

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D277/36

C07D333/34 A61K 31/38

A61K 31/425 A61P 25/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02821215.0

[43] 公开日 2005年2月2日

[11] 公开号 CN 1575286A

[22] 申请日 2002.10.15 [21] 申请号 02821215.0

[30] 优先权

[32] 2001.10.25 [33] US [31] 60/352,012

[86] 国际申请 PCT/US2002/031568 2002.10.15

[87] 国际公布 WO2003/035629 英 2003.5.1

[85] 进入国家阶段日期 2004.4.26

[71] 申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72] 发明人 A·德·迪奥斯 C·S·格罗斯曼

P·A·希普斯金德 林和盛

K·L·罗布

B·洛佩斯 德乌拉尔德 加门

J·E·洛佩斯 M·M·马德尔

M·E·里谢特 石 全

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

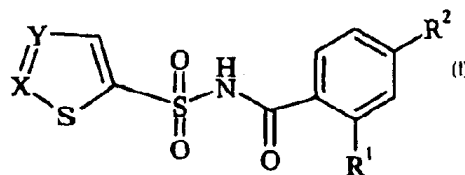
代理人 周慧敏 段晓玲

权利要求书3页 说明书42页

[54] 发明名称 用作抗肿瘤剂的噻吩和噻唑磺酰胺化合物

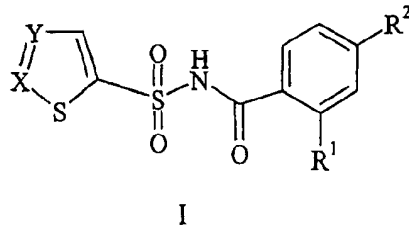
[57] 摘要

本发明提供了式(I)抗肿瘤化合物。

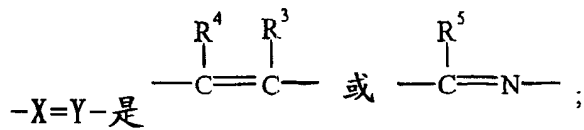


ISSN 1008-4274

1. 式 I 化合物或其可药用碱加成盐:



5 其中:



R^1 选自卤素、 C_1-C_6 烷基和 CF_3 ;

R^2 选自卤素、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 烷基和 CF_3 ;

R^3 是 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基或卤素;

10 R^4 选自 H、卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_6 烷基、 $-COO$ (C_1-C_6 烷基)、可任选被 C_1-C_4 烷氧基取代的 C_1-C_6 烷基、氰基、 C_1-C_6 烷硫基、 CF_3 、S-苯基和吡啶基;

R^5 是卤素、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_4 烷氧基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 独立地为卤素或 C_1-C_6 烷基。

15 3. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 都是氯或溴, 或者 R^1 是甲基, 且 R^2 是氯。

4. 权利要求 1 - 3 任一项的化合物。其中 $-X=Y-$ 是 $\begin{array}{c} R^4 \quad R^3 \\ | \quad | \\ -C=C- \end{array}$ 。

5. 权利要求 4 的化合物, 其中 R^3 选自 H、氯、溴、甲基、甲氧基和甲硫基。

20 6. 权利要求 4 或 5 的化合物, 其中 R^4 选自 H、氯、溴、甲基、乙基、丙基、甲硫基、 CH_2OCH_3 、甲氧基、氰基、S-苯基和吡啶基。

7. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物是 N-[2, 4-二氯苯甲酰基]-5-溴噻吩-2-磺酰胺或其可药用碱加成盐。

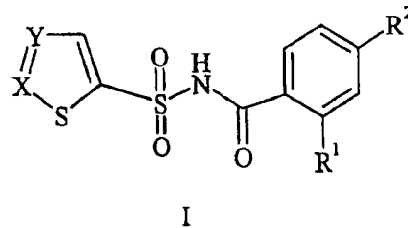
8. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物是 N-[4-氯-2-甲基-苯甲酰基]-5-氯噻吩-2-磺酰胺或其碱加成盐。

9. 权利要求 1-8 任一项的化合物, 其中所述可药用碱加成盐是钠盐。

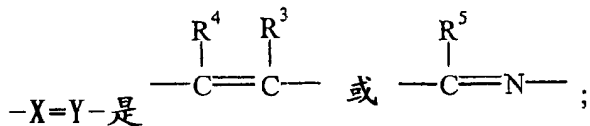
5 10. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物是 N-[2,4-二氯苯甲酰基]-5-溴噻吩-2-磺酰胺钠盐。

11. 治疗哺乳动物中易感性肿瘤的方法, 包括给需要这样的治疗的哺乳动物施用肿瘤细胞溶解有效量的式 I 化合物或其可药用碱加成盐:

10



其中:



R^1 选自卤素、 C_1-C_6 烷基和 CF_3 ;

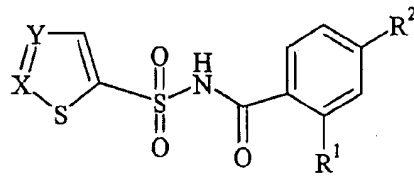
15 R^2 选自卤素、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 烷基和 CF_3 ;

R^3 是 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基或卤素;

R^4 选自 H、卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_6 烷基、 $-COO(C_1-C_6$ 烷基)、可任选被 C_1-C_4 烷氧基取代的 C_1-C_6 烷基、氰基、 C_1-C_6 烷硫基、 CF_3 、S-苯基和吡啶基;

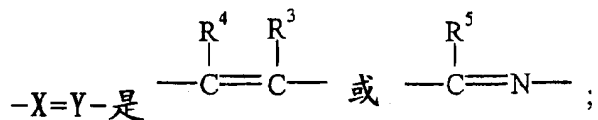
20 R^5 是卤素、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_4 烷氧基。

12. 药物制剂, 其中包含式 I 化合物或其可药用碱加成盐以及与其混合的可药用载体或赋形剂:



I

其中：



5 R^1 选自卤素、 C_1-C_6 烷基和 CF_3 ;

R^2 选自卤素、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 烷基和 CF_3 ;

R^3 是 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基或卤素;

10 R^4 选自 H、卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_6 烷基、 $-COO$ (C_1-C_6 烷基)、可任选被 C_1-C_4 烷氧基取代的 C_1-C_6 烷基、氰基、 C_1-C_6 烷硫基、 CF_3 、S-苯基和吡啶基;

R^5 是卤素、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_4 烷氧基。

13. 权利要求 12 的药物制剂，其中所述药物制剂包含 N-[2, 4-二氯苯甲酰基]-5-溴噻吩-2-磺酰胺或其可药用碱加成盐。

15 14. 权利要求 13 的药物制剂，其中所述药物制剂包含 N-[2, 4-二氯苯甲酰基]-5-溴噻吩-2-磺酰胺钠盐。

15. 权利要求 1-10 任一项中所定义的化合物或其可药用盐在制备用于治疗易感性肿瘤的药物中的应用。

16. 权利要求 15 的应用，其中所述易感性肿瘤是结肠或直肠肿瘤。

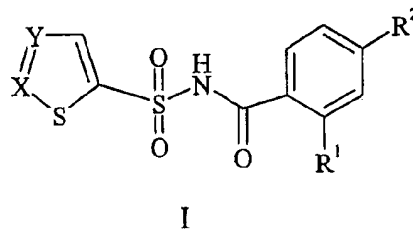
用作抗肿瘤剂的噻吩和噻唑磺酰胺化合物

近几年来，在开发用于治疗肿瘤疾病的化学治疗剂和方法方面已经取得了重要进展。尽管有这些不断取得的进展，但是癌症继续给人们带来了无法忍受水平的疼痛和痛苦。对于治疗恶性肿瘤和白血病的新的和更好的方法的需要促使人们努力开发新的化合物种类，尤其是在不能手术的或转移性的实体瘤领域更是如此。最近有关基础生物过程的巨大量信息已使得对肿瘤不均一性有了更深的了解。因为在肿瘤细胞群体当中有着极端的不均一性，所以新的化疗剂应当具有广谱活性和可接受的治疗指数。此外，这样的化疗剂必须是在化学上稳定的，并且与其它物质相容。还很重要的一点是，任何化疗方案都应当是方便实施的，并且尽可能地不给患者带来疼痛。

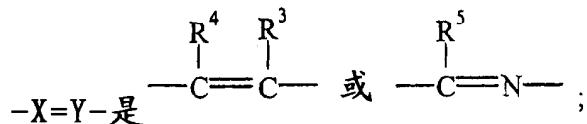
化疗和放疗经常在癌症治疗中使用，并且，虽然它们经常在恶性疾病中产生某些反应，但是它们很少是治愈性的。大部分实体瘤通过恶性细胞和基质细胞，包括内皮细胞的增殖来增加质量。肿瘤要生长至直径大于2-3毫米，其必须形成血管系统，即称为血管生成的过程。据报道，用血管生长抑素和内皮生长抑素抑制肿瘤血管生成可带来抗肿瘤活性(O'Reilly, 等人, Cell, 88, 277-285 (1997))。因为血管生成是大部分实体瘤质量扩展的关键因素，开发用于抑制该过程的新活性剂代表着抗肿瘤治疗的有希望的途径。该抗肿瘤治疗途径可没有常规化疗的毒性副作用或耐药性诱导性质(Judah Folkman, 血管生成的内源性抑制剂, The Harvey Lectures, Series 92, p. 65-82, Wiley-Liss Inc., (1998))。

本发明提供了可用于治疗易感性肿瘤(susceptible neoplasms)的新的N-[苯甲酰基]-杂芳基磺酰胺化合物。

本发明提供了式I化合物或其可药用碱加成盐：



其中:



R^1 选自卤素、 C_1-C_6 烷基和 CF_3 ;

5 R^2 选自卤素、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 烷基和 CF_3 ;

R^3 是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基或卤素;

R^4 选自氢、卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_6 烷基、 $-COO$ (C_1-C_6 烷基)、可任选被 C_1-C_4 烷氧基取代的 C_1-C_6 烷基、氰基、 C_1-C_6 烷硫基、 CF_3 、S-苯基和吡啶基;

10 R^5 是卤素、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_4 烷氧基。

本发明还提供了治疗哺乳动物中易感性肿瘤的方法，包括给需要这样的治疗的哺乳动物施用肿瘤细胞溶解有效量的式 I 化合物或其可药用碱加成盐。

15 本发明还提供了在哺乳动物中抑制肿瘤血管生成的方法，包括给需要这样的治疗的哺乳动物施用血管生成抑制量的式 I 化合物或其可药用碱加成盐。

本发明还提供了药物制剂，其中包含式 I 化合物或其可药用碱加成盐与一种或多种可药用赋形剂。

20 本发明还提供了式 I 化合物在制备用于治疗易感性肿瘤的药物中的应用。此外，本发明提供了用于治疗易感性肿瘤的药物制剂，其中含有式 I 化合物和可药用载体或赋形剂。此外，本发明包括治疗易感性肿瘤的方法，包括施用有效量的式 I 化合物。

25 在上式中使用的一般化学术语具有其常用含义。例如，术语“ C_1-C_6 烷基”包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基部分。术语“ C_1-C_4 烷基”包括在 C_1-C_6 烷基含义内，是指甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。

术语“C₁-C₄烷氧基”是指经由氧原子连接在母分子上的 C₁-C₄ 烷基，包括甲氧基、乙氧基、异丙氧基等。术语“卤素”是指氯、溴、氟或碘。

术语“哺乳动物”是指任何哺乳类温血脊椎动物，最优选是人，其特征是在皮肤上覆盖着毛发，并且在雌性动物中，具有用于喂养幼年动物的产生乳汁的乳腺。

虽然所有式 I 化合物都是有用的抗肿瘤剂，但是一些类的化合物是优选的。下面描述这些优选的类别。

- a) R¹ 是卤素、C₁-C₆ 烷基或 CF₃;
- b) R¹ 是氯、溴、氟、甲基或 CF₃;
- 10 c) R¹ 是卤素或 C₁-C₆ 烷基;
- d) R¹ 是氯;
- e) R¹ 是溴;
- f) R¹ 是甲基;
- g) R¹ 是 CF₃;
- 15 h) R² 是卤素、硝基、C₁-C₆ 烷基或 CF₃;
- i) R² 是氯、溴、硝基、甲基或 CF₃;
- j) R² 是卤素或 C₁-C₆ 烷基;
- k) R² 是氯;
- l) R² 是溴;
- 20 m) R² 是甲基;
- n) R² 是 NO₂;
- o) R² 是 CF₃;
- p) -X=Y- 是
$$\begin{array}{c} \text{R}^4 \quad \text{R}^3 \\ | \quad | \\ \text{---C}=\text{C---} \end{array};$$
- q) -X=Y- 是
$$\begin{array}{c} \text{R}^5 \\ | \\ \text{---C}=\text{N---} \end{array};$$
- 25 r) R³ 是 H、卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基或 C₁-C₆ 烷硫基;
- s) R³ 是 H、氯、溴、甲基、甲氧基或甲硫基;
- t) R³ 是 H 或卤素;
- u) R³ 是 H;
- v) R³ 是溴;

- w) R^3 是氯;
- x) R^3 是 C_1-C_6 烷基;
- y) R^3 是甲基;
- z) R^3 是 C_1-C_4 烷氧基;
- 5 aa) R^3 是甲氧基;
- bb) R^3 是 C_1-C_6 烷硫基;
- cc) R^3 是甲硫基;
- dd) R^4 是 H、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷硫基、可任选被 C_1-C_4 烷氧基取代的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、氰基、S-苯基或吡啶基;
- 10 ee) R^4 是 H、氯、溴、甲基、乙基、丙基、甲硫基、 CH_2OCH_3 、甲氧基、氰基、S-苯基或吡啶基;
- ff) R^4 是 C_1-C_6 烷基;
- gg) R^4 是甲基;
- 15 hh) R^4 是乙基;
- ii) R^4 是丙基;
- jj) R^4 是卤素;
- kk) R^4 是氯;
- ll) R^4 是溴;
- 20 mm) R^4 是氢;
- nn) R^4 是 C_1-C_4 烷氧基;
- oo) R^4 是甲氧基;
- pp) R^4 是 $-COO$ (C_1-C_6 烷基);
- qq) R^4 是可任选被 C_1-C_4 烷氧基取代的 C_1-C_6 烷基;
- 25 rr) R^4 是 CH_2OCH_3 ;
- ss) R^4 是氰基;
- tt) R^4 是 C_1-C_6 烷硫基;
- uu) R^4 是 S-苯基;
- vv) R^4 是吡啶基;
- 30 ww) R^5 是卤素;
- xx) R^5 是氯;
- yy) R^5 是 C_1-C_4 烷氧基;

- zz) R^5 是甲氧基;
 aaa) R^5 是 C_1-C_6 烷基;
 bbb) R^5 是甲基;
 ccc) R^1 和 R^2 独立地为卤素或 C_1-C_6 烷基;
 5 ddd) R^1 和 R^2 是氯、溴, 或者 R^1 是甲基, 且 R^2 是氯;
 eee) R^1 和 R^2 是氯;
 fff) R^1 是甲基, 且 R^2 是氯;

应当理解, 上述类别可以组合以形成另外优选的类别。

式 I 化合物是抗肿瘤剂。因此, 本发明还提供了治疗哺乳动物中
 10 易感性肿瘤的方法, 包括给需要这样的治疗的哺乳动物施用肿瘤细胞
 溶解有效量的式 I 化合物。据信本发明化合物可用于治疗易感性肿瘤,
 包括肿瘤和癌, 例如中枢神经系统肿瘤: 多形性成胶质细胞瘤、星形
 细胞瘤、少突神经胶质细胞瘤、室管膜和脉络膜丛肿瘤、松果体肿瘤、
 神经细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经鞘瘤、脑脊膜瘤、脑脊膜肉瘤;
 15 眼睛肿瘤: 基底细胞癌、鳞状细胞癌、黑素瘤、横纹肌肉瘤、成视网
 膜细胞瘤; 内分泌腺肿瘤: 垂体肿瘤、甲状腺肿瘤、肾上腺皮层肿瘤、
 神经内分泌系统肿瘤、胃肠胰腺内分泌系统肿瘤、性腺肿瘤; 头和颈
 肿瘤: 头和颈癌, 口腔、咽、喉、牙源性肿瘤 (odontogenic tumors);
 胸肿瘤: 大细胞肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、恶性间皮瘤、胸
 20 腺瘤、胸的原发性胚细胞肿瘤; 营养管肿瘤: 食道肿瘤、胃肿瘤、肝
 脏肿瘤、胆囊肿瘤、外分泌胰腺肿瘤, 小肠、阑尾和腹膜腺瘤、结肠
 和直肠腺癌、肛门肿瘤; 泌尿生殖道肿瘤: 肾细胞癌、肾盂和输尿管
 肿瘤、膀胱肿瘤、尿道肿瘤、前列腺肿瘤、阴茎肿瘤、睾丸肿瘤; 女
 性生殖器官肿瘤: 外阴和阴道肿瘤、子宫颈肿瘤、子宫体腺癌、卵巢
 25 癌、妇科肉瘤; 乳腺肿瘤; 皮肤肿瘤: 基底细胞癌、鳞状细胞癌、皮
 肤纤维肉瘤、Merkel 细胞瘤; 恶性黑素瘤; 骨和软组织肿瘤: 骨原性
 肉瘤、恶性纤维性组织细胞瘤、软骨肉瘤、Ewing's 肉瘤、原发性神经
 外胚层瘤、血管肉瘤; 造血系统肿瘤: 骨髓发育不良综合征、急性骨
 髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴细胞白血病、HTLV-1 和 T-
 30 细胞白血病/淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、毛细胞白血病、霍奇金病、
 非霍奇金淋巴瘤、肥大细胞白血病; 和儿童肿瘤: 急性成淋巴细胞白
 血病、急性髓细胞性白血病 (acute myelocytic leukemias)、成神

经细胞瘤、骨瘤、横纹肌肉瘤、淋巴瘤、肾肿瘤。特别是，据信本发明化合物可用于治疗实体瘤，尤其是结肠和直肠肿瘤。优选的是，通过施用式 I 化合物来治疗的哺乳动物是人。

5 本发明化合物是酸性化合物，因此可以与任何无机和有机碱例如胺和季铵碱反应，以形成可药用碱加成盐。当需要本发明化合物的水溶液时，优选将式 I 化合物转化成易于给药的其可药用碱加成盐。可将式 I 化合物与碱性物质反应，所述碱性物质是例如碱金属或碱土金属氢氧化物、碳酸盐和碳酸氢盐，包括但不限于氢氧化钠、碳酸钠、氢氧化钾、氢氧化钙和氢氧化锂，以形成可药用盐例如相应的钠盐、10 钾盐、锂盐或钙盐。钠盐和钾盐是特别优选的。

适于形成盐的胺的实例是：伯、仲和叔脂族和芳族胺，例如甲基胺、乙基胺、丙基胺、异丙基胺、丁基胺的四种异构体、二甲基胺、二乙基胺、二乙醇胺、二丙基胺、二异丙基胺、二正丁基胺、吡咯烷、哌啶、吗啉、三甲基胺、三乙胺、三丙基胺、奎宁环、吡啶、喹啉和15 异喹啉，尤其是乙基胺、丙基胺、二乙基胺或三乙胺，特别是异丙基胺和二乙醇胺。

季铵碱的实例一般是羟基铵盐的阳离子，例如四甲基铵阳离子、三甲基苄基铵阳离子、三乙基苄基铵阳离子、四乙基铵阳离子或三甲基乙基铵阳离子，以及铵阳离子。

20 本领域技术人员应当理解，引入一些取代基将在式 I 化合物中产生不对称。本发明包括所有对映体以及对映体的混合物，包括外消旋体。优选的是，含有手性中心的本发明化合物是单独的对映体。本发明还包括所有非对映体。

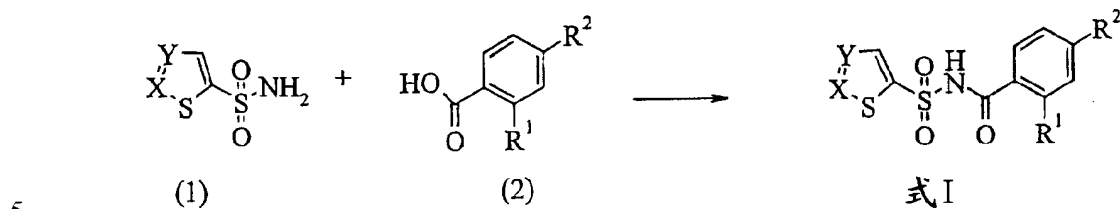
25 本发明化合物可通过多种不同方法制得，下面的合成方案中说明了其中的某些方法。本领域技术人员应当认识到，可以将下列合成方案中的各个步骤作出改变以提供式 I 化合物。下面描述其中的某些变型。

制备式 I 化合物所需的特定步骤顺序取决于所合成的特定化合物、原料化合物和取代基的相对不稳定性。

30 本发明化合物可通过本领域技术人员众所周知的方法制得。式 I 化合物一般可如下面的合成方案所示，通过将适当取代的噻吩基-或噻唑基-磺酰胺与适当取代的苯甲酸反应来制得。变量 R^1 、 R^2 、X 和 Y 如

上所定义。

合成方案 I



在本领域技术人员众所周知的标准肽偶联条件下，将任选取代的苯甲酸与合适的磺酰胺偶联。具体来说，将噻吩基-或噻唑基-磺酰胺与苯甲酸在肽偶联试剂存在下，任选在催化剂存在下偶联。合适的肽偶联试剂包括 N,N'-羰基二咪唑 (CDI)、N,N'-二环己基碳二亚胺 (DCC)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDC) 和 1-(3-(1-吡咯烷基)丙基)-3-乙基碳二亚胺 (PEPC)。聚合物载体形式的 EDC (Tetrahedron Letters, 34(48), 7685 (1993)) 和 PEPC (U. S. 专利 5,792,763) 已有描述，并且非常适用于制备本发明化合物。适用于该偶联反应的催化剂包括 N,N-[二甲基]-4-氨基吡啶 (DMAP)。将所

10

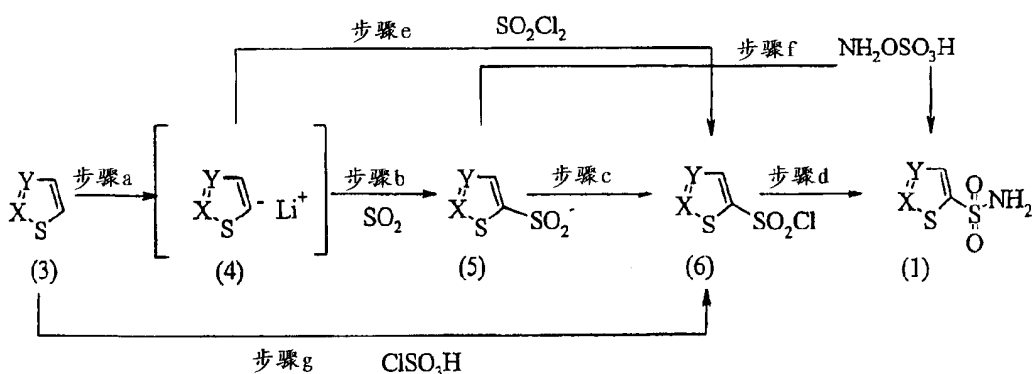
所有试剂在合适的溶剂，通常是二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、二氧六环或乙醚中合并，在室温-溶剂的回流温度下搅拌 1-72 小时。当反应混合物中剩余过量或未反应的磺酰胺或苯甲酸时，可通过加入合适的酸性或碱性树脂，然后过滤来将它们除去。或者，这些试剂可通过萃取技术除去。所需产物可通过标准萃取和结晶技术来分离，并且可按照

20

需要或要求通过色谱法或结晶来纯化。当采用聚合物结合的试剂时，可通过过滤将它们从反应混合物中方便地除去。

必需的苯甲酸和磺酰胺可商购获得或通过本领域技术人员众所周知的方法，例如在下列合成方案中描述的方法制得。变量 R¹、R²、X 和 Y 如上所定义，并且 Z 是氰基或卤化物。

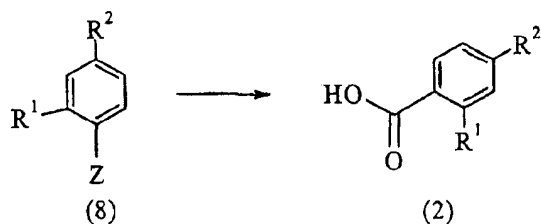
合成方案 II



合成方案 II 描述了在式(1)磺酰胺的形成中式(3)噻吩和噻唑的磺酰化。用于磺酰化的合成条件取决于噻吩原料的官能团。例如,在(步骤 a)中,在-78℃ - 室温使用锂碱例如正丁基锂来在原位产生式(4)阴离子。用磺酰化试剂例如二氧化硫处理该阴离子(步骤 b),获得式(5)化合物。可将式(5)化合物与 N-氯琥珀酰亚胺进一步反应(步骤 c),获得式(6)磺酰氯。或者,可将式(4)化合物用磺酰氯处理(步骤 e),以直接获得式(6)磺酰氯(Howbert, J. J.; Mohamadi, F.; Spees, M. M. 欧洲专利 0 467 613 A1)。本领域技术人员还应当理解,式(6)磺酰氯可通过将式(3)化合物与氯磺酸反应来制得(步骤 g)。可将式(6)磺酰氯与氢氧化铵接触(步骤 d),获得式(1)磺酰胺(Cremlyn, R. J.; Bassin, J. P. Farouk, S.; Potterton, M.; Mattu, T. Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. 1992, 73(1-4), 107-120); Besterman, J. M.; Delorme, D.; Rahil, J. WO 0102411, 2001)。或者,可用羧基胺-O-磺酸处理式(5)化合物(步骤 f),以直接获得式(1)磺酰胺(Mohamadi, F.; Spees, M. M. US 专利 5 169 860)。

合成方案 II 的合成条件是本领域众所周知的(J. Med. Chem., Graham, S. L., 等人, 1989, 32, 2548-2554; J. Med. Chem., Banish, I. T. 等人, 1981, 24, 959; J. Chem. Soc., Cymerman-Craig, J., 等人, 1956, 4115)。

合成方案 III



必需的苯甲酸(2)的制备可通过如合成方案 III 所示的本领域技术人员众所周知的官能团转化来完成。例如, 当 Z 是氰基时, 可在酸性条件下将其转化成羧酸(Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd Ed., copyright 1999, John Wiley & Sons, pp 1986-1987)。当 Z 是卤化物时, 可在甲醇中用乙酸钯和一氧化碳进行金属促进的羰基化, 以生成苯甲酸甲酯(上述文献 1685-1687 页), 然后水解, 获得式(2)苯甲酸(上述文献 1959-1968 页)。本领域技术人员应当理解, 式(3)和(8)原料化合物的 R 基团的进一步修饰可通过已知的合成相互转换来进行, 例如将氨基衍生化成相应的卤化物(上述文献 677-679 页), 卤化物与金属醇化物的交换(上述文献 893-894 页)或者合适的硫或氮亲核试剂的亲核加成(上述文献 779-780 页)。

本领域技术人员还应当理解, 在式 I 化合物中, 不是所有取代基都能耐受合成化合物所采用的反应条件。这些基团可在合成过程中的适当点引入, 或者可将它们保护, 然后按照需要或要求脱保护。此外, 本领域技术人员应当理解, 在很多情况下, 引入基团的顺序并不重要。

下列制备和实施例进一步举例说明本发明化合物的制备, 不应当理解为以任何方式限制本发明范围。本领域技术人员应当认识到, 在不背离本发明实质和范围的情况下可作多种改变。在说明书中提及的所有出版物都可表示本发明所属技术领域的普通技术人员的技术水平。

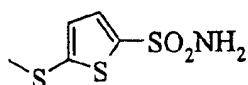
除非另有说明, 在本发明制备和实施例中使用的术语和缩写具有其标准含义。例如, “°C”、“N”、“mmol”、“g”、“mL”、“M”、“HPLC”、“IR”、“MS (FD)”、“MS (IS)”、“MS (FIA)”、“MS (FAB)”、“MS (EI)”、“MS (ES)”、“UV”、“TLC”和“¹H NMR”分别是指摄氏度、当量或当量浓度、毫摩尔、克、毫升、摩尔或摩尔浓度、高效

液相色谱、红外色谱、场解吸质谱、离子喷雾质谱、流动注射分析质谱、快速原子轰击质谱、电子轰击质谱、电子喷雾质谱、紫外光谱、薄层色谱和质子核磁共振光谱。此外，对于 IR 光谱所列出的最大吸收仅是所关注的最大吸收，而不是所观察到的所有最大吸收。

5

制备 1

5-(甲硫基)噻吩-2-磺酰胺



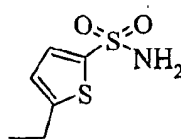
- 10 将 1.3 M 正丁基锂在四氢呋喃中的溶液 (10 mL, 12.5 mmol; Aldrich) 加到 2-(甲硫基)噻吩 (10.0 mmol; Aldrich) 在无水的四氢呋喃 (5.0 mL/mmol) 内的冷溶液 (-78 °C) 中。将该混合物在氮气气氛下反应 90 分钟。在 -78 °C 向该溶液中通入二氧化硫 30 分钟。将该混合物温热至室温，并通过旋转蒸发浓缩。将残余物用乙酸钠 (8 当量) 和羟基胺-
 15 0-磺酸 (2.5 当量) 在水 (4 mL/mol) 中的溶液处理，在 25 °C 搅拌 1 小时。通过加入 1.0 N 氢氧化钠将该反应混合物碱化至 pH 10，用乙醚 (2×50 mL) 萃取。用浓盐酸将水相酸化至 pH 2，用二氯甲烷 (2×50 mL) 萃取。合并的有机相用饱和碳酸氢钠 (3×25 mL) 和盐水 (50 mL) 洗涤，干燥 (硫酸钠)，过滤，并通过旋转蒸发浓缩。通过柱色谱法纯化该固体粗产物，
 20 用己烷/乙酸乙酯 (2:1) 混合物洗脱。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz), CDCl_3 δ : 7.52 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.10 (br s, 2H), 2.58 (s, 3H).

制备 2

5-(乙基)噻吩-2-磺酰胺

25



将 2-乙基噻吩 (1.78 mmol) 溶解在氯仿 (1 mL/mmol) 中的溶液加到氯磺酸 (0.35 mL, 5.35 mmol) 在氯仿 (1.3 mL/mmol) 内的冷溶液 (0°C) 中。在连接着干燥管的条件下, 将该混合物在室温搅拌 3 小时。

然后将该混合物倒入氯仿/水的冷混合物中, 搅拌 10 分钟。将有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并真空浓缩。将 2 mL 氢氧化铵水溶液加到该油状粗产物中, 将该混合物搅拌 30 分钟。将溶剂真空浓缩。该残余物不用进一步纯化直接使用。

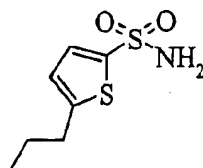
$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ :

7.48 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 6.74 (dd, 1H, $J=3.7$ Hz, 0.8 Hz), 5.2 (br s, 2H), 2.9 (q, 2H, $J=7.5$ Hz), 1.32 (t, 3H, $J=7.5$ Hz).

10

制备 3

5-(丙基)噻吩-2-磺酰胺



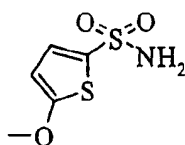
按照类似于制备 2 的方法, 但是使用 2-正丙基噻吩。

15

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.46 (d, 1H, $J=3.8$ Hz), 6.72 (dd, 1H, $J=3.8$ Hz, 0.8 Hz), 5.30 (bs, 2H), 2.79 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 1.69 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 0.97 (t, 3H, $J=7.4$ Hz).

制备 4

5-(甲氧基)噻吩-2-磺酰胺



20

将 1.6 M 正丁基锂 (1 mL, 1.75 mmol) 加到 2-甲氧基噻吩 (1.75

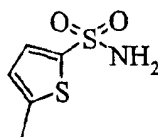
mmol) 在无水四氢呋喃 (2.6 mL/mmol) 内的冷溶液 (-78 °C) 中。将该混合物在氮气氛下反应 45 分钟。然后将该溶液温热至 0 °C, 向该溶液中通入二氧化硫 15 分钟, 然后用氮气吹扫该混合物。真空除去溶剂, 将油状粗产物溶解在无氯二氯甲烷 (1 mL/mmol) 中, 加入 N-氯琥珀酰亚胺 (1.75 mmol)。将该混合物在室温于氮气氛下搅拌 2 小时。将其过滤, 然后真空浓缩。将该油状粗产物溶解在丙酮 (3 mL/mmol) 中, 加入 2 mL 氢氧化铵水溶液。将该溶液搅拌过夜。将溶剂真空浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯, 用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并真空浓缩。通过柱色谱法纯化残余物, 用己烷/乙酸乙酯 (7: 3) 的混合物洗脱。

10

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.37 (d, 1H, $J = 4.3$ Hz), 6.17 (d, 1H, $J = 4.3$ Hz), 4.9 (br s, 2H), 3.94 (s, 3H).

制备 5

5-(甲基)噻吩-2-磺酰胺



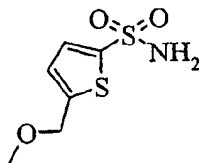
15

按照类似于制备 2 的方法, 但是使用 2-(甲基)噻吩。

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.44 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz), 6.71 (br d, 1H, $J = 3.7$ Hz), 4.92 (br s, 2H), 2.51 (d, 3H, $J = 0.9$ Hz).

制备 6

5-(甲氧基甲基)噻吩-2-磺酰胺



20

将2-(羟基甲基)噻吩(4.4 mmol; Aldrich)、氧化银(I) (6.6 mmol, 1.5 当量; Aldrich)和碘甲烷(2.2 mmol, 5 当量; Aldrich)溶解在二氯甲烷(2 mL/mmol)中, 在室温搅拌48小时。将该混合物经由硅藻土过滤, 将溶剂真空蒸发。通过柱色谱法纯化残余物, 用己烷/乙酸乙酯

5 (75: 25)的混合物洗脱。
 将1.6 M 正丁基锂在四氢呋喃中的溶液(0.6 mL, 0.9 mmol; Aldrich)加到上述产物2-(甲氧基甲基)噻吩(0.87 mmol)在无水四氢呋喃(1.3 mL/mmol)内的冷溶液(-78℃)中。将该混合物在氮气氛下反应30分钟, 经由套管转移到磺酰氯(0.1 mL, 1.7 mmol; Aldrich)

10 在己烷(2.5 mL/mmol)内的溶液中。将该溶液在氮气氛下搅拌2小时, 温热至室温。将该混合物用乙酸乙酯稀释, 用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并真空浓缩。将残余物溶解在丙酮(3 mL/mmol)中, 加入2 mL 氢氧化铵水溶液, 将该溶液搅拌过夜。将溶剂真空浓缩。把残余物溶解在乙酸乙酯中, 用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并真空浓缩。

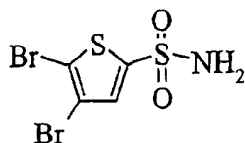
15 通过柱色谱法纯化残余物, 用己烷/乙酸乙酯(7: 3)的混合物洗脱。

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.52 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz), 6.92 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz), 5.23 (br s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.41 (s, 3H).

制备 7

4, 5-二溴噻吩-2-磺酰胺

20



在搅拌下将五氯化磷(0.16 g, 0.8 mmol)分批加到氯磺酸(0.14 g, 1.2 mmol)中, 在氮气氛下将所得溶液冷却至0℃。在搅拌下加入2, 3-二溴噻吩(0.24 g, 0.8 mmol), 将所得混合物在50℃加热1小时。将

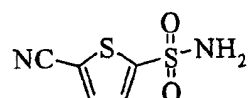
25 冰水加到该反应混合物中, 然后用乙酸乙酯(20 mL)萃取。将有机层浓缩, 再溶解在丙酮(5 mL)中。加入氢氧化铵(5 mL, 浓), 将所得混合物在室温搅拌30分钟。加入盐水(10 mL)和乙酸乙酯(20 mL), 分离出

有机层，将水层用乙酸乙酯(10 mL)再萃取一次。将合并的有机层用硫酸钠干燥，真空浓缩，然后通过二氧化硅色谱纯化(0.5% 甲醇在二氯甲烷中的混合物)，获得了本标题化合物(产率为 58%)，为棕色固体。ES (-)MS m/z 318, $(M-H)^-$ ，与 2 个 Br 一致。

5

制备 8

5-(氰基)噻吩-2-磺酰胺



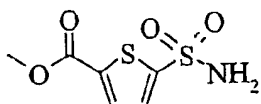
10 将 5-溴噻吩-2-磺酰胺(0.50 g, 2.1 mmol)、氰化锌(0.25 g, 2.1mmol)、四(三苯基膦)钨(0) (0.072 g, 0.06 mmol)在二甲基甲酰胺(5mL, 无水)中的混合物在微波放射(在氮气氛下, 160℃)下放置 15 分钟。薄层色谱(5% 甲醇在二氯甲烷中的混合物)表明反应不完全。向该反应混合物中再加入四(三苯基膦)钨(0) (0.24 g, 0.2 mmol)和二

15 甲基甲酰胺(10 mL)，在微波放射(在氮气氛下, 160℃)下放置 37 分钟。向该反应混合物中加入 10 mL 水和 20 mL 乙酸乙酯。分离出有机相，用 20 mL 乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层用硫酸钠干燥，真空浓缩，然后通过二氧化硅色谱纯化(0-5% 甲醇在二氯甲烷中的混合物)，获得了本标题化合物，为白色固体(0.22 g, 产率为 57%)。ES

20 (-)MS m/z 187, $(M-H)^-$ 。

制备 9

5-(甲氧基羰基)噻吩-2-磺酰胺



25

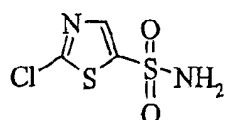
在室温下，将 5-溴噻吩-2-磺酰胺(0.50 g, 2.1 mmol)、三乙胺(1 mL)、甲醇(1 mL)、乙酸钨(0.046 g, 2.1 mmol)和 1,3-二(二苯基膦基)丙烷(0.085 g, 2.1 mmol) (以该顺序加入)在二甲基甲酰胺

(5 mL, 无水)中的混合物用一氧化碳气体饱和。将该反应混合物加热至 100℃, 在一氧化碳气氛下搅拌过夜。向该反应混合物中加入 10 mL 盐水和 10 mL 乙酸乙酯。分离出有机相, 用 10 mL 乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 真空浓缩, 然后通过二氧化硅色谱纯化(0-1% 甲醇在二氯甲烷中的混合物), 获得了本标题化合物, 为黄色固体(0.15 g, 产率为 34%)。ES (-)MS m/z 220, (M-H)⁻。

制备 10

2-氯噻唑-5-磺酰胺

10

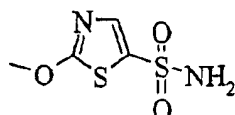


按照类似于制备 4 的方法, 但是使用 2-氯噻唑。

制备 11

2-甲氧基噻唑-5-磺酰胺

15

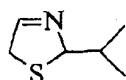


按照类似于制备 1 的方法, 但是使用 2-甲氧基噻唑。

20

制备 12

2-异丙基-2,5-二氢噻唑



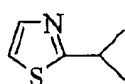
在装配有冷凝器和气体进入管的圆底烧瓶内, 将 1,4-二噻烷-2,5-二醇溶液(20 g, 131 mmol)悬浮在 Et₂O (80 mL)中。加入异丁醛(40 mL)

和 Na_2SO_4 (12 g), 在室温向该反应混合物中通入氨气 20 分钟, 在回流状态下通入氨气 10 分钟。然后将该反应液冷却至室温, 过滤出 Na_2SO_4 , 将溶剂在常压下蒸馏。将残余物经由 vigreux 柱在 130°C 于 7 in/Hg 蒸馏, 获得了本标题化合物 (13.4 g, 40%)。

5 ES (+)MS m/z , 130, $(\text{M}+\text{H})^+$ 。

制备 13

2-异丙基噻唑



10

将 2-异丙基-2,5-二氢噻唑 (12.4 g, 95.9 mmol) 在苯 (125 mL) 中的溶液加到对氯醌溶液 (23.6 g, 95.6 mmol) 中。将该反应混合物回流 2 小时, 冷却至室温。加入 2 M NaOH 溶液 (200 mL), 将该反应搅拌 5 分钟, 然后倒入分液漏斗内。分离出有机层, 用 2 M NaOH (200 mL) 和 H_2O (2×100 mL) 洗涤。用苯再萃取水层, 合并有机层。将苯在常压下蒸馏, 获得了残余物, 经由 vigreux 柱在 110°C 于 8 in/Hg 蒸馏, 获得了本标题化合物 (6.13 g, 48%), 为无色油状物。

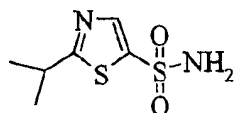
15

ES (+) MS m/z 128, $(\text{M}+\text{H})^+$ 。

20

制备 14

2-异丙基噻唑-5-磺酰胺



在 -78°C , 向 2-异丙基噻唑 (2 g, 15.7 mmol) 在 Et_2O (75 mL) 内的溶液中滴加 $n\text{-BuLi}$ (12.8 mL 1.6M 在己烷中的溶液, 20.4 mmol) (观察到粉红色沉淀)。40 分钟后, 将该反应混合物温热至 0°C 并保持 10 分钟, 然后再冷却至 -78°C 。向该反应混合物的表面通入二氧化硫 5 分钟。将该反应混合物温热至室温, 再搅拌 2.5 小时。将该反应冷却至 0

25

℃，加入 N-氯琥珀酰亚胺(4.20 g, 32.4 mmol)，将该反应搅拌 1.5 小时。然后将该反应混合物过滤，用乙醚洗涤沉淀。将滤液真空浓缩，获得了磺酰氯粗产物，将其溶解在丙酮(20 mL)中，在 0℃加到浓 NH₄OH (20 mL)在丙酮(50 mL)内的搅拌着的溶液中。将该反应混合物搅拌 5 分钟，然后在 EtOAc 与 H₂O 之间分配。分离出水层，用 EtOAc 萃取(2×)。合并有机层，干燥(MgSO₄)，过滤并减压蒸发。将粗产物用 CH₂Cl₂/丙酮/己烷重结晶，获得了本标题化合物(1.89 g, 58%)。ES (+) MS m/z 207, (M+ H)⁺。

10

制备 15

2-甲基噻唑

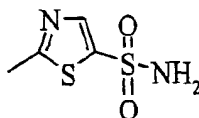


在-78℃、氮气氛下，向 2-溴噻唑(5.0 g, 30.5 mmol)在 Et₂O (60 mL)内的搅拌着的溶液中滴加 n-BuLi (14.6 mL 1.6 M 在己烷中的溶液, 36.6 mmol)。将该反应混合物搅拌 40 分钟，然后滴加硫酸二甲酯(4.75 mL, 50.3 mmol)，将该反应混合物温热至-10℃(置于冰箱内)，静置过夜。将该反应温热至 0℃，小心地用 2M HCl (40 mL)淬灭。分离出有机层，用 2 M HCl 萃取(2×)。合并该酸性萃取液，用 2M NaOH 碱化至具有强碱性，用 Et₂O 萃取(4×)。将合并的有机萃取液用 KOH 干燥，将溶剂在常压下蒸馏，然后在 128 - 130℃蒸馏出本标题化合物(1.5 g, 49%)。ES (+) MS m/z 100, (M+H)⁺。

25

制备 16

2-甲基噻唑-5-磺酰胺



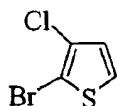
在-78℃、氮气氛围下，向 n-BuLi (12.1 mL 1.6 M 在己烷中的溶液，19.4 mmol) 在 Et₂O (70 mL) 内的搅拌着的溶液中滴加 2-甲基-噻唑 (1.48 g, 14.9 mmol) 在 Et₂O (70 mL) 中的溶液。将该反应混合物在-78℃搅拌 40 分钟，然后温热至-20℃。向该溶液中通入二氧化硫 5 分钟，然后让该反应温热至室温并保持过夜。加入 N-氯琥珀酰亚胺 (3.99 g, 29.9 mmol)，让该反应混合物搅拌 1 小时。将该反应物过滤，将滤液真空浓缩，获得了粗产物。将粗产物溶解在丙酮 (30 mL) 中，加入浓 NH₄OH (20 mL)，将该混合物搅拌 15 分钟。将该反应混合物在 EtOAc 与 H₂O 之间分配。将水层用 EtOAc 萃取 (2×)，合并有机层，干燥 (MgSO₄)，过滤并真空浓缩。通过快速硅胶色谱纯化，进行梯度洗脱 [Hex 至 Hex:EtOAc (1:1)]，获得了本标题化合物 (282 mg, 11%)，为黄褐色固体。

ES (-) MS m/z 177, [M-H]⁻。

15

制备 17

2-溴-3-氯噻吩



20

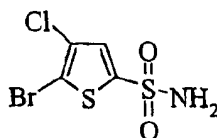
向 3-氯噻吩 (5.0 g, 42 mmol) 在 CHCl₃ (50 mL) 与 AcOH (50 mL) 的混合物的溶液中加入 N-溴琥珀酰亚胺 (8.3 g, 46 mmol)。将该反应液加热至 50℃。1.5 小时后，将该反应混合物冷却至室温。将盐水 (100 mL) 和 Et₂O (200 mL) 加到该反应混合物中，将水层用 Et₂O (100 mL) 萃取。将合并的有机萃取液用饱和 NaHCO₃ 洗涤，然后干燥 (Na₂SO₄)，过滤并真空浓缩，获得了本标题化合物 (5.4 g, 65%)。

25

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 6.94 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 5.8 Hz, 1H)

制备 18

5-溴-4-氯噻吩-2-磺酰胺



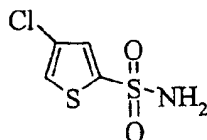
在氮气氛下向五氯化磷(4.6 g, 22.2 mmol)中加入氯磺酸(2.2 mL, 33.3 mmol)。将该溶液冷却至 0℃, 加入 2-溴-3-氯噻吩(1.0 g, 5.0 mmol)。将该混合物在 50℃加热 1 小时。将该反应冷却, 然后用冰/水淬灭, 用 CH₂Cl₂ (200 mL) 萃取该溶液, 减压除去 CH₂Cl₂。将残余物溶解在丙酮(30 mL)中, 在 0℃加到 29% NH₄OH (40 mL) 在丙酮(100 mL) 内的溶液中。将该反应混合物搅拌 0.5 小时, 然后减压除去丙酮。用 EtOAc (200 mL) 萃取残余物。将有机层用盐水洗涤, 然后干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩, 获得了本标题化合物(8.1g, >100%), 其不用进一步纯化直接使用。

ES (-) MS m/z 274, [M-H]⁻与 1 Br 和 1 Cl 一致。

制备 19

15

4-氯噻吩-2-磺酰胺



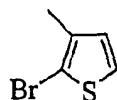
向 5-溴-4-氯噻吩-2-磺酰胺(2.4 g, 8.7 mmol)在 AcOH (20 mL) 内的搅拌着的溶液中加入锌粉(1.7 g, 26.0 mmol)。将该反应混合物在 120℃加热 6 小时。6 小时后, 将该混合物过滤, 用 1 M NaOH 中和。将水层用 EtOAc (2×100 mL) 萃取。将合并的有机萃取液干燥(Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱纯化粗产物, 用二氯甲烷洗脱, 获得了本标题化合物(0.88 g, 52%)。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.48 (s, 1H), 7.58 (s, 1H)

25

制备 20

2-溴-3-甲基噻吩



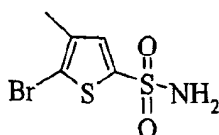
- 5 将 3-甲基噻吩 (5.0 g, 50.9 mmol) 溶解在 CHCl_3 (50 mL) 和 AcOH (50 mL) 的溶液中。向该溶液中加入 N-溴琥珀酰亚胺 (9.5 g, 53.5 mmol)，将该混合物加热至 50°C 。1.5 小时后，将该反应混合物冷却至室温。向该反应混合物中加入盐水 (100 mL) 和 Et_2O (200 mL)。分离出有机层，用 1 M NaOH 和盐水洗涤，然后干燥 (Na_2SO_4)，过滤并真空
- 10 浓缩，获得了本标题化合物 (6.4 g, 71%)，为澄清油状物。

$^1\text{H NMR}$ 300 MHz (CD_3OD) δ 2.14 (s, 3H), 6.81 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=5.6$ Hz, 1H)

制备 21

5-溴-4-甲基噻吩-2-磺酰胺

15



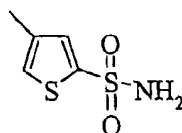
- 向五氯化磷 (6.5 g, 31 mmol) 中加入氯磺酸 (3.1 mL, 46.4 mmol)。将该混合物冷却至 0°C ，加入 2-溴-3-甲基噻吩 (5.4 g, 31 mmol)。将该反应混合物在 50°C 加热 1 小时。将该反应冷却/用冰/水
- 20 淬灭，并用 CH_2Cl_2 (200 mL) 萃取。将有机层用盐水洗涤，干燥 (Na_2SO_4)，过滤并真空浓缩。将残余物溶解在丙酮 (20 mL) 中，加到 29% NH_4OH (54 mL) 在丙酮 (250 mL) 内的溶液中。将该反应混合物搅拌 0.5 小时，然后减压除去丙酮。用 EtOAc (2×100 mL) 萃取残余物。将合并的有机萃取液用盐水洗涤，干燥 (Na_2SO_4)，过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱纯化粗
- 25 产物，用 CH_2Cl_2 洗脱，获得了本标题化合物 (5.3 g, 58%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 2.20 (s, 3H), 7.32 (s, 1H)

制备 22

4-甲基噻吩-2-磺酰胺

5



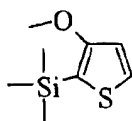
向 5-溴-4-甲基噻吩-2-磺酰胺 (3.1 g, 12.1 mmol) 在 AcOH (30 mL) 内的搅拌着的溶液中加入锌粉 (2.4 g, 36.2 mmol)。将该反应混合物加热回流 8 小时。8 小时后, 将该反应混合物冷却, 并过滤。用 1 M NaOH 将滤液中和。用 EtOAc (300 mL) 萃取水层。将有机层干燥 (Na_2SO_4), 10 过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱纯化粗产物, 用 CH_2Cl_2 洗脱, 获得了本标题化合物 (0.90 g, 43%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 2.26 (s, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.41 (s, 1H)

15

制备 23

2-三甲基甲硅烷基-3-甲氧基噻吩



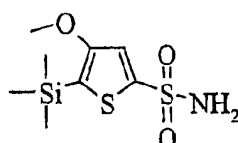
在 -70°C 、氮气氛围下, 将 $n\text{-BuLi}$ 溶液 (19.7 mL 1.6 M 在己烷中的溶液, 31.5 mmol) 滴加到 3-甲氧基噻吩 (3.0 g, 26.3 mmol) 在无水 Et_2O (20 mL) 内的溶液中。将该混合物在 -70°C 搅拌 2 小时。向该溶液中缓慢地加入氯三甲基硅烷 (4.5 mL, 35.4 mmol)。将该混合物温热至室温, 搅拌 3 小时。用水 (50 mL) 和己烷 (100 mL) 淬灭该反应。用己烷 (50 mL) 萃取水层。将合并的有机萃取液干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩。25 通过硅胶色谱纯化粗产物, 用己烷洗脱, 获得了本标题化合物 (4.0 g,

82 %), 为无色液体。

$^1\text{H NMR}$ 300 MHz (CD_3OD) δ 0.29 (s, 9H), 3.81 (s, 3H), 6.92 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)

制备 24

5 5-三甲基甲硅烷基-4-甲氧基噻吩-2-磺酰胺

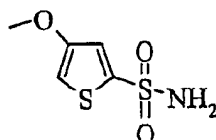


在 -70°C 、氮气氛下, 将 $n\text{-BuLi}$ 溶液 (11.8 mL 2.5 M 在己烷中的溶液, 29.4 mmol) 滴加到 2-三甲基甲硅烷基-3-甲氧基噻吩 (2.19 g, 11.8 mmol) 在无水的 THF (40 mL) 内的溶液中。将该混合物在 -70°C 搅拌 4 小时, 然后向该溶液中通入二氧化硫 5 分钟。搅拌 2.5 小时后, 向该悬浮液中加入 $N\text{-氯琥珀酰亚胺}$ (3.15 g, 23.6 mmol)。将该混合物温热至室温, 搅拌 1 小时, 将该反应混合物过滤, 用 CH_2Cl_2 洗涤该固体。将滤液浓缩, 将残余物溶解在 CH_2Cl_2 (200 mL) 中。将有机层用盐水洗涤, 然后干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩。将残余物溶解在丙酮 (20 mL) 中, 在 0°C 加到 29% NH_4OH (20 mL) 在丙酮 (30 mL) 内的溶液中。将该混合物在 0°C 搅拌 30 分钟, 然后减压除去丙酮, 用 EtOAc (2×100 mL) 萃取该残余物。将有机萃取液用盐水洗涤, 然后干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩。通过硅胶色谱纯化粗产物, 用 Hex: EtOAc (3:1) 洗脱, 获得了本标题化合物 (0.77 g, 25%)。

$^1\text{H NMR}$ 300 MHz (CD_3OD) δ 0.29 (s, 9H), 3.31 (s, 3H), 7.49 (s, 1H)

制备 25

4-甲氧基噻吩-2-磺酰胺



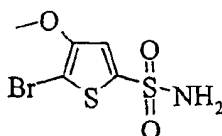
5 向 5-三甲基甲硅烷基-4-甲氧基噻吩-2-磺酰胺 (770 mg, 2.90 mmol) 在 THF (10 mL) 内的溶液中加入氟化四丁基铵溶液 (17.4 mL 1 M 在 THF 中的溶液, 17.4 mmol)。将该反应混合物在室温搅拌 2 小时。减压除去 THF。将残余物溶解在 EtOAc (200 mL) 中。将有机层用盐水洗涤, 然后干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱纯化粗产物, 10 用 Hex:EtOAc (3:1) 洗脱, 获得了本标题化合物 (480 mg, 86%)。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 3.81 (s, 3H), 6.73 (s, 1H), 7.22 (s, 1H)

制备 26

5-溴-4-甲氧基噻吩-2-磺酰胺

15

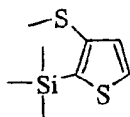


向 4-甲氧基噻吩-2-磺酰胺 (240 mg, 1.24 mmol) 在 CH₂Cl₂ (40 mL) 内的溶液中加入 N-溴琥珀酰亚胺 (287 mg, 1.61 mmol)。将该反应混合物在 0℃ 搅拌 7 小时。7 小时后, 将该反应混合物用 CH₂Cl₂ (150 mL) 20 稀释。将有机层用盐水洗涤, 然后干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱纯化粗产物, 用 Hex:EtOAc (2:1) 洗脱, 获得了本标题化合物 (277 mg, 82%)。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 3.30 (s, 3H), 7.40 (s, 1H)

制备 27

2-三甲基甲硅烷基-3-甲硫基噻吩



5 在 -70°C 、氮气氛下，将 $n\text{-BuLi}$ 溶液 (5.3 mL 1.6 M 在己烷中的溶液，8.5 mmol) 滴加到 3-甲硫基噻吩 (1.0 g, 7.7 mmol) 在无水 Et_2O (8 mL) 内的溶液中。将该混合物在 -70°C 搅拌 2 小时。向该反应混合物中缓慢地加入氯三甲基硅烷 (1.5 mL)。将该混合物温热至室温，搅拌 3 小时。用水 (50 mL) 和 Et_2O (50 mL) 淬灭该反应。用 Et_2O (50 mL) 萃

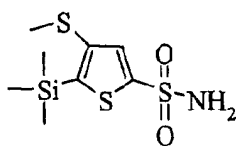
10 取水层。将合并的有机萃取液干燥 (Na_2SO_4)，过滤并浓缩。通过硅胶色谱纯化粗产物，用己烷洗脱，获得了本标题化合物 (0.75 g, 48%)，为无色液体。

$^1\text{H NMR}$ 300 MHz (CD_3OD) δ 0.38 (s, 9H), 2.42 (s, 3H), 7.17 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=3.7$ Hz, 1H)

15

制备 28

(5-三甲基甲硅烷基-4-甲硫基噻吩-2-磺酰胺



在 -70°C 、氮气氛下，将 $n\text{-BuLi}$ 溶液 (7.4 mL 2.5 M 在己烷中的溶液，18.4 mmol) 滴加到 2-三甲基甲硅烷基-3-甲硫基噻吩 (1.5 g, 7.4 mmol) 在无水 THF (25 mL) 内的溶液中。将该混合物在 -70°C 搅拌 4 小时。在 -70°C 向该溶液中通入二氧化硫 5 分钟。2.5 小时后，向该悬浮液中加入 N -氯琥珀酰亚胺 (1.98 g, 14.8 mmol)。将该混合物在室温搅拌 1 小时。将该反应混合物过滤，固体用 CH_2Cl_2 洗涤。将滤液

25 浓缩，将残余物溶解在 CH_2Cl_2 (200 mL) 中。将有机层用盐水洗涤，然

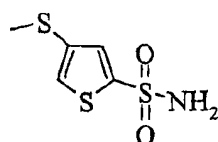
后干燥(Na_2SO_4), 过滤并浓缩。将残余物溶解在丙酮(20 mL)中, 在 0
 °C加入 29% NH_4OH (13 mL)在丙酮(30 mL)中的溶液。将该混合物在 0
 °C搅拌 30 分钟。减压除去丙酮, 用 EtOAc (2×100 mL)萃取残余物。
 将有机萃取液用盐水洗涤, 然后干燥(Na_2SO_4), 过滤并浓缩。通过硅胶
 5 色谱纯化粗产物, 用 Hex:EtOAc (3: 1)洗脱, 获得了本标题化合物
 (0.65 g, 34%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0.39 (s, 9H), 2.45 (s, 3H), 7.65 (s, 1H)

制备 29

10

4-甲基噻吩-2-磺酰胺

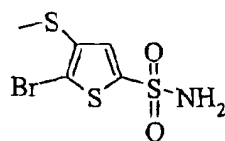


向 5-三甲基甲硅烷基-4-甲基噻吩-2-磺酰胺(660 mg, 2.34
 mmol)在 THF (10mL)内的溶液中加入氟化四丁基铵溶液(14.0 mL 1 M
 15 在 THF 中的溶液, 14.0 mmol)。将该反应混合物在室温搅拌 3 小时。
 减压除去 THF, 将残余物溶解在 EtOAc (200 mL)中。将有机层用盐水
 洗涤, 然后干燥(Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱纯化粗产物,
 用 Hex:EtOAc (2: 1)洗脱, 获得了本标题化合物(400 mg, 82%)。

20 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 2.49 (s, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.47 (s, 1H)

制备 30

5-溴-4-甲基噻吩-2-磺酰胺



25 向 4-甲基噻吩-2-磺酰胺(210 mg, 1.00 mmol)在 CHCl_3 (10 mL)

和 AcOH (10 mL) 内的溶液中加入 N-溴琥珀酰亚胺 (231 mg, 1.30 mmol)。将该反应混合物在室温搅拌 7 小时。7 小时后, 用 1 M NaOH 将该反应混合物中和, 用 EtOAc (200 mL) 萃取该溶液。将有机层用盐水洗涤, 然后干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱纯化粗产物, 用 Hex:EtOAc (3:1) 洗脱, 获得了本标题化合物 (200 mg, 70%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 2.49 (s, 3H), 7.45 (s, 1H)

制备 31

2,4-二溴苄腈

在 60°C , 将氯化铜 (2.32 g, 25.9 mmol) 加到搅拌着的无水二甲亚砜 (50 mL) 中以形成澄清溶液, 然后一次性加入亚硝酸叔丁酯 (7.1 mL, 59.7 mmol)。经由套管向该混合物中滴加 2,4-二溴苯胺 21 (5.0 g, 19.9 mmol) 在无水二甲亚砜 (30 mL) 中的溶液。加入完成后, 将该反应混合物搅拌 1 小时。冷却至 45°C 后, 将该混合物缓慢地用 5N 盐酸 (50 mL) 处理。5 分钟后, 将该反应混合物冷却至室温, 然后用乙酸乙酯/己烷 (1:1; 2×300 mL) 萃取。将合并的有机层用水 (100 mL) 和盐水 (100 mL) 洗涤, 干燥, 真空浓缩, 然后通过二氧化硅色谱纯化 (0-5% 乙酸乙酯在己烷中的混合物), 获得了本标题化合物 (1.61 g, 产率为 31%)。FD (+) MS m/z 259, (M^+) 与 2 Br 一致。

20

制备 32

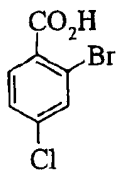
2,4-二溴苯甲酸

将 2,4-二溴苄腈 (1.57 g, 6.0 mmol) 在硫酸 (6 M, 150 mL) 内的搅拌着的悬浮液加热回流 3 天。将该反应混合物冷却至室温, 然后用乙酸乙酯 (2×75 mL) 萃取。将合并的有机层用水 (100 mL) 和盐水 (50 mL) 洗涤, 干燥, 浓缩, 然后通过二氧化硅色谱纯化 (乙酸/甲醇/氯仿, 0.1:0.5:99.4), 获得了本标题化合物 (0.81 g, 产率为 48%)。mp $171-172^\circ\text{C}$; ES (-) MS m/z 277, (M-H^-) 与 2 Br 一致。

30

制备 33

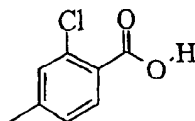
2-溴-4-氯苯甲酸



将硝酸钠 (2.21 g) 在水 (15 mL) 中的溶液滴加到 2-氨基-4-氯苯甲酸 (5.00 g, 29.1 mmol) 与 48% 氢溴酸 (150 mL) 在水 (150 mL) 内的搅拌着的冰冷却的混合物中。将所得混合物在 0℃ 搅拌 2 小时。然后向其中滴加溴化铜 (7.81 g) 在水 (20 mL) 中的溶液。加入完成后, 将该反应混合物温热至室温, 搅拌过夜。用乙酸乙酯/己烷 (3:1; 2×400 mL) 萃取后, 将合并的有机层用盐水 (200 mL) 洗涤, 干燥, 浓缩, 通过二氧化硅色谱纯化 (1% 甲醇和 0.5% 乙酸在氯仿中的溶液), 获得了本标题化合物 (4.04 g, 产率为 59%)。mp 154–155℃; ES (-) MS m/z 233, (M-H)⁻ 与 1 Br 和 1 Cl 一致。

制备 34

2-氯-4-甲基苯甲酸



向在二甲基甲酰胺 (25 mL) 内的 4-溴-3-氯甲苯 (4.97 g, 24.2 mmol) 中加入乙酸钡 (0.54 g, 2.42 mmol)、1,3-二(二苯基膦基)丙烷 (0.998 g, 2.42 mmol)、三乙胺 (12.5 mL) 和甲醇 (12.5 mL)。将该反应容器抽空, 用一氧化碳气体吹扫 3 次。使用填充一氧化碳气体的气囊来维持一氧化碳气氛。将该反应混合物在 80℃ 加热 8 小时。用水洗涤该混合物, 用己烷 (2×50 mL) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 通过色谱法纯化, 用 0–3% 乙酸乙酯在己烷中的混合物洗脱, 分得了 1.24 g (28%) 2-氯-4-甲基苯甲酸甲酯, 为无色油状物。

ES (+) MS m/z 184, (M+H)⁺ 与 1 Cl 一致。

向在四氢呋喃(10 mL)、甲醇(5 mL)和水(2.5 mL)内的 2-氯-4-甲基苯甲酸甲酯(1.00 g, 5.42 mmol)中加入 2N 氢氧化锂(8.12 mL, 16.2 mmol)。将该反应混合物在 50℃加热 2.5 小时, 冷却至室温, 然后用 5N 盐酸(3.24 mL)淬灭。将该混合物浓缩以除去四氢呋喃和甲醇。形成了白色沉淀, 将其过滤。干燥后, 分离出了 0.922 g (100%) 2-氯-4-甲基苯甲酸。ES (-) MS m/z 169, (M-H)⁻与 1 C1 一致。

制备 35

4, 4, 4-三氟-3-甲氧基-丁-2-烯酸乙酯

10 向 4, 4, 4-三氟乙酰乙酸乙酯(12 mL, 82 mmol)在 DMF (80 mL) 内的溶液中加入碳酸铯(26.4 g, 82 mmol)。将该反应混合物加热至 70℃。用 30 分钟滴加对甲苯磺酸甲酯(13.5 mL, 90 mmol)在 DMF (30 mL)中的溶液, 将该反应混合物再搅拌 1 小时。冷却至室温后, 将该反应混合物用 H₂O (150 mL)稀释, 用 Et₂O (2×150 mL)萃取。将有机萃

15 取液合并, 用 H₂O 和盐水洗涤, 然后干燥(Na₂SO₄), 过滤并浓缩, 获得了本标题化合物(9.0 g, 56%), 为油状物, 其不用进一步纯化直接使用。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.19 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 5.75 (s, 1H)

20

制备 36

3-羟基-5-三氟甲基-噻吩-2-甲酸甲酯

将 4, 4, 4-三氟-3-甲氧基-丁-2-烯酸乙酯(9.6 g, 48.5 mmol)和 巯基乙醇酸甲酯(4.3 mL, 48.5 mmol)在 MeOH (75 mL)中的溶液冷却至 5℃。然后用 30 分钟加入 KOH (3.3 g, 58.2 mmol)在 MeOH (75 mL)

25 中的溶液。将该反应混合物在室温搅拌过夜。然后将该反应混合物倒入冰(75 g)、H₂O (75 mL)和浓 H₂SO₄ (4.5 mL)的混合物中。用 EtOAc (2×250 mL)萃取该混合物。用饱和 NaHCO₃ 洗涤合并的萃取液。用 EtOAc 反萃取洗涤液。将合并的有机层用盐水洗涤, 然后干燥(Na₂SO₄), 过滤并浓缩, 获得了本标题化合物(10 g, 91%), 为棕色油状物, 其不用

30 进一步纯化直接使用。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.92 (s, 3H), 7.06 (s, 1H), 9.48 (br s, 1H)

制备 37

3-羟基-5-三氟甲基-噻吩-2-甲酸

5 向 NaOH (8.0 g, 200 mmol) 在 H_2O (25 mL) 内的搅拌着的溶液中加入 3-羟基-5-三氟甲基-噻吩-2-甲酸甲酯 (11.4 g, 50 mmol) 在 MeOH (25 mL) 中的溶液。将该反应混合物加热回流 3 小时, 然后冷却至室温。将该反应混合物浓缩至约一半体积, 冷却至 5°C 。用浓 HCl (17 mL) 酸化至 pH 1, 获得了悬浮液。将该悬浮液在 5°C 搅拌 30 分钟后, 通过
10 过滤收集固体, 用 H_2O 洗涤, 真空干燥, 获得了本小标题化合物 (8.5 g, 79%), 为灰白色固体, 其不用进一步纯化直接使用。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (s, 1H), 11.7 (br s, 2H)

制备 38

5-三氟甲基-噻吩-3-酚

15 将 3-羟基-5-三氟甲基-噻吩-2-甲酸 (8.0 g, 37.8 mmol) 置于烧瓶中, 在氩气氛下加热至 105°C 。继续加热 2 小时以完成脱羧。冷却后, 获得了本标题化合物 (6.8 g, 85%), 为棕色油状物, 其不用进一步纯化直接使用。

20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 烯醇型 (主要) δ 5.01 (br s, 1H), 6.52 (d, $J = 1.7$ Hz), 7.06 (m, 1H)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 酮型 (次要) δ 3.86 (s, 2H), 6.59 (br s, 1H)

制备 39

1-苯基-5-(5-三氟甲基-噻吩-3-基氧基)-1H-四唑

25 将 5-三氟甲基-噻吩-3-酚 (2.0 g, 11.9 mmol) 在含有 5-氯-1-苯基-1H-四唑 (2.1 g, 11.9 mmol) 和 K_2CO_3 (3.3 g, 23.8 mmol) 的无水丙酮 (480 mL) 中的溶液在回流状态下保持过夜, 同时小心地除去水份。减压除去丙酮, 将残余物在 CH_2Cl_2 (500 mL) 与 H_2O (50 mL) 之间

分配。将有机萃取液用盐水洗涤，然后干燥(Na_2SO_4)，过滤并浓缩。通过硅胶色谱纯化粗产物，用 $\text{EtOAc}:\text{Hex}$ (1:80) 洗脱，获得了本标题化合物 (2.5 g, 68%)，为白色固体。

5 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.61 (m, 4H), 7.73 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.79 (s, 1H)

制备 40 和 41

3-(1-苯基-1H-四唑-5-基氧基)-5-三氟甲基-噻吩-2-磺酰胺和 3-[1-(4-氯磺酰基-苯基)-1H-四唑-5-基氧基]-5-三氟甲基-噻吩-2-磺酰胺

10 将氯磺酸溶液 (2 mL, 30 mmol) 置于烧瓶内，在氮气气氛下向该溶液中加入 1-苯基-5-(5-三氟甲基-噻吩-3-基氧基)-1H-四唑 (100 mg, 0.30 mmol)。将该溶液在 100°C 加热 2 小时。将该溶液冷却至 70°C ，加入亚硫酸氯 (0.1 mL, 0.33 mmol)，然后将该反应再加热至 100°C ，并搅拌 2 小时。将该反应混合物滴加到冰上，用 CH_2Cl_2 (100 mL) 萃取
15 该溶液。将有机层用盐水洗涤，然后干燥(Na_2SO_4)，过滤并浓缩。将残余物溶解在丙酮 (5 mL) 中，在 0°C 加入 29% NH_4OH 溶液 (5 mL) 和丙酮 (10 mL)。将该混合物在 0°C 搅拌 30 分钟。减压除去丙酮，用 EtOAc (2 \times 50 mL) 萃取残余物。将有机萃取液用盐水洗涤，然后干燥(Na_2SO_4)，过滤并浓缩，通过硅胶色谱纯化粗产物，用 $\text{EtOAc}:\text{Hex}$ (1:3) 洗脱，
20 获得了本标题化合物的混合物 (91 mg, 65%)，为白色固体。在另一反应中，通过硅胶色谱分离组分，用 $\text{EtOAc}:\text{Hex}$ (1:5) 洗脱，分别确定其特征。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7.57-7.67 (m, 4H), 7.89 (d, $J=5.9$ Hz, 2H)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 8.15 (s, 4H)

25

制备 42

5-三氟甲基-噻吩-2-磺酰胺

向 3-[1-(4-氯磺酰基-苯基)-1H-四唑-5-基氧基]-5-三氟甲基-噻吩-2-磺酰胺 (210 mg, 0.47 mmol) 在苯 (50 mL) 内的溶液中加入 H_2O (2 mL)、 EtOH (3 mL)、甲酸 (2 mL) 和 10% 披钨炭 (350 mg)。将该混

合物在 80℃加热过夜。将该反应混合物冷却至室温，用苯 (50 mL) 稀释。将该反应混合物过滤。将苯层干燥 (Na₂SO₄)，过滤并浓缩。通过硅胶色谱纯化粗产物，用 EtOAc:Hex (1:10) 洗脱，获得了本标题化合物 (18 mg, 17%)，为白色固体。

- 5 用 3-(1-苯基-1*H*-四唑-5-基氧基)-5-三氟甲基-噻吩-2-磺酰胺进行相同操作，也制得了本标题化合物。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.56 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H)

ES(-)MS *m/z* 230, (M-H)⁻.

一般偶联方法

- 10 向苯甲酸 (1.25 当量) 在无水二氯甲烷 (10 mL/mmol) 内的搅拌着的溶液中一次性加入磺酰胺 (1.0 当量)，然后加入 EDC (1.25 - 1.5 当量)，最后加入 N,N-[二甲基]-4-氨基吡啶 (1.2 当量)。将该混合物在氮气氛下剧烈搅拌 16 小时，减压浓缩，把残余物在乙酸乙酯与水之间分配。将有机层也 1N 盐酸洗涤 (4 次, 20 mL/mmol)，然后将合并的水相用乙酸乙酯萃取 (2 次, 20 mL/mmol)。将合并的有机层用水和饱和氯化钠水溶液洗涤，用硫酸钠干燥，并减压浓缩。如果需要或要求的话，可通过硅胶色谱、反相色谱或结晶法来纯化残余物。

15 实施例 1 - 53 中的化合物基本上是如一般偶联方法所述制得的。

实施例 #	产物	质谱数据 (<i>m/z</i>)
1	N-[4-溴-2-氯苯甲酰基]-5-氯噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS <i>m/z</i> 412, (M-H) ⁻ 与 1 Br 和 2 Cl 一致
2	N-[4-氯-2-甲基苯甲酰基]-5-溴噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS <i>m/z</i> 392, (M-H) ⁻ 与 1 Br 和 1 Cl 一致
3	N-[4-溴-2-氯苯甲酰基]-4-溴-5-氯噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS <i>m/z</i> 490, (M-H) ⁻ 与 2 Br 和 2 Cl 一致
4	N-[2,4-二(三氟甲基)苯甲酰基]-5-氯噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS <i>m/z</i> 436, (M-H) ⁻ 与 1 Cl 一致

5	N-[2,4-二(三氟甲基)苯甲酰基]-5-溴噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 480, (M-H) ⁻ 与1 Br一致
6	N-[2,4-二甲基苯甲酰基]-5-氯噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 328, (M-H)与1 Cl一致
7	N-[2-氯-4-甲基苯甲酰基]-5-溴噻吩-2-磺酰胺	ES(+)MS m/z 394, (M+H) ⁺ 与1 Br和1 Cl一致
8	N-[2-氯-4-甲基苯甲酰基]-5-氯噻吩-2-磺酰胺	ES(+)MS m/z 350, (M+H) ⁺ 与2 Cl一致
9	N-[4-氯-2-氟苯甲酰基]-5-溴噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 396, (M-H) ⁻ 与1 Br和1 Cl一致
10	N-[2-溴-4-甲基苯甲酰基]-5-溴噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 438, (M+H) ⁺ 与2 Br一致
11	N-[2-溴-4-甲基苯甲酰基]-5-氯噻吩-2-磺酰胺	ES(+)MS m/z 394, (M+H) ⁺ 与1 Br和1 Cl一致
12	N-[4-甲基-2-三氟甲基苯甲酰基]-5-氯噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 382, (M-H) ⁻ 与1 Cl一致
13	N-[2,4-二氯苯甲酰基]-5-(甲硫基)噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 380, (M-H) ⁻ 与2 Cl一致
14	N-[4-氯-2-甲基苯甲酰基]-5-(甲硫基)噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 360, (M-H) ⁻ 与1 Cl一致
15	N-[4-甲基-2-溴苯甲酰基]-5-(甲硫基)噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 404, (M-H) ⁻ 与1 Br一致
16	N-[2,4-二氯苯甲酰基]-5-(甲基)噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 348, (M-H) ⁻ 与2 Cl一致
17	N-[2,4-二氯苯甲酰基]-5-(乙基)噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 362, (M-H) ⁻ 与2 Cl一致
18	N-[2,4-二氯苯甲酰基]-5-(丙基)噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 376, (M-H) ⁻ 与2 Cl一致
19	N-[2,4-二氯苯甲酰基]-5-甲氧基噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 364, (M-H) ⁻ 与2 Cl一致

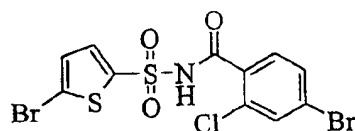
20	N-[2,4-二氯苯甲酰基]-5-甲氧基 甲基噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 378, (M-H) ⁻ 与 2 Cl 一致
21	N-[2-甲基-4-溴苯甲酰基]-4-溴 噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 436, (M-H) ⁻ 与 2 Br 一致
22	N-[2-甲基-4-氯苯甲酰基]-2-氯 噻唑-5-磺酰胺	ES(-)MS m/z 349, (M-H) ⁻ 与 2 Cl 一致
23	N-[2,4-二氯苯甲酰基]-2-氯噻唑 -5-磺酰胺	ES(-)MS m/z 369, (M-H) ⁻ 与 3 Cl 一致
24	N-[2,4-二氯苯甲酰基]-2-甲氧基 噻唑-5-磺酰胺	ES(-)MS m/z 365, (M-H) ⁻ 与 2 Cl 一致
25	N-[2-甲基-4-氯苯甲酰基]-2-甲 氧基噻唑-5-磺酰胺	ES(-)MS m/z 345, (M-H) ⁻ 与 1 Cl 一致
26	N-[2,4-二氯苯甲酰基]-4,5-二溴 噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 490, (M-H) ⁻ 与 1 Br 和 2 Cl 一致
27	N-[4-溴-2-甲基苯甲酰基]-4,5- 二溴噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 514, (M-H) ⁻ 与 3 Br 一致
28	N-[4-氯-2-甲基苯甲酰基]-5-氟 基噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 341, (M+H) ⁺ 与 1 Cl 一致
29	N-[4-溴-2-甲基苯甲酰基]-5-氟 基噻吩-2-磺酰胺	ES(+)MS m/z 385, (M+H) ⁺ 与 1 Br 一致
30	N-[4-氯-2-甲基苯甲酰基]-5-氟 噻吩-2-磺酰胺	ES(+)MS m/z 350, (M+H) ⁺ 与 2 Cl 一致
31	N-[2-溴-4-甲基苯甲酰基]-5-氟 噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 392, (M-H) ⁻ 与 1 Br 和 1 Cl 一致
32	N-[2,4-二溴苯甲酰基]-5-溴噻吩 -2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 500, (M-H) ⁻ 与 3 Br 一致
33	N-[2-溴-4-氯苯甲酰基]-5-溴噻 吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 456, (M-H) ⁻ 与 2 Br 和 1 Cl 一致
34	N-[2-甲基-4-溴苯甲酰基]-4-氟 噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 392, (M-H) ⁻ 与 1 Br 和 1 Cl 一致

35	N-[2,4-二氯苯甲酰基]-4-氯噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 368, (M-H) ⁻ 与3 Cl一致
36	N-[2,4-二氯苯甲酰基]-4-氯-5-溴噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 446, (M-H) ⁻ 与1 Br和3 Cl一致
37	N-[2,4-二氯苯甲酰基]-4-甲基-5-溴噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 426, (M-H) ⁻ 与1 Br和2 Cl一致
38	N-[2,4-二氯苯甲酰基]-4-甲基噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 348, (M-H) ⁻ 与2 Cl一致
39	N-[2-甲基-4-溴苯甲酰基]-4-甲氧基噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 388, (M-H) ⁻ 与1 Br一致
40	N-[2,4-二(三氟甲基)苯甲酰基]-4-甲基噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 416, (M-H) ⁻
41	N-[2,4-二氯苯甲酰基]-4-甲氧基噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 364, (M-H) ⁻ 与2 Cl一致
42	N-[2-甲基-4-溴苯甲酰基]-4-甲硫基噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 404, (M-H) ⁻ 与1 Br一致
43	N-[2,4-二氯苯甲酰基]-4-甲硫基噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 380, (M-H) ⁻ 与2 Cl一致
44	N-[2,4-二(三氟甲基)苯甲酰基]-4-甲氧基噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 432, (M-H) ⁻
45	N-[2,4-二(三氟甲基)苯甲酰基]-4-甲硫基噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 448, (M-H) ⁻
46	N-[2,4-二氯苯甲酰基]-4-甲硫基-5-溴噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 458, (M-H) ⁻ 与1 Br和2 Cl一致
47	N-[2,4-二氯苯甲酰基]-4-甲氧基-5-溴噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 442, (M-H) ⁻ 与1 Br和2 Cl一致
48	N-[2-甲基-4-溴苯甲酰基]-4-甲氧基-5-溴噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 466, (M-H) ⁻ 与2 Br一致
49	N-[2-甲基-4-溴苯甲酰基]-4-甲硫基-5-溴噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 482, (M-H) ⁻ 与2 Br一致

50	N-[2,4-二氯苯甲酰基]-2-异丙基噻唑-5-磺酰胺	ES(-)MS m/z 377, (M-H) ⁻ 与 2 Cl 一致
51	N-[2-甲基-4-溴苯甲酰基]-2-异丙基噻唑-5-磺酰胺	ES(-)MS m/z 401, (M-H) ⁻ 与 1 Br 一致
52	N-[2-甲基-4-溴苯甲酰基]-2-甲基噻唑-5-磺酰胺	ES(-)MS m/z 373, (M-H) ⁻ 与 1 Br 一致
53	N-[2,4-二氯苯甲酰基]-5-三氟甲基噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 402, (M-H) ⁻ 与 2 Cl 一致

实施例 54

N-[4-溴-2-氯苯甲酰基]-5-溴噻吩-2-磺酰胺



5

向 8 mL 反应瓶中加入 4-溴-2-氯苯甲酸 (0.39 mmol, 1.5 当量) 和 2.0 mL 二氯甲烷。加入在二氯甲烷中含有 5-溴噻吩-2-磺酰胺 (0.26 mmol, 1 当量) 和 N,N-[二甲基]-4-氨基吡啶 (48 mg, 0.39 mmol, 1.5 当量) 的贮备液 (4.0 mL), 然后加入 0.261 g 碳二亚胺聚苯乙烯树脂 (2.0 mmol/g, 0.52 mmol, 2.0 当量, Novabiochem), 将该反应瓶塞上, 并摇动。72 小时后, 加入 0.77 g 磺化聚苯乙烯树脂 (MP-TsOH) (1.53 mmol/g, 1.17 mmol, Argonaut)。约 18 小时后, 将该反应混合物过滤, 并减压浓缩。通过色谱法纯化残余物, 将含有产物的级份合并, 并减压浓缩, 获得了本标题化合物。

15 ES (-)MS m/z 456, (M-H)⁻与 2 Br 和 1 Cl 一致。

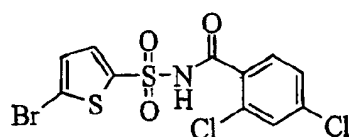
实施例 55-62 的化合物基本上是按照在实施例 54 中描述的方法制得的。

实施例 #	产物	质谱数据 (m/z)
55	N-[2,4-二氯苯甲酰基]-噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 334, (M-H) ⁻ 与 2 Cl 一致
56	N-[2,4-二氯苯甲酰基]-5-(2-吡啶基)噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 411, (M-H) ⁻ 与 2 Cl 一致
57	N-[4-溴-2-甲基苯甲酰基]-5-溴噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 436, (M-H) ⁻ 与 2 Br 一致
58	N-[2-氯-4-硝基苯甲酰基]-5-溴噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 423, (M-H) ⁻ 与 1 Br 和 1 Cl 一致
59	N-[2,4-二甲基苯甲酰基]-5-溴噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 372, (M-H) ⁻ 与 1 Br 一致
60	N-[4-氯-2-甲基苯甲酰基]-5-氯噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 348, (M-H) ⁻ 与 2 Cl 一致
61	N-[2,4-二氯苯甲酰基]-5-氯噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 368, (M-H) ⁻ 与 3 Cl 一致
62	N-[2,4-二氯苯甲酰基]-5-(苯硫基)噻吩-2-磺酰胺	ES(-)MS m/z 442, (M-H) ⁻ 与 2 Cl 一致

实施例 63

N-[2,4-二氯苯甲酰基]-5-溴噻吩-2-磺酰胺

5



在室温用 13.0 分钟向二氯苯甲酸 (28.4 g, 148.7 mmol)、5-溴-2-磺酰胺 (30.0 g, 123.9 mmol) 和 EtOAc (200.0 mL) 的反应混合物中加入 CDI (24.1 g, 148.7 mmol) 在 THF (100.0 mL) 中的热溶液。

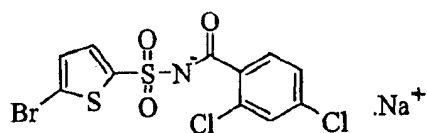
10 再加入 THF (50.0 mL) 以帮助和将残余 CDI 洗到反应容器中。在加入 CDI 溶液/浆液期间释放出了气体。可通过控制加入速度来控制气体释

放。在 CDI 加入完成后, 将该浅黄色溶液搅拌 10 分钟, 然后加热回流 90 分钟或直至不再观察到气体释放(通过 GC 检测反应中间体, 并认为在不能观察到酸峰时反应完全)。然后将该反应平衡至 40℃, 然后一次性加入纯净的 DBU (22.3 mL, 148.7 mm) (加入结束时达到的最高温度是 45℃), 方便起见, 在室温搅拌过夜。通过 HPLC 监测, 在磺酰胺原料消失时认为反应完全。然后加入去离子水(250.0 mL), 分离出上面的有机层。用 EtOAc (50. mL) 反萃取水层。合并的有机层用 1N 盐酸(500.0 mL) 剧烈洗涤, 用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 用 EtOAc (20.0 mL) 洗涤滤饼。然后将滤液减压浓缩(约 50℃的水浴温度), 获得了 70.4 g 浓溶液。在剧烈搅拌下向该溶液中加入庚烷(200.0 mL), 直至在约 1 小时内形成灰白色沉淀。将该沉淀过滤, 用庚烷(25.0 mL) 洗涤滤饼。然后将沉淀在 55℃真空干燥 18 小时(45.4 g, 产率为 88.2% wt)。ES(-)MS m/z 412, (M-H)⁻与 1 Br 和 2 Cl 一致。

15

实施例 64

N-[2,4-二氯苯甲酰基]-5-溴噻吩-2-磺酰胺钠盐



在室温向实施例 63 化合物(25.0 g, 60.2 mmol)和 MTBE (208.0 mL) 的溶液中一次性加入甲醇钠(3.3 g, 60.2 mmol)。然后将该反应搅拌 24 小时, 加入庚烷(426.0 mL), 剧烈搅拌 60 分钟。形成了白色沉淀, 在氮气正压下过滤, 用庚烷(150.0 mL) 洗涤滤饼。然后将沉淀吸至半干, 在真空烘箱中于 100℃干燥 18 小时(质量 = 22.1 g, 产率为 84% wt)。

25

¹H NMR

(DMSO d₆) 7.13-7.14 δ (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.47-7.52 (m, 2H)).

所有本发明化合物都可口服吸收, 并且通常是口服给药, 因此口

服给药是优选的。然而，口服给药不是唯一给药途径或甚至不是唯一的优选给药途径。例如，对于在口服接受药物方面健忘或任性的患者，透皮给药是非常可取的，当方便或者为了避免与口服给药有关的可能并发症时，静脉内给药途径可能是优选的。在特别的情况下，式I化合物可通过经皮、肌内、鼻内或直肠内途径给药。给药途径可以以任何方式改变，这由药物的物理性质、患者或护理人员的方便性以及其它相关条件限定 (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990))。

药物组合物是以制药领域众所周知的方式制得的。载体或赋形剂可以是固体、半固体或液体物质，它们可起活性组分的载体或介质的作用。药物组合物适于口服、吸入、非胃肠道或局部应用，可以以片剂、胶囊、气雾剂、吸入剂、栓剂、溶液、悬浮液等形式给药。

本发明化合物可口服给药，例如与惰性稀释剂在胶囊中或压制成片剂来给药。为了口服治疗给药，可将化合物与赋形剂掺合，并以片剂、锭剂、胶囊、酏剂、悬浮液、糖浆剂、糯米纸囊剂、口香糖等形式使用。这些制剂优选含有至少4%的本发明化合物—活性组分，但是可根据特定形式而改变，并且可方便为占单位重量的4% - 约70%。存在于组合物中的化合物的量是能获得合适的剂量的量。优选的本发明组合物和制剂可通过本领域技术人员众所周知的方法确定。

片剂、丸剂、胶囊、锭剂等还可以含有一种或多种下列下列辅助剂：粘合剂例如聚维酮、羟丙基纤维素、微晶纤维素或明胶；赋形剂或稀释剂例如：淀粉、乳糖、微晶纤维素或磷酸二钙；崩解剂例如：交联羧甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羟乙酸淀粉钠、玉米淀粉等；润滑剂例如：硬脂酸镁、硬脂酸、滑石粉或氢化植物油；助流剂例如胶态二氧化硅；润湿剂例如：十二烷基硫酸钠和聚山梨醇酯80；并且可加入甜味剂例如：蔗糖、天冬甜素或糖精；或调味剂例如薄荷、水杨酸甲酯或橙味调味剂。当单位剂型是胶囊时，除了上述类型的材料以外，其还可以含有液体载体例如聚乙二醇或脂肪油。其它单位剂型可含有变更剂量单位物理形式的其它各种材料例如包衣。因此，可用糖、羟丙基甲基纤维素、聚甲基丙烯酸酯或其它包衣剂将片剂或丸剂包衣。除了本发明化合物以外，糖浆剂可含有蔗糖作为甜味剂以及一些防腐剂、染料和着色剂以及调味剂。用于制备这些各种组合物的物

质应当达到药用纯度，并且在所用的量没有毒性。

非胃肠道给药用注射剂包括无菌水或非水溶液、悬浮液和乳液。水溶液和悬浮液可包含注射用蒸馏水或生理盐溶液。非水溶液和悬浮液可包括丙二醇、聚乙二醇、植物油例如橄榄油、醇例如乙醇或 POLYSORBATE80 (注册商标)。注射剂可包含惰性稀释剂以外的其它组分：例如防腐剂、润湿剂、乳化剂、分散剂、稳定剂(例如乳糖)、辅助剂例如促进溶解的物质(例如谷氨酸或天冬氨酸)。可通过例如经由截留细菌的滤器过滤、在组合物中掺入灭菌剂或通过放射来将它们灭菌。它们还可以制成无菌固体组合物的形式，在使用前将这样的固体组合物溶解在无菌水或其它无菌稀释剂中。

式 I 化合物一般在宽的剂量范围内是有效的。例如，日剂量通常为约 10 - 约 300 mg/kg 体重。在某些情况下，低于上述剂量范围的下限的剂量可能就足够了，而在另外一些情况下，可在不引起任何有害副作用的情况下使用更大的剂量，因此上述剂量范围不是以任何方式限制本发明的范围。应当理解，实际施用的化合物的量将由医师根据相关因素决定，所述相关因素包括所治疗的病症、所选的给药途径、所施用的具体化合物、个体患者的年龄、体重和反应以及患者症状的严重程度。

20 抑制 HUVEC 增殖

将人脐静脉内皮细胞 (HUVEC; BioWhittaker/Clonetics, Walkersville, MD) 保持在内皮细胞生长培养基 (EGM) 中，所述内皮细胞生长培养基含有基础培养基 (EBM) 以及牛脑提取物、人表皮生长因子、氢化可的松、庆大霉素、两性霉素 B 和 2% 胎牛血清。为了测定，将在具有 0.5% 胎牛血清的 EBM (200 μ l) 中的 HUVEC (5×10^3) 加到 96-孔细胞培养平板的孔中，在湿润的 5% 二氧化碳/空气中于 37 $^{\circ}$ C 培养 24 小时。将测试化合物在二甲亚砜 (DMSO) 中系列稀释至浓度为 0.0013 - 40 μ M，并以 20 μ l 的量加到孔中。然后向孔中加入人血管内皮生长因子 (VEGF) (在孔中是 20 ng/ml; R&D Systems, Minneapolis, MN)，所述血管内皮生长因子是用在标准磷酸盐缓冲盐水中含有 0.1% 牛血清白蛋白的 100 μ g/ml 的贮备液制得的。将 HUVEC 在湿润的 5% 二氧化碳/空气中于 37 $^{\circ}$ C 培养 72 小时。向孔中加入 WST-1 细胞增殖试剂 (20

5 μl ; Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN), 将平板放回培养器中, 培养 1 小时。测定每个孔在 440 nm 的吸收度。通过将具有或不具有 VEGF 的处理孔的吸收度除以从对照孔中获得的设定为 0 和 1.0 的吸收度来确定生长分数。在该测定中测试示例化合物, 并且它们都表现出 $\text{IC}_{50} \leq 1.0 \mu\text{M}$ 。

HCT116 结肠癌细胞生长抑制

10 让人 HCT116 结肠癌细胞在补充有 10% 胎牛血清和 1% 青霉素-链霉素 (GibcoBRL, Grand Island, NY) 的 RPMI 1640 培养基中生长至单层。在湿润的 5% 二氧化碳/空气中于 37°C 将处于指数生长期的 HCT116 细胞暴露于不同浓度的测试化合物。暴露于测试化合物之后, 用 0.9% 磷酸盐缓冲盐水洗涤细胞。使用如上所述的 WST-1 细胞增殖试剂测定生长抑制。结果以相对于对照培养物, 被处理的细胞的生长分数表示。测定示例性本发明化合物抗人结肠 HCT116 肿瘤细胞的效力。从这些实验获得的数据总结在表 I 中。

15

表 I: 人结肠 HCT116 肿瘤细胞

实施例	$\text{IC}_{50} (\mu\text{M})$	实施例	$\text{IC}_{50} (\mu\text{M})$
1	5.6	28	8.0
2	6.0	29	17.3
3	14.7	30	15.8
4	7.7	31	9.1
6	20.6	32	3.9
7	5.2	54	17.0
9	21.7	55	4.5
16	3.7	56	5.4
17	5.0	57	3.4
18	13.2	58	5.2
19	5.8	61	1.0
20	5.7	63	1.3

常规鼠肿瘤和人肿瘤异种移植物测定

抑制移植到小鼠内的肿瘤是研究抗肿瘤剂的效力的被接受的方法 (Corbett, 等人, 用于筛选和临床前试验的体内方法; 啮齿动物实体瘤在药物开发中的应用, 在: Anticancer Drug Development Guide: 5 Preclinical Screening, Clinical Trials, and Approval, B. Teicher (ed), Humana Press Inc., Totowa, NJ, Chapter 5, p. 75-99 (1997); (Corbett, 等人, Int. J. Pharmacog., 33, Supplement, 102-122 (1995))。基本上按照 Corbett 在筛选和临床前试验的体内方法; 啮齿动物实体瘤在药物开发中的应用中描述的方法移植鼠肿瘤和人异种移植物。简言之, 使用 12-规格的套针移植物或计数的细胞将鼠肿瘤或人异种移植物皮下植入。套针插入的位置在沿着小鼠侧面的腋窝和腹股沟区的中间。将套针在皮下向上朝着腋窝滑动约 3/4 英寸, 然后排出肿瘤片段, 当取出套针时, 将皮肤捏紧。或者, 将从与等体积的 Matrigel (Becton-Dickinson) 混和的细胞培养物 (1×10⁷ 个细胞) 制备的人肿瘤细胞皮下植入到雄性或雌性裸鼠的 (Charles River) 后腿内。通过静脉内快速浓注 (iv)、腹膜内注射 (ip) 口服管饲法 (po) 来施用在载体中的化合物或单独的载体。在每个实验中, 每一治疗组以及未治疗的对照组由 8-10 只小鼠组成。通过肿瘤体积测定来监测皮下肿瘤反应, 在实验期间内 (60-120 天) 每周测定 20 2 次。用体重作为毒性的一般度量标准。通过下述方法分析皮下肿瘤数据: 在实验期间内, 测定每个治疗组中中值肿瘤重量, 并计算生长延迟, 在该实验中, 生长延迟是与对照肿瘤相比, 达到 500 或 1000 mm³ 的体积所需天数的差异。

基本上如上所述, 在两个单独的实验室中测定实施例 64 的化合物抗多种鼠和人肿瘤的效力。从这些测试中获得的数据总结在表 II 中。在每个实验中测定的参数在下面的段落中总结。

肿瘤重量 (mg) = $(a \times b^2) / 2$, 其中 a = 肿瘤长度 (mm), 且 b = 肿瘤宽度 (mm)。

肿瘤生长延迟 = T - C, 其中 T 是治疗组肿瘤达到预定大小所需的中值时间 (天数), C 是对照组肿瘤达到预定大小所需的中值时间 (天数)。

表 II: 人结肠癌 HT-29

实施例 64	剂量 (mg/kg)	肿瘤生长延迟 (天数)
实验 A		
	30	0+/-2
	60	2+/-2
	80	2+/-2
实验 B		
	30	9+/-4
	60	3+/-4
	80	8+/-3.6

观察到可触摸得到的肿瘤之后，在连续 5 天时间内静脉内施用药物，让动物休息 2 天，再次在连续 5 天时间内静脉内施用化合物。