

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2019 年 8 月 8 日 (08.08.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/149205 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 519/00 (2006.01) **C07D 513/04** (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01) **A61P 7/02** (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (**GE CHENG & CO., LTD.**); 中国北京市东城区东长安街1号东方广场东三办公楼19层程伟 (David W. CHENG), Beijing 100738 (CN)。

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/073815

(22) 国际申请日: 2019 年 1 月 30 日 (30.01.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201810094010.4 2018年1月31日 (31.01.2018) CN

201810100247.9 2018年2月1日 (01.02.2018) CN

201810105598.9 2018年2月2日 (02.02.2018) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司 (**JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。上海恒瑞医药有限公司 (**SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。

(72) 发明人: 杨方龙 (**YANG, Fanglong**); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。张玲 (**ZHANG, Ling**); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。韩吉慧 (**HAN, Jihui**); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。贺峰 (**HE, Feng**); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。陶维康 (**TAO, Weikang**); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

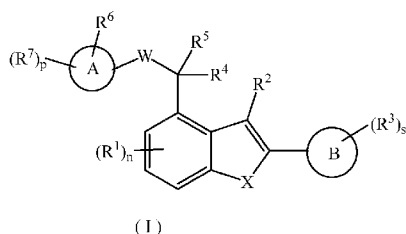
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) **Title:** BENZOHETEROARYL DERIVATIVE AND PREPARATION METHOD AND MEDICAL APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 苯并杂芳基类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用



(I)

(57) **Abstract:** The present invention relates to a benzoheteroaryl derivative and a preparation method and medical application thereof. In particular, the present invention relates to a novel benzoheteroaryl derivative represented by general formula (I), a preparation method thereof, a pharmaceutical composition comprising the derivative, and a use of the same as a therapeutic agent, especially as a PAR-4 antagonist. The definition of each substituent in general formula (I) is the same as the definition in the specification.

(57) **摘要:** 本发明涉及苯并杂芳基类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。具体而言, 本发明涉及一种通式(I)所示的新的苯并杂芳基类衍生物、其制备方法及其含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂, 特别是作为PAR-4拮抗剂的用途, 其中通式(I)的各取代基与说明书中的定义相同。

WO 2019/149205 A1

苯并杂芳基类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

5 技术领域

本发明属于医药领域，涉及一种通式(I)所示的新的苯并杂芳基类衍生物、其制备方法以及含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂，特别是作为 PAR-4 拮抗剂的用途。

10 背景技术

蛋白酶激活受体(protase activated receptors, PARs)，是细胞表面的一种 G 蛋白偶联受体，属于 G 蛋白偶联受体超家族成员之一。与其他类型的 G 蛋白偶联受体相同，蛋白酶激活受体也具有单链七次跨膜的特性。作为血小板表面主要的受体之一，迄今为止该家族共有四个蛋白酶激活受体被发现，分别命名为 PAR-1，
15 PAR-2，PAR-3 和 PAR-4。人类血小板表达 PAR-1 和 PAR-4，鼠类血小板表达的则是 PAR-3 和 PAR-4，而不表达 PAR-1。

科研工作者于 1998 年发现了 PAR-4 并进一步克隆 PAR-4 的基因且从淋巴瘤细胞中得到了它的序列，全长共 4.9kb（例如，Wenfeng W.等，Proc. Natl. Acad. Sci. 95:6642-6646(1998)）。在结构上，PAR-4 的 N 末端和 C 末端的氨基酸序列不同于
20 其他的 PARs。PAR-4 由 385 个氨基酸组成，包含一个信号肽和一个胞外 N 末端 Arg/Gly 丝氨酸蛋白酶结合位点。PAR-1、PAR-2 和 PAR-3 的基因都位于人类染色体 5q13 上，而荧光原位杂交实验显示，人的 PAR-4 基因位于染色体 19p12 上。与 PAR-1 和 PAR-3 结合位点不同，PAR-4 没有促凝血酶结合的类水蛭素结合位点，对凝血酶的亲和力低于 PAR-1 和 PAR-3。因此，为了激活 PAR-4，需要更高浓度的
25 的凝血酶。

PAR-4 的激活原理是：首先凝血酶与 PAR-4 胞外 N 末端结合，使 N 末端 47 位精氨酸/48 位甘氨酸裂解产生新的 N 末端即系锁配体 GYPGQV，该配体与第二胞外域结合并激活受体引起一系列的信号转导。此外，人工合成系锁配体末端的多肽片段 GYPGQV (hPAR-4)或 AYPGKF (mPAR-4)也能直接激活 PAR-4（例如，
30 Tatjana, F.等，J. Biol. Chem. 275:19728-19734(2000)）。

人类血小板表达的 PAR-1 和 PAR-4 两种凝血酶受体，是抗血栓药物的靶标之一。2014 年 5 月，PAR-1 小分子拮抗剂沃拉帕沙(Vorapaxar)被 FDA 批准用于预防血栓形成，是目前唯一通过拮抗凝血酶受体活性来治疗血栓的药物（例如，French, S.等，Blood Reviews. 29:179-189(2015)）。然而，以 PAR-1 受体为靶标的抗血栓药物常常会导致出血的发生，因此 Vorapaxar 不能用于脑出血患者。近些年研究发现，
35 相比于拮抗 PAR-1，拮抗 PAR-4 的出血风险相对较低，因此 PAR-4 小分子拮抗剂被认为可能成为潜在的、更安全有效的抗血栓药物。

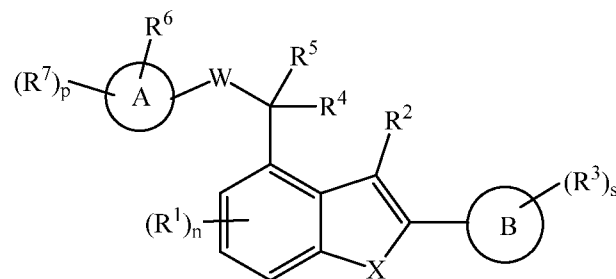
PAR-4 主要表达于肺、胰腺、甲状腺、睾丸和小肠中，在消化道中适度表达。除了与血栓有关外，PAR-4 还参与到其他一些重要环节，如调节血管活性、介导细胞因子、释放炎症介质和调节免疫系统等。PAR-4 和 G 蛋白亚基间信号转导的主要偶联通路是通过 G 蛋白 Gq 来激活磷脂酶 C(PLC)，导致三磷酸肌醇(IP3)和二脂酰甘油(DAG)的产生从而引起细胞内 Ca^{2+} 动员以及蛋白激酶 C(PKC)的活化。同时，PAR-4 能被多种丝氨酸蛋白酶激活，在炎症反应中起到调节水肿(通过激肽释放酶-激肽系统)和募集中性粒细胞的作用。

因此希望开发出对 PAR-4 的拮抗剂来预防和/或治疗血栓或具有心肌梗死史或外周动脉疾病史的患者用于降低血栓性心血管事件。公开的 PAR-4 受体的拮抗剂专利申请包括 WO2013163241、WO2013163244、WO2013163279、WO2016134450、WO2016138199、WO2017019828、WO2017066661、WO2017066683 和 WO2017184520 等。

为了达到更好的治疗效果的目的，更好的满足市场需求，本发明将提供一种新型结构的高效 PAR-4 受体拮抗剂，预防性和治疗性地用于患有与血栓形成(thromboses)、栓塞(embolism)、高凝性(hypercoagulability)或纤维变性改变(fibrotic alteration) 有关的患者人群。

发明内容

本发明的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物：



(I)

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，

其中：

X 为 O 原子或 S 原子；

W 为 O 原子或 S 原子；

环 A 选自环烷基、芳基和杂芳基；

环 B 为杂芳基；

R^1 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤

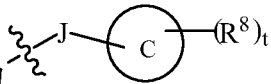
素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^2 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

5 R^3 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^4 和 R^5 相同或不同，且各自独立地为氢原子或烷基；

10 R^6 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、 $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{COOR}^{12}$ 、 $-\text{OR}^{12}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

15 或者 R^6 为 ，其中 J 为共价键或亚烷基，其中所述的亚烷基任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代，环 C 选自芳基、杂芳基、环烷基和杂环基， R^8 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、 $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{COOR}^{12}$ 、 $-\text{OR}^{12}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

20

R^7 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

25

R^9 和 R^{10} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

30 或者 R^9 和 R^{10} 与相连的氮原子一起形成杂环基，其中所述的杂环基除含有 1 个氮原子之外，还任选含有 1~2 个相同或不同选自 N 原子、O 原子和 S 原子的杂原子，并且所述的杂环基任选被选自烷基、烷氧基、氧代基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、 $-\text{COR}^{11}$ 、环烷基、环烷基烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

35 R^{11} 选自烷基、卤代烷基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^{12} 选自烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

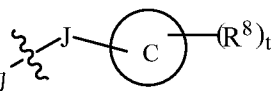
n 为 0、1、2 或 3；

s 为 0、1、2、3 或 4；

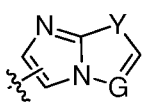
p 为 0、1、2 或 3；且

5 t 为 0、1、2 或 3。

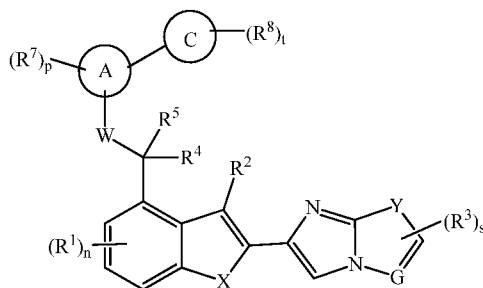
在本发明的一些优选的实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其中所述

的 R^6 为 ，其中 J 为共价键，环 C 选自芳基、杂芳基、环烷基和杂环基， R^8 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、 $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、
10 $-\text{COR}^{11}$ 和 $-\text{COOR}^{12}$ ，且 $R^9 \sim R^{12}$ 如通式(I)中所定义。

在本发明的一些优选的实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其中所述

的环 B 为 5 至 10 元的杂芳基，优选选自 、或嘧啶基，其中： G 为 N 原子、 CR^3 或 CH ； Y 选自 S 原子、 O 原子、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{CH}=\text{N}$ 和 $\text{N}=\text{CH}$ ， R^3 如通式(I)中所定义。

15 在本发明的一些优选的实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其为通式(II)所示的化合物：



(II)

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，

20 其中：

G 为 N 原子、 CR^3 或 CH ；

Y 选自 S 原子、 O 原子、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{CH}=\text{N}$ 和 $\text{N}=\text{CH}$ ；

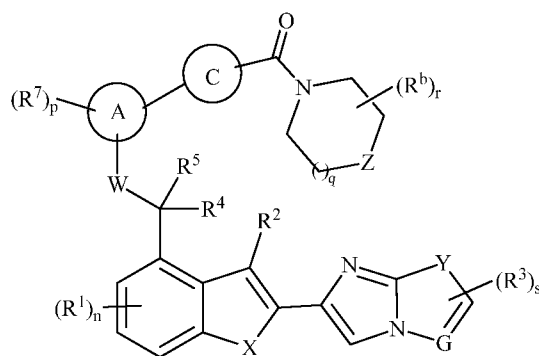
环 C 选自芳基、杂芳基、环烷基和杂环基；

R^8 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、
25 卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、 $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{COR}^{11}$ 和 $-\text{COOR}^{12}$ ；

W 、环 A 、 $R^1 \sim R^5$ 、 R^7 、 $R^9 \sim R^{12}$ 、 X 、 n 、 s 、 p 和 t 如通式(I)中所定义。

在本发明的一些优选的实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其为通式

(IIcc)所示的化合物:



(IIcc)

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,

5 其中:

G 为 N 原子、CR³ 或 CH;

Y 选自 S 原子、O 原子、CH=CH、CH=N 和 N=CH;

Z 选自 O 原子、NR¹⁶ 和 CH₂;

环 C 选自杂环基、芳基和杂芳基;

10 R^b 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基和氨基;

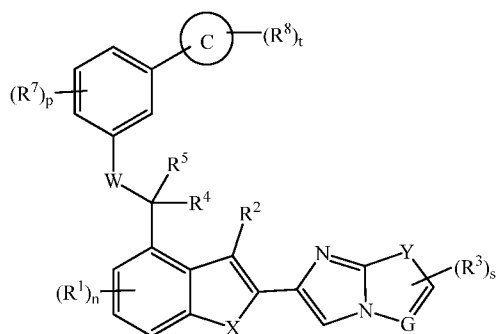
R¹⁶ 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、-S(O)₂R¹¹、-COR¹¹、环烷基和环烷基烷基;

q 为 0 或 1;

15 r 为 0、1、2 或 3;

W、环 A、R¹~R⁵、R⁷、R¹¹、X、n、s、p 和 t 如通式(I)中所定义。

在本发明的一些优选的实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物, 其为通式 (IIaa) 所示的化合物:



(IIaa)

20 其中:

G 为 N 原子、CR³ 或 CH;

Y 选自 S 原子、O 原子、CH=CH、CH=N 和 N=CH;

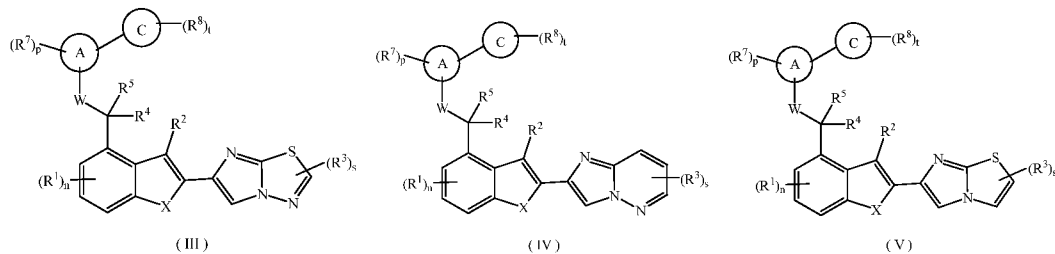
环 C 选自芳基、杂芳基、环烷基和杂环基；

R^8 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、 $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{COR}^{11}$ 和 $-\text{COOR}^{12}$ ；

5 W、环 C、 $R^1\sim R^5$ 、 R^7 、 $R^9\sim R^{12}$ 、X、n、s、p 和 t 如通式(I)中所定义。

在本发明的一些优选的实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其中所述的 Y 为 S 原子或 $\text{CH}=\text{CH}$ 。

在本发明的一些优选的实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其为通式 (III)、通式(IV)或通式(V)所示的化合物：



10

其中：

环 C 选自芳基、杂芳基、环烷基和杂环基；

R^8 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、 $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{COR}^{11}$ 和 $-\text{COOR}^{12}$ ；

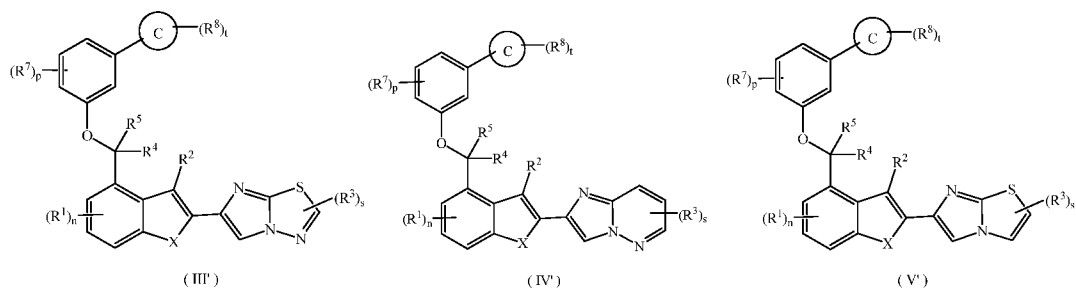
15

环 A、 $R^1\sim R^5$ 、 R^7 、 $R^9\sim R^{12}$ 、X、n、s、p 和 t 如通式(I)中所定义。

在本发明的一些优选的实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其中所述的 W 为 O。

在本发明的一些优选的实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其中所述的所述的环 A 选自苯基、 C_{3-6} 环烷基或 5 至 6 元的杂芳基，所述的杂芳基任选含有 1~3 个相同或不同选自 N 原子、O 原子和 S 原子的杂原子；环 A 优选选自苯基、吡啶基、噻唑基、嘧啶基、吡唑基和咪唑基；更优选选自苯基、吡啶基和噻唑基。

在本发明的一些优选的实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其为通式 (III')、通式(IV')或通式(V')所示的化合物：



25

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

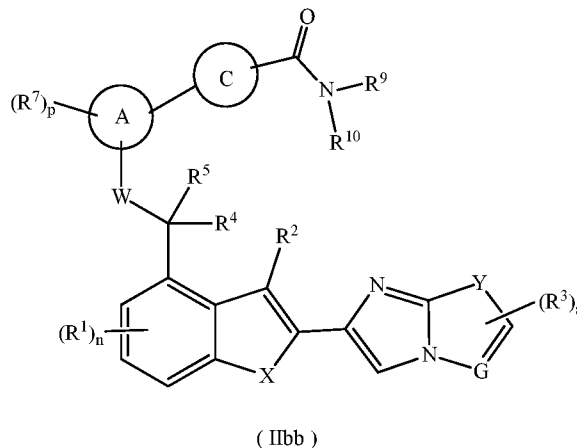
其中：

环 C 选自芳基、杂芳基、环烷基和杂环基；

R^8 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、 $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{COR}^{11}$ 和 $-\text{COOR}^{12}$ ；

5 $R^1\sim R^5$ 、 R^7 、 $R^9\sim R^{12}$ 、X、n、s、p 和 t 如通式(I)中所定义。

在本发明的一些优选的实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其为通式 (IIbb)所示的化合物：



或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其
10 混合物形式或其可药用的盐，

其中：

G 为 N 原子、 CR^3 或 CH；

Y 选自 S 原子、O 原子、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{CH}=\text{N}$ 和 $\text{N}=\text{CH}$ ；

环 C 选自杂环基、芳基和杂芳基；

15 R^9 和 R^{10} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

或者 R^9 和 R^{10} 与相连的氮原子一起形成杂环基，其中所述的杂环基除含有 1 个氮原子之外，还任选含有 1~2 个相同或不同选自 N 原子、O 原子和 S 原子的杂
20 原子，并且所述的杂环基任选被选自烷基、烷氧基、氧代基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、 $-\text{COR}^{11}$ 、环烷基、环烷基烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

W、环 A、 $R^1\sim R^5$ 、 R^7 、 R^{11} 、X、n、s 和 p 如通式(I)中所定义。

在本发明的一些优选的实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物其中所述的
25 环 C 选自苯基、5 至 6 元的杂芳基、 C_{3-8} 环烷基和 3 至 8 元杂环基，所述的杂芳基和杂环基各自任选含有 1~3 个相同或不同选自 N 原子、O 原子和 S 原子的杂原子；环 C 优选选自苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻唑基、哌啶基、哌嗪基、1,2,3,6-四氢吡啶基、1,2,3,4-四氢吡啶基和吗啡啉。

在本发明的一些优选的实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物,其中所述的 R^1 选自氢原子、烷基和烷氧基,优选为烷氧基,更优选为甲氧基; n 为0或1。

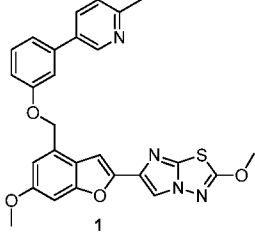
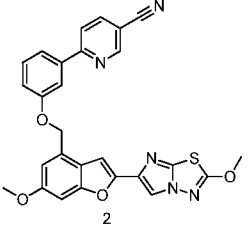
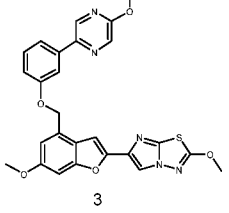
在本发明的一些优选的实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物,其中所述的 R^2 为氢原子或烷基; R^3 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、烷基和烷氧基。

5 在本发明的一些优选的实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物,其中所述的 X 为O。

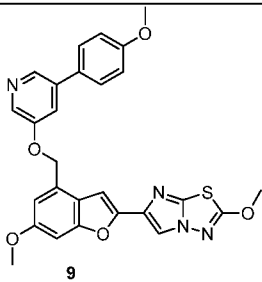
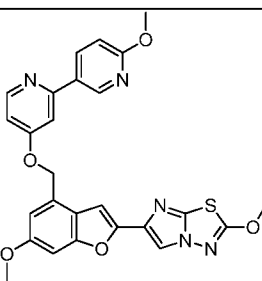
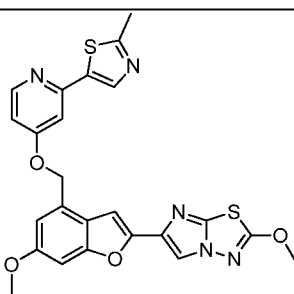
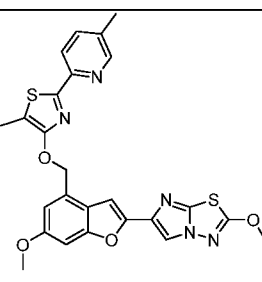
在本发明的一些优选的实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物,其中所述的 R^4 和 R^5 相同或不同,且各自独立地为氢原子。

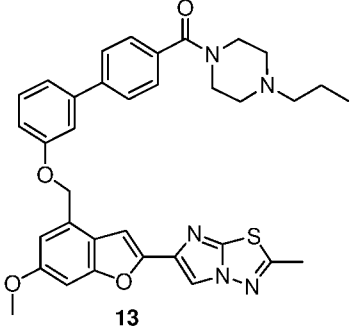
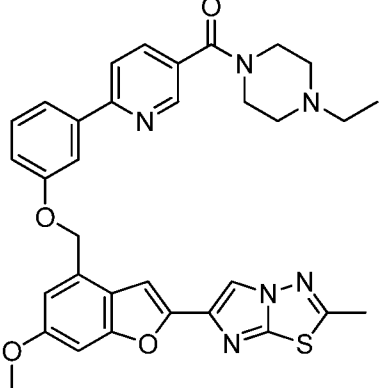
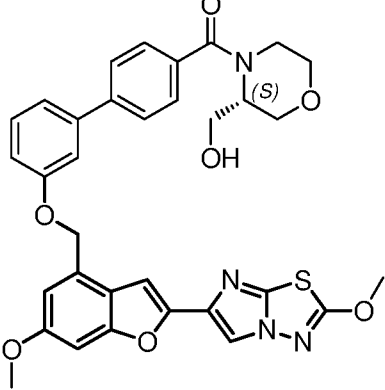
10 在本发明的一些优选的实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物,其中所述的 R^7 选自氢原子、卤素或烷基。

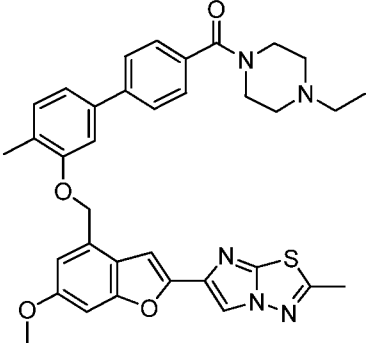
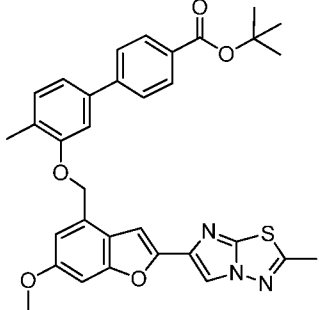
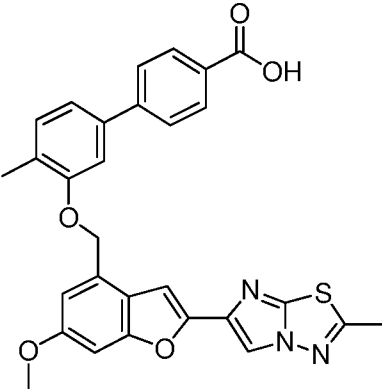
本发明的典型化合物包括但不限于:

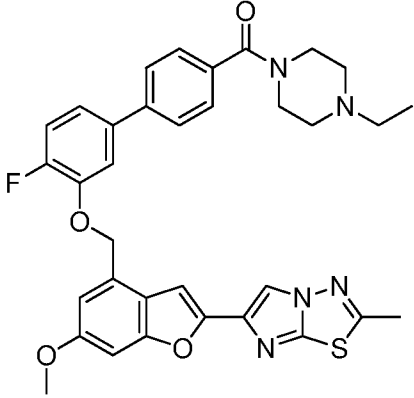
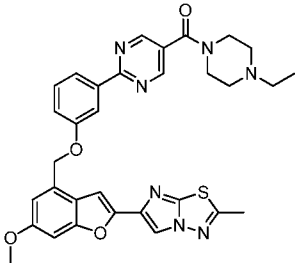
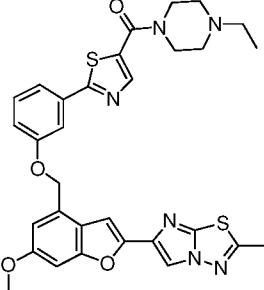
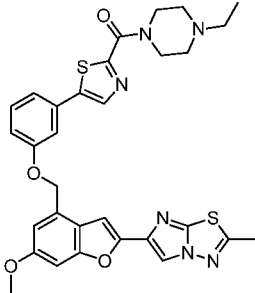
实施例 编号	化合物结构与命名
1	 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((3-(6-甲基吡啶-3-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1- <i>b</i>][1,3,4]噻二唑 1
2	 6-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1- <i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)烟腈 2
3	 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((3-(5-甲氧基吡嗪-2-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1- <i>b</i>][1,3,4]噻二唑 3

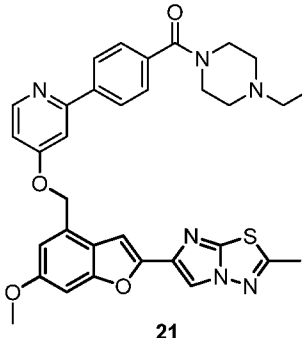
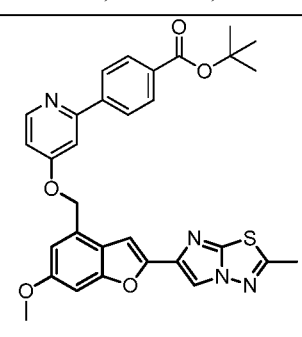
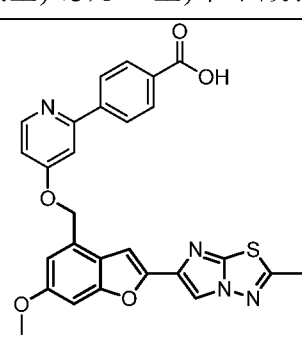
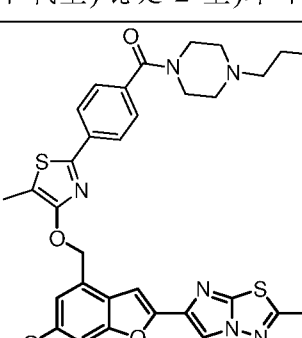
4	4 6-(4-(((2-(4-氯苯基)吡啶-4-基)氧基)甲基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑 4
5	5 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-(((4'-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑 5
6	6 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((3-(2-甲基噻唑-5-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑 6
7	7 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((3-(5-甲氧基噻唑-2-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑 7
8	8

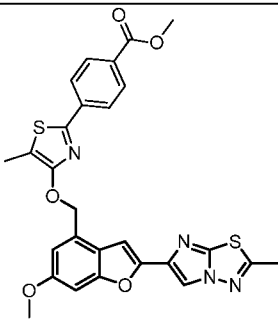
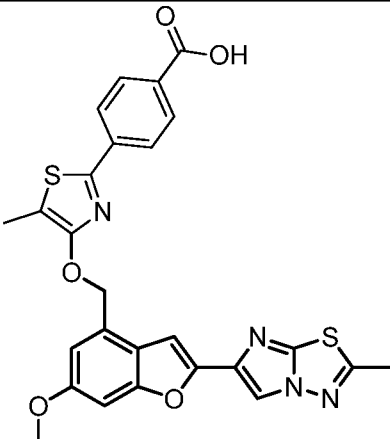
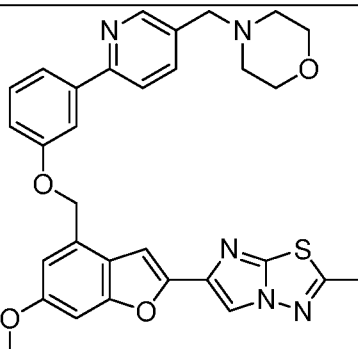
	2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1- <i>b</i>][1,3,4]噻二唑 8
9	 9
	2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-(((5-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1- <i>b</i>][1,3,4]噻二唑 9
10	 10
	2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-(((6'-甲氧基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1- <i>b</i>][1,3,4]噻二唑 10
11	 11
	2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-(((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1- <i>b</i>][1,3,4]噻二唑 11
12	 12
	2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-(((5-甲基-2-(5-甲基吡啶-2-基)噻唑-4-基)氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1- <i>b</i>][1,3,4]噻二唑 12

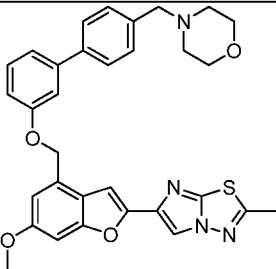
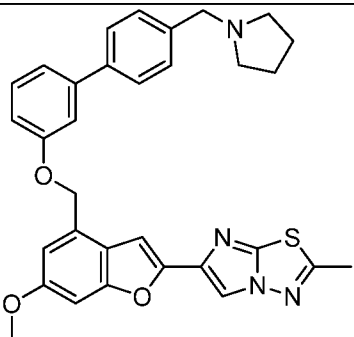
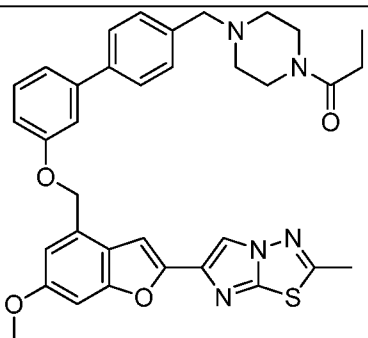
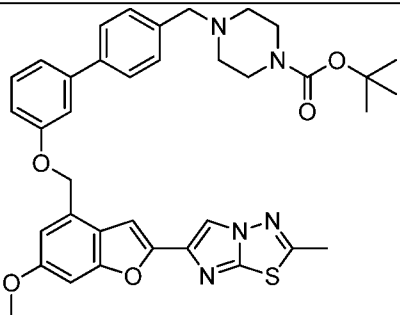
13	 13 (3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)(4-丙基哌嗪-1-基)甲酮 13
14	 14 (4-乙基哌嗪-1-基)(6-(3-(((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)吡啶-3-基)甲酮 14
15	 15 (<i>S</i>)-(3-(羟甲基)吗啡啉基)(3'-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲酮 15

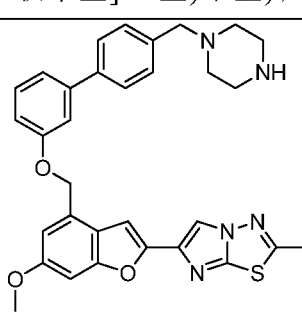
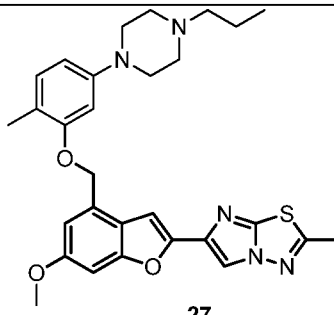
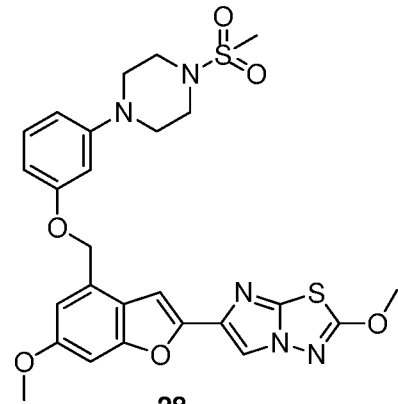
16	 16
	(4-乙基哌嗪-1-基)(3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-4'-甲基-[1,1'-联苯基]-4-基)甲酮 16
16d	 16d
	3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-4'-甲基-[1,1'-联苯基]-4-羧酸叔丁酯 16d
16e	 16e
	3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-4'-甲基-[1,1'-联苯基]-4-羧酸 16e

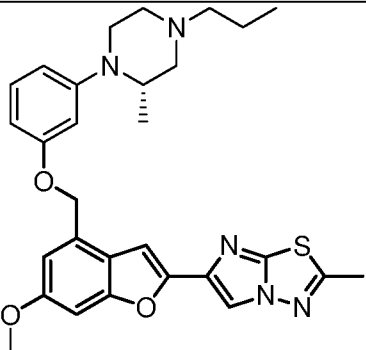
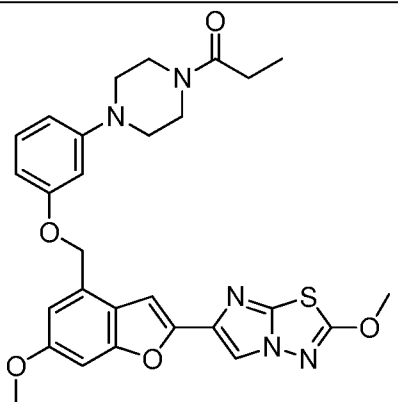
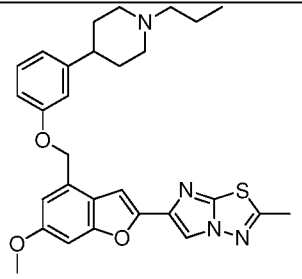
17	 17 (4-乙基哌嗪-1-基)(4'-氟-3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲酮 17
18	 18 (4-乙基哌嗪-1-基)(2-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)嘧啶-5-基)甲酮 18
19	 19 (4-乙基哌嗪-1-基)(2-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)噻唑-5-基)甲酮 19
20	 20 (4-乙基哌嗪-1-基)(5-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)噻唑-5-基)甲酮 20

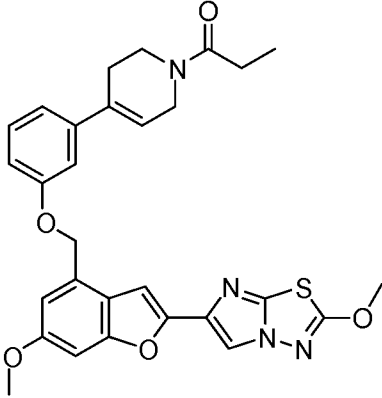
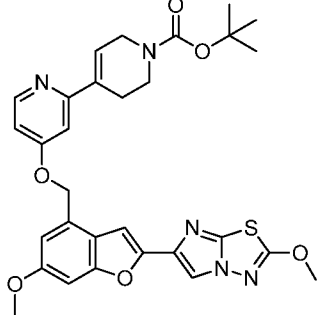
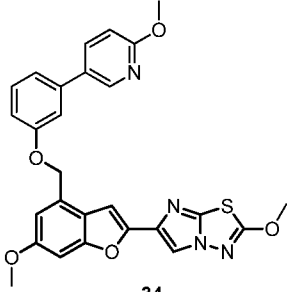
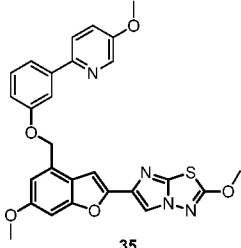
	二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)噻唑-2-基)甲酮 20
21	 21
	(4-乙基哌嗪-1-基)(4-(4-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1- <i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)吡啶-2-基)苯基)甲酮 21
21b	 21b
	4-(4-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1- <i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)吡啶-2-基)苯甲酸叔丁酯 21b
21c	 21c
	4-(4-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1- <i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)吡啶-2-基)苯甲酸 21c
22	 22

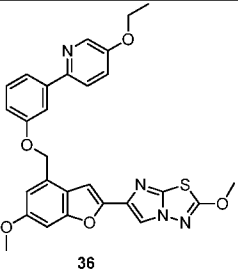
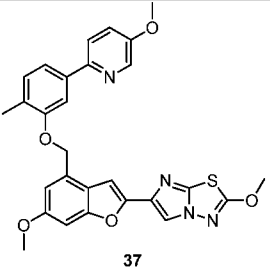
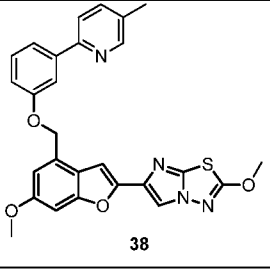
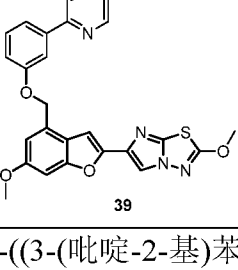
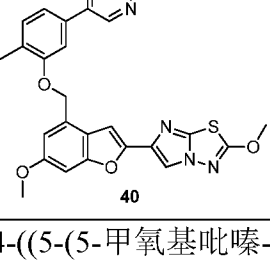
	(4-(4-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1- <i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-5-甲基噻唑-2-基)苯基)(4-丙基哌嗪-1-基)甲酮 22
22d	 22d
	4-(4-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1- <i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯 22d
22e	 22e
	4-(4-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1- <i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸 22e
23	 23
	4-((6-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1- <i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)吡啶-3-基)甲基)吗啡啉 23

24	 24 4-((3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲基)吗啡啉 24
25	 25 6-(6-甲氧基-4-(((4'-(吡咯烷-1-基甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑 25
26	 26 1-(4-((3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基-1-酮 26
26c	 26c 4-((3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基-1-酮 26c

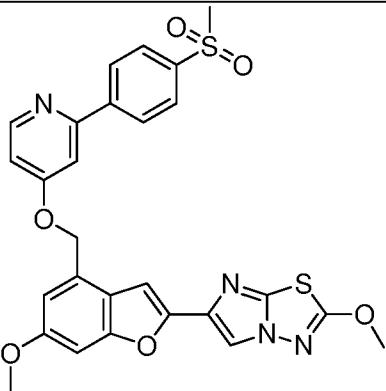
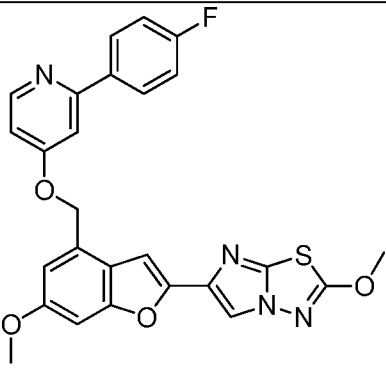
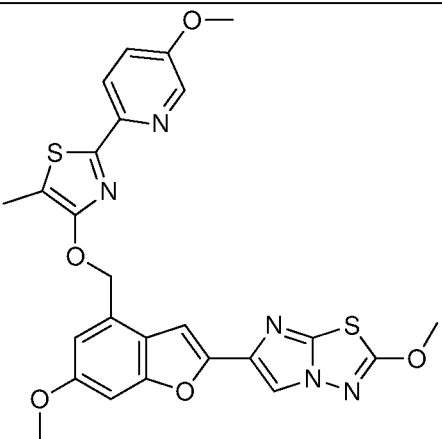
	喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 26c
26d	 26d
	6-(6-甲氧基-4-(((4'-(哌嗪-1-基甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 26d
27	 27
	6-(6-甲氧基-4-((2-甲基-5-(4-丙基哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 27
28	 28
	2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((3-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 28

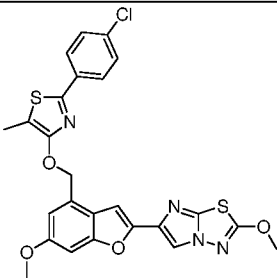
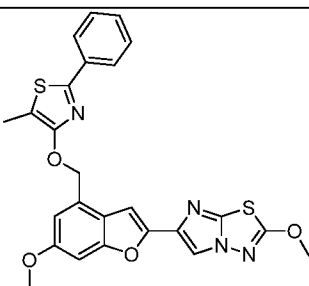
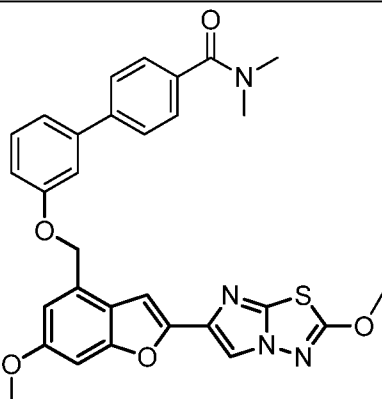
29	 29
	(S)-6-(6-甲氧基-4-((3-(2-甲基-4-丙基哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 29
30	 30
	1-(4-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)哌嗪-1-基)丙基-1-酮 30
31	 31
	6-(6-甲氧基-4-((3-(1-丙基哌啶-4-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 31

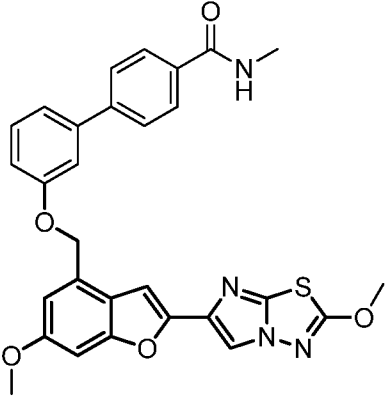
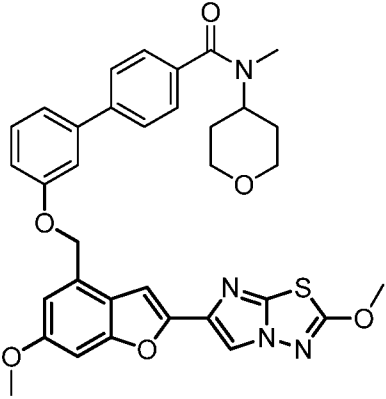
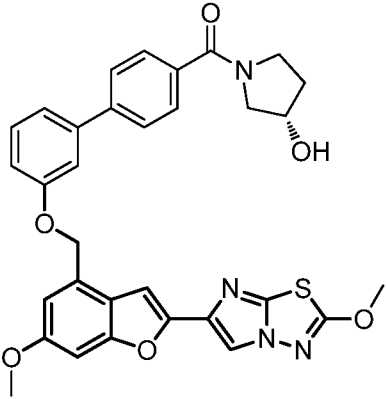
32	 32
	1-(4-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2<i>H</i>)-基)丙基-1-酮 32
33	 33
	4-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-5',6'-二氢-[2,4'-联吡啶]-1'(2'<i>H</i>)-甲酸叔丁酯 33
34	 34
	2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑 34
35	 35
	2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((3-(5-甲氧基吡啶-2-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑 35

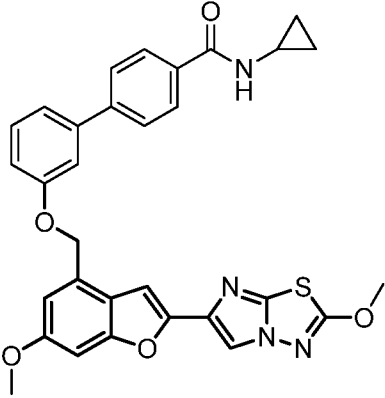
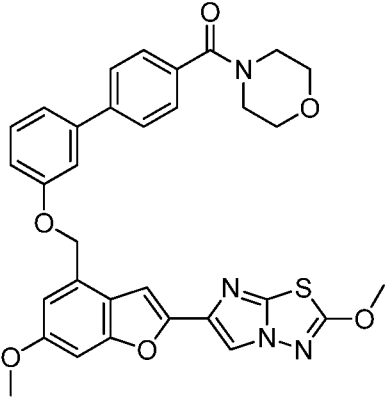
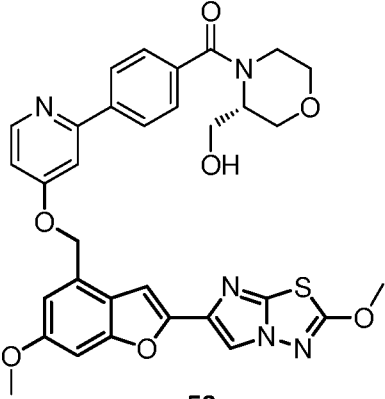
36	 6-(4-((3-(5-乙氧基吡啶-2-基)苯氧基)甲基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑 36
37	 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((5-(5-甲氧基吡啶-2-基)-2-甲基苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑 37
38	 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((3-(5-甲基吡啶-2-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑 38
39	 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((3-(吡啶-2-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑 39
40	 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((5-(5-甲氧基吡啶-2-基)-2-甲基苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑 40

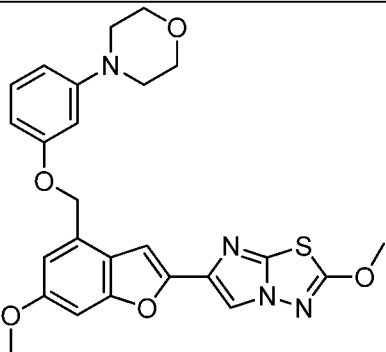
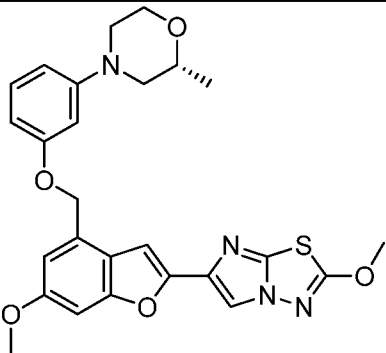
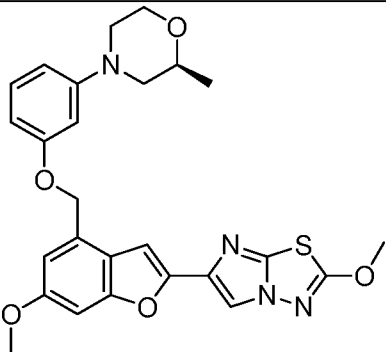
41	41 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-(((4'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 41
42	42 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((3-(2-甲基噻唑-4-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 42
43	43 6-(4-(((2-(4-氯苯基)吡啶-4-基)氧基)甲基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 43
44	44 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-(((2-(4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 44

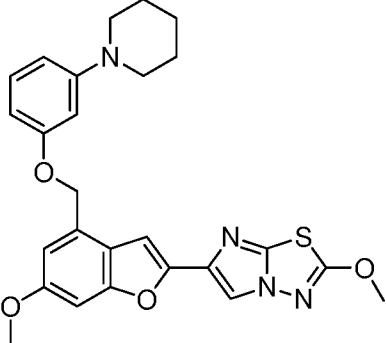
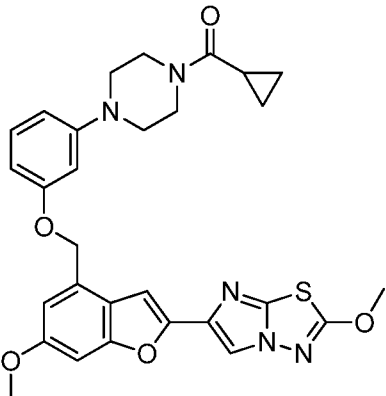
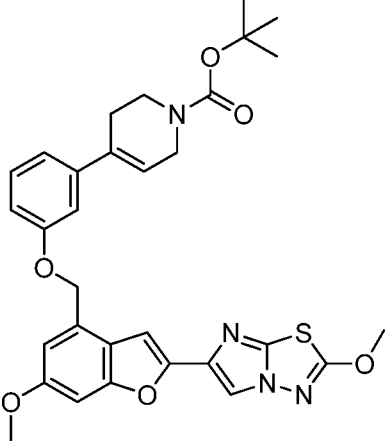
45	 45
	2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-(((2-(4-(甲磺酰基)苯基)吡啶-4-基)氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑 45
46	 46
	6-(4-(((2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)氧基)甲基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑 46
47	 47
	2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-(((2-(5-甲氧基吡啶-2-基)-5-甲基噻唑-4-基)氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑 47

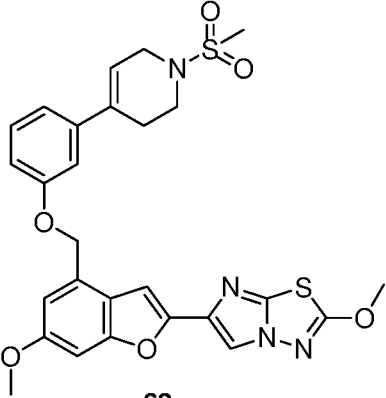
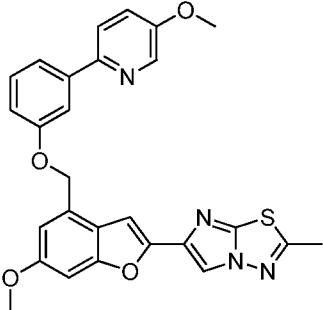
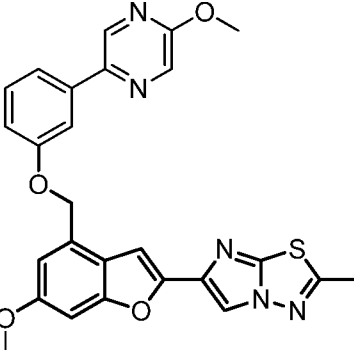
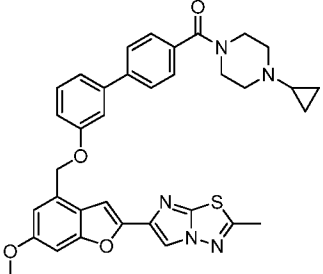
48	 48
	6-(4-(((2-(4-氯苯基)-5-甲基噻唑-4-基)氧基)甲基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑 48
49	 49
	2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-(((5-甲基-2-苯基噻唑-4-基)氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑 49
50	 50
	3'-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-<i>N,N</i>-二甲基-[1,1'-联苯基]-4-甲酰胺 50

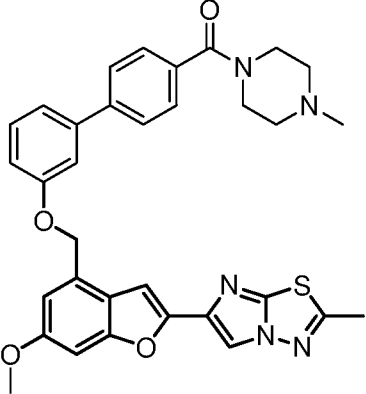
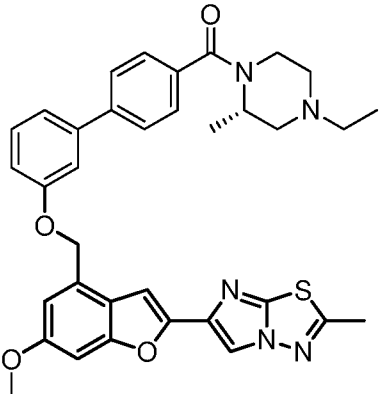
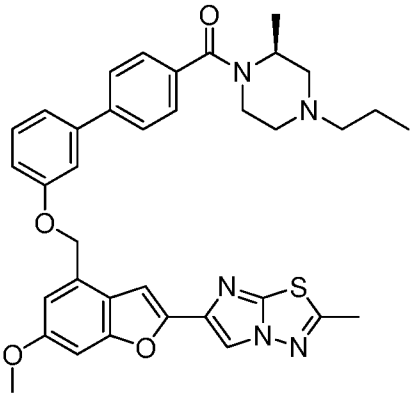
51	 51 3'-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-<i>N</i>-甲基-[1,1'-联苯基]-4-甲酰胺 51
52	 52 3'-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-<i>N</i>-甲基-<i>N</i>-(四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲酰胺 52
53	 53 (<i>S</i>)-(3-羟基吡咯烷-1-基)(3'-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲酮 53

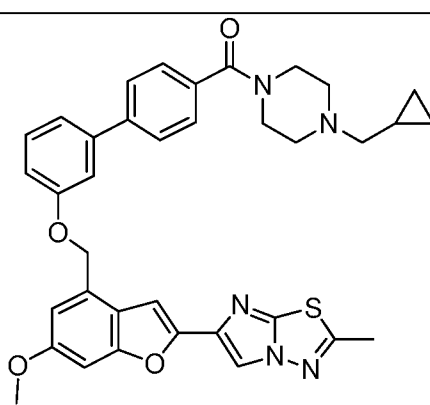
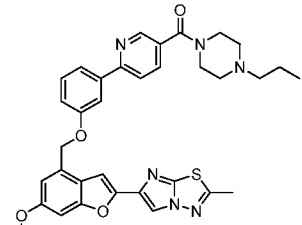
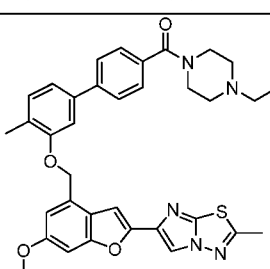
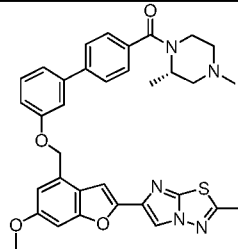
54	 54 <i>N</i>-环丙基-3'-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-甲酰胺 54
55	 55 (3'-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)(吗啡啉基)甲酮 55
56	 56 (<i>S</i>)-(3-(羟甲基)吗啡啉基)(4-(4-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)吡啶-2-基)苯基)甲酮 56

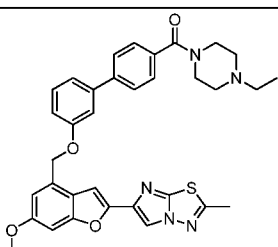
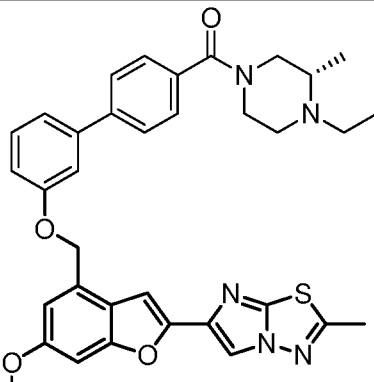
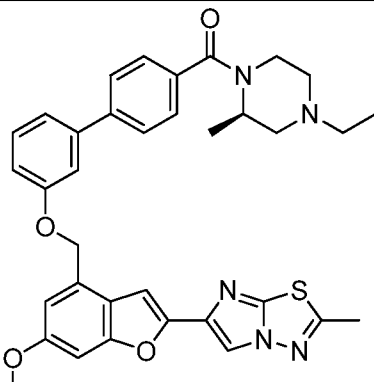
57	 57 4-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)吗啡啉 57
58	 58 (<i>R</i>)-4-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)-2-甲基吗啡啉 58
59	 59 (<i>S</i>)-4-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)-2-甲基吗啡啉 59

60	 60 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((3-(哌啶-1-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑 60
61	 61 环丙基(4-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)哌嗪-1-基)甲酮 61
62	 62 4-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2<i>H</i>)-羧酸叔丁酯 62

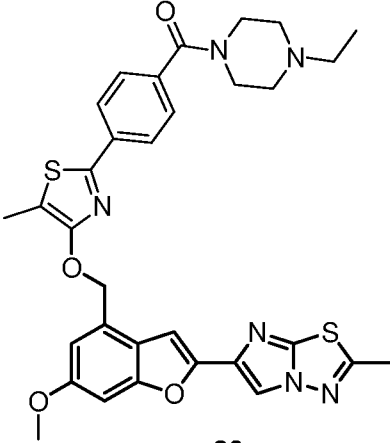
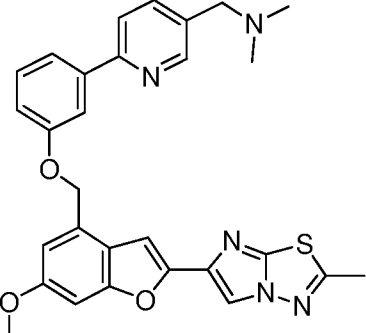
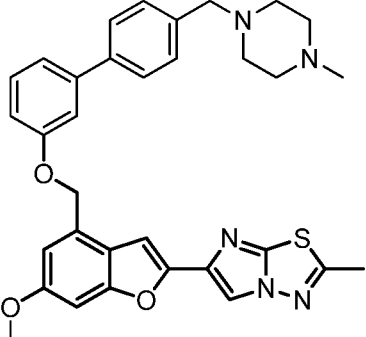
63	 63
	2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((3-(1-(甲基磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑 63
64	 64
	6-(6-甲氧基-4-((3-(5-甲氧基吡啶-2-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑 64
65	 65
	6-(6-甲氧基-4-((3-(5-甲氧基吡啶-2-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑 65
66	 66

	(4-环丙基哌嗪-1-基)(3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1- <i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲酮 66
67	 67
	(3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1- <i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮 67
68	 68
	(<i>S</i>)-(4-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)(3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1- <i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲酮 68
69	 69
	(<i>S</i>)-(3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1- <i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)(2-甲基-4-丙基哌嗪-1-基)甲酮

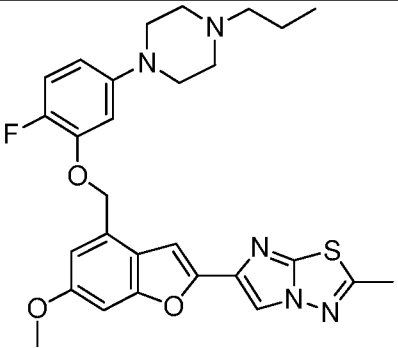
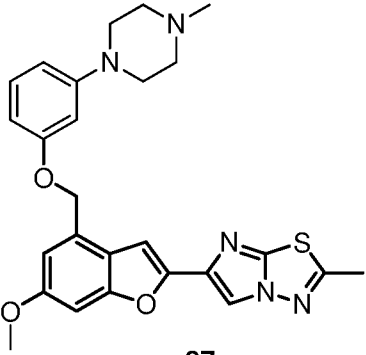
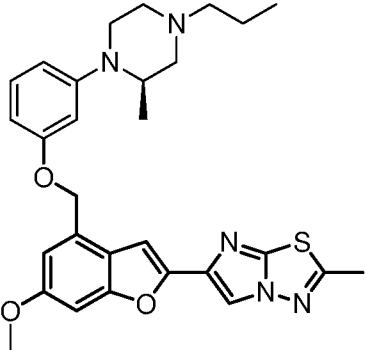
	69
70	 70 (4-(环丙基甲基)吡咯-1-基)(3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲酮 70
71	 71 (6-(3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)吡啶-3-基)(4-丙基吡咯-1-基)甲酮 71
72	 72 (3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-4'-甲基-[1,1'-联苯基]-4-基)(4-丙基吡咯-1-基)甲酮 72
73	 73 (<i>S</i>)-(2,4-二甲基吡咯-1-基)(3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-

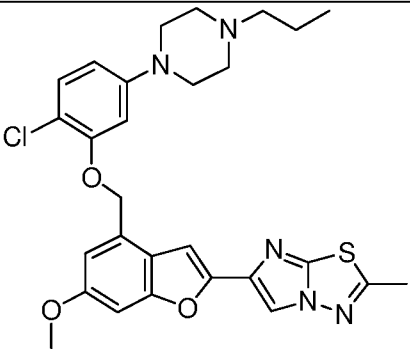
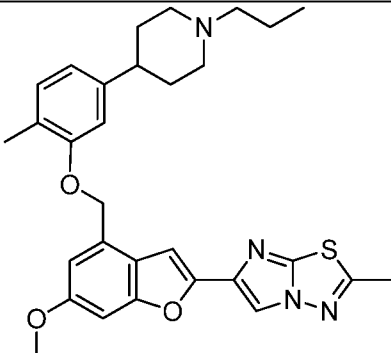
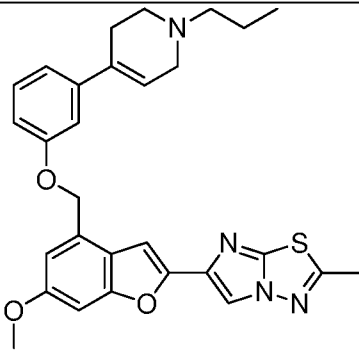
	基)甲酮 73
74	 74 (4-乙基哌嗪-1-基)(3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲酮 74
75	 75 (<i>S</i>)-(4-乙基-3-甲基哌嗪-1-基)(3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲酮 75
76	 76 (<i>R</i>)-(4-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)(3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲酮 76

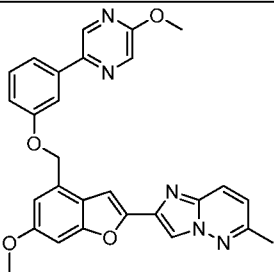
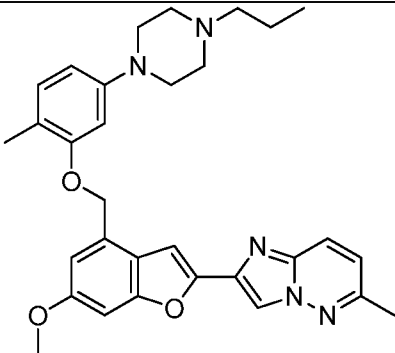
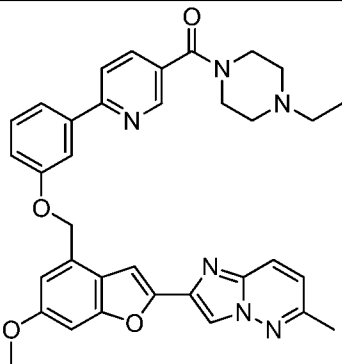
77	77 (R)-(4-乙基-3-甲基哌嗪-1-基)(3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲酮 77
78	78 (4'-氟-3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)(4-丙基哌嗪-1-基)甲酮 78
79	79 (4-(4'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)吡啶-2-基)苯基)(4-丙基哌嗪-1-基)甲酮 79

80	 80 (4-乙基哌嗪-1-基)(4-(4-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-5-甲基噻唑-2-基)苯基)甲酮 80
81	 81 1-(6-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)吡啶-3-基)-<i>N,N</i>-二甲基甲胺 81
82	 82 6-(6-甲氧基-4-(((4'-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑 82

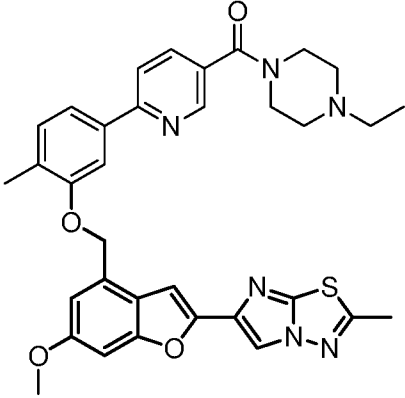
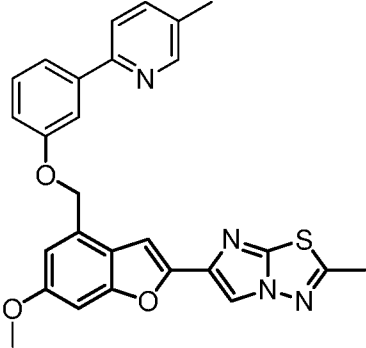
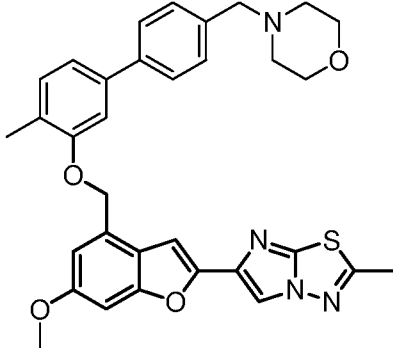
83	83 6-(4-((3-(4-丁基哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑 83
84	84 (6-(6-甲氧基-4-((3-(4-丙基哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑 84
85	85 6-(4-((3-(4-乙基哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑 85

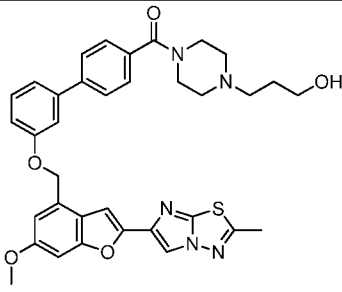
86	 86 6-(4-((2-氟-5-(4-丙基哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑 86
87	 87 6-(6-甲氧基-4-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑 87
88	 88 (<i>R</i>)-6-(6-甲氧基-4-((3-(2-甲基-4-丙基哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑 88

89	 89 6-(4-((2-氯-5-(4-丙基哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑 89
90	 90 6-(6-甲氧基-4-((2-甲基-5-(1-丙基哌啶-4-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑 90
91	 91 6-(6-甲氧基-4-((3-(1-丙基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑 91

92	 92
	2-(6-甲氧基-4-((3-(5-甲氧基吡嗪-2-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-6-甲基咪唑并[1,2-<i>b</i>]吡嗪 92
93	 93
	2-(6-甲氧基-4-((2-甲基-5-(4-丙基哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-6-甲基咪唑并[1,2-<i>b</i>]吡嗪 93
94	 94
	(4-乙基哌嗪-1-基)(6-(3-((6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2-<i>b</i>]吡嗪-2-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)吡啶-3-基)甲酮 94

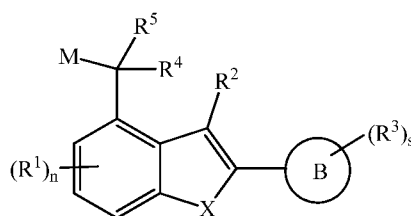
95	95 (3'-((6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2-<i>b</i>]吡嗪-2-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮 95
96	96 (4-乙基哌嗪-1-基)(3'-((6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2-<i>b</i>]吡嗪-2-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲酮 96
97	97 4-((6-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-4-甲基苯基)吡啶-3-基)甲基)吗啡啉 97

98	 98
	(4-乙基哌嗪-1-基)(6-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-4-甲基苯基)吡啶-3-基)甲酮 98
99	 99
	6-(6-甲氧基-4-((3-(5-甲基吡啶-2-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑 99
100	 100
	4-((3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-4'-甲基-[1,1'-联苯基]-4-基)甲基)吗啡啉 100

101	 101
	(4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基)(3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-<i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲酮 101

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐。

本发明的另一方面涉及一种通式(IA)所示化合物：



(IA)

- 5 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其为制备通式(I)的中间体，

其中：

M 选自卤素、-OH 或-OS(O)₂R¹³；

X 为 O 原子或 S 原子；

- 10 环 B 为杂芳基；

R¹ 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R² 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R³ 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

- 20 基；

R⁴ 和 R⁵ 相同或不同，且各自独立地为氢原子或烷基；

R¹³ 为烷基、氨基、-NR¹⁴R¹⁵ 或环烷基；

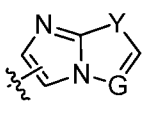
R^{14} 和 R^{15} 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

或者 R^{14} 和 R^{15} 与相连的氮原子一起形成杂环基, 其中所述的杂环基除含有 1 个氮原子之外, 还任选含有 1~2 个相同或不同选自 N 原子、O 原子和 S 原子的杂原子, 并且所述的杂环基任选被选自烷基、烷氧基、氧代基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

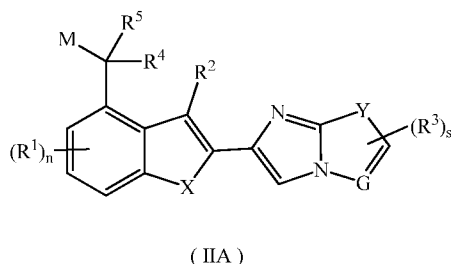
n 为 0、1、2 或 3; 且

s 为 0、1、2、3 或 4。

本发明的另一方面一个优选的实施例涉及一种通式 (IA) 所示的化合物, 其

中所述的环 B 为 5 至 10 元的杂芳基, 优选选自 、或嘧啶基, 其中: G 为 N 原子、 CR^3 或 CH; Y 选自 S 原子、O 原子、CH=CH、CH=N 和 N=CH。

本发明的另一方面一个优选的实施例涉及一种通式 (IA) 所示的化合物, 其为通式 (IIA):



或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐,

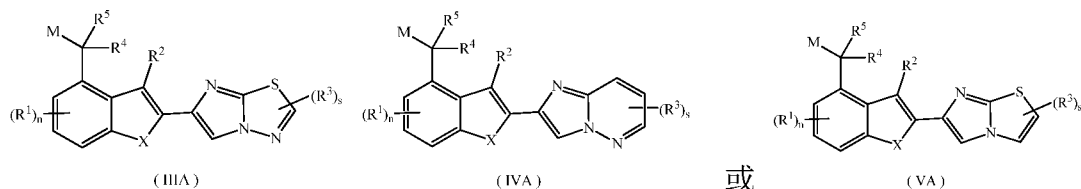
其中:

G 为 N 原子、 CR^3 或 CH;

Y 为 S 原子、O 原子或 CH=CH;

M、X、 $R^1 \sim R^5$ 、n 和 s 如通式 (IA) 中所定义。

本发明的另一方面一个优选的实施例涉及一种通式 (IA) 所示的化合物, 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐, 其为通式 (IIIA)、通式 (IVA) 或通式 (VA):

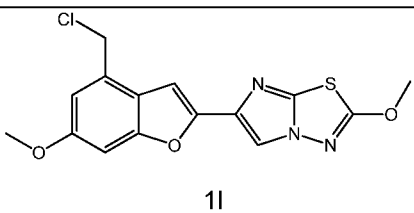
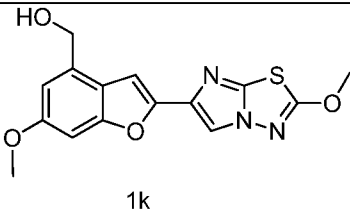
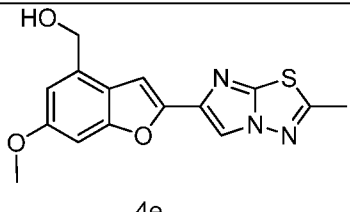
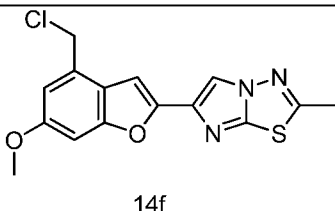
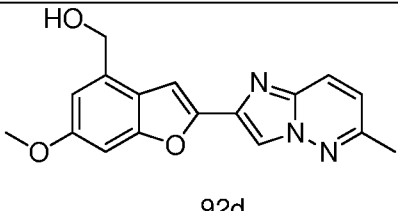


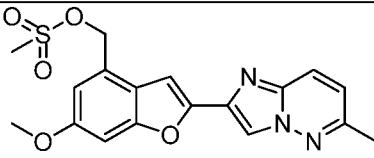
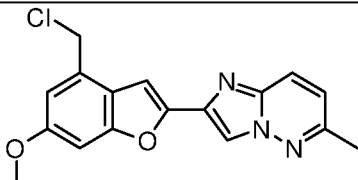
或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐,

其中：

M、X、R¹~R⁵、n 和 s 如通式(IA)中所定义。

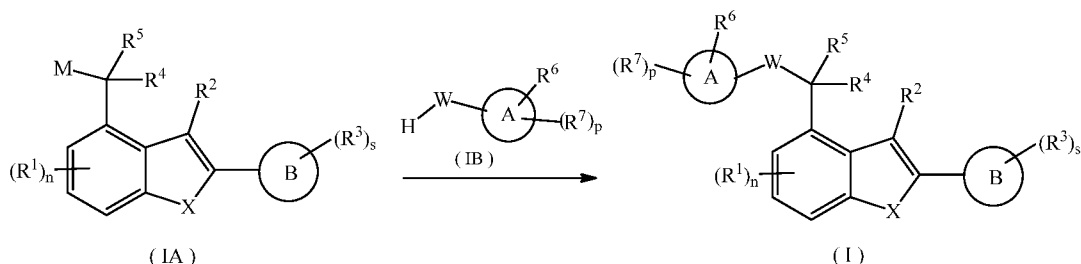
本发明的典型中间体包括但不限于：

实施例 编号	化合物结构与命名
1l	 1l
	6-(4-(氯甲基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1- <i>b</i>][1,3,4]噻二唑 1l
1k	 1k
	(6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1- <i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲醇 1k
4e	 4e
	(6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1- <i>b</i>][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲醇 4e
14f	 14f
	6-(4-(氯甲基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1- <i>b</i>][1,3,4]噻二唑 14f
92d	 92d
	(6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2- <i>b</i>]哒嗪-2-基)苯并呋喃-4-基)甲醇

	92d
92e	
	92e (6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2- <i>b</i>]吡嗪-2-基)苯并呋喃-4-基)甲磺酸 甲酯 92e
93a	
	93a 2-(4-(氯甲基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-6-甲基咪唑并[1,2- <i>b</i>]吡嗪 93a

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐。

本发明的另一方面涉及一种制备通式(I)所示的化合物的方法，该方法包括：



5 通式(IA)的化合物和通式(IB)的化合物发生反应，得到通式(I)的化合物，

其中：

M 选自卤素、-OH 和 -OS(O)₂R¹³；

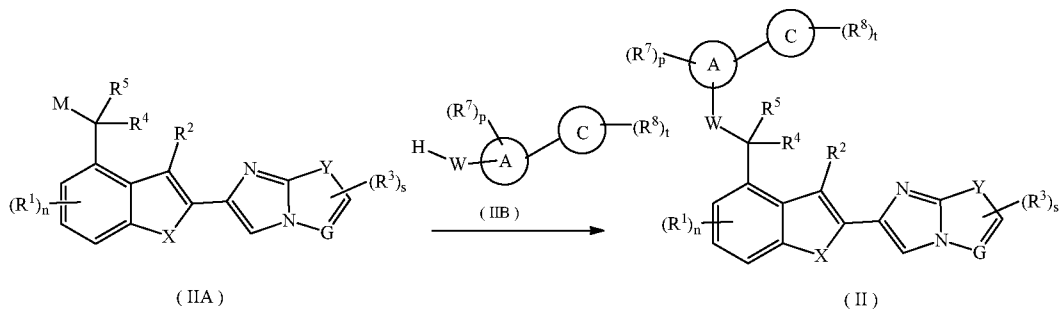
R¹³ 选自烷基、氨基、NR¹⁴R¹⁵ 和环烷基；

10 R¹⁴ 和 R¹⁵ 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤代烷基、
卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳
基；

或者 R¹⁴ 和 R¹⁵ 与相连的氮原子一起形成杂环基，其中所述的杂环基除含有 1
个氮原子之外，还任选含有 1~2 个相同或不同选自 N 原子、O 原子和 S 原子的杂
原子，并且所述的杂环基任选被选自烷基、烷氧基、氧代基、卤素、氨基、氰基、
15 硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所
取代；

环 A、环 B、W、X、R¹~R⁷、n、s 和 p 如通式(I)中所定义。

本发明的另一方面涉及一种制备通式(II)所示的化合物的方法，该方法包括：



通式(IIA)的化合物和通式(IIB)的化合物发生反应, 得到通式(II)的化合物,

其中:

M 选自卤素、-OH 和-OS(O)₂R¹³;

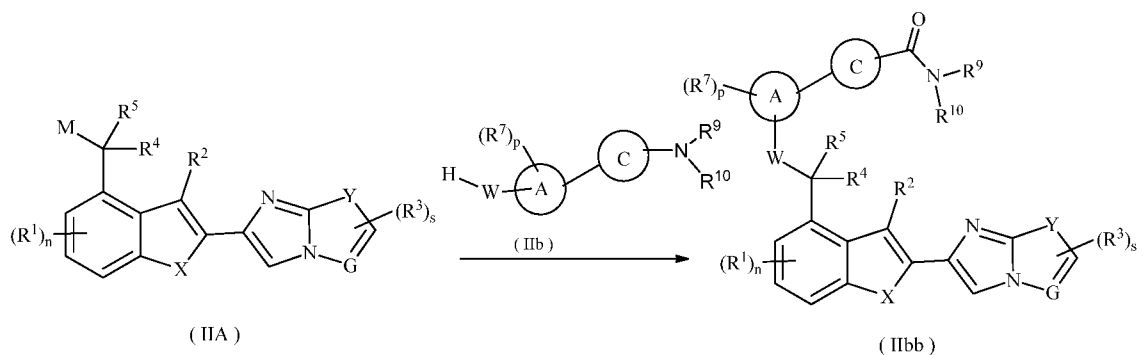
5 R¹³ 为烷基、氨基、NR¹⁴R¹⁵ 和环烷基;

R¹⁴ 和 R¹⁵ 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤代烷基、
卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳
基;

或者 R¹⁴ 和 R¹⁵ 与相连的氮原子一起形成杂环基, 其中所述的杂环基除含有 1
10 个氮原子之外, 还任选含有 1~2 个相同或不同选自 N 原子、O 原子和 S 原子的杂
原子, 并且所述的杂环基任选被选自烷基、烷氧基、氧代基、卤素、氨基、氰基、
硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所
取代;

15 环 A、环 C、W、X、G、Y、R¹~R⁵、R⁷、R⁸、n、s、p 和 t 如通式(II)中所
定义。

本发明的另一方面涉及一种制备通式(IIbb)所示的化合物的方法, 该方法包
括:



20 通式(IIA)的化合物和通式(IIb)的化合物发生反应, 得到通式(IIbb)的化
物,

其中:

M 选自卤素、-OH 和-OS(O)₂R¹³;

R¹³ 选自烷基、氨基、-NR¹⁴R¹⁵ 和环烷基;

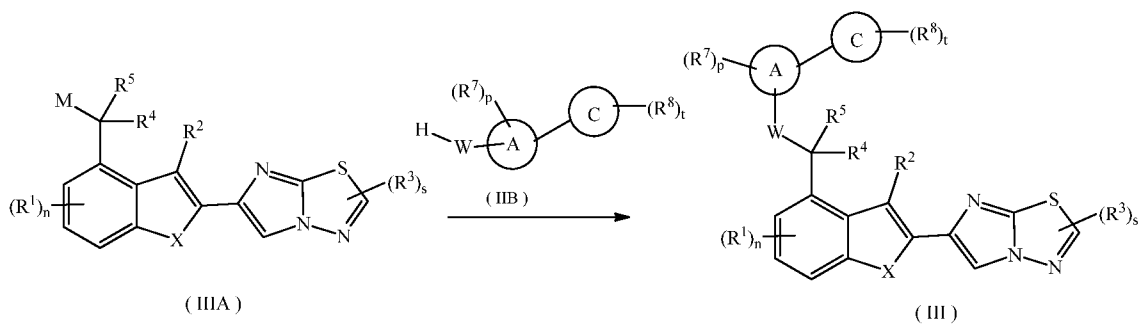
25 R¹⁴ 和 R¹⁵ 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤代烷基、
卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳

基；

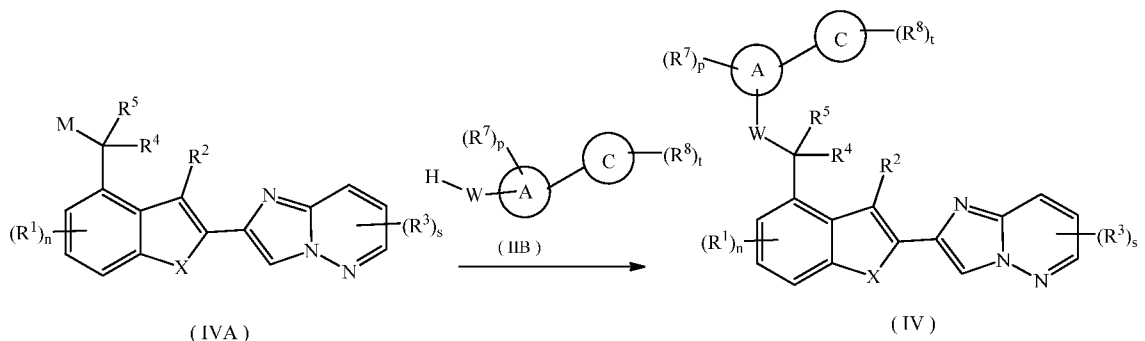
或者 R^{14} 和 R^{15} 与相连的氮原子一起形成杂环基，其中所述的杂环基除含有 1 个氮原子之外，还任选含有 1~2 个相同或不同选自 N 原子、O 原子和 S 原子的杂原子，并且所述的杂环基任选被选自烷基、烷氧基、氧代基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

环 A、环 C、W、X、G、Y、 R^1 ~ R^5 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、n、s 和 p 如通式(II)中所定义。

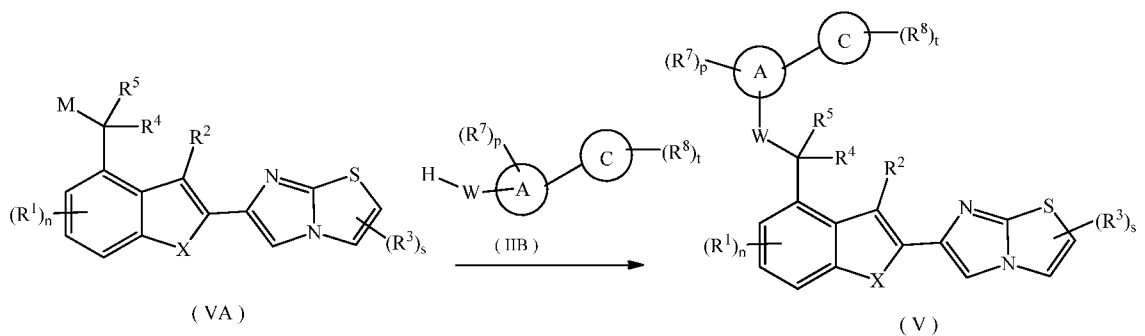
本发明的另一方面涉及一种制备通式(III)、通式(IV)或通式(V)所示的化合物的方法，该方法包括：



通式(IIIA)的化合物和通式(IIB)的化合物发生反应，得到通式(III)的化合物，



通式(IVA)的化合物和通式(IIB)的化合物发生反应，得到通式(IV)的化合物，



通式(VA)的化合物和通式(IIB)的化合物发生反应，得到通式(V)的化合物，其中：

M 选自卤素、-OH 和 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ ；

R^{13} 为烷基、氨基、 $-NR^{14}R^{15}$ 或环烷基；

R^{14} 和 R^{15} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

5 或者 R^{14} 和 R^{15} 与相连的氮原子一起形成杂环基，其中所述的杂环基除含有 1 个氮原子之外，还任选含有 1~2 个相同或不同选自 N 原子、O 原子和 S 原子的杂原子，并且所述的杂环基任选被选自烷基、烷氧基、氧代基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

10 环 A、环 C、W、X、 R^1 ~ R^5 、 R^7 、 R^8 、n、s、p 和 t 如通式(III)、通式(IV) 或通式(V)中所定义。

本发明的另一方面涉及一种药物组合物，其含有治疗有效剂量的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐以及药学上可接受的载体、稀释剂和赋形剂。

15 本发明的另一方面涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物，其用作药物。

本发明的另一方面涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐或包含其的药物组合物，在制备用于拮抗 PAR-4 的药物中的用途。

20 本发明的另一方面涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐、或包含其的药物组合物，其用作 PAR-4 拮抗剂。

25 本发明的另一方面涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐或包含其的药物组合物，在制备用于治疗或预防血小板聚集的疾病的药物中的用途。

30 本发明的另一方面涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐、或包含其的药物组合物在制备用于治疗或预防血栓栓塞性疾病的药物中的用途，优选地，所述血栓栓塞性疾病选自动脉心血管血栓栓塞性疾病、静脉心血管血栓栓塞性疾病、脑血管血栓栓塞性疾病和心脏腔室或外周循环中血栓栓塞性疾病。

本发明的另一方面涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐、或包含其的药物组合物，其用于治疗或预防血小板聚集的疾病。

35 本发明的另一方面涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐、或包含

其的药物组合物，其用于治疗或预防血栓栓塞性疾病，优选地，所述血栓栓塞性疾病选自动脉心血管血栓栓塞性疾病、静脉心血管血栓栓塞性疾病、脑血管血栓栓塞性疾病和心脏腔室或外周循环中血栓栓塞性疾病。

5 本发明的另一方面涉及一种拮抗 PAR-4 的方法，其包括向患者施用治疗有效剂量的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式或其可药用盐或包含其的药物组合物。

本发明的另一方面涉及一种治疗或预防血小板聚集的疾病的方法，其包括向患者施用治疗有效剂量的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式或其可药用盐或包含其的药物组合物。

10 本发明的另一方面涉及一种治疗或预防血栓栓塞性疾病的方法，其包括向患者施用治疗有效剂量的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐、或包含其的药物组合物，优选地，所述的血栓栓塞性疾病选自动脉心血管血栓栓塞性疾病，静脉心血管血栓栓塞性疾病，脑血管血栓栓塞性疾病和心脏腔室或外周循环中血栓栓塞性疾病。

本发明中所述的治疗方法中所用化合物或组合物的剂量通常将随疾病的严重性、患者的体重和化合物的相对功效而改变。不过，作为一般性指导，合适的单位剂量可以是 0.1~1000mg。

20 本发明中所述药物组合物除活性化合物外，可含有一种或多种辅料，所述辅料选自以下成分：填充剂(稀释剂)、粘合剂、润湿剂、崩解剂或赋形剂等。根据给药方法的不同，组合物可含有 0.1 至 99 重量%的活性化合物。

含活性成分的药物组合物可以是适用于口服的形式，例如片剂、糖锭剂、锭剂、水或油混悬液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊，或糖浆剂或酏剂。

25 可按照本领域任何已知制备药用组合物的方法制备口服组合物，此类组合物可含有一种或多种选自以下的成分：甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂，以提供悦目和可口的药用制剂。片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药用的赋形剂。这些赋形剂可以是惰性赋形剂，造粒剂、崩解剂，粘合剂，和润滑剂，。这些片剂可以不包衣或可通过掩盖药物的味道或在胃肠道中延迟崩解和吸收，因而在较长时间内提供缓释作用的已知技术将其包衣。

30 也可用其中活性成分与惰性固体稀释剂或其中活性成分与水溶性载体或油溶媒混合的软明胶胶囊提供口服制剂。

水悬浮液含有活性物质和用于混合的适宜制备水悬浮液的赋形剂。此类赋形剂是悬浮剂，分散剂或湿润剂。水混悬液也可以含有一种或多种防腐剂、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂。

油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油，或矿物油配制而成。油悬浮液可含有增稠剂。可加入上述的甜味剂和矫味剂，以提供可口的制剂。可通过加入抗氧化剂保存这些组合物。

5 本发明的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油，或矿物油或其混合物。适宜的乳化剂可以是天然产生的磷脂，乳剂也可以含有甜味剂、矫味剂、防腐剂和抗氧剂。此类制剂也可含有缓和剂、防腐剂、着色剂和抗氧剂。

本发明的药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒或溶剂有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶于油相的无菌注射水包油微乳可通过局部大量注射，将注射液或微乳注入患者的
10 血流中。或者，最好按可保持本发明化合物恒定循环浓度的方式给予溶液和微乳。为保持这种恒定浓度，可使用连续静脉内递药装置。这种装置的实例是 Deltec CADD-PLUS. TM. 5400 型静脉注射泵。

药物组合物可以是用于肌内和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术，用上述那些适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌注
15 射制剂也可以是在肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中制备的无菌注射溶液或混悬液。此外，可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。

可按用于直肠给药的栓剂形式给予本发明化合物。可通过将药物与在普通温度下为固体但在直肠中为液体，因而在直肠中会溶化而释放药物的适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物。此类物质包括可可脂、甘油明胶、氢化植
20 物油、各种分子量的聚乙二醇和聚乙二醇的脂肪酸酯的混合物。

如本领域技术人员所熟知的，药物的给药剂量依赖于多种因素，包括但并非限定于以下因素：所用具体化合物的活性、患者的年龄、患者的体重、患者的健康状况、患者的行为、患者的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合等；另外，最佳的治疗方式如治疗的模式、通式化合物(I)的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。
25

发明的详细说明

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 1 至 12 个碳原子的烷基，更优选含有 1 至 6 个碳原子的烷基。非限制
30 性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-
35 甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、

2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优选的是含有1至6个碳原子的低级烷基，非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基独立地任选自卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷硫基、烷基氨基、烯基、炔基、巯基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧代基中的一个或多个取代基所取代。

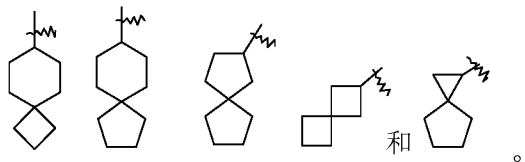
术语“亚烷基”指饱和的直链或支链脂肪族烃基，其具有2个从母体烷的相同碳原子或两个不同的碳原子上除去两个氢原子所衍生的残基，其为包含1至20个碳原子的直链或支链基团，优选含有1至12个碳原子，更优选含有1至6个碳原子的亚烷基。亚烷基的非限制性实例包括但不限于亚甲基(-CH₂-)、1,1-亚乙基(-CH(CH₃)-)、1,2-亚乙基(-CH₂CH₂-)、1,1-亚丙基(-CH(CH₂CH₃)-)、1,2-亚丙基(-CH₂CH(CH₃)-)、1,3-亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、1,4-亚丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)等。亚烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基独立地任选自卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷硫基、烷基氨基、烯基、炔基、巯基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧代基中的一个或多个取代基所取代。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基)，其中烷基和环烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基独立地任选自卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷硫基、烷基氨基、烯基、炔基、巯基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧代基中的一个或多个取代基所取代。

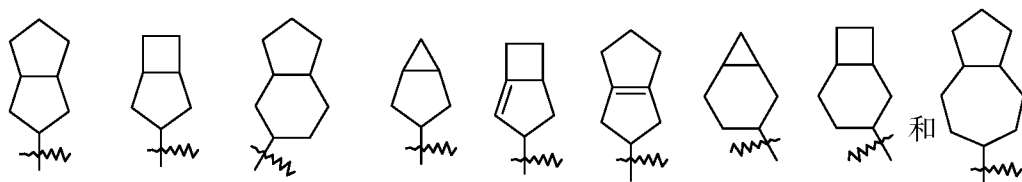
术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含3至20个碳原子，优选包含3至12个碳原子，更优选包含3至6个碳原子，最优选包含5至6个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊

基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

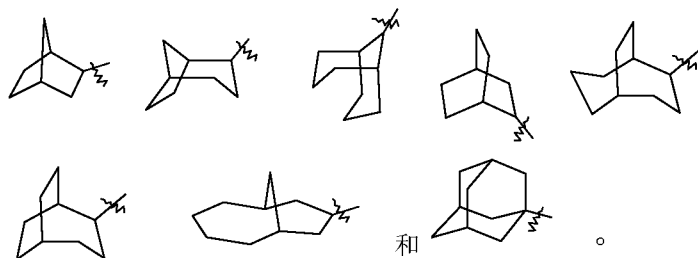
- 术语“螺环烷基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括：



- 术语“稠环烷基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括：



- 术语“桥环烷基”指 5 至 20 元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更优选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括：

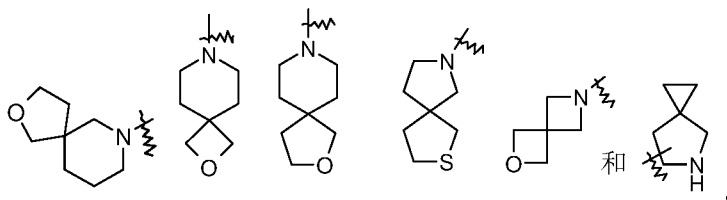


- 所述环烷基环包括上述环烷基（例如单环、稠环、螺环和桥环环烷基）稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等；优选苯基并环戊基、四氢萘基。环烷基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基独立地任选自卤素、烷基、卤代烷基、烷

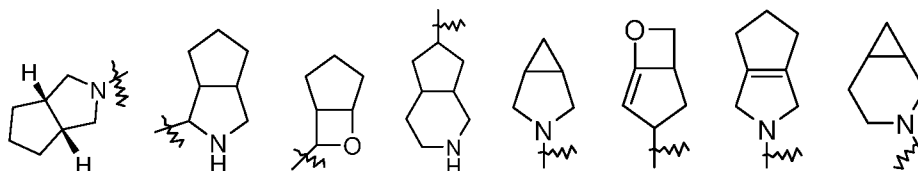
氧基、卤代烷氧基、烷硫基、烷基氨基、烯基、炔基、巯基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧代基中的一个或多个取代基所取代。

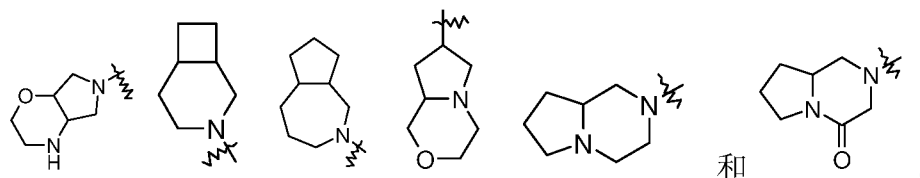
术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 的环部分，其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子；最优选包含 3 至 8 (例如 3、4、5、6、7 或 8) 个环原子，其中 1~3 (例如 1、2 或 3) 个是杂原子；最优选包含 5 至 6 个环原子，其中 1~2 或 1~3 个是杂原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等，优选四氢吡喃基、哌啶基、吡咯烷基。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

术语“螺杂环基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括：

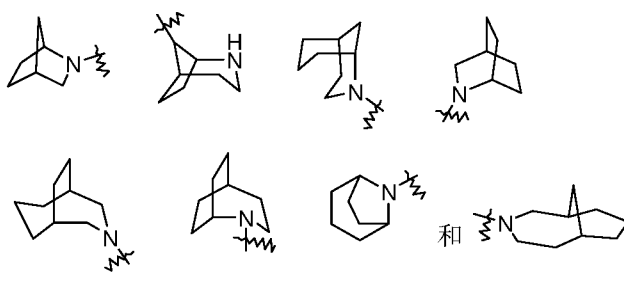


术语“稠杂环基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括：

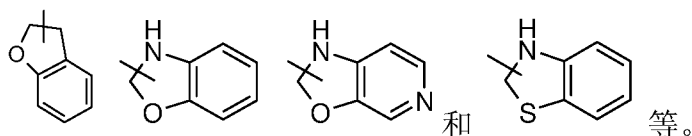




术语“桥杂环基”指 5 至 14 元，任意两个环共用两个不直接连接的原子或多环杂环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，优选为双环、三环或四环，更优选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括：

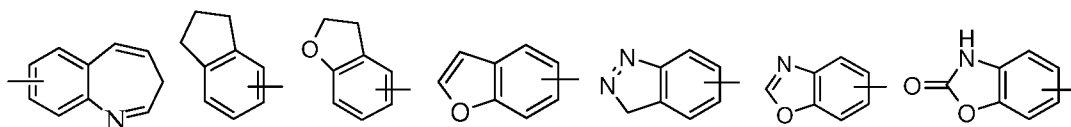


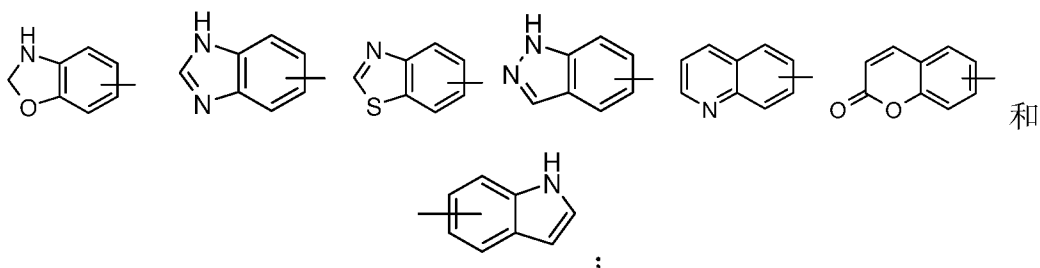
所述杂环基环包括上述杂环基(例如单环、稠环、螺环和桥环杂环基)稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，其非限制性实例包括：



杂环基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基独立地任选自卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷硫基、烷基氨基、烯基、炔基、巯基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧代基中的一个或多个取代基所取代。

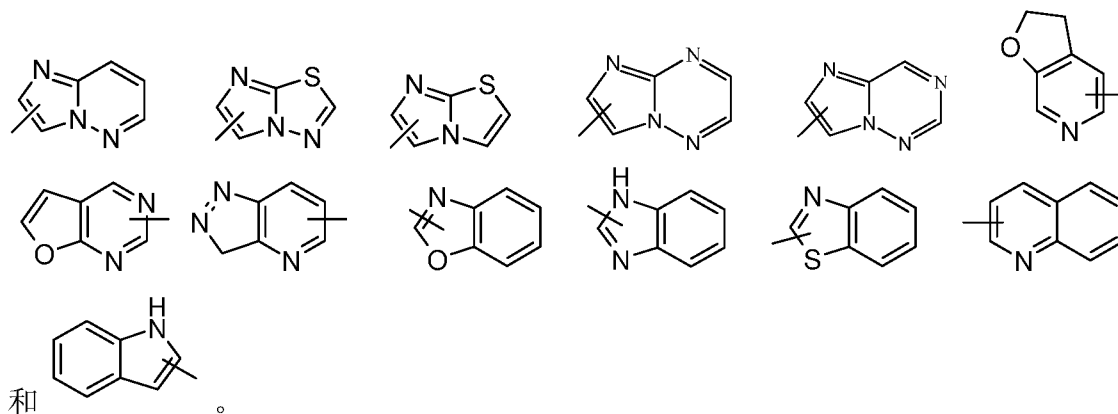
术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的 6 至 14 元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为 6 至 10 元，例如苯基和萘基。所述芳基环包括上述芳基稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，其非限制性实例包括：





芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基独立地任选自卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷硫基、烷基氨基、烯基、炔基、巯基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧代基中的一个或多个取代基所取代。

术语“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子、5 至 14 个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为 5 至 10 元，含 1 至 3 个杂原子；更优选为 5 元或 6 元，含 1 至 2 个杂原子；优选例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、1*H*-1,2,3-三唑基、4*H*-1,2,4-三唑基、4*H*-1,2,3-三唑基、1*H*-四唑基、2*H*-四唑基、5*H*-四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基等，优选为咪唑基、吡唑基或嘧啶基、噻唑基；更优选吡唑基或咪唑基。所述杂芳基环包括上述杂芳基稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，其非限制性实例包括：



20 杂芳基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基独立地任选自卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷硫基、烷基氨基、烯基、炔基、巯基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧代基中的一个或多个取代基所取代。

术语“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代，其中烷基如上所定义。

25 术语“卤代烷氧基”指烷氧基被一个或多个卤素取代，其中烷氧基如上所定义。

术语“环烷基烷基”指烷基被一个或多个环烷基取代,其中烷基和环烷基如上所定义。

术语“羟基”指-OH 基团。

术语“羟烷基”指被羟基取代的烷基，其中烷基如上所定义。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“氨基”指-NH₂。

5 术语“氰基”指-CN。

术语“硝基”指-NO₂。

术语“氧代基”指=O。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生地场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着
10 烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或
15 理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。
20

“可药用盐”是指本发明化合物的盐，这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性。

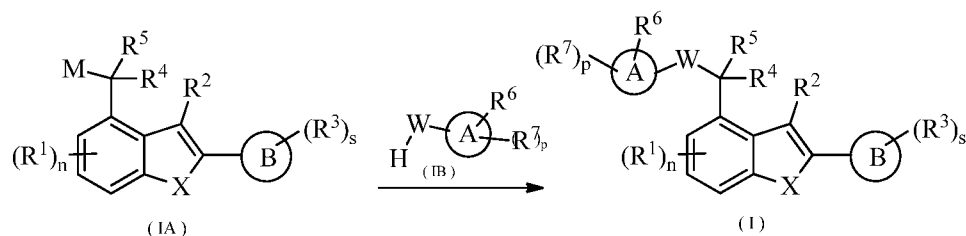
本发明提供了一种具有通式(I)结构的新型 PAR-4 拮抗剂，与现有技术中化合物相比溶剂度得到了显著改善，且具有药代吸收好的特性。

25 本发明化合物的合成方法

为了完成本发明的目的，本发明采用如下技术方案：

方案一

本发明通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐的制备方法，包括以下
30 步骤：



M 选自卤素、-OH 或-OS(O)₂R¹³;

R^{13} 选自烷基、氨基、 $-NR^{14}R^{15}$ 和环烷基；

R^{14} 和 R^{15} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

5 或者 R^{14} 和 R^{15} 与相连的氮原子一起形成杂环基，其中所述的杂环基除含有 1 个氮原子之外，还任选含有 1~2 个相同或不同选自 N 原子、O 原子和 S 原子的杂原子，并且所述的杂环基任选被选自烷基、烷氧基、氧代基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

10 环 A、环 B、W、X、 R^1 ~ R^7 、n、s 和 p 如通式(I)中所定义。当 M 为卤素或 $-OS(O)_2R^{13}$ 时，通式(IA)的化合物和通式(IB)的化合物在碱性条件下，发生亲核取代反应，得到通式(I)的化合物；

当 M 和 W 均为-OH 时，通式(IA)的化合物和通式(IB)的化合物，发生 Mitsunobu 醚化反应，得到通式(I)的化合物。

15 提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类，所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双三甲基硅基胺基锂、醋酸钾、乙酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾和正丁醇钠，所述的无机碱类包括但不限于氢化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、醋酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化锂，优选为碳酸铯；

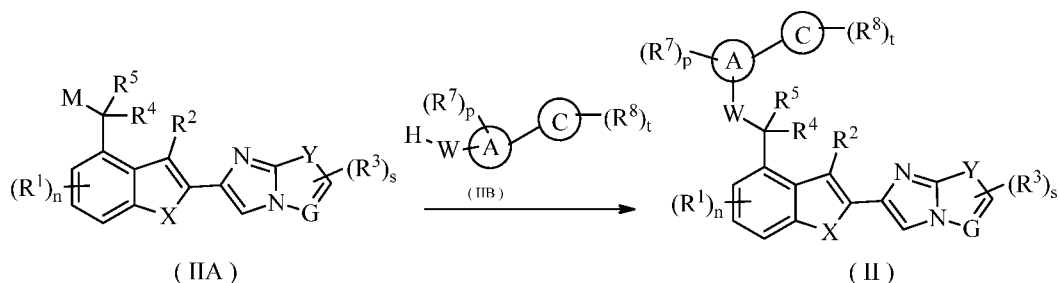
20 提供 Mitsunobu 醚化反应条件的试剂包括但不限于三正丁基磷和偶氮二甲酰二哌啶、三正丁基磷和 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺或三苯基磷和偶氮二甲酸二乙酯；

上述反应优选在溶剂中进行，所用溶剂包括但不限于：醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、

25 1,4-二氧六环、乙二醇二甲醚、水或 N,N-二甲基甲酰胺及其混合物。

方案二

本发明通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



30

M 选自卤素、-OH 或 $-OS(O)_2R^{13}$ ；

R^{13} 选自烷基、氨基、 $-NR^{14}R^{15}$ 和环烷基；

R^{14} 和 R^{15} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

5 或者 R^{14} 和 R^{15} 与相连的氮原子一起形成杂环基，其中所述的杂环基除含有 1 个氮原子之外，还任选含有 1~2 个相同或不同选自 N 原子、O 原子和 S 原子的杂原子，并且所述的杂环基任选被选自烷基、烷氧基、氧代基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

10 环 A、环 C、W、X、G、Y、 R^1 ~ R^5 、 R^7 、 R^8 、n、s、p 和 t 如通式(II)中所定义。

当 M 为卤素或 $-OS(O)_2R^{13}$ 时，通式(IIA)的化合物和通式(II B)的化合物在碱性条件下，发生亲核取代反应，得到通式(II)的化合物，

15 当 M 和 W 均为 $-OH$ 时，通式(IIA)的化合物和通式(II B)的化合物，发生 Mitsunobu 醚化反应，得到通式(II)的化合物。

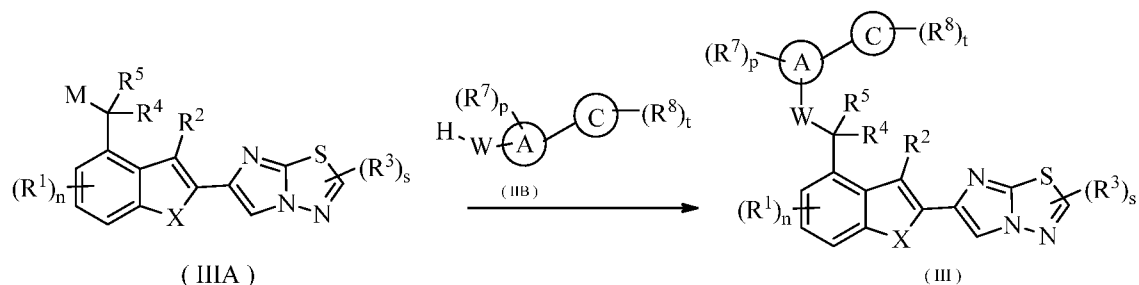
提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类，所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双三甲基硅基胺基锂、醋酸钾、乙酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾和正丁醇钠，所述的无机碱类包括但不限于氢化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、醋酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化锂，
20 优选为碳酸铯；

提供 Mitsunobu 醚化反应条件的试剂包括但不限于三正丁基磷和偶氮二甲酰二哌啶、三正丁基磷和 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺或三苯基磷和偶氮二甲酸二乙酯；

25 上述反应优选在溶剂中进行，所用溶剂包括但不限于：醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、乙二醇二甲醚、水或 N,N-二甲基甲酰胺及其混合物。

方案三

30 本发明通式(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



其中：

M 选自卤素、-OH 或-OS(O)₂R¹³；

R¹³ 选自烷基、氨基、-NR¹⁴R¹⁵ 和环烷基；

R¹⁴ 和 R¹⁵ 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤代烷基、
5 卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

或者 R¹⁴ 和 R¹⁵ 与相连的氮原子一起形成杂环基，其中所述的杂环基除含有 1
个氮原子之外，还任选含有 1~2 个相同或不同选自 N 原子、O 原子和 S 原子的杂
10 原子，并且所述的杂环基任选被选自烷基、烷氧基、氧代基、卤素、氨基、氰基、
硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所
取代；

环 A、环 C、W、X、R¹~R⁵、R⁷、R⁸、n、s、p 和 t 如通式(III)中所定义。

当 M 为卤素或-OS(O)₂R¹³ 时，通式(IIIA)的化合物和通式(IIB)的化合物在碱
性条件下，发生亲核取代反应，得到通式(III)的化合物，

15 当 M 和 W 均为-OH 时，通式(IIIA)的化合物和通式(IIB)的化合物，发生
Mitsunobu 醚化反应，得到通式(III)的化合物。

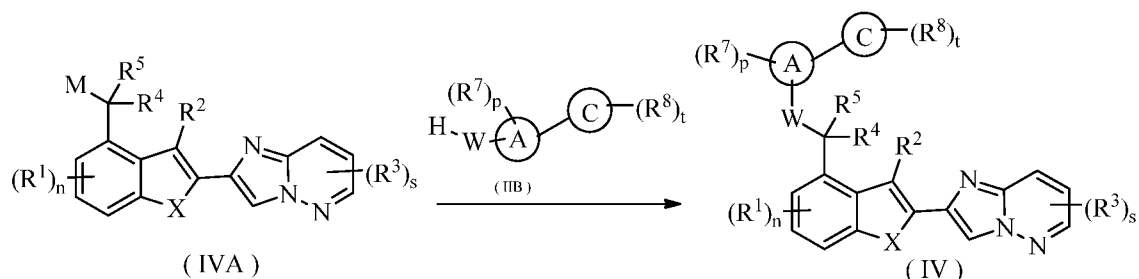
提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类，所述的有机碱类包括但不限于
三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双三甲基硅基胺基锂、
醋酸钾、乙酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾和正丁醇钠，所述的无机碱类包括但不限
20 于氢化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、醋酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化锂，
优选为碳酸铯；

提供 Mitsunobu 醚化反应条件的试剂包括但不限于三正丁基磷和偶氮二甲酰
二哌啶、三正丁基磷和 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺或三苯基磷和偶氮二甲酸二
乙酯；

25 上述反应优选在溶剂中进行，所用溶剂包括但不限于：醋酸、甲醇、乙醇、
正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砷、
1,4-二氧六环、乙二醇二甲醚、水或 N,N-二甲基甲酰胺及其混合物。

方案四

30 本发明通式(IV)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映
异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐的制备方法，包括以
下步骤：



其中：

M 选自卤素、-OH 或-OS(O)₂R¹³；

R¹³ 选自烷基、氨基、-NR¹⁴R¹⁵ 和环烷基；

5 R¹⁴ 和 R¹⁵ 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤代烷基、
卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳
基；

或者 R¹⁴ 和 R¹⁵ 与相连的氮原子一起形成杂环基，其中所述的杂环基除含有 1
个氮原子之外，还任选含有 1~2 个相同或不同选自 N 原子、O 原子和 S 原子的杂
原子，并且所述的杂环基任选被选自烷基、烷氧基、氧代基、卤素、氨基、氰基、
10 硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所
取代；

环 A、环 C、W、X、R¹~R⁵、R⁷、R⁸、n、s、p 和 t 如通式(IV)中所定义。

当 M 为卤素或-OS(O)₂R¹³ 时，通式(IVA)的化合物和通式(IIB)的化合物在碱
性条件下，发生亲核取代反应，得到通式(IV)的化合物；

15 当 M 和 W 均为-OH 时，通式(IVA)的化合物和通式(IIB)的化合物，发生
Mitsunobu 醚化反应，得到通式(IV)的化合物。

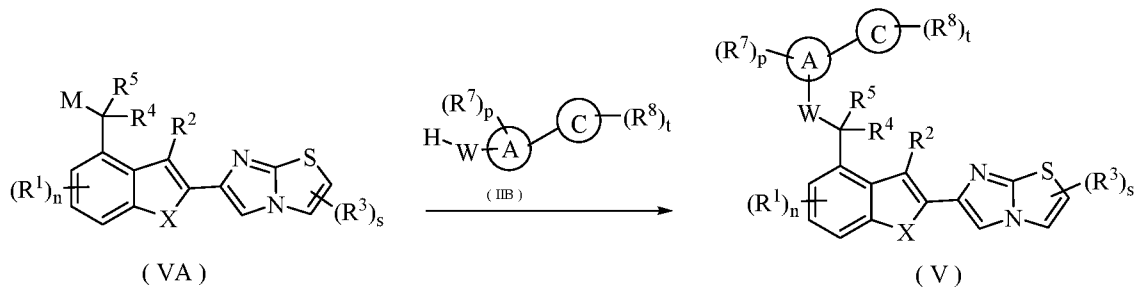
提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类，所述的有机碱类包括但不限于
三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双三甲基硅基胺基锂、
醋酸钾、乙酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾和正丁醇钠，所述的无机碱类包括但不限
20 于氢化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、醋酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化锂，
优选为碳酸铯；

提供 Mitsunobu 醚化反应条件的试剂包括但不限于三正丁基磷和偶氮二甲酰
二哌啶、三正丁基磷和 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺或三苯基磷和偶氮二甲酸二
乙酯；

25 上述反应优选在溶剂中进行，所用溶剂包括但不限于：醋酸、甲醇、乙醇、
正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砷、
1,4-二氧六环、乙二醇二甲醚、水或 N,N-二甲基甲酰胺及其混合物。

方案五

30 本发明通式(V)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异
构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐的制备方法，包括以下
步骤：



其中：

M 选自卤素、-OH 或-OS(O)₂R¹³；

R¹³ 选自烷基、氨基、-NR¹⁴R¹⁵ 和环烷基；

- 5 R¹⁴ 和 R¹⁵ 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

- 或者 R¹⁴ 和 R¹⁵ 与相连的氮原子一起形成杂环基，其中所述的杂环基除含有 1 个氮原子之外，还任选含有 1~2 个相同或不同选自 N 原子、O 原子和 S 原子的杂原子，并且所述的杂环基任选被选自烷基、烷氧基、氧代基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

环 A、环 C、W、X、R¹~R⁵、R⁷、R⁸、n、s、p 和 t 如通式(V)中所定义。

- 15 当 M 为卤素或-OS(O)₂R¹³ 时，通式(VA)的化合物和通式(IIB)的化合物在碱性条件下，发生亲核取代反应，得到通式(V)的化合物，

当 M 和 W 均为-OH 时，通式(VA)的化合物和通式(IIB)的化合物，发生 Mitsunobu 醚化反应，得到通式(V)的化合物。

- 提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类，所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双三甲基硅基胺基锂、醋酸钾、乙酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾和正丁醇钠，所述的无机碱类包括但不限于氢化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、醋酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化锂，优选为碳酸铯；

- 提供 Mitsunobu 醚化反应条件的试剂包括但不限于三正丁基磷和偶氮二甲酰二哌啶、三正丁基磷和 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺或三苯基磷和偶氮二甲酸二乙酯；

上述反应优选在溶剂中进行，所用溶剂包括但不限于：醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、乙二醇二甲醚、水或 N,N-二甲基甲酰胺及其混合物。

30 具体实施方式

实施例

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪, 测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO- d_6)、氘代氯仿($CDCl_3$)、氘代甲醇(CD_3OD), 内标为四甲基硅烷(TMS)。

5 MS 的测定用 FINNIGAN LCQAd (ESI)质谱仪(生产商: Thermo, 型号: Finnigan LCQ advantage MAX)。

高效液相色谱法(HPLC)分析使用 Agilent HPLC 1200DAD、Agilent HPLC 1200VWD 和 Waters HPLC e2695-2489 高压液相色谱仪。

手性 HPLC 分析测定使用 Agilent 1260 DAD 高效液相色谱仪。

10 高效液相制备使用 Waters 2767、Waters 2767-SQ Detecor2、Shimadzu LC-20AP 和 Gilson-281 制备型色谱仪。

手性制备使用 Shimadzu LC-20AP 制备型色谱仪。

CombiFlash 快速制备仪使用 Combiflash Rf200 (TELEDYNE ISCO)。

15 薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板, 薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.2 mm, 薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。

硅胶柱色谱法一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

激酶平均抑制率及 IC_{50} 值的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)。

20 本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成, 或可购买自 ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

实施例中无特殊说明, 反应能够均在氩气氛或氮气气氛下进行。

氩气氛或氮气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

25 加压氢化反应使用 Parr 3916EKX 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或 HC2-SS 型氢化仪。

氢化反应通常抽真空, 充入氢气, 反复操作 3 次。

微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

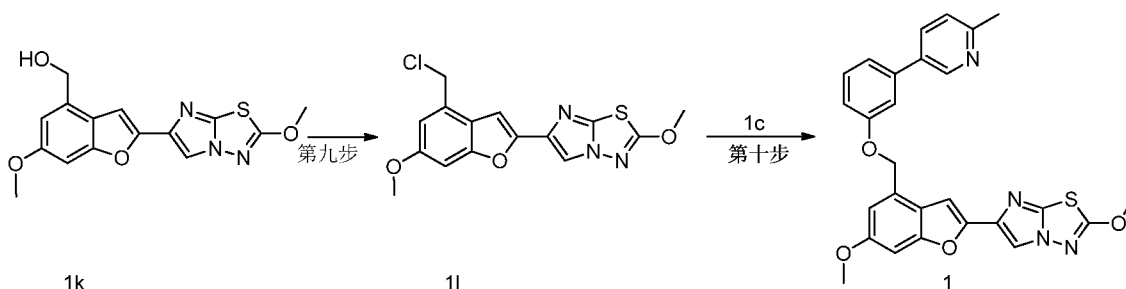
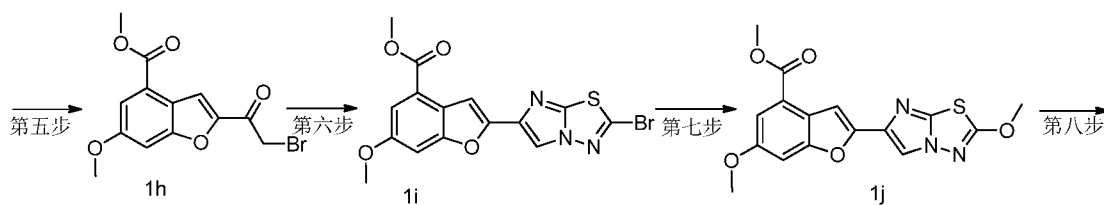
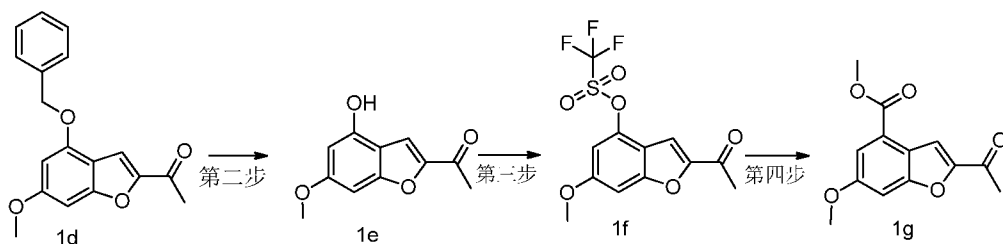
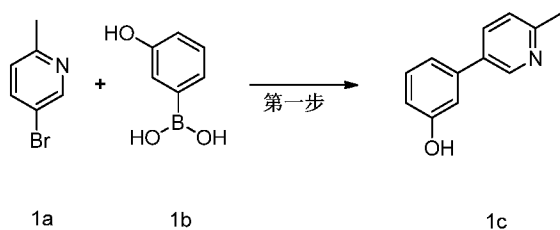
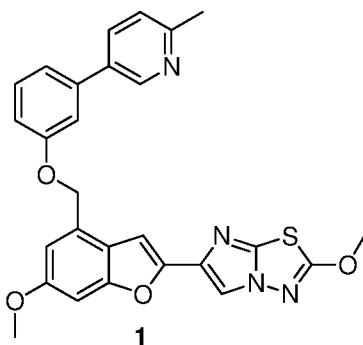
实施例中无特殊说明, 溶液是指水溶液。

30 实施例中无特殊说明, 反应的温度为室温, 为 $20^{\circ}C \sim 30^{\circ}C$ 。

实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC), 反应所使用的展开剂, 纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括: A: 二氯甲烷/甲醇体系, B: 正己烷/乙酸乙酯体系, C: 石油醚/乙酸乙酯体系, D: 二氯甲烷/乙酸乙酯溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节, 也可以加入少量的
35 三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

实施例 1

2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((3-(6-甲基吡啶-3-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并
[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **1**



5

1k

1l

第一步

3-(6-甲基吡啶-3-基)苯酚 **1c**

将 5-溴-2-甲基吡啶 **1a** (344 mg, 2.0 mmol, 上海韶远试剂有限公司)溶于 12 mL 1,4-二氧六环和水混合溶液中(V:V=5:1), 加入 3-羟基苯硼酸 **1b** (276 mg, 2.0 mmol, 上海韶远试剂有限公司)、四(三苯基膦)钯(231 mg, 0.2 mmol)、碳酸钠(424 mg, 4.0 mmol), 氩气氛下, 加热至 90℃, 搅拌 18 小时。冷却反应, 加入乙酸乙酯(50 mL),

用水洗(50 mL), 用乙酸乙酯萃取(30 mL×2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物用硅胶色谱法以洗脱剂 B 纯化, 得标题化合物 **1c** (300 mg), 产率: 81%。

MS m/z (ESI): 185.9 [M+1]

5

第二步

1-(4-羟基-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)乙酮 **1e**

将 1-(4-甲氧基-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)乙酮 **1d** (10 g, 33.7 mmol, 采用专利申请“WO2013163244”公开的方法制备而得)溶于 200 mL 的二氯甲烷中, 冷却至 -78℃, 加入五甲基苯(35 g, 236.1 mmol)以及三氯化硼二氯甲烷溶液(1 M, 50.6 mL), 反应 40 分钟。加入饱和氯化铵(30 mL), 乙酸乙酯萃取(80 mL×3), 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥。减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **1e** (5.6 g), 产率: 80.5%。

10

MS m/z (ESI): 207.1 [M+1]

第三步

15

2-乙酰基-6-甲氧基苯并呋喃-4-基 三氟甲磺酸酯 **1f**

将化合物 **1e** (4.48g, 21.7 mmol)溶于 300 mL 的四氢呋喃中, 冷至-20℃, 加入叔丁醇钾(2.92g, 26 mmol)升至 0℃搅拌 30 分钟, 再冷至-20℃, 加入 *N*-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺(9.31 g, 26 mmol), 反应 30 分钟。加入水(60 mL), 乙酸乙酯萃取 (60 mL×3), 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 所得残余物使用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **1f** (5330 mg), 产率: 72.5%。

20

第四步

2-乙酰基-6-甲氧基苯并呋喃-4-甲酸甲酯 **1g**

将化合物 **1f** (1800mg, 5.3 mmol)溶于 20 mL 的 *N,N*-二甲基甲酰胺中, 依次加入醋酸钨(36 mg, 0.16 mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(28 mg, 0.33 mmol)、三乙胺(1200 mg, 11.9 mmol)和甲醇(1.5 mL), 一氧化碳气氛下, 加热至 60℃反应 3 小时。反应液冷至室温, 加入水(40 mL), 乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **1g** (1200 mg), 产率: 90.8%。

25

MS m/z (ESI): 249.1 [M+1]

30

第五步

2-(2-溴乙酰基)-6-甲氧基苯并呋喃-4-甲酸甲酯 **1h**

将化合物 **1g** (1.2 g, 4.8 mmol)溶于 30 mL 干燥的四氢呋喃中的溶液, 于-78℃下, 缓慢滴加入溶有 40 mL *N,N'*-二(三甲基硅基)氨基锂(1M, 16.9 mL)的干燥的四氢呋喃溶液中, 反应 1 小时后, 缓慢滴入三甲基氯硅烷(1830 mg, 16.8 mmol), 继续搅拌 2 小时。加入 50 mL 饱和碳酸氢钠, 乙酸乙酯萃取(80 mL)。有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 加入 50 mL 干燥的四氢呋喃, 冷却至-78℃, 加入碳酸氢

35

钠(300 mg, 1.8 mmol)和 *N*-溴代丁二酰亚胺(860 mg, 4.8 mmol), 搅拌反应 0.5 小时, 加入 50 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 加入乙酸乙酯萃取(80 mL)。有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩, 得残余物使用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **1h** (1350 mg), 产率: 85%。

5 MS m/z (ESI): 327.0 [M+1]

第六步

2-(2-溴咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)-6-甲氧基苯并呋喃-4-甲酸甲酯 **1i**

将化合物 **1h** (1300 mg, 3.9 mmol)溶于 30 mL 的正丁醇中, 加入 2-氨基-5-溴-1,3,4-噻二唑(1100 mg, 6.1 mmol, 上海毕得医药科技有限公司), 加热至 90℃, 反应 12 小时。反应冷却至室温后, 减压浓缩, 得到粗品标题化合物 **1i** (1300 mg), 产品不经纯化, 直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 408.0 [M+1]

第七步

6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-甲酸甲酯 **1j**

15 将粗品化合物 **1i** (1300 mg, 3.2 mmol)溶于 15 mL 的甲醇和 12 mL 的二氯甲烷中, 加入新制甲醇钠的甲醇溶液(2.1 M, 3 mL), 反应 3 小时。减压浓缩, 使用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得标题化合物 **1j** (260 mg)。

MS m/z (ESI): 360.1 [M+1]

第八步

20 (6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲醇 **1k**

将化合物 **1j** (260 mg, 0.72 mmol)溶于 20 mL 的四氢呋喃中, 氩气氛下, 冷至 0℃, 滴入二异丁基氢化铝(1M, 3.6 mL), 继续搅拌反应 30 分钟; 加入 10 mL 饱和氯化铵水溶液, 乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到标题化合物 **1k** (175 mg), 产品不经纯化, 直接用于下一步反应。

25 MS m/z (ESI): 331.8 [M+1]

第九步

6-(4-(氯甲基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **1l**

30 将化合物 **1k** (130 mg, 0.4 mmol)溶于 30 mL 二氯甲烷中, 滴入氯化亚砷(0.8 mL), 搅拌反应 10 分钟。加入 8 mL 水, 有机相用水洗涤(8 mL×3), 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题化合物 **1l** (130 mg), 产率: 94.7%。

MS m/z (ESI): 350.1 [M+1]

第十步

2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((3-(6-甲基吡啶-3-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **1**

35 将化合物 **1l** (30 mg, 86 μmol)和化合物 **1c** (20 mg, 108 μmol)溶于 5 mL *N,N'*-二甲基甲酰胺中, 加入碳酸铯(150 mg, 450 μmol), 搅拌反应 3 小时。反应液减压浓缩, 使用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 制得标题化合物 **1** (8 mg), 产率:

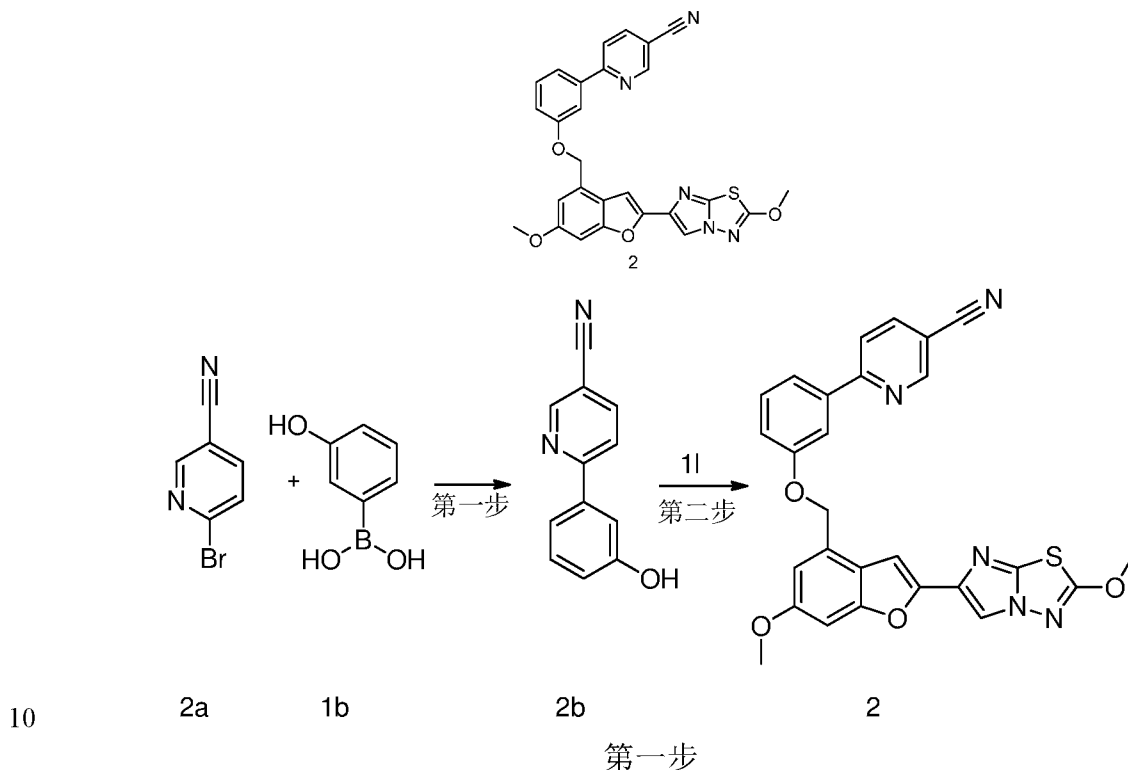
18%。

MS m/z (ESI): 499.2 [M+1]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.73 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.98 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.64 (s, 3H)。

实施例 2

6-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)烟腈 **2**



6-(3-羟基苯基)烟腈 **2b**

将 6-溴烟腈 **2a** (730 mg, 3.9 mmol, 上海韶远试剂有限公司)溶于 12 mL 1,4-二氧六环和水混合溶液中(V:V=5:1), 再将 **1b** (606 mg, 4.4 mmol, 萨恩化学技术(上海)有限公司), 四(三苯基膦)钯(233 mg, 0.2 mmol)和碳酸钠(847 mg, 7.9 mmol)加入上述反应体系, 氩气氛下, 油浴加热至 90℃, 搅拌反应 18 小时。冷却反应, 加入乙酸乙酯(50 mL), 用水洗涤(50 mL), 用乙酸乙酯萃取(30 mL×2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得标题化合物 **2b**(500 mg), 产率: 63%。

MS m/z (ESI): 196.9 [M+1]

第二步

6-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)烟腈 **2**

将化合物 **11** (30 mg, 86 μmol)和化合物 **2b** (26 mg, 132 μmol)溶于 5 mL N,N'-

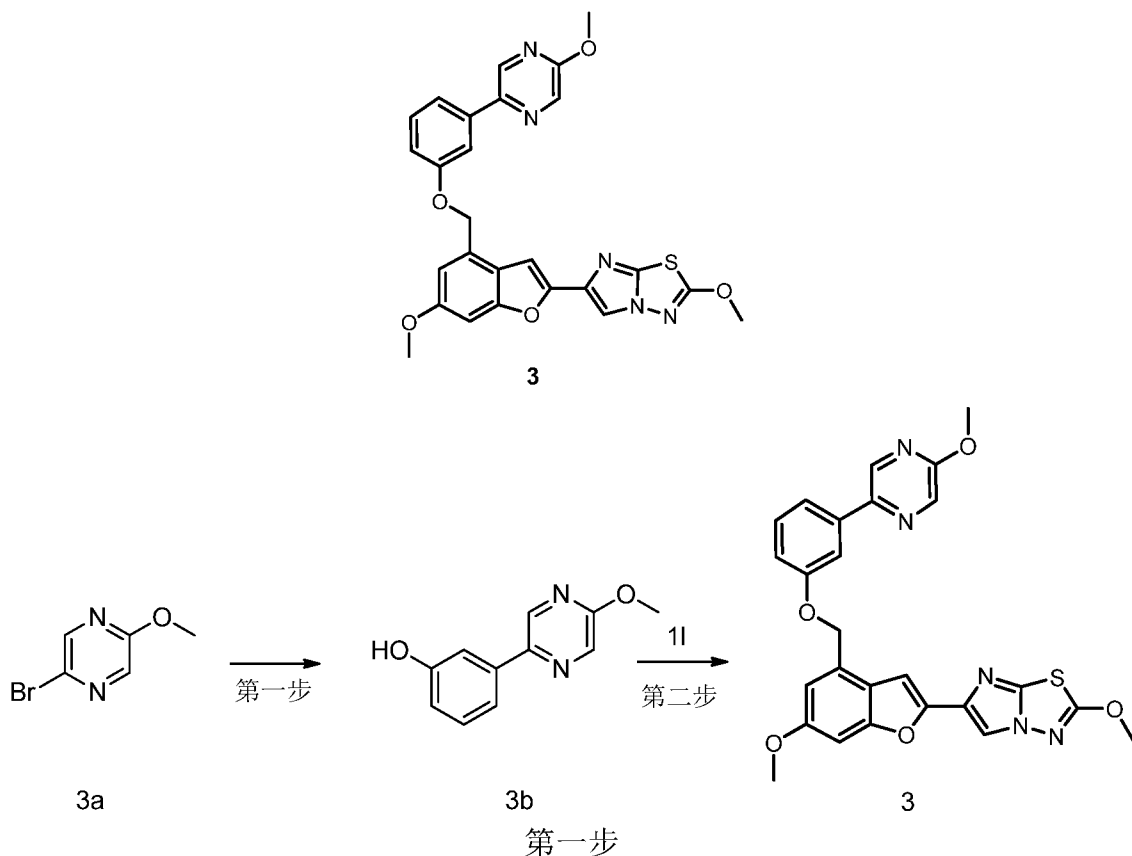
二甲基甲酰胺中,加入碳酸铯(140 mg, 430 μ mol),升温至 50℃,搅拌反应 1 小时。反应液减压浓缩,使用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化,得到标题化合物 **2** (6 mg),产率: 13.7%。

MS m/z (ESI): 510.1 [M+1]

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.94-8.94 (s, 1H), 8.01-7.98 (dd, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84-7.82 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64-7.62 (d, 1H), 7.45-7.41 (t, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)。

实施例 3

- 10 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((3-(5-甲氧基吡嗪-2-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **3**



3-(5-甲氧基吡嗪-2-基)苯酚 **3b**

- 15 将 2-溴-5-甲氧基吡嗪 **3a** (189 mg, 1.00 mmol, 韶远科技(上海)有限公司)溶于 6 mL 1,4-二氧六环和水混合溶液(V:V=5:1),依次加入 3-羟基苯硼酸 **1b** (138 mg, 1.00 mmol),四(三苯基膦)钯(58mg, 0.05mmol),碳酸钠(212 mg, 2.00 mmol),在氩气保护下,100℃搅拌 16 小时。冷却至室温,加水(10 mL),乙酸乙酯萃取(10 mL×3),合并有机相,减压浓缩,所得残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化,得到标题化合物 **3b** (190 mg),产率: 94%。
- 20

第二步

2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((3-(5-甲氧基吡嗪-2-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **3**

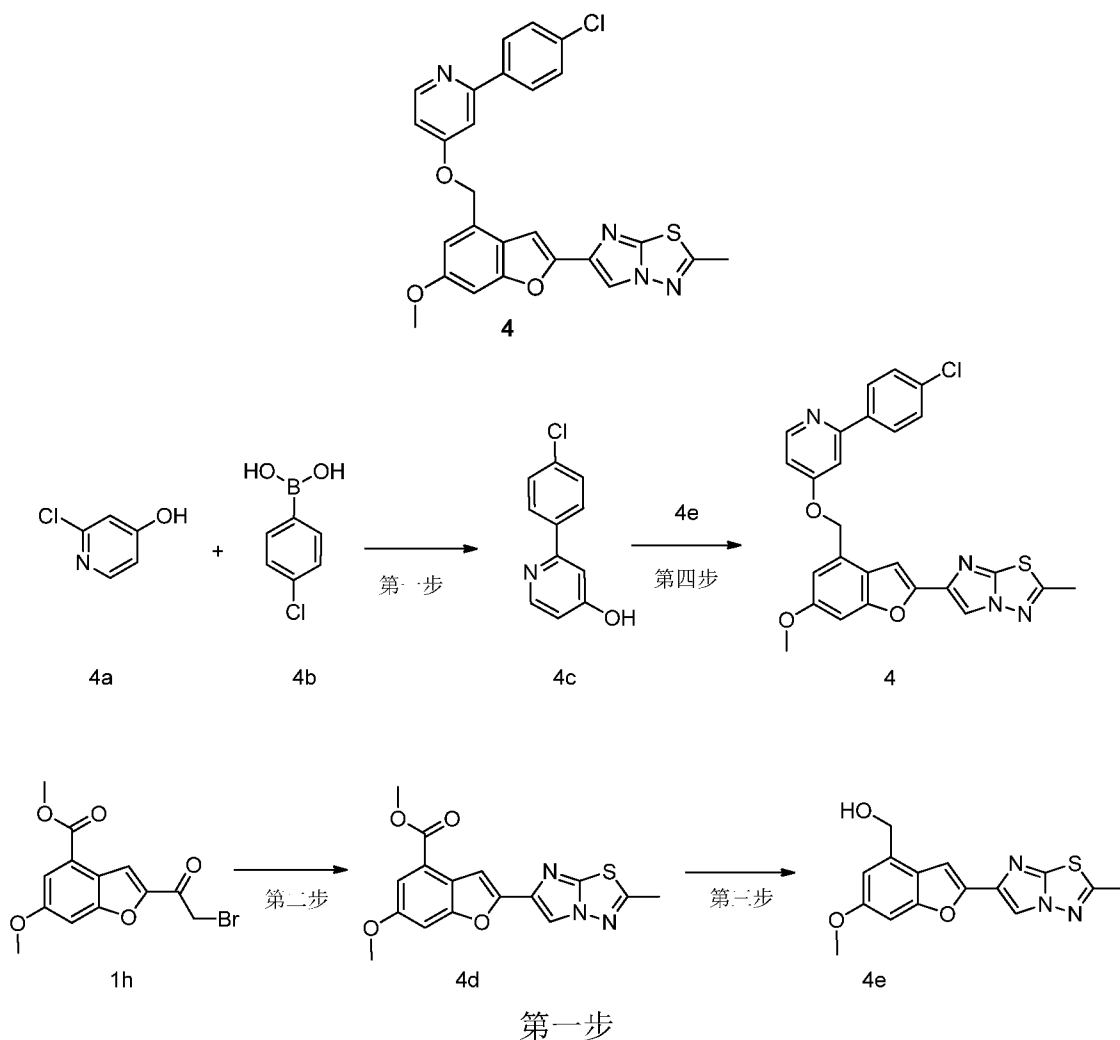
将化合物 **11** (30 mg, 86 μ mol) 和化合物 **3b** (21 mg, 103 μ mol) 溶于 5 mL *N,N'*-二甲基甲酰胺中, 加入碳酸铯(140 mg, 430 μ mol), 搅拌反应 3 小时。反应液减压浓缩, 使用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **3** (5 mg), 产率: 11.3%。

5 MS *m/z* (ESI): 516.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.51 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.64-7.63 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.41-7.37 (t, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.07-7.03 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)。

实施例 4

10 6-(4-(((2-(4-氯苯基)吡啶-4-基)氧基)甲基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **4**



15

2-(4-氯苯基)吡啶-4-酚 **4c**

在氩气氛下, 将 2-氯-4-羟基吡啶 **4a** (500 mg, 3.86 mmol, 阿达玛斯试剂有限公司) 溶于 15 mL 二氧六环中, 加入 3 mL 水, 搅拌, 加入 4-氯苯硼酸 **4b** (603 mg, 3.86 mmol, 韶远科技(上海)有限公司), 碳酸钠(226 mg, 2.13 mmol), 四(三苯基膦)钯(41 mg, 0.04 mmol), 100°C 反应 2 小时。反应液浓缩得残余物, 使用柱层析以

展开剂体系 A 纯化得到标题化合物 **4c** (100 mg), 产率: 13%。

MS m/z (ESI): 206.0 [M+1]

第二步

6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-羧酸甲酯 **4d**

- 5 将化合物 **1h** (3.5 g, 10.7 mmol) 溶于 150 mL 的异丙醇中, 加入 2-氨基-5-甲基-1,3,4-噻二唑 (2.5 g, 21.7 mmol, 韶远科技(上海)有限公司), 加热至 100°C, 反应 12 小时, 130°C 反应 4 小时。反应冷却至室温后, 过滤, 异丙醇洗, 抽干得标题化合物 **4d** (2.5 g), 产率: 68%

MS m/z (ESI): 344.0 [M+1]

10

第三步

(6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲醇 **4e**

- 将化合物 **4d** (2.5 g, 7.28 mmol) 溶于 80 mL 四氢呋喃中, 搅拌反应液澄清, 冷至 -20°C, 滴加二异丁基氢化铝 (1.0 M, 36.82 mmol), 继续反应 1 小时, 在 -20°C 下滴加甲醇 10 mL 淬灭反应, 滴加 1N 的盐酸 70 mL 加水 40 mL, 过滤, 得到标题化合物 **4e** (2 g), 产率: 87.1%

MS m/z (ESI): 315.6 [M+1]

第四步

6-(4-(((2-(4-氯苯基)吡啶-4-基)氧基)甲基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **4**

- 20 在氩气氛下, 将化合物 **4c** (25.4 mg, 0.12 mmol) 溶于 12 mL 四氢呋喃中, 搅拌, 加入化合物 **4e** (30 mg, 0.09 mmol), 三正丁基磷 (57 mg, 0.28 mmol), 加热到 40°C, 加入 *N,N,N',N'*-四甲基偶氮二甲酰胺 (49 mg, 0.28 mmol, 韶远科技(上海)有限公司), 40°C 反应 2 小时。向反应液中加水 15 mL, 加乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **4** (35 mg), 产率: 73%。

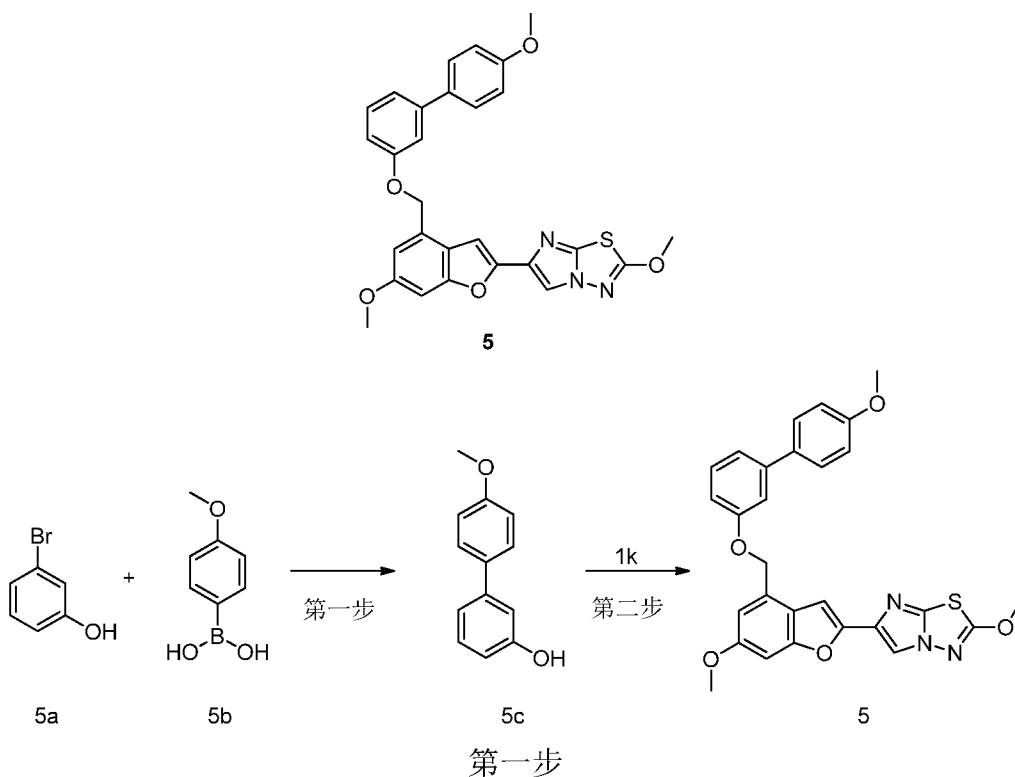
MS m/z (ESI): 503.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.95 (d, 2H), 5.42 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.74 (s, 3H)。

30

实施例 5

2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-(((4'-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **5**



4'-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-酚 **5c**

- 5 在氩气氛下，将 3-溴苯酚 **5a** (500 mg, 2.89 mmol, 韶远试剂(上海)科技有限公司)溶于 1,4-二氧六环/水混合溶液(V:V=5:1)中，再将(4-甲氧基苯基)硼酸 **5b** (440 mg, 2.90 mmol, 韶远试剂(上海)科技有限公司)，四三苯基膦钯(167 mg, 0.15 mmol)和碳酸钠(613 mg, 5.78 mmol)加入上述反应体系；油浴加热至 90℃，并于此温度下搅拌反应 18 小时。冷却反应，向反应液中加入乙酸乙酯(50 mL)，用水洗
- 10 (50 mL)，用乙酸乙酯萃取(30 mL×2)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得残余物使用柱层析以展开剂体系 A 纯化，得到标题化合物 **5c** (300 mg)，产率：51.8%。

MS m/z (ESI): 201.2 [M+1]

第二步

- 15 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-(((4'-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 **5**

- 在氩气氛下，将化合物 **1k** (30 mg, 0.09 mmol)，化合物 **5c** (28 mg, 0.14 mmol)和三正丁基磷(28 mg, 0.14 mmol)溶于 10 mL 的四氢呋喃中，再将偶氮二甲酰二哌啶(69 mg, 0.27 mmol)加入上述反应体系，保持室温下反应 1 小时。加入 10 mL 的水淬灭反应，用乙酸乙酯萃取(10 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得残余物使用柱层析以展开剂体系 B 纯化，得到标题化合物 **5** (15 mg)，产率：32.3%。

MS m/z (ESI): 514.2 [M+1]

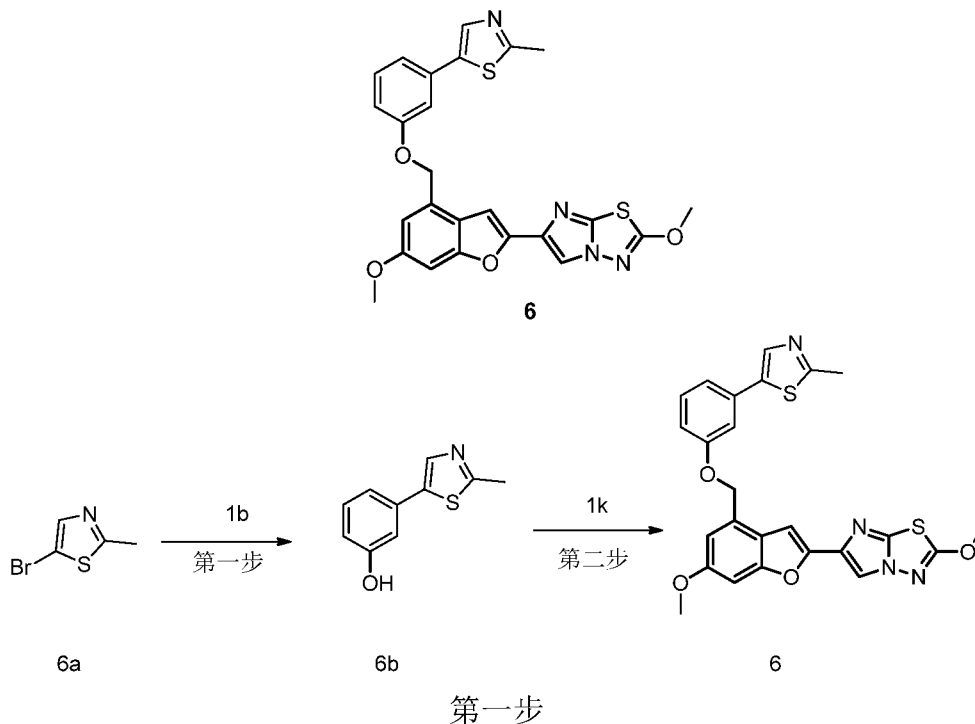
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (s, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.22 (s, 1H),

7.14(d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.99-6.95 (m, 5H), 5.31 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)。

实施例 6

2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((3-(2-甲基噻唑-5-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 **6**

5



3-(2-甲基噻唑-5-基)苯酚 **6b**

10 在氩气氛下，将化合物 **6a** (356 mg, 2.0 mmol, 韶远科技(上海)有限公司)和化合物 **1b** (276 mg, 2.00 mmol, 韶远科技(上海)有限公司)溶于 10 mL 的 1,4-二氧六环和 2 mL 水中，依次加入四(三苯基膦)钯(116 mg, 100.4 μ mol)，碳酸钾(424 mg, 4.00 mmol)，100℃反应 16 小时。向反应液中加入 10 mL 水，乙酸乙酯萃取(10 mL $\times$ 3)，合并有机相，减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化，得到标题化合物 **6b** (400 mg)，产物不经纯化直接用于下一步。

15

MS m/z (ESI): 192.1 [M+1]

第二步

2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((3-(2-甲基噻唑-5-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 **6**

20 在氩气氛下，将化合物 **1k** (24 mg, 0.07 mmol)，化合物 **6b** (15 mg, 0.08 mmol)和三正丁基磷(30 mg, 0.15 mmol)溶于 4 mL 的四氢呋喃中，再将偶氮二甲酰二哌啶(37 mg, 0.15 mmol)加入上述反应体系，保持室温下反应 1 小时。加入 10 mL 的水淬灭反应，用乙酸乙酯萃取(10 mL $\times$ 3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得残余物使用柱层析以展开剂体系 B 纯化，制得标题化合物 **6** (20 mg)，

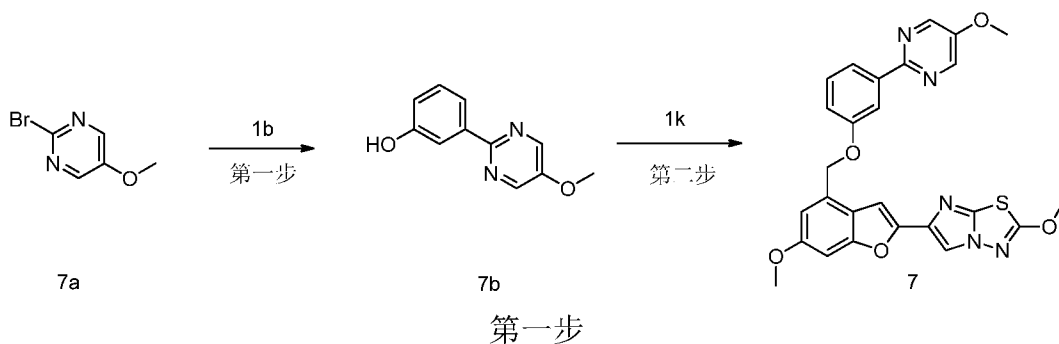
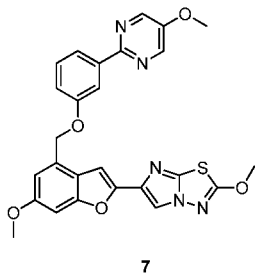
25 产率：55.1 %。

MS m/z (ESI): 505.1 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.95 (d, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.73 (s, 3H)。

实施例 7

- 5 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((3-(5-甲氧基嘧啶-2-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **7**



- 10 3-(5-甲氧基嘧啶-2-基)苯酚 **7b**

在氩气氛下，将 2-溴-5-甲氧基嘧啶 **7a** (189 mg, 1.00 mmol, 上海毕得医药科技有限公司)和化合物 **1b** (138 mg, 1.00 mmol)溶于 5 mL 1,4-二氧六环和 1 mL 水中，再加入四(三苯基膦)钯(58 mg, 0.05 mmol)和碳酸钠(212 mg, 2.00 mmol)，100℃反应 18 小时。向反应液中加 10 mL 水，乙酸乙酯萃取(10 mL × 3)，合并有机相，减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题化合物 **7b** (180 mg)，产率：89 %。

MS m/z (ESI): 203.1 [M+1]

第二步

- 20 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((3-(5-甲氧基嘧啶-2-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **7**

将化合物 **1k** (24 mg, 0.072 mmol)和化合物 **7b** (15 mg, 0.074 mmol)溶于 4 mL 四氢呋喃，依次加入三丁基膦(29 mg, 0.14 mmol)，偶氮二甲酰二哌啶(36 mg, 0.14 mmol)，搅拌反应 1 小时，20℃搅拌 1 小时。向反应液中加 10 mL 水，乙酸乙酯萃取(10 mL × 3)，合并有机相，减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化，得到标题化合物 **7** (10 mg)，产率：27 %。

MS m/z (ESI): 516.2 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (s, 2H), 8.07-8.13 (m, 1H), 7.95-8.03 (m, 1H), 7.89

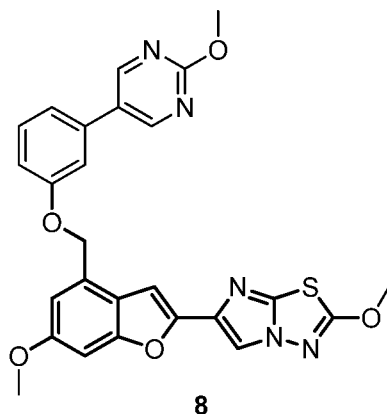
(s, 1H), 7.35-7.44 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08-7.13 (m, 1H), 7.03 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)。

实施例 8

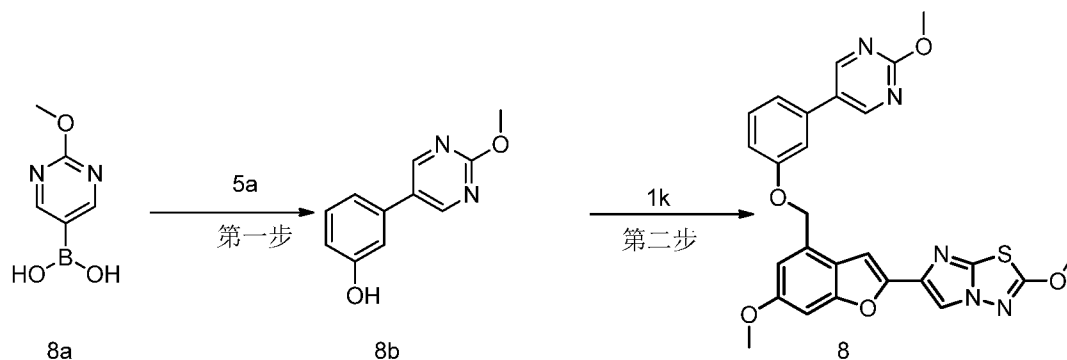
2-甲氧基-6-(6-(甲氧基-4-((3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)

5

咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 8



8



第一步

10

3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯酚 8b

在氩气氛下，将化合物 **5a** (453 mg, 2.62 mmol)溶于 1,4-二氧六环/水混合溶剂中(V: V=5:1)。加入(2-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸 **8a** (467 mg, 3.0 mmol, 上海毕得医药科技有限公司), 四(三苯基膦)钯(150 mg, 129.81 μ mol)和碳酸钾(2 M, 2.64 mL), 油浴 90℃搅拌反应 18 小时。冷却反应, 向反应液中加入乙酸乙酯(50 mL), 用水洗(50 mL), 用乙酸乙酯萃取(30 mL $\times$ 2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到目标产物 **8b** (522 mg), 产率: 98.6%。

MS m/z (ESI): 203.3 [M+1]

第二步

20

2-甲氧基-6-(6-(甲氧基-4-((3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)

咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 8

在氩气氛下, 将化合物 **1k** (29 mg, 0.09 mmol), 化合物 **8b** (30 mg, 0.15 mmol)和三正丁基磷(60 mg, 0.30 mmol)溶于 10 mL 的四氢呋喃中, 再将偶氮二甲酰二哌

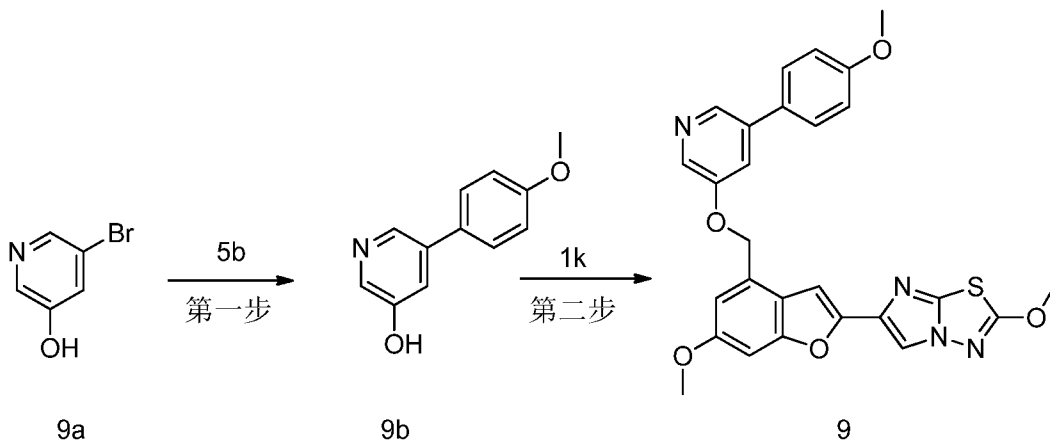
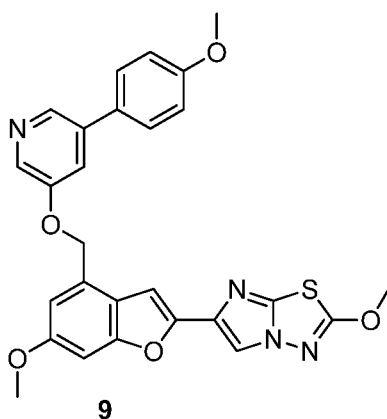
啉(70 mg, 0.28 mmol)加入上述反应体系,保持室温下反应 1 小时。加入 10 mL 的水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取(10 mL×3),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得残余物使用柱层析以展开剂体系 B 纯化,制得标题化合物 **8** (18 mg),产率: 39.9 %。

5 MS m/z (ESI): 516.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)。

实施例 9

10 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-(((5-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 **9**



第一步

15 5-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-酚 **9b**

在氩气氛下,将 5-溴-3-羟基吡啶 **9a** (300 mg, 1.72 mmol, 韶远试剂(上海)科技有限公司)溶于 1,4-二氧六环/水混合溶剂中(V:V=5:1)中,再将化合物 **5b** (263 mg, 1.73 mmol), 四三苯基磷钯(100 mg, 0.09 mmol)和碳酸钠(366 mg, 3.45 mmol)加入上述反应体系;油浴加热至 90℃,并于此温度下搅拌反应 18 小时。冷却反应,向反应液中加入乙酸乙酯(50 mL),用水洗(50 mL),用乙酸乙酯萃取(30 mL×2),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得残余物使用柱层析以展开剂体系 A

纯化, 得到标题化合物 **9b** (230 mg), 产率: 66.3%。

MS m/z (ESI): 202.2 [M+1]

第二步

2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-(((5-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **9**

5

在氩气氛下, 将化合物 **1k** (24 mg, 0.07 mmol), 化合物 **9b** (15 mg, 0.07 mmol) 和三正丁基磷(45 mg, 0.22 mmol)溶于 15 mL 的四氢呋喃中, 再将偶氮二甲酰二哌啶(56 mg, 0.22 mmol)加入上述反应体系, 保持室温下反应 1 小时。加入 10 mL 的水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得残余物使用柱层析以展开剂体系 B 纯化, 制得标题化合物 **9** (26 mg), 产率: 69.8%。

10

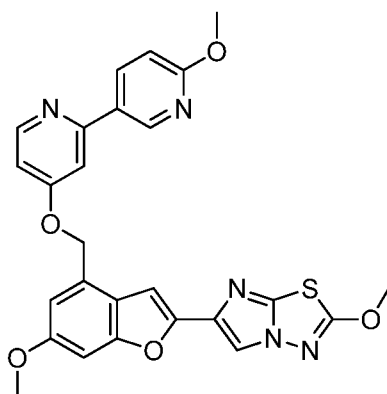
MS m/z (ESI): 515.0 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04-6.97 (m, 4H), 5.36 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H)。

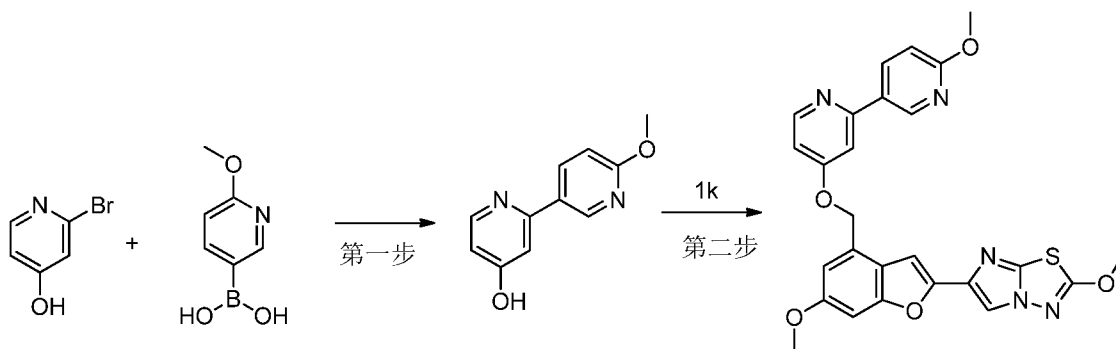
15

实施例 10

2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-(((6'-甲氧基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **10**



10



20

10a

10b

10c

10

第一步

6'-甲氧基-[2,3'-联吡啶]-4-酚 **10c**

在氩气氛下, 将 2-溴-4-羟基吡啶 **10a** (400 mg, 2.30 mmol, 韶远试剂(上海)科技有限公司)溶于 1,4-二氧六环和水混合物溶剂中(V=5:1)中, 再将(6-甲氧基吡啶-3-基)硼酸 **10b** (387 mg, 2.53 mmol, 韶远试剂(上海)科技有限公司), 四三苯基磷钼(133 mg, 0.12 mmol)和碳酸钠(488 mg, 4.60 mmol)加入上述反应体系; 油浴加

5 热至 90℃, 并于此温度下搅拌反应 18 小时。冷却反应, 加入乙酸乙酯(50 mL), 用水洗(50 mL), 用乙酸乙酯萃取(30 mL×2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得残余物使用柱层析以展开剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **10c** (200 mg), 产率: 43.0%。

MS m/z (ESI): 203.2 [M+1]

10

第二步

2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-(((6'-甲氧基-[2,3'-联吡啶]-4-基)氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 **10**

在氩气氛下, 将化合物 **1k** (25 mg, 0.07 mmol), 化合物 **10c** (16 mg, 0.08 mmol) 和三正丁基磷(46 mg, 0.22 mmol)溶于 10 mL 的四氢呋喃中, 再将 *N,N,N',N'*-四甲

15 基偶氮二甲酰胺(39 mg, 0.22 mmol)加入上述反应体系, 保持室温下反应 1 小时。加入 10 mL 的水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得残余物使用柱层析以展开剂体系 B 纯化, 制得标题化合物 **10** (15 mg), 产率: 38.6%。

MS m/z (ESI): 516.3 [M+1]

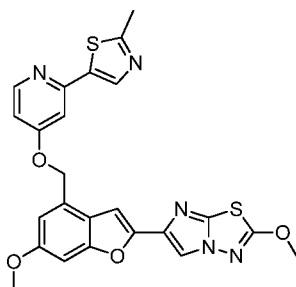
20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.89 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.07-6.05 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)。

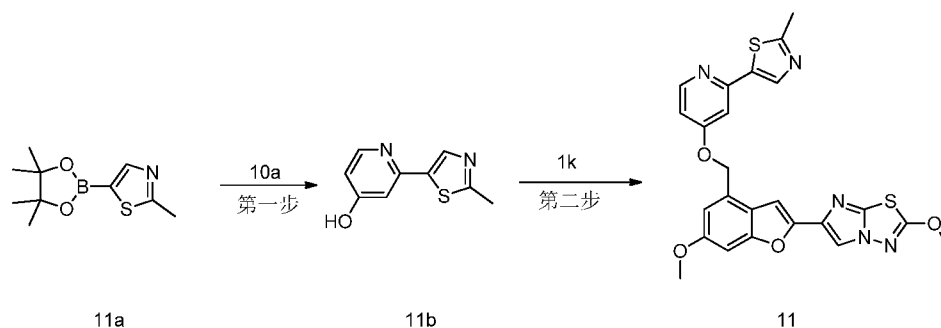
实施例 11

2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-(((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 **11**

25



11



第一步

2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-酚 **11b**

将化合物 **10a** (120 mg, 0.69 mmol), 2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂
 5 环戊烷-2-基)噻唑 **11a** (156 mg, 0.69 mmol, 上海毕得医药科技有限公司)溶于 5 mL
 1,4-二氧六环和 1 mL 水的混合溶剂中, 依次加入四(三苯基膦)钯(40 mg, 0.035
 mmol), 碳酸钠(146 mg, 1.38 mmol), 氩气保护下, 封管反应, 80℃反应 16 小时,
 TLC 点板原料未反应完, 升温至 100℃反应 2 小时, 反应液变成棕色。向反应液中
 加 20 mL 水, 二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减
 10 压浓缩, 所得残余物柱层析, 以展开剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **11b** (35 mg),
 产率: 26 %。

MS m/z (ESI): 193.1 [M+1]

第二步

2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-(((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧基)甲基)苯并呋喃-2-基) 15 咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 **11**

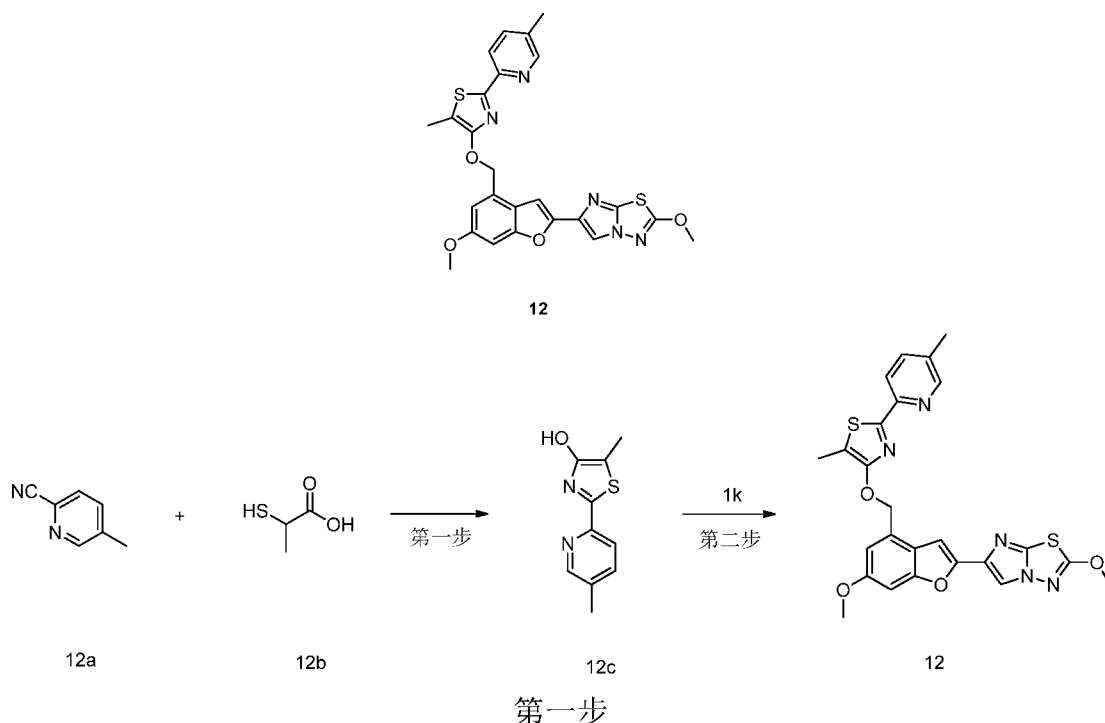
将化合物 **1k** (52 mg, 0.15 mmol), 化合物 **11b** (30 mg, 0.15 mmol)溶于 8 mL
 四氢呋喃, 依次加入三丁基膦(158 mg, 0.78 mmol), *N,N,N',N'*-四甲基偶氮二甲酰胺
 (161 mg, 0.94 mmol, 韶远科技(上海)有限公司), 在 35℃下, 搅拌 1 小时。向
 反应液中加入 30 mL 水, 二氯甲烷(20 mL×3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干
 燥, 过滤后减压浓缩, 所得残余物柱层析, 以展开剂体系 A 纯化, 得到标题化合
 20 物 **11** (30 mg), 产率: 38 %。

MS m/z (ESI): 506.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.33-8.39 (m, 2H), 7.66-7.72 (m, 1H),
 7.19-7.25 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.06-7.09 (m, 1H), 7.02 (dd, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.21 (s,
 25 3H), 3.84 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)。

实施例 12

2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-(((5-甲基-2-(5-甲基吡啶-2-基)噻唑-4-基)氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 **12**



5-甲基-2-(5-甲基吡啶-2-基)噻唑-4-酚 **12c**

- 5 依次加入 5-甲基-2-氰基吡啶 **12a** (1.18 g, 10.0 mmol, 上海毕得医药科技有限公司), 硫代乳酸 **12b** (1.06 g, 10.0 mmol, 安耐吉化学有限公司), 吡啶(198 mg, 2.50 mmol), 100℃反应 2 小时, 析出大量固体冷却至室温, 加入乙醇打浆, 过滤, 得到标题化合物 **12c** (950 mg), 产率: 46 %。

MS m/z (ESI): 207.1 [M+1]

- 10 第二步

2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-(((5-甲基-2-(5-甲基吡啶-2-基)噻唑-4-基)氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **12**

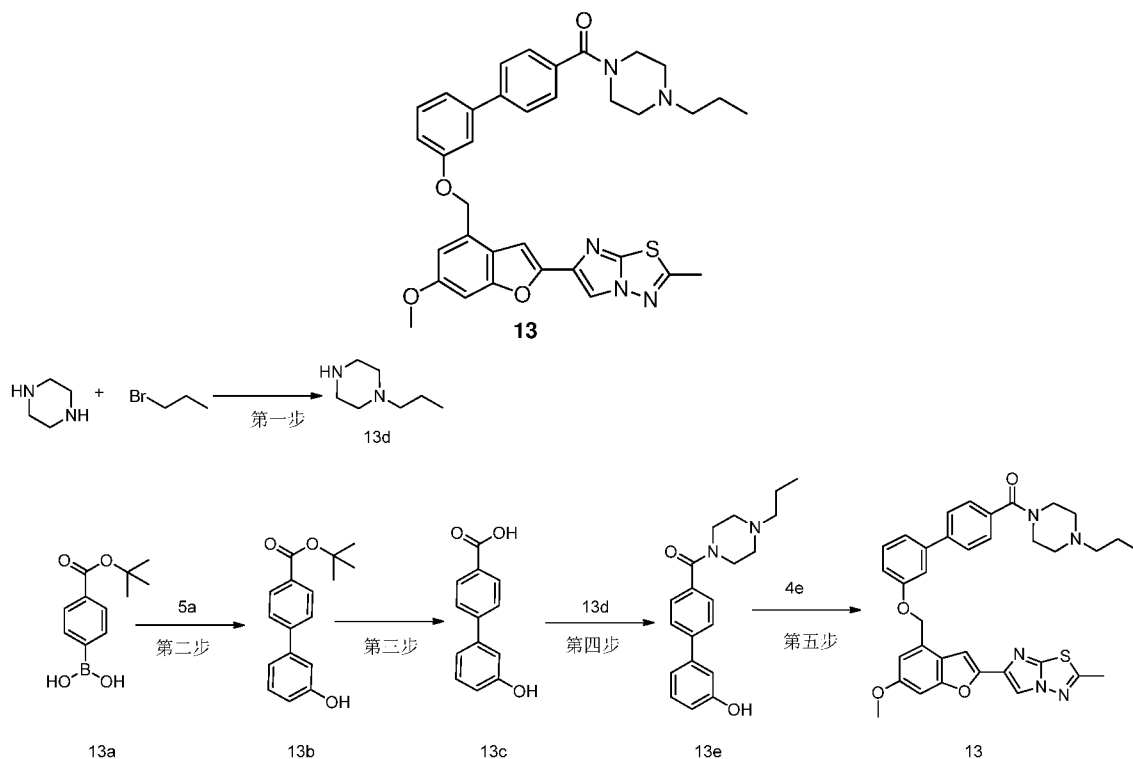
- 15 将化合物 **1k** (24 mg, 0.072 mmol), 化合物 **12c** (16 mg, 0.078 mmol)溶于 5 mL 无水四氢呋喃, 依次加入三丁基膦(24 mg, 0.119 mmol), 偶氮二甲酰胺(20 mg, 0.116 mmol), 搅拌反应 1 小时, 加 10 mL 水淬灭, 乙酸乙酯提取(10 mL×2), 合并有机相, 减压浓缩, 所得残余物柱层析, 以展开剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **12** (20 mg), 产率: 53 %。

MS m/z (ESI): 520.2 [M+1]

- 20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 7.98-8.07 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.50-7.67 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 5.61 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

实施例 13

(3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)(4-丙基哌嗪-1-基)甲酮 **13**



第一步

1-丙基哌嗪 **13d**

- 5 将哌嗪(9.68 g, 112.38 mmol)溶于 50 mL 乙醇中, 再将 1-溴丙烷(3.07 g, 24.96 mmol, 上海泰坦科技股份有限公司)和三乙胺(2.53 g, 25.00 mmol)加入上述反应体系, 油浴加热至 80℃, 并于此温度下搅拌反应 18 小时。冷却反应, 加入 50 mL 水, 再用二氯甲烷(30 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到标题化合物 **13d** (1.8 g), 产率: 12.5%。

- 10 MS m/z (ESI): 129.3 [M+1]

第二步

3'-羟基-[1,1'-联苯基]-4-甲酸叔丁酯 **13b**

- 在氩气氛下, 将化合物(4-(叔丁氧基羰基)苯基)硼酸 **13a** (2.6 g, 11.71 mmol, 韶远试剂(上海)科技有限公司)溶于 1,4-二氧六环/水的混合溶剂中(V:V=100 mL/20 mL)中, 再将化合物 **5a** (2 g, 11.56 mmol, 上海毕得医药科技有限公司), 四三苯基磷钨(670 mg, 0.58 mmol)和碳酸钠(2.5 g, 23.59 mmol)加入上述反应体系; 油浴加热至 100℃, 并于此温度下搅拌反应 18 小时。冷却反应, 向反应液中加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得残余物, 使用柱层析以展开剂体系 D 纯化, 得到标题化合物 **13b** (2.5 g), 产率: 80.0%。
- 15
- 20

MS m/z (ESI): 269.0 [M-1]

第三步

3'-羟基-[1,1'-联苯基]-4-甲酸 **13c**

将化合物 **13b** (1.95 g, 7.21 mmol)溶于 20 mL 二氯甲烷中, 再将三氟醋酸(9 g,

78.93 mmol, 韶远试剂(上海)科技有限公司)加入上述反应体系; 室温下搅拌反应 2 小时。减压浓缩得到标题化合物 **13c** (1.6 g), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 213.2 [M-1]

第四步

5 (3'-羟基-[1,1'-联苯基]-4-基)(4-丙基哌嗪-1-基)甲酮 **13e**

将化合物 **13c** (120 mg, 0.56 mmol)和化合物 **13d** (110 mg, 0.86 mmol)溶于 10 mL *N,N'*-二甲基甲酰胺中, 再将 1-乙基-3(3-二甲基丙胺)碳二亚胺(160 mg, 0.84 mmol, 韶远试剂(上海)科技有限公司), 1-羟基苯并三氮唑(114 mg, 0.84 mmol)和三乙胺(170 mg, 1.68 mmol)加入上述反应体系; 室温下搅拌反应 18 小时。减压除去大部分溶剂, 加入 10 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(10 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得残余物, 使用柱层析以展开剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **13e** (110 mg), 产率: 60.5%。

MS m/z (ESI): 325.3 [M+1]

第五步

15 (3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)(4-丙基哌嗪-1-基)甲酮 **13**

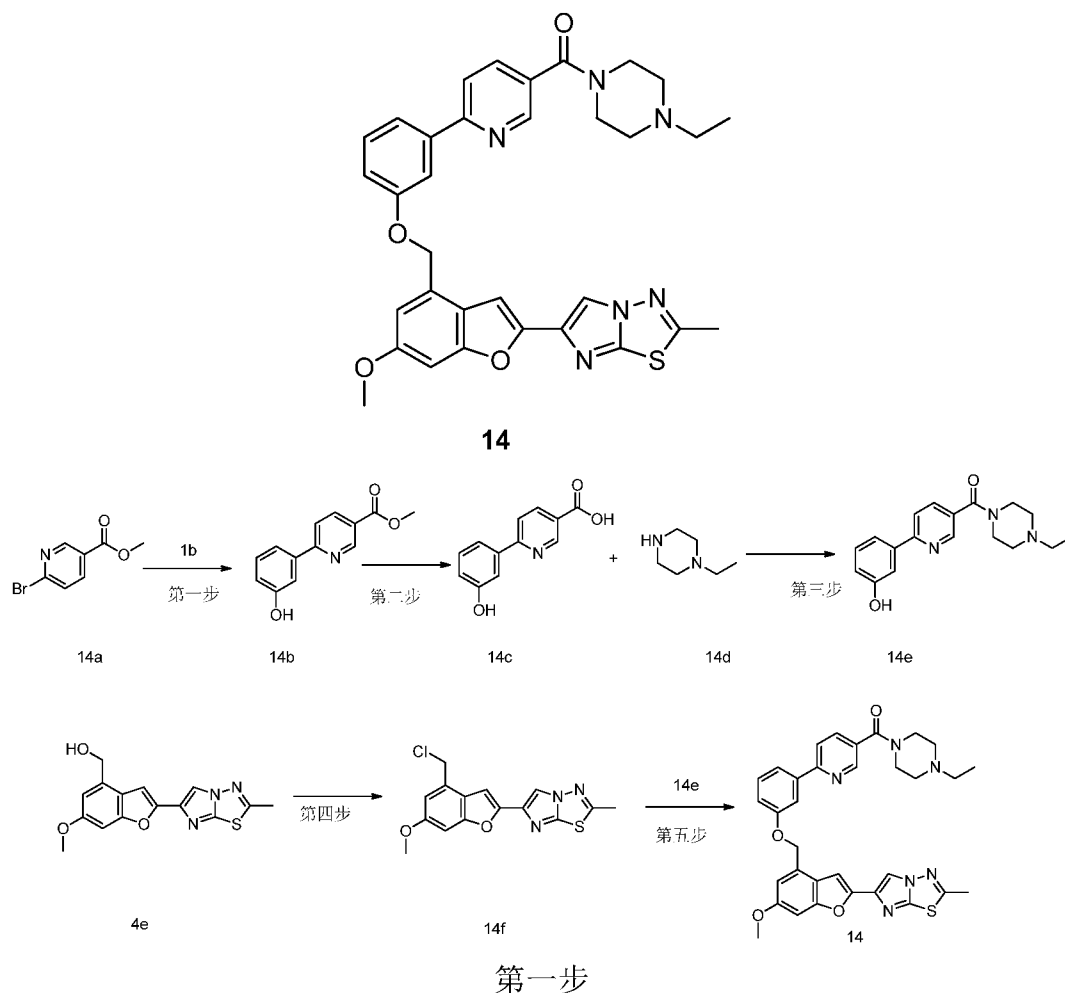
在氩气氛下, 将化合物 **13e** (32 mg, 0.1 mmol)溶于 10 mL 四氢呋喃中, 搅拌, 加入化合物 **4e** (30 mg, 0.09 mmol), 三正丁基磷(60 mg, 0.29 mmol), 加热到 40℃, 再将偶氮二甲酰二哌啶(72 mg, 0.28 mmol, 少元科技(上海)有限公司), 40℃反应 2 小时。向反应液中加水 15 mL, 加乙酸乙酯(30 mL×2)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化, 制得标题化合物 **13** (10 mg), 产率: 16.9%。

MS m/z (ESI): 622.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.62(d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.05-7.03 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.10-3.60 (m, 7H), 3.40-3.38 (m, 2H), 2.90-2.46 (m, 7H), 1.29-1.23 (m, 2H), 0.94 (t, 3H)。

实施例 14

30 (4-乙基哌嗪-1-基)(6-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)吡啶-3-基)甲酮 **14**



6-(3-羟基苯基)烟酸甲酯 **14b**

- 5 将 6-溴烟酸甲酯 **14a** (500 mg, 2.3 mmol, 韶远试剂(上海)科技有限公司)溶于 30 mL 1,4-二氧六环和水混合溶液中(V:V=10:1), 加入化合物 **1b** (323 mg, 2.3 mmol, 韶远试剂(上海)科技有限公司), 四(三苯基膦)钯(134 mg, 0.1 mmol), 碳酸钠(492 mg, 4.6 mmol), 氩气氛下, 加热至 100℃, 搅拌 4 小时。冷却反应, 加 20 mL 水淬灭, 加入乙酸乙酯和甲醇混合溶液萃取(V:V = 10:1) (30 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物用硅胶色谱法以洗脱剂 **B** 纯化, 得标题化合物 **14b** (400 mg), 产率: 75.2%。

MS m/z (ESI): 230.2 [M+1]

第二步

6-(3-羟基苯基)烟酸 **14c**

- 15 将化合物 **14b** (400 mg, 1.7 mmol)溶于 15 mL 甲醇、四氢呋喃和水混合溶液中(V:V:V = 1:1:1), 加入氢氧化钠(209 mg, 5.2 mmol), 反应 2 小时。反应液用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥。减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 **A** 纯化, 得到标题化合物 **14c** (300 mg), 产率: 79.9%。

- 20 MS m/z (ESI): 214.2 [M+1]

第三步

(4-乙基哌嗪-1-基)(6-(3-羟基苯基)吡啶-3-基)甲酮 **14e**

将化合物 **14c** (100 mg, 0.46 mmol), 1-乙基哌嗪 **14d** (53 mg, 0.46 mmol, 泰坦试剂(上海)科技有限公司), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(78 mg, 0.51 mmol), 1-羟基苯并三唑(98 mg, 0.51 mmol)以及三乙胺(141 mg, 1.39 mmol)溶于 2 mL 的 *N,N'*-二甲基甲酰胺中, 反应 2 小时。加入 10 mL 水淬灭, 析出类白色固体, 过滤, 滤饼用正己烷(10 mL×3)洗, 得到标题化合物 **14e** (100 mg), 产率: 69.1%。

MS *m/z* (ESI): 312.2 [M+1]

10

第四步

6-(4-(氯甲基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **14f**

将化合物 **4e** (302 mg, 0.96 mmol)溶于 10 mL 二氯甲烷中, 0°C 下滴入氯化亚砷(1.0 mL), 室温搅拌反应 1.5 小时。旋干, 加入二氯甲烷和正己烷混合溶液中(V:V=1:4), 析出固体, 过滤得到标题化合物 **14f** (300 mg), 产率: 93.8%。

15 MS *m/z* (ESI): 334.1 [M+1]

第五步

(4-乙基哌嗪-1-基)(6-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)吡啶-3-基)甲酮 **14**

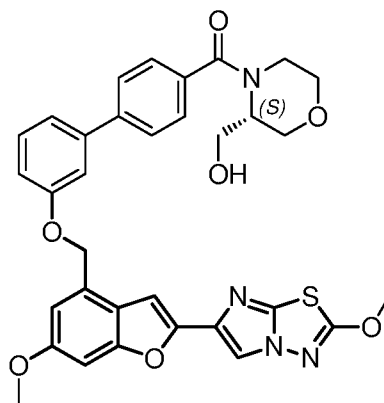
将化合物 **14e** (47 mg, 0.15 mmol)和化合物 **14f** (50 mg, 0.15 mmol)溶于 3 mL *N,N'*-二甲基甲酰胺中, 加入碳酸铯(146 mg, 0.45 mmol), 搅拌反应 16 小时。加 5 mL 水淬灭, 加入乙酸乙酯和甲醇的混合溶液(V:V=10:1, 10 mL×3)萃取, 有机相合并后, 10 mL 食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液减压浓缩, 所得残余物使用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化, 制得标题化合物 **14** (5 mg), 产率: 5.5%。

MS *m/z* (ESI): 609.2 [M+1]

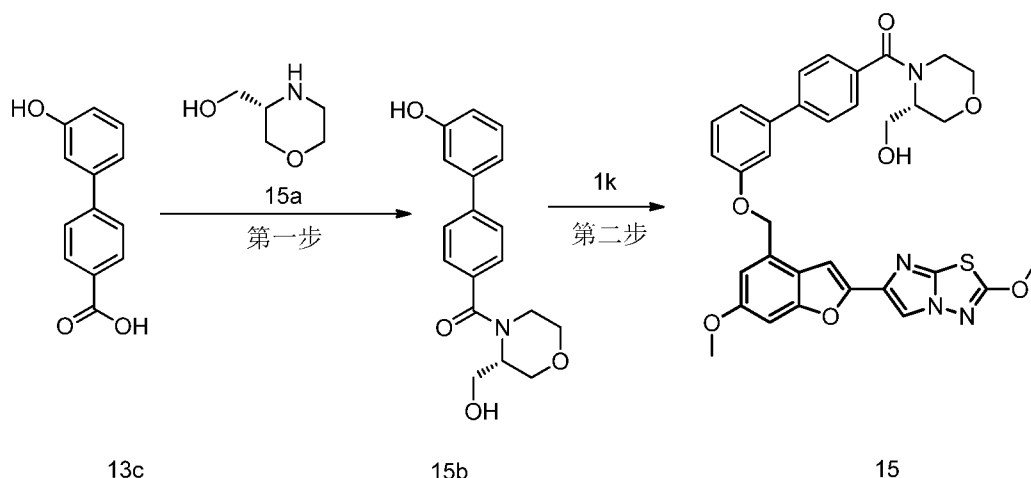
25 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.57-3.62 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.52-2.63 (m, 6H), 1.13-1.16 (m, 3H)。

实施例 15

30 (S)-(3-(羟甲基)吗啡啉基)(3'-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲酮 **15**



15



第一步

(S)-(3'-羟基-[1,1'-联苯基]-4-基)(3-(羟基甲基)吗啡啉基)甲酮 **15b**

5 化合物 **13c** (214 mg, 999.0 μmol)和化合物 **15a** (120 mg, 1.02 mmol, 上海皓元医药科技有限公司), (1-乙基-3(3-二甲基丙胺)碳二亚胺) (287 mg, 1.4971 mmol), 1-羟基苯并三唑(228 mg, 1.50 mmol)和三乙胺(303 mg, 2.99 mmol)溶于 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺。室温搅拌 16 小时, 反应液减压浓缩。向反应液中加入 10 mL 水, 乙酸乙酯萃取(10 mL $\times$ 3), 合并有机相, 减压浓缩, 用硅胶色谱法以洗脱体系 A 纯化所得残余物, 制得标题化合物 **15b** (210 mg), 收率 67.1 %。

MS m/z (ESI): 314.1 [M+1]

第二步

(S)-(3-(羟基甲基)吗啡啉基)(3'-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲酮 **15**

15 在氩气氛下, 将化合物 **1k** (33 mg, 0.10 mmol), 化合物 **15b** (33 mg, 0.11 mmol) 和三正丁基磷(60 mg, 0.30 mmol)溶于 10 mL 的四氢呋喃中, 再将偶氮二甲酰胺(51 mg, 0.30 mmol)加入上述反应体系, 加热至 40 $^{\circ}\text{C}$ 反应 2 小时。加入 10 mL 的水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取(10 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得残余物使用柱层析以展开剂体系 B 纯化, 制得标题化合物 **15** (10 mg), 产率: 16.0 %。

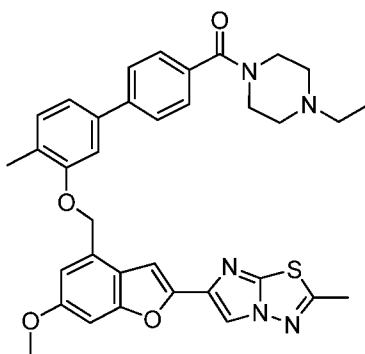
MS m/z (ESI): 627.2 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.06 - 6.97 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.23-3.60 (m, 9H), 3.87 (s, 3H)。

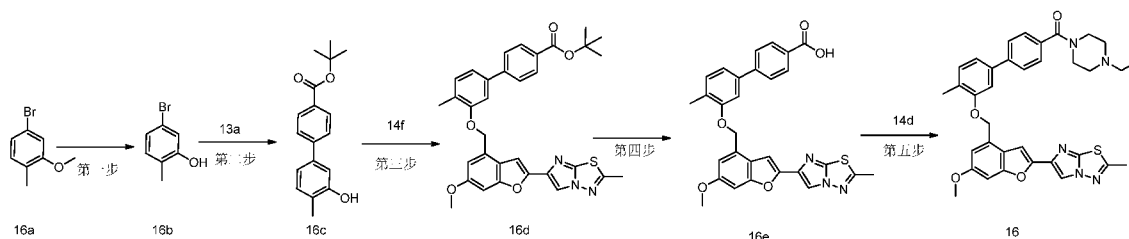
5

实施例 16

(4-乙基哌嗪-1-基)(3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-4'-甲基-[1,1'-联苯基]-4-基)甲酮 **16**



16



10

第一步

5-溴-2-甲基苯酚 **16b**

将 4-溴-2-甲氧基-1-甲基苯 **16a** (1000 mg, 4.97mmol, 上海毕得医药科技有限公司)溶于 20mL 的二氯甲烷中, 氩气保护下, 将三溴化硼(12500 mg, 49.9 mmol)溶于 50 mL 二氯甲烷中, 加入上述反应体系, 室温度下搅拌反应 1 小时。冰浴冷却反应, 5 mL 甲醇淬灭反应, 用水洗(50 mL), 用二氯甲烷萃取 (50mL×2), 合并有机相, 并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 再次合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得类白色固体, 得到标题化合物 **16b** (820 mg), 产率: 88.2%。

15

MS m/z (ESI): 185.1 [M-1], 187.1 [M-1]

第二步

20

3'-羟基-4'-甲基-[1,1'-联苯基]-4-羧酸叔丁酯 **16c**

在氩气氛下, 将化合物 **16b** (400 mg, 2.14 mmol) 溶于 1,4-二氧六环/水混合溶剂中(V=10 mL/2mL)中, 再将 **13a** (475 mg, 2.14 mmol, 毕得试剂(上海)科技有限公司), 四三苯基磷钨(124 mg, 0.11 mmol)和碳酸钠(455 mg, 4.29 mmol)加入上述反应体系; 油浴加热至 90℃, 并于此温度下搅拌反应 18 小时。冷却反应, 加入乙酸乙酯(50 mL), 用水洗(50 mL), 用乙酸乙酯萃取(30 mL×2), 合并有机相, 无水

25

硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得残余物使用柱层析以展开剂体系 A 纯化，得到标题化合物 **16c** (200 mg)，产率：32.9%。

MS m/z (ESI): 229.2 [M-56+1]

第三步

- 5 3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-4'-甲基-[1,1'-联苯基]-4-羧酸叔丁酯 **16d**

将化合物 **16c** (86 mg, 0.30 mmol) 和化合物 **14f** (100 mg, 0.30 mmol) 溶于 8 mL *N,N'*-二甲基甲酰胺中，加入碳酸铯(293 mg, 0.90 mmol)，搅拌反应 18 小时。加 5 mL 水淬灭，加入乙酸乙酯和甲醇的混合溶液(V:V= 10:1, 10 mL×3)萃取，有机相合并后，10 mL 食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤后滤液减压浓缩，所得残余物使用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化，制得标题化合物 **16d** (140 mg)，产率：80.3%。
MS m/z (ESI): 581.9 [M+1]

第四步

- 15 3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-4'-甲基-[1,1'-联苯基]-4-羧酸 **16e**

将化合物 **16d** (140 mg, 0.24 mmol) 溶于 10 mL 的二氯甲烷中，在冰浴冷却下，将三氟醋酸(2.74 g, 24.03 mmol)加入上述体系，并在冰浴下搅拌反应 2 小时。减压浓缩，制得标题化合物 **16e** (150 mg)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 526.2[M+1]

- 20 第五步

(4-乙基哌嗪-1-基)(3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-4'-甲基-[1,1'-联苯基]-4-基)甲酮 **16**

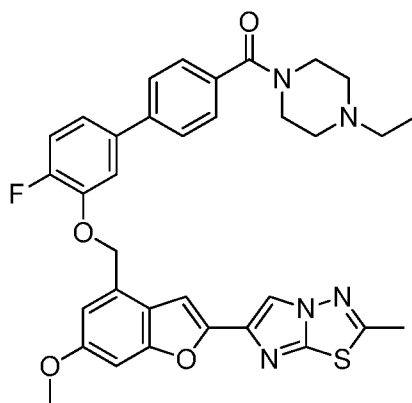
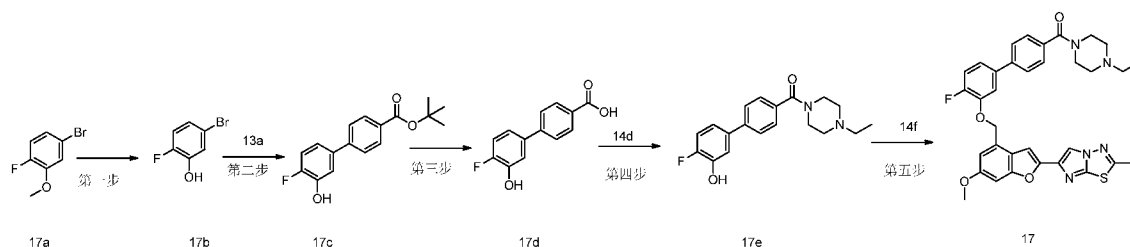
将化合物 **16e** (35 mg, 0.07 mmol) 和化合物 **14d** (10 mg, 0.09 mmol) 溶于 3 mL *N,N'*-二甲基甲酰胺中，室温下将化合物 2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐(20 mg, 0.09 mmol) 和 *N,N'*-二异丙基乙基胺(23 mg, 0.18 mmol)，依次加入上述体系，室温下搅拌反应 18 小时。减压浓缩得残余物使用柱层析以展开剂体系 A 纯化，得到标题化合物 **16** (14 mg)，产率：33.8%。

MS m/z (ESI): 622.3 [M+1]

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.46(d, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.16-7.14 (m, 3H), 7.03 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.88 (m, 5H), 3.60 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.56-2.50 (m, 6H), 2.35 (s, 3H), 1.16-1.14 (m, 3H)。

实施例 17

(4-乙基哌嗪-1-基)(4'-氟-3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲酮 **17**

**17****第一步****5-溴-2-氟苯酚 17b**

- 5 将 4-溴-1-氟-2-甲氧基苯 **17a** (430 mg, 2.10 mmol, 韶远试剂(上海)科技有限公司)溶于 10 mL 二氯甲烷, 氩气氛下, 0℃下加入 22 mL 三溴化硼(1 M, 韶远试剂(上海)科技有限公司), 室温反应 18 小时。0℃下加入 5 mL 甲醇淬灭, 再加入 10 mL 水, 二氯甲烷(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得标题化合物 **17b** (395 mg),
- 10 产率: 98.6%。

MS m/z (ESI): 189.1, 191.1 [M-1]

第二步**4'-氟-3'-羟基-[1,1'-联苯基]-4-羧酸叔丁酯 17c**

- 15 将化合物 **13a** (384 mg, 1.73 mmol)和化合物 **17b** (300 mg, 1.57 mmol)溶于 25 mL 无水乙醇和甲苯的混合溶液中(V:V = 2:3), 加入 3 mL 碳酸钾水溶液(2 M), 加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(57 mg, 0.08 mmol), 氩气氛下, 回流反应 16 小时。反应液减压浓缩, 使用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **17c** (195 mg), 产率: 43.1%。

MS m/z (ESI): 287.0 [M-1]

20

第三步**4'-氟-3'-羟基-[1,1'-联苯基]-4-羧酸 17d**

将化合物 **17c** (190 mg, 0.66 mmol)溶于 10 mL 二氯甲烷中, 加入 2 mL 三氟乙酸, 搅拌反应 16 小时。反应液减压浓缩, 加入 10 mL 二氯甲烷洗, 得到标题化合物 **17d** (151 mg), 产率: 98.7%。

- 25 MS m/z (ESI): 231.1 [M-1]

第四步

(4-乙基哌嗪-1-基)(4'-氟-3'-羟基-[1,1'-联苯基]-4-基)甲酮 **17e**

将化合物 **17d** (40 mg, 0.17 mmol) 和化合物 **14d** (24 mg, 0.17 mmol) 溶于 2 mL *N,N'*-二甲基甲酰胺中, 依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(40 mg, 0.21 mmol), 1-羟基苯并三唑(28 mg, 0.21 mmol)和三乙胺(52 mg, 0.51 mmol), 搅拌反应 16 小时。反应液减压浓缩, 使用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **17e** (38 mg), 产率: 67.2%。

MS *m/z* (ESI): 329.2 [M+1]

第五步

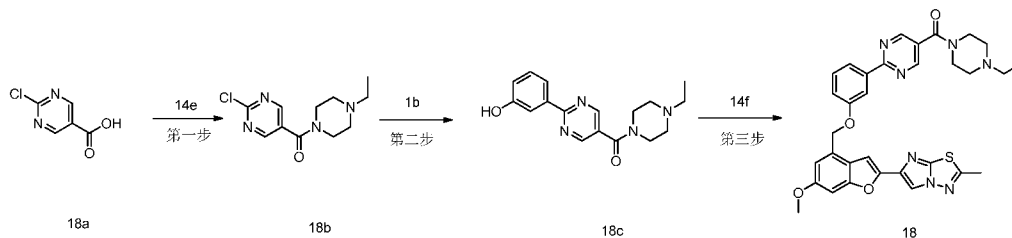
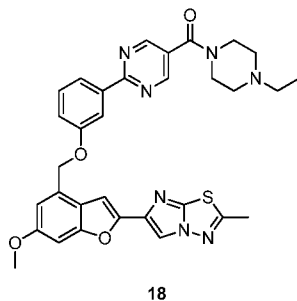
(4-乙基哌嗪-1-基)(4'-氟-3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲酮 **17**

将化合物 **17e** (16mg, 0.05 m mol)和化合物 **14f** (20 mg, 0.06 mmol)溶于 2 mL *N,N'*-二甲基甲酰胺中, 加入碳酸铯(48 mg, 0.15 mmol), 搅拌反应 18 小时。减压浓缩, 所得残余物使用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化, 制得标题化合物 **17** (23 mg), 产率: 75.4%。

MS *m/z* (ESI): 626.2 [M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.47 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.32-7.25 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.57 (brs, 2H), 3.25 (brs, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.31-2.32 (m, 6H), 0.97 (t, 3H)。

实施例 18

(4-乙基哌嗪-1-基)(2-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)嘧啶-5-基)甲酮 **18**

第一步

(2-氯嘧啶-5-基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮 **18b**

将 2-氯嘧啶-5-甲酸 **18a** (800 mg, 5.04 mmol, 南京药石科技股份有限公司), 化合物 **14e** (576 mg, 5.04 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸

酯(2.5 g, 6.57 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺(1.3 g, 10.06 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(30 mL), 加完搅拌反应 2 小时。加水稀释(100 mL), 二氯甲烷萃取(50 mL × 3), 饱和氯化铵洗涤有机层(50 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。所得残余物柱层析, 以展开剂体系 A (纯化, 得到标题化合物 **18b** (315 mg), 产率: 25 %。

5 MS m/z (ESI): 255.1 [M+1]

第二步

(4-乙基哌嗪-1-基)(2-(3-羟基苯基)噻啉-5-基)甲酮 **18c**

将化合物 **18b** (79 mg, 0.31 mmol), 化合物 **1b** (43 mg, 0.31 mmol)溶于 10 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 水的混合溶剂中, 依次加入四(三苯基膦)钯(18 mg, 0.015 mmol), 碳酸钠(65 mg, 0.61 mmol), 氩气保护下 100℃ 搅拌反应 18 小时。降温后浓缩干, 所得残余物柱层析, 以展开剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **18c** (50 mg), 产率: 52 %。

MS m/z (ESI): 313.1 [M+1]

第三步

15 (4-乙基哌嗪-1-基)(2-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)噻啉-5-基)甲酮 **18**

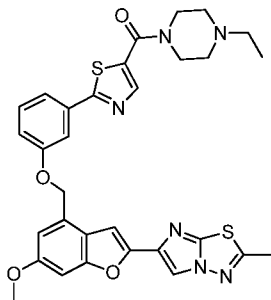
将化合物 **14f** (51 mg, 0.15 mmol)和化合物 **18c** (34 mg, 0.11 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(8 mL), 加入碳酸铯(106 mg, 0.32 mmol), 搅拌反应 15 小时。向反应液中加 30 mL 水, 二氯甲烷萃取(30 mL × 2), 合并有机相, 所得残余物柱层析, 以展开剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **18** (40 mg), 产率: 60 %。

MS m/z (ESI): 610.2 [M+1]

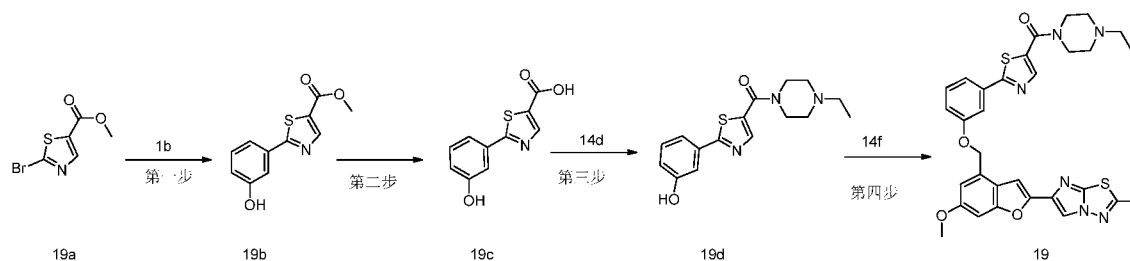
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.95 (s, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.45-7.56 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.22(s, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.02-7.08 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.52-3.71 (m, 2H), 3.35-3.52 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.25-2.48 (m, 6H), 1.01 (t, 3H)。

实施例 19

(4-乙基哌嗪-1-基)(2-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)噻啉-5-基)甲酮 **19**



19



第一步

2-(3-羟基苯基)噻唑-5-甲酸甲酯 **19b**

在氩气氛下，将 2-溴噻唑-5-羧酸甲酯 **19a** (200 mg, 0.09 mmol, 韶远试剂(上海)科技有限公司)和化合物 **1b** (186 mg, 1.35 mmol, 韶远试剂(上海)科技有限公司)溶于乙二醇二甲醚/乙醇的混合物溶剂(V=5 mL/5 mL)中，将四三苯基膦钯(105 mg, 0.09 mmol)和碳酸钠(287 mg, 2.71 mmol)加入上述反应体系；油浴加热至 100℃，并于此温度下搅拌反应 16 小时。冷却反应，加入 20 mL 二氯甲烷稀释反应，过滤，滤液减压浓缩，再用 30 mL 二氯甲烷溶解后，再次过滤，减压浓缩，然后用 3 mL 的甲醇打浆，干燥后得到标题化合物 **19b** (60 mg)，产率：28.3%。

MS m/z (ESI): 236.1 [M+1]

第二步

2-(3-羟基苯基)噻唑-5-羧酸 **19c**

将化合物 **19b** (60 mg, 0.26 mmol)溶于 5 mL 甲醇中，再将氢氧化钠(102 mg, 2.55 mmol)溶于 2.5 mL 水中后，加入到上述反应体系中，室温下搅拌反应 2 小时。减压除去大部分甲醇，向剩余残渣中加入 10 mL 水，然后加入 1 M 盐酸至反应液 pH 为 2~3，用乙酸乙酯萃取(10 mL×2)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得残余物，得到标题化合物 **19c** (41 mg)，产率：72.7%。

MS m/z (ESI): 222.1 [M+1]

第三步

(4-乙基哌嗪-1-基)(2-(3-羟基苯基)噻唑-5-基)甲酮 **19d**

将化合物 **19c** (40 mg, 0.18 mmol)和化合物 **14d** (21 mg, 0.18 mmol)溶于 3 mL *N,N'*-二甲基甲酰胺中，室温下将化合物 2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐(83 mg, 0.22 mmol)和 *N,N'*-二异丙基乙基胺(117 mg, 0.09 mmol)，依次加入上述体系，室温下搅拌反应 2 小时。向反应液中加入 50 mL 水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×2)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得残余物使用柱层析以展开剂体系 A 纯化，得到标题化合物 **19d** (58 mg)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 318.2 [M+1]

第四步

(4-乙基哌嗪-1-基)(2-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)噻唑-5-基)甲酮 **19**

将化合物 **19d** (20 mg, 0.06 mmol) 和化合物 **14f** (27 mg, 0.08 mmol) 溶于 2 mL *N,N'*-二甲基甲酰胺中, 加入碳酸铯(62 mg, 0.19 mmol), 搅拌反应 18 小时。加 5 mL 水淬灭, 加入乙酸乙酯和甲醇的混合溶液(V:V= 10:1, 10 mL×3) 萃取, 有机相合并后, 10 mL 食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液减压浓缩, 所得残余物使用硅胶柱

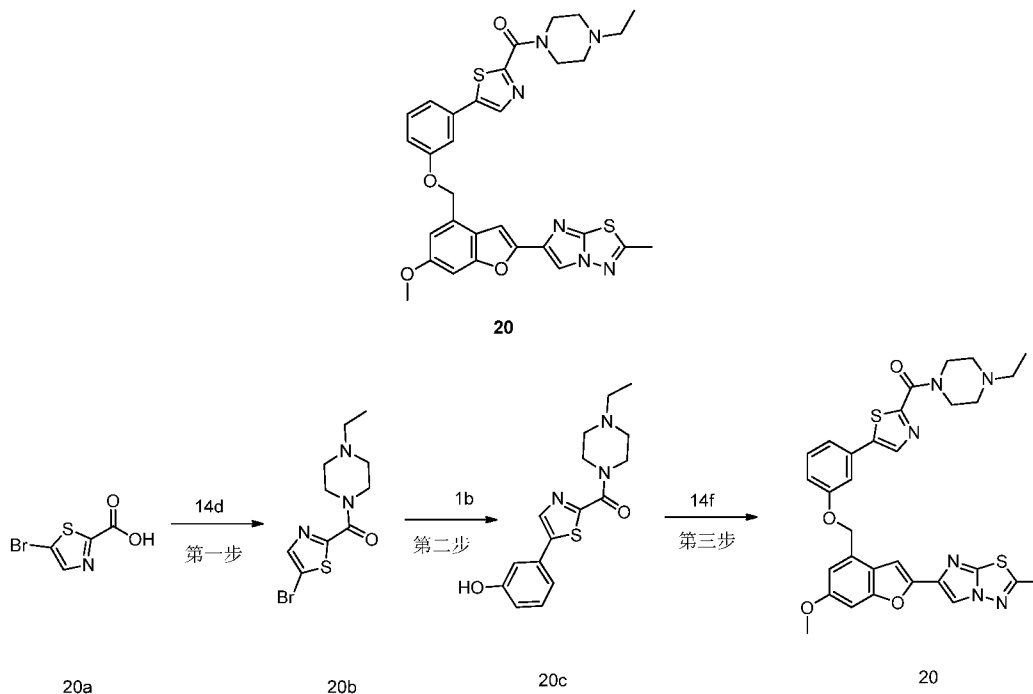
5 色谱法以洗脱剂体系 A 纯化, 制得标题化合物 **19** (7 mg), 产率: 18.1%。

MS *m/z* (ESI): 615.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54(d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.88-3.83 (m, 7H), 2.72 (s, 3H), 2.56-2.49 (m, 6H), 1.14 (t, 3H)。

10 实施例 20

(4-乙基哌嗪-1-基)(5-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)噻唑-2-基)甲酮 **20**



15 第一步

(5-溴噻唑-2-基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮 **20b**

在氩气氛下, 将 5-溴噻唑-2-羧酸 **20a** (250 mg, 1.20 mmol, 南京药石科技股份有限公司) 溶于 12 mL *N,N'*-二甲基甲酰胺中, 搅拌, 室温下加入化合物 **14d** (150 mg, 1.31 mmol), *O*-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(503 mg, 1.32 mmol, 韶远科技(上海)有限公司), *N,N*-二异丙基乙胺(465 mg, 3.59 mmol), 四(三苯基磷)钯(41 mg, 0.04 mmol), 室温搅拌 4 小时, 浓缩得残余物使用柱层析以展开剂体系 A 纯化得到标题化合物 **20b** (260 mg), 产率: 71.2%。

20 第二步

(4-乙基哌嗪-1-基)(5-(3-羟基苯基)噻唑-2-基)甲酮 **20c**

25 在氩气氛下, 将化合物 **20b** (200 mg, 0.65 mmol) 溶于 6 mL 1,4-二氧六环中, 加

入 1.5 mL 水, 搅拌, 加入化合物 **1b** (109 mg, 0.78 mmol), 碳酸钠(139 mg, 1.31 mmol) 和四(三苯基磷)钯(45 mg, 0.04 mmol), 在 120℃微波反应 0.6 小时, 浓缩得残余物使用柱层析以展开剂体系 A 纯化得到标题化合物 **20c** (100 mg), 产率: 48%。

MS m/z (ESI): 318.0 [M+1]

5

第三步

(4-乙基哌嗪-1-基)(5-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)噻唑-2-基)甲酮 **20**

在氩气氛下, 将化合物 **20b** (30 mg, 0.094 mmol) 溶于 6 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 搅拌, 室温下加入化合物 **14f** (35 mg, 0.105 mmol), 碳酸铯(93 mg, 0.28 mmol), 室温反应 12 小时, 浓缩得残余物使用柱层析以展开剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **20** (18 mg), 产率: 31%。

10

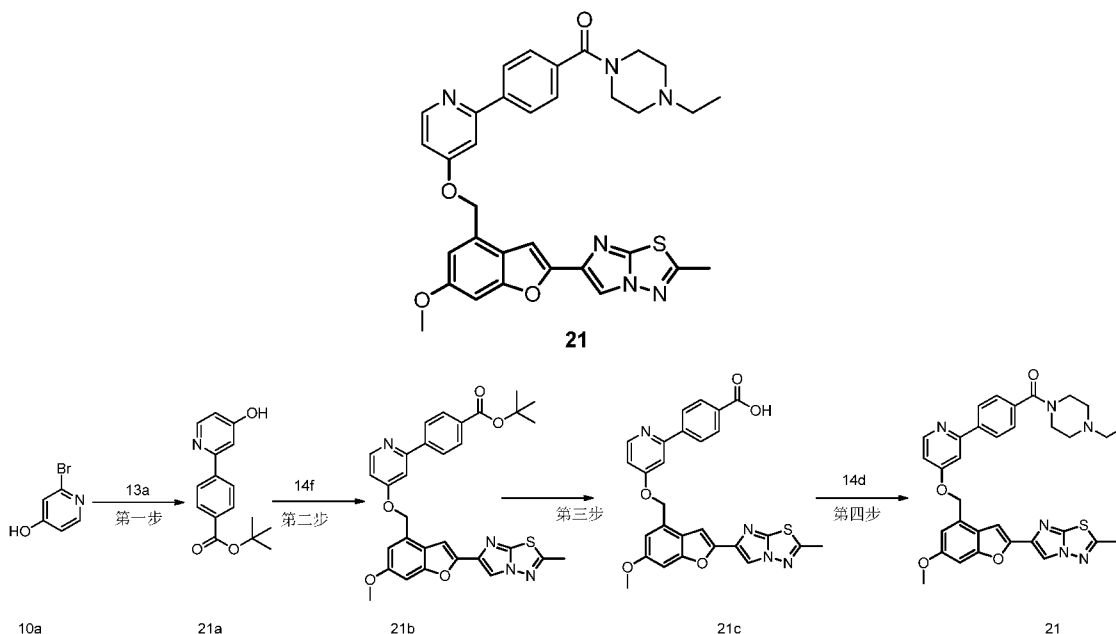
MS m/z (ESI): 615.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.32(d, 1H), 7.24(s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 5.30(s, 2H), 4.45-4.55 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.55-2.65 (m, 4H), 1.58-1.60 (m, 4H), 1.20 (s, 3H)。

15

实施例 21

(4-乙基哌嗪-1-基)(4-(4-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)吡啶-2-基)苯基)甲酮 **21**



20

第一步

4-(4-羟基吡啶-2-基)苯甲酸叔丁酯 **21a**

在氩气氛下, 将化合物 **10a** (400 mg, 2.30 mmol) 溶于 1,4-二氧六环和水混合物溶剂中(V=5:1)中, 再将化合物 **13a** (561 mg, 2.53 mmol), 四三苯基磷钯(133 mg, 0.12 mmol)和碳酸钠(488 mg, 4.60 mmol)加入上述反应体系; 油浴加热至 90℃, 并于此温度下搅拌反应 18 小时。冷却反应, 加入乙酸乙酯(50 mL), 用水洗(50 mL),

25

用乙酸乙酯萃取(30 mL×2)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得残余物使用柱层析以展开剂体系 A 纯化，制得标题化合物 **21a** (1.06 g)，产率：78.2 %。
MS m/z (ESI): 272.2 [M+1]

第二步

- 5 4-(4-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)吡啶-2-基)苯甲酸叔丁酯 **21b**

将化合物 **21a** (80 mg, 0.29 mmol) 和化合物 **14f** (130 mg, 0.35 mmol) 溶于 6 mL *N,N'*-二甲基甲酰胺中，加入碳酸铯(288 mg, 0.88 mmol)，搅拌反应 16 小时。加 10 mL 水淬灭，加 10 mL 饱和氯化铵水溶液，过滤，所得残余物使用硅胶柱色谱
10 法以洗脱剂体系 A 纯化，制得标题化合物 **21b** (148 mg)，产率：88.3 %。
MS m/z (ESI): 569.2 [M+1]

第三步

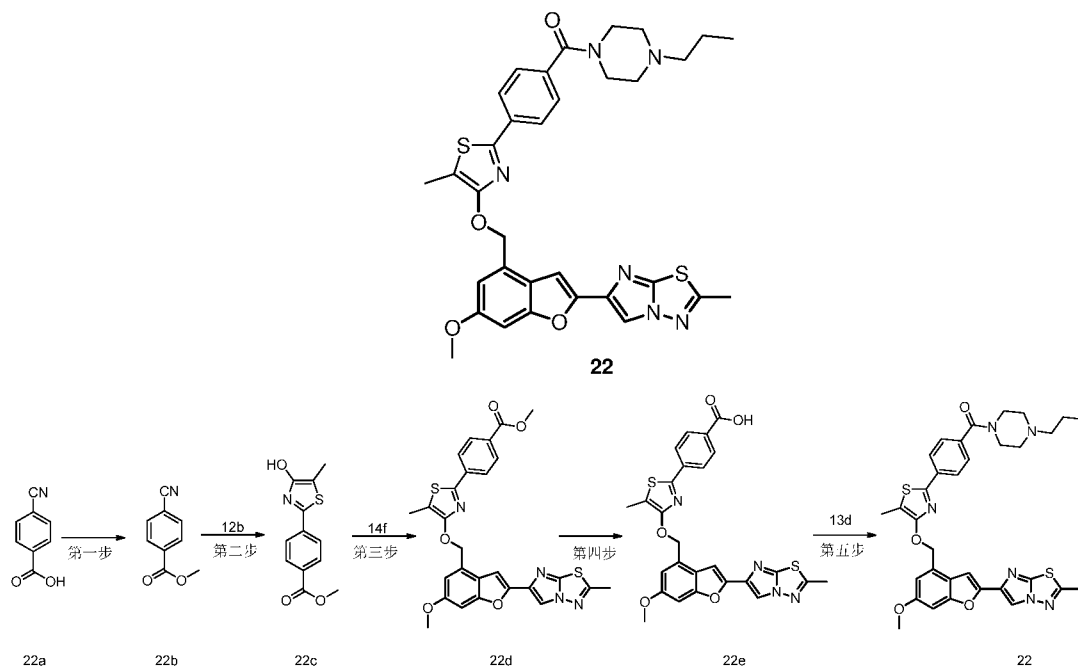
- 4-(4-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)吡啶-2-基)苯甲酸 **21c**
- 15 将化合物 **21b** (140 mg, 0.25 mmol) 溶于 5 mL 二氯甲烷中，再将三氟醋酸(1.68 g, 14.73 mmol) 加入上述反应体系；室温下搅拌反应 2 小时。减压浓缩得到标题化合物 **21c** (154 mg)，产物不经纯化直接进行下一步反应。
MS m/z (ESI): 513.1 [M+1]

第四步

- 20 (4-乙基哌嗪-1-基)(4-(4-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)吡啶-2-基)苯基)甲酮 **21**
- 将化合物 **21c** (40 mg, 0.06 mmol) 和化合物 **14d** (11 mg, 0.10 mmol) 溶于 3 mL *N,N'*-二甲基甲酰胺中，室温下将化合物 2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐(25 mg, 0.07 mmol) 和 *N,N'*-二异丙基乙基胺(24 mg, 0.19 mmol)，依次
25 加入上述体系，室温下搅拌反应 18 小时。减压浓缩得残余物使用柱层析以展开剂体系 A 纯化，制得标题化合物 **21** (20 mg)，产率：51.5 %。
MS m/z (ESI): 609.3 [M+1]
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.88 (s,
30 7H), 2.74 (s, 9H), 1.27 (d, 3H)。

实施例 22

(4-(4-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-5-甲基噻唑-2-基)苯基)(4-丙基哌嗪-1-基)甲酮 **22**



第一步

4-氰基苯甲酸甲酯 **22b**

- 5 将 4-氰基苯甲酸 **22a** (521 mg, 3.5411 mmol) 溶于 10 mL 甲醇, 滴加氯化亚砷 (842 mg, 7.08 mmol, 513.4 μ L), 加热至回流 16 小时, 浓缩得粗品 **22b** (532 mg), 不经纯化直接用于下一步。

第二步

4-(4-羟基-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯 **22c**

- 10 依次加入化合物 **22b** (564 mg, 3.5 mmol), 化合物 **12b** (371 mg, 3.5 mmol), 吡啶 (755 mg, 9.5 mmol), 100 $^{\circ}$ C 反应 16 小时, 析出大量固体冷却至室温, 加入乙醇打浆, 过滤, 制得标题化合物 **22c** (532 mg), 产率: 61.0 %。
MS m/z (ESI): 250.1 [M+1]

- 15 第三步

4-(4-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯 **22d**

- 20 将化合物 **22c** (59 mg, 0.24 mmol) 和化合物 **14f** (80 mg, 0.24 mmol) 溶于 5 mL *N,N'*-二甲基甲酰胺中, 加入碳酸铯 (234 mg, 0.72 mmol) 和碘化钾 (79 mg, 0.48 mmol), 加热至 60 $^{\circ}$ C, 搅拌反应 20 分钟。减压浓缩, 所得残余物使用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化, 制得标题化合物 **22d** (100 mg), 产率: 76.3 %。
MS m/z (ESI): 547.1 [M+1]

第四步

4-(4-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸 **22e**

- 25

将化合物 **22d** (100 mg, 0.18 mmol)溶于四氢呋喃/甲醇/水的混合物溶剂中 (V:V:V=2:3:5, 10 mL), 室温下加入氢氧化锂一水合物(76 mg, 1.81 mmol), 室温搅拌 1 小时。1 M 盐酸调节反应液 pH 为 2~3, 乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩得化合物 **22e** (97 mg), 不经纯化直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 533.1 [M+1]

第五步

(4-(4-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-5-甲基噻唑-2-基)苯基)(4-丙基哌嗪-1-基)甲酮 **22**

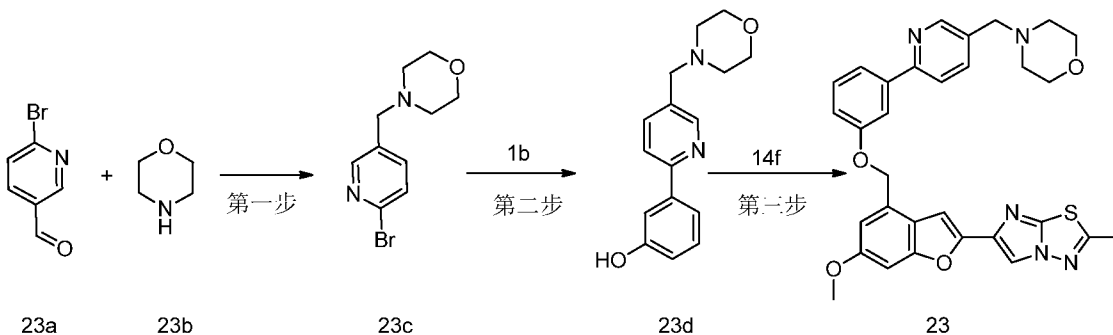
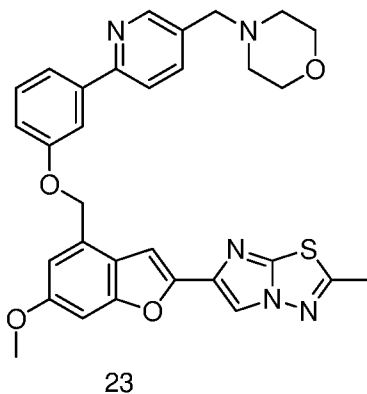
将化合物 **22e** (40 mg, 0.08 mmol)和化合物 **13d** (19 mg, 0.15 mmol)溶于 3 mL *N,N'*-二甲基甲酰胺中, 再将 *O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐(21 mg, 0.09 mmol)和 *N,N'*-二异丙基乙基胺(97 mg, 0.75 mmol)加入上述反应体系; 室温下搅拌反应 0.5 小时。向反应液中加 100 mL 水, 二氯甲烷(50 mL×3)萃取, 饱和氯化铵洗涤(100 mL), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得残余物, 使用柱层析以展开剂体系 A 纯化, 制得标题化合物 **22** (40 mg), 产率: 82.9 %。

MS m/z (ESI): 643.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.03-6.99 (m, 2H), 5.61 (s, 2H), 3.87 (s, 7H), 2.61-2.82 (m, 9H), 2.30 (s, 3H), 0.98 (t, 3H)。

实施例 23

4-((6-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)吡啶-3-基)甲基)吗啡啉 **23**



第一步

4-((6-溴吡啶-3-基)甲基)吗啡啉 **23c**

在氩气氛下, 将 2-溴-5-醛基吡啶 **23a** (930 mg, 5 mmol, 韶远科技(上海)有限公司)溶于 12 mL 二氯甲烷中, 加入吗啡啉 **23b** (436 mg, 5 mmol), 室温下加入三乙酰氧基硼氢化钠(36 mg, 0.17 mmol), 室温反应 5 小时, 加冰水 10 mL 淬灭, 二氯甲烷萃取(30 mL×3), 有机相用饱和碳酸钠水溶液(15 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得残余物使用柱层析以展开剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **23c** (1 g), 产率: 77.7%。

MS m/z (ESI): 259.0, 256.0 [M+1]

第二步

3-(5-(吗啡啉基甲基)吡啶-2-基)苯酚 **23d**

在氩气氛下, 将化合物 **23c** (257 mg, 1 mmol)溶于 10 mL 1,4-二氧六环中, 加入 2 mL 水, 搅拌, 加入化合物 **1b** (137 mg, 1 mmol), 碳酸钠(211 mg, 2 mmol)和四(三苯基膦)钯(70 mg, 0.06 mmol), 100°C 反应 12 小时, 浓缩得残余物使用柱层析以展开剂体系 A 纯化得到标题化合物 **23d** (160 mg), 产率: 60%。

MS m/z (ESI): 271.2 [M+1]

第三步

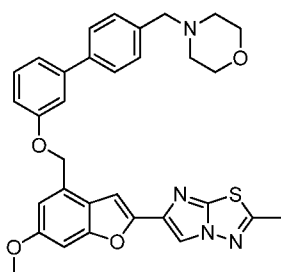
4-((6-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)吡啶-3-基)甲基)吗啡啉 **23**

在氩气氛下, 将化合物 **23d** (22 mg, 0.081 mmol)溶于 8 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 搅拌, 室温下加入化合物 **14f** (38 mg, 0.113 mmol), 碳酸铯(80 mg, 0.25 mmol), 室温反应 12 小时, 浓缩得残余物使用柱层析以展开剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **23** (15 mg), 产率: 32.4%。

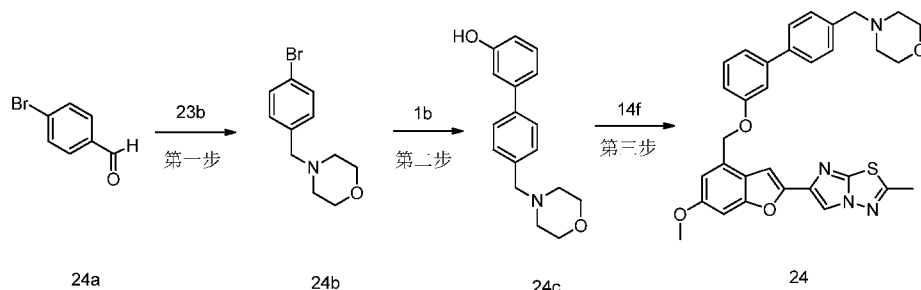
MS m/z (ESI): 568.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58(d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.09-7.12 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.95-4.33 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.31-3.39 (m, 2H), 2.85 - 2.91 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.57 (s, 2H)。

实施例 24

4-((3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲基)吗啡啉 **24**

24



第一步

4-(4-溴苄基)吗啡啉 **24b**

将 4-溴苯甲醛 **24a** (800 mg, 4.32 mmol, 阿达玛斯试剂有限公司), 化合物 **23b** (377 mg, 4.32 mmol) 溶于 20 mL 二氯甲烷, 氩气置换两次, 分两批加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.37 g, 6.46 mmol), 有放热现象。加完搅拌反应 2 小时。加入 100 mL 的二氯甲烷稀释, 用饱和碳酸钠溶液调至反应液 pH 为 8~10, 二氯甲烷萃取 (30 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩, 所得残余物柱层析, 以展开剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **24b** (150 mg), 产率: 14 %。

MS m/z (ESI): 257.6 [M+1]

第二步

4'-(吗啡啉甲基)-[1,1'-联苯基]-3-酚 **24c**

在氩气氛下, 将化合物 **24b** (100 mg, 0.39 mmol) 和化合物 **1b** (54 mg, 0.39 mmol) 溶于 10 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 水 (的混合物溶剂中, 加入四(三苯基膦)钯 (23 mg, 0.020 mmol) 和碳酸钠 (83 mg, 0.78 mmol), 氩气保护下 100℃ 反应 18 小时。降温后浓缩干, 所得残余物柱层析, 以展开剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **24c** (84 mg), 产率: 80 %。

MS m/z (ESI): 270.3 [M+1]

第三步

4-((3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲基)吗啡啉 **24**

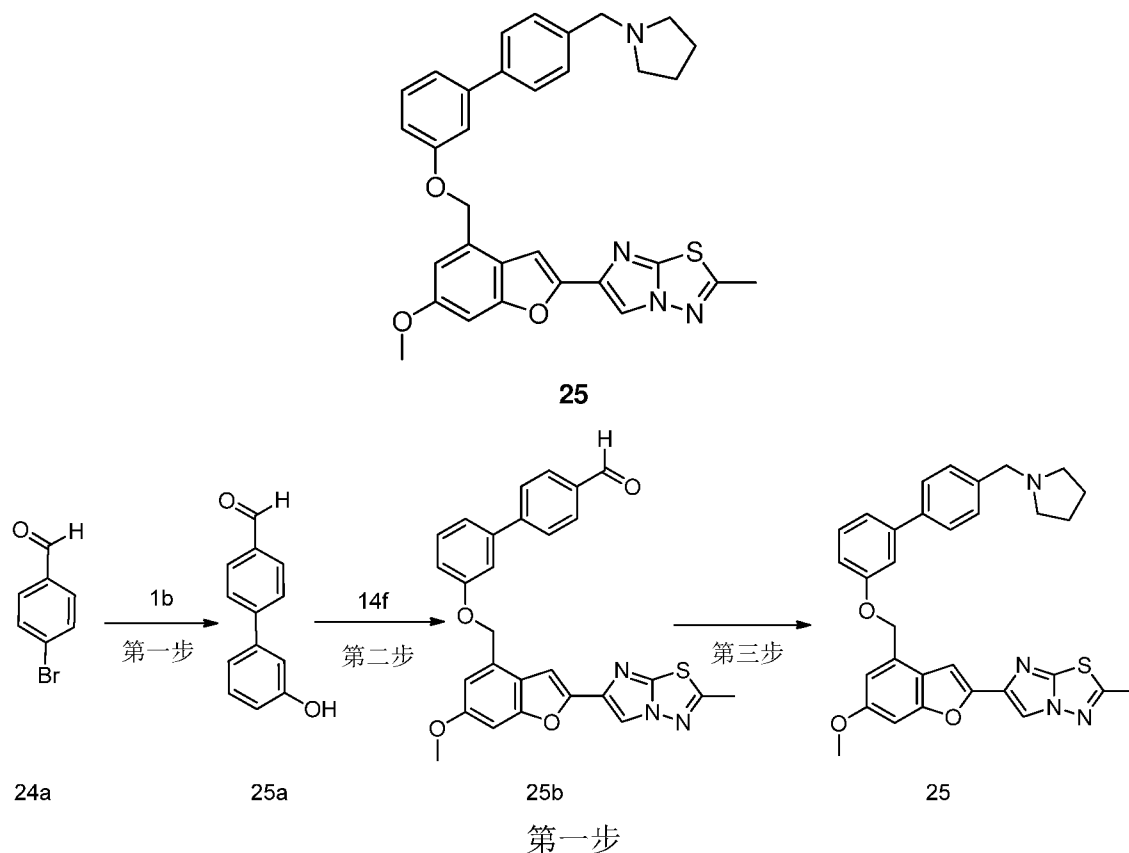
将化合物 **14f** (48 mg, 0.14 mmol), 化合物 **24c** (35 mg, 0.13 mmol) 溶于 8 mL *N,N*-二甲基甲酰胺, 加入碳酸铯 (127 mg, 0.39 mol), 搅拌反应 15 小时, 加 30 mL 水, 二氯甲烷萃取 (30 mL × 2), 合并有机相, 减压浓缩, 所得残余物柱层析, 以展开剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **24** (30 mg), 产率: 41 %。

MS m/z (ESI): 567.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.54-7.62 (m, 2H), 7.41-7.53 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.14-7.19 (m, 2H), 6.97-7.06 (m, 3H), 5.33 (s, 2H), 3.59-4.04 (m, 9H), 2.46-2.80 (m, 7H)。

实施例 25

6-(6-甲氧基-4-(((4'-(吡咯烷-1-基甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **25**



3'-羟基-[1,1'-联苯基]-4-甲醛 **25a**

5 在氩气氛下，将化合物 **24a** (488 mg, 2.63 mmol)溶于 15 mL 1,4-二氧六环中，搅拌，加入化合物 **1b** (450 mg, 3.26 mmol)，碳酸钠(600 mg, 5.66 mmol)和四(三苯基膦)钯(200 mg, 0.07 mmol)，80℃反应 12 小时，浓缩得残余物使用柱层析以展开剂体系 A 纯化，得到标题化合物 **25a** (300 mg)，产率：57%。

MS m/z (ESI): 199.2 [M+1]

10 第二步

3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-甲醛 **25b**

15 在氩气氛下，将化合物 **25a** (121 mg, 0.61 mmol)溶于 6 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中，搅拌，室温下加入化合物 **14f** (200 mg, 0.559 mmol)和碳酸铯(586 mg, 1.79 mmol)，室温反应 12 小时，浓缩得残余物使用柱层析以展开剂体系 A 纯化得到白色固体标题化合物 **25b** (200 mg)，产率：67.3%。

MS m/z (ESI): 496.1 [M+1]

第三步

6-(6-甲氧基-4-(((4'-(吡咯烷-1-基甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 **25**

20

在氩气氛下，将化合物 **25b** (20 mg, 0.04 mmol)溶于 6 mL 二氯甲烷中，加入吡咯烷(4.3 mg, 0.06 mmol)，室温加入三乙酰氧基硼氢化钠(12.8 mg, 0.06 mmol)，室温反应 12 小时，加 40 mL 二氯甲烷稀释，加 30 mL 饱和碳酸钠溶液，二氯甲烷

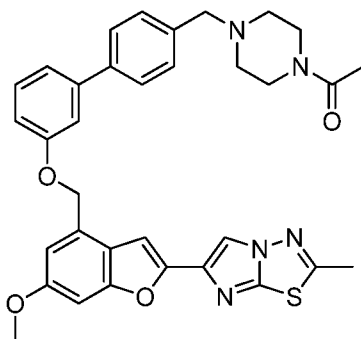
萃取(30 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得残余物使用柱层析以展开剂体系 A 纯化得到标题化合物 **25** (15 mg), 产率: 67.5%。

MS m/z (ESI): 551.2[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.53(d, 2H), 7.40(d, 2H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.19(d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.99 (d, 3H), 5.31 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.59-2.63 (m, 4H), 1.82-1.91 (m, 4H)。

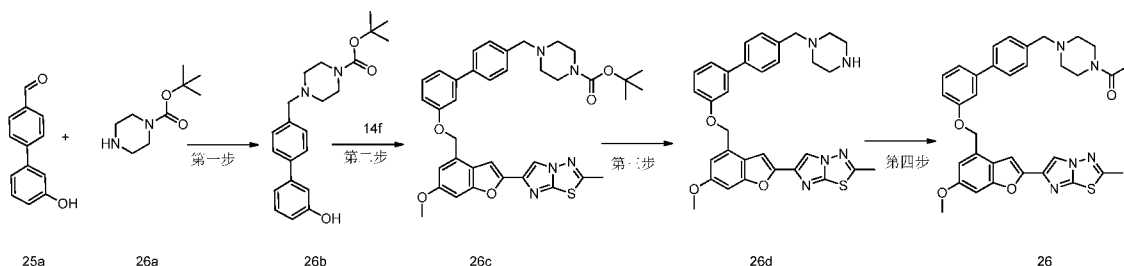
实施例 26

1-(4-((3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基-1-酮 **26**



26

10



第一步

4-((3'-羟基-[1,1'-联苯基]-4-基)甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **26b**

将化合物 **25a** (1000 mg, 5.0 mmol)和叔丁基哌嗪-1-羧酸酯 **26a** (940 mg, 5.0 mmol)溶于 60 mL 二氯甲烷中, 0℃下分份加入三乙酰氧基硼氢化钠(1390 mg, 6.6 mmol), 室温搅拌反应 16 小时。加入 20 mL 冰水淬灭反应, 二氯甲烷(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **26b** (1750 mg), 产率: 94.1%。

MS m/z (ESI): 369.3 [M+1]

20

第二步

4-((3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **26c**

将化合物 **26b** (166 mg, 0.45 mmol)和化合物 **14f** (150 mg, 0.45 mmol)溶于 5 mL N,N'-二甲基甲酰胺中, 加入碳酸铯(439 mg, 1.34 mmol)和碘化钾(74 mg, 0.45 mmol), 搅拌反应 16 小时。加 20 mL 水和饱和氯化铵溶液的混合溶液(V:V= 1:1)淬灭, 固体析出, 过滤所得滤饼残余物使用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化,

制得标题化合物 **26c** (240 mg), 产率: 80.2%。

MS m/z (ESI): 666.3 [M+1]

第三步

5 6-(6-甲氧基-4-(((4'-(哌嗪-1-基甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **26d**

将化合物 **26c** (36 mg, 0.05 mmol)溶于 5 mL 二氯甲烷中, 加入 1.2 mL 三氟乙酸, 0℃下搅拌反应 1 小时。加入 3 mL 冰水淬灭反应, 加入饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 值至 8~9, 加入二氯甲烷萃取(10 mL×3), 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题化合物 **26d** (30 mg), 产率: 98.1%。

10 MS m/z (ESI): 566.2 [M+1]

第四步

1-((4-(((3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基-1-酮 **26**

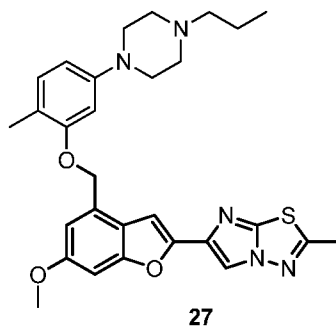
15 将化合物 **26d** (30 mg, 0.05 mmol)溶于 5 mL 二氯甲烷中, 冰浴下加入 *N,N*-二异丙基乙胺(28 mg, 0.22 mmol)以及丙酰氯 **26g** (15 mg, 0.16 mmol), 室温搅拌反应 1 小时。加入 3 mL 冰水淬灭反应, 加入二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 加入 5 mL 饱和碳酸氢钠溶液洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 采用薄层色谱法以展开体系 A 制备得到, 标题化合物 **26** (20 mg), 产率: 60.7%。

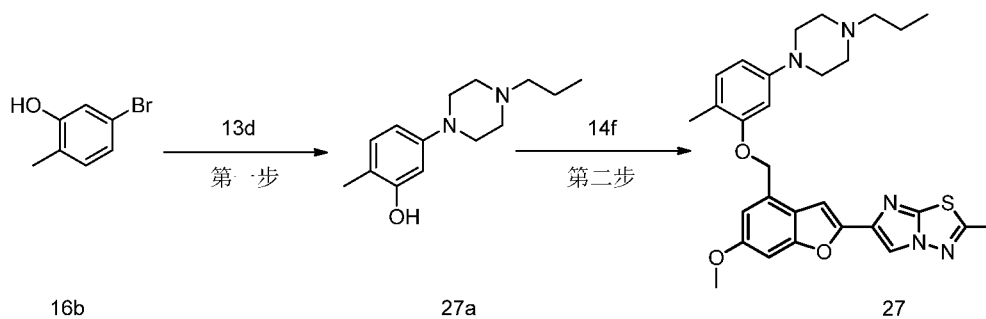
MS m/z (ESI): 622.3 [M+1]

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.01 (s, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.41 (*brs*, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.00 (d, 3H), 5.30 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.63 (*brs*, 6H), 2.71 (s, 3H), 2.31 (*brs*, 4H), 2.31 (q, 2H), 1.12 (t, 3H)。

实施例 27

25 6-(6-甲氧基-4-((2-甲基-5-(4-丙基哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **27**





第一步

2-甲基-5-(4-丙基哌嗪-1-基)苯酚 **27a**

在氩气氛下，将化合物 **16b** (250 mg, 1.95 mmol)，三(二亚苄基丙酮)二钨(20 mg, 21.84 μ mol)，2-二环己膦基-2'-(*N,N*-二甲胺)-联苯 (15 mg, 38.12 μ mol)，双三甲基硅基胺基锂的四氢呋喃(1 M, 5.98 mL)加入反应瓶中，加热至回流 2 小时，冷至室温，加水淬灭，乙酸乙酯提取(10 mL $\times$ 3)，合并有机相，减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱体系 A 纯化，得标题化合物 **27a** (128 mg)，收率：51.1%。

MS m/z (ESI): 235.3[M+1]

第二步

6-(6-甲氧基-4-((2-甲基-5-(4-丙基哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **27**

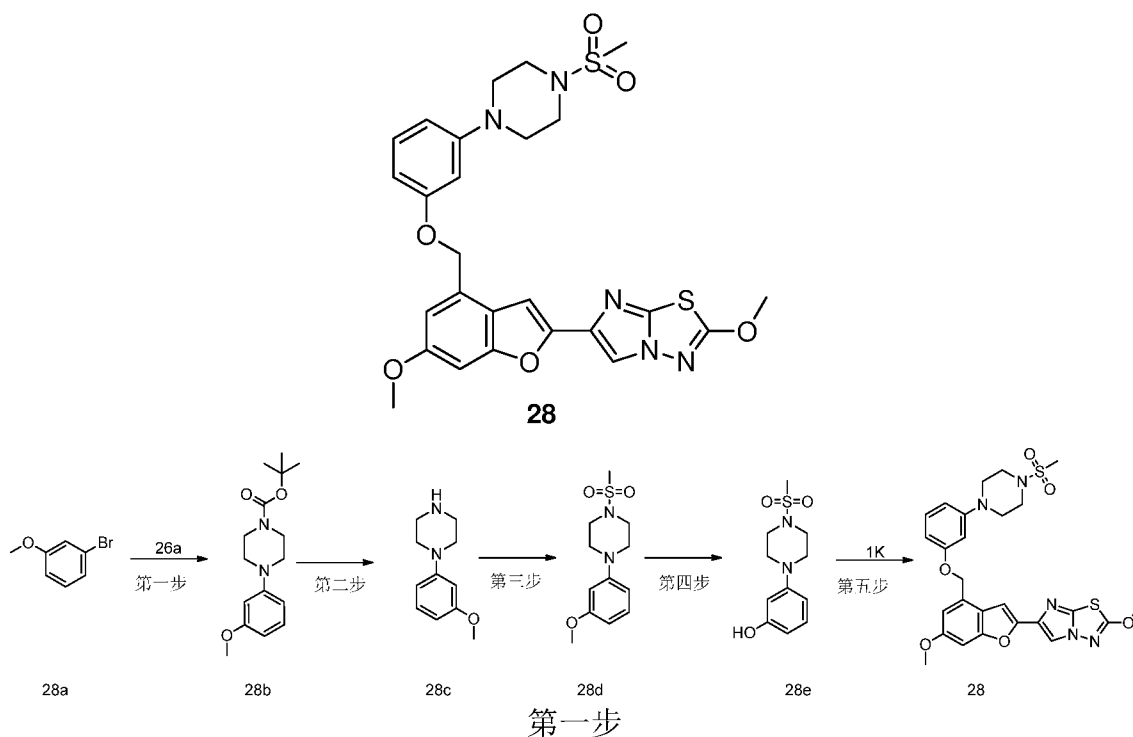
将化合物 **27a** (40 mg, 0.17 mmol)和化合物 **14f** (35 mg, 0.10 mmol)溶于 5 mL *N,N'*-二甲基甲酰胺中，加入碳酸铯(120 mg, 0.37 mmol)，搅拌反应 15 小时。加 30 mL 水淬灭，加入二氯甲烷(30 mL $\times$ 2)萃取，有机相合并后减压浓缩，所得残余物使用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化，制得标题化合物 **27** (34 mg)，产率：61.0%。

MS m/z (ESI): 532.2 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.46 (d, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.44-3.18 (m, 4H), 2.95-2.43 (m, 6H), 2.74 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.33-1.20 (m, 2H), 0.96 (t, 3H)。

实施例 28

2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((3-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **28**



4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁基酯 **28b**

- 5 在氩气氛下，将 1-溴-3-甲氧基苯 **28a** (3.74 g, 20 mmol, 韶远科技(上海)有限公司)溶于 100 mL 甲苯中，加入化合物化合物 **26a** (2.74 g, 14.7 mmol)，三叔丁基磷(30 mg, 0.14 mmol)，三(二亚苄基丙酮)二钯(150 mg, 0.16 mmol)和叔丁醇钾(2.5 g, 22.2 mmol)，加热 100℃，搅拌 12 小时，冷至室温。向反应液中加入 40 mL 水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×2)，合并有机层，用饱和氯化钠溶液洗(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液减压浓缩，柱层析纯化以展开剂体系 B 纯化得到标题化合物 **28b** (3.1 g)，产率：72%。

MS m/z (ESI): 293.2 [M+1]

第二步

1-(3-甲氧基苯基)哌嗪 **28c**

- 15 将化合物 **28b** (1.5 g, 4.56 mmol)溶于 50 mL 二氯甲烷中，搅拌，0℃下加入氯化氢的乙酸乙酯溶液(2M, 20 mmol)，室温搅拌 12 小时，浓缩得到标题化合物 **28c** (800 mg)，产率：91%。

MS m/z (ESI): 193.0 [M+1]

第三步

1-(3-甲氧基苯基)-4-(甲基磺酰基)哌嗪 **28d**

- 20 将化合物 **28c** (274 mg, 1.2 mmol)溶于 15 mL 二氯甲烷中，搅拌，0℃下加入三乙胺(1.09 g, 10.77 mmol)，滴加甲磺酰氯(205 mg, 1.79 mmol)，0℃下反应 2 小时。向反应液中加 30 mL 水，二氯甲烷(30 mL)，搅拌分层，无水硫酸钠干燥有机相，过滤，滤液减压浓缩，柱层析以展开剂体系 A 纯化得到标题化合物 **28d** (190 mg)，产率：58.6%。

MS m/z (ESI): 271.1 [M+1]

第四步

3-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯酚 **28e**

将化合物 **28d** (190 mg, 0.70 mmol) 溶于 15 mL 二氯甲烷中, 搅拌, 0℃ 下加入三溴化硼(1 M, 3.50 mmol), 0℃ 下反应 1 小时, 室温反应 12 小时, 加入 10 mL 甲醇淬灭反应, 浓缩反应液。加入 15 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯萃取(10 mL×3), 浓缩得标题化合物 **28e** (120 mg), 产率: 66.6%。

MS m/z (ESI): 257.1 [M+1]

第五步

2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((3-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 **28**

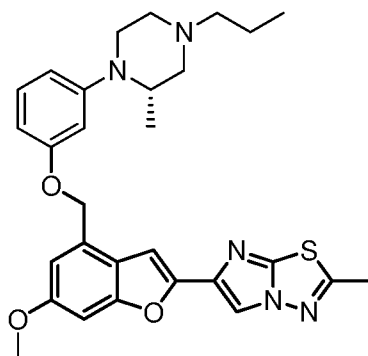
在氩气氛下, 将化合物 **28e** (30 mg, 0.12 mmol) 溶于 12 mL 四氢呋喃中, 搅拌, 加入化合物 **1k** (30 mg, 0.09 mmol), 三正丁基磷(55 mg, 0.27 mmol), 搅拌, 加入偶氮二甲酰二哌啶(68 mg, 0.27 mmol, 韶远科技(上海)有限公司), 室温反应 2 小时。向反应液中加 15 mL 水, 加乙酸乙酯(30 mL×2)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩, 柱层析以展开剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **28** (20 mg), 产率: 38%。

MS m/z (ESI): 570.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.01(d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.81(d, 2H), 6.71(d, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.53-3.54 (m, 4H), 3.36-3.37 (m, 4H), 2.84 (s, 3H)。

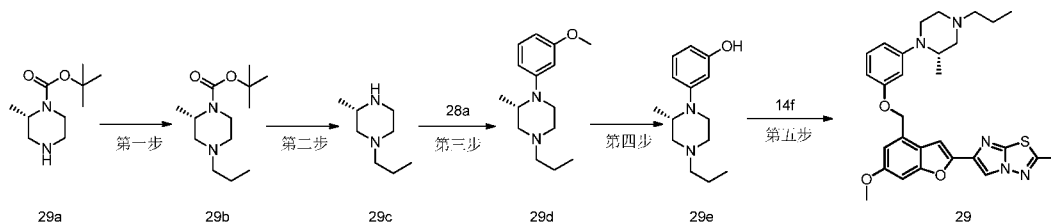
实施例 29

(S)-6-(6-甲氧基-4-((3-(2-甲基-4-丙基哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 **29**



29

25



第一步

(S)-2-甲基-4-丙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 29b

化合物(S)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **29a** (600mg, 3.0 mmol)溶于乙腈(8 mL), 室温加入 1-溴丙烷(442 mg, 3.5937 mmol), 冰浴加入 *N,N*-二异丙基乙胺(580 mg, 4.49 mmol), 室温搅拌 16 小时。向反应液中加水 100 mL, 乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得标题化合物粗品 **29b** (480 mg), 产物不经纯化直接用于下一步。

MS *m/z* (ESI): 242.8 [M+1]

第二步**(S)-3-甲基-1-丙基哌嗪 29c**

加入化合物 **29b** (480 mg, 1.98 mmol), 乙酸乙酯(20 mL), 盐酸乙酸乙酯(4 M, 4.95 mL), 室温搅拌 3 小时。浓缩得粗品 **29c** (260 mg), 产物不经纯化直接用于下一步。

第三步**(S)-1-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-4-丙基哌嗪 29d**

将化合物 **28a** (315 mg, 1.68 mmol, 211.41 μ L)溶于甲苯(10 mL), 加入化合物 **29c** (300 mg, 2.1091 mmol), 三叔丁基膦(0.5 M, 415.19 μ L), 三(二亚苄基丙酮)二钯(193 mg, 210.76 μ mol)和叔丁醇钾(1.18 g, 10.52 mmol)加热至 100℃, 搅拌 16 小时。浓缩, 用体系 A 柱层析纯化得目标化合物 **29d** (180 mg), 产率: 34.4 %。

MS *m/z* (ESI): 249.3 [M+1]

第四步**(S)-3-(2-甲基-4-丙基哌嗪-1-基)苯酚 29e**

在氮气氛围下, 将化合物 **29d** (180 mg, 724.7459 μ mol)溶于二氯甲烷(10 mL), 室温加入三溴化硼(1 M, 7.1850 mL), 搅拌 14 小时。冰浴加甲醇(5 mL)淬灭, 用体系 A 柱层析纯化得目标化合物 **29e** (118 mg), 产率: 69.5 %。

MS *m/z* (ESI): 235.3 [M+1]

第五步**(S)-6-(6-甲氧基-4-((3-(2-甲基-4-丙基哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 29**

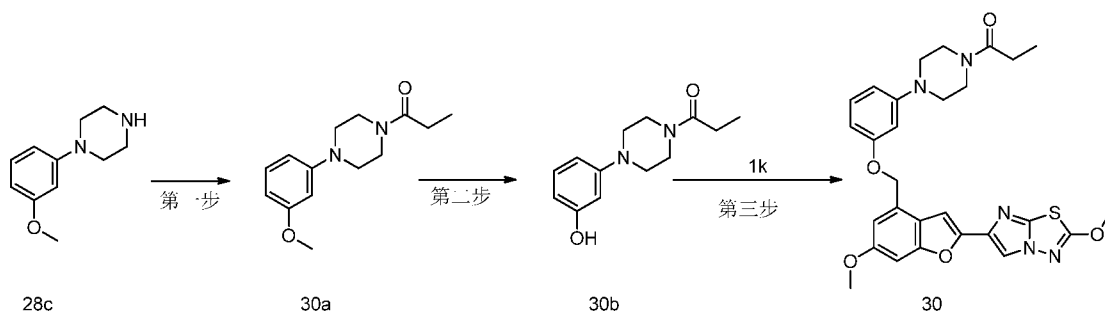
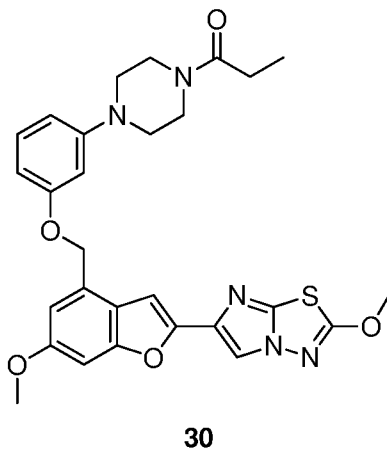
将化合物 **29e** (23 mg, 0.10 mmol)和化合物 **14f** (39 mg, 0.12 mmol)溶于 3 mL *N,N'*-二甲基甲酰胺中, 加入碳酸铯(159 mg, 0.49 mmol), 室温搅拌反应 16 小时。减压浓缩, 所得残余物使用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化, 制得标题化合物 **29** (40 mg), 产率: 76.7 %。

MS *m/z* (ESI): 532.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.87 (s, 5H), 3.12 (s, 2H), 2.89 (d, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.45- 1.19 (m, 5H), 0.98 (s, 3H)。

实施例 30

1-(4-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)哌嗪-1-基)丙基-1-酮 **30**



5

第一步

1-(4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)丙基-1-酮 **30a**

将化合物 **28c** (274 mg, 1.2 mmol)溶于 15 mL 二氯甲烷中, 搅拌, 0℃下加入三乙胺(1.09 g, 10.77 mmol), 滴加丙酰氯(166 mg, 1.79 mmol), 0℃下反应 2 小时。向反应液中加 30 mL 水, 二氯甲烷(30 mL), 搅拌分层, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 滤液减压浓缩, 柱层析以展开剂体系 A 纯化得到标题化合物 **30a** (290 mg), 产率: 97.4%。

MS m/z (ESI): 249.2 [M+1]

第二步

1-(4-(3-羟基苯基)哌嗪-1-基)丙基-1-酮 **30b**

将化合物 **30a** (290 mg, 1.16 mmol)溶于 20 mL 二氯甲烷中, 搅拌, 0℃下加入三溴化硼(1 M, 9.34 mmol), 0℃下反应 1 小时, 室温反应 12 小时, 加入 10 mL 甲醇淬灭反应, 浓缩反应液。加入 20 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 浓缩得到标题化合物 **30b** (160 mg), 产率: 58.4%。

MS m/z (ESI): 235.1 [M+1]

20

第三步

1-(4-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)哌嗪-1-基)丙基-1-酮 **30**

在氩气氛下, 将化合物 **30b** (16 mg, 0.07 mmol)溶于 8 mL 四氢呋喃中, 搅拌,

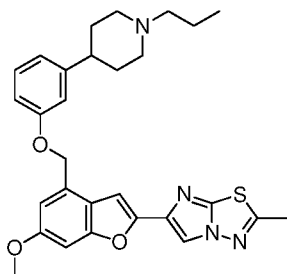
加入化合物 **1k** (20 mg, 0.06 mmol), 三正丁基磷(61 mg, 0.30 mmol), 搅拌, 加入偶氮二甲酰二哌啶(52 mg, 0.30 mmol, 韶远科技(上海)有限公司), 室温反应 2 小时。向反应液中加 15 mL 水, 加乙酸乙酯(30 mL×2)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩, 柱层析以展开剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **30** (12 mg), 产率: 36.3%。

MS m/z (ESI): 548.2 [M+1]

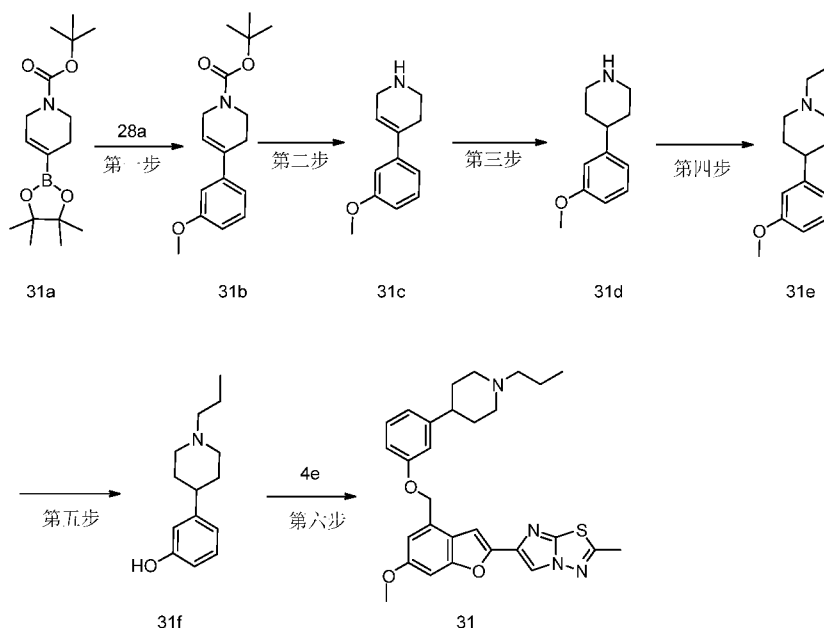
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.83-6.84 (m, 2H), 6.73(d, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.24 (s, 3H), 3.93 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.78(m, 2H), 3.26-3.27 (m, 4H), 2.40-2.42 (m, 2H), 1.18-1.20 (m, 3H)。

实施例 31

6-(6-甲氧基-4-((3-(1-丙基哌啶-4-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **31**



31



第一步

4-(3-甲氧基苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2*H*)-羧酸叔丁酯 **31b**

在氩气氛下, 将化合物 **28a** (3 g, 16 mmol)溶于 75 mL 1,4-二氧六环中, 加入水 15 mL, 搅拌, 加入 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2*H*)-羧酸叔丁酯 **31a** (6 g, 19.4 mmol, 韶远科技(上海)有限公司), 碳酸钠(3.40 g, 32 mmol), 四(三苯基磷)钯(1.11 g, 0.96 mmol), 100℃反应 12 小时, 浓缩得残

余物使用柱层析以展开剂体系 B 纯化得到标题化合物 **31b** (4.6 g), 产率: 99.1%。

MS m/z (ESI): 234.1 [M-55]

第二步

4-(3-甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶 **31c**

- 5 将化合物 **31b** (4.6 g, 15.89 mmol)溶于 100 mL 二氯甲烷和 100ml 甲醇中, 搅拌, 0℃下加入氯化氢的乙酸乙酯溶液(2M, 40mmol), 室温搅拌 12 小时, 减压浓缩得到标题化合物 **31c** (3.58 g), 产率: 99.7%

MS m/z (ESI): 190.2 [M+1]

第三步

- 10 4-(3-甲氧基苯基)哌啶 **31d**

将化合物 **31c** (450 mg, 1.99 mmol)溶于 60 mL 甲醇中, 加入钯碳催化剂(干) (90 mg, 0.845 mmol), 氢气球置换三次, 室温搅拌 12 小时。反应液经硅藻土过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题化合物 **31d** (450 mg)。

MS m/z (ESI): 192.2 [M+1]

- 15 第四步

4-(3-甲氧基苯基)-1-丙基哌啶 **31e**

- 将化合物 **31d** (440 mg, 1.93 mmol)溶于 15 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 搅拌, 加入碳酸铯(1.88 g, 5.77 mmol), 1-溴丙烷(166 mg, 1.35 mmol), 室温下反应 12 小时。反应液减压浓缩, 加水 50 mL, 乙酸乙酯(60 mL×2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 20 过滤后减压浓缩, 柱层析以展开剂体系 A 纯化得到标题化合物 **31e** (230 mg), 产率: 51.0%。

MS m/z (ESI): 233.8 [M+1]

第五步

3-(1-丙基哌啶-4-基)苯酚 **31f**

- 25 将化合物 **31e** (230 mg, 0.98 mmol)溶于 12 mL 二氯甲烷中, 搅拌, 0℃下加入三溴化硼(1 M, 3.0 mmol), 0℃下反应 1 小时, 室温反应 12 小时, 加入 10 mL 甲醇淬灭反应, 浓缩反应液。加入 20 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯萃取(40 mL×3), 得到标题化合物 **31f** (200 mg), 产率: 92.5%。

MS m/z (ESI): 219.7 [M+1]

- 30 第六步

6-(6-甲氧基-4-((3-(1-丙基哌啶-4-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并
[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **31**

- 在氩气氛下, 将化合物 **31f** (14 mg, 0.06 mmol)溶于 10 mL 四氢呋喃中, 搅拌, 加入化合物 **4e** (20 mg, 0.06 mmol), 三正丁基磷(64 mg, 0.31 mmol), 加热到 40℃, 加入 *N,N,N',N'*-四甲基偶氮二甲酰胺(54 mg, 0.31 mmol, 韶远科技(上海)有限公司), 40℃反应 2 小时。向反应液中加水 15 mL, 加乙酸乙酯(30 mL×2)萃取, 35 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂

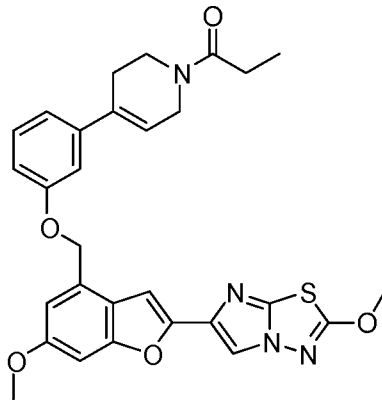
体系 A 纯化, 得到标题化合物 **31** (8 mg), 产率: 24.4%。

MS m/z (ESI): 517.3 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.88-6.89 (m, 2H), 6.87-6.88 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.53-3.54 (m, 2H), 2.82-2.86 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.68-2.70 (m, 2H), 2.44-2.45 (m, 2H), 1.99-2.00 (m, 2H), 1.93-1.95 (m, 1H), 1.87-1.91 (m, 2H), 0.97-1.01 (t, 3H)。

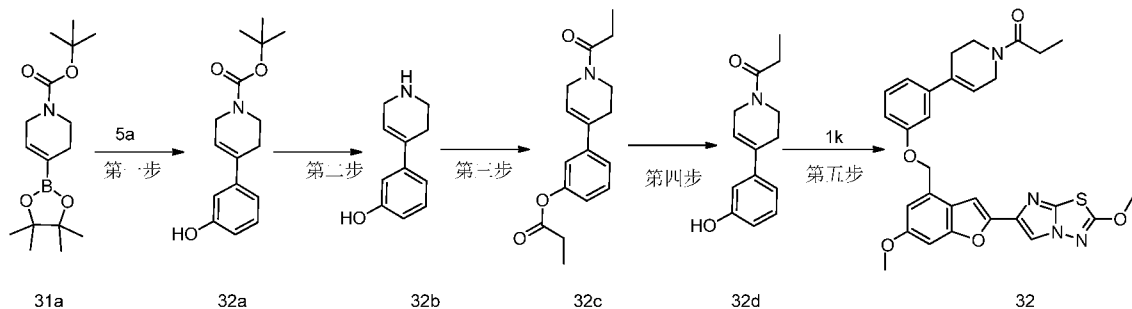
实施例 32

1-(4-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2*H*)-基)丙基-1-酮 **32**



32

10



第一步

4-(3-羟基苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2*H*)-羧酸叔丁酯 **32a**

在氩气氛下, 将化合物 **5a** (1.0g, 5.78mmol)溶于 30 mL 1,4-二氧六环, 6 mL 水中, 搅拌, 加入化合物 **31a** (2.68g, 8.66 mmol), 碳酸钠(1.22 g, 11.5 mmol), 四(三苯基膦)钯(667mg, 0.58 mmol), 100℃反应 12 小时, 浓缩得残余物使用柱层析以展开剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **32a** (1.2 g), 产率: 75.4%。

第二步

3-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯酚 **32b**

将化合物 **32a** (413mg, 1.5 mmol)溶于 10 mL 二氯甲烷和 20 mL 甲醇中, 搅拌, 0℃下加入氯化氢的乙酸乙酯溶液(2M, 12mmol), 室温搅拌 12 小时, 减压浓缩, 得到标题化合物 **32b** (262 mg), 产率: 99.6%。

第三步

3-(1-丙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基 丙酸酯 **32c**

将化合物 **32b** (110 mg, 0.52 mmol)溶于 5 mL 二氯甲烷中, 搅拌, 0℃下加入三乙胺(210 mg, 2.0 mmol), 滴加丙酰氯(120 mg, 1.29 mmol), 0℃下反应 2 小时。向反应液中加 30 mL 水, 加 30 mL 二氯甲烷, 搅拌分层, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤后减压浓缩, 柱层析以展开剂体系 A 纯化得到标题化合物 **32c** (140 mg), 产率: 93.7%。

MS m/z (ESI): 288.3 [M+1]

第四步

1-(4-(3-羟基苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙基-1-酮 **32d**

将化合物 **32c** (110 mg, 0.52 mmol)溶于 2 mL 二氯甲烷和 5 mL 甲醇中, 加入 2 M 的 1 mL 氢氧化钠溶液, 搅拌, 室温反应 2 小时。加入 2 N 盐酸至反应液 pH 为 3~4, 减压浓缩。加 10 mL 水, 乙酸乙酯萃取(10 mL×3), 合并有机相, 减压浓缩。柱层析以展开剂体系 A 纯化得到标题化合物 **32d** (100 mg), 产率: 88.7%。

MS m/z (ESI): 232.2 [M+1]

第五步

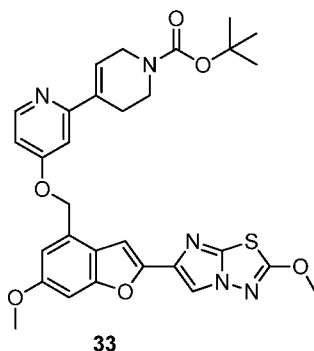
1-(4-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙基-1-酮 **32**

在氩气氛下, 将化合物 **32d** (24mg, 0.10 mmol)溶于 5 mL 四氢呋喃中, 搅拌, 加入化合物 **1k** (33 mg, 0.10 mmol), 三正丁基磷(60 mg, 0.29 mmol), 搅拌, 加入偶氮二甲酰二哌啶(75 mg, 0.29 mmol, 韶远科技(上海)有限公司), 室温反应 2 小时。向反应液中加 15 mL 水, 加乙酸乙酯(30 mL×2)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩, 柱层析以展开剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **32** (20 mg), 产率: 36.8%。

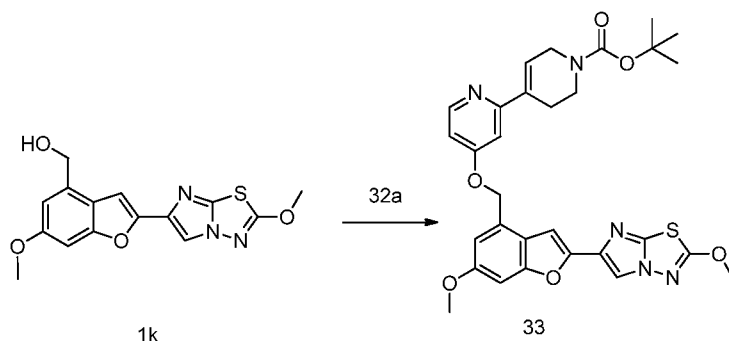
MS m/z (ESI): 545.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.90-9.98 (m, 4H), 6.04 (d, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.54-2.55 (m, 2H), 2.36-2.42 (m, 2H), 1.55-1.57 (m, 2H), 1.17-1.18 (m, 3H), 0.90-0.94 (m, 2H)。

实施例 33

4-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-5',6'-二氢-[2,4'-联吡啶]-1'(2H)-甲酸叔丁酯 **33**

33



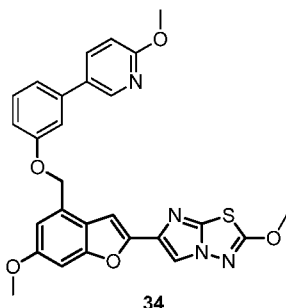
在氩气氛下, 将化合物 **1k** (33 mg, 0.10 mmol), 化合物 **32a** (33 mg, 0.12 mmol) 和三正丁基磷(60 mg, 0.30 mmol)溶于 5 mL 的四氢呋喃中, 再将偶氮二甲酰二哌啶(76 mg, 0.30 mmol)加入上述反应体系, 保持室温下反应 1 小时。加入 10 mL 的水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取(10 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得残余物使用柱层析以展开剂体系 B 纯化, 制得标题化合物 **33** (15 mg), 产率: 25.5%。

MS m/z (ESI): 590.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40-8.38 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.05-7.04 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.92-6.88 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.31 (d, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.15-4.10 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.65-3.62 (m, 2H), 2.59 (s, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 9H)。

实施例 34

2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 **34**



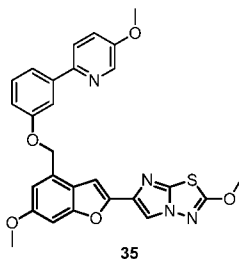
采用实施例 5 中的合成路线, 将第一步原料化合物 **5b** 替换为化合物 **10a**, 制得标题化合物 **34** (24 mg)。

MS m/z (ESI): 515.2 [M+1]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.81 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)。

实施例 35

2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((3-(5-甲氧基吡啶-2-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 **35**



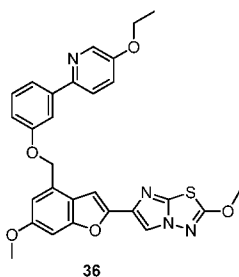
采用实施例 5 中的合成路线, 将第一步原料替换为化合物 **1b** 和 2-溴-5-甲氧基吡啶 **35a**, 制得标题化合物 **35** (14 mg)。

MS m/z (ESI): 515.2 [M+1]

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.43-7.30 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.03 (dd, 3H), 5.36 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)。

实施例 36

- 10 6-(4-((3-(5-乙氧基吡啶-2-基)苯氧基)甲基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **36**



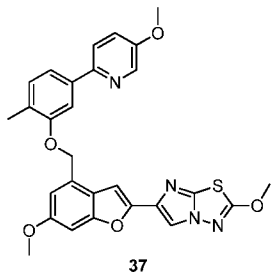
采用实施例 5 中的合成路线, 将第一步原料替换为化合物 **1b** 和 2-溴-5-乙氧基吡啶(采用专利申请“EP2752410 (A1)”公开的方法制备而得), 制得标题化合物 **36** (7 mg)。

- 15 MS m/z (ESI): 529.2 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.05-7.01 (m, 3H), 5.36 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.14 (dd, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.43 (t, 3H)。

实施例 37

- 20 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((5-(5-甲氧基吡啶-2-基)-2-甲基苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **37**



采用实施例 5 中的合成路线, 将第一步原料替换为 2-甲氧基-5-溴吡啶和 2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯酚 **37a**(采用专利申请

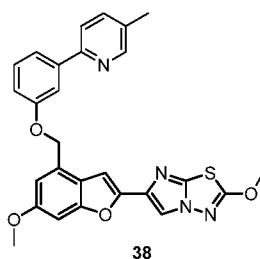
“WO2016203400(A1)”公开的方法制备而得), 得到标题化合物 **37** (15 mg)。

MS m/z (ESI): 528.8 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41-8.49 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.75-7.89 (m, 2H), 7.52-7.65 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

实施例 38

2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((3-(5-甲基吡啶-2-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **38**



10

采用实施例 5 中的合成路线, 将第一步原料替换为化合物 **1b** 和化合物 2-溴-5-甲基吡啶 **38a**, 制得标题化合物 **38** (48 mg)。

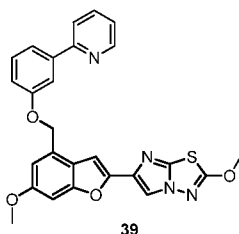
MS m/z (ESI): 499.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (q, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.00 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。

15

实施例 39

2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((3-(吡啶-2-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **39**



20

采用实施例 5 中的合成路线, 将第一步原料替换为化合物 **1b** 和 2-溴吡啶, 制得标题化合物 **39** (30 mg)。

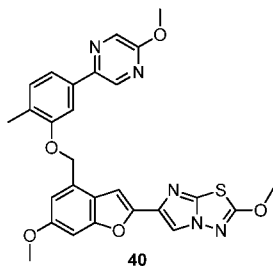
MS m/z (ESI): 485.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81-7.67 (m, 3H), 7.58 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.01 (d, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)。

25

实施例 40

2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((5-(5-甲氧基吡嗪-2-基)-2-甲基苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **40**



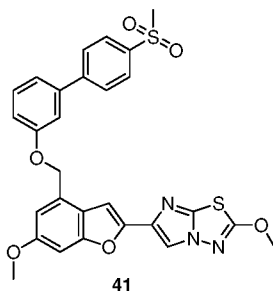
采用实施例 5 中的合成路线，将第一步原料化合物替换为化合物 **37a** 和化合物 **3a**，制得标题化合物 **40** (30 mg)。

MS m/z (ESI): 530.2 [M+1]

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

实施例 41

- 10 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-(((4'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **41**



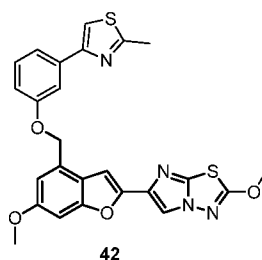
采用实施例 5 中合成路线，将第一步原料化合物 **5b** 替换为化合物(4-(甲基磺酰基)苯基)硼酸 **41a**，制得标题化合物 **41** (18 mg)。

MS m/z (ESI): 562.1 [M+1]

- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.75(d, 2H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.09 (s, 3H)。

实施例 42

- 20 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((3-(2-甲基噻唑-4-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **42**



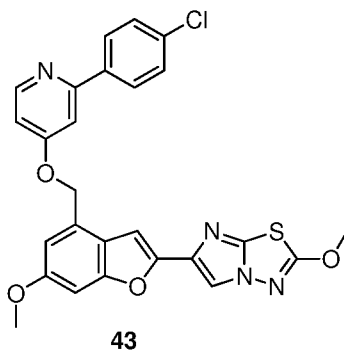
采用实施例 5 中的合成路线，将第一步原料替换为化合物 **1b** 和 4-溴-2-甲基噻唑，制得标题化合物 **42** (5 mg)。

MS m/z (ESI): 505.1 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.41-7.30 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.99 (t, 3H), 5.32 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.78 (s, 3H)。

实施例 43

6-(4-(((2-(4-氯苯基)吡啶-4-基)氧基)甲基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并
5 [2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **43**



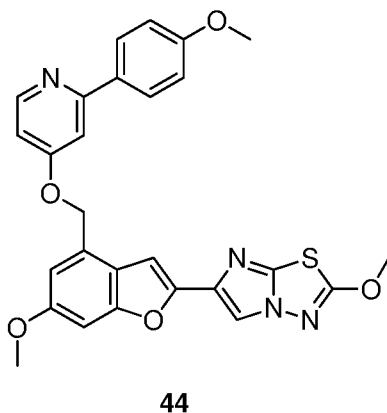
采用实施例 5 中的合成路线，将第二步原料替换为化合物 **4c**，得到标题化合物 **43** (5 mg)。

MS m/z (ESI): 519.1 [M+1]

10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (d, 1H), 7.89-7.96 (m, 4H), 7.45 (d, 2H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.94 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.07 (s, 3H)。

实施例 44

2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-(((2-(4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪
15 唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **44**



将实施例 5 中的合成路线，将第一步原料替换为化合物 **4a**，得到标题化合物 **44** (16 mg)。

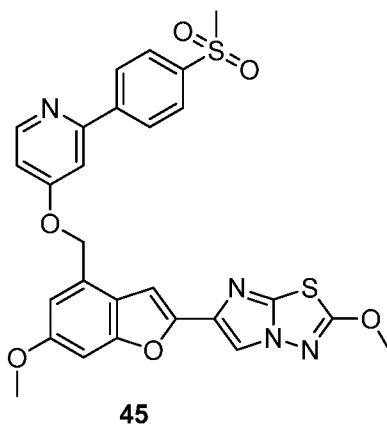
MS m/z (ESI): 515.2 [M+1]

20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (d, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.04-7.06 (m, 1H), 6.99 (d, 2H), 6.94-6.96 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H)。

实施例 45

2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-(((2-(4-(甲磺酰基)苯基)吡啶-4-基)氧基)甲基)苯并呋喃-2-

基)咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 45



采用实施例 5 中合成路线, 将第一步原料替换为化合物 41a 和化合物 10a, 制得标题化合物 45 (3 mg)。

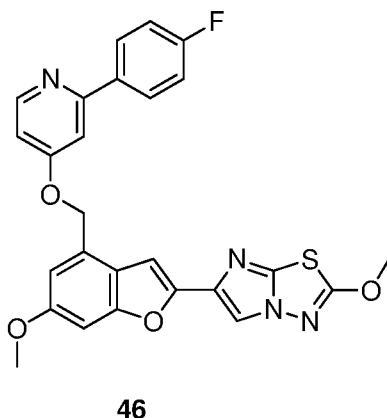
MS *m/z* (ESI): 563.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, 1H), 8.14(d, 2H), 8.01 (d, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.95-6.93 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.08 (s, 3H)。

10

实施例 46

6-(4-(((2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)氧基)甲基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 46



采用实施例 5 中的合成路线, 将第一步原料替换为化合物(4-氟苯基)硼酸和化合物 4a, 制得标题化合物 46 (6 mg)。

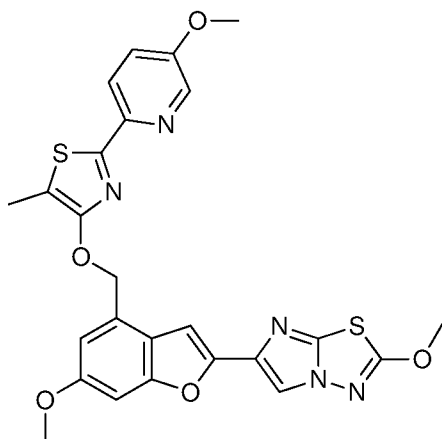
MS *m/z* (ESI): 503.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (d, 1H), 7.94-7.90 (m, 3H), 7.29 (d, 1H), 7.15-7.09 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.87 (dd, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)。

20

实施例 47

2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-(((2-(5-甲氧基吡啶-2-基)-5-甲基噻唑-4-基)氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 47

**47**

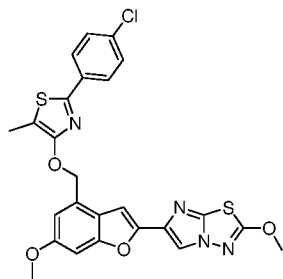
将实施例 12 中的合成路线，将第一步原料替换为化合物 5-甲氧基吡啶腈，得到标题化合物 **47** (5 mg)。

MS m/z (ESI): 535.7 [M+1]

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.17-7.19 (m, 1H), 7.00 (s, 2H), 5.59 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

实施例 48

- 10 6-(4-(((2-(4-氯苯基)-5-甲基噻唑-4-基)氧基)甲基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 **48**

**48**

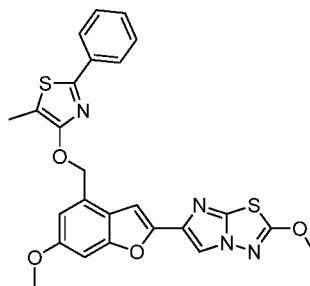
采用实施例 12 中的合成路线，将第一步的原料替换成 4-氯苯并硫代酰胺和 2-溴丙酸乙酯，得到标题化合物 **48** (10 mg)。

MS m/z (ESI): 538.7 [M+1]

- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.01 (d, 2H), 5.60 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

实施例 49

- 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-(((5-甲基-2-苯基噻唑-4-基)氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 **49**

**49**

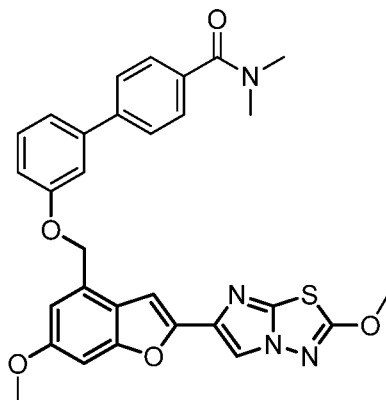
采用实施例 12 中的合成路线，将第一步原料替换 2-溴丙酸乙酯和苯并硫代酰胺，制得标题化合物 **49** (6 mg)。

MS m/z (ESI): 505.2 [M+1]

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83-7.94 (m, 3H), 7.33-7.46 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 6.98-7.07 (m, 2H), 5.62 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

实施例 50

3'-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-*N,N*-二甲基-[1,1'-联苯基]-4-甲酰胺 **50**

**50**

10

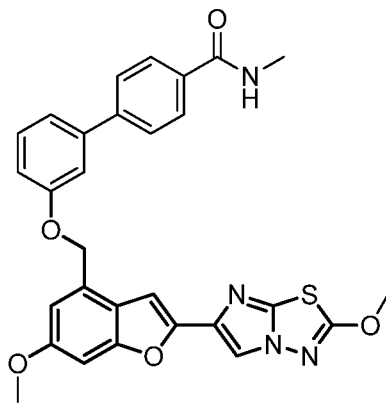
采用实施例 15 中的合成路线，将第一步原料替换为二甲胺，制得标题化合物 **50** (45 mg)。

MS m/z (ESI): 555.2 [M+1]

- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 3H), 5.33 (s, 2H), 4.24 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.08 (d, 6H)。

实施例 51

3'-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-*N*-甲基-[1,1'-联苯基]-4-甲酰胺 **51**

**51**

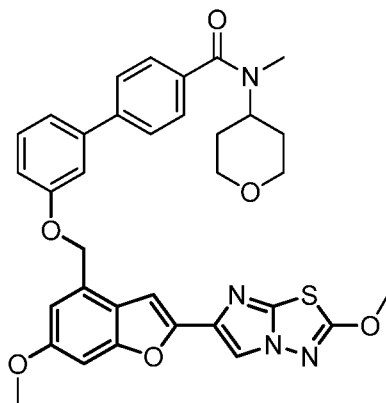
采用实施例 15 中的合成路线，将第一步原料替换为盐酸甲胺，制得标题化合物 **51** (17 mg)。

MS m/z (ESI): 541.2 [M+1]

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.03 (dt, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.04 (d, 3H)。

实施例 52

- 10 3'-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-*N*-甲基-*N*-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲酰胺 **52**

**52**

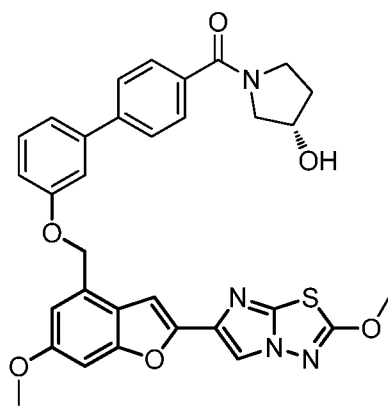
采用实施例 15 中的合成路线，将第一步原料替换为化合物 *N*-甲基四氢-2*H*-吡喃-4-胺，制得标题化合物 **52** (10 mg)。

MS m/z (ESI): 625.2 [M+1]

- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.98 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 4.03 (d, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.74-3.20 (m, 2H), 3.20-2.75 (m, 3H), 2.60-2.20 (m, 1H), 2.15-1.50 (m, 4H)。

实施例 53

- 20 (*S*)-(3-羟基吡咯烷-1-基)(3'-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲酮 **53**

**53**

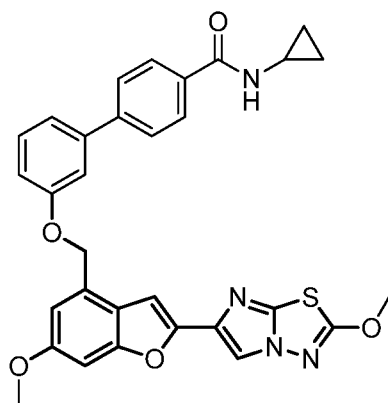
采用实施例 15 中的合成路线, 将第一步原料替换为化合物(S)-吡咯烷-3-醇, 制得标题化合物 **53** (20 mg)。

MS m/z (ESI): 597.2 [M+1]

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H), 7.61 (d, 4H), 7.38 (t, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.24-7.15 (m, 2H), 7.07-6.98 (m, 3H), 5.33 (d, 2H), 4.55 (d, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.89 (s, 5H), 3.74-3.63 (m, 1H), 3.61-3.47 (m, 1H), 2.12 (d, 2H)。

实施例 54

- 10 *N*-环丙基-3'-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-甲酰胺 **54**

**54**

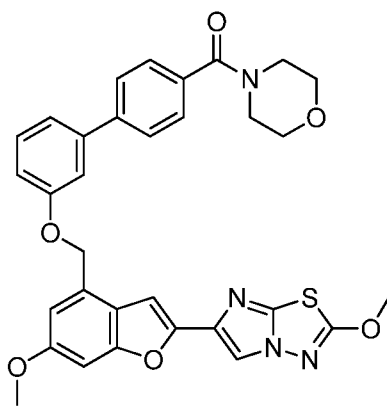
采用实施例 15 中的合成路线, 将第一步原料替换为原料环丙胺, 制得标题化合物 **54** (37 mg)。

MS m/z (ESI): 567.2 [M+1]

- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.05-6.97 (m, 3H), 6.29 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.93 (tt, 3.5 Hz, 1H), 0.90 - 0.87 (m, 2H), 0.66 - 0.61 (m, 2H)。

实施例 55

- 20 (3'-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)(吗啡啉基)甲酮 **55**

**55**

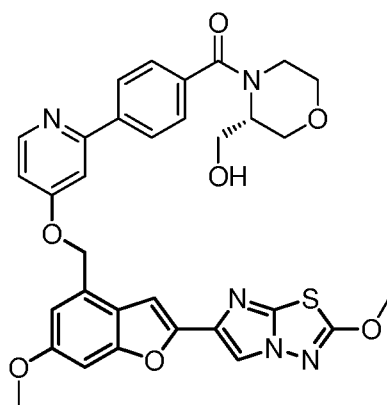
采用实施例 15 中的合成路线, 将第一步原料替换成化合物 **23b**, 得到标题化合物 **55** (5 mg)。

MS m/z (ESI): 597.2 [M+1]

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.14-7.26 (m, 3H), 6.99-7.06 (m, 3H), 5.33 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.64-3.80 (m, 4H), 1.56-1.85 (m, 4H)。

实施例 56

- 10 (S)-(3-(羟甲基)吗啡啉基)(4-(4-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)吡啶-2-基)苯基)甲酮 **56**

**56**

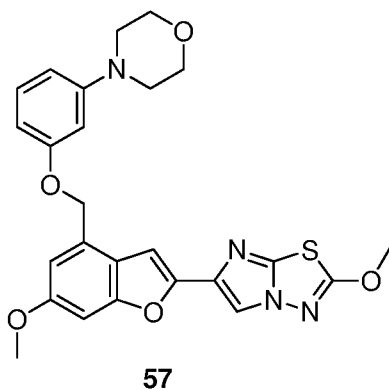
采用实施例 16 中的合成路线, 将第三步原料替换为化合物 **21a** 和化合物 **1k**, 将第五步原料替换成化合物 **15a**, 制得标题化合物 **56** (26 mg)。

MS m/z (ESI): 628.2 [M+1]

- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (d, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.14-7.03 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.15-3.49 (m, 9H), 3.88 (s, 3H)。

实施例 57

- 20 4-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)吗啡啉 **57**



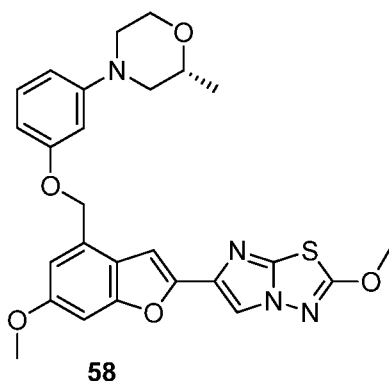
采用实施例 1 中的合成路线，将第十步的原料替换为 3-吗啡啉基苯酚(采用专利申请“WO2010067078(A2)”的方法制备而得)，制得标题化合物 **57** (3 mg)。

MS m/z (ESI): 493.2 [M+1]

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (s, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.57-6.54 (m, 3H), 5.24 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.86-3.83 (m, 4H), 3.16-3.14 (m, 4H)。

实施例 58

- 10 (R)-4-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)-2-甲基吗啡啉 **58**



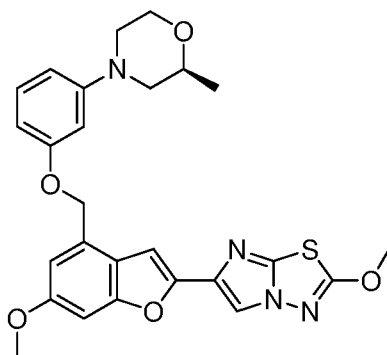
采用实施例 5 中的合成路线，将第一步原料替换为化合物 **5a** 和化合物(R)-2-甲基吗啡啉，制得标题化合物 **58** (8 mg)。

MS m/z (ESI): 507.2 [M+1]

- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (s, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.56-6.53 (m, 3H), 5.24 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.98(dd, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.47 (t, 1H), 1.31-1.22 (m, 3H)。

实施例 59

- 20 (S)-4-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)-2-甲基吗啡啉 **59**

**59**

采用实施例 5 中的合成路线, 将第二步原料替换为(*S*)-3-(2-甲基吗啡啉基)苯酚 (采用专利申请“WO2010067078(A2)”公开的方法制备而得), 制得标题化合物 **59** (10 mg)。

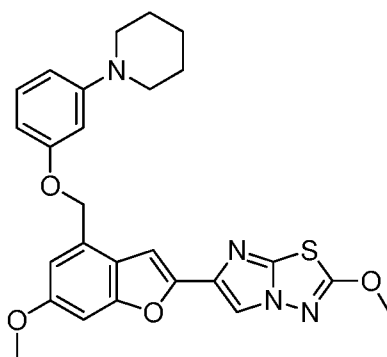
5 MS *m/z* (ESI): 507.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (s, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.56-6.53 (m, 3H), 5.24 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.98(dd, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.47 (t, 1H), 1.31-1.22 (m, 3H)。

10

实施例 60

2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((3-(哌啶-1-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并
[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **60**

**60**

15 采用实施例 5 中的合成路线, 将第一步原料替换为原料哌啶, 制得标题化合物 **60** (5 mg)。

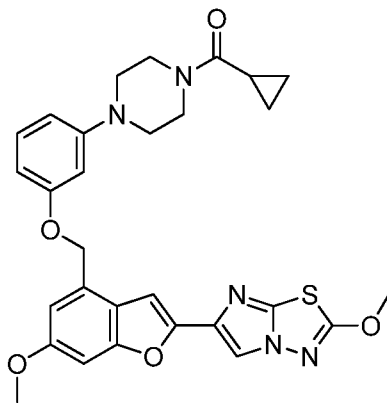
MS *m/z* (ESI): 491.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (s, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.60-6.57 (m, 2H), 6.49(d, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.16-3.14 (m, 4H), 1.71-1.57 (m, 6H)。

20

实施例 61

环丙基(4-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)哌嗪-1-基)甲酮 **61**

**61**

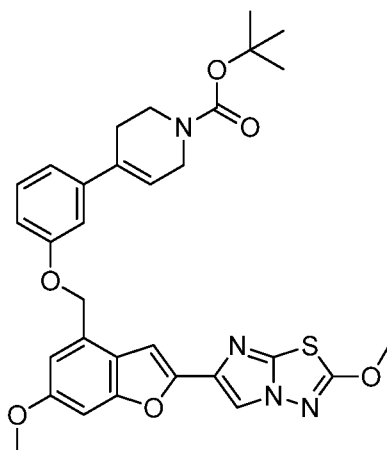
采用实施例 30 中的合成路线，将第一步原料替换为环丙基甲酰氯，得到标题化合物 **61** (5 mg)。

MS m/z (ESI): 560.3 [M+1]

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (s, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.90-4.05 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.20-3.35 (m, 4H), 1.55-1.80 (m, 1H), 1.00-1.05 (m, 2H), 0.86-0.88 (m, 2H)。

实施例 62

- 10 4-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2*H*)-羧酸叔丁酯 **62**

**62**

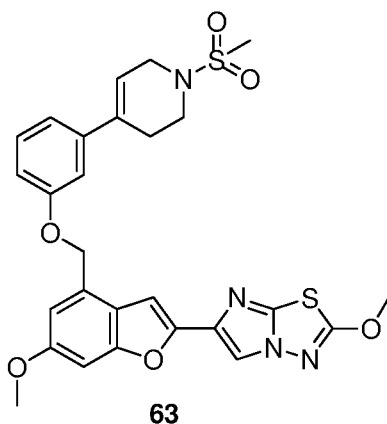
采用实施例 5 中的合成路线，将第二步原料替换为化合物 **32a**，得到标题化合物 **62** (55 mg)。

MS m/z (ESI): 588.8 [M+1]

- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (s, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.01-7.04 (m, 2H), 6.97-7.01 (m, 3H), 6.90-6.94 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.05-4.08 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.61-3.64 (m, 2H), 2.49-2.52 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

实施例 63

- 20 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((3-(1-(甲基磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **63**



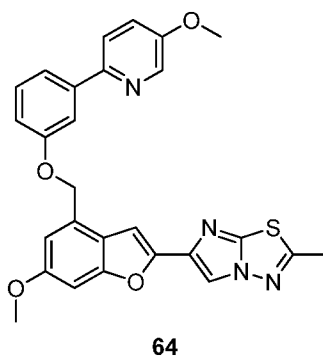
采用实施例 32 中的合成路线，将第二步原料替换为甲磺酰氯，得到标题化合物 **63** (19 mg)。

MS m/z (ESI): 567.2 [M+1]

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (s, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.93-7.05 (m, 5H), 6.06 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.95-3.98 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.48-3.55 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.61-2.68 (m, 2H)。

实施例 64

- 10 6-(6-甲氧基-4-((3-(5-甲氧基吡啶-2-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **64**



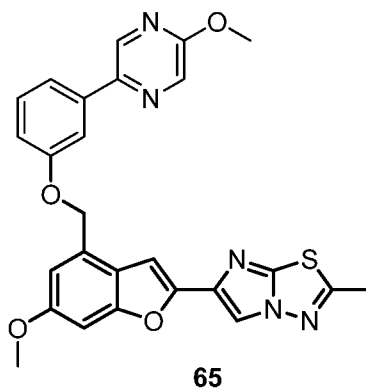
采用实施例 4 的合成路线，将第一步的原料替换为化合物 **35a** 和化合物 **1b**，得到标题化合物 **64** (20 mg)。

MS m/z (ESI): 499.2 [M+1]

- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.63-7.71 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 1H), 7.34-7.42 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.97-7.09 (m, 3H), 5.36 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.73 (s, 3H)。

实施例 65

- 20 6-(6-甲氧基-4-((3-(5-甲氧基吡啶-2-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **65**



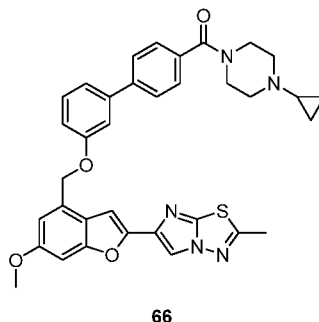
采用实施例 4 中的合成路线，将第二步原料替换为化合物 **3b**，制得标题化合物 **65** (20 mg)。

MS m/z (ESI): 500.2 [M+1]

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.03 (dd, 3H), 5.34 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.73 (s, 3H)。

实施例 66

- 10 (4-环丙基哌嗪-1-基)(3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲酮 **66**



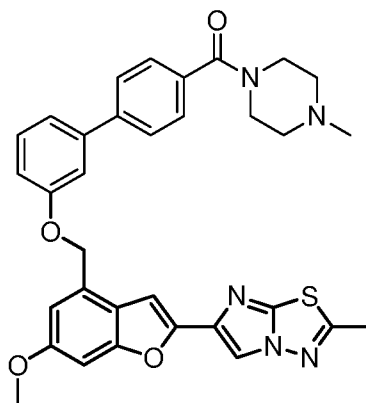
采用实施例 13 中的合成路线，将第四步原料替换为 1-环丙基哌，制得标题化合物 **66** (32 mg)。

MS m/z (ESI): 620.2 [M+1]

- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.01-7.07 (m, 2H), 6.98-7.01 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.89 (m, 3H), 3.65-3.87 (m, 2H), 3.39-3.55 (m, 2H), 2.51-2.81 (m, 7H), 1.64-1.72 (m, 1H), 0.37-0.56 (m, 4H)。

实施例 67

- 20 (3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮 **67**

**67**

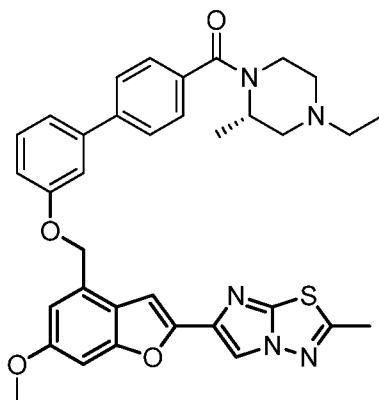
采用实施例 13 中的合成路线，将第四步原料替换为原料 1-甲基哌嗪，制得标题化合物 **67** (40 mg)。

MS m/z (ESI): 594.2 [M+1]

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.06-7.02 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.88 (s, 7H), 2.85 (d, 7H), 2.57 (s, 3H)。

实施例 68

- 10 (S)-(4-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)(3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲酮 **68**

**68**

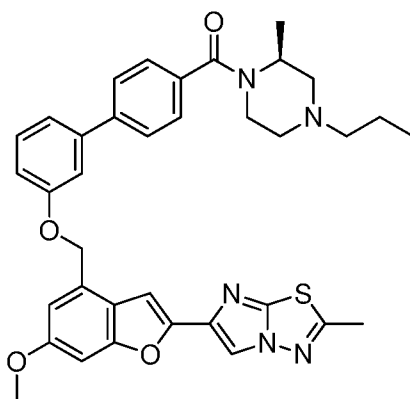
采用实施例 29 中的合成路线，将第一步原料替换为化合物碘乙烷，将第三步原料替换为化合物 **13c**，将第五步原料替换为化合物 **4e**，制得标题化合物 **68** (28 mg)。

- 15 MS m/z (ESI): 622.3 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.07-6.97 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.50-2.25 (m, 9H), 2.73 (s, 3H), 1.12-1.35 (m, 6H)。

实施例 69

- 20 (S)-(3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)(2-甲基-4-丙基哌嗪-1-基)甲酮 **69**

**69**

采用实施例 16 中的合成路线，将第三步原料替换成化合物 **14b**，将第五步原料替换为化合物 **29c**，得到标题化合物 **69** (15 mg)，产率：23.6%。

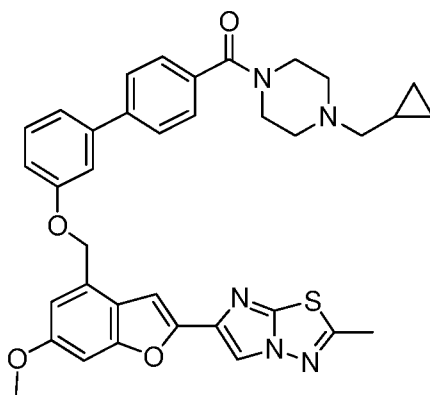
MS m/z (ESI): 636.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.32-7.40 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.01-7.03 (m, 2H), 6.85-6.99 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.14-2.25 (m, 1H), 1.95-2.04 (m, 2H), 1.58-1.71 (m, 4H), 1.28-1.34 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 0.92-0.96 (m, 3H), 0.86-0.89 (m, 2H)。

10

实施例 70

(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)(3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲酮 **70**

**70**

采用实施例 15 中的合成路线，将第一步原料替换为 1-(环丙基甲基)哌嗪，制得标题化合物 **70** (25 mg)。

MS m/z (ESI): 634.3 [M+1]

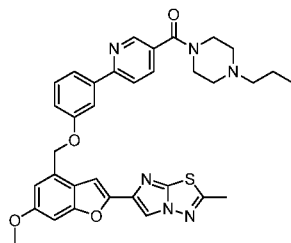
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.64(d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 3H), 7.07-6.99 (m, 3H), 5.34 (s, 2H), 4.00-3.60 (m, 7H), 2.99-2.57 (m, 7H), 1.40-1.30 (m, 2H), 0.89-0.82 (m, 3H), 0.44 (m, 2H)。

20

实施例 71

(6-(3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)

苯基)吡啶-3-基)(4-丙基哌嗪-1-基)甲酮 **71**



71

采用实施例 14 中的合成路线, 将第三步原料替换为化合物 **13d**, 制得标题化合物 **71** (35 mg)。

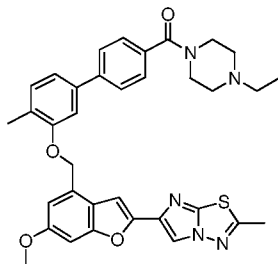
5 MS m/z (ESI): 623.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68-8.79 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77-7.87 (m, 2H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.58-7.65 (m, 1H), 7.36-7.47 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09-7.15 (m, 1H), 6.97-7.08 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.64-4.09 (m, 7H), 2.21-2.94 (m, 9H), 1.24-1.28 (m, 2H), 0.99 (t, 3H)。

10

实施例 72

(3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-4'-甲基-[1,1'-联苯基]-4-基)(4-丙基哌嗪-1-基)甲酮 **72**



72

采用实施例 16 中的合成路线, 将第五步原料替换为化合物 **13d**, 制得标题化合物 **72** (12 mg)。

15

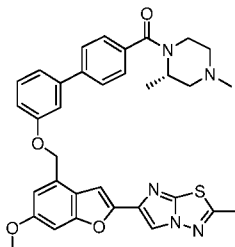
MS m/z (ESI): 636.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.59(d, 2H), 7.47-7.45 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.16-7.13 (m, 3H), 7.03 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.91-3.60 (m, 7H), 2.75-2.49 (m, 7H), 2.35 (s, 3H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 2H), 0.96 (t, 3H)。

20

实施例 73

(*S*)-(2,4-二甲基哌嗪-1-基)(3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲酮 **73**



73

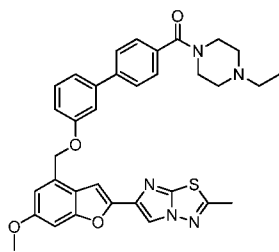
采用实施例 16 中的合成路线, 将第三步原料替换为化合物 **14b**, 将第五步原料替换为(*S*)-1,3-二甲基哌嗪(采用专利申请“EP1621537(A1)”公开的方法制备而得), 制得标题化合物 **73** (14 mg)。

MS *m/z* (ESI): 608.3 [M+1]

- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.09 (s, 1H), 7.59(d, 2H), 7.42(d, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.16-7.14 (m, 2H), 7.01-6.98 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.67-3.65 (m, 1H), 3.51-3.48 (m, 1H), 3.24-3.12 (m, 1H), 3.11-3.09 (m, 1H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.50-2.20 (m, 2H), 1.44-1.42 (m, 3H)。

实施例 74

- 10 (4-乙基哌嗪-1-基)(3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲酮 **74**



74

采用实施例 13 中的合成路线, 将第四步原料替换为化合物 **14d**, 制得标题化合物 **74** (25 mg)。

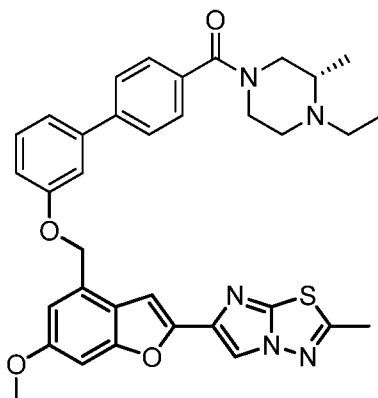
- 15 MS *m/z* (ESI): 608.3 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.51 (s, 1H), 6.79-6.80 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.15-7.21 (m, 1H), 7.06-7.12 (m, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.83-3.73 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.24-2.44 (m, 6H), 1.01 (t, 3H)。

20

实施例 75

- (*S*)-(4-乙基-3-甲基哌嗪-1-基)(3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲酮 **75**



75

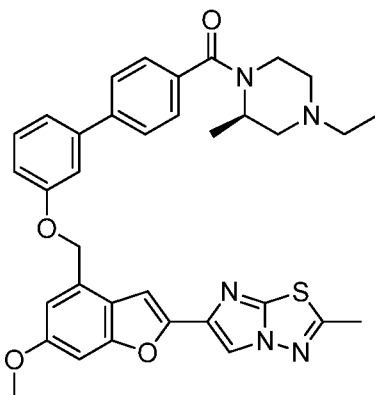
采用实施例 16 的合成路线,将第三步原料替换成(*S*)-4-(3'-羟基-[1,1'-联苯基]-4-羰基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(采用专利申请“WO2009154769”公开的方法制备而得),第四步原料替换成碘乙烷,制得标题化合物 **75** (25 mg)。

MS *m/z* (ESI): 622.3 [M+1]

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.03 (dt, 2H), 6.98 (d, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.15-2.10(m, 9H), 2.73 (s, 3H), 1.25 (s, 6H)。

实施例 76

- 10 (*R*)-(4-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)(3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲酮 **76**



76

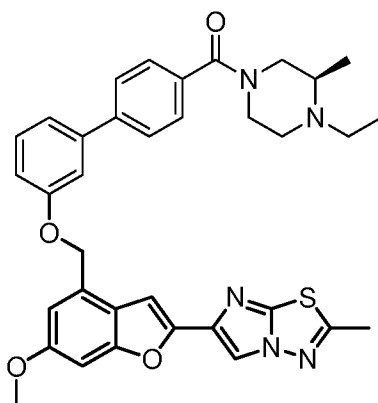
采用实施例 29 中的合成路线,将第一步原料替换为(*R*)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **76a** 和碘乙烷,将第三步原料替换为化合物 **13c**,得到标题化合物 **76**(5 mg)。

MS *m/z* (ESI):622.2 [M+1]

- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.32-7.40 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.01-7.03 (m, 2H), 6.85-6.99 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.95-1.98 (m, 7H), 1.30-1.34 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.25-1.29 (m, 2H)。

实施例 77

- 20 (*R*)-(4-乙基-3-甲基哌嗪-1-基)(3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲酮 **77**



77

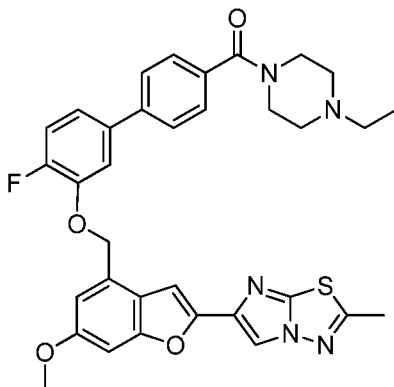
采用实施例 16 中的合成路线, 将第三步原料替换为(*R*)-4-(3'-羟基-[1,1'-联苯基]-4-羰基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(采用专利申请“WO20009154769”公开的方法制备而得), 第四步原料替换成碘乙烷, 制得标题化合物 77 (10 mg)。

5 MS m/z (ESI): 621.5 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.48 (t, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.07-6.96 (m, 3H), 5.33 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.55-3.31 (m, 5H), 3.25-3.10 (m, 2H), 2.89-2.76 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.75-1.50 (m, 6H)。

实施例 78

10 (4'-氟-3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)(4-丙基哌嗪-1-基)甲酮 **78**



78

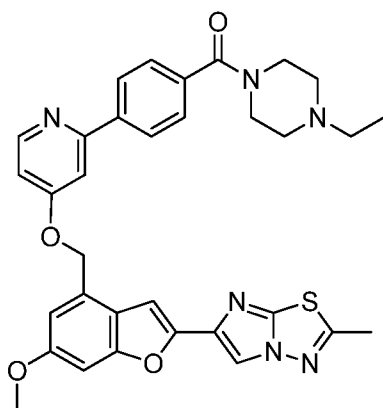
采用实施例 14 中的合成路线, 将第一步原料替换为化合物 **13a** 和化合物 **17b**, 第三步原料替换为化合物 **13d**, 得到标题化合物 **78** (28 mg)。

15 MS m/z (ESI): 640.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.48 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.25-7.35 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.50-3.61 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.14-2.31 (m, 6H), 1.36-1.45 (m, 2H), 0.81-0.85 (m, 3H)。

实施例 79

20 (4-(4-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)吡啶-2-基)苯基)(4-丙基哌嗪-1-基)甲酮 **79**

**79**

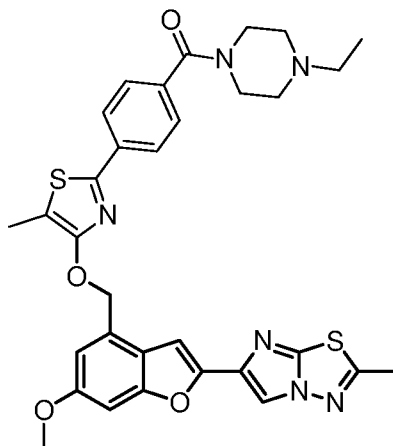
采用实施例 16 中的合成路线, 将第二步的原料替换为化合物 **13a** 和化合物 **10a**, 将第五步原料替换为化合物 **13d**, 得到标题化合物 **79** (20 mg)。

MS m/z (ESI): 623.3 [M+1]

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.54-3.71 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.50-2.71 (m, 6H), 0.96-0.99 (m, 2H), 0.88-0.91 (m, 3H)。

实施例 80

- 10 (4-乙基哌嗪-1-基)(4-(4-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-5-甲基噻唑-2-基)苯基)甲酮 **80**

**80**

采用实施例 22 中的合成路线, 将第五步的原料替换为化合物 **14d**, 制得标题化合物 **80** (20 mg)。

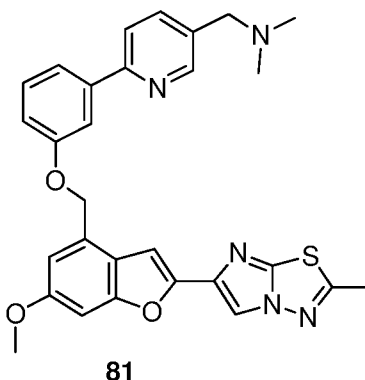
- 15 MS m/z (ESI): 629.2 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 2H), 5.61 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.65-3.45 (m, 4H), 3.09 (d, 2H), 2.98-2.51 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.51 (d, 3H)。

实施例 81

- 20 1-(6-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)

苯基)吡啶-3-基)-*N,N*-二甲基甲胺 **81**



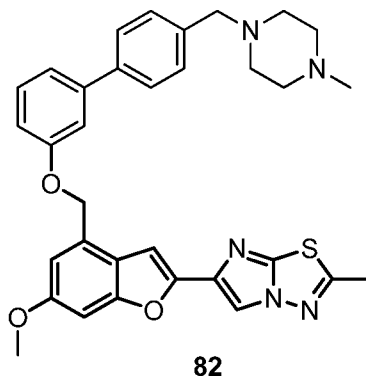
采用实施例 23 中的合成路线，将第一步原料替换为化合物二甲胺，制得标题化合物 **81** (40 mg)。

5 MS *m/z* (ESI): 526.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.46 (s, 6H)。

实施例 82

10 6-(6-甲氧基-4-(((4'-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **82**



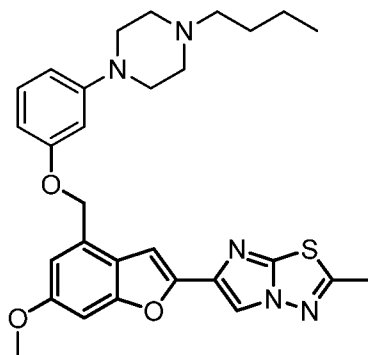
采用实施例 25 中的合成路线，将第三步原料替换为 1-甲基哌嗪，制得标题化合物 **82** (20 mg)。

15 MS *m/z* (ESI): 580.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.36 (d, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.06 - 6.96 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.13 - 2.61 (m, 14H)。

实施例 83

20 6-(4-((3-(4-丁基哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **83**

**83**

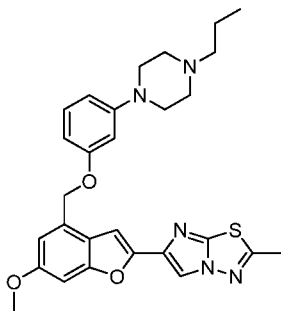
采用实施例 29 中的合成路线，将第一步原料替换为化合物 **23a** 和 1-碘丁烷，将第三步原料替换为化合物 **5a**，制得标题化合物 **83** (35 mg)。

MS m/z (ESI): 532.2 [M+1]

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.62-6.53 (m, 3H), 5.26 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.35 (d, 4H), 2.76 (s, 6H), 2.56 (s, 3H), 1.48-1.30 (m, 4H), 0.97 (t, 3H)。

实施例 84

- 10 (6-(6-甲氧基-4-((3-(4-丙基哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **84**

**84**

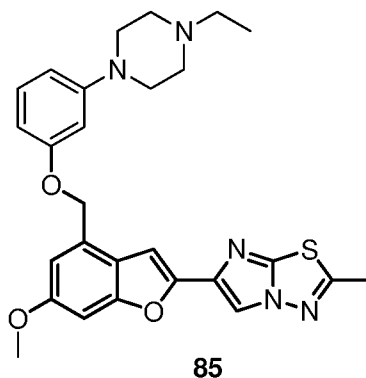
采用实施例 27 中的合成路线，将第一步原料替换为化合物 **5a**，制得标题化合物 **84** (13 mg)。

MS m/z (ESI): 518.3 [M+1]

- 15 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.51 (s, 1H), 7.14-7.25 (m, 2H), 7.03-7.13 (m, 1H), 6.93-7.03 (m, 1H), 6.37-6.66 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.97-3.18 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.42-2.46 (m, 4H), 2.17-2.30 (m, 2H), 1.38-1.53 (m, 2H), 0.85 (t, 3H)。

实施例 85

- 20 6-(4-((3-(4-乙基哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **85**



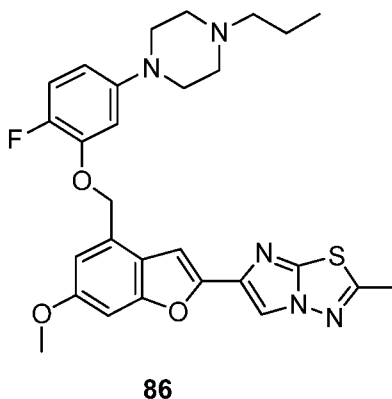
采用实施例 27 中的合成路线，将第一步原料替换为化合物 **5a** 和化合物 **14d**，制得标题化合物 **85** (27 mg)。

MS m/z (ESI): 504.2 [M+1]

5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.63-6.48 (m, 3H), 5.24 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.47 (s, 4H), 3.23-2.51 (m, 6H), 2.73 (s, 3H), 1.27 (d, 3H)。

实施例 86

10 6-(4-((2-氟-5-(4-丙基哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **86**



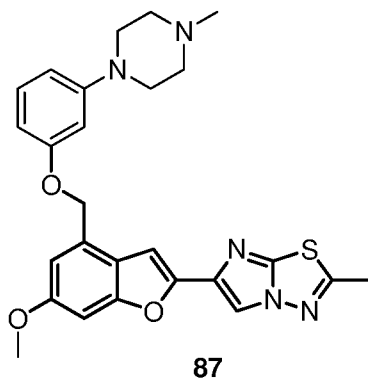
采用实施例 27 中的合成路线，将第一步原料替换为化合物 **16b**，制得标题化合物 **86** (8 mg)。

MS m/z (ESI): 536.2 [M+1]

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.02-6.96 (m, 3H), 6.64 (dd, 1H), 6.45-6.43 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.14-3.11 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.69-2.66 (m, 4H), 2.43 (t, 2H), 1.59-1.54 (m, 2H), 0.92 (t, 3H)。

实施例 87

20 6-(6-甲氧基-4-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **87**



采用实施例 27 中的合成路线，将第一步原料替换为化合物 **5a** 和化合物 1-甲基哌嗪，制得标题化合物 **87** (28 mg)。

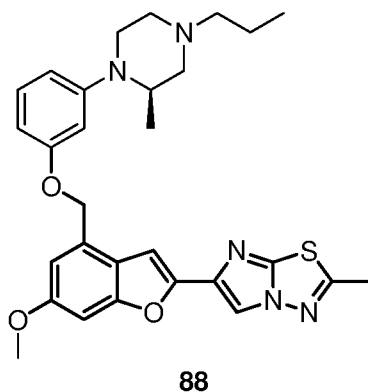
MS m/z (ESI): 490.2 [M+1]

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.63-6.52 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.45 (s, 4H), 2.93 (s, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)。

实施例 88

(R)-6-(6-甲氧基-4-((3-(2-甲基-4-丙基哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 **88**

10



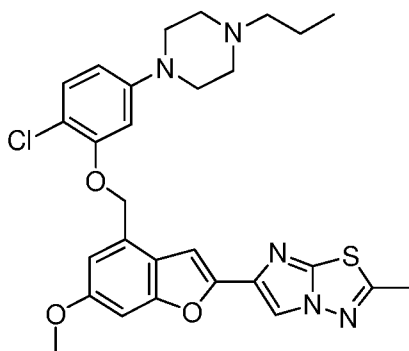
采用实施例 29 中的合成路线，将第一步原料替换为化合物 **76a**，制得标题化合物 **88** (15 mg)。

MS m/z (ESI): 532.3 [M+1]

- 15 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.25 (s, 1H), 7.20 - 7.18 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.66 (t, 1H), 6.61 (ddd, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (d, 1H), 3.19 - 3.03 (m, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.53 (d, 2H), 2.43-2.25 (m, 2H), 1.55 (q, 2H), 1.01 - 0.89 (m, 6H)。

实施例 89

- 20 6-(4-((2-氯-5-(4-丙基哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 **89**

**89**

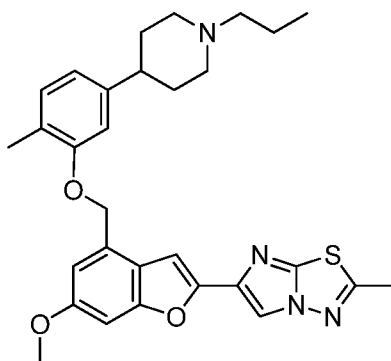
采用实施例 27 中的合成路线，将第一步原料替换为化合物 5-溴-2-氯苯酚，制得标题化合物 **89** (15 mg)。

MS m/z (ESI): 552.2 [M+1]

- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (s, 1H), 7.30-7.19 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.53 (d, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.30-2.85 (m, 7H), 2.75 (s, 4H), 2.47-2.25 (m, 2H), 1.65-1.45 (m, 2H), 0.88 (t, 3H)。

实施例 90

- 10 6-(6-甲氧基-4-((2-甲基-5-(1-丙基哌啶-4-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **90**

**90**

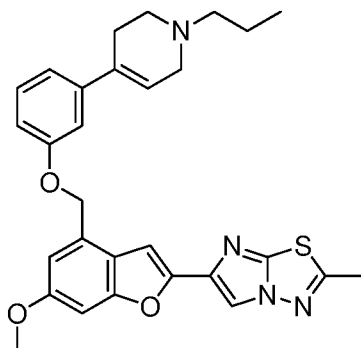
采用实施例 31 中的合成路线，将第一步原料替换为化合物 **16b**，得到标题化合物 **90** (20 mg)。

MS m/z (ESI): 531.3 [M+1]

- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.40-3.51 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.52-2.54 (m, 4H), 2.50-2.51 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.87-2.05 (m, 4H), 1.63-1.66 (m, 2H), 1.00-1.04 (m, 3H)。

实施例 91

- 20 6-(6-甲氧基-4-((3-(1-丙基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **91**

**91**

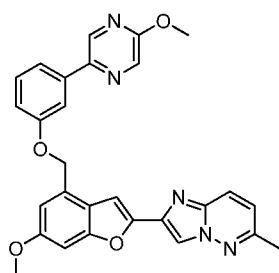
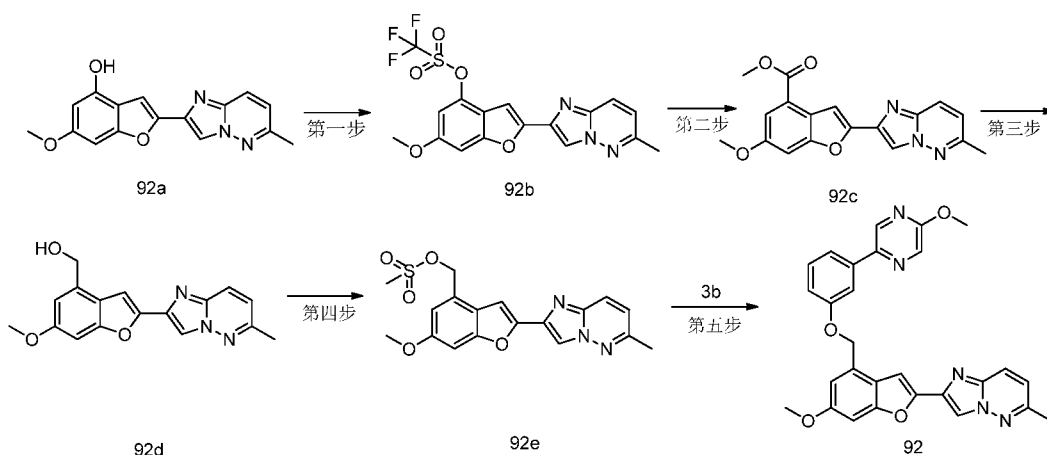
采用实施例 31 中的合成路线, 将第四步中的原料替换为化合物 **31c**, 将第六步的原料替换为化合物 **14f**, 得到标题化合物 **91** (16 mg)。

MS m/z (ESI): 515.3 $[M+1]$

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 7.21-4.24 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.95-7.04 (m, 4H), 6.89-6.93 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.30-3.41 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.61-2.75 (m, 4H), 1.61-1.75 (m, 2H), 0.95-0.99 (m, 3H)。

实施例 92

- 10 2-(6-甲氧基-4-((3-(5-甲氧基吡嗪-2-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-6-甲基咪唑并[1,2-*b*]吡嗪 **92**

**92**

第一步

- 15 6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2-*b*]吡嗪-2-基)苯并呋喃-4-基 三氟甲磺酸酯 **92b**
将 6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2-*b*]吡嗪-2-基)苯并呋喃-4-醇 **92a** (600 mg, 2.03

mmol, 采用专利申请“WO2013163241A1”公开的方法制备而得)溶于 60 mL 的四氢呋喃中, 冷却至-20℃, 加入叔丁醇钾(274 mg, 2.44 mmol), 升温至 0℃, 搅拌 30 分钟, 冷却至-20℃, 加入 *N*-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺(871 mg, 2.44 mmol), 自然升至室温, 搅拌 16 小时, 减压浓缩, 采用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **92b** (830 mg), 产率: 96%。

第二步

6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-2-基)苯并呋喃-4-甲酸甲酯 **92c**

将化合物 **92b** (830 mg, 1.93 mmol)溶于 50 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 依次加入醋酸钯(44 mg, 0.20 mmol), 1,1'-双二苯基膦二茂铁(269 mg, 0.48 mmol), 三乙胺(393 mg, 3.88 mmol), 甲醇(3.95 g, 123.28 mmol), 在一氧化碳气氛下, 60℃反应 16 小时。减压浓缩, 加水(20 mL), 乙酸乙酯(20 mL), 大量固体析出, 过滤得固体, 滤液用乙酸乙酯萃取(20 mL×2), 合并有机相, 减压浓缩, 采用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 所得固体与过滤所得固体合并, 得到标题化合物 **92c** (700 mg), 产物不经纯化直接用于下一步反应。

15

第三步

(6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-2-基)苯并呋喃-4-基)甲醇 **92d**

将化合物 **92c** (200 mg, 0.59 mmol)溶于 30 mL 四氢呋喃, 冰浴下加入二异丁基氢化铝的正己烷溶液(2.96 mL, 2.96 mmol), 搅拌 1.5 小时, 缓慢滴加饱和氯化铵溶液, 搅拌 10 分钟, 过滤, 滤液浓缩, 残留物用甲醇洗, 得到标题化合物 **92d** (90 mg), 产率: 49%。

20

第四步

(6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-2-基)苯并呋喃-4-基)甲磺酸甲酯 **92e**

将化合物 **92d** (70 mg, 0.23 mmol)溶于 5 mL 二氯甲烷中, 冰浴下依次加入三乙胺(46 mg, 0.45 mmol), 甲烷磺酰氯(40 mg, 0.35 mmol), 搅拌 1 小时, 加水(5 mL), 二氯甲烷萃取(5 mL×2), 合并有机相, 硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得粗品标题化合物 **92e** (80 mg), 产品不经纯化, 直接用于下一步反应。

25

第五步

2-(6-甲氧基-4-((3-(5-甲氧基吡嗪-2-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-6-甲基咪唑并[1,2-*b*]哒嗪 **92**

将粗品化合物 **92e** (80 mg, 0.21 mmol)溶于 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 依次加入化合物 **3b** (20 mg, 0.10 mmol), 碳酸铯(67 mg, 0.20 mmol), 搅拌 16 小时, 减压浓缩, 加水(10 mL), 二氯甲烷萃取(10 mL×3), 合并有机相, 减压浓缩, 采用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得标题化合物 **92** (40 mg), 产率: 78%。
MS *m/z* (ESI): 494.2 [*M*+1]

30

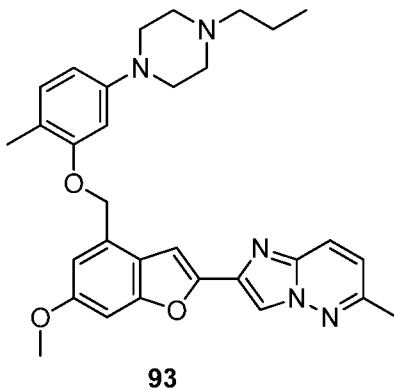
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.51 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.39 (t, 2H), 7.05-7.08 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.95 (d, 1H),

35

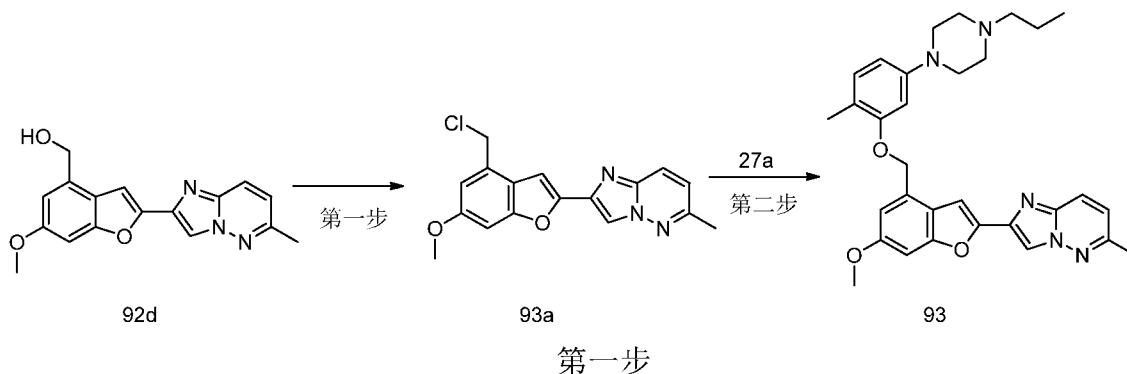
5.36 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)。

实施例 93

2-(6-甲氧基-4-((2-甲基-5-(4-丙基哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-6-甲基咪唑并[1,2-*b*]呋嗪 **93**



5



2-(4-(氯甲基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-6-甲基咪唑并[1,2-*b*]呋嗪 **93a**

10 将化合物 **92d** (115 mg, 0.37 mmol)溶于 50 mL 的二氯甲烷中,冰浴冷至 0℃ -5℃,将氯化亚砷(2650 mg, 22.27 mmol)加入上述反应体系,加热至 27℃反应 18 小时;减压浓缩,制得标题化合物 **93a** (110 mg),产率: 90.3%。

MS m/z (ESI): 328.1 [M+1]

第二步

15 2-(6-甲氧基-4-((2-甲基-5-(4-丙基哌嗪-1-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-6-甲基咪唑并[1,2-*b*]呋嗪 **93**

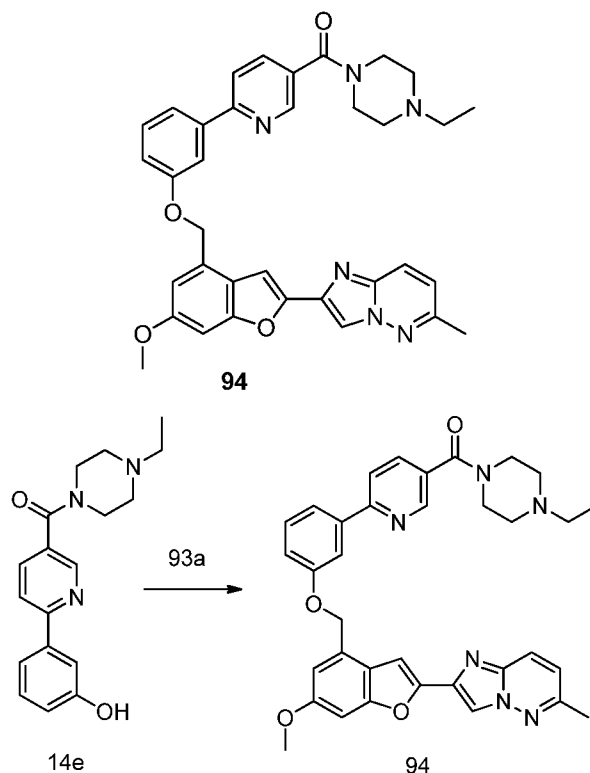
将化合物 **27a** (22 mg, 0.09 mmol)和化合物 **93a** (30 mg, 0.09 mmol)溶于 3 mL *N,N'*-二甲基甲酰胺中,加入碳酸铯(90 mg, 0.28 mmol),搅拌反应 18 小时。加 10 mL 水淬灭,过滤后,使用水(1 mL×3)洗滤饼,减压浓缩制得标题化合物 **93** (25 mg),产率: 51.9%。

20 MS m/z (ESI): 526.0 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.07-7.04 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.48 (d, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.17 (t, 4H), 2.60-2.59 (m, 7H), 2.37 (t, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.57-1.54 (m, 2H), 0.93 (t, 3H)。

实施例 94

(4-乙基哌嗪-1-基)(6-(3-((6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2-*b*]吡嗪-2-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)苯基)吡啶-3-基)甲酮 **94**

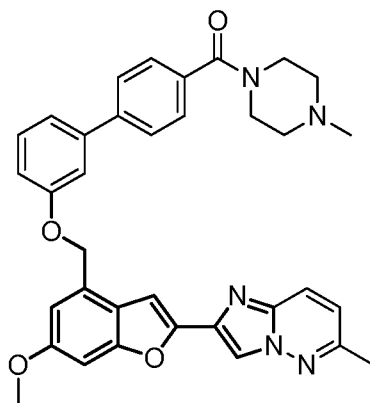


5 将化合物 **14e** (29 mg, 0.09 mmol)和化合物 **93a** (37 mg, 0.09 mmol)溶于 3 mL *N,N'*-二甲基甲酰胺中, 加入碳酸铯(121 mg, 0.37 mmol), 搅拌反应 18 小时。加 10 mL 水淬灭, 加二氯甲烷(25 mL×2)提取, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 所得残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **94** (17 mg), 产率: 30.2%。
MS *m/z* (ESI): 603.3 [M+1]

10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.75 (d, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.05-4.12 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.65-3.70 (m, 2H), 2.95-3.06 (m, 2H), 2.74-2.78 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.55-1.57 (m, 2H), 1.26 (s, 3H)。

实施例 95

15 (3'-((6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2-*b*]吡嗪-2-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮 **95**

**95**

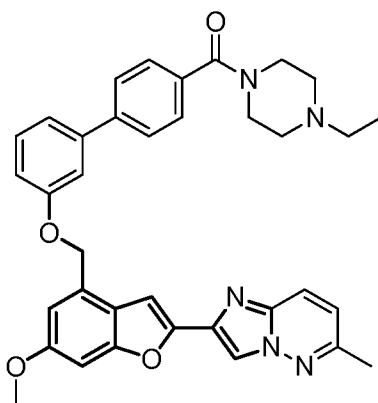
采用实施例 13 中的合成路线，将第四步原料替换化合物 1-甲基哌嗪，第五步原料替换为化合物 **93a**，制得标题化合物 **95** (40 mg)。

MS m/z (ESI): 588.3 [M+1]

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.116.98 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.89 (s, 7H), 2.59 (s, 10H)。

实施例 96

- 10 (4-乙基哌嗪-1-基)(3'-((6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2-*b*]吡嗪-2-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲酮 **96**

**96**

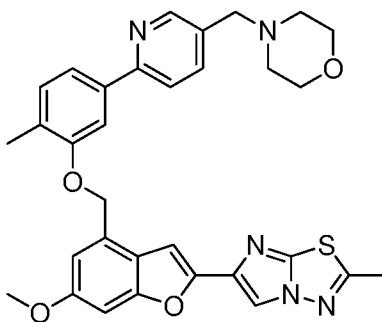
采用实施例 13 中的合成路线，将第四步原料替换为化合物 **14d**，第五步原料替换为化合物 **92d**，制得标题化合物 **96** (32 mg)。

MS m/z (ESI): 602.3 [M+1]

- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.06-6.99 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.88-3.50 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.58-2.32 (m, 6H), 1.15 (s, 3H)。

实施例 97

- 20 4-((6-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-4-甲基苯基)吡啶-3-基)甲基)吗啡啉 **97**

**97**

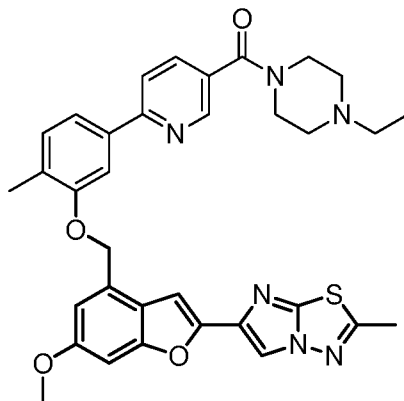
采用实施例 23 中的合成路线, 将第二步原料替换为化合物 **37a**, 得到标题化合物 **97** (40 mg)。

MS m/z (ESI): 582.2 [M+1]

- 5 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.54 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.55-3.59 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.34-2.39 (m, 4H), 2.26 (s, 3H)。

实施例 98

- 10 (4-乙基哌嗪-1-基)(6-(3-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-4-甲基苯基)吡啶-3-基)甲酮 **98**

**98**

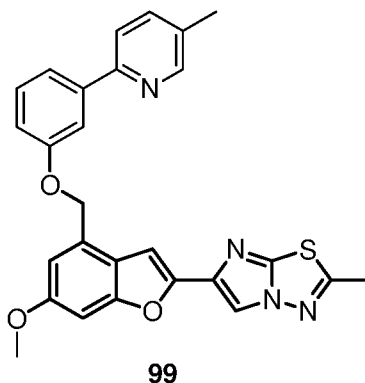
采用实施例 14 中的合成路线, 将第一步原料替换为化合物 **37a** 和 6-溴烟酸, 制得标题化合物 **98** (66 mg)。

- 15 MS m/z (ESI): 623.3 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.87-7.79 (m, 1H), 7.79-7.70 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.03 (d, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.88 (d, 7H), 2.71 (t, 9H), 2.35 (d, 3H), 1.24 (s, 3H)。

实施例 99

- 20 6-(6-甲氧基-4-((3-(5-甲基吡啶-2-基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)-2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 **99**



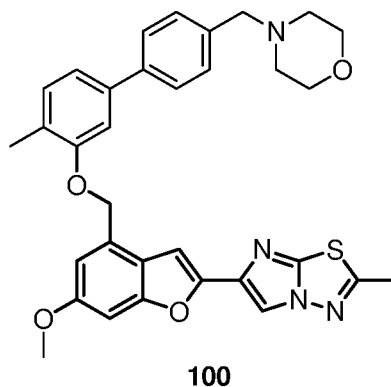
采用实施例 5 中的合成路线，将第一步原料替换为化合物 **38a** 和化合物 **1b**，第二步原料替换为化合物 **14f**，制得标题化合物 **99** (76 mg)。

MS m/z (ESI): 483.1 [M+1]

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (d, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.03 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)。

实施例 100

- 10 4-((3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-4'-甲基-[1,1'-联苯基]-4-基)甲基)吗啡啉 **100**



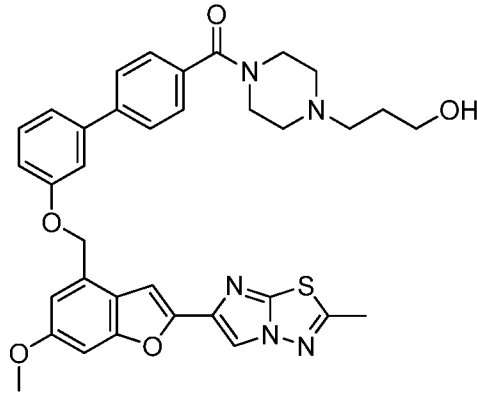
采用实施例 24 中的合成路线，将第二步原料替换为化合物 **37a**，制得标题化合物 **100** (76 mg)。

MS m/z (ESI): 581.2 [M+1]

- 15 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.51 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.39-7.32 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.57 (t, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.36-2.33 (m, 4H), 2.25 (s, 3H)。

实施例 101

- 20 (4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基)(3'-((6-甲氧基-2-(2-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲酮 **101**

**101**

采用实施例 16 中的合成路线，将第三步原料替换成化合物 **13b**，将第五步原料替换为化合物 3-(哌嗪-1-基)丙基-1-醇(采用专利申请 US2012171116(A1)公开的方法制备而得)，得到标题化合物 **101** (35 mg)。

5 MS m/z (ESI): 638.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.99 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.15-3.81 (m, 9H), 3.25-3.05 (m, 6H), 2.73 (s, 3H), 2.15-1.91 (m, 1H), 1.71-1.51 (m, 2H)。

10 测试例：

生物学评价

测试例 1、本发明化合物对人源 PAR-4 抑制活性的测定

该方法用来测定本发明中的化合物对 HEK293/人源 PAR-4 稳转株细胞中所表达人源的 PAR-4 蛋白活性的抑制作用。

15 一、实验材料及仪器

1. Fluo-4 NW 钙测定试剂盒(F36206, invitrogen)
2. MEM(Hyclone, SH30024.01B)
3. G418.硫酸盐(Enzo, ALX-380-013-G005)
4. 牛胎儿血清 (GIBCO, 10099)
- 20 5. 丙酮酸钠溶液(sigma, S8636-100ML)
6. MEM 非必需氨基酸溶液(100×) (sigma, M7145-100ML)
7. Flexstation 3 多功能酶标仪(Molecular Devices)
8. 聚-D-赖氨酸 96-孔微孔板 (356692, BD)
9. AF6(吉尔生化有限公司合成)
- 25 10. 人源 PAR-4 (金维智生物技术有限公司)
11. Lipofectamine® 3000 转染试剂 (L3000-015, Life Technology)

二、实验步骤

将含 hPAR4 基因的哺乳动物表达载体，用 Lipofectamine® 3000 转染试剂转入 HEK293 细胞；隔天开始加 G418 抗生素筛选，挑选单克隆细胞系。

提前一天将 HEK293/人源 PAR-4 稳转株细胞以 30000 个细胞/孔的密度种于 96 孔板中。第二天, 先使用 Fluo-4 NW Calcium Assay Kits 中的试剂配制含 Fluo-4 染料的上样缓冲液, 再去除培养基, 每孔加入 100ul 含 Fluo-4 染料的上样缓冲液, 37℃, 孵育 30 分钟。到时间后, 把板子移至室温环境平衡 10 分钟。将化合物配成 10^5 、 10^4 、 10^3 、 10^2 、10、1、0.1、0 nM 的浓度, 每孔加入 1μl, 室温孵育 10 分钟。用 flexstation 3 酶标仪进行检测, 由机器自动加入 600μM 的 AF6 多肽 50ul, 立刻在 494/516nm 处读值。化合物的 IC_{50} 值可采用不同浓度对应的荧光值, 经 Graphpad Prism 软件计算得到。

本发明中化合物对人源 PAR-4 抑制活性通过以上的试验进行测定, 测得的 IC_{50} 值见表 1。

表 1 本发明中化合物对人源 PAR-4 活性抑制的 IC_{50}

实施例编号	$IC_{50}(nM)$
2	0.88
3	1.18
4	0.17
5	0.17
6	0.14
7	0.23
8	0.17
9	0.31
10	0.35
11	0.38
12	0.56
13	0.22
14	0.7
15	0.2
16	0.17
17	0.3
18	0.73
20	6.25
21	0.18
22	0.19
23	0.22
24	0.72
25	2.06
26	0.79
27	0.26
28	0.21

29	0.44
30	0.22
31	4.19
32	0.17
33	0.2
34	0.49
35	0.8
36	0.55
37	0.72
38	0.15
39	0.21
40	0.28
41	0.18
42	1.9
43	0.1
44	0.15
45	0.07
46	0.39
47	1.12
48	0.37
49	0.66
50	0.25
51	1.74
52	0.51
53	0.64
54	0.83
55	0.15
56	0.39
57	0.13
58	0.2
59	0.21
60	0.12
61	0.22
62	0.12
63	0.41
64	0.21
65	0.21
66	0.61
67	0.97

70	0.48
71	0.61
72	0.27
73	0.61
74	0.51
75	0.66
78	0.71
79	0.44
80	0.16
83	1.13
84	0.49
86	1.73
88	1.71
89	1.43
90	1.48
91	3.12
92	0.5
93	1.62
94	4.66
95	2.11
96	0.84
101	2.15

结论：本发明中的化合物对人源 PAR4 活性具有明显的抑制效果。

测试例 2 本发明化合物对 PAR4-激活肽 (PAR4-AP) 诱导的血小板凝集实验

一、实验材料及仪器

1. 人富血小板血浆 (PRP, platelet-rich plasma): 用不含抗凝剂的采血管采人血, 立刻倒入含 3.8 %枸橼酸钠的离心管中 (1:9 容积, 一份枸橼酸钠溶液和九份血液抗凝)。将血液用 300 g 转速离心 15 分钟后 (25℃), 取出上层的富血小板血浆。

2. 人 PAR4-激活肽 (Ala-[Phe(4-F)]-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂, 吉尔生化定制)

3. 血小板凝集仪 (普利生仪器, LBY-NJ4)。

二、实验步骤

本实验使用了人富血小板血浆 (PRP), 通过血小板凝集仪, 测试了在 25 μM 的 PAR4-激活肽 (PAR4-AP) 诱导下, 100 nM、50 nM、30 nM、20 nM、10 nM、3 nM、1 nM 的测试化合物对血小板凝集反应的抑制作用, 并计算 MEC。

三、数据处理

通过 GraphPad Prism 进行曲线拟合, 用该软件数据分析计算化合物对 PAR4-

激活肽的血小板凝集反应的抑制作用的 MEC 值。

表 2 本发明化合物对 PAR4-激活肽诱导的血小板凝集反应的抑制作用的 MEC 值。

实施例编号	MEC(nM)
2	10
3	3
4	10
5	10
6	10
7	3
8	10
9	30
10	30
11	10
12	10
13	33
14	15
15	10
16	15
17	35
18	30
19	40
20	90
21	40
22	35
23	30
24	40
25	45
26	60
27	5
28	10
29	18
30	12
31	40
32	15
33	30
34	10
35	10
36	10
37	10

38	10
39	30
40	10
41	10
42	30
43	10
44	10
45	10
46	10
47	10
48	30
49	30
50	5
51	5
52	15
53	30
54	10
55	3
56	50
57	30
58	30
59	30
60	30
61	15
62	30
63	30
64	10
65	3
66	10
67	12
68	30
69	25
70	40
71	35
72	35
73	45
74	15
75	33
76	50

77	20
78	40
79	45
80	35
81	35
83	15
84	20
85	35
86	35
88	45
89	45
90	40
91	40
92	10
93	40
94	60
95	60
96	40
101	60

结论：本发明化合物对 PAR4 激活肽诱导的血小板凝集反应具有明显的抑制作用。

测试例 3 本发明化合物在 FassIF 溶液中的溶解度

1. 实验材料

- 5 试剂：二甲亚砜（分析纯）、乙醇（分析纯）、乙腈（色谱纯）、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ （分析纯）、乙酸铵（分析纯）、牛胆磺酸钠、卵磷脂、氢氧化钠、氯化钠（分析纯）

仪器：液相色谱仪

2、实验步骤

- 10 2.1 称取适量待测化合物用 DMSO 作为溶剂，配制 10 mM 储备液。精密量取 10 μL 储备液（浓度 10 mM，溶解在 DMSO 中）与 990 μL 有机混合溶剂（通常为 DMSO：乙腈：乙醇= 1:1:1）于 2 mL 样品瓶中，混匀，得到澄清的 100 μM 样品溶液，作为参比溶液。

2.2 FassIF 溶液的配制

- 15 溶液(A): 在 900 mL 超纯水中加入 4.441 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、0.348 g NaOH 颗粒和 6.186 g NaCl，混合均匀，并加入 1 M NaOH 调节溶液 pH 至 6.5 ± 0.05 ，用水定容至 1000mL。4°C 冷藏备用。

FassIF 溶液: 20 mL 溶液 (A) 中溶解 0.161 g 牛胆磺酸钠 (NaTC) 和 59 mg 卵磷脂, 强力搅拌过夜, 形成澄清的胶束溶液, 加入溶液 (A) 至体积为 100 mL, 4 °C 冷藏备用 (不超过 2 周)。

- 2.3 溶解 1 mg 待测样品至 900 μ L FassIF 溶液, 强力混合, 平行配制溶液两份; 在 37°C 水浴中振摇 24 小时后, 在 4000 rpm 离心 30 min, 上清液作为样品溶液, 转移至液相色谱分析。

3、数据处理

FassIF 溶解度(μ M) = 样品的峰面积/参比的峰面积*参比溶液浓度(μ M)* 样品溶液稀释倍数。

- 10 取两次测量值得平均值作为最终 FassIF 溶解度。

表 3 本发明化合物的 FassIF 溶解度。

实施例编号	FassIF(μ M)
13	79
14	59
16	14
22	19
27	176
29	38
67	47
68	61
69	55
70	47
72	53
74	23
75	65
79	14
80	42
81	32
82	59
84	23
90	136
95	17
96	14
97	46
98	14
100	16
101	43

结论: 本发明化合物在 FassIF 中均具有好的溶解度。

测试例 4、本发明化合物的大鼠药代动力学测试

1、摘要

以SD大鼠为受试动物，应用LC/MS/MS法测定了SD大鼠静脉注射给予实施例2化合物、实施例6化合物、实施例12化合物、实施例13化合物、实施例14化合物、实施例15化合物、实施例34化合物、实施例35化合物和实施例44化合物后不同时刻血浆中的药物浓度。研究本发明化合物在SD大鼠体内的药代动力学行为，评价其药动学特征。

2、试验方案

2.1 试验药品

实施例2化合物、实施例6化合物、实施例12化合物、实施例13化合物、实施例14化合物、实施例15化合物、实施例34化合物、实施例35化合物和实施例44化合物。

2.2 试验动物

SD大鼠36只，雌雄各半，分成9组，购自上海杰思捷实验动物有限公司，动物生产许可证号：SCXK(沪)2013-0006。

2.3 药物配制

称取适量样品，加入10%DMSO+5%PEG400+85%(10% HS-15)，按顺序依次加入。

2.4 给药

SD大鼠禁食过夜后灌胃给药，给药剂量为2 mg/kg(mpk)，给药体积为10mL/kg，给药浓度为2mg/mL。

3、操作

禁食一夜后灌胃给药于给药前及给药后0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 11.0, 24.0 h由眼眶采血0.2 ml，置于肝素化试管中，3500 rpm离心10 min分离血浆，于-20°C保存。给药后2h进食。

测定不同浓度的药物 SD 大鼠给药后血浆中的待测化合物含量：取给药后各时刻的 SD 大鼠血浆 25 μ L，加入内标喜树碱溶液 30 μ L (100 ng/mL)，乙腈 200 μ L，涡旋混合 5 分钟，离心 10 分钟 (4000 转/分钟)，血浆样品取上清液 4.0 μ L 进行 LC/MS/MS 分析。

4、SD大鼠药代动力学参数结果

本发明化合物的大鼠药代动力学参数如下：

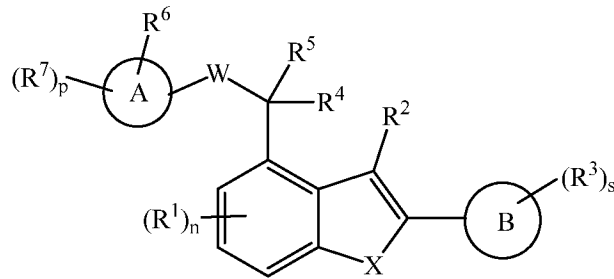
实施例 编号	大鼠药代实验 2 mpk					
	血药浓度	曲线面积	半衰期	滞留时间	清除率	表观分布容积
	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng/mL*h)	T _{1/2} (h)	MRT (h)	CL _z /F (mL/min/kg)	V _z /F (ml/kg)
2	171±138.9	1126±746	10.0±3.3	11.8±3.28	61.5±71.9	67110±93422

6	322±174	7235±2849	20.4±9.9	29.1±12.9	5.09±1.88	8061±1320
12	139±123	1466±1396	7.7±5.35	12.6±9.6	127±190	28900±23894
13	77.2±30.4	740±316.3	3.86±1.06	7.43±1.33	52.4±23.9	17784±9315
14	52.4±19.6	756±291	4.90±1.23	9.27±0.74	48.3±15.0	20021±6843
15	193±29.5	1771±276	3.92±0.09	6.68±0.42	19.2±3.01	6503±970
34	265±77.3	1740±436	6.26±0.73	7.72±0.77	19.9±4.00	10927±3063
35	224±216	1774±2007	5.86±3.89	8.41±3.97	44.0±3.84	13924±5937
44	185±57.2	2029±930	9.59±4.34	12.2±4.29	19.0±7.64	6503±970

结论：本发明化合物在大鼠体内药代吸收好，具有药代动力学优势。

权利要求书

1. 一种通式(I)所示的化合物:



(I)

5 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,

其中:

X 为 O 原子或 S 原子;

W 为 O 原子或 S 原子;

10 环 A 选自环烷基、芳基和杂芳基;

环 B 为杂芳基;

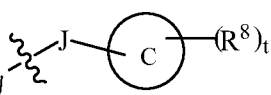
R^1 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、
卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳
基, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤
15 素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂
环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

R^2 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷
基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R^3 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、
20 卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳
基;

R^4 和 R^5 相同或不同, 且各自独立地为氢原子或烷基;

R^6 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷
基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、环
25 烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代
烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、 $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{COOR}^{12}$ 、 $-\text{OR}^{12}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个
或多个取代基所取代;

或者 R^6 为 , 其中 J 为共价键或亚烷基, 其中所述的亚烷基

任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代，环 C 选自芳基、杂芳基、环烷基和杂环基， R^8 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、 $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{COOR}^{12}$ 、 $-\text{OR}^{12}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^7 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^9 和 R^{10} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

或者 R^9 和 R^{10} 与相连的氮原子一起形成杂环基，其中所述的杂环基除含有 1 个氮原子之外，还任选含有 1~2 个相同或不同选自 N 原子、O 原子和 S 原子的杂原子，并且所述的杂环基任选被选自烷基、烷氧基、氧代基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、 $-\text{COR}^{11}$ 、环烷基、环烷基烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^{11} 选自氢原子、烷基、卤代烷基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^{12} 选自氢原子、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

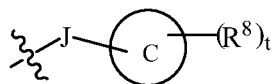
n 为 0、1、2 或 3；

s 为 0、1、2、3 或 4；

p 为 0、1、2 或 3；且

t 为 0、1、2 或 3。

2. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物，其中所述的 R^6 为



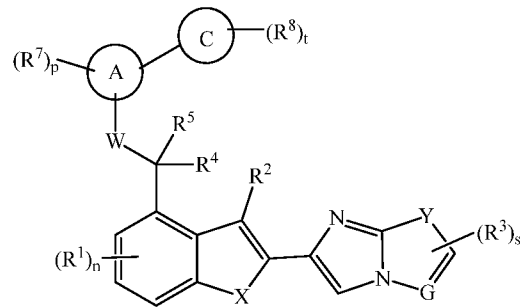
，J 为共价键，环 C 选自芳基、杂芳基、环烷基和杂环基， R^8 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、 $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{COR}^{11}$ 和 $-\text{COOR}^{12}$ ，且 $R^9\sim R^{12}$ 如权利要求 1 中所定义。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的通式(I)所示的化合物，其中所述的环 B 为 5

至 10 元的杂芳基，优选选自 或嘧啶基，其中：G 为 N 原子、 CR^3 或 CH ；

Y 选自 S 原子、O 原子、CH=CH、CH=N 和 N=CH; R^3 如权利要求 1 中所定义。

4. 根据权利要求 1~3 中任一项所述的通式(I)所示的化合物, 其为通式(II)所示的化合物:



(II)

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,

其中:

G 为 N 原子、 CR^3 或 CH;

10 Y 选自 S 原子、O 原子、CH=CH、CH=N 和 N=CH;

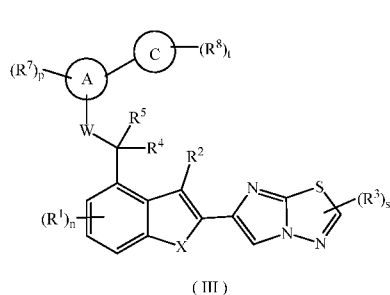
环 C 选自芳基、杂芳基、环烷基和杂环基;

R^8 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-CH_2NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 和 $-COOR^{12}$;

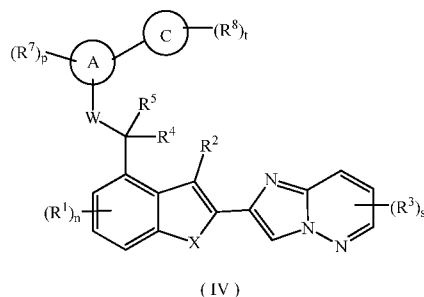
15 W、环 A、 $R^1 \sim R^5$ 、 R^7 、 $R^9 \sim R^{12}$ 、X、n、s、p 和 t 如权利要求 1 中所定义。

5. 根据权利要求 3 或 4 所述的通式(I)所示的化合物, 其中所述的 Y 为 S 原子或 CH=CH。

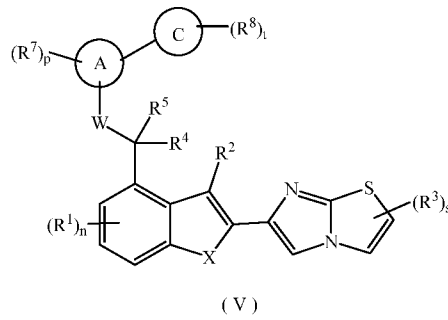
20 6. 根据权利要求 1~5 中任一项所述的通式(I)所示的化合物, 其为通式(III)、通式(IV)或通式(V)所示的化合物:



(III)



(IV)



或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中：

5 环 C 选自芳基、杂芳基、环烷基和杂环基；

R^8 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、 $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{COR}^{11}$ 和 $-\text{COOR}^{12}$ ；

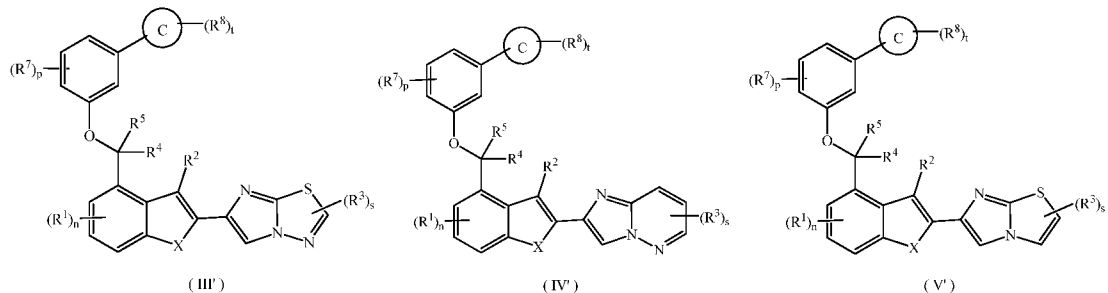
环 A、 $R^1\sim R^5$ 、 R^7 、 $R^9\sim R^{12}$ 、X、n、s、p 和 t 如权利要求 1 中所定义。

10

7. 根据权利要求 1~6 中任一项所述的通式(I)所示的化合物，其中所述的 W 为 O。

8. 根据权利要求 1~7 中任一项所述的通式(I)所示的化合物，其中所述的环 A 选自苯基、 C_{3-6} 环烷基或 5 至 6 元的杂芳基，所述的杂芳基任选含有 1~3 个相同或不同选自 N 原子、O 原子和 S 原子的杂原子；环 A 优选选自苯基、吡啶基、噻唑基、咪唑基、吡唑基和咪唑基。

9. 根据权利要求 1~8 中任一项所述的通式(I)所示的化合物，其为通式(III')、通式(IV')或通式(V')所示的



或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，

其中：

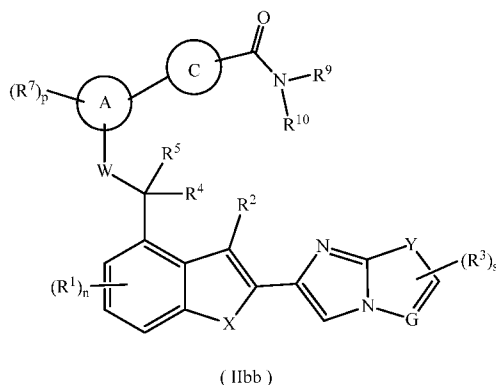
25 环 C 选自芳基、杂芳基、环烷基和杂环基；

R^8 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、 $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、

-COR¹¹ 和 -COOR¹²;

R¹~R⁵、R⁷、R⁹~R¹²、X、n、s、p 和 t 如通式(I)中所定义。

10. 根据权利要求 4 所述的通式(I)所示的化合物, 其中所述的通式(II)所示的化合物为通式(IIbb)所示的化合物:



或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,

其中:

- 10 G 为 N 原子、CR³ 或 CH;

Y 选自 S 原子、O 原子、CH=CH、CH=N 和 N=CH;

环 C 选自杂环基、芳基和杂芳基;

- R⁹ 和 R¹⁰ 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

- 15 或者 R⁹ 和 R¹⁰ 与相连的氮原子一起形成杂环基, 其中所述的杂环基除含有 1 个氮原子之外, 还任选含有 1~2 个相同或不同选自 N 原子、O 原子和 S 原子的杂原子, 并且所述的杂环基任选被选自烷基、烷氧基、氧代基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、-COR¹¹、环烷基、环烷基烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

W、环 A、R¹~R⁵、R⁷、R¹¹、X、n、s 和 p 如通式(I)中所定义。

11. 根据权利要求 1~10 中任一项所述的通式(I)所示的化合物, 其中所述的环 C 选自苯基、5 至 6 元的杂芳基、C₃₋₈ 环烷基和 3 至 8 元的杂环基, 所述的杂芳基和杂环基各自任选含有 1~3 个相同或不同选自 N 原子、O 原子和 S 原子的杂原子;
- 25 环 C 优选选自苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻唑基、哌啶基、哌嗪基、1,2,3,6-四氢吡啶基、1,2,3,4-四氢吡啶基和吗啡啉。

12. 根据权利要求 1~11 中任一项所述的通式(I)所示的化合物其中所述的 R¹ 选自氢原子、烷基和烷氧基, 优选为烷氧基; n 为 0 或 1。
- 30

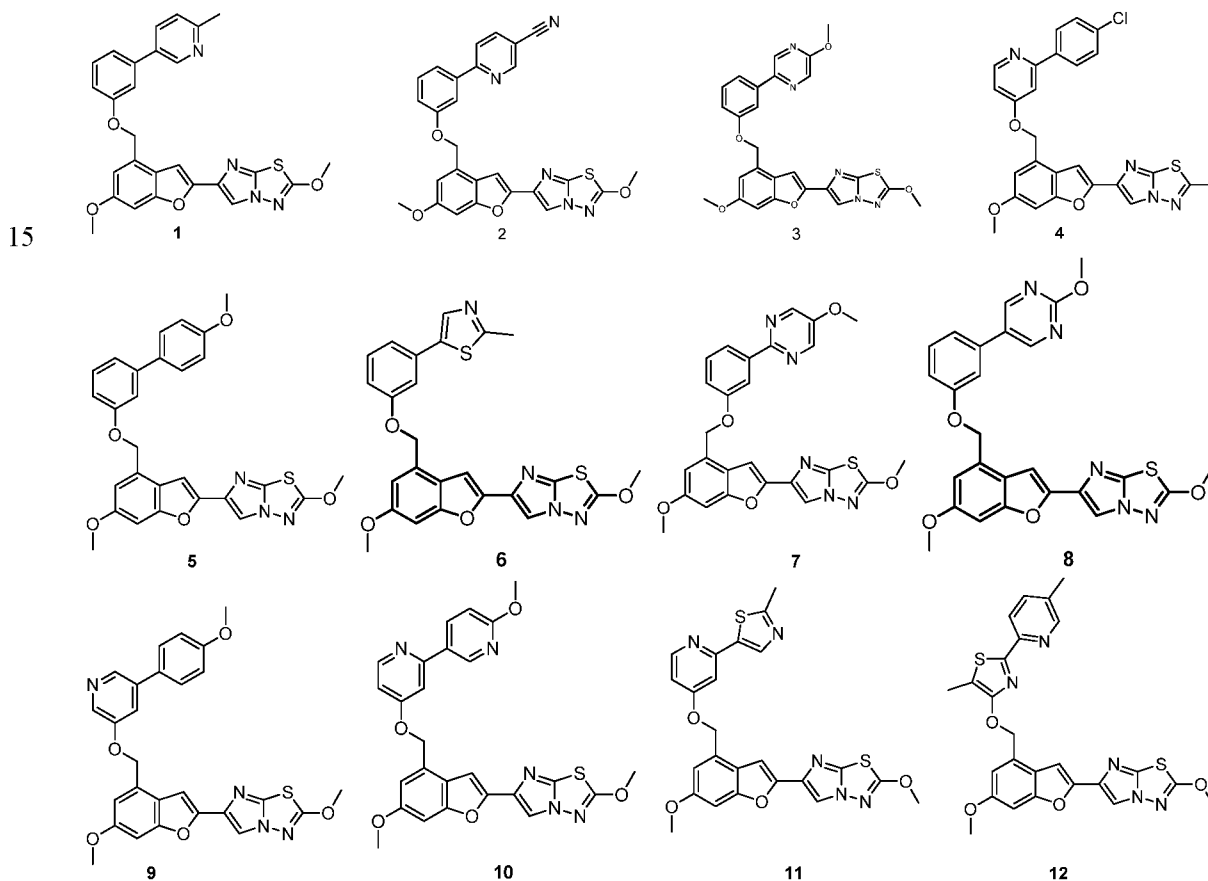
13. 根据权利要求 1~12 中任一项所述的通式(I)所示的化合物, 其中所述的 R^2 为氢原子或烷基; R^3 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、烷基和烷氧基。

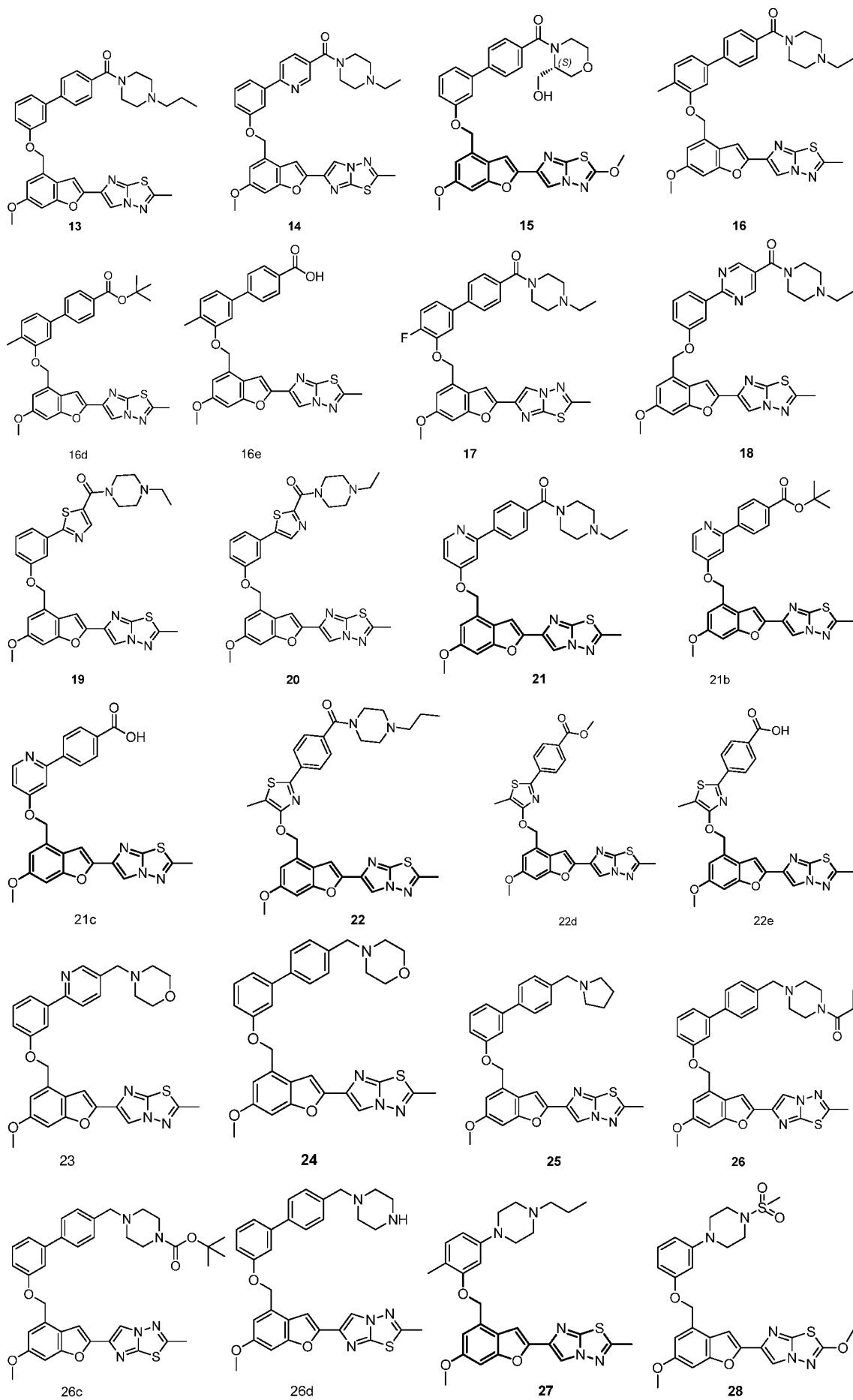
14. 根据权利要求 1~13 中任一项所述的通式(I)所示的化合物, 其中所述的 X 为 O。

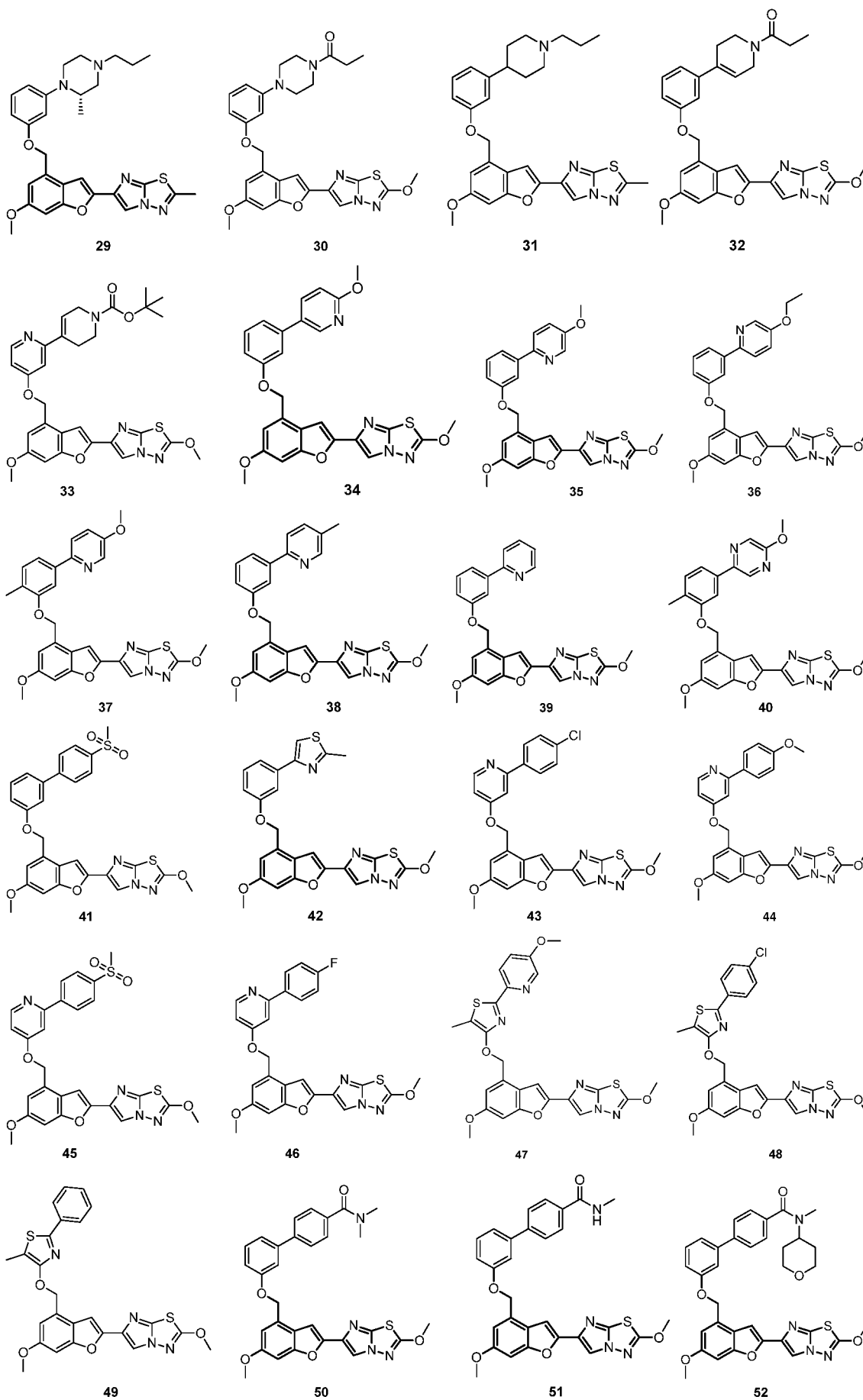
15. 根据权利要求 1~14 中任一项所述的通式(I)所示的化合物, 其中所述的 R^4 和 R^5 相同或不同, 且各自独立地为氢原子。

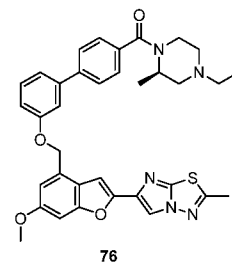
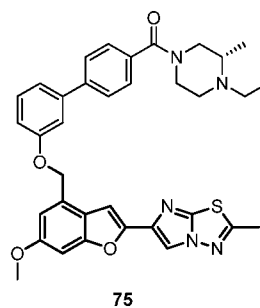
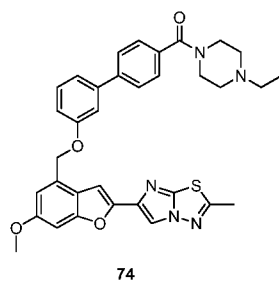
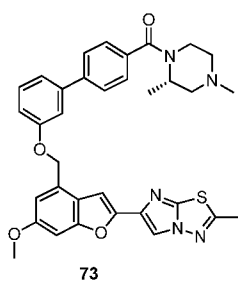
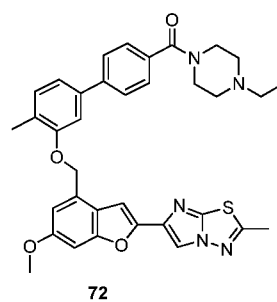
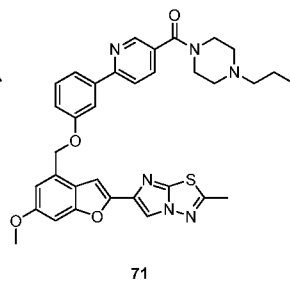
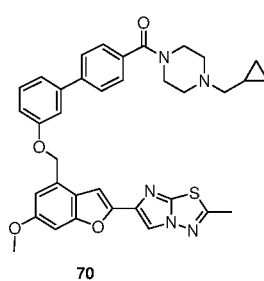
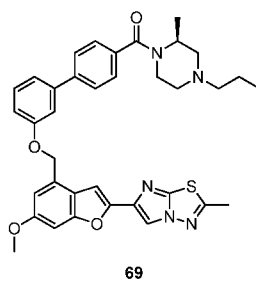
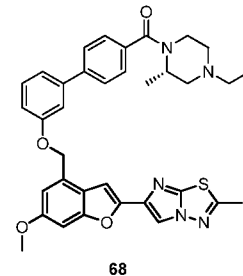
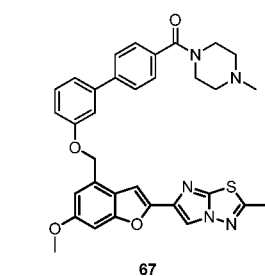
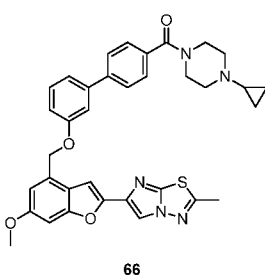
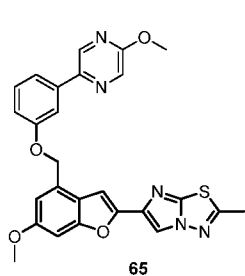
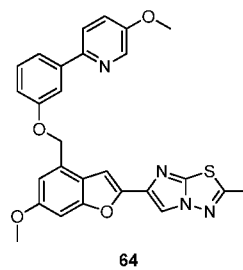
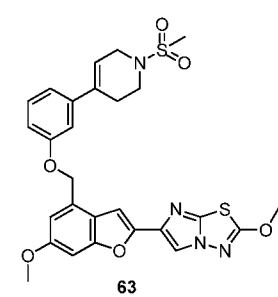
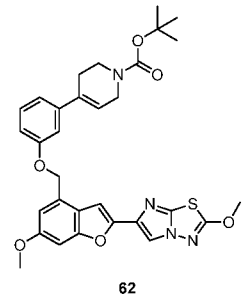
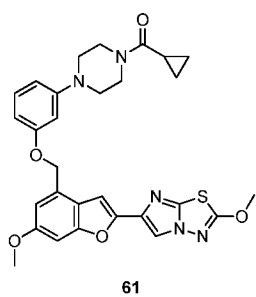
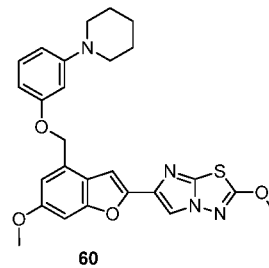
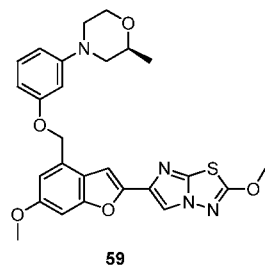
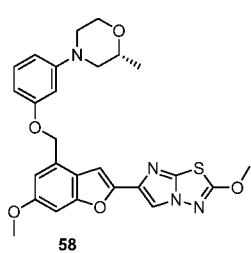
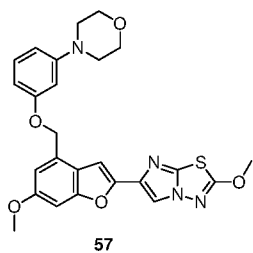
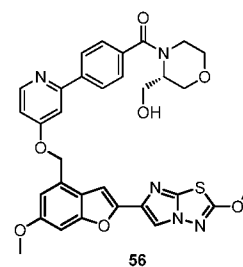
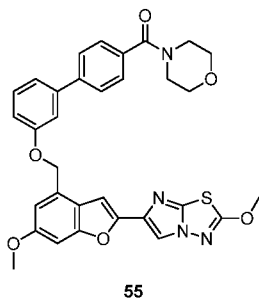
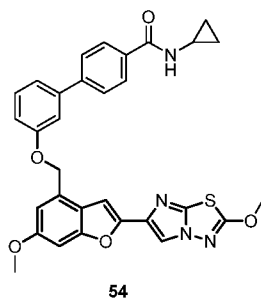
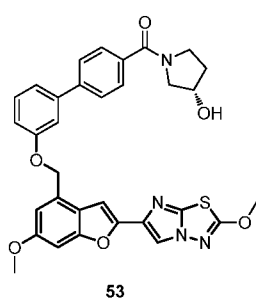
16. 根据权利要求 1~15 中任一项所述的通式(I)所示的化合物, 其中所述的 R^7 选自氢原子、卤素和烷基。

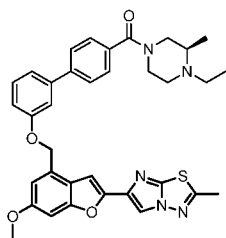
17. 根据权利要求 1~16 中任一项所述的通式(I)所示的化合物, 其选自:



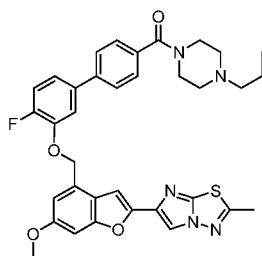




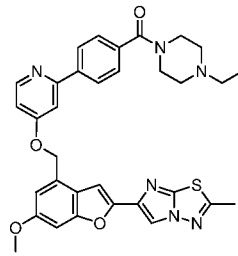




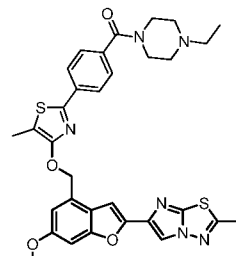
77



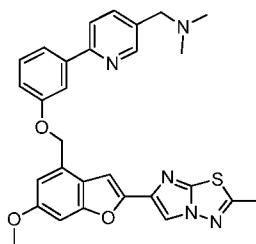
78



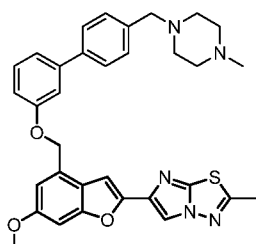
79



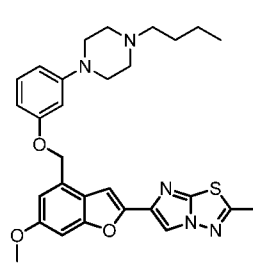
80



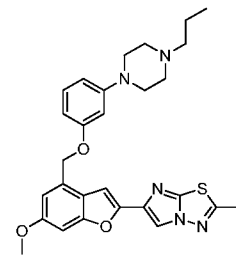
81



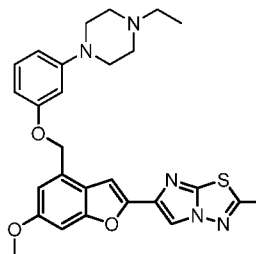
82



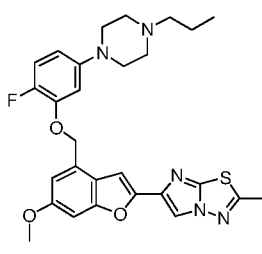
83



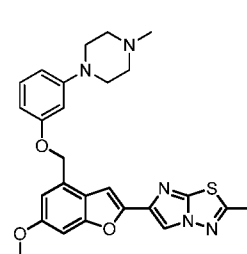
84



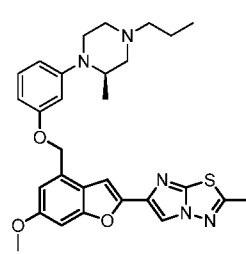
85



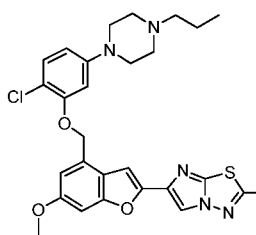
86



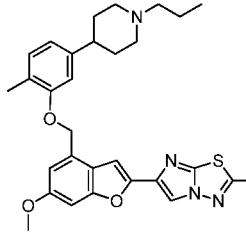
87



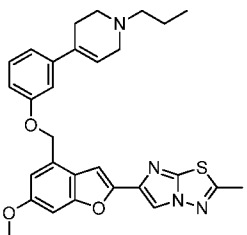
88



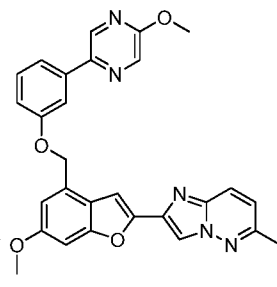
89



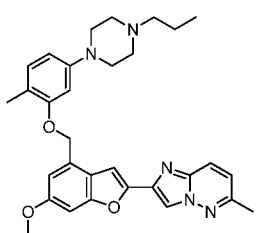
90



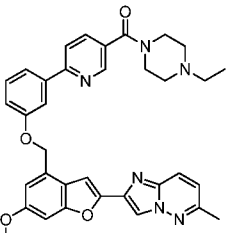
91



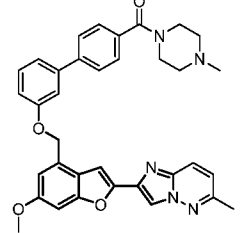
92



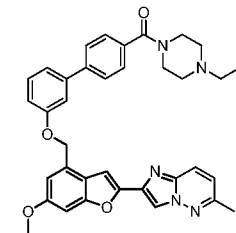
93



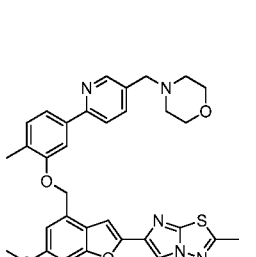
94



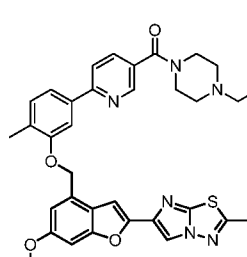
95



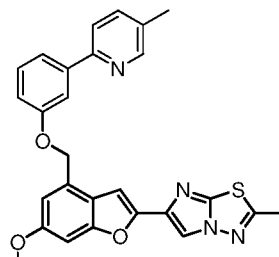
96



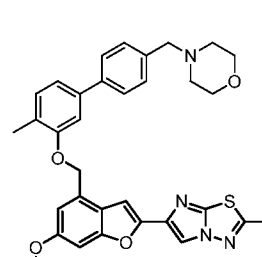
97



98

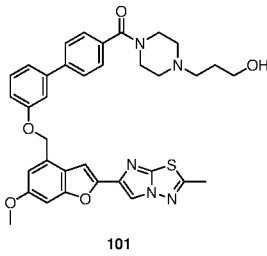


99

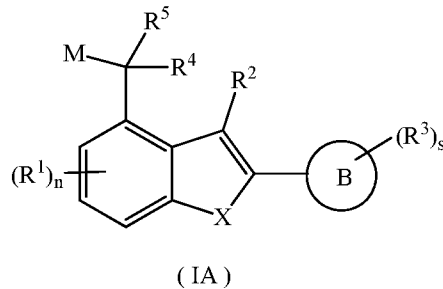


100

和



18. 一种通式(IA)所示化合物:



5 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,

其中:

M 选自卤素、-OH 和 -OS(O)₂R¹³;

X 为 O 原子或 S 原子;

10 环 B 为杂芳基;

R¹ 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

R² 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R³ 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

20 R⁴ 和 R⁵ 相同或不同, 且各自独立地为氢原子或烷基;

R¹³ 选自烷基、氨基、NR¹⁴R¹⁵ 和环烷基;

R¹⁴ 和 R¹⁵ 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

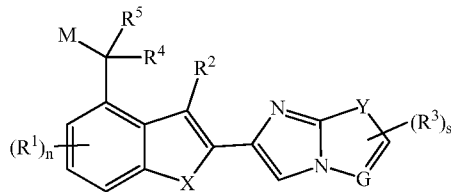
25 或者 R¹⁴ 和 R¹⁵ 与相连的氮原子一起形成杂环基, 其中所述的杂环基除含有 1 个氮原子之外, 还任选含有 1~2 个相同或不同选自 N 原子、O 原子和 S 原子的杂

原子, 并且所述的杂环基任选被选自烷基、烷氧基、氧代基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

n 为 0、1、2 或 3; 且

5 s 为 0、1、2、3 或 4。

19. 根据权利要求 18 中所述的通式 (IA) 所示的化合物, 其为通式 (IIA):



(IIA)

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐,

其中:

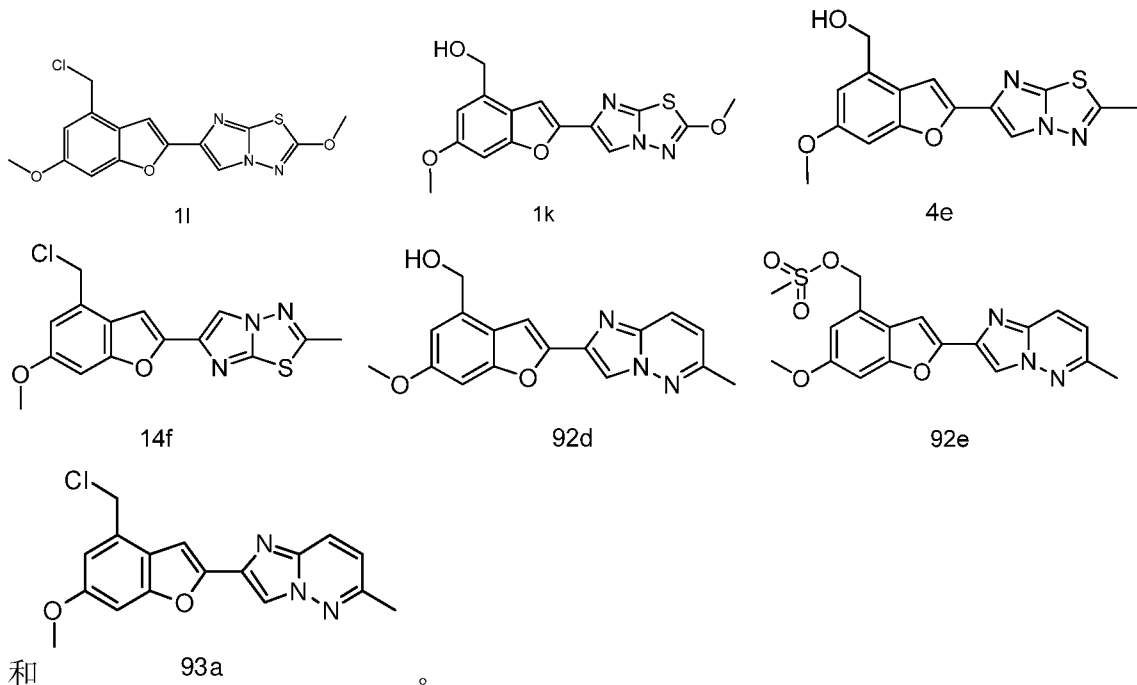
G 为 N 原子、CR³ 或 CH;

Y 为 S 原子、O 原子或 CH=CH;

M、X、R¹~R⁵、n 和 s 如权利要求 18 中所定义。

15

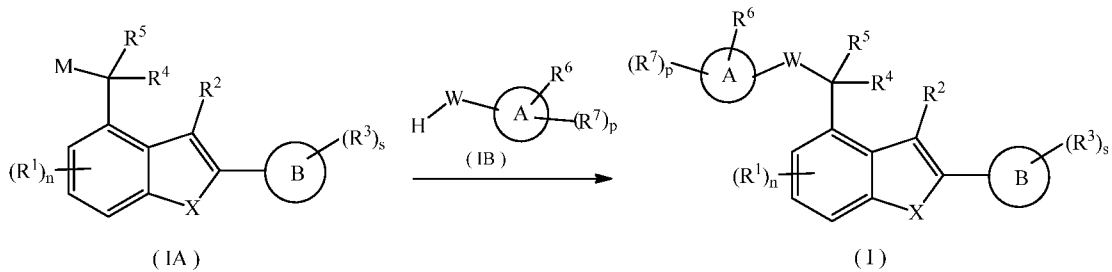
20. 根据权利要求 18 或 19 所述的通式 (IA) 所示的化合物, 其选自:



和

20

21. 一种制备根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物的方法, 该方法包括:



通式(IA)的化合物和通式(IB)的化合物发生反应, 得到通式(I)的化合物, 其中:

M 选自卤素、-OH 和 -OS(O)₂R¹³;

5 R¹³ 选自烷基、氨基、-NR¹⁴R¹⁵ 和环烷基;

R¹⁴ 和 R¹⁵ 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

或者 R¹⁴ 和 R¹⁵ 与相连的氮原子一起形成杂环基, 其中所述的杂环基除含有 1
10 个氮原子之外, 还任选含有 1~2 个相同或不同选自 N 原子、O 原子和 S 原子的杂原子, 并且所述的杂环基任选被选自烷基、烷氧基、氧代基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

环 A、环 B、W、X、R¹~R⁷、n、s 和 p 如权利要求 1 中所定义。

15

22. 一种药物组合物, 所述药物组合物含有根据权利要求 1~17 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

20

23. 根据权利要求 1~17 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 或根据权利要求 22 所述的药物组合物在制备用于拮抗 PAR-4 的药物中的用途。

25

24. 根据权利要求 1~17 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 或根据权利要求 22 所述的药物组合物在制备用于治疗或预防血小板聚集的药物中的用途。

30

25. 根据权利要求 1~17 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可

药用的盐，或根据权利要求22所述的药物组合物在制备用于治疗或预防血栓栓塞性疾病的药物中的用途，优选地，所述血栓栓塞性疾病选自动脉心血管血栓栓塞性疾病、静脉心血管血栓栓塞性疾病、脑血管血栓栓塞性疾病和心脏腔室或外周循环中血栓栓塞性疾病。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/073815

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 519/00(2006.01)i; A61K 31/433(2006.01)i; A61K 31/4439(2006.01)i; C07D 513/04(2006.01)i; A61P 7/02(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CPRSABS; CNKI; VEN; CA; STN: 恒瑞医药, 凝血酶, platelet aggregation, protease activated receptors

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 104540835 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY ET AL.) 22 April 2015 (2015-04-22) embodiments 203, 205, 210 and 216, and claims 1 and 13-15	1-25
X	WO 2017066863 A1 (UNIVERSITE DE MONTREAL) 27 April 2017 (2017-04-27) claims 1-17	1-25
X	CN 104640869 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY ET AL.) 20 May 2015 (2015-05-20) claims 1-15	1-25
X	CN 104583218 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY ET AL.) 29 April 2015 (2015-04-29) claims 1-15	1-25
A	CN 107602589 A (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 19 January 2018 (2018-01-19) entire document	1-25
A	CN 102241621 A (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. ET AL.) 16 November 2011 (2011-11-16) entire document	1-25



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 April 2019

Date of mailing of the international search report

09 May 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/073815

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	104540835	A	22 April 2015	CA	2871637	A1	31 October 2013
				CN	104540835	B	08 August 2017
				WO	2013163244	A8	03 April 2014
				MX	2014012454	A	13 March 2015
				EP	2847200	B1	29 March 2017
				US	9862730	B2	09 January 2018
				JP	6181744	B2	16 August 2017
				KR	20150003767	A	09 January 2015
				JP	2015518004	A	25 June 2015
				ES	2625029	T3	18 July 2017
				EA	201491967	A1	31 March 2015
				BR	112014026493	A2	27 June 2017
				WO	2013163244	A1	31 October 2013
				SG	11201406759Y	A	27 November 2014
				AU	2013251683	A1	18 December 2014
				EP	2847200	A1	18 March 2015
				US	2015133446	A1	14 May 2015
WO	2017066863	A1	27 April 2017	EP	3371196	A1	12 September 2018
				US	2018298030	A1	18 October 2018
CN	104640869	A	20 May 2015	SG	11201406733Q	A	27 November 2014
				AU	2013251680	A1	13 November 2014
				MX	2014012741	A	13 April 2015
				US	2015119390	A1	30 April 2015
				BR	112014026651	A2	27 June 2017
				JP	6101343	B2	22 March 2017
				EP	2855489	A1	08 April 2015
				CN	104640869	B	12 December 2017
				EA	201491954	A1	30 January 2015
				WO	2013163241	A1	31 October 2013
				CA	2871599	A1	31 October 2013
				BR	112014026651	A8	16 January 2018
				KR	20150003766	A	09 January 2015
				ES	2617879	T3	20 June 2017
				JP	2015514806	A	21 May 2015
				US	9518064	B2	13 December 2016
				EP	2855489	B1	04 January 2017
CN	104583218	A	29 April 2015	RS	56395	B1	29 December 2017
				NZ	631027	A	31 March 2016
				US	9688695	B2	27 June 2017
				AU	2013251632	B2	15 December 2016
				JP	2015514808	A	21 May 2015
				US	10047103	B2	14 August 2018
				UY	34763	A	31 October 2013
				JP	6073464	B2	01 February 2017
				HK	1203953	A1	06 November 2015
				TW	201350487	A	16 December 2013
				HR	P20171453	T1	17 November 2017
				CA	2871650	C	19 September 2017
				SG	11201406757S	A	27 November 2014
				PL	2841437	T3	29 December 2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/073815

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		TW 1572605 B	01 March 2017
		EP 2841437 B1	05 July 2017
		MX 354175 B	16 February 2018
		TN 2014000436 A1	30 March 2016
		HU E034566 T2	28 February 2018
		EA 201491968 A1	29 May 2015
		US 2018305376 A1	25 October 2018
		DK 2841437 T3	23 October 2017
		CA 2871650 A1	31 October 2013
		CO 7160040 A2	15 January 2015
		LT 2841437 T	11 September 2017
		ES 2640916 T3	07 November 2017
		MX 2014012296 A	14 January 2015
		KR 20150009532 A	26 January 2015
		CL 2014002915 A1	13 February 2015
		US 2017247395 A1	31 August 2017
		PH 12014502173 A1	10 December 2014
		EA 026724 B1	31 May 2017
		SI 2841437 T1	29 September 2017
		CY 1119466 T1	07 March 2018
		AU 2013251632 A1	13 November 2014
		CN 108383858 A	10 August 2018
		IL 235246 A	29 November 2018
		WO 2013163279 A1	31 October 2013
		EP 2841437 A1	04 March 2015
		ZA 201407799 B	23 December 2015
		EP 3243826 A1	15 November 2017
		CN 104583218 B	24 April 2018
		US 2015094297 A1	02 April 2015
		BR 112014026643 A2	27 June 2017
		PT 2841437 T	28 September 2017
		PE 22852014 A1	08 January 2015
		AR 090834 A1	10 December 2014
CN 107602589 A	19 January 2018	None	
CN 102241621 A	16 November 2011	CN 102471264 A	23 May 2012
		CN 102471264 B	02 April 2014
		WO 2011140936 A1	17 November 2011

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/073815

A. 主题的分类

C07D 519/00(2006.01)i; A61K 31/433(2006.01)i; A61K 31/4439(2006.01)i; C07D 513/04(2006.01)i; A61P 7/02(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CPRSABS;CNKI;VEN;CA;STN;恒瑞医药, 凝血酶, platelet aggregation, protease activated receptors

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 104540835 A (百时美施贵宝公司等) 2015年 4月 22日 (2015 - 04 - 22) 实施例203、205、210、216, 权利要求1、13-15	1-25
X	WO 2017066863 A1 (UNIV MONTREAL) 2017年 4月 27日 (2017 - 04 - 27) 权利要求1-17	1-25
X	CN 104640869 A (百时美施贵宝公司等) 2015年 5月 20日 (2015 - 05 - 20) 权利要求1-15	1-25
X	CN 104583218 A (百时美施贵宝公司等) 2015年 4月 29日 (2015 - 04 - 29) 权利要求1-15	1-25
A	CN 107602589 A (中国药科大学) 2018年 1月 19日 (2018 - 01 - 19) 全文	1-25
A	CN 102241621 A (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2011年 11月 16日 (2011 - 11 - 16) 全文	1-25

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2019年 4月 29日

国际检索报告邮寄日期

2019年 5月 9日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

受权官员

王大为

传真号 (86-10)62019451

电话号码 (86-10) 62086318

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/073815

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	104540835	A	2015年 4月 22日	CA	2871637	A1	2013年 10月 31日
				CN	104540835	B	2017年 8月 8日
				WO	2013163244	A8	2014年 4月 3日
				MX	2014012454	A	2015年 3月 13日
				EP	2847200	B1	2017年 3月 29日
				US	9862730	B2	2018年 1月 9日
				JP	6181744	B2	2017年 8月 16日
				KR	20150003767	A	2015年 1月 9日
				JP	2015518004	A	2015年 6月 25日
				ES	2625029	T3	2017年 7月 18日
				EA	201491967	A1	2015年 3月 31日
				BR	112014026493	A2	2017年 6月 27日
				WO	2013163244	A1	2013年 10月 31日
				SG	11201406759Y	A	2014年 11月 27日
				AU	2013251683	A1	2014年 12月 18日
				EP	2847200	A1	2015年 3月 18日
				US	2015133446	A1	2015年 5月 14日
WO	2017066863	A1	2017年 4月 27日	EP	3371196	A1	2018年 9月 12日
				US	2018298030	A1	2018年 10月 18日
CN	104640869	A	2015年 5月 20日	SG	11201406733Q	A	2014年 11月 27日
				AU	2013251680	A1	2014年 11月 13日
				MX	2014012741	A	2015年 4月 13日
				US	2015119390	A1	2015年 4月 30日
				BR	112014026651	A2	2017年 6月 27日
				JP	6101343	B2	2017年 3月 22日
				EP	2855489	A1	2015年 4月 8日
				CN	104640869	B	2017年 12月 12日
				EA	201491954	A1	2015年 1月 30日
				WO	2013163241	A1	2013年 10月 31日
				CA	2871599	A1	2013年 10月 31日
				BR	112014026651	A8	2018年 1月 16日
				KR	20150003766	A	2015年 1月 9日
				ES	2617879	T3	2017年 6月 20日
				JP	2015514806	A	2015年 5月 21日
				US	9518064	B2	2016年 12月 13日
				EP	2855489	B1	2017年 1月 4日
CN	104583218	A	2015年 4月 29日	RS	56395	B1	2017年 12月 29日
				NZ	631027	A	2016年 3月 31日
				US	9688695	B2	2017年 6月 27日
				AU	2013251632	B2	2016年 12月 15日
				JP	2015514808	A	2015年 5月 21日
				US	10047103	B2	2018年 8月 14日
				UY	34763	A	2013年 10月 31日
				JP	6073464	B2	2017年 2月 1日
				HK	1203953	A1	2015年 11月 6日
				TW	201350487	A	2013年 12月 16日
				HR	P20171453	T1	2017年 11月 17日
				CA	2871650	C	2017年 9月 19日
				SG	11201406757S	A	2014年 11月 27日
				PL	2841437	T3	2017年 12月 29日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/073815

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		TW 1572605 B	2017年 3月 1日
		EP 2841437 B1	2017年 7月 5日
		MX 354175 B	2018年 2月 16日
		TN 2014000436 A1	2016年 3月 30日
		HU E034566 T2	2018年 2月 28日
		EA 201491968 A1	2015年 5月 29日
		US 2018305376 A1	2018年 10月 25日
		DK 2841437 T3	2017年 10月 23日
		CA 2871650 A1	2013年 10月 31日
		CO 7160040 A2	2015年 1月 15日
		LT 2841437 T	2017年 9月 11日
		ES 2640916 T3	2017年 11月 7日
		MX 2014012296 A	2015年 1月 14日
		KR 20150009532 A	2015年 1月 26日
		CL 2014002915 A1	2015年 2月 13日
		US 2017247395 A1	2017年 8月 31日
		PH 12014502173 A1	2014年 12月 10日
		EA 026724 B1	2017年 5月 31日
		SI 2841437 T1	2017年 9月 29日
		CY 1119466 T1	2018年 3月 7日
		AU 2013251632 A1	2014年 11月 13日
		CN 108383858 A	2018年 8月 10日
		IL 235246 A	2018年 11月 29日
		WO 2013163279 A1	2013年 10月 31日
		EP 2841437 A1	2015年 3月 4日
		ZA 201407799 B	2015年 12月 23日
		EP 3243826 A1	2017年 11月 15日
		CN 104583218 B	2018年 4月 24日
		US 2015094297 A1	2015年 4月 2日
		BR 112014026643 A2	2017年 6月 27日
		PT 2841437 T	2017年 9月 28日
		PE 22852014 A1	2015年 1月 8日
		AR 090834 A1	2014年 12月 10日
CN 107602589 A	2018年 1月 19日	无	
CN 102241621 A	2011年 11月 16日	CN 102471264 A	2012年 5月 23日
		CN 102471264 B	2014年 4月 2日
		WO 2011140936 A1	2011年 11月 17日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)