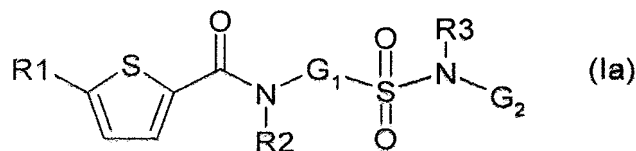


1. 式 Ia 化合物, 及其任意比例的混合物及其生理上可耐受的盐,



其中

R1 为氯、溴或甲基,

R2 为氢原子,

R3 为氢原子、 $-(C_0-C_3)$ -亚烷基 $-C(O)-NH-R6$ 、 $-(C_0-C_3)$ -亚烷基 $-C(O)-N(R21)-R22$ 、 $-(C_0-C_3)$ -亚烷基 $-C(O)-R10$ 、 $-(C_1-C_4)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或彼此独立地被 R8 单、二或三取代, 或 $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-杂环基, 其中杂环基如下所定义且是未取代的或彼此独立地被 R8 单、二或三取代,

R6 为杂环基, 其中杂环基选自异噻唑基、异噁唑基、吗啉基、噁二唑基、噁唑基、吡啶基、噻唑基或噻二唑基, 而且其中杂环基彼此独立地是未取代的或被 R7 单、二或三取代,

R7 为卤素、 $-(C_3-C_8)$ -环烷基或 $-(C_1-C_8)$ -烷基,

R8 为卤素、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-N(R21)-R22$ 、 $-(C_3-C_6)$ -环烷基、 $-(C_1-C_6)$ -烷基、 $-(C_1-C_8)$ -烷氧基或杂环基, 其中杂环基如上所定义且其中杂环基彼此独立地是未取代的或被 R7 单或二取代,

G_1 为 $-(C_2-C_4)$ -亚烷基, 其中 $-(C_2-C_4)$ -亚烷基是未取代的或彼此独立地被 R13 单、二或三取代,

R13 为氢原子、 $-(C_0-C_4)$ -亚烷基 $-OH$ 或 $-(C_1-C_4)$ -烷基,

R21 和 R22 彼此独立地相同或不同并且为

1) 氢原子, 或

2) $-(C_1-C_6)$ -烷基, 或

R21 和 R22 和与其连接的氮原子一起形成吗啉,

R10 独立地为 $-(C_1-C_6)$ -烷基,

G_2 为氮杂环丁烷、哌嗪或哌啶, 其中 G_2 是未取代的或被异丙基、环丙基、苄基或吡啶基单取代,

上面所述烷基是指烃基, 它是直链的或支链的, 并为饱和基团,

上面所述环烷基指未取代的饱和的环烷基。

2. 如权利要求 1 所述的式 Ia 化合物, 及其任意比例的混合物及其生理上可耐受的盐, 其中

R1 为溴、甲基或氯,

R2 为氢原子,

R3 为氢原子、 $-(C_0-C_1)$ -亚烷基 $-C(O)-NH-R6$ 、 $-(C_0-C_1)$ -亚烷基 $-C(O)-N(R21)-R22$ 、 $-(C_0-C_2)$ -亚烷基 $-C(O)-R10$ 、 $-(C_1-C_3)$ -烷基或 $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-杂环基, 其中杂环基如下所定义且是未取代的或彼此独立地被 R8 单或二取代,

R6 为杂环基, 其中杂环基选自异噁唑基、吗啉基、吡啶基、噻唑基或噻二唑基, 而且其中所述的杂环基彼此独立地是未取代的或被 R7 单、二或三取代,

R7 为氯,

R8 为 $-(C_3-C_6)$ -环烷基、 $-(C_1-C_4)$ -烷基或杂环基,其中杂环基如上所定义且其中杂环基彼此独立地是未取代的或被 R7 单或二取代,

R10 为 $-(C_1-C_4)$ -烷基,

R21 和 R22 彼此独立地相同或不同并且为氢原子或 $-(C_1-C_4)$ -烷基,或

R21 和 R22 和与其连接的氮原子一起形成吗啉,

G₁ 为 $-(C_2-C_4)$ -亚烷基,其中 $-(C_2-C_4)$ -亚烷基是未取代的或彼此独立地被 R13 单或二取代,

R13 为氢原子、 $-(C_1-C_2)$ -亚烷基 -OH 或 $-(C_1-C_4)$ -烷基,或

G₂ 为氮杂环丁烷、哌嗪或哌啶,

其中 G₂ 是未取代的或被异丙基、环丙基、苄基或吡啶基单取代,

上面所述烷基是指烃基,它是直链的或支链的,并为饱和基团,

上面所述环烷基指未取代的饱和的环烷基。

3. 一种化合物,其中所述化合物为

5-氯-噁吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺、

5-氯-噁吩-2-甲酸 [2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺、

5-氯-噁吩-2-甲酸 {2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-甲基-氨磺酰基]-乙基}-酰胺、

5-氯-噁吩-2-甲酸 {2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-(2,2,2-三氟-乙基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺、

5-氯-噁吩-2-甲酸 [2-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺、

5-氯-噁吩-2-甲酸 [2-(氮杂环丁烷-3-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺、

5-氯-噁吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-氮杂环丁烷-3-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺、

5-氯-噁吩-2-甲酸 [2-(4-苄基-哌嗪-1-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺、

5-溴-噁吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺、

5-甲基-噁吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺、

5-氯-噁吩-2-甲酸 {2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-(2-甲氧基-乙基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺、

5-氯-噁吩-2-甲酸 {2-[(2-羟基-乙基)-(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺、

5-氯-噁吩-2-甲酸 {2-[(3-羟基-丙基)-(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺、

5-氯-噁吩-2-甲酸 {2-[二甲基氨基甲酰基甲基-(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺、

5-氯-噁吩-2-甲酸 {2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-(2-吗啉-4-基-2-氧代-乙基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺、

5-氯-噁吩-2-甲酸 {2-[氨基甲酰基甲基-(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺、

5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-(5-甲基-异噁唑-3-基甲基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺、

5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-吡啶-3-基甲基-氨磺酰基]-乙基}-酰胺、

5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-噻唑-2-基甲基-氨磺酰基]-乙基}-酰胺、

5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-丙基氨基羰基-氨磺酰基]-乙基}-酰胺、

5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[乙酰基-(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺、

5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-丙基]-酰胺、

5-氯-噻吩-2-甲酸 [(S)-1-羟甲基-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺、

5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-1,1-二甲基-乙基]-酰胺、

5-氯-噻吩-2-甲酸 [3-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-丙基]-酰胺、

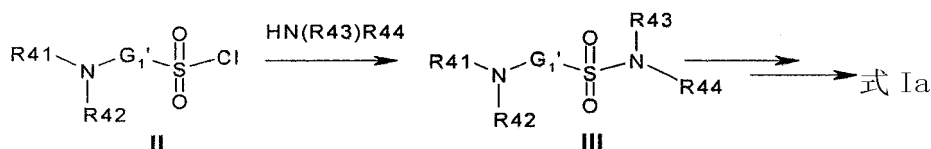
5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基)-1,1,3-三氧代-1 λ 6-异噻唑烷-5-基甲基]-酰胺、

5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺、

5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[(5-环丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基甲基)-(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺或

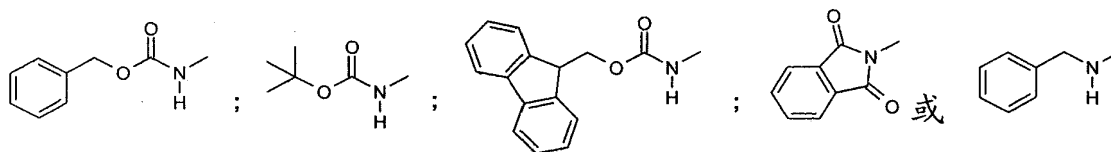
5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[[5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基]-甲基]-(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺。

4. 制备如权利要求 1 所述的式 Ia 化合物的方法,其中包括式 II 化合物与式 HN(R43)R44 化合物缩合获得式 III 化合物,而且将式 III 化合物转化为式 Ia 化合物,



其中 G_1' 为 $-(\text{C}_2-\text{C}_4)$ -亚烷基,其中 $-(\text{C}_2-\text{C}_4)$ -亚烷基是未取代的或彼此独立地被 $\text{R13}'$ 单、二或三取代, $\text{R13}'$ 如权利要求 1 中 R13 所定义,

其中基团 $-\text{N}(\text{R43})\text{R44}$ 具有如式 Ia 所定义的 $-\text{N}(\text{R3})\text{G}_2$ 的意义,其中 $-\text{N}(\text{R41})\text{R42}$ 具有 $-\text{N}(\text{R2})\text{C}(\text{O})$ -杂环的意义,其中杂环为噻吩基,并且被 R1 取代,其中 R2 如式 Ia 所定义,或者,基团 $-\text{N}(\text{R41})\text{R42}$ 具有前体基团的意义,所述前体基团能进一步转化为式 Ia 的 $-\text{N}(\text{R2})\text{C}(\text{O})$ -杂环基团,所述前体基团具有下述结构的意义

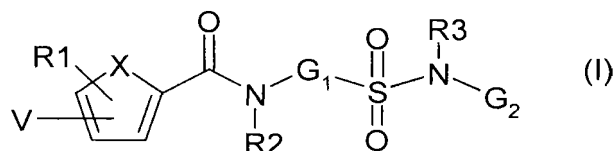


5. 药物制剂,其包含至少一种如权利要求1-3中任意一项所述的式 Ia 化合物及其任意比例的混合物和 / 或生理上可耐受盐和可药用载体。

用作 Xa 因子抑制剂的杂芳基 - 甲酸 (氨磺酰基烷基) 酰胺 衍生物

[0001] 本发明涉及式 I 化合物,

[0002]



[0003] 其中 R₁; R₂; R₃; V; G₁ 和 G₂ 具有下文指出的含义。式 I 化合物是有价值的药理学活性化合物。它们显示强的抗血栓形成作用并且适用于例如治疗和预防心血管障碍, 如血栓性疾病或再狭窄。它们是凝血酶 Xa 因子 (FXa) 的可逆性抑制剂, 并且通常可用于存在 Xa 因子活性异常的病症或者用于治疗或预防需要抑制 Xa 因子的疾病。本发明还涉及式 I 化合物的制备方法, 其用途, 特别是作为药物活性组分的用途以及含有它们的药物制剂。

[0004] 正常的止血是血凝块开始、形成和血凝块溶解过程之间复杂平衡的结果。除发生损伤和失血之外, 血细胞、特定血浆蛋白质和血管表面之间复杂的相互作用维持着血液的流动性 (EP-A-987274)。很多重大的疾病状态与异常的止血有关。例如, 由于动脉粥样硬化斑块破裂导致的局部血栓形成是急性心梗和不稳定型心绞痛的主要原因。通过溶栓治疗或经皮冠状动脉血管成形术治疗阻塞性冠状动脉血栓可能伴发受损血管的急性血栓溶解性再闭合。

[0005] 仍然需要安全和有效的治疗性抗凝剂来限制或预防血栓形成。最需要的是开发不直接抑制血栓而是通过抑制凝血级联过程的其他步骤如抑制 Xa 因子的活性来抑制凝血的药物。目前已确信, Xa 因子的抑制剂具有比凝血酶抑制剂低的出血危险 (A. E. P. Adang & J. B. M. Rewinkel, *Drugs of the Future* 2000, 25, 369-383)。

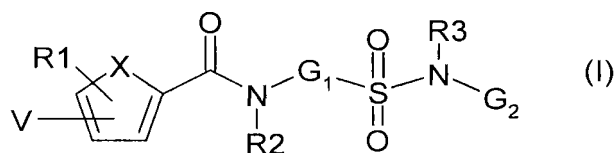
[0006] 例如, WO-A-95/29189 中已经描述了有效但不引起不必要副作用的低分子量的 Xa 因子特异性凝血抑制剂。

[0007] 然而, 除了是有效的 Xa 因子特异性凝血抑制剂外, 还希望所述抑制剂也具有其他有利的特性, 例如在血浆和肝中的稳定性以及相对于其它不希望被抑制的丝氨酸蛋白酶如凝血酶而言的选择性。仍需要有效并且具有上述优点的其它低分子量的 Xa 因子特异性凝血抑制剂。

[0008] 本发明通过提供新的式 I 化合物满足了上述需要, 所述化合物显示具有更好的 Xa 因子抑制活性并且是具有高生物利用度的有利的活性剂。

[0009] 因此, 本发明涉及式 I 化合物, 其所有立体异构形式及其任意比例的混合物及其生理上可耐受的盐

[0010]



[0011] 其中

[0012] R1 为氢、甲基或乙炔基，

[0013] X 为硫、氮、氧或基团 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{CH}=\text{N}-$ ，

[0014] V 为氢原子或一个或两个卤素或 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ 烷基，其中的烷基是未取代或被 R8 单、两或三取代的，

[0015] R2 和 R3 彼此独立地相同或不同且为氢原子、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3)-$ 亚烷基 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R6}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3)-$ 亚烷基 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R21})-\text{R22}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3)-$ 亚烷基 $-\text{C}(\text{O})-\text{R10}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3)-$ 亚烷基 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R10}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)-$ 亚烷基 $-\text{S}(\text{O})-\text{R10}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)-$ 亚烷基 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R10}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_5)-$ 亚烷基 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R4})-\text{R5}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)-$ 亚烷基 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ 烷基、 $-(\text{C}_0-\text{C}_5)-$ 亚烷基 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)-$ 全氟代烷基、 $-(\text{C}_0-\text{C}_5)-$ 亚烷基 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)-$ 环烷基 $-\text{R23}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ 烷基，其中的烷基是未取代或被 R8 单、两或三取代的， $-(\text{C}_0-\text{C}_4)-$ 亚烷基 - 芳基，其中芳基选自苯基、萘基、联苯基、2- 联苯基、3- 联苯基、4- 联苯基、蒽基或茱基，其中芳基彼此独立地被 R7 单、二或三取代，或

[0016] $-(\text{C}_0-\text{C}_4)-$ 亚烷基 - 杂环基，其中杂环基如下所定义并且是未取代或彼此独立地被 R8 单、二或三取代，

[0017] R4 和 R5 彼此独立地相同或不同并且为氢原子或 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ 烷基，

[0018] R6 为 1) 杂环基，选自吡啶基、氮杂苯并咪唑基、氮杂螺癸烷基、氮杂草基、氮杂环丁基、氮杂环丙基、苯并咪唑基、1,3- 苯并二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、呋唑基、4aH- 呋唑基、呋啉基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、噌啉基、十氢喹啉基、4,5- 二氢噁唑啉基、二噁唑基、二噁嗪基、1,3- 二氧杂环戊烷基、1,3- 二氧杂环戊烯基 (dioxolonyl)、6H-1,5,2- 二噻嗪基、二氢呋喃并 [2,3-b]- 四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、二氢化茛基、1H- 吡啶基、二氢吡啶基、中氮茛基、吡啶基、3H- 吡啶基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吡啶基、异二氢吡啶基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑烷基、异噻唑啉基、酮基哌嗪基、吗啉基、萘啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3- 噁二唑基、1,2,4- 噁二唑基、1,2,5- 噁二唑基、1,3,4- 噁二唑基、1,2- 氧硫杂环庚烷基、1,2- 氧硫杂环戊烷基、1,4- 氧氮杂环庚烷基、1,4- 氧氮杂草基、1,2- 噁嗪基、1,3- 噁嗪基、1,4- 噁嗪基、噁唑烷基、噁唑啉基、噁唑基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、夹硫氧蒽基 (phenoxathiinyl)、吩噁嗪基、苯基吡啶基、2,3- 二氮杂萘基、哌嗪基、哌啶基、螺啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡啶烷基、吡啶啉基、吡啶基、哒嗪基、吡啶并咪唑基、吡啶并噁唑基、吡啶并噻啶基、吡啶并噻唑基、吡啶并噻吩基、吡啶基、噻啶基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、吡咯啉基、2H- 吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H- 喹啉基、喹啉基、喹啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、1,4,5,6- 四氢 - 哒嗪基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢噻吩基、四嗪基、四唑基、6H-1,2,5- 噻二嗪基、1,2,3- 噻二唑基、1,2,4- 噻二唑基、1,2,5- 噻二唑基、1,3,4- 噻二唑基、噻蒽基、1,2- 噻嗪基、1,3- 噻嗪基、1,4- 噻嗪基、1,3- 噻唑基、噻唑基、噻唑烷基、噻唑啉基、噻吩基、硫杂环丁烷基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、硫杂环丁烷基、硫代

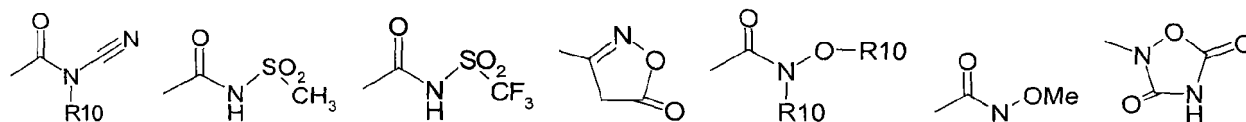
吗啉基、thiophenolyl、噻吩基、噻喃基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和氧杂蒽基,其中所述杂环基是未取代的或彼此独立地被 R7 单、二或三取代,或

[0019] 2)6-14 元芳基,选自苯基、萘基、联苯基、2-联苯基、3-联苯基、4-联苯基、蒽基或芴基,其中所述芳基彼此独立地被 R7 单、二或三取代,

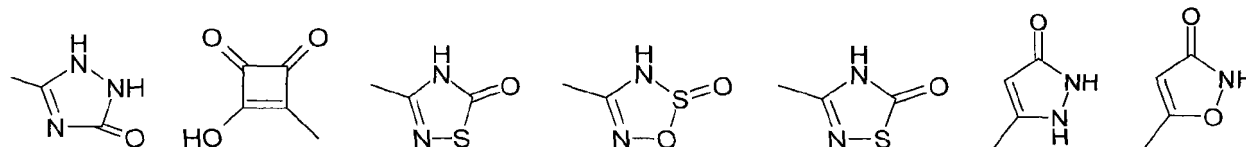
[0020] R7 为卤素,甲脒基、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{10}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}-\text{F}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_{10})-\text{R}_{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{10})-\text{R}_{20}$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -环烷基、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷基,其中烷基是未取代的或彼此独立地被卤素、 NH_2 、 $-\text{OH}$ 或甲氧基基团单、二或三取代,或 $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷基,其中烷基是未取代的或彼此独立地被卤素、 NH_2 、 $-\text{OH}$ 或甲氧基基团单、二或三取代,或 $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 或 $-\text{SO}_2-\text{CF}_3$,

[0021] R8 为卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_{21})-\text{R}_{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})-\text{R}_{22}$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -环烷基、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ -亚烷基 $-\text{O}-\text{R}_{10}$ 、 $-\text{Si}-(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{10})-\text{S}(\text{O})_u-\text{R}_{10}$,其中 u 为 1 或 2, $-\text{S}-\text{R}_{10}$ 、 $-\text{SO}_r-\text{R}_{10}$,其中 r 为 1 或 2, $-\text{S}(\text{O})_v-\text{N}(\text{R}_{10})-\text{R}_{20}$,其中 v 为 1 或 2, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{10}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷氧基、苯基、苯氧基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -全氟代烷基、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -烷基 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R}_9, \text{R}_{11})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{12}$ 、 $-\text{O}-\text{R}_9$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}_{10}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{N}-\text{H}-\text{R}_6$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{22}$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -烷基 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R}_9, \text{R}_{11})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{12}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{10}$ 、杂环基,其中杂环基如上所定义并且是未取代的或彼此独立地被 R7 单、二或三取代,或者为选自下述的基团

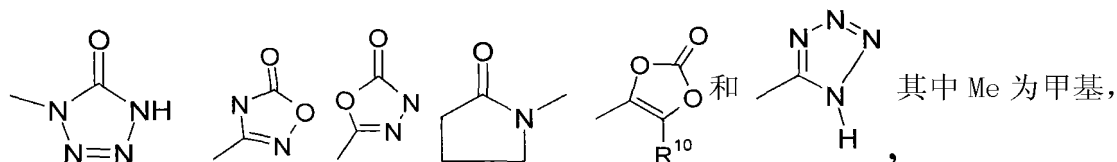
[0022]



[0023]



[0024]



[0025] R10 和 R20 相同或不同并且彼此独立地为氢、卤素、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -烷基 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -烷基 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -全氟代烷基、 $-(\text{C}_0-\text{C}_5)$ -烷基 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -环烷基、 $-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ -亚烷基-芳基,其中芳基如上所定义并且是未取代的或彼此独立地被 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、卤素或 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -环烷基单、二或三取代,或

[0026] $-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ -亚烷基-杂环基,其中杂环基如上所定义且杂环基是未取代的或彼此独立地被 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、卤素或 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -环烷基单、二或三取代,

[0027] R9 和 R11 相同或不同并且彼此独立地为氢、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基,或与和其连接的碳原子一起形成 3-6 元碳环,后者是未取代的或被 R10 单、二或三取代,而且

[0028] R12 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷

基、 $-(C_3-C_8)-$ 环烷基、 $-(C_1-C_6)-$ 烷基 $-O-(C_1-C_8)-$ 烷基 $-(C_3-C_8)-$ 环烷基、 $-(C_1-C_6)-$ 烷基 $-(C_3-C_8)-$ 环烷基,其中所述环烷基环是未取代的或被 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_4)-$ 烷基或 R10 单、二或三取代,

[0029] G_1 为 $-(C_1-C_5)-$ 亚烷基或 $-(C_3-C_8)-$ 环烷基,其中亚甲基是未取代的或彼此独立地被 R13 单、二或三取代,或本身是未取代的或被 R13 单、二、三或四取代的 $-(C_2-C_5)-$ 亚烷基或 $-(C_3-C_8)-$ 环烷基,

[0030] R13 为 1) 氢原子,

[0031] 2) 卤素,

[0032] 3) $-(C_1-C_4)-$ 烷基,其中烷基是未取代的或彼此独立地被 R8 单、二或三取代,

[0033] 4) $-(C_1-C_3)-$ 全氟代烷基,

[0034] 5) 苯基,其中苯基是未取代的或彼此独立地被 R8 单、二或三取代,

[0035] 6) $-(C_0-C_4)-$ 亚烷基 $-O-R19$,其中 R19 为

[0036] a) 氢原子,

[0037] b) $-(C_1-C_4)-$ 烷基,其中烷基是未取代的或彼此独立地被 R8 单、二或三取代,或

[0038] c) 苯基,其中苯基是未取代的或彼此独立地被 R8 单、二或三取代,

[0039] d) $-CF_3$, 或

[0040] e) $-CHF_2$,

[0041] f) 杂环基,其中杂环基如上所定义且是未取代的或彼此独立地被 R8 单、二或三取代,

[0042] 7) $-NO_2$,

[0043] 8) $-CN$,

[0044] 9) $-SO_s-R21$,其中 s 为 1 或 2,

[0045] 10) $-SO_t-N(R21)-R22$,其中 t 为 1 或 2,

[0046] 11) $-(C_0-C_4)-$ 亚烷基 $-C(O)-O-R21$,

[0047] 12) $-(C_0-C_4)-$ 亚烷基 $-C(O)-N(R21)-R22$,

[0048] 13) $-(C_0-C_4)-$ 亚烷基 $-N(R21)-R22$,

[0049] 14) $-NR21-SO_2-R22$,

[0050] 15) $-S-R10$,

[0051] 16) $-(C_0-C_2)$ 亚烷基 $-C(O)-O-(C_2-C_4)-$ 亚烷基 $-O-C(O)-(C_1-C_4)-$ 烷基,

[0052] 17) $-C(O)-O-C(R9, R11)-O-C(O)-R12$,

[0053] 18) $-(C_0-C_2)$ 亚烷基 $-C(O)-O-(C_2-C_4)-$ 亚烷基 $-O-C(O)-O-(C_1-C_6)-$ 烷基,

[0054] 19) $-C(O)-O-C(R9, R11)-O-C(O)-O-R12$,

[0055] 20) $-(C_0-C_4)-$ 亚烷基 $-(C_6-C_{14})-$ 芳基,其中芳基如上所定义且芳基和亚烷基彼此独立地是未取代的或被 R8 单、二或三取代,

[0056] 21) $-(C_0-C_4)-$ 亚烷基 - 杂环基,其中杂环基如上所定义且亚烷基和杂环基彼此独立地是未取代的或被 R8 单、二或三取代,

[0057] 22) $-(C_0-C_4)-$ 亚烷基 $-(C_3-C_8)-$ 环烷基,其中亚烷基和环烷基彼此独立地是未取代的或被 R8 单、二或三取代,

[0058] 23) $-(C_1-C_4)-$ 亚烷基 - 杂环基,其中杂环基如上所定义且是未取代的或彼此独立

地被 R8 单、二或三取代，

[0059] 24) $-(C_0-C_4)-$ 亚烷基 $-O-CH_2-(C_1-C_3)-$ 全氟代亚烷基 $-CH_2-O-(C_0-C_4)-$ 烷基，

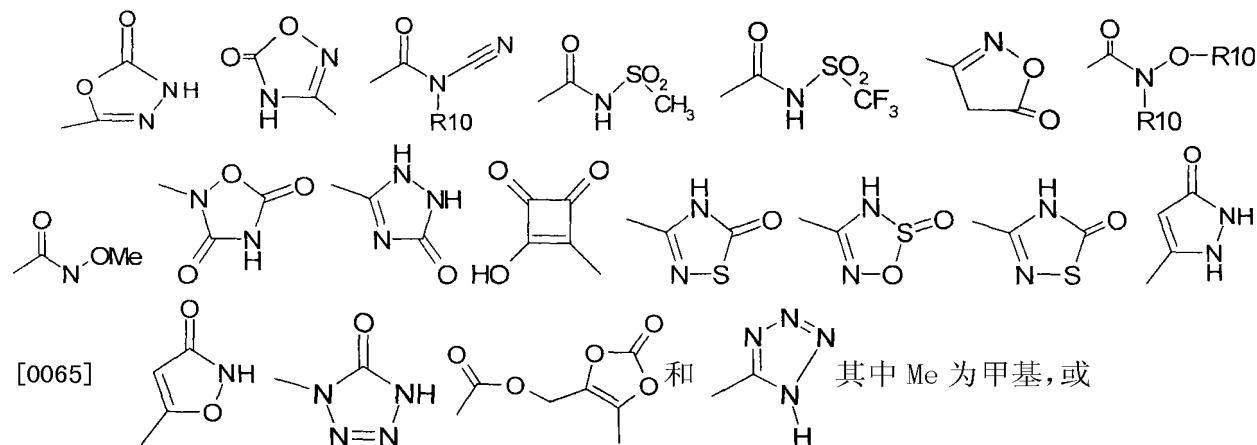
[0060] 25) $-SO_w-N(R_{21})-R_8$ ，其中 w 为 1 或 2，

[0061] 26) $-(C_0-C_4)-$ 亚烷基 $-N(R_{21})-C(O)-R_{22}$ ，

[0062] 27) $-(C_0-C_4)-$ 亚烷基 $-N(R_{21})-C(O)-O-R_{22}$ 或

[0063] 28) 选自下列的基团：

[0064]



[0066] 如果两个 $-OR_{19}$ 基团与相邻原子连接，它们可以与或其连接的原子一起形成 5- 或 6- 元环，后者是未取代的或被 R8 单、二、三或四取代，或

[0067] 如果两个 R13 与相同碳原子连接，它们可一起形成 3-8 元碳环，后者是未取代的或被 R10 单、二或三取代，或如果两个 R13 与相同碳原子连接，它们可一起形成 3-8 元杂环，后者是未取代的或被 R10 单、二或三取代，

[0068] R13 和 R3 和与其连接的原子一起形成 5-7 元的环状基团，其中所述环状基团中的碳原子之一可以被氮、氧或硫替换，而且其中所述环状基团是未取代的或被 R7 单、二或三取代，

[0069] R21 和 R22 相同或不同并且彼此独立地为

[0070] 1) 氢原子，

[0071] 2) $-(C_1-C_6)-$ 烷基，其中烷基是未取代的或彼此独立地被 R7 单、二或三取代，

[0072] 3) $-(C_0-C_6)-$ 亚烷基 $-(C_3-C_8)-$ 环烷基，

[0073] 4) $-SO_t-R_{10}$ ，其中 t 为 1 或 2，

[0074] 5) $-(C_0-C_6)-$ 亚烷基 $-(C_6-C_{14})-$ 芳基，其中芳基如上所定义且亚烷基和芳基彼此独立地是未取代的或被 R7 单、二或三取代，

[0075] 6) $-(C_1-C_3)-$ 全氟代烷基，

[0076] 7) $-O-R_{12}$ 或

[0077] 8) $-(C_0-C_6)-$ 亚烷基 - 杂环基，其中杂环基如上所定义且亚烷基和杂环基彼此独立地是未取代的或被 R7 单、二或三取代，或

[0078] R21 和 R22 与和其连接的氮原子一起可以形成 4-8 元单环状杂环，其中除氮原子之外可以包含一个或两个相同或不同的选自氧、硫和氮的环杂原子，其中所述杂环是未取代的或彼此独立地被 R7 单、二或三取代，

[0079] R23 为氢原子、-OH 或 -O-(C₁-C₄)-烷基,

[0080] G₂ 为氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、氮杂环庚烷 (azepane)、六氢-哒嗪、六氢-嘧啶、哌嗪、[1,2] 二氮杂环庚烷、[1,3] 二氮杂环庚烷或 [1,4] 二氮杂环庚烷,

[0081] 其中 G₂ 是未取代的或彼此独立地被 M 或 Y 单、二、三或四取代, M 为 -(C₁-C₆)-烷基、-(C₂-C₆)-链烯基、-(C₂-C₆)-链炔基、(C₃-C₆)-环烷基、-(C₀-C₂)-亚烷基-芳基, 其中芳基如上所定义, -(C₁-C₄)-烷基-(C₃-C₆)-环烷基、吡啶基或哌啶基, 其中哌啶基是未取代的或被 -(C₁-C₆)-烷基取代,

[0082] Y 为氢原子、卤素、=O、-OH、-CF₃、-C(O)-O-R10、-C(O)-N(R10)-R20、-N(R10)-R20、-(C₃-C₈)-环烷基、-(C₀-C₃)-亚烷基-O-R10、苯基、-(C₁-C₈)-烷基、-(C₁-C₈)-烷氧基、-(C₀-C₄)-烷基-C(O)-O-C(R9, R11)-O-C(O)-R12、-O-R9、-O-CF₃、-(C₁-C₃)-全氟代烷基, 或 -(C₀-C₄)-烷基-C(O)-O-C(R9, R11)-O-C(O)-O-R12。

[0083] 2) 本发明还涉及式 I 化合物、其所有立体异构形式及其任意比例的混合物及其生理上可耐受的盐, 其中

[0084] X 为硫、氮、氧或基团 -CH=CH- 或 -CH=N-,

[0085] V 为氢原子, R1 为氯、溴或甲基,

[0086] R2 和 R3 彼此独立地相同或不同且为氢原子、-(C₀-C₃)-亚烷基-C(O)-NH-R6、-(C₀-C₃)-亚烷基-C(O)-N(R21)-R22、-(C₀-C₃)-亚烷基-C(O)-R10、-(C₀-C₃)-亚烷基-C(O)-O-R10、-(C₁-C₃)-亚烷基-S(O)-R10、-(C₁-C₃)-亚烷基-S(O)₂-R10、-(C₁-C₅)-亚烷基-S(O)₂-N(R4)-R5、-(C₁-C₃)-亚烷基-O-(C₁-C₄)-烷基、-(C₀-C₅)-亚烷基-(C₁-C₃)-全氟代烷基、-(C₀-C₅)-亚烷基-(C₃-C₈)-环烷基-R23、-(C₁-C₄)-烷基, 其中烷基是未取代的或被 R8 单、二或三取代, -(C₀-C₄)-亚烷基-芳基, 其中芳基选自苯基、萘基、联苯基、蒽基或茚基, 其中芳基彼此独立地被 R7 单、二或三取代, 或

[0087] -(C₀-C₄)-亚烷基-杂环基, 其中杂环基如下所定义且是未取代的或彼此独立地被 R8 单、二或三取代,

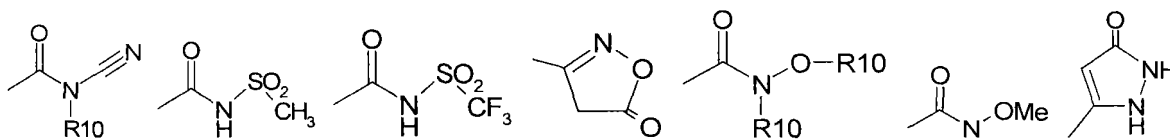
[0088] R4 和 R5 彼此独立地相同或不同且为氢原子或 -(C₁-C₄)-烷基, R6 为 1) 杂环基, 选自氮杂苯并咪唑基、氮杂草基、氮杂环丁基、苯并咪唑基、苯并异噻唑基、苯并异噻唑基、1,3 苯并二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、噌啉基、苯并二氢吡喃基、呋喃基、咪唑基、2,3-氢化茛基、1H-吡啶基、吡啶基、异苯并二氢吡喃基、异吡啶基、异噻唑基、异噻唑基、酮基哌嗪基、吗啉基、萘啶基、噁二唑基、噁唑基、苯基吡啶基、2,3-二氮杂萘基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡嗪基、吡啶基、哒嗪基、吡啶基、吡啶并咪唑基、吡啶并噁唑基、吡啶并噻唑基、吡啶并噻吩基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯酮基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、四氢异喹啉基、四氢吡喃基、1,4,5,6-四氢-哒嗪基、四唑基、噻唑基、噻二唑基、噻吩基、硫代吗啉基或三唑基,

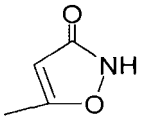
[0089] 其中所述杂环基是未取代的或彼此独立地被 R7 单、二或三取代, 或

[0090] 2) 6-14-元芳基, 选自苯基、萘基、联苯基、蒽基或茚基, 其中芳基彼此独立地被 R7 单、二或三取代,

[0091] R7 为卤素、甲脒基、-NO₂、=O、-CF₃、-C(O)-O-R10、-CN、-C(O)-NH₂、-OH、-NH₂、-O-C

- [0103] 2) 卤素,
- [0104] 3) $-(C_1-C_4)-$ 烷基, 其中烷基是未取代的或彼此独立地被 R8 单、二或三取代,
- [0105] 4) $-(C_1-C_3)-$ 全氟代烷基,
- [0106] 5) 苯基, 其中苯基是未取代的或彼此独立地被 R8 单、二或三取代,
- [0107] 6) $-(C_0-C_4)-$ 亚烷基 $-O-R_{19}$, 其中 R19 为
- [0108] a) 氢原子,
- [0109] b) $-(C_1-C_4)-$ 烷基, 其中烷基是未取代的或彼此独立地被 R8 单、二或三取代, 或
- [0110] c) 苯基, 其中苯基是未取代的或彼此独立地被 R8 单、二或三取代,
- [0111] d) $-CF_3$, 或
- [0112] e) $-CHF_2$,
- [0113] f) 杂环基, 其中杂环基如上所定义且是未取代的或彼此独立地被 R8 单、二或三取代,
- [0114] 7) $-NO_2$,
- [0115] 8) $-CN$,
- [0116] 9) $-SO_s-R_{21}$, 其中 s 为 1 或 2,
- [0117] 10) $-SO_t-N(R_{21})-R_{22}$, 其中 t 为 1 或 2,
- [0118] 11) $-(C_0-C_4)-$ 亚烷基 $-C(O)-O-R_{21}$,
- [0119] 12) $-(C_0-C_4)-$ 亚烷基 $-C(O)-N(R_{21})-R_{22}$,
- [0120] 13) $-(C_0-C_4)-$ 亚烷基 $-N(R_{21})-R_{22}$,
- [0121] 14) $-NR_{21}-SO_2-R_{22}$,
- [0122] 15) $-S-R_{10}$,
- [0123] 16) $-(C_0-C_2)$ 亚烷基 $-C(O)-O-(C_2-C_4)-$ 亚烷基 $-O-C(O)-(C_1-C_4)-$ 烷基,
- [0124] 17) $-C(O)-O-C(R_9, R_{11})-O-C(O)-R_{12}$,
- [0125] 18) $-(C_0-C_2)$ 亚烷基 $-C(O)-O-(C_2-C_4)-$ 亚烷基 $-O-C(O)-O-(C_1-C_6)-$ 烷基,
- [0126] 19) $-C(O)-O-C(R_9, R_{11})-O-C(O)-O-R_{12}$,
- [0127] 20) $-(C_0-C_4)-$ 亚烷基 $-(C_6-C_{14})-$ 芳基, 其中芳基如上所定义且芳基和亚烷基彼此独立地是未取代的或被 R8 单、二或三取代,
- [0128] 21) $-(C_0-C_4)-$ 亚烷基 - 杂环基, 其中杂环基如上所定义且亚烷基和杂环基彼此独立地是未取代的或被 R8 单、二或三取代,
- [0129] 22) $-(C_0-C_4)-$ 亚烷基 $-(C_3-C_6)-$ 环烷基, 其中亚烷基和环烷基彼此独立地是未取代的或被 R8 单、二或三取代,
- [0130] 23) $-(C_1-C_4)-$ 亚烷基 - 杂环基, 其中杂环基如上所定义且是未取代的或彼此独立地被 R8 单、二或三取代,
- [0131] 24) $-(C_0-C_4)-$ 亚烷基 $-O-CH_2-(C_1-C_3)-$ 全氟代亚烷基 $-CH_2-O-(C_0-C_4)-$ 烷基,
- [0132] 25) $-SO_w-N(R_{21})-R_8$, 其中 w 为 1 或 2,
- [0133] 26) $-(C_0-C_4)-$ 亚烷基 $-N(R_{21})-C(O)-R_{22}$,
- [0134] 27) $-(C_0-C_4)-$ 亚烷基 $-N(R_{21})-C(O)-O-R_{22}$ 或
- [0135] 28) 选自下述的基团
- [0136]



[0137] 和  其中 Me 为甲基, 或

[0138] 如果两个 -OR19 基团与相邻原子连接, 它们可以与和其连接的原

[0139] 子一起形成 1,3 二氧戊环或 2,3-二氢-[1,4] 二氧杂环己烯环, 其被 R8 取代一、二、三或四次, 或

[0140] 如果两个 R13 与相同碳原子连接, 它们可一起形成 3-8 元碳环,

[0141] 后者是未取代的或被 R10 单、二或三取代, 或

[0142] 如果两个 R13 与相同碳原子连接, 它们可一起形成 3-8 元杂环,

[0143] 后者是未取代的或被 R10 单、二或三取代, 或

[0144] R13 和 R3 和与其连接的原子一起形成 5-7 元的环状基团, 其中所述环状基团中的碳原子之一可以选自氮、氧或硫, 所述环状基团选自异噻唑烷 1,1-二氧化物; 2,5-二氢-异噻唑 1,1-二氧化物; 2,3-二氢-异噻唑 1,1-二氧化物; [1,2] 噻嗪烷 1,1-二氧化物; 2H-[1,2] 噻嗪 1,1-二氧化物; 5,6-二氢-2H-[1,2] 噻嗪 1,1-二氧化物; 3,4-二氢-2H-[1,2] 噻嗪 1,1-二氧化物; 3,6-二氢-2H-[1,2] 噻嗪 1,1-二氧化物; [1,2] 硫杂氮杂环庚烷 1,1-二氧化物; 2,5,6,7-四氢-[1,2] 硫氮杂草 1,1-二氧化物; 2,7-二氢-[1,2] 硫氮杂草 1,1-二氧化物; 2,5-二氢-[1,2] 硫氮杂草 1,1-二氧化物; [1,2,4] 噻二唑烷 1,1-二氧化物; [1,2,3] 噻二唑烷 1,1-二氧化物; 2,5-二氢-[1,2,4] 噻二唑 1,1-二氧化物; [1,3,4] 噁噻唑烷 3,3-二氧化物; [1,3,2] 噁噻唑烷 3,3-二氧化物; [1,4,2] 二噻唑烷 1,1-二氧化物; [1,3,2] 二噻唑烷 1,1-二氧化物; [1,2,5] 噻二嗪烷 1,1-二氧化物; [1,3,4] 噁噻嗪烷 3,3-二氧化物; [1,4,3] 噁噻嗪烷 4,4-二氧化物; [1,5,2] 二噻嗪烷 1,1-二氧化物; [1,2,6] 硫杂二氮杂环庚烷 1,1-二氧化物; [1,3,4] 氧硫氮杂环庚烷 3,3-二氧化物或 [1,6,2] 二硫杂氮杂环庚烷 1,1-二氧化物, 而且其中所述环状基团是未取代的或被 R7 单、二或三取代,

[0145] R21 和 R22 相同或不同并且彼此独立地为

[0146] 1) 氢原子,

[0147] 2) $-(C_1-C_6)-$ 烷基, 其中烷基是未取代的或彼此独立地被 R7 单、二或三取代,

[0148] 3) $-(C_0-C_6)-$ 亚烷基 $-(C_3-C_6)-$ 环烷基,

[0149] 4) $-SO_t-R_{10}$, 其中 t 为 1 或 2,

[0150] 5) $-(C_0-C_6)-$ 亚烷基 $-(C_6-C_{14})-$ 芳基, 其中芳基如上所定义且亚烷基和芳基彼此独立地是未取代的或被 R7 单、二或三取代,

[0151] 6) $-(C_1-C_3)-$ 全氟代烷基,

[0152] 7) $-O-R_{12}$ 或

[0153] 8) $-(C_0-C_6)-$ 亚烷基-杂环基, 其中杂环基如上所定义且亚烷基和杂环基彼此独立地是未取代的或被 R7 单、二或三取代, 或

[0154] R21 和 R22 和与其连接的氮原子一起形成选自下述的杂环：氮杂苄、氮杂环丁烷、二噁唑、二噁嗪、1,4-二氮杂环庚烷、1,2-二氮杂苄、1,3-二氮杂苄、1,4-二氮杂苄、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、异噻唑烷、异噻唑啉、异噻唑啉、异噻唑烷、2-异噻唑啉、酮基吗啉、酮基哌嗪、N-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷、N-甲基-哌嗪、吗啉、[1,4]氧氮杂环庚烷、1,4-氧氮杂苄、哌嗪、哌啶、哌嗪、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、四氢吡啶、四嗪、四唑、噻唑烷、噻唑啉、硫代吗啉、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或 1,2,4-三唑，其中杂环是未取代的或被 R7 单、二或三取代，

[0155] R23 为氢原子，-OH 或 -O-(C₁-C₄)-烷基，

[0156] G₂ 为氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、氮杂环庚烷，哌嗪、[1,3]二氮杂环庚烷或 [1,4]二氮杂环庚烷，

[0157] 其中 G2 是未取代的或彼此独立地被 M 或 Y 单、二、三或四取代，

[0158] M 为 -(C₁-C₆)-烷基，-(C₂-C₆)-链烯基，-(C₂-C₆)-链炔基，-(C₃-C₆)-环烷基，-(C₀-C₂)-亚烷基-芳基，其中芳基如上所述，-(C₁-C₄)-烷基-(C₃-C₆)-环烷基，吡啶基或哌啶基，其中哌啶基是未取代的或被 -(C₁-C₆)-烷基取代，

[0159] Y 为氢原子、卤素、=O、-OH、-CF₃、-C(O)-O-R10、-C(O)-N(R10)-R20、-N(R10)-R20、-(C₃-C₈)-环烷基、-(C₀-C₃)-亚烷基-O-R10、-(C₁-C₈)-烷基、-(C₁-C₈)-烷氧基、苯基、-O-R9、-(C₁-C₃)-全氟代烷基、-O-CF₃、-(C₀-C₄)-亚烷基-C(O)-O-C(R9、R11)-O-C(O)-R12 或 -(C₀-C₄)-亚烷基-C(O)-O-C(R9、R11)-O-C(O)-O-R12。

[0160] 3) 本发明还涉及式 I 化合物，其所有立体异构形式及其任意比例的混合物及其生理上可耐受的盐，其中

[0161] X 为硫、氧或基团 -CH=CH- 或 -CH=N-

[0162] V 为氢原子，R1 为氯、溴或甲基，

[0163] R2 为氢原子，

[0164] R3 为氢原子、-(C₀-C₃)-亚烷基 -C(O)-NH-R6、-(C₀-C₃)-亚烷基 -C(O)-N(R21)-R22、-(C₀-C₃)-亚烷基 -C(O)-R10、-(C₀-C₃)-亚烷基 -C(O)-O-R10、-(C₁-C₃)-亚烷基 -S(O)₂-(C₁-C₄)-烷基、-(C₁-C₃)-亚烷基 -S(O)₂-苯基、-(C₀-C₅)-亚烷基 -(C₁-C₃)-全氟代烷基、-(C₀-C₅)-亚烷基 -(C₃-C₆)-环烷基 -R23、-(C₁-C₄)-烷基，其中烷基是未取代的或彼此独立地被 R8 单、二或三取代，-(C₀-C₄)-亚烷基-苯基，其中苯基是未取代的或彼此独立地被 R8 单、二或三取代，或 -(C₀-C₄)-亚烷基-杂环基，其中杂环基如下所定义且是未取代或彼此独立地被 R8 单、二或三取代，

[0165] R6 为杂环基，其中杂环基选自氮杂苯并咪唑基、氮杂苄基、氮杂环丁基、苯并咪唑基、苯并异噻唑基、苯并异噻唑基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、噌啉基、苯并二氢吡喃基、呋喃基、咪唑基、2,3-二氢化茛基、1H-吲唑基、吲哚基、异苯并二氢吡喃基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑基、酮基哌嗪基、吗啉基、萘啶基、噻二唑基、噻唑基、苯基吡啶基、2,3-二氮杂萘基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶并嘧啶

基、吡啶并噻吩基、噻啶基、吡咯烷基、吡咯酮基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、四氢异喹啉基、四氢吡喃基、1,4,5,6-四氢-哒嗪基、四唑基、噻唑基、噻二唑基、噻吩基、硫代吗啉基或三唑基,而且其中的杂环基是彼此独立未取代的或被R7单、二或三取代。

[0166] R7 为卤素、甲脞基、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{10}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_1-\text{O})-\text{R}_{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{10})-\text{R}_{20}$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -环烷基、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷基,其中烷基是未取代的或彼此独立地被卤素、 NH_2 、 $-\text{OH}$ 或甲氧基基团单、二或三取代,或 $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷基,其中烷基是未取代的或彼此独立地被卤素、 NH_2 、 $-\text{OH}$ 或甲氧基基团单、二或三取代,或 $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 或 $-\text{SO}_2-\text{CF}_3$,

[0167] R8 为卤素、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_{21})-\text{R}_{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})-\text{R}_{22}$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -环烷基、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ -亚烷基 $-\text{O}-\text{R}_{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{10})-\text{S}(\text{O})_u-\text{R}_{10}$,其中u为1或2, $-\text{S}-\text{R}_{10}$ 、 $-\text{SO}_r-\text{R}_{10}$,其中r为1或2, $-\text{S}(\text{O})_v-\text{N}(\text{R}_{10})-\text{R}_{20}$,其中v为1或2, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{10}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷氧基、苯基、苯氧基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -全氟代烷基、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -烷基 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R}_9, \text{R}_{11})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{12}$ 、 $-\text{O}-\text{R}_9$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}_{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{22}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -烷基 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R}_9, \text{R}_{11})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{12}$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{10}$ 或杂环基,其中杂环基如上所定义且其中杂环基是彼此独立未取代的或被R7单或二取代,

[0168] R10 和 R20 相同或不同并且彼此独立地为氢原子、卤素、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -烷基 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -亚烷基 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基或 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -全氟代烷基或 $-(\text{C}_0-\text{C}_5)$ -亚烷基 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -环烷基,

[0169] R9 和 R11 相同或不同并且彼此独立地为氢、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基,或与和其连接碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基或环己基环,所述环是未取代的或被R10单、二或三取代,且

[0170] R12 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -亚烷基 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -环烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -亚烷基 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -亚烷基 $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -环烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -亚烷基 $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -环烷基,其中所述环烷基环是未取代的或被 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基或R10单、二或三取代,

[0171] G_1 为 $-(\text{C}_2-\text{C}_4)$ -亚烷基或 $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -环烷基,其中 $-(\text{C}_2-\text{C}_4)$ -亚烷基或 $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -环烷基是未取代的或彼此独立地被R13单、二、三或四取代,

[0172] R13 为氢原子、氟、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -亚烷基 $-\text{N}(\text{R}_{21})-\text{R}_{22}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -亚烷基 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_{21})-\text{R}_{22}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -亚烷基 $-\text{O}-\text{R}_{22}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -亚烷基 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -亚烷基 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{21}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -亚烷基 $-\text{N}(\text{R}_{21})-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{22}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -亚烷基 $-\text{N}(\text{R}_{21})-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{22}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基,其中烷基是未取代的或彼此独立地被R8单、二或三取代,

[0173] $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -亚烷基 $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -芳基,其中 $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -芳基选自苯基、萘基、联苯基、蒽基或茚基,而且芳基和亚烷基彼此独立地是未取代的或被R8单、二或三取代,或

[0174] $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -亚烷基-杂环基,其中杂环基如上所定义且亚烷基和其中的杂环基是彼此独立未取代的或被R8单、二或三取代,

[0175] 如果两个R13与相同碳原子连接,它们可一起形成3-8元碳环,后者是未取代的或被R10单、二或三取代,或

[0176] R13 和 R3 和与其连接的原子一起形成异噻唑烷 1,1-二氧化物、[1,2]噻唑烷 1,

1- 二氧化物或 [1,4,3] 噁噻嗪烷 4,4- 二氧化物基团, 而且其中所述基团是未取代的或被 R7 取代 1 或 2 次,

[0177] R21 和 R22 彼此独立地相同或不同并且为

[0178] 1) 氢原子,

[0179] 2) $-(C_1-C_6)$ - 烷基, 其中烷基是未取代的或彼此独立地被 R7 单、二或三取代,

[0180] 3) $-(C_0-C_3)$ - 亚烷基 - 杂环基, 其中杂环基是未取代的或彼此独立地被 R7 单、二或三取代,

[0181] 4) $-(C_0-C_3)$ - 亚烷基 - $-(C_3-C_6)$ - 环烷基,

[0182] 5) $-(C_1-C_3)$ - 全氟代烷基, 或

[0183] 6) $-(C_0-C_6)$ - 亚烷基 - 苯基, 其中苯基如上所定义且其中的烷基和苯基是彼此独立未取代的或被 R7 单、二或三取代,

[0184] R21 和 R22 和与其连接的氮原子一起可以形成选自下述的杂环: 氮杂萘、氮杂环丁烷、1,4- 二氮杂环庚烷、1,3- 二氮杂萘、1,4- 二氮杂萘、咪唑、异噻唑啉、异噁唑啉、异噁唑烷、2- 异噁唑啉、酮基吗啉、酮基哌嗪、N- 甲基 - [1,4] 二氮杂环庚烷、N- 甲基 - 哌嗪、吗啉、[1,4] 氧氮杂环庚烷、1,4- 氧氮杂萘、哌嗪、哌啶、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、四氢吡啶、四唑、噻唑烷、噻唑啉、硫代吗啉、1,2,3- 三唑或 1,2,4- 三唑,

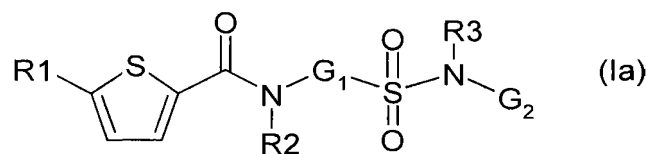
[0185] R23 为氢原子、-OH 或 $-O-(C_1-C_4)$ - 烷基,

[0186] G_2 为氮杂环丁烷、哌嗪或哌啶、

[0187] 其中 G_2 是未取代的或彼此独立地被 M 单、二或三取代, 而且 M 为 $-(C_1-C_6)$ - 烷基、环丙基、苄基或吡啶基。

[0188] 4) 本发明还涉及式 Ia 化合物, 其所有立体异构形式及其任意比例的混合物及其生理上可耐受的盐,

[0189]



[0190] 其中

[0191] R1 为氯、溴或甲基,

[0192] R2 为氢原子,

[0193] R3 为氢原子、 $-(C_0-C_3)$ - 亚烷基 - $C(O)-NH-R6$ 、 $-(C_0-C_3)$ - 亚烷基 - $C(O)-N(R21)-R22$ 、 $-(C_0-C_3)$ - 亚烷基 - $C(O)-R10$ 、 $-(C_0-C_3)$ - 亚烷基 - $C(O)-O-R10$ 、 $-(C_1-C_3)$ - 亚烷基 - $S(O)_2$ - 苯基、 $-(C_0-C_5)$ - 亚烷基 - $-(C_1-C_3)$ - 全氟代烷基、 $-(C_0-C_5)$ - 亚烷基 - $-(C_3-C_6)$ - 环烷基、 $-(C_1-C_4)$ - 烷基, 其中的烷基是未取代的或彼此独立地被 R8 单、二或三取代, $-(C_0-C_4)$ - 亚烷基 - 苯基, 其中苯基是未取代的或彼此独立地被 R8 单、二或三取代, 或 $-(C_0-C_4)$ - 亚烷基 - 杂环基, 其中杂环基如下所定义且是未取代的或彼此独立地被 R8 单、二或三取代,

[0194] R6 为杂环基, 其中杂环基选自氮杂苯并咪唑基、氮杂萘基、氮杂环丁基、苯并咪唑

基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、1,3 苯并二氧杂环戊烯基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、噌啉基、苯并二氢吡喃基、咪唑基、2,3- 二氢化茛基、1H- 吡啶基、吡啶基、异苯并二氢吡喃基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、酮基哌嗪基、吗啉基、蔡啶基、噁二唑基、噁唑基、苯基吡啶基、2,3- 二氮杂蔡基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、吡啶并咪唑基、吡啶并噁唑基、吡啶并噻唑基、吡啶并噻吩基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯酮基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、四氢异喹啉基、四氢吡喃基、1,4,5,6- 四氢 - 哒嗪基、四唑基、噻唑基、噻二唑基、噻吩基、硫代吗啉基或三唑基, 而且其中的杂环基彼此独立是未取代的或被 R7 单、二或三取代,

[0195] R7 为卤素、= O、-CF₃、-C(O)-O-R10、-CN、-C(O)-NH₂、-OH、-NH₂、-O-CF₃、

[0196] -C(O)-N(R10)-R20、-N(R10)-R20、-(C₃-C₈)- 环烷基、-O-(C₁-C₈)- 烷基, 其中烷基是未取代的或彼此独立地被卤素、NH₂、-OH 或甲氧基基团单、二或三取代, 或 -(C₁-C₈)- 烷基, 其中烷基是未取代的或彼此独立地被卤素、NH₂、-OH 或甲氧基基团单、二或三取代,

[0197] R8 为卤素、= O、-OH、-CF₃、-C(O)-O-R10、-C(O)-N(R21)-R22、-N(R21)-R22、-(C₃-C₆)- 环烷基、-(C₀-C₃)- 亚烷基 -O-R10、-(C₁-C₆)- 烷基、-(C₁-C₈)- 烷氧基、苯基、苯氧基 -、-(C₁-C₃)- 全氟代烷基或杂环基, 其中杂环基如上所定义且其中杂环基彼此独立是未取代的或被 R7 单或二取代,

[0198] G₁ 为 -(C₂-C₄)- 亚烷基, 其中 -(C₂-C₄)- 亚烷基是未取代的或彼此独立地被

[0199] R13 单或二取代,

[0200] R13 为氢原子、氟、-(C₀-C₄)- 亚烷基 -N(R21)-R22、-(C₀-C₄)- 亚烷基 -C(O)-N(R21)-R22、-(C₀-C₂)- 亚烷基 -O-R22、-(C₀-C₄)- 亚烷基 -OH、-(C₀-C₄)- 亚烷基 -C(O)-O-R21 或 -(C₁-C₄)- 烷基,

[0201] R13 和 R3 和与其连接的原子一起形成异噻唑烷 1,1- 二氧化物、[1,2] 噻嗪烷 1,1- 二氧化物或 [1,4,3] 噁噻嗪烷 4,4- 二氧化物基团, 而且其中所述的基团是未取代的或被 R7 取代 1 次,

[0202] R21 和 R22 彼此独立地相同或不同并且为

[0203] 1) 氢原子,

[0204] 2) -(C₁-C₆)- 烷基, 其中烷基是未取代的或彼此独立地被 R7 单、二或三取代,

[0205] 3) -(C₀-C₃)- 亚烷基 -(C₃-C₆)- 环烷基,

[0206] 4) -(C₁-C₃)- 全氟代烷基, 或

[0207] 5) -(C₀-C₆)- 亚烷基 - 苯基, 其中苯基如上所定义且其中亚烷基和苯基彼此独立地是未取代的或被 R7 单、二或三取代, 或

[0208] R21 和 R22 和与其连接的氮原子一起可以形成选自 N- 甲基 - 哌嗪或吗啉的杂环,

[0209] R10 和 R20 相同或不同并且彼此独立地为氢原子、卤素、-(C₁-C₆)- 烷基、-(C₀-C₄)- 烷基 -OH、-(C₀-C₄)- 亚烷基 -O-(C₁-C₄)- 烷基、-(C₁-C₃)- 全氟代烷基或 -(C₀-C₃)- 亚烷基 -(C₃-C₈)- 环烷基,

[0210] R9 和 R11 相同或不同并且彼此独立地为氢、-(C₁-C₆)- 烷基, 或与和其连接碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基或环己基环, 所述环是未取代的或被 R10 单、二或三取代, 且

[0211] R12 为 $-(C_1-C_6)$ -烷基、 $-(C_1-C_6)$ -烷基-OH、 $-(C_1-C_6)$ -烷基-O- (C_1-C_6) -烷基、 $-(C_3-C_6)$ -环烷基、 $-(C_1-C_6)$ -亚烷基-O- (C_1-C_8) -烷基- (C_3-C_6) -环烷基、 $-(C_1-C_6)$ -亚烷基- (C_3-C_6) -环烷基,其中所述环烷基环是未取代的或被-OH、-O- (C_1-C_4) -烷基或 R10 单、二或三取代,

[0212] G_2 为氮杂环丁烷、哌嗪或哌啶,

[0213] 其中 G_2 是未取代的或被异丙基、环丙基、苄基或吡啶基单取代。

[0214] 5) 本发明还涉及式 Ia 化合物,其所有立体异构形式及其任意比例的混合物及其生理上可耐受的盐,

[0215] 其中:

[0216] R1 为溴、甲基或氯,

[0217] R2 为氢原子,

[0218] R3 为氢原子、 $-(C_0-C_1)$ -亚烷基-C(O)-NH-R6、 $-(C_0-C_1)$ -亚烷基-C(O)-N(R21)-R22、 $-(C_0-C_2)$ -亚烷基-C(O)-R10、 $-(C_0-C_1)$ -亚烷基- (C_1-C_2) -全氟代烷基、 $-(C_1-C_3)$ -烷基、 $-(C_1-C_2)$ -亚烷基-S(O)₂-苯基、 $-(C_1-C_3)$ -亚烷基-O-R10 或 $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-杂环基,其中杂环基如下所定义且是未取代的或彼此独立地被 R8 单或二取代,

[0219] R6 为杂环基,其中杂环基选自苯并异噁唑基、异噁唑基、吗啉基、吡啶基、噻唑基、噻二唑基或噻吩基,而且其中杂环基彼此独立地是未取代的或被 R7 单、二或三取代,

[0220] R7 为氯或=O,

[0221] R8 为 $-(C_3-C_6)$ -环烷基、-NH₂、 $-(C_1-C_4)$ -烷基,或杂环基,其中杂环基如上所定义且其中的杂环基彼此独立地是未取代的或被 R7 单或二取代,

[0222] R10 为氢原子、 $-(C_0-C_2)$ -亚烷基- (C_3-C_6) -环烷基或 $-(C_1-C_4)$ -烷基,

[0223] R21 和 R22 彼此独立相同或不同并且为氢原子或 $-(C_1-C_4)$ -烷基,

[0224] R21 和 R22 和与其连接的氮原子一起可以形成选自 N-甲基-哌嗪或吗啉的杂环,

[0225] G_1 为 $-(C_2-C_4)$ -亚烷基,其中 $-(C_2-C_4)$ -亚烷基是未取代的或彼此独立地被 R13 单或二取代,

[0226] R13 为氢原子、 $-(C_1-C_2)$ -亚烷基-O-R22、 $-(C_1-C_2)$ -亚烷基-OH、 $-(C_0-C_2)$ -亚烷基-C(O)-OH、 $-(C_0-C_1)$ -亚烷基-C(O)-N(R21)-R22 或 $-(C_1-C_4)$ -烷基,或

[0227] R13 和 R3 和与其连接的原子一起形成异噻唑烷 1,1-二氧化物、[1,2] 噻嗪烷 1,1-二氧化物或 [1,4,3] 噻嗪烷 4,4-二氧化物基团,而且其中所述基团是未取代的或被=O 取代 1 次,

[0228] G_2 为氮杂环丁烷、哌嗪或哌啶,

[0229] 其中 G_2 是未取代的或被异丙基、环丙基、苄基或吡啶基单取代。

[0230] 6) 本发明还涉及式 I 化合物,所述化合物为

[0231] 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺、

[0232] 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺、

[0233] 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-甲基-氨磺酰基]-乙基}-酰胺、

[0234] 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-(2,2,2-三氟-乙基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺、

- [0235] 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶基-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺、
- [0236] 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(氮杂环丁烷-3-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺、
- [0237] 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-氮杂环丁烷-3-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺、
- [0238] 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(4-苄基-哌嗪-1-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺、
- [0239] 5-溴-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺、
- [0240] 5-甲基-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺、
- [0241] 5-溴-呋喃-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺、
- [0242] 4-氯-N-[2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-苯甲酰胺、
- [0243] 5-氯-吡啶-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺、
- [0244] 3-氯-N-[2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-苯甲酰胺、
- [0245] 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-(2-甲氧基-乙基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺、
- [0246] 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[(2-羟基-乙基)-(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺、
- [0247] 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[(3-羟基-丙基)-(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺、
- [0248] 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[二甲基氨基甲酰基甲基-(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺、
- [0249] 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-(2-吗啉-4-基-2-氧代-乙基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺、
- [0250] 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[氨基甲酰基甲基-(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺、
- [0251] 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-(5-甲基-异噁唑-3-基甲基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺、
- [0252] 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-吡啶-3-基甲基-氨磺酰基]-乙基}-酰胺、
- [0253] 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-噻唑-2-基甲基-氨磺酰基]-乙基}-酰胺、
- [0254] 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-丙基氨基羰基-氨磺酰基]-乙基}-酰胺、
- [0255] 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[乙酰基-(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺、
- [0256] 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-丙基]-酰胺、
- [0257] 5-氯-噻吩-2-甲酸 [(S)-1-羟甲基-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺、
- [0258] 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-1,1-二甲基-乙基]-酰胺、

- [0259] 5-氯-噻吩-2-甲酸 [3-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基磺酰基)-丙基]-酰胺、
- [0260] 4-[(5-氯-噻吩-2-羰基)-氨基]-3-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基磺酰基)-丁酸、
- [0261] 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基)-1,1,3-三氧代-1 λ^6 -异噻唑烷-5-基甲基]-酰胺、
- [0262] 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨基磺酰基]-乙基}-酰胺、
- [0263] 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[(5-环丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基甲基)-(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨基磺酰基]-乙基}-酰胺或
- [0264] 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[[5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基]-甲基]-(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨基磺酰基}-乙基}-酰胺。
- [0265] 从广义上理解,本文所使用的术语烷基是指烃基,它可以是线性的,即直链的或支链的。此外,本文所使用的术语烷基特别包括饱和基团以及不饱和基团,后者包含一个或多个,例如一个、两个或三个双键和/或三键。如果烷基作为另一基团的取代基而存在,例如在烷氧基、烷氧基羰基或芳基烷基中,那么所有这些声明也同样适用。“-(C₁-C₈)-烷基”或“(C₁-C₈)-亚烷基”的实例是含有1、2、3、4、5、6、7或8个碳原子的烷基,如甲基、亚甲基、乙基、亚乙基、丙基、亚丙基、丁基、亚丁基、戊基、亚戊基、己基、庚基或辛基,所有这些基团的正异构体,异丙基、异丁基、1-甲基丁基、异戊基、新戊基、2,2-二甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、异己基、仲-丁基、tBu、叔-戊基、仲-丁基、叔-丁基或叔-戊基。术语“(C₀-C₆)-烷基”或“(C₀-C₈)-亚烷基”是含有1、2、3、4、5、6、7或8个碳原子的烷基。术语“-C₀-烷基”或“-C₀-亚烷基”是共价键。
- [0266] 不饱和烷基为例如链烯基,如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(=烯丙基)、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、5-己烯基或1,3-戊二烯基,或炔基,如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基(=炔丙基)或2-丁炔基。当烷基被取代时,它们也可以是不饱和的。
- [0267] -(C₃-C₈)-环烷基的实例为含有3、4、5、6、7或8个环碳原子的环烷基,如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或者环辛基,它们也可以是取代的和/或不饱和的。例如,不饱和的环状烷基和不饱和的环烷基如环戊烯基或环己烯基可通过任何碳原子连接。
- [0268] 术语“单环或双环6-14元芳基”或“(C₆-C₁₄)-芳基”是指含有6-14个环碳原子的芳族烃基。-(C₆-C₁₄)-芳基的实例为苯基、萘基,例如1-萘基和2-萘基、联苯基,例如2-联苯基、3-联苯基和4-联苯基、蒽基或芴基。联苯基、萘基、特别是苯基为优选的芳基。
- [0269] 术语“-杂环基”是指其中4-15个环碳原子中的一个或多个被杂原子如氮、氧或硫代替的杂环。其实例为吡啶基、氮杂吡啶(1H-吡咯并吡啶基)、氮杂苯并咪唑基、氮杂螺癸烷基、氮杂茛菪基、氮杂环丁基、氮杂环丙基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、咪唑基、4aH-咪唑基、咪唑基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、噌啉基、十氢噌啉基、4,5-二氢噁唑基、二噁唑基、二噁嗪基、1,3-二氧杂环戊烷基、1,3-二氧杂环戊烯基、3,3-二氧[1,3,4]噁噻嗪基、6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]-四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪

唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、二氢化茛基、1H- 吡唑基、二氢吡唑基、中氮茛基、吡唑基、3H- 吡唑基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吡唑基、异二氢吡唑基、异吡唑基、异噻啉基、异噻唑基、异噻唑烷基、异噻唑啉基、异噻唑基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、2- 异噻唑啉基、酮基哌嗪基、吗啉基、萘啶基、八氢异噻啉基、噁二唑基、1,2,3- 噁二唑基、1,2,4- 噁二唑基、1,2,5- 噁二唑基、1,3,4- 噁二唑基、1,2- 氧硫杂环庚烷基、1,2- 氧硫杂环戊烷基、1,4- 氧氮杂环庚烷基、1,4- 氧氮杂茛基、1,2- 噁嗪基、1,3- 噁嗪基、1,4- 噁嗪基、噁唑烷基、噁唑啉基、噁唑基、氧杂环丁烷基、氧杂环辛烷基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、夹硫氧蒽基、吩噻嗪基、2,3- 二氮杂萘基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、吡咯啉基、2H- 吡咯基、吡咯基、噻啉基、噻啉基、4H- 噻嗪基、噻啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异噻啉基、四氢噻啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢噻吩基、四嗪基、四唑基、6H-1,2,5- 噻二嗪基、1,2,3- 噻二唑基、1,2,4- 噻二唑基、1,2,5- 噻二唑基、1,3,4- 噻二唑基、噻蒽基、1,2- 噻嗪基、1,3- 噻嗪基、1,4- 噻嗪基、1,3- 噻唑基、噻唑基、噻唑烷基、噻唑啉基、噻吩基、硫杂环丁烷基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、硫杂环丁烷基、硫代吗啉基、thiophenyl、噻吩基、噻喃基、1,2,3- 三嗪基、1,2,4- 三嗪基、1,3,5- 三嗪基、1,2,3- 三唑基、1,2,3- 三唑基、1,2,4- 三唑基、1,2,5- 三唑基、1,3,4- 三唑基和氧杂蒽基。

[0270] 术语“R9 和 R11 与和其连接的碳原子一起形成 3-6 元碳环”是指可由化合物如环丙基、环丁基、环戊基或环己基衍生的结构。

[0271] 术语“R13 和 R3 与和其连接的原子一起形成 5-7 元的环状基团,其中所述环状基团中的碳原子之一可以被氮、氧或硫替换”指可以由下述化合物衍生的结构:异噻唑烷 1,1- 二氧化物;2,5- 二氢- 异噻唑 1,1- 二氧化物;2,3- 二氢- 异噻唑 1,1- 二氧化物;[1,2] 噻嗪烷 1,1- 二氧化物;2H-[1,2] 噻嗪 1,1- 二氧化物;5,6- 二氢-2H-[1,2] 噻嗪 1,1- 二氧化物;3,4- 二氢-2H-[1,2] 噻嗪 1,1- 二氧化物;3,6- 二氢-2H-[1,2] 噻嗪 1,1- 二氧化物;[1,2] 硫杂氮杂环庚烷 1,1- 二氧化物;2,5,6,7- 四氢-[1,2] 硫氮杂茛 1,1- 二氧化物;2,7- 二氢-[1,2] 硫氮杂茛 1,1- 二氧化物;2,5- 二氢-[1,2] 硫氮杂茛 1,1- 二氧化物;[1,2,4] 噻二唑烷 1,1- 二氧化物;[1,2,3] 噻二唑烷 1,1- 二氧化物;2,5- 二氢-[1,2,4] 噻二唑 1,1- 二氧化物;[1,3,4] 噁噻唑烷 3,3- 二氧化物;[1,3,2] 噁噻唑烷 3,3- 二氧化物;[1,4,2] 二唑烷 1,1- 二氧化物;[1,3,2] 二噻唑烷 1,1- 二氧化物;[1,2,5] 噻二嗪烷 1,1- 二氧化物;[1,3,4] 噁噻嗪烷 3,3- 二氧化物;[1,4,3] 噁噻嗪烷 4,4- 二氧化物;[1,5,2] 二嗪烷 1,1- 二氧化物;[1,2,6] 硫杂二氮杂环庚烷 1,1- 二氧化物;[1,3,4] 氧硫氮杂环庚烷 3,3- 二氧化物或 [1,6,2] 二硫杂氮杂环庚烷 1,1- 二氧化物。

[0272] 术语“R21 和 R22 与和其连接的氮原子一起形成 4-8 元单环杂环,所述环中除氮原子之外可以包含一个或两个相同或不同的选自氧、硫和氮的杂原子”指可以由下述化合物衍生的结构:氮杂茛、氮杂环丁烷、二噁唑、二噁嗪、1,4- 二氮杂环庚烷、1,2- 二氮杂茛、1,3- 二氮杂茛、1,4- 二氮杂茛、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、异噻唑、异噻唑烷、异噻唑啉、异噁

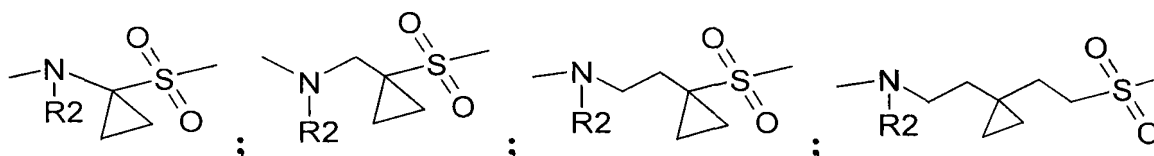
唑、异噁唑啉、异噁唑烷、2-异噁唑啉、酮基吗啉、酮基哌嗪、酮基硫代吗啉、吗啉、[1,4] 氧氮杂环庚烷、1,4-氧氮杂茛、噁唑、哌嗪、哌啶、哌啶酮、哌嗪、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、哒嗪、吡啶、吡啶酮、嘧啶、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、四氢吡啶、四嗪、四唑、噻唑、噻二唑、噻唑烷、噻唑啉、硫代吗啉、噻吩、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或 1,2,4-三唑。

[0273] 术语“氧代基”或“=O”指基团羰基(-C(O)-)、亚磺酰基(-S(O)-)或亚硝基(-N=O)。

[0274] 其中“X为硫、氮、氧或基团-CH=CH-或-CH=N-”的环系统指基团如呋喃基、苯基、吡啶基、吡咯基或噻吩基。

[0275] 术语“如果两个R13连接在相同碳原子上,它们可一起形成3-8元碳环”指环中具有3-8个碳原子的环烷基。该环结构结合进入式I化合物,例如如下述环丙基基团所示:

[0276]



[0277] 术语“-(C₁-C₃)-全氟代烷基”指部分或完全氟化的烷基基团,其可以由下述基团衍生:-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CHF-CF₃、-CHF-CHF₂、-CHF-CH₂F、-CH₂-CF₃、-CH₂-CHF₂、-CH₂-CH₂F、-CF₂-CF₃、-CF₂-CHF₂、-CF₂-CH₂F、-CH₂-CHF-CF₃、-CH₂-CHF-CHF₂、-CH₂-CHF-CH₂F、-CH₂-CH₂-CF₃、-CH₂-CH₂-CHF₂、-CH₂-CH₂-CH₂F、-CH₂-CF₂-CF₃、-CH₂-CF₂-CHF₂、-CH₂-CF₂-CH₂F、-CHF-CHF-CF₃、-CHF-CHF-CHF₂、-CHF-CHF-CH₂F、-CHF-CHF-CH₂F、-CHF-CH₂-CF₃、-CHF-CH₂-CHF₂、-CHF-CH₂-CH₂F、-CHF-CF₂-CF₃、-CHF-CF₂-CHF₂、-CHF-CF₂-CH₂F、-CF₂-CHF-CF₃、-CF₂-CHF-CHF₂、-CF₂-CHF-CH₂F、-CF₂-CH₂-CF₃、-CF₂-CH₂-CHF₂、-CF₂-CH₂-CH₂F、-CF₂-CF₂-CF₃、-CF₂-CF₂-CHF₂或-CF₂-CF₂-CH₂F。

[0278] 术语“-(C₁-C₃)-全氟代亚烷基”指部分或完全氟化的亚烷基基团,其可以由下述基团衍生:-CF₂-、-CHF-、-CHF-CHF₂-、-CHF-CHF-、-CH₂-CF₂-、-CH₂-CHF-、-CF₂-CF₂-、-CF₂-CHF-、-CH₂-CHF-CF₂-、-CH₂-CHF-CHF-、-CH₂-CH₂-CF₂-、-CH₂-CH₂-CHF-、-CH₂-CF₂-CF₂-、-CH₂-CF₂-CHF-、-CHF-CHF-CF₂-、-CHF-CHF-CHF-、-CHF-CH₂-CF₂-、-CHF-CH₂-CHF-、-CHF-CF₂-CF₂-、-CHF-CF₂-CHF-、-CF₂-CHF-CF₂-、-CF₂-CHF-CHF-、-CF₂-CH₂-CF₂-、-CF₂-CH₂-CHF-、-CF₂-CF₂-CF₂-或-CF₂-CF₂-CHF-。

[0279] 卤素是氟、氯、溴或碘,优选氟、氯或溴,特别优选氯或溴。

[0280] 式I或Ia化合物中存在的旋光碳原子可彼此独立地具有R构型或S构型。式I化合物可以纯对映异构体形式或纯非对映异构体形式或对映异构体和/或非对映异构体的混合物形式如外消旋物形式存在。本发明涉及纯对映异构体和对映异构体混合物以及纯非对映异构体和非对映异构体混合物。本发明包括两个或两个以上式I或Ia的立体异构体的混合物并且包括混合物中立体异构体的所有比例。当式I化合物存在E异构体或Z异构体(或顺式异构体反式异构体)时,本发明还涉及纯E异构体和纯Z异构体并且涉及所有比例的E/Z混合物。本发明还包括式I或Ia化合物的所有互变异构形式。

[0281] 例如,非对映异构体、包括E/Z异构体可通过色谱法分离成单个的异构体。可通过常规方法,例如通过手性相色谱法,或通过拆分,例如通过结晶用旋光性酸或碱获得的非对

映异构体盐将外消旋物分离成两个对映异构体。立体化学单一的式 I 或 Ia 化合物也可以通过使用立体化学单一的起始材料或通过使用立体选择性反应获得。

[0282] 式 I 或 Ia 化合物的生理上可耐受的盐是生理上可接受的、特别是可药用的无毒的盐。例如,含有酸性基团例如羧基 COOH 的式 I 或 Ia 化合物的所述盐为碱金属盐或碱土金属盐如钠盐、钾盐、镁盐和钙盐,并且也可以是与生理上可耐受的季铵离子如四甲基铵或四乙基铵的盐,以及与氨和生理上可耐受的有机胺如甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、三乙胺、乙醇胺或三-(2-羟基乙基)胺的酸加成盐。式 I 或 Ia 化合物中含有的碱性基团例如氨基或胍基可与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸或磷酸,或与有机羧酸和磺酸如甲酸、乙酸、草酸、柠檬酸、乳酸、苹果酸、琥珀酸、丙二酸、苯甲酸、马来酸、富马酸、酒石酸、甲磺酸或对甲苯磺酸形成酸加成盐。同时含有碱性基团和酸性基团例如胍基和羧基的式 I 或 Ia 化合物也可以以两性离子(内铵盐)的形式存在,它们也包含在本发明范围内。

[0283] 式 I 或 Ia 化合物的盐可通过本领域技术人员已知的常规方法,例如通过将式 I 或 Ia 化合物在溶剂或分散剂中与无机或有机酸或碱混合获得,或通过阳离子交换或阴离子交换由其它盐获得。本发明也包括所有因为生理耐受性低而不适用于直接作为药品使用但是适用于例如作为式 I 化合物进一步化学修饰的中间体或制备生理上可耐受盐的起始材料的式 I 或 Ia 化合物的盐。

[0284] 此外,本发明还包括式 I 或 Ia 化合物的所有溶剂化物,例如水合物或与醇的加合物。

[0285] 本发明还包括式 I 化合物的衍生物和修饰物,例如前药、被保护的形式和其它生理上可耐受的衍生物,以及式 I 或 Ia 化合物的活性代谢物。本发明尤其涉及可在生理条件下转化为式 I 化合物的式 I 或 Ia 化合物的前药和被保护的形式。适宜的式 I 或 Ia 化合物的前药,即通过化学方法修饰的、具有以所需的方式改进的性质,例如溶解度、生物利用度或作用持续时间的式 I 化合物的衍生物是本领域技术人员已知的。有关前药的更详细的资料可见于标准文献,例如,前药的设计, H. Bundgaard(编), Elsevier, 1985; Fleisher 等人,高级药物释放系统的评价(Advanced Drug Delivery Reviews)19(1996)115-130; 或 H. Bundgaard, 未来的药物(Drugs of the Future)16(1991)443,所有文献引入本文供参考。适宜的式 I 或 Ia 化合物的前药尤其是可酰化含氮基团如氨基和胍基的酰基前药和氨基甲酸酯前药,并且也是可存在于式 I 或 Ia 化合物中的羧酸基团的酯前药和酰胺前药。在酰基前药和氨基甲酸酯前药中,有一个或多个,例如一个或两个所述基团中的氮原子上的氢原子被酰基或氨基甲酸酯,优选-(C₁-C₆)-烷氧基羰基替换。例如,适宜的用于酰基前药和氨基甲酸酯前药中的酰基和氨基甲酸酯基团是 R^{p1}-CO- 和 R^{p2}O-CO-, 其中 R^{p1} 为氢、(C₁-C₁₈)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基、(C₃-C₈)-环烷基-(C₁-C₄)-烷基-、(C₆-C₁₄)-芳基、杂环基-、(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₄)-烷基-或杂环基-(C₁-C₄)-烷基-, 并且其中 R^{p2} 具有关于 R^{p1} 定义的除氢外的含义。

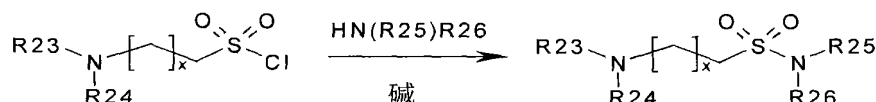
[0286] 式 I 或 Ia 化合物可利用本领域普通技术人员公知和熟悉的方法和技术来制备。在一般合成方法中使用的可用于制备式 I 或 Ia 化合物的起始材料或结构单元是本领域普通技术人员容易获得的。在很多情况下,它们是通过商业渠道获得的或者已经在文献中描述过。否则,它们可以按照文献中描述的类似的方法,或通过本申请中描述的方法或类似的方法,由容易获得的前体化合物制备。

[0287] 通常,式 I 或 Ia 化合物可在会聚合成过程中,通过将可通过逆向合成方法由式 I 衍生的两个或多个片断连接起来来制备。更具体地讲,在式 I 化合物的制备中,用取代的起始氨基烷基磺酰基衍生物作为结构单元。如果不能通过商业渠道获得,所述氨基烷基磺酰基衍生物可按照公知的形成氨基烷基磺酰基的标准方法制备。通过选择适宜的前体分子,这些氨基烷基磺酰基合成允许将各种取代基引入氨基烷基磺酰基的各个部位,该氨基烷基磺酰基可通过化学方法修饰以便最终获得具有所需取代式样的式 I 分子。

[0288] 在下文中简要地列出了特别引人关注的用于本发明具体实例中的方法,然而,它们是文献中广泛讨论的标准方法并且是本领域技术人员公知的。尽管不一定明确说明,但在某些情况下,在下面提到的合成反应中将出现异构体。不过,所述异构体混合物可通过现代分离技术,如制备型 HPLC 分离。

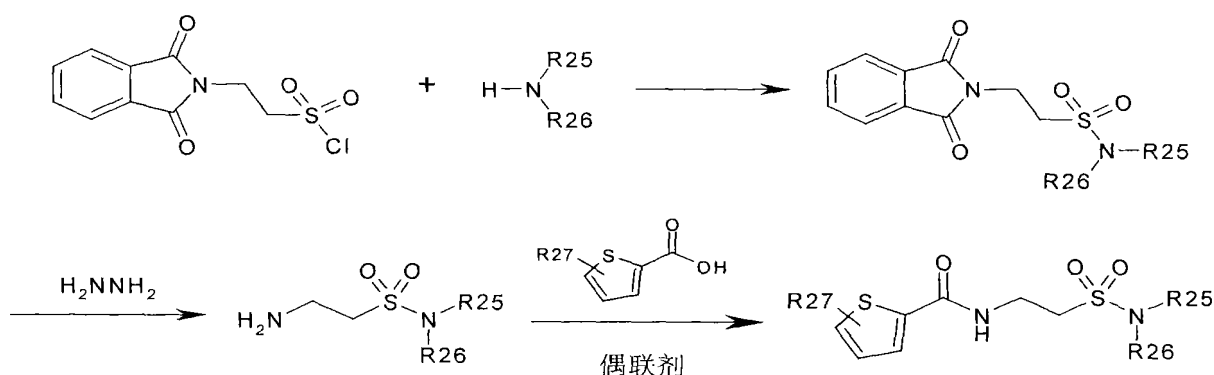
[0289] 1) 一般地,氨基烷基磺酰胺通过 N-保护的氨基烷基-磺酰氯与各种胺在碱存在下反应制备。

[0290]



[0291] 如果 R23 和 R24 是保护基团,可然后除去这些基团而且获得的胺可在标准的肽偶联条件下与噻吩-2-甲酸偶联。例如,可商业获得的邻苯二甲酰基受到保护的 β -氨基乙基磺酰氯可转化为相应的磺酰胺。然后除去邻苯二甲酰基-保护基团导致 N-未保护的 β -氨基乙基磺酰胺,后者可进一步通过标准方法改性,例如在典型的偶联剂存在下利用 2-噻吩-甲酸酰化以提供式 Ia 化合物,这些化合物对于本申请具有特殊意义。

[0292]



[0293] 2) 对于本申请具有特殊意义的特定取代的 β -氨基乙基磺酰基衍生物,可通过合适胺的迈克尔加成合成为任选地取代的乙烯磺酰胺(参见,例如 Vessiere, R. 等人 Synthesis(1983)816; Tsuge, H. 等人 Heterocyclic Communications(1997)3, 19.)

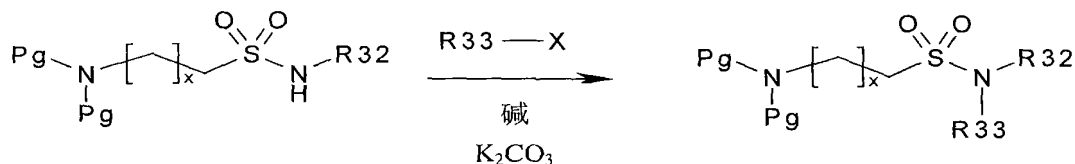
[0294]



[0295] 3) 为了获得取代的仲磺酰胺,伯磺酰胺可通过在碱如 K_2CO_3 存在下与典型的亲电子试剂 R33-X (其中 X 为离去基团,例如盐酸根、溴酸根、碘酸根、甲磺酸根或甲苯磺酸根)

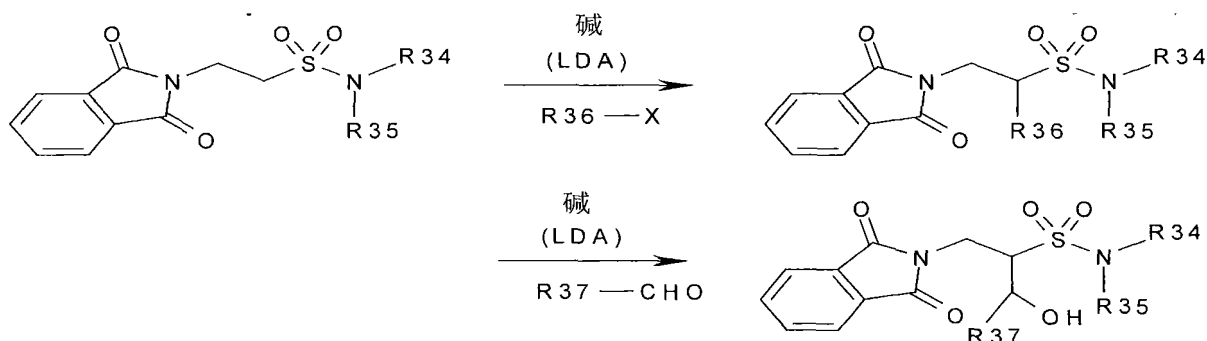
反应在氮原子上发生选择性取代。(参见,例如 Liskamp, R. M. 等人 J. Org. Chem. (2000) 69, 11, 3662)。Pg 具有保护基的意义。

[0296]



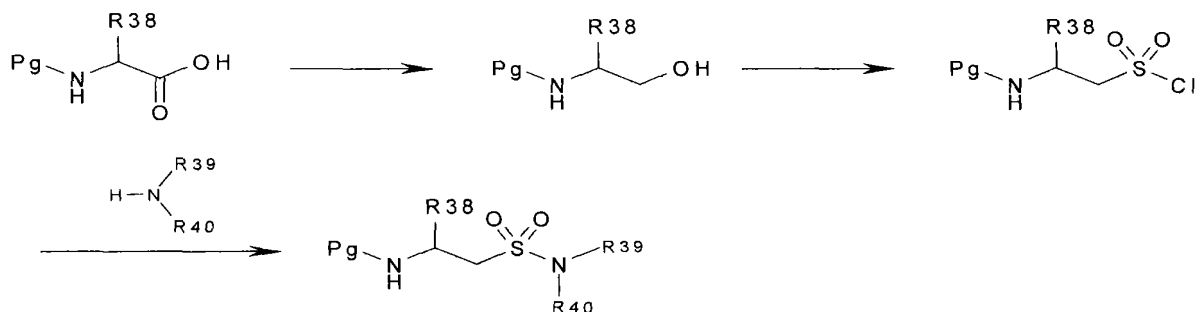
[0297] 4) α -取代的 β -氨基乙基磺酰胺可通过例如,用碱如 LDA 或 NaH 使 N-保护的(例如,邻苯二甲酰基受到保护) β -氨基乙基磺酰胺脱质子化然后与亲电子试剂反应制备。(代表性实例见:Liskamp, R. 等人 Tetrahedron (1993) 49, 1133)。当脱质子的 β -氨基乙基磺酰胺与乙醛反应时,可以获得具有羟基-亚甲基侧链的 β -氨基乙基磺酰胺,后者可通过标准方法进一步修饰。

[0298]



[0299] 5) β -取代的 β -氨基乙基磺酰胺能够由可商业获得的 N-保护的 α -氨基酸开始获得。在合适的碱存在下用缩合剂(例如氯甲酸异丁酯)处理 N-保护的 α -氨基酸,接着使获得的酸酐中间体与合适的还原剂(例如 NaBH_4)反应以提供 2-N-保护的氨基乙醇中间体。这种 2-N-保护的氨基乙醇中间体可以与烷基磺酰基卤化物(例如甲磺酰氯)在碱存在下反应以提供相应的烷基磺酰氧基衍生物。与硫代乙酸铯的后续反应产生硫酸酯,后者经用氯气处理后生成 N-保护的 β -取代的 β -氨基乙基磺酰氯。(参见:Palmer, J. 等人 WO 03/024923 或 Liskamp, R. M. 等人 Synthesis (2000) 1579)。与合适的胺反应生成 N-保护的 β -取代的 β -氨基乙基磺酰胺,后者可进一步修饰为式 I 结构。

[0300]



[0301] 进一步,为了获得所需的在式 I 的氨基烷基磺酰胺系统上的取代基,在氨基烷基磺酰胺合成期间引入的官能团可被化学修饰。尤其是存在于氨基烷基磺酰胺系统中

的基团可通过多种反应修饰,从而获得所需的在式 I 的 G₁ 上的 R₁₃ 基团。与氨基烷基磺酰胺系统连接的羟甲基以及甲酰基可转化为各种官能团,例如通过许多本领域熟练技术人员公知的氧化反应转化为相应的羧酸或酸酐。此外,与氨基烷基磺酰胺连接的腈基团可容易地,例如在酸性、碱性或还原条件下转化为所需的酸。另外,羧基和乙酸及可通过普通的羧酸链增长反应转化为其同系物。卤素可引入芳烃侧链,例如依照与下述文献描述的相同步骤。对于氟化,可选择试剂三氟甲磺酸 N-氟-2,4,6-三甲基吡啶鎓 (T. Umemoto, S. Fukami, G. Tomizawa, K. Harasawa, K. Kawada, K. Tomita, J. Am. Chem. Soc. (1990) 112, 8563, 以及 K. Manko 等人, J. Fluorine Chem. (1988) 39, 435 ; R. Storer 等人 Nucleosides Nucleotides (1999) 18 ; 203), 但是, 如果合适的话, 可使用其他合适的氟化试剂。芳烃侧链的氯化、溴化或碘化可通过与元素卤素反应或利用 NCS、NBS 或 NIS 以及其他许多本领域熟练技术人员公知的试剂完成。根据反应条件、试剂、化学计量和取代型式, 卤素被引入 β-氨基烷基磺酰胺的芳烃侧链的不同位置。通过选择性卤素 / 金属交换或通过选择性卤素 / 金属交换的金属化作用而且接着以宽范围的亲电子试剂反应, 可在芳环核心上引入各种取代基。(M. R. Grimmett, Heterocycles (1994) 37, 2087 ; V. D. Gardner 等人, J. Heterocycl. Chem. (1984) 21, 121 ; D. Butler 等人, J. Org. Chem. (1971) 36, 2542)。存在于氨基烷基磺酰胺侧链的卤素或羟基 (通过它们的三氟甲磺酸盐或九氟甲磺酸盐) - 或伯胺 (通过它们的重氮盐) - 可通过过渡金属, 即钯或镍催化剂或铜盐和下文提到的试剂介导的反应直接或在转化为相应的锡烷或硼酸后, 转化为各种其它官能团, 例如 -CN、-CF₃、-C₂F₅、醚、酸、酰胺、胺、烷基 - 或芳基 - 基团 (F. Diederich, P. Stang, Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, Wiley-VCH, 1998 ; 或 M. Beller, C. Bolm, Transition Metals for organic Synthesis, Wiley-VCH, 1998 ; J. Tsuji, Palladium Reagents and Catalysts, Wiley, 1996 ; J. Hartwig, Angew. Chem. (1998) 110, 2154 ; B. Yang, S. Buchwald, J. Organomet. Chem. (1999) 576, 125 ; T. Sakamoto, K. Ohsawa, J. Chem. Soc. Perkin Trans I (1999) 2323 ; D. Nichols, S. Frescas, D. Marona-Lewicka, X. Huang, B. Roth, G. Gudelsky, J. Nash, J. Med. Chem. (1994) 37, 4347 ; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, Tetrahedron Lett. (1998) 39, 2941 ; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, Tetrahedron Lett. (1998) 39, 2933 ; V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, The Stille Reaction, Wiley, 1994 ; F. Qing 等人 J. Chem. Soc. Perkin Trans. I (1997) 3053 ; S. Buchwald 等人 J. Am. Chem. Soc. (2001) 123, 7727 ; S. Kang 等人 Synlett (2002) 3, 427 ; S. Buchwald 等人 Organic Lett. (2002) 4, 581 ; T. Fuchikami 等人 Tetrahedron Lett. (1991) 32, 91 ; Q. Chen 等人 Tetrahedron Lett. (1991) 32, 7689)。

[0302] 例如, 硝基可通过各种还原剂, 如硫化物、连二亚硫酸盐、复合的氢化物或通过催化氢化还原为氨基。硝基的还原也可以在合成式 I 化合物稍后的阶段进行, 并且硝基还原为氨基的反应也可以在另一官能团进行反应的同时, 例如将基团如氰基与硫化氢反应或将基团进行氢化反应的同时进行。然后, 为了引入将 R₁₃ 引入式 I 的 G₁, 可按照标准烷基化方法, 例如通过与 (取代的) 烷基卤化物反应或通过将羰基化合物还原胺化, 按照标准酰化方法, 例如通过与活化的羧酸衍生物如酰氯、酸酐活化的酯反应或通过活化剂存在下与羧酸反应, 或按照标准磺酰化方法, 例如通过与磺酰氯反应修饰氨基。

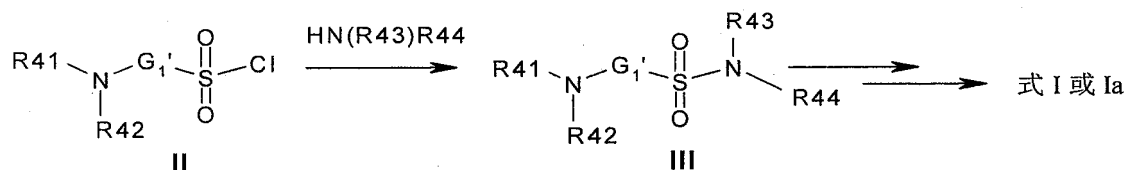
[0303] 氨基烷基磺酰胺中存在的酯基可水解为相应的羧酸, 所述羧酸被活化后可在标准

条件下与胺或醇反应,分别得到酰胺或酯。氨基烷基磺酰胺中存在的酯基可通过酯基转移反应转化为其它的酯。连接到适宜的氨基烷基磺酰胺上的羧酸也可以被烷基化得到酯。氨基烷基磺酰胺衍生物中存在的醚基,例如苄氧基或其它容易裂解的醚基可裂解得到羟基,然后所述羟基可以与各种试剂,例如醚化剂或允许用其它基团置换羟基的活化剂反应。含硫基团可类似地反应。

[0304] 此外,上述官能团转化反应通常广泛地描述于有机化学课本如 M. Smith, J. March, March' s 高等有机化学 (Advanced Organic Chemistry), Wiley-VCH, 2001 和论文如 Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie" (有机化学方法), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany, 或 "有机反应 (Organic Reactions)", John Wiley & Sons, New York, 或 R. C. Larock, "综合有机转化反应 (Comprehensive Organic Transformations)", Wiley-VCH, 第 2 版 (1999), B. Trost, I. Fleming (编) 综合有机合成 (Comprehensive Organic Synthesis), Pergamon, 1991; A. Katritzky, C. Rees, E. Scriven 综合杂环化学 II (Comprehensive Heterocyclic Chemistry II), Elsevier Science, 1996), 其中可发现关于反应的详细资料和原始资料的文献。由于在本实例中官能团是连接到氨基烷基磺酰基衍生物上的事实,在某些情况下,可能需要有针对性地调整反应条件或者从理论上可在转化反应中使用的各种试剂中选择具体的试剂,或者采取可实现所需转化的特定方法,例如利用保护基技术。然而,在所述情况下,选择出适宜的反应变型和反应条件对于本领域技术人员来说不会引起任何问题。

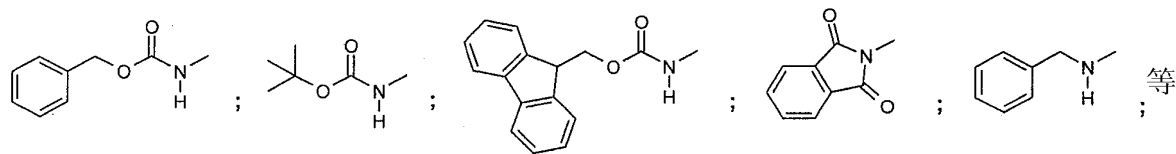
[0305] 本发明还涉及一种制备式 I 化合物的方法,其中包括式 II 化合物与式 HN(R43)R44 化合物缩合生成式 III 化合物,并且任选将式 III 化合物转化为式 I 或 Ia 化合物,

[0306]



[0307] 其中基团 HN(R43)R44 具有如式 I 所定义的 $-\text{N}(\text{R3})\text{G}_2$ 的意义,其中 $-\text{N}(\text{R41})\text{R42}$ 或者具有 $-\text{N}(\text{R2})\text{C}(\text{O})-$ 杂环的意义,其中杂环为选自咪唑基、苯基、吡啶基、吡咯基或噻吩基的基团,并且被 R1 和 V 取代,其中 R2 如式 I 所定义,或者,任选地,基团 $-\text{N}(\text{R41})\text{R42}$ 具有前体基团的意义,可进一步转化为式 I 或 Ia 的基团 $-\text{N}(\text{R2})\text{C}(\text{O})-$ 杂环。如果 $-\text{N}(\text{R41})\text{R42}$ 为 $-\text{N}(\text{R2})\text{C}(\text{O})-$ 杂环的前体基团, R41 或 R42 可具有适宜氮原子保护的基团意义 (参见,例如, Greene 和 Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1991, 或 P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme 1994), 例如基团 $-\text{N}(\text{R41})\text{R42}$ 可具有下述意义

[0308]



[0309] 因而,基团 $-\text{N}(\text{R43})\text{R44}$ 可分别具有 $-\text{N}(\text{R3})\text{G}_2$ 的意义,假定上述或另外的基团 R43 和 R44 官能团还可以能够随后转化为最终基团 R3 和 G_2 形式存在,即,官能团能够以前体基团或衍生物的形式存在,例如被保护的形式。在式 I 或 Ia 化合物制备过程中,引入可减少或

防止各合成步骤中不需要的反应或副反应并且可随后被转化为所需官能团的前体基团形式的官能团,或通过与解决合成问题相适宜的保护基策略暂时阻断官能团是有利的或必需的。所述策略是本领域技术人员公知的(参见,例如, Greene 和 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 1991, 或 P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme 1994)。前体基团的实例可提到氰基和硝基。氰基可在随后的步骤中转化为羧酸衍生物或还原为氨基甲基,或者硝基可通过还原如催化氢化转化为氨基。保护基也可以具有固相的含义,从固相上裂解表示除去保护基。该技术的使用是本领域技术人员公知的 (Burgess K (Ed.) *Solid Phase Organic Synthesis*, New York, Wiley, 2000)。

[0310] 式 II 和 III 化合物中的基团 $-N(R_{41})R_{42}$ 可表示最终存在于所需式 I 靶分子中的如上所定义的基团 $-N(R_2)C(O)-$ 杂环,或者表示可随后转化为基团 $-N(R_2)C(O)-$ 杂环的基团,例如基团 $-N(R_2)C(O)-$ 杂环的前体基团或其中的官能团以被保护的形式存在的衍生物,或者 R_{41} 和 R_{42} 可彼此独立地表示氢原子或氨基烷基磺酰基衍生物中氮原子的保护基。类似地,与式 II 和 III 中 G_1' 的烷基链连接的基团 R_{13}' 具有如上所定义的式 I 中 R_{13} 的相应定义,然而,在式 I 化合物的合成中,这些基团原则上也可以在式 II 化合物与式 $HN(R_{43})R_{44}$ 化合物缩合得到式 III 化合物的步骤中,以前体基团或被保护基团的形式存在。

[0311] 式 II 化合物通常可通过标准方法由相应的磺酸通过用光气、亚硫酸氯或五氯化磷(在催化性 DMF 存在下)或其他的用于磺酰氯化的标准试剂进行制备。

[0312] 如果存在于式 I 氨基烷基磺酰胺的基团 $-C(O)-$ 杂环 $-R_1$ 和 R_2 或存在于式 II 氨基烷基磺酰基衍生物的基团 R_{41} 和 R_{42} ,或其中基团 $-C(O)-$ 杂环 $-R_1$ 、 R_2 、 R_{41} 或 R_{42} 中的官能团以被保护形式或以前体基团形式存在的基团还没有在前述步骤,例如在氨基烷基磺酰胺合成期间引入时,这些基团可通过本领域技术人员公知的将氨基烷基磺酰基衍生物的氮原子 $N-$ 烷基化、还原胺化、 $N-$ 芳基化、 $N-$ 酰基化或 $N-$ 磺酰化的常规文献方法引入氨基烷基磺酰胺系统。氮原子的 $N-$ 酰基化,例如用取代的噁吩羧酸衍生物以产生最终的式 I 或 Ia 化合物,可在标准条件下,通过肽合成中所使用的常规偶联剂进行。此类偶联剂为,例如碳二亚胺如二环己基碳二亚胺 (DCC) 或二异丙基碳二亚胺,羰基二唑如羰基二咪唑 (CDI) 和类似的试剂、丙基磷酸酐、 $O-(($ 氰基 $-$ (乙氧基羰基) $-$ 亚甲基) 氨基) $-N, N', N'$ $-$ 四甲基脲四氟硼酸盐 (TOTU)、 $O-(7-$ 氮杂 $-$ 苯并三唑 $-1-$ 基) $-N, N', N'$ $-$ 四甲基脲 $-$ 六氟磷酸酯 (HATU)、二乙基磷酰基氰化物 (DEPC) 或二 $-(2-$ 氧代 $-3-$ 噁唑烷基) $-$ 磷酰氯 (BOP-Cl) 和很多其它试剂。 $N-$ 酰化还利用通过与相应的酸 $-$ 氯化物、 $-$ 氟化物或溴化物或相应的酸酐反应进行制备。

[0313] 正如前文所述, G_1 中的基团 R_{13} 可在式 II 氨基烷基磺酰基衍生物阶段存在,例如,通过上述的氨基烷基磺酰基系统的从头合成。否则,基团 R_{13}' 可通过用强碱如 LDA 或 NaH 去质子化并且随后与亲电子试剂反应引入式 III 磺酰胺衍生物。这些在式 III 中与 G_1' 连接的基团 R_{13}' 具有如上所定义的式 I 的 R_{13} 的定义,或者它们可以具有可最终转化为式 I 的基团 R_{13} 的前体的意义。

[0314] 优选的方法包括,但不限于实施例中描述的那些方法。

[0315] 本发明化合物是丝氨酸蛋白酶抑制剂,它可抑制血液凝集酶 Xa 因子的活性。它们是特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂,因为它们基本上不抑制不希望被抑制的其它蛋白酶的活性。例如,式 I 或 Ia 化合物的活性可通过下文所描述的方法或本领域技术人员已知的其它

方法测定。就 Xa 因子的抑制作用而言,本发明优选的具体实例包括如下化合物:按照下文所描述的方法进行测定,该化合物具有 $K_i < 1\text{mM}$ 的 Xa 因子抑制作用,同时伴有或不伴有 VIIa 因子抑制作用,并且优选基本上不抑制不希望被抑制的凝血或纤维蛋白溶解过程中所涉及的其它蛋白酶的活性(在使用相同浓度的抑制剂时)。本发明化合物在凝血酶原复合物中或作为可溶性亚单位直接抑制 Xa 因子催化活性,或通过抑制 Xa 因子组装成凝血酶原复合物间接地抑制 Xa 因子催化活性。

[0316] 作为 Xa 因子抑制剂,式 I 或 Ia 化合物及其生理上可耐受的盐和其前药通常适用于治疗和预防其中 Xa 因子的活性发挥作用或具有不想要的程度的病症或者可通过抑制 Xa 因子或降低其活性大大而改进的病症,或用于预防、减轻或治愈医生想要抑制 Xa 因子或降低其活性的病症。由于抑制 Xa 因子可影响凝血和纤维蛋白溶解,式 I 或 Ia 化合物及其生理上可耐受的盐和其前药通常适用于减少血液凝集,或用于治疗或预防其中血液凝固系统的活性发挥作用或具有不想要的程度的病症或者可通过减少血液凝集大大改进的病症,或用于预防、减轻或治愈医生想要降低血液凝固系统活性的病症。因此,本发明的一个特定目的是通过施用有效量的式 I 化合物或其生理上可耐受的盐或前药及其药物制剂来减少或抑制不想要的血液凝集,特别是个体中的不想要的血液凝集。

[0317] 本发明还涉及式 I 或 Ia 化合物和 / 或其生理上可耐受的盐和 / 或其前药在制备用于抑制 Xa 因子或影响血液凝固、炎性反应或纤维蛋白溶解或用于治疗或预防上 / 下文中所提到疾病的药物中的用途,例如在制备用于治疗 and 预防心血管障碍、血栓栓塞性疾病或再狭窄的药物中的用途。本发明还涉及式 I 或 Ia 化合物和 / 或其生理上可耐受的盐和 / 或其前药在抑制 Xa 因子或影响血液凝固或纤维蛋白溶解或治疗或预防上 / 下文所提到的疾病中的用途,例如在治疗和预防心血管障碍、血栓栓塞性疾病或再狭窄中的用途,并且涉及包括所述治疗和预防方法在内的治疗方法。本发明还涉及除常规可药用载体,即一种或多种可药用载体或赋形剂和 / 或助剂或添加剂外,还含有有效量的至少一种式 I 或 Ia 化合物和 / 或其生理上可耐受的盐和 / 或其前药的药物制剂(或药物组合物)。

[0318] 本发明还涉及疾病状态的治疗,所述疾病如异常的血栓形成、急性心肌梗塞、不稳定型心绞痛、血栓栓塞、与溶栓治疗或经皮、经腔冠状动脉血管成形术(PTCA)有关的急性血管闭塞、短暂性局部缺血发作、中风、间歇性跛行或冠状或外周动脉搭桥、血管腔狭窄、冠脉或静脉血管成形术后再狭窄、保持长期血液透析病人的管路通畅、腹部、膝盖或髋部手术后发生的下肢静脉病理性血栓形成、肺栓塞危险、败血症休克过程中血管系统发生的弥散性全身性血管内凝血、某些病毒性感染或癌症。

[0319] 本发明化合物也可以用于减少炎症反应。可利用式 I 或 Ia 化合物治疗或预防的特定障碍的实例是冠心病、心肌梗塞、心绞痛、血管再狭窄,例如血管成形术如 PTCA 后再狭窄、成人呼吸窘迫综合症、多器官衰竭和弥散性血管内凝血障碍。与手术有关的并发症的实例是可在术后发生的血栓症如深静脉和近端静脉血栓症。

[0320] 式 I 或 Ia 化合物及其生理上可耐受的盐和其前药可作为治疗或预防用药物给动物优选哺乳动物特别是人施用。它们可以以允许肠道或非肠道施用的自身形式或彼此的混合物形式或药物制剂形式施用。

[0321] 所述药物可通过口服途经,例如以丸剂、片剂、涂漆片、包衣片、颗粒剂、硬和软明胶胶囊、溶液、糖浆、乳剂、混悬液或气雾剂混合物的形式施用。然而,也可以通过直肠途径,

例如以栓剂形式施用,或通过非肠道途径,例如以注射液或输液、微囊、植入物或杆状体的形式通过静脉内、肌肉内或皮下施用,或以软膏、溶液或酞剂的形式经皮或局部施用,或通过其他方法,例如以气雾剂或鼻用喷雾剂的形式施用。

[0322] 本发明的药物制剂可通过本身已知并且是本领域技术人员熟悉的方式,利用式 I 或 Ia 化合物和 / 或其生理上可耐受的盐和 / 或其前药以及可药用惰性无机和 / 或有机载体制备。在丸剂、片剂、包衣片和硬明胶胶囊的制备中,例如,可使用乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其盐等。例如,软明胶胶囊和栓剂的载体为例如脂肪、蜡、半固体和液体多元醇、天然的或硬化油等。例如,适宜的制备溶液,例如注射液,或制备乳剂或糖浆剂的载体为水、盐水、醇、甘油、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖、植物油等。例如,适宜的制备微囊、植入物或杆状体的载体为乙醇酸和乳酸的共聚物。药物制剂通常含有大约 0.5% -90% 重量的式 I 或 Ia 化合物和 / 或其生理上可耐受的盐和 / 或其前药。药物制剂中式 I 或 Ia 的活性组分和 / 或其生理上可耐受的盐和 / 或其前药的量通常为约 0.5mg- 约 1000mg, 优选为约 1mg- 约 500mg。

[0323] 例如,除式 I 或 Ia 的活性组分和 / 或其生理上可接受的盐和 / 或前药和载体物质外,药物制剂可含有添加剂,如填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、润湿剂、稳定剂、乳化剂、防腐剂、甜味剂、着色剂、调味剂、芳香剂、增稠剂、缓冲物质、溶剂、助溶剂、用于实现储库作用的试剂、用于改变渗透压的盐、包衣剂或抗氧化剂。它们也可含有两种或多种式 I 或 Ia 化合物和 / 或其生理上可耐受的盐和 / 或其前药。如果药物制剂含有两种或多种式 I 或 Ia 化合物,那么各化合物的选择可着眼于药物制剂特定的总药理学特性。例如,高效但作用时间短的化合物可以与低效但作用时间长的化合物组合。对式 I 或 Ia 化合物中取代基选择的灵活性使得可大大控制化合物的生物和理化性质并因此可以选择所需的化合物。而且,除了至少含有一种式 I 或 Ia 化合物和 / 或生理上可耐受的盐和 / 或其前药外,药物制剂也可以含有一种或多种其它具有治疗或预防活性的组分。

[0324] 当使用式 I 或 Ia 化合物时,可在较宽的范围改变剂量并且,正如医生习惯和已知的那样,在各具体情况下,应将剂量调整至适应各具体的病症。例如,剂量依赖于所使用的特定化合物,所治疗疾病的性质和严重性,施用方式和时间表,或者所治疗的是急性的还是慢性的病症或者是否为预防用药。利用医疗领域公知的临床方法可以确定适宜的剂量。通常,体重大约为 75kg 的成年人获得预期效果的每日剂量为 0.01mg/kg-100mg/kg, 优选 0.1mg/kg-50mg/kg, 特别优选为 0.1mg/kg-10mg/kg (在各情况下以每 kg 体重多少 mg 表示)。每日剂量可以分为几次,例如 2、3 或 4 次施用,特别是在施用量相对大的情况下。通常,必须根据个体情况向上或向下偏离所指示的每日剂量。

[0325] 式 I 或 Ia 化合物也可以有效地用作体外抗凝剂。例如,可将有效量的本发明化合物与新采集的血样接触来防止血样凝固。而且,例如,式 I 或 Ia 化合物或其盐可在体外诊断中用作诊断用药,和在生物化学研究中用作辅助用药。例如,式 I 或 Ia 化合物可在化验中用于鉴别 Xa 因子的存在或分离基本上为纯品形式的 Xa 因子。例如,本发明化合物可用放射性同位素标记,然后,利用检测特定标记物的常规方法来检测与 Xa 因子结合的被标记化合物。因此,式 I 或 Ia 化合物或其盐可用作探针来检测体内、体外或离体 Xa 因子的位置和量。

[0326] 此外,例如,通过引入取代剂或修饰官能团,式 I 或 Ia 化合物可用作合成中间体来

制备其它化合物,特别是可由式 I 或 Ia 化合物获得的其它药物活性组分。

[0327] 下文提供实施例中概述的制备本发明所使用化合物的一般合成顺序。如果合适,对本发明各个方面的解释以及实际操作均进行描述。下列实施例仅用于说明本发明,并且不限制其范围或精神实质。本领域技术人员可以理解,对实施例中所描述的条件和方法的已知变化形式也可用于合成本发明的化合物。

[0328] 可以理解,基本上不影响本发明各具体实例活性的改变都包含在本文所公开的本发明内。因此,下列实施例用于说明但不限制本发明。

[0329] 实施例

[0330] 当在合成化合物的最后步骤中使用酸如三氟乙酸、甲酸或乙酸时,例如当用三氟乙酸除去 tBu 基团或者当利用含有所述酸的洗脱剂通过色谱法纯化化合物时,在某些情况下,依赖于处理方法,例如冷冻干燥方法的具体操作,可得到部分或全部为所使用酸的盐,例如乙酸盐、甲酸盐或三氟乙酸盐或盐酸盐形式的化合物。

[0331] 所使用的缩写:

[0332]	叔-丁基	tBu
[0333]	2,2'-二(二苯基膦-1,1'-联萘	Binap
[0334]	二-(氧代-3-咪唑烷基)-磷酰氯	BOP-Cl
[0335]	二亚苄基丙酮	dba
[0336]	二氯甲烷	DCM
[0337]	二环己基-碳二亚胺	DCC
[0338]	二乙基磷酰基氰化物	DEPC
[0339]	二异丙基乙胺	DIPEA
[0340]	4-二甲基氨基吡啶	DMAP
[0341]	N,N-二甲基甲酰胺	DMF
[0342]	二甲基亚砷	DMSO
[0343]	1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁	DPPF
[0344]	0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-	
[0345]	四甲基脲六氟磷酸盐	HATU
[0346]	二异丙基胺基锂	LDA
[0347]	N-溴琥珀酰亚胺	NBS
[0348]	N-氯琥珀酰亚胺	NCS
[0349]	N-碘琥珀酰亚胺	NIS
[0350]	N-乙基吗啉	NEM
[0351]	甲醇	MeOH
[0352]	室温 20°C -25°C	RT
[0353]	饱和的	sat.
[0354]	四氢呋喃	THF
[0355]	三氟乙酸	TFA
[0356]	0-((乙氧基羰基)氰基亚甲基氨基)-	
[0357]	N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐	TOTU

[0358] 实施例 1 :5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺

[0359] i) 2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙磺酸 (1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

[0360] 将 1.00g (7.032mmol) 1-异丙基-哌啶-4-基胺 (可商业获得, 或依照 EP1479676 中的描述获得) 溶于 100ml 二氯甲烷。然后加入 1.38ml (1.1 当量) 二异丙基乙基胺 (DIPEA) 和 2.12g (1.1 当量) 2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)乙磺酰氯 (可商业获得)。获得的混合物在室温下搅拌 5 小时。在完全转化后, 混合物用 100ml 二氯甲烷稀释并且用 150ml 水洗涤。然后, 先用 100ml 半饱和 NaHCO_3 -溶液、最后用盐水洗涤有机相。通过无水 MgSO_4 干燥并且在减压下除去溶剂以提供黄色泡沫状的粗品 2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙磺酸 (1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺。

[0361] 收率 :2-48g MS (ES^+) :m/e = 380。

[0362] ii) 2-氨基-乙磺酸 (1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

[0363] 将 2.48g (6.53mmol) 粗品 2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙磺酸 (1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺溶于 100ml 乙醇中。加入 65.3ml (10 当量) 胍在 THF 中的 1M 溶液和 124mg (0.1 当量) 对甲苯磺酸。获得的混合物在 60°C 下搅拌 72 小时。滤除形成的沉淀物。在减压下浓缩滤液。获得的残留物与 200ml DMF 一起蒸馏三次以除去过量的胍。获得无色油状的粗品 2-氨基-乙磺酸 (1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺。

[0364] 收率 :2.00g MS (ES^+) :m/e = 250。

[0365] iii) 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺向 1.87g (1.75 当量) 5-氯-噻吩-2-甲酸于 50ml DMF 的溶液中加入 4.39g (1.75 当量) HATU 和 3.35ml (3 当量) DIPEA。获得的混合物在室温下搅拌 30 分钟。接着, 加入 1.64g (6.58mmol) 2-氨基-乙磺酸 (1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺和 1.11ml (1 当量) DIPEA 于 20ml DMF 的溶液。所获得的混合物在室温下搅拌过夜并且在减压下浓缩。获得的残留物吸收于乙酸乙酯并且过滤。滤液用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤。然后, 通过用 0.1N HCl-溶液处理将产物萃取到水相中。分离水相, 然后通过用饱和 NaHCO_3 溶液处理将 pH 调节为 ≈ 9 , 之后用乙酸乙酯进行反萃取使产物返回有机相。在减压下浓缩以提供粗品 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺。利用制备型 RP-HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 梯度 +0.1% TFA) 达到最终的纯化。冻干并转化为其盐酸盐以提供无色、无定形固体状的标题化合物。

[0366] 收率 :1.76g MS (ES^+) :m/e = 394, 含氯模式。

[0367] 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺还可以通过 5-氯-噻吩-2-碳酰氯与 2-氨基-乙磺酸 (1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺反应制备 :

[0368] iv) 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺

[0369] 将 8.2g (50.4mmol) 5-氯-噻吩-2-甲酸悬浮于 26ml (7 当量) 亚硫酰氯并且使获得的混合物回流 1 小时。反应混合物在减压下浓缩, 所得的残留物与 150ml 甲苯一起共同蒸馏 3 次以提供 9.64g 粗品 5-氯-噻吩-2-碳酰氯。

[0370] 将以上获得的 9.64g (38.7mmol) 粗品 5-氯-噻吩-2-碳酰氯溶于 300ml 纯二氯

甲烷并且冷却到 4℃。在该温度下加入 8.5ml (1.3 当量) DIPEA 和 9.1g (1.3 当量) 2-氨基-乙磺酸 (1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺于 20ml 二氯甲烷中的溶液。将该反应混合物温热到室温。2 小时后,用 100ml 饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤反应混合物。相分离后,有机层通过无水 MgSO₄ 干燥并且在减压下浓缩。最后通过硅胶闪式色谱(洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇)纯化得到无色固体状的纯 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺。

[0371] 收率:8.5g MS(ES⁺):m/e = 394, 含氯模式。

[0372] 对于 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺,可以获得多种晶体盐:例如盐酸盐、富马酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐。

[0373] 晶体富马酸盐制备如下:

[0374] v) 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺富马酸盐:

[0375] 将 300mg (0.76mmol) 纯 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺溶于 1.5ml 丙酮。滴加 88.4mg (1 当量) 溶于 3ml 丙酮和 0.1ml 水混合物的富马酸。48 小时后,滤除形成的沉淀物并且用 3ml 冷丙酮洗涤。过滤残留物,在 35℃ 真空下干燥,得到 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺富马酸盐晶体。

[0376] 收率:226mg。

[0377] 实施例 2:5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺

[0378] i) 2-(1,3-二氧化-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙磺酸 (1-环丙基-哌啶-4-基)-酰胺

[0379] 将 2-(1,3-二氧化-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙磺酸 (1-环丙基-哌啶-4-基)-酰胺依照与实施例 1 所述类似的方法制备,但是, i) 自 154mg (1.1mmol) 1-环丙基-哌啶-4-基胺(可按照 EP 1479676 所述获得)和 300mg (1 当量) 2-(1,3-二氧化-1,3-二氢-异吲哚-2-基)乙磺酰氯起始。产物以无色泡沫状的粗产物形式获得。

[0380] 收率:396mg MS(ES⁺):m/e = 378。

[0381] ii) 2-氨基-乙磺酸 (1-环丙基-哌啶-4-基)-酰胺

[0382] 将 2-氨基-乙磺酸 (1-环丙基-哌啶-4-基)-酰胺依照与实施例 1 所述类似的方法制备,但是, ii) 自 395mg (1.05mmol) 粗品 2-(1,3-二氧化-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙磺酸 (1-环丙基-哌啶-4-基)-酰胺起始。获得无色油状产物。

[0383] 收率:429mg MS(ES⁺):m/e = 248。

[0384] iii) 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺

[0385] 将 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺依照与实施例 1 所述类似的方法制备,但是, iii) 自 339mg (2 当量) 5-氯-噻吩-2-甲酸和 258mg (1.04mmol) 2-氨基-乙磺酸 (1-环丙基-哌啶-4-基)-酰胺起始。最后通过制备型 RP-HPLC (CH₃CN/H₂O 梯度 +0.1% TFA) 纯化,获得纯 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺。标题化合物作为三氟乙酸盐以无色无定形物形式获得。

[0386] 收率:148mg MS(ES⁺):m/e = 392, 含氯模式。

[0387] 实施例 3:5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-甲基-氨磺酰基]-乙基}-酰胺

[0388] i) (1-异丙基-哌啶-4-基)-氨基甲酸乙酯

[0389] 在温度控制下,向 5.00g(23.2mmol)1-异丙基-哌啶-4-基胺二盐酸化物和 12.88ml(4 当量)三乙胺于 100ml 二氯甲烷的溶液中加入 2.22ml(1 当量)氯甲酸乙酯。将获得的混合物在室温下搅拌 2.5 小时。在完全转化后用 50ml 水洗涤。有机相在真空下浓缩,获得无色晶体状物的粗品(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨基甲酸乙酯。

[0390] 收率:4.15g MS(ES⁺):m/e = 215。

[0391] ii) (1-异丙基-哌啶-4-基)-甲基-胺

[0392] 将 100ml 纯乙醚放入装配有冷凝器的干燥三口烧瓶中。加入 4.35gLiAlH₄(6 当量)并且在室温氩气氛下搅拌该混合物。小心地分次加入 4.10g(19.13mmol)(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨基甲酸乙酯并且回流获得的混合物 7 小时。由于转化不完全,加入 1.00g(≈ 1.4 当量)LiAlH₄并且再回流混合物 2 小时。冷却反应混合物,在 20 分钟内小心地滴入 14ml 水。该混合物用 40ml 水和 50ml 乙醚稀释。相分离。水相(混悬液)用 10% NaOH 溶液处理并且用 100ml 乙醚洗涤两次。合并有机相,用无水 Na₂SO₄干燥并且在减压下浓缩。获得无色油状粗产物。

[0393] 收率:2.91g MS(ES⁺):m/e = 157。

[0394] iii)2-(1,3-二氧化-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙磺酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-甲基-酰胺

[0395] 2-(1,3-二氧化-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙磺酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-甲基-酰胺依照与实施例 1 所述类似的方法制备,但是, i) 自 171.3mg(1.1mmol)(1-异丙基-哌啶-4-基)-甲基-胺和 300mg(1 当量)2-(1,3-二氧化-1,3-二氢-异吲哚-2-基)乙磺酰氯起始。获得淡黄色泡沫状的 2-(1,3-二氧化-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙磺酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-甲基-酰胺。

[0396] 收率:385 mg MS(ES⁺):m/e = 394。

[0397] iv)2-氨基-乙磺酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-甲基-酰胺

[0398] 2-氨基-乙磺酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-甲基-酰胺依照与实施例 1 所述类似的方法制备,但是, ii) 自 385mg(0.98mmol)2-(1,3-二氧化-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙磺酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-甲基-酰胺起始。获得黄色油状产物。

[0399] 收率:482mg MS(ES⁺):m/e = 264。

[0400] v)5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-甲基-氨磺酰基]-乙基}-酰胺

[0401] 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-甲基-氨磺酰基]-乙基}-酰胺依照与实施例 1 所述类似的方法制备,但是, iii) 自 318mg(2 当量)5-氯-噻吩-2-甲酸和 258mg(0.98mmol)粗品 2-氨基-乙磺酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-甲基-酰胺起始。通过制备型 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 梯度 +0.1% TFA)达到最终纯化。在冻干并转化为其盐酸盐后获得无色无定形固体状的标题化合物。

[0402] 收率:103mg MS(ES⁺):m/e = 408, 含氯模式。

[0403] 实施例 4 :5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-(2,2,2-三氟-乙基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺

[0404] i) 2-(1,3-二氧化-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙磺酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-(2,2,2-三氟-乙基)-酰胺

[0405] 向 448.2mg (1.18mmol) 2-(1,3-二氧化-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙磺酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺和 489.7mg (3 当量) K_2CO_3 于 6ml DMF 的混悬液中加入 603.0mg (2.2 当量) 三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙基酯。在室温下搅拌反应混合物。48 小时后 (50% 转化), 将混合物用 30ml 乙酸乙酯稀释并且用 10ml 水洗涤两次, 用盐水洗涤一次。有机相通过无水 $MgSO_4$ 干燥 并且在减压下浓缩。通过制备型 RP-HPLC (CH_3CN/H_2O 梯度 +0.1% TFA) 达到最终纯化。获得作为三氟乙酸盐的产物。

[0406] 收率: 156mg MS (ES^+): m/e = 462。

[0407] ii) 2-氨基-乙磺酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-(2,2,2-三氟-乙基)-酰胺

[0408] 将 156.0mg (0.27mmol) 2-(1,3-二氧化-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙磺酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-(2,2,2-三氟-乙基)-酰胺溶于 5ml MeOH。加入 2.98ml (22 当量) 2M 甲胺于 MeOH 的溶液, 反应混合物在室温下搅拌 20 小时。混合物在减压下浓缩, 获得粗品 2-氨基-乙磺酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-(2,2,2-三氟-乙基)-酰胺。

[0409] 收率: 90mg MS (ES^+): m/e = 332。

[0410] iii) 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-(2,2,2-三氟-乙基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺

[0411] 将 113.0mg (0.34mmol) 粗品 2-氨基-乙磺酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-(2,2,2-三氟-乙基)-酰胺、55.5mg (1 当量) 5-氯噻吩-2-甲酸、134.3mg (1.2 当量) TOTU 和 113.4 μ l (2.4 当量) 三乙胺溶于 3ml DMF 并且在室温下搅拌过夜。反应混合物在减压下浓缩并且通过制备型 RP-HPLC (CH_3CN/H_2O 梯度 +0.1% TFA) 纯化。以白色无定形物形式获得作为三氟乙酸盐的产物。

[0412] 收率: 70mg MS (ES^+): m/e = 476, 含氯模式。

[0413] 实施例 5 :5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,4'] 联吡啶基-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺

[0414] i) 2-(1,3-二氧化-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙磺酸(3,4,5,6-四氢-2H-[1,4'] 联吡啶基-4-基)-酰胺

[0415] 2-(1,3-二氧化-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙磺酸(3,4,5,6-四氢-2H-[1,4'] 联吡啶基-4-基)-酰胺依照与实施例 1 所述类似的方法制备, 但是, i) 自 638mg (3.6mmol) 3,4,5,6-四氢-2H-[1,4'] 联吡啶基-4-基胺和 985mg (1 当量) 2-(1,3-二氧化-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙磺酰氯起始。获得淡黄色泡沫形式的粗产物。

[0416] 收率: 860mg MS (ES^+): m/e = 415。

[0417] ii) 2-氨基-乙磺酸(3,4,5,6-四氢-2H-[1,4'] 联吡啶基-4-基)-酰胺

[0418] 2-氨基-乙磺酸(3,4,5,6-四氢-2H-[1,4'] 联吡啶基-4-基)-酰胺依照与实施例 1 所述类似的方法制备, 但是, ii) 自 860mg (2.08mmol) 粗品 2-(1,3-二氧化-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙磺酸(3,4,5,6-四氢-2H-[1,4'] 联吡啶基-4-基)-酰胺起始。获得无色油状的产物。

- [0419] 收率 :590mg MS(ES⁺) :m/e = 285。
- [0420] iii)5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶基-4-基胺磺酰基)-乙基]-酰胺
- [0421] 向 337mg(1.0 当量)5-氯-噻吩-2-甲酸于 10ml DMF 的溶液中加入 789mg(1.0 当量)HATU 和 706 μl(2 当量)DIPEA。获得的混合物在室温下搅拌 30 分钟。接着加入 590mg(2.08mmol)2-氨基-乙磺酸(3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶基-4-基)-酰胺和 353 μl(1 当量)DIPEA 于 5ml DMF 的溶液。获得的混合物在室温下搅拌过夜然后在减压下浓缩。获得的残留物吸收于 10ml 二氯甲烷中并且用饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗涤。有机相用无水 MgSO₄ 干燥并且在减压下浓缩。通过制备型 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 梯度 +0.1% TFA) 达到最终纯化。以无色无定形物形式获得作为三氟乙酸盐的标题化合物。
- [0422] 收率 :250mg MS(ES⁺) :m/e = 429, 含氯模式。
- [0423] 实施例 6 :5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(氮杂环丁烷-3-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺
- [0424] i)3-[2-(1,3-二氧化-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-乙烷磺酰基氨基]-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯
- [0425] 3-[2-(1,3-二氧化-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-乙烷磺酰基氨基]-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯依照与实施例 1 所述类似的方法制备,但是, i) 自 189mg(1.1mmol)3-氨基-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯和 300mg(1 当量)2-(1,3-二氧化-1,3-二氢-异吡啶-2-基)乙磺酰氯起始。获得淡黄色泡沫状的粗产物。
- [0426] 收率 :480mg MS(ES⁺) :m/e = 410。
- [0427] ii)3-(2-氨基-乙烷磺酰基氨基)-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯
- [0428] 3-(2-氨基-乙烷磺酰基氨基)-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯依照与实施例 1 所述类似的方法制备,但是, ii) 自 448mg(1.1mmol) 粗品 3-[2-(1,3-二氧化-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-乙烷磺酰基氨基]-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯起始。获得无色油状的产物。
- [0429] 收率 :412mg MS(ES⁺) :m/e = 280。
- [0430] iii)3-{2-[(5-氯-噻吩-2-羰基)-氨基]-乙烷磺酰基氨基}-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯
- [0431] 3-{2-[(5-氯-噻吩-2-羰基)-氨基]-乙烷磺酰基氨基}-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯依照与实施例 5 所述类似的方法制备,但是, iii) 自 240mg(1.3 当量)5-氯-噻吩-2-甲酸和 308mg(1.1mmol)3-(2-氨基-乙烷磺酰基氨基)-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯起始。通过制备型 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 梯度 +0.1% TFA) 进行最终纯化,获得纯 3-{2-[(5-氯-噻吩-2-羰基)-氨基]-乙烷磺酰基氨基}-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯。以无色无定形物形式获得标题化合物。
- [0432] 收率 :200mg MS(ES⁺) :m/e = 424, 含氯模式。
- [0433] iv)5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(氮杂环丁烷-3-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺
- [0434] 将 200mg(0.47mmol)3-{2-[(5-氯-噻吩-2-羰基)-氨基]-乙烷磺酰基氨基}-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯溶于 10ml HCl 于二噁烷的 4M 溶液中。在室温下搅拌 24 小时后,在减压下浓缩反应混合物。残留物用 CH₃CN 稀释,过滤并且用 CH₃CN 洗涤两次。在 40°C 下干燥过夜后,得到无色晶体物形式的作为盐酸盐的标题化合物。
- [0435] 收率 :138mg MS(ES⁺) :m/e = 324, 含氯模式。

[0436] 实施例 7 :5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-氮杂环丁烷-3-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺

[0437] 将 85.3mg (5 当量) 2-溴-丙烷加入 50mg (0.14mmol) 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(氮杂环丁烷-3-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺盐酸盐和 38mg (2 当量) K_2CO_3 于 5ml DMF 的混合物中。获得的混合物在 70°C 下搅拌 2 小时, 然后用 15ml 二氯甲烷稀释并且用 3ml 饱和 $NaHCO_3$ 溶液洗涤。有机相用无水 $MgSO_4$ 干燥并且在减压下浓缩。通过制备型 RP-HPLC (CH_3CN/H_2O 梯度 +0.1% TFA) 进行最终纯化, 获得纯 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-氮杂环丁烷-3-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺。以无色无定形物形式获得作为三氟乙酸盐的标题化合物。

[0438] 收率 :8mg MS (ES^+) :m/e = 366, 含氯模式。

[0439] 实施例 8 :5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(4-苄基-哌嗪-1-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺

[0440] i) 2-(1,3-二氧化-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙磺酸 (4-苄基-哌嗪-1-基)-酰胺 2-(1,3-二氧化-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙磺酸 (4-苄基-哌嗪-1-基)-酰胺依照与实施例 1 所述类似的方法制备, 但是, i) 自 140mg (0.73mmol) 4-苄基-哌嗪-1-基胺和 200mg (1 当量) 2-(1,3-二氧化-1,3-二氢-异吲哚-2-基) 乙磺酰氯起始。获得浅黄色泡沫状的粗产物。

[0441] 收率 :323mg MS (ES^+) :m/e = 429。

[0442] ii) 2-氨基-乙磺酸 (4-苄基-哌嗪-1-基)-酰胺

[0443] 2-氨基-乙磺酸 (4-苄基-哌嗪-1-基)-酰胺依照与实施例 1 所述类似的方法制备, 但是, ii) 自 313mg (0.73mmol) 粗 2-(1,3-二氧化-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙磺酸 (4-苄基-哌嗪-1-基)-酰胺起始。获得无色油状产物。

[0444] 收率 :183mg MS (ES^+) :m/e = 299。

[0445] iii) 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(4-苄基-哌嗪-1-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺

[0446] 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(4-苄基-哌嗪-1-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺依照与实施例 5 所述类似的方法制备, 但是 iii) 自 100mg (1 当量) 5-氯-噻吩-2-甲酸和 183mg (0.61mmol) 2-氨基-乙磺酸 (4-苄基-哌嗪-1-基)-酰胺起始。通过制备型 RP-HPLC (CH_3CN/H_2O 梯度 +0.1% TFA) 进行最终纯化, 获得纯 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(4-苄基-哌嗪-1-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺。以无色无定形物的形式获得作为三氟乙酸盐的标题化合物。

[0447] 收率 :41mg MS (ES^+) :m/e = 443, 含氯模式。

[0448] 实施例 9 :5-溴-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺

[0449] 向 137mg (1.1 当量) 5-溴-噻吩-2-甲酸于 3ml DMF 的溶液中加入 251mg (1.1 当量) HATU 和 306 μ l (3 当量) DIPEA。获得的混合物在室温下搅拌 30 分钟。接着加入 150mg (0.60mmol) 2-氨基-乙磺酸 (1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺和 102 μ l (1 当量) DIPEA 于 2ml DMF 的溶液。获得的混合物在室温下搅拌过夜然后在减压下浓缩。用 10ml 二氯甲烷吸收获得的残留物并且用饱和 $NaHCO_3$ 溶液和盐水洗涤。有机相用无水 $MgSO_4$ 干燥并且在减压下浓缩。通过制备型 RP-HPLC (CH_3CN/H_2O 梯度 +0.1% TFA) 达到最终纯化。获得

作为三氟乙酸盐的产物。

[0450] 收率:152mg MS(ES⁺):m/e = 438, 含溴模式。

[0451] 实施例 10:5-甲基-噻吩-2-甲酸[2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺

[0452] 5-甲基-噻吩-2-甲酸[2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺依照与实施例 9 所述类似的方法制备,但是自 94 mg(1.1 当量)5-甲基-噻吩-2-甲酸和 150mg(0.60mmol)2-氨基-乙磺酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺起始。通过制备型 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 梯度+0.1% TFA) 进行最终纯化,获得纯 5-甲基-噻吩-2-甲酸[2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺。以无色无定形物的形式获得作为三氟乙酸盐的标题化合物,其随着时间的推移而吸湿。

[0453] 收率:140mg MS(ES⁺):m/e = 374。

[0454] 实施例 11:5-溴-呋喃-2-甲酸[2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺

[0455] 5-溴-呋喃-2-甲酸[2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺依照与实施例 9 所述类似的方法制备,但是自 126mg(1.1 当量)5-溴-呋喃-2-甲酸和 150mg(0.60mmol)2-氨基-乙磺酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺起始。通过制备型 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 梯度+0.1% TFA) 进行最终纯化,获得纯 5-溴-呋喃-2-甲酸[2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺。以无色无定形物的形式获得作为三氟乙酸盐的标题化合物。

[0456] 收率:121mg MS(ES⁺):m/e = 422, 含溴模式。

[0457] 实施例 12:4-氯-N-[2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-苯甲酰胺

[0458] 4-氯-N-[2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-苯甲酰胺依照与实施例 9 所述类似的方法制备,但是自 104mg(1.1 当量)4-氯-苯甲酸和 150mg(0.60mmol)2-氨基-乙磺酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺起始。通过制备型 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 梯度+0.1% TFA) 进行最终纯化,获得纯 4-氯-N-[2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-苯甲酰胺。以无色无定形物的形式获得作为三氟乙酸盐的标题化合物。

[0459] 收率:90mg MS(ES⁺):m/e = 388, 含氯模式。

[0460] 实施例 13:5-氯-吡啶-2-甲酸[2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺

[0461] 5-氯-吡啶-2-甲酸[2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺依照与实施例 9 所述类似的方法制备,但是自 104mg(1.1 当量)5-氯-吡啶-2-甲酸和 150mg(0.60mmol)2-氨基-乙磺酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺起始。通过制备型 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 梯度+0.1% TFA) 进行最终纯化,获得纯 5-氯-吡啶-2-甲酸[2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺。以无色无定形物的形式获得作为三氟乙酸盐的标题化合物。

[0462] 收率:60mg MS(ES⁺):m/e = 389, 含氯模式。

[0463] 实施例 14:3-氯-N-[2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-苯甲酰胺

[0464] 3-氯-N-[2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-苯甲酰胺依照与实施例 9 所述类似的方法制备,但是自 104mg(1.1 当量)3-氯-苯甲酸和 150mg(0.60mmol)2-氨基

基-乙磺酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺起始。通过制备型 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 梯度 +0.1% TFA) 进行最终纯化, 获得纯 3-氯-N-[2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-苯甲酰胺。以无色无定形物的形式获得作为三氟乙酸盐的标题化合物。

[0465] 收率:133mg MS(ES⁺):m/e = 388, 含氯模式。

[0466] 实施例 15:5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-(2-甲氧基-乙基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺

[0467] 将 215 μl (1 当量) 1-溴-2-甲氧基-乙烷加入到 900mg (2.29mmol) 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺和 1.49g (2 当量) Cs₂CO₃ 于 25ml DMF 的混合物中。获得的混合物在 80°C 下搅拌 7 小时。进一步加入 372mg (0.5 当量) Cs₂CO₃ 和 107 μl (0.5 当量) 1-溴-2-甲氧基-乙烷并且在 80°C 下再搅拌该反应混合物 7 小时。反应完成后过滤混合物并且在减压下浓缩。通过制备型 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 梯度 +0.1% TFA) 进行最终纯化, 获得为其三氟乙酸盐的纯 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-(2-甲氧基-乙基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺。用二氯甲烷吸收产物并且用饱和 NaHCO₃ 溶液处理。相分离后, 浓缩有机相并且将获得的残留物溶于含 1 当量富马酸的水中。冻干, 获得无色无定形物形式的作为其富马酸盐的标题化合物。

[0468] 收率:800mg MS(ES⁺):m/e = 452, 含氯模式。

[0469] 实施例 16:5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[(2-羟基-乙基)-(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺

[0470] i) 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[[2-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]- (1-异丙基-哌啶-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺

[0471] 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[[2-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]- (1-异丙基-哌啶-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺依照与实施例 15 所述类似的方法制备, 但是, 自 2.3ml (3.5 当量) (2-溴-乙氧基)-叔丁基-二甲基-硅烷和 1.2g (3.05mmol) 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺起始。获得作为粗品的 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[[2-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]- (1-异丙基-哌啶-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺, 其具有的纯度足以进一步转化。

[0472] 收率:1.65g MS(ES⁺):m/e = 552, 含氯模式。

[0473] ii) 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[(2-羟基-乙基)-(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺

[0474] 将 1.65g (2.99mmol) 的粗品 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[[2-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]- (1-异丙基-哌啶-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺溶于 50ml 甲醇。加入 6ml 1M HCl 水溶液并且获得的混合物在室温下搅拌 48 小时。在减压下浓缩该混合物。通过制备型 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 梯度 +0.1% TFA) 进行最终纯化, 获得作为三氟乙酸盐的纯 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[(2-羟基-乙基)-(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺。用二氯甲烷吸收产物并且用饱和 NaHCO₃ 溶液处理。相分离后浓缩有机相并且将获得的残留物溶于含 1 当量富马酸的水中。冻干, 以无色无定形物形式获得作为富马酸盐的标题化合物。

[0475] 收率:480mg MS(ES⁺):m/e = 438, 含氯模式。

[0476] 实施例 17:5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[(3-羟基-丙基)-(1-异丙基-哌

啉-4-基)-氨磺酰基]-乙基)-酰胺

[0477] i) 5-氯-噻吩-2-甲酸(2-((1-异丙基-哌啉-4-基)-[3-(四氢-吡喃-2-基氧)-丙基]-氨磺酰基)-乙基)-酰胺

[0478] 5-氯-噻吩-2-甲酸(2-((1-异丙基-哌啉-4-基)-[3-(四氢-吡喃-2-基氧)-丙基]-氨磺酰基)-乙基)-酰胺依照与实施例 15 所述类似的方法制备,但是,自 245mg(1.5 当量)2-(3-氯-丙氧基)-四氢-吡喃和 360mg(0.91mmol)5-氯-噻吩-2-甲酸[2-(1-异丙基-哌啉-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺起始。通过制备型 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 梯度 +0.05% 甲酸)进行最终能够纯化,获得作为甲酸盐的纯 5-氯-噻吩-2-甲酸(2-((1-异丙基-哌啉-4-基)-[3-(四氢-吡喃-2-基氧)-丙基]-氨磺酰基)-乙基)-酰胺。

[0479] 收率:220mg MS(ES⁺):m/e = 536,含氯模式。

[0480] ii) 5-氯-噻吩-2-甲酸{2-[(3-羟基-丙基)-(1-异丙基-哌啉-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺

[0481] 将 220mg(0.38mmol)5-氯-噻吩-2-甲酸(2-((1-异丙基-哌啉-4-基)-[3-(四氢-吡喃-2-基氧)-丙基]-氨磺酰基)-乙基)-酰胺溶于 4ml THF、8ml 浓乙酸和 2ml 水的混合物中。获得的混合物在 60℃ 下搅拌 8 小时,在减压下浓缩并且通过制备型 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 梯度 +0.1% TFA) 纯化。用二氯甲烷吸收产物并且用饱和 NaHCO₃ 溶液处理。相分离后浓缩有机相并且将获得的残留物溶于含 1 当量富马酸的水中。冻干,以无色无定形物形式获得作为富马酸盐的标题化合物。

[0482] 收率:170mg MS(ES⁺):m/e = 452,含氯模式。

[0483] 实施例 18:5-氯-噻吩-2-甲酸{2-[二甲基氨基甲酰基甲基-(1-异丙基-哌啉-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺

[0484] 5-氯-噻吩-2-甲酸{2-[二甲基氨基甲酰基甲基-(1-异丙基-哌啉-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺依照与实施例 15 所述类似的方法制备,但是,自 0.8ml(2 当量)2-氯-N,N-二甲基-乙酰胺和 1.5g(3.81mmol)5-氯-噻吩-2-甲酸[2-(1-异丙基-哌啉-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺起始。通过制备型 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 梯度 +0.1% TFA) 进行最终纯化,获得作为三氟乙酸盐的纯 5-氯-噻吩-2-甲酸{2-[二甲基氨基甲酰基甲基-(1-异丙基-哌啉-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺。用二氯甲烷吸收产物并且用饱和 NaHCO₃ 溶液处理。相分离后浓缩有机相并且将获得的残留物溶于含 1 当量富马酸的水中。冻干,以无色无定形物形式获得作为富马酸盐的标题化合物。

[0485] 收率:485mg MS(ES⁺):m/e = 479,含氯模式。

[0486] 实施例 19:5-氯-噻吩-2-甲酸{2-[(1-异丙基-哌啉-4-基)-(2-吗啉-4-基-2-氧代-乙基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺

[0487] 5-氯-噻吩-2-甲酸{2-[(1-异丙基-哌啉-4-基)-(2-吗啉-4-基-2-氧代-乙基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺依照与实施例 15 所述类似的方法制备,但是,自 83mg(2 当量)2-氯-1-吗啉-4-基-乙酮和 100mg(0.25mmol)5-氯-噻吩-2-甲酸[2-(1-异丙基-哌啉-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺起始。通过制备型 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 梯度 +0.1% TFA) 进行最终纯化,获得纯 5-氯-噻吩-2-甲酸{2-[(1-异丙基-哌啉-4-基)-(2-吗啉-4-基-2-氧代-乙基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺。以无色无定形物的形式获得作为

三氟乙酸盐的标题化合物,其随时间推移而吸湿。

[0488] 收率:70mg MS(ES⁺):m/e = 521,含氯模式。

[0489] 实施例 20:5-氯-噻吩-2-甲酸{2-[氨基甲酰基甲基-(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺

[0490] 5-氯-噻吩-2-甲酸{2-[氨基甲酰基甲基-(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺依照与实施例 15 所述类似的方法制备,但是,自 48mg(2 当量)2-氯-乙酰胺和 100mg(0.25mmol)5-氯-噻吩-2-甲酸[2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺起始。通过制备型 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 梯度 +0.1% TFA) 进行最终纯化,获得纯 5-氯-噻吩-2-甲酸{2-[氨基甲酰基甲基-(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺。以无色无定形物的形式获得作为三氟乙酸盐的标题化合物。

[0491] 收率:38mg MS(ES⁺):m/e = 451,含氯模式。

[0492] 实施例 21:5-氯-噻吩-2-甲酸{2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-(5-甲基-异噁唑-3-基甲基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺

[0493] 5-氯-噻吩-2-甲酸{2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-(5-甲基-异噁唑-3-基甲基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺依照与实施例 15 所述类似的方法制备,但是,自 67mg(1 当量)3-氯甲基-5-甲基-异噁唑和 200mg(0.50mmol)5-氯-噻吩-2-甲酸[2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺起始(反应温度:60℃)。通过制备型 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 梯度 +0.1% TFA) 进行最终纯化,获得纯 5-氯-噻吩-2-甲酸{2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-(5-甲基-异噁唑-3-基甲基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺。以无色无定形物的形式获得作为三氟乙酸盐的标题化合物。

[0494] 收率:148mg MS(ES⁺):m/e = 489,含氯模式。

[0495] 实施例 22:5-氯-噻吩-2-甲酸{2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-吡啶-3-基甲基-氨磺酰基]-乙基}-酰胺

[0496] 5-氯-噻吩-2-甲酸{2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-吡啶-3-基甲基-氨磺酰基]-乙基}-酰胺依照与实施例 15 所述类似的方法制备,但是,自 83mg(1 当量)3-氯甲基-吡啶盐酸盐和 200mg(0.50mmol)5-氯-噻吩-2-甲酸[2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺起始(反应温度:60℃)。通过制备型 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 梯度 +0.1% TFA) 进行最终纯化,获得纯 5-氯-噻吩-2-甲酸{2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-吡啶-3-基甲基-氨磺酰基]-乙基}-酰胺。以淡黄色无定形物的形式获得作为三氟乙酸盐的标题化合物。

[0497] 收率:64mg MS(ES⁺):m/e = 485,含氯模式。

[0498] 实施例 23:5-氯-噻吩-2-甲酸{2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-噻唑-2-基甲基-氨磺酰基]-乙基}-酰胺

[0499] i) (1-异丙基-哌啶-4-基)-噻唑-2-基甲基-胺

[0500] 在氩气下将 185 μl(1 当量)噻唑-2-甲醛加入 300mg(2.10mmol)1-异丙基-哌啶-4-基胺于 30ml 纯二氯甲烷的溶液中。将获得的溶液冷却到 0℃。加入 60 μl(0.5 当量)浓乙酸并且在室温下搅拌混合物 15 分钟。然后,加入 491mg(1.1 当量)三乙酰氧基硼氢化钠并且在室温下搅拌反应混合物 48 小时。反应完成后,加入几滴水并且用饱和 NaHCO₃

溶液洗涤混合物。相分离后,在减压下浓缩有机相。获得黄色油状的粗产物。

[0501] 收率:217mg MS(ES⁺):m/e = 240。

[0502] ii)2-(1,3-二氧化-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-乙磺酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-噻唑-2-基甲基-酰胺

[0503] 2-(1,3-二氧化-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-乙磺酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-噻唑-2-基甲基-酰胺依照与实施例1所述类似的方法制备,但是, i) 自 217mg(0.91mmol)(1-异丙基-哌啶-4-基)-噻唑-2-基甲基-胺和 250mg(1 当量)2-(1,3-二氧化-1,3-二氢-异吡啶-2-基)乙磺酰氯起始。通过硅胶闪式色谱(洗脱剂:CH₂Cl₂/MeOH)纯化,获得淡黄色泡沫状的2-(1,3-二氧化-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-乙磺酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-噻唑-2-基甲基-酰胺。

[0504] 收率:178mg MS(ES⁺):m/e = 477。

[0505] iii)2-氨基-乙磺酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-噻唑-2-基甲基-酰胺

[0506] 2-氨基-乙磺酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-噻唑-2-基甲基-酰胺依照与实施例1所述类似的方法制备,但是, ii) 自 178mg(0.37mmol)2-(1,3-二氧化-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-乙磺酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-噻唑-2-基甲基-酰胺和 0.75ml(2 当量)胍于 THF 的 1M 溶液起始。获得棕色油状产物。

[0507] 收率:140mg MS(ES⁺):m/e = 347。

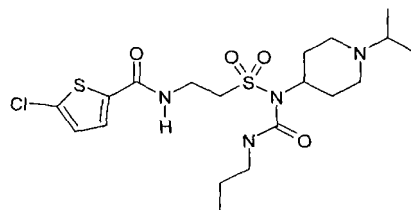
[0508] iv)5-氯-噻吩-2-甲酸{2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-噻唑-2-基甲基-氨磺酰基]-乙基}-酰胺

[0509] 5-氯-噻吩-2-甲酸{2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-噻唑-2-基甲基-氨磺酰基]-乙基}-酰胺依照与实施例5所述类似的方法制备,但是 iii) 自 61mg(1 当量)5-氯-噻吩-2-甲酸和 129mg(0.37mmol)2-氨基-乙磺酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-噻唑-2-基甲基-酰胺起始。通过制备型 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 梯度+0.05%甲酸)进行最终纯化,获得纯5-氯-噻吩-2-甲酸{2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-噻唑-2-基甲基-氨磺酰基]-乙基}-酰胺。以浅棕色无定形物形式获得作为甲酸盐的标题化合物。

[0510] 收率:66mg MS(ES⁺):m/e = 491,含氯模式。

[0511] 实施例 24:5-氯-噻吩-2-甲酸{2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-丙基氨基羰基-氨磺酰基]-乙基}-酰胺

[0512]



[0513] 向 200mg(0.50mmol)5-氯-噻吩-2-甲酸[2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺于 3ml 二氯甲烷的溶液中加入 0.1ml(2 当量)1-异氰酸丙酯和 6mg DMAP。反应混合物在室温下搅拌过夜。第二天,进一步加入 0.1ml(2 当量)1-异氰酸丙酯和 6mg DMAP。在于室温搅拌 48 小时后,反应混合物用 3ml 水洗涤并且在减压下浓缩。通过制备型 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 梯度+0.1% TFA)进行最终纯化,获得纯5-氯-噻吩-2-甲

酸 {2-[(1- 异丙基 - 哌啶 -4- 基) - 丙基氨基羰基 - 氨磺酰基] - 乙基 } - 酰胺。以无色无定形物的形式获得作为三氟乙酸盐的标题化合物。

[0514] 收率 :12mg MS(ES⁺) :m/e = 479, 含氯模式。

[0515] 实施例 25 :5- 氯 - 噻吩 -2- 甲酸 {2-[乙酰基 - (1- 异丙基 - 哌啶 -4- 基) - 氨磺酰基] - 乙基 } - 酰胺

[0516] 向 800mg (2.03mmol) 5- 氯 - 噻吩 -2- 甲酸 [2-(1- 异丙基 - 哌啶 -4- 基氨磺酰基) - 乙基] - 酰胺于 20ml 二氯甲烷的溶液中依次加入 1.0ml (5 当量) 乙酸酐、0.8ml (5 当量) 吡啶和 50mg DMAP。反应混合物在室温下搅拌过夜。第二天, 进一步加入 1.5ml (7.5 当量) 乙酸酐、1.2ml (7.5 当量) 吡啶和 75mg DMAP。该反应混合物在回流下搅拌 12 小时并且在室温下再搅拌 12 小时。转化完成后, 在减压下浓缩反应混合物。通过制备型 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 梯度 +0.1% TFA) 进行最终纯化, 获得作为三氟乙酸盐的纯 5- 氯 - 噻吩 -2- 甲酸 {2-[乙酰基 - (1- 异丙基 - 哌啶 -4- 基) - 氨磺酰基] - 乙基 } - 酰胺。用二氯甲烷吸收产物并且用饱和 NaHCO₃ 溶液处理。相分离后浓缩有机相并且将获得的残留物溶于含 1 当量富马酸的水中。冻干, 以无色无定形物形式获得作为富马酸盐的标题化合物。

[0517] 收率 :378mg MS(ES⁺) :m/e = 436, 含氯模式。

[0518] 实施例 26 :5- 氯 - 噻吩 -2- 甲酸 [2-(1- 异丙基 - 哌啶 -4- 基氨磺酰基) - 丙基] - 酰胺

[0519] i) 甲磺酸 2- 叔 - 丁氧基羰基氨基 -1- 甲基 - 乙酯

[0520] 将 8.24g (47.0mmol) (2- 羟基 - 丙基) - 氨基甲酸叔丁酯溶于 100ml 二氯甲烷。加入 7.8ml (1.2 当量) 三乙胺并且将混合物冷却到 0°C。在该温度下滴加 4.37ml (1.2 当量) 甲磺酰氯。使获得的溶液达到室温并且进一步搅拌 4 小时。用 100ml 二氯甲烷稀释该混合物并且依次用 5% KHSO₄ 溶液、水和盐水洗涤。有机相用无水 MgSO₄ 干燥并且在减压下浓缩, 获得黄色油状的甲磺酸 2- 叔 - 丁氧基羰基氨基 -1- 甲基 - 乙酯粗产物。

[0521] 收率 :12.3g MS(ES⁺) :m/e = 254。

[0522] ii) 硫代乙酸 S-(2- 叔 - 丁氧基羰基氨基 -1- 甲基 - 乙基) 酯

[0523] 将 11.9g (47.0mmol) 粗品甲磺酸 2- 叔 - 丁氧基羰基氨基 -1- 甲基 - 乙酯于 100ml DMF 的溶液加入到 5.0g (1.4 当量) 硫代乙酸和 15.3g (1.0 当量) Cs₂CO₃ 于 150ml DMF 的混合物中。反应混合物在氩气氛和光保护下于 80°C 搅拌 4 小时。将该混合物倒入 300ml 水中并且用乙酸乙酯萃取两次, 每次使用 300ml 乙酸乙酯。合并的有机层用盐水洗涤, 用无水 MgSO₄ 干燥并且在减压下浓缩。通过硅胶闪式色谱 (洗脱剂 :CH₂Cl₂) 进行纯化, 获得棕色油状的硫代乙酸 S-(2- 叔 - 丁氧基羰基氨基 -1- 甲基 - 乙基) 酯。

[0524] 收率 :5.3g MS(ES⁺) :m/e = 234。

[0525] iii) 1- 氨基 - 丙烷 -2- 磺酸

[0526] 将 5.25g (22.5mmol) 硫代乙酸 S-(2- 叔 - 丁氧基羰基氨基 -1- 甲基 - 乙基) 酯溶于 20ml 乙酸中。在光保护下滴加 19.3ml H₂O₂ (35% 于水中) 于 50ml 乙酸的溶液。获得的混合物在室温下搅拌 24 h。反应完成后, 向溶液中鼓入氩气并且加入 112mg 披钨木炭 (10%)。在室温下搅拌 90 分钟后, 混合物通过硅藻土过滤。滤液在减压下浓缩并且与 150ml 甲苯共同蒸馏, 获得黄色油状的粗品 1- 氨基 - 丙烷 -2- 磺酸。(Boc- 基团在反应期间裂解)。

[0527] 收率 :3.48g MS(ES⁺) :m/e = 140。

[0528] iv) 1- 苄氧基羰基氨基 - 丙烷 -2- 磺酸

[0529] 在 0°C 下将 1.16ml (1.1 当量) 氯甲酸苄酯加入到 1.0g (7.19mmol) 1- 氨基 - 丙烷 -2- 磺酸于 7.2ml (1 当量) 1M NaOH 水溶液的混悬液中。1 小时后, 使反应混合物温热到室温。24 小时后, 反应没有完成。另外加入 3.6ml (0.5 当量) 1M NaOH 水溶液和 0.5ml (0.5 当量) 氯甲酸苄酯。在室温下搅拌 5 小时后, 过滤反应混合物。将过滤残留物吸收于乙酸乙酯并且通过硅胶闪式色谱 (洗脱剂: 乙酸乙酯 / MeOH) 纯化, 获得无色油状的纯 1- 苄氧基 - 羰基氨基 - 丙烷 -2- 磺酸。

[0530] 收率: 237mg MS (ES⁺): m/e = 274。

[0531] v) (2- 氯磺酰基 - 丙基) - 氨基甲酸苄基酯

[0532] 将 230mg (0.84mmol) 1- 苄氧基 - 羰基氨基 - 丙烷 -2- 磺酸悬浮于 8ml 二氯甲烷中。滴加 0.8ml (1.8 当量) 光气于甲苯的 20% 溶液和 0.1ml DMF 并且在室温下搅拌反应混合物。2 小时后在减压下浓缩反应混合物, 获得黄色油状粗品 (2- 氯磺酰基 - 丙基) - 氨基甲酸苄基酯。

[0533] 收率: 289mg。

[0534] vi) [2-(1- 异丙基 - 哌啶 -4- 基氨磺酰基) - 丙基] - 氨基甲酸苄基酯

[0535] 将 245mg (0.84mmol) 溶于 3ml 二氯甲烷的粗品 (2- 氯磺酰基 - 丙基) - 氨基甲酸苄基酯滴入 143mg (1.2 当量) 1- 异丙基 - 哌啶 -4- 基胺和 214 μ l DIPEA 于 3ml 二氯甲烷的溶液中。在室温下搅拌 2 小时后, 将反应混合物用 5ml 饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤。有机相用无水 MgSO₄ 干燥并且在减压下浓缩, 获得黄色油状的粗品 [2-(1- 异丙基 - 哌啶 -4- 基氨磺酰基) - 丙基] - 氨基甲酸苄基酯。

[0536] 收率: 258mg MS (ES⁺): m/e = 398。

[0537] vii) 1- 氨基 - 丙烷 -2- 磺酸 (1- 异丙基 - 哌啶 -4- 基) - 酰胺

[0538] 将 255mg (0.64mmol) 粗品 [2-(1- 异丙基 - 哌啶 -4- 基氨磺酰基) - 丙基] - 氨基甲酸苄基酯溶于 10ml MeOH 中。排出溶液并且用氩气冲洗数次。加入 30mg 披钼木炭 (10%) 并且再次排出混合物用氩气冲洗数次。最后用氢气 (填充氢气的气球) 置换氩气并且在室温下搅拌混合物 4 小时。该反应混合物通过硅藻土过滤, 过滤残留物用 10ml MeOH 洗涤。滤液在真空下浓缩, 获得无色油状的粗品 1- 氨基 - 丙烷 -2- 磺酸 (1- 异丙基 - 哌啶 -4- 基) - 酰胺。

[0539] 收率: 106mg MS (ES⁺): m/e = 264。

[0540] viii) 5- 氯 - 噻吩 -2- 甲酸 [2-(1- 异丙基 - 哌啶 -4- 基氨磺酰基) - 丙基] - 酰胺

[0541] 向 79mg (1.2 当量) 5- 氯 - 噻吩 -2- 甲酸于 3ml DMF 的溶液中加入 184mg (1.2 当量) HATU 和 205 μ l (3 当量) DIPEA。获得的混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后加入 106mg (0.40mmol) 粗品 1- 氨基 - 丙烷 -2- 磺酸 (1- 异丙基 - 哌啶 -4- 基) - 酰胺和 68 μ l (1 当量) DIPEA 于 2ml DMF 的溶液。获得的混合物在室温下搅拌 4 小时并且在真空下浓缩。获得的残留物用 10ml 二氯甲烷吸收并且用饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗涤。有机相用无水 MgSO₄ 干燥并且在减压下浓缩。通过制备型 RP-HPLC (CH₃CN/H₂O 梯度 +0.1% TFA) 达到最终纯化。获得作为三氟乙酸盐的外消旋产物。接着转化为相应的乙酸盐, 获得白色无定形固体。

[0542] 收率: 46mg MS (ES⁺): m/e = 408, 含氯模式。

[0543] 实施例 27: 5- 氯 - 噻吩 -2- 甲酸 [(S)-1- 羟甲基 -2-(1- 异丙基 - 哌啶 -4- 基氨

磺酰基)-乙基]-酰胺

[0544] i) (S)-3-苄氧基-2-苄氧基羰基氨基-丙烷-1-磺酸

[0545] (S)-3-苄氧基-2-苄氧基羰基氨基-丙烷-1-磺酸依照与实施例 26 所述类似的方法制备,但是,iv) 自 1.76g(7.19mmol) (S)-2-氨基-3-苄氧基-丙烷-1-磺酸和 1.16ml(1.1 当量) 氯甲酸苄酯起始。通过制备型 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 梯度 +0.1% TFA) 进行最终纯化,获得无色油状的纯 (S)-3-苄氧基-2-苄氧基羰基氨基-丙烷-1-磺酸。

[0546] 收率:380mg MS(ES⁺):m/e = 380。

[0547] ii) ((S)-1-苄氧基甲基-2-氯磺酰基-乙基)-氨基甲酸苄基酯

[0548] ((S)-1-苄氧基甲基-2-氯磺酰基-乙基)-氨基甲酸苄基酯依照与实施例 26 所述类似的方法制备,但是,v) 自 380mg(1.0mmol) (S)-3-苄氧基-2-苄氧基羰基氨基-丙烷-1-磺酸起始。获得无色油状的粗品 ((S)-1-苄氧基甲基-2-氯磺酰基-乙基)-氨基甲酸苄基酯。

[0549] 收率:398mg。

[0550] iii) [(S)-1-苄氧基甲基-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-氨基甲酸苄基酯

[0551] [(S)-1-苄氧基甲基-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-氨基甲酸苄基酯依照与实施例 26 所述类似的方法制备,但是,vi) 自 142mg(1.0 当量) 1-异丙基-哌啶-4-基胺和 398mg(1.0mmol) ((S)-1-苄氧基甲基-2-氯磺酰基-乙基)-氨基甲酸苄基酯起始。获得浅黄色泡沫状的粗产物。

[0552] 收率:217mg MS(ES⁺):m/e = 504。

[0553] iv) (S)-2-氨基-3-羟基-丙烷-1-磺酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

[0554] 将 80mg(0.16mmol) [(S)-1-苄氧基甲基-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-氨基甲酸苄基酯溶于 3ml 二氯甲烷。在 0°C 下,加入 0.32ml BBr₃ 于二氯甲烷的 1M 溶液,并且使反应混合物温热到室温。24 小时后,加入几滴水和 0.94ml 1M NaOH 水溶液。在减压下浓缩该混合物。残留物吸收于 DMF 并且过滤以除掉盐。在真空下浓缩滤液,获得粗品 (S)-2-氨基-3-羟基-丙烷-1-磺酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,其纯度足以进行进一步的转化。

[0555] 收率:65mg MS(ES⁺):m/e = 280。

[0556] v) 5-氯-噻吩-2-甲酸 [(S)-1-羟甲基-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺

[0557] 5-氯-噻吩-2-甲酸 [(S)-1-羟甲基-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺依照与实施例 26 所述类似的方法制备,但是,viii) 自 28mg(1.1 当量) 5-氯-噻吩-2-甲酸和 44mg(0.16mmol) (S)-2-氨基-3-羟基-丙烷-1-磺酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺起始。通过制备型 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 梯度 +0.1% TFA) 进行最终纯化,获得纯 5-氯-噻吩-2-甲酸 [(S)-1-羟甲基-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺。以无色无定形物的形式获得作为三氟乙酸盐的标题化合物。

[0558] 收率:15mg MS(ES⁺):m/e = 424,含氯模式。

[0559] 实施例 28:5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-1,1-二甲基-乙基]-酰胺

[0560] i) 甲磺酸 2-(9H- 芴 -9- 基甲氧基羰基氨基)-2- 甲基 - 丙酯

[0561] 甲磺酸 2-(9H- 芴 -9- 基甲氧基羰基氨基)-2- 甲基 - 丙酯依照与实施例 26 所述类似的方法制备,但是, i) 自 4.95g(15.9mmol) (2- 羟基 -1,1- 二甲基 - 乙基)- 氨基甲酸 9H- 芴 -9- 基甲酯和 1.5ml(1.2 当量) 甲磺酰氯起始。获得黄色油状的粗品甲磺酸 2-(9H- 芴 - 基甲氧基羰基氨基)-2- 甲基 - 丙酯。

[0562] 收率 :7.0g。

[0563] ii) 硫代乙酸 S-[2-(9H- 芴 -9- 基甲氧基羰基氨基)-2- 甲基 - 丙基] 酯

[0564] 硫代乙酸 S-[2-(9H- 芴 -9- 基甲氧基羰基氨基)-2- 甲基 - 丙基] 酯依照与实施例 26 所述类似的方法制备,但是, ii) 自 6.19g(15.9mmol) 甲磺酸 2-(9H- 芴 -9- 基甲氧基羰基氨基)-2- 甲基 - 丙酯和 2.1ml(1.8 当量) 硫代乙酸起始。通过硅胶闪式色谱(洗脱剂: CH_2Cl_2) 纯化,获得黄色油状的硫代乙酸 S-[2-(9H- 芴 -9- 基甲氧基羰基氨基)-2- 甲基 - 丙基] 酯。

[0565] 收率 :1.87g MS(ES^+):m/e = 370。

[0566] iii) 2-(9H- 芴 -9- 基甲氧基羰基氨基)-2- 甲基 - 丙烷 -1- 磺酸

[0567] 2-(9H- 芴 -9- 基甲氧基羰基氨基)-2- 甲基 - 丙烷 -1- 磺酸依照与实施例 26 所述类似的方法制备,但是, iii) 自溶于 20ml 乙酸的 1.87g(5.1mmol) 硫代乙酸 S-[2-(9H- 芴 -9- 基甲氧基羰基氨基)-2- 甲基 - 丙基] 酯和 4.3ml H_2O_2 (35%于水中) 起始。通过硅胶闪式色谱(洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇) 纯化,获得黄色油状的 2-(9H- 芴 -9- 基甲氧基羰基氨基)-2- 甲基 - 丙烷 -1- 磺酸。

[0568] 收率 :771mg MS(ES^+):m/e = 376。

[0569] iv) (2- 氯磺酰基 -1,1- 二甲基 - 乙基)- 氨基甲酸 9H- 芴 -9- 基甲酯

[0570] (2- 氯磺酰基 -1,1- 二甲基 - 乙基)- 氨基甲酸 9H- 芴 -9- 基甲酯依照与实施例 26 所述类似的方法制备,但是, v) 自 457mg(1.2mmol) 2-(9H- 芴 -9- 基甲氧基羰基氨基)-2- 甲基 - 丙烷 -1- 磺酸和 2.3ml(3.6 当量) 光气(20%在甲苯中) 起始。获得无色油状的粗品 (2- 氯磺酰基 -1,1- 二甲基 - 乙基)- 氨基甲酸 9H- 芴 -9- 基甲酯。

[0571] 收率 :503mg。

[0572] v) [2-(1- 异丙基 - 哌啶 -4- 基氨磺酰基)-1,1- 二甲基 - 乙基]- 氨基甲酸 9H- 芴 -9- 基甲酯

[0573] [2-(1- 异丙基 - 哌啶 -4- 基氨磺酰基)-1,1- 二甲基 - 乙基]- 氨基甲酸 9H- 芴 -9- 基甲酯依照与实施例 26 所述类似的方法制备,但是, vi) 自 479mg(1.2mmol) (2- 氯磺酰基 -1,1- 二甲基 - 乙基)- 氨基甲酸 9H- 芴 -9- 基甲酯和 208mg(1.2 当量) 1- 异丙基 - 哌啶 -4- 基胺起始。获得淡黄色泡沫状的粗产物。

[0574] 收率 :678mg MS(ES^+):m/e = 500。

[0575] vi) 2- 氨基 -2- 甲基 - 丙烷 -1- 磺酸 (1- 异丙基 - 哌啶 -4- 基)- 酰胺

[0576] 将 607mg(1.2mmol) 的粗品 [2-(1- 异丙基 - 哌啶 -4- 基氨磺酰基)-1,1- 二甲基 - 乙基]- 氨基甲酸 9H- 芴 -9- 基甲酯溶于 6ml DMF。加入 1.5ml 吗啉并且在室温下搅拌获得的混合物 2 小时。过滤反应混合物。滤液在减压下浓缩并且与 20ml DMF 共同蒸馏,获得黄色油状的粗品 2- 氨基 -2- 甲基 - 丙烷 -1- 磺酸 (1- 异丙基 - 哌啶 -4- 基)- 酰胺。

[0577] 收率 :360mg MS(ES^+):m/e = 278。

[0578] vii) 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-1,1-二甲基-乙基]-酰胺

[0579] 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-1,1-二甲基-乙基]-酰胺依照与实施例 26 所述类似的方法制备,但是,viii) 自 195 mg (1 当量) 5-氯-噻吩-2-甲酸和 332mg (1.2mmol) 2-氨基-2-甲基-丙烷-1-磺酸 (1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺起始。通过制备型 RP-HPLC (CH₃CN/H₂O 梯度 +0.1% TFA) 进行最终纯化,获得纯 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-1,1-二甲基-乙基]-酰胺。以无色无定形物的形式获得作为三氟乙酸盐的标题化合物。

[0580] 收率:173mg MS (ES⁺):m/e = 422, 含氯模式。

[0581] 实施例 29 :5-氯-噻吩-2-甲酸 [3-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-丙基]-酰胺

[0582] i) 3-氯-丙烷-1-磺酸 (1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

[0583] 将 2.00g (11.29mmol) 3-氯-丙烷-1-磺酰氯溶于 20ml 二氯甲烷中。在 0°C 下通过注射器缓慢地加入 1.6g (1 当量) 1-异丙基-哌啶-4-基胺于 10ml 二氯甲烷的溶液。将反应混合物在 0°C 下搅拌 3 小时。滤除形成的沉淀物并且用 10ml 冷二氯甲烷洗涤一次,用 10ml 乙醚洗涤两次。以浅棕色晶体物的形式获得作为盐酸盐的产物。

[0584] 收率:2.7g MS (ES⁺):m/e = 283。

[0585] ii) 3-叠氨基-丙烷-1-磺酸 (1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

[0586] 将 183mg (3 当量) NaN₃ 加入到 300mg (0.94mmol) 3-氯-丙烷-1-磺酸 (1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺盐酸盐和 519mg K₂CO₃ 于 10ml DMF 的混合物中。获得的混合物在 50°C 下搅拌 24 小时。在减压下浓缩反应混合物。用二氯甲烷吸收获得的残留物并且过滤。滤液在减压下浓缩,获得黄色油状的粗品 3-叠氨基-丙烷-1-磺酸 (1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,其纯度足以进一步转化。

[0587] 收率:250mg。

[0588] iii) 3-氨基-丙烷-1-磺酸 (1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

[0589] 将 250mg (0.86mmol) 粗品 3-叠氨基-丙烷-1-磺酸 (1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺溶于 10ml MeOH 中。排出溶液并且用氩气冲洗数次。加入 30mg 披钼木炭 (10%), 再次排出混合物并且用氩气冲洗数次。最后用氢气 (填充氢气的气球) 置换氩气并且在室温下搅拌混合物 4 小时。反应混合物用硅藻土过滤并且用 10ml MeOH 洗涤过滤残留物。滤液在减压下浓缩,获得黄色油状的粗品 3-氨基-丙烷-1-磺酸 (1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺。

[0590] 收率:200mg MS (ES⁺):m/e = 264。

[0591] iv) 5-氯-噻吩-2-甲酸 [3-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-丙基]-酰胺

[0592] 5-氯-噻吩-2-甲酸 [3-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-丙基]-酰胺依照与实施例 5 所述类似的方法制备,但是 iii) 自 120mg (1 当量) 5-氯-噻吩-2-甲酸和 195mg (0.74mmol) 3-氨基-丙烷-1-磺酸 (1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺起始。通过制备型 RP-HPLC (CH₃CN/H₂O 梯度 +0.1% TFA) 进行最终纯化,获得纯 5-氯-噻吩-2-甲酸 [3-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-丙基]-酰胺。以无色无定形物的形式获得作为三氟乙酸盐的标题化合物。

- [0593] 收率 :200mg MS(ES⁺) :m/e = 408, 含氯模式。
- [0594] 实施例 30 :4-[(5- 氯 - 噻吩 -2- 羰基) - 氨基] -3-(1- 异丙基 - 哌啶 -4- 基氨磺酰基) - 丁酸
- [0595] i) 4- 苄氧基羰基氨基 -3- 羟基 - 丁酸苄基酯
- [0596] 向 5.0g (19.7mmol) 4- 苄氧基羰基氨基 -3- 羟基 - 丁酸和 6.36g (1 当量) 溶于 70ml 二氯甲烷的溴化四 - 正丁基铵以及 50ml NaHCO₃ 饱和水溶液的混合物中加入 2.35ml (1 当量) 苄基溴。获得的混合物在室温下剧烈搅拌 72 小时。分离有机层, 用盐水洗涤三次, 用无水 MgSO₄ 干燥并且在减压下浓缩。通过硅胶闪式色谱 (洗脱剂 : 庚烷 / 乙酸乙酯) 纯化, 获得无色油状的纯 4- 苄氧基羰基氨基 -3- 羟基 - 丁酸苄基酯。
- [0597] 收率 :6.7g MS(ES⁺) :m/e = 344。
- [0598] ii) 4- 苄氧基羰基氨基 -3- 甲磺酰氧基 - 丁酸苄基酯
- [0599] 4- 苄氧基羰基氨基 -3- 甲磺酰氧基 - 丁酸苄基酯依照与实施例 26 所述类似的方法制备, 但是, i) 自 6.7g (19.6mmol) 4- 苄氧基羰基氨基 -3- 羟基 - 丁酸苄基酯和 1.84ml (1.2 当量) 甲磺酰氯起始。获得黄色油状的粗品 4- 苄氧基羰基氨基 -3- 甲磺酰氧基 - 丁酸苄基酯。
- [0600] 收率 :8.5g。
- [0601] iii) 3- 乙酰基硫烷基 (Acetylsulfanyl) -4- 苄氧基羰基氨基 - 丁酸苄基酯
- [0602] 向 250mg (0.59mmol) 4- 苄氧基羰基氨基 -3- 甲磺酰氧基 - 丁酸苄基酯于 5ml DMF 的溶液中依次加入 68mg (1.0 当量) 硫代乙酸钾和 101 μ l (1.0 当量) DIPEA。在氩气氛和光保护下于 80°C 搅拌该反应混合物 2 小时。进一步加入 68mg (1.0 当量) 硫代乙酸钾和 101 μ l (1.0 当量) DIPEA。在 80°C 下另外搅拌 2 小时后, 将混合物倒入 10ml 水中并且用 15ml 乙酸乙酯萃取三次。合并的有机相用盐水洗涤, 用无水 MgSO₄ 干燥并且在减压下浓缩。通过硅胶闪式色谱 (洗脱剂 : 庚烷 / 乙酸乙酯) 纯化获得黄色油状的纯 3- 乙酰基硫烷基 -4- 苄氧基羰基氨基 - 丁酸苄基酯。
- [0603] 收率 :180mg MS(ES⁺) :m/e = 402。
- [0604] iv) 4- 苄氧基羰基氨基 -3- 磺基 - 丁酸苄基酯
- [0605] 4- 苄氧基羰基氨基 -3- 磺基 - 丁酸苄基酯依照与实施例 26 所述类似的方法制备, 但是, iii) 自 180mg (0.45mmol) 3- 乙酰基硫烷基 -4- 苄氧基羰基氨基 - 丁酸苄基酯和 0.4ml 溶于 5ml 乙酸的 H₂O₂ (35% 在水中) 起始。获得无色油状的粗产物。
- [0606] 收率 :163mg MS(ES⁺) :m/e = 408。
- [0607] v) 4- 苄氧基羰基氨基 -3- 氯磺酰基 - 丁酸苄基酯
- [0608] 使在 iv) 中获得的 163mg (0.40mmol) 粗品 4- 苄氧基羰基氨基 -3- 磺基 - 丁酸苄基酯与 10ml 甲苯共同蒸馏三次。获得的残留物溶于 5ml 二氯甲烷。加入 0.4ml (1.8 当量) 光气于甲苯的 20% 溶液和 0.1ml DMF 并且在室温下搅拌反应混合物。20 小时后, 在减压下浓缩反应混合物获得黄色油状的粗品 4- 苄基 - 氧基羰基氨基 -3- 氯磺酰基 - 丁酸苄基酯, 其可不经进一步纯化直接用于下一步反应。收率 :170mg。
- [0609] vi) 4- 苄氧基羰基氨基 -3-(1- 异丙基 - 哌啶 -4- 基氨磺酰基) - 丁酸苄基酯
- [0610] 4- 苄氧基羰基氨基 -3-(1- 异丙基 - 哌啶 -4- 基氨磺酰基) - 丁酸苄基酯依照与实施例 26 所述类似的方法制备, 但是, vi) 自 170mg (0.40mmol) 4- 苄基 - 氧基羰基氨基

基-3-氯磺酰基-丁酸苄基酯和 57mg (1.0 当量) 1-异丙基-哌啶-4-基胺起始。通过制备型 RP-HPLC (CH₃CN/H₂O 梯度 +0.1% TFA) 进行最终纯化, 获得纯 4-苄氧基羰基氨基-3-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-丁酸苄基酯。以棕色无定形物形式获得作为三氟乙酸盐的标题化合物。

[0611] 收率: 26mg MS (ES⁺): m/e = 532。

[0612] vii) 4-氨基-3-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-丁酸

[0613] 将 24mg (0.04mmol) 4-苄氧基羰基氨基-3-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-丁酸苄基酯溶于 3ml 二氯甲烷。在 0°C 下, 加入 0.1ml BBr₃ 于二氯甲烷的 1M 溶液并且使反应混合物温热到室温。24 小时后, 加入几滴水和 0.3ml 1M NaOH 水溶液。在减压下浓缩该混合物。用 DMF 吸收残留物并且过滤以除去盐。滤液在减压下浓缩, 获得粗品 4-氨基-3-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-丁酸, 其纯度足以进一步转化。

[0614] 收率: 14mg MS (ES⁺): m/e = 308。

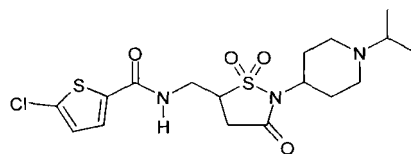
[0615] viii) 4-[(5-氯-噻吩-2-羰基)-氨基]-3-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-丁酸

[0616] 向 10mg (1.4 当量) 5-氯-噻吩-2-甲酸于 2ml DMF 的溶液中加入 24mg (1.4 当量) HATU 和 23 μl (3 当量) DIPEA。获得的混合物在室温下搅拌 15 分钟。然后加入 14mg (0.04mmol) 粗品 4-氨基-3-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-丁酸于 2ml DMF 的溶液。获得的混合物在室温下搅拌 45 分钟。之后, 加入几滴水并且通过制备型 RP-HPLC (CH₃CN/H₂O 梯度 +0.1% TFA) 纯化混合物。获得作为三氟乙酸盐的外消旋产物。

[0617] 收率: 5mg MS (ES⁺): m/e = 452, 含氯模式。

[0618] 实施例 31: 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基)-1,1,3-三氧代-1λ⁶-异噻唑烷-5-基甲基]-酰胺

[0619]



[0620] 向 10mg (1.4 当量) 5-氯-噻吩-2-甲酸于 2ml DMF 的溶液中加入 24mg (1.4 当量) HATU 和 23 μl (3 当量) DIPEA。获得的混合物在室温下搅拌 15 分钟。然后加入 14mg (0.04mmol) 粗品 4-氨基-3-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-丁酸于 2ml DMF 的溶液。获得的混合物在室温下搅拌 5 小时。反应混合物在减压下浓缩并且通过制备型 RP-HPLC (CH₃CN/H₂O 梯度 +0.1% TFA) 纯化。获得作为三氟乙酸盐的外消旋产物。

[0621] 收率: 9mg MS (ES⁺): m/e = 434, 含氯模式。

[0622] 实施例 32: 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噻唑-3-基甲基]-1-(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺

[0623] 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噻唑-3-基甲基]-1-(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺依照与实施例 15 所述类似的方法制备, 但是, 自 141mg (2 当量) 3-溴甲基-5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噻唑和 100mg (0.25mmol) 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺起始。通过制备

型 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 梯度 +0.1% TFA) 进行最终纯化, 获得纯 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺。以无色无定形物的形式获得作为三氟乙酸盐的标题化合物。

[0624] 收率:67mg MS(ES⁺):m/e = 591, 含氯模式。

[0625] 实施例 33:5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[(5-环丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基甲基)-(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺

[0626] 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[(5-环丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基甲基)-(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺依照与实施例 15 所述类似的方法制备, 但是, 自 89mg (2 当量) 2-氯甲基-5-环丙基-[1,3,4]噻二唑和 100mg (0.25mmol) 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺起始。通过制备型 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 梯度 +0.1% TFA) 进行最终纯化, 获得纯 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[(5-环丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基甲基)-(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺。以无色无定形物的形式获得作为三氟乙酸盐的标题化合物。

[0627] 收率:42mg MS(ES⁺):m/e = 532, 含氯模式。

[0628] 实施例 34:5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[[5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基]-甲基]-(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺

[0629] 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[[5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基]-甲基]-(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺依照与实施例 15 所述类似的方法制备, 但是, 自 168mg (2 当量) 2-溴-N-(5-氯-吡啶-2-基)-乙酰胺和 133mg (0.34mmol) 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-乙基]-酰胺起始。通过制备型 RP-HPLC(CH₃CN/H₂O 梯度 +0.1% TFA) 进行最终纯化, 获得纯 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[[5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基]-甲基]-(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨磺酰基]-乙基}-酰胺。以无色无定形物的形式获得作为三氟乙酸盐的标题化合物。

[0630] 收率:28mg MS(ES⁺):m/e = 562, 含氯模式。

[0631] 依照前述实施例可相应地制备下述化合物:

[0632] 5-氯-噻吩-2-甲酸 [3-羟基-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-丙基]-酰胺、

[0633] 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-3-甲氧基-丙基]-酰胺、

[0634] 5-氯-噻吩-2-甲酸 [4-羟基-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-丁基]-酰胺、

[0635] 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-4-甲氧基-丁基]-酰胺、

[0636] 5-氯-噻吩-2-甲酸 [3-氨基甲酰基-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-丙基]-酰胺、

[0637] 5-氯-噻吩-2-甲酸 [3-二甲基氨基甲酰基-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-丙基]-酰胺、

[0638] 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨磺酰基)-4-吗啉-4-基-4-氧代-丁基]-酰胺、

[0639] 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基)氨基磺酰基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-丁基]-酰胺、

[0640] 5-氯-噻吩-2-甲酸 (2-((1-异丙基-哌啶-4-基)-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-氧代-乙基]-氨基磺酰基)-乙基)-酰胺、

[0641] 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[苯磺酰基甲基-(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨基磺酰基]-乙基}-酰胺、

[0642] 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[(3-氨基-苯并[d]噁唑-5-基甲基)-(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨基磺酰基]-乙基}-酰胺、

[0643] 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-(5-甲基-噁唑-3-基)-氨基磺酰基]-乙基}-酰胺、

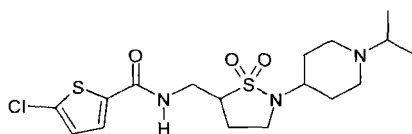
[0644] 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-(5-甲基-噁唑-2-基)-氨基磺酰基]-乙基}-酰胺、

[0645] 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-吡啶-2-基-氨基磺酰基]-乙基}-酰胺、

[0646] 5-氯-噻吩-2-甲酸 {2-[环丙烷羰基-(1-异丙基-哌啶-4-基)-氨基磺酰基]-乙基}-酰胺、

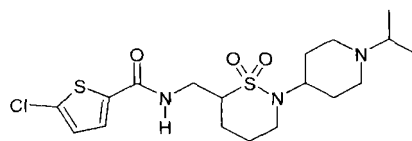
[0647] 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基)-1,1-二氧化-1 λ^6 -异噻唑烷-5-基甲基]-酰胺、

[0648]

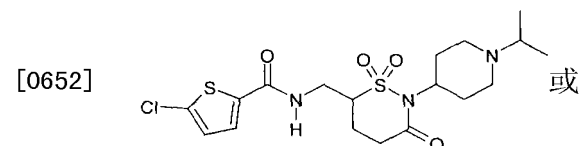


[0649] 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基)-1,1-二氧化-1 λ^6 -[1,2]噻嗪烷-6-基甲基]-酰胺、

[0650]

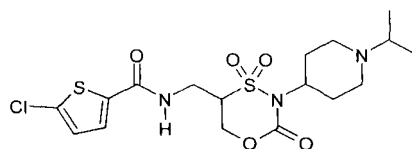


[0651] 5-氯-噻吩-2-甲酸 [2-(1-异丙基-哌啶-4-基)-1,1,3-三氧代-1 λ^6 -[1,2]噻嗪烷-6-基甲基]-酰胺、



[0653] 5-氯-噻吩-2-甲酸 [3-(1-异丙基-哌啶-4-基)-2,4,4-三氧代-4 λ^6 -[1,4,3]噁噻嗪烷-5-基甲基]-酰胺。

[0654]



[0655] 药理学测试

[0656] 式 I 化合物抑制 Xa 因子或 VIIa 因子或其它酶如凝血酶、血纤维蛋白溶酶或胰蛋白酶的能力可通过测定抑制酶活性达 50% 时式 I 化合物的浓度, 即 IC_{50} 值来确定, 所述 IC_{50} 值与抑制常数 K_i 相关。将纯化的酶用于显色测定。在将相对水解速度 (与不受抑制的对照比较) 对式 I 化合物浓度的对数值绘图后, 通过线性回归测定引起底物水解速度降低 50% 时抑制剂的浓度。为了计算抑制常数 K_i , 利用下式将 IC_{50} 值做与底物竞争的校正

$$[0657] \quad K_i = IC_{50} / \{1 + (\text{底物浓度} / K_m)\}$$

[0658] 其中 K_m 为 Michaelis-Menten 常数 (Chen 和 Prusoff, 生化药理学 (Biochem. Pharmacol.) 22(1973) 3099-3108; I. H. Segal, 酶动力学 (Enzyme Kinetics), 1975, John Wiley & Sons, New York, 100-125)。

[0659] a) Xa 因子的测定

[0660] 在测定 Xa 因子活性抑制作用的实验中, 使用 TBS-PEG 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.8, 200mM NaCl, 0.05% (w/v) PEG-8000, 0.02% (w/v) NaN_3)。通过在 Costar 半区域微滴定板的合适的孔中合并 25 μ l 人 Xa 因子 (酶研究试验室公司; South Bend, 印地安那州) 的 TBS-PEG 溶液; 40 μ l 10% (v/v) DMSO 的 TBS-PEG 溶液 (未抑制的对照) 或各种浓度的在 10% (v/v) DMSO 的 TBS-PEG 溶液中稀释的被实验化合物; 和底物 S-2765 (N(α)-苄氧基羰基-D-Arg-Gly-L-Arg-对硝基苯胺; Kabi Pharmacia, Inc.; Franklin, 俄亥俄州) 的 TBS-PEG 液来测定 IC_{50} 。

[0661] 该测定通过将式 I 或 Ia 化合物和酶预先培养 10 分钟来进行。然后通过加入底物至总体积 100 μ l 开始测定。在 25 $^{\circ}$ C 下, 在时间过程的线性部分 (通常在加入底物 1.5 分钟后), 利用 Bio-tek Instruments 动力学滴定板读数器 (Ceres UV900Hdi) 测定在 405nm 的吸光度的改变, 由此来测定显色底物水解的初速度。酶的浓度为 0.5nM 并且底物的浓度为 140 μ M。

[0662] b) VIIa 因子测定

[0663] 基本上如先前所述 (J. A. Ostrem 等人, 生物化学 (Biochemistry) 37(1998) 1053-1059), 利用显色测定来测定对 VIIa 因子 / 组织因子活性的抑制活性。在 25 $^{\circ}$ C 下, 在半区域微滴定板 (Costar Corp., Cambridge, Massachusetts) 中, 利用动力学滴定板读数器 (Molecular Devices Spectramax 250) 进行动力学测定。典型的测定由与 40 μ l 抑制剂在 10% DMSO/TBS-PEG 缓冲液 (50mM Tris, 15mM NaCl, 5mM $CaCl_2$, 0.05% PEG 8000, pH 8.15) 中的稀释液混合的 25 μ l 人 VIIa 因子和 TF (最终浓度分别为 5nM 和 10nM) 组成。在预先培养 15 分钟后, 通过加入 35 μ l 显色底物 S-2288 (D-Ile-Pro-Arg-对硝基苯胺, Pharmacia Hepar Inc., 最终浓度为 500 μ M) 开始测定。

[0664] 抑制 Xa 因子的结果 (抑制常数 K_i FXa 以 mikro M [μ M] 为单位) 示于表 1。

[0665] 表 1:

[0666]

实例	Ki (FXa) [μ M]	实例	Ki (FXa) [μ M]
1	0.010	20	0.003
2	0.167	21	0.004
3	0.007	22	0.008
4	0.015	23	0.006
5	0.066	24	0.004
6	20.477	25	0.003
7	7.254	26	0.013
8	1.103	27	1.254
9	0.006	28	3.387
10	0.259	29	0.399
11	3.153	31	0.032
12	0.572	32	0.006
13	4.467	33	0.006
14	19.592		
15	0.005		
16	0.004		
17	0.004		
18	0.005		
19	0.005		