



(10) 授权公告号 CN 112262142 B

(45) 授权公告日 2023.11.14

(21) 申请号 201980039029.1

(22) 申请日 2019.06.13

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112262142 A

(43) 申请公布日 2021.01.22

(30) 优先权数据
62/684,436 2018.06.13 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.12.11

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/037011 2019.06.13

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/241533 EN 2019.12.19

(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 蒂洛·福肯
克里斯汀·尼科尔·伯福德
弗纳·亚历山大·洛夫斯特兰德
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 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204
专利代理师 王达佐 洪欣

(51) Int.Cl.
C07D 487/08 (2006.01)
C07D 277/52 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

(56) 对比文件
US 2017334902 A1, 2017.11.23
WO 2018093694 A1, 2018.05.24
CN 110325531 A, 2019.10.11
US 2009023740 A1, 2009.01.22
Yong-Jin Wu et al., "Discovery of non-zwitterionic aryl sulfonamides as Nav1.7 inhibitors with efficacy in preclinical behavioral models and translational measures of nociceptive neuron activation".《Bioorganic & Medicinal Chemistry》.第25卷第5490-5505页.

审查员 申俊杰

权利要求书3页 说明书74页

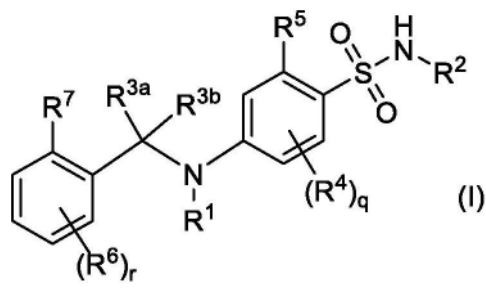
(54) 发明名称

苯磺酰胺化合物及其作为治疗剂的用途

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗与电压门控钠通道(Na_v1.6)相关的疾病或病况,例如癫痫和/或癫痫发作病症的作为立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物的苯磺酰胺化合物;或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药。

1. 式(I)的化合物;或其药物可接受的盐或溶剂化物:



其中:

q是1或2;

r是1或2;

R¹是氢或烷基;

R²是噻唑基、异噻唑基或异噁唑基;

R^{3a}和R^{3b}各自独立地是氢或烷基;

每个R⁴独立地是卤素或烷基;

R⁵是卤素;

每个R⁶独立地是卤素或烷氧基;以及

R⁷是氮杂双环[2.2.1]庚烷基烷基;或者

当r是2且至少一个R⁶是烷氧基时,R⁷是((甲基)(丙-2-基)氨基)烷基。

2. 如权利要求1所述的化合物,或其药物可接受的盐或溶剂化物,其中R⁷是氮杂双环[2.2.1]庚烷基烷基。

3. 如权利要求1或2所述的化合物,或其药物可接受的盐或溶剂化物,其中R²是异噻唑基。

4. 如权利要求1所述的化合物,选自:

4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噻唑-3-基)苯磺酰胺;以及

4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,3-二氟-N-(异噻唑-3-基)苯磺酰胺;

或其药物可接受的盐或溶剂化物。

5. 如权利要求1或2所述的化合物,或其药物可接受的盐或溶剂化物,其中R²是噻唑基。

6. 如权利要求1所述的化合物,或其药物可接受的盐或溶剂化物,其中r是1。

7. 如权利要求6所述的化合物,选自:

4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,3-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-3-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2-氟-3-甲基-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;以及

4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-

4-基)苯磺酰胺;

或其药物可接受的盐或溶剂化物。

8. 如权利要求1所述的化合物,或其药物可接受的盐或溶剂化物,其中r是2。

9. 如权利要求8所述的化合物,选自:

4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟-3-甲氧基苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟-3-甲氧基苄基)氨基)-2,3-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

54-((2-(1-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

(S)-4-((2-(1-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;以及

(R)-4-((2-(1-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

或其药物可接受的盐或溶剂化物。

10. 如权利要求1或2所述的化合物,或其药物可接受的盐或溶剂化物,其中R²是异噁唑基。

11. 如权利要求10所述的化合物,选自:

4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噁唑-3-基)3-甲基苯磺酰胺;以及

4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2-氟-N-(异噁唑-3-基)3-甲基苯磺酰胺;

或其药物可接受的盐或溶剂化物。

12. 如权利要求1所述的化合物,或其药物可接受的盐或溶剂化物,其中R⁷是((甲基)(丙-2-基)氨基)烷基,条件是r是2并且至少一个R⁶是烷氧基。

13. 如权利要求5所述的化合物,选自:

2,6-二氟-4-((6-氟-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-3-甲氧基苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

2,6-二氟-4-((6-氟-3-异丙氧基-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

2,3-二氟-4-((6-氟-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-3-甲氧基苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

5-氯-2-氟-4-((6-氟-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-3-甲氧基苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;以及

2-氟-4-((6-氟-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-3-甲氧基苄基)氨基)-5-甲基-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

或其药物可接受的盐或溶剂化物。

14. 如权利要求1所述的化合物, 其是4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噻唑-3-基)苯磺酰胺, 或其药物可接受的盐或溶剂化物。

15. 如权利要求1所述的化合物, 其是2,6-二氟-4-((6-氟-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-3-甲氧基苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺, 或其药物可接受的盐或溶剂化物。

16. 如权利要求1所述的化合物, 其是4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,3-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺, 或其药物可接受的盐或溶剂化物。

17. 如权利要求1所述的化合物, 其是4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噻唑-3-基)3-甲基苯磺酰胺, 或其药物可接受的盐或溶剂化物。

18. 如权利要求1所述的化合物, 其是4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2-氟-N-(异噻唑-3-基)3-甲基苯磺酰胺, 或其药物可接受的盐或溶剂化物。

19. 如权利要求1所述的化合物, 其是4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2-氟-3-甲基-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺, 或其药物可接受的盐或溶剂化物。

20. 如权利要求1所述的化合物, 其是4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟-3-甲氧基苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺, 或其药物可接受的盐或溶剂化物。

21. 如权利要求1所述的化合物, 其是4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟-3-甲氧基苄基)氨基)-2,3-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺, 或其药物可接受的盐或溶剂化物。

22. 如权利要求1所述的化合物, 其是4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,3-二氟-N-(异噻唑-3-基)苯磺酰胺, 或其药物可接受的盐或溶剂化物。

23. 如权利要求1所述的化合物, 其是2-氟-4-((6-氟-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-3-甲氧基苄基)氨基)-5-甲基-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺, 或其药物可接受的盐或溶剂化物。

24. 药物组合物, 包含药物可接受的赋形剂, 以及权利要求1-23中任一项所述的化合物, 或其药物可接受的盐或溶剂化物。

25. 权利要求1-23中任一项所述的化合物, 或其药物可接受的盐或溶剂化物; 或者权利要求24所述的药物组合物在制备用于治疗患者中与异常Na_v1.6活性相关的疾病或病况的药物中的用途。

26. 如权利要求25所述的用途, 其中所述疾病或病况是癫痫或癫痫发作病症。

27. 如权利要求25所述的用途, 其中所述疾病或病况是癫痫。

28. 如权利要求25所述的用途, 其中所述疾病或病况是癫痫发作病症。

29. 如权利要求25所述的用途, 其中所述疾病或病况是SCN8A发育性及癫痫性脑病(SCN8A-DEE)。

30. 如权利要求25所述的用途, 其中所述患者具有SCN8A突变。

苯磺酰胺化合物及其作为治疗剂的用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据37 U.S.C. §119要求于2018年6月13日提交的第62/684,436号美国临时专利申请的权益,所述美国临时专利申请通过援引整体并入本文。

发明领域

[0003] 本发明涉及苯磺酰胺化合物和包含所述化合物的药物组合物,以及使用所述化合物和所述药物组合物治疗钠通道介导的疾病或病况(例如癫痫和/或癫痫发作病症)以及与钠通道的介导相关的其它疾病和病况的方法。

[0004] 发明背景

[0005] 电压门控钠通道(Na_v)是肌肉和神经中细胞兴奋的关键决定因素(Hille,B, Ion Channels of Excitable Membranes(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 $\text{Na}_v1.6$,占中枢神经系统的神经元中的大部分钠电流。 $\text{Na}_v1.3$ 主要通过胚胎表达。在新生儿期之后, $\text{Na}_v1.1$ 、 $\text{Na}_v1.2$ 和 $\text{Na}_v1.6$ 是调节大脑中的神经元信号传导的关键亚型(Catterall,W.A.,Annual Review of Pharmacology and Toxicology(2014),Vol.54,pp.317-338)。

[0006] $\text{Na}_v1.5$ 主要在心肌细胞中表达(Raymond,C.K.等,J.Biol.Chem.(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 $\text{Na}_v1.5$ 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、突发性夜间猝死综合征(SUNDS)和婴儿猝死综合征(SIDS)(Liu,H.等, Am.J.Pharmacogenomics(2003),Vol.3,No.3,pp.173-9)。钠通道阻滞剂疗法已经广泛用于治疗心律失常。

[0007] 癫痫是以当大脑中的兴奋和抑制信号的微妙平衡失去平衡时出现大脑中的过度同步兴奋为特征的病况。这可能由于过度兴奋或抑制不足而发生。编码 Na_v 通道的基因的突变与两种类型的不平衡均有关。

[0008] $\text{Na}_v1.1$ 已经被认定为抑制性中间神经元的主要 Na_v 亚型(Yu,F.H.等, Nat.Neurosci.(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,并且因此抑制兴奋。这导致了负反馈,该负反馈实现受控信号传导并且防止局部信号扩展成跨大的大脑区域传播的兴奋波。由于在抑制性中间神经元中的这种关键作用,损害 $\text{Na}_v1.1$ 通道功能的突变可能导致那些神经元不能激活和释放GABA(Ogiwara,I.等,J.Neurosci.(2007),Vol.27,pp.5903-5914;Martin,M.S.等, J.Biol.Chem.(2010),Vol.285,pp.9823-9834;Cheah,C.S.等,Channels(Austin)(2013), Vol.7,pp.468-472;和Dutton,S.B.等,(2013),Vol.49,pp.211-220)。结果是抑制性张力(inhibitory tone)的丧失并且不能控制谷氨酸能神经元的兴奋性。抑制性中间神经元的这种失效可以导致跨大脑区域的神经元的异常大范围同步激发(癫痫)。

[0009] 编码 $\text{Na}_v1.1$ 的基因(SCN1A)的突变分为两大类,导致全身性癫痫伴热性惊厥附加

症(GEFS+)的突变,以及导致婴儿期严重肌阵挛性癫痫(SMEI)(也称为Dravet综合征或早期婴儿癫痫性脑病6(EIEE6))的突变(McKusik,V.K.等,A Epileptic Encephalopathy,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,并且通常由基因缺失或截短引起,其导致具有很少功能或没有功能的通道。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.等,Epilepsy Research(2015),Vol.113,pp.5-10)。患者出生时表型正常并且达到发育里程碑直到癫痫发作,通常为6个月至1岁。这次发作被认为是胚胎亚型 $\text{Na}_v1.3$ 的表达的正常下降并且 $\text{Na}_v1.1$ 的同时上升的结果。当 $\text{Na}_v1.1$ 通道未达到正常水平时,显露出表型(Cheah,C.S.等,Channels(Austin)(2013),Vol.7,pp.468-472)。最初的癫痫发作通常由热性发作触发,并且可以表现为癫痫持续状态。在生命的最初几年,癫痫发作持续并且频率和严重程度增加,并且可以达到每天超过100次发作的频率。癫痫发作可能由发烧触发或者可能在没有明显原因的情况下自发出现。在癫痫发作之后,患者开始错过发育里程碑并且逐渐严重的明显认知和行为缺陷(Dravet,C.and Oguni,H.,Handbook of Clinical Neurology(2013),Vol.111,pp.627-633)。80%至85%的表型诊断的德拉韦综合征患者被认为具有应负责任的SCN1A的突变,而其它15%至20%的患者具有其它突变或病因不明。SMEI患者中癫痫的不明原因的猝死(SUDEP)率很高,估计为死于SUDEP的患者的37%,但这种灾难性后果的机制尚不清楚(Massey,C.A.等,Nature Reviews Neurology(2014),Vol.10,pp.271-282)。非选择性靶向电压门控钠通道的临床上有用的抗癫痫药物(如卡马西平和苯妥英)对SMEI患者是禁忌,因为它们可以加剧这些患者的癫痫发作(Wilmshurst,J.M.等,Epilepsia(2015),Vol.56,pp.1185-1197)。据推断,这是因为患者不能忍受 $\text{Na}_v1.1$ 功能的进一步降低。

[0010] GEFS+通常是由错义SCN1A突变引起的,该突变诱导相对轻的通道功能障碍,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,并且表型的严重程度和外显率二者均显著不同。许多GEFS+患者超过了癫痫发作表型,然而并非所有的患者均超过,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能信号传导相关的其它基因缺陷的突变(如编码钠通道辅助亚单位的SCN1B和编码GABA_A受体的亚单位的GABRG2)也可能造成GEFS+(Helbig,I.,Seminars in Neurology(2015)Vol.35,pp.288-292)。

[0011] 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,小鼠均很好地复制了人类表型,尽管表型的外显率可能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,相同的突变可能导致剧烈的癫痫发作表型。推断这些差异是由于调节兴奋表型的其它基因的不同表达水平(Miller,A.R.等,Genes,Brain,and Behavior(2014),Vol.13,pp.163-172;Mistry,A.M.等,Neurobiology of Disease(2014),Vol.65,pp.1-11;和Hawkins,N.A.等,Epilepsy Research(2016),Vol.119,pp.20-23)。

[0012] 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段(AIS)中特别密集,AIS是与神经元胞体相邻的神经元区域,其用于整合输入并且启动动作电位向胞体和远端树突的传播(Royeck,M.等,J.Neurophysiol.(2008),Vol.100,pp.2361-2380;Vega,A.V.等,Neurosci.Lett.(2008),Vol.442,pp.69-73;和Hu,W.等,

Nat. Neurosci. (2009), Vol. 12, pp. 996-1002)。Na_v1.6倾向于特别密集地集中于早期AIS（远离胞体）中，其中它被认为用于触发动作电位的启动。Na_v1.2更加高度地集中于最靠近胞体的AIS的区段。SCN2A (Na_v1.2) 和SCN8A (Na_v1.6) 两者的突变均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_v1.6两者也在外周神经元中表达。Na_v1.6在有髓神经元的郎飞结处特别密集，其中它对维持跳跃式传导和高速神经元信号传导至关重要。

[0013] 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，尤其是癫痫有关 (Kearney, J. A. 等, Neuroscience (2001), Vol. 102, pp. 307-317; Zerem, A. 等, European Journal of Paediatric Neurology: EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society (2014), Vol. 18, pp. 567-571; Fukasawa, T. 等, Brain & Development (2015), Vol. 37, pp. 631-634; Howell, K. B. 等, Neurology (2015), Vol. 85, pp. 958-966; Saitoh, M. 等, Epilepsy Research (2015), Vol. 117, pp. 1-6; Samanta, D. 等, Acta Neurologica Belgica (2015), Vol. 115, pp. 773-776; Carroll, L. S. 等, Psychiatric Genetics (2016), Vol. 26, pp. 60-65; 和Schwarz, N. 等, Journal of Neurology (2016), Vol. 263, pp. 334-343)。推断癫痫突变主要是功能获得型突变，意指它们导致钠电流量的增加，从而增加兴奋性。毫无疑问，确定对体内通道功能的影响具有挑战性，并且这些突变中的一些可能还导致功能丧失型表型。

[0014] 据报道，SCN8A的突变同样地显示出对Na_v1.6通道的一些功能获得型影响和功能丧失型影响，但对于Na_v1.6，大多数检测到的突变均与功能获得型表型相关。Na_v1.6的突变与癫痫和孤独症谱系障碍有关 (Trudeau, M. M. 等, Journal of Medical Genetics (2006), Vol. 43, pp. 527-530; Veeramah, K. R. 等, Am. J. Hum. Genet. (2012), Vol. 90, pp. 502-510; Vaher, U. 等, Journal of Child Neurology (2013); de Kovel, C. G. 等, Epilepsy Research (2014); Estacion, M. 等, Neurobiology of Disease (2014), Vol. 69, pp. 117-123; Ohba, C. 等, Epilepsia (2014), Vol. 55, pp. 994-1000; Wagnon, J. L. 等, Human Molecular Genetics (2014); Kong, W. 等, Epilepsia (2015), Vol. 56, pp. 431-438; 和Larsen, J. 等, Neurology (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。已经确定了超过100名EIEE13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、以及通常与慢性肌张力减退相关的运动障碍。影响最严重的患者无法获得足够的运动控制来行走。许多人不会说话。不太严重的表型学习行走和说话，但有运动障碍，并且错过认知和社交里程碑。大多数已确认的突变均是错义突变，并且据推测，突变的特定功能影响导致表型的变化，但遗传背景也可能有关 (Larsen, J. 等, Neurology (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EIEE13患者的症状，但还没有完成对照临床试验 (Boerma, R. S. 等, Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics (2016), Vol. 13, pp. 192-197)。虽然苯妥英似乎为EIEE13患者提供了疗效，但这是要付出代价的。仅在非常高的剂量下才能获得疗效，在非常高的剂量的情况下，只能因为患者有如此迫切的需要才忍受显著的副作用。通常与苯妥英疗法相关的副作用包括肝坏死、多毛症、神经质、手震颤、麻痹、头晕、嗜睡、震颤、抑郁、意识错乱、疲劳、便秘、眩晕、共济失调、精神状态改变、肌无力、情绪改变、烦躁、易怒和兴奋。选

择性靶向Na_v1.6的药物似乎可能在降低其不良事件负担的同时保持疗效。

[0015] 小鼠中SCN8A的功能丧失型突变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(Burgess,D.L.等,Nat.Genet.(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Na_v1.6功能的功能障碍的程度一致。具有SCN8A^{med/jo}的小鼠具有丧失功能、但非无效的表型的Na_v1.6通道。SCN8A^{med}和SCN8A^{med/jo}小鼠对由化学损害(氟替尔、红藻氨酸和印防己毒素)诱导的癫痫发作有抗性(Martin,M.S.等,Human Molecular Genetics(2007),Vol.16,pp.2892-2899;Hawkins,N.A.等,Neurobiology of Disease(2011),Vol.41,pp.655-660;和Makinson,C.D.等,Neurobiology of Disease(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}等位基因二者是杂合的小鼠时,双突变小鼠与仅具有SCN1A^{null}突变的小鼠相比具有改善得多的癫痫发作和认知表型(Martin,M.S.等,Human Molecular Genetics(2007),Vol.16,pp.2892-2899)。此类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害之后的癫痫发作阈值也增加了。将具有SCN1A的错义突变的小鼠(GEFS+模型)和具有SCN8A功能丧失型突变的小鼠杂交,也会出现类似的结果。具有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.等,Neurobiology of Disease(2011),Vol.41,pp.655-660)。SCN8A敲低以改善癫痫发作抗性的能力并不局限于其中基因在整个动物发育过程中普遍缺失的基因敲除。经由CRE-LOX诱导基因敲除方法,普遍地或特定地在海马体中敲低成年小鼠的SCN8A也改善了对电和化学诱导的癫痫发作的抗性(Makinson,C.D.等,Neurobiology of Disease(2014),Vol.68,pp.16-25)。这些数据表明,通过经由降低Na_v1.6电流来抑制兴奋性信号传导,可以抵消、至少部分地抵消由降低的Na_v1.1电流引起的抑制性信号传导的抑制。

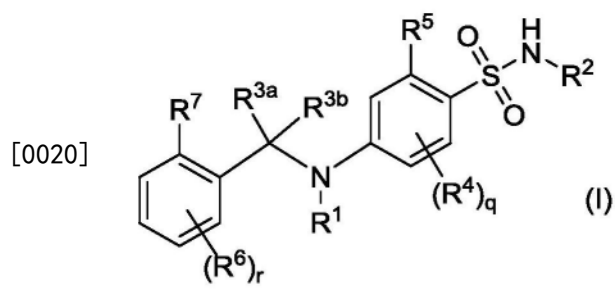
[0016] 电压门控钠通道拮抗作用是广泛使用的抗癫痫药物(AED)的最常见机制(Ochoa,J.R.等,Sodium Channel Blockers.In:Antiepileptic Drugs(2016),Vol.(Benbadis,S.编著)Medscape News&Perspectives)。卡马西平、艾司利卡西平、奥卡西平、拉科酰胺、拉莫三嗪、苯妥英、卢非酰胺和唑尼沙胺均被认为主要通过阻断Na_v通道的功能起作用。尽管有推测的作用机制,但这些药物相对混杂。它们不加选择地阻断所有Na_v通道亚型,因此阻断Na_v1.1预期会引发惊厥(proconvulsant)。阻断Na_v1.6和可能的Na_v1.2将是抗惊厥的。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。相对于目前可用的Na_v阻断药物,备用的Na_v1.1和其它非靶标受体的选择性Na_v拮抗剂预期具有改善的疗效和治疗指数。

[0017] 因此,对于有效并且在没有由于阻断其它钠通道(例如Na_v1.1和/或Na_v1.5)而引起的副作用的情况下治疗癫痫和其它Na_v1.6相关的病理状态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。

发明内容

[0018] 本发明涉及苯磺酰胺化合物和包含所述化合物的药物组合物,以及使用本发明的所述化合物和所述药物组合物来治疗与电压门控钠通道的活性,特别是Na_v1.6活性相关的疾病或病况,例如癫痫和/或癫痫发作病症的方法。

[0019] 因此,在一个方面,本发明涉及作为单独的立体异构体、对映异构体或互变异构体或者其混合物的式(I)的化合物;或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药:



[0021] 其中:

[0022] q是1或2;

[0023] r是1或2;

[0024] R¹是氢或烷基;

[0025] R²是噻唑基、异噻唑基或异噁唑基;

[0026] R^{3a}和R^{3b}各自独立地是氢或烷基;

[0027] 每个R⁴独立地是卤素或烷基;

[0028] R⁵是卤素;

[0029] 每个R⁶独立地是卤素或烷氧基;

[0030] 当r是2且至少一个R⁶是烷氧基时,R⁷是氮杂双环[2.2.1]庚烷基烷基或R⁷是((甲基)(丙-2-基)氨基)烷基。

[0031] 本发明的化合物(其为如以上所述的作为单独的立体异构体、对映异构体或互变异构体或者其混合物的式(I)的化合物;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Na_v1.6相关的疾病或病况。优选地,本发明的化合物是Na_v1.6抑制剂。更优选地,与抑制Na_v1.5和/或Na_v1.1相比,本发明的化合物显示出选择性抑制Na_v1.6。不希望受理论束缚,认为这种选择性有利地降低了可能与Na_v1.5和/或Na_v1.1的抑制相关的任何副作用。

[0032] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含药物可接受的赋形剂,以及如以上所述的作为立体异构体、对映异构体或互变异构体或者其混合物的式(I)的化合物;或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0033] 在另一个方面,本发明提供了用于治疗哺乳动物,优选人中的癫痫和/或癫痫发作病症的方法,其中所述方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的如以上所述的作为立体异构体、对映异构体或互变异构体或者其混合物的本发明的化合物;或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药,或者药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的如以上所述的作为立体异构体、对映异构体或互变异构体或者其混合物的本发明的化合物,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。

[0034] 在另一个方面,本发明提供了用于治疗哺乳动物中的疾病、病况或病症或者减轻其严重程度的方法,其中所述疾病、病况或病症与Na_v1.6的活化或过度活化相关,其中所述方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的如以上所述的作为立体异构体、对映异构体或互变异构体或者其混合物的本发明的化合物;或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药,或者药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的如以上所述的作为立体异构体、对映

异构体或互变异构体或者其混合物的本发明的化合物,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。

[0035] 在另一个方面,本发明提供了治疗或改善但不预防哺乳动物中的癫痫和/或癫痫发作病症的方法,其中所述方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的如以上所述的作为立体异构体、对映异构体或互变异构体或者其混合物的本发明的化合物,或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药,或者药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的如以上所述的作为立体异构体、对映异构体或互变异构体或者其混合物的本发明的化合物,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。

[0036] 在另一个方面,本发明提供了与一种或多种本发明的其它化合物或一种或多种其它接受的疗法或其任何组合相组合的药物疗法,以增加现有或未来药物疗法的效力或者减少与所接受的疗法相关的不良事件。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的适应症的既定或未来疗法组合的药物组合物。

[0037] 在另一个方面,本发明涉及相对于第二电压门控钠通道选择性抑制哺乳动物中的第一电压门控钠通道的方法,其中所述方法包括向哺乳动物施用抑制量的如以上所述的作为立体异构体、对映异构体或互变异构体或者其混合物的本发明的化合物;或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药,或者药物组合物,所述药物组合物包含抑制量的如以上所述的作为立体异构体、对映异构体或互变异构体或者其混合物的本发明的化合物,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。

[0038] 在另一个方面,本发明涉及如以上所述的作为立体异构体、对映异构体或互变异构体或者其混合物的本发明的化合物,或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药,或者包含药物可接受的赋形剂以及如以上所述的作为立体异构体、对映异构体或互变异构体或者其混合物的本发明的化合物,或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药的药物组合物,用于制备用于治疗与哺乳动物中的电压门控钠通道(优选 $\text{Na}_v1.6$)的活性相关的疾病或病况并且优选其中所述疾病或病况是癫痫和/或癫痫发作病症的药物中的用途。

具体实施方式

[0039] 定义

[0040] 可以将表示应存在于指定化学基团中的碳原子的总数的简化符号前置于本文命名的某些化学基团。例如: $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ 烷基描述了如以下定义的具有总计7个至12个碳原子的烷基基团,并且 $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ 环烷基烷基描述了如以下定义的具有总计4个至12个碳原子的环烷基烷基基团。简化符号中的碳的总数不包括可能存在于所述基团的取代基中的碳。

[0041] 除了前述内容之外,除非指明相反,否则说明书和所附权利要求中使用的以下术语具有以下指定的含义:

[0042] “烷基”是指直链或支链的烃链基团,其仅由碳原子和氢原子组成,不含不饱和度,具有1个至12个碳原子、优选1个至8个碳原子、更优选1个至6个碳原子并且其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,烷基基团可以被以下基团中的一个任选地取代: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、 $-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}$

(O)N(R²⁰)₂、-N(R²⁰)C(O)OR²²、-N(R²⁰)C(O)R²²、-N(R²⁰)S(O)_pR²² (其中p是1至2)、-S(O)_pOR²² (其中p是1至2)、-S(O)_tR²² (其中t是0至2)和-S(O)_pN(R²⁰)₂ (其中p是1至2), 其中每个R²⁰独立地是氢、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; 并且每个R²²是烷基、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。

[0043] “烯基”是指直链或支链的烃链基团, 其仅由碳原子和氢原子组成, 含有至少一个双键, 具有2个至12个碳原子、优选2个至8个碳原子并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, 烯基基团可以被以下基团中的一个任选地取代: 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、-OR²⁰、-OC(O)-R²⁰、-N(R²⁰)₂、-C(O)R²⁰、-C(O)OR²⁰、-C(O)N(R²⁰)₂、-N(R²⁰)C(O)OR²²、-N(R²⁰)C(O)R²²、-N(R²⁰)S(O)_pR²² (其中p是1至2)、-S(O)_pOR²² (其中p是1至2)、-S(O)_tR²² (其中t是0至2)和-S(O)_pN(R²⁰)₂ (其中p是1至2), 其中每个R²⁰独立地是氢、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; 并且每个R²²是烷基、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。

[0044] “烷氧基”是指式-OR_a的基团, 其中R_a是如以上定义的烷基基团, 例如, 甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基等。当在说明书中具体说明时, 烷基基团可以如以上关于烷基所定义的被任选地取代。优选地, “烷氧基”是指甲氧基或异丙氧基。

[0045] “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基团, 或者连接分子的两个部分, 仅由碳和氢组成, 不含不饱和度并且具有1个至12个碳原子, 例如, 亚甲基、亚乙基、亚丙基、正亚丁基等。亚烷基链可以任选地含有一个或多个杂原子, 其中亚烷基链中的碳被选自氧、氮或硫的杂原子替代。亚烷基链通过单键连接到分子的其余部分并且通过单键连接到基团, 或者在每个连接点处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, 亚烷基链可以被以下基团中的一个任选地取代: 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、-OR²⁰、-OC(O)-R²⁰、-N(R²⁰)₂、-C(O)R²⁰、-C(O)OR²⁰、-C(O)N(R²⁰)₂、-N(R²⁰)C(O)OR²²、-N(R²⁰)C(O)R²²、-N(R²⁰)S(O)_pR²² (其中p是1至2)、-S(O)_pOR²² (其中p是1至2)、-S(O)_tR²² (其中t是0至2)和-S(O)_pN(R²⁰)₂ (其中p是1至2), 其中每个R²⁰独立地是氢、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; 并且每个R²²是烷基、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。

[0046] “芳基”是指包含氢原子、6个至18个碳原子和至少一个芳香族环的烃环体系基团。为了本发明的目的, 芳基基团可以是单环、双环、三环或四环的环体系, 其可以包括稠环或桥环体系。芳基基团包括但不限于衍生自苯并茚、茚烯、醋菲烯、蒽、甘菊环、苯、蒎烯、茛、不对称引达省、对称引达省、引达省、茛满、茛、蔡、非那烯、菲、七曜烯、茚和苯并菲的芳基基团。当在说明书中具体说明时, 芳基基团可以被独立地选自以下中的一个或多个取代基任选地取代: 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、-R²¹-OR²⁰、-R²¹-OC(O)-R²⁰、-R²¹-N(R²⁰)₂、-R²¹-N(R²⁰)-R²³-OR²⁰、-R²¹-C(O)R²⁰、-R²¹-C(O)OR²⁰、-R²¹-C(O)N(R²⁰)₂、-R²¹-N(R²⁰)C(O)OR²²、-R²¹-N(R²⁰)C(O)R²²、-R²¹-N(R²⁰)S(O)_pR²² (其中p是1至2)、-R²¹-N=C(OR²⁰)R²⁰、-R²¹-S

(O)_pOR²² (其中p是1至2)、-R²¹-S(O)_tR²² (其中t是0至2) 和 -R²¹-S(O)_pN(R²⁰)₂ (其中p是1至2), 其中每个R²⁰独立地是氢、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; 每个R²¹独立地是直连键或者直链或支链的亚烷基链; 每个R²²是烷基、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, 并且每个R²³是直连键或者直链或支链的亚烷基链。优选地, 本文R¹的任选取代的芳基基团上的任选的取代基是烷基、任选取代的环烷基、卤素、卤代烷基、氰基、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、-R²¹-OR²⁰和-R²¹-N(R²⁰)₂ (其中R²⁰和R²¹如以上定义)。

[0047] “环烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成的稳定的非芳香族单环或多环烷基, 其可以包括稠环或桥环体系, 具有3个至15个碳原子, 优选具有3个至10个碳原子, 并且其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, 环烷基基团可以被独立地选自以下中的一个或多个取代基任选地取代: 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、-R²¹-OR²⁰、-R²¹-OC(O)-R²⁰、-R²¹-N(R²⁰)-R²³-OR²⁰、-R²¹-N(R²⁰)₂、-R²¹-C(O)R²⁰、-R²¹-C(O)OR²⁰、-R²¹-C(O)N(R²⁰)₂、-R²¹-N(R²⁰)C(O)OR²²、-R²¹-N(R²⁰)C(O)R²²、-R²¹-N(R²⁰)S(O)_pR²² (其中p是1至2)、-R²¹-N=C(OR²⁰)R²⁰、-R²¹-S(O)_pOR²² (其中p是1至2)、-R²¹-S(O)_tR²² (其中t是0至2) 和 -R²¹-S(O)_pN(R²⁰)₂ (其中p是1至2), 其中每个R²⁰独立地是氢、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; 每个R²¹独立地是直连键或者直链或支链的亚烷基链; 每个R²²是烷基、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, 并且每个R²³是直连键或者直链或支链的亚烷基链。

[0048] “环烷基烷基”是指式-R_bR_g的基团, 其中R_b是如以上定义的亚烷基链, 并且R_g是如以上定义的环烷基基团。当在说明书中具体说明时, 亚烷基链和/或环烷基基团可以如以上关于任选取代的亚烷基链和任选取代的环烷基所定义的被任选地取代。

[0049] “卤素”是指溴、氯、氟或碘。

[0050] “卤代烷基”是指被一个或多个如以上定义的卤素基团取代的如以上定义的烷基基团, 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。卤代烷基基团的烷基部分可以如以上关于烷基基团所定义的被任选地取代。

[0051] “杂环基”是指稳定的3元至18元非芳香族环基团, 其由2个至12个碳原子以及1个至6个选自氮、氧和硫的杂原子组成。除非说明书中另外明确说明, 否则杂环基基团可以是单环、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; 并且杂环基基团中的氮、碳或硫原子可以被任选地氧化; 氮原子可以被任选地季铵化; 并且杂环基基团可以部分或完全饱和。此类杂环基基团的实例包括但不限于氮杂环丁烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基、1-氮杂螺[3.3]庚烷-1-基、5-氮杂螺[2.3]己烷-5-基、氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基、1-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基、1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基、6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚烷-1-基、6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基、7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基、二氧杂环戊烷基、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、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、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-噻二唑-5(4H)-亚基、四氢呋喃基、三氧杂环己烷基、三噻烷基、三嗪基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、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，杂环基基团可以被选自以下中的一个或多个取代基任选地取代：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、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})-R^{23}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (其中p是1至2)、 $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (其中p是1至2)、 $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (其中t是0至2)和 $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (其中p是1至2)，其中每个 R^{20} 独立地是氢、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；每个 R^{21} 独立地是直连键或者直链或支链的亚烷基链；每个 R^{22} 是烷基、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，并且每个 R^{23} 是直连键或者直链或支链的亚烷基链。

[0052] “杂环基烷基”是指式- R_bR_h 的基团,其中 R_b 是如以上定义的亚烷基链并且 R_h 是如以上定义的杂环基基团,并且如果杂环基是含氮的杂环基,则杂环基可以在氮原子处连接至烷基基团。当在说明书中具体说明时,杂环基烷基基团的亚烷基链可以如以上关于任选取代的亚烷基链所定义的被任选地取代。当在说明书中具体说明时,杂环基烷基基团的杂环基部分可以如以上关于任选取代的杂环基基团所定义的被任选地取代。优选地,本文 R^5 的任选取代的杂环基烷基基团上的任选的取代基是卤素。

[0053] “氮杂双环[2.2.1]庚烷基烷基”是指式-R_bR_j的基团,其中R_b是如以上定义的亚烷基链,并且R_j是氮杂双环[2.2.1]庚烷基。优选地,R_b是直链或支链的二价烃链,其仅由碳和氢组成,不含不饱和度并且具有1个至8个碳原子,优选由一个碳组成的直链二价烃链或由两个碳组成的支链二价碳。

[0054] “((甲基)(丙-2-基)氨基)烷基”是指式- $R_bN(R_a)_2$ 的基团,其中 R_b 是如以上定义的亚烷基链,以及一个 R_a 是甲基并且另一个 R_a 是丙-2-基。优选地, R_b 是直链或支链的二价烃链,其仅由碳和氢组成,不含不饱和度并且具有1个至8个碳原子,优选一个碳原子。

[0055] “杂芳基”是指5元至14元环体系基团,其包含氢原子、1个至13个碳原子、1个至6个选自氮、氧和硫的杂原子以及至少一个芳香族环。为了本发明的目的,杂芳基基团可以是单环、双环、三环或四环的环体系,其可以包括稠环或桥环体系;并且杂芳基基团中的氮、碳或硫原子可以被任选地氧化;氮原子可以被任选地季铵化。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、苯并吡唑基、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、1,4-苯并二氧杂环己烷基、苯并蔡并呋喃基、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、苯并吡喃酮基、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、苯并咪唑硫酮基、呋唑基、噌啉基、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、吡唑基、吡啶基、吡啶基、异吡啶基、吡啶基、异吡啶基、异吡啶基、异喹啉基、吡啶基、噻二唑基、2-氧代氮杂

环庚三烯基、噁唑基、环氧乙烷基、1-氧离子基吡啶基、1-氧离子基嘧啶基、1-氧离子基吡嗪基、1-氧离子基哒嗪基、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、三嗪基和噻吩基(即噻吩基)。当在说明书中具体说明时,杂芳基基团可以被选自以下中的一个或多个取代基任选地取代:烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、氧代、硫代、硝基、硫代、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、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})-R^{23}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (其中p是1至2)、 $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (其中p是1至2)、 $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (其中t是0至2)和 $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (其中p是1至2),其中每个 R^{20} 独立地是氢、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;每个 R^{21} 独立地是直连键或者直链或支链的亚烷基链;每个 R^{22} 是烷基、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,并且每个 R^{23} 是直连键或者直链或支链的亚烷基链。优选地,本文 R^1 的任选取代的双环杂芳基基团上的任选的取代基是卤素。优选地,本文 R^1 的任选取代的单环杂芳基基团上的任选的取代基是烷基。

[0056] “杂芳基烷基”是指式- R_bR_j 的基团,其中 R_b 是如以上定义的亚烷基链,并且 R_j 是如以上定义的杂芳基基团。当在说明书中具体说明时,杂芳基烷基基团的杂芳基部分可以如以上关于任选取代的杂芳基基团所定义的被任选地取代。当在说明书中具体说明时,杂芳基烷基基团的亚烷基链部分可以如以上关于任选取代的亚烷基链所定义的被任选地取代。

[0057] “前药”意指可以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的化合物的代谢前体。前药当施用于有需要的个体时可以是非活性的,但在体内转化为本发明的活性化合物。前药通常在体内快速转化以产生本发明的母体化合物,例如通过血液中水解。前药化合物通常提供溶解性,在哺乳动物有机体中的组织相容性或延迟释放的优点(参见Bundgard,H.,Design of Prodrugs(1985),pp.7-9,21-24(Elsevier,Amsterdam))。在Higuchi,T.等,“Pro-drugs as Novel Delivery Systems,”A.C.S.Symposium Series,Vol.14和Bioreversible Carriers in Drug Design,Ed.Edward B.Roche,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987中提供了前药的讨论,两者通过引用整体并入本文。

[0058] 术语“前药”还意指包括任何共价键合的载体,当将此类前药施用于哺乳动物个体时,该载体在体内释放本发明的活性化合物。可以通过修饰存在于本发明的化合物中的官能团,使得修饰在常规操作中或体内裂解成本发明的母体化合物来制备本发明的化合物的前药。前药包括其中羟基、氨基或巯基键合至当本发明化合物的前药被施用至哺乳动物个体时裂解分别形成游离的羟基、游离的氨基或游离的巯基的任何基团的本发明化合物。前药的实例包括但不限于,本发明的化合物中的醇的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物或胺官能团的酰胺衍生物等。

[0059] 本文公开的本发明还旨在涵盖通过使一个或多个原子被具有不同原子质量或质

量数的原子替代而被同位素标记的所有药物可接受的式(I)的化合物。可以被引入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,分别例如 ^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以通过表征例如钠通道上的作用位点或方式,或者与钠通道上的药理学重要的作用位点的结合亲和性而适用于帮助确定或测量化合物的效力。某些同位素标记的式(I)的化合物(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。鉴于放射性同位素氘(即 ^3H)和碳-14(即 ^{14}C)易于引入和现成的检测手段,其尤其适用于此目的。

[0060] 用诸如氘(即 ^2H)的较重的同位素取代可能由于较高的代谢稳定性而提供某些治疗优点,例如,增加的体内半衰期或降低的剂量需求,并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)的化合物富含氘。此类氘化化合物可以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起始材料合成分子。

[0061] 用诸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N 的正电子发射同位素取代可以适用于正电子发射断层扫描(Positron Emission Topography, PET)研究,以检查底物受体占有率。同位素标记的式(I)的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术,或者通过与以下阐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代替之前采用的未标记的试剂来制备。

[0062] 本文公开的本发明还旨在涵盖公开的化合物的体内代谢产物。主要归因于酶促方法,例如由所施用化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、酯化等产生此类产物。因此,本发明包括通过以下方法产生的化合物,所述方法包括将本发明的化合物与哺乳动物接触一段足以产生其代谢产物的时间。此类产物通常通过以下方法鉴别:将本发明的放射性标记的化合物以可检测剂量施用于动物(例如大鼠、小鼠、豚鼠、猴子)或人,允许足够的时间出现新陈代谢,以及从尿液、血液或其它生物样品中分离其转化产物。

[0063] “稳定的化合物”和“稳定的结构”意指足够稳定从而在从反应混合物中分离到有用的纯度,并且配制成有效的治疗剂的化合物。

[0064] “哺乳动物”包括人以及家畜(如实验室动物和家庭宠物(例如,猫、狗、猪、牛、绵羊、山羊、马、兔子))和非家畜(例如野生动物)等。

[0065] “任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或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”意指芳基基团可以被取代或可以不被取代,并且该描述包括取代的芳基基团和没有取代的(未取代的)芳基基团。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,就本发明的目的而言,此类迭代(iteration)限于五次,优选此类迭代限于两次。

[0066] “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或家畜的可接受的佐剂、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。

[0067] “药物可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐两者。

[0068] “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,并且其是与以下酸形成的: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、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、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。

[0069] “药物可接受的碱加成盐”是指保留游离酸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。这些盐由无机碱或有机碱与游离酸加成来制备。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。优选的无机盐是铵盐、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，包括天然存在取代的胺的取代的胺、环状胺和碱性离子交换树脂，例如氨、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、胆碱、甜菜碱、苄乙苄胺、苄星青霉素、乙二胺、葡萄糖胺、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。特别优选的有机碱是异丙基胺、二乙基胺、乙醇胺、三甲基胺、二环己基胺、胆碱和咖啡因。

[0070] 通常结晶化产生本发明的化合物的溶剂化物。如本文所用，术语“溶剂化物”是指包含一个或多个本发明的化合物分子与一个或多个溶剂分子的聚集体。溶剂可以是水，在这种情况下溶剂化物可以是水合物。或者，溶剂可以是有机溶剂。因此，本发明的化合物可以作为水合物存在，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，以及相应的溶剂化形式。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源水或者是水加一些外源溶剂的混合物。

[0071] “药物组合物”是指本发明的化合物和本领域通常接受的介质的制剂，用于将生物活性化合物递送至哺乳动物，例如，人类。此类介质包括所有药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0072] “治疗有效量”是指当施用于哺乳动物，优选人时，足以如以下定义地实现哺乳动物，优选人中的钠通道介导的疾病或病况的治疗的本发明的化合物的量。构成“治疗有效量”的本发明的化合物的量将根据化合物、病况及其严重程度、施用方式和待治疗的哺乳动物的年龄而变化，但可以由本领域普通技术人员根据其自身知识和本公开内容常规地确定。

[0073] 如本文所用的“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”涵盖对患目标疾病或病况的哺乳动物，优选人的目标疾病或病况的治疗，并且包括：

[0074] (a) 预防疾病或病况在哺乳动物中出现，特别是当此类哺乳动物易患所述病况但尚未诊断为患有所述病况时；

[0075] (b) 抑制疾病或病况，即，遏制其发展；

[0076] (c) 减轻(或改善)疾病或病况，即，引起疾病或病况的消退；或者

[0077] (d) 减轻(或改善)由所述疾病或病况引起的症状，例如，减轻癫痫而未解决根本的疾病或病况。

[0078] 如本文所用,术语“疾病”和“病况”可以互换使用或可以是不同的,因为特定的疾病或病况可能不具有已知的致病体(因此尚未确定病因),因此其尚未被认为是疾病,而仅被认为是不期望的病况或综合征,其中临床医生已经鉴定出或多或少的特定症状组。

[0079] 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,并且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,这些形式在绝对立体化学方面可以被定义为(R)-或(S)-,或者氨基酸的(D)-或(L)-。本发明旨在包括所有此类可能的异构体以及它们的外消旋和光学纯的形式。光学活性的(+)和(-)、(R)-和(S)-、或(D)-和(L)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术拆分,例如色谱法和分级结晶。用于制备/分离单个对映异构体的常规技术包括由合适的光学纯前体手性合成或使用例如手性高压液相色谱(HPLC)拆分外消旋体(或盐或衍生物的外消旋体)。当本文所述的化合物含有烯属双键或其它几何不对称中心时,除非另外说明,否则该化合物旨在包括E和Z几何异构体二者。同样地,也旨在包括所有互变异构形式。

[0080] “立体异构体”是指由通过相同键键合的相同原子构成但具有不可互换的不同三维结构的化合物。本发明预期各种立体异构体及其混合物并且包括对映异构体,这是指两种立体异构体,其分子是彼此不可重叠的镜像。参见,例如,Smith, M.B. 和 J. March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第6版 (Wiley, 2007), 关于对映异构体和立体异构体的结构和性质的详细描述。

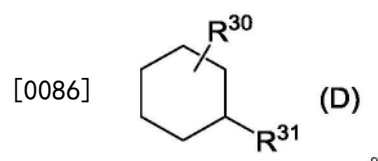
[0081] “互变异构体”是指从分子的一个原子到同一分子的另一个原子的质子转移。本发明包括任何所述化合物的互变异构体。

[0082] 取代基中的括号和括弧的使用在本文用于来节约空间。因此,取代基中的括号的使用表示括在括号内的基团与括号前的原子直接连接。取代基中的括弧的使用表示括在括弧内的基团也与括号前的原子直接连接。

[0083] “对映异构体”是指可以以空间上具有不同构型的两种不同异构形式存在的不对称分子。用于命名或指代对映异构体的其它术语包括“立体异构体”(由于围绕手性中心的不同排列或立体化学;尽管所有对映异构体均是立体异构体,但不是所有立体异构体均是对映异构体)或“光学异构体”(由于纯对映异构体的光学活性,这是不同纯对映异构体在不同方向上旋转平面偏振光的能力)。

[0084] 用于本发明的对映异构体的绝对构型的名称“R”和“S”可以作为前缀或作为后缀出现在化合物的名称中;它们可以通过连字符或不通过连字符与对映异构体名称分开;它们可以是或可以不是带连字符的;并且它们可以被括号包围或不被括号包围。

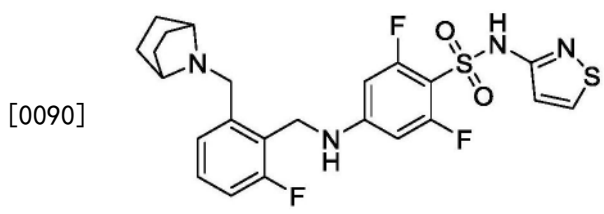
[0085] 在本文所述的式中,与取代基的键和/或将分子片段连接至化合物的其余部分的键可以显示为与环结构中的一个或多个键相交。这表明该键可以连接至构成环结构的任一个原子上,只要氢原子可以另外存在于该原子处。在结构中的特定位置没有确定特定取代基的情况下,则氢原子存在于该位置处。例如,在以下结构(D)中,连接 R^{30} 取代基的键可以在任何碳上,包括连接 R^{31} 的碳,条件是化合价允许这样的连接:



[0087] “拆分(resolution)”或“拆分(resolving)”当用于涉及本发明的化合物的外消旋化合物或外消旋混合物时是指将外消旋化合物或外消旋混合物分离成其两种对映体形式(即, (+) 和 (-); (R) 和 (S) 形式)。

[0088] 本文所用的化学命名方案和结构图是使用ChemDraw Professional Version 18.0.0.231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命名为例如中心核结构(例如,苯磺酰胺结构)的衍生物。对于本文采用的复杂化学名称,将取代基在其所连接的基团之前命名。例如,环丙基乙基包含具有环丙基取代基的乙基骨架。在化学结构图中,所有的键都被确定,除了一些碳原子之外,其被假定为与足够的氢原子键合以完成化合价。

[0089] 因此,如以上发明内容中所述的式(I)的化合物,其中q和r均是1, R₁是氢, R₂是异噻唑-3-基, R^{3a}和R^{3b}各自是氢, R⁴是氟, R⁶是氟并且R⁷是(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基, 即, 以下结构的化合物:



[0091] 本文命名为4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噻唑-3-基)苯磺酰胺。

[0092] 本发明的实施方案

[0093] 本发明的一个方面是如以上发明内容中所述的作为单独的立体异构体、对映异构体或互变异构体或者其混合物的式(I)的化合物;或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0094] 本发明的一个实施方案是其中R⁷是氮杂双环[2.2.1]庚烷基烷基的式(I)的化合物。

[0095] 在该实施方案中,进一步的实施方案是其中R²是异噻唑基的式(I)的化合物。

[0096] 在该进一步的实施方案中,优选实施方案选自:

[0097] 4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噻唑-3-基)苯磺酰胺;以及

[0098] 4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,3-二氟-N-(异噻唑-3-基)苯磺酰胺,2,2,2-三氟乙酸盐。

[0099] 在其中R⁷是氮杂双环[2.2.1]庚烷基烷基的实施方案中,另一个实施方案是其中R²是噻唑基的式(I)的化合物。

[0100] 在该实施方案中,一个进一步的实施方案是其中r是1的式(I)的化合物。

[0101] 在该进一步的实施方案中,优选实施方案选自:

[0102] 4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,3-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0103] 4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-3-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺,2,2,2-三氟乙酸盐;

[0104] 4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2-氟-3-甲基-

N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐;以及

[0105] 4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐。

[0106] 在其中R²是噻唑基的进一步的实施方案中,另一个进一步的实施方案是其中r是2的式(I)的化合物。

[0107] 在该进一步的实施方案中,优选实施方案选自:

[0108] 4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0109] 4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟-3-甲氧基苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐;

[0110] 4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟-3-甲氧基苄基)氨基)-2,3-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐;

[0111] 4-((2-(1-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐;

[0112] (S)-4-((2-(1-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;以及

[0113] (R)-4-((2-(1-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺。

[0114] 在其中R⁷是氮杂双环[2.2.1]庚烷基烷基的实施方案中,另一个实施方案是其中R²是异噻唑基的式(I)的化合物。

[0115] 在该实施方案中,优选实施方案是选自以下的式(I)的化合物:

[0116] 4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噻唑-3-基)3-甲基苯磺酰胺;以及

[0117] 4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2-氟-N-(异噻唑-3-基)3-甲基苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐。

[0118] 本发明的另一个实施方案是其中R⁷是氮杂双环[2.2.1]庚烷基烷基的式(I)的化合物。

[0119] 在该实施方案中,进一步的实施方案是其中R⁷是((甲基)(丙-2-基)氨基)烷基的式(I)的化合物,条件是r是2并且至少一个R⁶是烷氧基。

[0120] 在该进一步的实施方案中,进一步的实施方案是其中R²是异噻唑基的式(I)的化合物。

[0121] 在其中R⁷是((甲基)(丙-2-基)氨基)烷基,r是2并且至少一个R⁶是烷氧基的进一步的实施方案中,另一个进一步的实施方案是其中R²是噻唑基的式(I)的化合物。

[0122] 在该进一步的实施方案中,优选实施方案是选自以下的式(I)的化合物:

[0123] 2,6-二氟-4-((6-氟-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-3-甲氧基苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0124] 2,6-二氟-4-((6-氟-3-异丙氧基-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺;

[0125] 2,3-二氟-4-((6-氟-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-3-甲氧基苄基)氨基)-N-(噻

唑-4-基)苯磺酰胺;

[0126] 5-氯-2-氟-4-((6-氟-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-3-甲氧基苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐;以及

[0127] 2-氟-4-((6-氟-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-3-甲氧基苄基)氨基)-5-甲基-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐。

[0128] 在其中 R^7 是((甲基)(丙-2-基)氨基)烷基, r 是2并且至少一个 R^6 是烷氧基的进一步的实施方案中,另一个进一步的实施方案是其中 R^2 是异噻唑基的式(I)的化合物。

[0129] 本发明的另一个实施方案是其中一个 R^4 在相对于 $-S(O)_2-N(H)-R^2$ 取代基的邻位的式(I)的化合物。

[0130] 本发明的另一个实施方案是其中一个 R^4 在相对于 $-C(R^{3a})(R^{3b})-$ 的邻位的式(I)的化合物。

[0131] 本发明的另一个实施方案是其中一个 R^6 在相对于 $-C(R^{3a})(R^{3b})-$ 的邻位的式(I)的化合物。

[0132] 本发明的另一个实施方案是其中 R^5 是氟的式(I)的化合物。

[0133] 本发明的另一个实施方案是其中一个 R^4 是氟的式(I)的化合物。

[0134] 本发明的另一个实施方案是其中一个 R^4 是氯的式(I)的化合物。

[0135] 本发明的另一个实施方案是其中一个 R^4 是甲基的式(I)的化合物。

[0136] 本发明的另一个实施方案是其中一个 R^4 是氟并且另一个 R^4 是甲基的式(I)的化合物。

[0137] 本发明的另一个实施方案是其中一个 R^6 是氟的式(I)的化合物。

[0138] 本发明的另一个实施方案是其中一个 R^6 是氟并且另一个 R^6 是甲基的式(I)的化合物。

[0139] 本发明的另一个实施方案是其中一个 R^6 是氟并且另一个 R^6 是异丙氧基的式(I)的化合物。

[0140] 本发明的另一个实施方案是其中一个 R^6 是氟并且另一个 R^6 是氟的式(I)的化合物。

[0141] 本发明的另一个实施方案是使用式(I)的化合物作为体外或体内测定中的标准物或对照来测定测试化合物在调节电压依赖性钠通道中的功效的方法。

[0142] 本发明的另一个实施方案是作为单独的立体异构体、对映异构体或互变异构体或者其混合物的式(Ia)的化合物、式(Ib)的化合物、式(Ic)的化合物、式(Id)的化合物、式(Ie)的化合物、式(If)的化合物、式(Ig)的化合物、式(Ih)的化合物、式(Ii)的化合物、式(Ij)的化合物或式(Ik)的化合物;或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药,如以下在本发明的化合物的制备中所述。

[0143] 本发明的另一个实施方案是制备作为单独的立体异构体、对映异构体或互变异构体或者其混合物的式(Ia)的化合物;或其药物可接受的盐的方法,如本文在反应方案1中所述。

[0144] 本发明的另一个实施方案是制备作为单独的立体异构体、对映异构体或互变异构体或者其混合物的式(Ib)的化合物;或其药物可接受的盐的方法,如本文在反应方案2中所述。

[0145] 本发明的另一个实施方案是制备作为单独的立体异构体、对映异构体或互变异构

体或者其混合物的式 (Ic) 的化合物;或其药物可接受的盐的方法,如本文在反应方案3中所述。

[0146] 本发明的另一个实施方案是制备作为单独的立体异构体、对映异构体或互变异构体或者其混合物的式 (If) 的化合物;或其药物可接受的盐的方法,如本文在反应方案3中所述。

[0147] 本发明的另一个实施方案是制备作为单独的立体异构体、对映异构体或互变异构体或者其混合物的式 (Ig) 的化合物;或其药物可接受的盐的方法,如本文在反应方案3中所述。

[0148] 本发明的另一个实施方案是制备作为单独的立体异构体、对映异构体或互变异构体或者其混合物的式 (Id) 的化合物;或其药物可接受的盐的方法,如本文在反应方案4中所述。

[0149] 本发明的另一个实施方案是制备作为单独的立体异构体、对映异构体或互变异构体或者其混合物的式 (Ie) 的化合物;或其药物可接受的盐的方法,如本文在反应方案5中所述。

[0150] 本发明的另一个实施方案是制备作为单独的立体异构体、对映异构体或互变异构体或者其混合物的式 (Ia) 的化合物;或其药物可接受的盐的方法,如本文在反应方案6中所述。

[0151] 本发明的另一个实施方案是制备作为单独的立体异构体、对映异构体或互变异构体或者其混合物的式 (Ih) 的化合物;或其药物可接受的盐的方法,如本文在反应方案7中所述。

[0152] 本发明的另一个实施方案是制备作为单独的立体异构体、对映异构体或互变异构体或者其混合物的式 (Ii) 的化合物;或其药物可接受的盐的方法,如本文在反应方案8中所述。

[0153] 本发明的另一个实施方案是制备作为单独的立体异构体、对映异构体或互变异构体或者其混合物的式 (Ij) 的化合物;或其药物可接受的盐的方法,如本文在反应方案9中所述。

[0154] 本发明的另一个实施方案是制备作为单独的立体异构体、对映异构体或互变异构体或者其混合物的式 (Ik) 的化合物;或其药物可接受的盐的方法,如本文在反应方案9中所述。

[0155] 应理解,如以上所述的本发明的化合物的任何实施方案和本文关于如以上所述的本发明的化合物中的特定 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 取代基所阐述的任何具体取代基可以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以上未具体阐述的本发明的实施方案。此外,在具体实施方案和/或权利要求中关于任何特定 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 取代基公开了取代基列表的情况下,应理解,可以从该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。

[0156] 本发明的另一个方面是包含药物可接受的赋形剂,以及如以上所述的作为单独的立体异构体、对映异构体或互变异构体或者其混合物的本发明的化合物;或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药的药物组合物。

[0157] 本发明的另一个方面是治疗哺乳动物中与 $Na_v1.6$ 活性相关的疾病或病况的方法,

其中所述疾病或病况是癫痫和/或癫痫发作病症,并且其中所述方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的如以上所述的作为立体异构体、对映异构体或互变异构体或者其混合物的本发明的化合物;或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0158] 在该方面的一个实施方案中,癫痫或癫痫发作病症选自光敏性癫痫(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)、德拉韦综合征(Dravet syndrome)、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、兰道-克莱夫勒综合征(Landau-Kleffner syndrome)、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)、帕纳约托普洛斯综合征(Panayiotopoulos syndrome)、PCDH19癫痫、进行性肌阵挛性癫痫(progressive myoclonic epilepsies)、拉斯姆森氏综合征(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)、拉夫拉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)、全身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)、阿尔茨海默氏病(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(paroxysmal dyskinesia)。

[0159] 在该实施方案的一个实施方案中,癫痫或癫痫发作病症选自德拉韦综合征、婴儿痉挛症/韦斯特氏综合征、颞叶癫痫、兰诺克斯综合征(LGS)、全身性癫痫伴热性惊厥附加症和早期幼儿癫痫性脑病。

[0160] 本发明的另一个方面是降低哺乳动物细胞中通过 $\text{Na}_v1.6$ 的离子通量的方法,其中所述方法包括使细胞与如以上所述的作为单独的立体异构体、对映异构体或互变异构体或者其混合物的本发明的化合物;或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药接触。

[0161] 本发明的另一个方面是相对于哺乳动物中的第二电压门控钠通道选择性抑制第一电压门控钠通道的方法,其中所述方法包括将调节量的如以上所述的作为单独的立体异构体、对映异构体或互变异构体或者其混合物的本发明的化合物;或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药施用至哺乳动物。

[0162] 在该方面的一个实施方案中,第一电压门控钠通道是 $\text{Na}_v1.6$ 。

[0163] 在该方面的另一个实施方案中,第一电压门控钠通道是 $\text{Na}_v1.6$,并且第二电压门控钠通道是 $\text{Na}_v1.5$ 。

[0164] 在该方面的另一个实施方案中,第一电压门控钠通道是 $\text{Na}_v1.6$,并且第二电压门控钠通道是 $\text{Na}_v1.1$ 。

[0165] 本发明的化合物的具体实施方案在以下本发明的化合物的制备和实施例中更详

细地描述。

[0166] 本发明的化合物的用途和测试

[0167] 本发明的化合物调节,优选抑制哺乳动物中(特别是人中)通过电压依赖性钠通道,优选 $\text{Na}_v1.6$ 的离子通量。任何这样的调节,无论是离子通量的部分或完全抑制或阻止,在本文有时被称为“阻断”并且相应的化合物被称为“阻断剂”或“抑制剂”。通常,本发明的化合物通过抑制钠通道的电压依赖性活性来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(例如离子通量)来降低或阻止跨细胞膜的钠离子通量。

[0168] 本发明的化合物抑制通过电压依赖性钠通道,优选 $\text{Na}_v1.6$ 的离子通量。本发明的化合物是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并且对失活状态具有高亲和力。这些化合物可以与位于通道的钠传导孔的内腔中的重叠位点相互作用,类似于对于其它状态依赖性钠通道阻断剂所描述的(Cestèle, S. 等, *op.cit.*)。这些化合物也可以与内腔外部的位点相互作用并且对通过通道孔的钠离子传导具有变构效应(allosteric effect)。

[0169] 这些结果中的任一种最终可能是由这些化合物提供的整体治疗益处的原因。

[0170] 因此,本发明的化合物是电压门控钠通道抑制剂,优选是 $\text{Na}_v1.6$ 抑制剂,并且因此可用于治疗哺乳动物,优选人类和其它生物体的疾病和病况,优选癫痫和/或癫痫发作病症,包括由于电压依赖性钠通道生物活性异常,优选 $\text{Na}_v1.6$ 活性异常导致的或者可以通过调节电压依赖性钠通道生物活性改善的所有那些人类疾病和病况。特别地,本发明的化合物,即,如以上发明内容中所述的作为单独的立体异构体、对映异构体或互变异构体或者其混合物的式(I)的化合物;或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药,可用于治疗哺乳动物,优选人类中的疾病和病况,所述疾病和病况由于电压依赖性 $\text{Na}_v1.6$ 生物活性异常导致或者可以通过调节,优选抑制 $\text{Na}_v1.6$ 生物活性而改善。优选地,本发明的化合物相对于 $\text{Na}_v1.5$ 和/或 $\text{Na}_v1.1$ 选择性抑制 $\text{Na}_v1.6$ 。

[0171] 如本文定义,与 $\text{Na}_v1.6$ 活性相关的疾病、病症或病况包括但不限于癫痫和/或癫痫发作病症。此类癫痫和/或癫痫发作病症包括但不限于,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、德拉韦综合征、额叶癫痫、Glut1缺陷综合征、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、兰道-克莱夫勒综合征、兰诺克斯综合征、肌阵挛失神癫痫、大田原综合征、帕纳约托普洛斯综合征、PCDH19癫痫、进行性肌阵挛性癫痫、拉斯姆森氏综合征、20号环状染色体综合征、反射性癫痫、颞叶癫痫、拉夫拉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、全身性癫痫伴热性惊厥附加症、雷特综合征、多发性硬化症、阿尔茨海默氏病、孤独症、共济失调、肌张力减退和阵发性运动障碍。

[0172] 因此,本发明涉及化合物、药物组合物,以及通过向需要此类治疗的哺乳动物,优选人施用有效量的本发明的化合物或包含本发明的化合物的药物组合物来使用该化合物和该药物组合物用于治疗哺乳动物,优选人中的与 $\text{Na}_v1.6$ 活性相关的疾病或病况的方法。

[0173] 本发明的化合物抑制 $\text{Na}_v1.6$ 离子通量的一般值可以使用以下在生物测定章节中描述的测定法来确定。或者,可以在工业标准动物模型中建立化合物治疗人类中的病况和疾病的一般值来证明化合物治疗癫痫和/或癫痫发作病症的功效。已经开发了人类癫痫病况的动物模型,其在持续的时间段内导致可再现的感觉缺陷,这可以通过感觉测试来评价。

[0174] 例如,已经开发了许多啮齿动物模型以评估癫痫发作或癫痫样活动的倾向(Klein,B.R.等,(2016),“Models Currently in Active Use.In:Epilepsy Therapy Screening Program”,Vol.2016,National Institute of Neurological Disorders and Stroke)。这些包括诱发癫痫发作的急性化学或电损伤,以及产生癫痫发作倾向动物的慢性化学或遗传损伤。这些模型可以用于确定化合物促进或预防癫痫发作活动的相对能力。最大电击癫痫发作(MES)测定和6赫兹精神运动性癫痫发作测试(6Hz)是用于评价抗惊厥干预的急性损伤性癫痫发作测定的两个实例(Suzuki,F.等,Neuroscience(1995),Vo.64,pp.665-674;Barton,M.E.等,Epilepsy Research(2001),Vol.47,pp.217-227)。两种测定均涉及使用放置于角膜或耳朵上的电极施加的电损伤,以便引起急性癫痫发作。急性癫痫发作也可以化学诱发,例如通过施用促惊厥剂醚化合物氟替尔(Makinson,C.D.等,Exp.Neurol.(2016),Vol.275,Pt 1,pp.46-58)。

[0175] 遗传性癫痫与许多不同的基因有关,包括多种电压门控钠通道基因。可以创造出携带人类患者身中已识别的突变的基因修饰的小鼠。在某些情况下,这些基因修饰导致行为与最初识别基因变异的人类患者非常相似的动物。突变小鼠可以用于测试抗惊厥干预。此类实验可以涉及自发性癫痫发作的预防,或者可以使用与野生型小鼠中使用的类似的癫痫发作引发刺激物。通过使编码 $\text{Na}_v1.1$ 电压门控钠通道的SCN1A基因突变来创建早期幼儿癫痫性脑病6(EIEE6)(也称为婴儿期的严重肌阵挛性癫痫或德拉韦综合征)的动物模型(Yu,F.H.等,Nat.Neurosci.(2006),Vol.9,pp.1142-1149)。同样通过使编码 $\text{Na}_v1.6$ 电压门控钠通道的SCN6A基因突变来创建EIEE13的模型(Wagnon,J.L.等,Human Molecular Genetics(2014))。这两种小鼠品系均提供了评价可能证明可用于临床患者群体的潜在治疗干预的机会(Martin,M.S.等,J.Biol.Chem.(2010),Vol.285,pp.9823-9834;和Martin,M.S.等,Human Molecular Genetics(2007),Vol.16,pp.2892-2899)。

[0176] 本发明容易提供多种不同方式来确认可用作治疗剂的 $\text{Na}_v1.6$ 抑制剂。可以使用多种体外和体内测定(例如测量电流、测量膜电位、测量离子通量(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评估 $\text{Na}_v1.6$ 抑制剂的确认。

[0177] 一个此类方案涉及筛选能够调节钠通道的活性的化学试剂,从而确认其为调节试剂。

[0178] Bean等,J.General Physiology(1983),83:613-642和Leuwer,M.等,Br.J.Pharmacol(2004),141(1):47-54中所述的典型的测定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,并且可以使用现有技术将其发展成低通量或中等通量测定法来评价化合物调节钠通道行为的能力。

[0179] 在选择所使用的筛选测定时,测试化合物的通量是重要的考虑因素。在需要测试数十万种化合物的某些策略中,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确认有限数量的化合物之间的重要差异。通常将需要结合各种测定类型以确认特定钠通道调节化合物。

[0180] 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,并且描述于Bean等,op.cit.和Leuwer,M.等,op.cit.。存在手动低通量筛选(LTS)方法,其每天可以比较2-10种化合物;最近开发的系统以每天20-50个膜片(即化合物)进行

自动化中等通量筛选 (MTS) ; 以及来自分子装置公司 (桑尼维尔, 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) 。

[0181] 一种自动化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, 随后是相比于常规记录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 (例如, HEK 和 CHO) 能够适于高密度悬浮培养物。

[0182] 可以选择允许研究者识别阻断通道的特定状态 (例如开启状态、关闭状态或静息状态) 或者阻断从开启至关闭、关闭至静息或静息至开启的转换的化合物的其它测定。本领域技术人员通常熟悉这些测定。

[0183] 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测定, 或者购自 Evotec OAI 公司集团 (Hamburg, Germany) 的基于共焦的荧光系统, 两者均为 HTS。

[0184] 还可以使用放射性通量测定。在该测定中, 将通道用藜芦碱或乌头碱刺激以开启, 并且用毒素保持在稳定开启状态, 并且通过其阻止离子内流 (influx) 的能力来识别通道阻断剂。该测定可以使用放射性 ^{22}Na 和 ^{14}C 胍离子作为示踪剂。在活细胞中的 FlashPlate & Cytostar-T 平板避免了分离步骤并且适用于 HTS。闪烁平板技术 (Scintillation plate technology) 也已将该方法改进成适用于 HTS。由于测定的功能方面, 所以信息量相当好。

[0185] 另一种方式使用购自分子动力学 (Amersham Biosciences 的一个部门, Piscataway, NJ) 的 FLIPR 系统膜电位试剂盒 (HTS) 测量膜电位的再分布。该方法限于缓慢的膜电位变化。化合物的荧光背景可能产生某些问题。测试化合物还可能直接影响细胞膜的流动性, 并且导致细胞内染料浓度的增加。尽管如此, 由于测定的功能方面, 所以信息量相当好。

[0186] 可以使用钠染料测量通过通道的钠离子内流的速率或量。这类测定提供了关于潜在的通道阻断剂的极高信息量。测定是功能性的, 并且将直接测量 Na^+ 内流。CoroNa Red、SBFI 和/或钠绿 (sodium green) (Molecular Probes, Inc. Eugene OR) 可以用于测量 Na 内流; 全部均为 Na 响应染料。它们可以与 FLIPR 仪器联合使用。之前在文献中没有描述过这些染料在筛选中的应用。钙染料在此方式中也具有潜力。

[0187] 在另一种测定中, 将基于 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。商购的 HTS 系统包括 VIPRTM II FRET 系统 (Aurora Biosciences Corporation, San Diego, CA, Vertex Pharmaceuticals, Inc. 的分公司), 其可以与也购自 Aurora Biosciences 的 FRET 染料联合使用。该测定测量对电压变化的亚秒响应。无需通道功能的调节剂。测定测量去极化和超极化, 并且提供用于量化的比率计量输出。该测定的稍微便宜的 MTS 版本采用 FLEXstationTM (分子装置公司) 与来自 Aurora Biosciences 的 FRET 染料相结合。测试本文公开的化合物的其它方法也是本领域技术人员容易知道且获得的。

[0188] 这些结果为分析测试化合物与钠通道之间的结构-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易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可以采用以鉴定用作治疗剂的本发明的化合物的优选实施方案的工具之一。

[0189] 然后将如此鉴定的调节剂在多种体内模型中测试,以便确定其是否可用于在最小不良作用的情况下治疗与目标钠通道,优选 $\text{Na}_v1.6$ 的活性相关的疾病或病况。以下在生物测定章节中描述的测定可用于评估本发明的化合物的生物活性。

[0190] 通常,本发明的化合物的功效由其 IC_{50} 值(“抑制浓度-50%”)表示,其是在规定时间段内实现靶标钠通道活性的50%抑制所需的化合物的量的测量值。

[0191] 在本发明的替代用途中,本发明的化合物可以作为示例性试剂出于比较目的用于体外或体内研究以发现也用于治疗或预防本文公开的各种疾病的其它化合物。

[0192] 本发明的另一个方面涉及抑制生物样品或哺乳动物,优选人中的 $\text{Na}_v1.6$ 活性的方法,该方法包括向哺乳动物,优选人施用式(I)的化合物或包含式(I)的化合物的药物组合物,或者使所述生物样品与式(I)的化合物或包含式(I)的化合物的药物组合物接触。如本文使用的术语“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获得的活组织检查材料;以及血液、唾液、尿液、粪便、精液、泪液或其它体液或其提取物。

[0193] 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各种目的。此类目的的实例包括但不限于生物和病理现象中的钠离子通道的研究;以及新钠离子通道抑制剂的对比评价。

[0194] 如以上发明内容中所述的作为立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物的本发明的化合物,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以及一种或多种如以上发明内容中所述的作为立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物的本发明的化合物,或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药的本文所述的药物组合物,可以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 $\text{Na}_v1.6$ 活性相关的疾病或病况的药物。

[0195] 本发明的药物组合物和施用

[0196] 本发明还涉及含有本文公开的本发明的化合物的药物组合物。在一个实施方案中,本发明涉及组合物,所述组合物包含在药物可接受的载体、赋形剂或稀释剂中的本发明的化合物,并且当施用于动物,优选哺乳动物,最优选人类患者时,其量有效调节,优选抑制通过电压依赖性钠通道的离子通量以治疗诸如癫痫和/或癫痫发作病症的钠通道介导的疾病。

[0197] 可以通过任何可接受的用于提供类似用途的药剂的施用形式来进行纯形式或适当的药物组合物形式的本发明的化合物或其药物可接受的盐的施用。可以通过将本发明的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,并且可以将其配制成固体、半固体、液体或气体形式的制剂,例如片剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、软膏剂、溶液剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球剂和气雾剂。此类药物组合物的典型施用途包括但不限于口服、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,以便在将组合物施用患者时使得其中包含的活性成分成为生物可利用的。将向个体或患者施用的组合物采取一种或多种剂量单位形式,例如片剂可以是单一剂量单位,并且气雾剂形式的本发明的化合物的容器可以容纳多个剂量单位。制备此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,第20版(Philadelphia College of Pharmacy and Science,2000)。在任何情况

下,待施用的组合物应含有治疗有效量的本发明的化合物或其药物可接受的盐,以便按照本发明的教导来治疗目标疾病或病况。

[0198] 本文有用的药物组合物也含有药物可接受的载体,其包括任何适当的稀释剂或赋形剂,所述药物组合物包括本身不诱导产生对接受该组合物的个体有害的抗体的任何药剂,并且其可以在没有过度毒性的情况下施用。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透彻论述存在于 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub.Co., N.J. 现今版)。

[0199] 本发明的药物组合物可以是固体或液体形式。在一个方面,载体是颗粒,使得组合物是例如片剂或粉剂形式。载体可以是液体,组合物是例如口服糖浆剂、可注射液体或可用于诸如吸入施用的气雾剂。

[0200] 当意图用于口服施用时,药物组合物优选是固体或液体形式,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固体或液体形式内。

[0201] 作为用于口服施用的固体组合物,药物组合物可以被配制成粉末、颗粒、压缩片、丸、胶囊、口香糖、糯米纸等形式。此类固体组合物将通常含有一种或多种惰性稀释剂或可食用载体。另外,可以存在以下中的一种或多种: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、Primogel、玉米淀粉等;润滑剂,例如硬脂酸镁或Sterotex;助流剂,例如胶态二氧化硅;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。

[0202] 当药物组合物是胶囊形式,例如明胶胶囊时,它除了以上类型的材料之外还可含有液体载体,例如聚乙二醇或油。

[0203] 药物组合物可以是液体形式,例如酏剂、糖浆剂、溶液剂、乳剂或悬浮剂。液体可以用于口服施用或用于通过注射递送,作为两个实例。当意图用于口服施用时,优选的组合物除了本发明的化合物之外还含有甜味剂、防腐剂、染料/着色剂和增味剂中的一种或多种。在用于通过注射施用的组合物中,可以包含表面活性剂、防腐剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、缓冲剂、稳定剂和等渗剂中的一种或多种。

[0204] 本发明的液体药物组合物,无论它们是溶液、悬浮液还是其它形式,均可以包含以下佐剂中的一种或多种:无菌稀释剂,例如注射用水,盐水溶液,优选生理盐水、林格氏溶液、等渗氯化钠,可以用作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,例如苯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试剂,例如氯化钠或右旋糖。肠胃外制剂可以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。生理盐水是优选的佐剂。可注射的药物组合物优选是无菌的。

[0205] 意图用于肠胃外或口服施用的本发明的液体药物组合物应含有一定量的本发明的化合物以便将获得适当的剂量。典型地,该量是在组合物中至少0.01%的本发明的化合物。当意图用于口服施用时,该量可以在组合物重量的0.1%至约70%之间变化。优选的口服药物组合物包含约4%至约50%的本发明的化合物。制备根据本发明的优选的药物组合物和制剂,使得在本发明的稀释之前,肠胃外剂量单位含有0.01重量%至10重量%的本发明的化合物。

[0206] 本发明的药物组合物可以用于局部施用,在该情况下,载体可以适当地包含溶液、乳液、软膏或凝胶基质。例如,基质可以包括以下中的一种或多种: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。增稠剂可以存在于用于局部施用的药物组合物中。如果意图用于经皮施用,组合物可以包含经皮贴片或离子电渗疗法装置。局部制剂可以含有约0.1w/v至约10%w/v的浓度的本发明的化合物(每单位体积的重量)。

[0207] 本发明的药物组合物可以意图用于直肠施用,例如栓剂形式的直肠施用,其将在直肠中融化并且释放药物。用于直肠施用的组合物可以包含油性基质作为适当的无刺激性赋形剂。此类基质包括但不限于羊毛脂、可可油和聚乙二醇。

[0208] 本发明的药物组合物可以包含修饰固体或液体剂量单位的物理形式的各种材料。例如,组合物可以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是惰性的,并且可以选自例如糖、虫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。

[0209] 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的化合物结合的试剂,并且由此辅助化合物的递送。可以起到该能力的适当的试剂包括单克隆或多克隆抗体、蛋白质或脂质体。

[0210] 本发明的药物组合物可以由可以作为气雾剂施用的剂量单位组成。术语气雾剂用于表示从具有胶体性质的系统至由加压包装组成的系统的多种系统。可以通过液化或压缩气体或通过分配活性成分的适当的泵系统进行递送。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,其一起可以形成试剂盒。本领域技术人员在没有过度实验的情况下就可以确定优选的气雾剂。

[0211] 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,可以通过将本发明的化合物与无菌蒸馏水组合以便形成溶液来制备旨在通过注射施用的药物组合物。可以添加表面活性剂以促进形成均匀溶液或悬浮液。表面活性剂是与本发明的化合物非共价地相互作用以促进化合物在水性递送系统中溶解或均匀悬浮的化合物。

[0212] 以治疗有效量施用本发明的化合物或其药物可接受的盐,所述治疗有效量根据以下各种因素而变化,包括:使用的具体化合物的活性;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;施用方式和时间;排泄率;药物组合;特定病症或病况的严重程度;以及经历治疗的个体。通常,治疗有效的每日剂量是(对于70Kg哺乳动物)约0.001mg/Kg(即,0.07mg)至约100mg/Kg(即,7.0g);优选治疗有效剂量是(对于70Kg哺乳动物)约0.01mg/Kg(即,0.7mg)至约50mg/Kg(即,3.5g);更优选地,治疗有效剂量是(对于70Kg哺乳动物)约1mg/Kg(即,70mg)至约25mg/Kg(即,1.75g)。

[0213] 本文提供的有效剂量的范围不旨在限制,而是表示优选的剂量范围。然而,针对单独个体定制最优选的剂量,如相关领域技术人员所理解和确定的(参见,例如,Berkow等编著,The Merck Manual,第19版,Merck and Co.,Rahway,N.J.,2011;Brunton等编著,Goodman and Cilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics,第12版,McGraw-Hill 2011;Avery's Drug Treatment:Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics,第3版,ADIS Press,LTD.,Williams and Wilkins,Baltimore,MD.(1987),Ebadi,Pharmacology,Little,Brown and Co.,Boston,(1985);

Osolci等编著,Remington's Pharmaceutical Sciences,current edition,Mack Publishing Co.,Easton,PA;Katzung,Basic and Clinical Pharmacology,Appleton and Lange,Norwalk,CT(1992))。

[0214] 如果需要,可以在一天的时间段内通过多个剂量或以单一剂量施用每次治疗所需的总剂量。通常,用小于化合物的最佳剂量的较小剂量开始治疗。此后,以小增量增加剂量直到达到该情况下的最佳效果。诊断性药物化合物或组合物可以单独施用,或者与针对病理学或针对病理学的其它症状的其它诊断剂和/或药物联合施用。施用本发明的化合物和/或组合物的受体可以是任何脊椎动物,例如哺乳动物。在哺乳动物中,优选的受体是灵长目的哺乳动物(包括人、猿和猴)、偶蹄目的哺乳动物(包括马、山羊、牛、绵羊、猪)、啮齿目的哺乳动物(包括小鼠、大鼠、兔和仓鼠)、兔形目的哺乳动物(包括兔)和食肉目的哺乳动物(包括猫和狗)。在鸟中,优选的受体是火鸡、鸡和相同目的其它成员。最优选的受体是人。

[0215] 对于局部应用,优选将有效量的根据本发明的药物组合物施用于与待治疗的外周神经元相邻的靶标区域,例如皮肤表面、黏膜等。取决于待治疗的区域,使用是诊断性、预防性还是治疗性的,症状的严重程度和使用的局部媒介物的性质,该量将通常是每次应用约0.0001mg至约1g的本发明的化合物。优选的局部制剂是软膏剂,其中每cc的软膏基质使用约0.001mg至约50mg的活性成分。可以将药物组合物配制为经皮组合物或经皮递送装置(“贴剂”)。此类组合物包括,例如,基材、活性化合物储存器、控制膜、衬垫和接触粘合剂。可以使用此类经皮贴剂以按需要提供本发明的化合物的连续脉动或按需递送。

[0216] 可以配制本发明的组合物以便在通过使用本领域已知的程序向患者施用之后提供快速、持续或延迟释放的活性成分。控释药物递送系统是本领域熟知的并且包括渗透泵系统和溶解系统,其含有聚合物涂覆的储存器或药物-聚合物基质制剂。

[0217] 本发明的组合物还可以通过用于局部、全身和鼻脑医药疗法的鼻内药物递送系统递送。本领域技术人员已知控制颗粒分散(CPD)TM技术、传统的鼻用喷雾瓶、吸入器或喷雾器以通过靶向嗅觉区和鼻旁窦来提供有效的局部和全身药物递送。

[0218] 本发明还涉及适用于向女性人类或雌性动物施用的阴道内壳或核的药物递送装置。该装置可以包含在聚合物基质中并且被鞘包围的活性药物成分,并且能够以基本上零阶模式的日基础释放化合物,类似于第W0 98/50016号PCT公开的专利申请中描述的用于应用睾酮的装置。

[0219] 用于眼部递送的现有方法包括局部施用(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(使用小电流将离子化药物输送进入并且通过身体组织)。本领域技术人员将最适合的赋形剂与本发明的化合物结合用于安全且有效的眼内施用。

[0220] 最适合的途径将取决于待治疗的病况的性质和严重程度。本领域技术人员还熟悉确定施用方法(例如,口服、静脉内、吸入、皮下、直肠等)、剂型、适合的药物赋形剂及与将化合物递送至有需要的个体有关的其它事项。

[0221] 联合疗法

[0222] 本发明的化合物可以与本发明的一种或多种其它化合物或者一种或多种其它治疗剂或者作为其任何组合相组合用于治疗与电压门控钠通道活性有关的疾病和病况。例

如,本发明的化合物可以与其它治疗剂组合同时、依次或单独施用,所述其它治疗剂包括但不限于:

[0223] • 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、氢化吗啡酮、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;

[0224] • 非阿片类镇痛剂,例如,对乙酰氨基酚、水杨酸盐(酯)(例如,阿司匹林);

[0225] • 非甾体抗炎药(NSAID),例如,布洛芬、萘普生、非诺洛芬、酮洛芬、塞来昔布、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、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、甲氯芬那酸、甲芬那酸、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;

[0226] • 抗惊厥药,例如,卡马西平、奥卡西平、拉莫三嗪、丙戊酸盐、托吡酯、加巴喷丁和普加巴林;

[0227] • 抗抑郁药,诸如三环抗抑郁药,例如,阿米替林、氯米帕明、地昔帕明、丙咪嗪和去甲替林;

[0228] • 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;

[0229] • α -肾上腺素能药,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-甲烷磺酰胺基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹唑啉;

[0230] • 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、甲苯巴比妥、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;

[0231] • 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)、阿瑞匹坦、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);

[0232] • 煤焦油镇痛剂,特别是扑热息痛;

[0233] • 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、非莫西汀、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;

[0234] • 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;

[0235] • 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、米那普伦和丙咪

嗉；

- [0236] • 乙酰胆碱酯酶抑制剂,例如多奈哌齐;
- [0237] • 5-HT₃拮抗剂,例如奥坦西隆;
- [0238] • 代谢性谷氨酸受体 (mGluR) 拮抗剂;
- [0239] • 局部麻醉药,例如美西律和利多卡因;
- [0240] • 皮质甾类,例如地塞米松;
- [0241] • 抗心率不齐药,例如,美西律和苯妥英;
- [0242] • 毒蕈碱拮抗剂,例如,托特罗定、丙哌维林、曲司氯铵、达非那新、索非那新、替米维林和异丙托铵;
- [0243] • 大麻素;
- [0244] • 辣椒素受体激动剂(例如,超强辣素)或拮抗剂(例如,抗辣椒碱);
- [0245] • 镇静药,例如,格鲁米特、氨甲丙二酯、安眠酮和氯醛比林;
- [0246] • 抗焦虑药,例如苯并二氮杂卓,
- [0247] • 抗抑郁药,例如米氮平,
- [0248] • 局部药剂(例如,利多卡因、辣椒素和超强辣素);
- [0249] • 肌肉松弛药,例如,苯并二氮杂卓、巴氯芬、卡索普多、氯唑沙宗、环苯扎林、美索巴莫和邻甲苯海明;
- [0250] • 抗组胺药或H1拮抗剂;
- [0251] • NMDA受体拮抗剂;
- [0252] • 5-HT受体激动剂/拮抗剂;
- [0253] • PDEV抑制剂;
- [0254] • **Tramadol®**;
- [0255] • 类胆碱(烟碱)镇痛药;
- [0256] • α -2- δ 配体;
- [0257] • 前列腺素E2亚型拮抗剂;
- [0258] • 白三烯B4拮抗剂;
- [0259] • 5-脂氧合酶抑制剂;以及
- [0260] • 5-HT₃拮抗剂。

[0261] 如本文所用的“组合”是指一种或多种本发明的化合物和一种或多种本发明的其它化合物或一种或多种额外的治疗剂的任何混合物或排列。除非上下文另外明确说明,“组合”可以包括本发明的化合物与一种或多种治疗剂的同时或依次递送。除非上下文另外明确说明,“组合”可以包括本发明的化合物与其它治疗剂的剂型。除非上下文另外明确说明,“组合”可以包括本发明的化合物与其它治疗剂的施用途径。除非上下文另外明确说明,“组合”可以包括本发明的化合物与其它治疗剂的制剂。剂型、施用途径和药物组合物包括但不限于本文描述的那些。

[0262] 试剂盒零件

[0263] 本发明还提供了试剂盒,其含有包含一种或多种本发明的化合物的药物组合物。试剂盒还包括药物组合物用于抑制电压门控钠通道,优选Na_v1.6的活性来治疗癫痫的用途以及如本文公开的其它用途的说明书。优选地,商业包装将含有药物组合物的一种或多种

单位剂量。例如,此类单位剂量可以是足以制备静脉内注射的量。对本领域普通技术人员将显而易见的是,光和/或空气敏感的化合物可能需要专用的包装和/或制剂。例如,可以使用不透光的包装,和/或不与环境空气接触的密封包装,和/或用适合的包衣或赋形剂配制的包装。

[0264] 本发明的化合物的制备

[0265] 以下反应方案说明了制备如以上发明内容中所述的作为单独的立体异构体、对映异构体或互变异构体或者其混合物的式(I)化合物;或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药的方法。

[0266] 应理解,本领域技术人员将能够以与以下所述类似的方式通过使用适当的起始组分并且按需要修改合成参数来制备以下未具体说明的本发明的其它化合物。还应理解,简单的官能团转化(参见,例如,Larock,R.C.Comprehensive Organic Transformations,第2版(Wiley,1999)可以通过本领域技术人员已知的方法实现。通常,起始组分可以从诸如Sigma Aldrich、Combi-Blocks、Oakwood Chemicals,Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCI和Fluorochem USA等来源获得,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,第6版(Wiley,2007)),或者如本文所述制备。

[0267] 还应理解,在以下描述中,仅当所描绘的式的取代基和/或变量的组合产生稳定化合物时,才允许此类组合。

[0268] 本领域技术人员还应理解,在以下描述的过程中,中间体化合物的官能团可能需要由适合的保护基团进行保护。此类官能团包括羟基、氨基、巯基和羧酸。用于羟基的适合的保护基团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。用于氨基的适合的保护基团包括叔丁氧基羰基、苄氧基羰基、三甲基甲硅烷基乙氧基甲基等。用于巯基的适合的保护基团包括-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。用于羧酸的适合的保护基团包括烷基、芳基或芳基烷基酯。

[0269] 保护基团可以根据本领域技术人员已知的和如本文所述的标准技术添加或除去。

[0270] 在Greene,T.W.和P.G.M.Wuts,Greenes' Protective Groups in Organic Synthesis(现今版),Wiley中详细地描述了保护基团的使用。保护基团也可以是聚合物树脂,例如Wang树脂或2-氯三苯甲基-氯树脂。

[0271] 本领域技术人员还应理解,尽管此类本发明的化合物的经保护的衍生物可能不具有同样的药理活性,但它们可以被施用于哺乳动物,然后在体内代谢以形成具有药理活性的本发明的化合物。此类衍生物因此可以被描述为“前药”。本发明的化合物的所有前药均包括在本发明的范围内。

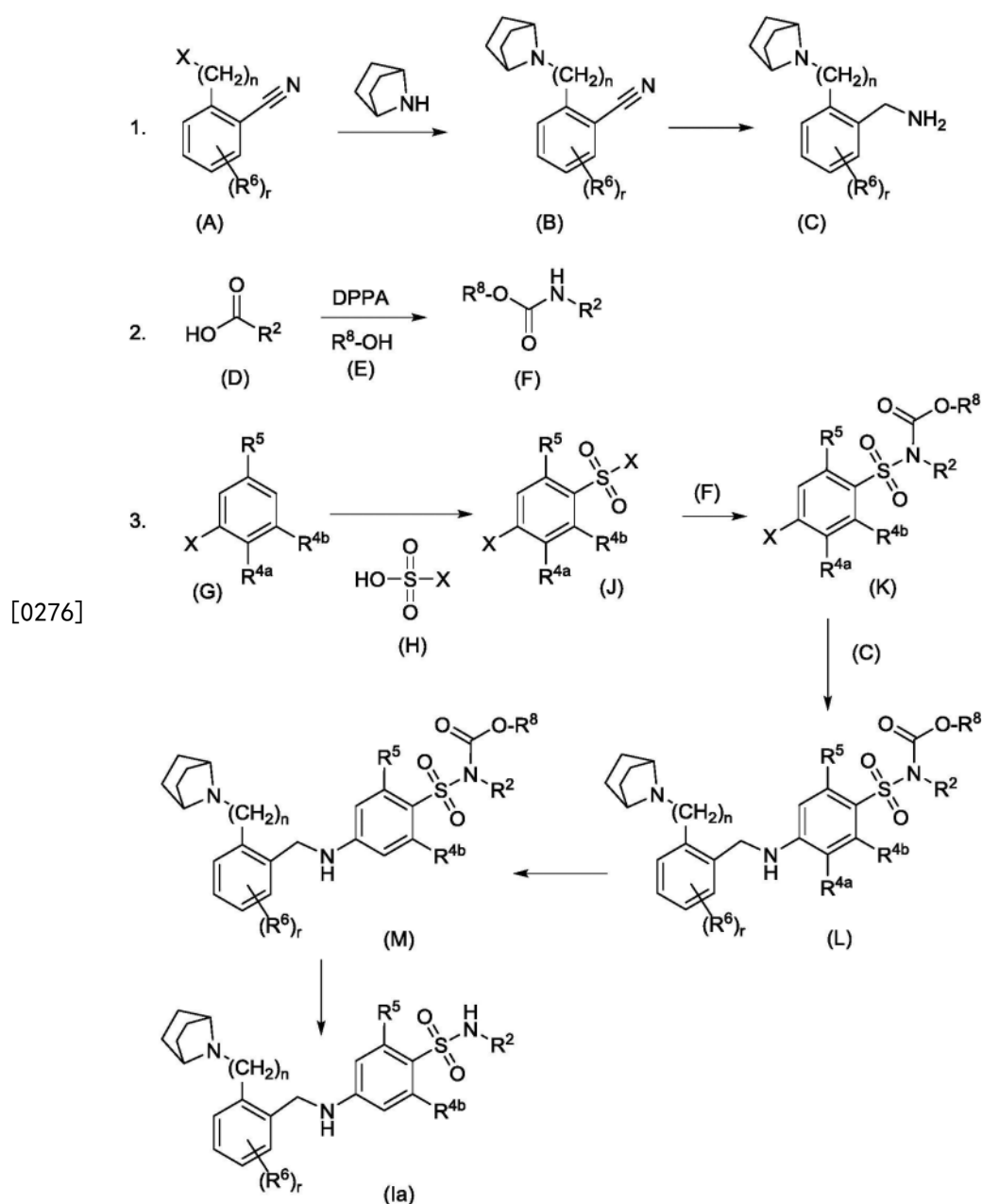
[0272] 式(I)的化合物可以含有至少一个不对称碳原子,因此可以作为外消旋体、对映异构体和/或非对映异构体存在。可以通过使用适当的手性起始材料来制备特定的对映异构体或非对映异构体。或者,可以将式(I)的化合物的非对映异构体混合物或外消旋混合物拆分成其各自的对映异构体或非对映异构体。用于拆分如本文所述的式(I)的化合物的非对映异构体混合物或外消旋混合物或本文制备的中间体的方法是本领域熟知的(例如,E.L.Eliel和S.H.Wilen,in Stereochemistry of Organic Compounds;John Wiley&Sons:

New York, 1994; 第7章及其中引用的参考文献)。诸如结晶(例如, 优先结晶、在添加剂的存在下优先结晶)、外消旋体的不对称转化、化学分离(例如, 诸如非对映异构体的盐混合物的非对映异构体的形成和分离或其它拆分试剂的使用; 经由络合物和包合物的分离)、动力学拆分(例如, 使用酒石酸钛催化剂)、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)的适合的方法是可应用的一些实例(参见, 例如, T.J.Ward, Analytical Chemistry, 2002, 2863-2872)。

[0273] 式(I)的化合物的制备

[0274] 式(Ia)的化合物是如以上发明内容中所述的式(I)的化合物, 其中q是1, R^{3a} 和 R^{3b} 各自是氢, 并且 R^7 是氮杂双环[2.2.1]庚烷基甲基, 并且 r 、 R^1 、 R^2 、 R^5 和 R^6 各自如发明内容中所定义且其可以通过以下反应方案1中所公开的方法制备, 其中n是1至6, 每个X独立地是氟、氯或溴, R^{4a} 是溴, R^{4b} 是氟, R^8 是烷基并且DPPA是二苯基磷酰基叠氮化物:

[0275] 反应方案1



[0277] 式(A)、式(B)、式(D)、式(E)、式(G)和式(H)的化合物是可商购的或可以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。

[0278] 通常,式(Ia)的化合物如以上反应方案1中所述制备如下:

[0279] 首先在标准反应条件下,例如但不限于使用极性非质子溶剂,例如但不限于二甲亚砜,在碱例如但不限于碳酸钾的存在下,在约0°C至80°C的温度下,用氮杂双环[2.2.1]庚烷处理式(A)的化合物约1至48小时,得到式(B)的化合物。

[0280] 然后在标准催化氢化条件下,例如在氢氧化铵的存在下使用雷尼Ni处理式(B)的化合物,得到式(C)的化合物。

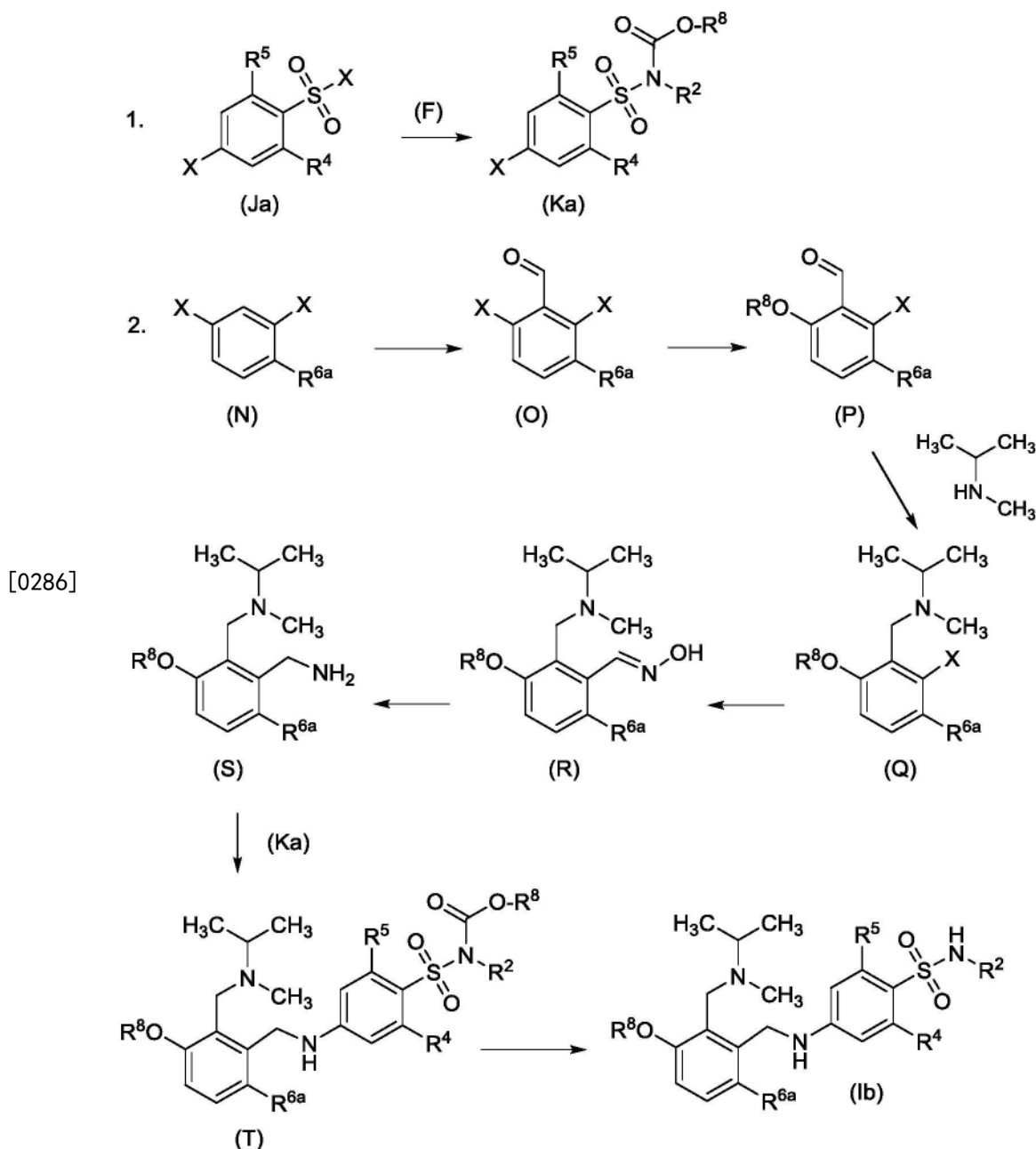
[0281] 在标准施密特重排条件下,用适当的叠氮化物,例如二苯基磷酰基叠氮化物和式(E)的化合物处理式(D)的化合物,得到式(F)的化合物。

[0282] 在标准芳烃磺酰化条件下用过量的式(H)的化合物处理式(G)的化合物,得到式(J)的化合物。然后在标准氨基甲酸酯磺酰化条件下用式(J)的化合物处理式(F)的化合物,得到式(K)的化合物。然后在标准亲核芳香族取代条件下,例如但不限于使用极性非质子溶剂,例如但不限于二甲亚砜,在碱,例如N,N-二异丙基乙胺的存在下,在约0°C至80°C的温度下,用式(C)的化合物处理式(K)的化合物约1至48小时,得到式(L)的化合物。

[0283] 然后在标准芳烃原始脱卤条件下处理式(L)的化合物,得到式(M)的化合物,然后在标准氮脱保护条件下处理式(M)的化合物,得到式(Ia)的化合物。

[0284] 式(Ib)的化合物是如以上发明内容中所述的式(I)的化合物,其中q是1,r是2, R^1 是氢, R^{3a} 和 R^{3b} 各自是氢, R^4 是卤素,一个 R^6 是卤素,一个 R^6 是烷氧基(-OR⁸)并且 R^7 是((甲基)(丙-2-基)氨基)甲基,并且 R^2 和 R^5 各自如发明内容中所定义并且可以通过以下反应方案2中公开的方法制备,其中每个X独立地是氟、氯或溴, R^{6a} 是卤素并且 R^8 是烷基:

[0285] 反应方案2



[0287] 式 (F) 的化合物以与以上反应方案1中所述类似的方式制备。式 (Ja) 的化合物以与以上反应方案1中关于式 (J) 的化合物所述的类似的方式制备。式 (N) 的化合物是可商购的或可以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。通常，式 (Ib) 的化合物如以上反应方案2中所述制备如下：

[0288] 以与以上反应方案1中关于从式 (J) 的化合物和式 (F) 的化合物制备式 (K) 的化合物所述类似的方式用式 (F) 的化合物处理式 (Ja) 的化合物，得到式 (Ka) 的化合物。

[0289] 在标准芳烃甲酰化条件下处理式 (N) 的化合物以形成式 (O) 的醛化合物，然后在标准亲核芳香族取代条件下处理式 (O) 的醛化合物，得到式 (P) 的化合物。

[0290] 然后在标准还原胺化条件下处理式 (P) 的化合物，得到式 (Q) 的化合物。

[0291] 然后在标准金属-卤素交换/甲酰化/肟形成条件下处理式 (Q) 的化合物，得到式 (R) 的化合物。

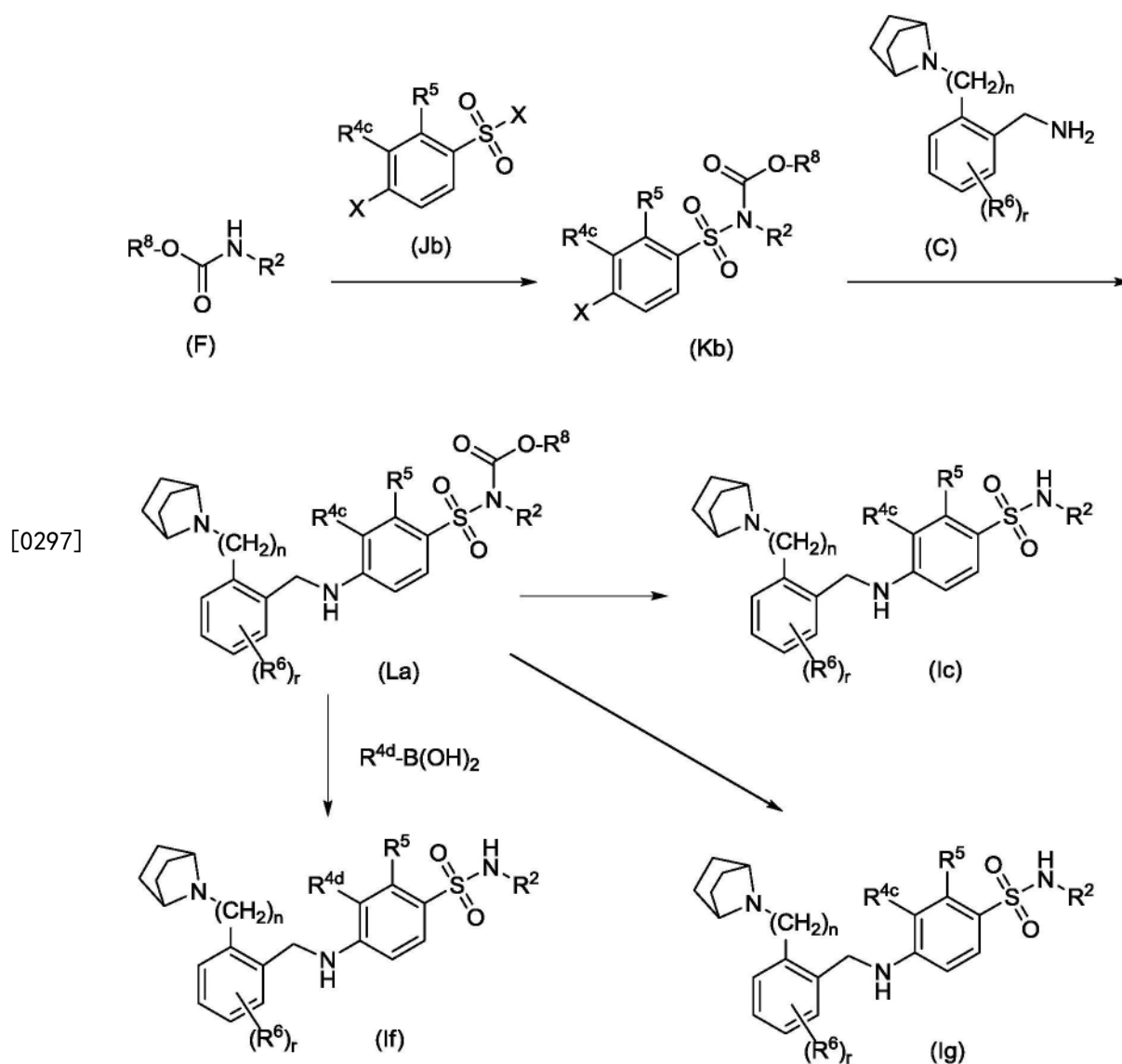
[0292] 然后在标准肟还原条件下处理式(R)的化合物,得到式(S)的化合物,然后在标准亲核芳香族取代反应条件下,例如但不限于使用极性非质子溶剂,例如但不限于二甲亚砜,在碱,例如N,N-二异丙基乙胺,在约0℃至80℃的温度下,用式(Ka)的化合物处理式(S)的化合物约1至48小时,得到式(T)的化合物。

[0293] 然后在标准氮脱保护条件下处理式(T)的化合物,得到式(Ib)的化合物。

[0294] 或者,在标准脱甲基化条件下,例如但不限于用三溴化硼处理其中R⁸是甲基的式(P)的化合物,得到相应的羟基化合物,然后在标准威廉姆森醚合成条件下用烷基卤处理所述羟基化合物,得到相应的烷氧基化合物,然后在与以上制备式(Q)的化合物相同的条件下处理烷氧基化合物,得到式(Ib)的化合物。

[0295] 式(Ic)、式(If)和式(Ig)的化合物是如以上发明内容中所述的式(I)的化合物,其中q是1,R^{3a}和R^{3b}各自是氢,并且R⁷是氮杂双环[2.2.1]庚基甲基,并且r、R¹、R²、R⁵和R⁶各自如发明内容中所定义且可通过以下反应方案3中所公开的方法制备,其中n是1至6,每个X独立地是氟、氯或溴,R^{4d}是烷基,R^{4c}是氯或氟,并且R⁸是烷基:

[0296] 反应方案3



[0298] 式(F)、式(Jb)和式(C)的化合物可以通过本文公开的方法制备。通常,式(Ia)的化

合物如以上反应方案3中所述制备如下：

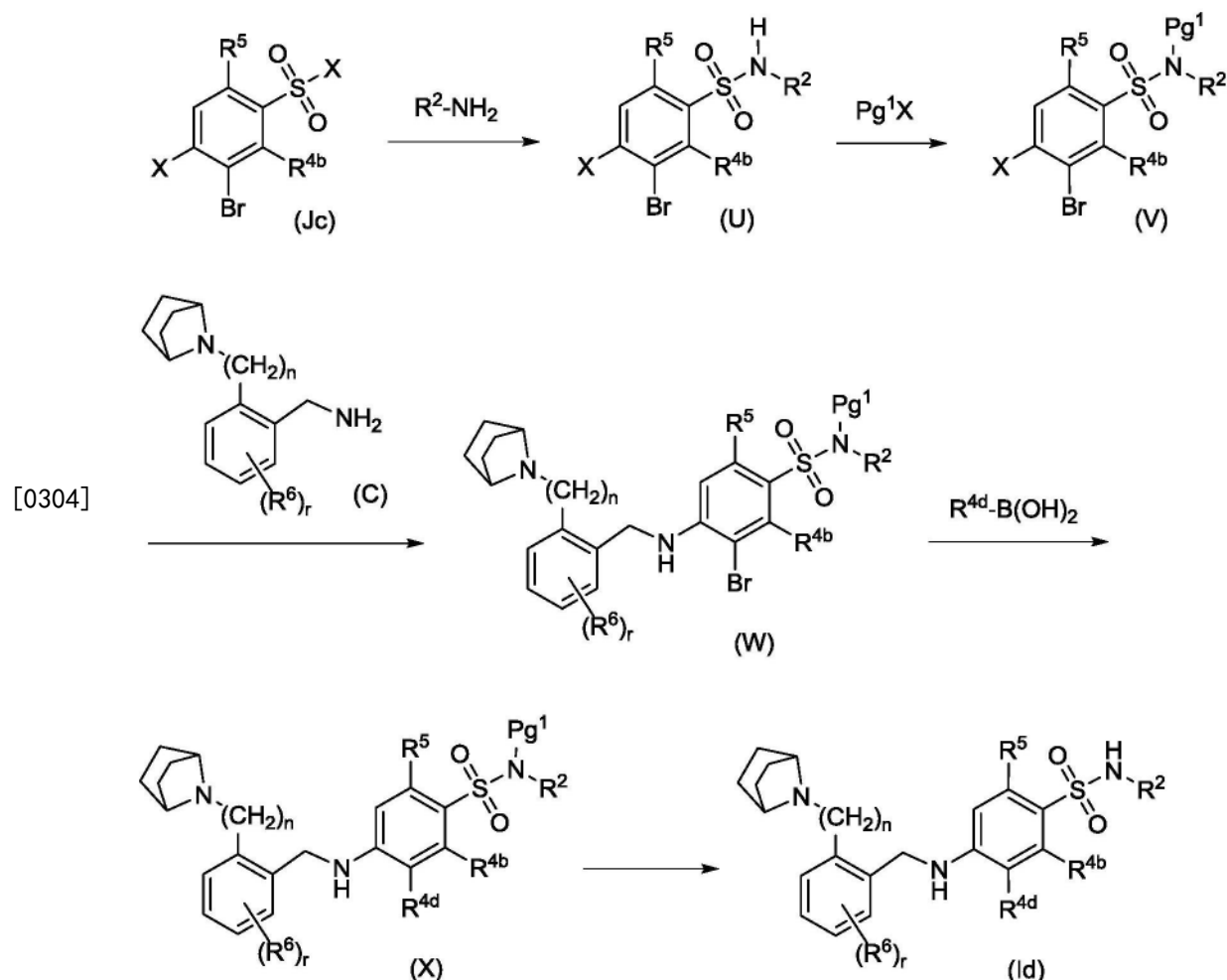
[0299] 在标准氨基甲酸酯磺酰化条件下用式 (Ja) 的化合物处理式 (F) 的化合物，得到式 (Kb) 的化合物。然后在标准亲核芳香族取代条件下，例如但不限于使用极性非质子溶剂，例如但不限于二甲亚砜，在碱，例如N,N-二异丙基乙胺的存在下，在约0℃至80℃的温度下，用式 (C) 的化合物处理式 (Kb) 的化合物约1至48小时，得到式 (La) 的化合物，然后在标准氮脱保护条件下处理式 (La) 的化合物，得到式 (Ic) 的化合物。

[0300] 或者，在标准铃木-宫浦交叉偶联条件下，例如但不限于使用溶剂，例如但不限于1,4-二噁烷，在碱例如但不限于磷酸三钾的存在下，并且在由例如但不限于四(三苯基膦)钯(0)或乙酸钯(II)和三环己基膦四氟硼酸盐组成的钯催化剂的存在下，在约环境温度至150℃的温度下，用硼酸衍生物，例如但不限于 $R^{4d}-B(OH)_2$ 处理式 (La) 的化合物约30分钟至16小时，形成产物，然后在标准氮脱保护条件下使其脱保护，得到式 (If) 的化合物。

[0301] 任选地，在标准氮脱保护条件下处理式 (La) 的化合物，得到式 (Ig) 的化合物。

[0302] 式 (Id) 的化合物是如以上发明内容中所述的式 (I) 的化合物，其中q是2， R^{3a} 和 R^{3b} 各自是氢， R^7 是氮杂双环[2.2.1]庚烷基甲基，并且 r 、 R^1 、 R^2 、 R^5 和 R^6 各自如发明内容中所定义并且可以通过以下反应方案3中所公开的方法制备，其中n是1至6，每个X是氟、氯或溴， R^{4d} 是烷基， R^{4b} 是氟并且 Pg^1 是氮保护基团，例如4-甲氧基苄基或2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基：

[0303] 反应方案4



[0305] 式 (Jc) 的化合物以与以上反应方案1中关于式 (J) 的化合物所述的类似的方式制

备。式 (C) 的化合物以与以上反应方案1中关于式 (C) 的化合物所述的方式制备。通常, 式 (Id) 的化合物如以上反应方案4中所述制备如下:

[0306] 在标准磺酰胺形成条件下用式 (Jc) 的化合物处理式 R^2-NH_2 的化合物 (其可商购或可通过本领域技术人员已知的方法制备), 得到式 (U) 的化合物。

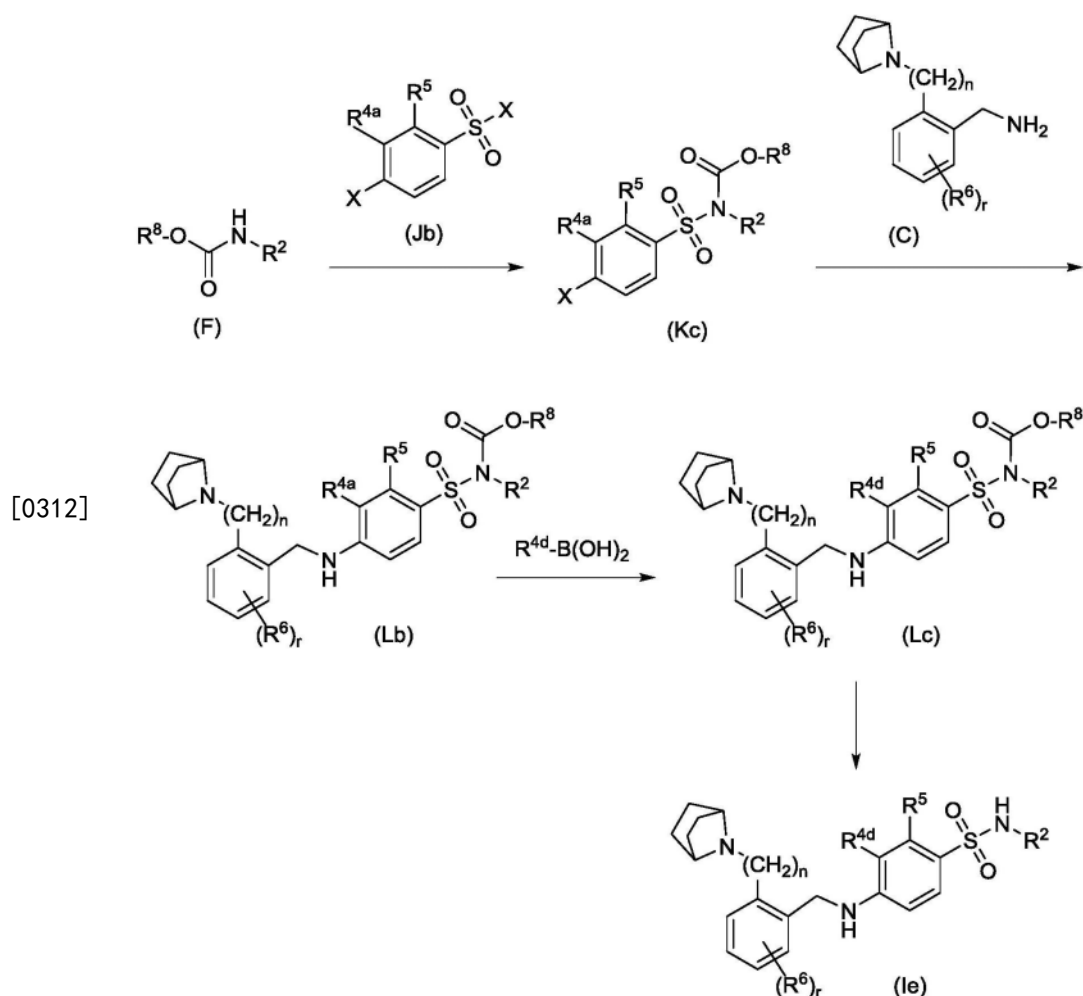
[0307] 在标准氮保护条件下将式 (U) 化合物进行保护, 得到式 (V) 化合物。

[0308] 然后在标准亲核芳香族取代条件下, 例如但不限于使用极性非质子溶剂, 例如但不限于二甲亚砜, 在碱, 例如N,N-二异丙基乙胺的存在下, 在约0℃至80℃的温度下, 用式 (C) 的化合物处理式 (V) 的化合物约1至48小时, 得到式 (W) 的化合物。

[0309] 然后在标准铃木-宫浦交叉偶联条件下, 例如但不限于使用溶剂, 例如但不限于1, 4-二噁烷, 在碱例如但不限于磷酸三钾的存在下, 并且在由例如但不限于四 (三苯基膦) 钯 (0) 或乙酸钯 (II) 和三环己基膦四氟硼酸盐组成的钯催化剂的存在下, 在约环境温度至150℃的温度下, 用硼酸衍生物, 例如但不限于 $R^{4d}-B(OH)_2$ 处理式 (W) 的化合物约30分钟至16小时, 产生式 (X) 的化合物, 然后在标准氮脱保护条件下使其脱保护, 得到式 (Id) 的化合物。

[0310] 式 (Ie) 的化合物是如以上发明内容中所述的式 (I) 的化合物, 其中q是1, R^{3a} 和 R^{3b} 各自是氢, 一个 R^4 是烷基并且另一个 R^4 是卤素, R^7 是氮杂双环 [2.2.1] 庚烷基甲基, 并且 r 、 R^1 、 R^2 、 R^5 和 R^6 各自如发明内容中所定义且可以通过以下反应方案5中所公开的方法制备, 其中n是1至6, X是氟、氯或溴, R^{4a} 是溴, R^{4d} 是烷基, 并且 R^8 是烷基:

[0311] 反应方案5

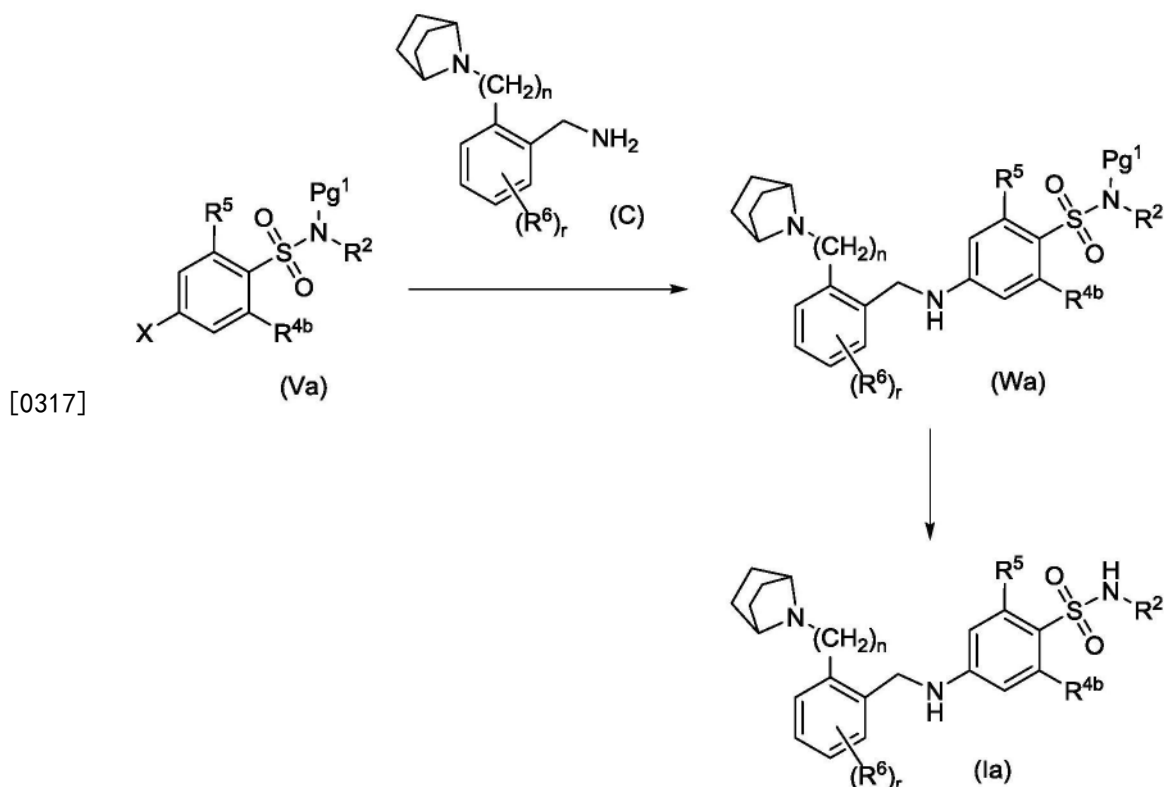


[0313] 式 (F) 的化合物如以上反应方案1中所述制备。式 (Jb) 的化合物以与本文关于式 (J) 的化合物所述的类似的方式制备。式 (C) 的化合物如以上反应方案1中所述。通常,式 (Ie) 的化合物如以上反应方案5中所述制备如下:

[0314] 首先在标准氨基甲酸酯磺酰化条件下处理式 (F) 的化合物,得到式 (Kc) 的化合物,然后在标准亲核芳香族取代条件下,例如但不限于碱,例如但不限于二甲亚砜的存在下,在碱(例如N,N-二异丙基乙胺的存在下,在环境温度下,用式 (C) 的化合物处理式 (Kc) 的化合物1至20小时,得到式 (Lb) 的化合物。然后在标准铃木-宫浦交叉偶联条件下,例如但不限于使用溶剂,例如但不限于1,4-二噁烷,在碱例如但不限于磷酸三钾的存在下,并且在由例如但不限于四(三苯基膦)钯(0)或乙酸钯(II)和三环己基膦四氟硼酸盐组成的钯催化剂的存在下,在约环境温度至150℃的温度下,用硼酸衍生物,例如但不限于 $R^{4d}-B(OH)_2$ 处理式 (Lb) 的化合物约30分钟至16小时,产生式 (Lc) 的化合物,在标准氮脱保护条件下使其脱保护,得到式 (Ie) 的化合物。

[0315] 如以上反应方案1中所述的式 (Ia) 的化合物也通过以下反应方案6中公开的方法制备,其中q是1, R^{3a} 和 R^{3b} 各自是氢,并且 R^7 是氮杂双环[2.2.1]庚烷基甲基,并且r、 R^1 、 R^2 、 R^5 和 R^6 各自如发明内容中所定义并且其中n是1至6,X是氟、氯或溴, R^{4b} 是氟且 Pg^1 是氮保护基团,例如4-甲氧基苄基或2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基;

[0316] 反应方案6



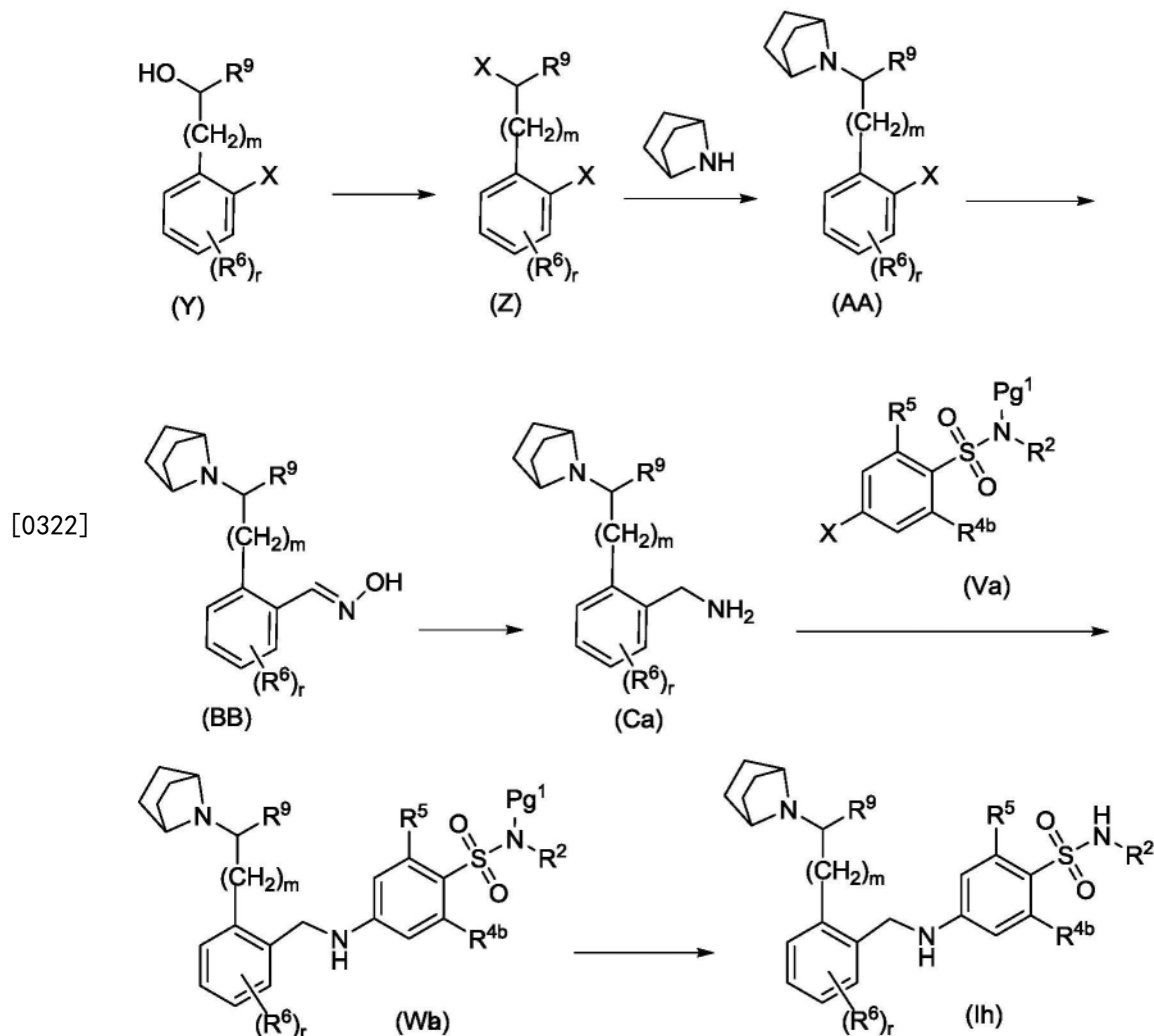
[0318] 式 (Va) 的化合物可以通过本文关于式 (V) 的化合物所公开的方法或通过第W0 2018/106284号PCT公开的专利申请中公开的方法制备。式 (C) 的化合物通过本文公开的方法制备。通常,式 (Ia) 的化合物如以上反应方案6中所述制备如下:

[0319] 首先在标准亲核芳香族取代条件下,例如但不限于使用极性非质子溶剂,例如但不限于二甲亚砜,在碱,例如碳酸钾的存在下,用式 (C) 的化合物处理式 (Va) 的化合物,得到

式(Wa)的化合物,然后在标准氮脱保护条件下将其脱保护,得到式(Ia)的化合物。

[0320] 式(Ih)的化合物是如以上发明内容中所述的式(I)的化合物,其中 q 是1, R^{3a} 和 R^{3b} 各自是氢,并且 R^7 是氮杂双环[2.2.1]庚烷基甲基,并且 r 、 R^1 、 R^2 、 R^5 和 R^6 各自如发明内容中所定义并且如以下反应方案7中所述制备,其中 m 是0至5,每个 X 独立地是氟、氯或溴, R^{4b} 是氟并且 R^9 是氢或甲基,并且 Pg^1 是氮保护基团,例如4-甲氧基苄基或2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基:

[0321] 反应方案7



[0323] 式(Y)的化合物是可商购的或可以通过本领域技术人员已知的方法制备。式(C)和式(Va)的化合物通过本文所述的方法或通过本领域技术人员已知的方法制备。通常,式(Ih)的化合物如以上反应方案7中所述制备如下:

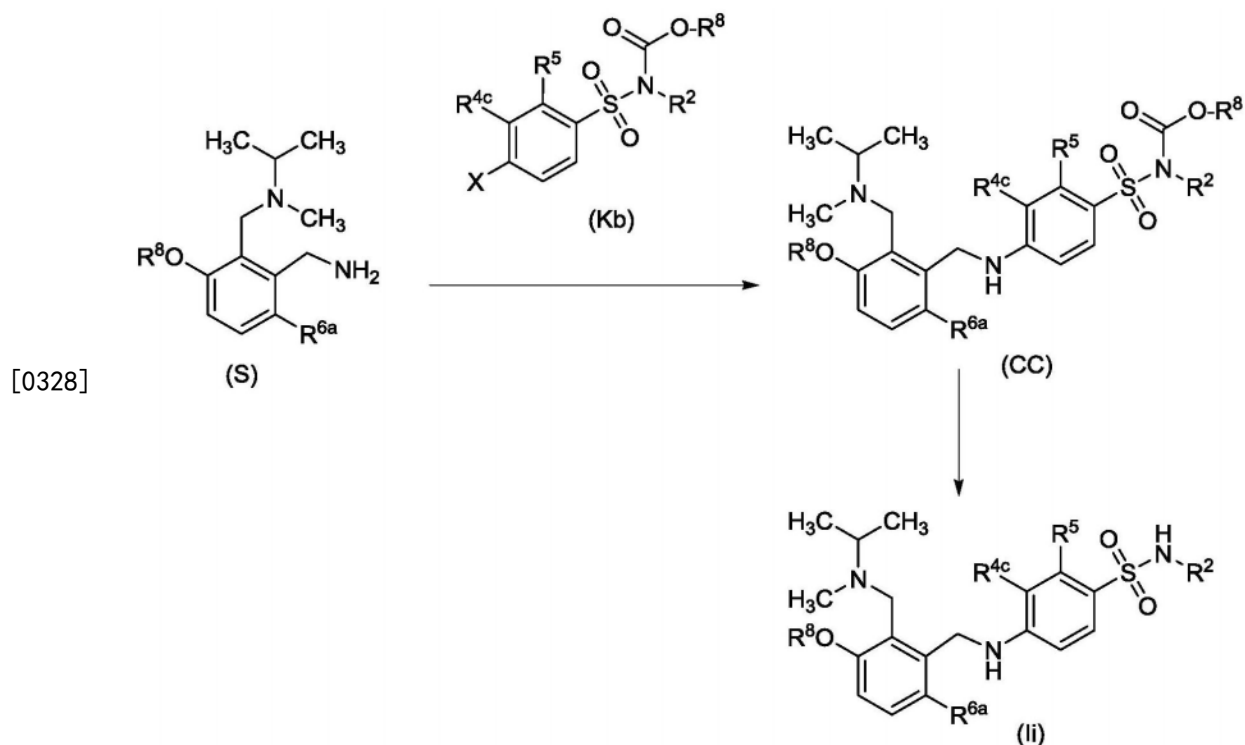
[0324] 首先在标准阿佩尔反应条件下用溴化剂处理式(Y)的化合物,得到式(Z)的化合物,然后在标准反应条件下,例如但不限于使用极性非质子溶剂,例如但不限于二甲亚砜,在碱例如但不限于碳酸钾的存在下,在约0℃至80℃的温度下,用氮杂双环[2.2.1]庚烷处理式(Z)的化合物1至48小时,得到式(AA)的化合物。然后在标准金属-卤素交换/甲酰化/肟形成条件下处理式(AA)的化合物,得到式(BB)的化合物,然后在标准肟还原条件下处理式(BB)的化合物,得到式(Ca)的化合物。然后在标准亲核芳香族取代条件下,例如但不限于使用极性非质子溶剂,例如但不限于二甲亚砜,在碱,例如N,N-二异丙基乙胺的存在下,在约0℃至80℃的温度下,用式(Va)的化合物处理式(Ca)的化合物约1至48小时,得到式(Wa)的化

合物,然后在标准氮脱保护条件下处理式(Wa)的化合物,得到式(Ih)的化合物。

[0325] 在标准手性拆分条件下进一步处理其中 R^8 是甲基的式(Ih)的化合物,优选通过制备超临界流体色谱法,得到单独的对映异构体。

[0326] 式(Ii)的化合物是如以上发明内容中所述的式(I)的化合物,其中 q 是1, r 是2, R^{3a} 和 R^{3b} 各自是氢,并且 R^7 是((甲基)(丙-2-基)氨基)甲基,并且 R^1 、 R^2 和 R^5 各自如发明内容中所定义并且如以下反应方案8中所述制备,其中 X 独立地是氟、氯或溴, R^{4c} 是氯或溴, R^{6a} 是卤素, R^8 是烷基:

[0327] 反应方案8

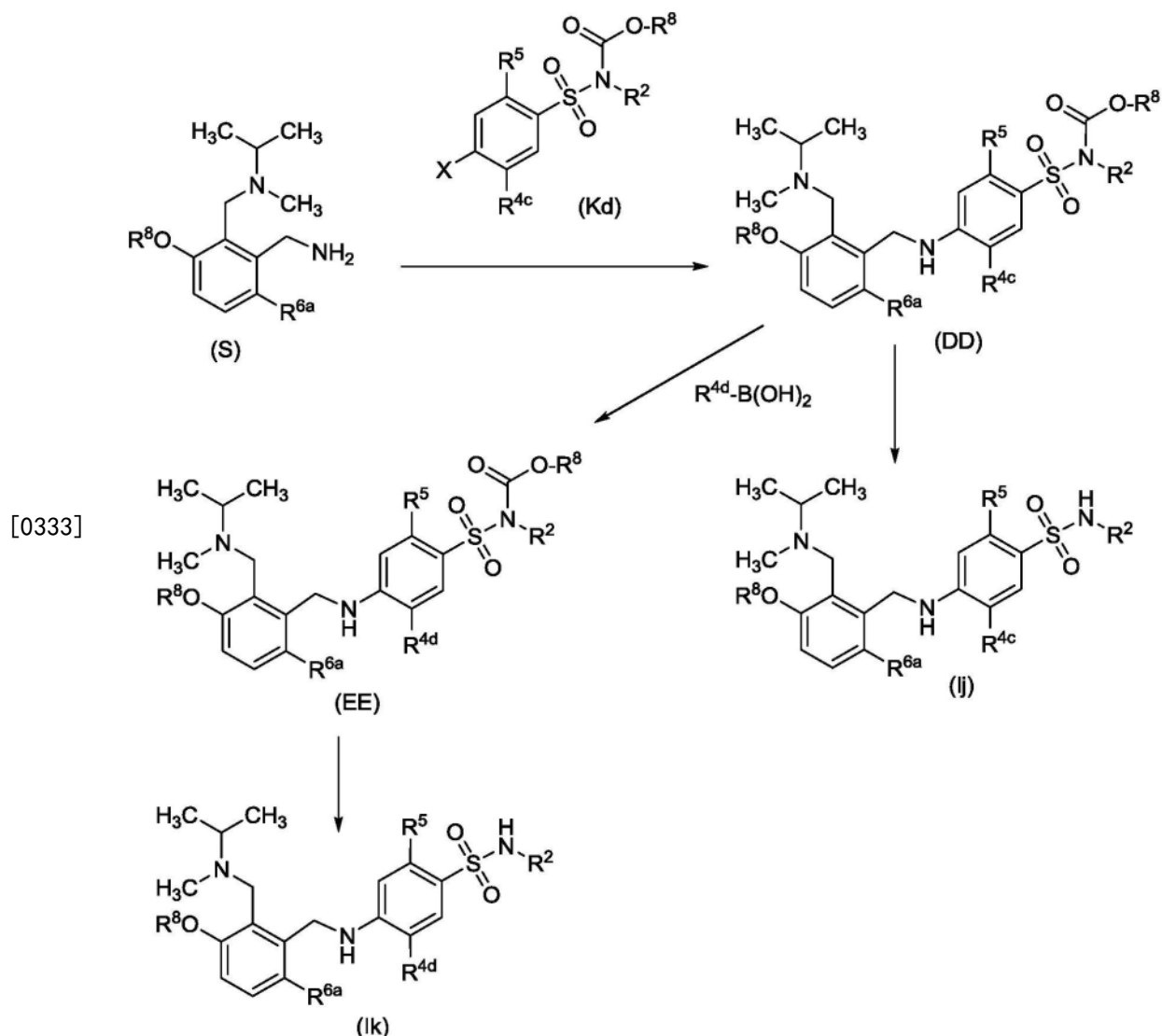


[0329] 式(S)和式(Kb)的化合物如本文所公开制备。通常,式(Ii)的化合物如以上反应方案8中所述制备如下:

[0330] 首先在标准亲核芳香族取代反应条件下,例如但不限于使用极性非质子溶剂,例如但不限于二甲亚砜,在碱,例如N,N-二异丙基乙胺的存在下,在约0℃至80℃的温度下,用式(Kb)的化合物处理式(S)的化合物约1至48小时,得到式(CC)的化合物,然后在标准氮脱保护条件下处理式(CC)的化合物,得到式(Ii)的化合物。

[0331] 式(Ij)和式(Ik)的化合物是如以上发明内容中所述的式(I)的化合物,其中 q 是1, r 是2, R^{3a} 和 R^{3b} 各自是氢,并且 R^7 是((甲基)(丙-2-基)氨基)甲基,并且 R^1 、 R^2 和 R^5 各自如发明内容中所定义并且如以下反应方案8中所述制备,其中 X 独立地是氟、氯或溴, R^{4c} 是氯或溴, R^{4d} 是烷基, R^{6a} 是卤素并且 R^8 是烷基:

[0332] 反应方案9



[0334] 式(S)和式(Kd)的化合物通过类似于本文所述的方法制备。通常,式(Ij)的化合物如以上反应方案9中所述制备如下:

[0335] 首先在标准亲核芳香族取代反应条件下,例如但不限于使用极性非质子溶剂,例如但不限于二甲亚砜,在碱,例如N,N-二异丙基乙胺的存在下,在约0℃至80℃的温度下,用式(Kd)的化合物处理式(S)的化合物约1至48小时,得到式(DD)的化合物,然后在标准氮脱保护条件下处理式(DD)的化合物,得到式(Ij)的化合物。

[0336] 或者,在标准铃木-宫浦交叉偶联条件下,例如但不限于使用溶剂,例如但不限于1,4-二噁烷,在碱例如但不限于磷酸三钾的存在下,并且在由例如但不限于四(三苯基膦)钯(0)或乙酸钯(II)和三环己基膦四氟硼酸盐组成的钯催化剂的存在下,在约环境温度至150℃的温度下,用硼酸衍生物,例如但不限于 $\text{R}^{4d}\text{-B}(\text{OH})_2$ 处理式(DD)的化合物约30分钟至16小时,得到式(EE)的化合物,然后在标准氮脱保护条件下使其脱保护,得到式(Ik)的化合物。

[0337] 通过用适当的无机或有机碱或酸处理,可以以游离碱或酸形式存在的正在制备的如下所述的所有化合物可以转化为它们的药物可接受的盐。以下制备的化合物的盐可以通过标准技术转化为它们的游离碱或酸形式。此外,含有酸基团或酯基团的本发明的所有化

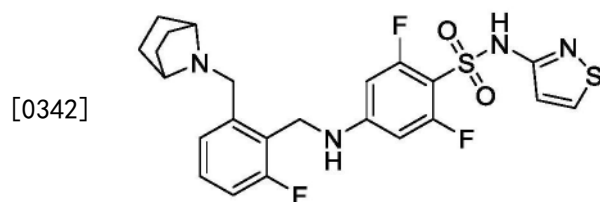
合物可以通过本领域技术人员已知的方法或通过本文所述的方法分别转化成相应的酯或酸。

[0338] 提供涉及本发明的化合物的合成的以下实施例和以下生物学实施例作为辅助实践本发明的指南,而不旨在作为对本发明的范围的限制。

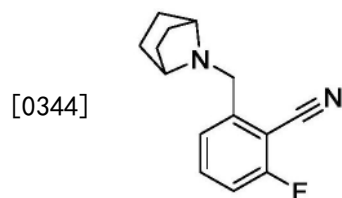
[0339] 在以下实施例中,除非另外说明,否则所有温度均以摄氏度表示。可商购试剂购买自诸如Aldrich Chemical Company、Combi-Blocks、TCI或Oakwood Chemicals的供应商,并且除非另外说明,否则不经进一步纯化即使用。以下列出的反应通常在氮气或氩气的正压下或用干燥管(除非另外说明)在无水溶剂中进行,并且反应烧瓶通常装配有橡胶隔片,用于经由注射器引入底物和试剂。将玻璃器皿烘箱干燥和/或热干燥。未优化产率。在布奇热台设备上测定熔点,并且未经校正。在氘化的 CDCl_3 、 $\text{DMSO}-d_6$ 、 CD_3OD 、 CD_3CN 或丙酮- d_6 溶剂溶液中获得 ^1H NMR、 ^{19}F 和 ^{13}C NMR数据,相对于作为参考标准的三甲基硅烷(TMS)或残留的非氘化溶剂峰,按百万分率(ppm)报告化学位移(δ)。如果适用,数据报告如下:化学位移、多重性、按Hz计的偶合常数以及质子、氟或碳原子的数量。当报告峰多重性时,使用以下缩写:s(单峰),d(双重峰),t(三重峰),q(四重峰),m(多重峰),br(宽峰),dd(双二重峰),dt(双三重峰)。当给定偶合常数时,按Hz(赫兹)报告。

[0340] 实施例1

[0341] 4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噻唑-3-基)苯磺酰胺的合成

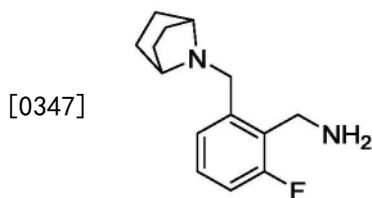


[0343] 步骤1.2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄腈的制备



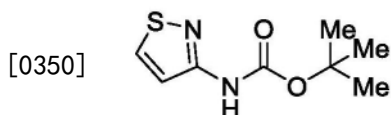
[0345] 向2-(溴甲基)-6-氟苄腈(6.95g,32.5mmol)和7-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐(4.35g,32.5mmol)的无水二甲亚砜(60mL)溶液中添加碳酸钾(9.0g,65.2mmol)。将所得悬浮液在环境温度下搅拌12小时。然后将混合物用乙酸乙酯(400mL)和水(100mL)稀释。分离水层,并且用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且将滤液真空浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化,用在二氯甲烷中的0至5%甲醇的梯度洗脱,得到作为黄色油状物的标题化合物(6.40g,86%产率):MS(ES+)m/z 231.2(M+1)。

[0346] 步骤2. (2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)甲胺的制备



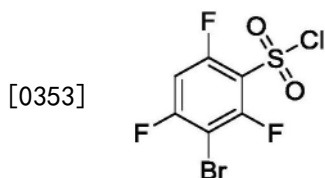
[0348] 向2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄胺(6.40g, 189mmol)和雷尼Ni(3mL的~50%w/w水性浆液)的甲醇(210mL)悬浮液中添加30%氢氧化铵水溶液(7.5mL)。将悬浮液在真空下脱气并且用氢气吹扫数次。然后将反应混合物在氢气氛(1atm)下在环境温度下搅拌12小时。将反应混合物通过硅藻土过滤并且将滤液真空浓缩。将残余物溶解于二氯甲烷(250mL)并且将溶液经无水硫酸钠干燥。过滤并且真空浓缩滤液,得到残余物,使其通过与甲苯(2×50mL)共沸蒸馏进一步干燥,得到棕色浆液状的标题化合物(6.70g, 定量产率),其不经进一步纯化即使用:¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ7.09(q, J=7.2Hz, 1H), 6.95(t, J=8.6Hz, 2H), 3.87(s, 2H), 3.53(s, 2H), 3.17(t, J=2.0Hz, 2H), 2.09(s, 2H), 1.72(dd, J=0.7, 0.4Hz, 4H), 1.28-1.25(m, 4H); MS(ES⁺) m/z 235.2(M+1)。

[0349] 步骤3. 异噻唑-4-基氨基甲酸叔丁酯的制备



[0351] 向异噻唑-3-羧酸(10.02g, 77.6mmol)的无水叔丁醇(80mL)和无水甲苯(120mL)的搅拌悬浮液中缓慢添加三乙胺(13.0mL, 93.12mmol)。将混合物在环境温度下搅拌5分钟,然后向其中逐滴添加二苯基磷酰基叠氮化物(18.42mL, 85.36mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌1小时,历时1小时逐渐升温至85℃,然后在搅拌下在85℃下加热7小时。冷却至环境温度之后,将反应混合物用乙酸乙酯(150mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(150mL)稀释。分离各层并且用乙酸乙酯(2×100mL)萃取水层。将合并的有机层用水(150mL)、盐水(150mL)洗涤,经硫酸镁干燥,并且过滤。真空浓缩滤液,得到残余物,将其通过柱色谱法纯化,用在庚烷中的0%至10%的乙酸乙酯的梯度洗脱。通过柱色谱(用在二氯甲烷中的0至10%乙酸乙酯的梯度洗脱)进一步纯化,得到无色固体状的标题化合物(10.33g, 66%产率):¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.56(dd, J=4.9, 0.6Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 7.66(d, J=4.9Hz, 1H), 1.53(s, 9H); MS(ES⁺) m/z 201.1(M+1)。

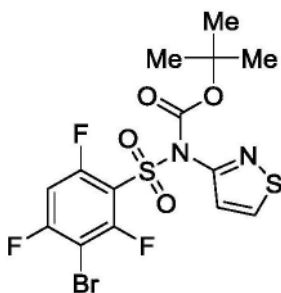
[0352] 步骤4. 3-溴-2,4,6-三氟苯磺酰氯的制备



[0354] 向2-溴-1,3,5-三氟苯(50.0g, 236.0mmol)中添加氯磺酸(250mL),并且将反应混合物加热至80℃,持续12小时。冷却至环境温度之后,将反应混合物倒入冰水中,用乙酸乙酯(2×500mL)萃取。将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并且将滤液真空浓缩。通过用石油醚洗脱的柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色油状的标题化合物,其在静置时固化(51.0g, 70%产率):¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.03(ddd, J=9.8, 7.8, 2.2Hz, 1H)。

[0355] 步骤5. ((3-溴-2,4,6-三氟苯基)磺酰基)(异噻唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

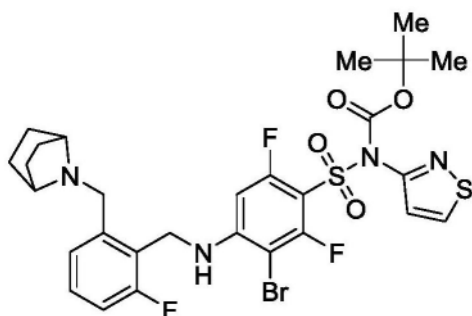
[0356]



[0357] 在 -78°C 下,向异噻唑-3-基氨基甲酸叔丁酯(6.03g,30.11mmol)的无水四氢呋喃(150mL)溶液中添加1M的双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的四氢呋喃(33mL,33.0mmol)溶液。将反应混合物在 -78°C 下搅拌10分钟,然后使其升温至环境温度并且搅拌1小时。将反应混合物冷却至 -78°C 之后,通过套管向其中添加在无水四氢呋喃(150mL)中的3-溴-2,4,6-三氟苯磺酰氯(9.32g,30.11mmol)的冷(-78°C)溶液。使反应混合物升温至环境温度并且搅拌16小时。通过添加饱和氯化铵溶液(80mL)淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯($3\times 80\text{mL}$)萃取水层。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经硫酸镁干燥,并且过滤。真空浓缩滤液并且通过柱色谱法纯化残余物,用在庚烷中的0至10%的乙酸乙酯的梯度洗脱,得到无色固体状的标题化合物(8.35g,59%产率): ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.74(d, $J=4.7\text{Hz}$,1H),7.31(d, $J=4.6\text{Hz}$,1H),6.97(ddd, $J=9.9,7.9,2.1\text{Hz}$,1H),1.39(s,9H);MS(ES+) m/z 472.8(M+1),474.8(M+1)。

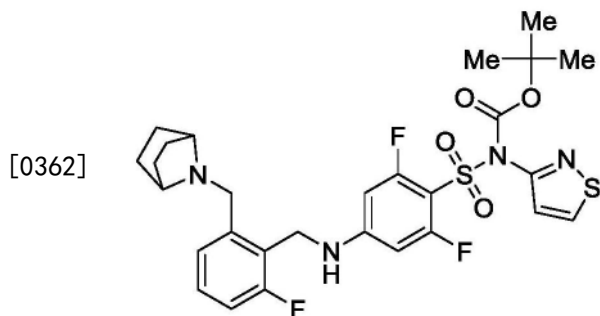
[0358] 步骤6.((4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-3-溴-2,6-二氟苄基)磺酰基)(异噻唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[0359]



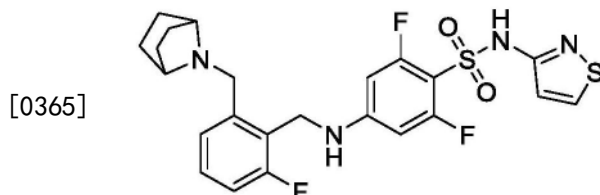
[0360] 向((3-溴-2,4,6-三氟苄基)磺酰基)-(异噻唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(10.9g,23.03mmol)和(2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)甲胺(5.40g,23.03mmol)的无水二甲亚砜(95mL)的混合物中逐滴添加N,N-二异丙基乙胺(12.00mL,69.09mmol),并且将反应混合物在环境温度下搅拌3小时。将反应混合物用饱和氯化铵水溶液(80mL)稀释,并且用乙酸乙酯($3\times 100\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用盐水(250mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,并且过滤。真空浓缩滤液,得到残余物,将其溶解于最少量的二氯甲烷。然后向其中逐滴添加庚烷,直到溶液变浑浊,并且使用超声浴研磨所得混合物。过滤出沉淀,用庚烷(25mL)洗涤并且干燥,得到无色固体状的标题化合物(10.4g,66%产率): ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.70(d, $J=4.6\text{Hz}$,1H),7.31-7.29(m,1H),7.28-7.21(m,1H),7.08-6.98(m,2H),6.54(dd, $J=13.4,1.7\text{Hz}$,1H),6.35-6.28(m,1H),4.68-4.59(m,2H),3.59(s,2H),3.28-3.18(m,2H),1.82(br s,4H),1.44-1.17(m,13H);MS(ES+) m/z 687.2(M+1),689.2(M+1)。

[0361] 步骤7. ((4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟苄基)磺酰基)(异噻唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯的制备



[0363] 向((4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-3-溴-2,6-二氟苄基)磺酰基)(异噻唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(19.22g, 27.95mmol)和三乙胺(39.0mL, 279.5mmol)的无水1,4-二噁烷(280mL)的混合物中添加甲酸(5.27mL, 139.8mmol), 并且将混合物用氩气鼓泡20分钟。向该混合物中添加四(三苯基膦)钯(0)(3.23g, 2.80mmol), 并且将反应混合物加热至105℃, 持续18小时。冷却至环境温度之后, 将混合物真空浓缩。将残余物用乙酸乙酯(250mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(150mL)稀释。分离各层并且用乙酸乙酯(2×100mL)萃取水层。将合并的有机层通过硅藻土垫过滤。将滤液用盐水(150mL)洗涤并且经硫酸镁干燥。过滤并且真空浓缩滤液, 得到残余物, 将其在乙醇(150mL)中研磨。将获得的固体过滤出并且通过柱色谱法纯化, 用在二氯甲烷中的0至20%的甲醇的梯度洗脱, 得到无色固体状的标题化合物(8.81g, 52%产率): MS (ES⁺) m/z 609.2 (M+1)。

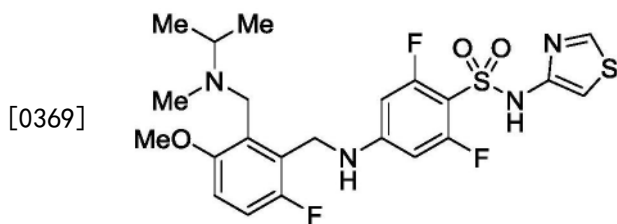
[0364] 步骤8. 4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噻唑-3-基)苯磺酰胺的制备



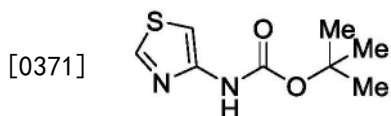
[0366] 向((4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟苄基)磺酰基)(异噻唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(8.81g, 14.47mmol)中添加乙醇(360mL)和水(180mL), 并且将反应混合物加热至回流5小时。冷却至环境温度之后, 将反应混合物真空浓缩。将残余物溶解于热乙醇, 并且将获得的溶液真空浓缩。将残余物用乙醇研磨, 得到无色固体状的标题化合物(7.098g, 96%产率): ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.61 (s, 1H), 8.90 (d, J=4.7Hz, 1H), 7.41-7.29 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 1H), 6.91 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.40-6.31 (m, 2H), 4.47-4.31 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.11 (s, 2H), 1.75-1.52 (m, 4H), 1.32-1.12 (m, 4H); ¹³C NMR (151MHz, DMSO) δ 160.9, 160.6, 157.2, 153.5, 150.6, 141.7, 129.3, 125.7, 123.3, 114.2, 114.1, 102.7, 94.8, 58.8, 48.6, 36.9, 27.9; ¹⁹F NMR (565MHz, DMSO) δ -108.5, -117.7; MS (ES⁺) m/z 509.0 (M+1)。

[0367] 实施例2

[0368] 2,6-二氟-4-((6-氟-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-3-甲氧基苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺的合成

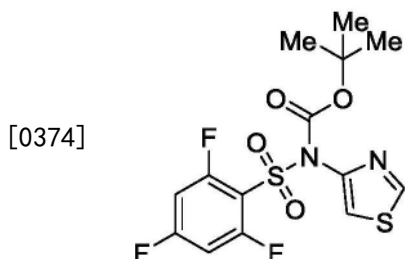


[0370] 步骤1. 噻唑-4-基氨基甲酸叔丁酯的制备



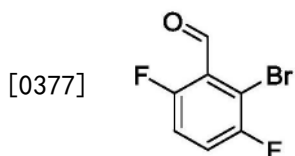
[0372] 向噻唑-4-羧酸(150.0g, 1.16mol)的无水叔丁醇(1000mL)溶液中缓慢添加三乙胺(156.7g, 1.55mol)和二苯基磷酰基叠氮化物(383.6g, 1.39mol)。将反应混合物在环境温度下搅拌0.5小时,然后加热至90℃,持续3小时。冷却至环境温度之后,减压浓缩反应混合物。将所得残余物用石油醚(1000mL)和水(1000mL)稀释,并且将混合物在环境温度下搅拌12小时。将混合物过滤并且将滤饼用乙酸乙酯(3×1000mL)萃取。将合并的有机相用盐水(3×1000mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且过滤。浓缩滤液,得到残余物,将其用甲醇(200mL)研磨,得到淡黄色固体状的标题化合物(100.0g, 43%产率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.92 (br s, 1H), 8.65 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.35 (br s, 1H), 1.57 (s, 9H); MS (ES+) m/z 223.0 (M+23)。

[0373] 步骤2. 噻唑-4-基((2,4,6-三氟苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯的制备



[0375] 在-78℃下,向噻唑-4-基氨基甲酸叔丁酯(140.0g, 699.1mmol)的无水四氢呋喃(700mL)溶液中添加1M的双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的四氢呋喃(758.9mL, 758.9mmol)溶液。使反应混合物升温至0℃并且搅拌20分钟。将反应混合物冷却至-78℃之后,向其中缓慢添加2,4,6-三氟苯磺酰氯(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12小时,然后通过添加饱和氯化铵水溶液(200mL)淬灭。将混合物用乙酸乙酯(3×1000mL)萃取。将有机相用盐水(3×1000mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且过滤。真空浓缩并且将残余物在甲醇(100mL)中研磨,得到无色固体状的标题化合物(140.0g, 58%产率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.81 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 6.85 (br t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 1.39 (s, 9H); MS (ES+) m/z 417.0 (M+23)。

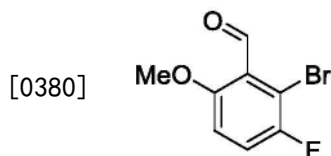
[0376] 步骤3. 2-溴-3,6-二氟苯甲醛的制备



[0378] 在-78℃下,向2-溴-1,4-二氟苯(100g, 518mmol)的无水四氢呋喃(500mL)溶液中添加二异丙基氨基锂(61.1g, 570mmol)的无水四氢呋喃(100mL)溶液,历时30分钟。然后将

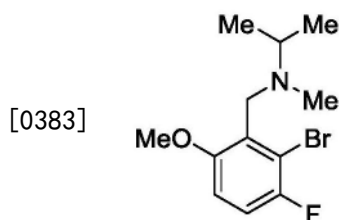
反应混合物在 -78°C 下搅拌1小时,并向其中添加N,N-二甲基甲酰胺(45.5g,622mmol)。将反应混合物在 -78°C 下搅拌30分钟,然后通过添加饱和氯化铵水溶液(200mL)淬灭。将混合物升温至环境温度,用乙酸乙酯(500mL)萃取。将合并的萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤,并且将滤液真空浓缩。通过柱色谱法纯化残余物,用在石油醚中的5%的乙酸乙酯洗脱,得到无色油状的标题化合物(69.0g,60%产率): ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 10.35-10.20(m,1H),7.27(ddd, $J=9.2,7.4,4.4\text{Hz}$,1H),7.08(dt, $J=9.2,4.0\text{Hz}$,1H)。

[0379] 步骤4. 2-溴-3-氟-6-甲氧基苯甲醛的制备



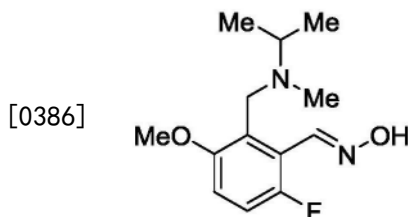
[0381] 向无水甲醇(750mL)中分批缓慢添加钠金属(8.62g,375mmol),历时1小时的过程。最后一次添加之后,将混合物再搅拌10分钟,直到所有钠溶解。然后向混合物中添加2-溴-3,6-二氟苯甲醛(75.0g,341mmol),并且将反应混合物加热至回流,持续20小时。冷却至环境温度之后,将反应混合物真空浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯(800mL)并且用饱和氯化铵水溶液($2 \times 400\text{mL}$)洗涤。水层用乙酸乙酯($2 \times 100\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用盐水($2 \times 100\text{mL}$)洗涤,经无水硫酸镁干燥,并且过滤。真空浓缩滤液,得到蜡状黄色固体,其不经进一步纯化即使用(82.6g,定量产率): ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 10.39(d, $J=0.8\text{Hz}$,1H),7.32-7.28(m,1H),6.95(dd, $J=9.2,3.8\text{Hz}$,1H),3.94(s,3H)。

[0382] 步骤5.N-(2-溴-3-氟-6-甲氧基苄基)-N-甲基丙-2-胺的制备



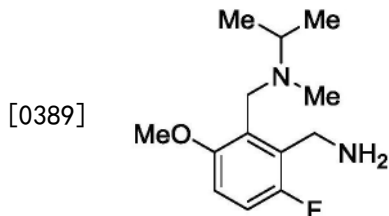
[0384] 向装有2-溴-3-氟-6-甲氧基苯甲醛(82.6g,354.4mmol)的烧瓶中添加无水二氯甲烷(1500mL)、冰醋酸(1mL)和N-甲基丙-2-胺(40g,459mmol)。将反应烧瓶置于 21°C 的水浴中,并且将氰基硼氢化钠(13.35g,212.6mmol)分5份(2.67g)添加至反应混合物中,每次添加之间等候30分钟。在环境温度下搅拌反应混合物8小时之后,向其中添加更多的N-甲基丙-2-胺(7.0g,96.0mmol)。将反应混合物在环境温度下再搅拌16小时,然后通过添加1M氢氧化钠溶液(200mL)淬灭。分离各层,并且将有机相的体积真空减少一半。将剩余的有机相用1M氢氧化钠溶液(200mL)、盐水(200mL)洗涤,并且经无水硫酸镁干燥。过滤并且真空浓缩滤液,得到残余物,将其溶解于乙酸乙酯(400mL),并且用3M盐酸(100mL、50mL和30mL)萃取。将合并的水层冷却至 0°C ,用固体氢氧化钠将pH调节至pH 12,并且用乙酸乙酯($3 \times 200\text{mL}$)萃取水层。将合并的有机层用1M氢氧化钠溶液(100mL)、盐水(200mL)洗涤,并且经无水硫酸镁干燥。过滤并且真空浓缩滤液,得到红色油状的标题化合物(81.4g,79%产率),其不经进一步纯化即使用: ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.02(dd, $J=9.0,8.0\text{Hz}$,1H),6.79(dd, $J=9.0,4.2\text{Hz}$,1H),3.83(s,3H),3.70(s,2H),3.02(dt, $J=13.2,6.6\text{Hz}$,1H),2.20(s,3H),1.13(d, $J=6.6\text{Hz}$,6H)。

[0385] 步骤6. (E)-6-氟-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-3-甲氧基苯甲醛肟的制备



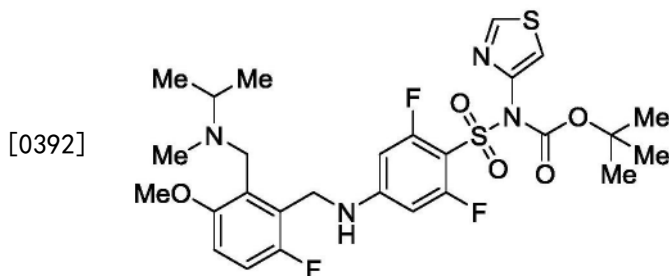
[0387] 向装有N-(2-溴-3-氟-6-甲氧基苄基)-N-甲基丙-2-胺(10.0g, 34.5mmol)的烧瓶中添加无水四氢呋喃(140mL)。使用冰水浴将溶液冷却至0℃的内部温度。除去该浴,并且通过加料漏斗逐滴添加1.3M的异丙基氯化镁氯化锂络合物的四氢呋喃溶液(53mL, 69mmol),历时45分钟。然后将反应混合物在环境温度下搅拌10分钟,并且逐滴添加额外的1.3M的异丙基氯化镁氯化锂络合物的四氢呋喃溶液(53mL, 69mmol),历时45分钟。将反应混合物在环境温度下搅拌30分钟,并且向其中添加N,N-二甲基甲酰胺(13mL, 172.3mmol)。在环境温度下搅拌3小时之后,添加盐酸羟胺(14.4g, 206.8mmol)的水(40mL)溶液,并且将反应混合物在环境温度下剧烈搅拌16小时。然后向反应混合物中添加盐水/水混合物(1:1, 200mL),并且将水层用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(2×50mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,并且过滤。真空浓缩滤液,得到残余物,将其通过柱色谱法纯化,用在庚烷中的20%至80%的乙酸乙酯(含有10%的2-丙醇和10%的三乙胺)的梯度洗脱,得到黄色蜡状的标题化合物(6.20g, 71%产率): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.51 (s, 1H), 7.00 (t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 6.83 (dd, $J=9.1, 4.2\text{Hz}$, 1H), 3.82 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 3H), 3.69 (s, 2H), 2.89 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.10-1.06 (m, 6H), 未观察到OH。

[0388] 步骤7. N-(2-(氨基甲基)-3-氟-6-甲氧基苄基)-N-甲基丙-2-胺的制备



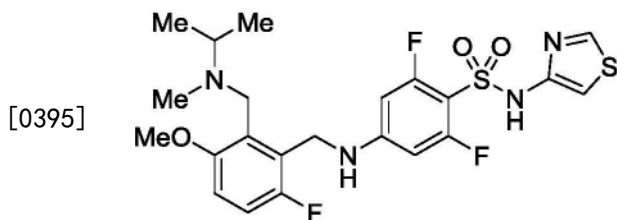
[0390] 向装有(E)-6-氟-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-3-甲氧基苯甲醛肟(36.8g, 145mmol)的烧瓶中添加冰醋酸(690mL)。然后向其中添加锌粉(56g, 868mmol),并且将反应混合物加热至65℃,持续1小时。向其中添加第二份锌粉(56g, 868mmol),并且将反应混合物加热至65℃,持续1小时。冷却至环境温度之后,将反应混合物通过硅藻土床过滤,并且将滤饼用乙酸乙酯(2×100mL)洗涤。将合并的滤液真空浓缩,并且将残余物溶解于乙酸乙酯(500mL)。向有机相中添加5M氢氧化钠,直到混合物的水层达到pH 12。将水层用乙酸乙酯(2×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,并且过滤。真空浓缩滤液,得到红色油状的标题化合物(36.4g, 定量产率),其不经进一步纯化即使用: ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 6.95 (t, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 6.73 (dd, $J=9.0, 4.4\text{Hz}$, 1H), 3.84 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.99-2.83 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.08 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H)。

[0391] 步骤8. ((2,6-二氟-4-((6-氟-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-3-甲氧基苄基)氨基)苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯的制备



[0393] 向((2,4,6-三氟苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(26.26g,66.58mmol)和N,N-二异丙基乙胺(23.2mL,133.2mmol)的无水二甲亚砜(190mL)的混合物中通过滴液漏斗添加N-(2-(氨基甲基)-3-氟-6-甲氧基苄基)-N-甲基丙-2-胺(21.00g,87.38mmol)的无水二甲亚砜(60mL)溶液,历时40分钟。将反应混合物在环境温度下搅拌18小时。然后将混合物用乙酸乙酯(400mL)稀释并且用饱和碳酸氢钠水溶液(250mL)洗涤。将水层用乙酸乙酯(200mL)萃取。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(200mL)、饱和氯化铵(200mL)、盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且过滤。将滤液真空浓缩至总体积为约150mL,并且冷却至5℃。将获得的沉淀过滤出并且用乙酸乙酯(50mL)洗涤,得到无色固体状的标题化合物(14.73g,36%产率):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.79(d,J=2.3Hz,1H),8.37(s,1H),7.50(d,J=2.3Hz,1H),7.02(t,J=9.0Hz,1H),6.83(dd,J=9.2,4.4Hz,1H),6.20(d,J=12.1Hz,2H),4.35(s,2H),3.82(s,3H),3.70(s,2H),2.99-2.85(m,1H),2.13(s,3H),1.40(s,9H),1.13(d,J=6.6Hz,6H);MS(ES⁺)m/z 615.2(M+1)。

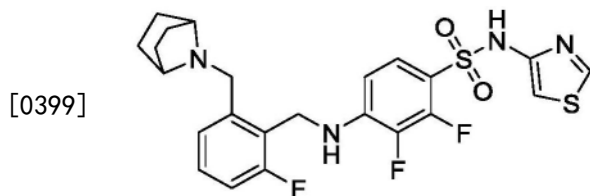
[0394] 步骤9. 2,6-二氟-4-((6-氟-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-3-甲氧基苄基)氨基)苯基)磺酰胺的制备



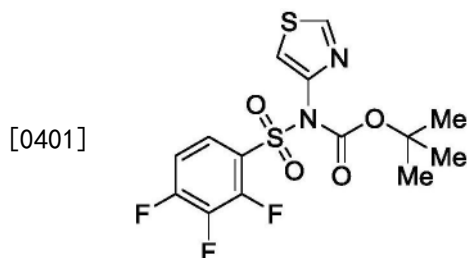
[0396] 向含有((2,6-二氟-4-((6-氟-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-3-甲氧基苄基)氨基)苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯(19.67g,32.01mmol)的烧瓶中添加2-丁醇(100mL)和水(40mL)。通过用氮气鼓泡15分钟使浆液脱气,然后加热至回流,持续24小时。然后将悬浮液冷却至约50℃,并且用乙醇(100mL)稀释。将混合物加热至回流,再持续1小时,然后冷却至35℃。将沉淀物过滤出并且用乙醇(60mL)冲洗以得到灰白色固体状的标题化合物(15.09g,92%产率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.11(s,1H),8.89(d,J=2.2Hz,1H),7.42(s,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),7.02(dd,J=9.2,4.6Hz,1H),6.88(d,J=2.2Hz,1H),6.37(d,J=12.7Hz,2H),4.36(s,2H),3.77(s,3H),3.58(s,2H),2.83-2.70(m,1H),1.98(s,3H),0.95(d,J=6.6Hz,6H);MS(ES⁺)m/z 515.0(M+1)。

[0397] 实施例3

[0398] 4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,3-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺的合成

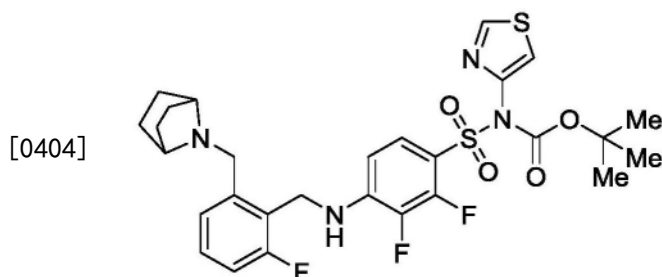


[0400] 步骤1. 噻唑-4-基((2,3,4-三氟苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯的制备



[0402] 在 -50°C 下,向噻唑-4-基氨基甲酸叔丁酯(2.87g,14.3mmol)的无水四氢呋喃(50mL)溶液中添加1M的双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的四氢呋喃(14.3mL,14.3mmol)溶液。使反应混合物升温至 0°C 并且搅拌1小时。将反应混合物冷却至 0°C 之后,将2,3,4-三氟苯磺酰氯(3.0g,13.0mmol)的无水四氢呋喃(60mL)溶液缓慢添加至反应混合物中。将反应混合物升温至环境温度,搅拌12小时,然后通过添加饱和氯化铵水溶液(50mL)淬灭。将混合物用乙酸乙酯($3\times 100\text{mL}$)萃取。将合并的有机相用盐水($2\times 50\text{mL}$)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且将滤液真空浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化,用在庚烷中的0-30%的乙酸乙酯的梯度洗脱,得到无色固体状的标题化合物(4.34g,85%产率): ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.73(d, $J=2.2\text{Hz}$,1H),7.93-7.82(m,1H),7.47(d, $J=2.4\text{Hz}$,1H),7.11(ddt, $J=2.2,6.8,9.0\text{Hz}$,1H),1.29(s,9H);MS(ES $^{+}$) m/z 295.0(M-99)。

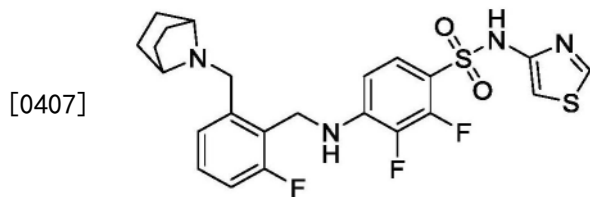
[0403] 步骤2. ((4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,3-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯的制备



[0405] 向(2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)甲胺(1.19g,5.08mmol)和((2,3,4-三氟苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(1.82g,4.62mmol)的无水二甲亚砜(35mL)溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(2.4mL,13.9mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌3小时。然后将反应混合物逐滴添加至快速搅拌的氯化铵水溶液(500mL)中,并且将获得的沉淀过滤出。将沉淀物溶解于乙酸乙酯(250mL),用盐水($2\times 50\text{mL}$)洗涤,经无水硫酸钠干燥并且过滤。真空浓缩滤液并且通过柱色谱法纯化残余物,用在庚烷中的0%至35%的乙酸乙酯(含有10%的2-丙醇和10%的三甲胺)的梯度洗脱,得到无色固体状的标题化合物(1.09g,39%产率):MS(ES $^{+}$) m/z 609.1(M+1)。

[0406] 步骤3. 4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,3-二

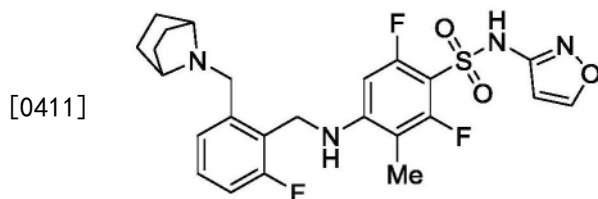
氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺的制备



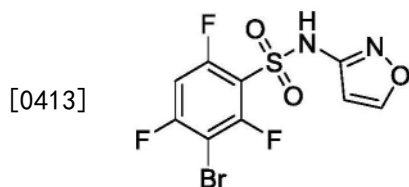
[0408] 向((4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,3-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯(1.09g, 1.79mmol)在水(20mL)中的悬浮液中添加乙醇(40mL),并且将反应混合物加热至80℃,持续8小时。将反应混合物通过硅藻土垫热过滤,然后真空浓缩,得到湿浆液。向其中添加乙醇(750mL)并且将混合物加热直到获得澄清溶液。真空浓缩,得到残余物,将其再溶解于乙醇(750mL)。真空浓缩,得到残余物,用最少量的乙醇研磨,得到无色固体状的标题化合物(0.85g, 93%产率): ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 11.13-11.12(m, 1H), 8.87(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.40(m, 1H), 7.32(td, $J=7.8, 5.9\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.12(m, 3H), 6.96(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.92-6.86(m, 1H), 4.52-4.51(m, 2H), 3.59(s, 2H), 3.15(s, 2H), 1.72-1.69(m, 4H), 1.26(d, $J=6.7\text{Hz}$, 4H); ^{19}F NMR(565MHz, DMSO- d_6) δ -116.6, -137.9, -160.7; MS(ES+) m/z 509.0(M+1), 510.0(M+1)。

[0409] 实施例4

[0410] 4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噻唑-3-基)-3-甲基苯磺酰胺的合成



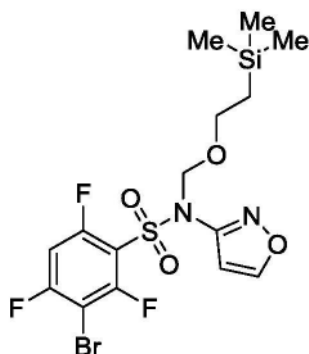
[0412] 步骤1. 3-溴-2,4,6-三氟-N-(异噻唑-3-基)苯磺酰胺的制备



[0414] 在0℃下,向在无水二氯甲烷(40mL)中的异噻唑-3-胺(3.96g, 47.2mmol)、4-(二甲基氨基)-吡啶(1.10g, 9.00mmol)和吡啶(9.09mL, 112.5mmol)的混合物中添加3-溴-2,4,6-三氟苯-1-磺酰氯(14.0g, 45.0mmol)的无水二氯甲烷(50mL)溶液。将反应混合物在0℃下搅拌0.5小时并且在环境温度下搅拌12小时。真空浓缩之后,将残余物通过柱色谱法纯化,用在庚烷中的30%至80%的乙酸乙酯的梯度洗脱,得到无色固体状的标题化合物(6.65g, 40%产率): ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.31(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 6.94(ddd, $J=10.0, 7.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.63(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), NH not observed; ^{19}F NMR(376MHz, CDCl_3) δ -90.8(m, 1F), -96.0(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1F), -104.3(d, $J=12.6\text{Hz}$, 1F)。

[0415] 步骤2. 3-溴-2,4,6-三氟-N-(异噻唑-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)苯磺酰胺的制备

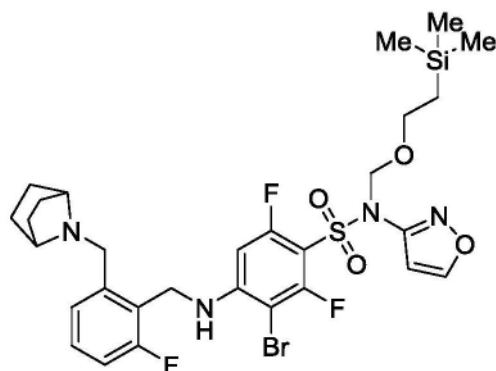
[0416]



[0417] 在0℃下,向在无水N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中的3-溴-2,4,6-三氟-N-(异噁唑-3-基)苯磺酰胺(6.71g,18.8mmol)和碳酸钾(5.18g,37.6mmol)的混合物中添加2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(3.76g,22.5mmol)。使反应混合物升温至环境温度并且搅拌2小时。然后通过添加水(300mL)淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯(3×150mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且过滤。减压浓缩滤液并且通过柱色谱法纯化残余物,用在庚烷中的0%至20%的乙酸乙酯的梯度洗脱,得到黄色固体状的标题化合物(8.24g,90%产率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.31(d,J=1.8Hz,1H),6.89(ddd,J=10.1,7.8,2.2Hz,1H),6.65(d,J=1.8Hz,1H),5.42(s,2H),3.77-3.66(m,2H),0.96-0.84(m,2H),0.00(s,9H)。

[0418] 步骤3. 4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-3-溴-2,6-二氟-N-(异噁唑-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)苯磺酰胺的制备

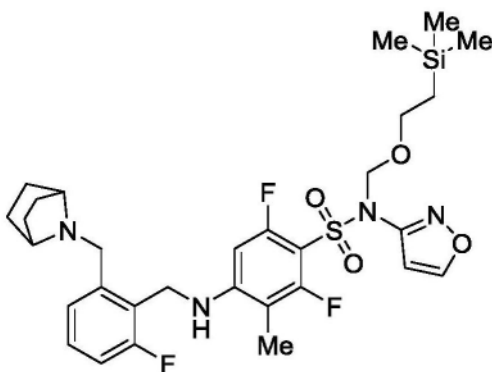
[0419]



[0420] 向在无水二甲亚砜(150mL)中的3-溴-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(8.24g,16.9mmol)和(2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)甲胺(4.15g,17.8mmol)的混合物中添加N,N-二异丙基乙胺(6.56g/8.8mL,50.7mmol),并将反应混合物在环境温度下搅拌12小时。然后将反应混合物缓慢添加至快速搅拌的氯化铵水溶液(1500mL)中,并且将获得的沉淀过滤出。然后将沉淀溶解于乙酸乙酯(500mL)。将有机相用盐水(2×100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且过滤。真空浓缩滤液并且通过柱色谱法纯化残余物,用在庚烷中的0%至20%的乙酸乙酯(含有10%的2-丙醇和10%的三甲胺)的梯度洗脱,得到无色固体状的标题化合物(6.23g,53%产率):MS(ES⁺)m/z 701.0(M+1),703.0(M+1)。

[0421] 步骤4.4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噁唑-3-基)-3-甲基-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)苯磺酰胺的制备

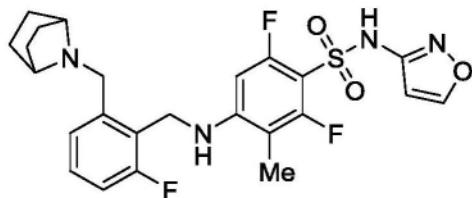
[0422]



[0423] 向在无水1,4-二噁烷(190mL)中的4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-3-溴-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(5.33g,7.60mmol)和磷酸三钾(9.7g,45.6mmol)的悬浮液中添加甲基硼酸(3.64g,60.8mmol),并且通过用氩气鼓泡将混合物脱气15分钟。然后向其中添加四(三苯基膦)钯(0)(0.88g,0.76mmol),并且将反应混合物加热至90℃,持续4小时。冷却至环境温度之后,通过硅藻土塞过滤反应混合物。将滤饼用1,4-二噁烷(2×50mL)洗涤,并且将合并的滤液真空浓缩。通过柱色谱法纯化残余物,用在庚烷中的0%至15%的乙酸乙酯(含有10%的2-丙醇和10%的三甲胺)的梯度洗脱,得到无色固体状的标题化合物(4.01g,83%产率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ8.82(d,J=1.8Hz,1H),7.35-7.28(m,1H),7.23-7.20(m,1H),7.14-7.07(m,1H),6.64-6.54(m,3H),5.28(s,2H),4.54(dd,J=4.6,0.3Hz,2H),3.57(dd,J=17.7,9.7Hz,4H),3.11(dd,J=0.9,0.5Hz,2H),1.88(d,J=2.0Hz,3H),1.68-1.64(m,4H),1.24-1.22(m,4H),0.81(t,J=8.0Hz,2H),-0.06(s,9H);MS(ES⁺)m/z 637.2(M+1)。

[0424] 步骤5. 4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噁唑-3-基)-3-甲基苯磺酰胺的制备

[0425]

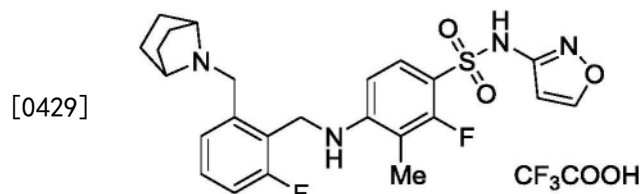


[0426] 向在1,2-二氯乙烷(300mL)中的4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(异噁唑-3-基)-3-甲基-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)苯磺酰胺(6.33g,9.94mmol)的混合物中添加三氟乙酸(35mL,400mmol),并且将反应混合物在环境温度下搅拌4小时。真空浓缩并且通过柱色谱法纯化残余物,用在庚烷中的0-50%的乙酸乙酯的梯度洗脱,然后用在二氯甲烷中的0-15%的甲醇的梯度洗脱,得到无色固体状的标题化合物,为其三氟乙酸盐。将该物质溶解于二氯甲烷(500mL)并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2×200mL)洗涤。将合并的水层用二氯甲烷(3×200mL)萃取。将合并的有机层部分浓缩,然后用等体积的丙酮稀释,并且进一步浓缩。将有机相浓缩至干之前,将部分浓缩和用丙酮稀释的程序重复四次。将残余固体用丙酮研磨,得到无色固体状的标题化合物(3.10g,62%产率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.43-11.31(m,1H),8.62(d,J=1.5Hz,1H),7.34(dt,J=7.8,5.8Hz,1H),7.26-7.23(m,1H),7.18-7.11(m,1H),6.51(d,J=14.0Hz,1H),6.41-6.37(m,1H),6.28(d,J=1.8Hz,1H),4.50-4.49(m,2H),3.64(s,2H),3.29-3.26

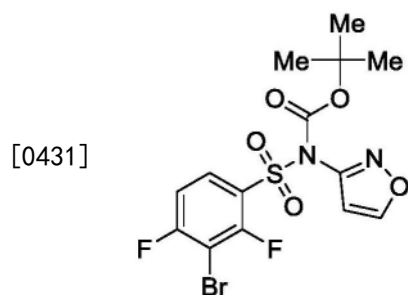
(m, 2H), 1.89 (d, J=1.9Hz, 3H), 1.74-1.68 (m, 4H), 1.31-1.26 (m, 4H); ^{19}F NMR (565MHz, DMSO) δ -111.0, -112.2, -116.9; MS (ES+) m/z 507.1 (M+1)。

[0427] 实施例5

[0428] 4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2-氟-N-(异噁唑-3-基)-3-甲基苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐的合成

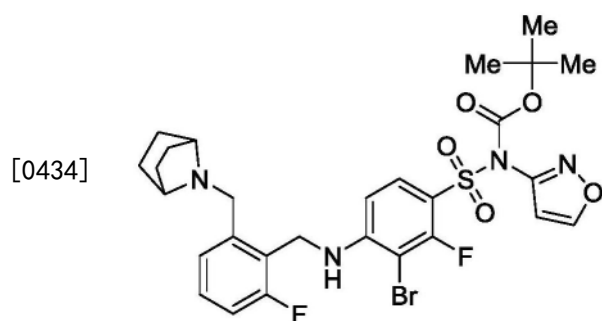


[0430] 步骤1. ((3-溴-2,4-二氟苯基)磺酰基)(异噁唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯的制备



[0432] 在-78℃下,向异噁唑-3-基氨基甲酸叔丁酯(3.81g, 20.7mmol)的无水四氢呋喃(160mL)溶液中添加1M的双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的四氢呋喃(26mL, 26.0mmol)溶液。将反应混合物在-78℃下搅拌10分钟,然后使其升温至环境温度并且搅拌1小时。将反应混合物冷却至-78℃之后,通过套管向其中添加在无水四氢呋喃(100mL)中的3-溴-2,4-二氟苯磺酰氯(6.00g, 20.7mmol)的冷(-78℃)溶液。使反应混合物升温至环境温度并搅拌16小时。将反应混合物用乙酸乙酯(300mL)稀释并且通过添加饱和氯化铵水溶液(100mL)淬灭。分离水层,用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,并且过滤。真空浓缩滤液并且通过在乙醚(20mL)中研磨来纯化残余物,得到淡黄色固体状的标题化合物(3.50g, 39%产率): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.16 (ddd, J=9.1, 8.1, 5.8Hz, 1H), 7.63 (ddd, J=9.2, 7.8, 1.5Hz, 1H), 6.97 (t, J=1.6Hz, 1H), 1.30 (s, 9H); ^{19}F NMR (282MHz, DMSO- d_6) δ -93.4, -98.0; MS (ES+) m/z 438.9 (M+1), 441.0 (M+1)。

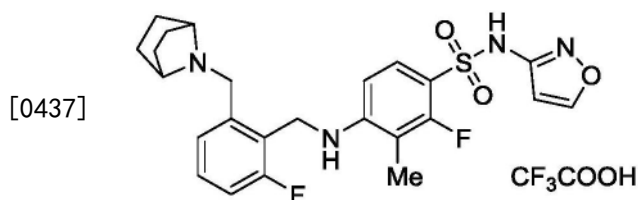
[0433] 步骤2. ((4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-3-溴-2-氟苯基)磺酰基)(异噁唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯的制备



[0435] 向在无水二甲亚砜(10mL)中的((3-溴-2,4-二氟苯基)磺酰基)(异噁唑-3-基)氨

基甲酸叔丁酯(0.439g,1.00mmol)和(2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)甲胺(0.258g,1.10mmol)的混合物中逐滴添加N,N-二异丙基乙胺(0.522mL,3.00mmol),并且将反应混合物在环境温度下搅拌14小时。将反应混合物用乙酸乙酯(150mL)和氯化铵水溶液(50mL)稀释并且分离各层。将水相用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机相用盐水(3×30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且浓缩,得到黄色固体状的标题化合物(0.269g,41%产率),其不经进一步纯化即使用:MS(ES+)m/z 653.2(M+1),655.2(M+1))。

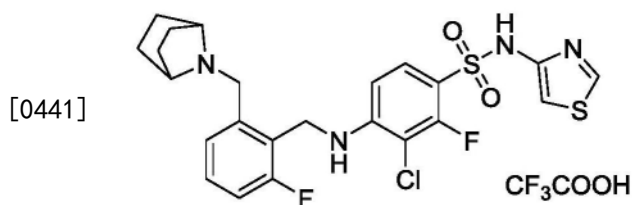
[0436] 步骤3. 4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2-氟-N-(异噁唑-3-基)-3-甲基苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐的制备



[0438] 向在无水1,4-二噁烷(10mL)中的((4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-3-溴-2-氟苄基)磺酰基)(异噁唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(0.269g,0.412mmol)和磷酸三钾(0.350g,1.65mmol)的悬浮液中添加甲基硼酸(0.148g,2.47mmol),并且通过用氩气鼓泡将混合物脱气15分钟。然后向其中添加四(三苯基膦)钯(0)(0.047g,0.041mmol),并且将反应混合物加热至90℃,持续4小时。冷却至环境温度之后,通过硅藻土塞过滤反应混合物。将滤饼用1,4-二噁烷(2×50mL)洗涤,并且将合并的滤液真空浓缩。在氮气氛围下,将所得残余物溶解于二氯甲烷(10mL)和三氟乙酸(5mL)。将反应混合物在环境温度下搅拌2小时。真空浓缩反应混合物并且通过制备性反相HPLC纯化残余物,使用在含有0.1%三氟乙酸的水中的乙腈作为洗脱剂,得到无色固体状的标题化合物(0.057g,22%产率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.52(s,1H),9.55-9.52(m,1H),8.67(d,J=1.8Hz,1H),7.60-7.32(m,4H),6.60(d,J=9.0Hz,1H),6.36-6.32(m,2H),4.48(td,J=1.2,0.5Hz,2H),4.35-4.33(m,2H),4.14(s,2H),2.20-2.16(m,2H),1.97-1.90(m,5H),1.76-1.67(m,4H);MS(ES+)m/z 489.1(M+1)。

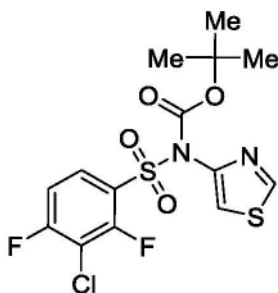
[0439] 实施例6

[0440] 4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-3-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐的合成



[0442] 步骤1. ((3-氯-2,4-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

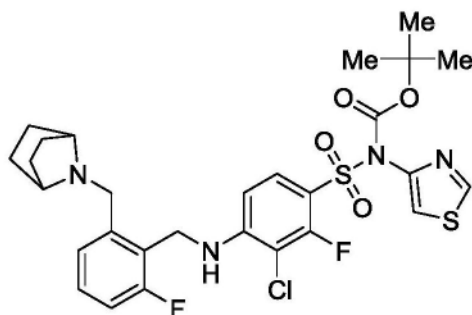
[0443]



[0444] 在 -78°C 下,向N-噻唑-4-基氨基甲酸叔丁酯(110g,549mmol)的四氢呋喃(1000mL)溶液中添加双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂(1M,在四氢呋喃中,659mL,659mmol)。将混合物升温至 5°C ,然后向其中逐滴添加在四氢呋喃(300mL)中的3-氯-2,4-二氟苯磺酰氯(163g,659mmol)的冷(-78°C)溶液。将反应混合物在环境温度下搅拌12小时。将反应混合物用饱和氯化铵水溶液(200mL)稀释并且用乙酸乙酯($3\times 1000\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用盐水($3\times 1000\text{mL}$)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩。将残余物用甲醇(300mL)研磨,得到无色固体状的标题化合物(75g,33%产率): ^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)。

[0445] 步骤2. ((4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-3-氯-2-氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

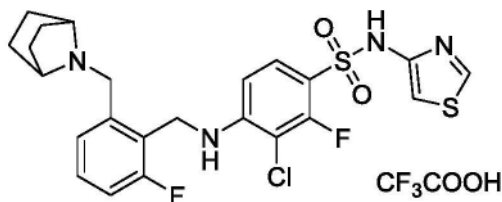
[0446]



[0447] 向在无水二甲亚砜(10mL)中的((3-氯-2,4-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.410g,1.00mmol)和(2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)甲胺(0.258g,1.10mmol)的悬浮液中添加N,N-二异丙基乙胺(0.522mL,3.00mmol),并且将反应混合物在环境温度下搅拌14小时。将反应混合物用乙酸乙酯(150mL)和氯化铵水溶液(50mL)稀释并且分离各层。将水相用乙酸乙酯($3\times 50\text{mL}$)萃取。将合并的有机相用盐水($3\times 30\text{mL}$)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,得到黄色固体状的标题化合物(0.338g,54%产率),其不经进一步纯化即使用:MS(ES $^{+}$) m/z 625.2(M+1),627.2(M+1)。

[0448] 步骤3. 4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-3-氯-2-氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐的制备

[0449]

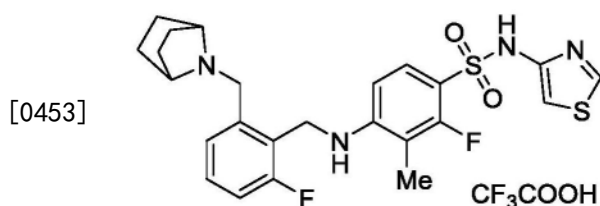


[0450] 向((4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-3-氯-2-氟

苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.200g,0.320mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中添加三氟乙酸(10mL),并且将反应混合物在环境温度下搅拌2小时。然后将反应混合物真空浓缩并且将残余物通过制备性反相HPLC纯化,使用在含有0.1%三氟乙酸的水中的乙腈作为洗脱剂,得到无色固体状的标题化合物(0.102g,50%产率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 11.21(s,1H),9.61-9.57(m,1H),8.88(d,J=2.2Hz,1H),7.60(t,J=8.5Hz,1H),7.53-7.31(m,3H),6.98(d,J=2.2Hz,1H),6.90-6.87(m,1H),6.72(d,J=9.1Hz,1H),4.56-4.55(m,2H),4.37-4.36(m,2H),4.16(d,J=0.3Hz,2H),2.21-2.18(m,2H),1.94-1.91(m,2H),1.77-1.66(m,4H);MS(ES+)m/z 525.1(M+1),527.1(M+1)。

[0451] 实施例7

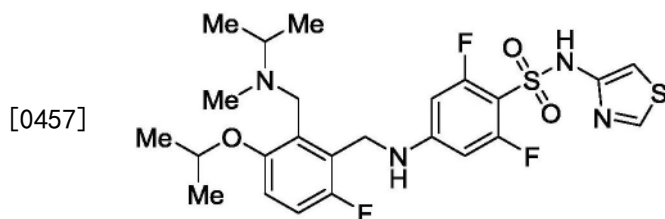
[0452] 4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2-氟-3-甲基-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐的合成



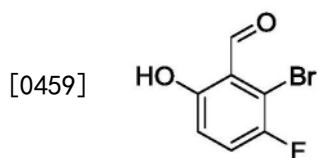
[0454] 向微波小瓶中添加((4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-3-氯-2-氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.138g,0.221mmol)、磷酸三钾(0.141g,0.663mmol)、甲基硼酸(0.106g,1.77mmol)、四氟硼酸三环己基磷(0.275g,0.75mmol)和无水1,4-二噁烷(4mL)。通过用氩气鼓泡将所得悬浮液脱气15分钟,然后向其中添加乙酸钪(II)(0.007g,0.033mmol)。将小瓶密封,然后在微波反应器中加热至120℃,持续3小时。冷却至环境温度之后,通过硅藻土塞过滤反应混合物。将滤饼用1,4-二噁烷(2×50mL)洗涤,并且将合并的滤液真空浓缩。将所得残余物溶解于二氯甲烷(5mL),并且向其中添加三氟乙酸(5mL)。将反应混合物在环境温度下搅拌2小时。真空浓缩反应混合物并且通过制备性反相HPLC纯化残余物,使用在含有0.1%三氟乙酸的水中的乙腈作为洗脱剂,得到无色固体状的标题化合物(0.043g,31%产率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 11.05(s,1H),9.50(ddd,J=2.6,1.4,0.7Hz,1H),8.86(d,J=2.2Hz,1H),7.55-7.32(m,4H),6.88(d,J=2.2Hz,1H),6.56(d,J=8.9Hz,1H),6.27-6.24(m,1H),4.46(dd,J=2.5,0.7Hz,2H),4.33(d,J=4.9Hz,2H),4.13(d,J=0.4Hz,2H),2.19-2.15(m,2H),1.96(d,J=1.8Hz,3H),1.96-1.89(m,2H),1.75-1.66(m,4H);MS(ES+)m/z 505.1(M+1)。

[0455] 实施例8

[0456] 2,6-二氟-4-((6-氟-3-异丙氧基-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺的合成

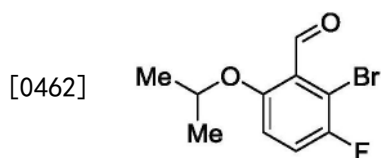


[0458] 步骤1. 2-溴-3-氟-6-羟基苯甲醛的制备



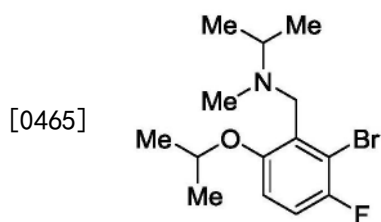
[0460] 在-78℃下,向2-溴-3-氟-6-甲氧基苯甲醛(5.0g,21.5mmol)的无水二氯甲烷(100mL)溶液中缓慢添加三溴化硼(2.5mL,25.8mmol)。然后使反应升温至环境温度并且搅拌18小时。将溶液冷却至0℃,并且通过添加饱和氯化铵水溶液(100mL)淬灭。将水层用二氯甲烷(2×100mL)萃取,并且将合并的有机层用盐水(2×50mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,并且过滤。真空浓缩滤液并且通过柱色谱法纯化残余物,用在庚烷中的0%至100%的乙酸乙酯洗脱,得到无色油状的标题化合物(2.35g,50%产率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.37-11.31(m,1H),10.23(d,J=16.2Hz,1H),7.58(dd,J=9.1,8.5Hz,1H),7.05(dd,J=9.2,4.3Hz,1H)。

[0461] 步骤2. 2-溴-3-氟-6-异丙氧基苯甲醛的制备



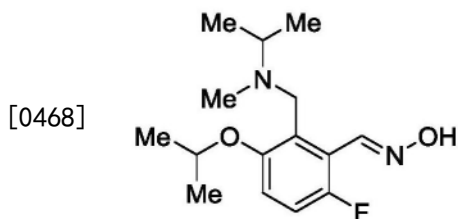
[0463] 向在无水N,N-二甲基甲酰胺(35mL)中的2-溴-3-氟-6-羟基苯甲醛(1.41g,6.44mmol)和碳酸钾(2.67g,19.3mmol)的混合物中添加2-碘丙烷(0.77mL,7.73mmol),并且将反应加热至60℃,持续18小时。然后使反应冷却至环境温度,并且用乙酸乙酯(50mL)和水(50mL)稀释。将水层用乙酸乙酯(3×50mL)萃取,并且将合并的有机层用盐水(2×50mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,并且过滤。真空浓缩滤液并且通过柱色谱法纯化残余物,用在庚烷中的5%至60%的乙酸乙酯的梯度洗脱,得到黄色油状的标题化合物(1.68g,定量产率):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ10.39(d,J=1.2Hz,1H),7.29-7.24(m,1H),6.96(dd,J=9.2,3.9Hz,1H),4.61(sept,J=6.1Hz,1H),1.39(d,J=6.0Hz,6H)。

[0464] 步骤3.N-(2-溴-3-氟-6-异丙氧基苄基)-N-甲基丙-2-胺的制备



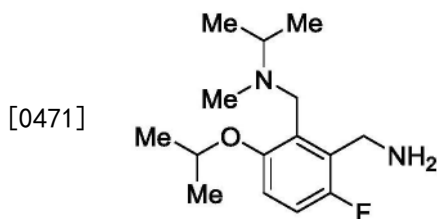
[0466] 向在无水二氯甲烷(32mL)中的2-溴-3-氟-6-异丙氧基苯甲醛(1.67g,6.44mmol)和N-甲基丙-2-胺(1.3mL,12.88mmol)的混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠(6.25g,29.6mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌18小时,然后通过加入饱和氯化铵水溶液(50mL)淬灭。将水层用二氯甲烷(3×50mL)萃取,并且将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,并且过滤。真空浓缩滤液并且通过柱色谱法纯化残余物,用在二氯甲烷中的0-20%的甲醇的梯度洗脱,得到无色油状的标题化合物(2.05g,定量产率):MS(ES+)m/z 318.0(M+1),320.0(M+1)。

[0467] 步骤4.(E)-6-氟-3-异丙氧基-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)苯甲醛肟的制备



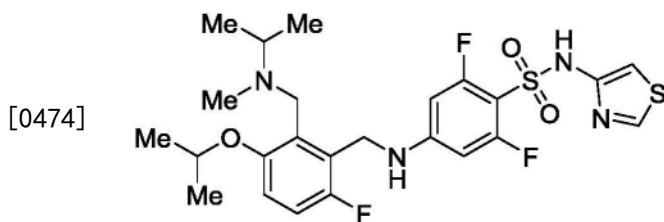
[0469] 向装有N-(2-溴-3-氟-6-异丙氧基苄基)-N-甲基丙-2-胺(2.05g, 6.44mmol)的烧瓶中添加无水四氢呋喃(13mL), 并且使用冰水浴将混合物冷却至0℃的内部温度。然后向其中添加1.3M的异丙基氯化镁氯化锂络合物的四氢呋喃(9.7mL, 19.32mmol)溶液。将反应混合物在0℃搅拌30分钟, 并且向其中添加第二份的1.3M的异丙基氯化镁氯化锂络合物的四氢呋喃(9.7mL, 19.32mmol)溶液。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟, 之后向其中添加无水N,N-二甲基甲酰胺(5mL, 64.4mmol)。使反应混合物升温至环境温度并且搅拌45分钟。然后向其中添加50%的盐酸羟胺的水溶液(4.3mL, 64.4mmol), 并且将反应混合物在环境温度下剧烈搅拌18小时。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)和水(100mL)稀释。将水相用乙酸乙酯(3×50mL)萃取, 并且将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 并且过滤。真空浓缩滤液并且通过柱色谱法纯化残余物, 用在庚烷中的10%至70%的乙酸乙酯(含有10%的2-丙醇和10%的三乙胺)的梯度洗脱, 得到无色固体状的标题化合物(0.778g, 43%产率): MS (ES+) m/z 283.2 (M+1)。

[0470] 步骤5. N-(2-(氨基甲基)-3-氟-6-异丙氧基苄基)-N-甲基丙-2-胺的制备



[0472] 向(E)-6-氟-3-异丙氧基-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)苯甲醛肟(0.778g, 2.75mmol)中添加冰醋酸(14mL), 并且将混合物搅拌15分钟, 然后在水/冰浴中冷却。然后向其中添加锌粉(1.07g, 16.5mmol), 并且将反应混合物加热至60℃, 持续1.5小时。冷却至环境温度之后, 过滤反应混合物, 并且用二氯甲烷(3×50mL)洗涤滤饼。将合并的有机滤液用饱和碳酸氢钠水溶液(3×100mL)、盐水(100mL)洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 并且过滤。真空浓缩滤液, 得到橙色蜡状的标题化合物(0.498g, 67%产率), 其不经进一步纯化即使用:¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.05-6.97 (m, 1H), 6.84-6.79 (m, 1H), 4.56-4.49 (m, 1H), 4.14-4.09 (m, 2H), 3.91-3.84 (m, 2H), 3.53-3.48 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 1H), 2.28-2.24 (m, 3H), 1.38-1.30 (m, 6H), 1.17-1.08 (m, 6H)。

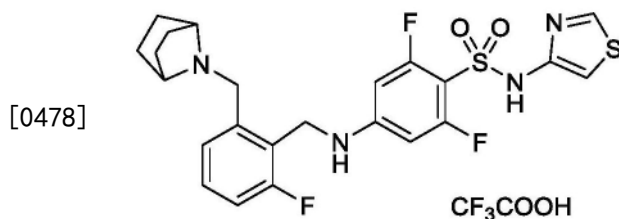
[0473] 步骤6. 2,6-二氟-4-((6-氟-3-异丙氧基-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺的制备



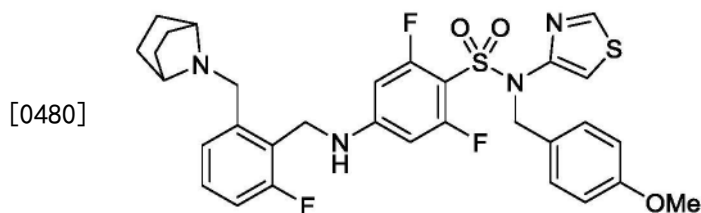
[0475] 向在无水二甲亚砜(9mL)中的噻唑-4-基((2,4,6-三氟苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(0.729g,1.85mmol)和N-(2-(氨基甲基)-3-氟-6-异丙氧基苄基)-N-甲基丙-2-胺(0.498g,1.85mmol)的混合物中添加N,N-二异丙基乙胺(1.0mL,5.55mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌18小时。然后将混合物用乙酸乙酯(50mL)和饱和氯化铵水溶液(50mL)稀释。将水层用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,并且过滤。将滤液真空浓缩并且通过柱色谱法纯化,用在庚烷中的5%至60%的乙酸乙酯(含有10%的2-丙醇和10%的三乙胺)的梯度洗脱,得到无色油状物。然后将油状物溶解于二氯甲烷(10mL)并且向其中添加三氟乙酸(2mL)。将反应混合物在环境温度下搅拌18小时,然后真空浓缩。通过柱色谱法纯化残余物,用在庚烷中的10%至80%的乙酸乙酯(含有20%乙醇和2%饱和氢氧化铵)的梯度洗脱,得到无色固体状的标题化合物(0.304g,31%产率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.22-11.08(m,1H),8.89(d,J=2.2Hz,1H),7.45-7.42(m,1H),7.17-7.09(m,1H),7.07-7.00(m,1H),6.89(d,J=2.2Hz,1H),6.38-6.33(m,2H),4.64-4.55(m,1H),4.35-4.33(m,2H),3.66-3.58(m,2H),2.88-2.62(m,1H),2.09-2.01(m,3H),1.26(d,J=6.0Hz,6H),1.01-0.97(m,6H);MS(ES+)m/z 543.1(M+1)。

[0476] 实施例9

[0477] 4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐的合成

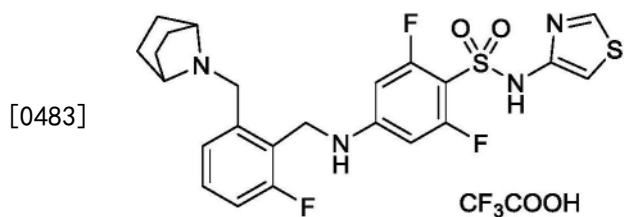


[0479] 步骤1. 4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(4-甲氧基苄基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺的制备



[0481] 向在无水二甲亚砜(10mL)中的2,4,6-三氟-N-(4-甲氧基苄基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺(0.44g,1.07mmol,根据第W0 2018/106284号的PCT公开的专利申请制备)和(2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)甲胺(0.25g,1.07mmol)的混合物中添加碳酸钾(0.30g,2.14mmol),并且将反应混合物在环境温度下搅拌16小时。将反应混合物用饱和氯化铵水溶液(20mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用水(40mL)、盐水(40mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤,并且真空浓缩。通过柱色谱法纯化残余物,用在己烷中的0%至40%的乙酸乙酯(含有10%的异丙醇和10%的三乙胺)的梯度洗脱,得到无色固体状的标题化合物(0.38g,56%产率):MS(ES+)m/z629.3(M+1)。

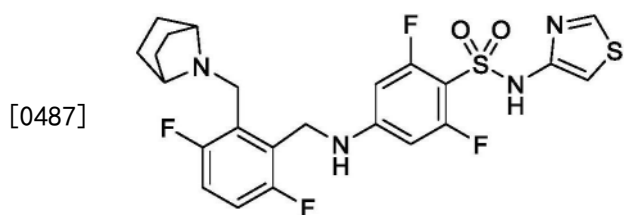
[0482] 步骤2. 4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐的制备



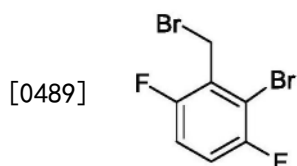
[0484] 向4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(4-甲氧基苄基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺(0.38g, 0.75mmol)的无水二氯甲烷(3mL)溶液中添加三氟乙酸(3mL),并且将反应混合物加热至回流,持续16小时。冷却至环境温度之后,将反应混合物真空浓缩。通过柱色谱法纯化残余物,用在二氯甲烷中的0%至10%的甲醇的梯度洗脱,得到无色固体状的标题化合物(0.29g, 62%产率): ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.23 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.90 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.59-7.30 (m, 4H), 6.92 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 6.41-6.32 (m, 2H), 4.39-4.06 (m, 6H), 2.22-2.06 (m, 2H), 2.01-1.86 (m, 2H), 1.78-1.57 (m, 4H); MS (ES+) m/z 509.1 (M+1)。

[0485] 实施例10

[0486] 4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺的合成

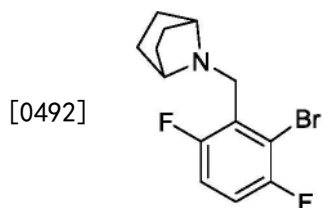


[0488] 步骤1. 2-溴-3-(溴甲基)-1,4-二氟苯的制备



[0490] 在0℃下,向(2-溴-3,6-二氟苄基)甲醇(10.75g, 48.20mmol, 根据第W0 2018/106284号PCT公开的专利申请制备)的无水二氯甲烷(150mL)溶液中添加四溴化碳(25.58g, 77.12mmol)和三苯基膦(15.17g, 57.84mmol)。将反应混合物在0℃搅拌2小时,然后真空浓缩。通过柱色谱法纯化残余物,用在庚烷中的0%至10%的乙酸乙酯的梯度洗脱,得到无色油状的标题化合物(8.51g, 62%产率): ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 7.14-7.01 (m, 2H), 4.66-4.61 (m, 2H); MS (ES+) m/z 286.0 (M+1), 288.0 (M+1)。

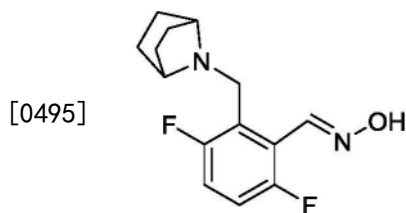
[0491] 步骤2. 7-(2-溴-3,6-二氟苄基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷的制备



[0493] 按照如实施例1,步骤1中所述的程序,并且按需要进行非关键性变化,用2-溴-3-(溴甲基)-1,4-二氟苯代替2-(溴甲基)-6-氟苄基,获得无色固体状的标题化合物(5.15g,

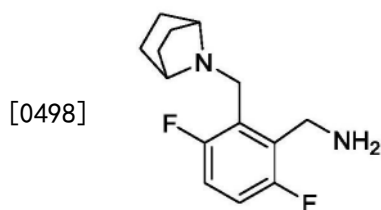
98%产率):MS(ES+)m/z 302.0(M+1),304.0(M+1)。

[0494] 步骤3. (E)-2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-3,6-二氟苯甲醛肟的制备



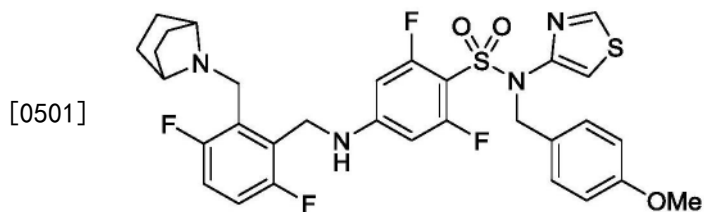
[0496] 按照如实施例2,步骤6中所述的程序,并且按需要进行非关键性变化,用7-(2-溴-3,6-二氟苄基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷代替N-(2-溴-3-氟-6-甲氧基苄基)-N-甲基丙-2-胺,获得无色固体状的标题化合物(1.02g,97%产率):MS(ES+)m/z 267.2(M+1)。

[0497] 步骤4. (2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-3,6-二氟苄基)甲胺的制备



[0499] 在0℃下,向(E)-2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-3,6-二氟苯甲醛肟(0.53g,1.98mmol)的无水四氢呋喃(10mL)溶液中添加1M的氢化铝锂的四氢呋喃溶液(4.0mL,4.0mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌15分钟,并且在环境温度下搅拌16小时,然后在回流下加热30分钟。将反应混合物冷却至0℃,并且向其中分小份添加十水合硫酸钠(4.0g)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟,然后在环境温度下搅拌1.5小时。将混合物过滤,并且将滤饼用乙酸乙酯(2×10mL)冲洗。将合并的滤液经无水硫酸镁干燥。过滤并且真空浓缩滤液,得到棕色油状的标题化合物(0.45g,90%产率):MS(ES+)m/z 253.2(M+1)。

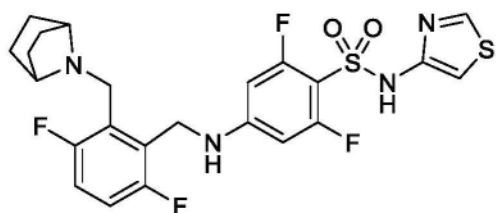
[0500] 步骤5. 4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(4-甲氧基苄基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺的制备



[0502] 按照如实施例9,步骤1中所述的程序,并且按需要进行非关键性变化,用(2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-3,6-二氟苄基)甲胺代替(2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)甲胺,得到无色固体状的标题化合物(0.19g,16%产率):MS(ES+)m/z 647.2(M+1)。

[0503] 步骤6. 4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺的制备

[0504]

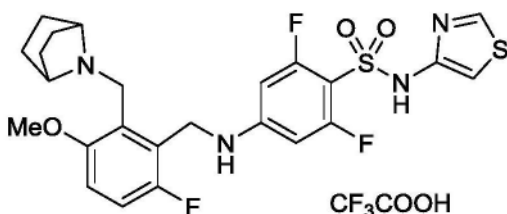


[0505] 按照如实施例9,步骤2中所述的程序,并且按需要进行非关键性变化,用4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(4-甲氧基苄基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺代替4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(4-甲氧基苄基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺,获得无色固体状标题化合物(0.096g,52%产率): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.18 (br s, 1H), 8.89 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.21 (m, 3H), 6.90 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.42-6.30 (m, 2H), 4.51-4.39 (m, 2H), 3.61 (br s, 2H), 3.13 (br s, 2H), 1.68 (br s, 4H), 1.29 (br s, 4H); MS (ES+) m/z 527.1 (M+1)。

[0506] 实施例11

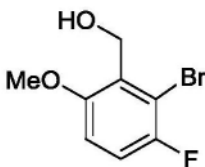
[0507] 4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟-3-甲氧基苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐的合成

[0508]



[0509] 步骤1. (2-溴-3-氟-6-甲氧基苄基)甲醇的制备

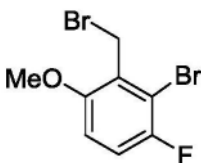
[0510]



[0511] 在0℃下,向2-溴-3-氟-6-甲氧基苯甲醛(4.19g,17.98mmol)的无水甲醇(37mL)溶液中分小份添加硼氢化钠(1.36g,35.96mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1小时,然后真空浓缩。将残余物用饱和氯化铵水溶液(100mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×60mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)、盐水(60mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,并且过滤。真空浓缩滤液,得到无色固体状的标题化合物(4.23g,定量产率):MS (ES+) m/z 258.0 (M+1), 259.8 (M+1)。

[0512] 步骤2. 2-溴-3-(溴甲基)-1-氟-4-甲氧基苯的制备

[0513]



[0514] 按照如实施例10,步骤1中所述的程序,并且按需要进行非关键性变化,用(2-溴-3-氟-6-甲氧基苄基)甲醇代替(2-溴-3,6-二氟苄基)甲醇,获得无色固体状的标题化合物(2.85g,53%产率): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.12-7.03 (m, 1H), 6.84-6.78 (m, 1H), 4.75-4.70 (m, 2H), 3.90 (s, 3H)。

[0515] 步骤3. 7-(2-溴-3-氟-6-甲氧基苄基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷的制备

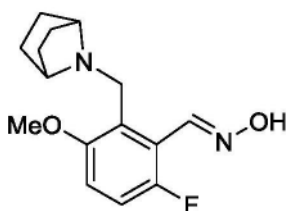
[0516]



[0517] 按照如实施例1,步骤1中所述的程序,并且按需要进行非关键性变化,用2-溴-3-(溴甲基)-1-氟-4-甲氧基苯代替2-(溴甲基)-6-氟苄腈,获得无色固体状的标题化合物(2.09g,70%产率):MS(ES⁺)m/z 314.0(M+1),316.0(M+1)。

[0518] 步骤4.(E)-2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟-3-甲氧基苯甲醛肟的制备

[0519]



[0520] 按照如实施例2,步骤6中所述的程序,并且按需要进行非关键性变化,用7-(2-溴-3-氟-6-甲氧基苄基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷代替N-(2-溴-3-氟-6-甲氧基苄基)-N-甲基丙-2-胺,得到无色固体状的标题化合物(1.9g,51%产率):MS(ES⁺)m/z 279.2(M+1)。

[0521] 步骤5.(2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟-3-甲氧基苄基)甲胺的制备

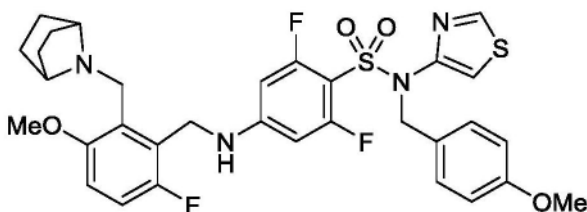
[0522]



[0523] 按照如实施例2,步骤7中所述的程序,并且按需要进行非关键性变化,用(E)-2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟-3-甲氧基苯甲醛肟代替(E)-6-氟-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-3-甲氧基苯甲醛肟,得到无色固体状的标题化合物(0.84g,46%产率):MS(ES⁺)m/z 265.2(M+1)。

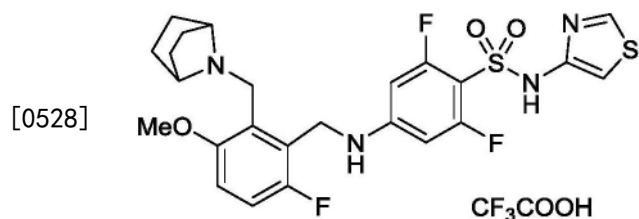
[0524] 步骤6.4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟-3-甲氧基苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(4-甲氧基苄基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺的制备

[0525]



[0526] 按照如实施例9,步骤1中所述的程序,并且按需要进行非关键性变化,用2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟-3-甲氧基苄基)甲胺代替2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)甲胺,得到无色固体状的标题化合物(0.13g,21%产率):MS(ES⁺)m/z 659.2(M+1)。

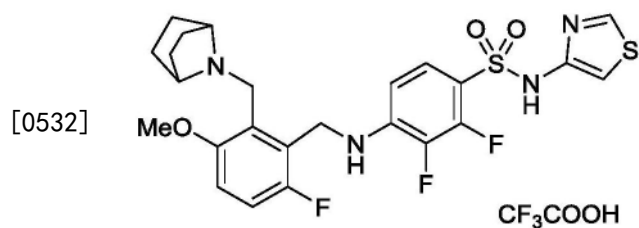
[0527] 步骤7. 4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟-3-甲氧基苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐的制备



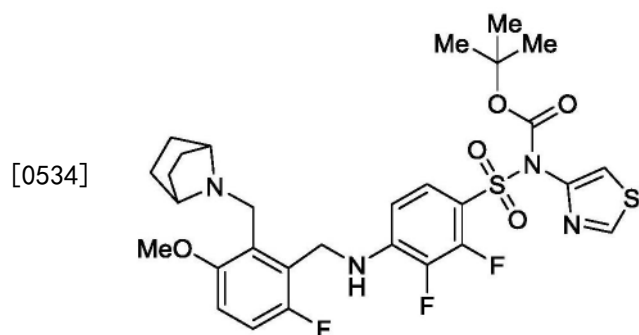
[0529] 按照如实施例9,步骤2中所述的程序,并且按需要进行非关键性变化,用4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟-3-甲氧基苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(4-甲氧基苄基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺代替4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(4-甲氧基苄基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺,获得无色固体状的标题化合物(0.096g,75%产率): ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 11.23(s,1H),9.18(s,1H),8.90(d, $J=2.2\text{Hz}$,1H),7.40-7.31(m,1H),7.20-7.12(m,1H),6.91(d, $J=2.1\text{Hz}$,1H),6.58(s,1H),6.40-6.31(m,2H),4.39-4.29(m,2H),4.24-4.01(m,4H),3.86(s,3H),2.26-2.09(m,2H),1.97-1.81(m,2H),1.77-1.51(m,4H);MS(ES $^+$) m/z 539.1(M+1)。

[0530] 实施例12

[0531] 4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟-3-甲氧基苄基)氨基)-2,3-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐的合成



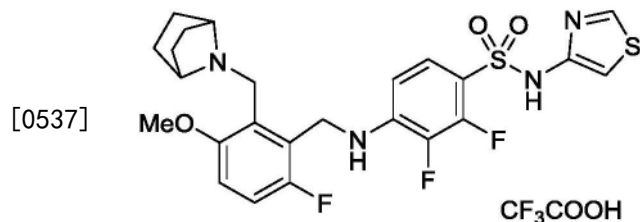
[0533] 步骤1.((4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟-3-甲氧基苄基)氨基)-2,3-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯的制备



[0535] 向在无水二甲亚砜(10mL)中的噻唑-4-基((2,3,4-三氟苄基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(0.39g,0.99mmol)和(2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟-3-甲氧基苄基)甲胺(0.26g,0.99mmol)的混合物中添加碳酸钾(0.27g,1.98mmol),并且将反应混合物在环境温度下搅拌16小时。将反应混合物用饱和氯化铵水溶液(30mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3 $\times$ 50mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,并且过滤。真空浓缩滤液并且通过柱色谱法纯化残余物,用在己烷中的0%至40%的乙酸乙酯(含有10%异丙醇和10%三乙胺)的梯度洗脱,得到无色固体状的标题化合物(0.12g,19%

产率):MS (ES+)m/z 639.2 (M+1)。

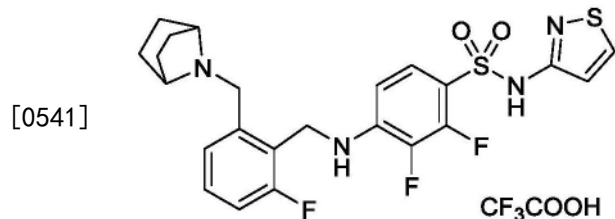
[0536] 步骤2. 4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟-3-甲氧基苄基)氨基)-2,3-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐的制备



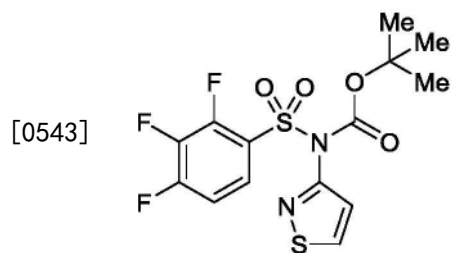
[0538] 向((4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟-3-甲氧基苄基)氨基)-2,3-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.12g,0.19mmol)的二氯甲烷(3mL)溶液中添加三氟乙酸(0.72mL,9.39mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌3小时,然后真空浓缩。通过柱色谱法纯化残余物,用在二氯甲烷中的0%至10%的甲醇的梯度洗脱,得到无色固体状的标题化合物(0.101g,81%产率):¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ11.21(s,1H), 9.07-8.84(m,2H), 7.49-7.41(m,1H), 7.37-7.29(m,1H), 7.19-7.10(m,1H), 7.09-7.01(m,1H), 6.99(d,J=2.2Hz,1H), 6.81-6.72(m,1H), 4.51-4.41(m,2H), 4.30-3.95(m,4H), 3.85(s,3H), 2.28-2.06(m,2H), 1.93-1.55(m,6H);MS (ES+)m/z539.0 (M+1)。

[0539] 实施例13

[0540] 4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,3-二氟-N-(异噻唑-3-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐的合成

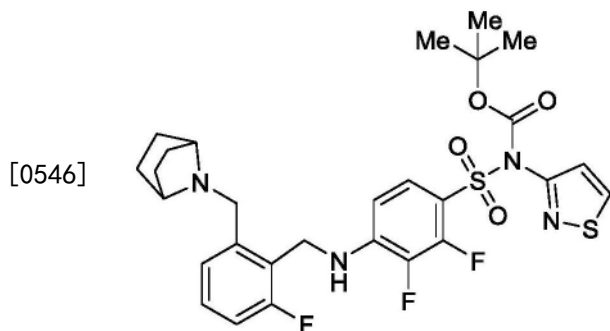


[0542] 步骤1. 异噻唑-3-基((2,3,4-三氟苄基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯的制备



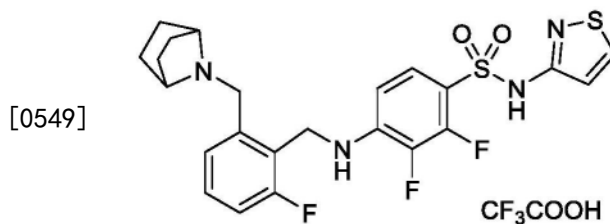
[0544] 按照如实施例1,步骤5中所述的程序,并且按需要进行非关键性变化,用2,3,4-三氟苯磺酰氯代替3-溴-2,4,6-三氟苯磺酰氯,获得无色固体状的标题化合物(2.74g,46%产率):MS (ES+)m/z 395.0 (M+1)。

[0545] 步骤2. ((4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,3-二氟苄基)磺酰基)(异噻唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯的制备



[0547] 向在无水二甲亚砜(13mL)中的异噻唑-3-基((2,3,4-三氟苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(0.51g,1.30mmol)和(2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)甲胺(0.31g,1.30mmol)的混合物中添加碳酸钾(0.36g,2.60mmol),并且将反应混合物在环境温度下搅拌16小时。将反应混合物用饱和氯化铵水溶液(30mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,并且过滤。真空浓缩滤液并且通过柱色谱法纯化残余物,用在己烷中的0%至40%的乙酸乙酯(含有10%异丙醇和10%三乙胺)/的梯度洗脱,得到无色固体状的标题化合物(0.144g,18%产率):MS(ES⁺)m/z 609.4(M+1)。

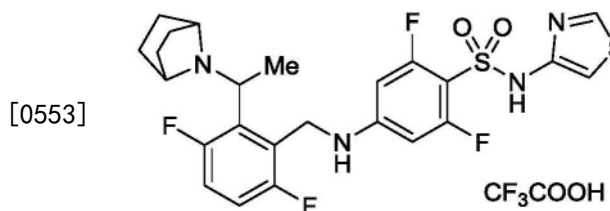
[0548] 步骤3. 4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,3-二氟-N-(异噻唑-3-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐的制备



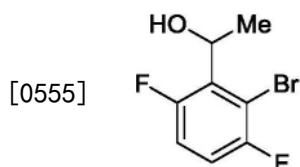
[0550] 按照如实施例12,步骤2中所述的程序,并且按需要进行非关键性变化,用((4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟苄基)氨基)-2,3-二氟苄基)磺酰基)(异噻唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯代替((4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟-3-甲氧基苄基)氨基)-2,3-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯,获得无色固体状的标题化合物(0.146g,96%产率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.69(s,1H),9.30(s,1H),8.91(d,J=4.7Hz,1H),7.59-7.51(m,1H),7.49-7.43(m,1H),7.40-7.27(m,2H),7.15-7.07(m,1H),6.94-6.92(m,1H),6.86-6.76(m,1H),4.49(dd,J=3.8,0.4Hz,2H),4.30-4.12(m,2H),4.08-3.87(m,2H),2.22-1.82(m,4H),1.75-1.49(m,4H);MS(ES⁺)m/z 509.0(M+1)。

[0551] 实施例14

[0552] 4-((2-(1-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐的合成

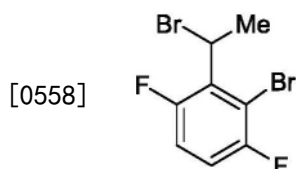


[0554] 步骤1. 1-(2-溴-3,6-二氟苄基)乙-1-醇的制备



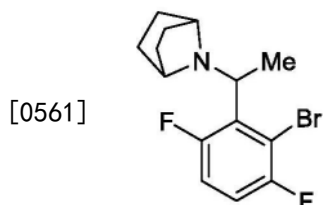
[0556] 在 -10°C 下,向2-溴-3,6-二氟苯甲醛(1g,4.53mmol)的无水乙醚溶液中缓慢添加3M的甲基溴化镁的乙醚溶液(2mL,5.89mmol)。将反应混合物在 -10°C 下搅拌3小时,之后向其中逐滴添加额外量的3M的甲基溴化镁的乙醚溶液(4.53mL,13.59mmol)。将反应混合物在 -10°C 下搅拌1小时,然后在 0°C 下分小份倒入经搅拌的饱和氯化铵水溶液中。将混合物用乙酸乙酯($3\times 50\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,并且过滤。真空浓缩滤液并且通过柱色谱法纯化残余物,用在己烷中的0至20%的乙酸乙酯的梯度洗脱,得到无色油状的标题化合物(0.97g,91%产率): ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.07-6.99(m,2H),5.41-5.30(m,1H),2.56-2.44(m,1H),1.65-1.59(m,3H);MS(ES+)m/z 260.2(M+23),262.1(M+23)。

[0557] 步骤2. 2-溴-3-(1-溴乙基)-1,4-二氟苯的制备



[0559] 按照如实施例10,步骤1中所述的程序,并且按需要进行非关键性变化,用1-(2-溴-3,6-二氟苯基)乙-1-醇代替(2-溴-3,6-二氟苯基)甲醇,获得无色固体状的标题化合物(8.24g,65%产率): ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.12-6.99(m,2H),5.72-5.57(m,1H),2.18-2.04(m,3H)。

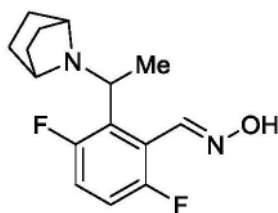
[0560] 步骤3.7-(1-(2-溴-3,6-二氟苯基)乙基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷的制备



[0562] 向在无水二甲亚砜(25mL)中的2-溴-3-(1-溴乙基)-1,4-二氟苯(4.2g,14.0mmol)和7-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐(1.87g,14.0mmol)的混合物中添加碳酸钾(3.87g,28.0mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌16小时,然后在 80°C 下搅拌4小时。使反应混合物冷却至环境温度,用水(100mL)稀释,并且用乙酸乙酯($3\times 60\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且过滤。真空浓缩滤液并且通过柱色谱法纯化残余物,用在二氯甲烷中的0%至10%的甲醇的梯度洗脱,得到淡黄色油状的标题化合物(2.83g,64%产率):MS(ES+)m/z 316.1(M+1),318.1(M+1)。

[0563] 步骤4. (E)-2-(1-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙基)-3,6-二氟苯甲醛肟的制备

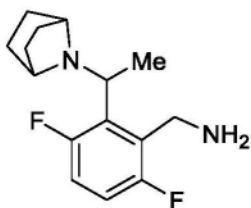
[0564]



[0565] 按照如实施例2,步骤6中所述的程序,并且按需要进行非关键性变化,用7-(1-(2-溴-3,6-二氟苯基)乙基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷代替N-(2-溴-3-氟-6-甲氧基苄基)-N-甲基丙-2-胺,得到无色固体状的标题化合物(0.635g,27%产率):MS(ES⁺)m/z 281.2(M+1)。

[0566] 步骤5. (2-(1-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙基)-3,6-二氟苄基)甲胺的制备

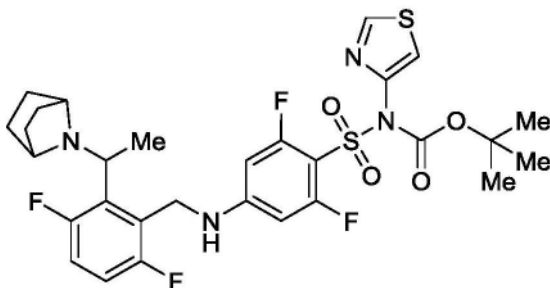
[0567]



[0568] 按照如实施例2,步骤7中所述的程序,并且按需要进行非关键性变化,用(E)-2-(1-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙基)-3,6-二氟苄基甲胺代替(E)-6-氟-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-3-甲氧基苄基甲胺,获得淡黄色油状的标题化合物(0.53g,88%产率):MS(ES⁺)m/z 267.2(M+1)。

[0569] 步骤6. 4-((2-(1-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,6-二氟苄基磺酰基(噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

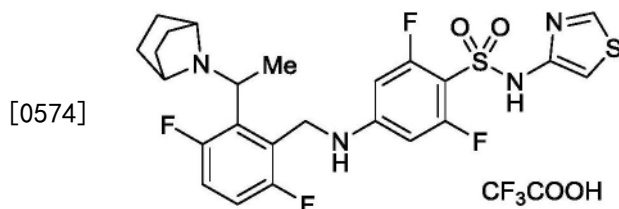
[0570]



[0571] 向在无水二甲亚砜(20mL)中的噻唑-4-基((2,4,6-三氟苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(0.77g,1.95mmol)和(2-(1-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙基)-3,6-二氟苄基)甲胺(0.52g,1.95mmol)的混合物中添加N,N-二异丙基乙胺(1.02mL,5.85mmol),并且将反应混合物在环境温度下搅拌16小时。

[0572] 将反应混合物用饱和氯化铵水溶液(30mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,并且过滤。真空浓缩滤液并且通过柱色谱法纯化残余物,用在己烷中的0%至40%的乙酸乙酯(含有10%异丙醇和10%三乙胺)的梯度洗脱,提供无色固体状的标题化合物(0.58g,46%产率):MS(ES⁺)m/z 641.3(M+1)。

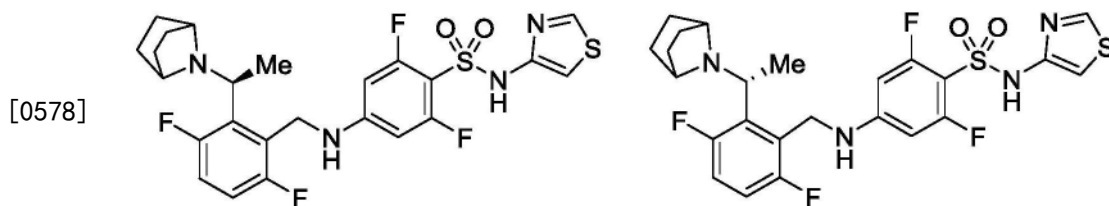
[0573] 步骤7. 4-((2-(1-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐的制备



[0575] 按照如实施例12,步骤2中所述的程序,并且按需要进行非关键性变化,用((4-((2-(1-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,6-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯代替4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟-3-甲氧基苄基)氨基)-2,3-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯,获得无色固体状的标题化合物(0.47g,83%产率):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.24(s,1H),9.49-9.34(m,1H),8.90(d,J=2.2Hz,1H),7.57-7.44(m,2H),7.45-7.36(m,1H),6.92(d,J=2.2Hz,1H),6.45-6.31(m,2H),4.47-4.11(m,4H),3.60(s,1H),2.28-2.08(m,2H),1.98-1.47(m,9H);MS(ES+)m/z541.3(M+1)。

[0576] 实施例15A和实施例15B

[0577] (S)-4-((2-(1-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺和(R)-4-((2-(1-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺的合成

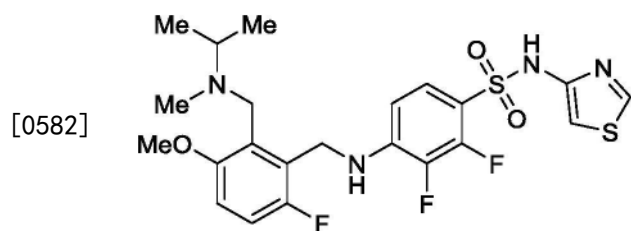


[0579] 向4-((2-(1-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐(0.100g,0.153mmol)在乙酸乙酯(50mL)和水(10mL)中的混合物中添加氢氧化铵水溶液(0.2mL的25-28%溶液)。将反应混合物在25℃下搅拌30分钟。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥,并且过滤。减压浓缩滤液。通过制备性超临界流体色谱法,使用在超临界二氧化碳中的30%乙醇(含有0.1%氢氧化铵)作为洗脱剂和Chiralpak AS柱(250×30mm,5μm)纯化和拆分残余物,得到(S)-4-((2-(1-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺(无色固体,0.014g,17%产率,99%ee)作为第一洗脱对映异构体和(R)-4-((2-(1-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺(无色固体,0.015g,18%产率,96%ee)作为第二洗脱对映异构体。绝对构型是任意指定的。(S)-4-((2-(1-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺的数据:¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.65(d,J=2.4Hz,1H),7.04(d,J=2.4Hz,1H),6.97-7.00(m,2H),6.10-6.13(m,2H),4.72(d,J=13.6Hz,1H),4.43(dd,J=13.6,2.8Hz,1H),4.13-4.19(m,1H),3.62(brs,1H),2.93(m,1H),1.90-1.96(m,2H),1.72-1.78(m,2H),1.41-1.43(m,4H),1.28-1.37(m,3H),未观察到2NH;¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ-107.8(s,2F),-119.0(d,J=17.6,1F),-119.6(d,J=17.5,1F);MS(ES+)m/z 541.4(M+1)。(R)-4-((2-(1-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙基)-3,6-二氟苄基)氨基)-2,6-二氟-N-

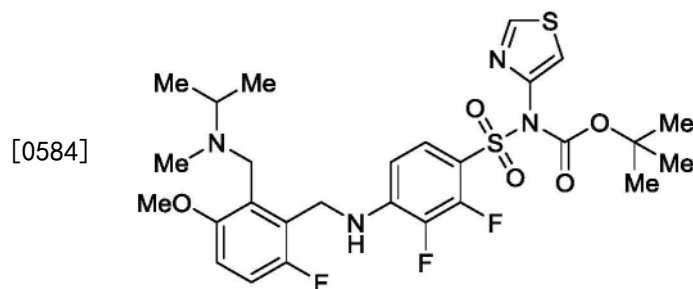
(噻唑-4-基)苯磺酰胺的数据: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.62 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 6.10-6.13 (m, 2H), 4.72 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 4.42 (dd, $J=13.6, 2.8\text{Hz}$, 1H), 4.13-4.18 (m, 1H), 3.62 (brs, 1H), 2.93 (m, 1H), 1.90-1.96 (m, 2H), 1.72-1.78 (m, 2H), 1.41-1.43 (m, 4H), 1.28-1.37 (m, 3H), 未观察到2NH; ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -107.7 (s, 2F), -119.0 (d, $J=17.5, 1\text{F}$), -119.6 (d, $J=17.4, 1\text{F}$); MS (ES+) m/z 541.4 (M+1)。

[0580] 实施例16

[0581] 2,3-二氟-4-((6-氟-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-3-甲氧基苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺的合成



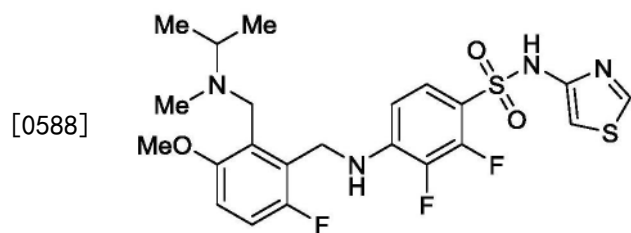
[0583] 步骤1. ((2,3-二氟-4-((6-氟-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-3-甲氧基苄基)氨基)苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯的制备



[0585] 按照如实施例12,步骤1中所述的程序,并且按需要进行非关键性变化,用N-(2-(氨基甲基)-3-氟-6-甲氧基苄基)-N-甲基丙-2-胺代替2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟-3-甲氧基苄基)甲胺,获得无色固体状的标题化合物(0.06g, 12%产率):

[0586] MS (ES+) m/z 615.2 (M+1)。

[0587] 步骤2. 2,3-二氟-4-((6-氟-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-3-甲氧基苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺的制备

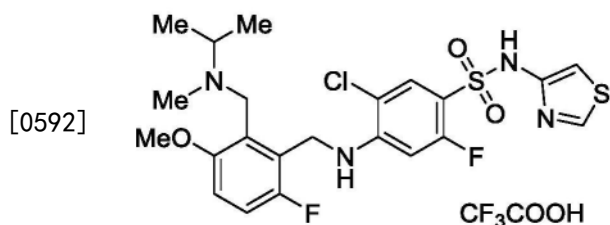


[0589] 按照如实施例12,步骤2中所述的程序,并且按需要进行非关键性变化,用((2,3-二氟-4-((6-氟-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-3-甲氧基苄基)氨基)苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯代替(4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟-3-甲氧基苄基)氨基)-2,3-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯,获得无色固体状的标题化合物(0.059, 97%): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.09 (s, 1H), 8.88 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47-7.38 (m, 1H), 7.26-7.13 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H),

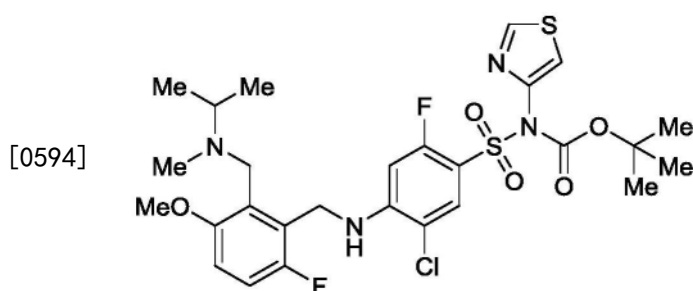
6.89-6.76 (m, 1H), 4.52-4.37 (m, 2H), 3.95-3.61 (m, 5H), 2.91 (br s, 1H), 2.09 (br s, 3H), 1.08 (br s, 6H); MS (ES+) m/z 515.1 (M+1)。

[0590] 实施例17

[0591] 5-氯-2-氟-4-((6-氟-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-3-甲氧基苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐的合成

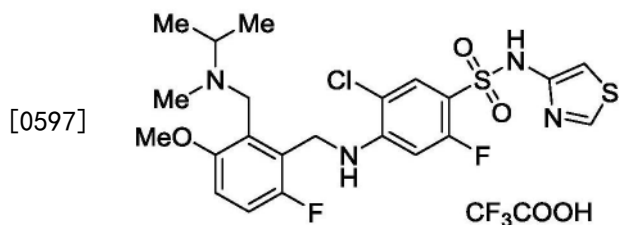


[0593] 步骤1. ((5-氯-2-氟-4-((6-氟-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-3-甲氧基苄基)氨基)苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯的制备



[0595] 向((5-氯-2,4-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.85g, 2.08mmol, 根据第2017/0334902号美国公开的专利申请制备)和N-(2-(氨基甲基)-3-氟-6-甲氧基苄基)-N-甲基丙-2-胺(0.50g, 2.08mmol)在无水二甲亚砜(17mL)中的混合物中添加N,N-二异丙基乙胺(1.09mL, 6.24mmol), 并且将反应混合物在环境温度下搅拌16小时。将反应混合物用饱和氯化铵水溶液(30mL)稀释, 并且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 并且过滤。真空浓缩并且通过柱色谱法纯化残余物, 用在己烷中的0%至40%的乙酸乙酯(含有10%异丙醇和10%三乙胺)的梯度洗脱, 提供无色固体状的标题化合物(0.60g, 46%产率): MS (ES+) m/z 631.1 (M+1), 633.1 (M+1)。

[0596] 步骤2. 5-氯-2-氟-4-((6-氟-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-3-甲氧基苄基)氨基)-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐的制备

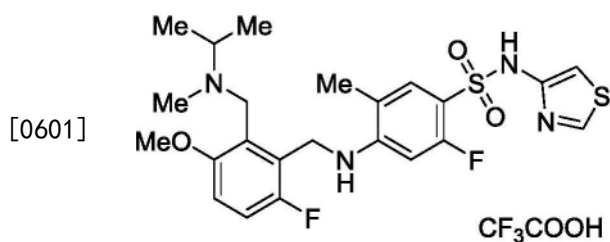


[0598] 按照如实施例12, 步骤2中所述的程序, 并且按需要进行非关键性的变化, 用((5-氯-2-氟-4-((6-氟-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-3-甲氧基苄基)氨基)苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯代替((4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟-3-甲氧基苄基)氨基)-2,3-二氟苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯, 获得无色固体状

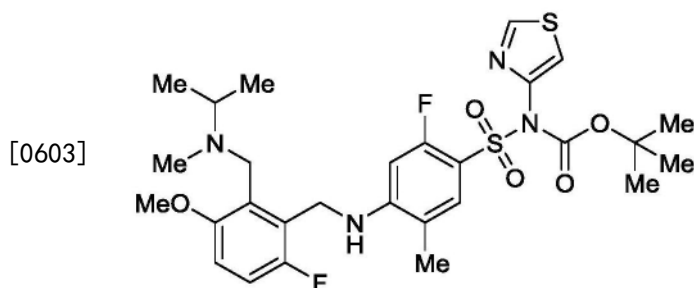
的标题化合物(0.139,90%): ^1H NMR (300MHz,DMSO- d_6) δ 11.17 (s,1H), 8.88 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.42 (s,1H), 7.61 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.21-7.09 (m, 1H), 7.00 (t, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 6.86-6.78 (m, 1H), 6.75-6.71 (m, 1H), 4.59-4.36 (m, 3H), 4.21-4.06 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.68-3.54 (m, 1H), 2.59 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 3H), 1.33 (dd, $J=15.4, 6.4\text{Hz}$, 6H); MS (ES+) m/z 531.0 (M+1), 533.0 (M+1)。

[0599] 实施例18

[0600] 2-氟-4-((6-氟-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-3-甲氧基苄基)氨基)-5-甲基-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐的合成

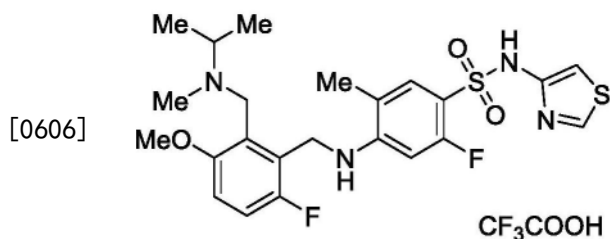


[0602] 步骤1. ((2-氟-4-((6-氟-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-3-甲氧基苄基)氨基)-5-甲基苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯的制备



[0604] 向((5-氯-2-氟-4-((6-氟-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-3-甲氧基苄基)氨基)苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.26g, 0.41mmol)和甲基硼酸(0.196g, 3.28mmol)在无水1,4-二噁烷(10mL)中的混合物中添加磷酸三钾(0.21g, 1.24mmol),并且将混合物用氩气吹扫20分钟。然后向其中添加三环己基磷四氟硼酸盐(0.45g, 0.12mmol)和乙酸钪(II)(0.014g, 0.062mmol),并且将所得混合物在105℃下加热。冷却至环境温度之后,通过硅藻土垫过滤反应混合物。将过滤垫用乙酸乙酯(20mL)洗涤并且将合并的滤液真空浓缩。将获得的残余物用饱和氯化铵水溶液(20mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,并且过滤。真空浓缩滤液并且通过柱色谱法纯化残余物,用在二氯甲烷中的0%至10%的甲醇的梯度洗脱,得到淡棕色油状的标题化合物(0.25g, 定量产率):MS (ES+) m/z 611.1 (M+1)。

[0605] 步骤2. 2-氟-4-((6-氟-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-3-甲氧基苄基)氨基)-5-甲基-N-(噻唑-4-基)苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐的制备



[0607] 按照如实施例12,步骤2中所述的程序,并且按需要进行非关键的变化,用((2-氟-4-((6-氟-2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-3-甲氧基苄基)氨基)-5-((甲基苯基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯代替(4-((2-((7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-6-氟-3-甲氧基苄基)氨基)-2,3-二氟苄基)磺酰基)(噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯,获得无色固体状的标题化合物(0.131,51%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.00(s,1H),8.86(d,J=2.2Hz,1H),8.42(s,1H),7.44-7.35(m,2H),7.19-7.12(m,1H),6.88(d,J=2.2Hz,1H),6.49(d,J=13.7Hz,1H),6.28-6.21(m,1H),4.50-4.30(m,3H),4.18-4.05(m,1H),3.84(s,3H),3.66-3.52(m,1H),2.60(d,J=4.8Hz,3H),2.03(s,3H),1.31(dd,J=15.0,6.5Hz,6H);MS(ES+)m/z 511.1(M+1)。

[0608] 生物测定

[0609] 用于测试本发明的化合物的活性或测定其在已知的药物可接受的赋形剂中的溶解度的各种技术是本领域已知的。为了更充分地理解本文描述的发明,阐述了以下生物测定。应理解,这些实施例仅用于说明目的,而不应解释为以任何方式限制本发明。

[0610] 生物学实施例1

[0611] 电生理学测定(体外测定)

[0612] 膜片电压钳电生理学允许直接测量和定量电压门控钠通道(Na_v)的阻断,并且允许测定阻断的时间依赖性和电压依赖性,所述阻断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(1977),69:497-515)。

[0613] 可以使用人胚胎肾细胞(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,所述人胚胎肾细胞用含有编码所需人钠通道α-亚单位的全长cDNA的表达载体永久转染,在37℃和5%CO₂下,在含有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细胞对于所有研究均具有小于40的传代数,并且在从铺板时间起三天内使用。Na_v1.1、Na_v1.5和Na_v1.6 cDNA(分别为NM_001165964(SCN1A)、NM_000335(SCN5A)和NM_014191(SCN8A))在HEK-293细胞中稳定表达。

[0614] 在全细胞构型中使用PatchXpress自动化电压钳或手动地使用Axopatch 200B(Axon Instruments)或Model 2400(A-M系统)放大器利用膜片钳技术测量钠电流。手动电压钳方案如下:将硼硅酸盐玻璃微量移液管火抛光至尖端直径,在工作溶液中产生2-4兆欧姆的电阻。将移液管填充有溶液,所述溶液由以下组成:5mM NaCl、10mM CsCl、120mM CsF、0.1mM CaCl₂、2mM MgCl₂、10mM HEPES、10mM EGTA;并且用CsOH调节至pH 7.2。外部溶液具有以下组成:140mM NaCl、5mM KCl、2mM CaCl₂、1mM MgCl₂、10mM HEPES;并且用NaOH调节至pH 7.4。在一些研究中,外部钠可以通过用胆碱等摩尔置换来减少。用葡萄糖将CsF内部和NaCl外部溶液中的渗透压分别调节至300mOsm/kg和310mOsm/kg。所有记录在环境温度下在体积为150μL的水浴室中进行。在0.5%DMSO中测量对照钠电流。将本发明的对照和代表性化合物通过由ALA Scientific Instruments制造的4-夹管阀或8-夹管阀浴灌注系统应用于记录室。

[0615] 在40kHz采样频率下记录电流,在5Hz下过滤,并且使用具有pClamp软件的Digidata-1322A模拟/数字接口(Axon Instruments)存储电流。施加串联电阻补偿(60-80%)。如果电流显示出电压控制不足(由逐步激活期间的IV关系判断),则细胞被拒绝。本

研究中的所有统计数据均以平均值 $\pm$ SD给出。

[0616] 膜电位保持在通道失活完成的电压。然后将电压阶跃回到非常负的 ($V_{hold} = -150\text{mV}$) 电压20ms, 然后施加测试脉冲以量化化合物阻断。20ms的短暂再极化对于无化合物的通道是足够长从快速失活中完全恢复的, 但结合化合物的通道恢复得更慢, 使得在该间隔期间可发生可忽略的恢复。洗掉化合物后钠电流的降低百分比被视为钠通道的阻断百分比。

[0617] 生物学实施例2

[0618] 钠内流测定(体外测定)

[0619] 该钠内流测定使用可透过细胞的钠敏感染料ANG2来定量经过钠通道的钠离子内流, 通过使用钠通道调节剂将钠通道保持在开启状态。这种高通量钠内流测定允许快速分析和表征钠通道阻断剂。

[0620] 通常, 用含有编码所需人钠通道 α -亚单位的全长cDNA的诱导型表达载体和含有编码 $\beta 1$ -亚单位的全长cDNA的表达载体稳定转染Trex HEK293细胞。用四环素($1\mu\text{g/mL}$)诱导表达钠通道的细胞系, 并且在384孔PDL涂覆的板上, 以在培养基(含有10%FBS和1%L-谷氨酰胺的DMEM)中25K-30K细胞/孔的密度进行铺板。孵育过夜(37°C , 5% CO_2)之后, 除去培养基, 并且将细胞用5 μM ANG2染料在缓冲液1(155mM NMDG、5mM KCl、2mM CaCl_2 、1mM MgCl_2 、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, 并且将细胞与测试化合物在室温下在含有钠通道调节剂的缓冲液1中孵育1小时。使用Hamamatsu FDSS μ Cell进行Na/K激发缓冲液(140mM NaCl、20mM HEPES、1mM CaCl_2 、15mM KCl、1mM MgCl_2 、10mM葡萄糖, 用Tris调节至pH 7.4)的1:1添加, 并且同时在530nm的激发波长下读板, 并且发射波长设定为558nm。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 IC_{50} 值。

[0621] 当在该模型中测试时, 本发明的代表性化合物证明了对 $\text{Na}_v1.6$ 、 $\text{Na}_v1.5$ 和 $\text{Na}_v1.1$ 的失活状态的亲和力, 如以下表1中所示。

[0622] 表1中提供的实施例编号对应于本文的实施例编号, 并且“通量”是指钠内流测定:

[0623] 表1: $\text{Na}_v1.1$ 、 $\text{Na}_v1.5$ 和 $\text{Na}_v1.6$ 的抑制

[0624]

实施例 编号	通量 $\text{Na}_V1.6$ IC_{50} (μM)	通量 $\text{Na}_V1.5$ IC_{50} (μM)	通量 $\text{Na}_V1.1$ IC_{50} (μM)
1	0.015	>30.000	9.603
2	0.027	28.259	27.539
3	0.142	>30.000	>30.000
4	0.047	>30.000	16.982
5	0.617	>30.000	>30.000
6	0.095	15.272	5.227
7	0.181	21.314	7.441
8	0.026	11.074	27.982
9	0.026	20.428	7.845
10	0.028	25.357	7.932
11	0.002	27.488	5.911
12	0.054	>30.000	>30.000
13	0.270	>30.000	23.741
14	0.653	12.787	>30.000
15a	0.530	>30.000	>30.000
15b	0.821	>30.000	>30.000
16	0.031	9.459	>30.000
17	0.012	16.285	>30.000
18	0.016	11.817	>30.000

[0625] 生物学实施例3

[0626] 电刺激癫痫发作测定

[0627] 许多电刺激癫痫发作测试已经用于鉴定具有抗惊厥活性的化合物,即,其提高癫痫发作阈值。在本领域中常用的电刺激癫痫发作测定的两个实例是6Hz精神运动性癫痫发作测定(6Hz)和最大电击癫痫发作(MES)。6Hz测定被认为是在人类中观察到的部分癫痫发作的模型(Löscher, W. 和 Schmidt, D., *Epilepsy Res.* (1988), Vol. 2, pp. 145-81; Barton, M.E. 等, *Epilepsy Res.* (2001), Vol. 47, pp. 217-27)。MES测定是人类全身性强直-阵挛性癫痫发作的模型,并且提供了化合物在大脑中所有神经回路最大活跃时预防癫痫发作扩散的能力的指示。这些癫痫发作是高度可再现的并且与人类癫痫发作电生理学一致(Toman等, 1946; Piredda等, 1984; White等, 1995)。可以用健康动物或者用已经遗传修饰以模拟遗传性癫痫综合症的易发癫痫动物进行实验(Piredda, S.G. 等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1985), Vol. 232, pp. 741-5; Toman, J.E. 等, *J. Neurophysiol.* (1946), Vol. 9, pp. 231-9; 和 White, H.S. 等, *Ital. J. Neurol. Sci.* (1995), Vol. 16(1-2), pp. 73-7)。

[0628] 为了便于测试,可以在施加电击之前用测试化合物或用适当的媒介物预处理小

鼠。在施用化合物和媒介物之后的不同时间点处检查每个治疗组 (n=4-8 只小鼠/组) 的抗惊厥作用。首先通过局部应用 0.5% Alcaine (盐酸丙美卡因) 麻醉小鼠的眼睛, 在刺激之前 30 分钟每只眼睛一滴。然后通过眼睛上放置电极来诱发癫痫发作, 所述电极传递经角膜的电流。

[0629] 6Hz 精神运动性癫痫发作测试:

[0630] 预处理后, 用低频 (6Hz, 0.3ms 脉冲宽度) 刺激每只小鼠 3 秒, 在几个强度 (12-44mA) 下通过角膜电极传递。在刺激后立即手动限制和释放动物并且观察是否存在癫痫发作活动。典型地, 6Hz 刺激导致癫痫发作的特征在于最小阵挛期, 随后是刻板的自动行为, 包括鼻毛的颤动和斯特劳布举尾 (Straub-tail), 或全身性强直性阵挛性癫痫发作。监测在施加电流之后癫痫发作的存在、类型和潜伏期 (按秒计)。不显示阵挛性或全身性强直性阵挛性癫痫发作的动物被认为是“受保护的”。在测定结束时对所有动物实施安乐死。收集血浆和脑样品。

[0631] 最大电击测试 (MES):

[0632] 预处理后, 用交流电流 (60Hz, 0.4-0.6ms 脉冲宽度) 刺激每只小鼠 0.2-0.5 秒, 在各强度 (44-55mA) 下通过角膜电极传递。

[0633] 通常, MES 刺激导致全身性强直性癫痫发作, 随后可以是阵挛性癫痫发作, 自动行为和斯特劳布举尾。监测在施加电流之后癫痫发作的存在、类型和潜伏期 (按秒计)。在取消癫痫发作的后肢强直性伸肌成分时, 认为动物“受保护”免于 MES 诱发的癫痫发作。在癫痫发作之后, 预期小鼠在 1 至 4 分钟内恢复正常探索行为。记录癫痫发作的潜伏期, 截止值为 1 分钟, 之后对所有动物实施安乐死。

[0634] *****

[0635] 本说明书中提及的所有美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利出版物通过引用整体并入本文。

[0636] 尽管已经详细描述了上述发明以便于理解, 但显而易见的是, 在所附权利要求的范围内可以实施某些改变和修改。因此, 所述实施方案被认为是说明性的而非限制性的, 并且本发明不局限于本文给出的细节, 而可以在所附权利要求的范围和等同物内进行修改。