



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103554095 A

(43) 申请公布日 2014. 02. 05

(21) 申请号 201310525159. 0

C07D 413/12(2006. 01)

(22) 申请日 2007. 02. 15

C07D 413/14(2006. 01)

(30) 优先权数据

60/773, 436 2006. 02. 15 US

A61K 31/427(2006. 01)

(62) 分案原申请数据

200780013516. 8 2007. 02. 15

A61K 31/42(2006. 01)

(71) 申请人 ABBVIE 公司

A61K 31/433(2006. 01)

地址 美国伊利诺伊州

A61K 31/444(2006. 01)

(72) 发明人 Y. G. 古 M. 维奇伯格 X. 徐

A61K 31/4439(2006. 01)

R. F. 克莱克 T. 张 Q. 李

A61P 3/00(2006. 01)

T. M. 汉森 H. 沈 B. A. 伯伊特尔

A61P 3/04(2006. 01)

H. S. 坎普 X. 王

A61P 3/10(2006. 01)

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

A61P 9/10(2006. 01)

代理人 刘健 万雪松

A61P 9/00(2006. 01)

(51) Int. Cl.

C07D 417/04(2006. 01)

权利要求书15页 说明书105页

C07D 277/34(2006. 01)

C07D 261/08(2006. 01)

C07D 417/14(2006. 01)

C07D 277/56(2006. 01)

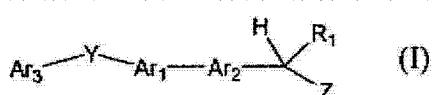
C07D 413/04(2006. 01)

(54) 发明名称

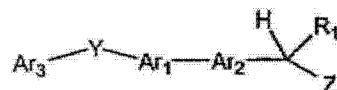
新的乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)抑制剂及其在糖尿病、肥胖症和代谢综合征中的应用

(57) 摘要

本发明涉及化合物式(I)，所述化合物抑制乙酰基-CoA 羧化酶(ACC)并且可用于在人类中预防或治疗代谢综合征、II型糖尿病、肥胖症、动脉粥样硬化和心血管病。



1. 式 (I) 化合物



(I)

或者其可药用盐、前药、前药的盐或他们的组合，其中

R_1 选自氢、环烷基、烷基和卤代烷基；

Y 选自 $-(CR_{4a}R_{4b})_m-$ 、 $-C(0)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(\text{烷基})-$ 和 $-S-$ ；其中

m 是 1、2 或 3；

在 m 是 1、2 或 3 的情况下， R_{4a} 、 R_{4b} 在每次出现时各自独立地选自氢、烷基、羟基烷基和卤代烷基；或者在 m 是 1 的情况下， R_{4a} 和 R_{4b} 与其连接的碳原子一起形成单环环烷基或杂环；

Ar_3 是苯基或单环杂芳基；其中 Ar_3 被 1、2 或 3 或 4 个独立地选自下列的取代基取代：烷基、烯基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤素、 $-OR_5$ 、 $-O-N=CH(R_2)$ 、 $-OC(O)R_2$ 、 $-OC(O)N(R_3)(R_5)$ 、 $-OC(O)OR_2$ 、 $-OS(O)_2R_5$ 、 $-SR_2$ 、 $-S(O)R_2$ 、 $-S(O)_2R_5$ 、 $-S(O)_2N(R_3)(R_5)$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)N(R_3)(R_5)$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)N(R_3)(R_5)$ 、 $-N(R_3)(R_5)$ 、 $-N(H)-N=CH(R_2)$ 、 $-N(R_3)C(O)R_2$ 、 $-N(R_3)C(O)OR_5$ 、 $-N(R_3)S(O)_2R_5$ 、 $-N(R_3)C(O)N(R_3)(R_5)$ 、 $-N(R_3)S(O)_2N(R_3)(R_5)$ 、 $-R_8$ 、卤代烷基、氰基烷基、硝基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、 $-亚烷基-OC(O)R_2$ 、 $-亚烷基-OC(O)N(R_3)(R_5)$ 、 $-亚烷基-OC(O)OR_2$ 、 $-亚烷基-OS(O)_2R_5$ 、 $-亚烷基-SR_2$ 、 $-亚烷基-S(O)R_2$ 、 $-亚烷基-S(O)_2R_5$ 、 $-亚烷基-S(O)_2OR_5$ 、 $-亚烷基-S(O)_2N(R_3)(R_5)$ 、 $-亚烷基-C(O)R_5$ 、 $-亚烷基-C(O)N(R_3)(R_5)$ 、 $-亚烷基-C(O)OR_5$ 、 $-亚烷基-C(O)N(R_3)(R_5)$ 、 $-亚烷基-N(R_3)C(O)R_2$ 、 $-亚烷基-N(R_3)C(O)OR_5$ 、 $-亚烷基-N(R_3)S(O)_2R_5$ 、 $-亚烷基-N(R_3)C(O)N(R_3)(R_5)$ 、 $-亚烷基-N(R_3)S(O)_2N(R_3)(R_5)$ 和 $-亚烷基-R_8$ ；

R_2 在每次出现时独立地选自烷基、烯基、卤代烷基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、 $-R_8$ 和 $-亚烷基-R_8$ ；

R_3 在每次出现时独立地选自氢、烷基、芳基烷基、卤代烷基和杂芳基烷基；

R_5 在每次出现时独立地选自氢、烷基、烯基、卤代烷基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、 $-R_8$ 和 $-亚烷基-R_8$ ；

Ar_1 选自苯基和单环 5 或 6 元杂芳基；

Ar_2 是单环 5 元杂芳基，其中每个 Ar_2 独立地是未取代的或者被 1 或 2 个选自下列的取代基取代：烷基、烯基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、羟基、烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)(\text{烷基})_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ 烷基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)$ 烷基和卤代烷基；

Z 选自 $-OR_{9a}$ 、 $-亚烷基-OR_{9a}$ 、 $-NR_6R_{9b}$ 和 $-亚烷基-NR_6R_{9b}$ ；

R_6 在每次出现时独立地选自氢、烷基和卤代烷基；

R_{9a} 在每次出现时独立地选自氢、烷基、卤代烷基、 R_8 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-S(O)_2R_{10}$ 、 $-C(O)NR_7R_{11}$ 、 $-S(O)_2NR_7R_{11}$ 、 $-C(O)R_{10}$ 、 $-亚烷基-OR_{10}$ 、 $-亚烷基-NR_7R_{11}$ 、 $-亚烷基-N(R_7)C(O)OR_{10}$ 、 $-亚烷基-N(R_7)C(O)R_{10}$ 、 $-亚烷基-C(O)OR_{10}$ 、 $-亚烷基-S(O)_2R_{10}$ 、 $-亚烷基-S(O)_2NR_7R_{11}$ 、 $-亚烷基-C(O)NR_7R_{11}$ 、 $-亚烷基-C(O)R_{10}$ 和 $-亚烷基-R_8$ ；

R_{9b} 在每次出现时独立地选自氢、烷基、羟基、烷氧基、 R_8 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(O)$

OR_{10} 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_7\text{R}_{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{ONH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_7\text{R}_{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、卤代烷基、-亚烷基- OR_{10} 、-亚烷基- NR_7R_{12} 、-亚烷基- $\text{N}(\text{R}_7)\text{C}(\text{O})\text{OR}_{10}$ 、-亚烷基- $\text{N}(\text{R}_7)\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、-亚烷基- $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{10}$ 、-亚烷基- $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{10}$ 、-亚烷基- $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_7\text{R}_{12}$ 、-亚烷基- $\text{C}(\text{O})\text{NR}_7\text{R}_{12}$ 、-亚烷基- $\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$ 和-亚烷基- R_8 ，

R_7 在每次出现时独立地选自氢、烷基和卤代烷基；

R_{10} 在每次出现时独立地选自氢、烷基、烷氧基烷基、氰基烷基、卤代烷基、 $-\text{R}_8$ 和-亚烷基- R_8 ；

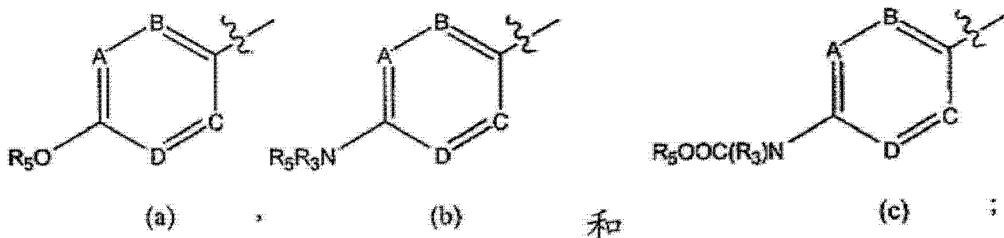
R_{11} 在每次出现时独立地选自氢、烷基、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基烷基、卤代烷基、 $-\text{R}_8$ 和-亚烷基- R_8 ；

R_{12} 在每次出现时独立地选自氢、烷基、羟基、烷氧基、 $-\text{R}_8$ 、烷氧基烷基、氰基烷基、卤代烷基、-亚烷基- $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、-亚烷基- $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{烷基})$ 、-亚烷基- $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})_2$ 、-亚烷基- $\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{O}\text{烷基}$ 、-亚烷基- $\text{N}(\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{O}\text{烷基}$ 和-亚烷基- R_8 ；并且

R_8 在每次出现时独立地选自芳基、杂芳基、杂环、环烷基和环烯基；并且

由 Ar_1 、 R_3 和 R_8 代表的苯基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环、芳基烷基的芳基部分和杂芳基烷基的杂芳基部分各自独立地是未取代的或者被1、2、3或4个独立地选自下列的取代基取代：烷基、烯基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、亚乙二氧基、亚甲二氧基、氧代基、 $-\text{OR}_a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}_a$ 、 $-\text{S}(\text{O})$ (烷基)、 $-\text{S}(\text{O})_2$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}_a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{N}(\text{R}_b)\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{N}(\text{R}_b)\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{N}(\text{R}_b)\text{S}(\text{O})_2\text{R}_a$ 、 $-\text{N}(\text{R}_b)\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{N}(\text{R}_b)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、卤代烷基、氰基烷基、硝基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、-亚烷基- $\text{OC}(\text{O})\text{R}_a$ 、-亚烷基- $\text{OC}(\text{O})\text{OR}_a$ 、-亚烷基- $-\text{OS}(\text{O})_2\text{烷基}$ 、-亚烷基- $-\text{S}(\text{O})$ (烷基)、-亚烷基- $-\text{S}(\text{O})$ 烷基、-亚烷基- $-\text{S}(\text{O})_2$ 烷基、-亚烷基- $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}_a$ 、-亚烷基- $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、-亚烷基- $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、-亚烷基- $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、-亚烷基- $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ 、-亚烷基- $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、-亚烷基- $-\text{N}(\text{R}_b)\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、-亚烷基- $-\text{N}(\text{R}_b)\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ 、-亚烷基- $-\text{N}(\text{R}_b)\text{S}(\text{O})_2\text{R}_a$ 、-亚烷基- $-\text{N}(\text{R}_b)\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 和-亚烷基- $-\text{N}(\text{R}_b)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_a\text{R}_b$ ；其中 R_a 在每次出现时独立地选自氢、烷基、烯基和卤代烷基，并且 R_b 在每次出现时独立地选自氢和烷基。

2. 权利要求1的化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或他们的组合，其中 Ar_3 选自



其中

A、B、C和D是 $-\text{C}(\text{R})-$ ；或者A、B、C和D中的1或2个是N而其他是 $-\text{C}(\text{R})-$ ；其中R选自氢、烷基、烯基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、羟基、烷氧基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}\text{烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}\text{烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、卤代烷基、氰基烷基、硝基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基和卤代烷氧基烷基；

R_3 在每次出现时独立地选自氢、烷基、芳基烷基、卤代烷基和杂芳基烷基；

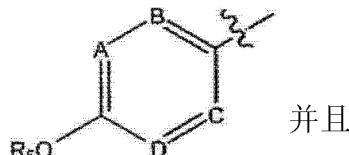
R_5 在每次出现时独立地选自氢、烷基、烯基、卤代烷基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、 $-\text{R}_8$ 和-亚烷基- R_8 ；并且

R_8 在每次出现时独立地选自芳基、杂芳基、杂环、环烷基和环烯基。

3. 权利要求 2 的化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或他们的组合, 其中 R_3 是氢, 并且 R_5 在每次出现时独立地选自烷基、 $-R_8$ 和 $-$ 亚烷基 $-R_8$, 其中 R_8 选自环烷基、杂环和芳基。

4. 权利要求 3 的化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或他们的组合, 其中 A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$, 或者 A、B、C 和 D 中的 1 个是 N 而其他是 $-C(R)-$ 。

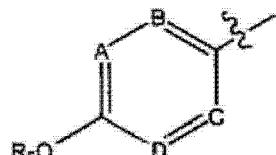
5. 权利要求 2 的化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或他们的组合, 其中 Ar_3 是



(a) ;

Y 是 $-O-$ 。

6. 权利要求 2 的化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或他们的组合, 其中 Ar_3 是

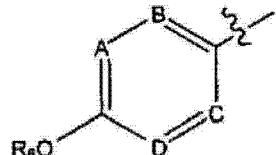


(a) ;

Y 是 $-O-$; 并且

Ar_1 是未取代的或取代了的噻唑基。

7. 权利要求 2 的化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或他们的组合, 其中 Ar_3 是



(a) ;

A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$; 或者 A、B、C 和 D 中的 1 个是 N 而其他是 $-C(R)-$; 其中 R 选自氢、 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$;

Ar_1 选自苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基和 1,3,4- 噻二唑基; 其各自独立地是未取代的或者被一个选自 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$ 的取代基取代;

Ar_2 选自噻吩基、噻唑基、异噻唑基、1,2,4- 噻二唑基和 1,2,4- 异噻二唑基; 其各自独立地是未取代的或者被一个 C_1-C_6 烷基取代;

R_1 选自 C_1-C_6 烷基和卤代烷基;

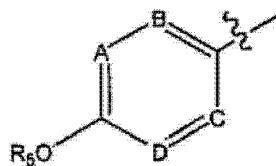
Z 选自 $-OR_{9a}$ 和 $-NR_6R_{9b}$; 其中 R_{9a} 是 $-S(O)_2(C_1-C_6$ 烷基), R_6 是氢, 并且 R_{9b} 选自氢、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)O(C_1-C_6$ 烷基)、 $-S(O)_2(C_1-C_6$ 烷基)、 $-CH_2-C(O)O(C_1-C_6$ 烷基) 和 $-C(O)R_{10}$, 其中 R_{10} 是 C_1-C_6 烷基或未取代的 C_1-C_6 环烷基;

Y 是 $-O-$; 并且

R_5 选自 C_1-C_6 烷基、 $-R_8$ 和 $-(C_1-C_6$ 亚烷基 $) -R_8$; 其中 R_8 在每次出现时是选自下列的未

取代的环：苯基、环丙基、环戊基、环己基、四氢呋喃基和四氢吡喃基。

8. 权利要求 2 的化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或他们的组合，其中 Ar₃ 是



(a) ;

A、B、C 和 D 是 -C(R)-，或者 A、B、C 和 D 中的一个是 N 而其他是 -C(R)-；其中 R 选自氢、-I、-Br、-Cl 和 -F；

Ar₁ 选自苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基和 1,3,4- 噻二唑基；其各自独立地是未取代的或者被一个选自 -I、-Br、-Cl 和 -F 的取代基取代；

Ar₂ 选自噻吩基、噻唑基、异噻唑基、1,2,4- 噻二唑基和 1,2,4- 噻二唑基；其各自独立地是未取代的或者被一个选自甲基和乙基的取代基取代；

R₁ 选自甲基和三氟甲基；

Z 选自 -OR_{9a} 和 -NR₆R_{9b}；其中 R_{9a} 是 -S(O)₂(甲基)，R₆ 是氢，并且 R_{9b} 选自氢、-C(O)NH₂、-C(O)N(H)(甲基)、-C(O)O(甲基)、-S(O)₂(甲基)、-CH₂-C(O)O(甲基) 和 -C(O)R₁₀，其中 R₁₀ 是甲基、乙基、异丙基或未取代的环丙基；

Y 是 -O-；并且

R₅ 选自甲基、乙基、异丙基、2- 甲基丙基、-R₈ 和 -CH₂-R₈；其中 R₈ 在每次出现时是选自下列的未取代的环：苯基、环丙基、环戊基、环己基、四氢呋喃基和四氢吡喃基。

9. 权利要求 5 的化合物，其中所述化合物选自

N-(1-{3-[2-(4- 异丙氧基苯氧基)-1,3- 噻唑-5- 基] 异噻唑-5- 基} 乙基) 乙酰胺；

N-(1-{5-[2-(4- 苯氧基苯氧基)-1,3- 噻唑-5- 基] 噻吩-2- 基} 乙基) 脲；

N-(1-{5-[2-(4- 异丙氧基苯氧基)-1,3- 噻唑-5- 基] 噻吩-2- 基} 乙基) 乙酰胺；

N-{1-[2'-(4- 异丙氧基苯氧基)-2,5'- 联-1,3- 噻唑-5- 基] 乙基} 乙酰胺；

N-(2,2,2- 三氟-1-{5-[2-(4- 异丙氧基苯氧基)-1,3- 噻唑-5- 基] 噻吩-2- 基} 乙基) 脲；

N-(1-{3-[2-(4- 异丙氧基苯氧基)-1,3- 噻唑-5- 基] 异噻唑-5- 基} 乙基) 丙酰胺；

N-(1-{3-[2-(4- 异丙氧基苯氧基)-1,3- 噻唑-5- 基] 异噻唑-5- 基} 乙基) 脲；

N-(1-{3-[2-(4- 异丙氧基苯氧基)-1,3- 噻唑-5- 基] 异噻唑-5- 基} 乙基)-N'- 甲基脲；

N-(1-{3-[2-(2- 氯-4- 异丁氧基苯氧基)-1,3- 噻唑-5- 基] 异噻唑-5- 基} 乙基) 环丙烷甲酰胺；

N-(1-{3-[2-(2- 氯-4- 异丁氧基苯氧基)-1,3- 噻唑-5- 基] 异噻唑-5- 基} 乙基)-2- 甲基丙酰胺；

N-(1-{3-[2-(2-氯-4-异丁氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基)乙酰胺；

N-(1-{3-[2-(2-氯-4-异丁氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基)丙酰胺；

1-{3-[2-(2-氯-4-异丁氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基氨基甲酸甲酯；

N-(1-{3-[2-(2-氯-4-异丁氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基)-N'-甲基脲；

N-((1R)-1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基)乙酰胺；

N-((1S)-1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基)乙酰胺；

N-(1-{3-[4-(4-异丙氧基苯氧基)苯基]异噻唑-5-基}乙基)乙酰胺；

N-(1-{3-[2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基)乙酰胺；

1-{3-[2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基氨基甲酸甲酯；

N-(1-{3-[2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基)-2-甲基丙酰胺；

N-(1-{3-[2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基)环丙烷甲酰胺；

1-{3-[4-(4-异丙氧基苯氧基)苯基]异噻唑-5-基}乙基氨基甲酸甲酯；

N-(1-{3-[4-(4-异丙氧基苯氧基)苯基]异噻唑-5-基}乙基)脲；

N-(1-{5-[5-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3,4-噻二唑-2-基]噻吩-2-基}乙基)乙酰胺；

N-(1-{3-[2-(2-氯-4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基)乙酰胺；

1-{3-[2-(2-氯-4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基氨基甲酸甲酯；

N-(1-{3-[2-(2-氯-4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基)-2-甲基丙酰胺；

N-(1-{3-[2-(2-氯-4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基)环丙烷甲酰胺；

N-[1-(3-{2-[2-(2-氯-4-(环丙基甲氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异噻唑-5-基}乙基]乙酰胺；

1-(3-{2-[2-(2-氯-4-(环丙基甲氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异噻唑-5-基}乙基)乙酰胺；

基氨基甲酸甲酯；

N-[1-(3-{2-[2-氯-4-(环丙基甲氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异恶唑-5-基)乙基]-N'-甲基脲；

N-(1-{5-[5-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3,4-噻二唑-2-基]噻吩-2-基}乙基)-N'-甲基脲；

N-(1-{3-[2-(2-氯-4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异恶唑-5-基}乙基)脲；

N-(1-{3-[2-(2-氯-4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异恶唑-5-基}乙基)-N'-甲基脲；

N-[1-(3-{2-[2-氯-4-(四氢呋喃-3-基甲氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异恶唑-5-基)乙基]乙酰胺；

N-[1-(3-{2-[2-氯-4-(四氢呋喃-3-基氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异恶唑-5-基)乙基]乙酰胺；

N-(1-{3-[2-(2-氯-4-乙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异恶唑-5-基}乙基)乙酰胺；

N-(1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-恶二唑-5-基}乙基)乙酰胺；

N-(1-{3-[5-(4-异丙氧基苯氧基)噻吩-2-基]异恶唑-5-基}乙基)乙酰胺；

N-(1-{3-[5-(4-异丙氧基苯氧基)-2-呋喃基]异恶唑-5-基}乙基)乙酰胺；

N-(1-{3-[5-(4-异丙氧基苯氧基)-2-呋喃基]异恶唑-5-基}乙基)-N'-甲基脲；

N-[1-(3-{2-[2-氯-4-(环己基氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异恶唑-5-基)乙基]乙酰胺；

N-[1-(3-{2-[2-氯-4-(环戊基氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异恶唑-5-基)乙基]乙酰胺；

N-[1-(3-{2-[2-氯-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异恶唑-5-基)乙基]乙酰胺；

N-[1-(3-{2-[4-(环丙基甲氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异恶唑-5-基)乙基]乙酰胺；

1-(3-{2-[4-(环丙基甲氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异恶唑-5-基)乙基氨基甲酸甲酯；

N-[1-(3-{2-[4-(环丙基甲氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异恶唑-5-基)乙基]脲；

N-[1-(3-{2-[4-(环丙基甲氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异恶唑-5-基)乙基]-N'-甲基脲；

N-[1-(3-{2-[4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异恶唑-5-基)乙基]乙酰胺；

N-[1-(3-{2-[4-(四氢呋喃-3-基氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异恶唑-5-基)

乙基]乙酰胺；

N-[1-(3-{2-[4-(环己基氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异恶唑-5-基)乙基]乙酰胺；

N-[1-(3-{2-[4-(环戊基氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异恶唑-5-基)乙基]乙酰胺；

N-(1-{3-[4-氯-2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异恶唑-5-基}乙基)乙酰胺；

N-(1-{3-[4-氯-2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异恶唑-5-基}乙基)-N'-甲基脲；

1-{3-[4-氯-2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异恶唑-5-基}乙基氨基甲酸甲酯；

N-(1-{3-[4-氯-2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异恶唑-5-基}乙基)脲；

1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-恶二唑-5-基}乙基氨基甲酸甲酯；

N-(1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-恶二唑-5-基}乙基)-N'-甲基脲；

N-(1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-恶二唑-5-基}乙基)脲；

N-[1-(3-{2-[(6-异丙氧基吡啶-3-基)氧基]-1,3-噻唑-5-基}异恶唑-5-基)乙基]乙酰胺；

N-[1-(3-{4-[(5-异丙氧基吡啶-2-基)氧基]苯基}异恶唑-5-基)乙基]乙酰胺；

N-(1-{3-[6-(4-异丙氧基苯氧基)吡啶-3-基]异恶唑-5-基}乙基)乙酰胺；

1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-恶二唑-5-基}乙胺；

N-(1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-恶二唑-5-基}乙基)环丙烷甲酰胺；

N-(1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-恶二唑-5-基}乙基)甲磺酰胺；

N-(1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-恶二唑-5-基}乙基)-2-甲基丙酰胺；

N-[1-(3-{2-[(6-异丙氧基吡啶-3-基)氧基]-1,3-噻唑-5-基}-1,2,4-恶二唑-5-基)乙基]乙酰胺；

N-[1-(3-{6-[(6-异丙氧基吡啶-3-基)氧基]吡啶-3-基}异恶唑-5-基)乙基]乙酰胺；

N-[1-(3-{6-[(6-异丙氧基吡啶-3-基)氧基]吡啶-3-基}异恶唑-5-基)乙基]脲；

N-[1-(3-{6-[(6-异丙氧基吡啶-3-基)氧基]吡啶-3-基}异噁唑-5-基)乙基]-N'-甲基脲；

1-(3-{6-[(6-异丙氧基吡啶-3-基) 氧基] 吡啶-3-基} 异噁唑-5-基) 乙基氨基甲酸甲酯；

1-(3-{2-[(6-异丙氧基吡啶-3-基) 氧基]-1,3-噻唑-5-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基氨基甲酸甲酯；

N-[1-(3-{2-[(6-异丙氧基吡啶-3-基)氨基]-1,3-噻唑-5-基}-1,2,4-噻二唑-5-基)乙基]脲；

N-[1-(3-{2-[(6-异丙氧基吡啶-3-基)氨基]-1,3-噻唑-5-基}-1,2,4-噻唑-5-基)乙基]-N'-甲基脲；

甲磺酸 1- {3-[2-(4- 异丙氧基苯氧基)-1,3- 嘻唑-5- 基]-1,2,4- 嘻二唑-5- 基 } 乙基酯；

N-(1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-噻二唑-5-基}乙基)乙酰胺；

1-[3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-噻二唑-5-基]乙基氨基甲酸甲酯；

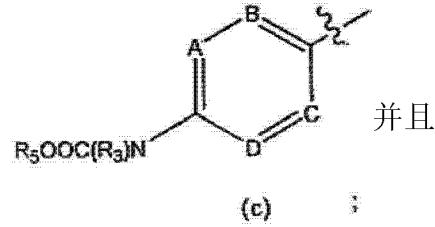
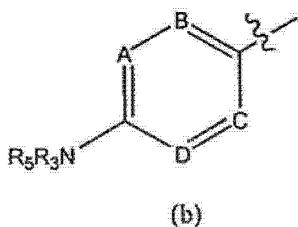
[(1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}乙基)氨基]乙酸甲酯；

N-(1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-4-甲基异噻唑-5-基}乙基)乙酰胺;和

N-(1-{4-乙基-3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噁唑-5-基]异噁唑-5-基}乙基)乙酰胺；

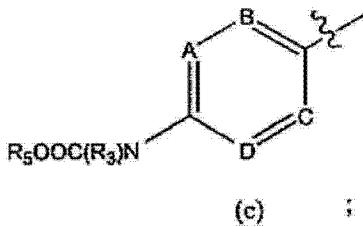
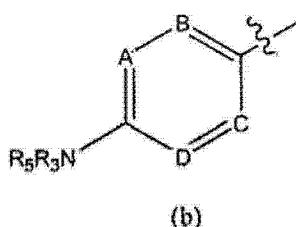
或者其可药用盐、前药、前药的盐或他们的组合。

10. 权利要求2的化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或他们的组合，其中 Ar_3 选自下式



Y 是 -0-。

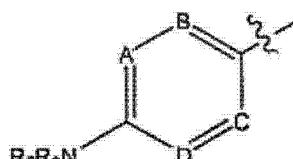
11. 权利要求 2 的化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或他们的组合，其中 Ar_3 选自下式



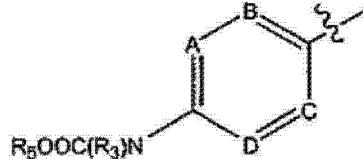
Y 是 $-O-$; 并且

Ar_1 是未取代的或取代了的噻唑基。

12. 权利要求 2 的化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或他们的组合, 其中 Ar_3 是



(b) 和



(c) ;

A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$, 或者 A、B、C 和 D 中的一个是 N 而其他是 $-C(R)-$; 其中 R 选自氢、 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$;

Ar_1 选自苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基和 1,3,4- 噻二唑基; 其各自独立地是未取代的或者被一个选自 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$ 的取代基取代;

Ar_2 选自噻吩基、噻唑基、异噻唑基、1,2,4- 噻二唑基和 1,2,4- 异噻二唑基; 其各自独立地是未取代的或者被一个 C_1-C_6 烷基取代;

R_1 选自 C_1-C_6 烷基和卤代烷基;

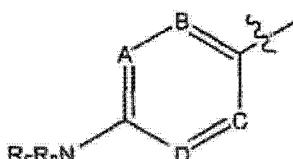
Z 选自 OR_{9a} 和 $-NR_6R_{9b}$; 其中 R_{9a} 是 $-S(O)_2(C_1-C_6$ 烷基), R_6 是氢, 并且 R_{9b} 选自氢、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)O(C_1-C_6$ 烷基)、 $-S(O)_2(C_1-C_6$ 烷基)、 $CH_2-C(O)O(C_1-C_6$ 烷基) 和 $-C(O)R_{10}$, 其中 R_{10} 是 C_1-C_6 烷基或未取代的 C_1-C_6 环烷基;

Y 是 $-O-$;

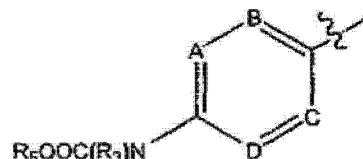
R_3 是氢; 并且

R_5 在每次出现时独立地选自 C_1-C_9 烷基、 $-R_8$ 和 $-(C_1-C_6$ 亚烷基) $-R_8$; 其中 R_8 在每次出现时是选自下列的未取代的环: 苯基、环丙基、环戊基、环己基、四氢呋喃基和四氢吡喃基。

13. 权利要求 2 的化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或他们的组合, 其中 Ar_3 选自下式



(b) 和



(c) ;

A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$, 或者 A、B、C 和 D 中的一个是 N 而其他是 $-C(R)-$; 其中 R 选自氢、 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$;

Ar_1 选自苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基和 1,3,4- 噻二唑基; 其各自独立地是未取代的或者被一个选自 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$ 的取代基取代;

Ar_2 选自噻吩基、噻唑基、异噻唑基、1,2,4- 噻二唑基和 1,2,4- 异噻二唑基; 其各自独立地是未取代的或者被一个选自甲基和乙基的取代基取代;

R_1 选自甲基和三氟甲基;

Z 选自 $-OR_{9a}$ 和 $-NR_6R_{9b}$; 其中 R_{9a} 是 $-S(O)_2$ (甲基), R_6 是氢, 并且 R_{9b} 选自氢、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)$ (甲基)、 $-C(O)O$ (甲基)、 $-S(O)_2$ (甲基)、 $-CH_2-C(O)O$ (甲基) 和 $-C(O)R_{10}$, 其中 R_{10} 是甲基、乙基、异丙基或未取代的环丙基;

Y 是 $-O-$ ；

R_3 是氢；并且

R_5 在每次出现时独立地选自甲基、乙基、异丙基、2-甲基丙基、叔丁基、 $-R_8$ 和 $-CH_2-R_8$ ；其中 R_8 在每次出现时是选自下列的未取代的环：苯基、环丙基、环戊基、环己基、四氢呋喃基和四氢吡喃基。

14. 权利要求 10 的化合物，其中所述化合物选自

$N-[1-(3-\{2-[4-(\text{异丙基氨基})\text{苯氧基}]-1,3-\text{噻唑}-5-\text{基}\}\text{异噻唑}-5-\text{基})\text{乙基}]\text{乙酰胺}$ ；

$N-\{1-[3-\{2-\{4-[(\text{环丙基甲基})\text{氨基}]\text{苯氧基}\}-1,3-\text{噻唑}-5-\text{基}\}\text{异噻唑}-5-\text{基})\text{乙基}\}\text{乙酰胺}$ ；

$N-[1-(3-\{2-[4-(\text{异丁基氨基})\text{苯氧基}]-1,3-\text{噻唑}-5-\text{基}\}\text{异噻唑}-5-\text{基})\text{乙基}]\text{乙酰胺}$ ；

$N-\{1-[3-(2-\{3-\text{氯}-4-[(\text{环丙基甲基})\text{氨基}]\text{苯氧基}\}-1,3-\text{噻唑}-5-\text{基})\text{异噻唑}-5-\text{基})\text{乙基}\}\text{乙酰胺}$ ；

$4-[(5-\{5-[1-(\text{乙酰基氨基})\text{乙基}]-1,2,4-\text{噻二唑}-3-\text{基}\}-1,3-\text{噻唑}-2-\text{基})\text{氧基}]\text{苯基氨基甲酸叔丁酯}$ ；

$N-[1-(3-\{2-[4-(\text{异丁基氨基})\text{苯氧基}]-1,3-\text{噻唑}-5-\text{基}\}-1,2,4-\text{噻二唑}-5-\text{基})\text{乙基}]\text{乙酰胺}$ ；

$4-[(5-\{5-[1-(\text{乙酰基氨基})\text{乙基}]-1,2,4-\text{噻二唑}-3-\text{基}\}-1,3-\text{噻唑}-2-\text{基})\text{氧基}]-2-\text{氯苯基氨基甲酸叔丁酯}$ ；

$N-\{1-[3-(2-\{3-\text{氯}-4-[(\text{环丙基甲基})\text{氨基}]\text{苯氧基}\}-1,3-\text{噻唑}-5-\text{基})-1,2,4-\text{噻二唑}-5-\text{基})\text{乙基}\}\text{乙酰胺}$ ；

$N-[1-(3-\{2-[3-\text{氯}-4-(\text{异丁基氨基})\text{苯氧基}]-1,3-\text{噻唑}-5-\text{基}\}-1,2,4-\text{噻二唑}-5-\text{基})\text{乙基}]\text{乙酰胺}$ ；

$N-[1-(3-\{2-[3-\text{氯}-4-(\text{异丙基氨基})\text{苯氧基}]-1,3-\text{噻唑}-5-\text{基}\}-1,2,4-\text{噻二唑}-5-\text{基})\text{乙基}]\text{乙酰胺}$ ；

$N-\{1-[3-(2-[4-(\text{异丙基氨基})\text{苯氧基}]-1,3-\text{噻唑}-5-\text{基})-1,2,4-\text{噻二唑}-5-\text{基})\text{乙基}\}\text{乙酰胺}$ ；

$4-[(5-\{5-[1-(\text{乙酰基氨基})\text{乙基}]-1,2,4-\text{噻二唑}-3-\text{基}\}-1,3-\text{噻唑}-2-\text{基})\text{氧基}]-3-\text{氯苯基氨基甲酸叔丁酯}$ ；

$N-[1-(3-\{2-[2-\text{氯}-4-(\text{异丙基氨基})\text{苯氧基}]-1,3-\text{噻唑}-5-\text{基}\}-1,2,4-\text{噻二唑}-5-\text{基})\text{乙基}]\text{乙酰胺}$ ；

$N-\{1-[3-(2-\{2-\text{氯}-4-[(\text{环丙基甲基})\text{氨基}]\text{苯氧基}\}-1,3-\text{噻唑}-5-\text{基})-1,2,4-\text{噻二唑}-5-\text{基})\text{乙基}\}\text{乙酰胺}$ ；

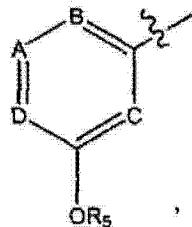
$N-[1-(3-\{2-[2-\text{氯}-4-(\text{异丁基氨基})\text{苯氧基}]-1,3-\text{噻唑}-5-\text{基})-1,2,4-\text{噻二唑}-5-\text{基})\text{乙基}]\text{乙酰胺}$ ；和

$N-[1-(3-\{2-[4-(\text{苄基氨基})-2-\text{氯苯氧基}]-1,3-\text{噻唑}-5-\text{基}\}-1,2,4-\text{噻二唑}-5-\text{基})$

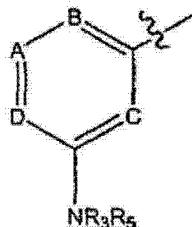
乙基]乙酰胺；

或者其可药用盐、前药、前药的盐或他们的组合。

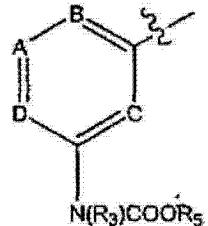
15. 权利要求1的化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或他们的组合，其中Ar₃选自下式



(d)



(e)



和

(f)

其中

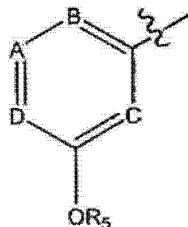
A、B、C 和 D 是 -C(R)-；或者 A、B、C 和 D 中的 1 或 2 个是 N 而其他是 -C(R)-；其中 R 选自氢、烷基、烯基、-CN、-NO₂、卤素、羟基、烷氧基、-NH₂、-N(H)(烷基)、-N(烷基)₂、-SH、-S(烷基)、-S(O)₂烷基、-S(O)₂OH、-S(O)₂O 烷基、-C(O)OH、-C(O)O 烷基、-C(O)H、卤代烷基、氰基烷基、硝基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基和卤代烷氧基烷基；

R₃ 在每次出现时独立地选自氢、烷基、芳基烷基、卤代烷基和杂芳基烷基；并且

R₅ 在每次出现时独立地选自氢、烷基、烯基、卤代烷基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、-R₈ 和 - 亚烷基 -R₈；并且

R₈ 在每次出现时独立地选自芳基、杂芳基、杂环、环烷基和环烯基。

16. 权利要求15的化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或他们的组合，其中Ar₃是

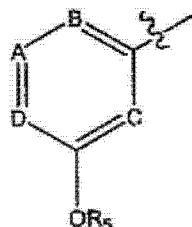


并且

(d) ;

Y 是 -O-。

17. 权利要求15的化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或他们的组合，其中Ar₃是



(d) ;

A、B、C 和 D 是 -C(R)-，或者 A、B、C 和 D 中的一个是 N 而其他是 -C(R)-；其中 R 选自氢、-I、-Br、-Cl 和 -F；

Ar₁ 选自苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基和 1,3,4- 噻二唑基；其各自独立地是未

取代的或者被一个选自 -I、-Br、-Cl 和 -F 的取代基取代；

Ar₂ 选自噻吩基、噻唑基、异恶唑基、1,2,4- 噻二唑基和 1,2,4- 恶二唑基；其各自独立地是未取代的或者被一个 C₁-C₆ 烷基取代；

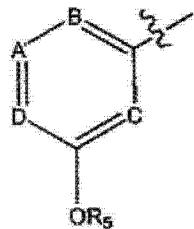
R₁ 选自 C₁-C₆ 烷基和卤代烷基；

Z 选自 -OR_{9a} 和 -NR₆R_{9b}；其中 R_{9a} 是 -S(O)₂(C₁-C₆ 烷基)，R₆ 是氢，并且 R_{9b} 选自氢、-C(0)NH₂、-C(0)N(H)(C₁-C₆ 烷基)、-C(0)O(C₁-C₆ 烷基)、-S(O)₂(C₁-C₆ 烷基)、-CH₂-C(0)O(C₁-C₆ 烷基) 和 -C(0)R₁₀，其中 R₁₀ 是 C₁-C₆ 烷基或未取代的 C₁-C₆ 环烷基；

Y 是 -O-；并且

R₅ 选自 C₁-C₆ 烷基、-R₈ 和 -(C₁-C₆ 亚烷基)-R₈；其中 R₈ 在每次出现时是选自下列的未取代的环：苯基、环丙基、环戊基、环己基、四氢呋喃基和四氢吡喃基。

18. 权利要求 15 的化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或他们的组合，其中 Ar₃ 是



(d) ;

A、B、C 和 D 是 -C(R)-，或者 A、B、C 和 D 中的一个是 N 而其他是 C(R)-；其中 R 选自氢、-I、-Br、-Cl 和 -F；

Ar₁ 选自苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基和 1,3,4- 噻二唑基；其各自独立地是未取代的或者被一个选自 -I、-Br、-Cl 和 -F 的取代基取代；

Ar₂ 选自噻吩基、噻唑基、异恶唑基、1,2,4- 噻二唑基和 1,2,4- 恶二唑基；其各自独立地是未取代的或者被一个选自甲基和乙基的取代基取代；

R₁ 选自甲基和三氟甲基；

Z 选自 -OR_{9a} 和 -NR₆R_{9b}；其中 R_{9a} 是 -S(O)₂(甲基)，R₆ 是氢，并且 R_{9b} 选自氢、-C(0)NH₂、-C(0)N(H)(甲基)、-C(0)O(甲基)、-S(O)₂(甲基)、-CH₂-C(0)O(甲基) 和 -C(0)R₁₀，其中 R₁₀ 是甲基、乙基、异丙基或未取代的环丙基；

Y 是 -O-，并且

R₅ 选自甲基、乙基、异丙基、2- 甲基丙基、-R₈ 和 -CH₂-R₈；其中 R₈ 在每次出现时是选自下列的未取代的环：苯基、环丙基、环戊基、环己基、四氢呋喃基和四氢吡喃基。

19. 权利要求 16 的化合物，其中所述化合物选自

N-[1-(3-{2-[3-(环丙基甲氧基) 苯氧基]-1,3- 噻唑-5- 基} 异恶唑-5- 基) 乙基] 乙酰胺；

1-(3-{2-[3-(环丙基甲氧基) 苯氧基]-1,3- 噻唑-5- 基} 异恶唑-5- 基) 乙基氨基甲酸甲酯；

N-[1-(3-{2-[3-(环丙基甲氧基) 苯氧基]-1,3- 噻唑-5- 基} 异恶唑-5- 基) 乙基]-N' - 甲基脲；

N-[1-(3-{2-[3-(环丙基甲氧基) 苯氧基]-1,3- 噻唑-5- 基} 异恶唑-5- 基) 乙基]

脲；

N-(1-{3-[2-(3-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基)乙酰胺；

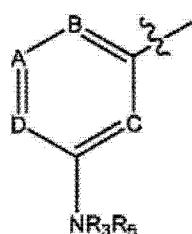
1-{3-[2-(3-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基氨基甲酸甲酯；

N-(1-{3-[2-(3-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基)-N'-甲基脲；和

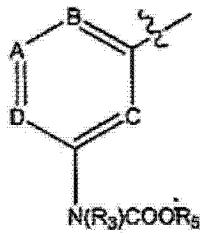
N-(1-{3-[2-(3-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基)脲；

或者其可药用盐、前药、前药的盐或他们的组合。

20. 权利要求 15 的化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或他们的组合，其中 Ar₃ 选自下式



(e)

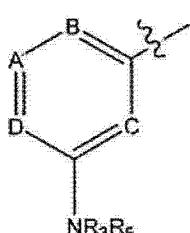


(f)

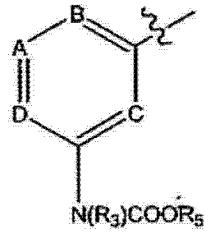
并且

Y 是 -O-。

21. 权利要求 15 的化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或他们的组合，其中 Ar₃ 选自下式



(e)



(f)

和

A、B、C 和 D 是 -C(R)-，或者 A、B、C 和 D 中的一个是 N 而其他是 -C(R)-；其中 R 选自氢、-I、-Br、-Cl 和 -F；

Ar₁ 选自苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基和 1,3,4-噻二唑基；其各自独立地是未取代的或者被一个选自 -I、-Br、-Cl 和 -F 的取代基取代；

Ar₂ 选自噻吩基、噻唑基、异噻唑基、1,2,4-噻二唑基和 1,2,4-恶二唑基；其各自独立地是未取代的或者被一个 C₁-C₆ 烷基取代；

R₁ 选自 C₁-C₆ 烷基和卤代烷基；

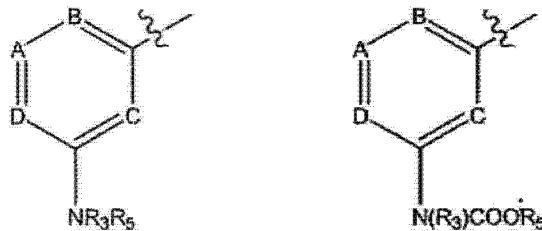
Z 选自 -OR_{9a} 和 -NR₆R_{9b}；其中 R_{9a} 是 -S(O)₂(C₁-C₆ 烷基)，R₆ 是氢，并且 R_{9b} 选自氢、-C(O)NH₂、-C(O)N(H)(C₁-C₆ 烷基)、-C(O)O(C₁-C₆ 烷基)、-S(O)₂(C₁-C₆ 烷基)、-CH₂-C(O)O(C₁-C₆ 烷基) 和 -C(O)R₁₀，其中 R₁₀ 是 C₁-C₆ 烷基或未取代的 C₁-C₆ 环烷基；

Y 是 -O-；

R₃是氢；并且

R₅在每次出现时独立地选自C₁-C₉烷基、-R₈和-(C₁-C₆亚烷基)-R₈；其中R₈在每次出现时是选自下列的未取代的环：苯基、环丙基、环戊基、环己基、四氢呋喃基和四氢吡喃基。

22. 权利要求15的化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或他们的组合，其中Ar₃选自下式



(e) 和 (f) ；

A、B、C和D是-C(R)-，或者A、B、C和D中的一个N而其他是C(R)-；其中R选自氢、-I、-Br、-Cl和-F；

Ar₁选自苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基和1,3,4-噻二唑基；其各自独立地是未取代的或者被一个选自-I、-Br、-Cl和-F的取代基取代；

Ar₂选自噻吩基、噻唑基、异噻唑基、1,2,4-噻二唑基和1,2,4-恶唑基；其各自独立地是未取代的或者被一个选自甲基和乙基的取代基取代；

R₁选自甲基和三氟甲基；

Z选自-OR_{9a}和-NR₆R_{9b}；其中R_{9a}是-S(O)₂(甲基)，R₆是氢，并且R_{9b}选自氢、-C(O)NH₂、-C(O)N(H)(甲基)、-C(O)O(甲基)、-S(O)₂(甲基)、-CH₂-C(O)O(甲基)和-C(O)R₁₀，其中R₁₀是甲基、乙基、异丙基或未取代的环丙基；

Y是-O-；

R₃是氢；并且

R₅是在每次出现时独立地选自甲基、乙基、异丙基、2-甲基丙基、叔丁基、-R₈和-CH₂-R₈；其中R₈在每次出现时是选自下列的未取代的环：苯基、环丙基、环戊基、环己基、四氢呋喃基和四氢吡喃基。

23. 权利要求20的化合物，其中所述化合物选自

N-[1-(3-{2-[3-(异丁基氨基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异噻唑-5-基)乙基]乙酰胺；

N-[1-[3-(2-[3-[(环丙基甲基)氨基]苯氧基]-1,3-噻唑-5-基)异噻唑-5-基]乙基]乙酰胺；

N-[1-(3-{2-[3-(异丙基氨基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异噻唑-5-基)乙基]乙酰胺；

N-[1-(3-{2-[3-(异丙基氨基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}-1,2,4-恶唑-5-基)乙基]乙酰胺；

N-[1-[3-(2-[3-[(环丙基甲基)氨基]苯氧基]-1,3-噻唑-5-基)-1,2,4-恶唑-5-基]乙基]乙酰胺；和

N-[1-(3-{2-[3-(异丁基氨基)苯氧基]-1,3-噁唑-5-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]乙酰胺；

或者其可药用盐、前药、前药的盐或他们的组合。

24. 抑制 ACC 的方法,所述方法包括给予治疗有效量的权利要求 1 的化合物。
25. 抑制 ACC-1 的方法,所述方法包括给予治疗有效量的权利要求 1 的化合物。
26. 抑制 ACC-2 的发,所述方法包括给予治疗有效量的权利要求 1 的化合物。
27. 治疗代谢综合征的方法,所述方法包括给予治疗有效量的权利要求 1 的化合物。
28. 治疗 II 型糖尿病的方法,所述方法包括给予治疗有效量的权利要求 1 的化合物。
29. 治疗肥胖症的方法,所述方法包括给予治疗有效量的权利要求 1 的化合物。
30. 包含治疗有效量的权利要求 1 的化合物以及可药用载体的药物组合物。

新的乙酰辅酶A 羧化酶(ACC)抑制剂及其在糖尿病、肥胖症 和代谢综合征中的应用

[0001] 本申请是申请号为“200780013516.8”，发明名称为“新的乙酰辅酶A 羧化酶(ACC)抑制剂及其在糖尿病、肥胖症和代谢综合征中的应用”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用部分

[0003] 本申请要求2006年2月15日提交的美国临时申请系列号60 / 773,436的优先权的权益，将其全文引入作为参考。

发明领域

[0004] 本发明涉及抑制乙酰辅酶A 羧化酶(ACC)并可在哺乳动物中用于预防或治疗疾病包括但不限于的代谢综合征、II型糖尿病、肥胖症、动脉粥样硬化和心血管疾病的化合物。

[0005] 发明背景

[0006] II型糖尿病的发病率在过去十年中显著增加。这种流行病在很大程度上是归因于关键风险因素的增加，其包括久坐的生活方式、高脂肪饮食、肥胖症，并且转向老年人群的人口统计学。有大量证据表明增加的腹部肥胖症和缺乏运动显著地促进II型糖尿病的发展 (Turkoglu C, Duman BS, Gunay D, Cagatay P, Ozcan R, Buyukdevrim AS :Effect of abdominal obesity on insulin resistance and the components of the metabolic syndrome :evidence supporting obesity as the central feature. Obes Surg2003 ;13 :699-705. Steyn NP, Mann J, Bennett PH, Temple N, Zimmet P, Tuomilehto J, Lindstrom J, Louheranta A :Diet, nutrition and the prevention of type2diabetes. Public Health Nutr2004 ;7 :147-65)。

[0007] 在细胞水平上，非脂肪组织如肌肉、肝脏和胰脏中异位脂肪(ectopic fat)贮藏的增加是胰岛素抗性和II型糖尿病发展的有力预报因子(Hulver MW, Berggren JR, Cortright RN, Dudek RW, Thompson RP, Pories WJ, MacDonald KG, ClmeGW, Shulman GI, Dohm GL, Houmard JA :Skeletal muscle lipid metabolism with obesity. Am J Physiol Endocrinol Metab2003 ;284 :E741-7. Sinha R, Dufour S, Petersen KF, LeBon V, Enoksson S, Ma YZ, Savoye M, Rothman DL, Shulman GI, Caprio S :Assessment of skeletal muscle triglyceride content by¹H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents :relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity. Diabetes2002 ;51 :1022-7)。增加的细胞内脂质含量如何加重全身胰岛素敏感度的确切机制目前尚不清楚，但是已经提出假设：增加的长链脂肪乙酰辅酶A、神经酰胺或二酰甘油，其含量是与肌细胞内甘油三酯的蓄积成比例的，对抗胰岛素的代谢作用，减少肌肉葡萄糖摄取并抑制肝葡萄糖产生(Sinha R, Dufbur S, Petersen KF, Lebon V, Enoksson S, Ma YZ, Savoye M, Rothman DL, Shulman GI, Caprio S :Assessment of skeletal muscle triglyceride content by¹H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents :relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity. Diabetes2002 ;51 :1022-7. Friedman J :Fat in all the

wrong places. Nature 2002 ;415 :268–9)。因为肌肉是胰岛素代谢作用的主要场所,所以肌肉胰岛素抗性以及肝脏胰岛素抗性的发展固有地与全身胰岛素抗性的发展相联系。

[0008] 为了提高肌肉和肝脏脂肪的氧化并因此限制 LCFACoA's 的浓度,我们的目标在于抑制催化由乙酰辅酶 A 产生丙二酸单酰 CoA 的乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 的活性。丙二酸单酰辅酶 A 是在整个脂肪酸代谢中起着重要作用的中间底物:丙二酸单酰辅酶 A 被用于脂肪重新生成的脂肪酸合酶所利用,还用作肉毒碱棕榈酰基转移酶 1(CPT1) 的有效的变构抑制剂,一种来回运输长链脂肪酰基辅酶 A 进入其在此中被氧化的线粒体的线粒体膜蛋白 (Ruderman N, Prentki M:AMP kinase and malonyl-CoA :targets for therapy of the metabolic syndrome. Nat Rev Drug Discov 2004 ;3 :340–51)。ACC 的小分子抑制剂因此限制脂质重新合成,完全抑制 (de-inhibit) CPT1 并随后增加脂肪氧化。

[0009] 在啮齿类和人类中,存在两种已知的 ACC 同种型,其由不同基因编码并共享大约 70% 氨基酸同一性。ACC1,其编码 265KD 蛋白,是在脂肪生成组织如肝和脂肪的细胞溶胶中是高度表达的,然而 280KD ACC2 蛋白优先是在氧化组织、骨骼肌和心脏中表达的 (Mao J, Chirala SS, Wakil SJ :Human acetyl-CoA carboxylase 1 gene :presence of three promoters and heterogeneity at the 5' -untranslated mRNA region. Proc Natl Acad Sci U S A 2003 ;100 :7515–20. Abu-Elheiga L, Almarza-Ortega DB, Baldini A, Wakil SJ :Human acetyl-CoA carboxylase2. Molecular cloning, characterization, chromosomal mapping, and evidence for two isoforms. J Biol Chem 1997 ;272 :10669–77)。ACC2 含有具有推定的跨膜区 (TM) 的独特的 114 个氨基酸 N- 末端,其被认为是形成线粒体靶向的原因 (Abu-Elheiga L, Brinkley WR, Zhong L, Chirala SS, Woldegiorgis G, Wakil SJ :The subcellular localization of Human acetyl-CoA carboxylase2. Proc Natl Acad Sci U S A 2000 ;97 :1444–9)。基于这两种同种型的组织分布和亚细胞定位,当前的假设是由 ACC1 产生的不同部位的丙二酸单酰辅酶 A 优选是通过脂肪酸合酶转化成脂肪酸,然而主要由 ACC2 合成的其他部位的丙二酸单酰辅酶 A 推测集中于邻近的线粒体,所述假设可以在 CPT1 的抑制中涉及 (Abu-Elheiga L, Brinkley WR, Zhong L, Chirala SS, Woldegiorgis G, Wakil SJ :The subcellular localization of acetyl-CoA carboxylase2. Proc Natl Acad Sci U S A 2000 ;97 :1444–9)。因此,ACC1 抑制减少了脂肪酸合成并可以对于治疗疾病如代谢综合征是有益的。

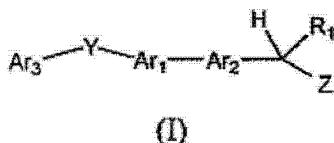
[0010] 基因研究已经证明,与其同窝出生小鼠比较,ACC2 剔除小鼠是健康的,具有良好代谢表型的繁殖、增加的脂肪酸氧化、增加的产热、减少的肝 TG 含量,随后尽管增加食物摄取而降低体重 (Abu-Elheiga L, Matzuk MM, Abo-Hashema KA, Wakil SJ :Continuous fatty acid oxidation and Reduced fat storage in mice lacking acetyl-CoA carboxylase2. Science 2001 ;291 :2613–6)。此外,这些小鼠可抵御高脂肪饮食引发的肥胖症和胰岛素抗性 (Abu-Elheiga L, Oh W, Kordari P, Wakil SJ :乙酰辅酶 A 羧化酶 2 mutant mice are protected against obesity and diabetes induced by high-fat / high-carbohydrate diets. Proc Natl Acad Sci U S A 2003 ;100 :10207–12)。此外,最近已证实,瘦素 (leptin) 和脂联素 (adiponectin)、从脂肪组织分泌的细胞因子增加脂肪酸氧化的作用至少部分归因于抑制肝脏和骨骼肌中的 ACC (Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O,

Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadokawa T :The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. Nat Med 2001 ;7 : 941-6)。放到一起看,这些数据放支持 ACC2 的小分子抑制剂的发现可以提供抵御 II 型糖尿病患者诱发的肥胖症的良好的代谢特征。此外, ACC1 和 ACC2 的双重抑制可以提供证实对表现代谢综合征的症状的患者是有益的所需要的特性。

[0011] 发明概述

[0012] 本发明涉及式(I)化合物

[0013]



[0014] 或可药用盐、前药、前药的盐或其组合,其中

[0015] R₁选自氢、环烷基、烷基和卤代烷基;

[0016] Y选自-(CR_{4a}R_{4b})_m-、-C(O)-、-O-、-N(H)-、-N(烷基)-和-S-;其中

[0017] m是1、2或3;

[0018] 在m是1、2或3的情况下,R_{4a}、R_{4b}每次出现时独立地选自氢、烷基、羟基烷基和卤代烷基;或者,在m是1的情况下,R_{4a}和R_{4b}与其连接的碳原子一起形成单环环烷基或杂环;

[0019] Ar₃是苯基或单环杂芳基;其中Ar₃被1、2或3或4个独立地选自下列的取代基取代:烷基、烯基、-CN、-NO₂、卤素、-OR₅、-O-N=CH(R₂)、-OC(O)R₂、-OC(O)N(R₃)(R₅)、-OC(O)OR₂、-OS(O)₂R₅、-SR₂、-S(O)R₂、-S(O)₂R₅、-S(O)₂N(R₃)(R₅)、-C(O)R₅、-C(O)N(R₃)(R₅)、-C(O)OR₅、-C(O)N(R₃)(R₅)、-N(R₃)(R₅)、-N(H)-N=CH(R₂)、-N(R₃)C(O)R₂、-N(R₃)C(O)OR₅、-N(R₃)S(O)₂R₅、-N(R₃)C(O)N(R₃)(R₅)、-N(R₃)S(O)₂N(R₃)(R₅)、-R₈、卤代烷基、氰基烷基、硝基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、-亚烷基(alkylenyl)-OC(O)R₂、-亚烷基-OC(O)N(R₃)(R₅)、-亚烷基-OC(O)OR₂、-亚烷基-OS(O)₂R₅、-亚烷基-SR₂、-亚烷基-S(O)R₂、-亚烷基-S(O)₂R₅、-亚烷基-S(O)₂OR₅、-亚烷基-S(O)₂N(R₃)(R₅)、-亚烷基-C(O)R₅、-亚烷基-C(O)N(R₃)(R₅)、-亚烷基-C(O)OR₅、-亚烷基-C(O)N(R₃)(R₅)、-亚烷基-N(R₃)C(O)R₂、-亚烷基-N(R₃)C(O)OR₅、-亚烷基-N(R₃)S(O)₂R₅、-亚烷基-N(R₃)C(O)N(R₃)(R₅)、-亚烷基-N(R₃)S(O)₂N(R₃)(R₅)和-亚烷基-R₈;

[0020] R₂在每次出现时独立地选自烷基、烯基、卤代烷基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、-R₈和-亚烷基-R₈;

[0021] R₃在每次出现时独立地选自氢、烷基、芳基烷基、卤代烷基和杂芳基烷基;

[0022] R₅在每次出现时独立地选自氢、烷基、烯基、卤代烷基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、-R₈和-亚烷基-R₈;

[0023] Ar₁选自苯基和单环5或6元杂芳基;

[0024] Ar₂是单环5元杂芳基,其中每一个Ar₂独立地是未取代的或者被1或2个选自下列的取代基取代:烷基、烯基、卤素、-CN、-NO₂、羟基、烷氧基、-NH₂、-N(H)(烷基)、-N(烷基)₂、-C(O)OH、-C(O)O烷基、-C(O)H、-C(O)烷基和卤代烷基;

[0025] Z选自OR_{9a}、-亚烷基-OR_{9a}、-NR₆R_{9b}和-亚烷基-NR₆R_{9b};

- [0026] R_6 在每次出现时独立地选自氢、烷基和卤代烷基；
- [0027] R_{9a} 在每次出现时独立地选自氢、烷基、卤代烷基、 R_8 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-S(O)_2R_{10}$ 、 $-C(O)NR_7R_{11}$ 、 $-S(O)_2NR_7R_{11}$ 、 $-C(O)R_{10}$ 、-亚烷基- OR_{10} 、-亚烷基- NR_7R_{11} 、-亚烷基- $N(R_7)C(O)OR_{10}$ 、-亚烷基- $N(R_7)C(O)R_{10}$ 、-亚烷基- $C(O)OR_{10}$ 、-亚烷基- $S(O)_2R_{10}$ 、-亚烷基- $S(O)_2NR_7R_{11}$ 、-亚烷基- $C(O)NR_7R_{11}$ 、-亚烷基- $C(O)R_{10}$ 和 - 亚烷基- R_8 ，
- [0028] R_{9b} 在每次出现时独立地选自氢、烷基、羟基、烷氧基、 R_8 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-S(O)_2R_{10}$ 、 $-C(O)NR_7R_{12}$ 、 $-C(O)ONH_2$ 、 $-S(O)_2NR_7R_{12}$ 、 $-C(O)R_{10}$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R_{10}$ 、卤代烷基、-亚烷基- OR_{10} 、-亚烷基- NR_7R_{12} 、-亚烷基- $N(R_7)C(O)OR_{10}$ 、-亚烷基- $N(R_7)C(O)R_{10}$ 、-亚烷基- $C(O)OR_{10}$ 、-亚烷基- $S(O)_2R_{10}$ 、-亚烷基- $S(O)_2NR_7R_{12}$ 、-亚烷基- $C(O)NR_7R_{12}$ 、-亚烷基- $C(O)R_{10}$ 和 - 亚烷基- R_8 ，
- [0029] R_7 在每次出现时各自独立地选自氢、烷基和卤代烷基；
- [0030] R_{10} 在每次出现时独立地选自氢、烷基、烷氧基烷基、氰基烷基、卤代烷基、 $-R_8$ 和 - 亚烷基- R_8 ；
- [0031] R_{11} 在每次出现时独立地选自氢、烷基、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基烷基、卤代烷基、 $-R_8$ 和 - 亚烷基- R_8 ；
- [0032] R_{12} 在每次出现时独立地选自氢、烷基、羟基、烷氧基、 $-R_8$ 、烷氧基烷基、氰基烷基、卤代烷基、-亚烷基- $C(O)NH_2$ 、-亚烷基- $C(O)N(H)(烷基)$ 、-亚烷基- $C(O)N(烷基)_2$ 、-亚烷基- $N(H)C(O)O$ 烷基、-亚烷基- $N(烷基)C(O)O$ 烷基和 - 亚烷基- R_8 ；并且
- [0033] R_8 在每次出现时独立地选自芳基、杂芳基、杂环、环烷基和环烯基；并且
- [0034] 由 Ar_1 、 R_3 和 R_8 代表的苯基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环、芳基烷基的芳基部分和杂芳基烷基的杂芳基部分各自独立地是未取代的或者被 1、2、3 或 4 个独立地选自下列的取代基取代：烷基、烯基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤素、亚乙二氧基、亚甲二氧基、氧代基、 $-OR_a$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-OC(O)OR_a$ 、 $-OS(O)_2R_a$ 、 $-S(烷基)$ 、 $-S(O)烷基$ 、 $-S(O)_2烷基$ 、 $-S(O)_2OR_a$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-NOR_a$ 、 $-N(R_b)C(O)OR_a$ 、 $-N(R_b)S(O)_2R_a$ 、 $-N(R_b)C(O)NR_aR_b$ 、 $-N(R_b)S(O)_2NR_aR_b$ 、卤代烷基、氰基烷基、硝基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、-亚烷基- $OC(O)R_a$ 、-亚烷基- $OC(O)OR_a$ 、-亚烷基- $OS(O)_2烷基$ 、-亚烷基- $S(烷基)$ 、-亚烷基- $S(O)烷基$ 、-亚烷基- $S(O)_2烷基$ 、-亚烷基- $S(O)_2OR_a$ 、-亚烷基- $S(O)_2NR_aR_b$ 、-亚烷基- $C(O)R_a$ 、-亚烷基- $C(O)NR_aR_b$ 、-亚烷基- $C(O)OR_a$ 、-亚烷基- $C(O)NR_aR_b$ 、-亚烷基- NR_aR_b 、-亚烷基- $N(R_b)C(O)R_a$ 、-亚烷基- $N(R_b)C(O)NR_aR_b$ 、-亚烷基- $N(R_b)S(O)_2R_a$ 、-亚烷基- $N(R_b)C(O)NR_aR_b$ 和 - 亚烷基- $N(R_b)S(O)_2NR_aR_b$ ；其中 R_a 在每次出现时独立地选自氢、烷基、烯基和卤代烷基，并且 R_b 在每次出现时独立地选自氢和烷基。本发明还涉及包含本发明化合物的药物组合物。这样的组合物可以根据本发明的方法给药，通常用作与 ACC 有关的病症和疾病的治疗或预防的治疗法的一部分。本发明的另一个方面涉及抑制 ACC 活性的方法。该方法用于治疗、或预防哺乳动物中与 ACC 有关的病症和疾病。更特别地，该方法是用于在哺乳动物中治疗或预防与代谢综合征、II 型糖尿病、肥胖症、动脉粥样硬化和心血管疾病 有关的病症和疾病。因此，本发明化合物和组合物用作治疗或预防 ACC 调节的疾病的药物。而且，本发明提供制备本发明化合物的方法。
- [0035] 发明详述

[0036] 对于在本发明的任何取代基或化合物或本文任何其他式中出现一次以上的变量，每次出现时其定义独立于其在每一其他出现时的定义。取代基的组合是允许的，只要这样的组合产生稳定的化合物。稳定的化合物是可以从反应混合物中以有用程度的纯度分离的化合物。如下详述，说明书中使用的某些术语意指以下定义。

[0037] 本文所用术语“烷氧基”是指通过氧原子与母分子部分部分连接的本文定义的烷基。烷氧基的代表性实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基和己氧基。

[0038] 本文所用术语“烷氧基烷基”是指其中一个或两个氢原子被本文定义的烷氧基替代的本文定义的烷基。烷氧基烷基的代表性实例包括但不限于甲氧基甲基和乙氧基甲基。

[0039] 本文所用术语“烷基”是指含有 1-10 个碳原子的直链或支链烃。烷基的代表性实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、3- 甲基己基、2,2- 二甲基戊基、2,3- 二甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基和正癸基。

[0040] 本文所用术语“C₁-C₆ 烷基”是指含有 1-6 个碳原子的直链或支链烃。

[0041] 本文所用术语“C₁-C₉ 烷基”是指含有 1-9 个碳原子的直链或支链烃。

[0042] 本文所用术语“亚烷基 (alkylenyl)”是指衍生自 1-6 个碳原子的直链或支链烃的二价基团。亚烷基的代表性实例包括但不限于 -CH₂-、-CH(CH₃) -、-C(CH₃)₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂C(H₂)CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂- 和 -CH₂CH(CH₃)CH₂-。

[0043] 本文所用术语“芳基”是指苯基或双环芳基。双环芳基是萘基或与单环环烷基稠合的苯基或与单环环烯基稠合的苯基。本发明苯基和双环芳基是未取代的或取代了的。该双环芳基是通过双环芳基内所含的碳原子连接在母分子部分上的。芳基的代表性实例包括但不限于二 氢茚基、茚基、萘基、二氢萘基及 5,6,7,8- 四氢萘基。

[0044] 本文所用术语“氰基”是指 -CN。

[0045] 本文所用术语“氰基烷基”是指其中一个或两个氢原子被氰基替代的本文定义的烷基。氰基烷基的代表性少量包括但不限于 1- 甲基 -1- 氰基乙基和氰基乙基。

[0046] 本文所用术语“环烷基”或“环烷烃”是指单环或双环环烷基。单环环烷基具有 3-8 个碳原子、0 个杂原子和 0 个双键。单环环烷基可以通过单环环烷基内的任何可取代原子连接到母分子部分上。单环环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。双环环烷基是与单环环烷基稠合的单环环烷基。双环环烷基可以通过该双环环烷基内的任何可取代的原子连接到母分子部分上。本发明单环和双环环烷基可以是未取代的或取代了的。

[0047] 本文所用术语“环烯基”或“环烯烃”是指单环或双环的烃环系。单环环烯基具有 4、5、6、7 或 8 个碳原子和 0 个杂原子。4 元环系具有一个双键，5 或 6 元环系具有一个或两个双键，而 7 或 8 元环系具有一个、两个或三个双键。单环环烯基可以通过单环环烯基内的任何可取代的原子连接点母分子部分上。单环环烯基的代表性实例包括但不限于环丁烯基、环戊烯基、环环烯基、环庚基和环辛烯基。双环环烯基是与单环环烷基稠合的单环环烯基或与单环环烯基稠合的单环环烯基。双环环烯基可以通过双环环烯基内的任何可取代的原子连接到母分子部分上。双环环烯基的代表性实例包括但不限于 4,5,6,7- 四氢 -3aH- 茚、八氢萘基和 1,6- 二氢 - 并环戊二烯。本发明单环和双环环烯基可以是未取代的或取代了的。

[0048] 本文所用术语“亚乙二氧基”是指 $-O-(CH_2)_2-O-$ 基团，其中亚乙二氧基的氧原子连接在母分子部分上两个相邻碳原子上，与母分子部分形成 6 元环。

[0049] 本文所用术语“卤代基”或“卤素”是指 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 或 $-F$ 。

[0050] 本文所用术语“卤代烷氧基”是指本文定义的烷氧基，其中一个、两个、三个或四个氢原子被卤素替代。卤代烷氧基的实例包括但不限于氯甲氧基、2-氟乙氧基、三氟甲氧基、2-氯-3-氟戊氧基和五氟乙氧基。

[0051] 本文所用术语“卤代烷氧基烷基”是指通过本文定义的烷基与母分子部分连接的本文定义的卤代烷氧基。

[0052] 本文所用术语“卤代烷基”是指本文定义的烷基，其中一个、两个、三个、四个、五个或六个氢原子被卤素替代。卤代烷基的实例包括但不限于氯甲基、2-氟乙基、三氟甲基、五氟乙基和 2-氯-3-氟戊基。

[0053] 本文所用术语“杂环”或“杂环的”是指单环杂环或双环杂环。单环杂环是含有至少一个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3、4、5、6 或 7 元环。3 或 4 元环含有 0 或 1 个双键和一个选自 O、N 和 S 的杂原子。5 元环含有 0 或 1 个双键和一个、两个或三个选自 O、N 和 S 的杂原子。6 元环含有 0、1 或 2 个双键和一个、两个或三个选自 O、N 和 S 的杂原子。7 元环含有 0、1、2 或 3 个双键和一个、两个或三个选自 O、N 和 S 的杂原子。单环杂环通过单环杂环内的任何碳原子或任何氮原子连接到母分子部分上。单环杂环的代表性实例包括，但不限于氮杂环丁烷、氮杂环庚烷、氮丙啶基、二氮杂环庚烷基、1,3-二噁烷基、1,3-二氧戊环基、1,3-二硫戊环基、1,3-二噻烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、异咪唑啉基、异噻唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、吗啉基、噁二唑啉基、噁二唑烷基、噁唑啉基、噁唑烷基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡唑啉基、吡咯啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、噻二唑啉基、噻二唑烷基、噻唑啉基、硫代吗啉基、1,1-二氧化硫代吗啉基（硫代吗啉砜）、噻喃基和三噻烷基。双环杂环是与苯基稠合的单环杂环，或与单环环烷基稠合的单环杂环，或与单环环烯基稠合的单环杂环，与单环杂环稠合的单环杂环，或与单环杂芳基稠合的单环杂环。双环杂环通过双环杂环内所含的任何碳原子或任何氮原子连接到母分子部分上。杂环的代表性实例包括但不限于 1,3-苯并二硫杂环戊二烯基 (benzodithioly1)、苯并吡喃基、苯并噻喃基、2,3-二氢苯并呋喃基、2,3-二氢苯并噻吩基、2,3-二氢-1H-吲哚基、2,3-二氢异吲哚-2-基、2,3-二氢异吲哚-3-基、1,3-二氧化代-1H-异吲哚基、2-(三氟甲基)-5,6-二氢咪唑并-[1,2-a] 吡嗪-7(8H)-基、1-乙酰基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基、3-(三氟甲基)-5,6-二氢 [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡嗪-7(8H)-基、1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基和 1,2,3,4-四氢喹啉基。本发明单环和双环杂环可以是未取代的或取代了的。

[0054] 本文所用术语“杂芳基”是指单环杂芳基或双环杂芳基。单环杂芳基是具有两个双键和至少一个选自氧、硫或氮的杂原子的 5 或 6 元环。5 元环含有 1 个选自硫、氮或氧的杂原子；或 2、3 或 4 个氮原子；或者 1 个氮原子以及 1 个选自氧或硫的另一杂原子，或者两个氮原子以及选自氧或硫的另一杂原子。6 元环含有 3 个双键和 1、2、3 或 4 个氮原子。单环杂芳基通过单环杂芳基内所含的任何可取代的原子连接到母分子部分上。单环杂芳基的实例包括但不限于呋喃基、咪唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基和三嗪

基。双杂芳基包含与苯基稠合的单环杂芳基，或者与单环环烷基稠合的单环杂芳基，或者与单环环烯基稠合的单环杂芳基，或者与单环杂芳基稠合的单环杂芳基。双环杂芳基通过双环杂芳基内所含的任何碳原子或任何氮原子连接到母分子部分上。双杂芳基的代表性实例包括但不限于苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噁二唑基、6,7-二氢-1,3-苯并噁唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、𫫇唑基、𫫇哚基、异𫫇唑基、异喹啉基、萘啶基、吡啶并咪唑基、喹啉基和5,6,7,8-四氢喹啉-5-基。本发明单环和双环杂芳基可以是取代的或未取代的。

[0055] 本文所用术语“杂原子”是指氮、氧或硫原子。

[0056] 本文所用术语“羟基基团”或“羟基”是指-OH基。

[0057] 本文所用术语“羟基烷基”是指本文定义的烷基，其中1个或2个氢原子被本文定义的羟基替代。羟基烷基的代表性实例包括但不限于羟基甲基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、2,3-二羟基戊基和2-乙基-4-羟基庚基。

[0058] 本文所用术语“亚甲二氧基”是指-0-(CH₂)-0-基团，其中亚甲二氧基的氧原子连接在母分子部分的两个相邻碳原子上，与母分子部分形成5元环。

[0059] 本文所用术语“硝基”是指-NO₂基团。

[0060] 本文所用术语“硝基烷基”是指通过本文定义的烷基与母分子连接的本文定义的硝基。

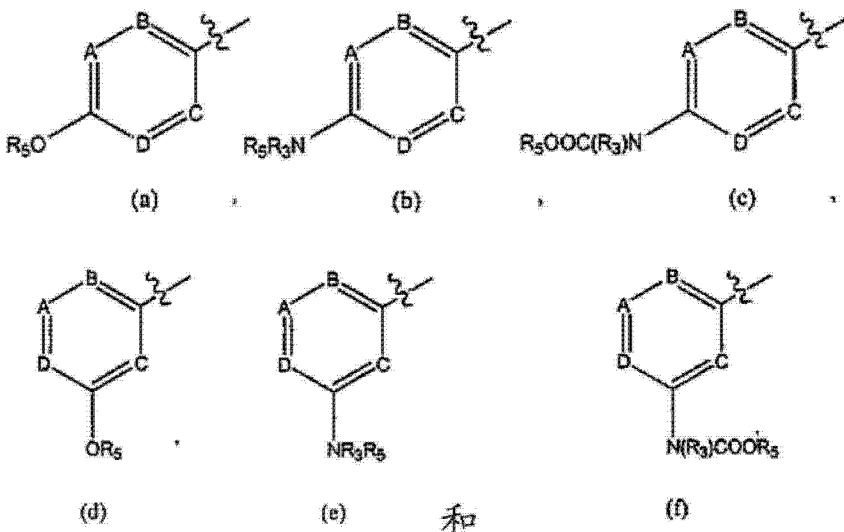
[0061] 本文所用术语“氧代基”是指=O。

[0062] 在本发明的一个实施方案中，本发明化合物具有本文描述的式(I)。在一个实施方案中，在式(I)的化合物中，Ar₁选自苯基和单环5或6元杂芳基；其各自独立地是未取代的或者如式(I)中所描述被取代。尤其是，Ar₁是苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噁唑基、噁二唑基、异噁唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基或1,2,4-噁二唑基，其各自独立地是未取代的或如式(I)中所描述被取代。更尤其，Ar₁是苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、1,3-噁唑基或1,3,4-噁二唑基，将各自独立地是未取代的或者被1选自个-I、-Br、-Cl和-F的取代基取代。优选地，Ar₁是1,3-噁唑基。

[0063] Ar₂是未取代的或者如式(I)中所描述被取代的单环5元杂芳基。尤其是，Ar₂是噻吩基、呋喃基、噁唑基、噁二唑基、异噁唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基或1,2,4-噁二唑基；其各自独立地是未取代的或如式(I)中所描述被取代。更尤其，Ar₂是噻吩基、1,3-噁唑基、异噁唑基、1,2,4-噁二唑基或1,2,4-噁二唑基；其各自独立地是未取代的或者被一个C₁-C₆烷基取代。优选地，Ar₂是噻吩基、1,3-噁唑基、异噁唑基、1,2,4-噁二唑基或1,2,4-噁二唑基；其各自独立地是未取代的或者被一个选自甲基和乙基的取代基取代。

[0064] Ar₃是苯基或单环杂芳基；其各自独立地是未取代的或如式(I)中所描述被取代。尤其，Ar₃选自式

[0065]



[0066] 其中A、B、C和D是 $-C(R)-$;或者A、B、C和D中的1个或2个是N而其他的是 $-C(R)-$;其中R选自氢、烷基、烯基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤素、羟基、烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ (烷基)、 $-N(烷基)_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(烷基)$ 、 $-S(O)_2$ 烷基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2O$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ 烷基、 $-C(O)H$ 、卤代烷基、氨基烷基、硝基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基和卤代烷氧基烷基;并且 R_3 和 R_5 如式(I)中所描述。更尤其, Ar_3 是式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)或(f);其中A、B、C和D是 $-C(R)-$;A、B、C和D中的1个是N而其他的是 $-C(R)-$;其中R、 R_3 和 R_5 如上面所描述。优选地, Ar_3 是式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)或(f);其中A、B、C和D是 $-C(R)-$;A、B、C和D中的1个是N而其他的是 $-C(R)-$,其中R选自氢、-I、-Br、-Cl和-F; R_3 是氢,并且 R_5 在每次出现时独立地选自烷基、 $-R_8$ 和-亚烷基 $-R_8$;其中 R_8 选自环烷基、杂环和芳基,其各自是未取代的或取代了的。更尤其, Ar_3 是式(a)、(b)或(c),其中A、B、C和D是 $-C(R)-$;A、B、C和D中的1个是N而其他的是 $-C(R)-$ 其中R选自氢、-I、-Br、-Cl和-F; R_3 是氢,并且 R_5 在每次出现时独立地选自烷基、 $-R_8$ 和-亚烷基 $-R_8$,其中 R_8 选自环烷基、杂环和芳基,其各自是未取代的或取代了的,优选烷基是 C_1-C_6 烷基并且环烷基是 C_3-C_6 环烷基。更尤其, Ar_3 是式(a)、(b)或(c),其中A、B、C和D是 $-C(R)-$;A、B、C和D中的1个是N而其他的是 $-C(R)-$,其中R选自氢、-I、-Br、-Cl和-F; R_3 是氢,并且 R_5 在每次出现时独立地选自甲基、乙基、异丙基2-甲基丙基、 $-R_8$ 和-亚烷基 $-R_8$;其中 R_8 在每次出现时是未取代的或取代了的环,独立地选自苯基、环丙基、环戊基、环己基、四氢呋喃基和四氢吡喃基。

[0067] R_1 选自氢、环烷基、烷基和卤代烷基。尤其, R_1 选自 C_1-C_6 烷基和卤代烷基。更尤其, R_1 是甲基或三氟甲基。

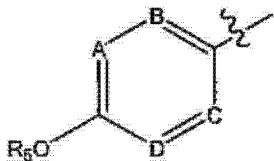
[0068] Y选自 $-(CR_{4a}R_{4b})_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(烷基)-$ 或 $-S-$,其中 R_{4a} 、 R_{4b} 和m如式(I)中所描述。尤其,Y是 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(烷基)-$ 或 $-S-$ 。优选地,Y是 $-O-$ 。

[0069] Z选自 $-OR_{9a}$ 、-亚烷基 $-OR_{9a}$ 、 $-NR_6R_{9b}$ 和-亚烷基 $-NR_6R_{9b}$,其中 R_{9a} 、 R_{9b} 和 R_6 如式(I)中所描述。尤其,Z选自 $-OR_{9a}$ 和 $-NR_6R_{9b}$;其中 R_{9a} 是 $-S(O)_2(C_1-C_6$ 烷基), R_6 是氢,并且 R_{9b} 选自氢、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)$ (C_1-C_6 烷基)、 $-C(O)O(C_1-C_6$ 烷基)、 $-S(O)_2(C_1-C_6$ 烷基)、 $-CH_2-C(O)O(C_1-C_6$ 烷基)和 $-C(O)R_{10}$,其中 R_{10} 是 C_1-C_6 烷基或未取代或未取代的 C_1-C_6 环烷基。更尤其,Z选自 $-OR_{9a}$ 和 $-NR_6R_{9b}$;其中 R_{9a} 是 $-S(O)_2$ (甲基), R_6 是氢,并且 R_{9b} 选自氢、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)$ (甲基)、 $-C(O)O$ (甲基)、 $-S(O)_2$ (甲基)、 $-CH_2-C(O)O$ (甲基)和 $-C(O)R_{10}$,其中 R_{10} 是

甲基、乙基、异丙基或未取代的环丙基。

[0070] 不言而喻，本发明化合物涉及式(I)以及上面实施方案的组合，包括尤其、更尤其、优选的、更优选的和最优选的实施方案。(I) 化合物，其中 Ar₃ 选自下式式

[0071]

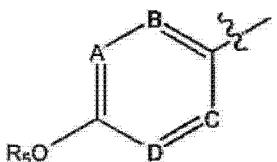


(a)

[0072] A、B、C 和 D 是 -C(R)-；或者 A、B、C 和 D 中的 1 个或 2 个是 N 而其他的是 -C(R)-；其中 R 选自氢、烷基、烯基、-CN、-NO₂、卤素、羟基、烷氧基、-NH₂、-N(H)(烷基)、-N(烷基)₂、-SH、-S(烷基)、-S(O)₂烷基、-S(O)₂OH、-S(O)₂O烷基、-C(O)OH、-C(O)O烷基、-C(O)H、卤代烷基、氰基烷基、硝基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基和卤代烷氧基烷基；Y 是 -O- 并且 R₁、R₅、Ar₁、Ar₂ 和 Z 如式(I) 中所描述。优选地，A、B、C 和 D 是 -C(R)-；或者 A、B、C 和 D 中的 1 个是 N 而其他的是 -C(R)-；其中 R 选自氢、-I、-Br、-Cl 和 -F；Y 是 -O- 并且 R₁、R₅、Ar₁、Ar₂ 和 Z 如式(I) 中所描述。

[0073] 本发明的另一方面涉及式(I) 化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或者他们的组合，其中 Ar₃ 是

[0074]

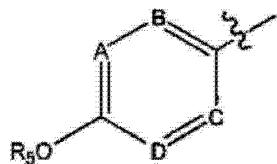


(a)

[0075] A、B、C 和 D 是 -C(R)-；或者 A、B、C 和 D 中的 1 个或 2 个是 N 而其他的是 -C(R)-；其中 R 选自氢、烷基、烯基、-CN、-NO₂、卤素、羟基、烷氧基、-NH₂、-N(H)(烷基)、-N(烷基)₂、-SH、-S(烷基)、-S(O)₂烷基、-S(O)₂OH、-S(O)₂O烷基、-C(O)OH、-C(O)O烷基、-C(O)H、卤代烷基、氰基烷基、硝基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基和卤代烷氧基烷基；Y 是 -O-；Ar₁ 是苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、~~恶唑基~~、异~~恶唑基~~、1,3,4-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基或 1,2,4-~~恶唑基~~；其各自独立地是未取代的或如式(I) 中所描述被取代；并且 R₁、R₅、Ar₂ 和 Z 如式(I) 中所描述。优选地，A、B、C 和 D 是 -C(R)-；或者 A、B、C 和 D 中的 1 个是 N 而其他的是 -C(R)-；其中 R 选自氢、-I、-Br、-Cl 和 -F；Y 是 -O-；Ar₁ 是苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基或 1,3,4-噻二唑基；其各自独立地是未取代的或者被选自 -I、-Br、-Cl 和 -F 的取代基取代；和 R₁、R₅、Ar₂ 和 Z 如式(I) 中所描述。

[0076] 本发明的另一方面涉及式(I) 化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或者他们的组合，其中 Ar₃ 是

[0077]

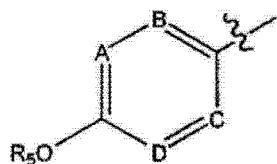


(a) ;

[0078] A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$;或者 A、B、C 和 D 中的 1 个或 2 个是 N 而其他的是 $-C(R)-$;其中 R 选自氢、烷基、烯基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤素、羟基、烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ (烷基) 、 $-N(烷基)_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(烷基)$ 、 $-S(O)_2$ 烷基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2O$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ 烷基、 $-C(O)H$ 、卤代烷基、氰基烷基、硝基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基和卤代烷氧基烷基 ;Y 是 $-O-$;Ar₁ 是噻唑基, 其是未取代的或者被式 (I) 中描述的取代基取代 ;并且 R₁、R₅、Ar₂ 和 Z 如式 (I) 中所描述。优选地, A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$;或者 A、B、C 和 D 中的 1 个或 2 个是 N 而其他的是 $-C(R)-$;其中 R 选自氢、-I、-Br、-Cl 和 -F ;Y 是 $-O-$;Ar₁ 是噻唑基, 其是未取代的或者被一个选自 -I、-Br、-Cl 和 -F 的取代基取代 ;并且 R₁、R₅、Ar₂ 和 Z 如式 (I) 中所描述。更尤其, A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$;或者 A、B、C 和 D 中的 1 个是 N 而其他的是 $-C(R)-$;其中 R 选自氢、-I、-Br、-Cl 和 -F ;Y 是 $-O-$;Ar₁ 是噻唑基, 其是未取代的或者被一个选自 -I、-Br、-Cl 和 -F 的取代基取代 ;并且 R₁、R₅、Ar₂ 和 Z 如式 (I) 中所描述。

[0079] 本发明的另一方面涉及式 (I) 化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或者他们的组合, 其中 Ar₃ 是

[0080]

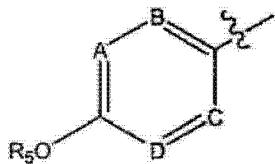


(a) ;

[0081] A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$;或者 A、B、C 和 D 中的 1 个或 2 个是 N 而其他的是 $-C(R)-$;其中 R 选自氢、烷基、烯基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤素、羟基、烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ (烷基) 、 $-N(烷基)_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(烷基)$ 、 $-S(O)_2$ 烷基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2O$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ 烷基、 $-C(O)H$ 、卤代烷基、氰基烷基、硝基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基和卤代烷氧基烷基 ;Y 是 $-O-$;Ar₁ 是苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、恶唑基、异恶唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基或 1,2,4-恶二唑基 ;其各自独立地是未取代的或如式 (I) 中所描述被取代 ;Ar₂ 是噻吩基、呋喃基、噻唑基、恶唑基、异恶唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基或 1,2,4-恶二唑基 ;其各自独立地是未取代的或如式 (I) 中所描述被取代 ;并且 R₁、R₅ 和 Z 如式 (I) 中所描述。优选地, A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$;或者 A、B、C 和 D 中的 1 个是 N 而其他的是 $-C(R)-$;其中 R 选自氢、-I、-Br、-Cl 和 -F ;Y 是 $O-$;Ar₁ 是苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、异恶唑基或 1,3,4-噻二唑基 ;其各自独立地是未取代的或是未取代的或者被一个选自 -I、-Br、-Cl 和 -F 的取代基取代 ;Ar₂ 是噻吩基、噻唑基、1,2,4-噻二唑基或 1,2,4-恶二唑基, 其各自是未取代的或者被一个 C₁-C₆ 烷基取代 ;并且 R₁、R₅ 和 Z 如式 (I) 中所描述。

[0082] 本发明的另一方面涉及式 (I) 化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或者他们的组合, 其中 Ar₃ 是

[0083]

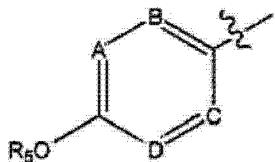


(a) ;

[0084] A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$;或者 A、B、C 和 D 中的 1 个或 2 个是 N 而 其他的是 $-C(R)-$;其中 R 选自氢、烷基、烯基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤素、羟基、烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ (烷基) 、 $-N(烷基)_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(烷基)$ 、 $-S(O)_2$ 烷基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2O$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ 烷基、 $-C(O)H$ 、卤代烷基、氰基烷基、硝基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基和卤代烷氧基烷基 ;Y 是 $-O-$; Ar_1 是噻唑基, 其是未取代的或者被式 (I) 中描述的取代基取代 ; Ar_2 是异噻唑基未取代的或者被式 (I) 中描述的取代基取代 ;并且 R_1 、 R_5 和 Z 如式 (I) 中所描述。优选地, A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$;或者 A、B、C 和 D 中的 1 个或 2 个是 N 而其他的是 $-C(R)-$;其中 R 选自氢、 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$;Y 是 $-O-$; Ar_1 是噻唑基, 其是未取代的或者被一个选自 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$ 的取代基取代 ; Ar_2 是异噻唑基未取代的被一个 C_1-C_6 烷基取代 ;并且 R_1 、 R_5 和 Z 如式 (I) 中所描述。更尤其, A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$;或者 A、B、C 和 D 中的 1 个是 N 而其他的是 $-C(R)-$;其中 R 选自氢、 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$;Y 是 $-O-$; Ar_1 是噻唑基, 其是未取代的或者被一个选自 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$ 的取代基取代 ; Ar_2 是异噻唑基未取代的或者被一个选自甲基和乙基的取代基取代 ;并且 R_1 、 R_5 和 Z 如式 (I) 中所描述。

[0085] 本发明的另一方面涉及式 (I) 化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或者他们的组合, 其中 Ar_3 是

[0086]



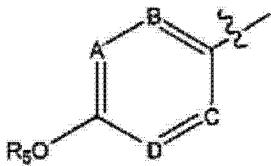
(a) ;

[0087] A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$;或者 A、B、C 和 D 中的 1 个或 2 个是 N 而其他的是 $-C(R)-$;其中 R 选自氢、烷基、烯基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤素、羟基、烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ (烷基) 、 $-N(烷基)_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(烷基)$ 、 $-S(O)_2$ 烷基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2O$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ 烷基、 $-C(O)H$ 、卤代烷基、氰基烷基、硝基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基和卤代烷氧基烷基 ;Y 是 $-O-$; Ar_1 是噻唑基, 其是未取代的或者被式 (I) 中描述的取代基取代 ; Ar_2 是 1,2,4- 噻二唑基, 其是未取代的或者被式 (I) 中描述的取代基取代 ;并且 R_1 、 R_5 和 Z 如式 (I) 中所描述。优选地, A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$;或者 A、B、C 和 D 中的 1 个或 2 个是 N 而其他的是 $-C(R)-$;其中 R 选自氢、 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$;Y 是 $-O-$; Ar_1 是噻唑基, 其是未取代的或者被一个选自 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$ 的取代基取代 ; Ar_2 是 1,2,4- 噻二唑基, 其是未取代的或者被一个 C_1-C_6 烷基取代 ;并且 R_1 、 R_5 和 Z 如式 (I) 中所描述。更尤其, A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$;或者 A、B、C 和 D 中的 1 个是 N 而其他的是 $-C(R)-$;其中 R 选自氢、 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$;Y 是 $-O-$; Ar_1 是噻唑基, 其是未取代的或者被一个选自 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$ 的取代基取代 ; Ar_2 是 1,2,4- 噻二唑基, 其是

未取代的或者被一个选自甲基和乙基的取代基取代；并且 R₁、R₅ 和 Z 如式 (I) 中所描述。

[0088] 本发明的另一方面涉及式 (I) 化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或者他们的组合，其中 Ar₃ 是

[0089]

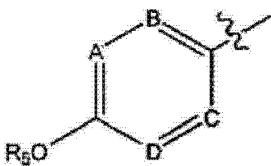


(a) ;

[0090] A、B、C 和 D 是 -C(R)-；或者 A、B、C 和 D 中的 1 个是 N 而其他的是 -C(R)-；其中 R 选自氢、-I、-Br、-Cl 和 -F；Ar₁ 选自苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基和 1,3,4- 噻二唑基；其各自独立地是未取代的或者被一个选自 -I、-Br、-Cl 和 -F 的取代基取代；Ar₂ 选自噻吩基、噻唑基、异噻唑基、1,2,4- 噻二唑基和 1,2,4- 噻二唑基；其各自独立地是未取代的或者被一个 C₁-C₆ 烷基取代；R₁ 选自 C₁-C₆ 烷基和卤代烷基；Z 选自 -OR_{9a} 和 -NR₆R_{9b}；其中 R_{9a} 是 -S(O)₂(C₁-C₆ 烷基)，R₆ 是氢，并且 R_{9b} 选自氢、-C(O)NH₂、-C(O)N(H)(C₁-C₆ 烷基)、-C(O)O(C₁-C₆ 烷基)、-S(O)₂(C₁-C₆ 烷基)、-CH₂-C(O)O(C₁-C₆ 烷基) 和 -C(O)R₁₀，其中 R₁₀ 是 C₁-C₆ 烷基或未取代的 C₁-C₆ 环烷基；Y 是 -O-；并且 R₅ 选自 C₁-C₆ 烷基、-R₈ 和 -(C₁-C₆ 亚烷基)-R₈，其中 R₈ 在每次出现时是选自下列的未取代的环：苯基、环丙基、环戊基、环己基、四氢呋喃基和四氢吡喃基。

[0091] 本发明的另一方面涉及式 (I) 化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或者他们的组合，其中 Ar₃ 是

[0092]

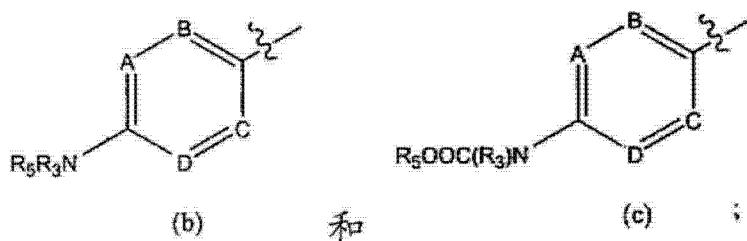


(a) ;

[0093] A、B、C 和 D 是 -C(R)- 或 A、B、C 和 D 中的一个是 N 而其他的是 -C(R)-；其中 R 选自氢、-I、-Br、-Cl 和 -F；Ar₁ 选自苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基和 1,3,4- 噻二唑基；其各自独立地是未取代的或者被一个选自 -I、-Br、-Cl 和 -F 的取代基取代；Ar₂ 选自噻吩基、噻唑基、异噻唑基、1,2,4- 噻二唑基和 1,2,4- 噻二唑基；其各自独立地是未取代的或者被一个选自甲基和乙基的取代基取代；R₁ 选自甲基和三氟甲基；Z 选自 -OR_{9a} 和 -NR₆R_{9b}；其中 R_{9a} 是 -S(O)₂(甲基)，R₆ 是氢，并且 R_{9b} 选自氢、-C(O)NH₂、-C(O)N(H)(甲基)、-C(O)O(甲基)、-S(O)₂(甲基)、-CH₂-C(O)O(甲基) 和 -C(O)R₁₀，其中 R₁₀ 是甲基、乙基、异丙基或未取代的环丙基；Y 是 -O- 和 R₅ 选自甲基、乙基、异丙基、2- 甲基丙基、-R₈ 和 -CH₂-R₈，其中 R₈ 在每次出现时是选自下列的未取代的环：苯基、环丙基、环戊基、环己基、四氢呋喃基和四氢吡喃基。

[0094] 本发明的另一方面涉及式 (I) 化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或者他们的组合，其中 Ar₃ 选自下式

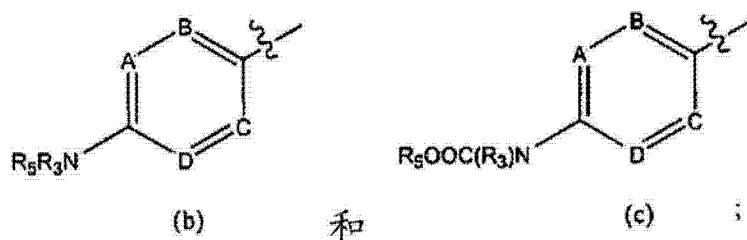
[0095]



[0096] A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$ ；或者 A、B、C 和 D 中的 1 个或 2 个是 N 而其他的是 $-C(R)-$ ；其中 R 选自氢、烷基、烯基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤素、羟基、烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ （烷基）、 $-N$ （烷基）₂、 $-SH$ 、 $-S$ （烷基）、 $-S(O)_2$ 烷基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2O$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ 烷基、 $-C(O)H$ 、卤代烷基、氰基烷基、硝基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基和卤代烷氧基烷基；Y 是 $-O-$ 并且 R_1 、 R_3 、 R_5 、 Ar_1 、 Ar_2 和 Z 如式 (I) 中所描述。优选地，A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$ ；或者 A、B、C 和 D 中的 1 个是 N 而其他的是 $-C(R)-$ ；其中 R 选自氢、-I、-Br、-Cl 和 -F；Y 是 $-O-$ 并且 R_1 、 R_3 、 R_5 、 Ar_1 、 Ar_2 和 Z 如式 (I) 中所描述。

[0097] 本发明的另一方面涉及式 (I) 化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或者他们的组合，其中 Ar_3 选自

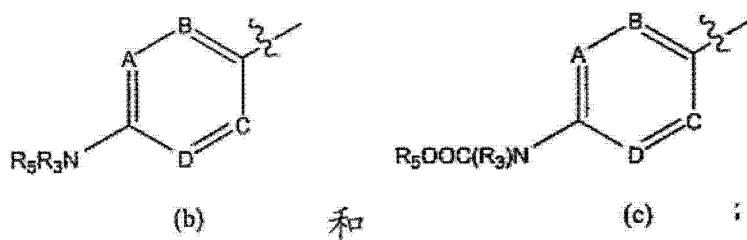
[0098]



[0099] A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$ ；或者 A、B、C 和 D 中的 1 个或 2 个是 N 而其他的是 $-C(R)-$ ；其中 R 选自氢、烷基、烯基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤素、羟基、烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ （烷基）、 $-N$ （烷基）₂、 $-SH$ 、 $-S$ （烷基）、 $-S(O)_2$ 烷基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2O$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ 烷基、 $-C(O)H$ 、卤代烷基、氰基烷基、硝基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基和卤代烷氧基烷基；Y 是 $-O-$ ； Ar_1 是苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、~~恶唑基~~、异~~恶唑基~~、1,3,4-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基或1,2,4-~~恶唑基~~；其各自独立地是未取代的或如式 (I) 中所描述被取代；和 R_1 、 R_3 、 R_5 、 Ar_2 和 Z 如式 (I) 中所描述。优选地，A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$ ；或者 A、B、C 和 D 中的 1 个是 N 而其他的是 $-C(R)-$ ；其中 R 选自氢、-I、-Br、-Cl 和 -F；Y 是 $-O-$ ； Ar_1 是苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基或1,3,4-噻二唑基；其各自独立地是未取代的或者被一个选自-I、-Br、-Cl 和 -F 的取代基取代；并且 R_1 、 R_3 、 R_5 、 Ar_2 和 Z 如式 (I) 中所描述。

[0100] 本发明的另一方面涉及式 (I) 化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或者他们的组合，其中 Ar_3 选自

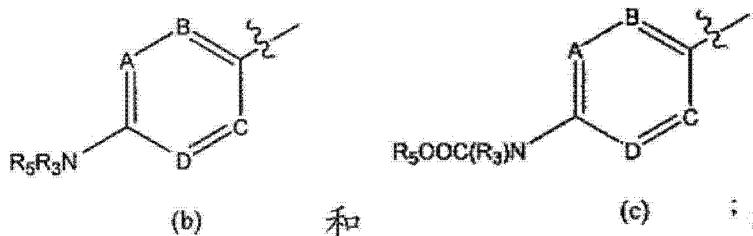
[0101]



[0102] A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$;或者 A、B、C 和 D 中的 1 个或 2 个是 N 而其他的是 $-C(R)-$;其中 R 选自氢、烷基、烯基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤素、羟基、烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ (烷基)、 $-N(烷基)_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(烷基)$ 、 $-S(O)_2$ 烷基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2O$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ 烷基、 $-C(O)H$ 、卤代烷基、氰基烷基、硝基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基和卤代烷氧基烷基;Y 是 $-O-$;Ar₁ 是噻唑基,其是未取代的或者被式 (I) 中描述的取代基取代;并且 R₁、R₃、R₅、Ar₂ 和 Z 如式 (I) 中所描述。优选地, A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$;或者 A、B、C 和 D 中的 1 个或 2 个是 N 而其他的是 $-C(R)-$;其中 R 选自氢、 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$;Y 是 $-O-$;Ar₁ 是噻唑基,其是未取代的或者被一个选自 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$ 的取代基取代;和 R₁、R₃、R₅、Ar₂ 和 Z 如式 (I) 中所描述。更尤其, A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$;或者 A、B、C 和 D 中的 1 个是 N 而其他的是 $-C(R)-$;其中 R 选自氢、 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$;Y 是 $-O-$;Ar₁ 是噻唑基,其是未取代的或者被一个选自 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$ 的取代基取代;和 R₁、R₃、R₅、Ar₂ 和 Z 如式 (I) 中所描述。

[0103] 本发明的另一方面涉及式 (I) 化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或者他们的组合,其中 Ar₃ 选自

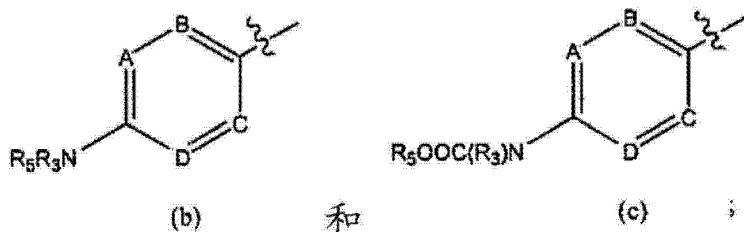
[0104]



[0105] A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$;或者 A、B、C 和 D 中的 1 个或 2 个是 N 而其他的是 $-C(R)-$;其中 R 选自氢、烷基、烯基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤素、羟基、烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ (烷基)、 $-N(烷基)_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(烷基)$ 、 $-S(O)_2$ 烷基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2O$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ 烷基、 $-C(O)H$ 、卤代烷基、氰基烷基、硝基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基和卤代烷氧基烷基;Y 是 $-O-$;Ar₁ 是苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、异噻唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基或 1,2,4-噻二唑基;其各自独立地是未取代的或如式 (I) 中所描述被取代;Ar₂ 是噻吩基、呋喃基、噻唑基、异噻唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基或 1,2,4-噻二唑基;其各自独立地是未取代的或如式 (I) 中所描述被取代;并且 R₁、R₃、R₅ 和 Z 如式 (I) 中所描述。尤其, A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$;或者 A、B、C 和 D 中的 1 个是 N 而其他的是 $-C(R)-$;其中 R 选自氢、 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$;Y 是 $-O-$;Ar₁ 是苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基或 1,3,4-噻二唑基;其各自独立地是未取代的或者被一个选自 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$ 的取代基取代;Ar₂ 是噻吩基、噻唑基、异噻唑基、1,2,4-噻二唑基或 1,2,4-噻二唑基,其各自是未取代的或者被一个 C₁-C₆ 烷基取代;并且 R₁、R₃、R₅ 和 Z 如式 (I) 中所描述。

[0106] 本发明的另一方面涉及式 (I) 化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或者他们的组合,其中 Ar₃ 选自

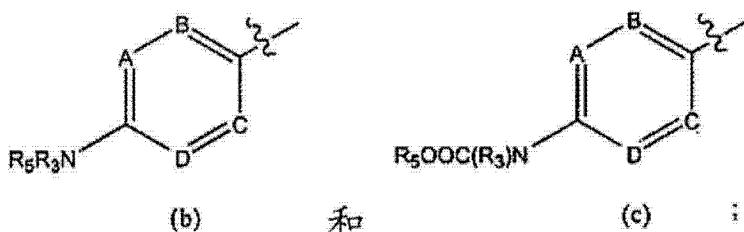
[0107]



[0108] A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$ ；或者 A、B、C 和 D 中的 1 个或 2 个是 N 而其他的是 $-C(R)-$ ；其中 R 选自氢、烷基、烯基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤素、羟基、烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ （烷基）、 $-N(烷基)_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(烷基)$ 、 $-S(O)_2$ 烷基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2O$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ 烷基、 $-C(O)H$ 、卤代烷基、氰基烷基、硝基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基和卤代烷氧基烷基；Y 是 $-O-$ ； Ar_1 是噻唑基，其是未取代的或者被式 (I) 中描述的取代基取代； Ar_2 是异噻唑基未取代的或者被式 (I) 中描述的取代基取代；并且 R_1 、 R_3 、 R_5 和 Z 如式 (I) 中所描述。优选地，A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$ ；或者 A、B、C 和 D 中的 1 个或 2 个是 N 而其他的是 $-C(R)-$ ；其中 R 选自氢、 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$ ；Y 是 $-O-$ ； Ar_1 是噻唑基，其是未取代的或者被一个选自 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$ 的取代基取代； Ar_2 是异噻唑基未取代的或者被一个选自 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$ 的取代基取代；并且 R_1 、 R_3 、 R_5 和 Z 如式 (I) 中所描述。更尤其，A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$ ；或者 A、B、C 和 D 中的 1 个是 N 而其他的是 $-C(R)-$ ；其中 R 选自氢、 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$ ；Y 是 $-O-$ ； Ar_1 是噻唑基，其是未取代的或者被一个选自 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$ 的取代基取代； Ar_2 是异噻唑基未取代的或者被一个选自甲基和乙基的取代基取代；并且 R_1 、 R_3 、 R_5 和 Z 如式 (I) 中所描述。

[0109] 本发明的另一方面涉及式 (I) 化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或者他们的组合，其中 Ar_3 选自

[0110]

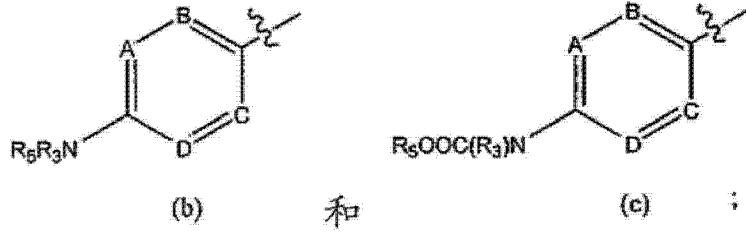


[0111] A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$ ；或者 A、B、C 和 D 中的 1 个或 2 个是 N 而其他的是 $-C(R)-$ ；其中 R 选自氢、烷基、烯基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤素、羟基、烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ （烷基）、 $-N(烷基)_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(烷基)$ 、 $-S(O)_2$ 烷基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2O$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ 烷基、 $-C(O)H$ 、卤代烷基、氰基烷基、硝基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基和卤代烷氧基烷基；Y 是 $-O-$ ； Ar_1 是噻唑基，其是未取代的或者被式 (I) 中描述的取代基取代； Ar_2 是 1,2,4-恶二唑基，其是未取代的或者被式 (I) 中描述的取代基取代；并且 R_1 、 R_3 、 R_5 和 Z 如式 (I) 中所描述。优选地，A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$ ；或者 A、B、C 和 D 中的 1 个或 2 个是 N 而其他的是 $-C(R)-$ ；其中 R 选自氢、 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$ ；Y 是 $O-$ ； Ar_1 是噻唑基，其是未取代的或者被一个选自 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$ 的取代基取代； Ar_2 是 1,2,4-恶二唑基，其是未取代的或者被一个选自 C_1-C_6 烷基取代；并且 R_1 、 R_3 、 R_5 和 Z 如式 (I) 中所描述。更尤其，A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$ ；或者 A、B、C 和 D 中的 1 个是 N 而其他的是 $-C(R)-$ ；其中 R 选自氢、 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$ ；Y 是 $-O-$ ； Ar_1 是噻唑基，其是未取代的或者被一个选自 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$ 的取代基取代； Ar_2 是 1,2,4-恶二唑基，起

始未取代的或者被一个选自甲基和乙基的取代基取代；并且 R₁、R₃、R₅ 和 Z 如式 (I) 中所描述。

[0112] 本发明的另一方面涉及式 (I) 化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或者他们的组合，其中 Ar₃ 选自

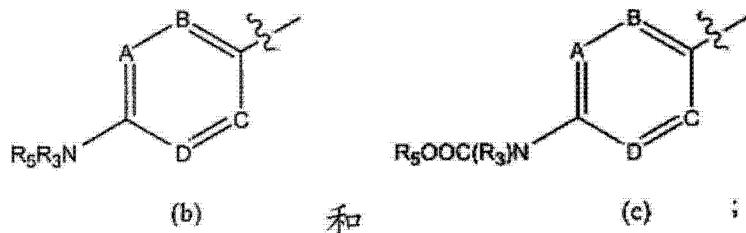
[0113]



[0114] A、B、C 和 D 是 -C(R)- 或 A、B、C 和 D 中的一个是 N 而其他的是 -C(R)-；其中 R 选自氢、-I、-Br、-Cl 和 -F；Ar₁ 选自苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基和 1,3,4- 噻二唑基；其各自独立地是未取代的或者被一个选自 -I、-Br、-Cl 和 -F 的取代基取代；Ar₂ 选自噻吩基、噻唑基、异噻唑基、1,2,4- 噻二唑基和 1,2,4- 噻二唑基；其各自独立地是未取代的或者被一个 C₁-C₆ 烷基取代；R₁ 选自 C₁-C₆ 烷基和卤代烷基；Z 选自 -OR_{9a} 和 -NR₆R_{9b}；其中 R_{9a} 是 -S(O)₂(C₁-C₆ 烷基)，R₆ 是氢，并且 R_{9b} 选自氢、-C(O)NH₂、-C(O)N(H)(C₁-C₆ 烷基)、-C(O)O(C₁-C₆ 烷基)、-S(O)₂(C₁-C₆ 烷基)、-CH₂-C(O)O(C₁-C₆ 烷基) 和 -C(O)R₁₀，其中 R₁₀ 是 C₁-C₆ 烷基或未取代的 C₁-C₆ 环烷基；Y 是 -O-；R₃ 是氢；并且 R₅ 在每次出现时独立地选自 C₁-C₉ 烷基、-R₈ 和 -(C₁-C₆ 亚烷基)-R₈，其中 R₈ 在每次出现时是选自下列的未取代的环：苯基、环丙基、环戊基、环己基、四氢呋喃基和四氢吡喃基。

[0115] 本发明的另一方面涉及式 (I) 化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或者他们的组合，其中 Ar₃ 选自下式

[0116]

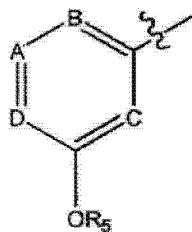


[0117] A、B、C 和 D 是 -C(R)- 或 A、B、C 和 D 中的一个是 N 而其他的是 -C(R)-；其中 R 选自氢、-I、-Br、-Cl 和 -F；

[0118] Ar₁ 选自苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基和 1,3,4- 噻二唑基；其各自独立地是未取代的或者被一个选自 -I、-Br、-Cl 和 -F 的取代基取代；Ar₂ 选自噻吩基、噻唑基、异噻唑基、1,2,4- 噻二唑基和 1,2,4- 噻二唑基；其各自独立地是未取代的或者被一个选自甲基和乙基的取代基取代；R₁ 选自甲基和三氟甲基；Z 选自 -OR_{9a} 和 -NR₆R_{9b}；其中 R_{9a} 是 -S(O)₂(甲基)，R₆ 是氢和 R_{9b} 选自氢、-C(O)NH₂、-C(O)N(H)(甲基)、-C(O)O(甲基)、-S(O)₂(甲基)、-CH₂-C(O)O(甲基) 和 -C(O)R₁₀，其中 R₁₀ 是甲基、乙基、异丙基或未取代的环丙基；Y 是 -O-；R₃ 是氢；并且 R₅ 在每次出现时独立地选自甲基、乙基、异丙基、2- 甲基丙基、叔丁基、-R₈ 和 -CH₂-R₈，其中 R₈ 在每次出现时是选自下列的未取代的环：苯基、环丙基、环戊基、环己基、四氢呋喃基和四氢吡喃基。

[0119] 本发明的另一方面涉及式(I)化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或者他们的组合,其中Ar₃是

[0120]

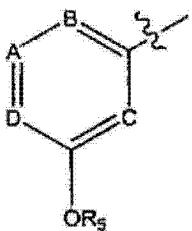


(d)

[0121] A、B、C 和 D 是 -C(R)- ;或者 A、B、C 和 D 中的 1 个或 2 个是 N 而其他的是 -C(R)- ;其中 R 选自氢、烷基、烯基、-CN、-NO₂、卤素、羟基、烷氧基、-NH₂、-N(H)(烷基)、-N(烷基)₂、-SH、-S(烷基)、-S(O)₂烷基、-S(O)₂OH、-S(O)₂O烷基、-C(O)OH、-C(O)O烷基、-C(O)H、卤代烷基、氰基烷基、硝基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基和卤代烷氧基烷基;Y 是 -O- 并且 R₁、R₅、Ar₁、Ar₂ 和 Z 如式(I)中所描述。优选地, A、B、C 和 D 是 -C(R)- ;或者 A、B、C 和 D 中的 1 个是 N 而其他的是 -C(R)- ;其中 R 选自氢、-I、-Br、-Cl 和 -F ;Y 是 -O- 并且 R₁、R₅、Ar₁、Ar₂ 和 Z 如式(I)中所描述。

[0122] 本发明的另一方面涉及式(I)化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或者他们的组合,其中Ar₃是

[0123]

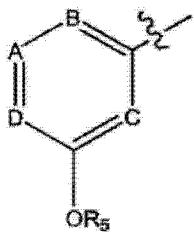


(d) ;

[0124] A、B、C 和 D 是 -C(R)- ;或者 A、B、C 和 D 中的 1 个或 2 个是 N 而其他的是 -C(R)- ;其中 R 选自氢、烷基、烯基、-CN、-NO₂、卤素、羟基、烷氧基、-NH₂、-N(H)(烷基)、-N(烷基)₂、-SH、-S(烷基)、-S(O)₂烷基、-S(O)₂OH、-S(O)₂O烷基、-C(O)OH、-C(O)O烷基、-C(O)H、卤代烷基、氰基烷基、硝基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基和卤代烷氧基烷基;Y 是 -O- ;Ar₁ 是苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、~~恶唑基~~、异~~恶唑基~~、1,3,4-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基或1,2,4-~~恶唑基~~；其各自独立地是未取代的或如式(I)中所描述被取代；和R₁、R₅、Ar₂和Z如式(I)中所描述。优选地, A、B、C 和 D 是 -C(R)- ;或者 A、B、C 和 D 中的 1 个是 N 而其他的是 -C(R)- ;其中 R 选自氢、-I、-Br、-Cl 和 -F ;Y 是 -O- ;Ar₁ 是苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基或1,3,4-噻二唑基；其各自独立地是未取代的或者被一个选自-I、-Br、-Cl和-F的取代基取代；和R₁、R₅、Ar₂和Z如式(I)中所描述。

[0125] 本发明的另一方面涉及式(I)化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或者他们的组合,其中Ar₃是

[0126]

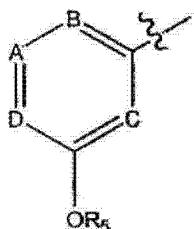


(d) ;

[0127] A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$ ；或者 A、B、C 和 D 中的 1 个或 2 个是 N 而其他的是 $-C(R)-$ ；其中 R 选自氢、烷基、烯基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤素、羟基、烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ (烷基)、 $-N(烷基)_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(烷基)$ 、 $-S(O)_2$ 烷基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2O$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ 烷基、 $-C(O)H$ 、卤代烷基、氰基烷基、硝基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基和卤代烷氧基烷基；Y 是 $-O-$ ； Ar_1 是噻唑基，其是未取代的或者被式 (I) 中描述的取代基取代；和 R_1 、 R_5 、 Ar_2 和 Z 如式 (I) 中所描述。优选地，A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$ ；或者 A、B、C 和 D 中的 1 个或 2 个是 N 而其他的是 $-C(R)-$ ；其中 R 选自氢、 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$ ；Y 是 $-O-$ ； Ar_1 是噻唑基，其是未取代的或者被一个选自 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$ 的取代基取代；和 R_1 、 R_5 、 Ar_2 和 Z 如式 (I) 中所描述。更尤其，A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$ ；或者 A、B、C 和 D 中的 1 个是 N 而其他的是 $-C(R)-$ ；其中 R 选自氢、 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$ ；Y 是 $-O-$ ； Ar_1 是噻唑基，其是未取代的或者被一个选自 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$ 的取代基取代；和 R_1 、 R_5 、 Ar_2 和 Z 如式 (I) 中所描述。

[0128] 本发明的另一方面涉及式 (I) 化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或者他们的组合，其中 Ar_3 是

[0129]



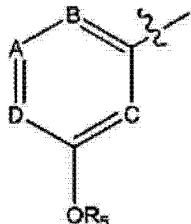
(d) ;

[0130] A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$ ；或者 A、B、C 和 D 中的 1 个或 2 个是 N 而其他的是 $-C(R)-$ ；其中 R 选自氢、烷基、烯基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤素、羟基、烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ (烷基)、 $-N(烷基)_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(烷基)$ 、 $-S(O)_2$ 烷基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2O$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ 烷基、 $-C(O)H$ 、卤代烷基、氰基烷基、硝基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基和卤代烷氧基烷基；Y 是 $-O-$ ； Ar_1 是苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、~~恶~~唑基、异~~恶~~唑基、1,3,4- 噻二唑基、1,2,4- 噻二唑基或 1,2,4- ~~恶~~二唑基；其各自独立地是未取代的或如式 (I) 中所描述被取代； Ar_2 是噻吩基、呋喃基、噻唑基、~~恶~~唑基、异~~恶~~唑基、1,3,4- 噻二唑基、1,2,4- 噻二唑基或 1,2,4- ~~恶~~二唑基；其各自独立地是未取代的或如式 (I) 中所描述被取代；并且 R_1 、 R_5 和 Z 如式 (I) 中所描述。尤其，A、B、C 和 D 是 $C(R)-$ ；或者 A、B、C 和 D 中的 1 个是 N 而其他的是 $-C(R)-$ ；其中 R 选自氢、 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$ ；Y 是 $-O-$ ； Ar_1 是苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基或 1,3,4- 噻二唑基；其各自独立地是未取代的或者被一个选自 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$ 的取代基取

代;Ar₂是噻吩基、噻唑基、异噻唑基、1,2,4-噻二唑基或1,2,4-恶二唑基,其各自是未取代的或者被一个C₁-C₆烷基取代;并且R₁、R₅和Z如式(I)中所描述。

[0131] 本发明的另一方面涉及式(I)化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或者他们的组合,其中Ar₃是

[0132]

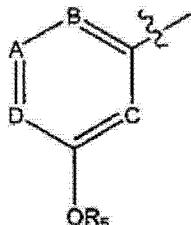


(d) ;

[0133] A、B、C 和 D 是 -C(R)-;或者 A、B、C 和 D 中的 1 个或 2 个是 N 而其他的是 -C(R)-;其中 R 选自氢、烷基、烯基、-CN、-NO₂、卤素、羟基、烷氧基、-NH₂、-N(H)(烷基)、-N(烷基)₂、-SH、-S(烷基)、-S(O)₂烷基、-S(O)₂OH、-S(O)₂O烷基、-C(O)OH、-C(O)O烷基、-C(O)H、卤代烷基、氰基烷基、硝基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基和卤代烷氧基烷基;Y 是 -O-;Ar₁是噻唑基,其是未取代的或者被式(I)中描述的取代基取代;Ar₂是异噻唑基未取代的或者被式(I)中描述的取代基取代;并且R₁、R₅和Z如式(I)中所描述。优选地,A、B、C 和 D 是 -C(R)-;或者 A、B、C 和 D 中的 1 个或 2 个是 N 而其他的是 -C(R)-;其中 R 选自氢、-I、-Br、-Cl 和 -F;Y 是 -O-;Ar₁是噻唑基,其是未取代的或者被一个选自-I、-Br、-Cl 和 -F 的取代基取代;Ar₂是异噻唑基未取代的或者被一个C₁-C₆烷基取代;并且R₁、R₅和Z如式(I)中所描述。更尤其,A、B、C 和 D 是 -C(R)-;或者 A、B、C 和 D 中的 1 个是 N 而其他的是 -C(R)-;其中 R 选自氢、-I、-Br、-Cl 和 -F;Y 是 -O-;Ar₁是噻唑基,其是未取代的或者被一个选自-I、-Br、-Cl 和 -F 的取代基取代;Ar₂是异噻唑基未取代的或者被一个选自甲基和乙基的取代基取代;并且R₁、R₅和Z如式(I)中所描述。

[0134] 本发明的另一方面涉及式(I)化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或者他们的组合,其中Ar₃是

[0135]



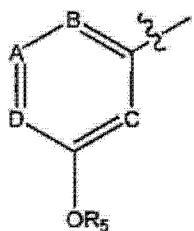
(d) ;

[0136] A、B、C 和 D 是 -C(R)-;或者 A、B、C 和 D 中的 1 个或 2 个是 N 而其他的是 -C(R)-;其中 R 选自氢、烷基、烯基、-CN、-NO₂、卤素、羟基、烷氧基、-NH₂、-N(H)(烷基)、-N(烷基)₂、-SH、-S(烷基)、-S(O)₂烷基、-S(O)₂OH、-S(O)₂O烷基、-C(O)OH、-C(O)O烷基、-C(O)H、卤代烷基、氰基烷基、硝基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基和卤代烷氧基烷基;Y 是 -O-;Ar₁是噻唑基,其是未取代的或者被式(I)中描述的取代基取代;Ar₂是1,2,4-恶二唑基,其是未

取代的或者被式(I)中描述的取代基取代;并且R₁、R₅和Z如式(I)中所描述。优选地,A、B、C和D是-C(R)-;或者A、B、C和D中的1个或2个是N而其他的是-C(R)-;其中R选自氢、-I、-Br、-Cl和-F;Y是-O-;Ar₁是噻唑基,其是未取代的或者被一个选自-I、-Br、-Cl和-F的取代基取代;Ar₂是1,2,4-噻二唑基,其是未取代的或被一个C₁-C₆烷基取代;并且R₁、R₅和Z如式(I)中所描述。更尤其,A、B、C和D是-C(R)-;或者A、B、C和D中的1个是N而其他的是-C(R)-;其中R选自氢、-I、-Br、-Cl和-F;Y是-O-;Ar₁是噻唑基,其是未取代的或者被一个选自-I、-Br、-Cl和-F的取代基取代;Ar₂是1,2,4-噻二唑基,其是未取代的或者被一个选自甲基和乙基的取代基取代;并且R₁、R₅和Z如式(I)中所描述。

[0137] 本发明的另一方面涉及式(I)化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或者他们的组合,其中Ar₃是

[0138]

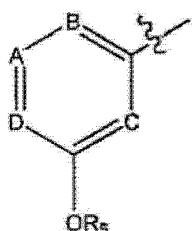


(d) ;

[0139] A、B、C和D是-C(R)-或A、B、C和D中的一个是N而其他的是-C(R)-;其中R选自氢、-I、-Br、-Cl和-F;Ar₁选自苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基和1,3,4-噻二唑基;其各自独立地是未取代的或者被一个选自-I、-Br、-Cl和-F的取代基取代;Ar₂选自噻吩基、噻唑基、异噻唑基、1,2,4-噻二唑基和1,2,4-恶二唑基;其各自独立地是未取代的或被一个C₁-C₆烷基取代;R₁选自C₁-C₆烷基和卤代烷基;Z选自-OR_{9a}和-NR₆R_{9b};其中R_{9a}是-S(O)₂(C₁-C₆烷基),R₆是氢,并且R_{9b}选自氢、-C(O)NH₂、-C(O)N(H)(C₁-C₆烷基)、-C(O)O(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-CH₂-C(O)O(C₁-C₆烷基)和-C(O)R₁₀,其中R₁₀是C₁-C₆烷基或未取代的C₁-C₆环烷基;Y是-O-;并且R₅选自C₁-C₆烷基、-R₈和-(C₁-C₆亚烷基)-R₈,其中R₈在每次出现时是选自下列的未取代的环:苯基、环丙基、环戊基、环己基、四氢呋喃基和四氢吡喃基。

[0140] 本发明的另一方面涉及式(I)化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或者他们的组合,其中Ar₃是

[0141]



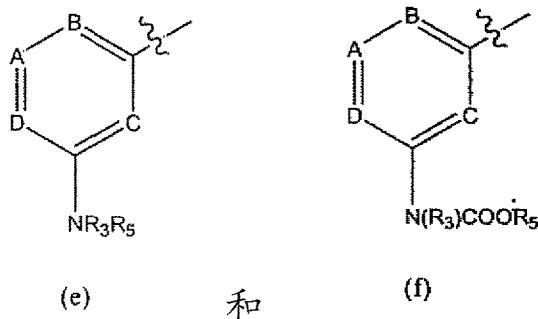
(d) ;

[0142] A、B、C和D是-C(R)-或A、B、C和D中的一个是N而其他的是-C(R)-;其中R选自氢、-I、-Br、-Cl和-F;Ar₁选自苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基和1,3,4-噻二唑基;

其各自独立地是未取代的或者被一个选自 -I、-Br、-Cl 和 -F 的取代基取代 ;Ar₂ 选自噻吩基、噻唑基、异噁唑基、1,2,4- 噻二唑基和 1,2,4- 悉尼二唑基 ; 其各自独立地是未取代的或者被一个选自甲基和乙基的取代基取代 ;R₁ 选自甲基和三氟甲基 ;Z 选自 -OR_{9a} 和 -NR₆R_{9b} ; 其中 R_{9a} 是 -S(O)₂(甲基) , R₆ 是氢, 并且 R_{9b} 选自氢、-C(O)NH₂ 、-C(O)N(H)(甲基) 、-C(O)O(甲基) 、-S(O)₂(甲基) 、-CH₂-C(O)O(甲基) 和 -C(O)R₁₀ 其中 R₁₀ 是甲基、乙基、异丙基或未取代的环丙基 ;Y 是 -O- 和 R₅ 选自甲基、乙基、异丙基、2- 甲基丙基、-R₈ 和 -CH₂-R₈, 其中 R₈ 在每次出现时是选自下列的未取代的环 : 苯基、环丙基、环戊基、环己基、四氢呋喃基和四氢吡喃基。

[0143] 本发明的另一方面涉及式 (I) 化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或者他们的组合, 其中 Ar₃ 选自下式

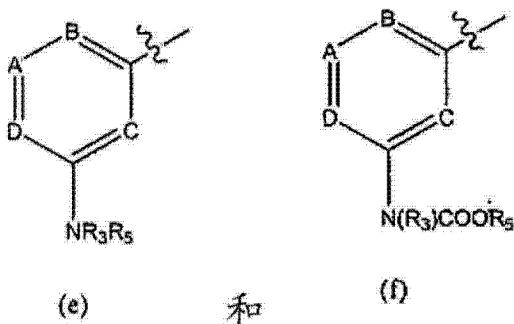
[0144]



[0145] A、B、C 和 D 是 -C(R)- ; 或者 A、B、C 和 D 中的 1 个或 2 个是 N 而其他的是 -C(R)- ; 其中 R 选自氢、烷基、烯基、-CN、-NO₂、卤素、羟基、烷氧基、-NH₂、-N(H)(烷基) 、-N(烷基)₂ 、-SH 、-S(烷基) 、-S(O)₂ 烷基、-S(O)₂OH 、-S(O)₂O 烷基、-C(O)OH 、-C(O)O 烷基、-C(O)H 、卤代烷基、氰基烷基、硝基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基和卤代烷氧基烷基 ;Y 是 -O- 并且 R₁ 、R₃ 、R₅ 、Ar₁ 、Ar₂ 和 Z 如式 (I) 中所描述。优选地, A、B、C 和 D 是 -C(R)- ; 或者 A、B、C 和 D 中的 1 个是 N 而其他的是 -C(R)- ; 其中 R 选自氢、-I 、-Br 、-Cl 和 -F ;Y 是 -O- 并且 R₁ 、R₃ 、R₅ 、Ar₁ 、Ar₂ 和 Z 如式 (I) 中所描述。

[0146] 本发明的另一方面涉及式 (I) 化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或者他们的组合, 其中 Ar₃ 选自

[0147]

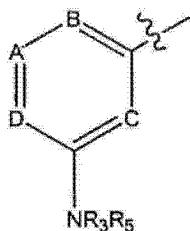


[0148] A、B、C 和 D 是 C(R)- ; 或者 A、B、C 和 D 中的 1 个或 2 个是 N 而其他的是 -C(R)- ; 其中 R 选自氢、烷基、烯基、-CN、-NO₂、卤素、羟基、烷氧基、-NH₂、-N(H)(烷基) 、-N(烷基)₂ 、-SH 、-S(烷基) 、-S(O)₂ 烷基、-S(O)₂OH 、-S(O)₂O 烷基、-C(O)OH 、-C(O)O 烷基、-C(O)H 、卤代烷基、氰基烷基、硝基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基和卤代烷氧基烷基 ;Y 是 -O- ;Ar₁ 是

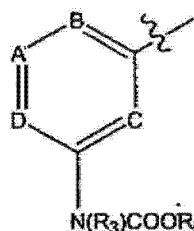
苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基或1,2,4-噁二唑基；其各自独立地是未取代的或如式(I)中所描述被取代；和R₁、R₃、R₅、Ar₂和Z如式(I)中所描述。优选地，A、B、C和D是-C(R)-；或者A、B、C和D中的1个是N而其他的是-C(R)-；其中R选自氢、-I、-Br、-Cl和-F；Y是-O-；Ar₁是苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基或1,3,4-噁二唑基；其各自独立地是未取代的或者被一个选自-I、-Br、-Cl和-F的取代基取代；和R₁、R₃、R₅、Ar₂和Z如式(I)中所描述。

[0149] 本发明的另一方面涉及式(I)化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或者他们的组合，其中Ar₃选自

[0150]



(e)



和

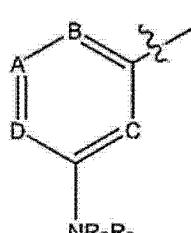
(f)

；

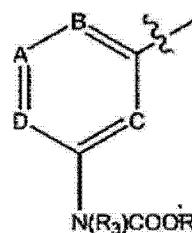
[0151] A、B、C和D是-C(R)-；或者A、B、C和D中的1个或2个是N而其他的是-C(R)-；其中R选自氢、烷基、烯基、-CN、-NO₂、卤素、羟基、烷氧基、-NH₂、-N(H)(烷基)、-N(烷基)₂、-SH、-S(烷基)、-S(O)₂烷基、-S(O)₂OH、-S(O)₂O烷基、-C(O)OH、-C(O)O烷基、-C(O)H、卤代烷基、氰基烷基、硝基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基和卤代烷氧基烷基；Y是-O-；Ar₁是噁唑基，其是未取代的或者被式(I)中描述的取代基取代；和R₁、R₃、R₅、Ar₂和Z如式(I)中所描述。优选地，A、B、C和D是-C(R)-；或者A、B、C和D中的1个或2个是N而其他的是-C(R)-；其中R选自氢、-I、-Br、-Cl和-F；Y是-O-；Ar₁是噁唑基，其是未取代的或者被一个选自-I、-Br、-Cl和-F的取代基取代；和R₁、R₃、R₅、Ar₂和Z如式(I)中所描述。尤其，A、B、C和D是-C(R)-；或者A、B、C和D中的1个是N而其他的是-C(R)-；其中R选自氢、-I、-Br、-Cl和-F；Y是-O-；Ar₁是噁唑基，其是未取代的或者被一个选自-I、-Br、-Cl和-F的取代基取代；和R₁、R₃、R₅、Ar₂和Z如式(I)中所描述。

[0152] 本发明的另一方面涉及式(I)化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或者他们的组合，其中Ar₃选自

[0153]



(e)



和

(f)

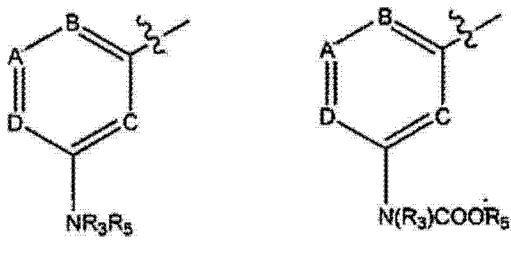
；

[0154] A、B、C和D是-C(R)-；或者A、B、C和D中的1个或2个是N而其他的是-C(R)-；其中R选自氢、烷基、烯基、-CN、-NO₂、卤素、羟基、烷氧基、-NH₂、-N(H)(烷基)、-N(烷

基)₂、-SH、-S(烷基)、-S(O)₂烷基、-S(O)₂OH、-S(O)₂O烷基、-C(O)OH、-C(O)O烷基、-C(O)H、卤代烷基、氰基烷基、硝基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基和卤代烷氧基烷基；Y是-O-；Ar₁是苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、恶唑基、异恶唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基或1,2,4-恶二唑基；其各自独立地是未取代的或如式(I)中所描述被取代；Ar₂是噻吩基、呋喃基、噻唑基、恶唑基、异恶唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基或1,2,4-恶二唑基；其各自独立地是未取代的或如式(I)中所描述被取代；并且R₁、R₃、R₅和Z如式(I)中所描述。尤其，A、B、C和D是-C(R)-；或者A、B、C和D中的1个是N而其他的是-C(R)-；其中R选自氢、-I、-Br、-Cl和-F；Y是-O-；Ar₁是苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基或1,3,4-噻二唑基；其各自独立地是未取代的或者被一个选自-I、-Br、-Cl和-F的取代基取代；Ar₂是噻吩基、噻唑基、恶唑基、异恶唑基、1,2,4-噻二唑基或1,2,4-恶二唑基，其各自是未取代的或被一个C₁-C₆烷基取代；并且R₁、R₃、R₅和Z如式(I)中所描述。

[0155] 本发明的另一方面涉及式(I)化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或者他们的组合，其中Ar₃选自

[0156]

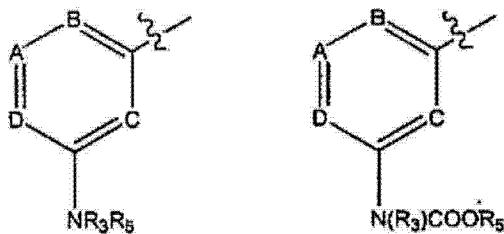


(e) 和 (f) ；

[0157] A、B、C和D是-C(R)-；或者A、B、C和D中的1个或2个是N而其他的是-C(R)-；其中R选自氢、烷基、烯基、-CN、-NO₂、卤素、羟基、烷氧基、-NH₂、-N(H)(烷基)、-N(烷基)₂、-SH、-S(烷基)、-S(O)₂烷基、-S(O)₂OH、-S(O)₂O烷基、-C(O)OH、-C(O)O烷基、-C(O)H、卤代烷基、氰基烷基、硝基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基和卤代烷氧基烷基；Y是-O-；Ar₁是噻唑基，其是未取代的或者被式(I)中描述的取代基取代；Ar₂是异恶唑基未取代的或者被式(I)中描述的取代基取代；并且R₁、R₃、R₅和Z如式(I)中所描述。优选地，A、B、C和D是-C(R)-；或者A、B、C和D中的1个或2个是N而其他的是-C(R)-；其中R选自氢、-I、-Br、-Cl和-F；Y是-O-；Ar₁是噻唑基，其是未取代的或者被一个选自-I、-Br、-Cl和-F的取代基取代；Ar₂是异恶唑基未取代的或被一个C₁-C₆烷基取代；并且R₁、R₃、R₅和Z如式(I)中所描述。更尤其，A、B、C和D是-C(R)-；或者A、B、C和D中的1个是N而其他的是-C(R)-；其中R选自氢、-I、-Br、-Cl和-F；Y是-O-；Ar₁是噻唑基，其是未取代的或者被一个选自-I、-Br、-Cl和-F的取代基取代；Ar₂是异恶唑基未取代的或者被一个选自甲基和乙基的取代基取代；并且R₁、R₃、R₅和Z如式(I)中所描述。

[0158] 本发明的另一方面涉及式(I)化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或者他们的组合，其中Ar₃选自

[0159]

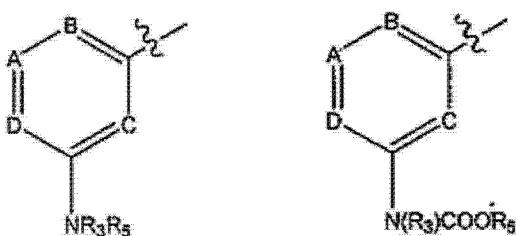


(e) 和 (f) ;

[0160] A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$;或者 A、B、C 和 D 中的 1 个或 2 个是 N 而其他的是 $-C(R)-$;其中 R 选自氢、烷基、烯基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤素、羟基、烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ (烷基) 、 $-N(烷基)_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(烷基)$ 、 $-S(O)_2$ 烷基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2O$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ 烷基、 $-C(O)H$ 、卤代烷基、氰基烷基、硝基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基和卤代烷氧基烷基 ;Y 是 $-O-$;Ar₁ 是噻唑基, 其是未取代的或者被式 (I) 中描述的取代基取代 ;Ar₂ 是 1,2,4- 噻二唑基, 其是未取代的或者被式 (I) 中描述的取代基取代 ;并且 R₁、R₃、R₅ 和 Z 如式 (I) 中所描述。优选地, A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$;或者 A、B、C 和 D 中的 1 个或 2 个是 N 而其他的是 $-C(R)-$;其中 R 选自氢、-I、-Br、-Cl 和 -F ;Y 是 $-O-$;Ar₁ 是噻唑基, 其是未取代的或者被一个选自 -I、-Br、-Cl 和 -F 的取代基取代 ;Ar₂ 是 1,2,4- 噻二唑基, 其是未取代的或被一个选自 C₁-C₆ 烷基取代 ;并且 R₁、R₃、R₅ 和 Z 如式 (I) 中所描述。更尤其, A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$;或者 A、B、C 和 D 中的 1 个是 N 而其他的是 $-C(R)-$;其中 R 选自氢、-I、-Br、-Cl 和 -F ;Y 是 $-O-$;Ar₁ 是噻唑基, 其是未取代的或者被一个选自 -I、-Br、-Cl 和 -F 的取代基取代 ;Ar₂ 是 1,2,4- 噻二唑基, 其是未取代的或者被一个选自甲基和乙基的取代基取代 ;并且 R₁、R₃、R₅ 和 Z 如式 (I) 中所描述。

[0161] 本发明的另一方面涉及式 (I) 化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或者他们的组合, 其中 Ar₃ 选自下式

[0162]



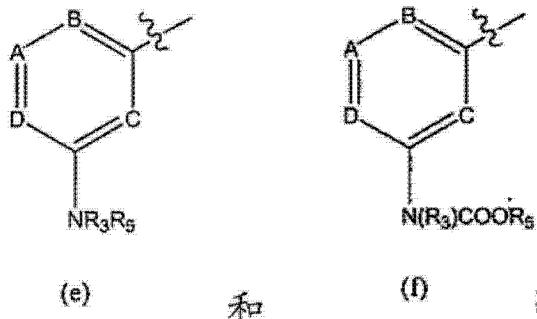
(e) 和 (f) ;

[0163] A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$ 或 A、B、C 和 D 中的一个是 N 而其他的是 $-C(R)-$;其中 R 选自氢、-I、-Br、-Cl 和 -F ;Ar₁ 选自苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基和 1,3,4- 噻二唑基 ;其各自独立地是未取代的或者被一个选自 -I、-Br、-Cl 和 -F 的取代基取代 ;Ar₂ 选自噻吩基、噻唑基、异噻唑基、1,2,4- 噻二唑基和 1,2,4- 噻二唑基 ;其各自独立地是未取代的或被一个 C₁-C₆ 烷基取代 ;R₁ 选自 C₁-C₆ 烷基和卤代烷基 ;Z 选自 $-OR_{9a}$ 和 $-NR_6R_{9b}$;其中 R_{9a} 是 $-S(O)_2(C_1-C_6$ 烷基), R₆ 是氢, 并且 R_{9b} 选自氢、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)$ (C₁-C₆ 烷基) 、 $-C(O)O(C_1-C_6$ 烷基) 、 $-S(O)_2(C_1-C_6$ 烷基) 、 $-CH_2-C(O)O(C_1-C_6$ 烷基) 和 $-C(O)R_{10}$, 其中 R₁₀ 是 C₁-C₆ 烷基或未取代的 C₁-C₆ 环烷基 ;Y 是 $-O-$;R₃ 是氢 ;并且 R₅ 在每次出现时独立地选自 C₁-C₉ 烷

基、 $-R_8$ 和 $-(C_1-C_6\text{ 亚烷基})-R_8$, 其中 R_8 在每次出现时是选自下列的未取代的环: 苯基、环丙基、环戊基、环己基、四氢呋喃基和四氢吡喃基。

[0164] 本发明的另一方面涉及式(I)化合物或者其可药用盐、前药、前药的盐或者他们的组合, 其中 Ar_3 选自下式

[0165]



[0166] A、B、C 和 D 是 $-C(R)-$ 或 A、B、C 和 D 中的一个是 N 而其他的是 $-C(R)-$; 其中 R 选自氢、 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$; Ar_1 选自苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基和 1,3,4- 噻二唑基; 其各自独立地是未取代的或者被一个选自 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 和 $-F$ 的取代基取代; Ar_2 选自噻吩基、噻唑基、异噻唑基、1,2,4- 噻二唑基和 1,2,4- 异噻唑基; 其各自独立地是未取代的或者被一个选自甲基和乙基的取代基取代; R_1 选自甲基和三氟甲基; Z 选自 $-OR_{9a}$ 和 $-NR_6R_{9b}$; 其中 R_{9a} 是 $-S(O)_2$ (甲基), R_6 是氢, 并且 R_{9b} 选自氢、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)$ (甲基)、 $-C(O)O$ (甲基)、 $-S(O)_2$ (甲基)、 $-CH_2-C(O)O$ (甲基) 和 $-C(O)R_{10}$, 其中 R_{10} 是甲基、乙基、异丙基或未取代的环丙基; Y 是 $-O-$; R_3 是氢; 并且 R_5 在每次出现时独立地选自甲基、乙基、异丙基、2- 甲基丙基、叔丁基、 $-R_8$ 和 $-CH_2-R_8$, 其中 R_8 在每次出现时是选自下列的未取代的环: 苯基、环丙基、环戊基、环己基、四氢呋喃基和四氢吡喃基。

[0167] 具有式(I)的本发明的例示性化合物包括但不限于,

[0168] N-(1-{3-[2-(4- 异丙氧基苯氧基)-1,3- 噻唑-5- 基] 异噻唑-5- 基} 乙基) 乙酰胺;

[0169] N-(1-{5-[2-(4- 苯氧基苯氧基)-1,3- 噻唑-5- 基] 噻吩-2- 基} 乙基) 脲;

[0170] N-(1-{5-[2-(4- 异丙氧基苯氧基)-1,3- 噻唑-5- 基] 噻吩-2- 基} 乙基) 乙酰胺;

[0171] N-{1-[2' -(4- 异丙氧基苯氧基)-2,5' - 联-1,3- 噻唑-5- 基] 乙基} 乙酰胺;

[0172] N-(2,2,2- 三氟-1-{5-[2-(4- 异丙氧基苯氧基)-1,3- 噻唑-5- 基] 噻吩-2- 基} 乙基) 脲;

[0173] N-(1-{3-[2-(4- 异丙氧基苯氧基)-1,3- 噻唑-5- 基] 异噻唑-5- 基} 乙基) 丙酰胺;

[0174] N-(1-{3-[2-(4- 异丙氧基苯氧基)-1,3- 噻唑-5- 基] 异噻唑-5- 基} 乙基) 脲;

[0175] N-(1-{3-[2-(4- 异丙氧基苯氧基)-1,3- 噻唑-5- 基] 异噻唑-5- 基} 乙基)-N' - 甲基脲;

[0176] N-(1-{3-[2-(2- 氯-4- 异丁氧基苯氧基)-1,3- 噻唑-5- 基] 异噻唑-5- 基} 乙基) 环丙烷甲酰胺;

- [0177] N-(1-{3-[2-(2-氯-4-异丁氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基)-2-甲基丙酰胺；
- [0178] N-(1-{3-[2-(2-氯-4-异丁氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基)乙酰胺；
- [0179] N-(1-{3-[2-(2-氯-4-异丁氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基)丙酰胺；
- [0180] 1-{3-[2-(2-氯-4-异丁氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基氨基甲酸甲酯；
- [0181] N-(1-{3-[2-(2-氯-4-异丁氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基)-N'-甲基脲；
- [0182] N-((1R)-1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基)乙酰胺；
- [0183] N-((1S)-1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基)乙酰胺；
- [0184] N-(1-{3-[4-(4-异丙氧基苯氧基)苯基]异噻唑-5-基}乙基)乙酰胺；
- [0185] N-(1-{3-[2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基)乙酰胺；
- [0186] 1-{3-[2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基氨基甲酸甲酯；
- [0187] N-(1-{3-[2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基)-2-甲基丙酰胺；
- [0188] N-(1-{3-[2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基)环丙烷甲酰胺；
- [0189] 1-{3-[4-(4-异丙氧基苯氧基)苯基]异噻唑-5-基}乙基氨基甲酸甲酯；
- [0190] N-(1-{3-[4-(4-异丙氧基苯氧基)苯基]异噻唑-5-基}乙基)脲；
- [0191] N-(1-{5-[5-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3,4-噻二唑-2-基]噻吩-2-基}乙基)乙酰胺；
- [0192] N-(1-{3-[2-(2-氯-4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基)乙酰胺；
- [0193] 1-{3-[2-(2-氯-4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基氨基甲酸甲酯；
- [0194] N-(1-{3-[2-(2-氯-4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基)-2-甲基丙酰胺；
- [0195] N-(1-{3-[2-(2-氯-4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基)环丙烷甲酰胺；
- [0196] N-[1-(3-{2-(2-氯-4-(环丙基甲氧基)苯氧基)-1,3-噻唑-5-基}异噻唑-5-基]乙基]乙酰胺；

- [0197] 1-(3-{2-[2-氯-4-(环丙基甲氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异噻唑-5-基)乙基氨基甲酸甲酯；
- [0198] N-[1-(3-{2-[2-氯-4-(环丙基甲氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异噻唑-5-基)乙基]-N'-甲基脲；
- [0199] N-(1-{5-[5-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3,4-噻二唑-2-基]噻吩-2-基}乙基)-N'-甲基脲；
- [0200] N-(1-{3-[2-(2-氯-4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基}异噻唑-5-基}乙基)脲；
- [0201] N-(1-{3-[2-(2-氯-4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基}异噻唑-5-基}乙基)-N'-甲基脲；
- [0202] N-[1-(3-{2-[2-氯-4-(四氢呋喃-3-基甲氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异噻唑-5-基)乙基]乙酰胺；
- [0203] N-[1-(3-{2-[2-氯-4-(四氢呋喃-3-基氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异噻唑-5-基)乙基]乙酰胺；
- [0204] N-(1-{3-[2-(2-氯-4-乙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基}异噻唑-5-基}乙基)乙酰胺；
- [0205] N-(1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-噻二唑-5-基}乙基)乙酰胺；
- [0206] N-(1-{3-[5-(4-异丙氧基苯氧基)噻吩-2-基}异噻唑-5-基}乙基)乙酰胺；
- [0207] N-(1-{3-[5-(4-异丙氧基苯氧基)-2-呋喃基}异噻唑-5-基}乙基)乙酰胺；
- [0208] N-(1-{3-[5-(4-异丙氧基苯氧基)-2-呋喃基}异噻唑-5-基}乙基)-N'-甲基脲；
- [0209] N-[1-(3-{2-[2-氯-4-(环己基氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异噻唑-5-基)乙基]乙酰胺；
- [0210] N-[1-(3-{2-[2-氯-4-(环戊基氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异噻唑-5-基)乙基]乙酰胺；
- [0211] N-[1-(3-{2-[2-氯-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异噻唑-5-基)乙基]乙酰胺；
- [0212] N-[1-(3-{2-[4-(环丙基甲氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异噻唑-5-基)乙基]乙酰胺；
- [0213] 1-(3-{2-[4-(环丙基甲氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异噻唑-5-基)乙基氨基甲酸甲酯；
- [0214] N-[1-(3-{2-[4-(环丙基甲氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异噻唑-5-基)乙基]脲；
- [0215] N-[1-(3-{2-[4-(环丙基甲氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异噻唑-5-基)乙基]-N'-甲基脲；
- [0216] N-[1-(3-{2-[4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异噻唑-5-基)乙基]乙酰胺；

唑-5-基)乙基]乙酰胺;

[0217] N-[1-(3-{2-[4-(四氢呋喃-3-基氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异恶唑-5-基)乙基]乙酰胺;

[0218] N-[1-(3-{2-[4-(环己基氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异恶唑-5-基)乙基]乙酰胺;

[0219] N-[1-(3-{2-[4-(环戊基氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异恶唑-5-基)乙基]乙酰胺;

[0220] N-(1-{3-[4-氯-2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基}异恶唑-5-基)乙基]乙酰胺;

[0221] N-(1-{3-[4-氯-2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基}异恶唑-5-基)乙基)-N'-甲基脲;

[0222] 1-{3-[4-氯-2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基}异恶唑-5-基)乙基氨基甲酸甲酯;

[0223] N-(1-{3-[4-氯-2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基}异恶唑-5-基)乙基)脲;

[0224] 1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-恶二唑-5-基}乙基氨基甲酸甲酯;

[0225] N-(1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-恶二唑-5-基}乙基)-N'-甲基脲;

[0226] N-(1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-恶二唑-5-基}乙基)脲;

[0227] N-[1-(3-{2-[(6-异丙氧基吡啶-3-基)氧基]-1,3-噻唑-5-基}异恶唑-5-基)乙基]乙酰胺;

[0228] N-[1-(3-{4-[(5-异丙氧基吡啶-2-基)氧基]苯基}异恶唑-5-基)乙基]乙酰胺;

[0229] N-(1-{3-[6-(4-异丙氧基苯氧基)吡啶-3-基}异恶唑-5-基)乙基]乙酰胺;

[0230] 1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-恶二唑-5-基}乙胺;

[0231] N-(1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-恶二唑-5-基}乙基)环丙烷甲酰胺;

[0232] N-(1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-恶二唑-5-基}乙基)甲磺酰胺;

[0233] N-(1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-恶二唑-5-基}乙基)-2-甲基丙酰胺;

[0234] N-[1-(3-{2-[(6-异丙氧基吡啶-3-基)氧基]-1,3-噻唑-5-基}-1,2,4-恶二唑-5-基)乙基]乙酰胺;

[0235] N-[1-(3-{6-[(6-异丙氧基吡啶-3-基)氧基]吡啶-3-基}异恶唑-5-基)乙

基]乙酰胺；

[0236] N-[1-(3-{6-[(6-异丙氧基吡啶-3-基) 氧基] 吡啶-3-基} 异噁唑-5-基) 乙基] 脲；

[0237] N-[1-(3-{6-[(6-异丙氧基吡啶-3-基) 氧基] 吡啶-3-基} 异噁唑-5-基) 乙基]-N'-甲基脲；

[0238] 1-(3-{6-[(6-异丙氧基吡啶-3-基) 氧基] 吡啶-3-基} 异噁唑-5-基) 乙基氨基甲酸甲酯；

[0239] 1-(3-{2-[(6-异丙氧基吡啶-3-基) 氧基]-1,3-噁唑-5-基}-1,2,4-噁二唑-5-基) 乙基氨基甲酸甲酯；

[0240] N-[1-(3-{2-[(6-异丙氧基吡啶-3-基) 氧基]-1,3-噁唑-5-基}-1,2,4-噁二唑-5-基) 乙基] 脲；

[0241] N-[1-(3-{2-[(6-异丙氧基吡啶-3-基) 氧基]-1,3-噁唑-5-基}-1,2,4-噁二唑-5-基) 乙基]-N'-甲基脲；

[0242] 甲磺酸1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噁唑-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}乙基酯；

[0243] N-(1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噁唑-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基} 乙基)乙酰胺；

[0244] 1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噁唑-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基} 乙基氨基甲酸甲酯；

[0245] [(1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噁唑-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基} 乙基) 氨基] 乙酸甲酯；

[0246] N-(1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噁唑-5-基]-4-甲基异噁唑-5-基} 乙基)乙酰胺；

[0247] N-(1-{4-乙基-3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噁唑-5-基] 异噁唑-5-基} 乙基)乙酰胺；

[0248] N-[1-(3-{2-[4-(异丙基氨基)苯氧基]-1,3-噁唑-5-基} 异噁唑-5-基) 乙基]乙酰胺；

[0249] N-{1-[3-(2-{4-[(环丙基甲基)氨基]苯氧基}-1,3-噁唑-5-基) 异噁唑-5-基] 乙基} 乙酰胺；

[0250] N-[1-(3-{2-[4-(异丁基氨基)苯氧基]-1,3-噁唑-5-基} 异噁唑-5-基) 乙基]乙酰胺；

[0251] N-{1-[3-(2-{3-氯-4-[(环丙基甲基)氨基]苯氧基}-1,3-噁唑-5-基) 异噁唑-5-基] 乙基} 乙酰胺；

[0252] 4-[(5-{5-[1-(乙酰基氨基)乙基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-1,3-噁唑-2-基) 氧基] 苯基氨基甲酸叔丁酯；

[0253] N-[1-(3-{2-[4-(异丁基氨基)苯氧基]-1,3-噁唑-5-基}-1,2,4-噁二唑-5-基) 乙基]乙酰胺；

- [0254] 4-[5-{1-(乙酰基氨基)乙基}-1,2,4-噁二唑-3-基]-1,3-噁唑-2-基)氧基]-2-氯苯基氨基甲酸叔丁酯；
- [0255] N-[1-[3-(2-{3-氯-4-[（环丙基甲基）氨基]苯氧基}-1,3-噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基]乙酰胺；
- [0256] N-[1-(3-{2-[3-氯-4-(异丁基氨基)苯氧基]-1,3-噁唑-5-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]乙酰胺；
- [0257] N-[1-(3-{2-[3-氯-4-(异丙基氨基)苯氧基]-1,3-噁唑-5-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]乙酰胺；
- [0258] N-[1-(3-{2-[4-(异丙基氨基)苯氧基]-1,3-噁唑-5-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]乙酰胺；
- [0259] 4-[5-{1-(乙酰基氨基)乙基}-1,2,4-噁二唑-3-基]-1,3-噁唑-2-基)氧基]-3-氯苯基氨基甲酸叔丁酯；
- [0260] N-[1-(3-{2-[2-氯-4-(异丙基氨基)苯氧基]-1,3-噁唑-5-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]乙酰胺；
- [0261] N-[1-[3-(2-{2-氯-4-[（环丙基甲基）氨基]苯氧基}-1,3-噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基]乙酰胺；
- [0262] N-[1-(3-{2-[2-氯-4-(异丁基氨基)苯氧基]-1,3-噁唑-5-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]乙酰胺；
- [0263] N-[1-(3-{2-[4-(苄基氨基)-2-氯苯氧基]-1,3-噁唑-5-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]乙酰胺；
- [0264] N-[1-(3-{2-[3-(异丁基氨基)苯氧基]-1,3-噁唑-5-基}异噁唑-5-基)乙基]乙酰胺；
- [0265] N-[1-[3-(2-{3-[（环丙基甲基）氨基]苯氧基}-1,3-噁唑-5-基)异噁唑-5-基]乙基]乙酰胺；
- [0266] N-[1-(3-{2-[3-(异丙基氨基)苯氧基]-1,3-噁唑-5-基}异噁唑-5-基)乙基]乙酰胺；
- [0267] N-[1-(3-{2-[3-(异丙基氨基)苯氧基]-1,3-噁唑-5-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]乙酰胺；
- [0268] N-[1-[3-(2-{3-[（环丙基甲基）氨基]苯氧基}-1,3-噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基]乙酰胺；和
- [0269] N-[1-(3-{2-[3-(异丁基氨基)苯氧基]-1,3-噁唑-5-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]乙酰胺；或者其可药用盐、前药、前药的盐或他们的组合。
- [0270] 不对称中心可以存在于本化合物中。化合物的各个立体异构体是通过手性起始原料的合成制得，或通过制备外消旋混合物并通过转化成非对映异构体的混合物，然后分离或重结晶、色谱技术或通过手性色谱柱的直接分离对映异构体而分离制得。具有特定立体化学的起始原料是商业上可获得的或者是通过本文所述方法制得的并通过本领域已知技术拆分。
- [0271] 几何异构体可以存在本发明化合物中。本发明包括由围绕碳-碳双键、环烷基或

杂环烷基的取代基的排列而产生的各种几何异构体及其混合物。围绕碳 - 碳双键的取代基被指定为 Z 或 E 构型, 围绕环烷基或杂环烷基的取代基被指定为顺式或反式构型。

[0272] 本发明还提供了药物组合物, 其包含治疗有效量的式 (I) 的化合物以及可药用载体。组合物含有与一种或多种无毒性可药用载体一起配制的本发明的化合物。药用组合物可以配制成固体或液体形式用于口服给药、胃肠外注射、或直肠给药。

[0273] 如本文所用的术语“治疗学可接受的载体”指的是无毒性的、固体、半固体或液体填充剂、稀释剂、包封材料或任何类型的配制辅料。治疗学适宜的赋形剂的实例包括糖类; 纤维素及其衍生物; 油类; 二醇类; 溶液类; 缓冲剂、着色剂、释放剂、包衣料、甜味剂、芳香剂和香料; 等等。这些治疗组合物可以胃肠外、脑池内、口服、直肠或腹膜内给药。

[0274] 本发明化合物口服给药的液体剂型包含所述化合物的制剂, 如乳液、微乳、溶液、混悬剂、糖浆和酏剂。除了化合物之外, 液体剂型可以含有稀释剂和 / 或增溶剂或乳化剂。除了惰性稀释剂之外, 口服组合物可以包括湿润剂、乳化剂、甜味剂、矫味剂和香料。本化合物的可注射的制剂包含无菌的、可注射的、水性和油状的溶液、混悬液或乳液, 其中任何一种可以任选与胃肠外适合的稀释剂、分散剂、湿润剂或助悬剂配制。这些可注射制剂可以是通过截留细菌的过滤器的过滤或通过与溶解或分散于可注射介质中的灭菌剂配制来灭菌的。

[0275] 本发明的化合物对 ACC 的抑制, 可以通过使用具有不良水溶性的晶体或非晶形物质的液体的混悬液来延迟。化合物的吸收速率取决于其溶解速率, 而溶解速率又取决于其结晶度。胃肠外给药的化合物的延迟吸收可以通过将化合物溶解或悬浮在油中来实现。化合物的可注射的储库 (depot) 形式也可以是通过在生物可降解聚合物中将化合物微囊化来制得。根据化合物与聚合物的比例及所用聚合物的性质, 可以控制释放速率。储库可注射制剂也是通过在与身体组织相匹配的脂质体或微乳中诱俘化合物制得。

[0276] 口服给药本发明化合物的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒。以这种形式, 化合物是与至少一种惰性、治疗上适合的赋形剂如载体、填充剂、膨胀剂、崩解剂、溶解阻滞剂、湿润剂、吸收剂或润滑剂混合。对于胶囊、片剂和丸剂, 赋形剂还可以包含缓冲剂。用于直肠给药的栓剂可以通过混合化合物与适合的非刺激性赋形剂制得, 所述赋形剂在常温下是固体但是在直肠中是液体。

[0277] 本化合物可以采用以上讨论的一种或多种赋形剂微包封的。片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以采用包衣和壳如肠溶衣和释放控制制得。在这些形式中, 化合物可以是与至少一种惰性稀释剂 混合, 并可以任选包含压片润滑剂及助剂。胶囊还可以任选含有延迟化合物在肠道期望部位的释放的乳浊剂。

[0278] 透皮贴片具有提供受控释放本发明化合物至身体的另外的优点。这样的剂型是通过把化合物溶解或分散于适合介质中制得。吸收增强剂也可以用于增加化合物穿过皮肤的流量, 吸收速率可以通过提供速率控制膜控制或者通过把化合物分散于聚合物基质或凝胶中控制。

[0279] 本发明的化合物可以衍生自无机酸或有机酸的可药用盐、酯或酰胺的形式使用。如本文所用的术语“可药用盐、酯和酰胺”包括式 (I) 化合物的盐、两性离子、酯和酰胺, 在合理医学判断的范围内其是适用于接触人和低级动物的组织, 没有产生不当的毒性、刺激、过敏性反应等等, 相当于合理的利益 / 风险比, 并且对于其期望的用途是有效的。

[0280] 可药用盐是本领域众所周知的。盐可以是在化合物的最终分离和纯化期间制得，或者化合物的氨基与适合的酸反应分别制得。代表性的盐包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、甲酸盐、羟乙基磺酸盐、延胡索酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、草酸盐、马来酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、谷氨酸盐、对甲苯磺酸盐、十一碳酸盐、盐酸、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等等。化合物的氨基也可以用烷基氯化物、溴化物和碘化物如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、月桂基、肉豆蔻基、硬脂基等等季铵化。本发明包括在式(I)的氮上形成的药学上适合的盐。

[0281] 碱加成盐可以在本发明化合物最终分离和纯化过程中，通过羧基与适宜的碱如金属阳离子如锂、钠、钾、钙、镁或铝的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐，或有机伯胺、仲胺或叔胺的反应来制得。衍生自甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、二环己胺、普鲁卡因、二苄胺、N,N-二苄基苯乙胺、1-二苯羟甲胺及N,N'-二苄基乙二胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶、哌嗪等的季胺盐，包括本发明的范围之内。

[0282] 本文所用术语“可药用酯”指的是本发明化合物的酯类，其在体内水解，并包括在人体内易于分解留下母体化合物或其盐的那些。本发明的可药用无毒酯类的实例包括C₁-C₆烷基酯类及C₅-C₇环烷基酯类，尽管C₁-C₄烷基酯类是优选的。式(I)化合物的酯类可以根据常规方法制得。通过将含羟基的化合物与酸和烷基羧酸如乙酸，或者与酸和芳基羧酸如苯甲酸反应，可以将药用酯类附加在羟基上。在化合物含有羧酸基团的情形下，可药用酯类是由含羧酸基团的化合物通过化合物与碱如三乙胺和烷基卤、烷基三氟甲磺酸酯，例如与甲基碘、苄基碘、环戊基碘的反应制得。其也可以是通过化合物与酸如盐酸和烷基羧酸如乙酸，或者与酸和芳基羧酸如苯甲酸的反应制得。

[0283] 本文所用术语“可药用酰胺”指的是本发明衍生自氨、C₁-C₆烷基伯胺及C₁-C₆二烷基仲胺的无毒酰胺。在仲胺的情况下，胺也可以是含有一个氮原子的5或6元杂环的形式。衍生自氨、C₁-C₃烷基伯酰胺及C₁-C₂二烷基仲酰胺的酰胺是优选的。式(I)的化合物的酰胺可以根据常规方法制得。可药用酰胺可以由含伯胺或仲胺基团的化合物通过含氨基的化合物与烷基酸酐、芳基酸酐、酰卤或芳酰基卤的反应制得。在含羧酸基团的化合物的情形下，可药用酯类是由含羧酸基团的化合物通过化合物与碱如三乙胺、脱水剂如二环己基碳化二亚胺或羰基二咪唑及烷基、二烷基胺，例如与甲胺、二乙胺、哌啶的反应制得。其也可以通过化合物与酸如硫酸和烷基羧酸如乙酸，或者与酸和芳基羧酸如苯甲酸在脱水条件下加入分子筛的反应制得。组合物可以含有可药用前药形式的本发明的化合物。

[0284] 如本文所用的术语“可药用前药”或“前药”代表本发明化合物的那些前药，在合理医学判断的范围内其适用于接触人类和低级动物的组织，没有不当的毒性、刺激、过敏反应等，相当于合理的利益/风险比，对于其预期使用是有效的。本发明的前药在体内可以快速转化成式(I)的母体化合物，例如通过血液中的水解。透彻的描述在T. Higuchi和V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, V. 14 of the A. C. S. Symposium Series, and in Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American

Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987) 中提供。

[0285] 本发明包括化学合成的或体内通过生物转化成式 (I) 的化合物形成的药物活性化合物。

[0286] 本发明还涉及抑制乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 的方法。通过抑制 ACC, 本发明化合物可以用作治疗或预防疾病例如但不限于代谢综合征、II 型糖尿病、肥胖症、动脉粥样硬化和心血管疾病的治疗剂。因此, 根据本发明的实施方案, 式 (I) 的化合物可以用于治疗代谢综合征、II 型糖尿病、肥胖症、动脉粥样硬化和心血管疾病。

[0287] 本发明的化合物及组合物可用于抑制 ACC 的作用, 更特别地是抑制 ACC1 和 ACC2 的作用。特别地, 本发明的化合物和组合物可以用于治疗和预防由 ACC 调节的疾病。典型地, 这样的疾病可以是通过选择性抑制哺乳动物的 ACC 来改善, 优选通过给药本发明的化合物或组合物, 或者单独或与另一种活性剂联合给药, 例如作为治疗法的部分。

[0288] 本发明的化合物, 包括但不限于实施例中举例的那些, 抑制 ACC。作为 ACC 的抑制剂, 本发明的化合物可以用于治疗和预防许多 ACC 介导的疾病或病症。

[0289] 本发明的化合物特别用于治疗或预防人类的代谢综合征、II 型糖尿病、肥胖症、动脉粥样硬化和心血管疾病。

[0290] 因此, 本发明涉及抑制 ACC 的方法, 包括给药治疗有效量的式 (I) 化合物。

[0291] 本发明还涉及抑制 ACC-1 的方法, 包括给药治疗有效量的式 (I) 化合物。

[0292] 本发明还涉及抑制 ACC-2 的方法, 包括给药治疗有效量的式 (I) 化合物。

[0293] 本发明的另一实施方案涉及一种治疗代谢综合征的方法, 包括给药治疗有效量的式 (I) 化合物。

[0294] 本发明的另一个实施方案涉及治疗 II 型糖尿病的方法, 包括给药治疗有效量的式 (I) 化合物。

[0295] 本发明的另一实施方案涉及治疗肥胖症的方法, 包括给药治疗有效量的式 (I) 化合物。

[0296] 通过向患者给药治疗有效量的本发明的化合物可以治疗或预防患者的疾病, 以这样的量和这样时间是获得期望的结果所必需的。术语“治疗有效量”指的是通过在适于任何医学治疗的合理利益 / 风险比例下抑制 ACC 来有效改善疾病的足量的式 (I) 的化合物。任何特定患者的专门的治疗有效剂量水平取决于各种因素, 包括治疗的疾病及疾病的严重度; 所用化合物的活性; 所用特定组合物; 患者的年龄、体重、一般健康、性别及饮食; 给药时间、给药途径、排泄速率; 治疗期间; 联合或同时治疗时所用的药物。

[0297] 单个剂量或分开剂量形式的抑制 ACC 作用必需的本发明的化合物的总每日剂量, 可以为例如约 0.1–50ng / kg 体重的量。在更优选的范围内, 本发明的化合物以约 1–25mg / kg 体重的单个或分开剂量抑制 ACC 的作用。单个剂量组合物可以含有这样的量或次倍量 (submultiple) 剂量的本发明的化合物以构成每日剂量。通常, 治疗方案包括向需要这种治疗的患者给药约 1mg– 约 1000mg 的化合物 / 天, 单剂量或多剂量形式。

[0298] 生物学数据

[0299] 使用过度表达 HEK293 细胞的 hACC2 的粗洋地黄皂苷的溶胞产物, 或者在杆状病毒 / Sf9 系统中表达的重组体人 ACC2, 完成了 ACC2 酶法分析。在两种情况下, 为了增加蛋白质的表达和溶解度, ACC2 的嵌合体版本 (“mito-minus”), 其中 N- 末端跨膜区 (ACC2 的

1-275aa's) 是用相应的 ACC1 序列 (1-133aa's) 替代。酶法分析测定 ACC 介导的把 [¹⁴C] CO₂ 摄入 [¹⁴C]-丙二酸单酰辅酶 A。将单抗生物素蛋白纯化的大鼠肝 ACC1 用作 ACC-1 活性测定的 ACC1 酶源。测定法是在 96- 孔板中的 40 μL 反应液中进行的。1x 测定缓冲液含有 50mM Hepes / NaOH(pH7.5)、10mM 柠檬酸盐、20mM MgCl₂ 和 0.075% BSA。首先, 把 20 μL 试验化合物溶解于含 1% DMSO 的 1x 测定缓冲液中, 并且铺在 96- 孔板中。然后, 分配在 1x 测定缓冲液中的 10 μL 酶。通过加入在 1x 测定缓冲液中的以下底物混合物引发反应: 2mM ATP、1mM 乙酰辅酶 A 和 17.6mM NaHCO₃ (0.12 μCi)。反应在室温下进行 40 分钟, 加入 50 μL 的 1N HCl 中止反应。将板于室温在通风橱中风干过夜。加入 20 μL 蒸馏水, 接着加入 150 μL SuperMix 液体闪烁流体 (PerkinElmer)。剧烈振摇之后, 在 PerkinElmer microbeta 中测定放射性。从试验化合物的 8 个剂量响应曲线中计算出 IC₅₀ 值。

[0300] 表 1. ACC1 和 ACC2 酶活性的抑制

[0301]

ACC1 IC ₅₀ (μM)	ACC2 IC ₅₀ (μM)
1.5	0.017
0.15	0.023
0.13	0.020
0.19	0.027
0.75	0.23
0.16	0.026
0.056	0.011
0.065	0.008
0.086	0.008
>30	0.33
>30	0.14
1.0	0.25
0.12	0.066
0.40	0.03
0.35	0.016
10.8	0.13
10.3	0.095
16.2	0.12
0.61	0.22
>30	0.29
10.2	0.042
0.033	0.027
0.021	0.004
3.2	0.98
1.5	0.012
0.68	0.021
0.35	0.015
0.080	0.005
1.0	0.070
0.037	0.002
0.058	0.003
1.1	0.034
0.23	0.042
0.69	0.070
0.030	0.006

0.014	0.002
0.093	0.040
1.5	0.36
1.8	0.98
0.14	0.005
1.4	0.019
0.70	0.013
1.1	0.089
0.20	0.013
0.92	0.031
7.0	0.029
0.78	0.027
1.7	0.072
2.7	0.010
0.27	0.12
0.092	0.027
0.12	0.023
0.061	0.012
0.041	0.005
0.12	0.031
0.46	0.083
0.36	0.36
0.032	0.008
1.2	1.7
0.16	0.026
0.006	0.008
0.51	0.59
1.4	0.91
1.7	1.2
6.8	2.0
0.023	0.004
0.14	0.015
1.4	0.088
1.9	0.22
1.3	0.39
0.046	0.018
0.18	0.068
11.1	1.1
0.14	0.018
0.16	0.026
4.5	0.079
0.29	0.081
0.088	0.014
0.71	0.076
0.0.26	0.004
0.13	0.024
0.018	0.009
0.28	0.16
1.1	0.41
0.19	0.020
0.067	0.008
0.57	0.056

0.031	0.001
0.14	0.004
0.024	0.006
0.16	0.025
0.085	0.035
0.065	0.018
0.33	0.11
0.075	0.026
0.030	0.019
0.10	0.040
0.018	0.011
0.035	0.032
0.26	0.046
2.7	0.70
0.48	0.075
0.068	0.040
0.11	0.020
0.77	0.0.69
0.80	0.18
1.5	0.39
0.099	0.022
2.3	0.40
0.52	0.23

[0302]

[0303]

[0304]

[0305] 脂肪酸代谢的调节异常是降低的胰岛素敏感度和代谢综合征发展的原因。ACC 已知是调节胰岛素响应组织如肝、脂肪和骨骼肌中的脂肪酸合成及脂肪酸氧化。本发明的 ACC 抑制剂具有减少脂质重新合成 (*de novo* lipid synthesis) 并增加体内脂肪氧化的潜能。因此,这些化学型代表一种治疗胰岛素抗性 / II 型糖尿病以及肥胖症、高血压和高脂血症的新方法。

[0306] 合成方法

[0307] 结合以下合成方案可以更好地理解本发明的化合物和方法,合成路线一起说明可以制备本发明化合物的方法。式 (I) 化合物 (其中基团 R₁、R₃、R₅、R_{9a}、R_{9b}、Ar₁、Ar₂、Ar₃ 和 Y 如上面所定义,除非另有说明) 的合成例示于反应方案 1-8。

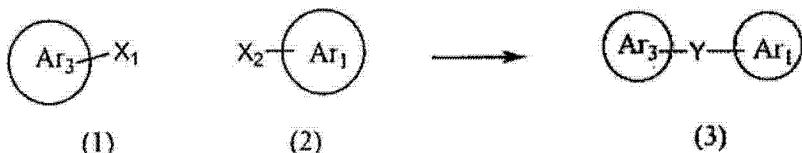
[0308] 起始材料可以从商业来源获得或者通过本领域普通技术人员已知的得到确认的文献方法来制备。

[0309] 本发明包括通过合成方法或通过代谢过程制备的式 (I) 化合物。通过代谢过程的本发明化合物的制备包括在人或动物体中 (体内) 发生的过程或体外发生的过程。

[0310] 如在反应方案的描述和实施例中所用,某些缩略语具有以下含意 :DMSO 表示二甲基亚砜 ;HPLC 表示高压液相色谱法。

[0311] 反应方案 1

[0312]

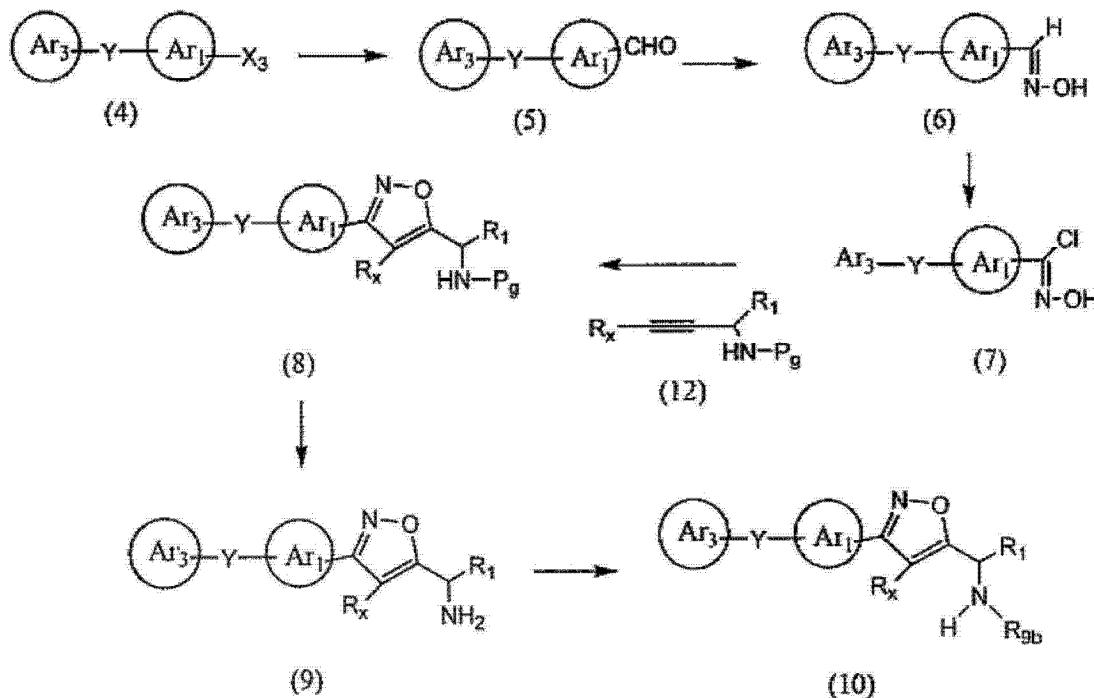


[0313] 式 (3) 化合物 (其中 Ar_1 、 Ar_3 如式 (I) 中所定义, Y 是 $-0-$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})-$ 、 $-\text{N}(\text{H})-$ 和 $-\text{S}-$), 可以通过将式 (1) 化合物 (其中 X_1 是 $\text{Y}-\text{H}$), 在碱例如但不限于氢化钠或碳酸钾存在下, 并且任选在 18- 冠 -6 存在下, 与其中 X_2 是 Br 、 Cl 或三氟甲酸酯的式 (2) 卤化物反应来制备。反应通常可以在溶剂例如但不限于 N, N - 二甲基甲酰胺或二甲基亚砜中, 在约室温 - 约 180°C 的温度下进行。应当理解, 也可以通过将其中 X_1 是 Br 、 Cl 或三氟甲磺酸酯的式 (1) 与其中 X_2 是 $\text{Y}-\text{H}$, 的 (2) 化合物反应, 来获得式 (3) 化合物。

[0314] 或者, 也可以在金属催化剂例如但不限于铜金属、 CuI 、乙酸钯存在下, 任选在配体例如但不限于 $2,2'$ - 二 (二苯基膦基) -1,1' - 联萘基或三 - 叔丁基膦存在下, 并且任选在碱例如但不限于叔丁醇钠、碳酸铯或氢化钠存在下, 来实现转化。反应通常是在约室温 - 约 180°C 的温度下, 在溶剂例如但不限于甲苯或 N, N - 二甲基甲酰胺存在下进行的。

[0315] 反应方案 2

[0316]



[0317] 式 (10) 化合物 (其中 Y 是 $-0-$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})-$ 、 $-\text{N}(\text{H})-$ 和 $-\text{S}-$, Ar_1 、 Ar_3 、 R_1 和 R_{9b} 如式 (I) 中所定义, 并且 R_x 是式 (I) 中 Ar_2 的取代基) 可以如反应方案 2 中所述那样来制备。

[0318] 可以通过其中 X_3 是卤素的式 (4) 化合物的金属 - 卤素交换, 然后将如此获得的中间体用甲酰化剂例如但不限于 N - 甲酰基吗啉处理, 来获得式 (5) 的醛。反应的第一步通常是在正丁基锂存在下, 在溶剂例如但不限于四氢呋喃中, 在约 -78°C 的温度进行的。用 N - 甲酰基吗啉处理获得的中间体可以在约 -78°C - 约室温之间的温度进行。式 (5) 化合物也可以通过将化合物式 (4) (其中 Ar_1 是 5 元杂芳基且 X_3 是氢) 用正丁基锂处理然后用 N - 甲酰基吗啉处理来获得。

[0319] 在碱例如但不限于吡啶存在下, 并且任选在适宜的溶剂存在下, 式 (5) 醛与羟基

胺盐酸盐反应，形成式 (6) 肪。该反应通常在约室温 - 约 70°C 之间的温度进行。

[0320] 通过在室温下在溶剂例如但不限于 N, N- 二甲基甲酰胺中用 N- 氯琥珀酰亚胺搅拌, 可以将式 (6) 肪转化为式 (7) 肪。

[0321] 式(7)的肟与式(12)的炔烃(其中 P_g 是邻苯二甲酰亚胺或乙酰基,或者胺的保护基例如但不限于叔丁氧基羰基(BOC)),以形成式(8)的异噁唑。该反应通常是在碱例如但不限于碳酸钾存在下,在溶剂例如但不限于甲苯或乙酸乙酯中,在约室温-约所使用溶剂的回流温度之间的温度下进行的。可以通过在溶剂例如但不限于二氯甲烷和乙醇的混合物中,在约室温-约50°C的温度下,用肼处理,来除去氨基的邻苯二甲酰亚胺保护。

[0322] 可以将获得的式(9)伯胺用本领域技术人员已知的方法进一步衍生化。一种这样的方法包括在有机碱例如但不限于三乙胺或二异丙基乙胺存在下,将胺用乙酸酐或式 $R_{9b}C(O)X$ 的酰卤(其中X是Br或Cl;并且 R_{9b} 如式(I)中所定义)酰化。该反应通常是在溶剂例如但不限于二氯甲烷或四氯呋喃存在下,在约室温进行的。

[0323] 在溶剂例如二氯甲烷等中,在室温下,将式(9)伯胺与三氯乙酰基异氰酸酯反应,然后在甲醇在催化量的碳酸钠和水中的混合物中回流,获得其中 R_{9b} 是 $-C(O)NH_2$ 的化合物式(10)。可以通过在溶剂例如二氯甲烷等中于室温将式(9)用式 $R_{12}NCO$ 的异氰酸酯处理,来获得式(10)的其他脲,其中 R_{9b} 是 $-C(O)N(H)R_{12}$,且 R_{12} 是烷基、卤代烷基、 $-R_8$ 和 $-亚烷基-R_8$,并且 R_8 如式(I)中所定义。

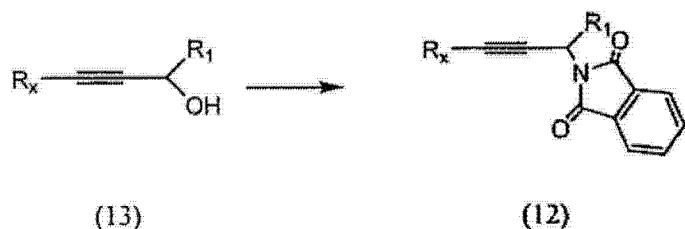
[0324] 在室温下,在有机碱例如但不限于三乙胺或二异丙基乙基胺存在下,并且在溶剂例如但不限于二氯甲烷中,将式(9)胺与式 ClC(O)OR_{10} 的氯甲酸酯反应,获得其中 R_{9b} 是 $-\text{C(O)OR}_{10}$ 的式(10)氨基甲酸酯。

[0325] 通过在有机碱例如但不限于三乙胺或二异丙基乙胺存在下,将式(9)胺用式 $R_{10}SO_2Cl$ 的磺酰氯处理,获得其中 R_{9b} 是 $-SO_2R_{10}$ 的式(10)磺酰胺。该反应通常是在溶剂例如但不限于二氯甲烷或四氢呋喃中在约室温进行的。

[0326] 通过在碱例如但不限于碳酸钾存在下，在溶剂例如乙腈等中，在约室温-约所用溶剂的回流温度之间的温度，将式(9)化合物用其中X是Cl、Br或I的式X-亚烷基-C(O)OR₁₀的卤化物处理，制得其中R_{ep}是-亚烷基-C(O)OR₁₀的式(10)化合物。

[0327] 反应方案 3

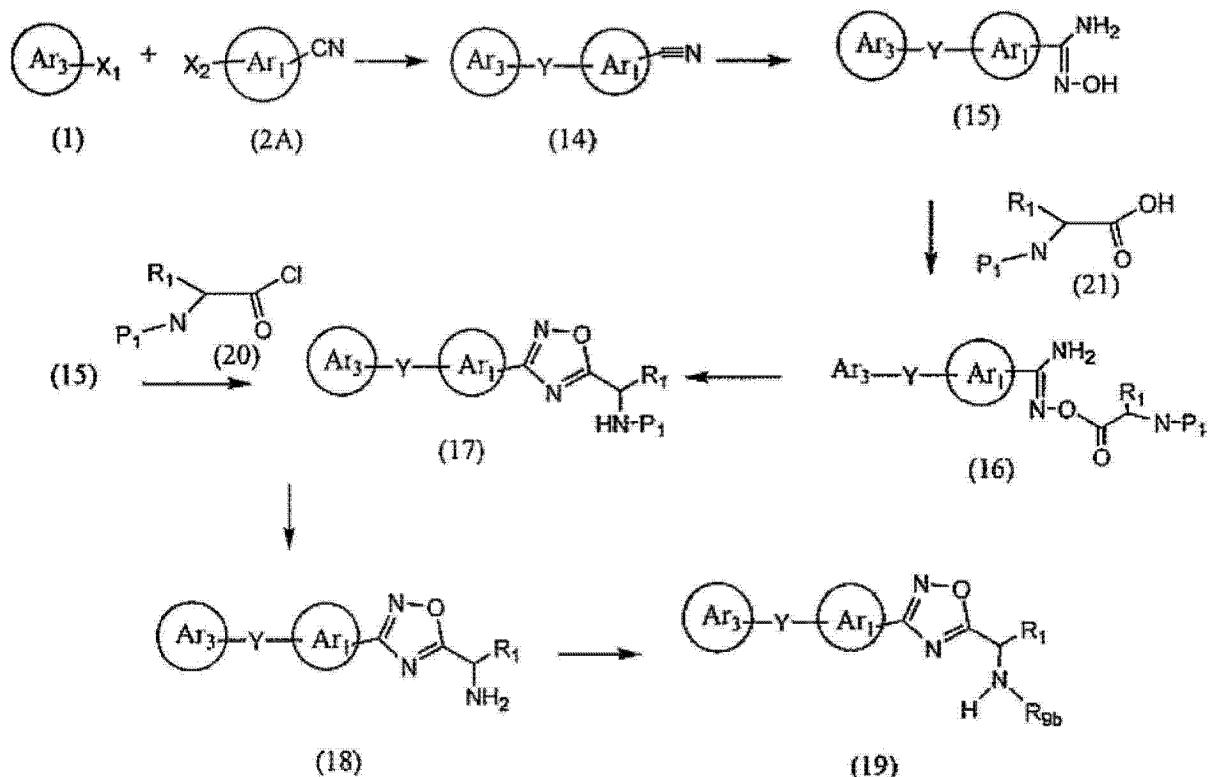
[0328]



[0329] 通过在溶剂例如但不限于四氢呋喃中,在室温下,将式(13)的相应的醇用邻苯二甲酰亚胺、三苯基膦和偶氮二甲酸二乙酯处理,获得其中 P_g 是邻苯二甲酰亚胺的式(12)的炔。

[0330] 反应方案 4

[0331]



[0332] 反应方案 4 描述了式 (19) 融二唑 (其中 Y 是 $-0-$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})-$ 、 $-\text{N}(\text{H})-$ 和 $-\text{S}-$, Ar_1 、 Ar_3 和 R_{9b} 如式 (I) 中所定义) 的合成途径。

[0333] 可以使用反应方案 1 中描述的反应条件,由式 (1) 化合物和式 (2A) 的腈来制备式 (14) 化合物。或者,也可以通过在约室温 - 约 80°C 的温度下,将式 (6) 化合物用试剂例如但不限于甲磺酰氯和吡啶、羧基二咪唑或者乙酸酐和吡啶处理,来制备式 (14) 化合物。

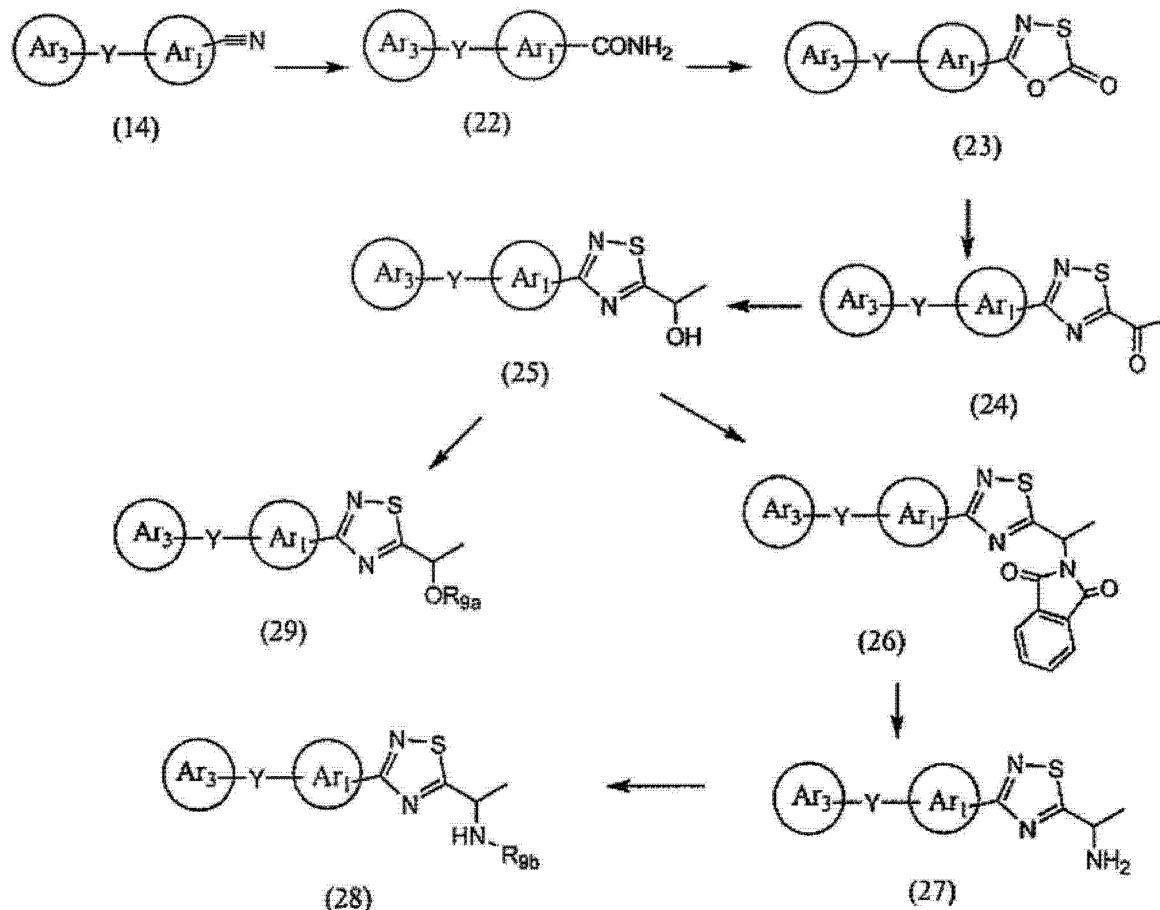
[0334] 将式 (14) 化合物与羟基胺盐酸盐和有机碱例如三乙胺在乙醇和水的混合物中回流,获得化合物式 (15)。将式 (15) 化合物用式 (20) 化合物 - 其中 P_1 是氨基保护基例如但不限于乙酰基、邻苯二甲酰亚胺、Boc (叔丁氧基羰基) 或 CBZ (苄氧基羰基) - 处理,获得式 (17) 化合物。该反应通常是在有或没有另外的溶剂的吡啶中,在约室温 - 约吡啶的回流温度下进行的。也可以将化合物式 (15),在偶联剂例如但不限于 1-(3- 二甲基氨基丙基)-3- 乙基碳二亚胺、水合 1- 羟基苯并三唑 (HOBT) 和有机碱例如二异丙基乙胺等存在下,在溶剂例如但不限于二氯甲烷或 N, N- 二甲基甲酰胺中,与其中 P_1 如前文所定义的式 (21) 氨基酸偶联,获得化合物式 (16)。通过在溶剂例如但不限于吡啶或甲苯中回流,可以实现将式 (16) 化合物环化以获得化合物式 (17)。

[0335] 可以通过本领域技术人员已知的方法,实现除去式 (17) 化合物中的保护基以获得化合物式 (18)。例如,通过与肼反应,可以除去邻苯二甲酰亚胺基团,以及通过在溶剂例如但不限于二氯甲烷中与三氟乙酸搅拌,可以除去 Boc 基团。

[0336] 可以使用反应方案 2 中描述的将式 (9) 化合物转化为式 (10) 化合物的反应条件,将式 (18) 化合物的伯氨基转化为式 (19) 的相应的酰胺、磺酰胺、脲和氨基甲酸酯。

[0337] 反应方案 5

[0338]



[0339] 如反应方案 5 中所示, 可以由式 (14) 的腈制备式 (28) 和 (29) 发噻二唑, 其中 Y 是 $-0-$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})-$ 、 $-\text{N}(\text{H})-$ 和 $-\text{S}-$, Ar_1 、 Ar_3 、 R_{9a} 和 R_{9b} 如式 (I) 中所定义。

[0340] 将式 (14) 脂于室温用浓盐酸处理, 获得式 (22) 酰胺。在回流的甲苯中用氯羰基亚磺酰氯处理, 可以将酰胺转化为式 (23) 氧杂噻唑-2-酮。

[0341] 将式 (23) 的氧杂噻唑-2-酮在二甲苯中在回流下用丙酮脂处理, 获得 (24) 噻二唑。通过将式 (24) 化合物, 在溶剂例如但不限于甲醇、四氢呋喃、二氯甲烷或其混合物中, 与还原剂例如但不限于硼氢化钠反应, 可以获得式 (25) 醇。

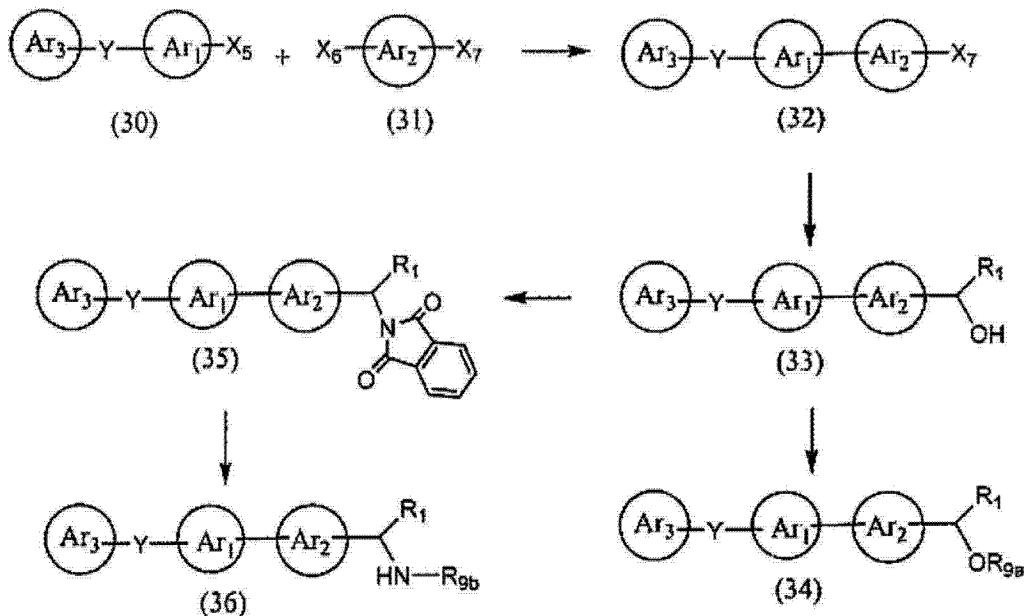
[0342] 通过在有机碱例如但不限于三乙胺存在下, 并且任选在 4-(二甲基氨基)吡啶存在下, 在溶剂例如但不限于二氯甲烷中, 用式 $\text{R}_{9a}\text{SO}_2\text{Cl}$ 磺酰氯处理, 可以将式 (25) 醇转化为式 (29) 磺酸酯。

[0343] 通过 (a) 在溶剂例如但不限于四氢呋喃中用邻苯二甲酰亚胺、三苯基膦和偶氮二甲酸二乙酯处理, 获得式 (26) 化合物; 并且 (b) 在乙醇和二氯甲烷的混合物在回流下将式 (26) 化合物用肼处理, 可以将式 (25) 醇转化为式 (27) 酰胺。

[0344] 使用反应方案 2 中描述的将式 (9) 化合物转化为式 (10) 化合物的反应条件, 将式 (27) 化合物中的伯氨基转化为式 (28) 的酰胺、磺酰胺、脲和氨基甲酸酯。

[0345] 反应方案 6

[0346]



[0347] 化合物式 (34) 和 (36)，其中 Y 是 -0-、-N(烷基)-、-N(H)- 和 -S-，Ar₁、Ar₂、Ar₃、R₁、R_{9a} 和 R_{9b} 如式 (I) 中所定义，可以按照反应方案 6 中的描述来制备。

[0348] 可以在钯源例如三(二亚苄基丙酮)二钯、四(三苯基膦)钯(0)存在下，任选在配体例如三(2-呋喃基)膦或三胂存在下，将其中 X₅ 是 -Sn(烷基)₃ 的式 (30) 锡烷，与其中 X₆ 是 Cl、Br 或三甲磺酸酯并且 X₇ 是氢、甲酰基、CN 或 R₁C(O)- 的式 (31) 化合物反应，获得其中 X₇ 是氢、甲酰基、CN 或 R₁C(O)- 的化合物式 (32)。该反应通常是在溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺中，在约 25°C - 约 150°C 的温度下进行的。可以理解，也可以通过将其中 X₆ 是 -Sn(烷基)₃ 的式 (31) 锡烷与其中 X₅ 是 Cl、Br 或三氟甲磺酸酯的化合物式 (30) 反应，来获得式 (32) 化合物。

[0349] 式 (30) 或 (31) 锡烷可以购得，或者通过在钯源例如四(三苯基膦)钯(0)存在下与式 ((烷基)₃Sn)₂ 的六烷基二锡烷反应，而由杂芳基卤、三氟甲磺酸杂芳基酯、芳基卤或三氟甲磺酸芳基酯制得。或者，式 (30) 或 (31) 的锡烷可以通过以下方法来获得：在约 -78°C，将其中 X₅ 或 X₆ 是溴的式 (30) 或 (31) 化合物与正丁基锂进行金属-卤素交换，然后在约 -78°C 至约室温的温度下在溶剂例如四氢呋喃中与卤化三丁基锡反应。

[0350] 通过用正丁基锂，然后通过用甲酰基化剂例如但不限于 N-甲酰基吗啉处理，可以将其中 X₇ 是氢的式 (32) 化合物转化为其中 X₇ 是甲酰基的式 (32) 化合物。

[0351] 通过在溶剂例如但不限于四氢呋喃或二氯甲烷中用锂碱例如但不限于正丁基锂处理，然后用式 R₁CHO 的醛处理，可以将其中 X₇ 是氢的式 (32) 化合物转化为式 (33) 化合物。

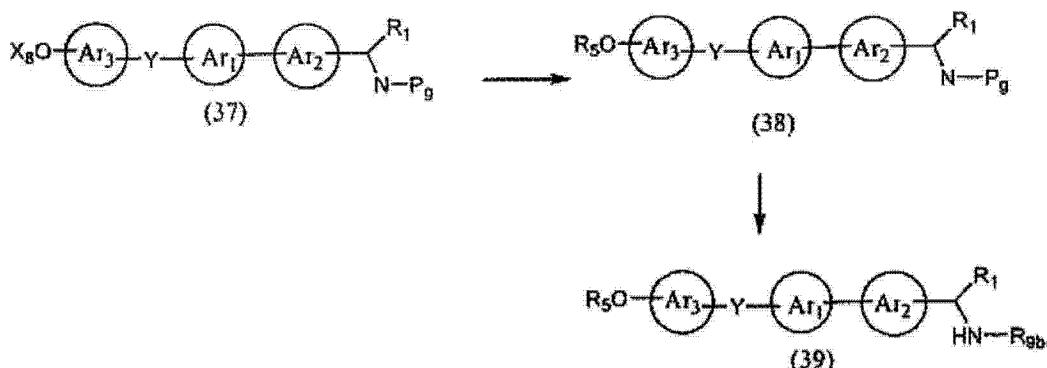
[0352] 在溶剂例如但不限于四氢呋喃中，将其中 X₇ 是甲酰基的式 (32) 化合物用三甲基(三氟甲基)甲硅烷和四丁基氟化铵处理，获得其中 R₁ 是三氟甲基的式 (33) 化合物。

[0353] 通过在甲醇和四氢呋喃的溶剂混合物中与还原剂例如但不限于硼氢化钠反应，将其中 X₇ 是 R₁C(O)- 的化合物式 (32) 还原，转化为式 (33) 的醇。

[0354] 使用反应方案 5 中描述的将式 (25) 化合物转化为式 (28) 化合物，或者将式 (25) 化合物转化为式 (29) 化合物的反应条件，可以将式 (33) 化合物分别转化为式 (36) 或 (34) 化合物。

[0355] 反应方案 7

[0356]

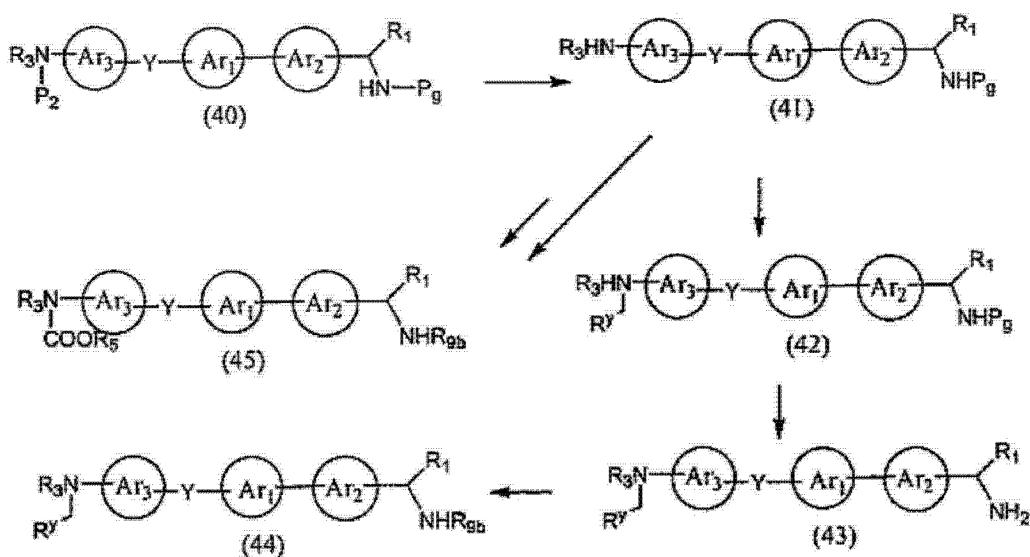


[0357] 可以将其中 X_8 是氢的式 (37) 化合物 (其是通过在二氯甲烷中于室温 用三溴化硼处理, 将其中 X_8 是甲基的式 (37) 化合物去甲基化而获得的) 转化为其中 Y 、 R_5 、 Ar_3 、 Ar_1 、 Ar_2 、 R_1 和 R_{9b} 如式 (I) 中所定义的式 (39) 化合物。

[0358] 通过在三苯基膦和偶氮二甲酸二乙酯存在下, 在溶剂例如但不限于四氢呋喃中, 在室温下, 用式 R_5OH 的醇处理, 可以将其中 X_8 是氢的式 (37) 化合物转化为式 (38) 化合物。使用反应方案 2 中所用的将式 (8) 化合物转化为式 (10) 化合物的一般反应条件, 可以将式 (38) 化合物转化为式 (39) 化合物。

[0359] 反应方案 8

[0360]



[0361] 可以按照反应方案 8 中的描述, 来制备其中 R^y 是烷基或 $-\text{R}_8$ 并且 Y 、 R_8 、 R_1 、 R_3 、 R_{9b} 、 Ar_1 、 Ar_2 、 Ar_3 如式 (I) 中所定义的式 (45) 和 (44) 化合物。

[0362] 通过于室温用酸例如三氟乙酸处理 (对于其中 P_2 是 Boc 的情况), 或者在金属催化剂例如钯 / 碳存在下用氢气处理 (对于其中 P_2 是 CBZ 的情况) 等, 可以将其中 P_g 是邻苯二甲酰亚胺或乙酰基, 并且 P_2 是氨基保护基 (例如但不限于 Boc (叔丁氧基羰基) 或 CBZ (苯氧基羰基)) 的式 (40) 化合物选择性脱保护, 获得式 (41) 化合物。

[0363] 在缓冲剂溶液 (例如乙酸 / 乙酸钠在甲醇中的溶液等) 和还原剂 (例如但不限于 氰基硼氢钠) 存在下, 将式 (41) 化合物用式 R^yCHO 的醛处理, 获得式 (42) 胺。该反应可以在溶剂 (例如但不限于二氯甲烷) 中, 在约室温 - 约 70°C 的稳定性进行。使用将式 (8) 化

合物转化为式 (10) 化合物的反应条件,促进除去氨基保护基(例如其中 P_g 是邻苯二甲酰亚胺)和氨基的衍生化,以获得式 (44) 化合物。

[0364] 式 (45) 化合物可以这样获得:(a) 将式 (41) 化合物与式 $C1C(O)OR_5$ 的氯甲酸酯反应,(b) 将得自步骤 (a) 的氨基甲酸酯用肼处理以除去 P_g (其中 P_g 是邻苯二甲酰亚胺),和(c) 使用反应方案 2 中描述的反应条件将得自步骤 (b) 的伯胺衍生化。

[0365] 现在本发明将结合某些优选的实施方案进行描述,所述实施方案并非意欲限制其范围。相反地,本发明涵盖了可包括在权利要求书范围之内的所有可供选择的方案、改良及等同物。常规实验,包括反应条件的适当处理、所用溶剂和试剂及合成方案的顺序、包括可能不匹配反应条件的任何化学官能团的保护以及随后的脱保护是包含在本发明的范围之内。式 (I) 化合物的合成可以是通过与上述那些类似的方法及以下实施例中的方法完成。因此,包括优选实施方案的以下实施例将说明本发明的优选实践,应当理解实施例是用于某些优选实施方案说明的目的,并呈现其以提供认为是其步骤和概念方面的最有用和易于理解的叙述。

[0366] 本发明的化合物是由 ACD / ChemSketch5.06 版(developed by Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada) 命名或给予符合 ACD 命名法的名称。

实施例

[0367] 实施例 1

[0368] $N-(1-[3-[2-(4-\text{异丙氧基苯氧基})-1,3-\text{噻唑}-5-\text{基}]-\text{异噻唑}-5-\text{基})\text{乙酰胺}$

[0369] 实施例 1A

[0370] 4-异丙氧基苯酚

[0371] 将氢氧化钾 (78.5g, 0.5mol) 在水 (100mL) 中的溶液加到氢醌 (55.7g, 0.5mol) 和 2-碘丙烷 (57.5g, 0.33mol) 在乙醇内的溶液中。然后将该深棕色溶液回流 16 小时。除去乙醇,并且将水相用 2N HCl 酸化,并且用乙酸乙酯 (3×200mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸镁 干燥并过滤。将滤液浓缩,获得了超过 70g 粗产物,将其用二氯甲烷研制并过滤。将滤液浓缩,并且在硅胶上纯化 (乙酸乙酯 / 己烷, 5~35%), 获得了 23.0g 产物,为棕色油状物 (46% 产率)。 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.30 (d, $J=5.88Hz$, 6H) 4.30~4.50 (m, 1H) 4.78 (s, 1H) 6.66~6.86 (m, 4H)。MS (ESI) : m/z 151 (M-H)。

[0372] 实施例 1B

[0373] 2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑

[0374] 将实施例 1A (15.5g, 0.1mol)、2-溴噻唑 (18.2g, 0.11mol) 和碳酸钾 (15.2g, 0.11mol) 在二甲亚砜中的混合物在 160°C 于氮气下加热 6 小时。冷却并且用水处理之后,将水相用二氯甲烷萃取。将有机层用盐水洗涤,干燥并且浓缩,获得了 27.5g 粗产物,为深棕色油状物,将其在硅胶上纯化 (乙酸乙酯 / 己烷 5~35%), 获得了 21.5g 产物,为棕色油状物 (91% 产率)。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.32~1.36 (m, 6H) 1.34 (无, 6H) 4.45~4.57 (m, 1H) 6.76 (d, $J=3.91Hz$, 1H) 6.87~6.93 (m, 2H) 7.15~7.20 (m, 2H) 7.21 (d, $J=3.91Hz$, 1H)。MS (ESI) : m/z 236 (M+H)。

[0375] 实施例 1C

[0376] 2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-甲醛

[0377] 在-78℃经由15分钟将丁基锂(20mL 2.5M溶液, 0.05mol)加到实施例1B(11.8g, 0.05mol)在无水四氢呋喃内的溶液中。在相同温度下1小时后,滴加甲酰基吗啉(5.8g, 0.05mol),并且将该混合物搅拌4小时,然后用饱和NH₄Cl中止反应。将水层用乙酸乙酯萃取,并且将有机相用盐水洗涤,用MgSO₄干燥并过滤。将滤液浓缩,并且在硅胶上纯化(5~35%乙酸乙酯在己烷中的混合物),获得了13.2g产物,为黄色油状物。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.36(d, J=5.88Hz, 6H) 4.46~4.61(m, 1H) 6.88~6.98(m, 2H) 7.12~7.23(m, 2H) 7.93(s, 1H) 9.83(s, 1H)。MS(ESI), m/z 264.1(M+H)⁺。

[0378] 实施例1D

[0379] 2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-甲醛肟

[0380] 向实施例1C(2.5g, 0.0095mol)在吡啶(15mL, 0.19mol)内的溶液中分批加入羟基胺盐酸盐(6.6g, 0.095mol),并且将该混合物在室温搅拌5分钟,并且其固化。然后将该混合物在70℃加热0.5小时。加入水(300mL),并且将该反应搅拌20分钟。将固体过滤,并风干,获得了2.26g产物,为白色固体(85%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.28(d, J=5.49Hz, 6H) 4.54~4.68(m, 1H) 7.00(d, J=9.16Hz, 2H) 7.28(d, J=9.16Hz, 2H) 7.68(s, 1H) 7.77(s, 1H) 11.89(s, 1H)。MS(ESI), m/z 279.0(M+H)⁺。

[0381] 实施例1E

[0382] N-羟基-2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-甲亚胺酰氯

[0383] 向实施例1D(7.77g, 0.028mol)在N,N-二甲基甲酰胺内的溶液中加入N-氯琥珀酰亚胺(4.0g, 0.029mol),并且将该溶液在室温搅拌6小时。加入水,并且将该反应混合物搅拌30分钟。过滤出沉淀,并风干,获得了8.45g产物,为灰白色固体(96%产率)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.28(d, J=5.88Hz, 6H) 4.53~4.70(m, 1H) 6.95~7.07(m, 2H) 7.26~7.37(m, 2H) 7.67(s, 1H) 12.41(s, 1H)。MS(ESI), m/z 294.0(M-18)⁺。

[0384] 实施例1F

[0385] 2-(1-[3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异恶唑-5-基]乙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

[0386] 向实施例1E(0.65g, 0.002mol)和实施例1F-1(0.4g, 0.002mol)在甲苯内的溶液中加入碳酸钾(0.42g, 0.003mol),并且将该反应加热回流6小时。然后将该反应用二氯甲烷稀释并过滤。将滤液浓缩,并且在硅胶上纯化(10~30%乙酸乙酯在己烷中的混合物),获得了0.33g产物,为灰白色固体(70%产率)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.35(d, J=5.88Hz, 6H) 1.91(d, J=7.35Hz, 3H) 4.42~4.64(m, 1H) 5.67(d, J=8.09Hz, 1H) 6.51(s, 1H) 6.86~6.97(m, 2H) 7.14~7.24(m, 2H) 7.53(s, 1H) 7.70~7.80(m, 2H) 7.82~7.92(m, 2H)。MS(ESI), m/z 476.0(M+H)⁺。

[0387] 实施例1F-1

[0388] 2-(1-甲基-丙-2-炔基)-异吲哚-1,3-二酮

[0389] 在室温向丁-3-炔-2-醇(13.3g, 0.19mol)、邻苯二甲酰亚胺(28.5g, 0.19mol)和三苯基膦(76.0g, 0.28mol)在四氢呋喃内的溶液中滴加偶氮二甲酸二乙酯(123.8g, 0.28mol, 310mL 40%甲苯溶液)。将该反应搅拌16小时。除去溶剂,并且将残余物用600mL乙醚与己烷的混合物(1:1)处理。过滤出沉淀,并且将滤液浓缩,获得了90g粗产物。然

后将粗产物在硅胶上纯化,用 15%乙酸乙酯在己烷中的混合物洗脱,获得了 24g 本标题化合物,为白色固体(63%产率)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.72(d, J=6.99Hz, 3H) 2.35(d, J = 2.21Hz, 1H) 5.22(dt, J=14.34, 7.35, 2.57Hz, 1H) 7.68–7.78(m, 2H) 7.82–7.90(m, 2H)。MS(ESI), M / Z :200.0(M+H)⁺。

[0390] 实施例 1G

[0391] N-(1-[3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基)乙酰胺

[0392] 步骤 1

[0393] 将实施例 1F(3.9g, 0.0082mol) 和肼(4.1g, 0.082mol) 在二氯甲烷中的混合物加热回流 3 小时。将该反应冷却并过滤,将滤液浓缩,并且将残余物悬浮在二氯甲烷中,并在过滤。将滤液蒸发,获得了 3.2g 粗产物,其不用进一步纯化而直接使用。

[0394] 步骤 2

[0395] 在室温向实施例 1G 的步骤 1 的产物和三乙胺(过量)在二氯甲烷内的溶液中加入乙酸酐(过量, 1mL), 并且将该混合物搅拌 0.5 小时。除去溶剂后, 将粗产物在硅胶上纯化(乙酸乙酯 / 己烷, 35 ~ 100%), 获得了 2.34g 产物, 为浅黄色固体。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.28(d, J=6.25Hz, 6H) 1.42(d, J=6.99Hz, 3H) 1.87(s, 3H) 4.53–4.74(m, 1H) 5.10(t, J=7.17Hz, 1H) 6.89(s, 1H) 6.97–7.07(m, 2H) 7.29–7.40(m, 2H) 7.95(s, 1H) 8.51(d, J = 8.09Hz, 1H)。MS(ESI)m / z 388.1(M+H)⁺。计算值:C, 58.90; H, 5.46; N, 10.85; S, 8.28。实测值: C, 58.36; H, 5.27; N, 11.03; S, 8.10。

[0396] 实施例 2

[0397] N-(1-[5-[2-(4-苯氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]噻吩-2-基}乙基)脲

[0398] 实施例 2A

[0399] 2-(4-苯氧基苯氧基)-5-(三丁基甲锡烷基)-1,3-噻唑

[0400] 在 -78℃, 向实施例 2A-1(5.0g, 0.0186mol) 在无水四氢呋喃内的溶液中滴加正丁基锂(7.4mL 2.5M 在己烷中的溶液, 0.019mol)。在该温度搅拌后, 向混合物中缓慢地加入氯化三丁基锡(5.25mL, 0.0186mol)。然后将该棕色溶液搅拌 3 小时, 同时温热至室温。加入水, 并且将该反应用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和 NH₄Cl、盐水洗涤, 然后用硫酸镁干燥。将滤液浓缩, 并且纯化粗产物, 获得了 7.5g 产物, 为澄清油状物(72%产率)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 0.89(t, J=7.17Hz, 9H) 1.04–1.16(m, 6H) 1.24–1.42(m, 6H) 1.48–1.61(m, 6H) 7.03(d, J=9.19Hz, 3H) 7.07–7.18(m, 2H) 7.20–7.29(m, 3H) 7.30–7.40(m, 2H); MS(ESI)m / z 560.0(M+H)⁺。

[0401] 实施例 2A-1

[0402] 2-(4-苯氧基-苯氧基)-噻唑

[0403] 向 2-溴噻唑(3g, 18.3mmol) 在二甲亚砜(40mL) 内的溶液中依次加入 4-苯氧基苯酚(3.4g, 18.3mmol) 和碳酸钾(2.52g, 18.3mmol)。将该反应混合物在 160℃ 加热 6.5 小时。将该反应混合物用二氯甲烷稀释, 并且用水(×3) 和盐水洗涤。将该反应混合物用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。将产物经由硅胶柱纯化, 使用 3–10% 梯度的乙酸乙酯在己烷中的混合物作为洗脱剂, 获得了 4.24g 本标题化合物。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 7.30–7.40(m, 2H) 7.20–7.30(m, 3H) 7.08–7.17(m, 1H) 6.98–7.08(m, 4H) 6.81(d, J = 3.68Hz, 1H)。

MS (ESI) : m / z 270 (M+H)⁺。

[0404] 实施例 2B

[0405] 1-[5-[2-(4-苯氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]噻吩-2-基]乙酮

[0406] 将 1-(5-溴-2-噻唑-5-基)-乙酮 (得自 Aldrich) (1.1g, 0.005mol)、实施例 2A (3.4g, 0.006mol) 和四(三苯基膦)钯 (0.35g, 0.0003mol) 在 N,N-二甲基甲酰胺中的混合物在 60℃于氮气下加热过夜。然后将该反应冷却至室温，并且用二氯甲烷稀释，然后经由硅藻土垫过滤。将滤液浓缩，并且通过从乙酸乙酯和己烷中重结晶来纯化，获得了 2.13g 产物，为浅黄色晶体 (90% 产率)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 2.55 (s, 3H) 6.97–7.10 (m, 4H) 7.14 (t, J=7.35Hz, 1H) 7.22–7.32 (m, 2H) 7.37 (t, J=7.91Hz, 2H) 7.44 (s, 1H) 7.57 (d, J=4.04Hz, 1H)。MS (ESI), M / Z : 393.9 (M+NH₄-H₂O)⁺。

[0407] 实施例 2C

[0408] 1-[5-[2-(4-苯氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]噻吩-2-基]乙醇

[0409] 在室温向实施例 2B (1.9g, 0.0048mol) 在甲醇与四氢呋喃的混合物内的溶液中加入分批 NaBH₄ (0.37g, 0.0096mol)。加入后，该黄色溶液立即变为淡红色。反应在 30 分钟后完全。加入水，并且将该混合物在室温搅拌过夜。将该棕色固体过滤，并风干，获得了粗产物，将其从甲醇中重结晶，获得了 0.76g 产物，为黄色固体。将滤液浓缩，并且在硅胶上纯化 (20 ~ 50% 乙酸乙酯 / 己烷)，又另外获得了 0.65g 本标题化合物，为浅白色固体 (74% 产率)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 1.60 (d, J=6.35Hz, 3H) 2.05 (d, J=4.88Hz, 1H) 5.04–5.13 (m, 1H) 6.86 (d, J=4.39Hz, 1H) 6.90 (d, J = 3.42Hz, 1H) 7.01–7.07 (m, 3H) 7.12 (t, J=7.32Hz, 1H) 7.24 (s, 1H) 7.25–7.29 (m, 2H) 7.31–7.40 (m, 2H)。MS (ESI) m / z 395.9 (M+NH₄-H₂O)⁺。

[0410] 实施例 2D

[0411] 2-(1-[5-[2-(4-苯氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]噻吩-2-基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

[0412] 向实施例 2C (1.2g, 0.003mol)、三苯基膦 (1.2g, 0.0045mol) 和邻苯二甲酰亚胺 (0.55g, 0.0038mol) 在无水四氢呋喃内的溶液中滴加偶氮二甲酸二乙酯 (0.79g, 0.0038mol) 在甲苯中的溶液。将该混合物在室温搅拌 2 小时。除去溶剂，并且将残余物在硅胶上纯化 (乙酸乙酯 / 己烷, 5 ~ 35%)，获得了 1.04g 本标题化合物，为浅黄色固体 (66% 产率)。MS (ESI), M / Z : 524.9 (M+NH₄-H₂O)⁺。

[0413] 实施例 2E

[0414] 1-[5-[2-(4-苯氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]噻吩-2-基]乙胺

[0415] 向实施例 2D (1.0g, 0.0019mol) 在二氯甲烷与乙醇的混合物内的溶液中加入肼单水合物 (0.95g, 0.019mol)，并且将该反应混合物在氮气下回流 2 小时。将该白色悬浮液冷却，过滤，并且再用二氯甲烷洗涤。将滤液浓缩，并且经由二氧化硅垫过滤，用 5% 甲醇在二氯甲烷中的混合物洗脱，获得了 0.65g 本标题化合物，为黄色油状物 (86% 产率)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.33 (d, J=6.62Hz, 3H) 2.23 (s, 2H) 4.20 (q, J=6.25Hz, 1H) 6.86 (d, J=3.68Hz, 1H) 7.02–7.14 (m, 5H) 7.18 (t, J=7.35Hz, 1H) 7.37–7.48 (m, 4H)。MS (ESI), M / Z : 377.9 (M-17)⁺。

[0416] 实施例 2F

[0417] N-(1-[5-[2-(4-苯氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]噻吩-2-基)乙基)脲

[0418] 向实施例 2E(0.36g, 0.00091mol) 在二氯甲烷内的溶液中加入三氯乙酰基异氰酸酯(0.26g, 0.0014mol), 并且将该混合物在室温搅拌 15 分钟。除去溶剂, 并且将残余物用甲醇研制, 获得了 0.42g 中间体, 为浅色固体。将该固体用甲醇(20mL) 悬浮, 与催化性碳酸钠和几滴水回流 1.5 小时。将其冷却, 并过滤。将滤液浓缩至干, 并且用甲醇研制, 获得了 0.23g 本标题化合物, 为灰白色固体(58%产率)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.41(d, J=6.99Hz, 3H) 4.84–5.00(m, 1H) 5.51(s, 2H) 6.50(d, J=8.09Hz, 1H) 6.87(d, J=3.68Hz, 1H) 7.02–7.14(m, 5H) 7.18(t, J=7.35Hz, 1H) 7.36–7.50(m, 4H)。MS(ESI), m/z 436.2(M-H)⁺。

[0419] 实施例 3

[0420] N-(1-[5-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]噻吩-2-基)乙酰胺

[0421] 实施例 3A

[0422] 1-[5-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]噻吩-2-基]乙酮

[0423] 在室温向实施例 2A(550mg, 1.05mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺(10mL) 内的脱气溶液中加入 1-(5-溴噻吩-2-基)乙酮(269mg, 1.31mmol), 然后加入二氯二(三苯基膦)钯(II)(45mg, 0.064mmol)。将该反应混合物在 60°C 加热过夜。将溶剂真空蒸发, 并且将产物经由硅胶柱色谱纯化, 使用 15–35%乙酸乙酯在己烷中的混合物进行梯度洗脱, 获得了所需化合物(320mg)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 7.56(d, J=4.04Hz, 1H) 7.43(s, 1H) 7.15–7.24(m, 2H) 7.02(d, J=4.04Hz, 1H) 6.88–6.97(m, 2H) 4.44–4.62(七重峰, J=5.88Hz, 1H) 2.54(s, 3H) 1.36(d, J=5.88Hz, 6H)。MS(ESI)m/z 360(M+1)⁺。

[0424] 实施例 3B

[0425] 1-[5-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]噻吩-2-基]乙醇

[0426] 向实施例 3A(320mg, 0.89mmol) 在 1:1 甲醇:四氢呋喃的混合物(40mL) 内的溶液中加入硼氢化钠(67.5mg, 1.78mmol), 并且在室温搅拌 2.5 小时。将该反应混合物用丙酮处理, 真空除去溶剂, 并且将残余物溶解在二氯甲烷中。将有机相用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发, 获得了本标题化合物(317mg)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 7.15–7.29(m, 3H) 6.82–6.97(m, 4H) 5.02–5.16(m, 1H) 4.43–4.61(七重峰, J=6.25Hz, 1H) 1.60(d, J=6.62Hz, 3H) 1.35(d, J=6.25Hz, 6H)。MS(DCI):m/z 362(M+H)⁺。

[0427] 实施例 3C

[0428] 2-(1-[5-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]噻吩-2-基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

[0429] 在室温向实施例 3B(314mg, 0.87mmol)、邻苯二甲酰亚胺(140mg, 0.95mmol) 和三苯基膦(341mg, 1.3mmol) 在四氢呋喃(25mL) 内的溶液中缓慢地加入偶氮二甲酸二乙酯(205uL, 1.3mmol)。将该反应混合物在室温搅拌过夜。真空除去溶剂, 并且将产物在硅胶柱上纯化, 并且使用 10–15%乙酸乙酯在己烷中的混合物进行梯度洗脱, 获得了产物, 为白色粉末(210mg)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 7.63–7.97(m, 5H) 7.12–7.24(m, 2H) 7.00(d, J=3.68Hz, 1H) 6.81–6.96(m, 3H) 5.73(q, J=7.35Hz, 1H) 4.44–4.59(七重峰, J=6.25Hz, 1H) 1.96(d, J=7.35Hz, 3H) 1.34(d, J=6.25Hz, 6H)。MS(DCI):m/z 491(M+H)⁺。

[0430] 实施例 3D

[0431] N-(1-[5-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-2-基)乙酰胺

[0432] 在室温向实施例 3C(200mg, 0.41mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 内的溶液中加入肼水合物 (197uL, 4.1mmol)。加入乙醇直至形成澄清单相。在室温保持 1 小时后, 真空除去溶剂, 并且将该反应混合物充分干燥。向所得混合物中加入二氯甲烷 (5mL)、三乙胺 (300uL, 2.15mmol) 和乙酸酐 (150uL, 1.59mmol)。在室温 2 小时后, 加入甲醇, 并且将该溶液在室温再搅拌 1 小时。将该混合物浓缩, 并且将该产物经由二氧化硅柱色谱分离 (使用 25–75% 乙酸乙酯在己烷中的混合物进行梯度洗脱), 获得了 40mg 本标题化合物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 7.16–7.23 (m, 3H) 6.83–6.95 (m, 4H) 5.66 (d, J=8.09Hz, 1H) 5.25–5.43 (m, 1H) 4.52 (七重峰, J=6.25Hz, 1H) 2.00 (s, 3H) 1.57 (d, J=6.99Hz, 1H) 1.35 (d, J=6.25Hz, 6H)。MS (DCI) : m / z 403 (M+H)⁺。

[0433] 实施例 4

[0434] N-[1-[2'-(4-异丙氧基苯氧基)-2,5'-联-1,3-噻唑-5-基]乙基]乙酰胺。

[0435] 实施例 4A

[0436] 2-(4-异丙氧基苯氧基)-5-(三丁基甲锡烷基)-1,3-噻唑

[0437] 在 -78 °C 向实施例 1B(2.4g, 0.01mol) 在无水四氢呋喃内的溶液中滴加正丁基锂 (4.4mL, 2.5M 在己烷中的溶液)。在该温度搅拌后, 缓慢地加入氯化三丁基锡 (3.0mL, 0.011mol)。然后将该溶液搅拌 3 小时, 同时温热至室温。加入水, 并且将该溶液用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和 NH₄Cl、盐水洗涤, 然后用硫酸镁干燥。将该溶液过滤, 浓缩, 并纯化, 获得了 4.85g 本标题化合物, 为澄清油状物 (93% 产率)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 0.77–1.74 (m, 33H) 4.40–4.63 (m, 1H) 6.84–6.95 (m, 2H) 7.12 (s, 1H) 7.14–7.23 (m, 2H)。MS (ESI) m / z 526.2 (M+H)⁺。

[0438] 实施例 4B

[0439] 2'-(4-异丙氧基苯氧基)-2,5'-联-1,3-噻唑

[0440] 本标题化合物是按照实施例 2B 中描述的方法, 用实施例 4A 替代实施例 2A, 并且用 2-溴噻唑替代 1-(5-溴-噻吩-2-基)-乙酮而制得的。除去 N,N-二甲基甲酰胺, 并且将残余物在硅胶上纯化 (5 ~ 25% 乙酸乙酯在己烷中的混合物), 获得了 0.72g 产物, 为澄清油状物 (95% 产率)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.35 (d, J=6.25Hz, 6H) 4.46–4.59 (m, 1H) 6.88–6.97 (m, 2H) 7.18–7.23 (m, 2H) 7.25 (d, J=3.31Hz, 1H) 7.64 (s, 1H) 7.72 (d, J=3.31Hz, 1H)。MS (ESI) m / z 318.9 (M+H)⁺。

[0441] 实施例 4C

[0442] 1-[2'-(4-异丙氧基苯氧基)-2,5'-联-1,3-噻唑-5-基]乙醇

[0443] 在 -78 °C 向实施例 4B(0.7g, 0.0022mol) 在无水四氢呋喃内的溶液中滴加正丁基锂 (1.0mL, 2.5M 己烷溶液, 0.0025mol)。将该黄色溶液在低温下搅拌 1 小时, 然后加入乙醛 (0.25mL, 0.0044mol)。在室温搅拌 1 小时。用饱和 NH₄Cl 溶液中止反应, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并过滤。将滤液浓缩, 并且在硅胶上纯化 (20–40% 乙酸乙酯在己烷中的混合物), 获得了 0.66g 本标题化合物, 为黄色油状物 (83% 产率)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.35 (d, J = 5.88Hz, 6H) 1.58 (s, 1H) 1.62 (d, J = 6.25Hz,

3H) 4.46–4.58 (m, 1H) 5.17 (dd, $J = 6.07, 4.23\text{Hz}$, 1H) 6.87–6.96 (m, 2H) 7.15–7.24 (m, 2H) 7.53 (s, 1H) 7.58 (s, 1H)。MS (ESI) m / z 362.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0444] 实施例 4D

[0445] N-[1-[2'-(4-异丙氧基苯氧基)-2,5'-联-1,3-噻唑-5-基]乙基]乙酰胺

[0446] 向实施例 4C (0.2g, 0.0005mol) 在二氯甲烷和乙腈的混合物 (2:1) 内的溶液中加入过量三氟硼烷乙醚合物，并且将该反应混合物加热回流 6 小时。除去溶剂，并且通过 HPLC 纯化粗产物 (5–95% 乙腈 : 0.1% 三氟乙酸水溶液)，获得了 0.07g 本标题化合物，为白色固体 (35% 产率)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.28 (d, $J=5.88\text{Hz}$, 6H) 1.47 (d, $J=6.99\text{Hz}$, 3H) 1.83 (s, 3H) 4.55–4.71 (m, 1H) 5.16 (t, $J=7.17\text{Hz}$, 1H) 6.96–7.08 (m, 2H) 7.27–7.40 (m, 2H) 7.59 (s, 1H) 7.85 (s, 1H) 8.49 (d, $J=8.09\text{Hz}$, 1H)。MS (ESI), M / Z : 404.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0447] 实施例 5

[0448] N-(2,2,2-三氟-1-[5-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]噻吩-2-基]乙基)脲

[0449] 实施例 5A

[0450] 1-(5-溴噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙醇

[0451] 在 0°C 向 2-溴-2-噻吩甲醛 (2.1g, 0.01mol) 和三甲基 (三氟甲基) 甲硅烷 (1.7g, 0.012mol) 在无水四氢呋喃内的溶液中滴加氟化四丁基铵 (10mL 1.0M 四氢呋喃溶液, 0.01mol)。将该混合物温热至室温，并且搅拌 36 小时。然后用 6N HCl 中止反应，并且搅拌 30 分钟，然后用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并过滤。将滤液浓缩，获得了 3.3g 粗产物，为深棕色油状物，将其经由硅胶柱纯化，用乙酸乙酯和己烷的混合物 (1:1) 洗脱，获得了 2.56g 本标题化合物，为黄色液体 (98% 产率)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 2.78 (d, $J=5.15\text{Hz}$, 1H) 5.14–5.27 (m, 1H) 6.95 (d, $J=3.68\text{Hz}$, 1H) 7.00 (d, $J=3.68\text{Hz}$, 1H)。

[0452] 实施例 5B

[0453] 2,2,2-三氟-1-[5-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]噻吩-2-基]乙醇

[0454] 本标题化合物是按照实施例 2B 中的方法，但是用实施例 5A 替代 1-(5-溴-2-基)-乙酮 (得自 Aldrich)，并且用实施例 4A 替代实施例 2A 而制得的。除去 N,N-二甲基甲酰胺，并且将残余物在硅胶上纯化 (10 ~ 35% 乙酸乙酯在己烷中的混合物)，获得了 1.92g 产物，为浅黄色固体 (92% 产率)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.35 (d, $J = 5.88\text{Hz}$, 6H) 3.07 (s, 1H) 4.53 (dt, $J=18.20, 12.13, 6.07\text{Hz}$, 1H) 5.23 (q, $J=6.25\text{Hz}$, 1H) 6.87–6.98 (m, 3H) 7.07 (d, $J=3.68\text{Hz}$, 1H) 7.16–7.23 (m, 2H) 7.27 (s, 1H)。MS (ESI), m / z 415.6 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0455] 实施例 5C

[0456] 5-[5-(1-氯-2,2,2-三氟乙基)噻吩-2-基]-2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑

[0457] 在 0°C 向实施例 5B (1.67g, 0.004mol)、三乙胺 (1.4mL, 0.01mol) 和催化量的 4-(二甲基氨基) 吡啶在二氯甲烷内的溶液中滴加甲磺酰氯 (0.55g, 0.0048mol)，并且将该混合物在室温搅拌 2 小时。将该溶液用二氯甲烷稀释，并且用水和盐水洗涤，然后用硫酸镁干燥并过滤。将滤液浓缩，获得了 1.75g 粗产物，为棕色油状物。¹H NMR (300MHz,

CDCl_3) δ ppm 1.35 (d, $J = 5.88\text{Hz}$, 6H) 4.48–4.60 (m, 1H) 5.37 (q, $J=6.50\text{Hz}$, 1H) 6.88–6.96 (m, 3H) 7.13 (d, $J=3.68\text{Hz}$, 1H) 7.17–7.24 (m, 2H) 7.31 (s, 1H)。MS (ESI), m / z 433.9 ($M+H$)⁺。

[0458] 实施例 5D

[0459] 5-[5-(1-叠氮基-2,2,2-三氟乙基)噻吩-2-基]-2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑

[0460] 将实施例 5C (0.6g, 0.0013mol) 和叠氮化物 (1.0g, 0.013mol) 在 N,N-二甲基甲酰胺中的混合物在 80°C 于氮气下加热 4 小时。加入水，并且将该溶液用乙醚萃取。然后将有机层用盐水洗涤，干燥并过滤。将滤液浓缩，获得了 0.5g 粗产物，为黄色油状物，将其在硅胶上纯化 (10 ~ 30% 乙酸乙酯在己烷中的混合物)，获得了 0.41g 粗产物，为浅黄色油状物 (72% 产率)。¹H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 1.35 (d, $J=5.88\text{Hz}$, 6H) 4.44–4.61 (m, 1H) 5.10 (q, $J=6.62\text{Hz}$, 1H) 6.87–6.96 (m, 2H) 6.97 (d, $J = 3.68\text{Hz}$, 1H) 7.08–7.14 (m, 1H) 7.16–7.24 (m, 2H) 7.32 (s, 1H)。

[0461] 实施例 5E

[0462] 2,2,2-三氟-1-{5-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]噻吩-2-基}乙胺

[0463] 将实施例 5D 在常压下用作为催化剂的披钯碳 (10%) 氢化过夜。将该混合物经由硅藻土过滤，并且将滤液浓缩，并且在硅胶上纯化 (10 ~ 50% 乙酸乙酯在己烷中的混合物)，获得了 0.22g 产物，为浅黄色油状物，其在静置下会固化 (62% 产率)。¹H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 1.35 (d, $J = 5.88\text{Hz}$, 6H) 1.58 (s, 2H) 2.05 (无, 1H) 4.47–4.58 (m, 1H) 4.63 (q, $J=6.99\text{Hz}$, 1H) 6.87–6.96 (m, 2H) 7.02 (d, $J=3.68\text{Hz}$, 1H) 7.16–7.23 (m, 2H) 7.27 (s, 1H)。MS (ESI) m / z 414.9 ($M+H$)⁺。

[0464] 实施例 5F

[0465] N-(2,2,2-三氟-1-{5-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]噻吩-2-基}乙基)脲

[0466] 本标题化合物是按照实施例 2F 中描述的方法，用实施例 5E 替代实施例 2E 而制得的 (66% 产率)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 (d, $J=5.88\text{Hz}$, 6H) 4.53–4.72 (m, 1H) 5.71–5.98 (m, 3H) 6.97–7.05 (m, 2H) 7.13–7.20 (m, 2H) 7.28–7.36 (m, 2H) 7.37 (s, 1H) 7.52 (s, 1H)。MS (ESI), M / Z : 457.9 ($M+H$)⁺。

[0467] 实施例 6

[0468] N-(1-[3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基)乙基)丙酰胺

[0469] 本标题化合物按照实施例 1G 中描述的方法，用丙酰氯替代乙酸酐而制得的。除去溶剂后，将残余物用乙酸乙酯和己烷研磨，获得了 0.04g 产物，为浅黄色固体 (43% 产率)。¹H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 1.17 (t, $J=7.54\text{Hz}$, 3H) 1.35 (d, $J=5.88\text{Hz}$, 6H) 1.56 (d, $J=7.35\text{Hz}$, 3H) 2.25 (q, $J=7.48\text{Hz}$, 2H) 4.46–4.61 (m, 1H) 5.29–5.44 (m, 1H) 5.77 (d, $J=8.09\text{Hz}$, 1H) 6.35 (s, 1H) 6.88–6.97 (m, 2H) 7.16–7.24 (m, 2H) 7.51 (s, 1H)。MS (ESI), M / Z : 402.0 ($M+H$)⁺。

[0470] 实施例 7

[0471] N-(1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噁唑-5-基]异噁唑-5-基}乙基)脲

[0472] 本标题化合物是按照实施例 2F 中描述的方法,用得自实施例 1G 步骤 1 的中间体替代实施例 2E 而合成的。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.28(d, J=5.88Hz, 6H) 1.39(d, J=6.99Hz, 3H) 4.55–4.70(m, 1H) 4.85–4.99(m, 1H) 5.60(s, 2H) 6.61(d, J=8.46Hz, 1H) 6.83(s, 1H) 6.98–7.07(m, 2H) 7.34(d, J=8.82Hz, 2H) 7.96(s, 1H)。MS(ESI)m/z 389.0(M+H)⁺。

[0473] 实施例 8

[0474] N-(1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噁唑-5-基]异噁唑-5-基}乙基)-N'-甲基脲

[0475] 向得自实施例 1G 步骤 1 的中间体(0.08g, 0.00023mol)和吡啶(0.18g, 0.0023mol)在二氯甲烷内的溶液中加入氯甲酸对硝基苯酯(0.06g, 0.00028mol),并且将该反应在室温搅拌 1 小时。然后加入甲基胺(2M)在四氢呋喃中的溶液,并且将该反应搅拌过夜。将该反应过滤,并且将滤液浓缩,并且在硅胶上纯化(50~100%乙酸乙酯在己烷中的混合物),获得了 0.058g 产物,为白色固体(63%产率)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.28(d, J=5.88Hz, 6H) 1.39(d, J=6.99Hz, 3H) 2.56(d, J=4.41Hz, 3H) 4.88–5.02(m, 1H) 5.73–5.86(m, J=4.78Hz, 1H) 5.74–5.84(m, J=4.78Hz, 1H) 6.57(d, J=8.09Hz, 1H) 6.82(s, 1H) 6.96–7.07(m, 2H) 7.28–7.40(m, 2H) 7.95(s, 1H)。MS(ESI)m/z 403.3(M+H)⁺。

[0476] 实施例 9

[0477] N-(1-{3-[2-(2-氯-4-异丁氧基苯氧基)-1,3-噁唑-5-基]异噁唑-5-基}乙基)环丙烷甲酰胺

[0478] 实施例 9A

[0479] 2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-1,3-噁唑

[0480] 将 2-氯-4-甲氧基-苯酚(7.93g, 0.05mol)、2-溴噁唑(9.0g, 0.055mol)和碳酸钾(7.6g, 0.055mol)在二甲亚砜中的混合物在 160°C 于氮气下加热 4 小时。将该溶液冷却,并且用水处理,并且将水相用二氯甲烷萃取。将有机层用盐水洗涤,干燥并浓缩,获得了 30g 粗产物,将其在硅胶上纯化(乙酸乙酯/己烷 5~35%),获得了 10.62g 产物,为浅黄色油状物(88%产率)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 3.81(s, 3H) δ .80(d, J=4.04Hz, 1H) 6.85(dd, J=9.19, 2.94Hz, 1H) 7.01(d, J=2.94Hz, 1H) 7.19(d, J=3.68Hz, 1H) 7.27(d, J=8.82Hz, 1H)。MS(ESI), m/z 241.9(M+H)⁺。

[0481] 实施例 9B

[0482] 3-氯-4-(1,3-噁唑-2-基氧基)苯酚

[0483] 在 -78 °C 向实施例 9A(5.4g, 0.022mol)在二氯甲烷内的溶液中滴加 BBr₃(0.066mol),并且将该反应混合物搅拌过夜,期间温热至室温。将该混合物倒入冰内,然后在室温搅拌 24 小时。将有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥并过滤。将滤液真空浓缩,获得了 3.5g 产物,为灰白色固体(70%产率)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 6.59(dd, J=8.82, 2.94Hz, 1H) 6.67(d, J = 2.57Hz, 1H) 6.88(d, J=3.68Hz, 1H) 7.07(d, J=8.82Hz, 1H) 7.19(d, J=3.68Hz, 1H)。MS(ESI)m/z 227.9(M+H)⁺。

[0484] 实施例 9C

[0485] 2-(2-氯-4-异丁氧基苯氧基)-1,3-噻唑

[0486] 在室温向实施例 9B(3.4g, 0.015mol) 在 N, N-二甲基甲酰胺内的溶液中分批加入氢化钠 (0.7g, 0.018mol)。搅拌 15 分钟后, 迅速加入异丁基碘 (4.2g, 0.023mol), 并且将该混合物在室温搅拌 24 小时。之后再加入氢化钠和异丁基碘以使反应完全。加入水, 并且将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并过滤。将滤液浓缩, 并且在硅胶上纯化 (5 ~ 35% 乙酸乙酯在己烷中的混合物), 获得了 1.92g 产物, 为澄清油状物 (45% 产率)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.02 (d, J=6.62Hz, 6H) 1.98–2.18 (m, 1H) 3.71 (d, J=6.62Hz, 1H) 6.79 (d, J = 4.04Hz, 1H) 6.83 (d, J = 2.94Hz, 1H) 6.86 (d, J = 2.94Hz, 1H) 7.00 (d, J=2.94Hz, 1H) 7.19 (d, J=4.04Hz, 1H) 7.24 (s, 1H)。MS (ESI) m / z 284.0 (M+H)⁺。

[0487] 实施例 9D

[0488] 2-(2-氯-4-异丁氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-甲醛

[0489] 本标题化合物是按照实施例 1C 中描述的方法, 用实施例 9C 替代实施例 1B 而制得的。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.99 (d, J = 6.62Hz, 6H) 1.93–2.12 (m, 1H) 3.82 (d, J = 6.25Hz, 2H) 7.06 (dd, J=9.19, 2.94Hz, 1H) 7.27 (d, J=2.94Hz, 1H) 7.55 (d, J=9.19Hz, 1H) 8.28 (s, 1H) 9.88 (s, 1H)。MS (ESI), M / Z : 344.0 (M+32)⁺。

[0490] 实施例 9E

[0491] 2-(2-氯-4-异丁氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-甲醛肟

[0492] 本标题化合物是按照实施例 1D 中描述的方法, 用实施例 9D 替代实施例 1C 而制得的。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.98 (d, J=6.62Hz, 6H) 1.94–2.10 (m, 1H) 3.81 (d, J=6.62Hz, 2H) 7.02 (dd, J=9.19, 2.94Hz, 1H) 7.23 (d, J=2.94Hz, 1H) 7.49 (d, J=9.19Hz, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.81 (s, 1H) 12.02 (s, 1H)。MS (ESI), M / Z : 327.0 (M+H)⁺。

[0493] 实施例 9F

[0494] 2-(2-氯-4-异丁氧基苯氧基)-N-羟基-1,3-噻唑-5-甲亚胺酰氯

[0495] 本标题化合物是按照实施例 1E 中描述的方法, 用实施例 9E 替代实施例 1D 而制得的。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.98 (d, J=6.99Hz, 6H) 1.93–2.11 (m, 1H) 3.81 (d, J=6.62Hz, 2H) 7.03 (dd, J=9.19, 2.94Hz, 1H) 7.24 (d, J=2.94Hz, 1H) 7.51 (d, J=9.19Hz, 1H) 7.66 (s, 1H) 12.47 (s, 1H)。MS (ESI) m / z 341.7 (M-19)⁺。

[0496] 实施例 9G

[0497] 2-[1-{3-[2-(2-氯-4-异丁氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-异噻唑-5-基}-乙基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

[0498] 本标题化合物是按照实施例 1F 中描述的方法, 用实施例 9F 替代实施例 1E 而制得的。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.02 (d, J=6.62Hz, 6H) 1.91 (d, J=7.35Hz, 3H) 2.06–2.15 (m, 1H) 3.71 (d, J=6.62Hz, 2H) 5.67 (q, J=7.11Hz, 1H) 6.51 (s, 1H) 6.85 (dd, J = 9.01, 2.76Hz, 1H) 7.01 (d, J = 2.94Hz, 1H) 7.26 (d, J = 9.01Hz, 1H) 7.50 (s, 1H) 7.71–7.79 (m, 2H) 7.82–7.90 (m, 2H)。MS (ESI) m / z 556.1 (M+33)⁺。

[0499] 实施例 9H

[0500] N-(1-{3-[2-(2-氯-4-异丁氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-异噻唑-5-基}-乙基)-环丙烷甲酰胺

[0501] 本标题化合物是按照实施例 1G 中描述的方法,用实施例 9G 替代实施例 1F, 并且用环丙烷羧基氯替代乙酸酐而制得的。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.65–0.84(m, 4H) 0.99(d, J=6.62Hz, 6H) 1.44(d, J=7.35Hz, 3H) 1.93–2.11(m, 1H) 1.95–2.09(m, 1H) 3.82(d, J=6.62Hz, 2H) 5.14(t, J=7.54Hz, 1H) 6.90(s, 1H) 7.04(dd, J=8.82, 2.94Hz, 1H) 7.26(d, J=2.94Hz, 1H) 7.54(d, J=9.19Hz, 1H) 7.96(s, 1H) 8.73(d, J=8.09Hz, 1H)。 MS(ESI)m/z 462.1(M+H)⁺。

[0502] 实施例 10

[0503] N-(1-{3-[2-(2-氯-4-异丁氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-异恶唑-5-基}-乙基)-2-甲基丙酰胺

[0504] 本标题化合物是按照实施例 1G 中描述的方法,用实施例 9G 替代实施例 1F, 并且用异丁酰氯替代乙酸酐而制得的。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.99(d, J=6.99Hz, 6H) 1.02(d, J=6.99Hz, 6H) 1.42(d, J=6.99Hz, 3H) 1.95–2.09(m, 1H) 2.33–2.46(m, 1H) 3.81(d, J=6.62Hz, 2H) 5.10(t, J=7.17Hz, 1H) 6.85(s, 1H) 7.04(dd, J=9.01, 2.76Hz, 1H) 7.26(d, J=2.57Hz, 1H) 7.54(d, J=8.82Hz, 1H) 7.95(s, 1H) 8.38(d, J=8.09Hz, 1H)。 MS(ESI)m/z 464.1(M+H)⁺。

[0505] 实施例 11

[0506] N-(1-{3-[2-(2-氯-4-异丁氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-异恶唑-5-基}-乙基)-乙酰胺

[0507] 本标题化合物是按照实施例 1G 中描述的方法,用实施例 9G 替代实施例 1F 而制得的。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.99(d, J=6.62Hz, 6H) 1.42(d, J=7.35Hz, 3H) 1.87(s, 3H) 1.95–2.10(m, 1H) 3.82(d, J=6.62Hz, 2H) 5.10(t, J=7.17Hz, 1H) 6.90(s, 1H) 7.04(dd, J=9.01, 3.13Hz, 1H) 7.25(d, J=2.94Hz, 1H) 7.54(d, J=8.82Hz, 1H) 7.94(s, 1H) 8.51(d, J=8.09Hz, 1H)。 MS(ESI)m/z 436.1(M+H)⁺。

[0508] 实施例 12

[0509] N-(1-{3-[2-(2-氯-4-异丁氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-异恶唑-5-基}-乙基)-丙酰胺

[0510] 本标题化合物是按照实施例 1G 中描述的方法,用实施例 9G 替代实施例 1F, 并且用丙酰氯替代乙酸酐而制得的。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.95–1.02(m, 9H) 1.42(d, J=6.99Hz, 3H) 1.95–2.08(m, 1H) 2.14(q, J=7.35Hz, 1H) 3.82(d, J=6.25Hz, 2H) 5.02–5.18(m, 1H) 6.88(s, 1H) 7.04(dd, J=8.82, 2.94Hz, 1H) 7.25(d, J=2.94Hz, 1H) 7.54(d, J=9.19Hz, 1H) 7.94(s, 1H) 8.42(d, J=8.09Hz, 1H)。 MS(ESI)m/z 450.1(M+H)⁺。

[0511] 实施例 13

[0512] 1-{3-[2-(2-氯-4-异丁氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-异恶唑-5-基}-乙基氨基甲酸甲酯

[0513] 本标题化合物是按照实施例 1G 中描述的方法,用实施例 9G 替代实施例 1F, 并且用氯甲酸甲酯替代乙酸酐而制得的。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.99(d, J=6.62Hz, 6H) 1.44(d, J=6.99Hz, 3H) 1.96–2.11(m, 1H) 3.56(s, 3H) 3.82(d, J=6.62Hz, 2H) 4.79–4.95(m, 1H) 6.90(s, 1H) 7.04(dd, J=9.19, 2.94Hz, 1H) 7.25(d, J=2.94Hz,

1H) 7.53 (d, J=9.19Hz, 1H) 7.90 (d, J=8.46Hz, 1H) 7.96 (s, 1H)。 MS (ESI) m / z 452.2 (M+H)⁺。

[0514] 实施例 14

[0515] N-(1-{3-[2-(2-氯-4-异丁氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-异噻唑-5-基}-乙基)-N'-甲基脲

[0516] 本标题化合物是按照实施例 1G 中描述的方法,用实施例 9G 替代实施例 1F,并且用异氰酸甲酯替代乙酸酐而制得的。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.99 (d, J = 6.99Hz, 6H) 1.40 (d, J = 6.99Hz, 3H) 1.94–2.11 (m, 1H) 2.56 (d, J = 4.41Hz, 3H) 3.81 (d, J = 6.62Hz, 2H) 4.88–5.02 (m, 1H) 5.79 (d, J=4.78Hz, 1H) 6.57 (d, J = 8.09Hz, 1H) 6.82 (s, 1H) 7.04 (dd, J=8.82, 2.94Hz, 1H) 7.25 (d, J=2.94Hz, 1H) 7.53 (d, J=9.19Hz, 1H) 7.94 (s, 1H)。 MS (ESI) m / z 451.1 (M+H)⁺。

[0517] 实施例 15

[0518] N-((1R)-1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-异噻唑-5-基}-乙基)-乙酰胺

[0519] 实施例 15A

[0520] 2-[(1R)-1-甲基丙-2-炔基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

[0521] 在 0 °C 向 S-(-)-炔丙基-2-醇 (2.5g, 0.035mol)、邻苯二甲酰亚胺 (5.4g, 0.037mol) 和三苯基膦 (14.1g, 0.055mol) 在四氢呋喃内的溶液中滴 加偶氮二甲酸二乙酯 (24.9mL, 0.055mol) 在甲苯中的溶液。然后将该反应混合物在室温搅拌 3 小时。除去溶剂, 将残余物溶解在乙醚中, 并且在冰箱中贮存过夜。将该溶液过滤, 并且将滤液浓缩, 并且在硅胶上纯化 (5 ~ 30% 乙酸乙酯在己烷中的混合物), 获得了 4.15g 本标题化合物 (60 % 产率)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 1.72 (d, J=7.32Hz, 6H) 2.35 (d, J=2.44Hz, 1H) 5.18–5.25 (m, 1H) 7.70–7.75 (m, 2H) 7.83–7.89 (m, 2H)。 MS (ESI) m / z 232.0 (M+33)⁺。

[0522] 实施例 15B

[0523] 2-((1R)-1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-异噻唑-5-基}-乙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

[0524] 本标题化合物是使用实施例 1F 中描述的方法,用实施例 15A 替代实施例 1F-1 而制得的。¹H NMR (300MHz, 氯仿-D) δ ppm 1.35 (d, J=5.88Hz, 6H) 1.91 (d, J=6.99Hz, 3H) 4.42–4.61 (m, 1H) 5.59–5.75 (m, 1H) 6.50 (s, 1H) 6.86–6.96 (m, 2H) 7.13–7.24 (m, 2H) 7.53 (s, 1H) 7.69–7.79 (m, 2H) 7.81–7.90 (m, 2H)。 MS (ESI) , m / z 476.2 (M+H)⁺。 [α] : +76.0 (c = 1, CHCl₃)。

[0525] 实施例 15C

[0526] N-((1R)-1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-异噻唑-5-基}-乙基)-乙酰胺

[0527] 本标题化合物是使用实施例 1G 中描述的方法,用实施例 15B 替代 1F 而制得的。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.29 (d, J=5.88Hz, 6H) 1.42 (d, J=6.99Hz, 3H) 1.87 (s, 3H) 4.55–4.72 (m, 1H) 5.10 (t, J=7.35Hz, 1H) 6.89 (s, 1H) 6.97–7.07 (m, 2H) 7.29–7.39 (m, 2H) 7.95 (s, 1H) 8.51 (d, J=8.09Hz, 1H)。 MS (ESI) m / z 388.1 (M+H)⁺。 [α] : +91.6 (c=1, CHCl₃)。通过手性 HPLC 测定 ee (Chiralcel OD-H;流动相:己烷 (0.2% 二乙基胺) / 异丙

醇 =98 / 2 ;流速 :0. 8mL / min), 为 100%。

[0528] 实施例 16

[0529] N-((1S)-1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噁唑-5-基]-异噁唑-5-基}乙基)乙酰胺

[0530] 实施例 16A

[0531] 2-[(1S)-1-甲基丙-2-炔基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

[0532] 在 0 °C 向 R-(+)-炔丙基-2-醇 (2.46g, 20.8mmol)、邻苯二甲酰亚胺 (3.065g, 20.8mmol) 和三苯基膦 (8.2g, 31.3mmol) 在四氢呋喃 (30mL) 内的溶液中缓慢地加入 40% 偶氮二甲酸二乙酯在甲苯中的溶液 (14mL, 31.3mmol)。将该反应混合物在室温搅拌 4 小时，并且真空除去溶剂。将残余物溶解在 5:1 乙醚:己烷的混合物中，并且在室温搅拌过夜。将所得固体三苯基膦氧化物过滤出来，用乙醚洗涤，并且将滤液浓缩并使用硅胶柱色谱纯化，使用 5-25% 乙酸乙酯在己烷中的混合物进行梯度洗脱，获得了本标题化合物 (2.56gm)。
¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.82-7.94 (m, 4H) 5.00-5.20 (m, 1H) 3.34 (d, J=2.57Hz, 1H) 1.62 (d, J=7.35Hz, 3H)。MS (DCI) : m/z 200 (M+H)⁺。通过手性 HPLC 测定对映体过量 (Chiralcel OD-H; 流动相: Hex (0.2% 二乙基胺) / 异丙醇 =98 / 2; 流速: 0.8mL / min)，为 > 96%。

[0533] 实施例 16B

[0534] 2-((1S)-1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噁唑-5-基]-异噁唑-5-基}乙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

[0535] 本标题化合物是使用实施例 1F 中描述的方法，用实施例 16A 替代实施例 1F-1 而制得的。¹H NMR (300MHz, 氯仿-D) δ ppm 1.35 (d, J=5.88Hz, 6H) 1.91 (d, J=6.99Hz, 3H) 4.42-4.61 (m, 1H) 5.59-5.75 (m, 1H) 6.50 (s, 1H) 6.86-6.96 (m, 2H) 7.13-7.24 (m, 2H) 7.53 (s, 1H) 7.69-7.79 (m, 2H) 7.81-7.90 (m, 2H)。MS (ESI) , m/z 476.2 (M+H)⁺。
[α] : -74.7 (c = 1, CHCl₃)。

[0536] 实施例 16C

[0537] N-((1S)-1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噁唑-5-基]-异噁唑-5-基}乙基)乙酰胺

[0538] 本标题化合物是按照实施例 1G 中描述的方法，用实施例 16B 替代实施例 1F 而制得的。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 7.52 (s, 1H) 7.15-7.24 (m, 2H) 6.86-6.98 (m, 2H) 6.36 (s, 1H) 5.79 (d, J=8.09Hz, 1H) 5.26-5.47 (m, 1H) 4.53 (quintet, J=6.25Hz, 1H) 2.03 (s, 3H) 1.57 (d, J=6.99Hz, 3H) 1.35 (d, J=6.25Hz, 6H)。MS (DCI) : m/z 388 (M+H)⁺。
[α] : -86.8 (c=1, CHCl₃)。通过手性 HPLC 测定对映体过量 (ChiralcelOD-H; 流动相: Hex (0.2% 二乙基胺) / 异丙醇 =98 / 2; 流速: 0.8mL / min)，为 99%。

[0539] 实施例 17

[0540] N-(1-{3-[4-(4-异丙氧基苯氧基)苯基]-异噁唑-5-基}乙基)乙酰胺

[0541] 实施例 17A

[0542] 4-异丙氧基苯酚

[0543] 向 To a mixture of 氢醌 (20.0g, 0.182mmol) 和 2-碘丙烷 (30.9g, 0.182mmol) 在

乙醇 (25mL) 内的回流着的混合物中经由 60 分钟加入 KOH(88%, 12.2mg, 0, 191mmol) 在水 (30mL) 中的溶液。将所得混合物回流 3 小时。将该混合物倒入 1N NaOH 并且用乙醚萃取 (1×)。将水层用 10% HCl 酸化至 pH ~ 5, 并且用乙醚萃取 (2×)。将合并的有机萃取液用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 并浓缩。将残余物在硅胶上纯化, 并且用乙酸乙酯: 己烷 (1 : 8) 洗脱, 获得了本标题化合物 (13.01g, 47.0%)。

[0544] 实施例 17B

[0545] 4-(4-异丙氧基苯氧基) 苯甲醛

[0546] 在 80 °C 向 实 施 例 17A(1.50g, 9.86mmol)、4-溴 苯 甲 醛 (2.20g, 11.9mmol.)、K₂CO₃ (2.85g, 20.6mmol) 和 吡 啶 (50mL) 的混合物中加入 氧 化 Cu(II) 铜 (1.95g, 24.5mmol)。加入后, 将该混合物剧烈回流 20 小时。冷却后, 加入二氯甲烷, 并且将该混合物经由 硅 藻 土 过滤。将滤液浓缩至干。将残余物溶解在乙醚中, 将其用 10% HCl (2×)、1N NaOH (2×)、盐水 (1×) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 并浓缩至干。将残余物在硅胶上纯化, 使用己烷和乙酸乙酯梯度洗脱, 获得了所需产物, 为白色固体 (1.42g, 56%)。

[0547] 实施例 17C

[0548] 4-(4-异丙氧基苯氧基) 苯甲醛肟

[0549] 向 实 施 例 17B(1.42g, 5.56mmol) 在 吡 啶 (10mL) 内的溶液中加入 羟 基 胺 盐 酸 盐 (3.30g, 47.5mmol)。用 加 热 枪 将 该 混 合 物 加 热 至 回 流。冷 却 后, 将 该 混 合 物 倒 入 10% HCl 内。收 集 沉 淀, 并 且 依 次 用 10% HCl 和 水 洗 涤, 然 后 在 50°C 真 空 干 燥 过 夜, 获 得 了 所 需 产 物, 为 白 色 固 体 (1.48g, 98%)。

[0550] 实施例 17D

[0551] N-羟基-4-(4-异丙氧基苯氧基) 苯甲亚胺酰氯

[0552] 在 室 温 向 实 施 例 17C(1.48g, 5.56mmol) 在 N,N-二 甲 基 甲 酰 胺 (15mL) 内的溶液中 加 入 N-氯 琥 珀 酰 亚 胺 (0.70g, 5.24mmol)。将 该 混 合 物 在 室 温 搅 拌 过 夜。将 该 混 合 物 倒 入 水 内。将 水 层 用 乙 醚 萃 取, 依 次 用 水 和 盐 水 洗 涤, 并 且 用 MgSO₄ 干 燥, 并 浓 缩, 获 得 了 本 标 题 化 合 物, 为 油 状 物 (1.67g, 100%)。

[0553] 实施例 17E

[0554] 2-(1-{3-[4-(4-异丙氧基苯氧基) 苯基] 异恶唑-5-基} 乙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

[0555] 向 实 施 例 17D(1.67g, 5.46mmol) 在 甲 苯 (50mL) 内的溶液中 加 入 K₂CO₃ (2.25g, 16.3mmol) 和 实 施 例 1F-1(1.10g, 5.52mmol)。将 该 混 合 物 加 热 回 流 3 小 时。将 该 反 应 用 二 氯 甲 烷 稀 释, 并 且 将 固 体 过 滤。将 滤 液 浓 缩。将 残 余 物 在 硅 胶 上 纯 化, 用 乙 酸 乙 酯 : 己 烷 梯 度 洗 脱, 获 得 了 所 需 产 物, 为 白 色 固 体 (1.68g, 66%)。

[0556] 实施例 17F

[0557] 1-{3-[4-(4-异丙氧基苯氧基) 苯基] 异恶唑-5-基} 乙胺

[0558] 向 实 施 例 17E(1.68g, 3.59mmol) 在 二 氯 甲 烷 (25mL) 和 乙 醇 (2.5mL) 内的溶液中 加 入 胍 单 水 合 物 (1.00mL, 20.6mmol)。将 该 混 合 物 在 室 温 搅 拌 过 夜。将 该 反 应 过 滤 并 且 将 滤 液 浓 缩。将 残 余 物 再 溶 解 在 二 氯 甲 烷 中, 并 过 滤。将 滤 液 浓 缩, 获 得 了 胍, 为 无 色 油 状 物 (1.20g, 理 论 产 率 : 100%)。

[0559] 实施例 17G

[0560] N-(1-[3-[4-(4-异丙氧基苯氧基)苯基]异噁唑-5-基]乙基)乙酰胺

[0561] 将实施例 17F(600mg, 1.79mmol) 在四氢呋喃(5mL) 和三乙胺(1.0mL) 中的溶液冷却至 0°C。在 0°C 向其中加入乙酰氯(300 μL, 4.22mmol)。将该混合物在室温搅拌 30 分钟。将该反应用二氯甲烷稀释，将其用水洗涤并浓缩。将残余物在硅胶上纯化，用己烷和乙酸乙酯进行梯度洗脱，获得了所需产物，为白色固体(500mg, 77%)。MS(DCI) : m/z 381(M+H)⁺; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 7.66–7.76(m, 2H), 6.95–7.04(m, 4H), 6.86–6.93(m, 2H), 6.40(s, 1H), 5.82(d, J=8.46Hz, 1H), 5.32–5.47(m, 1H), 4.43–4.59(m, 1H), 2.04(s, 3H), 1.58(d, J=6.99Hz, 3H), 1.35(d, J=6.25Hz, 6H)。

[0562] 实施例 18

[0563] N-(1-[3-[2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-1,3-噁唑-5-基]异噁唑-5-基]乙基)乙酰胺

[0564] 实施例 18A

[0565] 2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-1,3-噁唑-5-甲醛

[0566] 使用实施例 1C 中描述的方法，用实施例 9A 替代实施例 1B 进行反应。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 3.83(s, 3H) 6.88(dd, J=9.00, 2.90Hz, 1H) 7.04(d, J=3.05Hz, 1H) 7.22–7.31(m, 1H) 7.89(s, 1H) 9.84(s, 1H)。MS(ESI)m/z 305.0(M+37)⁺。

[0567] 实施例 18B

[0568] 2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-1,3-噁唑-5-甲醛肟

[0569] 本标题化合物是使用实施例 1D 中描述的方法，用实施例 18A 替代实施例 1C 而制得的。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.82(s, 3H) 7.03(dd, J=9.19, 2.94Hz, 1H) 7.25(d, J=2.94Hz, 1H) 7.52(d, J=8.82Hz, 1H) 7.68(s, 1H) 7.81(s, 1H) 12.02(s, 1H)。MS(ESI)m/z 285.0(M+H)⁺。

[0570] 实施例 18C

[0571] 2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-N-羟基-1,3-噁唑-5-甲亚胺酰氯

[0572] 本标题化合物是使用实施例 1E 中描述的方法，用实施例 18B 替代实施例 1D 而制得的。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.82(s, 3H) 7.04(dd, J=9.19, 2.94Hz, 1H) 7.26(d, J=2.94Hz, 1H) 7.54(d, J=8.82Hz, 1H) 7.66(s, 1H) 12.48(s, 1H)。MS(ESI)m/z 300.0(M-18)⁺。

[0573] 实施例 18D

[0574] 2-(1-[3-[2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-1,3-噁唑-5-基]异噁唑-5-基]乙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

[0575] 本标题化合物是使用实施例 1F 中描述的方法，用实施例 18C 替代实施例 1E 而制得的。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.91(d, J=7.35Hz, 3H) 3.82(s, 3H) 5.68(q, J=7.35Hz, 1H) 6.51(s, 1H) 6.87(dd, J=9.19, 2.94Hz, 1H) 7.02(d, J=2.94Hz, 1H) 7.28(无, 1H) 7.30(s, 1H) 7.50(s, 1H) 7.70–7.80(m, 2H) 7.82–7.91(m, 2H)。MS(ESI)m/z 482.1(M+H)⁺。

[0576] 实施例 18E

[0577] N-(1-[3-[2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-1,3-噁唑-5-基]异噁唑-5-基]乙

基)乙酰胺

[0578] 本标题化合物是使用实施例 1G 中描述的方法,用实施例 18D 替代实施例 1F 而制得的。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.42 (d, J=6.99Hz, 3H) 1.87 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 5.10 (t, J=7.17Hz, 1H) 6.89 (s, 1H) 7.05 (dd, J=9.01, 3.13Hz, 1H) 7.27 (d, J=2.94Hz, 1H) 7.56 (d, J=9.19Hz, 1H) 7.94 (s, 1H) 8.51 (d, J=8.09Hz, 1H)。 MS (ESI) m / z 394.0 (M+H)⁺。

实施例 19

[0580] 1-[3-[2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基]乙基氨基甲酸甲酯

[0581] 本标题化合物是使用实施例 1G 中描述的方法,用实施例 18D 替代实施例 1F,并且用氯甲酸甲酯替代乙酸酐而合成的。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.44 (d, J=6.99Hz, 3H) 3.57 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 4.78-4.95 (m, 1H) 6.90 (s, 1H) 7.05 (dd, J=9.19, 2.94Hz, 1H) 7.27 (d, J=3.31Hz, 1H) 7.56 (d, J=9.19Hz, 1H) 7.91 (d, J=8.09Hz, 1H) 7.96 (s, 1H)。 MS (ESI) m / z 410.0 (M+H)⁺。

实施例 20

[0583] N-(1-[3-[2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基]乙基)-2-甲基丙酰胺

[0584] 本标题化合物是使用实施例 1G 中描述的方法,用实施例 18D 替代实施例 1F,并且用异丁酰氯替代乙酸酐而合成的。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.02 (d, J=6.62Hz, 6H) 1.43 (d, J=6.99Hz, 3H) 2.31-2.47 (m, 1H) 3.83 (s, 3H) 5.11 (t, J=7.35Hz, 1H) 6.86 (s, 1H) 7.05 (dd, J=9.19, 2.94Hz, 1H) 7.27 (d, J=2.94Hz, 1H) 7.56 (d, J=8.82Hz, 1H) 7.95 (s, 1H) 8.39 (d, J=8.09Hz, 1H)。 MS (ESI) m / z 422.1 (M+H)⁺。

实施例 21

[0586] N-(1-[3-[2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基]乙基)环丙烷甲酰胺

[0587] 本标题化合物是使用实施例 1G 中描述的方法,用实施例 18D 替代实施例 1F,并且用环丙烷羧基氯替代乙酸酐而合成的。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.62-0.77 (m, 4H) 1.44 (d, J=6.99Hz, 3H) 1.51-1.65 (m, 1H) 3.83 (s, 3H) 5.14 (t, J=7.35Hz, 1H) 6.90 (s, 1H) 7.05 (dd, J=9.19, 2.94Hz, 1H) 7.27 (d, J=2.94Hz, 1H) 7.56 (d, J=8.82Hz, 1H) 7.96 (s, 1H) 8.73 (d, J=7.72Hz, 1H)。 MS (ESI) m / z 420.1 (M+H)⁺。

实施例 22

[0589] 1-[3-[4-(4-异丙氧基苯氧基)苯基]异噻唑-5-基]乙基氨基甲酸甲酯

[0590] 将实施例 17F (340mg, 1.00mmol) 在四氢呋喃 (5mL) 和三乙胺 (1.0mL) 中的溶液冷却至 0℃。在 0℃ 向其中加入氯甲酸甲酯 (200 μL, 2.59mmol)。将该混合物在室温搅拌 30 分钟。将该反应用二氯甲烷稀释,将其用水洗涤 (1×) 并浓缩。将残余物在硅胶上纯化,用己烷和乙酸乙酯进行梯度洗脱,获得了所需产物,为白色固体 (234mg, 59%)。 MS (DCI) : m / z 397 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 7.65-7.77 (m, 2H), 6.94-7.07 (m, 4H), 6.85-6.93 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.01-5.16 (m, 1H), 4.44-4.58 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.99Hz, 3H), 1.35 (d, J=6.25Hz, 6H)。

[0591] 实施例 23[0592] N-(1-[3-[4-(4-异丙氧基苯氧基)苯基]异噻唑-5-基]乙基)脲

[0593] 在 0℃ 向实施例 17F (377mg, 1.12mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 内的溶液中加入三氯乙酰基异氰酸酯 (145 μL, 1.22mmol)。将该混合物在 0℃ 搅拌 10 分钟。将该反应浓缩，并且将残余物溶解在甲醇 (~ 60mL) 中，加入少量 Na₂CO₃。将该混合物在室温搅拌 3 小时，然后浓缩。将残余物溶解在二氯甲烷中，将其用水洗涤 (1×) 并浓缩。将残余物在硅胶上纯化，用己烷和乙酸乙酯进行梯度洗脱，获得了所需产物，为白色固体 (286mg, 67%)。MS (DCI) : m / z 382 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.78–7.86 (m, 2H), 6.99–7.08 (m, 4H), 6.94–6.99 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.61 (d, J=8.46Hz, 1H), 5.59 (br. s, 2H), 4.90–5.02 (m, 1H), 4.53–4.63 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.99Hz, 3H), 1.27 (d, J=5.88Hz, 6H)。

[0594] 实施例 24[0595] N-(1-[5-[5-(4-异丙氧基苯氧基)-13,4-噻二唑-2-基]噻吩-2-基]乙酰胺[0596] 实施例 24A[0597] 2-溴-5-(4-甲氧基苯氧基)-13,4-噻二唑

[0598] 2,5-二溴-1,3,4-噻二唑 (2g, 8.16mmol) (如 US5,847,149 中所述根据实施例 1 制备的) 溶解在 N, N-二甲基甲酰胺 (65mL)，并且将所得溶液用 K₂CO₃ (1.69g, 12.24mmol) 和 4-甲氧基苯酚 (1.01g, 8.16mmol) 处理。将该反应混合物在 90℃ 加热 1.5 小时，冷却至 25℃，倒入水 (150mL) 内，并且用乙醚 (2×150mL) 萃取。将合并的有机层用 1N NaOH (1×100mL)、水 (3×100mL) 和盐水 (1×100mL) 洗涤，干燥 (Na₂SO₄)，过滤并蒸发，获得了 2.3g 浅黄色油状物。将残余物通过快速硅胶色谱纯化，用 1% -14% 乙酸乙酯在己烷中的混合物作为梯度溶剂进行洗脱，获得了 1.86g (79%) 本标题化合物。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.40 (d, J=9.19Hz, 2H) 7.04 (d, J=9.19Hz, 2H) 3.79 (s, 3H); MS (APCI) m / z 289 (M+H)⁺。

[0599] 实施例 24B[0600] 4-[5-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)氨基]苯酚

[0601] 将实施例 24A (1.63g, 5.67mmol) 在 CH₂Cl₂ (75mL) 中的溶液冷却至 -78℃，并且向所得悬浮液中经由 2 分钟滴加 BBr₃ (22.67mmol, 2.14mL)。将该反应在 25℃ 搅拌 2 小时，并且倒入 200mL 冰 / 水混合物内。将所得双层剧烈搅拌 0.5 小时，形成了白色沉淀。将固体过滤，用水 (1×20mL) 洗涤，并且在真空烘箱中干燥，获得了 1.35g (87%) 本标题化合物，为白色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.79 (br. s, 1H) 7.27 (d, J=9.19Hz, 2H) 6.84 (d, J=9.19Hz, 2H); MS (DCI) m / z 275 (M+H)⁺。

[0602] 实施例 24C[0603] 2-溴-5-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3,4-噻二唑

[0604] 将实施例 24B (1.4g, 5.11mmol) 在 N, N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液用 K₂CO₃ (1.06g, 7.66mmol) 和 2-碘丙烷 (5.1mL, 51.1mmol) 处理，并且将该反应混合物在螺旋顶耐压容器中密封，在 85℃ 加热 2 小时。将该反应冷却至 25℃，倒入水 (200mL) 内，并且用乙醚 (2×100mL) 萃取。将合并的有机层用水 (3×80mL) 和盐水 (80mL) 洗涤，干燥 (Na₂SO₄)，过滤并蒸发，获得了 1.6g 浅棕色固体。将残余物通过快速硅胶色谱纯化，用 1% -14% 乙酸乙酯在己烷中的混合物作为梯度溶剂进行洗脱，获得了 0.8g (50%) 本标题化合物，为澄

清无色油状物。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.37 (d, J=9.19Hz, 2H) 7.01 (d, J=9.19Hz, 2H) 4.63 (七重峰, J=5.88Hz, 1H) 1.27 (d, J=5.88Hz, 6H); MS (ESI) m/z 316.9 (M+H)⁺。

[0605] 实施例 24D

[0606] 2-(4-异丙氧基苯氧基)-5-噻吩-2-基-1,3,4-噻二唑

[0607] 将实施例 24C (0.58g, 1.835mmol) 和 2-三丁基甲锡烷基噻吩 (0.816mL, 2.57mmol) 在 DME (15mL) 中的溶液通过经由 20- 规针头向该反应混合物内通入氮气 10 分钟来脱气。加入 PdCl₂(PPh₃)₂, 并且将该反应在氮气氛下加热回流 20 小时。将该反应冷却至 25°C, 并在旋转蒸发仪上减压浓缩, 获得了 1.6g 金色油状物。将浓缩物通过快速硅胶色谱纯化, 用 1% -15% 乙酸乙酯在己烷中的混合物作为梯度溶剂进行洗脱, 获得了 0.51g (88%) 本标题化合物, 为浅紫色油状物, 其在静置下会结晶。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.79 (d, J=5.15Hz, 1H) 7.66 (d, J=3.68Hz, 1H) 7.40 (d, J=9.19Hz, 2H) 7.18 (dd, J=5.15, 3.68Hz, 1H) 7.03 (d, J=9.19Hz, 2H) 4.64 (七重峰, J=5.88Hz, 1H) 1.28 (d, J=5.88Hz, 6H); MS (DCI) m/z 319 (M+H)⁺。

[0608] 实施例 24E

[0609] 1-[5-[5-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-2-基] 噻吩-2-基} 乙醇

[0610] 将实施例 24D (0.35g, 1.1mmol) 在四氢呋喃 (14mL) 中的溶液在氮气氛下冷却至 78°C, 并且用 5 分钟滴加正丁基锂 (2.5M 在己烷中的溶液, 0.925mL, 2.31mmol)。在 78°C 搅拌 10 分钟后, 加入乙醛 (0.309mL, 5.5mmol), 并且让该反应温热至 -30°C。将该反应在 -30°C 搅拌 10 分钟, 并且加入 1NHC1 (20mL)。将所得双层在 25°C 搅拌 5 分钟, 并且用乙醚 (80mL) 萃取。将有机相用盐水 (20mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并蒸发, 获得了 0.74g 浅棕色油状物。将残余物通过快速硅胶色谱纯化, 用 10% -35% 乙酸乙酯在己烷中的混合物作为梯度溶剂进行洗脱, 获得了 0.34g (86%) 本标题化合物, 为浅绿色油状物。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.48 (d, J=3.68Hz, 1H) 7.39 (d, J=9.19Hz, 2H) 7.02 (d, J=9.19Hz, 2H) 6.96 (dd, J=3.68, 0.74Hz, 1H) 5.78 (d, J=5.15Hz, 1H) 4.88-5.06 (m, 1H) 4.63 (七重峰, J=5.88Hz, 1H) 1.43 (d, J=6.25Hz, 3H) 1.28 (d, J=5.88Hz, 6H); MS (ESI) m/z 363 (M+H)⁺。

[0611] 实施例 24F

[0612] 2-(1-[5-[5-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-2-基] 噻吩-2-基} 乙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

[0613] 将实施例 24E (0.37g, 1.025mmol)、邻苯二甲酰亚胺 (0.151g, 1.025mmol) 和三苯基膦 (0.537g, 2.05mmol) 在四氢呋喃 (5mL) 中的溶液用偶氮二甲酸二异丙酯 (0.385mL, 1.85mmol) 处理, 并且将所得溶液在 25°C 搅拌 3 小时。将该反应在旋转蒸发仪上减压浓缩, 获得了 1.4g 黄色油状物。将浓缩物通过快速硅胶色谱纯化, 用 1% -20% 乙酸乙酯在己烷中的混合物作为梯度溶剂进行洗脱, 获得了 0.49g (98%) 本标题化合物, 为白色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.76-7.98 (m, 4H) 7.51 (d, J=3.68Hz, 1H) 7.38 (d, J=9.19Hz, 2H) 7.14 (dd, J=3.68, 0.92Hz, 1H) 7.01 (d, J=9.19Hz, 2H) 5.60-5.77 (m, 1H) 4.55-4.70 (m, 1H) 1.88 (d, J=7.35Hz, 3H) 1.27 (d, J=5.88Hz, 6H); MS (ESI) m/z 492 (M+H)⁺。

[0614] 实施例 24G

[0615] 1-[5-[5-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-2-基] 噻吩-2-基} 乙胺

[0616] 将实施例 24F (0.48g, 0.98mmol) 在 CH₂Cl₂ / 乙醇 (1 : 1, v / v, 12mL) 中的溶液

用肼水合物 (0.476mL, 9.79mmol) 处理。将该反应在 25℃ 搅拌 5 小时，并且在旋转蒸发仪上减压浓缩，获得了残余油状物。将该浓缩物用 CH₂Cl₂ (15mL) 处理，并且形成了白色悬浮液。将该悬浮液过滤，并且将滤液在旋转蒸发仪上浓缩，获得了 0.32g 浅黄色油状物。将浓缩物通过快速硅胶色谱纯化，用 98:1:1-97:2:1CH₂Cl₂ / CH₃OH / NH₄OH 进行梯度洗脱，获得了 0.09g (25%) 本标题化合物，为无色油状物。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.46 (d, J=3.68Hz, 1H) 7.38 (d, J=9.19Hz, 2H) 7.02 (d, J=9.19Hz, 2H) 6.96 (dd, J=3.68, 0.74Hz, 1H) 4.63 (七重峰, J=5.88Hz, 1H) 4.17-4.29 (m, 1H) 1.35 (d, J=6.62Hz, 3H) 1.28 (d, J=5.88Hz, 6H) ; MS (APCI) m / z 362 (M+H)⁺。

[0617] 实施例 24H

[0618] N-(1-[5-[5-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-2-基]乙基)乙酰胺

[0619] 将实施例 24G (0.044g, 0.122mmol) 在 CH₂Cl₂ (2mL) 中的溶液用三乙胺 (0.051mL, 0.366mmol) 处理，然后用乙酰氯 (0.0173mL, 0.244mmol) 处理。将该反应在 25℃ 搅拌 1 小时并且在旋转蒸发仪上减压浓缩。将残余白色固体 (0.075g) 通过快速硅胶色谱纯化，用 30% -50% 乙酸乙酯在己烷中的混合物作为梯度溶剂进行洗脱，获得了 0.035g (71%) 本标题化合物，为白色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.49 (d, J=8.09Hz, 1H) 7.49 (d, J=3.68Hz, 1H) 7.39 (d, J=9.19Hz, 2H) 7.02 (d, J=9.19Hz, 2H) 6.99 (dd, J=3.68, 0.74Hz, 1H) 5.09-5.20 (m, 1H) 4.63 (七重峰, J=5.88Hz, 1H) 1.85 (s, 3H) 1.45 (d, J=6.99Hz, 3H) 1.28 (d, J=5.88Hz, 6H) ; MS (ESI) m / z 404 (M+H)⁺。

[0620] 实施例 25

[0621] N-(1-[3-[2-(2-氯-4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基]乙基)乙酰胺

[0622] 实施例 25A

[0623] 2-(2-氯-4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑

[0624] 向实施例 9B (2.3g, 0.01mol)、异丙醇 (1.2mL, 0.015mol) 和三苯基膦 (3.93g, 0.015mol) 在无水四氢呋喃内的溶液中滴加偶氮二甲酸二乙酯 (2.61g, 0.015mol)，并且将该反应在室温搅拌过夜。除去溶剂，并且将残余物在硅胶上纯化 (乙酸乙酯 / 己烷, 5 ~ 35 %)，获得了 2.4g 产物，为浅黄色油状物 (89% 产率)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.35 (d, J=5.88Hz, 6H) 4.42-4.57 (m, 1H) 6.76-6.86 (m, 2H) 6.99 (d, J=2.94Hz, 1H) 7.19 (d, J=3.68Hz, 1H) 7.23 (s, 1H)。MS (ESI) m / z 269.9 (M+H)⁺。

[0625] 实施例 25B

[0626] 2-(2-氯-4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-甲醛

[0627] 本标题化合物是按照实施例 1C 中描述的方法，用实施例 25A 替代实施例 1B 而制得的。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.36 (d, J=5.88Hz, 6H) 4.41-4.62 (m, 1H) 6.85 (dd, J=9.01, 2.76Hz, 1H) 7.01 (d, J=2.57Hz, 1H) 7.23 (d, J=8.82Hz, 1H) 7.90 (s, 1H) 9.84 (s, 1H)。M / Z : 297.9 (M+H)⁺。

[0628] 实施例 25C

[0629] 2-(2-氯-4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-甲醛肟

[0630] 本标题化合物是按照实施例 1D 中描述的方法，用实施例 25B 替代实施例 1C 而

制得的。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.28 (d, J=5.88Hz, 6H) 4.56–4.78 (m, 1H) 7.00 (dd, J=8.82, 2.94Hz, 1H) 7.21 (d, J=2.94Hz, 1H) 7.48 (d, J=9.19Hz, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.81 (s, 1H) 12.02 (s, 1H)。MS (ESI)m/z 313.0 (M+H)⁺。

[0631] 实施例 25D

[0632] 2-(2-氯-4-异丙氧基苯氧基)-N-羟基-1,3-噻唑-5-甲亚胺酰氯

[0633] 本标题化合物是按照实施例 1E 中描述的方法,用实施例 25C 替代实施例 1D 而制得的。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.28 (d, J=6.25Hz, 6H) 4.58–4.77 (m, 1H) 7.01 (dd, J=9.19, 2.94Hz, 1H) 7.22 (d, J=2.94Hz, 1H) 7.50 (d, J=9.19Hz, 1H) 7.66 (s, 1H) 12.47 (s, 1H)。MS (ESI)m/z 328.0 (M-18)+。

[0634] 实施例 25E

[0635] 2-(1-{3-[2-(2-氯-4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

[0636] 本标题化合物是按照实施例 1F 中描述的方法,用实施例 25D 替代实施例 1E。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.91 (d, J=7.35Hz, 3H) 3.82 (s, 3H) 5.68 (q, J=7.35Hz, 1H) 6.51 (s, 1H) 6.87 (dd, J=9.19, 2.94Hz, 1H) 7.02 (d, J=2.94Hz, 1H) 7.28 (无, 1H) 7.30 (s, 1H) 7.50 (s, 1H) 7.70–7.80 (m, 2H) 7.82–7.91 (m, 2H)。MS (ESI)m/z 542.2 (M+33)⁺。

[0637] 实施例 25F

[0638] N-(1-{3-[2-(2-氯-4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基)乙酰胺

[0639] 使用与实施例 1G 中描述的相同的方法,用实施例 25E 替代实施例 1F 进行该反应。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.29 (d, J=6.25Hz, 6H) 1.42 (d, J=6.99Hz, 3H) 1.87 (s, 3H) 4.61–4.77 (m, 1H) 5.10 (t, J=7.35Hz, 1H) 6.90 (s, 1H) 7.02 (dd, J=9.19, 2.94Hz, 1H) 7.23 (d, J=2.94Hz, 1H) 7.53 (d, J=8.82Hz, 1H) 7.94 (s, 1H) 8.52 (d, J=8.09Hz, 1H)。MS (ESI)m/z 422.1 (M+H)⁺。

[0640] 实施例 26

[0641] 1-{3-[2-(2-氯-4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基氨基甲酸甲酯

[0642] 本标题化合物是通过使用实施例 1G 中描述的方法,用实施例 25E 替代实施例 1F,并且用氯甲酸甲酯替代乙酸酐而合成的。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.29 (d, J=5.88Hz, 6H) 1.44 (d, J=6.99Hz, 3H) 3.56 (s, 3H) 4.63–4.76 (m, 1H) 4.79–4.95 (m, 1H) 6.90 (s, 1H) 7.02 (dd, J=9.19, 2.94Hz, 1H) 7.23 (d, J=2.94Hz, 1H) 7.52 (d, J=9.19Hz, 1H) 7.86–7.93 (m, 1H) 7.96 (s, 1H)。MS (ESI)m/z 438.1 (M+H)⁺。

[0643] 实施例 27

[0644] N-(1-{3-[2-(2-氯-4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基)-2-甲基丙酰胺

[0645] 本标题化合物是通过使用实施例 1G 中描述的方法,用实施例 25E 替代实施例 1F,并且用异丁酰氯替代乙酸酐而合成的。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.02 (d, J=6.99Hz, 6H) 1.29 (d, J=5.88Hz, 6H) 2.32–2.47 (m, 1H) 4.62–4.77 (m, 1H) 5.03–5.18 (m, 1H) 6.86 (s, 1H) 7.81 (s, 1H) 12.02 (s, 1H)。MS (ESI)m/z 438.1 (M+H)⁺。

1H) 7.02 (dd, J=9.19, 2.94Hz, 1H) 7.23 (d, J=2.94Hz, 1H) 7.52 (d, J=8.82Hz, 1H) 7.95 (s, 1H) 8.38 (d, J=8.09Hz, 1H)。 MS (ESI) m / z 450.1 (M+H)⁺。

[0646] 实施例 28

[0647] N-(1-[3-[2-(2-氯-4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-异恶唑-5-基乙基]环丙烷甲酰胺

[0648] 本标题化合物是通过使用实施例 1G 中描述的方法,用实施例 25E 替代实施例 1F, 并且用环丙烷羧基氯替代乙酸酐而合成的。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.63–0.75 (m, 4H) 1.29 (d, J=5.88Hz, 6H) 1.44 (d, J=6.99Hz, 3H) 1.52–1.65 (m, 1H) 4.59–4.77 (m, 1H) 5.14 (t, J=7.35Hz, 1H) 6.90 (s, 1H) 7.02 (dd, J=8.82, 2.94Hz, 1H) 7.23 (d, J=2.57Hz, 1H) 7.52 (d, J=9.19Hz, 1H) 7.96 (s, 1H) 8.73 (d, J=7.72Hz, 1H)。 MS (ESI) m / z 448.0 (M+H)⁺。

[0649] 实施例 29

[0650] N-[1-(3-{2-[4-(异丙基氨基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}-异恶唑-5-基乙基]乙酰胺

[0651] 实施例 29A

[0652] 4-(1,3-噻唑-2-基氨基)苯基氨基甲酸叔丁酯

[0653] 将 N-Boc-4-羟基-苯胺 (3.9g, 0.019mol) 与 2-溴噻唑 (2.4mL, 0.027mol) 在 DMSO (20mL) 中于室温合并。加入 K₂CO₃ (3.9g, 0.028mol), 并且快速搅拌, 将该反应混合物在约 140℃ 加热约 5 小时。冷却至室温后, 将该反应混合物倒入水 (300mL) 内, 用乙酸乙酯萃取 (2×), 并且将合并的有机相用 MgSO₄ 干燥。加入脱色炭, 搅拌 30 分钟并经由硅藻土和二氧化硅 (1:1) 塞过滤, 获得了琥珀色滤液。通过旋转蒸发除去溶剂, 并且将残余物通过快速柱色谱纯化 (乙酸乙酯:己烷; 5% – 50% 乙酸乙酯梯度), 获得了本标题化合物 (1.4g, 4.8mmol, 25%) MS (ESI APCI) m / z 293.0 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 9.49 (s, 1H) 7.53 (d, J=9.0Hz, 2H) 7.21–7.28 (m, 2H) 7.16–7.19 (m, 2H) 1.48 (s, 9H)。

[0654] 实施例 29B

[0655] 4-[5-甲酰基-1,3-噻唑-2-基]氨基]苯基氨基甲酸叔丁酯

[0656] 在氮气下将溶解在无水四氢呋喃 (8.6mL) 中的实施例 29A (2.5g, 8.6mmol) 滴加到正丁基锂的 -78℃ 溶液 (2.5M 己烷, 7.4mL) 中。将该反应混合物在 -78℃ 搅拌 20 分钟, 然后滴加甲酰基吗啉 (3.0mL, 30.1mmol) 的四氢呋喃 (8.6mL) 溶液。将该反应在 -78℃ 搅拌 15 分钟, 然后缓慢地温热至室温。将该反应混合物倒入饱和 NH₄Cl 水溶液内, 并且用乙酸乙酯萃取 (2×)。将合并的有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并通过旋转蒸发浓缩。将残余物通过快速柱色谱纯化 (乙酸乙酯:己烷; 5% – 50% 乙酸乙酯梯度), 获得了本标题化合物, 为油状物 (1.37g, 4.3mmol)。 ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 9.86 (s, 1H) 9.52 (s, 1H) 8.30 (s, 1H) 7.57 (d, J=9.0Hz, 2H) 7.34 (d, J=9.0Hz, 2H) 1.40 (s, 9H)。

[0657] 实施例 29C

[0658] 4-[(E)-{(羟基亚氨基)甲基}-1,3-噻唑-2-基]氨基]苯基氨基甲酸叔丁酯

[0659] 将实施例 29B (1.0g, 3.1mmol) 与羟基胺盐酸盐 (2.15g, 31mmol) 在吡啶 (3.75mL, 46.5mmol) 中合并, 并且将该反应溶液在室温搅拌 1.5 小时。将该反应倒入饱和 NH₄Cl 水

溶液，并且用乙酸乙酯萃取(3×)。将合并的有机相用5%柠檬酸水溶液(3×)萃取，干燥(Na₂SO₄)，过滤，并通过旋转蒸发浓缩。将残余物在高度真空下放置过夜，获得了本标题化合物(1.03g, 3.07mmol, 99%)，为白色固体，其不用进一步纯化而直接用于下一步骤。MS(ESI APCI)m/z 336.0(M+H⁺)。

[0660] 实施例 29D

[0661] 4-[{5-[Z]-氯(羟基亚氨基)甲基]-1,3-噻唑-2-基}氧基]苯基氨基甲酸叔丁酯

[0662] 将实施例29C(1.03g, 3.1mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中，经由1小时分批加入N-氯琥珀酰亚胺(435mg, 3.2mmol)。将该反应搅拌过夜。加入水，沉淀出了细小白色固体，通过过滤收集，获得了本标题化合物，为白色固体，其不用进一步纯化而直接用于下一步骤。

[0663] 实施例 29E

[0664] 4-[{5-[1-(乙酰基氨基)乙基]-异噻唑-3-基}-1,3-噻唑-2-基}氧基]苯基氨基甲酸叔丁酯

[0665] 将实施例29D(541mg, 1.5mmol)、N-(1-甲基-丙-2-炔基)-乙酰胺(406mg, 3.75mmol；如Gardner, J. N.等人Can. J. Chem. 51, 1973中所述制得的)和K₂CO₃(1.0g, 7.2mmol)在甲苯(4mL)中合并，并且加热回流3.2小时。将该反应用CH₂Cl₂稀释并过滤。将滤液通过旋转蒸发浓缩，并且将残余物通过快速柱色谱纯化(用乙酸乙酯：己烷；5%-100%乙酸乙酯梯度洗脱)，获得了本标题化合物，为固体(525mg, 1.18mmol, 79%)。MS(ESI APCI)m/z 445.0(M+H⁺)；¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 9.55(s, 1H) 8.50(d, J=6.0Hz, 1H) 7.96(s, 1H) 7.56(d, J=9.00Hz, 2H) 7.33(d, J=9.0Hz, 2H) 6.89(s, 1H) 5.02-5.16(m, 1H) 1.87(s, 3H) 1.49(s, 9H) 1.42(d, J=6.0Hz, 3H)。

[0666] 实施例 29F

[0667] N-(1-{3-[2-(4-氨基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-异噻唑-5-基}乙基)乙酰胺

[0668] 将实施例29E(525mg, 1.2mmol)溶解在CH₂Cl₂(6mL)中。向该溶液中加入三氟乙酸(2.1mL, 35% v/v)，并且将所得溶液搅拌3小时。将该反应通过旋转蒸发浓缩，并且将残余物在高度真空下放置过夜，获得了本标题化合物(154mg)，为琥珀色油状物，其不用进一步纯化而直接用于下一步骤。MS(ESI APCI)m/z 345.2(M+H⁺)。

[0669] 实施例 29G

[0670] N-[1-(3-{2-[4-(异丙基氨基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}-异噻唑-5-基)乙基]乙酰胺

[0671] 将实施例29F(48.3mg, 0.12mmol)溶解在1mL缓冲液(通过将6mL乙酸与8.5g乙酸钠在250mL甲醇中混合而制备的)中。向其中加入丙酮(26μL, 0.36mmol)和NaCNBH₃(23mg, 0.36mmol)。将该反应溶液在60℃搅拌3小时，经由注射滤器过滤，并通过HPLC纯化(水：乙腈；5%-90%乙腈的梯度)，获得了本标题化合物(28.7mg, 0.07mmol, 62%)，为固体。MS(ESI APCI)m/z 387.1(M+H⁺)；¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.48(d, J=6.00Hz, 1H) 7.93(s, 1H) 7.11(d, J=9.00Hz, 2H) 6.87(s, 1H) 6.61(d, J=9.00Hz, 2H) 5.67(d, J=9.00Hz, 1H) 5.03-5.17(m, 1H) 3.44-3.61(m, 1H) 1.86(s, 3H) 1.41(d, J=6.00Hz,

3H) 1. 14 (d, J=6. 00Hz, 6H)。

[0672] 实施例 30

[0673] N-[1-(3-{2-[2-氯-4-(环丙基甲氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异噻唑-5-基)乙基]乙酰胺

[0674] 实施例 30A

[0675] 2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-1,3-噻唑

[0676] 向 2-氯-4-甲氧基苯酚 (10g, 63mmol) 和 K₂CO₃ (9. 7g, 69. 4mmol) 在 N, N-二甲基甲酰胺 (120mL) 内的溶液中加入 2-溴噻唑 (11. 4g, 69. 4mmol)。将该悬浮液在 150℃ 加热 4 小时, 冷却至室温, 并且倒入水 (1000mL) 内。将该混合物用乙醚 (2×300mL) 萃取, 并且将合并的乙醚层干燥 (MgSO₄), 过滤, 并浓缩。将所得黑色油状物通过快速硅胶色谱纯化, 用 10% -25% 乙酸乙酯在己烷中的混合物作为梯度溶剂进行洗脱, 获得了 12. 3g 本标题化合物 (81%), 为浅黄色液体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3. 81 (s, 3H) 7. 01 (dd, J=9. 01, 3. 13Hz, 1H) 7. 18-7. 21 (m, 1H) 7. 23 (t, J=3. 13Hz, 2H) 7. 47 (d, J=9. 19Hz, 1H); MS (ESI) m/z 241. 9 (M+H)⁺。

[0677] 实施例 30B

[0678] 2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-甲醛

[0679] 在 -78℃ 于氮气下, 向实施例 30A (12g, 49. 9mmol) 在四氢呋喃 (100mL) 内的溶液中经由 10 分钟滴加丁基锂 (2. 5M 在己烷中的溶液, 21mL, 52. 5mmol)。将该混合物在 -78℃ 搅拌 1 小时, 用 5 分钟滴加 4-甲酰基吗啉 (5. 3mL, 52. 4mmol)。让该反应温热至 25℃, 并且搅拌 2 小时。将该反应冷却至 0℃, 并且用饱和 NH₄Cl (600mL) 中止反应。将所得混合物用乙酸乙酯 (2×200mL) 萃取, 并且将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 并浓缩, 获得了 13. 2g 本标题化合物 (98%), 为浅黄色液体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3. 83 (s, 3H) 7. 06 (dd, J=9. 19, 2. 94Hz, 1H) 7. 28 (d, J=2. 94Hz, 1H) 7. 57 (d, J=9. 19Hz, 1H) 8. 28 (s, 1H) 9. 88 (s, 1H); MS (ESI) m/z 269. 9 (M+H)⁺。

[0680] 实施例 30C

[0681] 2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-甲醛肟

[0682] 向实施例 30B (13. 05g, 48. 4mmol) 在吡啶 (38. 8g, 484mmol) 内的溶液中加入羟基胺盐酸盐 (33. 7g, 484mmol)。将该混合物在 80℃ 加热 0. 5 小时, 冷却至室温, 用水 (1000mL) 处理并过滤。将收集的固体在真 空烘箱中干燥, 获得了 13. 2g 本标题化合物 (96%), 为灰白色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3. 82 (s, 3H) 7. 03 (dd, J=9. 01, 3. 13Hz, 1H) 7. 25 (d, J=2. 94Hz, 1H) 7. 52 (d, J=8. 82Hz, 1H) 7. 68 (s, 1H) 7. 81 (s, 1H) 12. 02 (s, 1H); MS (ESI) m/z 284. 9 (M+H)⁺。

[0683] 实施例 30D

[0684] 2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-N-羟基-1,3-噻唑-5-甲亚胺酰氯

[0685] 向实施例 30C (12g, 42mmol) 在 N, N-二甲基甲酰胺 (80mL) 内的溶液中加入 N-氯琥珀酰亚胺 (5. 6g, 42mmol)。将该混合物在室温搅拌 16 小时, 加入水 (1000mL), 并且将所得悬浮液过滤。将固体在真空烘箱中干燥, 获得了 12. 8g 本标题化合物 (95%), 为灰白色固体。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3. 82 (s, 3H) 7. 04 (dd, J=8. 82, 2. 94Hz, 1H) 7. 26 (d, J=2. 94Hz, 1H) 7. 54 (d, J=9. 19Hz, 1H) 7. 66 (s, 1H) 12. 48 (s, 1H); MS (ESI) m/z 319. 9 (M+H)⁺。

[0686] 实施例 30E

[0687] 2-(1-[3-[2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-异噻唑-5-基)乙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

[0688] 向实施例 30D(8.13g, 25.5mmol) 在甲苯(200mL) 内的溶液中加入碳酸钾(10.7g, 76.5mmol), 然后加入实施例 1F-1(5.07g, 25.5mmol)。将该混合物回流4小时, 冷却至25℃, 用二氯甲烷稀释(400mL), 并过滤。将滤液浓缩并通过快速硅胶色谱纯化, 用10%~40%乙酸乙酯在己烷中的混合物作为梯度溶剂进行洗脱, 获得了7.1g本标题化合物(58%), 为浅棕色固体。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.81(d, J=6.99Hz, 3H) 3.82(s, 3H) 5.57~5.69(m, 1H) 7.04(dd, J=8.82, 2.94Hz, 1H) 7.18(s, 1H) 7.26(d, J=2.94Hz, 1H) 7.56(d, J=8.82Hz, 1H) 7.86~7.96(m, 5H); MS(ESI)m/z 481.8(M+H)⁺, 514.1(M+Na)⁺。

[0689] 实施例 30F

[0690] 2-(1-[3-[2-(2-氯-4-羟基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-异噻唑-5-基)乙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

[0691] 在-78℃向实施例 30E(1.2g, 2.5mmol) 在二氯甲烷(20mL) 内的溶液中加入三溴化硼(0.95mL, 10mmol)。加入后, 让该混合物在25℃搅拌16小时。然后将该反应冷却至0℃, 用甲醇(5mL) 处理, 并且用二氯甲烷(80mL) 稀释。将所得混合物用水(120mL) 和盐水(150mL) 洗涤。将有机层干燥(MgSO₄), 过滤, 并浓缩。将浓缩物通过快速硅胶色谱纯化, 用20%~60%乙酸乙酯在己烷中的混合物作为梯度溶剂进行洗脱, 获得了900mg本标题化合物(77%), 为灰白色固体。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.81(d, J=6.99Hz, 3H) 5.55~5.70(m, 1H) 6.84(dd, J=8.82, 2.94Hz, 1H) 6.99(d, J=2.57Hz, 1H) 7.17(s, 1H) 7.42(d, J=8.82Hz, 1H) 7.80~7.98(m, 5H); MS(ESI)m/z 468.0(M+H)⁺, 500.0(M+Na)⁺。

[0692] 实施例 30G

[0693] 2-[1-(3-[2-[2-(环丙基甲氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基]-异噻唑-5-基)乙基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

[0694] 在室温向实施例 30F(550mg, 1.18mmol)、环丙基甲醇(0.14mL, 1.76mmol) 和三苯基膦(462mg, 1.76mmol) 在四氢呋喃(10mL) 内的溶液中加入偶氮二甲酸二乙酯(0.28mL, 1.76mmol)。将该反应搅拌16小时, 浓缩并通过快速硅胶色谱纯化, 用10%~30%乙酸乙酯在己烷中的混合物作为梯度溶剂进行洗脱, 获得了480mg本标题化合物, 为白色固体(78%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.28~0.39(m, 2H) 0.53~0.65(m, 2H) 1.12~1.30(m, 1H) 1.82(d, J=7.35Hz, 3H) 3.88(d, J=6.99Hz, 2H) 5.56~5.69(m, J=7.11, 7.11, 7.11Hz, 1H) 7.03(dd, J=8.82, 2.94Hz, 1H) 7.17(s, 1H) 7.23(d, J=2.94Hz, 1H) 7.53(d, J=8.82Hz, 1H) 7.83~7.97(m, 5H); MS(ESI)m/z 522.1(M+H)⁺。

[0695] 实施例 30H

[0696] 1-(3-[2-[2-(环丙基甲氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基]-异噻唑-5-基)乙胺

[0697] 向实施例 30G(276mg, 0.53mmol) 在乙醇(6mL) 内的溶液中加入肼单水合物(0.16mL, 3.2mmol)。将该反应在60℃加热45分钟, 并过滤。将滤液浓缩, 并且在硅胶上纯化, 用90:8:2 二氯甲烷/甲醇/浓氢氧化铵洗脱, 获得了201mg本标题化合物

(97 %)，为琥珀色液体。 ^1H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.29–0.38 (m, 2H) 0.53–0.65 (m, 2H) 1.12–1.23 (m, 1H) 1.34 (d, J=7.35Hz, 3H) 3.88 (d, J=7.35Hz, 2H) 3.97–4.15 (m, 1H) 6.84 (s, 1H) 7.03 (dd, J=9.19, 2.94Hz, 1H) 7.24 (d, J=2.94Hz, 1H) 7.53 (d, J=9.19Hz, 1H) 7.91 (s, 1H) ; MS(ESI)m/z 392.0 (M+H)⁺。

[0698] 实施例 30I

[0699] N-[1-(3-{2-[2-氯-4-(环丙基甲氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异噻唑-5-基)乙基]乙酰胺

[0700] 在室温向实施例 30H(50mg, 0.13mmol) 和三乙胺 (54uL, 0.39mmol) 在二氯甲烷 (1mL) 内的溶液中加入乙酸酐 (15uL, 0.16mmol)。将该反应搅拌 10 分钟，并且在旋转蒸发仪上浓缩。将浓缩物在 Atlantis C18 柱 (1.9×10cm, 5 μm 粒径) 上通过反相 HPLC 纯化，使用 5%–95% 乙腈：0.1% 三氟乙酸水溶液进行梯度洗脱，获得了 36mg (64 %) 本标题化合物，为白色固体。 ^1H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.28–0.39 (m, 2H) 0.53–0.65 (m, 2H) 1.15–1.29 (m, 1H) 1.42 (d, J=6.99Hz, 3H) 1.87 (s, 3H) 3.88 (d, J=6.99Hz, 2H) 5.03–5.17 (m, 1H) 6.89 (s, 1H) 7.03 (dd, J=9.19, 2.94Hz, 1H) 7.24 (d, J=2.57Hz, 1H) 7.54 (d, J=8.82Hz, 1H) 7.94 (s, 1H) 8.51 (d, J=8.09Hz, 1H) ; MS(ESI)m/z 434.1 (M+H)⁺。

[0701] 实施例 31

[0702] 1-(3-{2-[2-氯-4-(环丙基甲氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异噻唑-5-基)乙基氨基甲酸甲酯

[0703] 在室温向实施例 30H(50mg, 0.13mmol) 和二异丙基乙基胺 (68uL, 0.39mmol) 在二氯甲烷 (1mL) 内的溶液中加入氯甲酸甲酯 (12uL, 0.16mmol)。将该反应搅拌 10 分钟，并且在旋转蒸发仪上浓缩。将浓缩物在 Atlantis C18 柱 (1.9×10cm, 5 μm 粒径) 上通过反相 HPLC 纯化，使用 5%–95% 乙腈：0.1% 三氟乙酸水溶液进行梯度洗脱，获得了 42mg (71 %) 本标题化合物，为白色固体。 ^1H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.29–0.38 (m, 2H) 0.55–0.64 (m, 2H) 1.13–1.29 (m, 1H) 1.43 (d, J=6.99Hz, 3H) 3.56 (s, 3H) 3.88 (d, J=6.99Hz, 2H) 4.80–4.93 (m, J=7.35, 7.35Hz, 1H) 6.90 (s, 1H) 7.03 (dd, J=9.19, 2.94Hz, 1H) 7.24 (d, J=2.94Hz, 1H) 7.53 (d, J=9.19Hz, 1H) 7.90 (d, J=8.46Hz, 1H) 7.96 (s, 1H) ; MS(ESI)m/z 450.2 (M+H)⁺。

[0704] 实施例 32

[0705] N-[1-(3-{2-[2-氯-4-(环丙基甲氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异噻唑-5-基)乙基]-N'-甲基脲

[0706] 在室温向实施例 30H(50mg, 0.13mmol) 在二氯甲烷 (1mL) 内的溶液中加入异氰酸甲酯 (50uL, 2.6mmol)。将该反应搅拌 4 小时，并且在旋转蒸发仪上浓缩。将浓缩物在 Atlantis C18 柱 (1.9×10cm, 5 μm 粒径) 上通过反相 HPLC 纯化，使用 5%–95% 乙腈：0.1% 三氟乙酸水溶液进行梯度洗脱，获得了 45mg (77 %) 本标题化合物，为白色固体。 ^1H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.29–0.38 (m, 2H) 0.53–0.64 (m, 2H) 1.17–1.30 (m, 1H) 1.40 (d, J=7.35Hz, 3H) 2.56 (d, J=4.78Hz, 3H) 3.88 (d, J=6.99Hz, 2H) 4.87–5.04 (m, 1H) 5.80 (q, J=4.78Hz, 1H) 6.57 (d, J=8.09Hz, 1H) 6.82 (s, 1H) 7.03 (dd, J=9.19, 2.94Hz, 1H) 7.24 (d,

J=2. 94Hz, 1H) 7. 53 (d, J=9. 19Hz, 1H) 7. 94 (s, 1H) ;MS (ESI)m / z449. 1 (M+H)⁺。

[0707] 实施例 33

[0708] N-(1-[5-[5-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-2-基]乙基)-N'-甲基脲

[0709] 将实施例 24G(0.044g, 0.122mmol) 在 CH₂Cl₂(2mL) 中的溶液用 异氰酸甲酯 (0.035g, 0.61mmol) 处理。将该反应在 25℃ 搅拌 1 小时并且在旋转蒸发仪上减压浓缩。将残余白色固体 (0.046g) 通过快速硅胶色谱纯化, 用 50% -70% 乙酸乙酯在己烷中的混合物作为梯度溶剂进行洗脱, 获得了 0.025g(49%) 本标题化合物, 为白色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.48 (d, J=3.68Hz, 1H) 7.39 (d, J=9.19Hz, 2H) 7.02 (d, J=9.19Hz, 2H) 6.96 (dd, J=3.86, 0.92Hz, 1H) 6.53 (d, J=8.09Hz, 1H) 5.75 (q, J=4.78Hz, 1H) 4.94-5.05 (m, 1H) 4.63 (七重峰, J=5.88Hz, 1H) 2.56 (d, J=4.78Hz, 3H) 1.42 (d, J=6.99Hz, 3H) 1.28 (d, J=5.88Hz, 6H) ;MS (ESI)m / z419 (M+H)⁺。

[0710] 实施例 34

[0711] N-[1-[3-[2-[4-[(环丙基甲基)氨基]苯氧基]-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基]乙基]乙酰胺

[0712] 将实施例 29F(154mg, 0.45mmol) 溶解在 3mL 缓冲液 (通过将 6mL 乙酸和 8.5g 乙酸钠在 250mL 甲醇中混合而制得的) 中。向其中加入环丙烷甲醛 (34 μL, 0.45mmol) 和 NaCNBH₃ (28mg, 0.45mmol)。将该反应溶液在 70℃ 搅拌 1 小时, 然后倒入饱和 Na₂CO₃ 水溶液内, 并且用乙酸乙酯萃取 (2×)。将合并的有机相干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并通过旋转蒸发浓缩。将残余物通过快速柱色谱纯化 (乙酸乙酯:己烷 :5% -100% 梯度), 获得了本标题化合物 (57mg, 0.14mmol, 32%)。MS (ESIAPCI)m / z399. 1 (M+H⁺) ;¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (d, J=6.00Hz, 1H) 7.93 (s, 1H) 7.12 (d, J=9.00Hz, 2H) 6.87 (s, 1H) 6.65 (d, J=9.00Hz, 2H) 5.87-6.04 (m, 1H) 4.94-5.16 (m, 1H) 2.84-2.98 (m, 2H) 1.86 (s, 3H) 1.39 (d, J=6.00Hz, 3H) 0.97-1.12 (m, 1H) 0.41-0.57 (m, 2H) 0.15-0.31 (m, 2H)。

[0713] 实施例 35

[0714] N-(1-[3-[2-(2-氯-4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基]乙基)脲

[0715] 实施例 35A

[0716] 1-[3-[2-(2-氯-4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基]乙胺

[0717] 本标题化合物是使用实施例 1G 的步骤 1 中描述的方法, 用实施例 25E 替代实施例 1F 而制得的。

[0718] 实施例 35B

[0719] N-(1-[3-[2-(2-氯-4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基]乙基)脲

[0720] 本标题化合物是通过使用实施例 2F 中描述的方法, 用实施例 35A 替代实施例 2E 而合成的。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.29 (d, J=6.25Hz, 6H) 1.40 (d, J=6.99Hz, 3H) 4.59-4.78 (m, 1H) 4.83-5.02 (m, 1H) 5.61 (s, 2H) 6.63 (d, J=8.09Hz, 1H) 6.84 (s, 1H) 7.02 (dd, J=8.82, 2.94Hz, 1H) 7.23 (d, J=2.94Hz, 1H) 7.53 (d, J=8.82Hz, 1H) 7.95 (s, 1H) .

MS (ESI) m / z 423.0 (M+H)⁺。

[0721] 实施例 36

[0722] N-(1-{3-[2-(2-氯-4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-异噻唑-5-基}乙基)-N'-甲基脲

[0723] 本标题化合物是按照实施例 1G 中描述的方法,用实施例 25E 替代实施例 1F,并且用异氰酸甲酯替代乙酸酐而制得的。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.29 (d, J=5.88Hz, 6H) 1.40 (d, J=6.99Hz, 3H) 2.56 (d, J=4.78Hz, 3H) 4.62–4.76 (m, 1H) 4.88–5.04 (m, 1H) 5.80 (q, J=4.41Hz, 1H) 6.58 (d, J=8.09Hz, 1H) 6.83 (s, 1H) 7.02 (dd, J=9.19, 2.94Hz, 1H) 7.23 (d, J=2.94Hz, 1H) 7.52 (d, J=9.19Hz, 1H) 7.94 (s, 1H)。 MS (ESI) m / z 437.1 (M+H)⁺。

[0724] 实施例 37

[0725] N-[1-(3-{2-[2-氯-4-(四氢呋喃-3-基甲氧基)苯氧基}-1,3-噻唑-5-基]-异噻唑-5-基)乙基]乙酰胺

[0726] 实施例 37A

[0727] 1-{3-[2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-异噻唑-5-基}乙胺

[0728] 向实施例 30E (510mg, 1.06mmol) 在乙醇 (6mL) 内的溶液中加入肼单水合物 (0.31mL, 6.3mol)。将该反应溶液在 60℃ 加热 45 分钟并过滤。将滤液浓缩并通过快速硅胶色谱纯化,用 90 : 8 : 2 二氯甲烷 / 甲醇 / 浓氢氧化铵洗脱,获得了 358mg 本标题化合物。

[0729] 实施例 37B

[0730] N-(1-{3-[2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-异噻唑-5-基}乙基)乙酰胺

[0731] 在室温向实施例 37A (358mg, 1.02mmol) 和三乙胺 (426 μL, 3.06mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 内的溶液中加入乙酸酐 (116 μL, 1.22mmol)。将该反应搅拌 10 分钟,然后在旋转蒸发仪上浓缩。将浓缩物通过快速硅胶色谱纯化,用 30% – 80% 乙酸乙酯在己烷中的混合物作为梯度溶剂进行洗脱,获得了 338mg (94%) 本标题化合物,为白色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.42 (d, J=7.35Hz, 3H) 1.87 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 4.98–5.18 (m, 1H) 6.89 (s, 1H) 7.05 (dd, J=9.19, 2.94Hz, 1H) 7.27 (d, J=2.94Hz, 1H) 7.56 (d, J=9.19Hz, 1H) 7.94 (s, 1H) 8.51 (d, J=7.72Hz, 1H); MS (ESI) m / z 394.0 (M+H)⁺。

[0732] 实施例 37C

[0733] N-(1-{3-[2-(2-氯-4-羟基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-异噻唑-5-基}乙基)乙酰胺

[0734] 在 -78℃ 向实施例 37B (370mg, 0.94mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 内的溶液中加入三溴化硼 (0.36mL, 3.76mmol)。加入后,让该混合物在 25℃ 搅拌 16 小时。然后将该反应冷却至 0℃,用甲醇 (5mL) 处理,并且用二氯甲烷 (80mL) 稀释。将所得混合物用水 (120mL) 和盐水 (150mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO₄),过滤,并浓缩。将浓缩物通过快速硅胶色谱纯化,用 20% – 90% 乙酸乙酯在己烷中的混合物作为梯度溶剂进行洗脱,获得了 179mg 本标题化合物 (51%),为灰白色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.42 (d, J = 6.99Hz, 3H) 1.87 (s, 3H) 5.02–5.16 (m, 1H) 6.85 (dd, J=9.01, 2.76Hz, 1H) 6.89 (s, 1H) 7.00 (d,

J=2. 57Hz, 1H) 7. 43 (d, J = 8. 82Hz, 1H) 7. 94 (s, 1H) 8. 51 (d, J=8. 09Hz, 1H) 10. 19 (s, 1H) ; MS (ESI) m / z 394. 0 (M+H)⁺。

[0735] 实施例 37D

[0736] N-[1-(3-{2-[2-氯-4-(四氢呋喃-3-基甲氧基)苯氧基]-1,3-噁唑-5-基}异噁唑-5-基)乙基]乙酰胺

[0737] 在室温向实施例 37C(32mg, 0. 084mmol)、(四氢-呋喃-3-基)-甲醇(13 μ L, 0.13mmol)和三苯基膦(33mg, 0. 13mmol)在四氢呋喃(1mL)内的溶液中加入偶氮二甲酸二乙酯(22 μ L, 0. 13mmol)。将该反应搅拌16小时,在旋转蒸发仪上浓缩,并在Atlantis C18柱(1.9×10cm, 5 μ m粒径)上通过反相HPLC纯化,使用5% -95%乙腈:0.1%三氟乙酸水溶液进行梯度洗脱,获得了16mg(41%)本标题化合物,为灰白色固体。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1. 42 (d, J=7. 35Hz, 3H) 1. 55-1. 77 (m, 1H) 1. 87 (s, 3H) 1. 94-2. 12 (m, 1H) 2. 65 (d, J=7. 72Hz, 1H) 3. 54 (dd, J=8. 46, 5. 52Hz, 1H) 3. 60-3. 71 (m, 1H) 3. 72-3. 84 (m, 2H) 3. 91-4. 06 (m, 2H) 5. 03-5. 17 (m, J=7. 17, 7. 17Hz, 1H) 6. 90 (s, 1H) 7. 06 (dd, J=8. 82, 2. 94Hz, 1H) 7. 29 (d, J=2. 94Hz, 1H) 7. 55 (d, J=8. 82Hz, 1H) 7. 94 (s, 1H) 8. 51 (d, J=8. 09Hz, 1H) ; MS (ESI) m / z 464. 1 (M+H)⁺。

[0738] 实施例 38

[0739] N-[1-(3-{2-[2-氯-4-(四氢呋喃-3-基氧基)苯氧基]-1,3-噁唑-5-基}异噁唑-5-基)乙基]乙酰胺

[0740] 本标题化合物是根据实施例 37D 中描述的方法,用四氢-呋喃-3-醇替代(四氢-呋喃-3-基)-甲醇而制得的。将粗产物在Atlantis C18柱(19×10cm, 5 μ m粒径)上通过反相HPLC纯化,使用5% -100%乙腈:0.1%三氟乙酸水溶液进行梯度洗脱,获得了本标题化合物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1. 42 (d, J=6. 99Hz, 3H) 1. 87 (s, 3H) 1. 91-2. 04 (m, 1H) 2. 16-2. 34 (m, 1H) 3. 68-3. 95 (m, 4H) 5. 00-5. 18 (m, 2H) 6. 90 (s, 1H) 7. 04 (dd, J=9. 01, 3. 13Hz, 1H) 7. 26 (d, J=2. 94Hz, 1H) 7. 56 (d, J=9. 19Hz, 1H) 7. 94 (s, 1H) 8. 51 (d, J=7. 72Hz, 1H) ; MS (ESI) m / z 450. 1 (M+H)⁺。

[0741] 实施例 39

[0742] N-(1-[3-[2-(2-氯-4-乙氧基苯氧基)-1,3-噁唑-5-基]异噁唑-5-基)乙基]乙酰胺

[0743] 本标题化合物是根据实施例 37D 中描述的方法,用乙醇替代(四氢-呋喃-3-基)-甲醇而制得的。将粗产物在Atlantis C18柱(1.9×10cm, 5 μ m粒径)上通过反相HPLC纯化,使用5% -100%乙腈:0.1%三氟乙酸水溶液进行梯度洗脱,获得了本标题化合物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1. 34 (t, J=6. 99Hz, 3H) 1. 42 (d, J=6. 99Hz, 3H) 1. 87 (s, 3H) 4. 09 (q, J=6. 99Hz, 2H) 5. 02-5. 17 (m, J=7. 35, 7. 35Hz, 1H) 6. 89 (s, 1H) 7. 03 (dd, J=8. 82, 2. 94Hz, 1H) 7. 25 (d, J=2. 94Hz, 1H) 7. 54 (d, J=9. 19Hz, 1H) 7. 94 (s, 1H) 8. 51 (d, J=7. 72Hz, 1H) ; MS m / z 408. 0 (M+H)⁺。

[0744] 实施例 40

[0745] N-(1-[3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噁唑-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]乙酰胺

[0746] 实施例 40A

[0747] 2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-甲腈

[0748] 向实施例 1A(1.18g, 7.75mmol) 在 N, N-二甲基甲酰胺 (50mL) 内的溶液中加入碳酸钾 (1.1g, 7.96mmol)、2-氯噻唑-5-甲腈 (CAS51640-36-9, 1.12g, 7.75mmol), 然后将该反应在室温搅拌过夜。将该反应混合物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 并且用水 (3×50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 并蒸发。将产物经由硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷作为洗脱剂。获得了本标题化合物, 为白色固体 (2.0g)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 7.76 (s, 1H) 7.12–7.23 (m, 2H) 6.87–7.00 (m, 2H) 4.44–4.65 (七重峰, J=6.25Hz, 1H) 1.36 (d, J=6.25Hz, 6H)。MS (DCI) : m/z 261 (M+H)⁺。

[0749] 实施例 40B

[0750] N'-羟基-2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-甲亚胺酰胺

[0751] 向实施例 40A(1g, 3.84mmol) 在 20:1 乙醇:水混合物 (35mL) 内的溶液中加入羟基胺盐酸盐 (667mg, 9.6mmol), 然后加入三乙胺 (3mL, 21.5mmol)。将该反应混合物回流 1 小时。将溶剂蒸发后, 加入水, 并且将该溶液搅拌几小时。通过过滤分离产物, 用水洗涤后, 然后真空干燥, 获得了本标题化合物 (911mg)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.66 (s, 1H) 7.61 (s, 1H) 7.19–7.33 (m, 2H) 6.92–7.06 (m, 2H) 6.00 (s, 2H) 4.52–4.71 (m, 1H) 1.27 (d, J = 5.88Hz, 6H)。MS (DCI) : m/z 294 (M+H)⁺。

[0752] 实施例 40C

[0753] 2-[1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-噻二唑-5-基}乙基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

[0754] 向实施例 40B(616mg, 2.1mmol) 在吡啶 (15mL) 内的溶液中加入 2-(1,3-二氧化代异二氢噻唑-2-基)丙酰氯 (CAS#5364-22-7) (598mg, 2.52mmol), 并且将该溶液在室温搅拌 1 小时, 然后回流 1 小时。将该反应混合物冷却, 加入甲醇, 搅拌 15 分钟后, 真空除去溶剂。本标题化合物通过硅胶柱色谱纯化, 用 25%–50% 乙酸乙酯在己烷中的混合物进行梯度洗脱, 获得了 855mg。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 7.84–7.96 (m, 3H) 7.73–7.83 (m, 2H) 7.15–7.24 (m, 2H) 6.86–6.99 (m, 2H) 5.68 (q, J=7.35Hz, 1H) 4.43–4.63 (m, 1H) 1.98 (d, J=7.35Hz, 3H) 1.35 (d, J=5.88Hz, 6H)。MS (DCI) : m/z 477 (M+H)⁺。

[0755] 实施例 40D

[0756] 1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-噻二唑-5-基}乙胺

[0757] 向实施例 40C(372mg, 0.78mmol) 在 9:1 二氯甲烷:乙醇 (25mL) 内的溶液中加入肼水合物 (379uL, 7.8mmol), 并且回流 4 小时。真空除去溶剂, 并且将该反应混合物在二氯甲烷中搅拌 3 小时。通过过滤除去固体, 并且将残余物真空浓缩, 获得了 265mg 本标题化合物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 7.91 (s, 1H) 7.15–7.25 (m, 2H) 6.88–7.00 (m, 2H) 4.46–4.61 (m, 1H) 4.28–4.41 (m, J=6.86Hz, 1H) 1.58 (d, J=6.99Hz, 3H) 1.36 (d, J=5.88Hz, 6H)。MS (DCI) : m/z 347 (M+H)⁺。

[0758] 实施例 40E

[0759] N-(1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-噻二唑-5-基}乙基)乙酰胺

[0760] 在室温向实施例 40D(265mg, 0.76mmol) 在四氢呋喃 (5mL) 内的溶液中加入二异丙基乙胺 (400uL), 然后加入乙酸酐 (150uL, 1.59mmol)。1 小时后, 用甲醇中止反应, 并且再搅拌 1 小时, 真空除去溶剂, 并且将产物经由硅胶柱色谱纯化, 用 25% -75% 乙酸乙酯在己烷中的混合物进行梯度洗脱, 获得了本标题化合物 (152mg)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 7.90 (s, 1H) 7.17-7.25 (m, 2H) 6.89-6.99 (m, 2H) 6.09 (d, J=7.72Hz, 1H) 5.33-5.53 (m, 1H) 4.54 (七重峰, J=6.0Hz, 1H) 2.08 (s, 3H) 1.62 (d, J=7.0Hz, 3H) 1.36 (d, J=6.0Hz, 6.0H)。 MS(DCI) :m/z 389 (M+H)。

[0761] 实施例 41

[0762] N-[1-(3-{2-[4-(异丁基氨基)苯氧基]-1,3-噁唑-5-基}异噁唑-5-基)乙基]乙酰胺

[0763] 本标题化合物是按照实施例 34 中描述的方法, 用异丁醛替代环丙烷甲醛而制得的。MS(ESI APCI) m/z 401.2 (M+H⁺) ;¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (d, J=8.09Hz, 1H) 7.93 (s, 1H) 7.11 (d, J=8.82Hz, 2H) 6.87 (s, 1H) 6.63 (d, J=8.82Hz, 2H) 5.92 (t, J=5.52Hz, 1H) 4.99-5.18 (m, 1H) 2.83 (t, J=6.25Hz, 2H) 1.76-1.94 (m, 4H) 1.41 (d, J=7.35Hz, 3H) 0.93 (d, J=6.60Hz, 6H)。

[0764] 实施例 42

[0765] N-(1-{3-[5-(4-异丙氧基苯氧基)噁吩-2-基]异噁唑-5-基}乙基)乙酰胺

[0766] 实施例 42A

[0767] 5-(4-异丙氧基苯氧基)噁吩-2-甲醛

[0768] 在室温将 NaH(60%, 480mg, 12.0mmol) 分批加到实施例 17A(1.52g, 10.0mmol) 在 DMSO(15mL) 内的搅拌着的溶液中。20 分钟后, 一次性加入 4- 硝基噁吩-2- 甲醛 (1.57g, 10.0mmol)。将该混合物在室温搅拌 30 分钟。将该反应混合物倒入水内, 用乙醚萃取 (2×)。将乙醚层用 10% NaOH(1×)、盐水 (1×) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 并浓缩。将残余物在硅胶上纯化, 用乙酸乙酯: 己烷进行梯度洗脱, 获得了所需产物, 为棕色油状物 (206mg, 7.8%)。

[0769] 实施例 42B

[0770] N-(1-{3-[5-(4-异丙氧基苯氧基)噁吩-2-基]异噁唑-5-基}乙基)乙酰胺

[0771] 本标题化合物是按照实施例 17C 中描述的方法, 用实施例 42A 替代实施例 17B, 并且随后采用在实施例 21D-G 中描述的反应条件而制得的。MS(DCI) :m/z 387 (M+H) ;¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 7.02-7.14 (m, 3H), 6.82-6.92 (m, 2H), 6.40 (d, J=3.68Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.81 (d, J=8.46Hz, 1H), 5.27-5.43 (m, 1H), 4.37-4.58 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.99Hz, 3H), 1.56 (d, J=6.99Hz, 3H); 1.34 (d, J=6.25Hz, 6H)。

[0772] 实施例 43

[0773] N-(1-{3-[5-(4-异丙氧基苯氧基)-2-呋喃基]异噁唑-5-基}乙基)乙酰胺

[0774] 实施例 43A

[0775] 5-(4-异丙氧基苯氧基)-2-糠醛

[0776] 本标题化合物是按照实施例 46A 中描述的方法, 用 5- 硝基 - 呋喃 -2- 甲醛替代 5- 硝基 - 噁吩 -2- 甲醛而制得的 (22% 产率)。

[0777] 实施例 43B

[0778] 1-[3-[5-(4-异丙氧基苯氧基)-2-呋喃基]异噁唑-5-基]乙胺

[0779] 所需产物是通过用实施例 43A 替代实施例 17B，并且随后采用在实施例 21C-F 中描述的反应条件而制得的。

[0780] 实施例 43C

[0781] N-(1-[3-[5-(4-异丙氧基苯氧基)-2-呋喃基]异噁唑-5-基]乙基)乙酰胺

[0782] 本标题化合物是通过用实施例 43B 替代实施例 17F，并且随后采用在实施例 17G 中描述的反应条件而制得的 (37% 产率)。MS (DCI) : m / z 371 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 6.99–7.12 (m, 2H), 6.83–6.93 (m, 3H), 6.81 (d, J = 3.31Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.50 (d, J=3.31Hz, 1H), 5.30–5.42 (m, 1H), 4.38–4.56 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.55 (d, J = 6.98Hz, 3H); 1.33 (d, J=6.25Hz, 6H)。

[0783] 实施例 44

[0784] N-(1-[3-[5-(4-异丙氧基苯氧基)-2-呋喃基]异噁唑-5-基]乙基)-N'-甲基脲

[0785] 在室温向实施例 43B (38mg, 0.116mmol) 在二氯甲烷 (2mL) 内的溶液中加入异氰酸甲酯 (35 μL, 0.61mmol)。将该混合物在室温搅拌过夜。将该反应混合物直接在硅胶上纯化，用乙酸乙酯：己烷进行梯度洗脱，获得了所需产物，为白色固体 (22mg, 51%)。MS (DCI) : m / z 386 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 6.99–7.10 (m, 2H), 6.82–6.92 (m, 3H), 6.80 (d, J=3.68Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.50 (d, J=3.68Hz, 1H), 5.09–5.26 (m, J=6.62Hz, 1H), 4.65 (br. S, 1H), 4.40–4.55 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.55 (d, J=6.98Hz, 3H), 1.33 (d, J=6.25Hz, 6H)。

[0786] 实施例 45

[0787] N-[1-(3-[2-[2-氯-4-(环己基氧基)苯氧基]-1,3-噁唑-5-基]乙基]乙酰胺

[0788] 本标题化合物是根据实施例 37D 中描述的方法，用环己醇替代 (四氢-呋喃-3-基)-甲醇而制得的。将粗产物在 Atlantis C18 柱 (1.9 × 10cm, 5 μm 粒径) 上通过反相 HPLC 纯化使用 5% -100% 乙腈 : 0.1% 三氟乙酸水溶液进行梯度洗脱，获得了本标题化合物。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.42 (d, J=7.35Hz, 3H) 1.44–1.61 (m, 3H) 1.63–1.78 (m, J=4.78Hz, 4H) 1.87 (s, 3H) 1.89–2.02 (m, J=5.15Hz, 3H) 4.92–5.03 (m, 1H) 5.04–5.17 (m, J=7.35, 7.35Hz, 1H) 6.90 (s, 1H) 7.04 (dd, J=9.19, 2.94Hz, 1H) 7.26 (d, J=2.94Hz, 1H) 7.52 (d, J=8.82Hz, 1H) 7.94 (s, 1H) 8.51 (d, J=7.72Hz, 1H); MS (ESI) m / z 462.1 (M+H)⁺。

[0789] 实施例 46

[0790] N-[1-(3-[2-[2-氯-4-(环戊基氧基)苯氧基]-1,3-噁唑-5-基]乙基]乙酰胺

[0791] 本标题化合物是根据实施例 37D 中描述的方法，用环戊醇替代 (四氢-呋喃-3-基)-甲醇而制得的。将粗产物在 Atlantis C18 柱 (1.9 × 10cm, 5 μm 粒径) 上通过反相 HPLC 纯化，使用 5% -100% 乙腈 : 0.1% 三氟乙酸水溶液进行梯度洗脱，获得了本标题化合物。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.13–1.26 (m, 2H) 1.42 (d, J=6.99Hz, 3H) 1.65–1.79 (m, 4H) 1.87 (s, 3H) 1.89–1.98 (m, 2H) 4.85–4.94 (m, J=5.70, 5.70Hz, 1H) 5.02–5.19 (m, J=7.35,

7.35Hz, 1H) 6.90 (s, 1H) 7.00 (dd, J=9.01, 2.76Hz, 1H) 7.20 (d, J=2.94Hz, 1H) 7.53 (d, J=8.82Hz, 1H) 7.94 (s, 1H) 8.51 (d, J=7.72Hz, 1H) ;MS (ESI)m/z 448.1 (M+H)⁺。

[0792] 实施例 47

[0793] N-[1-(3-{2-[2-氯-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯氧基]-1,3-噁唑-5-基}异噁唑-5-基)乙基]乙酰胺

[0794] 本标题化合物是根据实施例 37D 中描述的方法,用四氢-吡喃-4-醇替代(四氢-呋喃-3-基)-甲醇而制得的。将粗产物在 Atlantis C18 柱 (1.9×10cm, 5 μm 粒径) 上通过反相 HPLC 纯化, 使用 5% -100% 乙腈: 0.1% 三氟乙酸水溶液进行梯度洗脱, 获得了本标题化合物。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18 (d, J=6.25Hz, 1H) 1.42 (d, J=7.35Hz, 3H) 1.50-1.68 (m, 2H) 1.87 (s, 3H) 1.91-2.05 (m, J=13.05, 3.86Hz, 1H) 3.75-3.95 (m, 4H) 4.58-4.73 (m, 1H) 5.03-5.18 (m, J=7.17, 7.17Hz, 1H) 6.90 (s, 1H) 7.09 (dd, J=9.19, 2.94Hz, 1H) 7.33 (d, J=2.94Hz, 1H) 7.54 (d, J=8.82Hz, 1H) 7.94 (s, 1H) 8.51 (d, J=7.72Hz, 1H) ;MS (ESI)m/z 464.1 (M+H)⁺。

[0795] 实施例 48

[0796] N-[1-(3-{2-[4-(环丙基甲氧基)苯氧基]-1,3-噁唑-5-基}异噁唑-5-基)乙基]乙酰胺

[0797] 实施例 48A

[0798] 2-(4-甲氧基苯氧基)-1,3-噁唑

[0799] 本标题化合物是根据实施例 30A 中描述的方法,用 4-甲氧基苯酚替代 2-氯-4-甲氧基苯酚而制得的。将粗产物通过快速硅胶色谱纯化,用 10% -20% 乙酸乙酯在己烷中的混合物作为梯度溶剂进行洗脱,获得了本标题化合物,为浅黄色液体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.78 (s, 3H) 6.96-7.06 (m, 2H) 7.17 (d, J=3.68Hz, 1H) 7.24-7.32 (m, 3H) ;MS (ESI)m/z 208.0 (M+H)⁺。

[0800] 实施例 48B

[0801] 2-(4-甲氧基苯氧基)-1,3-噁唑-5-甲醛

[0802] 本标题化合物是根据实施例 30B 中描述的方法,用实施例 48A 替代实施例 30A 而制得的。将粗产物通过快速硅胶色谱纯化,用 5% -25% 乙酸乙酯在己烷中的混合物作为梯度溶剂进行洗脱,获得了本标题化合物,为浅黄色液体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.80 (s, 3H) 7.06 (m, 2H) 7.30-7.51 (m, 2H) 8.29 (s, 1H) 9.86 (s, 1H) ;MS (ESI)m/z 236.0 (M+H)⁺。

[0803] 实施例 48C

[0804] 2-(4-甲氧基苯氧基)-1,3-噁唑-5-甲醛肟

[0805] 本标题化合物是根据实施例 30C 中描述的方法,用实施例 48B 替代实施例 30B 而制得的。将粗产物通过快速硅胶色谱纯化,用 10% -30% 乙酸乙酯在己烷中的混合物作为梯度溶剂进行洗脱,获得了本标题化合物,为灰白色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.79 (s, 3H) 6.91-7.15 (m, 2H) 7.22-7.41 (m, 2H) 7.69 (s, 1H) 7.79 (s, 1H) 11.93 (s, 1H) ;MS (ESI)m/z 251.0 (M+H)⁺。

[0806] 实施例 48D

[0807] N-羟基-2-(4-甲氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-甲亚胺酰氯

[0808] 本标题化合物是根据实施例 30D 中描述的方法,用实施例 48C 替代实施例 30C 而制得的。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.79(s, 3H) 7.04(d, J = 8.82Hz, 2H) 7.36(d, J=8.82Hz, 2H) 7.67(s, 1H) 12.41(s, 1H); MS(ESI)m/z 284.8(M+H)⁺。

[0809] 实施例 48E

[0810] 2-(1-[3-[2-(4-甲氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异恶唑-5-基]乙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

[0811] 本标题化合物是根据实施例 30E 中描述的方法,用实施例 48D 替代实施例 30D 而制得的。将粗产物通过快速硅胶色谱纯化,用 10% -60% 乙酸乙酯在己烷中的混合物作为梯度溶剂进行洗脱,获得了本标题化合物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.82(d, J=6.99Hz, 3H) 3.79(s, 3H) 5.57-5.69(m, 1H) 6.99-7.09(m, 2H) 7.17(s, 1H) 7.33-7.41(m, 2H) 7.85-7.93(m, 4H) 7.94(s, 1H); MS(ESI)m/z 448.1(M+H)⁺。

[0812] 实施例 48F

[0813] 2-(1-[3-[2-(4-羟基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异恶唑-5-基]乙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

[0814] 本标题化合物是根据实施例 30F 中描述的方法,用实施例 48E 替代实施例 30E 而制得的。将粗产物通过快速硅胶色谱纯化,用 30% -90% 乙酸乙酯在己烷中的混合物作为梯度溶剂进行洗脱,获得了本标题化合物。

[0815] 实施例 48G

[0816] 2-[1-(3-[2-[4-(环丙基甲氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基]异恶唑-5-基]乙基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

[0817] 本标题化合物是根据实施例 30G 中描述的方法,用实施例 48F 替代实施例 30F 而制得的。将粗产物通过快速硅胶色谱纯化,用 5% -20% 乙酸乙酯在己烷中的混合物作为梯度溶剂进行洗脱,获得了本标题化合物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.28-0.37(m, 2H) 0.51-0.63(m, 2H) 1.09-1.28(m, 1H) 1.81(d, J=6.99Hz, 3H) 3.84(d, J=6.99Hz, 2H) 4.65-4.87(m, 1H) 6.96-7.07(m, 2H) 7.16(s, 1H) 7.29-7.39(m, 2H) 7.86-7.93(m, 4H) 7.93(s, 1H); MS(ESI)m/z 488.1(M+H)⁺。

[0818] 实施例 48H

[0819] 1-(3-[2-[4-(环丙基甲氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基]异恶唑-5-基)乙胺

[0820] 本标题化合物是根据实施例 30H 中描述的方法,用实施例 48G 替代实施例 30G 而制得的。将粗产物不用进一步纯化而直接用于下一步骤。

[0821] 实施例 48I

[0822] N-[1-(3-[2-[4-(环丙基甲氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基]异恶唑-5-基]乙基]乙酰胺

[0823] 本标题化合物是根据实施例 30I 中描述的方法,用实施例 48H 替代实施例 30H 而制得的。将粗产物在 Atlantis C18 柱 (1.9×10cm, 5 μm 粒径) 上通过反相 HPLC 纯化, 使用 5% -100% 乙腈:0.1% 三氟乙酸水溶液进行梯度洗脱, 获得了本标题化合

物。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.27–0.41 (m, 2H) 0.53–0.66 (m, 2H) 1.18–1.31 (m, 1H) 1.42 (d, J=6.99Hz, 3H) 1.87 (s, 3H) 3.85 (d, J=6.99Hz, 2H) 5.08 (q, J=7.35Hz, 1H) 6.88 (s, 1H) 6.97–7.10 (m, 2H) 7.22–7.45 (m, 2H) 7.95 (s, 1H) 8.50 (d, J=7.72Hz, 1H); MS (ESI) m/z 400 (M+H)⁺。

[0824] 实施例 49

[0825] N-[1-(3-{2-[4-(环丙基甲氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异恶唑-5-基)乙基氨基甲酸甲酯

[0826] 本标题化合物是根据实施例 31 中描述的方法,用实施例 48H 替代实施例 30H 而制得的。将粗产物在 Atlantis C18 柱 (1.9×10cm, 5 μm 粒径) 上通过反相 HPLC 纯化, 使用 5%–100% 乙腈 : 0.1% 三氟乙酸水溶液进行梯度洗脱, 获得了本标题化合物。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.28–0.38 (m, 2H) 0.53–0.64 (m, 2H) 1.16–1.30 (m, 1H) 1.43 (d, J=6.99Hz, 3H) 3.56 (s, 3H) 3.85 (d, J=6.99Hz, 2H) 4.79–4.93 (m, 1H) 6.89 (s, 1H) 6.99–7.07 (m, 2H) 7.30–7.39 (m, 2H) 7.89 (d, J=8.46Hz, 1H) 7.97 (s, 1H); MS (ESI) m/z 416.1 (M+H)⁺。

[0827] 实施例 50

[0828] N-[1-(3-{2-[4-(环丙基甲氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异恶唑-5-基)乙基]脲

[0829] 在 0 °C 向实施例 48H (50mg, 0.14mmol) 在二氯甲烷 (1mL) 内的溶液中加入三氯乙酰基异氰酸酯 (24 μL, 0.196mmol)。将该反应搅拌 15 分钟, 并浓缩。将所得油状物溶解在甲醇 (2mL) 和加热回流 4 小时。将粗产物在 Atlantis C18 柱 (1.9×10cm, 5 μm 粒径) 上通过反相 HPLC 纯化, 使用 5%–100% 乙腈 : 0.1% 三氟乙酸水溶液进行梯度洗脱, 获得了 36mg 本标题化合物 (64%), 为白色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.28–0.39 (m, 2H) 0.53–0.66 (m, 2H) 1.15–1.31 (m, 1H) 1.39 (d, J=7.35Hz, 3H) 3.85 (d, J=6.99Hz, 2H) 4.81–5.01 (m, J=7.35, 7.35Hz, 1H) 5.59 (s, 2H) 6.61 (d, J=8.09Hz, 1H) 6.82 (s, 1H) 6.97–7.11 (m, 2H) 7.27–7.43 (m, 2H) 7.96 (s, 1H); MS (ESI) m/z 401.0 (M+H)⁺。

[0830] 实施例 51

[0831] N-[1-(3-{2-[4-(环丙基甲氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异恶唑-5-基)乙基]-N'-甲基脲

[0832] 本标题化合物是根据实施例 32 中描述的方法,用实施例 48H 替代实施例 30H 而制得的。将粗产物在 Atlantis C18 柱 (19×10cm, 5 μm 粒径) 上通过反相 HPLC 纯化, 使用 5%–100% 乙腈 : 0.1% 三氟乙酸水溶液进行梯度洗脱, 获得了本标题化合物, 为白色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.29–0.38 (m, 2H) 0.53–0.64 (m, 2H) 1.13–1.32 (m, 1H) 1.39 (d, J=6.99Hz, 3H) 2.56 (s, 3H) 3.85 (d, J=6.99Hz, 2H) 4.83–5.03 (m, 1H) 5.79 (s, 1H) 6.57 (d, J=8.46Hz, 1H) 6.82 (s, 1H) 6.94–7.11 (m, 2H) 7.26–7.42 (m, 2H) 7.95 (s, 1H); MS (ESI) m/z 415.1 (M+H)⁺。

[0833] 实施例 52

[0834] N-{1-[3-(2-{3-氯-4-[（环丙基甲基）氨基}苯氧基)-1,3-噻唑-5-基}异恶唑-5-基]乙基}乙酰胺

[0835] 实施例 52A

[0836] 2-氯-4-羟基苯基氨基甲酸叔丁酯

[0837] 在室温将 4-氨基-3-氯-苯酚盐酸盐 (20g, 0.11mol) 溶解在四氢呋喃 (92mL) 和三乙胺 (15.5mL, 0.11mol) 中。向该溶液中经由 15 分钟分批加入固体形式的二碳酸二叔丁酯 (24g, 0.12mol)。将所得反应溶液加热回流 1.5 小时, 冷却至室温, 并且倒入饱和 NH₄Cl 水溶液。然后将其用乙酸乙酯萃取 (2×), 并且将合并的有机相干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并通过旋转蒸发浓缩。将所得固体用己烷研磨, 获得了本标题化合物 (23.5g, 0.096mol, 80%), 为浅棕色固体。MS(ESI APCI)m/z 241.9 (M-H⁺) ; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 9.75 (s, 1H) 8.40 (s, 1H) 7.18 (d, J=8.46Hz, 1H) 6.82 (d, J=2.57Hz, 1H) 6.68 (dd, J=8.64, 2.76Hz, 1H) 1.46 (s, 9H)。

[0838] 实施例 52B

[0839] 2-氯-4-(1,3-噻唑-2-基氨基)苯胺

[0840] 将实施例 52A (10.0g, 41.0mmol) 溶解在 DMSO (20mL) 中。向该溶液中加入 K₂CO₃ (7.9g, 57.2mmol) 和 2-溴噻唑 (5.1mL, 57.4mmol), 并且将该混合物在 140℃ 加热 5 小时。将该反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 并倒入大大过量的水内。将水层用乙酸乙酯萃取 (2×), 并且将合并的有机相干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并通过旋转蒸发浓缩。将残余物通过快速柱色谱纯化 (乙酸乙酯:己烷; 5% -75% 乙酸乙酯梯度), 获得了本标题化合物 (7.95g, 35.0mmol, 85%)。MS(ESI APCI)m/z 227.0 (M+H⁺) ; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.29 (d, J=2.57Hz, 1H) 7.25 (d, J=3.68Hz, 1H) 7.14 (d, J=3.68Hz, 1H) 7.06 (dd, J=8.82, 2.57Hz, 1H) 6.84 (d, J=8.82Hz, 1H) 5.47 (s, 2H)。

[0841] 实施例 52C

[0842] 2-氯-4-(1,3-噻唑-2-基氨基)苯基氨基甲酸叔丁酯

[0843] 将实施例 52B (7.95g, 35mmol) 溶解在四氢呋喃 (50mL) 中, 并且经由 15 分钟向该溶液中分批加入二碳酸二叔丁酯 (8.24g, 37.8mmol)。将所得溶液加热回流 5 小时。然后将该反应冷却至室温, 倒入水内并且用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机相干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并通过旋转蒸发浓缩。将残余物通过快速柱色谱纯化, 获得了本标题化合物 (5.38g, 16.5mmol, 47%)。MS(ESI APCI)m/z 327.0 (M+H⁺) 。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (s, 1H) 7.60 (d, J=8.82Hz, 1H) 7.56 (d, J=2.57Hz, 1H) 7.31 (dd, J=6.25, 2.57Hz, 1H) 7.25-7.29 (m, 2H) 1.46 (s, 9H)。

[0844] 实施例 52D

[0845] 2-氯-4-[(5-甲酰基-1,3-噻唑-2-基) 氧基] 苯基氨基甲酸叔丁酯

[0846] 将实施例 52C (217mg, 0.66mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (2.2mL) 中, 并且在氮气下滴加到正丁基锂的 -78℃ 溶液 (2.5M 己烷, 0.58mL) 中。将该反应混合物在 -78℃ 搅拌 30 分钟, 然后滴加甲酰基吗啉的四氢呋喃 (2.2mL) 溶液。将该反应在 -78℃ 搅拌 15 分钟, 然后缓慢地温热至室温。将该反应混合物倒入饱和 NH₄Cl 水溶液和用乙酸乙酯萃取 (2×)。将合并的有机相干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并通过旋转蒸发浓缩。将残余物通过快速柱色谱纯化 (乙酸乙酯:己烷; 5% -50% 乙酸乙酯梯度), 获得了本标题化合物, 为油状物 (164mg, 0.46mmol, 77%)。MS(ESI APCI)m/z 355.0 (M+H⁺) ; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 9.90 (s, 1H) 8.85 (s, 1H) 8.29 (s, 1H) 7.71 (d, J=2.57Hz, 1H) 7.67 (d, J=9.19Hz, 1H) 7.41 (dd, J=9.01,

2.76Hz, 1H) 1.47 (s, 9H)。

[0847] 实施例 52E

[0848] 2-氯-4-(5-[(E)-(羟基亚氨基)甲基]-1,3-噻唑-2-基)氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯

[0849] 将实施例 52D(164mg, 0.46mmol) 与羟基胺盐酸盐 (480mg, 6.9mmol) 在吡啶 (0.93mL, 11.5mmol) 中合并, 并且将该反应溶液在室温搅拌 1.5 小时。将该反应倒入饱和 NH₄Cl 水溶液内, 并且用乙酸乙酯萃取 (3×)。将合并的有机相用 5% 柠檬酸水溶液洗涤 (3×), 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并通过旋转蒸发浓缩。将残余物在高度真空下放置过夜, 获得了本标题化合物 (160mg, 0.43mmol, 93%), 为白色固体, 其不用进一步纯化而直接用于下一步骤。MS (ESI APCI) m / z 370.0 (M+H⁺)。

[0850] 实施例 52F

[0851] 2-氯-4-(5-[(Z)-氯(羟基亚氨基)甲基]-1,3-噻唑-2-基)氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯

[0852] 将实施例 52E(160mg, 0.59mmol) 溶解在 N, N-二甲基甲酰胺 (1.5mL) 中, 经由 30 分钟分批加入 N-氯琥珀酰亚胺 (79.0mg, 0.59mmol)。将该反应搅拌过夜。加入水, 沉淀出了细的白色固体沉淀, 通过过滤收集, 获得了本标题化合物 (131mg), 为白色固体, 其不用进一步纯化而直接用于下一步骤。

[0853] 实施例 52G

[0854] 4-[5-{5-[1-(乙酰基氨基)乙基]异噻唑-3-基}-1,3-噻唑-2-基]氧基]-2-氯苯基氨基甲酸叔丁酯

[0855] 将实施例 52F(131mg, 0.34mmol)、N-(1-甲基-丙-2-炔基)-乙酰胺 (406mg, 3.75mmol; 如 Gardner, J. N. 等人 Can. J. Chem. 51, 1973 中所述制得的) 和 K₂CO₃(141mg, 1.0mmol) 在乙酸乙酯 (1mL) 中合并, 并且在室温搅拌过夜。将该反应用乙酸乙酯稀释并过滤。将滤液通过旋转蒸发仪浓缩, 获得了本标题化合物, 其不用进一步纯化而直接用于下一步骤。LC / MS (ESI APCI) m / z 478.7 (M+H⁺)。

[0856] 实施例 52H

[0857] N-[1-[3-(2-{3-氯-4-[环丙基甲基]氨基}苯氧基]-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基]乙基}乙酰胺

[0858] 将实施例 52G(33.7mg, 0.070mmol) 溶解在 CH₂Cl₂(1mL) 中。滴加三氟乙酸 (0.4mL, 40% v / v), 并且并且将该反应溶液搅拌 1.5 小时。然后将该反应浓缩, 并且在高真空下放置 30 分钟。向剩余残余物中加入缓冲液 (1mL 由 6mL 乙酸和 8.5g 乙酸钠在 250mL 甲醇中制得的溶液)。向其中加入环丙烷甲醛 (5 μL, 0.07mmol) 和 NaCNBH₃ (4.3mg, 0.07mmol)。将该反应溶液在 70°C 搅拌 1 小时, 冷却至室温并过滤。将滤液通过反相 HPLC 纯化 (水 : 乙腈 ; 5% -90% 乙腈梯度), 获得了本标题化合物 (20.0mg, 0.046mmol, 66%)。MS (ESI APCI) m / z 433.1 (M+H⁺) ; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (d, J=8.09Hz, 1H) 7.94 (s, 1H) 7.47 (d, J=2.94Hz, 1H) 7.24 (dd, J=9.01, 2.76Hz, 1H) 6.88 (s, 1H) 6.82 (d, J=8.82Hz, 1H) 5.45 (t, J=5.70Hz, 1H) 5.09 (t, J=7.35Hz, 1H) 3.05 (t, J=6.25Hz, 2H) 1.87 (s, 3H) 1.42 (d, J=7.35Hz, 3H) 1.03-1.20 (m, 1H) 0.40-0.52 (m, 2H) 0.20-0.31 (m, 2H)。

[0859] 实施例 53

[0860] N-[1-(3-{2-[4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯氧基]-1,3-噁唑-5-基}异噁唑-5-基)乙基]乙酰胺

[0861] 实施例 53A

[0862] 1-{3-[2-(4-甲氧基苯氧基)-1,3-噁唑-5-基]异噁唑-5-基}乙胺

[0863] 向实施例 48E(1.06g, 2.4mmol) 在乙醇(15mL) 内的溶液中加入肼单水合物(0.698mL, 14.4mmol)。将该反应溶液在 60℃ 加热 45 分钟, 然后过滤。将滤液浓缩并通过快速硅胶色谱纯化, 并且用 90 : 8 : 2 二氯甲烷 / 甲醇 / 浓氢氧化铵洗脱, 获得了 746mg 本标题化合物(98 %)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.34(d, J=6.62Hz, 3H) 3.80(s, 3H) 3.99–4.16(m, 1H) 6.66–6.74(m, 2H) 6.81–6.85(m, 1H) 6.99–7.11(m, 2H) 7.33–7.41(m, 2H) 7.92(s, 1H); MS(ESI)m/z 318.0(M+H)⁺。

[0864] 实施例 53B

[0865] N-(1-{3-[2-(4-甲氧基苯氧基)-1,3-噁唑-5-基]异噁唑-5-基}乙基)乙酰胺

[0866] 在室温向实施例 53A(740mg, 2.33mmol) 和三乙胺(975 μL, 7mmol) 在二氯甲烷(15mL) 内的溶液中加入乙酸酐(282 μL, 2.8mmol)。将该反应搅拌 20 分钟, 浓缩, 并通过快速硅胶色谱纯化, 用 30%–80% 乙酸乙酯在己烷中的混合物作为梯度溶剂进行洗脱, 获得了 796mg(95 %) 本标题化合物, 为白色固体。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.42(d, J=6.99Hz, 3H) 1.87(s, 3H) 3.80(s, 3H) 5.09(m, 1H) 6.89(s, 1H) 6.99–7.12(m, 2H) 7.27–7.46(m, 2H) 7.95(s, 1H) 8.51(d, J=8.09Hz, 1H); MS(ESI)m/z 360.0(M+H)⁺。

[0867] 实施例 53C

[0868] N-(1-{3-[2-(4-羟基苯氧基)-1,3-噁唑-5-基]异噁唑-5-基}乙基)乙酰胺

[0869] 在 -78℃ 向实施例 53B(726mg, 2.02mmol) 在二氯甲烷(20mL) 内的溶液中加入三溴化硼(763 μL, 8.08mmol)。加入后, 让该混合物在 25℃ 搅拌 16 小时。然后将该反应冷却至 0℃, 用甲醇(10mL) 处理, 并且用二氯甲烷(80mL) 稀释。将所得混合物 washed with 水(120mL) 和盐水(150mL)。将有机层干燥(MgSO₄), 过滤, 并浓缩。将浓缩物通过快速硅胶色谱纯化, 用 40%–90% 乙酸乙酯在己烷中的混合物作为梯度溶剂进行洗脱, 获得了 384mg 本标题化合物(55 %), 为白色固体。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.41(d, J = 6.99Hz, 3H) 1.87(s, 3H) 4.93–5.24(m, 1H) 6.55(s, 1H) 6.82–6.95(m, 2H) 7.16–7.34(m, 2H) 7.95(s, 1H) 8.53(d, J=8.09Hz, 1H) 11.78(s, 1H); MS(ESI)m/z 346.0(M+H)⁺。

[0870] 实施例 53D

[0871] N-[1-(3-{2-[4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯氧基]-1,3-噁唑-5-基}异噁唑-5-基)乙基]乙酰胺

[0872] 在室温向实施例 53C(50mg, 0.14mmol)、四氢-2H-吡喃-4-醇(21 μL, 0.22mmol) 和三苯基膦(57mg, 0.22mmol) 在四氢呋喃(1mL) 内的溶液中加入偶氮二甲酸二乙酯(38 μL, 0.22mmol)。将该反应搅拌 16 小时, 浓缩并在 Atlantis C18 柱(1.9 × 10cm, 5 μm 粒径) 上通过反相 HPLC 纯化, 使用 5%–95% 乙腈 : 0.1% 三氟乙酸水溶液进行梯度洗脱, 获得了 28mg(47 %) 本标题化合物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.42(d, J=7.35Hz,

3H) 1. 52–1. 68 (m, 2H) 1. 89 (s, 3H) 1. 91–2. 05 (m, 2H) 3. 43–3. 58 (m, 2H) 3. 77–3. 96 (m, 2H) 4. 51–4. 68 (m, 1H) 5. 01–5. 18 (m, 1H) 6. 89 (s, 1H) 7. 05–7. 19 (m, 2H) 7. 29–7. 45 (m, 2H) 7. 95 (s, 1H) 8. 51 (d, J=7. 72Hz, 1H) ;MS (ESI)m / z430. 1 (M+H)⁺。

[0873] 实施例 54

[0874] N-[1-(3-{2-[4-(四氢呋喃-3-基氧基)苯氧基]-1,3-噁唑-5-基}异噁唑-5-基)乙基]乙酰胺

[0875] 本标题化合物是根据实施例 53D 中描述的方法,用四氢 - 呋喃 -3- 醇替代四氢 - 吡喃 -4- 醇而制得的。将粗产物在 Atlantis C18 柱 (1.9×10cm, 5 μm 粒径) 上通过反相 HPLC 纯化, 使用 5% –95% 乙腈 :0.1% 三氟乙酸水溶液进行梯度洗脱, 获得了本标题化合物。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.42 (d, J=6.99Hz, 3H) 1.87 (s, 3H) 1.92–2.06 (m, 1H) 2.13–2.33 (m, 1H) 3.65–3.98 (m, 4H) 4.98–5.18 (m, 2H) 6.89 (s, 1H) 7.00–7.11 (m, 2H) 7.32–7.43 (m, 2H) 7.95 (s, 1H) 8.51 (d, J=8.09Hz, 1H) ;MS (ESI)m / z416.0 (M+H)⁺。

[0876] 实施例 55

[0877] N-[1-(3-{2-[4-(环己基氧基)苯氧基]-1,3-噁唑-5-基}异噁唑-5-基)乙基]乙酰胺

[0878] 本标题化合物是根据实施例 53D 中描述的方法,用环己醇替代四氢 - 吡喃 -4- 醇而制得的。将粗产物在 Atlantis C18 柱 (1.9×10cm, 5 μm 粒径) 上通过反相 HPLC 纯化, 使用 5% –95% 乙腈 :0.1% 三氟乙酸水溶液进行梯度洗脱, 获得了本标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.11–1.32 (m, 2H) 1.42 (d, J=7.32Hz, 3H) 1.49–1.60 (m, 2H) 1.66–1.77 (m, 4H) 1.87 (s, 3H) 1.90–1.99 (m, 2H) 4.28–4.41 (m, 1H) 5.02–5.17 (m, 1H) 6.87 (s, 1H) 6.97–7.11 (m, 2H) 7.29–7.37 (m, 2H) 7.93 (s, 1H) 8.48 (d, J=7.93Hz, 1H) ;MS (ESI)m / z428.1 (M+H)⁺。

[0879] 实施例 56

[0880] N-1-[3-{2-[4-(环戊基氧基)苯氧基]-1,3-噁唑-5-基}异噁唑-5-基)乙基]乙酰胺

[0881] 本标题化合物是根据实施例 53D 中描述的方法,用环戊醇替代四氢 - 吡喃 -4- 醇而制得的。将粗产物在 Atlantis C18 柱 (1.9×10cm, 5 μm 粒径) 上通过反相 HPLC 纯化, 使用 5% –95% 乙腈 :0.1% 三氟乙酸水溶液进行梯度洗脱, 获得了本标题化合物。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.15–1.27 (m, 2H) 1.42 (d, J=7.35Hz, 3H) 1.53–1.64 (m, 1H) 1.65–1.79 (m, 4H) 1.87 (s, 3H) 1.88–2.01 (m, 1H) 4.76–4.90 (m, 1H) 5.02–5.16 (m, 1H) 6.88 (s, 1H) 6.94–7.03 (m, 2H) 7.27–7.42 (m, 2H) 7.95 (s, 1H) 8.50 (d, J=8.09Hz, 1H) ;MS (ESI)m / z414.1 (M+H)⁺。

[0882] 实施例 57

[0883] N-(1-{3-[4-氯-2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噁唑-5-基]异噁唑-5-基)乙基}乙酰胺

[0884] 实施例 57A

[0885] 2,4-二氯-1,3-噁唑-5-甲醛肟

[0886] 在室温将羟基胺盐酸盐 (385mg, 5.54mmol) 加到碳酸氢钠 (465mg, 5.54mmol) 在水

(17mL) 内的溶液中。然后加入 2,4- 二氯 -5- 嘧唑甲醛 (1.00g, 5.49mmol) 在乙醇 (17mL) 中的溶液。该混合物是澄清黄色, 在大约 20 分钟开始形成沉淀。再加入水 (\sim 40mL)。搅拌 1 小时后, 将该反应过滤。将该固体用水洗涤并且真空干燥过夜, 获得了本标题化合物, 为白色固体 (883mg, 82%)。

[0887] 实施例 57B

[0888] 2,4- 二氯 -N- 羟基 -1,3- 嘧唑 -5- 甲亚胺酰氯

[0889] 本标题化合物是使用实施例 17D 中描述的方法, 用实施例 57A 替代实施例 17C 而制得的。

[0890] 实施例 57C

[0891] 2-{1-[3-(2,4- 二氯 -1,3- 嘙唑 -5- 基) 异~~噻~~唑 -5- 基] 乙基}-1H- 异吲哚 -1,3(2H)- 二酮

[0892] 本标题化合物是使用实施例 17E 中描述的方法, 用实施例 57B 替代实施例 17D 而制得的。

[0893] 实施例 57D

[0894] 2-(1-{3-[4- 氯 -2-(4- 异丙氧基苯氧基)-1,3- 嘙唑 -5- 基] 异~~噻~~唑 -5- 基} 乙基)-1H- 异吲哚 -1,3(2H)- 二酮

[0895] 在室温向实施例 17A (150mg, 0.99mmol) 和实施例 57C (348mg, 0.88mmol) 在 DMSO (5mL) 内的溶液中加入 K_2CO_3 (146mg, 1.06mmol)。将该混合物在 80°C 搅拌过夜。将该混合物倒入水内。将水层用乙醚萃取 (3 \times)。将合并的有机萃取液用水 (1 \times)、盐水 (1 \times) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 并浓缩。将残余物在硅胶上纯化, 用乙酸乙酯 : 己烷进行梯度洗脱, 获得了所需产物, 为白色固体 (188mg, 37%)。

[0896] 实施例 57E

[0897] 1-{3-[4- 氯 -2-(4- 异丙氧基苯氧基)-1,3- 嘙唑 -5- 基] 异~~噻~~唑 -5- 基} 乙胺

[0898] 本标题化合物是使用实施例 17F 中描述的方法, 用实施例 57D 替代实施例 17E 而制得的 (100% 产率)。

[0899] 实施例 57F

[0900] N-(1-{3-[4- 氯 -2-(4- 异丙氧基苯氧基)-1,3- 嘙唑 -5- 基] 异~~噻~~唑 -5- 基} 乙基) 乙酰胺

[0901] 本标题化合物是使用实施例 17G 中描述的方法, 用实施例 57E 替代实施例 17F 而制得的 (59 % 产率)。MS (DCI) : m/z 422, 424 (M+H); 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.15–7.23 (m, 2H), 6.86–6.99 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.76 (br. s, 1H), 5.32–5.48 (m, 1H), 4.44–4.61 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.58 (d, $J=6.99Hz$, 3H), 1.36 (d, $J=5.89Hz$, 6H)。

[0902] 实施例 58

[0903] N-(1-{3-[4- 氯 -2-(4- 异丙氧基苯氧基)-1,3- 嘙唑 -5- 基] 异~~噻~~唑 -5- 基} 乙基)-N' - 甲基脲

[0904] 本标题化合物是使用实施例 17G 中描述的方法, 用实施例 57D 替代实施例 17F 而制得的 (56% 产率)。MS (DCI) : m/z 437, 439 (M+H), 454, 456 (M+NH4); 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$)

δ ppm 7.14–7.23 (m, 2H), 6.84–6.97 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.16–5.30 (m, 1H), 4.47–4.62 (m, 1H), 4.28 (br. s, 1H), 2.80 (d, $J=4.78\text{Hz}$, 3H), 1.58 (d, $J=6.99\text{Hz}$, 3H), 1.35 (d, $J=6.25\text{Hz}$, 6H)。

[0905] 实施例 59

[0906] N-[3-[4-氯-2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-异恶唑-5-基]-乙基氨基甲酸甲酯

[0907] 本标题化合物是使用实施例 22 中描述的方法,用实施例 57E 替代实施例 17F 而制得的(64%产率)。MS(DCI) : m/z 438, 440 ($M+H$) ;¹HNMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 7.15–7.23 (m, 2H), 6.88–6.96 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.95–5.12 (m, 1H), 4.46–4.63 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.58 (d, $J=6.99\text{Hz}$, 3H), 1.35 (d, $J=5.88\text{Hz}$, 6H)。

[0908] 实施例 60

[0909] N-(1-[3-[4-氯-2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-异恶唑-5-基]-乙基)脲

[0910] 本标题化合物是使用实施例 23 中描述的方法,用实施例 57E 替代实施例 17F 而制得的(45%产率)。MS(DCI) : m/z 423, 425 ($M+H$) ;¹HNMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 7.15–7.22 (m, 2H), 6.87–6.99 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.12–5.30 (m, $J=7.35\text{Hz}$, 1H), 4.73–4.82 (m, 1H), 4.45–4.63 (m, 1H), 4.37 (br. s, 2H), 1.57 (d, $J=6.99\text{Hz}$, 3H), 1.35 (d, $J=5.88\text{Hz}$, 6H)。

[0911] 实施例 61

[0912] N-[1-(3-[2-[3-(异丁基氨基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基]-异恶唑-5-基]-乙基]乙酰胺

[0913] 实施例 61A

[0914] 3-(噻唑-2-基氨基)-苯基胺

[0915] 本标题化合物是使用实施例 29A 中描述的方法,用 3-氨基苯酚替代 N-Boc-4-羟基-苯胺而制得的。该产物不用严格纯化而用于下一步骤。

[0916] 实施例 61B

[0917] [3-(噻唑-2-基氨基)-苯基]-氨基甲酸叔丁酯

[0918] 将实施例 61A(8.6g, 0.045mol) 溶解在四氢呋喃(80mL)中,并且经由 15 分钟向该溶液中加入 - 二碳酸二叔丁酯(10.3g, 0.047mol)。将所得反应溶液加热回流 5 小时。然后将该反应冷却至室温,倒入水内,并且用乙酸乙酯萃取(2×)。将合并的有机相用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,并通过旋转蒸发浓缩。将残余物通过硅胶塞,使用己烷和乙酸乙酯洗脱,通过旋转蒸发除去溶剂,并且将残余物不用进一步纯化而直接使用。

[0919] 实施例 61C

[0920] N-(1-[3-[2-(3-氨基-苯氧基)-噻唑-5-基]-异恶唑-5-基]-乙基)-乙酰胺

[0921] 本标题化合物是通过在实施例 29B 的制备中用实施例 61B 替代实施例 29A,然后采用实施例 33B-33F 中的方法而制得的。

[0922] 实施例 61D

[0923] N-[1-(3-{2-[3-(异丁基氨基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异噻唑-5-基)乙基]乙酰胺

[0924] 将实施例 61C(55mg, 0.16mmol) 溶解在缓冲液(1.5mL由6mL乙酸和8.5g乙酸钠在250mL甲醇中制备的溶液)中。向其中加入异丁醛(15μL, 0.16mmol)和NaCNBH₃(10mg, 0.16mmol)。将该反应溶液在70℃搅拌1小时, 冷却, 过滤并通过反相HPLC纯化(水:乙腈; 5%~90%乙腈梯度), 获得了本标题化合物(19mg, 0.047mmol, 29%)。MS(ESIAPCI) m/z 401.2(M+H)⁺; ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.51(d, J=8.09Hz, 1H) 7.96(s, 1H) 7.16(t, J=7.91Hz, 2H) 6.89(s, 1H) 6.41~6.61(m, 2H) 6.06(t, J=5.70Hz, 1H) 5.02~5.15(m, 1H) 2.82(app t, J=6.25Hz, 2H) 1.87(s, 3H) 1.75~1.92(m, 1H) 1.42(d, J=6.99Hz, 3H) 0.92(d, J=6.62Hz, 6H)。

[0925] 实施例 62

[0926] 1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-噻二唑-5-基}乙基氨基甲酸甲酯

[0927] 本标题化合物是使用实施例 40E 中描述的方法, 用氯甲酸甲酯替代乙酸酐而制得的。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 7.90(s, 1H) 7.17~7.25(m, 2H) 6.88~6.98(m, 2H) 5.06~5.39(m, 1H) 4.53(七重峰, J=6.25Hz, 1H) 3.72(s, 3H) 1.63(d, J=6.62Hz, 3H) 1.36(d, J=6.25Hz, 6H)。 MS(DCI) :m/z 405(M+H)。

[0928] 实施例 63

[0929] N-(1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-噻二唑-5-基}乙基)-N'-甲基脲

[0930] 本标题化合物是使用实施例 40E 中描述的方法, 用异氰酸甲酯替代乙酸酐而制得的。此外, 该反应在没有二异丙基乙胺存在的情况下进行。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 7.90(s, 1H) 7.16~7.25(m, 2H) 6.87~6.98(m, 2H) 5.23~5.43(m, 1H) 4.94(d, J=8.09Hz, 1H) 4.48~4.62(m, 1H) 4.37~4.49(m, 1H) 2.81(d, J=4.78Hz, 3H) 1.60(d, J=7.35Hz, 3H) 1.36(d, J=6.25Hz, 6H)。 MS(DCI) :m/z 404(M+H)。

[0931] 实施例 64

[0932] N-(1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-噻二唑-5-基}乙基)脲

[0933] 向实施例 40D(140mg) 在二氯甲烷(5mL)内的溶液中加入三氯乙酰基异氰酸酯(100uL), 并且将该反应在室温搅拌过夜。真空除去溶剂, 然后将该混合物溶解在甲醇(5mL)中, 加入碳酸钾(100mg), 并且将该混合物在室温搅拌2小时。向该反应混合物中加入二氯甲烷, 并且将二氯甲烷层用水和盐水洗涤。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 并蒸发。将粗产物经由硅胶色谱纯化, 使用(13~100%乙酸乙酯在己烷中的混合物)进行梯度洗脱, 获得了45mg本标题化合物, 为白色固体。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 7.92(s, 1H) 7.16~7.25(m, 2H) 6.88~6.98(m, 2H) 5.50(d, J=8.46Hz, 1H) 5.21~5.37(m, 1H) 4.63(s, 2H) 4.46~4.59(m, 1H) 1.56~1.60(d, J=6.99Hz, 3H) 1.36(d, J=6.25Hz, 6H)。 MS(DCI) :m/z 390(M+H)。

[0934] 实施例 65

[0935] N-[1-[3-(2-[3-[(环丙基甲基)氨基]苯氧基]-1,3-噁唑-5-基)异噁唑-5-基]乙基]乙酰胺

[0936] 本标题化合物是使用实施例 61D 中描述的方法,用环丙烷甲醛替代异丁醛而制得的。MS(ESI APCI)m/z 399.2(M+H⁺) ;¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.51(d, J=8.09Hz, 1H) 7.96(s, 1H) 7.18(t, J=8.09Hz, 2H) 6.89(s, 1H) 6.45–6.65(m, 2H) 5.76(s, 1H) 5.01–5.16(m, 1H) 2.90(d, J=6.62Hz, 2H) 1.87(s, 3H) 1.42(d, J=6.99Hz, 3H) 0.94–1.09(m, 1H) 0.39–0.53(m, 2H) 0.16–0.27(m, 2H)。

[0937] 实施例 66

[0938] N-[1-(3-{2-[3-(异丙基氨基)苯氧基]-1,3-噁唑-5-基}异噁唑-5-基)乙基]乙酰胺

[0939] 本标题化合物是使用实施例 61D 中描述的方法,用丙酮替代异丁醛而制得的。MS(ESI APCI)m/z 387.2(M+H⁺) ;¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.51(d, J=8.09Hz, 1H) 7.96(s, 1H) 7.16(t, J=8.09Hz, 2H) 6.89(s, 1H) 6.37–6.60(m, 2H) 5.84(d, J=8.09Hz, 1H) 4.96–5.19(m, 1H) 3.45–3.62(m, J = 14.16, 6.43Hz, 1H) 1.87(s, 3H) 1.42(d, J = 7.35Hz, 3H) 1.12(d, J = 6.25Hz, 6H)。

[0940] 实施例 67

[0941] 4-[(5-{5-[1-(乙酰基氨基)乙基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-1,3-噁唑-2-基)氧基]苯基氨基甲酸叔丁酯

[0942] 实施例 67A

[0943] 4-[(5-氰基-1,3-噁唑-2-基)氧基]苯基氨基甲酸叔丁酯

[0944] 将 2-氯-噁唑-5-甲腈(900mg, 6.2mmol; 根据 W001 / 17995, p. 103 中描述的方法制得的)和 N-Boc-4-羟基-苯胺(1.3g, 6.2mmol)在 N, N-二甲基甲酰胺(5mL)中合并。向该溶液中加入 K₂CO₃(2.6g, 18.8mmol), 并且将所得反应混合物在室温搅拌过夜。然后将该反应混合物倒入水内,并且用乙酸乙酯萃取(2×)。将合并的有机相干燥(Na₂SO₄),过滤,并通过旋转蒸发浓缩。将残余物通过快速柱色谱纯化(乙酸乙酯:己烷:5%–50%乙酸乙酯梯度),获得了本标题化合物(2.0g, 6.2mmol, 100%),为白色固体。MS(ESI APCI)m/z 316.0(M+H⁺) ;¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 9.59(s, 1H) 8.24(s, 1H) 7.58(d, J=9.0Hz, 2H) 7.36(d, J=9.0Hz, 2H) 1.48(s, 9H)。

[0945] 实施例 67B

[0946] 4-({5-[Z)-氨基(羟基亚氨基)甲基}-1,3-噁唑-2-基)氧基]苯基氨基甲酸叔丁酯

[0947] 将实施例 67A(2.0g, 6.2mmol)溶解在乙醇:H₂O(10.5mL, 95:5)中,并且加入三乙胺(9.0mL, 63.0mmol)。向该溶液中加入羟基胺盐酸盐(1.22g, 18.9mmol),并且将该反应搅拌2小时。然后将该反应溶液通过旋转蒸发浓缩,并且加入水。加入少量甲醇,并且将该混合物超声1小时,获得了可自由流动的固体,通过过滤收集,并且在高度真空下干燥,获得了本标题化合物(2.0g, 5.7mmol, 92%),为白色固体。MS(ESI APCI)m/z 351.1(M+H⁺) ;¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 9.67(s, 2H) 9.50(s, 1H) 7.62(s, 1H) 7.53(d, J=9.0Hz, 2H) 7.25(d, J=9.0Hz, 2H) 6.00(s, 1H) 1.48(s, 9H)。

[0948] 实施例 67C

[0949] 4-[{5-[*Z*]-({[2-(乙酰氨基)丙酰基]氧基}亚氨基)甲基]-1,3-噻唑-2-基}氨基]苯基氨基甲酸叔丁酯

[0950] 将实施例 67B(1.73g, 5.0mmol) 溶解在 CH_2Cl_2 :N,N-二甲基甲酰胺(17mL, 3:1) 中。向该溶液中依次加入 N-乙酰基-DL-丙氨酸(0.72g, 5.5mmol)、1-乙基-3-[3-(二甲基氨基)丙基]-碳二亚胺(1.25g, 6.5mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(67.0mg, 0.5mmol) 和二异丙基乙胺(1.31mL, 7.5mmol)。将该反应溶液在室温搅拌过夜，倒入饱和 NaHCO_3 内，并且用乙酸乙酯萃取(2×)。将合并的有机相用水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，过滤，并通过旋转蒸发浓缩。将残余物通过快速柱色谱纯化(乙酸乙酯：己烷；5%~75%乙酸乙酯梯度)，获得了本标题化合物(2.12g, 4.6mmol, 92%)。MS(ESI APCI)m/z 464.2(M+H)⁺; ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 9.53(s, 2H) 8.34(d, J=7.35Hz, 1H) 7.87(s, 1H) 7.55(d, J=8.82Hz, 2H) 7.29(d, J=9.19Hz, 2H) 7.03(s, 1H) 4.36~4.49(m, 1H) 1.85(s, 3H) 1.48(s, 9H) 1.31(d, J=7.35Hz, 3H)。

[0951] 实施例 67D

[0952] 4-[5-{5-[1-(乙酰氨基)乙基]-1,2,4-噻唑-3-基}-1,3-噻唑-2-基}氨基]苯基氨基甲酸叔丁酯

[0953] 将实施例 67C(200mg, 0.43mmol) 溶解在吡啶(15mL) 中，并且将所得溶液在 115℃ 加热 5 小时。将该反应溶液冷却至室温，用乙酸乙酯稀释，倒入 5% 柠檬酸水溶液并分离。将水层用乙酸乙酯萃取(2×)，并且将合并的有机相用 5% 柠檬酸水溶液洗涤(4×)，干燥(Na_2SO_4)，过滤，并通过旋转蒸发浓缩。将残余物通过快速柱色谱纯化(乙酸乙酯：己烷；5%~100%乙酸乙酯梯度)，获得了本标题化合物。MS(ESI APCI)m/z 446.2(M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 9.53(s, 1H) 8.69(d, J=6.71Hz, 1H) 7.98(s, 1H) 7.58(d, J=9.16Hz, 2H) 7.35(d, J=9.16Hz, 2H) 5.08~5.20(m, 1H) 1.88(s, 3H) 1.45~1.52(m, 12H)。

[0954] 实施例 68

[0955] N-[1-(3-{2-[6-异丙氧基吡啶-3-基}氨基]-1,3-噻唑-5-基}异噻唑-5-基)乙基]乙酰胺

[0956] 实施例 68A

[0957] 5-溴-2-异丙氧基吡啶

[0958] 于氮气下在 25℃ 向异丙醇(11mL, 143mmol) 中经由 5 分钟分批加入氢化钠(95%, 1.94g, 76.7mmol)。将该反应搅拌 16 小时，并且用 10 分钟加入 2-氟-5-溴吡啶(9g, 51mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺(250mL) 中的溶液。将所得混合物在 130℃ 加热 4 小时，并且冷却至 25℃。将该混合物用乙醚(500mL) 稀释，并且用水(600mL) 和盐水(300mL) 洗涤。将有机层干燥(MgSO_4)，过滤，并浓缩，获得了 10.1g 本标题化合物(92%)，为浅黄色液体。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.28(d, J=6.25Hz, 6H) 5.08~5.28(m, 1H) 6.75(d, J=8.82Hz, 1H) 7.86(dd, J=8.82, 2.57Hz, 1H) 8.26(d, J=2.57Hz, 1H); MS(ESI)m/z 217.9(M+H)⁺。

[0959] 实施例 68B

[0960] 6-异丙氧基吡啶-3-醇

[0961] 于氮气下向实施例 68A(7.9g, 36.6mmol) 在四氢呋喃(100mL) 内的冷却至 -78℃ 溶液中经由 10 分钟滴加丁基锂(1.6M 己烷中的溶液, 37mL, 59.2mmol)。将该反应搅拌 20

分钟, 经由 5 分钟滴加硼酸三甲酯 (6. 7mL, 59. 2mmol)。将所得混合物在 -78℃ 搅拌 2 小时, 并且加入过乙酸 (32% 在乙酸中的溶液, 13mL, 59. 2mmol)。在 -78℃ 保持 10 分钟后, 将该反应温热至 0℃, 并且搅拌 1 小时。将该反应冷却至 -10℃, 并且用 10% 亚硫酸氢钠水溶液 (30mL) 处理。将该混合物浓缩 1 / 3 体积, 并且用乙醚 (300mL) 萃取。将有机相用水 (300mL) 和盐水 (200mL) 洗涤, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤, 并浓缩, 获得了 5. 2g 本标题化合物 (92%), 为浅黄色液体。 1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1. 23 (d, $J=6. 25Hz$, 6H) 4. 95–5. 17 (m, 1H) 6. 57 (d, $J=8. 82Hz$, 1H) 7. 14 (dd, $J=8. 82, 2. 94Hz$, 1H) 7. 65 (d, $J=2. 94Hz$, 1H) 9. 21 (s, 1H) ; MS (DCI) m / z 154. 0 (M+H)⁺。

[0962] 实施例 68C

[0963] 2- 异丙氧基 -5-(1,3- 嘻唑 -2- 基氨基) 吡啶

[0964] 本标题化合物是根据实施例 30A 中描述的方法, 用实施例 68B 替代 2- 氯 -4- 甲氨基苯酚而制得的。将粗产物通过快速硅胶色谱纯化, 用 5% -20% 乙酸乙酯在己烷中的混合物作为梯度溶剂进行洗脱, 获得了本标题化合物, 为浅黄色液体。 1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1. 30 (d, $J=5. 88Hz$, 6H) 5. 13–5. 30 (m, 1H) 6. 84 (d, $J=8. 82Hz$, 1H) 7. 18–7. 30 (m, 2H) 7. 78 (dd, $J = 8. 82, 2. 94Hz$, 1H) 8. 22 (d, $J = 2. 94Hz$, 1H) ; MS (ESI) m / z 236. 9 (M+H)⁺。

[0965] 实施例 68D

[0966] 2-[(6- 异丙氧基吡啶 -3- 基) 氧基]-1,3- 嘻唑 -5- 甲醛

[0967] 本标题化合物是根据实施例 30B 中描述的方法, 用实施例 68C 替代实施例 30A 而制得的。将粗产物通过快速硅胶色谱纯化, 用 10% -25% 乙酸乙酯在己烷中的混合物作为梯度溶剂进行洗脱, 获得了实施例 68D, 为浅黄色液体。 1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1. 31 (d, $J=6. 25Hz$, 6H) 5. 14–5. 31 (m, 1H) 6. 88 (d, $J=9. 56Hz$, 1H) 7. 87 (dd, $J=9. 19, 2. 94Hz$, 1H) 8. 28 (s, 1H) 8. 29 (d, $J=2. 57Hz$, 1H) 9. 89 (s, 1H) ; MS (ESI) m / z 264. 7 (M+H)⁺。

[0968] 实施例 68E

[0969] 2-[(6- 异丙氧基吡啶 -3- 基) 氧基]-1,3- 嘻唑 -5- 甲醛肟

[0970] 本标题化合物是根据实施例 30C 中描述的方法, 用实施例 68D 替代实施例 30B 而制得的。将粗产物通过快速硅胶色谱纯化, 用 5% -25% 乙酸乙酯在己烷中的混合物作为梯度溶剂进行洗脱, 获得了本标题化合物, 为灰白色固体。 1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1. 31 (d, $J=6. 25Hz$, 6H) 5. 08–5. 30 (m, 1H) 6. 85 (d, $J=9. 56Hz$, 1H) 7. 69 (s, 1H) 7. 77–7. 87 (m, 2H) 8. 25 (d, $J=2. 57Hz$, 1H) 12. 03 (s, 1H) ; MS (ESI) m / z 280. 0 (M+H)⁺。

[0971] 实施例 68F

[0972] N- 羟基 -2-[(6- 异丙氧基吡啶 -3- 基) 氧基]-1,3- 嘻唑 -5- 甲亚胺酰氯

[0973] 本标题化合物是根据实施例 30D 中描述的方法, 用实施例 68E 替代实施例 30C 而制得的。 1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1. 30 (d, $J = 6. 25Hz$, 6H) 5. 15–5. 30 (m, 1H) 6. 86 (d, $J = 9. 56Hz$, 1H) 7. 67 (s, 1H) 7. 83 (dd, $J=9. 01, 3. 13Hz$, 1H) 8. 27 (d, $J = 2. 57Hz$, 1H) 12. 48 (s, 1H)。

[0974] 实施例 68G

[0975] 2-[1-(3-{2-[(6- 异丙氧基吡啶 -3- 基) 氧基]-1,3- 嘻唑 -5- 基 } 异
噻唑 -5- 基) 乙基]-1H- 异吲哚 -1,3(2H)- 二酮

[0976] 本标题化合物是根据实施例 30E 中描述的方法, 用实施例 68F 替代实施例 30D 而

制得的。将粗产物通过快速硅胶色谱纯化,用 10% -60% 乙酸乙酯在己烷中的混合物作为梯度溶剂进行洗脱,获得了实施例 68G,为白色固体。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.31(d, J=6.25Hz, 6H) 1.82(d, J=7.35Hz, 3H) 5.11-5.31(m, 1H) 5.55-5.71(m, 1H) 5.76(s, 1H) 6.87(d, J=8.82Hz, 1H) 7.18(s, 1H) 7.74-8.02(m, 5H) 8.28(d, J=2.57Hz, 1H); MS (ESI) m / z 477.1(M+H)⁺。

[0977] 实施例 68H

[0978] 1-[3-{2-[6-异丙氧基吡啶-3-基) 氧基]-1,3-噻唑-5-基} 异噻唑-5-基]乙胺

[0979] 本标题化合物是根据实施例 30H 中描述的方法,用实施例 68G 替代实施例 30G 而制得的。将粗产物通过快速硅胶色谱纯化,用 90 :8 :2 二氯甲烷 / 甲醇 / 浓氢氧化铵洗脱,获得了本标题化合物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.31(d, J=6.25Hz, 6H) 1.82(d, J=7.35Hz, 3H) 4.02-5.14(m, 1H) 5.18-5.28(m, 1H) 6.86(s, 1H) 6.87(d, J=8.82Hz, 1H) 7.18(s, 1H) 7.82(dd, J=9.19, 2.94Hz, 1H) 8.28(d, J=2.57Hz, 1H); MS (ESI) m / z 347.1(M+H)⁺。

[0980] 实施例 68I

[0981] N-[1-(3-{2-[6-异丙氧基吡啶-3-基) 氧基]-1,3-噻唑-5-基} 异噻唑-5-基]乙基]乙酰胺

[0982] 本标题化合物是根据实施例 30I 中描述的方法,用实施例 68H 替代实施例 30H。将粗产物在 Atlantis C18 柱 (19×10cm, 5 μm 粒径) 上通过反相 HPLC 纯化,使用 5% -100% 乙腈 : 0.1% 三氟乙酸水溶液进行梯度洗脱,获得了本标题化合物,为白色固体。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.31(d, J = 6.25Hz, 6H) 1.42(d, J = 6.99Hz, 3H) 1.87(s, 3H) 5.03-5.16(m, 1H) 5.18-5.30(m, 1H) 6.87(d, J = 9.56Hz, 1H) 6.90(s, 1H) 7.86(dd, J=9.19, 2.94Hz, 1H) 7.95(s, 1H) 8.29(d, J=2.57Hz, 1H) 8.52(d, J=8.09Hz, 1H); MS (ESI) m / z 389.1(M+H)⁺。

[0983] 实施例 69

[0984] N-[1-(3-{4-[5-异丙氧基吡啶-2-基) 氧基]苯基} 异噻唑-5-基]乙基]乙酰胺

[0985] 实施例 69A

[0986] 2-氟-5-异丙氧基吡啶

[0987] 向 2-氟-5-羟基吡啶 (6.000g, 53.05mmol) 在 N, N-二甲基甲酰胺 (50mL) 内的用冰浴冷却的溶液中分几批加入 NaH (2.80g, 60%, 70.0mmol)。加入后, 将该混合物在 0℃ 搅拌 10 分钟。加入 2-碘丙烷 (6.5mL, 65.00mmol)。将该混合物在室温搅拌 2 小时。将该混合物倒入水内, 用乙醚萃取 (2×), 将合并的有机萃取液用 1N NaOH(1×)、水 (1×)、盐水 (1×) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 并浓缩, 获得了产物, 其不用进一步纯化而直接使用。

[0988] 实施例 69B

[0989] 2-(4-溴苯氧基)-5-异丙氧基吡啶

[0990] 向实施例 69A (~ 53.05mmol) 和 4-溴苯酚 (13.80g, 79.76mmol) 在 DMSO (50mL) 内的用冰浴冷却的溶液中分几批加入 NaH (60%, 3.20g, 80.0mmol)。加入后, 将该混合物在

室温搅拌 10 分钟。向其中加入 18- 冠 -6 (16.0mL, 80.6mmol)。将该反应混合物在 160℃ 加热 60 小时。将该混合物倒入 1N NaOH 内, 用乙酸乙酯萃取 (2×)。将合并的有机萃取液用水 (1×)、盐水 (1×) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 并浓缩。将残余物在硅胶上纯化, 用乙酸乙酯和己烷洗脱, 获得了所需产物, 为黄色油状物 (11.1g)。

[0991] 实施例 69C

[0992] 4-[(5- 异丙氧基吡啶 -2- 基) 氧基] 苯甲醛

[0993] 在 -78℃ 向实施例 69B (1.00g, 3.25mmol) 在四氢呋喃 (10mL) 内的溶液中加入正丁基锂 (2.5M 在己烷中的溶液, 1.35mL, 3.38mmol)。将该混合物搅拌 30 分钟, 然后加入 4- 甲酰基吗啉 (380 μL, 3.80mmol)。将该混合物搅拌 30 分钟, 并且温热至室温, 然后用水中止反应。将水层用乙醚萃取 (1×)。将乙醚层用盐水洗涤 (1×), 用 MgSO₄ 干燥, 并浓缩, 获得了本标题化合物, 为无色粘稠油状物。

[0994] 实施例 69D

[0995] 1-(3-{4-[(5- 异丙氧基吡啶 -2- 基) 氧基] 苯基 } 异恶唑 -5- 基) 乙胺

[0996] 本标题化合物是通过用实施例 69C 替代实施例 17B, 并且随后按照实施例 21C-F 中描述的反应条件而制得的。

[0997] 实施例 69E

[0998] N-[1-(3-{4-[(5- 异丙氧基吡啶 -2- 基) 氧基] 苯基 } 异恶唑 -5- 基) 乙基] 乙酰胺

[0999] 本标题化合物是通过用实施例 69D 替代实施例 17F, 然后按照实施例 17G 中描述的方法而以 68% 产率制得的。MS (DCI) : m/z 382 (M+H); ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 7.88 (d, J=2.94Hz, 1H), 7.72-7.83 (m, 2H), 7.27-7.38 (m, 1H), 7.09-7.21 (m, 2H), 6.91 (d, J=8.82Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.30-5.50 (m, 1H), 4.35-4.61 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.59 (d, J=6.99Hz, 3H), 1.35 (d, J=5.88Hz, 6H)。

[1000] 实施例 70

[1001] N-(1-{3-[6-(4- 异丙氧基苯氧基) 吡啶 -3- 基 } 异恶唑 -5- 基) 乙基) 乙酰胺

[1002] 本标题化合物是通过在实施例 1B 中用 5- 溴 -2- 氟吡啶替代 2- 溴噻唑, 然后采用实施例 1B-G 中的反应条件而制得的。MS (DCI) : m/z 382 (M+H); ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.11 (dd, J=8.46, 2.57Hz, 1H), 7.03-7.13 (m, 2H), 6.87-7.02 (m, 3H), 6.38-6.41 (s, 1H), 5.83 (d, J=8.09Hz, 1H), 5.32-5.48 (m, 1H), 4.41-4.60 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.59 (d, J=7.35Hz, 3H), 1.35 (d, J=5.88Hz, 6H)。

[1003] 实施例 71

[1004] N-[1-(3-{2-[4-(异丁基氨基) 苯氧基]-1,3- 噻唑 -5- 基 }-1,2,4- 二恶唑 -5- 基) 乙基] 乙酰胺

[1005] 将实施例 67D (222mg, 0.50mmol) 溶解在 CH₂Cl₂ (3mL) 中, 并且向该溶液中加入三氟乙酸 (0.9mL, 30% v/v)。将该反应搅拌 1.5 小时, 然后通过蒸发除去挥发物, 并且将残余物置于高度真空下。然后将粗产物 (83.2mg) 溶解在缓冲液 (1.2mL 由 6mL 乙酸和 8.5g 乙酸钠在 250mL 甲醇中构成的) 中。向其中加入异丁醛 (24 μL, 0.26mmol) 和 NaCNBH₃ (16.5mg, 0.26mmol)。将该反应溶液在 70℃ 搅拌 1 小时, 冷却, 过滤并通过反相 HPLC 纯化 (水 : 乙

腈 ;5% -90% 乙腈梯度), 获得了本标题化合物。

[1006] MS (ESI APCI) m / z 402.2 (M+H⁺) ;¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (d, J=6.99Hz, 1H) 7.97 (s, 1H) 7.15 (d, J=9.19Hz, 2H) 6.66 (d, J=8.82Hz, 2H) 5.76 (s, 1H) 5.07-5.20 (m, 1H) 2.85 (d, J=6.62Hz, 2H) 1.89-1.80 (m, 4H) 1.49 (d, J=6.99Hz, 3H) 0.95 (d, J=6.62Hz, 6H) 。

[1007] 实施例 72

[1008] 4-[5-{5-[1-(乙酰基氨基)乙基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-1,3-噁唑-2-基]氧基]-2-氯苯基氨基甲酸叔丁酯

[1009] 实施例 72A

[1010] 4-(5-[Z]-([2-(乙酰基氨基)丙酰基]氧基)亚氨基)甲基]-1,3-噁唑-2-基]氧基)-2-氯苯基氨基甲酸叔丁酯

[1011] 本标题化合物是按照与 74C 中描述的相同方法, 在实施例 67A 中用实施例 52A 替代 N-Boc-4-羟基-苯胺, 然后采用实施例 74A-74C 中的反应条件而制得的。MS (ESI APCI) m / z 498.1 (M+H⁺) ;¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 1H) 8.35 (d, J=6.99Hz, 1H) 7.89 (s, 1H) 7.58-7.67 (m, 2H) 7.36 (dd, J=9.01, 2.76Hz, 1H) 7.07 (bs, 2H) 4.34-4.51 (m, 1H) 1.86 (s, 3H) 1.47 (s, 9H) 1.32 (d, J=7.35Hz, 3H) 。

[1012] 实施例 72B

[1013] 4-[5-{5-[1-(乙酰基氨基)乙基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-1,3-噁唑-2-基]氧基]-2-氯苯基氨基甲酸叔丁酯

[1014] 将实施例 72A (1.64g, 3.3mmol) 溶解在吡啶 (25mL) 中, 并且将该溶液加热回流 3 小时。将该反应通过旋转蒸发浓缩, 并且用乙酸乙酯稀释。将有机层用 5% 柠檬酸水溶液洗涤两次, 并且将合并的有机相干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并通过旋转蒸发浓缩。将残余物通过快速柱色谱纯化 (乙酸乙酯:己烷; 5% -100% 乙酸乙酯梯度), 获得了本标题化合物 (710mg, 1.5mmol, 45 %) :MS (ESI APCI) m / z 480.1 (M+H⁺) ;¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (s, 1H) 8.73 (d, J=6.99Hz, 1H) 7.99 (s, 1H) 7.71 (d, J=2.57Hz, 1H) 7.66 (d, J=8.82Hz, 1H) 7.42 (dd, J=8.82, 2.57Hz, 1H) 5.09-5.23 (m, 1H) 1.88 (s, 3H) 1.50 (d, J=7.35Hz, 3H) 1.47 (s, 9H) 。

[1015] 实施例 73

[1016] 1-[3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噁唑-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基]乙胺

[1017] 向实施例 40C (372mg) 在 9:1 二氯甲烷:乙醇 (25mL) 内的溶液中加入肼水合物 (379uL), 并且回流 4 小时。将溶剂真空干燥, 并且将该反应混合物在二氯甲烷中搅拌 3 小时。通过过滤除去固体, 并且将残余物真空浓缩, 获得了 265mg 本标题产物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 7.91 (s, 1H) 7.15-7.25 (m, 2H) 6.88-7.00 (m, 2H) 4.46-4.61 (m, 1H) 4.28-4.41 (m, J=6.86Hz, 1H) 1.58 (d, J=6.99Hz, 3H) 1.36 (d, J=5.88Hz, 6H) 。

MS (DCI) : m / z 347 (M+H) 。

[1018] 实施例 74

[1019] N-[1-[3-(2-{3-氯-4-[环丙基甲基]氨基}苯氧基)-1,3-噁唑-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基]乙酰胺

[1020] 将实施例 111 (34.0mg, 0.090mmol) 溶解在缓冲液 (1.0mL 由 6mL 乙酸和 8.5g

乙酸钠在 250mL 甲醇中构成的溶液) 中。向其中加入环丙烷甲醛 (6.7 μ L, 0.09mmol) 和 NaCNBH₃ (17.1mg, 0.27mmol)。将该反应溶液在 70 °C 搅拌 1 小时, 冷却, 过滤并通过反相 HPLC 纯化 (水 : 乙腈 ; 5 % - 90 % 乙腈梯度), 获得了本标题化合物 (14.0mg, 0.032mmol, 36%)。MS(ESI APCI)m/z 434.0 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (d, J=6.99Hz, 1H) 7.98 (s, 1H) 7.51 (d, J = 2.94Hz, 1H) 7.26 (dd, J=8.82, 2.94Hz, 1H) 6.84 (d, J=9.19Hz, 1H) 5.06-5.22 (m, 1H) 3.05 (d, J=6.62Hz, 2H) 1.87 (s, 3H) 1.49 (d, J=6.99Hz, 3H) 1.03-1.19 (m, 1H) 0.41-0.53 (m, 2H) 0.26 (q, J=4.66Hz, 2H)。

[1021] 实施例 75

[1022] N-[1-(3-{2-[3-氯-4-(异丁基氨基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}-1,2,4-噻二唑-5-基)乙基]乙酰胺

[1023] 本标题化合物是使用实施例 74 中描述的方法, 用异丁醛替代环丙烷甲醛而制得的。MS(ESI APCI)m/z 436.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (d, J=6.99Hz, 1H) 7.97 (s, 1H) 7.49 (d, J=2.94Hz, 1H) 7.25 (dd, J=9.01, 2.76Hz, 1H) 6.78 (d, J=9.19Hz, 2H) 5.05-5.23 (m, 1H) 2.99 (d, J=6.99Hz, 2H) 1.81-1.98 (m, 4H) 1.49 (d, J=6.99Hz, 3H) 0.92 (d, J=6.62Hz, 6H)。

[1024] 实施例 76

[1025] N-[1-(3-{2-[3-氯-4-(异丙基氨基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}-1,2,4-噻二唑-5-基)乙基]乙酰胺

[1026] 本标题化合物是使用实施例 74 中描述的方法, 用丙酮替代环丙烷甲醛而制得的。MS(ESI APCI)m/z 422.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (d, J=6.99Hz, 1H) 7.98 (s, 1H) 7.50 (d, J=2.57Hz, 1H) 7.27 (dd, J=9.01, 2.76Hz, 1H) 6.83 (d, J=9.19Hz, 2H) 5.08-5.22 (m, 1H) 3.60-3.78 (m, 1H) 1.87 (s, 3H) 1.49 (d, J=7.35Hz, 3H) 1.21 (d, J=6.25Hz, 6H)。

[1027] 实施例 77

[1028] N-[1-(3-{2-[4-(异丙基氨基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}-1,2,4-噻二唑-5-基)乙基]乙酰胺

[1029] 本标题化合物是使用实施例 71 中描述的方法, 用丙酮替代异丁醛而制得的。MS(ESI APCI)m/z 388.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (d, J = 6.99Hz, 1H) 7.98 (s, 1H) 7.17-7.28 (m, 1H) 6.79 (s, 1H) 5.06-5.22 (m, 1H) 3.51-3.64 (m, 1H) 1.87 (s, 3H) 1.49 (d, J = 6.99Hz, 3H) 1.16 (d, J = 6.25Hz, 6H)。

[1030] 实施例 78

[1031] N-(1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-噻二唑-5-基}乙基)环丙烷甲酰胺

[1032] 本标题化合物是使用实施例 40E 中描述的方法, 用环丙烷羰基氯替代乙酸酐而制得的。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 7.91 (s, 1H) 7.16-7.25 (m, 2H) 6.88-6.99 (m, 2H) 6.22 (d, J=8.09Hz, 1H) 5.36-5.56 (m, 1H) 4.44-4.63 (m, 1H) 1.63 (d, J=6.99Hz, 3H) 1.39-1.51 (m, 1H) 1.36 (d, J=5.88Hz, 6H) 0.94-1.07 (m, 2H) 0.73-0.88 (m, 2H)。MS(DCI) : m/z 387 (M+H)⁺。

[1033] 实施例 79

[1034] N-(1-[3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基)甲磺酰胺

[1035] 本标题化合物是使用实施例 40E 中描述的方法,用甲磺酰氯替代乙酸酐而制得的。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 7.91(s, 1H) 7.16–7.25(m, 2H) 6.88–6.99(m, 2H) 4.92–5.08(m, 2H) 4.46–4.62(m, 1H) 3.03(s, 3H) 1.65–1.77(m, 3H) 1.36(d, J=6.25Hz, 6H)。MS(DCI) :m/z 425(M+H)⁺。

[1036] 实施例 80

[1037] N-(1-[3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基)-2-甲基丙酰胺

[1038] 本标题化合物是使用实施例 40E 中描述的方法,用异丁酰氯替代乙酸酐而制得的。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 7.89(s, 1H) 7.15–7.25(m, 2H) 6.86–6.99(m, 2H) 6.03(d, J=7.72Hz, 1H) 5.33–5.51(m, 1H) 4.45–4.63(m, 1H) 2.34–2.55(m, 1H) 1.61(d, J=7.35Hz, 3H) 1.36(d, J=6.25Hz, 6H) 1.20(d, J=6.99Hz, 3H) 1.20(d, J=6.62Hz, 3H)。MS(DCI) :m/z 416(M+H)⁺。

[1039] 实施例 81

[1040] N-[1-(3-{2-[6-异丙氧基吡啶-3-基]氧基}-1,3-噻唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基]乙酰胺

[1041] 实施例 81A

[1042] 2-[6-异丙氧基吡啶-3-基]氧基]-1,3-噻唑-5-甲腈

[1043] 向实施例 68E(464mg, 1.66mmol) 在吡啶(10mL) 内的℃溶液中加入甲磺酰氯(0.53mL, 6.64mmol)。将该反应温热至 25℃, 搅拌 4 小时, 并且用二氯甲烷(50mL) 稀释。将该混合物用 10% HCl(2×50mL) 和盐水(50mL) 洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤, 并浓缩。将浓缩物通过快速硅胶色谱纯化, 用 10%–20% 乙酸乙酯在己烷中的混合物作为梯度溶剂进行洗脱, 获得了 363mg 本标题化合物(84%), 为灰白色固体。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.31(d, J=6.25Hz, 6H) 5.14–5.30(m, 1H) 6.89(d, J=9.19Hz, 1H) 7.87(dd, J=9.01, 3.13Hz, 1H) 8.23(s, 1H) 8.31(d, J=2.57Hz, 1H); MS(ESI) m/z 262.0(M+H)⁺。

[1044] 实施例 81B

[1045] N'-羟基-2-[6-异丙氧基吡啶-3-基]氧基]-1,3-噻唑-5-甲亚胺酰胺

[1046] 向实施例 81A(343mg, 1.3mmol) 和三乙胺(0.9mL, 6.5mmol) 在乙醇/水(95:5, v/v, 10mL) 内的溶液中加入羟基胺盐酸盐(228mg, 3.25mmol)。将该反应加热回流 15 分钟, 并在旋转蒸发仪上浓缩。将残余固体溶解在二氯甲烷(50mL) 中, 并且用水(50mL) 和盐水(50mL) 洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤, 并浓缩。将浓缩物通过快速硅胶色谱纯化, 用 10%–30% 乙酸乙酯在己烷中的混合物作为梯度溶剂进行洗脱, 获得了 372mg 本标题化合物(96%), 为灰白色固体。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.30(d, J=6.25Hz, 6H) 5.11–5.33(m, 1H) 6.03(s, 2H) 6.84(d, J=9.19Hz, 1H) 7.61(s, 1H) 7.78(dd, J=9.01, 3.13Hz, 1H) 8.22(d, J=2.94Hz, 1H) 9.71(s, 1H); MS(ESI) m/z 295.0(M+H)⁺。

[1047] 实施例 81C

[1048] 2-[(1Z)-氨基-2-[6-异丙氧基吡啶-3-基]氧基]-1,3-噻唑-5-基]亚甲

基)氨基]氨基]-1-甲基-2-氧化乙基氨基甲酸叔丁酯

[1049] 将实施例 81B(370mg, 1.25mmol) 和 N-Boc-丙氨酸 (286mg, 1.51mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液用 1-乙基-3-[3-(二甲基氨基)丙基]-碳二亚胺 (361mg, 1.88mmol) 处理。将该反应在 25℃ 搅拌 15 分钟。加入二氯甲烷 (50mL), 并且将所得混合物用饱和碳酸钠 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。将有机层干燥 ($MgSO_4$), 过滤, 并浓缩。将浓缩物通过快速硅胶色谱纯化, 用 10% -30% 乙酸乙酯在己烷中的混合物作为梯度溶剂进行洗脱, 获得了 482mg 本标题化合物 (83%), 为白色固体。 1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.26-1.35 (m, J=5.70, 5.70Hz, 9H) 1.39 (s, 9H) 4.12-4.26 (m, 1H) 5.14-5.31 (m, 1H) 6.86 (d, J=8.82Hz, 1H) 7.05 (s, 2H) 7.37 (d, J=7.72Hz, 1H) 7.83 (dd, J=9.19, 2.94Hz, 1H) 7.87 (s, 1H) 8.26 (d, J=2.94Hz, 1H); MS (ESI) m / z 466.0 (M+H)⁺。

【1050】 实施例 81D【1051】 1-(3-{2-[6-异丙氧基吡啶-3-基)氨基]氨基}-1,3-噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基氨基甲酸叔丁酯

[1052] 将实施例 81C(480mg, 1.03mmol) 溶解在吡啶 (10mL) 中, 并且加热回流 4 小时。将该混合物在旋转蒸发仪上减压浓缩。将浓缩物用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 用 0.5M HCl (2×50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤, 并浓缩, 获得了 452mg 本标题化合物 (98%), 为白色固体。 1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.31 (d, J=6.25Hz, 6H) 1.39 (s, 9H) 1.48 (d, J=6.99Hz, 3H) 4.87-5.01 (m, 1H) 5.15-5.30 (m, 1H) 6.88 (d, J=9.19Hz, 1H) 7.78 (d, J=7.72Hz, 1H) 7.88 (dd, J=9.01, 3.13Hz, 1H) 7.98 (s, 1H) 8.31 (d, J=2.94Hz, 1H); MS (ESI) m / z 448.1 (M+H)⁺。

【1053】 实施例 81E【1054】 1-(3-{2-[6-异丙氧基吡啶-3-基)氨基]氨基}-1,3-噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙胺

[1055] 将实施例 81D(450mg, 1.0mmol) 用 4M HCl 在二氧杂环己烷中的溶液 (10mL) 处理。将该混合物搅拌 30 分钟, 并浓缩, 获得了 460mg 本标题化合物, 为棕色固体, 其不用进一步纯化而直接用于下一步骤。

【1056】 实施例 81F【1057】 N-[1-(3-{2-[6-异丙氧基吡啶-3-基)氨基]氨基}-1,3-噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]乙酰胺

[1058] 本标题化合物是根据实施例 30I 中描述的方法, 用实施例 81E 替代实施例 30H 而制得的。将粗产物在 Atlantis C18 柱 (1.9×10cm, 5 μm 粒径) 上通过反相 HPLC 纯化, 使用 5% -100% 乙腈 : 0.1% 三氟乙酸水溶液进行梯度洗脱, 获得了本标题化合物, 为灰白色固体。 1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.31 (d, J=6.25Hz, 6H) 1.50 (d, J=7.35Hz, 3H) 1.88 (s, 3H) 5.04-5.33 (m, 2H) 6.88 (d, J=9.19Hz, 1H) 7.88 (dd, J=9.01, 3.13Hz, 1H) 7.98 (s, 1H) 8.31 (d, J=2.94Hz, 1H) 8.73 (d, J=6.99Hz, 1H); MS (ESI) m / z 390.1 (M+H)⁺。

【1059】 实施例 82【1060】 N-[1-(3-{6-[6-异丙氧基吡啶-3-基)氨基]氨基}-吡啶-3-基)异噁唑-5-基)乙基]乙酰胺

[1061] 实施例 82A

[1062] 3-溴-6-[(6-异丙氧基吡啶-3-基) 氧基]-吡啶

[1063] 将实施例 68B(1.0821g, 7.064mmol)、5-溴-2-氟吡啶(1.245g, 7.074mmol, 1.0eq.) 和 K₂CO₃(1.17g, 8.47mmol, 1.2eq.) 在二甲亚砜(8mL) 中的混合物在微波下于 160℃ 加热 30 分钟。将该反应混合物倒入水内。将水层用乙醚萃取(1×)。将乙醚层用 10% NaOH(1×)、盐水(1×)洗涤，用 MgSO₄ 干燥，过滤，并浓缩。产物在硅胶上纯化，用乙酸乙酯：己烷进行梯度洗脱，获得了所需产物，为固体(0.845mg, 39%)。

[1064] 实施例 82B

[1065] 1-(3-{6-[(6-异丙氧基吡啶-3-基) 氧基]-吡啶-3-基} 异噁唑-5-基) 乙胺

[1066] 本标题化合物是通过在实施例 68D 中用实施例 82A 替代实施例 68C，并且采用实施例 75D-H 中的方法而制得的。

[1067] 实施例 82C

[1068] N-[1-(3-{6-[(6-异丙氧基吡啶-3-基) 氧基]-吡啶-3-基} 异噁唑-5-基) 乙基] 乙酰胺

[1069] 本标题化合物是使用实施例 17G 中描述的方法，用实施例 82B 替代实施例 17F 而制得的。MS(DCI) : m/z 340(M+H); ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 8.19(d, J=1.84Hz, 1H), 7.99(d, J=2.57Hz, 1H), 7.69(dd, J=8.46, 2.21Hz, 1H), 7.38(dd, J=8.82, 2.94Hz, 1H), 6.87(d, J=8.46Hz, 1H), 6.72(d, J=8.82Hz, 1H), 5.65–5.76(m, 1H), 5.17–5.34(m, 1H), 4.95–5.12(m, 1H), 2.01(s, 3H), 1.49(d, J=6.62Hz, 3H), 1.36(d, J=6.25Hz, 6H)。

[1070] 实施例 83

[1071] N-[1-(3-{6-[(6-异丙氧基吡啶-3-基) 氧基]-吡啶-3-基} 异噁唑-5-基) 乙基] 脲

[1072] 本标题化合物是使用实施例 23 中描述的方法，用实施例 82B 替代实施例 17F 而制得的。MS(DCI) : m/z 341(M+H); ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.16(d, J=1.47Hz, 1H), 8.02(d, J=2.57Hz, 1H), 7.56(dd, J=8.82, 2.94Hz, 1H), 7.08(d, J=9.19Hz, 1H), 6.80(d, J=8.46Hz, 1H), 6.46(d, J=8.46Hz, 1H), 5.53(s, 2H), 5.13–5.28(m, 1H), 4.57–4.75(m, 1H), 1.34(d, J=6.99Hz, 3H), 1.30(d, J=5.88Hz, 6H)。

[1073] 实施例 84

[1074] N-[1-(3-{6-[(6-异丙氧基吡啶-3-基) 氧基]-吡啶-3-基} 异噁唑-5-基) 乙基]-N'-甲基脲

[1075] 本标题化合物是使用实施例 44 中描述的方法，用实施例 82B 替代实施例 43B 而以 87% 的产率制得的。MS(DCI) : m/z 355(M+H); ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.16(d, J=1.84Hz, 1H), 8.02(d, J=2.94Hz, 1H), 7.86(dd, J=8.64, 2.39Hz, 1H), 7.56(dd, J=8.82, 2.94Hz, 1H), 7.07(d, J=8.46Hz, 1H), 6.80(d, J = 8.46Hz, 1H), 6.41(d, J=8.46Hz, 1H), 5.62–5.81(m, 1H), 5.04–5.30(m, 1H), 4.58–4.79(m, 1H), 2.55(d, J = 4.41Hz, 3H), 1.35(d, J = 6.99Hz, 3H), 1.30(d, J = 5.88Hz, 6H)。

[1076] 实施例 85

[1077] 1-(3-{6-[6-(异丙氧基)吡啶-3-基)氨基]吡啶-3-基}异噁唑-5-基)乙基氨基甲酸甲酯

[1078] 本标题化合物是使用实施例 22 中描述的方法,用实施例 82B 替代实施例 17F 而制得的。MS(DCI) :m / z 356 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 8.18 (d, J=2.21Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.94Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.46, 2.57Hz, 1H), 7.38 (dd, J=8.82, 2.94Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.82Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.82Hz, 1H), 5.16–5.38 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.50 (d, J=6.99Hz, 3H), 1.35 (d, J=6.25Hz, 6H)。

[1079] 实施例 86

[1080] N-[1-(3-{2-[3-(环丙基甲氧基)苯氧基]-1,3-噁唑-5-基}异噁唑-5-基)乙基]乙酰胺

[1081] 实施例 86A

[1082] 2-(3-甲氧基苯氧基)-1,3-噁唑

[1083] 本标题化合物是根据实施例 30A 中描述的方法,用 3-甲氧基苯酚替代 2-氯-4-甲氧基苯酚而制得的。将粗产物通过快速硅胶色谱纯化,用 5%–20% 乙酸乙酯在己烷中的混合物作为梯度溶剂进行洗脱,获得了本标题化合物,为浅黄色液体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.77 (s, 3H) 6.86–6.98 (m, 3H) 7.21–7.26 (d, J=3.68Hz, 1H) 7.30 (d, J=3.68Hz, 1H) 7.38 (t, J=8.09Hz, 1H); MS(DCI) m / z 207.9 (M+H)⁺。

[1084] 实施例 86B

[1085] 2-(3-甲氧基苯氧基)-1,3-噁唑-5-甲醛

[1086] 本标题化合物是根据实施例 30B 中描述的方法,用实施例 86A 替代实施例 30A 而制得的。将粗产物通过快速硅胶色谱纯化,用 10%–25% 乙酸乙酯在己烷中的混合物作为梯度溶剂进行洗脱,获得了本标题化合物,为浅黄色液体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.79 (s, 3H) 6.94–7.03 (m, 2H) 7.06 (t, J = 2.44Hz, 1H) 7.44 (t, J=8.30Hz, 1H) 8.29 (s, 1H) 9.88 (s, 1H). ; MS(DCI) m / z 235.9 (M+H)⁺。

[1087] 实施例 86C

[1088] 2-(3-甲氧基苯氧基)-1,3-噁唑-5-甲醛肟

[1089] 本标题化合物是根据实施例 30C 中描述的方法,用实施例 86B 替代实施例 30B 而制得的。将粗产物通过快速硅胶色谱纯化,用 10%–30% 乙酸乙酯在己烷中的混合物作为梯度溶剂进行洗脱,获得了本标题化合物,为灰白色固体。¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 3.82 (s, 3H) 6.77–6.99 (m, 2H) 7.27–7.46 (m, 1H) 7.63 (d, J=14.34Hz, 1H) 8.15 (s, 1H); MS(DCI) m / z 250.9 (M+H)⁺。

[1090] 实施例 86D

[1091] N-羟基-2-(3-甲氧基苯氧基)-1,3-噁唑-5-甲亚胺酰氯

[1092] 本标题化合物是根据实施例 30D 中描述的方法,用实施例 86C 替代实施例 30C 而制得的。将粗产物不用进一步纯化而直接用于下一步骤。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.78 (s, 3H) 6.90–6.99 (m, 2H) 6.99–7.07 (m, 1H) 7.41 (t, J=8.40Hz, 1H) 7.69 (s, 1H) 12.43 (s, 1H); MS(DCI) m / z 284.9 (M+H)⁺。

[1093] 实施例 86E

[1094] 2-(1-[3-[2-(3-甲氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

[1095] 本标题化合物是根据实施例 30E 中描述的方法,用实施例 86D 替代实施例 30D 而制得的。将粗产物通过快速硅胶色谱纯化,用 10% -60% 乙酸乙酯在己烷中的混合物作为梯度溶剂进行洗脱,获得了本标题化合物,为浅棕色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.82 (d, J = 6.99Hz, 3H) 3.78 (s, 3H) 5.56-5.71 (m, 1H) 6.89-7.08 (m, 3H) 7.18 (s, 1H) 7.42 (t, J=8.09Hz, 1H) 7.83-8.05 (m, 5H) ;MS (ESI) m / z 448.1 (M+H)⁺。

[1096] 实施例 86F

[1097] 2-(1-[3-[2-(3-羟基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

[1098] 本标题化合物是根据实施例 30F 中描述的方法,用实施例 86E 替代实施例 30E 而制得的。将粗产物不用纯化而直接用于下一步骤。

[1099] 实施例 86G

[1100] 2-[1-(3-{2-[3-(环丙基甲氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异噻唑-5-基}乙基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

[1101] 本标题化合物是根据实施例 30G 中描述的方法,用实施例 86F 替代实施例 30F 而制得的。将粗产物通过快速硅胶色谱纯化,用 10% -25% 乙酸乙酯在己烷中的混合物作为梯度溶剂进行洗脱,获得了本标题化合物,为灰白色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.29-0.36 (m, 2H) 0.50-0.64 (m, 2H) 1.12-1.26 (m, 1H) 1.82 (d, J=7.35Hz, 3H) 3.84 (d, J=6.99Hz, 2H) 5.64 (q, J=7.11Hz, 1H) 6.86-7.05 (m, 3H) 7.18 (s, 1H) 7.39 (t, J=8.09Hz, 1H) 7.83-7.94 (m, 4H) 7.95 (s, 1H) ;MS (ESI) m / z 488.1 (M+H)⁺。

[1102] 实施例 86H

[1103] 1-(3-{2-[3-(环丙基甲氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异噻唑-5-基}乙胺

[1104] 本标题化合物是根据实施例 30H 中描述的方法,用实施例 86G 替代实施例 30G 而制得的。其不用进一步纯化而直接用于下一步骤。

[1105] 实施例 86I

[1106] N-[1-(3-{2-[3-(环丙基甲氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异噻唑-5-基}乙基]乙酰胺

[1107] 本标题化合物是根据实施例 30I 中描述的方法,用实施例 86H 替代实施例 30H 而制得的。将粗产物在 Atlantis C18 柱 (1.9×10cm, 5 μm 粒径) 上通过反相 HPLC 纯化, 使用 5% -100% 乙腈 :0.1% 三氟乙酸水溶液进行梯度洗脱, 获得了本标题化合物, 为灰白色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.27-0.38 (m, 2H) 0.50-0.64 (m, 2H) 1.12-1.28 (m, 1H) 1.42 (d, J=6.99Hz, 3H) 1.87 (s, 3H) 3.84 (d, J=6.99Hz, 2H) 5.01-5.18 (m, 1H) 6.90 (s, 1H) 6.91-7.06 (m, 3H) 7.40 (t, J = 8.27Hz, 1H) 7.97 (s, 1H) 8.51 (d, J = 8.09Hz, 1H) ;MS (ESI) m / z 400.1 (M+H)⁺。

[1108] 实施例 87

[1109] 1-(3-{2-[3-(环丙基甲氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异噻唑-5-基}乙基

氨基甲酸甲酯

[1110] 本标题化合物是根据实施例 31 中描述的方法,用实施例 86H 替代实施例 30H 而制得的。将粗产物在 Atlantis C18 柱 ($1.9 \times 10\text{cm}, 5\mu\text{m}$ 粒径) 上通过反相 HPLC 纯化, 使用 5% -100% 乙腈 :0.1% 三氟乙酸水溶液进行梯度洗脱, 获得了本标题化合物。 ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.26-0.38 (m, 2H) 0.48-0.65 (m, 2H) 1.16-1.29 (m, 1H) 1.44 (d, $J=6.99\text{Hz}$, 3H) 3.57 (s, 3H) 3.84 (d, $J=6.99\text{Hz}$, 2H) 4.76-4.98 (m, 1H) 6.90 (s, 1H) 6.91-7.02 (m, 3H) 7.40 (t, $J=8.09\text{Hz}$, 1H) 7.90 (d, $J=8.09\text{Hz}$, 1H) 7.99 (s, 1H); MS (ESI) m / z 416.1 (M+H)⁺。

实施例 88

[1112] N-[1-(3-{2-[3-(环丙基甲氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异恶唑-5-基)乙基]-N'-甲基脲

[1113] 本标题化合物是根据实施例 32 中描述的方法,用实施例 86H 替代实施例 30H 而制得的。将粗产物在 Atlantis C18 柱 ($1.9 \times 10\text{cm}, 5\mu\text{m}$ 粒径) 上通过反相 HPLC 纯化, 使用 5% -100% 乙腈 :0.1% 三氟乙酸水溶液进行梯度洗脱, 获得了本标题化合物。 ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.25-0.36 (m, 2H) 0.48-0.58 (m, 2H) 1.09-1.25 (m, 1H) 1.40 (d, $J=6.99\text{Hz}$, 3H) 2.56 (d, $J=4.78\text{Hz}$, 3H) 3.72 (d, $J=6.99\text{Hz}$, 2H) 4.87-5.03 (m, 1H) 5.82 (q, $J=4.78\text{Hz}$, 1H) 6.57 (d, $J=8.09\text{Hz}$, 1H) 6.83 (s, 1H) 6.88-7.08 (m, 3H) 7.39 (t, $J=8.09\text{Hz}$, 1H) 8.01 (s, 1H); MS (ESI) m / z 415.0 (M+H)⁺。

实施例 89

[1115] N-[1-(3-{2-[3-(环丙基甲氧基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}异恶唑-5-基)乙基]脲

[1116] 本标题化合物是根据实施例 50 中描述的方法,用实施例 86H 替代实施例 48H 而制得的。将粗产物在 Atlantis C18 柱 ($1.9 \times 10\text{cm}, 5\mu\text{m}$ 粒径) 上通过反相 HPLC 纯化, 使用 5% -100% 乙腈 :0.1% 三氟乙酸水溶液进行梯度洗脱, 获得了本标题化合物。 ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.28-0.39 (m, 2H) 0.53-0.64 (m, 2H) 1.13-1.29 (m, 1H) 1.39 (d, $J=7.35\text{Hz}$, 3H) 3.85 (d, $J=6.99\text{Hz}$, 2H) 4.81-5.01 (m, 1H) 5.59 (s, 2H) 6.61 (d, $J=8.09\text{Hz}$, 1H) 6.90 (s, 1H) 6.91-7.06 (m, 3H) 7.40 (t, $J=8.27\text{Hz}$, 1H) 7.97 (s, 1H); MS (ESI) m / z 401.1 (M+H)⁺。

实施例 90

[1118] N-(1-{3-[2-(3-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异恶唑-5-基}乙基)乙酰胺

实施例 90A

[1120] 2-(1-{3-[2-(3-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异恶唑-5-基}乙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

[1121] 向实施例 86F (250mg, 0.68mmol)、异丙醇 ($78\mu\text{L}$, 1.02mmol) 和三苯基膦 (267mg, 1.02mmol) 在四氢呋喃 (5mL) 内的溶液中加入偶氮二甲酸二乙酯 ($175\mu\text{L}$, 1.02mmol) at 25°C。将该反应搅拌 16 小时, 并浓缩。将浓缩物通过快速硅胶色谱纯化, 用 10% -30% 乙酸乙酯在己烷中的混合物作为梯度溶剂进行洗脱, 获得了 272mg 本标题化合物 (84%) ,

为灰白色固体。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.26(d, J=5.88Hz, 6H) 1.82(d, J=6.99Hz, 3H) 4.55–4.74(m, 1H) 5.64(q, J=6.99Hz, 1H) 6.83–7.05(m, 3H) 7.18(s, 1H) 7.38(t, J=8.27Hz, 1H) 7.83–7.95(m, 4H) 7.96(s, 1H); MS(ESI)m/z 476.1(M+H)⁺。

[1122] 实施例 90B

[1123] 1-[3-[2-(3-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙胺

[1124] 本标题化合物是根据实施例 30H 中描述的方法,用实施例 90A 替代实施例 30G 而制得的。其不用进一步纯化而直接用于下一步骤。

[1125] 实施例 90C

[1126] N-(1-[3-[2-(3-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基)乙酰胺

[1127] 本标题化合物是根据实施例 30I 中描述的方法,用实施例 90B 替代实施例 30H 而制得的。将粗产物在 Atlantis C18 柱 (1.9×10cm, 5 μm 粒径) 上通过反相 HPLC 纯化, 使用 5% –100% 乙腈 : 0.1% 三氟乙酸水溶液进行梯度洗脱, 获得了本标题化合物, 为灰白色固体。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.27(d, J=5.88Hz, 6H) 1.42(d, J=6.99Hz, 3H) 1.87(s, 3H) 4.58–4.74(m, 1H) 5.02–5.17(m, 1H) 6.90(s, 1H) 6.92–7.05(m, 3H) 7.39(t, J=8.27Hz, 1H) 7.97(s, 1H) 8.51(d, J=8.09Hz, 1H); MS(ESI)m/z 388.1(M+H)⁺。

[1128] 实施例 91

[1129] 1-[3-[2-(3-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基氨基甲酸甲酯

[1130] 本标题化合物是根据实施例 31 中描述的方法,用实施例 90B 替代实施例 30H 而制得的。将粗产物在 Atlantis C18 柱 (1.9×10cm, 5 μm 粒径) 上通过反相 HPLC 纯化, 使用 5% –100% 乙腈 : 0.1% 三氟乙酸水溶液进行梯度洗脱, 获得了本标题化合物, 为灰白色固体。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.27(d, J=5.88Hz, 6H) 1.44(d, J=6.99Hz, 3H) 3.57(s, 3H) 4.60–4.72(m, 1H) 4.81–4.93(m, 1H) 6.90(s, 1H) 6.92–7.04(m, 3H) 7.39(t, J=8.27Hz, 1H) 7.90(d, J=8.46Hz, 1H) 7.99(s, 1H); MS(ESI)m/z 404.0(M+H)⁺。

[1131] 实施例 92

[1132] N-(1-[3-[2-(3-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基)-N'-甲基脲

[1133] 本标题化合物是根据实施例 32 中描述的方法,用实施例 90B 替代实施例 30H 而制得的。将粗产物在 Atlantis C18 柱 (1.9×10cm, 5 μm 粒径) 上通过反相 HPLC 纯化, 使用 5% –100% 乙腈 : 0.1% 三氟乙酸水溶液进行梯度洗脱, 获得了本标题化合物, 为灰白色固体。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.35(d, J=6.25Hz, 6H) 1.56(d, J=7.22Hz, 3H) 2.80(d, J=4.78Hz, 3H) 4.46–4.57(m, 1H) 5.14–5.27(m, 1H) 6.37(s, 1H) 6.77–6.90(m, 3H) 7.28–7.36(m, 1H) 7.53(s, 1H); MS(ESI)m/z 403.1(M+H)⁺。

[1134] 实施例 93

[1135] N-(1-[3-[2-(3-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]异噻唑-5-基}乙基)脲

[1136] 本标题化合物是根据实施例 50 中描述的方法,用实施例 90B 替代实施例 48H 而

制得的。将粗产物在 Atlantis C18 柱 ($1.9 \times 10\text{cm}$, $5\mu\text{m}$ 粒径) 上通过反相 HPLC 纯化, 使用 5% -100% 乙腈 : 0.1% 三氟乙酸水溶液进行梯度洗脱, 获得了实施例 93, 为灰白色固体。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 1.35 (d, $J=5.88\text{Hz}$, 6H) 1.57 (d, $J=7.18\text{Hz}$, 3H) 4.41 (s, 2H) 4.46-4.64 (m, 1H) 4.86 (d, $J=8.09\text{Hz}$, 1H) 5.09-5.25 (m, 1H) 6.38 (s, 1H) 6.73-6.94 (m, 3H) 7.27-7.36 (m, 1H) 7.53 (s, 1H); MS (ESI) m/z 389.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺。

[1137] 实施例 94

[1138] $\text{N}-[1-(3-\{2-[3-(\text{异丙基氨基})\text{苯氧基}\}-1,3-\text{噻唑}-5-\text{基}\})-1,2,4-\text{噻二唑}-5-\text{基}\text{乙基}]乙酰胺$

[1139] 实施例 94A

[1140] 2-(3-氨基苯氧基)-1,3-噻唑-5-甲腈

[1141] 将 2-氯-噻唑-5-甲腈 (1.09g, 7.5mmol; 按照 WO01 / 17995, p. 103 中描述的方法制得的) 和 3-氨基苯酚 (820mg, 7.5mmol) 在 N, N -二甲基甲酰胺 (5mL) 中合并。向该溶液中加入 K_2CO_3 (3.1g, 22.5mmol), 并且将所得反应混合物在室温搅拌过夜。然后将该反应混合物倒入水内, 并且用乙酸乙酯萃取 (2×)。将合并的有机相干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并通过旋转蒸发浓缩。将残余物通过快速柱色谱纯化 (乙酸乙酯:己烷; 5% -75% 乙酸乙酯梯度), 获得了本标题化合物 (1.63g, 7.5mmol, 100%), 为白色固体。MS (ESI APCI) m/z 217.9 ($\text{M}+\text{H}^+$), ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s, 1H) 7.14 (t, $J=7.91\text{Hz}$, 2H) 6.40-6.64 (m, 2H) 5.54 (s, 2H)。

[1142] 实施例 94B

[1143] 3-[(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)氨基]苯基氨基甲酸叔丁酯

[1144] 本标题化合物是使用实施例 52C 中描述的方法, 用实施例 94A 替代实施例 52B 而制得的。MS (ESI APCI) m/z 316.8 ($\text{M}-\text{H}^+$)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (s, 1H) 8.25 (s, 1H) 7.58 (s, 1H) 7.34-7.45 (m, 2H) 6.98-7.09 (m, 1H) 1.47 (s, 9H)。

[1145] 实施例 94C

[1146] 3-[(5-{5-[1-(乙酰基氨基)乙基}-1,2,4-噻二唑-3-基)-1,3-噻唑-2-基)氨基]苯基氨基甲酸叔丁酯

[1147] 本标题化合物是通过在实施例 67B 的制备中用实施例 94B 替代实施例 67A, 然后采用实施例 74B-74D 中的方法而制得的。MS (ESI APCI) m/z 446.1 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (s, 1H) 8.72 (d, $J=6.99\text{Hz}$, 1H) 8.00 (s, 1H) 7.58 (s, 1H) 7.29-7.42 (m, 2H) 7.04 (dd, $J=5.88, 3.31\text{Hz}$, 1H) 5.09-5.23 (m, 1H) 1.88 (s, 3H) 1.43-1.54 (m, 12H)。

[1148] 实施例 94D

[1149] $\text{N}-[1-(3-\{2-[3-(\text{异丙基氨基})\text{苯氧基}\}-1,3-\text{噻唑}-5-\text{基}\})-1,2,4-\text{噻二唑}-5-\text{基}\text{乙基}]乙酰胺$

[1150] 本标题化合物是使用实施例 71 中描述的方法, 用实施例 94C 替代实施例 67D, 并且用丙酮替代异丁醛而制得的。MS (ESI APCI) m/z 388.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (d, $J=6.99\text{Hz}$, 1H) 7.99 (s, 1H) 7.20 (t, $J=8.09\text{Hz}$, 1H) 6.48-6.65 (m, 3H) 5.05-5.22 (m, 1H) 3.45-3.62 (m, 1H) 1.87 (s, 3H) 1.49 (d, $J=6.99\text{Hz}$, 3H) 1.13 (d, $J=6.25\text{Hz}$, 6H)。

[1151] 实施例 95

[1152] N-[1-[3-(2-[3-[(环丙基甲基)氨基]苯氧基]-1,3-噁唑-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基]乙酰胺

[1153] 本标题化合物是使用实施例 71 中描述的方法,用环丙烷甲醛替代异丁醛,并且用实施例 94C 替代实施例 67D 而制得的。MS(ESI APCI)m/z 400.6(M+H)⁺; ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.72(d, J=6.99Hz, 1H) 7.99(s, 1H) 7.19(t, J = 8.09Hz, 1H) 6.49–6.67(m, 3H) 5.76(s, 1H) 5.06–5.23(m, 1H) 2.90(d, J = 6.62Hz, 2H) 1.87(s, 3H) 1.49(d, J = 6.99Hz, 3H) 0.93–1.10(m, 1H) 0.39–0.56(m, 2H) 0.13–0.28(m, 2H)。

[1154] 实施例 96

[1155] N-[1-(3-{2-[3-(异丁基氨基]苯氧基]-1,3-噁唑-5-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]乙酰胺

[1156] 本标题化合物是使用实施例 71 中描述的方法,用实施例 94C 替代实施例 67D 而制得的。MS(ESI APCI)m/z 402.2(M+H)⁺; ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.72(d, J=6.99Hz, 1H) 7.99(s, 1H) 7.17(t, J=8.09Hz, 1H) 6.43–6.63(m, 3H) 5.07–5.21(m, 1H) 2.78–2.87(m, 2H) 1.74–1.91(m, 4H) 1.49(d, J=6.99Hz, 3H) 0.92(d, J=6.62Hz, 6H)。

[1157] 实施例 97

[1158] 1-(3-{2-[(6-异丙氧基吡啶-3-基)氨基]-1,3-噁唑-5-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基氨基甲酸甲酯

[1159] 本标题化合物是根据实施例 31 中描述的方法,用实施例 81E 替代实施例 30H 而制得的。将粗产物在 Atlantis C18 柱 (1.9×10cm, 5 μm 粒径) 上通过反相 HPLC 纯化, 使用 5%–100% 乙腈 : 0.1% 三氟乙酸水溶液进行梯度洗脱, 获得了本标题化合物, 为白色固体。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.31(d, J=6.25Hz, 6H) 1.51(d, J=7.35Hz, 3H) 3.57(s, 3H) 4.94–5.08(m, 1H) 5.14–5.32(m, 1H) 6.88(d, J=9.19Hz, 1H) 7.88(dd, J=8.82, 2.94Hz, 1H) 7.99(s, 1H) 8.10(d, J=7.35Hz, 1H) 8.31(d, J=2.94Hz, 1H); MS(ESI)m/z 406.0(M+H)⁺。

[1160] 实施例 98

[1161] N-[1-(3-{2-[(6-异丙氧基吡啶-3-基)氨基]-1,3-噁唑-5-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]脲

[1162] 本标题化合物是根据实施例 50 中描述的方法,用实施例 81E 替代实施例 48H 而制得的。将粗产物在 Atlantis C18 柱 (1.9×10cm, 5 μm 粒径) 上通过反相 HPLC 纯化, 使用 5%–100% 乙腈 : 0.1% 三氟乙酸水溶液进行梯度洗脱, 获得了本标题化合物, 为白色固体。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.31(d, J = 6.25Hz, 6H) 1.46(d, J = 7.72Hz, 3H) 4.92–5.09(m, 1H) 5.16–5.32(m, 1H) 5.72(s, 2H) 6.82(d, J = 7.35Hz, 1H) 6.88(d, J=9.56Hz, 1H) 7.88(dd, J=9.01, 3.13Hz, 1H) 7.97(s, 1H) 8.31(d, J=2.57Hz, 1H); MS m/z 391.0(M+H)⁺。

[1163] 实施例 99

[1164] N-[1-(3-{2-[(6-异丙氧基吡啶-3-基)氨基]-1,3-噁唑-5-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]-N'-甲基脲

[1165] 本标题化合物是根据实施例 32 中描述的方法,用实施例 81E 替代实施例 30H 而

制得的。将粗产物在 Atlantis C18 柱 ($1.9 \times 10\text{cm}$, $5 \mu\text{m}$ 粒径) 上通过反相 HPLC 纯化, 使用 5% -100% 乙腈 : 0.1% 三氟乙酸水溶液进行梯度洗脱, 获得了本标题化合物, 为白色固体。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 1.36 (d, $J=6.25\text{Hz}$, 6H) 1.60 (d, $J=7.35\text{Hz}$, 3H) 2.81 (d, $J=4.78\text{Hz}$, 3H) 4.50-4.60 (m, 1H) 5.02 (d, $J=7.72\text{Hz}$, 1H) 5.22-5.41 (m, 2H) 6.75 (d, $J=9.19\text{Hz}$, 1H) 7.56 (dd, $J=9.01, 3.13\text{Hz}$, 1H) 7.86 (s, 1H) 8.16 (d, $J=2.94\text{Hz}$, 1H); MS m / z 405.1 ($M+\text{H}^+$)⁺。

[1166] 实施例 100

[1167] 甲磺酸 1-[3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-噻二唑-5-基]乙基酯

[1168] 实施例 100A

[1169] 2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1170] 将实施例 40A (1.0g, 0.0038mol) 在 10mL 浓盐酸中的混合物在室温搅拌 16 小时。该悬浮液逐渐溶解成黄色溶液。加入水, 并且将该溶液搅拌 2 小时。过滤出沉淀, 并且在真空烘箱中于 50°C 干燥 2 小时, 获得了 1.02g 产物, 为白色固体 (96% 产率)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 (d, $J=5.88\text{Hz}$, 6H) 4.54-4.70 (m, 1H) 6.96-7.05 (m, 2H) 7.24-7.35 (m, 2H) 7.49 (s, 1H) 7.88 (s, 1H) 7.99 (s, 1H)。MS (ESI), M / Z : 279.0 ($M+\text{H}^+$)⁺。

[1171] 实施例 100B

[1172] 5-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,3,4-氧杂噻唑-2-酮

[1173] 将实施例 100A (1.89g, 0.0066mol) 和氯羰基氧硫基氯 (0.64g, 0.01mol) 在甲苯中加热回流 6 小时。除去溶剂, 并且将残余物在硅胶上纯化 (5 ~ 30% 乙酸乙酯在己烷中的混合物), 获得了 2.05g 产物, 为灰白色固体 (92% 产率)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 1.36 (d, $J=6.25\text{Hz}$, 6H) 4.46-4.63 (m, 1H) 6.89-6.98 (m, 2H) 7.14-7.24 (m, 2H) 7.80 (s, 1H)。MS (ESI), M / Z : 369.0 ($M+32$)⁺。

[1174] 实施例 100C

[1175] 1-[3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-噻二唑-5-基]乙酮

[1176] 将实施例 100B (2.0g, 0.0057mol) 和过量丙酮腈 (2mL) 在二甲苯中的混合物在耐压管中加热回流过夜。除去溶剂, 并且将残余物在硅胶上纯化 (5 ~ 30% 乙酸乙酯在己烷中的混合物), 获得了 1.74g 产物, 为浅黄色固体 (84% 产率)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 1.36 (d, $J=6.25\text{Hz}$, 6H) 2.77 (s, 3H) 4.46-4.61 (m, 1H) 6.89-6.99 (m, 2H) 7.18-7.25 (m, 2H) 8.03 (s, 1H)。MS (ESI), M / Z : 394.0 ($M+33$)⁺。

[1177] 实施例 100D

[1178] 1-[3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-噻二唑-5-基]乙醇

[1179] 向实施例 100C (1.7g, 0.0047mol) 在甲醇和四氢呋喃的混合物 (1 : 1) 内的溶液中加入硼氢化钠 (0.36g, 0.0094mol), 并且将该反应混合物在室温搅拌过夜。除去溶剂, 并且将残余物在乙酸乙酯与水之间分配。将有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并过滤。将滤液浓缩, 并且在硅胶上纯化 (乙酸乙酯 / 己烷, 10 ~ 50%), 获得了 1.43g 产物, 为白色固体 (84% 产率)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 1.35 (d, $J=5.88\text{Hz}$, 6H) 1.70 (d, $J=6.62\text{Hz}$, 3H) 2.87 (s, 1H) 4.45-4.61 (m, 1H) 5.27 (q, $J=6.62\text{Hz}$, 1H) 6.87-6.98 (m, 2H) 7.16-7.25 (m, 2H) 7.94 (s, 1H)。MS (ESI), M / Z : 364.0 ($M+\text{H}^+$)⁺。

[1180] 实施例 100E

[1181] 甲磺酸 1-[3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-噻二唑-5-基]乙基酯

[1182] 在 0℃ 向实施例 100D (1.36g, 0.0037mol)、三乙胺 (0.95g, 0.0094mol) 和 4-(二甲基氨基) 吡啶在二氯甲烷内的溶液中滴加甲磺酰氯 (0.52g, 0.0045mol)，并且将该混合物在室温搅拌 2 小时。再加入二氯甲烷，并且将有机层依次用水和盐水洗涤，用硫酸镁干燥并过滤。将滤液浓缩，获得了 1.8g 产物，为澄清油状物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.36 (d, J=6.25Hz, 6H) 1.90 (d, J=6.62Hz, 3H) 3.15 (s, 3H) 4.45–4.61 (m, 1H) 6.10 (q, J=6.86Hz, 1H) 6.87–6.99 (m, 2H) 7.17–7.25 (m, 2H) 7.96 (s, 1H)。MS (ESI) m / z 442.0 (M+H)⁺。

[1183] 实施例 101

[1184] N-(1-[3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-噻二唑-5-基]乙基)乙酰胺

[1185] 实施例 101A

[1186] 2-(1-[3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-噻二唑-5-基]乙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

[1187] 本标题化合物是按照实施例 2D 中描述的方法，用实施例 100D 替代实施例 2C 而制得的。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.35 (d, J=5.88Hz, 6H) 2.01 (d, J=7.35Hz, 3H) 4.44–4.61 (m, 1H) 5.91 (q, J=7.35Hz, 1H) 6.85–6.97 (m, 2H) 7.15–7.24 (m, 2H) 7.72–7.82 (m, 2H) 7.83–7.95 (m, 3H)。MS (ESI) , M / Z : 525.1 (M+33)⁺。

[1188] 实施例 101B

[1189] N-(1-[3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-噻二唑-5-基]乙基)乙酰胺

[1190] 本标题化合物是按照实施例 1G 中描述的方法，用实施例 101A 替代实施例 1F 而制得的。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.36 (d, J=5.88Hz, 6H) 1.67 (d, J=6.99Hz, 3H) 2.43 (s, 3H) 4.46–4.60 (m, 1H) 5.44–5.56 (m, 1H) 6.03 (s, 1H) 6.87–6.99 (m, 2H) 7.18–7.25 (m, 2H) 7.95 (s, 1H)。MS (ESI) , M / Z : 405.0 (M+H)⁺。

[1191] 实施例 102

[1192] 1-[3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-噻二唑-5-基]乙基氨基甲酸甲酯

[1193] 本标题化合物是按照实施例 1G 中描述的方法，用实施例 101A 替代实施例 1F，并且用氯甲酸甲酯替代乙酸酐而制得的。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.36 (d, J=6.25Hz, 6H) 1.62–1.71 (d, J=6.99Hz, 3H) 3.73 (s, 3H) 4.45–4.62 (m, 1H) 5.18–5.32 (m, 1H) 6.88–6.97 (m, 2H) 7.17–7.25 (m, 3H) 7.95 (s, 1H)。MS (ESI) , M / Z : 421.0 (M+H)⁺。

[1194] 实施例 103

[1195] 4-[5-[1-(乙酰基氨基)乙基]-1,2,4-噻二唑-3-基]-1,3-噻唑-2-基]氧基]-3-氯苯基氨基甲酸叔丁酯

[1196] 实施例 103A

[1197] (3-氯-4-羟基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯

[1198] 本标题化合物是通过在实施例 52A 的制备中用 4-氨基-2-氯-苯酚盐酸盐替代 4-氨基-3-氯-苯酚盐酸盐而制得的 (88%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 9.72 (s,

1H) 9.19 (s, 1H) 7.47 (s, 1H) 7.15 (dd, J=8.82, 2.57Hz, 1H) 6.84 (d, J=8.82Hz, 1H) 1.45 (s, 9H)。

[1199] 实施例 103B

[1200] 4-[5-{5-[1-(乙酰氨基)乙基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-1,3-噁唑-2-基]氧基]-3-氯苯基氨基甲酸叔丁酯

[1201] 本标题化合物是通过在实施例 67A 中用实施例 103A 替代 N-Boc-4-羟基-苯胺，并且采用实施例 74A-74D 的实验操作而制得的。MS(ESIAPCI)m/z 480.1(M+H⁺)；¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 9.76 (s, 1H) 8.72 (d, J=6.99Hz, 1H) 7.97 (s, 1H) 7.73-7.88 (m, 1H) 7.32-7.59 (m, 2H) 5.06-5.23 (m, 1H) 1.88 (s, 3H) 1.41-1.56 (m, 12H)。

[1202] 实施例 104

[1203] N-[1-(3-{2-[2-氯-4-(异丙基氨基)苯氧基]-1,3-噁唑-5-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]乙酰胺

[1204] 实施例 104A

[1205] N-(1-{3-[2-(4-氨基-2-氯苯氧基)-1,3-噁唑-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}乙基)乙酰胺

[1206] 本标题化合物是使用实施例 29F 中描述的方法，用实施例 103B 替代实施例 29E 而制得的。MS(ESI APCI)m/z 380.4(M+H⁺)；¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (d, J=6.99Hz, 1H) 7.97 (s, 1H) 7.25 (d, J=8.82Hz, 1H) 6.75 (d, J=2.57Hz, 1H) 6.59 (dd, J=8.82, 2.57Hz, 1H) 5.09-5.21 (m, 1H) 1.87 (s, 3H) 1.49 (d, J=6.99Hz, 3H)。

[1207] 实施例 104B

[1208] N-[1-(3-{2-[2-氯-4-(异丙基氨基)苯氧基]-1,3-噁唑-5-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]乙酰胺

[1209] 将实施例 104A(50mg, 0.13mmol) 溶解在缓冲液(1.5mL 通过将 6 mL 乙酸和 8.5g 乙酸钠在 250mL 甲醇中混合而制得的)中。向其中加入丙酮(10 μL, 0.13mmol)和 NaCNBH₃(16.3mg, 0.26mmol)。将该反应溶液在 70°C 搅拌 1 小时，冷却，过滤并通过反相 HPLC 纯化(水：乙腈；5% -90% 乙腈梯度)，获得了本标题化合物(43.0mg, 0.10mmol, 77%)。MS(ESI APCI)m/z 422.1(M+H⁺)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (d, J=6.99Hz, 1H) 7.97 (s, 1H) 7.31 (d, J=8.82Hz, 1H) 6.73 (d, J=2.94Hz, 1H) 6.60 (dd, J=9.01, 2.76Hz, 1H) 5.07-5.21 (m, 1H) 3.48-3.63 (m, 1H) 1.87 (s, 3H) 1.49 (d, J=6.99Hz, 3H) 1.14 (d, J=6.25Hz, 6H)。

[1210] 实施例 105

[1211] N-{1-[3-(2-氯-4-[环丙基甲基]氨基)苯氧基]-1,3-噁唑-5-基}-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基]乙酰胺

[1212] 本标题化合物是使用实施例 104B 中描述的方法，用环丙烷甲醛替代丙酮而制得的。MS(ESI APCI)m/z 434.2(M+H⁺)；¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (d, J=6.99Hz, 1H) 7.97 (s, 1H) 7.31 (d, J = 9.19Hz, 1H) 6.75 (d, J=2.57Hz, 1H) 6.64 (dd, J=9.01, 2.76Hz, 1H) 5.76 (s, 1H) 5.04-5.22 (m, 1H) 2.91 (d, J=6.62Hz, 2H) 1.87 (s, 3H) 1.49 (d, J = 7.35Hz,

3H) 0. 92–1. 13 (m, 1H) 0. 42–0. 55 (m, 2H) 0. 23 (q, $J = 4. 66\text{Hz}$, 2H)。

[1213] 实施例 106

[1214] N-[1-(3-{2-[2-氯-4-(异丁基氨基)苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}-1,2,4-噻二唑-5-基)乙基]乙酰胺

[1215] 本标题化合物是按照实施例 104B 中描述的方法,用异丁醛替代丙酮而制得的。MS (ESI APCI) m / z 436. 1 ($M+H^+$) ;¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8. 71 (d, $J=6. 99\text{Hz}$, 1H) 7. 97 (s, 1H) 7. 30 (d, $J=9. 19\text{Hz}$, 1H) 6. 74 (d, $J=2. 57\text{Hz}$, 1H) 6. 62 (dd, $J=8. 82, 2. 57\text{Hz}$, 1H) 5. 76 (s, 1H) 4. 97–5. 29 (m, 1H) 2. 85 (d, $J=6. 99\text{Hz}$, 2H) 1. 74–1. 93 (m, 4H) 1. 49 (d, $J=6. 99\text{Hz}$, 3H) 0. 94 (d, $J=6. 62\text{Hz}$, 6H)。

[1216] 实施例 107

[1217] N-[1-(3-{2-[4-(苄基氨基)-2-氯苯氧基]-1,3-噻唑-5-基}-1,2,4-噻二唑-5-基)乙基]乙酰胺

[1218] 本标题化合物是使用实施例 104B 中描述的方法,用苯甲醛替代丙酮而制得的。MS (ESI APCI) m / z 470. 3 ($M+H^+$) ;¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8. 71 (d, $J=6. 99\text{Hz}$, 1H) 7. 95 (s, 1H) 7. 20–7. 44 (m, 6H) 6. 76 (d, $J=2. 57\text{Hz}$, 1H) 6. 63 (dd, $J=9. 01, 2. 76\text{Hz}$, 1H) 5. 06–5. 22 (m, 1H) 4. 31 (s, 2H) 1. 87 (s, 3H) 1. 49 (d, $J=6. 99\text{Hz}$, 3H)。

[1219] 实施例 108

[1220] [(1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-1,2,4-噻二唑-5-基}乙基)氨基]乙酸甲酯

[1221] 向实施例 40D (100mg, 0. 22mmol) 在 CH₃CN (1. 0mL) 内的溶液中加入 K₂CO₃ (150mg, 1. 1mmol) 和乙酸溴甲酯 (20 μ L, 0. 22mmol)。将该反应溶液在搅拌下加热回流 2 小时, 冷却, 用乙酸乙酯稀释, 并且倒入水内。将有机层分离, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并通过旋转蒸发浓缩。将残余物通过反相 HPLC 纯化 (水 : 乙腈 ; 5% – 90% 乙腈梯度), 获得了本标题化合物 (23mg, 0. 054mmol, 24%)。MS (ESI APCI) m / z 419. 19 ($M+H^+$) ;¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8. 01 (s, 1H) 7. 37 (d, $J=8. 82\text{Hz}$, 2H) 7. 04 (d, $J = 9. 19\text{Hz}$, 2H) 4. 57–4. 72 (m, 2H) 3. 83 (bs, 2H) 3. 66 (s, 3H) 1. 57 (d, $J = 6. 99\text{Hz}$, 3H) 1. 29 (d, $J = 6. 25\text{Hz}$, 6H)。

[1222] 实施例 109

[1223] N-(1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-4-甲基异噻唑-5-基}乙基)乙酰胺

[1224] 实施例 109A

[1225] 2-(1-甲基丁-2-炔基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

[1226] 本标题化合物是按照实施例 15A 中描述的方法,用戊-3-炔-2-醇替代 S-(-) 炔丙基-2-醇而制得的。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 1. 67 (d, $J=6. 99\text{Hz}$, 3H) 1. 82 (d, $J=2. 21\text{Hz}$, 3H) 5. 08–5. 27 (m, 1H) 7. 65–7. 77 (m, 2H) 7. 79–7. 93 (m, 2H)。MS (ESI), M / Z : 246. 1 ($M+33$)⁺。

[1227] 实施例 109B

[1228] 2-(1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噻唑-5-基]-4-甲基异噻唑-5-基}乙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

[1229] 本标题化合物是使用实施例 1F 中描述的方法,用实施例 109A 替代实施例 1F-1 而制得的。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.35(d, J=5.88Hz, 6H) 1.95(d, J=7.35Hz, 3H) 2.14(s, 3H) 4.43–4.60(m, 1H) 5.70(q, J=7.35Hz, 1H) 6.86–6.96(m, 2H) 7.14–7.23(m, 2H) 7.50(s, 1H) 7.68–7.78(m, 2H) 7.81–7.90(m, 2H)。MS(ESI), m / z :490.0(M+H)⁺。

[1230] 实施例 109C

[1231] N-(1-{3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噁唑-5-基]-4-甲基异噁唑-5-基}乙基)乙酰胺

[1232] 本标题化合物是按照实施例 1G 中描述的方法,用实施例 109B 替代实施例 1F 而制得的。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.35(d, J=5.88Hz, 6H) 1.53(d, J=6.99Hz, 3H) 1.99(s, 3H) 2.20(s, 3H) 4.46–4.59(m, 1H) 5.31–5.43(m, 1H) 5.88(d, J=8.46Hz, 1H) 6.86–6.98(m, 2H) 7.17–7.25(m, 2H) 7.55(s, 1H)。MS(ESI), m / z :402.1(M+H)⁺。

[1233] 实施例 110

[1234] N-(1-{4-乙基-3-[2-(4-异丙氧基苯氧基)-1,3-噁唑-5-基]-异噁唑-5-基}乙基)乙酰胺

[1235] 实施例 110A

[1236] 2-(1-甲基-戊-2-炔基)-异吲哚-1,3-二酮

[1237] 本标题化合物是按照实施例 15A 中描述的方法,用己-3-炔-2-醇替代 S-(-) 炔丙基-2-醇而制得的。¹H NMR(300MHz, 氯仿-D) δ ppm 1.11(t, J=7.54Hz, 3H) 1.67(d, J=6.99Hz, 3H) 2.10–2.28(m, 2H) 5.11–5.28(m, 1H) 7.65–7.76(m, 2H) 7.80–7.90(m, 2H)。MS(ESI), m / z :260.0(M+33)⁺。

[1238] 实施例 110B

[1239] 2-(1-{4-乙基-3-[2-(4-异丙氧基-苯氧基)-噁唑-5-基]-异噁唑-5-基}-乙基)-异吲哚-1,3-二酮和 2-(1-{5-乙基-3-[2-(4-异丙氧基-苯氧基)-噁唑-5-基]-异噁唑-4-基}-乙基)-异吲哚-1,3-二酮

[1240] 向实施例 1E(1.6g, 0.005mol) 和实施例 110A(1.3g, 0.0055mol) 在甲苯内的溶液中加入碳酸钾(1.95g, 0.015mol), 并且将该反应加热回流 6 小时。将该深色悬浮液冷却, 用二氯甲烷稀释, 并经由硅藻土过滤。然后将滤液浓缩, 并且将粗产物在硅胶上纯化(乙酸乙酯 / 己烷, 10 ~ 50%), 获得了 0.5g 两种区域异构体的混合物, 为浅棕色固体。MS(ESI), m / z :504.2(M+1)⁺。

[1241] 实施例 110C

[1242] N-(1-{4-乙基-3-[2-(4-异丙氧基-苯氧基)-噁唑-5-基]-异噁唑-5-基}-乙基)乙酰胺

[1243] 本标题化合物是使用实施例 1G 中描述的方法,用实施例 110B 替代实施例 1F 而制得的。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17(t, J=7.54Hz, 3H) 1.35(d, J=5.88Hz, 6H) 1.53(d, J=6.99Hz, 3H) 1.99(s, 3H) 2.51–2.75(m, 2H) 4.45–4.60(m, 1H) 5.31–5.46(m, 1H) 5.94(d, J=8.46Hz, 1H) 6.88–6.97(m, 2H) 7.16–7.25(m, 2H) 7.55(s, 1H)。MS(ESI), m / z :416.1(M+H)⁺。

[1244] 实施例 111

[1245] N-(1-[3-[2-(4-氨基-3-氯-苯氧基)-噻唑-5-基]-[1,2,4]恶二唑-5-基]-乙基)-乙酰胺

[1246] 将实施例 72A(1.64g, 3.3mmol) 溶解在吡啶(25mL) 中, 并且将该溶液加热回流 3 小时。将该反应通过旋转蒸发浓缩, 并且用乙酸乙酯稀释。将有机层用 5% 柠檬酸水溶液洗涤两次, 并且将合并的有机相干燥(Na_2SO_4), 过滤, 并通过旋转蒸发浓缩。将残余物通过快速柱色谱纯化(乙酸乙酯:己烷;5% -100% 乙酸乙酯梯度), 获得了本标题化合物(134mg, 0.35mmol, 11%) :MS(ESI APCI)m/z 380.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 8.71(d, J=6.99Hz, 1H) 7.97(s, 1H) 7.43(d, J=2.94Hz, 1H) 7.15(dd, J=8.82, 2.94Hz, 1H) 6.87(d, J=8.82Hz, 1H) 5.58(s, 2H) 5.09-5.21(m, 1H) 1.87(s, 3H) 1.49(d, J=6.99Hz, 3H)。

[1247] 应当理解, 以上详细描述及所附实施例仅仅是用作说明的, 不用于作为对于本发明范围的限制, 本发明的范围是仅通过所附的权利要求书及其等同物限定。各种改变和修饰包括但不限于关于本发明的化学结构、取代基、衍生物、中间体、合成、制剂和 / 或者使用方法, 可以在不背离本发明的精神和范围下进行。