. 制备5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

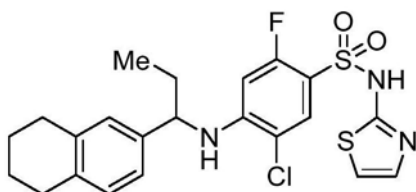
[1160]



[1161] 按照实施例43步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以1-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)丙-1-胺代替1-苯基环丙-1-胺,得到无色油状标题化合物(0.272g,80%收率):MS (ES+) m/z 630.2 (M+1), 632.2 (M+1)。

[1162] 步骤2.制备5-氯-2-氟-4-((1-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1163]

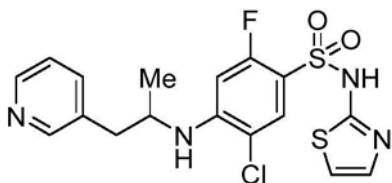


[1164] 按照实施例43步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,并将该残余物通过12-80%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.036g,14%收率): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.74 (s, 1H), 7.56 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.97 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 6.44 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 6.37 (dd, $J=7.8, 1.2\text{Hz}$, 1H), 4.30 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 2.73-2.56 (m, 4H), 2.03-1.86 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 5H), 0.87 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H); ^{19}F NMR (282MHz, DMSO- d_6) δ -109.3 (s); MS (ES-) m/z 478.1 (M-1), 480.1 (M-1)。

[1165] 实施例56

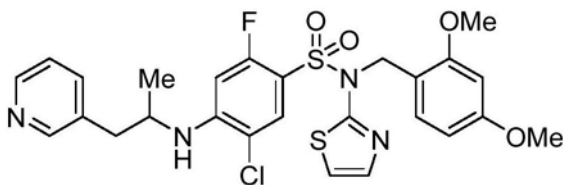
[1166] 合成5-氯-2-氟-4-((1-(吡啶-3-基)丙-2-基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1167]



[1168] 步骤1.制备5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(吡啶-3-基)丙-2-基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1169]

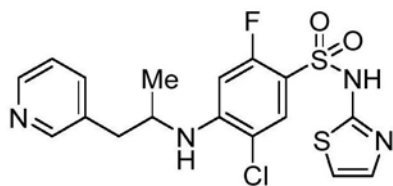


[1170] 按照实施例43步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以1-(吡啶-3-基)丙-2-胺代替1-苯基环丙-1-胺,得到无色油状标题化合物(0.248g,79%收率):MS (ES+) m/z 577.1 (M+1), 579.0 (M+1)。

[1171] 步骤2.制备5-氯-2-氟-4-((1-(吡啶-3-基)丙-2-基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺

酰胺

[1172]

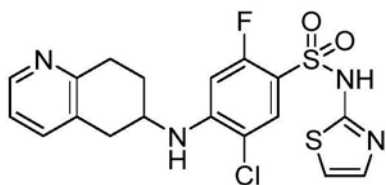


[1173] 按照实施例43步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(pyridin-3-基)丙-2-基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,并将该残余物通过12-80%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.127g, 53%收率): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.78 (s, 1H), 8.65 (d, J = 1.8Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 5.4, 1.4Hz, 1H), 8.15-8.12 (m, 1H), 7.69 (dd, J = 7.8, 5.4Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.27 (d, J = 4.6Hz, 1H), 6.83 (d, J = 4.6Hz, 1H), 6.69 (d, J = 13.5Hz, 1H), 6.04 (ddd, J = 9.3, 1.4, 0.5Hz, 1H), 4.03-3.93 (m, 1H), 3.07 (dd, J = 13.8, 1.8Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 13.5, 1.8Hz, 1H), 1.18 (d, J = 6.3Hz, 3H); MS (ES+) m/z 426.9 (M+1), 428.9 (M+1)。

[1174] 实施例57

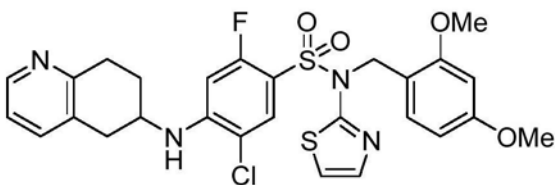
[1175] 合成5-氯-2-氟-4-((1-(吡啶-3-基)丙-2-基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1176]



[1177] 步骤1. 制备5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((5,6,7,8-四氢喹啉-6-基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

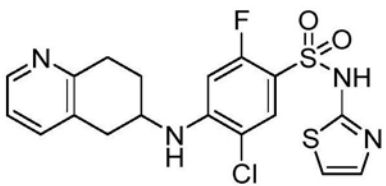
[1178]



[1179] 按照实施例43步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以5,6,7,8-四氢喹啉-6-胺代替1-苯基环丙-1-胺,得到无色油状标题化合物(0.180g, 56%收率): MS (ES+) m/z 589.0 (M+1), 591.0 (M+1)。

[1180] 步骤2. 制备5-氯-2-氟-4-((1-(吡啶-3-基)丙-2-基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1181]

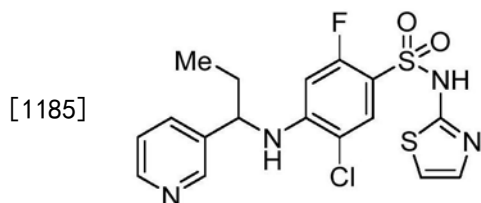


[1182] 按照实施例43步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((5,6,7,8-四氢喹啉-6-基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替

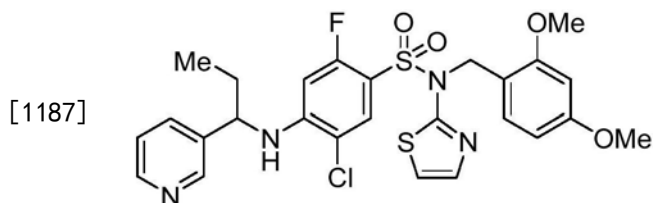
5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺, 并通过12-80%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 通过柱色谱法纯化, 得到无色固体状标题化合物(0.043g, 19%收率): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.82 (s, 1H), 8.62 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.69 (dd, $J=7.8, 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 6.84 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 6.22 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.26-3.14 (m, 3H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.99-1.85 (m, 1H); MS (ES+) m/z 438.9 (M+1), 440.9 (M+1)。

[1183] 实施例58

[1184] 合成5-氯-2-氟-4-((1-(吡啶-3-基)丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

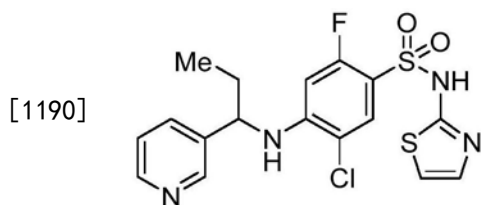


[1186] 步骤1. 制备5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(吡啶-3-基)丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1188] 按照实施例43步骤1所述的步骤, 并根据需要进行非关键性调整, 以1-(吡啶-3-基)丙-1-胺代替1-苯基环丙-1-胺, 得到无色固体状标题化合物(0.215g, 69%收率): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.64-8.53 (m, 2H), 7.72 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.61 (m, 1H), 7.46-7.38 (m, 1H), 7.36 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.95 (dd, $J=3.6, 0.6\text{Hz}$, 1H), 6.35 (dd, $J=8.1, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.32-6.29 (m, 1H), 6.02 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 5.26 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.30 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.04 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H); MS (ES+) m/z 577.0 (M+1), 579.0 (M+1)。

[1189] 步骤2. 制备5-氯-2-氟-4-((1-(吡啶-3-基)丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

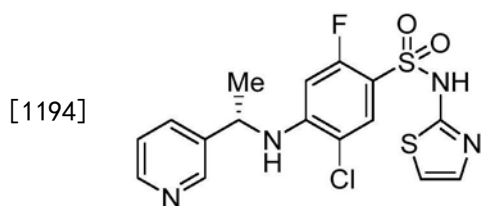


[1191] 按照实施例43步骤2所述的步骤, 并根据需要进行非关键性调整, 以5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(吡啶-3-基)丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺, 并用乙腈(3×体积)研磨, 得到无色固体状标题化合物(0.159g, 69%收率): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.76 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.68-8.59 (m, 1H), 8.26 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.76-7.66 (m, 1H), 7.61 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 6.86-6.77 (m, 1H), 6.67 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.62

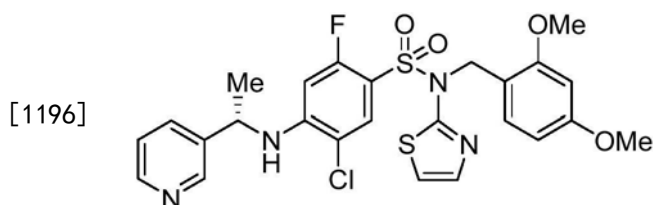
(d, J=13.5Hz, 1H), 4.66 (q, J=6.9Hz, 1H), 2.13-1.96 (m, 1H), 1.93-1.75 (m, 1H), 0.91 (t, J=6.9Hz, 3H); MS (ES+) m/z 427.0 (M+1), 427.9 (M+1)。

[1192] 实施例59

[1193] 合成5-氯-2-氟-4-((1-(吡啶-3-基)丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

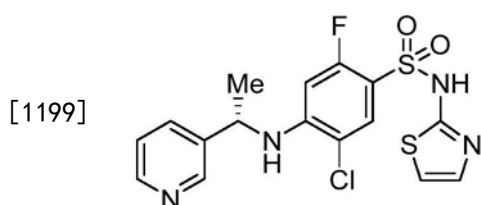


[1195] 步骤1. 制备(S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(吡啶-3-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1197] 按照实施例43步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-(吡啶-3-基)乙-1-胺代替1-苯基环丙-1-胺,并将该残余物通过12-80%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(0.145g, 47%收率): MS (ES+) m/z 563.0 (M+1), 565.0 (M+1)。

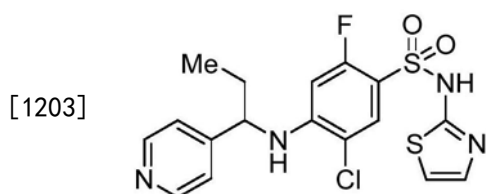
[1198] 步骤2. 制备5-氯-2-氟-4-((1-(吡啶-3-基)丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



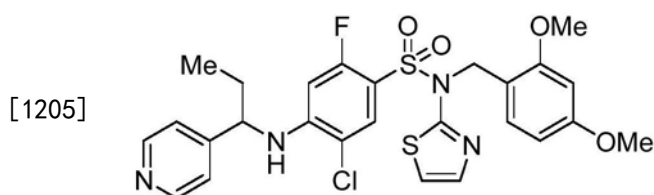
[1200] 按照实施例43步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(pyridin-3-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,并用乙腈(3×5mL)研磨,得到无色固体状标题化合物(0.080g, 28%收率): ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.78 (s, 1H), 8.82 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.64 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.23 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.71 (dd, J=7.8, 2.4Hz, 1H), 7.60 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.26 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.82 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.70 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.57 (d, J=12.9Hz, 1H), 4.92 (dq, J=6.9, 7.2Hz, 1H), 1.58 (d, J=6.6Hz, 3H); MS (ES+) m/z 412.9 (M+1), 414.9 (M+1)。

[1201] 实施例60

[1202] 合成5-氯-2-氟-4-((1-(吡啶-4-基)丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

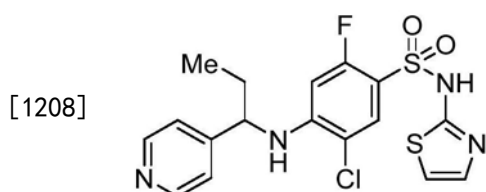


[1204] 步骤1.制备5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(吡啶-4-基)丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1206] 按照实施例43步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以1-(吡啶-4-基)丙-1-胺代替1-苯基环丙-1-胺,并将残余物通过5-25%梯度的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(0.235g,75%收率): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.59 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 7.70 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 7.15 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 6.33 (dd, $J=8.4, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.30-6.26 (m, 1H), 5.96 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 5.26 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.21 (q, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 1.97-1.82 (m, 2H), 1.01 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H); MS (ES+) m/z 577.0 (M+1), 579.0 (M+1)。

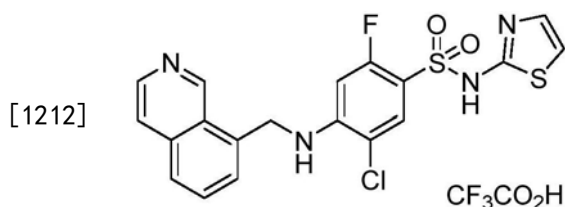
[1207] 步骤2.制备5-氯-2-氟-4-((1-(吡啶-4-基)丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1209] 按照实施例43步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(pyridin-4-基)丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,并用乙腈(3×体积)研磨,得到无色固体状标题化合物(0.077g,33%收率): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.79 (s, 1H), 8.76 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 7.90 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 7.61 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 6.82 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.52 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 4.80-4.69 (m, 1H), 2.12-1.96 (m, 1H), 1.93-1.75 (m, 1H), 0.94 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H); MS (ES+) m/z 427.0 (M+1), 429.0 (M+1)。

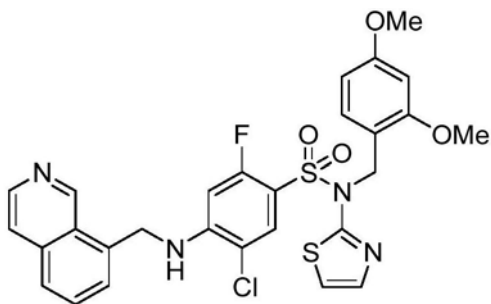
[1210] 实施例61

[1211] 合成5-氯-2-氟-4-((异喹啉-8-基甲基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1213] 步骤1.制备5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((异喹啉-8-基甲基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

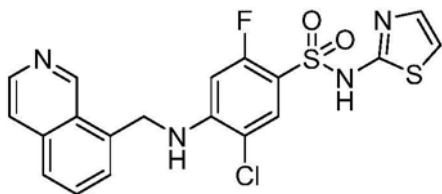
[1214]



[1215] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.250g, 0.543mmol)和异喹啉-8-基甲胺(0.086mg, 0.54mmol)的无水二甲亚砜(5mL)混合物中加入碳酸铯(0.424g, 1.30mmol),并将反应混合物在90℃下加热17h。将反应混合物冷却至环境温度,用乙酸乙酯稀释(5mL)和水(5mL),水相用乙酸乙酯萃取(3×3mL)。合并的有机相用盐水(1×5mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩,残余物通过柱色谱法纯化,用己烷中6-80%乙酸乙酯梯度洗脱,得到无色油状标题化合物(0.062g, 19%收率):MS (ES⁺) m/z 599.0 (M+1), 601.0 (M+1)。

[1216] 步骤2. 制备5-氯-2-氟-4-((异喹啉-8-基甲基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1217]

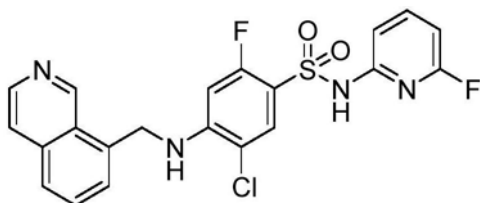


[1218] 按照实施例43步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((异quinolin-8-基甲基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,得到无色固体状标题化合物(0.033g, 13%收率):¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.77 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.66 (d, J=6.3Hz, 1H), 8.24 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.94 (dd, J=7.2, 7.2Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.33 (t, J=4.8Hz, 1H), 7.26 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.82 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.59 (d, J=12.9Hz, 1H), 5.13 (d, J=5.7Hz, 2H); MS (ES⁺) m/z 449.0 (M+1), 451.0 (M+1)。

[1219] 实施例62

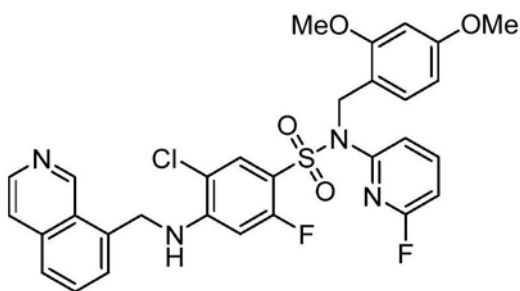
[1220] 合成5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-((异喹啉-8-基甲基)氨基)苯磺酰胺

[1221]



[1222] 步骤1. 制备5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-((异喹啉-8-基甲基)氨基)苯磺酰胺

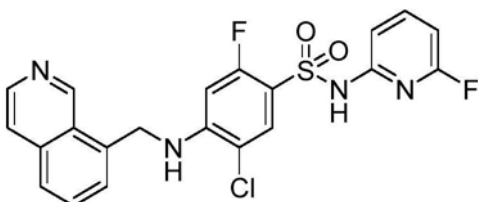
[1223]



[1224] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺(0.256g, 0.543mmol)和异喹啉-8-基甲胺(0.086mg, 0.54mmol)的无水二甲亚砜(5mL)混合物中加入碳酸钾(0.233g, 1.69mmol), 并将反应混合物加热至110℃ 18h。将反应混合物冷却至环境温度, 用乙酸乙酯(5mL)和水(5mL)稀释, 水相用乙酸乙酯(3×3mL)萃取。合并的有机相用盐水(1×5mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将该残余物通过6-80%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到棕色油状标题化合物(0.062g, 19%收率): MS (ES+) m/z 611.1 (M+1), 613.0 (M+1)。OK

[1225] 步骤2. 制备5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-((异喹啉-8-基甲基)氨基)苯磺酰胺

[1226]

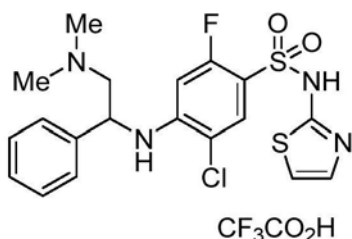


[1227] 按照实施例43步骤2所述的步骤, 并根据需要进行非关键性调整, 以5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-((异喹啉-8-基甲基)氨基)苯磺酰胺代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺, 将残余物通过0-25%梯度的甲醇(含0.2%氢氧化铵)的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色固体状标题化合物(0.044g, 17%收率): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.48 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.56 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.90-7.80 (m, 3H), 7.77 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.69 (dd, J=7.2, 7.2Hz, 1H), 7.51-7.40 (m, 1H), 7.47 (d, J=6.9Hz, 1H), 6.85 (dd, J=7.8, 2.1Hz, 1H), 6.71 (dd, J=8.1, 2.4Hz, 1H), 6.61 (d, J=13.2Hz, 1H), 5.09 (d, J=5.7Hz, 2H); MS (ES+) m/z 460.9 (M+1), 462.9 (M+1)。

[1228] 实施例63

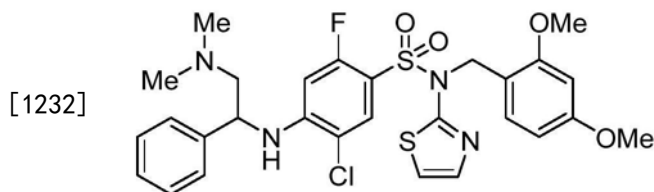
[1229] 合成5-氯-4-((2-(二甲基氨基)-1-苯乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 2,2,2-三氟乙酸酯

[1230]



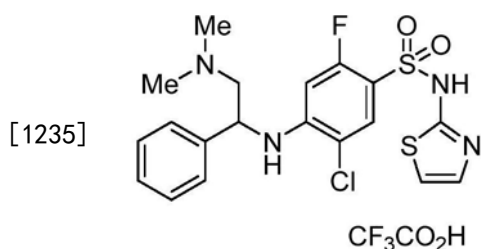
[1231] 步骤1. 制备5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((2-(二甲基氨基)-1-苯乙基)氨基)-

2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1233] 按照实施例43步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以N1,N1-二甲基-2-苯乙基-1,2-二胺代替1-苯基环丙-1-胺,得到无色油状标题化合物(0.158g,48%收率):MS (ES+) m/z 605.2 (M+1), 607.2 (M+1)。

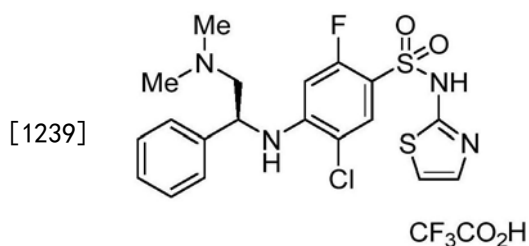
[1234] 步骤2.制备5-氯-4-((2-(二甲基氨基)-1-苯乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺222-三氟乙酸酯



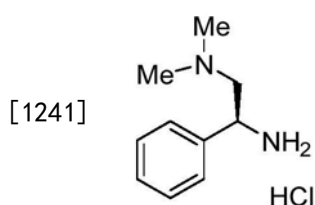
[1236] 按照实施例43步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((2-(二甲基氨基)-1-苯乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,并用乙腈(3×5mL)研磨,得到无色固体状标题化合物(0.072g,29%收率): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.63 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.34 (m, 4H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.26 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.89-6.77 (m, 2H), 5.32-5.19 (m, 1H), 3.84 (t, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 3.33 (dd, $J=13.5, 3.0\text{Hz}$, 1H), 2.87 (s, 6H); 未观察到酰胺基NH和COOH;MS (ES+) m/z 455.0 (M+1), 457.0 (M+1)。

[1237] 实施例64

[1238] 合成(S)-5-氯-4-((2-(二甲基氨基)-1-苯乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



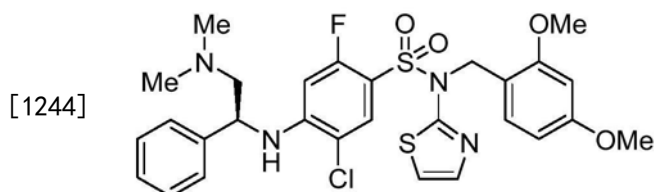
[1240] 步骤1.制备(S)-N1,N1-二甲基-2-苯乙基-1,2-二胺盐酸盐



[1242] 向叔丁基(S)-4-苯基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-羧酸酯2,2-二氧化物(0.200g,

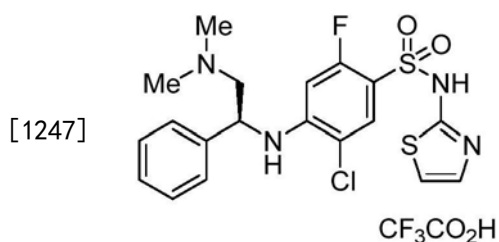
0.67mmol, 如James et al., Org. Lett (有机化学通讯). 2013; 15 (23) : 6094-6097中所述方法制备) 中加入2M甲醇溶液 (1.7mL, 3.33mmol), 并将反应混合物在环境温度下搅拌3h。真空浓缩反应混合物, 残余物溶解于二恶烷 (3mL) 中, 向其中加入4M氯化氢二恶烷溶液 (0.50mL, 2.0mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌17h。真空浓缩得到褐色吸湿性标题化合物 (0.080g, 77%收率): MS (ES+) m/z 165.1 (M+1)。

[1243] 步骤2. 制备 (S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((2-(二甲基氨基)-1-苯乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1245] 按照实施例43步骤1所述的步骤, 并根据需要进行非关键性调整, 以 (S)-N1,N1-二甲基-2-苯乙基-1,2-二胺盐酸盐代替1-苯基环丙-1-胺, 得到无色油状标题化合物 (0.085g, 21%收率): MS (ES+) m/z 605.0 (M+1), 607.0 (M+1)。

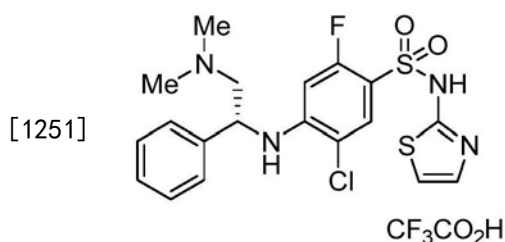
[1246] 步骤3: (S)-5-氯-4-((2-(二甲基氨基)-1-苯乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



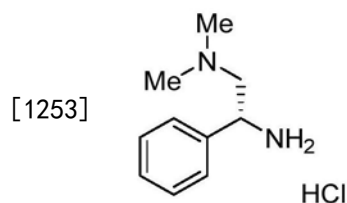
[1248] 按照实施例43步骤2所述的步骤, 并根据需要进行非关键性调整, 以 (S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((2-(二甲基氨基)-1-苯乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺, 并用含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液通过制备型反相HPLC进一步纯化, 得到无色固体状标题化合物 (0.017g, 6%收率): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.80 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.62 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.48-7.34 (m, 4H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.25 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.83 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.83 (d, J=12.9Hz, 1H), 5.32-5.19 (m, 1H), 3.85 (t, J=11.7Hz, 1H), 3.40-3.28 (m, 1H), 2.86 (s, 6H); ^{19}F NMR (282MHz, DMSO- d_6) δ -73.7 (s, 3F), -109.4 (s, 1F); MS (ES+) m/z 454.9 (M+1), 456.9 (M+1)。

[1249] 实施例65

[1250] 合成 (R)-5-氯-4-((2-(二甲基氨基)-1-苯乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

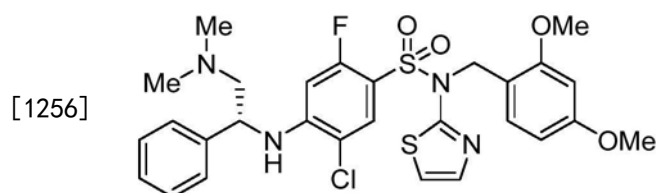


[1252] 步骤1. 制备(R)-N1,N1-二甲基-2-苯乙基-1,2-二胺盐酸盐



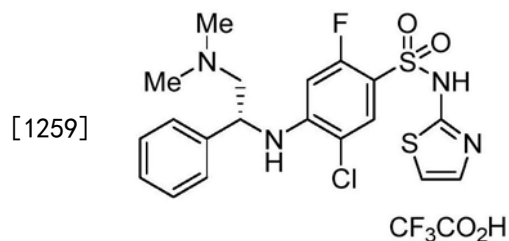
[1254] 按照实施例64步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以叔丁基(R)-4-苯基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-羧酸酯2,2-二氧化物代替叔丁基(S)-4-苯基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-羧酸酯2,2-二氧化物,得到棕色油状标题化合物(0.133g,定量收率):MS(ES⁺) m/z 165.1(M+1)。

[1255] 步骤2. 制备(S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((2-(二甲基氨基)-1-苯乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1257] 按照实施例43步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(R)-N1,N1-二甲基-2-苯乙基-1,2-二胺盐酸盐代替1-苯基环丙-1-胺,得到无色油状标题化合物(0.075g,18%收率):MS(ES⁺) m/z 605.0(M+1), 607.0(M+1)。

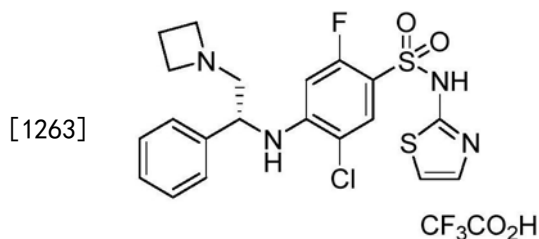
[1258] 步骤3: (S)-5-氯-4-((2-(二甲基氨基)-1-苯乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



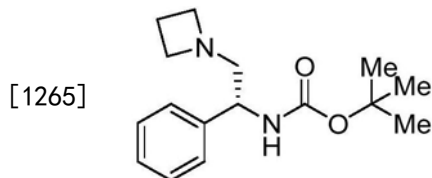
[1260] 按照实施例43步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((2-(二甲基氨基)-1-苯乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,并通过含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液洗脱的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.027g,8%收率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.79(s,1H), 9.20(s,1H), 7.62(d, J=7.2Hz,1H), 7.47-7.35(m,4H), 7.29-7.27(m,1H), 7.26(d, J=4.5Hz,1H), 6.99(d, J=8.7Hz,1H), 6.83(d, J=4.5Hz,1H), 6.83(d, J=12.9Hz,1H), 5.33-5.19(m,1H), 3.85(t, J=11.7Hz,1H), 3.40-3.29(m,1H), 2.88(s,3H), 2.86(s,3H);¹⁹F NMR(282MHz,DMSO-d₆) δ-73.7(s,3F), -109.4(s,1F);MS(ES⁺) m/z 455.0(M+1), 457.0(M+1)。

[1261] 实施例66

[1262] 合成(R)-4-((2-(吡啶-1-基)-1-苯乙基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

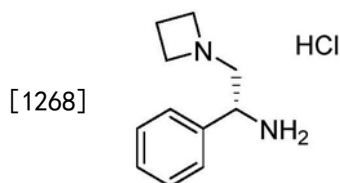


[1264] 步骤1. 制备叔丁基(R)-(2-(吡啶-1-基)-1-苯乙基)氨基甲酸酯



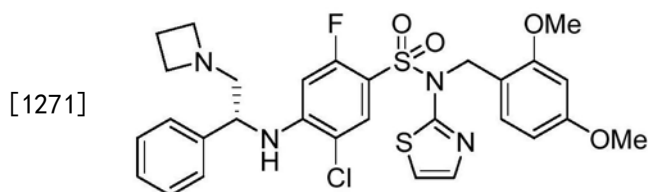
[1266] 向(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-苯乙基甲磺酸酯(0.50g, 1.58mmol, 根据WO 2009013171制备)和吡啶(0.45mL, 7.9mmol)的无水四氢呋喃(4.5mL)混合物中加入N,N-二异丙基乙胺(0.83mL, 4.8mmol), 并将反应混合物在60℃搅拌17h。用水(10mL)和乙酸乙酯(10mL)稀释, 水相用乙酸乙酯萃取(3×10mL)。合并的有机相用盐水(5mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并用己烷(20mL)研磨残余物, 得到无色固体状标题化合物(0.136g, 31% 收率); MS (ES⁺) m/z 277.3 (M+1)。

[1267] 步骤2. 制备(R)-2-(吡啶-1-基)-1-苯乙基-1-胺盐酸盐



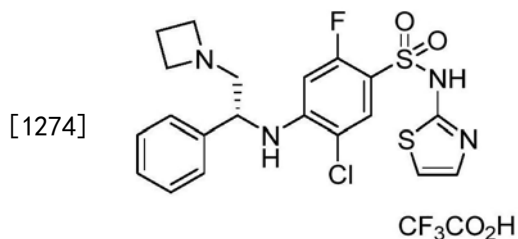
[1269] 向叔丁基(R)-(2-(吡啶-1-基)-1-苯乙基)氨基甲酸酯(0.136g, 0.492mmol)的无水二恶烷(3mL)混合物中加入4.0M氯化氢的二恶烷(0.37mL, 1.5mmol)溶液, 并将反应混合物在环境温度下搅拌2h。用乙醚(10mL)稀释反应混合物, 过滤收集形成的沉淀, 得到无色固体状标题化合物(0.279g, 77%收率); MS (ES+) m/z 177.2 (M+1)。

[1270] 步骤3. 制备(R)-4-((2-(吡啶-1-基)-1-苯乙基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1272] 按照实施例43步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(R)-2-(吡啶-1-基)-1-苄基-1-胺盐酸盐代替1-苄基环丙-1-胺,得到无色油状标题化合物(0.163g,75%收率);MS(ES⁺)m/z 617.1(M+1),619.1(M+1)。

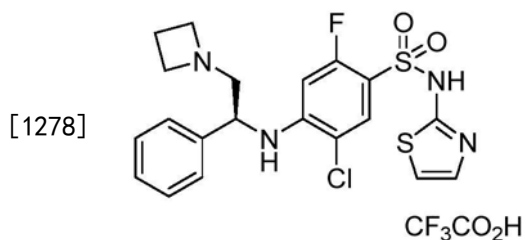
[1273] 步骤4. 制备(R)-4-((2-(吡啶-1-基)-1-苯乙基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



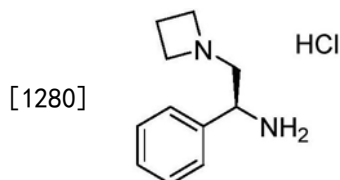
[1275] 按照实施例43步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(R)-4-((2-(吡咯啉-1-基)-1-苯乙基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,并用乙腈研磨,得到无色固体状标题化合物(0.084g,39%收率): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.76(s,1H),9.70(s,1H),7.58(d, $J=7.2\text{Hz}$,1H),7.45-7.39(m,2H),7.38-7.31(m,2H),7.30-7.26(m,1H),7.22(d, $J=4.5\text{Hz}$,1H),6.86(d, $J=8.1\text{Hz}$,1H),6.79(d, $J=4.8\text{Hz}$,1H),6.63(d, $J=12.9\text{Hz}$,1H),5.00-5.89(m,1H),4.27-3.99(m,2H),3.85-3.67(m,2H),3.64-3.46(m,2H),2.41-2.18(m,2H);MS (ES+) m/z 467.0 (M+1),469.0 (M+1)。

[1276] 实施例67

[1277] 合成(S)-4-((2-(吡咯啉-1-基)-1-苯乙基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

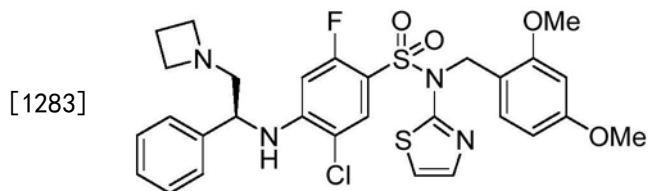


[1279] 步骤1.制备(S)-2-(吡咯啉-1-基)-1-苯乙基-1-胺盐酸盐



[1281] 按照实施例43步骤1和步骤2所述的步骤,得到褐色固体状标题化合物(0.279g,83%收率):MS (ES+) m/z 177.2 (M+1)。

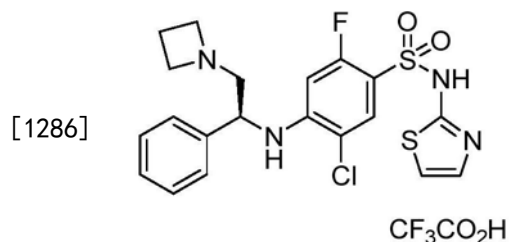
[1282] 步骤2.制备(S)-4-((2-(吡咯啉-1-基)-1-苯乙基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1284] 按照实施例43步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-2-(吡咯啉-1-基)-1-苯乙基-1-胺盐酸盐代替1-苯基环丙-1-胺,得到无色油状标题化合物(0.106g,32%收率):MS (ES+) m/z 617.1 (M+1),619.1 (M+1)。

[1285] 步骤3:(S)-4-((2-(吡咯啉-1-基)-1-苯乙基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)

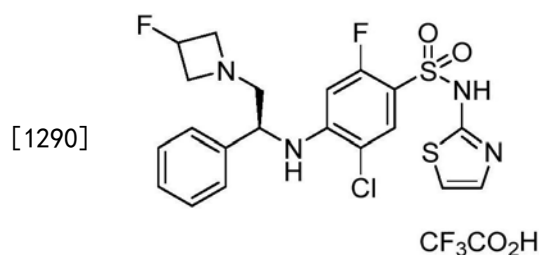
苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



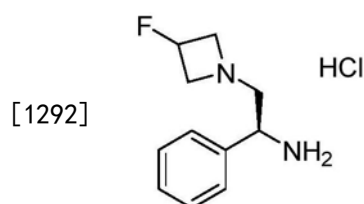
[1287] 按照实施例43步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-4-((2-(吡丁啉-1-基)-1-苯乙基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,得到无色固体状标题化合物(0.095g,29%收率): ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 12.80(s,1H),9.72(s,1H),7.62(d, $J=7.2\text{Hz}$,1H),7.48-7.43(m,2H),7.42-7.35(m,2H),7.33-7.29(m,1H),7.26(d, $J=4.5\text{Hz}$,1H),6.89(d, $J=8.4\text{Hz}$,1H),6.83(d, $J=4.5\text{Hz}$,1H),6.67(d, $J=12.9\text{Hz}$,1H),5.04-4.91(m,1H),4.27-4.04(m,4H),3.89-3.75(m,1H),3.64-3.49(m,1H),2.46-2.20(m,2H);MS(ES+)m/z 467.0(M+1),469.0(M+1)。

[1288] 实施例68

[1289] 合成(S)-5-氯-4-((2-(3-氟吡丁啉-1-基)-1-苯乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

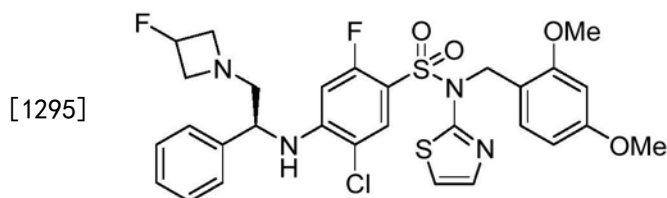


[1291] 步骤1.制备(S)-2-(3-氟吡丁啉-1-基)-1-苯乙基-1-胺盐酸盐



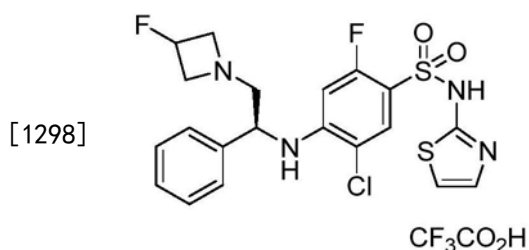
[1293] 向叔丁基(S)-4-苯基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-羧酸酯2,2-二氧化物(0.200g,0.67mmol)的无水乙腈(3mL)溶液中加入3-氟吡丁啉(0.750g,6.70mmol),并将反应混合物在环境温度下搅拌3h。真空浓缩反应混合物,残余物溶解在二恶烷(3mL)中,向其中加入4M氯化氢二恶烷溶液(0.84mL,3.4mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌2h。真空浓缩得到褐色固体状标题化合物,(0.137g,89%收率):MS(ES+)m/z 195.1(M+1)。

[1294] 步骤2.制备(S)-4-((2-(3-氟吡丁啉-1-基)-1-苯乙基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1296] 按照实施例43步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-2-(3-氟吡咯-1-基)-1-苯乙基-1-胺盐酸盐代替1-苯基环丙-1-胺,得到无色油状标题化合物(0.045g,11%收率):MS(ES⁺)m/z 635.4(M+1),637.4(M+1)。

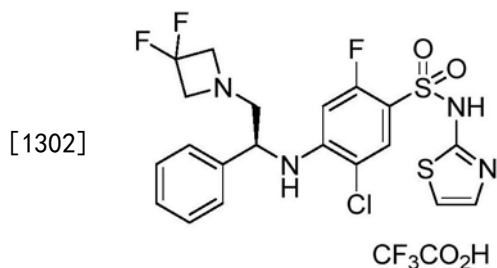
[1297] 步骤3:(S)-5-氯-4-((2-(3-氟吡咯-1-基)-1-苯乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



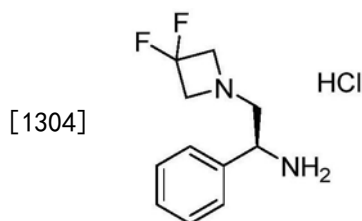
[1299] 按照实施例43步骤2所述的步骤,并根据实施例43步骤2所述的步骤需要进行非关键性调整,以(S)-4-((2-(3-氟吡咯-1-基)-1-苯乙基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,并用含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液通过制备型反相HPLC进一步纯化,得到无色固体状标题化合物(0.013g,4%收率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ 12.79(s,1H),10.54(broad s,0.5H),9.71(broad s,0.5H),7.62(d,J=7.5Hz,1H),7.49-7.42(m,2H),7.40-7.35(m,2H),7.34-7.30(m,1H),7.26(d,J=4.8Hz,1H),6.90(d,J=7.5Hz,1H),6.83(d,J=4.5Hz,1H),6.61(d,J=12.9Hz,1H),5.59-5.19(m,1H),5.08-4.92(m,1H),4.69-4.24(m,4H),4.02-3.80(m,1H),3.70-3.55(m,1H);MS(ES⁺)m/z 485.0(M+1),487.0(M+1)。

[1300] 实施例69

[1301] 合成(S)-5-氯-4-((2-(3,3-二氟吡咯-1-基)-1-苯乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

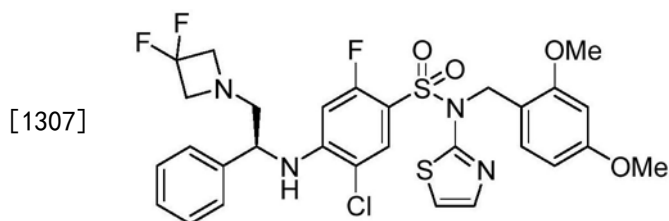


[1303] 步骤1.制备(S)-2-(3-氟吡咯-1-基)-1-苯乙基-1-胺盐酸盐



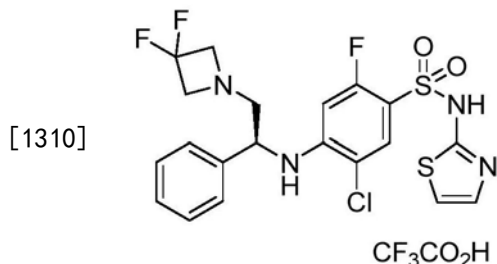
[1305] 按照实施例68步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以3,3-二氟吡丁啶代替3-氟吡丁啶,得到无色油状标题化合物(0.164g,99%收率):MS (ES+) m/z 213.1 ($M+1$)。

[1306] 步骤2.制备(S)-4-((2-(3,3-二氟吡丁啶-1-基)-1-苯乙基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1308] 按照实施例43步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-2-(3,3-二氟吡丁啶-1-基)-1-苯乙基-1-胺盐酸盐代替1-苯基环丙-1-胺,得到无色油状标题化合物(0.032g,9%收率):MS (ES+) m/z 653.4 ($M+1$), 655.4 ($M+1$)。

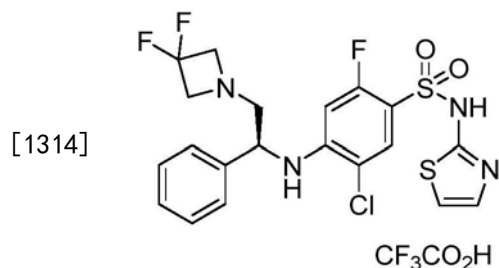
[1309] 步骤3:(S)-5-氯-4-((2-(3-氟吡丁啶-1-基)-1-苯乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



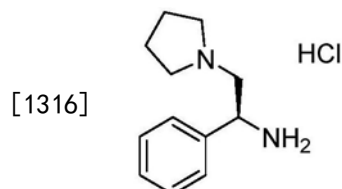
[1311] 按照实施例43步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-4-((2-(3,3-二氟吡丁啶-1-基)-1-苯乙基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,用含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液通过制备型反相HPLC进一步纯化,得到无色固体状标题化合物(0.010g,4%收率): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.78 (s, 1H), 7.60 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 2H), 6.86-6.79 (m, 1H), 6.66-6.56 (m, 1H), 6.44 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 4.79-4.63 (m, 1H), 4.20-3.79 (m, 4H), 3.53-3.30 (m, 1H), 3.25-3.03 (m, 1H); MS (ES+) m/z 503.0 ($M+1$), 505.0 ($M+1$)。

[1312] 实施例70

[1313] 合成(S)-5-氯-2-氟-4-((1-苯基-2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

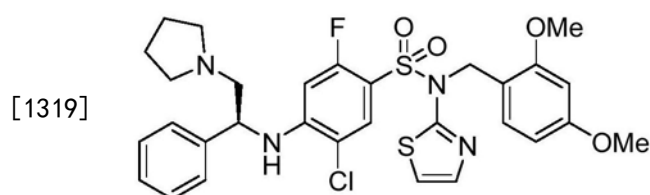


[1315] 步骤1. 制备 (S)-1-苯基-2-(吡咯烷-1-基)乙-1-胺盐酸盐



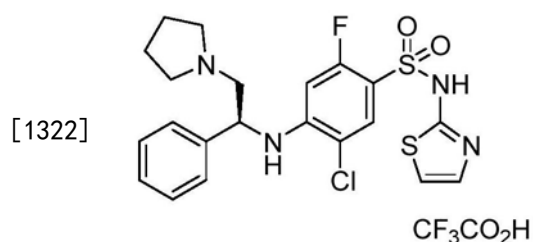
[1317] 按照实施例66步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以 (S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-苯乙基甲基磺酸酯代替 (R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-苯乙基甲基磺酸酯,并用吡咯烷代替吡啶,得到褐色固体状标题化合物, (0.198g, 55% 收率): MS (ES⁺) m/z 191.2 (M+1)。

[1318] 步骤2. 制备 (S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基-2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1320] 按照实施例43步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以 (S)-1-苯基-2-(吡咯烷-1-基)乙-1-胺盐酸盐代替1-苯基环丙-1-胺,得到无色油状标题化合物 (147g, 43% 收率): MS (ES⁺) m/z 631.1 (M+1), 633.1 (M+1)。

[1321] 步骤3. 制备 (S)-5-氯-2-氟-4-((1-苯基-2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

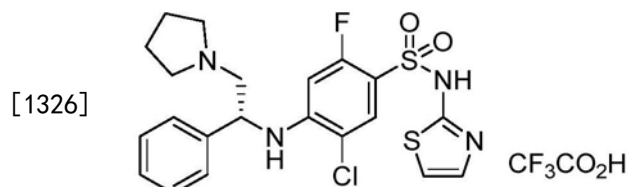


[1323] 按照实施例43步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以 (S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基-2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,通过含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液洗脱的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物 (0.023g, 9% 收率): ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.80 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 7.62 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.26 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.87-6.75 (m, 2H), 5.26-5.13 (m, 1H), 3.97 (t, J=

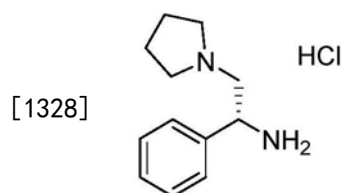
12.3Hz, 1H), 3.64-3.46 (m, 2H), 3.45-3.34 (m, 1H), 3.33-3.22 (m, 1H), 3.21-3.06 (m, 1H), 2.12-1.82 (m, 4H); ^{19}F NMR (282MHz, DMSO- d_6) δ -73.7 (s, 3F), -109.3 (s, 1F); MS (ES+) m/z 480.9 (M+1), 482.9 (M+1)。

[1324] 实施例71

[1325] 合成(R)-5-氯-2-氟-4-((1-苯基-2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

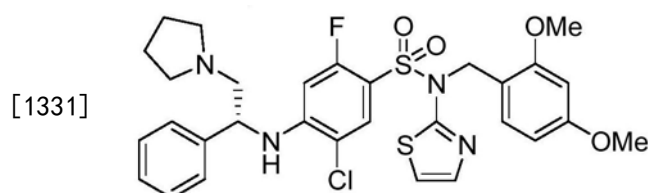


[1327] 步骤1.制备(R)-1-苯基-2-(吡咯烷-1-基)乙-1-胺盐酸盐



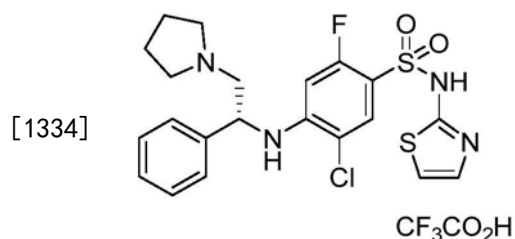
[1329] 按照实施例66步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以吡咯烷代替吡啶,得到褐色固体状标题化合物(0.313g,定量收率):MS (ES+) m/z 191.2 (M+1)。

[1330] 步骤2.制备(R)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基-2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1332] 按照实施例43步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(R)-1-苯基-2-(吡咯烷-1-基)乙-1-胺盐酸盐代替1-苯基环丙-1-胺,得到无色油状标题化合物(0.169g,49%收率):MS (ES+) m/z 631.1 (M+1), 633.1 (M+1)。

[1333] 步骤3.制备(R)-5-氯-2-氟-4-((1-苯基-2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

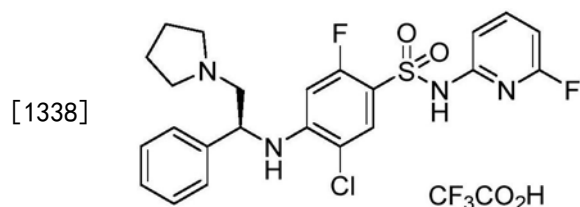


[1335] 按照实施例43步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(R)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基-2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,并通过含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液洗脱的制备型反相HPLC纯化,得到无色固

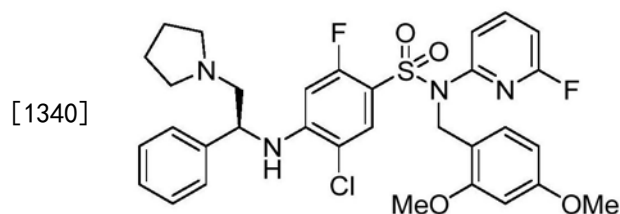
体状标题化合物 (0.045g, 17% 收率): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.80 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.62 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.31 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.99 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.86-6.73 (m, 2H), 5.25-5.12 (m, 1H), 3.97 (t, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 3.63-3.47 (m, 2H), 3.56-3.34 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 1H), 3.21-3.06 (m, 1H), 2.12-1.81 (m, 4H); MS (ES+) m/z 480.9 (M+1), 482.9 (M+1)。

[1336] 实施例72

[1337] 合成 (S)-5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-((1-苯基-2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)苯磺酰胺 2,2,2-三氟乙酸酯

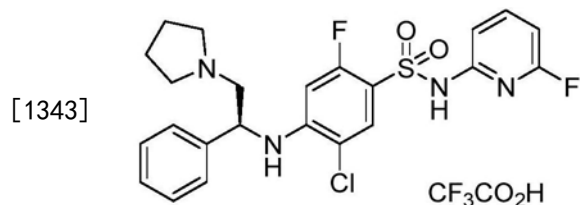


[1339] 步骤1. 制备 (S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-((1-苯基-2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)苯磺酰胺



[1341] 向 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺 (0.457g, 0.969mmol) 的无水二甲亚砜 (10mL) 溶液中加入 (S)-1-苯基-2-(吡咯烷-1-基)乙-1-胺盐酸盐 (0.220g, 0.969mmol) 和碳酸钾 (0.669g, 4.85mmol), 将反应混合物在 75°C 下搅拌 18h。将反应混合物冷却到环境温度, 并用乙酸乙酯 (5mL) 和水 (5mL) 稀释。水相用乙酸乙酯 (3×3mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (1×5mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液, 残余物通过柱色谱法纯化, 并将该残余物通过 12-80% 梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色油状标题化合物 (0.312g, 49% 收率): MS (ES+) m/z 643.1 (M+1), 645.1 (M+1)。

[1342] 步骤2. 制备 (S)-5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-((1-苯基-2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)苯磺酰胺 2,2,2-三氟乙酸酯

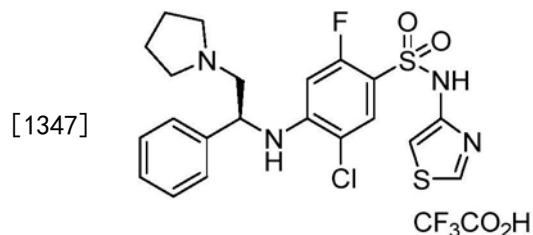


[1344] 按照实施例43步骤2所述的步骤, 并根据需要进行非关键性调整, 以 (S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-((1-苯基-2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)苯磺酰胺代替 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺, 并通过含 0.1% 三氟乙酸的乙腈水溶液洗脱的制备型反相 HPLC 纯化, 得到无色固体状标题化合物 (0.074g, 15% 收率): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.55 (s, 1H), 9.45

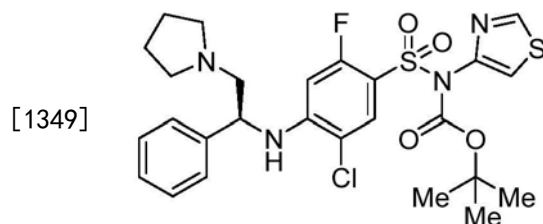
(broad s, 1H), 7.83 (dd, $J=16.5, 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.19 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 6.84 (dd, $J=7.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.82 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 6.71 (dd, $J=8.0, 2.5\text{Hz}$, 1H), 5.23-5.15 (m, 1H), 4.03-3.94 (m, 1H), 3.95-3.51 (m, 2H), 3.44-3.35 (m, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 2H); ^{19}F NMR (282MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -69.0 (s, 1F), -73.8 (s, 3F), -110.1 (s, 1F); MS (ES+) m/z 493.0 (M+1), 495.0 (M+1)。

[1345] 实施例73

[1346] 合成(S)-5-氯-2-氟-4-((1-苯基-2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

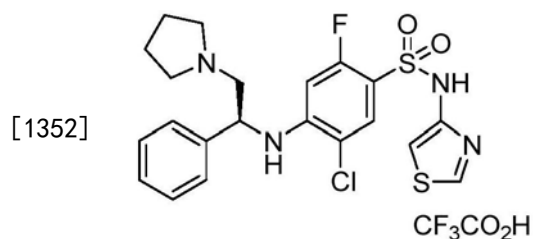


[1348] 步骤1. 制备叔丁基(S)-(5-氯-2-氟-4-((1-苯基-2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[1350] 按照实施例72步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以叔丁基(5-氯-2,4-二氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺,得到橙色油状标题化合物(0.062g, 11%收率); MS (ES+) m/z 581.1 (M+1), 583.1 (M+1)。

[1351] 步骤2. 制备(S)-5-氯-2-氟-4-((1-苯基-2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

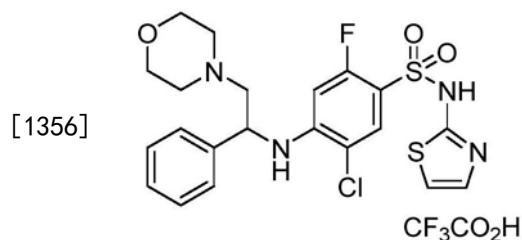


[1353] 按照实施例43步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以叔丁基(S)-((5-氯-2-氟-4-((1-苯基-2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,并通过含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液洗脱的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.025g, 5%收率); ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.18 (s, 1H), 9.47 (broad s, 1H), 8.85 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H),

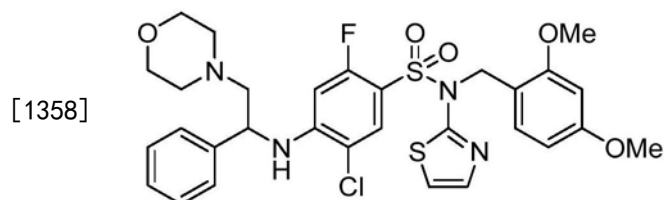
7.33-7.28 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.98 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.82 (d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 5.23-5.15 (m, 1H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.32-3.21 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.95-1.87 (m, 2H); MS (ES+) m/z 481.0 (M+1), 483.0 (M+1)。

[1354] 实施例74

[1355] 合成5-氯-2-氟-4-((2-吗啉代-1-苯乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

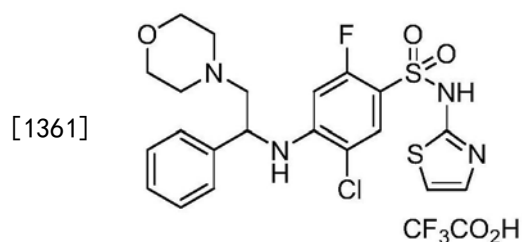


[1357] 步骤1. 制备5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((2-吗啉代-1-苯乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1359] 按照实施例43步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以2-吗啉代-1-苯乙基-1-胺代替1-苯基环丙-1-胺,得到无色油状标题化合物(0.310g, 88%收率): MS (ES+) m/z 647.1 (M+1), 649.1 (M+1)。

[1360] 步骤2. 制备5-氯-2-氟-4-((2-吗啉代-1-苯乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

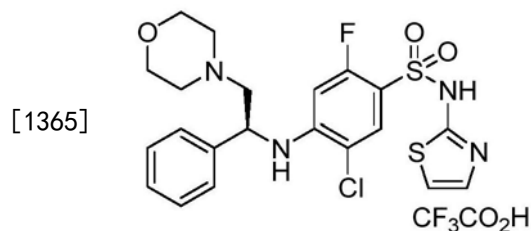


[1362] 按照实施例43步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((2-morpholino-1-苯乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,并用乙腈(2×5mL)研磨,得到无色固体状标题化合物(0.075g, 28%收率): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.78 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.62 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.34 (m, 4H), 7.31 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 6.97-6.86 (m, 1H), 6.82 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 6.78-6.65 (m, 1H), 5.37-5.13 (m, 1H), 4.10-3.86 (m, 3H), 3.86-3.62 (m, 3H), 3.52-3.31 (m, 2H), 3.29-3.05 (m, 2H); MS (ES+) m/z 497.1 (M+1), 499.1 (M+1)。

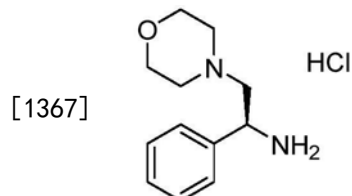
[1363] 实施例75

[1364] 合成(S)-5-氯-2-氟-4-((2-吗啉代-1-苯乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺2,

2,2-三氟乙酸酯

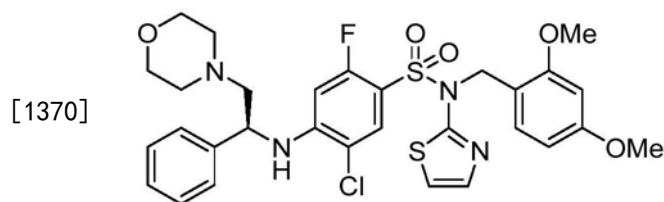


[1366] 步骤1.制备(S)-2-吗啉代-1-苯乙基-1-胺盐酸盐



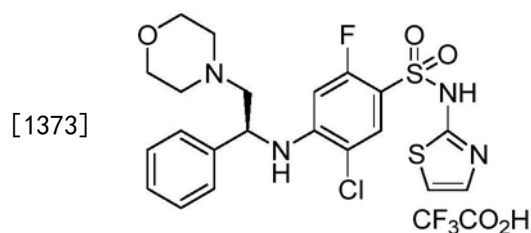
[1368] 按照实施例66步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-苯乙基甲基磺酸酯代替(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-苯乙基甲基磺酸酯,并以吗啉代替吡啶,得到褐色固体状标题化合物(0.186g,48%收率):MS(ES+)m/z 207.2(M+1)。

[1369] 步骤2.制备(S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((2-吗啉代-1-苯乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1371] 按照实施例43步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-2-吗啉代-1-苯乙基-1-胺盐酸盐代替1-苯基环丙-1-胺,得到无色油状标题化合物(0.138g,39%收率):MS(ES+)m/z 647.1(M+1),649.1(M+1)。

[1372] 步骤3.制备(S)-5-氯-2-氟-4-((2-吗啉代-1-苯乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

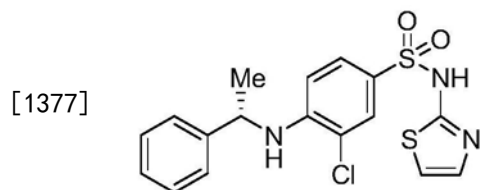


[1374] 按照实施例43步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((2-吗啉代-1-苯乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,并通过含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液洗脱的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.042g,16%收率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ 12.79(s,1H),9.86(s,1H),7.61(d,J=7.2Hz,1H),7.48-7.34(m,4H),7.31(d,J=6.9Hz,1H),7.25(d,J=4.5Hz,1H),6.97-

6.86 (m, 1H), 6.82 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 6.80-6.66 (m, 1H), 5.37-5.13 (m, 1H), 4.10-3.86 (m, 3H), 3.86-3.62 (m, 3H), 3.52-3.31 (m, 2H), 3.29-3.05 (m, 2H); ^{19}F NMR (282MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -73.8 (s, 3F), -109.5 (s, 1F); MS (ES+) m/z 496.9 (M+1), 498.9 (M+1)。

[1375] 实施例76

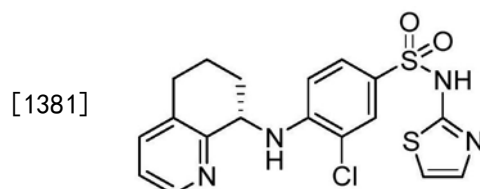
[1376] 合成(S)-3-氯-4-((1-苯乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



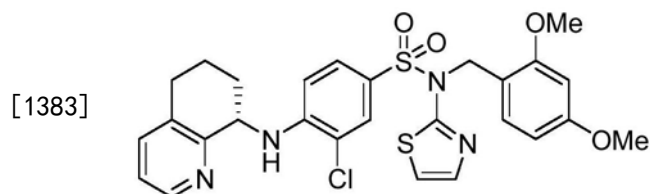
[1378] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.250g, 0.543mmol)和(S)-1-苯乙基-1-胺(0.065mg, 0.54mmol)的无水二甲亚砜(5mL)溶液中加入碳酸铯(0.424g, 1.30mmol),并将反应混合物在环境温度下搅拌17h。反应混合物用乙酸乙酯(5mL)和水(5mL)稀释,水相用乙酸乙酯(3×3mL)萃取。合并的有机相用盐水(5mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,残余物溶解于二氯甲烷(5mL)中,并向其中加入三氟乙酸(1mL)。将反应混合物在环境温度下搅拌1h,然后用甲醇(10mL)稀释。过滤悬浮液,滤液真空浓缩。将该残余物通过12-80%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.106g, 49%收率): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.60 (s, 1H), 7.56 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.34 (m, 3H), 7.30 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.21 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.77 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 6.56 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.19 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.68 (dq, $J=7.2, 6.6\text{Hz}$, 1H), 1.53 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H); MS (ES-) m/z 392.1 (M-1), 394.1 (M-1)。

[1379] 实施例77

[1380] 合成(S)-3-氯-4-((5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



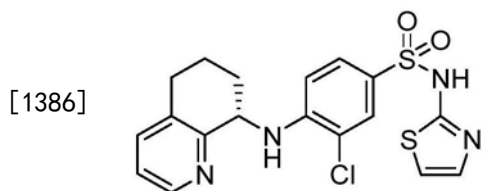
[1382] 步骤1. 制备(S)-3-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1384] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.250g, 0.566mmol)和(S)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-胺二盐酸盐(0.124mg, 0.566mmol)的无水二甲亚砜(5mL)混合物中加入碳酸钾(0.390g, 2.83mmol),并将反应混合物在60℃下搅拌17h。将反应混合物冷却至环境温度,用乙酸乙酯(5mL)和水(5mL)稀释,水相用乙酸乙酯(3×3mL)萃取。合并的有机相用盐水(1×5mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将该残

余物通过6-80%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.226g,95%收率):MS (ES+) m/z 571.1 (M+1), 573.1 (M+1)。

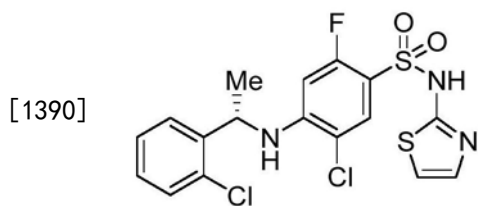
[1385] 步骤2.制备(S)-3-氯-4-((5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



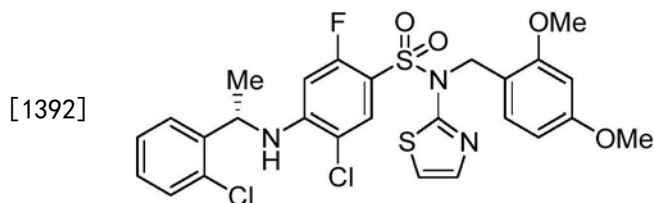
[1387] 在0℃下向(S)-3-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(226mg,0.396mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入三氟乙酸(0.092mL,1.2mmol)。过滤所得悬浮液,滤液真空浓缩。通过含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液洗脱的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.016mg,7%收率)¹H NMR (300MHz,DMSO- d_6) δ 12.68(s,1H), 8.53(d,J=4.5Hz,1H), 8.00(d,J=7.5Hz,1H), 7.64(d,J=2.1Hz,1H), 7.57(dd,J=8.4,1.8Hz,2H), 7.26(d,J=4.5Hz,1H), 7.06(d,J=9.0Hz,1H), 6.81(d,J=4.5Hz,1H), 6.54(d,J=7.5Hz,1H), 5.05-4.93(m,1H), 2.96-2.85(m,2H), 2.25-2.09(m,1H), 1.98-1.75(m,3H);MS (ES+) m/z 421.0 (M+1), 423.0 (M+1)。

[1388] 实施例78

[1389] 合成(S)-5-氯-4-((1-(2-氯苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

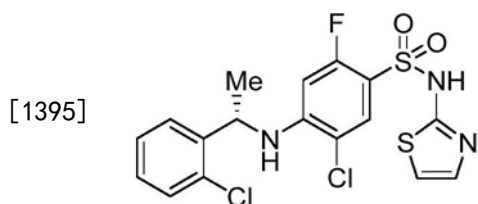


[1391] 步骤1.制备(S)-5-氯-4-((1-(2-氯苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1393] 按照实施例77步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-(2-氯苯基)乙-1-胺盐酸盐代替(S)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-胺盐酸盐,得到无色油状标题化合物(0.137g,83%收率):MS (ES+) m/z 596.0 (M+1), 598.0 (M+1)。

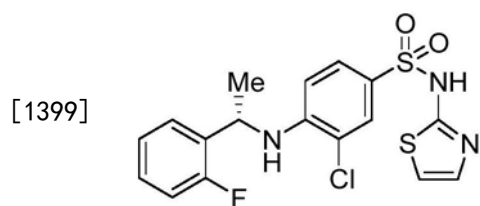
[1394] 步骤2.制备(S)-5-氯-4-((1-(2-氯苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



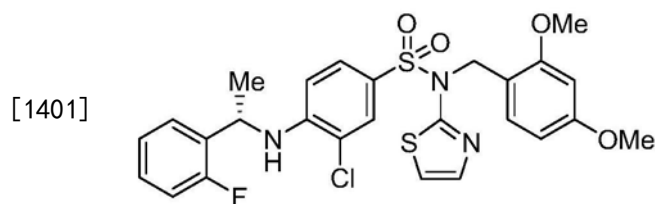
[1396] 按照实施例43步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-5-氯-4-((1-(2-氯苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,得到无色固体状标题化合物(0.042g,17%收率): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.76 (s, 1H), 7.60 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.45 (dd, J=6.0, 1.5Hz, 2H), 7.36-7.26 (m, 2H), 7.25 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.81 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.73 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.05 (d, J=12.9Hz, 1H), 4.97-4.81 (m, 1H), 1.54 (d, J=6.6Hz, 3H); ^{19}F NMR (282MHz, DMSO- d_6) δ -109.2 (s); MS (ES-) m/z 444.0 (M-1), 446.0 (M-1)。

[1397] 实施例79

[1398] 合成(S)-3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

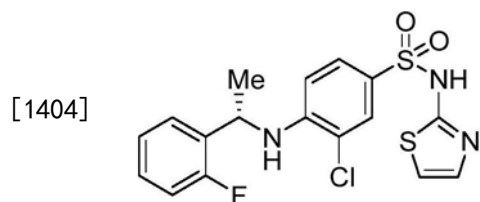


[1400] 步骤1.制备(S)-3-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1402] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.300g, 0.679mmol)和(S)-(2-氟苯基)乙胺(0.94mg, 0.679mmol)的无水二甲亚砜(6mL)混合物中加入碳酸钾(0.224g, 1.63mmol),并将反应混合物在75℃搅拌17h。将反应混合物升温至环境温度,用乙酸乙酯(5mL)和水(5mL)稀释,水相用乙酸乙酯(3×3mL)萃取。合并的有机相用盐水(1×5mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将该残余物通过乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(0.305g, 80%收率):MS (ES+) m/z 561.9 (M+1), 563.9 (M+1)。

[1403] 步骤2.制备(S)-3-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

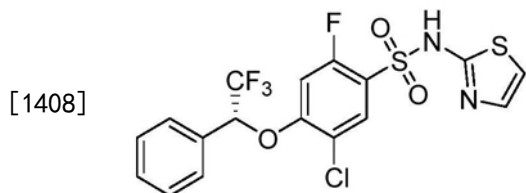


[1405] 按照实施例43步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-3-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,并通过含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.084mg, 30%收率): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.61 (s, 1H), 7.59 (d, J=2.1Hz,

1H), 7.42 (dd, J=8.7, 1.8Hz, 1H), 7.36 (dd, J=7.5, 1.5Hz, 1H), 7.31-7.10 (m, 4H), 6.78 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.49 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.23 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.96-4.87 (m, 1H), 1.56 (d, J=6.7Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282MHz, DMSO-d₆) δ -120.1 (s); MS (ES+) m/z 411.9 (M+1), 413.9 (M+1)。

[1406] 实施例80

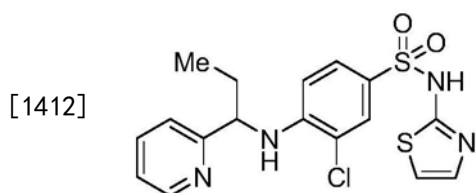
[1407] 合成(R)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)-4-(2,2,2-三氟-1-苯乙氧基)苯磺酰胺



[1409] 向(R)-2,2,2-三氟-1-苯乙基-1-醇(0.114g, 0.648mmol)和5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.300g, 0.652mmol)的无水二甲亚砜(2.5mL)溶液中加入碳酸铯(0.509g, 1.56mmol), 并将反应混合物在环境温度下搅拌65h。反应混合物用乙酸乙酯(5mL)和水(5mL)稀释, 水相用乙酸乙酯(3×3mL)萃取。合并的有机提取物用盐水(2×5mL)洗涤, 用无水硫酸镁干燥并过滤。滤液真空浓缩并将该残余物通过0-40%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化。将所得残余物溶解于二氯甲烷(4mL)中, 并向其中加入三氟乙酸(0.7mL)。将反应混合物在环境温度下搅拌10分钟, 然后真空浓缩。残余物用木炭(0.3g)的甲醇(5mL)中研磨, 过滤所得悬浮液。真空浓缩滤液得到无色固体状标题化合物(0.074g, 24%收率): (0.074g, 24%收率): ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.96 (br s, 1H), 7.83 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.38-7.27 (m, 2H), 6.88 (d, J=4.6Hz, 1H), 6.59 (q, J=6.5Hz, 1H); MS (ES+) m/z 467.0, 469.0 (M+1)。

[1410] 实施例81

[1411] 合成3-氯-4-((1-(吡啶-2-基)丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

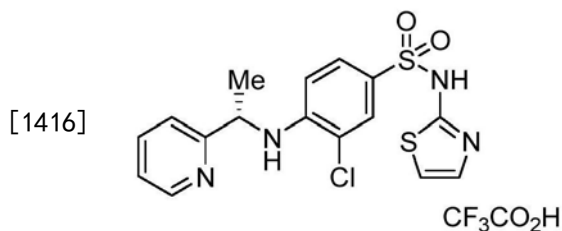


[1413] 1-(吡啶-2-基)丙-1-胺二盐酸盐(0.129g, 0.625mmol)、4-溴-3-氯-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.200g, 0.568mmol)、2-二叔丁基膦-2', 4', 6'-三异丙基联苯(0.012g, 0.028mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.013g, 0.014mmol)和叔丁醇钠(0.273g, 2.84mmol)的混合物中加入无水甲苯(3mL), 反应混合物通过通入氩气流脱气10分钟。将反应混合物在100℃下搅拌72h。将反应混合物冷却至环境温度, 用乙酸乙酯(5mL)稀释, 并通过硅藻土垫过滤。过滤垫用乙酸乙酯(20mL)洗涤, 合并的滤液真空浓缩。将残余物通过0-25%梯度的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 并的甲醇(2×5mL)中研磨, 得到无色固体状标题化合物(0.074g, 3%收率)(0.074g, 3%收率): ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.60 (s, 1H), 8.55 (d, J=4.2Hz, 1H), 7.77 (dt, J=1.5, 7.5Hz, 1H), 7.59 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.49-7.39 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.22 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.78 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.73 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.29 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.61 (q, J=7.2Hz, 1H), 2.00-1.80 (m, 2H), 0.91

(t, J=7.2Hz, 3H); MS (ES+) m/z 409.1 (M+1), 411.1 (M+1)。

[1414] 实施例82

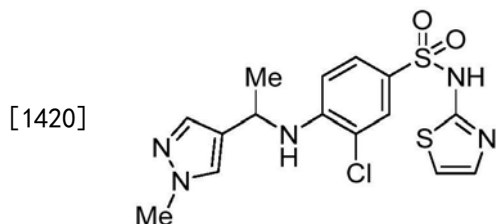
[1415] 合成(S)-3-氯-4-((1-(吡啶-2-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1417] 按照实施例81所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-(吡啶-2-基)乙-1-胺二盐酸盐代替1-(吡啶-2-基)丙-1-胺二盐酸盐,得到无色固体状标题化合物(0.018g, 8.1%收率): (0.018g, 8.1%收率): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.97 (s, 1H), 7.78 (dt, J=7.5, 1.5Hz, 1H), 7.60 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.28 (ddd, J=7.2, 3.6, 1.2Hz, 1H), 7.22 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.79 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.68 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.70 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.39 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.80 (dq, J=6.9, 7.2Hz, 1H), 1.51 (d, J=6.9Hz, 3H); MS (ES+) m/z 395.0 (M+1), 397.0 (M+1)。

[1418] 实施例83

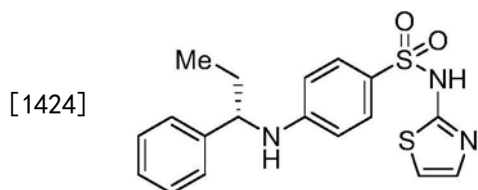
[1419] 合成3-氯-4-((1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



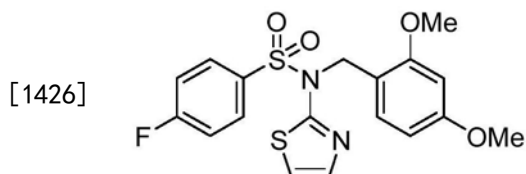
[1421] 按照实施例81所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙-1-胺代替1-(吡啶-2-基)丙-1-胺二盐酸盐,并通过10%至50%梯度的含0.1%氢氧化铵的乙腈水溶液洗脱的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.012g, 5%收率): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.57 (s, 1H), 7.56 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.46 (dd, J=8.7, 2.1Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.13 (d, J=4.2Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.68 (d, J=4.2Hz, 1H), 5.69 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.67 (dq, J=7.2, 6.6Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.52 (d, J=6.6Hz, 3H), 未观察到磺酰胺NH; MS (ES+) m/z 398.0 (M+1), 400.0 (M+1)。

[1422] 实施例84

[1423] 合成(S)-4-((1-苯基丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

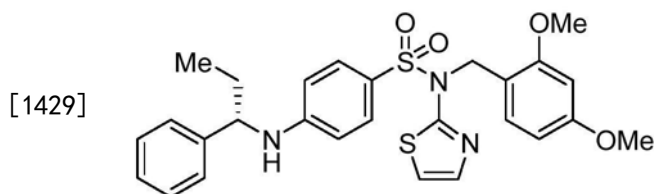


[1425] 步骤1. 制备N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



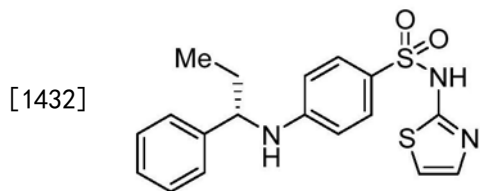
[1427] 在-78℃下,向(N-(2,4-二甲氧基苄基)噻唑-2-胺(1.251g,5.03mmol)的无水四氢呋喃(20mL)混合物中加入1M双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的四氢呋喃(5.0mL,5.03mmol)溶液。将反应混合物升温至环境温度并搅拌1h。然后将反应混合物冷却至-78℃,并向其中加入4-氟苯磺酰氯(0.750g,3.86mmol)的无水四氢呋喃(20mL)溶液。将反应混合物升温至环境温度并搅拌16h。通过加入饱和氯化铵溶液(50mL)淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯(100mL)稀释。水相用乙酸乙酯(2×50mL)萃取,合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过12-80%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.841g,53%收率):(0.841g,53%收率):¹H-NMR(300MHz,CDCl₃):δ7.88-7.83(m,2H),7.44-7.42(m,1H),7.29-7.27(m,1H),7.20-7.14(m,2H),7.05-7.04(m,1H),6.39-6.36(m,2H),5.06(s,2H),3.78(s,3H),3.74(s,3H)。

[1428] 步骤2.制备(S)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1-苯基丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1430] 向N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.200g,0.490mmol)和(S)-1-苯丙-1-胺(0.066g,0.490mmol)的无水二甲亚砜(5mL)混合物中加入碳酸钾(0.162g,1.18mmol),并将反应混合物在90℃搅拌17h。将反应混合物冷却至环境温度并用乙酸乙酯(5mL)和水(5mL)稀释,水相用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。合并的有机相用盐水(5mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,将该残余物通过5-60%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化得到无色油状标题化合物(0.084g,33%收率):MS(ES⁺)m/z 524.1(M+1)。

[1431] 步骤3.制备(S)-4-((1-苯基丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

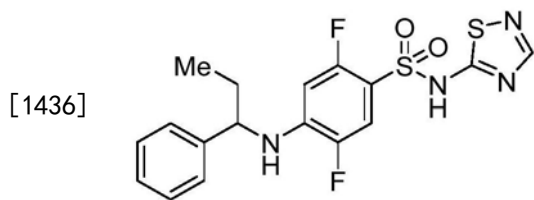


[1433] 向(S)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1-苯基丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.084g,0.16mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入三氟乙酸(0.5mL),并将反应混合物在环境温度下搅拌2h。将该残余物通过10-100%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.029g,16%收率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ12.40(s,1H),7.39-7.26(m,6H),7.20-7.15(m,2H),6.93(d,J=7.4Hz,1H),6.46-6.43(m,1H),6.71(d,J=4.7Hz,1H),6.53(d,J=8.8Hz,1H),4.26(q,J=6.5Hz,1H),1.843-1.62(m,2H),0.88

(t, J=7.3Hz, 3H); MS (ES+) m/z 374.1 (M+1)。

[1434] 实施例85

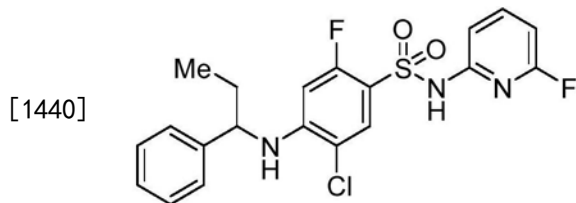
[1435] 合成2,5-二氟-4-((1-苯基丙基)氨基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺



[1437] 向2,4,5-三氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺(0.40g, 0.90mmol)和1-苯丙-1-胺(0.13mL, 0.90mmol)的无水二甲亚砜(5mL)混合物中加入碳酸铯(0.703g, 2.16mmol), 反应混合物在环境温度下保持17h。用乙酸乙酯(5mL)和水(5mL)稀释反应混合物, 水相用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。合并的有机相用盐水(1×5mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。滤液真空浓缩, 溶解于二氯甲烷(5mL)中, 并加入三氟乙酸(1mL)。将反应混合物在环境温度下搅拌2h, 然后向其中加入甲醇(10mL)。过滤悬浮液, 滤液真空浓缩。通过将该残余物通过12-100%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色固体状标题化合物(195g, 53%收率): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 (s, 1H), 7.46-7.22 (m, 5H), 7.21-7.06 (m, 2H), 6.51-6.36 (m, 1H), 4.40-4.23 (m, 1H), 2.00-1.81 (m, 1H), 1.78-1.58 (m, 1H), 0.84 (t, J=6.9Hz, 3H), 未观察到磺酰胺NH; ^{19}F NMR (282MHz, DMSO- d_6) δ -112.6 (d, J=15Hz, 1F), -134.7 (d, J=15Hz, 1F); MS (ES+) m/z 411.0 (M+1), 412.0 (M+1)。

[1438] 实施例86

[1439] 合成5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-4-((1-苯基丙基)氨基)苯磺酰胺

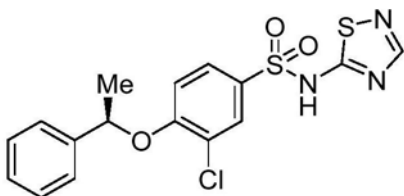


[1441] 按照实施例85所述的步骤, 并根据需要进行非关键性调整, 以5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺代替2,4,5-三氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺, 得到无色固体状标题化合物(0.251g, 68%收率): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.43 (s, 1H), 7.83-7.74 (m, 1H), 7.69 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.39 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.81 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.68-6.61 (m, 2H), 6.44 (d, J=13.5Hz, 1H), 4.43-4.32 (m, 1H), 2.00-1.87 (m, 1H), 1.81-1.65 (m, 1H), 0.84 (t, J=6.9Hz, 3H); ^{19}F NMR (282MHz, DMSO- d_6) δ -69.0 (s, 1F), -110.1 (s, 1F); MS (ES+) m/z 436.0 (M+1), 438.0 (M+1)。

[1442] 实施例87

[1443] 合成(R)和(S)-3-氯-4-(1-苯乙氧基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺

[1444]

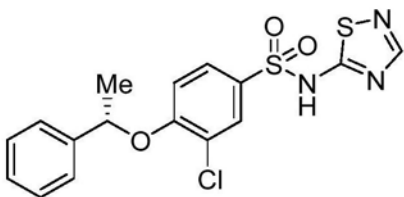


[1445] 向3-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺(0.20g, 0.45mmol)和(R)-1-苯乙基-1-醇(0.055mL, 0.45mmol)的无水二甲亚砜(2mL)混合物中加入碳酸铯(0.352g, 1.08mmol),并将反应混合物在环境温度下搅拌24h。将反应混合物用乙酸乙酯(5mL)和水(5mL)稀释,水相用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。合并的有机相用盐水(5mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。滤液真空浓缩,溶于二氯甲烷(5mL),加入三氟乙酸(0.025mL)。将反应混合物在环境温度下搅拌15分钟,然后向其中加入甲醇(10mL)。过滤悬浮液,滤液真空浓缩。通过将残余物通过0-20%梯度的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.036g, 20%收率): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.46 (s, 1H), 7.75 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.61 (dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.24 (m, 5H), 7.20 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 5.75 (q, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 1.60 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H), 未观察到磺酰胺NH; MS (ES-) m/z 394.0 (M-1), 396.0 (M-1)。

[1446] 实施例88

[1447] 合成(S)-3-氯-4-(1-苯乙氧基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺

[1448]

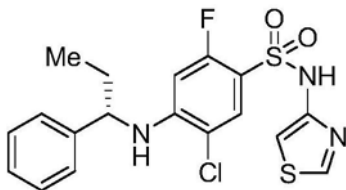


[1449] 按照实施例87所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-苯基乙-1-醇代替(R)-1-苯基乙-1-醇,得到无色固体状标题化合物(0.014g, 8%收率): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.42 (s, 1H), 7.75 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.60 (dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.23 (m, 5H), 7.19 (d, $J=8.7$, 1H), 5.73 (q, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 1.59 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H), 未观察到磺酰胺NH; MS (ES-) m/z 394.0 (M-1), 396.0 (M-1)。

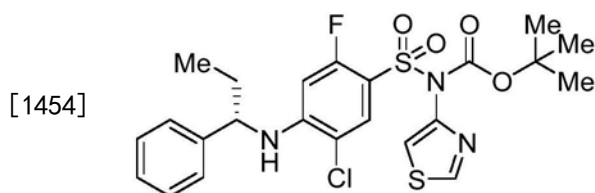
[1450] 实施例89

[1451] 合成(S)-5-氯-2-氟-4-((1-苯基丙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

[1452]

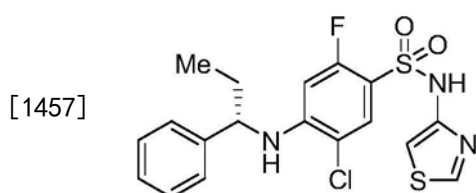


[1453] 步骤1. 制备叔丁基(S)-5-氯-2-氟-4-((1-苯基丙基)氨基)苯基磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[1455] 向叔丁基((5-氯-2,4-二氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.317g, 0.732mmol)和(S)-1-苯基丙-1-胺(0.098g, 0.73mmol)的无水二甲亚砜(5mL)混合物中加入碳酸铯(0.573g, 1.76mmol), 并将反应混合物在环境温度下搅拌17h。反应混合物用乙酸乙酯(5mL)和水(5mL)稀释, 水相用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。合并的有机相用盐水(5mL)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液得到无色油状标题化合物(0.143g, 37%收率): MS (ES⁻) m/z 524.1 (M-1), 526.1 (M-1)。

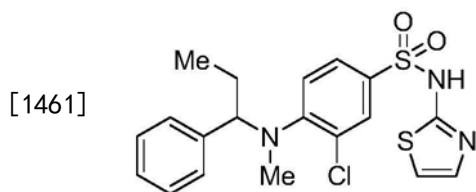
[1456] 步骤2. 制备(S)-5-氯-2-氟-4-((1-苯基丙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



[1458] 向叔丁基(S)-5-氯-2-氟-4-((1-苯基丙基)氨基)苯基-磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.143g, 0.273mmol)的二氯甲烷(5mL)混合物中加入三氟乙酸(1mL), 并将反应混合物在环境温度下搅拌1h。用甲醇(10mL)稀释反应混合物, 过滤所得悬浮液。真空浓缩滤液并将残余物通过12-70%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色固体状标题化合物(0.060g, 19%收率): ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.82 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.28 (t, J=6.9Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.92 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.58 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.44 (d, J=13.5Hz, 1H), 4.40 (q, J=6.9Hz, 1H), 2.04-1.89 (m, 1H), 1.80-1.66 (m, 1H), 0.84 (t, J=7.2Hz, 3H); MS (ES⁻) m/z 424.1 (M-1), 426.1 (M-1)。

[1459] 实施例90

[1460] 合成3-氯-4-(甲基(1-苯基丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

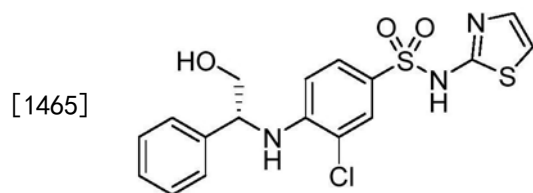


[1462] 向4-溴-3-氯-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.200g, 0.568mmol)、2-二叔丁基膦-2', 4', 6'-三异丙基联苯(0.012g, 0.028mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0.013g, 0.014mmol)和叔丁醇钠(0.164g, 1.70mmol)混合物的无水甲苯溶液(3mL)中加入N-甲基-1-苯基丙-1-胺(0.093g, 0.625mmol)。反应混合物通过通入氮气流脱气然后加热至100℃保持18h。将反应混合物冷却至环境温度, 用乙酸乙酯(10mL)稀释, 并通过硅藻土垫过滤。滤液真空浓缩并将该残余物通过20-100%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化两次, 得到无色固体状标题化合物(0.011g, 4%收率): ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.80 (s, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.55 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.35-7.19 (m, 4H), 7.17-7.09 (m, 2H), 6.93 (d, J=8.7Hz, 1H),

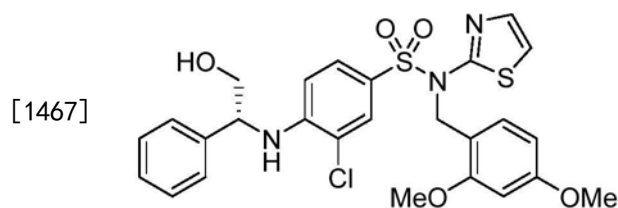
6.86-6.80 (m, 1H), 4.57-4.47 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.14-1.89 (m, 2H), 0.81 (t, J=6.6Hz, 3H); MS (ES-) m/z 420.1 (M-1), 422.1 (M-1)。

[1463] 实施例91

[1464] 合成(R)-3-氯-4-((2-羟基-1-苯乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

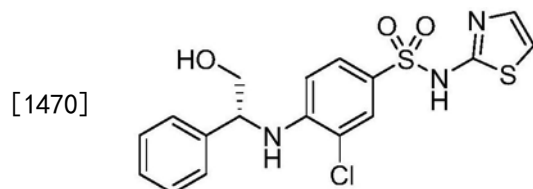


[1466] 步骤1. 制备(R)-3-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((2-羟基-1-苯乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1468] 按照实施例2步骤2所述的程序,并根据需要进行非关键性调整,以(R)-2-氨基-2-苯基乙-1-醇代替(S)-1-(1-萘基)乙胺,得到无色固体状标题化合物(0.23g, 7%收率): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.67 (dd, J=2.2, 0.8Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 8H), 7.14 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.96 (dd, J=3.6, 0.9Hz, 1H), 6.39-6.34 (m, 2H), 5.78 (d, J=5.5Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.60-4.54 (m, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (s, 3H); MS (ES+) m/z 560.1 (M+1), 562.1 (M+1)。

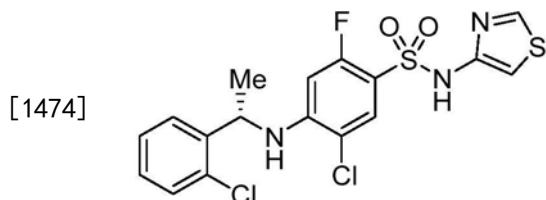
[1469] 步骤2. (R)-3-氯-4-((2-羟基-1-苯乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1471] 按照实施例2步骤3所述的步骤,并根据需要进行非关键行调整,以(R)-3-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((2-羟基-1-苯乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替(S)-5-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯基丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,并通过含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液洗脱的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.10g, 59%收率): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.57 (br s, 1H), 7.57 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.38-7.24 (m, 5H), 7.22-7.15 (m, 2H), 7.73 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.46 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.07 (d, J=5.8Hz, 1H), 4.57-4.49 (m, 1H), 3.75-3.58 (m, 2H), 未观察到OH; MS (ES+) m/z 410.1 (M+1), 412.1 (M+1)。

[1472] 实施例92

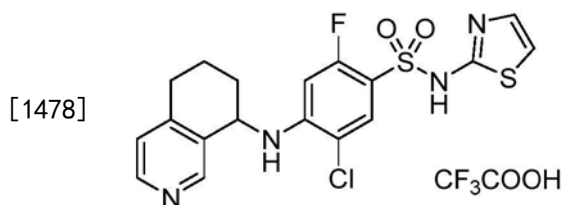
[1473] 合成(S)-5-氯-4-((1-(2-氯苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



[1475] 按照实施例5步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-(2-氯苯基)乙-1-胺代替(S)-1-(5-氯-2-氟苯基)乙-1-胺盐酸盐,并通过含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液洗脱的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.085g,28%收率):¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ11.10(s,1H),8.82(d,J=2.2Hz,1H),7.58(d,J=7.6Hz,1H),7.45-7.39(m,2H),7.31-7.20(m,2H),6.93(d,J=2.2Hz,1H),6.87-6.81(m,1H),6.02(d,J=13.1Hz,1H),4.92-4.80(m,1H),1.50(d,J=6.7Hz,3H);MS(ES⁺)m/z 446.0(M+1),448.0(M+1)。

[1476] 实施例93

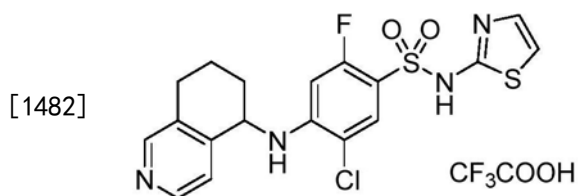
[1477] 合成5-氯-2-氟-4-((5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 2,2,2-三氟乙酸酯



[1479] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.46g,1.0mmol)和5,6,7,8-四氢异喹啉-8-胺(0.15,1.0mmol)的无水二甲亚砜(8mL)混合物中加入碳酸钾(0.41g,3.0mmol),并将混合物加热至60℃3h。将反应混合物冷却至环境温度,用乙酸乙酯(60mL)稀释,用饱和氯化铵(50mL)和盐水(30mL)洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥并过滤。滤液真空浓缩,残余物溶于二氯甲烷(20mL)中。然后向该溶液中加入三氟乙酸(5mL),并将反应混合物在环境温度下搅拌40分钟。真空浓缩反应混合物,并向残余物中加入甲醇(20mL)。过滤悬浮液,滤液真空浓缩。残余物通过制备型反相HPLC纯化,并通过含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液洗脱的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.075g,14%收率):¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ12.84(br s,1H),8.62(s,1H),8.57(d,J=5.8Hz,1H),7.68(d,J=5.8Hz,1H),7.64(d,J=7.4Hz,1H),7.29(d,J=4.6Hz,1H),7.01(d,J=13.4Hz,1H),6.85(d,J=4.6Hz,1H),6.72-6.69m,1H),5.07-4.99(m,2H),2.03-1.79(m,4H),未观察到NH和COOH;¹⁹F NMR (282MHz,DMSO-d₆) δ73.9(s,3F),109.2(s,1F);MS(ES⁺)m/z 439.0(M+1),441.0(M+1)。

[1480] 实施例94

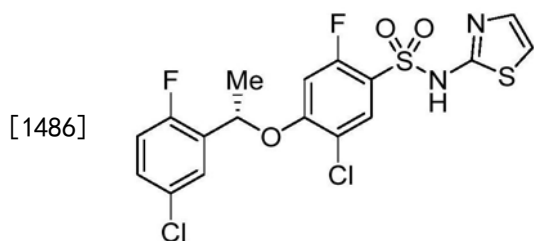
[1481] 合成5-氯-2-氟-4-((5,6,7,8-四氢异喹啉-5-基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 2,2,2-三氟乙酸酯



[1483] 按照实施例93所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以5,6,7,8-四氢异喹啉-5-胺代替5,6,7,8-四氢异喹啉-8-胺,得到无色固体状标题化合物(0.070g,13%收率):¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.86 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.55 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.29 (d, J=4.6Hz, 1H), 6.97 (d, J=13.3Hz, 1H), 6.85 (d, J=4.6Hz, 1H), 6.97 (dd, J=9.0, 1.4Hz, 1H), 5.08-5.00 (m, 2H), 2.96-2.83 (m, 2H), 2.13-1.83 (m, 4H), 未观察到NH和COOH; ¹⁹F NMR (282MHz, DMSO-d₆) δ -73.9 (s, 3F), -109.1 (s, 1F); MS (ES+) m/z 439.0 (M+1), 441.0 (M+1)。

[1484] 实施例95

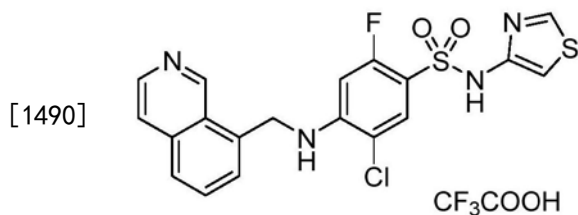
[1485] 合成(S)-5-氯-4-(1-(5-氯-2-氟苯基)乙氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1487] 按照实施例93所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-(5-氯-2-氟苯基)乙-1-醇代替5,6,7,8-四氢异喹啉-8-胺,得到无色固体状标题化合物(0.10g,43%收率):¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.95 (br s, 1H), 7.79 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.53 (dd, J=6.2, 2.7Hz, 1H), 7.45 (ddd, J=8.8, 4.5, 2.7Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 3H), 6.88 (d, J=4.6Hz, 1H), 5.94 (q, J=6.3Hz, 1H), 1.63 (d, J=6.3Hz, 3H); MS (ES+) m/z 465.0 (M+1), 467.0 (M+1)。

[1488] 实施例96

[1489] 合成5-氯-2-氟-4-((异喹啉-8-基甲基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

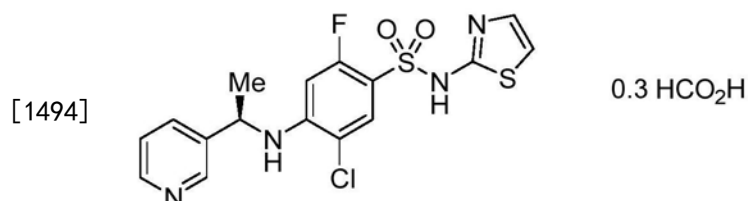


[1491] 向叔丁基(5-氯-2,4-二氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.82g, 2.00mmol)和异喹啉-8-基甲胺(0.32g, 2.00mmol)的无水二甲亚砜(12mL)混合物加入碳酸钾(0.28g, 2.00mmol),并将反应混合物加热至80℃保持2h。混合物用饱和氯化铵(2×100mL)、盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,残余物溶于二氯甲烷(30mL),并加入三氟乙酸(10mL)。将反应混合物在环境温度下搅拌40分钟,然后真空浓缩。所得残余物通过含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液洗脱的制备型反相HPLC纯化,随后用甲醇(35mL)研磨,得到无色固体状标题化合物(0.30g,33%收率):¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ

11.08 (br s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.84 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.64 (d, J=6.1Hz, 1H), 8.23 (d, J=6.1Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.94-7.87 (m, 1H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 1H), 6.95 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.59 (d, J=13.3Hz, 1H), 5.10 (d, J=6.0Hz, 2H), 未观察到COOH; ^{19}F NMR (282MHz, DMSO- d_6) δ -74.1 (s, 3F), -109.6 (s, 1F); MS (ES+) m/z 449.0 (M+1), 451.0 (M+1)。

[1492] 实施例97

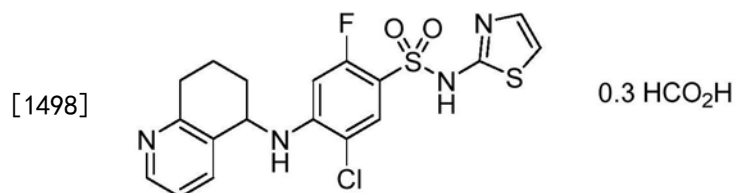
[1493] 合成(R)-5-氯-2-氟-4-((1-(吡啶-3-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸酯



[1495] 按照实施例93所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(R)-1-(吡啶-3-基)乙-1-胺代替5,6,7,8-四氢异喹啉-8-胺,得到无色固体状标题化合物(0.125g,30%收率): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.78 (br s, 1H), 8.65 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.43 (dd, J=4.7, 1.5Hz, 1H), 8.14 (s, 0.3H), 7.81 (dt, J=8.0, 1.9Hz, 1H), 7.59 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.34 (dd, J=7.8, 4.8Hz, 1H), 7.25 (d, J=4.6Hz, 1H), 6.81 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.60 (dd, J=7.7, 1.4Hz, 1H), 6.51 (d, J=13.1Hz, 1H), 4.86-4.76 (m, 1H), 1.56 (d, J=6.8Hz, 3H), 未观察到COOH; MS (ES+) m/z 413.0 (M+1), 415.0 (M+1)。

[1496] 实施例98

[1497] 合成5-氯-2-氟-4-((5,6,7,8-四氢异喹啉-5-基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺甲酸酯

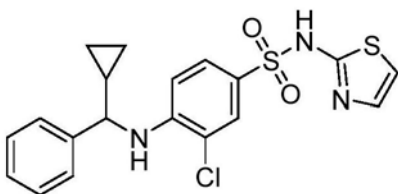


[1499] 按照实施例93所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以5,6,7,8-四氢异喹啉-5-胺代替5,6,7,8-四氢异喹啉-8-胺,得到无色固体状标题化合物(0.195g,44%收率): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.84 (br s, 1H), 8.44 (dd, 4.9, 1.5Hz, 1H), 8.14 (s, 0.3H), 7.67 (dd, J=7.8, 0.9Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 6.93 (d, 13.4Hz, 1H), 6.84 (d, J=4.6Hz, 1H), 6.57-6.53 (m, 1H), 4.98-4.92 (m, 1H), 2.98-2.82 (m, 2H), 2.04-1.78 (m, 4H), 未观察到NH和COOH; MS (ES+) m/z 439.0 (M+1), 441.0 (M+1)。

[1500] 实施例99

[1501] 合成3-氯-4-((环丙基(苯基)甲基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1502]

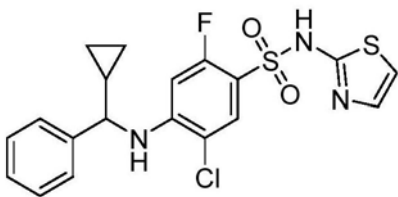


[1503] 向4-溴-3-氯-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.200g, 0.568mmol)、2-二叔丁基膦-2', 4', 6'-三异丙基联苯(0.012g, 0.028mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.013g, 0.014)和叔丁醇钠(0.273g, 2.85mmol)的无水甲苯(3mL)溶液中加入环丙基(苯基)甲胺(0.096g, 0.62mmol), 用氩气吹扫反应混合物, 然后加热至100℃保持17h。将反应混合物冷却至环境温度, 用乙酸乙酯(5mL)稀释, 并通过硅藻土垫过滤。滤液真空浓缩, 将该残余物通过0-80%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 通过柱色谱法纯化, 用0-80%乙酸乙酯的己烷溶液梯度洗脱。通过含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液洗脱的制备型反相HPLC进一步纯化, 得到无色固体状标题化合物(0.010g, 4%收率): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.58 (br s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.32 (dd, $J=6.5, 8.2\text{Hz}$, 3H), 7.26-7.16 (m, 2H), 6.80-6.73 (m, 1H), 6.47 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 6.31 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.80 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 1.51-1.35 (m, 1H), 0.66-0.53 (m, 1H), 0.53-0.31 (m, 3H); MS (ES+) m/z 420.0 (M+1), 422.0 (M+1)。

[1504] 实施例100

[1505] 合成5-氯-4-((环丙基(苯基)甲基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1506]

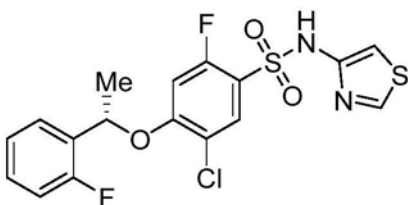


[1507] 向环丙基(苯基)甲胺(0.096g, 0.65mmol)和5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.300g, 0.652mmol)的无水二甲亚砜(2.6mL)溶液中加入碳酸铯(0.509g, 1.56mmol), 并将反应混合物在环境温度下搅拌17h。反应混合物用乙酸乙酯(5mL)和水(5mL)稀释, 水相用乙酸乙酯(3×3mL)萃取。合并的有机层用盐水(2×5mL)洗涤, 用无水硫酸镁干燥并过滤。滤液真空浓缩, 残余物溶于二氯甲烷(9mL)。在0℃, 向该溶液中加入三氟乙酸(0.14mL, 1.8mmol), 并将反应混合物在0℃搅拌30分钟。加入饱和碳酸氢钠溶液(6mL)淬灭反应混合物, 水相用二氯甲烷(2×5mL)萃取。用水(5mL)洗涤合并的有机层, 用无水硫酸镁干燥并过滤。滤液真空浓缩, 残余物的甲醇(7mL)中研磨。过滤所得悬浮液, 滤液真空浓缩。将残余物通过含0.1%氢氧化铵的乙腈水溶液洗脱的制备型反相HPLC纯化, 得到无色固体状标题化合物(0.025g, 9%收率): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.71 (br s, 1H), 7.57 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.32 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.26-7.18 (m, 2H), 6.78 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 6.62 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 6.30 (d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 3.87-3.75 (m, 1H), 1.53-1.36 (m, 1H), 0.65-0.53 (m, 1H), 0.53-0.31 (m, 3H); MS (ES+) m/z 438.0 (M+1), 440.0 (M+1)。

[1508] 实施例101

[1509] 合成(S)-5-氯-2-氟-4-(1-(2-氟苯基)乙氧基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

[1510]

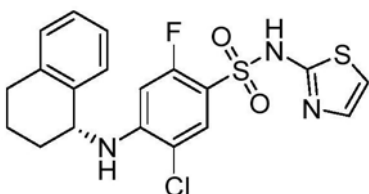


[1511] 向(S)-1-(2-氟苯基)乙-1-醇(0.102g,0.730mmol)和叔丁基(5-氯-2,4-二氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.30g,0.730mmol)的无水二甲亚砜(3mL)溶液中加入碳酸铯(0.571g,1.75mmol),并将反应混合物在75℃加热17h。反应混合物用乙酸乙酯(5mL)和水(5mL)稀释,水相用乙酸乙酯(3×3mL)萃取。合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液并通过含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液洗脱的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.062g,20%收率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 11.34(s,1H),8.88(d,J=2.2Hz,1H),7.80(d,J=7.5Hz,1H),7.51-7.33(m,2H),7.30-7.18(m,3H),7.06(d,J=2.2Hz,1H),5.97(q,J=6.4Hz,1H),1.63(d,J=6.4Hz,3H);MS(ES⁺) m/z 431.0(M+1),432.9(M+1)。OK

[1512] 实施例102

[1513] 合成(R)-5-氯-2-氟-4-((1,2,3,4-四氢萘-1-基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1514]

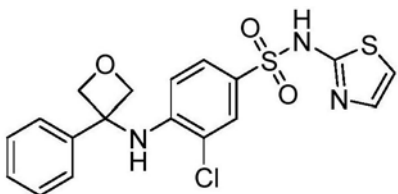


[1515] 向(R)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺(0.096g,0.65mmol)和5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.300g,0.652mmol)的无水二甲亚砜(2.6mL)溶液中加入碳酸铯(0.509g,1.56mmol),并将所得悬浮液在室温下搅拌17h。反应混合物用乙酸乙酯(5mL)和水(5mL)稀释,水相用乙酸乙酯(3×3mL)萃取。合并的有机层用盐水(2×5mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥并过滤。滤液真空浓缩,残余物通过柱色谱法纯化,用0-30%乙酸乙酯的己烷溶液梯度洗脱。然后将所得残余物溶解于二氯甲烷(7mL)中,并在0℃下向其中加入三氟乙酸(0.12mL,1.6mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌10分钟,然后真空浓缩。残余物的甲醇(5mL)中研磨,过滤所得悬浮液。真空浓缩滤液并将残余物通过0-15%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.041g,14%收率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 12.78(s,1H),7.61(d,J=7.7Hz,1H),7.27(d,J=5.1Hz,1H),7.22-7.08(m,4H),6.91-6.78(m,2H),6.33-6.22(m,1H),4.92-4.78(m,1H),2.88-2.65(m,2H),2.03-1.68(m,4H);MS(ES⁺) m/z 438.0(M+1),440.0(M+1)。

[1516] 实施例103

[1517] 合成3-氯-4-((3-苯基氧杂环丁-3-基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

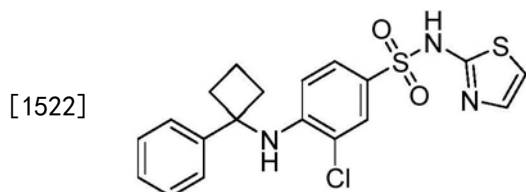
[1518]



[1519] 按照实施例99中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以3-苯基氧杂环丁-3-胺代替环丙基(苯基)甲胺,得到无色固体状标题化合物(0.015g,6%收率):¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ12.59 (br s,1H),7.63 (d,J=2.2Hz,1H),7.58-7.50 (m,2H),7.44-7.35 (m,2H),7.33-7.25 (m,3H),7.19 (d,J=4.5Hz,1H),6.74 (d,J=4.5Hz,1H),5.74 (d,J=8.6Hz,1H),4.94 (d,J=6.4Hz,2H),4.82 (d,J=6.4Hz,2H);MS (ES+) m/z 422.1 (M+1),424.1 (M+1)。

[1520] 实施例104

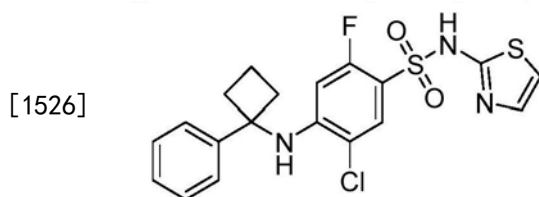
[1521] 合成3-氯-4-((1-苯基环丁基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1523] 按照实施例99中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以1-苯基环丁-1-胺代替环丙基(苯基)甲胺,得到无色固体状标题化合物(0.015g,5%收率):¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ7.57 (d,J=2.1Hz,1H),7.53-7.46 (m,2H),7.37-7.28 (m,2H),7.28-7.12 (m,3H),6.70 (d,J=4.5Hz,1H),6.59 (s,1H),6.03 (d,J=8.7Hz,1H),2.65-2.40 (m,4H),2.12-1.85 (m,2H),未观察到磺酰胺NH;MS (ES+) m/z 420.1 (M+1),422.1 (M+1)。

[1524] 实施例105

[1525] 合成5-氯-2-氟-4-((1-苯基环丁基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

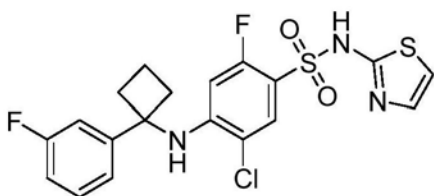


[1527] 向1-苯基环丁-1-胺(0.120g,0.65mmol)和5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.300g,0.652mmol)的无水二甲亚砜(2.5mL)溶液中加入碳酸铯(0.509g,1.56mmol),所得悬浮液在室温下搅拌17h。反应混合物用乙酸乙酯(5mL)和水(5mL)稀释,水相用乙酸乙酯(2×5mL)萃取。合并的有机层用盐水(2×5mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液,并将所得残余物溶解于二氯甲烷(6mL)中。在0℃,向其中加入三氟乙酸(0.16mL,2.1mmol)。将反应混合物在0℃搅拌20分钟,然后真空浓缩。残余物的甲醇(5mL)中研磨,过滤所得悬浮液。真空浓缩滤液并将残余物通过0.1%甲酸的乙腈水溶液洗脱的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.016g,6%收率):¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ7.57 (d,J=7.3Hz,1H),7.51 (d,J=7.5Hz,2H),7.35 (t,J=7.8Hz,2H),7.26-7.17 (m,2H),6.96 (s,1H),6.75 (d,J=4.6Hz,1H),5.71 (d,J=12.7Hz,1H),2.63-2.43 (m,4H),2.09-1.84 (m,2H),未观察到磺酰胺NH;MS (ES+) m/z 438.1 (M+1),440.1 (M+1)。

[1528] 实施例106

[1529] 合成5-氯-2-氟-4-((1-(3-氟苯基)环丁基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1530]

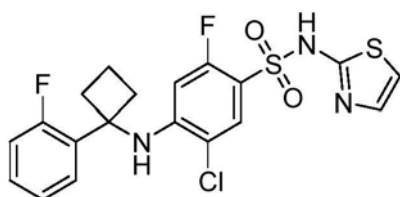


[1531] 按照实施例105中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以1-(3-氟苯基)环丁-1-胺代替1-苯基环丁-1-胺,得到无色固体状标题化合物(0.011g,4%收率): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.75 (s, 1H), 7.59 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.30 (m, 3H), 7.25 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.82 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.74 (d, $J=12.7\text{Hz}$, 1H), 2.66-2.44 (m, 4H), 2.07-1.86 (m, 2H); MS (ES $^+$) m/z 456.0 (M+1), 458.0 (M+1)。

[1532] 实施例107

[1533] 合成5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)环丁基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[1534]

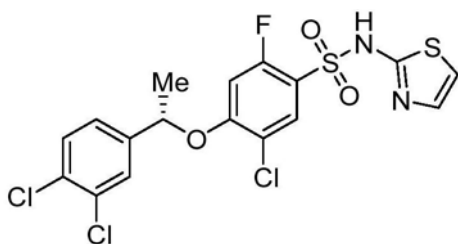


[1535] 按照实施例105中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以1-(2-氟苯基)环丁-1-胺代替1-苯基环丁-1-胺,得到无色固体状标题化合物(0.008g,3%收率): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.75 (s, 1H), 7.64 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.10 (m, 4H), 6.82 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 6.59-6.52 (m, 1H), 6.08 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 2.81-2.66 (m, 2H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.13-1.96 (m, 1H), 1.96-1.78 (m, 1H); MS (ES $^+$) m/z 456.0 (M+1), 458.0 (M+1)。

[1536] 实施例108

[1537] 合成(S)-5-氯-4-(1-(3,4-二氯苯基)乙氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

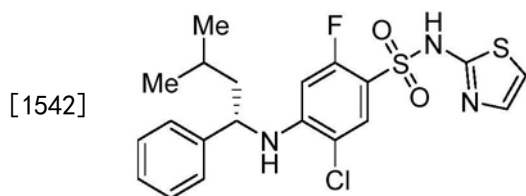
[1538]



[1539] 按照实施例105中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-(3,4-二氯苯基)乙-1-醇代替1-苯基环丁-1-胺,得到无色固体状标题化合物(0.106g,34%收率): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.93 (s, 1H), 7.77 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.38 (dd, $J=2.1, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 5.79 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 1.59 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H); MS (ES $^+$) m/z 480.9 (M+1), 482.9 (M+1), 484.9 (M+1)。

[1540] 实施例109

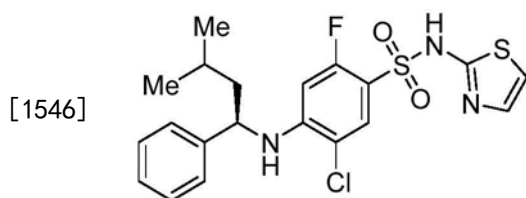
[1541] 合成(S)-5-氯-2-氟-4-((3-甲基-1-苯基丁基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1543] 按照实施例105中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-3-甲基-1-苯基丁-1-胺代替1-苯基环丁-1-胺,得到无色固体状标题化合物(0.038g,10%收率):¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ12.74 (s,1H),7.55 (d,J=7.4Hz,1H),7.48-7.39 (m,2H),7.35-7.26 (m,2H),7.26-7.16 (m,2H),6.81 (d,J=4.5Hz,1H),6.54 (d,J=13.3Hz,1H),6.51-6.44 (m,1H),4.63-4.50 (m,1H),2.04-1.89 (m,1H),1.68-1.43 (m,2H),0.93 (d,J=6.3Hz,3H),0.87 (d,J=6.3Hz,3H);MS (ES+) m/z 454.1 (M+1),456.1 (M+1)。

[1544] 实施例110

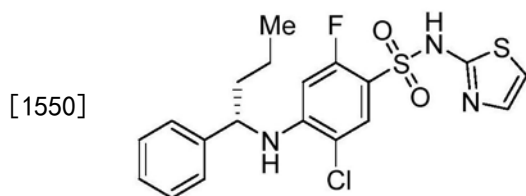
[1545] 合成(R)-5-氯-2-氟-4-((3-甲基-1-苯基丁基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1547] 按照实施例105中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(R)-3-甲基-1-苯基丁-1-胺代替1-苯基环丁-1-胺,得到无色固体状标题化合物(0.056g,14%收率):¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ12.73 (s,1H),7.55 (d,J=7.4Hz,1H),7.47-7.40 (m,2H),7.34-7.27 (m,2H),7.26-7.16 (m,2H),6.81 (d,J=4.5Hz,1H),6.54 (d,J=13.3Hz,1H),6.51-6.44 (m,1H),4.63-4.49 (m,1H),2.05-1.89 (m,1H),1.68-1.43 (m,2H),0.93 (d,J=6.3Hz,3H),0.87 (d,J=6.3Hz,3H);MS (ES+) m/z 454.1 (M+1),456.1 (M+1)。

[1548] 实施例111

[1549] 合成(S)-5-氯-2-氟-4-((1-苯基丁基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

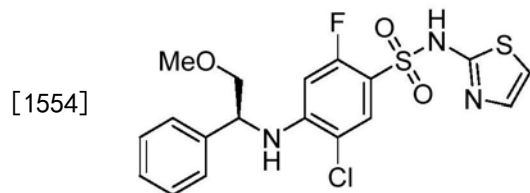


[1551] 向(S)-1-苯基丁-1-胺(0.130g,0.872mmol)和5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.400g,0.870mmol)的无水二甲亚砜(3.5mL)溶液中加入碳酸铯(0.685g,2.10mmol),所得悬浮液在环境温度下搅拌17h。反应混合物用乙酸乙酯(5mL)和水(5mL)稀释,水相用乙酸乙酯(2×5mL)萃取。合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥并过滤。滤液真空浓缩,将残余物通过0-50%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化。然后将所得残余物溶解于二氯甲烷(7.5mL)中,并在0℃下向其中加入三氟乙酸(0.12mL,1.6mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟,然后真空浓缩。残余物的甲醇(5mL)中研磨,过滤所得悬浮液。真空浓缩滤液并通过含0.1%甲酸的乙腈水溶液洗脱的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.004g,1%收率):¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ12.66 (br s,1H),7.55 (d,J=7.3Hz,1H),7.45-7.38 (m,2H),7.35-7.26 (m,2H),7.25-

7.15 (m, 2H), 6.75 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 6.58-6.40 (m, 2H), 4.50 (dt, $J=7.7, 6.6\text{Hz}$, 1H), 2.07-1.90 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 1H), 1.48-1.31 (m, 1H), 1.31-1.16 (m, 1H), 0.88 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H); MS (ES⁺) m/z 440.0 (M+1), 442.0 (M+1)。

[1552] 实施例112

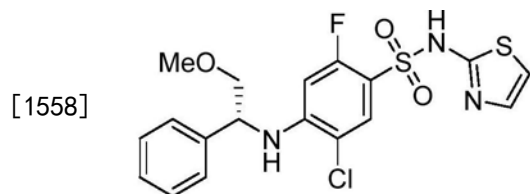
[1553] 合成 (S)-5-氯-2-氟-4-((2-甲氧基-1-苯乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1555] 按照实施例105中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以 (S)-2-甲氧基-1-苯乙基-1-胺代替1-苯环丁-1-胺,得到无色固体状标题化合物 (0.014g, 5% 收率): ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.71 (br s, 1H), 7.59 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.19 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 6.40 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 6.37-6.32 (m, 1H), 4.87-4.76 (m, 1H), 3.77 (dd, $J=10.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 3.56 (dd, $J=10.0, 4.6\text{Hz}$, 1H), 3.29 (s, 3H); MS (ES⁺) m/z 442.1 (M+1), 444.1 (M+1)。

[1556] 实施例113

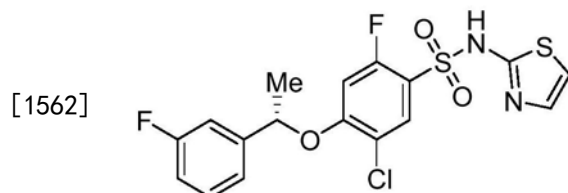
[1557] 合成 (R)-5-氯-2-氟-4-((2-甲氧基-1-苯乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1559] 按照实施例111中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以 (R)-2-甲氧基-1-苯乙基-1-胺代替 (S)-1-苯丁基-1-胺,得到无色固体状标题化合物 (0.037g, 13% 收率): ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.74 (br s, 1H), 7.59 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.29-7.20 (m, 2H), 6.79 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 6.47-6.35 (m, 2H), 4.88-4.77 (m, 1H), 3.78 (dd, $J=10.1, 8.0\text{Hz}$, 1H), 3.56 (dd, $J=10.1, 4.6\text{Hz}$, 1H), 3.29 (s, 3H); MS (ES⁺) m/z 442.0 (M+1), 444.0 (M+1)。

[1560] 实施例114

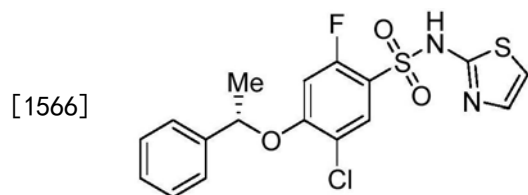
[1561] 合成 (S)-5-氯-2-氟-4-(1-(3-氟苯基)乙氧基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1563] 按照实施例105中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以 (S)-1-(3-氟苯基)乙-1-醇代替1-苯基环丁-1-胺,得到无色固体状标题化合物 (0.105g, 38% 收率): ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.92 (s, 1H), 7.77 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.20 (m, 3H), 7.18-7.08 (m, 1H), 6.87 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 5.79 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 1.59 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H); MS (ES⁺) m/z 431.0 (M+1), 433.0 (M+1)。

[1564] 实施例115

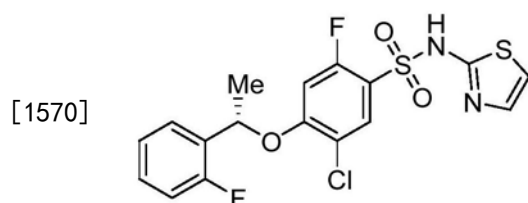
[1565] 合成(S)-5-氯-2-氟-4-(1-苯乙氧基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1567] 按照实施例102中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-苯乙基-1-醇代替(R)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺,得到无色固体状标题化合物(0.041g,15%收率):¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ12.90 (br s,1H),7.75 (d,J=7.5Hz,1H),7.45-7.22 (m,6H),7.17 (d,J=11.9Hz,1H),6.83 (br s,1H),5.77 (q,J=6.4Hz,1H),1.59 (d,J=6.3Hz,3H);MS (ES+) m/z 413.0 (M+1),415.0 (M+1)。

[1568] 实施例116

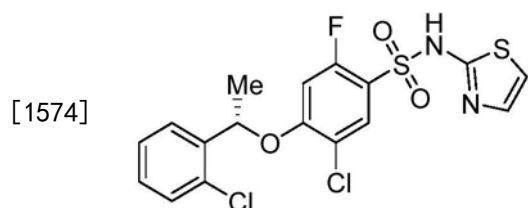
[1569] 合成(S)-5-氯-2-氟-4-(1-(2-氟苯基)乙氧基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1571] 按照实施例111中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-(2-氟苯基)乙-1-醇代替(S)-1-苯基丁-1-胺,得到无色固体状标题化合物(0.027g,10%收率):¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ12.92 (br s,1H),7.77 (d,J=7.4Hz,1H),7.51-7.42 (m,1H),7.42-7.32 (m,1H),7.30-7.15 (m,4H),6.86 (d,J=4.5Hz,1H),5.95 (q,J=6.3Hz,1H),1.63 (d,J=6.3Hz,3H);MS (ES+) m/z 431.0 (M+1),433.0 (M+1)。

[1572] 实施例117

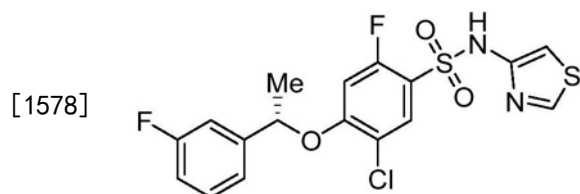
[1573] 合成(S)-5-氯-4-(1-(2-氯苯基)乙氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1575] 按照实施例105中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-(2-氯苯基)乙-1-醇代替1-苯基环丁-1-胺,得到无色固体状标题化合物(0.015g,5%收率):¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ12.94 (s,1H),7.79 (d,J=7.4Hz,1H),7.53-7.45 (m,2H),7.42-7.31 (m,2H),7.30 (d,J=4.6Hz,1H),6.96 (d,J=11.8Hz,1H),6.88 (d,J=4.6Hz,1H),5.94 (q,J=6.3Hz,1H),1.62 (d,J=6.3Hz,3H);MS (ES+) m/z 447.0 (M+1),449.0 (M+1)。

[1576] 实施例118

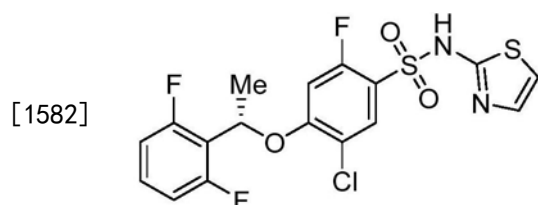
[1577] 合成(S)-5-氯-2-氟-4-(1-(3-氟苯基)乙氧基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



[1579] 按照实施例101中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-(3-氟苯基)乙-1-醇代替(S)-1-(2-氟苯基)乙-1-醇,得到无色固体状标题化合物(0.039g,12%收率): ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 11.33(s,1H),8.88(s,1H),7.80(d,J=7.5Hz,1H),7.48-7.37(m,1H),7.32-7.20(3H),7.18-7.09(m,1H),7.06(d,J=2.2Hz,1H),5.81(q,J=6.4Hz,1H),1.59(q,J=6.4Hz,3H);MS(ES+) m/z 431.0(M+1),432.9(M+1)。

[1580] 实施例119

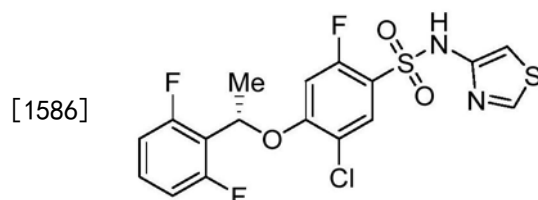
[1581] 合成(S)-5-氯-4-(1-(2,6-二氟苯基)乙氧基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1583] 按照实施例105中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-(2,6-二氟苯基)乙-1-醇代替1-苯基环丁-1-胺,得到无色固体状标题化合物(0.046g,16%收率): ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 12.94(s,1H),7.76(d,J=7.4Hz,1H),7.51-7.38(m,1H),7.30(d,J=4.6Hz,1H),7.19-7.07(m,3H),6.88(d,J=4.6Hz,1H),6.02(q,J=6.5Hz,1H),1.74(d,J=6.5Hz,3H);MS(ES+) m/z 449.0(M+1),451.0(M+1)。

[1584] 实施例120

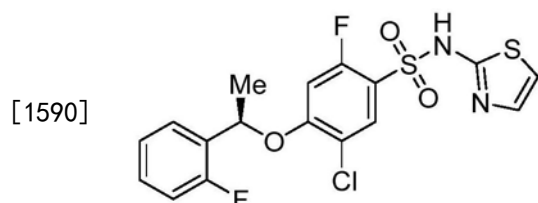
[1585] 合成(S)-5-氯-4-(1-(2,6-二氟苯基)乙氧基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



[1587] 按照实施例101中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-(2,6-二氟苯基)乙-1-醇代替(S)-1-(2-氟苯基)乙-1-醇,得到无色固体状标题化合物(0.028g,9%收率): ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 11.35(s,1H),8.88(s,1H),7.78(d,J=7.5Hz,1H),7.52-7.39(m,1H),7.24-7.08(m,3H),7.06(d,J=2.2Hz,1H),6.04(q,J=6.5Hz,1H),1.74(d,J=6.5Hz,3H);MS(ES+) m/z 448.9(M+1),450.8(M+1)。

[1588] 实施例121

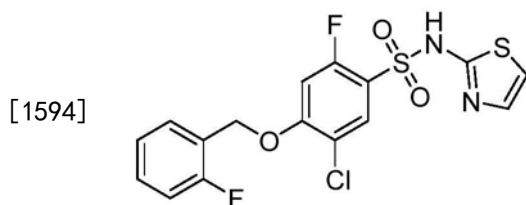
[1589] 合成(R)-5-氯-2-氟-4-(1-(2-氟苯基)乙氧基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1591] 按照实施例105中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(R)-1-(2-氟苯基)乙-1-醇代替1-苯基环丁-1-胺,得到无色固体状标题化合物(0.056g,20%收率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.93(s,1H),7.77(d,J=7.4Hz,1H),7.51-7.43(m,1H),7.42-7.33(m,1H),7.30(d,J=4.6Hz,1H),7.28-7.16(m,3H),6.87(d,J=4.6Hz,1H),5.96(q,J=6.4Hz,1H),1.63(d,J=6.4Hz,3H);MS(ES+)m/z 431.0(M+1),433.0(M+1)。

[1592] 实施例122

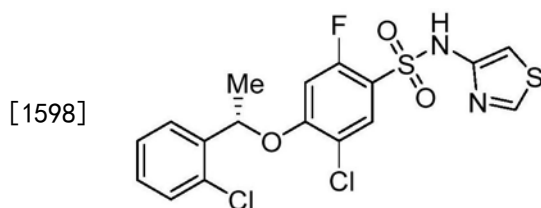
[1593] 合成5-氯-2-氟-4-((2-氟苄基)氧基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1595] 按照实施例105中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(2-氟苄基)甲醇代替1-苯基环丁-1-胺,得到无色固体状标题化合物(0.003g,1%收率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.98(s,1H),7.80(d,J=7.3Hz,1H),7.59(dt,J=1.8,7.6Hz,1H),7.53-7.41(m,2H),7.34-7.23(m,3H),6.89(d,J=4.6Hz,1H),5.32(s,2H);MS(ES+)m/z 417.1(M+1),419.0(M+1)。

[1596] 实施例123

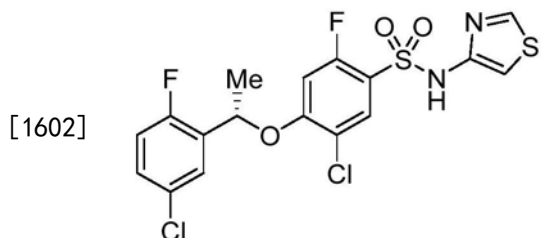
[1597] 合成(S)-5-氯-4-(1-(2-氯苄基)乙氧基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



[1599] 按照实施例101中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-(2-氯苄基)乙-1-醇代替(S)-1-(2-氟苄基)乙-1-醇,得到无色固体状标题化合物(0.041g,13%收率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.36(s,1H),8.88(d,J=2.2Hz,1H),7.82(d,J=7.5Hz,1H),7.53-7.45(m,2H),7.43-7.32(m,2H),7.06(d,J=2.2Hz,1H),7.02(d,J=12.0Hz,1H),5.96(q,J=6.4Hz,1H),1.62(d,J=6.4Hz,3H);MS(ES+)m/z 447.0(M+1),449.0(M+1)。

[1600] 实施例124

[1601] 合成(S)-5-氯-4-(1-(5-氯-2-氟苄基)乙氧基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

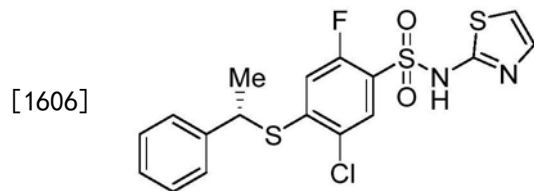


[1603] 按照实施例96所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-(5-氯-2-氟苄基)乙-1-醇代替异噻啉-8-基甲胺,得到无色固体状标题化合物(0.135g,58%收率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.36(br s,1H),8.88(d,J=2.2Hz,1H),7.82(d,J=7.5Hz,1H),

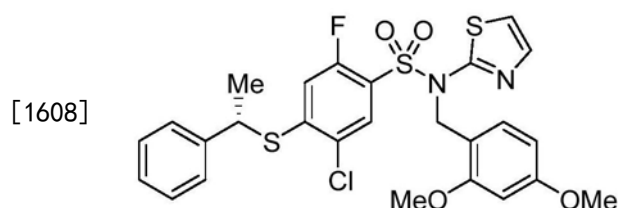
7.52 (dd, $J=6.2, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.46 (ddd, $J=8.8, 4.5, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.06 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 5.96 (q, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 1.63 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H); MS (ES⁺) m/z 465.0 ($M+1$), 467.0 ($M+1$)。

[1604] 实施例125

[1605] 合成 (S)-5-氯-2-氟-4-((1-苯乙基)硫基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

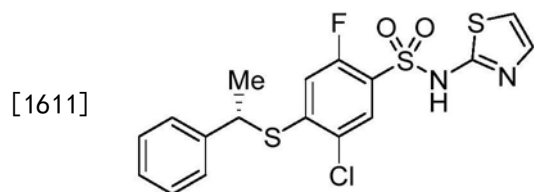


[1607] 步骤1. 制备 (S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯乙基)硫基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1609] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (0.23g, 0.50mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (4mL) 溶液中加入硫化钠 (0.04g, 0.55mmol), 搅拌反应混合物3h。通过加入氯化铵饱和水溶液 (10mL) 淬灭反应混合物, 并用乙醚 ($2 \times 10\text{mL}$) 萃取。有机层用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液后, 将残余物溶解的无水乙醚 (2mL) 中, 并向其中加入三苯基膦 (0.24g, 0.90mmol) 和 (R)-1-苯乙基-1-醇 (0.07g, 0.60mmol)。将反应混合物冷却至0℃, 在10分钟内滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (0.18mL, 0.9mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌2h, 然后真空浓缩。将残余物通过0-30%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色油状标题化合物 (0.14g, 48%收率); MS (ES⁺) m/z 579.0 ($M+1$), 581.0 ($M+1$)。

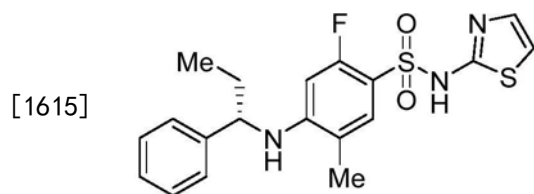
[1610] 步骤2. 制备 (S)-5-氯-2-氟-4-((1-苯乙基)硫基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺。



[1612] 按照实施例9步骤3所述的步骤, 并根据需要进行非关键性调整, 以 (S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-苯乙基)硫基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺代替 (S)-3-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺, 得到无色固体状标题化合物 (0.07g, 33%收率); ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.87 (br s, 1H), 7.92 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 3H), 7.18 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 6.57 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 1.72 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H); MS (ES⁺) m/z 431.0 ($M+1$), 429.0 ($M+1$)。

[1613] 实施例126

[1614] 合成 (S)-2-氟-5-甲基-4-((1-苯基丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[1616] 向 (S)-5-溴-2-氟-4-((1-苯基丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (0.410g, 0.87mmol)、四(三苯基磷)钯(0) (0.10g, 0.087mmol) 和甲基硼酸 (0.208g, 3.48mmol) 的 1,4-二恶烷 (10.4mL) 混合物中加入 2M 碳酸钠 (2.6mL, 5.2mmol)。溶液将反应混合物通过氮气流脱气 10 分钟, 然后在 100℃ 加热 16h。将反应混合物冷却至环境温度, 加入 1N 盐酸溶液调节至 pH 5-6, 并用乙酸乙酯 (3×40mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过 0-100% 梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色固体状标题化合物 (0.065g, 18% 收率): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 12.54 (s, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.22-7.15 (m, 2H), 6.75 (d); MS (ES+) m/z 406.2 (M+1)。

[1617] 实例 127-144

[1618] 通过与上述实施例中所述的类似的方式, 利用适当代替的原料和中间体, 制备了以下化合物:

[1619]

实施例 编号	化合物名称	MS (ES+) <i>m/z</i>
127	5-氯-4-((2-((2,2-二甲基吡啶-1-基)甲基)-6-氟苯基)氨基)-2-氟- <i>N</i> -(噻唑-4-基)苯磺酰胺	513.1 (M + 1), 515.1 (M + 1)
128	4-((2-((2-螺[3.3]庚-2-基)甲基)-6-氟苯基)氨基)-5-氯-2-氟- <i>N</i> -(噻唑-4-基)苯磺酰胺	525.2 (M + 1), 527.2 (M + 1)
129	4-((2-氯-6-((3-氟吡啶-1-基)甲基)苯基)氨基)-2,6-二氟- <i>N</i> -(噻唑-4-基)苯磺酰胺	503.2 (M + 1), 505.2 (M + 1)
130	2-氟-4-((2-氟-6-((3-氟吡啶-1-基)甲基)苯基)氨基)-3-甲基- <i>N</i> -(噻唑-4-基)苯磺酰胺	483.0 (M + 1)
131	4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苯基)氨基)-5-氯-2-氟- <i>N</i> -(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺	517.3 (M + 1), 515.3 (M + 1)
132	4-((2-(吡啶-1-基甲基)-4-氟苯基)氨基)-5-氯-2-氟- <i>N</i> -(噻唑-4-基)苯磺酰胺	485.1 (M + 1), 487.1 (M + 1)
133	3-氯-2-氟-4-((2-氟-6-((3-氟吡啶-1-基)甲基)苯基)氨基)- <i>N</i> -(噻唑-4-基)苯磺酰胺	503.0 (M + 1), 505.0 (M + 1)
134	(<i>S</i>)-5-氯-4-((1-(2-((二甲基氨基)甲基)苯基)乙基)氨基)-2-氟- <i>N</i> -(噻唑-2-基)苯磺酰胺	469.2 (M + 1), 471.2 (M + 1)

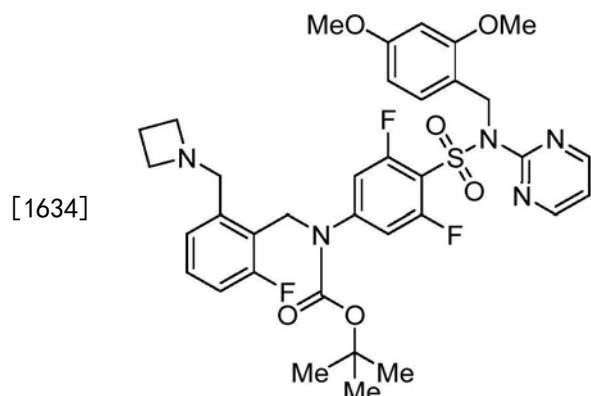
实施例 编号	化合物名称	MS (ES+) <i>m/z</i>
135	(<i>R</i>)-5-氯-4-((1-(2-((二甲基氨基)甲基)苯基)乙基)氨基)-2-氟- <i>N</i> -(噻唑-2-基)苯磺酰胺	469.2 (M + 1), 471.2 (M + 1)
136	4-((2-(吡啶-1-基甲基)苯基)氧基)-5-氯-2-氟- <i>N</i> -(噻唑-2-基)苯磺酰胺	468.0 (M + 1), 470.1 (M + 1)
137	2-氟-4-((2-氟-6-((3-氟吡啶-1-基)甲基)苯基)氨基)-5-甲基- <i>N</i> -(噻唑-4-基)苯磺酰胺	483.0 (M + 1)
138	4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苯基)氨基)-5-氯-2-氟- <i>N</i> -(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺	497.2 (M + 1), 499.2 (M + 1)
[1620] 139	3-氯-4-(1-苯基丙基氨基)- <i>N</i> -(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺	407.1 (M + 1), 409.1 (M + 1)
140	3-氯-4-(1-苯基丙基氨基)- <i>N</i> -(噻唑-2-基)苯磺酰胺	407.9 (M + 1), 409.9 (M + 1)
141	5-氯-2-氟-4-(1-苯基丙基氨基)- <i>N</i> -(噻唑-2-基)苯磺酰胺	424.0 (M - 1), 426.0 (M - 1)
142	3-氯-4-(1-苯乙基氨基)- <i>N</i> -(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺	393.0 (M + 1), 395.0 (M + 1)
143	5-氯-2-氟-4-(3-甲基-1-苯基丁基氨基)- <i>N</i> -(噻唑-2-基)苯磺酰胺	454.1 (M + 1), 456.1 (M + 1)
144	5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)- <i>N</i> -(噻唑-2-基)苯磺酰胺	428.1 (M + 1), 430.1 (M + 1)

[1621] 实施例145

[1622] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-*N*-(噻唑-2-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

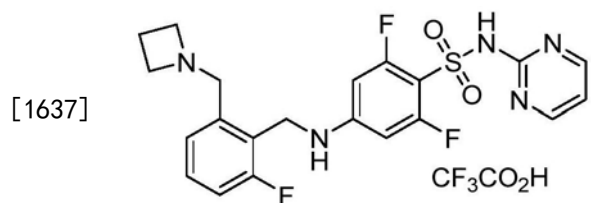
液中加入二叔丁基二碳酸酯(0.37g,1.70mmol)和三乙胺(0.43mL,3.10mmol)。混合物在环境温度下搅拌2h,然后真空浓缩。将残余物通过50%石油醚的乙酸乙酯溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.38g,84%收率): ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.14(m,1H),7.06-6.96(m,2H),4.39(br s,2H),3.62(br s,2H),3.21(t, $J=6.8\text{Hz}$,4H),2.14-2.00(m,2H),1.46(s,9H),未观察到NH。

[1633] 步骤4.制备叔丁基(2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)(4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-2-基)氨磺酰基)-3,5-二氟苄基)氨基甲酸酯



[1635] 向叔丁基2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基氨基甲酸酯(0.10g,0.34mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(3mL)溶液中加入60%氢化钠的矿物(0.016g,0.41mmol)分散体。混合物在0℃下搅拌5分钟,然后加入N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4,6-三氟-N-(嘧啶-2-基)苯磺酰胺(0.15g,0.34mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺溶液(1mL)。将所得混合物在环境温度下搅拌1h,然后加入水(2mL)淬灭。混合物用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。合并的有机提取物用盐水(2×30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并通过含0.05%氢氧化铵的乙腈水溶液洗脱的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.10g,41%收率): ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.58(d, $J=4.9\text{Hz}$,1H),8.50-8.37(m,1H),8.04-7.93(m,2H),7.35(d, $J=4.9\text{Hz}$,1H),7.23-7.07(m,1H),7.06-6.99(m,1H),6.92-6.71(m,2H),6.68-6.27(m,2H),4.90(s,2H),4.74-4.51(m,2H),4.38(br s,2H),4.11-3.96(m,3H),3.88-3.77(m,5H),3.74-3.60(m,2H),2.71(d, $J=7.8\text{Hz}$,1H),2.52(s,1H),1.47-1.33(m,9H)。

[1636] 步骤5.制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(嘧啶-2-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

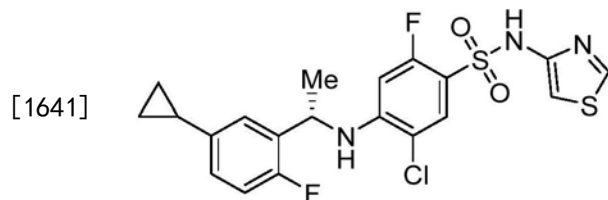


[1638] 向叔丁基(2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)(4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-2-基)氨磺酰基)-3,5-二氟苄基)氨基甲酸酯(0.090g,0.13mmol)中加入4M氯化氢的1,4-二恶烷(1.50mL)溶液,在环境温度下搅拌反应混合物1h。真空浓缩反应混合物,并通过含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液梯度洗脱的制备型反相HPLC纯化残余物,得到无色固体状4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(嘧啶-2-基)苯磺酰胺(0.061g,97%收率): ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.92(br s,1H),10.90(br s,1H),8.51(d, $J=$

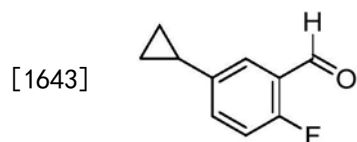
4.9Hz, 2H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.06 (t, J=4.8Hz, 1H), 6.39 (d, J=12.5Hz, 2H), 4.46 (d, J=6.1Hz, 2H), 4.38 (d, J=3.9Hz, 2H), 4.15-4.06 (m, 2H), 4.04-3.96 (m, 2H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.27 (td, J=9.5, 4.4Hz, 1H); MS (ES+) m/z 464.2 (M+1)。

[1639] 实施例146

[1640] 合成(S)-5-氯-4-((1-(5-环丙基-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

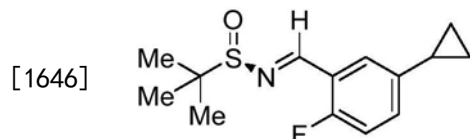


[1642] 步骤1. 制备5-环丙基-2-氟苯甲醛



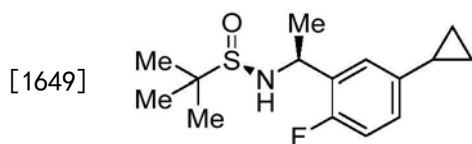
[1644] 将5-溴-2-氟-苯甲醛(10.00g, 49.20mmol)、环丙基硼酸(21.10g, 246.30mmol)、磷酸钾(41.80g, 197.00mmol)、乙酸钡(2.2g, 9.80mmol)和四氟硼酸三环己基磷鎓(3.60g, 9.80mmol)的无水甲苯(120mL)混合物通过喷射氮气脱气,然后加热到90℃12h。冷却至环境温度后,用水(100mL)稀释反应混合物,并用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。真空浓缩合并的有机提取物,将残余物通过2-10%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到黄色油状标题化合物(6.50g, 80%收率): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ10.26 (s, 1H), 7.46 (dd, J=6.4, 2.4Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 1H), 6.99 (dd, J=10.0, 8.4Hz, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 0.98-0.88 (m, 2H), 0.67-0.58 (m, 2H)。

[1645] 步骤2. 制备(R)-N-(5-环丙基-2-氟亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



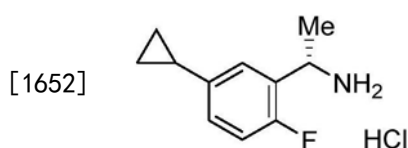
[1647] 向5-环丙基-2-氟苯甲醛(4.00g, 24.30mmol)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(5.90g, 48.70mmol)的无水二氯甲烷(40mL)溶液中加入对甲苯磺酸吡啶鎓(0.31g, 1.20mmol)和无水硫酸镁(14.60g, 121.80mmol)。混合物在环境温度下搅拌12h,然后过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过1-2%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(1.80g, 28%收率): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.88 (s, 1H), 7.71 (dd, J=6.4, 2.0Hz, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 1H), 2.02-1.88 (m, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.08-0.94 (m, 2H), 0.77-0.64 (m, 2H)。

[1648] 步骤3. 制备(R)-N-((S)-1-(5-环丙基-2-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



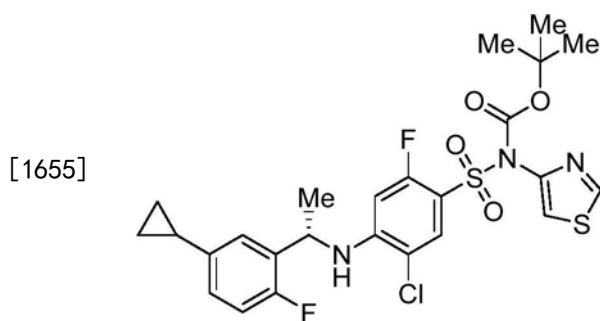
[1650] 在-48℃下,向(R)-N-(5-环丙基-2-氟亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.50g, 5.60mmol)的无水二氯甲烷(20mL)溶液中滴加3.0M甲基溴镁的二乙醚(3.70mL)溶液。将反应混合物加热至环境温度并搅拌12h,然后加入饱和氯化铵(10mL)淬灭。混合物用二氯甲烷(3×20mL)萃取,合并的有机萃取物真空浓缩。将残余物通过5-20%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(0.80g, 50%收率):¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.06 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.98-6.89 (m, 2H), 4.87-4.75 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 1H), 1.59 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.22 (s, 9H), 0.96 (d, J=8.0Hz, 2H), 0.73-0.59 (m, 2H), 未观察到NH。

[1651] 步骤4. 制备(S)-1-(5-环丙基-2-氟苯基)乙-1-胺盐酸盐



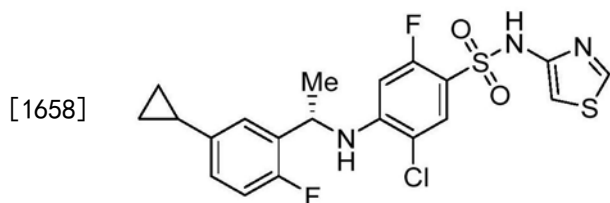
[1653] 向(R)-N-((S)-1-(5-环丙基-2-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.70g, 2.40mmol)中加入4M氯化氢的1,4-二恶烷(2.6mL)溶液,并将反应混合物在环境温度下搅拌2h。将反应混合物减压浓缩。所得残余物用甲醇(1mL)稀释,从甲基叔丁基醚(30mL)中结晶,得到无色固体状标题化合物:(0.35g, 收率68%)。

[1654] 步骤5. 制备叔丁基(S)-(5-氯-4-((1-(5-环丙基-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[1656] 向叔丁基(5-氯-2,4-二氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.25g, 0.61mmol)和(S)-1-(5-环丙基-2-氟苯基)乙-1-胺盐酸盐(0.11g, 0.51mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)溶液中加入碳酸钾(0.25g, 1.80mmol)。混合物在环境温度下搅拌12h。加入水(50mL)淬灭反应混合物,然后用乙酸乙酯(3×80mL)萃取。合并的有机层在减压下浓缩。残余物通过制备薄层色谱纯化,用33%石油醚在乙酸乙酯中洗脱,得到无色油状标题化合物(0.12g, 41%收率):MS (ES+) m/z 470.1 (M-100+1)

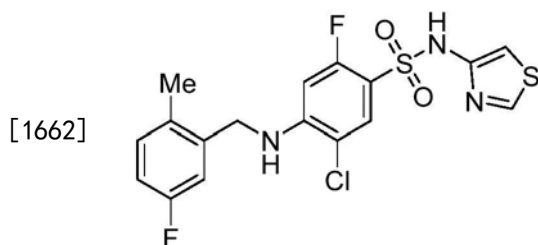
[1657] 步骤6. 制备(S)-5-氯-4-((1-(5-环丙基-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



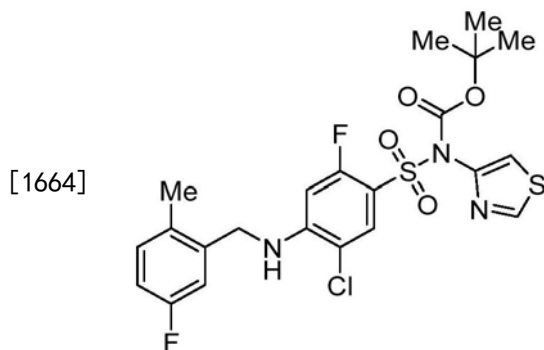
[1659] 向(S)-叔丁基(5-氯-4-((1-(5-环丙基-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.11g, 0.19mmol)中加入4M氯化氢的1,4-二恶烷(6.6mL)溶液,并将混合物在环境温度下搅拌12h。将反应混合物减压浓缩。残余物通过含0.05%氢氧化铵的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.043g, 47%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H), 7.73 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.03-6.81 (m, 4H), 6.15 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 5.20 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.73 (quin, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 1.89-1.76 (m, 1H), 1.60 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.93 (dd, $J=8.4, 1.6\text{Hz}$, 2H), 0.65-0.48 (m, 2H), 未观察到NH; MS (ES+) m/z 470.1 (M+1)。

[1660] 实施例147

[1661] 合成5-氯-2-氟-4-((5-氟-2-甲基苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

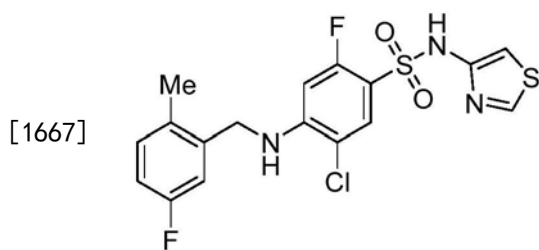


[1663] 步骤1. 制备叔丁基((5-氯-2-氟-4-((5-氟-2-甲基苄基)氨基)苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[1665] 按照实施例146步骤5中所述的步骤,进行非关键性调整,以(5-氟-2-甲基苄基)甲胺代替(S)-1-(5-环丙基-2-氟苯基)乙-1-胺盐酸盐,得到无色固体状标题化合物(0.25g, 65%收率): (0.25g, 65%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.79 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.04-8.00 (m, 1H), 7.50 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.97-6.91 (m, 2H), 6.31 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 5.30 (br s, 1H), 4.39 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.39 (s, 9H); MS (ES+) m/z 530.1 (M+1)。

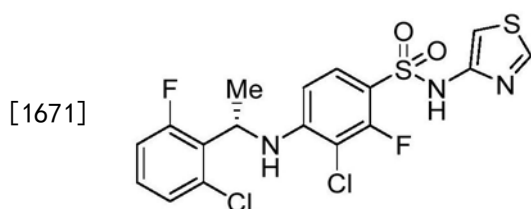
[1666] 步骤2. 制备5-氯-2-氟-4-((5-氟-2-甲基苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



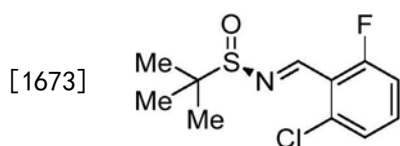
[1668] 按照实施例5步骤2中所述的步骤,并进行非关键性调整,以叔丁基((5-氯-2-氟-4-((5-氟-2-甲基苯基)氨基)苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯代替叔丁基(S)-((5-氯-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯,得到无色固体状标题化合物(0.15g,73%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ9.03(br s,1H),8.64(d,J=2.2Hz,1H),7.77(d,J=7.2Hz,1H),7.18(dd,J=8.0,5.8Hz,1H),6.99(d,J=2.2Hz,1H),6.97-6.88(m,2H),6.25(d,J=12.0Hz,1H),5.14(br s,1H),4.31(d,J=5.6Hz,2H),2.30(s,3H);MS(ES+)m/z 430.0(M+1)。

[1669] 实施例148

[1670] 合成(S)-3-氯-4-((1-(2-氯-6-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

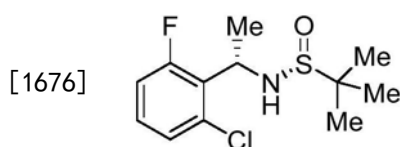


[1672] 步骤1.制备(R,E)-N-(2-氯-6-氟亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



[1674] 向2-氯-6-氟苯甲醛(10.43g,65.8mmol)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(7.97g,65.8mmol)的无水二氯甲烷(100mL)溶液中加入碳酸铯(22.1g,67.8mmol)。混合物在环境温度下搅拌17h,然后通过硅藻土垫过滤。过滤垫用二氯甲烷(150mL)洗涤。真空浓缩合并的滤液,得到浅棕色油状标题化合物(17.4g,定量收率):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.89(s,1H),7.42-7.35(m,1H),7.29-7.26(m,1H),7.12-7.06(m,1H),1.28(s,9H);MS(ES+)m/z 262.1(M+1),264.1(M+1)。

[1675] 步骤2.制备(R)-N-((S)-1-(2-氯-6-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



[1677] 在30分钟内,向(R,E)-N-(2-氯-6-氟亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(5.34g,20.4mmol)的无水二氯甲烷(75mL)中的冷(-78℃)溶液中滴加3M甲基溴化镁的乙醚溶液(10.0mL,30.0mmol)。将反应混合物升温至环境温度并搅拌5天。然后用饱和氯化铵(5mL)淬灭反应混合物。用饱和氯化铵(75mL)、盐水(75mL)稀释反应混合物,并用二氯甲烷(2×

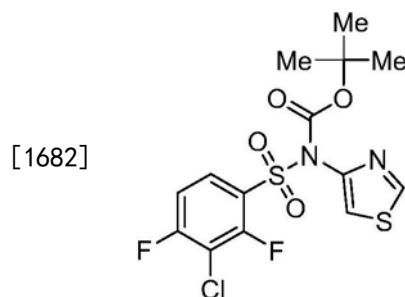
150mL) 萃取。合并的有机层用无水硫酸镁干燥并过滤, 滤液真空浓缩。将残余物通过0-70%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色糖浆状标题化合物 (0.38g, 7% 收率): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.19-7.15 (m, 2H), 7.01-6.94 (m, 1H), 5.21-5.11 (m, 1H), 3.91 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 1.67 (dd, $J=1.0, 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.14 (s, 9H); MS (ES+) m/z 278.1 ($M+1$), 280.1 ($M+1$)。

[1678] 步骤3. 制备 (S)-1-(2-氯-6-氟苯基) 乙-1-胺盐酸盐



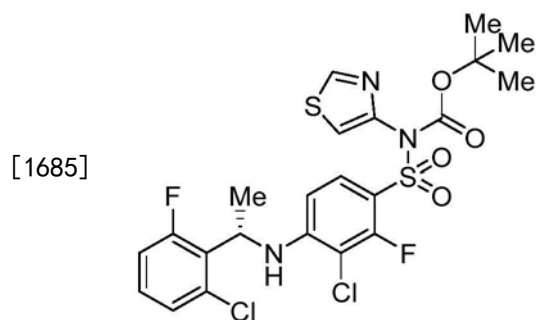
[1680] 向 (R)-N-((S)-1-(2-氯-6-氟苯基) 乙基)-2-甲基丙烷-2-磺酰亚胺 (0.90g, 3.24mmol) 的无水甲醇 (10mL) 溶液中加入4M氯化氢溶液 (2.0mL, 8.0mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌2h, 然后真空浓缩, 得到无色糖浆状标题化合物 (1.03g, 定量收率): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.88 (br s, 3H), 7.27-7.19 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 1H), 5.10-5.00 (m, 1H), 1.76 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H); MS (ES+) m/z 174.1 ($M+1$), 176.1 ($M+1$)。

[1681] 步骤4. 制备叔丁基((3-氯-2,4-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



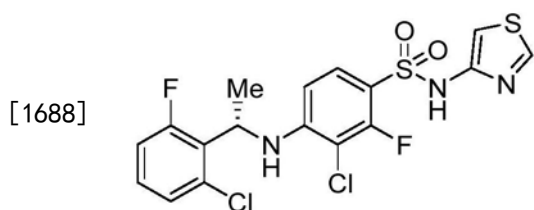
[1683] 在-78℃下, 向叔丁基N-噻唑-4-基氨基甲酸酯 (110g, 549mmol) 的无水四氢呋喃 (1000mL) 溶液中加入1M双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的四氢呋喃溶液 (659mL, 659mmol)。将混合物加热至5℃, 然后加入3-氯-2,4-二氟苯磺酰氯 (163g, 659mmol) 的四氢呋喃 (300mL) 冷却溶液。将反应混合物升温至环境温度并搅拌12h。用饱和氯化铵水溶液 (200mL) 稀释后, 用乙酸乙酯 (3×1000mL) 萃取混合物。合并的有机层用盐水 (3×1000mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并用甲醇 (300mL) 研磨残余物, 得到无色固体状标题化合物 (75g, 33% 收率) ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.14 (s, 1H), 8.26-8.09 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.66 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 1.27 (s, 9H); MS (ES+) m/z 432.8 ($M+23$), 434.8 ($M+23$)。

[1684] 步骤5. 制备叔丁基(S)-((3-氯-4-((1-(2-氯-6-氟苯基) 乙基) 氨基)-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[1686] 向(S)-1-(2-氯-6-氟苯基)乙-1-胺盐酸盐(0.19g,0.91mmol)和叔丁基((3-氯-2,4-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.26g,0.64mmol)的无水二甲亚砜(5mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.56mL,3.2mmol)。溶液在环境温度下搅拌18h,然后用饱和氯化铵(15mL)淬灭。用盐水(100mL)稀释反应混合物,并用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。合并的有机层用无水硫酸镁干燥并过滤,滤液真空浓缩。将残余物通过0-30%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.11g,32%收率):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.80(d,J=2.3Hz,1H),7.77(dd,J=9.0,7.7Hz,1H),7.52(dd,J=2.2,0.3Hz,1H),7.22-7.18(m,2H),7.02-6.96(m,1H),6.49(dd,J=9.2,1.1Hz,1H),5.67(d,J=8.9Hz,1H),5.36-5.26(m,1H),1.76(d,J=6.9Hz,3H),1.29(s,9H);MS(ES+) m/z 564.1(M+1),566.1(M+1)。

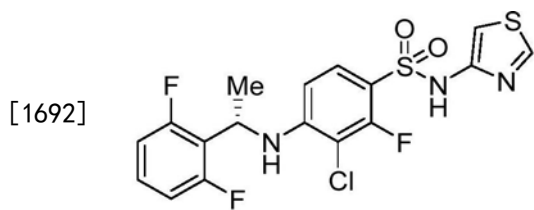
[1687] 步骤6.制备(S)-3-氯-4-((1-(2-氯-6-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



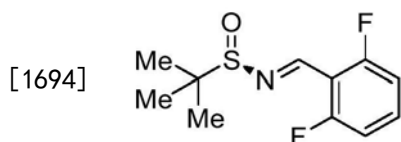
[1689] 向叔丁基(S)-((3-氯-4-((1-(2-氯-6-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.11g,0.20mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入三氟乙酸(2mL)。将反应混合物在环境温度下搅拌1h,然后真空浓缩。将残余物通过0-40%梯度的乙酸乙酯(含0.1%甲酸)的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.047g,50%收率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.16(s,1H),8.85(d,J=2.2Hz,1H),7.51(t,J=8.5Hz,1H),7.36-7.31(m,2H),7.23-7.16(m,1H),6.95(d,J=2.2Hz,1H),6.37-6.31(m,2H),5.23-5.13(m,1H),1.65(d,J=6.9Hz,3H);MS(ES+) m/z 464.1(M+1),466.1(M+1)。

[1690] 实施例149

[1691] 合成(S)-3-氯-4-((1-(2,6-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



[1693] 步骤1.制备(R,E)-N-(2,6-二氟亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



[1695] 按照实施例148步骤1中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以2,6-二氟苯甲醛代替2-氯-6-氟苯甲醛,得到浅黄色油状标题化合物(19.2g,定量收率):(19.2g,定量收率):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.81(s,1H),7.50-7.41(m,1H),7.03-6.95(m,2H),1.27

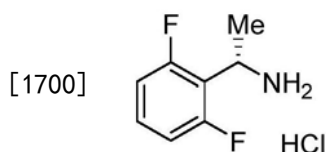
(s, 9H); MS (ES+) m/z 246.1 (M+1)。

[1696] 步骤2. 制备 (R)-N-((S)-1-(2,6-二氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



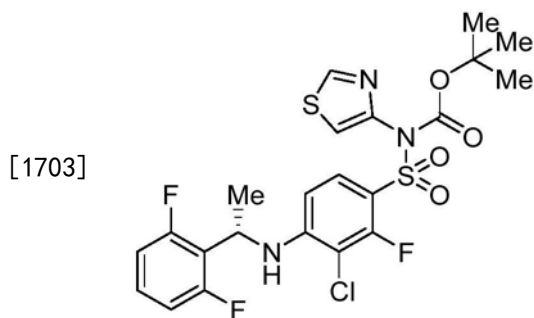
[1698] 按照实施例148步骤2中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以 (R,E)-N-(2,6-二氟亚苄基)-2-甲基丙烷-2-磺酰亚胺代替 (R,E)-N-(2-氯-6-二氟亚苄基)-2-甲基丙烷-2-磺酰亚胺,得到无色糖浆状标题化合物 (0.68g, 13% 收率): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.16 (m, 1H), 6.90-6.84 (m, 2H), 5.03-4.93 (m, 1H), 3.75 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 1.67 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.15 (s, 9H); MS (ES+) m/z 262.2 (M+1)。

[1699] 步骤3. 制备 (S)-1-(2,6-二氟苯基)乙-1-胺盐酸盐



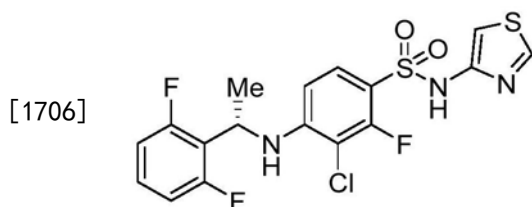
[1701] 按照实施例148步骤3所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以 (R)-N-((S)-1-(2,6-二氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-磺酰亚胺代替 (R)-N-((S)-1-(2-氯-6-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-磺酰亚胺,得到无色固体状标题化合物 (0.73g, 定量收率): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.83 (br s, 3H), 7.34-7.24 (m, 1H), 6.97-6.86 (m, 2H), 4.88-4.84 (m, 1H), 1.74 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H); MS (ES+) m/z 158.1 (M+1)。

[1702] 步骤4. 制备叔丁基 (S)-((3-氯-4-((1-(2,6-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[1704] 按照实施例148步骤5中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以 (S)-1-(2,6-二氟苯基)乙-1-胺盐酸盐代替 (S)-1-(2-氯-6-氟苯基)乙-1-胺盐酸盐,得到浅黄色糖浆状标题化合物 (0.10g, 37% 收率): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.80 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.79 (dd, $J=9.0, 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.51 (dd, $J=2.3, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 6.93-6.87 (m, 2H), 6.53 (dd, $J=9.2, 1.2\text{Hz}$, 1H), 5.54 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 1.76 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.30 (s, 9H); MS (ES+) m/z 548.2 (M+1), 550.2 (M+1)。

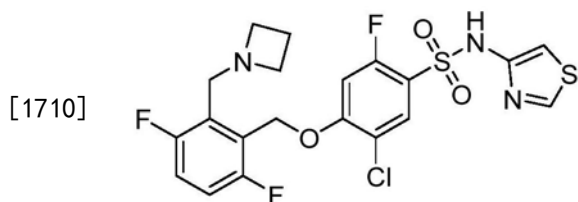
[1705] 步骤5. 制备 (S)-3-氯-4-((1-(2,6-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



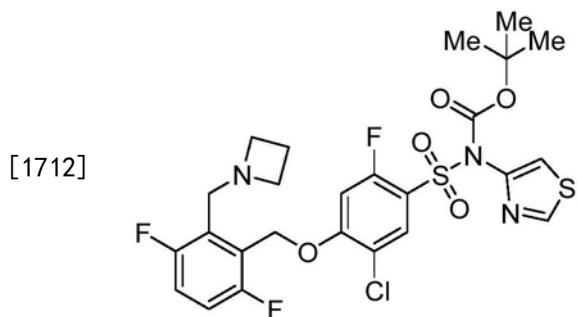
[1707] 按照实施例148步骤6中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以叔丁基(S)-(3-氯-4-((1-(2,6-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯代替叔丁基(S)-(3-氯-4-((1-(2-氯-6-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯,得到无色固体状标题化合物(0.045g,56%收率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.15(s,1H),8.85(d,J=2.2Hz,1H),7.52(t,J=8.5Hz,1H),7.41-7.31(m,1H),7.11-7.05(m,2H),6.95(d,J=2.2Hz,1H),6.46(d,J=8.3Hz,1H),6.28(d,J=7.8Hz,1H),5.14-5.04(m,1H),1.65(d,J=6.9Hz,3H);MS(ES+)m/z 448.0(M+1),450.0(M+1)。

[1708] 实施例150

[1709] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)氧基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

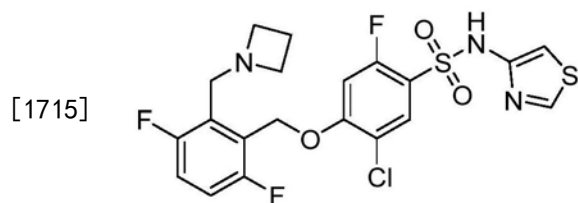


[1711] 步骤1.制备叔丁基((4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)氧基)-5-氯-2-氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[1713] 向(2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)甲醇(0.39g,0.94mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(3mL)溶液中加入叔丁基((5-氯-2,4-二氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.30g,1.41mmol)和氢化钠(60%的矿物油分散液,0.075g,1.88mmol)。溶液在环境温度下搅拌16h,然后将残余物通过10-60%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到黄色糖浆状标题化合物(收率未确定):MS(ES+)m/z 604.3(M+1),606.3(M+1)。

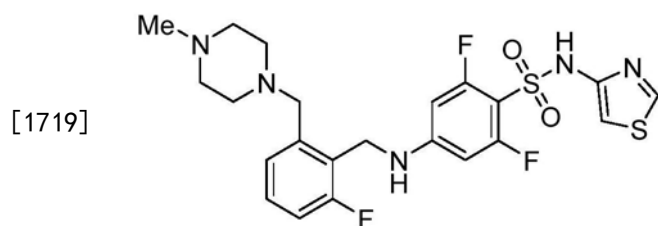
[1714] 步骤2.制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)氧基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



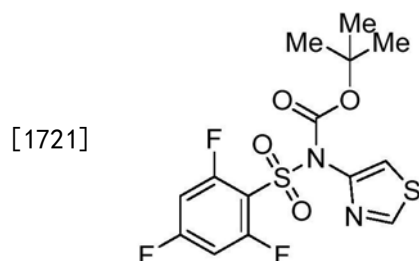
[1716] 向叔丁基((4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)氧基)-5-氯-2-氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯的二氯甲烷(2mL)溶液中加入三氟乙酸(0.70mL),并将所得溶液搅拌16h。真空浓缩反应混合物,用甲醇(3mL)研磨并过滤。真空浓缩滤液,残余物通过含0.5%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.004g,1%yield over two steps):¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.46-11.44(m,1H), 8.92(d,J=2.2Hz,1H),7.85(d,J=7.4Hz,1H),7.61-7.54(m,3H),7.11(d,J=2.2Hz,1H), 5.40(s,2H),4.57-4.56(m,2H),4.14-4.01(m,4H),2.38-2.21(m,2H);MS(ES+) m/z 504.2, 506.2(M+1)。

[1717] 实施例151

[1718] 合成2,6-二氟-4-((2-氟-6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯



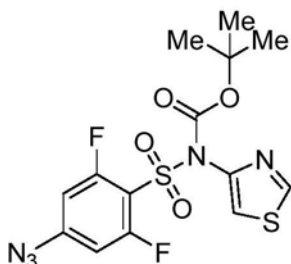
[1720] 步骤1.制备叔丁基噻唑-4-基(2,4,6-三氟苄基)-磺酰基)氨基甲酸酯



[1722] 在-78℃下,向叔丁基噻唑-4-基氨基甲酸酯(140.0g,699.1mmol)的无水四氢呋喃(700mL)溶液中加入1M双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的四氢呋喃(758.9mL,758.0mmol)溶液。将反应混合物升温至0℃并搅拌20分钟。将反应混合物冷却至-78℃后,向其中缓慢加入2,4,6-三氟苄磺酰氯(175.0g,758.9mmol)的无水四氢呋喃(200mL)溶液。将反应混合物升温至环境温度,搅拌12h,然后加入饱和氯化铵(200mL)淬灭。混合物用乙酸乙酯(3×1000mL)萃取。有机相用盐水(3×1000mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩,残余物的甲醇(100mL)中研磨,得到无色固体状标题化合物(140.0g,58%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.81(d,J=2.1Hz,1H),7.53(d,J=2.1Hz,1H),6.85(br t,J=8.4Hz,2H),1.39(s,9H);MS(ES+) m/z 417.0(M+23)。

[1723] 步骤2.制备叔丁基((4-叠氮基-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯

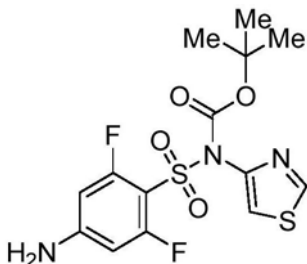
[1724]



[1725] 在0℃下,向叔丁基噻唑-4-基(2,4,6-三氟苯基)磺酰基)氨基甲酸酯(10.0g, 25.3mmol)的无水二甲基甲酰胺(200mL)溶液中加入少量叠氮化钠(1.81g,27.9mmol)。过滤收集沉淀,得到无色固体状标题化合物(15.0g,定量收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.72(d, J=2.2Hz,1H),7.44(d,J=2.2Hz,1H),6.68-6.62(m,2H),1.31(s,9H)。

[1726] 步骤3.制备叔丁基((4-氨基-2,6-二氟苯基)磺酰基)-(噻唑-4-基)氨基甲酸酯

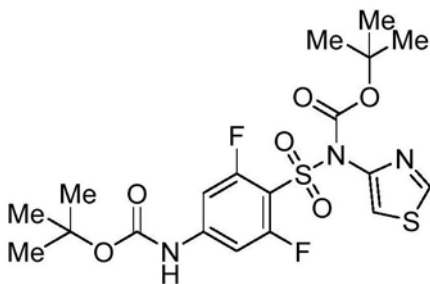
[1727]



[1728] 在0℃下,向叔丁基(4-叠氮基-2,6-二氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(10.0g,23.9mmol)的四氢呋喃(180mL)和饱和氯化铵(50mL)的混合物中加入锌粉(4.7g,71.8mmol)。将反应混合物升温至环境温度并搅拌12h。混合物通过硅藻土垫过滤,滤液用乙酸乙酯(200mL)稀释。有机层用盐水(3×100mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液得到无色固体状标题化合物(9.0g,96%收率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.12(d,J=2.2Hz,1H),7.81(d,J=2.2Hz,1H),6.93(s,2H),6.36(d,J=12.4Hz,2H),1.35(s,9H);MS(ES+) m/z 291.5(M-100)。

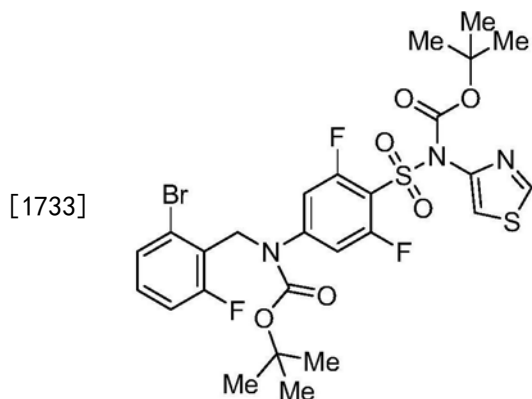
[1729] 步骤4.制备叔丁基((4-((叔丁氧羰基)氨基)-2,6-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯

[1730]



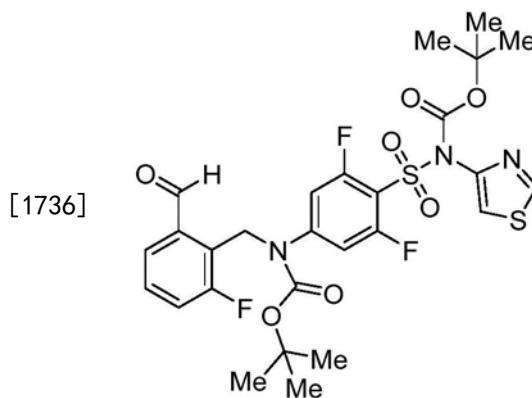
[1731] 向叔丁基N-(4-氨基-2,6-二氟苯基)磺酰基-N-噻唑-4-基-氨基甲酸酯(11.5g,29.3mmol)和二碳酸二叔丁基酯(7.7g,35.3mmol)的二氯甲烷(100mL)混合物中加入4-(二甲氨基)吡啶(0.717mg,5.88mmol)和三乙胺(5.95g,58.7mmol),并将混合物在环境温度下搅拌12h。真空浓缩并将残余物通过30%乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到固体形式的标题化合物(7.30g,50%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.79(d,J=2.2Hz,1H),7.50(d,J=2.2Hz,1H),7.28(s,1H),7.19-7.14(m,2H),1.51(s,9H),1.38(s,9H);MS(ES+) m/z 392.0(M-99)。

[1732] 步骤5.制备叔丁基(4-((2-溴-6-氟苄基)(叔丁氧羰基)氨基)-2,6-二氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[1734] 向叔丁基(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,6-二氟苯基)-磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(7.30g,14.8mmol)和1-溴-2-(氯甲基)-3-氟苯(6.64g,29.7mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(100mL)混合物中加入碳酸钾(8.21g,59.4mmol),并将混合物在环境温度下搅拌12h。加入水(100mL),反应混合物用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。合并的有机相用盐水(3×50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩并将残余物通过6%的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(7.0g,69%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.80(d,J=2.2Hz,1H),7.50(d,J=2.2Hz,1H),7.32(d,J=8.0Hz,1H),7.11(dt,J=6.0,8.2Hz,1H),7.03-6.94(m,3H),5.18(s,2H),1.50(s,9H),1.32(s,9H);MS(ES⁺) m/z 521.9(M-155),523.9(M-155)。

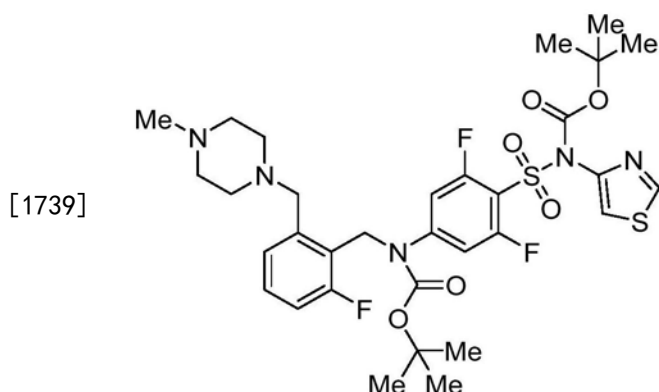
[1735] 步骤6.制备叔丁基((4-((叔丁氧羰基)(2-氟-6-甲酰基苄基)氨基)-2,6-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[1737] 向叔丁基((4-((2-溴-6-氟苄基)(叔丁氧羰基)氨基)-2,6-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(3.50g,5.16mmol)、叔丁基异氰酸酯(0.643g,7.74mmol)、乙酸钯(II)(0.115g,0.516mmol)、碳酸钠(0.546g,5.16mmol)和2-(二叔丁基膦基)联苯的N,N-二甲基甲酰胺(30mL)混合物中加入三乙基硅烷(1.80g,15.48mmol)。将反应混合物用氮气脱气,然后加热至65℃保持12h。加入水(30mL),混合物用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机相用盐水(3×30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩并将残余物通过30%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到黄色固体状标题化合物(1.00g,30%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ10.13(s,1H),8.72(d,J=1.0Hz,1H),7.55(d,J=7.4Hz,1H),7.43(s,1H),7.41-7.35(m,1H),7.22-7.15(m,1H),6.88(d,J=10.8Hz,2H),5.43(s,2H),1.40(s,

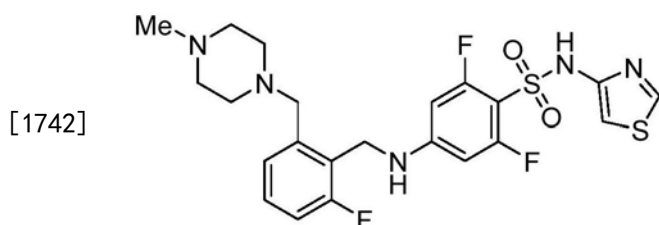
9H), 1.25 (s, 9H); ^{19}F NMR (376.5MHz, CDCl_3) δ -105.0 (s, 2F), -115.6 (s, 1F); MS (ES+) m/z 471.9 (M-155)。

[1738] 步骤7. 制备叔丁基(4-(N-(叔丁氧羰基)-N-(噻唑-4-基)氨磺酰基)-3,5-二氟苄基)(2-氟-6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苄基)氨基甲酸酯



[1740] 向叔丁基((4-((叔丁氧羰基)(2-氟-6-甲酰基苄基)氨基)-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.10g, 0.159mmol)、1-甲基哌嗪(0.015g, 0.159mmol)和乙酸(0.009g, 0.159mmol)的甲醇(1mL)混合物中加入氰基硼氢化钠(0.020g, 0.318mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌1h, 真空浓缩。向残余物中加入水(5mL), 混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤, 用硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩并将残余物通过50%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化, 得到黄色油状标题化合物(0.050g, 44%收率): MS (ES+) m/z 712.2 (M+1)。

[1741] 步骤8. 制备2,6-二氟-4-((2-氟-6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

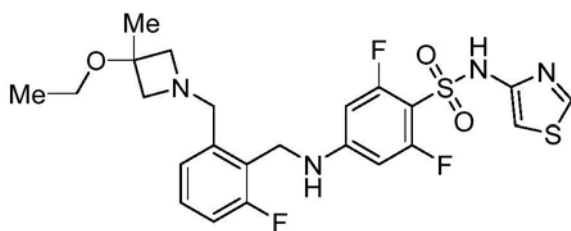


[1743] 向叔丁基(4-(N-(叔丁氧羰基)-N-(噻唑-4-基)氨磺酰基)-3,5-二氟苄基)(2-氟-6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苄基)氨基甲酸酯(0.040g, 0.056mmol)的二氯甲烷(2mL)混合物中加入三氟乙酸(0.83mL), 并将反应混合物在环境温度下搅拌12h。真空浓缩并残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化, 得到无色固体状标题化合物(0.011g, 36%收率): ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.76 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.34 (dt, $J=5.8, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.21-7.09 (m, 2H), 6.98 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.34-6.28 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.86 (s, 4H), 2.59 (s, 7H), 未观察到NH和COOH; ^{19}F NMR (376.5MHz, CD_3OD) δ -109.6 (br s, 2F), 119.3 (s, 1F); MS (ES+) m/z 512.0 (M+1)。

[1744] 实施例152

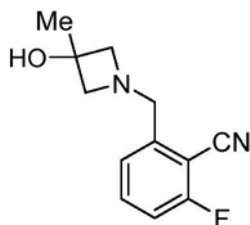
[1745] 合成4-((2-((3-乙氧基-3-甲基吡啶-1-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

[1746]



[1747] 步骤1. 制备2-氟-6-((3-羟基-3-甲基吡丁啉-1-基)甲基)苄腈

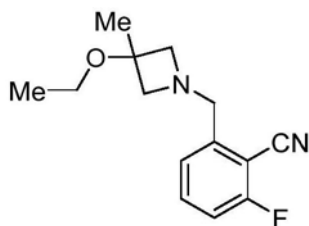
[1748]



[1749] 向3-甲基吡丁啉-3-醇盐酸盐(1.40g, 11.33mmol)和2-(溴甲基)-6-氟-苄腈(1.21g, 5.67mmol)的二氯甲烷(20mL)混合物中加入三乙胺(2.29g, 22.6mmol), 并将反应混合物在环境温度下搅拌12h。真空浓缩并将残余物通过50%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色固体状标题化合物(0.90g, 72%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.55 (dt, $J=5.6, 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.10 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.43-3.31 (m, 2H), 3.15 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 2.28 (br s, 1H), 1.52 (s, 3H)。

[1750] 步骤2. 制备2-((3-乙氧基-3-甲基吡丁啉-1-基)甲基)-6-氟苄腈

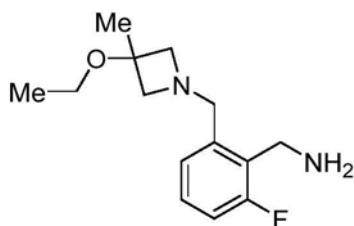
[1751]



[1752] 向2-氟-6-((3-羟基-3-甲基吡丁啉-1-基)甲基)苄腈(0.200g, 0.908mmol)的无水二甲基甲酰胺(5mL)溶液中加入60%氢化钠的矿物油(0.072g, 1.82mmol)分散体。将反应混合物在0℃搅拌1h, 然后向其中加入碘乙烷(0.283g, 1.82mmol)将反应混合物升温至环境温度并搅拌11h。加入水(10mL), 并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取混合物。合并的有机相用盐水(3×10mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过50%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化, 得到黄色油状标题化合物(0.100g, 44%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.55 (dt, $J=5.6, 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.10 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.40 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.35-3.28 (m, 2H), 3.17 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.22 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。

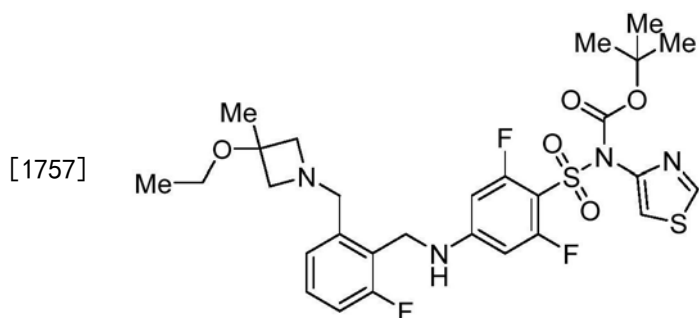
[1753] 步骤3. 制备(2-((3-乙氧基-3-甲基吡丁啉-1-基)甲基)-6-氟苯基)甲胺

[1754]



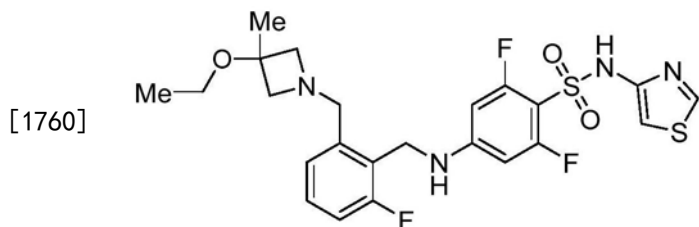
[1755] 向2-((3-乙氧基-3-甲基吡啶-1-基)甲基)-6-氟苯甲腈(0.100g,0.402mmol)的甲醇(20mL)和氢氧化铵(5mL)溶液中加入雷尼镍(0.100g)。悬浮液在真空下脱气并用氢气吹扫几次。将反应混合物在氢气(50psi)气氛中、在环境温度下搅拌12h。过滤并真空浓缩滤液,得到黄色油状标题化合物(0.050g,20%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.81(d,J=2.2Hz,1H),7.89(br s,1H),7.52(d,J=2.2Hz,1H),7.25(dd,J=5.8,8.0Hz,1H),7.11-7.05(m,2H),6.33(d,J=12.0Hz,2H),4.40(br d,J=4.2Hz,2H),3.72(s,2H),3.49-3.37(m,2H),3.25-3.21(m,2H),3.16-3.11(m,2H),1.51(s,3H),1.41(s,9H),1.26(t,J=7.0Hz,3H);MS(ES+)m/z 627.3(M+1)。

[1756] 步骤4.制备叔丁基((4-((2-((3-乙氧基-3-甲基吡啶-1-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[1758] 向叔丁基噻唑-4-基((2,4,6-三氟苄基)-磺酰基)氨基甲酸酯(0.156g,0.396mmol)和(2-((3-乙氧基-3-甲基吡啶-1-基)甲基)-6-氟苄基)甲胺(0.100g,0.396mmol)的无水二甲基甲酰胺(5mL)混合物中加入碳酸钾(0.109g,0.792mmol)。将反应物混合物加热至30℃保持12h。加入水(10mL),混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。合并的有机相用盐水(3×10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并用含0.05%氢氧化铵的乙腈水溶液将残余物通过制备型反相HPLC进一步纯化,得到无色固体状标题化合物(0.050g,20%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.81(d,J=2.2Hz,1H),7.89(br s,1H),7.52(d,J=2.2Hz,1H),7.25(dd,J=5.8,8.0Hz,1H),7.11-7.05(m,2H),6.33(d,J=12.0Hz,2H),4.40(br d,J=4.2Hz,2H),3.72(s,2H),3.49-3.37(m,2H),3.25-3.21(m,2H),3.16-3.11(m,2H),1.51(s,3H),1.41(s,9H),1.26(t,J=7.0Hz,3H);MS(ES+)m/z 627.3(M+1)。

[1759] 步骤5.制备4-((2-((3-乙氧基-3-甲基吡啶-1-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



[1761] 向叔丁基(4-((2-((3-乙氧基-3-甲基吡啶-1-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.050g,0.079mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入三氟乙酸(0.770g,6.75mmol),并将反应混合物在环境温度下搅拌1h。真空浓缩并用含0.255%甲酸的乙腈水溶液将残余物通过制备型反相HPLC进一步纯化,得到无色固体状标题化合物(0.034g,71%收率):¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.75(d,J=2.2Hz,1H),8.38(br s,

0.6H), 7.41-7.32 (m, 1H), 7.21 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.14 (t, J=9.0Hz, 1H), 6.98 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.37-6.29 (m, 2H), 4.40 (d, J=1.0Hz, 2H), 3.94 (br s, 2H), 3.47-3.37 (m, 6H), 1.46 (s, 3H), 1.18 (t, J=7.0Hz, 3H), 未观察到NH和COOH; ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -109.6 (s, 2F), -118.6 (s, 1F); MS (ES+) m/z 527.2 (M+1)。

[1762] 实施例153-182

[1763] 以类似于实施例151所述方式, 利用合适代替的原料和中间体制备以下化合物:

[1764]	实施例 编号	名称	MS (ES+) m/z
	153	4-((2-((2-氧杂-6-螺[3.3]庚-6-基)甲基)-6-氟苯基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺 甲酸酯	510.1 (M+1)
[1765]	实施例 编号	名称	MS (ES+) m/z
	154	(R)-2,6-二氟-4-((2-氟-6-((2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)甲基)苯基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺 甲酸酯	527.1 (M+1)
	155	4-((2-((1-氧杂-6-螺[3.4]辛-6-基)甲基)-6-氟苯基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺 甲酸酯	525.1 (M+1)
	156	4-((2-((1-氧杂-6-螺[3.3]庚-6-基)甲基)-6-氟苯基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺 甲酸酯	511.1 (M+1)
	157	4-((2-((6-氧杂-1-螺[3.3]庚-1-基)甲基)-6-氟苯基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺 甲酸酯	511.2 (M+1)
	158	(S)-2,6-二氟-4-((2-氟-6-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺 甲酸酯	497.1 (M+1)
	159	4-((2-((6-螺[3.4]辛-6-基)甲基)-6-氟苯基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺 甲酸酯	523.1 (M+1)
	160	4-((2-((6,6-二氟-2-螺[3.3]庚-2-基)甲基)-6-氟苯基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺 甲酸酯	545.1 (M+1)
	161	(R)-2,6-二氟-4-((2-氟-6-((3-氟吡咯烷-1-基)甲基)苯基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺 甲酸酯	500.9 (M+1)
	162	2,6-二氟-4-((2-氟-6-(((2-甲氧基乙基)-(甲基)氨基)甲基)苯基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺 甲酸酯	501.1 (M+1)
	163	4-((2-((1,1-二氟-5-螺[2.3]己-5-基)甲基)-6-氟苯基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺	531.0 (M+1)
	164	2,6-二氟-4-((2-氟-6-((3-甲基吡啶-1-基)甲基)苯基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺 甲酸酯	482.9 (M+1)
	165	4-((2-((二甲基氨基)甲基)-6-氟苯基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺 甲酸酯	457.0 (M+1)
	166	2,6-二氟-4-((2-氟-6-(吡咯烷-1-基)甲基)苯基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺 甲酸酯	482.1 (M+1)

[1766]

实施例 编号	名称	MS (ES+) <i>m/z</i>
167	2,6-二氟-4-((2-氟-6-((甲基((3-甲基丁氧环-3-基)甲基)氨基)甲基)苯基)氨基)- <i>N</i> -(噻唑-4-基)苯磺酰胺 甲酸酯	527.2 (M + 1)
168	4-((2-((3-(二氟甲基)吡啶-1-基)甲基)-6-氟苯基)氨基)-2,6-二氟- <i>N</i> -(噻唑-4-基)苯磺酰胺 甲酸酯	518.1 (M + 1)
169	2,6-二氟-4-((2-氟-6-((3-羟基-3-甲基吡啶-1-基)甲基)苯基)氨基)- <i>N</i> -(噻唑-4-基)苯磺酰胺 甲酸酯	498.1 (M + 1)
170	4-((2-((3,3-二甲基吡啶-1-基)甲基)-6-氟苯基)氨基)-2,6-二氟- <i>N</i> -(噻唑-4-基)苯磺酰胺	497.0 (M + 1)
171	2,6-二氟-4-((2-氟-6-((3-甲氧基吡啶-1-基)甲基)苯基)氨基)- <i>N</i> -(噻唑-4-基)苯磺酰胺 甲酸酯	498.1 (M + 1)
172	2,6-二氟-4-((2-氟-6-((3-甲氧基-3-甲基吡啶-1-基)甲基)苯基)氨基)- <i>N</i> -(噻唑-4-基)苯磺酰胺 甲酸酯	513.1 (M + 1)
173	4-((2-((1-螺[3.3]庚-1-基)甲基)-6-氟苯基)氨基)-2,6-二氟- <i>N</i> -(噻唑-4-基)苯磺酰胺 甲酸酯	509.2 (M + 1)
174	4-((2-((3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)-6-氟苯基)氨基)-2,6-二氟- <i>N</i> -(噻唑-4-基)苯磺酰胺	495.1 (M + 1)
175	2,6-二氟-4-((2-氟-6-((异丁基(甲基)氨基)甲基)苯基)氨基)- <i>N</i> -(噻唑-4-基)苯磺酰胺	499.1 (M + 1)
176	2,6-二氟-4-((2-氟-6-((3-羟基-3-(三氟甲基)吡啶-1-基)甲基)苯基)氨基)- <i>N</i> -(噻唑-4-基)苯磺酰胺 甲酸酯	553.0 (M + 1)
177	4-((2-((环丁基氨基)甲基)-6-氟苯基)氨基)-2,6-二氟- <i>N</i> -(噻唑-4-基)苯磺酰胺 甲酸酯	483.1 (M + 1)
178	4-((2-((叔丁基氨基)甲基)-6-氟苯基)氨基)-2,6-二氟- <i>N</i> -(噻唑-4-基)苯磺酰胺 甲酸酯	485.1 (M + 1)
179	4-((2-((环丁基(甲基)氨基)甲基)-6-氟苯基)氨基)-2,6-二氟- <i>N</i> -(噻唑-4-基)苯磺酰胺 甲酸酯	497.1 (M + 1)

[1767]

实施例 编号	名称	MS (ES+) <i>m/z</i>
180	2,6-二氟-4-((2-氟-6-((3-氟-3-甲基吡啶-1-基)甲基)苯基)氨基)- <i>N</i> -(噻唑-4-基)苯磺酰胺 甲酸酯	501.1 (M + 1)
181	2,6-二氟-4-((2-氟-6-((甲基(丁氧环-3-基)氨基)甲基)苯基)氨基)- <i>N</i> -(噻唑-4-基)苯磺酰胺 甲酸酯	499.2 (M + 1)
182	(<i>S</i>)-2,6-二氟-4-((2-氟-6-((3-氟吡咯烷-1-基)甲基)苯基)氨基)- <i>N</i> -(噻唑-4-基)苯磺酰胺 甲酸酯	500.9 (M + 1)

[1768] 实施例183-184

[1769] 以类似于实施例152所述方式,利用合适代替的原料和中间体制备以下化合物:

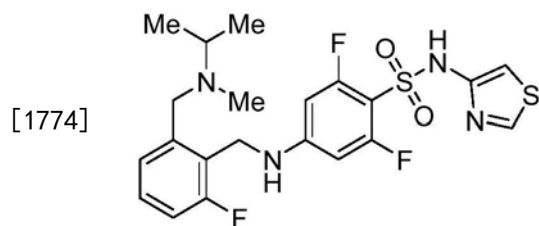
[1770]

实施例 编号	名称	MS (ES+) <i>m/z</i>	¹ H NMR
183	4-((2-((二乙基氨基)甲基)-6-氟苯基)氨基)-2,6-二氟- <i>N</i> -(噻唑-4-基)苯磺酰胺 甲酸酯	485.1 (M + 1)	(400MHz, CD ₃ OD) δ 8.75 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.40 (br s, 1H), 7.48-7.39 (m, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.31 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 4.42 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 2H), 4.02 (br s, 2H), 2.88 (br d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 4H), 1.16 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H), 未观察到NH和COOH.

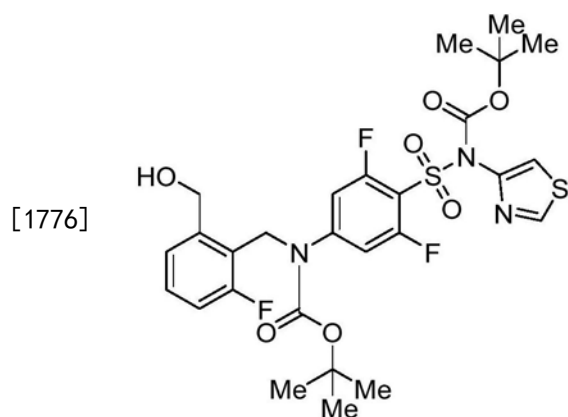
实施例 编号	名称	MS (ES+) <i>m/z</i>	¹ H NMR
184	2,6-二氟-4-((2-氟-6-((甲基(叔戊基)氨基)甲基)苄基)氨基)- <i>N</i> -(噻唑-4-基)苯磺酰胺 甲酸酯	513.1 (M + 1)	(400MHz, CD ₃ OD) δ 8.75 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.40 (br s, 1H), 7.50-7.41 (m, 1H), 7.37 (br d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (br t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.33 (br d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.10 (br s, 2H), 2.40 (br s, 3H), 1.71 (br d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.27 (br s, 6H), 0.94 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 未观察到 NH 和 COOH.

[1772] 实施例185

[1773] 合成2,6-二氟-4-((2-氟-6-((异丙基(甲基)氨基)甲基)苄基)氨基)-*N*-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯



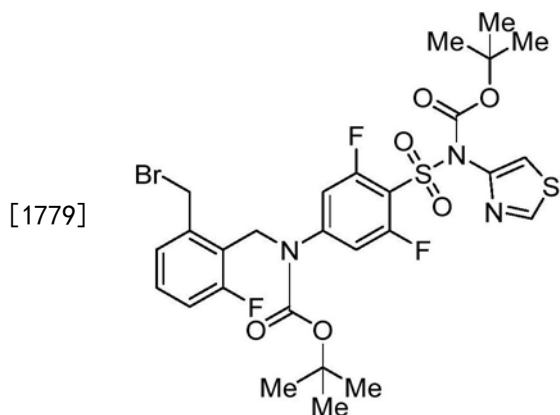
[1775] 步骤1.制备叔丁基(4-(*N*-(叔丁氧羰基)-*N*-(噻唑-4-基)氨磺酰基)-3,5-二氟苄基)(2-氟-6-(羟甲基)苄基)氨基甲酸酯



[1777] 向叔丁基((4-((叔丁氧基羰基)(2-氟-6-甲酰基苄基)氨基)-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.100g, 0.159mmol)和*N*,2-二甲基丙-2-胺(0.020g, 0.238mmol)的甲醇(1mL)混合物中加入氰基硼氢化钠(0.160g, 0.159mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌1h。真空浓缩并将残余物通过50%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(定量收率): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.83

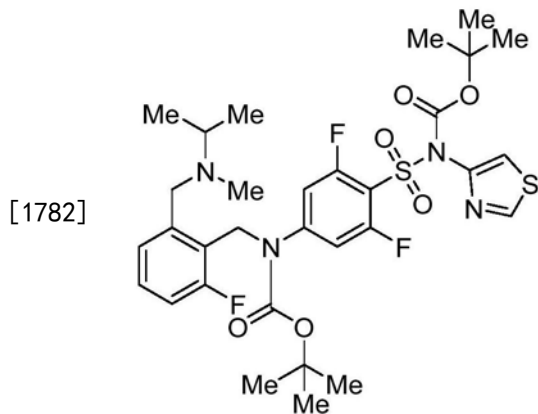
(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.14 (m, 3H), 6.97 (d, $J=10.2\text{Hz}$, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 未观察到OH; MS (ES+) m/z 474.1 (M-155)。

[1778] 步骤2. 制备叔丁基 (2- (溴甲基) -6- 氟苄基) (4- (N- (叔丁氧羰基) -N- (噻唑-4-基) 氨磺酰基) -3,5-二氟苯基) 氨基甲酸酯



[1780] 在0℃下,向叔丁基 (4- (N- (叔丁氧羰基) -N- (噻唑-4-基) 氨磺酰基) -3,5-二氟苯基) (2- 氟-6- (羟甲基) 苄基) 氨基甲酸酯 (0.160g, 0.254mmol) 和四溴化碳 (0.168g, 0.508mmol) 的二氯甲烷 (2.00mL) 溶液中加入三苯基膦 (0.133g, 0.508mmol)。将反应混合物升温至环境温度并搅拌2h。真空浓缩并将残余物通过30%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物0.100g, 0.090mmol, 35%收率); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.83 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.04 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 2H), 6.93-6.89 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.34 (s, 9H); MS (ES+) m/z 536.0 (M-155), 538.0 (M-155)。

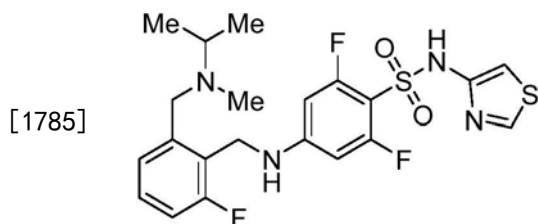
[1781] 步骤3. 制备叔丁基 (4- (N- (叔丁氧羰基) -N- (噻唑-4-基) 氨磺酰基) -3,5-二氟苯基) (2- 氟-6- ((异丙基 (甲基) 氨基) 甲基) -苄基) 氨基甲酸酯



[1783] 在0℃下,向N-甲基丙-2-胺 (0.010g, 0.144mmol) 和叔丁基 (2- (溴甲基) -6- 氟苄基) (4- (N- (叔丁氧羰基) -N- (噻唑-4-基) 氨磺酰基) -3,5-二氟苯基) 氨基甲酸酯 (0.050g, 0.072mmol) 的无水N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 中滴加碳酸钾 (0.019g, 0.144mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌12h,然后向其中加入水 (10mL)。混合物用萃取乙酸乙酯 (3×10mL)。合并的有机相用盐水 (3×10mL) 洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并纯化,得到黄色固体状标题化合物 (0.050mg, quantitative收率); MS (ES+) m/z 685.3 (M+1)。

[1784] 步骤4. 制备2,6-二氟-4- ((2- 氟-6- ((异丙基 (甲基) 氨基) -甲基) 苄基) 氨基) -N-

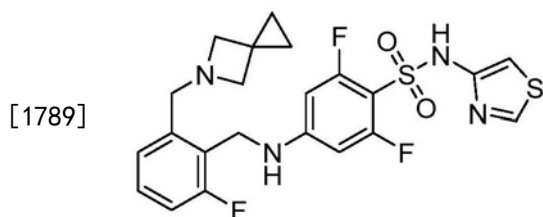
(噻唑-4-基) 苯磺酰胺甲酸酯



[1786] 向叔丁基(4-(N-(叔丁氧羰基)-N-(噻唑-4-基)氨磺酰基)-3,5-二氟苯基)(2-氟-6-((异丙基(甲基)氨基)甲基)苄基)氨基甲酸酯(0.050g, 0.073mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入三氟乙酸(6.16g, 54.03mmol), 并将反应混合物在环境温度下搅拌3h, 真空浓缩并将残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化, 得到无色固体状标题化合物(0.012g, 29%收率): ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.75 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.50-8.41 (m, 1H), 7.46-7.37 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.25-7.16 (m, 1H), 6.98 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.32 (d, $J=12.3\text{Hz}$, 2H), 4.42 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 2H), 4.00-3.89 (m, 2H), 3.30-3.16 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 3H), 1.27-1.13 (m, 6H), 未观察到NH和COOH; MS (ES⁺) 485.2 (M+1)。

[1787] 实施例186

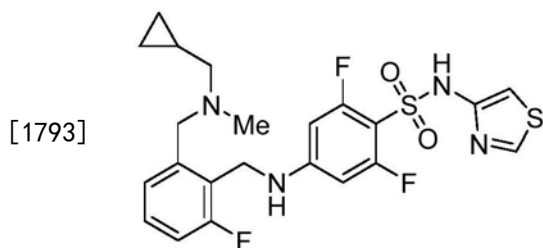
[1788] 合成4-((2-((5-氮杂螺[2.3]己-5-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯



[1790] 按照实施例201步骤3至4所述的步骤, 并根据需要进行非关键性调整, 以5-氮杂螺[2.3]己烷代替N-甲基丙胺, 得到无色固体状标题化合物(3.5mg, 22%收率): ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.75 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.51-8.47 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.27-7.26 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 6.98 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.32 (d, $J=12.3\text{Hz}$, 2H), 4.40 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.77 (s, 4H), 0.67 (s, 4H), 未观察到NH和COOH; MS (ES⁺) m/z 495.3 (M+1)。

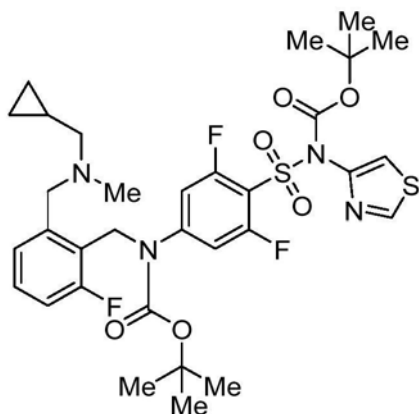
[1791] 实施例187

[1792] 合成4-((2-(((环丙基甲基)(甲基)氨基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯



[1794] 步骤1. 制备叔丁基(4-(N-(叔丁氧羰基)-N-(噻唑-4-基)氨磺酰基)-3,5-二氟苯基)(2-(((环丙基甲基)(甲基)氨基)甲基)-6-氟苄基)氨基甲酸酯

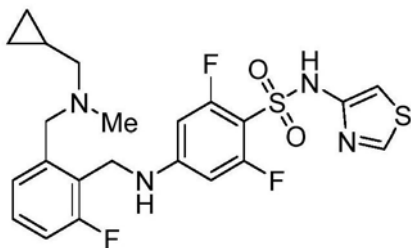
[1795]



[1796] 向1-环丙基-N-甲基甲胺盐酸盐(0.038g,0.318mmol)和叔丁基(4-((叔丁氧羰基)(2-氟-6-甲酰基苄基)氨基)-2,6-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.100g,0.159mmol)的二氯甲烷(2mL)混合物中加入异丙醇钛(IV)(0.090g,0.318mmol),将反应混合物在环境温度下搅拌1h。然后向其中加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.135g,0.637mmol),并将反应混合物在环境温度下搅拌11h。加入饱和碳酸氢钠(1mL),并将混合物搅拌30分钟。用水(10mL)稀释后,混合物用二氯乙烷(3×10mL)萃取。合并的有机相用盐水(3×10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩得到标题化合物,为油状残余物(0.072g,65%收率),无需进一步纯化即可使用:(0.072g,65%收率)MS(ES+)m/z 697.2(M+1)。

[1797] 步骤2.制备4-((2-(((环丙基甲基)(甲基)氨基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

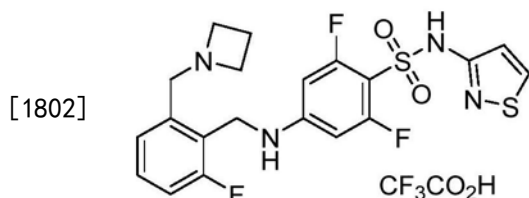
[1798]



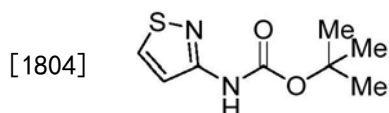
[1799] 向叔丁基(4-(N-(叔丁氧羰基)-N-(噻唑-4-基)氨磺酰基)-3,5-二氟苯基)(2-(((环丙基甲基)(甲基)氨基)甲基)-6-氟苄基)氨基甲酸酯(0.070g,0.100mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入三氟乙酸(3.08g,27.0mmol),并将反应混合物在环境温度下搅拌12h。真空浓缩,将残余物通过用10%至55%梯度的含0.05%氢氧化铵的乙腈水溶液的制备型反相HPLC进一步纯化,得到无色固体状标题化合物(0.032g,62%收率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.78(br s,1H),7.37-7.24(m,1H),7.20-7.07(m,3H),6.64(br s,1H),6.30(d,J=12.4Hz,2H),4.34(d,J=3.8Hz,2H),3.51(s,2H),2.18(d,J=6.6Hz,2H),2.09(s,3H),0.75-0.80(m,1H),0.35(q,J=5.0,2H),-0.01(q,J=5.0Hz,2H),未观察到NH和COOH;MS(ES+)m/z 497.3(M+1)。

[1800] 实施例188

[1801] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噻唑-3-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

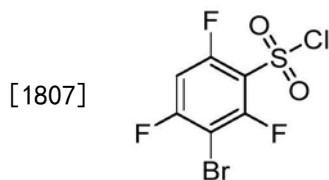


[1803] 步骤1. 制备叔丁基异噻唑-3-基氨基甲酸酯



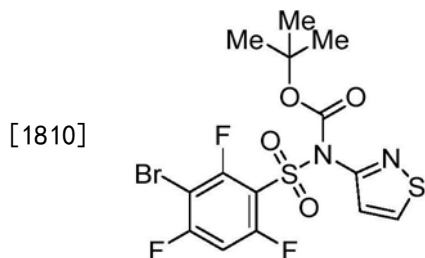
[1805] 向异噻唑-3-羧酸 (5.0g, 38.7mmol) 的叔丁醇 (194mL) 浆液中加入三乙胺 (4.3g, 42.6mmol), 然后加入二苯基磷酰基叠氮化物 (11.9g, 43.3mmol)。将反应混合物加热回流 9h。冷却至环境温度后, 真空浓缩反应混合物, 残余物溶解在乙酸乙酯 (300mL) 中。用水 (100mL)、1N 氢氧化钠溶液 (50mL)、水 (100mL)、盐水 (50mL) 洗涤有机层, 并用无水硫酸镁干燥。过滤并真空浓缩滤液, 得到残余物。将残余物通过 0-10% 梯度的乙酸乙酯的庚烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色固体状标题化合物 (6.16g, 79% 收率): ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 9.03-8.98 (m, 1H), 8.58 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.70 (d, J=4.9Hz, 1H), 1.53 (d, J=0.7Hz, 9H)。

[1806] 步骤2. 制备 3-溴-2,4,6-三氟苯磺酰氯



[1808] 向 4-溴-1,3,5-三氟苯 (25g, 0.118mmol) 中加入氯磺酸 (24mL), 并将反应混合物加热至 80℃ 保持 72h。将反应混合物冷却至环境温度并缓慢倒在冰上。过滤出所得固体并溶解的二氯甲烷 (200mL) 中。有机相用水 (2×50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 用无水硫酸镁干燥。通过硅藻土垫过滤并真空浓缩滤液, 得到无色固体状标题化合物 (28.6g, 78% 收率): ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.06 (ddd, J=9.9, 7.8, 2.2Hz, 1H)。

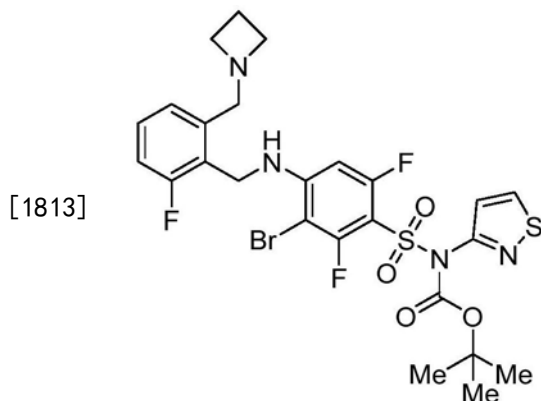
[1809] 步骤3. 制备叔丁基 ((3-溴-2,4,6-三氟苯基)磺酰基) - (异噻唑-3-基) 氨基甲酸酯



[1811] 在 -78℃ 下, 向叔丁基异噻唑-3-基氨基甲酸酯 (0.9g, 4.49mmol) 的无水四氢呋喃 (12mL) 溶液中加入 1M 双 (三甲基甲硅烷基) 酰胺锂的四氢呋喃 (4.94mL, 4.94mmol) 溶液。将反应混合物在 -78℃ 搅拌 10 分钟, 然后升温至环境温度并搅拌 1h。待反应混合物冷却至环境温度后, 向其中加入 5-溴-2,4,6-三氟苯磺酰氯 (1.39g, 4.49mmol) 的无水四氢呋喃 (2.6mL) 溶液。将反应混合物升温至环境温度并搅拌 12h。加入饱和氯化铵溶液 (50mL) 淬灭反应混合物, 水层用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。合并的有机层用水 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 用硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过 0-5% 梯度的乙酸乙酯的庚烷溶液洗脱的柱色

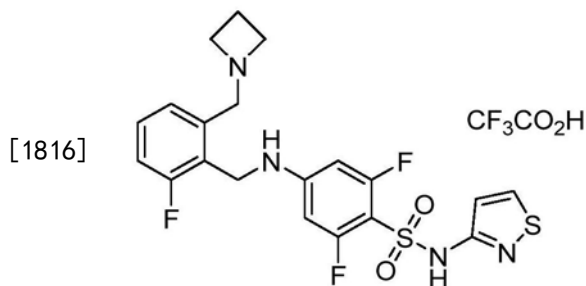
谱法纯化,得到米色固体状标题化合物(1.08g,97%收率): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.76 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 6.99 (ddd, $J=9.9, 7.9, 2.1\text{Hz}$, 1H), 1.44-1.35 (m, 9H)。

[1812] 步骤4:叔丁基((4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-3-溴-2,6-二氟苯基)磺酰基)(异噻唑-3-基)氨基甲酸酯



[1814] 向叔丁基((3-溴-2,4,6-三氟苯基)磺酰基)(异噻唑-3-基)氨基甲酸酯(0.50g, 1.1mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(5.3mL)溶液中加入(2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)甲胺(0.25g, 1.3mmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(0.27g, 2.12mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌16h。用乙酸乙酯(150mL)稀释反应混合物。用水($2 \times 50\text{mL}$)、盐水(50mL)洗涤有机层,用无水硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液,将残余物通过10-50%梯度的乙酸乙酯的庚烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题产物(0.37g, 54%收率):LCMS (ES+) m/z 647.4 (M+1), 649.4 (M+1)。

[1815] 步骤5:制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噻唑-3-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

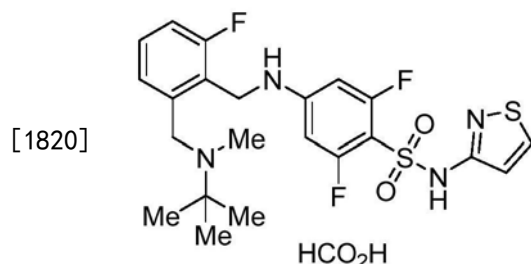


[1817] 向叔丁基((4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-3-溴-2,6-二氟苯基)磺酰基)(异噻唑-3-基)氨基甲酸酯(0.33g, 0.50mmol)的热二甲亚砜(2mL)溶液中加入甲酸钠(0.068g, 1.0mmol),混合物用氩气脱气10分钟。然后向其中加入三(二苄基丙酮)二钯(0.014g, 0.015mmol)和三叔丁基膦(0.006g, 0.03mmol),并将反应混合物加热至80℃保持16h。冷却至环境温度后,用乙酸乙酯(100mL)稀释反应混合物。有机相用水($4 \times 30\text{mL}$)、盐水(30mL)洗涤,用硫酸镁干燥,用硅藻土垫过滤。用含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液将残余物通过制备型反相HPLC进一步纯化,得到无色固体状标题化合物(0.037g, 13%收率): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.76 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.93 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.93 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 6.42-6.35 (m, 2H), 4.50-4.41 (m, 2H), 4.37-4.30 (m, 2H), 4.17-3.94 (m, 4H), 2.46-2.22 (m, 2H); ^{19}F NMR (282MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

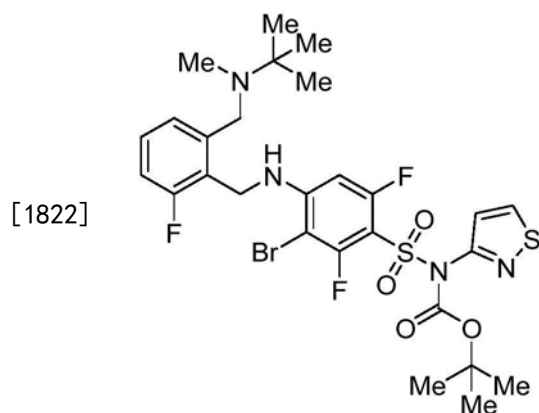
δ -73.6 (s, 3F), -108.3 (s, 2F), -115.3 (s, 1F); MS (ES+) m/z 469.1 (M+1)。

[1818] 实施例189

[1819] 合成4-((2-((叔丁基(甲基)氨基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噻唑-3-基)苯磺酰胺甲酸酯

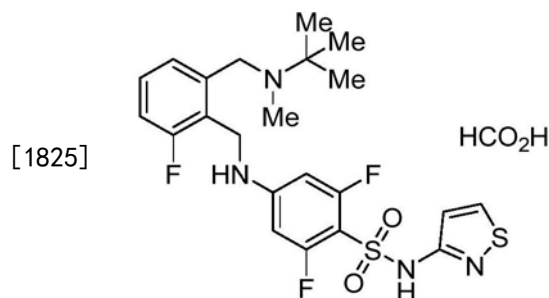


[1821] 步骤1. 制备叔丁基((3-溴-4-((2-((叔丁基(甲基)氨基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟苄基)磺酰基)(异噻唑-3-基)氨基甲酸酯



[1823] 向叔丁基((3-溴-2,4,6-三氟苄基)磺酰基)(异噻唑-3-基)氨基甲酸酯(0.88g, 1.85mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(10mL)溶液中加入N-(2-(氨基甲基)-3-氟苄基)-N,2-二甲基丙-2-胺(0.83g, 3.7mmol), 然后加入N,N-二异丙基乙胺(0.72g, 5.5mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌12h, 然后用乙酸乙酯(150mL)稀释。用水(3×50mL)、盐水(50mL)洗涤有机层, 用无水硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过10-50%梯度的乙酸乙酯的庚烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到橙色油状标题化合物(0.42g, 34%收率): LCMS (ES+) m/z 577.4 (M-99), 579.4 (M-99)。

[1824] 步骤2: 4-((2-((叔丁基(甲基)氨基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噻唑-3-基)苯磺酰胺甲酸酯

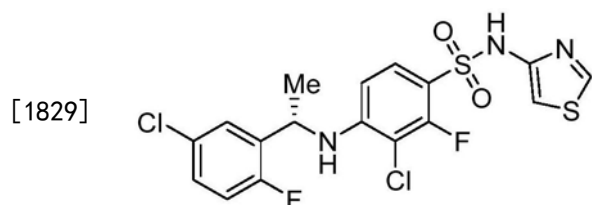


[1826] 向无水二甲亚砜(1mL)中的叔丁基((3-溴-4-((2-((叔丁基(甲基)氨基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟苄基)磺酰基)(异噻唑-3-基)氨基甲酸酯(0.42g, 0.62mmol)溶液

中加入甲酸钠(0.13g,1.86mmol),混合物用氩气脱气10分钟。然后向其中加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0.057g,0.062mmol)和三叔丁基膦(0.025g,0.124mmol),并将反应混合物加热至80℃保持16h。冷却至环境温度后,用乙酸乙酯(100mL)稀释反应混合物。有机相用水(4×30mL)、盐水(30mL)洗涤,并用无水硫酸镁干燥。过滤并真空浓缩滤液,得到残余物。将残余物通过10-80%梯度的乙酸乙酯的庚烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,然后通过含0.5%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.013g,4%收率):¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ8.79(t,J=3.3Hz,1H),8.19(s,1H),7.38-7.25(m,2H),7.16-7.10(m,2H),6.87(d,J=4.8Hz,1H),6.35(d,J=12.6Hz,2H),4.34(s,2H),3.57(s,2H),1.96(s,3H),1.03(s,9H),未观察到NH;MS(ES+) m/z 499.1(M+1)。

[1827] 实施例190

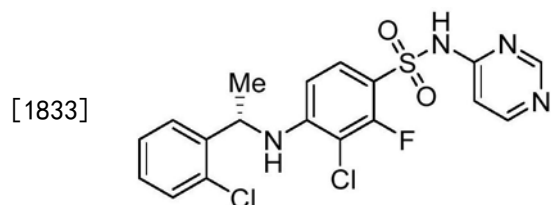
[1828] 合成(S)-3-氯-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



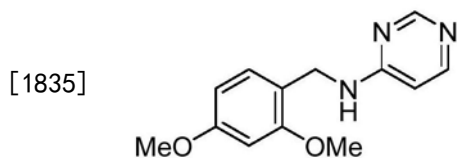
[1830] 向(S)-1-(5-氯-2-氟苯基)乙-1-胺盐酸盐(0.24g,1.15mmol)和叔丁基(3-氯-2,4-二氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.47g,1.15mmol)的无水二甲亚砜(6mL)混合物中加入碳酸钾(0.48g,3.45mmol),并将反应混合物在75℃搅拌1h。将反应混合物冷却至环境温度,然后用水(20mL)和乙酸乙酯(30mL)稀释。水层用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液得到残余物,将其溶解于无水二氯甲烷(6mL)中。向其中加入三氟乙酸(0.26mL,3.46mmol),并将反应混合物在环境温度下搅拌5h。真空浓缩反应混合物,残余物通过含0.1%甲酸的乙腈水溶液洗脱的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.059g,11%两步收率):¹H-NMR(300MHz,CDC1₃) δ10.09(s,1H),8.71(d,J=2.2Hz,1H),7.59-7.53(m,1H),7.26-7.18(m,2H),7.05(t,J=9.2Hz,1H),6.87(d,J=2.2Hz,1H),6.18-6.15(m,1H),5.13(d,J=5.9Hz,1H),4.88-4.79(m,1H),1.63(d,J=6.7Hz,3H);MS(ES+) m/z 463.9(M+1),465.9(M+1),467.9(M+1)。

[1831] 实施例191

[1832] 合成(S)-3-氯-4-((1-(2-氯苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

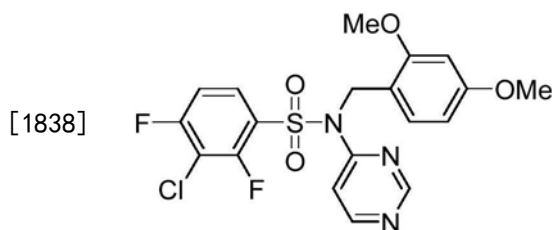


[1834] 步骤1.制备N-(2,4-二甲氧基苄基)嘧啶-4-胺



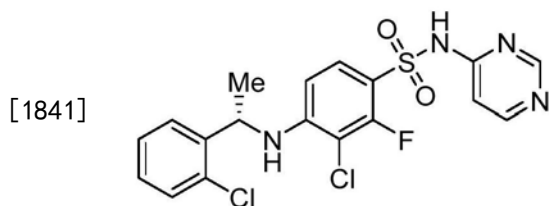
[1836] 向4-氨基嘧啶 (1.50g, 15.8mmol) 和2,4-二甲氧基苯甲醛 (2.62g, 15.8mmol) 的甲苯 (80mL) 溶液中加入乙酸 (0.090mL, 1.6mmol), 并通过迪安-斯塔阱 (Dean-Stark trap) 将混合物加热回流23h以共沸除去水。冷却至室温后, 混合物真空浓缩, 向残余物中加入无水甲醇 (50mL)。然后在环境温度下, 在40分钟内向混合物中加入硼氢化钠 (1.2g, 32mmol)。混合物在环境温度下搅拌16h, 然后真空浓缩。残余物在乙酸乙酯 (50mL) 和1M氢氧化钠 (30mL) 之间分配。水相用乙酸乙酯 (40mL) 萃取, 合并的有机层用无水硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过25-50%梯度的乙酸乙酯 (含10%异丙醇和10%三乙胺) 的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到黄色油状标题化合物 (2.69g, 70%收率): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s, 1H), 8.12 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.46 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 6.42 (dd, $J=8.2, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.32 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 5.54 (br s, 1H), 4.43-4.41 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H); MS (ES+) m/z 246.3 (M+1)。

[1837] 步骤2. 制备3-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺



[1839] 向N-(2,4-二甲氧基苄基)嘧啶-4-胺 (根据WO 2012004743制备, 3.28g, 13.4mmol) 的无水四氢呋喃 (60mL) 混合物中加入1M双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的四氢呋喃 (13.4mL, 13.4mmol) 溶液将反应混合物升温至环境温度, 搅拌16h。然后通过加入饱和氯化铵溶液 (80mL) 淬灭反应混合物, 并向其中加入乙酸乙酯 (100mL)。水相用乙酸乙酯 ($2 \times 100\text{mL}$) 萃取。合并的有机相用盐水 (50mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过0-50%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到黄色油状标题化合物 (0.86g, 15%收率): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.75 (t, $J=0.6\text{Hz}$, 1H), 8.46 (dd, $J=5.9, 0.4\text{Hz}$, 1H), 8.03 (ddd, $J=9.0, 7.6, 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.42 (dd, $J=6.9, 2.3\text{Hz}$, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H); MS (ES+) m/z 456.1 (M+1), 458.1 (M+1)。

[1840] 步骤3. 制备(S)-3-氯-4-((1-(2-氯苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

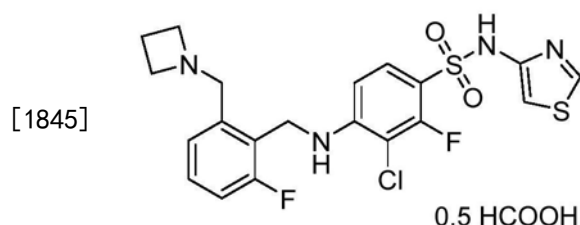


[1842] 向(S)-1-(2-氯苯基)乙-1-胺 (0.18g, 0.93mmol) 和3-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺 (0.42g, 0.93mmol) 的无水二甲亚砜 (5mL) 混合物中加入

碳酸钾 (0.39g, 2.80mmol), 并将反应混合物在环境温度下搅拌16h。反应混合物用水 (20mL) 和乙酸乙酯 (20mL) 稀释。水层用乙酸乙酯 (2×30mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (50mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液, 得到溶解的无水二氯甲烷 (5mL) 中的残余物。向其中加入三氟乙酸 (0.80mL, 11.6mmol), 并将反应混合物在环境温度下搅拌5h。用甲醇 (20mL) 稀释反应混合物并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过含0.1%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化, 得到无色固体状标题化合物 (0.10g, 24% 两步收率): ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.54 (s, 1H), 8.26 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.56 (t, J=8.5Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 2H), 6.94 (d, J=6.6Hz, 1H), 6.79 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.15 (d, J=9.3Hz, 1H), 5.00-4.92 (m, 1H), 1.55 (d, J=6.7Hz, 3H), 未观察到NH; MS (ES+) m/z 441.0 (M+1), 443.0 (M+1), 445.0 (M+1)。

[1843] 实施例192

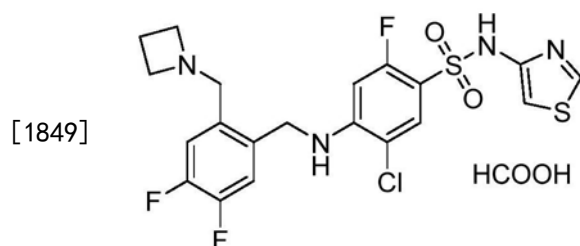
[1844] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-3-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯



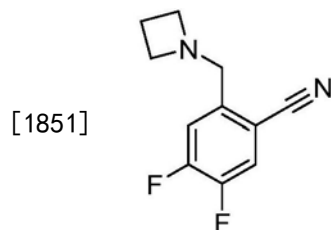
[1846] 向(2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)甲胺 (0.10g, 0.51mmol) 和叔丁基(3-氯-2, 4-二氟苄基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯 (0.21g, 0.51mmol) 的无水二甲亚砜 (3mL) 混合物中加入碳酸钾 (0.14g, 1.03mmol), 并将反应混合物在环境温度下搅拌16h。反应混合物用水 (20mL) 和乙酸乙酯 (20mL) 稀释。水层用乙酸乙酯 (2×30mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (50mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液, 得到溶解的无水二氯甲烷 (3mL) 中的残余物。向其中加入三氟乙酸 (0.47mL, 6.18mmol), 反应混合物在环境温度下搅拌2.5h。反应混合物真空浓缩, 残余物通过含0.5%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化, 得到无色固体状标题化合物 (0.074g, 30% 两步收率): ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ11.17-11.01 (m, 1H), 8.88 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.14 (s, 0.5H), 7.59 (t, J=8.6Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.24 (d, J=7.8Hz, 2H), 6.97 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.82 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.50-4.49 (m, 2H), 4.06-3.99 (m, 2H), 3.58-3.44 (m, 4H), 2.19-2.10 (m, 2H), two未观察到可交换质子; MS (ES+) m/z 485.0 (M+1), 487.0 (M+1)。

[1847] 实施例193

[1848] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)-4,5-二氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

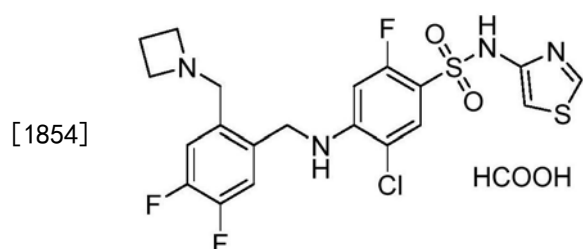


[1850] 步骤1. 制备2-(吡啶-1-基甲基)-4,5-二氟苄腈



[1852] 按照实施例16步骤1中所述的步骤,并根据需要进行调整,以(2-(溴甲基)-4,5-二氟苄腈代替2-(溴甲基)苄腈,得到黄色油状标题化合物(6.99g,79%收率):¹H NMR (300MHz,CDCl₃) δ7.61 (dd, J=8.6,5.4Hz,1H),7.02 (ddd, J=8.5,7.9,2.6Hz,1H),3.33-3.28 (m,4H),2.18-2.09 (m,2H);MS (ES+) m/z 191.2 (M+1)。

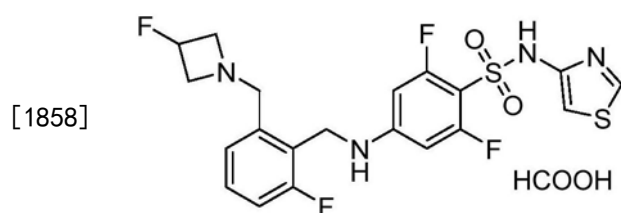
[1853] 步骤2. 制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)-4,5-二氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯



[1855] 按照实施例16步骤2中所述的步骤,并根据需要进行改变以2-(吡啶-1-基甲基)-4,5-二氟苄腈代替2-(吡啶-1-基甲基)苄腈,得到红色油状残余物。向该残余物的无水二甲亚砜(5mL)混合物中加入叔丁基(5-氯-2,4-二氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.39g,0.94mmol)和碳酸钾(0.26g,1.88mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌16h。用水(20mL)和乙酸乙酯(20mL)稀释反应混合物。水层用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,得到溶解于无水二氯甲烷(5mL)的残余物。向其中加入三氟乙酸(1.1mL,14.1mmol),反应混合物在环境温度下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩,残余物通过含0.5%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.057g,11%yield over 3steps):¹H-NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ11.09 (s,1H),8.88 (d, J=2.2Hz,1H),8.14 (s,1H),7.63 (d, J=7.4Hz,1H),7.52-7.45 (m,2H),7.30 (dd, J=11.7,8.3Hz,1H),6.99 (d, J=2.2Hz,1H),6.79 (d, J=13.7Hz,1H),4.49-4.47 (m,2H),3.97 (s,2H),3.56 (s,4H),2.20-2.13 (m,2H),未观察到可交换质子;MS (ES+) m/z 501.0 (M+1),503.1 (M+1)。

[1856] 实施例194

[1857] 合成2,6-二氟-4-((2-氟-6-((3-氟吡啶-1-基)甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

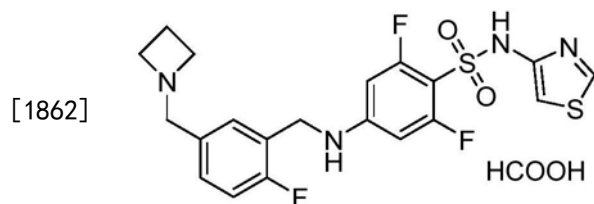


[1859] 向(2-氟-6-((3-氟吡啶-1-基)甲基)苄基)甲胺(0.50g,2.36mmol)和叔丁基(2,

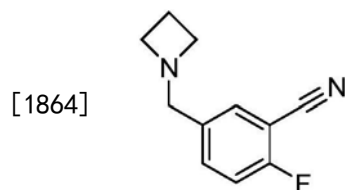
4,6-三氟苯基)磺酰基)氨基甲酸酯(0.93g,2.36mmol)的无水二甲亚砜(12mL)混合物中加入N,N-二异丙基乙胺(2.1mL,11.8mmol),并将反应混合物在环境温度下搅拌16h。反应混合物用水(20mL)和乙酸乙酯(20mL)稀释。水层用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,得到溶解于无水二氯甲烷(12mL)的残余物。向其中加入三氟乙酸(5.4mL,70.7mmol),并将反应混合物在环境温度下搅拌2h。真空浓缩反应混合物,残余物通过含0.5%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到浅黄色固体状标题化合物(0.062g,5%两步收率):¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.24-11.17(m,1H),8.90(d,J=2.1Hz,1H),8.14(s,1H),7.41-7.15(m,4H),6.91-6.90(m,1H),6.40-6.36(m,2H),5.29-5.07(m,1H),4.32-4.30(m,2H),3.11-3.03(m,2H),1.29-1.21(m,4H),one exchangeable proton not observed;MS(ES+)m/z 487.0(M+1)。

[1860] 实施例195

[1861] 合成4-((5-(吡啶-1-基甲基)-2-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

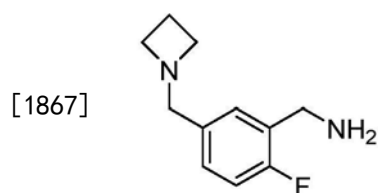


[1863] 步骤1.制备5-(吡啶-1-基甲基)-2-氟苄腈



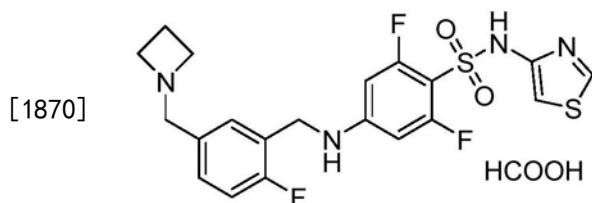
[1865] 按照实施例16步骤1中所述的步骤,并根据需要进行调整,以5-(溴甲基)-2-氟苄腈代替2-(溴甲基)苄腈,得到无色油状标题化合物(1.73g,89%收率):¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ7.57-7.50(m,2H),7.16(t,J=8.6Hz,1H),5.27-5.01(m,2H),3.71-3.61(m,4H),3.26-3.13(m,2H);MS(ES+)m/z 209.2(M+1)。

[1866] 步骤2.制备(5-(吡啶-1-基甲基)-2-氟苄基)甲胺



[1868] 按照实施例16步骤2中所述的步骤,并根据需要进行调整,以(5-(吡啶-1-基甲基)-2-氟苄基)甲胺代替(2-氟-6-((3-氟吡啶-1-基)甲基)苄基)-甲胺,得到黄色油状标题化合物(1.37g,定量收率):¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ7.36-7.25(m,1H),7.24-7.12(m,1H),7.02-6.94(m,1H),3.89-3.86(m,2H),3.60-3.56(m,2H),3.30-3.24(m,4H),2.17-2.10(m,2H),未观察到NH;MS(ES+)m/z 195.2(M+1)。

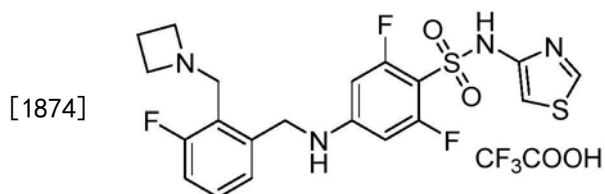
[1869] 步骤3.制备4-((5-(吡啶-1-基甲基)-2-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯



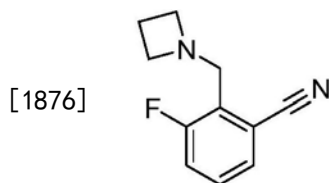
[1871] 按照实施例194中所述的步骤,并根据需要进行调整,以(5-(吡啶丁啶-1-基甲基)-2-氟苯基)甲胺代替(2-氟-6-((3-氟吡啶丁啶-1-基)甲基)苯基)甲胺,得到无色固体状标题化合物(0.13g,27%收率):¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ 10.80(s,1H),8.89(d,J=2.2Hz,1H),8.15(s,1H),7.62-7.58(m,1H),7.40-7.25(m,3H),6.89(d,J=2.2Hz,1H),6.34-6.30(m,2H),4.36(d,J=5.6Hz,2H),4.12(s,2H),3.80-3.74(m,4H),2.28-2.17(m,2H),未观察到可交换质子;MS(ES+)m/z 469.2(M+1)。

[1872] 实施例196

[1873] 合成4-((2-(吡啶丁啶-1-基甲基)-3-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

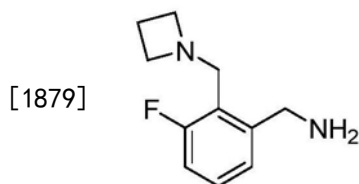


[1875] 步骤1.制备2-(吡啶丁啶-1-基甲基)-3-氟苯腈



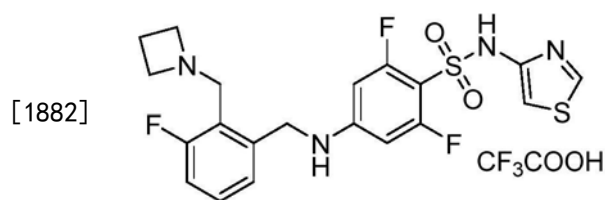
[1877] 按照实施例16步骤1中所述的步骤,并根据需要进行调整,以2-(溴甲基)-3-氟苯腈代替2-(溴甲基)苄腈,得到黄色油状标题化合物(0.72g,81%收率):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.47-7.44(m,1H),7.39-7.28(m,2H),3.78(d,J=1.8Hz,2H),3.36-3.31(m,4H),2.11-2.01(m,2H);MS(ES+)m/z 191.2(M+1)。

[1878] 步骤2.制备(2-(吡啶丁啶-1-基甲基)-3-氟苯基)甲胺



[1880] 按照实施例16步骤2中所述的步骤,并根据需要进行调整,以2-(吡啶丁啶-1-基甲基)-3-氟苯腈代替(2-氟-6-((3-氟吡啶丁啶-1-基)甲基)苯基)-甲胺,得到橙色油状标题化合物(0.84g,定量收率):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.23-7.12(m,2H),6.97(dddd,J=9.6,8.1,4.5,1.6Hz,1H),4.40-4.39(m,1H),3.91-3.89(m,1H),3.67(dd,J=4.3,1.6Hz,1H),3.65-3.62(m,1H),3.29-3.21(m,4H),2.10-1.97(m,2H),未观察到NH;MS(ES+)m/z 195.2(M+1)。

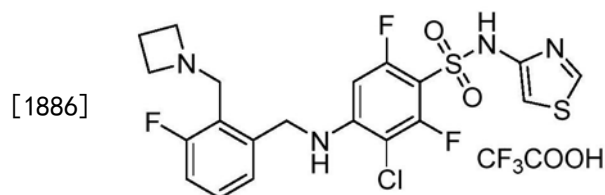
[1881] 步骤3.制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



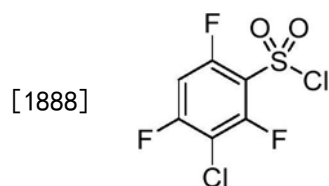
[1883] 向(2-(吡啶-1-基甲基)-3-氟苄基)甲胺(0.25g,1.29mmol)和叔丁基(2,4,6-三氟苄基)磺酰基)氨基甲酸酯(0.51g,1.29mmol)的无水二甲亚砜(6mL)混合物中加入N,N-二异丙基乙胺(1.1mL,6.44mmol),并将反应混合物在环境温度下搅拌16h。反应混合物用水(20mL)和乙酸乙酯(20mL)稀释。水层用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩,将残余物通过0-50%梯度的乙酸乙酯(含10%三乙胺和10%2-丙醇)的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到叔丁基((4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3-氟苄基)氨基)-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(收率未测定):MS(ES+)m/z 569.0(M+1)。然后向其中加入无水二氯甲烷(5mL)和三氟乙酸(2.2mL,28.3mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌1h,然后真空浓缩,得到无色固体状标题化合物(0.15g,25%两步收率):¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ11.21(s,1H),10.03-9.89(m,1H)8.90(d,J=2.2Hz,1H),7.55-7.46(m,2H),7.32-7.26(m,1H),7.20-7.17(m,1H),6.91(d,J=2.2Hz,1H),6.33(d,J=12.4Hz,2H),4.49-4.46(m,4H),4.23-4.02(m,4H),2.41-2.23(m,2H);MS(ES+)m/z 469.1(M+1)。

[1884] 实施例197

[1885] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3-氟苄基)氨基)-3-氯-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



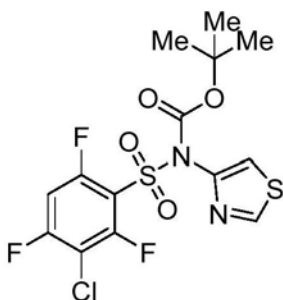
[1887] 步骤1.制备3-氯-2,4,6-三氟苯磺酰氯



[1889] 在0℃下,向氯磺酸(18.0mL,270.3mmol)中加入2-氯-1,3,5-三氟苯(7.20g,43.3mmol)。将所得混合物在环境温度下搅拌18h,然后加热至65℃。将反应混合物冷却至环境温度,然后滴加到冰(400g)和浓盐酸(125mL)的混合物中,保持温度低于5℃。滴加完成后,混合物在0℃剧烈搅拌1h。滤出沉淀物,用水(250mL)漂洗,得到无色非晶固体状标题化合物(8.02g,70%收率):¹H NMR(300MHz,CDCl₃)δ7.07(ddd,J=9.8,8.3,2.3Hz,1H)。

[1890] 步骤2.制备叔丁基((3-氯-2,4,6-三氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯

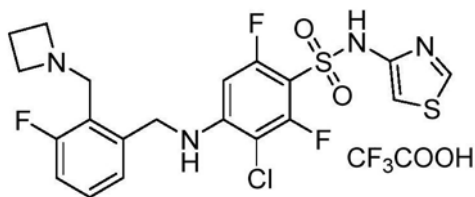
[1891]



[1892] 在0℃下,向叔丁基噻唑-4-基氨基甲酸酯(3.32g,16.6mmol)的无水四氢呋喃(210mL)溶液中加入1M双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的四氢呋喃(16.6mL,16.6mmol)溶液。将反应混合物在0℃搅拌1h,冷却至-78℃,将3-氯-2,4,6-三氟苯磺酰氯(4.00g,15.09mmol)的无水四氢呋喃(15mL)溶液滴加到其中。将反应混合物升温至环境温度并搅拌16h。将反应混合物真空浓缩至约50mL的体积。用乙酸乙酯(160mL)稀释后,用饱和氯化铵(150mL)、饱和碳酸氢钠(150mL)、盐水(50mL)洗涤有机层,并用无水硫酸钠干燥。过滤并真空浓缩滤液得到残余物,将残余物通过10-50%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(3.35g,52%收率):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.83(d,J=2.2Hz,1H),7.55(d,J=2.2Hz,1H),6.99(ddd,J=10.0,8.2,2.0Hz,1H),1.40(s,9H);MS(ES⁺) m/z 329.0(M-99),331.0(M-99)。

[1893] 步骤3.制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3-氟苄基)氨基)-3-氯-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

[1894]

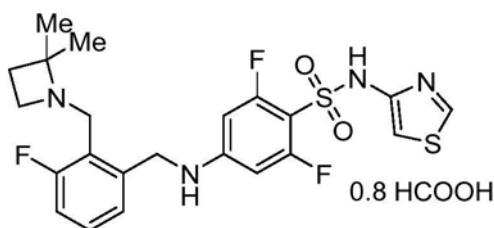


[1895] 按照实施例196步骤3所述的步骤,并根据需要进行改变,以叔丁基((3-氯-2,4,6-三氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯代替叔丁基噻唑-4-基((2,4,6-三氟苄基)磺酰基)氨基甲酸酯,得到无色固体状标题化合物(0.24g,47%收率):(0.24g,47%收率):¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.39-11.37(m,1H),10.08-9.90(m,1H),8.92-8.89(m,1H),7.55-7.43(m,2H),7.29-7.23(m,1H),7.12-7.09(m,1H),7.02-6.98(m,1H),6.47-6.42(m,1H),4.62-4.53(m,4H),4.22-4.07(m,4H),2.41-2.26(m,2H);MS(ES⁺) m/z 503.1(M+1),505.1(M+1)。

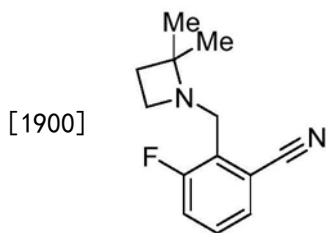
[1896] 实施例198

[1897] 合成4-((2-((2,2-二甲基吡啶-1-基)甲基)-3-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

[1898]

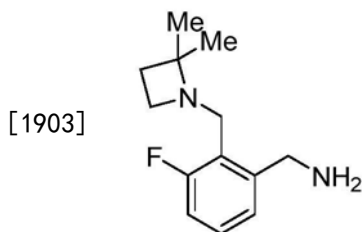


[1899] 步骤1.制备2-((2,2-二甲基吡啶-1-基)甲基)-3-氟苯腈



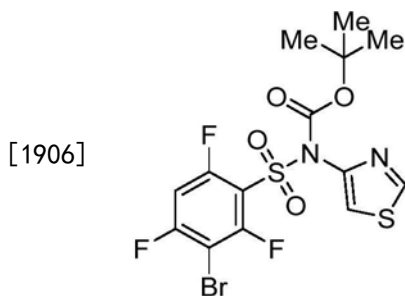
[1901] 向2-(溴甲基)-3-氟苯甲腈(0.35g, 1.6mmol)和2,2-二甲基吡咯丁啉(0.15g, 1.7mmol)的无水二氯甲烷(12mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.37mL, 2.1mmol), 并将反应混合物在环境温度下搅拌16h。用饱和氯化铵溶液(20mL)稀释反应混合物, 并用二氯甲烷(3×40mL)萃取。合并的有机层用盐水(80mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液得到黄色油状标题化合物(0.34g, 96%收率): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.44 (dt, $J=7.5$, 2.0Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 3.77-3.67 (m, 2H), 3.33-3.22 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 6H); MS (ES+) m/z 219.2 (M+1)。

[1902] 步骤2. 制备(2-((2,2-二甲基吡咯丁啉-1-基)甲基)-3-氟苯基)-甲胺



[1904] 向雷尼镍(0.7mL)和2-((2,2-二甲基吡咯丁啉-1-基)甲基)-3-氟苯甲腈(0.34g, 1.6mmol)的乙醇(22mL)混合物中加入浓氢氧化铵(5.4mL)。将反应混合物在氢气气氛(1atm)下于环境温度下搅拌16h。通过硅藻土过滤反应混合物, 滤液用无水硫酸镁干燥。过滤并真空浓缩滤液, 得到橙色油状标题化合物(0.38g, 定量收率): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.20 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.69 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 2H), 3.10 (s, 2H), 1.85 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 1.30 (s, 6H), 未观察到NH; MS (ES+) m/z 223.2 (M+1)。

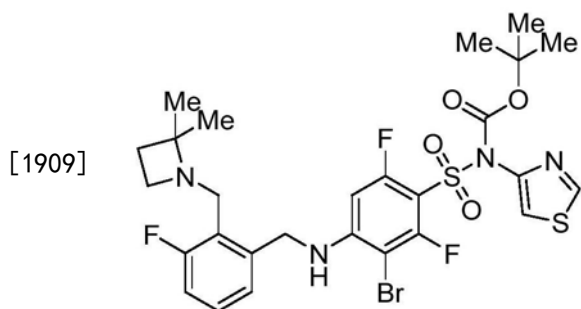
[1905] 步骤3. 制备叔丁基((3-溴-2,4,6-三氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[1907] 在-78℃下, 向叔丁基噻唑-4-基氨基甲酸酯(26.90g, 134.00mmol)的无水四氢呋喃(500mL)溶液中加入1M双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂(四氢呋喃, 168mL, 168.0mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌20分钟, 之后在-78℃下滴加3-溴-2,4,6-三氟苯-1-磺酰氯(50.00g, 161.00mmol)的无水四氢呋喃(100mL)溶液。将反应混合物升温至环境温度并搅拌12h。真空浓缩反应混合物, 残余物用乙酸乙酯(3×400mL)稀释。有机相用水(3×400mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液, 残余物于甲醇(100mL)中研磨, 得到无色固体状标题化合物(40.00g, 62%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.81 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d,

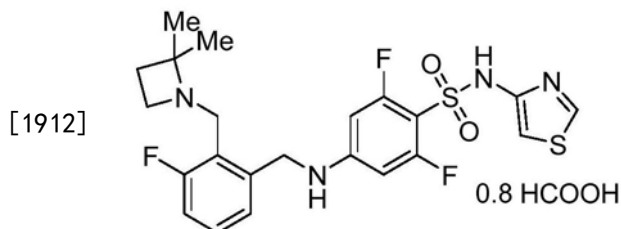
$J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.97 (ddd, $J=9.8, 8.0, 2.2\text{Hz}$, 1H), 1.47-1.34 (m, 9H); MS (ES+) m/z 496.9 (M+23)。

[1908] 步骤4. 制备叔丁基((3-溴-4-((2-((2,2-二甲基吡丁啉-1-基)甲基)-3-氟苄基)氨基)-2,6-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[1910] 向叔丁基((3-溴-2,4,6-三氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.34g, 0.71mmol)和碳酸钾(0.20g, 1.42mmol)的无水二甲亚砜(4mL)混合物中缓慢加入(2-((2,2-二甲基吡丁啉-1-基)甲基)-3-氟苄基)甲胺(0.19g, 0.85mmol)的无水二甲亚砜(3mL)溶液, 并将反应混合物在环境温度下搅拌16h。用水(20mL)和乙酸乙酯(20mL)稀释反应混合物。水层用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。合并的有机相用盐水(50mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过0-40%梯度的乙酸乙酯(含0.2%氢氧化铵)的庚烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到黄色固体状标题化合物(0.19g, 40%收率): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.80 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.08-6.88 (m, 3H), 6.62-6.57 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 2H), 3.67-3.66 (m, 2H), 3.14-3.10 (m, 2H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.27 (s, 6H); MS (ES+) m/z 675.2 (M+1), 677.2 (M+1)。

[1911] 步骤5. 制备4-((2-((2,2-二甲基吡丁啉-1-基)甲基)-3-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

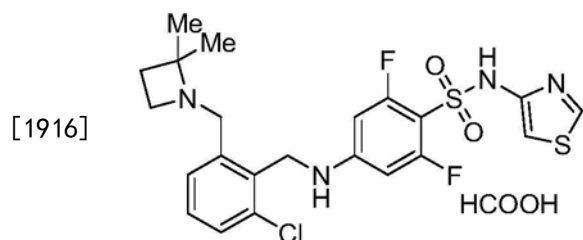


[1913] 向叔丁基(3-溴-4-((2-((2,2-二甲基吡丁啉-1-基)甲基)-3-氟苄基)氨基)-2,6-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.19g, 0.29mmol)和钯碳(4.5%钯, 湿态, 0.034g)的甲醇(6mL)混合物中加入三乙胺(0.16mL, 1.15mmol)。将反应混合物在氢气气氛(1atm)下于60℃搅拌7h。将反应混合物冷却至环境温度, 通过垫硅藻土过滤, 滤液真空浓缩。向残余物中加入甲醇(6mL)、钯碳(4.5%钯, 湿态, 0.034g)和三乙胺(0.16mL, 1.15mmol)。将反应混合物在氢气气氛(1atm)下于60℃搅拌7h。将反应混合物冷却至环境温度, 通过垫硅藻土过滤, 滤液真空浓缩。向残留物中加入甲醇(6mL)、钯碳(4.5%钯, 湿态, 0.034g)和三乙基胺(0.16mL, 1.15mmol)。将反应混合物在氢气气氛(1atm)下于60℃搅拌2h。冷却至环境温度后, 混合物通过硅藻土垫过滤。真空浓缩滤液, 得到溶解于无水二氯甲烷(7mL)的残余物。向其中加入三氟乙酸(0.52mL, 6.73mmol), 并将反应混合物在环境温度下搅拌3.5h。反应混合物真空浓缩, 残余物通过含0.5%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制

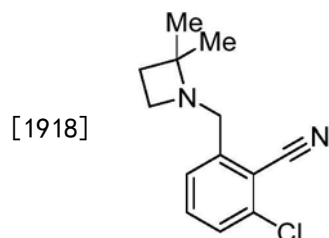
备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.097g,58%两步收率):¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.88 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.14 (s, 0.8H), 7.74 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.89 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.42 (d, J=12.6Hz, 2H), 4.50 (d, J=3.3Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.14-3.08 (m, 2H), 1.85 (t, J=6.9Hz, 2H), 1.23 (s, 6H), 未观察到NH和COOH; MS (ES+) m/z 497.2 (M+1)。

[1914] 实施例199

[1915] 合成4-((2-氯-6-((2,2-二甲基吡丁啉-1-基)甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

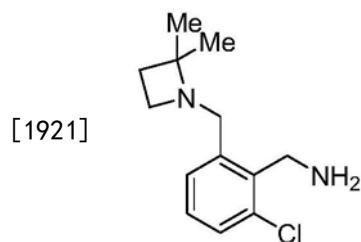


[1917] 步骤1.制备2-氯-6-((2,2-二甲基吡丁啉-1-基)甲基)苄腈



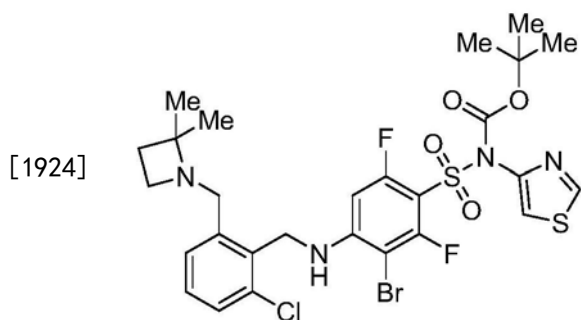
[1919] 按照实施例198步骤1中所述的步骤,并根据需要进行调整,以2-(溴甲基)-6-氯苯腈代替2-(溴甲基)-3-氟苯腈,得到黄色油状标题化合物(1.06g,定量收率):¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.48-7.34 (m, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.19-3.14 (m, 2H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.61-1.43 (m, 2H), 1.33-1.23 (m, 6H); MS (ES+) m/z 235.1 (M+1), 237.1 (M+1)。

[1920] 步骤2.制备(2-氯-6-((2,2-二甲基吡丁啉-1-基)甲基)苄基)-甲胺



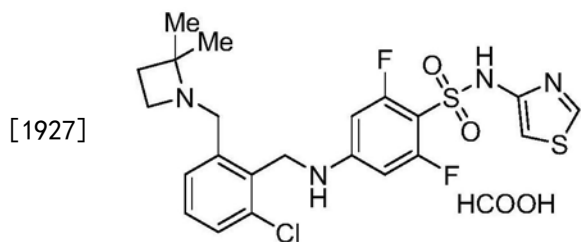
[1922] 按照实施例198步骤2中所述的步骤,并根据需要进行调整,以2-氯-6-((2,2-二甲基吡丁啉-1-基)甲基)苄腈代替2-((2,2-二甲基吡丁啉-1-基)甲基)苄腈,得到橙色油状标题化合物(0.99g,定量收率): MS (ES+) m/z 239.2 (M+1), 241.2 (M+1)。

[1923] 步骤3.制备叔丁基((3-溴-4-((2-氯-6-((2,2-二甲基吡丁啉-1-基)甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[1925] 按照实施例198步骤3中所述的步骤,并根据需要进行调整,以(2-氯-6-((2,2-二甲基吡啶丁啉-1-基)甲基)苄基)甲胺代替(2-((2,2-二甲基吡啶丁啉-1-基)甲基)-3-氟苄基)甲胺,得到米色固体状标题化合物(0.41g,71%收率):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.81(d,J=2.2Hz,1H),7.52(d,J=2.3Hz,1H),7.37(dd,J=7.6,1.7Hz,1H),7.23-7.14(m,2H),6.93-6.87(m,1H),6.66-6.61(m,1H),4.58(d,J=5.6Hz,2H),3.63(s,2H),3.07(t,J=7.0Hz,2H),1.95-1.91(m,2H),1.40(s,9H),1.24(s,6H);MS(ES+) m/z 691.1(M+1),693.1(M+1),695.1(M+1)。

[1926] 步骤4.制备4-((2-氯-6-((2,2-二甲基吡啶丁啉-1-基)甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

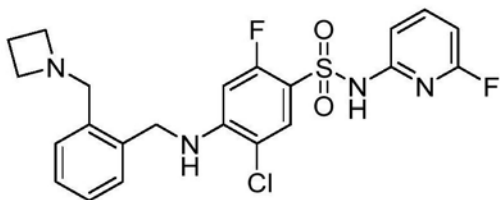


[1928] 向叔丁基((3-溴-4-((2-氯-6-((2,2-二甲基吡啶丁啉-1-基)甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.40g,0.59mmol)和钯碳(4.5%钯,湿态,0.070g)的甲醇(6mL)混合物中加入三乙胺(0.33mL,2.37mmol)。将反应混合物在氢气气氛(1atm)下于60℃搅拌7h。冷却至环境温度后,混合物通过硅藻土垫过滤。真空浓缩滤液,得到溶解于无水二氯甲烷(14mL)的残余物。向其中加入三氟乙酸(1.08mL,14.1mmol),并将反应混合物在环境温度下搅拌3.5h。反应混合物真空浓缩,残余物通过含0.5%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.14g,39%收率):¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ8.89(d,J=2.2Hz,1H),8.19(s,1H),7.42-7.27(m,3H),7.18-7.15(m,1H),6.87(d,J=2.2Hz,1H),6.40(d,J=12.6Hz,2H),4.44(s,2H),3.51(s,2H),2.96(t,J=6.8Hz,2H),1.76(t,J=6.9Hz,2H),1.09(s,6H),NH and COOH not observed;MS(ES+) m/z 513.2(M+1),515.2(M+1)。

[1929] 实施例200

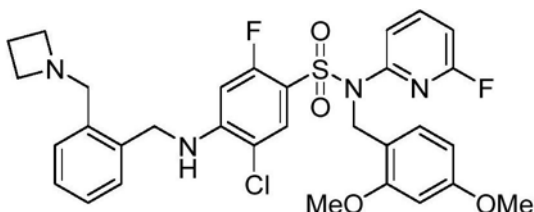
[1930] 合成4-((2-(吡啶丁啉-1-基甲基)苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺

[1931]



[1932] 步骤1. 制备4-((2-(吡咯丁-1-基甲基)苄基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺

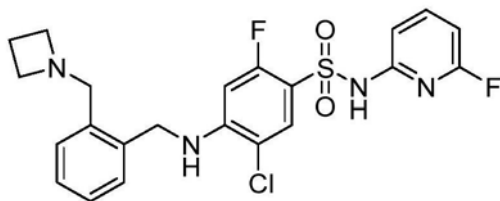
[1933]



[1934] 按照实施例72步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(2-(吡咯丁-1-基甲基)苄基)胺代替(S)-1-苄基-2-(吡咯烷-1-基)乙-1-胺盐酸盐,得到无色固体状标题化合物(0.21g,30%收率):MS (ES+) m/z 629.2,631.2 (M+1)。

[1935] 步骤2. 制备4-((2-(吡咯丁-1-基甲基)苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺

[1936]

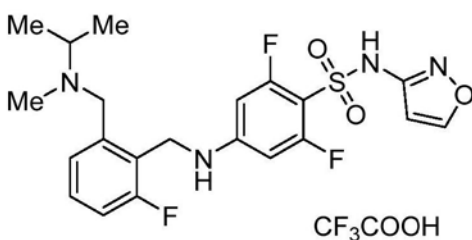


[1937] 按照实施例14步骤2中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以4-((2-(吡咯丁-1-基甲基)苄基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺代替(S)-5-氯-4-((1-(4-氯苄基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,得到无色固体状标题化合物(0.012g,13%收率):¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.33 (s, 1H), 7.83-7.70 (m, 3H), 7.32-7.19 (m, 4H), 6.90-6.80 (m, 2H), 6.68-6.61 (m, 1H), 4.49-4.47 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.29-3.19 (m, 4H), 2.09-1.97 (m, 2H); MS (ES+) m/z 479.1 (M+1), 481.1 (M+1)。

[1938] 实施例201

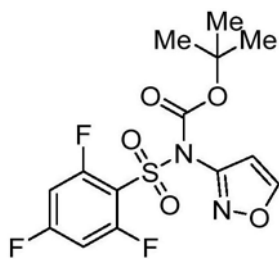
[1939] 合成2,6-二氟-4-((2-氟-6-((异丙基(甲基)氨基)甲基)苄基)氨基)-N-(异噁唑-3-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

[1940]



[1941] 步骤1. 制备叔丁基异噁唑-3-基(2,4,6-三氟苄基)磺酰基氨基甲酸酯

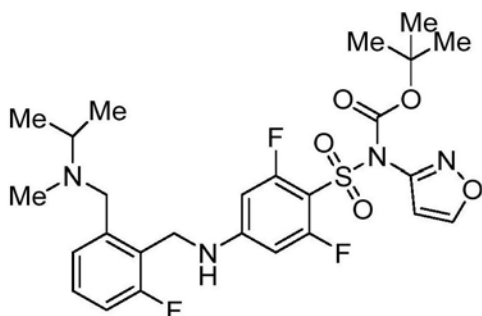
[1942]



[1943] 按照实施例27步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以叔丁基异噁唑-3-基氨基甲酸酯(根据W0 2001040222制备)代替N-(2,4-二甲氧基苄基)噁唑-2-胺,得到无色固体状标题化合物(2.56g,38%收率):MS (ES+) m/z 379.1 (M+1)。

[1944] 步骤2.制备叔丁基((2,6-二氟-4-((2-氟-6-((异丙基(甲基)氨基)甲基)苄基)氨基)苄基)磺酰基)(异噁唑-3-基)氨基甲酸酯

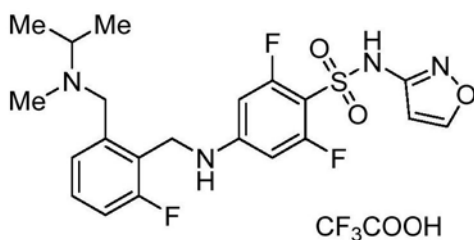
[1945]



[1946] 向叔丁基异噁唑-3-基(2,4,6-三氟苄基)磺酰基)氨基甲酸酯(1.0g,2.64mmol)、N-(2-(氨基甲基)-3-氟苄基)-N-甲基丙-2-胺(0.56g,2.64mmol)和无水二甲亚砜(25mL)的混合物中加入碳酸钾(0.73g,5.28mmol),并将反应混合物在环境温度下搅拌2h。然后将反应混合物用饱和氯化铵(20mL)稀释,用乙酸乙酯(3×3mL)萃取。合并的有机层用水(40mL)、盐水(40mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过0-40%梯度的乙酸乙酯(含10%异丙醇和10%三乙胺)的庚烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.21g,11%收率):MS (ES+) m/z 469.2 (M-99)。

[1947] 步骤3.制备2,6-二氟-4-((2-氟-6-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-苄基)氨基)-N-(异噁唑-3-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

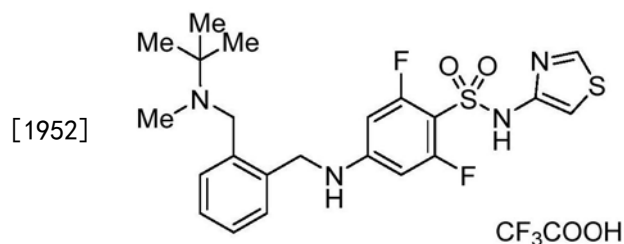
[1948]



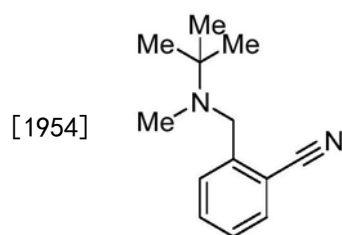
[1949] 在0℃下,向叔丁基((2,6-二氟-4-((2-氟-6-((异丙基(甲基)氨基)-苄基)氨基)苄基)磺酰基)(异噁唑-3-基)氨基甲酸酯(0.2g,0.35mmol)无水二氯甲烷(3mL)溶液中加入三氟乙酸(0.4mL,5.28mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌16h,然后真空浓缩。将残余物通过0-20%梯度的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.089g,54%收率):¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.77 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.75-8.72 (m, 1H), 7.65-7.28 (m, 4H), 6.46-6.36 (m, 2H), 6.33-6.30 (m, 1H), 4.45-4.10 (m, 4H), 3.62-3.49 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.27-1.17 (m, 6H); MS (ES+) m/z 469.0 (M+1)。

[1950] 实施例202

[1951] 合成4-((2-((叔丁基(甲基)氨基)甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

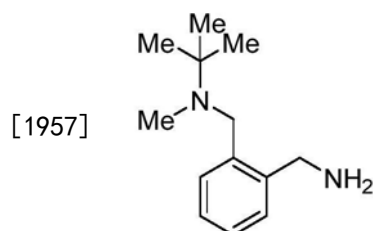


[1953] 步骤1. 制备2-((叔丁基(甲基)氨基)甲基)苄腈



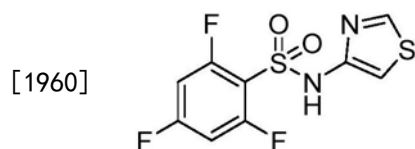
[1955] 向2-(溴甲基)苄腈(3.37g, 17.21mmol)和N-叔丁基甲胺(1.5g, 17.21mmol)的无水二甲亚砜(28mL)混合物中加入碳酸钾(4.76g, 34.42mmol), 并将反应混合物在环境温度下搅拌16h。然后用水(40mL)稀释混合物, 用乙醚(3×40mL)萃取。合并的有机层用水(30mL)、盐水(40mL)洗涤, 用无水硫酸镁干燥并过滤, 滤液真空浓缩。将残余物通过0-10%梯度的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色油状标题化合物(2.38g, 51%收率): MS (ES+) m/z 203.3 (M+1)。

[1956] 步骤2. 制备N-(2-(氨基甲基)苄基)-N,2-二甲基丙-2-胺



[1958] 按照实施例16步骤2中所述的步骤, 并根据需要进行非关键性调整, 以2-((叔丁基(甲基)氨基)甲基)苄腈代替2-(吡啶-1-基甲基)苄腈, 得到浅黄色固体状标题化合物(18.6g, 85%收率): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.57 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.21 (m, 3H), 6.81-6.72 (m, 4H), 5.07 (s, 2H), 3.77 (s, 3H); MS (ES+) m/z 415.0 (M+1)。

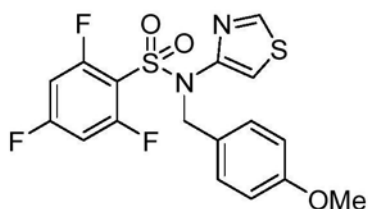
[1959] 步骤3. 制备2,4,6-三氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



[1961] 向叔丁基噻唑-4-基((2,4,6-三氟苯基)磺酰基)氨基甲酸酯(21.0g, 53.1mmol)的二氯甲烷(25mL)溶液中加入三氟乙酸(12mL)。混合物在环境温度下搅拌16h, 然后真空浓缩, 得到无色固体状标题化合物(0.52g, 34%收率): MS (ES+) m/z 601.6 (M+1)。

[1962] 步骤4. 制备2,4,6-三氟-N-(4-甲氧基苄基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

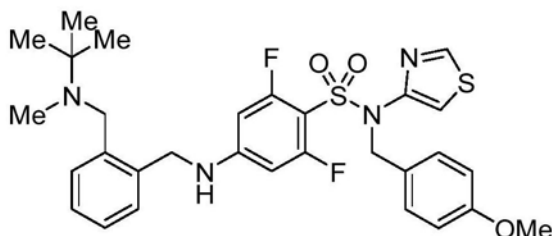
[1963]



[1964] 向2,4,6-三氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺(15.5g,52.5mmol)的无水二甲亚砜(75mL)溶液中加入4-甲氧基苄基氯(12.3g,78.8mmol)和碳酸氢钠(22.1g,262.5mmol),并将反应混合物在环境温度下搅拌16h。用乙酸乙酯(200mL)稀释反应混合物,用饱和氯化铵(2×150mL)和盐水(100mL)洗涤,并用无水硫酸钠干燥。真空浓缩滤液并将残余物通过0-40%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.495g,96%收率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.20(s,1H),9.01-8.89(m,2H),7.64-7.34(m,5H),6.90(d,J=2.2Hz,1H),6.33(d,J=12.6Hz,2H),4.75-4.65(m,1H),4.52-4.45(m,2H),4.04-3.92(m,1H),2.65-2.55(m,3H),1.43(s,9H);MS(ES+)m/z 481.1(M+1)。

[1965] 步骤3.制备4-((2-((叔丁基(甲基)氨基)甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(4-甲氧基苄基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

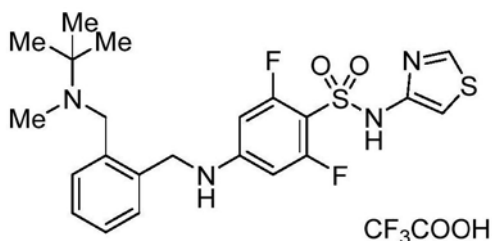
[1966]



[1967] 向2,4,6-三氟-N-(4-甲氧基苄基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺(1.05g,2.54mmol)和N-(2-(氨基甲基)苄基)-N,2-二甲基丙-2-胺(0.52g,2.54mmol)的无水二甲亚砜(20mL)混合物中加入碳酸钾(0.70g,5.08mmol),并将反应混合物在环境温度下搅拌16h。反应混合物饱和氯化铵水溶液(20mL)稀释,用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机层用水(40mL)、盐水(40mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过0-40%梯度的乙酸乙酯(含10%异丙醇和10%三乙胺)的庚烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.52g,34%收率):MS(ES+)m/z 601.6(M+1)。

[1968] 步骤4.制备4-((2-((叔丁基(甲基)氨基)甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

[1969]

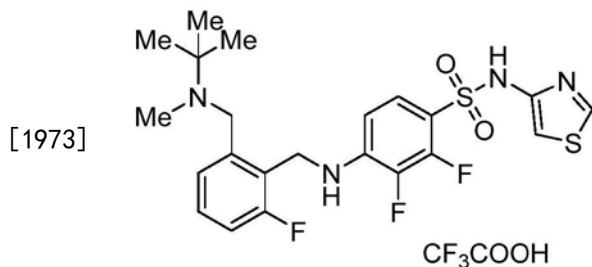


[1970] 向4-((2-((叔丁基(甲基)氨基)甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(4-甲氧基苄基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺(0.52g,0.87mmol)的无水二氯甲烷(7mL)溶液中加入三氟乙酸(7mL),并将混合物加热回流16h。冷却至室温后,将混合物真空浓缩。将残余物通过0-20%梯度的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.495g,

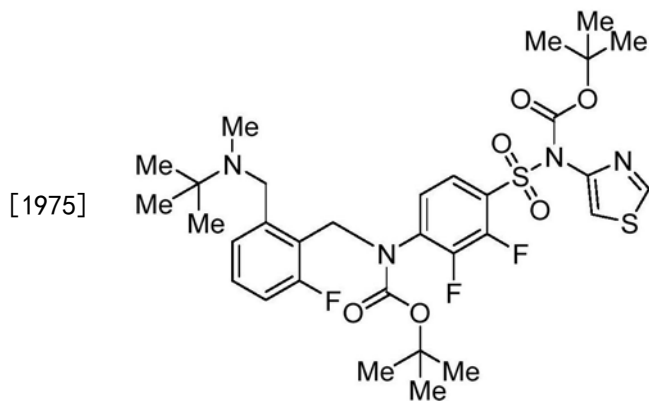
96%收率): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.20 (s, 1H), 9.01-8.89 (m, 2H), 7.64-7.34 (m, 5H), 6.90 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.33 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 2H), 4.75-4.65 (m, 1H), 4.52-4.45 (m, 2H), 4.04-3.92 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 3H), 1.43 (s, 9H); MS (ES+) m/z 481.1 (M+1)。

[1971] 实施例203

[1972] 合成4-((2-((叔丁基(甲基)氨基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,3-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

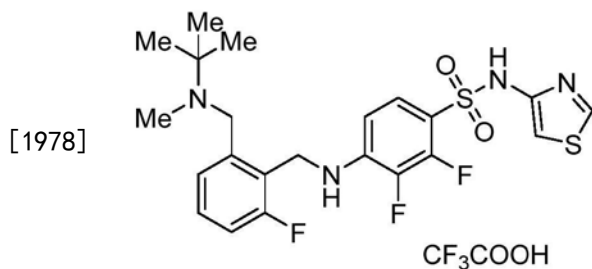


[1974] 步骤1. 制备叔丁基((4-((叔丁氧羰基)(2-((叔丁基(甲基)氨基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,3-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[1976] 在 0°C 下,向叔丁基(2-((叔丁基(甲基)氨基)甲基)-6-氟苄基)氨基甲酸酯(0.82g, 2.54mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(25mL)溶液中加入氢化钠(60%的矿物油分散体, 0.122g, 3.05mmol)。将混合物在 0°C 下搅拌30分钟,然后滴加到噻唑-4-基(2,3,4-三氟苄基)磺酰基)氨基甲酸酯(1.0g, 2.54mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(10mL)溶液中。将反应混合物升温至环境温度并搅拌6h。然后将混合物冷却至 0°C ,加入饱和氯化铵(20mL)淬灭,并用乙酸乙酯($3 \times 30\text{mL}$)萃取。合并的有机层用水(40mL)、盐水(40mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过0-40%梯度的乙酸乙酯(含10%异丙醇和10%三乙胺)的庚烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.13g, 7%收率): MS (ES+) m/z 699.3 (M+1)。

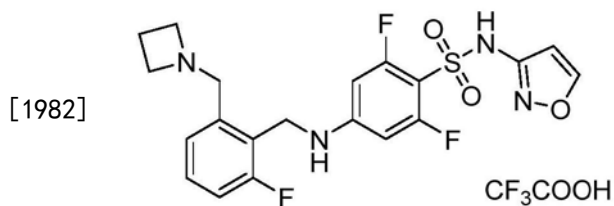
[1977] 步骤2. 制备4-((2-((叔丁基(甲基)氨基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,3-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



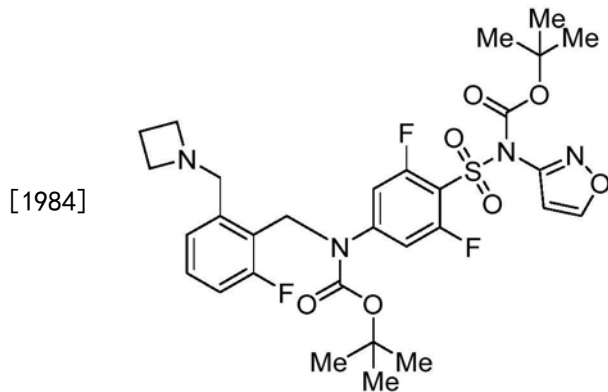
[1979] 按照实施例14步骤2中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以叔丁基((4-((叔丁氧羰基)(2-((叔丁基(甲基)氨基)甲基)-6-氟苯基)氨基)-2,3-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯代替(S)-5-氯-4-((1-(4-氯苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,得到无色固体状标题化合物(0.099g,87%收率):¹HNMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 11.19(s,1H),8.98(s,1H),8.89(d,J=2.2Hz,1H),7.59-7.35(m,4H),7.06-6.99(m,2H),6.77-6.69(m,1H),4.73-4.62(m,1H),4.48-4.38(m,2H),4.13-4.01(m,1H),2.58(d,J=4.7Hz,3H),1.39(s,9H);MS(ES⁺)m/z 499.4(M+1)。

[1980] 实施例204

[1981] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噁唑-3-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



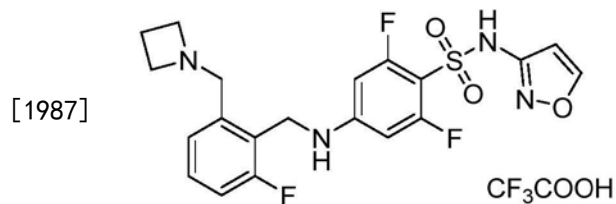
[1983] 步骤1. 制备叔丁基((4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)(叔丁氧羰基)氨基)-2,6-二氟苯基)磺酰基)(异噻唑-3-基)氨基甲酸酯



[1985] 在0℃下,向叔丁基氨基甲酸酯(2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)(0.78g, 2.65mmol)的无水二甲基甲酰胺(27mL)溶液中加入氢化钠(60%的矿物油分散体,0.127g, 3.18mmol)。混合物在0℃下搅拌30分钟,然后滴加到叔丁基异噁唑-3-基((2,4,6-三氟苄基)磺酰基)氨基甲酸酯(1.0g, 2.65mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(15mL)的搅匀溶液中。将反应混合物升温至环境温度并搅拌18h。然后将混合物冷却至0℃,加入饱和氯化铵(20mL)淬灭,并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机层用水(40mL)、盐水(40mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过0-60%梯度的乙酸乙酯(含10%异丙醇和10%三乙胺)的庚烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.37g,

21%收率):MS (ES+) m/z 653.3 (M+1)。

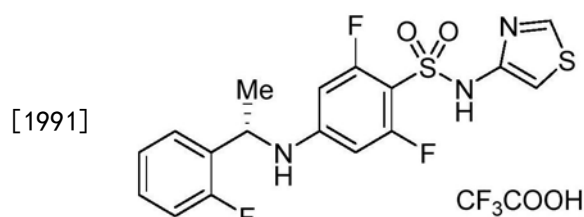
[1986] 步骤2.制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噁唑-3-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



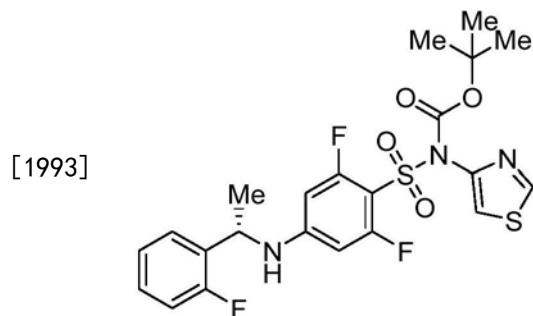
[1988] 按照实施例14步骤2中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以叔丁基((4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)(叔丁氧羰基)氨基)-2,6-二氟苄基)磺酰基)(异噁唑-3-基)氨基甲酸酯代替(S)-5-氯-4-((1-(4-氯苄基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噁唑-2-基)苯磺酰胺,得到无色固体状标题化合物(0.22g,52%收率):¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.76 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.73 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.57-7.47 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 3H), 6.44-6.36 (m, 2H), 6.32 (d, J=1.8Hz, 1H), 4.49-4.42 (m, 2H), 4.38-4.31 (m, 2H), 4.15-3.98 (m, 4H), 2.45-2.21 (m, 2H); MS (ES+) m/z 453.4 (M+1)。

[1989] 实施例205

[1990] 合成(S)-2,6-二氟-4-((1-(2-氟苄基)乙基)氨基)-N-(噁唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



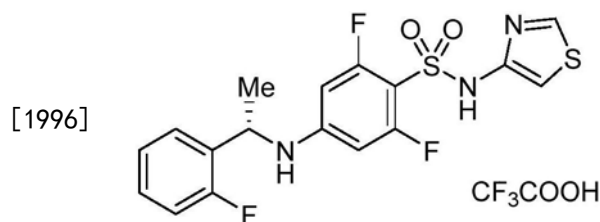
[1992] 步骤1.制备叔丁基(S)-((2,6-二氟-4-((1-(2-氟苄基)乙基)氨基)-苄基)磺酰基)(噁唑-4-基)氨基甲酸酯



[1994] 向叔丁基噁唑-4-基((2,4,6-三氟苄基)磺酰基)氨基甲酸酯(1.20g,3.03mmol)和(S)-1-(2-氟苄基)乙-1-胺盐酸盐(0.464g,3.34mmol)的无水二甲亚砜(20mL)溶液中加入碳酸钾(1.03mL,7.50mmol),混合物在环境温度下搅拌12h。然后加入饱和氯化铵(20mL)并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过0-50%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到黄色油状标题化合物(0.750g,48%收率):MS (ES+) m/z 514.1 (M+1)。

[1995] 步骤2:(S)-2,6-二氟-4-((1-(2-氟苄基)乙基)氨基)-N-(噁唑-4-基)苯磺酰胺2,

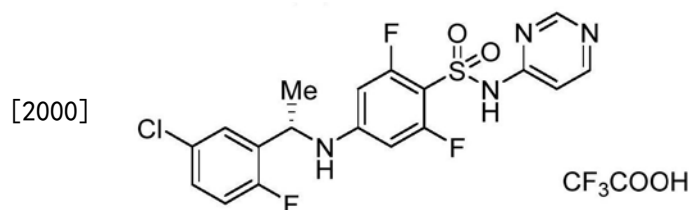
2,2-三氟乙酸酯



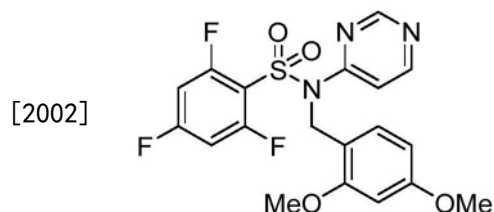
[1997] 向叔丁基(S)-((2,6-二氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)苯基)-磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.75g,1.46mmol)的二氯甲烷(6mL)溶液中加入三氟乙酸(3mL)。搅拌反应混合物1h,然后将残余物通过0-60%梯度的乙酸乙酯(含有0.1%三氟乙酸)的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色泡沫状标题化合物(0.42g,69%收率):¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 11.17(s,1H),8.87(d,J=2.1Hz,1H),7.64(d,J=6.7Hz,1H),7.36-7.26(m,2H),7.22-7.13(m,2H),6.87(d,J=2.1Hz,1H),6.16(d,J=13.5Hz,2H),4.79(quintet,J=7.0Hz,1H),1.44(d,J=6.8Hz,3H),未观察到可交换质子;MS(ES+)m/z 414.1(M+1)。

[1998] 实施例206

[1999] 合成(S)-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-2,6-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



[2001] 步骤1.制备N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4,6-三氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

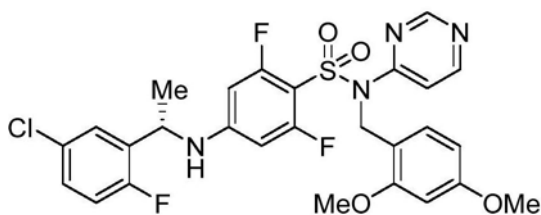


[2003] 在-78℃下,向N-(2,4-二甲氧基苄基)嘧啶-4-胺(2.35g,9.59mmol)的无水四氢呋喃(50mL)溶液中加入1M双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的四氢呋喃(11.5mL,11.5mmol)溶液。将反应混合物升温至环境温度并搅拌1h。将反应混合物冷却至-78℃,并加入2,4,6-三氟苯磺酰氯的无水四氢呋喃(10mL)溶液,将反应混合物升温至环境温度并搅拌3h。

[2004] 混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释,用饱和氯化铵(2×100mL)、盐水(2×50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过0-50%梯度的乙酸乙酯的庚烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(3.70g,87%收率):MS(ES+)m/z 440.1(M+1)。

[2005] 步骤2.制备(S)-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,6-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

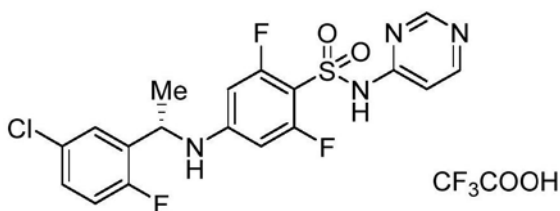
[2006]



[2007] 向N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4,6-三氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(0.20g, 0.45mmol)和(S)-1-(5-氯-2-氟苯基)乙-1-胺(0.085g, 0.49mmol)的无水二甲亚砜(5mL)溶液中加入碳酸钾(0.155g, 1.125mmol)。混合物在环境温度下搅拌16h,然后用水(20mL)稀释,用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过0-60%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.120g, 45%收率):MS (ES+) m/z 593.1 (M+1), 595.1 (M+1)。

[2008] 步骤3.制备(S)-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-2,6-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

[2009]

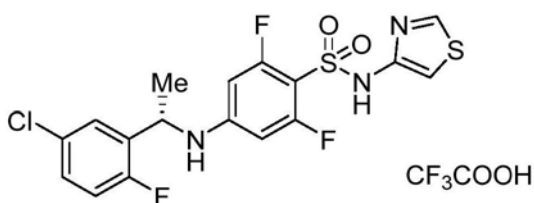


[2010] 向(S)-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,6-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(0.12g, 0.20mmol)的二氯甲烷(6mL)溶液中加入三氟乙酸(3mL)。混合物在环境温度下搅拌1h,然后真空浓缩。用10-60%梯度的含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液将残余物通过制备型反相HPLC进一步纯化,得到无色固体状标题化合物(0.024g, 27%收率):¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.63 (s, 1H), 8.54-8.33 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47-7.24 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.23 (t, J=9.9Hz, 2H), 4.79 (s, 1H), 1.44-1.42 (m, 3H), COOH and未观察到NH;MS (ES+) m/z 443.1 (M+1), 445.1 (M+1)。

[2011] 实施例207

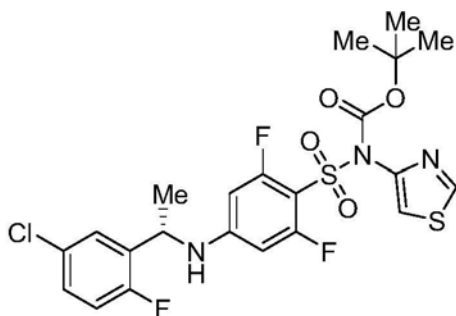
[2012] 合成(S)-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

[2013]



[2014] 步骤1.制备叔丁基(S)-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-2,6-二氟苄基磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯

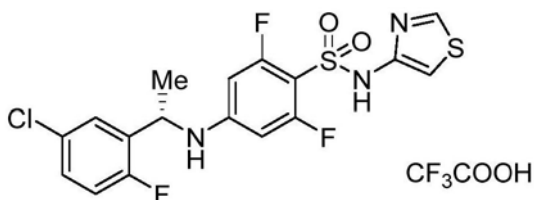
[2015]



[2016] 向叔丁基噻唑-4-基(2,4,6-三氟苯基)磺酰基)氨基甲酸酯(0.20g,0.50mmol)和(S)-1-(5-氯-2-氟苯基)乙-1-胺(0.065g,0.55mmol)的无水二甲亚砜(5mL)溶液中加入碳酸钾(0.172g,1.25mmol)。混合物在环境温度下搅拌16h,然后用水(20mL)稀释,用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。将残余物通过0-60%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.142g,50%收率):MS(ES+) m/z 548.2(M+1),550.2(M+1)。

[2017] 步骤2.制备(S)-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

[2018]



[2019] 向叔丁基(S)-((4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-2,6-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.142g,0.26mmol)的二氯甲烷(6.0mL)溶液中加入三氟乙酸(3.0mL)。混合物在环境温度下搅拌1h,然后真空浓缩。将残余物通过0-60%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.081g,69%收率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ11.18(s,1H),8.87(d,J=2.2Hz,1H),7.60(d,J=7.4Hz,1H),7.39-7.34(m,2H),7.30-7.24(m,1H),6.88(d,J=2.2Hz,1H),6.19(d,J=13.0Hz,2H),4.79(quintet,J=6.9Hz,1H),1.43(d,J=6.7Hz,3H)。Note:未观察到NH;MS(ES+) m/z 448.1(M+1),450.1(M+1)。

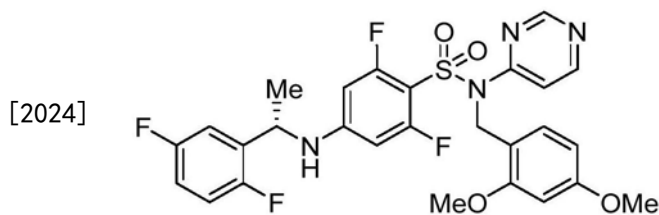
[2020] 实施例208

[2021] 合成(S)-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2,6-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

[2022]

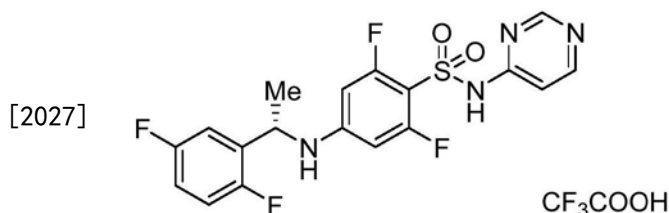


[2023] 步骤1.制备(S)-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,6-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺



[2025] 向N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4,6-三氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(0.16g, 0.36mmol)和(S)-1-(2,5-二氟苯基)乙-1-胺(0.057g, 0.36mmol)的无水二甲亚砜(3.0mL)溶液中加入碳酸钾(0.248g, 1.80mmol)。混合物在环境温度下搅拌16h,然后用水(10mL)稀释,用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过0-60%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.080g, 38%收率):MS (ES+) m/z 577.2 (M+1)。

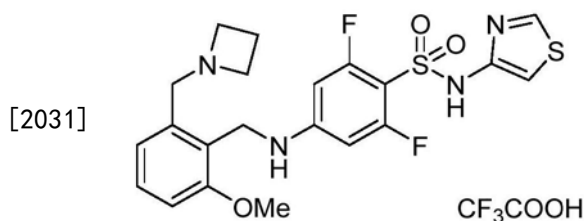
[2026] 步骤2. 制备(S)-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2,6-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



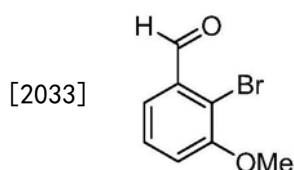
[2028] 向(S)-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,6-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(0.080g, 0.14mmol)的二氯甲烷(5.0mL)溶液中加入三氟乙酸(2.0mL)。混合物在环境温度下搅拌1h,然后真空浓缩。用含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液将残余物通过制备型反相HPLC进一步纯化,得到无色固体状标题化合物(0.022g, 36%收率):¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.62 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.28-7.14 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 6.20 (d, J=12.7Hz, 2H), 4.81-4.76 (m, 1H), 1.45-1.43 (m, 3H), COOH and 未观察到NH;MS (ES+) m/z 427.2 (M+1)。

[2029] 实施例209

[2030] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-甲氧基苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



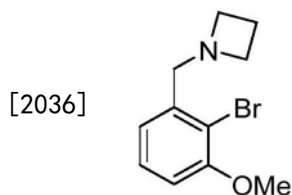
[2032] 步骤1. 制备2-溴-3-甲氧基苯甲醛



[2034] 向2-溴-3-羟基苯甲醛(1.30g, 6.50mmol)和碳酸钾(2.70g, 19.5mmol)的二甲基甲酰胺(60mL)混合物中加入碘甲烷(0.80g, 12.9mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌16h,

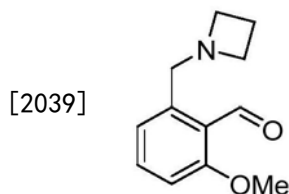
然后用乙酸乙酯 (60mL) 稀释。混合物用饱和氯化铵 ($2 \times 50\text{mL}$) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。滤液真空浓缩, 将残余物通过0-30%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到黄色油状标题化合物 (1.50g, 定量收率): MS (ES+) m/z 215.1 (M+1)。

[2035] 步骤2. 制备1-(2-溴-3-甲氧基苄基)吡啶啉



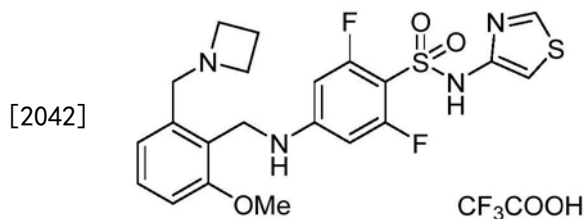
[2037] 向2-溴-3-甲氧基苯甲醛 (1.50g, 6.50mmol) 和吡啶啉 (0.44g, 7.80mmol) 的无水1, 2-二氯乙烷 (10mL) 混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (2.70g, 13.0mmol), 并将所得混合物搅拌18h。混合物用乙酸乙酯 (30mL) 稀释, 用饱和氯化铵 ($2 \times 30\text{mL}$) 洗涤, 有机相真空浓缩。将残余物通过0-10%梯度的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法纯化得到无色固体状标题化合物 (1.35g, 81%收率): (1.35g, 81%收率): MS (ES+) m/z 256.2 (M+1)。

[2038] 步骤3. 制备2-(吡啶啉-1-基甲基)-6-甲氧基苯甲醛



[2040] 在-78℃, 下向1-(2-溴-3-甲氧基苄基)吡啶啉 (0.27g, 1.64mmol) 的无水四氢呋喃 (10mL) 溶液中滴加1.6M N-丁基锂四氢呋喃 (1.30mL, 1.97mmol) 溶液。-78℃下将反应混合物搅拌20分钟, 并向其中加入N,N-二甲基甲酰胺 (0.663mL, 8.20mmol)。将反应混合物升温至环境温度。在环境温度下搅拌30分钟后, 用二氯甲烷 (50mL) 稀释反应混合物。混合物用盐水 (20mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液, 得到无色油状物标题化合物 (0.22g, 65%收率): MS (ES+) m/z 206.2 (M+1)。

[2041] 步骤4. 制备4-((2-(吡啶啉-1-基甲基)-6-甲氧基苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

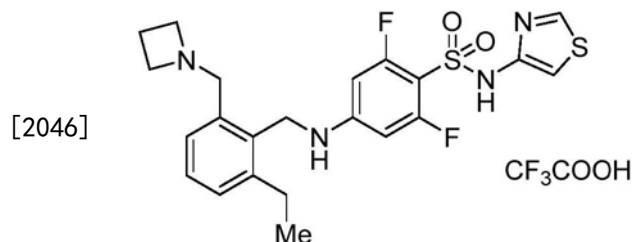


[2043] 在0℃下向叔丁基((4-氨基-2,6-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯 (0.38g, 0.975mmol) 和2-(吡啶啉-1-基甲基)-6-甲氧基苯甲醛 (0.20g, 0.975mmol) 的三氟乙酸 (2.0mL) 混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.41g, 1.95mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌15分钟, 反应混合物用乙酸乙酯 (30mL) 稀释, 用饱和氯化铵 ($2 \times 30\text{mL}$) 洗涤, 有机相真空浓缩。用10-50%梯度的含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液将残余物通过制备型反相 HPLC 进一步纯化, 得到无色固体状标题化合物 (0.014g, 3%收率): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.42 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.03

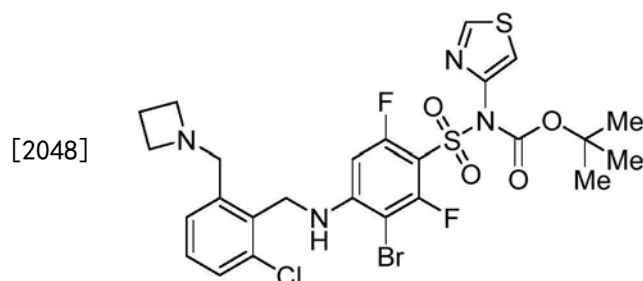
(d, J=7.5Hz, 1H), 6.95 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.29 (d, J=12.3Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.09 (t, J=8.1Hz, 4H), 3.86 (s, 3H), 2.45 (quintet, J=8.1Hz, 2H), COOH and 未观察到 NH; MS (ES+) m/z 481.2 (M+1)。

[2044] 实施例210

[2045] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-乙基苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

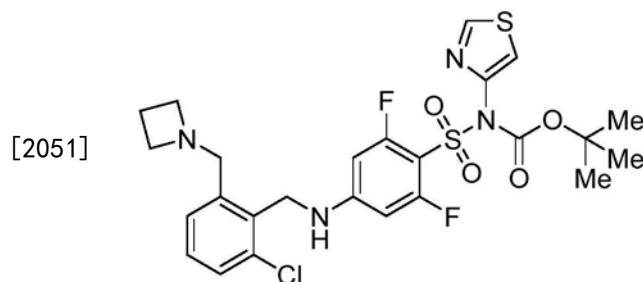


[2047] 步骤1. 制备(S)-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



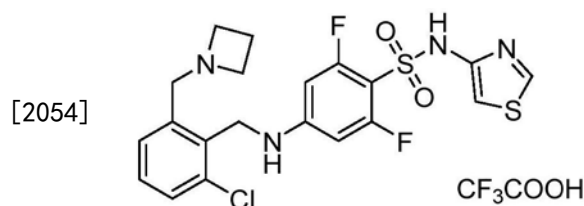
[2049] 向叔丁基((3-溴-2,4,6-三氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(11.6g, 24.7mmol)和(2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯苄基)甲胺(5.20g, 24.7mmol)的无水二甲亚砜(250mL)溶液中加入碳酸钾(6.80g, 49.4mmol)。混合物在环境温度下搅拌16h,然后用水(200mL)稀释,用乙酸乙酯(3×300mL)萃取。合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,残余物的乙醚(50mL)中研磨,得到无色固体状标题化合物(5.0g, 36%收率):MS (ES+) m/z 563.0 (M+1), 565.0 (M+1)。

[2050] 步骤2. 制备叔丁基((4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯苄基)氨基)-2,6-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



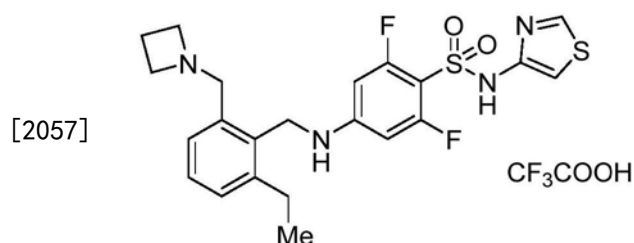
[2052] 向(S)-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺(3.0g, 5.33mmol)的乙醇(30mL)混合物中加入三乙胺(2.90mL, 21.3mmol)和15%钯碳(500mg)。悬浮液在真空下脱气并用氢气吹扫几次。在80℃下混合物氢气压力(50psi)下搅拌16h。冷却至环境温度后,过滤反应混合物。真空浓缩滤液,得到无色泡沫状的标题化合物(3.1g, 定量收率):MS (ES+) m/z 585.2 (M+1)。

[2053] 步骤3.制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



[2055] 向叔丁基((4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯苄基)氨基)-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(3.10g,5.29mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入三氟乙酸(5mL)。混合物在环境温度下搅拌1h,然后真空浓缩。将残余物通过0-15%梯度的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色泡沫状标题化合物(1.0g,39%收率):MS(ES+) m/z 485.2(M+1),487.2(M+1)。

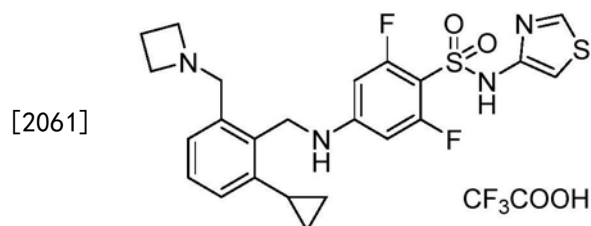
[2056] 步骤4.制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-乙基苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



[2058] 向4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺(0.053g,0.11mmol)的1,4-二噁烷(1.5mL)混合物中加入乙基硼酸(0.049g,0.66mmol)、(2-二环己基磷-2',6'-二甲氧基联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)钯(II)甲基磺酸酯(3.7mg,0.003mmol)、2-二环己基磷-2',6'-二甲氧基联苯(2.2mg,0.003mmol)和磷酸钾(0.088g,0.24mmol)。将氩气流通过所得混合物脱气15分钟,然后在微波中加热至160℃保持45分钟。将反应混合物冷却至环境温度,并通过硅藻土垫过滤。过滤垫用乙酸乙酯(30mL)洗涤,合并的滤液真空浓缩。用10-50%梯度的含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液将残余物通过制备型反相HPLC进一步纯化,得到无色固体状标题化合物(0.021g,40%收率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.24(s,1H),10.19(s,1H),8.92(d,J=2.2Hz,1H),7.42-7.31(m,3H),7.04(s,1H),6.92(d,J=2.2Hz,1H),6.39(d,J=12.6Hz,2H),4.38(d,J=5.5Hz,2H),4.24(d,J=3.4Hz,2H),4.14-3.97(m,4H),2.68-2.60(m,2H),2.46-2.21(m,2H),1.13(t,J=7.5Hz,3H);MS(ES+) m/z 479.1(M+1)。

[2059] 实施例211

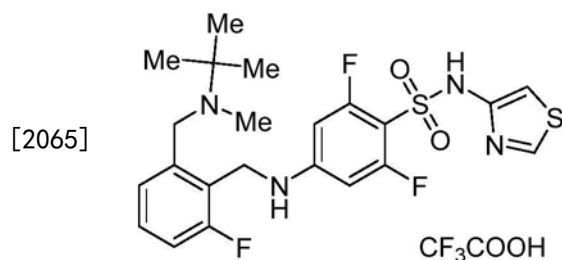
[2060] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-环丙基苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



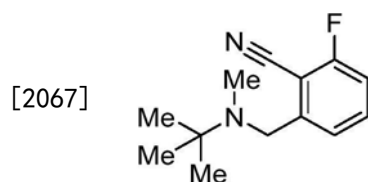
[2062] 按照实施例210步骤4中所述的步骤,并根据需要进行调整,以环丙基硼酸代替乙基硼酸,得到无色固体状标题化合物(0.015g,5%收率): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.23 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.94-8.92 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.11 (td, $J=5.8, 2.3\text{Hz}$, 2H), 6.92 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.39 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 2H), 4.43-4.40 (m, 4H), 4.14-3.98 (m, 4H), 2.42-2.18 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 1H), 0.91-0.85 (m, 2H), 0.67-0.62 (m, 2H); MS (ES+) m/z 491.2 (M+1)。

[2063] 实施例212

[2064] 合成4-((2-((叔丁基(甲基)氨基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

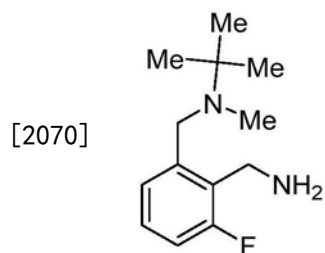


[2066] 步骤1.制备2-((叔丁基(甲基)氨基)甲基)-6-氟苯腈



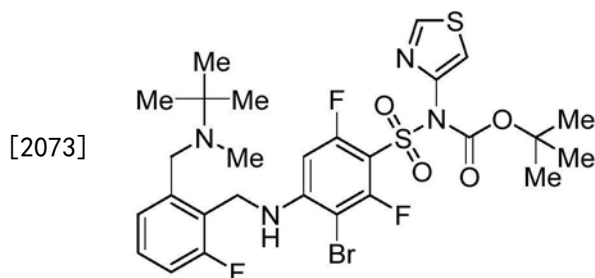
[2068] 向2-(溴甲基)-6-氟苯甲腈(0.737g, 3.40mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(5mL)溶液中加入N,2-二甲基丙-2-胺(0.30g, 3.40mmol)和N,N-二异丙基乙胺(1.10mL, 6.80mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌16h,然后用乙酸乙酯(20mL)稀释。混合物用饱和氯化铵(2×20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。滤液真空浓缩,将残余物通过0-10%梯度的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到黄色油状标题化合物(0.45g, 60%收率):MS (ES+) m/z 221.3 (M+1)。

[2069] 步骤2.制备N-(2-(氨基甲基)-3-氟苄基)-N,2-二甲基丙-2-胺



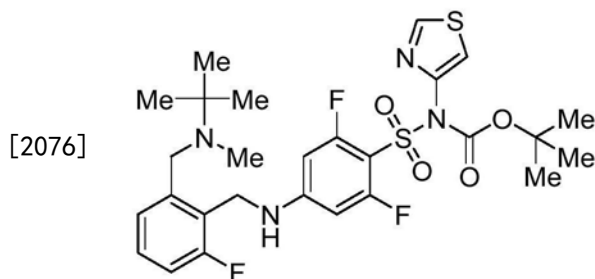
[2071] 向2-((叔丁基(甲基)氨基)甲基)-6-氟苯腈(0.450g, 2.04mmol)的甲醇(20.0mL)和氢氧化铵(5.00mL)溶液中加入雷尼镍(0.175g, 2.04mmol)。悬浮液脱气并用氢气吹扫三次。将混合物在氢气气氛(50psi)和环境温度下搅拌12h。过滤反应混合物,减压浓缩滤液,得到黄色油状标题化合物(0.300g, 65%收率):MS (ES+) m/z 225.3 (M+1)。

[2072] 步骤3.制备叔丁基((3-溴-4-((2-((叔丁基(甲基)氨基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



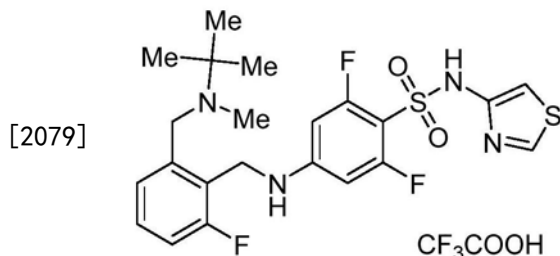
[2074] 向叔丁基((3-溴-2,4,6-三氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.30g, 1.33mmol)和N-(2-(氨基甲基)-3-氟苄基)-N,2-二甲基丙-2-胺(0.632g, 1.33mmol)的无水二甲亚砜(6mL)溶液中加入碳酸钾(0.369g, 2.68mmol)。混合物在环境温度下搅拌16h,然后用水(20mL)稀释,用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过0-10%梯度的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色泡沫状标题化合物(0.35g, 38%收率):MS (ES+) m/z 677.4 (M+1), 679.4 (M+1)。

[2075] 步骤4. 制备叔丁基((4-((2-((叔丁基(甲基)氨基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[2077] 向叔丁基((3-溴-4-((2-((叔丁基(甲基)氨基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.35g, 0.51mmol)的乙醇(5mL)混合物中加入三乙胺(0.288mL, 2.07mmol)和15%钯碳(51mg)。悬浮液在真空下脱气并用氢气吹扫几次。在70℃下将反应混合物在氢气气氛(50psi)下搅拌16h。过滤反应混合物,真空浓缩滤液,得到无色泡沫状标题化合物(0.21g, 68%收率):MS (ES+) m/z 599.2 (M+1)。

[2078] 步骤5. 制备4-((2-((叔丁基(甲基)氨基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

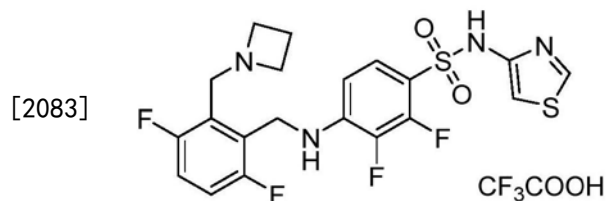


[2080] 向叔丁基((4-((2-((叔丁基(甲基)氨基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.21g, 0.35mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入三氟乙酸(2mL)。混合物在环境温度下搅拌1h,然后真空浓缩。将残余物通过0-12%梯度的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色泡沫状标题化合物(0.090g, 51%收率):¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.24 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.57-7.34 (m, 4H), 6.92 (s,

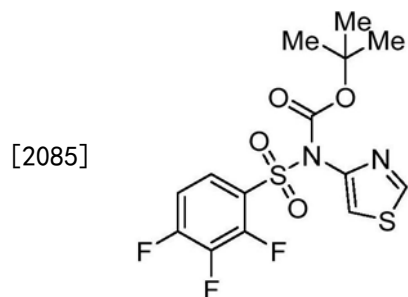
1H), 6.39 (d, J=12.7Hz, 2H), 4.65-4.57 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.08-3.97 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.39 (s, 9H); MS (ES+) m/z 499.2 (M+1)。

[2081] 实施例213

[2082] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,3-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

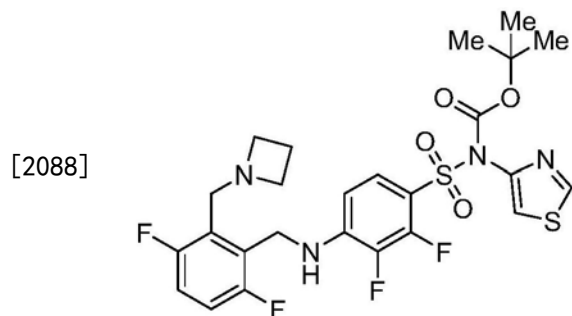


[2084] 步骤1. 制备叔丁基噻唑-4-基(2,3,4-三氟苯基)磺酰基)氨基甲酸酯



[2086] 在-78℃下,向叔丁基噻唑-4-基氨基甲酸酯(4.90g,34.7mmol)的无水四氢呋喃(150mL)溶液中加入1M双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的四氢呋喃(41.6mL,41.6mmol)溶液。将反应混合物升温至环境温度并搅拌1h。将反应混合物冷却至-78℃,向其中加入2,3,4-三氟苯磺酰氯(8.0g,34.7mmol)的无水四氢呋喃(20mL)溶液。将反应混合物升温至环境温度并搅拌3h。混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释,用饱和氯化铵(2×200mL)、盐水(2×100mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过10-50%梯度的乙酸乙酯的庚烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(6.70g,50%收率):MS (ES+) m/z 395.1 (M+1)。

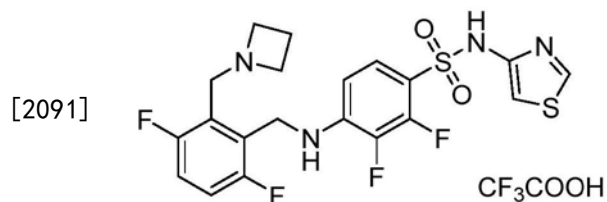
[2087] 步骤2. 制备叔丁基((4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,3-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[2089] 向叔丁基噻唑-4-基(2,3,4-三氟苯基)磺酰基)氨基甲酸酯(0.256g,0.64mmol)和(2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)甲胺(0.165g,0.77mmol)的无水二甲亚砜(5mL)溶液中加入碳酸钾(0.76g,1.28mmol)。混合物在环境温度下搅拌16h,然后用水(20mL)稀释,用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过0-8%梯度的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得

到无色固体状标题化合物 (0.095g, 25% 收率): MS (ES+) m/z 587.2 (M+1)。

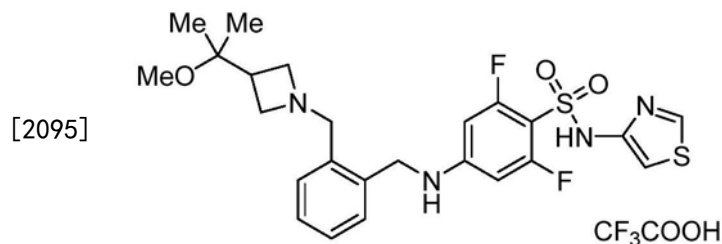
[2090] 步骤3. 制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,3-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



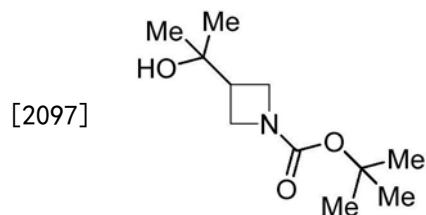
[2092] 向叔丁基((4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,3-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.095g, 0.16mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入三氟乙酸(2mL)。混合物在环境温度下搅拌1h, 然后真空浓缩。用10-50%梯度的含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液将残余物通过制备型反相HPLC进一步纯化, 得到无色固体状标题化合物(0.060g, 77% 收率): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.20 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.89 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.40 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 6.73-6.68 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.47-4.46 (m, 2H), 4.21-4.12 (m, 2H), 4.09-3.99 (m, 2H), 2.37 (dd, $J=18.6$, 10.3Hz, 1H), 2.30-2.17 (m, 1H); MS (ES+) m/z 487.2 (M+1)。

[2093] 实施例214

[2094] 合成2,6-二氟-4-((2-((3-(2-甲氧基丙-2-基)吡啶-1-基)甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

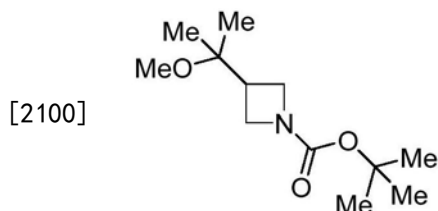


[2096] 步骤1. 制备叔丁基3-(2-羟基丙基-2-基)吡啶-1-羧酸酯



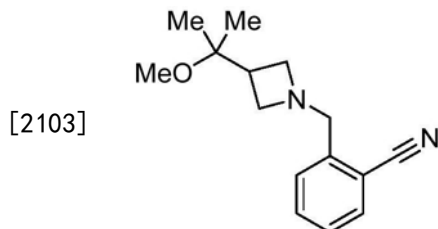
[2098] 在0℃下, 向1-(叔丁基)3-甲基吡啶-1,3-二羧酸酯(3.00g, 13.9mmol)的无水四氢呋喃(30mL)溶液中加入3M甲基溴化镁的乙醚(11.1mL, 33.4mmol)溶液。将反应混合物升温至环境温度并搅拌16h。然后用饱和氯化铵(20mL)稀释反应混合物, 并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液得到黄色泡沫状标题化合物(2.85g, 95% 收率): ^1H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 3.89 (dt, $J=14.4$, 7.3Hz, 4H), 2.57 (dd, $J=10.4$, 4.3Hz, 1H), 1.44-1.43 (m, 9H), 1.19 (s, 6H), 未观察到OH。

[2099] 步骤2. 制备叔丁基3-(2-甲氧基丙-2-基)吡啶-1-羧酸酯



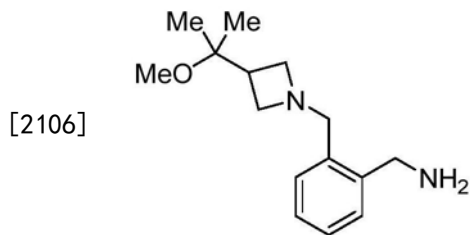
[2101] 在-78℃下,向叔丁基3-(2-羟基丙基-2-基)吡啶啉-1-羧酸酯(0.67g,3.11mmol)的无水四氢呋喃(6mL)溶液中加入1.6M正丁基锂的己烷(2.5mL,4.0mmol)溶液。混合物在-78℃下搅拌30分钟,然后向其中加入甲基碘(0.50mL,8.10mmol)。让混合物升温至环境温度并搅拌16h。然后用饱和氯化铵(10mL)稀释反应混合物,并用乙醚(2×20mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液得到黄色泡沫状标题化合物(1.06g,99%收率):¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ3.91-3.83(m,4H),3.21(s,3H),2.63-2.56(m,1H),1.45(s,9H),1.19(s,3H),1.12(s,3H)。

[2102] 步骤3.制备2-((3-(2-甲氧基丙-2-基)吡啶啉-1-基)甲基)苄腈



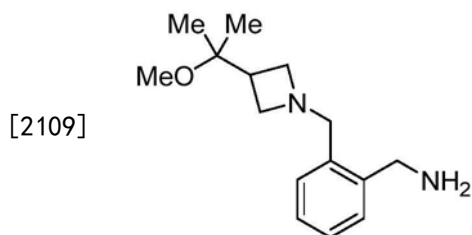
[2104] 向叔丁基3-(2-甲氧基丙-2-基)吡啶啉-1-羧酸酯(1.06g,4.65mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入三氟乙酸(5mL),并将反应混合物在环境温度下搅拌1h。混合物真空浓缩,残余物于二氯甲烷(5mL)中稀释。向该溶液中一次性加入2-甲酰基苯甲腈(0.61g,4.65mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(2.76g,13.6mmol)。混合物在环境温度下搅拌1h。混合物用饱和碳酸氢钠(30mL)稀释,用二氯甲烷(3×20mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,得到黄色泡沫状标题化合物(1.00g,88%收率):MS(ES⁺) m/z 245.2(M+1)。

[2105] 步骤4.制备2-((3-(2-甲氧基丙-2-基)吡啶啉-1-基)甲基)苯基)甲胺



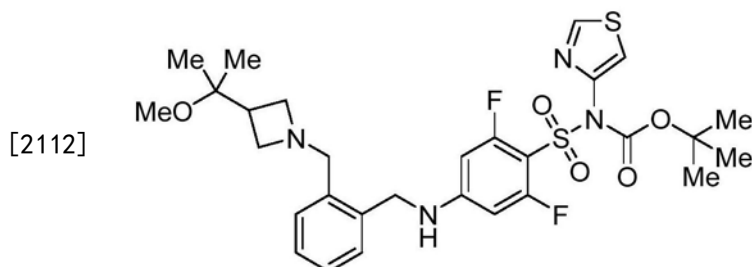
[2107] 在0℃下,向2-((3-(2-甲氧基丙-2-基)吡啶啉-1-基)甲基)苄腈(0.72g,3.00mmol)的无水四氢呋喃(10mL)溶液中加入1.0M氢化铝锂的四氢呋喃(3.00mL,3.00mmol)溶液。混合物在0℃下搅拌15分钟,然后在环境温度下搅拌1h。然后加入十水合硫酸钠(3.00g)淬灭混合物,然后搅拌16h。混合物通过硅藻土垫过滤,滤饼用二氯乙烷(30mL)漂洗。减压浓缩合并的滤液,得到无色油状标题化合物(0.59g,79%):MS(ES⁺) m/z 249.1(M+1)。

[2108] 步骤5.制备叔丁基((3-溴-2,6-二氟-4-((2-((3-(2-甲氧基丙-2-基)吡啶啉-1-基)甲基)苄基)氨基)苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



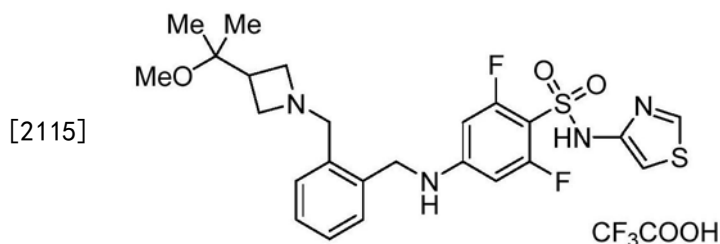
[2110] 向叔丁基((3-溴-2,4,6-三氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.247g, 0.52mmol)和(2-((3-(2-甲氧基丙-2-基)吡啶丁啶-1-基)甲基)苄基)胺(0.13g, 0.52mmol)的无水二甲亚砜(6mL)溶液中加入碳酸钾(0.072g, 1.08mmol)。混合物在环境温度下搅拌16h,然后用水(20mL)稀释,用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过0-10%梯度的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色泡沫状标题化合物(0.040g, 10%收率):MS (ES+) m/z 701.4 (M+1), 703.4 (M+1)。

[2111] 步骤6. 制备叔丁基((2,6-二氟-4-((2-((3-(2-甲氧基丙-2-基)吡啶丁啶-1-基)甲基)苄基)氨基)苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[2113] 向叔丁基((3-溴-2,6-二氟-4-((2-((2-(2-甲氧基丙-2-基)吡啶丁啶-1-基)甲基)苄基)氨基)苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.040g, 0.05mmol)的乙醇(5mL)混合物中加入三乙胺(0.028mL, 0.20mmol)和15%钯碳(5mg)。悬浮液在真空下脱气并用氢气吹扫几次。混合物在氢气(50psi)的气氛和70℃下搅拌16h。过滤反应混合物,真空浓缩滤液,得到无色泡沫状标题化合物(0.036g, 定量收率):MS (ES+) m/z 623.3 (M+1)。

[2114] 步骤7. 制备2,6-二氟-4-((2-((3-(2-甲氧基丙-2-基)吡啶丁啶-1-基)甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

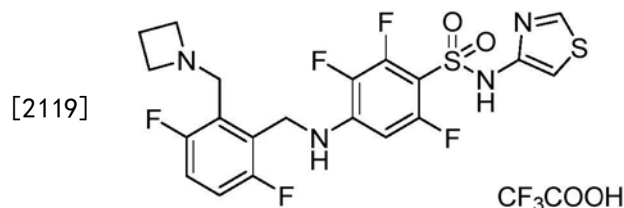


[2116] 向叔丁基((2,6-二氟-4-((2-((3-(2-甲氧基丙-2-基)吡啶丁啶-1-基)甲基)苄基)氨基)苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.036g, 0.057mmol)的二氯甲烷(4mL)溶液中加入三氟乙酸(2mL)。混合物在环境温度下搅拌1h,然后真空浓缩。将残余物通过0-10%梯度的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色泡沫状标题化合物(0.023g, 77%收率):¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.22 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.90 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.52-7.36 (m, 5H), 6.91 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.35 (d, J=12.6Hz, 2H), 4.50-4.32 (m, 4H), 4.20-4.04

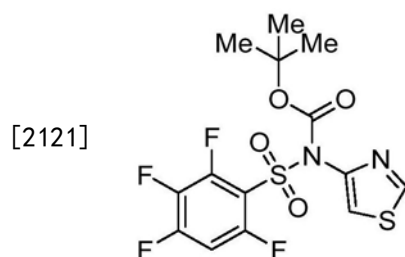
(m, 2H), 3.96-3.84 (m, 2H), 3.18-3.10 (m, 3H), 2.89-2.77 (m, 1H), 1.04-0.98 (m, 6H); MS (ES⁺) m/z 523.3 (M+1)。

[2117] 实施例215

[2118] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,3,6-三氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

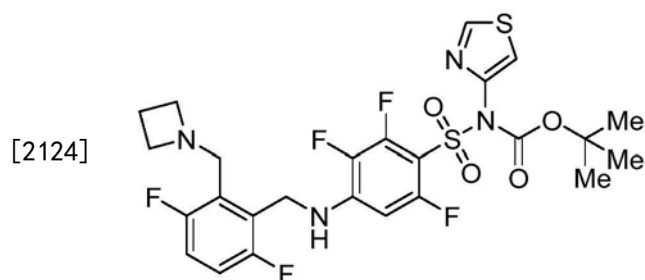


[2120] 步骤1. 制备叔丁基(2,3,4,6-四氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[2122] 在-78℃下,向叔丁基噻唑-4-基氨基甲酸酯(0.80g,4.03mmol)的无水四氢呋喃(20mL)溶液中加入1M双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的四氢呋喃(4.83mL,4.83mmol)溶液将反应混合物升温至环境温度并搅拌1h。将反应混合物冷却至-78℃,向其中加入2,3,4,6-四氟苯磺酰氯(1.0g,4.03mmol)的无水四氢呋喃(10mL)溶液。将反应混合物升温至环境温度并搅拌3h。混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释,用饱和氯化铵(2×50mL)洗涤,用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,残余物的甲醇(20mL)中研磨,得到无色固体状标题化合物(0.80g,63%收率):MS (ES⁺) m/z 313.2 (M-99)。

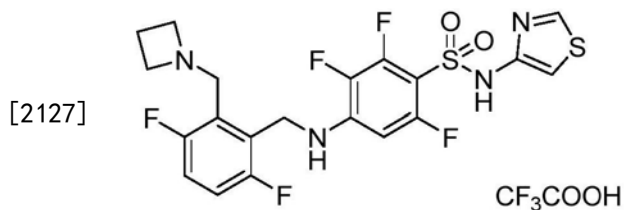
[2123] 步骤2. 制备叔丁基((4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,3,6-三氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[2125] 向叔丁基((2,3,4,6-四氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.20g,0.48mmol)和(2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)胺(0.103g,0.48mmol)的无水二甲亚砜(3mL)溶液中加入碳酸钾(0.132g,0.96mmol)。混合物在环境温度下搅拌16h,然后用水(20mL)稀释,用乙酸乙酯(2×15mL)萃取。合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过0-10%梯度的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.075g,26%收率):MS (ES⁺) m/z 605.0 (M+1)。

[2126] 步骤3. 制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,3,6-三氟-N-(噻

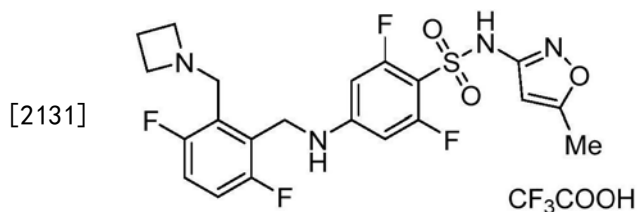
唑-4-基) 苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



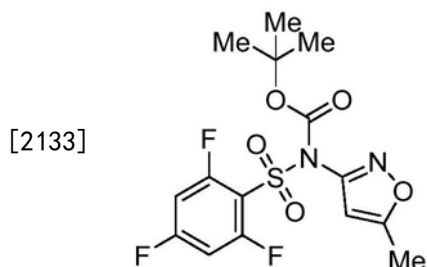
[2128] 向叔丁基((4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,3,6-三氟苄基)磺酰基)(噁唑-4-基)氨基甲酸酯(0.075g,0.12mmol)的二氯甲烷(4mL)溶液中加入三氟乙酸(2mL)。混合物在环境温度下搅拌1h,然后真空浓缩。将残余物通过0-10%梯度的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.052g,85%收率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.40(s,1H),8.92(d,J=2.1Hz,1H),7.45-7.39(m,3H),7.00(d,J=2.1Hz,1H),6.67(dd,J=13.5,6.5Hz,1H),4.54-4.44(m,4H),4.13-4.00(m,4H),2.36-2.21(m,2H),未观察到可交换质子;MS(ES+)m/z 505.0。

[2129] 实施例216

[2130] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(5-甲基异噁唑-3-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



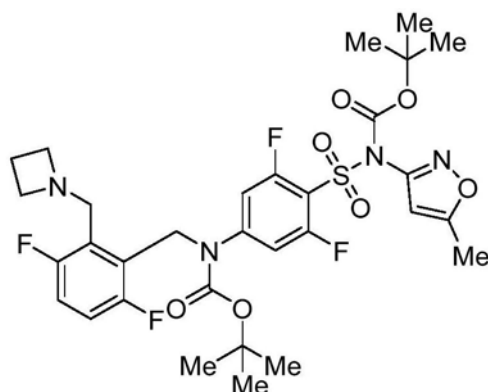
[2132] 步骤1.制备叔丁基(5-甲基异噁唑-3-基)((2,4,6-三氟苄基)磺酰基)-氨基甲酸酯



[2134] 在-78℃下,向氨基甲酸叔丁基(5-甲基异噁唑-3-基)酯(1.98g,10.0mmol)无水四氢呋喃(20mL)溶液中加入双(三甲基甲硅烷基)酰胺1M锂四氢呋喃(11.0mL,11.0mmol)溶液。将反应混合物在-78℃搅拌15分钟,然后升温至环境温度并搅拌10分钟。将反应混合物冷却至-78℃,并向其中加入2,4,6-三氟苄磺酰氯(2.30g,10.0mmol)的无水四氢呋喃(20mL)溶液。反应混合物在-78℃搅拌2h,然后升温至环境温度。室温搅拌16h后,用饱和氯化铵(50mL)稀释反应混合物,并用乙酸乙酯(2×40mL)萃取。合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,残余物的甲醇(10mL)中研磨,得到无色固体状标题化合物(1.51g,38%收率):MS(ES+)m/z 393.1(M+1)。

[2135] 步骤2.制备叔丁基(2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)(4-(N-(叔丁氧羰基)-N-(5-甲基异噁唑-3-基)氨磺酰基)-3,5-二氟苄基)氨基甲酸酯

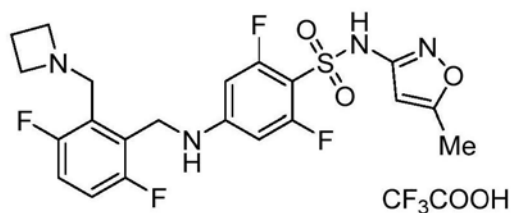
[2136]



[2137] 在0℃下,向叔丁基(2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)氨基甲酸酯(0.30g, 0.95mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(20mL)溶液中加入60%氢化钠的矿物油(0.115g, 2.87mmol)分散体。然后向其中加入叔丁基(5-甲基异噁唑-3-基)((2,4,6-三氟苄基)磺酰基)氨基甲酸酯(0.372g, 0.95mmol),并将反应混合物在环境温度下搅拌1h。通过加入水(50mL)淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯(70mL)萃取。有机层用饱和氯化铵(2×50mL)、盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液得到残余物,将残余物通过0-5%梯度的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色泡沫状标题化合物(0.12g, 18%收率):MS (ES+) m/z 685.2 (M+1)。

[2138] 步骤3. 制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(5-甲基异噁唑-3-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

[2139]

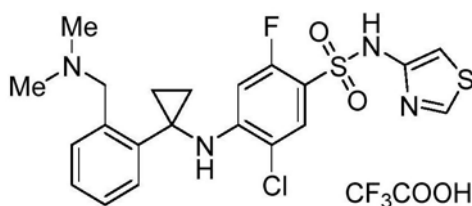


[2140] 向叔丁基(2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)(4-(N-(叔丁氧羰基)-N-(5-甲基异噁唑-3-基)氨磺酰基)-3,5-二氟苄基)氨基甲酸酯(0.12g, 0.17mmol)的二氯甲烷(4mL)溶液中加入三氟乙酸(2mL)。将反应混合物在环境温度下搅拌1h,然后真空浓缩。用10-50%梯度的含0.1%甲酸的乙腈水溶液将残余物通过制备型反相HPLC进一步纯化,得到无色固体状标题化合物(0.072g, 87%收率):¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.62 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 1H), 6.39 (d, J=12.6Hz, 2H), 6.03 (d, J=0.9Hz, 1H), 4.49 (d, J=0.4Hz, 2H), 4.38-4.37 (m, 2H), 4.19-4.01 (m, 4H), 2.46-2.13 (m, 5H); MS (ES+) m/z 485.1 (M+1)。

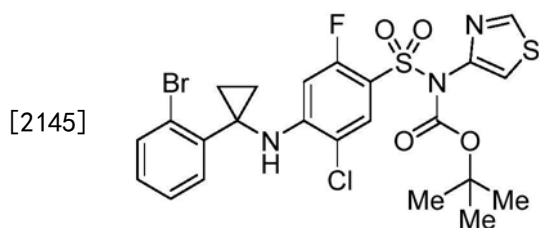
[2141] 实施例217

[2142] 合成5-氯-4-((1-(2-((二甲基氨基)甲基)苯基)环丙基)-氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

[2143]

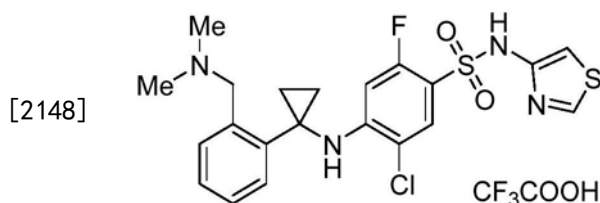


[2144] 步骤1.制备叔丁基((4-((1-(2-溴苯基)环丙基)氨基)-5-氯-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[2146] 向叔丁基((5-氯-2,4-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(1.23g, 3.00mmol)和二异丙基乙胺(1.00mL, 6.00mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(10mL)溶液中加入1-(2-溴苯基)环丙烷-1-胺(0.64g, 3.00mmol)。将所得混合物在环境温度下搅拌18h,然后用乙酸乙酯(200mL)稀释。混合物用1M盐酸(2×20mL)、盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。滤液真空浓缩,将残余物通过0-40%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到灰白色固体状标题化合物(0.60g, 33%收率):MS (ES+) m/z 602.1 (M+1), 604.1 (M+1), 606.1 (M+1)。

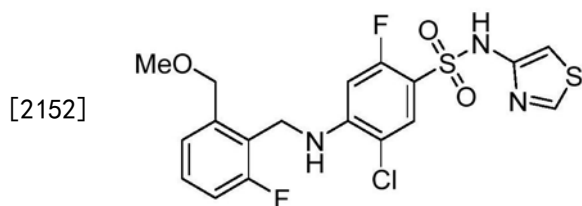
[2147] 步骤2.制备5-氯-4-((1-(2-((二甲基氨基)甲基)苯基)环丙基)-氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



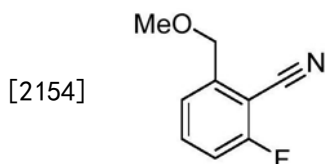
[2149] 向叔丁基((4-((1-(2-溴苯基)环丙基)氨基)-5-氯-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.60g, 1.00mmol)、二甲基氨基甲基三氟硼酸钾(0.20g, 1.20mmol)和2M碳酸钠(1.50mL, 3.00mmol)的二噁烷(6mL)混合物中加入乙酸铯(0.023g, 0.10mmol)和二(1-金刚烷基)-正丁基膦(0.070g, 0.02mmol)。将混合物脱气并加热至100℃保持16h。冷却至环境温度后,用乙酸乙酯(50mL)稀释混合物,并通过硅藻土垫过滤。滤液真空浓缩,将残余物通过0-100%梯度的乙酸乙酯(10%异丙醇和10%三乙胺)的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化。用20-80%梯度的含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液将残余物通过制备型反相HPLC进一步纯化,得到无色固体状标题化合物(0.015g, 3%收率):¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.20-11.17 (m, 1H), 9.61-9.57 (m, 1H), 8.86 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.56 (d, J=7.3Hz, 2H), 7.42-7.39 (m, 3H), 6.97-6.94 (m, 2H), 4.74-4.69 (m, 2H), 2.79-2.76 (m, 6H), 1.34-1.30 (m, 4H); MS (ES+) m/z 481.3 (M+1), 483.3 (M+1)。

[2150] 实施例218

[2151] 合成5-氯-2-氟-4-((2-氟-6-(甲氧基甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

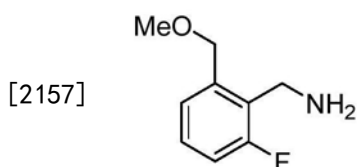


[2153] 步骤1.制备2-氟-6-(甲氧基甲基)苄腈



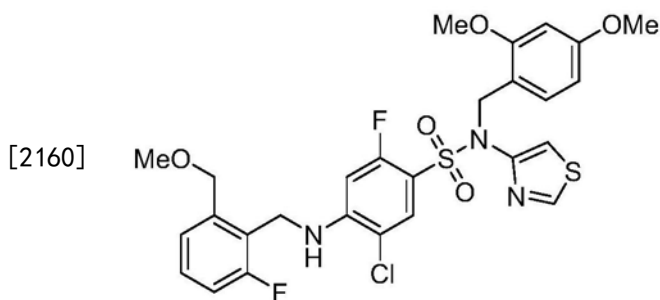
[2155] 在0℃下,向无水甲醇(20mL)中加入60%氢化钠的矿物油(0.21g,5.13mmol)分散体。将混合物搅拌1h,然后向其中加入2-(溴甲基)-6-氟苯腈(1.10g,5.13mmol)。混合物在0℃下搅拌5h,在环境温度下搅拌16h。然后加入饱和氯化铵(5mL)淬灭混合物并真空浓缩。残余物用水(5mL)稀释,用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。用盐水(5mL)洗涤合并的有机层,用无水硫酸镁干燥并过滤。滤液真空浓缩,将残余物通过0-20%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(0.40g,47%收率):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.64-7.57(m,1H),7.39(dd,J=7.8,0.6Hz,1H),7.19-7.13(m,1H),4.65(s,2H),3.50(s,3H)。

[2156] 步骤2.制备(2-氟-6-(甲氧基甲基)苄基)甲胺



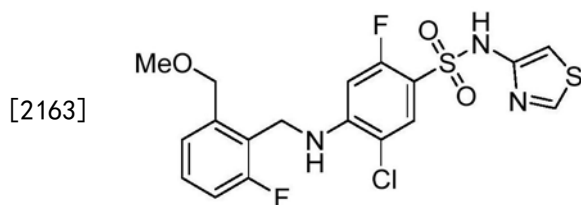
[2158] 在0℃下,向2-氟-6-(甲氧基甲基)苄腈(0.40g,2.40mmol)的无水四氢呋喃(16mL)溶液中加入1.0M氢化铝锂的四氢呋喃(3.60mL,3.60mmol)溶液。将混合物在0℃下搅拌15分钟,然后在环境温度下搅拌18h。然后通过加入十水合硫酸钠(8.30g)淬灭混合物,然后将混合物搅拌18h。将混合物通过硅藻土垫过滤,并将滤饼用乙酸乙酯(100mL)洗涤。浓缩合并的滤液,得到无色油状标题化合物(0.31g,75%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.20(td,J=7.8,5.6Hz,1H),7.11-7.00(m,2H),4.51(s,2H),3.88(d,J=1.4Hz,2H),3.41(s,3H),1.76(s,2H);MS(ES+)m/z 170.2(M+1)。

[2159] 步骤3.制备5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((2-氟-6-(甲氧基甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



[2161] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺(0.41g,0.89mmol)和(2-氟-6-(甲氧基甲基)苄基)甲胺(0.15g,0.89mmol)的无水二甲亚砜(3.5mL)混合物中加入二异丙基乙胺(0.40mL,2.13mmol)。将混合物搅拌18h,然后用水(2mL)稀释,用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。合并的有机部分用盐水(5mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥并过滤。滤液真空浓缩,将残余物通过0-50%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(0.36g,66%):MS(ES+)m/z 610.3(M+1),612.3(M+1)。

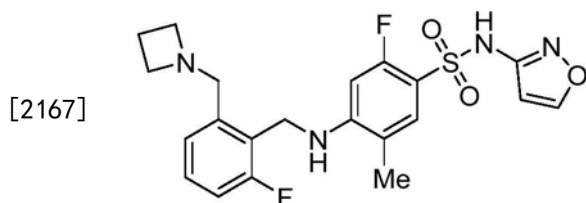
[2162] 步骤3.制备5-氯-2-氟-4-((2-氟-6-(甲氧基甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



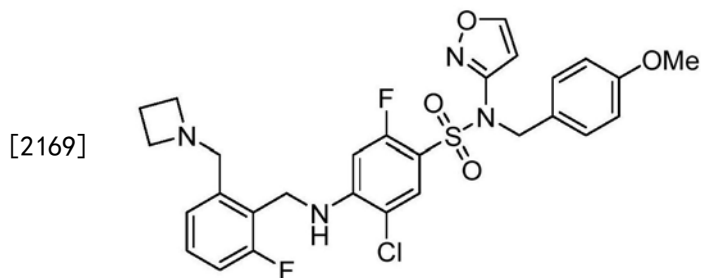
[2164] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((2-氟-6-(甲氧基甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺(0.36g,0.59mmol)的二氯甲烷(6mL)溶液中加入三氟乙酸(1.5mL)。将混合物搅拌1h,然后真空浓缩。向残余物中加入甲醇(20mL),过滤混合物。真空浓缩滤液,用20-80%梯度的含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液将残余物通过制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.055g,20%收率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.14-11.12(m,1H),8.88(d,J=2.2Hz,1H),7.59(d,J=7.3Hz,1H),7.36(td,J=7.9,5.8Hz,1H),7.25-7.16(m,2H),6.99(d,J=2.1Hz,1H),6.86(d,J=13.3Hz,1H),6.49-6.46(m,1H),4.54(s,2H),4.48-4.47(m,2H),3.30(s,3H);MS(ES+)m/z 460.1(M+1),462.1(M+1)。

[2165] 实施例219

[2166] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2-氟-N-(异噁唑-3-基)-5-甲基苯磺酰胺

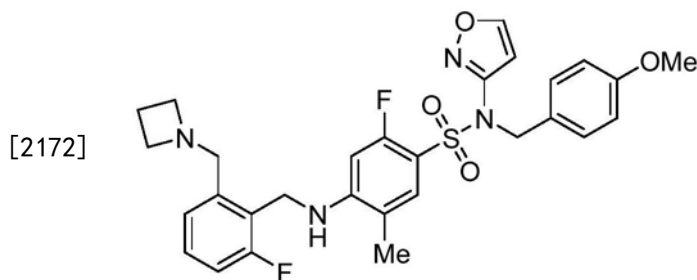


[2168] 步骤1.制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)苯磺酰胺



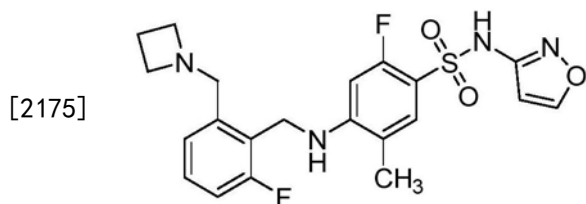
[2170] 向(2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)甲胺(0.95g,4.89mmol)和N,N-二异丙基乙胺(6.32g,48.9mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(20mL)混合物中加入5-氯-2,4-二氟-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)苯磺酰胺(2.03g,4.89mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌72h。用1M盐酸溶液将反应混合物调节至pH 6,并用乙酸乙酯(2×80mL)萃取混合物。合并的有机部分用饱和氯化铵(30mL)、盐水(30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。滤液真空浓缩。残余物从乙酸乙酯(60mL)中结晶得到无色固体状标题化合物(0.14g,70%收率):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.14(d,J=1.8Hz,1H),7.45-7.39(m,3H),7.29-7.22(m,1H),7.12-7.02(m,3H),6.83(d,J=8.7Hz,2H),6.67(d,J=1.8Hz,2H),5.04(s,2H),4.40(s,2H),3.77(s,3H),3.64(s,2H),3.25(t,J=7.1Hz,4H),2.16(s,3H),2.14(s,2H);MS(ES+)m/z 568.9(M+1)。

[2171] 步骤2. 制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2-氟-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-5-甲基苯磺酰胺



[2173] 向微波小瓶中加入4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-苯磺酰胺(0.20g, 0.34mmol)、甲基硼酸(0.08g, 1.36mmol)、磷酸三钾(0.22g, 1.02mmol)、四氟硼酸三环己基膦(0.03g, 0.07mmol)、乙酸钡(0.01g, 0.03mmol)和无水1,4-二噁烷(2mL)。将混合物脱气,然后在微波反应器中加热至130℃保持30分钟。将反应混合物冷却至环境温度,用乙酸乙酯(100mL)和饱和氯化铵(30mL)稀释并过滤。收集滤液并分离各层。有机层用饱和氯化铵(20mL)、盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤。浓缩滤液,将残余物通过20-100%梯度的乙酸乙酯(含20%乙醇和0.2%氢氧化铵)的庚烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到粘稠油状标题化合物(0.14g, 70%收率): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.14 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.39 (m, 3H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.12-7.02 (m, 3H), 6.83 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.67 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.25 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.14 (s, 2H); MS (ES+) m/z 568.9 (M+1)。

[2174] 步骤2. 制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2-氟-N-(异噁唑-3-基)-5-甲基苯磺酰胺

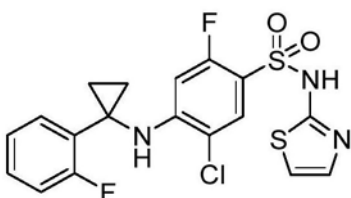


[2176] 向4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2-氟-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-5-甲基苯磺酰胺(0.12g, 0.21mmol)的无水1,2-二氯乙烷(2mL)混合物中加入三氟乙酸(1mL)。将反应混合物在65℃搅拌1h,然后真空浓缩。用15-60%梯度的含0.5%甲酸的乙腈水溶液将残余物通过制备型反相HPLC进一步纯化,得到无色固体状标题化合物 0.5% of formic acid, afforded the title compound as colorless solid (0.05g, 30% 收率): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.52-11.31 (m, 1H), 8.64 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 1H), 7.24-7.11 (m, 2H), 7.04-6.88 (m, 1H), 6.73 (d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 6.31 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.32-3.17 (m, 4H), 2.16-2.09 (m, 3H), 2.06-1.94 (m, 2H); MS (ES+) m/z 449.2 (M+1)。

[2177] 实施例220

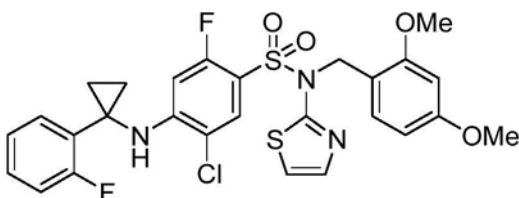
[2178] 合成5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟苄基)环丙基)氨基)-N-(噁唑-2-基)苯磺酰胺

[2179]



[2180] 步骤1. 制备5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

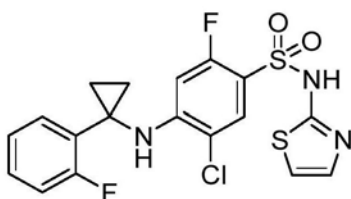
[2181]



[2182] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (0.250g, 0.543mmol) 的无水二甲亚砜 (5mL) 溶液中加入1-(2-氟苯基)环丙烷-1-胺 (0.082g, 0.54mmol) 和碳酸钾 (0.180g, 1.30mmol)。所得悬浮液在60℃搅拌16h。混合物用乙酸乙酯 (5mL) 和水 (5mL) 稀释。分离各层,水相用乙酸乙酯 (3×3mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (1×5mL) 洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。滤液真空浓缩,将残余物通过5-60%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色油状标题化合物 (0.153g, 48% 收率): MS (ES+) m/z 592.0 (M+1), 594.0 (M+1)。

[2183] 步骤2. 制备5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[2184]

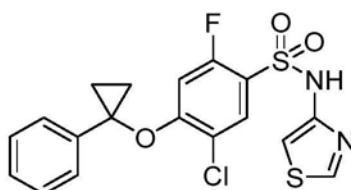


[2185] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)环丙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺 (0.153g, 0.258mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1mL), 混合物在环境温度下搅拌1h, 然后向其中加入甲醇 (10mL), 过滤除去所得白色沉淀。真空浓缩滤液, 残余物用甲醇 (2×5mL) 研磨, 得到无色固体状标题化合物 (0.040g, 32% 收率): ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.77 (d, J=0.4Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 3H), 6.82 (d, J=4.6Hz, 1H), 6.77 (d, J=12.7Hz, 1H), 1.39-1.37 (m, 2H), 1.28-1.23 (m, 2H); MS (ES+) m/z 441.9 (M+1), 443.9 (M+1)。

[2186] 实施例221

[2187] 合成5-氯-2-氟-4-(1-苯基环丙氧基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

[2188]

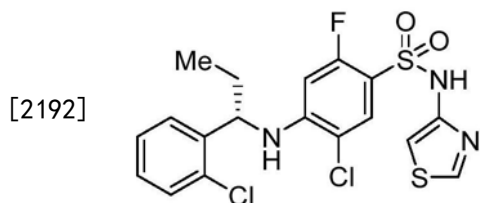


[2189] 在室温下,向叔丁基(5-氯-2,4-二氟苄基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯

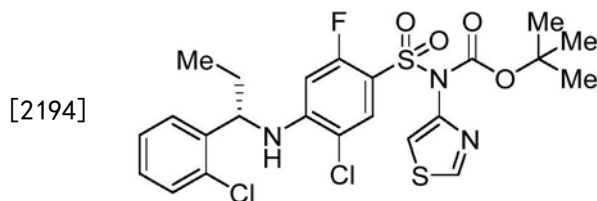
(0.223g, 0.543mmol) 和 1-苯基环丙-1-醇 (0.087g, 0.65mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (5mL) 混合物中加入氢化钠 (60% 的矿物油分散体, 0.073g, 1.19mmol), 并将反应混合物搅拌 17h。反应混合物用乙酸乙酯 (5mL) 稀释, 并加入饱和氯化铵 (5mL)。反应分离各层, 水相用乙酸乙酯 (3×5mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过 5-100% 梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 然后用含 0.1% 三氟乙酸的乙腈水溶液将残余物通过制备型反相 HPLC, 得到无色固体状标题化合物 (0.014g, 6% 收率): $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.38 (s, 1H), 8.89-8.88 (m, 1H), 7.84 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.34 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.25 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.04 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 1.48 (s, 4H); MS (ES^+) m/z 424.9 ($\text{M}+1$), 426.9 ($\text{M}+1$)。

[2190] 实施例 222

[2191] 合成 (S)-5-氯-4-((1-(2-氯苯基)丙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

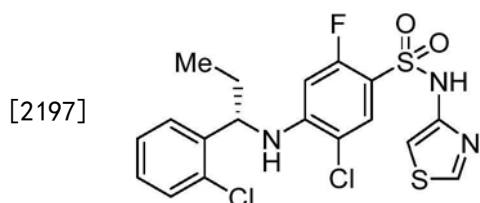


[2193] 步骤 1. 制备叔丁基 (S)-((5-氯-4-((1-(2-氯苯基)丙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[2195] 向叔丁基 (5-氯-2,4-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯 (0.250g, 0.543mmol) 的无水二甲亚砜 (5mL) 溶液中加入 (S)-1-(2-氯苯基)丙-1-胺盐酸盐 (0.223g, 0.543mmol) 和碳酸钾 (0.254g, 1.85mmol)。所得悬浮液在 75℃ 搅拌 18h。混合物用乙酸乙酯 (5mL) 和水 (5mL) 稀释。分离各层, 水相用乙酸乙酯 (3×3mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (1×5mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液, 将残余物通过 5-70% 梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色油状标题化合物 (0.112g, 37% 收率): MS (ES^+) m/z 459.9 ($\text{M}-99$), 461.9 ($\text{M}-99$)。

[2196] 步骤 2. 制备 (S)-5-氯-4-((1-(2-氯苯基)丙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

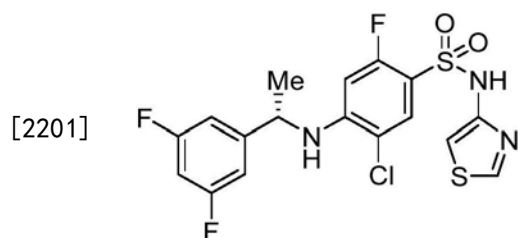


[2198] 向叔丁基 (S)-((5-氯-4-((1-(2-氯苯基)丙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯 (0.112g, 0.200mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1mL), 混合物在环境温度下搅拌 1h。向其中加入甲醇 (10mL), 过滤除去所得沉淀。滤液真空浓缩。用含

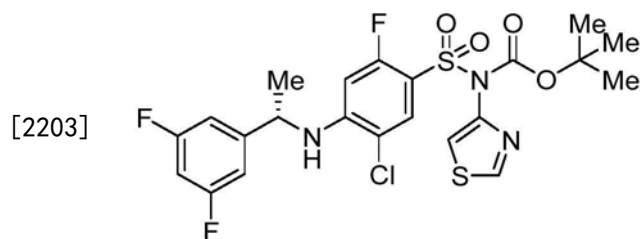
0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液将残余物通过制备型反相HPLC进一步纯化,得到无色固体状标题化合物(0.051g,55%收率):¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 11.14(s,1H),8.86(d,J=2.2Hz,1H),7.61(d,J=7.4Hz,1H),7.52-7.44(m,2H),7.35-7.24(m,2H),6.96(d,J=2.2Hz,1H),6.86-6.83(m,1H),6.12(d,J=13.2Hz,1H),4.71-4.63(m,1H),2.09-1.94(m,1H),1.87-1.73(m,1H),0.94(t,J=7.3Hz,3H);MS(ES⁺)m/z 459.9(M+1),462.0(M+1)。

[2199] 实施例223

[2200] 合成(S)-5-氯-4-((1-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

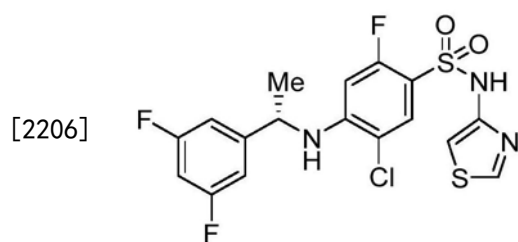


[2202] 步骤1.制备叔丁基(S)-((5-氯-4-((1-(3,5-二氟苯基)丙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[2204] 按照实施例222步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-(3,5-二氟苯基)乙-1-胺盐酸盐代替(S)-1-(2-氯苯基)丙-1-胺盐酸盐,得到无色固体状标题化合物(0.087g,29%收率):MS(ES)m/z 448.2(M-99),450.2(M-99)。

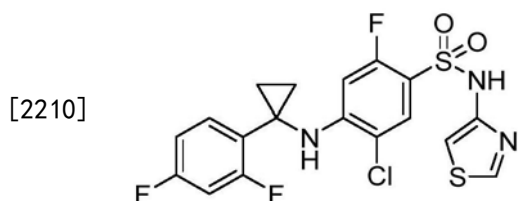
[2205] 步骤2.制备(S)-5-氯-4-((1-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



[2207] 按照实施例222步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以叔丁基(S)-((5-氯-4-((1-(3,5-二氟苯基)丙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯代替叔丁基(S)-((5-氯-4-((1-(2-氯苯基)丙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯,得到无色固体状标题化合物(0.010g,4%收率):¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 11.12(s,1H),8.87(d,J=2.1Hz,1H),7.61(d,J=7.4Hz,1H),7.24-7.19(m,1H),7.13-6.98(m,1H),6.97-6.96(m,1H),6.77-6.74(m,1H),6.54(d,J=13.3Hz,1H),6.49-6.46(d,J=7.8Hz,1H),4.79-4.67(m,1H),1.52(d,J=6.7Hz,3H);MS(ES⁺)m/z 447.9(M+1),449.9(M+1)。

[2208] 实施例224

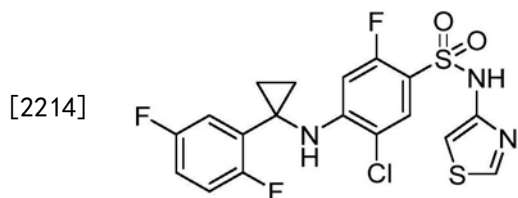
[2209] 合成5-氯-4-((1-(2,4-二氟苯基)环丙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



[2211] 向叔丁基((5-氯-2,4-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.250g, 0.543mmol)的无水二甲亚砜(5mL)溶液中加入1-(2,4-二氟苯基)环丙烷-1-胺盐酸盐(0.223g, 0.543mmol)和碳酸铯(0.792g, 2.49mmol)。将所得悬浮液在75℃搅拌18h。冷却室温后,混合物用乙酸乙酯(5mL)和水(5mL)稀释。分离各层,水相用乙酸乙酯(3×3mL)萃取。合并的有机相用盐水(1×5mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,得到溶解的二氯甲烷(10mL)中的残余物。向其中加入三氟乙酸(1mL),混合物在环境温度下搅拌18h。真空浓缩溶液,将残余物通过5-80%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯。通过含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液洗脱的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.014g, 4%收率):¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.16 (s, 1H), 8.87 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.68 (td, J=8.9, 6.7Hz, 1H), 7.59 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.19 (ddd, J=11.6, 9.2, 2.5Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.98 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.80 (d, J=12.9Hz, 1H), 1.39-1.34 (m, 2H), 1.27-1.24 (m, 2H); MS (ES⁺) m/z 460.0 (M+1), 462.0 (M+1)。

[2212] 实施例225

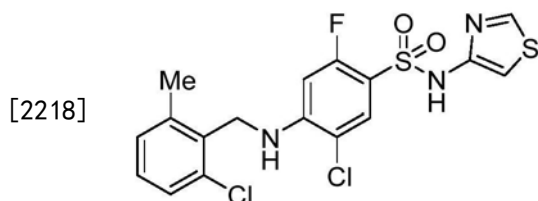
[2213] 合成5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)环丙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



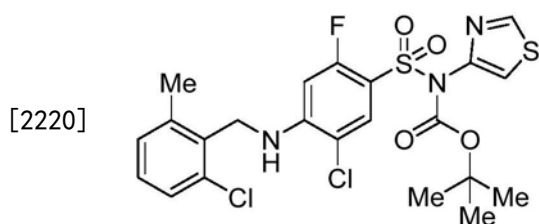
[2215] 按照实施例224所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以1-(2,5-二氟苯基)环丙烷-1-胺盐酸盐代替1-(2,4-二氟苯基)环丙烷-1-胺盐酸盐,并将残余物通过5-80%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,然后用甲醇(2×5mL)研磨,得到无色固体状标题化合物(0.037g, 15%收率):¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.16 (s, 1H), 8.86 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.58 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.34-7.34 (m, 1H), 7.18 (ddd, J=11.7, 9.1, 2.6Hz, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.97 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.80 (d, J=13.0Hz, 1H), 1.36-1.34 (m, 2H), 1.25-1.22 (m, 2H); MS (ES⁺) m/z 460.0 (M+1), 462.0 (M+1)。

[2216] 实施例226

[2217] 合成5-氯-4-((2-氯-6-甲基苄基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

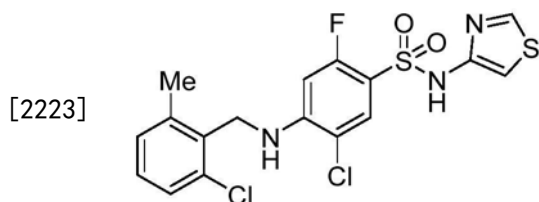


[2219] 步骤1.制备叔丁基((5-氯-4-((2-氯-6-甲基苄基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[2221] 向叔丁基((5-氯-2,4-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.250g, 0.610mmol)的无水二甲亚砜(5mL)溶液中加入(2-氯-6-甲基苄基)甲胺(0.095g, 0.610mmol)和三乙胺(0.34mL, 2.43mmol)。将所得溶液在环境温度下搅拌18h。混合物用乙酸乙酯(5mL)和水(5mL)稀释。分离各层,水相用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。合并的有机相用盐水(1×5mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过5-60%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(0.261g, 78%收率): MS (ES⁺) m/z 546.1 (M+1), 548.1 (M+1)。

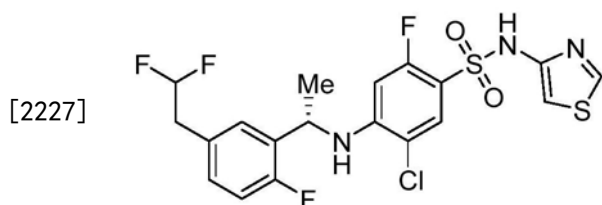
[2222] 步骤2.制备5-氯-4-((2-氯-6-甲基苄基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



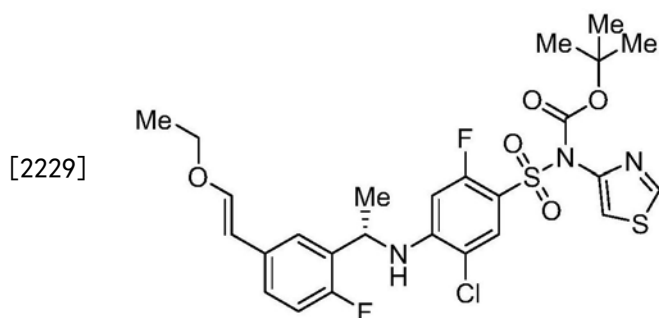
[2224] 向叔丁基((5-氯-4-((2-氯-6-甲基苄基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.261g, 0.478mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入三氟乙酸(1mL),并将反应混合物在环境温度下搅拌2h。将混合物真空浓缩,得到无色固体状标题化合物(0.145g, 68%收率): ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.14 (s, 1H), 8.89 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.60 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.33 (dd, J=7.8, 1.3Hz, 1H), 7.28-7.15 (m, 2H), 7.00-6.99 (m, 1H), 6.80 (d, J=13.2Hz, 1H), 6.39-6.36 (m, 1H), 4.47 (d, J=4.6Hz, 2H), 2.36 (s, 3H); MS (ES⁺) m/z 446.0 (M+1), 448.0 (M+1)。

[2225] 实施例227

[2226] 合成(S)-5-氯-4-((1-(5-(2,2-二氟乙基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

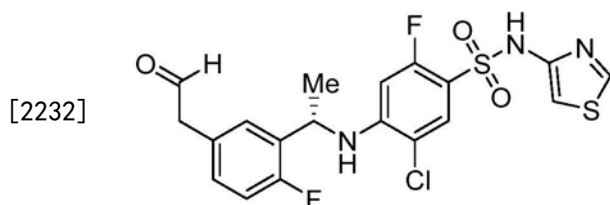


[2228] 步骤1.制备叔丁基(S,E)-((5-氯-4-((1-(5-(2-乙氧基乙烯基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



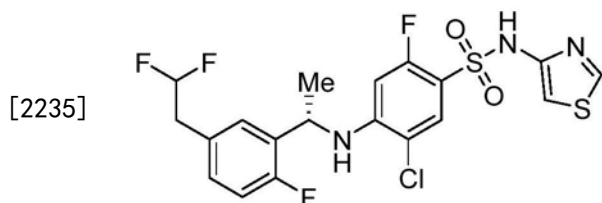
[2230] (S)-叔丁基(4-((1-(5-溴-2-氟苯基)乙基)氨基)-5-氯-2-氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(1.00g, 1.64mmol)、(E)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊烷(0.65g, 3.3mmol)和碳酸钠(0.35g, 3.3mmol)的甲苯(5mL)、乙醇(5mL)和水(5mL)溶液中加入四(三苯基膦)-钯(0)(0.38g, 0.33mmol)溶液中。将反应混合物在90℃加热12h。冷却至环境温度后,用水(50mL)稀释反应混合物,并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水(20mL)洗涤合并的有机层,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过10-33%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的凝胶色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(0.90g, 91%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.77 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 2H), 6.86 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 6.21 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 5.74 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 4.81 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.87 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.65 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.33-1.30 (m, 3H); MS (ES+) m/z 499.9 (M-99)。

[2231] 步骤2. 制备(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-(2-氧乙基)苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



[2233] 将(S)-叔丁基(5-氯-4-((1-(5-(2-乙氧基乙烯基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.90g, 1.5mmol)的甲酸(10mL)溶液在环境温度下搅拌30分钟。混合物然后真空浓缩。向残余物中加入碳酸氢钠水溶液(30mL),混合物用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。用盐水(20mL)洗涤合并的有机层,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过5-50%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到黄色固体状标题化合物(0.23g, 32%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.71 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.63 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 7.04 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.11 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 5.25-5.18 (m, 1H), 4.78 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.66 (s, 2H), 1.63 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H); MS (ES+) m/z 472.0 (M+1), 474.0 (M+1)。

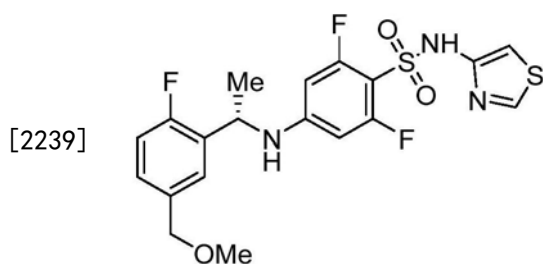
[2234] 步骤3. 制备(S)-5-氯-4-((1-(5-(2,2-二氟乙基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



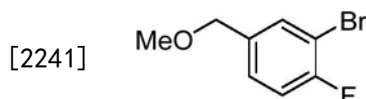
[2236] 在-78℃下,向(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-(2-氧乙基)苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺(0.100g,0.212mmol)的无水二氯甲烷(4mL)溶液中滴加(二乙基氨基)三氟化硫(0.068g,0.424mmol)。混合物在0℃下搅拌30分钟。混合物用碳酸氢钠水溶液(30mL)淬灭,用二氯甲烷(3×30mL)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.016g,15%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.60(d,J=2.4Hz,1H),7.75(d,J=7.2Hz,1H),7.21-7.14(m,1H),7.11-7.04(m,2H),6.97(d,J=2.0Hz,1H),6.12(d,J=12.0Hz,1H),6.03-5.68(m,1H),5.21(d,J=5.6Hz,1H),4.77(q,J=6.4Hz,1H),3.08(td,J=17.2,4.4Hz,2H),1.63(d,J=6.4Hz,3H),未观察到NH;MS(ES⁺) m/z 494.0(M+1),496.0(M+1)。

[2237] 实施例228

[2238] 合成(S)-2,6-二氟-4-((1-(2-氟-5-(甲氧基甲基)苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

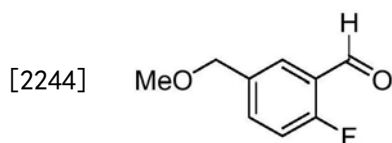


[2240] 步骤1.制备2-溴-1-氟-4-(甲氧基甲基)苯



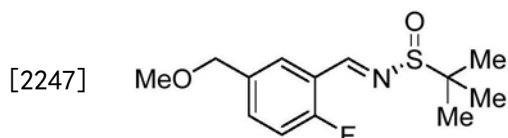
[2242] 在0℃下,向(3-溴-4-氟苯基)甲醇(5.00g,24.4mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(50mL)溶液中分批加入60%氢化钠的矿物油(1.37g,34.2mmol)悬浮液,并将混合物在0℃下搅拌30分钟。然后在0℃,向其中加入碘甲烷(4.15g,29.3mmol)。让混合物升温至环境温度并搅拌1h。通过加入水(200mL)淬灭反应,并用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过2-5%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(4.50g,84%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) 7.57(dd,J=6.4,2.0Hz,1H),7.28-7.23(m,1H),7.11(t,J=8.0Hz,1H),4.42(s,2H),3.41(s,3H)。

[2243] 步骤2.制备2-氟-5-(甲氧基甲基)苯甲醛



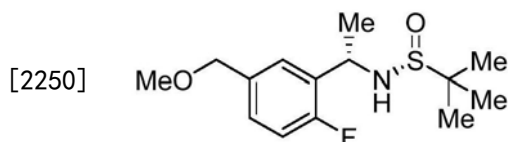
[2245] 在-78℃下,向2-溴-1-氟-4-(甲氧基甲基)苯(4.50g,20.54mmol)的无水四氢呋喃(50mL)溶液中加入2.5M正丁基锂的乙醚(9.86mL,3.94mmol)溶液。在-78℃下搅拌反应混合物30分钟,然后向其中加入无水二甲基甲酰胺(3.00g,41.09mmol)。将反应混合物升温至环境温度并搅拌1h,然后用水(50mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过2-10%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(2.30g,66%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) 10.30(s,1H),7.76(dd,J=6.4,2.0Hz,1H),7.59-7.50(m,1H),7.10(dd,J=10.0,8.4Hz,1H),4.39(s,2H),3.33(s,3H);MS(ES+)m/z 169.1(M+1)。

[2246] 步骤3.制备(R)-N-(2-氟-5-(甲氧基甲基)亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



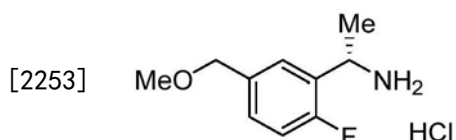
[2248] 向2-氟-5-(甲氧基甲基)苯甲醛(2.30g,13.7mmol)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.82g,15.1mmol)的无水二氯甲烷(40mL)溶液中加入碳酸铯(8.91g,27.4mmol)。混合物在环境温度下搅拌12h。过滤混合物,滤液真空浓缩。将残余物通过3-17%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(3.50g,94%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) 8.92(s,1H),7.96(dd,J=6.4,2.0Hz,1H),7.54-7.47(m,1H),7.17(dd,J=9.6,8.4Hz,1H),4.48(s,2H),3.44(s,3H),1.30(s,9H)。

[2249] 步骤4.制备(R)-N-((S)-1-(2-氟-5-(甲氧基甲基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



[2251] 在-50℃下,向(R)-N-(2-氟-5-(甲氧基甲基)亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(3.50g,12.9mmol)的二氯甲烷(40mL)溶液中加入3M甲基溴化镁的乙醚(8.60mL,25.80mmol)溶液。将反应混合物在环境温度下搅拌1h,然后用饱和氯化铵(100mL)淬灭,用二氯甲烷(3×100mL)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩并将残余物通过10-50%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化得到无色油状标题化合物(2.20g,59%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) 7.34(dd,J=7.2,2.0Hz,1H),7.26-7.20(m,1H),7.03(dd,J=10.0,8.4Hz,1H),4.90-4.81(m,1H),4.42(s,2H),3.40(s,3H),1.61(d,J=6.4Hz,3H),1.21(s,9H),未观察到NH。

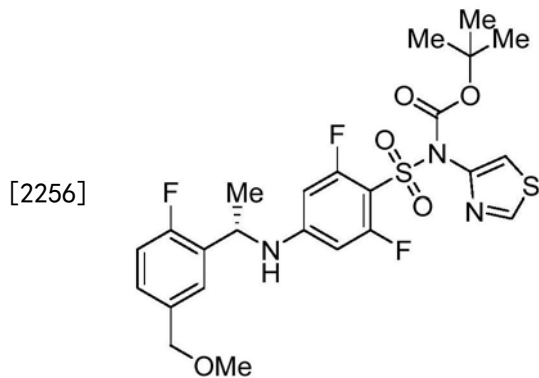
[2252] 步骤5.制备(S)-1-(2-氟-5-(甲氧基甲基)苯基)乙胺盐酸盐



[2254] 向(R)-N-((S)-1-(2-氟-5-(甲氧基甲基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.20g,7.66mmol)中加入4M氯化氢甲醇溶液(20mL),在室温下搅拌反应混合物2h。混合物真空浓缩,用水(50mL)稀释,用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。向水相中加入饱和碳酸氢钠

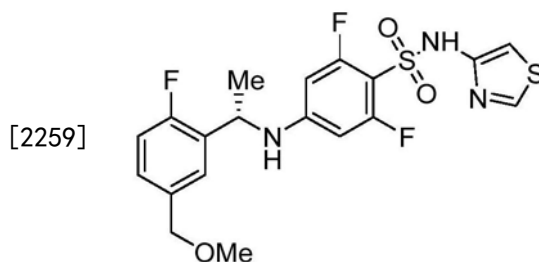
(5mL),然后用乙酸乙酯(3×30mL)萃取混合物。合并的有机提取物用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液得到无色油状标题化合物(1.30g,93%收率):¹H NMR (400MHz,CDCl₃) 7.40(dd,J=7.2,1.6Hz,1H),7.22-7.16(m,1H),7.00(dd,J=10.4,8.4Hz,1H),4.43(s,2H),4.41-4.35(m,1H),3.41(s,3H),1.43(d,J=6.8Hz,3H),未观察到可交换质子;MS(ES+)m/z 184.0(M+1)。

[2255] 步骤6.制备(S)-叔丁基(2,6-二氟-4-((1-(2-氟-5-(甲氧基甲基)苯基)乙基)氨基)苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[2257] 向叔丁基噻唑-4-基((2,4,6-三氟苯基)磺酰基)氨基甲酸酯(0.30g,0.76mmol)和(S)-1-(2-氟-5-(甲氧基甲基)苯基)乙胺盐酸盐(0.15g,0.68mmol)的无水二甲亚砜(8mL)溶液中一次加入碳酸铯(0.49g,1.5mmol)。混合物在环境温度下搅拌12h,然后用水(30mL)稀释,用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过33%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(0.10g,26%收率):¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ8.77(d,J=2.0Hz,1H),7.47(d,J=2.0Hz,1H),7.25-7.19(m,2H),7.06(t,J=9.6Hz,1H),6.09(d,J=12.0Hz,2H),4.94(d,J=6.4Hz,1H),4.87-4.75(m,1H),4.38(s,2H),3.37(s,3H),1.59(d,J=6.4Hz,3H),1.34(s,9H);MS(ES+)m/z 558.1(M+1)。

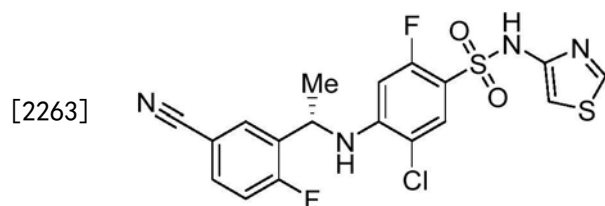
[2258] 步骤7.制备(S)-2,6-二氟-4-((1-(2-氟-5-(甲氧基甲基)苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



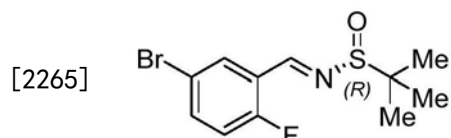
[2260] 向(S)-叔丁基(2,6-二氟-4-((1-(2-氟-5-(甲氧基甲基)苯基)乙基)-氨基)苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.10g,0.18mmol)中加入4M氯化氢乙酸乙酯(5mL)溶液,混合物在室温下搅拌1h。混合物真空浓缩,残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.021g,26%收率):¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ9.47-8.92(m,1H),8.64(s,1H),7.26-7.20(m,2H),7.12-7.04(m,1H),7.03-7.00(m,1H),6.01(d,J=11.6Hz,2H),4.82-4.70(m,2H),4.39(s,2H),3.36(s,3H),1.56(d,J=6.4Hz,3H);MS(ES+)m/z 458.1(M+1),459.1(M+1)。

[2261] 实施例229

[2262] 合成(S)-5-氯-4-((1-(5-氰基-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

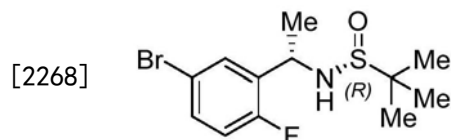


[2264] 步骤1. 制备(R)-N-(5-溴-2-氟亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



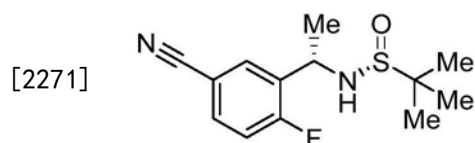
[2266] 将5-溴-2-氟-苯甲醛(3.00g, 14.8mmol), (R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.15g, 17.7mmol)和碳酸铯(7.22g, 22.1mmol)的无水二氯甲烷(30mL)混合物在室温下搅拌10h。过滤反应混合物, 滤液真空浓缩。将残余物通过25%的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色固体状标题化合物(3.70g, 82%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.84 (s, 1H), 8.11 (dd, $J=6.0, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 1H), 1.29 (s, 9H); MS (ES+) m/z 305.9 (M+1), 307.9 (M+1)。

[2267] 步骤2. 制备(R)-N-((S)-1-(5-溴-2-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



[2269] 在 -50°C 下, 向(R)-N-(5-溴-2-氟亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.00g, 6.53mmol)的无水二氯甲烷(20mL)溶液中, 在 -50°C 下滴加3.0M甲基溴镁的四氢呋喃(3.3mL, 9.9mmol)溶液。将混合物升温至环境温度并搅拌1h, 然后加入氯化铵水溶液(50mL)淬灭。混合物用乙酸乙酯($2 \times 50\text{mL}$)萃取。合并的有机层用盐水($2 \times 30\text{mL}$)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色油状标题化合物(1.40g, 67%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.50 (dd, $J=6.8, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.00-6.91 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.35 (br d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 1.58 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.23 (s, 9H); MS (ES+) m/z 322.0 (M+1), 324.0 (M+1)。

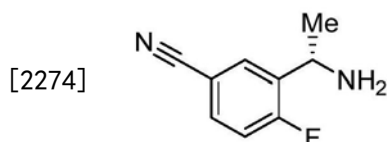
[2270] 步骤3. 制备(R)-N-((S)-1-(5-氰基-2-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



[2272] 在 120°C 下, 将(R)-N-((S)-1-(5-溴-2-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.50g, 4.65mmol)、锌粉(0.030g, 0.465mmol)、氰化锌(0.546g, 4.65mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(0.516g, 0.93mmol)和三(二亚苄基丙酮)双钯(0)(0.426g, 0.465mmol)的无水N,N-二甲基乙酰胺(10mL)搅拌12h。将反应混合物冷却至环境温度, 用乙酸乙酯(50mL)稀释

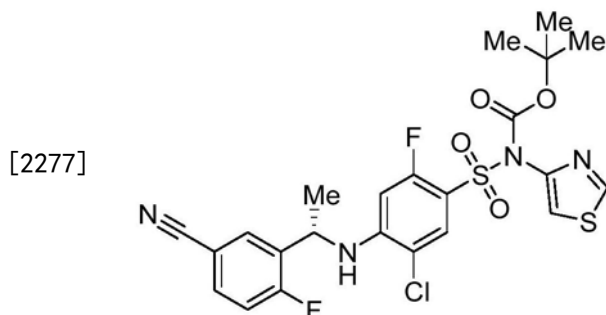
反应混合物并用盐水 (2×20mL) 洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过9-50%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到棕色油状标题化合物 (1.50g, 96% 收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.74 (dd, $J=6.7, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.56 (m, 1H), 7.24-7.14 (m, 1H), 4.99-4.87 (m, 1H), 3.39 (br d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 1.59 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.24 (s, 9H); MS (ES+) m/z 269.1 (M+1)。

[2273] 步骤4. 制备 (S) -3-(1-氨基乙基)-4-氟苯腈



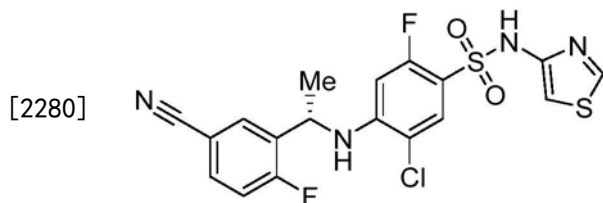
[2275] 向 (R) -N-((S) -1-(5-氰基-2-氟苯基) 乙基) -2-甲基丙烷-2-磺酰亚胺 (1.50g, 4.47mmol) 的乙醚 (10mL) 混合物中加入1M氯化氢的二噁烷 (10mL) 溶液,并将混合物在环境温度下搅拌12h。过滤掉所得固体。向其中加入饱和碳酸氢钠 (10mL), 混合物用二氯甲烷 (3×20mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥并过滤, 滤液真空浓缩, 得到棕色油状标题化合物 (1.00g, 90% 收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.88 (dd, $J=6.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.56 (ddd, $J=8.6, 4.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.14 (dd, $J=10.0, 8.6\text{Hz}$, 1H), 4.46 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 1.43 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 未观察到NH; MS (ES+) m/z 165.0 (M+1)。

[2276] 步骤5. 制备 (S) -叔丁基 (5-氯-4-((1-(5-氰基-2-氟苯基) 乙基) 氨基) -2-氟苯基) 磺酰基 (噻唑-4-基) 氨基甲酸酯



[2278] 向 (S) -3-(1-氨基乙基)-4-氟苯腈 (0.100g, 0.609mmol) 和叔丁基N-(5-氯-2,4-二氟苯基) 磺酰基-N-噻唑-4-基-氨基甲酸酯 (0.300g, 0.730mmol) 的无水N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 混合物中加入碳酸铯 (0.396g, 1.22mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌10h。混合物用乙酸乙酯 (80mL) 稀释并过滤。滤液用盐水 (2×30mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过25%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化, 得到无色固体状标题化合物 (0.130g, 38% 收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.77 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.58 (br d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 6.08 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 5.34-5.26 (m, 1H), 4.91-4.85 (m, 1H), 1.68 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.36 (s, 9H)。

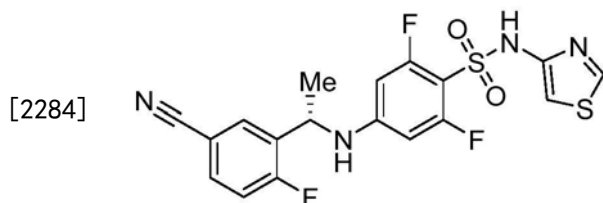
[2279] 步骤6. 制备 (S) -5-氯-4-((1-(5-氰基-2-氟苯基) 乙基) 氨基) -2-氟-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺



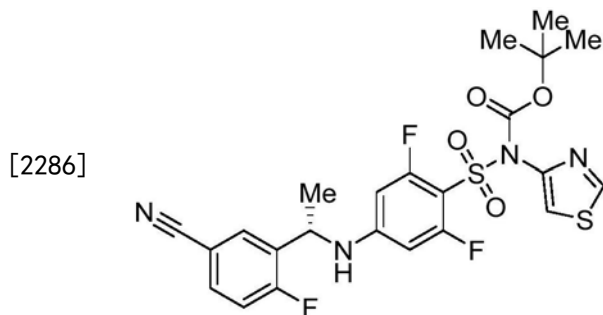
[2281] 向(S)-叔丁基(5-氯-4-((1-(5-氰基-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.100mg, 0.180mmol)的二氯甲烷(5mL)混合物中加入三氟乙酸(1mL),反应混合物在室温下搅拌10h。混合物真空浓缩,残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.0616mg, 75%收率): ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.68 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.76-7.65 (m, 3H), 7.33 (dd, $J=10.0$, 8.0Hz, 1H), 6.95 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.23 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 4.98-4.92 (m, 1H), 1.61 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 未观察到可交换质子; MS (ES+) m/z 454.8 (M+1), 456.8 (M+1)。

[2282] 实施例230

[2283] 合成(S)-4-((1-(5-氰基-2-氟苯基)乙基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

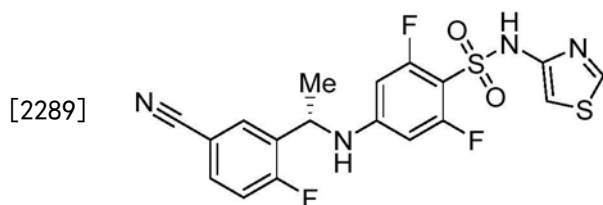


[2285] 步骤1. 制备(S)-叔丁基(4-((1-(5-氰基-2-氟苯基)乙基)氨基)-2,6-二氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[2287] 向(S)-3-(1-氨基乙基)-4-氟苯腈(0.150g, 0.914mmol)和叔丁基噻唑-4-基(2,4,6-三氟苯基)磺酰基氨基甲酸酯(0.342g, 0.868mmol)的无水二甲亚砜(6mL)混合物中加入N,N-二异丙基乙胺(0.191mL, 1.10mmol)。将反应混合物在36℃下搅拌12h。将残余物倾入冰水(30mL)中,水相用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过33%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(0.180g, 37%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.79 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.50 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.25 (br d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.09 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 2H), 4.93 (br d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.88-4.80 (m, 1H), 1.62 (m, 3H), 1.37 (s, 9H); MS (ES+) m/z 438.9 (M-99)。

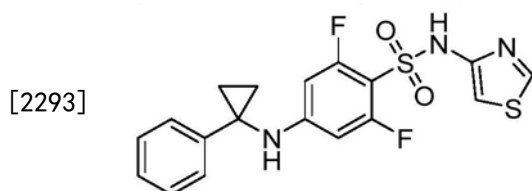
[2288] 步骤2. 制备(S)-4-((1-(5-氰基-2-氟苯基)乙基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



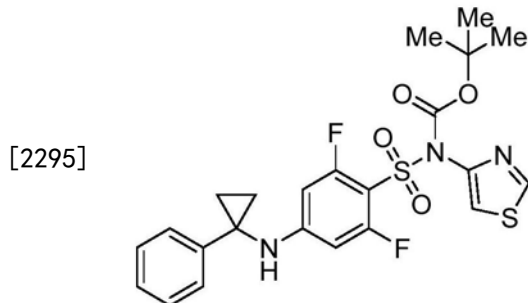
[2290] 向(S)-叔丁基(4-((1-(5-氰基-2-氟苯基)乙基)氨基)-2,6-二氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.180g, 0.334mmol)的二氯甲烷(10mL)混合物中加入三氟乙酸(2mL)。真空浓缩并用含0.225%甲酸的乙腈水溶液将残余物通过制备型反相HPLC进一步纯化,得到无色固体状标题化合物(0.127g, 87%收率): ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.72 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.77-7.65 (m, 2H), 7.35 (dd, $J=10.0, 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.10 (br d, $J=12.4\text{Hz}$, 2H), 4.86-4.81 (m, 1H), 1.54 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 未观察到可交换质子; MS (ES+) m/z 439.0 (M+1), 441.0 (M+1)。

[2291] 实施例231

[2292] 合成2,6-二氟-4-[(1-苯基环丙基)氨基]-N-噻唑-4-基苯磺酰胺



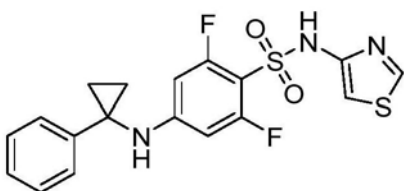
[2294] 步骤1. 制备叔丁基(2,6-二氟-4-[(1-苯基环丙基)氨基]苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[2296] 向叔丁基N-噻唑-4-基-N-(2,4,6-三氟苯基)磺酰基氨基甲酸酯(0.236g, 0.590mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(5mL)溶液中加入碳酸钾(0.332g, 2.36mmol)和1-苯基环丙烯胺(0.080g, 0.60mmol)。将混合物在60℃搅拌12h。冷却至环境温度后,用饱和氯化铵(5mL)稀释混合物,并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。合并的有机相用盐水(3×20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过40%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化,得到黄色油状标题化合物(0.100g, 43%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.78 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 6.26 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 2H), 5.32 (br s, 1H), 1.46-1.42 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.35-1.31 (m, 2H)。

[2297] 步骤2. 制备2,6-二氟-4-[(1-苯基环丙基)氨基]-N-噻唑-4-基苯磺酰胺

[2298]

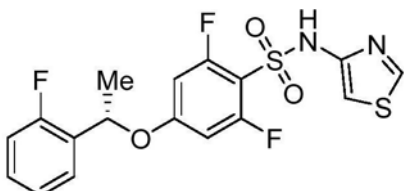


[2299] 向叔丁基 (2,6-二氟-4-((1-苯基环丙基)氨基)苯基)-磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯 (0.080g, 0.16mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1mL), 反应混合物在环境温度下搅拌 12h。将反应混合物真空浓缩, 残余物通过含 0.225% 甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相 HPLC 纯化, 得到无色固体状标题化合物 (0.428g, 67% 收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.83 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.33-7.22 (m, 2H), 7.17 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.76 (br s, 1H), 6.16 (br s, 2H), 1.37-1.30 (m, 2H), 1.16 (br d, $J=1.9\text{Hz}$, 2H), 未观察到 NH; MS (ES+) m/z 408.0 (M+1)。

[2300] 实施例 232

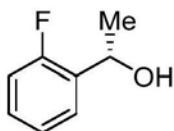
[2301] 合成 (S)-2,6-二氟-4-(1-(2-氟苯基)乙氧基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

[2302]



[2303] 步骤 1. 制备 (S)-1-(2-氟苯基)乙醇

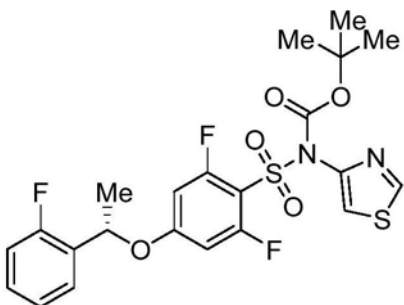
[2304]



[2305] 向无水四氢呋喃 (20mL) 中加入 (R)-2-甲基-CBS-噻唑硼烷 (1.0mL, 2.9mL) 和硼烷二甲基硫化物络合物 (10.0mL, 1.88mL), 并将混合物在环境温度下搅拌 1h。然后向该混合物中滴加 1-(2-氟苯基)乙酮 (2.00g, 14.5mmol, 1.75mL) 的无水四氢呋喃 (5mL) 溶液。将反应混合物在环境温度下搅拌 2h。通过加入甲醇 (20mL) 淬灭混合物并真空浓缩, 得到无色油状标题化合物 (2.00g, 98% 收率), 无需进一步纯化即可使用: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.49 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.04 (ddd, $J=10.8, 8.2, 1.2\text{Hz}$, 1H), 5.23 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 1.54 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 未观察到 OH。

[2306] 步骤 2. 制备 (S)-叔丁基 (2,6-二氟-4-(1-(2-氟苯基)乙氧基)苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯

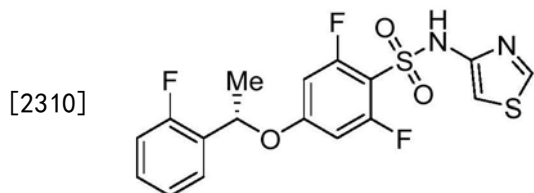
[2307]



[2308] 向叔丁基噻唑-4-基 (2,4,6-三氟苯基)磺酰基)氨基甲酸酯 (0.150g, 0.380mmol)

的无水二甲亚砜(2mL)溶液中加入(S)-1-(2-氟苯基)乙醇(0.106g,0.760mmol)和碳酸铯(0.248g,0.760mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌12h。用水(10mL)稀释反应混合物,并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,将残余物通过20%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化,得到黄色油状标题化合物(0.100g,51%收率):MS (ES+) m/z 414.9 (M-99)。

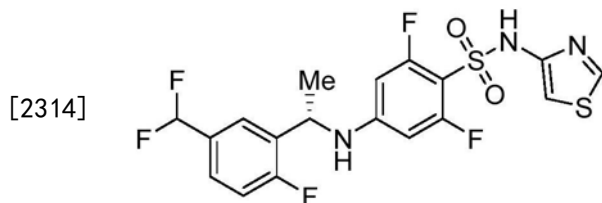
[2309] 步骤3.制备(S)-2,6-二氟-4-(1-(2-氟苯基)乙氧基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



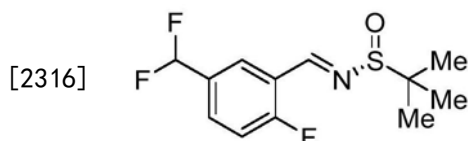
[2311] 向(S)-叔丁基(2,6-二氟-4-(1-(2-氟苯基)乙氧基)苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.100g,0.194mmol)中加入3M氯化氢甲醇(5mL),并将反应混合物在环境温度下搅拌30分钟。反应混合物在减压下浓缩。残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.020g,25%收率):¹H NMR (400MHz,CD₃OD) δ8.72 (d,J=2.4Hz,1H),7.46-7.29 (m,2H),7.24-7.10 (m,2H),6.94 (br s,1H),6.65-6.54 (m,2H),5.77 (q,J=6.4Hz,1H),1.66 (d,J=6.4Hz,3H),未观察到NH;MS (ES+) m/z 415.0 (M+1)。

[2312] 实施例233

[2313] 合成(S)-4-((1-(5-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



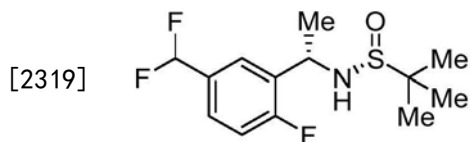
[2315] 步骤1.制备(R)-N-(5-(二氟甲基)-2-氟亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



[2317] 向5-(二氟甲基)-2-氟苯甲醛(根据WO 2008051494制备,2.50g,14.4mmol)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.91g,15.8mmol)的无水二氯甲烷(40mL)溶液中加入碳酸铯(7.02g,21.5mmol)。将所得混合物在环境温度下搅拌12h。用水(20mL)稀释反应混合物,并用二氯甲烷(3×20mL)萃取。合并的有机相用盐水(3×20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过1-15%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到黄色油状标题化合物(3.45g,87%收率):¹H NMR (300MHz,CDCl₃) δ8.92 (s,1H),8.15 (br d,J=5.2Hz,1H),7.68 (dt,J=5.4,2.4Hz,1H),7.31-7.24 (m,1H),6.69 (t,J=56.0Hz,1H),1.29 (s,9H)。

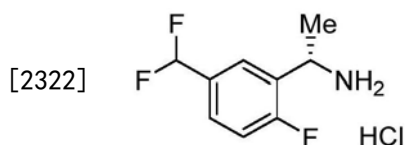
[2318] 步骤2.制备(R)-N-((S)-1-(5-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺

酰胺



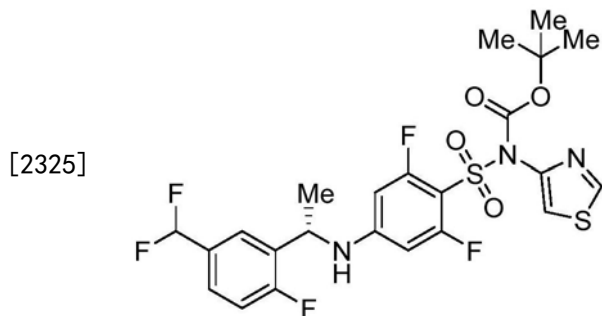
[2320] 在 -50°C 下,向(R)-N-(5-(二氟甲基)-2-氟亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(3.45g,12.4mmol)的无水二氯甲烷(30mL)溶液中滴加3.0M甲基溴化镁乙醚(8.29mL)溶液。将反应混合物升温至环境温度,搅拌1h,然后通过加入饱和氯化铵(30mL)淬灭。分离各层,水层用二氯甲烷($2\times 30\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过10-25%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到黄色油状标题化合物(1.71g,47%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.57 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.15 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.64 (t, $J=56.4\text{Hz}$, 1H), 5.01-4.87 (m, 1H), 3.39 (br d, $J=3.4\text{Hz}$, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.23 (s, 9H)。

[2321] 步骤3.制备(S)-1-(5-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙胺盐酸盐



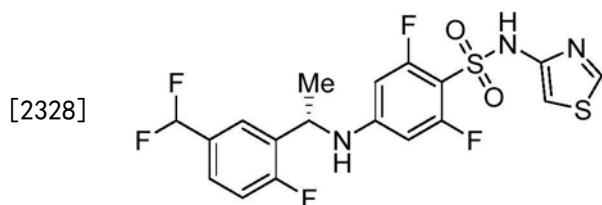
[2323] 向(R)-N-((S)-1-(5-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.71g,5.83mmol)中加入4M氯化氢甲醇溶液(20mL),并将反应混合物在环境温度下搅拌1h。真空浓缩反应混合物,得到无色固体状标题化合物,无需纯化即可使用(1.00g,76%收率)。

[2324] 步骤4.制备(S)-叔丁基(4-((1-(5-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-2,6-二氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[2326] 向叔丁基噻唑-4-基(2,4,6-三氟苯基)磺酰基)氨基甲酸酯(0.200g,0.507mmol)的无水二甲基甲酰胺(8mL)溶液中加入碳酸铯(0.330g,1.01mmol)和(S)-1-(5-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙胺盐酸盐(0.200g,0.89mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌12h,然后用盐水(30mL)稀释并用乙酸乙酯($2\times 30\text{mL}$)萃取。合并的有机层用盐水($2\times 20\text{mL}$)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液得到无色油状标题化合物,无需进一步纯化即可使用(0.150g,收率30%):MS (ES+) m/z 564.1 (M+1)。

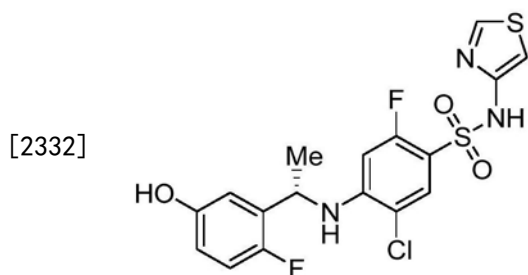
[2327] 步骤5.制备(S)-4-((1-(5-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



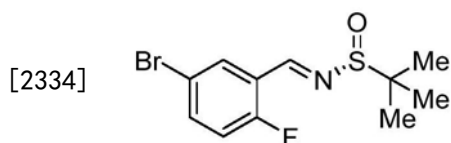
[2329] 向(S)-叔丁基(4-((1-(5-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-2,6-二氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.130g, 0.231mmol)中加入5M氯化氢的乙酸乙酯(5mL)溶液, 并将反应混合物在环境温度下搅拌30分钟。真空除去溶剂, 残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化, 得到无色固体状标题化合物(0.410g, 38%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.38-9.77 (br s, 1H), 8.68 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.51-7.35 (m, 2H), 7.19 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.60 (t, $J=56.4\text{Hz}$, 1H), 6.00 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 2H), 4.89-4.69 (m, 2H), 1.58 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 3H); MS (ES+) m/z 463.9 (M+1)。

[2330] 实施例234

[2331] 合成(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-羟基苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

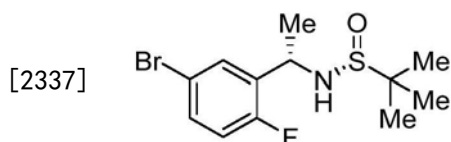


[2333] 步骤1. 制备(R)-N-(5-溴-2-氟亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



[2335] 向5-溴-2-氟苯甲醛(10.5g, 51.7mmol)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(7.52g, 62.1mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液中一次性加入碳酸铯(33.7g, 103mmol), 并将反应混合物在环境温度下搅拌3h。过滤混合物, 滤液真空浓缩。将残余物通过2-10%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色油状标题化合物(15.0g, 95%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.85 (s, 1H), 8.12 (dd, $J=6.0, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.61 (ddd, $J=8.8, 4.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.08 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 1.30 (s, 9H)。

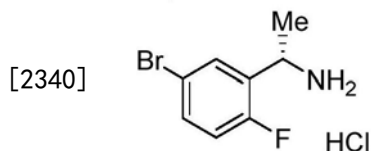
[2336] 步骤2. 制备(R)-N-((S)-1-(5-溴-2-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



[2338] 在-45℃下, 向(R)-N-(5-溴-2-氟亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(15.0g, 49.0mmol)无水二氯甲烷(200mL)溶液中滴加3.0M甲基溴镁乙醚(32.7mL, 98.1mmol)溶液。将反应混合物升温至环境温度, 搅拌1h, 然后加入氯化铵水溶液(200mL)淬灭。混合物用二

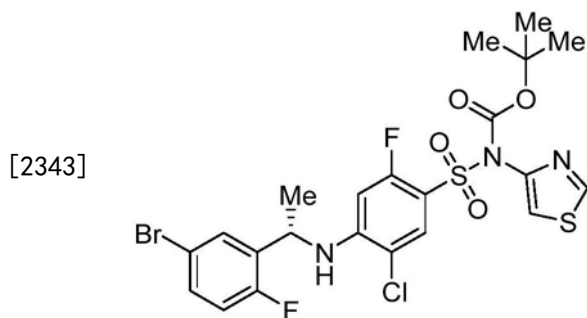
氯甲烷 (2×200mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过10-33%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的凝胶色谱法纯化, 得到无色油状标题化合物 (11.0g, 70%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.41 (dd, $J=6.4$, 2.4Hz, 1H), 7.28 (ddd, $J=8.4$, 4.4, 2.4Hz, 1H), 6.86 (dd, $J=9.6$, 8.8Hz, 1H), 4.82-4.69 (m, 1H), 3.27 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 1.49 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.14 (s, 9H)。

[2339] 步骤3. 制备 (S)-1-(5-溴-2-氟苯基) 乙胺盐酸盐



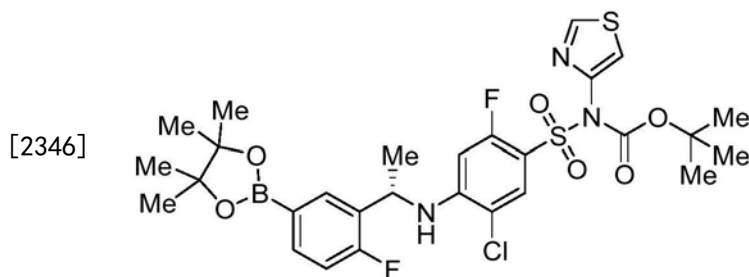
[2341] 向 (R)-N-((S)-1-(5-溴-2-氟苯基) 乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (10.0g, 31.0mmol) 中加入4M氯化氢甲醇溶液 (100mL), 并将反应混合物在环境温度下搅拌1h。混合物真空浓缩。残余物用甲醇 (5mL) 稀释, 通过从甲基叔丁基醚 (300mL) 结晶纯化, 得到无色固体状标题化合物 (5.00g, 63%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.59 (dd, $J=6.4$, 2.4Hz, 1H), 7.33 (ddd, $J=8.4$, 4.4, 2.4Hz, 1H), 6.92 (dd, $J=10.0$, 8.8Hz, 1H), 4.38 (q, $J=6.4$ Hz, 1H), 1.42 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 未观察到可交换质子; MS (ES+) m/z 217.9 (M+1), 219.9 (M+1)。

[2342] 步骤4. 制备 (S)-叔丁基 (4-((1-(5-溴-2-氟苯基) 乙基) 氨基)-5-氯-2-氟苯基) 磺酰基 (噻唑-4-基) 氨基甲酸酯



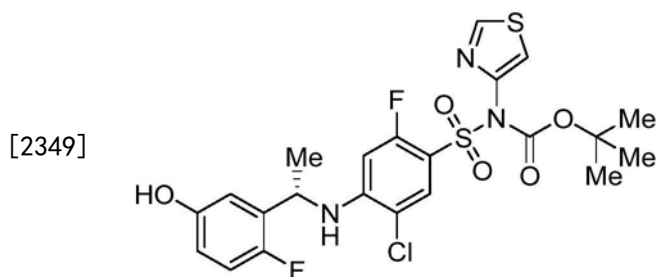
[2344] 向叔丁基 (5-氯-2,4-二氟苯基) 磺酰基 (噻唑-4-基) 氨基甲酸酯 (5.00g, 12.2mmol) 和 (S)-1-(5-溴-2-氟苯基) 乙醇胺 (3.18g, 14.6mmol) 的无水二甲亚砜 (50mL) 溶液中加入碳酸铯 (7.93g, 24.3mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌12h, 然后用水 (200mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化, 得到黄色固体状标题化合物 (1.80g, 24%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.79 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.41 (ddd, $J=8.4$, 4.4, 2.4Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=6.4$, 2.4Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=10.0$, 8.8Hz, 1H), 6.16 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.84 (q, $J=6.4$ Hz, 1H), 1.67 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.37 (s, 9H); MS (ES+) m/z 507.9 (M-99), 509.9 (M-99)。

[2345] 步骤5. 制备叔丁基 (S)-((5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊烷-2-基) 苯基) 乙基) 氨基) 苯基) 磺酰基) (噻唑-4-基) 氨基甲酸酯



[2347] 向(S)-叔丁基(4-((1-(5-溴-2-氟苯基)乙基)氨基)-5-氯-2-氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.30g, 0.49mmol)的无水二噁烷(10mL)溶液中加入双(频哪乐托)二硼(0.25g, 0.99mmol)、乙酸钾(0.097g, 0.99mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.036g, 0.049mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌12h。冷却至环境温度后,用水(30mL)稀释反应混合物,并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,将残余物通过10-33%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(0.32g, 定量收率):MS (ES⁺) m/z 556.0 (M-99)。

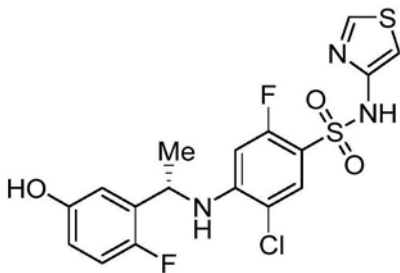
[2348] 步骤6. 制备叔丁基(S)-((5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-羟基苯基)乙基)氨基)苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[2350] 在0℃下,向叔丁基(S)-((5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊烷-2-基)苯基)乙基)氨基)苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.32g, 0.49mmol)和氢氧化钠(1.0M, 0.73mL)的四氢呋喃(5mL)混合物中滴加过氧化氢(0.050g, 1.46mmol)。将混合物升温至环境温度并搅拌2h。然后向其中加入2M盐酸以调节混合物至pH 7。混合物用水(30mL)稀释,用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过50%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.10g, 38%收率):¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.75 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.92 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.48 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.92 (t, J=9.2Hz, 1H), 6.73-6.63 (m, 2H), 6.55-6.30 (m, 1H), 6.20 (d, J=12.4Hz, 1H), 5.35 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.78 (q, J=6.4Hz, 1H), 1.62 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.33 (s, 9H); MS (ES⁺) m/z 446.0 (M-99), 447.9 (M-99)。

[2351] 步骤7. 制备(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-羟基苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

[2352]

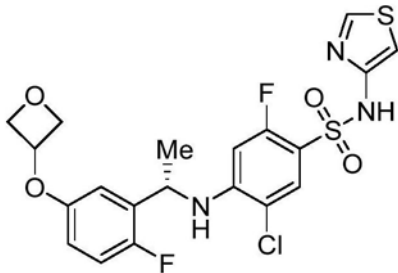


[2353] 向(S)-叔丁基(5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-羟基苯基)乙基)氨基)苯基)-磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.10g, 0.19mmol)中加入4M氯化氢的1,4-二噁烷(5mL)溶液,并将反应混合物在环境温度下搅拌1h。混合物真空浓缩,残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.05g, 59%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.85-9.45 (m, 1H), 8.65 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.00-6.92 (m, 2H), 6.73-6.67 (m, 1H), 6.65 (dd, $J=5.6, 3.2\text{Hz}$, 1H), 6.07 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 5.16 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.72 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 1.61 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 未观察到可交换质子; MS (ES+) m/z 446.0 (M+1), 448.0 (M+1)。

[2354] 实施例235

[2355] 合成(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-(氧杂环丁-3-基氧基)苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

[2356]

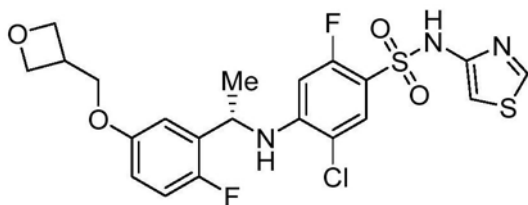


[2357] 向(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-羟基苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺(0.09g, 0.2mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(3mL)溶液中加入3-碘氧杂环丁烷(0.074g, 0.40mmol)和碳酸钾(0.07g, 0.5mmol)。混合物在60°C搅拌3h。冷却至环境温度后,过滤反应混合物,滤液真空浓缩。残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.065g, 64%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.64 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.01 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.57 (dd, $J=6.0, 3.2\text{Hz}$, 1H), 6.48 (td, $J=8.8, 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.08 (d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 5.16 (br d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 5.10 (quin, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.92 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.86 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.74 (q, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 4.67-4.61 (m, 1H), 1.62 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 未观察到NH; MS (ES+) m/z 502.0 (M+1), 504.0 (M+1)。

[2358] 实施例236

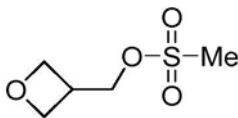
[2359] 合成(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-(氧杂环丁-3-基甲氧基)苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

[2360]



[2361] 步骤1.制备氧杂环丁-3-基甲基甲磺酸酯

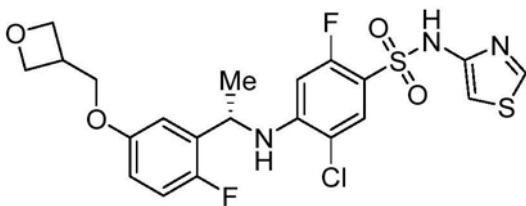
[2362]



[2363] 向氧杂环丁-3-基甲醇 (0.300g, 3.41mmol) 的无水二氯甲烷 (10mL) 溶液中加入三乙胺 (0.516g, 5.11mmol), 然后在 0℃ 下加入甲磺酰氯 (0.468g, 4.09mmol)。混合物在环境温度下搅拌 1h。然后通过加入水 (10mL) 淬灭反应混合物, 并用二氯甲烷 (10mL) 萃取。有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。减压浓缩滤液得到无色油状标题化合物 (0.500g, 88% 收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.86 (dd, $J=6.6, 7.6\text{Hz}$, 2H), 4.55-4.44 (m, 4H), 3.48-3.35 (m, 1H), 3.08 (s, 3H)。

[2364] 步骤2.制备 (S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-(氧杂环丁-3-基甲氧基)苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

[2365]

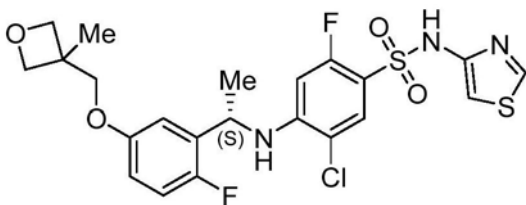


[2366] 向 (S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-羟基苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺 (0.080g, 0.18mmol) 的无水 N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 溶液中加入氧杂环丁-3-基甲基甲磺酸盐 (0.030g, 0.18mmol) 和碳酸钾 (0.049g, 0.36mmol)。混合物在 60℃ 搅拌 12h。冷却至环境温度后, 过滤反应混合物, 滤液减压浓缩。残余物通过含 0.225% 甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相 HPLC 纯化, 得到无色固体状标题化合物 (0.012g, 13% 收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.53 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.94 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.69 (td, $J=3.6, 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.65 (dd, $J=3.0, 6.0\text{Hz}$, 1H), 6.04 (d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 5.10 (br d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 4.79 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 4.65 (quin, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 4.47 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4.08-3.98 (m, 2H), 3.38-3.24 (m, 1H), 1.52 (br s, 3H), 未观察到 NH; MS (ES+) m/z 516.0 (M+1), 518.0 (M+1)。

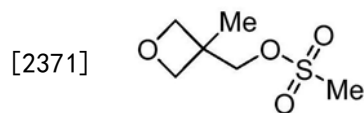
[2367] 实施例 237

[2368] 合成 (S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-((3-甲基氧杂环丁-3-基)甲氧基)苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

[2369]

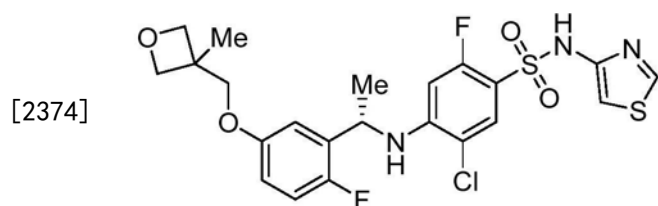


[2370] 步骤1.制备(3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基磺酸甲酯



[2372] 向(3-甲基氧杂环丁-3-基)甲醇(0.400g,3.92mmol)的无水二氯甲烷(10mL)溶液中加入三乙胺(0.594g,5.87mmol,0.814mL),然后在0℃加入甲磺酰氯(0.538g,4.70mmol,0.363mL)。混合物用二氯甲烷(10mL)萃取。有机层用盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤,滤液真空浓缩,得到黄色油状标题化合物(0.500g,71%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ4.54(d,J=6.4Hz,2H),4.45(d,J=6.4Hz,2H),4.34(s,2H),3.09(s,3H),1.41(s,3H)。

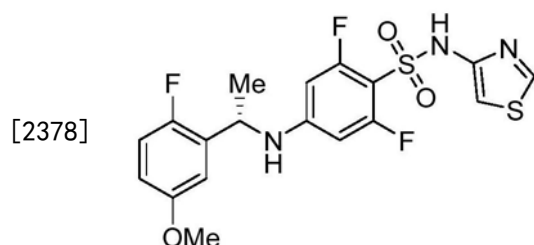
[2373] 步骤2.制备(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-((3-甲基氧杂环丁-3-基)甲氧基)苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺TF057E



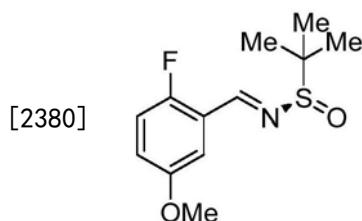
[2375] 向(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-羟基苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺(0.080g,0.179mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(5mL)溶液中加入(3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基磺酸甲酯(0.032g,0.179mmol)和碳酸钾(0.049g,0.36mmol)。混合物在60℃搅拌12h。冷却至环境温度后,过滤反应混合物,滤液减压浓缩。残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.015g,16%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ9.43(br s,1H),8.64(d,J=2.4Hz,1H),7.76(d,J=7.2Hz,1H),7.03(t,J=9.2Hz,1H),6.95(d,J=2.0Hz,1H),6.85-6.70(m,2H),6.14(d,J=12.4Hz,1H),5.19(br d,J=5.4Hz,1H),4.75(quin,J=6.6Hz,1H),4.61(d,J=6.0Hz,2H),4.46(d,J=6.0Hz,2H),4.00-3.88(m,2H),1.62(d,J=6.8Hz,3H),1.42(s,3H),未观察到NH;MS(ES⁺)m/z 530.0(M+1),532.0(M+1)。

[2376] 实施例238

[2377] 合成(S)-2,6-二氟-4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

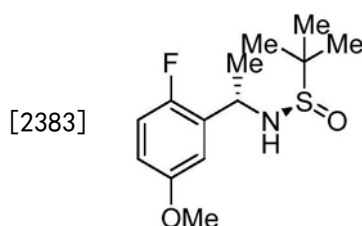


[2379] 步骤1.制备(R)-N-(2-氟-5-甲氧基亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



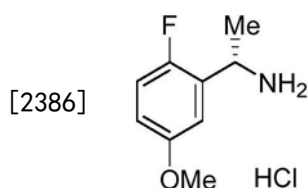
[2381] 向2-氟-5-甲氧基苯甲醛(2.00g,13.0mmol)的无水二氯甲烷(20mL)溶液中加入碳酸铯(8.46g,26.0mmol)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.36g,19.5mmol)。混合物在环境温度下搅拌12h,然后过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过5-50%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(2.50g,75%收率):¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ8.88 (s,1H),7.46 (dd,J=3.0,5.2Hz,1H),7.12-7.06 (m,1H),7.06-7.01 (m,1H),3.85 (s,3H),1.28 (s,9H)。

[2382] 步骤2.制备(R)-N-((S)-1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



[2384] 在-50℃下,向(R)-N-(2-氟-5-甲氧基亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.50g,5.83mmol)的无水二氯甲烷(20mL)溶液中滴加甲基溴化镁(3.0mL,3.9mL,11.7mmol)。将反应混合物加热至环境温度并搅拌12h。用饱和氯化铵(20mL)稀释混合物,并用二氯甲烷(3×20mL)萃取。合并的有机相用盐水(3×20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过5-25%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到黄色油状标题化合物(1.00g,63%收率):¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ6.95 (t,J=9.3Hz,1H),6.87 (dd,J=5.8,3.2Hz,1H),6.74 (td,J=8.9,3.5Hz,1H),4.85-4.74 (m,1H),3.77 (s,3H),3.38 (br d,J=4.3Hz,1H),1.56 (d,J=6.7Hz,3H),1.20 (s,9H)。

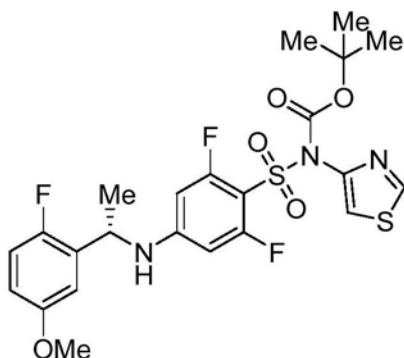
[2385] 步骤3.制备(S)-1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙胺盐酸盐



[2387] 向(R)-N-((S)-1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.90g,3.3mmol)中加入4M氯化氢的1,4-二噁烷(10mL)溶液,并将反应混合物在环境温度下搅拌30分钟。真空浓缩反应混合物。向残余物中加入两滴甲醇和叔丁基甲基醚(10mL),并将混合物搅拌6h。然后滤出固体并真空干燥,得到无色固体状标题化合物(0.40g,59%收率):¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ8.87 (br s,3H),7.23 (dd,J=5.7,2.8Hz,1H),6.99 (t,J=9.4Hz,1H),6.82 (td,J=8.8,3.6Hz,1H),4.76 (br s,1H),3.68 (s,3H),1.69 (d,J=6.8Hz,3H)。

[2388] 步骤4.制备(S)-叔丁基(2,6-二氟-4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基)氨基)苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯

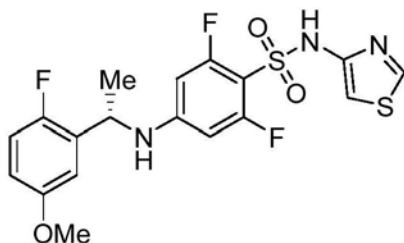
[2389]



[2390] 向(S)-1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙胺盐酸盐(0.15g, 0.73mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(5mL)溶液中加入叔丁基噻唑-4-基(2,4,6-三氟苯基)磺酰基)氨基甲酸酯(0.29g, 0.73mmol)和碳酸钾(0.40g, 2.9mmol)。将混合物在60℃搅拌12h。冷却至环境温度后,用饱和氯化铵(5mL)稀释反应混合物,并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。合并的有机相用盐水(3×20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过40%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.08g, 20%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.77 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=22.1\text{Hz}$, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 6.78-6.69 (m, 2H), 6.09 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 2H), 5.10 (br d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 4.79-4.69 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.56 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.33 (s, 9H)。

[2391] 步骤5. 制备(S)-2,6-二氟-4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

[2392]

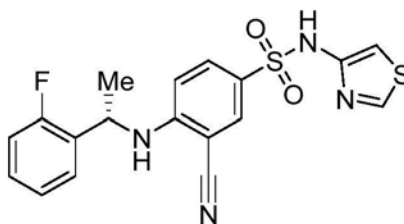


[2393] 向(S)-2,6-二氟-4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺(0.10g, 0.18mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入三氟乙酸(3.08g, 27.0mmol, 2mL)。混合物在环境温度下搅拌12h,然后真空浓缩。残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.063g, 69%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.92 (br s, 1H), 8.73 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.96 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 6.78-6.72 (m, 2H), 6.00 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 2H), 4.86 (br d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 4.69 (quin, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.54 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H); MS (ES+) m/z 444.0 (M+1)。

[2394] 实施例239

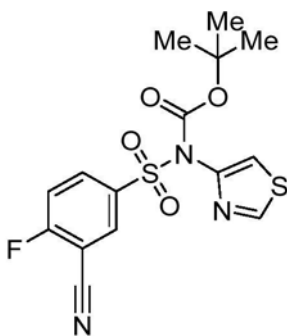
[2395] 合成(S)-3-氰基-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

[2396]



[2397] 步骤1. 制备叔丁基((3-氰基-4-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯

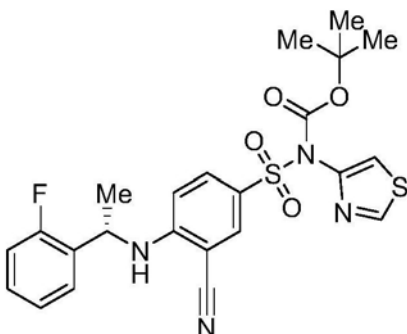
[2398]



[2399] 在0℃下向叔丁基噻唑-4-基氨基甲酸酯(0.500g, 2.50mmol)的无水二甲基甲酰胺(20mL)溶液中加入氢化钠(矿物油中60%的分散体, 0.120g, 3.00mmol)。将混合物加热至10℃, 搅拌1h, 冷却至0℃。在0℃下向其中加入3-氰基-4-氟苯磺酰氯(0.713g, 3.25mmol)。将反应混合物升温至环境温度并搅拌4h。用饱和氯化铵(20mL)稀释混合物, 并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。合并的有机相用盐水(3×20mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过5-50%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色固体状标题化合物(0.500g, 52%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.80 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.49 (dd, $J=2.2, 5.8\text{Hz}$, 1H), 8.46-8.42 (m, 1H), 7.56 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.43 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 1.36 (s, 9H)。

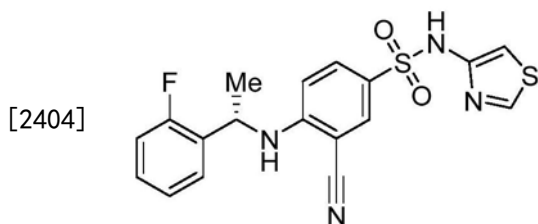
[2400] 步骤2. 制备叔丁基(S)-((3-氰基-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯

[2401]



[2402] 向叔丁基(3-氰基-4-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.200g, 0.521mmol)的无水二甲基甲酰胺(3mL)溶液中加入碳酸钾(0.288g, 2.09mmol)和(S)-1-(2-氟苯基)乙胺盐酸盐(0.916g, 0.521mmol)。混合物在环境温度下搅拌12h, 然后用饱和氯化铵(20mL)稀释, 用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。合并的有机层用盐水(3×20mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过40%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化, 得到无色固体状标题化合物(0.120g, 46%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.78 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.98 (dd, $J=9.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.17-7.08 (m, 2H), 6.58 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 5.47 (br d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 5.01 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 1.69 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.34 (s, 9H)。

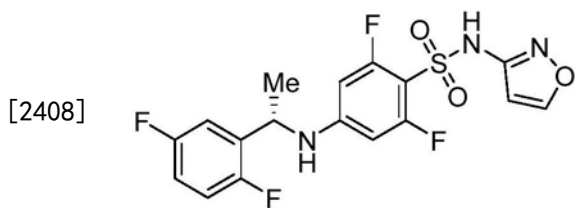
[2403] 步骤3. 制备(S)-3-氰基-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



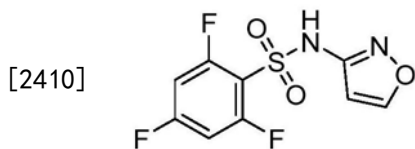
[2405] 向叔丁基(S)-((3-氰基-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.120g, 0.239mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入三氟乙酸(3.08g, 27.0mmol, 2mL)。混合物在环境温度下搅拌12h, 然后真空浓缩。残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化, 得到无色固体状标题化合物(0.074g, 69%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.28 (s, 1H), 8.72 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=9.0, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.16-7.04 (m, 2H), 6.97 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.44 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 5.34 (br d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 4.91 (quin, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 1.63 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H); MS (ES+) m/z 403.0 (M+1), 425.0 (M+23)。

[2406] 实施例240

[2407] 合成(S)-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噁唑-3-基)苯磺酰胺



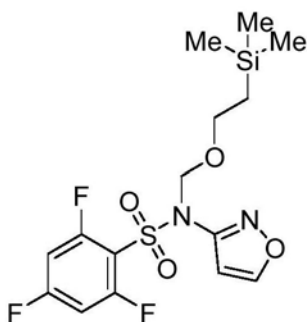
[2409] 步骤1. 制备2,4,6-三氟-N-(异噁唑-3-基)苯磺酰胺



[2411] 在0℃下, 向异噁唑-3-胺(1.00g, 11.9mmol, 0.877mL)、4-(二甲基氨基)吡啶(0.291g, 2.38mmol)和吡啶(1.88g, 23.8mmol, 1.92mL)的无水二氯甲烷(20mL)混合物中加入2,4,6-三氟苯磺酰氯(3.02g, 13.1mmol)的二氯甲烷(4mL)。混合物在0℃下搅拌30分钟, 在环境温度下搅拌12h。混合物真空浓缩, 并将残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化, 得到黄色固体状标题化合物(1.18g, 36%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 6.81 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.61 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 未观察到NH。

[2412] 步骤2. 制备2,4,6-三氟-N-(异噁唑-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-苯磺酰胺

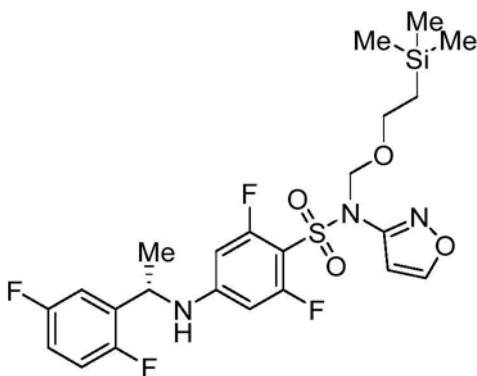
[2413]



[2414] 在0℃下,向2,4,6-三氟-N-(异噁唑-3-基)苯磺酰胺(1.18g,4.24mmol)和碳酸钾(1.17g,8.48mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(10mL)混合物中加入(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基硅烷(0.849g,5.09mmol,0.902mL)。将反应混合物升温至环境温度并搅拌1h。将残余物倾入冰水(50mL)中,水相用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机相用盐水(3×30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过10%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(1.60g,92%收率):¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.30(d, J=1.8Hz, 1H), 6.78(t, J=8.6Hz, 2H), 6.65(d, J=1.8Hz, 1H), 5.44(s, 2H), 3.77-3.69(m, 2H), 0.98-0.86(m, 2H), 0.05(s, 9H); MS(ES+) m/z 430.9(M+23)。

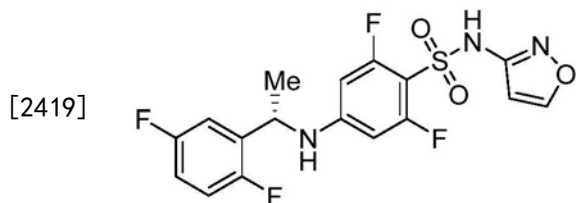
[2415] 步骤3. 制备(S)-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噁唑-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)苯磺酰胺

[2416]



[2417] 将2,4,6-三氟-N-(异噁唑-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)苯磺酰胺(0.250g,0.612mmol), (S)-1-(2,5-二氟苯基)乙胺盐酸盐(0.142g,0.734mmol)和碳酸钾(0.338g,2.45mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(6mL)混合物在60℃搅拌12h。将混合物倾入冰水(30mL)中,水相用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过20%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(0.150g,45%收率):¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.24(d, J=2.0Hz, 1H), 7.07(td, J=9.2, 4.6Hz, 1H), 7.02-6.93(m, 2H), 6.65(d, J=1.8Hz, 1H), 6.02(d, J=11.6Hz, 2H), 5.44(s, 2H), 4.75(brs, 1H), 3.75-3.72(m, 2H), 3.04-2.90(m, 1H), 1.57(br s, 3H), 0.97-0.91(m, 2H), 0.00(s, 9H); MS(ES+) m/z 546.1(M+1)。

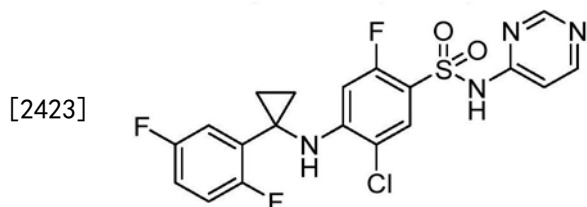
[2418] 步骤4. 制备(S)-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噁唑-3-基)苯磺酰胺



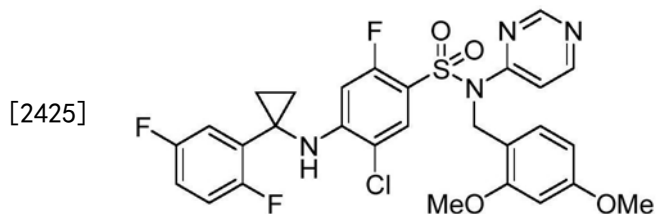
[2420] 向(S)-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噁唑-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)苯磺酰胺(0.150g,0.275mmol)的二噁烷(5mL)溶液中加入4M盐酸的二噁烷(15mL)溶液,反应混合物在环境温度下搅拌12h。混合物真空浓缩,残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.049g,43%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.21(d,J=1.6Hz,1H),7.07(dt,J=4.4,9.2Hz,1H),6.98-6.87(m,2H),6.58(d,J=1.6Hz,1H),6.02(d,J=11.6Hz,2H),4.82(br d,J=5.6Hz,1H),4.72(quin,J=6.6Hz,1H),1.56(d,J=6.8Hz,3H),未观察到NH;MS(ES⁺)m/z 416.0(M+1)。

[2421] 实施例241

[2422] 合成5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)环丙基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺



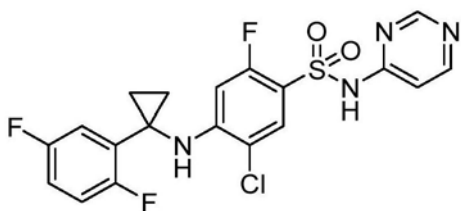
[2424] 步骤1.制备5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)环丙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺



[2426] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(0.200g,0.441mmol)和1-(2,5-二氟苯基)环丙烷-1-胺盐酸盐(0.091g,0.44mmol)的无水二甲亚砜(5mL)混合物中加入碳酸钾(0.207g,1.50mmol),并将反应混合物在70℃下搅拌18h。将混合物冷却至环境温度,并用乙酸乙酯(5mL)和水(5mL)稀释。分离各层,水相用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。合并的有机相用盐水(1×5mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过0-60%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(0.107g,40%收率):MS(ES⁺)m/z 605.4(M+1),607.4(M+1)。

[2427] 步骤2.制备5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)环丙基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[2428]



[2429] 按照实施例222步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)环丙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺代替叔丁基(S)-((5-氯-4-((1-(2-氯苯基)丙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯,残余物通过含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.029g,35%收率):¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ8.58(s,1H), 8.30(br s,1H), 7.72-7.69(m,1H), 7.53-7.47(m,1H), 7.33-7.29(m,1H), 7.25-7.10(m, 2H), 7.00-6.94(m,1H), 6.83-6.79(m,1H), 1.43-1.40(m,2H), 1.28-1.25(m,2H), 未观察到NH;MS(ES+) m/z 455.2(M+1), 457.2(M+1)。

[2430] 实施例242

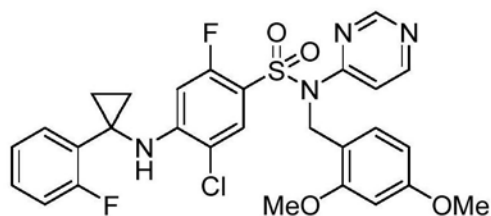
[2431] 合成5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)环丙基)氨基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[2432]



[2433] 步骤1.制备5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)环丙基)氨基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

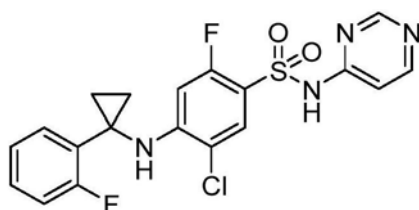
[2434]



[2435] 按照实施例241步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以1-(2-氟苯基)环丙烷-1-胺盐酸盐代替1-(2,5-二氟苯基)环丙烷-1-胺盐酸盐,得到无色油状标题化合物(0.101g,39%收率):MS(ES+) m/z 587.4(M+1), 589.4(M+1)。

[2436] 步骤2.制备5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)环丙基)氨基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[2437]

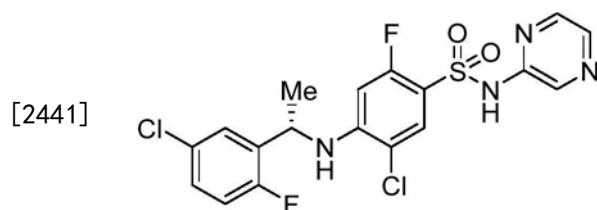


[2438] 按照实施例241步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)环丙基)氨基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺代替5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)环丙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯

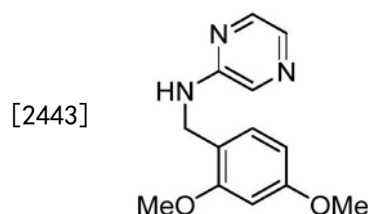
磺酰胺,并用甲醇(3×5mL)研磨纯化,得到无色固体状标题化合物(0.047g,63%收率):¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ8.57(s,1H),8.30(br s,1H),7.69(d,J=7.3Hz,1H),7.61-7.55(m,1H),7.31-7.23(m,2H),7.16-7.10(m,2H),6.98-6.95(m,1H),6.77(d,J=12.9Hz,1H),1.38-1.37(m,2H),1.27-1.23(m,2H),未观察到NH;MS(ES+) m/z 437.2(M+1),439.2(M+1)。

[2439] 实施例243

[2440] 合成(S)-5-氯-4-((1-(2-氯-5-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(吡嗪-2-基)苯磺酰胺

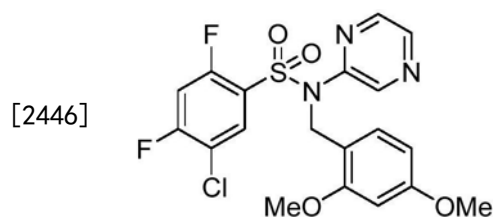


[2442] 步骤1.制备N-(2,4-二甲氧基苄基)吡嗪-2-胺



[2444] 将吡嗪-2-胺(2.000g,21.03mmol)、2,4-二甲氧基苯甲醛(3.851g,23.19mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(6.233g,29.54mmol)的二氯甲烷(90mL)混合物在环境温度下搅拌18h,然后向其中加入水(50mL),并分离各层。水相用二氯甲烷(3×40mL)萃取。合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,用硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过10-80%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(2.914g,56%收率):¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.97(dd,J=2.8,1.5Hz,1H),7.88(d,J=1.5Hz,1H),7.76(d,J=2.8Hz,1H),7.21(d,J=8.2Hz,1H),6.47(d,J=2.4Hz,1H),6.42(dd,J=8.2,2.4Hz,1H),5.07-5.06(m,1H),4.46(d,J=5.8Hz,2H),3.83(s,3H),3.79(s,3H)。

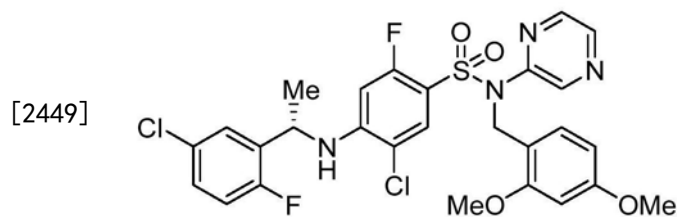
[2445] 步骤2.制备5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(吡嗪-2-基)苯磺酰胺



[2447] 在-78℃下,向N-(2,4-二甲氧基苄基)吡嗪-2-胺(2.411g,9.840mmol)的无水四氢呋喃(30mL)溶液中加入1.0M双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的四氢呋喃(10.3mL,10.3mmol)溶液。将反应混合物加热至环境温度30分钟,冷却至-78℃,然后加入5-氯-2,4-二氟苯磺酰氯(2.430g,9.841mmol)的无水四氢呋喃(10mL)溶液。将混合物升温至环境温度并搅拌18h。然后向其中加入饱和氯化铵(20mL),并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取混合物。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过5-80%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(1.408g,31%收率):¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.63(d,J=1.3Hz,1H),8.37(d,J=2.5Hz,1H),8.29(dd,J=2.5,

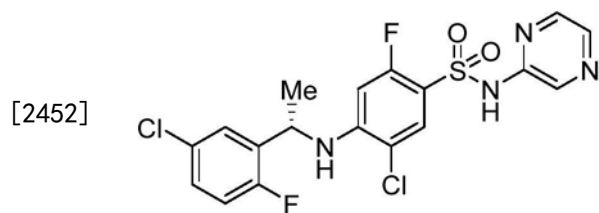
1.5Hz, 1H), 7.94 (dd, J=7.8, 7.0Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.99 (dd, J=9.2, 8.4Hz, 1H), 6.38-6.33 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (s, 3H)。

[2448] 步骤3. 制备 (S)-5-氯-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(吡嗪-2-基)苯磺酰胺



[2450] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(吡嗪-2-基)苯磺酰胺 (0.250g, 0.548mmol) 和 (S)-1-(5-氯-2-氟苯基)乙-1-胺 (0.115g, 0.548mmol) 的无水二甲亚砜 (5mL) 混合物中加入碳酸铯 (0.178g, 1.86mmol)。将反应混合物在70℃搅拌18h。将混合物冷却至环境温度,并用乙酸乙酯 (5mL) 和水 (5mL) 稀释。分离各层,水相用乙酸乙酯 (3×5mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (1×5mL) 洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,将残余物通过5-60%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色油状标题化合物 (0.084g, 25% 收率): MS (ES+) m/z 609.4 (M+1), 611.4 (M+1)。

[2451] 步骤4. 制备 (S)-5-氯-4-((1-(2-氯-5-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(吡嗪-2-基)苯磺酰胺

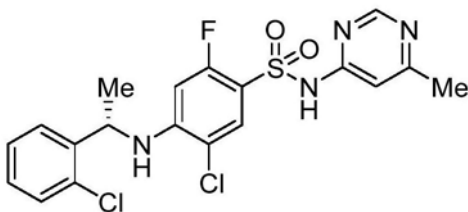


[2453] 按照实施例222步骤2所述的步骤,根据需要进行非关键性调整,以 (S)-5-氯-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(pyrazin-2-基)苯磺酰胺代替叔丁基 (S)-((5-氯-4-((1-(2-氯苯基)丙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯,将残余物通过5-60%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物 (0.050g, 20% 收率): ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.70 (s, 1H), 8.29 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.20 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H), 7.76 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.50 (dd, J=6.5, 2.7Hz, 1H), 7.36 (ddd, J=8.7, 4.6, 2.7Hz, 1H), 7.26 (dd, J=9.8, 8.8Hz, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H), 6.41 (d, J=13.4Hz, 1H), 4.98-4.88 (m, 1H), 1.54 (d, J=6.7Hz, 3H); MS (ES+) m/z: 459.0 (M+1), 461.0 (M+1)。

[2454] 实施例244

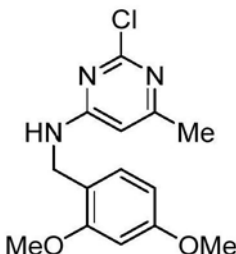
[2455] 合成 (S)-5-氯-4-((1-(2-氯苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(6-甲基嘧啶-4-基)苯磺酰胺

[2456]



[2457] 步骤1. 制备2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-6-甲基嘧啶-4-胺

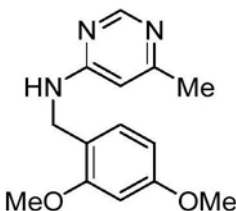
[2458]



[2459] 将2,4-二氯-6-甲基嘧啶 (3.931g, 24.12mmol), (2,4-二甲氧基苄基) 甲胺 (4.430g, 26.53mmol) 和三乙胺 (17mL, 121mmol) 的乙腈 (92mL) 溶液在室温下搅拌18h。过滤所得悬浮液, 真空浓缩滤液。残余物溶解于二氯甲烷 (50mL) 中, 用水 (3×30mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过10-80%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色固体状标题化合物 (4.020g, 57% 收率): ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.17-7.14 (m, 1H), 6.47-6.44 (m, 1H), 6.42 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.10 (br s, 1H), 4.39 (br s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 未观察到NH。

[2460] 步骤2. 制备N-(2,4-二甲氧基苄基)-6-甲基嘧啶-4-胺

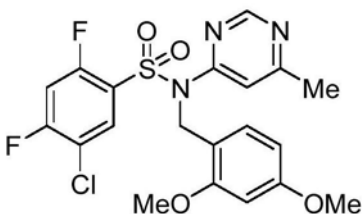
[2461]



[2462] 向2-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-6-甲基嘧啶-4-胺 (4.020g, 13.41mmol) 的乙醇 (30mL) 混合物中加入钯/碳 (10%湿, 0.402g) 和甲酸铵 (1.246g, 19.78mmol)。然后将混合物加热至80℃并搅拌18h。冷却至环境温度后, 混合物通过硅藻土垫过滤。真空浓缩滤液, 得到残余物, 在水 (30mL) 和乙酸乙酯 (30mL) 之间分配。有机相用水 (2×20mL)、盐水 (1×20mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩得到无色粉末状标题化合物 (2.787g, 78% 收率): ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.30 (s, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.08 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.55 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.46 (dd, J=8.3, 2.4Hz, 1H), 6.38-6.37 (m, 1H), 4.38-4.35 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.79-3.72 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

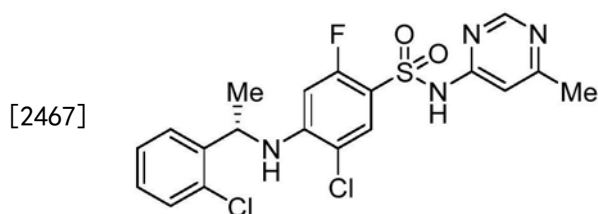
[2463] 步骤3. 制备5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(6-甲基嘧啶-4-基) 苯磺酰胺

[2464]



[2465] 在-78℃下,向N-(2,4-二甲氧基苄基)-6-甲基嘧啶-4-胺(1.002g,3.85mmol)的四氢呋喃(15mL)溶液中加入1.0mmol双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的四氢呋喃(4mL,4.0mmol)溶液。将混合物在-78℃下搅拌10分钟,然后升温至环境温度30分钟。将悬浮液冷却至-78℃,并向其中加入5-氯-2,4-二氟苯磺酰氯(0.951g,3.85mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液。将混合物升温至环境温度并搅拌18h。向其中加入饱和氯化铵(20mL),并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取混合物。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过10-70%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(1.275g,70%收率):¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.66(s,1H),8.12(t,J=7.5Hz,1H),7.22(d,J=9.0Hz,1H),7.00-6.96(m,2H),6.44-6.40(m,2H),5.19(s,2H),3.79(d,J=5.3Hz,6H),2.42(s,3H)。

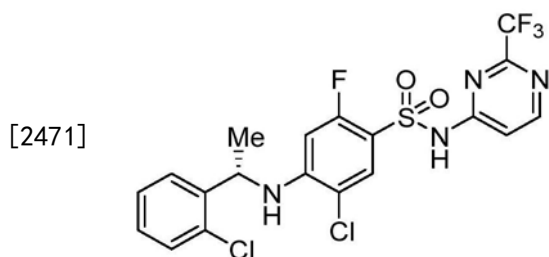
[2466] 步骤4.制备(S)-5-氯-4-((1-(2-氯苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(6-甲基嘧啶-4-基)苯磺酰胺



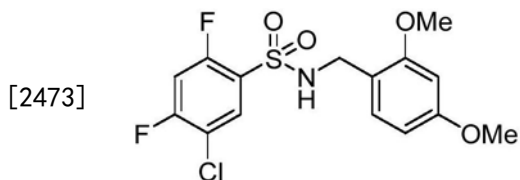
[2468] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(6-甲基嘧啶-4-基)苯磺酰胺(0.250g,0.531mmol)和(S)-1-(2-氯苯基)乙-1-胺盐酸盐(0.101g,0.526mmol)的二甲亚砜(5mL)溶液中加入三乙胺(0.30mL,2.1mmol),并将反应混合物在环境温度下搅拌20h。反应混合物用乙酸乙酯(5mL)和水(5mL)稀释,分离各层,水相用乙酸乙酯(3×3mL)萃取。合并的有机相用盐水(1×5mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,将残余物通过5-60%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色油状物。然后向其中加入二氯甲烷(5mL)和三氟乙酸(1mL),混合物在环境温度下搅拌1h。混合物真空浓缩并将残余物通过20-80%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.177g,73%收率):¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ8.45(s,1H),7.73(d,J=7.4Hz,1H),7.48-7.44(m,2H),7.34-7.24(m,2H),6.87-6.80(m,2H),6.03(d,J=13.0Hz,1H),4.93-4.85(m,1H),2.29(s,3H),1.54(d,J=6.7Hz,3H),未观察到NH;MS(ES⁺) m/z 455.1(M+1),457.1(M+1)。

[2469] 实施例245

[2470] 合成(S)-5-氯-4-((1-(2-氯苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯磺酰胺

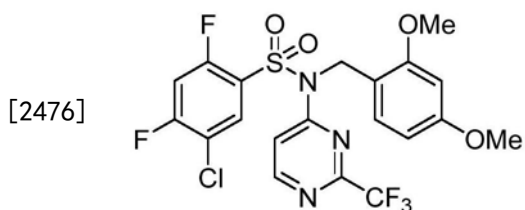


[2472] 步骤1.制备5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟苯磺酰胺



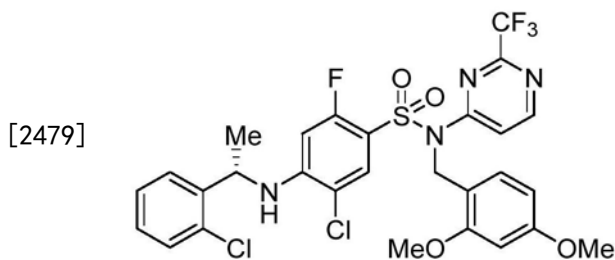
[2474] 将5-氯-2,4-二氟苯磺酰氯(5.000g,20.2mmol),(2,4-二甲氧基苄基)甲胺(3.38g,20.2mmol)和N,N-二异丙基乙胺(4.2mL,24mmol)的无水二氯甲烷(100mL)混合物在环境温度下搅拌18h。然后用1N盐酸(50mL)、饱和氯化铵(50mL)和盐水(50mL)洗涤该混合物。有机相用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,残余物从二氯甲烷和己烷中结晶,得到浅黄色晶体形式的标题化合物(5.26g,69%收率):MS(ES⁻)m/z 376.2(M-1),378.2(M-1)。

[2475] 步骤2.制备5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯磺酰胺



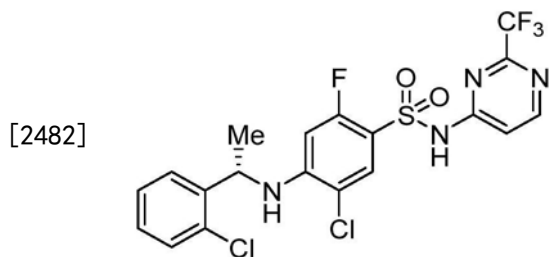
[2477] 将5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟苯磺酰胺(1.000g,2.65mmol)、4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶(0.482g,2.65mmol)和碳酸钾(0.549g,3.98mmol)的无水二甲亚砜(20mL)混合物在50℃搅拌18h。向其中加入饱和氯化铵(10mL),混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过5-60%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.919g,66%收率):¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ8.94(d,J=5.1Hz,1H),8.13(t,J=7.6Hz,1H),7.86(t,J=9.8Hz,1H),7.65(d,J=4.9Hz,1H),7.04(d,J=8.2Hz,1H),6.59(d,J=2.2Hz,1H),6.49(dd,J=8.4,2.2Hz,1H),5.30(s,2H),3.77(s,3H),3.74(s,3H)。

[2478] 步骤3.制备(S)-5-氯-4-((1-(2-氯苄基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯磺酰胺



[2480] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯磺酰胺(0.250g,0.478mmol)和(S)-1-(2-氯苄基)乙-1-胺盐酸盐(0.092g,0.48mmol)的无水二甲亚砜(5mL)混合物中加入三乙胺(0.27mL,1.9mmol),并将反应混合物在环境温度下搅拌22h。反应混合物用乙酸乙酯(5mL)和水(5mL)稀释,分离各层,水相用乙酸乙酯(3×3mL)萃取。合并的有机相用盐水(1×5mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过0-60%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(0.198g,62%收率):MS(ES)m/z 659.3(M+1),661.2(M+1)。

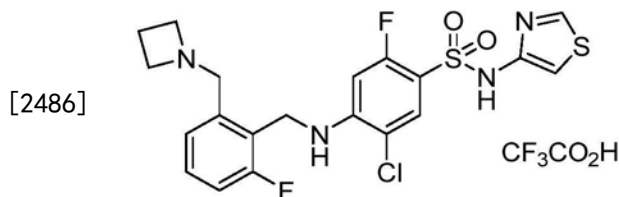
[2481] 步骤4. 制备(S)-5-氯-4-((1-(2-氯苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯磺酰胺



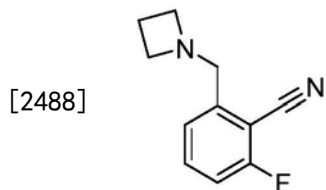
[2483] 向(S)-5-氯-4-((1-(2-氯苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯磺酰胺(0.198g, 0.301mmol)的二氯甲烷(5mL)混合物中加入三氟乙酸(1mL), 并将反应混合物在环境温度下搅拌1h。向其中加入甲醇(10mL), 过滤除去所得沉淀。滤液真空浓缩, 将残余物通过10-80%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色固体状标题化合物(0.104g, 68%收率): $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 12.57 (s, 1H), 8.84 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.32-7.23 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.05 (d, $J=13.4\text{Hz}$, 1H), 4.95-4.85 (m, 1H), 1.53 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H); MS (ES+) m/z 509.0 (M+1), 511.0 (M+1)。

[2484] 实施例246

[2485] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

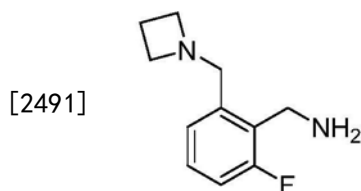


[2487] 步骤1. 制备2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苯腈



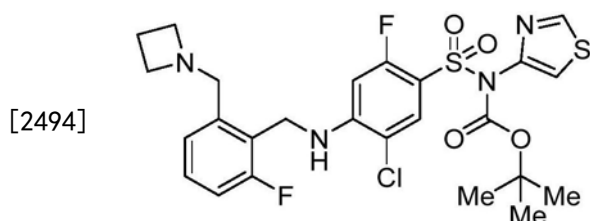
[2489] 向吡啶(0.266g, 7.01mmol)和2-(溴甲基)-6-氟苯甲腈(1.00g, 4.67mmol)的二氯甲烷(30mL)混合物中加入N,N-二异丙基乙胺(1.2mL, 7.0mmol), 反应混合物在环境温度下搅拌18h, 然后向其中加入饱和氯化铵(20mL), 混合物用二氯甲烷(3×20mL)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过0-20%梯度的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色油状标题化合物(0.819g, 92%收率); $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.56-7.50 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.33-3.29 (m, 4H), 2.17-2.10 (m, 2H)。

[2490] 步骤2. 制备(2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)甲胺



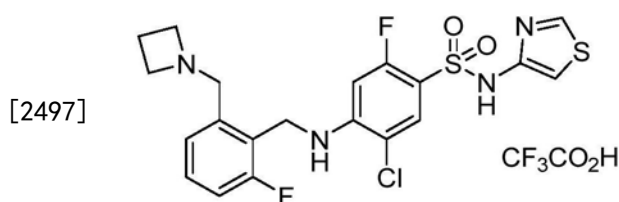
[2492] 在0℃下向2-(吡啶啉-1-基甲基)-6-氟苄胺(0.819g,4.51mmol)的无水四氢呋喃(40mL)溶液中加入氢化铝锂(1.0mmol四氢呋喃,6.8mL,6.8mmol)。将反应混合物升温至环境温度并搅拌4h。然后在0℃下分批加入十水合硫酸钠(5.0g)。搅拌混合物30分钟,然后过滤。滤饼用乙酸乙酯(20mL)洗涤。真空浓缩合并的滤液,得到红色油状标题化合物(0.811mg,99%收率):¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.13(td,J=7.8,5.6Hz,1H),7.01-6.93(m,2H),3.85(d,J=1.9Hz,2H),3.60(s,2H),3.16(t,J=7.0Hz,4H),2.03(quintet,J=7.0Hz,2H)。

[2493] 步骤3.制备叔丁基((4-((2-(吡啶啉-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[2495] 将(2-(吡啶啉-1-基甲基)-6-氟苄基)甲胺(0.152g,0.780mmol)、叔丁基((5-氯-2,4-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.321g,0.780mmol)和碳酸钾(0.258g,1.46mmol)的无水二甲亚砜(5mL)混合物在室温下搅拌3h,然后向其中加入水(5mL)和乙酸乙酯(5mL)。水相用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。合并的有机相用盐水(5mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,将残余物通过20-80%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(0.223g,49%收率):MS(ES⁺) m/z 585.4(M+1),587.4(M+1)。

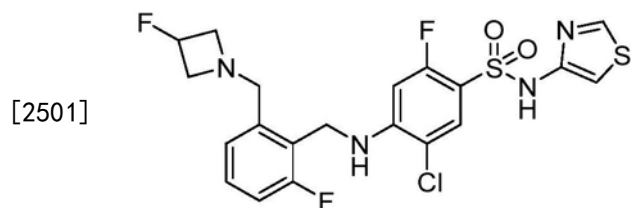
[2496] 步骤4.((2-(吡啶啉-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



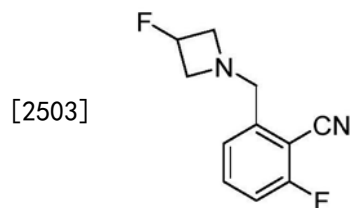
[2498] 向叔丁基((4-((2-(吡啶啉-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.223g,0.382mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入三氟乙酸(1mL),并将反应混合物在环境温度下搅拌1h。真空浓缩混合物,得到无色固体状标题化合物(0.197g,86%收率):¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.18(br s,1H),10.10(br s,1H),8.89(d,J=2.1Hz,1H),7.62(d,J=7.4Hz,1H),7.52-7.45(m,1H),7.37-7.30(m,2H),7.00(d,J=2.4Hz,1H),6.84-6.82(m,1H),6.77-6.72(d,J=12.9Hz,1H),4.53-4.48(m,4H),4.12-4.01(m,4H),2.39-2.27(m,2H);MS(ES⁺) m/z 485.1(M+1),487.1(M+1)。

[2499] 实施例247

[2500] 合成5-氯-2-氟-4-((2-氟-6-((3-氟吡丁啉-1-基)甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

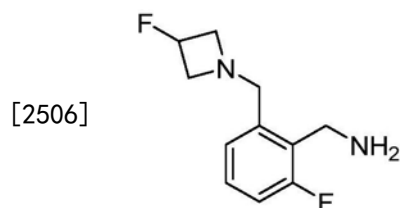


[2502] 步骤1.制备2-氟-6-((3-氟吡丁啉-1-基)甲基)苄腈



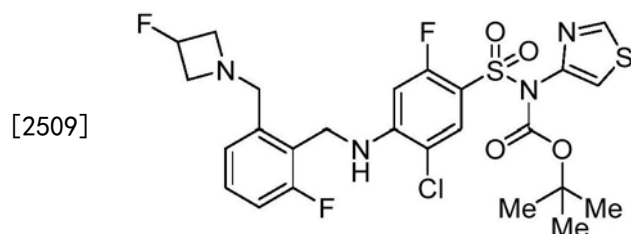
[2504] 按照实施例246步骤1所述的步骤,并进行非关键性调整,以3-氟代吡丁啉盐酸盐代替吡丁啉,分离得到无色油状标题化合物(0.815g,93%收率):¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.56(td,J=8.1,5.7Hz,1H),7.31(d,J=7.8Hz,1H),7.11(t,J=8.5Hz,1H),5.16(dquintet,J=57.2,5.3Hz,1H),3.87(s,2H),3.77-3.68(m,2H),3.38-3.25(m,2H)。

[2505] 步骤2.制备(2-氟-6-((3-氟吡丁啉-1-基)甲基)苯基)甲胺



[2507] 按照实施例246步骤2所述的步骤,进行非关键性调整,以2-氟-6-((3-氟吡丁啉-1-基)甲基)苄腈代替2-(吡丁啉-1-基甲基)-6-氟苄腈,分离得到橙色油状标题化合物(0.776g,89%收率):¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.31-7.24(m,1H),7.19-7.14(m,1H),7.05-6.99(m,1H),5.22-4.97(m,1H),3.88-3.85(m,2H),3.74-3.71(m,2H),3.66-3.57(m,2H),3.26-3.13(m,2H),未观察到NH。

[2508] 步骤3.制备叔丁基((5-氯-2-氟-4-((2-氟-6-((3-氟吡丁啉-1-基)甲基)苄基)氨基)苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯

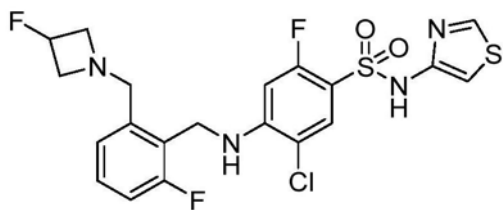


[2510] 按照实施例246步骤3所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(2-氟-6-((3-氟-吡丁啉-1-基)甲基)苯基)甲胺代替(2-(吡丁啉-1-基甲基)-6-氟苄基)甲胺,分离得到无色油状标题化合物(0.187g,44%收率):MS(ES⁻)m/z 603.4(M-1),605.4(M-1)。

[2511] 步骤4.制备5-氯-2-氟-4-((2-氟-6-((3-氟吡丁啉-1-基)甲基)苄基)氨基)-N-

(噻唑-4-基) 苯磺酰胺

[2512]

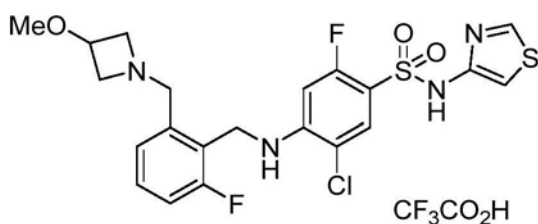


[2513] 按照实施例246步骤4所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以叔丁基((5-氯-2-氟-4-((2-氟-6-((3-氟吡啶-1-基)甲基)苯基)氨基)苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯代替叔丁基((4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苯基)氨基)-5-氯-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯,并将残余物通过用含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.506g,14%收率):¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.16(s,1H),8.89(d,J=2.2Hz,1H),7.61(d,J=7.4Hz,1H),7.51-7.35(m,1H),7.33-7.30(m,2H),7.00(d,J=2.2Hz,1H),6.87-6.71(m,2H),5.50-5.22(m,2H)4.76-4.19(m,7H);MS(ES⁺)m/z 503.2(M+1),505.2(M+1)。

[2514] 实施例248

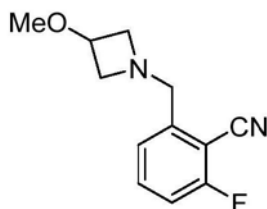
[2515] 合成5-氯-2-氟-4-((2-氟-6-((3-甲氧基吡啶-1-基)甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

[2516]



[2517] 步骤1.制备2-氟-6-((3-甲氧基吡啶-1-基)甲基)苄腈

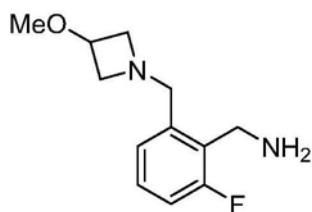
[2518]



[2519] 按照实施例246步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以3-甲氧基吡啶盐酸盐代替吡啶,分离得到无色油状标题化合物(0.287g,55%收率):¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.56(td,J=8.1,5.7Hz,1H),7.33(d,J=7.4,Hz,1H),7.14-7.08(m,1H),4.15-4.06(m,1H),3.86(s,2H),3.71-3.66(m,2H),3.27(s,3H),3.12-3.08(m,2H)。

[2520] 步骤2.制备(2-氟-6-((3-甲氧基吡啶-1-基)甲基)苯基)甲胺

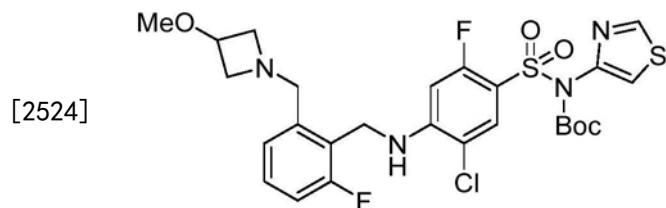
[2521]



[2522] 按照实施例246步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以2-氟-6-((3-甲氧基吡啶-1-基)甲基)苄腈代替2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄腈,分离得到无色油状

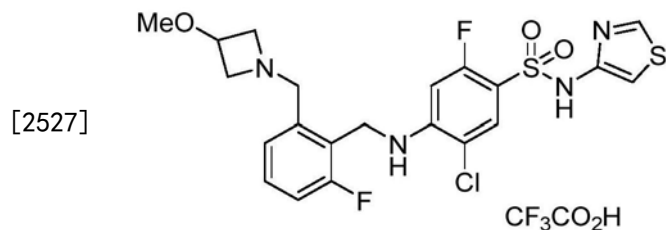
标题化合物,无需进一步纯化即可使用。

[2523] 步骤3.制备叔丁基((5-氯-2-氟-4-((2-氟-6-((3-甲氧基吡啶-1-基)甲基)苄基)氨基)苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[2525] 按照实施例246步骤3所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(2-氟-6-((3-甲氧基吡啶-1-基)甲基)苄基)甲胺代替(2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)甲胺,分离得到无色油状标题化合物(0.159g,42%收率):MS (ES+) m/z 615.2 (M+1), 617.2 (M+1)。

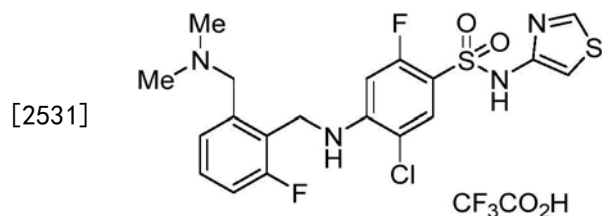
[2526] 步骤4.制备5-氯-2-氟-4-((2-氟-6-((3-甲氧基吡啶-1-基)甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



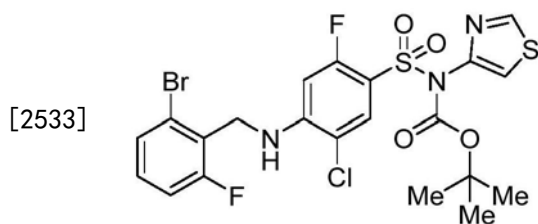
[2528] 按照实施例246步骤4所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以叔丁基((5-氯-2-氟-4-((2-氟-6-((3-甲氧基吡啶-1-基)甲基)苄基)氨基)苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯代替叔丁基((4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯,得到无色固体状标题化合物(0.068g,42%收率):¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.19 (s, 1H), 10.61-10.45 (m, 0.5H), 10.14-9.98 (m, 0.5H), 8.89 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.00 (m, J=2.1Hz, 1H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.74 (d, J=12.6Hz, 1H), 4.59-4.53 (m, 2H), 4.49-4.45 (m, 2H), 4.33-4.21 (m, 3H), 4.04-3.97 (m, 2H), 3.24-3.21 (m, 3H); MS (ES+) m/z 515.2, 517.2 (M+1)。

[2529] 实施例249

[2530] 合成5-氯-4-((2-((二甲基氨基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

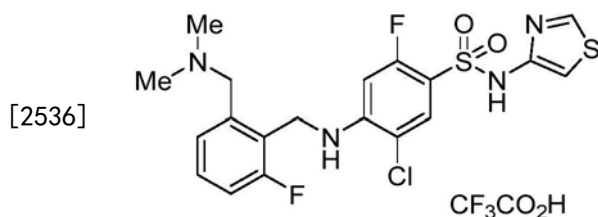


[2532] 步骤1.制备叔丁基(4-((2-溴-6-氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[2534] 向(2-溴-6-氟苄基)甲胺(0.995g,4.88mmol)和叔丁基(5-氯-2,4-二氟苄基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(2.000g,4.88mmol)的无水二甲亚砜(40mL)混合物中加入碳酸钾(1.643g,11.91mmol),并将反应混合物在环境温度下搅拌4h,然后向其中加入饱和氯化铵(20mL),混合物用乙酸乙酯(3×30mL)萃取水相。合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过10-80%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(1.078g,37%收率):¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.79(d,J=2.3Hz,1H),7.93(d,J=7.1Hz,1H),7.50(d,J=2.3Hz,1H),7.43(dd,J=7.9,0.8Hz,1H),7.24-7.19(m,1H),7.14-7.08(m,1H),6.69-6.65(m,1H),5.60-5.55(m,1H),4.61-4.59(m,2H),1.36(s,9H);MS(ES⁺)m/z 494.2(M+1),496.2(M+1)。

[2535] 步骤2.制备5-氯-4-((2-((二甲基氨基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

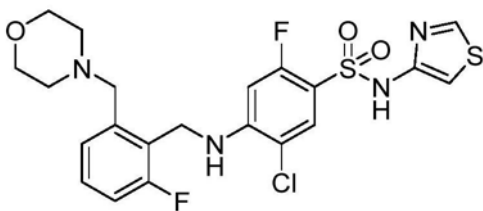


[2537] 向叔丁基((4-((2-溴-6-氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟苄基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.200g,0.338mmol)、二甲基氨基甲基三氟硼酸钾(0.067g,0.41mmol)、碳酸铯(0.330g,1.01mmol)、乙酸铯(II)(0.008g,0.03mmol)和二(1-金刚烷基)-正丁基磷化氢(0.024g,0.068mmol)加入脱气的水(0.53mL)和二恶烷(2.6mL)混合物。将反应混合物加热至85℃,搅拌18h。冷却至环境温度后,混合物通过硅藻土垫过滤。滤饼用乙酸乙酯(10mL)洗涤,合并的滤液真空浓缩。向残余物中加入二氯甲烷(5mL)和三氟乙酸(1mL),并将反应混合物搅拌5h。真空浓缩得到残余物,将残余物通过20-100%梯度的乙酸乙酯(含有10%异丙醇和10%三乙胺)的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化。用含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液将残余物通过制备型反相HPLC进一步纯化,得到无色固体状标题化合物(0.008g,4%收率):¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.17(s,1H),9.67(br s,1H),8.89(d,J=2.2Hz,1H),7.61(d,J=7.5Hz,1H),7.56-7.48(m,1H),7.45-7.29(m,2H),7.00(d,J=2.2Hz,1H),6.80-6.75(m,2H),4.50-4.43(m,4H),2.78-2.76(m,6H);MS(ES⁺)m/z 473.1(M+1),475.1(M+1)。

[2538] 实施例250

[2539] 合成5-氯-2-氟-4-((2-氟-6-(吗啉甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

[2540]

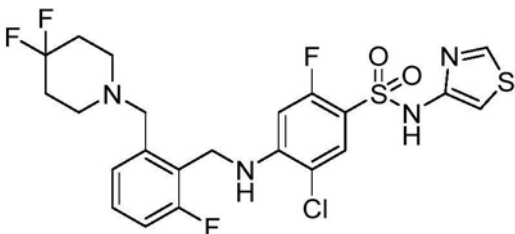


[2541] 按照实施例249步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(吗啉代-4-基)甲基三氟硼酸钾代替二甲基氨基甲基三氟硼酸钾,得到无色固体状标题化合物(0.046g,26%收率):¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.21(s,1H),8.86(d,J=2.2Hz,1H),7.60(d,J=7.4Hz,1H),7.34-7.28(m,1H),7.19-7.12(m,2H),6.97-6.90(m,2H),6.41-6.35(m,1H),4.54-4.52(m,2H),3.56-3.53(m,6H),2.37-2.34(m,4H);MS(ES+) m/z 515.1(M+1),517.1(M+1)。

[2542] 实施例251

[2543] 合成5-氯-4-((2-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

[2544]

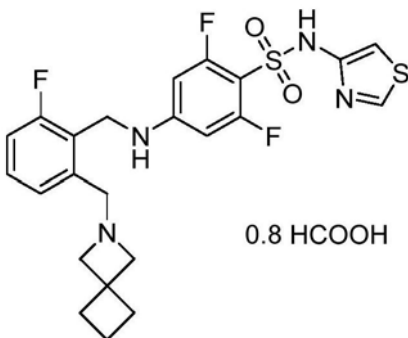


[2545] 按照实施例249步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(4,4-二氟哌啶基)甲基三氟硼酸钾代替二甲基氨基甲基三氟硼酸钾,得到无色固体状标题化合物(0.043g,23%收率):¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.1(s,1H),8.88(d,J=2.2Hz,1H),7.61(d,J=7.4Hz,1H),7.36-7.31(m,1H),7.20-7.15(m,2H),6.99-6.94(m,2H),6.51-6.47(m,1H),4.55-4.52(m,2H),3.65-3.63(m,2H),3.40-3.38(m,2H),2.58-2.43(m,2H),1.99-1.87(m,4H);MS(ES+) m/z 549.0(M+1),551.0(M+1)。

[2546] 实施例252

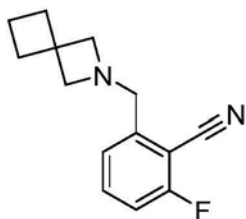
[2547] 合成4-((2-((2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

[2548]



[2549] 步骤1.制备2-((2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲基)-6-氟苄腈

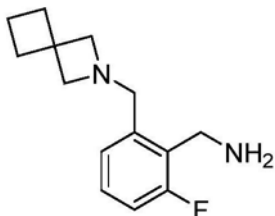
[2550]



[2551] 将2-氮杂螺[3.3]庚烷(0.250g, 2.34mmol)、2-(溴甲基)-6-氟苯甲腈(0.500g, 2.34mmol)和N,N-二异丙基乙胺(610升, 3.50mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液在环境温度下搅拌18h,然后向其中加入饱和氯化铵(10mL),混合物用二氯甲烷(3×10mL)萃取。合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过10-80%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(0.413g, 75%收率):¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ7.53(td, J=8.1, 5.8Hz, 1H), 7.33(d, J=7.8Hz, 1H), 7.07(t, J=8.5Hz, 1H), 3.77(s, 2H), 3.28(s, 4H), 2.12(t, J=7.5Hz, 4H), 1.85-1.75(m, 2H)。

[2552] 步骤2. 制备(2-((2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲基)-6-氟苯基)甲胺

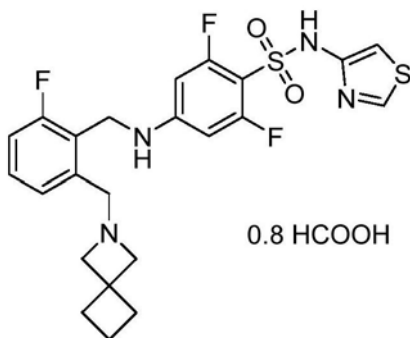
[2553]



[2554] 在0℃下,向2-((2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲基)-6-氟苯腈(0.413g, 1.75mmol)无水四氢呋喃(20mL)溶液中加入1.0M氢化铝锂四氢呋喃(5.3mL, 5.3mmol)溶液。将反应混合物搅拌4h。然后在0℃下分批加入十水合硫酸钠(2.5g)。将混合物升温至环境温度,搅拌30分钟,然后过滤。滤饼用乙酸乙酯(50mL)洗涤。真空浓缩合并的滤液,得到黄色油状标题化合物;¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ7.16-7.09(m, 1H), 6.99-6.93(m, 2H), 3.84-3.81(m, 2H), 3.69-3.66(m, 1H), 3.58(d, J=1.2Hz, 2H), 3.11(d, J=1.8Hz, 3H), 2.29-2.17(m, 2H), 2.05(t, J=7.5Hz, 4H), 1.82-1.74(m, 2H)。

[2555] 步骤3. 制备4-((2-((2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

[2556]

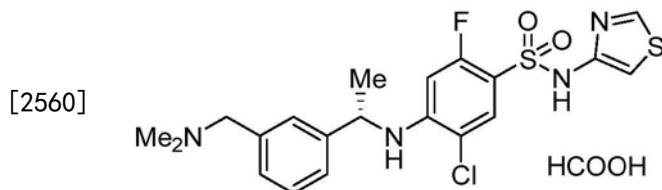


[2557] 向(2-((2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲基)-6-氟苄基)甲胺(0.269g, 1.14mmol)和叔丁基噻唑-4-基(2,4,6-三氟苄基)磺酰基)氨基甲酸酯(0.449g, 1.14mmol)的无水二甲亚砜(5mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.5mL, 3mmol),混合物在环境温度下搅拌12h。向其中加入水(10mL)并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取混合物。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液得到残余物,将其溶解于二氯甲烷(10mL)中。向其中加

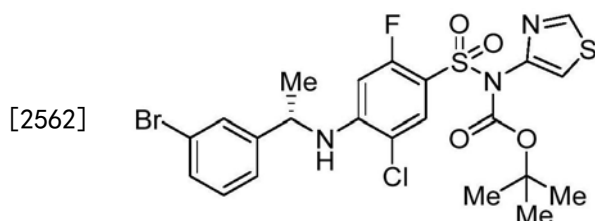
入三氟乙酸(2mL),反应混合物在环境温度下搅拌4h。混合物真空浓缩,残余物通过含0.5%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.099g,17%收率):¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ8.89(d,J=2.2Hz,1H),8.15(s,0.8H),7.36-7.28(m,2H),7.18-7.10(m,2H),6.88(d,J=2.2Hz,1H),6.34(d,J=12.8Hz,2H),4.30(s,2H),3.56(s,2H),3.10(s,4H),2.00(t,J=7.4Hz,4H),1.77-1.67(m,2H),未观察到NH;MS(ES⁺)m/z 509.2(M+1)。

[2558] 实施例253

[2559] 合成(S)-5-氯-4-((1-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

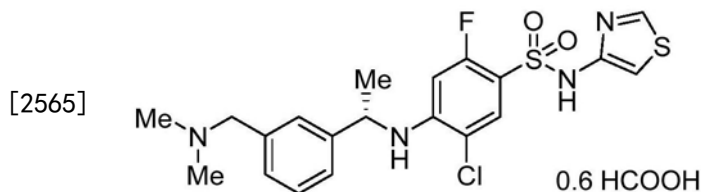


[2561] 步骤1.制备叔丁基(S)-((4-((1-(3-溴苯基)乙基)氨基)-5-氯-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[2563] 将叔丁基((5-氯-2,4-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.500g,2.44mmol)、(S)-1-(3-溴苯基)乙-1-胺(0.244g,2.44mmol)和三乙胺(0.65mL,9.8mmol)的无水二甲亚砜(10mL)溶液在室温下搅拌3h。加入饱和氯化铵(10mL),混合物用乙酸乙酯(3mL)萃取。合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过5-60%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.504g,70%收率):MS(ES⁺)m/z 592.0(M+1),594.0(M+1)。

[2564] 步骤2.制备(S)-5-氯-4-((1-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

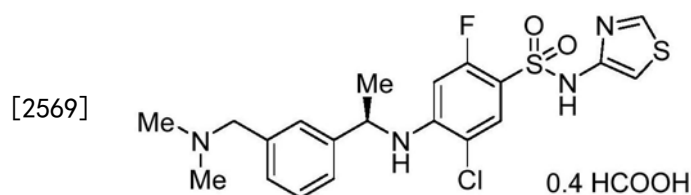


[2566] 向叔丁基(S)-((4-((1-(3-溴苯基)乙基)氨基)-5-氯-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.200g,0.338mmol)、二甲基氨基甲基三氟硼酸钾(0.067g,0.41mmol)、碳酸铯(0.330g,1.01mmol)、乙酸钡(0.008g,0.03mmol)和二(1-金刚烷基)-正丁基磷化氢(0.024g,0.068mmol)的混合物中加入经氮气吹扫脱气的水(0.53mL)和1,4-二恶烷(2.6mL)溶液混合物。将反应混合物加热至85℃保持18h。冷却至环境温度后,混合物通过硅藻土过滤。滤饼用乙酸乙酯(10mL)洗涤,合并的滤液真空浓缩。向残余物中加入二氯甲烷(5mL)

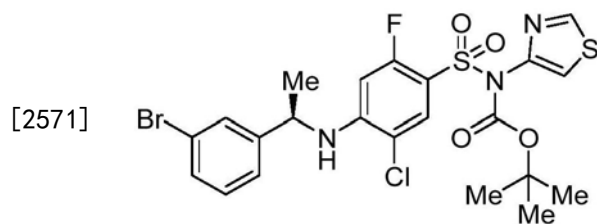
和三氟乙酸(1mL),混合物在环境温度下搅拌5h。然后真空浓缩混合物,将残余物通过0-20%梯度的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法纯化。用含0.1%甲酸的乙腈水溶液将残余物通过制备型反相HPLC进一步纯化,得到无色固体状标题化合物(0.035g,22%收率):¹H-NMR(300MHz,DMSO-*d*₆) δ8.82(d,J=2.1Hz,1H),8.20(s,0.6H),7.57(d,J=7.4Hz,1H),7.33-7.25(m,3H),7.13-7.10(m,1H),6.82(d,J=2.1Hz,1H),6.59-6.56(m,1H),6.37(d,J=12.9Hz,1H),4.75-4.59(m,1H),3.37(s,2H),2.08(s,6H),1.51(d,J=6.9Hz,3H),未观察到NH和COOH;MS(ES+) *m/z* 469.1(M+1),471.1(M+1)。

[2567] 实施例254

[2568] 合成(R)-5-氯-4-((1-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

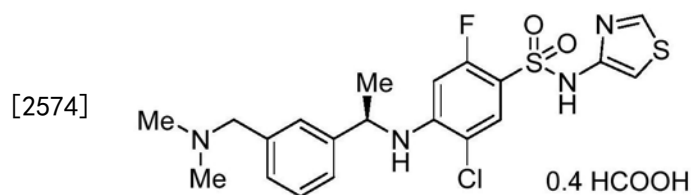


[2570] 步骤1.制备叔丁基(R)-((4-((1-(3-溴苯基)乙基)氨基)-5-氯-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[2572] 按照实施例253步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(R)-1-(3-溴苯基)乙-1-胺代替(S)-1-(3-溴苯基)乙-1-胺,得到无色固体状标题化合物(0.978g,68%收率):MS(ES+) *m/z* 592.0(M+1),594.0(M+1)。

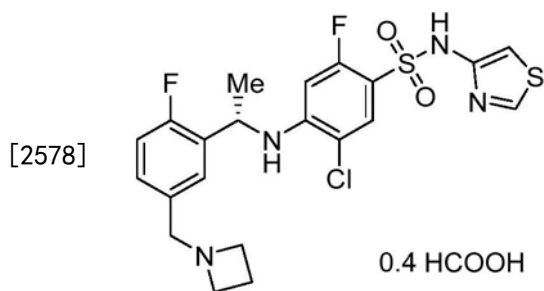
[2573] 步骤2.制备(R)-5-氯-4-((1-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯



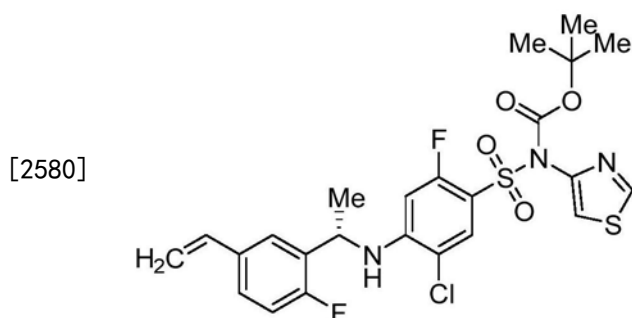
[2575] 按照实施例253步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以叔丁基(R)-((4-((1-(3-溴苯基)乙基)氨基)-5-氯-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯代替叔丁基(S)-((4-((1-(3-溴苯基)乙基)氨基)-5-氯-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯,得到无色固体状标题化合物(0.023g,15%收率):¹H-NMR(300MHz,DMSO-*d*₆) δ8.83(d,J=2.2Hz,1H),8.17(s,0.4H),7.57(d,J=7.4Hz,1H),7.33-7.26(m,3H),7.13-7.10(m,1H),6.87(d,J=2.2Hz,1H),6.61-6.59(m,1H),6.38(d,J=13.5Hz,1H),4.73-4.66(m,1H),3.38(s,2H),2.09(s,6H),1.52-1.50(d,J=6.3Hz,3H),未观察到NH和COOH;MS(ES+) *m/z* 469.1(M+1),471.1(M+1)。

[2576] 实施例255

[2577] 合成(S)-4-((1-(5-(吡啶-1-基甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

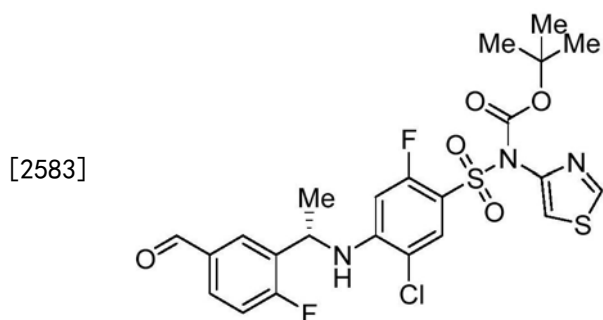


[2579] 步骤1.制备(S)-叔丁基(5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-乙烯基苯基)乙基)氨基)苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



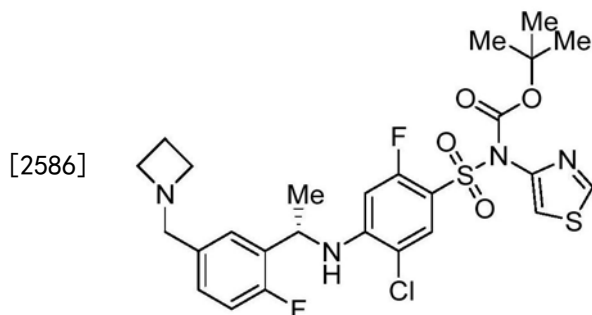
[2581] 向(S)-叔丁基(4-((1-(5-溴-2-氟苯基)乙基)氨基)-5-氯-2-氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.80g,1.3mmol)、乙烯基硼酸频哪醇酯(0.40g,2.6mmol)和碳酸钠(0.56g,5.2mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(10mL)和水(2mL)溶液中加入四(三苯基膦)钯(0)(0.30g,0.26mmol)。将反应混合物在80℃搅拌12h。冷却至环境温度后,用水(30mL)稀释混合物,并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。用盐水(20mL)洗涤合并的有机层,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过10-33%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(0.65g,89%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.79-8.76(m,1H),7.98(d,J=7.2Hz,1H),7.48(d,J=2.4Hz,1H),7.38-7.32(m,1H),7.23(dd,J=7.2,2.4Hz,1H),7.11-7.05(m,1H),6.63(dd,J=17.6,10.8Hz,1H),6.22(d,J=12.4Hz,1H),5.64(d,J=17.6Hz,1H),5.35(d,J=5.6Hz,1H),5.24(d,J=10.8Hz,1H),4.90-4.82(m,1H),1.68(d,J=6.8Hz,3H),1.35(s,9H);MS(ES⁺)m/z 456.0(M-99),458.0(M-99)。

[2582] 步骤2.制备(S)-叔丁基(5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-甲酰基苯基)乙基)氨基)苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



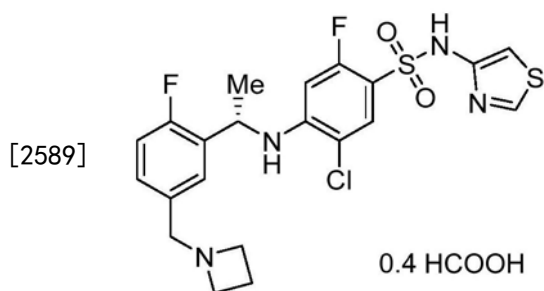
[2584] 在-78℃,用臭氧喷射(S)-叔丁基(5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-乙烯基苯基)乙基)氨基)苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.65g,1.2mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液,直到反应混合物的颜色变成蓝色。停止喷射臭氧流,然后在-78℃将三苯基膦(0.61g,2.3mmol)分批加入到反应混合物中。然后将混合物升温至环境温度并搅拌2h。真空浓缩并将残余物通过33%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.15g,23%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ9.93(s,1H),8.76(d,J=2.0Hz,1H),7.98(d,J=6.8Hz,1H),7.89-7.80(m,2H),7.47(d,J=2.0Hz,1H),7.31(d,J=9.6Hz,1H),6.13(d,J=12.0Hz,1H),5.35(d,J=5.6Hz,1H),4.99-4.86(m,1H),1.70(d,J=6.8Hz,3H),1.34(s,9H);MS(ES+) m/z 458.0(M-99),460.0(M-99)。

[2585] 步骤3.制备(S)-叔丁基(4-((1-(5-(吡啶-1-基甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-5-氯-2-氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[2587] 向(S)-叔丁基(5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-甲酰基苯基)乙基)氨基)苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.070g,0.13mmol)、盐酸吡啶(0.023g,0.25mmol)和乙酸(0.0015g,0.025mmol)的二氯甲烷(3mL)溶液中一次性加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.053g,0.25mmol)。混合物在环境温度下搅拌2h。混合物用水(30mL)稀释并用二氯甲烷(3×20mL)萃取。用盐水(10mL)洗涤合并的有机层,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,得到无色油状标题化合物(0.07g,90%收率):MS(ES+) m/z 599.0(M+1),601.1(M+1)。

[2588] 步骤4.制备(S)-4-((1-(5-(吡啶-1-基甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

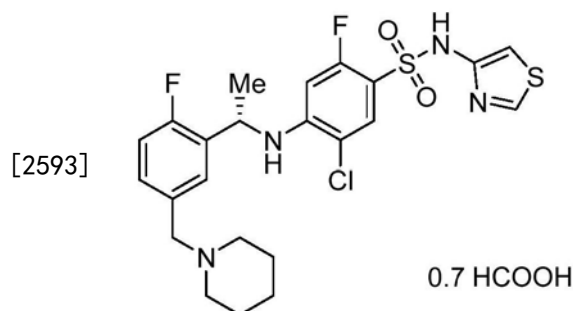


[2590] 向(S)-叔丁基(4-((1-(5-(吡啶-1-基甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-5-氯-2-氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.070g,0.12mmol)中加入4.0M氯化氢的1,4-二噁烷(5mL)溶液,并将反应混合物在环境温度下搅拌30分钟。混合物真空浓缩,残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.0317g,54%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.58(d,J=2.0Hz,1H),8.51(s,0.4H),7.75(d,J=7.2Hz,1H),7.31-7.29(m,1H),7.26-7.19(m,1H),7.09-7.03(m,1H),6.92(d,J

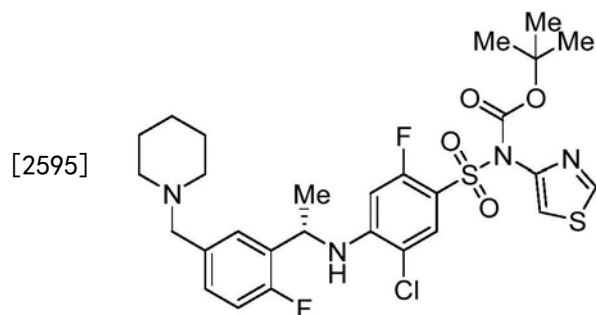
=2.0Hz, 1H), 6.10 (d, J=12.4Hz, 1H), 5.30 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.76 (quin, J=6.4Hz, 1H), 3.78 (q, J=12.8Hz, 2H), 3.49 (t, J=7.6Hz, 4H), 2.25 (quin, J=7.6Hz, 2H), 1.63 (d, J=6.8Hz, 3H), 未观察到NH和COOH; MS (ES+) m/z 499.1 (M+1)。

[2591] 实施例256

[2592] 合成(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-(哌啶-1-基甲基)苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

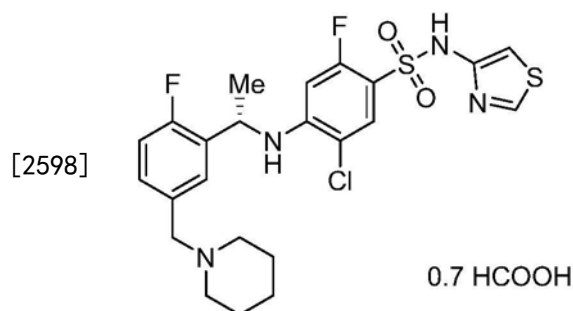


[2594] 步骤1. 制备(S)-叔丁基(5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-(哌啶-1-基甲基)苯基)乙基)氨基)苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[2596] 向(S)-叔丁基(5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-甲酰基苯基)乙基)氨基)苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.070g, 0.13mmol)、哌啶(0.0214g, 0.251mmol)和三氟乙酸(0.0043g, 0.038mmol)的四氢呋喃(2mL)溶液中一次性加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.0532g, 0.251mmol)。混合物在环境温度下搅拌12h。混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩得到无色油状标题化合物(0.08g, 98%收率): MS (ES+) m/z 527.1 (M-99), 529.0 (M-99)。

[2597] 步骤2. 制备(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-(哌啶-1-基甲基)苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

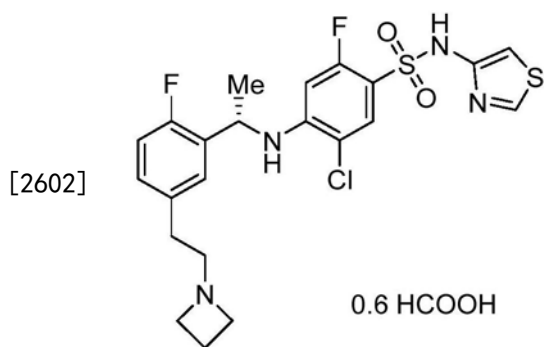


[2599] 向(S)-叔丁基(5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-(哌啶-1-基甲基)苯基)乙基)氨基)苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.070g, 0.112mmol)的二氯甲烷(3mL)溶液中加入三氟

乙酸(0.77g,6.8mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌30分钟,然后真空浓缩。残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.018g,30%收率): ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.64(d, $J=2.0\text{Hz}$,1H),8.49(s,0.7H),7.76(d, $J=7.2\text{Hz}$,1H),7.41(d, $J=5.6\text{Hz}$,1H),7.34-7.29(m,1H),7.08(dd, $J=9.6,8.4\text{Hz}$,1H),6.91(d, $J=2.0\text{Hz}$,1H),6.08(d, $J=12.4\text{Hz}$,1H),5.34(d, $J=6.0\text{Hz}$,1H),4.83-4.74(m,1H),3.96-3.77(m,2H),2.71(s,4H),1.80-1.71(m,4H),1.65(d, $J=6.4\text{Hz}$,3H),1.51(s,2H),未观察到NH和COOH;MS(ES+) m/z 527.1(M+1)。

[2600] 实施例257

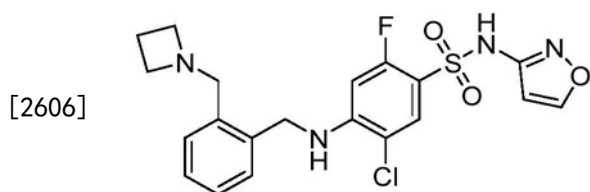
[2601] 合成(S)-4-((1-(5-(2-(吡啶-1-基)乙基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯



[2603] 向(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-(2-氧乙基)苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺(0.080g,0.17mmol)、盐酸吡啶(0.032g,0.34mmol)和乙酸(0.015g,0.25mmol)的甲醇(3mL)溶液中加入氰基硼氢化钠(0.021g,0.34mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌12h,然后真空浓缩。残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.022g,25%收率): ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.61(d, $J=2.0\text{Hz}$,1H),8.58(s,0.6H),7.77(d, $J=7.2\text{Hz}$,1H),7.16-7.10(m,2H),7.07-6.99(m,1H),6.90(d, $J=2.0\text{Hz}$,1H),6.10(d, $J=12.4\text{Hz}$,1H),5.31(d, $J=5.6\text{Hz}$,1H),4.75(q, $J=6.4\text{Hz}$,1H),3.82-3.72(m,4H),3.10(t, $J=7.6\text{Hz}$,2H),2.85(t, $J=7.6\text{Hz}$,2H),2.38(q, $J=8.0\text{Hz}$,2H),1.63(d, $J=6.8\text{Hz}$,3H),未观察到NH和COOH。

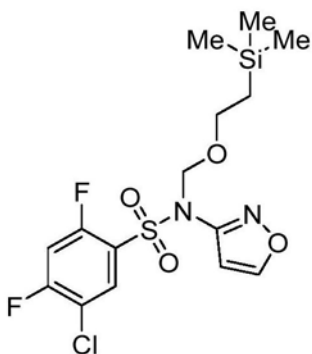
[2604] 实施例258

[2605] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(异噻唑-3-基)苯磺酰胺



[2607] 步骤1.制备5-氯-2,4-二氟-N-异噻唑-3-基-N-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)-苯磺酰胺

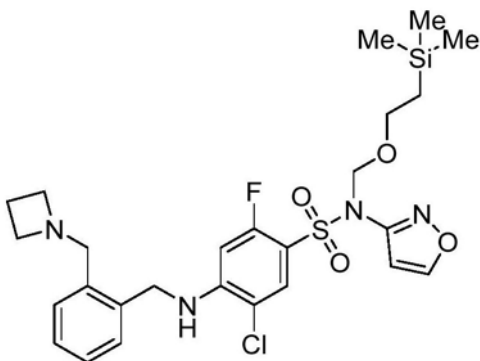
[2608]



[2609] 在0℃下,向5-氯-2,4-二氟-N-(异噁唑-3-基)苯磺酰胺(1.00g,3.39mmol)和碳酸钾(0.937g,6.78mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(10mL)溶液中加入2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(0.678g,4.07mmol)。将反应混合物升温至环境温度并搅拌1h。将混合物倾入冰水(50mL)中,水相用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机相用盐水(3×30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过10%乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(1.40g,97%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.30(d,J=1.8Hz,1H),8.06(t,J=7.4Hz,1H),7.03(dd,J=9.2,8.2Hz,1H),6.61(d,J=1.8Hz,1H),5.40(s,2H),3.75-3.66(m,2H),0.94-0.85(m,2H),0.00(s,9H)。

[2610] 步骤2.制备4-((2-(吡啶丁-1-基甲基)苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(异噁唑-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)苯磺酰胺

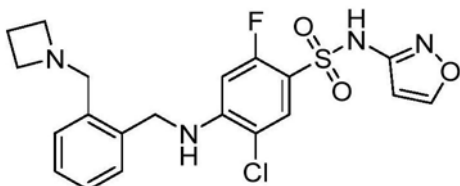
[2611]



[2612] 将(2-(吡啶丁-1-基甲基)苄基)甲胺(0.103g,0.588mmol)、5-氯-2,4-二氟-N-异噁唑-3-基-N-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)苯磺酰胺(0.250g,0.588mmol)和碳酸钾(0.243g,1.77mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(5mL)混合物在室温下搅拌12h。向其中加入水(10mL)并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(3×10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。减压浓缩滤液,得到黄色油状标题化合物(0.300g,71%收率):MS(ES⁺)m/z 581.4(M+1),583.4(M+1)。

[2613] 步骤2.制备4-((2-(吡啶丁-1-基甲基)苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(异噁唑-3-基)苯磺酰胺

[2614]

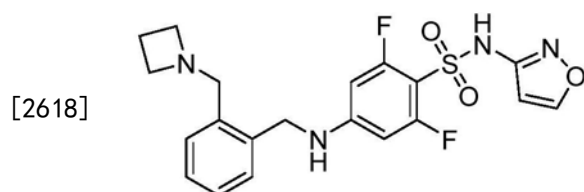


[2615] 向4-((2-(吡啶丁-1-基甲基)苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(异噁唑-3-基)-N-((2-

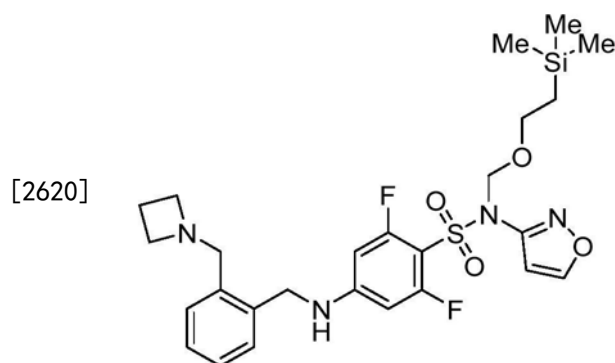
(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)苯磺酰胺(0.300g,0.516mmol)的1,4-二噁烷(2mL)溶液中加入4.0M氯化氢的1,4-二噁烷(6mL)溶液,并将混合物在环境温度下搅拌12h。浓缩反应混合物并将残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.066g,28%收率): ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.21(d, $J=1.8\text{Hz}$,1H),7.72(d, $J=7.2\text{Hz}$,1H),7.39-7.32(m,4H),6.54-6.48(m,2H),4.52(s,2H),3.93(s,2H),3.63(t, $J=7.4\text{Hz}$,4H),2.35-2.28(m,2H),未观察到可交换质子;MS(ES $^+$) m/z 451.0(M+1),453.0(M+1)。

[2616] 实施例259

[2617] 合成4-((2-(吡啶啉-1-基甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噁唑-3-基)苯磺酰胺

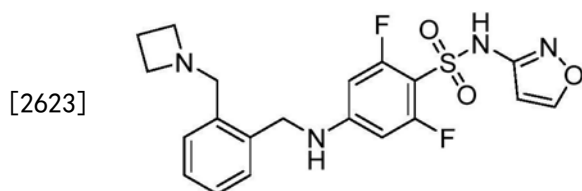


[2619] 步骤1.制备4-((2-(吡啶啉-1-基甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噁唑-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)苯磺酰胺



[2621] 将(2-(吡啶啉-1-基甲基)苄基)甲胺(0.200g,1.13mmol)、2,4,6-三氟-N-(异噁唑-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)苯磺酰胺(0.461g,1.13mmol)和碳酸钾(0.468g,3.39mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(5mL)混合物在环境温度下搅拌12h。向混合物中加入水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(3 $\times$ 10mL)萃取。合并的有机部分用盐水(3 $\times$ 10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过25%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化,得到黄色油状标题化合物(0.130g,20%收率): ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.24(d, $J=1.6\text{Hz}$,1H),7.36-7.27(m,4H),6.69-6.65(m,1H),6.32-6.20(m,2H),5.46(s,2H),4.33(s,2H),3.88(s,2H),3.77-3.70(m,2H),3.61(s,4H),2.37-2.24(m,2H),0.98-0.91(m,2H),0.00(s,9H),未观察到NH;MS(ES $^+$) m/z 565.1(M+1)。

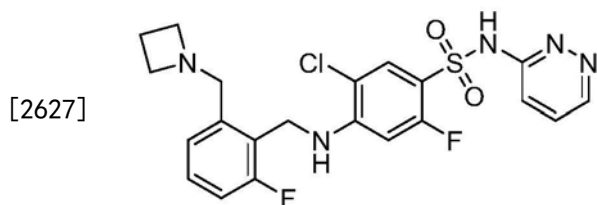
[2622] 步骤2.制备4-((2-(吡啶啉-1-基甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噁唑-3-基)苯磺酰胺



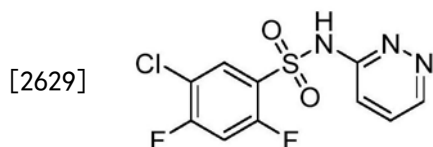
[2624] 向4-((2-(吡咯啉-1-基甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噁唑-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)苯磺酰胺(0.130g,0.230mmol)的1,4-二噁烷(2mL)溶液中加入4.0M氯化氢的1,4-二噁烷(2mL)溶液,并将混合物在环境温度下搅拌4h。反应混合物在减压下浓缩。残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.021g,21%收率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.39(s,1H), 7.33-7.19(m,4H), 6.27(d,J=12.4Hz,2H), 6.21(s,1H), 4.37(s,2H), 3.69(s,2H), 3.28-3.25(m,4H), 2.10-1.99(m,2H),未观察到可交换质子;MS(ES+)m/z 435.0(M+1)。

[2625] 实施例260

[2626] 合成4-((2-(吡咯啉-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(哒嗪-3-基)苯磺酰胺

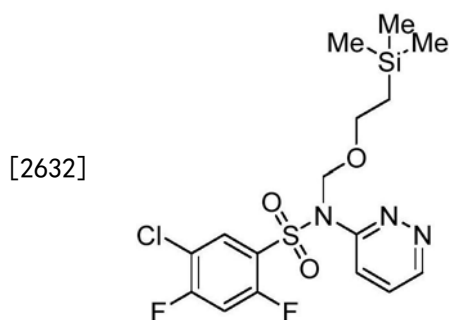


[2628] 步骤1.制备5-氯-2,4-二氟-N-(哒嗪-3-基)苯磺酰胺



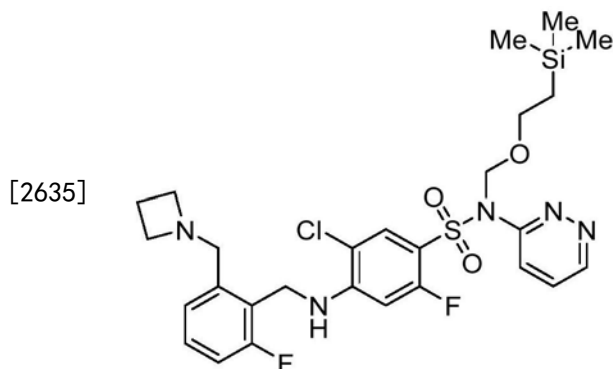
[2630] 向哒嗪-3-胺(1.00g,10.5mmol)的乙腈(15mL)溶液中加入1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(2.36g,21.0mmol)和5-氯-2,4-二氟苯磺酰氯(3.12g,12.6mmol)。混合物在环境温度下搅拌12h,然后真空浓缩。残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到黄色固体状标题化合物(0.400g,12%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.19(dd,J=4.0,1.6Hz,1H), 8.14(t,J=7.6Hz,1H), 7.45(dd,J=9.4,4.0Hz,1H), 7.33(dd,J=9.4,1.4Hz,1H), 7.06-6.99(m,1H),未观察到NH。

[2631] 步骤2.制备5-氯-2,4-二氟-N-(哒嗪-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)苯磺酰胺



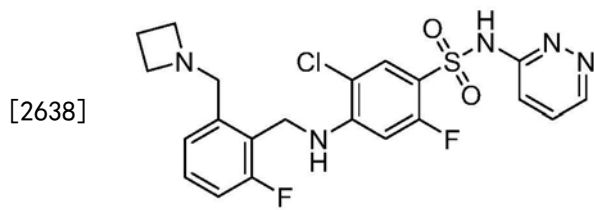
[2633] 在0℃下,向5-氯-2,4-二氟-N-哒嗪-3-基苯磺酰胺(0.200g,0.654mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(1mL)溶液中加入2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(0.131g,0.785mmol,0.139mmol)和碳酸钾(0.181g,1.31mmol)。然后向混合物中加入水(10mL)和乙酸乙酯(10mL)。水相用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。合并的有机相用盐水(2×10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.080g,82%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.39(dd,J=9.6,1.4Hz,1H),8.16-8.11(m,1H),8.10(dd,J=4.0,1.6Hz,1H),7.40(dd,J=9.6,4.0Hz,1H),7.00(t,J=8.8Hz,1H),5.62(s,2H),3.72-3.62(m,2H),0.98-0.80(m,2H),0.11-0.01(m,9H)。

[2634] 步骤3.制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(哒嗪-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)苯磺酰胺



[2636] 向(2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)甲胺(0.047g,0.24mmol)和5-氯-2,4-二氟-N-(哒嗪-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)苯磺酰胺(0.070g,0.16mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(1mL)溶液中加入碳酸钾(0.044g,0.32mmol)。将混合物在60℃搅拌12h。然后向混合物中加入水(10mL)和乙酸乙酯(10mL)并分层。水相用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。合并的有机相用盐水(2×10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过33%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.080g,82%收率):¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.39(dd,J=9.6,1.5Hz,1H),8.03(dd,J=4.0,1.6Hz,1H),7.87(d,J=7.4Hz,1H),7.59-7.41(m,1H),7.31(dd,J=9.6,4.0Hz,1H),7.24(td,J=8.0,5.8Hz,1H),7.11-6.94(m,2H),6.70(d,J=12.6Hz,1H),5.65(s,2H),4.42(s,2H),3.77-3.68(m,2H),3.65(s,2H),3.25(t,J=7.0Hz,4H),2.14-2.09(m,2H),0.86-1.00(m,2H),0.08-0.00(m,9H);MS(ES⁺)m/z 610.1(M+1),612.1(M+1)。

[2637] 步骤4.制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(哒嗪-3-基)苯磺酰胺

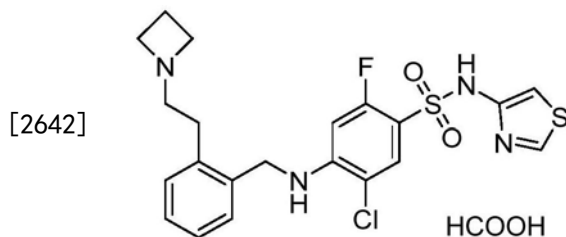


[2639] 向4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(哒嗪-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)苯磺酰胺(0.0800g,0.131mmol)中加入4.0M氯化氢的

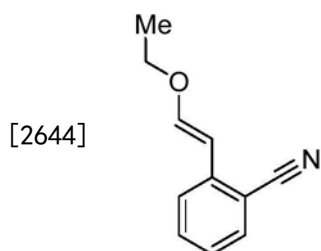
1,4-二噁烷(2mL)溶液,并将反应混合物在环境温度下搅拌1h。混合物真空浓缩,残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.019g,30%收率): ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.15 (dd, $J=4.0, 1.6\text{Hz}$, 2H), 7.86 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.69 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.37-3.32 (m, 4H), 2.17 (dd, $J=14.4, 7.8\text{Hz}$, 2H), 未观察到可交换质子;MS (ES+) m/z 480.0 (M+1), 482.1 (M+1)。

[2640] 实施例261

[2641] 合成4-((2-(2-(吡啶-1-基)乙基)苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

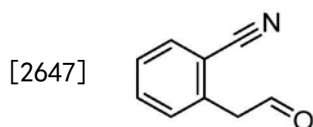


[2643] 步骤1.制备(E)-2-(2-乙氧基乙烯基)苄腈



[2645] 向2-溴苄腈(1.00g, 5.49mmol)、反-2-乙氧基乙烯基硼酸频哪醇酯(1.20g, 6.04mmol)和碳酸钠(1.16g, 11.0mmol)的甲苯(5mL)、乙醇(5mL)和水(5mL)混合物中加入四(三苯基磷)钯(0)(0.63g, 0.55mmol),并将混合物加热至80℃保持3h。将反应混合物升温至环境温度后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过0-2%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到黄色油状标题化合物(0.80g, 84%收率); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 2H), 6.14 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 4.00 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.40 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

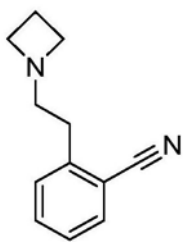
[2646] 步骤2.制备2-(2-氧乙基)苄腈



[2648] 将(E)-2-(2-乙氧基乙烯基)苄腈(0.40g, 2.3mmol)的甲酸(0.11g, 2.3mmol, 5mL)溶液在环境温度下搅拌30分钟。混合物真空浓缩,残余物用碳酸氢钠水溶液(30mL)稀释。混合物用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机提取物用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,得到黄色油状标题化合物(0.3g, 90%收率):MS (ES+) m/z 146.1 (M+1)。

[2649] 步骤3.制备2-(2-(吡啶-1-基)乙基)苄腈

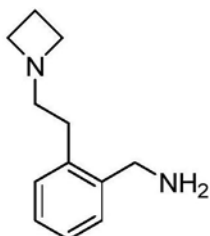
[2650]



[2651] 向2-(2-氧代乙基)苄腈(0.30g, 2.1mmol)、乙酸(0.025mg, 0.41mmol)和盐酸吡啶(0.387g, 4.14mmol)的甲醇(5mL)溶液中分批加入氰基硼氢化钠(0.26g, 4.1mmol)。混合物在环境温度下搅拌3h, 然后真空浓缩。向残余物中加入水(30mL), 混合物用二氯甲烷(3×30mL)萃取。合并的有机相用盐水(10mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化, 得到无色油状标题化合物(0.15g, 39%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.49 (m, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 3.27 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 4H), 2.93-2.85 (m, 2H), 2.79-2.68 (m, 2H), 2.18-2.02 (m, 2H); MS (ES+) m/z 187.1 (M+1)。

[2652] 步骤4. 制备2-(2-(吡啶-1-基)乙基)苯基甲胺

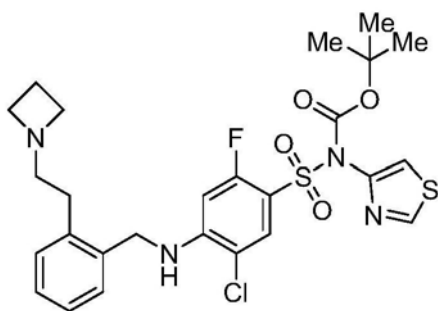
[2653]



[2654] 向2-(2-(吡啶-1-基)乙基)苄腈(0.15g, 0.81mmol)甲醇(20mL)和浓缩氢氧化铵(5mL)的混合物中一次加入雷尼镍(0.014g, 0.161mmol)。混合物在环境温度下在氢气气氛(50psi)下搅拌12h。然后过滤混合物, 真空浓缩滤液, 得到黄色油状标题化合物(0.120g, 78%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.29 (m, 1H), 7.18-7.08 (m, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.18 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 4H), 2.66 (s, 4H), 2.05 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 未观察到NH; MS (ES+) m/z 191.1 (M+1)。

[2655] 步骤5. 制备叔丁基(4-((2-(2-(吡啶-1-基)乙基)苄基)氨基)-5-氯-2-氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯

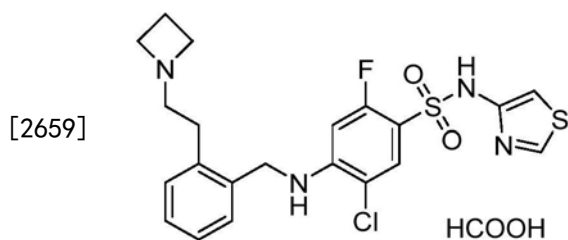
[2656]



[2657] 向2-(2-(吡啶-1-基)乙基)苯基甲胺(0.11g, 0.58mmol)和叔丁基(5-氯-2,4-二氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.238g, 0.578mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(4mL)溶液中加入碳酸钾(0.16g, 1.2mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌12h。用水(30mL)稀释混合物, 并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤, 用无

水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,得到黄色油状标题化合物(0.20g,收率59%);MS (ES⁺) m/z 581.1 (M+1)。

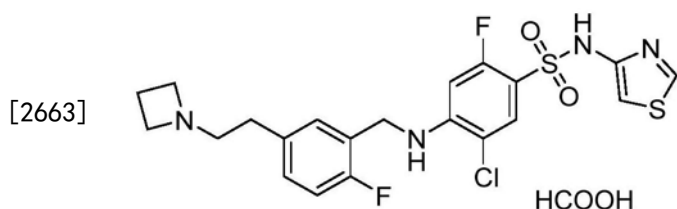
[2658] 步骤6.制备4-((2-(2-(吡啶-1-基)乙基)苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯



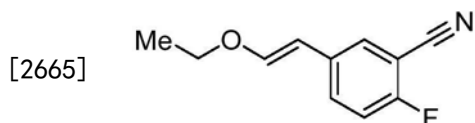
[2660] 向叔丁基(4-((2-(2-(吡啶-1-基)乙基)苄基)氨基)-5-氯-2-氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.19g,0.33mmol)中加入4.0M氯化氢的1,4-二噁烷(20mL)溶液,并将反应混合物在环境温度下搅拌30分钟。混合物真空浓缩,残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.068g,42%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.63(d,J=2.0Hz,1H),8.54(s,1H),7.74(d,J=7.2Hz,1H),7.34-7.29(m,2H),7.28-7.24(m,1H),7.24-7.20(m,1H),6.95-6.91(m,1H),6.40(d,J=12.4Hz,1H),5.88(s,1H),4.43(d,J=2.8Hz,2H),3.87(t,J=8.0Hz,4H),3.18-3.10(m,2H),3.06-2.96(m,2H),2.46(quin,J=8.0Hz,2H),未观察到NH和COOH;MS (ES⁺) m/z 481.1 (M+1),483.1 (M+1)。

[2661] 实施例262

[2662] 合成4-((5-(2-(吡啶-1-基)乙基)-2-氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

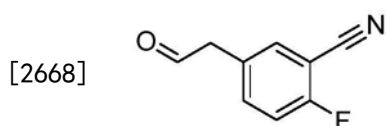


[2664] 步骤1.制备(E)-5-(2-乙氧基乙烯基)-2-氟苯腈



[2666] 按照实施例261步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以5-溴-2-氟苯腈代替2-溴苯腈,得到无色固体状标题化合物(0.74g,88%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.43-7.39(m,2H),7.15-7.07(m,1H),6.96(d,J=12.8Hz,1H),5.78(d,J=12.8Hz,1H),3.93(q,J=7.2Hz,2H),1.37(t,J=7.2Hz,3H)。

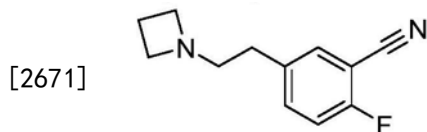
[2667] 步骤2.制备2-氟-5-(2-氧乙基)苯腈



[2669] 按照实施例261步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(E)-5-(2-乙

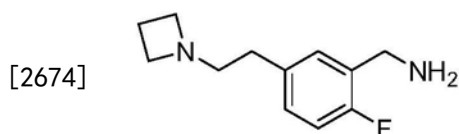
氧基乙烯基)-2-氟苄腈代替(E)-2-(2-乙氧基乙烯基)苄腈,得到黄色油状标题化合物(0.54g,97%收率):MS(ES+)m/z 164.1(M+1)。

[2670] 步骤3.制备5-(2-(吡啶啉-1-基)乙基)-2-氟苄腈



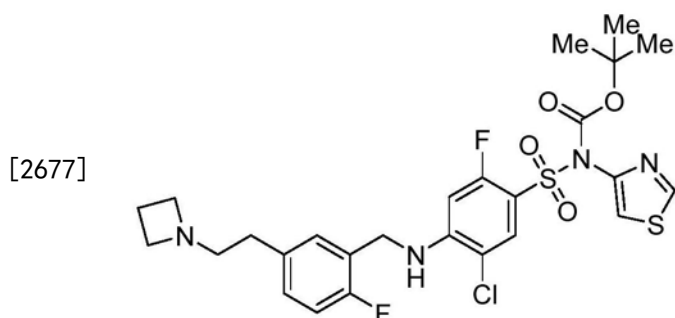
[2672] 按照实施例261步骤3所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以2-氟-5-(2-氧代乙基)苄腈代替2-(2-氧代乙基)苄腈,得到无色油状标题化合物(0.15g,22%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.50-7.41(m,2H),7.14(t,J=8.4Hz,1H),3.22(t,J=7.2Hz,4H),2.66(s,4H),2.16-2.06(m,2H)。

[2673] 步骤4.制备(5-(2-(吡啶啉-1-基)乙基)-2-氟苄基)甲胺



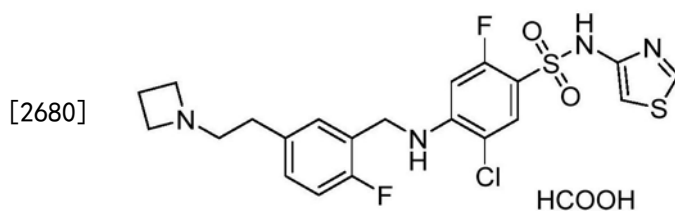
[2675] 按照实施例261步骤4所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以5-(2-(吡啶啉-1-基)乙基)-2-氟苄腈代替2-(2-(吡啶啉-1-基)乙基)苄腈,得到黄色油状标题化合物(0.1g,65%收率):MS(ES+)m/z 209.1(M+1)。

[2676] 步骤5.制备叔丁基(4-((5-(2-(吡啶啉-1-基)乙基)-2-氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟苄基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[2678] 按照实施例261步骤5所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(5-(2-(吡啶啉-1-基)乙基)-2-氟苄基)甲胺代替(2-(2-(吡啶啉-1-基)乙基)苄基)甲胺,得到黄色油状标题化合物(0.080g,70%收率):MS(ES+)m/z 599.1(M+1),601.1(M+1)。

[2679] 步骤6.制备4-((5-(2-(吡啶啉-1-基)乙基)-2-氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

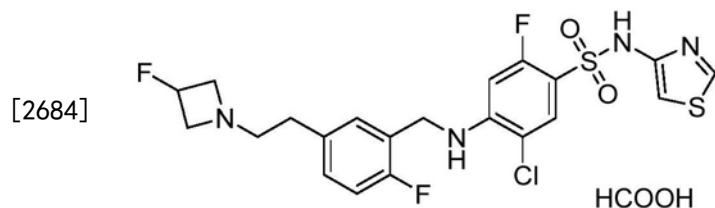


[2681] 按照实施例261步骤6所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以叔丁基(4-((5-(2-(吡啶啉-1-基)乙基)-2-氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟苄基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯代替叔丁基(4-((2-(2-(吡啶啉-1-基)乙基)苄基)氨基)-5-氯-2-氟苄基)磺酰基

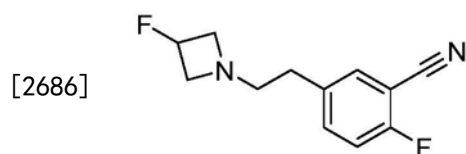
(噻唑-4-基)氨基甲酸酯,得到无色固体状标题化合物(0.024g,35%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.55 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.69 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.05 (m, 2H), 6.95 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.84 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.23 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 5.43 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 4.34 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.70 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 4H), 3.03 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.77 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.30 (q, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 未观察到NH和COOH; MS (ES+) m/z 499.0 (M+1), 501.0 (M+1)。

[2682] 实施例263

[2683] 合成5-氯-2-氟-4-((2-氟-5-(2-(3-氟吡啶-1-基)乙基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

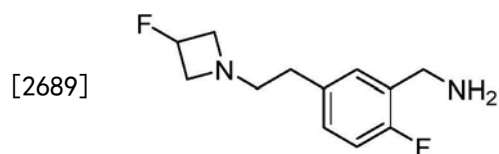


[2685] 步骤1.制备2-氟-5-(2-(3-氟吡啶-1-基)乙基)苄腈



[2687] 向2-氟-5-(2-氧代乙基)苄腈(0.55g,3.4mmol)、3-氟吡啶(0.564g,5.06mmol)和乙酸(0.04g,0.7mmol)的甲醇(4mL)溶液中一次加入氰基硼氢化钠(0.424g,6.74mmol)。混合物在环境温度下搅拌12h。混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过乙腈水溶液作为洗脱剂的反相色谱法纯化,得到黄色油状标题化合物(0.30g,40%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.31 (m, 2H), 7.06 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.15-4.93 (m, 1H), 3.65-3.51 (m, 2H), 3.14-2.98 (m, 2H), 2.73-2.53 (m, 4H); MS (ES+) m/z 222.9 (M+1)。

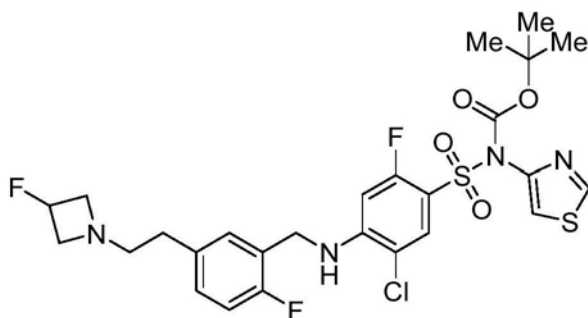
[2688] 步骤2.制备(2-氟-5-(2-(3-氟吡啶-1-基)乙基)苄基)甲胺



[2690] 向2-氟-5-(2-(3-氟吡啶-1-基)乙基)苄腈(0.30g,1.4mmol)和浓氢氧化铵(2mL)的甲醇(8mL)溶液中加入雷尼镍(0.023g,0.27mmol)。混合物在环境温度下,在氢气气氛(50psi)下搅拌12h。过滤混合物,真空浓缩滤液,得到黄色油状标题化合物(0.3g,95%收率); MS (ES+) m/z 227.1 (M+1)。

[2691] 步骤3.制备叔丁基(5-氯-2-氟-4-((2-氟-5-(2-(3-氟吡啶-1-基)乙基)苄基)氨基)苄基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯

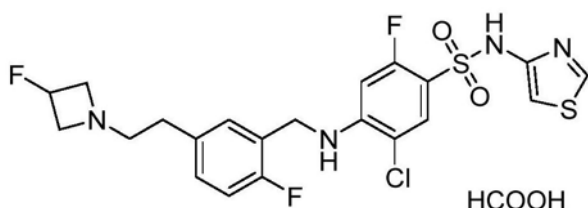
[2692]



[2693] 按照实施例261步骤5所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(2-氟-5-(2-(3-氟吡啶-1-基)乙基)苯基)甲胺代替(2-(2-(吡啶-1-基)乙基)苯基)甲胺,得到黄色油状标题化合物(0.06g,22%收率):MS (ES+) m/z 617.1 (M+1), 619.0 (M+1)。

[2694] 步骤4.制备5-氯-2-氟-4-((2-氟-5-(2-(3-氟吡啶-1-基)乙基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

[2695]

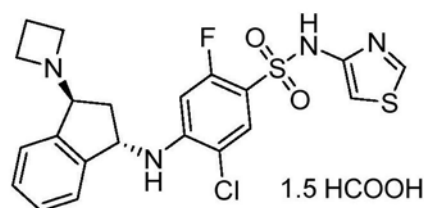


[2696] 按照实施例261步骤6所述的步骤,并进行非关键性调整,以叔丁基(5-氯-2-氟-4-((2-氟-5-(2-(3-氟吡啶-1-基)乙基)苄基)氨基)苄基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯代替叔丁基(4-((2-(2-(吡啶-1-基)乙基)苄基)氨基)-5-氯-2-氟苄基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯,得到无色固体状标题化合物(0.034g,50%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.66 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.77 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.10 (m, 2H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.97 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.34 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 5.38 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 5.33-5.10 (m, 1H), 4.42 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 4.07-3.97 (m, 2H), 3.42-3.39 (m, 1H), 3.37-3.34 (m, 1H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.79-2.73 (m, 2H), 未观察到NH和COOH; MS (ES+) m/z 517.0 (M+1), 519.0 (M+1)。

[2697] 实施例264

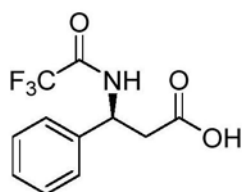
[2698] 合成4-(((1S,3S)-3-(吡啶-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

[2699]



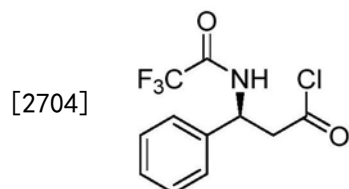
[2700] 步骤1.制备(S)-3-苯基-3-(2,2,2-三氟乙酰胺)丙酸

[2701]



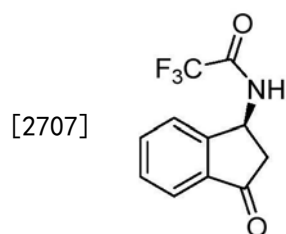
[2702] 将(S)-3-氨基-3-苯基丙酸(1.00g,6.05mmol)的三氟乙酸酐(3.75mL)混合物在环境温度下搅拌12h。将混合物真空浓缩,残余物于乙醚(15mL)中研磨,得到无色固体状标题化合物(1.40g,59%收率): ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 12.44(br s,1H),9.96(d,J=8.4Hz,1H),7.40-7.35(m,5H),5.25(dt,J=8.8,5.8Hz,1H),2.93-2.74(m,2H);MS(ES+) m/z 284.1(M+23)。

[2703] 步骤2.制备(S)-3-苯基-3-(2,2,2-三氟乙酰胺)丙酰氯



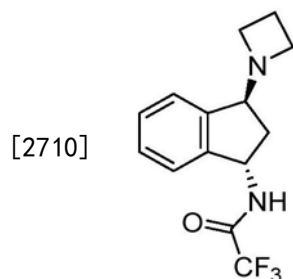
[2705] 将(S)-3-苯基-3-(2,2,2-三氟乙酰胺)丙酸(3.00g,11.5mmol)的亚硫酰氯(30mL)溶液加热至80℃保持12h。真空浓缩并研磨石油醚残余物,得到黄色固体状标题化合物(3.00g,93%收率): ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 9.97(br d,J=8.1Hz,1H),7.40-7.36(m,3H),7.34-7.23(m,2H),5.27-5.20(m,1H),2.97-2.84(m,1H),2.84-2.71(m,1H)。

[2706] 步骤3.制备(S)-2,2,2-三氟-N-(3-氧代-2,3-二氢-1H-茚-1-基)乙酰胺



[2708] 在0℃下,向(S)-3-苯基-3-(2,2,2-三氟乙酰胺)丙酰氯(3.00g,10.7mmol)的无水二氯甲烷(20mL)溶液中加入三氯化铝(2.86g,21.5mmol)的无水二氯甲烷(20mL)溶液。然后将混合物加热至40℃保持12h。真空浓缩得到棕色固体,在水(30mL)中研磨。滤出固体,用水(3×30mL)洗涤,减压干燥,得到无色固体状标题化合物(2.50g,96%收率): ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 10.01(br d,J=8.0Hz,1H),7.81-7.74(m,1H),7.71(d,J=7.8Hz,1H),7.63-7.54(m,2H),5.63(dt,J=8.0,3.4Hz,1H),3.17-3.10(m,1H),2.65-2.60(m,1H)。

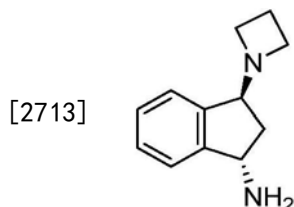
[2709] 步骤4.制备N-((1S,3S)-3-(吡啶丁-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺



[2711] 向(S)-2,2,2-三氟-N-(3-氧代-2,3-二氢-1H-茚-1-基)乙酰胺(1.00g,4.11mmol)、盐酸吡啶丁(0.480g,5.14mmol)和三乙胺(2.28mL,16.4mmol)的无水二氯甲烷(30mL)混合物中加入异丙醇钛(IV)(2.34g,8.22mmol,2.43mL)。混合物在环境温度下搅拌1h。然后分批加入三乙酰氧基硼氢化钠(2.18g,10.3mmol),反应混合物在环境温度下搅拌

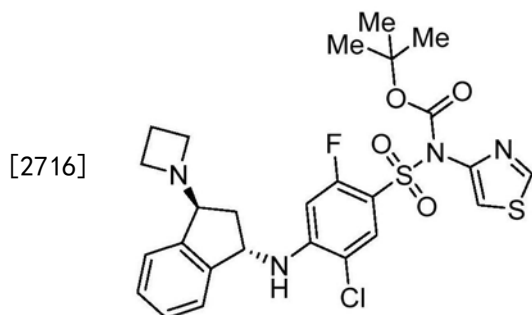
47h。反应混合物用二氯甲烷 (20mL) 和饱和氯化铵 (20mL) 稀释。有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 用无水硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过含 0.225% 甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化, 得到黄色固体状标题化合物 (0.200g, 17% 收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.29 (m, 4H), 6.41 (br s, 1H), 5.71 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 3.94 (dd, $J=6.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 3.36 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.24 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.54 (ddd, $J=13.4, 7.4, 2.0\text{Hz}$, 1H), 2.09 (quin, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.92 (td, $J=13.6, 7.0\text{Hz}$, 1H); MS (ES+) m/z 285.0 (M+1)。

[2712] 步骤5. 制备 (1S, 3S) - 3- (吡啶-1-基) - 2, 3-二氢-1H-茛-1-胺



[2714] 向 N-((1S, 3S) - 3- (吡啶-1-基) - 2, 3-二氢-1H-茛-1-基) - 2, 2, 2-三氟乙酰胺 (0.150g, 0.527mmol) 的甲醇 (10mL) 溶液中加入 1.0M 氢氧化钠 (2.6mL), 并将反应混合物加热至 80°C 保持 24h。将反应混合物冷却至环境温度, 反应混合物用水 (30mL) 稀释并用乙酸乙酯 ($3 \times 30\text{mL}$) 萃取。合并的有机相用盐水 (30mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。减压浓缩滤液得到黄色固体状标题化合物 (0.100g, 定量收率): MS (ES+) m/z 189.2 (M+1)。

[2715] 步骤6. 制备叔丁基 (4-(((1S, 3S) - 3- (吡啶-1-基) - 2, 3-二氢-1H-茛-1-基) 氨基) - 5-氯-2-氟苯基) 磺酰基 (噻唑-4-基) 氨基甲酸酯



[2717] 向叔丁基 (5-氯-2, 4-二氟苯基) 磺酰基 (噻唑-4-基) 氨基甲酸酯 (0.100g, 0.243mmol) 的无水 N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 溶液中加入 (1S, 3S) - 3- (吡啶-1-基) - 2, 3-二氢-1H-茛-1-胺 (0.080g, 0.43mmol) 和碳酸钾 (0.067g, 0.49mmol), 反应混合物在环境温度下搅拌 12h。反应混合物用水 (10mL) 稀释并用乙酸乙酯 ($2 \times 10\text{mL}$) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。加压浓缩滤液并将残余物通过 33% 的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化, 得到黄色油状标题化合物 (0.100g, 71% 收率): MS (ES+) m/z 579.0 (M+1), 581.0 (M+1)。

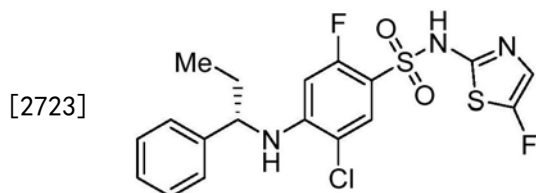
[2718] 步骤7. 制备 4-(((1S, 3S) - 3- (吡啶-1-基) - 2, 3-二氢-1H-茛-1-基) 氨基) - 5-氯-2-氟-N- (噻唑-4-基) 苯磺酰胺甲酰胺酯



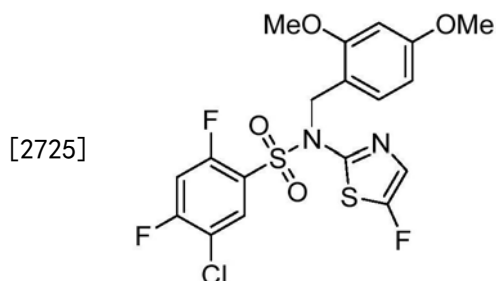
[2720] 向叔丁基(4-(((1S,3S)-3-(吡啶-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)-5-氯-2-氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.100g,0.208mmol)中加入4M氯化氢的1,4-二噁烷(5mL)溶液,并将反应混合物在室温下搅拌1h。减压浓缩反应混合物,残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.035g,35%收率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.86(d,J=2.0Hz,1H),8.24(s,1.5H),7.61(d,J=7.2Hz,1H),7.36-7.32(m,1H),7.29-7.25(m,2H),7.19-7.11(m,1H),6.91-6.81(m,2H),6.39(d,J=9.2Hz,1H),5.27(q,J=8.0Hz,1H),3.86(d,J=6.0Hz,1H),3.35-3.21(m,2H),3.14-3.07(m,2H),2.32-2.27(m,1H),2.12-2.06(m,1H),1.93(quin,J=6.8Hz,2H),未观察到NH和COOH;MS(ES+) m/z 478.9(M+1),479.9(M+1)。

[2721] 实施例265

[2722] 合成(S)-5-氯-2-氟-N-(5-氟噻唑-2-基)-4-((1-苯基丙基)氨基)苯磺酰胺



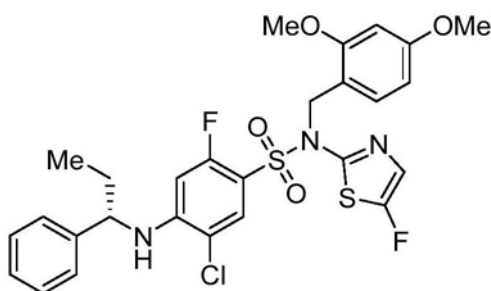
[2724] 步骤1.制备5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(5-氟噻唑-2-基)苯磺酰胺



[2726] 在-78℃下,向N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-氟噻唑-2-胺(0.30g,1.12mmol)的无水四氢呋喃(15mL)溶液中加入1M双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的四氢呋喃(1.68mL,1.68mmol)溶液。将反应混合物在-78℃下搅拌50分钟。然后向其中加入5-氯-2,4-二氟苯-1-磺酰氯(0.33g,1.34mmol)的无水四氢呋喃(3mL)溶液。将反应混合物升温至环境温度并搅拌2h。用水(30mL)稀释反应混合物,并用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过20%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.30g,81%收率):¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ7.89(t,J=7.2Hz,1H),7.18(d,J=8.4Hz,1H),7.01-7.08(m,2H),6.38-6.42(m,1H),6.36(d,J=2.4Hz,1H),5.06(s,2H),3.80(s,3H),3.75(s,3H)。

[2727] 步骤2.制备(S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(5-氟噻唑-2-基)-4-((1-苯基丙基)氨基)苯磺酰胺

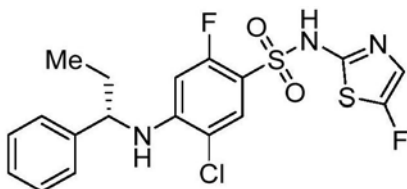
[2728]



[2729] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(5-氟噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.12g, 0.25mmol)的无水二甲亚砜(5mL)溶液中加入碳酸钾(0.069g, 0.50mmol)和(S)-1-苯丙-1-胺(0.067g, 0.50mmol)。混合物在环境温度下搅拌12h。用水(10mL)稀释反应混合物,并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。减压浓缩滤液得到粗制黄色油状标题化合物(0.15g, 定量收率),无需进一步纯化即可使用:MS (ES+) m/z 594.1 (M+1), 596.1 (M+1)。

[2730] 步骤3. 制备(S)-5-氯-2-氟-N-(5-氟噻唑-2-基)-4-((1-苯基丙基)氨基)苯磺酰胺

[2731]

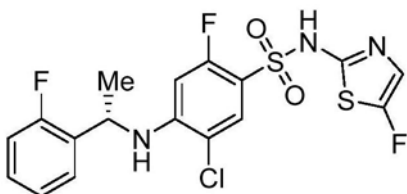


[2732] 向(S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(5-氟噻唑-2-基)-4-((1-苯基丙基)氨基)苯磺酰胺(0.13g, 0.22mmol)的二氯甲烷(5mL)混合物中加入三氟乙酸(1mL),并将反应混合物在环境温度下搅拌15分钟。真空浓缩反应混合物,残余物用甲醇(5mL)研磨。过滤并浓缩滤液得到残余物,残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.080g, 82%收率):¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.12 (d, J=12.4Hz, 1H), 5.27 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.23 (q, J=6.4Hz, 1H), 1.93 (dq, J=11.6, 7.2Hz, 2H), 1.01 (t, J=7.2Hz, 3H), 未观察到NH; MS (ES+) m/z 444.0 (M+1), 446.0 (M+1)。

[2733] 实施例266

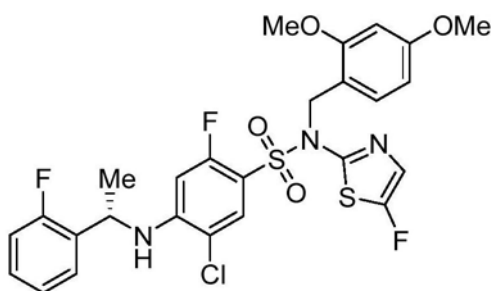
[2734] 合成(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(5-氟噻唑-2-基)苯磺酰胺

[2735]



[2736] 步骤1. 制备(S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(5-氟噻唑-2-基)苯磺酰胺

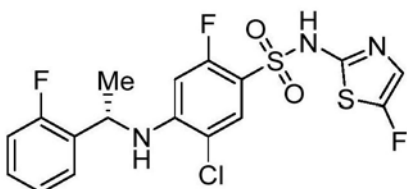
[2737]



[2738] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(5-氟噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.10g, 0.21mmol)的无水二甲亚砜(5mL)溶液中加入碳酸钾(0.058g, 0.42mmol)和(S)-1-(2-氟苯基)乙胺(0.058g, 0.42mmol)。混合物在环境温度下搅拌12h。用水(10mL)稀释反应混合物,并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过20%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.060, 48%收率):MS (ES+) m/z 598.1 (M+1), 600.1 (M+1)。

[2739] 步骤2. 制备(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(5-氟噻唑-2-基)苯磺酰胺

[2740]

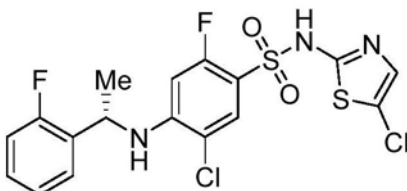


[2741] 向(S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(5-氟噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.060g, 0.10mmol)的二氯甲烷(5mL)混合物中加入三氟乙酸(1mL),并将混合物在环境温度下搅拌15分钟。真空浓缩得到残余物,用甲醇(5mL)研磨。过滤混合物,滤液减压浓缩。残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.025g, 55%收率):¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.05-7.17 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.13 (d, J=12.4Hz, 1H), 5.21 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.82 (t, J=6.4Hz, 1H), 1.65 (d, J=6.8Hz, 3H), 未观察到NH;MS (ES+) m/z 448.0 (M+1), 450.0 (M+1)。

[2742] 实施例267

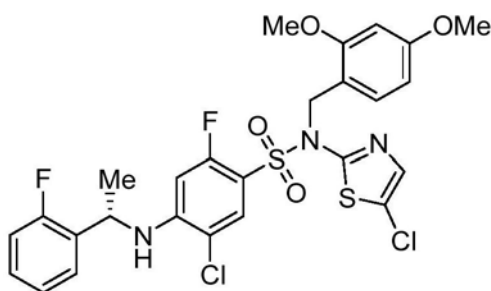
[2743] 合成(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(5-氯噻唑-2-基)苯磺酰胺

[2744]



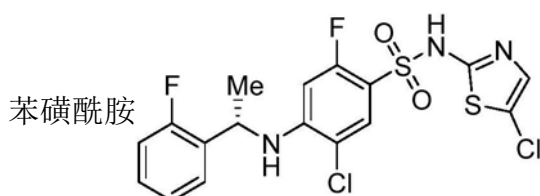
[2745] 步骤1. 制备(S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(5-氯噻唑-2-基)苯磺酰胺

[2746]



[2747] 向5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(5-氯噻唑-2-基)苯磺酰胺(根据WO 2015077905制备,0.10g,0.20mmol)的无水二甲亚砜(3mL)溶液中加入碳酸钾(0.084g,0.61mmol)和(S)-1-(2-氟苯基)乙醇胺(0.039g,0.22mmol)。混合物在环境温度下搅拌12h。残余物倾入冰水(30mL)中,水相用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并的有机提取物用盐水(30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,得到黄色油状标题化合物(0.15,定量收率):MS (ES+) m/z 614.0 (M+1), 616.0 (M+1)。

[2748] 步骤2.制备(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(5-氯噻唑-2-基)

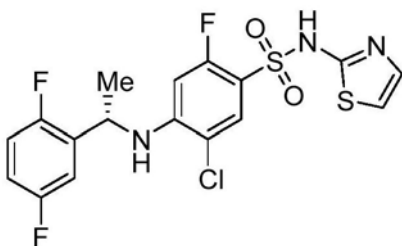


[2749] 向(S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(5-氯噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.15g,0.17mmol)的二氯甲烷(5mL)混合物中加入三氟乙酸(0.50mL)。混合物在环境温度下搅拌12h。真空浓缩并将残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.043g,54%收率):¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.12 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.20 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.83-4.77 (m, 1H), 1.64 (d, J=6.8Hz, 3H), 未观察到NH; MS (ES+) m/z 464.0 (M+1), 486.0 (M+1+23)。

[2750] 实施例268

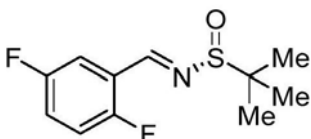
[2751] 合成(S)-5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

[2752]



[2753] 步骤1.制备(R)-N-(2,5-二氟亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[2754]



[2755] 向2,5-二氟苯甲醛(3.00g,21.1mmol)的无水二氯甲烷(20mL)溶液中加入对甲苯

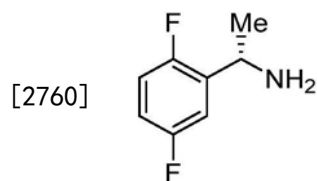
磺酸吡啶鎓(0.26g,1.06mmol), (R)-2-甲基丙烷-2-磺酰亚胺(2.81g,23.2mmol)和无水硫酸镁(12.7g,105mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌12h。过滤反应混合物,滤液真空浓缩。将残余物通过1-2%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(3.20g,61%收率): ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.85(d, $J=2.0\text{Hz}$,1H),7.66(ddd, $J=8.4,5.2,3.2\text{Hz}$,1H),7.23-7.10(m,2H),1.27(s,9H)。

[2756] 步骤2.制备(R)-N-((S)-1-(2,5-二氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



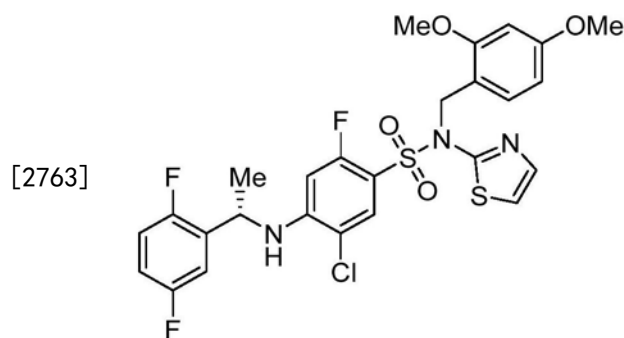
[2758] 在 -50°C 下,向(R)-N-((S)-1-(2,5-二氟亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(3.20g,13.0mmol)的无水二氯甲烷(20mL)溶液中滴加3M甲基溴化镁的乙醚(8.7mL,26mmol)溶液。将反应混合物加热至环境温度并搅拌12h。用氯化铵(50mL)、水(100mL)稀释反应混合物,并用二氯甲烷($3\times 80\text{mL}$)萃取。合并的有机层用盐水($3\times 60\text{mL}$)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过20%乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(1.50g,43%收率): ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.09-6.88(m,3H),4.90-4.79(m,1H),3.41(d, $J=4.0\text{Hz}$,1H),1.55(d, $J=6.8\text{Hz}$,3H),1.21(s,9H)。

[2759] 步骤3.制备(S)-1-(2,5-二氟苯基)乙-1-胺



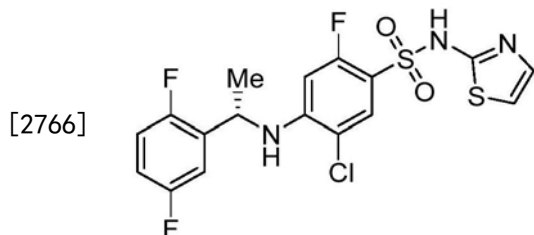
[2761] 向(R)-N-((S)-1-(2,5-二氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.00g,3.83mmol)中加入0.4M氯化氢甲醇溶液(10mL),并将反应混合物在环境温度下搅拌1h。向其中加入饱和碳酸氢钠(100mL),混合物在环境温度下搅拌30分钟。然后用乙酸乙酯($3\times 30\text{mL}$)萃取混合物。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。减压浓缩滤液得到无色油状标题化合物(0.40g,66%收率): ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.36(ddd, $J=8.8,5.6,3.2\text{Hz}$,1H),7.30-7.17(m,2H),4.74(q, $J=6.8\text{Hz}$,1H),1.66(d, $J=6.8\text{Hz}$,3H),未观察到NH。

[2762] 步骤4.制备(S)-5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[2764] 向5-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-2,4-二氟-N-噻唑-2-基苯磺酰胺(0.30g, 0.65mmol)和(S)-1-(2,5-二氟苯基)乙醇胺(0.10g, 0.65mmol)的无水二甲亚砜(5mL)混合物中加入碳酸钾(0.18g, 1.3mmol), 并将反应混合物在环境温度下搅拌12h。然后向其中加入水(80mL), 混合物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。减压浓缩滤液并将残余物通过25%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化, 得到无色固体状标题化合物(0.16g, 41%收率): MS (ES+) m/z 598.2 (M+1), 600.2 (M+1)。

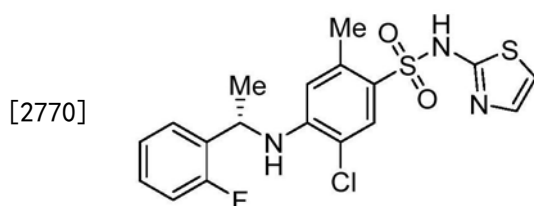
[2765] 步骤5. 制备(S)-5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



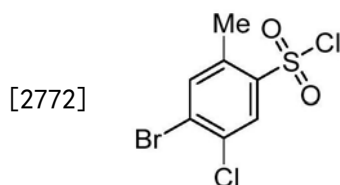
[2767] 向(S)-5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.16g, 0.27mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入三氟乙酸(0.31g, 2.70mmol), 并将混合物在环境温度下搅拌1h。加入水(20mL), 混合物用二氯甲烷(3×10mL)萃取。合并的有机提取物用盐水(3×10mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤, 减压浓缩。残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化, 得到无色固体状标题化合物(0.068g, 56%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 6.98-6.89 (m, 2H), 6.49 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 6.06 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 5.09 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.75 (quin, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 1.62 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), missing sulfonamide N-H signal; MS (ES+) m/z 448.1 (M+1), 450.1 (M+1)。

[2768] 实施例269

[2769] 合成(S)-5-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-2-甲基-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



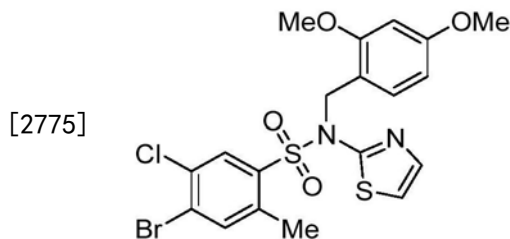
[2771] 步骤1. 制备4-溴-5-氯-2-甲基苯磺酰氯



[2773] 在0℃下, 将二氧化硫气体鼓泡到乙酸(20mL)中15分钟, 形成饱和二氧化硫溶液, 并向其中加入氯化铜(II)(0.67g, 6.8mmol)。在0℃下, 向4-溴-5-氯-2-甲基苯胺(5.0g, 23mmol)在浓盐酸(20.0mL)悬浮液中加入亚硝酸钠(2.3g, 34mmol)的水(10mL)溶液。搅拌30分钟后, 在0℃下在15分钟内将反应混合物加入二氧化硫溶液中。然后将反应混合物升温至

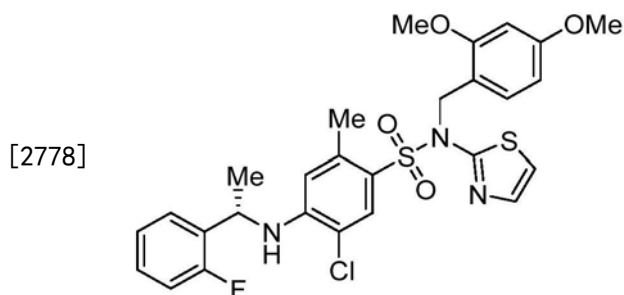
环境温度并搅拌30分钟。残余物倾入冰水(30mL)中,水相用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过10%乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到黄色固体状标题化合物(4.0g,58%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.13(s,1H),7.73(s,1H),2.74(s,3H)。

[2774] 步骤3.制备4-溴-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-甲基-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



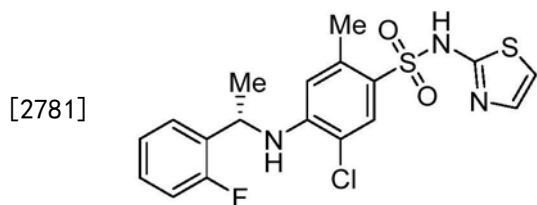
[2776] 在-78℃下,向N-(2,4-二甲氧基苄基)噻唑-2-胺(0.30g,1.2mmol)的无水四氢呋喃(10mL)混合物中加入1M双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的四氢呋喃(1.7mL,1.7mmol)溶液。将混合物加热至0℃,搅拌30分钟。然后将混合物冷却至-78℃,并向其中加入4-溴-5-氯-2-甲基苯磺酰氯(0.40g,1.3mmol)的无水四氢呋喃(2mL)溶液。混合物在-78℃搅拌30分钟,升温至环境温度,搅拌11h。将混合物倾入饱和氯化铵溶液(10mL),水相用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过20%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化,得到黄色固体状标题化合物(0.26g,26%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.01(s,1H),7.52(s,1H),7.46(d,J=3.6Hz,1H),7.18(d,J=8.4Hz,1H),7.04(d,J=3.6Hz,1H),6.39-6.31(m,2H),5.13(s,2H),3.80-3.67(m,6H),2.46(s,3H);MS(ES+) m/z 519.0(M+1),521.0(M+1)。

[2777] 步骤4.制备(S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-2-甲基-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



[2779] 4-溴-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-甲基-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.14g,0.27mmol),(S)-1-(2-氟苯基)乙醇胺(0.071g,0.40mmol),双(二亚苄基丙酮)钯(0)(0.031g,0.054mmol),4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(0.034mmol,0.054mmol)和碳酸铯(0.35g,1.1mmol)的无水甲苯(2.0mL)溶液,通过喷射氮气脱气,然后加热至100℃保持12h。将混合物倾入水中(10mL),水相用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过25%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化,得到黄色油状标题化合物(0.12g,77%收率):MS(ES+) m/z 576.1(M+1),578.1(M+1)。

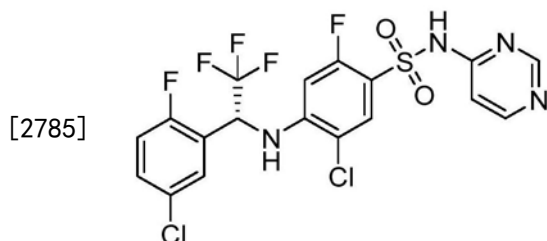
[2780] 步骤5.制备(S)-5-氯-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-2-甲基-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺



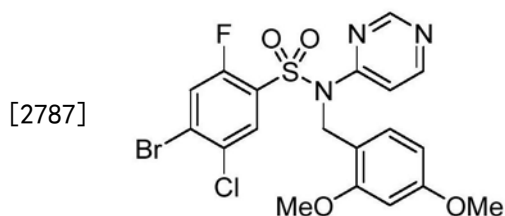
[2782] 向(S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1-(2-氟苯基)乙基)氨基)-2-甲基-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.11g,0.19mmol)中加入4M氯化氢的1,4-二噁烷(110mL,440mmol),将反应混合物在环境温度下搅拌1h。真空浓缩并将残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.038g,46%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ12.41(s,1H),8.01(s,1H),7.27-7.20(m,2H),7.14-7.04(m,2H),7.01(d,J=4.4Hz,1H),6.43(d,J=4.4Hz,1H),6.24(s,1H),5.01(d,J=6.4Hz,1H),4.90(quin,J=6.4Hz,1H),2.32(s,3H),1.62(d,J=6.4Hz,3H);MS(ES⁺)m/z 426.1(M+1),428.1(M+1)。

[2783] 实施例270

[2784] 合成(R)-5-氯-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

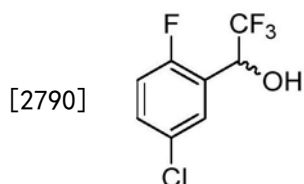


[2786] 步骤1.制备4-溴-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺



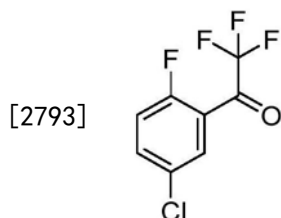
[2788] 在0℃下,向N-(2,4-二甲氧基苄基)嘧啶-4-胺(1.65g,6.71mmol)和1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(1.51g,13.43mmol)的乙腈(20mL)溶液中加入4-溴-5-氯-2-氟苯-1-磺酰氯(3.10g,10.07mmol)的乙腈(10mL)溶液。将反应混合物在15℃下搅拌12h,然后用水(30mL)稀释,混合物用乙酸乙酯(3×30mL)萃取,合并有机层。有机层用盐水(3×10mL)洗涤,用硫酸钠干燥并过滤。减压浓缩滤液,将残余物通过50%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到黄色固体状标题化合物(2.00g,58%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.80(d,J=0.8Hz,1H),8.49(d,J=6.0Hz,1H),8.10(d,J=6.6Hz,1H),7.44(d,J=9.0Hz,1H),7.21(d,J=9.0Hz,1H),7.16(dd,J=5.8,1.2Hz,1H),6.44-6.39(m,2H),5.23(s,2H),3.78(d,6H);MS(ES⁺)m/z 538(M+23),540(M+23)。

[2789] 步骤1.制备1-(5-氯-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙-1-醇



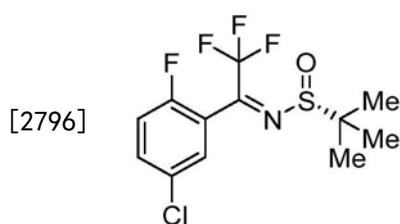
[2791] 向5-氯-2-氟苯甲醛(3.00g, 18.9mmol)的无水四氢呋喃(30mL)混合物中加入三甲基(三氟甲基)硅烷(3.50g, 24.6mmol), 并将混合物在0℃搅拌10分钟。然后在0℃, 向其中加入1M氟化四丁基铵的四氢呋喃(0.95mL, 0.95mmol)溶液。将反应混合物升温至环境温度并搅拌12h。混合物用水(50mL)稀释, 用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过1-2%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色固体状标题化合物(4.20g, 97%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.54 (dd, $J=6.0, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.28 (ddd, $J=8.8, 4.4, 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.98 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 5.32 (quin, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 2.76 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H)。

[2792] 步骤2. 制备1-(5-氯-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙-1-酮



[2794] 向1-(5-氯-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙醇(4.20g, 18.4mmol)的乙酸乙酯(50mL)溶液中分批加入2-碘氧基苯甲酸(15.4g, 55.1mmol)。将混合物加热回流36h。冷却至环境温度后, 过滤混合物, 真空浓缩滤液, 得到无色油状标题化合物(4.00g, 96%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.86 (dd, $J=5.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.66 (ddd, $J=8.8, 4.0, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.23 (dd, $J=10.0, 8.8\text{Hz}$, 1H)。

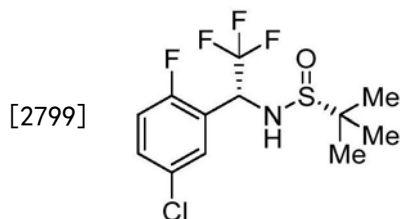
[2795] 步骤3. 制备(R)-N-(1-(5-氯-2-氟苯基)-2,2,2-三氟亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



[2797] 向1-(5-氯-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙酮(2.00g, 8.83mmol)和(R)-2-甲基丙烷-2-磺酰亚胺(1.28g, 10.6mmol)的无水乙醚(20mL)溶液中滴加异丙醇钛(IV)(6.27g, 22.1mmol)。然后将反应混合物加热至50℃保持12h。冷却至环境温度后, 用水(30mL)稀释反应混合物并过滤。滤液用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过5-20%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色固体状标题化合物(1.50g, 52%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.46 (ddd, $J=8.8, 4.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.11 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 1.35 (s, 9H)。

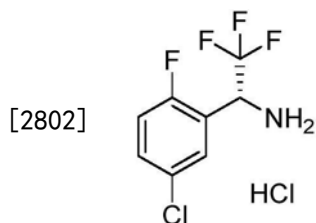
[2798] 步骤4. 制备(R)-N-((R)-1-(5-氯-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-

硫酰胺



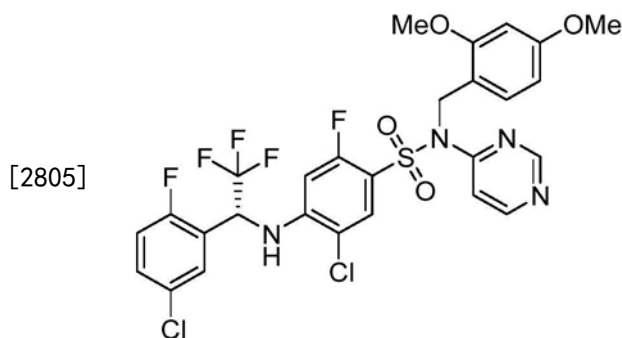
[2800] 在-78℃下向(R,Z)-N-(1-(5-氯-2-氟苯基)-2,2,2-三氟亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.50g,4.55mmol)和异丙醇钛(IV)的乙醚(15mL)溶液中分批加入硼氢化钠(0.52mg,13mmol)。将反应混合物在-78℃下并搅拌5h,然后将混合物用水(30mL)淬灭并过滤。滤液用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩并将残余物通过10-25%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(1.00g,66%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.45-7.36(m,2H),7.12(t,J=9.2Hz,1H),5.29-5.20(m,1H),3.94(d,J=4.4Hz,1H),1.26(s,9H)。

[2801] 步骤5.制备(R)-1-(5-氯-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙-1-胺盐酸盐



[2803] 向(R)-N-((R)-1-(5-氯-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-磺酰亚胺(1.00g,3.01mmol)中加入4M氯化氢甲醇溶液(10mL,40mmol),混合物在环境温度下搅拌2h。混合物真空浓缩。残余物用甲醇(1mL)稀释并通过从甲基叔丁基醚(30mL)重结晶纯化,得到无色固体状标题化合物(0.63g,79%收率):¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.75-7.63(m,2H),7.41(t,J=9.4Hz,1H),5.69(q,J=7.2Hz,1H),未观察到可交换质子。

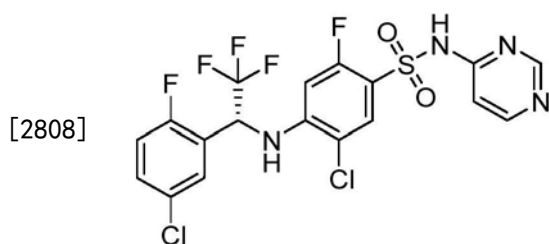
[2804] 步骤6.制备(R)-5-氯-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺



[2806] 向(R)-1-(5-氯-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙醇胺(0.10g,0.38mmol)和4-溴-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(0.16g,0.32mmol)的无水甲苯(2.0mL)溶液中加入叔丁醇钾(0.14g,1.26mmol)和(2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-二苯基)]氯化钯(II)(0.048g,0.063mmol)。然后将混合物加热至60℃保持12h。冷却至环境温度后,将真空浓缩反应混合物,用水(30mL)稀释。混合物用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。合并的有机提取物用盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真

空浓缩滤液并将残余物通过50%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化,得到黄色油状标题化合物(0.016g,8%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.81 (s, 1H), 8.47 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.25 (dd, $J=6.0, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.14 (m, 2H), 6.44-6.38 (m, 2H), 6.31 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 5.62 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.78 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 6H); MS (ES+) m/z 663.1 (M+1), 665.1 (M+1)。

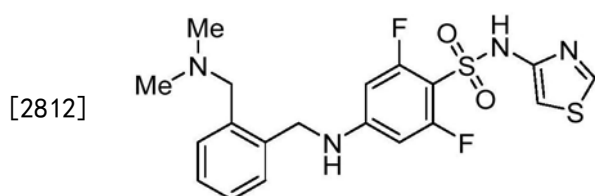
[2807] 步骤7. 制备(R)-5-氯-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺



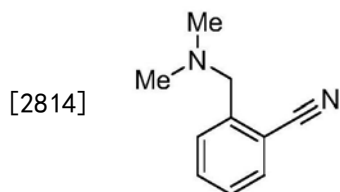
[2809] 在环境温度下,向(R)-5-氯-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(0.020g,0.030mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入三氟乙酸(1.54g,13.5mmol),并将所得混合物搅拌30分钟。真空浓缩并将残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.011g,71%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.72 (s, 1H), 8.32 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.16 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.07 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.26 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 5.51 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.23-5.12 (m, 1H), 未观察到NH; MS (ES+) m/z 513.0 (M+1), 515.0 (M+1)。

[2810] 实施例271

[2811] 合成4-((2-((二甲基氨基)甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

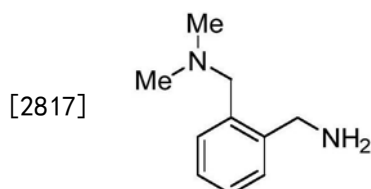


[2813] 步骤1. 制备2-((二甲基氨基)甲基)苄腈



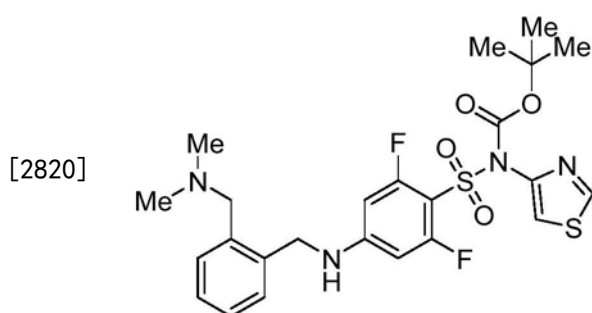
[2815] 按照实施例16步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以二甲胺盐酸盐代替吡啶,得到黄色油状标题化合物(0.600g,73%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.64 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.30 (s, 6H); MS (ES+) m/z 161.0 (M+1)。

[2816] 步骤2. 制备1-(2-(氨基甲基)苄基)-N,N-二甲胺



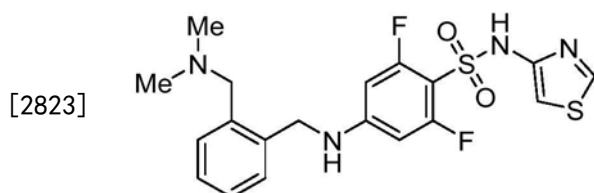
[2818] 向2-((二甲基氨基)甲基)苄胺(0.600g, 3.74mmol)在浓氢氧化铵(4mL)和甲醇(20mL)混合物中加入雷尼镍(0.320g, 3.74mmol)。悬浮液在真空下脱气并用氢气吹扫几次。将混合物在氢气气氛(50psi)和环境温度下搅拌12h。过滤反应混合物, 真空浓缩滤液, 得到无色油状标题化合物(0.300g, 49%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.19-7.12 (m, 2H), 7.11-7.05 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.09 (s, 6H), 未观察到NH; MS (ES+) m/z 147.9 (M+1-14)。

[2819] 步骤3. 制备叔丁基(4-((2-((二甲基氨基)甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[2821] 向叔丁基噻唑-4-基((2,4,6-三氟苯基)磺酰基)氨基甲酸酯(0.721g, 1.83mmol)和1-(2-(氨基甲基)苯基)-N,N-二甲基甲胺(0.300g, 1.83mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(10mL)溶液中加入碳酸钾(0.505g, 3.66mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌3h。然后向其中加入水(10mL), 并用乙酸乙酯($3 \times 10\text{mL}$)萃取混合物。合并的有机层用盐水($3 \times 10\text{mL}$)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过25%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化, 得到无色固体状标题化合物(0.080g, 8%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.81 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.30 (m, 3H), 7.27-7.25 (m, 1H), 6.18 (d, $J=11.8\text{Hz}$, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.30 (s, 6H), 1.40 (s, 9H), 未观察到NH; MS (ES+) m/z 438.9 (M-99)。

[2822] 步骤4. 制备4-((2-((二甲基氨基)甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

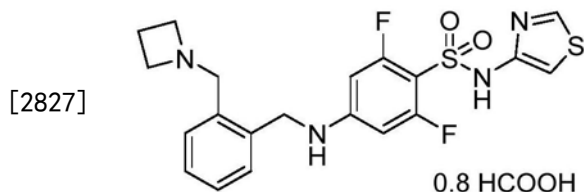


[2824] 向(4-((2-((二甲基氨基)甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.080g, 0.148mmol)中加入4M氯化氢的二噁烷(2mL)溶液, 在环境温度下搅拌反应混合物8h。然后将反应混合物真空浓缩, 残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化, 得到无色固体状标题化合物(0.012g, 19%收率): ^1H NMR

(400MHz, CD₃OD) δ 8.74 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.49-7.35 (m, 4H), 6.97 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.30-6.23 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.64 (s, 6H), 未观察到NH; MS (ES+) m/z 439.0 (M+1)。

[2825] 实施例272

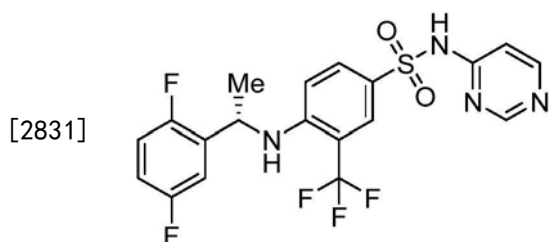
[2826] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯



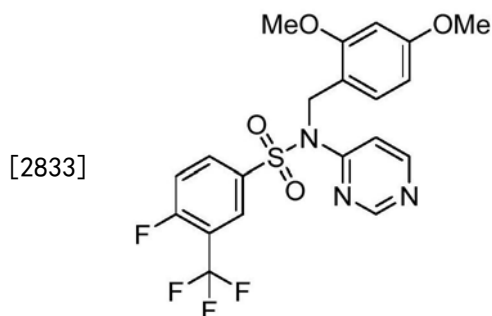
[2828] 将2,4,6-三氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺(1.00g, 2.54mmol), (2-(吡啶-1-基甲基)苄基)甲胺(0.446g, 2.53mmol)和N,N-二异丙基乙胺(1.0mL, 6.1mmol)的无水二甲亚砜(10mL)溶液在室温下搅拌2h。然后向混合物中加入饱和氯化铵(10mL), 并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。合并的有机相用盐水(10mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液, 得到溶解于二氯甲烷(5mL)残余物。然后向其中加入三氟乙酸(2mL), 反应混合物在环境温度下搅拌18h。真空浓缩反应混合物, 残余物通过含0.05%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化, 得到无色固体状标题化合物(0.128g, 11%收率): ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.16 (s, 0.8H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.30-7.29 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 3H), 6.88 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.37 (d, J=12.6Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.22 (t, J=7.1Hz, 4H), 2.07-2.00 (m, 2H), 未观察到NH和COOH; MS (ES+) m/z 451.1 (M+1)。

[2829] 实施例273

[2830] 合成(S)-4-((1-(2,5-二氟苄基)乙基)氨基)-N-(嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺



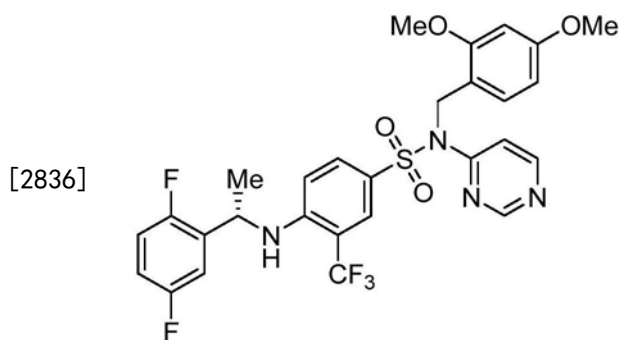
[2832] 步骤1. 制备N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-氟-N-(嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺



[2834] 在0℃下, 向N-(2,4-二甲氧基苄基)嘧啶-4-胺(0.70g, 2.80mmol)和1,4-二氮杂双

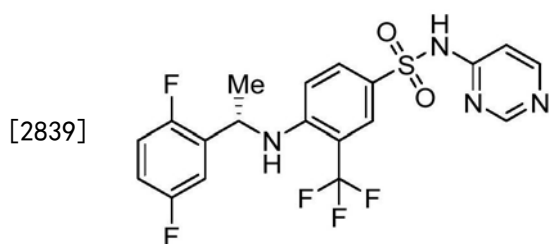
环[2.2.2]辛烷(0.64g, 5.70mmol)的无水乙腈(30mL)溶液中滴加4-氟-3-(三氟甲基)苯磺酰氯(1.50g, 5.70mmol)。将反应混合物升温至环境温度并搅拌12h。反应真空浓缩滤液并将残余物通过10%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.90g, 67%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.86 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 8.53 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.08-8.22 (m, 2H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.10-7.17 (m, 2H), 6.41 (dd, $J=8.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.37 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (s, 3H)。

[2835] 步骤2. 制备(S)-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺



[2837] 向N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-氟-N-(嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺(0.40g, 0.85mmol)和(S)-1-(2,5-二氟苯基)乙胺盐酸盐(0.20g, 1.00mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(5mL)溶液中加入碳酸钾(0.47g, 3.3mmol)。混合物在环境温度下搅拌12h。加入水(50mL)淬灭反应,并用乙酸乙酯(3×40mL)萃取。减压浓缩合并的有机层得到残余物,将残余物通过33%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.090g, 17%收率): MS (ES+) m/z 609.1 (M+1)。

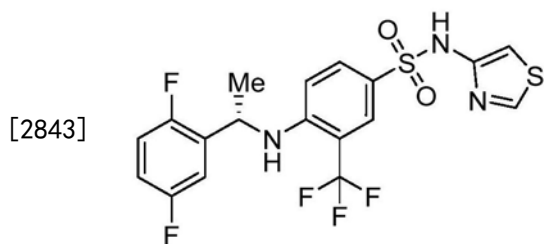
[2838] 步骤2. 制备(S)-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-N-(嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺



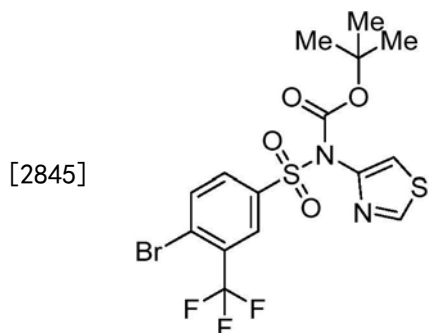
[2840] 向(S)-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺(0.080g, 0.13mmol)的二氯甲烷(5mL)混合物中加入三氟乙酸(1mL),并将反应混合物在环境温度下搅拌2h。减压浓缩反应混合物,用甲醇(1mL)稀释并过滤。将滤液真空浓缩,得到残余物,残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.018g, 29%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.87 (s, 1H), 8.50 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.80 (dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.08 (td, $J=9.2, 4.4\text{Hz}$, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 6.53 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.17 (br s, 1H), 4.83-4.96 (m, 1H), 1.63 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 未观察到NH; MS (ES+) m/z 459.0 (M+1)。

[2841] 实施例274

[2842] 合成(S)-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺

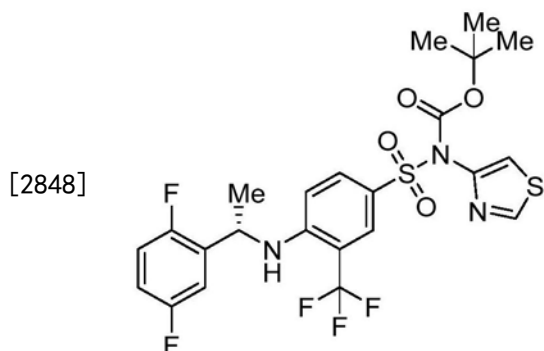


[2844] 步骤1.制备叔丁基((4-溴-3-(三氟甲基)苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[2846] 在-78℃下,向叔丁基噻唑-4-基氨基甲酸酯(1.00g,4.99mmol)的无水四氢呋喃(15mL)溶液中滴加1M双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的四氢呋喃(6.99mL,6.99mmol)溶液。将反应混合物加热至0℃,搅拌30分钟,然后冷却至-78℃。然后在-78℃下向其中加入4-溴-3-(三氟甲基)苯磺酰氯(2.26g,6.99mmol)的四氢呋喃(8mL)溶液,搅拌反应混合物2h,然后用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到黄色固体状标题化合物(1.10g,45%收率):¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.81(d, J=2.0Hz, 1H), 8.48(d, J=2.0Hz, 1H), 8.20(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.96(d, J=8.4Hz, 1H), 7.58(d, J=2.0Hz, 1H), 1.37(s, 9H); MS(ES+) m/z 387.0(M-99), 389.0(M-99)。

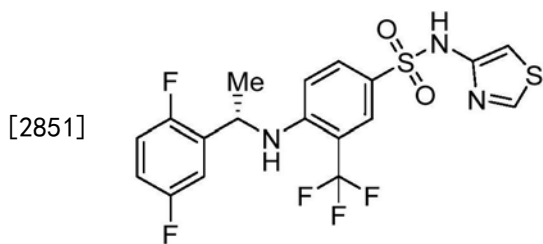
[2847] 步骤2.制备叔丁基(S)-((4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-3-(三氟甲基)苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[2849] 向叔丁基(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.20g, 0.41mmol)、(S)-1-(2,5-二氟苯基)乙醇胺盐酸盐(0.095g,0.49mmol)和叔丁醇钾(0.18g, 1.64mmol)的无水四氢呋喃(3mL)溶液中加入(2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯)

[2- (2-氨基乙基苯基)]氯化钾(II) 甲基叔丁基醚加合物(0.062g, 0.082mmol)。将混合物加热至80℃保持12h, 然后真空浓缩。将残余物通过25%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化, 得到黄色油状标题化合物(0.10g, 43%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.78 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.24 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.00 (dd, $J=9.2, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.13-7.04 (m, 1H), 7.00-6.90 (m, 2H), 6.57 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 5.20 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.97 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 1.65 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.33 (s, 9H)。

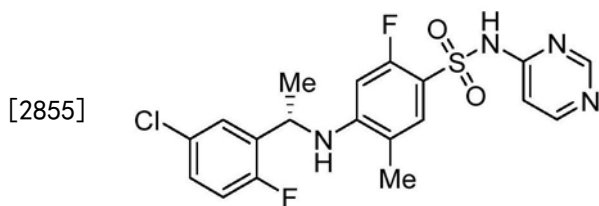
[2850] 步骤2. 制备(S)-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺



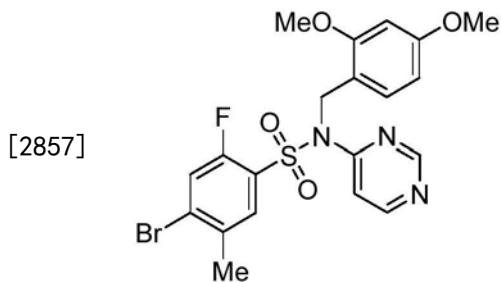
[2852] 向(S)-叔丁基(4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-3-(三氟甲基)苯基)磺酰基-(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.10g, 0.18mmol)中加入4M氯化氢的1,4-二噁烷(8mL)溶液, 并将反应混合物在环境温度下搅拌12h。真空浓缩并将残余物通过含0.225%甲酸的梯度乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化, 通过制备反相高效液相色谱法纯化残留物, 得到无色固体状标题化合物(0.047g, 54%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.06 (s, 1H), 8.66 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.64 (dd, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 7.03 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.99-6.88 (m, 2H), 6.43 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.07 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 4.93-4.81 (m, 1H), 1.61 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)。

[2853] 实施例275

[2854] 合成(S)-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-5-甲基-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺



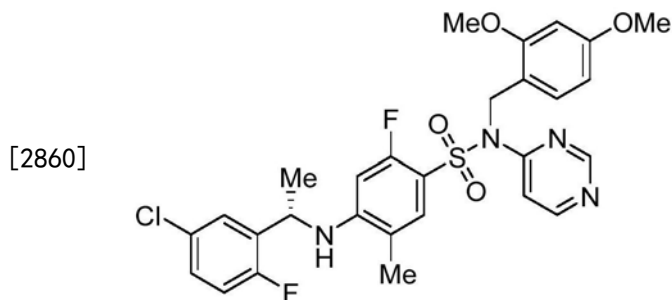
[2856] 步骤1. 制备4-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-5-甲基-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰氯



[2858] 在0℃下, 向N-(2,4-二甲氧基苄基)嘧啶-4-胺(3.00g, 12.20mmol)和1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(2.74g, 24.5mmol)的乙腈(30mL)混合物中加入4-溴-2-氟-5-甲基苯磺酰氯(5.28g, 18.40mmol)的乙腈(2mL)。将反应混合物在0℃搅拌30分钟, 然后在环境温度下搅

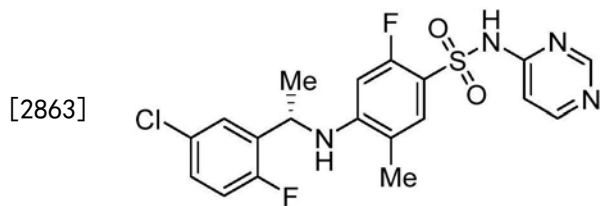
拌12h。将反应混合物真空浓缩,将残余物通过10-30%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到黄色油状标题化合物(4.82g,79%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.78 (s, 1H), 8.46 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.22 (dd, $J=5.6, 4.8\text{Hz}$, 2H), 6.43-6.40 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); MS (ES+) m/z 496.0 (M+1)。

[2859] 步骤2. 制备(S)-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-5-甲基-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺



[2861] 将4-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-5-甲基-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(2.00g, 4.03mmol)、(S)-1-(5-氯-2-氟苯基)乙胺盐酸盐(1.27g, 6.05mmol)、双(二亚苄基丙酮)钯(0)(0.46g, 0.81mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(0.47g, 0.81mmol)和碳酸铯(5.25g, 16.10mmol)的无水甲苯(20mL)溶液脱气,然后加热至100℃保持12h。将混合物倾入冰水(20mL)中,用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机提取物用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过25%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化,得到黄色油状标题化合物(2.37g, 定量收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H), 8.40 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.16 (m, 3H), 7.04 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.40-6.38 (m, 2H), 5.98 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 5.25 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 2H), 4.73 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 4.40 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.60 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H); MS (ES+) m/z 589.1 (M+1)。

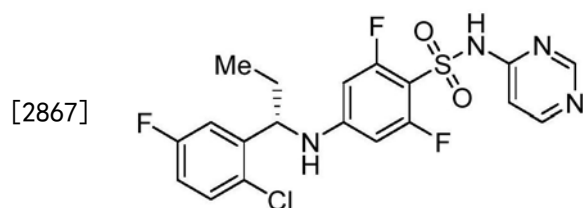
[2862] 步骤3. 制备(S)-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-5-甲基-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺



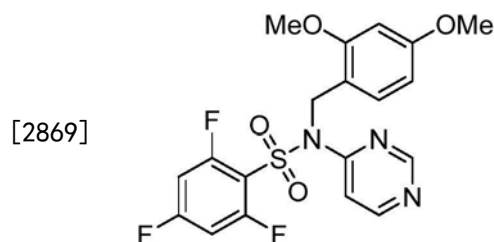
[2864] 按照实施例7步骤2所述的步骤,以(S)-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-5-甲基-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺代替(S)-4-((1-(3-溴苯基)乙基)氨基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,得到无色固体状标题化合物(0.83g, 79%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 11.80 (br s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.41 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.17 (m, 3H), 7.02 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.01 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 4.73 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 4.41 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.60 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[2865] 实施例276

[2866] 合成(S)-4-((1-(2-氯-5-氟苯基)丙基)氨基)-2,6-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺

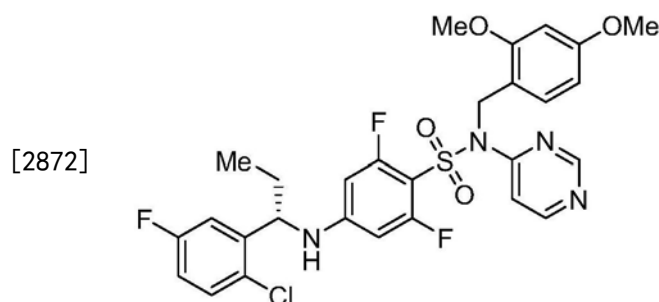


[2868] 步骤1.制备N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4,6-三氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺



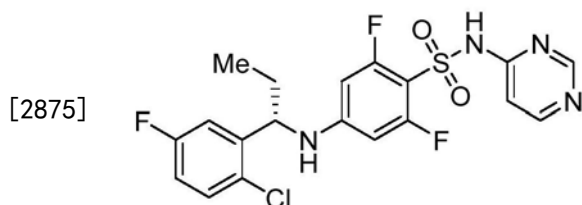
[2870] 在0℃下,将2,4,6-三氟苯磺酰氯(2.10g,9.11mmol)的无水乙腈(1mL)溶液加入到N-(2,4-二甲氧基苄基)嘧啶-4-胺(1.12g,4.56mmol)和1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(1.02g,9.11mmol)的无水乙腈(2mL)混合物中。将反应混合物升温至环境温度并搅拌10h,然后加入水(15mL)和乙酸乙酯(100mL)。有机层用盐水(2×30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过33%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到黄色固体状标题化合物(0.35g,17%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) 8.79(s,1H), 8.48-8.46(d,J=5.6Hz,1H), 7.26-7.24(d,J=8.0Hz,1H), 7.07-7.06(d,J=5.6Hz,1H), 6.81-6.76(t,J=8.4Hz,2H), 6.47-6.43(m,2H), 5.26(s,2H), 3.84(s,3H), 3.79(s,3H)。

[2871] 步骤2.制备(S)-4-((1-(2-氯-5-氟苯基)丙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,6-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺



[2873] 将N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4,6-三氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(0.17g,0.39mmol)、(S)-1-(2-氯-5-氟苯基)丙-1-胺(0.073g,0.39mmol)和碳酸铯(0.19g,0.58mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(2mL)溶液加热至80℃保持3h,冷却至环境温度后,反应混合物通过添加水(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(50mL)萃取。有机提取物用盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过33%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.070g,30%收率):MS(ES⁺)m/z 607.0(M+1)。

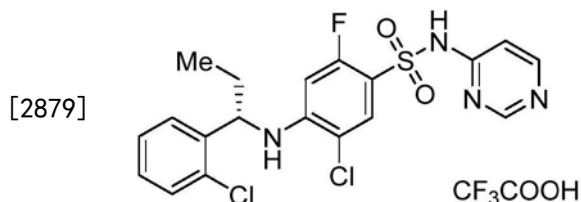
[2874] 步骤2.制备(S)-4-((1-(2-氯-5-氟苯基)丙基)氨基)-2,6-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺



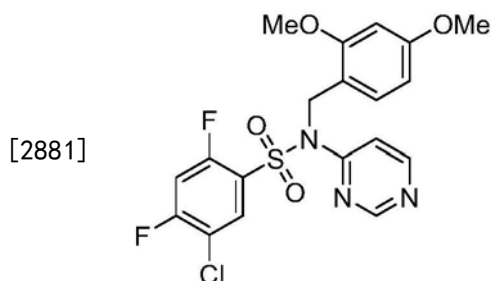
[2876] 按照实施例2步骤3中所述的步骤,并进行非关键性调整,以(S)-4-((1-(2-氯-5-氟苯基)丙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,6-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺代替(S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(naphthalen-1-基)乙基)氨基)-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺,得到无色固体状标题化合物(0.028g,52%收率): ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.57(s,1H),8.31(d, $J=6.0\text{Hz}$,1H),7.44(dd, $J=4.8,8.8\text{Hz}$,1H),7.07-7.00(m,3H),6.07-6.04(d, $J=12.4\text{Hz}$,2H),4.65-4.62(t, $J=6.4\text{Hz}$,1H),1.87-1.75(m,2H),1.04-1.00(t, $J=7.6\text{Hz}$,3H),未观察到可交换质子;MS(ES+)m/z 457.1(M+1)。

[2877] 实施例277

[2878] 合成(S)-5-氯-4-((1-(2-氯苯基)丙基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

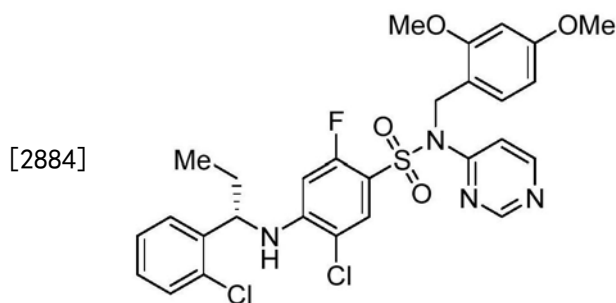


[2880] 步骤1.制备5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺



[2882] 按照实施例191步骤2中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以5-氯-2,4-二氟苯磺酰氯代替3-氯-2,4-二氟苯磺酰氯,得到无色固体状标题化合物(0.9g,35%收率):MS(ES+)m/z 456.1(M+1),458.1(M+1)。

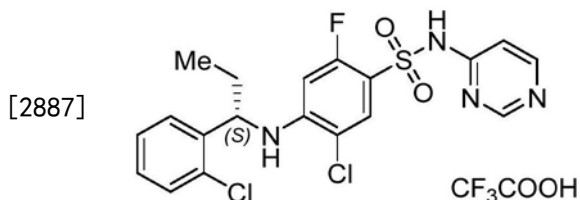
[2883] 步骤2.制备(S)-5-氯-4-((1-(2-氯苯基)丙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺



[2885] 将5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(0.225g,

0.492mmol)、(S)-1-(2-氯苯基)丙-1-胺(0.111g,0.54mmol)和碳酸钾(0.169g,1.23mmol)的无水二甲亚砜(4mL)混合物加热至65℃保持3h。冷却至室温后,向其中加入饱和氯化铵(20mL),并用乙酸乙酯(2×20mL)萃取混合物。合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过0-60%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到黄色油状标题化合物(0.140g,47%收率):MS(ES+) m/z 605.0 (M+1), 607.0 (M+1)。

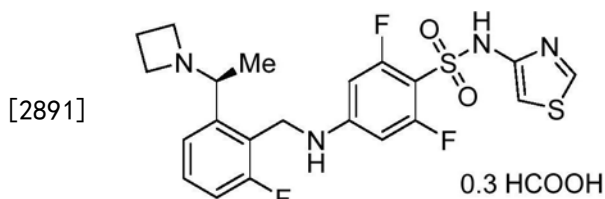
[2886] 步骤3. 制备(S)-5-氯-4-((1-(2-氯苯基)丙基)氨基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



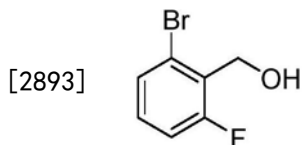
[2888] 向(S)-5-氯-4-((1-(2-氯苯基)丙基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(0.140g,0.231mmol)的二氯甲烷(4mL)混合物中加入三氟乙酸(2mL),混合物在环境温度下搅拌1h,然后真空浓缩。将残余物通过0-60%梯度的乙酸乙酯(含0.1%三氟乙酸)的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色泡沫状标题化合物(0.089g,85%收率):¹H-NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 8.59(s,1H),8.29(d,J=6.1Hz,1H),7.73(d,J=7.4Hz,1H),7.51(dd,J=7.5,1.9Hz,1H),7.45(dd,J=7.6,1.6Hz,1H),7.34-7.23(m,2H),6.95(d,J=6.3Hz,1H),6.81(d,J=7.0Hz,1H),6.12(d,J=13.1Hz,1H),4.67(q,J=6.9Hz,1H),2.10-1.95(m,1H),1.87-1.73(m,1H),0.94(t,J=7.3Hz,3H),未观察到NH和COOH;¹⁹F NMR(282MHz,DMSO- d_6) δ -74.8(s,3F),-109.6(s,1F);MS(ES+) m/z 455.0 (M+1),457.0 (M+1)。

[2889] 实施例278

[2890] 合成(S)-4-((2-(1-(吡啶-1-基)乙基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯



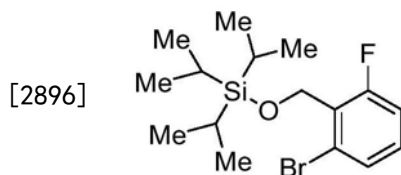
[2892] 步骤1. 制备(2-溴-6-氟苯基)甲醇



[2894] 在0℃下,向2-溴-6-氟苯甲醛(35.0g,172mmol)的甲醇(200mL)溶液中加入硼氢化钠(3.26g,86.2mmol)。混合物在0℃搅拌1h,用水(100mL)稀释,然后减压浓缩。剩余的水相用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。合并的有机层用盐水(3×100mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,将残余物通过10-20%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(33.4g,94%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.45-7.33

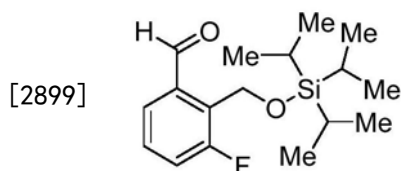
(m, 1H), 7.23-6.98 (m, 2H), 4.86 (br s, 2H), 未观察到OH。

[2895] 步骤2. 制备((2-溴-6-氟苄基)氧基)三异丙基硅烷



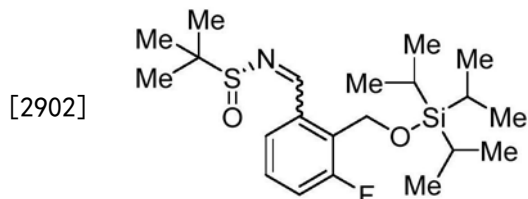
[2897] 向(2-溴-6-氟苄基)甲醇(57.0g, 278mmol)和咪唑(37.9g, 556mmol)的二氯甲烷(300mL)溶液中加入氯三异丙基硅烷(107g, 556mmol), 混合物在环境温度下搅拌12h。减压浓缩反应混合物, 残余物用水(400mL)稀释, 用乙酸乙酯(3×400mL)萃取。合并的有机层用盐水(3×100mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过0-5%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到黄色油状标题化合物(95.0g, 94%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.15 (dt, $J=6.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.07-6.99 (m, 1H), 4.94 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 2H), 1.24-1.15 (m, 3H), 1.14-1.10 (m, 18H)。

[2898] 步骤3. 制备3-氟-2-(((三异丙基甲硅烷基)氧基)甲基)苯甲醛



[2900] 向((2-溴-6-氟苄基)氧基)三异丙基硅烷(65.0g, 180mmol)、2-异氰基-2-甲基丙烷(22.4g, 270mmol)、乙酸钡(II)(4.04g, 18.0mmol)、碳酸钠(19.1g, 180mmol)和(2-联苯)二叔丁基膦(10.7g, 36.0mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(500mL)混合物中加入三乙基硅烷(62.8g, 540mmol)。将反应混合物脱气, 然后加热至65℃保持12h。冷却至环境温度后, 用水(100mL)稀释反应混合物, 并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。滤液真空浓缩, 将残余物通过0-5%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到黄色油状标题化合物(28.0g, 50%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.45 (s, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 5.10 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.99-0.95 (m, 18H)。

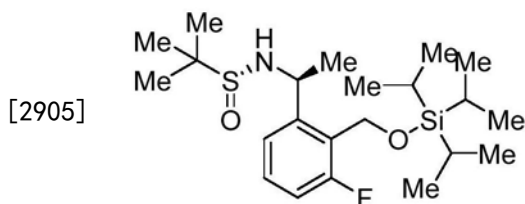
[2901] 步骤4. 制备(R)-N-(3-氟-2-(((三异丙基甲硅烷基)氧基)甲基)亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



[2903] 向3-氟-2-(((三异丙基甲硅烷基)氧基)甲基)苯甲醛(14.0g, 45.1mmol)和(R)-2-甲基-2-丙磺酰胺(6.01g, 49.6mmol)的二氯甲烷(150mL)溶液中加入碳酸铯(29.4g, 90.2mmol), 混合物在环境温度下搅拌12h。然后过滤反应混合物, 滤液真空浓缩。将残余物通过乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色油状标题化合物(9.00g, 48%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.11 (s, 1H), 7.90 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.33 (m, 1H),

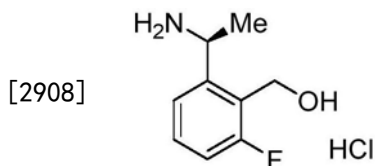
7.25-7.15 (m, 1H), 5.11 (qd, $J=12.0, 1.6\text{Hz}$, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.22-1.13 (m, 3H), 1.09-1.05 (m, 18H); MS (ES+) m/z 414.4 (M+1)。

[2904] 步骤5. 制备 (R)-N-((S)-1-(3-氟-2-(((三异丙基甲硅烷基)氧基)甲基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



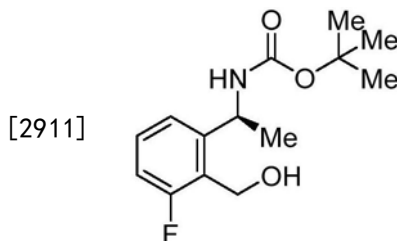
[2906] 在 -45°C 下,向 (R)-N-(3-氟-2-(((三异丙基甲硅烷基)氧基)甲基)亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (9.00g, 21.8mmol) 的二氯甲烷 (100mL) 溶液中滴加 3.0M 甲基溴化镁的乙醚 (14.5mL, 43.5mmol) 溶液。将混合物升温至环境温度并搅拌 2h。然后向其中加入饱和氯化铵 (500mL), 并用二氯甲烷 ($3 \times 500\text{mL}$) 萃取混合物。合并的有机层用盐水 (200mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过 5-30% 梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色油状标题化合物 (7.60g, 63% 收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.28 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 6.97 (ddd, $J=9.6, 8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 5.13 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 5.06-4.80 (m, 2H), 3.38 (br s, 1H), 1.59-1.56 (m, 3H), 1.19 (s, 9H), 1.18-1.13 (m, 3H), 1.10-1.05 (m, 18H)。

[2907] 步骤6. 制备 (S)-(2-(1-氨基乙基)-6-氟苯基)甲醇盐酸盐



[2909] 向 (R)-N-((S)-1-(3-氟-2-(((三异丙基甲硅烷基)氧基)甲基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (7.60g, 17.7mmol) 中加入 4.0M 氯化氢甲醇溶液 (100mL, 400.0mmol), 混合物在环境温度下搅拌 12h。真空浓缩混合物, 得到无色油状标题化合物 (3.60g, 100% 收率): ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.31-7.26 (m, 2H), 7.02 (ddd, $J=9.6, 8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.57 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 2H), 4.36 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 1.32 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), exchangeable proton not observed。

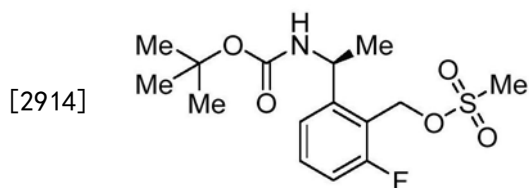
[2910] 步骤7. 制备叔丁基 (S)-(1-(3-氟-2-(羟甲基)苯基)乙基)氨基甲酸酯



[2912] 向 (S)-(2-(1-氨基乙基)-6-氟苯基)甲醇 (3.60g, 17.5mmol) 的二氯甲烷 (50.0mL) 溶液中加入三乙胺 (7.08g, 70.0mmol) 和二叔丁基二碳酸酯 (4.20g, 19.2mmol)。混合物在环境温度下搅拌 1h, 然后用水 (200mL) 稀释, 用二氯甲烷 ($3 \times 100\text{mL}$) 萃取。合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液, 得到无色固体状标题化合物

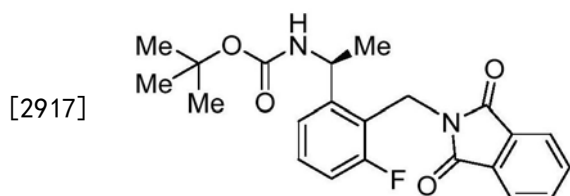
(5.00g, 定量收率): MS (ES+) m/z 292.3 (M+23)。

[2913] 步骤8. 制备 (S)-2-(1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)-6-氟苄基甲磺酸盐



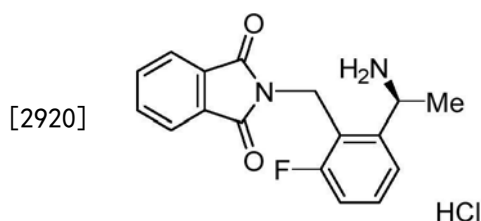
[2915] 在0℃下,向(S)-叔丁基(1-(3-氟-2-(羟甲基)苯基)乙基)氨基甲酸酯(5.00g, 18.6mmol)的无水二氯甲烷(50.0mL)溶液中加入三乙胺(3.76g, 37.1mmol),然后滴加甲磺酰氯(3.40g, 29.7mmol)。将混合物升温至环境温度并搅拌1h。加入水(100mL)后,用二氯甲烷(3×100mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,得到黄色固体状标题化合物(6.50g, 定量收率): MS (ES+) m/z 370.3 (M+23)。

[2916] 步骤9. 制备叔丁基(S)-(1-(2-((1,3-二氧吲哚啉-2-基)甲基)-3-氟苯基)乙基)氨基甲酸酯



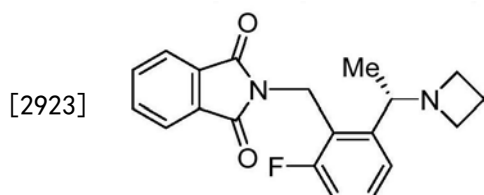
[2918] 将碳酸钾(5.17g, 37.4mmol)和邻苯二甲酰亚胺(4.13g, 28.1mmol)加入(S)-2-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-6-氟苄基甲磺酸苄酯(6.50g, 18.7mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(70mL)溶液中。混合物在环境温度下搅拌12h,然后用水(200mL)稀释,用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并用含0.1%氢氧化铵的乙腈水溶液将残余物通过反相柱色谱法纯化残余物,得到黄色固体状标题化合物(4.00g, 54%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.91-7.75 (m, 2H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.16 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.96 (br t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 5.42-5.27 (m, 1H), 5.12-5.02 (m, 2H), 4.93-4.85 (m, 1H), 1.53-1.44 (m, 3H), 1.35 (s, 9H); MS (ES+) m/z 421.4 (M+23)。

[2919] 步骤10. 制备 (S)-2-(2-(1-氨基乙基)-6-氟苄基)异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐



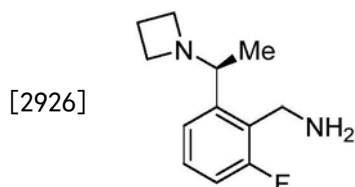
[2921] 向(S)-叔丁基(1-(2-((1,3-二氧吲哚啉-2-基)甲基)-3-氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(4.00g, 10.0mmol)中加入4.0M氯化氢甲醇溶液(40mL, 160mmol),并将混合物在环境温度下搅拌1h。真空浓缩得到无色固体状标题化合物(3.40g, 100%收率): MS (ES+) m/z 299.3 (M+1)。

[2922] 步骤11. (S)-2-(2-(1-(吡啶-1-基)乙基)-6-氟苄基)异吲哚啉-1,3-二酮



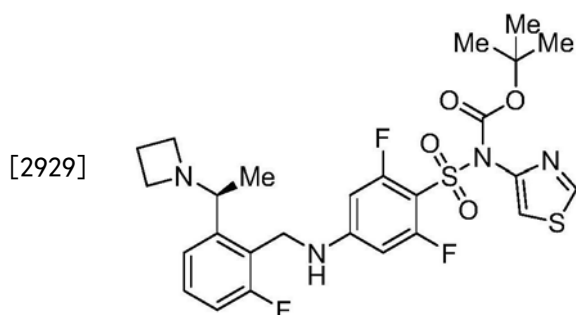
[2924] 向(S)-2-(2-(1-(氨基乙基)-6-氟苄基)异吲哚啉-1,3-二酮)盐酸盐(3.40g, 10.2mmol)和1,3-二溴丙烷(2.26g, 11.2mmol)的二甲基甲酰胺(40mL)溶液中加入碳酸钾(5.62g, 40.6mmol),混合物在80℃下搅拌12h。然后用水(200mL)稀释反应混合物并用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并用含0.1%氢氧化铵的乙腈水溶液将残余物通过反相色谱法纯化残余物,得到黄色油状标题化合物(0.46g, 13%收率):¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.72 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.30 (br d, J=8.0Hz, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 6.83 (t, J=9.2Hz, 1H), 5.04 (d, J=14.8Hz, 1H), 4.82 (br d, J=14.8Hz, 1H), 3.82 (br s, 1H), 3.20-2.98 (m, 4H), 1.90-1.89 (m, 2H), 1.07 (br d, J=6.4Hz, 3H); MS (ES+) m/z 339.3 (M+1)。

[2925] 步骤12. (S)-2-(2-(1-(吡啶-1-基)乙基)-6-氟苄基)甲胺



[2927] 向(S)-2-(2-(1-(吡啶-1-基)乙基)-6-氟苄基)异吲哚啉-1,3-二酮(0.20g, 0.59mmol)的乙醇(5mL)溶液中加入一水合肼(0.15g, 2.96mmol),混合物在80℃搅拌12h。将混合物冷却至环境温度,然后过滤。真空浓缩滤液得到残余物,用1M氢氧化钠(20mL)稀释,用二氯甲烷(3×200mL)萃取。用盐水(10mL)洗涤合并的有机层,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,得到无色油状标题化合物(0.10g, 81%收率): MS (ES+) m/z 209.3 (M+1)。

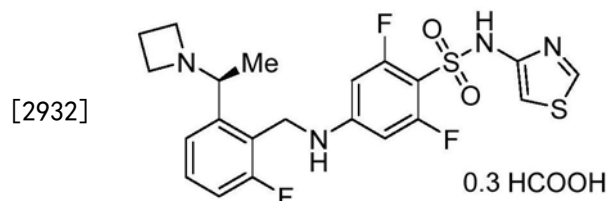
[2928] 步骤13. 叔丁基(S)-((4-((2-(1-(吡啶-1-基)乙基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[2930] 向(S)-2-(2-(1-(吡啶-1-基)乙基)-6-氟苄基)甲胺(0.18g, 0.86mmol)和叔丁基噻唑-4-基((2,4,6-三氟苯基)磺酰基)氨基甲酸酯(0.34g, 0.86mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(3mL)溶液中加入碳酸钾(0.24g, 1.73mmol),并将混合物在环境温度下搅拌12h。反应混合物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过10%的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(0.10g, 20%收率):¹H NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 8.81 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.61-6.55 (br s, 1H), 6.30 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 4.63-4.48 (m, 2H), 3.60-3.53 (m, 1H), 3.21-3.17 (m, 2H), 3.12-3.07 (m, 2H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.29 (d, $J=6.8$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 583.4 (M+1)。

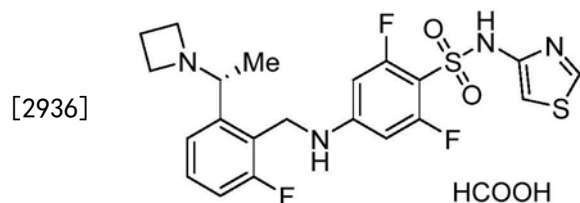
[2931] 步骤14. (S)-4-((2-(1-(吡啶-1-基)乙基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯



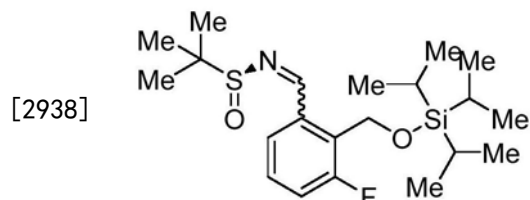
[2933] 向(S)-叔丁基 4-((2-(1-(吡啶-1-基)乙基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟苄基磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.10g, 0.17mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入三氟乙酸(1.0mL), 混合物在室温下搅拌1h。然后减压浓缩该混合物, 得到残余物, 并用含0.1%氢氧化铵的乙腈水溶液将残余物通过反相柱色谱法纯化残余物, 得到无色固体状标题化合物(0.05g, 52%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.68 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.43 (s, 0.3H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 7.05 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 4.48-4.37 (m, 2H), 4.06-3.95 (m, 1H), 3.48 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.39 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.17 (quin, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.37 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 未观察到NH和COOH; MS (ES+) m/z 483.1 (M+1)。

[2934] 实施例279

[2935] 合成(R)-4-((2-(1-(吡啶-1-基)乙基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

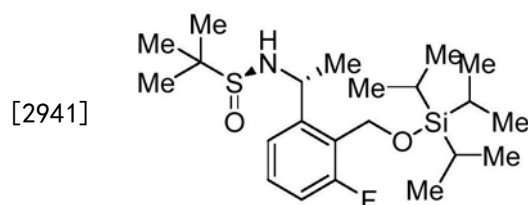


[2937] 步骤1. 制备(S)-N-(3-氟-2-(((三异丙基甲硅烷基)氧基)甲基)亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



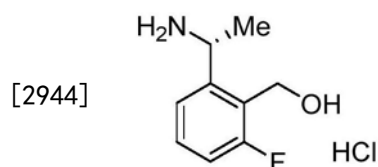
[2939] 按照实施例278步骤4中所述的步骤, 并根据需要进行非关键性调整, 以((R)-2-甲基丙烷-2-磺酰亚胺代替(S)-2-甲基丙烷-2-磺酰亚胺, 得到黄色油状标题化合物(7.80g, 41%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.01 (s, 1H), 7.81 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.35-7.24 (m, 1H), 7.15-7.07 (m, 1H), 5.01 (dq, $J=1.6, 11.8$ Hz, 2H), 1.20 (s, 9H), 1.10-1.03 (m, 3H), 1.00-0.95 (m, 18H)。

[2940] 步骤2. 制备 (S) -N-((R)-1-(3-氟-2-(((三异丙基甲硅烷基)氧基)甲基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



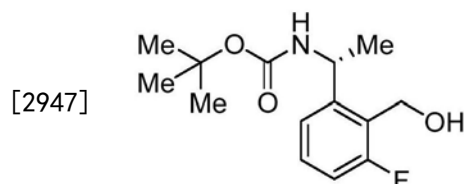
[2942] 按照实施例278步骤5中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以 (S) -N-(3-氟-2-(((三异丙基甲硅烷基)氧基)甲基)亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺代替 (R) -N-(3-氟-2-(((三异丙基甲硅烷基)氧基)甲基)亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,得到无色固体状标题化合物 (6.00g, 73% 收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.19-7.11 (m, 2H), 6.91-6.84 (m, 1H), 5.04 (q, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 4.96-4.72 (m, 2H), 3.29 (br s, 1H), 1.49 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.10 (s, 9H), 1.09-1.04 (m, 3H), 1.02-0.97 (m, 18H)。

[2943] 步骤3. 制备 (R) - (2- (1-氨基乙基) -6-氟苯基) 甲醇盐酸盐



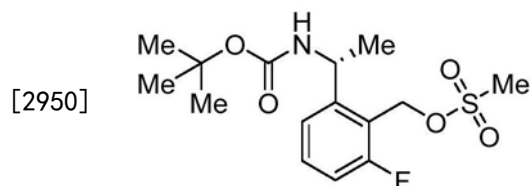
[2945] 按照实施例278步骤6中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以 (S) -N-((R)-1-(3-氟-2-(((三异丙基甲硅烷基)氧基)甲基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺代替 (R) -N-((S)-1-(3-氟-2-(((三异丙基甲硅烷基)氧基)甲基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,得到无色固体状标题化合物 (3.00g, 定量收率) 无需纯化即可使用。

[2946] 步骤4. 制备叔丁基 (R) - (1- (3-氟-2- (羟甲基) 苯基) -乙基) 氨基甲酸酯



[2948] 按照实施例278步骤7中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以 (R) - (2- (1-氨基乙基) -6-氟苯基) 甲醇代替 (S) - (2- (1-氨基乙基) -6-氟苯基) 甲醇,得到无色固体状标题化合物 (2.42g, 66% 收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.29 (m, 1H), 7.12 (br d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.00 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.16-5.03 (m, 2H), 4.86 (br s, 2H), 1.48 (br d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H), 1.39 (s, 9H), 未观察到OH。

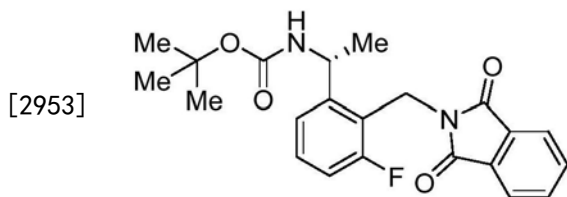
[2949] 步骤5. 制备 (R) -2- (1- ((叔丁氧羰基) 氨基) 乙基) -6-氟苄基甲磺酸盐



[2951] 按照实施例278步骤8中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以 (R) -叔丁基 (1- (3-氟-2- (羟甲基) 苯基) 乙基) 氨基甲酸酯代替 (S) -叔丁基 (1- (3-氟-2- (羟甲基) 苯

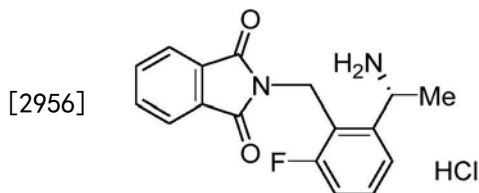
基) 乙基) 氨基甲酸酯, 得到油状标题化合物 (3.40g, 定量收率), 其未经纯化即可使用。

[2952] 步骤6. 制备叔丁基 (R) - (1 - (2 - ((1,3-二氧吲哚啉-2-基) 甲基) -3-氟苄基) 乙基) 氨基甲酸酯



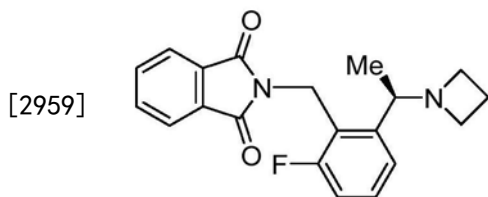
[2954] 按照实施例278步骤9所述的步骤, 并根据需要进行非关键性调整, 以 (R) -2- (1 - ((叔丁氧基羰基) 氨基) 乙基) -6-氟苄基甲基磺酸酯代替 (S) -2- (1 - ((叔丁氧基羰基) 氨基) 乙基) -6-氟苄基甲基磺酸酯, 得到黄色固体状标题化合物 (2.40g, 65% 收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.89-7.79 (m, 2H), 7.70 (dd, $J=3.0, 5.4\text{Hz}$, 2H), 7.38-7.29 (m, 1H), 7.16 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.02-6.95 (m, 1H), 5.43-5.27 (m, 1H), 5.15-5.02 (m, 2H), 4.92 (br s, 1H), 1.51 (br d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.36 (s, 9H); MS (ES+) m/z 299.3 ($M-100+1$)。

[2955] 步骤7. 制备 (R) -2- (2- (1-氨基乙基) -6-氟苄基) 异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐



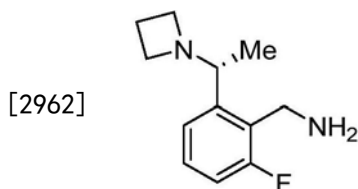
[2957] 按照实施例278步骤10中所述的步骤, 并根据需要进行非关键性调整, 以 (R) -叔丁基 (1 - (2 - ((1,3-二氧吲哚啉-2-基) 甲基) -3-氟苄基) 乙基) 氨基甲酸酯代替 (S) -叔丁基 (1 - (2 - ((1,3-二氧吲哚啉-2-基) 甲基) -3-氟苄基) 氨基甲酸酯, 得到黄色固体标题化合物 (2.00g, 定量收率): MS (ES+) m/z 299.3 ($M+1$)。

[2958] 步骤8. 制备 (R) -2- (2- (1-(吡丁啉-1-基) 乙基) -6-氟苄基) 异吲哚啉-1,3-二酮



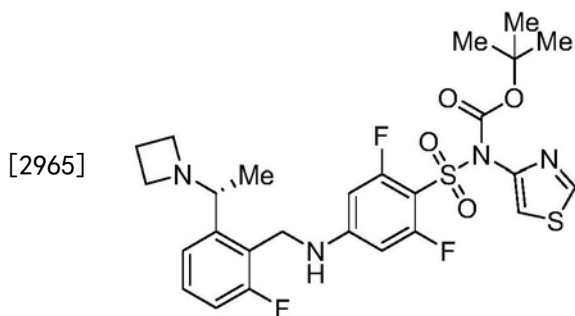
[2960] 按照实施例278步骤11中所述的步骤, 并根据需要进行非关键性调整, 以 (R) -2- (2- (1-氨基乙基) -6-氟苄基) 异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐代替 (S) -2- (2- (1-氨基乙基) -6-氟苄基) 异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐, 得到标题化合物 (0.40g, 20% 收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.86 (dd, $J=5.6, 2.8\text{Hz}$, 2H), 7.73 (dd, $J=5.6, 3.2\text{Hz}$, 2H), 7.49-7.40 (m, 2H), 6.95-6.91 (m, 1H), 5.14 (dd, $J=14.8, 1.4\text{Hz}$, 1H), 4.92-4.80 (m, 2H), 3.43-3.22 (m, 4H), 2.15-2.04 (m, 2H), 1.21 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H); MS (ES+) m/z 339.3 ($M+1$)。

[2961] 步骤9. 制备 (R) - (2- (1-(吡丁啉-1-基) 乙基) -6-氟苄基) 甲胺



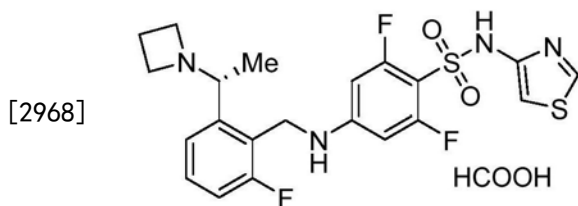
[2963] 按照实施例278步骤12中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(R)-2-(2-(1-(吡啶啉-1-基)乙基)-6-氟苄基)异吲哚啉-1,3-二酮代替(S)-2-(2-(1-(1-(吡啶啉-1-基)乙基)-6-氟苄基)异吲哚啉-1,3-二酮,得到黄色固体状标题化合物(0.21g, 85%);MS(ES+)m/z 192.0(M-16)。

[2964] 步骤10.制备叔丁基(R)-((4-((2-(1-(吡啶啉-1-基)乙基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[2966] 按照实施例278步骤13所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(R)-2-(1-(吡啶啉-1-基)乙基)-6-氟苄基)甲胺代替(S)-2-(1-(吡啶啉-1-基)乙基)-6-氟苄基)甲胺,得到黄色固体状标题化合物(0.05g, 11%收率);¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.81(d,J=2.4Hz,1H),7.52(d,J=2.4Hz,1H),7.28-7.21(m,2H),7.08-7.01(m,1H),6.33-6.24(m,2H),4.60-4.47(m,2H),4.46-4.36(m,1H),3.25-3.06(m,4H),2.08(quin,J=7.0Hz,2H),1.42-1.40(m,9H),1.29(d,J=6.8Hz,3H),NH proton not observed;MS(ES+)m/z 583.4(M+1)。

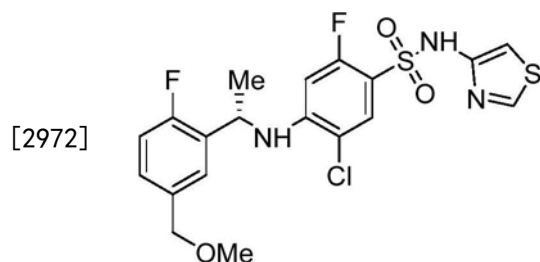
[2967] 步骤11.制备(R)-4-((2-(1-(吡啶啉-1-基)乙基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯



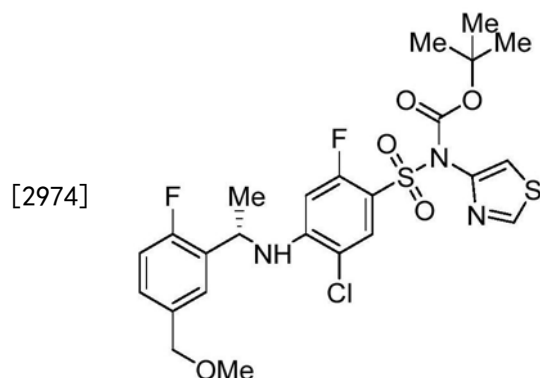
[2969] 按照实施例278步骤14所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(R)-叔丁基(4-((2-(1-(吡啶啉-1-基)乙基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯代替(S)-叔丁基(4-((2-(1-(吡啶啉-1-基)乙基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯,得到无色固体状标题化合物(0.02g, 45%收率);¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.68(d,J=2.4Hz,1H),8.39(s,1H),7.41-7.30(m,2H),7.14-7.03(m,2H),6.24(d,J=11.8Hz,2H),4.49-4.32(m,2H),4.21-4.12(m,1H),3.58(q,J=7.8Hz,2H),3.47(q,J=7.6Hz,2H),2.20(quin,J=7.6Hz,2H),1.41(d,J=6.8Hz,3H),未观察到NH和COOH;MS(ES+)m/z 483.1(M+1)。

[2970] 实施例280

[2971] 合成(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-(甲氧基甲基)苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

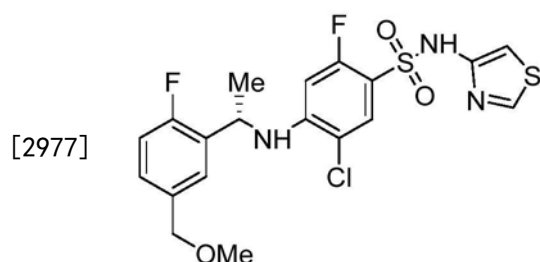


[2973] 步骤1.制备叔丁基(S)-((5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-(甲氧基甲基)苯基)乙基)氨基)苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[2975] 向叔丁基(5-氯-2,4-二氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.30g, 0.73mmol)和(S)-1-(2-氟-5-(甲氧基甲基)苯基)乙胺盐酸盐(0.16g, 0.73mmol)的无水二甲基甲酰胺(5mL)溶液中加入碳酸铯(0.48g, 1.46mmol)。混合物在环境温度下搅拌12h,用水(30mL)稀释,用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机提取物用盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过33%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(0.15g, 36%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.77 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.08 (dd, $J=10.0, 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.20 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 5.36 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.85 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.67 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.36 (s, 9H); MS (ES⁺) m/z 574.0 (M+1), 576.0 (M+1)。

[2976] 步骤2.制备(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-(甲氧基甲基)苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

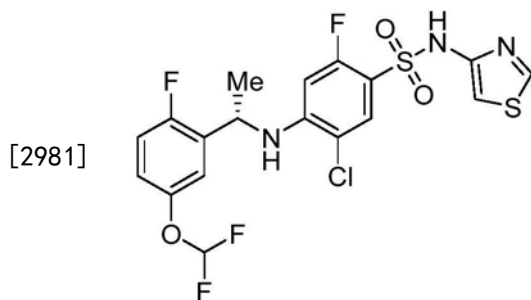


[2978] 按照实施例5步骤2中所述的步骤,以叔丁基(S)-((5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-(甲氧基甲基)苯基)乙基)氨基)苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯代替叔丁基(S)-

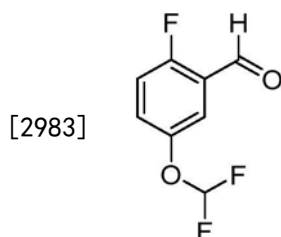
((5-氯-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯, 得到无色固体状标题化合物(0.032g, 26%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.22 (s, 1H), 8.68 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.19 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.06 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.12 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 5.22 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.78 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.63 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H); MS (ES+) m/z 474.0 (M+1), 476.0 (M+1)。

[2979] 实施例281

[2980] 合成(S)-5-氯-4-((1-(5-(二氟甲氧基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

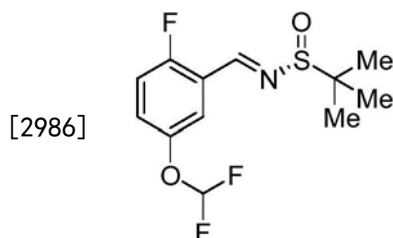


[2982] 步骤1. 制备5-(二氟甲氧基)-2-氟苯甲醛



[2984] 向2-氟-5-羟基苯甲醛(0.30g, 2.14mmol)的1,4-二噁烷(10mL)和水(2mL)溶液中加入氢氧化钠(0.25g, 6.42mmol), 并将氯(二氟)甲烷鼓泡通过混合物。混合物在环境温度下搅拌30分钟。混合物用饱和氯化铵(20mL)稀释, 用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。合并的有机提取物用盐水(3×20mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过2-20%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到黄色油状标题化合物(0.18g, 44%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.34 (s, 1H), 7.62 (dd, $J=5.4, 3.2\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.21 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.52 (t, $J=72.4\text{Hz}$, 1H)。

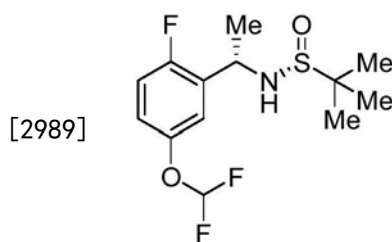
[2985] 步骤2. 制备(R)-N-(5-(二氟甲氧基)-2-氟亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



[2987] 向5-(二氟甲氧基)-2-氟苯甲醛(0.90g, 4.73mmol)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.68g, 5.68mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液中加入碳酸铯(3.08g, 9.46mmol), 混合物在环境温度下搅拌12h。过滤反应混合物, 滤液真空浓缩。将残余物通过5-50%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色固体状标题化合物(0.90g, 64%收率): ^1H

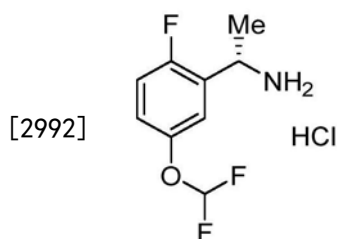
NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.86 (s, 1H), 7.75 (dd, $J=5.6, 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.52 (t, $J=73.2\text{Hz}$, 1H), 1.28 (s, 9H); MS (ES+) m/z 294.1 (M+1)。

[2988] 步骤3. 制备(R)-N-((S)-1-(5-(二氟甲氧基)-2-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



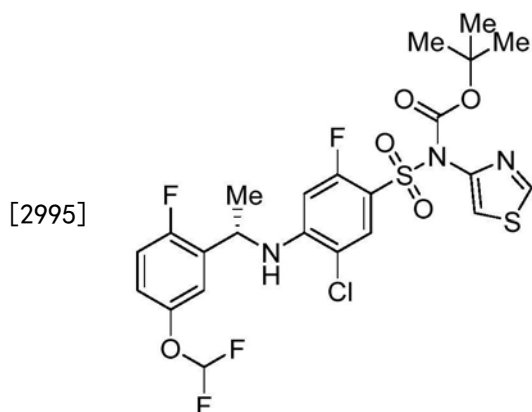
[2990] 按照实施例146步骤3中所述的步骤, 并进行非关键性调整, 以(R)-N-(5-(二氟甲氧基)-2-氟亚苄基-2-甲基丙烷-2-苯磺酰胺)代替(R)-N-(5-环丙基-2-氟亚苄基-2-甲基丙烷-2-苯磺酰胺), 得到无色固体状标题化合物(0.20g, 63%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.20-7.12 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.45 (t, $J=73.2\text{Hz}$, 1H), 4.87 (dd, $J=6.8, 4.2\text{Hz}$, 1H), 1.55 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.24-1.19 (m, 9H), 未观察到NH; MS (ES+) m/z 332.1 (M+23)。

[2991] 步骤4. 制备(S)-1-(5-(二氟甲氧基)-2-氟苯基)乙-1-胺盐酸盐



[2993] 按照实施例146步骤4中所述的步骤, 并进行非关键性调整, 以(R)-N-((S)-1-(5-(二氟甲氧基)-2-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-苯磺酰胺代替(R)-N-((S)-1-(5-环丙基-2-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-苯磺酰胺, 得到无色固体状标题化合物(0.12g, 90%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.91 (s, 3H), 7.47 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.02 (m, 2H), 6.55 (t, $J=73.2\text{Hz}$, 1H), 4.74 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 1.70 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H); MS (ES+) m/z 206.0 (M+1)。

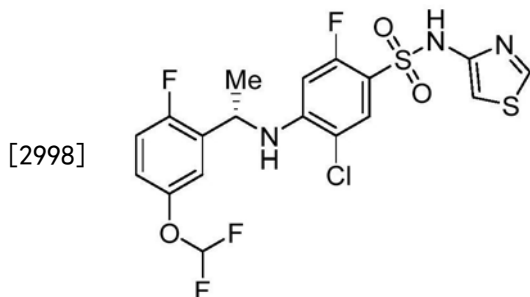
[2994] 步骤5. 制备叔丁基(S)-((5-氯-4-((1-(5-(二氟甲氧基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[2996] 按照实施例146步骤5中所述的步骤, 并进行非关键性调整, 以(S)-1-(5-(二氟甲

氧基)-2-氟苯基)乙-1-胺盐酸盐代替(S)-1-(5-环丙基-2-氟苯基)乙-1-胺盐酸盐,得到无色固体状标题化合物(0.15g,100%收率): ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.76(d, $J=2.0\text{Hz}$,1H), 7.97(d, $J=7.0\text{Hz}$,1H), 7.47(d, $J=2.0\text{Hz}$,1H), 7.10(d, $J=9.4\text{Hz}$,1H), 7.07-7.03(m,1H), 7.00-6.97(m,1H), 6.42(t, $J=73.2\text{Hz}$,1H), 6.15(d, $J=12.0\text{Hz}$,1H), 5.28(d, $J=5.6\text{Hz}$,1H), 4.83(t, $J=6.6\text{Hz}$,1H), 1.66(d, $J=6.8\text{Hz}$,3H), 1.34(s,9H); MS(ES+) m/z 595.9(M+1)。

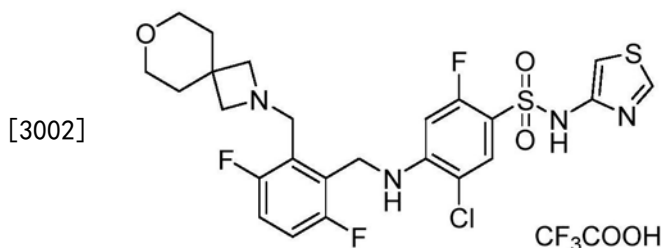
[2997] 步骤6.制备(S)-5-氯-4-((1-(5-(二氟甲氧基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



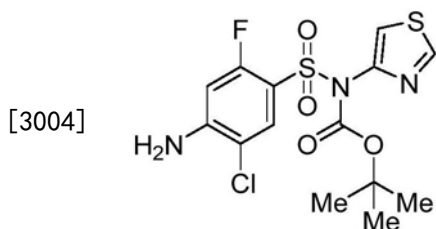
[2999] 按照实施例5步骤2中所述的步骤,并进行非关键性调整,以叔丁基(S)-((5-氯-4-((1-(5-(二氟甲氧基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯代替叔丁基(S)-((5-氯-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯,得到无色固体状标题化合物(0.056g,45%收率): ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.90(s,1H), 8.64(d, $J=2.0\text{Hz}$,1H), 7.75(d, $J=7.2\text{Hz}$,1H), 7.11-7.05(m,1H), 7.04-6.99(m,1H), 6.95(dd, $J=2.8,6.0\text{Hz}$,1H), 6.91(d, $J=2.4\text{Hz}$,1H), 6.40(t, $J=73.2\text{Hz}$,1H), 6.05(d, $J=12.0\text{Hz}$,1H), 5.15(d, $J=5.6\text{Hz}$,1H), 4.74(q, $J=6.6\text{Hz}$,1H), 1.61(d, $J=6.8\text{Hz}$,3H); MS(ES+) m/z 517.9(M+23)。

[3000] 实施例282

[3001] 合成4-((2-((7-氧杂-2-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲基)-3,6-二氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



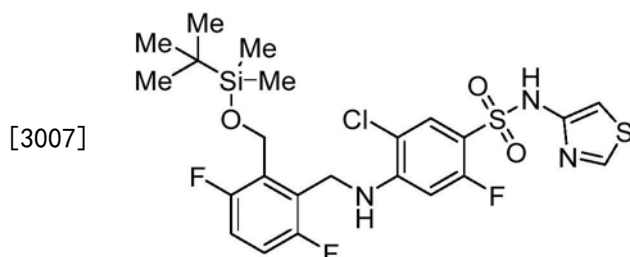
[3003] 步骤1.制备4-氨基-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



[3005] 向叔丁基((5-氯-2,4-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(1.23g, 3.00mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(10mL)溶液中加入叠氮化钠(0.19g,3.00mmol),并将反应混合物在环境温度下搅拌20分钟。然后向反应混合物中加入锌粉(1.00g,16.0mmol)和饱和

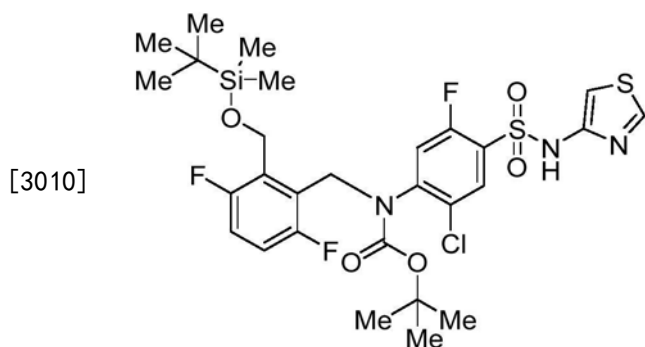
氯化铵 (10mL), 搅拌反应混合物16h。用水 (20mL) 和乙酸乙酯 (30mL) 稀释反应, 用硅藻土过滤。滤液用乙酸乙酯 (2×30mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (2×40mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液得到无色固体状标题化合物 (1.22g, 99% 收率): MS (ES+) m/z 308.2 (M-Boc+1), 310.2 (M-Boc+1)。

[3006] 步骤2. 制备4-((2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3,6-二氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



[3008] 在0℃下, 向三氟乙酸 (5mL) 中加入叔丁基((4-氨基-5-氯-2-氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯 (1.22g, 3.00mmol), 然后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.02g, 4.80mmol), 并将混合物搅拌5分钟。然后在0℃下向其中加入2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3,6-二氟苄醛 (0.86g, 3.00mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液, 并将反应混合物在0℃搅拌10分钟。将反应混合物倾入冷饱和碳酸氢钠 (50mL) 中, 用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过0-50%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色油状标题化合物 (0.98g, 57% 收率): MS (ES+) m/z 580.2 (M+1), 578.2 (M+1)。

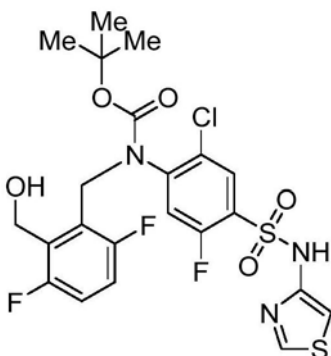
[3009] 步骤3. 制备叔丁基(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3,6-二氟苄基(2-氯-5-氟-4-(N-(噻唑-4-基)氨基磺酰基)苯基)氨基甲酸酯



[3011] 向4-((2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3,6-二氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺 (0.98g, 1.72mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中加入二碳酸二叔丁基酯 (0.75g, 3.45mmol) 和4-(二甲基氨基)吡啶 (0.42g, 3.45mmol), 并将反应混合物在环境温度下搅拌16h。真空浓缩反应混合物, 将残余物通过0-50%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色油状的标题化合物 (0.28g, 24% 收率): MS (ES+) m/z 680.2 (M+1), 678.2 (M+1)。

[3012] 步骤4. 制备叔丁基(2-氯-5-氟-4-(N-(噻唑-4-基)氨基磺酰基)苯基)(3,6-二氟-2-(羟甲基)苄基)氨基甲酸酯

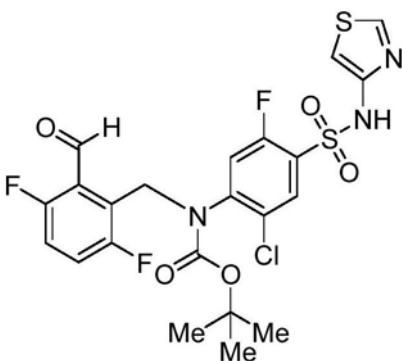
[3013]



[3014] 向叔丁基 (2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3,6-二氟苄基) (2-氯-5-氟-4-(N-(噻唑-4-基)氨磺酰基)苯基)氨基甲酸酯 (0.28g, 0.41mmol) 的无水四氢呋喃 (4mL) 溶液中加入 1.0M 氟化四正丁基铵四氢呋喃 (0.63mL, 0.63mmol) 溶液, 并将反应混合物在环境温度下搅拌 45 分钟。真空浓缩反应混合物并将残余物通过 0-80% 梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色油状标题化合物 (0.23g, 100% 收率): MS (ES+) m/z 566.2 (M+1), 564.2 (M+1)。

[3015] 步骤 5. 制备叔丁基 (2-氯-5-氟-4-(N-(噻唑-4-基)氨磺酰基)苯基) (3,6-二氟-2-甲酰基苄基)氨基甲酸酯

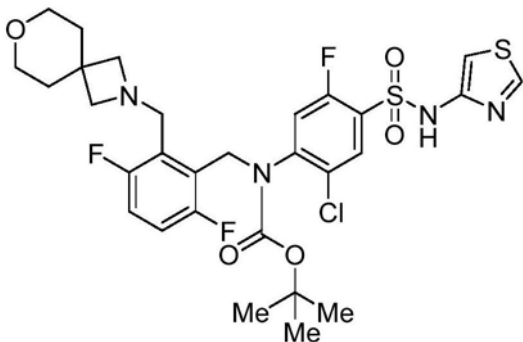
[3016]



[3017] 向叔丁基 (2-氯-5-氟-4-(N-(噻唑-4-基)氨磺酰基)苯基) (3,6-二氟-2-(羟甲基)苄基)氨基甲酸酯 (0.23g, 0.41mmol) 的二氯甲烷 (3mL) 溶液中加入德斯-马丁高碘酸盐试剂 (0.27g, 0.63mmol), 并将反应混合物在环境温度下搅拌 1h。反应混合物通过硅藻土垫过滤, 滤液真空浓缩, 得到油状标题化合物, 无需进一步纯化即可使用: MS (ES+) m/z 564.2 (M+1), 562.2 (M+1)。

[3018] 步骤 6. 制备叔丁基 (2-((7-氧杂-2-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲基)-3,6-二氟苄基) (2-氯-5-氟-4-(N-(噻唑-4-基)氨磺酰基)苯基)氨基甲酸酯

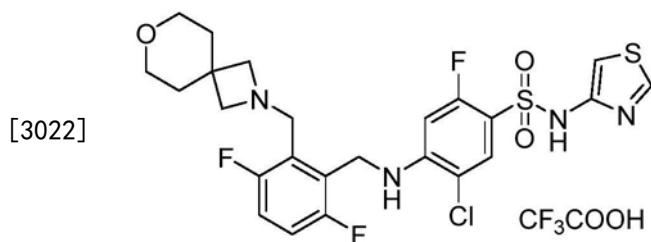
[3019]



[3020] 向叔丁基 (2-氯-5-氟-4-(N-(噻唑-4-基)氨磺酰基)苯基) (3,6-二氟-2-甲酰基苄基)

基)氨基甲酸酯(0.08g,0.14mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入8-氧杂-2-氮杂螺环[4.5]癸烷草酸盐(0.02g,0.14mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.07g,0.35mmol),反应混合物在环境温度下搅拌2h。然后向其中加入饱和碳酸氢钠(5mL),混合物用乙酸乙酯(2×10mL)。用盐水(5mL)洗涤合并的有机相,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过0-10%梯度的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到油状标题化合物(0.01g,10%收率):MS(ES+)m/z 675.2(M+1),673.2(M+1)。

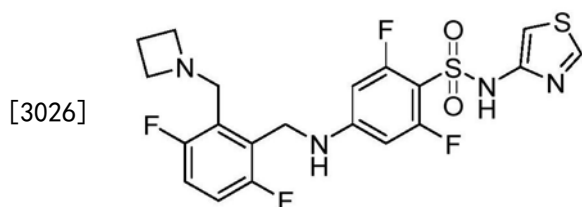
[3021] 步骤7.制备4-((2-((7-氧杂-2-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲基)-3,6-二氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



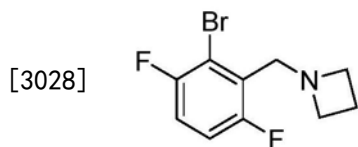
[3023] 向叔丁基(2-((7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)-3,6-二氟苄基)(2-氯-5-氟-4-(N-(噻唑-4-基)氨磺酰基)苄基)氨基甲酸酯(0.01g,0.01mmol)的二氯甲烷(3mL)溶液中加入三氟乙酸(3mL),并将反应混合物在环境温度下搅拌1h。然后将混合物真空浓缩,得到无色标题化合物(0.01g,100%收率):¹H NMR(300MHz,DMSO d₆)δ11.18-11.17(br s,1H),10.35-10.31(br s,1H),8.90-8.88(m,1H),7.65-7.60(m,1H),7.48-7.41(m,2H),7.02-6.99(m,1H),6.86-6.73(m,2H),4.64-4.60(m,2H),4.55-4.51(m,2H),4.01-3.97(m,4H),3.52-3.46(m,4H),1.83-1.72(m,4H);MS(ES+)m/z 575.2(M+1),573.2(M+1)。

[3024] 实施例283

[3025] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

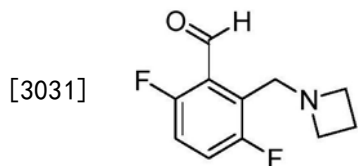


[3027] 步骤1.制备1-(2-溴-3,6-二氟苄基)吡啶



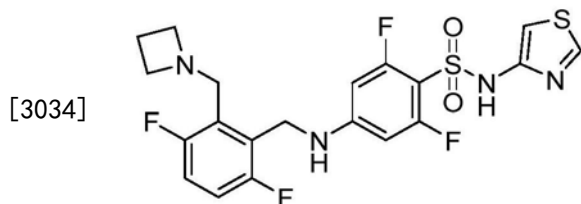
[3029] 向2-溴-3,6-二氟苯甲醛(8.84g,40.0mmol)的二氯甲烷(160mL)溶液中加入吡啶(2.28g,40mmol),然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(15.3g,72.0mmol),并将反应混合物在环境温度下搅拌16h。通过加入2M氢氧化钠(80mL)淬灭反应,并搅拌30分钟。减压浓缩混合物,剩余水层用乙酸乙酯(2×60mL)萃取。用盐水(40mL)洗涤合并的有机相,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,得到无色油状标题化合物(8.82g,84%收率):MS(ES+)m/z 264.1(M+1),262.1(M+1)。

[3030] 步骤2. 制备2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苯甲醛



[3032] 在-78℃下,向1-(2-溴-3,6-二氟苄基)吡啶(8.82g,33.8mmol)的无水四氢呋喃(70mL)溶液中加入1.6M正丁基锂的己烷(25.3mL,40.5mmol)溶液。将反应混合物在-78℃搅拌下10分钟,然后向其中加入N,N-二甲基甲酰胺(4.18mL,54.1mmol)。将反应混合物在-78℃搅拌1h,将其升温至环境温度,并搅拌40分钟。将反应混合物倾入冰(50mL)中,用二氯甲烷(3×100mL)萃取。有机相用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过0-10%梯度的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(3.08g,42%收率):MS(ES+)m/z 212.2(M+1)。

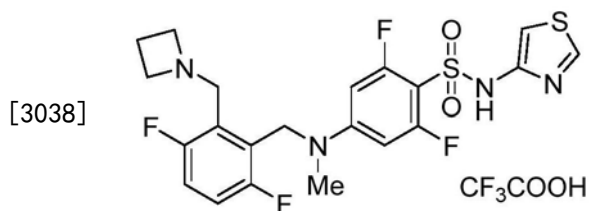
[3033] 步骤3. 制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



[3035] 在0℃下,向三氟乙酸(3mL)中加入4-氨基-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺(0.65g,1.66mmol),然后加入三乙酰氧基硼氢化物(0.56g,2.66mmol),并将混合物搅拌5分钟。然后在0℃下向其中加入2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苯甲醛(0.35g,1.66mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液。反应混合物在0℃下搅拌1h,然后倾入冷碳酸氢钠(50mL)中并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过0-90%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,然后用0-10%梯度的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱,得到无色固体状标题化合物(0.18g,收率22%):¹H核磁共振(0.18g,22%收率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.23-11.09(br s,1H),8.90-8.88(m,1H),7.46-7.33(m,3H),6.92-6.90(m,1H),6.40-6.33(m,2H),4.39-4.31(m,4H),3.96-3.87(m,4H),2.24-2.18(m,2H);MS(ES+)m/z 487.2(M+1)。

[3036] 实施例284

[3037] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)(甲基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

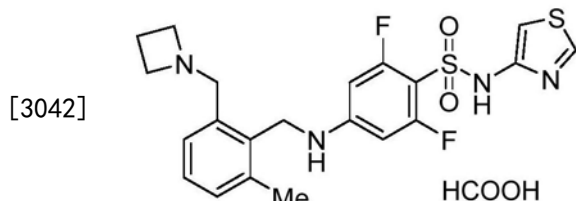


[3039] 在0℃下,向4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺(0.10g,0.20mmol)的三氟乙酸(2mL)溶液中加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.12g,0.60mmol),然后加入甲醛(0.01g,0.30mmol),并将反应混合物在0℃下搅拌10分

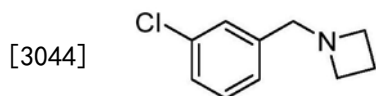
钟。加入水(1mL)淬灭反应,并真空浓缩。残余物通过含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.02g,20%收率): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.28 (br s, 1H), 10.36-10.34 (br s, 1H), 8.90 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 6.94 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.62 (dd, $J=13.4, 0.3\text{Hz}$, 2H), 4.74-4.73 (m, 2H), 4.51-4.49 (m, 2H), 4.11-3.99 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.36-2.22 (m, 2H); MS (ES $^+$) m/z 501.2 (M+1)。

[3040] 实施例285

[3041] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-甲基苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

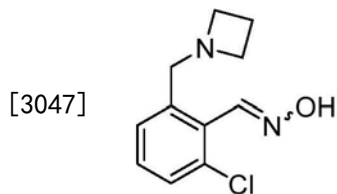


[3043] 步骤1.制备1-(3-氯苄基)吡啶



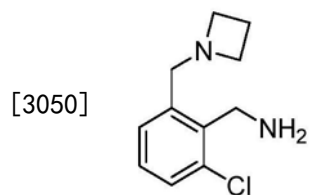
[3045] 向3-氯苯甲醛(20.0g,142mmol)的二氯甲烷(460mL)溶液中加入吡啶(8.10g,142.0mmol),然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(45.1g,213mmol),并将反应混合物在环境温度下搅拌16h。通过加入28%氢氧化铵水溶液(70mL)淬灭反应,并搅拌30分钟。水层用二氯甲烷(2 $\times$ 200mL)萃取。用盐水(40mL)洗涤合并的有机相,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并用0-10%梯度的甲醇的二氯甲烷溶液将残余物通过制备型反相HPLC纯化,得到无色油状标题化合物(11.5g,45%收率): ^1H -NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.28 (m, 1H), 7.25-7.16 (m, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.23 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 4H), 2.11 (quintet, $J=7.0\text{Hz}$, 2H)。

[3046] 步骤2.制备2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯苯甲醛肟



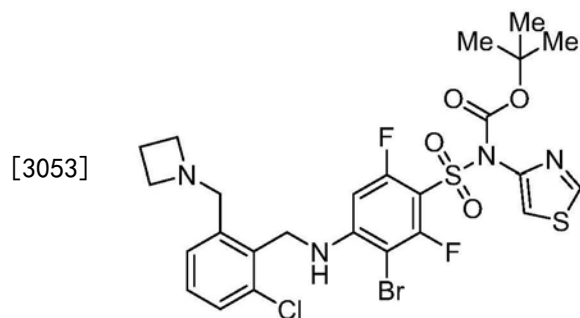
[3048] 在-78 $^{\circ}\text{C}$ 下,向1-(3-氯苄基)吡啶(10.5g,58.0mmol)的无水四氢呋喃(150mL)溶液中滴加1.4M仲丁基锂的己烷(53.8mL,78.4mmol)溶液。将反应混合物在-78 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌1h,然后向其中加入二甲基甲酰胺(8.00mL,104mmol)。将反应混合物在-78 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌1h,然后加入N,N-二甲基甲酰胺(8.00mL,104mmol)。反应混合物在-78 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌1h,然后升温至环境温度。向其中加入羟胺盐酸盐(5.64g,81.2mmol)的甲醇(20mL)和水(20mL)溶液,并将反应混合物在环境温度下搅拌1h。减压浓缩反应混合物,并向其中加入水(50mL)。混合物用乙酸乙酯(2 $\times$ 50mL)萃取。用盐水(30mL)洗涤合并的有机相,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液得到无色固体状标题化合物(13.0g,定量收率),得到E/Z为1:3的异构体混合物: ^1H -NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 0.75H), 7.74 (s, 0.25H), 7.39-7.27 (m, 3H), 3.92 (s, 1.5H), 3.61 (s, 0.5H), 3.29 (td, $J=7.1, 3.8\text{Hz}$, 4H), 2.13 (quintet, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 未观察到OH。

[3049] 步骤3. 制备(2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯苄基)甲胺



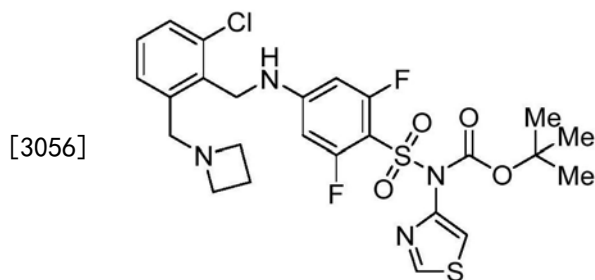
[3051] 向2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯苄基胺(13.0g, 58.0mmol) 甲醇(35mL) 溶液中加入锌粉(7.59g, 116.0mmol), 并将混合物加热回流。然后在10分钟内向混合物中滴加6M盐酸(67mL, 406.0mmol)。完全加入后, 向反应混合物中加入更多锌粉(3.80g, 58.0mmol)。将反应混合物再加热回流15分钟, 然后冷却至环境温度。将反应混合物冷却至0℃, 并向其中加入18M氢氧化钠(40mL)。混合物用乙酸乙酯(3×80mL) 萃取, 合并的有机相真空浓缩。残余物溶于乙醚(50mL), 用3.5M氯化铵溶液(2×30mL) 萃取。用乙醚(20mL) 洗涤合并的水层, 然后用氢氧化钠(10.0g, 250.0mmol) 调节酸碱度。水相用乙酸乙酯(2×40mL) 萃取。用盐水(30mL) 洗涤合并的有机乙酸乙酯相, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液得到油状标题化合物(7.80g, 58%收率): ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.30 (dd, J=6.5, 2.8Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.17 (t, J=7.0Hz, 4H), 2.04 (dt, J=14.0, 7.0Hz, 2H), 未观察到NH。

[3052] 步骤4. 制备叔丁基((4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯苄基)氨基)-3-溴-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



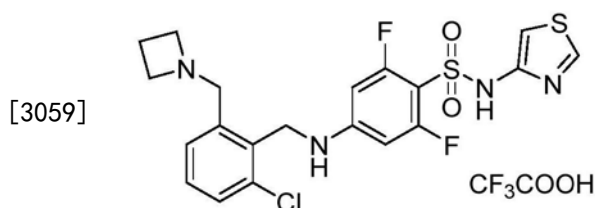
[3054] 向(2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯苄基)甲胺(2.10g, 10.0mmol) 和叔丁基((3-溴-2,4,6-三氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(4.73g, 10.0mmol) 的无水二甲亚砜(50mL) 混合物中加入碳酸钾(2.76g, 20.0mmol), 并将反应混合物在环境温度下搅拌2h。加入水(50mL) 并用乙酸乙酯(3×10mL) 萃取。用盐水(50mL) 洗涤合并的有机相, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液, 残余物于乙醚(5mL) 中研磨, 得到无色固体状标题化合物(3.10g, 47%收率): ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.82 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.54 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.40 (dd, J=7.7, 1.7Hz, 1H), 7.27-7.18 (m, 2H), 6.66 (dd, J=13.7, 1.6Hz, 1H), 4.62 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.27 (dd, J=8.8, 5.5Hz, 4H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.41-1.39 (m, 9H)。

[3055] 步骤5. 制备叔丁基((4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯苄基)氨基)-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



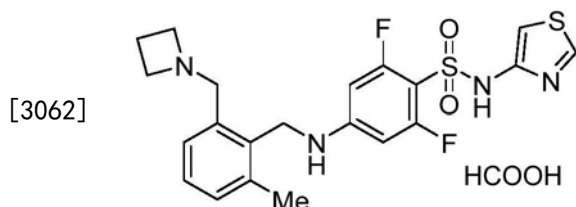
[3057] 向叔丁基((4-((2-(吡啶丁-1-基甲基)-6-氯苄基)氨基)-3-溴-2,6-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(3.0g,4.53mmol)的乙醇(20mL)混合物中加入三乙胺(2.30mL,18.1mmol)和5%钨碳(湿,0.24g)。然后将反应混合物加热至60℃保持1h。冷却至环境温度后,通过硅藻土垫过滤反应混合物,并用乙醇(2×5mL)洗涤过滤垫。向合并的滤液中加入三乙胺(2.30mL,18.1mmol)和5%钨碳(湿,0.24g)。然后将反应混合物加热至60℃保持1h。冷却至环境温度后,通过硅藻土垫过滤反应混合物,并用乙醇(2×5mL)洗涤过滤垫。真空浓缩合并的滤液,将残余物通过0-40%梯度的乙酸乙酯(含15%乙醇和5%三乙胺)的庚烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(1.23g,46%收率):MS(ES+)m/z 587.2(M+1),585.2(M+1)。

[3058] 步骤6.制备4-((2-(吡啶丁-1-基甲基)-6-氯苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



[3060] 向叔丁基((4-((2-(吡啶丁-1-基甲基)-6-氯苄基)氨基)-2,6-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(1.30g,2.22mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入三氟乙酸(5mL),并将反应混合物在环境温度下搅拌1h。然后将混合物真空浓缩,并于乙醇(5mL)中研磨。过滤得到无色固体状标题化合物(0.91g,84%收率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.25(s,1H),10.19-10.17(br s,1H),8.92(d,J=2.2Hz,1H),7.62(dd,J=5.8,3.6Hz,1H),7.53-7.48(m,2H),7.17-7.15(m,1H),6.93(d,J=2.2Hz,1H),6.40-6.35(m,2H),4.47-4.38(m,4H),4.15-4.01(m,4H),2.41-2.25(m,2H);MS(ES+)m/z 487.3(M+1),485.2(M+1)。

[3061] 步骤7.制备4-((2-(吡啶丁-1-基甲基)-6-甲基苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

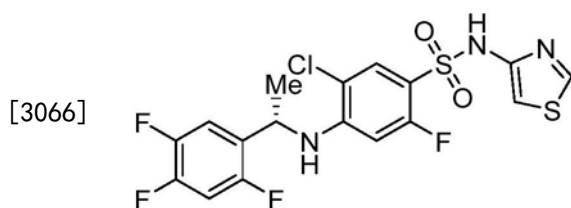


[3063] 向(2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]氯化钾(II)(0.004g,0.006mmol)、2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯(0.003g,0.006mmol)、磷酸三钾(0.33g,1.56mmol)和甲基硼酸(0.05g,0.78mmol)的混合物中加入4-((2-(吡啶丁-1-基甲基)-6-氯苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

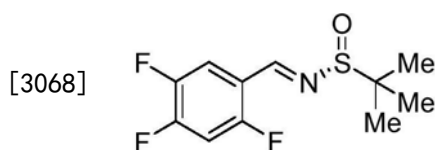
1-基甲基)-6-氯苯基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯(0.06g,0.12mmol)的1,4-二噁烷(1.5mL) and water (0.5mL)。然后将反应混合物在微波反应器中加热至160℃保持45分钟。冷却至室温后,加入饱和氯化铵(5mL),混合物用乙酸乙酯(2×10mL)和二氯甲烷(10mL)萃取。真空浓缩合并的有机层。将残余物通过0-15%梯度的甲醇(含0.5%甲酸)的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.03g,47%收率):¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ8.91-8.91 (m,1H),8.16 (s,1H),7.27-7.18 (m,3H),7.13-7.11 (m,1H),6.91 (dd,J=2.2,0.6Hz,1H),6.40 (d,J=12.7Hz,2H),4.25 (s,2H),3.84 (d,J=0.3Hz,2H),3.44 (t,J=7.4Hz,4H),2.29 (s,3H),2.10-2.05 (m,2H),未观察到NH和COOH;MS (ES+) m/z 467.1 (M+1)。

[3064] 实施例286

[3065] 合成(S)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)-4-((1-(2,4,5-三氟苯基)乙基)氨基)苯磺酰胺

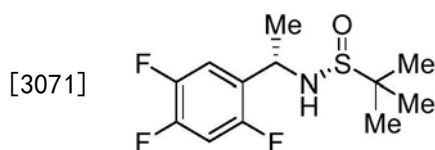


[3067] 步骤1.制备(R,E)-2-甲基-N-(2,4,5-三氟亚苄基)丙烷-2-亚磺酰胺



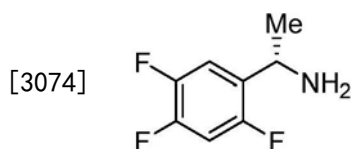
[3069] 向2,4,5-三氟苯甲醛(6.75g,42.2mmol)、(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(5.62g,46.4mmol)和对甲苯磺酸吡啶鎓(0.53g,2.12mmol)的无水二氯甲烷(40mL)混合物中加入无水硫酸镁(25.4g,210mmol),并将反应在环境温度下搅拌16h。过滤反应混合物,滤液真空浓缩。将残余物通过20%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(5.60g,50%收率):MS (ES+) m/z 264.1 (M+1)。

[3070] 步骤2.制备(R)-2-甲基-N-((S)-1-(2,4,5-三氟苯基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺



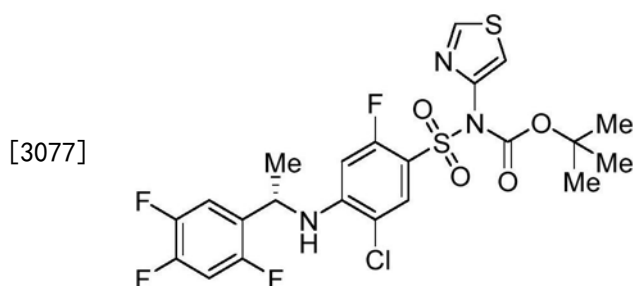
[3072] 在-50℃下,向(R,E)-2-甲基-N-(2,4,5-三氟亚苄基)丙烷-2-亚磺酰胺(2.65g,10mmol)的二氯甲烷(40mL)混合物中加入3M甲基溴化镁的乙醚(6.60mL,20mmol)溶液。将反应混合物升温至环境温度并搅拌16h。加入水(60mL),并用二氯甲烷(3×30mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(3×30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过40%的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(2.73g,98%收率):MS (ES+) m/z 280.1 (M+1)。

[3073] 步骤3.制备(S)-1-(2,4,5-三氟苯基)乙-1-胺



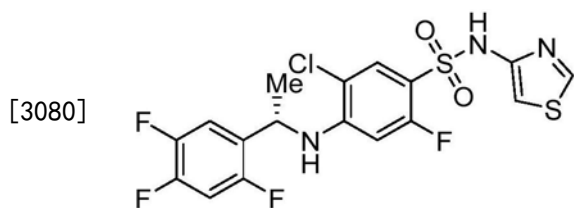
[3075] 向(R)-2-甲基-N-((S)-1-(2,4,5-三氟苯基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(2.70g, 10mmol)中加入1.5M氯化氢甲醇溶液(10.5mmol, 7.00mL),并将反应混合物在环境温度下搅拌1h。然后将真空浓缩反应混合物。加入乙酸乙酯(20mL)和饱和碳酸氢钠(10mL),混合物在环境温度下搅拌30分钟。水相用乙酸乙酯(30mL)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,得到无色油状标题化合物(1.43g, 82%收率):MS (ES+) m/z 176.1 (M+1)。

[3076] 步骤4.制备叔丁基(S)-((5-氯-2-氟-4-((1-(2,4,5-三氟苯基)乙基)氨基)苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[3078] 向(S)-1-(2,4,5-三氟苯基)乙-1-胺(0.17g, 1.00mmol)和叔丁基(5-氯-2,4-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.41g, 1.00mmol)的无水二甲亚砜(6mL)混合物中加入碳酸钾(0.28g, 2.00mmol),并将反应混合物在环境温度下搅拌16h。加入水(15mL)并用乙醚(2×20mL)萃取。合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过0-30%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.05g, 8%收率):MS (ES+) m/z 566.0 (M+1), 568.0 (M+1)。

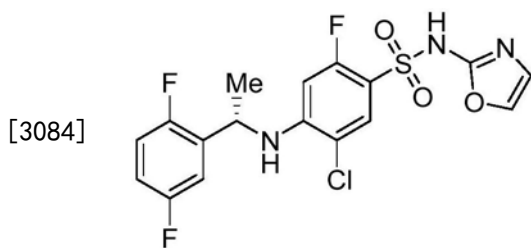
[3079] 步骤5.制备(S)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)-4-((1-(2,4,5-三氟苯基)乙基)氨基)苯磺酰胺



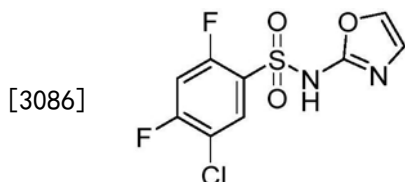
[3081] 向叔丁基(S)-((5-氯-2-氟-4-((1-(2,4,5-三氟苯基)乙基)氨基)苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.05g, 0.09mmol)的二氯甲烷(1mL)溶液中加入三氟乙酸(1mL),反应混合物在环境温度下搅拌1h。真空浓缩反应混合物得到无色固体状标题化合物(0.04g, 100%收率):¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.15 (s, 1H), 8.87 (dd, J=2.2, 0.7Hz, 1H), 7.64-7.50 (m, 3H), 6.97 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.66-6.63 (m, 1H), 6.43 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 1.55-1.51 (m, 3H); MS (ES+) m/z 446.0 (M+1)。

[3082] 实施例287

[3083] 合成(S)-5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺

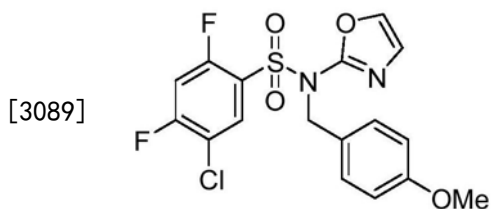


[3085] 步骤1. 制备5-氯-2,4-二氟-N-(噁唑-2-基)苯磺酰胺



[3087] 在-78℃下,向叔丁基噁唑-2-基氨基甲酸酯(1.98g,10.7mmol)的无水四氢呋喃(20mL)溶液中加入1M双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的四氢呋喃(15.0mL,15.0mmol)溶液,并将反应混合物在-78℃下搅拌15分钟。然后将反应混合物升温至环境温度,搅拌10分钟并冷却至-78℃。然后向其中加入5-氯-2,4-二氟苯磺酰氯(2.65g,10.7mmol)的无水四氢呋喃(20mL)溶液,并将反应混合物在-78℃搅拌2h。将反应混合物升温至环境温度并搅拌16h。用饱和氯化铵(50mL)稀释反应混合物,并用乙酸乙酯(2×40mL)萃取。合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。滤液真空浓缩,将残余物通过0-65%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.43g,13%收率):¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.14-8.08(m,1H),7.16(d,J=1.7Hz,1H),7.05-6.99(m,1H),6.98(d,J=1.7Hz,1H);MS(ES⁺)m/z 297.1(M+1),295.1(M+1)。

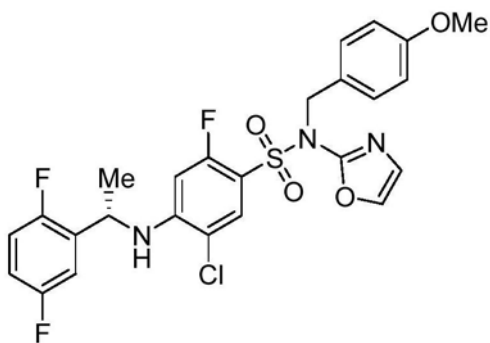
[3088] 步骤2. 制备5-氯-2,4-二氟-N-(4-甲氧基苄基)-N-(噁唑-2-基)苯磺酰胺



[3090] 向5-氯-2,4-二氟-N-(噁唑-2-基)苯磺酰胺(0.43g,1.47mmol)的二甲亚砜(5mL)溶液中加入碳酸铯(1.05g,3.23mmol)和4-甲氧基苄基氯(0.28mL,2.06mmol),并将反应混合物在40℃搅拌16h。用水(10mL)稀释反应混合物并用乙酸乙酯(2×15mL)萃取。用盐水(30mL)洗涤合并的有机相,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过0-80%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(0.21g,34%收率):MS(ES⁺)m/z 417.2(M+1),415.2(M+1)。

[3091] 步骤3. 制备(S)-5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(4-甲氧基苄基)-N-(噁唑-2-基)苯磺酰胺

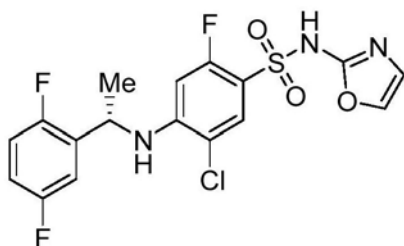
[3092]



[3093] 向(S)-1-(2,5-二氟苯基)乙-1-胺(0.01g,0.50mmol)和5-氯-2,4-二氟-N-(4-甲氧基苄基)-N-(噁唑-2-基)苯磺酰胺(0.21g,0.50mmol)的无水二甲亚砜(4mL)混合物中加入碳酸钾(0.28g,2.00mmol),并将反应混合物在环境温度下搅拌16h。向混合物中加入水(10mL)稀释并用乙醚(2×20mL)萃取。用盐水(30mL)洗涤合并的有机相,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过0-100%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化得到无色固体状标题化合物(0.05g,18%收率):MS(ES+)m/z 554.2(M+1),552.2(M+1)。

[3094] 步骤4.制备(S)-5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噁唑-2-基)苯磺酰胺

[3095]

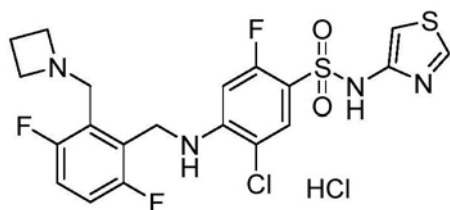


[3096] 向(S)-5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(4-甲氧基苄基)-N-(噁唑-2-基)苯磺酰胺(0.05g,0.09mmol)中加入三氟乙酸(3mL),在室温下搅拌反应混合物96h。然后真空浓缩混合物,用含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液将残余物通过制备型反相HPLC进一步纯化,得到无色固体状标题化合物(0.004g,25%收率):¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ11.64-11.48(br s,1H),10.38-10.17(br s,1H),7.85(q,J=8.2Hz,1H),7.77(d,J=7.4Hz,1H),7.45-7.41(m,2H),6.89-6.86(m,1H),6.78-6.70(m,2H),4.52-4.50(m,1H),2.44-2.13(m,3H);MS(ES+)m/z 434.2(M+1),432.2(M+1)。

[3097] 实施例288

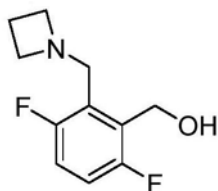
[3098] 合成4-((2-(吡丁啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噁唑-4-基)苯磺酰胺盐酸盐

[3099]



[3100] 步骤1.制备(2-(吡丁啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)甲醇

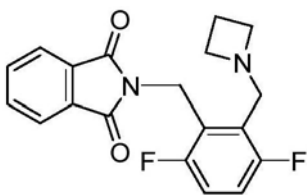
[3101]



[3102] 向3,6-二氟邻苯二甲酸酐(1.84g,10.0mmol)中加入无水四氢呋喃(20mL)和吡啶(0.57mL,10mmol),并将混合物在环境温度下搅拌2h。然后向其中加入1.0M硼烷四氢呋喃(25mL,25mmol),混合物在环境温度下搅拌16h。将混合物缓慢倾入2M氢氧化钠(30mL)中,搅拌2h。溶液用乙酸乙酯(3×30mL)萃取,用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,得到无色油状标题化合物(2.16g,99%收率):MS(ES+)m/z 214.1(M+1)。

[3103] 步骤2.制备2-(2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)异吲哚啉-1,3-二酮

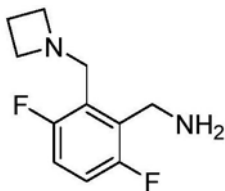
[3104]



[3105] 在0℃下,向(2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)甲醇(1.93g,8.90mmol)、邻苯二甲酰亚胺(1.43g,9.8mmol)和三苯基膦(3.96g,15.1mmol)的无水四氢呋喃(30mL)溶液中滴加偶氮二羧酸二异丙酯(2.70mL,13.3mmol)。将反应混合物升温至环境温度,搅拌1h,然后真空浓缩。将残余物通过0-50%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到油状标题化合物(3.08g,99%收率):MS(ES+)m/z 343.2(M+1)。

[3106] 步骤3.制备(2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)甲胺

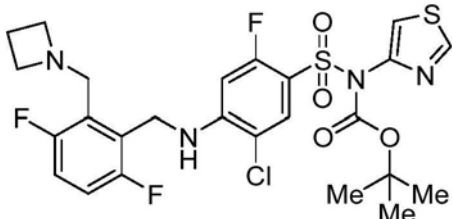
[3107]



[3108] 向2-(2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)异吲哚啉-1,3-二酮(3.08g,8.9mmol)的乙醇(30mL)溶液中加入一水合肼(5.00mL,100mmol),并将混合物加热回流1h。冷却至环境温度后,将真空浓缩反应混合物。向残余物中加入水(20mL),混合物用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,得到无色油状标题化合物(1.88g,99%收率):MS(ES+)m/z 213.1(M+1)。

[3109] 步骤4.制备叔丁基((4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯

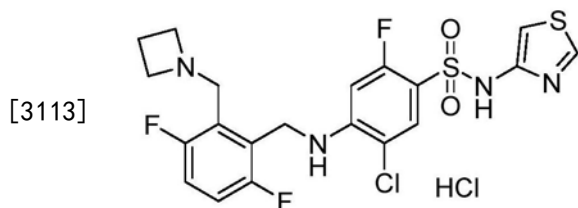
[3110]



[3111] 向(2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)甲胺(2.40g,11.4mmol)和叔丁基(5-氯-2,4-二氟苄基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(4.68g,11.4mmol)的无水二甲亚砜

(30mL) 混合物中加入碳酸钾 (3.93g, 28.5mmol), 并将反应混合物在环境温度下搅拌 16h。加入水 (70mL), 混合物用 1:1 混合的乙醚和乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取。用盐水 (50mL) 洗涤合并的有机相, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液得到残余物, 将残余物通过 0-50% 梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化。将残余物通过 0-10% 梯度的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法进一步纯化, 得到无色固体状标题化合物 (1.08g, 16% 收率): MS (ES+) m/z 603.2 (M+1), 605.2 (M+1)。

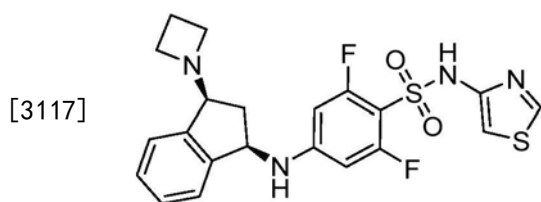
[3112] 步骤 5. 制备 4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺盐酸盐



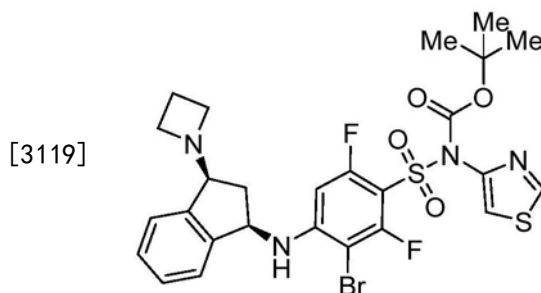
[3114] 向叔丁基((4-((2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯 (1.08g, 1.79mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中加入三氟乙酸 (5mL), 并将反应混合物在环境温度下搅拌 1h。真空浓缩混合物, 残余物溶解的甲醇 (5mL) 中。然后向其中加入 7M 氢氧化铵 (5mL) 甲醇溶液, 温度为 -40℃。真空浓缩得到残余物, 将其溶解的二氯甲烷 (10mL) 中, 用 2M 盐酸 (10mL) 洗涤。水层用二氯甲烷 (2×10mL) 萃取。真空浓缩合并的有机相。将残余物通过 0-10% 梯度的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色固体状标题化合物 (0.610g, 63% 收率): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.19 (s, 1H), 10.52-10.47 (m, 1H), 8.89 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.01-7.00 (m, 1H), 6.94-6.92 (m, 1H), 6.78-6.73 (m, 1H), 4.58-4.53 (m, 4H), 4.20-4.14 (m, 2H), 4.05-3.99 (m, 2H), 2.39-2.27 (m, 2H); MS (ES+) m/z 505.2 (M+1), 503.2 (M+1)。

[3115] 实施例 289

[3116] 合成 4-(((1R,3S)-3-(吡啶-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

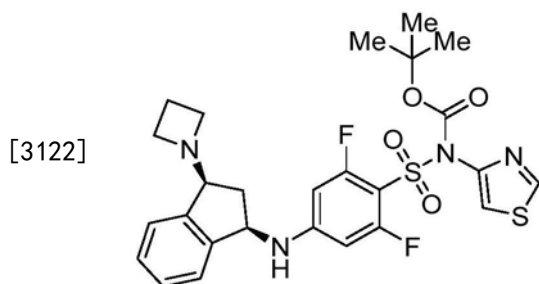


[3118] 步骤 1. 制备叔丁基((4-(((1R,3S)-3-(吡啶-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)-3-溴-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



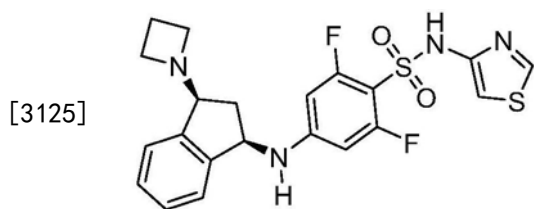
[3120] 向叔丁基(3-溴-2,4,6-三氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.30g, 0.63mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(8mL)溶液中加入(1R,3S)-3-(吡啶-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-胺(0.12g,0.63mmol)和碳酸钾(0.18g,1.27mmol)。混合物在环境温度下搅拌12h,然后用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。合并的有机提取物用盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过100%的乙酸乙酯溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化,得到黄色固体状标题化合物(0.25g,55%收率):¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ8.72(d,J=2.4Hz,1H),7.44(d,J=2.2Hz,1H),7.32-7.28(m,2H),7.28-7.23(m,2H),6.58(d,J=8.4Hz,1H),6.54-6.44(m,1H),4.87(dt,J=7.6,3.4Hz,1H),4.05-3.94(m,1H),3.46(q,J=7.2Hz,2H),3.42-3.34(m,2H),2.55(td,J=13.4,6.8Hz,1H),2.09(quin,J=7.2Hz,2H),1.89(t,J=3.4Hz,1H),1.34(s,9H);MS(ES+)m/z 641.0(M+1)。

[3121] 步骤2.制备叔丁基((4-(((1R,3S)-3-(吡啶-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基)-2,6-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[3123] 向叔丁基(4-(((1R,3S)-3-(吡啶-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基)-3-溴-2,6-二氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.16g,0.25mmol)甲醇(10mL)溶液中加入钯碳(0.020g)。悬浮液在氢气气氛(50psi)下于50℃搅拌12h。冷却至环境温度后,过滤反应混合物,滤液真空浓缩。残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到黄色固体状标题化合物(0.13g,93%收率):¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ8.78(d,J=2.2Hz,1H),7.62(d,J=8.8Hz,1H),7.50(dd,J=4.4,2.0Hz,2H),7.47-7.38(m,3H),6.46(d,J=12.0Hz,2H),5.05(t,J=8.4Hz,1H),4.55(d,J=7.6Hz,1H),4.23-4.13(m,2H),4.06(d,J=7.6Hz,2H),2.94-2.85(m,1H),2.75-2.45(m,2H),2.30-2.05(m,1H),1.42(s,9H);MS(ES+)m/z 563.1(M+1)。

[3124] 步骤3.制备4-(((1R,3S)-3-(吡啶-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

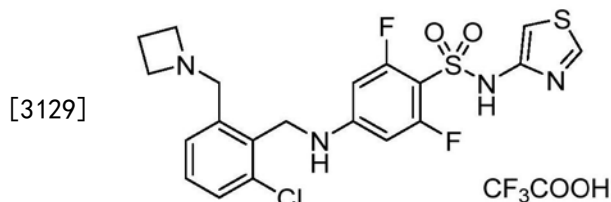


[3126] 按照实施例5步骤2所述的步骤,进行非关键性调整,以叔丁基((4-(((1R,3S)-3-(吡啶-1-基)-2,3-二hydro-1H-inden-1-基)氨基)-2,6-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯代替叔丁基(S)-((5-氯-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯,得到无色固体状标题化合物(0.080g,96%收率):¹H NMR (400MHz,CD₃OD) δ8.76(d,J=2.4Hz,1H),8.55(s,1H),7.42-7.36(m,1H),7.34-7.29(m,

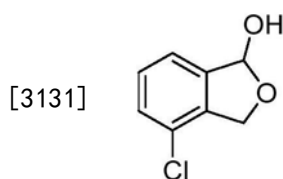
3H), 6.95 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.35 (d, J=12.4Hz, 2H), 4.97-4.94 (m, 1H), 4.07 (t, J=6.8Hz, 1H), 3.61-3.51 (m, 4H), 2.78 (td, J=13.0, 7.2Hz, 1H), 2.20 (quin, J=7.2Hz, 2H), 1.64 (td, J=13.2, 6.6Hz, 1H), 未观察到NH; MS (ES+) m/z 463.1 (M+1)。

[3127] 实施例290

[3128] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

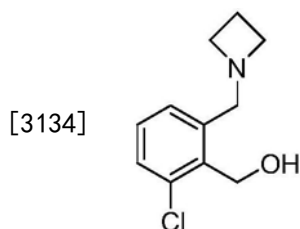


[3130] 步骤1. 制备4-氯-1,3-二氢异苯并呋喃-1-醇



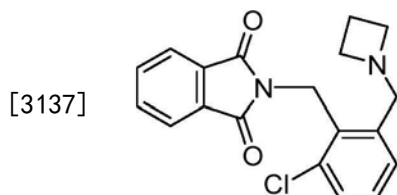
[3132] 在-78℃下,向4-氯异苯并呋喃-1(3H)-酮(3.37g,20.0mmol)的无水二氯甲烷(50mL)混合物中加入1M氢化二异丁基铝的甲苯(44.0mL,44.0mmol)溶液。将反应混合物在-78℃搅拌2h,然后加入1M盐酸(50mL)淬灭。水层用二氯甲烷(2×30mL)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液得到无色固体状标题化合物(2.85g,84%收率):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.42-7.29(m,3H),6.55-6.53(m,1H),5.27-5.23(m,1H),5.08-5.03(m,1H),3.40-3.37(m,1H)。

[3133] 步骤2. 制备(2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯苄基)甲醇



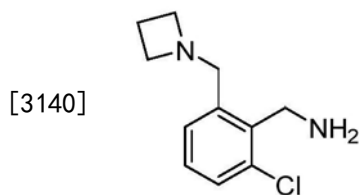
[3135] 向4-氯-1,3-二氢异苯并呋喃-1-醇(0.75g,4.41mmol)和吡啶(0.30mL,5.3mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入三乙酰氧基硼氢化钠(2.60g,12.3mmol),在环境温度下搅拌反应混合物16h,然后向其中加入饱和碳酸氢钠(20mL),混合物用二氯甲烷(3×20mL)萃取。用盐水(50mL)洗涤合并的有机相,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过0-70%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(0.90g,96%收率):MS(ES+)m/z 212.1(M+1),214.1(M+1)。

[3136] 步骤3. 制备2-(2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯苄基)异吲哚啉-1,3-二酮



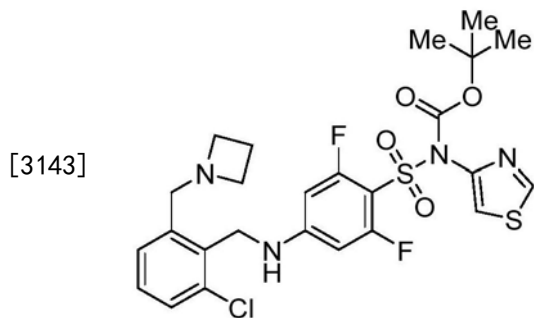
[3138] 按照实施例288步骤2中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯苄基)甲醇代替2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)甲醇,得到油状标题化合物(1.38g,95%收率):MS (ES+) m/z 341.1 (M+1), 343.2 (M+1)。

[3139] 步骤4.制备2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯苄基)甲胺



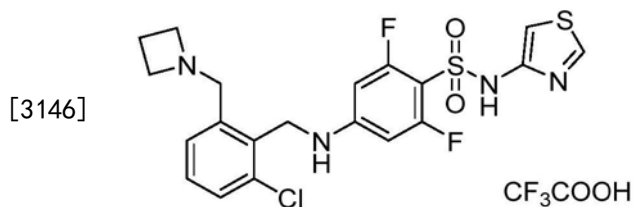
[3141] 按照实施例288步骤3中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以2-(2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯苄基)异吲哚啉-1,3-二酮代替2-(2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯苄基)异吲哚啉-1,3-二酮,得到无色油状标题化合物(1.88g,99%收率):MS (ES+) m/z 211.1 (M+1), 213.1 (M+1)。

[3142] 步骤5.制备叔丁基((4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯苄基)氨基)-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[3144] 向2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯苄基)甲胺(0.89g,4.24mmol)和叔丁基噻唑-4-基((2,4,6-三氟苄基)磺酰基)氨基甲酸酯(1.67g,4.24mmol)的无水二甲基甲酰胺(10mL)混合物中加入碳酸铯(4.12g,12.7mmol),并将反应混合物加热至45℃保持1h。将反应混合物升温至环境温度,并加入水(10mL)。混合物用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。用盐水(50mL)洗涤合并的有机相,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液得到残余物,将残余物通过0-100%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化。将残余物通过0-10%梯度的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法进一步纯化,得到无色固体状标题化合物(0.10g,4%收率):MS (ES+) m/z 587.2 (M+1), 585.2 (M+1)。

[3145] 步骤6.制备4-(((2-(吡啶-1-基甲基-d₂)-3,6-二氟苄基)甲基-d₂)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

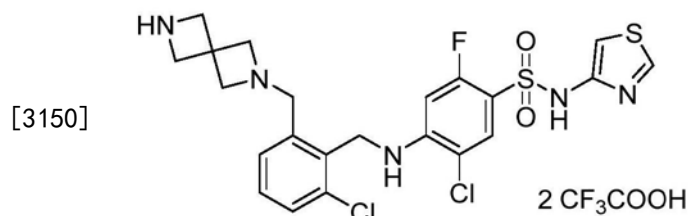


[3147] 向叔丁基(4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯苄基)氨基)-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.10g,0.17mmol)的二氯甲烷(3mL)溶液中加入三氟乙酸(3mL),并将反应混合物在环境温度下搅拌1h。然后真空浓缩混合物,得到无色固体状标题化合物

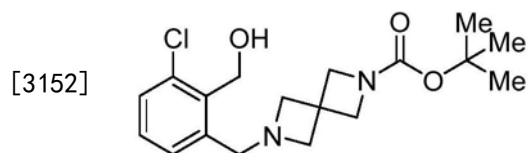
(0.10g, 定量收率): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.25 (s, 1H), 10.19-10.17 (br s, 1H), 8.92 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.62 (dd, $J=5.8, 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.17-7.15 (m, 1H), 6.93 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.40-6.35 (m, 2H), 4.47-4.38 (m, 4H), 4.15-4.01 (m, 4H), 2.41-2.25 (m, 2H); MS (ES+) m/z 487.3, 485.2 (M+1)。

[3148] 实施例291

[3149] 合成4-((2-((2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲基)-6-氯苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

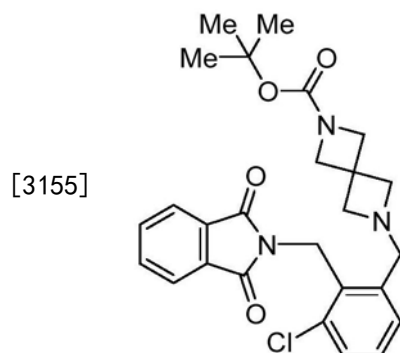


[3151] 步骤1. 制备叔丁基6-(3-氯-2-(羟甲基)苄基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯



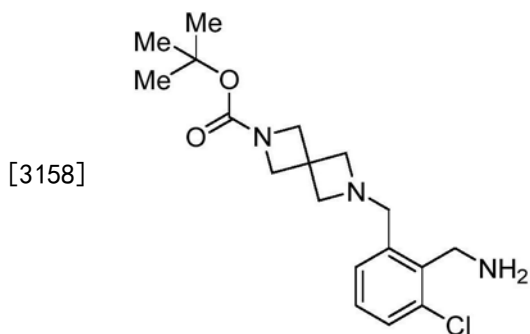
[3153] 按照实施例290步骤2中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以叔丁基2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯代替吡啶,得到标题化合物(1.51g, 92%收率): MS (ES+) m/z 355.2 (M+1), 353.2 (M+1)。

[3154] 步骤2. 制备叔丁基6-(3-氯-2-((1,3-二氧吡啶-2-基)甲基)苄基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯



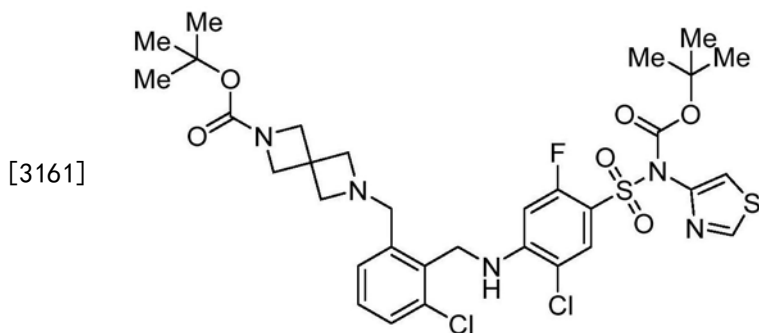
[3156] 按照实施例288步骤2中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以叔丁基6-(3-氯-2-(羟甲基)苄基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯代替(2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苯基)甲醇,得到油状标题化合物(1.38g, 95%收率): MS (ES+) m/z 484.2 (M+1), 482.2 (M+1)。

[3157] 步骤3. 制备叔丁基6-(2-(氨基甲基)-3-氯苄基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯



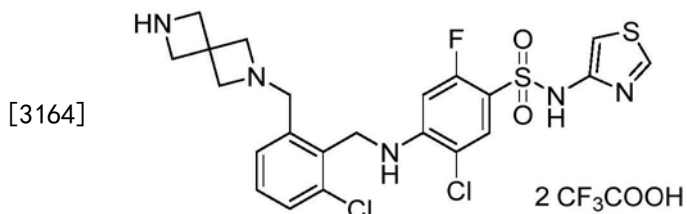
[3159] 按照实施例288步骤3中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以叔丁基6-(3-氯-2-((1,3-二氧杂吡啶-2-基)甲基)苄基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯代替2-(2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)异吡啶-1,3-二酮,得到油状标题化合物(1.12g,79%收率):MS(ES+)m/z 354.2(M+1),352.2(M+1)。

[3160] 步骤4.制备叔丁基6-(2-(((4-(N-(叔丁氧羰基)-N-(噻唑-4-基)氨磺酰基)-2-氯-5-氟苄基)氨基)甲基)-3-氯苄基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯



[3162] 按照实施例288步骤4所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以叔丁基6-(2-(氨基甲基)-3-氯苄基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯代替2-(2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)甲胺,得到无色固体状标题化合物(0.18g,13%收率):MS(ES+)m/z 728.3(M+1),726.3(M+1)。

[3163] 步骤5.制备4-((2-((2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲基)-6-氯苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

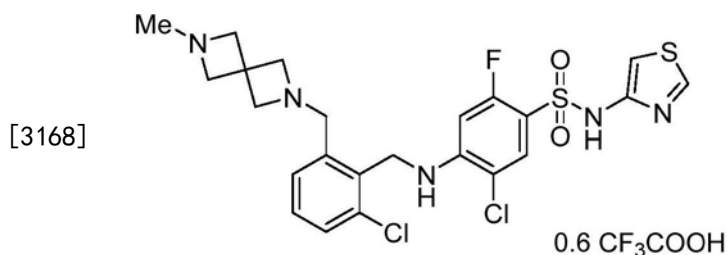


[3165] 按照实施例290步骤6中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以叔丁基6-(2-(((4-(N-(叔丁氧羰基)-N-(噻唑-4-基)氨磺酰基)-2-氯-5-氟苄基)氨基)甲基)-3-氯苄基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯代替叔丁基((4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯苄基)氨基)-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯,得到无色固体状标题化合物(0.18g,100%收率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ11.21-11.18(br s,1H),10.60-10.58(m,1H),8.90-8.83(m,3H),7.64-7.58(m,2H),7.50-7.41(m,2H),7.01-7.00(m,1H),6.78(d,J=13.1Hz,1H),6.55-6.54(m,1H),4.49-4.46(m,4H),4.33-4.28(m,4H),4.16-4.10(m,4H);

MS (ES+) m/z 544.1, 542.1 (M+1)。

[3166] 实施例292

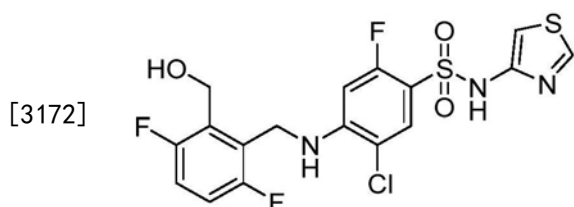
[3167] 合成5-氯-4-((2-氯-6-((6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲基)苄基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



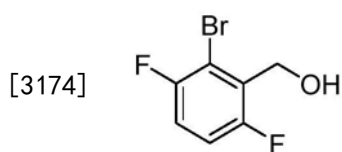
[3169] 向4-((2-((2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲基)-6-氯苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯(0.16g, 0.24mmol)中加入四氢呋喃(2mL)、37%甲醛水溶液(0.1mL, 1.2mmol)和氰基硼氢化钠(0.03g, 0.48mmol)。反应混合物在环境温度下搅拌2h, 然后加入饱和碳酸氢钠(10mL)淬灭。混合物用二氯甲烷(3×10mL)萃取。合并的有机相用盐水(10mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液将残余物通过制备型反相HPLC进一步纯化, 得到无色固体状标题化合物(0.04g, 25%收率): ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.19 (m, 0.6H), 7.61 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.32 (dd, J=3.2, 2.7Hz, 2H), 7.08-6.99 (m, 2H), 6.88-6.88 (m, 1H), 4.53-4.50 (m, 2H), 3.91-3.86 (m, 4H), 3.66 (d, J=4.9Hz, 2H), 3.34-3.31 (m, 4H), 2.59-2.57 (s, 3H), 未观察到NH; MS (ES+) m/z 558.2 (M+1), 556.2 (M+1)。

[3170] 实施例293

[3171] 合成5-氯-4-((3,6-二氟-2-(羟甲基)苄基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



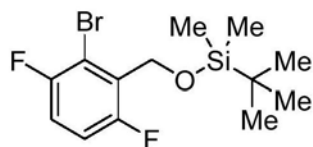
[3173] 步骤1. 制备(2-溴-3,6-二氟苄基)甲醇



[3175] 在0℃下, 在15分钟内分批向2-溴-3,6-二氟苯甲醛(10.0g, 45.2mmol)的二氯甲烷和甲醇(150mL)的1:1混合物溶液中加入硼氢化钠(2.58g, 67.8mmol)。将反应混合物在0℃搅拌2h, 然后加入饱和氯化铵(50mL)淬灭。减压浓缩反应混合物, 剩余的水层用乙酸乙酯(2×70mL)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液得到无色固体状标题化合物(9.70g, 96%收率), 无需进一步纯化即可进一步使用。

[3176] 步骤2. 制备((2-溴-3,6-二氟苄基)氧基)(叔丁基)二甲基硅烷

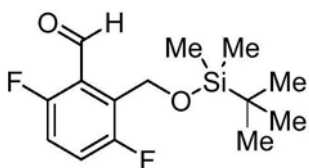
[3177]



[3178] 向(2-溴-3,6-二氟苄基)甲醇(9.70g,43.5mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(85mL)溶液中加入咪唑(3.84g,56.5mmol),然后在0℃下加入叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物(6.85g,45.6mmol),将反应混合物在0℃搅拌1h。然后向其中加入饱和氯化铵(50mL),混合物用乙醚(2×60mL)萃取,合并的有机层用盐水(2×30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液得到无色油状标题化合物(14.0g,96%收率):¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.08-7.04(m,2H),4.85(dd,J=2.4,0.7Hz,2H),0.92(s,9H),0.13(s,6H)。

[3179] 步骤3.制备2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3,6-二氟苯甲醛

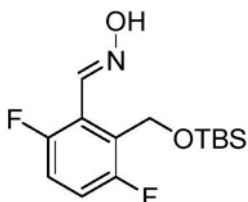
[3180]



[3181] 在-78℃下,向((2-溴-3,6-二氟苄基)氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(14.0g,41.5mmol)的无水四氢呋喃(120mL)溶液中滴加1.5M正丁基锂己烷(36.0mL,54.0mmol)溶液。在-78℃下搅拌反应混合物10分钟,然后向其中加入N,N-二甲基甲酰胺(5.10mL,66.4mmol)。将反应混合物在-78℃搅拌15分钟,然后升温至环境温度,搅拌40分钟。向其中加入饱和氯化铵(50mL),混合物用乙醚(2×80mL)萃取。合并的有机层用盐水(2×40mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液得到无色油状标题化合物(11.7g,96%收率):¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ10.46(t,J=0.4Hz,1H),7.29-7.22(m,1H),7.12(dd,J=9.5,4.1Hz,1H),5.04(d,J=1.9Hz,2H),0.89(s,9H),0.11(s,6H)。

[3182] 步骤4.制备(E)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3,6-二氟苯甲醛肟

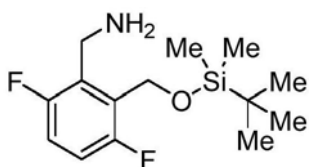
[3183]



[3184] 向2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3,6-二氟苯甲醛(4.25g,14.9mmol)的乙腈(18mL)和水(32mL)溶液中加入碳酸氢钠(3.70g,45.0mmol),然后加入盐酸羟胺(2.10g,29.7mmol)和四丁基氯化铵(0.21g,0.75mmol),并将反应混合物在环境温度下搅拌45分钟。向其中加入乙酸(1.2mL)调节pH至6.7,然后加入水(30mL),混合物用乙醚(3×60mL)萃取。用盐水(40mL)洗涤合并的有机层,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,得到黄色固体状标题化合物(4.53g,100%收率):MS(ES⁺) m/z 302.2(M+1)。

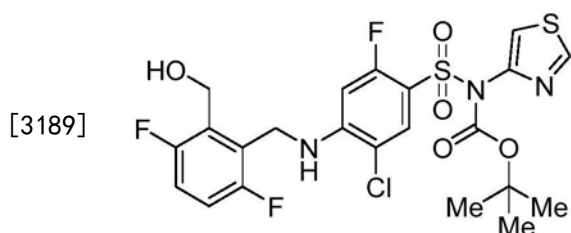
[3185] 步骤5.制备(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3,6-二氟苄基)甲胺

[3186]



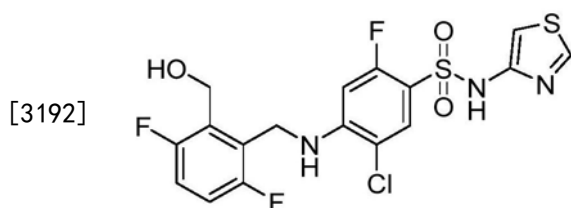
[3187] 向(E)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3,6-二氟苯甲醛肟(4.53g, 14.9mmol)的乙醚(150mL)溶液中加入1.0M氢化铝锂的乙醚(37.7mL, 37.7mmol)溶液,并将反应混合物在0℃搅拌2h。然后通过缓慢加入水(1.4mL)淬灭反应并搅拌5分钟。然后向其中加入2M氢氧化钠(2.8mL)。将混合物搅拌15分钟,向其中加入水(4.2mL),然后加入无水硫酸钠(10g)。过滤混合物,滤饼用乙醚(3×15mL)洗涤。真空浓缩滤液,得到黄色固体状标题化合物(3.57g, 83%收率):MS (ES+) m/z 288.2 (M+1)。

[3188] 步骤6. 制备叔丁基((5-氯-4-((3,6-二氟-2-(羟甲基)苄基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[3190] 按照实施例288步骤4中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3,6-二氟苯基)甲胺代替(2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苯基)甲胺with(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3,6-二氟苯基)甲胺,得到无色油状标题化合物(1.41g, 42%收率):MS (ES+) m/z 566.2 (M+1), 564.2 (M+1)。

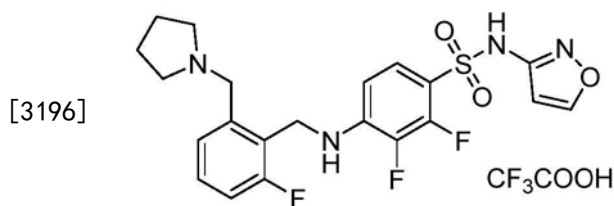
[3191] 步骤7. 制备5-氯-4-((3,6-二氟-2-(羟甲基)苄基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



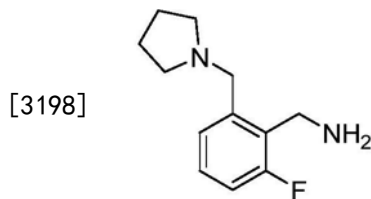
[3193] 向叔丁基((5-氯-4-((3,6-二氟-2-(羟甲基)苄基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.2g, 0.35mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入三氟乙酸(5mL),并将反应混合物在环境温度下搅拌1h。然后真空浓缩混合物。用含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液将残余物通过制备型反相HPLC进一步纯化,得到无色固体状标题化合物(0.03g, 18%收率):¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.14 (s, 1H), 8.89 (dd, J=2.2, 0.8Hz, 1H), 7.59 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.24 (t, J=6.9Hz, 2H), 7.00-6.93 (m, 2H), 6.64-6.60 (m, 1H), 5.65-5.63 (m, 1H), 4.63-4.61 (m, 2H), 4.55-4.53 (m, 2H); MS (ES+) m/z 466.1 (M+1), 464.1 (M+1)。

[3194] 实施例294

[3195] 合成2,3-二氟-4-((2-氟-6-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)氨基)-N-(异噻唑-3-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

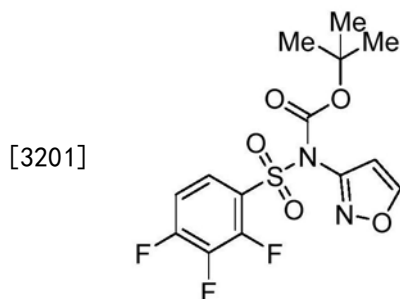


[3197] 步骤1.制备2-氟-6-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)甲胺



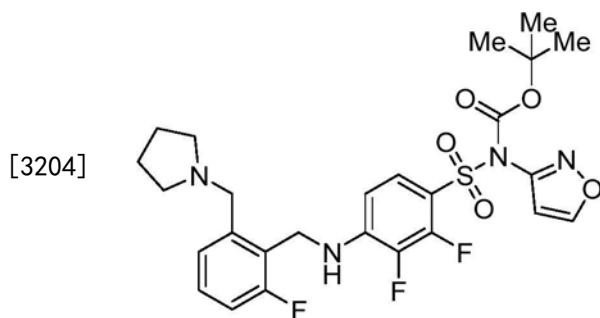
[3199] 按照实施例246步骤1和2中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以吡咯烷代替吡啶,得到无色油状标题化合物(0.37g,78%收率):¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ7.20(td,J=7.8,5.9Hz,1H),7.12-7.03(m,2H),3.76-3.69(m,2H),3.69-3.62(m,2H),2.43-2.38(m,4H),1.83-1.77(m,2H),1.70-1.63(m,4H);MS(ES⁺)m/z 209.3(M+1)。

[3200] 步骤2.制备叔丁基异噁唑-3-基((2,3,4-三氟苯基)磺酰基)氨基甲酸酯



[3202] 在-78℃下,向叔丁基异噁唑-3-基氨基甲酸酯(3.30g,17.9mmol)的无水四氢呋喃(100mL)溶液中加入1M双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的四氢呋喃(21.5mL,21.5mmol)溶液将反应混合物升温至环境温度并搅拌1h。将反应混合物冷却至-78℃,向其中加入2,3,4-三氟苯磺酰氯(4.10g,17.9mmol)的无水四氢呋喃(20mL)溶液。将反应混合物升温至环境温度并搅拌3h。混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释,用饱和氯化铵(2×200mL)、盐水(2×100mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过0-60%梯度的乙酸乙酯的庚烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(5.20g,77%收率):MS(ES⁺)m/z 379.1(M+1)。

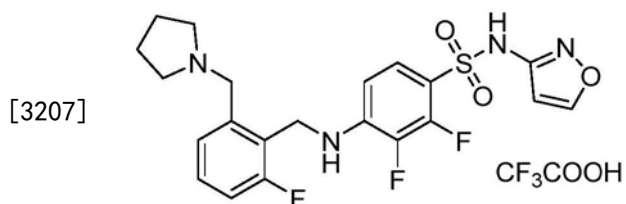
[3203] 步骤2.制备叔丁基((2,3-二氟-4-((2-氟-6-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)氨基)苯基)磺酰基)(异噁唑-3-基)氨基甲酸酯



[3205] 向(2-氟-6-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)甲胺(0.21g,1.00mmol)和叔丁基异噁唑-3-基((2,3,4-三氟苯基)磺酰基)氨基甲酸酯(0.38g,1.00mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(4mL)混合物中加入碳酸钾(0.28g,2.00mmol),并将反应在环境温度下搅拌16h。向混合物中加入水(10mL),并用乙酸乙酯(2×15mL)萃取。用盐水(25mL)洗涤合并的有机相,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液得到残余物,将残余物通过0-100%梯度的乙酸乙酯的己

烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.03g,5%收率):MS (ES+) m/z 567.2 (M+1)。

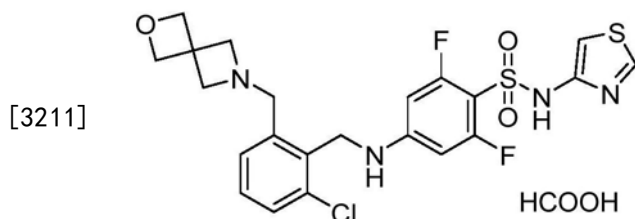
[3206] 步骤3.制备2,3-二氟-4-((2-氟-6-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)氨基)-N-(异噁唑-3-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



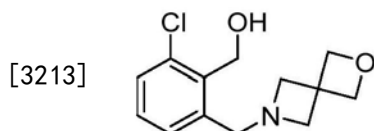
[3208] 按照实施例290步骤6中所述的步骤,根据需要进行非关键性调整,以叔丁基((2,3-二氟-4-((2-氟-6-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)氨基)苄基)-磺酰基)(异噁唑-3-基)氨基甲酸酯代替叔丁基((4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯苄基)氨基)-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噁唑-4-基)氨基甲酸酯,得到无色固体状标题化合物(0.03g,定量收率):¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ11.78-11.72(br s, 1H), 10.17-9.91(br s, 1H), 8.72(d, J=1.8Hz, 1H), 7.55-7.42(m, 3H), 7.37-7.30(m, 1H), 7.20-7.16(m, 1H), 6.80-6.74(m, 1H), 6.35(d, J=1.8Hz, 1H), 4.49(m, 4H), 3.34-3.03(m, 4H), 2.05-1.80(m, 4H); MS (ES+) m/z 467.2 (M+1)。

[3209] 实施例295

[3210] 合成4-((2-((2-氧杂-6-氮杂螺环[3.3]庚-6-基)甲基)-6-氯苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噁唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

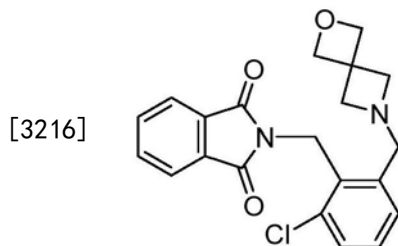


[3212] 步骤1.制备(2-((2-氧杂-6-氮杂螺环[3.3]庚-6-基)甲基)-6-氯苄基)甲醇



[3214] 按照实施例290步骤2中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以2-氧杂-6-氮杂螺环[3.3]庚烷草酸酯代替吡啶,得到无色固体状标题化合物(0.29g,34%收率):MS (ES+) m/z 256.2 (M+1), 254.2 (M+1)。

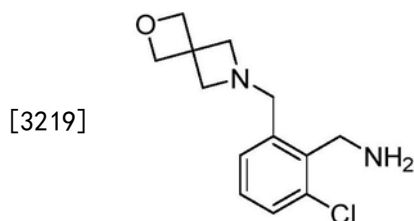
[3215] 步骤2.制备2-(2-((2-氧杂-6-氮杂螺环[3.3]庚-6-基)甲基)-6-氯苄基)异吲哚啉-1,3-二酮



[3217] 按照实施例288步骤2中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(2-((2-氧

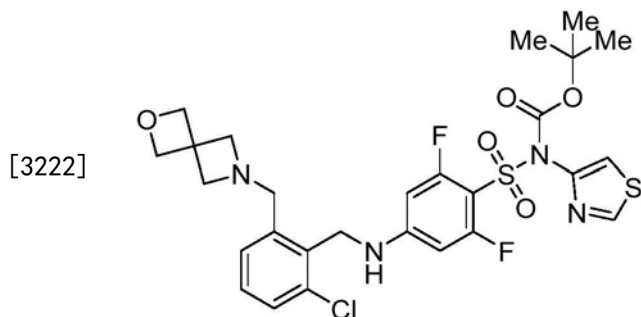
杂-6-氮杂螺环[3.3]庚-6-基)甲基)-6-氯苄基)甲醇代替(2-(吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)甲醇,得到油状标题化合物(0.32g,95%收率):MS (ES+) m/z 385.2 (M+1), 383.2 (M)。

[3218] 步骤3.制备(2-((2-氧杂-6-氮杂螺环[3.3]庚-6-基)甲基)-6-氯苄基)甲胺



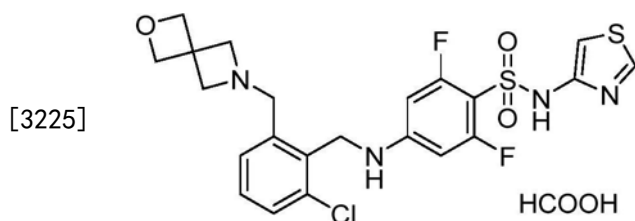
[3220] 按照实施例288步骤3中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以2-((2-氧杂-6-氮杂螺环[3.3]庚-6-基)甲基)-6-氯苄基)异吡啶-1,3-二酮代替2-((2-吡啶-1-基甲基)-3,6-二氟苄基)异吡啶-1,3-二酮,得到油状标题化合物(0.14g,67%收率):MS (ES+) m/z 255.3 (M+1), 253.3 (M+1)。

[3221] 步骤4.制备叔丁基((4-((2-((2-氧杂-6-氮杂螺环[3.3]庚-6-基)甲基)-6-氯苄基)氨基)-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[3223] 按照实施例290步骤5中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(2-((2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)甲基)-6-氯苄基)甲胺代替(2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯苄基)甲胺,得到无色固体状标题化合物(0.12g,37%收率):MS (ES+) m/z 645.3 (M+1), 643.3 (M+1)。

[3224] 步骤5.制备4-((2-((2-氧杂-6-氮杂螺环[3.3]庚-6-基)甲基)-6-氯苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯



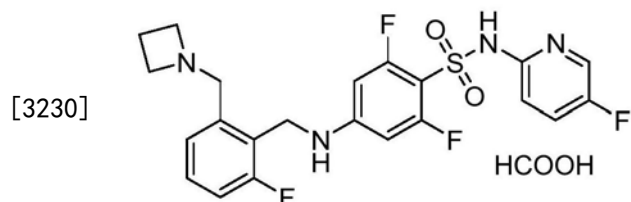
[3226] 按照实施例290步骤6中所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以叔丁基((4-((2-((2-氧杂-6-氮杂螺环[3.3]庚-6-基)甲基)-6-氯苄基)氨基)-5-氯-2-氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯

[3227] 代替叔丁基((4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯苄基)氨基)-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯,残余物通过含0.2%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.18g,100%收率):¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ

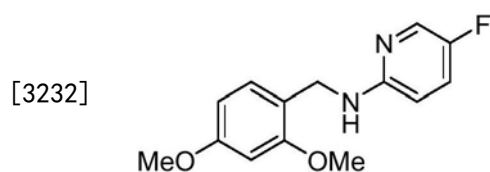
8.91 (dd, $J=1.3, 0.8\text{Hz}$, 1H), 8.14-8.13 (br s, 1H), 7.44-7.31 (m, 3H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.91 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.39-6.34 (m, 2H), 4.56-4.54 (m, 2H), 4.36-4.34 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 8H), 未观察到NH和COOH; MS (ES+) m/z 529.2 (M+1), 527.2 (M+1)。

[3228] 实施例296

[3229] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(5-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺甲酸酯

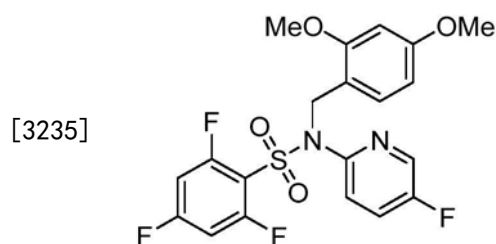


[3231] 步骤1. 制备N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-氟吡啶-2-胺



[3233] 向5-氟吡啶-2-胺 (3.00g, 26.8mmol) 的无水甲苯 (80mL) 溶液中一次性加入2,4-二甲氧基苯甲醛 (6.67g, 40.2mmol)。使用迪安-斯塔科阱将混合物加热至140℃并保持12h以除去水。然后混合物在减压下浓缩。残余物溶解的甲醇 (80mL) 中, 混合物冷却至0℃。然后在0℃下向其中加入硼氢化钠 (2.02g, 53.5mmol)。将混合物升温至环境温度并搅拌12h。用水 (100mL) 稀释反应混合物, 并用二氯甲烷 (3×100mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (3×50mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤, 滤液减压浓缩。将残余物通过9-20%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色固体状标题化合物 (4.40g, 63% 收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.15 (m, 2H), 6.51-6.34 (m, 3H), 4.89 (br s, 1H), 4.39 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.83 (d, $J=14.4\text{Hz}$, 6H); MS (ES+) m/z 263.1 (M+1)。

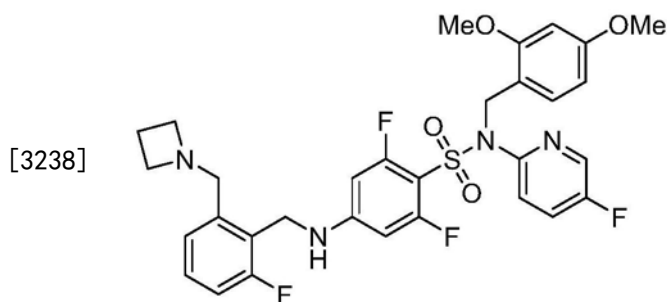
[3234] 步骤2. 制备N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4,6-三氟-N-(5-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺



[3236] 在-78℃下, 向N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-氟吡啶-2-胺 (2.00g, 7.63mmol) 的无水四氢呋喃 (20mL) 溶液中加入1.6mmol甲基锂的乙醚 (6.67mL, 10.6mmol)。将反应混合物加热至0℃并在0℃下搅拌1h, 然后冷却至-78℃。然后在-78℃下向其中加入2,4,6-三氟苯-1-磺酰氯 (2.64g, 11.4mmol) 的无水四氢呋喃 (20mL) 溶液。将混合物升温至环境温度并搅拌3h。用饱和氯化铵 (200mL) 稀释反应混合物, 并用乙酸乙酯 (3×200mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (3×50mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤, 滤液减压浓缩。将残余物通过9-20%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色固体状标题化合物 (3.00g, 86% 收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.18 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 1H),

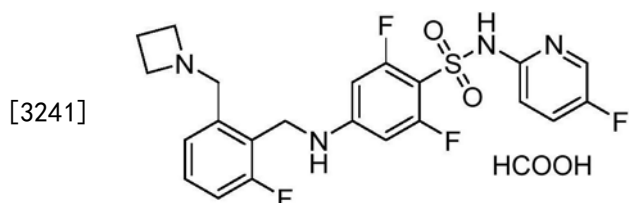
6.66 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.32-6.24 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.62 (s, 3H)。

[3237] 步骤3. 制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,6-二氟-N-(5-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺



[3239] 向N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4,6-三氟-N-(5-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺(0.500g, 1.10mmol)和(2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)胺(0.320g, 1.65mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(6mL)混合物中一次性加入碳酸钾(0.456g, 3.30mmol)。将混合物在环境温度下搅拌12h。用水(100mL)稀释反应混合物,并用乙酸乙酯($3 \times 100\text{mL}$)萃取。合并的有机层用盐水($3 \times 50\text{mL}$)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤,滤液减压浓缩。将残余物通过9-20%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到黄色油状标题化合物(0.200g, 29%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.07 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 7.37 (dd, $J=8.8, 4.2\text{Hz}$, 1H), 7.25 (dt, $J=8.4, 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.01-6.93 (m, 2H), 6.30-6.24 (m, 2H), 6.10 (d, $J=11.8\text{Hz}$, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.14 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 4H), 2.04 (quin, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 未观察到NH; MS (ES+) m/z 631.2 (M+1)。

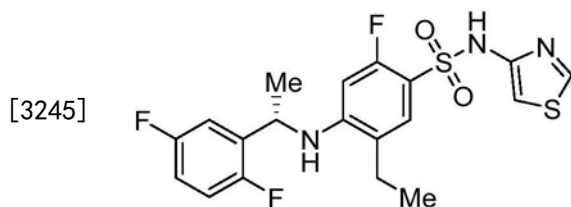
[3240] 步骤4. 制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(5-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺甲酸酯



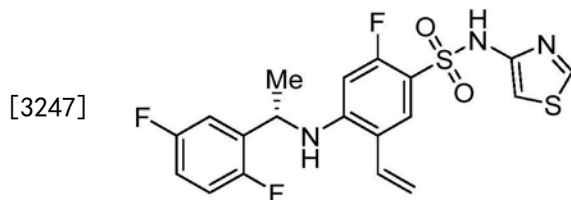
[3242] 向4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,6-二氟-N-(5-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺(0.100g, 0.159mmol)的二氯甲烷(4mL)溶液中加入三氟乙酸(3.08g, 27.0mmol)。真空浓缩后,将残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.0623g, 74%收率): ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.42 (br s, 1H), 8.08 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.44 (m, 2H), 7.30-7.15 (m, 3H), 6.37-6.29 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.95 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 4H), 2.40 (quin, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 未观察到NH和COOH; MS (ES+) m/z 481.2 (M+1)。

[3243] 实施例297

[3244] 合成(S)-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-5-乙基-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

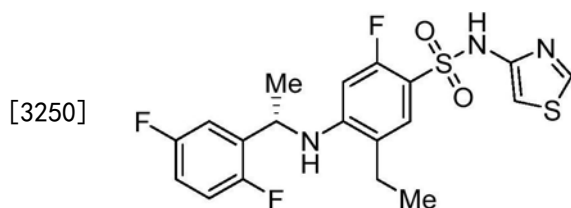


[3246] 步骤1. 制备(S)-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)-5-乙基苯磺酰胺



[3248] 向(S)-叔丁基(5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.800g, 1.46mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊烷(2.25g, 14.60mmol, 2.47mL)和磷酸钾(0.115g, 0.545mmol)的水(2mL)合甲苯(8mL)混合物加入乙酸钡(II)(0.164g, 0.730mmol)和四氟硼酸三环己基磷(1.60g, 4.36mmol)。反应混合物脱气并加热至100℃保持12h。冷却至环境温度后,用水(20mL)稀释混合物,并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤,滤液真空浓缩。残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.060g, 9%收率): ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.63(br s, 1H), 8.58(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.66(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.05(td, $J=9.2, 4.0\text{Hz}$, 1H), 6.94(d, $J=2.2\text{Hz}$, 2H), 6.84-6.92(m, 1H), 6.62(dd, $J=17.2, 10.8\text{Hz}$, 1H), 6.02(d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 5.66(d, $J=17.6\text{Hz}$, 1H), 5.50(d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 4.70-4.77(m, 1H), 4.66(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 1.57(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H); MS(ES+) m/z 440.0(M+1)。

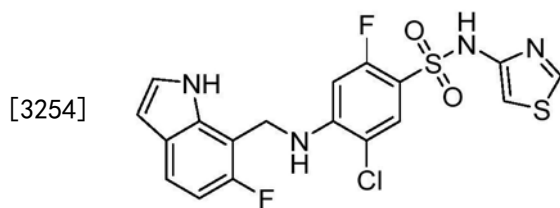
[3249] 步骤2. 制备(S)-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-5-乙基-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



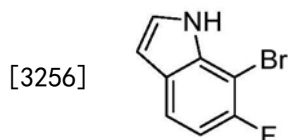
[3251] 向(S)-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)-5-乙基苯磺酰胺(0.030g, 0.068mmol)的甲醇(10mL)溶液中加入钯碳(0.010g)。混合物在氢气气氛(45psi)下于环境温度下搅拌12h。然后过滤混合物并真空浓缩。残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.019g, 63%收率): ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.69(br s, 1H), 8.60(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.50(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.06(td, $J=9.2, 4.4\text{Hz}$, 1H), 6.92-6.99(m, 2H), 6.89(ddd, $J=8.4, 5.6, 3.2\text{Hz}$, 1H), 6.02(d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 4.72(t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 4.46(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 2.51(q, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 1.60(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.30(t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。

[3252] 实施例298

[3253] 合成5-氯-2-氟-4-(((6-氟-1H-吡啶-7-基)甲基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

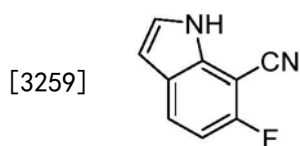


[3255] 步骤1. 制备7-溴-6-氟-1H-吡啶



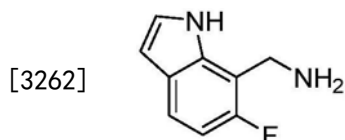
[3257] 在-78℃下,向2-溴-1-氟-3-硝基苯(2.30g,10.5mmol)的无水四氢呋喃(30mL)混合物中加入乙烯基溴化镁(1.0M,31.4mL,31.4mmol)。混合物在-78℃下搅拌30分钟,然后升温至环境温度并搅拌2h。混合物用饱和氯化铵(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并的有机提取物用盐水(3×50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液得到残余物,将残余物通过0-9%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化。将残余物通过9%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法进一步纯化,得到黄色油状标题化合物(0.250g,11%收率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.46 (br s,1H),7.55 (dd,J=8.6,5.0Hz,1H),7.40 (t,J=2.8Hz,1H),7.01 (dd,J=9.6,8.6Hz,1H),6.58 (dd,J=3.2,1.8Hz,1H)。

[3258] 步骤2. 制备6-氟-1H-吡啶-7-腈



[3260] 向7-溴-6-氟-1H-吡啶(0.400g,1.87mmol)和氰化锌(0.658g,5.61mmol)的无水二甲基甲酰胺(10mL)混合物中加入四[三苯基膦]钯(0)(0.432g,0.374mmol)。混合物用氮气吹扫脱气,然后在微波反应器中加热至120℃保持2h。冷却至室温后,用水(5mL)稀释反应混合物,并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。合并的有机层用盐水(3×10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。减压浓缩滤液并将残余物通过9%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化,得到黄色固体状标题化合物(0.190g,63%收率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 12.17 (br s,1H),7.94 (dd,J=8.5,5.6Hz,1H),7.51 (t,J=2.6Hz,1H),7.12 (t,J=9.6Hz,1H),6.74-6.58 (m,1H)。

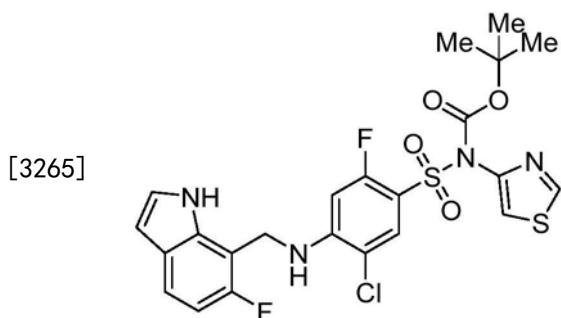
[3261] 步骤3. 制备(6-氟-1H-吡啶-7-基)甲胺



[3263] 向6-氟-1H-吡啶-7-腈(0.190g,1.19mmol)的甲醇(20mL)和氢氧化铵(5mL)溶液中加入雷尼镍(0.102g,1.19mmol)。将反应混合物在氢气(50psi)环境温度下搅拌12h。过滤并减压浓缩滤液,得到黄色固体状标题化合物(0.190g,97%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ

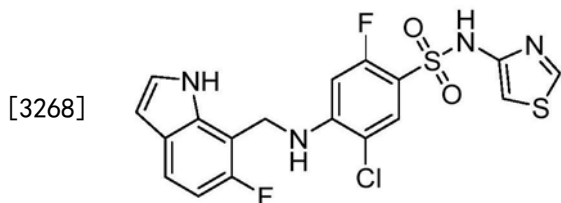
9.85 (br s, 1H), 7.36 (dd, $J=5.0, 8.6$ Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.76 (dd, $J=8.6, 10.8$ Hz, 1H), 6.44-6.38 (m, 1H), 4.27 (br s, 2H), 1.36 (br s, 2H)。

[3264] 步骤4. 制备叔丁基 ((5-氯-2-氟-4-(((6-氟-1H-吡啶-7-基)甲基)氨基)苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[3266] 向(6-氟-1H-吡啶-7-基)甲胺(0.190g, 1.16mmol)和叔丁基(5-氯-2,4-二氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.477g, 1.16mmol)的无水二甲基甲酰胺(5mL)混合物中加入碳酸钾(0.481g, 3.48mmol),并将混合物在环境温度下搅拌12h。反应混合物用水(5mL)稀释并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。合并的有机层用盐水(3×10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤,滤液减压浓缩。将残余物通过25%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化,得到黄色固体状标题化合物(0.250g, 39%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.69 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.49 (br d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=8.6, 5.2$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=3.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J=10.6, 8.8$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J=3.2, 2.2$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J=4.6$ Hz, 2H), 1.30 (s, 9H), 未观察到NH; MS (ES+) m/z 554.9 (M+1)。

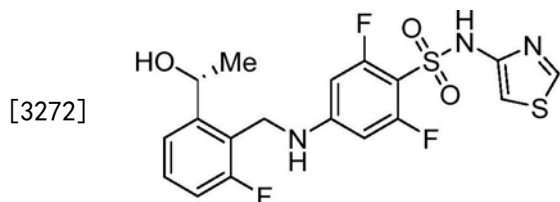
[3267] 步骤5. 制备5-氯-2-氟-4-(((6-氟-1H-吡啶-7-基)甲基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



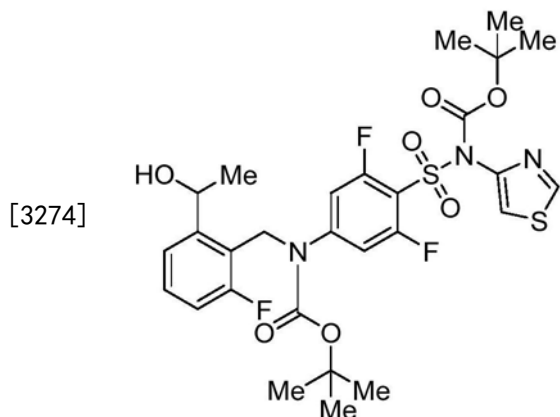
[3269] 向叔丁基(5-氯-2-氟-4-(((6-氟-1H-吡啶-7-基)甲基)氨基)苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.240g, 0.432mmol)的叔丁醇(3mL)混合物中加入叔丁醇钾(0.146g, 1.30mmol),并将反应混合物在环境温度下搅拌1h。过滤混合物,减压浓缩滤液。残余物通过含0.05%氢氧化铵的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.057g, 28%收率): ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.62 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=8.6, 5.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J=10.8, 8.8$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.40 (br s, 1H), 4.70 (s, 2H), 未观察到可交换质子; MS (ES+) m/z 455.0 (M+1)。

[3270] 实施例299

[3271] 合成(R)-2,6-二氟-4-((2-氟-6-(1-羟乙基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

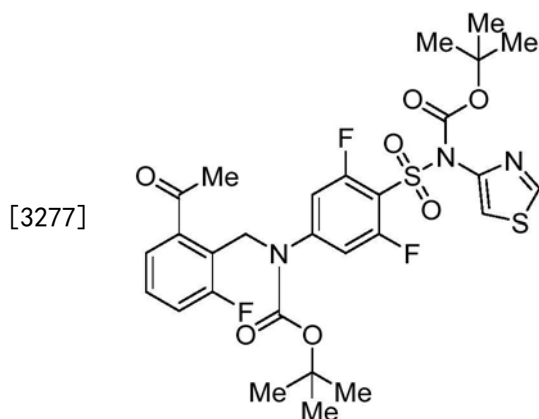


[3273] 步骤1. 制备叔丁基((4-((叔丁氧羰基)(2-氟-6-(1-羟乙基)苄基)氨基)-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[3275] 在0℃下,向叔丁基((4-((叔丁氧羰基)(2-氟-6-甲酰基苄基)氨基)-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.500g,0.776mmol)的无水四氢呋喃(8mL)溶液中加入3.0M甲基溴镁的乙醚(0.52mL,1.56mmol)溶液,混合物在0℃搅拌3h。加入饱和氯化铵(2mL),并将所得溶液真空浓缩。将残余物通过9-50%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.350g,70%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.73(d,J=2.2Hz,1H),7.45(d,J=2.2Hz,1H),7.31-7.26(m,1H),7.24-7.20(m,1H),6.89-6.77(m,3H),5.21(br dd,J=6.2,3.4Hz,1H),5.03(s,2H),1.43(d,J=6.4Hz,3H),1.37(s,9H),1.28(s,9H),未观察到OH。

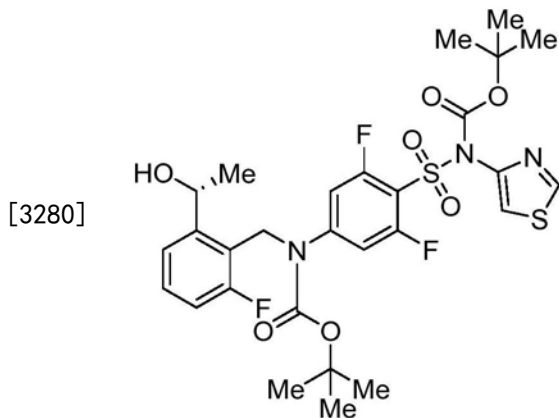
[3276] 步骤2. 制备叔丁基((4-((2-乙酰基-6-氟苄基)(叔丁氧羰基)氨基)-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[3278] 向叔丁基((4-((叔丁氧羰基)(2-氟-6-(1-羟乙基)苄基)氨基)-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.340g,0.528mmol)的无水二氯甲烷(6mL)溶液中加入德斯-马丁过碘烷(Dess-Martin periodinane,0.269g,0.634mmol),混合物在环境温度下搅拌1h。混合物真空浓缩。将残余物通过5-33%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱

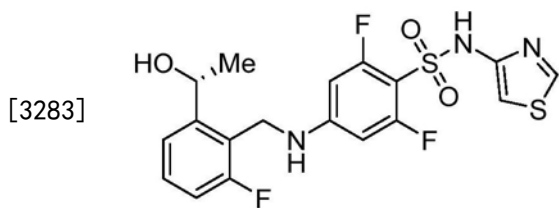
法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.260g,77%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.81 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.15 (ddd, $J=10.0, 8.4, 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=10.6\text{Hz}$, 2H), 5.29 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.36 (s, 9H)。

[3279] 步骤3.制备叔丁基(R)-(4-(N-(叔丁氧羰基)-N-(噻唑-4-基)氨基磺酰基)-3,5-二氟苯基)(2-氟-6-(1-羟乙基)苄基)氨基甲酸酯



[3281] 在 -20°C 下,向1.0M的(S)-1-甲基-3,3-二苯基-四氢-吡咯并[1,2-c][1,3,2]氧杂硼的四氢呋喃(0.0312mL,0.031mmol)溶液中加入无水四氢呋喃(2mL)和10.0M的硼烷二甲基硫化物络合物(0.020mL,0.20mmol)的溶液。混合物在 -20°C 下搅拌1h。然后在 -20°C 下向其中添加叔丁基((4-((2-乙酰基-6-氟苯基)(叔丁氧羰基)氨基)-2,6-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.100g,0.156mmol)的无水四氢呋喃(1mL)溶液,并于 -20°C 搅拌反应混合物3h。加入饱和氯化铵(1mL),混合物真空浓缩。将残余物通过9-20%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.050g,47%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.82 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.31 (dd, $J=8.0, 5.6\text{Hz}$, 1H), 6.99-6.88 (m, 3H), 5.34-5.27 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 1.52 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 未观察到OH。

[3282] 步骤4.制备(R)-2,6-二氟-4-((2-氟-6-(1-羟乙基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

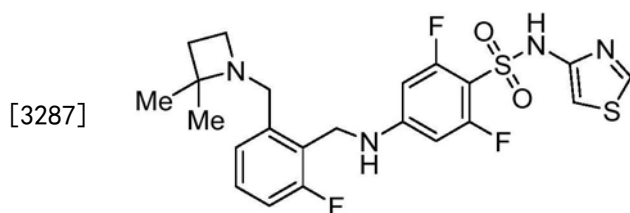


[3284] 向叔丁基(R)-(4-(N-(叔丁氧羰基)-N-(噻唑-4-基)氨基磺酰基)-3,5-二氟苯基)(2-氟-6-(1-羟乙基)苄基)氨基甲酸酯(0.0400g,0.0621mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入三氟乙酸(1.54g,13.5mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌1h,然后真空浓缩。残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.014g,46%收率): ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.75 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.34 (m, 2H), 7.16-7.02 (m, 1H), 6.97 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.28 (d, $J=12.2\text{Hz}$, 2H), 5.08 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 4.36 (s, 2H), 1.44 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 未观察到可交换质子;MS (ES $^+$) m/z 444.1

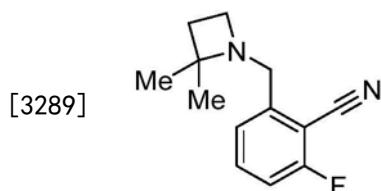
(M+1)。

[3285] 实施例300

[3286] 合成4-((2-((2,2-二甲基吡丁啉-1-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

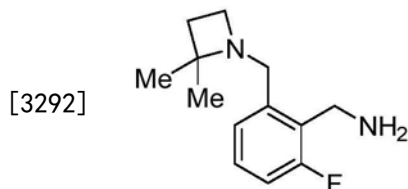


[3288] 步骤1.制备2-((2,2-二甲基吡丁啉-1-基)甲基)-6-氟苯腈



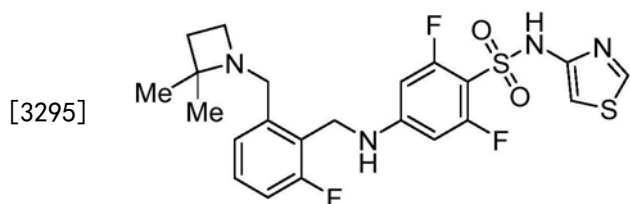
[3290] 在0℃下,向2,2-二甲基吡丁啉(4.29g,50.38mmol)和N,N-二异丙基乙胺(13.16mL,75.57mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(100mL)溶液中加入2-(溴甲基)-6-氟苯甲腈(9.80g,45.80mmol)。混合物用饱和氯化铵(2×100mL)、盐水(100mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,得到粉色油状标题化合物(9.97g,99%收率):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.52(td,J=8.1,5.7Hz,1H),7.40-7.36(m,1H),7.10-7.04(m,1H),3.73(s,2H),3.18(t,J=7.0Hz,2H),1.94(t,J=7.0Hz,2H),1.26(s,6H);MS(ES⁺)m/z 219.3(M+1)。

[3291] 步骤2.制备(2-((2,2-二甲基吡丁啉-1-基)甲基)-6-氟苄基)-甲胺



[3293] 向雷尼镍(50%水溶液,0.70mL)中加入乙醇(50mL)、浓缩氢氧化铵水溶液(3mL)和2-((2,2-二甲基吡丁啉-1-基)甲基)-6-氟苯腈(1.02g,4.67mmol)。混合物在氢气(1atm)气氛下搅拌18h。混合物通过硅藻土垫过滤并真空浓缩,得到红色油状标题化合物(0.96g,92%收率):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.10-6.95(m,3H),3.97-3.83(m,2H),3.60(s,2H),3.03(t,J=6.7Hz,2H),1.83(t,J=6.7Hz,2H),1.25(s,6H),未观察到NH;MS(ES⁺)m/z 223.3(M+1)。

[3294] 步骤3.制备4-((2-((2,2-二甲基吡丁啉-1-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

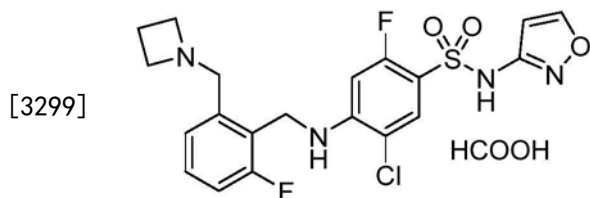


[3296] 在-42℃下,向(2-((2,2-二甲基吡丁啉-1-基)甲基)-6-氟苄基)甲胺(0.22g,

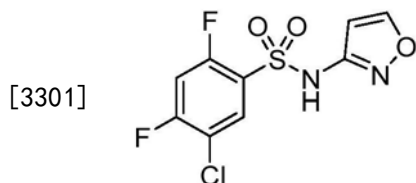
1.00mmol) 和碳酸铯 (0.33g, 1.00mmol) 的无水N,N-二甲基甲酰胺 (12mL) 混合物中加入叔丁基噻唑-4-基 (2,4,6-三氟苯基) 磺酰基) 氨基甲酸酯 (0.39g, 1.00mmol) 的N,N-二甲基甲酰胺 (5mL)。混合物在-42℃下搅拌3h, 然后在环境温度下搅拌15h。混合物用乙酸乙酯 (60mL)、饱和氯化铵 (2×50mL)、盐水 (50mL) 稀释, 用无水硫酸钠干燥并过滤。残余物溶解于二氯甲烷 (20mL) 中, 并加入三氟乙酸 (6mL)。混合物在环境温度下搅拌2h, 然后真空浓缩。残余物用2M氢氧化钠 (30mL) 和盐水 (30mL) 稀释, 混合物用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取。合并的有机相用饱和氯化铵 (50mL)、盐水 (30mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。滤液真空浓缩, 将残余物通过0-10%梯度的甲醇 (+0.2%甲酸) 的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色固体状标题化合物 (0.045g, 10% 收率): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.16 (s, 1H), 8.89 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.27 (m, 2H), 7.22-7.10 (m, 2H), 6.89 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.47-6.39 (m, 2H), 4.41-4.35 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.02-2.97 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.13 (s, 6H); MS (ES+) m/z 497.3 (M+1)。

[3297] 实施例301

[3298] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(异噁唑-3-基)苯磺酰胺甲酸酯

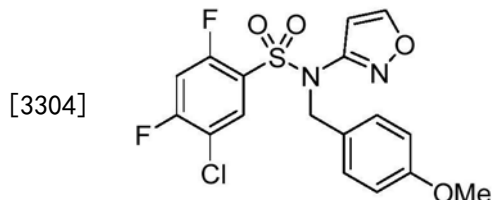


[3300] 步骤1. 制备5-氯-2,4-二氟-N-(异噁唑-3-基)苯磺酰胺



[3302] 在0℃下, 向异噁唑-3-胺 (2.16g, 25.69mmol)、吡啶 (4.10mL, 51.38mmol) 和4-(二甲基氨基)吡啶 (0.69g, 5.65mmol) 的无水二氯甲烷 (50mL) 溶液中加入5-氯-2,4-二氟苯磺酰氯的无水二氯甲烷 (20mL) 溶液。真空浓缩滤液, 得到红色固体状标题化合物 (6.80g, 82% 收率): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.23 (s, 1H), 8.77-8.75 (m, 1H), 8.10 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.87 (t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 6.44-6.39 (m, 1H); MS (ES-) m/z 293.2 (M-1), 295.0 (M-1)。

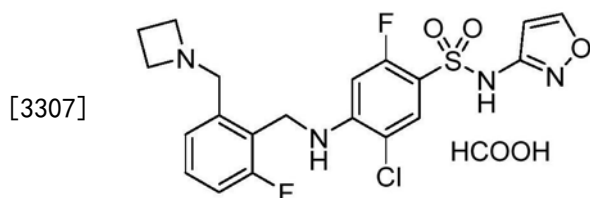
[3303] 步骤2. 制备5-氯-2,4-二氟-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-苯磺酰胺



[3305] 向5-氯-2,4-二氟-N-(异噁唑-3-基)苯磺酰胺 (6.80g, 23.08mmol) 和碳酸氢钠 (9.69g, 115.4mmol) 的无水N,N-二甲基甲酰胺 (100mL) 混合物中加入4-甲氧基苄基氯 (6.26mL, 46.15mmol)。将混合物加热至35℃保持18h, 然后用乙酸乙酯 (120mL) 稀释。用水 (2×150mL)、饱和氯化铵 (100mL)、盐水 (60mL) 洗涤混合物, 用无水硫酸钠干燥并过滤。滤液真

空浓缩,残余物用甲醇(50mL)研磨,得到无色固体状标题化合物(4.76g,50%收率): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.83 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.01 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.83-6.77 (m, 2H), 6.62 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); MS (ES+) m/z 415.2 (M+1), 417.2 (M+1)。

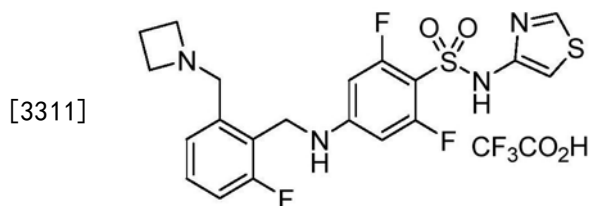
[3306] 步骤2. 制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(异噁唑-3-基)苯磺酰胺甲酸酯



[3308] 在 -42°C 下,向(2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)甲胺(0.31g,1.60mmol)和碳酸铯(0.65g,2.00mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(10mL)混合物中加入5-氯-2,4-二氟-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)苯磺酰胺(0.62g,1.50mmol)。混合物在 -42°C 下搅拌3h,然后在环境温度下搅拌18h。混合物用乙酸乙酯(60mL)稀释。有机相用饱和氯化铵($2\times 40\text{mL}$)、盐水(30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。滤液真空浓缩,残余物溶于二氯甲烷(40mL)。向其中加入三氟乙酸(10mL),混合物加热回流2h,然后真空浓缩。残余物用2M氢氧化钠水溶液(30mL)和盐水(30mL)稀释。混合物用乙酸乙酯($2\times 50\text{mL}$)萃取,合并有机部分。有机层用饱和氯化铵(50mL)、盐水(30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。滤液真空浓缩,将残余物通过0-10%梯度的甲醇(含0.2%甲酸)的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.26g,34%收率): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.61 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.64 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.34 (td, $J=7.9, 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.15 (m, 2H), 6.95 (d, $J=13.4\text{Hz}$, 1H), 6.31 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.37 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 4H), 2.12-2.04 (m, 2H), 未观察到NH和COOH; MS (ES+) m/z 469.2 (M+1), 471.2 (M+1)。

[3309] 实施例302

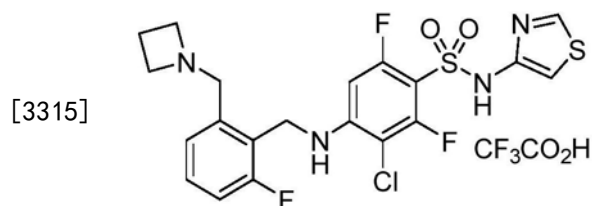
[3310] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



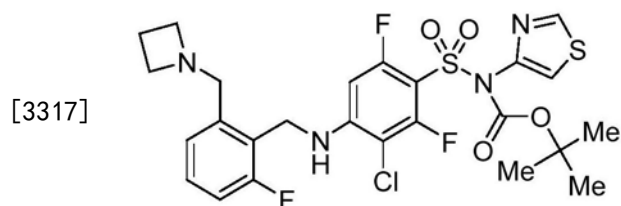
[3312] 按照实施例300步骤3所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)甲胺代替(2-((2,2-二甲基吡啶-1-基)甲基)-6-氟苄基)甲胺,并通过10-55%梯度的含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液洗脱的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.040g,3%收率): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.24 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.91 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 6.92 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.40-6.32 (m, 2H), 4.49-4.43 (m, 2H), 4.37-4.30 (m, 2H), 4.13-4.00 (m, 4H), 2.41-2.24 (m, 2H); MS (ES+) m/z 469.2 (M+1)。

[3313] 实施例303

[3314] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-3-氯-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

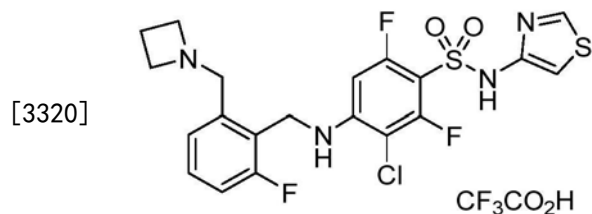


[3316] 步骤1.制备叔丁基((4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-3-氯-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[3318] 向叔丁基((3-氯-2,4,6-三氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(1.07g, 2.50mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.87mL, 5.00mmol)的无水二甲亚砜(20mL)混合物中加入(2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)甲胺(0.49g, 2.50mmol)。混合物在环境温度下搅拌3h, 然后用乙酸乙酯(80mL)稀释。有机相用饱和氯化铵(2×50mL)、盐水(40mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。滤液真空浓缩, 将残余物通过10-70%梯度的乙酸乙酯(含20%乙醇和0.2%氢氧化铵)的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色泡沫状标题化合物(0.88g, 58%收率): MS (ES+) m/z 603.4 (M+1), 605.4 (M+1)。

[3319] 步骤2.制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-3-氯-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

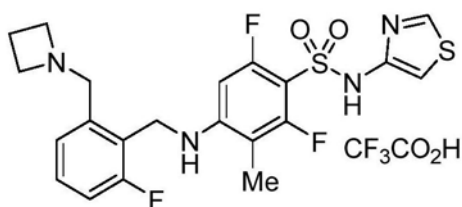


[3321] 向叔丁基(4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-3-氯-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.28g, 0.46mmol)的二氯甲烷(10mL)混合物中加入三氟乙酸(4mL)。混合物在环境温度下搅拌3h, 然后真空浓缩。通过10-55%梯度的含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液洗脱的制备型反相HPLC纯化, 得到无色固体状标题化合物(0.050g, 18%收率): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.42 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.91 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.49 (td, J=8.0, 5.9Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.00 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.63 (dd, J=13.7, 1.3Hz, 1H), 4.52 (s, 4H), 4.08-4.04 (m, 4H), 2.41-2.26 (m, 2H); MS (ES+) m/z 503.2 (M+1), 505.2 (M+1)。

[3322] 实施例304

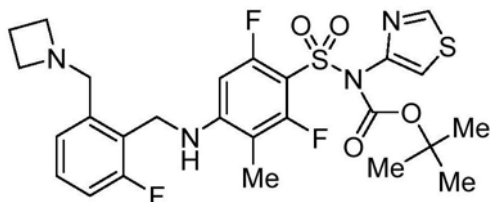
[3323] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-3-甲基-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

[3324]



[3325] 步骤1. 制备叔丁基((4-((2-(吡咯丁-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-3-甲基苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯

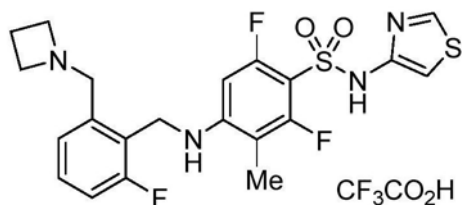
[3326]



[3327] 向叔丁基(4-((2-(吡咯丁-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-3-氯-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.60g, 1.00mmol)、甲基硼酸(0.60g, 10.0mmol)和磷酸钾(1.06g, 5.00mmol)的无水二噁烷(12mL)混合物中加入乙酸钡(II)(0.045g, 0.20mmol)和四氟硼酸三环己基磷(0.15g, 0.40mmol)。将混合物脱气并在密封管中加热至90℃, 持续1.5h。冷却至环境温度后, 用乙酸乙酯(30mL)稀释混合物, 并通过硅藻土垫过滤。滤液真空浓缩, 将残余物通过10-70%梯度的乙酸乙酯(含20%乙醇和0.2%氢氧化铵)的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色泡沫状标题化合物(0.32g, 55%收率): MS (ES+) m/z 583.4 (M+1)。

[3328] 步骤2. 制备4-((2-(吡咯丁-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-3-甲基-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

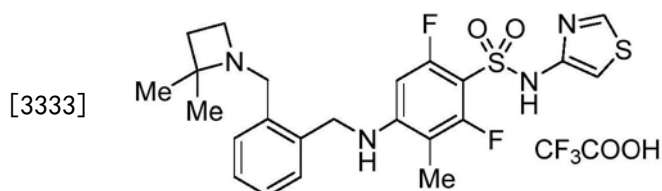
[3329]



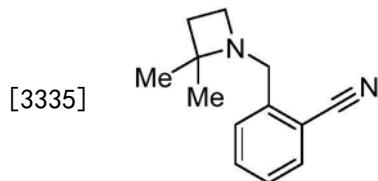
[3330] 按照实施例303步骤2所述的步骤, 并根据需要进行非关键性调整, 以叔丁基((4-((2-(吡咯丁-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-3-甲基苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯代替叔丁基((4-((2-(吡咯丁-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-3-氯-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯, 得到无色固体状标题化合物(0.165g, 51%收率): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.25 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.89 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.33 (t, J=9.0Hz, 2H), 6.91 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.57-6.53 (m, 1H), 6.40 (d, J=13.8Hz, 1H), 4.50 (d, J=0.3Hz, 2H), 4.41 (d, J=3.7Hz, 2H), 4.11-4.04 (m, 4H), 2.43-2.26 (m, 2H), 1.92 (d, J=1.8Hz, 3H); MS (ES+) m/z 483.2 (M+1)。

[3331] 实施例305

[3332] 合成4-((2-((2,2-二甲基吡咯丁-1-基)甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟-3-甲基-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

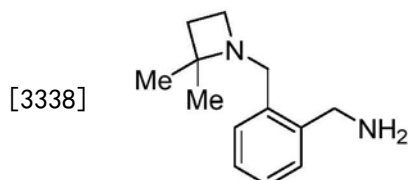


[3334] 步骤1. 制备2-((2,2-二甲基吡咯丁-1-基)甲基)苄腈



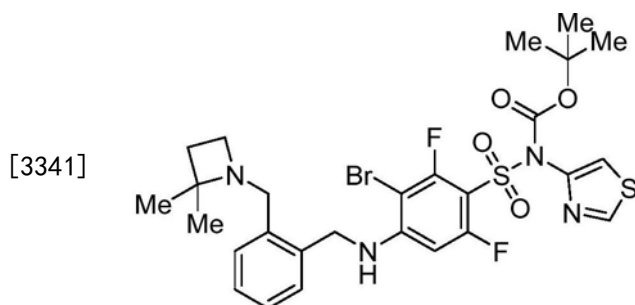
[3336] 按照实施例300步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以2-(溴甲基)苄甲腈代替2-(溴甲基)-6-氟苄甲腈,得到粉色油状标题化合物(1.29g,93%收率):¹H NMR (300MHz,CDCl₃) δ7.62-7.49 (m,3H),7.33-7.28 (m,1H),3.73 (s,2H),3.17 (t,J=7.0Hz,2H),1.92 (t,J=7.0Hz,2H),1.25 (s,6H);MS (ES+) m/z 201.2 (M+1)。

[3337] 步骤2. 制备(2-((2,2-二甲基吡咯丁-1-基)甲基)苯基)甲胺



[3339] 在0℃下,向2-((2,2-二甲基吡咯丁-1-基)甲基)苄腈(1.29g,6.44mmol)的无水四氢呋喃(50mL)溶液中加入1.0mmol氢化铝锂的四氢呋喃(19.30mL,19.30mmol)溶液。将混合物在0℃下搅拌1h,然后在环境温度下搅拌4h。将混合物冷却至0℃,并通过缓慢加入十水合硫酸钠(19.30g,59.90mmol)淬灭。将混合物剧烈搅拌18h,然后通过硅藻土垫过滤。滤饼用乙酸乙酯(200mL)洗涤。真空浓缩合并的滤液,得到粉色油状标题化合物(1.30g,99%收率):¹H NMR (300MHz,CDCl₃) δ7.28-7.17 (m,4H),3.85 (s,2H),3.58 (s,2H),3.04 (t,J=6.9Hz,2H),2.64 (s,2H),1.84 (t,J=6.9Hz,2H),1.26 (s,6H);MS (ES+) m/z 205.3 (M+1)。

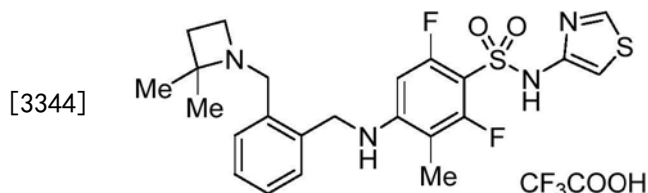
[3340] 步骤3. 制备叔丁基(3-溴-4-((2-((2,2-二甲基吡咯丁-1-基)甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[3342] 向叔丁基((3-溴-2,4,6-三氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(1.51g,3.18mmol)和碳酸钾(0.44g,3.18mmol)的无水二甲亚砜(10mL)混合物中加入(2-((2,2-二甲基吡咯丁-1-基)甲基)苯基)甲胺(0.65g,3.18mmol)的无水二甲亚砜(15mL)溶液。混合物在环境温度下搅拌18h,然后用乙酸乙酯(80mL)稀释。用水(50mL)、饱和氯化铵(50mL)、盐水

(50mL) 洗涤有机相, 用无水硫酸钠干燥并过滤。滤液真空浓缩, 将残余物通过10-70%梯度的乙酸乙酯(含20%乙醇和0.2%氢氧化铵)的庚烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色泡沫状标题化合物(1.00g, 48%收率): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.81 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.25 (m, 4H), 6.91 (s, 1H), 6.59 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.10 (s, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.29 (s, 6H); MS (ES+) m/z 657.4 (M+1), 659.4 (M+1)。

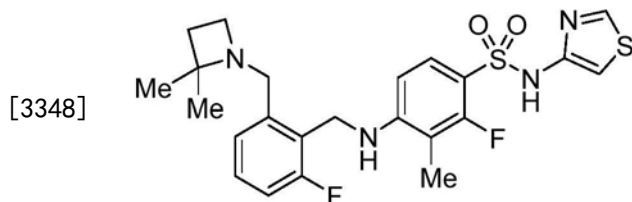
[3343] 步骤4. 制备4-((2-((2,2-二甲基吡啶丁啶-1-基)甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟-3-甲基-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



[3345] 向叔丁基((3-溴-4-((2-((2,2-二甲基吡啶丁啶-1-基)甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(1.00g, 1.52mmol)、甲基硼酸(0.46g, 7.60mmol)和磷酸钾(1.61g, 7.60mmol)的无水二噁烷(20mL)混合物中加入乙酸钪(II)(0.068g, 0.30mmol)和四氟硼酸三环己基膦(0.22g, 0.61mmol)。将混合物脱气并加热回流6h。冷却至环境温度后, 用乙酸乙酯(80mL)稀释混合物。有机相用饱和氯化铵(2×60mL)、盐水(30mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。滤液真空浓缩, 将残余物通过10-70%梯度的乙酸乙酯(含20%乙醇和0.2%氢氧化铵)的庚烷溶液洗脱的柱色谱法纯化。用10-55%梯度的含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液将残余物通过制备型反相HPLC进一步纯化, 得到无色固体状标题化合物(0.335g, 36%收率): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.22 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.89 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.40-7.26 (m, 3H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.88 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.13 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 4.54-4.49 (m, 3H), 4.31-4.17 (m, 2H), 3.93-3.87 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.04 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.55 (s, 3H); MS (ES+) m/z 493.3 (M+1)。

[3346] 实施例306

[3347] 合成4-((2-((2,2-二甲基吡啶丁啶-1-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2-氟-3-甲基-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

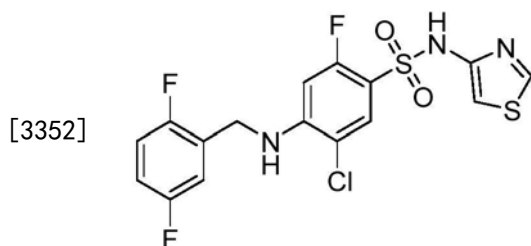


[3349] 向(2-((2,2-二甲基吡啶丁啶-1-基)甲基)-6-氟苄基)甲胺(0.96g, 4.32mmol)和碳酸钾(0.60g, 4.32mmol)的无水二甲亚砜(25mL)混合物中加入叔丁基((3-氯-2,4-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(1.77g, 4.32mmol)。混合物在环境温度下搅拌3h, 然后用乙酸乙酯(80mL)稀释。用水(50mL)、饱和氯化铵(50mL)、盐水(50mL)洗涤有机相, 用无水硫酸钠干燥并过滤。滤液真空浓缩, 残余物溶解于无水二噁烷(45mL)中。混合物用氩气吹扫脱气。然后向该混合物中加入甲基硼酸(1.29g, 21.60mmol)、磷酸钾(4.59g, 21.60mmol)、乙

酸钡 (0.19g, 0.86mmol) 和四氟硼酸三环己基膦 (0.64g, 1.73mmol)。将混合物加热回流6h。冷却至环境温度后, 用乙酸乙酯 (80mL) 稀释混合物。有机相用饱和氯化铵 (2×60mL)、盐水 (30mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。滤液真空浓缩, 将残余物通过10-70%梯度的乙酸乙酯 (含20%乙醇和0.2%氢氧化铵) 的庚烷溶液洗脱的柱色谱法纯化。用10-55%梯度的含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液将残余物通过制备型反相HPLC进一步纯化, 得到无色固体状标题化合物 (0.30g, 14%收率): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.85 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.52 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.27 (td, $J=7.8, 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.07 (m, 2H), 6.84 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.00 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.99 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 3H), 1.79 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 1.13 (s, 6H), 未观察到NH; MS (ES+) m/z 493.3 (M+1)。

[3350] 实施例307

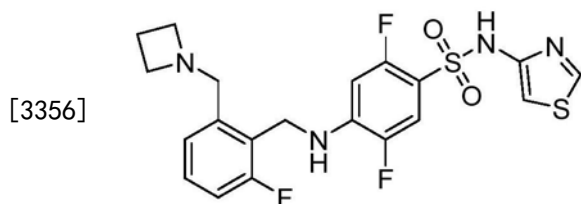
[3351] 合成5-氯-4-((2,5-二氟苄基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



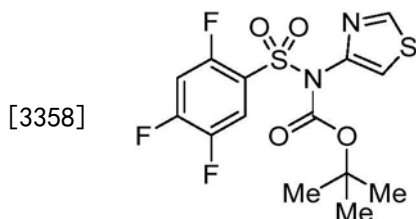
[3353] 向叔丁基((5-氯-2,4-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯 (0.41g, 1.00mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (0.35mL) 的无水N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 混合物中加入 (2,5-二氟苄基)-甲胺 (0.14mL, 1.20mmol)。混合物在环境温度下搅拌18h, 然后用乙酸乙酯 (100mL) 稀释。有机相用1M盐酸 (2×10mL)、盐水 (10mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。滤液真空浓缩, 将残余物通过0-40%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化。然后用二氯甲烷 (10mL) 稀释纯化的残余物, 并向其中加入三氟乙酸 (0.5mL)。混合物在环境温度下搅拌2h, 然后真空浓缩。残余物用乙醚 (10mL) 研磨纯化, 得到无色固体状标题化合物 (0.22g, 51%收率): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.13 (s, 1H), 8.88 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.33-6.94 (m, 5H), 6.57 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 4.49 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H); MS (ES+) m/z 434.1 (M+1), 436.1 (M+1)。

[3354] 实施例308

[3355] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,5-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

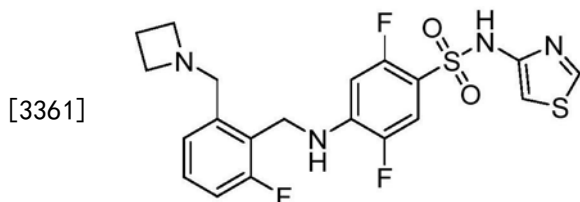


[3357] 步骤1. 制备叔丁基噻唑-4-基(2,4,5-三氟苯基)磺酰基氨基甲酸酯



[3359] 在 -78°C 下,向叔丁基噻唑-4-基氨基甲酸酯(3.46g,17.30mmol)的无水四氢呋喃(150mL)溶液中加入1.0mmol双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的四氢呋喃(20.80mL,20.80mmol)溶液。混合物在 -78°C 搅拌2h,然后在环境温度下搅拌1h。混合物用乙酸乙酯(250mL)稀释,用饱和氯化铵($2\times 100\text{mL}$)、盐水($2\times 100\text{mL}$)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。滤液真空浓缩,将残余物通过10-70%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(4.23g,62%收率): ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.81-8.80(m,1H),8.09-8.01(m,1H),7.54(dd, $J=1.6,0.6\text{Hz}$,1H),7.17-7.09(m,1H),1.38(d, $J=0.9\text{Hz}$,9H);MS(ES $^+$) m/z 394.7(M+1)。

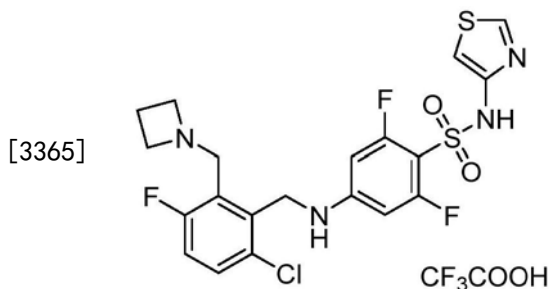
[3360] 步骤2.制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,5-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



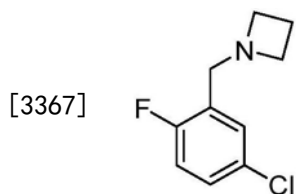
[3362] 向叔丁基噻唑-4-基(2,4,5-三氟苯基)磺酰基)氨基甲酸酯(0.43g,1.09mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.38mL,2.20mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(5mL)混合物中加入(2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)甲胺(0.23g,1.20mmol)。混合物在环境温度下搅拌18h,然后用乙酸乙酯(100mL)稀释。有机相用水($2\times 10\text{mL}$)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。滤液真空浓缩,将残余物通过0-80%梯度的乙酸乙酯(含10%异丙醇和10%三乙胺)的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化。用乙醚(10mL)研磨进一步纯化,得到无色固体状标题化合物(0.052g,10%收率): ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.14-10.93(m,1H),8.88(s,1H),8.02-7.93(m,1H),7.38(dd, $J=11.1,6.2\text{Hz}$,1H),7.34-7.25(m,1H),7.21-7.10(m,2H),7.01-6.92(m,2H),4.42(s,2H),3.67(s,2H),3.15(t, $J=7.0\text{Hz}$,4H),2.06-1.91(m,2H);MS(ES $^+$) m/z 469.1(M+1)。

[3363] 实施例309

[3364] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯-3-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

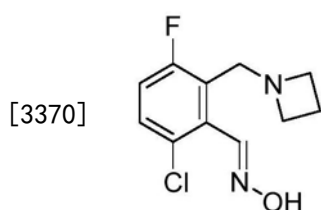


[3366] 步骤1. 制备1-(5-氯-2-氟苄基)吡啶



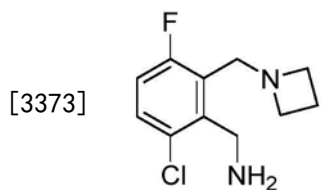
[3368] 向5-氯-2-氟苯甲醛 (3.95g, 24.9mmol) 和吡啶 (1.71g, 29.9mmol) 的无水1,2-二氯乙烷 (50mL) 混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (10.6g, 50.0mmol), 并将反应混合物在环境温度下搅拌16h。混合物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 用饱和氯化铵 (80mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 然后真空浓缩, 将残余物通过0-10%梯度的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色油状标题化合物 (2.0g, 40% 收率): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.38 (dd, $J=6.3$, 2.7Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.55 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 4H), 2.27-2.17 (m, 2H); MS (ES+) m/z 200.2 (M+1), 202.0 (M+1)。

[3369] 步骤2. 制备 (E)-2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯-3-氟苯甲醛肟



[3371] 在 -78°C 下, 向1-(5-氯-2-氟苄基)吡啶 (2.53g, 12.7mmol) 的无水四氢呋喃 (36mL) 溶液中加入0.64mmol仲丁基锂的环己烷 (25.7mL, 16.4mmol) 溶液。混合物在 -78°C 下搅拌80分钟, 然后在 -78°C 下向其中加入无水二甲基甲酰胺 (1.77mL, 22.9mmol)。混合物在 -78°C 搅拌50分钟, 然后在 -78°C 加入盐酸羟胺 (1.32g, 19.0mmol) 的甲醇和水 (6mL) 的1:1混合溶液。并在环境温度下搅拌2h, 然后真空浓缩。向残余物中加入水 (50mL), 混合物用二氯甲烷和甲醇 (6 $\times$ 40mL) 的10:1混合物提取。合并的有机提取物用无水硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液, 得到黄色油状标题化合物 (2.64g, 86% 收率), 无需进一步纯化即可使用: MS (ES+) m/z 243.2 (M+1)。

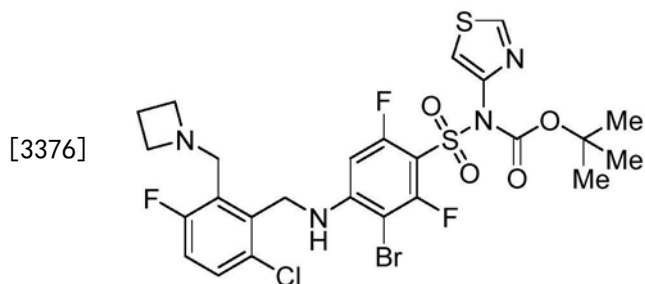
[3372] 步骤3. 制备 (2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯-3-氟苄基) 甲胺



[3374] 向 (E)-2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯-3-氟苯甲醛肟 (2.64g, 10.87mmol) 的甲醇 (3mL) 溶液中加入锌粉 (2.12g, 32.4mmol)。将混合物冷却至 0°C , 向其中缓慢加入6M盐酸 (18mL, 108mmol), 并将混合物加热回流1h。将混合物冷却至 0°C , 向其中缓慢加入3.5M氢氧化钠 (30mL, 105mmol), 然后加入浓氢氧化铵 (50mL) 和二氯甲烷 (10mL)。将混合物搅拌16h, 分离各层, 水层用二氯甲烷 (2 $\times$ 25mL) 萃取。将合并的有机层用无水硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液, 得到黄色油状标题化合物 (2.03g, 82% 收率), 无需进一步纯化即可使用: MS (ES+) m/z 229.2 (M+1)。

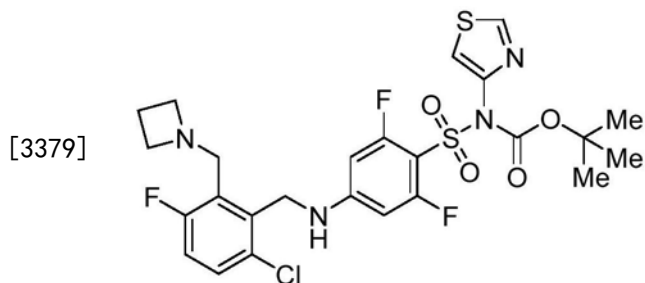
[3375] 步骤4. 制备叔丁基 ((4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯-3-氟苄基)氨基)-3-溴-2,

6-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[3377] 向叔丁基((3-溴-2,4,6-三氟苯基)磺酰基)-(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(1.62g, 3.42mmol)和碳酸钾(0.944g, 6.83mmol)的无水二甲亚砜(17mL)混合物中加入(2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯-3-氟苯基)甲胺(2.03g, 8.88mmol)的无水二甲亚砜(2mL)溶液,反应混合物在环境温度下搅拌2.5h。将混合物冷却至0℃,加入水(40mL),然后加入乙基乙酸酯(60mL)。有机层用盐水(5×20mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过20-35%梯度的乙酸乙酯(含10%异丙醇和10%三乙胺)的庚烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到淡黄色泡沫状标题化合物(0.503g, 22%收率): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.81 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.52 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.34 (dd, $J=8.9, 5.1\text{Hz}$, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.63 (dd, $J=13.5, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.58 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 2H), 3.74 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 2H), 3.33 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 4H), 2.16-2.06 (m, 2H), 1.41 (s, 9H); MS (ES+) m/z 681.1 ($M+1$), 683.2 ($M+1$)。

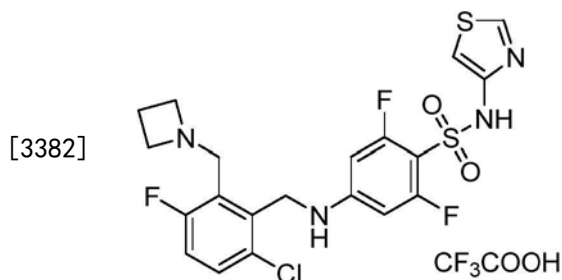
[3378] 步骤5. 制备叔丁基((4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯-3-氟苯基)氨基)-2,6-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[3380] 向叔丁基((4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯-3-氟苯基)氨基)-3-溴-2,6-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.491g, 0.720mmol)、四(三苯基磷)钯(0)(0.083g, 0.072mmol)、甲酸(0.14mL, 3.7mmol)的无水1,4-二噁烷(7.2mL)混合物中加入三乙胺(1.0mL, 7.2mmol),混合物通过通入氮气脱气10分钟。然后将反应混合物加热回流4h。将混合物冷却至环境温度,并用乙酸乙酯(60mL)稀释。混合物用饱和碳酸氢钠(2×25mL)、盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥并过滤。滤液浓缩并将残余物通过40-80%梯度的乙酸乙酯(含有10%异丙醇和10%三乙胺)的庚烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到黄色泡沫状标题化合物(0.146g, 34%收率): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.79 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.18-8.12 (m, 1H), 7.50 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.34 (dd, $J=8.9, 5.1\text{Hz}$, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.30-6.25 (m, 2H), 4.52-4.51 (m, 2H), 3.68 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 2H), 3.30 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 4H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.40 (s, 9H); MS (ES+) m/z 603.3 ($M+1$), 605.3 ($M+1$)。

[3381] 步骤6. 制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯-3-氟苯基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻

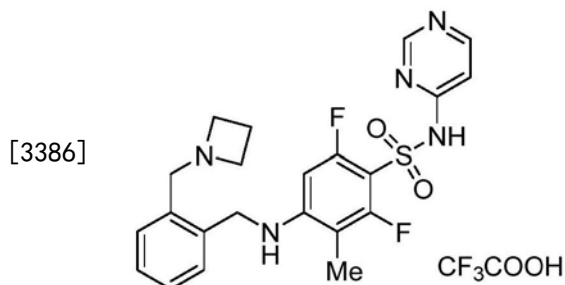
唑-4-基) 苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



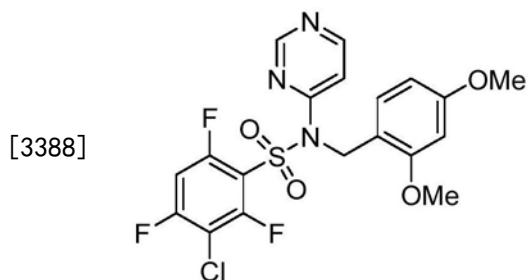
[3383] 向叔丁基((4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯-3-氟苄基)氨基)-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.050g, 0.083mmol)的二氯甲烷(3mL)溶液中加入三氟乙酸(1.5mL)。将反应混合物在环境温度下搅拌1h,然后真空浓缩。残余物的乙醚(8mL)中研磨得到无色固体状标题化合物(0.044g, 86%收率): ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.25 (br s, 1H), 10.09 (br s, 1H), 8.91 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.73 (dd, J=9.0, 5.2Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.93 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.37 (d, J=12.4Hz, 2H), 4.48 (br s, 2H), 4.39 (d, J=3.9Hz, 2H), 4.20-4.00 (m, 4H), 2.39-2.17 (m, 2H); MS (ES+) m/z 503.2 (M+1), 505.2 (M+1)。

[3384] 实施例310

[3385] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟-3-甲基-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



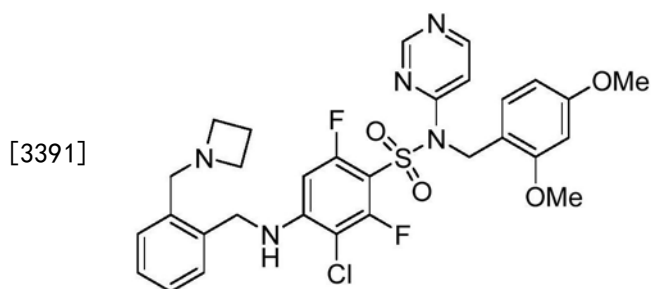
[3387] 步骤1. 制备3-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4,6-三氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺



[3389] 在-78℃下,向N-(2,4-二甲氧基苄基)嘧啶-4-胺(2.67g, 10.9mmol)的无水四氢呋喃(40mL)溶液中加入双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂(溶于1.0M四氢呋喃, 13.1mL, 13.1mmol)。将混合物加热至0℃,搅拌1h,然后冷却至-78℃。在-78℃向其中添加3-氯-2,4,6-三氟苯磺酰氯(3.46g, 13.1mmol)的无水四氢呋喃(14mL)溶液。混合物升温至环境温度,搅拌16h。混合物真空浓缩,残余物的乙酸乙酯(150mL)和水(30mL)之间分配。有机层用盐水(30mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过20-25%梯度的乙酸乙酯(含10%异丙醇和10%三乙胺)的庚烷溶液洗脱的柱色谱法纯化得到淡黄色泡沫状标题化合物(0.619g, 12%收率): ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.78 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.48 (d, J=5.9Hz,

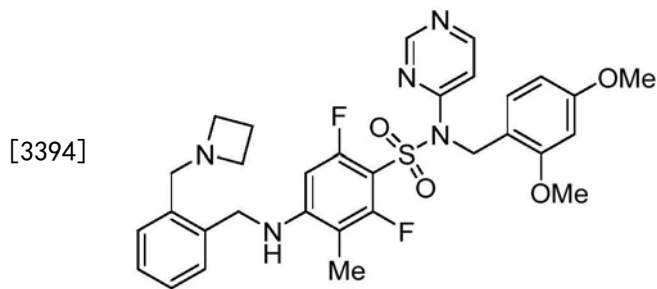
1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.02 (dd, J=5.9, 1.3Hz, 1H), 6.94-6.87 (m, 1H), 6.46-6.42 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H); MS (ES+) m/z 474.2 (M+1), 476.2 (M+1)。

[3390] 步骤3. 制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-3-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,6-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺



[3392] 向3-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4,6-三氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(0.593g, 1.25mmol)和碳酸钾(0.346g, 2.50mmol)的无水二甲亚砜(4mL)混合物中加入(2-(吡啶-1-基甲基)苄基)胺(0.221g, 1.25mmol)的无水二甲亚砜(2mL)溶液,并将反应混合物在环境温度下搅拌4h。混合物在乙酸乙酯(25mL)和水(20mL)之间分配,水相用乙酸乙酯(25mL)萃取。合并的有机层用盐水(5×15mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过25-30%梯度的乙酸乙酯(含10%异丙醇和10%三乙胺)的庚烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到灰白色泡沫状标题化合物(0.532g, 67%收率): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.80 (d, J=1.0Hz, 1H), 8.44 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.29-7.21 (m, 6H), 6.44-6.36 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.24-3.19 (m, 4H), 2.11-2.02 (m, 2H); MS (ES+) m/z 630.3 (M+1), 632.3 (M+1)。

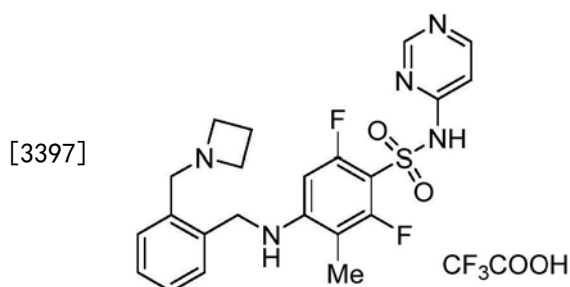
[3393] 步骤4. 制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,6-二氟-3-甲基-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺



[3395] 向4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-3-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,6-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺(0.250g, 0.397mmol)、甲基硼酸(0.190g, 3.17mmol)、三环己基膦四氟硼酸盐(0.029g, 0.079mmol)和乙酸钪(II)的无水1,4-二氧六环(7.9mL)混合物中加入磷酸三钾(0.253g, 1.19mmol)。混合物通过喷射氮气20分钟脱气,然后加热至100℃保持2.5h。将混合物冷却至环境温度,并用乙酸乙酯(50mL)和水(10mL)之间分配。混合物通过硅藻土垫过滤,滤液的有机相用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过30-40%梯度的乙酸乙酯(含10%异丙醇和10%三乙胺)的庚烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到淡泡沫状标题化合物(0.194g, 80%收率): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.78 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.42 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.36 (dd, J=6.0, 1.2Hz, 1H), 7.31-7.21 (m, 5H), 6.44 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.40 (dd, J=8.3, 2.4Hz, 1H), 6.30-6.25 (m, 1H),

5.35 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.21 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 4H), 2.10-2.00 (m, 5H); MS (ES+) m/z 610.3 (M+1)。

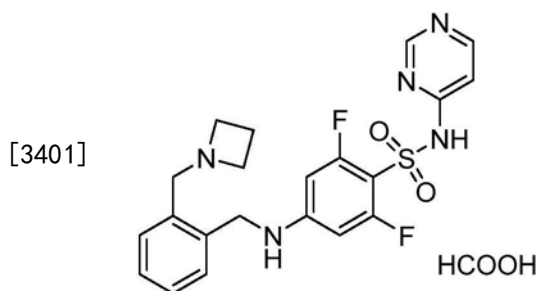
[3396] 步骤5. 制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟-3-甲基-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



[3398] 向4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,6-二氟-3-甲基-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺 (0.184g, 0.302mmol) 的二氯甲烷 (2.8mL) 溶液中加入三氟乙酸 (2.8mL)。将反应混合物在环境温度下搅拌3h, 然后真空浓缩。向残余物中加入甲醇 (10mL), 混合物通过硅藻土垫过滤。滤液真空浓缩, 将残余物通过15%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色固体状标题化合物 (0.116g, 67% 收率): ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.47 (br s, 1H), 10.30 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.42-8.33 (m, 1H), 7.44-7.25 (m, 4H), 6.98-6.97 (m, 2H), 6.16 (d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 4.51-4.50 (m, 4H), 4.12 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 4H), 2.44-2.33 (m, 2H), 2.03 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 3H); ¹⁹F NMR (282MHz, DMSO-d₆) δ -73.5 (s, 3F), -111.4 (s, 1F), -112.4 (s, 1F); MS (ES+) m/z 460.3 (M+1)。

[3399] 实施例311

[3400] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

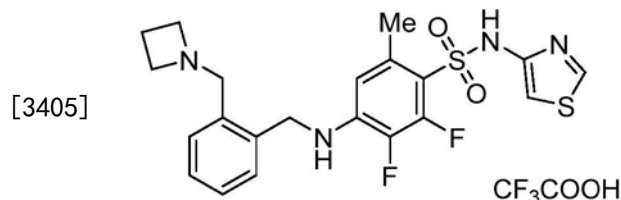


[3402] 向4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-3-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,6-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺酰胺 (0.261g, 0.414mmol) 乙醇 (8mL) 溶液中加入10%钨碳 (0.047g), 然后加入三乙胺 (0.23mL, 1.6mmol)。混合物在氢气气氛下加热至60℃, 保持23h。冷却至环境温度后, 混合物通过硅藻土垫过滤。滤液真空浓缩, 将残余物通过20-25%梯度的乙酸乙酯 (含10%异丙醇和10%三乙胺) 的庚烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到黄色薄膜状物 (0.029g)。向该残余物中加入二氯甲烷 (2.4mL) 和三氟乙酸 (2.4mL), 溶液在环境温度下搅拌2h。真空浓缩得到残余物。向该残余物中加入甲醇和二氯甲烷 (10mL) 的1:1混合物, 混合物通过硅藻土垫过滤。真空浓缩滤液, 用10-40%梯度的含0.5%甲酸的乙腈水溶液将残余物通过制备型反相HPLC纯化, 得到无色固体状标题化合物 (0.010g, 两步收率5%): ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.19 (m,

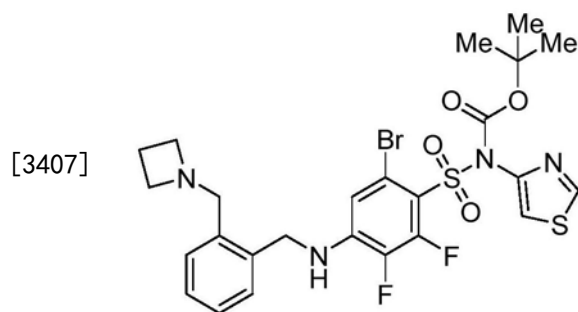
4H), 6.70 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 6.26 (d, $J=12.3\text{Hz}$, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.25 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 4H), 2.08-1.99 (m, 2H), 未观察到NH和COOH; ^{19}F NMR (282MHz, DMSO- d_6) δ -108.6 (s, 2F); MS (ES+) m/z 446.3 (M+1)。

[3403] 实施例312

[3404] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-2,3-二氟-6-甲基-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

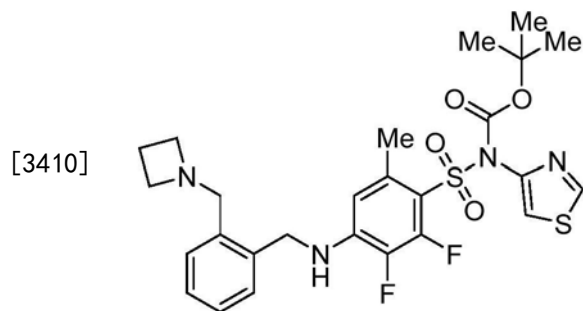


[3406] 步骤1.制备叔丁基((4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-6-溴-2,3-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[3408] 向叔丁基((6-溴-2,3,4-三氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(2.11g, 4.46mmol)和碳酸钾(1.23g, 8.90mmol)的二甲亚砜(15mL)混合物中加入(2-(吡啶-1-基甲基)苄基)甲胺(0.786g, 4.46mmol)的二甲亚砜(7mL)溶液,并将混合物在环境温度下搅拌18h。混合物的乙酸乙酯(50mL)和冰水(70mL)之间分配。有机层用盐水(5×25mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过20-30%梯度的乙酸乙酯(10%异丙醇和10%三乙胺)的庚烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到浅泡沫状标题化合物(1.55g, 55%收率); ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.93 (br s, 1H), 8.79 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.35-7.24 (m, 4H), 6.96 (dd, $J=7.2, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.19 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 4H), 2.15-2.06 (m, 2H), 1.37 (s, 9H); MS (ES+) m/z 629.2 (M+1), 631.2 (M+1)。

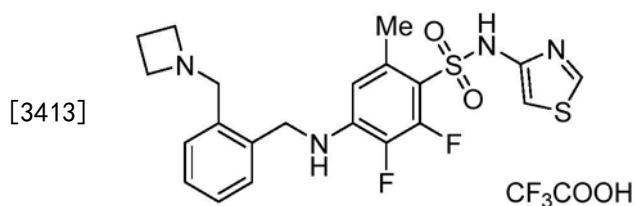
[3409] 步骤2.制备叔丁基((4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-2,3-二氟-6-甲基苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[3411] 向叔丁基(4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-6-溴-2,3-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.504g, 0.801mmol)、甲基硼酸(0.384g, 6.41mmol)和四(三苯基

膦) 钯 (0) (0.093g, 0.080mmol) 的无水1,4-二噁烷 (16mL) 混合物中加入磷酸三钾 (0.510g, 2.40mmol)。混合物通过用氮气喷射15分钟脱气, 然后加热至90℃保持3h。将混合物冷却至环境温度, 并的乙酸乙酯 (60mL) 和水 (20mL) 之间分配。混合物通过硅藻土垫过滤, 滤液的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 用无水硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过10-30%梯度的乙酸乙酯 (10% 异丙醇和10% 三乙胺) 的庚烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到浅色油状标题化合物 (0.312g, 69% 收率): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.78 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.50 (dd, $J=2.2, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.26 (m, 4H), 6.46-6.43 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.27-3.18 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.16-2.07 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 未观察到NH; MS (ES+) m/z 565.4 (M+1)。

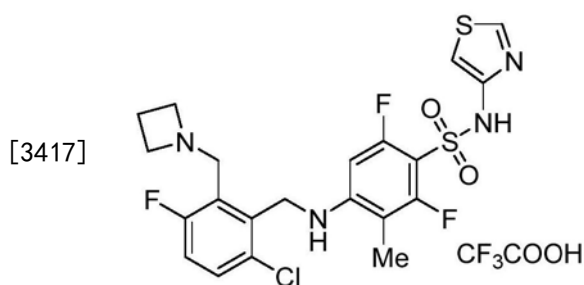
[3412] 步骤3. 制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-2,3-二氟-6-甲基-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



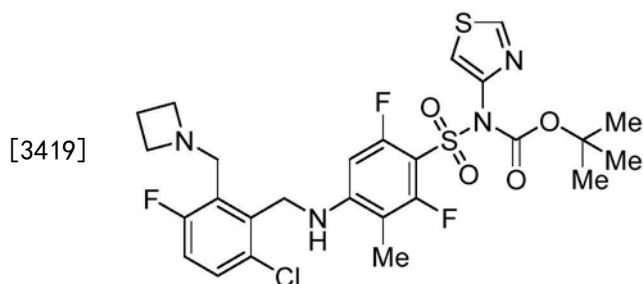
[3414] 向叔丁基(4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-2,3-二氟-6-甲基苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯 (0.295g, 0.522mmol) 的二氯甲烷 (4mL) 溶液中加入三氟乙酸 (2mL), 并将溶液在环境温度下搅拌1h。真空浓缩得到残余物, 将其溶解的甲醇 (1mL) 中, 用二乙基醚 (80mL) 研磨, 得到无色固体状标题化合物 (0.254g, 84% 收率): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.08 (br s, 1H), 10.13 (br s, 1H), 8.88 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.32 (m, 4H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.92 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.35 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 4.50-4.48 (m, 4H), 4.14-4.04 (m, 4H), 2.44-2.27 (m, 5H); ^{19}F NMR (282MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -73.4 (s, 3F), -135.1 (d, $J=21.7\text{Hz}$, 1F), -161.9 (d, $J=21.7\text{Hz}$, 1F); MS (ES+) m/z 465.4 (M+1)。

[3415] 实施例313

[3416] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯-3-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-3-甲基-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

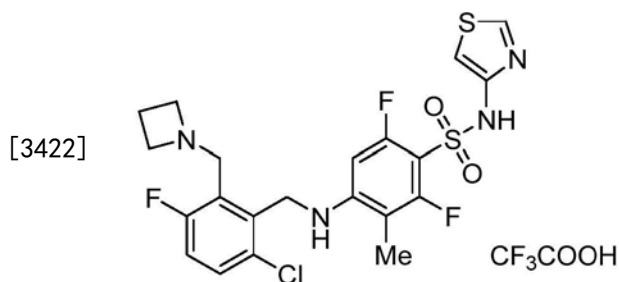


[3418] 步骤1. 制备叔丁基((4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯-3-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-3-甲基苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[3420] 按照实施例312步骤2中所述的步骤,并根据需要进行非关键修饰,以叔丁基((4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯-3-氟苄基)氨基)-3-溴-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯代替叔丁基((4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-6-溴-2,3-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯,得到灰白色油状标题化合物(0.118g,33%收率):¹H NMR (300MHz,CDCl₃) δ8.80 (d,J=2.3Hz,1H),7.51 (d,J=2.4Hz,1H),7.35 (dd,J=8.9,5.1Hz,1H),7.05-6.99 (m,1H),6.53-6.48 (m,1H),4.55 (d,J=5.1Hz,2H),3.72 (d,J=2.8Hz,2H),3.31 (t,J=7.1Hz,4H),2.12-2.03 (m,5H),1.39 (s,9H),未观察到NH;MS (ES+) m/z 617.4 (M+1),619.4 (M+1)。

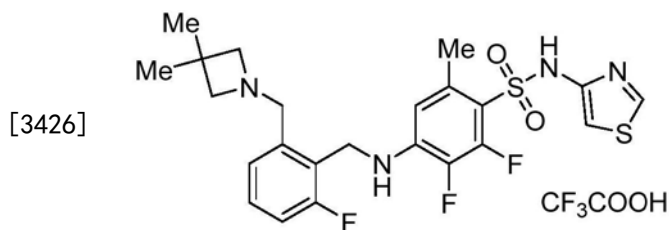
[3421] 步骤2.制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯-3-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-3-甲基-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



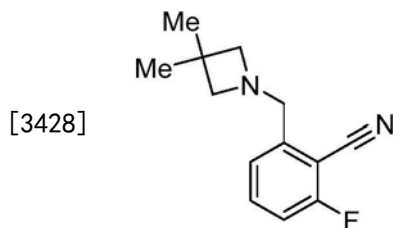
[3423] 向叔丁基(4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氯-3-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-3-甲基苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.113g,0.183mmol)的二氯甲烷(4mL)溶液中加入三氟乙酸(2mL),并将该溶液在环境温度下搅拌3h.真空浓缩并用二乙基醚(20mL)研磨残余物,得到灰白色固体状标题化合物(0.093g,80%收率):¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ11.27 (s,1H),10.01 (br s,1H),8.90 (d,J=2.2Hz,1H),7.70 (dd,J=9.1,5.4Hz,1H),7.48-7.42 (m,1H),6.92 (d,J=2.1Hz,1H),6.48 (d,J=13.6Hz,1H),6.31-6.24 (m,1H),4.54-4.44 (m,4H),4.23-3.97 (m,4H),2.41-2.15 (m,2H),1.89 (d,J=1.1Hz,3H);MS (ES+) m/z 517.2 (M+1),519.2 (M+1)。

[3424] 实施例314

[3425] 合成4-((2-((3,3-二甲基吡啶-1-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,3-二氟-6-甲基-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

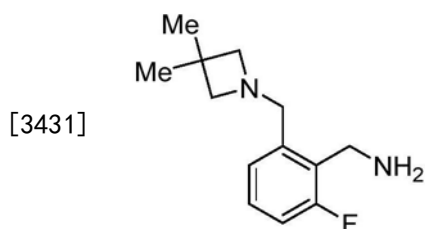


[3427] 步骤1. 制备2-((3,3-二甲基吡丁啉-1-基)甲基)-6-氟苯腈



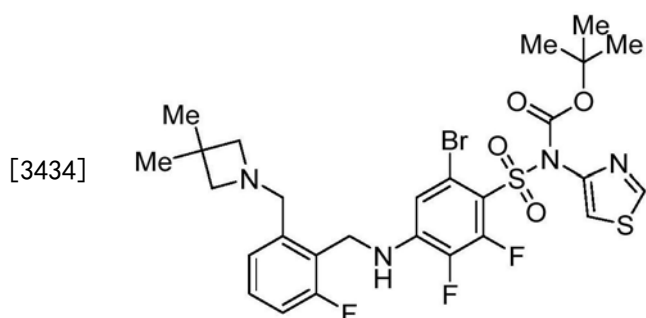
[3429] 将2-氰基-3-氟苄基溴 (0.500g, 2.34mmol)、3,3-二甲基吡丁啉盐酸盐 (0.305g, 2.51mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (0.52mL, 3.0mmol) 的二氯甲烷 (16mL) 混合物在环境温度下搅拌4h。然后向其中加入更多的N,N-二异丙基乙胺 (0.52mL, 2.99mmol), 并将反应混合物在环境温度下搅拌16h。用饱和氯化铵 (10mL) 洗涤反应混合物。水层用二氯甲烷 (2×10mL) 萃取, 合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 用无水硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液, 将残余物通过0-30%梯度的乙酸乙酯 (10%异丙醇和10%三乙胺) 的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到橙色油状标题化合物 (0.390g, 76%收率): MS (ES+) m/z 219.4 (M+1)。

[3430] 步骤2. 制备 (2-((3,3-二甲基吡丁啉-1-基)甲基)-6-氟苯基)-甲胺



[3432] 向2-((3,3-二甲基吡丁啉-1-基)甲基)-6-氟苯甲腈 (0.390g, 1.79mmol) 的无水四氢呋喃 (12mL) 混合物中加入1.0mmol氢化铝锂的四氢呋喃 (2.7mL, 2.7mmol) 溶液, 使混合物在2h内升温至环境温度。然后向其中加入十水合硫酸钠 (4.0g, 12mmol), 并将混合物在环境温度下搅拌16h。过滤混合物, 滤液用无水硫酸镁干燥。过滤并真空浓缩滤液, 得到黄色油状标题化合物 (0.378g, 95%收率) 其无需进一步纯化即可使用: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.19 (td, J=7.8, 5.9Hz, 1H), 7.09-7.01 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.86 (s, 4H), 1.87 (br s, 2H), 1.15 (s, 6H); MS (ES+) m/z 223.3 (M+1)。

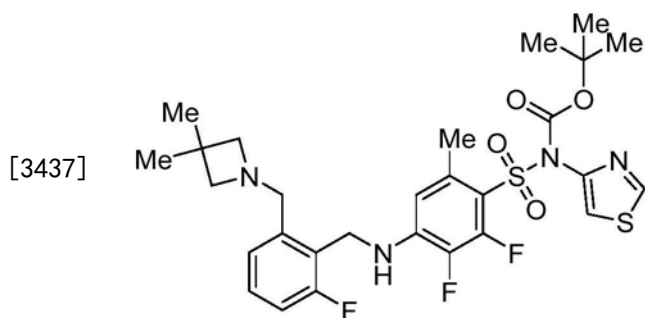
[3433] 步骤3. 制备叔丁基 ((6-溴-4-((2-((3,3-二甲基吡丁啉-1-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,3-二氟苯基)磺酰基) (噻唑-4-基) 氨基甲酸酯



[3435] 向叔丁基 ((6-溴-2,3,4-三氟苯基)磺酰基) (噻唑-4-基) 氨基甲酸酯 (0.554g, 1.17mmol) 和碳酸钾 (0.323g, 2.34mmol) 的无水二甲亚砜 (4mL) 混合物中加入 (2-((3,3-二甲基吡丁啉-1-基)甲基)-6-氟苄基) 甲胺 (0.260g, 1.17mmol) 的无水二甲亚砜 (2mL), 将反应混合物在环境温度下搅拌2.5h, 并将反应混合物在乙酸乙酯 (50mL) 和冰水 (50mL) 之间分

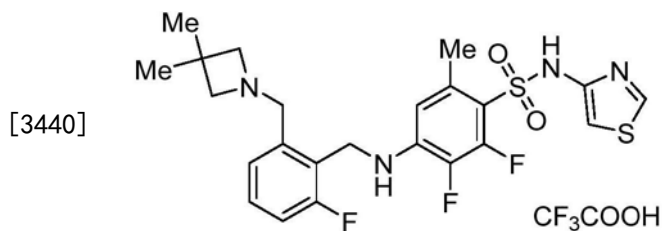
配。有机层用盐水 (5×15mL) 洗涤, 用无水硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过10-30%梯度的乙酸乙酯 (10% 异丙醇和10% 三乙胺) 的庚烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到黄色泡沫状标题化合物 (0.371g, 47% 收率): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.79 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.54 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.11-7.03 (m, 3H), 4.45 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.02 (s, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.24 (s, 6H); MS (ES+) m/z 675.3 (M+1), 677.3 (M+1)。

[3436] 步骤4. 制备叔丁基 ((4-((2-((3,3-二甲基吡啶-1-基) 甲基)-6-氟苄基) 氨基)-2,3-二氟-6-甲基苯基) 磺酰基) (噻唑-4-基) 氨基甲酸酯



[3438] 按照实施例312步骤2中所述的步骤, 并根据需要进行非关键性调整, 以叔丁基 ((6-溴-4-((2-((3,3-二甲基吡啶-1-基) 甲基)-6-氟苄基) 氨基)-2,3-二氟苄基) 磺酰基) (噻唑-4-基) 氨基甲酸酯代替叔丁基 ((4-((2-(吡啶-1-基) 甲基) 苄基) 氨基)-6-溴-2,3-二氟苄基) 磺酰基) (噻唑-4-基) 氨基甲酸酯, 得到黄色泡沫状标题化合物 (0.209g, 64% 收率): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.79 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.50 (dd, $J=2.3, 0.9\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.59-6.56 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.02 (s, 4H), 2.68 (s, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.24 (s, 6H), 未观察到NH; MS (ES+) m/z 611.4 (M+1)。

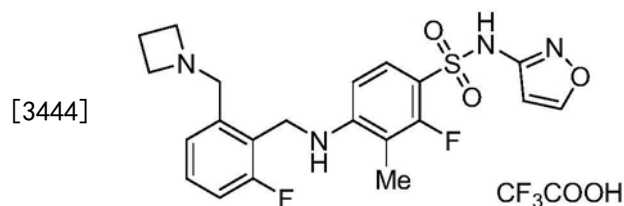
[3439] 步骤5. 制备4-((2-((3,3-二甲基吡啶-1-基) 甲基)-6-氟苄基) 氨基)-2,3-二氟-6-甲基-N-(噻唑-4-基) 苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯



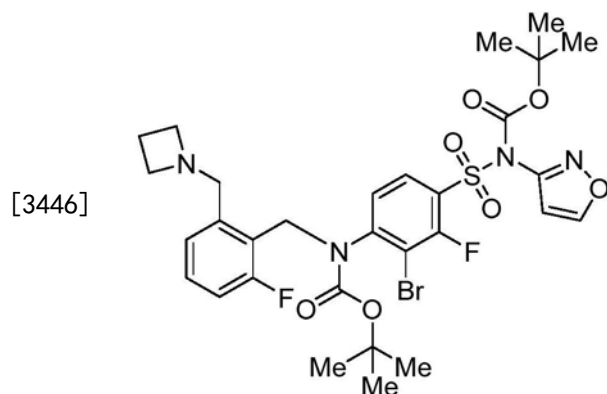
[3441] 向叔丁基 ((4-((2-((3,3-二甲基吡啶-1-基) 甲基)-6-氟苄基) 氨基)-2,3-二氟-6-甲基苯基) 磺酰基) (噻唑-4-基) 氨基甲酸酯 (0.193g, 0.316mmol) 的二氯甲烷 (4mL) 溶液中加入三氟乙酸 (2mL)。将反应混合物在环境温度下搅拌1h, 然后真空浓缩。用15-80%梯度的含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液将残余物通过制备型反相HPLC进一步纯化, 得到浅灰色固体状标题化合物 (0.038g, 19% 收率): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.12 (s, 1H), 10.25-10.15 (m, 1H), 8.88 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 6.95-6.92 (m, 2H), 6.57 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 4.53-4.42 (m, 4H), 3.96-3.79 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.23 (m, 3H); ^{19}F NMR (282MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -74.0 (s, 3F), -115.4 (s, 1F), -135.2 (d, $J=21.7\text{Hz}$, 1F), -161.2 (d, $J=21.7\text{Hz}$, 1F); MS (ES+) m/z 511.4 (M+1)。

[3442] 实施例315

[3443] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2-氟-N-(异噁唑-3-基)-3-甲基苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

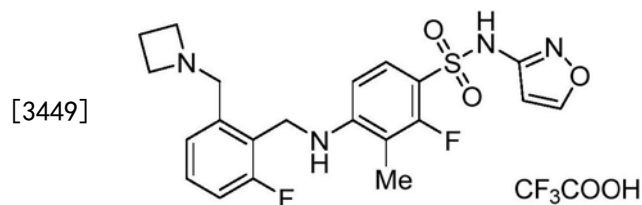


[3445] 步骤1. 制备叔丁基(2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)(2-溴-4-(N-(叔丁氧羰基)-N-(异噁唑-3-基)氨基磺酰基)-3-氟苄基)氨基甲酸酯



[3447] 在0℃下,向叔丁基(2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基甲酸酯(0.336g, 1.14mmol)的无水二甲基甲酰胺(5.5mL)混合物中加入60%氢化钠的矿物油(0.069g, 1.7mmol)分散体。混合物在0℃下搅拌30分钟,然后滴加到叔丁基((3-溴-2,4-二氟苄基)磺酰基)(异噁唑-3-基)氨基甲酸酯(0.502g, 1.14mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(11mL)中。混合物在0℃下搅拌4h,然后用乙酸乙酯(100mL)稀释。用水和盐水(5×50mL)、盐水(15mL)的5:1混合物洗涤有机相,并用无水硫酸镁干燥。过滤并真空浓缩滤液,得到残余物。将残余物通过0-30%梯度的乙酸乙酯(10%异丙醇和10%三乙胺)的庚烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到浅灰色泡沫状标题化合物(0.113g, 14%收率):MS (ES) m/z 713.4 (M+1), 715.4 (M+1)。

[3448] 步骤2. 制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2-氟-N-(异噁唑-3-基)-3-甲基苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸酯

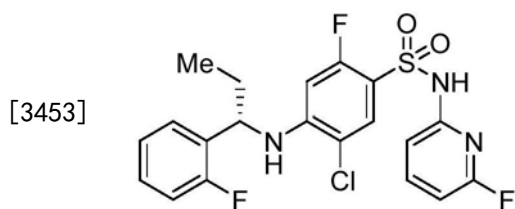


[3450] 向叔丁基(2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)(2-溴-4-(N-(叔丁氧羰基)-N-(异噁唑-3-基)氨基磺酰基)-3-氟苄基)氨基甲酸酯(0.199g, 0.279mmol)、甲基硼酸(0.100g, 1.67mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(0.032g, 0.028mmol)的无水1,4-二噁烷(6mL)混合物中加入磷酸三钾(0.178g, 0.839mmol)。将混合物脱气,然后加热至100℃保持21h。将混合物冷却至环境温度,并在乙酸乙酯(30mL)和水(10mL)之间分配。混合物通过硅藻土垫过滤,滤液的有机相用盐水(2×10mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液,得到棕色泡沫

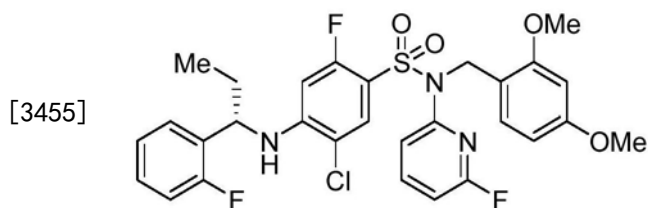
(0.224g)。向该残余物的二氯甲烷(4mL)溶液中加入三氟乙酸(4mL)。将反应混合物在环境温度下搅拌3h,然后真空浓缩。通过含0.1%三氟乙酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到黄色固体状标题化合物(0.042g,27%两步收率): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.51 (s, 1H), 10.25 (br s, 1H), 8.67 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.59-7.44 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 2H), 6.57 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.36-6.32 (m, 2H), 4.54-4.45 (m, 4H), 4.14-4.03 (m, 4H), 2.45-2.25 (m, 2H), 1.98 (s, 3H); ^{19}F NMR (282MHz, DMSO- d_6) δ -74.04 (s, 3F), -113.94 (s, 1F), -115.28 (s, 1F); MS (ES+) m/z 449.0 (M+1)。

[3451] 实施例316

[3452] 合成(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)丙基)氨基)-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺

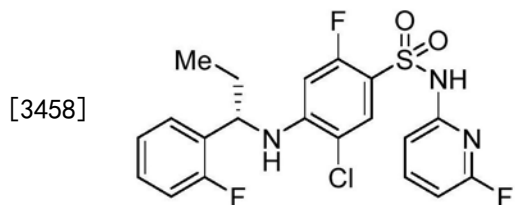


[3454] 步骤1. 制备(S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)丙基)氨基)-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺



[3456] 将5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺(0.500g, 1.06mmol)、(S)-1-(2-氟苯基)丙-1-胺盐酸盐(0.200g, 1.06mmol)和碳酸钾(0.497g, 3.60mmol)的无水二甲亚砜(5mL)混合物在75℃搅拌18h。混合物用乙酸乙酯(10mL)和水(10mL)稀释。分离各层,水相用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。合并的有机相用盐水(5mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,将残余物通过5-70%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(0.519g, 81%收率):MS (ES+) m/z 606.0 (M+1), 608.0 (M+1)。

[3457] 步骤2. 制备(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)丙基)氨基)-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺

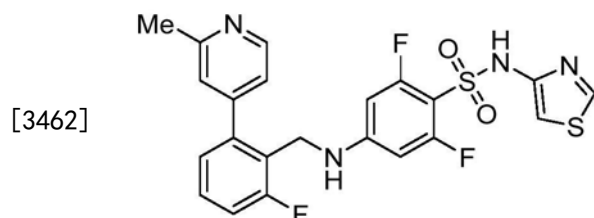


[3459] 按照实施例222步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-((1-(2-氟苯基)丙基)氨基)-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺代替叔丁基(S)-((5-氯-4-((1-(2-氯苯基)丙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯,得到无色固体状标题化合物(0.135g, 35%收率): ^1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ

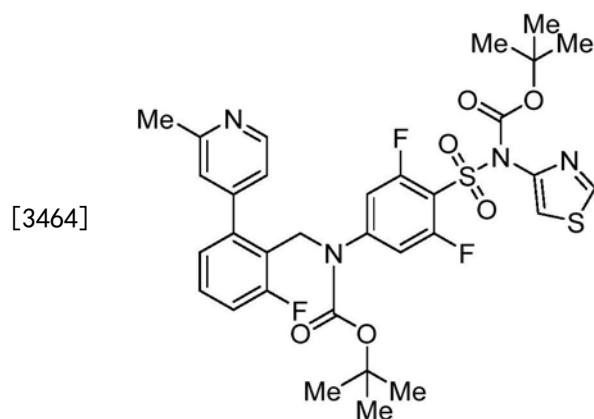
11.50 (s, 1H), 7.82 (q, J=8.2Hz, 1H), 7.75 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.46 (td, J=7.8, 1.7Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.84 (dd, J=7.9, 2.1Hz, 1H), 6.70 (dd, J=8.0, 2.4Hz, 2H), 6.37 (d, J=13.4Hz, 1H), 4.72-4.64 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 0.89 (t, J=7.3Hz, 3H); MS (ES⁺) m/z 455.9 (M+1), 457.9 (M+1)。

[3460] 实施例317

[3461] 合成2,6-二氟-4-((2-氟-6-(2-甲基吡啶-4-基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

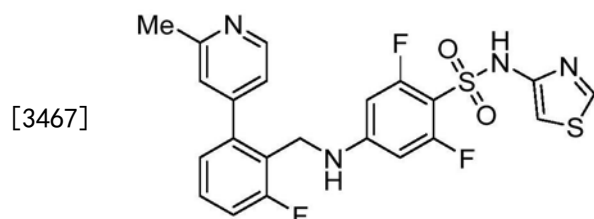


[3463] 步骤1. 制备叔丁基((4-((叔丁氧羰基)(2-氟-6-(2-甲基吡啶-4-基)苄基)氨基)-2,6-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[3465] 将叔丁基((4-((2-溴-6-氟苄基)(叔丁氧基羰基)氨基)-2,6-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.20g, 0.29mmol)、(2-甲基-4-吡啶基)硼酸(0.048g, 0.35mmol)、碳酸钠(0.062g, 0.59mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.043g, 0.058mmol)的无水1,4-二噁烷(5mL)混合物和水(1.2mL)脱气,然后加热至90℃2h。加入水(10mL),用乙酸乙酯(3×20mL)萃取得到的混合物。合并的有机提取物用盐水(3×20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,残余物通过含33%乙酸乙酯的石油醚溶液作为洗脱剂的制备型薄层色谱法纯化,得到黄色固体状标题化合物(0.10g, 49%收率):MS (ES⁺) m/z 691.4 (M+1)。

[3466] 步骤2. 制备2,6-二氟-4-((2-氟-6-(2-甲基吡啶-4-基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

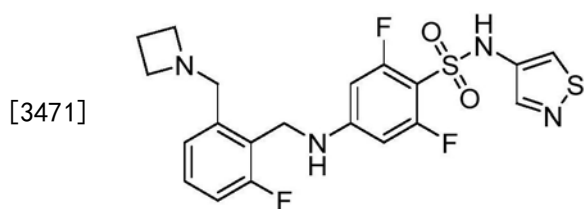


[3468] 向叔丁基((4-((叔丁氧羰基)(2-氟-6-(2-甲基吡啶-4-基)苄基)氨基)-2,6-二氟

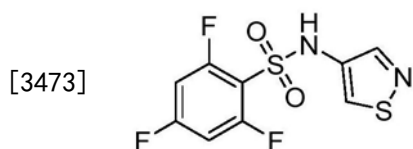
苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.10g,0.15mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入三氟乙酸(1.50g,13.50mmol),混合物在环境温度下搅拌12h。将反应混合物真空浓缩,残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为梯度洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.057g,72%收率): ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.75(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.42(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.25(br s, 1H), 7.48(dt, $J=8.0, 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.24(m, 2H), 7.24-7.21(m, 1H), 7.17(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.96(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.07-6.00(m, 2H), 4.20(s, 2H), 2.47(s, 3H), 未观察到NH; MS(ES+) m/z 491.3 (M+1)。

[3469] 实施例318

[3470] 合成4-((2-(吡丁啉-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噻唑-4-基)苯磺酰胺

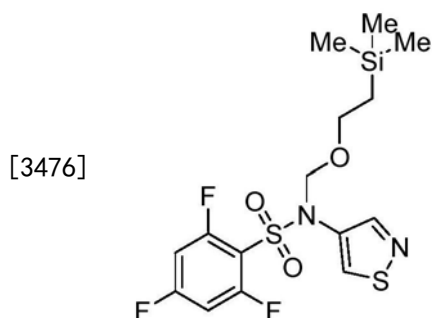


[3472] 步骤1. 制备2,4,6-三氟-N-(异噻唑-4-基)苯磺酰胺



[3474] 向异噻唑-4-胺(0.40g,4.00mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入吡啶(0.63g,8.00mmol)和4,4-二甲基氨基吡啶(0.049g,0.40mmol)。然后向其中加入2,4,6-三氟苯-1-磺酰氯(1.11g,4.80mmol)的二氯甲烷(1mL)溶液,混合物在环境温度下搅拌12h。混合物真空浓缩,残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液梯度洗脱的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.70g,59%收率): ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.44(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.12-7.01(m, 2H), 未观察到NH; MS(ES+) m/z 295.1 (M+1)。

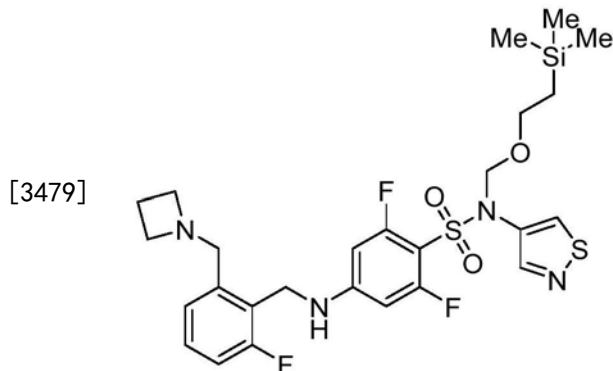
[3475] 步骤2. 制备2,4,6-三氟-N-(异噻唑-4-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-苯磺酰胺



[3477] 向2,4,6-三氟-N-(异噻唑-4-基)苯磺酰胺(0.60g,2.00mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(3mL)混合物中加入碳酸钾(0.84g,6.10mmol),并将混合物在环境温度下搅拌30分钟。然后将混合物冷却至0℃,并向其中加入2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基氯甲烷(0.68g,4.08mmol)。将反应混合物升温至环境温度并搅拌12h。用饱和氯化铵(20mL)稀释反应混合物,并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。合并的有机提取物用盐水(3×20mL)洗涤,用无水硫酸钠

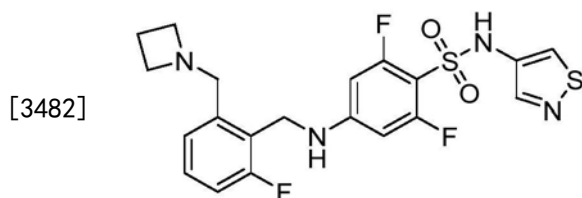
干燥并过滤。真空浓缩滤液,将残余物通过10-50%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到黄色油状标题化合物(0.60g,69%收率): ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.59(s, 1H), 8.46(s, 1H), 6.80-6.71(m, 2H), 5.15(s, 2H), 3.70-3.61(m, 2H), 0.98-0.86(m, 2H), 0.01(s, 9H)。

[3478] 步骤3.制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噻唑-4-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)苯磺酰胺



[3480] 向2,4,6-三氟-N-(异噻唑-4-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)苯磺酰胺(0.30g,0.71mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(2mL)溶液中加入(2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)胺(0.14g,0.71mmol)和碳酸钾(0.20g,1.41mmol),并将混合物加热至40℃5h。冷却至环境温度后,用饱和氯化铵(20mL)稀释反应混合物,并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。合并的有机提取物用盐水(3×20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过10-50%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到黄色油状标题化合物(0.20g,47%收率):MS(ES+) m/z 599.4(M+1)。

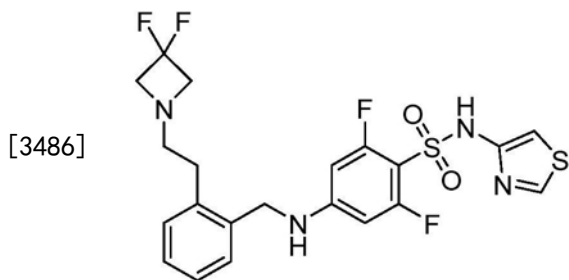
[3481] 步骤4.制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噻唑-4-基)苯磺酰胺



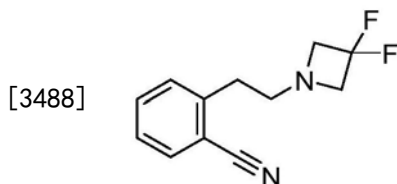
[3483] 向4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噻唑-4-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)苯磺酰胺(0.20g,0.33mmol)中加入4M氯化氢的1,4-二噁烷(2.00mL,8.00mmol)溶液,并将反应混合物在环境温度下搅拌30分钟。用三乙胺将混合物调节至pH 7,然后真空浓缩混合物。残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液洗脱的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.044g,27%收率): ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.40(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.28-7.24(m, 1H), 7.12-7.04(m, 2H), 6.21(d, J=12.2Hz, 2H), 4.35(s, 2H), 3.68(s, 2H), 3.32(t, J=7.2Hz, 4H), 2.18(quin, J=7.1Hz, 3H), 未观察到NH;MS(ES+) m/z 469.3(M+1)。

[3484] 实施例319

[3485] 合成4-((2-(2-(3,3-二氟吡啶-1-基)乙基)苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

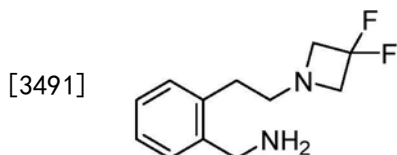


[3487] 步骤1.制备2-(2-(3,3-二氟吡丁啉-1-基)乙基)苄腈



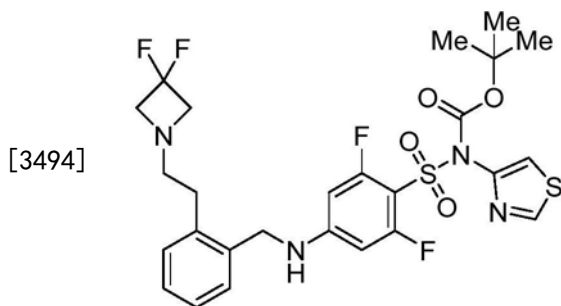
[3489] 按照实施例261步骤3所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以3,3-二氟吡丁啉代替盐酸吡丁啉,得到黄色油状标题化合物(0.25g,36%收率): ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.65(d, $J=7.6\text{Hz}$,1H),7.58-7.52(m,1H),7.39-7.32(m,2H),3.63(t, $J=12.0\text{Hz}$,4H),2.97-2.85(m,4H);MS(ES $^+$) m/z 223.0(M+1)。

[3490] 步骤2.制备(2-(2-(3,3-二氟吡丁啉-1-基)乙基)苯基)甲胺



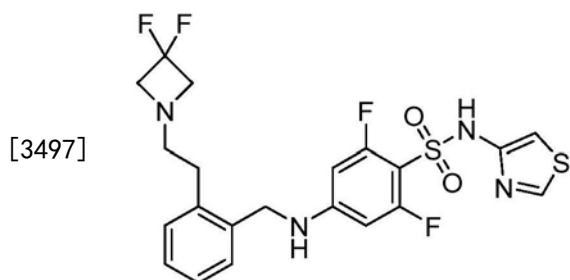
[3492] 按照实施例261步骤4所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以2-(2-(3,3-二氟吡丁啉-1-基)乙基)苄腈代替2-(2-(吡丁啉-1-基)乙基)苄腈,得到黄色油状标题化合物(0.21g,83%收率): ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.23(m,1H),7.17-7.06(m,3H),3.82(s,2H),3.49(t, $J=12.0\text{Hz}$,4H),2.78-2.66(m,4H),未观察到NH。

[3493] 步骤3.制备叔丁基((4-((2-(2-(3,3-二氟吡丁啉-1-基)乙基)苄基)氨基)-2,6-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[3495] 按照实施例261步骤5所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(2-(2-(3,3-二氟吡丁啉-1-基)乙基)苯基)甲胺代替(2-(2-(吡丁啉-1-基)乙基)苯基)甲胺,得到无色油状标题化合物(0.23g,43%收率): ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.80(d, $J=2.4\text{Hz}$,1H),7.51(d, $J=2.4\text{Hz}$,1H),7.38-7.29(m,2H),7.28-7.23(m,2H),6.53(br s,1H),6.24-6.17(m,2H),4.29(s,2H),3.42(t, $J=12.0\text{Hz}$,4H),3.01-2.92(m,2H),2.87-2.80(m,2H),1.42(s,9H);MS(ES $^+$) m/z 601.3(M+1)。

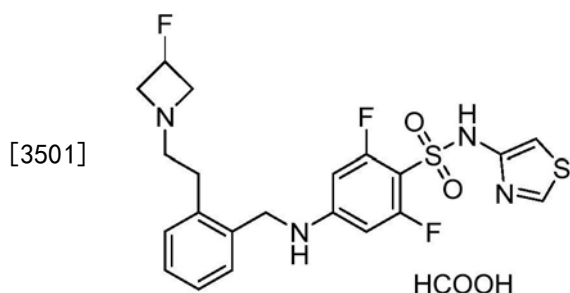
[3496] 步骤4. 制备4-((2-(2-(3,3-二氟吡啶-1-基)乙基)苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



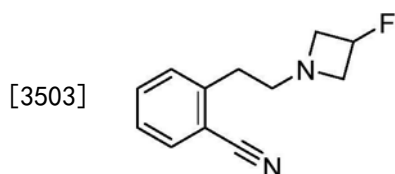
[3498] 按照实施例261步骤6所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以叔丁基((4-((2-(2-(3,3-二氟吡啶-1-基)乙基)苄基)氨基)-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯代替叔丁基(4-((2-(2-(吡啶-1-基)乙基)苄基)氨基)-5-氯-2-氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯,得到无色固体状标题化合物,如下(0.0235g,14%收率):¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ8.71(d,J=2.0Hz,1H),7.35-7.30(m,1H),7.28-7.21(m,3H),7.05(d,J=2.0Hz,1H),6.39-6.29(m,1H),6.11(d,J=11.6Hz,2H),4.21(d,J=4.4Hz,2H),3.37(t,J=12.0Hz,4H),2.97-2.89(m,2H),2.83-2.75(m,2H),未观察到NH;MS(ES+)m/z 501.3(M+1)。

[3499] 实施例320

[3500] 合成4-((2-(2-(3-氟吡啶-1-基)乙基)苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

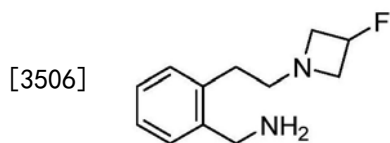


[3502] 步骤1. 制备2-(2-(3-氟吡啶-1-基)乙基)苄基)甲胺



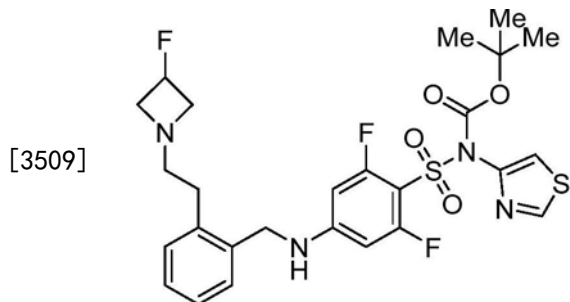
[3504] 按照实施例E 261步骤3所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以3-氟吡啶代替盐酸吡啶,得到黄色油状标题化合物(0.20g,35%):¹H NMR (400MHz,CDCl₃) 7.64(d,J=7.6Hz,1H),7.54(td,J=7.6,1.2Hz,1H),7.39-7.31(m,2H),5.25-5.01(m,1H),3.79-3.65(m,2H),3.28-3.13(m,2H),2.94-2.87(m,2H),2.86-2.79(m,2H);MS(ES+)m/z 205.3(M+1)。

[3505] 步骤2. 制备2-(2-(3-氟吡啶-1-基)乙基)苄基)甲胺



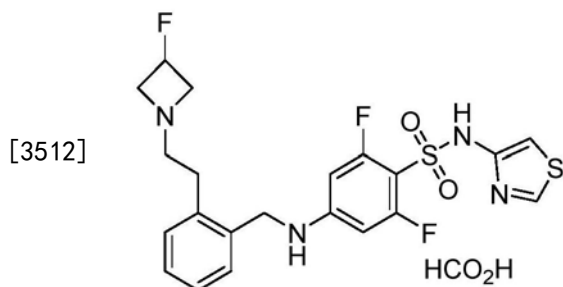
[3507] 按照实施例261步骤4所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以2-(2-(3-氟吡啶-1-基)乙基)苄基)甲胺代替2-(2-(吡啶-1-基)乙基)苄基)甲胺,得到黄色油状标题化合物(0.12g,59%):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) 7.37-7.32(m,1H),7.26-7.17(m,3H),5.24-5.03(m,1H),3.91(br s,2H),3.78-3.64(m,2H),3.23-3.16(m,1H),3.15-3.10(m,1H),2.75(s,4H),未观察到NH。

[3508] 步骤3.制备叔丁基((4-((2-(2-(3-氟吡啶-1-基)乙基)苄基)氨基)-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[3510] 按照实施例261步骤5所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(2-(2-(3-氟吡啶-1-基)乙基)苄基)甲胺代替(2-(2-(吡啶-1-基)乙基)苄基)甲胺,得到无色油状标题化合物(0.080g,19%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.72(d,J=2.2Hz,1H),7.43(d,J=2.0Hz,1H),7.27-7.21(m,2H),7.18-7.13(m,2H),6.87(br s,1H),6.12(d,J=11.6Hz,2H),5.07-4.83(m,1H),4.19(d,J=4.4Hz,2H),3.36-3.24(m,2H),3.05-2.93(m,2H),2.81-2.77(m,2H),2.73-2.68(m,2H),1.34(s,9H);MS(ES⁺)m/z 583.4(M+1)。

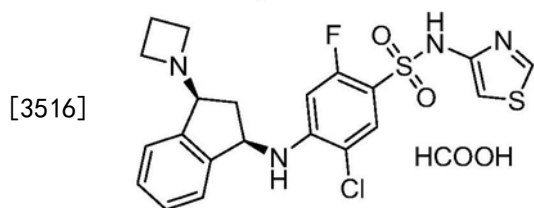
[3511] 步骤4.制备4-((2-(2-(3-氟吡啶-1-基)乙基)苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯



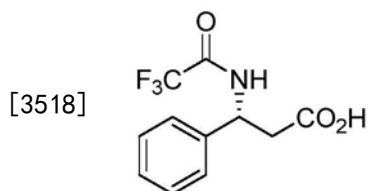
[3513] 按照实施例261步骤6所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以叔丁基((4-((2-(2-(3-氟吡啶-1-基)乙基)苄基)氨基)-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯代替叔丁基(4-((2-(2-(吡啶-1-基)乙基)苄基)氨基)-5-氯-2-氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯,得到无色固体状标题化合物(0.0376g,51%收率):¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.75(d,J=2.2Hz,1H),8.39(br s,1H),7.37-7.21(m,4H),6.96(d,J=2.2Hz,1H),6.30-6.19(m,2H),5.38-5.13(m,1H),4.33(s,2H),4.13-3.98(m,2H),3.84-3.68(m,2H),3.17-3.08(m,2H),2.90-2.80(m,2H),未观察到NH和COOH;MS(ES⁺)m/z 483.3(M+1)。

[3514] 实施例321

[3515] 合成4-((1R,3S)-3-(吡啶-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

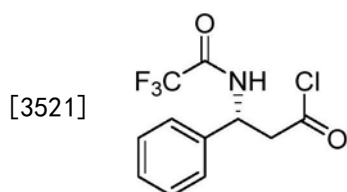


[3517] 步骤1. 制备 (R)-3-苯基-3-(2,2,2-三氟乙酰胺) 丙酸



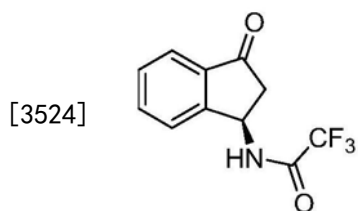
[3519] 按照实施例264步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以 (R)-3-氨基-3-苯基丙酸代替 (S)-3-氨基-3-苯基丙酸,得到无色固体状标题化合物 (7.40g, 粗): ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.31-11.70 (m, 1H), 9.96 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.33 (m, 5H), 5.29-5.19 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H); MS (ES+) m/z 262.1 (M+1)。

[3520] 步骤2. 制备 (R)-3-苯基-3-(2,2,2-三氟乙酰胺) 丙酰氯



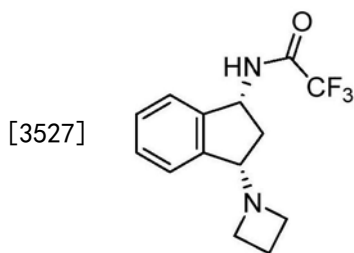
[3522] 按照实施例264步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以叔丁基 ((4-((2-(2-(3-氟吡啶-1-基)乙基)苄基)氨基)-2,6-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯代替 (R)-3-氨基-3-苯基丙酸,得到黄色固体状标题化合物 (7.90g, 粗)。

[3523] 步骤3. 制备 (R)-2,2,2-三氟-N-(3-氧代-2,3-二氢-1H-茚-1-基)乙酰胺



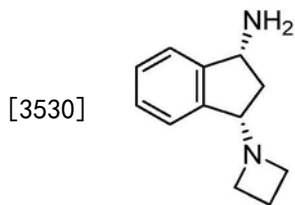
[3525] 按照实施例264步骤3所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以 (R)-3-苯基-3-(2,2,2-三氟乙酰胺)丙酰氯代替 (S)-3-苯基-3-(2,2,2-三氟乙酰胺)丙酰氯,得到黄色固体状标题化合物 (5.60g, 82% 收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.77-7.70 (m, 2H), 7.64 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.54 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.73 (td, $J=8.0, 3.2\text{Hz}$, 1H), 3.27 (dd, $J=19.2, 7.6\text{Hz}$, 1H), 2.60 (dd, $J=19.2, 3.2\text{Hz}$, 1H)。

[3526] 步骤4. 制备 N-((1R,3S)-3-(吡啶-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺



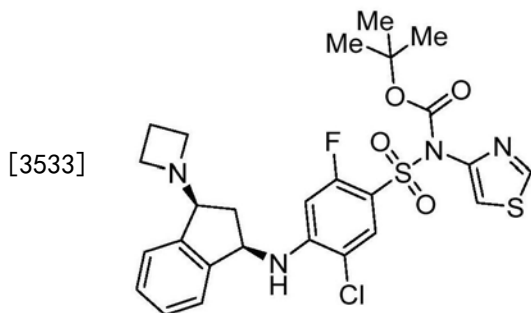
[3528] 向(R)-2,2,2-三氟-N-(3-氧代-2,3-二氢-1H-茚-1-基)乙酰胺(5.60g, 23.03mmol)和盐酸吡啶丁啉(4.31g, 46.06mmol)的无水四氢呋喃(100mL)溶液中滴加异丙醇钛(IV)(26.18g, 92.12mmol)。将反应混合物在60℃搅拌1h。然后向其中加入氰基硼氢化钠(5.79g, 92.12mmol),并将混合物在环境温度下搅拌11h。用二氯甲烷(50mL)和饱和氯化铵(50mL)稀释混合物。过滤混合物,用盐水(100mL)洗涤有机层,用无水硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过含0.05%氢氧化铵的乙腈水溶液洗脱的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(1.00g, 15%收率):¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.53-7.37(m, 2H), 7.36-7.32(m, 1H), 7.31-7.29(m, 1H), 5.44(br d, J=5.8Hz, 1H), 4.21-4.03(m, 1H), 3.74(d, J=5.4Hz, 1H), 3.40-3.36(m, 2H), 3.21(q, J=6.8Hz, 2H), 2.45-2.36(m, 1H), 2.06-2.02(m, 2H), 1.87(dd, J=1.2, 13.8Hz, 1H); MS(ES+) m/z 285.2 (M+1)。

[3529] 步骤5.制备(1R,3S)-3-(吡啶丁啉-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-胺



[3531] 按照实施例264步骤5所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以N-((1R,3S)-3-(吡啶丁啉-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺代替N-((1S,3S)-3-(吡啶丁啉-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺,得到黄色固体状标题化合物(0.200g, 50%收率): MS(ES+) m/z 189.3 (M+1)。

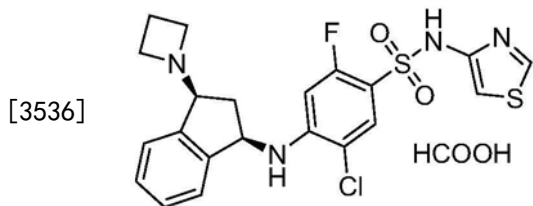
[3532] 步骤6.制备叔丁基(4-(((1R,3S)-3-(吡啶丁啉-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)-5-氯-2-氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[3534] 按照实施例264步骤6所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(1R,3S)-3-(吡啶丁啉-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-胺代替(1S,3S)-3-(吡啶丁啉-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-胺,得到黄色油状标题化合物(0.120g, 43%收率): MS(ES+) m/z 579.2 (M+1), 581.2 (M+1)。

[3535] 步骤7.制备4-(((1R,3S)-3-(吡啶丁啉-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)-5-氯-

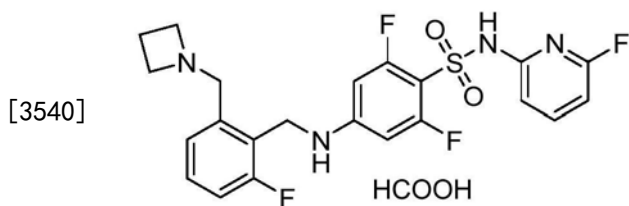
2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯



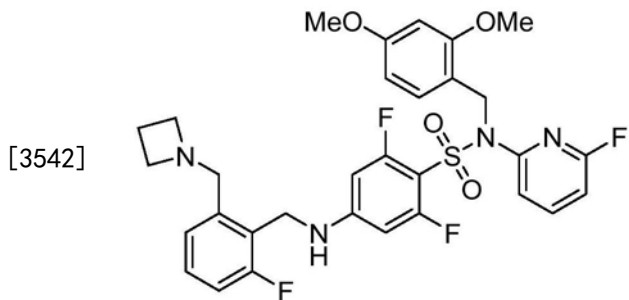
[3537] 按照实施例264步骤7所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以4-(((1R,3S)-3-(吡啶-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)-5-氯-2-氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯代替叔丁基4-(((1S,3S)-3-(吡啶-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)-5-氯-2-氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯,得到无色固体状标题化合物(0.022g,20%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.63(d,J=2.2Hz,1H),8.22(s,1H),7.67(d,J=7.2Hz,1H),7.35-7.27(m,4H),6.90(d,J=2.2Hz,1H),6.45(d,J=12.4Hz,1H),6.17(br d,J=8.6Hz,1H),4.84-4.78(m,1H),4.20(dd,J=4.4,7.2Hz,1H),3.72-3.60(m,4H),2.75-2.66(m,1H),2.24(quin,J=7.6Hz,2H),1.88(td,J=13.8,4.2Hz,1H),未观察到NH和COOH;MS(ES+) m/z 479.2(M+1),481.2(M+1)。

[3538] 实施例322

[3539] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺甲酸酯



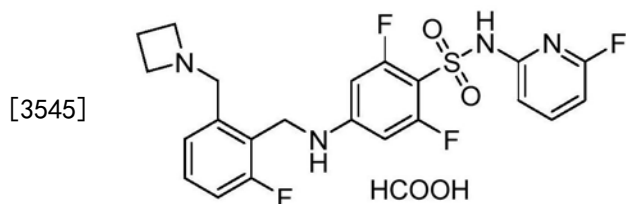
[3541] 步骤1.制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,6-二氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺



[3543] 向N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4,6-三氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺(0.25g,0.55mmol)和(2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)胺(0.138g,0.712mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(5mL)溶液中加入碳酸钾(0.151g,1.10mmol)。混合物在环境温度下搅拌12h。然后用水(50mL)稀释混合物,用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并的有机提取物用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩并将残余物通过含33%乙酸乙酯的石油醚溶液作为洗脱剂的制备型薄层色谱法纯化,得到黄色固体状标题化合物(0.12g,35%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.67(q,J=8.2Hz,1H),7.37-7.30(m,2H),7.24(dd,J=7.6,5.6Hz,1H),7.10-7.03(m,2H),6.62(dd,J=8.0,2.8Hz,1H),6.43-6.37(m,2H),6.19(d,J=12.0Hz,

2H), 5.16 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.77 (d, J=2.8Hz, 6H), 3.61 (s, 2H), 3.23 (t, J=6.8Hz, 4H), 2.13 (quin, J=7.2Hz, 2H), 未观察到NH。

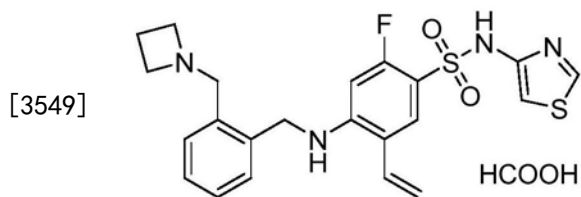
[3544] 步骤2. 制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺甲酸酯



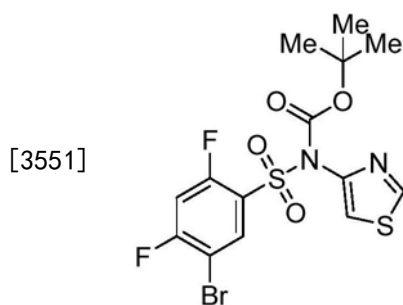
[3546] 向4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,6-二氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺 (0.120g, 0.190mmol) 中加入4M氯化氢的乙酸乙酯 (4mL) 溶液, 混合物在室温下搅拌1h。混合物真空浓缩, 残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化, 得到无色固体状标题化合物 (0.0307g, 30%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.31 (s, 1H), 7.73 (q, J=8.0Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 2H), 6.61 (dd, J=8.0, 2.4Hz, 1H), 6.22 (d, J=12.0Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.46 (br t, J=7.2Hz, 4H), 2.24 (quin, J=7.2Hz, 2H), 未观察到NH和COOH; MS (ES+) m/z 481.1 (M+1)。

[3547] 实施例323

[3548] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)-5-乙烯基苯磺酰胺甲酸酯



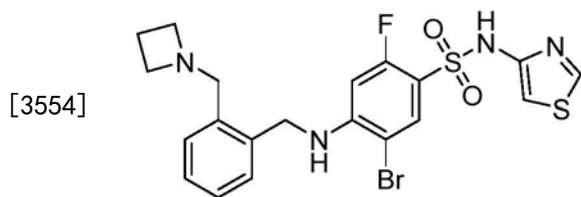
[3550] 步骤1. 制备叔丁基((5-溴-2,4-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[3552] 在0℃下, 向叔丁基噻唑-4-基氨基甲酸酯 (2.00g, 9.99mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (20mL) 混合物中加入氢化钠 (60%的矿物油分散体, 0.799g, 20.0mmol)。冷却至0℃后, 缓慢加入5-溴-2,4-二氟苯-1-磺酰氯 (3.79g, 13.0mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (5mL) 溶液。混合物在0℃下搅拌30分钟, 在环境温度下搅拌1h。然后将残余物倾入冰水 (50mL) 中, 水相用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。合并的有机提取物用盐水 (50mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤, 真空浓缩。将残余物通过9-13%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到黄色固体状标题化合物 (3.00g, 66%收率): (3.00g, 66%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.81

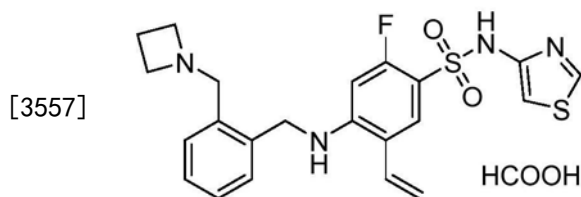
(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.38 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.08 (dd, $J=9.2, 8.0\text{Hz}$, 1H), 1.39 (s, 9H)。

[3553] 步骤2. 制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-5-溴-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



[3555] 向叔丁基(5-溴-2,4-二氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.60g, 1.32mmol)和碳酸钾(0.36g, 2.6mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(5mL)溶液中滴加(2-(吡啶-1-基甲基)苄基)甲胺(0.348g, 1.98mmol)。混合物在环境温度下搅拌12h。然后用水(60mL)稀释混合物,用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并的有机提取物用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤,真空浓缩。残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.20g, 30%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.66 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.25 (m, 4H), 6.97 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.53 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.23 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 4H), 2.12-2.08 (m, 2H), 未观察到NH; MS (ES+) m/z 511.0 (M+1), 513.0 (M+1)。

[3556] 步骤3. 制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)-5-乙烯基苯磺酰胺甲酸酯

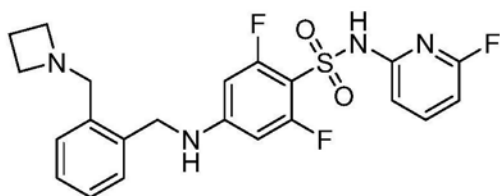


[3558] 向4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-5-溴-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺(0.20g, 0.39mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊烷(0.12g, 0.78mmol)和碳酸钠(0.0829g, 0.782mmol)的无水1,4-二噁烷(3mL)溶液中一次性加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.0572g, 0.0782mmol)。将混合物在100℃搅拌12h。冷却至环境温度后,用水(30mL)稀释混合物,并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机提取物用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.057g, 31%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.66 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.73 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.31 (m, 4H), 6.96 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.72 (dd, $J=17.2, 10.8\text{Hz}$, 1H), 6.36 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 5.61 (dd, $J=17.2, 0.8\text{Hz}$, 1H), 5.40-5.31 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.62 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 4H), 2.29 (quin, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 未观察到NH和COOH; MS (ES+) m/z 459.2 (M+1)。

[3559] 实施例324

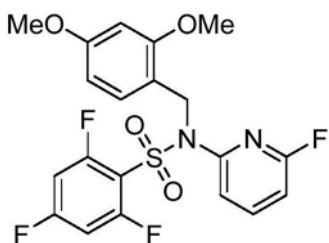
[3560] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺

[3561]



[3562] 步骤1. 制备N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4,6-三氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺

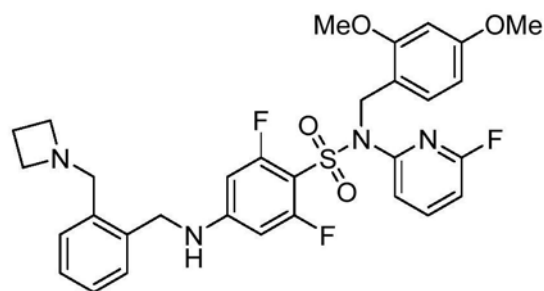
[3563]



[3564] 在 -78°C 下,向N-(2,4-二甲氧基苄基)-6-氟吡啶-2-胺(0.20g,0.76mmol)的无水四氢呋喃(10mL)溶液中滴加甲基锂(1.6mL,0.67mL)。将混合物加热至 0°C ,搅拌30分钟,然后冷却至 -78°C 。然后在 -78°C 下向其中加入2,4,6-三氟苯-1-磺酰氯(0.281g,1.22mmol)的无水四氢呋喃(3mL)溶液。将混合物升温至环境温度,搅拌2h。然后用水(50mL)稀释混合物,用乙酸乙酯($3\times 50\text{mL}$)萃取。合并的有机提取物用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩并将残余物通过含9%乙酸乙酯的石油醚溶液作为洗脱剂的制备型薄层色谱法纯化,得到黄色油状标题化合物(0.14g,40%收率): ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.69(q, $J=8.0\text{Hz}$,1H),7.27(d, $J=9.2\text{Hz}$,1H),7.15(dd, $J=7.6,1.6\text{Hz}$,1H),6.81-6.73(m,2H),6.69(dd, $J=8.0,2.4\text{Hz}$,1H),6.44-6.39(m,2H),5.13(s,2H),3.79(s,3H),3.76(s,3H);MS(ES+) m/z 479.1(M+23)。

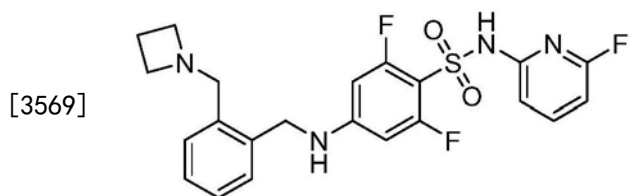
[3565] 步骤2. 制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,6-二氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺

[3566]



[3567] 向N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4,6-三氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺(0.11g,0.24mmol)和(2-(吡啶-1-基甲基)苄基)甲胺(0.0637g,0.362mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(4mL)溶液中加入碳酸钾(0.0666g,0.482mmol)。混合物在环境温度下搅拌12h,然后用水(50mL)稀释,用乙酸乙酯($3\times 50\text{mL}$)萃取。合并的有机提取物用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,得到黄色油状标题化合物(0.14g,95%收率):MS(ES+) m/z 613.2(M+1)。

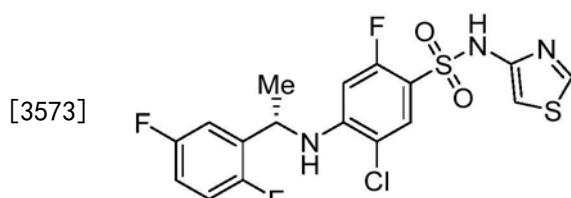
[3568] 步骤3. 制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺



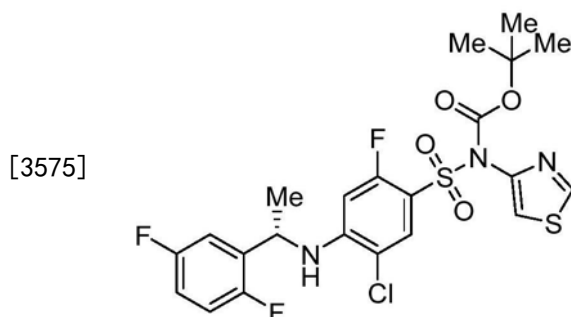
[3570] 向4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,6-二氟-N-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰胺(0.10g,0.16mmol)中加入4M氯化氢的乙酸乙酯(5mL)溶液,混合物在环境温度下搅拌1h。真空浓缩并将残余物通过含0.05%氢氧化铵的乙腈水溶液洗脱的制备型反相HPLC纯化,得到标题化合物(0.0269g,35%收率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.72(q,J=8.0Hz,1H),7.52(br s,1H),7.34-7.18(m,4H),6.78(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),6.54(br d,J=6.0Hz,1H),6.35(d,J=12.4Hz,2H),4.38(s,2H),3.60(s,2H),3.16(t,J=6.8Hz,4H),2.00(quin,J=6.8Hz,2H),未观察到NH;MS(ES+)m/z 463.1(M+1),464.1(M+1)。

[3571] 实施例325

[3572] 合成(S)-5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

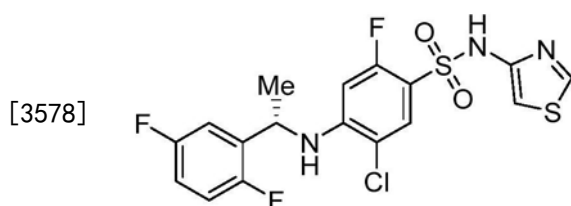


[3574] 步骤1.制备叔丁基(S)-((5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[3576] 按照实施例5步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-(2,5-二氟苯基)乙-1-胺盐酸盐代替(S)-1-(5-氯-2-氟苯基)乙-1-胺盐酸盐,得到黄色固体状标题化合物(0.800g,50%收率):MS(ES+)m/z 447.9(M-99)。

[3577] 步骤2.制备(S)-5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

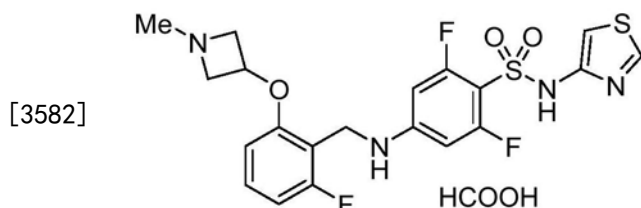


[3579] 按照实施例5步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以叔丁基(S)-

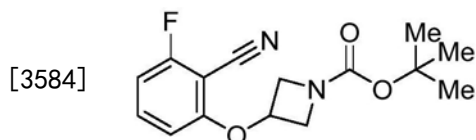
((5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯代替叔丁基(S)-((5-氯-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯,得到无色固体状标题化合物(0.153g,61%收率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.84(d,J=2.0Hz,1H),7.62(d,J=7.4Hz,1H),7.32-7.22(m,2H),7.18-7.10(m,1H),6.90(br s.,1H),6.61(d,J=7.8Hz,1H),6.39(d,J=13.0Hz,1H),4.93(quin,J=6.8Hz,1H),1.55(d,J=6.8Hz,3H),未观察到NH;MS(ES+)m/z 447.9(M+1)。

[3580] 实施例326

[3581] 合成2,6-二氟-4-((2-氟-6-((1-甲基吡啶-3-基)氧基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

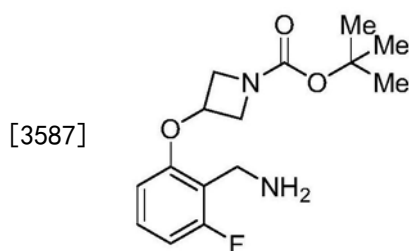


[3583] 步骤1.制备叔丁基3-(2-氰基-3-氟苯氧基)吡啶-1-羧酸酯



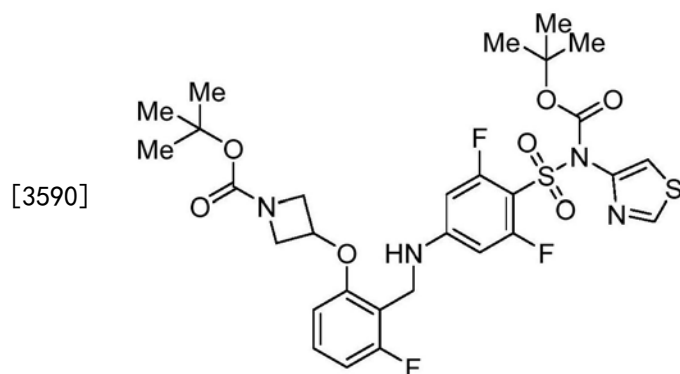
[3585] 将2-氟-6-羟基苯腈(1.50g,10.9mmol)、叔丁基3-(2-氰基-3-氟苯氧基)吡啶-1-羧酸酯(3.10g,10.9mmol)和碳酸钾(3.78g,27.3mmol)的无水二甲基甲酰胺(3mL)混合物在90℃搅拌12h。用水(60mL)稀释反应混合物,然后用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机相用盐水(40mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。减压浓缩滤液,将残余物通过18-25%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(2.00g,63%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.49(td,J=8.6,6.6Hz,1H),6.85(t,J=8.4Hz,1H),6.42(d,J=8.6Hz,1H),5.02-4.95(m,1H),4.34(ddd,J=9.8,6.4,1.0Hz,2H),4.07-4.14(m,2H),1.46(s,9H);MS(ES+)m/z 315.2(M+23)。

[3586] 步骤2.制备叔丁基3-(2-(氨基甲基)-3-氟苯氧基)吡啶-1-羧酸酯



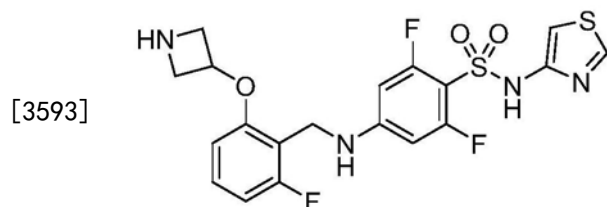
[3588] 向叔丁基3-(2-氰基-3-氟苯氧基)吡啶-1-羧酸酯(2.00g,6.84mmol)的甲醇(100mL)溶液和浓缩氢氧化铵(25mL)的混合物中加入雷尼镍(0.58g,6.84mmol),混合物在氢气气氛(50psi)和环境温度下搅拌12h。然后过滤反应混合物,减压浓缩滤液,得到无色油状标题化合物(1.00g,49%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.10(br s,1H),6.76(br s,1H),6.31(br d,J=6.1Hz,1H),4.92(br s,1H),4.33(dd,J=9.4,6.2Hz,2H),4.17-3.81(m,4H),1.45(s,9H),未观察到NH;MS(ES+)m/z 297.1(M+1)。

[3589] 步骤3. 制备叔丁基3-(2-(((4-(N-(叔丁氧羰基)-N-(噻唑-4-基)氨基磺酰基)-3,5-二氟苯基)氨基)甲基)-3-氟苯氧基)吡啶-1-羧酸酯



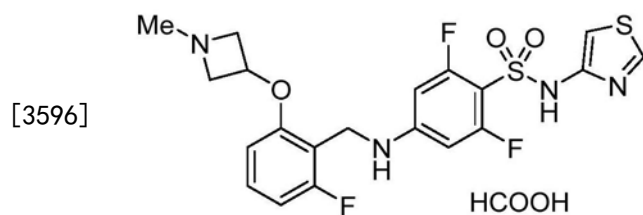
[3591] 向叔丁基3-(2-(氨基甲基)-3-氟苯氧基)吡啶-1-羧酸酯(0.20g, 0.67mmol)、叔丁基噻唑-4-基(2,4,6-三氟苯基)磺酰基)氨基甲酸酯(0.28g, 0.70mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(15mL)溶液中加入碳酸钾(0.18g, 1.3mmol)。混合物在环境温度下搅拌12h, 然后加入水(100mL), 混合物用乙酸乙酯(3×300mL)萃取。合并的有机层用盐水(40mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。减压浓缩滤液, 将残余物通过20-50%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色油状标题化合物(0.23g, 51%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.79 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.26 (m, 1H), 6.78 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.35 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.29 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 2H), 5.03-5.01 (m, 1H), 5.01-4.95 (m, 1H), 4.45 (br d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 4.37 (dd, $J=9.8, 6.26\text{Hz}$, 2H), 4.03 (dd, $J=10.4, 3.8\text{Hz}$, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.37 (s, 9H)。

[3592] 步骤4. 制备4-((2-(吡啶-3-基氧基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



[3594] 向叔丁基3-(2-(((4-(N-(叔丁氧羰基)-N-(噻唑-4-基)氨基磺酰基)-3,5-二氟苯基)氨基)甲基)-3-氟苯氧基)吡啶-1-羧酸酯(0.23g, 0.34mmol)中加入4M氯化氢(20mL)溶液, 混合物在室温下搅拌2h。真空浓缩并将残余物通过含0.05%氢氧化铵的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化, 得到无色固体状标题化合物(0.070g, 43%收率): MS (ES+) m/z 471.1 (M+1)。

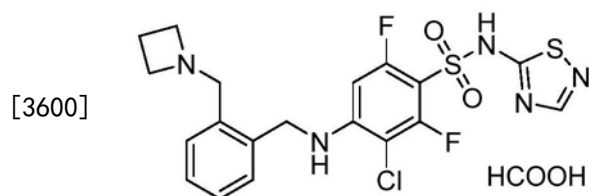
[3595] 步骤5. 制备2,6-二氟-4-((2-氟-6-((1-甲基吡啶-3-基)氧基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯



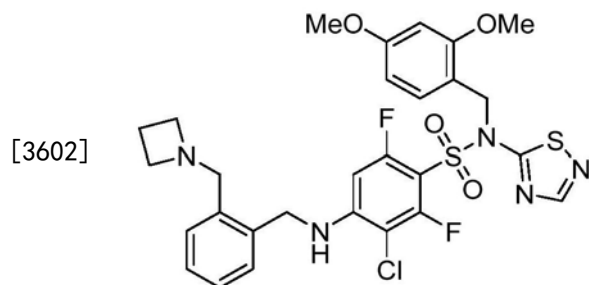
[3597] 将4-((2-(吡啶-3-基氧基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺(0.06g, 0.1mmol)、多聚甲醛(0.023g, 0.26mmol)和乙酸(0.00076g, 0.013mmol, 0.73mmol)的甲醇(2mL)溶液在环境温度下搅拌30分钟。然后向其中加入氰基硼氢化钠(0.016g, 0.26mmol), 混合物在环境温度下搅拌2.5h。反应混合物用水(50mL)稀释, 用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机提取物用盐水(30mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩并将残余物通过含10%甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱剂的制备型薄层色谱法纯化, 然后通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化, 得到无色固体状标题化合物(0.0055g, 9%收率): ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.72 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.46 (br s, 1H), 7.28 (dt, $J=8.4, 6.8\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.81 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.55 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.34-6.23 (m, 2H), 5.05-4.98 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.24 (dd, $J=11.2, 6.2\text{Hz}$, 2H), 3.76 (brdd, $J=11.0, 4.5\text{Hz}$, 2H), 2.71 (s, 3H), 未观察到NH和COOH。

[3598] 实施例327

[3599] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-3-氯-2,6-二氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺甲酸酯

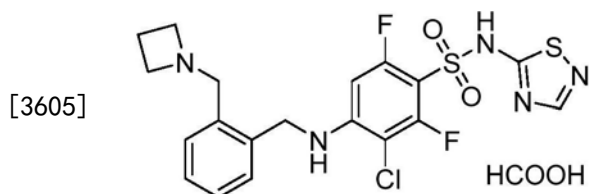


[3601] 步骤1. 制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-3-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,6-二氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺



[3603] 向3-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4,6-三氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺(0.600g, 1.25mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(3mL)溶液中加入碳酸铯(0.815g, 2.50mmol), 并将反应混合物在环境温度下搅拌12h。用乙酸乙酯(50mL)和水(20mL)稀释反应混合物合并的有机相用盐水(3×20mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并通过柱色谱法纯化残余物, 用石油醚中5-50%乙酸乙酯梯度洗脱, 得到标题化合物, 为浅棕色固体(0.288g, 36%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.12 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 4H), 7.12 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.29-6.24 (m, 1H), 6.20 (dd, $J=13.5, 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.14 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.61 (s, 6H), 3.53 (s, 2H), 3.15 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 4H), 2.05-1.97 (m, 2H), 未观察到NH。

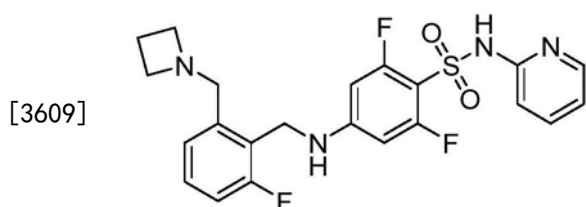
[3604] 步骤2. 制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-3-氯-2,6-二氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺甲酸酯



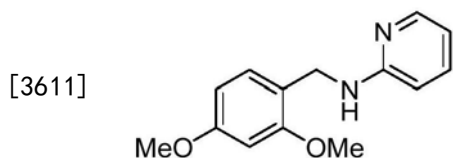
[3606] 向4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-3-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,6-二氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺(0.050g,0.079mmol)的二氯甲烷(10mL)混合物中加入三氟乙酸(0.090g,0.786mmol),并将反应混合物在环境温度下搅拌1h。真空浓缩并将残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.0190g,46%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.94(s,1H),7.50-7.32(m,4H),6.11(d,J=11.6Hz,1H),4.57(d,J=3.4Hz,4H),4.26(t,J=8.2Hz,4H),2.53(quin,J=8.1Hz,2H),未观察到NH和COOH;¹⁹F NMR(376.5MHz,CDCl₃) δ-109.1(s,1F),-109.2(s,1F);MS(ES+)m/z 486.2(M+1),488.2(M+1)。

[3607] 实施例328

[3608] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(吡啶-2-基)苯磺酰胺

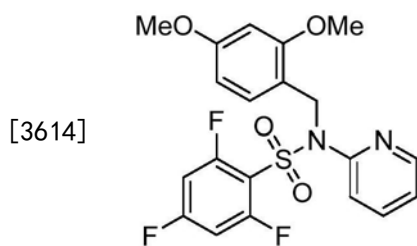


[3610] 步骤1.制备N-(2,4-二甲氧基苄基)吡啶-2-胺



[3612] 将2-氟吡啶(1.00g,10.3mmol)的(2,4-二甲氧基苄基)甲胺(1.72g,10.3mmol)溶液在110℃下搅拌12h。冷却至环境温度后,混合物通过5-60%梯度的乙腈水溶液洗脱的反相柱色谱法纯化,得到黄色固体状标题化合物(1.35g,52%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.10(dd,J=5.2,1.0Hz,1H),7.40(ddd,J=8.6,7.0,1.8Hz,1H),7.23(d,J=8.2Hz,1H),6.57(ddd,J=7.2,5.0,0.8Hz,1H),6.49(d,J=2.4Hz,1H),6.46-6.40(m,2H),5.11(br s,1H),4.42(brd,J=3.4Hz,2H),3.85(s,3H),3.81(s,3H);MS(ES+)m/z 245.3(M+1)。

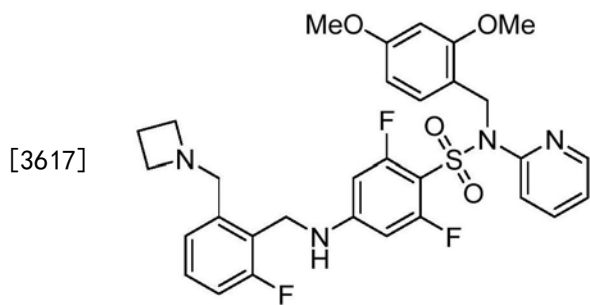
[3613] 步骤2.制备N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4,6-三氟-N-(吡啶-2-基)苯磺酰胺



[3615] 在-78℃下,向N-(2,4-二甲氧基苄基)吡啶-2-胺(0.80g,3.3mmol)的无水四氢呋喃(10mL)溶液中加入1.6M甲基锂(3.07mL,4.9mmol)溶液。在0℃下搅拌反应混合物30分钟,

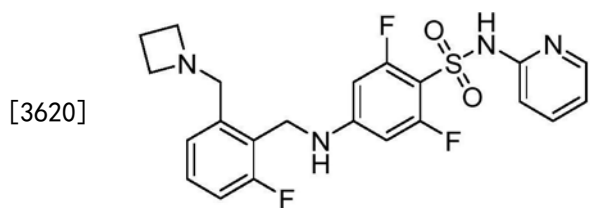
然后在-78℃下加入2,4,6-三氟苯磺酰氯(1.06g,4.58mmol)的无水四氢呋喃(2mL)溶液。将反应混合物升温至环境温度并搅拌3h。真空浓缩反应混合物,将残余物通过9-11%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到黄色油状标题化合物(1.00g,48%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.28(dd,J=4.8,1.2Hz,1H),7.61(dt,J=7.8,1.8Hz,1H),7.26-7.19(m,2H),7.07(ddd,J=7.4,4.8,0.8Hz,1H),6.73(t,J=8.8Hz,2H),6.41-6.36(m,2H),5.13(s,2H),3.76(s,3H),3.72(s,3H);MS(ES+)m/z 461.0(M+23)。

[3616] 步骤3.制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,6-二氟-N-(吡啶-2-基)苯磺酰胺



[3618] 将(2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)甲胺(0.31g,1.6mmol)、N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4,6-三氟-N-(吡啶-2-基)苯磺酰胺(0.70g,1.6mmol)和碳酸钾(0.442g,3.20mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(15mL)混合物在室温下搅拌12h。合并的有机相用盐水(3×20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并用5-60%梯度的乙腈水溶液将残余物通过反相柱色谱法进一步纯化,得到无色油状标题化合物(0.10g,10%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.30(dd,J=4.8,1.4Hz,1H),7.63-7.56(m,1H),7.44(d,J=8.2Hz,1H),7.27(s,2H),7.25-7.20(m,1H),7.09-7.00(m,3H),6.37(qd,J=4.4,2.3Hz,2H),6.18(d,J=11.9Hz,2H),5.17(s,2H),4.33(d,J=1.0Hz,2H),3.75(s,3H),3.72(s,3H),3.62(s,2H),3.25(br s,4H),2.13(quin,J=6.9Hz,2H);MS(ES+)m/z 613.2(M+1)。

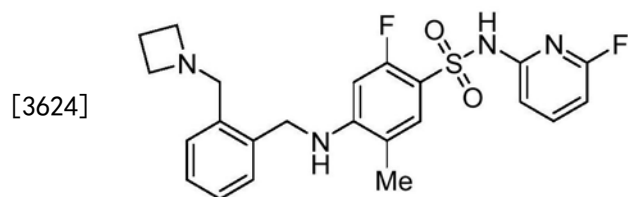
[3619] 步骤4.制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(吡啶-2-基)苯磺酰胺



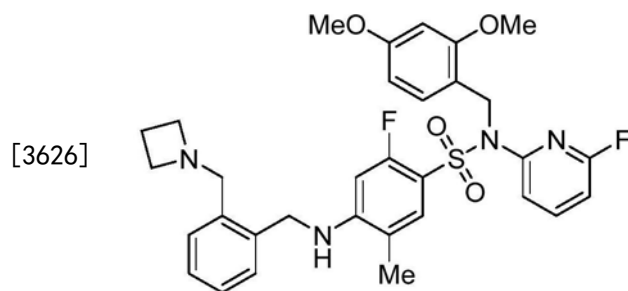
[3621] 向4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,6-二氟-N-(吡啶-2-基)苯磺酰胺(0.10g,0.16mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入三氟乙酸(0.04g,0.3mmol)。混合物在环境温度下搅拌1h,然后真空浓缩。残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液洗脱的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.0638g,80%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.31(br d,J=5.8Hz,1H),7.75-7.66(m,1H),7.55(d,J=8.8Hz,1H),7.27-7.21(m,1H),7.11-7.01(m,2H),6.78(t,J=6.4Hz,1H),6.19(br d,J=12.0Hz,2H),4.32(s,2H),3.78(br s,2H),3.42(br s,4H),2.28-2.14(m,2H),未观察到NH;MS(ES+)m/z 463.0(M+1)。

[3622] 实施例329

[3623] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-5-甲基苯磺酰胺

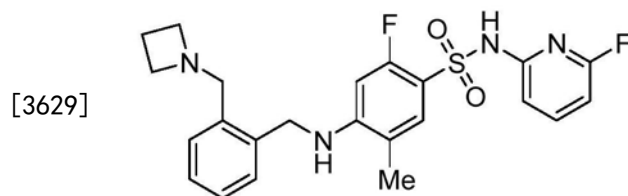


[3625] 步骤1.制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-5-甲基苯磺酰胺



[3627] 向4-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-5-甲基苯磺酰胺(0.300g,0.584mmol)的无水1,4-二噁烷(2mL)混合物中加入(2-(吡啶-1-基甲基)苄基)甲胺(0.206g,1.17mmol)、碳酸铯(0.571g,1.75mmol)和(2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苄基)]氯化钡(II)甲基叔丁基醚加合物(0.067g,0.088mmol)。将反应混合物加热至90℃保持12h。冷却至环境温度后,用水(10mL)稀释反应混合物,水相用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。合并的有机提取物用盐水(3×10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,残余物通过含50%乙酸乙酯的石油醚溶液作为洗脱剂的制备型薄层色谱法纯化,得到黄色油状标题化合物(0.200g,56%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.57(q,J=8.2Hz,1H),7.41(d,J=8.0Hz,1H),7.28(dd,J=7.8,1.8Hz,1H),7.25-7.19(m,4H),6.71(br s,1H),6.52(dd,J=7.8,3.0Hz,1H),6.34-6.28(m,3H),5.00(s,2H),4.21(s,2H),3.67(d,J=7.2Hz,6H),3.52(s,2H),3.14(t,J=7.0Hz,4H),2.09(s,3H),2.02-1.98(m,2H),未观察到NH;MS(ES+) m/z609.4(M+1)。

[3628] 步骤2.制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-5-甲基苯磺酰胺

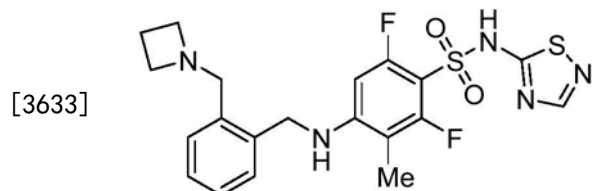


[3630] 向4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(6-氟吡啶-2-基)-5-甲基苯磺酰胺(0.200g,0.329mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入三氟乙酸(1.54g,13.5mmol),混合物在环境温度下搅拌1h。真空浓缩反应混合物。将残余物通过含0.05%氢氧化铵的乙腈水溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.045g,29%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.58(q,J=8.0Hz,1H),7.45(d,J=8.2Hz,1H),7.21(dd,J=3.8,1.4Hz,3H),7.10(dd,J=7.8,1.8Hz,1H),7.02-6.63(m,1H),6.48(dd,J=2.4,

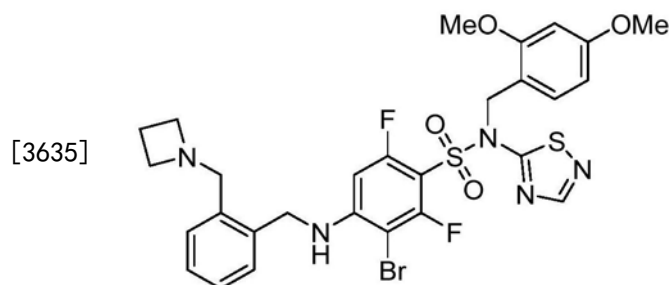
7.8Hz, 1H), 6.35 (d, J=13.4Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.17 (br s, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (td, J=14.0, 6.8Hz, 2H), 未观察到NH; ^{19}F NMR (376.5MHz, CDCl_3) -69.2 (s, 1F), -109.8 (s, 1F); MS (ES+) m/z 459.2 (M+1)。

[3631] 实施例330

[3632] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟-3-甲基-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺

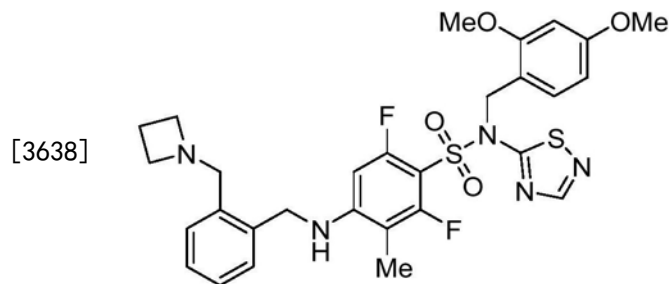


[3634] 步骤1. 制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-3-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,6-二氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺



[3636] 向3-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4,6-三氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺 (1.00g, 1.91mmol) 的无水N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 溶液中加入碳酸铯 (1.87g, 5.73mmol) 和 (2-(吡啶-1-基甲基)苄基)甲胺 (0.673g, 3.82mmol)。混合物在环境温度下搅拌12h。反应混合物用水 (20mL) 稀释, 水相用乙酸乙酯 (2×20mL) 萃取。合并的有机提取物用盐水 (20mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过9-33%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到黄色油状标题化合物 (0.600g, 46% 收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.21 (s, 1H), 7.33-7.29 (m, 3H), 7.22 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.39-6.30 (m, 2H), 6.30-6.22 (m, 1H), 6.22-6.19 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.75 (d, J=7.8Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.28 (t, J=7.2Hz, 4H), 2.12 (quin, J=7.2Hz, 2H), 未观察到NH。

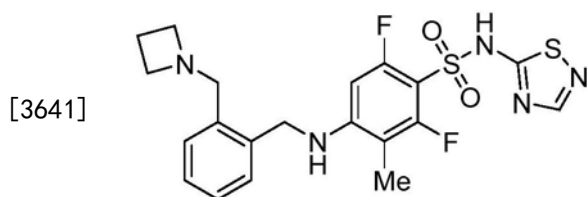
[3637] 步骤2. 制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,6-二氟-3-甲基-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺



[3639] 向4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-3-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,6-二氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺 (0.500g, 0.734mmol) 的无水甲苯 (8mL) 混合物中加入

甲基硼酸(0.087g,1.5mmol)、2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯(0.064g,0.15mmol)、磷酸钾(0.467g,2.20mmol)和乙酸钡(II)(0.033g,0.147mmol)。将混合物脱气并加热至110℃保持12h。冷却至环境温度后,过滤反应混合物,滤液减压浓缩。将残余物通过9-33%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到黄色固体标题化合物(0.300g,66%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.18(s,1H),7.35-7.30(m,4H),7.20(d,J=8.4Hz,1H),6.36(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),6.30(d,J=2.4Hz,1H),6.21(br d,J=13.6Hz,1H),5.33(s,2H),4.40-4.28(m,2H),3.76-3.74(m,3H),3.73(s,3H),3.70(s,2H),3.34(br s,4H),2.14(br s,2H),2.00(d,J=1.8Hz,3H),未观察到NH;MS(ES+) m/z 616.4(M+1)。

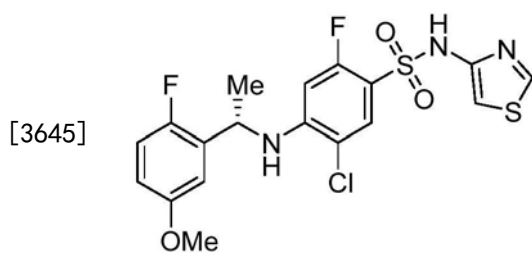
[3640] 步骤3.制备4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-2,6-二氟-3-甲基-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺



[3642] 向4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,6-二氟-3-甲基-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺(0.280g,0.454mmol)的二氯甲烷(10mL)混合物中加入三氟乙酸(2mL),并将混合物在环境温度下搅拌30分钟。将真空浓缩反应混合物,残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体标题化合物(0.065g,31%收率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.87(s,1H),7.41-7.25(m,4H),6.55(br s,1H),6.04(d,J=13.4Hz,1H),4.46(br s,2H),4.41(s,2H),4.02(br t,J=7.8Hz,4H),2.34(quin,J=7.8Hz,2H),2.00(d,J=0.8Hz,3H),NH signal not observed;MS(ES+) m/z 466.3(M+1)。

[3643] 实施例331

[3644] 合成(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

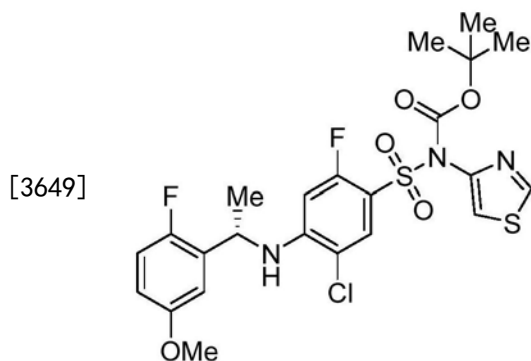


[3646] 步骤1.制备叔丁基(S)-((5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基)氨基)苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯

[3647] 向叔丁基(5-氯-2,4-二氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.250g,0.609mmol)和(S)-1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙醇胺(0.124g,0.730mmol)的无水二甲亚砜(2mL)溶液中一次加入碳酸铯(0.397g,1.22mmol)。混合物在环境温度下搅拌12h。混合物用水(30mL)稀释,水相用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。合并的有机提取物用盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过33%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(0.150g,44%收率):¹H NMR(400MHz,

CDCl_3) δ 8.79 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.04 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.81-6.75 (m, 1H), 6.75-6.71 (m, 1H), 6.20 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 5.32-5.26 (m, 1H), 4.87-4.77 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.67 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.37 (s, 9H); MS (ES+) m/z 460.0 (M-99)。

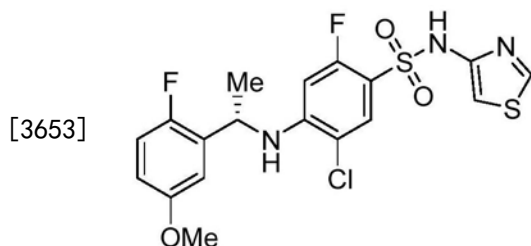
[3648] 步骤2. 制备(S)-5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



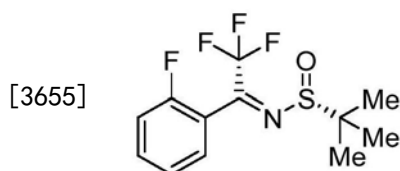
[3650] 向叔丁基(S)-((5-氯-2-氟-4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基)氨基)苯基)-磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.150g, 0.268mmol)中加入4M氯化氢的乙酸乙酯(5mL)溶液, 并将反应混合物在环境温度下搅拌30分钟。混合物真空浓缩。残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化, 得到无色固体状标题化合物(0.088g, 66% yield: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.00 (s, 1H), 8.68 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.02 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.78-6.73 (m, 1H), 6.71 (dd, $J=6.2$, 3.2Hz, 1H), 6.12 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 5.18 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 4.74 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H); MS (ES+) m/z 460.1 (M+1)。

[3651] 实施例332

[3652] 合成(R)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)-4-((2,2,2-三氟-1-(2-氟苯基)乙基)氨基)苯磺酰胺



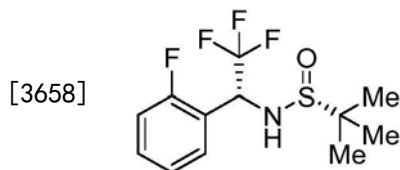
[3654] 步骤1. 制备(R)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟-1-(2-氟苯基)亚乙基)丙-2-亚磺酰胺



[3656] 向2,2,2-三氟-1-(2-氟苯基)乙酮(8.0g, 42mmol)和(R)-2-甲基丙烷-2-磺酰亚胺(6.3g, 52mmol)的无水乙醚(300mL)溶液中加入异丙醇钛(IV)(29.5g, 104mmol, 30.8mL)。混合物在50℃搅拌24h, 然后冷却至环境温度。使用粗制标题化合物, 无需进一步纯化。

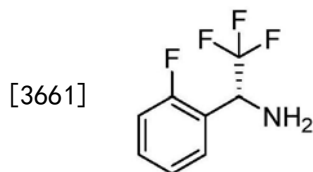
[3657] 步骤2. 制备(R)-2-甲基-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(2-氟苯基)乙基)丙烷-2-亚磺酰

胺



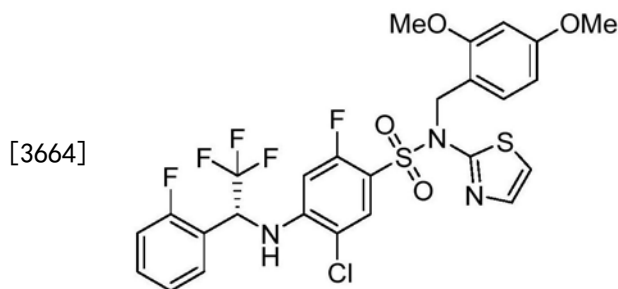
[3659] 向(R)-2-甲基-N-((2,2,2-三氟-1-(2-氟苯基)亚乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(10.0g, 33.8mmol)的无水乙醚(200mL)溶液中,在-78℃下分批加入硼氢化钠(3.8g,101.5mmol)。混合物在此温度下搅拌3h,然后在-78℃下用盐水(200mL)稀释合并的有机提取物在减压下浓缩。将残余物通过25%乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(6.0g,60%收率,94%de)。非对映体过量通过¹H NMR测定:¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.35-7.50(m,2H),7.18-7.25(m,1H),7.14(td,J=9.2,0.8Hz,1H),5.25(quin,J=6.8Hz,1H),4.00(d,J=5.2Hz,1H),1.22(s,9H);MS(ES+)m/z 298.1(M+1)。

[3660] 步骤3.制备(R)-2,2,2-三氟-1-(2-氟苯基)乙-1-胺



[3662] 向(R)-2-甲基-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(2-氟苯基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(1.5g, 5.0mmol)中加入4M氯化氢甲醇溶液(10mL),所得混合物在环境温度下搅拌4h。真空浓缩反应混合物。残余物用甲醇(1mL)稀释并通过从甲基叔丁基醚(30mL)重结晶纯化,得到无色固体状标题化合物(0.920g,94%收率):¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 7.59-7.77(m,2H),7.28-7.50(m,2H),5.63(q,J=7.6Hz,1H),未观察到NH。

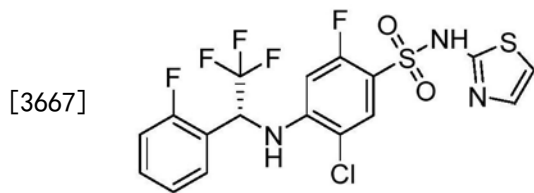
[3663] 步骤4.制备(R)-5-氯-N-((2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)-4-((2,2,2-三氟-1-(2-氟苯基)乙基)氨基)苯磺酰胺



[3665] 向(R)-2,2,2-三氟-1-(2-氟苯基)乙胺(0.170g,0.880mmol)和4-溴-5-氯-N-((2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)苯磺酰胺(0.4592g,0.8801mmol)的无水甲苯(2.5mL)混合物中加入叔丁醇钾(0.395g,3.51mmol),和(2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苄基)]氯化钯(II)甲基叔丁基醚加合物。将反应混合物脱气,加热至80℃保持12h。混合物用乙酸乙酯(40mL)和水(30mL)稀释,水相用乙酸乙酯(3×40mL)洗涤。真空浓缩合并的有机相。将残余物通过25%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化,得到黄色油状标题化合物(0.110g,20%收率):MS(ES+)m/z 634.1(M+1),636.1(M+1)。

[3666] 步骤5.制备(R)-5-氯-2-氟-N-(噻唑-2-基)-4-((2,2,2-三氟-1-(2-氟苯基)乙

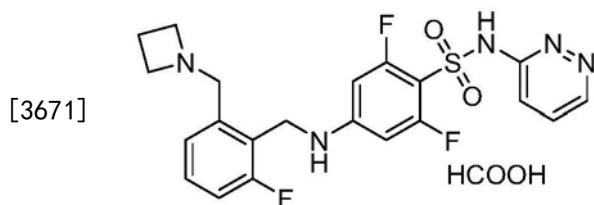
基)氨基)苯磺酰胺



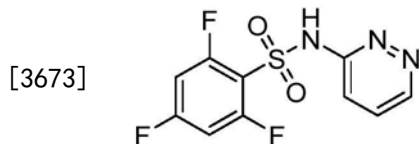
[3668] 按照实施例327步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(R)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(噻唑-2-基)-4-((2,2,2-三氟-1-(2-氟苯基)乙基)氨基)苯磺酰胺代替4-((2-(吡啶-1-基甲基)苄基)氨基)-3-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,6-二氟-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺,得到无色固体状标题化合物(0.0369g,48%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ12.93(br s,1H),7.94(d,J=7.2Hz,1H),7.37-7.50(m,2H),7.13-7.27(m,3H),6.54(d,J=4.4Hz,1H),6.38(d,J=11.6Hz,1H),5.57(d,J=8.3Hz,1H),5.24-5.40(m,1H);MS(ES+)m/z 484.1(M+1),486.1(M+1)。

[3669] 实施例333

[3670] 合成4-((2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(哒嗪-3-基)苯磺酰胺甲酸酯



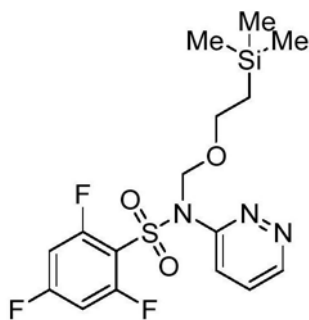
[3672] 步骤1.制备2,4,6-三氟-N-(哒嗪-3-基)苯磺酰胺



[3674] 向哒嗪-3-胺(10.0g,105mmol)、吡啶(16.6g,210mmol,17mL)和4-二甲氨基吡啶(1.28g,10.5mmol)的二氯甲烷(150mL)溶液中滴加2,4,6-三氟苯-1-磺酰氯(29.1g,126mmol)。混合物在环境温度下搅拌12h。混合物真空浓缩,残余物用水(200mL)稀释。分离各层,水相用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。合并的有机提取物用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤并真空浓缩。将残余物通过17-50%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到黄色固体状标题化合物(1.50g,5%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ12.99(br s,1H),8.21(dd,J=4.0,1.6Hz,1H),7.50-7.45(m,1H),7.43-7.37(m,1H),6.82-6.73(m,2H)。

[3675] 步骤2.制备2,4,6-三氟-N-(哒嗪-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)苯磺酰胺

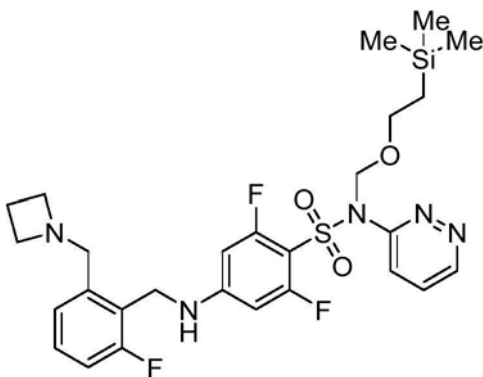
[3676]



[3677] 在0℃下向2,4,6-三氟-N-(吡嗪-3-基)苯磺酰胺(1.50g,5.19mmol)和碳酸钾(1.43g,10.4mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(20mL)溶液中滴加2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(1.04g,6.22mmol)。混合物在环境温度下搅拌1h。混合物用水(50mL)稀释并用乙基萃取合并的有机提取物用盐水(30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤并真空浓缩。将残余物通过17-25%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到黄色固体状标题化合物(1.10g,51%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.42(dd,J=9.6,1.6Hz,1H),8.14(dd,J=4.0,1.6Hz,1H),7.43(dd,J=9.6,4.0Hz,1H),6.81-6.72(m,2H),5.69(s,2H),3.78-3.68(m,2H),0.98-0.90(m,2H),0.00(s,9H);MS(ES+)m/z 420.3(M+1)。

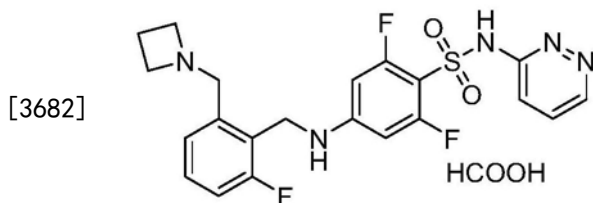
[3678] 步骤3.制备4-((2-(吡丁啉-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(吡嗪-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)苯磺酰胺

[3679]



[3680] 向2,4,6-三氟-N-(吡嗪-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)苯磺酰胺(1.00g,2.38mmol)和(2-(吡丁啉-1-基甲基)-6-氟苄基)甲胺(0.74g,3.8mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(15mL)溶液中一次加入碳酸钾(0.66g,4.8mmol)。混合物在环境温度下搅拌12h。混合物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。合并的有机提取物用盐水(30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤并真空浓缩。通过含0.05%氢氧化铵的乙腈水溶液洗脱的制备型反相HPLC纯化,得到黄色油状标题化合物(0.13g,9%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.39(dd,J=9.6,1.6Hz,1H),8.05(dd,J=4.0,1.6Hz,1H),7.92-7.53(m,1H),7.36-7.31(m,1H),7.29-7.22(m,1H),7.11-7.04(m,2H),6.25(d,J=11.6Hz,2H),5.70(s,2H),4.36(s,2H),3.81-3.73(m,2H),3.63(br s,2H),3.32-3.19(m,4H),2.22-2.11(m,2H),1.02-0.93(m,2H),0.00(s,9H);MS(ES+)m/z 594.4(M+1)。

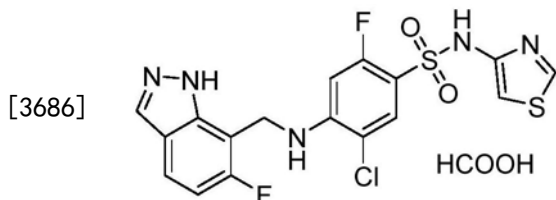
[3681] 步骤4.制备4-((2-(吡丁啉-1-基甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(吡嗪-3-基)苯磺酰胺甲酸酯



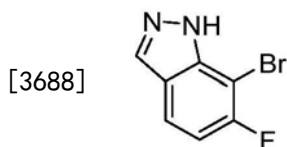
[3683] 将固体状4-((2-((4-(2,6-二氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(吡嗪-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)苯磺酰胺(0.12g,0.20mmol)溶解在4M氯化氢的甲醇(12mL)溶液中,在环境温度下搅拌1h。真空浓缩后,通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液洗脱的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.0924g,90%收率):¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ8.39 (br s,1H),8.18 (dd,J=3.6,1.6Hz,1H),7.42-7.34 (m,2H),7.32-7.28 (m,1H),7.14-7.07 (m,2H),6.22 (d,J=12.0Hz,2H),4.37 (s,2H),3.88 (s,2H),3.52 (t,J=7.2Hz,4H),2.26 (quin,J=7.2Hz,2H),丢失1COOH and 2N-H信号;¹⁹F NMR (376.5MHz,CDCl₃) δ-108.0,-115.1;MS (ES+) m/z 464.1 (M+1)。

[3684] 实施例334

[3685] 合成5-氯-2-氟-4-(((6-氟-1H-吡唑-7-基)甲基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯

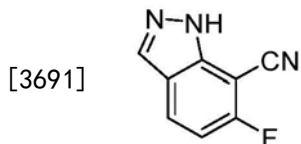


[3687] 步骤1.制备7-溴-6-氟-1H-吡唑



[3689] 向3-溴-2,4-二氟苯甲醛(3.00g,13.6mmol)的1,2-二甲氧基乙烷(20mL)溶液中滴加一水合肼(10.3g,206mmol)。混合物在100℃搅拌12h。冷却至环境温度后,混合物真空浓缩,用水(100mL)稀释,用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。合并的有机提取物用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过9-25%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到黄色固体状标题化合物(1.50g,51%收率):¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ10.14 (br s,1H),8.08 (br s,1H),7.59 (dd,J=8.8,4.4Hz,1H),6.96 (t,J=8.8Hz,1H);MS (ES+) m/z 215.1 (M+1),217.1 (M+1)。

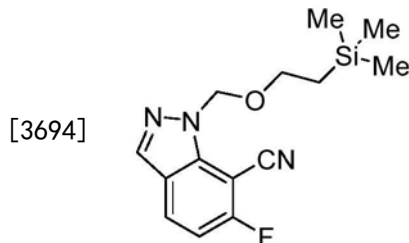
[3690] 步骤2.制备6-氟-1H-吡唑-7-腈



[3692] 在微波反应器中将7-溴-6-氟-1H-吡唑(1.50g,6.98mmol)、四基[三苯基膦]钯(0)(0.40g,0.349mmol)和氰化锌(2.46g,20.9mmol,1.33mL)的无水二甲基甲酰胺(10mL)混合物加热至120℃保持1h。冷却至室温后,用水(100mL)稀释混合物,并用乙酸乙酯(3×30mL)

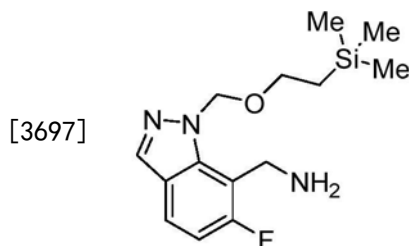
萃取。合并的有机提取物用盐水(100mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并通过含0.1%氢氧化铵的乙腈水溶液洗脱的反相色谱法纯化,得到黄色固体状标题化合物(0.37g,33%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.26 (s, 1H), 8.01 (dd, $J=8.8, 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.09 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 未观察到NH; MS (ES+) m/z 162.2 (M+1)。

[3693] 步骤3. 制备6-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-7-腈



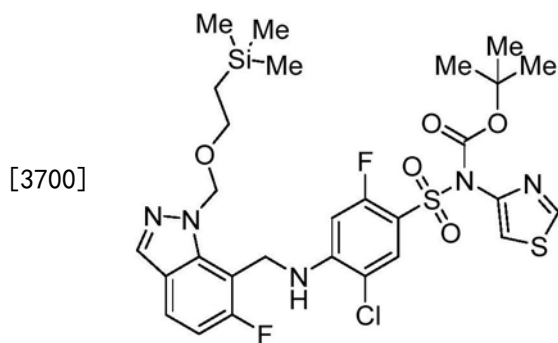
[3695] 在0℃下向6-氟-1H-吡啶-7-腈(0.37g, 2.3mmol)和碳酸钾(0.636g, 4.60mmol)的无水二甲基甲酰胺(8mL)溶液中滴加2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基氯甲烷(0.575g, 3.45mmol)。混合物在0℃下搅拌1h,然后用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。合并的有机提取物用盐水(30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过33%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化,得到无色固体状标题化合物(0.27g, 40%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.12 (s, 1H), 7.97 (dd, $J=8.8, 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.11 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.69-3.61 (m, 2H), 0.99-0.92 (m, 2H), 0.03 (s, 9H)。

[3696] 步骤4. 制备(6-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-7-基)甲胺



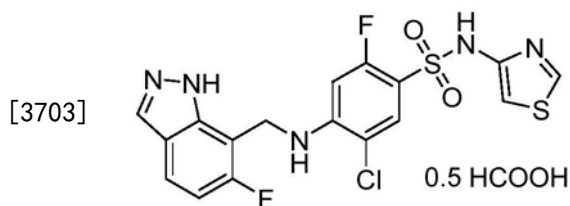
[3698] 向6-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-7-腈(0.13g, 0.45mmol)的甲醇(8mL)和氢氧化铵(2mL)溶液中一次加入雷尼镍(0.0038g, 0.045mmol)。混合物在环境温度和氢气气氛(50psi)下搅拌12h。过滤混合物,真空浓缩滤液,得到黄色固体状标题化合物(0.13g, 98%收率): MS (ES+) m/z 296.3 (M+1)。

[3699] 步骤5. 制备叔丁基((5-氯-2-氟-4-(((6-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-7-基)甲基)氨基)苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[3701] 向(6-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-7-基)甲胺(0.11g, 0.37mmol)和叔丁基(5-氯-2,4-二氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.153g, 0.372mmol)的无水二甲基甲酰胺(5mL)溶液中一次加入碳酸钾(0.103g, 0.745mmol)。混合物在环境温度下搅拌12h。混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并的有机提取物用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤,滤液真空浓缩。将残余物通过33%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化,得到无色油状标题化合物(0.10g, 39%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.85 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.78 (dd, $J=8.8, 5.2\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.08 (m, 1H), 6.81 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.42 (br s, 1H), 4.91 (br d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 3.66-3.60 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.99-0.93 (m, 2H), 0.00 (s, 9H); MS (ES+) m/z 686.2 (M+1)。

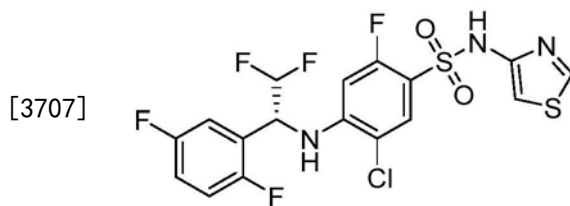
[3702] 步骤6. 制备5-氯-2-氟-4-(((6-氟-1H-吡唑-7-基)甲基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺甲酸酯



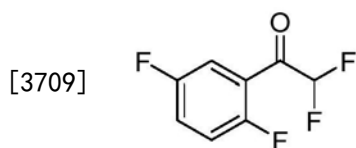
[3704] 向叔丁基((5-氯-2-氟-4-(((6-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-7-基)甲基)氨基)苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.090g, 0.13mmol)中加入4M氯化氢的甲醇(9mL)溶液,混合物在室温下搅拌12h。真空浓缩后,将残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液洗脱的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.0326g, 49%收率): ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.34 (br s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.30 (br s, 0.5H), 8.11 (s, 1H), 7.74 (dd, $J=8.8, 5.2\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.02 (dd, $J=10.0, 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.97 (br s, 1H), 6.68 (br s, 1H), 6.62 (br d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 4.71 (br d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H); MS (ES+) m/z 456.0 (M+1)。

[3705] 实施例335

[3706] 合成(R)-5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)-2,2-二氟乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



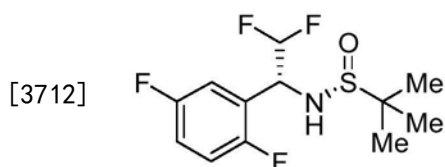
[3708] 步骤1. 制备1-(2,5-二氟苯基)-2,2-二氟苯基-1-酮



[3710] 在-70℃下,将N-丁基锂(2.5M, 23.14mL, 57.9mmol)滴加到N,N-二异丙胺(5.85g, 57.9mmol, 8.13mL)的无水四氢呋喃(100mL)溶液中。搅拌30分钟后,在-70℃下将1,4-二氟

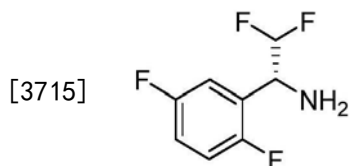
苯 (6.00g, 52.6mmol, 5.13mL) 滴加到混合物中。在 -70℃ 下再搅拌 30 分钟后, 滴加 2,2-二氟乙酸酯 (7.83g, 63.11mmol)。将反应混合物升温至环境温度并搅拌 1h。用水 (100mL) 稀释混合物并用乙酸乙酯 (2×100mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥并过滤, 滤液真空浓缩。将残余物通过 1-5% 梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色油状标题化合物 (5.00g, 49% 收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.56 (ddd, $J=8.2, 5.2, 3.2\text{Hz}$, 1H), 7.29 (tdd, $J=8.8, 7.2, 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.08 (m, 1H), 6.35 (td, $J=53.2, 2.8\text{Hz}$, 1H)。

[3711] 步骤 2. 制备 (R)-N-((R)-1-(2,5-二氟苯基)-2,2-二氟乙基)-2-甲基丙烷磺酰亚胺



[3713] 在环境温度下, 向 (R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (4.73g, 39.1mmol) 和异丙醇钛 (IV) 的无水乙醚 (100mL) 溶液中加入 1-(2,5-二氟苯基)-2,2-二氟乙酮 (5.00g, 26.0mmol)。将反应混合物加热回流 1h。然后将混合物冷却至 -70℃, 分批加入硼氢化钠 (2.36g, 62.5mmol)。将所得混合物在 -70℃ 搅拌 3h, 用饱和盐水溶液 (20mL) 稀释, 并升温至环境温度。所得悬浮液通过硅藻土塞过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (20mL) 洗涤。合并的滤液用盐水 (20mL) 洗涤。水层用乙酸乙酯 (2×100mL) 萃取。合并的有机提取物用无水硫酸钠干燥并过滤, 滤液真空浓缩。将残余物通过 9-33% 梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化, 得到无色油状标题化合物 (3.00g, 39% 收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.14-7.08 (m, 3H), 6.08 (t, $J=55.2\text{Hz}$, 1H), 4.99 (ddt, $J=12.0, 6.0, 3.6\text{Hz}$, 1H), 3.94 (br d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 1.27 (s, 9H)。

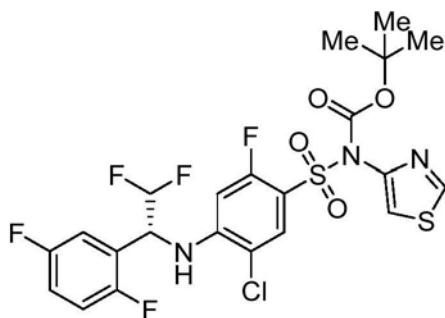
[3714] 步骤 3. 制备 (R)-1-(2,5-二氟苯基)-2,2-二氟乙-1-胺



[3716] 向 (R)-N-((R)-1-(2,5-二氟苯基)-2,2-二氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (1.20g, 4.04mmol) 中加入 4M 氯化氢甲醇溶液 (12.01mL), 混合物在环境温度下搅拌 1h。减压浓缩反应混合物, 得到无色固体状标题化合物 (0.600g, 77% 收率): ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.52 (br s, 2H), 7.86-7.70 (m, 1H), 7.53-7.34 (m, 2H), 6.61 (t, $J=54.0\text{Hz}$, 1H), 5.18-4.96 (m, 1H); MS (ES+) m/z 194.0 (M+1)。

[3717] 步骤 4. 制备叔丁基 (R)-((5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)-2,2-二氟乙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯

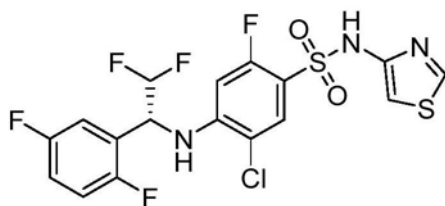
[3718]



[3719] 向叔丁基(5-氯-2,4-二氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.300g, 0.730mmol)的无水二甲亚砜(5mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.319mL, 1.83mmol)和(R)-1-(2,5-二氟苯基)-2,2-二氟乙胺(0.423g, 2.19mmol)。然后将混合物加热至70℃保持24h。用水(10mL)稀释反应混合物,并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过20%的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化,得到黄色油状标题化合物(0.080g, 19%收率): MS (ES+) m/z 483.9 (M-99), 485.9 (M-99)。

[3720] 步骤5. 制备(R)-5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)-2,2-二氟乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

[3721]

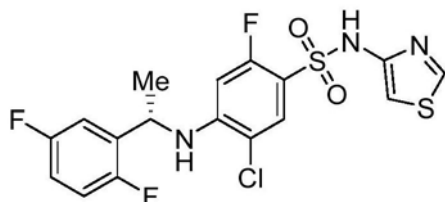


[3722] 向叔丁基(R)-(5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)-2,2-二氟乙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯(0.080g, 0.137mmol)中加入4M氯化氢甲醇(5mL)溶液,并将反应混合物在环境温度下搅拌30分钟。真空浓缩后,残余物通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相HPLC纯化,得到无色固体状标题化合物(0.017g, 26%收率): ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.70 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.75 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.31-7.22 (m, 2H), 7.22-7.13 (m, 1H), 6.92 (d, J=1.2Hz, 1H), 6.55 (d, J=12.4Hz, 1H), 6.33 (dt, J=55.2, 4.0Hz, 1H), 5.31 (dt, J=11.8, 4.0Hz, 1H), 未观察到NH. MS (ES+) m/z 483.9 (M+1), 485.9 (M+1)。

[3723] 实施例336

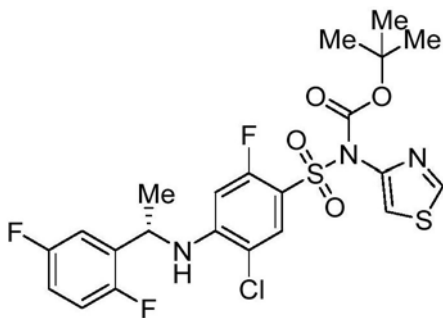
[3724] 合成(S)-5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

[3725]



[3726] 步骤1. 制备叔丁基(S)-(5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯

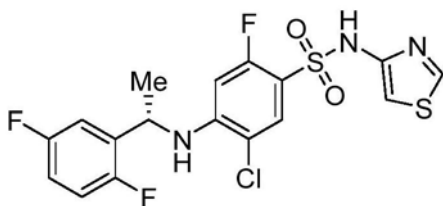
[3727]



[3728] 按照实施例5步骤1所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以(S)-1-(2,5-二氟苯基)乙-1-胺盐酸盐代替(S)-1-(5-氯-2-氟苯基)乙-1-胺盐酸盐,得到黄色固体(0.800mg,50%):MS (ES+) m/z 447.9 (M-99)。

[3729] 步骤2.制备(S)-5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

[3730]



[3731] 按照实施例5步骤2所述的步骤,并根据需要进行非关键性调整,以叔丁基(S)-((5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯代替叔丁基(S)-((5-氯-4-((1-(5-氯-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯,得到无色固体状标题化合物(0.153mg,61%收率): ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 8.84 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.22 (m, 2H), 7.18-7.10 (m, 1H), 6.90 (br s, 1H), 6.61 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.39 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 4.93 (quin, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 1.55 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 未观察到NH;MS (ES+) m/z 447.9 (M+1)。

[3732] 实施例337

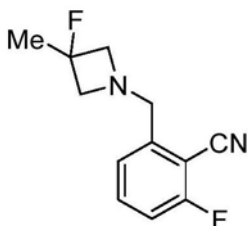
[3733] 合成2,6-二氟-4-((2-氟-6-((3-氟-3-甲基吡丁啶-1-基)甲基)苄基)氨基)-N-(异噁唑-3-基)苯磺酰胺甲酸酯

[3734]



[3735] 步骤1.制备2-氟-6-((3-氟-3-甲基吡丁啶-1-基)甲基)苄腈

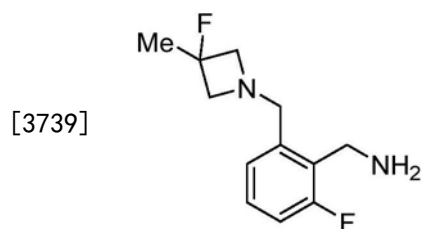
[3736]



[3737] 向2-(溴甲基)-6-氟苯腈(0.35g,1.64mmol)和3-氟-3-甲基吡丁啶盐酸盐(0.27g,

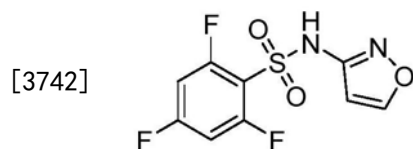
2.13mmol)的无水二甲基甲酰胺(10mL)溶液中加入碳酸钾(0.90g,6.54mmol)。混合物在环境温度下搅拌12h,然后用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机提取物用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过20-35%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到无色油状标题化合物2-氟-6-((3-氟-3-甲基吡啶丁啉-1-基)甲基)苄胺(0.36g,99%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.48(td,J=8.2,5.6Hz,1H),7.24(d,J=7.6Hz,1H),7.03(t,J=8.4Hz,1H),3.80(s,2H),3.40-3.23(m,4H),1.64-1.54(m,3H);MS(ES+) m/z 223.3(M+1)。

[3738] 步骤2.制备(2-氟-6-((3-氟-3-甲基吡啶丁啉-1-基)甲基)苯基)甲胺



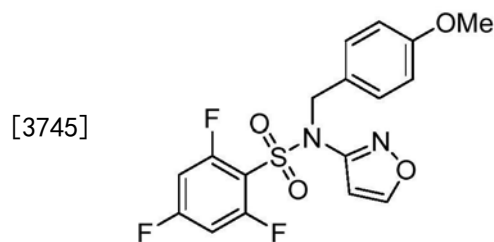
[3740] 向2-氟-6-((3-氟-3-甲基吡啶丁啉-1-基)甲基)苄胺(0.31g,1.39mmol)的甲醇(20mL)和氢氧化铵(4mL)溶液中加入雷尼镍(0.024g,0.28mmol)。混合物在氢气气氛(50psi)和环境温度下搅拌12h。过滤混合物,滤液真空浓缩。残余物通过乙腈水溶液(含有碳酸铵,0.010M)梯度洗脱的制备型反相HPLC纯化,得到无色油状标题化合物(0.11g,35%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.14-7.07(m,1H),6.98-6.91(m,2H),3.84(d,J=1.6Hz,2H),3.66(s,2H),3.31-3.13(m,4H),1.58-1.48(m,3H),未观察到NH;MS(ES+) m/z 227.3(M+1)。

[3741] 步骤3.制备2,4,6-三氟-N-(异噁唑-3-基)苯磺酰胺



[3743] 向异噁唑-3-胺(10.00g,119mmol)、吡啶(18.80g,238mmol)和N,N-二甲基吡啶-4-胺(1.45g,11.9mmol)的无水二氯甲烷(100mL)混合物中加入2,4,6-三氟苯磺酰氯(32.90g,142.70mmol),并将混合物在环境温度下搅拌3h合并的有机层用盐水(3×100mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并通过10-100%梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化,得到黄色固体状标题化合物(13.8g,42%收率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.18(d,J=1.8Hz,1H),6.71(t,J=8.4Hz,2H),6.53(d,J=1.8Hz,1H),未观察到NH;MS(ES+) m/z 279.0(M+1)。

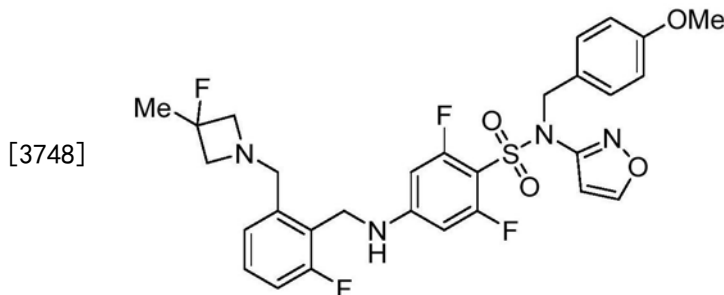
[3744] 步骤4.制备2,4,6-三氟-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)-苯磺酰胺



[3746] 向2,4,6-三氟-N-(异噁唑-3-基)苯磺酰胺(9.00g,32.40mmol)的无水N,N-二甲基

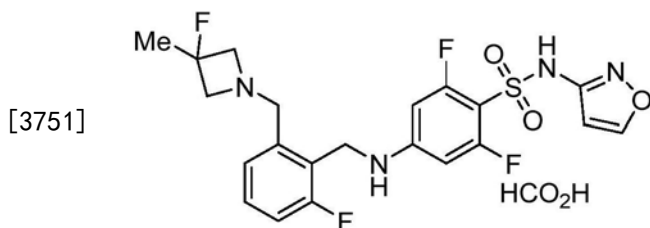
甲酰胺 (100mL) 溶液中加入碳酸氢钠 (13.06g, 155.48mmol) 和 4-甲氧基苄基氯 (6.59g, 42.10mmol)。将混合物加热至 40℃ 保持 4h, 然后用水 (500mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (3×500mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (3×100mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。在压力下浓缩滤液得到残余物, 将残余物通过 10-33% 梯度的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的柱色谱法纯化。经甲醇 (30mL) 研磨进一步纯化, 得到无色固体状标题化合物 (10.0g, 77% 收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.13 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.81-6.63 (m, 4H), 6.54 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.69 (s, 3H); MS (ES+) m/z 421.0 (M+23)。

[3747] 步骤 5. 制备 2,6-二氟-4-((2-氟-6-((3-氟-3-甲基吡啶-1-基)甲基)苄基)氨基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)苯磺酰胺



[3749] 向 (2-氟-6-((3-氟-3-甲基吡啶-1-基)甲基)苄基)甲胺 (0.090g, 0.40mmol) 和 2,4,6-三氟-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)苯磺酰胺 (0.16g, 0.40mmol) 的无水 N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 溶液中加入碳酸钾 (0.11g, 0.80mmol)。混合物在环境温度下搅拌 12h, 然后用水 (50mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×40mL) 萃取。合并的有机提取物用盐水 (30mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残余物通过 33% 的乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱的制备型薄层色谱法纯化, 得到无色油状标题化合物 (0.11g, 46% 收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.15 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 2H), 6.80 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.66 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 6.18 (d, $J=12.2\text{Hz}$, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.34 (br s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.37-3.17 (m, 4H), 1.63-1.52 (m, 3H), 未观察到 NH; MS (ES+) m/z 605.3 (M+1)。

[3750] 步骤 6. 制备 2,6-二氟-4-((2-氟-6-((3-氟-3-甲基吡啶-1-基)甲基)苄基)氨基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)苯磺酰胺甲酸酯

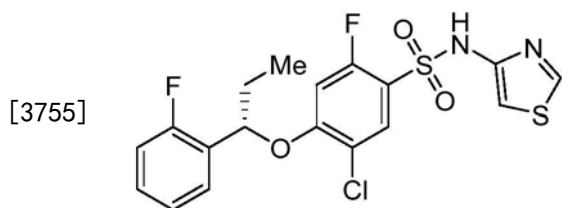


[3752] 向 2,6-二氟-4-((2-氟-6-((3-氟-3-甲基吡啶-1-基)甲基)苄基)氨基)-N-(异噁唑-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)苯磺酰胺 (0.11g, 0.18mmol) 的二氯甲烷 (3mL) 溶液中加入三氟乙酸 (3mL)。混合物在环境温度下搅拌 12h, 然后真空浓缩。残余物通过含 0.22% 甲酸的乙腈水溶液作为洗脱剂的制备型反相 HPLC 纯化, 得到无色固体状标题化合物 (0.045g, 47% 收率): ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.34 (td, $J=8.0, 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.11 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.43 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 6.37-

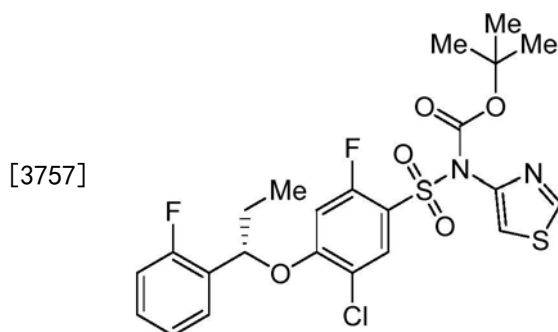
6.30 (m, 2H), 4.42 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.37-3.35 (m, 2H), 1.60-1.53 (m, 3H), 未观察到可交换质子; MS (ES+) m/z 485.0 (M+1)。

[3753] 实施例338

[3754] 合成 (S)-5-氯-2-氟-4-(1-(2-氟苯基)丙氧基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺

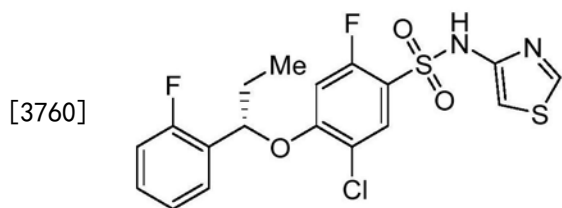


[3756] 步骤1. 制备叔丁基 (S)-((5-氯-2-氟-4-(1-(2-氟苯基)丙氧基)苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯



[3758] 向 (S)-1-(2-氟苯基)丙-1-醇 (0.070g, 0.45mmol) 和叔丁基 (5-氯-2,4-二氟苯基)磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸酯 (0.22g, 0.54mmol) 的无水二甲亚砜 (3mL) 混合物中加入碳酸铯 (0.30g, 0.91mmol)。混合物在环境温度下搅拌4h, 然后倾入冰水 (30mL) 中。混合物用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取。合并的有机提取物用盐水 (50mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液, 得到黄色油状标题化合物 (0.30g, 定量收率): MS (ES+) m/z 545.2 (M+1)。

[3759] 步骤2. 制备 (S)-5-氯-2-氟-4-(1-(2-氟苯基)丙氧基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺



[3761] 按照实施例145步骤5所述的步骤, 以叔丁基 (S)-((5-氯-2-氟-4-(1-(2-氟苯基)丙氧基)苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸酯代替叔丁基 (2-(吡啶-1-基甲基)-6-氟苯基)(4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-2-基)氨基磺酰基)-3,5-二氟苯基)氨基甲酸酯, 通过含0.225%甲酸的乙腈水溶液洗脱的制备型反相HPLC纯化, 得到无色固体状标题化合物 (0.069g, 30%收率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.33 (s, 1H), 8.63 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.14 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.98 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.54 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 5.46 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 2.16 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 2.01 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 1.06 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H); MS (ES+) m/z 445.1 (M+1)。

[3762] 生物检验

[3763] 本领域已知检测本发明化合物活性或确定其在已知药物可接受的赋形剂中的溶

解度的多种技术。为了使本文所述的发明更容易理解,描述下列生物检验。应当理解这些实施例仅是为了示例性说明的目的,而不应被认为是以任何方式限制本发明。

[3764] 生物学实例1

[3765] 电生理学检验(体外检验)

[3766] 膜片电压钳电生理学允许对电压门控钠通道(Na_v 's)的阻断直接测量和定量,并允许对阻断的时间和电压依赖性进行确定,这种阻断已经被解释为与钠通道的静息状态、开启状态和失活状态的差异结合(Hille,B.,Journal of General Physiology(普通生理学杂志)(1977),69:497-515)。

[3767] 使用人胚肾细胞(HEK)对本发明的代表性化合物进行以下膜片电压钳电生理学研究,用含有所需的人钠通道 α -亚基的全长cDNA编码的表达载体永久转染,该细胞在37℃下5% CO_2 中含有10%FBS、1%PSG和0.5mg/mL G418的培养基中生长。用于电生理学(EP)记录的HEK细胞对于所有研究具有小于40的传代数,并且在接种电镀后三天内使用。 $\text{Na}_v1.1$ 、 $\text{Na}_v1.5$ 和 $\text{Na}_v1.6$ cDNAs(分别为NM_001165964(SCN1A)、NM_000335(SCN5A)和NM_014191(SCN8A))在HEK-293细胞中稳定表达。

[3768] 在全细胞配置中使用PatchXpress自动化电压钳或手动地使用Axopatch200B(Axon Instruments)或2400型(A-M系统)放大器利用膜片钳技术测量钠电流。手动的电压钳方案如下:将硼硅酸盐玻璃微量移液器火抛光至尖端直径,在工作溶液中产生2-4兆欧姆的电阻。将移液器充满由以下组成的溶液:5mM NaCl、10mM CsCl、120mM CsF、0.1mM CaCl_2 、2mM MgCl_2 、10mM HEPES、10mM EGTA;用CsOH调节至pH 7.2。外部溶液具有以下组成:140mM NaCl、5mM KCl、2mM CaCl_2 、1mM MgCl_2 、10mM HEPES;用NaOH调节pH至7.4。在一些研究中,通过用胆碱替的等摩尔替换减少外部的钠。将CsF内部和NaCl外部溶液中的渗透压用葡萄糖分别调节至300mOsm/kg和310mOsm/kg。所有记录均在环境温度下体积为150 μL 水浴室内进行。在0.5%DMSO中测量对照的钠电流。通过ALAScientific Instruments制造的4-夹管阀或8-夹管阀浴灌注系统将对照和本发明的代表性化合物应用于记录室。

[3769] 在40kHz采样频率记录电流,在5Hz处过滤电流,并使用具有pClamp软件(Axon Instruments)的Digidata-1322A模拟/数字接口存储电流。施加串联电阻补偿(60-80%)。如果电流显示电压控制不足(如在逐步激活期间通过IV关系判断),则拒绝细胞。本研究中的所有统计数据均以平均值 $\pm$ SD给出。

[3770] 将膜电位保持在通道完全失活的电压下。然后将电压逐步退回到非常负($V_{\text{hold}} = -150\text{mV}$)的电压保持20ms,然后施加测试脉冲以定量化合物阻断。20ms简短的复极化对于不含化合物通道的从快速失活中完全恢复是足够长的,但结合化合物的通道恢复得比较缓慢使得在该间隔期间可发生可忽略的恢复。在洗掉(wash-on)化合物后钠电流减少的百分比被认为是钠通道的阻断百分比。

[3771] 当在该检验中测试时,本发明的代表性化合物验证了如下表1中所示的 IC_{50} 值。

[3772] 生物学实例2

[3773] 钠内流测定(体外测定)

[3774] 该钠内流测定使用可透过细胞的钠敏感染料ANG2来定量通过钠通道的钠离子内流,钠通道通过使用钠通道调节剂维持在开启状态。这种高通量钠内流测定允许快速分析和表征钠通道阻滞剂。

[3775] 通常,用含有所需人钠通道 α -亚基的全长cDNA编码的诱导型表达载体和含有 β 1-亚基的全长cDNA编码的表达载体稳定转染Trex HEK293细胞。用四环素(1 μ g/mL)诱导表达钠通道的细胞系,并在培养基(含有10%FBS和1%L-谷氨酰胺的DMEM)中以25K-30K细胞/孔的密度接种在384孔PDL涂覆的板上)。孵育过夜(37 $^{\circ}$ C,5%CO₂)后,除去培养基,并将细胞用5 μ M ANG2染料在缓冲液1(155mM NMDG、5mM KCl、2mM CaCl₂、1mM MgCl₂、10mM HEPES、10mM葡萄糖,用Tris调节至pH 7.4)中负载1-1.5小时。除去接触染料,并将细胞与测试化合物在环境温度下在含有钠通道调节剂的缓冲液1中孵育1小时。使用HamamatsuFDSS μ ABI1以1:1添加Na/K激发缓冲液(140mM NaCl、20mM HEPES、1mM Ca Cl₂、15mM KCl、1mM MgCl₂、10mM葡萄糖,用Tris调节至pH 7.4)。同时读取激发波长为530nm、发射波长设定为558nm的板。在每个测试浓度下计算每种测试化合物的钠离子内流的抑制百分比,以确定IC₅₀值。

[3776] 当在本模型中测试时,本发明的代表性化合物验证了如下表1中所示的Na_v1.6, Na_v1.5和Na_v1.1的失活状态的亲和力。

[3777] 下表1中提供的实施例编号对应于本文的实施例,“flux(流量)”是指钠内流测定,“EP”是指电生理学检验。列出的IC₅₀值是算术平均值。

[3778] 表1:Na_v1.1、Na_v1.5和Na_v1.6的抑制

[3779]	实施 例编 号	流量 Na _v 1.6 IC ₅₀ (μ M)	EP Na _v 1.6 IC ₅₀ (μ M)	流量 Na _v 1.5 IC ₅₀ (μ M)	EP Na _v 1.5 IC ₅₀ (μ M)	流量 Na _v 1.1 IC ₅₀ (μ M)	EP Na _v 1.1 IC ₅₀ (μ M)
	1	0.120		8.916		0.784	
	2	5.021		8.246		15.982	

[3780]

3	0.679		5.254		3.379	
4	0.794	0.041	7.010		3.401	5.306
5	0.785	0.152	5.311	10.000	4.831	10.000
6	3.377		5.516		3.758	
7	0.376		9.682		2.995	
8	0.137	0.010	5.366		1.626	0.420
9	0.181	0.026	4.222		2.363	4.335
10	0.461	0.128	2.349		1.630	5.474
11	0.255	0.034	30.000		30.000	10.000
12	1.980		30.000		30.000	
13	5.888		30.000		30.000	
14	1.790		14.431		4.651	
15	7.149		23.642		9.409	
16	0.029	0.004	23.462		5.408	2.189
17	0.308		8.459		0.494	
18	3.351		11.888		8.373	
19	0.425	0.130	18.511		11.669	10.000
20	2.052	1.177	30.000		30.000	10.000
21	3.668		2.888		3.631	
22	1.296	0.259	4.855		4.291	9.000
23	1.519		4.088		5.398	
24	4.092		8.325		5.851	
25	0.175	0.057	10.297		1.872	2.516
26	0.742	0.113	3.452		4.742	6.751
27	0.069	0.012	8.493		0.476	0.112
28	0.876	0.406	8.254		7.367	10.000
29	30.000		24.596		30.000	
30	1.441	0.652	12.661		10.848	10.000
31	0.917	0.118	16.934		6.168	10.000
32	0.092	0.023	12.788		1.056	
33	0.462		25.817		2.992	
34	1.271		4.910		0.840	
35	0.839		8.691		0.301	
36	1.398		5.117		1.341	

[3781]

37	2.088		12.346		1.904	
38	0.341	0.024	9.892	10.000	2.645	0.994
39	0.791	0.285	6.806		2.350	1.846
40	0.123	0.024	7.898		0.637	0.182
41	0.070	0.010	11.777		0.364	0.031
42	3.026	0.305	14.441		5.646	6.768
43	0.191	0.028	11.122		2.139	4.103
44	0.347	0.130	30.000		1.271	2.091
45	0.108	0.013	6.259	5.151	1.176	0.539
46	1.662		7.040		0.999	
47	0.089	0.010	6.515		0.816	0.114
48	0.716	0.230	8.656		1.358	2.604
49	0.232	0.019	4.746		0.888	0.260
50	0.169		6.073		1.278	
51	10.850		20.603		4.274	
52	0.234	0.037	10.482		1.545	0.590
53	0.741		6.889		0.726	
54	0.265	0.025	13.516		3.244	1.025
55	20.715		21.253		16.083	
56	0.949	0.292	30.000		4.031	1.415
57	2.293		30.000		2.599	
58	0.152		7.086		2.529	
59	0.387	0.077	30.000		8.394	1.718
60	3.341		30.000		1.570	
61	0.021	0.004	8.910	10.000	1.129	0.283
62	0.138	0.052	30.000		17.251	3.098
63	0.392	0.066	30.000		14.147	10.000
64	0.197	0.085	30.000		14.476	10.000
65	1.019	0.087	30.000		2.230	10.000
66	1.012	1.113	30.000		0.908	10.000
67	0.426	0.119	30.000		10.568	10.000
68	1.808		25.284		5.148	
69	1.591		7.662		3.030	
70	0.181	0.036	30.000		30.000	10.000

[3782]

71	30.000		30.000		30.000	
72	7.105	0.955	30.000		30.000	10.000
73	3.868	1.139	30.000		23.119	10.000
74	0.521	0.052	30.000		2.518	1.853
75	0.261		21.671		13.646	
76	0.397	0.126	10.276		3.971	10.000
77	8.079		26.085		7.975	
78	0.234	0.015	7.008		4.169	3.103
79	0.237	0.039	2.548		1.542	4.406
80	1.744	0.099	5.752		11.137	10.000
81	0.652	0.143	30.000		22.468	10.000
82	2.155		30.000		28.736	
83	12.338		30.000		11.013	
84	1.169	1.773	19.337		2.413	10.000
85	0.107	0.078	30.000		0.516	
86	4.060	0.558	12.743		16.643	
87	8.596		24.672		30.000	
88	1.041	0.184	18.215		30.000	10.000
89	0.948	0.239	9.090		3.851	10.000
90	3.062	1.411	0.969	3.822	4.046	2.012
91	0.927	0.341	30.000		10.672	10.000
92	2.533		4.431		7.454	
93	0.270		8.468		0.314	
94	0.423		8.620		0.142	
95	0.761		30.000		8.112	
96	0.239	0.098	15.981		12.647	10.000
97	2.974		30.000		4.966	
98	0.299		11.024		0.303	
99	0.373		9.270		1.938	
100	0.216		6.420		0.667	
101	0.814	0.462	4.655		9.568	10.000
102	1.667		5.971		0.941	
103	2.906	0.796	28.788		16.616	10.000
104	0.582	0.153	6.285		4.432	4.510

[3783]

105	0.564	0.027	10.564		3.727	3.598
106	0.533		10.140		3.701	
107	0.656	0.138	7.403		10.295	8.617
108	14.534		22.353		21.084	
109	0.214		7.861		1.109	
110	1.030		3.152		3.837	
111	0.352		8.334		1.385	
112	0.821		16.079		3.108	
113	0.156	0.044	25.662		1.886	7.967
114	0.977	0.255	4.638		5.054	10.000
115	1.388	0.135	9.926		17.527	10.000
116	0.477	0.037	4.580	14.280	5.775	9.891
117	0.530	0.055	6.216		5.892	6.782
118	3.181		7.502		15.944	
119	0.310	0.023	1.825		5.719	8.942
120	1.392	0.717	2.416		24.283	10.000
121	2.324		2.154		3.378	
122	1.654	0.121	30.000		30.000	10.000
123	1.169	0.716	2.147		5.784	10.000
124	1.842		1.871		15.897	
125	1.733		3.353		3.257	
126	0.114		11.443		0.147	
127	0.515	0.229	30.000		30.000	10.000
128	0.208		6.715		5.368	
129	0.322	0.252	30.000		4.244	10.000
130	0.307	0.100	17.669		11.662	10.000
131	0.376	0.126	10.928		8.328	10.000
132	5.108		24.684		7.868	
133	0.418	0.122	9.210		6.357	10.000
134	0.643		15.038		10.786	
135	0.444		22.826		7.100	
136	0.384	0.041	23.699		19.574	10.000
137	0.588	0.353	30.000		30.000	10.000
138	0.151	0.043	9.847		5.758	10.000

[3784]

139	0.107	0.038	12.879	30.000	1.292	
140	0.585	0.050	12.498		5.562	
141	0.479	0.031	21.015		3.331	0.277
142	0.187	0.106	21.247		3.227	10.000
143	0.528	0.027	7.011		2.492	0.159
144	0.214	0.034	9.674		2.545	0.907
145	0.467		30.000		30.000	
146	4.122		9.844		5.574	
147	3.310		2.723		3.430	
148	1.253		4.837		2.954	
149	0.780		6.386		3.358	
150	2.819		8.657		30.000	
151	2.095		30.000		20.505	
152	0.160		18.980		10.284	
153	0.016		30.000		17.465	
154	0.451		30.000		28.833	
155	0.250		30.000		30.000	
156	0.146	0.022	30.000		24.768	10.000
157	2.358		30.000		30.000	
158	0.126		30.000		30.000	
159	0.153		11.806		9.213	
160	0.064		23.003		6.514	
161	0.267		30.000		9.989	
162	0.461		11.035		30.000	
163	0.288		30.000		6.349	
164	0.084		20.313		22.789	
165	0.361		20.768		14.936	
166	0.015		15.174		12.688	
167	0.405		30.000		30.000	
168	0.120		21.667		17.736	
169	0.011		29.045		6.377	
170	0.176		15.153		24.693	
171	0.385		16.752		21.859	
172	0.078	0.023	30.000		25.815	

[3785]

173	0.050		19.519		7.221	
174	0.035		30.000		30.000	
175	0.342		14.540		10.709	
176	0.680		16.876		5.747	
177	0.046		22.283		5.396	
178	0.265		30.000		13.433	
179	0.080		6.421		4.596	
180	0.166		24.246		22.075	
181	2.965		30.000		10.586	
182	0.492		22.760		11.922	
183	0.036		27.964		30.000	
184	0.332		30.000		30.000	
185	0.092		30.000		30.000	
186	0.019		9.119		15.548	
187	0.065		30.000		12.353	
188	0.025	0.012	30.000		9.200	
189	0.522		30.000		30.000	
190	0.571	0.055	25.833	30.000	13.360	9.705
191	0.244	0.112	20.003		18.160	10.000
192	0.072	0.015	8.511		16.180	10.000
193	7.488		26.713		8.853	
194	0.227	0.043	30.000		8.539	10.000
195	0.688		30.000		27.223	
196	0.187		30.000		25.903	
197	0.023		27.621		11.951	
198	0.391		30.000		25.843	
199	0.213		30.000		4.077	
200	0.496		15.362		4.428	
201	0.561		30.000		30.000	
202	0.534		30.000		30.000	
203	0.225		28.282		26.596	
204	0.187	0.081	23.107		30.000	
205	0.650	0.064	22.345		3.638	10.000
206	0.448	0.076	30.000		7.048	10.000

[3786]

207	0.413	0.121	9.573		4.376	8.127
208	0.593		30.000		9.892	
209	0.317	0.076	30.000		27.304	10.000
210	0.416		26.841		3.748	
211	1.757		19.247		3.380	
212	0.226	0.041	30.000	10.000	30.000	10.000
213	0.156	0.021	30.000		30.000	
214	0.326		16.170		13.362	
215	0.021	0.003	21.538		10.337	
216	3.120		30.000		30.000	
217	0.701		11.573		15.301	
218	3.207		20.885		28.398	
219	0.280		30.000		30.000	
220	0.193		3.170		2.115	
221	4.663		19.032		25.374	
222	1.925		8.350		3.987	
223	4.228		12.217		3.736	
224	5.074		30.000		7.757	
225	2.000	0.742	4.473		9.823	10.000
226	8.188		11.318		19.865	
227	1.246		8.602		8.778	
228	1.944		27.494		13.155	
229	0.961		30.000		30.000	
230	0.909		28.707		10.727	
231	4.215		30.000		17.500	
232	1.750		11.221		21.169	
233	0.787		12.433		3.084	
234	0.669		8.666		4.615	
235	3.018		30.000		22.352	
236	3.015		30.000		30.000	
237	3.535		30.000		12.523	
238	0.354		30.000		6.448	
239	1.654		28.886		27.045	
240	3.172		30.000		30.000	

[3787]

241	2.363		30.000		26.793	
242	1.947		30.000		30.000	
243	8.679	6.249	30.000		30.000	10.000
244	4.277		22.155		30.000	
245	5.383		6.555		10.471	
246	0.200	0.033	30.000		30.000	10.000
247	6.162	0.409	30.000		25.313	10.000
248	0.431		26.490		21.442	
249	0.163		30.000		30.000	
250	9.058		30.000		23.588	
251	3.711		3.348		8.678	
252	0.036		12.569		9.965	
253	2.099		13.101		19.999	
254	9.438		3.617		14.070	
255	0.471		5.980		7.786	
256	1.219		6.972		8.817	
257	0.490		8.386		6.101	
258	3.694		30.000		30.000	
259	1.369		30.000		29.247	
260	1.877		30.000		30.000	
261	0.146		26.323		28.876	
262	1.423		7.321		8.292	
263	1.025		4.781		7.711	
264	30.000		30.000		30.000	
265	0.194	0.018	12.506		0.794	0.050
266	0.117	0.015	5.440		0.767	0.133
267	0.959		6.964		3.577	
268	0.035	0.010	3.682		0.388	0.332
269	0.584		6.718		2.777	
270	0.213	0.018	11.037		12.513	10.000
271	0.448		30.000		30.000	
272	0.163	0.031	30.000	30.000	20.668	10.000
273	0.896	0.122	30.000		30.000	10.000
274	0.754		4.603		5.251	

[3788]

275	0.174	0.025	30.000		5.328	4.854
276	0.265		24.260		3.604	
277	0.380	0.043	9.392	10.000	3.775	5.592
278	0.187		30.000		14.165	
279	0.163		30.000		11.207	
280	1.389		23.926		8.733	
281	1.075		11.015		7.063	
282	0.409		6.580		9.779	
283	0.126	0.011	28.008	30.000	14.886	14.470
284	1.373		30.000		30.000	
285	0.625		26.611		5.891	
286	3.377		8.782		6.843	
287	1.531	0.470	30.000		25.150	10.000
288	0.180	0.036	17.948		11.760	10.000
289	0.556		30.000		4.266	
290	0.101	0.011	25.100		6.019	10.000
291	0.368		30.000		14.025	
292	0.624		8.402		2.719	
293	0.426	0.202	30.000		12.729	10.000
294	0.688		30.000		30.000	
295	0.383	0.042	30.000		12.052	10.000
296	1.308		30.000		16.890	
297	0.559	0.391	8.627		2.975	10.000
298	0.785		11.257		7.190	
299	3.609		21.644		0.684	
300	0.346	0.064	30.000		15.949	10.000
301	0.493		30.000		30.000	
302	0.049		23.919		9.665	
303	0.007		24.527		5.728	
304	0.008	0.002	21.180		5.297	
305	0.057		30.000		14.214	
306	0.241		8.104		18.134	
307	0.597	0.451	21.311		2.285	10.000
308	0.605		26.379		25.965	

[3789]

309	0.085		27.568		6.344	
310	0.010	0.011	30.000		20.318	
311	0.219		30.000		26.406	
312	0.135		9.590		7.256	
313	0.014		14.313		3.746	
314	0.032		30.000		30.000	
315	0.270		30.000		30.000	
316	0.961	0.264	5.864		2.497	5.654
317	0.328	0.982	30.000		3.907	
318	6.026		17.287		20.408	
319	2.308		20.016		18.015	
320	0.055		17.906		6.505	
321	0.091		28.138		4.770	
322	0.114	0.047	30.000		7.753	
323	0.518		15.037		9.380	
324	0.647		30.000		18.892	
325	0.401		30.000		30.000	
326	0.125	0.090	12.727		7.864	10.000
327	0.003	0.001	30.000		4.443	
328	3.818	1.039	30.000		30.000	
329	0.214		28.413		8.116	
330	0.001	0.001	30.000		1.996	
331	0.724	0.099	11.269		7.883	10.000
332	0.275		7.239		0.831	
333	0.257	0.186	30.000		30.000	10.000
334	0.029	0.002	30.000		4.651	
335	0.385	0.085	21.221		4.795	10.000
336	0.524	0.119	7.682	20.000	5.115	10.000
337	0.266		30.000		14.328	
338	1.619		2.653		5.710	

[3790] 生物学实例3

[3791] 电刺激癫痫发作检验

[3792] 已经使用许多电刺激癫痫发作测试来鉴定具有抗惊厥活性的化合物,抗惊厥活性即提高癫痫发作阈值。在该领域中经常使用的电刺激癫痫发作检验的两个例子是6Hz精神运动性癫痫发作检验(6Hz)和最大电休克癫痫发作(MES)。6Hz检验法被认为是在人中观察到的部分癫痫发作的模型(Löscher, W. and Schmidt, D., Epilepsy Res. (癫痫研究))

(1988), Vol. 2, pp. 145-81; Barton, M.E. et al., *Epilepsy Res.* (癫痫研究) (2001), Vol. 47, pp. 217-27)。MES检验是人类全身性强直-阵挛性癫痫发作的模型,并提供化合物在大脑中所有神经回路最大活跃时预防癫痫发作的能力的指示。这些癫痫发作是高度可重复的并且是电生理学的,与人类癫痫发作一致(Toman et al., 1946; Piredda et al., 1984; White et al., 1995)。可以用健康的动物进行实验,也可以用易受癫痫发作的动物进行实验,这些动物经过基因改造以模拟遗传性癫痫综合征(Piredda, S.G. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (美国药理学与实验治疗学杂志) (1985), Vol. 232, pp. 741-5; Toman, J.E. et al., *J. Neurophysiol.* (神经生理学杂志) (1946), Vol. 9, pp. 231-9; and White, H.S. et al., *Ital. J. Neurol. Sci.* (神经学) (1995), Vol. 16 (1-2), pp. 73-7)。

[3793] 为了便于测试,在施加电休克之前能够用测试化合物或用合适的媒介物预处理小鼠。在给予化合物和媒介物后的不同时间点检查每个治疗组($n=4-8$ 只小鼠/组)的抗惊厥作用。首先用0.5% Alcaine (盐酸丙美卡因) 局部施用麻醉小鼠的眼睛,在刺激前30分钟,每只眼睛滴一滴。然后通过眼睛上放置电极来诱导癫痫发作,这提供了角膜电流。

[3794] 6Hz精神运动性癫痫发作测试:

[3795] 预处理后,用低频(6Hz, 0.3ms脉冲宽度)在几个强度(12-44mA)下通过角膜电极递送刺激每只小鼠激发3秒。手动限制动物并在刺激后立即释放,并观察是否存在癫痫发作活动。通常,6Hz刺激导致癫痫发作的特征在于最小的阵挛阶段,其后是刻板的自动行为,包括鼻毛的颤动,以及Straub竖尾或通过全身强直阵挛性发作。监测施加电流后癫痫发作的存在、类型和潜伏期(以秒为单位)。不显示阵挛性或全身性强直阵挛性发作的动物被认为是“受保护的”。在检验结束时对所有动物实施安乐死。收集血浆和脑样品。

[3796] 最大电击测试(MES):

[3797] 预处理后,用交流电(60Hz, 0.4-0.6ms脉冲宽度)激发每只小鼠0.2-0.5秒。在强度(44-55mA)下通过角膜电极递送。

[3798] 通常,MES刺激导致全身强直性癫痫发作,其后可以是阵挛发作,自动行为和Straub竖尾。监测施加电流后癫痫发作的存在、类型和潜伏期(以秒为单位)。在取消癫痫发作的后肢强直伸肌成分后,动物被认为是“受保护的”免受MES诱导的癫痫发作。癫痫发作后,预计小鼠将在1至4分钟内恢复正常的探索行为。以1分钟的截止记录癫痫发作的潜伏期,之后对所有动物实施安乐死。

[3799] *****

[3800] 本说明书所指的所有美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、外国专利、外国专利公开和非专利公开均以引用的方式并入本文。

[3801] 虽然已经以相当详细的方式描述了前述专利以便于理解,应该明白可以在附属权利要求的范围内实践某些变化和修改。因此,所述实施方案应被理解为示例性的而非限制性的,并且本发明不限于本文提供的细节,但可以在附属权利要求和等价的范围内修饰。