



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102648199 A

(43) 申请公布日 2012. 08. 22

(21) 申请号 200880102731. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008. 06. 11

C07D 417/08 (2006. 01)

(30) 优先权数据

60/943, 440 2007. 06. 12 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 02. 05

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2008/050431 2008. 06. 11

(87) PCT申请的公布数据

W02008/152418 EN 2008. 12. 18

(71) 申请人 阿斯利康 (瑞典) 有限公司

地址 瑞典南泰利耶

(72) 发明人 G·巴萨拉布 P·希尔 F·周

(74) 专利代理机构 中国专利代理 (香港) 有限公

司 72001

代理人 林毅斌 林森

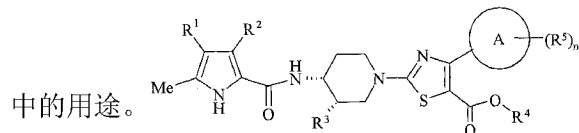
权利要求书 13 页 说明书 130 页

(54) 发明名称

哌啶化合物及其用途

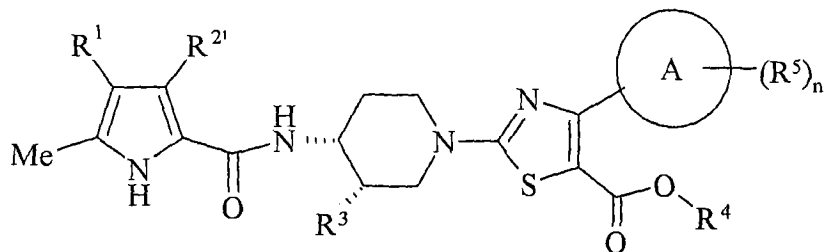
(57) 摘要

本发明描述了式 (I) 化合物及其药学上可接受的盐。还描述了它们的制备方法、含它们的药物组合物、作为药物的用途以及在治疗细菌性感染



(I)

1. 式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐：



(Ia)

其中：

R^1 为氯或氰基；

$R^{2'}$ 为氢、氯、氰基或甲基；

R^3 为氟、甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、烯丙氧基和苄氧基；

R^4 为氢或 C_{1-4} 烷基；

环 A 为碳环基或杂环基；其中如果所述杂环基包含 $-NH-$ 部分，则氮可被选自 R^6 的基团任取代；且其中如果所述杂环基包含 $-N=$ 部分，则氮可与甲基形成季铵化合物；

R^5 为碳上取代基且选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、磺基、甲酰基、脲基、羟基亚氨基甲基、 N -羟基甲酰氨基、胍基羰基、 N -羟基亚氨基乙酰基、氨基（羟基亚氨基）甲基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷酰基、 C_{1-4} 烷酰氧基、 N -(C_{1-4} 烷基) 氨基、 N,N -(C_{1-4} 烷基)₂ 氨基、 C_{1-4} 烷酰基氨基、 N -(C_{1-4} 烷基) 氨基甲酰基、 N,N -(C_{1-4} 烷基)₂ 氨基甲酰基、 N -(C_{1-4} 烷氧基) 氨基甲酰基、 N' -(C_{1-4} 烷基) 脲基、 N' 、 N' -(C_{1-4} 烷基)₂ 脲基、 N -(C_{1-4} 烷基)- N -(C_{1-4} 烷氧基) 氨基甲酰基、其中 a 为 0-2 的 C_{1-4} 烷基 $S(O)_a$ 、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基氨基、 N -(C_{1-4} 烷基) 氨基磺酰基、 N,N -(C_{1-4} 烷基)₂ 氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基氨基、 C_{1-4} 烷基磺酰基氨基羰基、 N' -(C_{1-4} 烷基) 胍基羰基、 N' 、 N' -(C_{1-4} 烷基)₂ 胍基羰基、碳环基 $-R^7-$ 或杂环基 $-R^8-$ ；其中 R^5 可在碳上被一个或多个 R^9 任取代；且其中如果所述杂环基包含 $-NH-$ 部分，则氮可被选自 R^{10} 的基团任取代；

n 为 0、1、2 或 3；

R^9 选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷酰基、 C_{1-4} 烷酰氧基、 N -(C_{1-4} 烷基) 氨基、 N,N -(C_{1-4} 烷基)₂ 氨基、 C_{1-4} 烷酰基氨基、 N -(C_{1-4} 烷基) 氨基甲酰基、 N,N -(C_{1-4} 烷基)₂ 氨基甲酰基、其中 a 为 0-2 的 C_{1-4} 烷基 $S(O)_a$ 、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 N -(C_{1-4} 烷基) 氨基磺酰基、 N,N -(C_{1-4} 烷基)₂ 氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基氨基、 C_{1-4} 烷氧基羰基氨基、碳环基 $-R^{11}-$ 或杂环基 $-R^{12}-$ ；其中 R^9 可在碳上被一个或多个 R^{13} 任取代；且其中如果所述杂环基包含 $-NH-$ 部分，则氮可被选自 R^{14} 的基团任取代；

R^6 、 R^{10} 和 R^{14} 独立选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、氨基甲酰基、 N -(C_{1-4} 烷基) 氨基甲酰基、 N,N -(C_{1-4} 烷基) 氨基甲酰基、苄基、苄氧基羰基、苯甲酰基和苯基磺酰基；其中 R^6 、 R^{10} 和 R^{14} 可在碳上独立地被选自 R^{20} 的基团任取代；

R^7 、 R^8 、 R^{11} 和 R^{12} 独立选自直接键、 $-O-$ 、 $-N(R^{15})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^{16})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{17})-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-SO_2N(R^{18})-$ 或 $-N(R^{19})SO_2-$ ；其中 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 独立选自氢或 C_{1-4} 烷基且 p 为 0-2；

R^{13} 和 R^{20} 独立选自卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、2-三甲基甲硅烷基乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、N-甲基-N-乙基氨基、乙酰基氨基、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙基磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、N-甲基氨磺酰基、N-乙基氨磺酰基、N,N-二甲基氨磺酰基、N,N-二乙基氨磺酰基或 N-甲基-N-乙基氨磺酰基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中环 A 为杂环基; 其中如果所述杂环基包含 -NH- 部分, 则氮可被选自 R^6 的基团任选取代; 且其中如果所述杂环基包含 -N= 部分, 则氮可与甲基形成季铵化合物; 其中:

R^6 为 C_{1-4} 烷基; 其中 R^6 可在碳上被选自 R^{20} 的基团任选取代; 和

R^{20} 选自甲氧基或乙氧基。

3. 权利要求 2 的化合物, 其中环 A 为吡啶基、2H-吡啶基、异噁唑基、咪唑基、吡嗪基、噻唑基、嘧啶基、1,2,4-噁二唑基、苯并噻唑基、1,2,4-三唑基或 1,3,4-噁二唑基, 其中所述咪唑基或 1,2,4-三唑基可在氮上被选自 R^6 的基团任选取代; 且其中如果所述咪唑基可在 -NH= 部分与甲基形成季铵化合物; 其中

R^6 为甲基或乙基; 其中 R^6 可在碳上被选自 R^{20} 的基团任选取代; 和

R^{20} 选自甲氧基或乙氧基。

4. 权利要求 3 的化合物, 环 A 为 1-(2-甲氧基乙基)咪唑-2-基、1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基、1-(甲氧基甲基)咪唑-2-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,3-二甲基咪唑-2-基、1H-咪唑-2-基、1-甲基咪唑-4-基、2H-吡啶-3-基、2-甲基-1,2,4-三唑-3-基、2-吡啶基、苯并噻唑-2-基、异噁唑-5-基、吡嗪-2-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、噻唑-2-基或噻唑-4-基。

5. 权利要求 4 的化合物, 其中环 A 为 2-甲基-1,2,4-三唑-3-基。

6. 权利要求 4 的化合物, 其中环 A 为嘧啶-2-基。

7. 权利要求 1 的化合物, 其中环 A 为碳环基。

8. 上述权利要求中任一项的化合物, 其中 n 为 0。

9. 权利要求 1-7 中任一项的化合物, 其中 n 为 1、2 或 3, R^5 选自氨基、N-甲基氨基、N,N-二甲基氨基、甲基和甲氧基。

10. 权利要求 1-7 中任一项的化合物, 其中环 A、 R^5 和 n 一起形成 1H-咪唑-2-基、2,6-双(二甲基氨基)嘧啶-4-基、2-吡啶基、2H-吡啶-3-基、嘧啶-4-基、异噁唑-5-基、1-甲基咪唑-4-基、吡嗪-2-基、2-氨基噻唑-4-基、2-二甲基氨基噻唑-4-基、2-甲基氨基噻唑-4-基、1,3-二甲基咪唑-2-基、1,4,5-三甲基咪唑-2-基、4,6-二甲氧基嘧啶-2-基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基、苯并噻唑-2-基、4-甲氧基嘧啶-2-基、嘧啶-2-基、1-甲基咪唑-2-基、1-(2-甲氧基乙基)咪唑-2-基、1-(甲氧基甲基)咪唑-2-基、1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基、噻唑-2-基、2-甲基-1,2,4-三唑-3-基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基或 1,3,4-噁二唑-2-基。

11. 上述权利要求中任一项的化合物, 其中 R^1 为氯。

12. 权利要求 1-10 中任一项的化合物, 其中 R^1 为氰基。

13. 上述权利要求中任一项的化合物,其中 R^{2'} 为氢。

14. 权利要求 1-12 中任一项的化合物,其中 R^{2'} 为氯。

15. 上述权利要求中任一项的化合物,其中 R³ 选自氟、甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、烯丙氧基和苄氧基。

16. 权利要求 15 的化合物,其中 R³ 为甲氧基。

17. 上述权利要求中任一项的化合物,其中 R⁴ 为氢或 C₁₋₄ 烷基。

18. 权利要求 17 的化合物,其中 R⁴ 为氢。

19. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R¹ 为氯或氰基;

R^{2'} 为氢或氯;

R³ 为氟或甲氧基;

R⁴ 为氢或 C₁₋₄ 烷基;

环 A 为吡啶基、2H-吡啶基、异噁唑基、咪唑基、吡嗪基、噁唑基、嘧啶基、1,2,4-噁二唑基、苯并噁唑基、1,2,4-三唑基或 1,3,4-噁二唑基,其中所述咪唑基或 1,2,4-三唑基可在氮上被选自 R⁶ 的基团任选取代;且其中如果所述咪唑基可在 -NH = 部分与甲基形成季铵化合物;

R⁶ 为甲基或乙基;其中 R⁶ 可在碳上被选自 R²⁰ 的基团任选取代;

R²⁰ 选自甲氧基或乙氧基;

R⁵ 为碳上取代基且选自氨基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、N-(C₁₋₄ 烷基) 氨基或 N, N-(C₁₋₄ 烷基)₂ 氨基;和

n 为 0-2。

20. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R¹ 为氯或氰基;

R^{2'} 为氢或氯;

R³ 为氟或甲氧基;

R⁴ 为氢、甲基或乙基;

环 A 为 1-(2-甲氧基乙基)咪唑-2-基、1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基、1-(甲氧基甲基)咪唑-2-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,3-二甲基咪唑-2-基、1H-咪唑-2-基、1-甲基咪唑-4-基、2H-吡啶-3-基、2-甲基-1,2,4-三唑-3-基、2-吡啶基、苯并噁唑-2-基、异噁唑-5-基、吡嗪-2-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、噁唑-2-基或噁唑-4-基;

R⁵ 为碳上取代基且选自氨基、甲基、甲氧基、甲基氨基或二甲基氨基;

n 为 0-2。

21. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R¹ 和 R^{2'} 为氯;

R³ 为甲氧基;

R⁴ 为氢;

环 A 为 2-甲基-1,2,4-三唑-3-基或嘧啶-2-基;

n 为 0。

22. 一种化合物,所述化合物选自以下的化合物或其药学上可接受的盐:

1. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-噻唑-2-基-1,3-噻唑-5-甲酸;

2. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-噻唑-4-基-1,3-噻唑-5-甲酸;

3. 2'-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-2,4'-联-1,3-噻唑-5'-甲酸;

4. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-氟哌啶-1-基)-4-噻唑-2-基-1,3-噻唑-5-甲酸;

5. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-氟哌啶-1-基)-4-噻唑-4-基-1,3-噻唑-5-甲酸;

6. 2'-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-氟哌啶-1-基)-2,4'-联-1,3-噻唑-5'-甲酸;

7. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-吡啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酸;

8. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-氟哌啶-1-基)-4-吡啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酸;

9. [双(二甲基氨基)噻唑-4-基]-2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酸;

10. [双(二甲基氨基)噻唑-4-基]-2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-氟哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酸;

11. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(4,6-二甲氧基噻唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸;

12. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-吡嗪-2-基-1,3-噻唑-5-甲酸;

13. 4-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酸;

14. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-吡嗪-2-基-1,3-噻唑-5-甲酸;

15. 4-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-氟哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酸;

16. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸;

17. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-[1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-1,3-噻唑-5-甲酸;

18. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1H-咪唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸;

19. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-氟哌

啉-1-基)-4-[1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-1,3-噻唑-5-甲酸;

20. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-氟哌啉-1-基)-4-(1H-咪唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸;

21. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啉-1-基)-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸;

22. 2-[5-羧基-2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啉-1-基)-1,3-噻唑-4-基]-1,3-二甲基-1H-咪唑-3-鎓三氟乙酸盐;

23. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啉-1-基)-4-(1H-吡唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸;

24. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-氟哌啉-1-基)-4-(1H-吡唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸;

25. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啉-1-基)-4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-2-基]-1,3-噻唑-5-甲酸;

26. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-氟哌啉-1-基)-4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-2-基]-1,3-噻唑-5-甲酸;

27. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啉-1-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸;

28. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-氟哌啉-1-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸;

29. 2-((3S,4R)-4-[[(3-氯-4-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啉-1-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸;

30. 2-((3S,4R)-4-[[(3-氯-4-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啉-1-基)-4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-2-基]-1,3-噻唑-5-甲酸;

31. 2-((3S,4R)-4-[[(4-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啉-1-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸;

32. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啉-1-基)-4-(1,4,5-三甲基-1H-咪唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸;

33. 2'-氨基-2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啉-1-基)-4,4'-联-1,3-噻唑-5-甲酸;

34. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啉-1-基)-2'-(甲基氨基)-4,4'-联-1,3-噻唑-5-甲酸;

35. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啉-1-基)-2'-(二甲基氨基)-4,4'-联-1,3-噻唑-5-甲酸;

36. 2'-氨基-2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-氟哌啉-1-基)-4,4'-联-1,3-噻唑-5-甲酸;

37. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-氟哌啉-1-基)-2'-(甲基氨基)-4,4'-联-1,3-噻唑-5-甲酸;

38. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-氟哌

啶-1-基)-2'-((二甲基氨基)-4,4'-联-1,3-噻唑-5-甲酸);

39. 2-((3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸;

40. 2-((3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1,3-噻唑-5-甲酸;

41. 2-((3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1,3-噻唑-5-甲酸;

42. 2-((3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸;

43. 2-((3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯;

44. 2'-((3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2,4'-联-1,3-噻唑-5'-甲酸甲酯;

45. 2-((3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯;

46. 2-((3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-嘧啶-4-基-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯;

47. 2'-((3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-3-氟哌啶-1-基)-2,4'-联-1,3-噻唑-5'-甲酸甲酯;

48. 2-((3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-吡啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯;

49. 2-((3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-吡啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯;

50. 4-[2,6-双(二甲基氨基)嘧啶-4-基]-2-((3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯;

51. 4-[2,6-双(二甲基氨基)嘧啶-4-基]-2-((3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-3-氟哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯;

52. 2-((3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯;

53. 2-((3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-吡嗪-2-基-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯;

54. 4-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-((3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯;

55. 2-((3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-吡嗪-2-基-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯;

56. 4-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-((3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-3-氟哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯;

57. 2-((3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑-2-基)-1,3-噻

唑-5-甲酸甲酯；

58. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-[1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯；

59. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-氟哌啶-1-基)-4-[1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯；

60. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-异噁唑-5-基-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯；

61. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-氟哌啶-1-基)-4-异噁唑-5-基-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯；

62. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1H-吡唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯；

63. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-氟哌啶-1-基)-4-(1H-吡唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯；

64. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-2-基]-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯；

65. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-氟哌啶-1-基)-4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-2-基]-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯；

66. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯；

67. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-氟哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯；

68. 2-((3S,4R)-4-[[(4-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯；

69. 2-((3S,4R)-4-[[(3-氯-4-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-2-基]-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯；

70. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1,4,5-三甲基-1H-咪唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯；

71. 2'-氨基-2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4,4'-联-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯；

72. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-2'-(甲基氨基)-4,4'-联-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯；

73. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-2'-(二甲基氨基)-4,4'-联-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯；

74. 2'-氨基-2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-氟哌啶-1-基)-4,4'-联-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯；

75. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-氟哌啶-1-基)-2'-(甲基氨基)-4,4'-联-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯；

76. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-氟哌啶-1-基)-2'-(二甲基氨基)-4,4'-联-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯；

77. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基) 羰基] 氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯;

78. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基) 羰基] 氨基]-3-氟哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯;

79. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基) 羰基] 氨基]-3-氟哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯;

80. 2-((3S,4R)-4-[[(3-氯-4-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-基) 羰基] 氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯;

81. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基) 羰基] 氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-嘧啶-4-基-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯;

82. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基) 羰基] 氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯;

83. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基) 羰基] 氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1,3,4-噁二唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯;

84. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基) 羰基] 氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯;

85. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基) 羰基] 氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯;

86. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基) 羰基] 氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1H-咪唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯;

87. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基) 羰基] 氨基]-3-氟哌啶-1-基)-4-(1H-咪唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯;

88. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基) 羰基] 氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯;

89. 2-[2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基) 羰基] 氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-(甲氧基羰基)-1,3-噻唑-4-基]-1,3-二甲基-1H-咪唑-3-鎇碘化物;

90. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基) 羰基] 氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸;

91. 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基) 羰基] 氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸;

92. 2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基) 噻唑-5-甲酸甲酯;

93. 2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(3,5-二甲基吡嗪-2-基) 噻唑-5-甲酸甲酯;

94. 2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(6-甲氧基吡啶-2-基) 噻唑-5-甲酸甲酯;

95. 2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(4-甲氧基吡啶-2-基) 噻唑-5-甲酸乙酯;

96. 2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(5-甲基吡嗪-2-基)噻唑-5-甲酸乙酯；

97. 2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(3-氟吡啶-2-基)噻唑-5-甲酸乙酯；

98. 2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-(4-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-5-甲酸乙酯；

99. 2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻唑-5-甲酸甲酯；

100. 2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-5-甲酸甲酯；

101. 2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-5-甲酸甲酯；

102. 2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-(3-氟吡啶-2-基)噻唑-5-甲酸乙酯；

103. 2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-(4-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-5-甲酸乙酯；

104. 2-((3S,4R)-4-(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻唑-5-甲酸甲酯；

105. 2-((3S,4R)-4-(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)噻唑-5-甲酸甲酯；

106. 2-((3S,4R)-4-(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(咪啶-2-基)噻唑-5-甲酸乙酯；

107. 2-((3S,4R)-4-(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(3-氟吡啶-2-基)噻唑-5-甲酸乙酯；

108. 2-((3S,4R)-4-(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(5-甲基吡嗪-2-基)噻唑-5-甲酸乙酯；

109. 2-((3S,4R)-4-(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯；

110. 2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻唑-5-甲酸；

111. 2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(3,5-二甲基吡嗪-2-基)噻唑-5-甲酸；

112. 2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-5-甲酸；

113. 2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(4-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-5-甲酸；

114. 2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(5-甲基吡嗪-2-基)噻唑-5-甲酸；

115. 2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌

啶-1-基)-4-(3-氟吡啶-2-基)噻唑-5-甲酸；

116. 2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-(3-氟吡啶-2-基)噻唑-5-甲酸；

117. 2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻唑-5-甲酸；

118. 2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-5-甲酸；

119. 2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-(5-甲基吡嗪-2-基)噻唑-5-甲酸；

120. 2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-(3-氟吡啶-2-基)噻唑-5-甲酸；

121. 2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-(4-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-5-甲酸；

122. 2-((3S,4R)-4-(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻唑-5-甲酸；

123. 2-((3S,4R)-4-(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)噻唑-5-甲酸；

124. 2-((3S,4R)-4-(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(咪啶-2-基)噻唑-5-甲酸；

125. 2-((3S,4R)-4-(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(3-氟吡啶-2-基)噻唑-5-甲酸；

126. 2-((3S,4R)-4-(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(5-甲基吡嗪-2-基)噻唑-5-甲酸；

127. 2-((3S,4R)-4-(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)噻唑-5-甲酸；

128. 2-((3S,4R)-4-[(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-羰基)-氨基]-3-氟-哌啶-1-基)-4-吡嗪-2-基-噻唑-5-甲酸乙酯；

129. 2-((3S,4R)-4-[(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羰基)-氨基]-3-氟-哌啶-1-基)-4-吡嗪-2-基-噻唑-5-甲酸乙酯；

130. 2-((3S,4R)-4-[(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羰基)-氨基]-3-氟-哌啶-1-基)-4-咪啶-4-基-噻唑-5-甲酸乙酯；

131. 2-((3S,4R)-4-[(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-羰基)-氨基]-3-甲氧基-哌啶-1-基)-4-咪啶-4-基-噻唑-5-甲酸乙酯；

132. 2-((3S,4R)-4-[(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-羰基)-氨基]-3-甲氧基-哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸乙酯；

133. 2-((3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-羰基)-氨基]-3-甲氧基-哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸乙酯；

134. 2-((3S,4R)-4-[(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-羰基)-氨基]-3-氟-哌啶-1-基)-4-吡嗪-2-基-噻唑-5-甲酸；

135. 2-[(3S,4R)-4-(((4-氯-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-氟哌啶-1-基]-4-吡嗪-2-基-1,3-噻唑-5-甲酸;

136. 2-[(3S,4R)-4-(((4-氯-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-氟哌啶-1-基]-4-嘧啶-4-基-1,3-噻唑-5-甲酸;

137. 2-[(3S,4R)-4-(((4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-嘧啶-4-基-1,3-噻唑-5-甲酸;

138. 2-[(3S,4R)-4-(((4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,3-噻唑-5-甲酸;

139. 2-[(3S,4R)-4-(((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,3-噻唑-5-甲酸。

23. 一种药物组合物,所述药物组合物包括权利要求 1-22 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂或载体。

24. 一种在需要此等治疗的温血动物中抑制细菌 DNA 回旋酶和 / 或细菌拓扑异构酶 IV 的方法,所述方法包括给予动物有效量的权利要求 1-22 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

25. 一种在需要此等治疗的温血动物中产生抗菌作用的方法,所述方法包括给予动物有效量的权利要求 1-22 中任一项化合物或其药学上可接受的盐。

26. 一种在治疗需要此等治疗的温血动物中治疗细菌性感染的方法,所述方法包括给予动物有效量的权利要求 1-22 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

27. 权利要求 26 的方法,其中细菌性感染选自社区获得性肺炎、医院获得性肺炎、皮肤和皮肤结构感染、慢性支气管炎的急性加剧、急性鼻窦炎、急性中耳炎、导管相关性脓毒症、发热性嗜中性粒细胞减少症、骨髓炎、心内膜炎、尿路感染和由耐药菌如耐青霉素肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、耐甲氧西林表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) 和耐万古霉素肠球菌 (*Enterococci*) 引起的感染。

28. 权利要求 24-27 中任一项的方法,其中温血动物为人。

29. 权利要求 1-22 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在温血动物中产生抗菌作用的药物中的用途。

30. 权利要求 1-22 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在温血动物中抑制细菌 DNA 回旋酶和 / 或拓扑异构酶 IV 的药物中的用途。

31. 权利要求 1-22 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗温血动物所患细菌性感染的药物中的用途。

32. 权利要求 31 的用途,其中细菌性感染选自社区获得性肺炎、医院获得性肺炎、皮肤和皮肤结构感染、慢性支气管炎的急性加剧、急性鼻窦炎、急性中耳炎、导管相关性脓毒症、发热性嗜中性粒细胞减少症、骨髓炎、心内膜炎、尿路感染、由耐青霉素肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、耐甲氧西林表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) 和耐万古霉素肠球菌 (*Enterococci*) 引起的感染。

33. 权利要求 29-32 中任一项的用途,其中温血动物为人。

34. 权利要求 1-22 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在温血动物中产生抗菌作用。

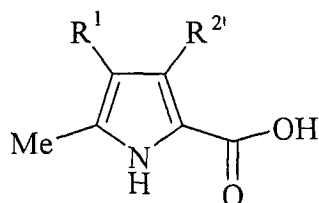
35. 权利要求 1-22 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在温血动物中抑制细菌 DNA 回旋酶和 / 或拓扑异构酶 IV。

36. 权利要求 1-22 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在温血动物中治疗细菌性感染。

37. 权利要求 1-22 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗以下疾病:社区获得性肺炎、医院获得性肺炎、皮肤和皮肤结构感染、慢性支气管炎的急性加剧、急性鼻窦炎、急性中耳炎、导管相关性脓毒症、发热性嗜中性粒细胞减少症、骨髓炎、心内膜炎、尿路感染、由耐青霉素肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、耐甲氧西林表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) 或耐万古霉素肠球菌 (*Enterococci*) 引起的感染。

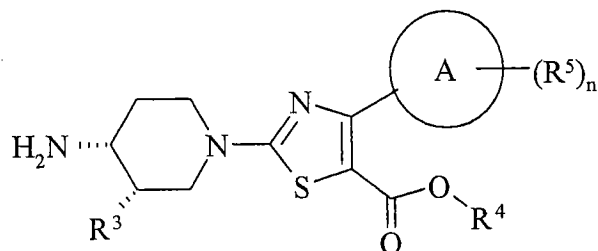
38. 一种制备权利要求 1 化合物或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括:

方法 a) 使式 (II') 化合物:



(II')

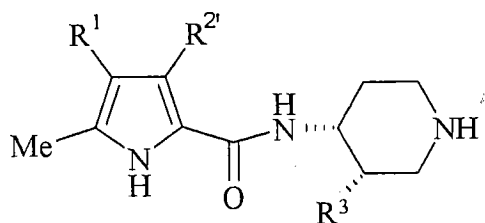
或其活化的酸衍生物与式 (III) 化合物反应:



(III)

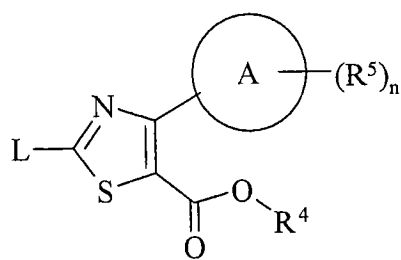
或

方法 b) 使式 (IV') 化合物:



(IV')

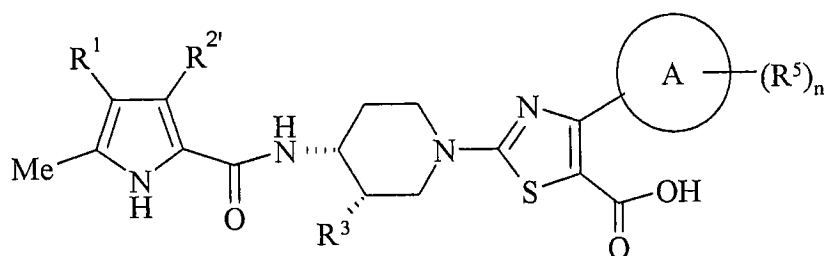
与式 (V) 化合物反应:



(V)

其中 L 为可置换基团 ; 或

方法 c) 对于制备其中 R^4 为 C_{1-4} 烷基的式 (Ia) 化合物, 包括使为式 (VI') 化合物的式 (Ia) 化合物 :



(VI')

与式 (VII) 化合物反应 :

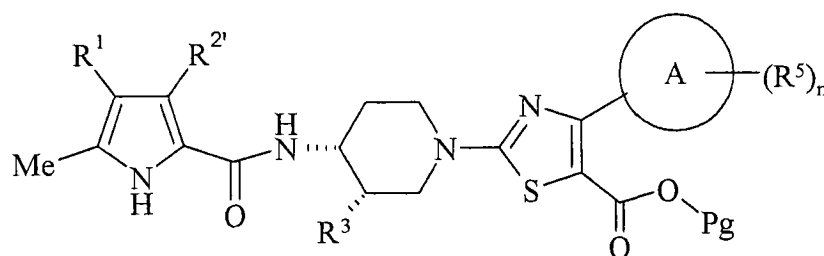
R^{4a} -OH

(VII)

其中 R^{4a} 为 C_{1-4} 烷基 ;

或

方法 d) 对于制备其中 R^4 为氢的式 (Ia) 化合物 ; 包括使式 (VIII') 化合物脱保护 :



(VIII')

其中 Pg 为羧酸保护基团 ;

然后如果必要 :

i) 将式 (Ia) 化合物转化成另一种式 (Ia) 化合物 ;

ii) 除去任何保护基团 ;

iii) 形成药学上可接受的盐 ; 和 / 或

iv) 将式 (Ia) 化合物手性纯化。

哌啶化合物及其用途

[0001] 本发明涉及经证实具备抗菌活性的化合物、它们的制备方法、包含它们作为活性成分的药物组合物、它们作为药物的用途、以及它们在制备治疗温血动物（例如人类）细菌性感染的药物中的用途。特别地本发明涉及用于治疗温血动物（例如人类）细菌性感染的化合物，更特别地，本发明涉及该化合物在制备治疗温血动物（例如人类）细菌性感染的药物中的用途。

[0002] 国际微生物界持续对能够产生目前可用的抗菌剂对其无效的菌株的抗生素耐药性的发展表示出严重关注。一般说来，细菌性病原体可分为革兰氏阳性或革兰氏阴性病原体。同时对革兰氏阳性或革兰氏阴性病原体具有有效活性的抗菌化合物通常被认为具有广谱活性。本发明的化合物被认为同时对革兰氏阳性和某些革兰氏阴性病原体有效。

[0003] 革兰氏阳性病原体（例如葡萄球菌 (Staphylococci)、肠道球菌 (Enterococci)、链球菌 (Streptococci) 和分枝杆菌属 (Mycobacteria)) 特别重要，因为耐药菌株的发展一旦形成就很难在医院环境中处理并根除。这类菌株的实例为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (Staphylococcus aureus) (MRSA)、耐甲氧西林的凝固酶阴性葡萄球菌 (MRCNS)、耐青霉素的肺炎链球菌 (Streptococcus pneumoniae) 和多重耐药屎肠球菌 (Enterococcus faecium)。

[0004] 用于最后防线治疗这些耐药的革兰氏阳性病原体的优选临床有效的抗生素为万古霉素。万古霉素为一种糖肽，与多种毒性（包括肾毒性）有关。此外，并且最重要的是，也正在出现万古霉素和其他糖肽的抗菌耐药性。该耐药性正以稳定的速度增加，使得这些药物治疗革兰氏阳性病原体时效果越来越差。目前，对用于治疗上呼吸道感染（也由包括流感嗜血杆菌 (*H. influenzae*)、卡他莫拉菌 (*M. catarrhalis*) 的某些革兰氏阴性菌株引起）的诸如 β 内酰胺、喹诺酮和大环内酯之类的药物出现的耐药性也在增加。

[0005] 因此，为了克服广泛传播的多重耐药性生物的威胁，持续需要开发新的抗生素，特别是具有新的作用机理和 / 或包含新药效基团的那些抗生素。

[0006] 脱氧核糖核酸 (DNA) 回旋酶是控制细胞中 DNA 的拓扑状态的 II 型拓扑异构酶家族的成员 (Champoux, J. J. ;2001. Ann. Rev. Biochem. 70 :369-413)。II 型拓扑异构酶利用三磷酸腺苷 (ATP) 水解的释放的自由能通过 DNA 中引入瞬时双链断裂 (transient double-stranded breaks)、催化链穿过 (strand passage) 该断裂并再密封该 DNA，来改变 DNA 的拓扑结构。DNA 回旋酶是细菌中必需和保守的酶，并对于拓扑异构酶将负超螺旋引入 DNA 的能力来说是独一无二的。该酶由两个亚单位（由 *gyrA* 和 *gyrB* 编码）组成，形成 A_2B_2 四聚复合物。回旋酶 (*GyrA*) 的 A 亚单位牵涉 DNA 的断裂和再密封，并包含保守酪氨酸残基，其在链穿过过程中形成与 DNA 的瞬时共价连接 (transient covalent)。B 亚单位 (*GyrB*) 催化 ATP 水解，并与 A 亚单位相互作用，从而将水解释放的自由能转化为酶的构型变化，从而使链穿过和 DNA 再密封。

[0007] 细菌中另一个保守的和必需的 II 型拓扑异构酶，称为拓扑异构酶 IV，它主要负责分离复制中产生的连接的闭合环状细菌染色体。该酶与 DNA 回旋酶密切相关，并且具有与由 *Gyr A* 和 *Gyr B* 同源的亚单位形成的类似的四聚结构。在不同的细菌种类中，回旋酶和

拓扑异构酶 IV 之间的整体序列一致性很高。因此,和现有的喹诺酮抗菌剂一样,靶向细菌 II 型拓扑异构酶的化合物具有抑制细胞中的双靶标 DNA 回旋酶和拓扑异构酶 IV 的潜力 (Maxwell, A. 1997, Trends Microbiol. 5 :102-109)。

[0008] DNA 回旋酶是充分验证的抗菌剂靶标,所述抗菌剂包括喹诺酮类和香豆素类。喹诺酮类(例如环丙沙星)是广谱抗菌剂,其抑制酶的 DNA 断裂与再联合活性并俘获以共价键方式与 DNA 络合的 GyrA 亚单位 A (Drlica, K. 和 X. Zhao, 1997, Microbiol. Molec. Biol. Rev. 61 :377-392)。该类抗菌剂的成员还抑制拓扑异构酶 IV,结果,这些化合物的主要靶标根据其种类的不同而不同。虽然喹诺酮是成功的抗菌剂,但是主要由靶标 (DNA 回旋酶和拓扑异构酶 IV) 的突变产生的耐药性在包括金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*) 和肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 等数种生物体中成为日益严重的问题 (Hooper, D. C., 2002, The Lancet Infectious Diseases 2 :530-538)。另外,喹诺酮,作为一种化学物质,具有关节病在内的毒性副作用,这妨碍了其在儿童中的应用 (Lipsky, B. A. 和 Baker, C. A., 1999, Clin. Infect. Dis. 28 :352-364)。此外,正如通过 QTc 间隔的延长所估计的心肌毒性的潜在性,已经被作为喹诺酮的毒性问题提到。

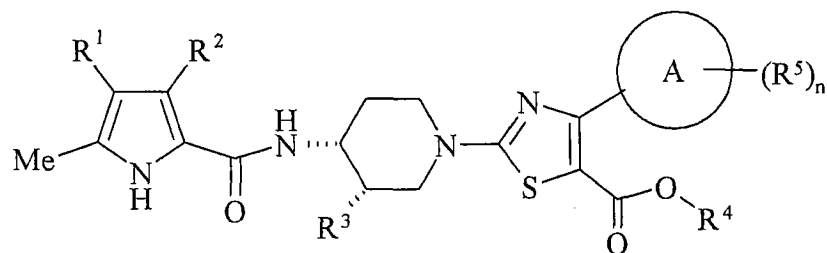
[0009] 存在几种已知的与 ATP 竞争结合 GyrB 亚单位的 DNA 回旋酶的天然产物抑制剂 (Maxwell, A. 和 Lawson, D. M. 2003, Curr. Topics in Med. Chem. 3 :283-303)。香豆素是链霉菌属 (*Streptomyces* spp.) 中分离的天然产物,其实例为新生霉素、氯新生霉素和香豆霉素 A1。虽然这些化合物是 DNA 回旋酶有效的抑制剂,但由于它们在真核生物中的毒性和在革兰氏阴性细菌中渗透不良,其治疗用途受到限制 (Maxwell, A. 1997, Trends Microbiol. 5 :102-109)。以 GyrB 亚单位为靶标的另一天然产物类化合物的是环噻啉 (cyclothialidines),它是从菲律宾链霉菌 (*Streptomyces filipensis*) 中分离的 (Watanabe, J. 等, 1994, J. Antibiot. 47 :32-36)。尽管环噻啉对 DNA 回旋酶具有有效活性,但它是弱的抗菌剂,其仅对一些真菌菌株显示活性 (Nakada, N, 1993, Antimicrob. Agents Chemother. 37 :2656-2661)。

[0010] 靶向 DNA 回旋酶和拓扑异构酶 IV 的 B 亚单位的合成抑制剂在本领域为已知的。例如专利申请案第 WO 99/35155 号公开了含香豆素的化合物,专利申请案第 WO 02/060879 号公开了 5,6- 二环杂芳族化合物,专利申请案第 WO 01/52845 号 (美国专利 US6, 608, 087) 公开了吡唑化合物。阿斯利康公司还公开了描述抗菌化合物的某些申请:W02005/026149、W02006/087544、W02006/087548、W02006/087543、W02006/092599 和 W02006/092608。

[0011] 我们已发现用于抑制 DNA 回旋酶和 / 或拓扑异构酶 IV 的新一类化合物。

[0012] 根据本发明,提供了式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐:

[0013]



(I)

[0014] R^1 为氯或氰基；

[0015] R^2 为氢、氯或氰基；

[0016] R^3 为氟、甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、烯丙氧基和苄氧基；

[0017] R^4 为氢或 C_{1-4} 烷基；

[0018] 环 A 为碳环基或杂环基；其中如果所述杂环基包含 $-NH-$ 部分，则氮可被选自 R^6 的基团任选取代；和其中如果所述杂环基包含 $-N=$ 部分，则氮可与甲基形成季铵化合物；

[0019] R^5 为碳上取代基且选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、磺基、甲酰基、脲基、羟基亚氨基甲基、 N -羟基甲酰氨基、胍基羰基、 N -羟基亚氨基乙酰基、氨基（羟基亚氨基）甲基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷酰基、 C_{1-4} 烷酰氧基、 N -(C_{1-4} 烷基) 氨基、 N,N -(C_{1-4} 烷基)₂ 氨基、 C_{1-4} 烷酰基氨基、 N -(C_{1-4} 烷基) 氨基甲酰基、 N,N -(C_{1-4} 烷基)₂ 氨基甲酰基、 N -(C_{1-4} 烷氧基) 氨基甲酰基、 N' -(C_{1-4} 烷基) 脲基、 N' ， N' -(C_{1-4} 烷基)₂ 脲基、 N -(C_{1-4} 烷基)- N -(C_{1-4} 烷氧基) 氨基甲酰基、其中 a 为 0-2 的 C_{1-4} 烷基 $S(O)_a$ 、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基氨基、 N -(C_{1-4} 烷基) 氨磺酰基、 N,N -(C_{1-4} 烷基)₂ 氨磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基氨基、 C_{1-4} 烷基磺酰基氨基羰基、 N' -(C_{1-4} 烷基) 胍基羰基、 N' ， N' -(C_{1-4} 烷基)₂ 胍基羰基、碳环基 $-R^7-$ 或杂环基 $-R^8-$ ；其中 R^5 可在碳上被一个或多个 R^9 任选取代；和其中如果所述杂环基包含 $-NH-$ 部分，则氮可被选自 R^{10} 的基团任选取代；

[0020] n 为 0、1、2 或 3；

[0021] R^9 选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷酰基、 C_{1-4} 烷酰氧基、 N -(C_{1-4} 烷基) 氨基、 N,N -(C_{1-4} 烷基)₂ 氨基、 C_{1-4} 烷酰基氨基、 N -(C_{1-4} 烷基) 氨基甲酰基、 N,N -(C_{1-4} 烷基)₂ 氨基甲酰基、其中 a 为 0-2 的 C_{1-4} 烷基 $S(O)_a$ 、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 N -(C_{1-4} 烷基) 氨磺酰基、 N,N -(C_{1-4} 烷基)₂ 氨磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基氨基、 C_{1-4} 烷氧基羰基氨基、碳环基 $-R^{11}-$ 或杂环基 $-R^{12}-$ ；其中 R^9 可在碳上被一个或多个 R^{13} 任选取代；和其中如果所述杂环基包含 $-NH-$ 部分，则氮可被选自 R^{14} 的基团任选取代；

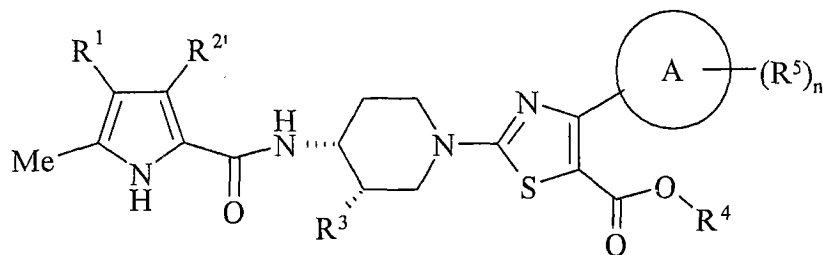
[0022] R^6 、 R^{10} 和 R^{14} 独立选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、氨基甲酰基、 N -(C_{1-4} 烷基) 氨基甲酰基、 N,N -(C_{1-4} 烷基) 氨基甲酰基、苄基、苄氧基羰基、苯甲酰基和苯基磺酰基；其中 R^6 、 R^{10} 和 R^{14} 可在碳上独立地被选自 R^{20} 的基团任选取代；

[0023] R^7 、 R^8 、 R^{11} 和 R^{12} 独立选自直接键、 $-O-$ 、 $-N(R^{15})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^{16})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{17})-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-SO_2N(R^{18})-$ 或 $-N(R^{19})SO_2-$ ；其中 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 独立选自氢或 C_{1-4} 烷基， p 为 0-2；

[0024] R^{13} 和 R^{20} 独立选自卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、2-三甲基甲硅烷基乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、 N -甲基- N -乙基氨基、乙酰基氨基、 N -甲基氨基甲酰基、 N -乙基氨基甲酰基、 N,N -二甲基氨基甲酰基、 N,N -二乙基氨基甲酰基、 N -甲基- N -乙基氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙基磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、 N -甲基氨磺酰基、 N -乙基氨磺酰基、 N,N -二甲基氨磺酰基、 N,N -二乙基氨磺酰基或 N -甲基- N -乙基氨磺酰基。

[0025] 在一个备选实施方案中，本发明提供了式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐：

[0026]



(Ia)

[0027] 其中：

[0028] R^1 为氯或氰基；[0029] $R^{2'}$ 为氢、氯、氰基或甲基；[0030] R^3 为氟、甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、烯丙氧基和苄氧基；[0031] R^4 为氢或 C_{1-4} 烷基；[0032] 环 A 为碳环基或杂环基；其中如果所述杂环基包含 $-NH-$ 部分，则氮可被选自 R^6 的基团任选取代；和其中如果所述杂环基包含 $-N=$ 部分，则氮可与甲基形成季铵化合物；[0033] R^5 为碳上取代基且选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、磺基、甲酰基、脲基、羟基亚氨基甲基、 N -羟基甲酰氨基、胍基羰基、 N -羟基亚氨基乙酰基、氨基（羟基亚氨基）甲基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷酰基、 C_{1-4} 烷酰氧基、 N -(C_{1-4} 烷基)氨基、 N,N -(C_{1-4} 烷基)₂氨基、 C_{1-4} 烷酰基氨基、 N -(C_{1-4} 烷基)氨基甲酰基、 N,N -(C_{1-4} 烷基)₂氨基甲酰基、 N -(C_{1-4} 烷氧基)氨基甲酰基、 N' -(C_{1-4} 烷基)脲基、 N' ， N' -(C_{1-4} 烷基)₂脲基、 N -(C_{1-4} 烷基)- N -(C_{1-4} 烷氧基)氨基甲酰基、其中 a 为 0-2 的 C_{1-4} 烷基 $S(O)_a$ 、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基氨基、 N -(C_{1-4} 烷基)氨磺酰基、 N,N -(C_{1-4} 烷基)₂氨磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基氨基、 C_{1-4} 烷基磺酰基氨基羰基、 N' -(C_{1-4} 烷基)胍基羰基、 N' ， N' -(C_{1-4} 烷基)₂胍基羰基、碳环基 $-R^7-$ 或杂环基 $-R^8-$ ；其中 R^5 可在碳上被一个或多个 R^9 任选取代；和其中如果所述杂环基包含 $-NH-$ 部分，则氮可被选自 R^{10} 的基团任选取代；[0034] n 为 0、1、2 或 3；[0035] R^9 选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷酰基、 C_{1-4} 烷酰氧基、 N -(C_{1-4} 烷基)氨基、 N,N -(C_{1-4} 烷基)₂氨基、 C_{1-4} 烷酰基氨基、 N -(C_{1-4} 烷基)氨基甲酰基、 N,N -(C_{1-4} 烷基)₂氨基甲酰基、其中 a 为 0-2 的 C_{1-4} 烷基 $S(O)_a$ 、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 N -(C_{1-4} 烷基)氨磺酰基、 N,N -(C_{1-4} 烷基)₂氨磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基氨基、 C_{1-4} 烷氧基羰基氨基、碳环基 $-R^{11}-$ 或杂环基 $-R^{12}-$ ；其中 R^9 可在碳上被一个或多个 R^{13} 任选取代；和其中如果所述杂环基包含 $-NH-$ 部分，则氮可被选自 R^{14} 的基团任选取代；[0036] R^6 、 R^{10} 和 R^{14} 独立选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、氨基甲酰基、 N -(C_{1-4} 烷基)氨基甲酰基、 N,N -(C_{1-4} 烷基)氨基甲酰基、苄基、苄氧基羰基、苯甲酰基和苯基磺酰基；其中 R^6 、 R^{10} 和 R^{14} 可在碳上独立地被选自 R^{20} 的基团任选取代；[0037] R^7 、 R^8 、 R^{11} 和 R^{12} 独立选自直接键、 $-O-$ 、 $-N(R^{15})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^{16})C(O)-$ 、 $-C(O)$

$N(R^{17})-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-SO_2N(R^{18})-$ 或 $-N(R^{19})SO_2-$ ；其中 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 独立选自氢或 C_{1-4} 烷基且 p 为 0-2；

[0038] R^{13} 和 R^{20} 独立选自卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、2-三甲基甲硅烷基乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、N-甲基-N-乙基氨基、乙酰基氨基、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙基磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、N-甲基氨基磺酰基、N-乙基氨基磺酰基、N,N-二甲基氨基磺酰基、N,N-二乙基氨基磺酰基或 N-甲基-N-乙基氨基磺酰基。

[0039] 在本说明书中，术语烷基包括直链和支链烷基两者。例如，“ C_{1-4} 烷基”包括甲基、乙基、丙基、异丙基和叔丁基。但是提到各个烷基基团例如“丙基”，仅具体指直链烷基。同样的规则应用于其他上位基团。

[0040] 当任选的取代基选自一种或多种基团时，应理解的是该定义包括所有取代基选自指定基团中的一种，或者取代基选自指定基团中的两种或更多种。

[0041] “杂环基”为饱和的、部分饱和或不饱和的，含 4 ~ 12 个原子的单或双环，其中至少一个原子选自氮、硫或氧，除非另作说明，否则其可以是碳或氮连接，其中 $-CH_2-$ 基可被 $-C(O)-$ 任选置换，环硫原子可以任选氧化成 S-氧化物。在本发明的一个方面中“杂环基”为饱和、部分饱和或不饱和单环，所述单环包含 5 或 6 个原子，其中至少一个原子选自氮、硫或氧，除非另有说明，所述环可以是碳或氮连接的，其中 $-CH_2-$ 基团可任选被 $-C(O)-$ 置换且环硫原子可任选氧化成 S-氧化物。在本发明的另一方面，“杂环基”为不饱和的、碳连接的、含 5 或 6 个碳原子的单环，其中至少一个原子选自氮、硫或氧。术语“杂环基”适当的实例为吗啉代、哌啶基、吡啶基、吡喃基、吡咯基、吡唑基、异噻唑基、咪唑基、噻吩基、1,3-苯并二氧杂环戊烷基、噻二唑基、哌嗪基、噻唑烷基、吡咯烷基、硫吗啉代、吡咯啉基、高哌嗪基、3,5-二氧杂哌啶基、四氢吡喃基、咪唑基、噻啶基、吡嗪基、哒嗪基、异噻唑基、N-甲基吡咯基、4-吡啶酮、1-异喹诺酮、2-吡咯烷酮、4-噻唑烷酮、吡啶-N-氧化物和喹啉-N-氧化物。术语“杂环基”另外适当的实例包括咪唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、吡唑基、1,2,4-三唑基、吡啶基、苯并噻唑基、异噻唑基、吡嗪基、噻啶基和噻唑基。

[0042] “碳环基”为饱和的、部分饱和或不饱和的、含 3 ~ 12 个碳原子的单或双碳环；其中 $-CH_2-$ 基可被 $-C(O)-$ 任选置换。特别的是，“碳环基”为含 5 或 6 个原子的单环或含 9 或 10 个原子的双环。“碳环基”适当的实例包括环丙基、环丁基、1-氧代环戊基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、苯基、萘基、四氢萘基、茚满基或 1-氧代茚满基。“碳环基”特别的实例为苯基。

[0043] “ C_{1-4} 烷酰基氧基”的实例为乙酰氧基。“ C_{1-4} 烷氧基羰基”的实例包括甲氧基羰基、乙氧基羰基、正或叔丁氧基羰基。“ C_{1-4} 烷氧基羰基氨基”的实例包括甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、正或叔丁氧基羰基氨基。“ C_{1-4} 烷氧基”的实例包括甲氧基、乙氧基和丙氧基。“ C_{1-4} 烷酰基氨基”的实例包括甲酰氨基、乙酰氨基和丙酰氨基。“其中 a 为 0-2 的 C_{1-4} 烷基 $S(O)_a$ ”的实例包括甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基和乙基磺酰基。“ C_{1-4} 烷酰基”的实例包括丙酰基和乙酰基。“N-(C_{1-4} 烷基)氨基”的实例包括甲基氨基和乙基氨基。“N,N-(C_{1-4} 烷基)₂氨基”的实例包括二-N-甲基氨基、二-(N-乙基)氨基和 N-乙

基 -N- 甲基氨基。“C₂₋₄ 链烯基”的实例为乙烯基、烯丙基和 1- 丙烯基。“C₂₋₄ 炔基”的实例为乙炔基、1- 丙炔基和 2- 丙炔基。“N-(C₁₋₄ 烷基) 氨磺酰基”的实例为 N-(甲基) 氨磺酰基和 N-(乙基) 氨磺酰基。“N, N-(C₁₋₄ 烷基)₂ 氨磺酰基”的实例为 N, N-(二甲基) 氨磺酰基和 N-(甲基)-N-(乙基) 氨磺酰基。“N-(C₁₋₄ 烷基) 氨基甲酰基”的实例为甲基氨基羰基和乙基氨基羰基。“N, N-(C₁₋₄ 烷基)₂ 氨基甲酰基”的实例为二甲基氨基羰基和甲基乙基氨基羰基。“N-(C₁₋₄ 烷氧基) 氨基甲酰基”的实例为甲氧基氨基羰基和异丙氧基氨基羰基。“N-(C₁₋₄ 烷基)-N-(C₁₋₄ 烷氧基) 氨基甲酰基”的实例为 N- 甲基 -N- 甲氧基氨基羰基和 N- 甲基 -N- 乙氧基氨基羰基。“N'-(C₁₋₄ 烷基) 脲基”的实例为 N' - 甲基脲基和 N' - 异丙基脲基。“N', N'-(C₁₋₄ 烷基)₂ 脲基”的实例为 N', N' - 二甲基脲基和 N' - 甲基 -N' - 异丙基脲基。“N'-(C₁₋₄ 烷基) 胍基羰基”的实例为 N' - 甲基胍基羰基和 N' - 异丙基胍基羰基。“N', N'-(C₁₋₄ 烷基)₂ 胍基羰基”的实例为 N' N' - 二甲基胍基羰基和 N' - 甲基 -N' - 异丙基胍基羰基。“C₁₋₄ 烷基磺酰基氨基”的实例包括甲基磺酰基氨基、异丙基磺酰基氨基和叔丁基磺酰基氨基。“C₁₋₄ 烷基磺酰基氨基羰基”的实例包括甲基磺酰基氨基羰基、异丙基磺酰基氨基羰基和叔丁基磺酰基氨基羰基。“C₁₋₄ 烷基磺酰基”的实例包括甲基磺酰基、异丙基磺酰基和叔丁基磺酰基。

[0044] 式 (I) 或 (Ia) 化合物可形成稳定的酸加成盐或碱加成盐, 在这些情况中以盐的形式给予化合物可能是合适的, 且可通过以下所述的常规方法制备药学上可接受的盐。

[0045] 适宜的药学上可接受的盐包括酸加成盐, 例如甲磺酸盐、甲苯磺酸盐、 α - 甘油磷酸酯、延胡索酸盐、盐酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、酒石酸盐和氢溴酸盐。适宜的盐还包括与磷酸或硫酸形成的盐。另一方面, 适宜的盐为碱加成盐, 例如碱金属 (例如钠) 盐、碱土金属 (例如钙或镁) 盐、有机胺盐 (例如三乙胺、吗啉、N- 甲基哌啶、N- 乙基哌啶、普鲁卡因、二苄基胺、N, N- 二苄基乙基胺、三-(2- 羟基乙基) 胺、N- 甲基 d- 葡萄糖胺) 和氨基酸 (如赖氨酸)。可能有多于一个的阳离子或阴离子, 这取决于带电荷官能团的数量以及阳离子或阴离子的价数。在本发明的一个方面中所述药学上可接受的盐为钠盐。

[0046] 然而, 在制备期间为了便于盐分离, 可使用较少溶于所选溶剂的盐, 无论其是否是药学上可接受的盐。

[0047] 在本发明中, 应理解式 (I) 或 (Ia) 化合物或其盐可表现出互变现象, 本说明书中结构式图仅表示可能的互变异构形式中的一种。还应理解本发明包括抑制 DNA 回旋酶和 / 或拓扑异构酶 IV 的任何互变异构形式, 且并不仅限于结构式图内使用的任何一种互变异构形式。本说明中的结构式图可仅表示其中一种可能的互变异构形式, 并且应理解本说明书包括化合物所有可能的互变异构形式, 并非仅仅本文中图示的那些形式。上述情况同样适用于化合物名称。

[0048] 本领域的技术人员应理解, 除式中所画两个不对称碳外, 式 (I) 或 (Ia) 化合物可包含其他不对称取代的碳原子和硫原子, 并且就这些其他不对称取代的碳和硫原子而论, 可以旋光形式和消旋形式存在和分离。应该理解本发明包括在任何其他不对称取代的碳和硫原子处的任何消旋形式、旋光形式、多晶形式或立体异构形式或其混合物, 其具有有效抑制 DNA 回旋酶和 / 或拓扑异构酶 IV 的特性。

[0049] 旋光形式可通过本领域已知的方法制备 (例如通过重结晶技术拆分消旋形式, 通过旋光性原料合成、手性合成、酶促拆分、生物转化或使用手性固定相的色谱分离)。

[0050] 一些化合物可以显示多晶形现象。应该理解本发明包括任何多晶形或其混合物，其具有有效抑制 DNA 回旋酶和 / 或拓扑异构酶 IV 的特性。

[0051] 还应理解某些式 (I) 或 (Ia) 化合物及其盐可以溶剂合物和非溶剂合物的形式存在，例如水合形式存在。应该理解本发明包括抑制 DNA 回旋酶和 / 或拓扑异构酶 IV 的所有溶剂合物形式。

[0052] 以下为本说明书中所提到的某些取代基或基团的具体和合适的值。在合适的时候，这些值可与上下文公开的定义和实施方案中的任何一个一起使用。为了避免误解，每种所述物质 (species) 表示本发明具体且独立的方面。

[0053] R^1 为氯。

[0054] R^1 为氰基；

[0055] R^2 为氢。

[0056] R^2 为氯。

[0057] R^2 为氰基。

[0058] R^2 为氢或氯。

[0059] $R^{2'}$ 为氢。

[0060] $R^{2'}$ 为氯。

[0061] $R^{2'}$ 为氰基。

[0062] $R^{2'}$ 为氢或氯。

[0063] R^3 为氟。

[0064] R^3 为甲基。

[0065] R^3 为甲氧基。

[0066] R^3 为乙氧基。

[0067] R^3 为丙氧基。

[0068] R^3 为烯丙氧基。

[0069] R^3 为苄氧基。

[0070] R^3 为氟或甲氧基。

[0071] R^4 为氢。

[0072] R^4 为 C_{1-4} 烷基。

[0073] R^4 为氢、甲基或乙基。

[0074] R^4 为甲基或乙基。

[0075] R^4 为甲基。

[0076] R^4 为乙基。

[0077] 环 A 为碳环基。

[0078] 环 A 为杂环基；其中如果所述杂环基包含 $-NH-$ 部分，则氮可被选自 R^6 的基团任选取代；且其中如果所述杂环基包含 $-N=$ 部分，则氮可与甲基形成季铵化合物；其中：

[0079] R^6 为 C_{1-4} 烷基；其中 R^6 可在碳上被选自 R^{20} 的基团任选取代；和

[0080] R^{20} 选自甲氧基或 2- 三甲基甲硅烷基乙氧基。

[0081] 环 A 为杂环基；其中如果所述杂环基包含 $-NH-$ 部分，则氮可被选自 R^6 的基团任选取代；和其中如果所述杂环基包含 $-N=$ 部分，则氮可与甲基形成季铵化合物；其中：

- [0082] R^6 为 C_{1-4} 烷基 ; 其中 R^6 可在碳上被选自 R^{20} 的基团任选取代 ; 和
- [0083] R^{20} 选自甲氧基或乙氧基。
- [0084] 环 A 为吡啶基、2H- 吡啶基、异噁唑基、咪唑基、吡嗪基、噻唑基、嘧啶基、1,2,4- 噁二唑基、苯并噻唑基、1,2,4- 三唑基或 1,3,4- 噁二唑基, 其中所述咪唑基或 1,2,4- 三唑基可在氮上被选自 R^6 的基团任选取代 ; 且其中如果所述咪唑基可在 -NH = 部分与甲基形成季铵化合物 ; 其中
- [0085] R^6 为甲基或乙基 ; 其中 R^6 可在碳上被选自 R^{20} 的基团任选取代 ; 和
- [0086] R^{20} 选自甲氧基或 2- 三甲基甲硅烷基乙氧基。
- [0087] 环 A 为吡啶基、2H- 吡啶基、异噁唑基、咪唑基、吡嗪基、噻唑基、嘧啶基、1,2,4- 噁二唑基、苯并噻唑基、1,2,4- 三唑基或 1,3,4- 噁二唑基, 其中所述咪唑基或 1,2,4- 三唑基可在氮上被选自 R^6 的基团任选取代 ; 且其中如果所述咪唑基可在 -NH = 部分与甲基形成季铵化合物 ; 其中
- [0088] R^6 为甲基或乙基 ; 其中 R^6 可在碳上被选自 R^{20} 的基团任选取代 ; 和
- [0089] R^{20} 选自甲氧基或乙氧基。
- [0090] 环 A 为 1-(2- 甲氧基乙基) 咪唑 -2- 基、1-(2- 三甲基甲硅烷基乙氧基甲基) 咪唑 -2- 基、1-(甲氧基甲基) 咪唑 -2- 基、1,2,4- 噁二唑 -5- 基、1,3,4- 噁二唑 -2- 基、1,3- 二甲基咪唑 -2- 基、1H- 咪唑 -2- 基、1- 甲基咪唑 -4- 基、2H- 吡啶 -3- 基、2- 甲基 -1,2,4- 三唑 -3- 基、2- 吡啶基、苯并噻唑 -2- 基、异噁唑 -5- 基、吡嗪 -2- 基、嘧啶 -2- 基、嘧啶 -4- 基、噻唑 -2- 基或噻唑 -4- 基。
- [0091] 环 A 为 1-(2- 甲氧基乙基) 咪唑 -2- 基。
- [0092] 环 A 为 1-(2- 三甲基甲硅烷基乙氧基甲基) 咪唑 -2- 基。
- [0093] 环 A 为 1-(甲氧基甲基) 咪唑 -2- 基。
- [0094] 环 A 为 1,2,4- 噁二唑 -5- 基。
- [0095] 环 A 为 1,3,4- 噁二唑 -2- 基。
- [0096] 环 A 为 1,3- 二甲基咪唑 -2- 基。
- [0097] 环 A 为 1H- 咪唑 -2- 基。
- [0098] 环 A 为 1- 甲基咪唑 -4- 基。
- [0099] 环 A 为 2H- 吡啶 -3- 基。
- [0100] 环 A 为 2- 甲基 -1,2,4- 三唑 -3- 基。
- [0101] 环 A 为 2- 吡啶基。
- [0102] 环 A 为苯并噻唑 -2- 基。
- [0103] 环 A 为异噁唑 -5- 基。
- [0104] 环 A 为吡嗪 -2- 基。
- [0105] 环 A 为嘧啶 -2- 基。
- [0106] 环 A 为嘧啶 -4- 基。
- [0107] 环 A 为噻唑 -2- 基。
- [0108] 环 A 为噻唑 -4- 基。
- [0109] R^5 为碳上取代基且选自氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、N-(C_{1-4} 烷基) 氨基或 N,N-(C_{1-4} 烷基)₂ 氨基。

- [0110] R^5 为碳上取代基且选自氨基、甲基、甲氧基、甲基氨基或二甲基氨基。
- [0111] n 为 0-2。
- [0112] n 为 0。
- [0113] n 为 1
- [0114] n 为 2。
- [0115] 环 A、 R^5 和 n 一起形成 1H-咪唑-2-基、2,6-双(二甲基氨基)嘧啶-4-基、2-吡啶基、2H-吡啶-3-基、嘧啶-4-基、异噁唑-5-基、1-甲基咪唑-4-基、吡嗪-2-基、2-氨基噻唑-4-基、2-二甲基氨基噻唑-4-基、2-甲基氨基噻唑-4-基、1,3-二甲基咪唑-2-基、1,4,5-三甲基咪唑-2-基、4,6-二甲氧基嘧啶-2-基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基、苯并噻唑-2-基、4-甲氧基嘧啶-2-基、嘧啶-2-基、1-甲基咪唑-2-基、1-(2-甲氧基乙基)咪唑-2-基、1-(甲氧基甲基)咪唑-2-基、1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基、噻唑-2-基、2-甲基-1,2,4-三唑-3-基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基或 1,3,4-噁二唑-2-基。
- [0116] 环 A、 R^5 和 n 一起形成 1H-咪唑-2-基。
- [0117] 环 A、 R^5 和 n 一起形成 2,6-双(二甲基氨基)嘧啶-4-基。
- [0118] 环 A、 R^5 和 n 一起形成 2-吡啶基。
- [0119] 环 A、 R^5 和 n 一起形成 2H-吡啶-3-基。
- [0120] 环 A、 R^5 和 n 一起形成嘧啶-4-基。
- [0121] 环 A、 R^5 和 n 一起形成异噁唑-5-基。
- [0122] 环 A、 R^5 和 n 一起形成 1-甲基咪唑-4-基。
- [0123] 环 A、 R^5 和 n 一起形成吡嗪-2-基。
- [0124] 环 A、 R^5 和 n 一起形成 2-氨基噻唑-4-基。
- [0125] 环 A、 R^5 和 n 一起形成 2-二甲基氨基噻唑-4-基。
- [0126] 环 A、 R^5 和 n 一起形成 2-甲基氨基噻唑-4-基。
- [0127] 环 A、 R^5 和 n 一起形成 1,3-二甲基咪唑-2-基。
- [0128] 环 A、 R^5 和 n 一起形成 1,4,5-三甲基咪唑-2-基。
- [0129] 环 A、 R^5 和 n 一起形成 4,6-二甲氧基嘧啶-2-基。
- [0130] 环 A、 R^5 和 n 一起形成 3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基。
- [0131] 环 A、 R^5 和 n 一起形成苯并噻唑-2-基。
- [0132] 环 A、 R^5 和 n 一起形成 4-甲氧基嘧啶-2-基。
- [0133] 环 A、 R^5 和 n 一起形成嘧啶-2-基。
- [0134] 环 A、 R^5 和 n 一起形成 1-甲基咪唑-2-基。
- [0135] 环 A、 R^5 和 n 一起形成 1-(2-甲氧基乙基)咪唑-2-基。
- [0136] 环 A、 R^5 和 n 一起形成 1-(甲氧基甲基)咪唑-2-基。
- [0137] 环 A、 R^5 和 n 一起形成 1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基。
- [0138] 环 A、 R^5 和 n 一起形成噻唑-2-基。
- [0139] 环 A、 R^5 和 n 一起形成 2-甲基-1,2,4-三唑-3-基。
- [0140] 环 A、 R^5 和 n 一起形成 5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基。
- [0141] 环 A、 R^5 和 n 一起形成 1,3,4-噁二唑-2-基。

[0142] 因此在本发明另一方面中,提供了式(I)化合物(如上所述)或其药学上可接受的盐,其中:

[0143] R^1 为氯或氰基;

[0144] R^2 为氢或氯;

[0145] R^3 为氟或甲氧基;

[0146] R^4 为氢或 C_{1-4} 烷基;

[0147] 环 A 为吡啶基、2H-吡啶基、异噁唑基、咪唑基、吡嗪基、噁唑基、嘧啶基、1,2,4-噁二唑基、苯并噁唑基、1,2,4-三唑基或 1,3,4-噁二唑基,其中所述咪唑基或 1,2,4-三唑基可在氮上被选自 R^6 的基团任选取代;且其中如果所述咪唑基可在 $-NH=$ 部分与甲基形成季铵化合物;

[0148] R^6 为甲基或乙基;其中 R^6 可在碳上被选自 R^{20} 的基团任选取代;

[0149] R^{20} 选自甲氧基或 2-三甲基甲硅烷基乙氧基;

[0150] R^5 为碳上取代基且选自氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $N-(C_{1-4}$ 烷基) 氨基或 $N,N-(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基;和

[0151] n 为 0-2。

[0152] 因此在本发明另一方面中,提供了式(I)化合物(如上所述)或其药学上可接受的盐,其中:

[0153] R^1 为氯或氰基;

[0154] R^2 为氢或氯;

[0155] R^3 为氟或甲氧基;

[0156] R^4 为氢或 C_{1-4} 烷基;

[0157] 环 A 为吡啶基、2H-吡啶基、异噁唑基、咪唑基、吡嗪基、噁唑基、嘧啶基、1,2,4-噁二唑基、苯并噁唑基、1,2,4-三唑基或 1,3,4-噁二唑基,其中所述咪唑基或 1,2,4-三唑基可在氮上被选自 R^6 的基团任选取代;且其中如果所述咪唑基可在 $-NH=$ 部分与甲基形成季铵化合物;

[0158] R^6 为甲基或乙基;其中 R^6 可在碳上被选自 R^{20} 的基团任选取代;

[0159] R^{20} 选自甲氧基或乙氧基;

[0160] R^5 为碳上取代基且选自氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $N-(C_{1-4}$ 烷基) 氨基或 $N,N-(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基;和

[0161] n 为 0-2。

[0162] 因此在本发明另一方面中,提供了式(I)化合物(如上所述)或其药学上可接受的盐,其中:

[0163] R^1 为氯或氰基;

[0164] R^2 为氢或氯;

[0165] R^3 为氟或甲氧基;

[0166] R^4 为氢、甲基或乙基;

[0167] 环 A 为 1-(2-甲氧基乙基)咪唑-2-基、1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基、1-(甲氧基甲基)咪唑-2-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,3-二甲基咪唑-2-基、1H-咪唑-2-基、1-甲基咪唑-4-基、2H-吡啶-3-基、2-甲基-1,

2,4-三唑-3-基、2-吡啶基、苯并噻唑-2-基、异噻唑-5-基、吡嗪-2-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、噻唑-2-基或噻唑-4-基；

[0168] R^5 为碳上取代基且选自氨基、甲基、甲氧基、甲基氨基或二甲基氨基；

[0169] n 为 0-2。

[0170] 因此在本发明另一方面中，提供了式 (I) 化合物（如上所述）或其药学上可接受的盐，其中：

[0171] R^1 和 R^2 为氯；

[0172] R^3 为甲氧基；

[0173] R^4 为氢；

[0174] 环 A 为 2-甲基-1,2,4-三唑-3-基或嘧啶-2-基；

[0175] n 为 0。

[0176] 因此在本发明另一方面中，提供了式 (Ia) 化合物（如上所述）或其药学上可接受的盐，其中：

[0177] R^1 为氯或氰基；

[0178] $R^{2'}$ 为氢或氯；

[0179] R^3 为氟或甲氧基；

[0180] R^4 为氢或 C_{1-4} 烷基；

[0181] 环 A 为吡啶基、2H-吡唑基、异噻唑基、咪唑基、吡嗪基、噻唑基、嘧啶基、1,2,4-噁二唑基、苯并噻唑基、1,2,4-三唑基或 1,3,4-噁二唑基，其中所述咪唑基或 1,2,4-三唑基可在氮上被选自 R^6 的基团任选取代；且其中如果所述咪唑基可在 $-NH=$ 部分与甲基形成季铵化合物；

[0182] R^6 为甲基或乙基；其中 R^6 可在碳上被选自 R^{20} 的基团任选取代；

[0183] R^{20} 选自甲氧基或 2-三甲基甲硅烷基乙氧基；

[0184] R^5 为碳上取代基且选自氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $N-(C_{1-4}$ 烷基) 氨基或 $N,N-(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基；和

[0185] n 为 0-2。

[0186] 因此在本发明另一方面中，提供了式 (Ia) 化合物（如上所述）或其药学上可接受的盐，其中：

[0187] R^1 为氯或氰基；

[0188] $R^{2'}$ 为氢或氯；

[0189] R^3 为氟或甲氧基；

[0190] R^4 为氢或 C_{1-4} 烷基；

[0191] 环 A 为吡啶基、2H-吡唑基、异噻唑基、咪唑基、吡嗪基、噻唑基、嘧啶基、1,2,4-噁二唑基、苯并噻唑基、1,2,4-三唑基或 1,3,4-噁二唑基，其中所述咪唑基或 1,2,4-三唑基可在氮上被选自 R^6 的基团任选取代；且其中如果所述咪唑基可在 $-NH=$ 部分与甲基形成季铵化合物；

[0192] R^6 为甲基或乙基；其中 R^6 可在碳上被选自 R^{20} 的基团任选取代；

[0193] R^{20} 选自甲氧基或乙氧基；

[0194] R^5 为碳上取代基且选自氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $N-(C_{1-4}$ 烷基) 氨基或 $N,N-(C_{1-4}$

烷基)₂氨基;和

[0195] n 为 0-2。

[0196] 因此在本发明另一方面中,提供了式 (Ia) 化合物(如上所述)或其药学上可接受的盐,其中:

[0197] R¹ 为氯或氰基;

[0198] R^{2'} 为氢或氯;

[0199] R³ 为氟或甲氧基;

[0200] R⁴ 为氢、甲基或乙基;

[0201] 环 A 为 1-(2-甲氧基乙基)咪唑-2-基、1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基、1-(甲氧基甲基)咪唑-2-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,3-二甲基咪唑-2-基、1H-咪唑-2-基、1-甲基咪唑-4-基、2H-吡唑-3-基、2-甲基-1,2,4-三唑-3-基、2-吡啶基、苯并噻唑-2-基、异噁唑-5-基、吡嗪-2-基、嘧啶-4-基、噻唑-2-基或噻唑-4-基;

[0202] R⁵ 为碳上取代基且选自氨基、甲基、甲氧基、甲基氨基或二甲基氨基;

[0203] n 为 0-2。

[0204] 因此在本发明另一方面中,提供了式 (Ia) 化合物(如上所述)或其药学上可接受的盐,其中:

[0205] R¹ 和 R^{2'} 为氯;

[0206] R³ 为甲氧基;

[0207] R⁴ 为氢;

[0208] 环 A 为 2-甲基-1,2,4-三唑-3-基或嘧啶-2-基;

[0209] n 为 0。

[0210] 本发明的具体化合物为实施例化合物,其各自提供了本发明的另一独立方面。在另一方面中,本发明还包括任何两种或更多种实施例化合物。

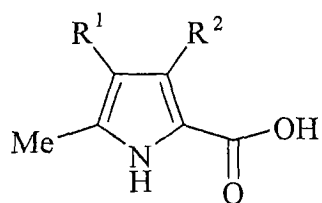
[0211] 在本发明的一个实施方案中,提供了式 (I) 或 (Ia) 化合物,在备选实施方案中提供了式 (I) 或 (Ia) 化合物的药学上可接受的盐。

[0212] 在本发明的另一方面中提供了制备式 (I) 或 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐的方法。

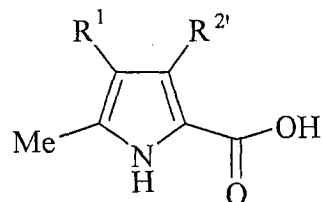
[0213] 因此,本发明还提供了可通过以下方法制备的式 (I) 或 (Ia) 化合物及其药学上可接受的盐(其中除非另有说明,否则变量如上定义):

[0214] 方法 a) 使式 (II) 或 (II') 化合物:

[0215]



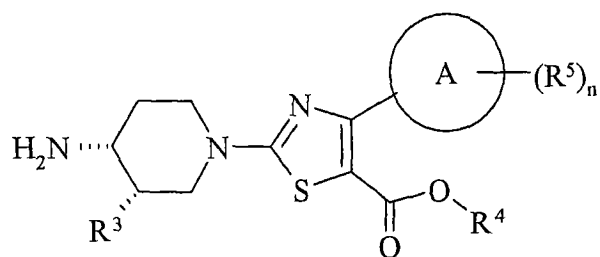
(II)



(II')

[0216] 或其活化的酸衍生物与式 (III) 化合物反应：

[0217]

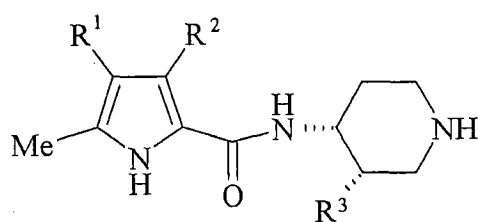


(III)

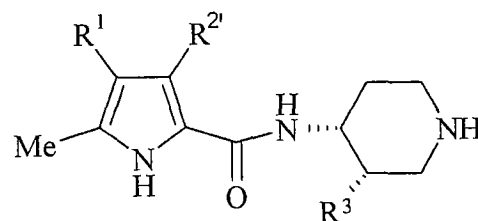
[0218] 或

[0219] 方法 b) 使式 (IV) 或 (IV') 化合物：

[0220]



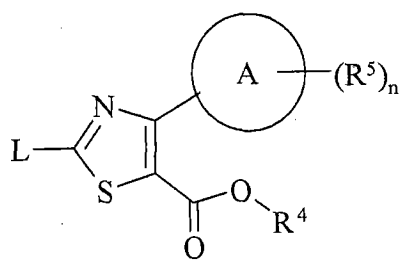
(IV)



(IV')

[0221] 与式 (V) 化合物反应：

[0222]

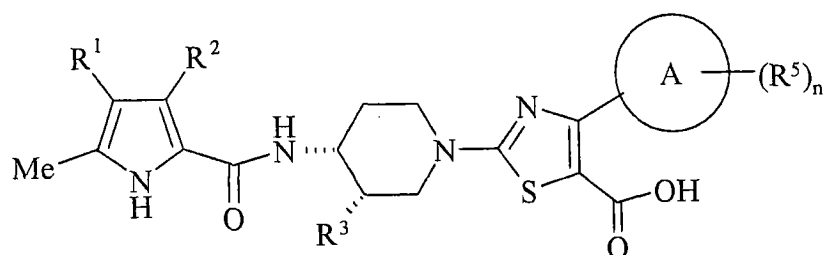


(V)

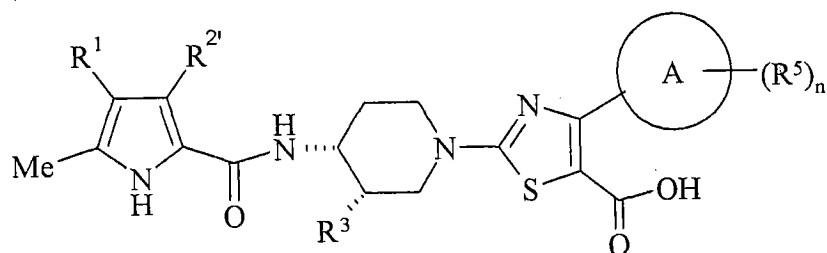
[0223] 其中 L 为可置换基团 ;或

[0224] 方法 c) 对于制备其中 R⁴ 为 C₁₋₄ 烷基的式 (I) 或 (Ia) 化合物 ;使为式 (VI) 或 (VI') 化合物的式 (I) 或 (Ia) 化合物 :

[0225]



(VI)



[0226] (VI')

[0227] 与式 (VII) 化合物反应 :

[0228] R^{4a}-OH

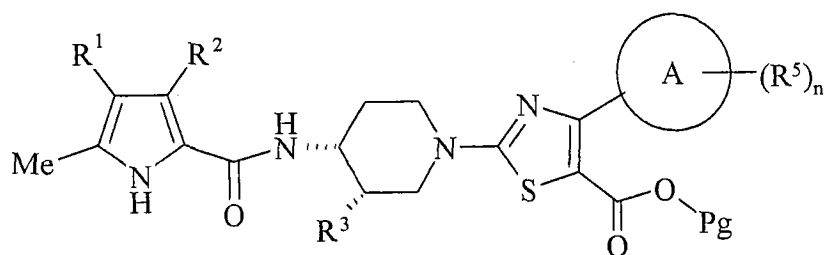
[0229] (VII)

[0230] 其中 R^{4a} 为 C₁₋₄ 烷基 ;

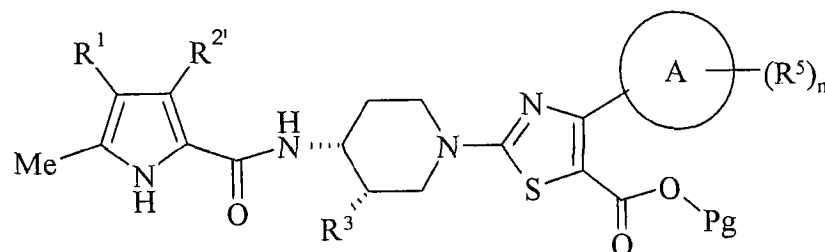
[0231] 或

[0232] 方法 d) 对于制备其中 R⁴ 为氢的式 (I) 或 (Ia) 化合物 ;使式 (VIII) 或 (VIII') 化合物脱保护 :

[0233]



(VIII)



(VIII')

[0234] 其中 Pg 为羧酸保护基团；

[0235] 然后如果必要：

[0236] i) 将式 (I) 或 (Ia) 化合物转化成另一种式 (I) 或 (Ia) 化合物；

[0237] ii) 除去任何保护基团；

[0238] iii) 形成药学上可接受的盐；和 / 或

[0239] iv) 将式 (I) 或 (Ia) 化合物手性纯化。

[0240] L 为可置换基团。对于 L 合适的值包括卤素，例如氯和溴、五氟苯氧基和 2,5-氧代吡咯烷-1-基氧基。

[0241] Pg 为羧酸保护基团。对于 Pg 合适的值如下文定义。

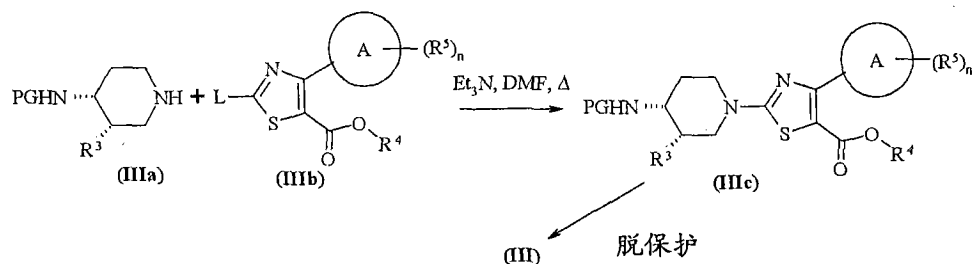
[0242] 对于以上反应的具体条件如下。

[0243] 方法 a) 在合适偶合剂存在下，可使式 (II) 或 (II') 与 (III) 化合物偶合在一起。可使用本领域已知的标准肽偶合剂作为合适的偶合剂，或例如羰基二咪唑和二环己基-碳二亚胺，任选在催化剂如二甲基氨基吡啶或 4-吡咯烷-1-基吡啶存在下，任选在碱例如三乙胺、吡啶，或 2,6-二-烷基-吡啶如 2,6-二甲基吡啶或 2,6-二-叔丁基吡啶存在下。合适的溶剂包括二甲基乙酰胺、二氯甲烷、苯、四氢呋喃和二甲基甲酰胺。偶合反应可方便地在温度范围 -40 至 40°C 内进行。

[0244] 合适的活化酸衍生物包括酰卤，例如酰氯；和活性酯，例如五氟苯基酯。这些类型化合物与胺的反应为本领域众所周知的，例如它们可在如上所述的那些碱存在下，在如上所述的合适的溶剂中进行反应。反应可方便地在温度范围 -40 至 40°C 内进行。

[0245] 式 (III) 化合物可根据流程 1 制备；

[0246]



[0247] 流程 1

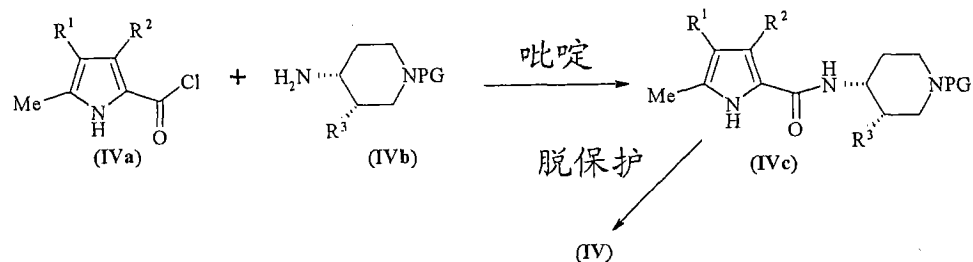
[0248] 其中 PG 为如下文所定义的那些氮保护基团；和 L 为如下文所定义的那些可置换基团。

[0249] 式 (II) 或 (II') 化合物为市售化合物, 或为文献所已知, 或可通过本领域已知的标准方法制备。

[0250] 方法 b) 式 (IV) 或 (IV') 和 (V) 化合物在合适溶剂如二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷且任选在碱如三乙胺或二异丙基胺存在下在温度范围 50-100°C 下一起加热。

[0251] 式 (IV) 化合物可根据流程 2 制备：

[0252]

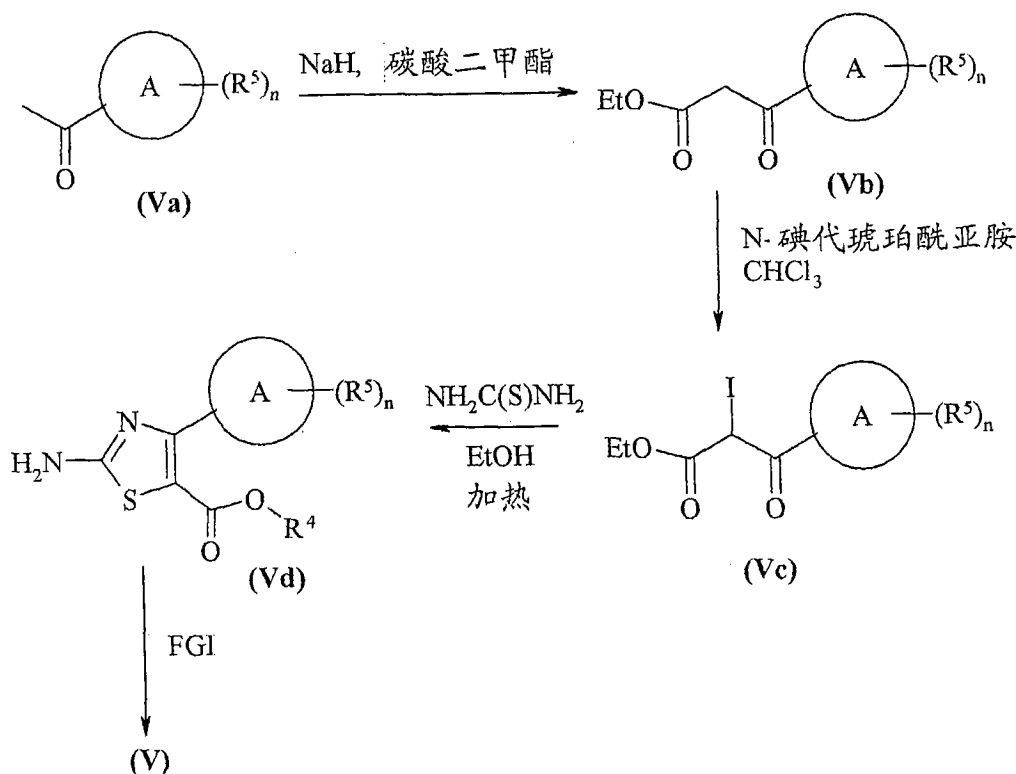


[0253] 流程 2

[0254] 其中 PG 为如下文定义的那些氮保护基团。式 (IV') 化合物可通过类似方法制备。

[0255] 式 (V) 化合物根据流程 3 制备：

[0256]



[0257] 流程 3

[0258] 其中 FGI 为将 NH_2 基团互变为所需“L”的功能基团。

[0259] 方法 c) 式 (VI) 或 (VI') 与 (VII) 化合物在合适的溶剂如甲醇、乙醇或四氢呋喃中, 在碱如氢氧化钠、氢氧化锂或氢氧化钡存在下, 在温度范围 25-100°C 下反应。

[0260] 式 (VI) 或 (VI') 化合物可通过文中所述制备其中 R^4 为氢的式 (I) 或 (Ia) 化合物的反应的合适变化形式来制备。

[0261] 式 (VII) 化合物为市售的化合物, 或者为文献已知的, 或者根据本领域已知的标准方法制备得到的。

[0262] 方法 d) 下文描述了合适的脱保护条件。

[0263] 式 (VIII) 或 (VIII') 化合物通过文中所述制备式 (I) 或 (Ia) 化合物的反应的合适变化形式来制备。

[0264] 药学上可接受的盐的形成在一般有机化学工作者使用标准方法的能力范围内。

[0265] 应理解的是, 本发明化合物中各种环取代基中的某些可通过标准的芳族取代反应引入或通过上述方法之前或紧接上述方法之后的常规官能团改性来产生, 其本身包括在本发明的方法方面中。用于引入此类环取代基的试剂为市售的或通过本领域已知的方法制备。

[0266] 在环上引入取代基可以将一种式 (I) 或 (Ia) 化合物转化成另一种式 (I) 或 (Ia) 化合物。该反应和改性包括, 例如通过芳族取代反应、取代基还原、取代基烷化、取代基氧化、取代基酯化、取代基酰胺化、杂芳环形成来引入取代基。用于这些方法的试剂和反应条件在化学领域为熟知的。芳族取代反应的具体实例包括引入醇盐、重氮化反应然后引入硫醇基、醇基、卤基。改性的实例包括烷硫基氧化成烷基亚磺酰基或烷基磺酰基。

[0267] 有机化学技术人员能够使用并修改上述参考资料以及其中所附实施例和本文的实施例中包含和引用的信息来获得必要的原料和产物。方法中必需的原料如果非市售的

(如上所述的那些),可通过选自以下的方法制备:标准有机化学技术、与已知的、结构类似的化合物的合成方法类似的技术、或与上述方法或在实施例中所描述非方法类似的技术。应注意,如上所述用于合成方法的许多原料为市售的和/或科技文献中广泛报道的,或由市售化合物使用科技文献报道的方法修改方法制备。对于反应条件和试剂的一般性指导,读者进一步参考《高级有机化学》,第四版, Jerry March 著, John Wiley & Sons 1992 出版。

[0268] 还应理解在本文提到的一些反应中,可能必须/需要保护化合物中的任何敏感基团。其中必须或需要保护的情况以及合适的保护方法已为本领域技术人员所知。可根据标准实践使用常规保护基团(参阅 T. W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991)。

[0269] 羟基的合适保护基团的实例为例如酰基如烷酰基(如乙酰基)、芳酰基(如苯甲酰基)、甲硅烷基如三甲基甲硅烷基或芳基甲基(如苄基)。上述保护基团的脱保护条件必须根据选择的保护基团改变。因此,例如通过用合适的碱如碱金属氢氧化物(如氢氧化锂或氢氧化钠)水解可脱除酰基如烷酰基或芳酰基。或者甲硅烷基如三甲基甲硅烷基可例如通过氟化物或通过水性酸除去;或者,可在催化剂如钯/碳存在下通过氢化脱除芳基甲基如苄基。

[0270] 氨基的合适保护基团为例如酰基,例如烷酰基(如乙酰基)、烷氧羰基(如甲氧羰基、乙氧羰基或叔丁氧羰基)、芳基甲氧羰基(如苄氧羰基)或芳酰基(如苯甲酰基)。脱除上述保护基团的条件必须根据选择的保护基团改变。因此,例如通过用合适的碱如碱金属氢氧化物(如氢氧化锂或氢氧化钠)水解可脱除酰基如烷酰基或烷氧羰基。或者,例如可通过用合适的酸如盐酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸处理脱除酰基如叔丁氧羰基,和例如可用催化剂如钯/碳氢化或者通过用路易斯酸如三(三氟乙酸)硼处理,脱除芳基甲氧羰基如苄氧羰基。伯氨基的合适备选保护基团为例如邻苯二甲酰基,该基团可用烷基胺如二甲基氨基丙胺处理或 2-羟基乙胺,或用肼处理脱除。

[0271] 羧基的合适保护基团为例如酯化基团,如甲基或乙基(例如可用碱如氢氧化钠水解脱除)或如叔丁基(例如可用酸如有机酸如三氟乙酸处理脱除)或者例如苄基(例如可用催化剂如钯/碳氢化脱除),或例如,烯丙基,其可例如通过使用钯催化剂(如乙酸钯)脱除。

[0272] 可用化学领域众所周知的常规技术在任何方便的合成阶段脱除保护基团,或可在后续反应步骤或处理中将其脱除。

[0273] 通过使用有光学活性的原料根据上述方法中的一种制得(例如通过适当的反应步骤不对称诱导形成)或使用标准方法将化合物或中间体的消旋形式拆分,或通过非对映异构物(当产生时)的色谱分离可得到本发明化合物的光学活性形式。酶技术还可用于制备光学活性化合物和/或中间体。

[0274] 类似地,当需要纯的本发明化合物的区域异构体时,可通过使用纯的区域异构体作为原料根据上述方法中的一种,或使用标准方法拆分区域异构体化合物或中间体的混合物得到。

[0275] 酶活性试验方法

[0276] E. coli GyrB ATP 酶抑制活性:可使用钼酸铵/孔雀绿磷酸盐检测试验,测试化合物对 E. coli GyrB ATP 酶活性的抑制(Lanzetta, P. A., L. J. Alvarez, P. S. Reinach 和

O. A. Candia, 1979, 100 :95-97)。试验可在多孔板上进行, 30 μ l 反应物包含 :50mM HEPES 缓冲液 pH 7.5, 75mM 乙酸铵, 8.0mM 氯化镁, 0.5mM 乙二胺四乙酸, 5% 甘油, 1mM 1,4-二硫代 -DL- 苏糖醇, 200nM 牛血清蛋白, 16 μ g/ml 剪断鲑鱼精液 DNA, 400pM E. coli GyrA, 400pM E. coli GyrB, 250 μ M ATP 和溶于二甲亚砜的化合物。反应使用 30 μ l 钼酸铵 / 孔雀绿检测试剂 (含 1.2mM 孔雀绿盐酸盐, 8.5mM 钼酸铵四水合物和 1M 盐酸) 猝灭。用吸光率读板器在 650nm 处读数, 用含二甲亚砜 (2%) 反应物作为 0% 抑制和含 EDTA (2.4 μ M) 反应物作为 100% 抑制对照, 计算抑制百分比值。由在 10 种不同的化合物浓度下进行的反应测定到对于各化合物的化合物效能的 IC_{50} 。

[0277] E. coli 拓扑异构酶 IV ATP 酶抑制活性: 如上述对于 E. coli GyrB 可测试化合物抑制 E. coli 拓扑异构酶 IV ATP 酶活性, 不同之处在于 30 μ l 反应物包含以下 :20mM TRIS 缓冲液 pH 8, 50mM 乙酸铵, 8mM 氯化镁, 5% 甘油, 5mM 1,4-二硫代 -DL- 苏糖醇, 0.005% Brij-35, 5 μ g/ml 剪断鲑鱼精液 DNA, 500pM E. coli ParC, 500pM E. coli ParE, 160 μ M ATP 和溶于二甲亚砜的化合物。由在 10 种不同的化合物浓度下进行的反应测定到对于各化合物的化合物效能的 IC_{50} 。

[0278] 采用与上述用于测定 E. coli GyrB ATP 酶和 E. coli 拓扑异构酶 IV ATP 酶的抑制基本类似的方法测定本发明化合物。一般而言, 本发明化合物在一个或两个试验中的 IC_{50} 值 < 200 μ g/ml。

[0279] S. aureus GyrB ATP 酶抑制活性: 可使用钼酸铵 / 孔雀绿磷酸盐检测试验, 测试化合物对 S. aureus GyrB ATP 酶活性的抑制 (Lanzetta, P. A., L. J. Alvarez, P. S. Reinach 和 O. A. Candia, 1979, 100 :95-97)。试验可在多孔板上进行, 30 μ l 反应物包含 :50mM HEPES 缓冲液 pH7.5, 75mM 乙酸铵, 8.0mM 氯化镁, 0.5mM 乙二胺四乙酸, 5% 甘油, 1.0mM 1,4-二硫代 -DL- 苏糖醇, 200nM 牛血清蛋白, 1.0 μ g/ml 剪断鲑鱼精液 DNA, 250pM E. coli GyrA, 250pM S. aureus GyrB, 250 μ M ATP 和溶于二甲亚砜的化合物。反应使用 30 μ l 钼酸铵 / 孔雀绿检测试剂 (含 1.2mM 孔雀绿盐酸盐, 8.5mM 钼酸铵四水合物和 1M 盐酸) 猝灭。用吸光率读板器在 650nm 处读数, 用含二甲亚砜 (2%) 反应物作为 0% 抑制和含 EDTA (2.4 μ M) 反应物作为 100% 抑制对照, 可计算抑制百分比值。由在 10 种不同的化合物浓度下进行的反应测定到对于各化合物的化合物效能的 IC_{50} 。

[0280] 采用与上述用于测定 S. aureus GyrB ATP 酶的抑制基本类似的方法测定本发明化合物。下表公开了化合物浓度为 1 μ M 的 S. aureus GyrB ATP 酶的抑制百分比 (除非另有说明)。

[0281]

化合物 #	%抑制
1	99.2
2	101.0
3	98.6
4	97.7

5	99.4
6	99.9
7	97.1
8	105.9
9	102.1
10	101.3
11	92.0
12	104.9
13	100.7
14	98.3
15	100.7
16	100.5
17	97.7
18	100.6
19	101.9
20	98.6
21	99.1
22	101.0
23	100.4
24	65.9
25	98.3
26	97.4
27	99.9
28	87.1

[0282]

29	101.0
30	101.8
31	99.3
32	99.9
33	101.3
34	99.6
35	96.6
36	99.6
37	101.0
38	97.3
39	100.7
40	100.7
41	103.7
42	99.9
43	102.0
44	99.6
45	100.3
46	101.5
47	100.6
48	100.2
49	112.5
50	97.0
51	无可用数据

[0283]

52	101.1
53	100.4
54	97.8
55	97.9
56	93.9
57	无可用数据
58	99.5
59	100.0
60	103.6
61	94.7
62	99.9
63	99.8
64	96.2
65	98.3
66	100.6
67	75.2
68	97.0
69	100.1
70	99.5
71	101.1
72	101.2
73	99.9
74	100.5

75	93.1
76	99.2
77	100.4
78	100.8
79	100.7
80	99.7
81	100.5
82	102.9
83	102.0
84	102.7
85	102.1
86	99.9
87	71.0
88	无可用数据
89	无可用数据
90	100.7
91	96.5
92	100.3
93	99.3
94	106.2
95	无可用数据
96	90.2
97	91.5

[0284]

98	84.4
99	101.9
100	111.7
101	93.1
102	81.4
103	85.7
104	86.4
105	103.3
106	100.9
107	无可用数据
108	86.6
109	101.0
110	无可用数据
111	104.9
112	81.1
113	92.9
114	82.9
115	87.5
116	101.1
117	108.5
118	92.1
119	79.4
120	103.5
121	103.2

[0285]

122	102.9
123	103.5
124	103.7
125	103.4
126	无可用数据
127	无可用数据
128	无可用数据
129	无可用数据
130	无可用数据
131	无可用数据
132	无可用数据
133	无可用数据
134	无可用数据
135	无可用数据
136	无可用数据
137	无可用数据
138	无可用数据
139	无可用数据
140	无可用数据
141	116.0
142	无可用数据
143	98.8
144	113.9

[0286]

145	112.6
146	115.9
147	无可用数据
148	99.9
149	103.3
150	101.6
151	114.8
152	无可用数据
153	98.6
154	112.0
155	109.6
156	无可用数据
157	无可用数据
158	无可用数据
159	31.0
160	4.5
161	14.0*
162	无可用数据
163	无可用数据
164	无可用数据
165	无可用数据
166	无可用数据
167	无可用数据

168	无可用数据
169	无可用数据
170	无可用数据
171	无可用数据
172	无可用数据
173	无可用数据

[0287] *注意:化合物测试浓度为 5 μ M。

[0288] 细菌敏感性试验方法

[0289] 化合物在液体培养基上通过敏感性试验来测试其抗菌活性。将化合物溶于二甲亚砜, 10 次双稀释后进行敏感性试验。用于试验的生物体在适当的琼脂培养基上培养过夜, 然后悬浮于适合其生长的液体培养基中。悬浮液为 0.5 麦克法兰浊度 (McFarland), 在相同液体培养基中可进一步制成 1 : 10 稀释液, 制备 100 μ l 最终生物体悬浮液。读取前, 将板在适当的条件下在 37°C 培养 24 小时。最低抑制浓度 (MIC) 测定为生长减少 80% 或更多的最低药物浓度。

[0290] 在与以上对比的测试中, 实施例 11 化合物抗肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 的 MIC 为 0.06 μ g/ml。

[0291] 根据本发明的又一个特征, 提供式 (I) 或 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐, 其通过疗法用于治疗人或动物的方法。

[0292] 我们已经发现本发明的化合物抑制细菌 DNA 回旋酶和 / 或拓扑异构酶 IV, 因此关注其抗菌效果。在本发明的一个方面, 本发明化合物抑制细菌 DNA 回旋酶, 因此对它们的抗菌作用感兴趣。在本发明的一个方面, 本发明的化合物抑制拓扑异构酶 IV, 因此对它们的抗菌作用感兴趣。在本发明的一个方面, 本发明的化合物抑制 DNA 回旋酶和拓扑异构酶 IV, 因此对它们的抗菌作用感兴趣。

[0293] 预期本发明化合物将用于治疗细菌性感染。在本发明的一个方面中, “感染”或“细菌性感染”是指妇科感染。在本发明的一个方面中, “感染”或“细菌性感染”是指呼吸道感染 (RTI)。在本发明的一个方面中, “感染”或“细菌性感染”是指性传播疾病。在本发明的一个方面中“感染”或“细菌性感染”是指尿路感染。在本发明的一个方面中, “感染”或“细菌性感染”是指慢性支气管炎的急性加剧 (ACEB)。在本发明的一个方面中, “感染”或“细菌性感染”是指急性中耳炎。在本发明的一个方面中, “感染”或“细菌性感染”是指急性鼻窦炎。在本发明的一个方面中, “感染”或“细菌性感染”是指由耐药菌引起的感染。在本发明的一个方面中, “感染”或“细菌性感染”是指导管相关性脓毒症。在本发明的一个方面中, “感染”或“细菌性感染”是指软下疳。在本发明的一个方面中, “感染”或“细菌性感染”是指衣原体感染 (chlamydia)。在本发明的一个方面中, “感染”或“细菌性感染”是指社区获得性肺炎 (CAP)。在本发明的一个方面中, “感染”或“细菌性感染”是指并发的皮肤和皮肤结构感染。在本发明的一个方面中, “感染”或“细菌性感染”是指非并发的皮肤和皮肤结构

感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指心内膜炎。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指发热性嗜中性粒细胞减少症。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指淋菌性子宫颈炎。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指淋菌性尿道炎。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指医院获得性肺炎 (HAP)。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指骨髓炎。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指脓毒症。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指梅毒。

[0294] 在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由鲍氏不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由溶血不动杆菌 (*Acinetobacter haemolyticus*) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由琼氏不动杆菌 (*Acinetobacter junii*) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由约氏不动杆菌 (*Acinetobacter johnsonii*) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由鲁氏不动杆菌 (*Acinetobacter lwoffii*) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由二路拟杆菌 (*Bacteroides bivius*) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由洋葱伯克霍尔德氏菌 (*Burkholderia cepacia*) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由空肠弯曲杆菌 (*Campylobacter jejuni*) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由肺炎衣原体 (*Chlamydia pneumoniae*) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由泌尿生殖道衣原体 (*Chlamydia urealyticus*) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由肺炎披衣菌 (*Chlamydophila pneumoniae*) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由艰难梭菌 (*Clostridium difficile*) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由产气肠杆菌 (*Enterobacter aerogenes*) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由阴沟肠杆菌 (*Enterobacter cloacae*) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由阴道加德纳氏菌 (*Gardnerella vaginalis*) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由副流感嗜血菌 (*Haemophilus parainfluenzae*) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由流感嗜血菌 (*Haemophilus influenzae*) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由肺炎克雷伯氏菌 (*Klebsiella pneumoniae*) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由侵袭军团菌 (*Legionella pneumophila*) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由甲氧西林敏感性金黄色

葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 引起的感染。在本发明的一个方面中,“感染”或“细菌性感染”是指由粘膜炎莫拉氏菌 (*Moraxella catarrhalis*) 引起的感染。在本发明的一个方面中,“感染”或“细菌性感染”是指由摩氏摩根氏菌 (*Morganella morganii*) 引起的感染。在本发明的一个方面中,“感染”或“细菌性感染”是指由肺炎支原体 (*Mycoplasma pneumoniae*) 引起的感染。在本发明的一个方面中,“感染”或“细菌性感染”是指由淋病奈瑟氏菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) 引起的感染。在本发明的一个方面中,“感染”或“细菌性感染”是指由耐青霉素肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 引起的感染。在本发明的一个方面中,“感染”或“细菌性感染”是指由青霉素敏感性肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 引起的感染。在本发明的一个方面中,“感染”或“细菌性感染”是指由大消化链球菌 (*Peptostreptococcus magnus*) 引起的感染。在本发明的一个方面中,“感染”或“细菌性感染”是指由微小消化链球菌 (*Peptostreptococcus micros*) 引起的感染。在本发明的一个方面中,“感染”或“细菌性感染”是指由厌氧消化链球菌 (*Peptostreptococcus anaerobius*) 引起的感染。在本发明的一个方面中,“感染”或“细菌性感染”是指由不解糖消化链球菌 (*Peptostreptococcus saccharolyticus*) 引起的感染。在本发明的一个方面中,“感染”或“细菌性感染”是指由普氏消化链球菌 (*Peptostreptococcus prevotii*) 引起的感染。在本发明的一个方面中,“感染”或“细菌性感染”是指由四联消化链球菌 (*Peptostreptococcus tetradius*) 引起的感染。在本发明的一个方面中,“感染”或“细菌性感染”是指由阴道消化链球菌 (*Peptostreptococcus vaginalis*) 引起的感染。在本发明的一个方面中,“感染”或“细菌性感染”是指由奇异变形菌 (*Proteus mirabilis*) 引起的感染。在本发明的一个方面中,“感染”或“细菌性感染”是指由绿脓假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 引起的感染。在本发明的一个方面中,“感染”或“细菌性感染”是指由耐喹诺酮金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 引起的感染。在本发明的一个方面中,“感染”或“细菌性感染”是指由耐喹诺酮表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) 引起的感染。在本发明的一个方面中,“感染”或“细菌性感染”是指由伤寒沙门氏菌 (*Salmonella typhi*) 引起的感染。在本发明的一个方面中,“感染”或“细菌性感染”是指由副伤寒沙门氏菌 (*Salmonella paratyphi*) 引起的感染。在本发明的一个方面中,“感染”或“细菌性感染”是指由肠沙门氏菌 (*Salmonella enteritidis*) 引起的感染。在本发明的一个方面中,“感染”或“细菌性感染”是指由鼠伤寒沙门氏菌 (伤寒沙门氏菌 (*Salmonella typhi*) *murium*) 引起的感染。在本发明的一个方面中,“感染”或“细菌性感染”是指由粘质沙雷氏菌 (*Serratia marcescens*) 引起的感染。在本发明的一个方面中,“感染”或“细菌性感染”是指由金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 引起的感染。在本发明的一个方面中,“感染”或“细菌性感染”是指由表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) 引起的感染。在本发明的一个方面中,“感染”或“细菌性感染”是指由腐生葡萄球菌 (*Staphylococcus saprophyticus*) 引起的感染。在本发明的一个方面中,“感染”或“细菌性感染”是指由无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*) 引起的感染。在本发明的一个方面中,“感染”或“细菌性感染”是指由 *Streptococcus agalactiae* 引起的感染。在本发明的一个方面中,“感染”或“细菌性感染”是指由肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 引起的感染。在本发明的一个方面中,“感染”或“细菌性感染”是指由酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*) 引起的感染。在本发明的一个方面中,“感染”或“细菌性感染”是指由嗜麦芽糖

寡养单胞菌 (*Stenotrophomonas maltophilia*) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由解脲尿支原体 (*Ureaplasma urealyticum*) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由耐万古霉素屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由耐万古霉素粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由耐万古霉素金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由耐万古霉素表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) 引起的感染。

[0295] 在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由不动杆菌属 (*Acinetobacter* spp.) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由拟杆菌属 (*Bacteroides* spp.) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由伯克霍尔德氏菌属 (*Burkholderia* spp.) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由弯曲杆菌属 (*Campylobacter* spp.) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由衣原体属 (*Chlamydia* spp.) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由 *Chlamydophila* spp. 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由梭菌属 (*Clostridium* spp.) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由肠杆菌属 (*Enterobacter* spp.) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由肠球菌属 (*Enterococcus* spp.) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由埃希氏菌属 (*Escherichia* spp.) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由加德纳氏菌属 (*Gardnerella* spp.) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由嗜血菌属 (*Haemophilus* spp.) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由螺杆菌属 (*Helicobacter* spp.) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由克雷伯氏菌属 (*Klebsiella* spp.) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由军团菌属 (*Legionella* spp.) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由莫拉氏菌属 (*Moraxella* spp.) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由摩根氏菌属 (*Morganella* spp.) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由支原体属 (*Mycoplasma* spp.) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由奈瑟氏球菌属 (*Neisseria* spp.) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由消化链球菌属 (*Peptostreptococcus* spp.) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由变形菌属 (*Proteus* spp.) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由假单胞菌属 (*Pseudomonas* spp.) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由沙门氏菌属 (*Salmonella* spp.) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由沙雷氏菌属 (*Serratia* spp.) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由葡萄球菌属 (*Staphylococcus* spp.) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由链球菌属 (*Streptococcus* spp.) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由寡养单胞菌属 (*Stenotrophomonas* spp.) 引起

的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由尿支原体属 (*Ureaplasma spp.*) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由需氧菌引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由专性厌氧菌引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由兼性厌氧菌引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由革兰氏阳性菌引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由革兰氏阴性菌引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由革兰氏不定菌 (*gram-variable bacteria*) 引起的感染。在本发明的一个方面中，“感染”或“细菌性感染”是指由非典型的呼吸性病原体引起的感染。

[0296] 根据本发明的又一个特征,提供了在需要此等治疗的温血动物如人中产生抗菌作用的方法,所述方法包括给予所述动物有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐。

[0297] 根据本发明的又一个特征,提供了在需要此等治疗的温血动物如人中抑制细菌 DNA 回旋酶和 / 或拓扑异构酶 IV 的方法,所述方法包括给予所述动物有效量的如前文定义的式 (I) 或 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐。

[0298] 根据本发明的又一个特征,提供了在需要此等治疗的温血动物如人中治疗细菌性感染的方法,所述方法包括给予所述动物有效量的如前文定义的式 (I) 或 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐。

[0299] 根据本发明的又一个特征,提供了一种治疗需要此等治疗的温血动物如人所患选自以下的细菌性感染的方法:妇科感染、呼吸道感染 (RTI)、性传播疾病、尿路感染、慢性支气管炎的急性加剧 (ACEB)、急性中耳炎、急性鼻窦炎、由耐药菌引起的感染、导管相关性脓毒症、软下疳、衣原体感染、社区获得性肺炎 (CAP)、并发的皮肤和皮肤结构感染、非并发的皮肤和皮肤结构感染、心内膜炎、发热性嗜中性粒细胞减少症、淋菌性子宫颈炎、淋菌性尿道炎、医院获得性肺炎 (HAP)、骨髓炎、脓毒症和 / 或梅毒,所述方法包括给予所述动物有效量的如前文定义的式 (I) 或 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐。

[0300] 本发明的又一个特征为用作药物的式 (I) 或 (Ia) 化合物及其药学上可接受的盐。适宜地所述药物为抗菌剂。

[0301] 根据本发明的又一方面,提供了式 (I) 或 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在温血动物如人中产生抗菌作用的药物中的用途。

[0302] 根据本发明的又一方面,提供了式 (I) 或 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在温血动物如人中抑制细菌 DNA 回旋酶和 / 或拓扑异构酶 IV 的药物中的用途。

[0303] 因此根据本发明的又一方面,提供了式 (I) 或 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在温血动物如人中治疗细菌性感染的药物中的用途。

[0304] 因此根据本发明的又一方面,提供了式 (I) 或 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在温血动物如人中治疗选自以下细菌性感染的药物中的用途:妇科感染、呼吸道感染 (RTI)、性传播疾病、尿路感染、慢性支气管炎的急性加剧 (ACEB)、急性中耳炎、急性鼻窦炎、由耐药菌引起的感染、导管相关性脓毒症、软下疳、衣原体感染、社区获得性肺炎 (CAP)、并发的皮肤和皮肤结构感染、非并发的皮肤和皮肤结构感染、心内膜炎、发热性嗜中性粒细胞减少症、淋菌性子宫颈炎、淋菌性尿道炎、医院获得性肺炎 (HAP)、骨髓炎、脓毒症和 / 或梅毒。

[0305] 根据本发明的又一方面,提供了式 (I) 或 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐,其

用于在温血动物如人中产生抗菌作用。

[0306] 根据本发明的又一方面,提供了式 (I) 或 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐,其用于在温血动物如人中抑制细菌 DNA 回旋酶和 / 或拓扑异构酶 IV。

[0307] 因此根据本发明的又一方面,提供了式 (I) 或 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐,其用于在温血动物如人中治疗细菌性感染。

[0308] 因此根据本发明的又一方面,提供了式 (I) 或 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐,其用于在温血动物如人中治疗选自以下的细菌性感染:妇科感染、呼吸道感染 (RTI)、性传播疾病、尿路感染、慢性支气管炎的急性加剧 (ACEB)、急性中耳炎、急性鼻窦炎、由耐药菌引起的感染、导管相关性脓毒症、软下疳、衣原体感染、社区获得性肺炎 (CAP)、并发的皮肤和皮肤结构感染、非并发的皮肤和皮肤结构感染、心内膜炎、发热性嗜中性粒细胞减少症、淋菌性子宫颈炎、淋菌性尿道炎、医院获得性肺炎 (HAP)、骨髓炎、脓毒症和 / 或梅毒。

[0309] 为了使用式 (I) 或 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐,对于哺乳动物包括人的治疗 (包括预防),特别是在治疗感染中,其通常根据标准药学实践配制成药物组合物。

[0310] 因此,本发明的另一方面提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括式 (I) 或 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的稀释剂或载体。

[0311] 本发明的又一方面提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括用于在温血动物如人中产生抗细菌作用的如前文定义的式 (I) 或 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的赋形剂或载体。

[0312] 本发明的又一方面提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括用于在温血动物如人中产生细菌 DNA 回旋酶和 / 或拓扑异构酶 IV 抑制作用的如前文定义的式 (I) 或 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的赋形剂或载体。

[0313] 本发明的又一方面提供了一种药物组合物,所述组合物包括用于在温血动物如人中治疗细菌性感染的如前文定义的式 (I) 或 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的赋形剂或载体。

[0314] 本发明的又一方面提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括如前文定义的式 (I) 或 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐与药物药学上可接受的赋形剂或载体,其用于治疗温血动物如人所患妇科感染、呼吸道感染 (RTI)、性传播疾病、尿路感染、慢性支气管炎的急性加剧 (ACEB)、急性中耳炎、急性鼻窦炎、由耐药菌引起的感染、导管相关性脓毒症、软下疳、衣原体感染、社区获得性肺炎 (CAP)、并发的皮肤和皮肤结构感染、非并发的皮肤和皮肤结构感染、心内膜炎、发热性嗜中性粒细胞减少症、淋菌性子宫颈炎、淋菌性尿道炎、医院获得性肺炎 (HAP)、骨髓炎、脓毒症和 / 或梅毒。

[0315] 本发明的组合物可为适合口服的形式 (例如片剂、锭剂、硬或软胶囊、水性或油性悬浮液、乳剂、可分散的散剂或颗粒、糖浆或酞剂),局部给药形式 (例如作为乳膏、软膏、凝胶剂、水性或油性溶液或悬浮液),吸入给药形式 (例如作为细碎粉末或液体气雾剂),吹入给药形式 (例如作为微细粉末),肠胃外给药形式 (例如作为用于静脉内、皮下、肌内或肌内给药的无菌水性或油性溶液,或作为用于直肠给药的栓剂)。

[0316] 本发明的组合物可以通过本领域熟知的常规方法,使用常规的药物赋形剂得到。因此意欲口服使用的组合物可包含例如一种或多种着色剂、甜味剂、矫味剂和 / 或防腐剂。

[0317] 用于片剂的合适的药学上可接受的赋形剂,包括例如惰性稀释剂如乳糖、碳酸钠、

磷酸钙或碳酸钙；成粒剂和崩解剂如玉米淀粉或海藻酸；粘合剂如淀粉；润滑剂如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉；防腐剂如对羟基苯甲酸乙酯或丙酯，和抗氧化剂如抗坏血酸。片剂可不包衣或使用本领域熟知的常规包衣料和方法包衣来改善其崩解和随后活性成分在胃肠道的吸收，或改善其稳定性和 / 或外观。

[0318] 用于口服的组合物可为硬明胶胶囊形式，其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合；或可为软明胶胶囊形式，其中活性成分与水或油如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0319] 水性混悬剂通常含有细粉状的活性成分与一种或多种悬浮剂，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯基吡咯烷酮、黄耆胶和阿拉伯胶；分散剂或润湿剂，例如卵磷脂或氧化烯与脂肪酸的缩合产物（例如聚氧乙烯硬脂酸酯），或环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物（例如十七烯氧基鲸蜡醇），或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物（例如聚氧化乙烯山梨糖醇单油酸酯），或环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物（例如十七烯氧基鲸蜡醇）；或环氧乙烷（衍生自脂肪酸和己糖醇）的偏酯的缩合产物（例如聚氧化乙烯山梨糖醇一油酸酯）；或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酸酐的偏酯的缩合产物（例如聚乙烯山梨醇单油酸酯）。该水性悬浮液还可包含一种或多种防腐剂（例如对羟基苯甲酸乙酯或丙酯），抗氧化剂（如抗坏血酸），着色剂、矫味剂和甜味剂（比如蔗糖、糖精或阿司帕坦）。

[0320] 油性混悬剂可通过将活性成分悬浮在植物油（如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油）或矿物油（如液体石蜡）中来制备。油性混悬剂还可包含增稠剂如蜂蜡、硬石蜡或十六烷醇。可加入如前所列的那些甜味剂和矫味剂来获得可口的口服制剂。这些组合物可通过加入抗氧化剂如抗坏血酸来保存。

[0321] 适合于通过加水来制备水性混悬剂的可分散的散剂和颗粒剂通常通过包含活性成分和分散或润湿剂、助悬剂和一种或多种防腐剂。合适的分散剂或润湿剂和助悬剂用以上已提及的那些举例说明。还可存在其他赋形剂如甜味剂、矫味剂和着色剂。

[0322] 本发明药物组合物还可为水包油型乳剂的形式。油相可为植物油如橄榄油或花生油，或矿物油如液体石蜡，或任何这些的混合物。合适的乳化剂可为例如天然存在的树胶如阿拉伯胶或西黄耆胶，天然存在的磷脂如大豆磷脂、卵磷脂，衍生自脂肪酸和己糖醇酸酐的酯或偏酯（例如去失山梨醇单油酸酯）和所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物如聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯。乳剂还可包含甜味剂、矫味剂和防腐剂。

[0323] 糖浆剂和酏剂可与甜味剂如丙三醇、丙二醇、山梨醇、阿司帕坦或蔗糖配制，同时还可包含镇痛剂、防腐剂、矫味剂和 / 或着色剂。

[0324] 药物组合物还可为无菌注射水性或油性混悬剂的形式，其可根据已知方法使用一种或多种以上已提及的适宜的分散剂或润湿剂和助悬剂。无菌注射制剂还可为在无毒、胃肠外 - 可接受的稀释剂或溶剂（例如在 1,3- 丁二醇中的溶液）中的无菌注射溶液或混悬剂。

[0325] 通过吸入给药的组合物可以是常规加压喷雾剂的形式，用于将活性成分作为含微细固体的气溶胶或液滴进行分散。可使用常规气雾剂推进剂，例如挥发性氟代烃类或烃类，且气雾剂装置很方便地设置成分配计量的活性成分。

[0326] 对于制剂的进一步的信息，读者可参考 Comprehensive Medicinal Chemistry (高

等药物化学)(Corwin Hansch;Chairman of Editorial Board) 中第 5 卷中第 25.2 章, Pergamon Press 1990。

[0327] 与一种或多种赋形剂组合制备单一剂型中的活性成分的量必须根据所治疗的宿主和具体的给药途径而变化。例如,用于口服给予人的制剂通常包含例如 0.5mg ~ 2g 活性化合物与适当和方便量的赋形剂,赋形剂可以约占整个组合物总重量的约 5% ~ 98%。单位剂型通常包含约 1mg ~ 500mg 活性成分。有关给药途径和剂量方案的进一步信息,可查阅《高等药物化学》(Comprehensive Medicinal Chemistry),5 卷,25.3 章 (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board),Pergamon Press 1990。

[0328] 如上所述,用于治疗或预防具体疾病的剂量必须随所治疗的宿主、给药途径和所治疗疾病的严重程度。在本发明的一个方面中,使用的日剂量为 1 ~ 50mg/kg。然而,日剂量必须根据所治疗宿主、给药途径和所治疾病的严重程度变化。因此,最佳剂量由治疗任何具体患者的主治医师决定。

[0329] 除了其用医学治疗用途外,式 (I) 或 (Ia) 化合物及其药学上可接受的盐还用作在体内和体外测试系统中进行开发和标准化研究的药理学工具,用于实验动物试验(例如猫、狗、兔、猴、大鼠和小鼠)中评价抑制 DNA 回旋酶和 / 或拓扑异构酶 IV 的效果,并作为寻找新药的一部分。

[0330] 如上所述,其他药物组合物、工艺、方法、用途和药物制备特征,也适用于本文描述的本发明化合物备选的和具体的实施方案。

[0331] 联合用药

[0332] 文中所述的本发明化合物可以作为唯一的治疗剂应用,或者除本发明化合物外,还可以包括一种或多种其他物质和 / 或治疗剂。此类联合治疗可以通过同时、序贯或单独给予各个治疗组分来实现。在序贯或单独给药时,给予第二种组分的延迟应不至于损失该联合用药的有益效果。适合的种类和物质可以选自下列的一种或多种:

[0333] i) 其他抗菌剂例如大环内酯类,如红霉素、阿齐霉素或克拉霉素;喹诺酮类,例如环丙沙星或左氧氟沙星;β-内酰胺,例如青霉素,如阿莫西林或哌拉西林;头孢菌素类,例如头孢曲松或头孢他啶;碳青霉烯类,例如美罗培南或亚胺培南等;氨基糖苷类,例如庆大霉素或妥布霉素;或噁唑烷酮类;和 / 或

[0334] ii) 抗感染剂,例如抗真菌的三唑或两性霉素,和 / 或

[0335] iii) 生物蛋白治疗剂,例如抗体、细胞因子、杀菌 / 渗透性增强蛋白质 (BPI) 产品,和 / 或

[0336] iv) 流出泵抑制剂。

[0337] 因此,在本发明的又一个方面,提供了式 (I) 或 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐和选自以下的化疗剂:

[0338] i) 一种或多种其他抗菌剂;和 / 或

[0339] ii) 一种或多种抗感染剂;和 / 或

[0340] iii) 生物蛋白质治疗剂,例如抗体、细胞因子、杀菌 / 渗透性增强蛋白质 (BPI) 产品;和 / 或

[0341] iv) 一种或多种流出泵抑制剂。

实施例

[0342] 本发明现在通过以下实施例来举例说明,除非其中另有说明,否则不限于此:

[0343] (i) 蒸发通过真空旋转蒸发来进行,在通过过滤除去残留固体后进行后处理程序;

[0344] (ii) 各操作一般在环境温度下,典型地在 18 ~ 26°C 范围内,且无需排空空气,除非另有说明,或除非技术人员将在惰性气氛中工作;

[0345] (iii) 柱色谱法(通过快速方法)用于纯化化合物,除非另有说明,在 Merck Kieselgel 二氧化硅(Art. 9385)上进行;

[0346] (iv) 产率仅仅为举例说明而给出,并非可以达到的最高值;

[0347] (v) 本发明终产物的结构通常由 NMR 和质谱技术证实;应用质子磁共振波谱,并在 DMSO-d₆ 中测定,除非另有说明,使用在 300MHz 磁场强度下操作的 Bruker DRX-300 质谱仪。化学位移以相对于作为内标物(δ 标度)的四甲基硅烷的百万分之几低磁场报来道,因此峰的多重性表示为:s,单峰;d,双重峰;AB 或 dd,双二重峰;dt,双三重峰;dm,双多重峰;t,三重峰;m,多重峰;br,宽峰;

[0348] (vi) 通常使用 Platform 谱仪(Micromass 提供)在电喷射下进行得到快原子轰击(FAB)质谱数据,并且在适当时,收集阳离子数据或阴离子数据,或使用装有 Sedex 75ELSD 的 Agilent 1100seriesLC/MSD 在大气压化学电离模式下进行,适当时收集阳离子数据或阴离子数据;质谱使用直接暴露探针、以化学电离(CI)模式用 70 电子伏特的电子能量来进行;其中指明的电离通过电子冲击(EI)、快原子轰击(FAB)或电喷雾(ES)来实施;给出 m/z 值;一般仅仅报道指示母体质量的离子;

[0349] (vii) 各中间体被纯化至用于后续阶段所需的标准,并且被足够详细表征以证实给定的结构是正确的;通过高压液相色谱法、薄层色谱法或 NMR 测定纯度,视情况通过红外光谱(IR)、质谱法或核磁共振光谱(δ)鉴定。

[0350] (vii) 可使用以下缩写:

[0351] DMF 为 N,N-二甲基甲酰胺;

[0352] SM 为原料;

[0353] DMSO 为二甲亚砜;

[0354] CDCl₃ 为氘化氯仿;

[0355] MS 为质谱;

[0356] EtOAc 为乙酸乙酯;

[0357] THF 为四氢呋喃;

[0358] MeOH 为甲醇;

[0359] TFA 为三氟乙酸;

[0360] EtOH 为乙醇;

[0361] DCM 为二氯甲烷;

[0362] HATU 为六氟磷酸 N-[(二甲基氨基)-1H,2,3-三唑并[4,5-b-]吡啶-1-基亚甲基]-N-甲基甲铵氮氧化物;

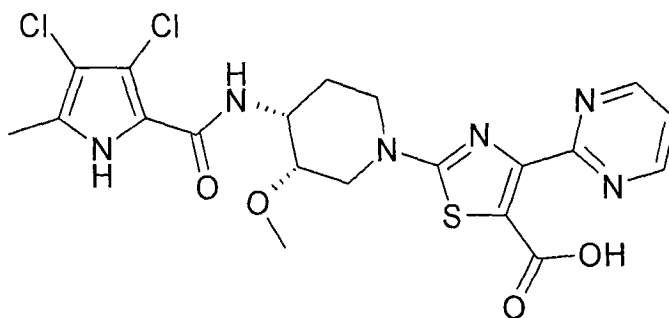
[0363] DIEA 为二异丙基乙基胺;和

[0364] (viii) 提到的温度是指°C。

[0365] 实施例 1

[0366] 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酸

[0367]

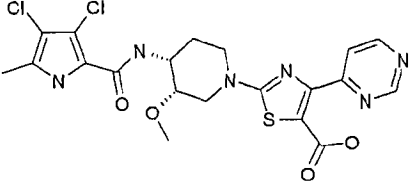
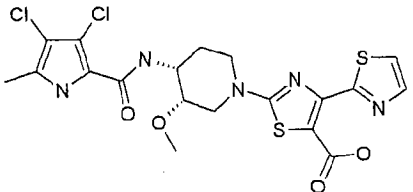
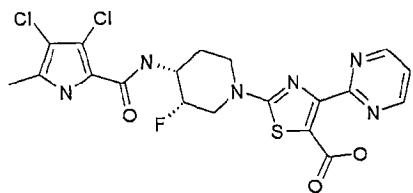
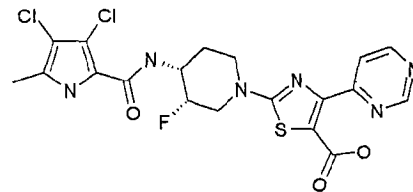


[0368] 往 2-((3S,4R)-4-[[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 (实施例 43 ;0.04g,0.074mmol) 在 MeOH 中的悬浮液中加入氢氧化锂 (0.11ml,0.22mmol,2N)。在 100°C、微波中,将该反应加热 30 分钟。粗制反应物用水稀释并用 1N HCl 酸化。将得到的沉淀过滤,用水洗涤,随后干燥 (0.021g)。C₂₀H₂₀Cl₂N₆O₄S, MS (ES) (M+H)⁺:511;NMR :1.75 (m,2H),2.17 (s,3H),3.38 (s,3H),4.04 (s,1H),4.26 (m,2H),7.18 (d,1H),7.63 (d,1H),8.98 (s,1H),12.15 (s,1H)。

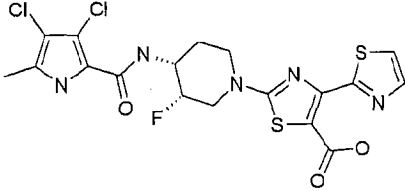
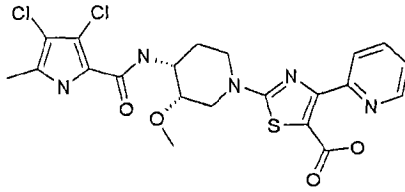
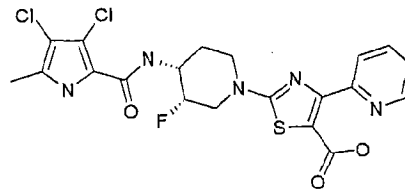
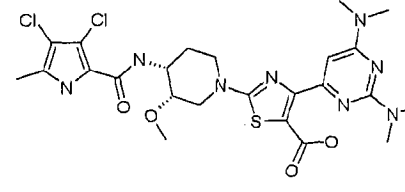
[0369] 实施例 2-42

[0370] 通过实施例 1 中所述方法由所示原料制备以下实施例。

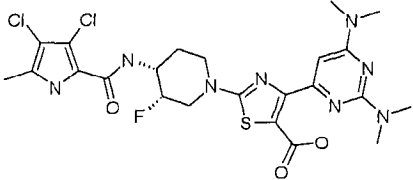
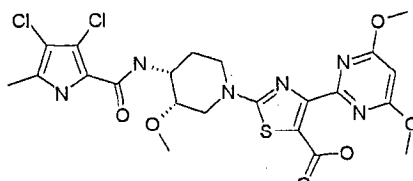
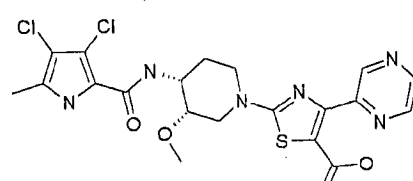
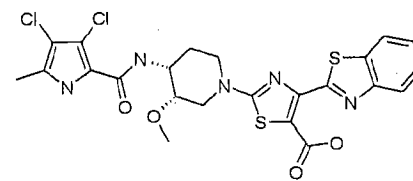
[0371]

实施例	化合物	数据	原料
2	2-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-噻唑-5-甲酸 	C ₂₀ H ₂₀ Cl ₂ N ₆ O ₄ S, MS (ES) (M+H) ⁺ : 511 NMR: 1.72 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.27 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.42 (s, 1H), 3.53 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 9.07 (d, 1H), 9.36 (s, 1H), 12.10 (s, 1H)	实施例 81
3	2'-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2,4'-联-1,3-噻唑-5'-甲酸 	C ₁₉ H ₁₉ Cl ₂ N ₅ O ₄ S ₂ , MS (ES) (M+H) ⁺ : 516 NMR: 1.72 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 12.21 (s, 1H)	实施例 44
4	2-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-噻唑-2-基-1,3-噻唑-5-甲酸 	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ FN ₆ O ₃ S, MS (ES) (M+H) ⁺ : 499 NMR: 1.88 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 4.39 (m, 3H), 4.91 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 9.00 (d, 2H), 12.11 (s, 1H), 15.08 (s, 1H)	实施例 45
5	2-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-噻唑-4-基-1,3-噻唑-5-甲酸 	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ FN ₆ O ₃ S, MS (ES) (M+H) ⁺ : 499 NMR: 1.83 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 3.53 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 4.39 (m, 2H), 4.85 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 8.19 (t, 1H), 9.07 (d, 1H), 9.36 (s, 1H), 12.05 (s, 1H)	实施例 46

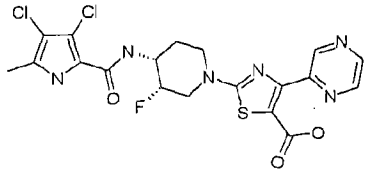
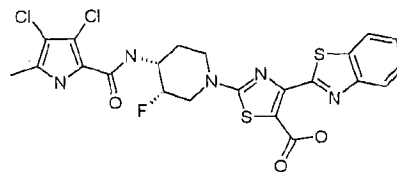
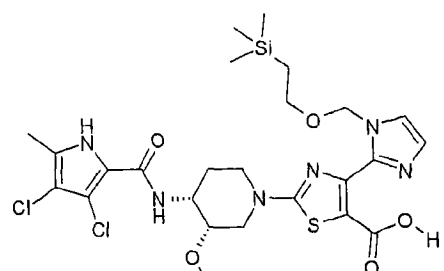
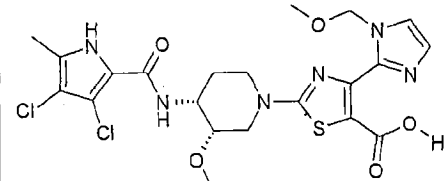
[0372]

实施例	化合物	数据	原料
6	2'-((3S,4R)-4-[[[3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-氟哌啶-1-基)-2,4'-联-1,3-噻唑-5'-甲酸 	$C_{18}H_{16}Cl_2FN_5O_3S_2$, MS (ES) (M+H) ⁺ : 504 NMR: 1.89 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 4.09 (m, 2H), 4.40 (m, 3H), 4.92 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 8.15 (m, 2H), 12.13 (s, 1H)	实施例 47
7	2-((3S,4R)-4-[[[3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-吡啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酸 	$C_{21}H_{21}Cl_2N_5O_4S$, MS (ES) (M+H) ⁺ : 510 NMR: 1.80 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.40 (s, 5H), 3.59 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 12.17 (s, 1H)	实施例 48
8	2-((3S,4R)-4-[[[3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-氟哌啶-1-基)-4-吡啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酸 	$C_{20}H_{18}Cl_2FN_5O_3S$, MS (ES) (M+H) ⁺ : 498 NMR: 1.90 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 3.40 (s, 1H), 3.59 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.93 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 12.11 (s, 1H)	实施例 49
9	4-[2,6-双(二甲基氨基)嘧啶-4-基]-2-((3S,4R)-4-[[[3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 	$C_{24}H_{30}Cl_2N_8O_4S$, MS (ES) (M+H) ⁺ : 597 NMR: 1.70 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.09 (s, 12H), 3.28 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.79 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 12.09 (s, 1H)	实施例 50

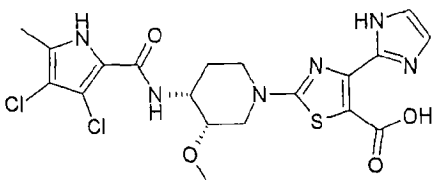
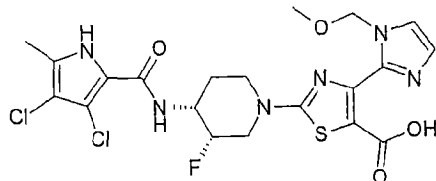
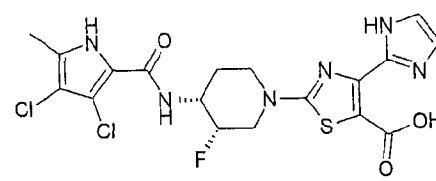
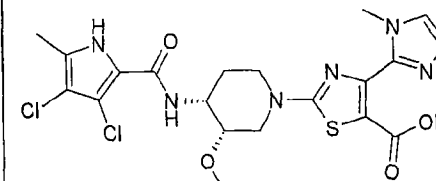
[0373]

实施例	化合物	数据	原料
10	4-[2,6-双(二甲基氨基)嘧啶-4-基]-2-((3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-3-氟哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 	$C_{23}H_{27}Cl_2FN_8O_3S$, MS (ES) $(M+H)^+$: 585 NMR: 1.88 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 3.35 (s, 12H), 3.51 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.89 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 12.12 (s, 1H)	实施例 51
11	2-((3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 	$C_{22}H_{24}Cl_2N_6O_6S$, MS (ES) $(M+H)^+$: 571 NMR: 1.70 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.27 (s, 6H), 3.49 (m, 1H), 3.84 (s, 6H), 4.22 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 12.10 (s, 1H), 13.80 (s, 1H)	实施例 52
12	2-((3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-吡嗪-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 	$C_{20}H_{20}Cl_2N_6O_4S$, MS (ES) $(M+H)^+$: 511 NMR: 1.78 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 12.16 (s, 1H), 15.29 (s, 1H)	实施例 53
13	4-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-((3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 	$C_{23}H_{21}Cl_2N_5O_4S_2$, MS (ES) $(M+H)^+$: 566 NMR: 1.80 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.35 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.61 (s, 1H), 4.29 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 8.13 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 12.16 (s, 1H),	实施例 54

[0374]

实施例	化合物	数据	原料
14	2-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-吡嗪-2-基-1,3-噻唑-5-甲酸 	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ FN ₅ O ₃ S, MS (ES) (M+H) ⁺ : 499 NMR: 1.89 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.59 (dd, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 4.92 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 12.12 (s, 1H)	实施例 55
15	4-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-氟哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 	C ₂₂ H ₁₈ Cl ₂ FN ₅ O ₃ S ₂ , MS (ES) (M+H) ⁺ : 554 NMR: 1.86 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.59 (dd, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.89 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 8.08 (d, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 12.05 (s, 1H), 15.99 (s, 1H)	实施例 56
16	2-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-([2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 	C ₂₅ H ₃₄ Cl ₂ N ₆ O ₅ SSi, MS (ES) (M+H) ⁺ : 630 NMR: -0.13 (s, 9H), 0.82 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 3.43 (m, 4H), 3.61 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 6.04 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 12.27 (s, 1H).	实施例 57
17	2-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-[1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-1,3-噻唑-5-甲酸 	C ₂₁ H ₂₄ Cl ₂ N ₆ O ₅ S, MS (ES) (M+H) ⁺ : 543 NMR: 1.83 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.44 (m, 4H), 3.68 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 6.01 (s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 12.22 (s, 1H).	实施例 58

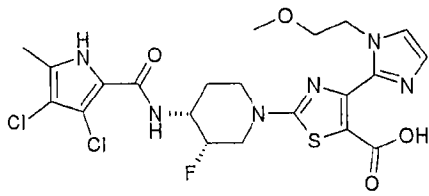
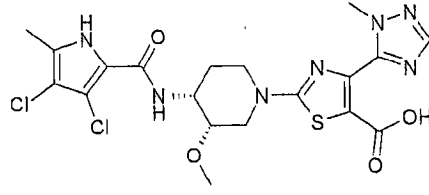
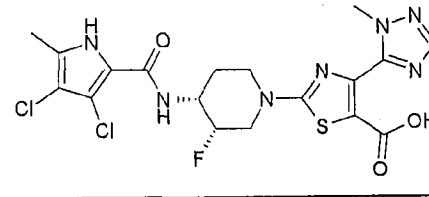
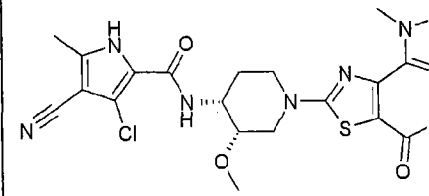
[0375]

实施例	化合物	数据	原料
18	2-((3S,4R)-4-[[[3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基]羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1H-咪唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 	$C_{19}H_{20}Cl_2N_6O_4S$, MS (ES) (M+H) ⁺ : 499 NMR: 1.64 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 3.48 (m, 4H), 3.66 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.54 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.41 (s, 2H), 12.25 (s, 1H).	实施例 86
19	2-((3S,4R)-4-[[[3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基]羰基]氨基]-3-氟哌啶-1-基)-4-[1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-1,3-噻唑-5-甲酸 	$C_{20}H_{21}Cl_2FN_6O_4S$, MS (ES) (M+H) ⁺ : 531 NMR: 1.73 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 3.44 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (dd, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 5.05 (d, 1H), 6.02 (s, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 12.13 (s, 1H).	实施例 59
20	2-((3S,4R)-4-[[[3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基]羰基]氨基]-3-氟哌啶-1-基)-4-(1H-咪唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 	$C_{18}H_{17}Cl_2FN_6O_3S$, MS (ES) (M+H) ⁺ : 487 NMR: 1.91 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.15-3.82 (m, 4H), 4.14 (m, 1H), 4.23-4.44 (m, 2H), 5.02 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.45 (s, 2H), 12.11 (s, 1H).	实施例 87
21	2-((3S,4R)-4-[[[3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基]羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 	$C_{20}H_{22}Cl_2N_6O_4S$, MS (ES) (M+H) ⁺ : 513 NMR: 1.82 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.63 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.31 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 12.22 (s, 1H).	实施例 88

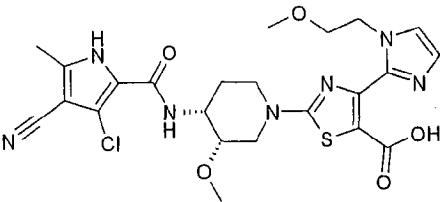
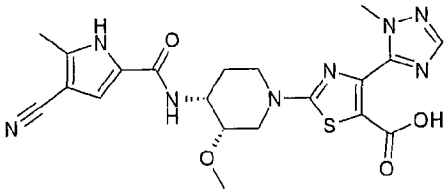
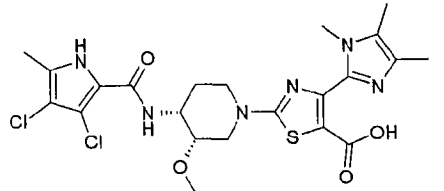
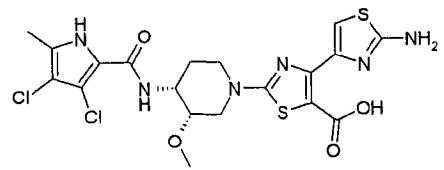
[0376]

实施例	化合物	数据	原料
22	2-[5-羧基-2-((3S,4R)-4-[[3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基]羰基]氨基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-4-基]-1,3-二甲基-1H-咪唑-3-鎧三氟乙酸盐	<chem>C21H25Cl2N6O4S</chem> , MS (ES) (M+H) ⁺ : 527 NMR: 1.81 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 3.42 (m, 4H), 3.62 (m, 1H), 3.73 (s, 6H), 4.01 (m, 3H), 4.34 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.95 (s, 2H), 12.24 (s, 1H).	实施例 89
23	2-((3S,4R)-4-[[3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基]羰基]氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1H-吡唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸	<chem>C19H20Cl2N6O4S</chem> , MS (ES) (M+H) ⁺ : 499 NMR: 1.82 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.34 (m, 4H), 3.62 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 12.23 (s, 1H), 13.75 (s, 1H).	实施例 62
24	2-((3S,4R)-4-[[3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基]羰基]氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-(1H-吡唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸	<chem>C18H17Cl2FN6O3S</chem> , MS (ES) (M+H) ⁺ : 487 NMR: 1.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.64 (dd, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 5.03 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 12.10 (s, 1H), 13.83 (s, 1H).	实施例 63
25	2-((3S,4R)-4-[[3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基]羰基]氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-2-基]-1,3-噻唑-5-甲酸	<chem>C22H26Cl2N6O5S</chem> , MS (ES) (M+H) ⁺ : 557 NMR: 1.84 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.43 (m, 4H), 3.62 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.82 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 12.22 (s, 1H).	实施例 64

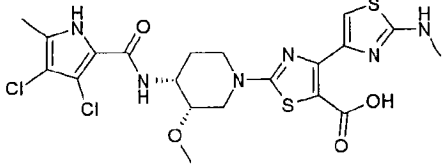
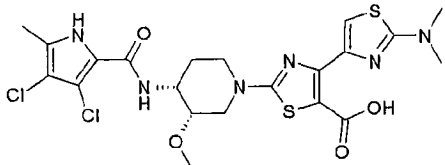
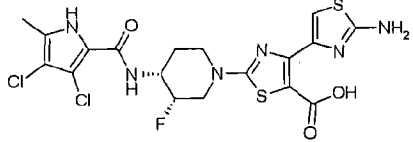
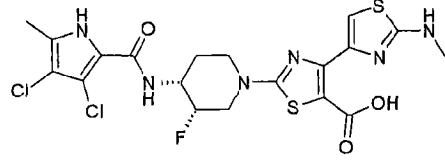
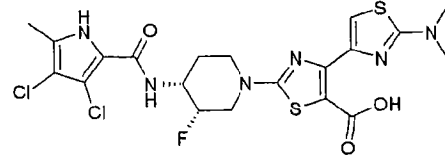
[0377]

实施例	化合物	数据	原料
26	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[[3,4-二氯-5-甲基-1 <i>H</i> -吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-氟哌啶-1-基)-4-[1-(2-甲氧基乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-2-基]-1,3-噻唑-5-甲酸 	$C_{21}H_{23}Cl_2FN_6O_4S$, MS (ES) ($M+H$) ⁺ : 545 NMR: 1.92 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.53 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.82 (m, 2H), 5.01 (d, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 12.10 (s, 1H).	实施例 65
27	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[[3,4-二氯-5-甲基-1 <i>H</i> -吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 	$C_{19}H_{21}Cl_2N_7O_4S$, MS (ES) ($M+H$) ⁺ : 514 NMR: 1.82 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 3.33-3.42 (m, 4H), 3.61 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.34 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 12.21 (s, 1H), 15.45 (s, 1H).	实施例 66
28	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[[3,4-二氯-5-甲基-1 <i>H</i> -吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-氟哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 	$C_{18}H_{18}Cl_2FN_7O_3S$, MS (ES) ($M+H$) ⁺ : 502 NMR: 1.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.32-3.45 (m, 4H), 3.61 (dd, 1H), 4.11 (m, 4H), 4.32-4.51 (m, 2H), 5.00 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 12.13 (s, 1H).	实施例 67
29	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[[3-氯-4-氨基-5-甲基-1 <i>H</i> -吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 	$C_{20}H_{21}ClN_8O_4S$, MS (ES) ($M+H$) ⁺ : 505 NMR: 1.82 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 3.34-3.35 (m, 4H), 3.61 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.33 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 12.72 (s, 1H), 15.42 (s, 1H).	实施例 80

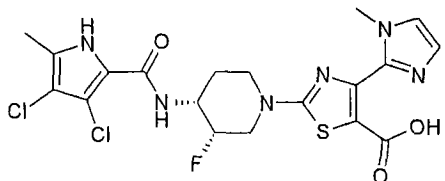
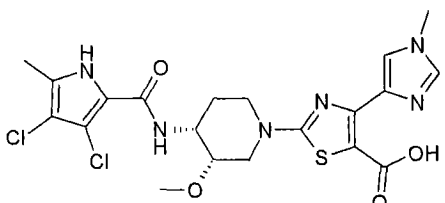
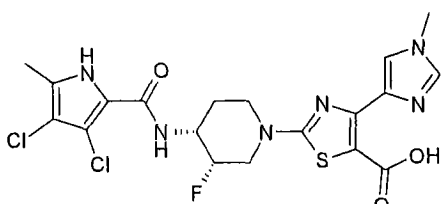
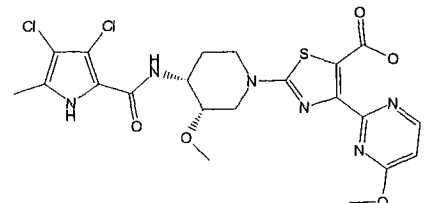
[0378]

实施例	化合物	数据	原料
30	2-((3S,4R)-4-((3-氯-4-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-2-基]-1,3-噻唑-5-甲酸 	$C_{23}H_{26}ClN_7O_5S$, MS (ES) (M+H) ⁺ : 549 NMR: 1.82 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.34 (m, 4H), 3.63 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.82 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 12.70 (s, 1H).	实施例 69
31	2-((3S,4R)-4-((4-氟基-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 	$C_{20}H_{22}N_8O_4S$, MS (ES) (M+H) ⁺ : 471 NMR: 1.57 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 3.34 (m, 4H), 3.62 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.23-4.34 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 12.29 (s, 1H), 15.43 (s, 1H).	实施例 68
32	2-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1,4,5-三甲基-1H-咪唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 	$C_{22}H_{26}Cl_2N_6O_4S$, MS (ES) (M+H) ⁺ : 541 NMR: 1.81 (m, 2H), 2.24 (s, 9H), 3.34 (m, 4H), 3.64 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.28 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 12.23 (s, 1H).	实施例 70
33	2'-氨基-2-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4,4'-联-1,3-噻唑-5-甲酸 	$C_{19}H_{20}Cl_2N_6O_4S_2$, MS (ES) (M+H) ⁺ : 529 NMR: 1.78 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.33 (m, 4H), 3.51 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.02 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.25 (s, 2H), 8.11 (s, 2H), 12.15 (s, 1H).	实施例 71

[0379]

实施例	化合物	数据	原料
34	2-((3S,4R)-4-(((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2'-(甲基氨基)-4,4'-联-1,3-噻唑-5-甲酸 	$C_{20}H_{22}Cl_2N_6O_4S_2$, MS (ES) $(M+H)^+$: 543 NMR: 1.78 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.22-3.44 (m, 4H), 3.51 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.51 (m, 1H).	实施例 72
35	2-((3S,4R)-4-(((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2'-(二甲基氨基)-4,4'-联-1,3-噻唑-5-甲酸 	$C_{21}H_{24}Cl_2N_6O_4S_2$, MS (ES) $(M+H)^+$: 560 NMR: 1.75 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.16 (s, 6H), 3.28-3.43 (m, 4H), 3.55 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 12.21 (s, 1H).	实施例 73
36	2'-氨基-2-((3S,4R)-4-(((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4,4'-联-1,3-噻唑-5-甲酸 	$C_{18}H_{17}Cl_2FN_6O_3S_2$, MS (ES) $(M+H)^+$: 519 NMR: 1.81 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.15 (d, 1H), 3.35 (m, 4H), 3.86 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.91 (d, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.64 (m, 2H).	实施例 74
37	2-((3S,4R)-4-(((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-3-氟哌啶-1-基)-2'-(甲基氨基)-4,4'-联-1,3-噻唑-5-甲酸 	$C_{19}H_{19}Cl_2FN_6O_3S_2$, MS (ES) $(M+H)^+$: 533 NMR: 1.81 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.92 (m, 3H), 3.32 (m, 4H), 3.88 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.91 (d, 1H), 7.25-7.46 (m, 2H).	实施例 75
38	2-((3S,4R)-4-(((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-3-氟哌啶-1-基)-2'-(二甲基氨基)-4,4'-联-1,3-噻唑-5-甲酸 	$C_{20}H_{21}Cl_2FN_6O_3S_2$, MS (ES) $(M+H)^+$: 547 NMR: 1.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.14 (s, 6H), 3.34 (m, 4H), 3.61 (dd, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.42 (m, 2H), 5.01 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 12.14 (s, 1H).	实施例 76

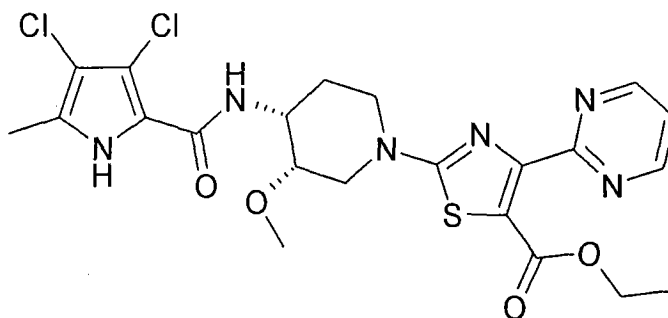
[0380]

实施例	化合物	数据	原料
39	2-((3S,4R)-4-[[3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基]羰基]氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 	C ₁₉ H ₁₉ Cl ₂ FN ₆ O ₃ S, MS (ES) (M+H) ⁺ : 501 NMR: 1.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.23 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 4.10 (m, 4H), 4.42 (m, 2H), 5.01 (d, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 12.14 (s, 1H).	实施例 79
40	2-((3S,4R)-4-[[3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基]羰基]氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 	C ₂₀ H ₂₂ Cl ₂ N ₆ O ₄ S, MS (ES) (M+H) ⁺ : 513 NMR: 1.81 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.41 (m, 4H), 3.62 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.02 (m, 1H), 4.18-4.41 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 12.27 (s, 1H).	实施例 77
41	2-((3S,4R)-4-[[3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基]羰基]氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 	C ₂₁ H ₂₃ Cl ₂ FN ₆ O ₃ S, MS (ES) (M+H) ⁺ : 502 NMR: 1.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.34 (m, 4H), 3.57 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.25-4.41 (m, 2H), 5.01 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 12.13 (s, 1H).	实施例 78
42	2-((3S,4R)-4-[[3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基]羰基]氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 	C ₂₁ H ₂₂ Cl ₂ N ₆ O ₅ S, MS (ES) (M+H) ⁺ : 542 NMR: 1.78 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.35 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.30 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 12.17 (br, 1H).	实施例 82

[0381] 实施例 43

[0382] 2-((3S,4R)-4-[[3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基]羰基]氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯

[0383]

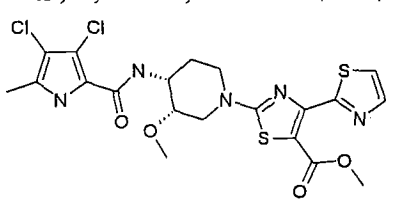


[0384] 在 100℃ 下、微波中, 将 3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐 (WO 2006087543, 0.08g, 0.23mmol)、2-氯-4-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 (中间体 1; 0.057g, 0.21mmol) 和固体碳酸氢钠 (0.056g, 0.69mmol) 在 DMF (3ml) 中的悬浮液加热 30 分钟。LCMS 表明原料转化为产物。将粗制反应混合物滴加至 pH4 的柠檬酸缓冲液中。将得到的固体过滤, 用水洗涤并干燥 (0.057g)。 $C_{22}H_{24}Cl_2N_6O_4S$, MS (ES) (M+H)⁺: 539; NMR: 0.092 (t, 3H), 1.69 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.31 (m, 5H), 3.50 (s, 1H), 3.91 (q, 2H), 4.19 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 8.80 (d, 1H), 12.10 (s, 1H)

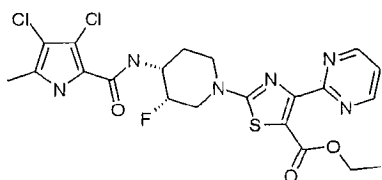
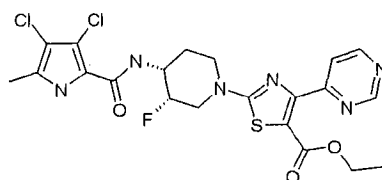
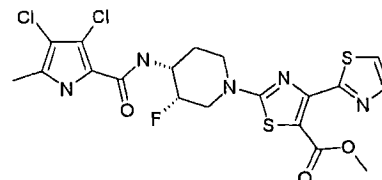
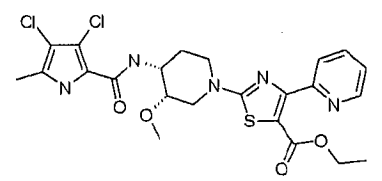
[0385] 实施例 44-85

[0386] 通过实施例 43 中所述方法由所示原料制备以下实施例。

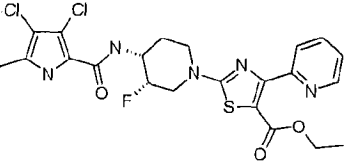
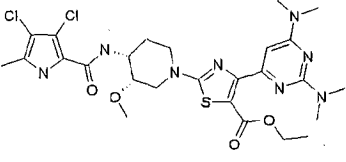
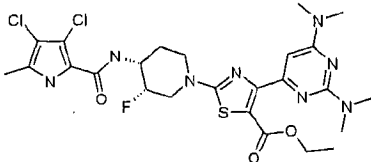
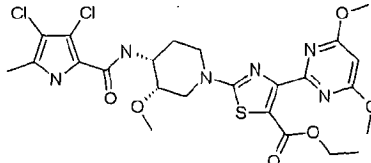
[0387]

实施例	化合物	数据	原料
44	2'-((3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2,4'-联-1,3-噻唑-5'-甲酸甲酯 	$C_{20}H_{21}Cl_2N_5O_4S_2$, MS (ES) (M+H) ⁺ : 530 NMR: 1.76 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.32 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.57 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.28 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 12.15 (s, 1H)	3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐和中间体 3

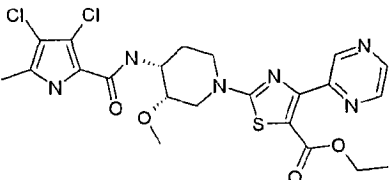
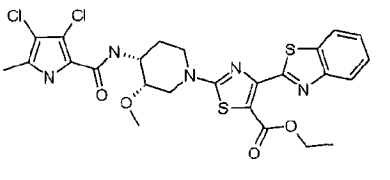
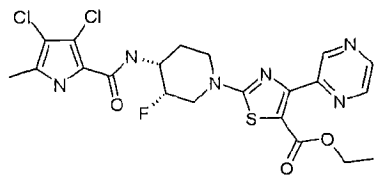
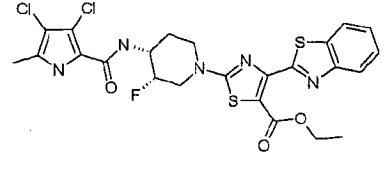
[0388]

实施例	化合物	数据	原料
45	2-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-噻唑-2-基-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{21}H_{21}Cl_2FN_6O_3S$, MS (ES) $(M+H)^+$: 527 NMR: 0.98 (t, 3H), 1.86 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 3.97 (m, 3H), 4.33 (m, 2H), 4.88 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 8.86 (d, 2H), 12.10 (s, 1H)	3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-氟哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐 (WO2006087543) 和中间体 1
46	2-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-噻唑-4-基-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{21}H_{21}Cl_2FN_6O_3S$, MS (ES) $(M+H)^+$: 527 NMR: 1.03 (t, 3H), 1.81 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.83 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.17 (s, 1H), 12.04 (s, 1H)	3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-氟哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐和中间体 2
47	2'-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-氟哌啶-1-基)-2,4'-联-1,3-噻唑-5'-甲酸甲酯 	$C_{19}H_{18}Cl_2FN_5O_3S_2$, MS (ES) $(M+H)^+$: 518 NMR: 1.82 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.85 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.86 (d, 2H), 12.04 (s, 1H)	3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-氟哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐和中间体 3
48	2-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-吡啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{23}H_{25}Cl_2N_5O_4S$, MS (ES) $(M+H)^+$: 538 NMR: 1.06 (t, 3H), 1.76 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.39 (s, 4H), 3.56 (m, 1H), 4.03 (q, 2H), 4.26 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 12.17 (s, 1H)	3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐和中间体 13

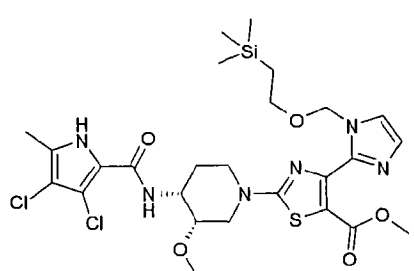
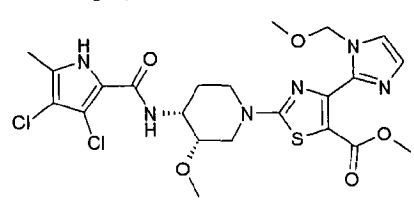
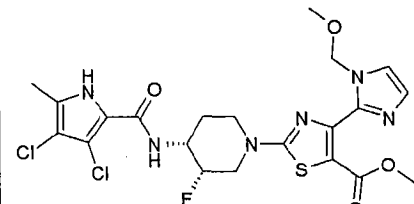
[0389]

实施 例	化合物	数据	原料
49	2-((3S,4R)-4-[[3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基]羰基]氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-吡啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{22}H_{22}Cl_2FN_5O_3S$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 526 NMR: 1.07 (t, 3H), 1.87 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 4.04 (q, 2H), 4.35 (m, 2H), 4.89 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 8.59 (d, 1H), 12.11 (s, 1H)	3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-氟哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐和中间体 13
50	4-[2,6-双(二甲基氨基)嘧啶-4-基]-2-((3S,4R)-4-[[3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基]羰基]氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{26}H_{34}Cl_2N_8O_4S$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 625 NMR: 1.13 (t, 3H), 1.76 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.08 (s, 12H), 3.32 (m, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.13 (q, 2H), 4.27 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 12.16 (s, 1H)	3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐和中间体 4
51	4-[2,6-双(二甲基氨基)嘧啶-4-基]-2-((3S,4R)-4-[[3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基]羰基]氨基)-3-氟哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{25}H_{31}Cl_2FN_8O_3S$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 613 NMR: 1.07 (t, 3H), 1.79 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 3.00 (s, 12H), 3.27 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 4.03 (q, 2H), 4.19 (m, 2H), 4.83 (d, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 12.05 (s, 1H)	3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-氟哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐和中间体 4
52	2-((3S,4R)-4-[[3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基]羰基]氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{24}H_{28}Cl_2N_6O_6S$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 599 NMR: 0.96 (t, 3H), 1.70 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.27 (s, 6H), 3.79 (m, 6H), 3.95 (q, 2H), 4.22 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 12.10 (s, 1H)	3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐和中间体 5

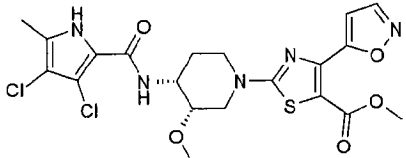
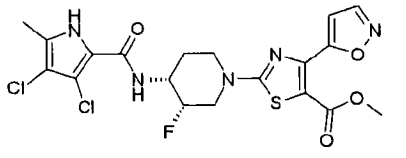
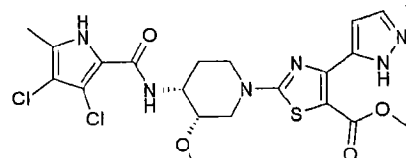
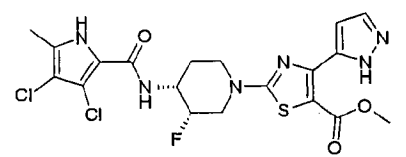
[0390]

实施 例	化合物	数据	原料
53	2-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-吡嗪-2-基-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{22}H_{24}Cl_2N_6O_4S$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 539 NMR: 1.08 (t, 3H), 1.77 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.57 (s, 1H), 4.06 (q, 2H), 4.11 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 8.67 (d, 2H), 8.84 (s, 1H), 12.16 (s, 1H)	3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐和中间体 6
54	4-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{25}H_{25}Cl_2N_5O_4S_2$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 594 NMR: 1.17 (t, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.41 (s, 5H), 4.17 (q, 2H), 4.44 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 8.10 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 12.15 (s, 1H)	3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐和中间体 7
55	2-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-吡嗪-2-基-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{21}H_{21}Cl_2FN_6O_3S$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 527 NMR: 1.17 (t, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.41 (s, 5H), 4.17 (q, 2H), 4.44 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 8.10 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 12.15 (s, 1H)	3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-氟哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐和中间体 6
56	4-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-氟哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{24}H_{22}Cl_2FN_5O_3S_2$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 582 NMR: 1.12 (t, 3H), 1.84 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.55 (dd, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.14 (q, 2H), 4.27 (m, 2H), 4.86 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 12.04 (s, 1H)	3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-氟哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐和中间体 7

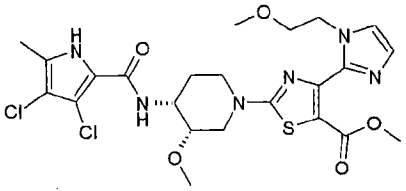
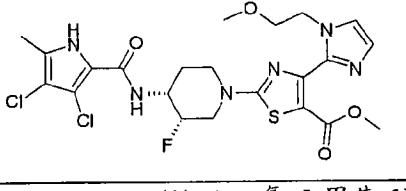
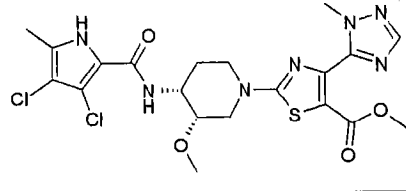
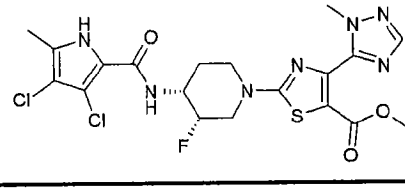
[0391]

实施例	化合物	数据	原料
57	2-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯	$C_{26}H_{36}Cl_2N_6O_5SSi$, MS(ES) $(M+H)^+$: 643	中间体 14 和 3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐
			
58	2-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-[1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯	$C_{22}H_{26}Cl_2N_6O_5S$, MS(ES) $(M+H)^+$: 557 NMR: 1.81 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.43 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.02 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.39 (s, 2H), 12.22 (s, 1H).	中间体 15 和 3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐
			
59	2-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-[1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯	$C_{21}H_{23}Cl_2FN_6O_4S$, MS(ES) $(M+H)^+$: 545 NMR: 1.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.42 (m, 4H), 3.48 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.33-4.46 (m, 1H), 5.04 (d, 1H), 5.18 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.42 (s, 2H), 12.18 (s, 1H).	中间体 15 和 3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-氟哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐
			

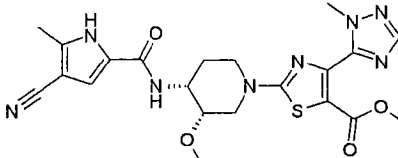
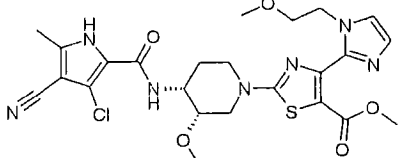
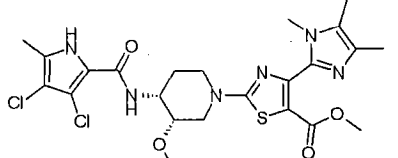
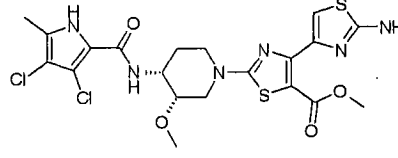
[0392]

实施例	化合物	数据	原料
60	<p>2-((3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-异噻唑-5-基-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯</p> 	<p>C₂₀H₂₁Cl₂N₅O₅S, MS(ES) (M+H)⁺: 514 NMR: 1.81 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.32 (m, 4H), 3.59 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.03 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 12.20 (s, 1H).</p>	<p>中间体 59 和 3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐</p>
61	<p>2-((3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-异噻唑-5-基-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯</p> 	<p>C₁₉H₁₈Cl₂FN₅O₄S, MS(ES) (M+H)⁺: 503 NMR: 1.91 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.65 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.09 (m, 1H), 4.86 (m, 2H), 5.02 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 8.74 (s, 1H), 12.18 (s, 1H).</p>	<p>中间体 59 和 3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-氟哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐</p>
62	<p>2-((3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1H-吡唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯</p> 	<p>C₂₀H₂₂Cl₂N₆O₄S, MS(ES) (M+H)⁺: 513 NMR: 1.82 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 3.34 (m, 4H), 3.57 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.13 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 12.21 (s, 1H), 13.34 (s, 1H).</p>	<p>中间体 60 和 3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐</p>
63	<p>2-((3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-(1H-吡唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯</p> 	<p>C₁₉H₁₉Cl₂FN₆O₃S, MS(ES) (M+H)⁺: 501 NMR: 1.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.65 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.07 (m, 1H), 4.86 (m, 2H), 5.03 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 8.71 (s, 1H), 12.19 (s, 1H).</p>	<p>中间体 60 和 3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-氟哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐</p>

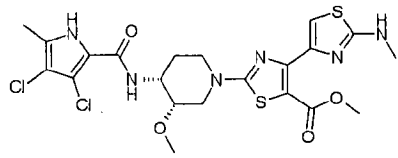
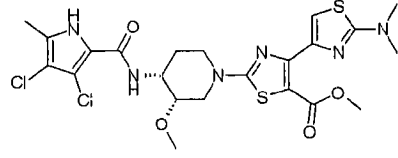
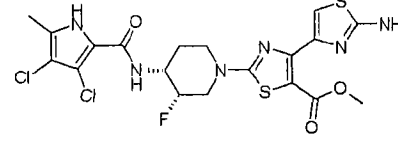
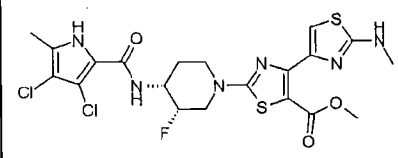
[0393]

实施例	化合物	数据	原料
64	2-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-2-基]-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	$C_{23}H_{28}Cl_2N_6O_5S$, MS(ES) $(M+H)^+$: 571 NMR: 1.82 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.34 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.77 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 12.22 (s, 1H).	中间体 8 和 3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐
65	2-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-2-基]-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	$C_{22}H_{25}Cl_2FN_6O_4S$, MS(ES) $(M+H)^+$: 559 NMR: 1.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.34-3.46 (m, 4H), 3.52 (t, 2H), 3.48-3.86 (m, 5H), 4.02 (m, 3H), 4.22-4.52 (m, 2H), 5.01 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 12.18 (s, 1H).	中间体 8 和 3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-氟哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐
66	2-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	$C_{20}H_{23}Cl_2N_7O_4S$, MS(ES) $(M+H)^+$: 528 NMR: 1.81 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.34 (m, 4H), 3.57 (m, 1H), 3.71 (s, 6H), 4.01 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 12.23 (s, 1H).	中间体 9 和 3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐
67	2-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	$C_{19}H_{20}Cl_2FN_7O_3S$, MS(ES) $(M+H)^+$: 516 NMR: 1.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.32 (m, 4H), 3.57 (m, 1H), 3.75 (s, 6H), 4.02 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 5.02 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 12.18 (s, 1H).	中间体 9 和 3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-氟哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐

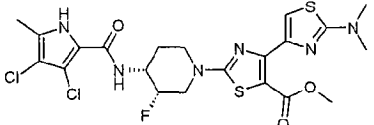
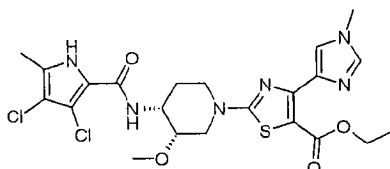
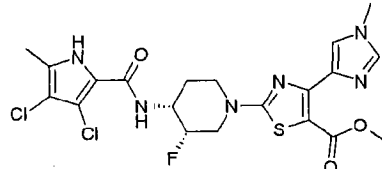
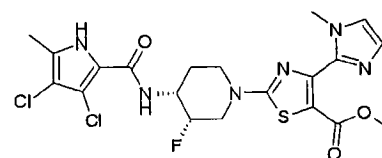
[0394]

实施例	化合物	数据	原料
68	2-((3S,4R)-4-((4-氨基-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	$C_{21}H_{24}N_8O_4S$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 485 NMR: 1.64 (m, 1H), 1.87-2.04 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.33 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 3.71 (s, 6H), 4.01 (m, 1H), 4.18-4.36 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 12.33 (s, 1H).	中间体 65 和中间体 9
69	2-((3S,4R)-4-((3-氯-4-氨基-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-2-基]-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	$C_{24}H_{28}ClN_7O_5S$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 562 NMR: 1.81 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.33 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.59 (m, 4H), 3.91 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 12.71 (s, 1H).	中间体 8 和中间体 64
70	2-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1,4,5-三甲基-1H-咪唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	$C_{23}H_{28}Cl_2N_6O_4S$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 555 NMR: 1.75 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.35 (m, 4H), 3.56 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 12.23 (s, 1H).	中间体 11 和 3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐
71	2'-氨基-2-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4,4'-联-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	$C_{20}H_{22}Cl_2N_6O_4S_2$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 545 NMR: 1.75 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 3.41 (m, 4H), 3.57 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.02 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 12.24 (s, 1H).	中间体 55 和 3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐

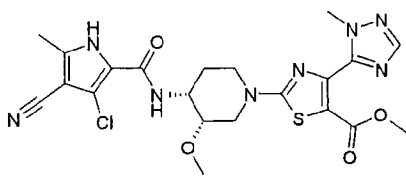
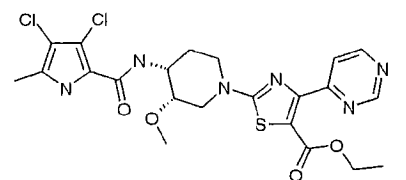
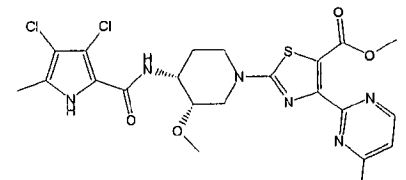
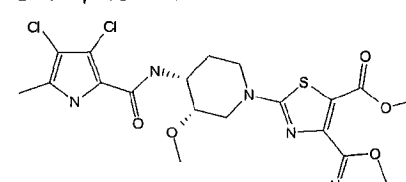
[0395]

实施 例	化合物	数据	原料
72	2-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2'-(甲基氨基)-4,4'-联-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	$C_{21}H_{24}Cl_2N_6O_4S_2$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 559 NMR: 1.74 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.75 (d, 3H), 3.34-3.48 (m, 4H), 3.55 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.91 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.53 (m, 1H), 12.27 (s, 1H).	中间体 56 和 3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐
73	2-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2'-(二甲基氨基)-4,4'-联-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	$C_{22}H_{26}Cl_2N_6O_4S_2$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 573 NMR: 1.81 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.08 (s, 6H), 3.27-3.45 (m, 4H), 3.55 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.89 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 12.24 (s, 1H).	中间体 57 和 3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐
74	2'-氨基-2-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4,4'-联-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	$C_{19}H_{19}Cl_2FN_6O_3S_2$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 533 NMR: 1.81 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.32 (m, 4H), 3.46 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.02 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 5.01 (d, 1H), 7.02 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 12.10 (s, 1H).	中间体 55 和 3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-氟哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐
75	2-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-氟哌啶-1-基)-2'-(甲基氨基)-4,4'-联-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	$C_{20}H_{21}Cl_2FN_6O_3S_2$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 547 NMR: 1.91 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.81 (d, 3H), 3.34 (m, 4H), 3.55 (dd, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.06 (m, 1H), 4.31 (m, 2H), 5.02 (d, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 12.19 (s, 1H).	中间体 56 和 3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-氟哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐

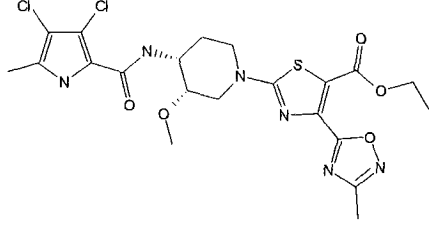
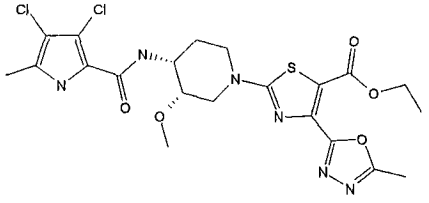
[0396]

实施 例	化合物	数据	原料
76	2-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-氟哌啶-1-基)-2'-(二甲基氨基)-4,4'-联-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	$C_{21}H_{23}Cl_2FN_6O_3S_2$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 561 NMR: 1.82 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.03 (s, 6H), 3.34 (m, 4H), 3.57 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.05 (m, 1H), 4.31 (m, 2H), 5.03 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 12.10 (s, 1H).	中间体 57 和 3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-氟哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐
77	2-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{22}H_{26}Cl_2N_6O_4S$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 541 NMR: 1.22 (t, 3H), 1.75 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 3.34 (m, 4H), 3.48 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.03 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 4.17-4.34 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 12.20 (s, 1H).	中间体 12 和 3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐
78	2-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{21}H_{23}Cl_2FN_6O_3S$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 529 NMR: 1.23 (t, 3H), 1.85 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.35 (m, 4H), 3.51 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.03 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.34 (m, 2H), 5.01 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 12.13 (s, 1H).	中间体 12 和 3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-氟哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐
79	2-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	$C_{20}H_{21}Cl_2FN_6O_3S$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 515 NMR: 1.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.34 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.10 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 5.02 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 12.18 (s, 1H).	中间体 10 和 3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-氟哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐

[0397]

实施例	化合物	数据	原料
80	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-((3-氯-4-氨基-5-甲基-1 <i>H</i> -吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	$C_{21}H_{23}ClN_8O_4S$, MS(ES) $(M+H)^+$: 519 NMR: 1.81 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 3.32 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 12.76 (s, 1H).	中间体 64 和中间体 9
81	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1 <i>H</i> -吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-噻唑-4-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{22}H_{24}Cl_2N_6O_4S$, MS(ES) $(M+H)^+$: 539 NMR: 1.02 (t, 3H), 1.70 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 4.00 (q, 2H), 4.22 (m, 3H), 7.09 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.17 (s, 1H), 12.10 (s, 1H)	3,4-二氯-N-[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-甲氧基哌啶-4-基]-5-甲基-1 <i>H</i> -吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐和中间体 2
82	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1 <i>H</i> -吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(4-甲氧基噻唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	$C_{22}H_{24}Cl_2N_6O_5S$, MS(ES) $(M+H)^+$: 556	3,4-二氯-N-[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-甲氧基哌啶-4-基]-5-甲基-1 <i>H</i> -吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐和中间体 70
83	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1 <i>H</i> -吡咯-2-基)羰基)氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1,3,4-噁二唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{20}H_{22}Cl_2N_6O_5S$, MS(ES) $(M+H)^+$: 529	3,4-二氯-N-[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-甲氧基哌啶-4-基]-5-甲基-1 <i>H</i> -吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐和中间体 75

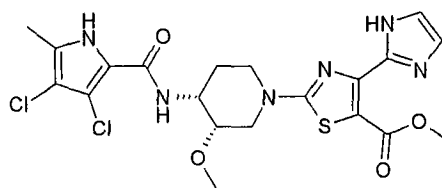
[0398]

实施例	化合物	数据	原料
84	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[[(3,4-二氯-5-甲基-1 <i>H</i> -吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{21}H_{24}Cl_2N_6O_5S$, MS(ES) $(M+H)^+$: 544 NMR ($CDCl_3$): 1.28 (t, 3H), 2.03 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.22 (d, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.26 (q, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 9.27 (br, 1H).	3,4-二氯-N-[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-甲氧基哌啶-4-基]-5-甲基-1 <i>H</i> -吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐和中间体 78
85	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[[(3,4-二氯-5-甲基-1 <i>H</i> -吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{21}H_{24}Cl_2N_6O_5S$, MS(ES) $(M+H)^+$: 544 NMR ($CDCl_3$): 1.29 (t, 3H), 2.03 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.22 (d, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.26 (q, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 9.25 (br, 1H)	3,4-二氯-N-[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-甲氧基哌啶-4-基]-5-甲基-1 <i>H</i> -吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐和中间体 79

[0399] 实施例 86

[0400] 2-((3*S*,4*R*)-4-[[[(3,4-二氯-5-甲基-1*H*-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-(1*H*-咪唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯

[0401]

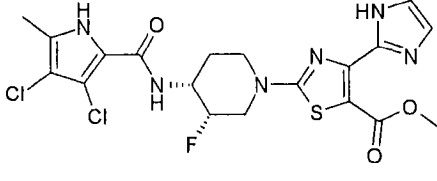


[0402] 在 120 °C 下、微波反应器中,将 2-((3*S*,4*R*)-4-[[[(3,4-二氯-5-甲基-1*H*-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-[1-(甲氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯(实施例 58;173mg,0.31mmol)在 3ml 8 : 1 乙酸-水中的溶液加热 2 小时。将溶剂除去,残余物在 $NaHCO_3$ (水溶液) 和 EtOAc 间分配。将 EtOAc 分离并用盐水洗涤。干燥 ($MgSO_4$), 除去溶剂, 得到固体, 将其经硅胶色谱纯化 (100% EtOAc, 随后至 20% MeOH/EtOAc 的梯度洗脱)。分离得到为固体的产物 (78mg)。 $C_{22}H_{26}Cl_2N_6O_5S$, MS(ES) $(M+H)^+$: 513; NMR: 1.83 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.45 (m, 4H), 3.59 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.02 (m, 1H), 4.33 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 7.41 (s, 2H), 12.20 (s, 1H), 12.77 (s, 1H)。

[0403] 实施例 87

[0404] 通过与实施例 86 类似的方法由下表所给原料合成以下实施例。

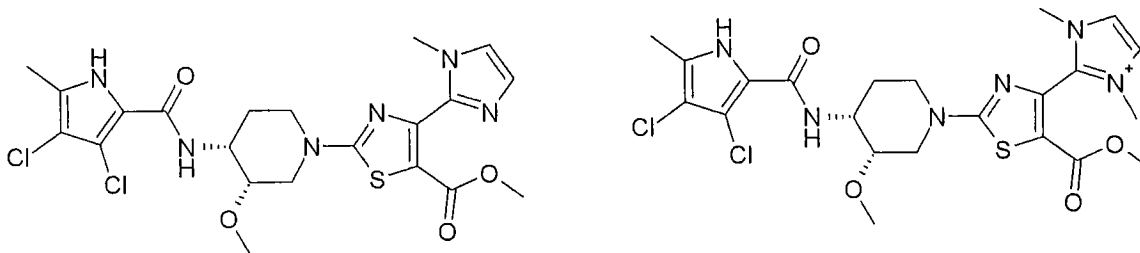
[0405]

实施例	化合物	数据	原料
87	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-二氯-5-甲基-1 <i>H</i> -吡咯-2-基)羰基]氨基}-3-氟哌啶-1-基)-4-(1 <i>H</i> -咪唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	$C_{19}H_{19}Cl_2FN_6O_3S$, MS(ES) $(M+H)^+$: 501 NMR: 1.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.41 (m, 4H), 3.46-3.73 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.11 (m, 1H), 4.26-4.53 (m, 2H), 5.01 (d, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.31 (d, 1H), 12.16 (s, 1H), 12.74 (s, 1H).	实施例 59

[0406] 实施例 88 和实施例 89

[0407] 2-((3*S*,4*R*)-4-[[3,4-二氯-5-甲基-1*H*-吡咯-2-基)羰基]氨基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯和 2-[2-((3*S*,4*R*)-4-[[3,4-二氯-5-甲基-1*H*-吡咯-2-基)羰基]氨基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-5-(甲氧基羰基)-1,3-噻唑-4-基]-1,3-二甲基-1*H*-咪唑-3-鎓碘化物

[0408]

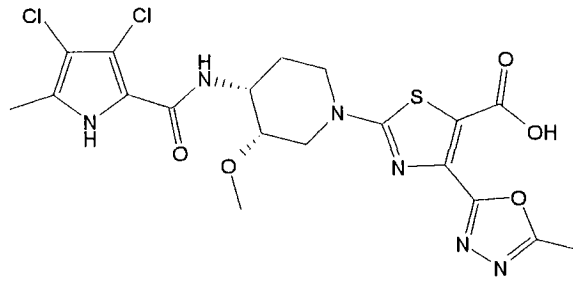


[0409] 在 80°C 下、微波反应器中,将 280mg (0.55mmol) 2-((3*S*,4*R*)-4-[[3,4-二氯-5-甲基-1*H*-吡咯-2-基)羰基]氨基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1*H*-咪唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 (实施例 86)、46mg (0.55mmol) $NaHCO_3$ 和 35 μ l (0.56mmol) 甲基碘在 3ml CH_3CN 中的溶液加热 30 分钟。该混合物用水稀释,将其用 $NaCl$ 饱和,随后用 DCM 萃取四次。将萃取液干燥 ($MgSO_4$) 并浓缩,残余物经硅胶色谱纯化 (100% DCM 随后至 15% $MeOH/DCM$ 的梯度洗脱),得到 2 种组分。第二个洗脱组分 (75mg),对应于第二个标题化合物, $C_{22}H_{27}Cl_2N_6O_4S$, MS (ES) $(M+H)^+$: 541; NMR: 1.81 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.43 (m, 4H), 3.54 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.71 (s, 6H), 4.01 (m, 1H), 4.31 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.87 (s, 2H), 12.20 (s, 1H)。将第一个洗脱组分再进行色谱纯化 (100% $EtOAc$ 随后至 20% $MeOH/EtOAc$ 的梯度洗脱),得到 2 种组分,第一种洗脱组分 (70mg) 对应于原料 [$C_{20}H_{22}Cl_2N_6O_5S$, MS (ES) $(M+H)^+$: 513] 和第二种洗脱组分 (103mg) 对应于第一种标题化合物, $C_{21}H_{24}Cl_2N_6O_4S$, MS (ES) $(M+H)^+$: 527; NMR: 1.81 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 12.20 (s, 1H)。

[0410] 实施例 90

[0411] 2-((3*S*,4*R*)-4-[[3,4-二氯-5-甲基-1*H*-吡咯-2-基)羰基]氨基}-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸

[0412]

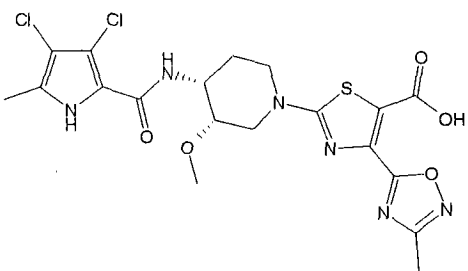


[0413] 将 2-((3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 (实施例 85; 140mg, 0.26mmol) 溶解在 1,4-二噁烷/2M NaOH(9ml : 3ml) 中, 在室温下将该混合物搅拌 3 小时, LC-MS 表明反应完成。反应混合物用乙醚 (10ml) 洗涤, 收集水层并用 2M HCl 溶液酸化至 pH = 3。通过过滤收集得到的沉淀并用 H₂O 洗涤, 在高真空下干燥。得到白色固体状的所需产物 (127mg)。C₁₉H₂₀Cl₂N₆O₅S, MS(ES) (M+H)⁺: 516; NMR: 1.77 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.22 (d, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.26 (q, 2H), 7.17 (d, 1H), 12.16 (s, 1H), 13.29 (br, 1H)。

[0414] 实施例 91

[0415] 根据实施例 90 所述方法合成以下化合物。

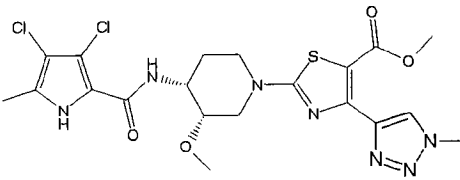
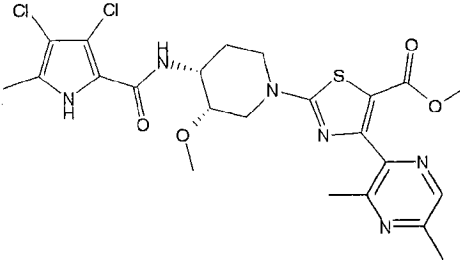
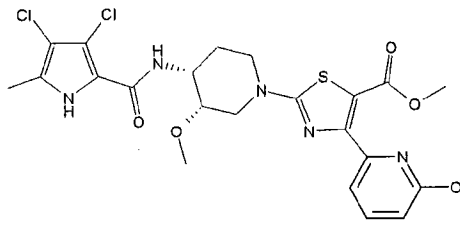
[0416]

实施例	化合物	数据	原料
91	2-((3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 	C ₁₉ H ₂₀ Cl ₂ N ₆ O ₅ S, MS(ES) (M+H) ⁺ : 516 NMR: 1.77 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 12.16 (s, 1H), 13.35 (br, 1H).	实施例 84

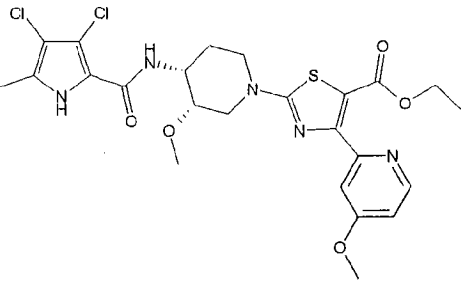
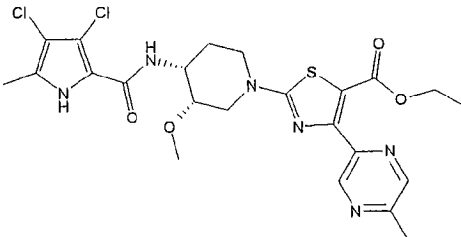
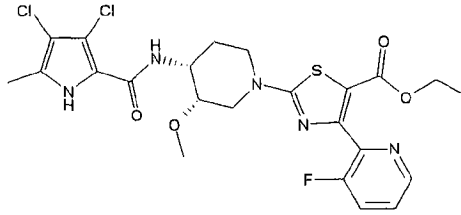
[0417] 实施例 92-108

[0418] 根据实施例 43 所述方法合成以下化合物。

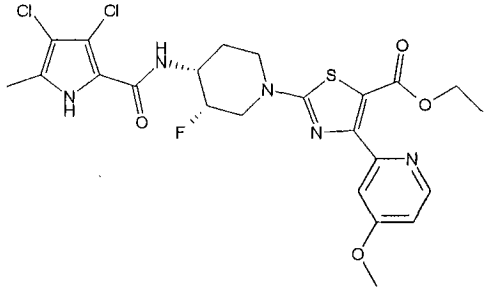
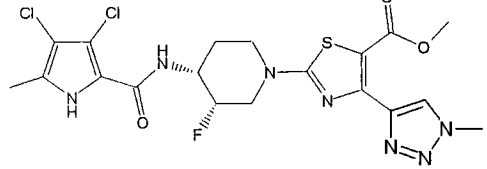
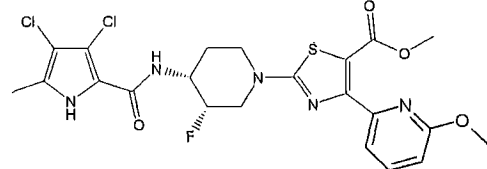
[0419]

实施 例	化合物	数据	原料
92	2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻唑-5-甲酸甲酯 	$C_{20}H_{23}Cl_2N_7O_4S$, MS(ES): 529 (MH^+) 1H -NMR: 1.77 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 3.27 (m, 2H); 3.39 (s, 3H); 3.58(m, 1H); 3.72 (s, 3H); 4.03(m, 1H); 4.12 (s, 3H); 4.29 (m, 2H); 7.18 (d, 1H); 8.68 (s, 1H); 12.16 (s, 1H).	3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐和中间体 81
93	2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(3,5-二甲基吡嗪-2-基)噻唑-5-甲酸甲酯 	$C_{23}H_{26}Cl_2N_6O_4S$, MS(ES): 554 (MH^+) 1H -NMR: 1.77 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 2.31 (s, 3H); 2.46 (s, 3H); 3.27 (m, 2H); 3.37 (s, 3H); 3.58(s, 3H); 3.58 (m, 1H); 4.03(m, 1H); 4.29 (m, 2H); 7.18 (d, 1H); 8.44 (s, 1H); 12.16 (s, 1H).	3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐和中间体 82
94	2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-5-甲酸甲酯 	$C_{23}H_{25}Cl_2N_5O_5S$, MS(ES): 555 (MH^+) 1H -NMR: 1.77 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 3.30 (m, 1H); 3.40 (s, 3H); 3.40 (m, 1H); 3.58 (m, 1H); 3.63 (s, 3H); 3.81 (s, 3H); 3.94 (m, 1H); 4.29 (m, 2H); 6.83 (d, 1H); 7.17 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.75 (t, 1H); 12.16 (s, 1H).	3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐和中间体 83

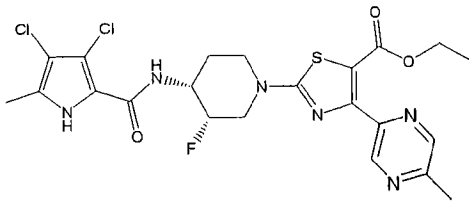
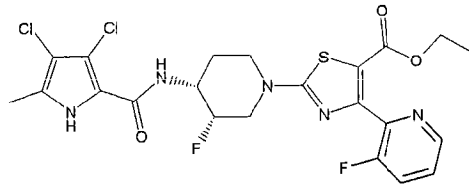
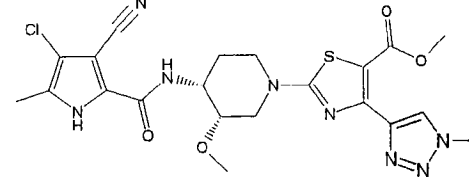
[0420]

实施 例	化合物	数据	原料
95	2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(4-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{24}H_{27}Cl_2N_5O_5S$, MS(ES): 569 (MH^+) 1H -NMR: 1.27 (t, 3H); 1.97 (m, 2H); 2.27 (s, 3H); 3.20~3.40 (m, 4H); 3.54 (s, 3H); 3.58 (m, 1H); 4.01 (s, 3H); 4.25 (q, 2H); 4.31 (m, 1H); 7.03 (d, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 8.81 (s, 1H); 9.35 (s, 1H).	3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐和中间体 84
96	2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(5-甲基吡啶-2-基)噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{23}H_{26}Cl_2N_6O_4S$, MS(ES): 554 (MH^+) 1H -NMR: 1.10 (t, 3H); 1.77 (m, 2H); 2.18 (s, 3H); 2.55 (s, 3H); 3.38 (s, 3H); 3.39 (m, 3H); 3.56 (m, 1H); 4.06 (q, 2H); 4.29 (m, 2H); 7.15 (d, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.69 (s, 1H); 12.14 (s, 1H).	3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐和中间体 85
97	2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(3-氟吡啶-2-基)噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{23}H_{24}Cl_2FN_5O_4S$, MS(ES): 557 (MH^+) 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.19 (t, 3H); 1.90 (m, 1H); 2.0 (m, 1H); 2.27 (s, 3H); 3.25 (m, 2H); 3.46 (s, 3H); 3.52 (m, 1H); 4.10 (m, 1H); 4.17 (q, 2H); 4.30 (m, 1H); 4.53 (m, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.49 (dd, 1H); 7.61 (t, 1H); 8.58 (d, 1H); 9.30 (s, 1H).	3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐和中间体 86

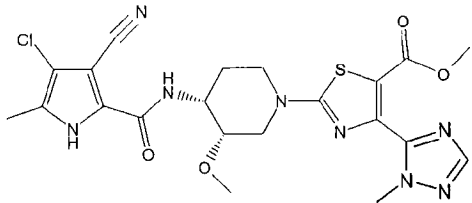
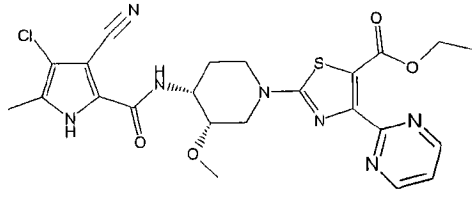
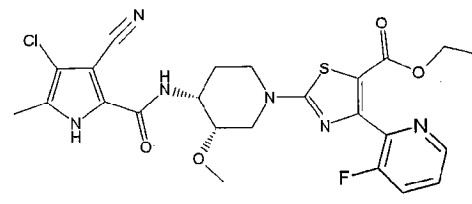
[0421]

实施例	化合物	数据	原料
98	<p>2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-(4-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-5-甲酸乙酯</p> 	<p>$C_{23}H_{24}FCl_2N_5O_4S$, MS(ES): 557 (MH^+) 1H-NMR ($CDCl_3$): 1.77 (m, 2H); 2.08 (m, 3H); 2.27 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 3.48 (m, 1H); 4.14 (s, 3H); 4.33 (q, 2H); 4.66 (m, 1H); 4.87 (m, 1H); 5.05 (m, 1H); 7.21 (d, 1H); 8.46 (s, 1H); 8.78 (d, 1H); 9.0 (d, 1H); 9.42 (s, 1H).</p>	<p>3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-氟哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐和中间体 84</p>
99	<p>2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻唑-5-甲酸甲酯</p> 	<p>$C_{19}H_{20}Cl_2FN_7O_3S$, MS(ES): 517 (MH^+) 1H-NMR: 1.87 (m, 2H); 2.18 (s, 3H); 3.35 (m, 2H); 3.72 (s, 3H); 4.10 (s, 3H); 4.11 (m, 1H); 4.39 (m, 2H); 4.90~5.06 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 8.68 (s, 1H); 12.10 (s, 1H).</p>	<p>3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-氟哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐和中间体 81</p>
100	<p>2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-5-甲酸甲酯</p> 	<p>$C_{22}H_{22}Cl_2FN_5O_4S$, MS(ES): 543 (MH^+) 1H-NMR: 1.88 (m, 2H); 2.20 (s, 3H); 3.39 (m, 1H); 3.52 (m, 1H); 3.64 (s, 3H); 3.82 (s, 3H); 4.03 (m, 1H); 4.35 (m, 2H); 4.90~5.06 (d, 1H); 6.85 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.76 (t, 1H); 12.11 (s, 1H).</p>	<p>3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-氟哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐和中间体 83</p>

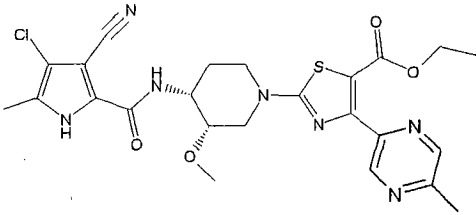
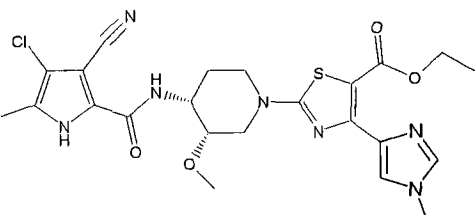
[0422]

实施例	化合物	数据	原料
101	2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-5-甲酸甲酯 	$C_{22}H_{23}Cl_2FN_6O_3S$, MS(ES): 542 (MH^+) 1H -NMR: 1.10 (t, 3H); 1.88 (m, 2H); 2.20 (s, 3H); 2.55 (s, 3H); 3.31 (m, 2H); 3.52~4.04 (dd, 1H); 4.08 (q, 2H); 4.35 (m, 2H); 4.90~5.06 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 8.59 (s, 1H); 8.70 (s, 1H); 12.09 (s, 1H).	3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-氟哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐和中间体 85
102	2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-(3-氟吡啶-2-基)噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{22}H_{21}Cl_2F_2N_5O_3S$, MS(ES): 545 (MH^+) 1H -NMR $CDCl_3$: 1.18 (t, 3H); 2.09 (m, 3H); 2.29 (s, 3H); 3.31 (m, 1H); 3.50~3.71 (dd, 1H); 4.17 (q, 2H); 4.31 (m, 1H); 4.53 (m, 1H); 4.83~4.99 (d, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.51 (t, 1H); 8.54 (d, 1H); 10.01 (s, 1H).	3,4-二氯-N-[(3S,4R)-3-氟哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐和中间体 86
103	2-((3S,4R)-4-(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻唑-5-甲酸甲酯 	$C_{21}H_{23}ClN_8O_4S$, MS(ES): 520 (MH^+) 1H -NMR: 1.77 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 3.36 (s, 3H); 3.58 (m, 1H); 3.73 (s, 3H); 4.03 (m, 1H); 4.12 (s, 3H); 4.28 (m, 2H); 7.77 (d, 1H); 8.69 (s, 1H); 12.68 (s, 1H).	中间体 119 和 中间体 81

[0423]

实施例	化合物	数据	原料
104	2-((3S,4R)-4-(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)噻唑-5-甲酸甲酯 	$C_{21}H_{23}ClN_8O_4S$, MS(ES): 520 (MH^+) 1H -NMR: 1.75 (m, 2H); 2.20 (s, 3H); 3.34 (s, 3H); 3.37 (m, 2H); 3.58(m, 1H); 3.60 (s, 3H); 3.72 (s, 3H); 3.96 (m, 1H); 4.25 (m, 2H); 7.75 (d, 1H); 8.01 (s, 1H); 12.67 (s, 1H).	中间体 119 和 中间体 9
105	2-((3S,4R)-4-(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(噻唑-2-基)噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{23}H_{24}ClN_7O_4S$, MS(ES): 531 (MH^+) 1H -NMR: 1.08 (t, 3H); 1.77 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 3.35 (s, 3H); 3.58(m, 1H); 4.10 (q, 2H); 4.28 (m, 2H); 7.76 (d, 1H); 8.71 (m, 1H); 8.67 (m, 1H); 8.84 (m, 1H); 12.68 (s, 1H).	中间体 119 和 中间体 1
106	2-((3S,4R)-4-(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(3-氟吡啶-2-基)噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{24}H_{24}ClFN_6O_4S$, MS(ES): 548 (MH^+) 1H -NMR: 1.03 (t, 3H); 1.75 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 3.34 (s, 3H); 3.36 (m, 2H); 3.56 (m, 1H); 4.02 (m, 3H); 4.26 (m, 2H); 7.56 (m, 1H); 7.80 (m, 2H); 8.46 (d, 1H); 12.68 (s, 1H).	中间体 119 和 中间体 86

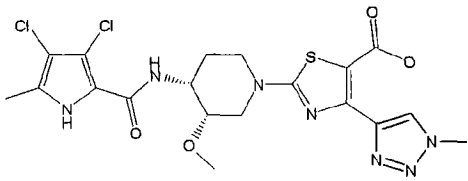
[0424]

实施例	化合物	数据	原料
107	2-((3S,4R)-4-(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(5-甲基吡嗪-2-基)噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{24}H_{26}ClN_7O_4S$, MS(ES): 545 (MH^+)	中间体 119 和 中间体 85
108	2-((3S,4R)-4-(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{23}H_{26}ClN_7O_4S$, MS(ES): 533 (MH^+) 1H -NMR: 1.28 (t, 3H); 1.75 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 3.17 (m, 2H); 3.33 (m, 2H); 3.36 (s, 3H); 3.61 (m, 1H); 3.94 (s, 3H); 4.29 (m, 3H); 7.77 (d, 1H); 8.55 (s, 1H); 9.17 (s, 1H); 12.72 (br, 1H).	中间体 119 和 中间体 12

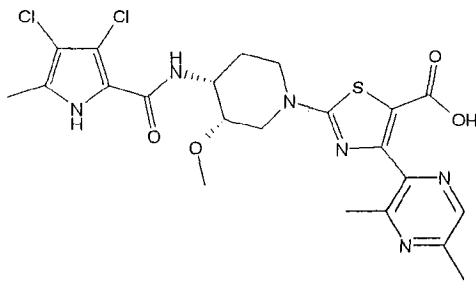
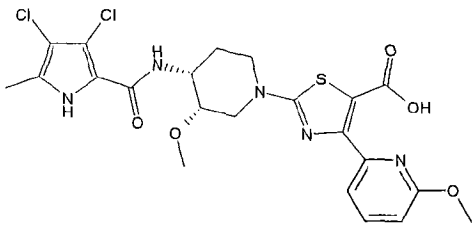
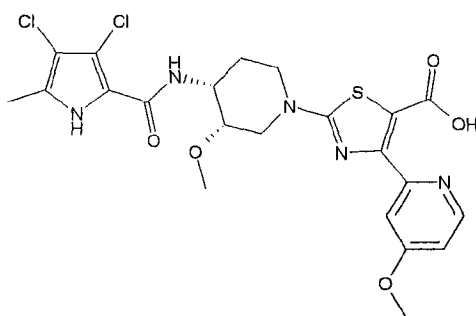
[0425] 实施例 109-125

[0426] 根据实施例 1 所述方法合成以下化合物。

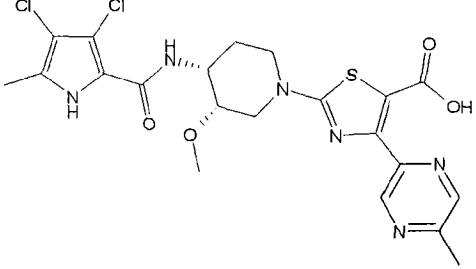
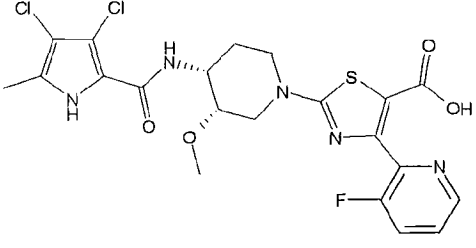
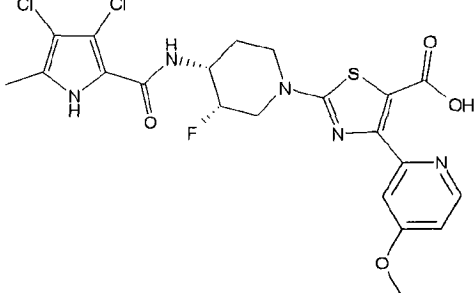
[0427]

实施例	化合物	数据	原料
109	2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻唑-5-甲酸 	$C_{19}H_{21}Cl_2N_7O_4S$, MS(ES): 515 (MH^+) 1H -NMR: 1.77 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 3.27 (m, 2H); 3.39 (s, 3H); 3.58 (m, 1H); 4.03 (m, 1H); 4.15 (s, 3H); 4.29 (m, 2H); 7.18 (d, 1H); 8.70 (s, 1H); 12.17 (s, 1H); 14.15 (s, br, 1H).	实施例 92

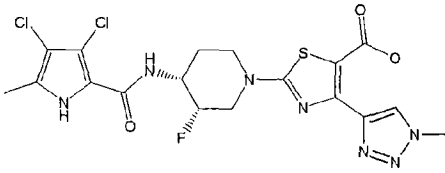
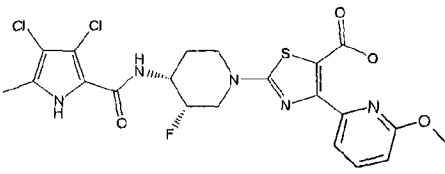
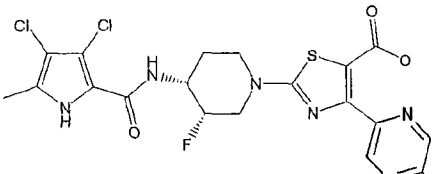
[0428]

实施例	化合物	数据	原料
110	2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(3,5-二甲基吡嗪-2-基)噻唑-5-甲酸 	$C_{22}H_{24}Cl_2N_6O_4S$, MS(ES): 540 (MH ⁺) ¹ H-NMR: 1.77 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 2.31 (s, 3H); 2.46 (s, 3H); 3.27 (m, 2H); 3.37 (s, 3H); 3.58 (s, 3H); 3.58 (m, 1H); 4.03 (m, 1H); 4.29 (m, 2H); 7.18 (d, 1H); 8.44 (s, 1H); 12.16 (s, 1H).	实施例 93
111	2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-5-甲酸 	$C_{22}H_{23}Cl_2N_5O_5S$, MS(ES): 541 (MH ⁺) ¹ H-NMR: 1.77 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 3.30 (m, 1H); 3.40 (s, 3H); 3.40 (m, 1H); 3.58 (m, 1H); 3.99 (s, 3H); 4.27 (m, 2H); 4.40 (m, 1H); 7.17 (d, 1H); 7.18 (d, 1H); 7.97 (d, 1H); 8.10 (t, 1H); 12.16 (s, 1H).	实施例 94
112	2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(4-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-5-甲酸 	$C_{22}H_{23}Cl_2N_5O_5S$, MS(ES): 541 (MH ⁺) for ¹ H-NMR: 1.79 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 3.32 (m, 2H); 3.40 (s, 3H); 3.58 (m, 1H); 3.99 (s, 3H); 4.28 (m, 2H); 4.50 (m, 1H); 7.17 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.89 (s, 1H); 8.62 (d, 1H); 12.16 (s, 1H).	实施例 95

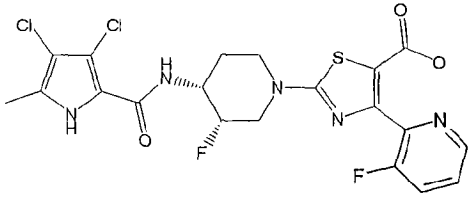
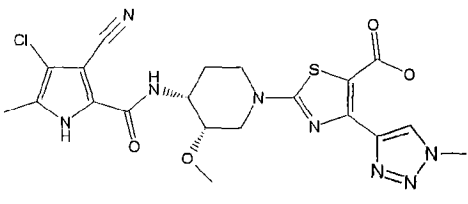
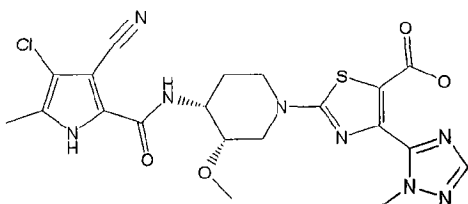
[0429]

实施例	化合物	数据	原料
113	2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(5-甲基吡嗪-2-基)噻唑-5-甲酸 	$C_{21}H_{22}Cl_2N_6O_4S$, MS(ES): 526 (MH ⁺) ¹ H-NMR: 1.77 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 2.61 (s, 3H); 3.40 (s, 3H); 3.38 (m, 2H); 3.59 (m, 1H); 4.00 (m, 1H); 4.29 (m, 1H); 4.46 (m, 1H); 7.16 (d, 1H); 8.68 (s, 1H); 9.29 (s, 1H); 12.14 (s, 1H).	实施例 96
114	2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(3-氟吡啶-2-基)噻唑-5-甲酸 	$C_{21}H_{20}Cl_2FN_5O_4S$, MS(ES): 529 (MH ⁺) ¹ H-NMR: 1.77 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 3.37 (s, 3H); 3.40 (m, 2H); 3.56 (m, 1H); 3.96 (m, 1H); 4.26 (m, 2H); 7.17 (d, 1H); 7.54 (dd, 1H); 7.79 (t, 1H); 8.46 (d, 1H); 12.16 (s, 1H); 12.82 (br, 1H).	实施例 97
115	2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-(3-氟吡啶-2-基)噻唑-5-甲酸 	$C_{21}H_{20}FCl_2N_5O_4S$, MS(ES): 529 (MH ⁺) ¹ H-NMR: 1.77 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 3.40 (m, 2H); 3.37 (s, 3H); 3.56 (m, 1H); 3.96 (m, 1H); 4.26 (m, 2H); 7.17 (d, 1H); 7.54 (t, 1H); 7.75 (t, 1H); 8.46 (s, 1H); 12.16 (s, 1H); 12.82 (br, 1H).	实施例 98

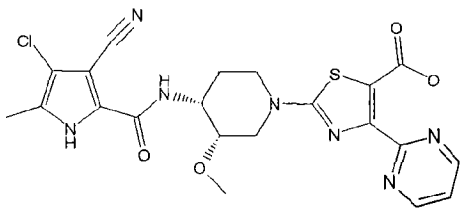
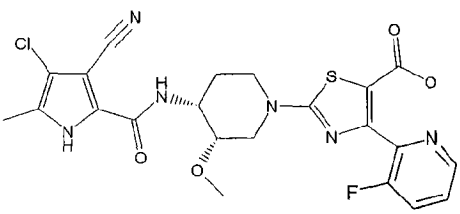
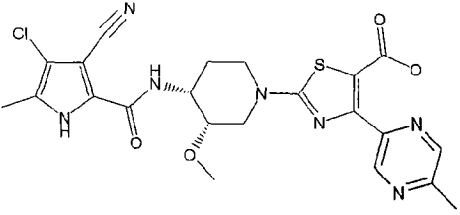
[0430]

实施例	化合物	数据	原料
116	2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻唑-5-甲酸 	$C_{18}H_{18}Cl_2FN_7O_3S$, MS(ES): 503 (MH ⁺) ¹ H-NMR: 1.88 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 3.27 (m, 2H); 3.35 (m, 2H); 3.53 (m, 1H); 3.65 (m, 1H); 4.13 (m, 1H); 4.39 (m, 2H); 4.90~5.06 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 8.70 (s, 1H); 12.10 (s, 1H).	实施例 99
117	2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-5-甲酸 	$C_{21}H_{20}Cl_2FN_5O_4S$, MS(ES): 529 (MH ⁺) ¹ H-NMR: 1.88 (m, 2H); 2.20 (s, 3H); 3.39 (m, 2H); 3.50~3.71 (dd, 1H); 3.97 (s, 3H); 4.14 (m, 1H); 4.43 (m, 2H); 4.92~5.08 (d, 1H); 7.16 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.10 (t, 1H); 12.12 (s, 1H).	实施例 100
118	2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-(5-甲基吡嗪-2-基)噻唑-5-甲酸 	$C_{20}H_{19}Cl_2FN_6O_3S$, MS(ES): 514 (MH ⁺) ¹ H-NMR: 1.89 (m, 2H); 2.20 (s, 3H); 2.61 (s, 3H); 3.41 (m, 1H); 3.50~3.71 (dd, 1H); 4.11 (m, 1H); 4.43 (m, 2H); 4.92~5.08 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 8.68 (s, 1H); 9.25 (s, 1H); 12.10 (s, 1H); 15.64 (s, 1H).	实施例 101

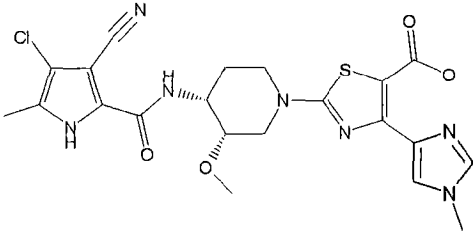
[0431]

实施例	化合物	数据	原料
119	2-((3S,4R)-4-(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-氟哌啶-1-基)-4-(3-氟吡啶-2-基)噻唑-5-甲酸 	$C_{20}H_{17}Cl_2F_2N_5O_3S$, MS(ES): 517 (MH ⁺) ¹ H-NMR: 1.87 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 3.29 (m, 1H); 3.50~3.71 (dd, 1H); 4.01 (m, 1H); 4.32 (m, 2H); 4.89~5.05 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.54 (dd, 1H); 7.76 (t, 1H); 8.46 (d, 1H); 12.13 (s, 1H); 12.88 (br, 1H).	实施例 102
120	2-((3S,4R)-4-(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻唑-5-甲酸 	$C_{20}H_{21}ClN_8O_4S$, MS(ES): 505 (MH ⁺) ¹ H-NMR: 1.74 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 3.50 (s, 3H); 3.58(m, 1H); 4.01 (m, 1H); 4.15 (s, 3H); 4.28 (m, 2H); 7.98 (d, 1H); 8.70 (s, 1H); 13.03 (s, 1H); 14.20 (br, 1H).	实施例 103
121	2-((3S,4R)-4-(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)噻唑-5-甲酸 	$C_{20}H_{21}ClN_8O_4S$, MS(ES): 506 (MH ⁺) ¹ H-NMR DMSO-D6 (DMSO-d ₆) δ: 1.77 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 3.50 (s, 3H); 3.58(m, 1H); 4.01 (m, 1H); 4.08 (s, 3H); 4.28 (m, 2H); 8.05 (d, 1H); 8.25 (s, 1H); 13.16 (s, 1H); 15.47 (br, 1H).	实施例 104

[0432]

实施例	化合物	数据	原料
122	2-((3S,4R)-4-(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(噻唑-2-基)噻唑-5-甲酸 	$C_{21}H_{20}ClN_7O_4S$, MS(ES): 503 (MH ⁺) ¹ H-NMR: 1.76 (m, 2H); 2.20 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 3.50 (s, 3H); 3.60(m, 1H); 3.99 (m, 1H); 4.28 (m, 2H); 7.94 (d, 1H); 8.78 (s, 1H); 8.83 (s, 1H); 9.35 (s, 1H); 12.30 (s, 1H); 15.28 (br, 1H).	实施例 105
123	2-((3S,4R)-4-(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(3-氟吡啶-2-基)噻唑-5-甲酸 	$C_{22}H_{20}FCIN_6O_4S$, MS(ES): 520 (MH ⁺) ¹ H-NMR: 1.75 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 3.36 (s, 3H); 3.58(m, 1H); 3.98 (m, 1H); 4.26 (m, 2H); 7.54 (m, 1H); 7.78 (m, 2H); 8.46 (d, 1H); 12.76 (br, 1H).	实施例 106
124	2-((3S,4R)-4-(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(5-甲基吡啶-2-基)噻唑-5-甲酸 	$C_{22}H_{22}ClN_7O_4S$, MS(ES): 517 (MH ⁺) ¹ H-NMR: 1.75 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 2.60 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 3.35 (s, 3H); 3.50(m, 1H); 3.98 (m, 1H); 4.28 (m, 2H); 7.85 (d, 1H); 8.62 (s, 1H); 9.29 (s, 1H); 12.84 (s, 1H); 15.77 (br, 1H).	实施例 107

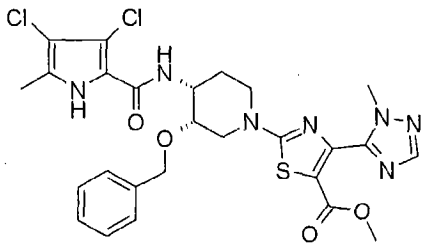
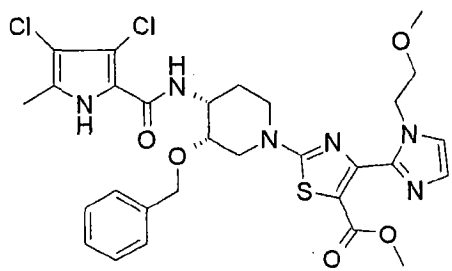
[0433]

实施例	化合物	数据	原料
125	2-((3S,4R)-4-(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)噻唑-5-甲酸 	$C_{21}H_{22}ClN_7O_4S$, MS(ES): 505 (MH^+) 1H -NMR: 1.75 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 3.36 (s, 3H); 3.58(m, 1H); 3.82 (s, 3H); 3.98 (m, 1H); 4.26 (m, 2H); 7.82 (d, 1H); 7.93 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 12.76 (br, 1H).	实施例 108

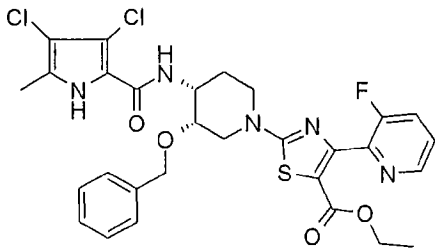
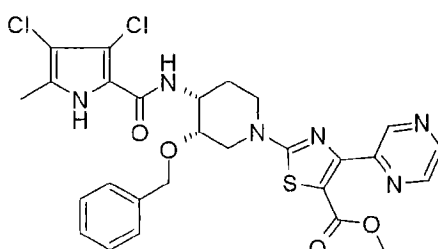
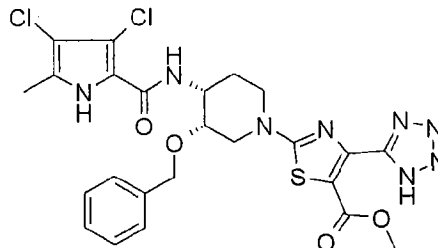
[0434] 实施例 126-140

[0435] 根据实施例 43 所述方法合成以下化合物。

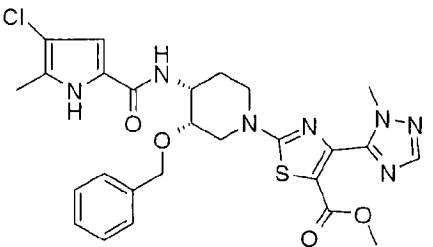
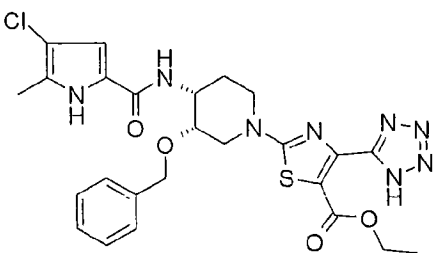
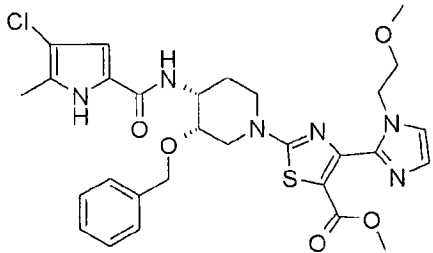
[0436]

实施例	化合物	数据	原料
126	2-[(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]哌啶-1-基]-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	MS(ES): 604. (M+H). 1H NMR: 1.84 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.34 (m, 3H), 3.72 (s, 6H), 4.38 (br s, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.76 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.32 (br s, 5H), 8.02 (s, 1H), 12.18 (s, 1H).	中间体 103 和 中间体 9
127	2-[(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]哌啶-1-基]-4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-2-基]-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	1H NMR: 1.82 (br s, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.46 (t, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.97 (t, 3H), 4.32 (m, 2H), 4.48 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.28 (s, 5H), 12.09 (s, 2H).	中间体 103 和 中间体 8

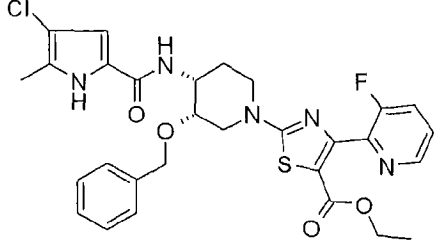
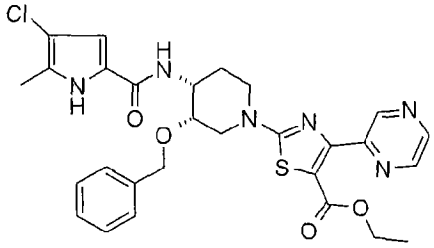
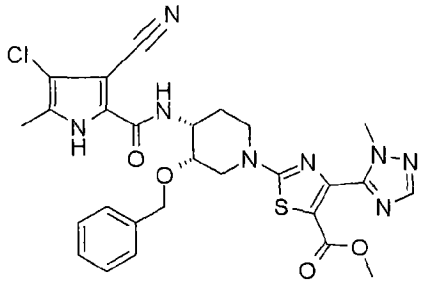
[0437]

实施例	化合物	数据	原料
128	2-[(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]哌啶-1-基]-4-(3-氟吡啶-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	MS(ES): 632 (M+H); ¹ H NMR: 1.15 (t, 3H), 1.87 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 3.87 (s, 1H), 4.08 (q, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.49 (d, 1H), 4.74 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.26 (s, 5H), 7.64 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.18 (s, 1H).	中间体 103 和 中间体 86
129	2-[(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]哌啶-1-基]-4-(吡嗪-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	MS(ES): 615 (M+H); ¹ H NMR: 1.15 (t, 3H), 1.86 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.45 (d, 2H), 3.84 (s, 1H), 4.13 (q, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.55 (d, 1H), 4.79 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.25 (s, 5H), 8.65 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 12.16 (s, 1H).	中间体 103 和 中间体 6
130	2-[(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]哌啶-1-基]-4-(1H-四唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	¹ H NMR: 1.12 (t, 3H), 1.85 (d, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.34 (d, 1H), 3.84 (s, 1H), 4.14 (q, 2H), 4.36 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H), 12.09 (s, 1H).	中间体 103 和 中间体 112

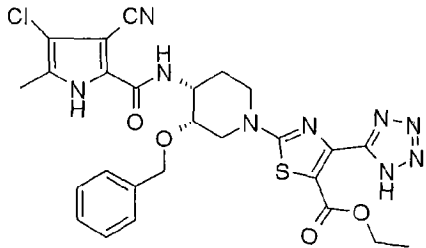
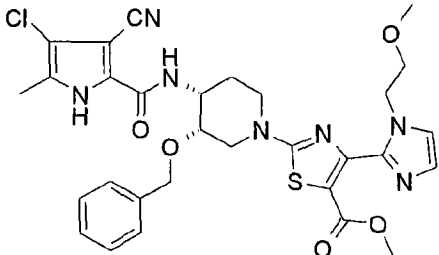
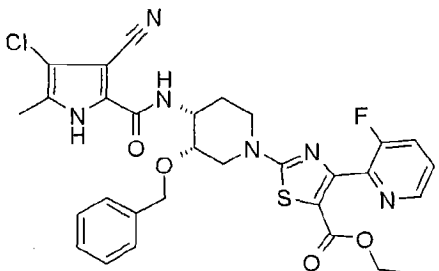
[0438]

实施例	化合物	数据	原料
131	2-[(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-[(4-氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]哌啶-1-基]-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	¹ H NMR: 1.68 (d, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.72 (m, 6H), 3.21 (s, 2H), 4.26 (m, 2H), 4.51 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.21 (d, 3H), 7.31 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 11.62 (s, 2H).	中间体 104 和 中间体 9
132	2-[(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-[(4-氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]哌啶-1-基]-4-(1H-四唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	¹ H NMR: 1.12 (t, 3H), 1.85 (d, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.34 (d, 1H), 3.84 (s, 1H), 4.14 (q, 2H), 4.36 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H), 7.72 (d, 1H), 12.09 (s, 1H). MS(ES): 571 (M+H).	中间体 104 和 中间体 112
133	2-[(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-[(4-氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]哌啶-1-基]-4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-2-基]-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	¹ H NMR: 1.82 (br s, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.46 (t, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.97 (t, 3H), 4.32 (m, 2H), 4.48 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 11.60 (s, 1H).	中间体 104 和 中间体 8

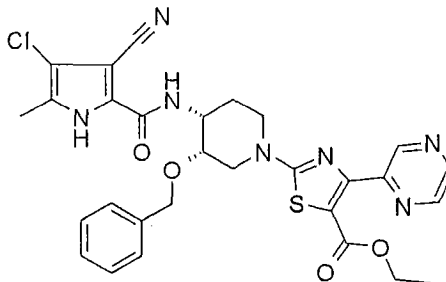
[0439]

实施例	化合物	数据	原料
134	2-[(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-[(4-氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]哌啶-1-基]-4-(3-氟吡啶-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$^1\text{H NMR}$: 1.05 (t, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.71 (s, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.80 (s, 1H), 4.06 (q, 2H), 4.27 (d, 2H), 4.51 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.27 (d, 5H), 7.53 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 8.51 (s, 1H), 11.61 (s, 1H).	中间体 104 和 中间体 86
135	2-[(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-[(4-氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]哌啶-1-基]-4-(吡嗪-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$^1\text{H NMR}$: 1.14 (t, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.71 (s, 1H), 3.42 (d, 2H), 3.80 (s, 1H), 4.15 (q, 2H), 4.35 (m, 3H), 4.48 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.24 (d, 5H), 7.76 (d, 1H), 8.75 (t, 3H), 11.60 (s, 1H).	中间体 104 和 中间体 6
136	2-[(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-[(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]哌啶-1-基]-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	$^1\text{H NMR}$: 1.86 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.58 (m, 4H), 3.72 (s, 6H), 3.85 (s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.67 (d, 1H), 7.19 (s, 3H), 7.28 (s, 2H), 7.74 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 12.58 (s, 1H).	中间体 105 和 中间体 9

[0440]

实施例	化合物	数据	原料
137	2-[(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-[[4-(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]哌啶-1-基]-4-(1H-四唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$^1\text{H NMR}$: 1.12 (t, 3H), 1.85 (d, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.34 (d, 1H), 3.84 (s, 1H), 4.14 (q, 2H), 4.36 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H), 7.72 (d, 1H), 12.09 (s, 1H).	中间体 105 和 中间体 112
138	2-[(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-[[4-(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]哌啶-1-基]-4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-2-基]-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	$^1\text{H NMR}$: 1.82 (br s, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.46 (t, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.97 (t, 3H), 4.32 (m, 2H), 4.48 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.18 (s, 2H), 7.25 (d, 3H), 7.63 (d, 1H), 12.60 (s, 1H).	中间体 105 和 中间体 8
139	2-[(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-[[4-(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]哌啶-1-基]-4-(3-氟吡啶-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$^1\text{H NMR}$: 1.05 (t, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 3.43 (m, 2H), 3.83 (s, 1H), 4.08 (q, 2H), 4.23 (d, 2H), 4.45 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 7.19 (s, 3H), 7.21 (s, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.82 (t, 1H), 8.52 (s, 1H), 12.60 (s, 1H).	中间体 105 和 中间体 86

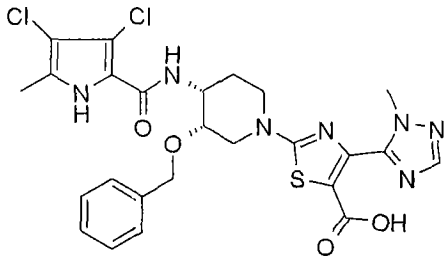
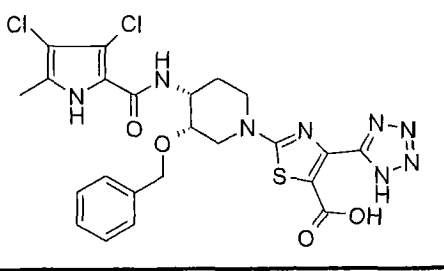
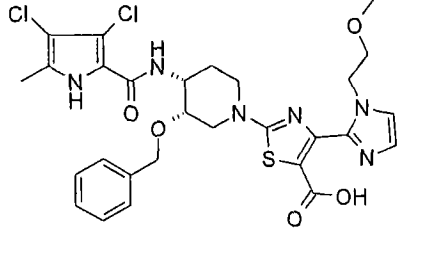
[0441]

实施例	化合物	数据	原料
140	2-[(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-[[4-氯-3-氨基-5-甲基-1H-吡咯-2-基]羰基]氨基]哌啶-1-基]-4-(吡嗪-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	¹ H NMR: 1.09 (t, 3H), 1.79 (d, 1H), 2.00 (d, 1H), 2.23 (s, 3H), 3.43 (d, 2H), 3.84 (br s, 1H), 4.05 (q, 2H), 4.26 (m, 2H), 4.53 (d, 1H), 4.74 (d, 1H), 7.18 (s, 3H), 7.21 (s, 2H), 7.65 (br s, 1H), 8.79 (m, 3H), 12.61 (s, 1H).	中间体 105 和 中间体 6

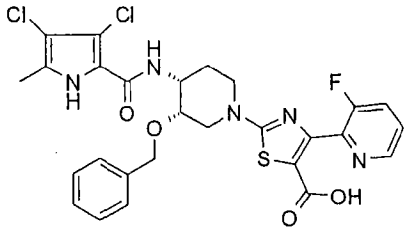
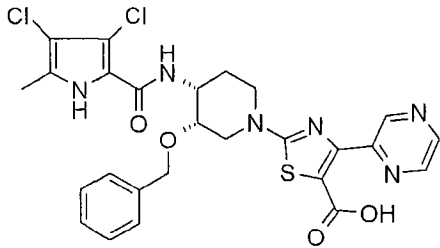
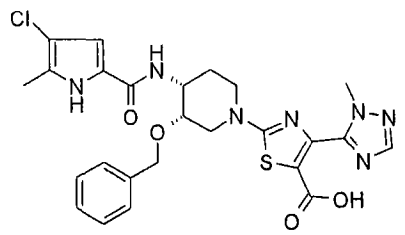
[0442] 实施例 141-155

[0443] 根据实施例 1 所述方法合成以下化合物。

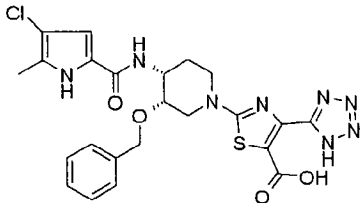
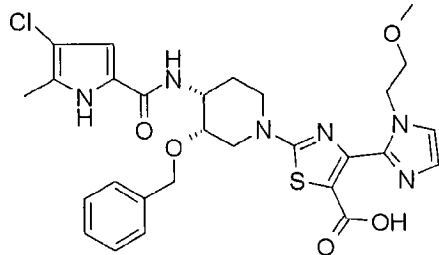
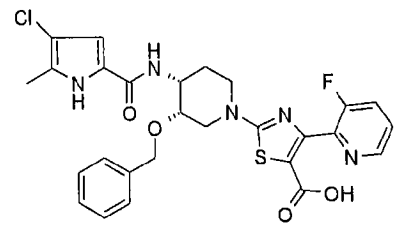
[0444]

实施例	化合物	数据	原料
141	2-[(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]哌啶-1-基]-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 	$^1\text{H NMR}$: 1.79 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.81 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.38 (br s, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 7.18 (s, 3H), 7.29 (s, 3H), 7.29 (s, 3H), 7.97 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 12.96 (br s, 1H).	实施例 126
142	2-[(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]哌啶-1-基]-4-(1H-四唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 	$^1\text{H NMR}$: δ 1.85 (d, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.34 (d, 1H), 3.84 (s, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H), 12.09 (s, 1H).	实施例 130
143	2-[(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]哌啶-1-基]-4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-2-基]-1,3-噻唑-5-甲酸 	$^1\text{H NMR}$: 1.82 (br s, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.46 (t, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.97 (t, 3H), 4.32 (m, 2H), 4.48 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.28 (s, 5H), 12.09 (s, 2H).	实施例 127

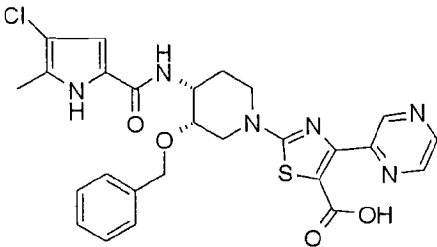
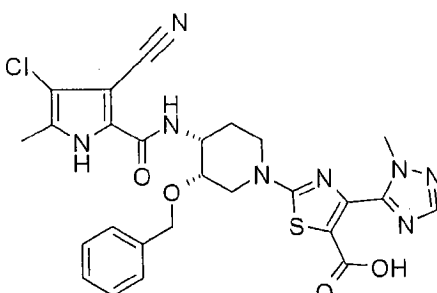
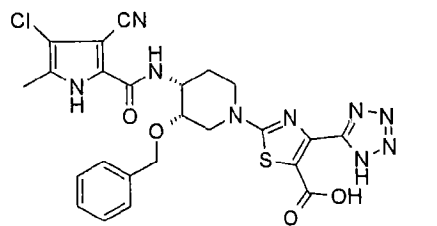
[0445]

实施例	化合物	数据	原料
144	2-[(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]哌啶-1-基]-4-(3-氟吡啶-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 	$^1\text{H NMR}$: 1.81 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.47 (d, 1H), 4.76 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.26 (s, 5H), 7.59 (d, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.12 (s, 1H), 12.84 (br s, 1H).	实施例 128
145	2-[(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]哌啶-1-基]-4-(吡嗪-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 	$^1\text{H NMR}$: 1.82 (m, 2H), 2.18 s, 3H), 3.43 (m, 4H), 3.82 (s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.76 (d, 1H), 7.23 (s, 5H), 7.13 (m, 1H), 8.83 (d, 2H), 9.24 (s, 1H), 12.01 (s, 1H).	实施例 129
146	2-[(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-[(4-氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]哌啶-1-基]-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 	$^1\text{H NMR}$: 1.72 (d, 1H), 2.10 (d, 1H), 2.22 (s, 3H), 3.45 (d, 2H), 3.84 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.31 (br s, 2H), 4.57 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.14 (d, 3H), 7.28 (d, 2H), 7.76 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 11.65 (s, 1H), 15.81 (s, 1H).	实施例 131

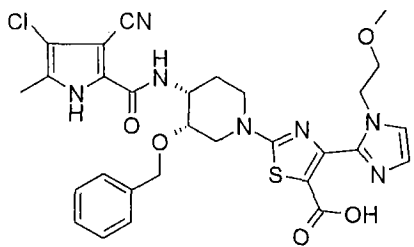
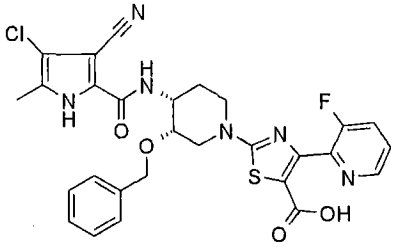
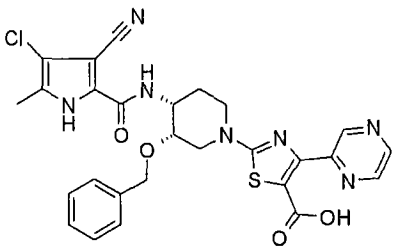
[0446]

实施例	化合物	数据	原料
147	2-[(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-[(4-氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]哌啶-1-基]-4-(1H-四唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 	$^1\text{H NMR}$: 1.85 (d, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.34 (d, 1H), 3.84 (s, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H), 7.72 (d, 1H), 12.09 (s, 1H).	实施例 132
148	2-[(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-[(4-氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]哌啶-1-基]-4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-2-基]-1,3-噻唑-5-甲酸 	$^1\text{H NMR}$: 1.82 (br s, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.46 (t, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.97 (t, 3H), 4.32 (m, 2H), 4.48 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 11.60 (s, 1H).	实施例 133
149	2-[(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-[(4-氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]哌啶-1-基]-4-(3-氟吡啶-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 	$^1\text{H NMR}$: 1.67 (d, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.45 (m, 3H), 3.79 (s, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.51 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.31 (m, 5H), 7.59 (m, 1H), 7.81 (m, 3H), 8.51 (s, 1H), 11.61 (s, 1H), 12.82 (m, 1H).	实施例 134

[0447]

实施例	化合物	数据	原料
150	2-[(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-[[4-氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基]羰基]氨基]哌啶-1-基]-4-(吡嗪-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 	$^1\text{H NMR}$: 1.72 (d, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.45 (m, 3H), 3.84 (s, 1H), 4.02 (br s, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.21 (d, 5H), 7.72 (d, 1H), 8.81 (d, 2H), 9.41 (s, 1H), 11.61 (s, 1H), 15.39 (s, 1H).	实施例 135
151	2-[(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-[[4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-基]羰基]氨基]哌啶-1-基]-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 	$^1\text{H NMR}$: 1.86 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.52 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 4.39 (br s, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.78 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.27 (d, 5H), 7.95 (s, 1H).	实施例 136
152	2-[(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-[[4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-基]羰基]氨基]哌啶-1-基]-4-(1H-四唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 	$^1\text{H NMR}$: 1.85 (d, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.34 (d, 1H), 3.84 (s, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H), 7.72 (d, 1H), 12.09 (s, 1H).	实施例 137

[0448]

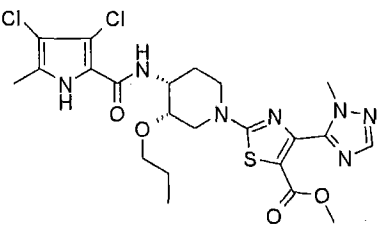
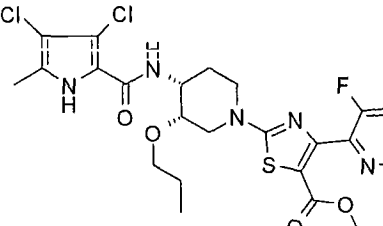
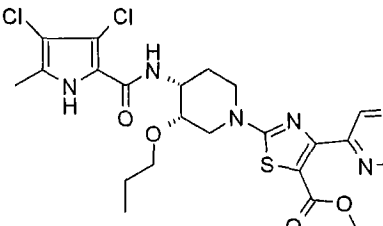
实施例	化合物	数据	原料
153	2-[(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-[(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]哌啶-1-基]-4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-2-基]-1,3-噻唑-5-甲酸 	$^1\text{H NMR}$: 1.82 (br s, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.46 (t, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.97 (t, 3H), 4.32 (m, 2H), 4.48 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.18 (s, 2H), 7.25 (d, 3H), 7.63 (d, 1H), 12.60 (s, 1H).	实施例 138
154	2-[(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-[(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]哌啶-1-基]-4-(3-氟吡啶-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 	$^1\text{H NMR}$: 1.72 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.81 (s, 1H), 4.03 (br s, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.54 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 7.18 (d, 3H), 7.23 (d, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.87 (m, 2H), 8.49 (d, 1H), 12.73 (s, 1H).	实施例 139
155	2-[(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-[(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]哌啶-1-基]-4-(吡嗪-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 	$^1\text{H NMR}$: 1.84 (d, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.84 (s, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.56 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 7.15 (s, 3H), 7.25 (s, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.87 (d, 2H), 9.25 (s, 1H), 12.97 (s, 1H).	实施例 140

[0449] 实施例 156-158

[0450] 根据实施例 43 所述方法合成以下化合物。

[0451]

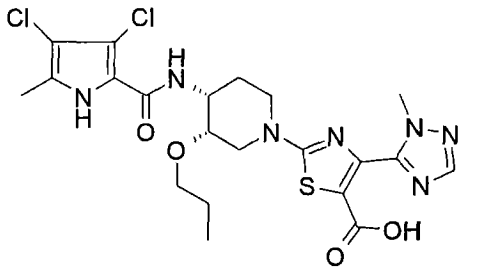
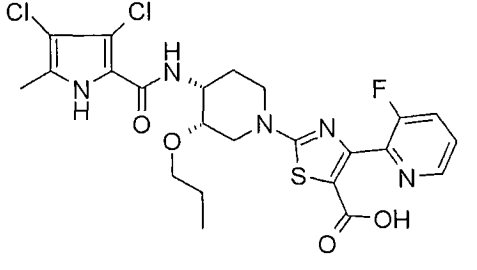
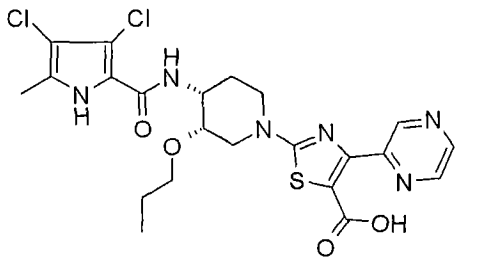
[0452]

实施例	化合物	数据	原料
156	2-[(3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-丙氧基哌啶-1-基]-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 0.81 (t, 3H), 1.47 (m, 2H), 1.79 (br s, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.44 (m, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.91 (br s, 1H), 4.29 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 12.04 (s, 1H).	中间体 115 和 中间体 9
157	2-[(3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-丙氧基哌啶-1-基]-4-(3-氟吡啶-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 0.80 (t, 3H), 1.04 (t, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.78 (br s, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.64 (br s, 1H), 4.05 (q, 2H), 4.29 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.80 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.14 (s, 1H).	中间体 115 和 中间体 86
158	2-[(3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-丙氧基哌啶-1-基]-4-(吡嗪-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 0.80 (t, 3H), 1.04 (t, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.78 (br s, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.39 (m, 5H), 4.10 (q, 2H), 4.25 (br s, 2H), 7.11 (d, 1H), 8.69 (d, 2H), 8.81 (s, 1H), 12.14 (s, 1H).	中间体 115 和 中间体 6

[0453] 实施例 159-161

[0454] 根据实施例 1 所述方法合成以下化合物。

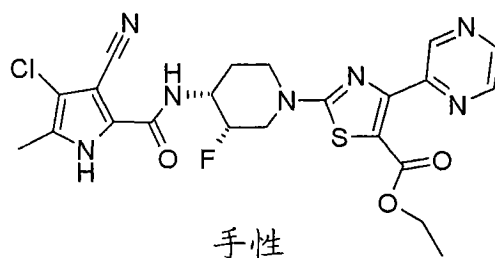
[0455]

实施例	化合物	数据	原料
159	2-[(3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-丙氧基哌啶-1-基]-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 0.81 (t, 3H), 1.47 (m, 2H), 1.79 (br s, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.44 (m, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.91 (br s, 1H), 4.29 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 12.04 (s, 1H).	实施例 156
160	2-[(3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-丙氧基哌啶-1-基]-4-(3-氟吡啶-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 1.04 (t, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.78 (br s, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.64 (br s, 1H), 4.29 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.80 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.14 (s, 1H).	实施例 157
161	2-[(3S,4R)-4-[(3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-丙氧基哌啶-1-基]-4-(吡嗪-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 1.04 (t, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.78 (br s, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.39 (m, 5H), 4.25 (br s, 2H), 7.11 (d, 1H), 8.69 (d, 2H), 8.81 (s, 1H), 12.14 (s, 1H).	实施例 158

[0456] 实施例 162

[0457] 2-[(3S,4R)-4-[(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]-氨基]-3-氟-哌啶-1-基]-4-吡嗪-2-基-噻唑-5-甲酸乙酯

[0458]



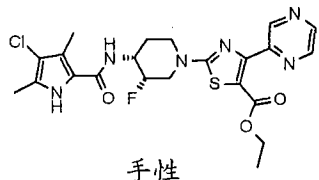
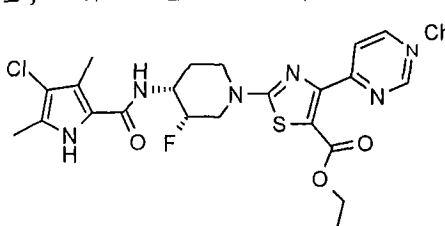
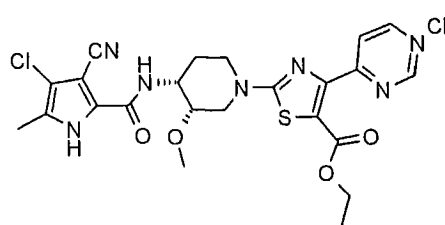
[0459] 在10mL圆底烧瓶中装入在2mL DMF中的4-氯-3-氰基-N-((3S,4R)-3-氟哌啶-4-基)-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺·盐酸盐(WO2006/087543,107mg,0.33mmol)和2-氯-4-(吡嗪-2-基)噻唑-5-甲酸乙酯(中间体116,90mg,0.33mmol)并在室温下搅拌。往其中加入二异丙基乙基胺(0.174mL,1mmol),在60°C下将得到的反应混合物搅拌4小时。通过LCMS和LCMS监测反应混合物,在4小时后数据表明反应完成。将反应混合物真空蒸发并加入冰水。将该混合物超声,将固体沉淀滤除并在高真空下干燥,得到固体状的标题化合物(175mg)。

[0460] $C_{22}H_{25}ClN_7O_3S$, MS(ES^+):518

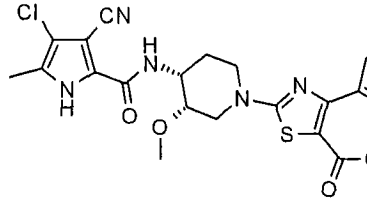
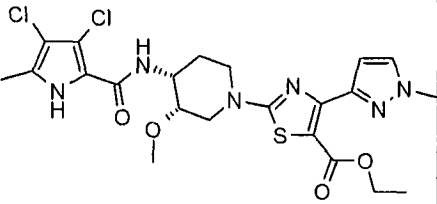
[0461] 实施例163-167

[0462] 采用与实施例162类似的方法用下列原料和对应的氯噻唑制备以下化合物。得到的粗品无需进一步纯化用于下一步。

[0463]

实施例	化合物	m/z (ES ⁺)	原料
163	2-[(3S,4R)-4-[(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧基)-氨基]-3-氟-哌啶-1-基]-4-吡嗪-2-基-噻唑-5-甲酸乙酯  手性	507	中间体 6 和中间体 117
164	2-[(3S,4R)-4-[(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧基)-氨基]-3-氟-哌啶-1-基]-4-嘧啶-4-基-噻唑-5-甲酸乙酯  Ch	507	中间体 2 和中间体 117
165	2-[(3S,4R)-4-[(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-羧基)-氨基]-3-甲氧基-哌啶-1-基]-4-嘧啶-4-基-噻唑-5-甲酸乙酯  Ch	531	中间体 2 和中间体 119
166	2-[(3S,4R)-4-[(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-羧基)-氨基]-3-甲氧基-哌啶-1-基]-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸乙酯	533	中间体 60 和中间体 119

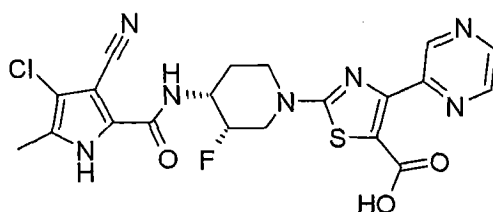
[0464]

			
167	2-((3S,4R)-4-((3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-羰基)-氨基)-3-甲氧基-哌啶-1-基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸乙酯	542	中间体 60 和 N-((3S,4R)-3-甲氧基-哌啶-4-基)-3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺 (WO 2006087543)
			

[0465] 实施例 168

[0466] 2-((3S,4R)-4-((4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-羰基)-氨基)-3-氟-哌啶-1-基)-4-吡嗪-2-基-噻唑-5-甲酸

[0467]



手性

[0468] 往搅拌的 2-((3S,4R)-4-((4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺基)-3-氟哌啶-1-基)-4-(吡嗪-2-基)噻唑-5-甲酸乙酯 (实施例 162, 142mg, 0.27mmol) 在 THF (8mL) 和 MeOH (2mL) 中的溶液中加入氢氧化钾一水合物 (131mg, 5.48mmol) 在水 (1mL) 中的溶液并将所得溶液在 60°C 下搅拌过夜。将反应混合物浓缩并溶解在水 (5mL) 中。该溶液用 6N 盐酸酸化, 收集形成的沉淀, 用水洗涤并在高真空下干燥 (82mg, 61.1%)。

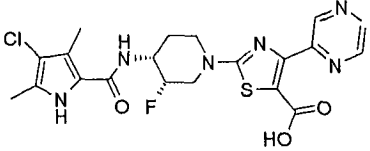
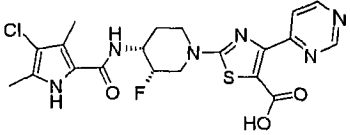
[0469] $C_{20}H_{17}ClN_7O_3S$, MS (ES⁺): 490

[0470] 1H NMR [DMSO-d₆]: δ 1.85-1.95 (m, 2H); 2.20 (s, 3H); 3.50-3.60 (m, 2H); 4.15 (d, 1H); 4.25-4.43 (m, 2H); 4.90-5.10 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.90 (d, 2H); 9.30 (s, 1H); 13.0 (bs, 1H); 15.15 (bs, 1H);

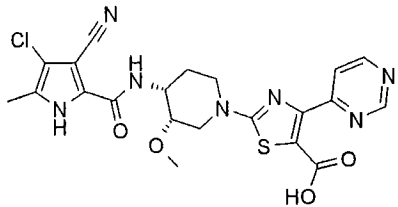
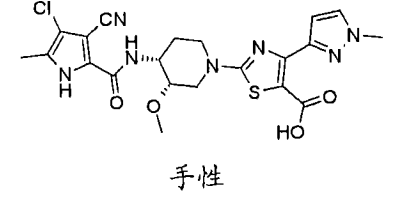
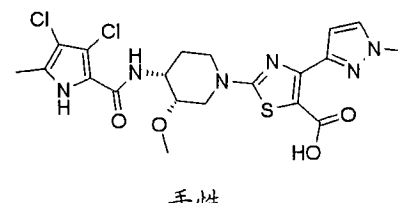
[0471] 实施例 169-173

[0472] 通过与实施例 168 类似的方法由下表所给的原料合成以下化合物。

[0473]

实施例	化合物	M/Z	¹ H NMR (300MHz) (δ)	原料
169	<p>2-[(3S,4R)-4-[(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-氟哌啶-1-基]-4-吡嗪-2-基-1,3-噻唑-5-甲酸</p>  <p>手性</p>	479	¹ H NMR [DMSO-d ⁶]: δ 1.80 -1.95(m,2H); 2.17(s,3H); 2.21(s,3H); 3.35-3.42(m,1H); 3.50-3.70(m,2H); 4.15(d,1H); 4.25-4.47(m,2H); 4.90-5.05(d,1H); 7.45(d,1H); 8.85(d,2H); 9.30(s,1H); 11.35(bs,1H); 15.10(bs,1H);	实施例 163
170	<p>2-[(3S,4R)-4-[(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-氟哌啶-1-基]-4-噻唑-4-基-1,3-噻唑-5-甲酸</p>  <p>手性</p>	479	¹ H NMR [DMSO-d ⁶] δ: 1.79 -1.91(m,2H); 2.15(d,6H); 3.35-3.42(m,1H); 3.50-3.70(m,2H); 4.15(d,1H); 4.25-4.47(m,2H); 4.85-5.05(d,1H); 7.40(d,1H); 8.25(d,2H); 9.10(d,2H); 9.40(s,1H); 11.30(bs,1H);	实施例 164

[0474]

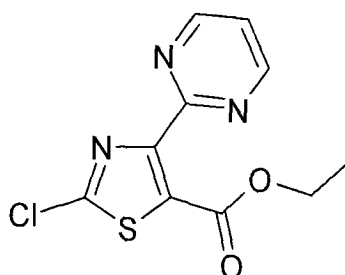
171	<p>2-[(3S,4R)-4-[[[4-氯-3-氨基-5-甲基-1H-吡咯-2-基]羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-噻唑-4-基-1,3-噻唑-5-甲酸</p>  <p>手性</p>	502	<p>^1HNMR [DMSO-d_6] δ: 1.75-1.90(m, 2H);2.20(s, 3H);3.25 (s,3H);3.40-3.50 (m, 2H);3.60 (s, 1H);4.05 (bs, 1H);4.25-4.47 (m, 2H);7.75(d, 1H);8.30(d, 2H);9.15(d, 1H);9.35(s, 1H) 12.65(bs, 1H);</p>	实施例 165
172	<p>2-[(3S,4R)-4-[[[4-氯-3-氨基-5-甲基-1H-吡咯-2-基]羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,3-噻唑-5-甲酸</p>  <p>手性</p>	504	<p>^1HNMR [DMSO-d_6] δ: 1.75-1.90(m, 2H);2.20(s, 3H);3.35 -3.50 (m, 5H);3.60 (s, 1H);3.90-4.0 (m, 4H);4.25-4.45 (m, 2H);6.85(s, 1H);7.82(d, 1H);7.95(s, 1H);12.75(bs, 1H);</p>	实施例 166
173	<p>2-[(3S,4R)-4-[[[3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基]羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基]-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,3-噻唑-5-甲酸</p>  <p>手性</p>	513	<p>^1HNMR [DMSO-d_6] δ: 1.75-1.85(m,2H);2 .20(s,3H);3.25(s,3 H);3.30-3.40(m,2 H);3.60(s,1H);3.9 5-4.0(m,4H);4.25- 4.45(m,2H);6.80(s ,1H);7.15(d,1H);7. 95(s,1H);12.10(bs, 1H); 15.0(bs,1H);</p>	实施例 167

[0475] 原料的制备

[0476] 中间体 1

[0477] 2-氯-4-噻唑-2-基-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯

[0478]



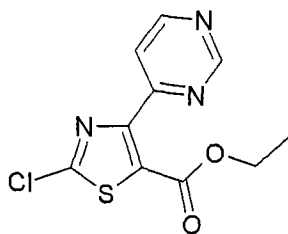
[0479] 将2-氨基-4-噻唑-2-基-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯(中间体23;0.55g,2.2mmol)悬浮在冰乙酸(20ml)和浓HCl(30ml)中。将该溶液冷却至0℃并往该溶液中滴加在水中的亚硝酸钠(15ml)。在0℃下搅拌10分钟后,将该反应缓慢升至室温并搅拌1小时。一旦LCMS监测反应完成,滴加脲(0.25g)在水(10ml)中的溶液。在室温搅拌30分钟后,减压除去溶剂。将残余物在饱和NaHCO₃(水溶液)和EtOAc间分配。用EtOAc(x3)萃取,经MgSO₄干燥并浓缩,得到橙色油状物(0.20g),其无需纯化使用。C₁₀H₈ClN₃O₂S, MS(ES)(M+H)⁺:270.

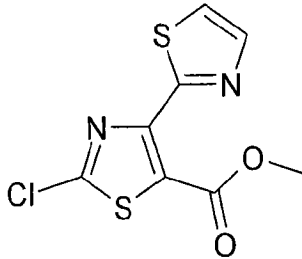
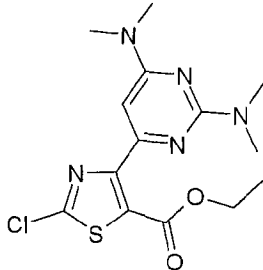
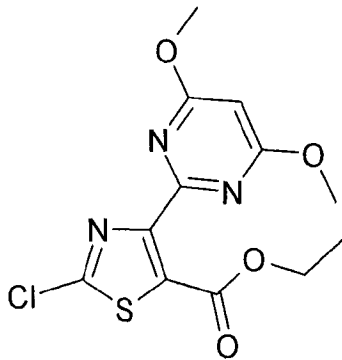
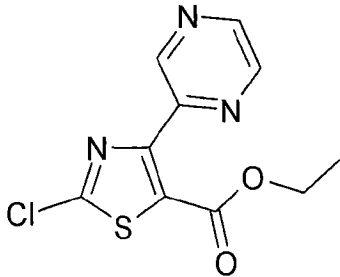
[0480] 中间体2-12

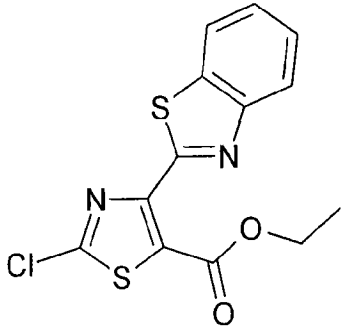
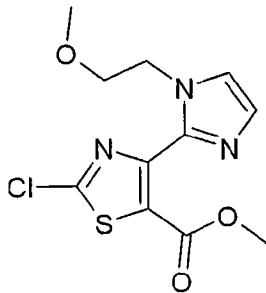
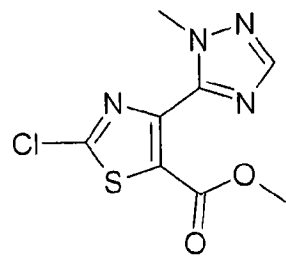
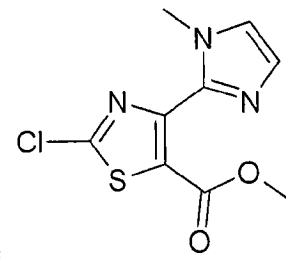
[0481] 通过中间体1中所述方法由所示原料制备以下中间体。

[0482]

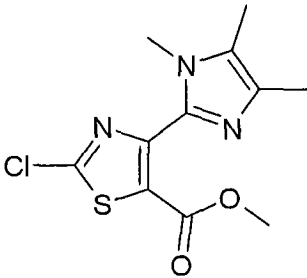
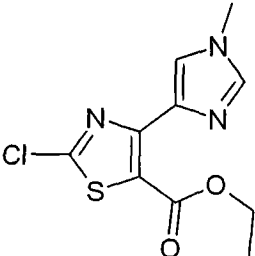
中间体	化合物	数据	原料
2	2-氯-4-噻唑-4-基-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯	C ₁₀ H ₈ ClN ₃ O ₂ S, MS(ES)(M+H) ⁺ : 271 NMR: 1.19 (t, 3H), 4.24 (q, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.98 (d, 2H), 9.29 (s, 1H)	中间体24



中间体	化合物	数据	原料
3	2'-氯-2,4'-联-1,3-噻唑-5'-甲酸甲酯 	$C_8H_5ClN_2O_2S_2$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 261 NMR: 3.84 (s, 3H), 8.02 (m, 2H)	中间体 25
4	4-[2,6-双(二甲基氨基)嘧啶-4-基]-2-氯-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{14}H_{18}ClN_5O_2S$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 356 NMR: 1.21 (t, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 4.25 (q 2H), 6.45 (s, 1H)	中间体 26
[0483] 5	2-氯-4-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{12}H_{12}ClN_3O_4S$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 330 NMR: 1.14 (t, 3H), 3.89 (s, 6H), 4.21 (q, 2H), 6.37 (s, 1H)	中间体 27
6	2-氯-4-吡嗪-2-基-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{10}H_8ClN_3O_2S$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 270 NMR: 1.16 (t, 3H), 4.22 (q, 2H), 8.76 (m, 2H), 9.03 (s, 1H)	中间体 28

中间体	化合物	数据	原料
7	4-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-氯-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{13}H_9ClN_2O_2S_2$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 325 NMR: 1.27 (t, 3H), 4.34 (q, 2H), 7.59 (m, 2H), 8.08 (d, 1H), 8.22 (d, 1H),	中间体 29
8	2-氯-4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-2-基]-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	$C_{11}H_{12}ClN_3O_3S$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 302 NMR: 3.34 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.22 (m, 2H), 7.24 (s, 2H).	中间体 19
9	2-氯-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	$C_8H_7ClN_4O_2S$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 259 NMR: 3.92 (s, 6H), 8.04 (s, 1H).	中间体 20
10	2-氯-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	$C_9H_8ClN_3O_2S$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 258 NMR: 3.73 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.21 (s, 1H).	中间体 16

[0484]

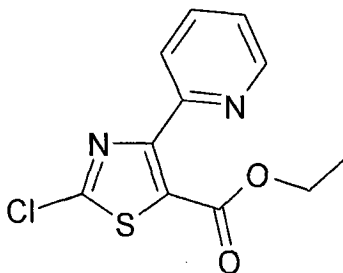
中间体	化合物	数据	原料
11	2-氯-4-(1,4,5-三甲基-1H-咪唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	$C_{11}H_{12}ClN_3O_2S$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 286 NMR: 2.03 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 7.90 (s, 2H).	中间体 21
12	2-氯-4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{10}H_{10}ClN_3O_2S$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 272 NMR: 1.42 (t, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.35 (q, 2H), 7.50 (s, 1H), 8.21 (s, 1H).	中间体 22

[0485]

[0486] 中间体 13

[0487] 2-氯-4-吡啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯

[0488]

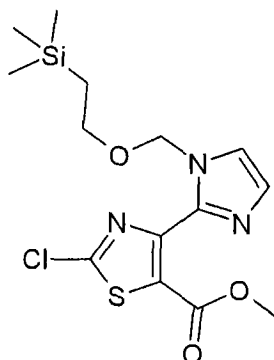


[0489] 往 2-氧代-4-吡啶-2-基-2,3-二氢-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 (0.42g, 1.7mmol) 在纯净的磷酸氯 (5ml) 中的溶液中加入吡啶并将该反应加热至回流。在 3 小时后, LCMS 表明转化完成。将反应混合物浓缩来除去磷酸氯。残余物用水稀释并用 EtOAc 萃取 3 次, 经 $MgSO_4$ 干燥并浓缩, 得到褐色油状物 (0.35g)。 $C_{11}H_9ClN_2O_2S$, MS(ES) (M+H)⁺: 269; NMR: 1.16 (t, 3H), 4.21 (q, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.96 (t, 1H), 8.65 (d, 1H)

[0490] 中间体 14

[0491] 2-氯-4-(1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯

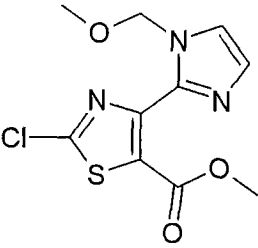
[0492]



[0493] 在室温下,往 1.5g(4.2mmol)2-氨基-4-(1-([2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯(中间体 17)和 900mgCuCl₂ 在 30ml CH₃CN 中的混合物中滴加亚硝酸叔丁酯(0.81ml,6.25mmol)。在搅拌 1 小时后,该混合物用 NaHSO₃(水溶液)猝灭并用水稀释,随后用 EtOAc 萃取两次。EtOAc 萃取液用盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并浓缩,得到油状物,其经硅胶色谱纯化(100% DCM 随后至 90% EtOAc/DCM 的梯度洗脱),得到 800mg 固体:C₁₄H₂₀N₃O₃SSi,MS(ES)(M+H)⁺:374;NMR:-0.13(s,9H),0.75(m,2H),3.32(m,4H),3.87(s,3H),5.32(s,2H),6.04(s,2H)。

[0494] 中间体 15

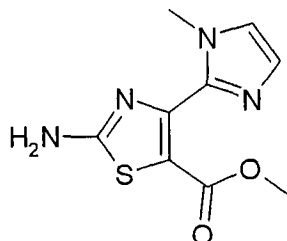
[0495] 通过与中间体 14 类似的方法由下表所给原料合成以下中间体。

中间体	化合物	数据	原料
[0496] 15	2-氯-4-[1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	C ₁₀ H ₁₀ ClN ₃ O ₃ S, MS(ES)(M+H) ⁺ : 269 NMR: 3.22 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 7.32 (s, 2H).	中间体 18

[0497] 中间体 16

[0498] 2-氨基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯

[0499]



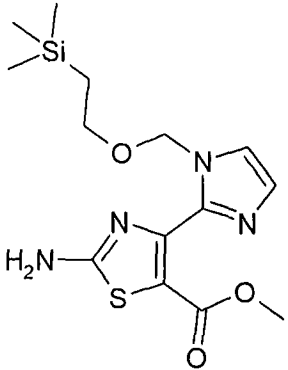
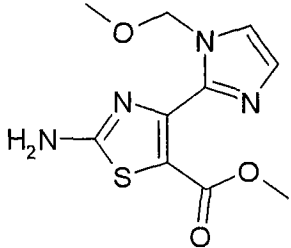
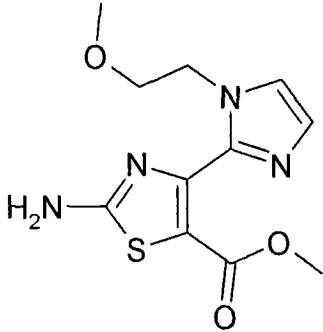
[0500] 往 7.52g(41mmol)3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-3-氧代丙酸甲酯(中间体 48)和 7.5g Amberlyst-15 树脂在 400ml EtOAc 中的混合物中加入 N-碘代琥珀酰亚胺(9.3g,

41mmol), 随后在室温下搅拌 1 小时。将树脂滤出并用 EtOAc 冲洗。将溶剂从滤液中除去, 将树脂置于乙醚中。将不溶性物质滤除并另用乙醚冲洗。将溶剂从滤液中除去, 将残余物溶解在 200ml MeOH 中, 随后加入 4.7g (62mmol) 硫脲。在回流下将该混合物加热 1 小时。将溶剂除去, 残余物置于 Na_2CO_3 水溶液。通过过滤收集不溶性物质并用水充分洗涤。将该固体真空干燥, 得到 4.51g 产物: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, MS (ES) (M+H)⁺: 239; NMR: 3.48 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.98 (s, 2H).

[0501] 中间体 17-22

[0502] 通过与中间体 16 类似的方法由下表所给原料合成以下中间体。

[0503]

中间体	化合物	数据	原料
17	2-氨基-4-(1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	$C_{14}H_{22}N_4O_3SSi$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 355 NMR: -0.14 (s, 9H), 0.67 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.95 (s, 2H).	中间体 45
18	2-氨基-4-[1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	$C_{10}H_{12}N_4O_3S$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 269 NMR: 3.23 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.51 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.44 (s, 2H).	中间体 46
19	2-氨基-4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-2-基]-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	$C_{11}H_{14}N_4O_3S$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 283 NMR: 3.22 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.32 (m, 2H), 7.91 (s, 2H), 8.41 (s, 2H).	中间体 47

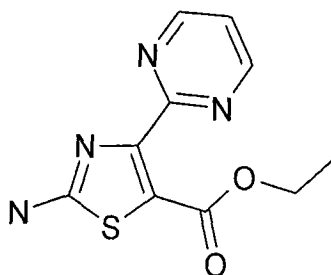
[0504]

中间体	化合物	数据	原料
20	2-氨基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯	$C_8H_9N_5O_2S$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 240 NMR: 3.61 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 7.96 (s, 1H), 8.10 (s, 2H).	中间体 44
21	2-氨基-4-(1,4,5-三甲基-1H-咪唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯	$C_9H_{10}N_4O_2S$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 267 NMR: 2.01 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 7.89 (s, 2H).	中间体 49
22	2-氨基-4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯	$C_{10}H_{12}N_4O_2S$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 253 NMR: 1.15 (t, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.95 (s, 1H).	中间体 43

[0505] 中间体 23

[0506] 2-氨基-4-咪唑-2-基-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯

[0507]



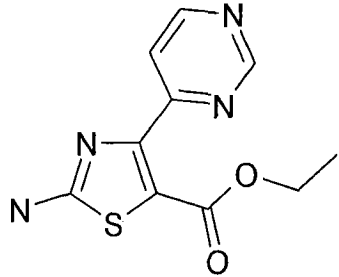
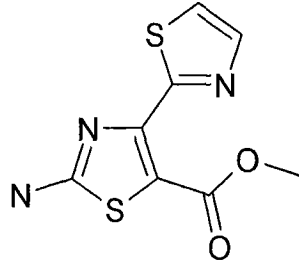
[0508] 在回流下将 2-碘-3-氧代-3-咪唑-2-基丙酸乙酯 (中间体 30 ;1.73g, 5.4mmol) 和硫脲 (0.62g, 8.1mmol) 在 EtOH 中的混合物加热 1 小时。在冷却至室温后, 将该反应浓缩。将残余物悬浮在水中并用饱和 Na_2CO_3 水溶液碱化。将得到的沉淀滤除, 滤液用 EtOAc (x3) 萃

取。有机萃取液用 $MgSO_4$ 干燥并浓缩,得到橙色油状物 (0.55g, 41%)。 $C_{10}H_{10}N_4O_2S$, MS(ES) $(M+H)^+$: 251; NMR: 0.97 (t, 3H), 3.95 (q, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 9.05 (d, 1H).

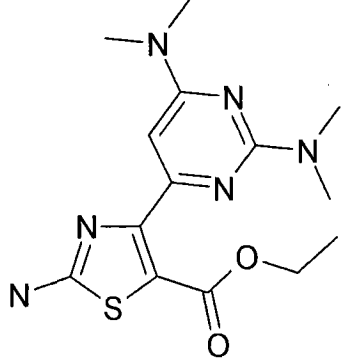
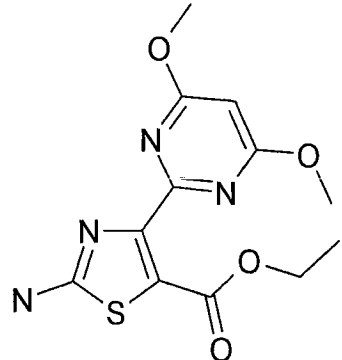
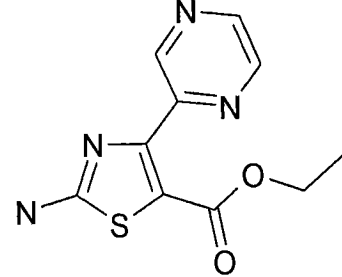
[0509] 中间体 24-29

[0510] 通过中间体 23 所述方法由所示原料制备以下中间体。

[0511]

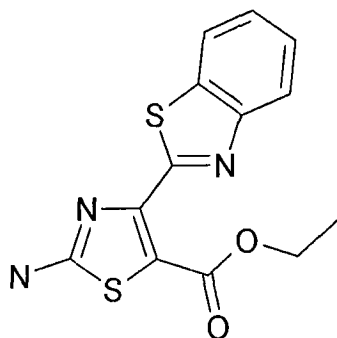
中间体	化合物	数据	原料
24	2-氨基-4-嘧啶-4-基-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{10}H_{10}N_4O_2S$, MS(ES) $(M+H)^+$: 251 NMR: 1.08 (t, 3H), 4.05 (q, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.98 (s, 2H), 8.86 (d, 1H), 9.21 (s, 1H)	中间体 31
25	2'-氨基-2,4'-联-1,3-噻唑-5'-甲酸甲酯 	$C_8H_7N_3O_2S_2$, MS(ES) $(M+H)^+$: 242 NMR: 3.67 (s, 3H), 7.86 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.92 (s, 2H)	中间体 32

[0512]

中间体	化合物	数据	原料
26	2-氨基-4-[2,6-双(二甲基氨基)嘧啶-4-基]-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{14}H_{20}N_6O_2S$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 337 NMR: 1.22 (t, 3H), 3.19 (s, 12H), 4.21 (q, 2H), 6.75 (s, 1H), 8.21 (s, 2H)	中间体 33
27	2-氨基-4-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{12}H_{14}N_4O_4S$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 311 NMR: 1.02 (t, 3H), 3.86 (s, 6H), 4.03 (q, 2H), 6.27 (s, 1H), 7.94 (s, 2H)	中间体 34
28	2-氨基-4-吡嗪-2-基-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{10}H_{10}N_4O_2S$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 251 NMR: 1.07 (t, 3H), 4.04 (q, 2H), 7.99 (s, 2H), 8.65 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.81 (s, 1H)	中间体 35

[0513]

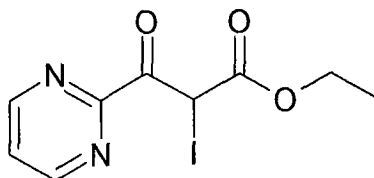
中间体	化合物	数据	原料
29	2-氨基-4-(1,3-苯并噻唑-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯	$C_{13}H_{11}N_3O_2S_2$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 306 NMR: 1.16 (t, 3H), 4.15 (q, 2H), 7.51 (m, 2H), 8.06 (m, 3H), 8.12 (d, 1H)	中间体 36



[0514] 中间体 30

[0515] 2-碘-3-氧代-3-吡啶-2-基丙酸乙酯

[0516]

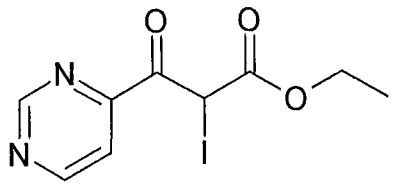
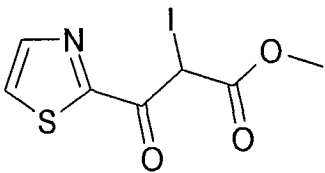
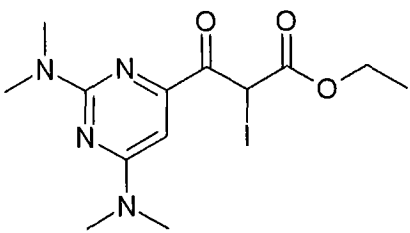
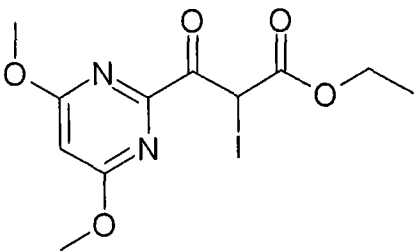
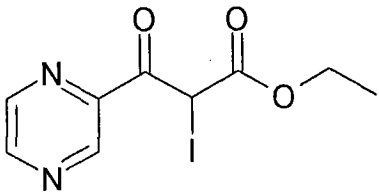


[0517] 往 3-氧代-3-吡啶-2-基丙酸乙酯 (中间体 37; 1.19g, 6.1mmol) 在 EtOAc 中的悬浮液中加入 N-碘代琥珀酰亚胺 (1.38g, 6.1mmol) 和 Amberlyst-15 树脂 (1.19g)。在室温下搅拌 30 分钟后, LCMS 显示有所需化合物和双碘化产物的混合物。(注意:一旦即对反应物进行处理。过长的反应时间导致分解)。将反应混合物过滤除去 Amberlyst-15 树脂。将滤液浓缩成橙色油状物, 随后将其悬浮在乙醚中。将得到的沉淀滤出并用乙醚洗涤。将滤液浓缩成橙色油状物 (1.73g, 89%)。C₉H₉IN₂O₃, MS(ES) (M+H)⁺: 321.

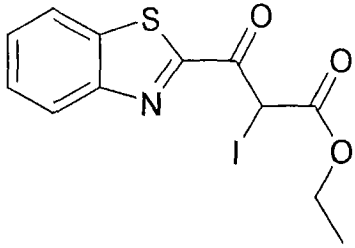
[0518] 中间体 31-36

[0519] 通过中间体 30 中所述方法由所示原料制备以下中间体。

[0520]

中间体	化合物	数据	原料
31	2-碘-3-氧代-3-咪啉-4-基丙酸乙酯 	$C_9H_9IN_2O_3$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 321 NMR: 1.11 (t, 3H), 4.12 (q, 2H), 6.41 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 9.16 (d, 1H), 9.42 (s, 1H)	中间体 38
32	2-碘-3-氧代-3-(1,3-噻唑-2-基)丙酸甲酯 	$C_7H_6INO_3S$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 312	中间体 50
33	3-[2,6-双(二甲基氨基)咪啉-4-基]-2-碘-3-氧代丙酸乙酯 	$C_{13}H_{19}IN_4O_3$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 407 NMR: 1.19 (t, 3H), 3.06 (s, 6H), 3.17 (s, 6H), 4.09 (q, 2H), 6.41 (s, 1H)	中间体 39
34	3-(4,6-二甲氧基咪啉-2-基)-2-碘-3-氧代丙酸乙酯 	$C_{11}H_{13}IN_2O_5$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 381	中间体 40
35	2-碘-3-氧代-3-吡嗪-2-基丙酸乙酯 	$C_9H_9IN_2O_3$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 321	中间体 41

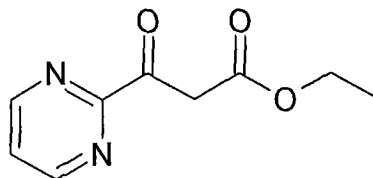
[0521]

中间体	化合物	数据	原料
36	3-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-碘-3-氧代丙酸乙酯 	$C_{12}H_{10}INO_3S$, $(M+H)^+$: 376	MS(ES) 中间体 42

[0522] 中间体 37

[0523] 3-氧代-3-咪唑啉-2-基丙酸乙酯

[0524]

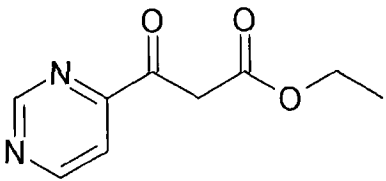
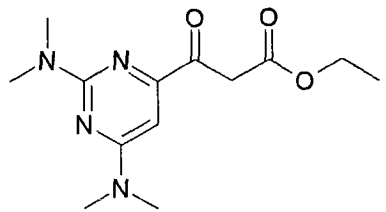
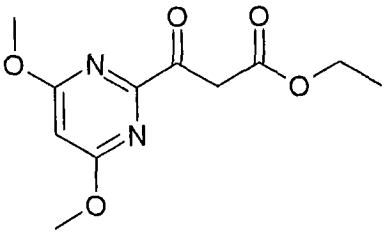
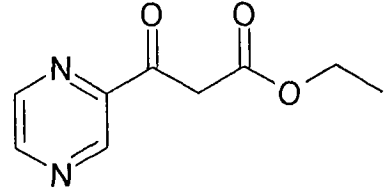


[0525] 往咪唑啉-2-甲酸 (0.99g, 7.98mmol) 在无水 THF (20ml) 中的溶液中加入羰基二咪唑 (1.55g, 9.57mmol) 并在回流下将该悬浮液加热 2 小时。随后将该混合物冷却至室温并无需处理或纯化使用。在单独的烧瓶中, 将丙二酸单乙酯 (0.94ml, 7.98mmol) 悬浮在无水 THF (20ml) 中并冷却至 0°C。滴加甲基溴化镁 (5.32ml, 15.96mmol, 3.0M, 在乙醚中)。在 0°C 下搅拌 20 分钟, 缓慢加早先制备的粗制 imidazolide 溶液。随后在回流下将该反应加热过夜。在冷却至室温后, 反应混合物用水稀释并用浓 HCl 酸化至 pH5。该溶液用 EtOAc (x3) 萃取, 经 $MgSO_4$ 干燥并浓缩, 得到黄色油状物 (1.19g, 77%)。NMR 表明为 2 : 1 酮 : 烯醇形式的混合物。 $C_9H_{10}N_2O_3$, MS (ES) $(M+H)^+$: 195; NMR : 1.13-1.29 (t, 3H), 4.05-4.28 (q, 2H), 4.18 (s, 2H), 7.62-7.76 (t, 1H), 8.95-9.06 (d, 2H), 11.79 (s, 4H)

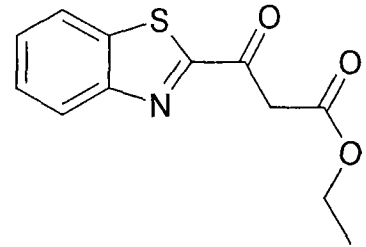
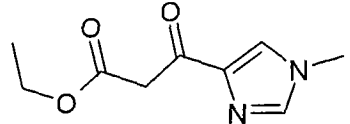
[0526] 中间体 38-43

[0527] 通过中间体 37 中所述方法由所示原料制备以下中间体。

[0528]

中间体	化合物	数据	原料
38	3-氧代-3-咪唑-4-基丙酸乙酯 	$C_9H_{10}N_2O_3$, MS(ES) (M+H) ⁺ :195 NMR: 1.14 (t, 3H, 2/3) 1.28 (t, 3H, 1/3) 4.17 (q, 2H, 2/3) 4.19 (s, 2H), 4.25 (q, 2H, 1/3) 6.34 (s, 1H, 1/3) 7.91 (d, 1H 1/3) 7.95 (d, 1H, 2/3) 9.04 (d, 1H, 1/3) 9.15 (d, 1H, 2/3) 9.30 (s, 1H, 1/3) 9.43 (s, 1H, 2/3) 12.03 (s, 1H, 2/3)	咪唑-4-甲酸
39	3-[2,6-双(二甲基氨基)咪唑-4-基]-3-氧代丙酸乙酯 	$C_{13}H_{20}N_4O_3$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 281 NMR: 1.19 (t, 3H), 3.06 (s, 6H), 3.08 (s, 6H), 3.92 (s, 2H), 4.09 (q, 2H), 6.35 (s, 1H)	2,6-双(二甲基氨基)咪唑-4-甲酸
40	3-(4,6-二甲氧基咪唑-2-基)-3-氧代丙酸乙酯 	$C_{11}H_{14}N_2O_5$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 255	4,6-二甲氧基咪唑-2-甲酸
41	3-氧代-3-吡嗪-2-基丙酸乙酯 	$C_9H_{10}N_2O_3$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 195 NMR: 1.15 (t, 3H), 4.11 (q, 2H), 4.18 (s, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.17 (s, 1H)	吡嗪-2-甲酸

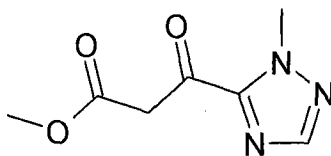
[0529]

中间体	化合物	数据	原料
42	3-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3-氧代丙酸乙酯 	$C_{12}H_{11}NO_3S$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 250 NMR: 1.17 (t, 3H), 4.15 (q, 2H), 4.32 (s, 2H), 7.68 (m, 2H), 8.27 (m, 2H)	1,3-苯并噻唑-2-甲酸
43	3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-3-氧代丙酸乙酯 	NMR: 1.25 (t, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 4.18 (q, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.57 (s, 1H).	1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸

[0530] 中间体 44

[0531] 3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-氧代丙酸甲酯

[0532]

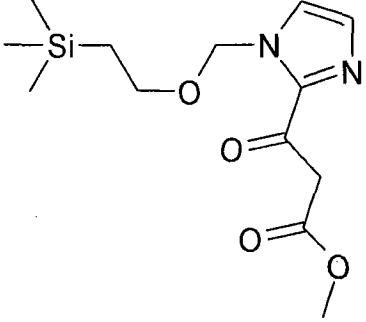
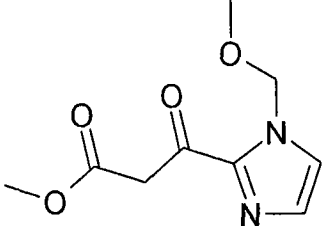
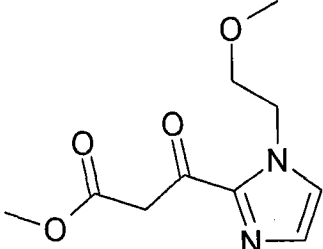


[0533] 往 6.18g(34.5mmol)1-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)乙酮(Ohta, S.; Kawasaki, I.; Fukuno, A.; Yamashita, M.; Tada, T.; Kawabata, T. Chem. Pharm. Bull. (1993), 41(7), 1226-31) 在 100ml 碳酸二甲酯中的溶液中分批加入 NaH(7.84g, 196mmol, 60%在油中的悬浮液)。将该混合物加热至 90℃并保持 2 小时形成粘稠的浆状物。在冷却至室温后,将该混合物缓慢转移至 1N 经冰冷却的 HCl 中。用 NaHCO₃ 调节该混合物 pH 至约 7,随后用 NaCl 饱和并用 EtOAc 萃取 4 次。将 EtOAc 干燥 (MgSO₄) 并浓缩,得到油状物,将其经硅胶色谱纯化 (100% DCM 随后至 50% EtOAc/DCM 的梯度洗脱)。得到油状的产物 (5.3g)。NMR : 3.78 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 7.94 (s, 1H)。

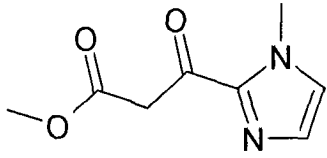
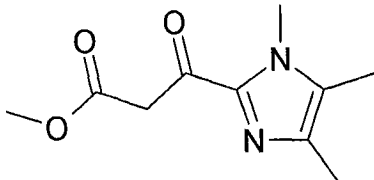
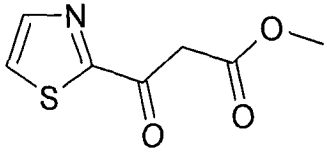
[0534] 中间体 45-50

[0535] 通过与中间体 44 类似的方法由下表所给出的原料合成以下中间体。

[0536]

中间 体	化合物	数据	原料
45	3-氧代-3-(1-([2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基)-1H-咪唑-2-基)丙酸甲酯 	$C_{13}H_{22}NO_2Si$, MS(ES) (M-H) ⁻ : 297 NMR: -0.14 (s, 9H), 0.82 (m, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 5.71 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.71 (s, 1H).	中间体 51
46	3-[1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-3-氧代丙酸甲酯 	$C_9H_{12}N_2O_4$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 213 NMR: 3.41 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.31 (s, 1H).	中间体 52
47	3-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-2-基]-3-氧代丙酸甲酯 	$C_{10}H_{14}N_2O_4$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 227 NMR: 3.18 (s, 3H), 3.61 (m, 5H), 4.07 (s, 2H), 4.52 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.61 (s, 1H).	中间体 53

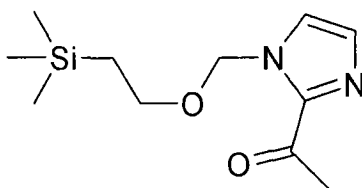
[0537]

中间体	化合物	数据	原料
48	3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-3-氧代丙酸甲酯 	$C_8H_{10}N_2O_3$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 183	1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙酮 (Abarca-Gonzalez, B.; Jones, R. A.; Medio-Simon, M.; Quilez-Pardo, J.; Sepulveda-Arques, J.; Zaballos-Garcia, E. Synth. Comm. (1990), 20(3), 321-31).
49	3-氧代-3-(1,4,5-三甲基-1H-咪唑-2-基)丙酸甲酯 	NMR: 2.21 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.10 (s, 2H).	中间体 54
50	3-氧代-3-(1,3-噻唑-2-基)丙酸甲酯 	$C_7H_7NO_3S$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 186 NMR: 3.65 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.29 (d, 1H)	1-(1,3-噻唑-2-基)乙酮

[0538] 中间体 51

[0539] 1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-咪唑-5-基)乙酮

[0540]



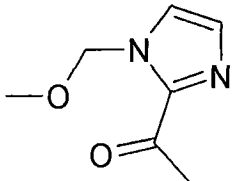
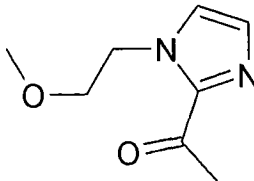
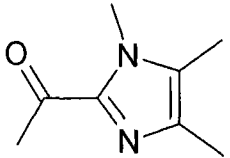
[0541] 往在干冰-丙酮浴中冷却的 8.48g (61.3mmol) 1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]

甲基}-1H-咪唑 (Lipshutz, B. H. ;Huff, B. ;Hagen, W. Tetrahedron Lett. (1988), 29(28), 3411-14) 在 200ml THF 中的溶液中缓慢加入 30ml (75mmol) 2.5M 正丁基锂在己烷中的溶液。在搅拌 1 小时后,快速加入 8ml (75mmol) N-甲氧基-N-甲基乙酰胺,经 30 分钟将该溶液升至室温。在用 NH_4Cl 水溶液猝灭后,该混合物用水稀释并用 EtOAc 萃取两次,将其用盐水洗涤,干燥 (MgSO_4) 并浓缩,得到油状物,将其经硅胶色谱纯化 (100% DCM 随后至 50% EtOAc/DCM 的梯度洗脱)。得到流动油状的产物 (8.5g)。NMR: -0.13 (s, 9H), 0.82 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 5.74 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.72 (s, 1H)。

[0542] 中间体 52-54

[0543] 通过与中间体 51 类似的方法由下表给出的原料合成以下中间体。

[0544]

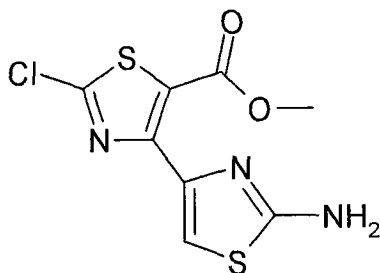
中间体	化合物	数据	原料
52	1-[1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]乙酮 	NMR: 2.72 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 5.75 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.34 (s, 1H).	1-(甲氧基甲基)-1H-咪唑 (Manoham, T. S.; Brown, R. S. J. Org. Chem. (1989), 54(6), 1439-42).
53	1-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-2-基]乙酮 	$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$, MS(ES) (M+H) ⁺ : 169 NMR: 2.69 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.26 (s, 1H).	1-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑 (WO 2003055876 A1)
54	1-(1,4,5-三甲基-1H-咪唑-2-基)乙酮 	NMR: 2.15 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.71 (m, 2H).	1,4,5-三甲基-1H-咪唑 (US 6177575 B1)

[0545]

[0546] 中间体 55

[0547] 2'-氨基-2-氯-4,4'-联-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯

[0548]



[0549] 在回流下将 770mg (3.6mmol) 2-氯-4-(氯乙酰基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 (中间体 61) 和 270mg (3.6mmol) 硫脲在 2ml MeOH 中的溶液加热 90 分钟。除去溶剂, 将残余物置于水中并用 Na_2CO_3 水溶液处理, 收集沉淀出的固体, 用水洗涤并真空干燥, 得到 670mg 产物: $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}_2$, MS (ES) $(\text{M}+\text{H})^+$: 276; NMR (CDCl_3): 3.91 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 7.28 (s, 1H).

[0550] 中间体 56-57

[0551] 通过与中间体 55 类似的方法由下表给出的原料合成以下中间体。

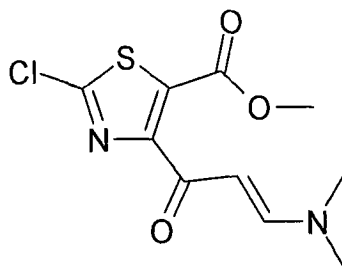
[0552]

中间体	化合物	数据	原料
56	2-氯-2'-(甲基氨基)-4,4'-联-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	$\text{C}_9\text{H}_8\text{CN}_3\text{O}_2\text{S}_2$, MS (ES) $(\text{M}+\text{H})^+$: 290 NMR (CDCl_3): 3.01 (d, 3H), 3.35 (s, 3H), 5.32 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 7.71 (s, 1H).	中间体 61 和 甲基硫脲
57	2-氯-2'-(二甲基氨基)-4,4'-联-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{CN}_3\text{O}_2\text{S}_2$, MS (ES) $(\text{M}+\text{H})^+$: 304 NMR (CDCl_3): 3.11 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 7.43 (s, 1H).	中间体 61 和 <i>N,N</i> -二甲基硫脲

[0553] 中间体 58

[0554] 2-氯-4-[(2E)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯基]-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯

[0555]

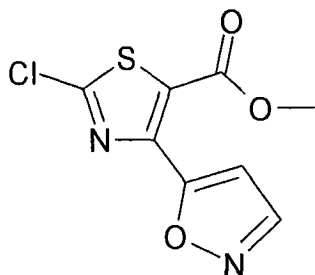


[0556] 在 100 °C 下、微波反应器中, 将 1g(4.55mmol)4-乙酰基-2-氯-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 (WO 2006087543A1) 和 0.61ml(4.6mmol) 二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛 (dimethylformamide dimethylacetal) 在 4ml 甲苯中的溶液加热 3 小时。将溶剂除去, 残余物用水稀释, 随后将其用 NaCl 饱和。该溶液用 EtOAc 萃取 3 次, 将其干燥 (MgSO₄) 并浓缩。残余物经硅胶色谱纯化 (100% DCM 随后至 50% EtOAc/DCM 的梯度洗脱), 得到 480mg 粘稠油状的产物。NMR(CDCl₃): 2.88 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.61 (d, 1H), 7.82 (s, 1H).

[0557] 中间体 59

[0558] 2-氯-4-异噁唑-5-基-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯

[0559]

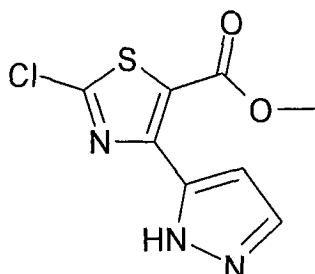


[0560] 在 120 °C 下将 1.18mg(4.3mmol)2-氯-4-[(2E)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯酰基]-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 (中间体 58) 和 285mg(4.1mmol) 羟胺·盐酸盐在 4ml AcOH 中的溶液加热 90 分钟。将溶剂除去, 残余物在 NaHCO₃ 水溶液和 EtOAc 间分配。分离 EtOAc, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并浓缩。残余物经硅胶色谱纯化 (1 : 1 己烷 /DCM 随后至 100% DCM 的梯度洗脱), 得到固体状的 450mg 产物: C₈H₅ClN₂O₃S, MS (ES) (M+H)⁺: 245; NMR: 3.91 (s, 3H), 7.17 (s, 1H), 8.26 (s, 1H).

[0561] 中间体 60

[0562] 2-氯-4-(1H-吡唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯

[0563]



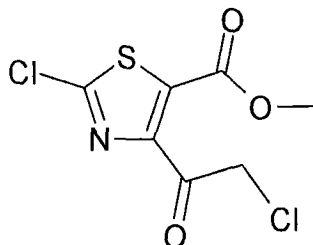
[0564] 在 120 °C 下, 将 700mg(2.6mmol)2-氯-4-[(2E)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯酰基]-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 (中间体 58) 和 193mg(2.8mmol) 胍·盐酸盐在 4ml AcOH 中的溶液加热 1 小时。将溶剂除去并将残余物在 NaHCO₃ 水溶液和 EtOAc 间分配。分离 EtOAc, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并浓缩。残余物经硅胶色谱纯化 (100% DCM 随后至 100% EtOAc

的梯度洗脱),得到白色固体状的 200mg 产物。NMR :4. 00 (s, 3H), 7. 12 (s, 1H), 7. 73 (s, 1H), 13. 04 (s, 1H).

[0565] 中间体 61

[0566] 2- 氯 -4-(氯乙酰基)-1,3- 噻唑 -5- 甲酸甲酯

[0567]

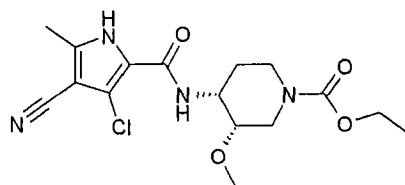


[0568] 在回流下,将 2.0g (9.1mmol) 4- 乙酰基 -2- 氯 -1,3- 噻唑 -5- 甲酸甲酯 (WO 2006087543A1) 和 6.3g (18.2mmol) 三甲基苄基铵二碘化物在 50ml 1,2- 二氯乙烷和 20ml MeOH 中的溶液加热 3 小时。将溶剂除去,将残余物置于 EtOAc 中并用 NaHSO₃ 水溶液、水和盐水洗涤。干燥 (MgSO₄) 并除去溶剂,得到 2.3g 油状物 :C₇H₅Cl₂NO₃S, MS (ES) (M+H)⁺ :222 ; NMR (CDCl₃) :3. 91 (s, 3H), 4. 72 (s, 2H).

[0569] 中间体 62

[0570] (3S,4R)-4- {[(3- 氯 -4- 氰基 -5- 甲基 -1H- 吡咯 -2- 基) 羰基] 氨基 }-3- 甲氧基哌啶 -1- 甲酸乙酯

[0571]

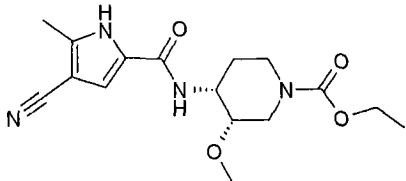


[0572] 在室温下将 503mg (2.7mmol) 3- 氯 -4- 氰基 -5- 甲基 -1H- 吡咯 -2- 甲酸 (中间体 68)、(3S,4R)-4- 氨基 -3- 甲氧基哌啶 -1- 甲酸乙酯 (551mg, 2.7mmol) (WO 2006087543A1)、羟基苯并三唑 (0.358mg, 2.7mmol) 和 N- 甲基吗啉 (0.58ml, 3mmol) 在 DCM (100ml) 中的溶液搅拌,随后加入 1-(3- 二甲基氨基丙基)-3- 乙基碳二亚胺 · 盐酸盐 (0.588mg, 3mmol)。在室温下搅拌 4 小时后,粗制反应混合物用 EtOAc 稀释并用饱和碳酸钠水溶液、水、1N HCl、水和盐水洗涤。随后有机部分经 MgSO₄ 干燥并浓缩。残余物经硅胶色谱纯化 (100% DCM 随后至 100% EtOAc 的梯度洗脱),得到固体,将其与 MeOH 研磨,得到 515mg 固体状的产物 : C₁₆H₂₁ClN₄O₄, MS (ES) (M+H)⁺ :367 ;NMR :1. 23 (t, 3H), 1. 57 (m, 2H), 2. 33 (s, 3H), 2. 67-3. 04 (m, 2H), 3. 34 (m, 4H), 3. 41 (m, 1H), 3. 76-4. 33 (m, 5H), 7. 25 (d, 1H), 12. 73 (s, 1H).

[0573] 中间体 63

[0574] 通过与中间体 62 类似的方法由下表所给出的原料合成以下中间体。

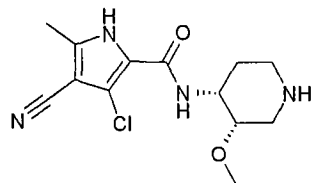
[0575]

中间体	化合物	数据	原料
63	(3S,4R)-4-[[[4-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-甲酸乙酯 	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ O ₄ , MS(ES) (M-H) ⁻ : 333 NMR: 1.22 (t, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.77-3.14 (m, 2H), 3.32-3.43 (m, 4H), 3.79-4.33 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 12.21 (s, 1H).	中间体 69 和 (3S,4R)-4-氨基-3-甲氧基哌啶-1-甲酸乙酯 (WO 2006087543 A1)

[0576] 中间体 64

[0577] 3-氯-4-氰基-N-[(3S,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺

[0578]

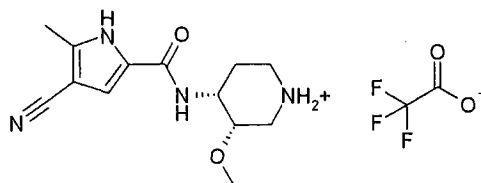


[0579] 在 120 °C 下、微波反应器中, 将 (3S,4R)-4-[[[3-氯-4-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-甲酸乙酯 (中间体 62 ;578mg, 1.57mmol) 和 0.83ml (15.6mmol) 50% NaOH 在 7ml MeOH 中的溶液加热 2 小时。该混合物用水稀释并用 NaCl 饱和, 随后用 THF 萃取 5 次。将 THF 萃取液干燥 (MgSO₄) 并浓缩, 得到物质, 将其与 MeOH 研磨, 得到 215mg 白色固体 :C₁₃H₁₇ClN₄O₄, MS (ES) (M+H)⁺: 29; NMR: 1.62 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.61 (dm, 2H), 2.91 (dm, 1H), 3.14 (dm, 1H), 3.37 (m, 4H), 7.23 (d, 1H), 7.71 (s, 1H).

[0580] 中间体 65

[0581] (3S,4R)-4-[[[4-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶鎓三氟乙酸盐

[0582]



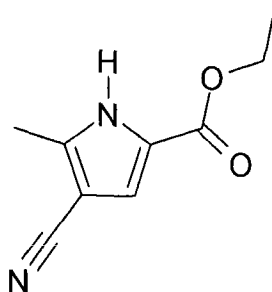
[0583] 在 120 °C 下、微波反应器中, 将 (3S,4R)-4-[[[4-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-甲酸乙酯 (中间体 63 ;340mg, 1.0mmol) 和 0.54ml (10mmol) 50% NaOH 在 5ml MeOH 中的溶液加热 2 小时。将该混合物用水稀释并用 NaCl 饱和, 随后用 THF 萃取 5 次。将 THF 萃取液干燥 (MgSO₄) 并浓缩, 得到物质, 其经反相 HPLC 纯化 (含 0.1% TFA 的 10-20% 乙腈 / 水梯度洗脱), 得到 200mg 为 TFA 盐形式的产物 : C₁₆H₂₂N₄O₄, MS (ES) (M-H)⁻: 261; NMR: 1.71 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 3.02-3.34 (m,

3H), 3.41 (m, 4H), 3.52 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.78 (m, 1H), 12.21 (s, 1H).

[0584] 中间体 66

[0585] 4-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯

[0586]

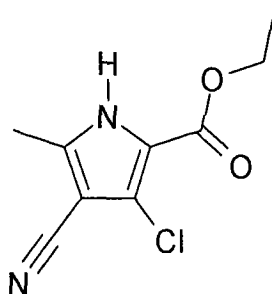


[0587] 将 3.13g (20mmol) 5-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯 (Curran, T. P.; Keaney, M. T. J. Org. Chem. (1996), 61 (25), 9068-9069) 和 4ml DMF 在 60ml 乙腈中的溶液在冰水浴中冷却。加入异氰酸氯磺酰酯 (2ml, 23mmol), 将该混合物搅拌过夜并升至室温。另加入异氰酸氯磺酰酯 (0.4ml, 4.6mmol), 将该混合物搅拌 3 小时。加入饱和 Na_2CO_3 水溶液 (40ml) 并除去溶剂。将残余物置于水中并用 1 : 1EtOAc-乙醚萃取 2 次, 每次萃取物用水洗涤两次并用盐水洗涤一次。将合并的有机层干燥 (MgSO_4), 将溶剂除去, 得到 3.5g 白色固体: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$, MS (ES) (M+H)⁺: 179; NMR: 1.32 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.17 (q, 1H), 7.16 (s, 1H), 12.59 (s, 1H).

[0588] 中间体 67

[0589] 3-氯-4-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯

[0590]

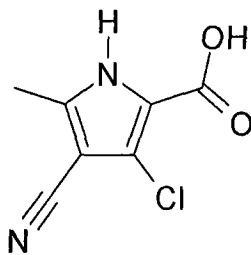


[0591] 在微波反应器中, 将 1.72g (11.5mmol) 4-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯 (中间体 66) 和 1.53g (11.5mmol) N-氯代琥珀酰亚胺在 20ml DMF 中的溶液加热至 70°C 并保持 1 小时。将溶剂除去, 残余物用水稀释并用乙醚萃取两次, 每次萃取液用水洗涤两次并用盐水洗涤一次。将合并的有机层干燥 (MgSO_4), 将溶剂除去。残余物经硅胶色谱纯化 (100% DCM 随后至 100% EtOAc 的梯度洗脱), 得到 790mg 固体状的产物: $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2$, MS (ES) (M-H)⁻: 211; NMR: 1.32 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.32 (q, 1H), 12.85 (s, 1H).

[0592] 中间体 68

[0593] 3-氯-4-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酸

[0594]

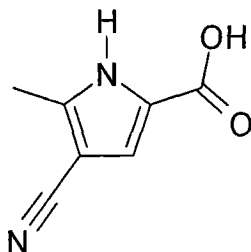


[0595] 在 100℃ 下、微波反应器中,将 760mg (3.6mmol) 3-氯-4-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯 (中间体 67) 和 3.6ml (7.2mmol) 2N LiOH 在 15ml MeOH 中的溶液加热 3 小时。另加入 2N LiOH (1.0ml), 随后在 100℃ 下将该混合物加热 1 小时。该混合物用水稀释并用 1N HCl 酸化, 随后用 EtOAc 萃取两次。EtOAc 萃取液用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并浓缩, 得到 610mg 固体: C₇H₅ClN₂O₂, MS (ES) (M-H)⁻: 183; NMR: 2.31 (s, 3H), 12.72 (s, 1H), 13.31 (s, 1H).

[0596] 中间体 69

[0597] 4-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酸

[0598]

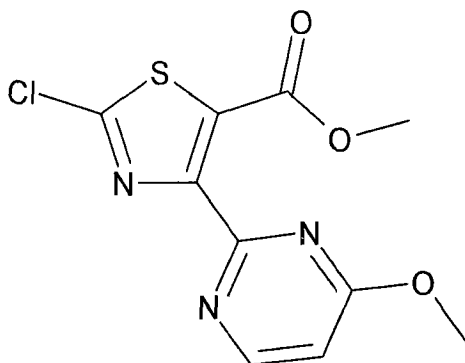


[0599] 在 100℃ 下、微波反应器中,将 390mg (2.6mmol) 4-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯 (中间体 66) 和 2.6ml (7.2mmol) 2N LiOH 在 15ml MeOH 中的溶液加热 3 小时。另加入 2N LiOH (0.5ml), 在 100℃ 下将该混合物加热 1 小时。该混合物用水稀释并用 1N HCl 酸化, 随后用 EtOAc 萃取两次。EtOAc 萃取液用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并浓缩, 得到 317mg 固体: C₇H₆N₂O₂, MS (ES) (M+H)⁺: 151; NMR: 2.31 (s, 3H), 7.01 (s, 1H), 12.47 (s, 1H), 12.75 (s, 1H).

[0600] 中间体 70

[0601] 2-氯-4-(4-甲氧基嘧啶-2-基)噻唑-5-甲酸甲酯

[0602]



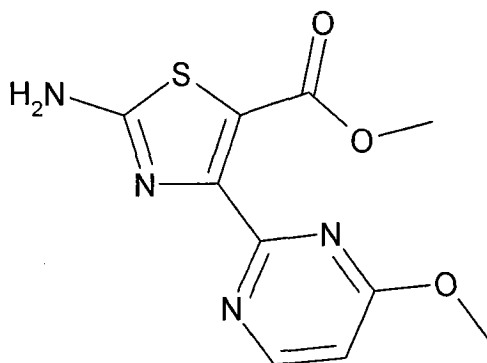
[0603] 将 2-氨基-4-(4-甲氧基嘧啶-2-基)噻唑-5-甲酸甲酯 (中间体 71; 100mg, 0.38mmol) 悬浮在 4ml 冰乙酸和 6ml 盐酸中。将该溶液冷却至 0℃ 并滴加在 3ml H₂O 中的亚硝酸钠 (78mg, 1.13mmol)。在 0℃ 下搅拌 10 分钟后, 将其升温至室温并搅拌 30 分钟, 直至 LC-MS 表明不存留原料。滴加脲 (50mg) 在 2ml H₂O 中的溶液, 搅拌 20 分钟。随后减压下将

溶液的体积减少至~7ml,缓慢加入 Na_2CO_3 饱和水溶液同时搅拌来中和该溶液。将得到的液体用 EtOAc (10mlx3) 萃取。合并的 EtOAc 层用饱和 NaHCO_3 溶液和盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥并浓缩成油状物。随后将其经柱色谱纯化(用己烷/EtOAc 洗脱),得到油状的所需产物(75mg)。 $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, MS (ES) $(\text{M}+\text{H})^+$:286; NMR (CDCl_3):3.81 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.74 (d, 1H), 8.53 (d, 1H).

[0604] 中间体 71

[0605] 2-氨基-4-(4-甲氧基嘧啶-2-基)噻唑-5-甲酸甲酯

[0606]

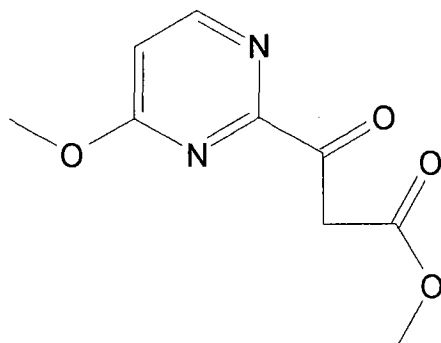


[0607] 将 3-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-3-氧代丙酸甲酯(中间体 72;250mg, 1.19mmol) 溶解在 EtOAc (10ml) 中,加入 Amberlyst 15 离子交换树脂(230mg) 和 N-碘代琥珀酰亚胺(282mg, 1.19mmol), 在室温下将反应混合物搅拌 1 小时。将该混合物过滤,滤饼用 MeOH 洗涤,将合并的滤液浓缩至干。加入乙醚,将得到的沉淀滤除,将滤液浓缩成油状物并在高真空下干燥。往该粗品中加入硫脲(136mg, 1.78mmol) 和 MeOH(10.00ml) 并将该混合物回流 1.5 小时,冷却至室温,将黄色沉淀滤出并用 MeOH 洗涤,滤饼用饱和 Na_2CO_3 水溶液洗涤并作为所需产物(灰白色固体)保留,随后将滤液浓缩至干并悬浮在饱和 Na_2CO_3 溶液(10ml) 中,通过过滤收集得到的沉淀。LC-MS 表明所有的固体均为所需产物(97mg)。 $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, MS (ES) $(\text{M}+\text{H})^+$:267; NMR (CDCl_3):3.55 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.95 (br, 2H), 8.62 (d, 1H)。

[0608] 中间体 72

[0609] 3-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-3-氧代丙酸甲酯

[0610]



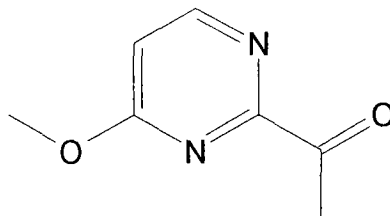
[0611] 将 1-(4-甲氧基嘧啶-2-基)乙酮(中间体 73;462mg, 3.04mmol) 溶解在碳酸二甲酯(20ml, 237.35mmol) 中并将反应混合物冷却至 0°C ,加入氢化钠(291mg, 12.15mmol) 并在 0°C 下将该混合物搅拌 10 分钟,将温度升至 100°C ,回流 1 小时。将该混合物冷却至室温

并将其缓慢倾入冰冷却的 1N HCl 溶液 (20ml) 中, 搅拌 5 分钟, 使 pH 回至 ~7 并用 EtOAc 萃取。有机层用盐水洗涤并经 $MgSO_4$ 干燥, 浓缩成油状物。色谱纯化, 得到两种化合物的混合物。经柱色谱纯化, 用 DCM/EtOAc (100 ~ 30%) 洗脱, 得到油状的所需产物 (250mg), 其无需进一步纯化带入下一步。 $C_9H_{10}N_2O_4S$, MS (ES) $(M+H)^+$: 211.

[0612] 中间体 73

[0613] 1-(4-甲氧基嘧啶-2-基)乙酮

[0614]

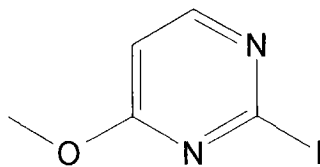


[0615] 将 2-碘-4-甲氧基嘧啶 (中间体 74; 1.62g, 6.84mmol) 溶解在无水 THF (20ml) 中, 冷却至 $-10^\circ C$, 加入 *i*-PrMgCl (2M, 在乙醚中, 3.42ml, 6.84mmol) 并在 $0^\circ C$ 下将反应混合物搅拌 1 小时。加入 *N*-甲氧基-*N*-甲基乙酰胺 (776mg, 7.52mmol); 将该混合物缓慢升至室温并保持过夜。加入水 (10ml), 反应混合物用 DCM 萃取。有机层经 $MgSO_4$ 干燥, 浓缩并经柱色谱纯化 (己烷/EtOAc, 梯度洗脱), 得到微黄色固体状的所需产物 (470mg)。 $C_7H_8N_2O_2$, MS (ES) $(M+H)^+$: 153; NMR ($CDCl_3$): 2.77 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 6.89 (d, 1H), 8.62 (d, 2H).

[0616] 中间体 74

[0617] 2-碘-4-甲氧基嘧啶

[0618]

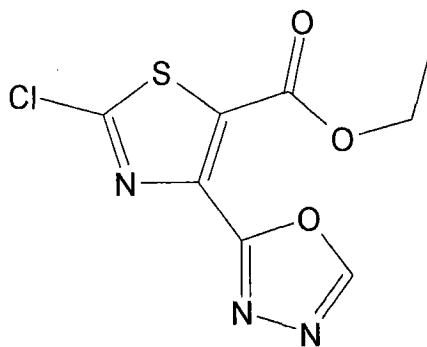


[0619] 将 2-碘-4-甲氧基嘧啶 (1.05g, 7.26mmol) 溶解在 DCM (20ml) 中, 冷却至 $-5^\circ C$, 滴加碘化氢 (55%, 36mmol), 在 $0^\circ C$ 下将该混合物搅拌 4 小时, 随后缓慢升至室温并保持过夜。将反应混合物冷却至 $0^\circ C$ 并加入 K_2CO_3 中和溶液至 pH = 7, 随后加入 30% 焦亚硫酸钠。该混合物用 DCM (20ml x 3) 萃取。有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 得到白色固体状的所需产物 (1.62g)。 $C_5H_5IN_2O$, MS (ES) $(M+H)^+$: 237; NMR ($CDCl_3$): 4.00 (s, 3H), 6.73 (d, 1H), 8.13 (d, 1H).

[0620] 中间体 75

[0621] 2-氯-4-(1,3,4-噁二唑-2-基)噻唑-5-甲酸乙酯

[0622]

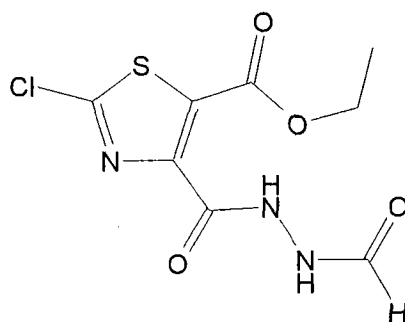


[0623] 将 2-氯-4-(2-甲酰基肼羰基)噻唑-5-甲酸乙酯(中间体 76 ;220mg,0.79mmol)、三苯基磷(416mg,1.58mmol)、四氯化碳(0.154ml,1.58mmol)和 DIEA(0.415ml,2.38mmol) 在无水乙腈(10ml)中混合,在室温下搅拌并保持过夜,LC-MS 表明原料消失且所需产物和副产物产生。将溶剂蒸发,残余物经柱色谱纯化(DCM/EtOAc),得到所需产物(78mg), $C_8H_6ClN_3O_3S$, MS(ES) (M+H)⁺:260 ;NMR(CDCl₃):1.36(t,3H),4.40(q,2H),8.59(s,1H).

[0624] 中间体 76

[0625] 2-氯-4-(2-甲酰基肼羰基)噻唑-5-甲酸乙酯

[0626]

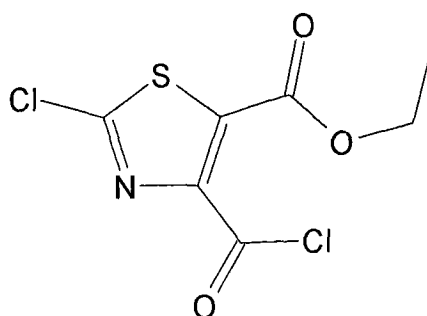


[0627] 2-氯-4-(氯羰基)噻唑-5-甲酸乙酯(中间体 77 ;300mg,1.18mmol)和 2,6-二甲基吡啶(0.206ml,1.77mmol)在 5ml 无水 DCM 中混合,冷却至 0℃,加入甲酰肼(73.8mg,1.20mmol),在 0℃下将反应混合物搅拌 5 分钟并逐渐升至室温并保持过夜。将溶剂除去,残余物经柱色谱纯化(用 DCM/MeOH 梯度洗脱)。得到微黄色固体状的产物(230mg)。 $C_8H_8ClN_3O_4S$, MS(ES) (M+H)⁺:278 ;NMR(CDCl₃):1.38(t,3H),4.44(q,2H),8.24(s,1H),9.41(br,1H),11.68(br,1H).

[0628] 中间体 77

[0629] 2-氯-4-(氯羰基)噻唑-5-甲酸乙酯

[0630]



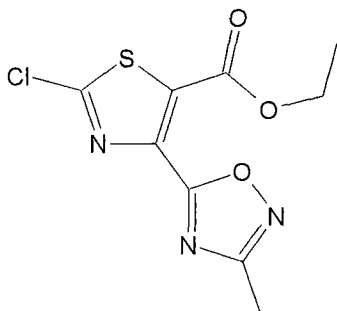
[0631] 将 2-氯-5-(乙氧基羰基)噻唑-4-甲酸(2g,8.49mmol)溶解在无水 DCM(15ml)

中,加入草酰氯 (1.131g,8.91mmol) 并将该混合物冷却至 0℃,加入 2 滴 DMF 并在室温下将反应混合物搅拌直至停止鼓泡。将溶剂除去,将残余物在高真空下干燥过夜,得到晶状的所需产物 (2.15g)。NMR(CDC_l₃) :1.35(t,3H),4.37(q,2H)。

[0632] 中间体 78

[0633] 2-氯-4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)噻唑-5-甲酸乙酯

[0634]

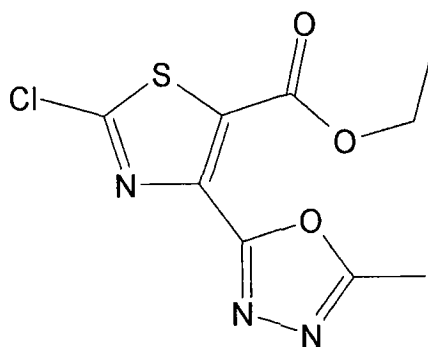


[0635] 将 2-氯-4-(氯羰基)噻唑-5-甲酸乙酯 (中间体 77 ;300mg,1.18mmol) 和 2,6-二甲基吡啶 (0.206ml,1.77mmol) 在 5ml 无水 DCM 中混合,冷却至 0℃,加入 (Z)-N'-羟基亚氨代乙酰胺 (acetimidamide) (W0200032565,91mg,1.18mmol),在 0℃ 下将反应混合物搅拌 5 分钟,加入 DMF (2ml) 帮助原料溶解且将反应混合物逐渐升至室温并保持过夜。除去 DCM,将残余的溶液加热至 55℃ 并搅拌 4 天。LC-MS 表明该反应完成。反应混合物用 EtOAc (20ml) 稀释,用水 (10ml x 3) 洗涤,有机相用盐水洗涤并经 MgSO₄ 干燥,浓缩并经柱色谱纯化 (己烷/EtOAc),得到所需化合物 (黄色晶体,140mg)。C₉H₈ClN₃O₃S,MS (ES) (M+H)⁺ : 274 ;NMR(CDC_l₃) :1.36(t,3H),2.55(s,3H),4.40(q,2H)。

[0636] 中间体 79

[0637] 2-氯-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噻唑-5-甲酸乙酯

[0638]

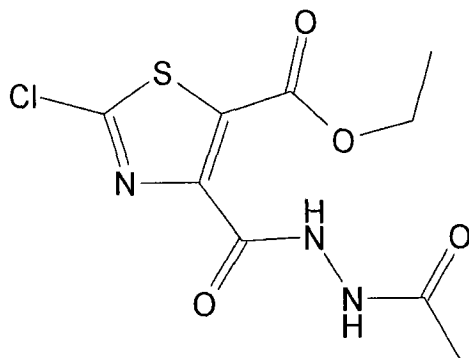


[0639] 将 4-(2-乙酰基胍羰基)-2-氯噻唑-5-甲酸乙酯 (中间体 80 ;264mg,0.91mmol)、三苯基磷 (475mg,1.81mmol)、四氯化碳 (0.176ml,1.81mmol) 和二异丙基乙基胺 (0.484ml,2.72mmol) 在无水乙腈 (10ml) 中混合。在室温下将该混合物搅拌过夜。随后将溶剂蒸发。残余物经柱色谱纯化 (DCM/EtOAc),得到固体状所需产物 (211mg)。C₉H₈ClN₃O₃S,MS (ES) (M+H)⁺ : 274 ;NMR(CDC_l₃) :1.37(t,3H),2.67(s,3H),4.40(q,2H)。

[0640] 中间体 80

[0641] 4-(2-乙酰基胍羰基)-2-氯噻唑-5-甲酸乙酯

[0642]

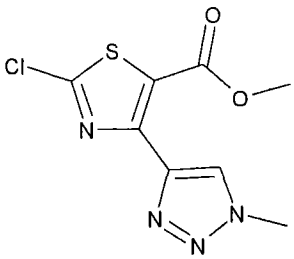
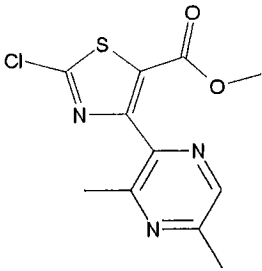
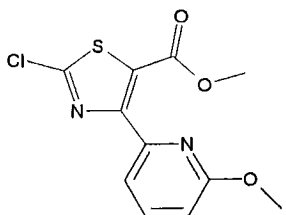
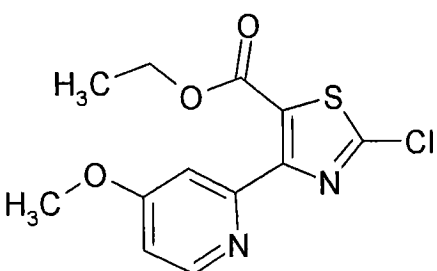


[0643] 将 2-氯-4-(氯羰基)噻唑-5-甲酸乙酯(中间体 77;300mg,1.18mmol)和 2,6-二甲基吡啶(0.206ml,1.77mmol)在 5ml 无水 DCM 中混合,冷却至 0℃,加入乙酰肼(97mg,1.18mmol),在 0℃下将反应混合物搅拌 5 分钟并逐渐升至室温并保持过夜。将溶剂除去,残余物经柱色谱纯化(用 DCM/MeOH 梯度洗脱)。得到微黄色固体状的产物(264mg)。C₉H₁₀ClN₃O₄S, MS (ES) (M+H)⁺:274;NMR(CDCl₃):1.39(t,3H),2.12(s,3H),4.45(q,2H),8.55(d,1H),11.66(d,1H)。

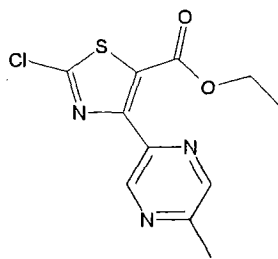
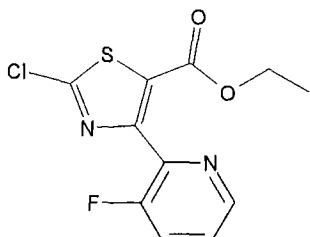
[0644] 中间体 81-86

[0645] 通过与中间体 1 类似的方法由下表所给出的原料合成以下中间体。

[0646]

中间体	化合物	数据	原料
81	2-氯-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	$C_8H_7ClN_4O_2S$, MS(ES): 259 (MH^+) 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3.9(s, 3H); 4.18 (s, 3H); 8.71(s, 1H).	中间体 87
82	2-氯-4-(3,5-二甲基吡嗪-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	$C_{11}H_{10}ClN_3O_2S$, MS(ES): 284 (MH^+) 1H -NMR ($CDCl_3$): 2.43 (s, 3H); 2.57 (s, 3H); 3.76 (s, 3H); 8.42 (s, 1H).	中间体 88
83	2-氯-4-(6-甲氧基吡啶-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	$C_{11}H_9ClN_2O_3S$, MS(ES): 285 (MH^+) 1H -NMR ($CDCl_3$): 3.85 (s, 3H); 3.93 (s, 3H); 6.85 (d, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.73 (t, 1H).	中间体 89
84	2-氯-4-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{12}H_{11}ClN_2O_3S$, MS(ES): 299 (MH^+) 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.32 (t, 3H); 3.77 (s, 3H); 4.21 (q, 2H); 6.77 (dd, 1H); 7.25 (d, 1H); 8.40 (d, 1H).	中间体 90

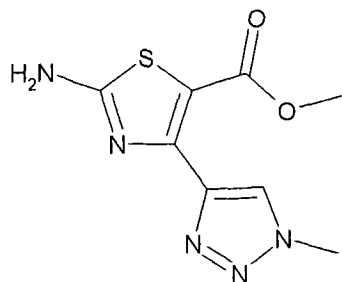
[0647]

中间体	化合物	数据	原料
85	2-氯-4-(5-甲基吡嗪-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{11}H_{10}ClN_3O_2S$, MS(ES): 284 (MH^+) 1H -NMR ($CDCl_3$): 2.43 (s, 3H); 2.57 (s, 3H); 3.76 (s, 3H); 8.42 (s, 1H).	中间体 91
86	2-氯-4-(3-氟吡啶-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{11}H_8ClFN_2O_2S$, MS(ES): 287 (MH^+) 1H -NMR: 1.25 (t, 3H); 4.28 (q, 2H); 7.55 (dd, 1H); 7.62 (t, 1H); 8.62 (d, 1H).	中间体 92

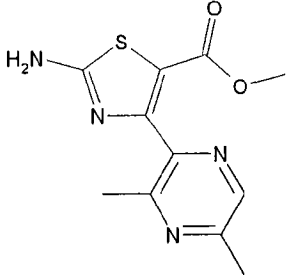
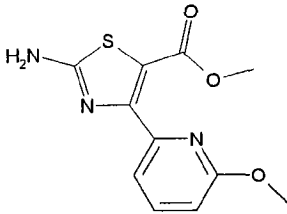
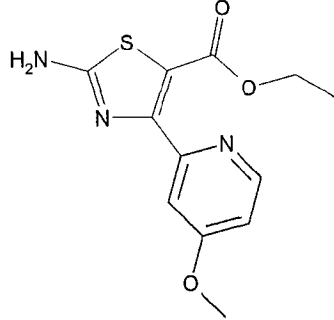
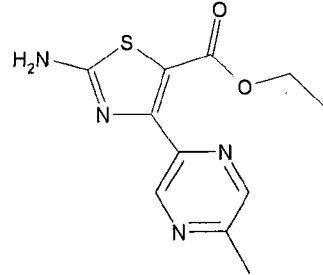
[0648] 中间体 87-92

[0649] 通过与中间体 16 类似的方法由下表所给出的原料合成以下中间体。

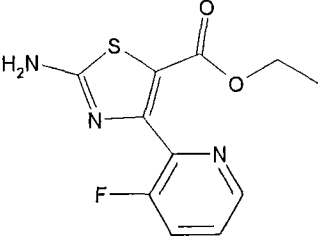
[0650]

中间体	化合物	数据	原料
87	2-氨基-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-噻唑-5-甲酸 2-甲酯 	$C_8H_9N_5O_2S$, MS(ES): 240 (MH^+) 1H -NMR ($CDCl_3$): 3.80 (s, 3H); 4.18 (s, 3H); 8.16 (s, 1H).	中间体 93

[0651]

中间体	化合物	数据	原料
88	2-氨基-4-(3,5-二甲基吡嗪-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	$C_{11}H_{12}N_4O_2S$, MS(ES): 278 (MH^+) 1H -NMR ($CDCl_3$): 2.49 (s, 3H); 2.59 (s, 3H); 3.71 (s, 3H); 6.90 (br, 2H); 8.44 (s, 1H).	中间体 94
89	2-氨基-4-(6-甲氧基吡啶-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 	$C_{11}H_{11}N_3O_3S$, MS(ES): 266 (MH^+) 1H -NMR ($CDCl_3$): 3.75 (s, 3H); 3.98 (s, 3H); 6.27 (br, 2H); 6.77 (d, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.63 (t, 1H).	中间体 95
90	2-氨基-4-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{12}H_{13}N_3O_3S$, MS(ES): 280 (MH^+) 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.20 (t, 3H); 3.87 (s, 3H); 4.15 (q, 2H); 6.27 (br, 2H); 6.83 (dd, 1H); 7.33 (d, 1H); 8.47 (d, 1H).	中间体 96
91	2-氨基-4-(5-甲基吡嗪-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{11}H_{12}N_4O_2S$, MS(ES): 278 (MH^+) 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.30 (t, 3H); 1.57 (s, 2H); 2.65 (s, 3H); 4.30 (q, 2H); 8.55 (s, 1H); 8.91 (s, 1H).	中间体 97

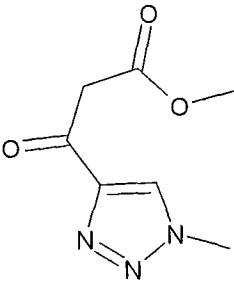
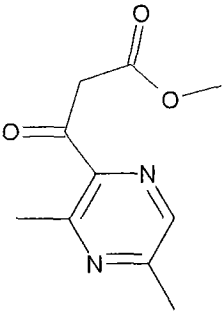
[0652]

中间体	化合物	数据	原料
92	2-氨基-4-(3-氟吡啶-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 	$C_{11}H_{10}FN_3O_2S$, MS(ES): 268 (MH^+) 1H -NMR: 1.01 (t, 3H); 3.99 (q, 2H); 7.53 (dd, 1H); 7.77 (t, 1H); 7.95 (s, 2H); 8.44 (d, 1H).	中间体 98

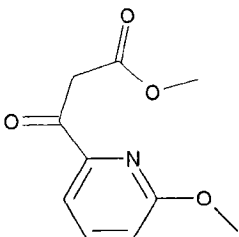
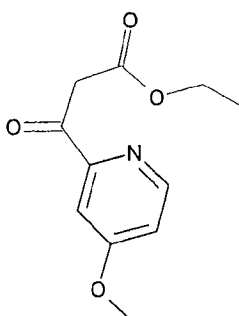
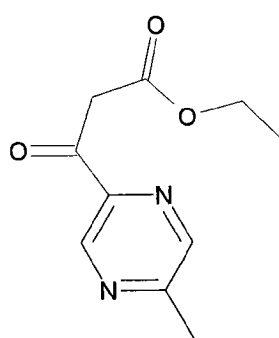
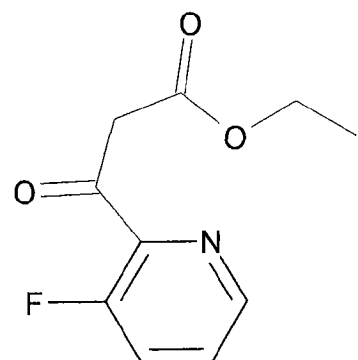
[0653] 中间体 93-98

[0654] 通过与中间体 44 类似的方法由下表给出的原料合成以下中间体。

[0655]

中间体	化合物	数据	原料
93	3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-氧代丙酸甲酯 	$C_7H_9N_3O_3$, MS(ES): 184 (MH^+) 1H -NMR ($CDCl_3$): 3.74 (s, 3H); 4.14 (s, 2H); 4.16 (s, 3H); 8.10 (s, 1H).	1-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙酮 Bull Soc Chim Belg [BSCBAG] 1991, 100 (4), 289-290
94	3-(3,5-二甲基吡嗪-2-基)-3-氧代丙酸甲酯 	$C_{10}H_{12}N_2O_3$, MS(ES): 209 (MH^+) 1H -NMR ($CDCl_3$): 2.55 (s, 3H); 2.81 (s, 3H); 3.72 (s, 3H); 4.15 (s, 2H); 8.48 (s, 1H).	1-(3,5-二甲基吡嗪-2-基)乙酮

[0656]

中间体	化合物	数据	原料
95	3-(6-甲氧基吡啶-2-基)-3-氧代丙酸甲酯 	$C_{10}H_{11}NO_4$, MS(ES): 210 (MH ⁺) ¹ H-NMR (CDCl ₃): 3.71 (s, 3H); 3.94 (s, 3H); 4.09 (s, 2H); 6.95 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.72 (t, 1H).	1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙酮
96	3-(4-甲氧基吡啶-2-基)-3-氧代丙酸乙酯 	$C_{11}H_{13}NO_4$, MS(ES): 224 (MH ⁺)	3-(4-甲氧基吡啶-2-基)乙酮
97	3-(5-甲基吡嗪-2-基)-3-氧代丙酸乙酯 	$C_{10}H_{12}N_2O_3$, MS(ES): 209 (MH ⁺) ¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.23 (t, 3H); 2.66 (s, 3H); 4.12 (s, 2H); 4.20 (q, 2H); 8.48 (s, 1H); 9.13 (s, 1H).	1-(5-甲基吡嗪-2-基)乙酮
98	3-(3-氟吡啶-2-基)-3-氧代丙酸乙酯 	$C_{10}H_{10}FNO_3$, MS(ES): 212 (MH ⁺) ¹ H-NMR: 1.15 (t, 3H); 3.99 (q, 2H); 4.10 (s, 2H); 7.45 (dd, 1H); 8.36 (t, 1H); 8.56 (d, 1H).	1-(3-氟吡啶-2-基)乙酮

[0657] 中间体 99

[0658] (3S,4R)-4-氨基-3-(苯氧基)哌啶-1-甲酸乙酯

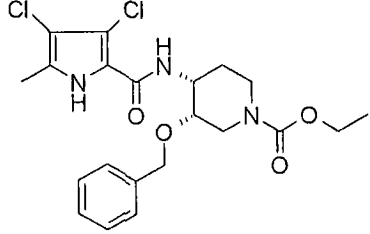
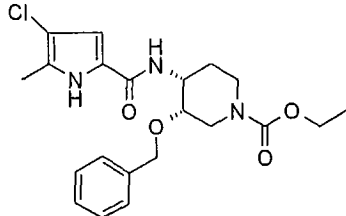
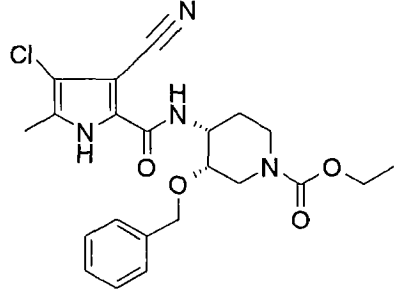
[0659] 通过手性 HPLC (Chiralpak AD 5X50cm, 20u, 85% 己烷, 15% 乙醇 : 甲醇 (1 : 1)),

0.1%二乙胺)分离消旋的4-氨基-3-(苄氧基)哌啶-1-甲酸乙酯(WO2006087543),得到所需产物。

[0660] 中间体 100-102

[0661] 通过与中间体 62 类似的方法由下表所给出的原料合成以下中间体。

[0662]

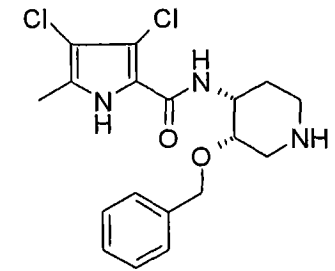
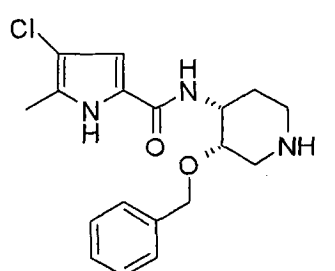
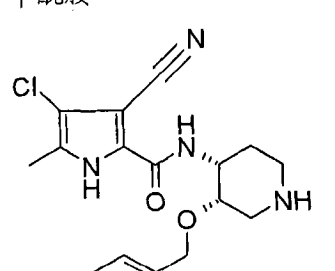
中间体	化合物	数据	原料
100	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(苄氧基)-4-[[3,4-二氯-5-甲基-1 <i>H</i> -吡咯-2-基]羰基]氨基}哌啶-1-甲酸乙酯: 	MS (APCI): 454 (M+H) ¹ H NMR: δ 1.22 (br s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.65 (br s, 1H), 4.09 (br s, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.75 (d, 1H), 7.12 (br s, 1H), 7.35 (m, 5H), 12.16 (s, 1H).	中间体 99 和 3,4-二氯-5-甲基-1 <i>H</i> -吡咯-2-甲酸 (WO2006087543)
101	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(苄氧基)-4-[[4-氯-5-甲基-1 <i>H</i> -吡咯-2-基]羰基]氨基}哌啶-1-甲酸乙酯 	¹ H NMR: 1.19 (t, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.18 (s, 1H), 3.08 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 4.09 (q, 4H), 4.38 (m, 3H), 4.63 (d, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.27 (d, 5H), 7.64 (m, 1H), 11.56 (s, 1H).	中间体 99 和 4-氯-5-甲基-1 <i>H</i> -吡咯-2-甲酸 (WO2006087543)
102	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(苄氧基)-4-[[4-氯-3-氰基-5-甲基-1 <i>H</i> -吡咯-2-基]羰基]氨基}哌啶-1-甲酸乙酯 	¹ H NMR: 1.21 (t, 3H), 1.61 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 3.04 (m, 2H), 3.68 (s, 1H), 4.06 (m, 3H), 4.24 (q, 2H), 4.48 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 7.29 (d, 3H), 7.38 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 12.61 (s, 1H).	中间体 99 和 4-氯-3-氰基-5-甲基-1 <i>H</i> -吡咯-2-甲酸

[0663]

[0664] 中间体 103-105

[0665] 通过与中间体 64 类似的方法由下表所给出的原料合成以下中间体。

[0666]

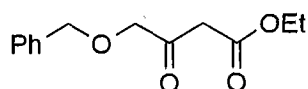
中间体	化合物	数据	原料
103	N-[(3S,4R)-3-(苄氧基)哌啶-4-基]-3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺 	MS (APCI): 382 (M+H) ¹ H NMR: 2.17 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.88 (d, 1H), 3.18 (d, 1H), 3.58 (s, 1H), 4.16 (br s, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.69 (d, 1H), 7.36 (m, 5H), 7.09 (br s, 1H), 12.09 (m, 1H). HPLC: 96.39%	中间体 100
104	N-[(3S,4R)-3-(苄氧基)哌啶-4-基]-4-氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺 	¹ H NMR: 1.43 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.94 (d, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.56 (s, 1H), 4.06 (br s, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.32 (dd, 5H), 7.59 (d, 1H), 11.62 (s, 1H).	中间体 101
105	N-[(3S,4R)-3-(苄氧基)哌啶-4-基]-4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺 	¹ H NMR: 1.64 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 2.98 (d, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.27 (d, 1H), 4.19 (br s, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.67 (d, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.43 (d, 2H), 7.54 (d, 1H).	中间体 102

[0667]

[0668] 中间体 106

[0669] 4-(苄氧基)-3-氧代丁酸乙酯

[0670]



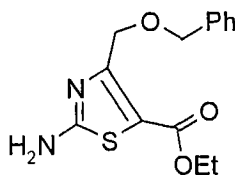
[0671] 将氢化钠 (145g, 6.06mol) 悬浮在四氢呋喃 (3.0L) 中。往该悬浮液中加入苄基醇 (328g, 3.03mol) 和 4-氯-3-氧代丁酸乙酯 (500g, 3.03mol) 并在 40℃ 下将反应混合物搅拌 2 小时。将反应混合物冷却至室温, 用冰水猝灭并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到 500g (69%) 4-(苄氧基)-3-氧代丁酸乙酯。

[0672] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.29 (t, 3H), 3.53 (s, 2H), 4.22 (q, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 7.38 (m, 5H).

[0673] 中间体 107

[0674] 2-氨基-4-[(苄氧基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯

[0675]



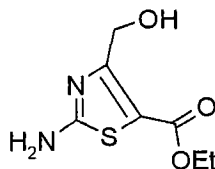
[0676] 将 4-(苄氧基)-3-氧代丁酸乙酯 (中间体 106, 100g, 0.42mol) 溶解在乙酸乙酯 (800mL) 中, 加入 Amberlyst 15 离子交换树脂 (100g) 和 N-碘代琥珀酰亚胺 (104.4g, 0.47mol), 随后在室温下将反应混合物搅拌 1 小时。将反应混合物过滤并用乙酸乙酯冲洗, 将合并的滤液减压浓缩。将得到的残余物在乙酸乙酯和水 (1:1) 间分配, 得到的有机层经硫酸钠干燥并浓缩至干, 得到固体, 其经在高真空下干燥。往该残余物中加入硫脲 (48.0g, 0.63mol) 和甲醇 (500mL), 在回流下将反应混合物加热 50 分钟, 冷却至室温, 将溶剂减压除去。将得到的残余物悬浮在饱和碳酸氢钠水溶液 (500mL) 中并用乙酸乙酯 (5x300mL) 萃取。得到的有机层经硫酸钠干燥并减压浓缩, 加入乙醚, 将得到的混合物搅拌 2 小时。通过过滤收集形成的固体并用乙醚洗涤, 得到白色固体状的 2-氨基-4-[(苄氧基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 25g (20%)。

[0677] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.23 (t, 3H), 4.19 (q, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 7.35 (m, 5H), 7.80 (s, 2H).

[0678] 中间体 108

[0679] 2-氨基-4-(羟基甲基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯

[0680]



[0681] 在室温下, 往氯化铝 (9.1g, 68.4mmol) 的苯甲醚溶液中加入 2-氨基-4-[(苄氧基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 (中间体 107, 2.0g, 6.84mmol) 并搅拌 3 小时。将反应混合物冷却至 0℃, 往反应混合物中加入甲醇, 随后真空除去溶剂。往得到的残余物中加入冰冷却的水并搅拌 0.5 小时。通过过滤收集形成的固体并用乙酸乙酯洗涤, 得到固体状的 2-氨基-4-(羟基甲基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 (0.6g, 47%)。

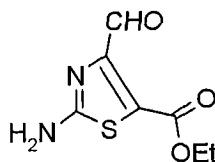
[0682] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.22 (t, 3H), 4.14 (q, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.84 (s, 1H),

7.74(s, 2H).

[0683] 中间体 109

[0684] 2-氨基-4-甲酰基-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯

[0685]



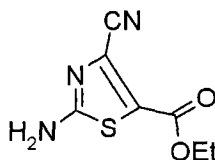
[0686] 往 2-氨基-4-(羟基甲基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 (中间体 108, 1.0g, 4.9mmol) 在四氢呋喃 (50mL) 中的溶液中加入二氧化锰 (6.5g, 74.2mmol) 并在室温下搅拌 8 小时。反应混合物经 celite 硅藻土垫过滤, 用乙酸乙酯洗涤。将滤液减压浓缩, 得到黄色固体状的 2-氨基-4-甲酰基-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 (0.7g, 70%)。

[0687] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.27 (t, 3H), 4.28 (q, 2H), 8.01 (s, 2H), 10.28 (s, 1H).

[0688] 中间体 110

[0689] 2-氨基-4-氰基-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯

[0690]



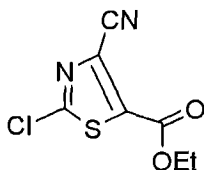
[0691] 在室温下, 往 2-氨基-4-甲酰基-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 (中间体 109, 7.0g, 35.1mmol) 在四氢呋喃 (35mL) 中的溶液中加入氨水溶液 (50mL) 和碘 (8.89g, 35.1mmol)。将反应混合物搅拌 5 小时, 通过过滤收集形成的固体并用水洗涤, 得到固体状的 2-氨基-4-氰基-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 (3.0g; 48%)。

[0692] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.27 (t, 3H), 4.26 (q, 2H), 8.31 (s, 2H).

[0693] 中间体 111

[0694] 2-氯-4-氰基-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯

[0695]



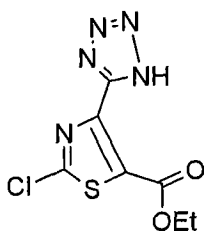
[0696] 在 0℃ 下, 往 2-氨基-4-氰基-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 (中间体 110, 1.0g, 5.5mmol) 在乙酸 (3mL) 和 HCl (10mL) 中的悬浮液中滴加在水 (10mL) 中的亚硝酸钠 (1.05g, 15.1mM)。在 0℃ 下搅拌 10 分钟后, 将反应混合物升至室温并搅拌 30 分钟。滴加脲 (0.6g, 10.1mmol) 在水 (5mL) 中的溶液, 将反应混合物搅拌 10 分钟。反应混合物用固体碳酸钠和饱和碳酸氢钠水溶液中和。得到的液体用乙酸乙酯 (5x30mL) 萃取, 合并的乙酸乙酯层用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并减压浓缩成油状物, 其经硅胶柱色谱纯化, 得到 2-氯-4-氰基-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 (0.6g, 60%)。

[0697] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.41 (t, 3H), 4.47 (q, 2H).

[0698] 中间体 112

[0699] 2-氯-4-(1H-四唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯

[0700]



[0701] 往 2-氯-4-氰基-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 (中间体 111, 8.0g, 37.1mmol) 在二噁烷 (300mL) 中的溶液中加入叠氮化三甲基甲硅烷 (21.2g, 185.1mmol) 和二甲基氧化锡 (0.6g, 3.7mmol)。将反应混合物加热至回流并保持 12 小时, 减压浓缩。经制备 HPLC 纯化, 得到 2-氯-4-(1H-四唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 3.0g (31%)。

[0702] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1.19 (t, 3H), 4.27 (q, 2H)

[0703] 中间体 113

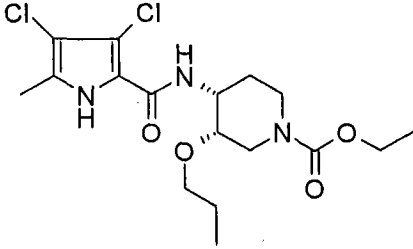
[0704] (3S,4R)-4-氨基-3-丙氧基哌啶-1-甲酸乙酯

[0705] 通过手性 HPLC (Chiralpak AD 5x50cm, 20u, 85% 己烷, 15% 乙醇: 甲醇 (1 : 1), 0.1% 二乙胺) 分离消旋 4-氨基-3-丙氧基哌啶-1-甲酸乙酯 (WO 2006087543), 得到所需产物。

[0706] 中间体 114

[0707] 通过与中间体 62 类似的方法由下表所给出的原料合成以下中间体。

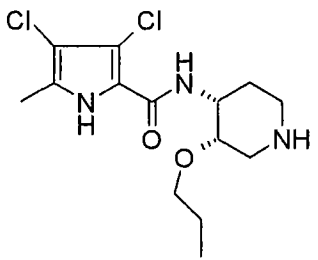
[0708]

中间体	化合物	数据	原料
114	(3S,4R)-4-[[3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-基]羰基]氨基}-3-丙氧基哌啶-1-甲酸乙酯 	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 0.86 (t, 3H), 1.18 (t, 3H), 1.50-1.52 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.95 (m, 3H), 3.29 (br s, 1H), 4.01-4.02 (q, 2H), 4.12-4.23 (m, 4H).	中间体 113 和 (3S,4R)-3,4-二氯-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯 (WO2006087543)

[0709] 中间体 115

[0710] 通过与中间体 64 类似的方法由下表所给出的原料合成以下中间体。

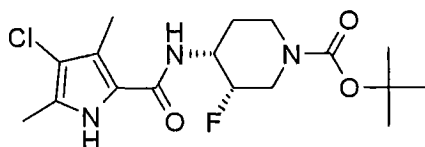
[0711]

中间体	化合物	数据	原料
115	3,4-二氯-5-甲基-N-[(3S,4R)-3-丙氧基哌啶-4-基]-1H-吡咯-2-甲酰胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 0.88 (t, 3H), 1.51-1.52 (q, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.81-2.84 (m, 1H), 3.02-3.03 (d, 1H), 3.05-3.06 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 3.34 (br s, 1H), 3.49 (q, 2H), 4.06 (br s, 1H), 7.05 (d, 1H).	中间体 114

[0712] 中间体 116

[0713] (3S,4R)-4-{[(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基}-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0714]



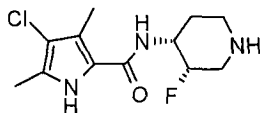
[0715] 往 100mL 圆底烧瓶中装入 4-氯-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸 (W02006087543, 1.5g, 8.64mmol)、HATU (3.94g, 10.37mmol) 和在 DCM (43.2ml) 中的 DIEA (3.32ml, 19.01mmol), 得到褐色溶液。往其中加入 (3S,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯 (W02006087543, 1.886g, 8.64mmol) 并在室温下将该混合物搅拌过夜。随后将溶剂真空除去, 将残余物溶于 MeOH (2ml) 中, 加入水使产物沉淀。将由此得到的固体过滤, 用水、随后用己烷洗涤, 真空干燥, 得到标题化合物 (3.00g)。

[0716] C₁₃H₁₇ClFN₃O₃, MS (ES⁺-55) :318 (M-55)

[0717] 中间体 117

[0718] 4-氯-N-[(3S,4R)-3-氟哌啶-4-基]-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺

[0719]



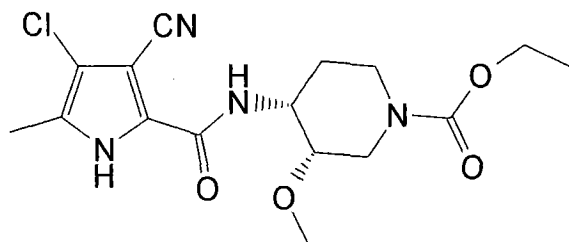
[0720] 往 50mL 圆底烧瓶中装入 (3S,4R)-4-{[(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基}-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯 (中间体 116, 3.0g, 8.02mmol) 在 4N HCl (20.06ml, 80.25mmol, 在二噁烷中), 得到黄色溶液, 将其在 55°C 下加热 6.5 小时。TLC 和 LCMS 表明反应完成。将反应混合物蒸干并往残余物中加入甲醇 (15ml), 随后将该混合物蒸干。往残余物中加入水 (15ml), 该混合物用 14% NaOH 中和至 pH ~ 7.0。将沉淀出的固体真空干燥, 得到 4-氯-N-[(3S,4R)-3-氟哌啶-4-基]-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺 (1.212g)。

[0721] C₁₂H₁₇ClFN₃O, MS (ES⁺) :274.

[0722] 中间体 118

[0723] (3S,4R)-4-[[(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-基) 羰基] 氨基]-3-甲氧基哌啶-1-甲酸乙酯

[0724]



[0725] 在 50ml 圆底烧瓶中, 将 4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酸 (WO2006087543, 540mg, 2.93mmol) 溶解在 CH_2Cl_2 (25ml) 和 DIEA (2.55ml, 14.63mmol) 中, 加入 HATU (1335mg, 3.51mmol) 并搅拌 5 分钟, 随后分批加入 4-氨基-3-甲氧基哌啶-1-甲酸 (3S,4R)-乙酯 ((1R)-7,7-二甲基-2-氧代二环 [2.2.1] 庚-1-基) 甲磺酸酯 (3S,4R)-ethyl

[0726] 4-amino-3-methoxypiperidine-1-carboxylate

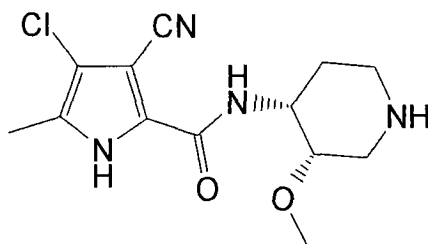
[0727] (1R)-7,7-dimethyl-2-oxobicyclo[2,2,1]heptan-1-ylmethanesulfonate) (WO 2006087543, 1271mg, 2.93mmol) 并在室温下将得到的混合物搅拌过夜。通过 LCMS 监测反应过程, 显示在将反应混合物搅拌过夜后反应完全。反应混合物用 DCM 稀释并用水洗涤。有机层经硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到 (3S,4R)-4-[[(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-基) 羰基] 氨基]-3-甲氧基哌啶-1-甲酸乙酯 (1000mg)。

[0728] $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4$, MS (ES^+): 369.

[0729] 中间体 119

[0730] 4-氯-3-氰基-N-[(3S,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基]-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺

[0731]



[0732] 在 250mL 圆底烧瓶中, 将 4-(4-氯-3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-甲酸 (3S,4R)-乙酯 (中间体 118, 1g, 2.71mmol) 溶解在 EtOH (10mL) 中。随后加入 NaOH (10M 溶液) (1.084g, 27.11mmol), 将反应混合物加热至 80°C 并保持 2 天。通过 LCMS 监测反应过程。将反应混合物真空蒸发, 加入冰冷却的水 (25ml), 该混合物用 6N HCl 中和 (pH 7), 超声, 将固体沉淀过滤并在高真空下干燥, 得到浅褐色固体状的产物 (0.650g)。

[0733] $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2$, MS (ES^+): 297.