(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 110997651 B
(45)授权公告日 2023.01.03

(21)申请号 201880053320.X

(22)申请日 2018.08.16

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110997651 A

(43)申请公布日 2020.04.10

(30)优先权数据
17382574.6 2017.08.17 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.02.17

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2018/072205 2018.08.16

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/034729 EN 2019.02.21

(73)专利权人 葛兰素史密斯克莱知识产权发展有限公司
地址 英国米德尔塞克斯

(72)发明人 C.阿伦帕特-加拉多 L.恩西纳斯 J.埃斯基维亚斯普罗文西奥

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 何伟

(51)Int.Cl.
C07D 401/06(2006.01)
C07D 403/06(2006.01)
C07D 405/06(2006.01)
C07D 249/06(2006.01)
C07D 257/04(2006.01)
A61P 31/06(2006.01)
A61K 31/4192(2006.01)
A61K 31/4196(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61K 31/497(2006.01)
A61K 31/501(2006.01)

(56)对比文件
WO 2017066964 A1,2017.04.27
CN 101679318 A,2010.03.24
Rama P. Tripathi等.Application of Huisgen (3 þ2) cycloaddition reaction: Synthesis of 1-(2,3-dihydrobenzofuran-2-yl-methyl [1,2,3]-triazoles and their antitubercular evaluations.《European Journal of Medicinal Chemistry》.2009,142-148.
Rangappa S. Keri等.Triazole: A Promising Antitubercular Agent.《Chem Biol Drug Des》.2015,410-423.
Mohite P.B.等.In vitro evaluation of tetrazoles as a novel class of Antimycobacterium tuberculosis agents.《Advanced Pharmaceutical Bulletin》.2012,31-36.
Christophe Menendez等.Synthesis and biological activities of triazole derivatives as inhibitors of InhA and antituberculosis agents.《European Journal of Medicinal Chemistry》.2011,5524-5531.

审查员 张旋

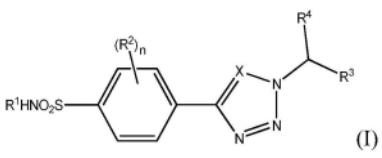
权利要求书6页 说明书155页

(54)发明名称

新的四唑化合物和它们在治疗结核病中的用途

(57)摘要

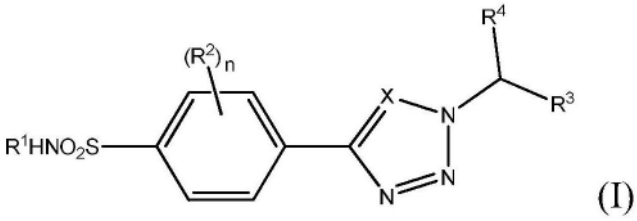
本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐和它们在治疗中的用途,例如用在分枝杆菌感染的治疗中或者用在由分枝杆菌导致的疾病如结核病的治疗中。



(I)

CN 110997651 B

1.式(I)化合物或其药学上可接受的盐:



(I)

其中

X为CH或者N;

n为0、1或者2;

R^1为甲基、乙基、氰基甲基、C-连接的乙酰氨基、甲氧基羰基甲基、2-羟基乙基、2-羟基-1-丙基、1,3-二羟基-2-丙基或者1,2-二羟基-3-丙基;

R^2独立地选自卤素、氨基、羟基甲基、任选被至多三个氟取代的C_{1-2}烷基或者任选被至多三个氟取代的C_{1-2}烷氧基;

R^3为苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或者哒嗪基,其中这些基团中的每个可任选被一个或者两个取代基取代,所述取代基选自卤素、氰基、任选被至多三个氟取代的C_{1-2}烷基和任选被至多三个氟取代的C_{1-2}烷氧基,其中所述取代基可相同或者不同;或者

R^3为环己基,其可任选被一个或者两个氟或者氯取代,其中每一取代基可连接至相同碳原子和每一取代基可相同或者不同;或者

R^3为四氢吡喃;和

R^4为H或者甲基。

2.根据权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中X为N。

3.根据权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,

其中R^4为H。

4.根据权利要求2的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^4为H。

5.根据权利要求1-4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中n为0。

6.根据权利要求1-4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1为甲基、氰基甲基、C-连接的乙酰氨基、2-羟基乙基、(R)-2-羟基-1-丙基或者(S)-2-羟基-1-丙基。

7.根据权利要求1-4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^3为苯基、吡啶基或者嘧啶基,其中这些基团中的每个可任选被一个取代基取代,所述取代基选自氟、氯、氰基、甲基、二氟甲基(-CHF_2)、三氟甲基、甲氧基和三氟甲氧基(-OCF_3)。

8.根据权利要求1至4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^3为苯基或者吡啶基,其中这些基团中的每个可任选被一个取代基取代,所述取代基选自卤素、氰基、任选被至多三个氟取代的C_{1-2}烷基和任选被至多三个氟取代的C_{1-2}烷氧基。

9.根据权利要求7的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^3为任选被氟或者氯取代的吡啶基。

10.根据权利要求7的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^3为任选被氟取代的2-吡啶基。

11.根据权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其选自:

(4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺);

N-(2-羟基乙基)-4-(2-(嘧啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；
4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)-N-甲基苯磺酰胺；
N-甲基-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；
N-乙基-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；
N-(2-羟基乙基)-4-(2-(4-甲氧基苄基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；
N-(2-羟基乙基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；
4-(2-(4-氯苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；
4-(2-(4-氰基苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；
4-(2-(4-(二氟甲基)苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；
4-(2-((4,4-二氟环己基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；
(R)-N-(2-羟基丙基)-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺
(R)-4-(2-((4,4-二氟环己基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺；
(S)-4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺；
N-(1,3-二羟基丙-2-基)-4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；
N-(1,3-二羟基丙-2-基)-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；
N-(2,3-二羟基丙基)-4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；
4-(2-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；
4-(2-(4-乙基苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；
4-(2-((5-氰基吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；
4-(2-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；
N-(2-羟基乙基)-4-(2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；
N-(2-羟基乙基)-4-(2-((2-甲基嘧啶-4-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；
(R)-4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺；
(R)-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺；
(R)-N-(2-羟基丙基)-4-(2-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；
(R)-N-(2-羟基丙基)-4-(2-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；
(R)-N-(2-羟基丙基)-4-(2-(4-甲氧基苄基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；
4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；
4-(2-(3-氟-4-甲氧基苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；
N-(2-羟基乙基)-4-(2-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；
(N-(2-羟基乙基)-4-(2-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺)；
N-(2-羟基乙基)-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；
N-(2-羟基乙基)-4-(2-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；
2-(4-(2-(4-甲氧基苄基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺；
2-(4-(2-(4-甲基苄基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺；
2-(4-(2-(3,4-二氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺；
2-(4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺；
2-(4-(2-((4,4-二氟环己基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺；
2-(4-(2-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺；

2-(4-(2-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺；

2-(4-(2-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺；

2-(4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酸甲基酯；

2-(4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酸甲基酯；

2-(4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺；

2-(4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺；

(4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基苯磺酰胺)；

(N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺)；

(4-(2-(4-氰基苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基苯磺酰胺)；

(4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基苯磺酰胺)；

(2-甲氧基-N-甲基-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺)；

(N-(氰基甲基)-4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺)；

2-(4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯基磺酰氨基)乙酰胺；

2-(4-(2-(4-氰基苄基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯基磺酰氨基)乙酰胺；

2-(2-甲氧基-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺；

(N-(氰基甲基)-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺)；

(N-(氰基甲基)-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺)；

(N-(氰基甲基)-4-(2-(嘧啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

(N-(氰基甲基)-2-甲氧基-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺)；

(N-(氰基甲基)-4-(1-(吡啶-4-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺)；

(N-(氰基甲基)-4-(1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺)；

(4-(1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺)；

(N-(2-羟基乙基)-4-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺)；

(4-(1-(4-氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺)；

(N-(2-羟基乙基)-4-(1-(吡啶-4-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺)；

(4-(1-(4-氰基苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺)；

(N-(2-羟基乙基)-4-(1-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺)；

(2-(4-(1-(4-氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺)；

(2-(4-(1-((4,4-二氟环己基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺)；

(R)-4-(1-(4-氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺；

4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)-2-甲基苯磺酰胺；

N-(2-羟基乙基)-2-甲基-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)-3-甲基苯磺酰胺；

N-(2-羟基乙基)-3-甲基-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

2-氟-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；

2-氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

2-氟-4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；

2-氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

4-(2-(环己基甲基)-2H-四唑-5-基)-2-氟-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；

2-氯-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；

3-氯-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；

2-(2-氯-4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺；

3-氟-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；

3-氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

2,3-二氟-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；

2,3-二氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

2,6-二氟-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；

(R)-2,6-二氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺

N-(氰基甲基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

N-(氰基甲基)-4-(2-(吡嗪-2-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

N-(氰基甲基)-4-(2-((5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

N-(氰基甲基)-4-(2-((5-甲氧基吡嗪-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

N-(氰基甲基)-4-(2-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

N-(氰基甲基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

2-((4-(2-((4,4-二氟环己基)甲基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯基)磺酰氨基)乙酰胺；

2-((4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基)磺酰氨基)乙酰胺；

N-(2-羟基乙基)-4-(2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

N-(2-羟基乙基)-4-(2-(4-(三氟甲基)苄基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

4-(2-(4-乙氧基苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；

4-(2-(环己基甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；

N-(2-羟基乙基)-4-(2-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

N-(2-羟基乙基)-4-(2-(吡啶-3-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

(N-(2-羟基乙基)-4-(2-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺)；

N-(2-羟基乙基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

N-(2-羟基乙基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

N-(2-羟基乙基)-4-(2-(哒嗪-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

N-(2-羟基乙基)-4-(2-(哒嗪-3-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

4-(2-(4-氰基苄基)-2H-四唑-5-基)-N-甲基苯磺酰胺；

N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基-4-(2-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

2-氟-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)-5-甲基苯磺酰

胺；

(4-(2-(1-(5-氟吡啶-2-基)乙基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；

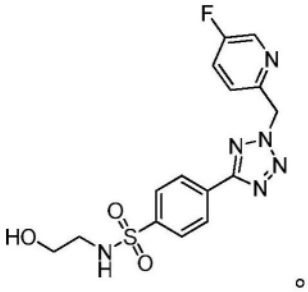
4-(2-(1-(5-氟吡啶-2-基)乙基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；

4-(1-(1-(4-氟苯基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；

2-(4-(2-(1-(4-氟苯基)乙基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺；和

2-(4-(2-(1-(4-氟苯基)乙基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯基磺酰氨基)乙酰胺。

12.根据权利要求11的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物为4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺，其具有以下结构：



。

13.根据权利要求1至12中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗的药物中的用途。

14.根据权利要求1至12中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗结核病的药物中的用途。

15.根据权利要求1至12中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗分枝杆菌感染的药物中的用途。

16.根据权利要求15的所述的用途，其中所述分枝杆菌感染为结核分枝杆菌导致的感染。

17.根据权利要求1至12中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗由分枝杆菌感染导致的疾病的药物中的用途。

18.根据权利要求17的所述的用途，其中所述疾病为结核病。

19.药物组合物，其包含(a)根据权利要求1至12中任一项的化合物或其药学上可接受的盐；和(b)药学上可接受的赋形剂。

20.一种组合，其为(a)根据权利要求1至12中任一项的化合物或其药学上可接受的盐；和(b)至少一种其它抗分枝杆菌药药剂的组合。

21.根据权利要求20的组合，其中所述至少一种其它抗分枝杆菌药剂为抗结核病药剂。

22.根据权利要求21的组合，其中所述抗结核病药剂选自异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、莫西沙星、利福喷汀、氯法齐明、乙硫异烟胺、丙硫异烟胺、戊氧苯硫脲、氨硫脲、二芳基喹啉、硝基咪唑并-噁嗪PA-824(pretomanid)、德拉马尼(OPC-67683)、噁唑烷酮、EMB类似物SQ109、OPC-167832、GSK3036656A(也被称为GSK070)、GSK2556286、GSK3211830、苯并噻嗪酮、氮杂吲哚、二硝基苯甲酰胺，或者β-内酰胺或者β-内酰胺组合。

23.根据权利要求21的组合，其中所述二芳基喹啉为贝达喹啉(TMC207)或者TBAJ-587；所述噁唑烷酮为利奈唑胺、特地唑胺、雷得唑来、sutezolid(PNU-100480)、泼斯唑来(AZD-5847)或者TBI-223；所述苯并噻嗪酮为BTZ043或者PBTZ169；所述氮杂吲哚为TBA-7371；所述β-内酰胺为山费培南、美罗培南、法罗培南、厄他培南或替比培南；所述β-内酰胺组合为

AUGMENTIN(阿莫西林-克拉维酸)。

24.根据权利要求20至23中任一项的组合,其还包含抗病毒药剂,所述抗病毒剂包括抗逆转录病毒药剂。

25.根据权利要求24的组合,其中所述抗逆转录病毒药剂选自齐多夫定、去羟肌苷、拉米夫定、扎西他宾、阿巴卡韦、司他夫定、阿德福韦、阿德福韦二匹伏酯、福齐夫定、todoxil、恩曲他滨、阿洛夫定、氨多索韦、艾夫他滨、奈韦拉平、地拉韦定、依法韦仑、洛韦胺、immunocal、奥替普拉、卡普韦林、lersivirine、GSK2248761、TMC-278、TMC-125、依曲韦林、沙奎那韦、利托纳韦、茚地那韦、奈非纳韦、安普那韦、福沙那韦、brecanavir、地瑞那韦、阿扎那韦、替拉那韦、帕利那韦、拉西那韦、恩夫韦肽、T-20、T-1249、PRO-542、PRO-140、TNX-355、BMS-806、BMS-663068和BMS-626529、5-Helix、雷特格韦、埃替格韦、GSK1349572、GSK1265744、vicriviroc(Sch-C)、Sch-D、TAK779、马拉维若、TAK449、替诺福韦、洛匹那韦,或者地瑞那韦。

新的四唑化合物和它们在治疗结核病中的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及化合物、包含所述化合物的组合物，和它们在治疗中的用途，例如用在分枝杆菌感染的治疗中或者用在由分枝杆菌导致的疾病如结核病(也被称为TB)的治疗中。

背景技术

[0002] 根据世界卫生组织2016年发布的一份报告，每年有近一千万人感染结核病(TB)，估计每年导致140万人死亡，并且人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者中还有40万人死于结核病。尽管有可用的结核病治疗方法，但由于结核分枝杆菌(结核病的致病细菌)对许多治疗均产生耐药性，因此全球疾病负担仍然是一个主要问题。

[0003] 为了防止对当前可用药物和将来批准的药物的耐药性增加，使用三种或更多种药物的联合疗法来治疗结核病。此外，结核病的治疗通常需要使用多种药物进行治疗。当前用于药物敏感性结核病的标准治疗方法是异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇的组合，患者需要服用两个月，随后仅需用异烟肼和利福平再治疗四个月。

[0004] 多重耐药性结核病(MDR-TB)定义为对两种最有效的一线抗结核药物异烟肼和利福平中的至少一种具有耐药性，而广泛耐药性结核病(XDR-TB)是多重耐药性结核病的一种形式，它也对至少一种氟喹诺酮和任何二线抗结核可注射药物(即阿米卡星、卡那霉素或卡普霉素)具有耐药性，这是多重耐药性结核病治疗方案中最重要的两类药物。对于多重耐药性结核病和广泛耐药性结核病(M(X)DR TB)的治疗，必须施用四种或更多种二线药物的治疗方案。

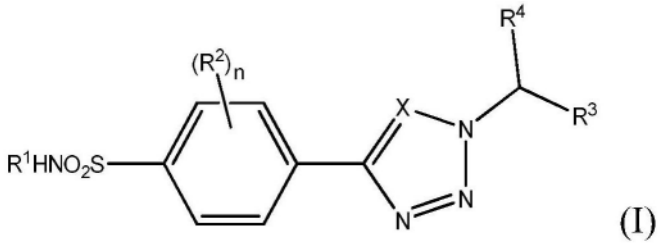
[0005] 在整个历史上，结核病感染的流行在很大程度上是由于结核分枝杆菌能够在宿主中长期存在并在即使面对高度协调的宿主免疫反应也能引起疾病(Flynn,J.L.&Chan,J.(2001)Annu.Rev.Immunol.19,93-129.)。这种非同寻常的能力表明分枝杆菌可能使用独特的致病机制。

[0006] 靶标鉴定工作表明色氨酸合酶抑制是治疗结核病的可能靶标。色氨酸合酶(TS)是一种吡咯醛50-磷酸盐依赖性α2β2络合物，其催化细菌、植物和真菌中色氨酸生物合成的最后两个步骤。色氨酸合酶的生理反应是将吲哚-3-甘油磷酸(IGP)和L-丝氨酸转化为L-色氨酸和D-甘油醛-3-磷酸(G3P)。结核分枝杆菌可以合成自己的色氨酸，因此，与某些其他细胞内病原体不同，它能够存活于干扰素γ引起的细胞内色氨酸饥饿[Zhang等人,Cell 2013,155,1296-1308]。另外，在哺乳动物中不存在色氨酸的生物合成，这暗示了选择性抑制的潜力。

[0007] 由于结核分枝杆菌的多药耐药菌株的不断增长和结核病的持续高发，迫切需要进一步提供药物化合物来治疗结核病，优选具有新的作用模式。

发明内容

[0008] 在本发明的第一方面，提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐：

[0009] 

(I)

[0010] 其中

[0011] X为CH或者N；

[0012] n为0、1或者2；

[0013] R^1为甲基、乙基、氰基甲基、C-连接的乙酰氨基、甲氧基羰基甲基(methyl acetate)、2-羟基乙基、2-羟基-1-丙基、1,3-二羟基-2-丙基或者1,2-二羟基-3-丙基；

[0014] R^2独立地选自卤素、氨基、羟基甲基、任选被至多三个氟取代的C_{1-2}烷基或者任选被至多三个氟取代的C_{1-2}烷氧基；

[0015] R^3为苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或者哒嗪基，其中这些基团中的每个可任选被一个或者两个取代基取代，所述取代基选自卤素、氰基、任选被至多三个氟取代的C_{1-2}烷基和任选被至多三个氟取代的C_{1-2}烷氧基，其中所述取代基可相同或者不同；或者

[0016] R^3为环己基，其可任选被一个或者两个氟或者氯取代，其中每一取代基可连接至相同碳原子和每一取代基可相同或者不同；或者

[0017] R^3为四氢吡喃；和

[0018] R^4为H或者甲基。

[0019] 在本发明的第二方面，提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其用于治疗。

[0020] 在本发明的第三方面，提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其用于治疗结核病。

[0021] 在本发明的第四方面，提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其用于治疗分枝杆菌感染或者其用于治疗由分枝杆菌感染导致的疾病。

[0022] 在本发明的第五方面，提供了在有需要的哺乳动物中治疗分枝杆菌感染的方法，其包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0023] 在本发明的第六方面，提供了在有需要的哺乳动物中治疗由分枝杆菌感染导致的疾病的方法，其包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

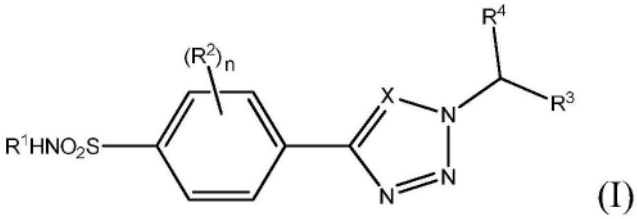
[0024] 在本发明的第七方面，提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途，所述药物用于治疗分枝杆菌感染或者由分枝杆菌感染导致的疾病。

[0025] 在本发明的第八方面，提供了药物组合物，其包含(a)式(I)化合物或其药学上可接受的盐；和(b)药学上可接受的赋形剂。

[0026] 在本发明的第九方面，提供了一种组合，其为(a)式(I)化合物或其药学上可接受的盐；和(b)至少一种其它抗分枝杆菌药剂的组合。

具体实施方式

[0027] 如上所述，在本发明的一个方面，提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐：

[0028] 

(I)

[0029] 其中

[0030] X为CH或者N；

[0031] n为0、1或者2；

[0032] R^1为甲基、乙基、氰基甲基、C-连接的乙酰氨基、甲氧基羰基甲基、2-羟基乙基、2-羟基-1-丙基、1,3-二羟基-2-丙基或者1,2-二羟基-3-丙基；

[0033] R^2独立地选自卤素、氨基、羟基甲基、任选被至多三个氟取代的C_{1-2}烷基或者任选被至多三个氟取代的C_{1-2}烷氧基；和

[0034] R^3为苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或者哒嗪基，其中这些基团中的每个可任选被一个或者两个取代基取代，所述取代基选自卤素、氰基、任选被至多三个氟取代的C_{1-2}烷基和任选被至多三个氟取代的C_{1-2}烷氧基，其中所述取代基可相同或者不同；或者

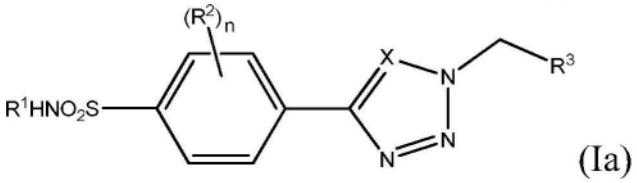
[0035] R^3为环己基，其可任选被一个或者两个氟或者氯取代，其中每一取代基可连接至相同碳原子和每一取代基可相同或者不同；或者

[0036] R^3为四氢吡喃。

[0037] 在一个实施方案中，本发明涉及如上所限定的式(I)化合物。

[0038] 在一个实施方案中，X为N。

[0039] 在一个实施方案中，R^4为H。当R^4为H时，式(I)可根据式(Ia)限定：

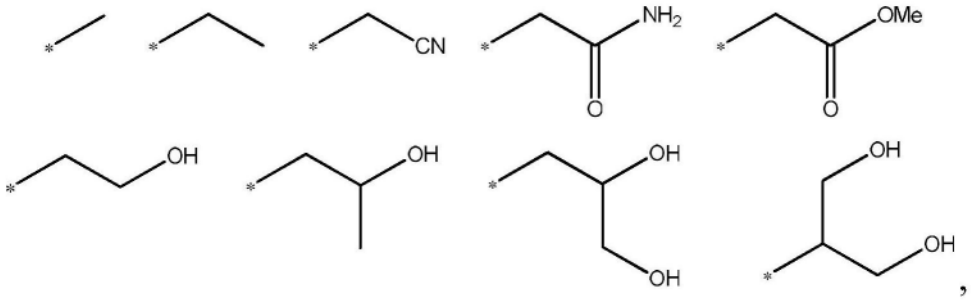
[0040] 

(Ia)。

[0041] 在一个实施方案中，当R^4为甲基时，其为(S)-甲基。

[0042] 在一个实施方案中，n为0或者1。在一个具体实施方案中，n为0。

[0043] 如上面所限定，R^1为甲基、乙基、氰基甲基、C-连接的乙酰氨基、甲氧基羰基甲基、2-羟基乙基、2-羟基-1-丙基、1,3-二羟基-2-丙基或者1,2-二羟基-3-丙基。换句话说，R^1选自以下基团中的一个，其对应于下面列举的这些：

[0044] 

[0045] 其中*表示连接点。

[0046] 在一个实施方案中，R^1为甲基、乙基、氰基甲基、C-连接的乙酰氨基、甲氧基羰基甲

基、2-羟基乙基、(R)-2-羟基-1-丙基、(S)-2-羟基-1-丙基、1,3-二羟基-2-丙基或者1,2-二羟基-3-丙基。

[0047] 在一个具体实施方案中，R^1为甲基、氰基甲基、C-连接的乙酰氨基、2-羟基乙基、(R)-2-羟基-1-丙基或者(S)-2-羟基-1-丙基。

[0048] 在一个实施方案中，R^1为(R)-2-羟基-1-丙基、2-羟基乙基、氰基甲基或者C-连接的乙酰氨基。

[0049] 在一个实施方案中，R^1为2-羟基乙基、氰基甲基或者C-连接的乙酰氨基。

[0050] 在一个实施方案中，R^1为2-羟基乙基或者C-连接的乙酰氨基。

[0051] 在一个实施方案中，R^1为2-羟基乙基。

[0052] 如上面所限定，R^2独立地选自卤素、氨基、羟基甲基、任选被至多三个氟取代的C_{1-2}烷基或者任选被至多三个氟取代的C_{1-2}烷氧基。

[0053] 在一个实施方案中，当n为1或者2时，R^2为卤素、甲氧基或者甲基。具体地，R^2为卤素或者甲氧基。在一个实施方案中，当R^2为卤素时，其为氟或者氯。在一个具体实施方案中，R^2为氯或者氟。

[0054] 在一个实施方案中，当n为2时，R^2为卤素，优选为氟。

[0055] 在一个实施方案中，R^2连接至苯环的与$-SO_2NHR^1$相邻的一个碳原子。换句话说，R^2连接至$-SO_2NHR^1$的邻位。在一个替代实施方案中，R^2连接至$-SO_2NHR^1$的间位。

[0056] 如上面所限定，R^3为苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或者哒嗪基，其中这些基团中的每个可任选被一个或者两个取代基取代，所述取代基选自卤素、氰基、任选被至多三个氟取代的C_{1-2}烷基和任选被至多三个氟取代的C_{1-2}烷氧基，其中所述取代基可相同或者不同。

[0057] 在一个实施方案中，R^3为苯基、吡啶基或者嘧啶基，其中这些基团中的每个可任选被一个或者两个取代基取代，所述取代基选自卤素、氰基、任选被至多三个氟取代的C_{1-2}烷基、任选被至多三个氟取代的C_{1-2}烷氧基，其中所述取代基可相同或者不同；或者

[0058] R^3为环己基，其可任选被一个或者两个氟或者氯取代，其中每一取代基可连接至相同碳原子和每一取代基可相同或者不同；或者

[0059] R^3为四氢吡喃。

[0060] 在一个实施方案中，R^3为苯基、吡啶基、吡嗪基或者嘧啶基，其中这些基团中的每个可任选被一个取代基取代，所述取代基选自卤素、氰基、任选被至多三个氟取代的C_{1-2}烷基和任选被至多三个氟取代的C_{1-2}烷氧基。

[0061] 在一个具体实施方案中，R^3为苯基或者吡啶基，其中这些基团中的每个可任选被一个或者两个取代基取代，所述取代基选自卤素、氰基、任选被至多三个氟取代的C_{1-2}烷基和任选被至多三个氟取代的C_{1-2}烷氧基，其中所述取代基可相同或者不同。

[0062] 在一个实施方案中，R^3为苯基或者吡啶基，其中这些基团中的每个可任选被一个取代基取代，所述取代基选自卤素、氰基、任选被至多三个氟取代的C_{1-2}烷基和任选被至多三个氟取代的C_{1-2}烷氧基。

[0063] 在一个实施方案中，R^3为苯基，其任选被一个选自以下的取代基取代：氟、甲氧基、乙氧基、氰基、乙基、$-CHF_2$、$-OCF_3$和$-CF_3$。

[0064] 在一个实施方案中，R^3为苯基，其任选被一个选自以下的取代基取代：氟、甲氧基、氰基、乙基和$-CHF_2$。

[0065] 在另一实施方案中，R^3为吡啶基，其任选被一个选自以下的取代基取代：氟、氯、甲基、甲氧基和氰基。

[0066] 在一个实施方案中，R^3为苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或者哒嗪基，其中这些基团中的每个可任选被一个或者两个取代基取代，所述取代基选自氟、氯、氰基、甲基、乙基、二氟甲基(-CHF_2)、三氟甲基、甲氧基、乙氧基和三氟甲氧基(-OCF_3)

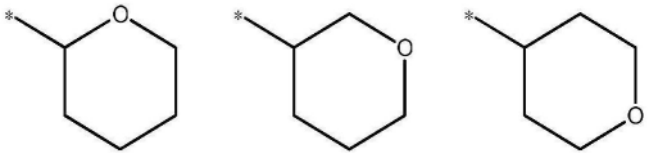
[0067] 在一个实施方案中，R^3为苯基、吡啶基或者嘧啶基，其中这些基团中的每个可任选被一个或者两个取代基取代，所述取代基选自氟、氯、氰基、甲基、乙基、二氟甲基(-CHF_2)、三氟甲基、甲氧基和三氟甲氧基(-OCF_3)。

[0068] 在一个实施方案中，当R^3为吡啶基时，其为2-吡啶基、3-吡啶基或者4-吡啶基，具体为任选被上面限定的基团中的任一个取代的2-吡啶基。

[0069] 在一个实施方案中，当R^3为环己基时，其取代有两个氟原子，所述两个氟原子连接至相同碳原子。在一个具体实施方案中，所述两个氟原子连接在4-位，使得R^3为例如4,4-二氟环己基。

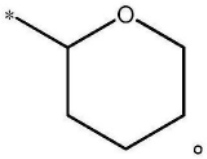
[0070] 在一个实施方案中，R^3为吡啶基，其任选被一个选自以下的取代基取代：氟和氯。在一个具体实施方案中，R^3为任选被氟取代的2-吡啶基。在一个实施方案中，R^3为被氟取代的2-吡啶基。

[0071] 在一个实施方案中，当R^3为四氢吡喃时，其可为以下中的一个：

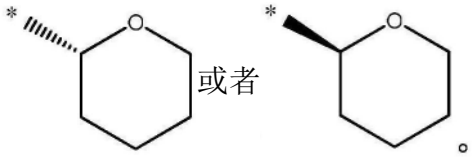
[0072] 

[0073] 其中*表示连接点。

[0074] 在一个实施方案中，当R^3为四氢吡喃时，其为：

[0075] 。

[0076] 在一个实施方案中，当R^3为四氢吡喃时，其涉及具体的对映异构体，即，(R)-或者(S)-对映异构体。实例包括以下：

[0077] 。

[0078] 在一个实施方案中，当R^1为2-羟基乙基时：

[0079] R^3为苯基，其任选被一个选自以下的取代基取代：氟、乙基、甲氧基、乙氧基、氰基、三氟甲基、-OCF_3和-CHF_2；

[0080] R^3为吡啶基，其任选被一个或者两个选自以下的取代基取代：氟、氯、氰基、甲基和甲氧基，其中所述取代基可相同或者不同；嘧啶基，其任选被一个甲基取代；

[0081] R^3为未取代的哒嗪基；

[0082] R^3为吡嗪基，其任选被一个选自以下的取代基取代：甲基和甲氧基；

[0083] R^3为环己基，其可任选被一个或者两个氟取代，其中每一取代基可连接至相同碳原子；或者

[0084] R^3为四氢吡喃。

[0085] 在一个实施方案中，当R^1为2-羟基乙基时，R^3为苯基，其任选被一个选自以下的取代基取代：氟、乙基、甲氧基、乙氧基、氰基、三氟甲基、-OCF_3和-CHF_2；吡啶基，其任选被一个或者两个选自以下的取代基取代：氟、氯、氰基、甲基和甲氧基，其中所述取代基可相同或者不同；嘧啶基，其任选被一个甲基取代；未取代的哒嗪基；或者吡嗪基，其任选被一个选自以下的取代基取代：甲基和甲氧基。

[0086] 在一个实施方案中，当R^1为2-羟基乙基时，R^3为苯基，其任选被一个选自以下的取代基取代：氟、乙基、甲氧基、乙氧基、氰基、三氟甲基、-OCF_3和-CHF_2；吡啶基，其任选被一个或者两个选自以下的取代基取代：氟、氯、氰基、甲基和甲氧基，其中所述取代基可相同或者不同；嘧啶基，其任选被一个甲基取代；或者未取代的哒嗪基。

[0087] 在一个实施方案中，X为N；n为0；R^1为2-羟基乙基；和R^3为吡啶基，其任选取代有氟或者氯，优选取代有氟。

[0088] 在一个实施方案中，所述式(I)化合物选自：

[0089] (4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺)；

[0090] N-(2-羟基乙基)-4-(2-(嘧啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

[0091] 4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)-N-甲基苯磺酰胺；

[0092] N-甲基-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

[0093] N-乙基-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

[0094] N-(2-羟基乙基)-4-(2-(4-甲氧基苄基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

[0095] N-(2-羟基乙基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

[0096] 4-(2-(4-氯苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；

[0097] 4-(2-(4-氰基苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；

[0098] 4-(2-(4-(二氟甲基)苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；

[0099] 4-(2-((4,4-二氟环己基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；

[0100] (R)-N-(2-羟基丙基)-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺

[0101] (R)-4-(2-((4,4-二氟环己基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺；

[0102] (S)-4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺；

[0103] N-(1,3-二羟基丙-2-基)-4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

[0104] N-(1,3-二羟基丙-2-基)-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

[0105] N-(2,3-二羟基丙基)-4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

[0106] 4-(2-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；

[0107] 4-(2-(4-乙基苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；

[0108] 4-(2-((5-氰基吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；

[0109] 4-(2-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；

[0110] N-(2-羟基乙基)-4-(2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

[0111] N-(2-羟基乙基)-4-(2-((2-甲基嘧啶-4-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

[0112] (R)-4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺；

[0113] (R)-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺；

[0114] (R)-N-(2-羟基丙基)-4-(2-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

[0115] (R)-N-(2-羟基丙基)-4-(2-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

[0116] (R)-N-(2-羟基丙基)-4-(2-(4-甲氧基苄基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

[0117] 4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；

[0118] 4-(2-(3-氟-4-甲氧基苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；

[0119] N-(2-羟基乙基)-4-(2-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

[0120] (N-(2-羟基乙基)-4-(2-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺)；

[0121] N-(2-羟基乙基)-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

[0122] N-(2-羟基乙基)-4-(2-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

[0123] 2-(4-(2-(4-甲氧基苄基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺；

[0124] 2-(4-(2-(4-甲基苄基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺；

[0125] 2-(4-(2-(3,4-二氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺；

[0126] 2-(4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺；

[0127] 2-(4-(2-((4,4-二氟环己基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺；

[0128] 2-(4-(2-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺；

[0129] 2-(4-(2-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺；

[0130] 2-(4-(2-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺；

[0131] 2-(4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酸甲基酯；

[0132] 2-(4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酸甲基酯；

[0133] 2-(4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺；

[0134] 2-(4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺；

[0135] (4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基苯磺酰胺)；

[0136] (N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺)；

[0137] (4-(2-(4-氰基苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基苯磺酰胺)；

[0138] (4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基苯磺酰胺)；

[0139] (2-甲氧基-N-甲基-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺)；

[0140] (N-(氰基甲基)-4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺)；

[0141] 2-(4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯基磺酰氨基)乙酰胺；

[0142] 2-(4-(2-(4-氰基苄基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯基磺酰氨基)乙酰胺；

[0143] 2-(2-甲氧基-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺；

[0144] (N-(氰基甲基)-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺)；

[0145] (N-(氰基甲基)-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺)；

[0146] (N-(氰基甲基)-4-(2-(嘧啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

[0147] (N-(氰基甲基)-2-甲氧基-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺)；

[0148] (N-(氰基甲基)-4-(1-(吡啶-4-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺)；

[0149] (N-(氰基甲基)-4-(1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺)；

[0150] (4-(1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺)；

[0151] (N-(2-羟基乙基)-4-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺)；

[0152] (4-(1-(4-氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺)；

[0153] (N-(2-羟基乙基)-4-(1-(吡啶-4-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺)；

[0154] (4-(1-(4-氰基苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺)；

[0155] (N-(2-羟基乙基)-4-(1-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺)；

[0156] (2-(4-(1-(4-氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺)；

[0157] (2-(4-(1-((4,4-二氟环己基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺)；

[0158] (R)-4-(1-(4-氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺；

[0159] 4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)-2-甲基苯磺酰胺；

[0160] N-(2-羟基乙基)-2-甲基-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

[0161] 4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)-3-甲基苯磺酰胺；

[0162] N-(2-羟基乙基)-3-甲基-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

[0163] 2-氟-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；

[0164] 2-氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

[0165] 2-氟-4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；

[0166] 2-氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

[0167] 4-(2-(环己基甲基)-2H-四唑-5-基)-2-氟-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；

[0168] 2-氯-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；

[0169] 3-氯-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；

[0170] 2-(2-氯-4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺；

[0171] 3-氟-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；

[0172] 3-氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

[0173] 2,3-二氟-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺；

[0174] 2,3-二氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺；

[0175] 2,6-二氟-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺;

[0176] (R)-2,6-二氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺

[0177] N-(氰基甲基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺;

[0178] N-(氰基甲基)-4-(2-(吡嗪-2-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺;

[0179] N-(氰基甲基)-4-(2-((5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺;

[0180] N-(氰基甲基)-4-(2-((5-甲氧基吡嗪-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺;

[0181] N-(氰基甲基)-4-(2-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺;

[0182] N-(氰基甲基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺;

[0183] 2-((4-(2-((4,4-二氟环己基)甲基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯基)磺酰氨基)乙酰胺;

[0184] 2-((4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基)磺酰氨基)乙酰胺;

[0185] N-(2-羟基乙基)-4-(2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺;

[0186] N-(2-羟基乙基)-4-(2-(4-(三氟甲基)苄基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺;

[0187] 4-(2-(4-乙氧基苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺;

[0188] 4-(2-(环己基甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺;

[0189] N-(2-羟基乙基)-4-(2-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺;

[0190] N-(2-羟基乙基)-4-(2-(吡啶-3-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺;

[0191] (N-(2-羟基乙基)-4-(2-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺);

[0192] N-(2-羟基乙基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺;

[0193] N-(2-羟基乙基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺;

[0194] N-(2-羟基乙基)-4-(2-(哒嗪-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺;

[0195] N-(2-羟基乙基)-4-(2-(哒嗪-3-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺;

[0196] 4-(2-(4-氰基苄基)-2H-四唑-5-基)-N-甲基苯磺酰胺;

[0197] N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基-4-(2-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺;

[0198] 2-氟-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)-5-甲基苯磺酰胺;

[0199] (4-(2-(1-(5-氟吡啶-2-基)乙基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺;

[0200] 4-(2-(1-(5-氟吡啶-2-基)乙基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺;

[0201] 4-(1-(1-(4-氟苯基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺;

[0202] 2-(4-(2-(1-(4-氟苯基)乙基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺;和

[0203] 2-(4-(2-(1-(4-氟苯基)乙基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯基磺酰氨基)乙酰胺。

[0204] 具体地,所述式(I)化合物为4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺。

[0205] 还将认识到,式(I)化合物可以以不同的互变异构形式存在。所有可能的互变异构体均预期在本发明的范围内。

[0206] 式(I)化合物或其药学上可接受的盐可以是结晶形式或无定形形式。此外，本发明化合物的某些结晶形式可以多晶型形式存在，所有这些均包括在本发明范围内。本发明化合物的一种或多种热力学最稳定的多晶型形式是特别令人关注的。在本发明的一个方面，式(I)化合物或其药学上可接受的盐是结晶的。

[0207] 可使用多种常规分析技术来表征和区分本发明化合物的多晶型形式，包括但不限于X射线粉末衍射(XRPD)、红外光谱(IR)、拉曼光谱、差示扫描量热法(DSC)、热重分析(TGA)和固态核磁共振(ssNMR)。

[0208] 术语和定义

[0209] 本文中使用的术语“任选被至多三个氟取代的C_{1-2}烷基”是指甲基或者乙基，其中的每个可被至多三个氟原子取代。因此，包括在该定义内的带有氟原子的基团的非限制性实例为$-CF_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$和$-CH_2CF_3$。

[0210] 本文中使用的术语“任选被至多三个氟取代的C_{1-2}烷氧基”是指甲氧基(即，OCH_3)或者乙氧基(即，OCH_2CH_3)，其中的每个可被至多三个氟原子取代。因此，包括在该定义内的带有氟原子的这种基团的非限制性实例为$-OCF_3$、$-OCHF_2$、$-OCH_2F$和$-OCH_2CF_3$。

[0211] 本文中使用的术语“卤代”是指卤素，其选自F、Cl和Br，优选F和Cl。

[0212] 本文中使用的术语“氨基”是指$-NH_2$。

[0213] 本文中使用的术语“羟基甲基”是指甲基，其中一个氢原子已经被替换为OH基团，即，羟基。

[0214] 本文中使用的术语“氰基甲基”是指甲基，其中一个氢原子已经被替换为-CN基团，即，氰基。

[0215] 本文中使用的术语“氰基”是指-CN基团。

[0216] 本文中使用的术语"本发明化合物"是指式(I)化合物或其药学上可接受的盐。所述术语"本发明化合物"是指如上所限定的本发明化合物中的任一个。

[0217] 而且，应理解的是，短语如"式(I)化合物或其药学上可接受的盐"或者"本发明化合物"意图涵盖式(I)化合物、式(I)化合物的药学上可接受的盐或者溶剂化物，或者这些的任何药学上可接受的组合。因此，通过此处用于说明性目的的非限制性实例，"式(I)化合物或其药学上可接受的盐"涵盖式(I)化合物的作为溶剂化物存在的药学上可接受的盐，并且该短语也涵盖式(I)化合物和式(I)化合物的药学上可接受的盐的混合物。

[0218] 应当理解，本文提及的式(I)化合物或其药学上可接受的盐包括作为游离碱或其药学上可接受的盐的式(I)化合物。因此，在一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物。在另一实施方案中，本发明涉及式(I)化合物的药学上可接受的盐。

[0219] 术语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内适用于与人和动物组织接触而没有过度毒性、刺激或其他问题或并发症的那些化合物(包括盐)、材料、组合物和剂型，与合理的收益/风险比相称。

[0220] 药学上可接受的盐具体包括在Berge,J.Pharm.Sci.,1977,66,1-19中描述的那些，或者在P H Stahl和C G Wermuth编辑的Handbook of Pharmaceutical Salts;Properties,Selection and Use,Second Edition Stahl/Wermuth:Wiley-VCH/VHCA,2011(参见http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-3906390519.html)中列举的那些。

[0221] 在化合物官能度允许的情况下，可以形成合适的式(I)化合物的药学上可接受的盐，包括酸或碱加成盐。酸加成盐可以通过与合适的酸反应形成，任选地在合适的溶剂例如有机溶剂中，以给出可以通过结晶和过滤分离的盐。碱加成盐可以通过与合适的碱反应而形成，任选地在合适的溶剂如有机溶剂中，以给出可以通过结晶和过滤分离的盐。

[0222] 代表性的药学上可接受的酸加成盐包括但不限于：4-乙酰氨基苯甲酸盐、醋酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐(besylate)、苯甲酸盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、丁酸盐、依地酸钙、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐(camsylate)、癸酸盐(decanoate)、己酸盐(hexanoate)、辛酸盐(octanoate)、肉桂酸盐、柠檬酸盐、环己氨磺酸盐、二葡萄糖酸盐、2,5-二羟基苯甲酸盐、双琥珀酸盐、十二烷基硫酸盐、依地酸盐(乙二胺四乙酸盐)、依托酸盐(月桂基硫酸盐)、乙烷-1,2-二磺酸盐(乙二磺酸盐)、乙磺酸盐(esylate)、甲酸盐、富马酸盐、半乳酸盐(粘酸盐)、龙胆酸盐(2,5-二羟基苯甲酸盐)、葡庚糖酸盐(gluceptate)、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、谷氨酸盐、戊二酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、己基间苯二酚盐、马尿酸盐、海巴明(N,N′-二(去氢枞基)-乙二胺)、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、羟萘甲酸盐、异丁酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐(mesylate)、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘-1,5-二磺酸盐(萘二磺酸盐)、萘-2-磺酸盐(萘磺酸盐)、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、对氨基苯磺酸盐、对氨基水杨酸盐、扑酸盐(双羟萘酸盐)、泛酸酯、果胶酸盐、过硫酸盐、苯乙酸盐、苯基乙基巴比妥酸盐、磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、对甲苯磺酸盐、焦谷氨酸盐、丙酮酸盐、水杨酸盐、癸二酸盐、硬脂酸盐、次醋酸盐、琥珀酸盐、氨基磺酸盐、硫酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐(8-氯茶碱)、硫氰酸盐、三乙基碘、十一酸盐、十一碳烯酸盐和戊酸盐。

[0223] 代表性的药学上可接受的碱加成盐包括但不限于铝、2-氨基-2-(羟基甲基)-1,3-丙二醇(TRIS，氨基丁三醇)、精氨酸、苯乙苄胺(N-苄基苯乙胺)、苄星(N,N’-二苄基乙二胺)、双-(2-羟基乙基)胺、铋、钙、氯普鲁卡因、胆碱、克立咪唑(1-对氯苄基-2-吡咯烷-1′-基甲基苯并咪唑)、环己胺、二苯甲基乙二胺、二乙胺、二乙基三胺、二甲胺、二甲基乙醇胺、多巴胺、乙醇胺、乙二胺、L-组氨酸、铁、异喹啉、对甲基吡啶、锂、赖氨酸、镁、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)、哌嗪、哌啶、钾、普鲁卡因、奎宁、喹啉、钠、锶、叔丁胺和锌。

[0224] 如本文所用，术语“治疗有效量”是指与未接受这样的量的相应受试者相比，能够使对疾病、障碍或副作用的治疗、治愈、预防或改进得到改善，或使疾病或障碍的进展速度降低的任何量。

[0225] 合适的“治疗有效量”将取决于许多因素，包括例如受试者的年龄和体重、需要治疗的确切病症及其严重程度、制剂的性质以及给药途径，并且将最终由主治医师决定。

[0226] 本领域技术人员理解的是，本文中提及的治疗是指对已确立的病症的治疗，包括例如，分枝杆菌感染或者由分枝杆菌感染导致的疾病，例如结核病。然而，取决于病症，式(I)化合物或其药学上可接受的盐也可用于预防分枝杆菌感染或由分枝杆菌感染引起的疾病，例如结核病。因此，在一个实施方案中，提供了对疾病的治疗或预防。在另一实施方案中，提供了对疾病的治疗。在又一实施方案中，提供了对疾病的预防。

[0227] 式(I)化合物可以包含一个或多个不对称中心(也称为手性中心)，因此可以以单独的对映异构体、非对映异构体或其他立体异构形式或它们的混合物形式存在。手性中心，例如手性碳原子，也可以存在于取代基例如烷基中。在没有指定式(I)或本文所示的任何化

学结构中存在的手性中心的立体化学的情况下，该结构旨在涵盖任何立体异构体及其所有混合物。因此，含有一个或多个手性中心的式(I)化合物可以用作外消旋修饰，包括外消旋混合物和外消旋物，富含对映体的混合物，或用作对映体纯的单个立体异构体。

[0228] 化合物制备

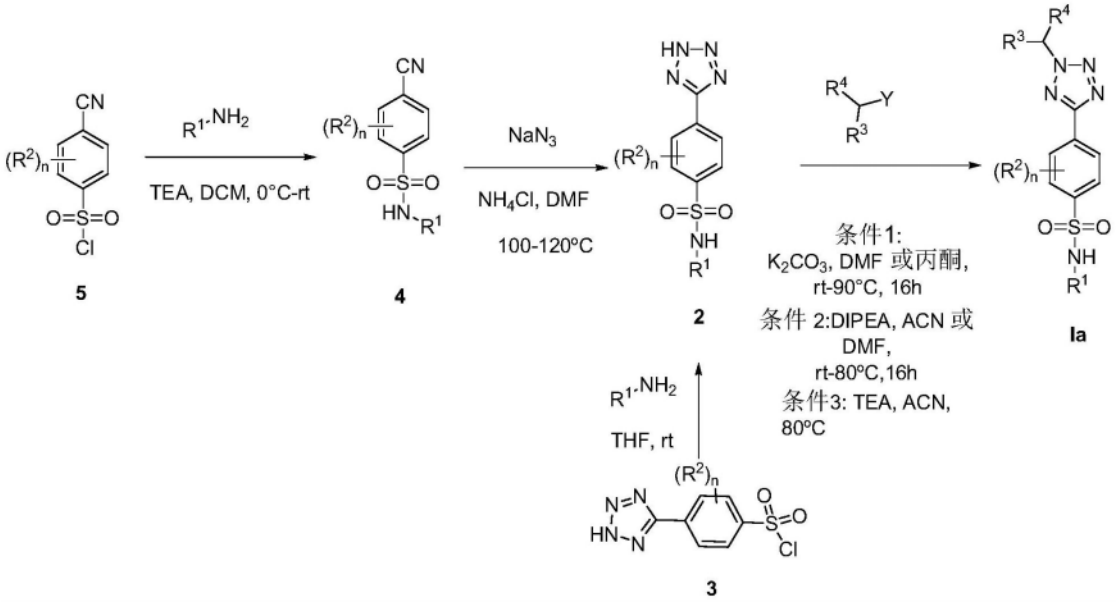
[0229] 本发明的化合物可以通过多种方法制备，包括标准化学方法。除非另有说明，否则任何先前定义的变量将继续具有先前定义的含义。说明性的一般合成方法在以下方案中列出，并且可以容易地经调整制备本发明的其他化合物。可以根据实施例部分中公开的实验方法制备本发明的具体化合物。

[0230] 用于合成式(I)化合物的一般程序在以下反应方案1-4中描述，并在实施例中说明。

[0231] 式(I)化合物的制备

[0232] 式(Ia)化合物(其为式(I)的四唑化合物，其中X＝N和R^2如权利要求1中所限定(即，n为1或者2)，具体为F或者Cl，或者OMe(当与磺酰氯相邻时)或者其中R^2不存在(即，n为0))可根据如在方案1中示意性示出的以下一般操作制备。

[0233]



[0234] 制备式(I)化合物，其中R^1为甲基、乙基、C-连接的乙酰氨基、甲氧基羰基甲基、2-羟基乙基、2-羟基-1-丙基、1,3-二羟基-2-丙基或者1,2-二羟基-3-丙基；和R^2如权利要求1中所限定

[0235] 方案1

[0236] 将磺酰氯5溶解在适合的溶剂(例如二氯甲烷)中，并在TEA的存在下添加具有式R_1NH_2的烷基胺以产生式4化合物。将反应在适合的温度(例如，0℃至环境温度)实施。在适合的温度(例如100℃至120℃)实施式4的腈与叠氮钠和氯化铵的环加成反应，以产生5-取代的1H-四唑2。

[0237] 替代地，式2化合物可通过磺酰氯3的反应得到，其中将3溶解在适合的溶剂(例如，四氢呋喃)中，然后添加具有式R_1NH_2的烷基胺。

[0238] 然后将化合物2溶解在适合的溶剂(例如，DMF、乙腈或者丙酮)中，并将在无机碱如碳酸钾或者有机碱如N,N-二异丙基乙基胺或TEA的存在下在适合的温度(例如，室温至90

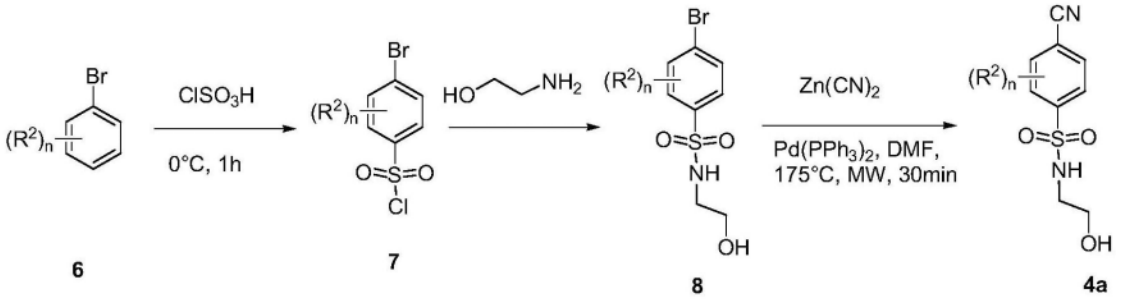
℃)添加具有式R_3CH_2Y(其中Y为离去基团如甲磺酸酯基或者卤素,例如氯或者溴)的烷基化剂。

[0239] 当R^4为甲基时,将基本上符合方案1中列出的条件2的条件用于偶联步骤。

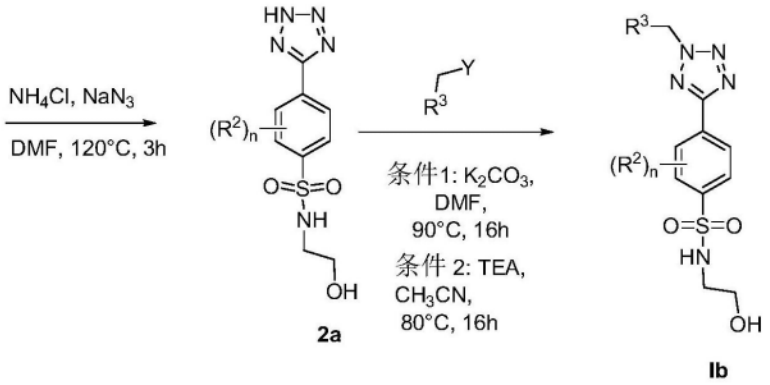
[0240] 在纯化之后得到式Ia化合物。

[0241] 式Ib和Id的化合物(其为式(I)的四唑化合物(X=N),其中R_2不为H(即,n为1或者2))可根据如在方案2a和2c中示意性示出的以下一般操作制备。

[0242] 式Ib化合物(其为式(I)的四唑化合物(X=N),其中R^1为2-羟基乙基和R^2不为H(例如,当n为1或者2时如权利要求1中所限定,更具体为甲氧基、氟或者甲基))可根据如在方案2a中示意性示出的以下一般操作制备。



[0243]

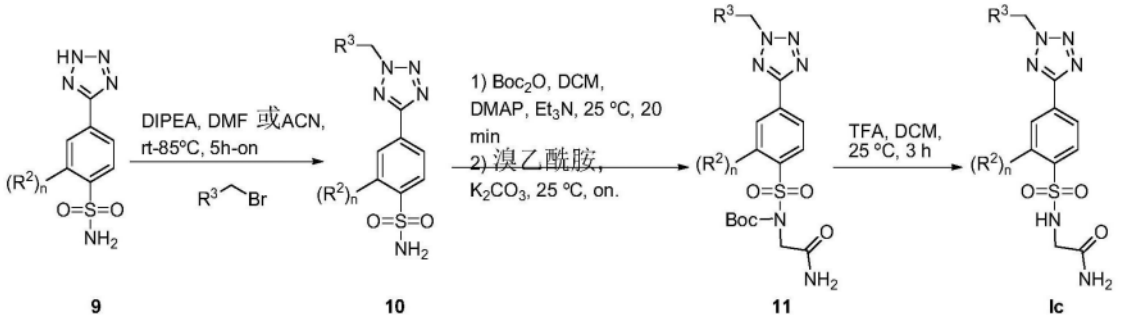


[0244] 方案2a

[0245] 使化合物6与氯化磺酸在适合的温度(例如,约0℃)反应约1至3小时。然后将相应的磺酰氯7溶解在适合的溶剂(例如二氯甲烷)中,并在TEA的存在下与具有式$CH_2(OH)CH_2(NH_2)$的烷基胺反应,以产生式8化合物。芳基卤化物8与$Zn(CN)_2$在微波辐射下在适合的温度(例如,175℃)进行钯催化的氰化反应约0.5小时,得到腈化合物4a。腈4a与叠氮钠和氯化铵在适合的温度(例如120℃)的环加成提供5-取代的1H-四唑2a。将化合物2a溶解在适合的溶剂(例如,DMF或者ACN)中并与具有式R_3CH_2Y(其中Y为离去基团如甲磺酸酯基或者卤素,例如氯或者溴)的烷基化剂在无机碱如碳酸钾或者有机碱如TEA的存在下在80和90℃之间的温度反应。

[0246] 在纯化之后得到式Ib化合物。

[0247] 式Ic化合物(其为式(I)的四唑化合物(X=N),其中R^1为C-连接的乙酰氨基和其中R^2如权利要求1中所限定(具体为OMe、F或者Cl)和当n为1时或者其中R^2不存在,即,n为0)可根据如在方案2b中示意性示出的以下一般操作制备。

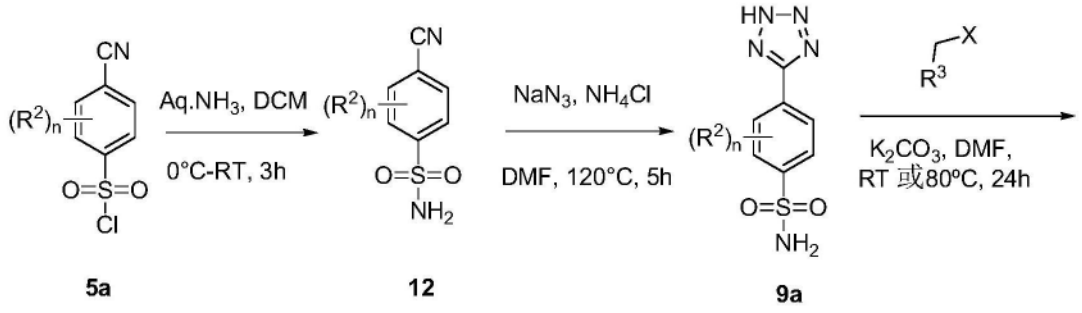
[0248] 

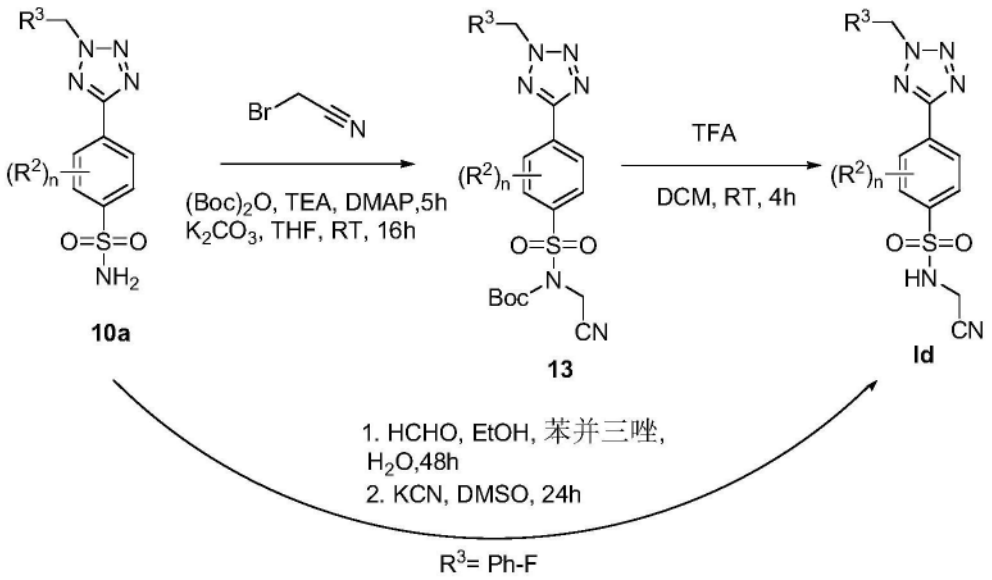
[0249] 方案2b

[0250] 将化合物9溶解在适合的溶剂(例如,DMF)中并与具有式R_3CH_2Br的烷基化剂在有机碱如DIPEA的存在下在环境温度至80℃之间的温度反应。将化合物10用$(Boc)_20$、三乙胺和催化量的4-二甲基氨基吡啶在二氯甲烷中单保护,然后使用2-溴乙酰胺和碳酸钾进行N-烷基化,得到磺酰胺11。从化合物11除去Boc保护基(例如,使用三氟乙酸在二氯甲烷中在环境温度进行),提供化合物Ic。

[0251] 在纯化之后得到式Ic化合物。

[0252] 式Id化合物(其为式(I)的四唑化合物,其中R^1为氰基甲基)可根据如在方案2c中示意性示出的以下一般操作制备。



[0253] 

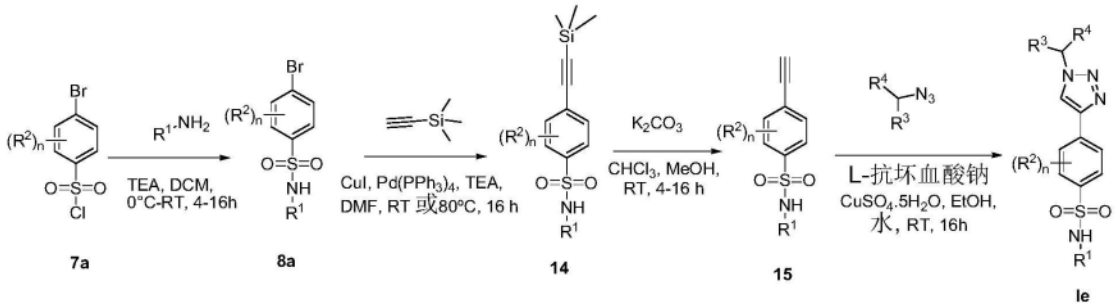
[0254] 方案2c

[0255] 将芳基磺酰氯5a在适合的温度(例如,0℃至环境温度)溶解在氨水和适合的溶剂

(例如,二氯甲烷)中以产生伯磺酰胺12。式12的腈与叠氮钠和氯化铵的环加成反应在适合的温度(例如120℃)实施,以形成5-取代的1H-四唑9a。将化合物9a溶解在适合的溶剂(例如,DMF)中并与具有式R_3CH_2Y(其中Y为离去基团如甲磺酸酯基或者卤素,例如氯或者溴)的烷基化剂在无机碱如碳酸钾的存在下在环境温度至80℃之间的温度反应。将化合物10a用$(Boc)_2O$、三乙胺和催化量的4-二甲基氨基吡啶单保护,然后使用烷基溴化物和碳酸钾实施N-烷基化,得到Boc保护的磺酰胺13。除去Boc保护基提供式Id化合物,例如,使用三氟乙酸在二氯甲烷中在环境温度进行。在纯化之后得到产物Id。

[0256] 替代地,将磺酰胺10a、苯并三唑和甲醛在乙醇/水中在环境温度搅拌约48小时,其中将所述苯并三唑-甲醛加合物溶解在DMSO中并用KCN处理24小时,以提供化合物Id(当n为0时)。

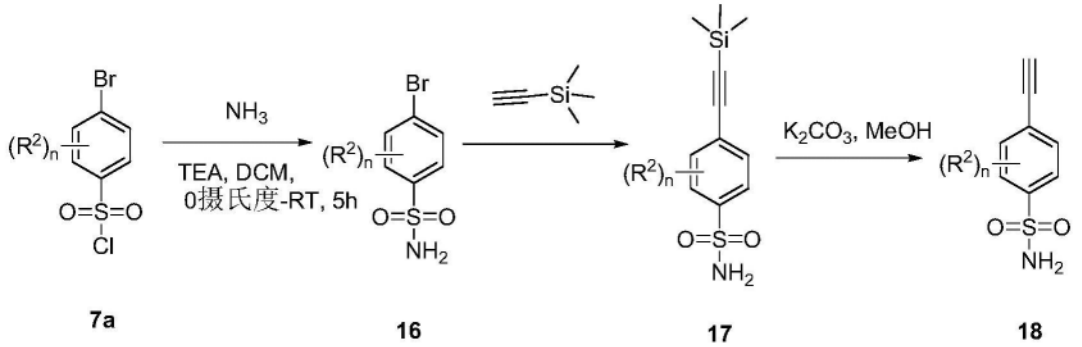
[0257] 式Ie化合物(其为式(I)的三唑化合物(X=CH),其中R^1和R^2如权利要求1中所限定,但是不包括R^1为氰基甲基)可根据如在方案3中示意性示出的以下一般操作制备。

[0258] 

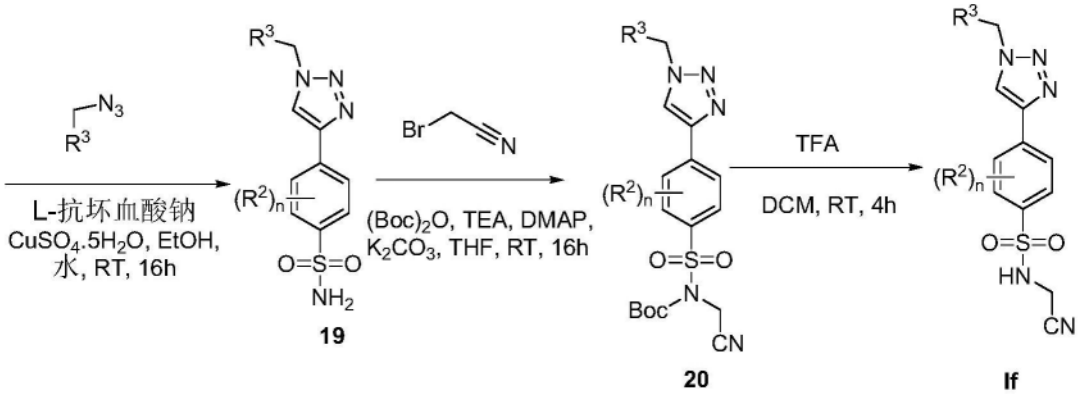
[0259] 方案3

[0260] 将芳基磺酰氯7a溶解在适合的溶剂(例如二氯甲烷)中,并与具有式R_1NH_2的烷基胺在TEA的存在下在适合的温度(例如,0℃至环境温度)反应,以产生式8a化合物。使式9a的芳基溴化物在Sonogashira型反应中使用适合的催化剂体系(例如四(三苯基膦)钯(0)和碘化亚铜(I))在适合的溶剂(例如DMF)中在碱(例如三乙胺)的存在下在环境温度至80℃之间的温度与(三甲基甲硅烷基)乙炔偶联,得到式14化合物。脱保护14得到化合物15,该操作可用碱(例如碳酸钾)在适合的溶剂(例如氯仿/甲醇)中在环境温度实现。式Ie的1,4-二取代的1,2,3-三唑通过在适当的芳族叠氮化合物和式15的末端乙炔之间的亚铜(I)催化的1,3-偶极环加成反应得到,其中硫酸铜(II)五水合物在乙醇和水的混合物中在环境温度被抗坏血酸钠还原。在纯化之后得到式Ie化合物。

[0261] 式(If)化合物(其为式(I)的三唑化合物(X=CH),其中R^1为氰基甲基)可根据如在方案4中示意性示出的以下一般操作制备。



[0262]



[0263] 方案4

[0264] 将芳基磺酰氯7a溶解在适合的溶剂(例如二氯甲烷)中,并在TEA的存在下在适合的温度(例如,0℃至环境温度)与氨反应,以产生式16化合物。式16的芳基溴化物在Sonogashira型反应中使用适合的催化剂体系(例如四(三苯基膦)钯(0)和碘化亚铜(I))在适合的溶剂(例如DMF)中在碱(例如三乙胺)的存在下在27℃与(三甲基甲硅烷基)乙炔偶联,得到式17化合物。脱保护式17化合物得到式18化合物,该操作可用碱(例如碳酸钾)在适合的溶剂(例如氯仿/甲醇)中在室温实现。式19的1,4-二取代的1,2,3-三唑通过在适当的芳族叠氮化合物和式18的末端乙炔之间的亚铜(I)催化的1,3-偶极环加成反应得到,其中五水硫酸铜(II)在乙醇和水的混合物中在环境温度被抗坏血酸钠还原。用$(Boc)_2O$、三乙胺和催化量的4-二甲基氨基吡啶单保护19,然后使用烷基溴化物和碳酸钾实施N-烷基化,得到磺酰胺20。除去Boc保护基提供化合物If,例如,使用三氟乙酸在二氯甲烷中在环境温度进行。在纯化之后得到式If化合物。

[0265] 使用方法

[0266] 一方面,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗。

[0267] 在一个方面,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗分枝杆菌感染。分枝杆菌感染是由分枝杆菌导致的感染引起的。

[0268] 分枝杆菌可以是以下分枝杆菌种类之一:结核分枝杆菌复合体(Mycobacterium tuberculosis complex)(MTC)、鸟分枝杆菌复合体(Mycobacterium avium complex)(MAC)、戈登分枝杆菌分支(Mycobacterium gordonae clade)、堪萨斯分枝杆菌分支(Mycobacterium kansasii clade)、龟分枝杆菌分支(Mycobacterium chelonae clade)、偶发分枝杆菌分支(Mycobacterium fortuitum clade)、副偶发分枝杆菌分支(Mycobacterium parafortuitum clade)或牝牛分枝杆菌分支(Mycobacterium vaccae clade)。所述分枝杆菌还可以是溃疡分枝杆菌(Mycobacterium ulcerans)或麻风分枝杆菌

(Mycobacterium leprae)。

[0269] 在一个实施方案中,所述分枝杆菌是结核分枝杆菌复合体(MTC)的成员。

[0270] 结核分枝杆菌复合体(MTC)的成员包括结核分枝杆菌(Mycobacterium tuberculosis)、非洲分枝杆菌(Mycobacterium africanum)、牛分枝杆菌(Mycobacterium bovis)、牛分枝杆菌BCG(Mycobacterium bovis BCG)、卡氏分枝杆菌(Mycobacterium canetti)、山羊分枝杆菌(Mycobacterium caprae)、田鼠分枝杆菌(Mycobacterium microti)和海豹分枝杆菌(Mycobacterium pinnipedii)。这些分枝杆菌是人类和动物结核病的病原体。结核分枝杆菌是人类结核病的主要原因。

[0271] 在一个实施方案中,所述感染是结核分枝杆菌感染。换句话说,分枝杆菌感染是由结核分枝杆菌导致的感染引起的。

[0272] 在一个实施方案中,结核分枝杆菌具有多重耐药性。

[0273] 鸟分枝杆菌复合体(MAC)的成员包括鸟分枝杆菌(Mycobacterium avium)、鸟分枝杆菌副结核亚种(Mycobacterium avium paratuberculosis)、Mycobacterium avium silaticum、候米瑟氏鸟分枝杆菌(Mycobacterium avium hominissuis)、哥伦比亚分枝杆菌(Mycobacterium columbiense)和Mycobacterium indicus pranii。

[0274] 戈登分枝杆菌分支的成员包括亚洲分枝杆菌(Mycobacterium asiaticum)和戈登分枝杆菌(Mycobacterium gordonae)。

[0275] 堪萨斯分枝杆菌分支的成员包括胃分枝杆菌(Mycobacterium gastri)和堪萨斯分枝杆菌(Mycobacterium kansasii)。

[0276] 龟分枝杆菌分支的成员包括脓肿分枝杆菌(Mycobacterium abscessus)、Mycobacterium bolletii和龟分枝杆菌(Mycobacterium chelonae)。

[0277] 偶发分枝杆菌分支的成员包括Mycobacterium boenickei、Mycobacterium brisbanense、Mycobacterium cosmeticum、偶发分枝杆菌(Mycobacterium fortuitum)、偶发分枝杆菌解乙酰胺亚种(Mycobacterium fortuitum subspecies acetamidolyticum)、Mycobacterium houstonense、马德里分枝杆菌(Mycobacterium mageritense)、新奥尔良分枝杆菌(Mycobacterium neworleansense)、外来分枝杆菌(Mycobacterium peregrinum)、Mycobacterium porcinum、塞内加尔分枝杆菌(Mycobacterium senegalense)和败血症分枝杆菌(Mycobacterium septicum)。

[0278] 副偶发分枝杆菌分枝的成员包括南非分枝杆菌(Mycobacterium austroafricanum)、迪氏分枝杆菌(Mycobacterium diernhoferi)、Mycobacterium frederiksbergense、Mycobacterium hodleri、新金分枝杆菌(Mycobacterium neoaurum)和副偶发分枝杆菌(Mycobacterium parafortuitum)。

[0279] 因此,分枝杆菌感染可能是由以下分枝杆菌导致的感染引起的:结核分枝杆菌、非洲分枝杆菌、牛分枝杆菌、牛分枝杆菌BCG、卡氏分枝杆菌、山羊分枝杆菌、田鼠分枝杆菌、海豹分枝杆菌、鸟分枝杆菌、鸟分枝杆菌副结核亚种、Mycobacterium avium silaticum、候米瑟氏鸟分枝杆菌、哥伦比亚分枝杆菌、Mycobacterium indicus pranii、亚洲分枝杆菌、戈登分枝杆菌、胃分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌、脓肿分枝杆菌、Mycobacterium bolletii、龟分枝杆菌包括Mycobacterium boenickei、Mycobacterium brisbanense、Mycobacterium cosmeticum、偶发分枝杆菌、偶发分枝杆菌解乙酰胺亚种、Mycobacterium houstonense、马

德里分枝杆菌、新奥尔良分枝杆菌、外来分枝杆菌、Mycobacterium porcinum、塞内加尔分枝杆菌、败血症分枝杆菌、南非分枝杆菌、迪氏分枝杆菌、Mycobacterium frederiksbergense、Mycobacterium hodleri、新金分枝杆菌、副偶发分枝杆菌、溃疡分枝杆菌和麻风分枝杆菌。

[0280] 在另一方面，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其用于治疗由分枝杆菌感染引起的疾病，其中分枝杆菌选自上文所述的那些。

[0281] 由分枝杆菌感染引起的疾病包括但不限于结核病(例如，由结核分枝杆菌引起的结核病)、麻风病(例如，由麻风分枝杆菌引起的麻风病)、约内氏病(Johne's disease)(例如，由鸟分枝杆菌副结核亚种引起的约内氏病)、布路里溃疡或班兹达溃疡(Buruli or Bairnsdale ulcer)(例如，由溃疡分枝杆菌引起的布路里溃疡或班兹达溃疡)、克罗恩病(Crohn's disease)(例如，由鸟分枝杆菌副结核亚种引起的克罗恩病)、肺病或肺部感染、肺炎、粘液囊、滑膜、腱鞘、局部脓肿、淋巴结炎、皮肤和软组织感染、温德米尔夫人综合征(Lady Windermere syndrome)(例如，由鸟分枝杆菌复合体(MAC)引起的温德米尔夫人综合征)、MAC肺部疾病、播散性鸟分枝杆菌复合体(DMAC)、播散性鸟胞内分枝杆菌复合体(DMAIC)、热管肺(例如，由鸟分枝杆菌复合体引起的热管肺)、MAC乳腺炎、MAC化脓性肌炎或肉芽肿病。

[0282] 在一个实施方案中，所述疾病是结核病。因此，本发明的一个方面涉及式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐，其用于治疗结核病。

[0283] 在另一方面，本发明涉及一种在有需要的哺乳动物中治疗分枝杆菌感染的方法，所述治疗包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。如本文所述，分枝杆菌感染是由分枝杆菌造成的感染引起的。所述分枝杆菌如上文所述。

[0284] 在一个实施方案中，本发明涉及治疗结核分枝杆菌感染的方法。

[0285] 在另一方面，本发明涉及在有需要的哺乳动物中治疗由分枝杆菌感染引起的疾病的方法，所述治疗包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的式(I)化合物或其药物上可接受的盐。

[0286] 在一个实施方案中，所述疾病为结核病。因此，本文中还描述了在有需要的哺乳动物中治疗结核病的方法，所述治疗包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的式(I)化合物，或其药学上可接受的盐。

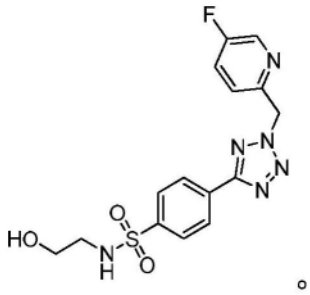
[0287] 在一个实施方案中，所述哺乳动物为人类。

[0288] 在另一方面，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途，所述药物用于治疗分枝杆菌感染或者治疗由分枝杆菌感染导致的疾病。

[0289] 本文中还描述了式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗结核病的药物中的用途。

[0290] 在一个实施方案中，结核病的治疗可以针对多重耐药性结核病、广泛耐药性或药物敏感性结核病的治疗。另外，该治疗可以针对肺和/或肺外结核病。该治疗还可以针对潜伏性结核病的治疗。

[0291] 在一个实施方案中，用于上述方法和治疗中的式(I)化合物为4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺，其具有以下结构：

[0292] 

[0293] 药物组合物

[0294] 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐通常但并非必须在施用于患者之前被配制成药物组合物。因此,在另一方面,提供了药物组合物,其包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂。

[0295] 药物组合物可以通过任何合适的途径给药,例如通过口服(包括含服或舌下)、吸入、鼻内、局部(包括含服、舌下或透皮)、肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内或皮内)途径施用。特别地,药物组合物通过口服给药途径给药。

[0296] 合适的可药用赋形剂包括以下类型的赋形剂:载体、稀释剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、制粒剂、包衣剂、润湿剂、溶剂、助溶剂、悬浮剂、乳化剂、甜味剂、调味剂、掩味剂、着色剂、防结块剂、保湿剂、螯合剂、增塑剂、增粘剂、抗氧化剂、防腐剂、稳定剂、表面活性剂和缓冲剂。

[0297] 配制本发明化合物的合适方法对本领域技术人员来说是熟悉的,描述于Remington:The Science and Practice of Pharmacy,21st版2006中。

[0298] 药物组合物可以每单位剂量包含预定量的活性成分的单位剂量形式提供。优选的单位剂量组合物是那些包含每日剂量或亚剂量或其适当分数的活性成分的组合物。因此,该单位剂量可以每天多于一次给药。优选的单位剂量组合物是包含如上所述的每日剂量或亚剂量(用于一天给药一次以上)或其适当分数的活性成分的组合物。

[0299] 当式(I)化合物或其药学上可接受的盐用于治疗结核病时,它们可以单独使用或与其他治疗剂(例如其他抗分枝杆菌药剂,具体为另外的抗结核药剂和/或抗病毒药剂,包括抗逆转录病毒药剂)组合使用。

[0300] 例如,本发明涉及(a)式(I)化合物或其药学上可接受的盐和(b)另外的抗结核药剂的组合。在一个实施方案中,所述组合包含两种、三种、四种、五种、六种或七种另外的抗结核药剂。例如,在多重耐药结核病的治疗中,通常将四种或更多种药物的组合施用于患者。例如,在药物敏感性结核病的治疗中,通常将三种或四种药物的组合施用于患者。

[0301] 另外的抗结核药是正在开发、被批准或推荐用于治疗结核病的药剂,并且可以选自以下:异烟肼(isoniazid)、利福平(rifampin)、吡嗪酰胺(pyrazinamide)、乙胺丁醇(ethambutol)、莫西沙星(moxifloxacin)、利福喷丁(rifapentine)、氯法齐明(clofazimine)、乙硫异烟胺(ethionamide)、丙硫异烟胺(prothionamide)、戊氧苯硫脲(isoxyl)、氨硫脲(thiacetazone)、二芳基喹啉如贝达喹啉(bedaquiline)(TMC207)或TBAJ-587、硝基咪唑并-噁嗪PA-824(pretomanid)、德拉马尼(delamanid)(OPC-67683)、噁唑烷酮(oxazolidinone),如利奈唑胺(linezolid)、特地唑胺(tedizolid)、雷得唑来(radezolid)、sutezolid(PNU-100480)、泼斯唑来(posizolid)(AZD-5847)或TBI-223、EMB类似物SQ109、OPC-167832、GSK3036656A(也称为GSK070)、GSK2556286、GSK3211830、苯并噻

嗪酮如BTZ043或PBTZ169、氮杂吲哚(azaindole)，如TBA-7371、二硝基苯甲酰胺(dinitrobenzamide)，或β-内酰胺(beta-lactam)，如山费培南(sanfetrinem)、美罗培南(meropenem)、法罗培南(faropenem)、厄他培南(ertapenem)、替比培南(tebipenem)或β-内酰胺组合如AUGMENTIN(阿莫西林-克拉维酸(amoxicillin-clavulanate))。

[0302] 在一个实施方案中，另外的抗结核药是正在开发、被批准或推荐用于治疗结核病的药剂，并且可以选自以下:异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、莫西沙星、利福喷丁、氯法齐明、乙硫异烟胺、丙硫异烟胺、戊氧苯硫脲、氨硫脲、贝达喹啉(TMC207)、硝基咪唑并-噁嗪PA-824、德拉马尼(OPC-67683)、噁唑烷酮如利奈唑胺、特地唑胺、雷得唑来、sutezolid(PNU-100480)、或泼斯唑来(AZD-5847)、EMB类似物SQ109、OPC-167832、GSK3036656(也称为GSK070)、GSK2556286、GSK3211830和苯并噻嗪酮或二硝基苯甲酰胺。

[0303] 根据本发明的组合可以进一步包含抗病毒药剂，包括抗逆转录病毒药剂。

[0304] 该抗逆转录病毒药剂可以选自齐多夫定(zidovudine)、去羟肌苷(didanosine)、拉米夫定(lamivudine)、扎西他滨(zalcitabine)、阿巴卡韦(abacavir)、司他夫定(stavudine)、阿德福韦(defovir)、阿德福韦二匹伏酯(adefovir dipivoxil)、福齐夫定(fozivudine)、todoxil、恩曲他滨(emtricitabine)、阿洛夫定(alovudine)、氨多索韦(amdoxovir)、艾夫他滨(elvucitabine)、奈韦拉平(nevirapine)、地拉韦啶(delavirdine)、依法韦伦(efavirenz)、洛韦胺(loviride)、immunocal、奥替普拉(oltipraz)、卡普韦林(capravirine)、lersivirine、GSK2248761、TMC-278、TMC-125、依曲韦林(etravirine)、沙奎那韦(saquinavir)、利托那韦(ritonavir)、茚地那韦(indinavir)、奈非那韦(nelfinavir)、安普那韦(amprenavir)、福沙那韦(fosamprenavir)、brecanavir、地瑞那韦(darunavir)、阿扎那韦(atazanavir)、替拉那韦(tipranavir)、帕利那韦(palinavir)、拉西那韦(lasinavir)、恩夫韦肽(enfuvirtide)、T-20、T-1249、PRO-542、PRO-140、TNX-355、BMS-806、BMS-663068和BMS-626529、5-Helix、雷特格韦(raltegravir)、埃替格韦(elvitegravir)、GSK1349572、GSK1265744、vicriviroc(Sch-C)、Sch-D、TAK779、马拉维若(maraviroc)、TAK449、去羟肌苷(didanosine)、替诺福韦(tenofovir)、洛匹那韦(lopinavir)和地瑞那韦(darunavir)。

[0305] 所述组合可以方便地以药物组合物或制剂的形式存在。因此，本申请还涵盖药物组合物，其包含(a)本文中所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐，以及(b)另外的抗结核病药剂和(c)任选的抗病毒药剂，包括抗逆转录病毒药剂，和(d)一种或者多种本文中所述的药学上可接受的赋形剂。

[0306] 式(I)化合物或其药学上可接受的盐和其他治疗剂可以一起施用或分开施用，当分开施用时，可以按任何顺序分开或依次施用(通过相同或不同的施用途径)。将选择本发明化合物或其药学上可接受的盐和其他治疗活性剂的量以及相对的施用时间，以获得所需的组合治疗效果。

[0307] 实施例

[0308] 现在将通过以下非限制性实施例说明本发明。尽管下面描述了本发明的具体实施例，但是本领域技术人员将理解，可以进行各种改变和修改。当提到以与其他制备相似的方式或通过其他制备的一般方法进行制备时，其可包括常规参数的变化，例如时间、温度、后处理条件、试剂量的细微变化等。

[0309] 在以下某些中间体和实施例中，起始原料是通过参考其他中间体或实施例编号来标识的。这并不表示来自任何特定中间体或实施例的实际材料必须在本文举例说明的后续步骤中使用，而是用作表示相关化合物名称的捷径。

[0310] 缩写

[0311] 下面列举了本文使用的某些缩写和符号的定义。应当理解，该列表不是穷举的，但是对于本领域技术人员而言，下文中未定义的那些缩写和符号的含义将是显而易见的。在描述本发明时，根据元素周期表识别化学元素。

[0312]	ACN/MeCN	乙腈
[0313]	anh	无水
[0314]	Boc	N-叔丁氧羰基
[0315]	$(Boc)_2O$	一缩二碳酸二叔丁酯
[0316]	CDCl3	氘代氯仿
[0317]	conc.	浓度
[0318]	DCM	二氯甲烷
[0319]	DIPEA	二异丙基乙基胺
[0320]	DMAP	4-二甲基氨基吡啶
[0321]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0322]	DMSO	二甲基亚砜
[0323]	$DMSO-d_6$	氘代二甲基亚砜
[0324]	ee	对映体过量
[0325]	Et_2O	乙醚
[0326]	EtOAc	乙酸乙酯
[0327]	g	克
[0328]	h	小时
[0329]	HATU	N-[(二甲基氨基)-1H-1,2,3-三唑并-[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐N-氧化物
[0330]	HCl	盐酸
[0331]	HPLC	高效液相色谱
[0332]	Hz	赫兹
[0333]	L	升
[0334]	LCMS	液相色谱/质谱
[0335]	M	摩尔浓度
[0336]	Mesylate	甲烷磺酸盐
[0337]	MeOH	甲醇
[0338]	OMs	甲烷磺酸盐
[0339]	MsCl	甲磺酰氯,甲烷磺酰氯
[0340]	min	分钟
[0341]	mL	毫升
[0342]	mmol	毫摩尔

[0343] μM 微摩尔浓度

[0344] MS 质谱

[0345] MW 微波

[0346] N 标准浓度

[0347] NMR 核磁共振光谱

[0348] PBr_3 三溴化磷

[0349] pet.ether 石油醚

[0350] prep。 制备性

[0351] rt/RT 室温

[0352] Sat 饱和的

[0353] SFC 超临界流体色谱法

[0354] TFA 三氟乙酸

[0355] TEA 三乙胺

[0356] THF 四氢呋喃

[0357] THP 四氢吡喃基

[0358] TLC 薄层层析

[0359] UPLC 超高效液相色谱

[0360] Ph_3P 三苯基膦

[0361] 分析设备

[0362] ^1H NMR光谱用Varian 400MHz或者Bruker Ultrashield DPX 400MHz仪器记录。

[0363] 化学位移以百万分率(ppm,δ单位)表示。耦合常数(J)以赫兹(Hz)为单位。分裂图案描述了明显的多重性,并指定为s(单峰)、d(双峰)、t(三重峰)、q(四重奏)、dd(双双峰)、dt(双三重峰)、m(多峰)、br(宽)。

[0364] 所有温度以℃报告。

[0365] MS和液相色谱:MS在质量分析范围高达M/Z＝2000的具有PDA检测器-单四极杆和三重四极杆的Waters UPLC或具有四极6120(Agilent)系统的HPLC Agilent 1100上进行记录。

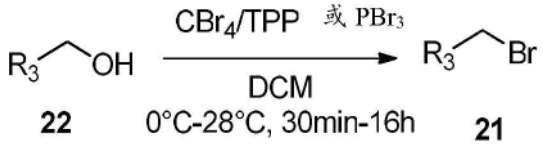
[0366] HPLC/UPLC数据在具有PDA检测器或2695的Waters Alliance机器和具有PDA检测器或HPLC半制备型Agilent 1200的Waters H-Class上记录

[0367] 中间体

[0368] 合成R3-Y中间体

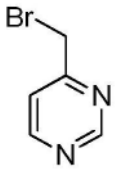
[0369] Y为离去基团如甲磺酸酯基或者卤素,例如氯或者溴。

[0370] 通过在二氯甲烷中用三溴化磷(PBr_3)或者用三苯基膦(Ph_3P)和四溴化碳(CBr_4)在二氯甲烷中在0至28℃处理,将式22的醇官能团转化成相应的溴化物21。

[0371] 

22 21

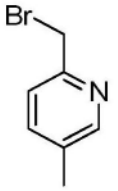
[0372] 中间体1:4-(溴甲基)嘧啶:

[0373] 

1

[0374] 在0℃向嘧啶-4-基甲醇(500mg,4.5454mmol,商业来源:Manchestar)在二氯甲烷(15mL)中的搅拌的溶液添加四溴化碳(2.26g,6.8181mmol)和三苯基膦(1.786g,6.8181mmol)。将反应混合物在26℃搅拌2小时。一旦完成,将反应混合物在减压下在35℃浓缩并将粗化合物通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用13%乙酸乙酯/石油醚洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到4-(溴甲基)嘧啶(270mg,34%),其为红色液体,通过^{1}H-NMR表征。该粗品不经任何纯化就用于后续反应中。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.19(d,J=1.4Hz,1H),8.76(d,J=5.2Hz,1H),7.49(dd,J=5.2,1.4Hz,1H),4.45(s,2H)。

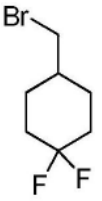
[0375] 中间体2:2-(溴甲基)-5-甲基吡啶:

[0376] 

2

[0377] 在28℃向(5-甲基吡啶-2-基)甲醇(150mg,0.0012mol,商业来源:Combi-Blocks)在二氯甲烷(1.5mL)中的溶液添加三苯基膦(629mg,0.0024mol)。将反应混合物在0℃搅拌15min,然后添加四溴化碳(397mg,0.0012mol)。将反应混合物在28℃搅拌3小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩,得到2-(溴甲基)-5-甲基吡啶(350mg,粗品),其为浅黄色胶状固体MS m/z(M,M+2)=186.1,188.1。该化合物不经任何进一步纯化就用于后续步骤。

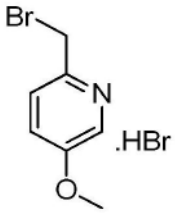
[0378] 中间体3:4-(溴甲基)-1,1-二氟环己烷:

[0379] 

3

[0380] 在26℃向(4,4-二氟环己基)甲醇(1g,0.0066mol,商业来源:J&WPharma)在二氯甲烷(5mL)中的溶液添加三苯基膦(3.4g,0.0133mol),然后在0℃缓慢逐滴添加四溴化碳(2.1g,0.0066mol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将反应混合物在26℃搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物在减压下在26℃浓缩。将粗品与正戊烷(100mL)一起在26℃搅拌10min。将正戊烷层滗析并在减压下浓缩,得到4-(溴甲基)-1,1-二氟环己烷(1.7g),其为无色液体,通过H-NMR表征。该粗品不经任何纯化就用于后续反应中。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.31(d,J=6.4Hz,2H),2.21-2.06(m,2H),2.00-1.90(m,2H),1.83-1.63(m,3H),1.47-1.32(m,2H)。

[0381] 中间体4:2-(溴甲基)-5-甲氧基吡啶氢溴酸盐:

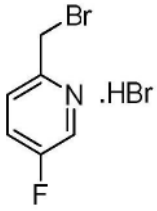
[0382] 

4

[0383] 在0℃向(5-甲氧基吡啶-2-基)甲醇(200mg,0.00143mol,商业来源:Combi-Blocks)在二氯甲烷(2mL)中的溶液添加三溴化磷(0.4mL)。将反应混合物在28℃搅拌2小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩,得到2-(溴甲基)-5-甲氧基吡啶氢溴酸盐(300mg),其为褐色固体。MS m/z[M+H]$^+$&[M+2H]$^+$=202.00和204.0。该化合物不经任何进一步纯化就用于后续步骤。

[0384] (M,M+2)=202.00,204.0

[0385] 中间体5:2-(溴甲基)-5-氟吡啶氢溴酸盐:

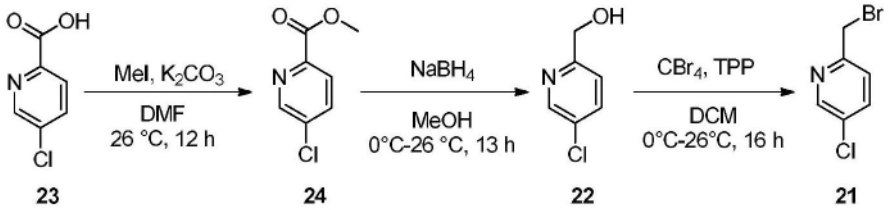
[0386] 

5

[0387] 在0℃向(5-氟吡啶-2-基)甲醇(600mg,4.7244mmol,商业来源:Combi-Blocks)在二氯甲烷(15mL)中的搅拌的溶液中添加三溴化磷(1.5mL)。将反应混合物在26℃搅拌3小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩,得到2-(溴甲基)-5-氟吡啶氢溴酸盐(1.7g),其为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.76-8.62(m,1H),8.12-7.94(m,1H),7.76-7.64(m,1H),4.66(s,2H)。MS m/z[M+H]$^+$=190.09。该化合物不经任何进一步纯化就用于后续步骤。

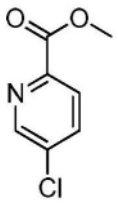
[0388] 用于合成中间体8的反应方案

[0389] 用甲基碘(MeI)和碳酸钾(K_2CO_3)在DMF中在26℃酯化化合物23,得到酯24,将其在甲醇中在0和26℃之间的温度用硼氢化钠($NaBH_4$)还原,提供相应的醇22。

[0390] 

23 24 22 21

[0391] 中间体6:5-氯吡啶-2-甲酸甲基酯:

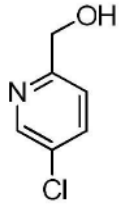
[0392] 

6

[0393] 在26℃向5-氯吡啶-2-甲酸(1g,6.34mmol,商业来源:Combi-Blocks)在N,N-二甲

基甲酰胺(10mL)中的溶液添加碳酸钾(1.75g,12.6mmol),然后添加甲基碘(0.8mL,12.6mmol)。将反应混合物在相同温度搅拌12小时。一旦完成,将反应混合物用冰冷水(100mL)淬灭并用乙酸乙酯(200mL)萃取。将有机层用水(2x100mL)和盐水溶液(100mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩,得到5-氯吡啶-2-甲酸甲基酯(1.2g),其为褐色液体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.77(dd,J=2.4,0.7Hz,1H),8.14(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),8.07(dd,J=8.4,0.7Hz,1H),3.89(s,3H)。MSm/z[M+H]$^+$=172.25。该化合物不经任何进一步纯化就用于后续步骤。

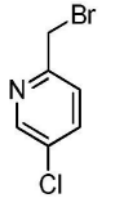
[0394] 中间体7:(5-氯吡啶-2-基)甲醇:

[0395] 

7

[0396] 在0℃向5-氯吡啶-2-甲酸甲基酯(1.2g,0.007mol,中间体6)在甲醇(12mL)中的溶液逐份添加硼氢化钠(0.53g,0.014mol)。将反应混合物在26℃搅拌13小时。一旦完成,将反应混合物冷却至0℃并用冰水(5mL)淬灭。将反应混合物在26℃搅拌30min并用乙酸乙酯(4x20mL)萃取。将有机层用水(2x20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩,得到(5-氯吡啶-2-基)甲醇(500mg,48.5%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.53(d,J=2.3Hz,1H),7.67(dd,J=8.3,2.4Hz,1H),7.26-7.21(m,1H),4.75(s,2H),3.26(s,1H)。MS m/z[M+H]$^+$=144.1。

[0397] 中间体8:2-(溴甲基)-5-氯吡啶:

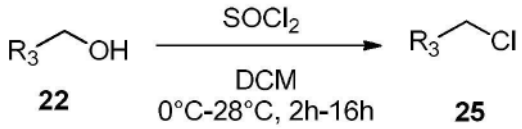
[0398] 

8

[0399] 在26℃向(5-氯吡啶-2-基)甲醇(500mg,0.003mol,中间体7)在二氯甲烷(4mL)中的溶液添加三苯基膦(1.57g,0.006mol),然后在0℃添加四溴化碳(1.15g,0.003mol)在二氯甲烷(1mL)中的溶液。将反应混合物在26℃搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用5%乙酸乙酯/石油醚洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到2-(溴甲基)-5-氯吡啶(200mg,30%),其为浅黄色液体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.53(d,J=2.5Hz,1H),7.67(dd,J=8.3,2.5Hz,1H),7.40(d,J=8.3Hz,1H),4.52(s,2H)。MS m/z[M]=206.9。

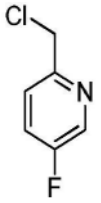
[0400] 用于合成氯化物中间体9、10和11的一般方案

[0401] 将式22的醇官能团使用亚硫酰氯在二氯甲烷中在0至28℃转化成相应的氯化物25。

[0402] 

22 25

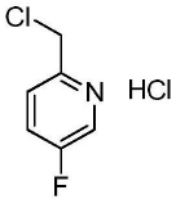
[0403] 中间体9:2-(氯甲基)-5-氟吡啶:

[0404] 

9

[0405] 在0℃向(5-氟吡啶-2-基)甲醇(10g,0.0787mol,商业来源:Combi-Blocks)在二氯甲烷(200mL)中的溶液缓慢添加亚硫酰氯(18.72g,0.1574mol,商业来源:Avra)。使反应混合物达到28℃并搅拌2小时。一旦完成,将反应混合物冷却至0℃,用饱和氯化铵溶液(200mL)淬灭并用二氯甲烷(5x100mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩,得到2-(氯甲基)-5-氟吡啶(7g,47%),其为黄色液体,通过H-NMR表征。该粗品不经任何纯化就用于后续反应中。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.43(d,J=2.8Hz,1H),7.53-7.40(m,2H),4.67(s,2H)。

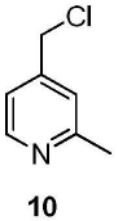
[0406] 中间体9':2-(氯甲基)-5-氟吡啶盐酸盐:

[0407] 

9'

[0408] 在氮气下在室温将亚硫酰氯(0.419mL,5.74mmol,商业来源:Aldrich)逐滴添加至(5-氟吡啶-2-基)甲醇(0.289mL,2.87mmol,商业来源:Combi-Blocks)在二氯甲烷(5.74mL)中的搅拌的溶液。将混合物在室温搅拌16小时。将混合物在减压下浓缩,得到2-(氯甲基)-5-氟吡啶盐酸盐(395mg,2.170mmol,76%),其不经进一步纯化就用于后续步骤。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.68(br s,1H),8.55(d,J=3.0Hz,1H),7.77(dt,J=8.7,3.0Hz,1H),7.63(dd,J=8.6,4.5Hz,1H),4.78(s,2H)。MS m/z$[M+H]^+$=146.10。

[0409] 中间体10:4-(氯甲基)-2-甲基吡啶:

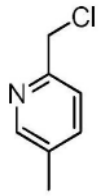
[0410] 

10

[0411] 在0℃向(2-甲基吡啶-4-基)甲醇(500mg,4.06mmol,商业来源:Combi-Blocks)在二氯甲烷(20mL)中的溶液添加亚硫酰氯(0.45mL,1.5mmol)。使反应混合物达到27℃并搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩。将残留物用饱和碳酸氢钠溶液(10mL)中和(pH 7)并用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下蒸发,

得到4-(氯甲基)-2-甲基吡啶(400mg),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.49(d,J=5.1Hz,1H),7.18(s,1H),7.11(dd,J=5.2,1.6Hz,1H),4.50(s,2H),2.57(s,3H)。MS m/z $[M+H]^+$=142.0.

[0412] 中间体11:2-(氯甲基)-5-甲基吡啶:

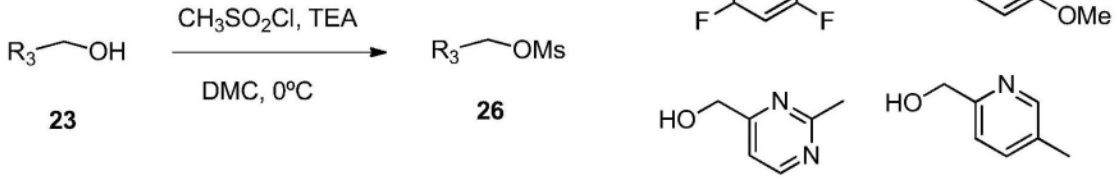
[0413] 

11

[0414] 在0℃向(5-甲基吡啶-2-基)甲醇(500mg,4.06mmol,商业来源:Pharma Blocks)在二氯甲烷(20mL)中的溶液添加亚硫酰氯(0.45mL,6.09mmol)。将反应混合物在27℃搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物用水(10mL)稀释并用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)中和并用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩,得到2-(氯甲基)-5-甲基吡啶(400mg,69%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.41(s,1H),7.52(d,J=7.5Hz,1H),7.36(d,J=7.9Hz,1H),4.65(s,2H),2.35(s,3H)。MS m/z $[M+H]^+$=142.03。

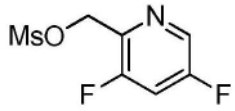
[0415] 用于合成中间体12、13、14和15的一般方案

[0416] 使用甲烷磺酰氯和三乙胺在二氯甲烷(DCM)中在0℃的温度将式R_3CH_2OH的芳族醇23转化成其相应的甲磺酸酯26。

[0417] 

23 26

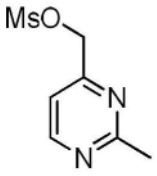
[0418] 中间体12:甲烷磺酸(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基酯:

[0419] 

12

[0420] 在冰浴中,向烧瓶添加二氯甲烷(1mL)、(3,5-二氟吡啶-2-基)甲醇(200mg,1.378mmol,商业来源:Rennothech-China)、三乙胺(229μL,1.654mmol),最后滴加甲烷磺酰氯(118μL,1.516mmol)。将粗品留在相同条件下1.5小时。一旦完成,将混合物在水和DCM之间分配并用DCM(2x)萃取。将有机层经硫酸镁干燥(无水)并过滤。将溶剂在真空条件下蒸发,得到的甲烷磺酸(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基酯(205mg,0.918mmol,66.6%)通过^{1}H NMR表征。该粗品不经任何纯化就用于后续反应中。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.40(d,J=2.5Hz,1H),7.32-7.27(m,1H),5.40(d,J=2.0Hz,2H),3.11(s,3H)。

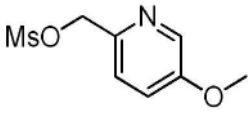
[0421] 中间体13:甲烷磺酸(2-甲基嘧啶-4-基)甲基酯:

[0422] 

13

[0423] 在冰浴中，向烧瓶添加二氯甲烷(1mL)、(2-甲基嘧啶-4-基)甲醇(200mg，1.611mmol，商业来源：Chembridge-USA)、三乙胺(268μL，1.933mmol)和最后滴加甲烷磺酰氯(138μL，1.772mmol)。将粗品留在相同条件下1.5小时。一旦完成，将反应混合物在水和DCM之间分配并用DCM(2x)萃取。将有机层经硫酸镁干燥(无水)并过滤。将溶剂在真空条件下蒸发，得到甲烷磺酸(2-甲基嘧啶-4-基)甲基酯(245mg，1.212mmol，75％)，其通过^{1}H NMR和LCMS表征。该粗品不经任何纯化就用于后续反应中。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ8.71(d，J＝5.1Hz，1H)，7.31(d，J＝5.1Hz，1H)，5.25(s，2H)，2.74(s，3H)。MS m/z$[M+H]^+$＝203.21

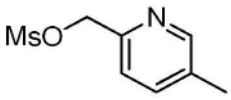
[0424] 中间体14：甲烷磺酸(5-甲氧基吡啶-2-基)甲基酯：

[0425] 

14

[0426] 在冰浴中，向烧瓶添加二氯甲烷(1mL)、(5-甲氧基吡啶-2-基)甲醇(200mg，1.437mmol，商业来源：ARK PHARM-USA AK)、三乙胺(239μL，1.725mmol)和最后滴加甲烷磺酰氯(123μL，1.581mmol)。将粗品留在相同条件下1.5小时。一旦完成，将反应混合物在水和DCM之间分配并用DCM(2x)萃取。将有机层经硫酸镁干燥(无水)并过滤。将溶剂在真空条件下蒸发，得到甲烷磺酸(5-甲氧基吡啶-2-基)甲基酯(312mg，1.437mmol)，其通过LCMS表征。该粗品不经任何纯化就用于后续反应中。MS m/z$[M+H]^+$＝218.10

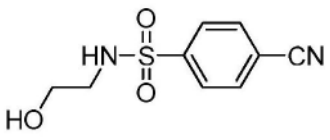
[0427] 中间体15：甲烷磺酸(5-甲基吡啶-2-基)甲基酯：

[0428] 

15

[0429] 在冰浴中，向烧瓶添加二氯甲烷(1mL)、三乙胺(270μL，1.949mmol)、(5-甲基吡啶-2-基)甲醇(211μL，1.624mmol，商业来源：AstaTech)和最后滴加甲烷磺酰氯(139μL，1.786mmol)。将粗品留在相同条件下1.5小时。一旦完成，将反应混合物在水和DCM之间分配并用DCM(2x)萃取。将有机层经硫酸镁(无水)干燥并过滤。将溶剂在真空条件下蒸发，得到甲烷磺酸(5-甲基吡啶-2-基)甲基酯(327mg，1.624mmol)，其通过LCMS表征。该粗品不经任何纯化就用于后续反应中。MS m/z$[M+H]^+$＝202.10

[0430] 中间体16：4-氰基-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺：

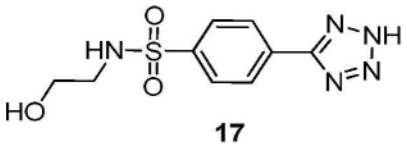
[0431] 

16

[0432] 在0℃向4-氰基苯-1-磺酰氯(50g，0.2487mol，商业来源：Combi-Blocks)、2-氨基

乙醇(18.2g,0.2985mol,商业来源:Combi-Blocks)在四氢呋喃(500mL)中的溶液添加三乙胺(64mL,0.4974mol,商业来源:Alfa)。将温度升至28℃,并将反应混合物在相同温度搅拌2小时。一旦完成,将反应混合物溶解在乙酸乙酯(1000mL)中并用水(3x300mL)洗涤。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用40%乙酸乙酯/己烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到4-氰基-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(30g,53%),其为浅黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.07(d,J=8.3Hz,2H),7.94(d,J=8.3Hz,2H),7.93(s,1H),4.69(t,J=5.6Hz,1H),3.39-3.32(m,2H),2.86-2.79(d,J=5.0Hz,2H)。MS m/z[M-H]$^-$=225.26。

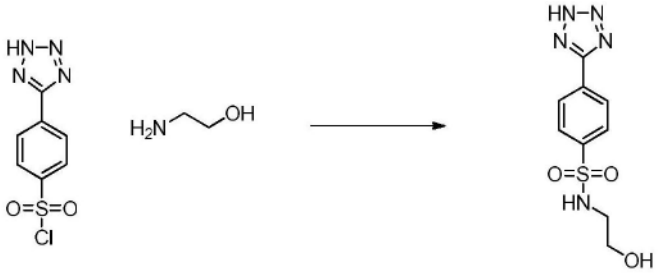
[0433] 中间体17:N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[0434] 

17

[0435] 在28℃向4-氰基-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(10g,0.0442mol,中间体16)在N,N-二甲基甲酰胺(1000mL)中的溶液添加叠氮钠(28.7g,0.442mol)和氯化铵(23.6g,0.442mol)。将反应混合物加热至100℃并在相同温度搅拌3小时。一旦完成,将反应混合物冷却至0℃,用1N HCl(500mL)淬灭并在0℃搅拌2小时。将析出的固体过滤并在真空下干燥,得到N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(6g,49%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.87(br s,1H),8.37-8.28(m,2H),8.02-7.97(m,2H),7.88-7.82(m,1H),3.38(t,J=6.2Hz,2H),2.90-2.80(m,2H)。MS m/z[M+H]$^+$=270.1。

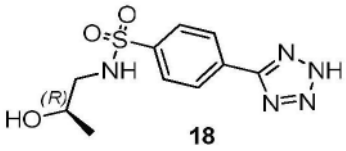
[0436] 中间体17':N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[0437] 

17'

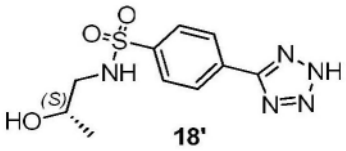
[0438] 在0℃在氮气下将溶解在四氢呋喃(25.5mL)中的4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰氯(2.5g,10.22mmol,商业来源:Achem嵌段-USA)逐滴添加至2-氨基乙醇(1.248g,20.44mmol,商业来源:Aldrich)在四氢呋喃(25.5mL)中的搅拌的溶液。将混合物在室温搅拌16小时。将反应混合物用1N HCl淬灭并用DCM萃取。将有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到N-(2-羟基乙基)-4-(1H-四唑-5-基)苯磺酰胺(2g,7.43mmol,72.7%),其不经进一步纯化就用于后续步骤。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.26-8.20(m,2H),8.02-7.97(m,2H),7.80(t,J=5.8Hz,1H),4.63(br s,1H),3.37(t,J=6.2Hz,2H),2.84(q,J=6.1Hz,2H)。MS m/z[M+H]$^+$=270.18

[0439] 中间体18:(R)-N-(2-羟基丙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[0440] 
18

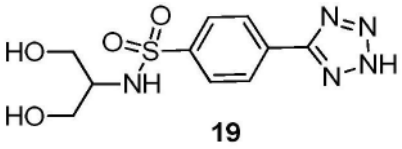
[0441] 在室温在氮气下将溶解在四氢呋喃(0.7mL)中的4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰氯(802mg,3.28mmol,商业来源:Achem嵌段-USA)逐滴添加至(R)-1-氨基丙-2-醇(516μL,6.56mmol,商业来源:Aldrich)在四氢呋喃(0.7mL)中的搅拌的溶液。将混合物在室温搅拌过夜。一旦完成,将5N HCl(7mL)添加至反应混合物并用20mL DCM/MeOH(10%)(x4)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到白色固体(R)-N-(2-羟基丙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(553mg,1.952mmol,59.5%),其不经进一步纯化就用于后续步骤。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.24(d,J=8.6Hz,2H),8.01(d,J=8.6Hz,2H),7.79(t,J=6.2Hz,1H),3.62-3.57(m,1H),2.76-2.66(m,2H),1.00(d,J=6.1Hz,3H)。MS m/z[M+H]$^+$=284.17

[0442] 中间体18':(S)-N-(2-羟基丙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[0443] 
18'

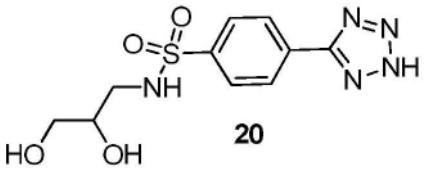
[0444] 在室温在氮气下将溶解在四氢呋喃(1.2mL)中的4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰氯(150mg,0.613mmol,商业来源:Achemblock-USA)逐滴添加至(S)-1-氨基丙-2-醇(62.8μL,0.797mmol,商业来源:Aldrich)在四氢呋喃(1.2mL)中的搅拌的溶液。将混合物在室温搅拌1.5小时。一旦反应完成,将2N HCl添加至反应混合物并用DCM/MeOH(10%)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到白色固体(S)-N-(2-羟基丙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(110mg,0.388mmol,63%),其不经进一步纯化就用于后续步骤。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.24(d,J=8.6Hz,2H),8.01(d,J=8.3Hz,2H),7.77(t,J=6.2Hz,1H),3.64-3.56(m,1H),2.76-2.64(m,2H),1.00(d,J=6.1Hz,3H)。MS m/z[M+H]$^+$=284.2

[0445] 中间体19:N-(1,3-二羟基丙-2-基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[0446] 
19

[0447] 在0℃在氮气下将溶解在四氢呋喃(5.5mL)中的4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰氯(0.400g,1.635mmol,商业来源:Achemblock-USA)逐滴添加至2-氨基丙烷-1,3-二醇(0.298g,3.27mmol,商业来源:Aldrich)在四氢呋喃(5.5mL)中的搅拌的溶液。将混合物在室温搅拌16小时。将反应混合物用1N HCl淬灭并用DCM萃取。将有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到N-(1,3-二羟基丙-2-基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(0.268g,0.716mmol,43.8%)。产物不经进一步纯化就用于后续步骤。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.27-8.16(m,2H),8.08-8.02(m,2H),8.02-7.98(m,1H),7.82-7.77(m,1H),7.68(d,J=7.8Hz,1H),3.44-3.23(m,5H),3.18-3.03(m,1H)。

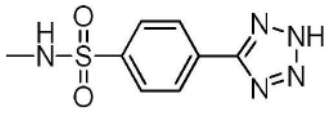
[0448] 中间体20:N-(2,3-二羟基丙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[0449] 

20

[0450] 在0℃在氮气下将溶解在四氢呋喃(1.6mL)中的4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰氯(0.100g,0.409mmol,商业来源:Achemblock-USA)逐滴添加至3-氨基丙烷-1,2-二醇(0.158mL,2.044mmol,商业来源:Aldrich)在四氢呋喃(1.6mL)中的搅拌的溶液。将混合物在室温搅拌16小时。将反应混合物用1N HCl淬灭并用DCM萃取。将有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到N-(2,3-二羟基丙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(60mg,0.200mmol,49%)。产物不经进一步纯化就用于后续步骤。MS m/z[M+H]$^+$=300.21

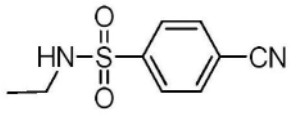
[0451] 中间体21:N-甲基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[0452] 

21

[0453] 在27℃向4-氰基-N-甲基苯磺酰胺(500mg,2.551mmol,商业来源:Combi-Blocks)在N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的溶液添加叠氮钠(1.65g,25.51mmol)和氯化铵(1.36g,25.51mmol)。将反应混合物加热至120℃并搅拌5小时。一旦完成,将反应混合物冷却至27℃,用1N HCl(30mL)淬灭并用乙酸乙酯(3x60mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩,得到N-甲基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(800mg,粗品),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.28-8.20(m,2H),8.03-7.97(m,2H),7.61(q,J=4.8Hz,1H),2.47(d,J=5.0Hz,3H)。MS m/z[M+H]$^+$=240.08

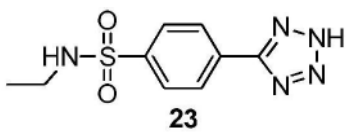
[0454] 中间体22:4-氰基-N-乙基苯磺酰胺:

[0455] 

22

[0456] 在27℃向4-氰基苯-1-磺酰氯(2g,9.92mmol,商业来源:Aldrich)在二氯甲烷(30mL)中的溶液添加乙基胺盐酸盐(890mg,10.91mmol,商业来源:Avra)和三乙胺(2.5g,24.75mmol)。将反应混合物在27℃搅拌1小时。一旦完成,将反应混合物倒入水(100mL)中并用二氯甲烷(3x80mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗品用二氯甲烷(2mL)和石油醚(20mL)的混合物洗涤,得到4-氰基-N-乙基苯磺酰胺(1.5g,69%),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.03-7.95(m,2H),7.87-7.76(m,2H),4.43(br s,1H),3.12-3.03(m,2H),1.14(t,J=7.2Hz,3H)。MS m/z[M-H]$^-$=209.05

[0457] 中间体23:N-乙基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

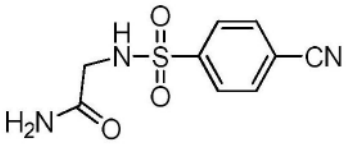
[0458] 

23

[0459] 在27℃向4-氰基-N-乙基苯磺酰胺(500mg,2.38mmol,中间体22)在N,N-二甲基甲

酰胺(10mL)中的溶液添加叠氮钠(1.55g,23.809mmol)和氯化铵(1.27g,23.809mmol)。将反应混合物加热至120℃并在相同温度搅拌5小时。一旦完成,将反应混合物冷却至27℃,用1N HCl(60mL)淬灭并用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗品用二氯甲烷(2mL)和正戊烷(10mL)的混合物洗涤,得到N-乙基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(700mg,97%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.33-8.18(m,2H),8.01(d,J=8.5Hz,2H),7.74(t,J=5.7Hz,1H),2.86-2.76(m,2H),1.00(t,J=7.2Hz,3H)。MS m/z[M+H]$^+$=254.10。

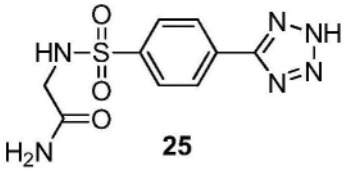
[0460] 中间体24:2-(4-氰基苯基磺酰氨基)乙酰胺:

[0461] 

24

[0462] 在28℃向4-氰基苯-1-磺酰氯(5g,0.0248mol,商业来源:Combi-Blocks)在四氢呋喃(100mL)中的溶液添加三乙胺(5g,0.0496mol),然后在0℃添加2-氨基乙酰胺(1.84g,0.0248mol,商业来源:Combi-Blocks)。使反应混合物达到28℃并在相同温度搅拌2小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩。将残留物溶解在乙酸乙酯(100mL)中并用水(3x50mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩,得到2-(4-氰基苯基磺酰氨基)乙酰胺(4g,67%),其为浅黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.23(s,1H),8.08(d,J=8.5Hz,2H),8.00-7.92(m,2H),7.32(s,1H),7.08(s,1H),3.46(s,2H)。MS m/z[M-H]$^-$=238.2

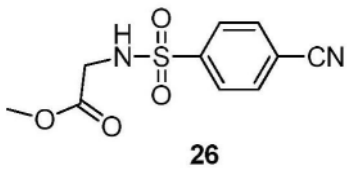
[0463] 中间体25:2-(4-(2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺:

[0464] 

25

[0465] 在28℃向2-(4-氰基苯基磺酰氨基)乙酰胺(4g,0.0167mol,中间体24)在N,N-二甲基甲酰胺(40mL)中的溶液添加叠氮钠(10.8g,0.1673mol)和氯化铵(8.9g,0.1673mol)。将反应混合物加热至100℃并搅拌3小时。一旦完成,将反应混合物冷却至28℃并在0℃用1N HCl(30mL)缓慢淬灭并搅拌30min。将析出的固体过滤并在真空下干燥,得到2-(4-(2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺(3g,51%),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.31-8.14(m,2H),8.13-7.99(m,3H),7.27(s,1H),7.06(s,1H),3.45(d,J=6.1Hz,2H)。MS m/z[M+H]$^+$=283.15。

[0466] 中间体26:2-(4-氰基苯基磺酰氨基)乙酸甲基酯:

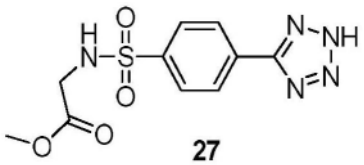
[0467] 

26

[0468] 在28℃向2-氨基乙酸甲基酯盐酸盐(310mg,0.0024mol,商业来源:Aldrich)在二氯甲烷(5mL)中的溶液添加三乙胺(0.64mL,0.0048mol),然后在0℃逐份添加4-氰基苯-1-

磺酰氯(500mg,0.0024mol,商业来源:Combi-Blocks)。将反应混合物在28℃搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩。将残留物溶解在水(50mL)中并用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下蒸发,得到2-(4-氰基苯基磺酰氨基)乙酸甲基酯(500mg,76%),其为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.53(t,J=6.1Hz,1H),8.07(d,J=8.5Hz,2H),7.99-7.89(m,2H),3.80(d,J=6.1Hz,2H),3.52(s,3H)。MS m/z[M-H]$^-$=253.05

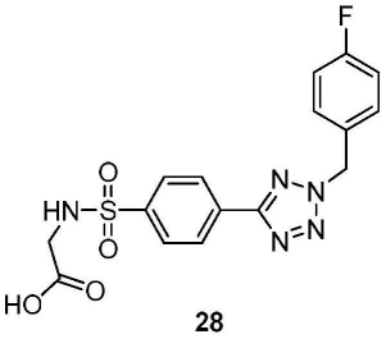
[0469] 中间体27:2-(4-(2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酸甲基酯:

[0470] 

27

[0471] 在28℃向2-(4-氰基苯基磺酰氨基)乙酸甲基酯(500mg,0.0019mol,中间体26)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液添加叠氮钠(1.2g,0.0196mol)和氯化铵(1g,0.0196mol)。将反应混合物加热至100℃并在相同温度搅拌3小时。一旦完成,将反应混合物冷却至0℃并在0℃用1N HCl(2mL)淬灭。将析出的固体化合物过滤并在真空下干燥,得到2-(4-(2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酸甲基酯(400mg,57%),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.40(t,J=6.2Hz,1H),8.26-8.19(m,2H),8.00(dd,J=8.7,2.3Hz,2H),3.79(d,J=6.2Hz,2H),3.52(s,3H)。MS m/z[M-H]$^-$=296.06

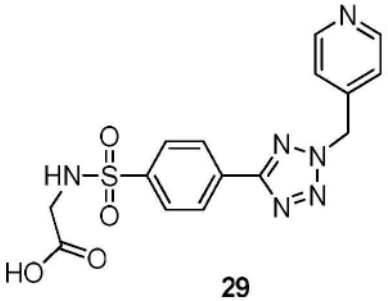
[0472] 中间体28:2-(4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酸:

[0473] 

28

[0474] 在28℃向2-(4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酸酯(380mg,0.0009mol)在四氢呋喃(3.8mL)和甲醇(3.8mL)的混合物中的溶液添加氢氧化锂一水合物(78mg,0.0013mol)在水(1.9mL)中的溶液。将反应混合物在相同温度搅拌3小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩。将残留物用水(30mL)稀释并在0℃用1N HCl(10mL)酸化(pH 2)。将析出的固体化合物过滤并在真空下干燥,得到2-(4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酸(220mg,59%),其为白色固体。MS m/z[M+H]$^+$=392.14

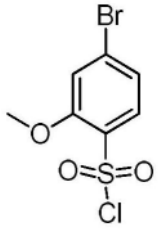
[0475] 中间体29:2-(4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酸:

[0476] 

29

[0477] 在28℃向2-(4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酸酯(416mg,0.001mol)在四氢呋喃(4.1mL)和甲醇(4.1mL)的混合物中的溶液添加氢氧化锂一水合物(89mg,0.0021mol)在水(2mL)中的溶液。将反应混合物在相同温度搅拌2小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩。将残留物用水(20mL)稀释并用1N HCl(5mL)中和(pH-7-8)。将析出的固体化合物过滤并在真空下干燥,得到2-(4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酸(245mg,65%),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.84-12.56(br s,1H),8.61(d,J=5.7Hz,2H),8.24(d,J=8.3Hz,3H),7.97(d,J=8.5Hz,2H),7.35(d,J=5.9Hz,2H),6.15(s,2H),3.64(d,J=5.0Hz,2H)。MS m/z[M+H]$^{+}$=375.06

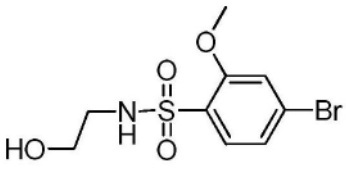
[0478] 中间体30:4-溴-2-甲氧基苯-1-磺酰氯:

[0479] 

30

[0480] 向氯化磺酸(54mL,商业来源:Avra)逐滴添加1-溴-3-甲氧基苯(50g,0.568mol,商业来源:Avra),保持反应混合物温度在-5℃。将反应混合物在0℃搅拌3小时。一旦完成,将反应混合物缓慢倒入冰(500g)中并用乙酸乙酯(5x1 L)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用3%乙酸乙酯/石油醚洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到4-溴-2-甲氧基苯-1-磺酰氯(1.6g,粗品),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.82(d,J=8.3Hz,1H),7.28(d,J=2.2Hz,1H),7.24-7.26(m,1H),4.07(s,3H)。

[0481] 中间体31:4-溴-N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基苯磺酰胺:

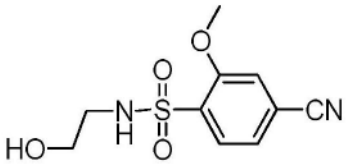
[0482] 

31

[0483] 在28℃向4-溴-2-甲氧基苯-1-磺酰氯(1.6g,0.00565mol,中间体30)在二氯甲烷(20mL)中的溶液添加三乙胺(1.1g,0.0113mol)并搅拌10min.。然后在28℃添加2-氨基乙醇(413mg,0.0067mol,商业来源:Alfa Aesar)并在相同温度搅拌2小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩。将残留物用正戊烷(5x50mL)洗涤并将固体化合物在真空下干燥,得到

4-溴-N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基苯磺酰胺(1.2g,55%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.65-7.60(m,1H),7.44(d,J=1.8Hz,1H),7.30-7.26(m,1H),7.24-7.17(m,1H),4.67(t,J=5.6Hz,1H),3.92(s,3H),3.35-3.30(m,2H),2.86-2.76(m,2H)。MS m/z[M+2H]$^+$=310.02。

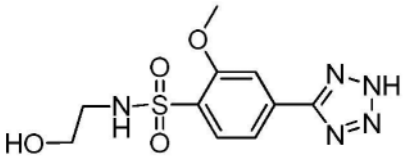
[0484] 中间体32:4-氰基-N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基苯磺酰胺:

[0485] 

32

[0486] 在28℃向4-溴-N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基苯磺酰胺(1g,0.0032mol,中间体31)和氰化锌(2.4g,0.021mol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的氩气吹扫的溶液添加四(三苯基膦)钯(0)(1.8g,0.0016mol)。将反应混合物在微波中在175℃搅拌30min。一旦完成,将反应混合物冷却至28℃并在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用60%乙酸乙酯/石油醚洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到4-氰基-N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基苯磺酰胺(450mg,49%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.86(d,J=8.1Hz,1H),7.74(d,J=1.3Hz,1H),7.54(dd,J=8,1.4Hz,1H),7.40(t,J=5.8Hz,1H),4.60(t,J=5.6Hz,1H),3.95(s,3H),3.37-3.30(m,2H),2.90-2.81(m,2H)。MS m/z[M-H]$^-$=255.14.

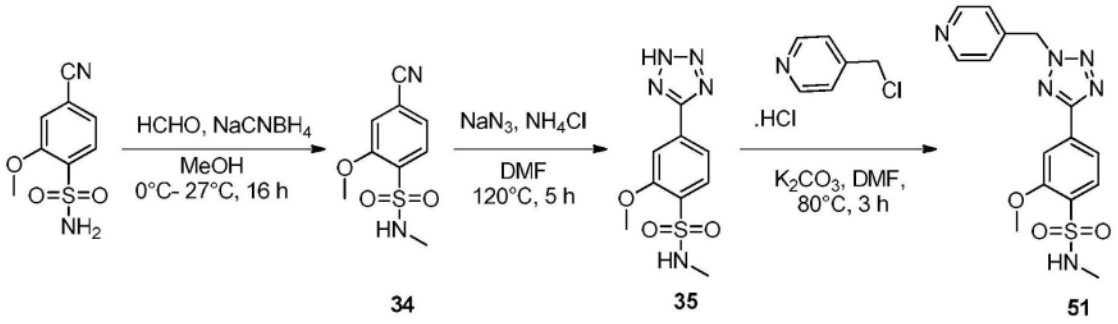
[0487] 中间体33:N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[0488] 

33

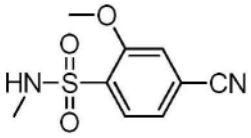
[0489] 在28℃向4-氰基-N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基苯磺酰胺(450mg,0.00175mol,中间体32)在N,N-二甲基甲酰胺(4.5mL)中的溶液添加叠氮钠(1.1g,0.0175mol)和氯化铵(0.93g,0.0175mol)。将反应混合物加热至100℃并在相同温度搅拌3小时。一旦完成,将反应混合物冷却至0℃并在0℃用1MHCl(30mL)淬灭。将反应混合物在减压下浓缩。将粗品在28℃在二氯甲烷(10mL)中与15%甲醇一起搅拌1小时。过滤并将滤液在减压下蒸发,得到N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(820mg,粗品),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.04-7.89(m,2H),7.40(br s,1H),7.32-7.22(m,1H),7.14(br s,1H),4.02(s,3H),3.45-3.37(m,2H),2.91-2.82(m,2H)。MS m/z[M+H]$^+$=300.19。

[0490] 用于合成中间体34、35和实施例51的反应方案

[0491] 

34 35 51

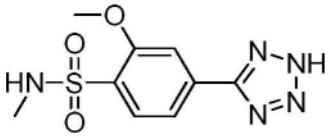
[0492] 中间体34:4-氰基-2-甲氧基-N-甲基苯磺酰胺:

[0493] 

34

[0494] 在4-氰基-2-甲氧基苯磺酰胺(500mg,2.356mmol,商业来源:Enamine)在甲醇(15mL)中的溶液中,将pH用1N HCl(0.2mL)调节至4。然后,在0℃添加甲醛(30%水溶液)(2.5mL,商业来源:Chemlabs),然后在0℃添加氰基硼氢化钠(296mg,4.71mmol)。将反应混合物温度缓慢升至27℃并搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩。将残留物用氨溶液(30%水溶液)碱化并用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。将有机层用盐水(2x50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用50%乙酸乙酯/石油醚洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到4-氰基-2-甲氧基-N-甲基苯磺酰胺(400mg,75%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.86(d,J=8.1Hz,1H),7.77(d,J=1.1Hz,1H),7.56(dd,J=8.0,1.2Hz,1H),7.37(m,1H),3.96(s,3H),2.43(d,J=5.0Hz,3H)。MS m/z[M+H]$^+$=225.08。

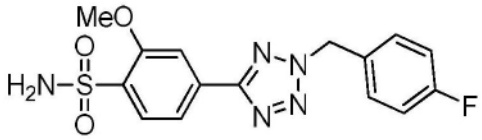
[0495] 中间体35:2-甲氧基-N-甲基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[0496] 

35

[0497] 在27℃向4-氰基-2-甲氧基-N-甲基苯磺酰胺(400mg,1.769mmol,中间体34)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液添加叠氮钠(1.15g,17.69mmol)和氯化铵(950mg,17.76mmol)。将反应混合物加热至120℃并在相同温度搅拌5小时。通过TLC监测反应进展。一旦反应完成,将反应混合物冷却至27℃,用1N HCl(30mL)淬灭并用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩。将残留物在27℃与二氯甲烷(10mL)一起搅拌20min。将固体过滤并在真空下干燥,得到2-甲氧基-N-甲基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(300mg,粗品),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.93(d,J=7.9Hz,1H),7.84(d,J=1.3Hz,1H),7.77(d,J=7.9Hz,1H),7.25(m,1H),4.01(s,3H),2.44(d,J=5.0Hz,3H)。MS m/z[M-H]$^-$=268.08。

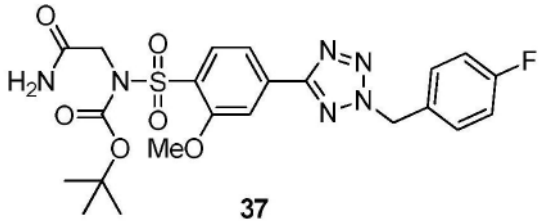
[0498] 中间体36:4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯磺酰胺:

[0499] 

36

[0500] 在氮气气氛下将N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(356μL,2.037mmol)添加至2-甲氧基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(260mg,1.019mmol,中间体51)和1-(溴甲基)-4-氟苯(191μL,1.528mmol,商业来源:Aldrich)在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(3395μL)中的搅拌的溶液。将溶液在室温搅拌5小时。将反应混合物用水稀释并用DCM萃取两次。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩,得到油状物,将其用CH_2Cl_2洗涤并过滤白色固体,得到4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯磺酰胺(243mg,65.7%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.90(d,J=7.8Hz,1H),7.78-7.69(m,2H),7.56-7.46(m,2H),7.31-7.19(m,4H),6.04(s,2H),4.01(s,3H)。MS m/z[M+H]$^+$=419.19。

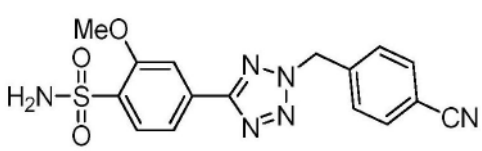
[0501] 中间体37:(2-氨基-2-氧代乙基)((4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯:

[0502] 

37

[0503] 向4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯磺酰胺(240mg,0.660mmol,中间体36)在四氢呋喃(2.7mL)中的溶液添加一缩二碳酸二叔丁酯(0.455mL,1.981mmol)、Et_3N(0.110mL,0.793mmol)和DMAP(40.3mg,0.330mmol)。将所得白色溶液在室温搅拌20min。反应混合物几乎立刻变成白色和变得更加粘稠。然后,添加碳酸钾(183mg,1.321mmol)和2-溴乙酰胺(193mg,1.400mmol)。在室温搅拌反应混合物。在90min之后,反应混合物变成黄色和不再粘稠。将混合物在室温搅拌16小时。将反应用饱和$NaHCO_3$淬灭并用EtOAc(x2)萃取。将有机层用饱和NaCl洗涤,经硫酸钠干燥并过滤。将溶剂在减压下蒸发,得到(2-氨基-2-氧代乙基)((4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯(240mg,0.461mmol,69.8%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.06(d,J=8.1Hz,1H),7.89-7.74(m,2H),7.57-7.49(m,2H),7.46(br s,1H),7.31-7.21(m,2H),7.09(br s,1H),6.05(s,2H),4.32(s,2H),4.01(s,3H),1.18(s,9H)。MS m/z[M+H]$^+$=521.25。

[0504] 中间体38:4-(2-(4-氰基苄基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯磺酰胺:

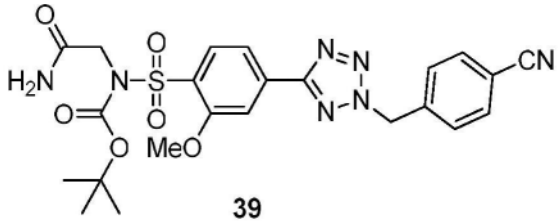
[0505] 

38

[0506] 在氮气气氛下将N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(233μL,1.332mmol)添加至2-甲氧基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(170mg,0.666mmol,中间体51)和4-(溴甲基)苯甲腈(157mg,0.799mmol,商业来源:Aldrich)在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(2220μL)中的搅拌的溶液。将溶

液在室温搅拌5小时。将反应混合物用水稀释并用DCM萃取两次。将有机层经无水硫酸钠干燥，过滤并将滤液在减压下浓缩，得到油状物，将其用CH_2Cl_2洗涤，得到白色固体，过滤白色固体。将固体用MeOH研磨，得到白色固体4-(2-(4-氰基苄基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯磺酰胺(150mg,0.405mmol,60.8%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.94-7.86(m,3H),7.80-7.70(m,2H),7.59(d,J=8.1Hz,2H),7.24(s,2H),6.19(s,2H),4.01(s,3H)。MS m/z[M+H]$^+$=371.10。

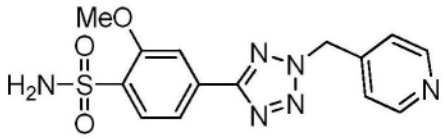
[0507] 中间体39:(2-氨基-2-氧代乙基)((4-(2-(4-氰基苄基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯:

[0508] 

39

[0509] 向4-(2-(4-氰基苄基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯磺酰胺(150mg,0.405mmol,中间体38)在四氢呋喃(7mL)中的溶液添加一缩二碳酸二叔丁酯(0.279mL,1.215mmol)、Et_3N(0.068mL,0.486mmol)和DMAP(24.74mg,0.202mmol)。将所得白色溶液在室温搅拌20min。反应混合物几乎立刻变成白色和变得更加粘稠。然后，添加碳酸钾(112mg,0.810mmol)和2-溴乙酰胺(118mg,0.859mmol)。在室温搅拌反应混合物。在90min之后，反应混合物变成黄色和不再粘稠。将混合物在室温搅拌16小时。将反应用饱和$NaHCO_3$淬灭并用EtOAc(x2)萃取。将有机层用饱和NaCl洗涤，经硫酸钠干燥并过滤。将溶剂在减压下蒸发，得到(2-氨基-2-氧代乙基)((4-(2-(4-氰基苄基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯(240mg,0.364mmol,90%)。产物不经进一步纯化就用于后续步骤中并且在后续步骤中表征。

[0510] 中间体40:2-甲氧基-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

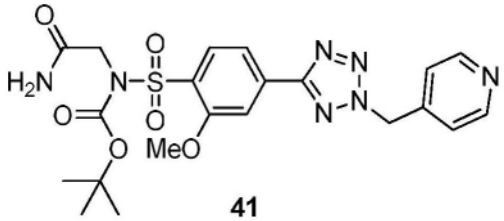
[0511] 

40

[0512] 在氮气气氛下将N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(349μL,1.998mmol)添加至2-甲氧基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(170mg,0.666mmol,中间体51)和4-(溴甲基)吡啶氢溴酸盐(202mg,0.799mmol,商业来源:Aldrich)在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(2220μL)中的搅拌的溶液。在10分钟之后，混合物变成黑色。将溶液在室温搅拌3小时。将混合物在室温搅拌历经周末。添加4-(溴甲基)吡啶氢溴酸盐(238mg,0.940mmol,商业来源:Aldrich)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(411μL,2.351mmol)，并将混合物在室温搅拌2小时。存在一些起始材料，所以将混合物在50℃加热2小时。将反应混合物用水稀释并用DCM萃取两次。将粗化合物通过快速柱色谱法纯化(硅胶;EtOAc-环己烷0/100至100/0)25min。将级分收集并真空浓缩，得到2-甲氧基-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(150mg,0.433mmol,65%)，其为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ8.65-8.56(m,1H),7.91(d,J=8.6Hz,1H),7.80-7.71(m,

2H),7.38-7.30(m,2H),7.25(s,2H),6.15(s,2H),4.01(s,3H)。MS m/z[M+H]$^+$=347.10。

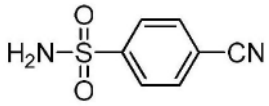
[0513] 中间体41:(2-氨基-2-氧代乙基)((2-甲氧基-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯:

[0514] 

41

[0515] 向2-甲氧基-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(150mg,0.433mmol,中间体40)在无水四氢呋喃(10mL)中的溶液添加一缩二碳酸二叔丁酯(0.298mL,1.299mmol)、Et_3N(0.072mL,0.520mmol)和DMAP(26.5mg,0.217mmol)。将所得白色溶液在室温搅拌20min。反应混合物几乎立刻变成白色和变得更加粘稠。然后,添加碳酸钾(120mg,0.866mmol)和2-溴乙酰胺(71.7mg,0.520mmol)。在室温搅拌反应混合物。在90min之后,反应混合物变成黄色和不再粘稠。将混合物在室温搅拌16小时。将反应用饱和$NaHCO_3$淬灭并用EtOAc(x2)萃取。将有机层用饱和NaCl洗涤,经硫酸钠干燥并过滤。将溶剂在减压下蒸发,得到(2-氨基-2-氧代乙基)((2-甲氧基-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯(35mg,0.070mmol,16%)。MS m/z[M+H]$^+$=504.20。

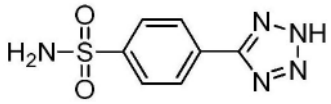
[0516] 中间体42:4-氰基苯磺酰胺:

[0517] 

42

[0518] 在27℃向4-氰基苯-1-磺酰氯(10g,49.59mmol,商业来源:Combi-Blocks)在二氯甲烷(100mL)中的溶液添加氨水(25%)(50mL)并在相同温度搅拌3小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩。将得到的固体与10%甲醇一起在二氯甲烷(150mL)中在27℃搅拌1小时。过滤固体化合物并在真空下干燥,得到4-氰基苯磺酰胺(8g,粗品),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.13-8.03(m,2H),7.99-7.92(m,2H),7.59-7.47(br s,2H)。MS m/z[M-H]$^-$=180.97。

[0519] 中间体43:4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

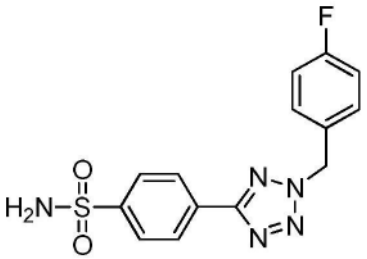
[0520] 

43

[0521] 在27℃向4-氰基苯磺酰胺(3.8g,20.88mmol,中间体42或者商业来源:Combi-Blocks)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液添加叠氮钠(13.57g,208.73mmol)和氯化铵(11.17g,208.78mmol)。将反应混合物加热至120℃并在相同温度搅拌5小时。一旦完成,将反应混合物冷却至27℃,用1N HCl(150mL)淬灭并用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩。将残留物与二氯甲烷(10mL)一起在27℃搅拌30min并过滤。将固体在真空下干燥,得到4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(3.2g,68%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.23(d,J=8.5Hz,2H),8.04(d,J=8.5Hz,2H),7.53

(s,2H)。MS m/z[M-H]⁻＝224.03。

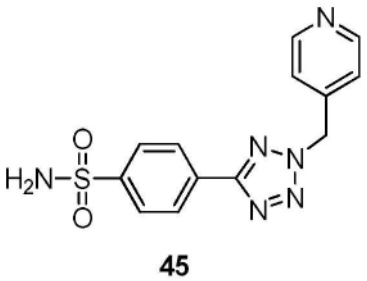
[0522] 中间体44:4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[0523] 

44

[0524] 在27℃向4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(1g,4.444mmol,中间体43或者商业来源:Butt-Park)、碳酸钾(1.23g,8.9mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液添加4-氟苄基溴(418mg,2.224mmol,商业来源:Apollo Scientific)。将所得反应混合物在27℃搅拌2小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用60%乙酸乙酯/石油醚洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(400mg,27%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.23(d,J＝8.5Hz,2H),7.99(d,J＝8.5Hz,2H),7.57-7.45(m,4H),7.25(s,2H),6.03(s,2H)。MS m/z[M+H]⁺＝333.92。

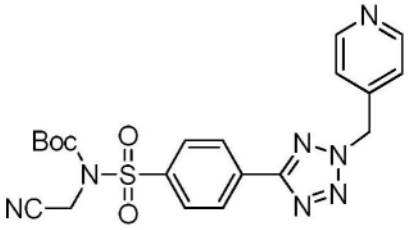
[0525] 中间体45:4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[0526] 

45

[0527] 在27℃向4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(1g,4.444mmol,中间体43或者商业来源:Butt-Park)、碳酸钾(1.23g,8.9mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液添加4-(氯甲基)吡啶盐酸盐(729mg,4.444mmol,商业来源:Combi-Blocks)并在相同温度搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用10%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(250mg,25%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.66-8.58(m,2H),8.31-8.22(m,2H),8.04-7.97(m,2H),7.56-7.49(m,2H),7.39-7.31(m,2H),6.14(s,2H)。MS m/z[M+H]⁺＝317.2。

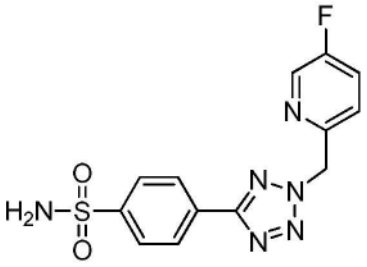
[0528] 中间体46:(氰基甲基)((4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯:

[0529] 

46

[0530] 在27℃向4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(250mg,0.79mmol,中间体45)、4-(二甲基氨基)吡啶(48.2mg,0.395mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液添加Boc-酸酐(0.7mL,3.16mmol)和三乙胺(0.15mL,1.106mmol)。将反应混合物在27℃搅拌3小时,然后在27℃添加碳酸钾(218mg,1.58mmol)和溴乙腈(0.15mL,2.133mmol)。将所得反应混合物在相同温度搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液(100mL)淬灭并用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用4%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到(氰基甲基)((4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯(100mg,粗品),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.61(d,J=5.9Hz,2H),8.41-8.32(m,2H),8.16(d,J=8.3Hz,2H),7.36(d,J=5.9Hz,2H),6.16(s,2H),4.94(s,2H),1.31(s,9H)。MS m/z[M+H]$^+$=456.01。

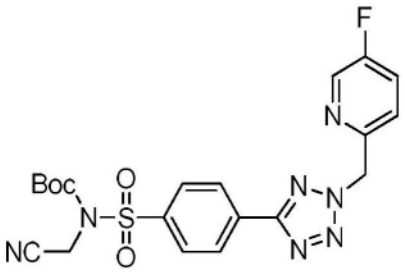
[0531] 中间体47:4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[0532] 

47

[0533] 在26℃向4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(1.3g,5.777mmol,中间体43或者商业来源:Butt-Park)和碳酸钾(1.594g,11.555mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(25mL)中的溶液添加2-(溴甲基)-5-氟吡啶氢溴酸盐(1.565g,5.7777mmol,中间体5),并在相同温度搅拌24小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩。将粗化合物通过柱色谱法(中性氧化铝)使用6%甲醇/二氯甲烷纯化。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(1.3g,53%),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.55(d,J=2.8Hz,1H),8.24(d,J=8.3Hz,2H),7.99(d,J=8.3Hz,2H),7.84(dt,J=8.7,3.1Hz,1H),7.66(dd,J=8.8,4.4Hz,1H),7.52(s,2H),6.17(s,2H)。MS m/z[M+H]$^+$=335.08。

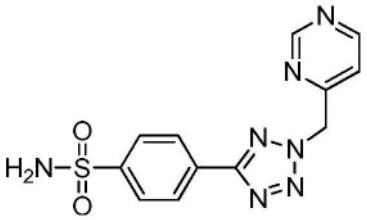
[0534] 中间体48:(氰基甲基)((4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯:

[0535] 

48

[0536] 向4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(600mg,1.796mmol,中间体47)在四氢呋喃(25mL)中的搅拌的溶液添加4-(二甲基氨基)吡啶(110mg,0.898mmol)、Boc-酸酐(1.17g,5.389mmol)和三乙胺(218mg,2.155mmol)的混合物。将反应混合物在26℃搅拌5小时,然后在26℃添加碳酸钾(496mg,3.592mmol)和溴乙腈(539mg,4.491mmol)。将反应混合物在相同温度搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液(60mL)淬灭并用乙酸乙酯(3x60mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(中性氧化铝),并用二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到(氰基甲基)((4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯(600mg,44%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.54(d,J=2.6Hz,1H),8.41-8.25(m,2H),8.21-8.09(m,2H),7.84(dt,J=8.7,2.9Hz,1H),7.73-7.61(m,1H),6.28-6.08(m,2H),4.94(s,2H),1.30(s,9H)。MS m/z[M+H]$^+$=474.40。

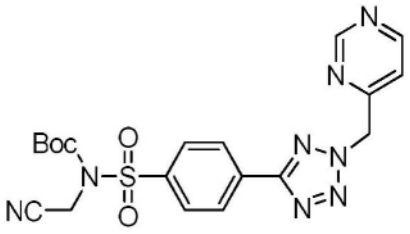
[0537] 中间体49:4-(2-(嘧啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[0538] 

49

[0539] 在26℃向4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(350mg,1.5555mmol中间体43或者商业来源:Butt-Park)和碳酸钾(429mg,3.111mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液添加4-(溴甲基)嘧啶(269mg,1.5555mmol,中间体1),并在相同温度搅拌24小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩。将粗化合物通过柱色谱法使用10%甲醇/二氯甲烷纯化。将纯级分收集并在减压下浓缩。将得到的化合物与二氯甲烷(30mL)和石油醚(100mL)的混合物一起在26℃搅拌15min。将析出的固体化合物过滤并在真空下干燥,得到4-(2-(嘧啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(250mg,46%),其为红色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.14(s,1H),8.88(d,J=5.3Hz,1H),8.26(d,J=8.4Hz,2H),8.00(d,J=8.3Hz,2H),7.60(s,1H),7.52(s,2H),6.28(s,2H)。MS m/z[M+H]$^+$=318.40。

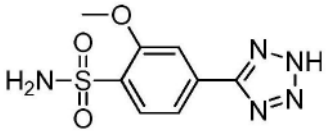
[0540] 中间体50:(氰基甲基)((4-(2-(嘧啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯:

[0541] 

50

[0542] 在26℃向4-(2-(嘧啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(250mg,0.7886mmol,中间体49)在四氢呋喃(15mL)中的搅拌的溶液添加4-(二甲基氨基)吡啶(48mg,0.394mmol)、Boc-酸酐(516mg,2.365mmol)和三乙胺(96mg,0.946mmol)的混合物。将反应混合物在26℃搅拌5小时,然后在26℃添加碳酸钾(218mg,1.577mmol)和溴乙腈(236mg,1.9715mmol)并将所得反应混合物在相同温度搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液(40mL)淬灭并用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(中性氧化铝),用二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到(氰基甲基)((4-(2-(嘧啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯(250mg,52%),其为褐色胶状物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.22(d,J=1.2Hz,1H),8.90-8.70(m,1H),8.49-8.24(m,2H),8.20-7.99(m,2H),7.15(dd,J=5.1,1.2Hz,1H),6.07-5.87(m,2H),4.75(s,2H),1.39(s,9H)。MS m/z$[M+H]^+$=457.16

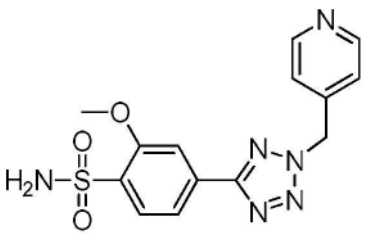
[0543] 中间体51:2-甲氧基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[0544] 

51

[0545] 在26℃向4-氰基-2-甲氧基苯磺酰胺(1g,4.712mmol,商业来源:Enamine)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液添加叠氮钠(3.06g,47.07mmol)和氯化铵(2.52g,47.103mmol)。将反应混合物加热至120℃并在相同温度搅拌4小时。一旦完成,将反应混合物冷却至26℃,用1N HCl(40mL)淬灭并用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩。将残留物与二氯甲烷(10mL)和乙醚(10mL)的混合物一起在27℃搅拌30min。将析出的固体化合物过滤并在真空下干燥,得到2-甲氧基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(890mg,粗品),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.94(d,J=8.2Hz,1H),7.82(d,J=1.5Hz,1H),7.74(dd,J=8.1,1.5Hz,1H),7.28(s,2H),4.02(s,3H)。

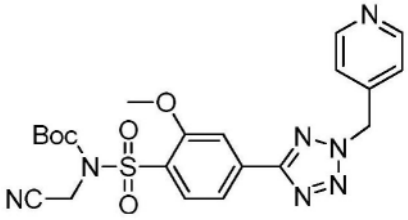
[0546] 中间体52:2-甲氧基-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[0547] 

52

[0548] 在26℃向2-甲氧基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(200mg,1.176mmol,中间体51)和碳酸钾(325mg,2.352mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液添加4-(氯甲基)吡啶盐酸盐(193mg,1.177mmol,商业来源:Combi-Blocks)。将反应混合物加热至80℃并在相同温度搅拌2小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用8%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到2-甲氧基-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(250mg,粗品),其为褐色胶状物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.65-8.58(m,2H),7.90-7.85(m,1H),7.85-7.69(m,2H),7.40-7.28(m,2H),7.22(d,J=4.4Hz,2H),6.14(s,2H),3.95(s,3H)。MS m/z[M+H]$^+$=347.15。

[0549] 中间体53:(氰基甲基)((2-甲氧基-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯:

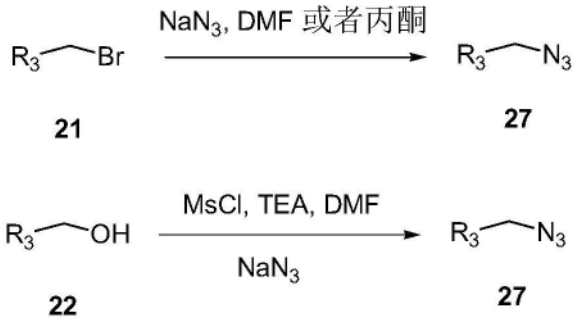
[0550] 

53

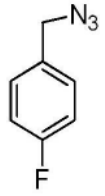
[0551] 在26℃向2-甲氧基-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(250mg,0.725mmol,中间体52)和4-(二甲基氨基)吡啶(44mg,0.36mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液添加三乙胺(0.14mL,1.01mmol)和Boc-酸酐(0.5mL,2.176mmol)并搅拌3小时,然后在26℃添加碳酸钾(200mg,1.447mmol)和溴乙腈(0.14mL,2.009mmol)。将所得反应混合物在相同温度搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用5%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到(氰基甲基)((2-甲氧基-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯(300mg,粗品),其为褐色胶状物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.72-8.43(m,2H),8.08(d,J=8.2Hz,1H),7.95-7.77(m,2H),7.50-7.21(m,2H),6.16(s,2H),4.85(s,2H),4.07(s,3H),1.24(s,9H)。MS m/z[M+H]$^+$=486.19。

[0552] 用于合成叠氮化物中间体的一般方案

[0553] 将芳族溴化物21或者醇22使用叠氮钠转化成其相应的叠氮化物27

[0554] 

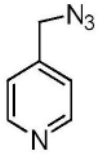
[0555] 中间体54:1-(叠氮基甲基)-4-氟苯:

[0556] 

54

[0557] 在0℃将叠氮钠(258mg,3.97mmol)在水(8mL)中的溶液历时20min逐滴添加至1-(溴甲基)-4-氟苯(0.329mL,2.65mmol,商业来源:Aldrich)在丙酮(20mL)中的溶液。将反应温热至25℃并搅拌16小时。将丙酮在25℃在减压下除去,并将反应混合物用己烷萃取。然后,将合并的有机层放在一起并经硫酸钠干燥,并在减压下除去溶剂,得到1-(叠氮基甲基)-4-氟苯(320mg,2.117mmol,80%),其为无色油状物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.22-7.39(m,2H),6.99-7.16(m,2H),4.33(s,2H)。

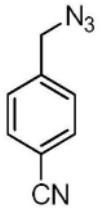
[0558] 中间体55:4-(叠氮基甲基)吡啶:

[0559] 

55

[0560] 在0℃向吡啶-4-基甲醇(1g,9.163mmol,商业来源:AK Scientific),和三乙胺(1.3mL,9.337mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液添加甲磺酰氯(0.7mL,9.043mmol)。使反应混合物达到26℃并搅拌2小时,然后在26℃添加叠氮钠(892mg,13.721mmol),并在相同温度搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用50%乙酸乙酯/石油醚洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到4-(叠氮基甲基)吡啶(450mg,36%),其为黄色液体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.69-8.53(m,2H),7.47-7.27(m,2H),4.58(s,2H)。MS m/z$[M+H]^+$=135.16。

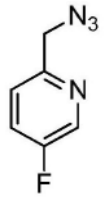
[0561] 中间体56:4-(叠氮基甲基)苯甲腈:

[0562] 

56

[0563] 在26℃向4-(溴甲基)苯甲腈(500mg,2.55mmol,商业来源:Alfa Aesar)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液添加叠氮钠(175mg,2.692mmol)。将反应混合物在相同温度搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用10%乙酸乙酯/石油醚洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到4-(叠氮基甲基)苯甲腈(360mg,89%),其为黄色液体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.91-7.81(m,2H),7.58(d,J=8.0Hz,2H),4.61(s,2H)。MS m/z[M]=157.9。

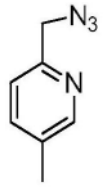
[0564] 中间体57:2-(叠氮基甲基)-5-氟吡啶:

[0565] 

57

[0566] 在27℃向(5-氟吡啶-2-基)甲醇(500mg,3.937mmol,商业来源:Combi-Blocks)和三乙胺(398mg,3.937mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的搅拌的溶液添加甲磺酰氯(451mg,3.937mmol)。将反应混合物在27℃搅拌2小时,然后在27℃添加叠氮钠(384mg,5.905mmol)并在相同温度将反应混合物搅拌12小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩。将粗化合物通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),使用5%乙酸乙酯/石油醚。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到2-(叠氮基甲基)-5-氟吡啶(150mg,25%),其为褐色液体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.46(d,J=2.6Hz,1H),7.47-7.40(m,1H),7.39-7.33(m,1H),4.48(s,2H)。MS m/z$[M+H]^+$=153.12。

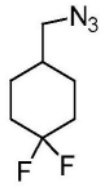
[0567] 中间体58:2-(叠氮基甲基)-5-甲基吡啶:

[0568] 

58

[0569] 在0℃向(5-甲基吡啶-2-基)甲醇(500mg,4.06mmol,商业来源:Enamine)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液添加三乙胺(0.6mL,4.317mmol)和甲磺酰氯(0.3mL,3.876mmol)。使反应混合物达到26℃并搅拌3小时,然后在26℃添加叠氮钠(396mg,6.091mmol)并在相同温度将反应混合物搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用40%乙酸乙酯/石油醚洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到2-(叠氮基甲基)-5-甲基吡啶(300mg,粗品),其为黄色液体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.43(d,J=2.2Hz,1H),7.65(dd,J=8.0,2.2Hz,1H),7.33(d,J=7.9Hz,1H),4.45(s,2H),2.30(s,3H)。MS m/z$[M+H]^+$=149.06。

[0570] 中间体59:4-(叠氮基甲基)-1,1-二氟环己烷:

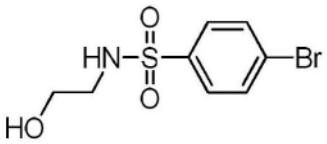
[0571] 

59

[0572] 在26℃向4-(溴甲基)-1,1-二氟环己烷(600mg,0.0028mol,中间体3)在N,N-二甲基甲酰胺(6mL)中的溶液添加叠氮钠(549mg,0.0084mol)。将反应混合物加热至100℃并在相同温度搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物不经任何进一步纯化就用于后续步骤。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.18(t,J=6.6Hz,2H),2.17-1.98(m,2H),1.85-1.57(m,5H),1.37-

1.20(m,2H)。

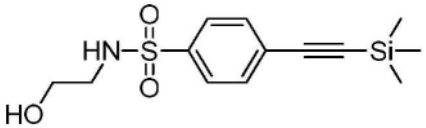
[0573] 中间体60:4-溴-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺:

[0574] 

60

[0575] 在0℃向4-溴苯-1-磺酰氯(5g,19.568mmol,商业来源:Alfa Aesar)在二氯甲烷(100mL)中的溶液添加三乙胺(8.15mL,58.941mmol)和2-氨基乙醇(1.195g,19.59mmol,商业来源:Avra)。将反应混合物温度升至26℃并在相同温度搅拌3小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用60%乙酸乙酯/石油醚洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到4-溴-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(3.5g,64%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.88-7.77(m,2H),7.72(d,J=8.8Hz,3H),4.66(s,1H),3.36(q,J=5.9Hz,2H),2.80(q,J=6.1Hz,2H)。MSm/z$[M+H]^+$=279.92。

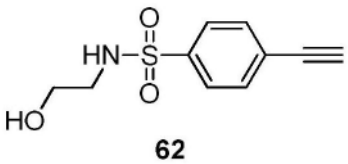
[0576] 中间体61:N-(2-羟基乙基)-4-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯磺酰胺:

[0577] 

61

[0578] 在26℃向4-溴-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(3g,10.714mmol,中间体60)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液添加三乙胺(4.3g,42.856mmol)。在26℃将反应混合物用氮气吹扫10min,添加三甲基甲硅烷基乙炔(1.578g,16.071mmol,商业来源:Avra),并再次氮气吹扫15min,然后添加碘化亚铜(I)(204mg,1.0714mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(495mg,0.4285mmol)。将所得反应混合物在密封管中在相同温度搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物倒入水(100mL)中并用乙酸乙酯(3x80mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用30%乙酸乙酯/石油醚洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到N-(2-羟基乙基)-4-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯磺酰胺(1.3g,36%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.80(d,J=8.3Hz,2H),7.59(d,J=8.1Hz,2H),4.86(br s,1H),3.69(q,J=5.0Hz,2H),3.11(d,J=4.8Hz,2H),1.70(t,J=4.8Hz,1H),0.27(s,9H)。MS m/z$[M+H]^+$=298.03。

[0579] 中间体62:4-乙炔基-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺:

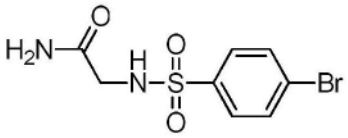
[0580] 

62

[0581] 在26℃向N-(2-羟基乙基)-4-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯磺酰胺(1.3g,4.377mmol,中间体61)在氯仿(10mL)和甲醇(10mL)的混合物中的溶液添加碳酸钾(302mg,2.188mmol)并在相同温度搅拌5小时。一旦完成,将反应混合物在减压下蒸发。将残留物用1N HCl(60mL)稀释并用乙酸乙酯(3x60mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下蒸发,得到粗4-乙炔基-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(800mg,70%)。^{1}H NMR

(400MHz,DMSO-d_6)δ7.85-7.78(m,2H),7.73(s,1H),7.71-7.65(m,2H),4.48(s,1H),3.35(t,J=6.4Hz,3H),2.79(q,J=6.1Hz,2H)。MS m/z[M-H]$^-$=224.26。

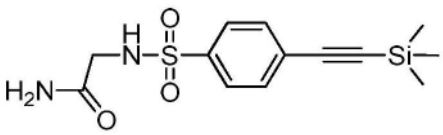
[0582] 中间体63:2-(4-溴苯基磺酰氨基)乙酰胺:

[0583] 

63

[0584] 在28℃向4-溴苯-1-磺酰氯(10g,0.0394mol,商业来源:Combi-Blocks)在四氢呋喃(150mL)中的溶液添加2-氨基乙酰胺盐酸盐(5.1g,0.047mol,商业来源:Alfa Aesar),然后在0℃缓慢添加三乙胺(15mL,0.118mol)。将反应混合物在28℃搅拌2小时。一旦完成,将反应混合物用乙酸乙酯(500mL)稀释并用水(3x200mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩,得到2-(4-溴苯基磺酰氨基)乙酰胺(8g,63%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.94(br s,1H),7.86-7.63(m,4H),7.24(br s,1H),7.04(br s,1H),3.38(d,J=4.2Hz,2H)。MS m/z[M-H]$^-$=291.02。

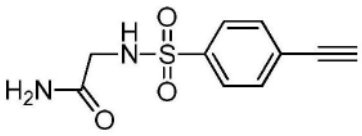
[0585] 中间体64:2-(4-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯基磺酰氨基)乙酰胺:

[0586] 

64

[0587] 在28℃向2-(4-溴苯基磺酰氨基)乙酰胺(8g,0.0273mol,中间体63)和三乙胺(15.3mL,0.1092mol)在N,N-二甲基甲酰胺(40mL)中的氩气吹扫的溶液添加碘化亚铜(I)(519mg,0.0027mol)、乙炔基三甲基硅烷(5.8mL,0.041mol,商业来源:Avra)和四(三苯基膦)钯(0)(1.26g,0.001mol)。将反应混合物在相同温度搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用80%乙酸乙酯/石油醚洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到2-(4-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯基磺酰氨基)乙酰胺(4g,42%),其为褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.95(t,J=6.2Hz,1H),7.87-7.70(m,2H),7.63(dd,J=8.5,1.9Hz,2H),7.25(br s,1H),7.04(br s,1H),3.45-3.34(m,2H),0.25(s,9H)。MS m/z[M-H]$^-$=309.17。

[0588] 中间体65:2-(4-乙炔基苯基磺酰氨基)乙酰胺:

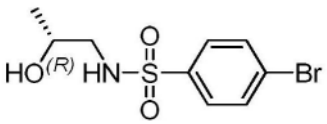
[0589] 

65

[0590] 在26℃向2-(4-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯基磺酰氨基)乙酰胺(2g,0.0064mol,中间体64)在氯仿(10mL)和甲醇(10mL)的混合物中的溶液添加碳酸钾(445mg,0.0032mol)。将反应混合物在相同温度搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩。将残留物溶解在乙酸乙酯(150mL)中,用水(2x50mL)和盐水(2x30mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下蒸发,得到2-(4-乙炔基苯基磺酰氨基)乙酰胺(1.2g,68%),其为褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.97(s,1H),7.78(d,J=8.5Hz,

2H),7.66(d,J=8.5Hz,2H),7.25(s,1H),7.05(s,1H),4.45(s,1H),3.39(s,2H)。MS m/z[M+H]$^+$=239.06。

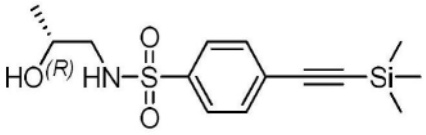
[0591] 中间体66:(R)-4-溴-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺

[0592] 

66

[0593] 在0℃在氮气下将溶解在四氢呋喃(1mL)中的4-溴苯磺酰氯(1023mg,4.00mmol,商业来源:Aldrich)逐滴添加至(R)-1-氨基丙-2-醇(601mg,8.01mmol,商业来源:Aldrich)在四氢呋喃(1mL)中的搅拌的溶液。将混合物在室温搅拌16小时。将反应混合物用1N HCl淬灭并用DCM萃取。将有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到(R)-4-溴-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺(1.3mg,4.00mmol,粗品),其为粗固体,不经进一步纯化就使用。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.76-7.70(m,2H),7.69-7.62(m,2H),5.31(br s,1H),3.96-3.84(m,1H),3.10-3.02(m,1H),2.84-2.74(m,1H),1.17(d,J=6.3Hz,3H)。

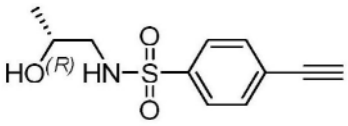
[0594] 中间体67:(R)-N-(2-羟基丙基)-4-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯磺酰胺:

[0595] 

67

[0596] 向(R)-4-溴-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺(700mg,2.380mmol,中间体66)和乙炔基三甲基硅烷(0.501mL,3.57mmol)在三乙胺(17mL)中的搅拌的溶液添加碘化亚铜(I)(18.13mg,0.095mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(41.2mg,0.036mmol)。将混合物在氮气下加热至80℃保持16小时。将混合物用硅藻土过滤并将溶剂蒸发,得到(R)-N-(2-羟基丙基)-4-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯磺酰胺(726mg,2.331mmol,粗品),其为橙色油状物。MS m/z[M+H]$^+$=312.22。

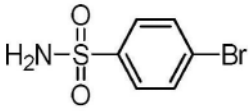
[0597] 中间体68:(R)-4-乙炔基-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺:

[0598] 

68

[0599] 将(R)-N-(2-羟基丙基)-4-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯磺酰胺(726mg,2.331mmol,中间体67)溶解在甲醇(70mL)中并添加K_2CO_3(1154mg,5.83mmol)。将混合物在室温搅拌48小时。将混合物浓缩,并在CH_2Cl_2和H_2O之间分配。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并蒸发至干。将粗化合物通过快速柱色谱法纯化(硅胶;EtOAc-环己烷0/100至50/50)。将级分收集并真空浓缩,得到(R)-4-乙炔基-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺(260mg,1.087mmol,46.6%),其为黄色油状物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.86-7.80(m,2H),7.65-7.60(m,2H),5.18-5.13(m,1H),3.96-3.88(m,1H),3.27(s,1H),3.11-3.05(m,1H),2.84-2.75(m,1H),2.08(d,J=4.5Hz,1H),1.17(d,J=6.3Hz,2H)。MS m/z[M+H]$^+$=240.2。

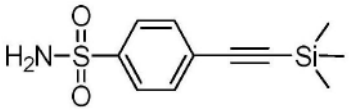
[0600] 中间体69:4-溴苯磺酰胺:

[0601] 

69

[0602] 在27℃向4-溴苯-1-磺酰氯(5g,19.568mmol,商业来源:Alfa Aesar)在二氯甲烷(100mL)中的溶液添加氨溶液(35%水溶液)(50mL),并在27℃搅拌4小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用60%乙酸乙酯/石油醚洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到4-溴苯磺酰胺(4g,86%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.83-7.71(m,4H),7.45(s,2H)。MS m/z[M-H]$^-$=233.93。

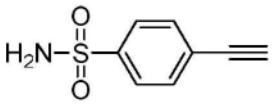
[0603] 中间体70:4-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯磺酰胺:

[0604] 

70

[0605] 在27℃向4-溴苯磺酰胺(2g,8.475mmol,中间体69)、三乙胺(4.71mL,33.851mmol)和三甲基甲硅烷基乙炔(1.81mL,12.716mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的氮气吹扫的溶液添加碘化亚铜(I)(161mg,0.845mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(392mg,0.339mmol),并在密封管中在27℃搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物通过硅藻土过滤并将滤液在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用60%乙酸乙酯/石油醚洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到4-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯磺酰胺(1.8g,85.7%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.80(d,J=8.5Hz,2H),7.65(d,J=8.3Hz,2H),7.46(s,2H),0.25(s,9H)。MS m/z[M-H]$^-$=252.00。

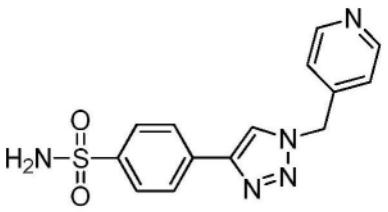
[0606] 中间体71:4-乙炔基苯磺酰胺:

[0607] 

71

[0608] 在27℃向4-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯磺酰胺(1.8g,7.115mmol,中间体70)在氯仿(10mL)和甲醇(10mL)的混合物中的溶液添加碳酸钾(393mg,2.844mmol)并在27℃搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物在减压下蒸发。将残留物用乙酸乙酯(200mL)稀释并用1N HCl(150mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下蒸发,得到4-乙炔基苯磺酰胺(1.4g,粗品),其为褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.82(d,J=8.3Hz,2H),7.68(d,J=8.3Hz,2H),7.44(s,2H),4.42(s,1H)。MS m/z[M-H]$^-$=179.97。

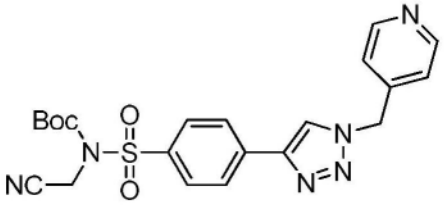
[0609] 中间体72:4-(1-(吡啶-4-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺:

[0610] 

72

[0611] 在26℃向4-乙炔基苯磺酰胺(800mg,4.419mmol,中间体71)和4-(叠氮基甲基)吡啶(583mg,4.417mmol,中间体55)在乙醇(10mL)和水(10mL)的混合物中的溶液添加五水硫酸铜(110mg,0.442mmol)和L-抗坏血酸钠(262mg,1.323mmol),并在26℃搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用10%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到4-(1-(吡啶-4-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺(500mg,粗品),其为褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.81(s,1H),8.65-8.55(m,2H),8.05(d,J=8.4Hz,2H),7.89(d,J=8.4Hz,2H),7.48-7.22(m,4H),5.76(d,J=6.7Hz,2H)。MS m/z[M+H]$^+$=316.15。

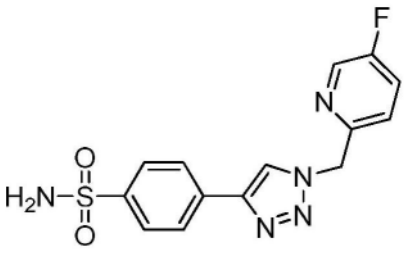
[0612] 中间体73:(氰基甲基)((4-(1-(吡啶-4-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯:

[0613] 

73

[0614] 在26℃向4-(1-(吡啶-4-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺(500mg,1.587mmol,中间体72)和4-(二甲基氨基)吡啶(97mg,0.794mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液添加三乙胺(0.3mL,2.158mmol)和一缩二碳酸二叔丁酯(1.09mL,4.747mmol),并在26℃搅拌8小时,然后在26℃添加碳酸钾(438.7mg,3.174mmol)和溴乙腈(0.3mL,4.31mmol)。将反应混合物在相同温度搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用10%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到(氰基甲基)((4-(1-(吡啶-4-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯(500mg,粗品),其为褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.91(s,1H),8.60(br s,2H),8.17(d,J=8.7Hz,2H),8.04(d,J=8.7Hz,2H),7.29(d,J=4.9Hz,2H),5.78(s,2H),4.92(s,2H),1.31(s,9H)。MS m/z[M+H]$^+$=455.15。

[0615] 中间体74:4-(1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺:

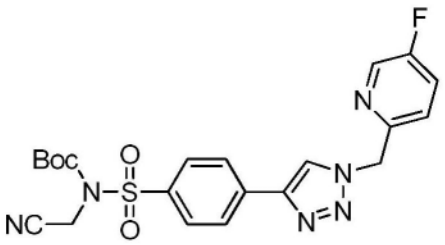
[0616] 

74

[0617] 在27℃向4-乙炔基苯磺酰胺(4g,22.099mmol,中间体71)和2-(叠氮基甲基)-5-氟吡啶(3.36g,22.105mmol,中间体57)在乙醇(50mL)和水(50mL)的混合物中的溶液添加五水硫酸铜(550mg,2.209mmol)和L-抗坏血酸钠(1.31g,6.616mmol),并在27℃搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用4%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到4-(1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-1H-

1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺(4.6g,63%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.77(s,1H),8.59-8.54(m,1H),8.05(d,J=8.5Hz,2H),7.88(d,J=8.5Hz,2H),7.84-7.76(m,1H),7.58-7.49(m,1H),7.36(s,2H),5.79(s,2H)。MS m/z[M+H]$^+$=334.37。

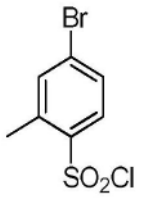
[0618] 中间体75:(氰基甲基)((4-(1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯:

[0619] 

75

[0620] 在27℃向4-(1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺(2.6g,7.808mmol,中间体74)和4-(二甲基氨基)吡啶(477mg,3.904mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液添加一缩二碳酸二叔丁酯(5.4mL,23.505mmol)和三乙胺(1.6mL,16mmol)。将反应混合物在27℃搅拌5小时,然后在27℃添加碳酸钾(2.16g,15.629mmol)和溴乙腈(1.4mL,20.1mmol)。将反应混合物在相同温度搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用2%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩。将得到的化合物用乙醚(2x20mL)洗涤并在真空下干燥,得到(氰基甲基)((4-(1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯(2g,54%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.88(s,1H),8.60-8.54(m,1H),8.18(d,J=8.5Hz,2H),8.03(d,J=8.5Hz,2H),7.85-7.76(m,1H),7.60-7.51(m,1H),5.81(s,2H),4.92(s,2H),1.30(s,9H)。MS m/z[M+H]$^+$=473.22。

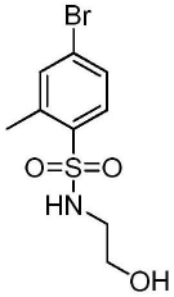
[0621] 中间体76:(4-溴-2-甲基苯磺酰氯):

[0622] 

76

[0623] 在0℃向4-溴-2-甲基苯胺(5.0g,26.874mmol,商业来源:SigmaAldrich)在乙酸(12.5mL)和浓HCl(25mL)中的溶液缓慢添加$NaNO_2$水溶液(2.78g,40.31mmol,商业来源:Finar),并搅拌30分钟。在0℃将该反应混合物添加至SO_2在乙酸(90mL)和氯化铜(II)(1.8g,13.43mmol,商业来源:Alfa Aesar)中的制备的饱和溶液,并在室温搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩,得到4-溴-2-甲基苯磺酰氯(5g,粗品),其为褐色胶状物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.94-7.91(m,1H),7.61-7.59(m,1H),7.54-7.51(m,1H),2.78(s,3H)。化合物不经进一步纯化就使用。

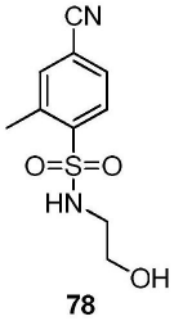
[0624] 中间体77:4-溴-N-(2-羟基乙基)-2-甲基苯磺酰胺:

[0625] 

77

[0626] 在0℃向4-溴-2-甲基苯磺酰氯(5g,18.55mmol,中间体76)在四氢呋喃(100mL)中的溶液添加三乙胺(7.2mL,51.94mmol,商业来源:Finar),然后添加2-氨基乙醇(1.35g,22.26mmol,商业来源:Avra)。使反应混合物达到26℃并在相同温度搅拌3小时。一旦完成,将反应用乙酸乙酯(150mL)和水(50mL)稀释。将水层用乙酸乙酯(2x30mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化,用1.5%甲醇/DCM洗脱。将纯级分在减压下浓缩,得到4-溴-N-(2-羟基乙基)-2-甲基苯磺酰胺(2.3g,40.8%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.76-7.72(m,2H),7.67-7.65(m,1H),7.60-7.58(m,1H),4.65-4.61(m,1H),3.35-3.31(m,2H),2.85-2.79(m,2H),2.6(s,3H)。MS m/z$[M+H]^+$=296.09。

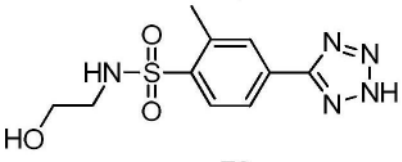
[0627] 中间体78:4-氰基-N-(2-羟基乙基)-2-甲基苯磺酰胺:

[0628] 

78

[0629] 在26℃向4-溴-N-(2-羟基乙基)-2-甲基苯磺酰胺(2.2g,7.748mmol,中间体77)在N,N-二甲基甲酰胺(22mL)中的溶液添加$Zn(CN)_2$(2.6g,22.43mmol,商业来源:Sigma Aldrich)。在26℃将反应混合物用氮气吹扫10min,添加四(三苯基膦)钯(0)(0.863g,0.747mmol,商业来源:Alfa Aesar),并再次用氮气吹扫15分钟。将所得反应混合物在微波条件下在120℃搅拌40分钟。一旦完成,将反应混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释,通过硅藻土垫过滤并在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化,用35%乙酸乙酯/石油醚洗脱。将纯级分在减压下浓缩,得到4-氰基-N-(2-羟基乙基)-2-甲基苯磺酰胺(1.1g,42%),其为浅黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.95-7.91(m,3H),7.84-7.79(m,1H),4.65(br s,1H),3.33-3.27(m,2H),2.87-2.84(m,2H),2.65(s,3H)。MS m/z$[M+H]^+$=241.18。

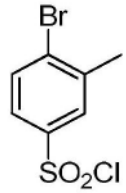
[0630] 中间体79:N-(2-羟基乙基)-2-甲基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[0631] 

79

[0632] 在26℃向4-氰基-N-(2-羟基乙基)-2-甲基苯磺酰胺(1.0g,4.16mmol,中间体78)在四氢呋喃(10mL)和水(1mL)中的溶液添加叠氮钠(1.02g,15.81mmol)和溴化锌(1.78g,7.90mmol)。将反应混合物加热至85℃并搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物冷却至0℃,用冰冷水(20mL)稀释并用浓HCl酸化至最低pH 2。将析出的固体过滤,用水洗涤并干燥,得到N-(2-羟基乙基)-2-甲基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(600mg),其为灰白色固体。MSm/z $[M+H]^+$=284.17。将该物质不经任何进一步纯化就用于后续步骤。

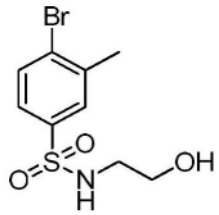
[0633] 中间体80:4-溴-3-甲基苯磺酰氯:

[0634] 

80

[0635] 在0℃向4-溴-3-甲基苯胺(5.0g,26.87mmol,商业来源:Combi-Blocks)在乙酸(12.0mL)和浓HCl(20mL)中的溶液缓慢添加$NaNO_2$水溶液(2.78g,40.31mmol,20mL水,商业来源:Avra),并搅拌30分钟。在10℃将该反应混合物添加至SO_2在乙酸(50mL)和氯化铜(II)(1.08g,8.06mmol,商业来源:Combi-Blocks)中的制备的饱和溶液,然后在27℃搅拌12小时。一旦完成,将反应混合物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(1L)萃取。将合并的有机溶液经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩,得到4-溴-3-甲基苯磺酰氯(5g,粗品),其为褐色胶状物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.92-7.88(m,1H),7.80-7.77(m,1H),7.73-7.69(m,1H),2.53(s,3H)。

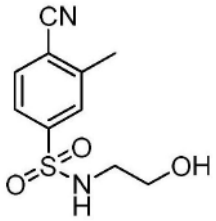
[0636] 中间体81:4-溴-N-(2-羟基乙基)-3-甲基苯磺酰胺:

[0637] 

81

[0638] 在0℃向4-溴-3-甲基苯磺酰氯(5g,18.65mmol,中间体80)在四氢呋喃(50mL)中的溶液添加三乙胺(5.2mL,37.3mmol,商业来源:RCP),然后添加2-氨基乙醇(1.13g,18.65mmol,商业来源:RCP)。使反应混合物达到26℃并在相同温度搅拌5小时。一旦完成,将反应用乙酸乙酯(2L)稀释并用水(1L)、盐水溶液(500mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩,得到4-溴-N-(2-羟基乙基)-3-甲基苯磺酰胺(5g,91%),其为灰白色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.80-7.77(m,1H),7.74-7.71(m,1H),7.61-7.58(m,1H),7.51-7.47(m,1H),4.62(t,J=5.6Hz,1H),3.33(q,J=6.0Hz,2H),2.77(q,J=6.1Hz,2H),2.56(s,3H)。MS m/z $[M+H]^+$=294.08。

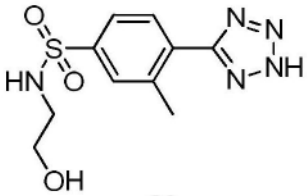
[0639] 中间体82:4-氰基-N-(2-羟基乙基)-3-甲基苯磺酰胺:

[0640] 

82

[0641] 在26℃向4-溴-N-(2-羟基乙基)-3-甲基苯磺酰胺(4g,13.68mmol,中间体81)在N,N-二甲基甲酰胺(40mL)中的溶液添加$Zn(CN)_2$(7.26g,41.08mmol商业来源:Sigma Aldrich)。在26℃将反应混合物用氮气吹扫10min,添加四(三苯基膦)钯(0)(1.6g,1.36mmol,商业来源:Alfa Aesar),并再次用氮气吹扫15分钟。将所得反应混合物在100℃搅拌12小时。一旦完成,将反应混合物倒入水(1L)中并用乙酸乙酯(2x700mL)萃取。将合并的有机溶液经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下蒸发。将粗品通过Reveleris®快速色谱法系统纯化,用20%乙酸乙酯/石油醚洗脱。将纯级分在减压下浓缩,得到4-氰基-N-(2-羟基乙基)-3-甲基苯磺酰胺(2.5g,76%),其为褐色液体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ 8.04-8.0(m,1H),7.96(s,1H),7.90-7.86(m,2H),4.71-4.65(m,1H),3.37(q,J=6.0Hz,2H),2.97(t,J=6.1Hz,2H),2.58(s,3H)。MS m/z[M-H]$^-$=239.19。

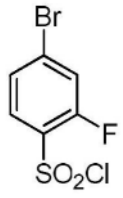
[0642] 中间体83:N-(2-羟基乙基)-3-甲基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[0643] 

83

[0644] 在26℃向4-氰基-N-(2-羟基乙基)-3-甲基苯磺酰胺(2.3g,9.58mmol,中间体82)在四氢呋喃(23mL)和水(3mL)中的溶液添加叠氮钠(2.36g,36.4mmol,商业来源:Avra)和溴化锌(4.09g,18.2mmol,商业来源:Combi-Blocks)。将反应混合物加热至85℃并搅拌12小时。一旦完成,将反应混合物冷却至0℃并在减压下蒸发。将粗品用浓HCl(30mL)酸化至最低pH 2。将析出的固体过滤,用水洗涤并干燥,得到N-(2-羟基乙基)-3-甲基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(1.5g,粗品),其为灰白色固体。MS m/z[M-H]$^-$=282.18。

[0645] 中间体84:4-溴-2-氟苯-1-磺酰氯:

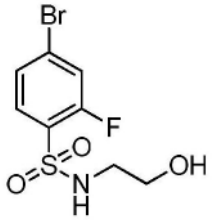
[0646] 

84

[0647] 在0℃向4-溴-2-氟苯胺(2.0g,10.58mmol,商业来源:Combi-Blocks)在乙酸(5mL)和HCl水溶液(8mL)中的溶液缓慢添加$NaNO_2$水溶液(1.1g,15.87mmol,商业来源:Avra),并搅拌45分钟。在0℃将该反应混合物添加至SO_2在乙酸(20mL)和氯化铜(II)(0.42g,3.17mmol,商业来源:Combi-Blocks)中的制备的饱和溶液,并在室温搅拌2小时。一旦完成,

将反应混合物用乙酸乙酯(500mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩,得到4-溴-2-氟苯-1-磺酰氯(2g,粗品),其为胶状物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.92-7.88(m,1H),7.58-7.54(m,2H)。

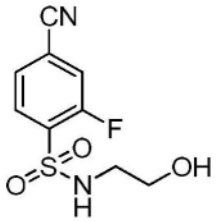
[0648] 中间体85:4-溴-2-氟-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺:

[0649] 

85

[0650] 在0℃向4-溴-2-氟苯-1-磺酰氯(2g,7.35mmol,中间体84)在四氢呋喃(20mL)中的溶液添加三乙胺(2mL,14.7mol,商业来源:RCP),然后添加2-氨基乙醇(0.5g,7.35mmol,商业来源:RCP)。使反应混合物达到26℃并在相同温度搅拌5小时。一旦完成,将反应用乙酸乙酯(1L)稀释。将有机层用水(500mL)、盐水溶液(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩,得到4-溴-2-氟-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(2g,91%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.89-7.85(m,1H),7.8-7.77(m,1H),7.72-7.65(m,1H),7.61-7.57(m,1H),4.62(t,J=5.6Hz,1H),3.33(q,J=6.0Hz,2H),2.85(q,J=6.1Hz,2H)。MS m/z $[M+2H]^+$=298.04。

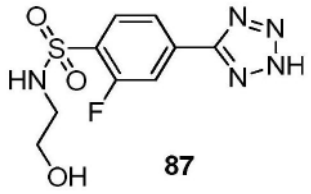
[0651] 中间体86:4-氰基-2-氟-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺:

[0652] 

86

[0653] 在26℃向4-溴-2-氟-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(2g,6.71mmol,中间体85)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液添加$Zn(CN)_2$(3.56g,20.3mmol,商业来源:Sigma Aldrich)。在26℃将反应混合物用氮气吹扫10min,添加四(三苯基膦)钯(0)(0.77g,0.67mmol,商业来源:Alfa Aesar),并再次用氮气吹扫15分钟。将所得反应混合物在100℃搅拌12小时。一旦完成,将反应混合物倒入水(500mL)中并用乙酸乙酯(2x500mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下蒸发。将粗品通过Reveleris®快速色谱法系统纯化,用15%乙酸乙酯/石油醚洗脱。将纯级分在减压下浓缩,得到4-氰基-2-氟-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(1.1g,68%),其为褐色液体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.22(s,1H),8.16-8.09(m,1H),7.99-7.93(m,1H),7.90-7.86(m,1H),4.71-4.65(m,1H),3.37(q,J=6.0Hz,2H),2.97(t,J=6.1Hz,2H)。MS m/z $[M+H]^+$=243.12

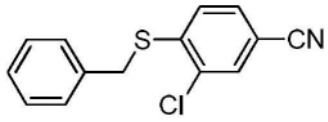
[0654] 中间体87:2-氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[0655] 

87

[0656] 在26℃向4-氰基-2-氟-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(1.0g,4.098mmol,中间体86)在四氢呋喃(10mL)和水(1mL)中的溶液添加叠氮钠(1.0g,15.57mmol)和溴化锌(1.75g,7.78mmol)。将反应混合物加热至85℃并搅拌12小时。一旦完成,将反应混合物冷却至0℃并用浓HCl(30mL)酸化至最低pH 2。将析出的固体过滤,用水洗涤并干燥,得到2-氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(1g,85%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.09-7.98(m,3H),3.42-3.25(m,J=6.4Hz,2H),2.98(q,J=6.1Hz,2H)。MS m/z[M+H]$^+$=288.13

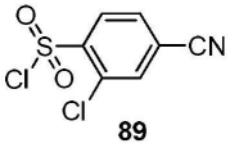
[0657] 中间体88:4-(苄基硫基)-3-氯苯甲腈:

[0658] 

88

[0659] 在28℃向3,4-二氯苯甲腈(5g,29.25mmol,商业来源:Alfa)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液添加碳酸钾(9.7g,70.19mmol)和苯基甲硫醇(4.35g,35.1mmol,商业来源:Alfa)。将所得反应混合物在100℃搅拌16小时。一旦反应完成,将反应混合物冷却至28℃并用乙酸乙酯(200mL)稀释。将有机层依次用冰水(5x100mL)和盐水溶液(50mL)洗涤。将有机层合并,并经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩,得到4-(苄基硫基)-3-氯苯甲腈(4g,28%,纯度=53%)。MS m/z[M-H]$^-$=258.42

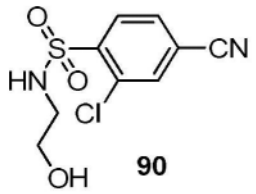
[0660] 中间体89:2-氯-4-氰基苯-1-磺酰氯:

[0661] 

89

[0662] 在0℃向4-(苄基硫基)-3-氯苯甲腈(4g,15.443mmol,中间体88)在乙酸(6mL)、水(4mL)和乙腈(160mL)中的溶液添加1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(3.63g,18.531mmol,商业来源:Aldrich)。将反应在28℃搅拌16小时。一旦完成,将反应在减压下浓缩,得到粗品,将其用乙酸乙酯(200mL)和水(50mL)稀释。将有机层分离并用饱和碳酸氢钠溶液(2x100mL)洗涤。将有机层用饱和NaCl(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将溶剂在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用10%乙酸乙酯/己烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到2-氯-4-氰基苯-1-磺酰氯(1.6g,24%,纯度54%),其为褐色固体。

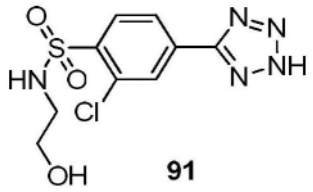
[0663] 中间体90:2-氯-4-氰基-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺:

[0664] 

90

[0665] 在0℃向2-氯-4-氰基苯-1-磺酰氯(1.6g,6.81mmol,中间体89)在四氢呋喃(32mL)中的溶液添加三乙胺(2.3mL,17.026mmol,商业来源:Finar),然后添加2-氨基乙醇(0.49g,8.17mmol,商业来源:Avra)。使反应混合物达到28℃并在相同温度搅拌3小时。一旦完成,将反应用乙酸乙酯(100mL)和水(50mL)稀释。将有机层分离并经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化,用40%乙酸乙酯/己烷洗脱。将纯级分在减压下浓缩,得到2-氯-4-氰基-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(1g,53.3%),其为灰白色固体。MS m/z[M+H]$^+$=261.05。

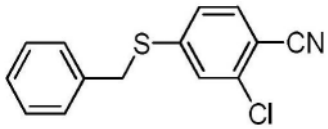
[0666] 中间体91:2-氯-N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[0667] 

91

[0668] 在28℃向2-氯-4-氰基-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(1.0g,3.8461mmol,中间体90)在四氢呋喃(10mL)和水(1mL)中的溶液添加叠氮钠(0.95g,14.615mmol,商业来源:Avra)和溴化锌(1.6g,7.307mmol,商业来源:AlfaAesar)。将反应混合物加热至100℃并搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物冷却至0℃并用冰水(20mL)淬灭。将溶液的pH通过在0℃缓慢添加浓HCl(35mL)调节至最低pH 2。然后,在减压下除去THF并将析出的固体过滤,用水洗涤并干燥,得到2-氯-N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(100mg,60%),其为灰白色固体。MS m/z[M+H]$^+$=304.04

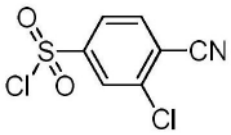
[0669] 中间体92:4-(苄基硫基)-2-氯苯甲腈:

[0670] 

92

[0671] 在28℃向2-氯-4-氟苯甲腈(5g,32.26mmol,商业来源:Combi-Blocks)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液添加碳酸钾(8.9g,64.52mmol)和苯基甲硫醇(4.8g,38.71mmol,商业来源:Alfa)。将所得反应混合物在100℃搅拌16小时。一旦反应完成,将反应混合物冷却至28℃并用乙酸乙酯(200mL)稀释。将有机层依次用冰水(5x100mL)和盐水溶液(100mL)洗涤。将有机层合并,并经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用18%乙酸乙酯/己烷洗脱,得到4-(苄基硫基)-2-氯苯甲腈(3.5g,41.7%)。MS m/z[M+2H]$^+$=261.13

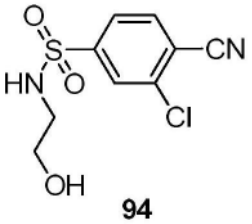
[0672] 中间体93:3-氯-4-氰基苯-1-磺酰氯:

[0673] 

93

[0674] 在0℃向4-(苄基硫基)-2-氯苯甲腈(3.5g,13.51mmol,中间体92)在乙腈(140mL)中的溶液添加乙酸(5.25mL)、水(3.5mL)和1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(3.1g,16.21mmol,商业来源:Aldrich)。将反应在28℃搅拌16小时。一旦完成,将反应在减压下浓缩,得到粗品,将其用乙酸乙酯(200mL)稀释。将有机层分离并用饱和碳酸氢钠溶液(3x50mL)洗涤。将有机层用饱和NaCl(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将溶剂在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用10%乙酸乙酯/己烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到3-氯-4-氰基苯-1-磺酰氯(1.6g,42.5%),其为浅黄色固体。

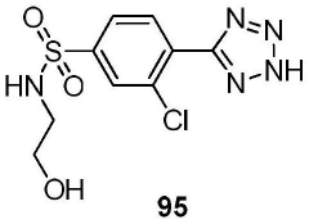
[0675] 中间体94:3-氯-4-氰基-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺:

[0676] 

94

[0677] 在0℃向3-氯-4-氰基苯-1-磺酰氯(1.5g,6.38mmol,中间体93)在四氢呋喃(30mL)中的溶液添加三乙胺(1.8mL,12.77mmol,商业来源:Finar),然后添加2-氨基乙醇(0.38g,6.38mmol,商业来源:Avra)。使反应混合物达到26℃并在相同温度搅拌1小时。一旦完成,将反应在减压下浓缩,得到粗品,将其用乙酸乙酯(100mL)稀释。将有机层依次用水(2x50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤。将有机层合并,并经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用50%乙酸乙酯/己烷洗脱,得到3-氯-4-氰基-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(1g,59.6%),其为灰白色固体。MS m/z[M-H]$^-$=258.93。

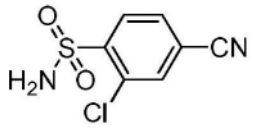
[0678] 中间体95:3-氯-N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[0679] 

95

[0680] 在28℃向3-氯-4-氰基-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(1.0g,3.846mmol,中间体94)在四氢呋喃(10mL)和水(1mL)中的溶液添加叠氮钠(0.95g,14.61mmol)和溴化锌(1.64g,7.31mmol)。将反应混合物加热至85℃并搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物冷却至0℃并用浓HCl(30mL)酸化至最低pH2。然后在减压下蒸发THF,得到3-氯-N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(800mg,25%),其为白色固体。化合物不经进一步纯化就使用。

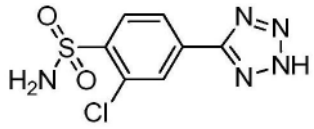
[0681] 中间体96:2-氯-4-氰基苯磺酰胺:

[0682] 

96

[0683] 将2-氯-4-氰基苯-1-磺酰氯(6.0g,25.416mmol,中间体89)在四氢呋喃(60mL)中的搅拌的溶液冷却至0℃,然后历时20min添加氨气。在吹扫之后,将反应在0℃搅拌3小时。一旦完成,将反应在减压下浓缩,得到粗品,将其用乙酸乙酯(500mL)和水(100mL)稀释。将水层用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。将有机层合并,并用饱和NaCl溶液(3x100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将溶剂在减压下蒸发,得到2-氯-4-氰基苯磺酰胺(5g,88.9%),其为灰白色固体。MS m/z$[M-H]^-$=215.16。

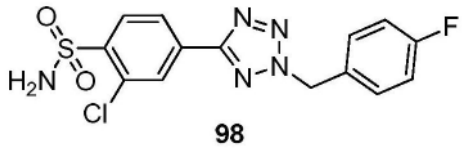
[0684] 中间体97:2-氯-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[0685] 

97

[0686] 在26℃向2-氯-4-氰基苯磺酰胺(5.0g,23.08mmol,中间体96)在四氢呋喃(50mL)和水(5mL)中的溶液添加叠氮钠(5.7g,87.70mmol)和溴化锌(9.8g,43.85mmol)。将反应混合物加热至85℃并搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物冷却至0℃。然后,将其用冷水(50mL)淬灭并用浓HCl(30mL)酸化至最低pH 2。然后在减压下蒸发THF,并将得到的固体过滤,得到2-氯-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(5g,80.3%),其为白色固体。化合物不经进一步纯化就使用。MS m/z$[M+H]^+$=260.14。

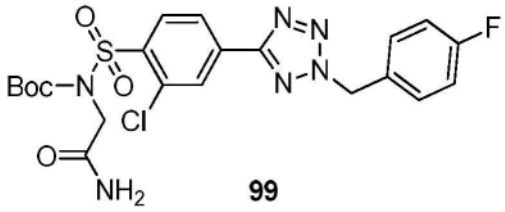
[0687] 中间体98:2-氯-4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[0688] 

98

[0689] 在26℃向2-氯-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(5g,19.255mmol,中间体97)在乙腈(100mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(6.7mL,38.51mmol,商业来源:Finar),然后添加2-(溴甲基)-5-氟吡啶(0.169g,1.172mmol,商业来源:Spectrochem)。将反应混合物加热至85℃保持16小时。一旦完成,将反应混合物冷却至26℃并用乙酸乙酯(200mL)和水(50mL)稀释。将其搅拌15分钟,然后分离两个层。将水层用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(2x50mL)洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用40%乙酸乙酯/己烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到2-氯-4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(4.2g),其为灰白色固体。MS m/z$[M+H]^+$=368.15

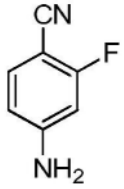
[0690] 中间体99:(2-氨基-2-氧代乙基)((2-氯-4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯:

[0691] 

99

[0692] 在0℃向2-氯-4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(1g,2.719mmol,中间体98)在四氢呋喃(20mL)中的溶液添加4-(二甲基氨基)吡啶(166mg,1.36mmol)和三乙胺(0.57mL,4.08mmol),然后添加Boc-酸酐(1.78g,8.157mmol)。将反应在26℃搅拌6小时。然后,在26℃添加碳酸钾(0.75g,5.438mmol)和溴乙腈(0.56g,4.08mmol)。将所得反应混合物在26℃搅拌16小时。一旦反应完成,将反应混合物用冰冷水(50mL)淬灭并用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用50%乙酸乙酯/已烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到(2-氨基-2-氧代乙基)((2-氯-4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯(440mg,27%),其为灰白色固体。MS m/z$[M+H]^+$=525.40

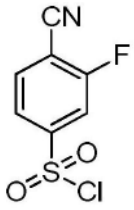
[0693] 中间体100:4-氨基-2-氟苯甲腈:

[0694] 

100

[0695] 在26℃向4-溴-3-氟苯胺(5.0g,26.46mmol,商业来源:Matrix)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液添加$Zn(CN)_2$(9.3g,79.38mmol,商业来源:Sigma Aldrich)。在26℃将反应混合物用氮气吹扫10min,添加四(三苯基膦)钯(0)(6.1g,5.29mmol,商业来源:Alfa Aesar)并再次用氮气吹扫10分钟。将所得反应混合物在130℃搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物冷却至26℃并用乙酸乙酯(2x500mL)稀释。将有机层用水(2x100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)纯化,用15%乙酸乙酯/石油醚洗脱。将纯级分在减压下浓缩,得到4-氨基-2-氟苯甲腈(2.7g,72%),其为灰白色固体。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.38-7.31(m,1H),6.47-6.38(m,2H),4.26(br s,2H)。MS m/z$[M+H]^+$=137.06

[0696] 中间体101:4-氰基-3-氟苯-1-磺酰氯:

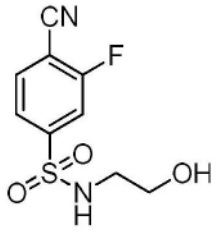
[0697] 

101

[0698] 在0℃向4-氨基-2-氟苯甲腈(2.0g,14.69mmol,中间体100)在乙酸(5mL)和浓HCl(10mL)中的溶液缓慢添加$NaNO_2$水溶液(1.52g,22.03mmol,商业来源:Finar)并搅拌30分钟。在-5℃将该反应混合物添加至SO_2在乙酸(36mL)和氯化铜(II)(0.987g,7.34mmol,商业

来源:Alfa Aesar)中的制备的饱和溶液,并在室温搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩,得到4-氰基-3-氟苯-1-磺酰氯(1.5g,粗品),其为褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.01-7.91(m,1H),7.63-7.56(m,1H),7.39-7.31(m,1H)

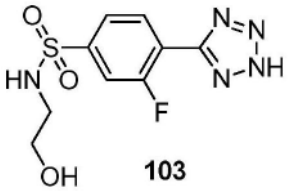
[0699] 中间体102:4-氰基-3-氟-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺:

[0700] 

102

[0701] 在0℃将三乙胺(2.3mL,17.07mmol,商业来源:Finar)添加至4-氰基-3-氟苯-1-磺酰氯(1.5g,6.83mmol,中间体101)在四氢呋喃(30mL)中的溶液,然后添加2-氨基乙醇(500mg,8.14mmol,商业来源:Avra)。使反应混合物达到26℃并在相同温度搅拌3小时。一旦完成,将反应用乙酸乙酯(100mL)稀释。将有机层用水(3x30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)纯化,用2.5%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分在减压下浓缩,得到4-氰基-3-氟-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(700mg,42.8%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.21-8.16(m,1H),8.03(br s,1H),7.91-7.87(m,1H),7.83-7.73(m,1H),4.73-4.67(m,1H),3.41-3.35(m,2H),2.91-2.87(m,2H)。MS m/z[M-H]$^-$=243.12

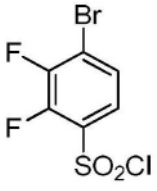
[0702] 中间体103:3-氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[0703] 

103

[0704] 在26℃向4-氰基-3-氟-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(700mg,2.86mmol,中间体102)在四氢呋喃(7mL)和水(0.7mL)中的溶液添加叠氮钠(708mg,10.89mmol)和溴化锌(1.22g,5.44mmol,商业来源:Alfa Aesar)。将反应混合物加热至85℃并搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物冷却至0℃并用浓HCl(40ml)酸化至最低pH 2。将析出的固体过滤,用水洗涤并干燥,得到3-氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(500mg,58.9%),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.32-8.25(m,1H),7.94-7.90(m,1H),7.88-7.82(m,2H),4.65(br s,1H),3.39(t,J=6.1Hz,2H),2.92-2.87(m,2H)。MS m/z[M-H]$^-$=286.15

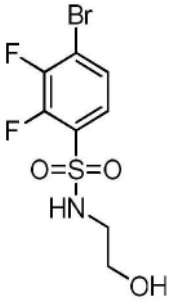
[0705] 中间体104:4-溴-2,3-二氟苯磺酰氯:

[0706] 

104

[0707] 在0℃向4-溴-2,3-二氟苯胺(5.0g,24.16mmol,商业来源:Combi-Blocks)在乙酸(12.5mL)和浓HCl(25mL)中的溶液缓慢添加$NaNO_2$水溶液(2.5g,36.24mmol,商业来源:Avra),并搅拌30分钟。在-5℃将该反应混合物添加至SO_2在乙酸(90mL)和氯化铜(II)(1.62g,12.08mmol,商业来源:Alfa Aesar)中的制备的饱和溶液,然后在室温搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物用水(200mL)稀释,并用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩,得到4-溴-2,3-二氟苯磺酰氯(5g,粗品),其为胶状固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.68-7.65(m,1H),7.61-7.57(m,1H)

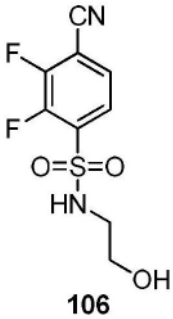
[0708] 中间体105:4-溴-2,3-二氟-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺:

[0709] 

105

[0710] 在0℃向4-溴-2,3-二氟苯磺酰氯(5g,17.24mmol,中间体104)在四氢呋喃(100mL)中的溶液添加三乙胺(6.0mL,43.12mmol,商业来源:Finar),然后添加2-氨基乙醇(1.65g,20.69mmol,商业来源:Avra)。使反应混合物达到26℃并将其在相同温度搅拌3小时。一旦完成,将反应用乙酸乙酯(200mL)稀释并用水(50mL)、盐水溶液(2x100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化,用50%乙酸乙酯/石油醚洗脱。将纯级分在减压下浓缩,得到4-溴-2,3-二氟-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(2.8g,42%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.18-8.14(m,1H),7.76-7.71(m,1H),7.57-7.53(m,1H),4.66-4.62(m,1H),3.40-3.35(m,2H),2.98-2.94(m,2H)。MS m/z$[M-H]^-$=316.14

[0711] 中间体106:4-氰基-2,3-二氟-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺:

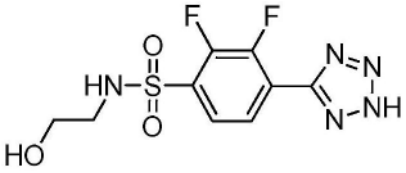
[0712] 

106

[0713] 在26℃向4-溴-2,3-二氟-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(2.8g,8.89mmol,中间体105)在N,N-二甲基甲酰胺(28mL)中的溶液添加$Zn(CN)_2$(3.9g,33.78mmol,商业来源:Sigma Aldrich)。在26℃将反应混合物用氮气吹扫10min,添加四(三苯基膦)钯(0)(2.0g,1.77mmol,商业来源:Alfa Aesar)并再次用氮气吹扫15分钟。将所得反应混合物在微波反应器中在150℃搅拌30分钟。一旦完成,将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释,通过硅藻土垫过滤并在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化,用50%乙酸乙酯/石油醚洗脱。将纯级

分在减压下浓缩，得到4-氰基-2,3-二氟-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(1.2g,41%)，其为褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ8.42-8.38(m,1H),7.95-7.90(m,1H),7.76-7.72(m,1H),4.67-4.63(m,1H),3.41-3.36(m,2H),3.02-2.99(m,2H)。MS m/z[M-H]$^-$=261.22

[0714] 中间体107:2,3-二氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺：

[0715] 

107

[0716] 在26℃向4-氰基-2,3-二氟-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(1.2g,4.57mmol,中间体106)在四氢呋喃(12mL)和水(1.2mL)中的溶液添加叠氮钠(1.13g,17.40mmol)和溴化锌(1.95g,8.7mmol)。将反应混合物加热至90℃并搅拌16小时。一旦完成，将反应混合物冷却至0℃并用浓HCl(10mL)酸化至最低pH 2。将析出的固体过滤，用水洗涤并干燥，得到2,3-二氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(700mg,46.8%)，其为褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ8.31-8.27(m,1H),8.07-8.01(m,1H),7.82-7.77(m,1H),3.42-3.38(m,2H),3.04-2.98(m,2H)。MS m/z[M-H]$^-$=304.19

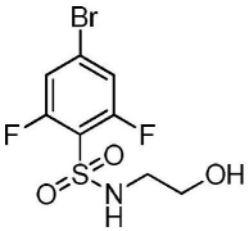
[0717] 中间体108:4-溴-2,6-二氟苯-1-磺酰氯：

[0718] 

108

[0719] 在0℃向4-溴-2,6-二氟苯胺(5.0g,24.03mmol,商业来源:Combi-Blocks)在乙酸(12mL)和浓HCl(25mL)中的溶液缓慢添加$NaNO_2$水溶液(2.5g,36.05mmol,商业来源:Avra)，并在-5℃搅拌45分钟。将该反应混合物添加至SO_2在乙酸(50mL)和氯化铜(II)(0.96g,7.16mmol,商业来源:Combi-Blocks)中的制备的饱和溶液，并在室温搅拌2小时。一旦完成，将反应混合物用乙酸乙酯(1L)萃取。将有机层用水(500mL)和盐水溶液(100mL)洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并将滤液在减压下浓缩，得到4-溴-2,6-二氟苯-1-磺酰氯(5g,71%)，其为褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ7.38-7.30(m,2H)

[0720] 中间体109:4-溴-2,6-二氟-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺：

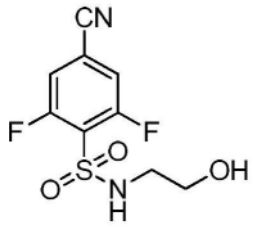
[0721] 

109

[0722] 在0℃向4-溴-2,6-二氟苯-1-磺酰氯(5g,17.24mmol,中间体108)在四氢呋喃(50mL)中的溶液添加三乙胺(4.8mL,34.38mmol,商业来源:RCP)，然后添加2-氨基乙醇(1.05g,17.24mmol,商业来源:RCP)。使反应混合物达到28℃并在相同温度搅拌5小时。一旦

完成，将反应用乙酸乙酯(700mL)稀释。将有机层用水(500mL)和盐水溶液(100mL)洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗品通过Reveleris®快速色谱法系统纯化，用10-20％乙酸乙酯/石油醚洗脱。将纯级分在减压下浓缩，得到4-溴-2,6-二氟-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(3g,55％)，其为褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.31-8.27(m,1H),7.73-7.68(m,2H),4.71-4.66(m,1H),3.41-3.38(m,2H),3.03-2.97(m,2H)。MS m/z[M-H]$^-$＝314.13

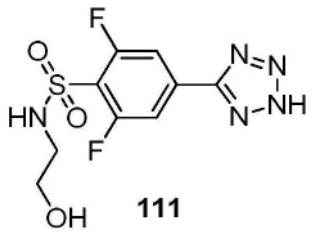
[0723] 中间体110:4-氰基-2,6-二氟-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺：

[0724] 

110

[0725] 在26℃向4-溴-2,6-二氟-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(3g,9.55mmol,中间体109)在N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中的溶液添加Zn(CN)$_2$(5.0g,28.66mmol,商业来源:Sigma Aldrich)。在26℃将反应混合物用氮气吹扫10min,添加四(三苯基膦)钯(0)(1.1g,0.95mmol,商业来源:Alfa Aesar)并再次用氮气吹扫15分钟。将所得反应混合物在80℃搅拌18小时。一旦完成，将反应混合物倒入水(500mL)中并用乙酸乙酯(500mL)萃取。将有机层用水(3x100mL)和盐水溶液(50mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥，过滤并将滤液在减压下蒸发。将粗品通过Reveleris®快速色谱法系统纯化，用20％乙酸乙酯/石油醚洗脱。将纯级分在减压下浓缩，得到4-氰基-2,6-二氟-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(1.5g,60％)，其为褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.00-7.93(m,2H),7.59-7.52(m,1H),4.64(t,J＝5.4Hz,1H),3.39(q,J＝5.9Hz,2H),3.04(q,J＝6.1Hz,2H)。MS m/z[M-H]$^-$＝261.26

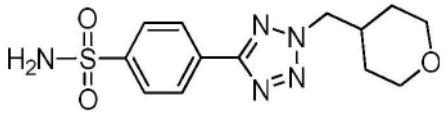
[0726] 中间体111:2,6-二氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺：

[0727] 

111

[0728] 在26℃向4-氰基-2,6-二氟-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(1.5g,5.72mmol,中间体110)在四氢呋喃(15mL)和水(1.5mL)中的溶液添加叠氮钠(1.4g,21.73mmol,商业来源:Avra)和溴化锌(2.4g,10.86mmol,商业来源:Combi-Blocks)。将反应混合物加热至85℃并搅拌12小时。一旦完成，将反应混合物冷却至0℃并用浓HCl(30mL)酸化至最低pH 2。将析出的固体过滤，用水洗涤并干燥，得到2,6-二氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(1g,粗品)，其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.75-7.67(m,2H),7.41-7.35(m,1H),4.75-4.68(m,1H),3.43-3.38(m,2H),3.06-2.98(m,2H)。MS m/z[M-H]$^-$＝304.22

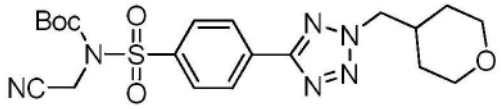
[0729] 中间体112:4-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[0730] 

113

[0731] 在26℃向4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(1g,4.439mmol,中间体43)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液添加碳酸钾(1.2g,8.69mmol,商业来源:RCP),然后添加4-(溴甲基)四氢-2H-吡喃(874mg,4.88mmol,商业来源:Sigma Aldrich)。将反应混合物加热至100℃保持16小时。一旦完成,将反应混合物冷却至26℃并在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化,用3%甲醇/DCM洗脱。将纯级分在减压下浓缩,得到4-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(500mg),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.30-8.19(m,2H),8.04-7.93(m,2H),7.48(br s,2H),4.76-4.66(m,2H),3.90-3.74(m,2H),3.26-3.16(m,1H),2.71-2.62(m,1H),2.34-2.25(m,1H),1.58-1.46(m,2H),1.41-1.30(m,2H)。MS m/z $[M+H]^+$=324.18。化合物不经进一步纯化就使用。

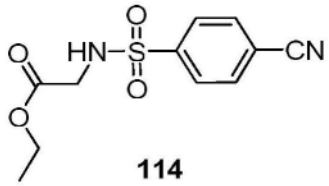
[0732] 中间体113:(氰基甲基)((4-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯:

[0733] 

113

[0734] 向4-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(500mg,1.548mmol,中间体112)在四氢呋喃(20mL)中的溶液添加DMAP(94.4mg,0.773mmol,商业来源:Avra)、三乙胺(0.3mL,2.15mmol,商业来源:RCP),然后添加Boc-酸酐(0.71ml,3.09mmol,商业来源:Avra)并在26℃搅拌5小时。然后添加(426.9mg,3.08mmol,商业来源:RCP),然后添加溴乙腈(0.16mL,2.297mmol,商业来源:Avra,)并在26℃搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化,用40%乙酸乙酯/石油醚洗脱。将纯级分在减压下浓缩,得到(氰基甲基)((4-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯(400mg),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.38-8.32(m,2H),8.19-8.13(m,2H),4.94(s,2H),4.74-4.67(m,2H),3.91-3.79(m,2H),3.76-3.70(m,1H),3.34-3.29(m,2H),2.34-2.22(m,2H),2.04-1.94(m,1H),1.55-1.45(m,1H),1.29-1.18(m,9H)。MS m/z $[M+H]^+$=463.30。化合物不经进一步纯化就使用。

[0735] 中间体114:2-(4-氰基苯基磺酰氨基)乙酸乙基酯:

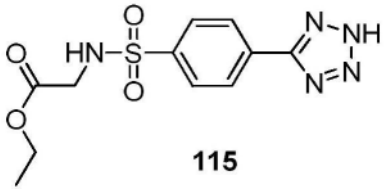
[0736] 

114

[0737] 在27℃向2-氨基乙酸乙基酯盐酸盐(8.27g,59.496mmol,商业来源:Avra,)在N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中的溶液添加三乙胺(13.8mL,99.208mmol,商业来源:RCP),然后在0℃添加4-氰基苯-1-磺酰氯(10g,49.6mmol,商业来源:Combi-Blocks)。使反应混合物缓慢达到27℃并在相同温度搅拌5小时。一旦完成,将反应倒入冰水(2L)中。将析出的固体过滤

并在真空下干燥，得到2-(4-氰基苯基磺酰氨基)乙酸乙基酯(8g，粗品)，其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ8.51(br s，1H)，8.07(d，J＝8.3Hz，2H)，7.96(d，J＝8.6Hz，2H)，3.97(q，J＝7.0Hz，2H)，3.78(s，2H)，1.09(t，J＝7.1Hz，3H)。MS m/z[M-H]$^-$＝267.07

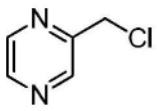
[0738] 中间体115：2-(4-(2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酸乙基酯：

[0739] 

115

[0740] 在27℃向2-(4-氰基苯基磺酰氨基)乙酸乙基酯(20g，74.546mmol，中间体114)在N，N-二甲基甲酰胺(250mL)中的溶液添加叠氮钠(48.5g，746.04mmol，商业来源：Spectrochem)和氯化铵(39.9g，745.79mmol，商业来源：Chemlabs)。将反应混合物加热至80℃并在相同温度搅拌16小时。一旦完成，将反应混合物冷却至0℃并用1N HCl(800mL)淬灭。将析出的固体过滤并在真空下干燥，得到2-(4-(2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酸乙基酯(15g，粗品)，其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ8.40(t，J＝6.0Hz，1H)，8.27(d，J＝8.3Hz，2H)，8.01(d，J＝8.3Hz，2H)，3.98(q，J＝7.0Hz，2H)，3.77(d，J＝6.1Hz，2H)，1.09(t，J＝7.0Hz，3H)。MS m/z[M+H]$^+$＝312.04

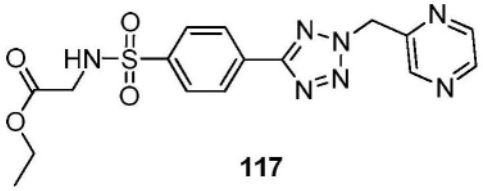
[0741] 中间体116：2-(氯甲基)吡嗪：

[0742] 

116

[0743] 在0℃向吡嗪-2-基甲醇(500mg，4.545mmol，商业来源：Combi-Blocks)在二氯甲烷(20mL)中的溶液添加亚硫酰氯(0.4mL，5.514mmol，商业来源：Avra)。使反应混合物达到26℃并在相同温度搅拌16小时。一旦完成，将反应混合物在减压下浓缩。将残留物用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)中和并用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥，过滤并将滤液在减压下浓缩，得到2-(氯甲基)吡嗪(400mg，粗品)，其为褐色液体。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ8.76(s，1H)，8.59-8.54(m，2H)，4.70(s，2H)。MS m/z[M+H]$^+$＝129.02。化合物不经进一步纯化就使用。

[0744] 中间体117：2-(4-(2-(吡嗪-2-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酸乙基酯：

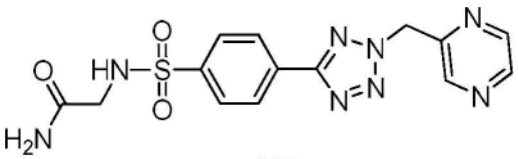
[0745] 

117

[0746] 在26℃向2-(4-(2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酸乙基酯(500mg，0.0016mol，中间体115)、2-(氯甲基)吡嗪(204mg，0.0016mol，中间体116)在乙腈(5mL)中的溶液添加N，N-二异丙基乙基胺(0.55mL，0.0032mol，商业来源：Finar)。将反应混合物加热至90℃并在相同温度搅拌8小时。一旦完成，将反应混合物冷却至26℃，溶解在乙酸乙酯(100mL)中并用水(2x50mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥，过滤并将滤液在减压下蒸发，得到2-(4-(2-

(吡嗪-2-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酸乙基酯(400mg,粗品),其为灰白色胶状固体。MS m/z[M+H]$^+$=403.21。化合物不经进一步纯化就使用。

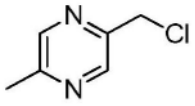
[0747] 中间体118:2-(4-(2-(吡嗪-2-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺:

[0748] 

118

[0749] 在26℃向2-(4-(2-(吡嗪-2-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酸乙基酯(400mg,0.0009mol,中间体117)在甲醇(8mL)中的溶液添加甲醇氨溶液(4M,在MeOH中)(4mL,商业来源:HYCHEM)。将反应混合物加热至60℃并在密封管中在相同温度搅拌48小时。一旦完成,将反应混合物冷却至26℃并在减压下浓缩。将残留物溶解在乙酸乙酯(100mL)中并用水(2x50mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下蒸发,得到2-(4-(2-(吡嗪-2-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺(200mg,41%),其为灰白色固体。MS m/z[M+H]$^+$=375.05。化合物不经进一步纯化就使用。

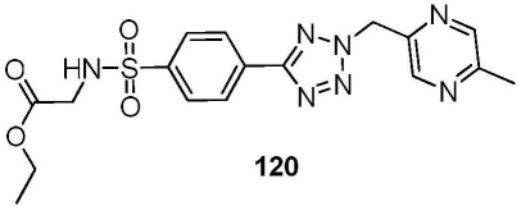
[0750] 中间体119:2-(氯甲基)-5-甲基吡嗪:

[0751] 

119

[0752] 在0℃向(5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(500mg,4.028mmol,商业来源:Combi-Blocks)在二氯甲烷(20mL)中的溶液缓慢添加亚硫酰氯(0.35mL,4.825mmol,商业来源:Avra)。使反应混合物达到26℃并在相同温度搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩。将残留物用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)中和并用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机溶液经硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩,得到2-(氯甲基)-5-甲基吡嗪(500mg,粗品),其为褐色液体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.60(s,1H),8.43(s,1H),4.67(s,2H),2.59(s,3H)。MS m/z[M+H]$^+$=143.04

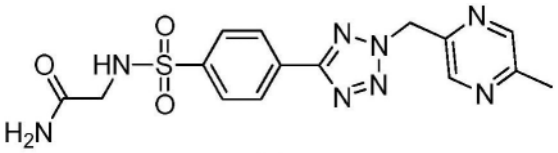
[0753] 中间体120:2-(4-(2-((5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酸乙基酯:

[0754] 

120

[0755] 在26℃向2-(4-(2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酸乙基酯(500mg,0.0016mol,中间体115)、2-(氯甲基)-5-甲基吡嗪(228mg,0.0016mol,中间体119)在乙腈(5mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(0.55mL,0.0032mol,商业来源:Finar)。将反应混合物加热至80℃并在相同温度搅拌8小时。一旦完成,将反应冷却至26℃,溶解在乙酸乙酯(100mL)中并用水(2x30mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩,得到2-(4-(2-((5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酸乙基酯(400mg,粗品),其为灰白色胶状固体。MS m/z[M+H]$^+$=418.23。将该物质不经任何进一步纯化就用于后续步骤。

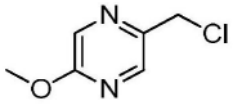
[0756] 中间体121:2-(4-(2-((5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺:

[0757] 

121

[0758] 在26℃向2-(4-(2-((5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酸乙基酯(400mg,0.0009mol,中间体120)在甲醇(8mL)中的溶液添加甲醇氨溶液(4M,在MeOH中)(4mL,商业来源:HYCHEM)。将反应混合物加热至60℃并在密封管中在相同温度搅拌48小时。一旦完成,将反应混合物冷却至26℃并在减压下浓缩。将残留物溶解在乙酸乙酯(100mL)中并用水(3x40mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下蒸发,得到2-(4-(2-((5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺(220mg,粗品),其为灰白色固体。MS m/z$[M+H]^+$=389.17。将该物质不经任何进一步纯化就用于后续步骤。

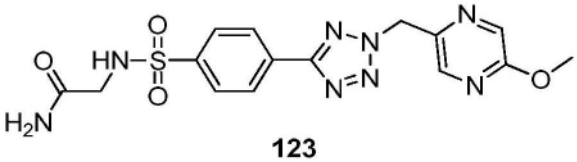
[0759] 中间体122:2-(氯甲基)-5-甲氧基吡嗪:

[0760] 

122

[0761] 在0℃向(5-甲氧基吡嗪-2-基)甲醇(200mg,0.0014mol,商业来源:Combi-Blocks)在二氯甲烷(2mL)中的溶液缓慢添加亚硫酰氯(509mg,0.0042mol,商业来源:Avra)。使反应混合物达到26℃并在相同温度搅拌1小时。一旦反应完成,在0℃将反应混合物缓慢倒入饱和碳酸氢钠溶液(50mL)中并用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩,得到2-(氯甲基)-5-甲氧基吡嗪(250mg,粗品),其为浅黄色液体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.22-8.18(2H),4.65(s,2H),3.98(s,3H)。MS m/z$[M+H]^+$=159.01

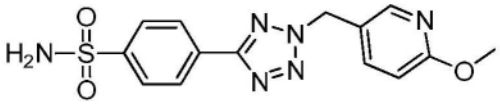
[0762] 中间体123:2-(4-(2-((5-甲氧基吡嗪-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺:

[0763] 

123

[0764] 在26℃向2-(4-(2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺(400mg,0.0014mol,中间体25)、2-(氯甲基)-5-甲氧基吡嗪(246mg,0.0015mol,中间体122)在乙腈(4mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(0.48mL,0.0028mol,商业来源:Finar)。将反应混合物加热至80℃并在相同温度搅拌8小时。一旦完成,将反应混合物冷却至26℃,溶解在乙酸乙酯(100mL)中并用水(2x50mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下蒸发,得到2-((4-(2-((5-甲氧基吡嗪-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基)磺酰氨基)乙酰胺(250mg,粗品),其为灰白色固体。MS m/z$[M+H]^+$=405.12。物质不经任何进一步纯化就用于后续步骤。

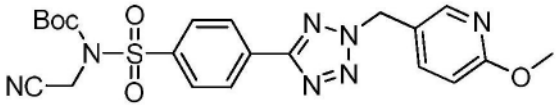
[0765] 中间体124:4-(2-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[0766] 

124

[0767] 在26℃向4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(500mg,2.22mmol,中间体43)在DMF(20mL)中的溶液添加碳酸钾(613mg,4.44mmol,商业来源:RCP),然后添加5-(氯甲基)-2-甲氧基吡啶(420mg,2.66mmol,商业来源:Enamine)。将反应混合物加热至80℃保持5小时。一旦完成,将反应混合物冷却至26℃并在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化,用3%甲醇/DCM洗脱。将纯级分在减压下浓缩,得到4-(2-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(2)(500mg,粗品)。MS m/z[M+H]$^+$=347.19。化合物不经进一步纯化就使用。

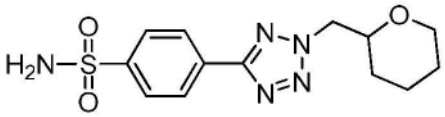
[0768] 中间体125:(氰基甲基)((4-(2-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯:

[0769] 

125

[0770] 向4-(2-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(500mg,1.445mmol,中间体124)在THF(10mL)中的溶液添加DMAP(88mg,0.72mmol,商业来源:Avra)和三乙胺(0.3mL,2.158mmol,商业来源:RCP),然后添加Boc-酸酐(0.7mL,3.047mmol,商业来源:Avra)并在26℃搅拌5小时。然后,添加碳酸钾(400mg,2.89mmol,商业来源:RCP),然后添加溴乙腈(0.15mL,2.15mmol,商业来源:Avra)并在26℃搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化,用30%乙酸乙酯/石油醚洗脱。将纯级分在减压下浓缩,得到(氰基甲基)((4-(2-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯(100mg,粗品),其为胶状物。MS m/z[M+H]$^+$=486.35。化合物不经进一步纯化就使用。

[0771] 中间体126:4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

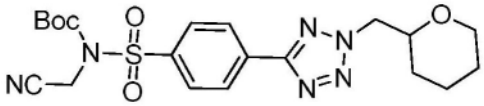
[0772] 

126

[0773] 在26℃向4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(2.0g,8.879mmol,中间体43)在DMF(50.0mL)中的溶液添加碳酸钾(2.45g,17.754mmol,商业来源:RCP),然后添加2-(溴甲基)四氢-2H-吡喃(1.91g,10.667mmol,商业来源:Sigma Aldrich)。将反应混合物加热至80℃保持16小时。一旦完成,将反应混合物冷却至26℃并在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用4%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分在减压下浓缩,得到4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(1.0g,34.8%)。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.26-8.22(m,2H),8.04-7.99(m,2H),7.50(br s,2H)4.80-4.76(m,2H),3.95-3.89(m,1H),3.83-3.77(m,1H),1.87-1.79(m,1H),1.75-1.68(m,1H),1.57-1.50(m,1H)1.48-1.43(m,2H)1.39-1.24(m,2H)。MS m/z[M+H]$^+$=324.28。

[0774] 中间体127:(氰基甲基)((4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯

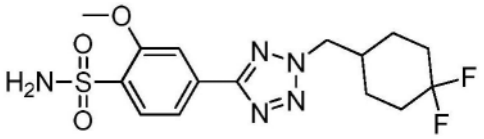
基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯：

[0775] 

127

[0776] 向4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(1.0g,3.096mmol,中间体126)在THF(20mL)中的溶液添加DMAP(189mg,1.547mmol,商业来源:Avra)和三乙胺(0.65mL,4.673mmol,商业来源:RCP),然后添加Boc-酸酐(1.42mL,商业来源:Avra)并在26℃搅拌6小时。然后,添加碳酸钾(854mg,6.188mmol,商业来源:RCP),然后添加溴乙腈(0.43mL,6.173mmol,商业来源:Avra)并在26℃搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化,用30%乙酸乙酯/石油醚洗脱。将纯级分在减压下浓缩,得到(氰基甲基)((4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯(1.0g,粗品),其为胶状物。化合物不经进一步纯化就使用

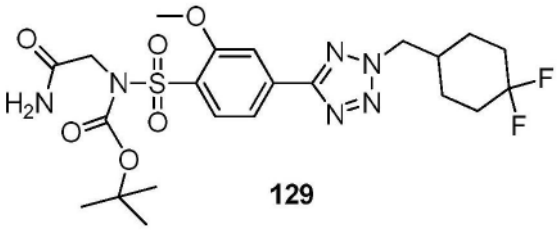
[0777] 中间体128:4-(2-((4,4-二氟环己基)甲基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯磺酰胺：

[0778] 

128

[0779] 在氮气气氛下将N,N-二异丙基乙基胺(164μL,0.940mmol,商业来源:Aldrich)添加至2-甲氧基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(120mg,0.470mmol,中间体51')和4-(溴甲基)-1,1-二氟环己烷(70.8μL,0.470mmol,商业来源:Combi-Blocks)在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(1.57mL)中的搅拌的溶液。将混合物在室温搅拌过夜,然后在70℃搅拌24小时。添加4-(溴甲基)-1,1-二氟环己烷(14.17μL,0.094mmol,商业来源:Combi-Blocks)和N,N-二异丙基乙基胺(82μL,0.470mmol)并将混合物在70℃搅拌6小时。一旦完成,将反应混合物用水稀释并用二氯甲烷(两次)萃取。将合并的有机溶液经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下蒸发,得到4-(2-((4,4-二氟环己基)甲基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯磺酰胺(177mg,粗品),其不经进一步纯化就用于后续步骤。

[0780] 中间体129:(2-氨基-2-氧代乙基)((4-(2-((4,4-二氟环己基)甲基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯：

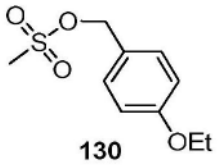
[0781] 

129

[0782] 向4-(2-((4,4-二氟环己基)甲基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯磺酰胺(174mg,0.305mmol,中间体128)在无水四氢呋喃(7mL)中的溶液添加一缩二碳酸二叔丁酯(0.21mL,0.916mmol)、Et_3N(0.051mL,0.366mmol)和DMAP(18.66mg,0.153mmol)。将所得溶液在室温搅拌过夜。添加碳酸钾(84mg,0.611mmol)和2-溴乙酰胺(89mg,0.647mmol)。将反应混合物在室温搅拌。在6小时之后,再次添加碳酸钾(42.2mg,0.305mmol)和2-溴乙酰胺(42.1mg,

0.305mmol)并将混合物搅拌过夜。然后,将反应混合物加热至50℃并在该温度搅拌,历经周末。一旦完成,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$淬灭并用乙酸乙酯(两次)萃取。将有机层用饱和NaCl洗涤,经硫酸钠干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩,得到(2-氨基-2-氧代乙基)((4-(2-((4,4-二氟环己基)甲基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯(210mg,粗品),其不经进一步纯化就用于后续步骤。

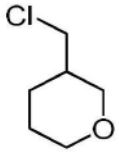
[0783] 中间体130:甲烷磺酸4-乙氧基苄基酯:

[0784] 

130

[0785] 在0℃向(4-乙氧基苯基)甲醇(300mg,1.971mmol,商业来源:Apollo SCI)和三乙胺(328μL,2.365mmol)在二氯甲烷(15mL)中的溶液逐滴添加甲烷磺酰氯(168μL,2.168mmol)。将混合物在0℃搅拌3小时。一旦完成,将反应混合物用水和DCM稀释并用DCM(2x20ml)萃取。将合并的有机层经无水MgSO4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩,得到甲烷磺酸4-乙氧基苄基酯(454mg,100%)该产物不经任何纯化就用于后续步骤。

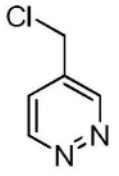
[0786] 中间体131:3-(氯甲基)四氢-2H-吡喃:

[0787] 

131

[0788] 在0℃向(四氢-2H-吡喃-3-基)甲醇(1g,8.621mmol,商业来源:Frapps)在二氯甲烷(20mL)中的溶液缓慢添加亚硫酰氯(1mL,13.785mmol,商业来源:Avra),然后在26℃搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物在减压下蒸发,用饱和碳酸氢钠溶液(50mL)稀释并用二氯甲烷(3x50mL)萃取。将合并的有机溶液经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩,得到3-(氯甲基)四氢-2H-吡喃(300mg)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.90-3.73(m,4H),3.35-3.20(m,2H),1.90-1.81(m,1H),1.77-1.50(m,2H),1.35-1.17(m,2H)。

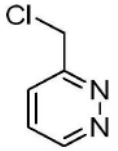
[0789] 中间体132:4-(氯甲基)哒嗪:

[0790] 

132

[0791] 在26℃向4-甲基哒嗪(1g,10.625mmol,商业来源:Combi-Blocks)在乙腈(10.0mL)中的溶液添加三氯化异氰尿酸(1.2g,5.163mmol,商业来源:Avra)。将反应混合物在26℃搅拌3小时。一旦完成,将反应混合物在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用80%乙酸乙酯/石油醚洗脱。将纯级分在减压下浓缩,得到4-(氯甲基)哒嗪(400mg,粗品)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.26-9.20(m,2H),7.55-7.51(m,1H),4.58(s,2H)。MS m/z[M+H]$^+$=129.1

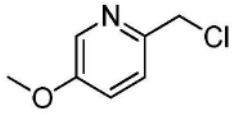
[0792] 中间体133:3-(氯甲基)哒嗪:

[0793] 

133

[0794] 在26℃向3-甲基哒嗪(300mg,3.18mmol,商业来源:Alfa Aesar)在氯仿(10.0mL)中的溶液添加三氯化异氰尿酸(360mg,1.549mmol,商业来源:Avra)。将反应混合物在26℃搅拌3小时。一旦完成,将反应混合物在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用70%乙酸乙酯/石油醚洗脱。将纯级分在减压下浓缩,得到3-(氯甲基)哒嗪(200mg,粗品)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.18-9.14(m,1H),7.75-7.70(m,1H),7.58-7.51(m,1H),4.91(s,2H)。MS m/z$[M+H]^+$=129.20

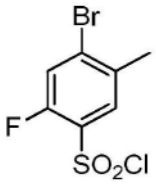
[0795] 中间体134:2-(氯甲基)-5-甲氧基吡啶:

[0796] 

134

[0797] 在0℃向(5-甲氧基吡啶-2-基)甲醇(300mg,0.0021mol,商业来源:Combi-Blocks)在二氯甲烷(3mL)中的溶液缓慢添加亚硫酰氯(0.509mL,0.0064mol,商业来源:Avra)。使反应混合物达到26℃并在相同温度搅拌1小时。一旦完成,在0℃将反应混合物缓慢倒入饱和碳酸氢钠溶液(100mL)中并用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。将合并的有机溶液经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩,得到2-(氯甲基)-5-甲氧基吡嗪(280mg,82%),其为褐色液体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.29-8.26(m,1H),7.40-7.36(m,1H),7.23-7.20(m,1H),4.65-4.63(m,2H),3.87(s,3H)。MS m/z$[M+H]^+$=158.06

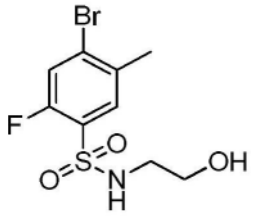
[0798] 中间体135:4-溴-2-氟-5-甲基苯-1-磺酰氯:

[0799] 

135

[0800] 在0℃向2-溴-4-氟-1-甲基苯(6.0g,31.9mmol,商业来源:Combi-Blocks)逐滴添加氯化磺酸(6.5g,55mmol,商业来源:Avra)。将该反应混合物在室温搅拌5小时。一旦完成,将反应混合物在冰水(60mL)中淬灭并用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。将合并的有机溶液用饱和$NaHCO_3$(20mL)洗涤。将有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩,得到4-溴-2-氟-5-甲基苯-1-磺酰氯(7g,粗品)。化合物不经进一步纯化就使用。

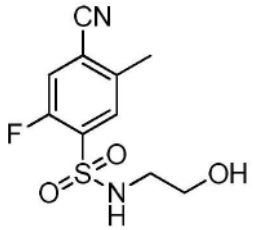
[0801] 中间体136:4-溴-2-氟-N-(2-羟基乙基)-5-甲基苯磺酰胺:

[0802] 

136

[0803] 在室温向4-溴-2-氟-5-甲基苯-1-磺酰氯(7g,24.34mmol,中间体135)在四氢呋喃(80mL)中的溶液添加2-氨基乙醇(1.487g,24,34mmol,商业来源:Avra),然后添加三乙胺(6.7mL,48.69mmol,商业来源:Avra)。将反应混合物在室温搅拌5小时。一旦完成,将反应倒入冰冷水(250mL)中,然后用乙酸乙酯(2x500mL)萃取并用碳酸氢钠溶液(200mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化,用50%乙酸乙酯/石油醚洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到4-溴-2-氟-N-(2-羟基乙基)-5-甲基苯磺酰胺(5g,66.6%),其为褐色液体。

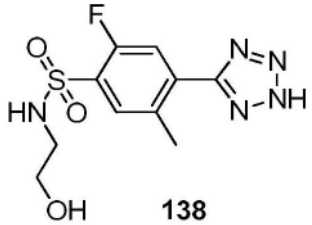
[0804] 中间体137:4-氰基-2-氟-N-(2-羟基乙基)-5-甲基苯磺酰胺:

[0805] 

137

[0806] 在密封管中在室温向4-溴-2-氟-N-(2-羟基乙基)-5-甲基苯磺酰胺(4.5g,14.46mmol,中间体136)在N,N-二甲基甲酰胺(45mL)中的溶液添加$Zn(CN)_2$(7.68g,43.4mmol商业来源:Avra)。在26℃将反应混合物用氮气吹扫10min,添加四(三苯基膦)钯(0)(1.67g,1.44mmol,商业来源:Alfa Aesar)并再次用氮气吹扫15分钟。将所得反应混合物在100℃搅拌过夜。一旦完成,将反应混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释并用冰冷水(2x500mL)洗涤。将有机溶液经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化,用35%乙酸乙酯/石油醚洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到4-氰基-2-氟-N-(2-羟基乙基)-5-甲基苯磺酰胺(1.2g,32%,纯度=78%),其为白色液体。MS m/z $[M-H]^-$=257.1。化合物不经进一步纯化就使用。

[0807] 中间体138:2-氟-N-(2-羟基乙基)-5-甲基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

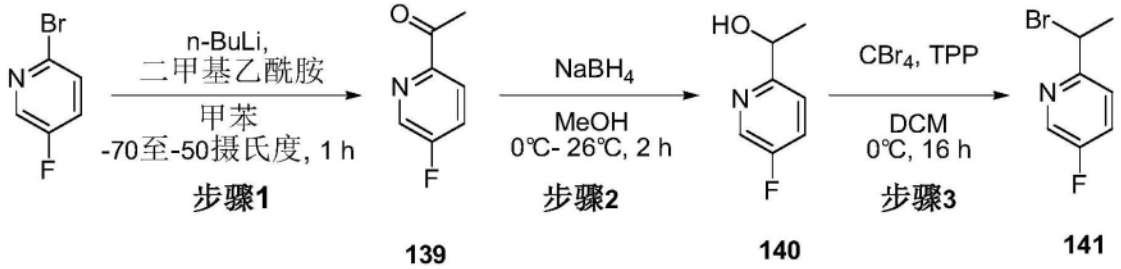
[0808] 

138

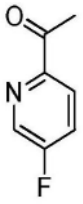
[0809] 在室温向4-氰基-2-氟-N-(2-羟基乙基)-5-甲基苯磺酰胺(1.5g,5.807mmol,中间体137)在四氢呋喃(10mL)和水(1mL)中的溶液添加溴化锌(2.48g,11.034mmol,商业来源:Spectrochem),然后在0℃添加叠氮钠(1.623g,24.973mmol,商业来源:Avra)。将反应混合物加热至85℃并搅拌过夜。一旦完成,将反应混合物冷却至0℃并添加冰冷水(100mL),然后

添加浓HCl(10mL)至pH 2。在减压下蒸发THF,并将得到的固体过滤,得到2-氟-N-(2-羟基乙基)-5-甲基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(1g,粗品),其为褐色液体。MS m/z[M+H]$^+$=302.1

[0810] 合成(2-(1-溴乙基)-5-氟吡啶)中间体

[0811] 

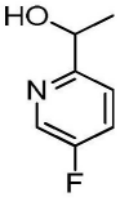
[0812] 中间体139:1-(5-氟吡啶-2-基)乙酮:

[0813] 

139

[0814] 在-70℃向2-溴-5-氟吡啶(2g,0.0113mol,商业来源:Combi-Blocks)在无水甲苯(20mL)中的溶液逐滴添加正丁基锂(2.5M,在正己烷中)(4.5ml,0.0113mmol,商业来源:Hychem),然后在-70℃添加N,N-二甲基乙酰胺(1.18g,0.0136mmol,商业来源:Alfa)。将反应混合物在-50℃搅拌1小时。一旦完成,将反应混合物用甲醇(20mL)淬灭并在5-10℃搅拌30min,然后添加饱和氯化铵溶液(50mL),在26℃搅拌40min并用乙酸乙酯(3X 70mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩,得到1-(5-氟吡啶-2-基)乙酮(1.8g,85%),其为浅黄色液体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.50(d,J=2.6Hz,1H),8.16-8.07(m,1H),7.55-7.46(m,1H),2.70(s,3H)。MS m/z[M+H]$^+$=140.16

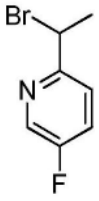
[0815] 中间体140:1-(5-氟吡啶-2-基)乙醇:

[0816] 

140

[0817] 在0℃向1-(5-氟吡啶-2-基)乙酮(1.8g,0.0129mol,中间体139)在甲醇(18mL)中的溶液分批添加硼氢化钠(0.95g,0.0258mol,商业来源:Aldrich)。将反应混合物在26℃搅拌2小时。一旦完成,在0℃将反应用水(30mL)淬灭并用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩,得到1-(5-氟吡啶-2-基)乙醇(800mg,37%),其为浅褐色液体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.40(d,J=2.9Hz,1H),7.45-7.38(m,1H),7.33-7.27(m,1H),4.94-4.86(m,1H),3.76-3.66(m,1H),1.54(s,3H)。MSm/z[M+H]$^+$=142.01

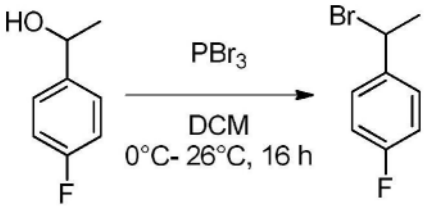
[0818] 中间体141:2-(1-溴乙基)-5-氟吡啶:

[0819] 

141

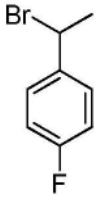
[0820] 在26℃向1-(5-氟吡啶-2-基)乙醇(700mg,0.0049mol,中间体140)在二氯甲烷(3.5mL)中的溶液添加三苯基膦(2.5g,0.0098mol,商业来源:Aldrich)。将反应混合物在相同温度搅拌15min,然后在0℃逐滴添加四溴化碳(1.6g,0.0049mol,商业来源:Avra)在二氯甲烷(3.5mL)中的溶液。将反应混合物搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用10%乙酸乙酯/石油醚洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到2-(1-溴乙基)-5-氟吡啶(350mg,30%),其为浅黄色液体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.42(d,J=2.6Hz,1H),7.50-7.44(m,1H),7.43-7.36(m,1H),5.24(q,J=7.0Hz,1H),2.07(d,J=7.0Hz,3H)。MS m/z$[M+H]^+$&$[M+2H]^+$=204.10&206.11

[0821] 合成1-(1-溴乙基)-4-氟苯中间体

[0822] 

142

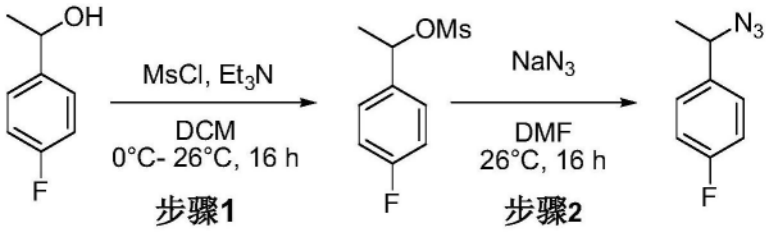
[0823] 中间体142:1-(1-溴乙基)-4-氟苯:

[0824] 

142

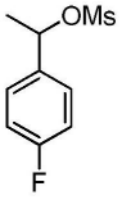
[0825] 在0℃向1-(4-氟苯基)乙醇(500mg,0.0036mol,商业来源:Apollo)在二氯甲烷(5mL)中的溶液缓慢添加PBr_3(0.5mL,商业来源:TCI),并将混合物在26℃搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩。添加$NaHCO_3$溶液(70mL)并用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。将有机层合并,并用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗1-(1-溴乙基)-4-氟苯(310mg),其为褐色液体。其不经进一步纯化就用于后续步骤。

[0826] 合成1-(1-叠氮基乙基)-4-氟苯中间体

[0827] 

143 144

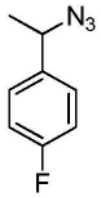
[0828] 中间体143:甲烷磺酸1-(4-氟苯基)乙基酯:

[0829] 

143

[0830] 在0℃向1-(4-氟苯基)乙醇(200mg,0.0014mol,商业来源:Aochem)在二氯甲烷(4mL)中的溶液添加三乙胺(0.4mL,0.0029mol,商业来源:Finar)和甲磺酰氯(0.16mL,0.0021mol,商业来源:Avra)。将反应混合物在26℃搅拌16小时。一旦完成,添加二氯甲烷(60mL)和水(10mL)。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩,得到粗甲烷磺酸1-(4-氟苯基)乙基酯(300mg),其为浅黄色液体,不经进一步纯化就用于后续步骤。

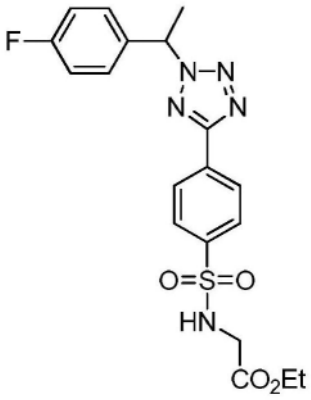
[0831] 中间体144:1-(1-叠氮基乙基)-4-氟苯:

[0832] 

144

[0833] 在26℃向甲烷磺酸1-(4-氟苯基)乙基酯(220mg,0.0010mol,中间体143)在DMF(2.2mL)中的溶液添加叠氮钠(196mg,0.0030mol,商业来源:Avra)并搅拌16小时。一旦完成,在0℃添加1N HCl(10mL)。将其用乙酸乙酯萃取,将有机层合并,用冷水(3x20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗1-(1-叠氮基乙基)-4-氟苯(290mg),其为褐色胶状液体,不经进一步纯化就用于后续步骤。

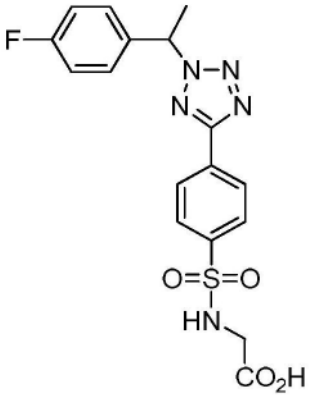
[0834] 中间体145:2-(4-(2-(1-(4-氟苯基)乙基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酸乙基酯:

[0835] 

145

[0836] 在26℃向2-(4-(2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酸乙基酯(500mg,0.0016mol,中间体115)在乙腈(10mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(0.7mL,0.0040mol,商业来源:Finar)和1-(1-溴乙基)-4-氟苯(389mg,0.0019mol,中间体142),并将混合物在85℃搅拌16小时。一旦完成,将其冷却至26℃并溶解在乙酸乙酯(100mL)和水(20mL)中。将有机层分离,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用1.5%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到2-(4-(2-(1-(4-氟苯基)乙基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酸乙基酯(300mg,41%),其为灰白色固体。MS m/z$[M+H]^+$=434.26。

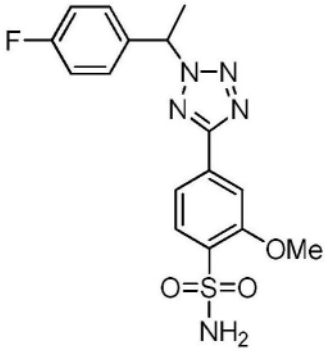
[0837] 中间体146:2-(4-(2-(1-(4-氟苯基)乙基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酸:

[0838] 

146

[0839] 在26℃向2-(4-(2-(1-(4-氟苯基)乙基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酸乙基酯(300mg,0.00069mol,中间体145)在THF(3mL)和甲醇(3mL)中的溶液添加$LiOH \cdot H_2O$(58mg,0.0014mol,商业来源:Fimar)并搅拌2小时。一旦完成,将其在减压下浓缩,溶解在水中并用乙酸乙酯(2x20mL)洗涤。在0℃将水层的pH用2N HCl(20mL)酸化。形成析出物,将其过滤并在真空下干燥,得到2-(4-(2-(1-(4-氟苯基)乙基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酸(140mg,50%),其为白色固体。MS m/z$[M+H]^+$=405.05

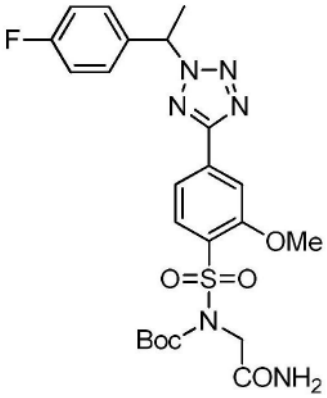
[0840] 中间体147:4-(2-(1-(4-氟苯基)乙基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯磺酰胺:

[0841] 

147

[0842] 在26℃向2-(4-(2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酸乙基酯(1.2g,0.0047mol,中间体51)和1-(1-溴乙基)-4-氟苯(1.14g,0.0056mol,中间体142)在乙腈(24mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(2.0mL,0.0118mol,商业来源:Finar),并将混合物在85℃搅拌16小时。一旦完成,将其冷却至26℃并溶解在乙酸乙酯(100mL)和水(20mL)中。将有机层分离,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用1%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到4-(2-(1-(4-氟苯基)乙基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯磺酰胺(500mg,27%),其为灰白色固体。MS m/z[M+H]$^+$=378.52

[0843] 中间体148:(2-氨基-2-氧代乙基)((4-(2-(1-(4-氟苯基)乙基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯:

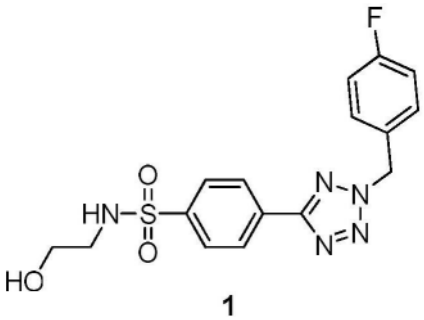
[0844] 

148

[0845] 在0℃向4-(2-(1-(4-氟苯基)乙基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯磺酰胺(500mg,0.0013mol,中间体147)在THF(5mL)中的溶液添加N,N-二甲基氨基吡啶(80mg,0.00066mol,商业来源:Avra)和三乙胺(0.27mL,0.0020mol,商业来源:FinaR),然后添加(Boc)$_2$O(868mg,0.0040mol,商业来源:Avra)并将混合物在26℃搅拌6小时。然后,添加K_2CO_3(366mg,0.0027mol,商业来源:Finar)和2-溴乙酰胺(270mg,0.0020mol,商业来源:Alfa),并将混合物在26℃搅拌16小时。一旦完成,添加乙酸乙酯(100mL)和水(40mL)。将水层用乙酸乙酯(2x30mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用0.5%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到(2-氨基-2-氧代乙基)((4-(2-(1-(4-氟苯基)乙基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯(300mg,41%),其为灰白色固体。MS m/z[M-Boc+H]$^+$=435.18

[0846] 实施例

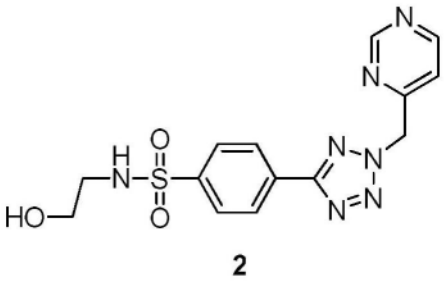
[0847] 实施例1:(4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺):

[0848] 

1

[0849] 在26℃向N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(1.3g,4.832mmol,中间体17)、碳酸钾(1.333g,9.665mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的溶液添加1-(溴甲基)-4-氟苯(1.826g,9.665mmol,商业来源:Aldrich)。将反应混合物在相同温度搅拌5小时。通过TLC监测反应。一旦反应完成,将反应混合物倒入冰水(200mL)中并将析出的固体化合物过滤。将胶状固体溶解在10%甲醇/二氯甲烷(50mL)中并在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用2%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到(370mg,20%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.26-8.21(m,2H),7.98-7.93(m,2H),7.76-7.71(m,1H),7.54-7.47(m,2H),7.27-7.20(m,2H),6.02(s,2H),4.65(t,J=5.6Hz,1H),3.40-3.33(m,2H),2.86-2.79(m,2H)。MS m/z[M+H]$^+$=378.26

[0850] 实施例2:N-(2-羟基乙基)-4-(2-(嘧啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[0851] 

2

[0852] 在26℃向N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(100mg,0.371mmol,中间体17)、碳酸钾(103mg,0.746mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液添加4-(溴甲基)嘧啶(64mg,0.37mmol,中间体1)。将反应混合物在26摄氏度搅拌16小时。通过TLC监测反应。一旦反应完成,将反应混合物在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用5%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩。将得到的化合物进一步通过制备性HPLC纯化,得到N-(2-羟基乙基)-4-(2-(嘧啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(22mg,16%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.13(d,J=1.3Hz,1H),8.87(d,J=5.3Hz,1H),8.27(d,J=8.8Hz,2H),7.97(d,J=8.8Hz,2H),7.56-7.62(m,1H),6.27(s,2H),4.67(br s,1H),3.37(t,J=6.4Hz,2H),2.84(t,J=6.3Hz,2H)。MS m/z[M+H]$^+$=362.12.

[0853] 制备性HPLC条件:

[0854] 柱:kromasil PHENYL(250x25)mm,10μ

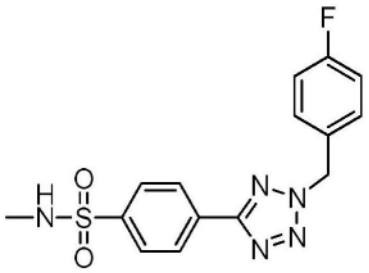
[0855] 流动相:A-10mM碳酸氢铵(水溶液),B-乙腈

[0856] 方法(时间(分钟)/B的百分数):A:B=68:32,恒溶剂。

[0857] 流速:25mL/min

[0858] 温度:环境温度

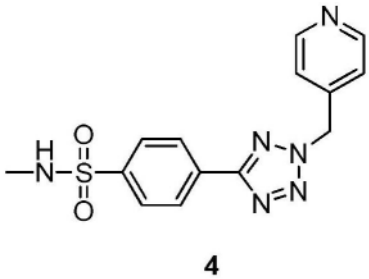
[0859] 实施例3:4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)-N-甲基苯磺酰胺:

[0860] 

3

[0861] 在27℃向N-甲基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(296mg,1.238mmol,中间体21)、碳酸钾(342mg,2.477mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(8mL)中的溶液添加1-(溴甲基)-4-氟苯(233mg,1.2385mmol,商业来源:Combi-Blocks)。将所得反应混合物在27℃搅拌2小时。通过TLC监测反应进展。一旦反应完成,将反应混合物倒入水(60mL)中。将析出的固体化合物过滤并在真空下干燥。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用3%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)-N-甲基苯磺酰胺(104mg,24%),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.28-8.22(m,2H),7.97-7.91(m,2H),7.60-7.54(m,1H),7.54-7.48(m,2H),7.28-7.20(m,2H),6.02(s,2H),2.44(d,J=4.6Hz,3H)。MS m/z[M+H]$^+$=348.14

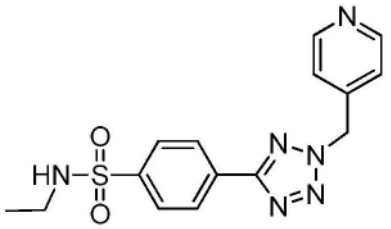
[0862] 实施例4:N-甲基-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[0863] 

4

[0864] 在27℃向N-甲基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(296mg,1.238mmol,中间体21)、碳酸钾(513mg,3.715mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(8mL)中的溶液添加4-(氯甲基)吡啶盐酸盐(203mg,1.238mmol,商业来源:Alfa Aesar),并将反应混合物搅拌2小时。将所得反应混合物加热至80℃并在相同温度搅拌2小时。通过TLC监测反应进展。一旦反应完成,将反应混合物在减压下浓缩。将粗化合物通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用3%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到N-甲基-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(40mg,9%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.60(d,J=5.9Hz,2H),8.27(d,J=8.3Hz,2H),7.95(d,J=8.3Hz,2H),7.61-7.55(m,1H),7.34(d,J=5.5Hz,2H),6.13(s,2H),2.44(d,J=5.0Hz,3H)。MS m/z[M+H]$^+$=331.12

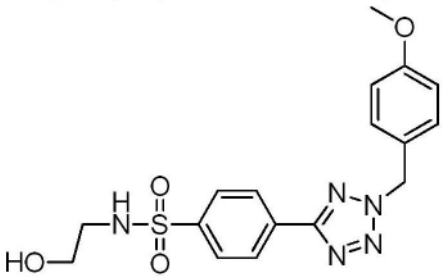
[0865] 实施例5:N-乙基-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[0866] 

5

[0867] 在27℃向N-乙基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(350mg,1.383mmol,中间体23)、碳酸钾(573mg,4.150mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(7mL)中的溶液添加4-(氯甲基)吡啶盐酸盐(227mg,1.383mmol,商业来源:Alfa Aesar)。将所得反应混合物在27℃搅拌24小时。通过TLC监测反应进展。一旦反应完成,将反应混合物在减压下浓缩。将粗化合物通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用3%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到N-乙基-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(60mg,12%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.63-8.57(m,2H),8.29-8.23(m,2H),7.99-7.92(m,2H),7.69(t,J=5.7Hz,1H),7.34(d,J=5.9Hz,2H),6.13(s,2H),2.87-2.76(m,2H),0.97(t,J=7.2Hz,3H)。MS m/z$[M+H]^+$=345.06

[0868] 实施例6:N-(2-羟基乙基)-4-(2-(4-甲氧基苄基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[0869] 

6

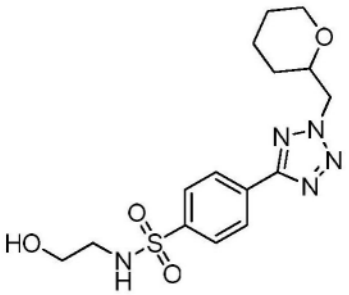
[0870] 在0℃向N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(100mg,0.0003mol,中间体17)在乙腈(1mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(70mg,0.0006mol)并在0℃搅拌10min,然后在0℃添加1-(溴甲基)-4-甲氧基苯(89mg,0.0004mol,商业来源:Alfa Aesar)。然后将反应混合物在28℃搅拌16小时。通过TLC监测反应。一旦反应完成,将反应混合物在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用1.5%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到N-(2-羟基乙基)-4-(2-(4-甲氧基苄基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(64mg,54%),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.26-8.19(m,2H),7.98-7.93(m,2H),7.73(t,J=5.7Hz,1H),7.42-7.36(m,2H),6.98-6.93(m,2H),5.93(s,2H),4.65(t,J=5.6Hz,1H),3.74(s,3H),3.39-3.33(m,2H),2.86-2.79(m,2H)。MS m/z$[M+H]^+$=390.13

[0871] 用于四唑的烷基化的一般操作

[0872] 在氮气下在室温将N,N-二异丙基乙基胺(1-4当量)逐滴添加至N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(1当量)和烷基化剂(1或者2当量)在N,N-二甲基甲酰胺(0.3M)中的搅拌的溶液。将混合物在室温搅拌1-16小时。一些反应需要在50℃加热并搅拌16小时,另外进一步加热至70℃-80℃并再搅拌2小时或者过夜。将混合物在减压下浓缩。将粗化合物纯化。将希望的级分收集并真空浓缩,得到产物。

[0873] 实施例7:N-(2-羟基乙基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯

磺酰胺:

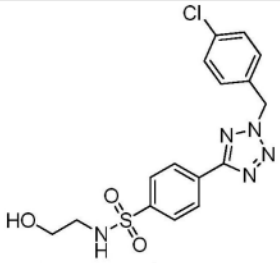
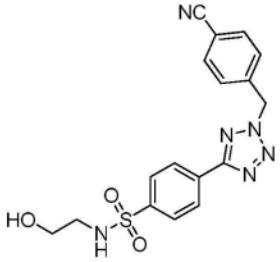
[0874] 

7

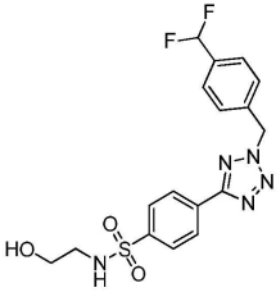
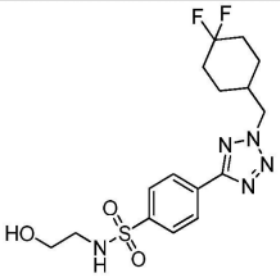
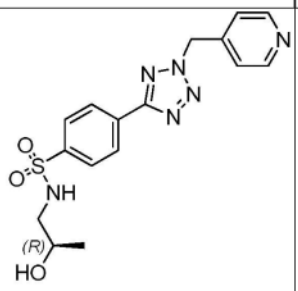
[0875] 在室温在氮气下将DIPEA(778μl,4.46mmol)逐滴添加至N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(300mg,1.114mmol,中间体17')和2-(溴甲基)四氢-2H-吡喃(285μl,2.228mmol,商业来源:Aldrich)在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(3714μl)中的搅拌的溶液。将混合物在室温搅拌3天。因为起始材料剩余,将其在70℃搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩。将粗化合物通过快速柱色谱法纯化(硅胶;EtOAc-环己烷0/100至50/50)。将希望的级分收集并真空浓缩,得到产物,其为外消旋混合物N-(2-羟基乙基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(49mg,0.133mmol,28%)。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ7.84-7.78(m,2H),7.56-7.50(m,2H),7.33(t,J=5.9Hz,1H),4.37-4.32(m,2H),4.25(t,J=5.6Hz,1H),3.50-3.44(m,1H),3.38-3.32(m,1H),2.94-2.90(m,2H),2.86-2.80(m,1H),2.41-2.37(m,2H),1.40-1.25(m,2H),1.12-0.85(m,4H)。MS m/z[M-H]$^-$=366.2

[0876] 实施例8-17通过类似于实施例7所述的方法制备,用表1中所示的那些代替烷基化试剂和碱条件。用于纯化的方法以脚注表示。

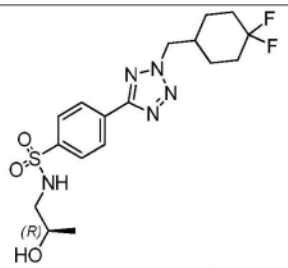
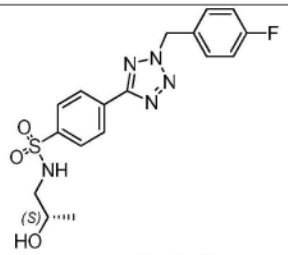
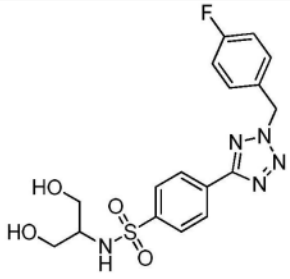
[0877]

实施例	结构	条件	烷基化剂 & 条件	收率 & 物理数据	
8	 **4-(2-(4-氯苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺** (见脚注 a)	DIPEA (1当量, 78 µl, 0.446 mmol)/**中间体 17'**	4-氯苄基溴 (1当量, 92 mg, 0.446 mmol, 商业来源: *Aldrich*); 在室温搅拌 16 h	收率: 66%, 白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25-8.21 (m, 2H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.76 (br s, 1H), 7.50-7.43 (m, 4H), 6.04 (s, 2H), 4.67 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.38-3.33 (m, 2H), 2.83-2.80 (m, 2H)。MS *m/z* $[M-H]^-$= 392.1	
9	 **4-(2-(4-氰基苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺** (见脚注 a)	DIPEA (1当量, 55.1 µl, 0.316 mmol)/**中间体 17'**	4-(溴甲基)苯甲腈(1 当量, 61.9 mg, 0.316 mmol) (商业来源: *Aldrich*); 在室温搅拌 3 h	收率: 73%.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26-8.22 (m, 2H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.76 (br s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.17 (s, 2H), 4.67 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.38-3.33 (m, 2H), 2.84-2.80 (m, 2H)。MS *m/z* $[M+H]^+$ = 385.08	

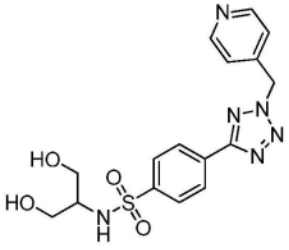
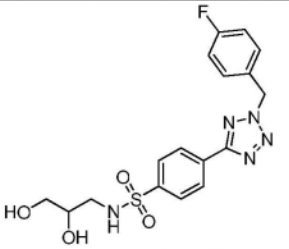
[0878]

10	 **4-(2-(4-(二氟甲基)苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺** (见脚注 b)	DIPEA (1当量, 78 µl, 0.446 mmol)/**中间体 17'**	4-(二氟甲基)苄基溴(1当量, 99 mg, 0.446 mmol) (商业来源: *Apollo UK*); 在室温搅拌 16 h	收率: 21%, 白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25-8.23 (m, 2H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.77 (br s, 1H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.56-7.54 (m, 2H), 6.12 (s, 2H), 4.68 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.38-3.32 (m, 2H), 2.84-2.79 (m, 2H)。MS *m/z* $[M-H]^-$= 408.2	
11	 **4-(2-((4,4-二氟环己基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺** (见脚注a)	DIPEA (1当量, 97 µl, 0.557 mmol)/**中间体 17'**	4-(溴甲基)-1,1-二氟环己烷 (1当量, 84 µl, 0.557 mmol, 商业来源: *Fluorochem*); 在室温搅拌 16 小时, 然后在 50 ºC 搅拌 72 h.	收率: 52%, 白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27-8.22 (m, 2H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.81-7.74 (m, 1H), 4.74 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.69 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.39-3.33 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.27-2.12 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.92-1.63 (m, 4H), 1.40-1.28 (m, 2H)。MS *m/z* $[M-H]^-$= 400.01	
12	 **(R)-N-(2-羟基丙基)-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺** (见脚注c)	DIPEA (4当量, 518 µl, 2.96 mmol)/中间体 18	4-(溴甲基)吡啶氢溴酸盐 (1当量, 375 mg, 1.482 mmol, 商业来源: *Aldrich*); 在室温搅拌 16h, 然后在 50 ºC 搅拌 3 h	收率: 66%, 白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62-8.56 (m, 2H), 8.28-8.23 (m, 2H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.74 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 6.14 (s, 2H), 4.68 (br s, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 2.74-2.61 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。MS *m/z* $[M+H]^+$ = 375.3	

[0879]

13	 **(R)-4-(2-((4,4-二氟环己基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺** (见脚注d)	DIPEA (1.5当量, 76 µl, 0.436 mmol)/**中间体 18**	4-(溴甲基)-1,1-二氟环己烷 (1.5当量, 65.9 µl, 0.436 mmol, *商业来源 :Fluorochem*); 在室温搅拌 16h, 然后在 50 ℃ 搅拌 16h 和最后在 80 ℃ 再搅拌 2h	收率: 46%, 白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29-8.25 (m, 2H), 8.01-7.96 (m, 2H), 7.74 (br s, 1H), 4.75 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.70 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.63-3.57 (m, 1H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.92-1.65 (m, 4H), 1.42-1.20 (m, 2H), 1.00 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。MS *m/z* $[M-H]^-$ = 414.2	
14	 **(S)-4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺** (见脚注e)	DIPEA (1当量, 67.8 µl, 0.388 mmol)/**中间体 18'**	4-氟苄基溴 (1当量, 48.3 µl, 0.388 mmol, 商业来源: *Aldrich*); 在室温搅拌 4h.	收率: 39%, 白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25-8.20 (m, 2H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.73 (br s, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 2H), 6.03 (s, 2H), 4.68 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.63-3.53 (m, 1H), 2.74-2.61 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。MS *m/z* $[M+H]^+$ = 392.05	
15	 **N-(1,3-二羟基丙-2-基)-4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺** (见脚注d)	DIPEA (1当量, 37.3 µl, 0.214 mmol)/**中间体 19**	1-(溴甲基)-4-氟苯 (1当量, 26.6 µl, 0.214 mmol, 商业来源: *Aldrich*); 在室温搅拌 3h	收率: 53%, 白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23-8.16 (m, 2H), 8.02-7.94 (m, 2H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 2H), 6.02 (s, 2H), 4.54 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.11-3.04 (m, 1H)。MS *m/z* $[M-H]^-$ = 406.2	

[0880]

16	 **N-(1,3-二羟基丙-2-基)-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺** (见脚注f)	DIPEA (2当量，65.4 µl，0.374 mmol)/**中间体19**	4-(溴甲基)吡啶氢溴酸盐(1当量，47.3 mg，0.187 mmol，商业来源：*Aldrich*)；在室温搅拌16小时，然后在50 ºC搅拌20 h	收率：7%，白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62-8.58 (m, 2H), 8.24-8.20 (m, 2H), 8.01-7.96 (m, 2H), 7.62 (br s, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 6.13 (s, 2H), 4.54 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.34-3.26 (m, 2H), 3.12-3.06 (m, 1H)。MS *m/z* $[M+H]^+$ = 391.4	
17	 **N-(2,3-二羟基丙基)-4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺** (见脚注e)	DIPEA (1当量，35.0 µl，0.200 mmol)/**中间体20**	4-氟苄基溴 (1当量，24.93 µl，0.200 mmol，商业来源：*Aldrich*)；在室温搅拌1h	收率：25%，白色固体. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26-8.20 (m, 2H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 2H), 6.03 (s, 2H), 4.75 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.54-4.48 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.28-3.18 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H)。MS *m/z* $[M+H]^+$ = 408.09	

[0881] 表1

[0882] a)残留物通过快速色谱法纯化，条件是：EtOAc/环己烷0/100至50/50

[0883] b)残留物通过制备性HPLC纯化，条件是：使用X-Bridge柱(30x150mm)，线性梯度30-100％ACN/H_2O(10mM NH_4HCO_3)

[0884] c)残留物通过快速色谱法纯化，条件是：使用EtOAc/EtOH(3:1)-环己烷0/100至50/50，然后EtOAc-环己烷0/100至50/50

[0885] d)残留物通过快速色谱法纯化，条件是：使用EtOAc/EtOH(3:1)-环己烷0/100至50/50

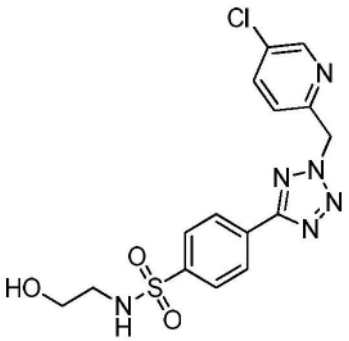
[0886] e)将反应混合物用1N HCl淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。

[0887] f)残留物通过快速色谱法，使用EtOAc/EtOH(3:1)-环己烷0/100至50/50纯化，然后将产物用ACN研磨并最后通过制备性HPLC纯化(使用X-Bridge柱(30x150mm)，线性梯度20-100％ACN/H_2O(10mM NH_4HCO_3))

[0888] 用于四唑的烷基化的一般操作

[0889] 将N,N-二异丙基乙基胺(1-4当量)添加至N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(1当量)在N,N-二甲基甲酰胺(0.3M)中的搅拌的溶液。然后添加烷基化剂(1或者2当量)，并将混合物在室温搅拌至少16小时。将混合物在减压下浓缩。粗化合物主要通过快速柱色谱法纯化。将希望的级分收集并真空浓缩，得到最终产物。

[0890] 实施例18:4-(2-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺:

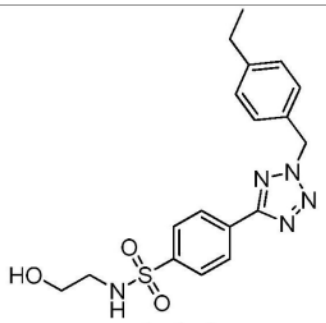
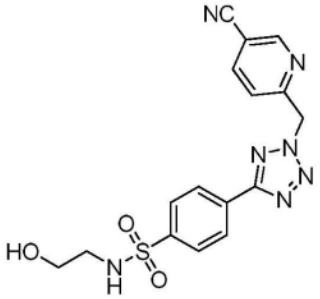
[0891] 

18

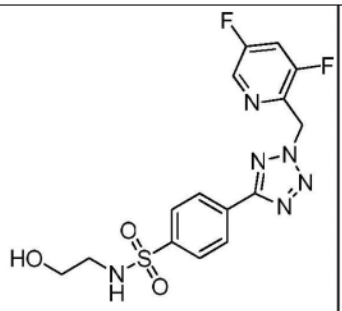
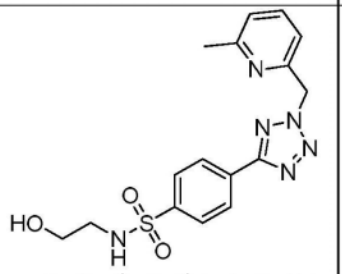
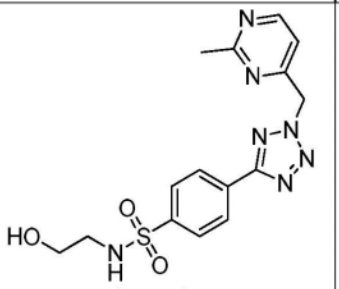
[0892] 将DIPEA(4,当量,0.519mL,2.97mmol)添加至N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(1当量,0.200g,0.743mmol,中间体17')在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(2.476mL)中的搅拌的溶液。然后添加2-(溴甲基)-5-氯吡啶(2当量,0.307g,1.485mmol,商业来源:Biogene Organics)并将混合物在室温搅拌72小时。将混合物在减压下浓缩。将粗化合物通过快速柱色谱法纯化(硅胶;EtOAc-环己烷0/100至100/0)。将希望的级分收集并真空浓缩,得到4-(2-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(205mg,70%),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.58(d,J=2.3Hz,1H),8.26-8.21(m,2H),8.02(dd,J=8.3,2.5Hz,1H),7.98-7.91(m,2H),7.77(t,J=5.9Hz,1H),7.58(d,J=8.3Hz,1H),6.18(s,2H),4.68(t,J=5.6Hz,1H),3.35(q,J=6.3Hz,2H),2.82(q,J=6.2Hz,2H)。MS m/z[M-H]$^-$=393.05

[0893] 实施例19-28通过类似于例如18所述的方法制备,用表2所示的那些代替了烷基化试剂和碱条件。当用于纯化的方法与用于实施例18的方法不同时会指明。

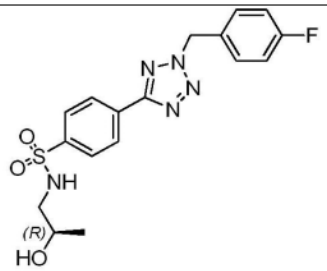
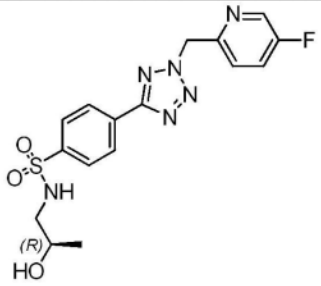
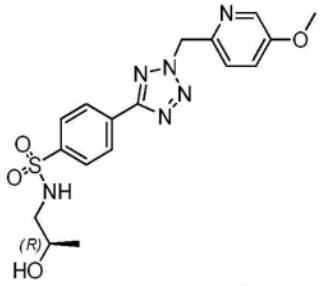
[0894]

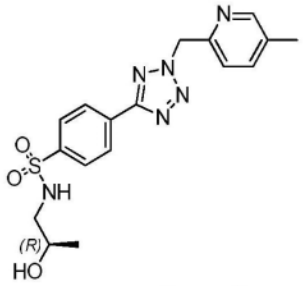
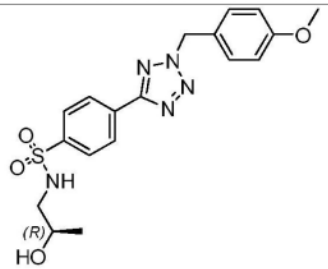
实施例	结构	条件	烷基化剂 & 条件	收率 & 物理数据
19	 **4-(2-(4-乙基苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺** (见脚注 a)	DIPEA (2当量, 259 µl, 1.485 mmol)/**中间体 17'**	1-(溴甲基)-4-乙基苯 (1 当量, 148 mg, 0.743 mmol, 商业来源: *Ukrorgsynthesis BBV*); 在室温搅拌 16 h	收率: 70%, 白色固体。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.26-8.20 (m, 2H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 2H), 5.97 (s, 2H), 4.67 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.37-3.33 (m, 2H), 2.86-2.78 (m, 2H), 2.61-2.54 (m, 2H), 1.14 (t, J=7.6 Hz, 3H)。MS *m/z* $[M-H]^-$= 386.1
20	 **4-(2-((5-氰基吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺** (见脚注 b, c)	DIPEA (4当量, 389 µl, 2.228 mmol)/**中间体 17'**	6-(溴甲基)吡啶-3-甲腈(2 当量, 220 mg, 1.114 mmol, 商业来源: *ARK PHARM-USA*); 在室温搅拌过夜。	收率: 35%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 8.1、2.0 Hz, 1H), 8.28-8.21 (m, 2H), 8.00-7.92 (m, 2H), 7.78 (br s, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.69 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.39-3.31 (m, 2H), 2.82 (t, J = 6.3 Hz, 2H)。MS *m/z* $[M-H]^-$= 384.2

[0895]

21	 **4-(2-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺** (见脚注 d)	DIPEA (2当量, 259 µl, 1.485 mmol)/**中间体 17'**	甲烷磺酸(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基酯 (1当量, 182 mg, 0.817 mmol, 中间体 **12**); 在室温搅拌 16 h	收率: 14%, 白色固体 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.49 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.26-8.20 (m, 2H), 8.12-8.05 (m, 1H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.77 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.24 (m, 2H), 4.69 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.39-3.35 (m, 2H), 2.86-2.79 (m, 2H) 。 MS m/z [M-H]$^-$= 395.1
22	 **N-(2-羟基乙基)-4-(2-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺** (见脚注 b, e)	DIPEA (4当量, 389 µl, 2.228 mmol)/**中间体 17'**	2-(溴甲基)-6-甲基吡啶 (1.5当量, 155 mg, 0.836 mmol, 商业来源: *Aldrich*); 在室温搅拌 3 天	收率: 21%, 白色固体. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.27-8.21 (m, 2H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.78-7.71 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.07 (s, 2H), 4.67 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.39-3.32 (m, 2H), 2.82 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H)。 MS m/z [M+H]$^+$ = 375.3
23	 **N-(2-羟基乙基)-4-(2-((2-甲基嘧啶-4-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺** (见脚注f, g)	DIPEA (2当量, 259 µl, 1.485 mmol)/**中间体 17'**	甲烷磺酸(2-甲基嘧啶-4-基)甲基酯 (1当量, 150 mg, 0.743 mmol, **中间体 13**); 在室温搅拌 16 h	收率: 12%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.73 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.29-8.22 (m, 2H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.29 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.68 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.39-3.33 (m, 2H), 2.82 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H) 。 MS m/z [M-H]$^-$= 374.1

[0896]

24	 **(R)-4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺** (见脚注a)	DIPEA (1当量, 154 µl, 0.882 mmol)/**中间体 18**	4-氟苄基溴 (1当量, 110 µl, 0.882 mmol, 商业来源: *Aldrich*); 在室温搅拌 5 h	收率: 43%, 白色固体. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26-8.19 (m, 2H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.73 (br s, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 2H), 6.03 (s, 2H), 4.68 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 2.74-2.60 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.1 Hz, 3H) 。 MS m/z $[M-H]^-$= 390.2
25	 **(R)-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺** (见脚注a)	和 DIPEA (2当量, 222 µl, 1.271 mmol)/**中间体 18**	2-(氯甲基)-5-氟吡啶盐酸盐 (1当量, 116 mg, 0.635 mmol, 中间体 **9'**); 在室温搅拌过夜	收率: 19%, 白色固体. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.26-8.20 (m, 2H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.82 (dt, J = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.68 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 2.73-2.61 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.1 Hz, 3H) 。 MS m/z $[M-H]^-$= 391.1
26	 **(R)-N-(2-羟基丙基)-4-(2-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺**	DIPEA (1当量, 117 µl, 0.671 mmol)/**中间体 18**	甲烷磺酸(5-甲氧基吡啶-2-基)甲基酯 (1当量, 146 mg, 0.671 mmol, 中间体 **14**); 在室温搅拌过夜	收率: 28%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24-8.20 (m, 3H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.67 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62-3.53 (m, 1H), 2.74-2.61 (m, 2H), 0.97 (d, J=6.3 Hz, 3H) 。 MS m/z $[M+H]^+$ = 405.2

	27	 **(R)-N-(2-羟基丙基)-4-(2-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺**	DIPEA (1当量，123 µl，0.706 mmol)/**中间体18**	甲烷磺酸(5-甲基吡啶-2-基)甲基酯 (1当量，142 mg，0.706 mmol，中间体**15**)；在室温搅拌过夜，然后在50°C搅拌1h.	收率：34%，白色固体. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37-8.33 (m, 1H), 8.26-8.20 (m, 2H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.67 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 0.97 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。MS m/z $[M+H]^+$ = 389.3
[0897]	28	 **(R)-N-(2-羟基丙基)-4-(2-(4-甲氧基苄基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺** (见脚注a)	DIPEA (1当量，123 µl，0.706 mmol)/**中间体18**	1-(溴甲基)-4-甲氧基苯 (1当量，142 mg，0.706 mmol，商业来源：*ABChem-Canada*)；在室温搅拌过夜	收率：24%，白色固体. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.73 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.93 (s, 2H), 4.67 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62-3.53 (m, 1H), 2.74-2.61 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。MS m/z $[M-H]^-$ = 402.2

[0898] 表2

[0899] a)残留物通过快速色谱法纯化，条件是：EtOAc-环己烷0/100至50/50

[0900] b)将反应混合物用水稀释并用DCM萃取两次。将有机层经无水硫酸钠干燥，过滤并将滤液在减压下浓缩。

[0901] c)残留物通过快速色谱法纯化，条件是：EtOAc-环己烷0/100至100/0，然后EtOAc/EtOH(3:1)-环己烷0/100至50/50。最后，将残留物通过制备性HPLC纯化，条件是：使用X-Bridge柱(19x150mm)线性梯度20-100％ACN/H_2O(10mM NH_4HCO_3)

[0902] d)残留物通过快速色谱法纯化，条件是：EtOAc-环己烷0/100至50/50(两次)

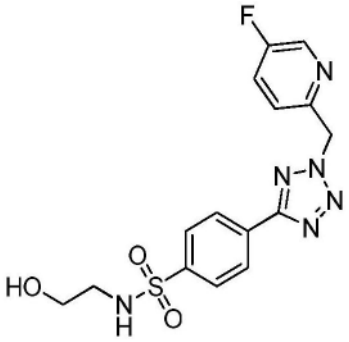
[0903] e)残留物通过快速色谱法纯化，条件是：EtOAc-环己烷0/100至30/70

[0904] f)残留物通过快速色谱法纯化，条件是：EtOAc-环己烷0/100至100/0

[0905] g)残留物通过制备性HPLC纯化，条件是：X-Bridge柱(19x150mm)线性梯度10-100％ACN/H_2O(10mM NH_4HCO_3)

[0906] 实施例29(经由中间体9'和17'制备：4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-

基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺:

[0907] 

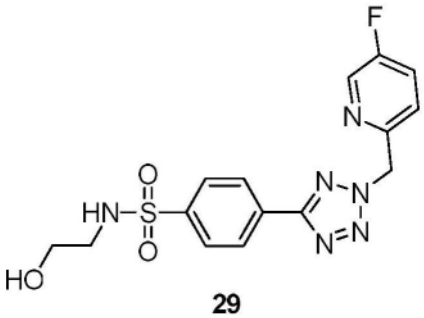
29

[0908] 将N,N-二异丙基乙基胺(1.507mL,8.63mmol,商业来源:Aldrich)添加至N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(0.581g,2.158mmol,中间体17')在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(7.19mL)中的搅拌的溶液。然后添加2-(氯甲基)-5-氟吡啶盐酸盐(0.393g,2.158mmol,中间体9')并将混合物在室温搅拌16小时。将混合物在减压下浓缩。将粗化合物通过快速柱色谱法纯化(硅胶;EtOAc-环己烷0/100至100/0)。将需要的级分收集并真空浓缩。将黄色油状物用Et_2O沉淀并过滤,得到4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(178mg,0.447mmol,20.7%),其为白色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.53(d,J=2.8Hz,1H),8.24(d,J=8.6Hz,2H),7.98-7.92(m,2H),7.82(dt,J=8.7,2.9Hz,1H),7.78-7.74(m,1H),7.64(dd,J=8.6,4.5Hz,1H),6.16(s,2H),4.68(t,J=5.6Hz,1H),3.35(q,J=6.2Hz,2H),2.82(q,J=5.6Hz,2H)。MS m/z[M-H]$^-$=377.2

[0909] 用于四唑的烷基化的一般操作

[0910] 在28℃向N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(1当量)和烷基化剂(1-1.6当量)在乙腈中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(2-4当量)。将反应混合物加热至80℃并在相同温度搅拌16小时。通过TLC监测反应进展。一旦反应完成,将反应混合物冷却至28℃,溶解在乙酸乙酯中并用水(3x)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗化合物纯化。将需要的级分收集并真空浓缩,得到产物。

[0911] 实施例29(经由中间体9和17制备):4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺:

[0912] 

29

[0913] 在28℃向N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(6g,0.0223mol,中间体17)、2-(氯甲基)-5-氟吡啶(5g,0.0267mol,中间体9)在乙腈(90mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(11mL,0.0669mol)。将反应混合物加热至80℃并在相同温度搅拌16小时。通过TLC监测反应进展。一旦反应完成,将反应混合物冷却至28℃,溶解在乙酸乙酯(800mL)中并用水(3x200mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗品通

过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用2%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩。将得到的固体化合物进一步通过制备性HPLC纯化,在冻干之后得到4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(2.88g,34%),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.53(d,J=3.1Hz,1H),8.26-8.21(m,2H),7.98-7.93(m,2H),7.85-7.78(m,1H),7.74(br s,1H),7.63(dd,J=8.6,4.4Hz,1H),6.16(s,2H),4.65(br s,1H),3.36(t,J=6.2Hz,2H),2.83(t,J=6.2Hz,2H)。MS m/z[M+H]$^+$=379.05。

[0914] 制备性HPLC条件:

[0915] 柱:PURITAS C18(250x30)mm,10μ

[0916] 流动相:A-10mM碳酸氢铵(水溶液),B-乙腈

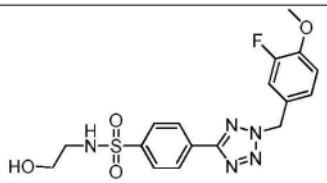
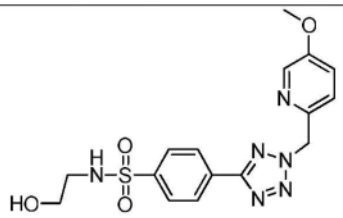
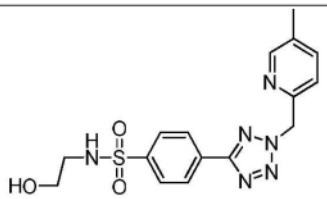
[0917] 方法(时间(分钟)/B的百分数):0/30,1/30,10/70,10.5/100,13/100,13.5/30

[0918] 流速:30mL/min

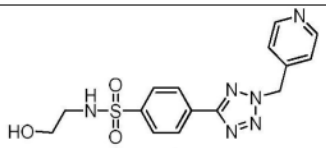
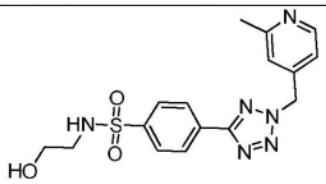
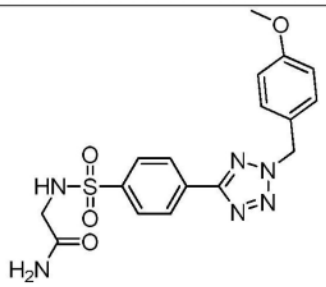
[0919] 温度:环境温度

[0920] 实施例30-44通过类似于例如29所述的方法制备,用表3所示的那些代替了烷基化试剂和碱条件。用于纯化的方法以脚注表示。

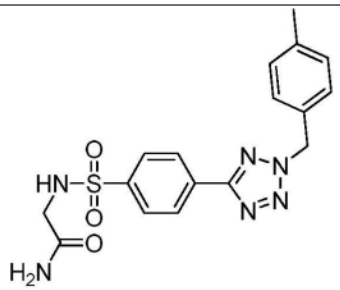
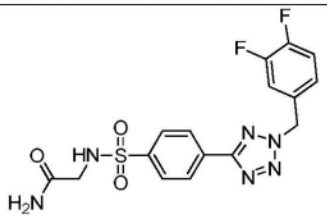
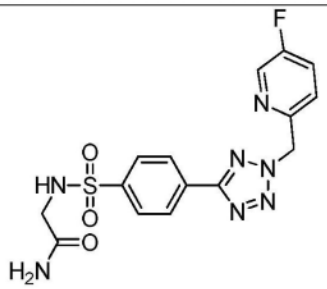
[0921]

实施例	结构	条件	烷基化剂 & 条件	收率 & 物理数据
30	 **4-(2-(3-氟-4-甲氧基苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺** (见脚注 a)	DIPEA (2当量, 0.245 mL, 1.48 mmol)/ **中间体 17**	4-(溴甲基)-2-氟-1-甲氧基苯 (1.1 当量, 179 mg, 0.81 mmol, 商业来源: *Aldrich*)	收率: 16%, 灰白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26-8.21 (m, 2H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.73 (br s, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.65 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.36 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.2 Hz, 2H)。MS m/z $[M-H]^-$= 406.11.
31	 **N-(2-羟基乙基)-4-(2-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺** (见脚注 b)	DIPEA (3当量, 0.39 mL, 0.0022 mol)/ **中间体 17**	2-(溴甲基)-5-甲氧基吡啶氢溴酸盐 (1.2 当量, 250 mg, 0.00089 mol, 中间体 **4**)	收率: 11%, 白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25-8.19 (m, 3H), 7.96-7.92 (m, 2H), 7.52-7.42 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 4.68 (br s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.38-3.32 (m, 2H), 2.82 (t, J = 6.4 Hz, 2H)。MS m/z $[M+H]^+$ = 391.07.
32	 **(N-(2-羟基乙基)-4-(2-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺)** (见脚注 c 和 d)	DIPEA (2.4 当量, 230 mg, 0.0017 mol)/ **中间体 17**	2-(溴甲基)-5-甲基吡啶 (1.6 当量, 211 mg, 0.0011 mol, 中间体 **2**); 无后处理	收率: 18.3%, 白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37-8.34 (m, 1H), 8.25-8.21 (m, 2H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.65 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.36 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 2.83 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H)。MS m/z $[M+H]^+$ = 375.08.

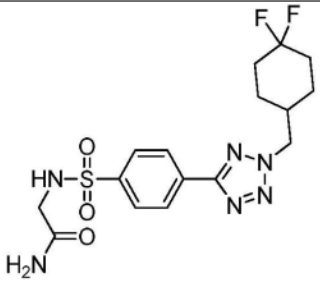
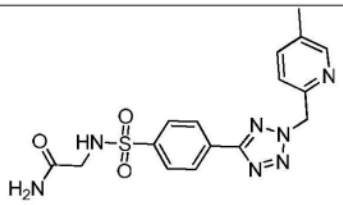
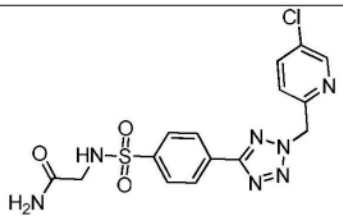
[0922]

33	 **N-(2-羟基乙基)-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺** (见脚注 e 和 f)	DIPEA (4 当量, 15 mL, 0.088 mol)/ **中间体 17**	4-(氯甲基)吡啶盐酸盐 (1.5 当量, 5.4 g, 0.033 mol, 商业来源: *Combi-Blocks*); 加热至 80°C 并搅拌 48h. 无后处理	收率: 26%, 白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62-8.59 (m, 2H), 8.30-8.24 (m, 2H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.76 (br s, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 4.67 (br s, 1H), 3.41-3.34 (m, 2H), 2.84 (t, J = 6.4 Hz, 2H)。MS m/z $[M+H]^+$ = 361.06
34	 **N-(2-羟基乙基)-4-(2-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺** (见脚注 g)	DIPEA (2 当量, 196 mg, 1.52 mmol)/ **中间体 17**	4-(氯甲基)-2-甲基吡啶 (1.1 当量, 118 mg, 0.83 mmol, 中间体 **10**)	收率: 39%, 灰白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48-8.43 (m, 1H), 8.28-8.23 (m, 2H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.68-4.63 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H)。MS m/z $[M+H]^+$ = 375.08
35	 **2-(4-(2-(4-甲氧基苄基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺** (见脚注h)	DIPEA (3 当量, 271 mg, 0.0021 mol)/ **中间体 25**	1-(溴甲基)-4-甲氧基苯 (1.2 当量, 170 mg, 0.00085 mol, 商业来源: *Alfa Aesar*)	收率: 28%, 白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23-8.17 (m, 2H), 8.02 (br s, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.24 (br s, 1H), 7.03 (br s, 1H), 6.99-6.92 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.41 (s, 2H)。MS m/z $[M-H]^-$ = 401.14

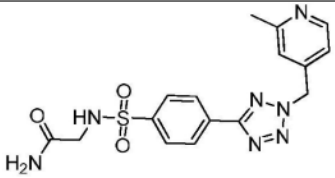
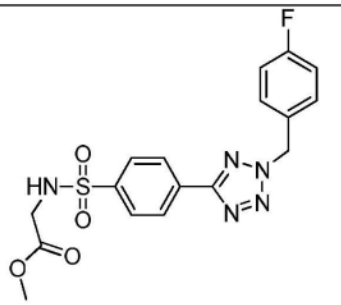
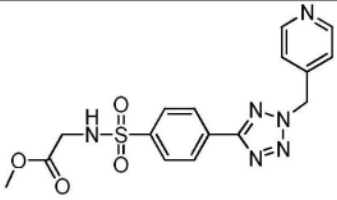
[0923]

36	 **2-(4-(2-(4-甲基苄基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺** (见脚注i)	DIPEA (3当量，271 mg, 0.0021 mol)/ **中间体 25**	1-(溴甲基)-4-甲基苯 (1.2 当量, 156 mg, 0.00085 mol, 商业来源：*Alfa Aesar*)。	收率：36%，白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23-8.17 (m, 2H), 7.99 (br s, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.26-7.17 (m, 3H), 7.02 (br s, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.28 (s, 3H)。MS *m/z* $[M+H]^+$ = 387.04.
37	 **2-(4-(2-(3,4-二氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺** (见脚注j)	DIPEA (2当量，0.23 mL, 1.4 mmol)/ **中间体 25**	4-(溴甲基)-1,2-二氟苯 (1.1 当量, 158 mg, 0.77 mmol, 商业来源：*Alfa Aesar*)	收率：14%，灰白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26-8.21 (m, 2H), 8.01 (br s, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.54-7.44 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.26 (br s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 6.05 (s, 2H), 3.43 (s, 2H)。MS *m/z* $[M-H]^-$= 407.07
38	 **2-(4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺** (见脚注h)	DIPEA (3当量，271 mg, 0.0021 mol)/ **中间体 25**	2-(氯甲基)-5-氟吡啶 (1,2 当量, 123 mg, 0.00085 mol,中间体 **9**)	收率：26%，白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.25-8.19 (m, 2H), 8.02-7.93 (m, 3H), 7.81 (dt, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.8, 4.4Hz, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.054 (br s, 1H), 6.16 (s, 2H), 3.42 (s, 2H)。MS *m/z* $[M+H]^+$ = 392.01.

[0924]

39	 **2-(4-(2-((4,4-二氟环己基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺** (见脚注k)	DIPEA (3当量, 271 mg, 0.0021 mol)/ **中间体 25**	4-(溴甲基)-1,1-二氟环己烷 (1.1 当量, 180 mg, 0.0008 mol, 中间体 **3**)	收率：37%, 白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26-8.21 (m, 2H), 7.99-7.895 (m, 2H), 7.40 (br s, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.04 (br s, 1H), 4.77-4.71 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.26-2.13 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.91 - 1.64 (m, 4H), 1.40-1.27 (m, 2H)。MS *m/z* $[M+H]^+$ = 415.05
40	 **2-(4-(2-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺** (见脚注l)	DIPEA (2当量, 0.23 mL, 1.4 mmol)/ **中间体 25**	2-(氯甲基)-5-甲基吡啶 (1.1 当量, 110 mg, 0.77 mmol, 中间体 **11**)	收率：12%, 灰白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37-8.34 (m, 1H), 8.24-8.19 (m, 2H), 8.01-7.93 (m, 3H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.03 (br s, 1H), 6.08 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.28 (s, 3H)。MS *m/z* $[M+H]^+$ = 388.11
41	 **2-(4-(2-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺** (见脚注c)	DIPEA (2当量, 0.24 mL, 0.0014 mol)/ **中间体 25**	2-(溴甲基)-5-氯吡啶 (1 当量, 159 mg, 0.0007 mol,中间体 **8**)	收率：20.4%, 灰白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60-8.56 (m, 1H), 8.25-8.19 (m, 2H), 8.05-7.92 (m, 4H),, 7.61-7.55 (m, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.04 (br s, 1H), 6.18 (s, 2H), 3.46-3.39 (m, 2H) 。MS *m/z* $[M+H]^+$ = 408.14

[0925]

42	 **2-(4-(2-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺** (见脚注m)	DIPEA (2当量, 0.23 mL, 1.4 mmol)/ **中间体 25**	4-(氯甲基)-2-甲基吡啶 (1.1 当量, 110 mg, 0.77 mmol 中间体 **10**)	收率：19%, 灰白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47-8.44 (m, 1H), 8.26-8.21 (m, 2H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.86 (br s, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 7.04 (br s, 1H), 6.07 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.45 (s, 3H) 。MS *m/z* $[M+H]^+$ = 388.11
43	 **2-(4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酸甲基酯** (见脚注 c 和 n)	三乙胺 (2当量, 0.36 mL, 0.0026 mol)/ **中间体 27**	1-(溴甲基)-4-氟苯 (1.2 当量, 303 mg, 0.0016 mol, 商业来源：*Combi-Blocks*)；无后处理	收率：46%, 白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (br s, 1H), 8.27-8.20 (m, 2H), 8.01-7.92 (m, 2H), 7.58-7.47 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.03 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.51 (s, 3H)。MS *m/z* $[M+H]^+$ = 406.03
44	 **2-(4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酸甲基酯** (见脚注 o)	三乙胺 (2当量, 0.9 mL, 0.0066 mol)/ **中间体 27**	4-(氯甲基)吡啶盐酸盐 (1.2 当量, 650 mg, 0.004 mol, 商业来源：*Combi-Blocks*)；无后处理	收率：37%, 灰白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69-8.57 (m, 2H), 8.38 (br s, 1H), 8.25 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.55 Hz, 2H), 7.40-7.31 (m, 2H), 6.14 (s, 2H), 3.77 (br s, 2H), 3.52 (s, 3H) 。MS *m/z* $[M+H]^+$ = 389.05

[0926] 表3

[0927] a)残留物通过制备性HPLC纯化，条件是：X-Bridge C18柱(19x150mm,5μ,流速：16mL/min)流动相：A：H_2O(10mM NH_4HCO_3)B：ACN；方法(时间(分钟)/B的百分数)：0/10,10/50,10.2/100,12/100,12.2/100.

[0928] b)残留物通过制备性HPLC纯化，条件是：YMC Triart C18柱(25x150mm,10μ流速：25mL/min)流动相：A：H_2O(10mM NH_4HCO_3)B：ACN；方法(时间(分钟)/B的百分数)：0/20,8/55,9/55,9.2/98,13/98,13.1/20,16/20。

[0929] c)残留物通过快速色谱法纯化，条件是：DCM/MeOH(2%)。

[0930] d)残留物通过制备性HPLC纯化，条件是：Puritas C18柱(30x550mm,10μ流速：

25mL/min)流动相:A:H_2O(10mM NH_4HCO_3)B:ACN;方法(时间(分钟)/B的百分数):0/10,10/60,14/100,14.3/100,15/10,18/10。

[0931] e)残留物通过快速色谱法纯化,条件是:使用1.5%甲醇/二氯甲烷。

[0932] f)残留物通过制备性HPLC纯化,条件是:Diasogel C18柱(25x150mm,流速:25mL/min)流动相:A:H_2O(10mM NH_4HCO_3)B:ACN;方法(时间(分钟)/B的百分数):0/35,1/40,8/50,12/50,12.2/100。

[0933] g)残留物通过制备性HPLC纯化,条件是:Kromasil C18柱(25x150mm,10μ,流速:25mL/min)流动相:A:H_2O(10mM NH_4HCO_3)B:ACN;方法(时间(分钟)/B的百分数):0/10,1/10,10/55,10.5/100,14/100,14.5/10。

[0934] h)残留物通过制备性HPLC纯化,条件是:X-SELECT C18柱(19x150mm,5μ,流速:20mL/min)流动相:A:H_2O(10mM NH_4HCO_3)B:ACN;方法(时间(分钟)/B的百分数):0/10,10/60,10.3/100,12.7/100,13/10,15/10。

[0935] i)残留物通过制备性HPLC纯化,条件是:Puritas C18柱(30x250mm,10μ流速:30mL/min)流动相:A:H_2O(10mM NH_4HCO_3)B:ACN;方法(时间(分钟)/B的百分数):0/35,1/35,8/75,10.5/75,11/100,15.5/100,16/35,20/35。

[0936] j)残留物通过制备性HPLC纯化,条件是:X-Terra RP C18柱(19x150mm,5μ,流速:18mL/min)流动相:A:H_2O(10mM NH_4HCO_3)B:ACN;方法(时间(分钟)/B的百分数):0/20,1/20,10/45,11/45,11.5/100,14/100。

[0937] k)残留物通过制备性HPLC纯化,条件是:X-Bridge C18柱(19x150mm,5μ,流速:15mL/min)流动相:A:H_2O(10mM NH_4HCO_3)B:ACN;方法(时间(分钟)/B的百分数):0/10,8/45,8.2/100,12.5/100,12.7/10,15/10。

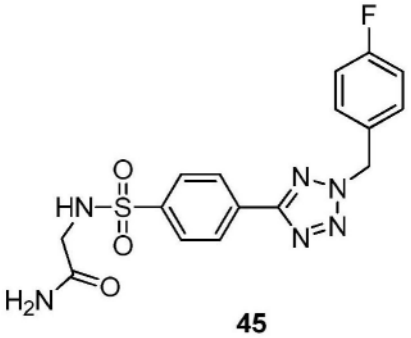
[0938] l)残留物通过制备性HPLC纯化,条件是:Luna C18柱(25x150mm,10μ流速:25mL/min)流动相:A:H_2O(10mM NH_4HCO_3)B:ACN;方法(时间(分钟)/B的百分数):0/20,8/50,8.2/100,9/100.

[0939] m)残留物通过制备性HPLC纯化,条件是:YMC Triart C18柱(25x150mm,10μ流速:20mL/min)流动相:A:H_2O(10mM NH_4HCO_3)B:ACN;方法(时间(分钟)/B的百分数):0/20,1/20,10/50,11.5/50,12/100,14/100,14.5/100。

[0940] n)残留物通过制备性HPLC纯化,条件是:Kromasil C18柱(25x150mm,10μ,流速:25mL/min)流动相:A:H_2O(10mM NH_4HCO_3)B:ACN;方法(时间(分钟)/B的百分数):0/30,1/30,10/70,10.5/100,13/100,13.5/30。

[0941] o)残留物通过快速色谱法纯化,条件是:使用2.5%甲醇/二氯甲烷。

[0942] 实施例45:2-(4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺:

[0943] 

45

[0944] 在0℃向2-(4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酸(220mg,0.00056mol,中间体28)、氯化铵(44mg,0.00084mol)在N,N-二甲基甲酰胺(2.2mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(0.24mL,0.0014mol)和HATU(319mg,0.00084mol)。将反应混合物在28℃搅拌16小时。通过TLC监测反应。一旦反应完成,将反应混合物冷却至0℃并用冰水(20mL)淬灭。将析出的固体化合物过滤并在真空下干燥。将粗品通过制备性HPLC纯化,得到2-(4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺(62mg,28%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.24-8.19(m,2H),8.03(br s,1H),7.98-7.93(m,2H),7.53-7.47(m,2H),7.30-7.21(m,3H),7.06(br s,1H),6.03(s,2H),3.41(s,2H)。MS m/z[M+H]$^+$=391.05

[0945] 制备性HPLC条件:

[0946] 柱:Kromasil C18(150x25)mm,10μ

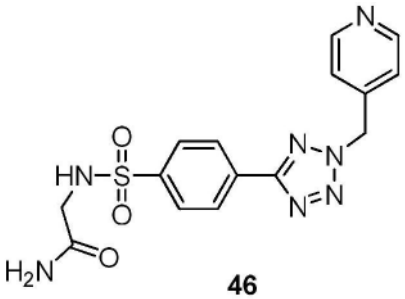
[0947] 流动相:A-10mM碳酸氢铵(水溶液),B-乙腈

[0948] 方法(时间(分钟)/B的百分数):0/20,1/20,10/20,10.2/100,11/100,11.2/20,15/20

[0949] 流速:25mL/min

[0950] 温度:环境温度

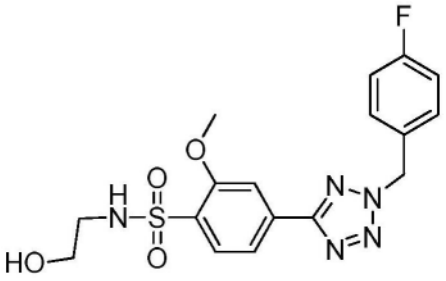
[0951] 实施例46:2-(4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺:

[0952] 

46

[0953] 在0℃向2-(4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酸(200mg,0.0005mol,中间体29)、氯化铵(42mg,0.0008mol)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(0.209mL,0.0012mol)和HATU(304mg,0.0008mol)。将反应混合物温度升至28℃并在相同温度搅拌16小时。通过TLC监测反应进展。一旦反应完成,将反应混合物冷却至0℃,用冰水(20mL)淬灭并搅拌15min。将析出的固体过滤并在真空下干燥,得到2-(4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺(70mg,36%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.63-8.56(m,2H),8.28-8.20(m,2H),8.08-8.00(m,1H),8.00-7.92(m,2H),7.38-7.31(m,2H),7.28(br s,1H),7.06(br s,1H),6.14(s,2H),3.46-3.38(m,2H)。MS m/z[M+H]$^+$=374.06

[0954] 实施例47:(4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基苯-磺酰胺):

[0955] 

47

[0956] 在28℃向N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(200mg,0.0006mol,中间体33)、1-(溴甲基)-4-氟苯(150mg,0.0008mol,商业来源:Combi-Blocks)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液添加碳酸钾(165mg,0.0012mol)。将反应混合物加热至100℃并在相同温度搅拌16小时。通过TLC监测反应。一旦反应完成,将反应混合物冷却至28℃并在减压下浓缩。将粗品通过制备性HPLC纯化,得到4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基苯磺酰胺(23mg,9%),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 7.91-7.87(m,1H),7.77-7.72(m,2H),7.52-7.49(m,2H),7.28-7.21(m,2H),7.18(br s,1H),6.03(s,2H),4.60(br s,1H),3.99(s,3H),3.37-3.30(m,2H),2.87-2.81(m,2H)。MS m/z$[M+H]^+$=408.04

[0957] 制备性HPLC条件:

[0958] 柱:YMC Triart C18(150x25)mm,10μ

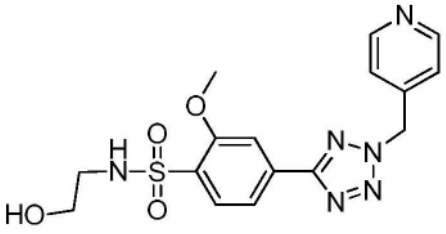
[0959] 流动相:A-10mM碳酸氢铵(水溶液),B-乙腈

[0960] 方法(时间(分钟)/B的百分数):0/20,10/60,12/60,12.3/100,15.5/100,15.8/20,18/20

[0961] 流速:25mL/min

[0962] 温度:环境温度.

[0963] 实施例48:(N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺):

[0964] 

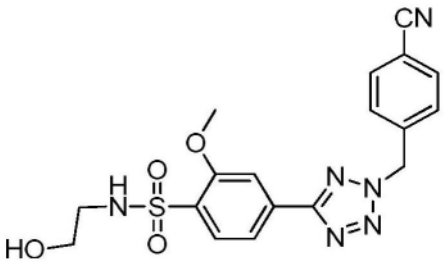
48

[0965] 在28℃向N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(200mg,0.0006mol,中间体33)在乙腈(4mL)中的溶液添加三乙胺(121mg,0.0012mol)并在28℃搅拌15min.,然后在28℃添加4-(氯甲基)吡啶盐酸盐(131mg,0.0008mol,商业来源:Combi-Blocks)。将反应混合物加热至80℃并在相同温度搅拌16h。通过TLC监测反应。一旦反应完成,将反应混合物冷却至28℃并在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用1.5%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩。将得到的化合物通过SCX柱纯化,得到N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺

(21mg,8.6%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.62-8.58(m,2H),7.93-7.87(m,1H),7.80-7.74(m,2H),7.35-7.30(m,2H),7.23-7.17(m,1H),6.14(s,2H),4.63-4.58(m,1H),4.00(s,3H),3.37-3.30(m,2H),2.88-2.82(m,2H)。MS m/z[M+H]$^+$=391.23.

[0966] 实施例49:(4-(2-(4-氰基苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基苯磺酰胺):

[0967]

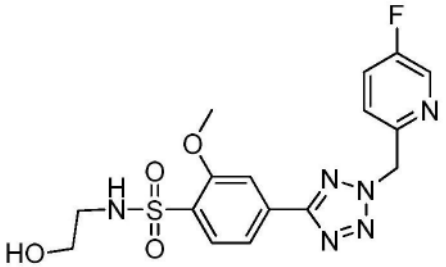


49

[0968] 在28℃向N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(200mg,0.0006mol,中间体33)在乙腈(2mL)中的溶液添加三乙胺(0.16mL,0.0012mol)并在28℃搅拌5min.,然后在28℃添加4-(溴甲基)苯甲腈(156mg,0.0008mol,商业来源:AK scientific)。将反应混合物加热至80℃并在相同温度搅拌16小时。通过TLC监测反应。一旦反应完成,将反应混合物冷却至28℃并在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用2.5%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩(50mg,粗品)。将反应重复两次,每次开始于200mg中间体33,并将得到的粗品合并,并通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用2.5%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到4-(2-(4-氰基苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基苯磺酰胺(28mg,11%),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.92-7.86(m,3H),7.78-7.73(m,2H),7.60-7.55(m,2H),7.21(t,J=5.9Hz,1H),6.18(s,2H),4.61(br s,1H),3.99(s,3H),3.37-3.30(m,2H),2.87-2.80(m,2H)。MS m/z[M+H]$^+$=415.2

[0969] 实施例50:(4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基苯磺酰胺):

[0970]

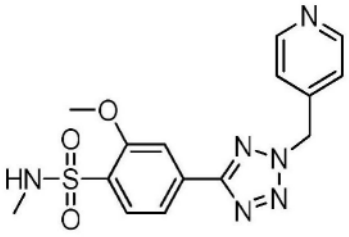


50

[0971] 在26℃向N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(220mg,0.0007mol,中间体33)、2-(氯甲基)-5-氟吡啶(106mg,0.0007mol,中间体9)在乙腈(2.2mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(0.24mL,0.0014mol)。将反应混合物加热至80℃并在相同温度搅拌16小时。通过TLC监测反应。一旦反应完成,将反应混合物冷却至26℃并在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用2.1%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩。将得到的化合物通过制备性TLC纯化,用2%甲醇/二氯甲烷作为流

动相洗脱。将纯级分收集并分离，得到4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基苯磺酰胺(28mg,9.6%)，其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.53(d,J=2.7Hz,1H),7.91-7.87(m,1H),7.84-7.78(m,1H),7.75(s,1H),7.76-7-72(m,1H),7.66-7.61(m,1H)7.21-7.17(m,1H),6.16(s,2H),4.63-4.58(m,1H),3.99(s,3H),3.37-3.30(m,2H),2.84(q,J=6.4Hz,2H)。MS m/z[M+H]$^+$=409.13

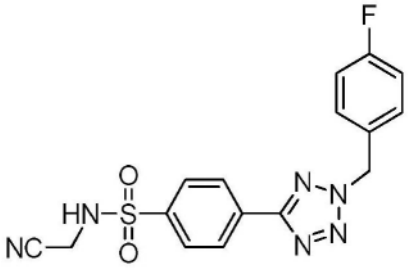
[0972] 实施例51：(2-甲氧基-N-甲基-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺)：

[0973] 

51

[0974] 在27℃向2-甲氧基-N-甲基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(300mg,1.114mmol,中间体35)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液添加碳酸钾(308mg,2.229mmol)和4-(氯甲基)吡啶盐酸盐(183mg,1.116mmol,商业来源:Combi-Blocks)。将反应混合物加热至80℃并在相同温度搅拌3小时。通过TLC监测反应进展。一旦反应完成，将反应混合物冷却至27℃并在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目)，用3%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩，得到2-甲氧基-N-甲基-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(101mg,25%)，其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.63-8.58(m,2H),7.92-7.87(m,1H),7.80-7.75(m,2H),7.35-7.30(m,2H),7.19-7.14(m,1H),6.14(s,2H),4.00(s,3H),2.43(d,J=4.8Hz,3H)。MS m/z[M+H]$^+$=361.0

[0975] 实施例52：(N-(氰基甲基)-4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺)：

[0976] 

52

[0977] 在27℃向4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(400mg,1.2mmol,中间体44)在乙醇(10mL)中的溶液添加苯并三唑(144mg,1.208mmol)，并添加甲醛(30%水溶液)(0.44mL,5.867mmol)，并在27℃搅拌48小时。将析出的反应混合物过滤并将固体用乙醇:乙醚混合物(1:1,3x10mL)洗涤。将固体在真空下干燥，并在27℃用氰化钾(400mg,6.142mmol)在水(2mL)中处理24小时。通过TLC监测反应。一旦反应完成，将反应混合物过滤并用乙醇:乙醚混合物(1:1,3x10mL)洗涤，将滤液浓缩。将残留物溶解在水(10mL)中并用二氯甲烷(2x10mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥，过滤并将滤液在减压下蒸发。将粗品通过制备性HPLC纯化，得到N-(氰基甲基)-4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(39mg,8%)，

其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.75(br s,1H),8.28-8.23(m,2H),8.02-7.96(m,2H),7.54-7.47(m,2H),7.28-7.20(m,2H),6.03(s,2H),4.13(s,2H)。MS m/z[M+H]$^+$=373.00.

[0978] 制备性HPLC条件:

[0979] 柱:KROMASIL PHENYL(250x25)mm,10μ

[0980] 流动相:A-10M碳酸氢铵(水溶液),B-乙腈

[0981] 方法(时间(分钟)/B的百分数):0/20,10/65,10.2/100,13/100,13.2/100,18/20

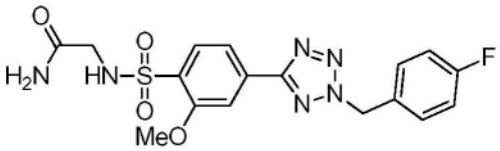
[0982] 流速:25mL/min

[0983] 温度:环境温度

[0984] 用于Boc脱保护的一般操作

[0985] 在0℃在氮气下向Boc四唑衍生物(1当量)在二氯甲烷中的溶液(0.2-0.04M)添加2,2,2-三氟乙酸(5当量)。将反应混合物在室温搅拌4-16h。然后将溶液用水稀释并用DCM萃取两次。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗化合物通过快速色谱法纯化(EtOAc-环己烷0/100至100/0)。替代地,当将反应混合物在减压下浓缩时,将粗化合物通过制备性HPLC纯化。将需要的级分收集并真空浓缩,得到最终产物。

[0986] 实施例53:2-(4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯基磺酰氨基)乙酰胺:

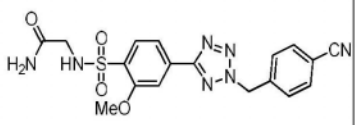
[0987] 

53

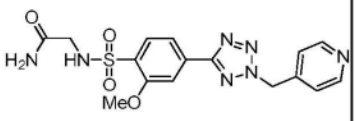
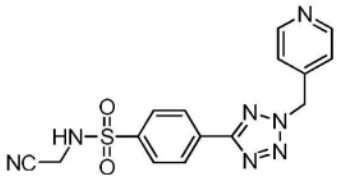
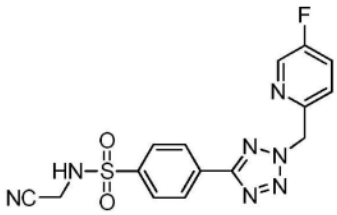
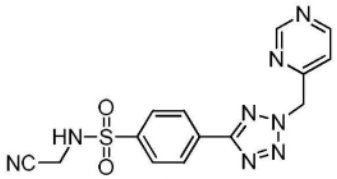
[0988] 在0℃在氮气下向(2-氨基-2-氧代乙基)((4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯(240mg,0.461mmol,中间体37)在二氯甲烷(2.3mL)中的溶液添加2,2,2-三氟乙酸(0.165mL,2.305mmol)。将反应混合物在室温搅拌16小时。将溶液用水稀释并用DCM萃取两次。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗化合物通过快速柱色谱法纯化(硅胶;EtOAc-环己烷0/100至100/0)。将级分收集并真空浓缩,得到2-(4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯基磺酰氨基)乙酰胺(26mg,25%),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.91-7.86(m,1H),7.78-7.70(m,2H),7.55-7.46(m,2H),7.40(br s,1H),7.29-7.22(m,2H),7.19(br s,1H),7.05(br s,1H),6.03(s,2H),3.98(s,3H),3.30(s,2H)。MS m/z[M+H]$^+$=421.2.

[0989] 实施例54-61通过类似于例如53所述的方法制备,用表4中所示的那些替代中间体、溶剂和酸条件。用于纯化的方法以脚注表示。

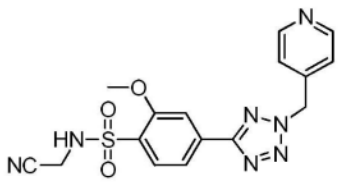
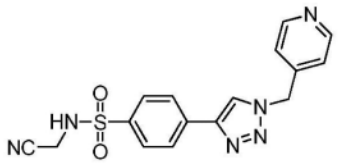
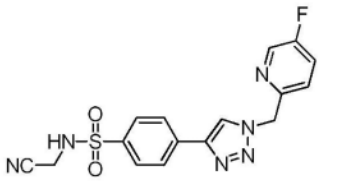
[0990]

实施例	结构	中间体	DCM/TFA	收率 & 物理数据
54	 **2-(4-(2-(4-氰基苄基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯基磺酰氨基)乙酰胺** (见脚注 a)	(2-氨基-2-氧代乙基)((4-(2-(4-氰基苄基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯 (1当量, 240 mg, 0.364 mmol, **中间体 39**)	3 mL/ 0.26 mL	收率：44.4 %, 白色固体. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96-7.85 (m, 3H), 7.79-7.70 (m, 2H), 7.59 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.43 (t, *J*=5.9 Hz, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.07 (br s, 1H), 6.20 (s, 2H), 4.02-3.95 (m, 3H), 3.48 (d, *J*=5.8 Hz, 2H)。MS *m/z* $[M-H]^-$= 426.11.

[0991]

55	 **2-(2-甲氧基-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺** (见脚注 a)	(2-氨基-2-氧代乙基)((2-甲氧基-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯 (1 当量, 39 mg, 0.077 mmol, **中间体 41**)	2 mL/ 0.056 mL	收率: 38 %, 白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67-8.57 (m, 2H), 7.95-7.86 (m, 1H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.49-7.40 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.08 (br s, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.48 (d, *J*=5.3 Hz, 2H)。MS *m/z* $[M+H]^+$ = 404.11.
56	 **(N-(氰基甲基)-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺)** (见脚注 b)	(氰基甲基)((4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯 (100 mg, 0.219 mmol, 中间体 **46**)	5 mL/0.2 mL	收率: 18%, 灰白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75-8.55 (m, 3 H), 8.30 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 8.02 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 7.35 (d, *J*=5.9 Hz, 2 H), 6.15 (s, 2 H), 4.15 (s, 2 H)。MS *m/z* $[M+H]^+$ = 356.00
57	 **(N-(氰基甲基)-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺)** (见脚注 c)	(氰基甲基)((4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯 (600 mg, 1.268 mmol, 中间体 **48**)	12 mL/9 mL	收率: 20%, 白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (br s, 1 H), 8.54 (d, *J*=3.1 Hz, 1 H), 8.32-8.26 (m, 2 H), 8.05-7.98 (m, 2 H), 7.86-7.81 (m, 1 H), 7.68-7.64 (m, 1 H), 6.18 (s, 2 H), 4.14 (s, 2 H)。MS *m/z* $[M+H]^+$ =374.02.
58	 **(N-(氰基甲基)-4-(2-(嘧啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺** (见脚注 d)	氰基甲基(4-(2-(嘧啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯 (250 mg, 0.548 mmol, 中间体 **50**)	5 mL/3.5 mL	收率: 17%, 灰白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (d, *J*=1.1 Hz, 1 H), 8.85 (d, *J*=5.0 Hz, 1 H), 8.25 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.97 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.57 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 6.25 (s, 2 H), 4.09 (s, 2 H)。MS *m/z* $[M+H]^+$ = 357.03.

[0992]

59	 **(N-(氰基甲基)-2-甲氧基-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺)** (见脚注 e)	(氰基甲基)((2-甲氧基-4-(2-(吡啶-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯 (300 mg, 0.618 mmol, 中间体 **53**)	10 mL/1 mL	收率：29%, 灰白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65-8.56 (m, 2H), 8.31 (br s, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84-7.75 (m, 2H), 7.44-7.26 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.03 (s, 3H)。MS m/z $[M+H]^+$ = 386.16.
60	 **(N-(氰基甲基)-4-(1-(吡啶-4-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺)** (见脚注 f)	(氰基甲基)((4-(1-(吡啶-4-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯 (500 mg, 1.1 mmol, 中间体 **73**)	10 mL/2 mL	收率：36%, 灰白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 8.68-8.50 (m, 3H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.41-7.24 (m, 2H), 5.77 (s, 2H), 4.13 (s, 2H)。MS m/z $[M+H]^+$ = 355.14
61	 **(N-(氰基甲基)-4-(1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺)** (见脚注 g)	(氰基甲基)((4-(1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯 (2 g, 4.233 mmol, 中间体 **75**)	20 mL/10 mL	收率：41%, 白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 1H), 8.55 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.12-8.07 (m, 2H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.12 (s, 2H)。MS m/z $[M+H]^+$ = 373.09

[0993] 表4

[0994] a)残留物通过快速色谱法纯化，条件是：EtOAc-环己烷0/100至100/0

[0995] b)残留物通过制备性HPLC纯化，条件是：Kromasil C18柱(25x150mm,10μ,流速：30mL/min)流动相：A:H_2O(10mM NH_4HCO_3)B:ACN;方法(时间(分钟)/B的百分数)：0/10,1/10,10/45,10.5/100,12.5/100,13/10,15/10

[0996] c)残留物通过制备性HPLC纯化，条件是：Diasogel C18柱(25x150mm,8μ,流速：20mL/min)流动相：A:H_2O(10mM NH_4HCO_3)B:ACN;方法(时间(分钟)/B的百分数)：0/30,1/30,10/55,11.5/55,11.8/98,14/98,14.5/30,17/30

[0997] d)残留物通过制备性HPLC纯化，条件是：Diasogel C18柱(25x150mm,8μ,流速：20mL/min)流动相：A:H_2O(10mM NH_4HCO_3)B:ACN;方法(时间(分钟)/B的百分数)：0/35,7.5/35,8/100,10/100,10.2/35,13/35.

[0998] e)残留物通过制备性HPLC纯化，条件是：Phenomenex Luna C18柱(21.2x250mm,5μ流速：30mL/min)流动相：A:H_2O(10mM NH_4HCO_3)B:ACN+甲醇;方法(时间(分钟)/B的百分数)：

0/30,1/20,10/60,11.5/100,13/100,13.5/30,16/30

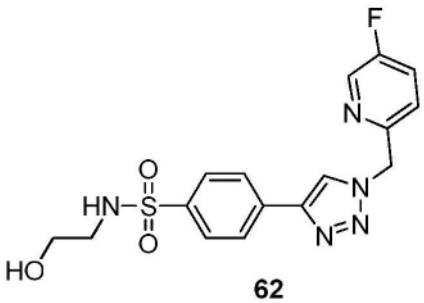
[0999] f)残留物通过制备性HPLC纯化,条件是:Luna C18柱(21.2x250mm,5μ流速:20mL/min)流动相:A:H_2O(10mM NH_4HCO_3)B:ACN;方法(时间(分钟)/B的百分数):0/10,10/60,10.3/100,12.7/100,13/10,15/10

[1000] g)残留物通过制备性HPLC纯化,条件是:Luna C18柱(25x150mm,10μ流速:25mL/min)流动相:A:H_2O(10mM NH_4HCO_3)B:ACN;方法(时间(分钟)/B的百分数):0/30,1/30,7/60,10/60,10.2/100

[1001] 用于通过Click环加成制备1,4-二取代的1,2,3-三唑的一般操作

[1002] 在室温向末端乙炔(1当量)和芳族叠氮化合物(1当量)在乙醇(0.2M)和水(0.2M)的1:1混合物中的溶液添加五水硫酸铜(0.1当量)和L-抗坏血酸钠(0.3当量)。将所得反应混合物在室温搅拌16小时。通过TLC监测反应进展。一旦反应完成,将反应混合物在减压下浓缩。将粗化合物纯化。将需要的级分收集并真空浓缩,得到产物。

[1003] 实施例62:(4-(1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺):

[1004] 

62

[1005] 在27℃向4-乙炔基-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(200mg,0.8888mmol,中间体62)和2-(叠氮基甲基)-5-氟吡啶(135mg,0.8888mmol,中间体57)在乙醇(5mL)和水(5mL)中的溶液添加五水硫酸铜(22mg,0.0888mmol)和L-抗坏血酸钠(53mg,0.2666mmol)。将所得反应混合物在27℃搅拌16小时。通过TLC监测反应进展。一旦反应完成,将反应混合物在减压下浓缩。将粗化合物通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),使用2%甲醇/二氯甲烷。将纯级分收集并在减压下浓缩。将得到的化合物通过制备性HPLC纯化,得到4-(1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(52mg,15%),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.78(s,1H),8.55(d,J=3.1Hz,1H),8.08-8.03(m,2H),7.88-7.82(m,2H),7.82-7.75(m,1H),7.60(br s,1H),7.54-7.48(m,1H),5.79(s,2H),4.65(br s,1H),3.36(t,J=6.4Hz,2H),2.81(t,J=6.4Hz,2H)。MS m/z$[M+H]^+$=378.40

[1006] 制备性HPLC条件:

[1007] 柱:Puritas C18(250x30)mm,10μ

[1008] 流动相:A-10mM碳酸氢铵(水溶液),B-乙腈

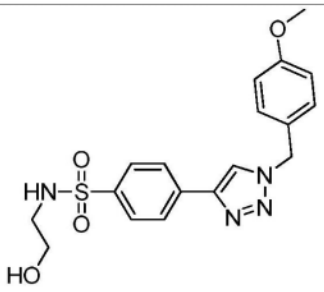
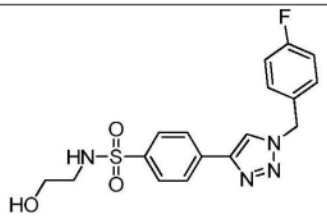
[1009] 方法(时间(分钟)/B的百分数)=0/10,10/60,10.3/100,12.7/100,13/10,15/10

[1010] 流速:25mL/min

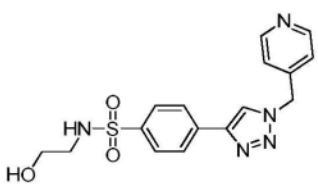
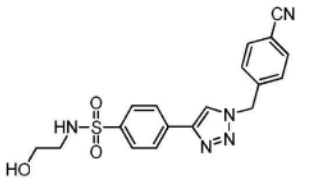
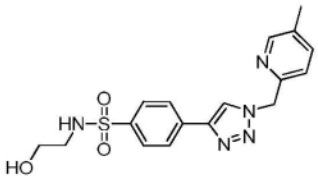
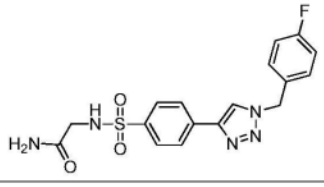
[1011] 温度:环境温度

[1012] 实施例63-69通过类似于例如62所述的方法制备,用表5所示的那些替代中间体。用于纯化的方法以脚注表示。

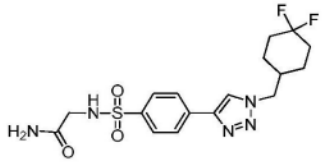
[1013]

实施例	结构	末端乙炔	芳族叠氮化合物	收率 & 物理数据
63	 **(N-(2-羟基乙基)-4-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺)** (见脚注 a)	4-乙炔基-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺 (200 mg, 0.8888 mmol, 中间体 **62**)	1-(叠氮基甲基)-4-甲氧基苯 (145 mg, 0.8888 mmol, 商业来源: *Alfa Aesar*)	收率: 28%, 灰白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (s, 1H), 8.04 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.84 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.59 (t, *J*=5.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.02-6.88 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 4.65 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.39-3.31 (m, 2H), 2.83-2.77 (m, 2H)。MS *m/z* $[M-H]^-$= 387.17
64		4-乙炔基-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺 (1 g, 4.439 mmol, 中间体 **62**)	1-(叠氮基甲基)-4-氟苯 (2M 乙醚溶液) (100 mL) (**中间体 54**)	收率: 30%, 灰白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (s, 1H) 8.06-8.01 (m, 2H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H),

[1014]

	(4-(1-(4-氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺) (见脚注 b)			7.26-7.19 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 4.64 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.40-3.31 (m, 2H), 2.83-2.77 (m, 2H)。MS *m/z* $[M+H]^+$ = 377.16
65	 **(N-(2-羟基乙基)-4-(1-(吡啶-4-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺)** (见脚注 c)	4-乙炔基-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺 (500 mg, 2.222 mmol, 中间体 **62**)	4-(叠氮基甲基)吡啶 (293 mg, 2.22 mmol, 中间体 **55**)	收率：32%，灰白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 1H), 8.59-8.56 (m, 2H), 8.09-8.04 (m, 2H), 7.91-7.83 (m, 2H), 7.60 (br s, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 5.76 (s, 2H), 4.65 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.39-3.33 (m, 2H), 2.84-2.78 (m, 2H)。MS *m/z* $[M+H]^+$ = 360.1.
66	 **(4-(1-(4-氰基苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺)** (见脚注 b)	4-乙炔基-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺 (500 mg, 2.222 mmol, 中间体 **62**)	4-(叠氮基甲基)苯甲腈 (351 mg, 2.222 mmol, 中间体 **56**)	收率：32%，灰白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 1H), 8.08-8.01 (m, 2H), 7.90-7.83 (m, 4H), 7.60 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 5.81 (s, 2H), 4.65 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.36 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.81 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H)。MS *m/z* $[M+H]^+$ = 384.08.
67	 **(N-(2-羟基乙基)-4-(1-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺)** (见脚注 b)	4-乙炔基-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺 (200 mg, 0.889 mmol, 中间体 **62**)	2-(叠氮基甲基)-5-甲基吡啶 (131 mg, 0.885 mmol, 中间体 **58**)	收率：36%，灰白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.65 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.65 (br s, 1H), 3.41-3.31 (m, 2H), 2.81 (q, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H)。MS *m/z* $[M+H]^+$ = 374.08.
68		2-(4-乙炔基苯基磺酰氨基)乙酰胺 (500mg, 0.0021 mol,	1-(叠氮基甲基)-4-氟苯 (317 mg, 0.0021 mol, 中间体 **54**)	收率：8.5%，白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 1H), 8.05-7.99 (m, 2H), 7.88-7.81 (m, 2H),

[1015]

	(2-(4-(1-(4-氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺)(见脚注 d)	中间体 **65**)		7.46-7.39 (m, 2H), 7.27-7.18 (m, 3H), 7.05 (br s, 1H), 6.89 (br s, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.38 (s, 2H) 。MS *m/z* $[M-H]^-$= 388.12
69	 **(2-(4-(1-((4,4-二氟环己基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺)**(见脚注 e)	2-(4-乙炔基苯基磺酰氨基)乙酰胺(400mg, 0.0016 mol, 中间体 **65**)	4-(叠氮基甲基)-1,1-二氟环己烷(294 mg, 0.0016 mol, **中间体 59**)	收率：2.8%，灰白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H) 7, 86 (br s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 4.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.10-1.96 (m, 3H), 1.89-1.61 (m, 4H), 1.36-1.21 (m, 2H)。MS *m/z* $[M+H]^+$ = 414.1.

[1016] 表5

[1017] a)残留物通过快速色谱法纯化，条件是：使用2％甲醇/二氯甲烷.

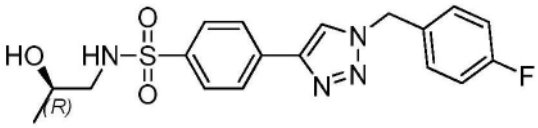
[1018] b)残留物通过快速色谱法纯化，条件是：使用5％甲醇/二氯甲烷.

[1019] c)残留物通过快速色谱法纯化，条件是：使用10％甲醇/二氯甲烷。最后，将残留物通过制备性HPLC纯化，条件是：使用HPLC制备性Kromasil PHENYL柱(25x150mm,10μ,流速：30mL/min)流动相：A:H_2O(10mMNH_4HCO_3)B:ACN;方法(时间(分钟)/B的百分数)：0/20,1/20,8.5/53.3,9/100,11.5/100,12/20,14/20

[1020] d)残留物通过制备性HPLC纯化，条件是：Kromasil C18柱(25x150mm,10μ,流速：25mL/min)流动相：A:H_2O(10mM NH_4HCO_3)B:ACN;方法(时间(分钟)/B的百分数)：0/37,7/37,7.5/100,9/100,9.5/37

[1021] e)残留物通过快速色谱法纯化，条件是：使用5％甲醇/二氯甲烷。最后，将残留物通过制备性HPLC纯化，条件是：使用HPLC制备性Kromasil C18柱(25x150mm,10μ,流速：25mL/min)流动相：A:H_2O(10mM NH_4HCO_3)B:ACN;方法(时间(分钟)/B的百分数)：0/10,1/10,10.5/100,14/100,14.5/10

[1022] 实施例70：(R)-4-(1-(4-氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺：

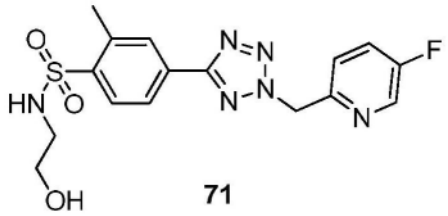
[1023] 

70

[1024] 向1-(叠氮基甲基)-4-氟苯(45mg,0.420mmol,中间体54)和(R)-4-乙炔基-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺(50mg,0.209mmol,中间体68)在1:1乙醇(1mL)/水(1mL)中的溶液分别一次性添加$CuSO_4$(6mg,0.042mmol)和抗坏血酸钠(24mg,0.126mmol)。将所得悬浮液在室温搅拌16小时。将所得混合物在水(30mL)和EtOAc(50mL)之间分配。将水层用另外的EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机层干燥($MgSO_4$)，过滤并浓缩，得到(R)-4-(1-(4-氟苄基)-1H-

1,2,3-三唑-4-基)-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺(54mg,0.138mmol,66.2%),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.78(s,1H),8.06-8.02(m,2H),7.87-7.81(m,2H),7.60(t,J=6.2Hz,1H),7.47-7.39(m,2H),7.27-7.19(m,2H),5.66(s,2H),4.69(d,J=4.5Hz,1H),3.61-3.53(m,1H),2.71-2.58(m,2H),0.97(d,J=6.1Hz,3H)。MS m/z[M+H]$^+$=391.2。

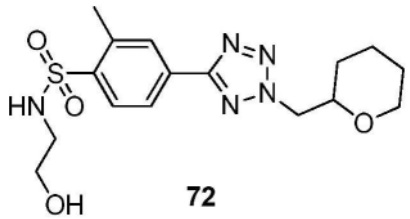
[1025] 实施例71:4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)-2-甲基苯磺酰胺:

[1026] 

71

[1027] 在26℃向N-(2-羟基乙基)-2-甲基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(250mg,0.882mmol,中间体79)在乙腈(5mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(0.46mL,2.64mmol,商业来源:Vinsa),然后添加2-(氯甲基)-5-氟吡啶(192.6mg,1.32mmol,中间体9)。将反应混合物加热至85℃保持16小时。一旦完成,将反应混合物冷却至26℃并用乙酸乙酯(50mL)稀释并用水(20mL)洗涤。将有机层分离,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用1.5%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分在减压下浓缩,得到4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)-2-甲基苯磺酰胺(89mg,25.4%),其为浅黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.53(d,J=3.2Hz,1H),8.07-7.97(m,3H),7.84-7.75(m,2H),7.66-7.63(m,1H),6.16(s,2H),4.63(t,J=5.4Hz,1H),3.33(q,J=6.4Hz,2H),2.86(q,J=6.4Hz,2H),2.66(s,3H)。MS m/z[M+H]$^+$=393.06。

[1028] 实施例72:N-(2-羟基乙基)-2-甲基-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[1029] 

72

[1030] 在26℃向N-(2-羟基乙基)-2-甲基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(350mg,1.23mmol,中间体79)在乙腈(7.0mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(1.07mL,6.17mmol,商业来源:Vinsa),然后添加2-(溴甲基)四氢-2H-吡喃(663mg,3.70mmol,商业来源:Sigma Aldrich)。将反应混合物加热至85℃保持16小时。一旦完成,将反应混合物冷却至26℃并用乙酸乙酯(100mL)稀释并用水(20mL)洗涤。将有机层分离,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用1.5%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分在减压下浓缩,得到N-(2-羟基乙基)-2-甲基-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺,对其实施手性SFC分离。

[1031] SFC条件:

[1032] 柱/尺寸:Chiralcel OJ-H(21x250mm),5μ

[1033] %CO_2:90.0%

[1034] %共溶剂:10.0%(100%MeOH)

[1035] 总流速:60.0g/min

[1036] 反压:90.0巴

[1037] UV:254nm

[1038] 堆积时间:4.3min

[1039] 载量/注射:3.7mg

[1040] 将收集的SFC级分在减压下浓缩,得到为浅黄色胶状物的异构体1(21mg)和另一级分(25mg)。

[1041] 异构体1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.09-7.97(m,3H),7.79(br s,1H),4.79-4.72(m,2H),4.64(br s,1H),3.93-3.88(m,1H),3.83-3.78(m,1H),3.38-3.33(m,2H),3.29-3.27(m,1H),2.89-2.85(m,2H),2.67(s,3H),1.85-1.68(m,2H),1.56-1.31(m,4H)。MS m/z[M-H]$^-$=380.14.ee%=98.30%.

[1042] 对另一级分(25mg)再次实施手性SFC,得到异构体2(12mg),其为浅黄色胶状物。

[1043] SFC条件:

[1044] 柱/尺寸:Chiralcel OJ-H(21x250mm),5μ

[1045] %CO_2:80.0%

[1046] %共溶剂:20.0%(100%MeOH)

[1047] 总流速:60.0g/min

[1048] 反压:90.0巴

[1049] UV:254nm

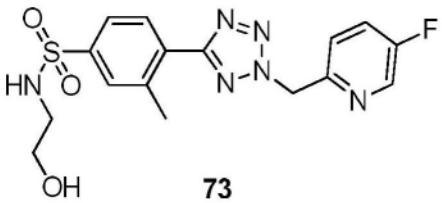
[1050] 堆积时间:2.0min

[1051] 载量/注射:0.78mg

[1052] 异构体2:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.16-7.98(m,3H),7.82(br s,1H),4.82-4.76(m,2H),4.68(t,J=5.5Hz,1H),3.95-3.88(m,1H),3.83-3.77(m,1H),3.37-3.34(m,2H),3.28-3.23(m,1H),2.86(t,J=6.4Hz,2H),2.67(s,3H),1.87-1.77(m,1H),1.75-1.69(m,1H),1.55-1.38(m,4H),1.28-1.23(m,1H)。MS m/z[M-H]$^-$=380.05.ee%=97.41%.

[1053] 绝对构型尚未确定。

[1054] 实施例73:4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)-3-甲基苯磺酰胺:

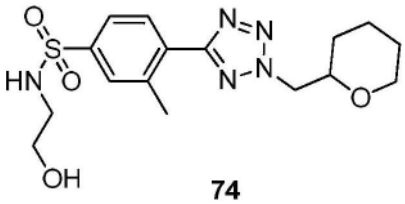
[1055] 

73

[1056] 在26℃向N-(2-羟基乙基)-3-甲基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(0.6g,2.11mmol,中间体83)在乙腈(10mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(0.9mL,5.27mmol,商业来源:Vinsa),然后添加2-(氯甲基)-5-氟吡啶(0.43g,1.56mmol,中间体9)。将反应混合物加热至85℃保持16小时。一旦完成,将反应混合物用乙酸乙酯(250mL)稀释、用水(2x100mL)和盐水溶液(100mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下蒸发。将粗品通过

制备性HPLC纯化(制备性HPLC条件:XBridge C18柱(250x19)mm,5u;流动相A:10mM碳酸氢铵(水溶液),流动相B:乙腈;方法(时间(分钟)/B的百分数):0/10,1/10,10/30,12.8/100,17.8/100,18/30,21/30;流速:16mL/Min,温度:环境温度)。将纯级分收集、冻干并用戊烷研磨,得到4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)-3-甲基苯磺酰胺(145mg,34.7%),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.56-8.53(m,1H),8.14-8.10(m,1H),7.86-7.75(m,3H),7.66-7.60(m,1H),7.0(br s,1H),6.17(s,2H),4.69-4.63(m,1H),3.38(q,J=5.9Hz,2H),2.84(t,J=6.2Hz,2H),2.62(s,3H)。MS m/z[M+H]$^+$=391.17.

[1057] 实施例74:N-(2-羟基乙基)-3-甲基-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[1058] 

74

[1059] 在26℃向N-(2-羟基乙基)-3-甲基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(1.0g,3.32mmol,中间体83)在N,N-二甲基甲酰胺(10.0mL)中的溶液添加碳酸钾(0.97g,7.04mmol,商业来源:RCP),然后添加2-(溴甲基)四氢-2H-吡喃(0.75g,4.22mmol,商业来源:Sigma Aldrich)。将反应混合物加热至100℃保持12小时。一旦完成,将反应混合物冷却至26℃并用冰冷水(100mL)淬灭。将混合物用水(3x100mL)和盐水溶液(50mL)洗涤。将有机萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化,用2%甲醇/DCM洗脱。将纯级分在减压下浓缩,得到产物,将其进一步通过制备性HPLC纯化(YMC Triart C18柱(25x150mm,10μ流速:25mL/min),流动相:A:H_2O(10mM NH_4HCO_3)B:ACN;方法(时间(分钟)/B的百分数):0/25,1/25,10/65,105/100,12/100,12.5/25,15/25;温度:环境温度)。将纯级分收集并冻干,得到N-(2-羟基乙基)-3-甲基-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺,对其实施手性SFC分离。

[1060] SFC条件:

[1061] 柱/尺寸:Lux Cellulose-2(30x250mm),5μ

[1062] %CO_2:60.0%

[1063] %共溶剂:40.0%(100%MeOH)

[1064] 总流速:60.0g/min

[1065] 反压:100.0巴

[1066] UV:214nm

[1067] 堆积时间:3.5min

[1068] 载量/注射:10.0mg

[1069] 将收集的SFC级分在减压下浓缩,得到:

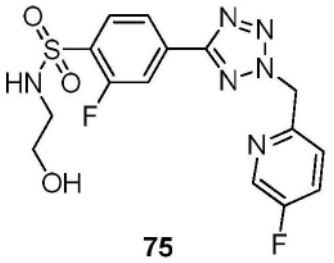
[1070] 异构体1:(33mg),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.14(d,J=8.1Hz,1H),7.81(d,J=1.4Hz,1H),7.81-7.76(m,1H),7.73(s,1H),4.83-4.79(m,2H),4.71(t,J=5.5Hz,1H),3.96-3.90(m,1H),3.84-3.79(m,1H),3.41-3.36(m,2H),3.30-3.27(m,1H),2.84(t,J=6.2Hz,2H),2.66(s,3H),1.86-1.79(m,1H),1.76-1.70(m,1H),1.56-1.35(m,

4H)。MS m/z[M-H]⁻＝380.21.ee%＝99.80%

[1071] 异构体2:(33mg),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.16-8.12(m,1H),7.84-7.77(m,2H),7.70-7.65(m,1H),4.81-4.78(m,2H),4.68-4.64(m,1H),3.97-3.90(m,1H),3.84-3.78(m,1H),3.41-3.35(m,2H),3.28-3.24(m,1H),2.88-2.81(m,2H),2.66(s,3H),1.85-1.71(m,2H),1.60-1.37(m,4H)。MS m/z[M-H]⁻＝380.14.ee%＝94.23%

[1072] 它们的绝对构型尚未确定。

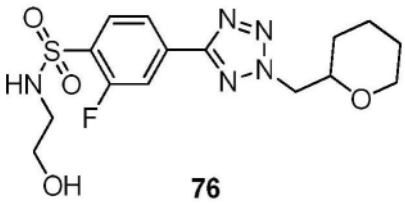
[1073] 实施例75:2-氟-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺:

[1074] 

75

[1075] 在26℃向2-氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(300mg,1.044mmol,中间体87)在乙腈中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(0.54mL,3.13mmol,商业来源:Vinsa),然后添加2-(氯甲基)-5-氟吡啶(228mg,1.56mmol,中间体9)。将反应混合物加热至85℃保持16小时。一旦完成,将反应混合物冷却至26℃并在乙酸乙酯(100mL)和水(20mL)之间分配。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用1.3%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分在减压下浓缩,得到2-氟-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(145mg,34.7%),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.53(d,J＝2.8Hz,1H),8.06-7.97(m,4H),7.85-7.80(m,1H),7.69-7.62(m,1H),6.18(s,2H),4.65(t,J＝5.5Hz,1H),3.41-3.36(m,2H),2.99-2.94(m,2H)。MS m/z[M+H]⁺＝397.06。

[1076] 实施例76:2-氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[1077] 

76

[1078] 在26℃向2-氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(400mg,1.392mmol,中间体87)在乙腈(8.0mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(1.21mL,6.96mmol,商业来源:Vinsa),然后添加2-(溴甲基)四氢-2H-吡喃(747mg,4.17mmol,商业来源:Sigma Aldrich)。将反应混合物加热至85℃保持16小时。一旦完成,将反应混合物冷却至25℃并用乙酸乙酯(100mL)稀释并用水(20mL)洗涤。将有机相分离,经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用1.5%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分在减压下浓缩,得到2-氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺,对其实施手性SFC分离。

[1079] SFC条件:柱/尺寸

[1080] Lux Cellulose-2(30x250mm),5μ

[1081] %CO_2:65.0%

[1082] %共溶剂:35.0%(100%MeOH)

[1083] 总流速:60.0g/min

[1084] 反压:90.0巴

[1085] UV:254nm

[1086] 堆积时间:3.5min

[1087] 载量/注射:13.0mg

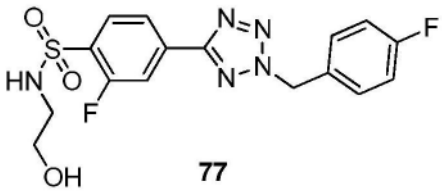
[1088] 将收集的SFC级分在减压下浓缩,得到:

[1089] 异构体1:(32mg),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.07-7.97(m,4H),4.83-4.78(m,2H),4.65(t,J=6.4Hz,1H),3.95-3.88(m,1H),3.83-3.77(m,1H),3.39(q,J=6.1Hz,2H),3.29-3.25(m,1H),2.97(t,J=6.4Hz,2H),1.85-1.70(m,2H),1.53-1.31(m,4H)。MS m/z[M-H]$^-$=384.24.ee%=99.45%

[1090] 异构体2:(50mg),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.08-7.96(m,4H),4.84-4.78(m,2H),4.66(t,J=5.5Hz,1H),3.96-3.89(m,1H),3.84-3.78(m,1H),3.42-3.36(m,2H),3.29-3.25(m,1H),2.97(t,J=6.4Hz,2H),1.88-1.67(m,2H),1.56-1.33(m,4H)。MS m/z[M-H]$^-$=384.17.ee%=96.16%

[1091] 它们的绝对构型尚未确定。

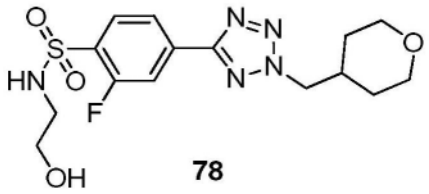
[1092] 实施例77:2-氟-4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺:

[1093] 

77

[1094] 在26℃向2-氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(250mg,0.871mmol,中间体87)在乙腈(5mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(0.3mL,1.742mmol,商业来源:Finar),然后添加1-(溴甲基)-4-氟苯(0.16g,0.871mmol,商业来源:Alfa)。将反应混合物加热至85℃保持16小时。一旦完成,将反应混合物冷却至26℃并在乙酸乙酯(80mL)和水(20mL)之间分配。将水层用乙酸乙酯(2x 30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用1.5%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分在减压下浓缩,得到2-氟-4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(137mg,38%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.02-7.97(m,4H),7.52-7.50(m,2H),7.27-7.23(m,2H),6.04(s,2H),4.66-4.64(m,1H),3.40-3.34(m,2H),2.98-2.94(m,2H)。MS m/z[M+H]$^+$=396.04

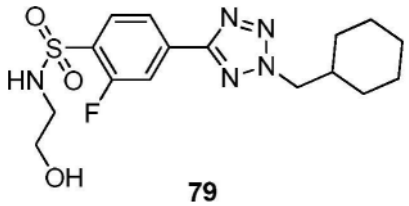
[1095] 实施例78:2-氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[1096] 

78

[1097] 在26℃向2-氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(250mg,0.871mmol,中间体87)在乙腈(5mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(0.3mL,1.742mmol,商业来源:Finar),然后添加4-(溴甲基)四氢-2H-吡喃(0.15g,0.871mmol,商业来源:Apollo Scientific)。将反应混合物加热至85℃保持16小时。一旦完成,将反应混合物冷却至26℃并在乙酸乙酯(100mL)和水(30mL)之间分配。将水层用乙酸乙酯(2x 40mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用1.5%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分在减压下浓缩,得到2-氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(71mg,21%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.06-7.97(m,4H),4.72-4.70(m,2H),4.67-4.64(m,1H),3.86-3.83(m,2H),3.41-3.36(m,2H),3.00-2.94(m,2H),2.33-2.21(m,1H),1.52-1.45(m,2H),1.40-1.29(m,2H)。MS m/z$[M+H]^+$=386.10

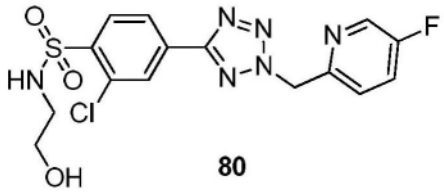
[1098] 实施例79:4-(2-(环己基甲基)-2H-四唑-5-基)-2-氟-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺:

[1099] 

79

[1100] 在26℃向2-氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(250mg,0.871mmol,中间体87)在乙腈(5mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(0.3mL,1.742mmol,商业来源:Finar),然后添加(溴甲基)环己烷(0.153g,0.871mmol,商业来源:Apollo Scientific)。将反应混合物加热至85℃保持16小时。一旦完成,将反应混合物冷却至26℃并在乙酸乙酯(100mL)和水(30mL)之间分配。将水层用乙酸乙酯(2x 30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用1.5%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分在减压下浓缩,得到4-(2-(环己基甲基)-2H-四唑-5-基)-2-氟-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(38mg,11%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.07-7.97(m,4H),4.68-4.62(m,3H),3.41-3.37(m,2H),3.01-2.94(m,2H),2.07-1.06(m,1H),1.72-1.54(m,5H),1.28-1.00(m,5H)。MS m/z$[M+H]^+$=384.10

[1101] 实施例80:2-氯-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺:

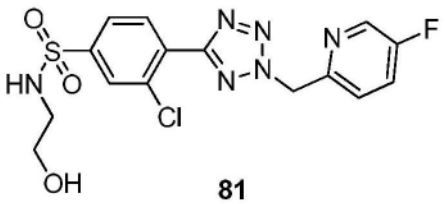
[1102] 

80

[1103] 在26℃向2-氯-N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(300mg,0.990mmol,中间体91)在乙腈(6mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(0.34mL,1.98mmol,商业来源:

Finar)，然后添加2-(氯甲基)-5-氟吡啶(0.172g,1.188mmol,中间体9)。将反应混合物加热至85℃保持16小时。一旦完成，将反应混合物冷却至26℃并蒸发乙腈。将粗品用乙酸乙酯(100mL)稀释并用水(3x 50mL)然后用盐水(50mL)洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目)，用1.5%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分在减压下浓缩，得到2-氯-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(208mg,50.8%)，其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.54-8.53(m,1H),8.20-8.18(m,1H),8.16-8.13(m,2H),7.97-7.94(m,1H),7.85-7.80(m,1H),7.67-7.64(m,1H),6.18(s,2H),4.66-4.63(t,1H),3.39-3.35(m,2H),2.96-2.92(m,2H)。MSm/z$[M+H]^+$=412.98

[1104] 实施例81:3-氯-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺：

[1105] 

81

[1106] 在26℃向3-氯-N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(800mg(粗品,纯度37%)、0.977mmol,中间体95)在乙腈(5.9mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(0.34mL,1.95mmol,商业来源:Finar)，然后添加2-(氯甲基)-5-氟吡啶(0.169g,1.172mmol,中间体9)。将反应混合物加热至85℃保持16小时。一旦完成，将反应混合物冷却至28℃并用乙酸乙酯(80mL)稀释。将粗品用水(2x40mL)然后用盐水(40mL)洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目)，用1%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩。将得到的固体化合物进一步通过制备性HPLC纯化，在冻干之后得到3-氯-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(22mg,5.4%)，其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.55(d,1H),8.16(d,1H),8.02(d,1H),7.92-7.81(m,3H),7.66-7.63(m,1H),6.20(s,2H),4.71-4.68(m,1H),3.41-3.37(m,2H),2.90-2.87(m,2H)。MS m/z$[M+H]^+$=412.98

[1107] 制备性HPLC条件:

[1108] 柱:Kromasil C18柱(25x150mm,10μ)

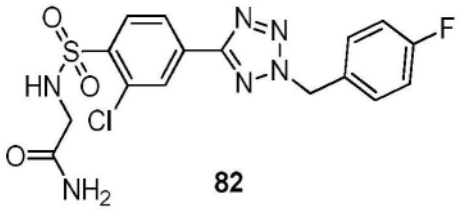
[1109] 流动相:A:H_2O(10mM NH_4HCO_3)B:ACN

[1110] 方法(时间(分钟)/B的百分数):0/20,1/20,10/50,10.5/100,13/100,13.1/20

[1111] 流速:25mL/min

[1112] 温度:环境温度

[1113] 实施例82:2-(2-氯-4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺：

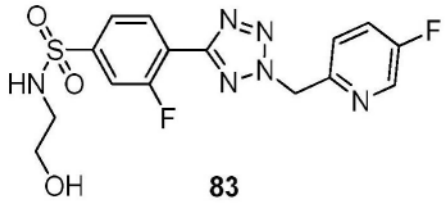
[1114] 

82

[1115] 在26℃向(2-氨基-2-氧代乙基)((2-氯-4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯基)

磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯(440mg,0.838mmol,中间体99)在1,4-二噁烷(4.4mL)中的溶液添加4M HCl/1,4-二噁烷(4.4mL)。将所得反应混合物在26℃搅拌3小时。一旦完成,将反应在减压下浓缩,得到粗品,将其用水(30mL)溶解。然后,将其用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)碱化并用EtOAc(3x30mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥并过滤。将溶剂在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用2%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到2-(2-氯-4-(2-(4-氟苄基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺(140mg,37%),其为灰白色固体。MS m/z[M-H]$^-$=422.91。

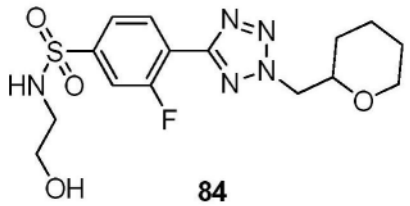
[1116] 实施例83:3-氟-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺:

[1117] 

83

[1118] 在26℃向3-氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(250mg,0.87mmol,中间体103)在乙腈(5.0mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(0.53mL,3.04mmol,商业来源:Vinsa),然后添加2-(氯甲基)-5-氟吡啶(190mg,1.30mmol,中间体9)。将反应混合物加热至85℃保持16小时。一旦完成,将反应混合物冷却至26℃并用乙酸乙酯(40mL)稀释并用水(40mL)洗涤。将有机相分离,经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用1.5%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到3-氟-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(160mg,45.7%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.55-8.53(m,1H),8.32-8.28(m,1H),7.91-7.80(m,4H),7.67-7.62(m,1H),6.20-6.18(m,2H),4.69-4.65(m,1H),3.38(q,J=6.0Hz,2H),2.91-2.84(m,2H)。MS m/z[M+H]$^+$=397.12。

[1119] 实施例84:3-氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[1120] 

84

[1121] 在26℃向3-氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(200mg,0.696mmol,中间体103)在乙腈(4.0mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(0.6mL,3.48mmol,商业来源:Vinsa),然后添加2-(溴甲基)四氢-2H-吡喃(373mg,2.08mmol,商业来源:Sigma Aldrich)。将反应混合物加热至85℃保持16小时。一旦完成,将反应混合物冷却至26℃并用乙酸乙酯(50mL)稀释并用水(15mL)洗涤。将有机相合并,经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用1.5%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分在减压下浓缩,得到3-氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺,对其实施手性SFC分离。

[1122] SFC条件:柱/尺寸

[1123] Lux Cellulose-2(4.6*250mm),5μ

[1124] %CO_2:60.0%

[1125] %共溶剂:40.0%(100%MeOH)

[1126] 总流速:60.0g/min

[1127] 反压:100.0巴

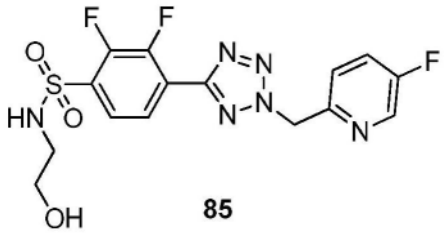
[1128] 将收集的SFC级分在减压下浓缩,得到:

[1129] 异构体1:(22mg),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.30(t,J=7.4Hz,1H),7.88(br s,1H),7.81(d,J=8.8Hz,2H),4.84-4.78(m,2H),4.71-4.67(m,1H),3.94-3.89(m,1H),3.83-3.78(m,1H),3.41-3.36(m,2H),3.28-3.24(m,1H),2.89(t,J=6.1Hz,2H),1.86-1.80(m,1H),1.76-1.70(m,1H),1.53-1.29(m,4H)。MS m/z[M-H]$^-$=384.17.ee%=99.11%

[1130] 异构体2:(16mg),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.29(t,J=6.1Hz,1H),7.96(br s,1H),7.80(d,J=8.8Hz,2H),4.85-4.79(m,2H),4.75-4.69(m,1H),3.97-3.89(m,1H),3.84-3.78(m,1H),3.38(t,J=6.1Hz,2H),3.27-3.23(m,1H),2.88(t,J=6.1Hz,2H),1.85-1.71(m,2H),1.55-1.30(m,4H)。MS m/z[M-H]$^-$=384.17.ee%=97.35%

[1131] 它们的绝对构型尚未确定。

[1132] 实施例85:2,3-二氟-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺:

[1133] 

85

[1134] 在26℃向2,3-二氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(250mg,0.819mmol,中间体107)在乙腈(5mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(0.42mL,2.458mmol,商业来源:Vinsa),然后添加2-(氯甲基)-5-氟吡啶(154mg,1.06mmol,中间体9)。将反应混合物加热至85℃保持16小时。一旦完成,将反应混合物冷却至26℃并用乙酸乙酯(60mL)和水(10mL)稀释。将有机相用水(2x30mL)、盐水(2x30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下蒸发。将粗品通过制备性HPLC纯化。将纯级分冻干,得到2,3-二氟-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(196mg,57%),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.52-8.49(m,1H),8.22-8.18(m,1H),8.06-8.00(m,1H),7.84-7.79(m,1H),7.76-7.72(m,1H),7.66-7.63(m,1H),6.19(s,2H),4.64-4.60(m,1H),3.39-3.34(m,2H),3.01-2.96(m,2H)。MS m/z[M-H]$^-$=412.94。

[1135] 制备性HPLC条件:

[1136] 柱:YMC C8(150x19)mm,10u

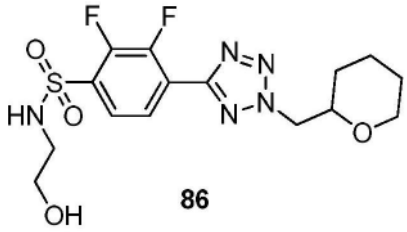
[1137] 流动相:A-10mM碳酸氢铵(水溶液),B-乙腈

[1138] 方法(时间(分钟)/B的百分数):0/10,1/20,8/55

[1139] 流速:30ml/min

[1140] 温度:环境温度

[1141] 实施例86:2,3-二氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[1142] 

86

[1143] 在26℃向2,3-二氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(450mg,1.47mmol,中间体107)在乙腈(9.0mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(1.28mL,7.37mmol,商业来源:Vinsa),然后添加2-(溴甲基)四氢-2H-吡喃(525mg,2.95mmol,商业来源:Sigma Aldrich)。将反应混合物加热至85℃保持16小时。一旦完成,将反应混合物冷却至26℃并用乙酸乙酯(100mL)稀释并用水(20mL)洗涤。将有机相分离,经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用1.5%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分在减压下浓缩,得到2,3-二氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺,对其实施手性SFC分离。

[1144] SFC条件:柱/尺寸

[1145] Lux Cellulose-2(30x250mm),5μ

[1146] %CO_2:60.0%

[1147] %共溶剂:40.0%(100%MeOH)

[1148] 总流速:90.0g/min

[1149] 反压:90.0巴

[1150] UV:254nm

[1151] 堆积时间:4.0min

[1152] 载量/注射:3.0mg

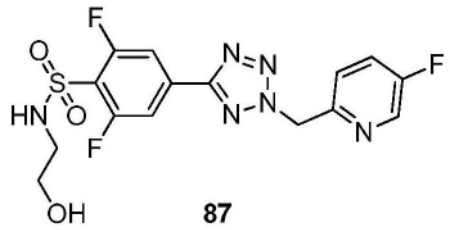
[1153] 将收集的SFC级分在减压下浓缩,得到:

[1154] 异构体1:(26mg),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.23(br s,1H),8.04(t,J=6.7Hz,1H),7.76(t,J=6.7Hz,1H),4.88-4.80(m,2H),4.64(br s,1H),3.94-3.89(m,1H),3.82-3.77(m,1H),3.42-3.35(m,2H),3.03-2.94(m,2H),1.87-1.71(m,2H),1.57-1.37(m,4H),1.25-1.20(m,1H)。MS m/z$[M+H]^+$=404.18.ee%=99.48%.

[1155] 异构体2:(22mg),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.25(br s,1H),8.05(t,J=6.8Hz,1H),7.76(t,J=7.1Hz,1H),4.88-4.79(m,2H),4.65(br s,1H),3.96-3.88(m,1H),3.85-3.75(m,1H),3.45-3.39(m,2H),3.04-2.95(m,2H),1.87-1.70(m,2H),1.56-1.32(m,4H),1.27-1.21(m,1H)。MS m/z$[M+H]^+$=404.18.ee%=97.96%.

[1156] 它们的绝对构型尚未确定。

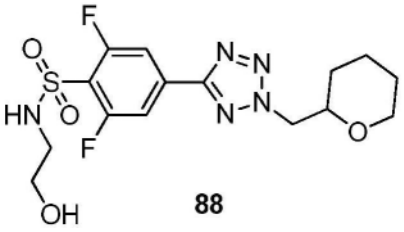
[1157] 实施例87:2,6-二氟-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺:

[1158] 

87

[1159] 在26℃向2,6-二氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(300mg,0.983mmol,中间体111)在乙腈(6.0mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(0.51mL,2.95mmol,商业来源:Vinsa),然后添加2-(氯甲基)-5-氟吡啶(185mg,1.27mmol,中间体9)。将反应混合物加热至85℃保持16小时。一旦完成,将反应混合物冷却至26℃并用乙酸乙酯(100mL)和水(20mL)稀释。将有机相分离,经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化,用15%乙酸乙酯/石油醚洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩。将得到的固体化合物进一步通过制备性HPLC纯化(Kromasil PHENYL柱(25x150mm,10μ流速:25mL/min),流动相:A:H_2O(10mM NH_4HCO_3)B:ACN;方法(时间(分钟)/B的百分数):0/30,1/30,8/50,10/50,10.2/100,12/100,12.1/30,14/30;温度:环境温度)。将纯级分冻干,得到2,6-二氟-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(45mg,10%),其为灰白色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.52(d,J=2.8Hz,1H),7.85-7.81(m,3H),7.69-7.63(m,2H),6.18(s,2H),4.61(br s,1H),3.41-3.39(m,2H),3.03(t,J=6.3Hz,2H)。MS m/z[M-H]$^-$=413.01。

[1160] 实施例88:(R)-2,6-二氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

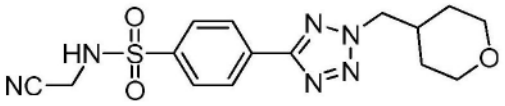
[1161] 

88

[1162] 在26℃向2,6-二氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(700mg,2.295mmol,中间体111)在乙腈(14.0mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(2mL,11.475mmol,商业来源:Vinsa),然后添加2-(溴甲基)四氢-2H-吡喃(817mg,4.59mmol,商业来源:Aldrich)。将反应混合物加热至85℃保持16小时。一旦完成,将反应混合物冷却至26℃并用乙酸乙酯(50mL)和水(10mL)稀释。将有机相分离,经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化,用1.5%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩。将得到的固体化合物进一步通过制备性HPLC纯化(Lux手性纤维素柱(30x250mm,5μ),%CO_2:60.%共溶剂:40%(100%甲醇);总流速:90g/min,反压:90.0巴,UV:254nm,堆积时间:4.2min,载量/注射:13mg)。将纯级分蒸发,得到单一已知对映异构体2,6-二氟-N-(2-羟基乙基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(5mg),其为灰白色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.86-7.84(m,2H),4.82-4.79(m,2H),4.66(t,J=5.5Hz,1H),3.82-3.77(m,1H),3.44-3.39(m,2H),3.10-2.99(m,2H),1.83-1.24(m,8H)。MS m/z[M-H]$^-$=402.05,手性纯度ee=99.4%。

[1163] 实施例89:N-(氰基甲基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯

磺酰胺：

[1164] 

89

[1165] 在0℃向(氰基甲基)((4-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯(400mg,0.865mmol,中间体113)在DCM(10mL)中的溶液添加三氟乙酸(4.0mL,商业来源:Avra)。然后使反应达到26℃并将其在26℃搅拌4小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩。将粗品通过制备性HPLC纯化。

[1166] 制备性HPLC条件:

[1167] 柱:-YMC Trait C18(150x25)mm,10u

[1168] 流动相A:10mM碳酸氢铵(水溶液),流动相B:-乙腈

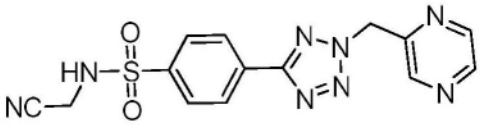
[1169] 流速:25ml/min,

[1170] 方法(时间(分钟)/B的百分数):0/10,1/10,10/60,11/100

[1171] 温度:环境温度

[1172] 将纯级分冻干,得到N-(氰基甲基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(46mg,15%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.53(br s,1H),8.29(d,J=8.6Hz,2H),8.02(d,J=8.6Hz,2H),4.71(d,J=7.2Hz,2H),4.15(s,2H),3.88-3.78(m,2H),3.35-3.30(m,1H),3.28-3.21(m,1H),2.35-2.23(m,1H),1.52-1.46(m,2H),1.41-1.29(m,2H)。MS m/z$[M+H]^+$=363.10。

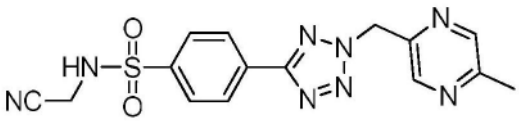
[1173] 实施例90:N-(氰基甲基)-4-(2-(吡嗪-2-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺：

[1174] 

90

[1175] 将2-(4-(2-(吡嗪-2-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺(200mg,0.0005mol,中间体118)在三氯氧磷(2mL,商业来源:Avra)中的溶液加热至100℃并在相同温度搅拌2小时。一旦完成,将反应混合物冷却至26℃,逐滴倒入冷却的饱和碳酸氢钠溶液(0℃)(100mL)中并用乙酸乙酯(4x30mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用2%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分在减压下浓缩,得到N-(氰基甲基)-4-(2-(吡嗪-2-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(32mg,17%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.89(d,J=1.5Hz,1H),8.74-8.66(m,2H),8.64-8.61(m,1H),8.31-8.25(m,2H),8.04-7.98(m,2H),6.28(s,2H),4.15(s,2H)。MS m/z$[M-H]^-$=355.12。

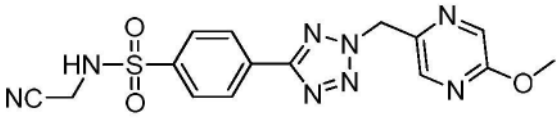
[1176] 实施例91:N-(氰基甲基)-4-(2-((5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[1177] 

91

[1178] 将2-(4-(2-((5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺(220mg,0.0005mol,中间体121)在三氯氧磷(2.2mL,商业来源:Avra)中的溶液加热至100℃并在相同温度搅拌2小时。一旦完成,将反应混合物冷却至26℃,逐滴倒入冰冷饱和碳酸氢钠水溶液(0℃)(100mL)中并用乙酸乙酯(4x30mL)萃取。将合并的有机溶液经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用1.5%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分在减压下浓缩,得到N-(氰基甲基)-4-(2-((5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(52mg,27.5%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.74(s,1H),8.70(s,1H),8.51(s,1H),8.27(d,J=6.6Hz,2H),8.0(d,J=6.6Hz,2H),6.21(s,2H),4.15(s,2H),2.49(s,3H)。MS m/z[M+H]$^+$=371.12。

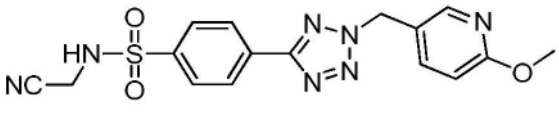
[1179] 实施例92:N-(氰基甲基)-4-(2-((5-甲氧基吡嗪-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[1180] 

92

[1181] 将2-(4-(2-((5-甲氧基吡嗪-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺(250mg,0.0006mol,中间体123)在三氯氧磷(2.5mL,商业来源:Avra)中的溶液加热至100℃并在相同温度搅拌2小时。一旦完成,将反应混合物冷却至26℃并缓慢倒入0℃饱和碳酸氢钠溶液(100mL)中。将所得反应混合物用乙酸乙酯(3x50mL)萃取,经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用1.5%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分在减压下浓缩,得到N-(氰基甲基)-4-(2-((5-甲氧基吡嗪-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(35mg,14%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.71(br s,1H),8.49(d,J=1.3Hz,1H),8.31-8.24(m,3H),8.04-7.98(m,2H),6.13(s,2H),4.15(d,J=4.6Hz,2H),3.93(s,3H)。MS m/z[M+H]$^+$=387.06。

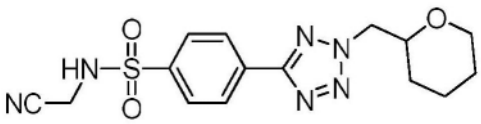
[1182] 实施例93:N-(氰基甲基)-4-(2-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[1183] 

93

[1184] 向(氰基甲基)((4-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯(100mg,0.206mmol,中间体125)在DCM(10mL)中的溶液添加三氟乙酸(1.0mL,商业来源:Advent)并在26℃搅拌4小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩。将粗品通过制备性HPLC纯化(制备性HPLC条件:柱:XBridge C18(150x19)mm,5u;流动相A:10mM碳酸氢铵(水溶液),流动相B:乙腈,流速:16ml/min,方法(时间(分钟)/B的百分数):0/10,1/10,13/50,16.8/50,17/100,21.8/100,22/10,25/10;温度:环境温度)。将纯级分收集并冻干,得到N-(氰基甲基)-4-(2-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(15mg,19%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.46(br s,1H),8.35-8.38(m,1H),8.25-8.28(m,2H),7.99-8.02(m,2H),7.79-7.83(m,1H),6.85-6.88(m,1H),6.00(s,2H),4.14(s,2H),3.86(s,3H)。MS m/z[M-H]$^-$=384.1

[1185] 实施例94:N-(氰基甲基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[1186] 

94

[1187] 向(氰基甲基)((4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯(1.0g,2.162mmol,中间体127)在DCM(20mL)中的溶液添加三氟乙酸(10.0mL,商业来源:Advent),并将反应混合物在26℃搅拌4小时。一旦完成,将反应混合物在减压下浓缩,得到N-(氰基甲基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(1.1g,粗品)。将两批粗品(1.4g和300mg)混合并在真空下干燥,得到合并粗品(1.4g),将其通过制备性HPLC纯化(制备性HPLC条件:Kromasil C18柱(150x25)mm10u;流动相A:10mM碳酸氢铵(水溶液)流动相B:乙腈;方法(时间(分钟)/B的百分数):0/30,1/30,10/70,10.5/100,12/100,12.5/30,15/30;流速:25mL/min,温度:环境温度)。将纯级分收集并冻干16小时,得到N-(氰基甲基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(250mg),对其实施制备性-SFC。

[1188] SFC条件:

[1189] 柱/尺寸:Chiralpak AD-H(4.6x250mm),5μ

[1190] %CO_2:60.0%

[1191] %共溶剂:40.0%(100%MeOH)

[1192] 总流速:4.0g/min

[1193] 反压:90.0巴

[1194] UV:254nm

[1195] 堆积时间:10.0min

[1196] 载量/注射:8.5mg

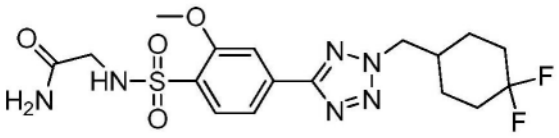
[1197] 将收集的SFC级分在减压下浓缩,得到异构体1(90mg),其为灰白色固体和异构体2(24mg),其为灰白色固体。

[1198] 异构体1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=ppm 8.76(br s,1H),8.32-8.25(m,2H),8.04-8.00(m,2H),4.85-4.76(m,2H),4.1(s,2H),3.95-3.90(m,1H),3.83-3.77(m,1H),3.30-3.26(m,1H),1.87-1.71(m,2H),1.54-1.38(m,4H)。MS m/z[M-H]$^-$=361.11,手性纯度ee=99.82%。

[1199] 异构体2:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=ppm 8.81(br s,1H),8.25(d,J=8.55Hz,2H),7.98(d,J=8.55Hz,2H),4.83-4.77(m,2H),4.08(s,2H),3.94-3.88(m,1H),3.84-3.77(m,1H),3.30-3.25(m,1H),1.87-1.71(m,2H),1.57-1.36(m,4H)。MS m/z[M-H]$^-$=361.03,手性纯度ee=99.82%。

[1200] 它们的绝对构型尚未确定。

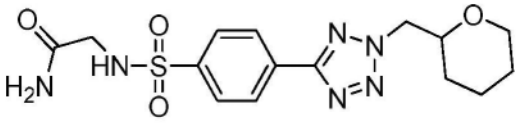
[1201] 实施例95:2-((4-(2-((4,4-二氟环己基)甲基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯基)磺酰氨基)乙酰胺

[1202] 

95

[1203] 在0℃在氮气下向(2-氨基-2-氧代乙基)((4-(2-((4,4-二氟环己基)甲基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯(210mg,0.270mmol,中间体129)在二氯甲烷(5mL)中的溶液逐滴添加2,2,2-三氟乙酸(97μL,1.350mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。在0℃在氮气下再次逐滴添加2,2,2-三氟乙酸(97μL,1.350mmol)并将混合物在室温搅拌过夜。将粗品用水稀释并用DCM萃取两次。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗品通过快速柱色谱法纯化(硅胶;MeOH/$CH_2Cl_2$0/100至20/80)。将级分收集并真空浓缩,得到2-((4-(2-((4,4-二氟环己基)甲基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯基)磺酰氨基)乙酰胺(20mg,16.7%),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.90(m,1H),7.75(m,2H),7.42(br s,1H),7.21(br s,1H),7.08(br s,1H),4.75(m,2H),4.00(s,3H),3.48(s,2H),2.26-1.65(m,7H),1.34(m,2H)。MS m/z[M+H]$^+$=445.3。

[1204] 实施例96:2-((4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基)磺酰氨基)乙酰胺:

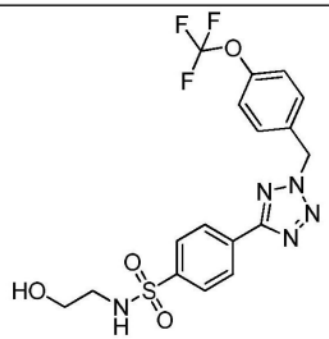
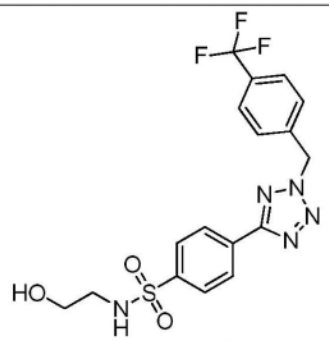
[1205] 

96

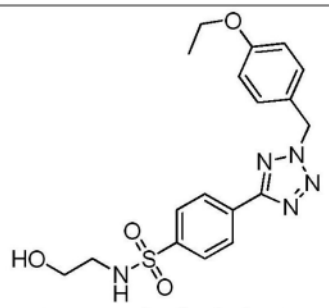
[1206] 将N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(371μL,2.126mmol,商业来源:Aldrich)添加至2-((4-(2H-四唑-5-基)苯基)磺酰氨基)乙酰胺(200mg,0.709mmol,中间体25')在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的搅拌的溶液。将混合物在70℃加热,然后添加2-(溴甲基)四氢-2H-吡喃(91μL,0.709mmol,商业来源:Aldrich)并将反应混合物在70℃搅拌历经周末。将反应混合物在减压下浓缩并将粗品通过快速柱色谱法纯化(硅胶;MeOH/CH_2Cl_2从0/100至10/90)。将级分真空浓缩,得到2-((4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基)磺酰氨基)乙酰胺)。以除去少量杂质,将固体在Et_2O中研磨并过滤。然后,将其溶解在DCM中并用水(两次)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到2-((4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯基)磺酰氨基)乙酰胺(26mg,9.6%),其为淡黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.24(m,2H),8.04(m,1H),7.98(m,2H),7.29(br s,1H),7.08(br s,1H),4.83-4.75(m,2H),3.95-3.89(m,1H),3.82-3.76(m,1H),3.43(m,2H),3.30-3.25(m,1H),1.83-1.72(m,2H),1.54-1.31(m,4H)。MS m/z[M+H]$^+$=381.2。

[1207] 实施例97-100通过类似于例如18所述的方法制备,用表6所示的那些代替了烷基化试剂和碱条件。用于纯化的方法以脚注表示。

[1208]

实施例	结构	条件	烷基化剂 & 条件	收率 & 物理数据
97	 **N-(2-羟基乙基)-4-(2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺** (见脚注 a，然后 b)	DIPEA (3当量，389 μL，2.233 mmol)/**中间体 17'**	1-(溴甲基)-4-(三氟甲氧基)苯 (2当量，238 μL，1.486 mmol，商业来源：*Aldrich*)；在室温搅拌16小时，然后在50 ºC 搅拌 2 h	收率：53.7%，白色固体。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.25 (m, 2H), 7.97 (m, 2H), 7.78 (br s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 6.10 (s, 2H), 4.69 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H)。MS m/z $[M-H]^-$= 442.1.
98	 **N-(2-羟基乙基)-4-(2-(4-(三氟甲基)苄基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺** (见脚注 a)	DIPEA (3当量，389 μL，2.233 mmol)/**中间体 17'**	1-(氯甲基)-4-(三氟甲基)苯 (2当量，220 μL，1.486 mmol，商业来源：*Aldrich*)；在室温搅拌过夜，然后在50 ºC 搅拌 2 小时。	收率：42 %，白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (m, 2H), 7.97 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.63 (m, 2H), 6.19 (s, 2H), 4.69 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H)。MS m/z $[M-H]^-$= 426.1

[1209]

99	 **4-(2-(4-乙氧基苄基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺** (见脚注 b,d)	DIPEA (2.8当量，363 μL，2.079 mmol)/**中间体 17'**	甲烷磺酸 4-乙氧基苄基酯 (1.5 当量，257mg，1.114 mmol，中间体 **130**)；在室温搅拌过夜	收率：13%，白色固体。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (m, 2H), 7.96 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 4.01 (q, *J*=7 Hz, 2H), 3.36 (q, *J*=6.1 Hz, 2H), 2.83 (q, *J*=6.2 Hz, 2H), 1.30 (t, *J*=6.9 Hz, 3H)。MS m/z $[M+H]^+$ =404.2

[1210] 表6

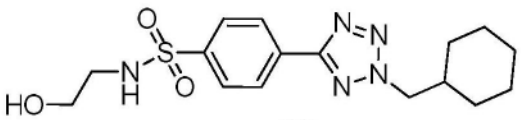
[1211] h)残留物通过快速色谱法纯化，条件是：EtOAc-环己烷，从0/100至100/0.

[1212] i)残留物通过快速色谱法纯化,条件是:EtOAc-环己烷,从0/100至50/50

[1213] j)将得到的固体在Et_2O中洗涤并过滤,得到最终产物。

[1214] k)最后,将残留物通过制备性HPLC纯化,条件是:使用X-Bridge柱(19x150mm)线性梯度50-100%ACN/H_2O(10mM NH_4HCO_3)

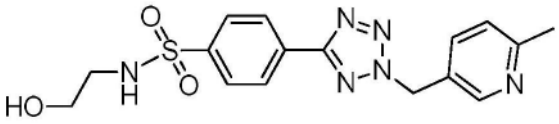
[1215] 实施例100:4-(2-(环己基甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺:

[1216] 

100

[1217] 在26℃向N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(200mg,0.743mmol,中间体17)在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(10.0mL)中的溶液添加碳酸钾(205mg,1.48mmol,商业来源:RCP),然后添加(溴甲基)环己烷(158mg,0.89mmol,商业来源:Sigma Aldrich)。将反应混合物加热至100℃保持16小时。一旦完成,将反应混合物冷却至26℃并在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用3%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到4-(2-(环己基甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(50mg,18%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.28-8.24(m,2H),8.00-7.96(m,2H),7.74(br s,1H),4.69-4.61(m,3H),3.37(q,J=6.4Hz,2H),2.84(t,J=6.4Hz,2H),2.07-1.97(m,1H),1.72-1.56(m,5H),1.27-1.05(m,5H)。MS m/z$[M+H]^+$=366.18。

[1218] 实施例101:N-(2-羟基乙基)-4-(2-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[1219] 

101

[1220] 在26℃向N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(200mg,0.743mmol,中间体17)在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(10.0mL)中的溶液添加碳酸钾(205mg,1.48mmol,商业来源:RCP),然后添加5-(氯甲基)-2-甲基吡啶(126mg,0.89mmol,商业来源:AstaTech)。将反应混合物加热至80℃保持4小时。一旦完成,将反应混合物冷却至26℃并在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用5%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到一批次,其通过制备性HPLC纯化。

[1221] 制备性HPLC条件:

[1222] 柱:Kromasil C18(150x25)mm,10μ

[1223] 流动相:A-10mM碳酸氢铵(水溶液),B-乙腈

[1224] 方法(时间(分钟)/B的百分数):0/10,1/10,10/40,10.5/100,13/100,13.5/10

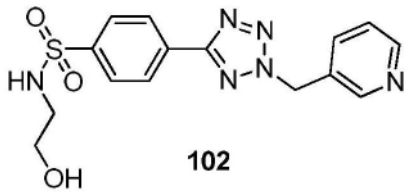
[1225] 流速:25mL/min

[1226] 温度:环境温度

[1227] 将纯级分冻干,得到N-(2-羟基乙基)-4-(2-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(100mg,36%),其为白色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.59(d,J=2.0Hz,1H),8.25-8.23(m,2H),7.97-7.94(m,2H),7.75-7.72(m,1H),7.29(d,J=7.9Hz,1H),6.05(s,2H),4.66(br s,1H),3.36(t,J=6.4Hz,2H),2.83(t,J=6.3Hz,2H),2.47(s,3H)。MS m/

z[M+H]$^+$=375.12。

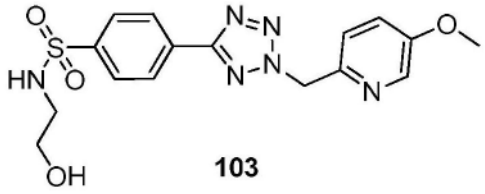
[1228] 实施例102:N-(2-羟基乙基)-4-(2-(吡啶-3-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[1229] 

102

[1230] 在26℃向N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(200mg,0.743mmol,中间体17)在乙腈(10.0mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(191mg,1.478mmol,商业来源:Avra),然后添加3-(氯甲基)吡啶盐酸盐(146mg,0.89mmol,商业来源:Combi-Blocks)。将反应混合物加热至80℃保持16小时。一旦完成,将反应混合物冷却至26℃并在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用5%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到N-(2-羟基乙基)-4-(2-(吡啶-3-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(65mg,24%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.73(d,J=2.0Hz,1H),8.59(dd,J=1.6Hz,4.7Hz,1H),8.27-8.23(m,2H),7.99-7.96(m,2H),7.88-7.86(m,1H),7.78(d,J=6.1Hz,1H),7.49-7.42(m,4.8,7.9Hz,1H),6.12(s,2H),4.69(t,J=5.6Hz,1H),3.40-3.34(m,2H),2.83(d,J=6.1Hz,1H)。MS m/z[M+H]$^+$=361.12。

[1231] 实施例103:(N-(2-羟基乙基)-4-(2-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺):

[1232] 

103

[1233] 在26℃向N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(1)(200mg,0.743mmol,中间体17)在乙腈(10.0mL)中的溶液添加碳酸钾(205mg,0.88mmol,商业来源:RCP),然后添加2-(氯甲基)-5-甲氧基吡啶(140mg,0.89mmol,商业来源:Enamine)。将反应混合物加热至80℃保持16小时。一旦完成,将反应混合物冷却至26℃并在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用3%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到一批次(100mg,63%),对其实施制备性HPLC纯化。

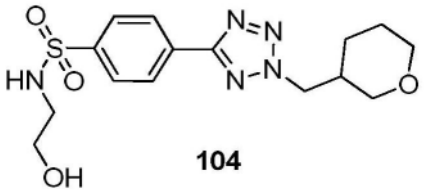
[1234] 制备性HPLC条件:

[1235] 流动相A:-10mM碳酸氢铵(水溶液),流动相B:-乙腈柱:-XBridge C18(150*19)mm,5u流速:-16ml/min,方法(t/B的百分数):-0/10.1/10,10/55,22/100,22.2/35.5,25/35.5。溶解性:-ACN+THF+水温度:-环境温度。

[1236] 将纯级分冻干,得到N-(2-羟基乙基)-4-(2-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(28mg,10%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.36(d,J=2.4Hz,1H),8.26-8.23(m,2H),7.98-7.96(m,2H),7.83-7.79(m,2H),6.86(d,J=8.6Hz,1H),5.99(s,2H),4.65(br s,1H),3.85(s,3H),3.38-3.36(m,2H),2.86-2.83(m,2H)。MS m/z[M+H]$^+$=391.12。

[1237] 实施例104:N-(2-羟基乙基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)-2H-四唑-5-基)

苯磺酰胺

[1238] 

104

[1239] 在26℃向N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(200mg,0.743mmol,中间体17)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液添加碳酸钾(205mg,1.478mmol,商业来源:RCP),然后添加3-(氯甲基)四氢-2H-吡喃(120mg,0.89mmol,中间体131)。将反应混合物加热至100℃保持16小时。一旦完成,将反应混合物冷却至26℃并在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用2%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分在减压下浓缩,得到化合物,通过LCMS测定纯度为80%,将其进一步通过制备性HPLC纯化。

[1240] 制备性HPLC条件:

[1241] 柱:YMC-Triart C8(150x25)mm,10u

[1242] 流动相A:10mM碳酸氢铵(水溶液)B:乙腈

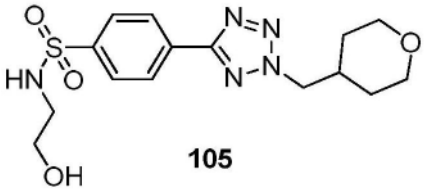
[1243] 方法(时间(分钟)/B的百分数):0/20,1/20,10/40,10.5/100,15/100,15.5/20

[1244] 流速:25ml/min

[1245] 温度:环境温度

[1246] 将纯级分收集并冻干,得到N-(2-羟基乙基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(28mg,24%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.26(d,J=8.3Hz,2H),7.98(d,J=8.3Hz,2H),7.75(br s,1H),4.80-4.63(m,3H),3.77-3.66(m,2H),3.43-3.35(m,3H),3.26(s,1H),2.90-2.80(m,2H),2.26(br s,1H),1.79-1.60(m,2H),1.52-1.43(m,1H),1.39-1.28(m,1H)。MS m/z[M+H]$^+$=368.18。

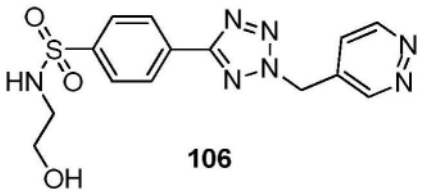
[1247] 实施例105:N-(2-羟基乙基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[1248] 

105

[1249] 在26℃向N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(200mg,0.743mmol,中间体17)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液添加碳酸钾(205mg,1.485mmol,商业来源:RCP),然后添加4-(溴甲基)四氢-2H-吡喃(159mg,0.88mmol,商业来源:Aldrich)。将反应混合物加热至80℃保持8小时。一旦完成,将反应混合物冷却至26℃并在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用5%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分在减压下浓缩,得到N-(2-羟基乙基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(80mg,18%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.28-8.24(m,2H),7.98(d,J=8.6Hz,2H),7.79-7.72(m,1H),4.73-4.65(m,3H),3.88-3.80(m,2H),3.38(q,J=6.1Hz,2H),3.29-3.27(m,2H),2.85(q,J=5.3Hz,2H),2.35-2.23(m,1H),1.52-1.46(m,2H),1.40-1.31(m,2H)。MS m/z[M+H]$^+$=368.12。

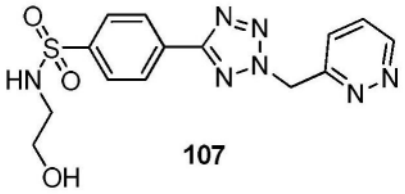
[1250] 实施例106:N-(2-羟基乙基)-4-(2-(哒嗪-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[1251] 

106

[1252] 在26℃向N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(200mg,0.743mmol,中间体17)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液添加碳酸钾(205mg,1.485mmol,商业来源:RCP),然后添加4-(氯甲基)哒嗪(115mg,0.89mmol,中间体132)。将反应混合物在26℃搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用4%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分在减压下浓缩,得到N-(2-羟基乙基)-4-(2-(哒嗪-4-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(10mg,3.7%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.35-9.32(m,1H),9.28-9.26(m,1H),8.28-8.25(m,2H),7.98(d,J=8.6Hz,2H),7.80-7.72(m,1H),7.65-7.63(m,1H),6.23-6.21(m,2H),4.68-4.65(m,1H),3.40-3.35(m,2H),2.88-2.81(m,2H)。MS m/z[M+H]$^+$=362.12。

[1253] 实施例107:N-(2-羟基乙基)-4-(2-(哒嗪-3-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[1254] 

107

[1255] 在26℃向N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(200mg,0.743mmol,中间体17)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液添加碳酸钾(205mg,1.485mmol,商业来源:RCP),然后添加3-(氯甲基)哒嗪(115mg,0.89mmol,中间体133)。将反应混合物在26℃搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用5%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分在减压下浓缩,得到化合物,通过LCMS测定纯度为77%。将化合物进一步通过制备性HPLC纯化。

[1256] 制备性HPLC条件:

[1257] 柱:Kromasil C18(150x25)mm,10u

[1258] 流动相:A-10mM碳酸氢铵(水溶液),B-乙腈

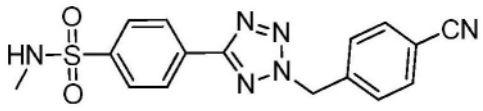
[1259] 方法(时间(分钟)/B的百分数):0/40,1/40,10/75,13/75,13.2/100,17/100,17.2/40,20/40

[1260] 流速:25ml/min,

[1261] 温度:环境温度

[1262] 将纯级分收集并冻干,得到N-(2-羟基乙基)-4-(2-(哒嗪-3-基甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(66mg,24.6%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.28-9.23(m,1H),8.29-8.24(m,2H),7.97(d,J=8.3Hz,2H),7.85-7.73(m,3H),6.40(m,2H),4.66(d,J=5.4Hz,1H),3.40-3.36(m,2H),2.84(d,J=6.3Hz,2H)。MS m/z[M-H]$^-$=360.12。

[1263] 实施例108:4-(2-(4-氰基苄基)-2H-四唑-5-基)-N-甲基苯磺酰胺:

[1264] 

108

[1265] 在26℃向N-甲基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(500mg,2.092mmol,中间体21)在N,N-二甲基甲酰胺(7mL)中的溶液添加碳酸钾(577mg,4.184mmol,商业来源:Avra),然后添加4-(溴甲基)苯甲腈(410mg,2.092mmol,商业来源:Alfa Aesar)并搅拌24小时。一旦完成,将反应混合物在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用2%甲醇/二氯甲烷洗脱并将得到的产物进一步通过制备性HPLC纯化。

[1266] 制备性HPLC条件:

[1267] 柱:Xselect CSHPhenyl-Hexyl(150x19)mm,5μ

[1268] 流动相:A-10mM碳酸氢铵(水溶液)B-乙腈

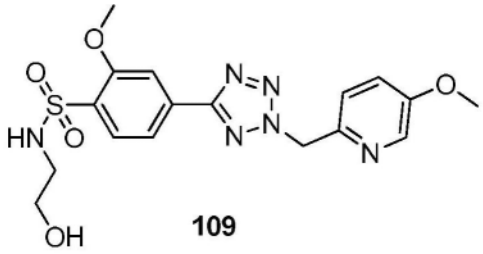
[1269] 方法(时间(分钟)/B的百分数):0/25,10/55,10.3/100,12.7/100,13/25,15/25.

[1270] 流速:20mL/min

[1271] 温度:环境温度

[1272] 将纯级分在减压下浓缩,得到4-(2-(4-氰基苄基)-2H-四唑-5-基)-N-甲基苯磺酰胺(170mg,22%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.27(d,J=8.6Hz,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.89(d,J=8.3Hz,2H),7.60(d,J=8.3Hz,3H),6.18(s,2H),2.45(s,3H)。MS m/z[M+H]$^+$=355.10。

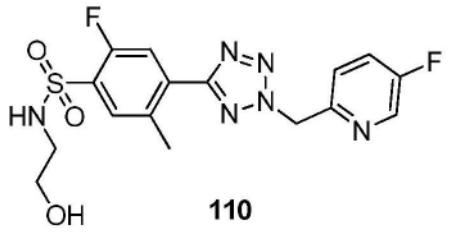
[1273] 实施例109:N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基-4-(2-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺:

[1274] 

109

[1275] 在26℃向N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(380mg,0.0012mol,中间体33)在乙腈(7.6mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(0.79mL,0.0048mol,商业来源:Finar),然后添加2-(氯甲基)-5-甲氧基吡啶(239mg,0.0015mol,中间体134)。将反应混合物加热至80℃保持16小时。一旦完成,将反应混合物冷却至26℃并用乙酸乙酯(50mL)和水(10mL)稀释。将水层用乙酸乙酯(2x20mL)萃取,经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化,用2%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基-4-(2-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(7mg),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.23(d,J=2.9Hz,1H),7.89(d,J=7.9Hz,1H),7.76-7.73(m,2H),7.52-7.46(m,2H),7.18(t,J=5.9Hz,1H),6.06(s,2H),4.60(t,J=5.9Hz,1H),4.00(s,3H),3.82(s,3H),3.38-3.33(m,2H),2.88-2.83(m,2H)。MS m/z[M+H]$^+$=421.13。

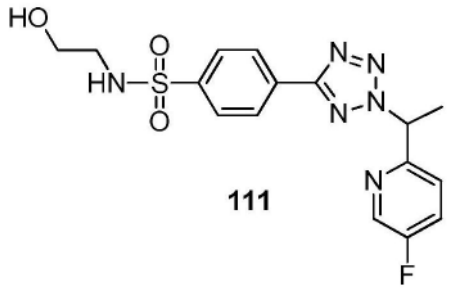
[1276] 实施例110:2-氟-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)-5-甲基苯磺酰胺:

[1277] 

110

[1278] 在室温向2-氟-N-(2-羟基乙基)-5-甲基-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(1g,3.32mmol,中间体138)在乙腈(10mL)中的溶液添加2-(溴甲基)-5-氟吡啶氢溴酸盐(1.07g,3.98mmol,中间体5)和N,N-二异丙基乙基胺(1.71mL,9.96mmol,商业来源:Avra)。将反应混合物在90℃搅拌过夜。一旦完成,将反应混合物倒入冰冷水(200mL)中并用乙酸乙酯(2x500mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化,用30%乙酸乙酯/石油醚洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,然后将其通过制备性HPLC纯化(制备性HPLC条件:XBridge C18柱(150x19)mm,5u;流动相A:10mM碳酸氢铵(水溶液),流动相B:乙腈;方法(时间(分钟)/B的百分数):0/10,15/10;流速:16mL/Min,温度:环境温度)。将纯级分收集,并在减压下浓缩,得到2-氟-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)-5-甲基苯磺酰胺(157mg,11.4%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.55-8.54(m,1H),8.01-7.88(m,2H),7.85-7.80(m,2H),7.66-7.63(m,1H),6.18(s,2H),4.65(bs,1H),3.38(t,J=6.5Hz,2H),2.96(t,J=6.3Hz,2H),2.58(s,3H)。MS m/z[M+H]$^+$=411.10

[1279] 实施例111:(4-(2-(1-(5-氟吡啶-2-基)乙基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺:

[1280] 

111

[1281] 在26℃向N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(400mg,0.0014mol,中间体17)、2-(1-溴乙基)-5-氟吡啶(301mg,0.0014mol,中间体141)在乙腈(4mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(0.46mL,0.0028mol,商业来源:Finar)。将反应混合物加热至80℃并在相同温度搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物溶解在乙酸乙酯(100mL)中并用水(2x30mL)洗涤。将有机层在减压下浓缩。将粗品通过制备性HPLC纯化并将纯级分冻干,得到4-(2-(1-(5-氟吡啶-2-基)乙基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(200mg,36%),其为灰白色固体。

[1282] 制备性HPLC条件:

[1283] 柱:YMC Triart C8(150x25)mm,10μ

[1284] 流动相:H_2O(10mM NH_4HCO_3)B:ACN

[1285] 方法(时间(分钟)/B的百分数):0/30,1/30,10/65,11/65,11.5/100,13.5/100,14/30,16/30

[1286] 流速:20mL/min

[1287] 温度:环境温度

[1288] 将得到的外消旋化合物实施手性制备性-SFC以分离异构体。

[1289] SFC制备条件:

[1290] 柱:Chiralpak AD-H(30x250mm),5μ

[1291] %CO_2:70%:%共溶剂:30%(100%乙醇)

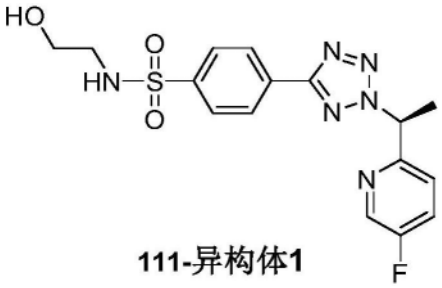
[1292] 流速:70g/mm,反压:100巴,UV:253nm,堆积时间:3.5mn

[1293] 载量:4mg,溶解性:MeOH,注射次数:55

[1294] 仪器型号:品牌/型号:SFC-80

[1295] 将两个纯的级分在冻干下干燥,得到:

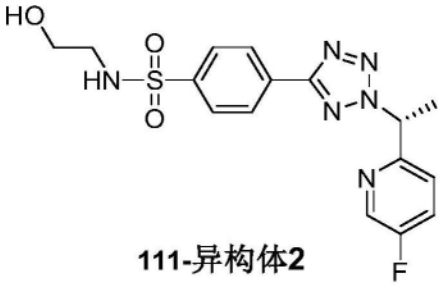
[1296] (S)-4-(2-(1-(5-氟吡啶-2-基)乙基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺:

[1297] 

111-异构体1

[1298] (78mg,14%),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.54(d,J=2.9Hz,1H),8.24(d,J=8.6Hz,2H),7.96(d,J=8.6Hz,2H),7.85-7.75(m,1H),7.74(br s,1H),7.66-7.58(m,1H),6.48(q,J=6.9Hz,1H),4.66(t,J=5.5Hz,1H),3.36(q,J=6.1Hz,2H),2.83(q,J=5.8Hz,2H),2.06(d,J=7.0Hz,3H)。MS m/z[M+H]$^+$=393.14,手性纯度:ee%=99.86%。绝对构型由从头开始的振动圆二色谱(VCD)确定。

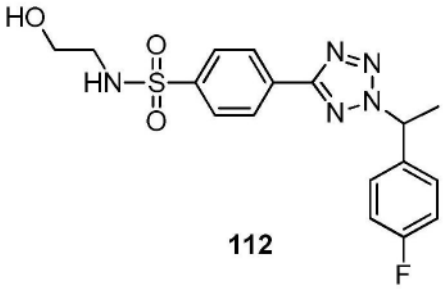
[1299] (R)-4-(2-(1-(5-氟吡啶-2-基)乙基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺:

[1300] 

111-异构体2

[1301] (69mg,13%),其为浅黄色胶状物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.54(d,J=2.9Hz,1H),8.24(d,J=8.6Hz,2H),7.96(d,J=8.3Hz,2H),7.85-7.77(m,1H),7.74(t,J=5.8Hz,1H),7.65-7.58(m,1H),6.48(q,J=6.9Hz,1H),4.66(t,J=5.6Hz,1H),3.36(q,J=6.1Hz,2H),2.83(q,J=6.1Hz,2H),2.06(d,J=7.0Hz,3H)。MS m/z[M+H]$^+$=393.14,手性纯度:ee%=97.5%。绝对构型由从头开始的振动圆二色谱(VCD)确定。

[1302] 实施例112:4-(2-(1-(5-氟吡啶-2-基)乙基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺:

[1303] 

112

[1304] 在26℃向N-(2-羟基乙基)-4-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(300mg,0.0011mol,中间体17)和N,N-二异丙基乙基胺(0.38mL,0.0022mol,商业来源:Finar)在乙腈(6mL)中的溶液添加1-(1-溴乙基)-4-氟苯(271mg,0.0013mol,中间体142)。将反应混合物加热至85℃并在相同温度搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物冷却至26℃,溶解在乙酸乙酯(10mL)中并用水(30mL)和盐水(40mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用1.5%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到(4-(2-(1-(5-氟吡啶-2-基)乙基)-2H-四唑-5-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(110mg,26%),其为灰白色固体。

[1305] 将得到的外消旋化合物实施手性制备性-SFC以分离异构体。

[1306] SFC制备条件:

[1307] 柱:Chiralpak IG(30x250mm),5μ

[1308] %CO_2:55%:%共溶剂:45%(100%甲醇)

[1309] 流速:90g/mm,反压:90巴,UV:254nm,堆积时间:5.5mn

[1310] 载量:8.6mg,溶解性:MeOH,注射次数:20

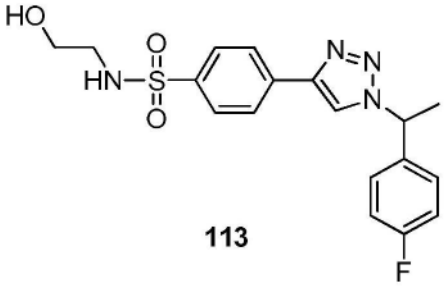
[1311] 仪器型号:品牌/型号:SFC-200-002

[1312] 将两个纯的级分在冻干下干燥,得到:

[1313] 异构体1:(43mg,10%),其为褐色胶状固体和单一未知对映异构体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.24(d,J=8.1Hz,2H),7.96(d,J=8.3Hz,2H),7.52-7.49(m,2H),7.26-7-21(m,2H),6.44-6.39(m,1H),3.38-3.35(m,2H),2.85-2.82(m,2H),2.02(d,J=7Hz,3H)。MS m/z[M+H]$^+$=392.05,手性纯度:ee%=99.53%。

[1314] 异构体2:(49mg,11%),其为褐色胶状固体和单一未知对映异构体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.25(d,J=8.3Hz,2H),7.97(d,J=8.3Hz,2H),7.76-7.73(m,1H),7.52-7.49(m,2H),7.26-7-21(m,2H),6.44-6.39(m,1H),4.67-4.64(m,1H),3.39-3.34(m,2H),2.86-2.81(m,2H),2.03-2.01(m,3H)。MS m/z[M+H]$^+$=392.02,手性纯度:ee%=99.80%。

[1315] 实施例113:4-(1-(1-(4-氟苯基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺:

[1316] 

113

[1317] 向4-乙炔基-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(310mg,0.0014mol,中间体62),和1-(1-叠氮基乙基)-4-氟苯(227mg,0.0014mol,中间体144)在乙醇(6.2mL)和水(6.2mL)中的溶液添加L-抗坏血酸钠(81.8mg,0.00041mol,商业来源:Aldrich)和$CuSO_4 \cdot 5H_2O$(34.3mg,0.00014mol,商业来源:Finar),并将反应混合物在26℃搅拌16小时。一旦完成,在真空下除去乙醇。将反应混合物溶解在乙酸乙酯(100mL)中,用盐水(2x30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用1.8%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到4-(1-(1-(4-氟苯基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(170mg,32%)。

[1318] 将得到的外消旋化合物实施手性制备性-SFC以分离异构体。

[1319] SFC制备条件:

[1320] 柱:(R,R)Whelk-01(30x250mm),5μ

[1321] $\%CO_2$:70%:%共溶剂:30%(100%异丙醇)

[1322] 流速:90g/mm,反压:90巴,UV:261nm,堆积时间:6.4mn

[1323] 载量:6mg,溶解性:MeOH,注射次数:30

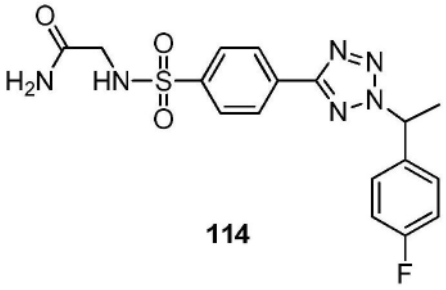
[1324] 仪器型号:品牌/型号:SFC-200-003

[1325] 将两个纯的级分在冻干下干燥,得到:

[1326] 异构体1:(68mg,12%),其为灰白色固体和单一未知对映异构体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.88(s,1H),8.05(d,J=8.1Hz,2H),7.85(d,J=8.3Hz,2H),7.59(br s,1H),7.45-7.42(m,2H),7.24-7-20(m,2H),6.07-6.01(m,1H),4.66-4.64(m,1H),3.39-3.34(m,2H),2.83-2.80(m,2H),1.93(d,J=7.2Hz,3H)。MS m/z$[M+H]^+$=391.04,手性纯度:ee%=99.38%。

[1327] 异构体2:(43mg,8%),其为灰白色固体和单一未知对映异构体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.89(s,1H),8.05(d,J=8.6Hz,2H),7.85(d,J=8.3Hz,2H),7.61-7.58(m,1H),7.45-7.42(m,2H),7.24-7-20(m,2H),6.07-6.01(m,1H),4.67-4.64(m,1H),3.38-3.34(m,2H),2.84-2.79(m,2H),1.93(d,J=7Hz,3H)。MS m/z$[M+H]^+$=391.10,手性纯度:ee%=97.59%。

[1328] 实施例114:2-(4-(2-(1-(4-氟苯基)乙基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺:

[1329] 

114

[1330] 向2-(4-(2-(1-(4-氟苯基)乙基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酸(140mg,0.00035mol,中间体146)在DMF(1.4mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(0.12mL,0.00069mol,商业来源:FinaR)、NH_4Cl(27mg,0.00052mol,商业来源:Finar)和HATU(144mg,0.00038mol,商业来源:Aldrich),并将混合物在26℃搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物溶解在乙酸乙酯(100mL)中并用冷水(4x50mL)和盐水(50mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用2%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到2-(4-(2-(1-(4-氟苯基)乙基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺(130mg,92%)。

[1331] 将得到的外消旋化合物实施手性制备性-SFC以分离异构体。

[1332] SFC制备条件:

[1333] 柱:Chiralpak AD-H(30x250mm),5μ

[1334] $\%CO_2$:70%:%共溶剂:30%(100%甲醇)

[1335] 流速:70g/mm,反压:90巴,UV:254nm,堆积时间:11.0mn

[1336] 载量:4.5mg,溶解性:MeOH+MeCN,注射次数:30

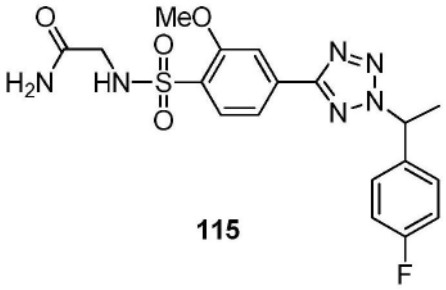
[1337] 仪器型号:品牌/型号:SFC-80

[1338] 将两个纯的级分在冻干下干燥,得到:

[1339] 异构体1:(23mg,16%),其为灰白色固体和单一未知对映异构体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.23(d,J=8.3Hz,2H),8.01(br s,1H),7.97(d,J=8.3Hz,2H),7.52-7.49(m,2H),7.26-7.21(m,3H),7.04(br s,1H),6.44-6.39(m,1H),3.43(s,2H),2.02(d,J=6.8Hz,3H)。MS m/z$[M+H]^+$=405.05,手性纯度:ee%=99.34%。

[1340] 异构体2:(30mg,21%),其为灰白色固体和单一未知对映异构体。手性纯度:ee%=90.09%。将其再次通过手性-SFC纯化(柱:Chiralpak AD-H(30x250mm),5μ;$\%CO_2$:70%:%共溶剂:30%(100%甲醇);流速:70g/mm,反压:90巴,UV:254nm,堆积时间:12.0mn;载量:2.3mg,溶解性:MeOH+MeCN,注射次数:10;仪器型号:品牌/型号:SFC-80)。将纯的化合物在冻干下干燥,得到2-(4-(2-(1-(4-氟苯基)乙基)-2H-四唑-5-基)苯基磺酰氨基)乙酰胺(14mg,10%),其为灰白色固体和单一未知对映异构体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.22(d,J=8.3Hz,2H),7.96(d,J=8.3Hz,2H),7.52-7.49(m,2H),7.26-7.21(m,3H),7.03(br s,1H),6.44-6.39(m,1H),3.43(s,2H),2.02(d,J=7Hz,3H)。MS m/z$[M+H]^+$=405.05,手性纯度:ee%=99.26%。

[1341] 实施例115:2-(4-(2-(1-(4-氟苯基)乙基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯基磺酰氨基)乙酰胺:

[1342] 

115

[1343] 在0℃向(2-氨基-2-氧代乙基)((4-(2-(1-(4-氟苯基)乙基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯(300mg,0.00056mol,中间体148)在1,4-二噁烷(3mL)中的溶液缓慢添加4M HCl(1.5mL,商业来源:Hychem)并将混合物在26℃搅拌5小时。一旦完成,将反应混合物浓缩并溶解在乙酸乙酯(100mL)和饱和碳酸氢钠溶液中。将有机层分离,并将水溶液用乙酸乙酯(2x30mL)萃取。将合并的有机物在减压下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化(硅胶100-200目),用1.5%甲醇/二氯甲烷洗脱。将纯级分收集并在减压下浓缩,得到2-(4-(2-(1-(4-氟苯基)乙基)-2H-四唑-5-基)-2-甲氧基苯基磺酰氨基)乙酰胺(220mg,90%)。

[1344] 将得到的外消旋化合物实施手性制备性-SFC以分离异构体。

[1345] SFC制备条件:

[1346] 柱:Chiralpak OJ-H(21x250mm),5μ

[1347] $\%CO_2$:90%:%共溶剂:10%(100%乙醇)

[1348] 流速:70g/mm,反压:90巴,UV:214nm,堆积时间:6.5mn

[1349] 载量:5.1mg,溶解性:MeOH+MeCN,注射次数:40

[1350] 仪器型号:品牌/型号:SFC-80

[1351] 将两个纯的级分在冻干下干燥,得到:

[1352] 异构体1:(58mg,24%),其为灰白色固体和单一未知对映异构体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.90-7.88(m,1H),7.74-7.73(m,2H),7.51-7.48(m,2H),7.38(br s,1H),7.26-7.21(m,2H),7.18(br s,1H),7.04(br s,1H),6.44-6.39(m,1H),4.00(s,3H),3.47(s,2H),2.02(d,J=7Hz,3H)。MS m/z$[M+H]^+$=435.05,手性纯度:ee%=99.61%。

[1353] 异构体2:(58mg,24%),其为白色固体和单一未知对映异构体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.90-7.88(m,1H),7.74-7.73(m,2H),7.51-7.48(m,2H),7.38(br s,1H),7.26-7.21(m,2H),7.18(br s,1H),7.04(br s,1H),6.44-6.39(m,1H),4.00(s,3H),3.47(s,2H),2.02(d,J=7Hz,3H)。MS m/z$[M+H]^+$=435.11,手性纯度:ee%=98.69%。

[1354] 生物活性

[1355] 结核分枝杆菌H37Rv抑制测定(全细胞测定)

[1356] 在96孔平底聚苯乙烯微量滴定板中以200μL的最终体积测量每种受试化合物对结核分枝杆菌H37Rv的最小抑制浓度(MIC)。从第1列到第10列,从80μM开始在纯DMSO中进行两倍药物稀释,共十份。异烟肼(INH)(Sigma Aldrich)用作阳性对照,作为剂量响应化合物对照,其为在第11列中以4μg/mL的起始浓度进行的2倍稀释。在G-12和H-12中,以1μg/mL的浓度加入利福平作为非生长对照。从A12到F12,我们加入DMSO作为生长对照。

[1357] 将接种物标准化至大约1x10^7 cfu/mL,并在补充有ADC(Difco)的Middlebrook 7H9肉汤中以1比200进行稀释。将该接种物(200μL和10e4 CFU/孔)添加到整个板中。

[1358] 将所有板放置在密闭盒中以防止外围孔干燥,并在37℃孵育六天而不摇动。

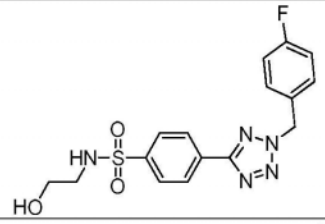
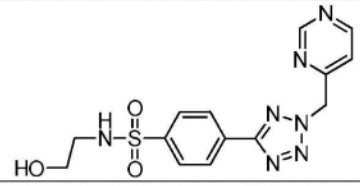
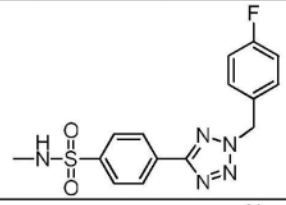
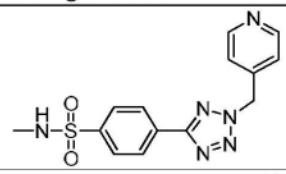
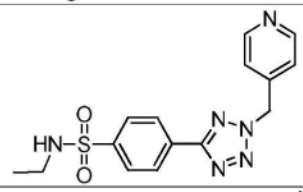
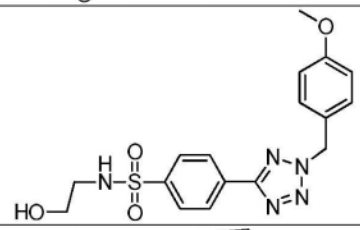
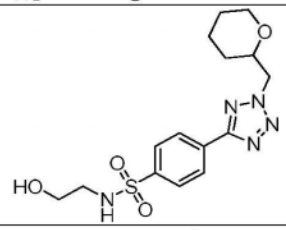
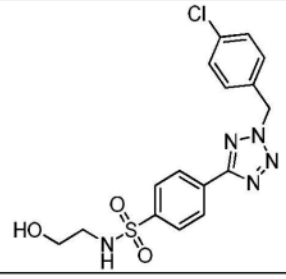
[1359] 如下所述制备刃天青溶液:将一片刃天青(用于牛奶测试的刃天青片;编号330884Y′ VWR International Ltd)溶于30mL无菌PBS(磷酸盐缓冲盐水)中来制备。向每个孔中添加25μL该溶液。

[1360] 测量荧光(Spectramax M5 Molecular Devices,激发)

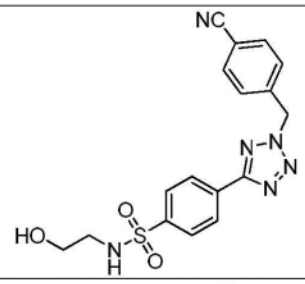
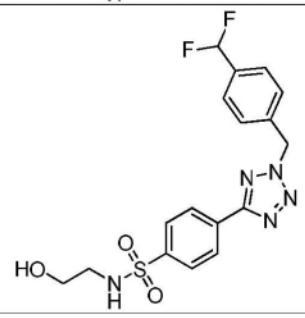
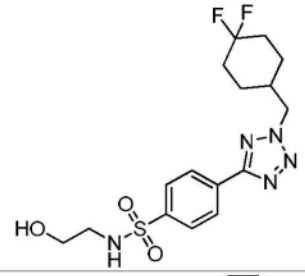
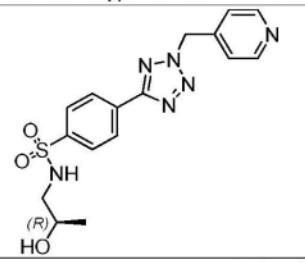
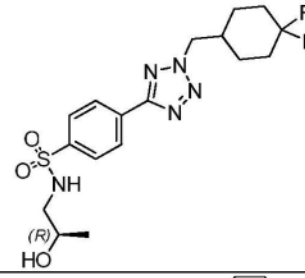
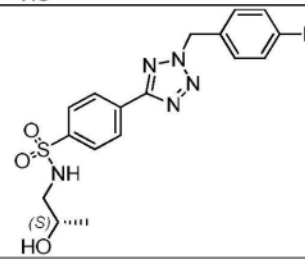
[1361] 结核分枝杆菌H37Rv抑制测定(全细胞测定)的结果

[1362] 基本上根据上述全细胞测定法测试所有实施例。

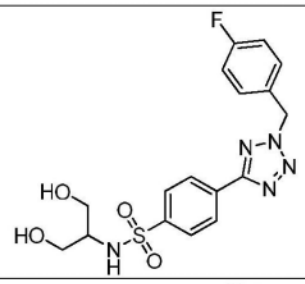
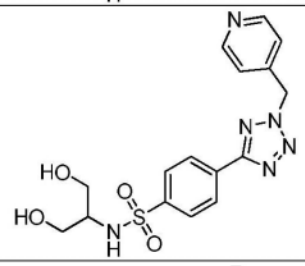
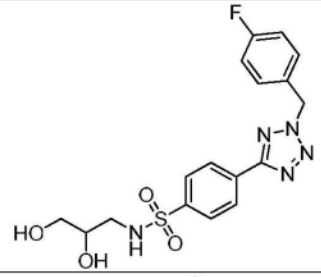
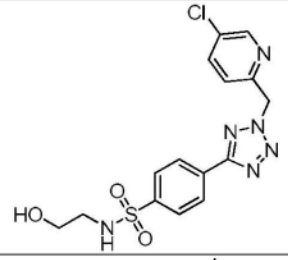
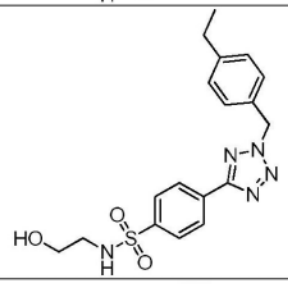
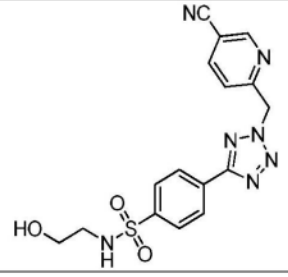
[1363]

实施例	结构	MIC_H37Rv (μM)
1		+++++
2		+++
3		+++
4		+++
5		+
6		++++
7		++++
8		+++++

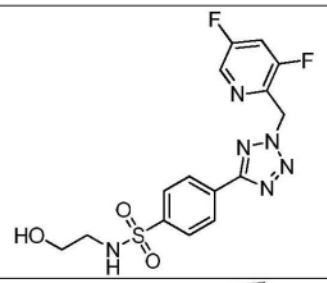
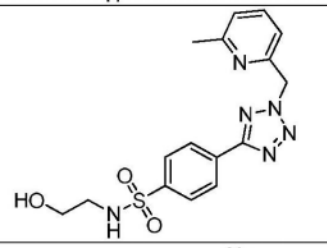
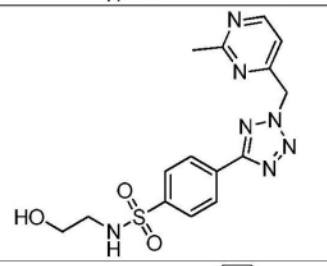
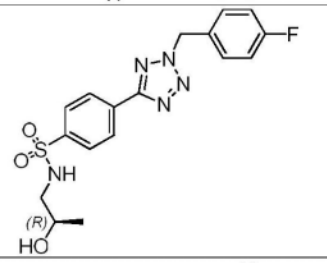
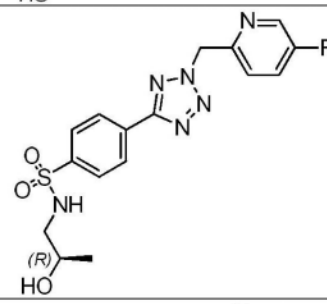
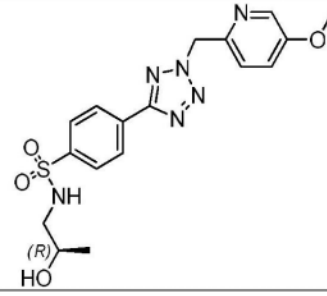
[1364]

9		+++++
10		++++
11		++++
12		++++
13		+
14		+++

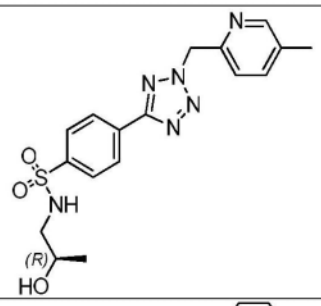
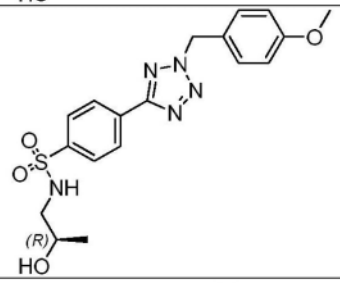
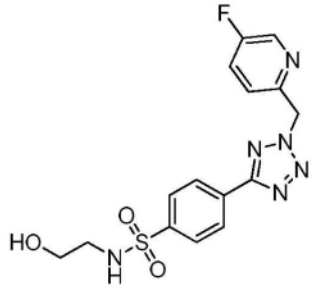
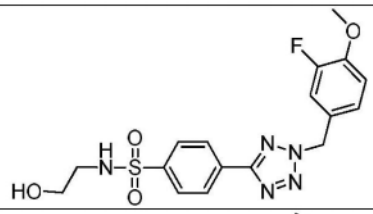
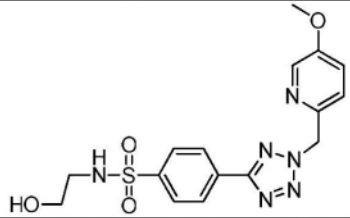
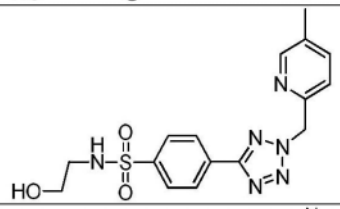
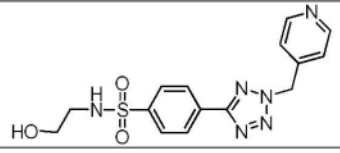
[1365]

15		++
16		++
17		++
18		++++
19		+++
20		++++

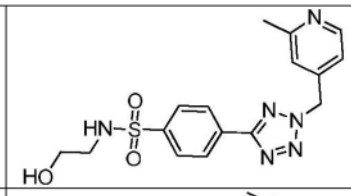
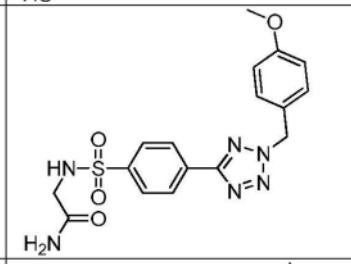
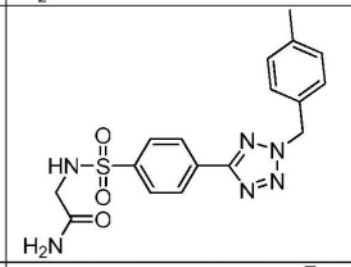
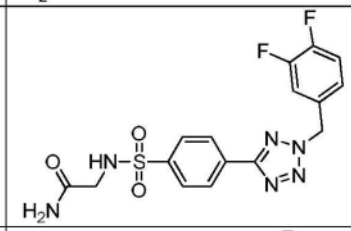
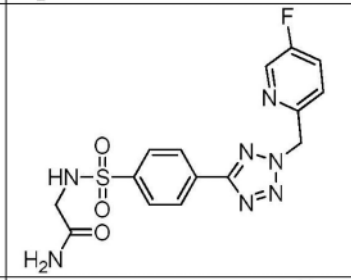
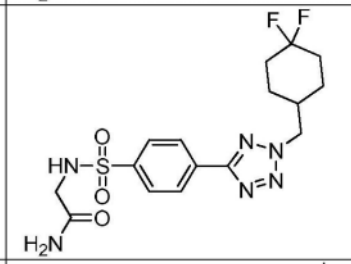
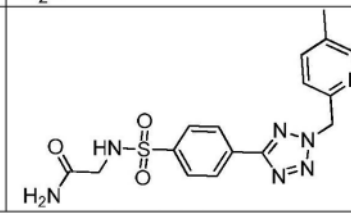
[1366]

21		+++
22		+
23		++
24		++++
25		++++
26		+

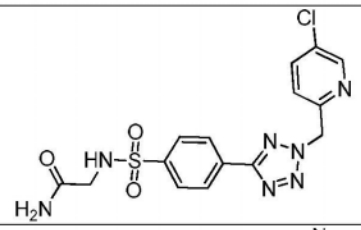
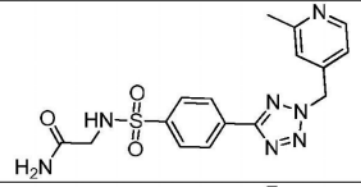
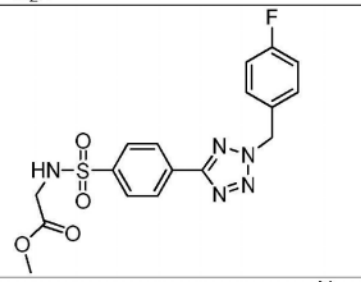
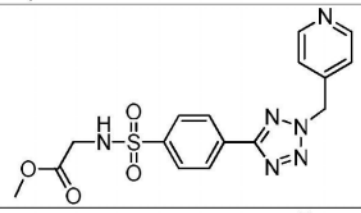
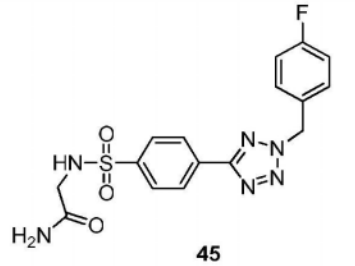
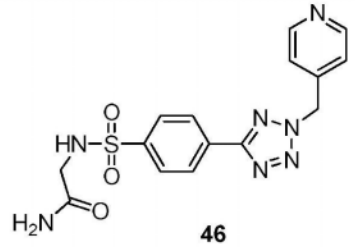
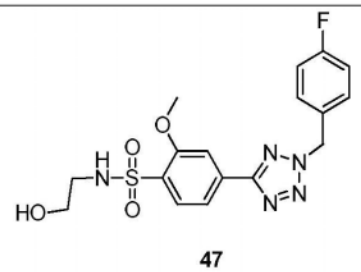
[1367]

27		+
28		+++
29	 29	++++
30		++++
31		+++
32		+++
33		++++

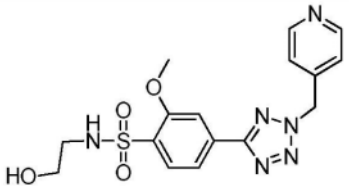
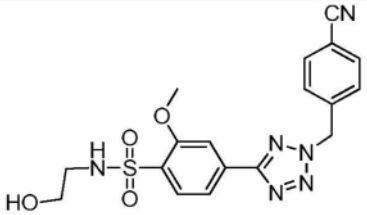
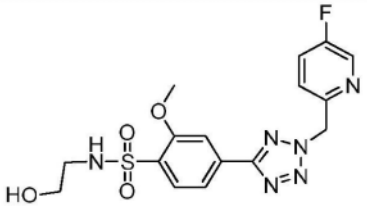
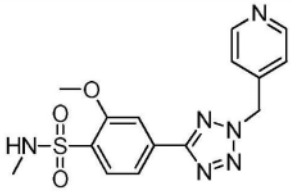
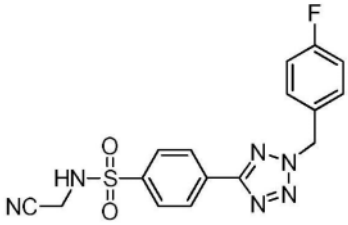
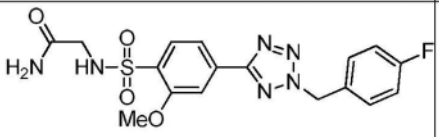
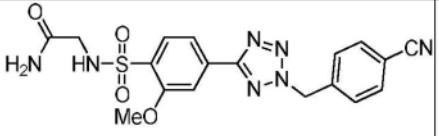
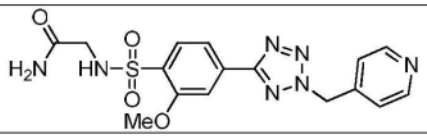
[1368]

34		+++
35		+++++
36		+++++
37		+++++
38		++++
39		++++
40		++++

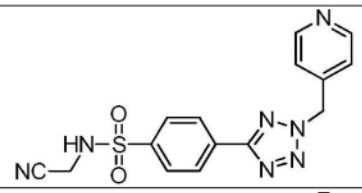
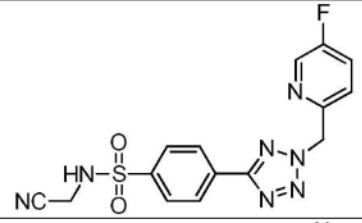
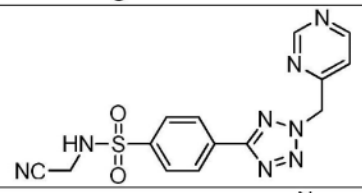
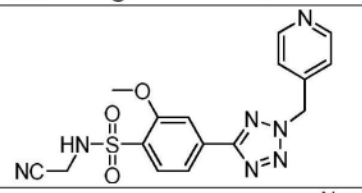
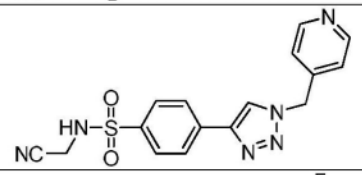
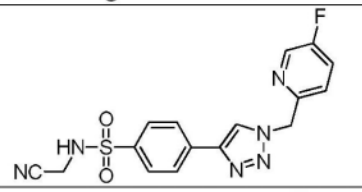
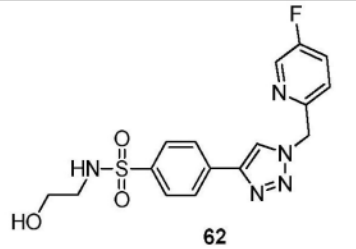
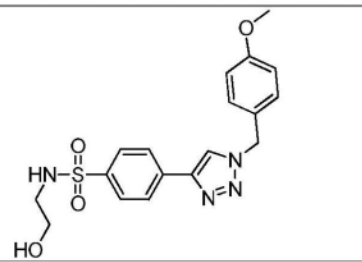
[1369]

41		+++++
42		++++
43		+++
44		++
45	 45	+++++
46	 46	++++
47	 47	++++

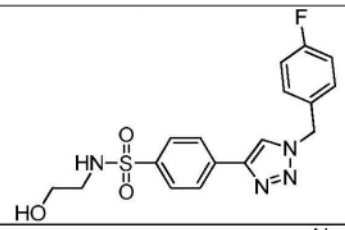
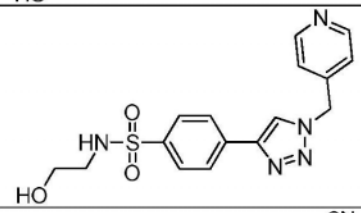
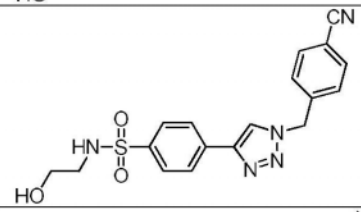
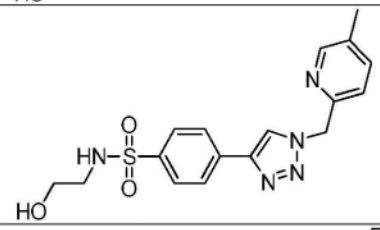
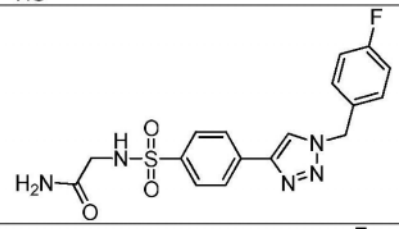
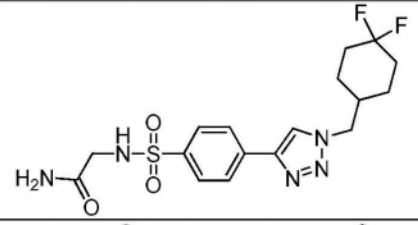
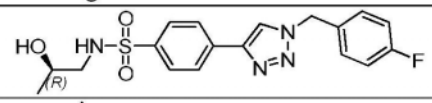
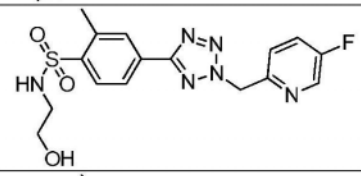
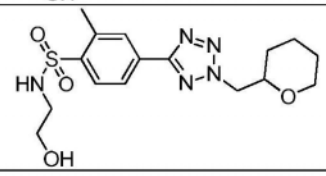
[1370]

48	 **48**	+++
49	 **49**	++++
50	 **50**	+++
51	 **51**	+++
52	 **52**	+++++
53	 **53**	+++++
54		+++++
55		++++

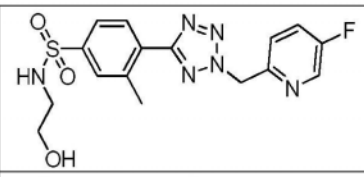
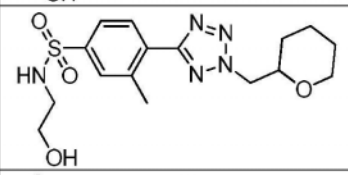
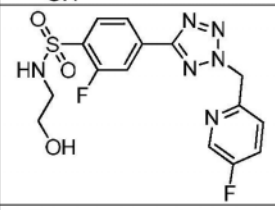
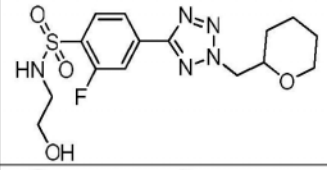
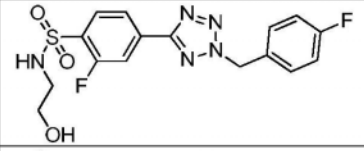
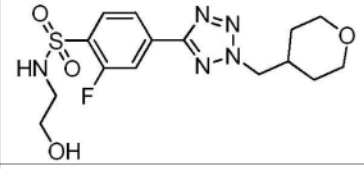
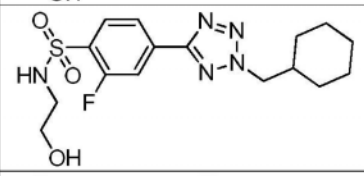
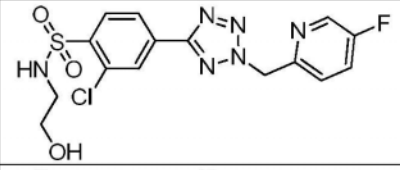
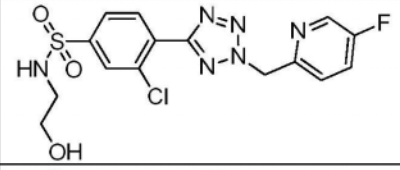
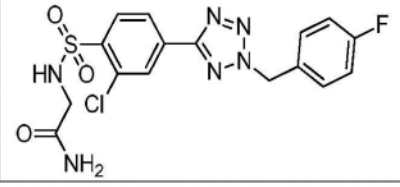
[1371]

56		++++
57		+++++
58		++++
59		+++++
60		++++
61		++++
62	 62	+++
63		++++

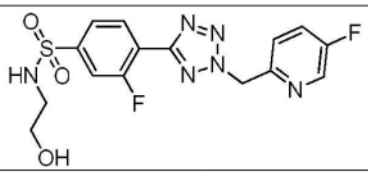
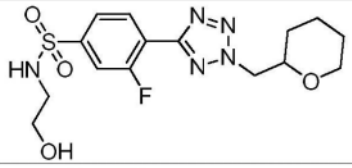
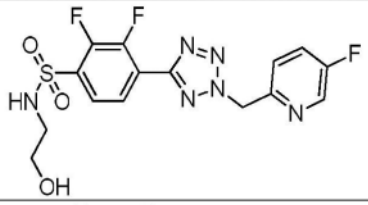
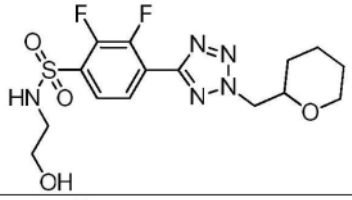
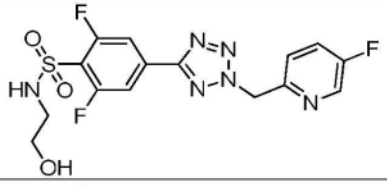
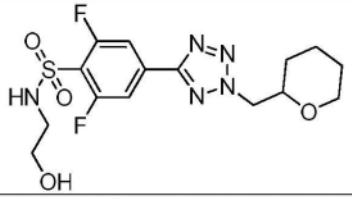
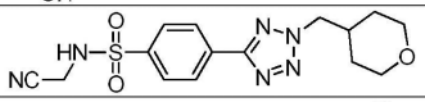
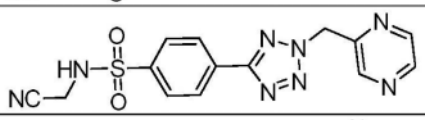
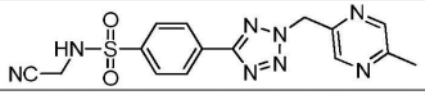
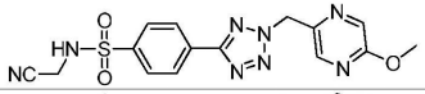
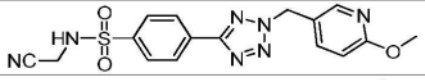
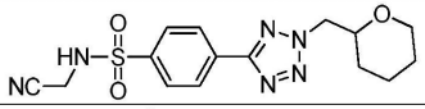
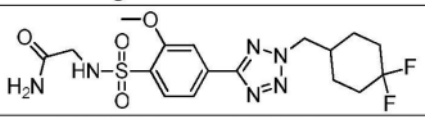
[1372]

64		+++++
65		++++
66		++++
67		+
68		+++++
69		+++
70		++++
71		++++
72		+++ (异构体 1) + (异构体 2)

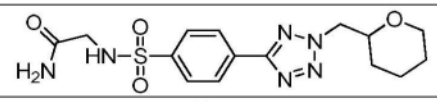
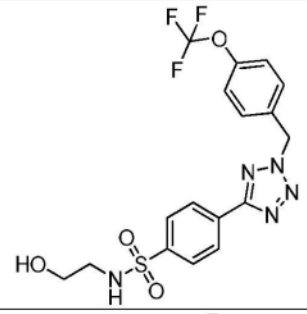
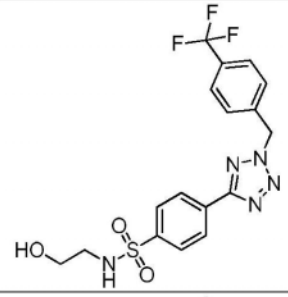
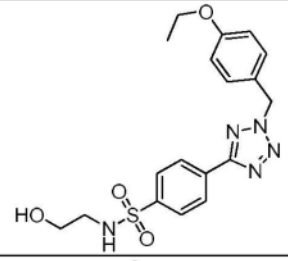
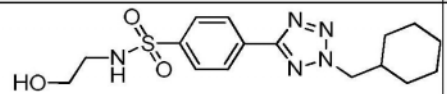
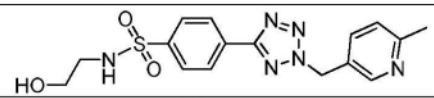
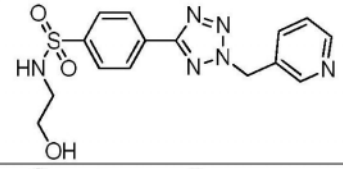
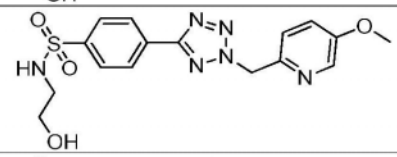
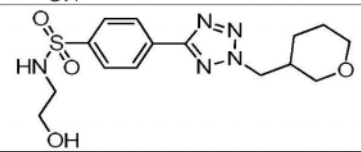
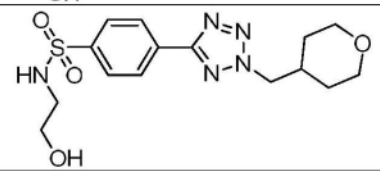
[1373]

73		++++
74		++ (异构体 1) + (异构体 2)
75		++++
76		++++ (异构体 1) ++ (异构体 2)
77		+++++
78		++++
79		++++
80		+++++
81		++++
82		+++++

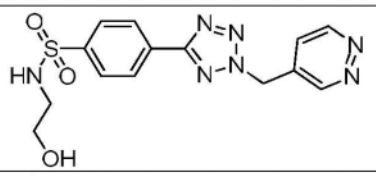
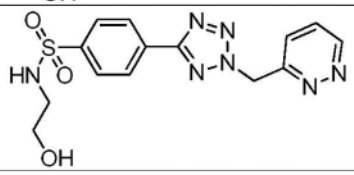
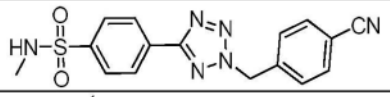
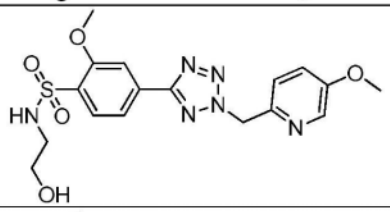
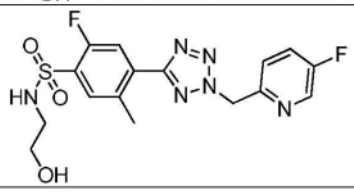
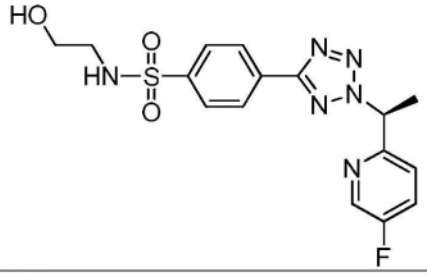
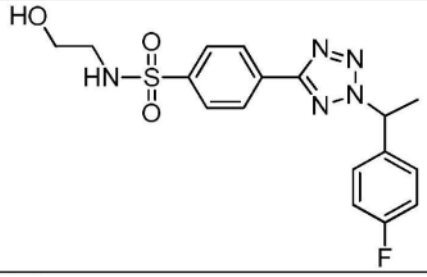
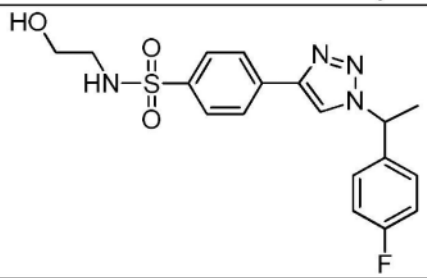
[1374]

83		+++++
84		++++ (异构体 1) +++ (异构体 2)
85		+++++
86		++++ (异构体 1) ++ (异构体 2)
87		+++++
88		++++ (异构体 1) +++ (异构体 2)
89		++++
90		++++
91		++++
92		+++
93		++++
94		++++ (异构体 1) +++ (异构体 2)
95		+++

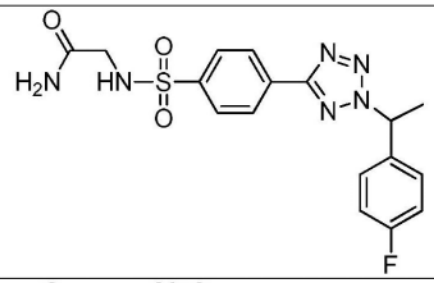
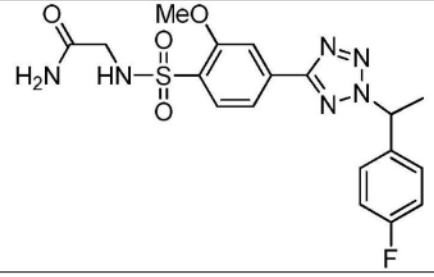
[1375]

96		++++
97		+++
98		++
99		++++
100		++++
101		++++
102		++++
103		++++
104		++
105		+++

[1376]

106		++++
107		*
108		+++
109		+++
110		++++
111		+++
112		++++ (异构体 1) + (异构体 2)
113		+++ (异构体 1) + (异构体 2)

[1377]

114		+++(异构体 1) ++++(异构体 2)
115		+(异构体 1) ++++(异构体 2)

[1378] <0.1μM＝+++++

[1379] ≥0.1μM至<1μM＝++++

[1380] ≥1μM至<5μM＝+++

[1381] ≥5μM至<10μM＝++

[1382] ≥10μM至≤25μM＝+

[1383] 具体地,发现实施例25的MIC为0.6μM(通过测试所述化合物两次来测定)。

[1384] 发现实施例29的MIC值为0.07至0.16μM(通过测试所述化合物十二次来测定)。

[1385] 发现实施例53的MIC值为0.04μM(通过测试所述化合物六次来测定)。

[1386] 发现实施例75的MIC值为0.16μM(通过测试所述化合物两次来测定)。

[1387] 发现实施例87的MIC值为≤0.04μM(通过测试所述化合物来测定,四次给出≤0.16μM和一次给出≤0.04μM)

[1388] 发现实施例111(S-异构体)的MIC值为0.6至1.875μM(通过测试所述化合物三次来测定)。

[1389] 发现实施例115异构体2的MIC值为0.45至1.25μM(通过测试所述化合物两次来测定)。