



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101490036 B

(45) 授权公告日 2013. 07. 17

(21) 申请号 200780015911. X

C07D 409/14 (2006. 01)

(22) 申请日 2007. 05. 04

A61K 31/4178 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 413/14 (2006. 01)

60/797, 954 2006. 05. 05 US

A61P 9/00 (2006. 01)

60/883, 667 2007. 01. 05 US

(56) 对比文件

(85) PCT申请进入国家阶段日

WO 2006/002099 A2, 2006. 01. 05, 权利要求 89-90, 说明书第 6 页和实施例 365-368.

2008. 11. 03

WO 03/000256 A1, 2003. 01. 03, 说明书第 1

(86) PCT申请的申请数据

页第 5 行到第 129 页第 5 行.

PCT/US2007/068262 2007. 05. 04

审查员 李伟

(87) PCT申请的公布数据

W02007/131179 EN 2007. 11. 15

(73) 专利权人 米伦纽姆医药公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 罗伯特·M·斯卡伯勒 宋永宏

照中·J·贾 安贾莉·潘迪

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限

责任公司 11287

代理人 王允方

(51) Int. Cl.

C07D 401/14 (2006. 01)

C07D 417/14 (2006. 01)

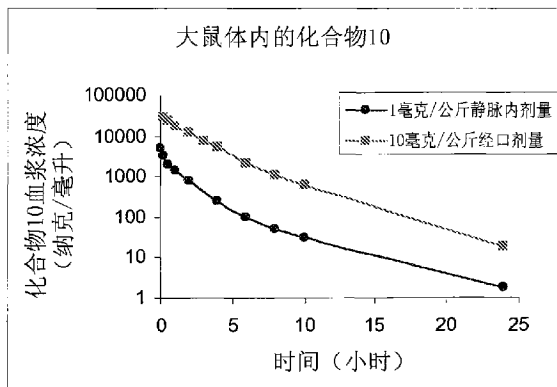
权利要求书1页 说明书68页 附图2页

(54) 发明名称

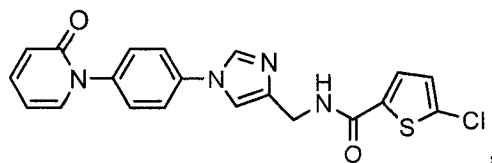
XA 因子抑制剂

(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 化合物和其医药学上可接受的盐、酯和前药, 其为 Xa 因子抑制剂。本发明还涉及用于制造所述化合物的中间体、含有所述化合物的医药组合物、预防或治疗多种以不期望的血栓形成为特征的病症的方法和抑制血液样品凝固的方法。



1. 一种具有下式的化合物：



或其医药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物,其为经分离和经纯化的形式。
3. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中所述医药学上可接受的盐为医药学上可接受的酸加成盐。
4. 根据权利要求 3 所述的化合物,其中所述酸加成盐衍生自无机酸。
5. 根据权利要求 3 所述的化合物,其中所述酸加成盐衍生自有机酸。
6. 一种组合物,其包含医药学上可接受的赋形剂和根据权利要求 1 至 5 中任一权利要求所述的化合物。
7. 一种根据权利要求 1 至 5 中任一权利要求所述的化合物在制备用于预防或治疗哺乳动物的以不期望的血栓形成为特征的病症的药物的用途。
8. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述病症选自以下病症组成的群组:急性冠状动脉综合症;心肌梗塞;不稳定型心绞痛;顽固性心绞痛;溶栓疗法后或冠状动脉血管成形术后发生的梗阻性冠状动脉血栓;血栓介导的脑血管综合症;栓塞性中风;短暂性缺血发作;静脉血栓形成;肺栓塞;凝血病;弥散性血管内凝血;血栓性血小板减少性紫癜;血栓闭塞性脉管炎;与肝素诱发的血小板减少相关的血栓性疾病;与体外循环相关的血栓性并发症;与心导管插入或其它血管内导管插入、主动脉内球囊泵、冠状动脉支架或心脏瓣膜的仪器使用相关的血栓性并发症;和需要安装假肢器官装置 (prosthetic device) 的病症。
9. 根据权利要求 8 所述的用途,其中所述栓塞性中风为血栓性中风。
10. 根据权利要求 8 所述的用途,其中所述静脉血栓形成为深静脉血栓形成。
11. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述病症为急性冠状动脉综合症。
12. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述病症为血栓性中风。
13. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述病症为短暂性缺血发作。
14. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述病症为静脉血栓形成。
15. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述病症为深静脉血栓形成。
16. 一种根据权利要求 1 至 5 中任一权利要求所述的化合物在制备用于抑制血液样品凝固的药物中的用途。

XA 因子抑制剂

[0001] 相关申请案的交叉参考

[0002] 本申请案主张 2007 年 1 月 5 日申请的美国临时申请案第 60/883,667 号和 2006 年 5 月 5 日申请的美国临时申请案第 60/797,954 号依据 35 U. S. C. § 119(e) 的权利,所述申请案皆以全文引用的方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明涉及充当 Xa 因子抑制剂的经取代咪唑化合物。本发明还涉及含有所述经取代咪唑化合物的医药组合物和使用所述化合物或组合物治疗以不期望的血栓形成为特征的病症的方法。本发明还涉及制造本文所述的化合物的方法。

背景技术

[0004] 止血(控制出血)可经由手术方法或因血管收缩和凝固的生理学性质而发生。本发明尤其涉及血液凝固作用和血液凝固作用借以在损伤、炎症、疾病、先天性缺陷、功能障碍或其它破坏后参与维持哺乳动物循环完整性的方式。尽管血小板和血液凝固皆与止血恢复和血栓性疾病相关,但凝固级联反应的某些组分主要负责放大和加速与作为血栓形成和止血中的主要事件的血小板凝集和纤维蛋白沉积相关的过程。

[0005] 凝块形成包括纤维蛋白原转化成纤维蛋白,纤维蛋白在损伤后聚合成网状物以恢复止血。类似过程导致血栓性疾病中的闭合血管。纤维蛋白原转化成血纤蛋白是由血液凝固级联反应中的一连串反应的终产物凝血酶催化。凝血酶也是活化血小板中的关键参与者,从而促进动脉和静脉血流情况下的血栓形成。由于这些原因,已经假定凝血酶的有效调节可引起血栓形成的有效调节。数类目前使用的抗凝剂直接或间接地影响凝血酶(即,普通肝素(unfractionated heparin)、低分子量肝素、类肝素化合物、五糖和 Warfarin)。直接或间接抑制凝血酶活性也已成为临床研发中各种抗凝剂的焦点(由埃里克森(Eriksson)和昆兰(Quinlan),药物(Drugs)11:1411-1429,2006 评述)。

[0006] 凝血酶的前体凝血酶原是由 Xa 因子转化成活性酶。组织因子 /VIIa 因子介导的 Xa 因子产生的区域化活化是由 IXa 因子 /VIIIa 因子复合体增强且促使凝血酶原酶在活化血小板上组装。作为凝血酶原酶复合体的一部分的 Xa 因子是唯一负责血管系统中持续凝血酶形成的酶。Xa 因子是丝氨酸蛋白酶,其为 Xa 因子前体 X 因子的活化形式和钙离子结合性的含有 γ -羧基谷氨酸(GLA)的维生素 K 依赖性凝血因子的成员。与凝血酶作用于包括纤维蛋白原和 PAR 受体(蛋白酶活化受体(Protease activated receptors),柯林(Coughlin),血栓与止血学(J Thrombosis Haemostasis)3:1800-1814,2005)的多种蛋白质底物不同,Xa 因子表现出具有单一生理学底物,即凝血酶原。由于一个 Xa 因子分子可能产生大于 1000 个凝血酶分子(曼(Mann)等人,血栓与止血学(J. Thrombosis. Haemostasis)1:1504-1514,2003),因此直接抑制 Xa 因子以便间接抑制凝血酶的形成可能是有效的抗凝策略。这一断言是基于凝血酶原酶在凝血酶合成中的关键作用和抑制凝血酶原酶将对整个血小板凝集和凝固路径产生显著影响的事实。

[0007] 经活化的诸如 VIIa 因子、IXa 因子或 Xa 因子的蛋白酶自身具有不良的蛋白水解活性。然而,所述蛋白酶组装成辅因子依赖性膜结合复合体则显著增强其催化效率。Xa 因子的这种效应最为显著,其中效率提高 10^5 倍(曼(Mann)等人,血液(Blood)76(1):1-16,1990)。由于血液(1.4 微摩尔浓度的凝血酶原对比 150 纳摩尔浓度的 X 因子)和活化动力学中存在较高浓度的酶原,因此为达成抗凝效应与凝血酶相比需要抑制较少量的 Xa 因子。与凝血酶相比,将 Xa 因子作为治疗目标具有优势的假设的间接证据还可见于预防深静脉血栓形成的临床试验中。在四个矫形外科手术试验中,证明抗凝血酶 III 依赖性 Xa 因子抑制剂磺达肝癸钠(Fondaparinux) 优于依诺肝素(enoxaparin)(抑制凝血酶和 Xa 因子两者的低分子量肝素)(特皮(Turpie)等人,内科医学档案(Archives InternalMedicine)162(16):1833-1840,2002)。因此,已经表明选择性抑制 Xa 因子的化合物可能适用于作为活体外诊断药剂或在某些血栓性病症中用于治疗性投药,例如参见 W094/13693。

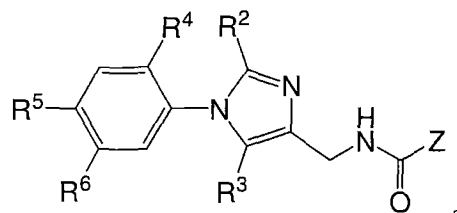
[0008] 已报导数种 Xa 因子抑制剂,其为来源于食血生物体的多肽以及非大型多肽型抑制剂的化合物。其它 Xa 因子抑制剂包括小分子有机化合物,诸如具有脒基取代基的含氮杂环化合物,其中所述化合物的两个官能团可结合于其在 Xa 因子上的两个活性位点。举例来说,W0 98/28269 描述具有末端 $C(=NH)-NH_2$ 基团的吡唑化合物;W0 97/21437 描述经碱性基团取代的苯并咪唑化合物,其经由直链或支链亚烷基、 $-C(=O)$ 或 $-S(=O)_2$ 桥基连接于萘基;W0 99/10316 描述具有经由羧酰胺亚烷基氨基桥连接至 3-脒基苯基的 4-苯基-N-烷基脒基-哌啶和 4-苯氧基-N-烷基脒基-哌啶基团的化合物;且 EP 798295 描述具有经由经取代或未经取代的磺酰胺或羧酰胺桥基连接至脒基萘基的 4-苯氧基-N-烷基脒基-哌啶基团的化合物。

[0009] 存在对调节止血以及预防和治疗血栓形成和血管系统中由凝血酶诱发的其它病理过程(诸如再狭窄和炎症)的有效治疗剂的需求。具体来说,对选择性抑制 Xa 因子或其前体的化合物存在持续需求。需要与先前发现的化合物相比具有不同桥基与官能团的组合的化合物,尤其是选择性或优先结合于 Xa 因子的化合物。需要与凝血酶相比对 Xa 因子具有较高结合度的化合物,尤其是具有良好生物利用度和/或溶解度的那些化合物。

发明内容

[0010] 一方面,本发明提供具有下式的化合物:

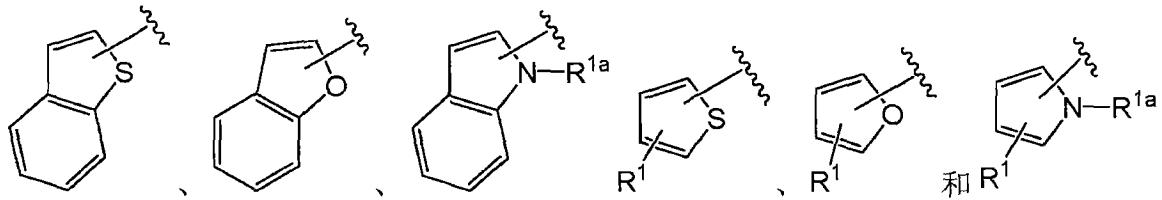
[0011]



(I)

[0012] 在式 (I) 中,符号 Z 选自由以下基团组成的群组:

[0013]

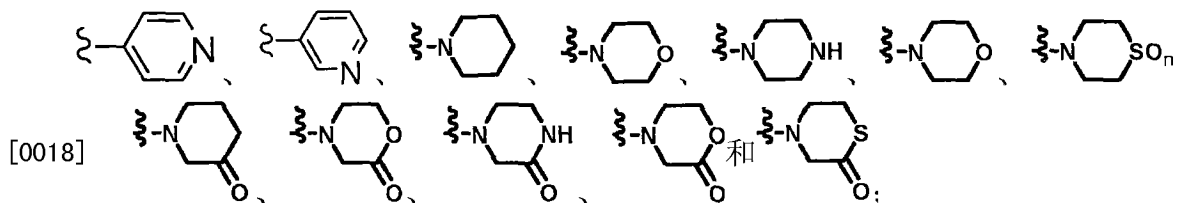


[0014] 符号 R^1 选自由卤素、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基和 C_{2-8} 炔基组成的群组。符号 R^{1a} 为氢或 C_{1-4} 烷基。

[0015] 符号 R^2 和 R^3 独立地选自由以下基团组成的群组：氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 SR^{4a} 、 $S(O)R^{4a}$ 、 $S(O)_2R^{4a}$ 、 COR^{4a} 、 CO_2R^{4a} 、 $CONR^{4a}R^{4b}$ 、 CN 和 $S(O)_2NR^{4a}R^{4b}$ 。

[0016] 符号 R^4 表示独立地选自由以下基团组成的群组的部分：氢、卤素、 OR^{4a} 、 SR^{4a} 、 $S(O)R^{4a}$ 、 $S(O)_2R^{4a}$ 、 $NR^{4a}R^{4b}$ 、 CO_2R^{4a} 、

[0017]

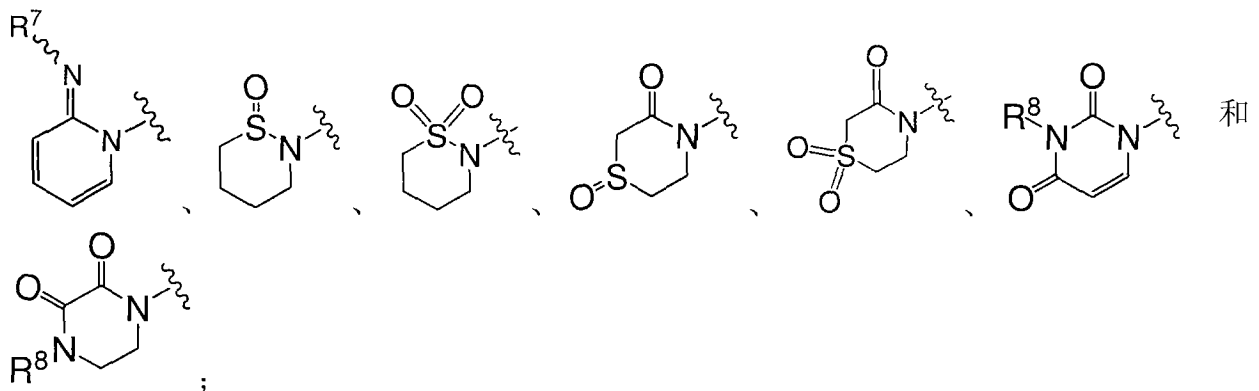


[0018] 其中这些环系统中的每一个视情况经 1 至 3 个取代基取代，所述取代基独立地选自由以下基团组成的群组：卤素、氨基、氧代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、羟基、 C_{1-8} 烷氧基、杂环烷基、杂芳基和杂芳基- C_{1-4} 烷基。

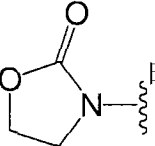
[0020] 符号 R^{4a} 或 R^{4b} 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基，其视情况经 1 至 2 个取代基取代，所述取代基独立地选自由以下基团组成的群组：卤素、羟基、烷氧基、杂环基、氧代基、氨基和羧基。下标 n 为 0 至 2 的整数。

[0021] 符号 R^5 选自由以下基团组成的群组：

[0022]



[0024] 其中这些环系统中的每一个视情况经 1 至 3 个取代基取代,所述取代基独立地选自由以下基团组成的群组:卤素、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 $-NH-C(O)-C_{1-8}$ 烷基、羟基、氨基、

氧代基、 C_{1-8} 烷氧基、杂环烷基、杂芳基和杂芳基 $-C_{1-4}$ 烷基,条件是当 R^5 为  时,则

在 R^5 环的第 5 位上不可存在烷基(或经取代的烷基)取代基。

[0025] 意外的是,已发现包括具有至少一个外键(exo bond)(即 $=O$ 、 $=N-R$ 、 $=S$)且经由氮原子连接的 R^5 环基团会提供改良的药物代谢动力学性质。

[0026] 符号 R^6 选自由氢、卤素和 C_{1-4} 烷基组成的群组。

[0027] 符号 R^7 选自由氢、 C_{1-4} 烷基、氰基、视情况经取代的苯基和 $C(O)R^9$ 组成的群组,其中 R^9 为 C_{1-4} 烷基或氨基。

[0028] 符号 R^8 选自由氢和 C_{1-4} 烷基组成的群组。

[0029] 波形线指示连接分子其余部分的点。

[0030] 本发明还涵盖式 I 化合物的医药学上可接受的盐、酯和前药。

[0031] 本发明进一步提供经纯化形式的化合物、化学中间体、医药组合物和预防或治疗哺乳动物的以不期望的血栓形成为特征的病症的方法,所述方法包含将治疗有效量的本发明的化合物投与哺乳动物的步骤。所述病症包括(但不限于)急性冠状动脉综合症;心肌梗塞;不稳定型心绞痛;顽固性心绞痛;溶栓疗法后或冠状动脉血管成形术后发生的梗阻性冠状动脉血栓;血栓介导的脑血管综合症;栓塞性中风;血栓性中风;短暂性缺血发作;静脉血栓形成;深静脉血栓形成;肺栓塞;凝血病;弥散性血管内凝血;血栓性血小板减少性紫癜;血栓闭塞性脉管炎;与肝素诱发的血小板减少相关的血栓性疾病;与体外循环相关的血栓性并发症;与诸如心导管插入或其它血管内导管插入、主动脉内球囊泵、冠状动脉支架或心脏瓣膜的仪器使用相关的血栓性并发症;需要安装假肢器官装置(prosthetic device)的病症等。

[0032] 本发明进一步提供抑制血液样品凝固的方法,其包含使所述样品与本发明的化合物接触。

附图说明

[0033] 图 1 展示在静脉内投与 $1mg/kg$ (●) 和经口投与 $10mg/kg$ (■) 后,雄性斯普雷格-多利(Sprague-Dawley)大鼠体内化合物 10 的平均血浆浓度-时间曲线($n = 3$ 只/

组)。使用 LC/MS/MS 测量血浆样品。

[0034] 图 2 为在静脉内投与 1mg/kg (●) 和经口投与 5mg/kg (■) 后, 雄性比格犬 (beagle dog) 体内化合物 10 的平均血浆浓度 - 时间曲线 (n = 3 只 / 组)。使用 LC/MS/MS 测量血浆样品。

[0035] 图 3 展示在静脉内投与 1mg/kg (●) 和经口投与 5mg/kg (■) 后, 雄性恒河猴 (rhesus monkey) 体内化合物 10 的平均血浆浓度 - 时间曲线 (n = 3 只 / 组)。使用 LC/MS/MS 测量血浆样品。

具体实施方式

[0036] 1. 缩写和定义

[0037] 除非另有说明, 否则单独或作为另一取代基的部分的术语“烷基”意谓具有指定碳原子数 (即 C_{1-8} 意谓 1 至 8 个碳) 的直链或支链烃基。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基等。术语“烯基”是指具有一个或一个以上、优选 1 至 3 个双键的不饱和烷基。类似地, 术语“炔基”是指具有一个或一个以上、优选 1 至 3 个三键的不饱和烷基。所述不饱和烷基的实例包括乙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-丙炔基和 3-丙炔基、3-丁炔基以及高碳同系物和异构物。

[0038] 术语“环烷基”是指具有指定环原子数 (例如 C_{3-6} 环烷基) 且在环顶点之间完全饱和的烃环。术语“环烯基”是指在环顶点之间具有至少一个烯基不饱和点的环烷基。术语“环炔基”是指在环顶点之间具有至少一个炔基不饱和点的环烷基。当“环烷基”与“烷基”组合使用 (如 C_{3-5} 环烷基 - 烷基) 时, 环烷基部分打算具有指定碳原子数 (例如 3 至 5 个碳原子), 而烷基部分为具有 1 至 3 个碳原子的亚烷基部分 (例如 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2CH_2-$)。

[0039] 单独或作为另一取代基的部分的术语“亚烷基”意谓如由 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 例示的衍生自烷烃的二价基团。烷基 (或亚烷基) 通常具有 1 至 24 个碳原子, 在本发明中, 具有 10 个或更少碳原子的那些基团是优选的。“低碳烷基”或“低碳亚烷基”为通常具有 4 个或更少碳原子的短链烷基或亚烷基。

[0040] 除非另有说明, 否则烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基和亚烷基是指经取代和未经取代的基团两者, 其中一个或一个以上、诸如 1 至 5 个氢原子经独立地选自以下基团组成的群组的取代基置换: $=O$ 、 $=S$ 、酰基 ($-C(O)-R$)、酰氧基 ($-O-C(O)-R$)、烷氧基、烷氧基氨基 ($-NH-O-$ 烷基)、羟基氨基 ($-NH-OH$)、氨基、经取代的氨基 (诸如 $-NH_2$, 其中一个或一个以上氢可视情况经另一适当基团置换, 诸如烷基氨基和二烷基氨基, 或其中氨基可为环胺)、芳基、杂环基、叠氮基 ($-N_3$)、羧基 ($-C(O)OH$)、烷氧基羰基 ($-C(O)-O-$ 烷基)、酰胺基 ($-C(O)-$ 氨基)、氰基 ($-CN$)、环烷基、环烯基、卤素、羟基、硝基、磺酰基氨基 ($-N(R)-S(O)_2-OR$)、氨基磺酰基 ($-S(O)_2-$ 氨基)、硫烷基 ($-S-R$)、亚磺酰基 ($-S(O)-R$)、磺酰基 ($-S(O)_2-R$) 和磺酸 ($-S(O)_2-OH$), 其中 R 可各自独立地为氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环。

[0041] 术语“烷氧基”、“烷基氨基”和“烷基硫基” (或硫基烷氧基) 以其常规意义使用且是指分别经由氧原子 ($-O-$ 烷基)、氨基或硫原子 ($-S-$ 烷基) 连接于分子其余部分的那些烷

基。另外,对于二烷基氨基(通常提供成 $-NR^aR^b$ 或其变体,其中 R^a 和 R^b 独立地为烷基或经取代烷基)来说,烷基部分可相同或不同且还可与各自所连接的氮原子组合形成 3-7 元环。因此,表示为 $-NR^aR^b$ 的基团打算包括具有 3 至 6 个碳原子且视情况包括额外杂原子(诸如 O、S 和 N)的环胺,其包括(但不限于)哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、氮杂环丁烷基等。

[0042] 除非另有说明,否则单独或作为另一取代基的部分的术语“卤代”或“卤素”意谓氟、氯、溴或碘原子。另外,诸如“卤代烷基”的术语打算包括单卤代烷基和至多具有所允许的最大卤素数的多卤代烷基。举例来说,术语“ C_{1-8} 卤代烷基”打算包括三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。

[0043] 术语“羟基”是指 $-OH$ 基团。

[0044] 除非另有说明,否则术语“芳基”意谓含有 6 至 14 个碳原子的多不饱和芳香族烃基,其可为单环或稠合在一起或共价键联的多个环(至多三个环)。术语“杂芳基”是指含有 1 至 5 个选自 N、O 和 S 的杂原子的芳基(或芳环),其中氮和硫原子视情况经氧化,且氮原子视情况经季铵化。杂芳基可经由杂原子或经由碳原子连接于分子的其余部分且可含有 5 至 10 个碳原子。芳基的非限制性实例包括苯基、萘基和联苯基,而杂芳基的非限制性实例包括 1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、1-吡唑基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、苯并吡唑基、5-吡啶基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和 6-喹啉基。如果未特定说明,那么用于上文提到的芳基和杂芳基环系统中的每一个的取代基选自下文所述的可接受的取代基的群组。

[0045] 为简便起见,术语“芳基”在与其它术语组合使用(例如芳氧基、芳基硫氧基、芳基烷基)时包括如上文所定义的芳基和杂芳基环两者。因此,术语“芳基烷基”打算包括芳基连接于烷基的那些基团(例如苯甲基、苯乙基、吡啶基甲基等)。

[0046] 术语“杂环”或“杂环基”或“杂环状”是指含有至少一个硫、氮或氧杂原子的饱和或不饱和非芳香族环基团。各杂环可在任何可用环碳或杂原子处连接。各杂环都可具有一个或一个以上环。当存在多个环时,其可稠合在一起或共价键联。各杂环必须含有至少一个选自氮、氧或硫的杂原子(通常 1 至 5 个杂原子)。这些基团优选含有 1-10 个碳原子、0-5 个氮原子、0-2 个硫原子和 0-2 个氧原子。这些基团更优选含有 0-3 个氮原子、0-1 个硫原子和 0-1 个氧原子。

[0047] 杂环和杂芳基的非限制性实例包括吡啶、嘧啶、吡嗪、吗啉-3-酮、哌嗪-2-酮、吡啶-2-酮、哌啶、吗啉、哌嗪、异噁唑、异噻唑、吡唑、咪唑、噁唑、噻唑、异噁唑啉、吡啶啉、咪唑啉、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、1,3,4-噁二唑、1,3,4-噻二唑、1,2,4-噁二唑、1,2,4-噻二唑、吡唑-5-酮、吡咯烷-2,5-二酮、咪唑烷-2,4-二酮、吡咯烷、吡咯、呋喃、噻吩等。

[0048] 术语“杂环烷基”是指亚烷基-杂环基团,其中杂环和亚烷基两者如上文所定义。

[0049] 在一些实施例中,以上术语(例如“芳基”和“杂芳基”)将包括指定基团的经取代和未经取代形式。下文提供各类型基团的优选取代基。为简便起见,术语芳基和杂芳基将是指如下文所提供的经取代或未经取代的型式。

[0050] 芳基、杂芳基和杂环基的取代基有许多种且通常选自:卤素、 $-OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、-

NR' R''、-SR'、-R'、-CN、-NO₂、-CO₂R'、-CONR' R''、-C(O)R'、-OC(O)NR' R''、-NR'' C(O)R'、-NR'' C(O)₂R'、-NR' -C(O)NR'' R'''、-NH-C(NH₂) = NH、-NR' C(NH₂) = NH、-NH-C(NH₂) = NR'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR' R''、-NR' S(O)₂R''、-N₃、全氟(C₁-C₄)烷氧基和全氟(C₁-C₄)烷基,取代基数目在零至环系统开放价态的总数的范围内;且其中R'、R''和R'''独立地选自氢、C₁₋₈烷基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、未经取代的芳基和杂芳基、(未经取代的芳基)-C₁₋₄烷基和未经取代的芳氧基-C₁₋₄烷基。其它适当取代基包括经由1-4个碳原子的亚烷基连接子(tether)连接于环原子的以上芳基取代基中的每一个。这组取代基还用以描述用于视情况经取代的苯基的取代基。

[0051] 两个在芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基可视情况经式 -T-C(O)-(CH₂)_q-U- 的取代基置换,其中T和U独立地为-NH-、-O-、-CH₂-或单键,且q为0至2的整数。或者,两个在芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基可视情况经式 -A-(CH₂)_r-B- 的取代基置换,其中A和B独立地为-CH₂-、-O-、-NH-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR' -或单键,且r为1至3的整数。如此形成的新环的单键之一可视情况经双键置换。或者,两个在芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基可视情况经式 -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t- 的取代基置换,其中s和t独立地为0至3的整数,且X为-O-、-NR' -、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-或-S(O)₂NR' -。-NR' -和-S(O)₂NR' -中的取代基R'选自氢或未经取代的C₁₋₆烷基。

[0052] “氨基”是指-NH₂基团,且除非另有说明,否则也指“经取代的氨基”。

[0053] “经取代的氨基”是指-NR' R''基团,其中R'和R''独立地选自自由以下基团组成的群组:氢、烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、环烯基、杂芳基、杂环基、-SO₂-烷基、-SO₂-烯基、-SO₂-环烷基、-SO₂-环烯基、-SO₂-芳基、-SO₂-杂芳基和-SO₂-杂环基,且其中R'和R''视情况与其所结合的氮一起连接形成杂环或经取代的杂环基团,条件是R'和R''不同时为氢,且其中烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基和杂环基如本文所定义。当R'为氢且R''为烷基时,经取代的氨基在本文中有时称为烷基氨基。当R'和R''为烷基时,经取代的氨基在本文中有时称为二烷基氨基。当提及单取代氨基时,意谓R'或R''为氢但不同时为氢。当提及二取代氨基时,意谓R'和R''都不是氢。

[0054] “羰基”是指等效于-C(=O)-的二价基团-C(O)-。

[0055] “氰基”是指-CN基团。

[0056] “氧代基”是指原子(=O)或(-O⁻)。

[0057] 如本文中所示,术语“杂原子”打算包括氧(O)、氮(N)、硫(S)和硅(Si)。

[0058] 术语“医药学上可接受的盐”打算包括活性化合物的盐,其是视本文中所述的化合物上存在的特定取代基而定,用相对无毒的酸或碱制备而来。当本发明的化合物含有相对酸性的官能团时,可通过使所述化合物的中性形式与足量的所需碱单独接触或在适当惰性溶剂中接触而获得碱加成盐。衍生自医药学上可接受的无机碱的盐的实例包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐、铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、锰盐、亚锰盐、钾盐、钠盐、锌盐等。衍生自医药学上可接受的有机碱的盐包括伯胺、仲胺和叔胺(包括经取代的胺、环胺、天然存在的胺等)的盐,诸如精氨酸、甜菜碱、咖啡碱、胆碱、N,N'-二苯甲基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、葡糖胺、组氨酸、海卓胺、异丙胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因(procaine)、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、缓血酸胺等的盐。当本发明的化合

物含有相对碱性的官能团时,可通过使所述化合物的中性形式与足量的所需酸单独接触或在适当惰性溶剂中接触而获得酸加成盐。医药学上可接受的酸加成盐的实例包括衍生自如以下各酸的无机酸的酸加成盐:盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、单氢碳酸、磷酸、单氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、单氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等;以及衍生自如以下各酸的相对无毒的有机酸的盐:乙酸、丙酸、异丁酸、丙二酸、苯甲酸、丁二酸、辛二酸、富马酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯基磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲烷磺酸等。还包括氨基酸盐,诸如精氨酸盐等;和如葡糖醛酸或半乳糖醛酸等有机酸的盐(例如参见伯格.S.M. (Berge, S.M.) 等人,“医药盐”(“Pharmaceutical Salts”),药学杂志 (Journal of Pharmaceutical Science),1977, 66,1-19)。本发明的某些特定化合物含有使得化合物可转化成碱加成盐或酸加成盐的碱性和酸性两种官能团。

[0059] 化合物的中性形式可通过使盐与碱或酸接触且以常规方式分离母体化合物而再生。母型化合物在某些物理性质(诸如于极性溶剂中的溶解度)方面不同于各种盐形式,但在其它方面盐等效于用于本发明目的母型化合物。

[0060] 除盐形式外,本发明还提供酯形式的化合物。举例来说,在本发明的化合物中存在羧酸(-COOH)或醇基团的情况下,可使用医药学上可接受的羧酸衍生物的酯(诸如甲酯、乙酯或特戊酰氧基甲酯)或醇的酰基衍生物的酯(诸如乙酸酯或马来酸酯)。本发明包括在所属领域中已知用于改变溶解度或水解特征以使用作缓释或前药调配物的那些酯和酰基。

[0061] 除盐形式外,本发明还提供前药形式的化合物。本文中所述的化合物的前药为易于在生理条件下经历化学变化以提供本发明化合物的那些化合物。另外,前药可通过化学或生物化学方法在离体环境中转化成本发明的化合物。举例来说,当将前药放置于含有适当酶或化学试剂的透皮贴片储集层中时,前药可缓慢转化成本发明的化合物。

[0062] 本发明的某些化合物可以未溶剂化形式以及包括水合形式的溶剂化形式存在。一般来说,溶剂化形式等效于未溶剂化形式且打算涵盖在本发明的范围内。本发明的某些化合物可以多晶或非晶形式存在。一般来说,对于本发明所涵盖的用途来说,所有物理形式是等效的且打算属于本发明的范围内。

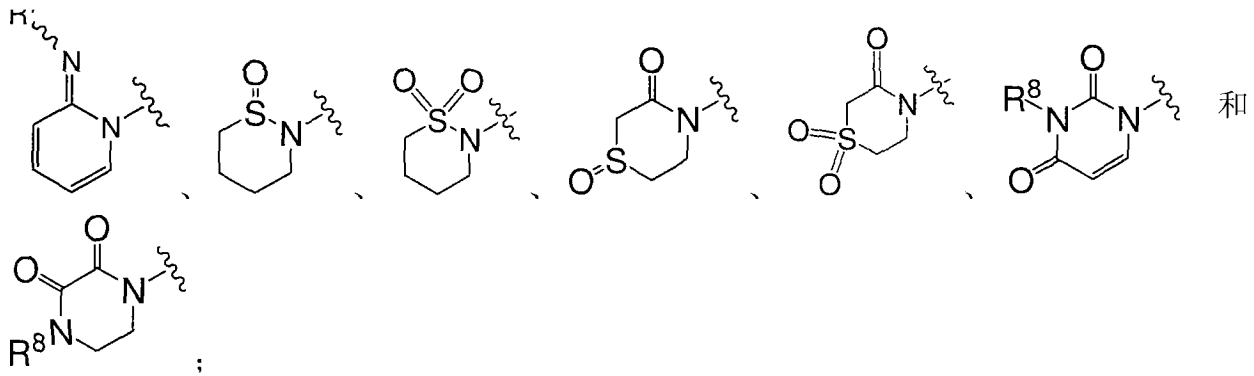
[0063] 本发明的某些化合物具有不对称碳原子(光学中心)或双键;外消旋物、非对映异构物、几何异构物、区位异构物和个别异构物(例如单独对映异构物)全部打算涵盖在本发明的范围内。本发明的化合物也可在构成所述化合物的一个或一个以上原子处含有不自然比例的原子同位素。举例来说,化合物可经诸如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)的放射性同位素放射性标记。不论是否具有放射性,本发明的化合物的所有同位素变化都打算涵盖在本发明的范围内。

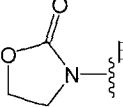
[0064] 2. 本发明的实施例

[0065] a. 化合物

[0066] 一方面,本发明提供具有下式的化合物:

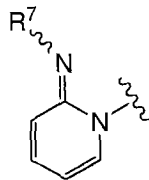
[0067]



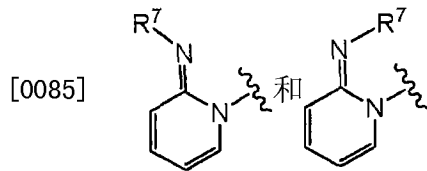
[0081] 其中这些环系统中的每一个视情况经 1 至 3 个取代基取代,所述取代基独立地选自以下基团组成的群组:卤素、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 $-NH-C(O)-C_{1-8}$ 烷基、羟基、氨基、氧代基、 C_{1-8} 烷氧基、杂环烷基、杂芳基和杂芳基 $-C_{1-4}$ 烷基,条件是当 R^5 为  时,则在 R^5 环的第 5 位上不可存在烷基(或经取代的烷基)取代基。

[0082] 以上展示为如下结构的结构

[0083]



[0084] 包括顺式和反式异构物,即,



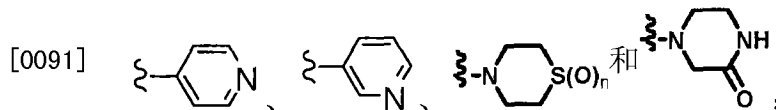
[0086] 符号 R^6 选自由氢、卤素和 C_{1-4} 烷基组成的群组。

[0087] 符号 R^7 选自由氢、 C_{1-4} 烷基、氰基、视情况经取代的苯基和 $C(O)R^9$ 组成的群组,其中 R^9 为 C_{1-4} 烷基或氨基。

[0088] 符号 R^8 选自由氢和 C_{1-4} 烷基组成的群组。

[0089] 波形线指示连接分子其余部分的点。本发明还涵盖式 (I) 化合物的医药学上可接受的盐、酯和前药。

[0090] 本发明的许多特定实施例具有上式。在一组实施例中, R^2 、 R^3 和 R^6 为氢。在一组实施例中, R^2 选自由以下基团组成的群组:卤素、 C_{1-4} 烷基、 SR^{4a} 、 $S(O)R^{4a}$ 、 $S(O)_2R^{4a}$ 、 COR^{4a} 、 CO_2R^{4a} 、 $CONR^{4a}R^{4b}$ 、 CN 和 $S(O)_2NR^{4a}R^{4b}$ 。在一组实施例中, R^2 选自由氢、甲基、 $-S-$ 甲基、 $-S(O)-$ 甲基和 $-S(O)_2-$ 甲基组成的群组。在一组实施例中, R^3 为氢或甲基。在一组实施例中, R^6 为氢或氟。在一组实施例中, R^4 选自由以下基团组成的群组:氢、卤素、 OR^{4a} 、 $S(O)R^{4a}$ 、 $S(O)_2R^{4a}$ 、 $NR^{4a}R^{4b}$ 、 CO_2R^{4a} 、

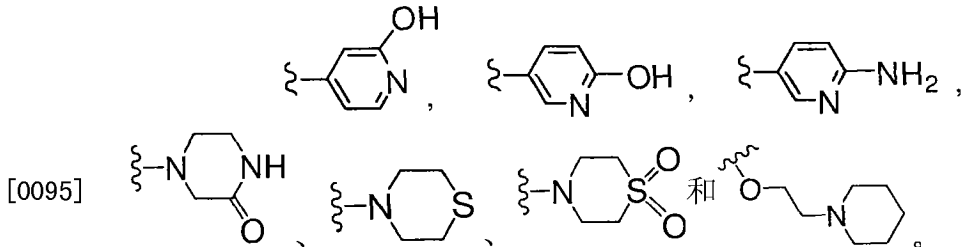


[0092] 其中这些环系统中的每一个视情况经 1 至 3 个取代基取代,所述取代基独立地选

自由以下基团组成的群组：卤素、氨基、氧代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、羟基、 C_{1-8} 烷氧基、杂环烷基、杂芳基和杂芳基- C_{1-4} 烷基；且 R^{4a} 或 R^{4b} 各自独立地为氢或 C_{1-4} 烷基，其视情况经羟基、烷氧基或杂环基取代，且波形线指示连接分子其余部分的点。下标 n 为 0、1 和 2。

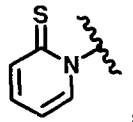
[0093] 在一实施例中， R^4 选自由以下基团组成的群组：氢、羟基、氟、 $S(O)CH_3$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、 $NH(CH_2)_2OH$ 、 $-C(O)_2CH_3$ 、 $-O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、

[0094]



[0096] 在另一组实施例中， R^5 为

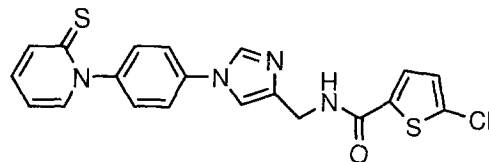
[0097]



[0098] 其视情况经 1 至 3 个取代基取代，所述取代基独立地选自由以下基团组成的群组：卤素、氨基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、羟基、 C_{1-8} 烷氧基、杂环烷基、杂芳基和杂芳基- C_{1-4} 烷基。

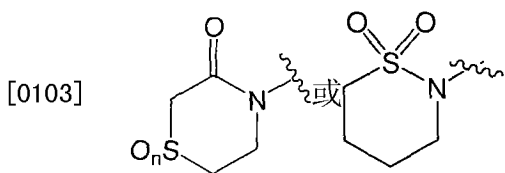
[0099] 在另一实施例中，本发明涵盖具有下式的化合物：

[0100]



[0101] 和其医药学上可接受的盐、酯和前药。

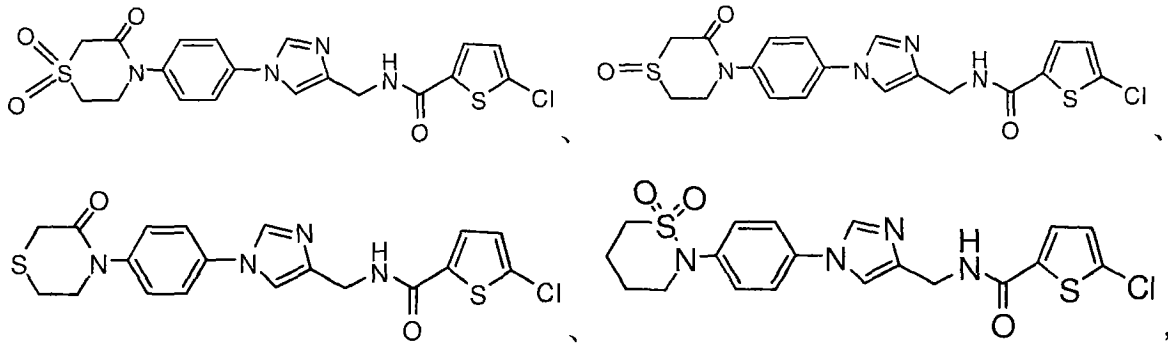
[0102] 在另一组实施例中， R^5 为



[0104] 其视情况经 1 至 3 个取代基取代，所述取代基独立地选自由以下基团组成的群组：卤素、氨基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、羟基、 C_{1-8} 烷氧基、杂环烷基、杂芳基和杂芳基- C_{1-4} 烷基；且下标 n 为 0、1 或 2。

[0105] 在另一实施例中，本发明涵盖具有下式的化合物：

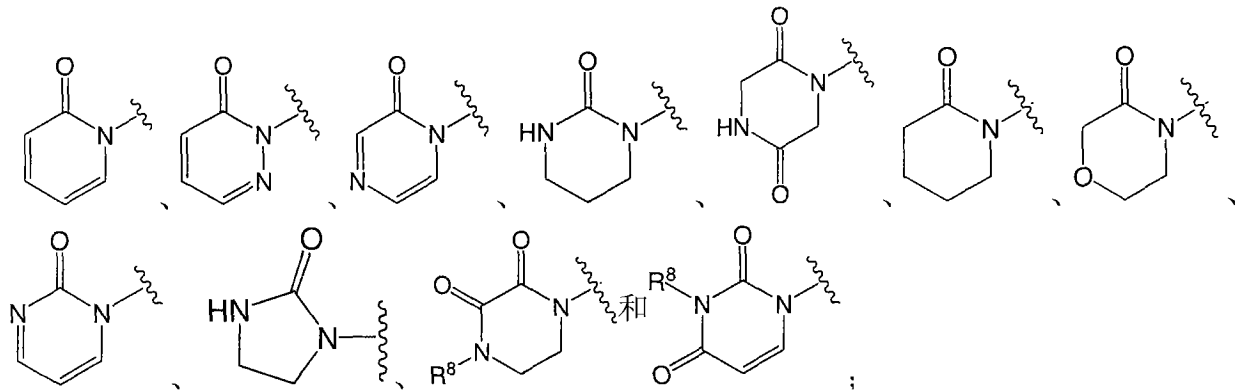
[0106]



[0107] 和其医药学上可接受的盐、酯和前药。

[0108] 在另一组实施例中，R⁵ 选自由以下基团组成的群组：

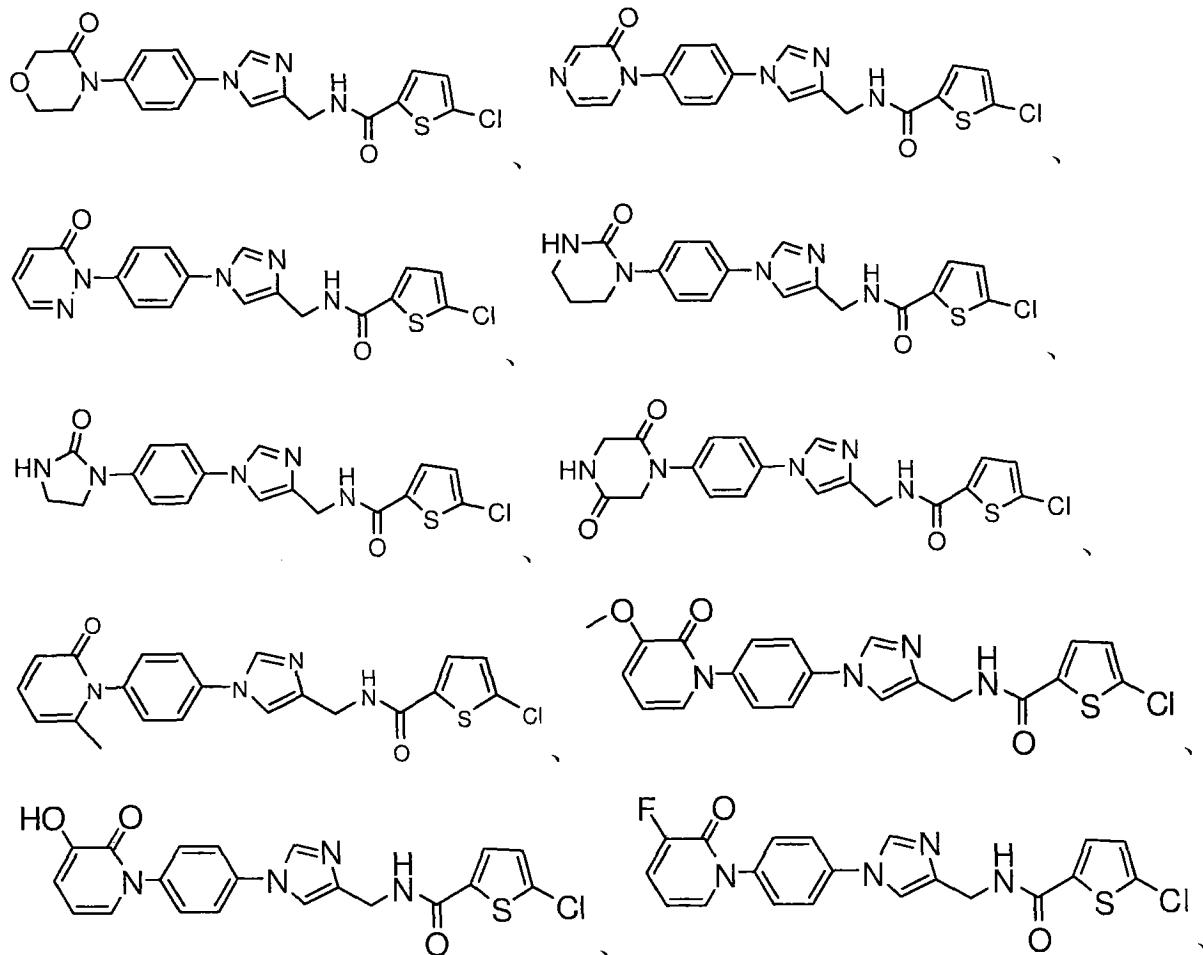
[0109]



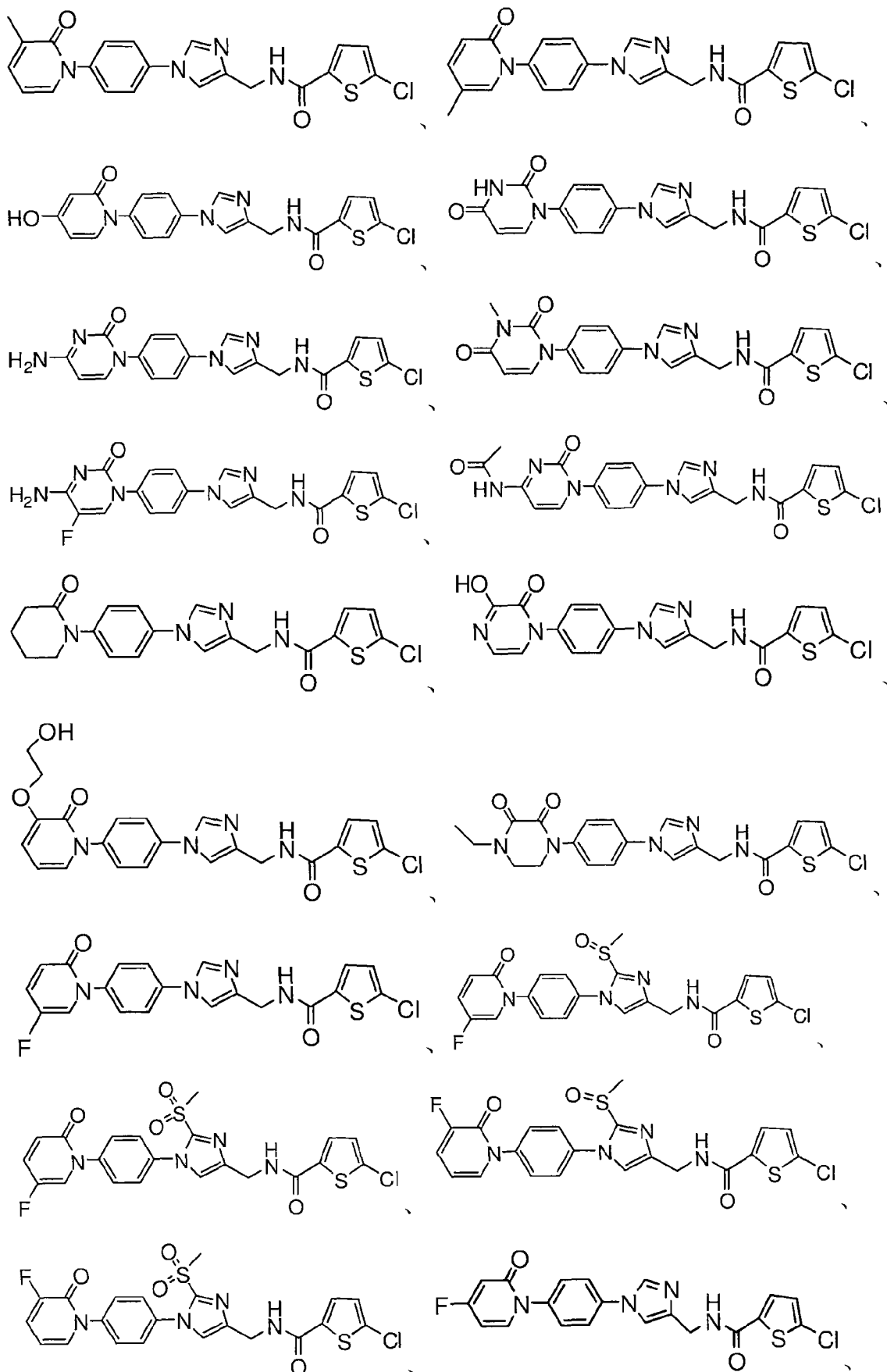
[0110] 其中这些环系统中的每一个视情况经 1 至 3 个取代基取代，所述取代基独立地选自由以下基团组成的群组：卤素、C₁₋₈ 烷基、-NH-C(O)-C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 卤代烷基、羟基、氨基、氧代基、C₁₋₈ 烷氧基、杂环烷基、杂芳基和杂芳基 -C₁₋₄ 烷基且 R⁸ 为氢或 C₁₋₄ 烷基。

[0111] 在另一实施例中，本发明涵盖具有选自由以下组成的群组的结构式的化合物：

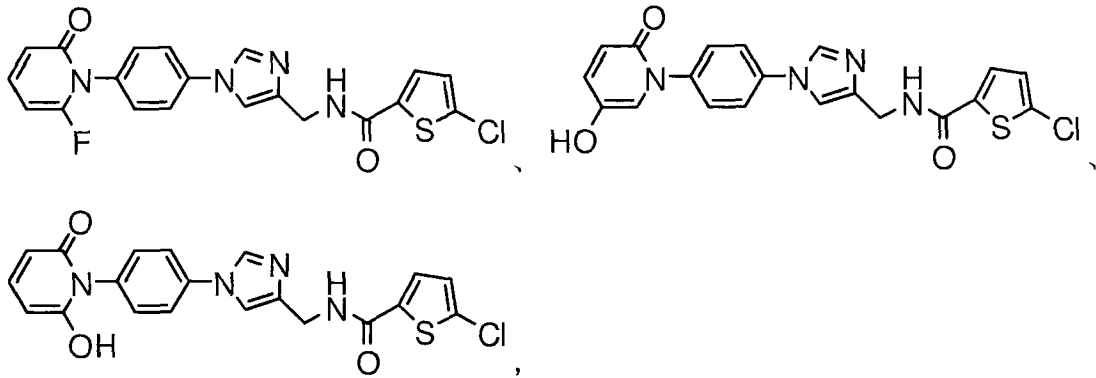
[0112]



[0113]



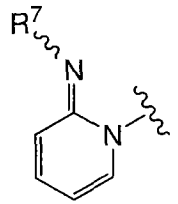
[0114]



[0115] 和其医药学上可接受的盐、酯和前药。

[0116] 在一组实施例中， R^5 为

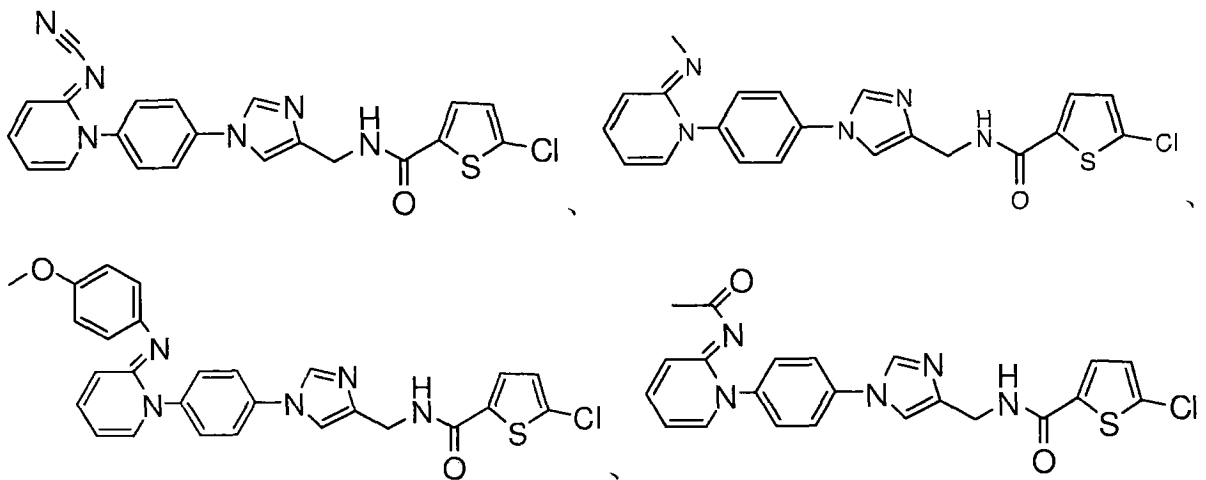
[0117]



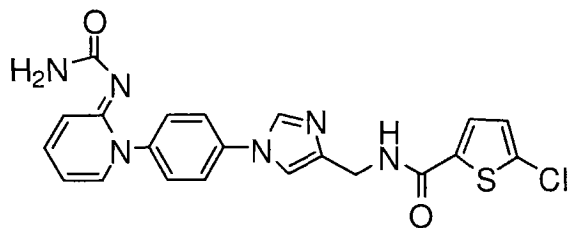
[0118] 其中 R^7 选自由氢、 C_{1-4} 烷基、氰基、视情况经取代的苯基和 $C(O)R^9$ 组成的群组。 R^9 为 C_{1-4} 烷基或氨基。

[0119] 在那些实施例中，本发明包括选自以下各物的化合物：

[0120]

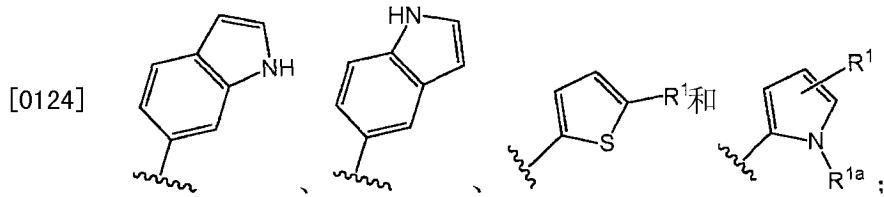


[0121]



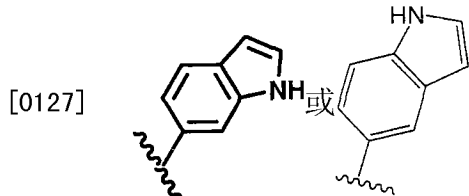
[0122] 和其医药学上可接受的盐、酯和前药。

[0123] 在一组实施例中, Z 选自由以下基团组成的群组:

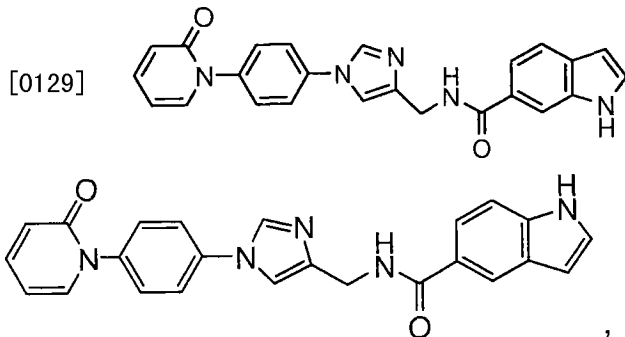


[0125] 且 R¹ 为卤素或 C₂₋₈ 炔基且 R^{1a} 为氢或甲基。

[0126] 在另一组实施例中, Z 为:



[0128] 在另一实施例中, 本发明涵盖具有下式的化合物:

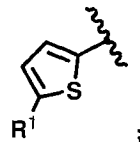


或

[0130] 和其医药学上可接受的盐、酯和前药。

[0131] 在另一组实施例中, Z 为:

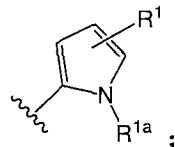
[0132]



[0133] 且 R¹ 为卤素或 C₂₋₈ 炔基。

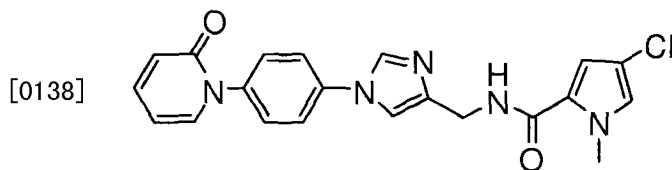
[0134] 在另一组实施例中, Z 为:

[0135]

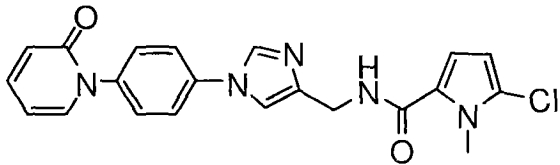


[0136] 其中 R¹ 为卤素或 C₂₋₈ 炔基且 R^{1a} 为氢或甲基。

[0137] 本发明涵盖具有下式的化合物:



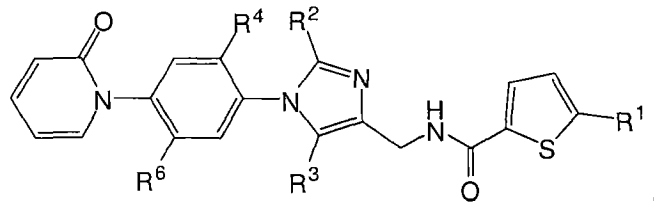
或



[0139] 和其医药学上可接受的盐、酯和前药。

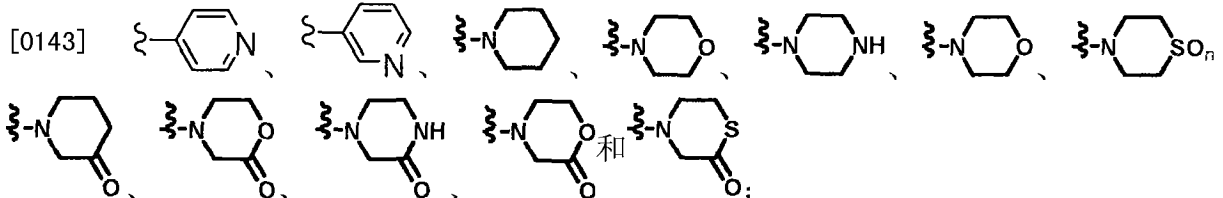
[0140] 在另一组实施例中,化合物具有下式:

[0141]



(II)

[0142] 关于式 (II), R^1 选自由卤素、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基和 C_{2-8} 炔基组成的群组; R^2 和 R^3 独立地选自由以下基团组成的群组: 氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 SR^{4a} 、 $S(O)R^{4a}$ 和 $S(O)_2R^{4a}$; 且 R^4 选自由以下基团组成的群组: 氢、卤素、 OR^{4a} 、 SR^{4a} 、 $S(O)R^{4a}$ 、 $S(O)_2R^{4a}$ 、 $NR^{4a}R^{4b}$ 、 CO_2R^{4a} 、



[0144] 其中这些环系统中的每一个视情况经 1 至 3 个取代基取代,所述取代基独立地选自由以下基团组成的群组: 卤素、氨基、氧代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、羟基、 C_{1-8} 烷氧基、杂环烷基、杂芳基和杂芳基- C_{1-4} 烷基;

[0145] R^{4a} 或 R^{4b} 各自独立地为氢或 C_{1-4} 烷基,其视情况经 1 至 2 个取代基取代,所述取代基独立地选自由以下基团组成的群组: 卤素、羟基、烷氧基、杂环基、氧代基、氨基和羧基;

[0146] R^6 选自由氢、卤素和 C_{1-4} 烷基组成的群组;

[0147] 下标 n 为 0 至 2 的整数;

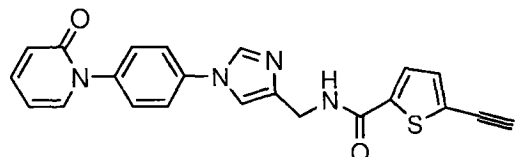
[0148] 波形线指示连接分子其余部分的点;

[0149] 和其医药学上可接受的盐、酯和前药。

[0150] 在另一组实施例中, R^1 为 C_{2-8} 炔基。

[0151] 在另一实施例中,化合物具有下式:

[0152]

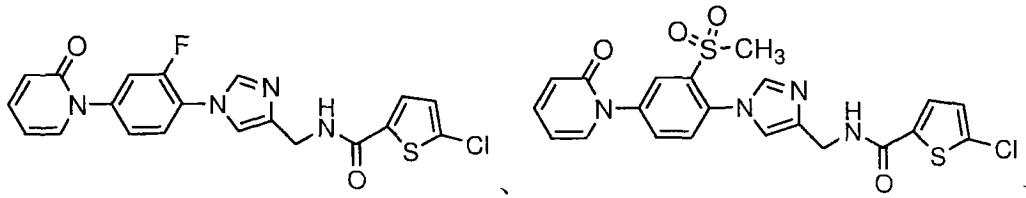


[0153] 且本发明涵盖其医药学上可接受的盐、酯和前药。

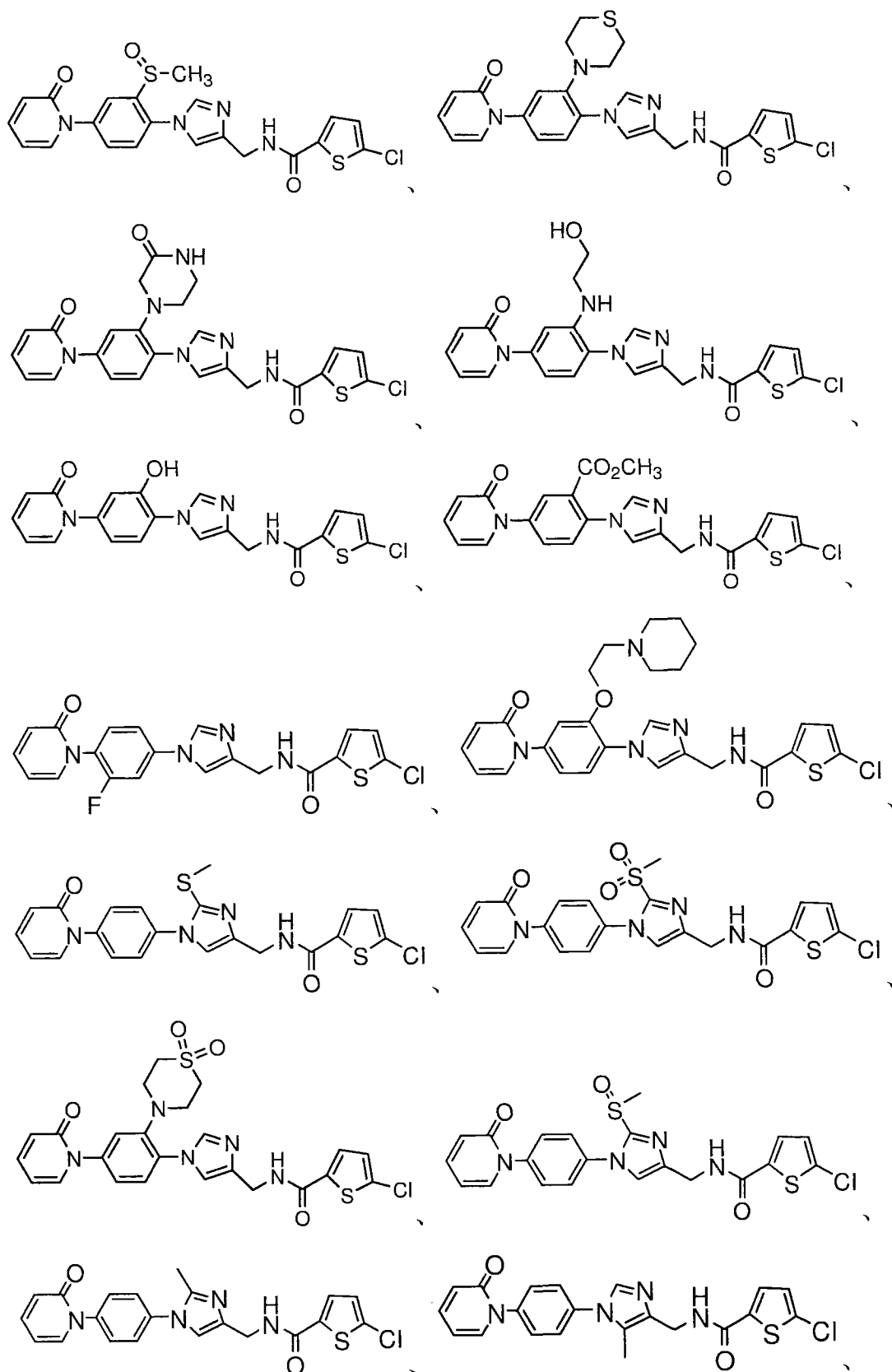
[0154] 在另一组实施例中, R^1 为卤素。

[0155] 在另一实施例中,化合物选自由以下各物组成的群组:

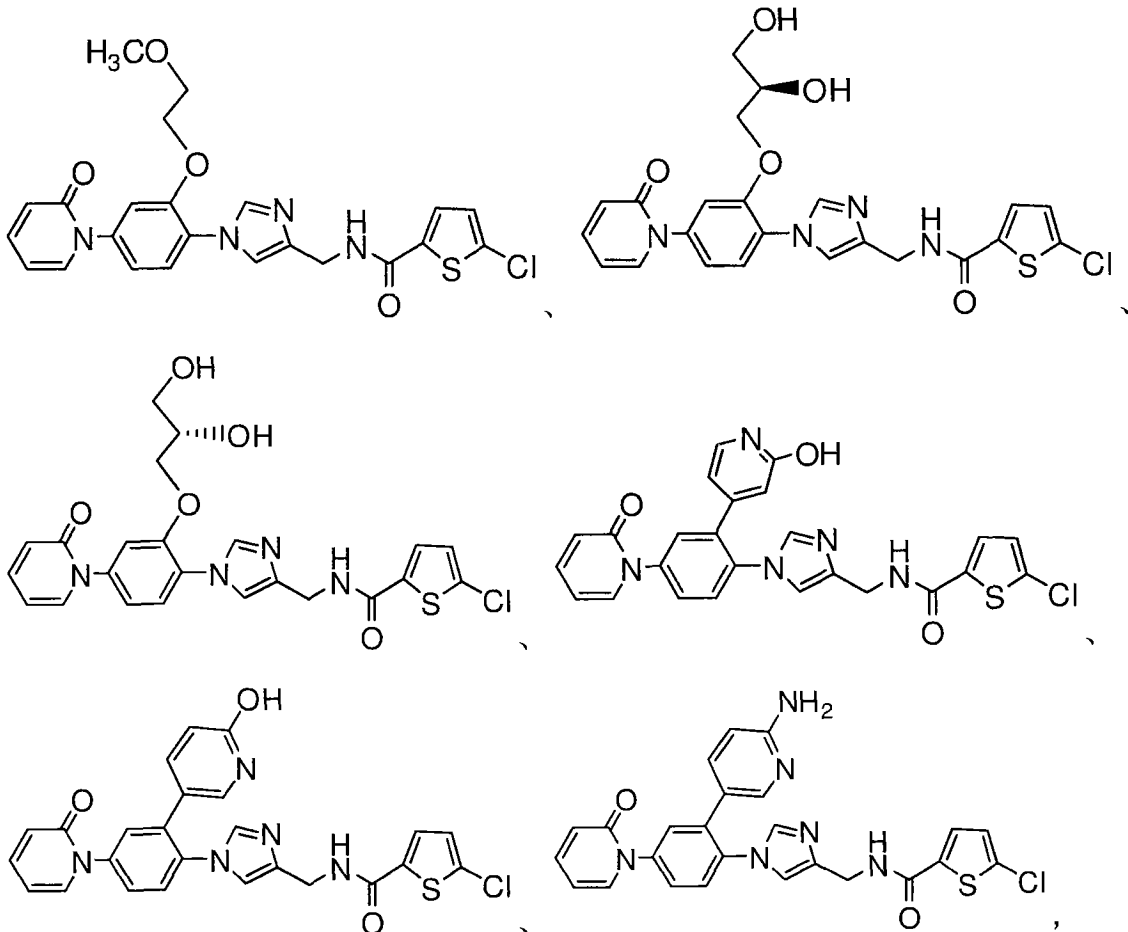
[0156]



[0157]



[0158]

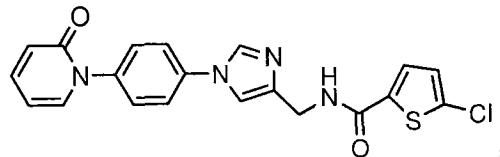


[0159] 和其医药学上可接受的盐、酯和前药。

[0160] 在另一组实施例中， R^4 为氢。

[0161] 在另一实施例中，化合物具有下式：

[0162]



[0163] 和其医药学上可接受的盐、酯和前药。

[0164] 在另一组实施例中，本发明的化合物为经分离和经纯化的形式。

[0165] 在本发明内，在以下实例中所提供的化合物以及其医药学上可接受的盐、酯和前药各自为优选实施例。式 (I) 化合物的优选实施例包括：

[0166] 5-氯-N-((1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺；

[0167] 5-氯-N-((1-(4-(3-氧代吗啉基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺；

[0168] 5-氯-N-((1-(4-(2-氧代吡嗪-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺；

[0169] 5-氯-N-((1-(4-(6-氧代哒嗪-1(6H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺；

[0170] 5-氯-N-((1-(4-(2-氧代-6-甲基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;

[0171] 5-氯-N-((1-(4-(3-氧代硫代吗啉基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;

[0172] 5-氯-N-((1-(4-(1,1-二氧化-3-氧代硫代吗啉基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;

[0173] 5-氯-N-((1-(4-(1,3-二氧化硫代吗啉基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;

[0174] 5-氯-N-((1-(4-(2-氧代-四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;

[0175] 5-氯-N-((1-(4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;

[0176] 5-氯-N-((1-(4-(2,5-二氧化哌嗪-1-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;

[0177] 5-氯-N-((1-(2-氟-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;

[0178] 5-氯-N-((1-(2-(甲基磺酰基)-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;

[0179] 5-氯-N-((1-(2-(甲基亚磺酰基)-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;

[0180] 5-氯-N-((1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-硫代吗啉基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;

[0181] 5-氯-N-((1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-(1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;

[0182] 5-氯-N-((1-(2-(3-氧代哌嗪-1-基)-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;

[0183] 5-氯-N-((1-(2-(2-羟基乙基氨基)-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;

[0184] 5-氯-N-((1-(2-羟基-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;

[0185] 5-氯-N-((1-(2-甲氧基羰基-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;

[0186] 5-氯-N-((1-(4-(2-硫代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;

[0187] N-((1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0188] 5-乙炔基-N-((1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;

[0189] 5-氯-N-((1-(4-(2-(氰基亚氨基)吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)

甲基)噻吩-2-甲酰胺;

[0190] 5-氯-N-((1-(4-(2-(甲基亚氨基)吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;

[0191] 5-氯-N-((1-(4-(2-(4-甲氧基苯基亚氨基)吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;

[0192] N-((1-(4-(2-(乙酰基亚氨基)吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-5-氯噻吩-2-甲酰胺;

[0193] 4-氯-1-甲基-N-((1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酰胺;

[0194] 5-氯-1-甲基-N-((1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酰胺;

[0195] 5-氯-N-((1-(4-(1,1-二氧化硫代吗啉基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;

[0196] 5-氯-N-((1-(3-氟-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;

[0197] 5-氯-N-((1-(4-(3-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;

[0198] 5-氯-N-((1-(4-(3-羟基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;

[0199] 5-氯-N-((1-(4-(3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;

[0200] 5-氯-N-((1-(4-(3-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;

[0201] 5-氯-N-((1-(4-(5-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;

[0202] 5-氯-N-((1-(4-(4-羟基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;

[0203] 5-氯-N-((1-(4-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;

[0204] N-((1-(4-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-5-氯噻吩-2-甲酰胺;

[0205] 5-氯-N-((1-(4-(3-甲基-2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;

[0206] N-((1-(4-(4-氨基-5-氟-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-5-氯噻吩-2-甲酰胺;

[0207] N-((1-(4-(4-乙酰胺基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-5-氯噻吩-2-甲酰胺;

[0208] 5-氯-N-((1-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;

- [0209] 5-氯-N-((1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺；
- [0210] N-((1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酰胺；
- [0211] 5-氯-N-((2-(甲基硫基)-1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺；
- [0212] 5-氯-N-((2-(甲基磺酰基)-1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺；
- [0213] 5-氯-N-((2-(甲基亚磺酰基)-1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺；
- [0214] 5-氯-N-((1-(4-(3-羟基-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺；
- [0215] 5-氯-N-((1-(4-(3-(2-羟基乙氧基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺；
- [0216] 5-氯-N-((1-(4-(4-乙基-2,3-二氧代哌嗪-1-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺；
- [0217] N-((1-(4-(2-(氨基酰基亚氨基)吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-5-氯噻吩-2-甲酰胺；
- [0218] 5-氯-N-((2-甲基-1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺；
- [0219] 5-氯-N-((5-甲基-1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺；
- [0220] 5-氯-N-((1-(4-(5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-2-(甲基亚磺酰基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺；
- [0221] 5-氯-N-((1-(4-(5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-2-(甲基磺酰基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺；
- [0222] 5-氯-N-((1-(4-(3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-2-(甲基亚磺酰基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺；
- [0223] 5-氯-N-((1-(4-(3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-2-(甲基磺酰基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺；
- [0224] 5-氯-N-((1-(4-(5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺；
- [0225] 5-氯-N-((1-(2-(2-甲氧基乙氧基)-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺；
- [0226] (R)-5-氯-N-((1-(2-(2,3-二羟基丙氧基)-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺；
- [0227] (S)-5-氯-N-((1-(2-(2,3-二羟基丙氧基)-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺；
- [0228] 5-氯-N-((1-(2-(2-羟基吡啶-4-基)-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪

唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;

[0229] 5-氯-N-((1-(2-(6-羟基吡啶-3-基)-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;

[0230] N-((1-(2-(6-氨基吡啶-3-基)-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-5-氯噻吩-2-甲酰胺;

[0231] 5-氯-N-((1-(4-(4-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;

[0232] 5-氯-N-((1-(4-(6-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;

[0233] 5-氯-N-((1-(4-(5-羟基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺;和

[0234] 5-氯-N-((1-(4-(6-羟基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺。

[0235] 所有以上列出的优选、更优选和最优选化合物都是 Xa 因子的选择性抑制剂。

[0236] b. 组合物

[0237] 本发明进一步提供包含一种或一种以上式 (I) 化合物或其医药学上可接受的盐、酯或前药和医药学上可接受的载剂的组合物。应了解本发明中的式 (I) 化合物的官能团可经衍生以提供能够在活体内转化回母体化合物的前药衍生物。所述前药的实例包括生理学上可接受和代谢不稳定的酯衍生物, 诸如衍生自化合物的羟基的甲氧基甲酯、甲基硫基甲酯或特戊酰氧基甲酯, 或衍生自化合物的氨基的氨甲酰基部分。另外, 类似于代谢不稳定的酯或氨基甲酸酯, 能够在活体内产生式 (I) 母体化合物的任何生理学上可接受的式 (I) 化合物的等效物也属于本发明的范围内。

[0238] 如果这些组合物中利用本发明的化合物的医药学上可接受的盐, 那么所述盐优选是衍生自无机或有机酸和无机或有机碱。所述酸盐包括以下各盐: 乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙烷磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟碱酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基-丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、丁二酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。碱盐包括铵盐、碱金属盐(诸如钠盐和钾盐)、碱土金属盐(诸如钙盐和镁盐)、与有机碱形成的盐(诸如二环己胺盐、N-甲基-D-葡萄糖胺)和与诸如精氨酸、赖氨酸的氨基酸形成的盐等。

[0239] 此外, 碱性含氮基团可经如下各物的试剂季铵化: 低碳烷基卤化物, 诸如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物; 硫酸二烷基酯, 诸如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯和硫酸二戊酯; 长链卤化物, 诸如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂酰基的氯化物、溴化物和碘化物; 芳烷基卤化物, 诸如苯甲基和苯乙基溴化物和和其它试剂。从而获得水或油可溶性或可分散性产物。

[0240] 本发明的组合物和方法中所利用的化合物还可通过附加适当官能团以增强选择性生物性质而进行修饰。这些修饰在所属领域中已知且包括增强对既定生物系统(例如血

液、淋巴系统、中枢神经系统等)的生物渗透、增强口服利用度、增强溶解度以允许注射投药、改变新陈代谢和改变排泄率的修饰。

[0241] 本发明的医药组合物可通过所属领域中众所周知的方法制造,尤其诸如常规的粒化、混合、溶解、封入胶囊、冻干或乳化方法。组合物可制成多种形式,包括颗粒、沉淀物或微粒、粉末(包括经冷冻干燥、旋转干燥或喷雾干燥的粉末、非晶形粉末)、片剂、胶囊、糖浆、栓剂、注射剂、乳液、酞剂、悬浮液或溶液。调配物可视情况含有稳定剂、pH值调节剂、表面活性剂、生物利用度调节剂和这些物质的组合。

[0242] 医药调配物可使用诸如油、水、醇和其组合的无菌液体制备成液体悬浮液或溶液。可加入医药学上适当的表面活性剂、悬浮剂或乳化剂以使用于经口或肠胃外投药。悬浮液可包括油,诸如花生油、芝麻油、棉籽油、玉米油和橄榄油。悬浮液制剂还可含有脂肪酸酯,诸如油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、脂肪酸甘油酯和乙酰化脂肪酸甘油酯。悬浮液调配物可包括醇,诸如乙醇、异丙醇、十六烷醇、甘油和丙二醇。醚(诸如聚(乙二醇))、石油烃(诸如矿物油和凡士林)和水也可用于悬浮液调配物中。

[0243] 可用于这些组合物中的医药学上可接受的载剂包括离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(诸如人类血清白蛋白)、缓冲物质(诸如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物、水、盐或电解质(诸如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、硅胶、三硅酸镁)、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素基物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧化丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0244] 根据一优选实施例,调配本发明的组合物用于医药投与哺乳动物、优选人类。本发明的所述医药组合物可经口、肠胃外、经由吸入喷雾、局部、经直肠、经鼻、经颊、经阴道或经由植入储集层投与。如本文中所述的术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌肉内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。组合物优选是经口或静脉内投与。本发明的调配物可设计成短效型、快速释放型或长效型。此外,化合物可以局部而非全身性方式投与,诸如以缓释调配物形式投与(例如注射)。

[0245] 本发明的组合物的无菌可注射形式可为水性或油性悬浮液。可根据在所属领域中已知的技术使用适当分散剂或湿润剂和悬浮剂调配这些悬浮液。无菌可注射制剂也可用于肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如为于1,3-丁二醇中的溶液。可使用的可接受的媒剂和溶剂为水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等张氯化钠溶液。另外,惯常使用无菌不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。对此来说,可使用包括合成单甘油酯或二甘油酯的任何刺激性小的不挥发性油。诸如油酸的脂肪酸和其甘油酯衍生物适用于制备注射剂,天然的医药学上可接受的油(诸如橄榄油或蓖麻油,尤其其聚氧乙基化型式)同样适用于制备注射剂。这些油溶液或悬浮液也可含有长链醇稀释剂或分散剂,诸如羧甲基纤维素或通常用于调配包括乳液和悬浮液的医药学上可接受的剂型的类似分散剂。制造医药学上可接受的固体、液体或其它剂型时通常所用的其它常用表面活性剂(诸如吐温(Tween)、司盘(Span)和其它乳化剂或生物利用度增强剂)也可用于调配的目的。可将化合物调配成经由注射(诸如推注)或连续输注而肠胃外投药。用于注射的单位剂型可装在安瓿或多剂量容器中。

[0246] 本发明的医药组合物可为任何口服可接受的剂型,包括胶囊、片剂、水性悬浮液或

溶液。在口服片剂的情况下,通常使用的载剂包括乳糖和玉米淀粉。通常还加入诸如硬脂酸镁的润滑剂。对于胶囊形式,适用稀释剂包括乳糖和干燥玉米淀粉。当需要口服水性悬浮液时,将活性成分与乳化剂和悬浮剂组合。如果需要,那么还可加入某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[0247] 或者,本发明的医药组合物可为栓剂形式用于直肠投药。这些栓剂形式可通过将药剂与在室温下为固体但在直肠温度下为液体,且因此将在直肠中融化而释放药物的适当无刺激性赋形剂混合来制备。所述物质包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0248] 尤其当治疗目标包括通过局部施药易于进入的区域或器官(包括眼睛、皮肤或下部肠道的疾病)时,本发明的医药组合物还可为局部形式。易于制备用于这些区域或器官中的每一个的适当局部调配物。

[0249] 可用直肠栓剂调配物(参见上文)或用适当灌肠剂调配物实施下部肠道的局部施药。还可使用局部透皮贴片。对于局部施药来说,医药组合物可调配成含有悬浮或溶解于一种或一种以上载剂中的活性组分的适当软膏剂。用于局部投与本发明的化合物的载剂包括(但不限于)矿物油、液体凡士林、白凡士林、丙二醇、聚氧化乙烯、聚氧化丙烯化合物、乳化蜡和水。或者,医药组合物可调配成含有悬浮或溶解于一种或一种以上医药学上可接受的载剂中的活性组分的适当洗剂或乳膏。适当载剂包括矿物油、脱水山梨醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯 60、十六烷酯、蜡、十六烷醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。

[0250] 对于眼科使用来说,医药组合物可调配成于经 pH 值调节的等张无菌盐水中的微米尺寸化悬浮液,或优选调配成于经 pH 值调节的等张无菌盐水中的溶液,其含有或不含有诸如苯扎氯铵(benzylalkonium chloride)等防腐剂。或者,对于眼科使用来说,医药组合物可调配成诸如凡士林等软膏剂。

[0251] 本发明的医药组合物还可通过鼻用气雾剂或吸入投与。所述组合物可使用苯甲醇或其它适当防腐剂、增强生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其它常规增溶剂或分散剂根据在医药调配领域中已知的技术来制备且可制备成存于盐水中的溶液。

[0252] 含有有效量的任何以上剂型都在常规实验的范围内且在本发明的范围内。治疗有效剂量可视投药途径和剂型而变化。一种或一种以上本发明的优选化合物为展现高治疗指数的调配物。治疗指数为毒性与治疗效应之间的剂量比,其可表示为 LD_{50} 与 ED_{50} 的比率。 LD_{50} 为导致 50% 群体死亡的剂量且 ED_{50} 为在 50% 群体中治疗有效的剂量。 LD_{50} 和 ED_{50} 通过标准医药程序在动物细胞培养物或实验动物中测定。

[0253] 除以上描述的那些代表性剂型外,医药学上可接受的赋形剂和载剂和剂型通常为所属领域技术人员所知且包括于本发明中。应了解用于任何特定患者的特定剂量和治疗方案将视多种因素而定,包括所用特定化合物的活性;患者的年龄、体重、总体健康状况、性别和膳食;投药时间;排泄率;药物组合;治疗医师的判断;和所治疗的特定疾病的严重性。活性成分的量还将视组合物中的特定化合物和其它治疗剂(如果存在)而定。

[0254] c. 使用方法

[0255] 本发明提供抑制或降低 Xa 因子活性以及治疗或改善有需要的患者(例如人类或非人类)的 Xa 因子相关状态、症状、病症或疾病的方法。在一实施例中,本发明提供预防或治疗哺乳动物的以不期望的血栓形成为特征的病症的方法,所述方法包含将治疗有效量的本发明的化合物投与哺乳动物的步骤。所述病症包括(但不限于)急性冠状动脉综合症;

心肌梗塞；不稳定型心绞痛；顽固性心绞痛；溶栓疗法后或冠状动脉血管成形术后发生的梗阻性冠状动脉血栓；血栓介导的脑血管综合症；栓塞性中风；血栓性中风；短暂性缺血发作；静脉血栓形成；深静脉血栓形成；肺栓塞；凝血病；弥散性血管内凝血；血栓性血小板减少性紫癜；血栓闭塞性脉管炎；与肝素诱发的血小板减少相关的血栓性疾病；与体外循环相关的血栓性并发症；与诸如心导管插入或其它血管内导管插入、主动脉内球囊泵、冠状动脉支架或心脏瓣膜的仪器使用相关的血栓性并发症；需要安装假肢器官装置的病症等。

[0256] 本发明的上下文内的“治疗”意谓缓解与病症或疾病相关的症状，或阻止那些症状的进一步发展或恶化，或预防或防止疾病或病症。

[0257] 术语“哺乳动物”包括表达 Xa 因子的生物体。哺乳动物的实例包括小鼠、大鼠、牛、绵羊、猪、山羊、马、熊、猴、犬、猫且优选为人类。表达 Xa 因子的转基因生物体也包括在所述定义内。

[0258] 本发明的方法包含将有效量的本文所述的化合物或组合物投与哺乳动物或非人类动物。如本文中所示，本发明的化合物或组合物的“有效量”包括拮抗或抑制 Xa 因子的那些量。举例来说，可通过能够测定 Xa 因子活性的任何检定（包括以下作为说明性测试方法描述的检定）来检测拮抗或抑制 Xa 因子的量。有效量还可包括缓解可通过抑制 Xa 因子得到治疗的 Xa 因子相关病症的症状的那些量。因此，“Xa 因子的拮抗剂”包括与 Xa 因子相互作用且调节（例如抑制或降低）第二化合物（例如另一 Xa 因子配体）与 Xa 因子相互作用的能力的化合物。Xa 因子结合化合物优选为 Xa 因子的拮抗剂。词语“Xa 因子结合化合物”（例如展现对受体的结合亲和力）包括与 Xa 因子相互作用从而引起 Xa 因子活性调节的那些化合物。Xa 因子结合化合物可使用活体外方法（例如细胞和非细胞基方法）或活体内方法来鉴定。以下提供活体外方法的描述。

[0259] 存在于本文所述的方法和组合物中的化合物的量应足以引起如通过实例中描述的任何检定所测量可检测到的病症严重性下降。所需的 Xa 因子调节剂的量将视用于既定细胞类型的调节剂的有效性和治疗病症所需要的持续时间而定。在某些实施例中，本发明的组合物可进一步包含另一治疗剂。当使用第二药剂时，第二药剂可作为单独剂型或作为单一剂型的一部分与本发明的化合物或组合物一起投与。尽管一种或一种以上本发明的化合物可用于单一疗法的应用中以治疗病症、疾病或症状，但其也可用于组合疗法中，其中将本发明的化合物或组合物（治疗剂）的使用与一种或一种以上用于治疗相同和 / 或其它类型病症、症状和疾病的其它治疗剂的使用相组合。组合疗法包括同时或相继投与两种或两种以上治疗剂。所述药剂可以任何次序投与。或者，可将多种治疗剂组合成可投与患者的单一组合物。举例来说，单一医药组合物可包含根据式 (I) 的化合物或其医药学上可接受的盐、酯或前药；另一治疗剂（例如甲胺喋呤 (methotrexate)）或其医药学上可接受的盐、酯或前药；和医药学上可接受的赋形剂或载剂。

[0260] 本发明包含一种具有式 (I) 的化合物，制造本发明化合物的方法，自至少一种本发明的化合物和至少一种医药学上可接受的载剂或赋形剂制造医药组合物的方法，和使用一种或一种以上本发明的化合物治疗诸如以下各病的多种病症、症状和疾病（例如炎症性、自身免疫、神经学、神经退化性、肿瘤学和心血管疾病）的方法：类风湿性关节炎 RA、骨关节炎、肠易激综合症 IBD、哮喘、慢性阻塞性肺病 COPD 和多发性硬化症 MS。可将本发明的化合物和其医药学上可接受的盐和 / 或中性组合物与医药学上可接受的赋形剂或载剂调

配在一起且可将所得组合物活体内投与哺乳动物（诸如男性、女性和动物）以治疗多种病症、症状和疾病。此外，本发明的化合物可用于制备适用于治疗多种病症、症状和疾病的药物。

[0261] d. 试剂盒

[0262] 本发明的另一方面提供一种包含单一包装形式的单独容器的试剂盒，其中将本发明医药化合物、组合物和 / 或其盐与医药学上可接受的载剂组合使用以治疗 Xa 因子在其中发挥一定作用的病态、病症、症状和疾病。

[0263] 实例

[0264] 用于制备这些化合物的起始原料和试剂通常可自商业供货商（诸如阿德里奇化学公司 (Aldrich Chemical Co.)）购得，或通过所属领域技术人员已知的方法遵循诸如以下参考文献中阐述的程序来制备：费舍尔和费舍尔的有机合成试剂 (Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis)；约翰威立出版社 (Wiley & Sons)：纽约 (New York)，1967-2004，第 1-22 卷；罗德的碳化合物化学 (Rodd's Chemistry of Carbon Compounds)，爱斯维尔科学出版社 (Elsevier Science Publishers)，1989，第 1-5 卷和增补；和有机反应 (Organic Reactions)，约翰威立出版社 (Wiley & Sons)：纽约 (New York)，2005，第 1-65 卷。

[0265] 如果需要，那么可使用包括（但不限于）过滤、蒸馏、结晶、色谱等的常规技术来分离和纯化合成反应流程的起始原料和中间体。可使用包括物理常数和光谱数据的常规方式对所述物质进行表征。

[0266] 除非有相反规定，否则本文所述的反应优选在惰性气氛中，在大气压力下，在约 -78°C 至约 150°C、更优选约 0°C 至约 125°C 且最优选且适宜在大约室温（或周围温度）（例如约 20°C 至约 75°C）的反应温度范围内进行。

[0267] 参看以下实例，使用本文所述的方法或在所属领域中众所周知的其它方法合成本发明的化合物。

[0268] 化合物和 / 或中间体是通过高效液相色谱法 (HPLC) 使用具有 2695 分离模块 (Separation Module) 的沃特世联合 (Waters Alliance) 色谱系统（米尔福德市，马萨诸塞州 (Milford, Mass)）来表征。分析柱为来自德国默克 (Merck KGaA)（达姆施塔特市，德国 (Darmstadt, Germany)）的 C-18 SpeedROD RP-18E 柱。或者，使用具有沃特世阿奎提 (Waters Acquity) UPLC BEH C-182.1mm×15mm 柱的沃特世整合 (Waters Unity) (UPLC) 系统执行表征。使用梯度洗脱，通常自 5% 乙腈 / 95% 水开始且进展至 95% 乙腈，对于联合 (Alliance) 系统来说所经历时间为 5 分钟且对于阿奎提 (Acquity) 系统来说所经历时间为 1 分钟。所有溶剂都含有 0.1% 三氟乙酸 (TFA)。通过 220nm 或 254nm 下的紫外光 (UV) 吸收检测化合物。HPLC 溶剂是来自 EMD 化学公司 (EMD Chemicals, Inc.)（吉布斯汤市，新泽西州 (Gibbstown, NJ)）。在一些情况下，使用玻璃衬底的硅胶板（诸如 EMD 硅胶 602.5cm×7.5cm 板）通过薄层色谱法 (TLC) 评定纯度。在紫外光下或通过使用众所周知的碘蒸气和其它多种染色技术容易地目视检测 TLC 结果。

[0269] 使用两种安捷伦 (Agilent) 1100 系列 LCMS 仪器之一，以乙腈 / 水作为流动相执行质谱分析。一系统使用 TFA 作为调节剂且以正离子模式测量而另一系统使用甲酸或乙酸铵且以正离子和负离子两种模式测量。

[0270] 使用瓦里安 (Varian) 400MHz NMR (帕罗奥多市, 加利福尼亚州 (Palo Alto, Calif)) 对一些化合物执行核磁共振 (NMR) 分析。光谱参照为 TMS 或溶剂的已知化学位移。

[0271] 一些本发明化合物的纯度可通过元素分析来评定 (罗伯特森微晶公司 (Robertson MicroLit), 麦迪逊市, 新泽西州 (Madison NJ))。

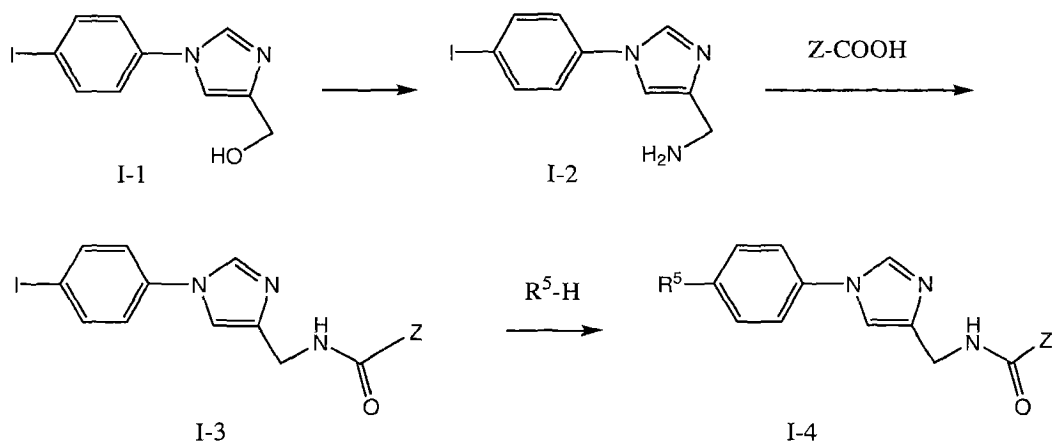
[0272] 可用实验室仪器公司梅尔-坦普 (Laboratory Devices Mel-Temp) 设备 (霍里斯顿市, 马萨诸塞州 (Holliston, Mass)) 测定熔点。

[0273] 使用全部购自特立戴恩依斯科公司 (Teledyne Isco) (林肯市, 内布拉斯加州 (Lincoln, NE)) 的 Sq16x 或 Sg100c 色谱系统和预先包装的硅胶柱进行制备型分离。或者, 通过快速柱色谱法使用硅胶 (230-400 目) 包装材料或通过 HPLC 使用 C-18 反相柱来纯化化合物和中间体。用于依斯科 (Isco) 系统和快速柱色谱法的典型溶剂为二氯甲烷、甲醇、乙酸乙酯、己烷、丙酮、羟胺水溶液和三乙胺。用于反相 HPLC 的典型溶剂为变化浓度的乙腈和水与 0.1% 三氟乙酸。

[0274] 贯穿实例使用以下缩写:

[0275]	μ L	=	微升
[0276]	μ M	=	微摩尔浓度
[0277]	aq.	=	水溶液
[0278]	BOP	=	六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)-磷
[0279]	CaCl_2	=	氯化钙
[0280]	CH_2Cl_2	=	二氯甲烷
[0281]	CH_3CN	=	乙腈
[0282]	CuI	=	碘化铜
[0283]	DIEA	=	二异丙基乙胺
[0284]	DMF	=	二甲基甲酰胺
[0285]	DMSO	=	二甲亚砜
[0286]	EtOAc	=	乙酸乙酯
[0287]	g	=	克
[0288]	h	=	小时
[0289]	HATU	=	六氟磷酸 2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓
[0290]	HPLC	=	高压液相色谱法
[0291]	IC_{50}	=	活体外达到酶的 50% 抑制所需的抑制剂浓度
[0292]	IV	=	静脉内
[0293]	K_2CO_3	=	碳酸钾
[0294]	K_3PO_4	=	磷酸钾
[0295]	kg	=	公斤
[0296]	M	=	摩尔浓度
[0297]	m/z	=	质荷比
[0298]	mCPBA	=	间氯过氧苯甲酸

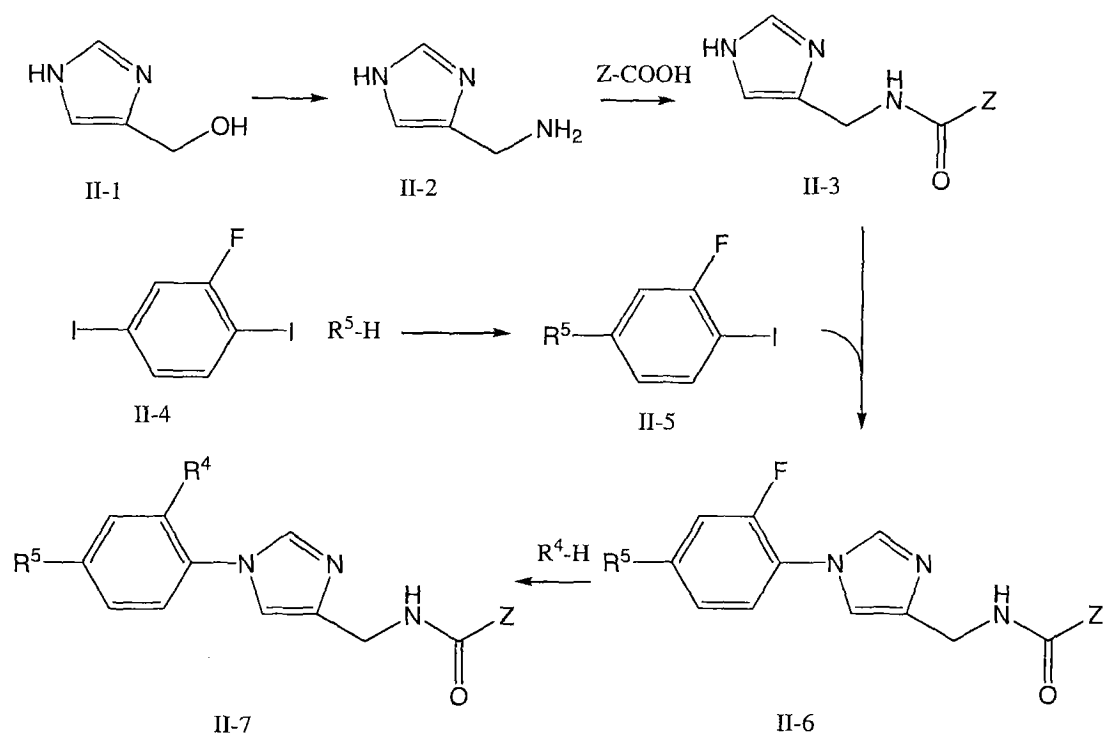
[0299]	MeOH	=	甲醇
[0300]	mg	=	毫克
[0301]	MHz	=	兆赫兹
[0302]	min	=	分钟
[0303]	mL	=	毫升
[0304]	mm	=	毫米
[0305]	mM	=	毫摩尔浓度
[0306]	mmol	=	毫摩尔
[0307]	mOD/min	=	每分钟毫光密度单位 (millioptical density units per minute)
[0308]	MP- 碳酸酯 无机抗静电剂)	=	大孔甲基聚苯乙烯碳酸三乙基铵 (0.5%
[0309]	MS	=	质谱
[0310]	N	=	正常
[0311]	NaCl	=	氯化钠
[0312]	NaH	=	氢化钠
[0313]	NaHCO ₃	=	碳酸氢钠
[0314]	NaN ₃	=	叠氮化钠
[0315]	NaSMe	=	甲基硫醇钠
[0316]	NaSO ₄	=	硫酸钠
[0317]	nBuOH	=	正丁醇
[0318]	ng	=	纳克
[0319]	nm	=	纳米
[0320]	nM	=	纳摩尔浓度
[0321]	Pd(PPh ₃) ₄	=	四-(三苯基膦)-钯
[0322]	PEG	=	聚乙二醇
[0323]	pM	=	皮摩尔浓度
[0324]	PO	=	经口
[0325]	PPh ₃ 或 Ph ₃ P	=	三苯基膦
[0326]	Ra-Ni	=	雷尼镍
[0327]	SOCl ₂	=	亚硫酸氯
[0328]	TEA	=	三乙胺
[0329]	TSC	=	柠檬酸三钠
[0330]	通用方法		
[0331]	以下合成反应流程仅说明一些可合成本发明的化合物的方法,且可对这些合成反应流程进行各种修改且所属领域技术人员参考本申请案中所含的揭示内容将清楚这些修改。		
[0332]	流程 I		
[0333]			



[0334] 流程 I 表示制备具有式 I-4 的化合物的通用合成方法。根据流程 I, 醇 I-1 经由三步骤程序转化成胺 I-2: (1) 诸如用亚硫酸氯卤化, (2) 用诸如叠氮化钠的叠氮化物置换卤化物, 和 (3) 通过催化氢还原叠氮化物以形成胺 I-2。随后, 诸如使用如 BOP 的偶联试剂, 使胺 I-2 与酸 Z-COOH 经由常规酰胺形成方法偶联以形成化合物 I-3, 其中 Z 如本文所定义。诸如在碱性条件下 (诸如使用 K_2CO_3) 且在存在 8-羟基喹啉和 CuI 的情况下, 将化合物 I-3 的碘基用相应 R^5 部分置换而提供所需化合物 I-4, 其中 R^5 如本文所定义。化合物 I-4 的某些 R^5 部分可经历进一步修饰。举例来说, 实例 6 的硫基可经氧化以形成相应的亚砷和砷类似物。化合物 I-1 可使用以下流程 1 或流程 2 获得。

[0335] 流程 II

[0336]



[0337] 具有式 II-7 的化合物可根据流程 II 制备。经由三步骤程序将 (1H-咪唑-4-基) 甲醇 II-1 转化成 (1H-咪唑-4-基) 甲胺 II-2 且使用与上文所述类似的条件使其与 Z-COOH 偶联以形成化合物 II-3。同时, 诸如在碱性条件下 (诸如使用 K_2CO_3) 且在存在 8-羟基喹啉和 CuI 的情况下, 将 2-氟-1,4-二碘苯的 4-碘基用 $\text{R}^5\text{-H}$ 选择性置换而提供化合物 II-5。随后, 在类似条件下用化合物 II-3 置换第二碘基产生化合物 II-6。化合物 II-6 也可经由

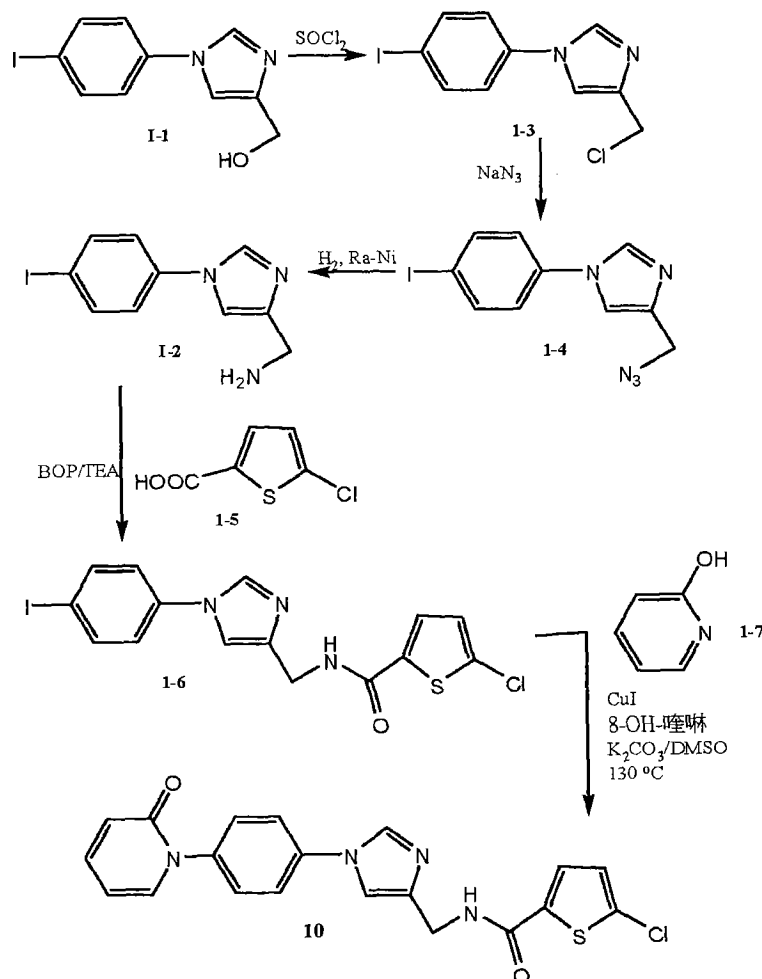
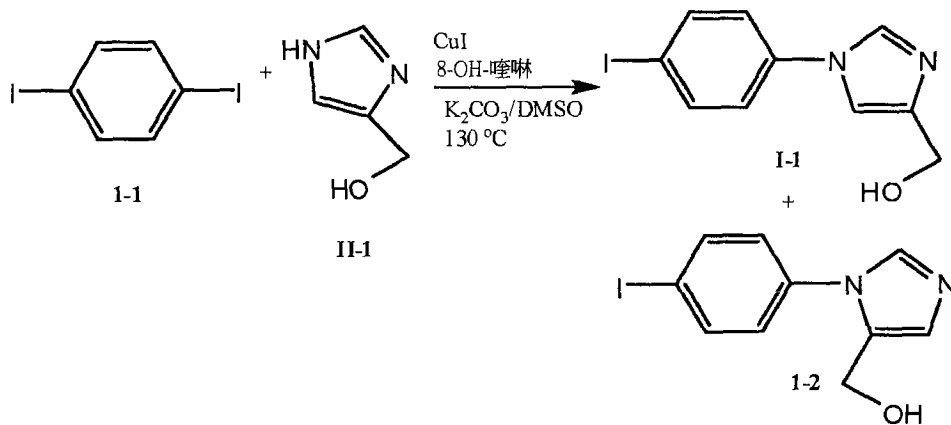
如以下流程 4 例示的线性途径制备。用 R^4 -H 置换氟基产生所需产物 II-7, 其中 R^4 如本文所定义。

[0338] 实例 1

[0339] 5-氯-N-((1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (10) 流程 1 表示合成化合物 10 的合成方法。流程 2 表示合成化合物 1-1 的替代性方法。

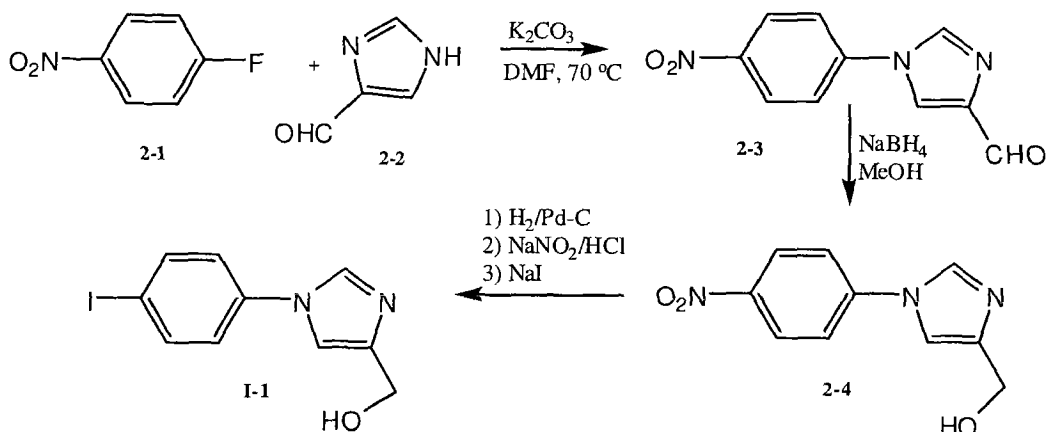
[0340] 流程 1

[0341]



[0342] 流程 2

[0343]



[0344] 步骤 1 :

[0345] 将 1,4-二碘苯 1-1 (4.00g, 12.1mmol)、4-(羟基甲基)咪唑 II-1 (1.20g, 12.2mmol)、8-羟基喹啉 (0.176g, 1.21mmol) 和 K_2CO_3 (1.69g, 12.2mmol) 于 DMSO (12mL) 中的混合物脱气, 随后馈入 CuI (0.230g, 1.21mmol)。在 130°C 下, 将混合物于密封管中加热整夜。加入水和 EtOAc。过滤混合物。将有机层分离, 随后施加于硅胶柱, 以 CH_2Cl_2 中的 0-5% MeOH 洗脱硅胶柱以得到 4-羟基甲基 1-(4-碘苯基)咪唑 1-1 (0.810g)。MS 301.2 (M+H)。

[0346] 步骤 2 :

[0347] 将化合物 4-羟基甲基 1-(4-碘苯基)咪唑 1-1 (0.810g, 2.70mmol) 溶解于 $SOCl_2$ (6mL) 中。将溶液在室温下搅拌 15 分钟。随后, 将其在真空中浓缩。使残余物在 EtOAc 与 5% $NaHCO_3$ 水溶液之间分溶。将有机层分离, 经由 Na_2SO_4 干燥, 在真空中浓缩以得到呈固体状的 4-氯甲基 1-(4-碘苯基)咪唑 1-3 (0.780g)。MS 318.9 和 320.9 (M+H, Cl 图案)。

[0348] 步骤 3 :

[0349] 将化合物 4-氯甲基 1-(4-碘苯基)咪唑 1-3 (0.780g, 2.45mmol) 溶解于 DMF (10mL) 中。将 NaN_3 (0.520g, 8.00mmol) 加入到溶液中。在室温下搅拌整夜后, 加入水和 EtOAc。将有机层分离, 经由 Na_2SO_4 干燥, 在真空中浓缩以得到呈固体状的 4-叠氮基甲基 1-(4-碘苯基)咪唑 1-4 (0.725g)。MS 326.0 (M+H)。

[0350] 步骤 4 :

[0351] 在气球 H_2 下, 使 4-叠氮基甲基 1-(4-碘苯基)咪唑 1-4 (0.725g, 2.23mmol) 溶液经由 MeOH (12mL) 中的 Ra-Ni (50% 水性浆料, 300mg) 氢化达 3 小时。将混合物经由硅藻土 (CELITE) 过滤。将滤液在真空中浓缩以得到呈固体状的 4-氨基甲基 1-(4-碘苯基)咪唑 I-2 (0.603g)。MS 300.0 (M+H)。

[0352] 步骤 5 :

[0353] 将 BOP (1.03g, 2.33mmol) 加入到 5-氯噻吩-2-甲酸 1-5 (0.346g, 2.13mmol)、以上制备的 4-氨基甲基 1-(4-碘苯基)咪唑 I-2 (0.578g, 1.93mmol) 和 TEA (0.670mL, 4.82mmol) 于 DMF (10mL) 中的混合物中。随后, 将混合物在室温下搅拌整夜。加入水和 EtOAc。将有机层分离, 用 5% $NaHCO_3$ 洗涤, 经由 Na_2SO_4 干燥, 在真空中浓缩以得到呈固体状的 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 1-6 (0.832g), 发现其足够纯净而可用于后续反应。MS 443.9 和 445.9 (M+H, Cl 图案)。

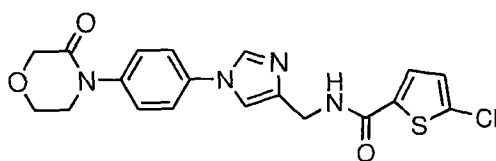
[0354] 步骤 6 :

[0355] 将以上制备的 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 1-6 (0.270g, 0.609mmol)、2-羟基吡啶 1-7 (0.115g, 1.21mmol)、8-羟基喹啉 (0.041g, 0.283mmol) 和 K_2CO_3 (0.333g, 2.41mmol) 于 DMSO (2mL) 中的混合物脱气, 随后馈入 CuI (0.058g, 0.305mmol)。在 130°C 下, 将混合物于密封管中加热整夜。随后, 通过 HPLC 纯化混合物以得到标题化合物 10 (0.080g)。MS 411.0 和 413.0 (M+H, C1 图案); 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 9.27 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.51 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.34 (dd, 1H), 4.52 (d, 2H)。

[0356] 实例 2

[0357] 5-氯-N-((1-(4-(3-氧代吗啉基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (11)

[0358]



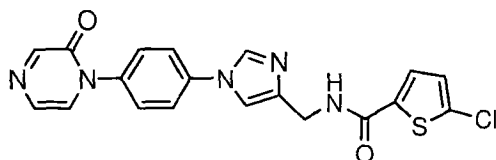
[0359] 用己烷洗涤烧瓶中的 NaH (60%, 3.2g, 80mmol)。将乙醇胺 (4.4mL, 73mmol) 于二噁烷 (40mL) 中的溶液加入到在冰浴中冷却的烧瓶中。在回流下, 将混合物加热 10 分钟直至无 H_2 气体析出为止。随后, 使稠浆料在冰浴中冷却且加入氯乙酸乙酯 (8.9g, 73mmol) 于二噁烷 (15mL) 中的溶液。将反应混合物在回流下加热 1 小时。随后将其过滤。将滤液在真空中浓缩以得到油状物, 将其通过短硅胶柱用 EtOAc/MeOH (95/5) 洗脱来纯化以得到呈白色固体状的 3-吗啉酮 (1.9g)。

[0360] 将实例 1 中制备的 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 1-6 (33mg, 0.074mmol)、以上制备的 3-吗啉酮 (22mg, 0.218mmol)、8-羟基喹啉 (7mg, 0.048mmol) 和 K_2CO_3 (30mg, 0.217mmol) 于 DMSO (0.5mL) 中的混合物脱气, 随后馈入 CuI (14mg, 0.073mmol)。在 130°C 下, 将混合物于密封管中加热整夜。随后, 通过 HPLC 纯化混合物以得到标题化合物 (3mg)。MS 417.0 和 419.0 (M+H, C1 图案)。

[0361] 实例 3

[0362] 5-氯-N-((1-(4-(2-氧代吡嗪-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (12)

[0363]



[0364] 在室温下, 将乙二醛 (H_2O 中 40%, 1.5mL, 13.1mmol) 加入到盐酸甘氨酸 (1.10g, 10.0mmol) 于 5N NaOH (6mL) 中的溶液中。将溶液在室温下搅拌整夜。用 nBuOH 自水溶液中萃取产物且将 nBuOH 萃取物在真空中浓缩以得到呈白色固体状的 2-羟基吡嗪 (0.20g)。

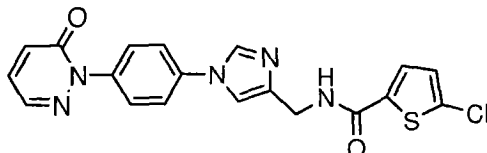
[0365] 将实例 1 中制备的 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 1-6 (100mg, 0.23mmol)、以上制备的 2-羟基吡嗪 (43mg, 0.45mmol)、8-羟基喹啉

喹啉 (15mg, 0.10mmol) 和 K_2CO_3 (123mg, 0.89mmol) 于 DMSO (1mL) 中的混合物脱气, 随后馈入 CuI (21mg, 0.11mmol)。在 130°C 下, 将混合物于密封管中加热整夜。随后, 通过 HPLC 纯化混合物以得到标题化合物 (15mg)。MS412.0 和 414.0 (M+H, Cl 图案)。

[0366] 实例 4

[0367] 5-氯-N-((1-(4-(6-氧代吡嗪-1(6H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (13)

[0368]

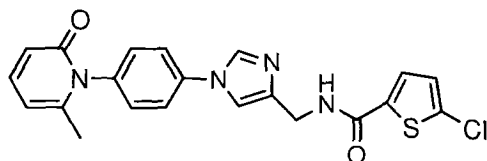


[0369] 将实例 1 中制备的 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 1-6 (100mg, 0.23mmol)、3-羟基吡嗪 (43mg, 0.45mmol)、8-羟基喹啉 (15mg, 0.10mmol) 和 K_2CO_3 (123mg, 0.89mmol) 于 DMSO (1mL) 中的混合物脱气, 随后馈入 CuI (19mg, 0.10mmol)。在 130°C 下, 将混合物于密封管中加热整夜。随后, 通过 HPLC 纯化混合物以得到标题化合物 (15mg)。MS412.0 和 414.0 (M+H, Cl 图案)。

[0370] 实例 5

[0371] 5-氯-N-((1-(4-(6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (14)

[0372]

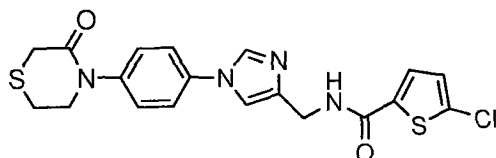


[0373] 将 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 1-6 (100mg, 0.22mmol)、2-羟基-6-甲基吡啶 (60mg, 0.55mmol)、8-羟基喹啉 (20mg, 0.14mmol) 和 K_2CO_3 (140mg, 1.01mmol) 于 DMSO (3mL) 中的混合物用 Ar 脱气, 随后馈入 CuI (28mg, 0.15mmol)。在 130°C 下, 将混合物于密封管中加热整夜。随后, 通过 HPLC 纯化混合物以得到标题化合物 (4mg)。MS425.1 和 427.1 (M+H, Cl 图案)。

[0374] 实例 6

[0375] 5-氯-N-((1-(4-(3-氧代硫代吗啉基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (15)

[0376]



[0377] 将实例 1 中制备的 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 1-6 (230mg, 0.518mmol)、3-硫代吗啉酮 (121mg, 1.03mmol)、1,2-反-二氨基环己烷 (26 μL, 0.21mmol) 和 K_3PO_4 (220mg, 1.04mmol) 于二噁烷 (2mL) 中的混合物用 Ar 脱气, 随后馈入 CuI (40mg, 0.21mmol)。在 110°C 下, 将混合物于密封管中加热整夜。随后, 将其通过

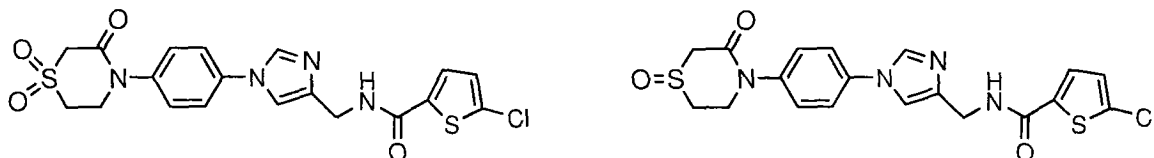
HPLC 纯化以得到标题化合物 (58mg)。MS433.1 和 435.0 (M+H, C1 图案)。

[0378] 实例 7

[0379] 5-氯-N-((1-(4-(1,1-二氧化-3-氧代硫代吗啉基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (16) 和

[0380] 5-氯-N-((1-(4-(1,3-二氧化硫代吗啉基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (17)

[0381]

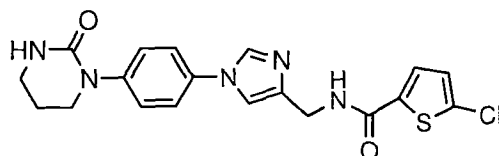


[0382] 在室温下,将 mCPBA (38mg, 70% -77%, 0.15mmol) 加入到实例 6 中制备的 5-氯-N-((1-(4-(3-氧代硫代吗啉基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (56mg, 0.13mmol) 于丙酮 (3mL) 中的溶液中。将其在室温下搅拌 1 小时。HPLC 显示形成比率为 2:1 的砜和亚砜。将溶液在真空中浓缩且通过 HPLC 纯化残余物以得到砜 (6mg) 和亚砜 (3mg)。对于砜为 MS465.0 和 467.0 (M+H, C1 图案) 且对于亚砜为 449.1 和 451.0 (M+H, C1 图案)。

[0383] 实例 8

[0384] 5-氯-N-((1-(4-(2-氧代-四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (18)

[0385]

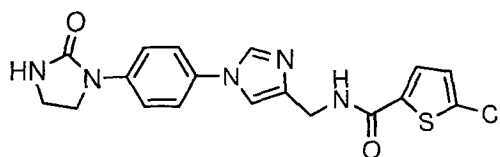


[0386] 将实例 1 中制备的 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 1-6 (80mg, 0.18mmol)、四氢-2-嘧啶酮 (54mg, 0.54mmol)、1,2-反-二氨基环己烷 (13 μL, 0.11mmol) 和 K₃PO₄ (100mg, 0.47mmol) 于二噁烷 (1mL) 中的混合物用 Ar 脱气, 随后馈入 CuI (20mg, 0.11mmol)。在 110°C 下, 将混合物于密封管中加热整夜。随后, 将其通过 HPLC 纯化以得到标题化合物 (4mg)。MS416.1 和 418.1 (M+H, C1 图案)。

[0387] 实例 9

[0388] 5-氯-N-((1-(4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (19)

[0389]



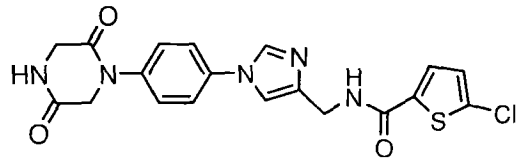
[0390] 将实例 1 中制备的 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 1-6 (80mg, 0.18mmol)、乙烯脲 (40mg, 0.47mmol)、1,2-反-二氨基环己烷 (15 μL, 0.12mmol) 和 K₂CO₃ (100mg, 0.72mmol) 于 DMSO (1mL) 中的混合物用 Ar 脱气, 随后馈

入 CuI (20mg, 0.11mmol)。在 110℃ 下, 将混合物于密封管中加热整夜。随后, 将其通过 HPLC 纯化以得到标题化合物 (5mg)。MS402.1 和 404.1 (M+H, CI 图案)。

[0391] 实例 10

[0392] 5-氯-N-((1-(4-(2,5-二氧代咪唑-1-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (20)

[0393]



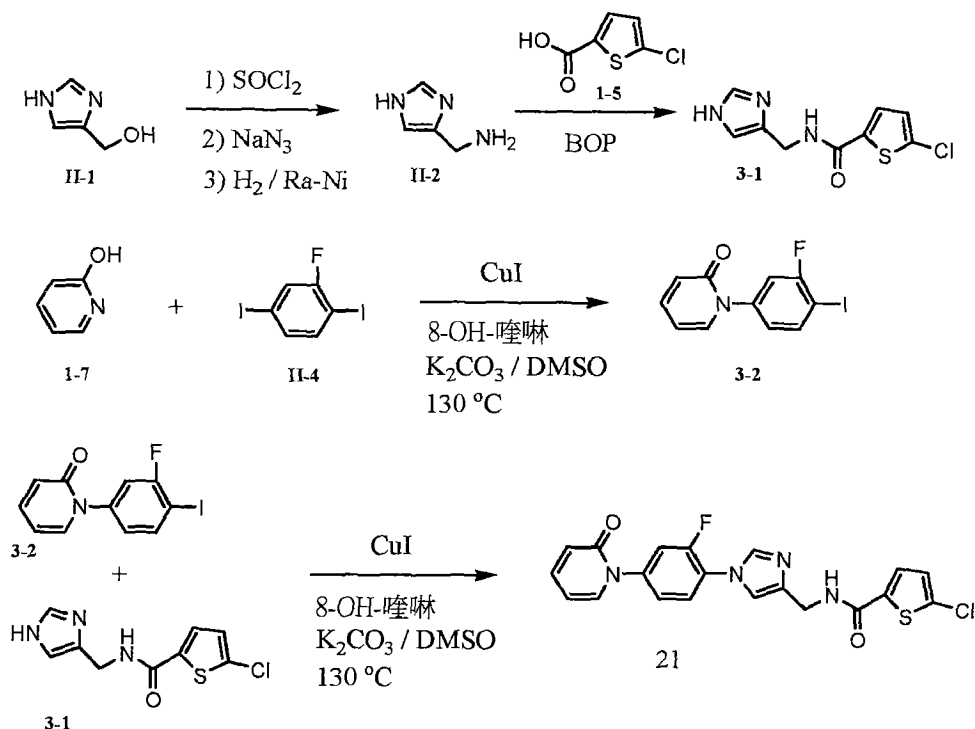
[0394] 将实例 1 中制备的 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 1-6 (80mg, 0.18mmol)、甘氨酸酐 (40mg, 0.35mmol)、1,2-反-二氨基环己烷 (30 μL, 0.24mmol) 和 K₂CO₃ (100mg, 0.72mmol) 于 DMSO (1mL) 中的混合物用 Ar 脱气, 随后馈入 CuI (20mg, 0.11mmol)。在 110℃ 下, 将混合物于密封管中加热整夜。随后, 将其通过 HPLC 纯化以得到标题化合物 (10mg)。MS430.1 和 432.1 (M+H, CI 图案)。

[0395] 实例 11

[0396] 5-氯-N-((1-(2-氟-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (21)

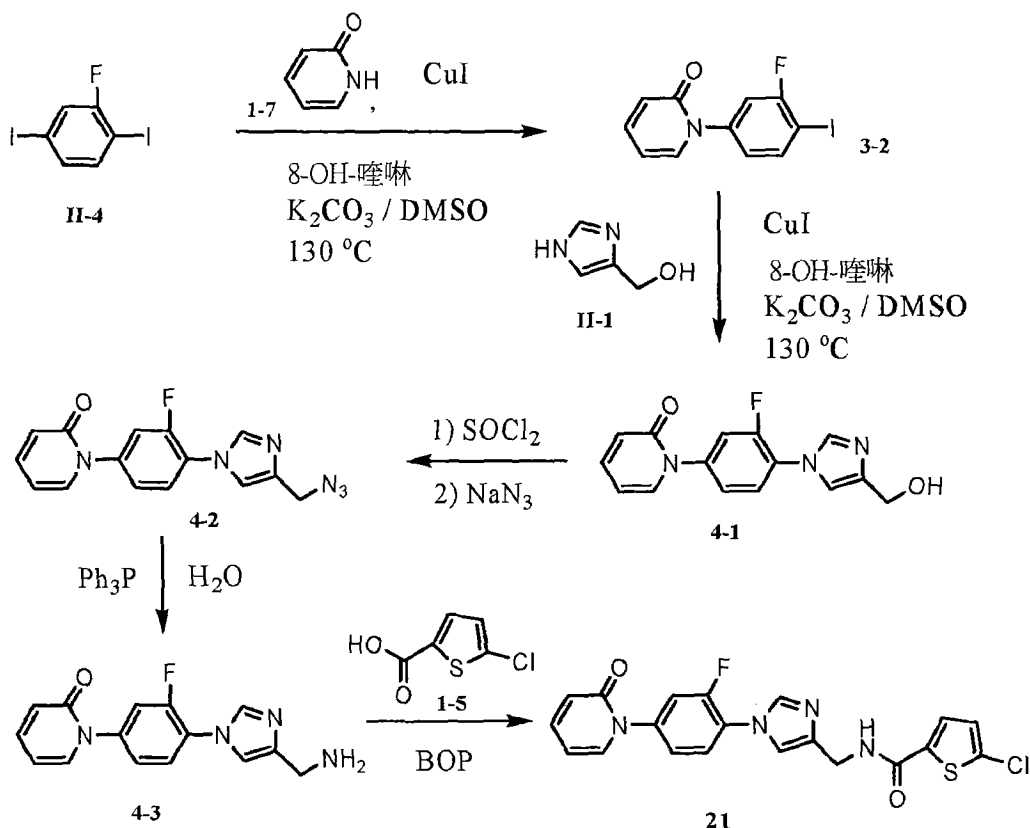
[0397] 流程 3

[0398]



[0399] 流程 4

[0400]



[0401] 将 2,5-二碘氟苯 II-4 (2.00g, 5.75mmol)、2-羟基吡啶 1-7 (0.546g, 5.75mmol)、8-羟基喹啉 (0.083g, 0.57mmol) 和 K₂CO₃ (1.00g, 7.25mmol) 于 DMSO (10mL) 中的混合物脱气, 随后馈入 CuI (0.109g, 0.57mmol)。在 130 °C 下, 将混合物于密封管中加热整夜。加入水和 EtOAc。过滤混合物。将有机层分离, 随后施加于硅胶柱, 以己烷中的 0-70% EtOAc 洗脱硅胶柱以得到 1-碘-2-氟-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基) 苯 3-2 (0.820g)。MS 315.8 (M+H)。

[0402] 将 SOCl₂ (5mL) 加入到 4-羟基甲基咪唑 II-1 (1.09g, 11.1mmol) 于 CH₃CN (12mL) 中的悬浮液中。在室温下搅拌 30 分钟后, 悬浮液变得澄清。再搅拌 2 小时后, 将溶液在真空中浓缩以得到固体, 随后将其溶解于 DMF (15mL) 中。将 NaN₃ (2.16g, 33.2mmol) 加入到溶液中。在室温下将混合物搅拌整夜后, 加入水和 EtOAc, 随后再加入 5% NaHCO₃ 水溶液。将有机层分离, 经由 Na₂SO₄ 干燥, 在真空中浓缩以得到呈固体状的 4-叠氮基甲基咪唑 (0.759g)。MS 124.1 (M+H)。

[0403] 在 H₂ 气球下, 使以上制备的 4-叠氮基甲基咪唑 (0.759g, 6.17mmol) 和 Ra-Ni (H₂O 中的 50% 浆料, 900mg) 于 MeOH (15mL) 中的混合物氢化整夜。随后, 将混合物经由硅藻土过滤。将滤液在真空中浓缩以得到 4-氨基甲基咪唑 II-2 (0.604g)。

[0404] 将 BOP (3.30g, 7.45mmol) 加入到 5-氯噻吩-2-甲酸 1-5 (1.10g, 6.76mmol) 和 TEA (2.0mL, 14.4mmol) 于 DMF (12mL) 中的溶液中。混合 5 分钟后, 将溶液加入到圆底烧瓶中的以上制备的化合物 4-氨基甲基咪唑 II-2 (0.604g, 6.22mmol) 中。随后, 将混合物在室温下搅拌整夜。将其通过 HPLC 纯化以得到 5-氯-N-((1H-咪唑-4-基) 甲基) 噻吩-2-甲酰胺 3-1 (1.52g)。MS 242.0 和 244.0 (M+H, Cl 图案)。

[0405] 将以上制备的 5-氯-N-((1H-咪唑-4-基) 甲基) 噻吩-2-甲酰胺 3-1 (0.940g, 2.64mmol)、以上制备的 1-碘-2-氟-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基) 苯 3-2 (0.820g, 2.60mmol)、8-羟基喹啉 (0.066g, 0.45mmol) 和 K₂CO₃ (0.630g, 4.56mmol) 于 DMSO (8mL) 中

的混合物用 Ar 脱气,随后馈入 CuI (0.090g, 0.47mmol)。在 130°C 下,将混合物于密封管中加热整夜。随后,将其通过 HPLC 纯化以得到标题化合物 (0.480g)。MS429.0 和 431.0 (M+H, C1 图案)。

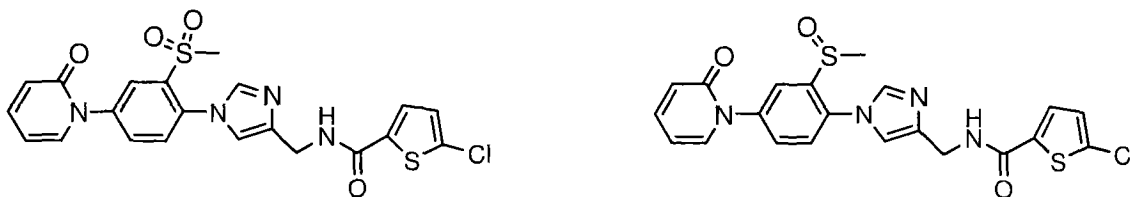
[0406] 或者,如流程 4 中所示,在存在 8-羟基喹啉和 K_2CO_3 的情况下于 DMSO 中,用 4-羟基甲基咪唑 II-1 处理如上制备的 1-碘-2-氟-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯-3-2。将所得混合物脱气,随后馈入 CuI 以得到 4-羟基甲基-(2-氟-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)咪唑 4-1。用亚硫酸氯处理化合物 4-1 以得到 4-氯甲基-(2-氟-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)咪唑,随后将其用 NaN_3 处理以得到 4-叠氮基甲基-(2-氟-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)咪唑 4-2。用 Ph_3P 还原叠氮化物 4-2 以得到 4-氨基甲基-(2-氟-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)咪唑 4-3。随后,用 5-氯噻吩-2-甲酸 1-5 处理化合物 4-3 以得到标题化合物 21。

[0407] 实例 12

[0408] 5-氯-N-((1-(2-(甲基磺酰基)-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (22) 和

[0409] 5-氯-N-((1-(2-(甲基亚磺酰基)-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (23)

[0410]



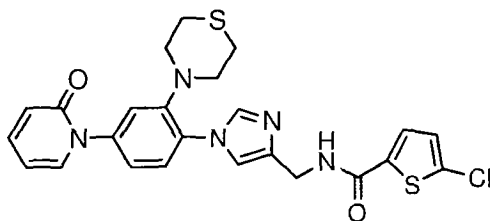
[0411] 在 80°C 下,将实例 11 中制备的 5-氯-N-((1-(2-氟-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 21 (96mg, 0.22mmol) 和 NaSMe (68mg, 0.97mmol) 于 DMSO (2mL) 中的溶液加热 1 小时。通过 HPLC 纯化混合物以得到 5-氯-N-((1-(2-(甲基磺基)-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (16mg)。MS457.0 和 459.0 (M+H, C1 图案)。

[0412] 将 mCPBA (70%, 12mg, 0.049mmol) 加入到以上制备的 5-氯-N-((1-(2-(甲基磺基)-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (16mg, 0.035mmol) 于丙酮 (1mL) 中的溶液中。在室温下搅拌 30 分钟后,通过 HPLC 纯化混合物以得到亚砷 (5mg) 和砷 (3mg)。对于亚砷为 MS473.0 和 475.0 和 475.0 (M+H, C1 图案) 且对于砷为 489.0 和 491.0 (M+H, C1 图案)。

[0413] 实例 13

[0414] 5-氯-N-((1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-硫代吗啉基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (24)

[0415]

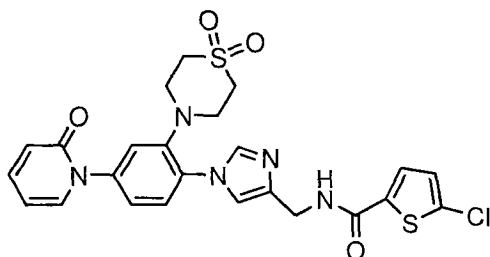


[0416] 在 150℃下,将实例 11 中制备的 5-氯-N-((1-(2-氟-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (70mg, 0.16mmol) 和硫代吗啉 (1mL) 于 DMSO (1mL) 中的溶液加热 3 天。通过 HPLC 纯化混合物以得到标题化合物 (25mg)。MS512.0 和 514.0 (M+H, C1 图案)。

[0417] 实例 14

[0418] 5-氯-N-((1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-(1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (25)

[0419]

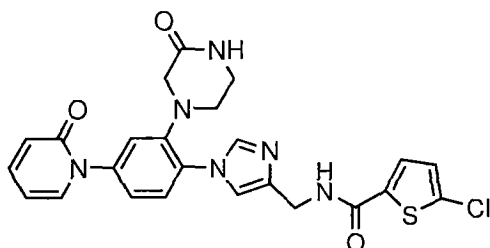


[0420] 将 mCPBA (70%, 32mg, 0.13mmol) 加入到实例 13 中制备的 5-氯-N-((1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-硫代吗啉基苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (22mg, 0.043mmol) 于丙酮 (2mL) 中的溶液中。在室温下搅拌 2 小时后,通过 HPLC 纯化混合物以得到标题化合物 (8mg)。MS544.1 和 546.1 (M+H, C1 图案)。

[0421] 实例 15

[0422] 5-氯-N-((1-(2-(3-氧代哌嗪-1-基)-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (26)

[0423]

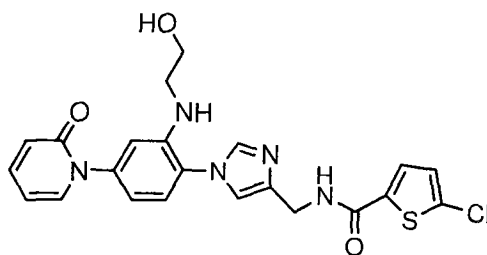


[0424] 在 150℃下,将实例 11 中制备的 5-氯-N-((1-(2-氟-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (70mg, 0.16mmol) 和 2-氧代哌嗪 (565mg, 5.65mmol) 于 DMSO (1mL) 中的溶液加热 2 天。通过 HPLC 纯化混合物以得到标题化合物 (14mg)。MS509.0 和 511.0 (M+H, C1 图案)。

[0425] 实例 16

[0426] 5-氯-N-((1-(2-(2-羟基乙基氨基)-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (27)

[0427]

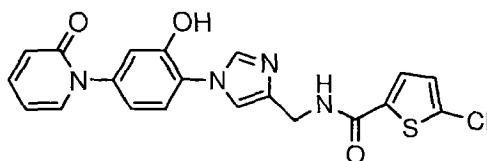


[0428] 在 150℃下,将实例 11 中制备的 5-氯-N-((1-(2-氟-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (75mg, 0.17mmol) 和乙醇胺 (1.5mL) 于 DMSO (1mL) 中的溶液在密封管中加热整夜。通过 HPLC 纯化混合物以得到标题化合物 (13mg)。MS470.0 和 472.0 (M+H, C1 图案)。

[0429] 实例 17

[0430] 5-氯-N-((1-(2-羟基-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (28)

[0431]

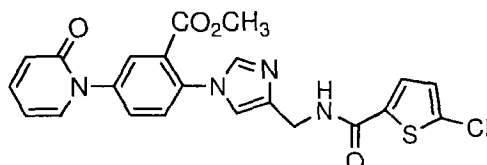


[0432] 在 130℃下,将实例 11 中制备的 5-氯-N-((1-(2-氟-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (80mg, 0.19mmol) 和 5N NaOH 水溶液 (0.5mL, 2.5mmol) 于 DMSO (2mL) 中的溶液在密封管中加热整夜。通过 HPLC 纯化混合物以得到标题化合物 (5mg)。MS427.0 和 429.0 (M+H, C1 图案)。

[0433] 实例 18

[0434] 5-氯-N-((1-(2-甲氧基羰基-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (29)

[0435]



[0436] 小心地将 SOCl_2 (0.50mL, 6.85mmol) 加入到在冰浴中冷却的 2,5-二碘苯甲酸 (1.00g, 2.67mmol) 于无水 MeOH (15mL) 中的溶液中 (放热反应)。加入后,在回流下将溶液加热整夜。随后,将其在真空中浓缩以得到 2,5-二碘苯甲酸甲酯 (1.04g)。

[0437] 将以上制备的 2,5-二碘苯甲酸甲酯 (1.04g, 2.67mmol)、2-羟基吡啶 1-7 (0.254g, 2.67mmol)、8-羟基喹啉 (0.077g, 0.53mmol) 和 K_3PO_4 (1.13g, 5.33mmol) 于二噁烷 (8mL) 中的混合物用 Ar 脱气,随后馈入 CuI (0.101g, 0.53mmol)。在 130℃下,将混合物于密封管中加热整夜。随后,将其通过 HPLC 纯化以得到 2-碘-5-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯甲酸 (0.220g)。MS342.0 (M+H)。

[0438] 将以上制备的 2-碘-5-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯甲酸 (220mg, 0.65mmol)、4-羟基甲基咪唑 II-1 (126mg, 1.29mmol)、8-羟基喹啉 (19mg, 0.13mmol) 和 K_2CO_3 (290mg, 2.10mmol) 于 DMSO (2mL) 中的混合物用 Ar 脱气,随后馈入 CuI (25mg, 0.13mmol)。在 130℃

下,将混合物于密封管中加热整夜。随后,将其通过 HPLC 纯化以得到 2-(4-(羟基甲基)-1H-咪唑-1-基)-5-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯甲酸 (92mg)。MS312.1(M+H)。

[0439] 在室温下,将(三甲基硅烷基)重氮甲烷(乙醚中 2M,0.30mL,0.60mmol)加入到以上制备的 2-(4-(羟基甲基)-1H-咪唑-1-基)-5-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯甲酸 (92mg,0.30mmol) 于 MeOH(4mL) 和二噁烷 (2mL) 中的溶液中。在室温下将混合物搅拌整夜后,再加入(三甲基硅烷基)重氮甲烷(乙醚中 2M,0.40mL,0.80mmol)。再搅拌 1 天后,将溶液在真空中浓缩得到残余物。将残余物溶解于 SOCl₂(4mL) 中。在室温下将溶液搅拌 20 分钟后,将其在真空中浓缩得到残余物,随后将残余物溶解于 DMF(3mL) 中。将 NaN₃(65mg,1.0mmol) 加入到溶液中。在室温下将混合物搅拌 2 小时后,加入水和 EtOAc,随后加入 5% NaHCO₃ 水溶液。将有机层分离,经由 Na₂SO₄ 干燥,在真空中浓缩以得到 2-(4-(叠氮基甲基)-1H-咪唑-1-基)-5-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯甲酸甲酯 (25mg)。MS351.1(M+H)。

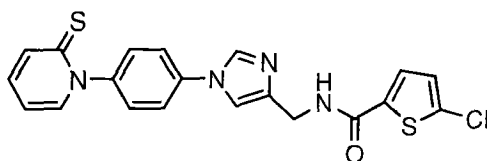
[0440] 将 Ph₃P(64mg,0.24mmol) 加入到以上制备的 2-(4-(叠氮基甲基)-1H-咪唑-1-基)-5-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯甲酸甲酯 (25mg,0.071mmol) 于 THF(1mL) 和 H₂O(0.025mL,1.4mmol) 中的溶液中。在室温下搅拌整夜后,将混合物在真空中浓缩以得到呈粗混合物形式的 2-(4-(氨基甲基)-1H-咪唑-1-基)-5-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯甲酸甲酯,随后将其用于后续转化。MS325.1(M+H)。

[0441] 将 BOP(142mg,0.32mmol) 加入到 5-氯噻吩-2-甲酸 1-5(40mg,0.25mmol) 和 TEA(0.068mL,0.49mmol) 于 DMF(2mL) 中的溶液中。混合 5 分钟后,将溶液加入到以上制备的 2-(4-(氨基甲基)-1H-咪唑-1-基)-5-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯甲酸甲酯样品中。随后将混合物在室温下搅拌 1 小时,此后将其通过 HPLC 纯化以得到标题化合物 (4mg)。MS469.0 和 471.0(M+H, C1 图案)。

[0442] 实例 19

[0443] 5-氯-N-((1-(4-(2-硫代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (30)

[0444]



[0445] 将 1,4-二碘苯 1-1 (2.00g,6.06mmol)、2-羟基吡啶 1-7 (0.576g,6.06mmol)、8-羟基喹啉 (0.088g,0.61mmol) 和 K₂CO₃(0.870g,6.30mmol) 于 DMSO(8mL) 中的混合物用 Ar 脱气,随后馈入 CuI(0.115g,0.61mmol)。在 130°C 下,将混合物于密封管中加热整夜。加入水和 EtOAc。将混合物经由硅藻土过滤。将有机层分离,随后施加于硅胶柱,以己烷中的 0-70% EtOAc 洗脱硅胶柱以得到呈固体状的 1-(4-碘苯基)吡啶-2(1H)-酮 (0.760g)。MS298.0(M+H)。

[0446] 在 80°C 下,将以上制备的 1-(4-碘苯基)吡啶-2(1H)-酮 (0.760g,2.56mmol)、NaHCO₃(2.15g,25.6mmol) 和 P₂S₅(2.27g,10.2mmol) 于二噁烷 (20mL) 中的混合物加热整夜。冷却至室温后,加入水和 CH₂Cl₂。将有机层分离,用盐水洗涤,经由 Na₂SO₄ 干燥,在真空中浓缩以得到呈固体状的 1-(4-碘苯基)吡啶-2(1H)-硫酮 (0.752g)。MS313.8(M+H)。

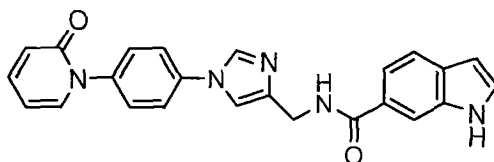
[0447] 将以上制备的 1-(4-碘苯基)吡啶-2(1H)-硫酮 (65mg,0.21mmol)、实例 11 中制

备的 5-氯-N-((1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 3-1 (65mg, 0.18mmol)、8-羟基喹啉 (10mg, 0.069mmol) 和 K_2CO_3 (75mg, 0.54mmol) 于 DMSO (2mL) 中的混合物用 Ar 脱气, 随后馈入 CuI (27mg, 0.14mmol)。在 130℃ 下, 将混合物于密封管中加热整夜。随后, 将其通过 HPLC 纯化以得到标题化合物 (15mg)。MS427.0 和 429.0 (M+H, C1 图案)。

[0448] 实例 20

[0449] N-((1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-1H-吡啶-6-甲酰胺 (31)

[0450]



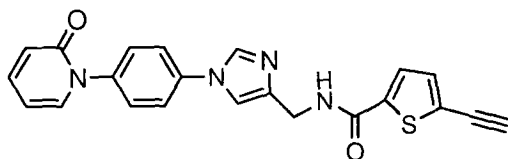
[0451] 将 BOP (280mg, 0.633mmol) 加入到吡啶-6-甲酸 (85mg, 0.528mmol)、实例 1 中制备的 4-氨基甲基 1-(4-碘苯基)咪唑 I-2 (136mg, 0.455mmol) 和 TEA (0.150mL, 1.08mmol) 于 DMF (4mL) 中的溶液中。将混合物在室温下搅拌整夜后, 加入水和 EtOAc。将有机层分离, 用 5% $NaHCO_3$ 水溶液洗涤, 经由 Na_2SO_4 干燥, 在真空中浓缩以得到呈粗样品形式的 N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-1H-吡啶-6-甲酰胺, 其未经进一步纯化即用于后续反应。MS443.0 (M+H)。

[0452] 将以上制备的 N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-1H-吡啶-6-甲酰胺、2-羟基吡啶 1-7 (130mg, 1.37mmol)、8-羟基喹啉 (30mg, 0.21mmol) 和 K_2CO_3 (246mg, 1.78mmol) 于 DMSO (2mL) 中的混合物脱气, 随后馈入 CuI (43mg, 0.23mmol)。在 130℃ 下, 将混合物于密封管中加热整夜。随后, 将其通过 HPLC 纯化以得到标题化合物 (50mg)。MS410.1 (M+H)。

[0453] 实例 21

[0454] 5-乙炔基-N-((1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (32)

[0455]



[0456] 在 80℃ 下, 将 5-溴-噻吩-2-甲酸乙酯 (500mg, 2.13mmol)、三甲基硅烷基乙炔 (0.445mL, 3.2mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (15mg) 和 CuI (10mg) 于二异丙胺 (10mL) 中的混合物加热 2 小时。冷却至室温后, 将混合物经由硅藻土过滤且将滤液倾入水中。用 EtOAc 萃取产物。将 EtOAc 溶液用盐水洗涤, 经由 $MgSO_4$ 干燥, 在真空中浓缩以得到 5-(2-三甲基硅烷基-乙炔-1-基)-噻吩-2-甲酸乙酯 (529mg)。MS253 (M+H)。

[0457] 将 1N LiOH 水溶液 (7.0mL, 7.0mmol) 加入到以上制备的 5-(2-三甲基硅烷基-乙炔-1-基)-噻吩-2-甲酸乙酯 (529mg, 2.10mmol) 于 THF (20mL) 中的溶液中。将混合物在 40℃ 下搅拌整夜后, 将其倾入水中。将水溶液用 1N HCl 酸化至 pH1。用 EtOAc 萃取产物。将 EtOAc 溶液用盐水洗涤, 经由 $MgSO_4$ 干燥, 在真空中浓缩以得到 5-乙炔基-噻吩-2-甲

酸 (316mg)。MS153 (M+H)。

[0458] 将实例 19 中制备的 1-(4-碘苯基)吡啶-2(1H)-酮 (1.00g, 3.37mmol)、4-羟基甲基咪唑 II-1 (0.330g, 3.37mmol)、8-羟基喹啉 (0.073g, 0.50mmol) 和 K_2CO_3 (1.00g, 7.25mmol) 于 DMSO (7mL) 中的混合物用 Ar 脱气, 随后馈入 CuI (0.100g, 0.52mmol)。在 130°C 下, 将混合物于密封管中加热整夜。加入水和 EtOAc。将混合物经由硅藻土过滤。将有机层分离, 经由 Na_2SO_4 干燥, 在真空中浓缩。通过 HPLC 纯化残余物以得到 1-(4-(4-(羟基甲基)-1H-咪唑-1-基)苯基)吡啶-2(1H)-酮 (335mg)。MS268 (M+H)。

[0459] 将 $SOCl_2$ (5.0mL) 加入到以上制备的 1-(4-(4-(羟基甲基)-1H-咪唑-1-基)苯基)吡啶-2(1H)-酮 (335mg, 1.25mmol) 于 CH_3CN (20mL) 中的悬浮液中。将混合物在室温下搅拌 2 小时后, 将其在真空中浓缩。随后, 将残余物溶解于 DMF (20mL) 中。将 NaN_3 (244mg, 3.75mmol) 加入到溶液中。将混合物在室温下搅拌整夜后, 加入水和 EtOAc。将有机层分离, 用 5% $NaHCO_3$ 水溶液洗涤, 经由 Na_2SO_4 干燥, 在真空中浓缩以得到 1-(4-(4-(叠氮基甲基)-1H-咪唑-1-基)苯基)吡啶-2(1H)-酮 (203mg)。MS293 (M+H)。

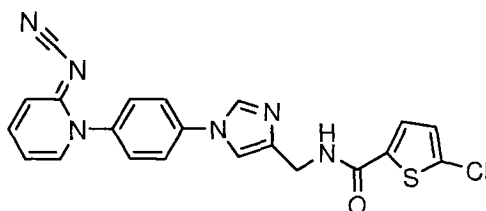
[0460] 将 $SnCl_4 \cdot 2H_2O$ (343mg, 1.52mmol) 加入到以上制备的 1-(4-(4-(叠氮基甲基)-1H-咪唑-1-基)苯基)吡啶-2(1H)-酮 (203mg, 0.695mmol) 于 MeOH (6mL) 和 EtOAc (6mL) 中的溶液中。将混合物加热至回流达 1 小时后, 将其在真空中浓缩。通过 HPLC 纯化残余物以得到 1-(4-(4-(氨基甲基)-1H-咪唑-1-基)苯基)吡啶-2(1H)-酮 (145mg)。MS267 (M+H)。

[0461] 将 HATU (228mg, 0.60mmol) 加入到 5-乙炔基-噻吩-2-甲酸 (83mg, 0.54mmol) 和 TEA (0.15mL, 1.1mmol) 于 DMF (4mL) 中的溶液中。在室温下搅拌 30 分钟后, 加入以上制备的 1-(4-(4-(氨基甲基)-1H-咪唑-1-基)苯基)吡啶-2(1H)-酮 (145mg, 0.54mmol) 和 TEA (0.15mL, 1.1mmol) 于 DMF (8mL) 中的溶液。将混合物在室温下搅拌整夜。随后, 将其通过 HPLC 纯化以得到标题化合物 (65mg)。MS401 (M+H)。

[0462] 实例 22

[0463] (E)-5-氯-N-((1-(4-(2-(氰基亚氨基)吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (33)

[0464]



[0465] 将 CH_3I (0.50mL, 8.0mmol) 加入到 1-(4-碘苯基)吡啶-2(1H)-硫酮 (180mg, 0.575mmol) 于 CH_3CN (15mL) 中的溶液中。在室温下搅拌整夜后, 将混合物在真空中浓缩得到固体。将固体溶解于 CH_3CN (5mL) 中。将氰胺 (200mg, 4.76mmol) 和单水合胍 (0.100mL, 2.06mmol) 加入到溶液中。在室温下搅拌 2 小时后, 通过 HPLC 纯化混合物以得到 (E)-(1-(4-碘苯基)亚吡啶-2(1H)-基)氰胺 (25mg)。

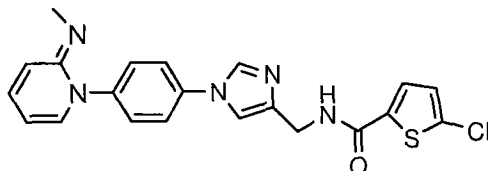
[0466] 将 (E)-(1-(4-碘苯基)亚吡啶-2(1H)-基)氰胺 (25mg, 0.078mmol)、5-氯-N-((1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 3-1 (65mg, 0.18mmol)、8-羟基喹啉 (10mg, 0.069mmol) 和 K_2CO_3 (75mg, 0.54mmol) 于 DMSO (1mL) 中的混合物用 Ar 脱气, 随后馈入

CuI (15mg, 0.079mmol)。在 130℃ 下, 将混合物于密封管中加热整夜。随后, 将其通过 HPLC 纯化以得到标题化合物 (10mg)。MS435.1 和 437.0 (M+H, CI 图案)。

[0467] 实例 23

[0468] (E)-5-氯-N-((1-(4-(2-(甲基亚氨基)吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (34)

[0469]



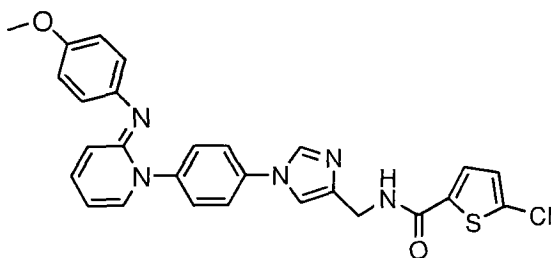
[0470] 将 CH_3I (0.25mL, 4.0mmol) 加入到 1-(4-碘苯基)吡啶-2(1H)-硫酮 (98mg, 0.31mmol) 于 CH_3CN (5mL) 中的溶液中。在室温下搅拌整夜后, 将混合物在真空中浓缩得到固体。将固体溶解于 MeOH (7mL) 中。将 CH_3NH_2 (THF 中 2M, 0.80mL, 1.6mmol) 加入到溶液中。在室温下搅拌整夜后, 通过 HPLC 纯化混合物以得到 (E)-N-(1-(4-碘苯基)亚吡啶-2(1H)-基)甲胺 (59mg)。

[0471] 将 (E)-N-(1-(4-碘苯基)亚吡啶-2(1H)-基)甲胺 (59mg, 0.14mmol)、5-氯-N-((1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 3-1 (63mg, 0.18mmol)、8-羟基喹啉 (10mg, 0.069mmol) 和 K_2CO_3 (100mg, 0.72mmol) 于 DMSO (1mL) 中的混合物用 Ar 脱气, 随后馈入 CuI (15mg, 0.079mmol)。在 130℃ 下, 将混合物于密封管中加热整夜。随后, 将其通过 HPLC 纯化以得到标题化合物 (15mg)。MS424.1 和 426.1 (M+H, CI 图案)。

[0472] 实例 24

[0473] (E)-5-氯-N-((1-(4-(2-(4-甲氧基苯基亚氨基)吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (35)

[0474]



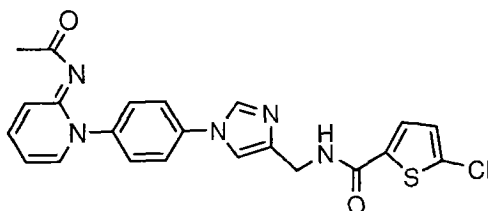
[0475] 将 CH_3I (0.40mL, 6.4mmol) 加入到 1-(4-碘苯基)吡啶-2(1H)-硫酮 (192mg, 0.61mmol) 于 CH_3CN (5mL) 中的溶液中。在室温下搅拌整夜后, 将混合物在真空中浓缩得到固体。将固体溶解于 DMF (3mL) 中。将对茴香胺 (317mg, 2.6mmol) 加入到溶液中。在 100℃ 下搅拌整夜后, 通过 HPLC 纯化混合物以得到 (E)-N-(1-(4-碘苯基)亚吡啶-2(1H)-基)-4-甲氧基苯胺 (90mg)。

[0476] 将 (E)-N-(1-(4-碘苯基)亚吡啶-2(1H)-基)-4-甲氧基苯胺 (90mg, 0.17mmol)、5-氯-N-((1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 3-1 (62mg, 0.17mmol)、8-羟基喹啉 (14mg, 0.096mmol) 和 K_2CO_3 (100mg, 0.72mmol) 于 DMSO (2mL) 中的混合物用 Ar 脱气, 随后馈入 CuI (20mg, 0.10mmol)。在 130℃ 下, 将混合物于密封管中加热整夜。随后, 将其通过 HPLC 纯化以得到标题化合物 (25mg)。MS516.0 和 518.1 (M+H, CI 图案)。

[0477] 实例 25

[0478] (E)-N-((1-(4-(2-(乙酰基亚氨基)吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-5-氯噻吩-2-甲酰胺 (36)

[0479]



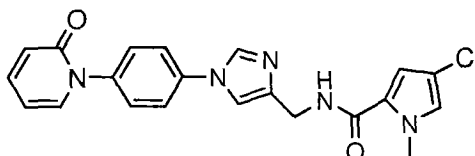
[0480] 将 CH_3I (0.80mL, 12.8mmol) 加入到 1-(4-碘苯基)吡啶-2(1H)-硫酮 (384mg, 1.23mmol) 于 CH_3CN (10mL) 中的溶液中。在室温下搅拌整夜后,将混合物在真空中浓缩得到固体。将固体溶解于 DMF (6mL) 中。将 MeOH 中的 NH_3 (7N, 3.0mL, 21.0mmol) 和三乙胺 (1.5mL, 10.8mmol) 加入到溶液中。在室温下搅拌整夜后,通过 HPLC 纯化混合物以得到固体。将固体溶解于吡啶 (3mL) 和 CH_2Cl_2 (3mL) 中。将乙酰氯 (0.200mL, 2.8mmol) 加入到溶液中。在室温下搅拌整夜后,通过 HPLC 纯化混合物以得到 (E)-N-(1-(4-碘苯基)亚吡啶-2(1H)-基)乙酰胺 (120mg)。

[0481] 将 (E)-N-(1-(4-碘苯基)亚吡啶-2(1H)-基)乙酰胺 (120mg, 0.27mmol)、5-氯-N-((1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 3-1 (109mg, 0.30mmol)、8-羟基喹啉 (15mg, 0.10mmol) 和 K_2CO_3 (100mg, 0.72mmol) 于 DMSO (2mL) 中的混合物用 Ar 脱气,随后馈入 CuI (24mg, 0.12mmol)。在 130℃ 下,将混合物于密封管中加热 5 小时。随后,将其通过 HPLC 纯化以得到标题化合物 (8mg)。MS452.0 和 454.0 (M+H, Cl 图案)。

[0482] 实例 26

[0483] 4-氯-1-甲基-N-((1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酰胺 (37)

[0484]



[0485] 将 1,4-二碘苯 1-1 (4.00g, 12.1mmol)、2-羟基吡啶 1-7 (1.15g, 12.1mmol)、8-羟基喹啉 (176mg, 1.21mmol) 和 K_2CO_3 (1.74g, 12.6mmol) 于 DMSO (16mL) 中的混合物用 Ar 脱气,随后馈入 CuI (230mg, 1.21mmol)。在 130℃ 下,将混合物于密封管中加热整夜。冷却至室温后,加入 H_2O 和 EtOAc。将其经由硅藻土过滤。将有机相分离,经由 Na_2SO_4 干燥,在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱以己烷中的 EtOAc (0-70% EtOAc) 洗脱来纯化以得到 1-(4-碘苯基)吡啶-2(1H)-酮 (1.30g)。

[0486] 在室温下,将三甲基硅烷基重氮甲烷 (乙醚的 2M, 5.0mL, 10.0mmol) 加入到 1-甲基-2-吡咯甲酸 (1.03g, 8.22mmol) 于 MeOH (5mL) 和二噁烷 (5mL) 中的溶液中。在室温下搅拌 1 小时后,将混合物在真空中浓缩得到呈挥发性油状物的 1-甲基-2-吡咯甲酸甲酯 (1.14g)。

[0487] 在 0℃ 下,将 SO_2Cl_2 (0.800mL, 9.96mmol) 加入到 1-甲基-2-吡咯甲酸甲酯 (1.14g,

8.22mmol) 于乙醚 (10mL) 中的溶液中。在室温下搅拌 15 分钟后, 将混合物在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱以己烷中的 5% EtOAc 洗脱来纯化以得到 4-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯 (0.13g)。将含有 5-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯的洗脱份进一步通过 HPLC 纯化以得到 5-氯异构物。

[0488] 将 1N NaOH 水溶液 (3mL) 加入到 4-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯 (130mg, 0.75mmol) 于 MeOH(4mL) 中的溶液中。在室温下搅拌整夜后, 将混合物用 1N HCl 酸化至 pH1-2。用 EtOAc 萃取产物。将 EtOAc 相分离, 经由 Na₂SO₄ 干燥, 在真空中浓缩以得到呈固体状的 4-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸 (111mg)。

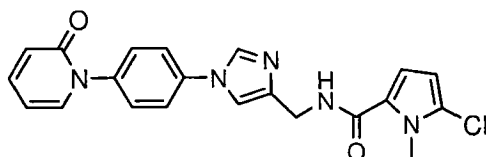
[0489] 将 BOP(217mg, 0.49mmol) 加入到 4-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸 (55mg, 0.34mmol) 和三乙胺 (0.100mL, 0.72mmol) 于 DMF(2mL) 中的溶液中。搅拌 5 分钟后, 加入 4-氨基甲基咪唑 II-2(100mg, 1.03mmol) 于 DMF(2mL) 中的溶液。在室温下搅拌整夜后, 通过 HPLC 纯化混合物以得到 N-((1H-咪唑-4-基)甲基)-4-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺 (81mg)。

[0490] 将 N-((1H-咪唑-4-基)甲基)-4-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺 (81mg, 0.23mmol)、1-(4-碘苯基)吡啶-2(1H)-酮 (100mg, 0.33mmol)、8-羟基喹啉 (15mg, 0.10mmol) 和 K₂CO₃(193mg, 1.40mmol) 于 DMSO(2mL) 中的混合物用 Ar 脱气, 随后馈入 CuI(21mg, 0.11mmol)。在 130℃ 下, 将混合物于密封管中加热整夜。随后, 将其通过 HPLC 纯化以得到标题化合物 (25mg)。MS408.1 和 410.1(M+H, C1 图案)。

[0491] 实例 27

[0492] 5-氯-1-甲基-N-((1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酰胺 (38)

[0493]

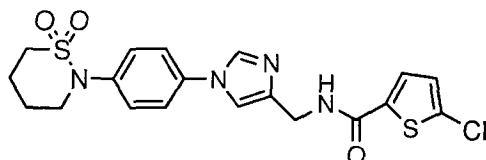


[0494] 类似于制备实例 26 的 4-氯-1-甲基-N-((1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酰胺来制备标题化合物。MS408.1 和 410.1(M+H, C1 图案)。

[0495] 实例 28

[0496] 5-氯-N-((1-(4-(1,1-二氧化硫代吗啉基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (39)

[0497]



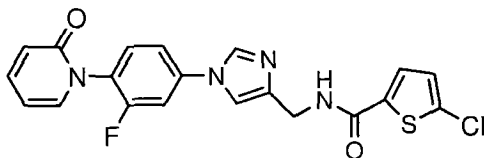
[0498] 将 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 1-6(56mg, 0.10mmol)、1,4-丁烷磺内酰胺 (1,4-butanedisulfonamide) (52mg, 0.38mmol)、8-羟基喹啉 (6mg, 0.040mmol) 和 K₂CO₃(50mg, 0.36mmol) 于 DMSO(1mL) 中的混合物脱气, 随后馈入 CuI(10mg,

0.052mmol)。在 130℃下,将混合物于密封管中加热整夜。随后,通过 HPLC 纯化混合物以得到标题化合物 (10mg)。MS451.1 和 453.1(M+H, C1 图案)。

[0499] 实例 29

[0500] 5-氯-N-((1-(3-氟-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (40)

[0501]



[0502] 将 2,5-二碘氟苯 II-4(2.50g, 7.18mmol)、4-羟基甲基咪唑盐酸盐 (0.967g, 7.18mmol)、8-羟基喹啉 (0.104g, 0.717mmol) 和 K_2CO_3 (2.00g, 14.5mmol) 于 DMSO (12mL) 中的混合物用 Ar 脱气,随后馈入 CuI (0.136g, 0.716mmol)。在 130℃下,将混合物于密封管中加热整夜。冷却至室温后,加入 H_2O 和 EtOAc。将其经由硅藻土过滤。将有机相分离,经由 Na_2SO_4 干燥,在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱以 CH_2Cl_2 中的 MeOH (0-5% MeOH) 洗脱来纯化以得到 (1-(3-氟-4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲醇 (0.39g)。

[0503] 将 $SOCl_2$ (2.5mL) 加入到 (1-(3-氟-4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲醇 (0.39g, 1.23mmol) 于 CH_3CN (7mL) 中的悬浮液中。加入后,悬浮液变得澄清。随后,将其在真空中浓缩。将残余物溶解于 DMF (7mL) 中,加入 NaN_3 (0.32g, 4.92mmol)。将混合物在室温下搅拌整夜。加入 H_2O 和 EtOAc。将有机相分离,用 5% $NaHCO_3$ 洗涤,经由 Na_2SO_4 干燥,在真空中浓缩。将残余物溶解于 MeOH (6mL) 中,加入 Ra-Ni (H_2O 中的 50% 浆料, ~ 200mg)。使混合物在气球 H_2 下氢化 2 小时。随后,将其经由硅藻土过滤。将滤液在真空中浓缩以得到呈固体状的 (1-(3-氟-4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲胺 (0.268g)。

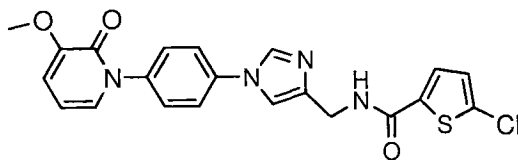
[0504] 将 BOP (472mg, 1.07mmol) 加入到 5-氯-2-噻吩甲酸 1-5 (165mg, 1.01mmol) 和三乙胺 (0.300mL, 2.16mmol) 于 DMF (5mL) 中的溶液中。搅拌 5 分钟后,加入 (1-(3-氟-4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲胺 (268mg, 0.845mmol) 于 DMF (4mL) 中的溶液。将混合物在室温下搅拌整夜。加入 H_2O 和 EtOAc。将有机相分离,用 5% $NaHCO_3$ 洗涤,经由 Na_2SO_4 干燥,在真空中浓缩。通过 HPLC 纯化残余物以得到 5-氯-N-((1-(3-氟-4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (83mg)。

[0505] 将 5-氯-N-((1-(3-氟-4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (83mg, 0.14mmol)、2-羟基吡啶 1-7 (30mg, 0.31mmol)、8-羟基喹啉 (10mg, 0.069mmol) 和 K_2CO_3 (50mg, 0.36mmol) 于 DMSO (1mL) 中的混合物用 Ar 脱气,随后馈入 CuI (15mg, 0.079mmol)。在 130℃下,将混合物于密封管中加热 4 小时。随后,将其通过 HPLC 纯化以得到标题化合物 (8mg)。MS429.0 和 431.0(M+H, C1 图案)。

[0506] 实例 30

[0507] 5-氯-N-((1-(4-(3-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (41)

[0508]

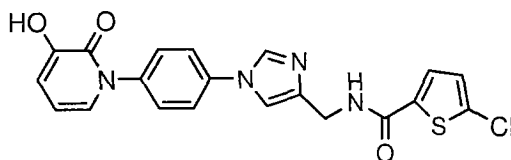


[0509] 将5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 1-6 (150mg, 0.34mmol)、3-甲氧基-2-羟基吡啶 (85mg, 0.68mmol)、8-羟基喹啉 (20mg, 0.14mmol) 和 K_2CO_3 (100mg, 0.72mmol) 于 DMSO (2mL) 中的混合物用 Ar 脱气, 随后馈入 CuI (25mg, 0.13mmol)。在 130°C 下, 将混合物于密封管中加热 4 小时。随后, 通过 HPLC 纯化混合物以得到标题化合物 (99mg)。MS441.0 和 443.0 (M+H, CI 图案)。

[0510] 实例 31

[0511] 5-氯-N-((1-(4-(3-羟基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (42)

[0512]

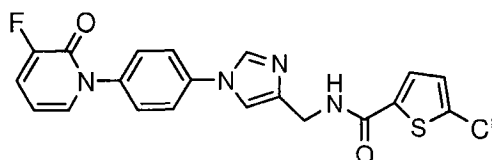


[0513] 将 BBr_3 (0.365mL, 3.8mmol) 加入到 5-氯-N-((1-(4-(3-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (75mg, 0.14mmol) 于 CH_2Cl_2 (4mL) 中的溶液中。将混合物在室温下搅拌 1 小时。将其在真空中浓缩。通过 HPLC 纯化残余物以得到标题化合物 (40mg)。MS427.0 和 429.0 (M+H, CI 图案)。

[0514] 实例 32

[0515] 5-氯-N-((1-(4-(3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (43)

[0516]

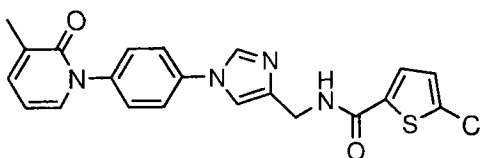


[0517] 将 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 1-6 (66mg, 0.15mmol)、3-氟-2-羟基吡啶 (46mg, 0.40mmol)、8-羟基喹啉 (10mg, 0.069mmol) 和 K_2CO_3 (50mg, 0.36mmol) 于 DMSO (1mL) 中的混合物用 Ar 脱气, 随后馈入 CuI (15mg, 0.079mmol)。在 130°C 下, 将混合物于密封管中加热整夜。随后, 通过 HPLC 纯化混合物以得到标题化合物 (8mg)。MS429.0 和 431.0 (M+H, CI 图案)。

[0518] 实例 33

[0519] 5-氯-N-((1-(4-(3-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (44)

[0520]

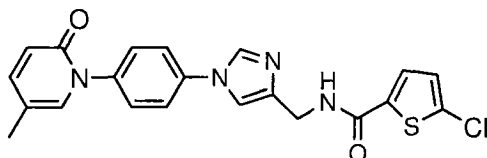


[0521] 将 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 1-6 (66mg, 0.15mmol)、2-羟基-3-甲基吡啶 (45mg, 0.41mmol)、8-羟基喹啉 (10mg, 0.069mmol) 和 K_2CO_3 (50mg, 0.36mmol) 于 DMSO (1mL) 中的混合物用 Ar 脱气, 随后馈入 CuI (15mg, 0.079mmol)。在 130℃ 下, 将混合物于密封管中加热整夜。随后, 通过 HPLC 纯化混合物以得到标题化合物 (10mg)。MS425.0 和 427.0 (M+H, C1 图案)。

[0522] 实例 34

[0523] 5-氯-N-((1-(4-(5-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (45)

[0524]

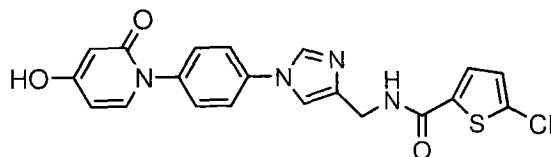


[0525] 将 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 1-6 (56mg, 0.13mmol)、2-羟基-5-甲基吡啶 (45mg, 0.41mmol)、8-羟基喹啉 (10mg, 0.069mmol) 和 K_2CO_3 (50mg, 0.36mmol) 于 DMSO (1mL) 中的混合物用 Ar 脱气, 随后馈入 CuI (15mg, 0.079mmol)。在 130℃ 下, 将混合物于密封管中加热整夜。随后, 通过 HPLC 纯化混合物以得到标题化合物 (8mg)。MS425.0 和 427.0 (M+H, C1 图案)。

[0526] 实例 35

[0527] 5-氯-N-((1-(4-(4-羟基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (46)

[0528]

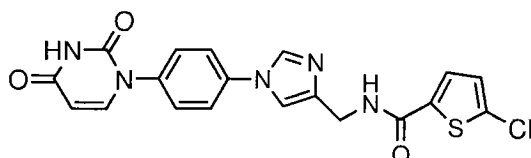


[0529] 将 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 1-6 (66mg, 0.15mmol)、2,4-二羟基吡啶 (45mg, 0.41mmol)、8-羟基喹啉 (10mg, 0.069mmol) 和 K_2CO_3 (50mg, 0.36mmol) 于 DMSO (1mL) 中的混合物用 Ar 脱气, 随后馈入 CuI (15mg, 0.079mmol)。在 130℃ 下, 将混合物于密封管中加热整夜。随后, 通过 HPLC 纯化混合物以得到标题化合物 (6mg)。MS427.0 和 429.0 (M+H, C1 图案)。

[0530] 实例 36

[0531] 5-氯-N-((1-(4-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (47)

[0532]



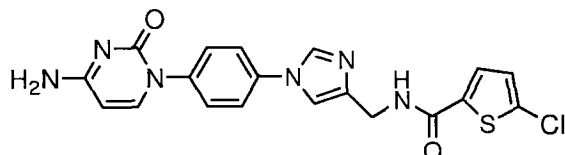
[0533] 将 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 1-6 (66mg, 0.15mmol)、尿嘧啶 (46mg, 0.41mmol)、8-羟基喹啉 (10mg, 0.069mmol) 和 K_2CO_3 (50mg,

0.36mmol) 于 DMSO(1mL) 中的混合物用 Ar 脱气, 随后馈入 CuI (15mg, 0.079mmol)。在 130℃ 下, 将混合物于密封管中加热整夜。随后, 通过 HPLC 纯化混合物以得到标题化合物 (25mg)。MS428.0 和 430.0 (M+H, C1 图案)。

[0534] 实例 37

[0535] N-((1-(4-(4-氨基-2-氧代咪唑-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-5-氯噻吩-2-甲酰胺 (48)

[0536]

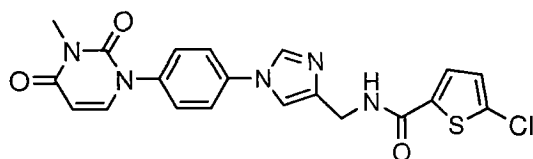


[0537] 将 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 1-6 (66mg, 0.15mmol)、胞嘧啶 (46mg, 0.41mmol)、8-羟基喹啉 (10mg, 0.069mmol) 和 K₂CO₃ (50mg, 0.36mmol) 于 DMSO(1mL) 中的混合物用 Ar 脱气, 随后馈入 CuI (15mg, 0.079mmol)。在 130℃ 下, 将混合物于密封管中加热整夜。随后, 通过 HPLC 纯化混合物以得到标题化合物 (10mg)。MS427.1 和 429.1 (M+H, C1 图案)。

[0538] 实例 38

[0539] 5-氯-N-((1-(4-(3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (49)

[0540]

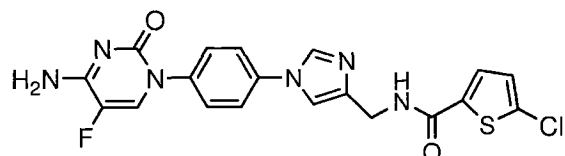


[0541] 将 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 1-6 (66mg, 0.15mmol)、3-甲基尿嘧啶 (60mg, 0.48mmol)、8-羟基喹啉 (10mg, 0.069mmol) 和 K₂CO₃ (60mg, 0.43mmol) 于 DMSO(1mL) 中的混合物用 Ar 脱气, 随后馈入 CuI (15mg, 0.079mmol)。在 130℃ 下, 将混合物于密封管中加热整夜。随后, 通过 HPLC 纯化混合物以得到标题化合物 (15mg)。MS442.2 和 444.2 (M+H, C1 图案)。

[0542] 实例 39

[0543] N-((1-(4-(4-氨基-5-氟-2-氧代咪唑-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-5-氯噻吩-2-甲酰胺 (50)

[0544]



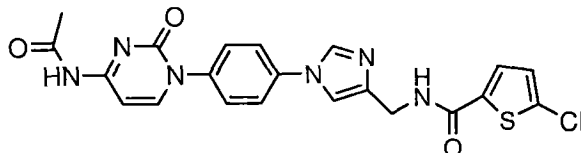
[0545] 将 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 1-6 (80mg, 0.18mmol)、5-氟胞嘧啶 (60mg, 0.46mmol)、8-羟基喹啉 (12mg, 0.083mmol) 和 K₂CO₃ (60mg, 0.43mmol) 于 DMSO(2mL) 中的混合物用 Ar 脱气, 随后馈入 CuI (15mg, 0.079mmol)。在 130℃ 下, 将混合物于密封管中加热整夜。随后, 通过 HPLC 纯化混合物以得到标题化合物 (15mg)。

MS445.2 和 447.2 (M+H, C1 图案)。

[0546] 实例 40

[0547] N-((1-(4-(4-乙酰胺基-2-氧代咪唑-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-5-氯噻吩-2-甲酰胺 (51)

[0548]

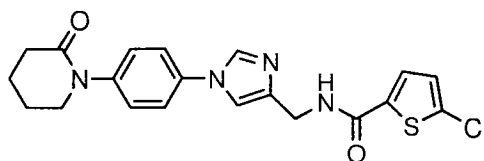


[0549] 将 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 1-6 (80mg, 0.18mmol)、N4-乙酰基胞嘧啶 (65mg, 0.42mmol)、8-羟基喹啉 (12mg, 0.083mmol) 和 K_2CO_3 (60mg, 0.43mmol) 于 DMSO (2mL) 中的混合物用 Ar 脱气, 随后馈入 CuI (15mg, 0.079mmol)。在 130℃ 下, 将混合物于密封管中加热整夜。随后, 通过 HPLC 纯化混合物以得到标题化合物 (3mg)。MS469.3 和 471.2 (M+H, C1 图案)。

[0550] 实例 41

[0551] 5-氯-N-((1-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (52)

[0552]



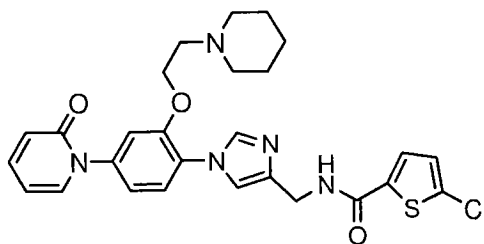
[0553] 使 1-(4-(4-(氨基甲基)-1H-咪唑-1-基)苯基)吡啶-2(1H)-酮盐酸盐 (60mg, 0.20mmol) 和 Pd-C (10%, 31mg) 于 MeOH (6mL) 中的混合物在气球 H_2 下氢化整夜。随后, 将其经由硅藻土过滤。将滤液在真空中浓缩以得到 1-(4-(4-(氨基甲基)-1H-咪唑-1-基)苯基)哌啶-2-酮 (54mg)。

[0554] 将 BOP (130mg, 0.29mmol) 加入到 5-氯-噻吩-2-甲酸 1-5 (43mg, 0.26mmol) 和三乙胺 (0.200mL, 1.43mmol) 于 DMF (2mL) 中的溶液中。搅拌 5 分钟后, 将溶液加入到烧瓶中的 1-(4-(4-(氨基甲基)-1H-咪唑-1-基)苯基)哌啶-2-酮的固体样品 (54mg, 0.18mmol) 中。在室温下搅拌 2 小时后, 通过 HPLC 纯化混合物以得到标题化合物 (45mg)。MS415.1 和 417.1 (M+H, C1 图案)。

[0555] 实例 42

[0556] 5-氯-N-((1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (53)

[0557]



[0558] 将 2-氟-4-碘苯胺 (3.00g, 12.6mmol)、2-羟基吡啶 1-7 (1.20g, 12.6mmol)、8-羟基喹啉 (0.184g, 1.26mmol) 和 K_2CO_3 (3.49g, 25.3mmol) 于 DMSO (20mL) 中的混合物用 Ar 脱气, 随后馈入 CuI (0.241g, 1.27mmol)。在 130°C 下, 将混合物于密封管中加热整夜。冷却降温至室温后, 加入 H_2O 和 nBuOH。将有机相分离, 在真空中浓缩以得到呈固体状的 1-(4-氨基-3-氟苯基) 吡啶-2(1H)-酮 (2.31g)。

[0559] 将 H_2O_2 (50% 水溶液, 4.4mL, 72mmol) 逐滴加入到在 0°C 下冷却的三氟乙酸酐 (10mL, 71mmol) 于 CH_2Cl_2 (25mL) 中的溶液中。在 0°C 下搅拌 1 小时后, 逐份加入固体形式的 1-(4-氨基-3-氟苯基) 吡啶-2(1H)-酮样品 (2.31g, 11.3mmol)。加入后, 将混合物逐渐自 0°C 移至室温且将其在室温下搅拌整夜。在真空中去除溶剂。将 H_2O 加入到残余物中以引起沉淀, 收集沉淀且将其在真空中干燥以得到 1-(3-氟-4-硝基苯基) 吡啶-2(1H)-酮 (1.37g)。

[0560] 在室温下, 将 1-哌啶乙醇 (0.40mL, 3.02mmol) 和 NaH (60%, 157mg, 3.92mmol) 于无水 THF (8mL) 中的预混合溶液加入到 1-(3-氟-4-硝基苯基) 吡啶-2(1H)-酮 (0.70g, 2.99mmol) 于无水 THF (6mL) 中的悬浮液中。加入后, 悬浮液变得澄清。将混合物在室温下搅拌整夜。HPLC 显示反应不完全。再加入 1-哌啶乙醇 (0.40mL, 3.02mmol) 和 NaH (60%, 157mg, 3.92mmol) 于无水 THF (5mL) 中的预混合溶液。搅拌 1 小时后, 反应完成。加入 H_2O 和 EtOAc。将有机相分离, 用 5% $NaHCO_3$ 洗涤, 经由 Na_2SO_4 干燥, 在真空中浓缩以得到 1-(4-硝基-3-(2-(哌啶-1-基) 乙氧基) 苯基) 吡啶-2(1H)-酮 (0.74g)。

[0561] 使 1-(4-硝基-3-(2-(哌啶-1-基) 乙氧基) 苯基) 吡啶-2(1H)-酮 (0.37g, 1.08mmol) 和 Pd-C (10%, 65mg) 于含有 6N HCl (0.5mL) 的 MeOH (15mL) 中的混合物于帕尔 (Parr) 振荡器上在 45psi H_2 下氢化整夜。随后, 将其经由硅藻土过滤。将滤液在真空中浓缩以得到 1-(4-氨基-3-(2-(哌啶-1-基) 乙氧基) 苯基) 吡啶-2(1H)-酮 (0.44g)。

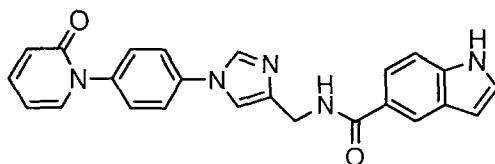
[0562] 在 0°C 下, 将 $NaNO_2$ (75mg, 1.08mmol) 于 H_2O (2mL) 中的溶液逐滴加入到 1-(4-氨基-3-(2-(哌啶-1-基) 乙氧基) 苯基) 吡啶-2(1H)-酮 (0.44g, 1.08mmol) 于浓 HCl (3mL) 中的溶液中。在 0°C 下搅拌 30 分钟后, 加入 H_2O (2mL) 中的 NaI (0.76g, 5.07mmol)。在 0°C 下搅拌 30 分钟后, 将混合物移至室温且在室温下搅拌 4 小时。将溶液用 5N NaOH 碱化至 pH10-12。将产物用 EtOAc 萃取, 用 5% $NaHCO_3$ 洗涤, 经由 Na_2SO_4 干燥, 在真空中浓缩。通过 HPLC 纯化残余物以得到 1-(4-碘-3-(2-(哌啶-1-基) 乙氧基) 苯基) 吡啶-2(1H)-酮 (116mg)。

[0563] 将 1-(4-碘-3-(2-(哌啶-1-基) 乙氧基) 苯基) 吡啶-2(1H)-酮 (116mg, 0.22mmol)、N-((1H-咪唑-4-基) 甲基)-5-氯噻吩-2-甲酰胺 3-1 (85mg, 0.24mmol)、8-羟基喹啉 (14mg, 0.10mmol) 和 K_2CO_3 (200mg, 1.45mmol) 于 DMSO (3mL) 中的混合物用 Ar 脱气, 随后馈入 CuI (19mg, 0.10mmol)。在 130°C 下, 将混合物于密封管中加热整夜。随后, 将其通过 HPLC 纯化以得到标题化合物 (10mg)。MS538.2 和 540.2 (M+H, CI 图案)。

[0564] 实例 43

[0565] N-((1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基) 苯基)-1H-咪唑-4-基) 甲基)-1H-咪唑-5-甲酰胺 (54)

[0566]

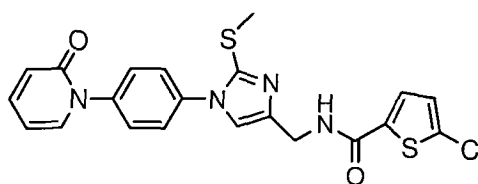


[0567] 将 BOP (135mg, 0.30mmol) 加入到吲哚-5-甲酸 (40mg, 0.25mmol) 和三乙胺 (0.150mL, 1.08mmol) 于 DMF (2mL) 中的溶液中。搅拌 5 分钟后, 加入 1-(4-(4-(氨基甲基)-1H-咪唑-1-基)苯基)吡啶-2(1H)-酮盐酸盐 (53mg, 0.18mmol)。将混合物在室温下搅拌整夜。随后, 将其通过 HPLC 纯化以得到标题化合物 (30mg)。MS410.2 (M+H)。

[0568] 实例 44

[0569] 5-氯-N-((2-(甲基硫基)-1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (55)

[0570]



[0571] 在室温下, 将 MeI (6mL, 96.3mmol) 加入到 2-巯基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯 (4.00g, 23.3mmol) 于丙酮 (30mL) 中的悬浮液中。最初 10 分钟搅拌期间, 悬浮液变得澄清, 随后当产物开始沉淀出来时悬浮液变混浊。在室温下搅拌整夜后, 收集沉淀, 将其于真空中干燥以得到 2-(甲基硫基)-1H-咪唑-4-甲酸乙酯 (3.47g)。

[0572] 将 1,4-二碘苯 1-1 (4.00g, 12.1mmol)、2-(甲基硫基)-1H-咪唑-4-甲酸乙酯 (2.26g, 12.1mmol)、8-羟基喹啉 (270mg, 1.86mmol) 和 K_2CO_3 (3.40g, 24.6mmol) 于 DMSO (12mL) 中的混合物用 Ar 脱气, 随后馈入 CuI (345mg, 1.82mmol)。在 130°C 下, 将混合物于密封管中加热 3 天。冷却下来后, 加入 H_2O 和 EtOAc。经由硅藻土过滤后, 将有机相分离, 经由 Na_2SO_4 干燥, 在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱以己烷中的 EtOAc (10%-35% EtOAc) 洗脱来纯化以得到 1-(4-碘苯基)-2-(甲基硫基)-1H-咪唑-4-甲酸乙酯 (0.49g)。

[0573] 在室温下, 将 $LiBH_4$ (THF 中 2M, 3.2mL, 6.4mmol) 加入到 1-(4-碘苯基)-2-(甲基硫基)-1H-咪唑-4-甲酸乙酯 (0.49g, 1.26mmol) 于无水 THF (10mL) 中的溶液中。将混合物在室温下搅拌整夜。加入 H_2O 和 EtOAc。将有机相分离, 用 5% $NaHCO_3$ 洗涤, 经由 Na_2SO_4 干燥, 在真空中浓缩以得到 (1-(4-碘苯基)-2-(甲基硫基)-1H-咪唑-4-基) 甲醇 (0.41g)。

[0574] 将叠氮磷酸二苯酯 (0.80mL, 3.71mmol) 和 DBU (0.600mL, 4.02mmol) 加入到 (1-(4-碘苯基)-2-(甲基硫基)-1H-咪唑-4-基) 甲醇 (0.41g, 1.18mmol) 于无水二噁烷 (10mL) 中的溶液中。在 110°C 下, 将混合物于密封管中加热 3 小时。冷却下来后, 加入 H_2O 和 EtOAc。将有机相分离, 用 5% $NaHCO_3$ 洗涤, 经由 Na_2SO_4 干燥, 在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱以己烷中的 EtOAc (0-20% EtOAc) 洗脱来纯化以得到 4-(叠氮基甲基)-1-(4-碘苯基)-2-(甲基硫基)-1H-咪唑 (0.39g)。

[0575] 将二水合氯化锡 (II) (0.63g, 2.8mmol) 加入到 4-(叠氮基甲基)-1-(4-碘苯基)-2-(甲基硫基)-1H-咪唑 (0.26g, 0.70mmol) 于 EtOAc (10mL) 中的溶液中。在回流下将混合物加热 10 分钟。冷却下来后, 加入 1N NaOH (10mL)。将白色沉淀经由硅藻土过滤出来。将 EtOAc 相分离, 经由 Na_2SO_4 干燥, 在真空中浓缩以得到 (1-(4-碘苯基)-2-(甲基硫

基)-1H-咪唑-4-基)甲胺(127mg)。

[0576] 将 BOP(235mg, 0.53mmol) 加入到 5-氯-噻吩-2-甲酸 1-5(72mg, 0.44mmol) 和三乙胺(0.150mL, 1.10mmol) 于 DMF(5mL) 中的溶液中。搅拌 5 分钟后, 将溶液加入到烧瓶中的(1-(4-碘苯基)-2-(甲基硫基)-1H-咪唑-4-基)甲胺样品(127mg, 0.37mmol) 中。在室温下搅拌整夜后, 加入 H₂O 和 EtOAc。将有机相分离, 用 5% NaHCO₃ 洗涤, 经由 Na₂SO₄ 干燥, 在真空中浓缩。将残余物溶解于 CH₃CN(8mL) 中, 加入 H₂O(10mL) 以引起沉淀, 收集沉淀且将其在真空中干燥以得到 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-2-(甲基硫基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺(56mg)。

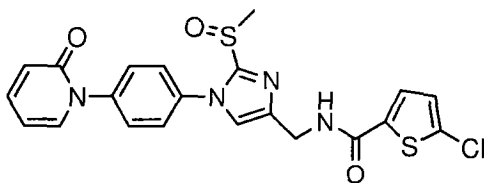
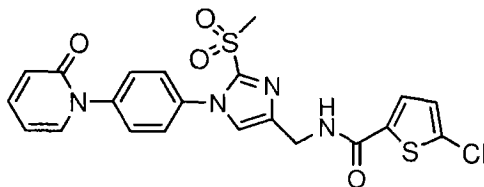
[0577] 将 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-2-(甲基硫基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺(56mg, 0.11mmol)、2-羟基吡啶(30mg, 0.32mmol)、8-羟基喹啉(8mg, 0.055mmol) 和 K₂CO₃(100mg, 0.72mmol) 于 DMSO(1mL) 中的混合物用 Ar 脱气, 随后馈入 CuI(15mg, 0.079mmol)。在 130℃ 下, 将混合物于密封管中加热整夜。随后, 将其通过 HPLC 纯化以得到标题化合物(22mg)。MS457.0 和 459.0(M+H, C1 图案)。

[0578] 实例 45

[0579] 5-氯-N-((2-(甲基磺酰基)-1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺(56) 和

[0580] 5-氯-N-((2-(甲基亚磺酰基)-1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺(57)

[0581]

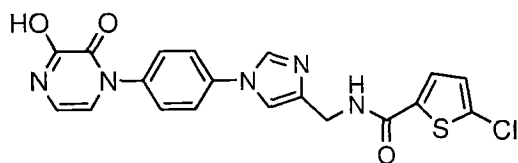


[0582] 将过硫酸氢钾(155mg, 0.50mmol) 于 H₂O(2mL) 中的溶液加入到 5-氯-N-((2-(甲基硫基)-1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺(42mg, 0.092mmol) 于 DMF(3mL) 中的溶液中。将混合物在室温下搅拌整夜。随后, 将其通过 HPLC 纯化以得到砜(6mg) 和亚砜(5mg) 两种产物。MS489.0 和 491.0(M+H, C1 图案, 砜); 473.0 和 475.0(M+H, C1 图案, 亚砜)。

[0583] 实例 46

[0584] 5-氯-N-((1-(4-(3-羟基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺(58)

[0585]

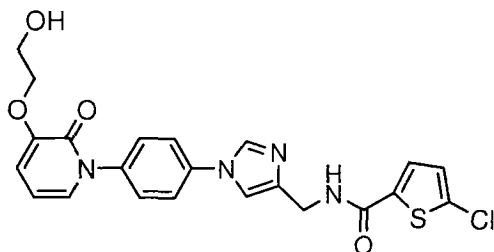


[0586] 将 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 1-6 (80mg, 0.18mmol)、吡嗪-2,3-二醇 (50mg, 0.44mmol)、8-羟基喹啉 (12mg, 0.083mmol) 和 K_2CO_3 (100mg, 0.72mmol) 于 DMSO (1mL) 中的混合物用 Ar 脱气, 随后馈入 CuI (15mg, 0.079mmol)。在 130℃ 下, 将混合物于密封管中加热 4 小时。随后, 通过 HPLC 纯化混合物以得到标题化合物 (5mg)。MS428.0 和 430.0 (M+H, C1 图案)。

[0587] 实例 47

[0588] 5-氯-N-((1-(4-(3-(2-羟基乙氧基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (59)

[0589]

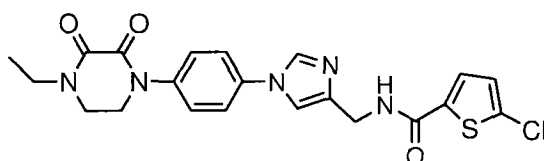


[0590] 在 60℃ 下, 将 5-氯-N-((1-(4-(3-羟基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (30mg, 0.070mmol)、2-溴乙醇 (0.020mL, 0.28mmol) 和 Cs_2CO_3 (90mg, 0.28mmol) 于 DMSO (1mL) 中的混合物搅拌 1 小时。随后, 将其通过 HPLC 纯化以得到标题化合物 (5mg)。MS471.0 和 473.0 (M+H, C1 图案)。

[0591] 实例 48

[0592] 5-氯-N-((1-(4-(4-乙基-2,3-二氧代哌嗪-1-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (60)

[0593]

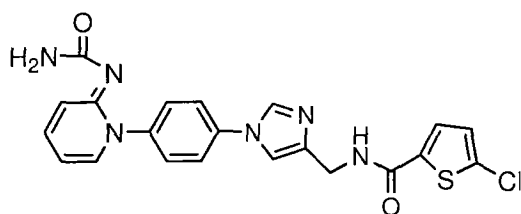


[0594] 将 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 1-6 (70mg, 0.16mmol)、N-乙基哌嗪-2,3-二酮 (45mg, 0.32mmol)、N,N'-二甲基乙二胺 (0.020mL, 0.19mmol) 和 K_2CO_3 (65mg, 0.47mmol) 于 DMSO (1mL) 和二噁烷 (1mL) 中的混合物用 Ar 脱气, 随后馈入 CuI (20mg, 0.10mmol)。在 110℃ 下, 将混合物于密封管中加热整夜。随后, 通过 HPLC 纯化混合物以得到标题化合物 (10mg)。MS458.1 和 460.1 (M+H, C1 图案)。

[0595] 实例 49

[0596] N-((1-(4-(2-(氨基酰基氨基)吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-5-氯噻吩-2-甲酰胺 (61)

[0597]

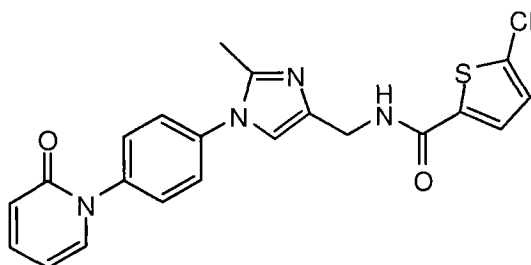


[0598] 在室温下,将(E)-5-氯-N-((1-(4-(2-氨基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺(5mg,0.011mmol)于TFA(0.30mL)和H₂O(0.030mL)中的溶液搅拌4小时。在真空中去除溶剂。通过HPLC纯化残余物以得到标题化合物(2mg)。MS453.0和455.1(M+H, C1图案)。

[0599] 实例50

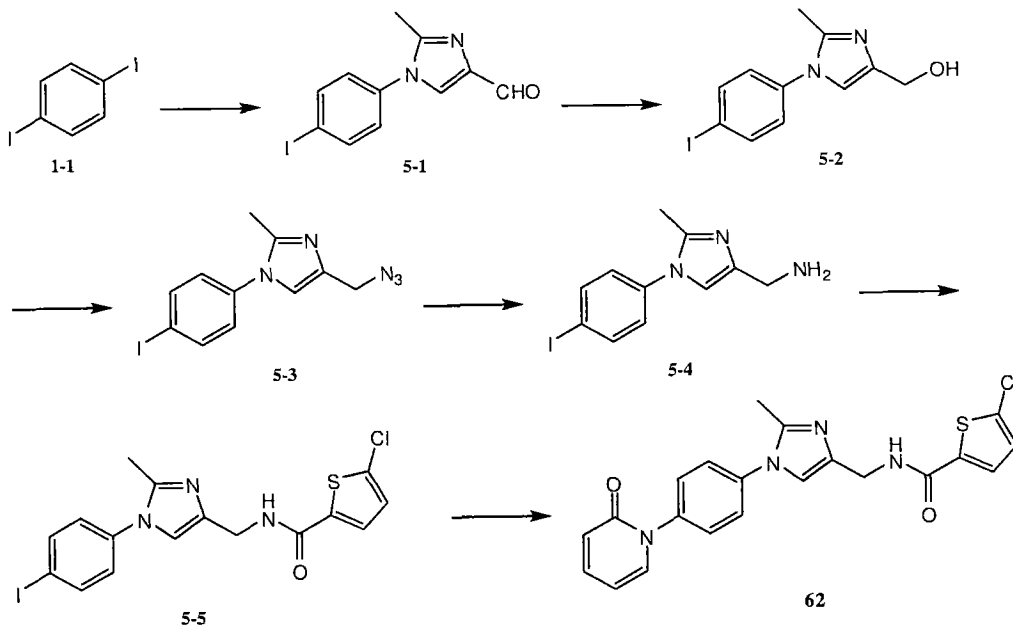
[0600] 5-氯-N-((2-甲基-1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺(62)

[0601]



[0602] 流程5

[0603]



[0604] 步骤1:

[0605] 在120℃下,将1,4-二碘苯1-1(600mg,1.8mmol)、2-甲基-1H-咪唑-4-甲醛(200mg,1.8mmol)、K₂CO₃(503mg,3.6mmol)、CuI(105mg,0.55mmol)和8-羟基喹啉(80mg,0.55mmol)于5mL DMSO和5mL二噁烷中的混合物于密封管中搅拌2天。将其冷却至室温且向其中加入60mL水。将混合物搅拌30分钟且经由硅藻土层过滤。将滤液在真空中浓缩且使

其经历反相制备型 HPLC 以分离 1-(4-碘苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-甲醛 5-1。C₁₁H₉IN₂O 的 MS 实验值为 (M+H)+313.0。

[0606] 步骤 2:

[0607] 将以上步骤中制备的化合物 (140mg, 0.45mmol) 溶解于 5mL 甲醇中且在室温下搅拌。向其中加入 NaBH₄ (26mg, 0.67mmol)。将混合物搅拌 30 分钟且使其经历制备型 HPLC 以分离 (1-(4-碘苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基) 甲醇 5-2。C₁₁H₁₁IN₂O 的 MS 实验值为 (M+H)+315.0。

[0608] 步骤 3:

[0609] 将以上步骤中制备的化合物 (126mg, 0.40mmol) 溶解于 4mL 无水乙腈中。向其中加入 2mL 亚硫酸氯。将混合物搅拌 40 分钟且在真空中浓缩。随后, 将无水残余物溶解于 4mL 无水 DMF 中。向其中加入叠氮化钠 (>5 当量)。将混合物在室温下搅拌 1 小时且用 EtOAc 稀释。将其用盐水洗涤 4 次, 干燥且在真空中浓缩以得到粗制 4-(叠氮基甲基)-1-(4-碘苯基)-2-甲基-1H-咪唑 5-3。C₁₁H₁₀IN₅ 的 MS 实验值为 (M+H)+340.0。

[0610] 步骤 4:

[0611] 将以上制备的粗化合物溶解于 2mL 乙醇和 2mL 乙酸中。加入铁粉 (10 当量)。在 90°C 浸浴中将混合物搅拌 30 分钟。用 20mL 水稀释混合物。将混合物充分搅拌且经由硅藻土层过滤。将滤液在真空中浓缩且使其经历制备型 HPLC 以分离 (1-(4-碘苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基) 甲胺 5-4。C₁₁H₁₂IN₃ 的 MS 实验值为 (M+H)+314.0。

[0612] 步骤 5:

[0613] 将以上制备的化合物溶解于 50mL 甲醇中且用 MP-碳酸酯 (10 当量) 处理。将混合物轻轻搅拌 1 小时且过滤。将滤液在真空中浓缩以得到相应游离胺 (40mg, 0.13mmol)。将其溶解于 2mL DMF 中。向其中加入 DIEA (16 μL, 0.15mmol) 且在室温下搅拌。同时, 将 5-氯噻吩-2-甲酸 1-5 (24mg, 0.15mmol) 溶解于 2mL 无水 DMF 中。向其中加入 DIEA (16 μL, 0.15mmol) 和 HATU (57mg, 0.15mmol)。将混合物搅拌 10 分钟。将其加入到经搅拌的游离胺于 DMF 中的溶液中。将混合物搅拌 20 分钟且使其经历制备型 HPLC 以分离 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基) 甲基) 噻吩-2-甲酰胺 5-5。C₁₆H₁₃ClIN₃OS 的 MS 实验值为 (M+H)+458.0, 460.0。

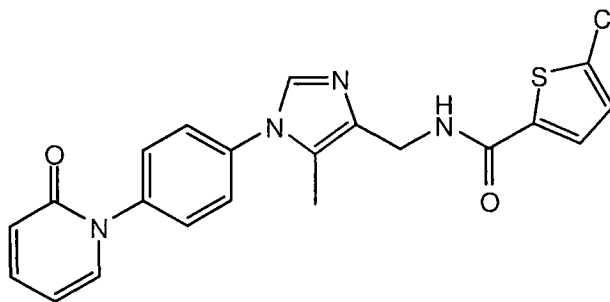
[0614] 步骤 6:

[0615] 将以上制备的化合物 (30mg, 0.07mmol) 溶解于密封管中的 2mL DMSO 中。向其中加入 2-羟基吡啶 1-7 (20mg, 0.21mmol)、碳酸钾 (48mg, 0.35mmol)、CuI (8mg, 0.04mmol) 和 8-羟基喹啉 (6mg, 0.04mmol)。在 130°C 浸浴中, 将混合物搅拌整夜。将混合物过滤且使其经历反相制备型 HPLC 以分离标题化合物。C₂₁H₁₇ClN₄O₂S 的 MS 实验值为 (M+H)+425.1, 427.1。

[0616] 实例 51

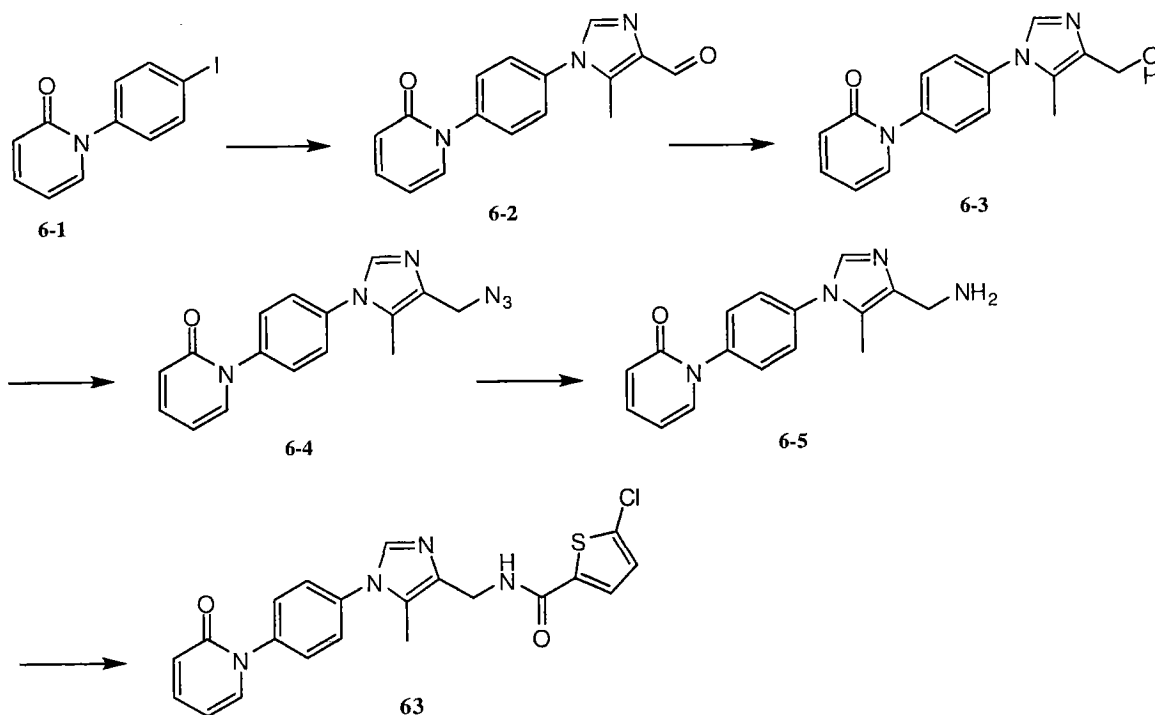
[0617] 5-氯-N-((5-甲基-1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基) 苯基)-1H-咪唑-4-基) 甲基) 噻吩-2-甲酰胺 (63)

[0618]



[0619] 流程 6

[0620]



[0621] 步骤 1 :

[0622] 将 1-(4-碘苯基)吡啶-2(1H)-酮 6-1 (200mg, 0.67mmol) 溶解于密封管中的 4mLDMSO 中。向其中加入 5-甲基-1H-咪唑-4-甲醛 (300mg, 2.7mmol)、 K_2CO_3 (470mg, 3.4mmol)、CuI (65mg, 0.34mmol) 和 8-羟基喹啉 (50mg, 0.34mmol)。在 130℃ 下, 将混合物搅拌 16 小时。将混合物用 100mL 乙腈稀释, 充分搅拌且经由硅藻土层过滤。将滤液浓缩且使其经历制备型 HPLC 以分离 5-甲基-1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-甲醛 6-2。C₁₆H₁₃N₃O₂ 的 MS 实验值为 (M+H)⁺280.1。

[0623] 步骤 2 :

[0624] 在室温下, 将以上制备的化合物 (120mg, 0.43mmol) 于 10mL 甲醇中搅拌。加入 NaBH₄ (25mg, 0.64mmol)。将混合物搅拌 1 小时且使其经历制备型 HPLC 以分离 1-(4-(4-(羟基甲基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)吡啶-2(1H)-酮 6-3。C₁₆H₁₅N₃O₂ 的 MS 实验值为 (M+H)⁺283.1。

[0625] 步骤 3 :

[0626] 于 4mL 乙腈和 4mL 亚硫酸氯中搅拌以上制备的化合物 (80mg, 0.28mmol)。将混合物搅拌 1 小时且在真空中浓缩。随后, 将无水残余物溶解于 3mL DMSO 中。向其中加入叠氮化钠 (10 当量)。将混合物搅拌 10 分钟且使其经历制备型 HPLC 以分离 1-(4-(4-(叠氮

基甲基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)吡啶-2(1H)-酮 6-4。C₁₆H₁₄N₆O 的 MS 实验值为 (M+H)+307.1。

[0627] 步骤 4:

[0628] 将以上制备的化合物 (48mg, 0.16mmol) 溶解于 1.5mL 乙醇和 3mL 乙酸中。向其中加入铁粉 (45mg, 0.80mmol)。将混合物在 80℃ 下搅拌 20 分钟且用水稀释。将其过滤且使其经历制备型 HPLC 以分离 1-(4-(4-(氨基甲基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)吡啶-2(1H)-酮 6-5。C₁₆H₁₆N₄O 的 MS 实验值为 (M+H)+281.1。

[0629] 步骤 5:

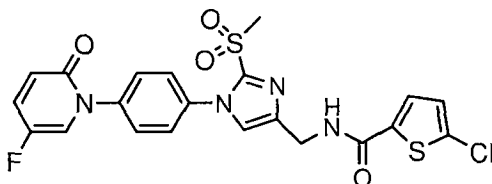
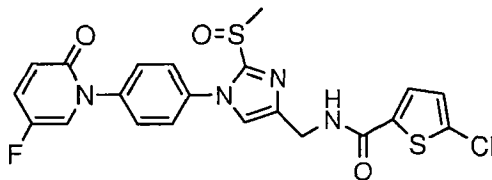
[0630] 将以上制备的化合物溶解于 30mL 甲醇中且用 MP-碳酸酯 (10 当量) 处理。将混合物轻轻搅拌 1 小时且过滤。将滤液在真空中浓缩以得到相应游离胺 (45mg, 0.16mmol)。将其溶解于 3mL DMF 中。向其中加入 DIEA (36 μL, 0.20mmol) 且在室温下搅拌。同时, 将 5-氯噻吩-2-甲酸 1-5 (32mg, 0.20mmol) 溶解于 3mL 无水 DMF 中。向其中加入 DIEA (36 μL, 0.20mmol) 和 HATU (76mg, 0.20mmol)。将混合物搅拌 10 分钟。将其加入到经搅拌的游离胺于 DMF 中的溶液中。将混合物搅拌 1 小时且使其经历制备型 HPLC 以分离标题化合物。C₂₁H₁₇ClN₄O₂S 的 MS 实验值为 (M+H)+425.1, 427.1。

[0631] 实例 52

[0632] 5-氯-N-((1-(4-(5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-2-(甲基亚磺酰基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (64) 和

[0633] 5-氯-N-((1-(4-(5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-2-(甲基磺酰基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (65)

[0634]



[0635] 将 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-2-(甲基硫基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (50mg, 0.10mmol)、5-氟-2-羟基吡啶 (30mg, 0.26mmol)、8-羟基喹啉 (10mg, 0.069mmol) 和 K₂CO₃ (70mg, 0.50mmol) 于 DMSO (2mL) 中的混合物用 Ar 脱气, 随后馈入 CuI (14mg, 0.073mmol)。在 130℃ 下, 将混合物于密封管中加热整夜。冷却降温至室温后, 加入 H₂O (5mL) 以引起沉淀, 收集沉淀且将其在真空中干燥以得到固体 (38mg)。

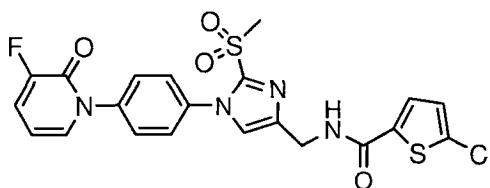
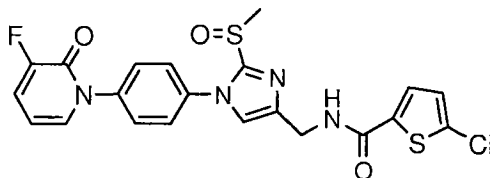
[0636] 将过硫酸氢钾 (145mg, 0.47mmol) 于 H₂O (2mL) 中的溶液加入到所述固体 (38mg, 0.080mmol) 于 DMF (3mL) 中的溶液中。将混合物在室温下搅拌整夜。随后, 将其通过 HPLC 纯化以得到砷 (5mg) 和亚砷 (4mg) 两种产物。MS 507.0 和 509.0 (M+H, C1 图案, 砷); 491.0 和 493.0 (M+H, C1 图案, 亚砷)。

[0637] 实例 53

[0638] 5-氯-N-((1-(4-(3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-2-(甲基亚磺酰基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (66) 和

[0639] 5-氯-N-((1-(4-(3-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-2-(甲基磺酰基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (67)

[0640]



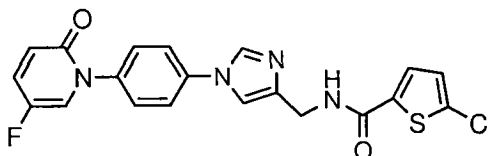
[0641] 将 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-2-(甲基硫基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (50mg, 0.10mmol)、3-氟-2-羟基吡啶 (30mg, 0.26mmol)、8-羟基喹啉 (10mg, 0.069mmol) 和 K_2CO_3 (70mg, 0.50mmol) 于 DMSO (2mL) 中的混合物用 Ar 脱气, 随后馈入 CuI (28mg, 0.15mmol)。在 130°C 下, 将混合物于密封管中加热整夜。冷却降温至室温后, 加入 H_2O (5mL) 以引起沉淀, 收集沉淀且将其在真空中干燥以得到固体 (34mg)。

[0642] 将过硫酸氢钾 (200mg, 0.65mmol) 于 H_2O (3mL) 中的溶液加入到所述固体 (34mg, 0.072mmol) 于 DMF (4mL) 中的溶液中。将混合物在室温下搅拌整夜。随后, 将其通过 HPLC 纯化以得到砷 (2mg) 和亚砷 (4mg) 两种产物。MS507.0 和 509.0 (M+H, C1 图案, 砷); 491.0 和 493.0 (M+H, C1 图案, 亚砷)。

[0643] 实例 54

[0644] 5-氯-N-((1-(4-(5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (68)

[0645]



[0646] 将 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 1-6 (66mg, 0.15mmol)、5-氟-2-羟基吡啶 (46mg, 0.40mmol)、8-羟基喹啉 (10mg, 0.069mmol) 和 K_2CO_3 (50mg, 0.36mmol) 于 DMSO (1mL) 中的混合物用 Ar 脱气, 随后馈入 CuI (15mg, 0.079mmol)。在 130°C 下, 将混合物于密封管中加热整夜。随后, 通过 HPLC 纯化混合物以得到标题化合物 (6mg)。MS429.0 和 431.0 (M+H, C1 图案)。

[0647] 可使用与以上那些方法类似的方法制备以下表 1 中的化合物。

[0648] 表 1:

[0649]

编号	结构	名称
69		5-氯-N-((1-(2-(2-甲氧基乙氧基)-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺
70		(R)-5-氯-N-((1-(2-(2,3-二羟基丙氧基)-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺
71		(S)-5-氯-N-((1-(2-(2,3-二羟基丙氧基)-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺
72		5-氯-N-((1-(2-(2-羟基吡啶-4-基)-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺
73		5-氯-N-((1-(2-(6-羟基吡啶-3-基)-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺
74		N-((1-(2-(6-氨基吡啶-3-基)-4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-5-氯噻吩-2-甲酰胺

[0650]

编号	结构	名称
75		5-氯-N-((1-(4-(4-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺
76		5-氯-N-((1-(4-(6-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺
77		5-氯-N-((1-(4-(5-羟基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺
78		5-氯-N-((1-(4-(6-羟基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺

[0651] 实例 55

[0652] 本实例说明评估本发明的化合物的方法以及所述检定所获得的结果。本发明的化合物在活体外和活体内的人类 Xa 因子活性可通过所属领域中已知的多种程序来测定, 诸如测试其抑制人类血浆 Xa 因子活性的能力。由本发明的化合物所展现的对人类 Xa 因子抑制的有效亲和性可通过 IC_{50} (单位为 nM) 来测量。 IC_{50} 值为提供人类 Xa 因子蛋白水解活性的 50% 抑制所需的化合物浓度 (单位为 nM)。 IC_{50} 值越小, 化合物抑制 Xa 因子活性的活性越强 (越有效)。

[0653] 检测和测量对 Xa 因子的抑制活性的活体外检定如下所示:

[0654] IC_{50} 和 K_i 测定:

[0655] 底物:

[0656] 底物 S-2765 (Z-D-Arg-Gly-Arg-pNA · HCl) 是自迪亚法玛公司 (Diapharma) (威彻斯特郡, 俄亥俄州 (West Chester, OH)) 获得。

[0657] 酶:

[0658] 人类血浆蛋白 Xa 因子是购自血液学技术公司 (Haematologic Technologies) (艾斯克斯强克逊市, 佛蒙特州 (Essex Junction, VT))。

[0659] 方法:

[0660] IC_{50} 测定

[0661] 在 96 孔微量滴定盘中执行的所有检定都是通过以下对硝基苯胺肽底物的裂解来测量酶 (Xa 因子) 的蛋白水解活性。用于蛋白水解检定的检定缓冲液为 Tris 缓冲盐水 (20mM Tris、150mM NaCl、5mM $CaCl_2$ 、0.1% 牛血清白蛋白 (BSA)、5% 二甲亚砜 (DMSO), pH7.4)。在 96 孔微量滴定盘中, 将抑制剂连续稀释以得到 0.01nM 至 10 μ M 的最终浓度范围。检定双重复的数组孔且包括无抑制剂的对照孔在内。将酶加入到各孔中 (Xa 因子浓度 = 1nM), 将盘振荡 5 秒钟且随后在室温下培育 5 分钟。加入 S2765 (最终浓度为 100 μ M) 且将盘振荡 5 秒钟 (各孔中的最终体积为 200 μ l)。使用赛默麦克斯 (Thermomax) 酶标仪 (分

子仪器公司 (Molecular Devices), 森尼韦尔市, 加利福尼亚州 (Sunnyvale, CA)) 在 405nm 下测量底物水解程度达 2 分钟。对于各范围的抑制剂浓度, 使用索福特麦克斯 (Softmax) 数据分析软件, 将底物裂解的初始速度 (mOD/min) 拟合成四参数方程。自所得曲线拟合获得的参数 C 对应于半数最大抑制浓度 (IC_{50})。

[0662] K_i 测定

[0663] 用于此系列检定的检定缓冲液为 Hepes 缓冲盐水 (20mM Hepes、150mM NaCl、5mM $CaCl_2$ 、0.1% PEG-8000, pH7.4)。在 96 孔微量滴定盘中, 将抑制剂于一组双重复孔中连续稀释以得到 5pM 至 3 μ M 的最终浓度范围。包括无抑制剂的对照孔 (8 个孔)。将酶 Xa 因子 (最终浓度 = 1nM) 加入到各孔中。加入底物 S-2765 (最终浓度 = 200 μ M) 且使用索福特麦克斯 (Softmax) 软件, 用赛默麦克斯 (Thermomax) 酶标仪在 405nm 下测量底物水解程度达 5 分钟。通过普雷特 (Plate) K_i 软件 (拜奥金公司 (BioKin Ltd), 普尔曼市, 华盛顿州 (Pullman, WA)) 中的非线性最小平方回归分析初始速度 (mOD/min) [库斯米克 (Kusmic) 等人, 分析生物化学 (Analytical Biochemistry) 281:62-67, 2000]。用于拟合抑制剂剂量 - 反应曲线的模型为莫里森方程 (Morrison equation)。测定表观 K_i (K_i^*)。使用以下方程计算总 K_i :

$$[0664] \quad K_i = \frac{K_i^*}{1 + \frac{[S]}{K_m}}$$

[0665] 其中 [S] 为底物浓度 (200 μ M) 且 K_m 为 S2765 的米氏常数 (Michaelis constant)。

[0666] 以下实例展现出小于或等于 100nM 的 Xa 因子 IC_{50} 值 : 10-12、14、15、18、21-27、30、32、33-36、39-45、47-53、55-59、61-62 和 64-67。

[0667] 以下实例展现出大于 100nM 且小于 500nM 的 Xa 因子 IC_{50} 值 : 17、19、28 和 46。

[0668] 以下实例展现出大于或等于 500nM 的 Xa 因子 IC_{50} 值 : 13、16、20、29、31、37-38、54、60 和 63。

[0669] 实例 56

[0670] 将化合物 10 用于大鼠研究。制备化合物 10 的静脉内 (IV) 和经口 (PO) 剂量 (分别为 1.0mg/kg 和 10mg/kg)。将 IV 剂量溶解于 50% PEG300 中以得到 1.0mg/mL 的最终浓度, 最终 pH 值为 5.13。将 PO 剂量以 2.0mg/mL 的浓度悬浮于 0.5% 甲基纤维素中, 最终 pH 值为 2.70。

[0671] 还使用化合物 10 进行犬和猴的研究。制备化合物 10 的 IV 和 PO 剂量 (分别为 1.0mg/kg 和 5.0mg/kg)。与大鼠研究中所用相类似地调配 IV 剂量 (水中 50% PEG300)。将 PO 剂量以 1.0mg/mL 的浓度悬浮于 0.5% 甲基纤维素中, 最终 pH 值大约为 3.50。

[0672] 研究设计

[0673] 利用总共 6 只来自查尔斯河实验室 (Charles River Laboratories) (霍利斯特市, 加利福尼亚州 (Hollister, CA)) 的雄性斯普雷格 - 多利 (Sprague-Dawley) 大鼠 (n = 3 只 / 给药组)、3 只来自马歇尔生物资源公司 (Marshall BioResources) (北罗斯市, 纽约州 (North Rose, NY)) 的雄性比格犬 (beagle dog) 和 3 只雄性恒河猴 (rhesus monkey)。在研究中于利用之前 8 天对大鼠执行所有手术程序 (股静脉和颈静脉导管插入) 且在利用之前 5 天使大鼠在室内适应环境。在利用之前至少 7 天使犬在室内适应环境且在研究完成

时将其放回群体中。猴研究由非现场合约实验室进行。

[0674] 自研究开始之前的下午至给药后两个小时（大约 18 小时），使所有动物禁食。不限量提供水。所有动物房间都处于 12 小时的光照 - 黑暗循环（6A. M. 至 6P. M.）中。在实验当天早上，称量动物体重。使大鼠股和颈（仅 IV）静脉血管外露且连接于接管孔（accessport）。称量犬的体重且在采血和 IV 给药部位（沿头静脉和隐静脉）剃毛。

[0675] 根据个体重量，以 5.0mL/kg 的 PO 管饲体积和 1.0mL/kg 的 IV 推注剂量体积对所有动物给药。在大鼠、犬和猴给药后分别经 24、56 和 96 小时的时期，在 3.8% TSC 上获得血液样品（1:10 稀释度）。对于贫血小板血浆，将血液样品离心且将所得血浆储存于 -20°C 下直至进行样品分析。在给药后 0（整夜）、10 和 24 小时，自 IV 组中的动物收集大鼠尿样品于 200 μ L 2% 硼酸上。在收集时，记录尿体积和耗水量。将尿样品储存于 -20°C 下直至进行样品分析。

[0676] 样品分析

[0677] 使用液相色谱串联质谱法（LC/MS/MS）分析血浆和尿样品中化合物 10 的浓度。简单地说，在 96 孔卡普替瓦（Captiva™）滤板（0.2 μ m，瓦里安公司（Varian, Inc.），帕罗奥多市，加利福尼亚州（Palo Alto, CA））中处理血浆和尿样品。使用含有 500ng/mL 内标物 N-(2-(5-氯吡啶-2-基氨甲酰基)-4-甲氧基苯基)-4-(N,N-二甲基脒基)-2-氟苯甲酰胺的乙腈使血浆样品的等分试样沉淀。在与含有内标物的乙腈混合之前，用血浆稀释尿样品的等分试样。将混合物涡旋且在 4°C 下冷藏 30 分钟以使得蛋白质完全沉淀。将混合物过滤于 96 孔收集盘中。将滤液注射至配备有涡轮离子喷雾源（turbo-ion spray source）的赛克斯（Sciex）API3000 LC/MS/MS 上。将化合物 10 与 N-(2-(5-氯吡啶-2-基氨甲酰基)-4-甲氧基苯基)-4-(N,N-二甲基脒基)-2-氟苯甲酰胺在赛默海伯希-基斯通贝塔斯（Thermo Hypersil-Keystone Betasil）C₁₈ 柱（4.6×100mm, 5 μ m；飞世尔科技公司（FisherScientific），休斯顿市，德克萨斯州（Houston, TX））上分离。流动相梯度为 90% 流动相 A（水中 0.5% 甲酸）与 10% 流动相 B（90% 乙腈中 0.5% 甲酸）至 40% 流动相 B（渐进式，经 2.8 分钟）的混合物。以正离子模式对照 m/z 470 → 342 产物离子（N-(2-(5-氯吡啶-2-基氨甲酰基)-4-甲氧基苯基)-4-(N,N-二甲基脒基)-2-氟苯甲酰胺）的峰值面积测量 m/z 411 → 250 产物离子（化合物 10）的峰值面积。分析范围为 0.500 至 10,000ng/mL。

[0678] 数据分析

[0679] 定量下限（LLQ）以下的样品化合物 10 的浓度报导为 <0.500ng/mL。将这些值处理为零以用于药物代谢动力学计算。

[0680] 使用沃特森（Watson）LIMS 软件（版本 7.1），通过血浆浓度 - 时间数据的非房室模型分析（noncompartmental analysis）来计算化合物 10 的药物代谢动力学参数值。根据血浆浓度 - 时间曲线末期期间血浆浓度对时间的自然对数（ln）的线性回归斜率的绝对值来计算终末消除速率常数（k）。根据 $\ln(2)/k$ 计算表观终末半衰期（T_{1/2}）值。使用线性梯形法则评估血浆浓度 - 时间曲线下面积（AUC）值。计算自时间 0 至最后可检测浓度的时间的 AUC_{all} 值。根据相应 AUC_{all} 与最后可检测浓度的和除以 k 来计算 AUC_(0-inf) 值。自 IV 剂量 / AUC_(0-inf) 计算全身清除率（CL）。自 IV 剂量 / [k • AUC_(0-inf)] 计算分布容积（V_z）。自 CL * 平均滞留时间计算稳定状态下的分布容积（V_{ss}）。观测时记录最大血浆浓度（C_{max}）和达到 C_{max}

的时间 (T_{max})。通过算得 PO 和 IV 投药后剂量标准化 $AUC_{(0-inf)}$ 值的比率 (AUC/D) 来计算口服生物利用度百分比。结果展示于表 2-3 和以下图式中。

[0681] 表 2. 通过非房室模型分析测定的静脉内投药后大鼠、犬和猴体内化合物 10 的药物代谢动力学参数

[0682]

参数	单位	平均值±SD		
		大鼠	犬	猴
剂量	mg/kg	1	1	1
$T_{1/2}$	hr	2.86 ± 1.40		
AUC_{all}	ng*hr/mL	5376 ± 1186	1615 ± 360	12550 ± 5995
$AUC_{(0-inf)}$	ng*hr/mL	5404 ± 1163	1622 ± 363	12560 ± 5998
V_z	L/kg	0.757 ± 0.328	2.73 ± 2.45	2.31 ± 1.71
CL	mL/min/kg	3.19 ± 0.734	10.7 ± 2.69	1.66 ± 1.06
V_{ss}	L/kg	0.368 ± 0.026	0.843 ± 0.288	0.353 ± 0.059
尿中排泄剂量无变化	%	0.248 ± 0.019		

[0684] 使用沃特森 (Watson) LIMS 软件 (版本 7.1) 执行非房室模型分析。

[0685] $T_{1/2}$: 终末半衰期

[0686] AUC: 血浆浓度对时间曲线下面积

[0687] V_z : 分布容积

[0688] CL: 全身清除率

[0689] V_{ss} : 稳定状态下的分布容积

[0690] 表 3. 通过非房室模型分析测定的经口投药后大鼠、犬和猴体内化合物 10 的药物代谢动力学参数

[0691]

参数	单位	平均值±SD		
		大鼠	犬	猴
剂量	mg/kg	10	5	5
$T_{1/2}$	hr	2.72 ± 0.29		
T_{max}	hr	0.250 ± 0.00	0.583 ± 0.382	2.00 ± 0.00
C_{max}	ng/mL	28890 ± 2084	2717 ± 474	6041 ± 1877
AUC_{all}	ng*hr/mL	68510 ± 12510	5464 ± 1471	42140 ± 17240
$AUC_{(0-inf)}$	ng*hr/mL	68590 ± 12490	5475 ± 1475	42150 ± 17250
AUC/D	kg*hr/mL	6859 ± 1249	1095 ± 295	8430 ± 3449
F	%	127 ± 23.1	68.5 ± 15.5	71.6 ± 18.1

[0692] 使用沃特森 (Watson) LIMS 软件 (版本 7.1) 执行非房室模型分析。

[0693] $T_{1/2}$: 终末半衰期

[0694] T_{max} : 达到最大血浆浓度的时间

[0695] C_{max} : 最大血浆浓度

[0696] AUC: 血浆浓度对时间曲线下面积

[0697] % F: 绝对生物利用度

[0698] 本发明提供许多实施例。显然可改变实例以提供本发明的其它实施例。因此, 应了解本发明的范围欲由随附权利要求而不是由以实例方式表示的特定实施例来界定。

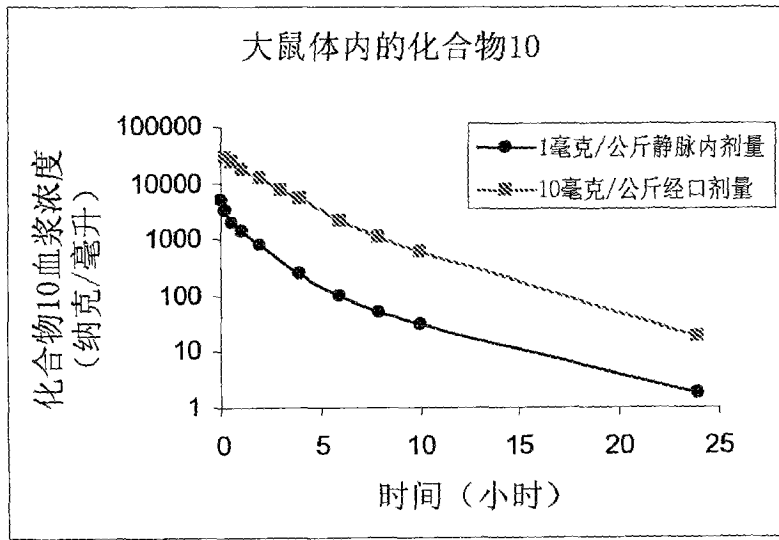


图 1

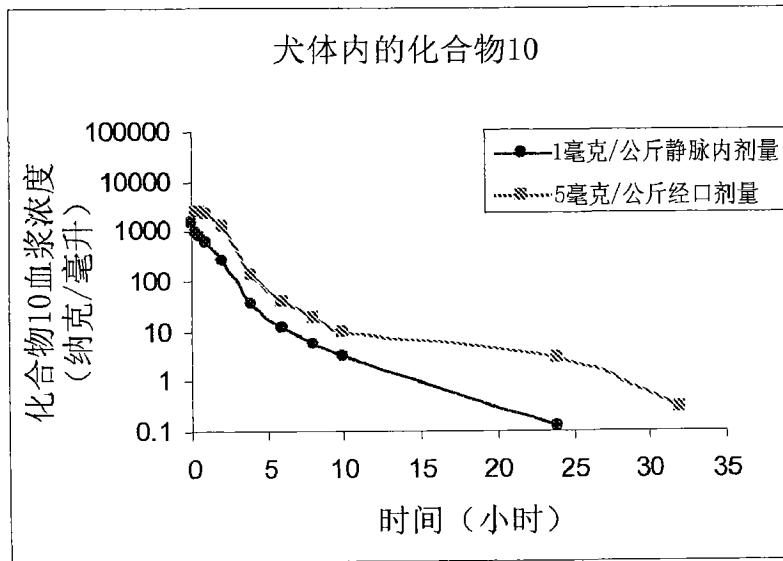


图 2

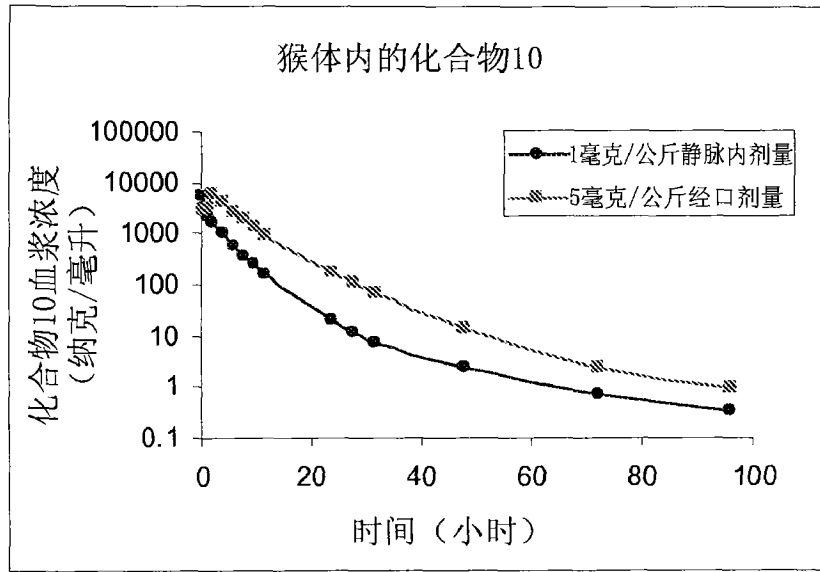


图 3