



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102170785 A

(43) 申请公布日 2011. 08. 31

(21) 申请号 200980138711. 2

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 07. 30

A01N 43/30 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/084, 770 2008. 07. 30 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 03. 30

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/052225 2009. 07. 30

(87) PCT申请的公布数据

W02010/014794 EN 2010. 02. 04

(71) 申请人 肿瘤疗法科学股份有限公司

地址 日本神奈川县

(72) 发明人 大谷光昭 松尾洋 李颖福

乔尔·R·沃克 戴维·M·詹金斯

费扬·阿梅德 大泽龙司

久田升二

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 陈桢

权利要求书 9 页 说明书 82 页

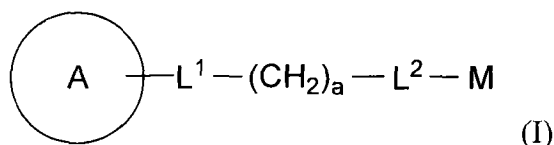
(54) 发明名称

苯并咪唑衍生物和含有其的糖原合酶激酶-3 β 抑制剂

(57) 摘要

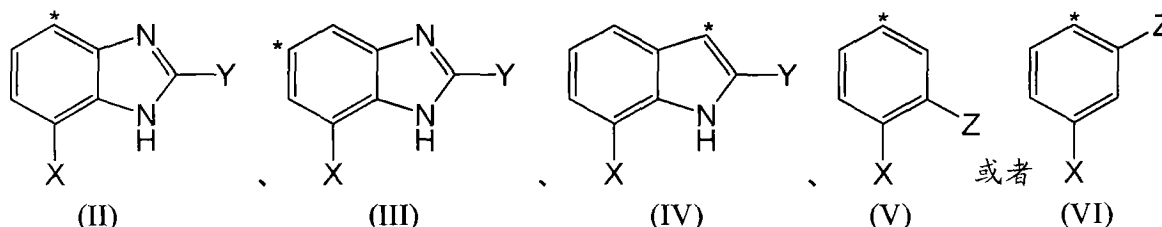
本发明提供了苯并咪唑衍生物。本发明的化合物用作糖原合酶激酶-3 β 抑制剂。

1. 式 (I) 表示的化合物或其盐、水合物、溶剂化物或异构体：



其中

环 A 通过下式表示：



其中

X 为卤素或羟基；

Y 为氢、苯基、噻吩-2-基、呋喃-2-基、环丙基或环戊基；

Z 为 5-10 元杂环取代的羰基氨基；且

$-\text{L}^1 - (\text{CH}_2)_a - \text{L}^2 - \text{M}$ 在 * 位；

其中 L^1 为 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 或单键；

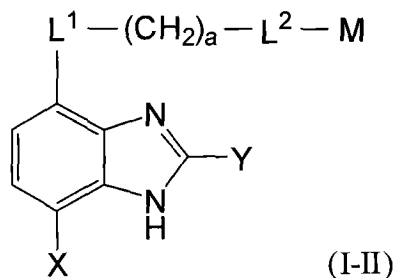
L^2 选自 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}(\text{COOR}^1)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 和单键，且其中 R^1 为氢或 C_1-C_6 烷基；且

M 选自羟基、羧基、酰胺基团、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基羰基、 C_6-C_{14} 芳基、 C_6-C_{14} 芳基 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{14} 芳基羰基、 C_6-C_{14} 芳基磺酰基、5-14 元饱和杂环基、5-14 元不饱和杂环基或 5-14 元芳族杂环基、经 5-14 元不饱和杂环基或 5-14 元芳族杂环基取代的 C_1-C_6 烷基、经 5-14 元不饱和杂环基或 5-14 元芳族杂环基取代的磺酰基，和 $-\text{NR}^2\text{R}^3$ ，其中 R^2 和 R^3 各自独立为 C_1-C_6 烷基；

其中所述 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基羰基、 C_6-C_{14} 芳基、 C_6-C_{14} 芳基 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{14} 芳基羰基、 C_6-C_{14} 芳基磺酰基、5-14 元不饱和杂环基或 5-14 元芳族杂环基、经 5-14 元不饱和杂环基或 5-14 元芳族杂环基取代的 C_1-C_6 烷基、或 5-14 元不饱和杂环基或 5-14 元芳族杂环基取代的磺酰基任选被 1-3 个各自独立选自基团 A 的取代基取代；

其中基团 A 选自羟基、氧代、硝基、氨基、酰胺基团、卤素、氨基磺酰基、三氟甲基、对甲苯磺酰基氨基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基羰基氨基和 C_1-C_6 烷基磺酰基氨基；且 a 为 0-5 的整数。

2. 权利要求 1 的化合物，其通过式 (I-II) 表示：



其中

L^1 为 $-\text{CONH}-$;

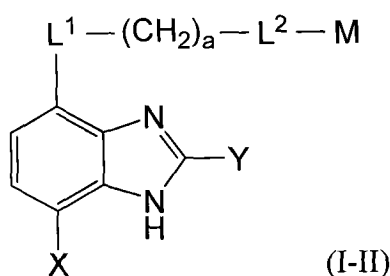
L^2 为单键 ;且

M 为 C_6-C_{10} 芳基或具有 1-2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基,所述 C_6-C_{10} 芳基或具有 1-2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基各自任选被 1 或 2 个各自独立选自基团 A 的取代基取代。

3. 权利要求 2 的化合物,其中 M 为苯基、咪唑 -1- 基、咪唑 -2- 基、咪唑 -5- 基、噻吩 -2- 基、吡咯 -2- 基、1,3- 噻唑 -2- 基、2- 吡唑啉 -4- 基或异噻唑 -4- 基,所述基团各自任选被 1-2 个各自独立选自基团 B 的取代基取代 ;

其中基团 B 选自氟、羟基、氧代、氨基、甲基、甲氧基和氨磺酰基。

4. 权利要求 1 的化合物,其通过式 (I-II) 表示 :



其中

L^1 为 $-\text{CONH}-$;

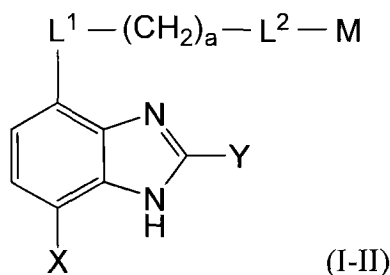
L^2 为 $-\text{NH}-$;且

M 为 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷基羰基、 C_6-C_{10} 芳基羰基、 C_6-C_{10} 芳基磺酰基、具有 1-2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基、或被具有 1-2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基取代的磺酰基,所述 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷基羰基、 C_6-C_{10} 芳基羰基、 C_6-C_{10} 芳基磺酰基、具有 1-2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基、或被具有 1-2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基取代的磺酰基各自任选被 1 或 2 个各自独立选自基团 A 的取代基取代。

5. 权利要求 4 的化合物,其中 M 为乙基、异丙基、甲基羰基、吡啶 -2- 基、苯基羰基、苯基磺酰基或吡啶 -4- 基磺酰基,所述基团各自任选被 1-2 个各自独立选自基团 C 的取代基取代 ;

其中基团 C 选自氯、羟基、甲基、甲基羰基氨基、甲基磺酰基氨基和对甲苯磺酰基氨基。

6. 权利要求 1 的化合物,其通过式 (I-II) 表示 :



其中

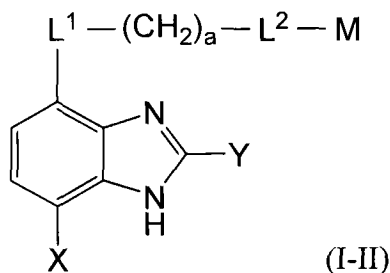
L^1 为 $-\text{CONH}-$;

L^2 为 $-\text{CH}(\text{COOR}_1)-$, 其中 R_1 为氢或 C_1-C_4 烷基 ;且

M 为 C₁-C₄ 烷基、C₆-C₁₀ 芳基 C₁-C₄ 烷基或被具有 1-2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基取代的 C₁-C₄ 烷基,所述 C₁-C₄ 烷基、C₆-C₁₀ 芳基 C₁-C₄ 烷基或被具有 1-2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基取代的 C₁-C₄ 烷基各自任选被 1 或 2 个各自独立选自基团 A 的取代基取代。

7. 权利要求 6 的化合物,其中 M 为甲基、苯基甲基、咪唑-3-基甲基或咪唑-4-基甲基,所述基团各自任选被 1-2 个羟基取代。

8. 权利要求 1 的化合物,其通过式 (I-II) 表示:



其中

L¹ 为 -CONH-;

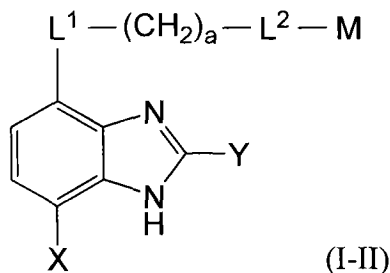
L² 为 -O-;且

M 为 C₆-C₁₀ 芳基或具有 1-2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基,所述 C₆-C₁₀ 芳基或具有 1-2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基各自任选被 1 或 2 个各自独立选自基团 A 的取代基取代。

9. 权利要求 8 的化合物,其中 M 为苯基或吡啶-2-基,所述基团各自任选被 1 或 2 个各自独立选自基团 D 的取代基取代;

其中基团 D 选自酰胺基团、硝基、三氟甲基和对甲苯磺酰基氨基。

10. 权利要求 1 的化合物,其通过式 (I-II) 表示:



其中

L¹ 为 -CONH-;

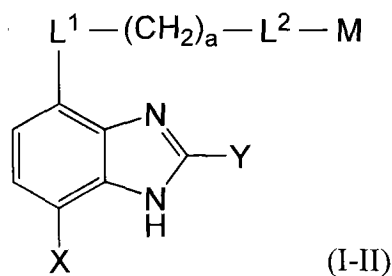
L² 为 -CH(CH₂OH)-;且

M 选自羟基、C₁-C₄ 烷基、C₆-C₁₀ 芳基 C₁-C₄ 烷基和被具有 1-2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基取代的 C₁-C₄ 烷基,

其中所述 C₁-C₄ 烷基、C₆-C₁₀ 芳基 C₁-C₄ 烷基和 5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基各自任选被 1 或 2 个各自独立选自基团 A 的取代基取代。

11. 权利要求 10 的化合物,其中 M 为羟基、苯基甲基、叔丁基或咪唑-5-基甲基。

12. 权利要求 1 的化合物,其通过式 (I-II) 表示:



其中

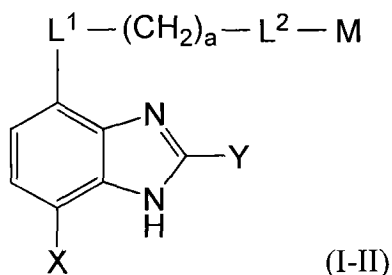
L^1 为 $-\text{CONH}-$;

L^2 为单键;且

M 为 $-\text{NR}^2\text{R}^3$;

其中 R^2 和 R^3 各自独立为任选被 1 或 2 个取代基取代的 C_1 - C_4 烷基,所述取代基各自独立选自基团 A。

13. 权利要求 1 的化合物,其通过式 (I-II) 表示:



其中

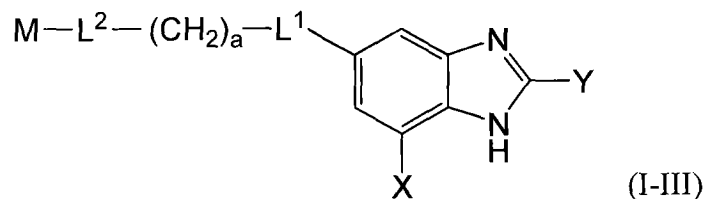
L^1 为 $-\text{NHCO}-$;

L^2 为 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或单键;且

M 为 C_6 - C_{10} 芳基或具有 1-2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基,所述 C_6 - C_{10} 芳基或具有 1-2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基各自任选被 1 或 2 个各自独立选自基团 A 的取代基取代。

14. 权利要求 13 的化合物,其中 M 为任选具有 1 或 2 个羟基或咪唑-5-基的苯基。

15. 权利要求 1 的化合物,其通过式 (I-III) 表示:



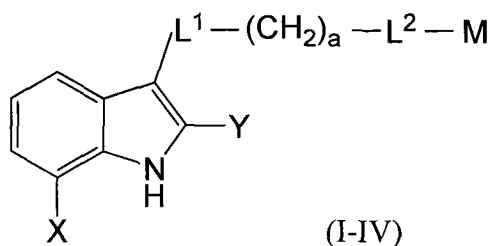
其中

L^1 为 $-\text{CONH}-$ 或单键;

L^2 为单键;且

M 为酰胺基团或具有 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基,所述酰胺基团或具有 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基任选被 1 或 2 个各自独立选自基团 A 的取代基取代。

16. 权利要求 1 的化合物,其通过式 (I-IV) 表示:



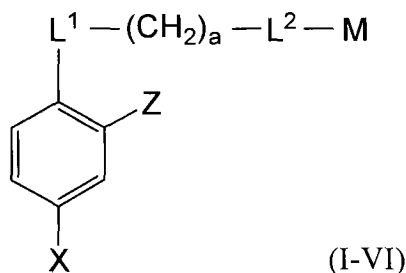
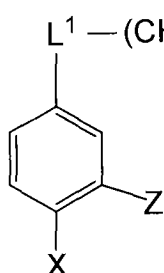
其中

L^1 为 $-\text{CONH}-$;

L^2 为单键;且

M 为具有 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基,所述具有 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基任选被 1 或 2 个各自独立选自基团 A 的取代基取代。

17. 权利要求 1 的化合物,其通过式 (I-V) 或 (I-VI) 表示:



其中

L^1 为 $-\text{CONH}-$;

L^2 为单键;且

M 为具有 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元饱和杂环基、5-10 元不饱和杂环基或 5-10 元芳族杂环基,所述具有 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元饱和杂环基、5-10 元不饱和杂环基或 5-10 元芳族杂环基任选被 1 或 2 个各自独立选自基团 A 的取代基取代。

18. 权利要求 1 的化合物,

其中 L^1 和 L^2 均为单键;

M 为羧基或酰胺基团;且

a 为 0。

19. 权利要求 1-16 和 18 中任一项的化合物,

其中 Y 为噻吩-2-基。

20. 权利要求 1-16 和 18 中任一项的化合物,

其中 Y 为呋喃-2-基。

21. 权利要求 1-16 和 18 中任一项的化合物,

其中 Y 为苯基。

22. 权利要求 1-16 和 18 中任一项的化合物,

其中 Y 为环丙基。

23. 权利要求 1-16 和 18 中任一项的化合物,

其中 Y 为环戊基。

24. 权利要求 1-16 和 18 中任一项的化合物，
其中 Y 为氢。

25. 权利要求 1、17 和 18 中任一项的化合物，
其中 Z 为噻吩-2-基羰基氨基。

26. 权利要求 1 的化合物，其选自：

7-羟基-N-[2-(苯基磺酰氨基)乙基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺，

N-[2-(4-氯苯基磺酰氨基)乙基]-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺，

N-[2-(5-氨基甲酰基吡啶-2-基氧基)乙基]-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺，

N-(2,4-二氟苄基)-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺，

7-羟基-N-(4-氨磺酰基苄基)-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺，

7-羟基-N-(3-甲氧基苄基)-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺，

N-[2-(5-乙酰氨基吡啶-2-基氨基)乙基]-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺，

N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺，

7-羟基-N-(4-氨磺酰基苄基)-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺，

7-羟基-N-{2-[5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基氨基]乙基}-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺，

7-羟基-N-[2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺，

7-羟基-N-[2-(4-硝基苯氧基)乙基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺，

3-羟基-2-[7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺基]丙酸甲酯，

N-[2-(二甲基氨基)乙基]-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺，

(S)-2-[7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺基]-3-(1H-吡啶-3-基)丙酸，

7-羟基-2-(噻吩-2-基)-N-[2-(噻吩-2-基)乙基]-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺，

N-(2-乙酰氨基乙基)-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺，

N-3-(1H-咪唑-2-基)丙基)-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺，

2-[7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺基]-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯，

N-[2-(1H-咪唑-2-基)乙基]-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺，

- 2-(呋喃-2-基)-7-羟基-N-苯乙基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺,
- 2-(呋喃-2-基)-7-羟基-N-苯基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺,
- 2-(呋喃-2-基)-7-羟基-N-[2-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙基]-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺,
- 2-(呋喃-2-基)-7-羟基-N-(噻唑-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺,
- 7-羟基-N-[3-(5-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)丙基]-2-(呋喃-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺,
- N-(2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)乙基)-2-(呋喃-2-基)-7-羟基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺,
- 1-(2-环丙基-7-羟基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-3-(4-羟基苯基)脲,
- N-(2-环丙基-7-羟基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-(4-羟基苯基)乙酰胺,
- 2-环戊基-4-羟基-N-(4-羟基苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺,
- N-(4-氨基苯乙基)-2-环戊基-4-羟基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺,
- 4-羟基-N-(4-羟基苯乙基)-2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺,
- N-(4-氨基苯乙基)-4-羟基-2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺,
- 4-羟基-N-苯乙基-2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺,
- 7-羟基-N-(3-甲氧基苯乙基)-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺,
- N-(4-氟苯乙基)-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺,
- 7-羟基-N-[2-(吡啶-4-磺酰氨基)乙基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺,
- 7-羟基-N-[2-(4-甲基苯甲酰氨基)乙基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺,
- 7-羟基-N-(噻唑-2-基)-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺,
- 7-羟基-2-(噻吩-2-基)-N-[2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)乙基]-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺,
- 7-羟基-N-[2-(吡啶-2-基氨基)乙基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺,
- 7-羟基-N-(4-羟基苯乙基)-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺,
- 7-羟基-N-{2-[4-(4-甲基苯基磺酰氨基)苯氧基]乙基}-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺,
- (S)-2-[7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺基]-3-(1H-咪唑-5-基)丙酸,
- (S)-2-[7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺基]-3-(1H-吡啶-3-基)丙酸甲酯,
- (S)-2-[7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺基]-3-(1H-咪唑-5-基)丙酸甲酯,
- 7-羟基-N-[3-(2-羟基乙基氨基)丙基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺,
- N-[3-(异丙基氨基)丙基]-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

胺,

(S)-7-羟基-N-(1-羟基-3-苯基丙-2-基)-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺,

7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸,

(S)-7-羟基-N-(1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺,

(R)-7-羟基-N-[1-羟基-3-(1H-咪唑-4-基)丙-2-基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺,

N-(3,4-二羟基苄基)-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺,

2-(呋喃-2-基)-7-羟基-N-{2-[5-(4-甲基苯基磺酰氨基)吡啶-2-基氨基]乙基}-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺,

N-(3,4-二羟基苯乙基)-2-(呋喃-2-基)-7-羟基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺,

2-环丙基-N-(4-羟基苯基)-4-羟基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺,

2-环丙基-4-羟基-N-(4-氨磺酰基苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺,

2-环丙基-N-(4-氟苯乙基)-4-羟基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺,

2-环丙基-N-(2,3-二羟基丙基)-4-羟基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺,

2-环丙基-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-羟基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺,

7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(实施例65),

N-[2-(1H-咪唑-5-基)乙基]-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺,

N-{5-[2-(1H-咪唑-5-基)乙基氨基甲酰基]-2-羟基苯基}噻吩-2-甲酰胺,

N-[2-(1H-咪唑-5-基)乙基]-7-氟-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺,

N-[2-(1H-咪唑-5-基)乙基]-7-羟基-1H-吡啶-3-甲酰胺,

(E)-3-(1H-咪唑-5-基)-N-(7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)丙烯酰胺,

N-(7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-3-(1H-咪唑-5-基)丙酰胺,和

N-(5-羟基-2-(哌啶-3-基氨基甲酰基)苯基)噻吩-2-甲酰胺。

27. 制备权利要求2-15中任一项的化合物的方法,其包括以下步骤:

使羧基烷基取代的苯胺衍生物与脒在酸的存在下反应;

将中间体脒环化得到苯并咪唑衍生物;

将苯并咪唑衍生物的羧基烷基皂化;和

通过以下方法形成酰胺:通过将得到的羧酸与胺衍生物偶联,其在偶联后可进一步被修饰和延长;或通过将羧酸转化为胺,然后所述胺与羧酸衍生物偶联,其在偶联后可进一步被修饰和延长,得到权利要求2-15中任一项的酰胺化合物。

28. 制备权利要求16的化合物的方法,其包括以下步骤:

将吡啶衍生物用三氟乙酸酐处理得到三氟甲基酮;

水解为羧酸;和

将所述羧酸与胺衍生物偶联,得到权利要求 16 的化合物。

29. 制备权利要求 17 的化合物的方法,其包括以下步骤:

将羧基烷基取代的苯胺衍生物与羧酸衍生物偶联;

将得到的酰胺的羧基甲基水解得到羧酸;和

将所述羧酸与胺衍生物偶联,得到权利要求 17 的化合物。

30. 一种药物组合物,其包含至少一种权利要求 1 的化合物和药用载体。

31. 权利要求 30 的药物组合物,其用于预防或治疗选自阿尔茨海默病、躁狂症、抑郁、偏头痛和 2 型糖尿病的疾病。

32. 一种糖原合酶激酶 α 3 β 抑制剂,其包含至少一种权利要求 1 的化合物。

苯并咪唑衍生物和含有其的糖原合酶激酶-3 β 抑制剂

[0001] 优先权

[0002] 本申请要求 2008 年 7 月 30 日提交的美国临时申请 61/084,770 的优先权,将其全部内容通过引用的方式并入本申请。

技术领域

[0003] 本发明涉及用于抑制糖原合酶激酶-3 (GSK3) 活性的化合物、其制备方法以及含有所述化合物作为活性成分的药物组合物。

背景技术

[0004] 糖原合酶激酶-3 (GSK3) 为一种脯氨酸定向的丝氨酸-苏氨酸激酶,其最初被鉴定为通过磷酸化使糖原合酶失活的蛋白质。已经识别了两种同工型 (isoform), α (GSK3 α) 和 β (GSK3 β), 其显示了彼此高程度的氨基酸同源性。先前研究已经报道了 GSK3 β 在能量代谢、神经细胞发育和体图式形成 (body pattern formation) 中涉及 (Plyte SE, et al., Biochim. Biophys. Acta, 1114:147-162, 1992)。

[0005] 神经变性自然病变 (naturopathy) 包括阿尔茨海默病,其特征微管相关蛋白 τ 蛋白在脯氨酸定向的丝氨酸/苏氨酸磷酸化位点的异常高度磷酸化 (Lee VM, et al., Annu. Rev. Neurosci. 24:1121-1159, 2001)。GSK3 β 已经被鉴定为在疾病相关位点的主要候选物介导的异常 τ 磷酸化 (Hanger DP, et al., Neurosci. Lett. 147:58-62, 1992., Ishiguro K, et al., J. Biol. Chem. 267:10897-10901, 1992., Mandelkow EM, et al., FEBS Lett. 314:315-321, 1992. and Paudel HK, et al., J. Biol. Chem. 268:23512-23518, 1993)。因此, GSK3 β 为在神经变性 τ 病变 (tauopathy) 包括阿尔茨海默病的治疗性介入的有前景的靶标。

[0006] 碳酸锂、枸橼酸锂和氯化锂一般用于治疗各种病症,如躁狂症、抑郁和偏头痛,且也用作“增加”剂以增加用于单相抑郁的其它标准药物的益处。锂为 GSK3 β 抑制剂,且因此 GSK3 β 抑制剂为治疗各种所述病症的有前景的靶标。

[0007] 已经报道了在肥胖的糖尿病小鼠中的 GSK3 活性约为对照的两倍 (Eldar-Finkelman H, et al., Diabetes, 48:1662-1666, 1999), 且 GSK3 在 2 型糖尿病患者中的活性和表达相对地显著高于在正常人中的活性和表达 (Nikoulina SE, et al., Diabetes, 49:263-271, 2000)。因此, GSK3 抑制剂用于通过减弱葡萄糖合酶的活性来治疗 2 型糖尿病。

[0008] 总的来说, GSK3 β 抑制剂可用于广谱的疾病,诸如阿尔茨海默病、躁狂症、抑郁、偏头痛和 2 型糖尿病,且强烈需要开发所述抑制剂以治疗和 / 或预防 GSK3 β 相关的疾病。

[0009] 本发明人已经发现苯并咪唑衍生物可选择性抑制 GSK3 β 的活性且因此有效用于治疗和 / 或预防 GSK3 β 相关的疾病。

发明内容

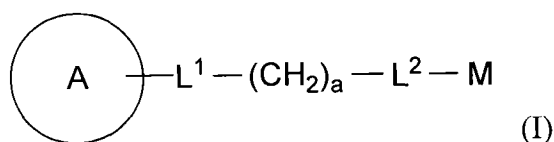
[0010] 因此,本发明的目标为提供具有对 GSK3 β 的高抑制活性的 GSK3 β 抑制剂。

[0011] 本发明的另一个目标为提供制备所述抑制剂的方法。

[0012] 本发明的另一个目标为提供包含所述化合物、其药用盐、水合物、溶剂化物和异构体的药物组合物。

[0013] 根据本发明的一个方面,本发明提供了式 (I) 的化合物及其药用盐、水合物、溶剂化物或异构体:

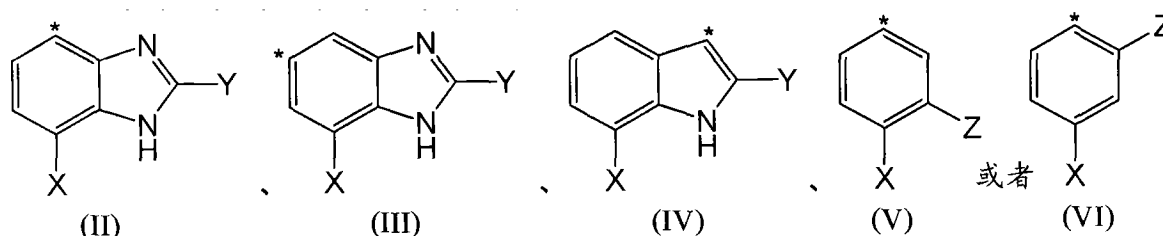
[0014]



[0015] 其中

[0016] 环 A 为 (II)、(III)、(IV)、(V) 或 (VI)

[0017]



[0018] 其中

[0019] X 为卤素或羟基;

[0020] Y 为氢、苯基、噻吩-2-基、呋喃-2-基、环丙基或环戊基;

[0021] Z 为 5-10 元杂环取代的羰基氨基;且

[0022] 环 A 在 * 位上被 $-\text{L}^1-(\text{CH}_2)_a-\text{L}^2-\text{M}$ 取代;

[0023] L^1 为 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 或单键;

[0024] L^2 选自 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}(\text{COOR}^1)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 和单键,其中 R^1 为氢或 C_1-C_6 烷基;

[0025] M 选自羟基、羧基、酰胺基团、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基羰基、 C_6-C_{14} 芳基、 C_6-C_{14} 芳基 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{14} 芳基羰基、 C_6-C_{14} 芳基磺酰基、5-14 元饱和杂环基、5-14 元不饱和杂环基或 5-14 元芳族杂环基、经 5-14 元不饱和杂环基或 5-14 元芳族杂环基取代的 C_1-C_6 烷基、经 5-14 元不饱和杂环基或 5-14 元芳族杂环基取代的磺酰基,或 $-\text{NR}^2\text{R}^3$;

[0026] 其中 R^2 和 R^3 独立为 C_1-C_6 烷基;

[0027] 所述 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基羰基、 C_6-C_{14} 芳基、 C_6-C_{14} 芳基 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{14} 芳基羰基、 C_6-C_{14} 芳基磺酰基、5-14 元不饱和杂环基或 5-14 元芳族杂环基、经 5-14 元不饱和杂环基或 5-14 元芳族杂环基取代的 C_1-C_6 烷基以及 5-14 元不饱和杂环基或 5-14 元芳族杂环基取代的磺酰基任选被 1-3 个各自独立选自基团 A 的取代基取代;

[0028] 其中基团 A 选自羟基、氧代、硝基、氨基、酰胺基团、卤素、氨基磺酰基、三氟甲基、对甲苯磺酰基氨基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基羰基氨基和 C_1-C_6 烷基磺酰基氨基;且

[0029] a 为 0-5 的整数。

具体实施方案

[0030] 定义

[0031] 在本发明中,“烷基”是指不含有任何杂原子或不饱和碳-碳键的直链或支链烃基。“ C_1-C_6 烷基”是指具有 1-6 个碳原子的烷基。“ C_1-C_4 烷基”是指具有 1-4 个碳原子的烷基。

[0032] “ C_1-C_6 烷基”的实例包括但不限于甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、1-丁基、2-丁基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2-甲基-3-戊基、3-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2,2-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、3,3-二甲基-2-丁基和 2,3-二甲基-2-丁基。

[0033] 在本发明中,“烷氧基”是指通过 $-OR$ 表示的基团,其中 R 为烷基。

[0034] “ C_1-C_6 烷氧基”是指具有 1-6 个碳原子的烷氧基。“ C_1-C_4 烷氧基”是指具有 1-4 个碳原子的烷氧基。

[0035] “ C_1-C_6 烷氧基”的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、1-丙基氧基、2-丙基氧基、2-甲基-1-丙基氧基、2-甲基-2-丙基氧基、1-丁基氧基和 2-丁基氧基。

[0036] 在本发明中,“羰基”是指通过 $-(C=O)-$ 表示的基团。

[0037] 在本发明中,“ C_1-C_6 烷基羰基”是指与 C_1-C_6 烷基结合的羰基。“ C_1-C_4 烷基羰基”是指与 C_1-C_4 烷基结合的羰基。

[0038] “ C_1-C_6 烷基羰基”的实例包括但不限于甲基羰基、乙基羰基、1-丙基羰基、2-丙基羰基、正丁基羰基、仲丁基羰基、叔丁基羰基和 2-乙基丁基羰基。

[0039] 在本发明中,“氨基”是指通过 $-NH_2$ 表示的基团,其中氢任选被取代基取代。

[0040] 在本发明中,“ C_1-C_6 烷基羰基氨基”是指与 C_1-C_6 烷基羰基结合的氨基。“ C_1-C_4 烷基羰基氨基”是指与 C_1-C_4 烷基羰基结合的氨基。

[0041] “ C_1-C_6 烷基羰基氨基”的实例包括但不限于甲基羰基氨基、乙基羰基氨基、1-丙基羰基氨基、2-丙基羰基氨基、正丁基羰基氨基、仲丁基羰基氨基、叔丁基羰基氨基和 2-乙基丁基羰基氨基。

[0042] 在本发明中,“磺酰基”为通过 $-SO_2-$ 表示的基团。

[0043] 在本发明中,“ C_1-C_6 烷基磺酰基”是指与 C_1-C_6 烷基结合的磺酰基。“ C_1-C_4 烷基磺酰基”是指与 C_1-C_4 烷基结合的磺酰基。

[0044] “ C_1-C_6 烷基磺酰基”的实例包括但不限于甲基磺酰基、乙基磺酰基、1-丙基磺酰基、2-丙基磺酰基、正丁基磺酰基、仲丁基磺酰基、叔丁基磺酰基和 2-乙基丁基磺酰基。

[0045] 在本发明中,“ C_1-C_6 烷基磺酰基氨基”是指与“ C_1-C_6 烷基磺酰基”结合的氨基。“ C_1-C_4 烷基磺酰基氨基”是指与“ C_1-C_4 烷基磺酰基”结合的氨基。

[0046] “ C_1-C_6 烷基磺酰基氨基”的实例包括但不限于甲基磺酰基氨基、乙基磺酰基氨基、1-丙基磺酰基氨基、2-丙基磺酰基氨基、正丁基磺酰基氨基、仲丁基磺酰基氨基、叔丁基磺酰基氨基和 2-乙基丁基磺酰基氨基。

[0047] 在本发明中,“芳基”是指芳族碳环系统。“ C_6-C_{14} 芳基”是指 6-14 元芳基环基。 C_6-C_{10} 芳基”是指 6-10 元芳基环基。

[0048] “C₆-C₁₄ 芳基”的实例包括但不限于苯基、萘基和蒽基。

[0049] 在本发明中,“C₆-C₁₄ 芳基 C₁-C₆ 烷基”是指其中氢原子被“C₆-C₁₄ 芳基”取代的“C₁-C₆ 烷基”。“C₆-C₁₀ 芳基 C₁-C₄ 烷基”是指其中氢原子被“C₆-C₁₀ 芳基”取代的“C₁-C₄ 烷基”。

[0050] “C₆-C₁₄ 芳基 C₁-C₆ 烷基”的实例包括但不限于苄基、苯乙基和蒽基甲基。

[0051] 在本发明中,“C₆-C₁₄ 芳基羰基”是指与“C₆-C₁₄ 芳基”结合的羰基。“C₆-C₁₀ 芳基羰基”是指与“C₆-C₁₀ 芳基”结合的羰基。

[0052] “C₆-C₁₄ 芳基羰基”的实例包括但不限于苯基羰基、萘基羰基和蒽基羰基。

[0053] 在本发明中,“C₆-C₁₄ 芳基磺酰基”是指与“C₆-C₁₄ 芳基”结合的磺酰基。“C₆-C₁₀ 芳基磺酰基”是指与“C₆-C₁₀ 芳基”结合的磺酰基。

[0054] “C₆-C₁₄ 芳基磺酰基”的实例包括但不限于苯基磺酰基、萘基磺酰基和蒽基磺酰基。

[0055] 在本发明中,“不饱和杂环基或芳族杂环基”是指在环系中具有一个或多个杂原子的不饱和杂环基或芳族杂环基。“5-14 元不饱和杂环基或 5-14 元芳族杂环基”是指其中环含有 5-14 个原子的不饱和杂环基或芳族杂环基。“5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基”是指其中环含有 5-10 个原子的不饱和杂环基或芳族杂环基。

[0056] “5-14 元不饱和杂环基或 5-14 元芳族杂环基”的实例包括但不限于咪唑基、吡咯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、吡唑基、吡唑啉基、噁唑基、异噁唑基和吡嗪基。

[0057] 在本发明中,“5-14 元不饱和杂环基或 5-14 元芳族杂环基取代的 C₁-C₆ 烷基”是指其中氢原子被“5-14 元不饱和杂环基或 5-14 元芳族杂环基”取代的“C₁-C₆ 烷基”。“5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基取代的 C₁-C₄ 烷基”是指其中氢原子被“5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基”取代的“C₁-C₄ 烷基”。

[0058] “5-14 元不饱和杂环基或 5-14 元芳族杂环基取代的 C₁-C₆ 烷基”的实例包括但不限于咪唑基甲基、吡咯基甲基、吡啶基甲基、噻吩基甲基、呋喃基甲基、噻唑基甲基、吡唑基甲基、吡唑啉基甲基、噁唑基甲基、异噁唑基甲基和吡嗪基甲基。

[0059] 在本发明中,“5-14 元不饱和杂环基或 5-14 元芳族杂环基取代的磺酰基”是指与“5-14 元不饱和杂环基或 5-14 元芳族杂环基”结合的磺酰基。“5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基取代的磺酰基”是指与“5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基”结合的磺酰基。

[0060] “5-14 元不饱和杂环基或 5-14 元芳族杂环基取代的磺酰基”的实例包括但不限于咪唑基磺酰基、吡咯基磺酰基、吡啶基磺酰基、噻吩基磺酰基、呋喃基磺酰基、噻唑基磺酰基、吡唑基磺酰基、吡唑啉基磺酰基、噁唑基磺酰基、异噁唑基磺酰基和吡嗪基磺酰基。

[0061] 在本发明中,“5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基取代的羰基氨基”是指与“5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基”结合的羰基所结合的氨基。

[0062] “5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基取代的羰基氨基”的实例包括但不限于咪唑基羰基氨基、吡咯基羰基氨基、吡啶基羰基氨基、噻吩基羰基氨基、呋喃基羰基氨基、噻唑基羰基氨基、吡唑基羰基氨基、吡唑啉基羰基氨基、噁唑基羰基氨基、异噁唑基羰基氨基和吡嗪基羰基氨基。

[0063] 在本发明中,“饱和杂环基”是指在环系中具有一个或多个杂原子的饱和杂环基。“5-14 元饱和杂环基”是指其中环含有 5-14 个原子的饱和杂环基。“5-10 元饱和杂环基”是指其中环含有 5-10 个原子的饱和杂环基。

[0064] “5-14 元饱和杂环基”的实例包括但不限于吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和硫

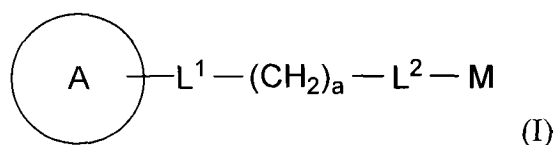
吗啉基。

[0065] 盐定义为由酸和碱的中和反应形成的产物。盐为由阳离子（正电荷离子）和阴离子（负电荷离子）组成的离子化合物，因此该产物为电荷上中性的。这些组成离子可为无机的和有机的。

[0066] 水合物为在无机化学和有机化学中使用的术语，其表示物质含有水。溶剂化物是指经溶剂分子缔合的溶液形式的分子。异构体为具有相同分子式而具有不同结构式的化合物。更具体地，异构体包括化合物的几何异构体、旋光异构体、立体异构体、互变异构体以及它们的混合物。

[0067] 本发明提供式 (I) 表示的化合物：

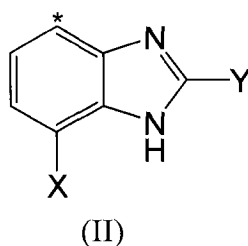
[0068]



[0069] 在本发明的式 (I) 的化合物中，优选的是其中：

[0070] A 为 (II)，

[0071]



[0072] 其中

[0073] X 为卤素或羟基；

[0074] Y 为苯基、噻吩-2-基、呋喃-2-基、环丙基或环戊基；

[0075] 环 (II) 在 * 位上被 $-\text{L}^1 - (\text{CH}_2)_a - \text{L}^2 - \text{M}$ 取代；

[0076] L^1 为 $-\text{CONH}-$ 或 $-\text{NHCO}-$ ；

[0077] L^2 选自 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}(\text{COOR}^1)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$ 和单键，其中 R^1 为氢或 C_1-C_6 烷基；

[0078] M 选自羟基、羧基、酰胺基团、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基羰基、 C_6-C_{14} 芳基、 C_6-C_{14} 芳基羰基、 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{14} 芳基羰基、 C_6-C_{14} 芳基磺酰基、5-14 元饱和杂环基、5-14 元不饱和杂环基或 5-14 元芳族杂环基、经 5-14 元不饱和杂环基或 5-14 元芳族杂环基取代的 C_1-C_6 烷基、经 5-14 元不饱和杂环基或 5-14 元芳族杂环基取代的磺酰基或 $-\text{NR}^2\text{R}^3$ ；

[0079] 其中 R^2 和 R^3 独立为 C_1-C_6 烷基；

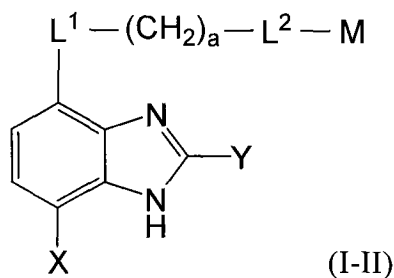
[0080] 所述 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基羰基、 C_6-C_{14} 芳基、 C_6-C_{14} 芳基羰基、 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{14} 芳基羰基、 C_6-C_{14} 芳基磺酰基、5-14 元不饱和杂环基或 5-14 元芳族杂环基、5-14 元不饱和杂环基或 5-14 元芳族杂环基被 C_1-C_6 烷基取代，且 5-14 元不饱和杂环基或 5-14 元芳族杂环基取代的磺酰基任选被 1-3 个各自独立选自基团 A 的取代基取代；

[0081] 其中基团 A 选自羟基、氧代、硝基、氨基、酰胺基团、卤素、氨基磺酰基、三氟甲基、对甲苯磺酰基氨基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基羰基氨基和 C_1-C_6 烷基磺酰基氨基；且

[0082] a 为 0-5 的整数。

[0083] 在优选的实施方案中,本发明提供经下述式 (I-II) 表示的化合物或其盐、水合物、溶剂化物或异构体:

[0084]



[0085] 其中

[0086] L^1 为 $-\text{CONH}-$;

[0087] L^2 为单键;

[0088] M 为 C_6-C_{10} 芳基或具有 1-2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基,所述 C_6-C_{10} 芳基或具有 1-2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基任选被 1 或 2 个各自独立选自基团 A 的取代基取代;且

[0089] X、Y 和 a 如在上述经式 (I) 表示的实施方案中定义。

[0090] 在该实施方案中,M 选自苯基、咪唑-1-基、咪唑-2-基、咪唑-5-基、噻吩-2-基、吡咯-2-基、1,3-噻唑-2-基、2-吡唑啉-4-基和异噻唑-4-基,其任选被 1-2 个取代基取代,所述取代基各自独立选自下述基团 B,且 Y 选自噻吩-2-基、呋喃-2-基、苯基、环丙基和环戊基。

[0091] 基团 B 包括氟、羟基、氧代、氨基、甲基、甲氧基和氨磺酰基。

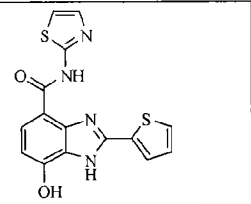
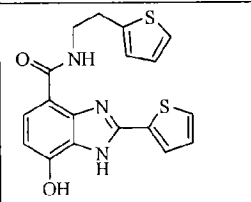
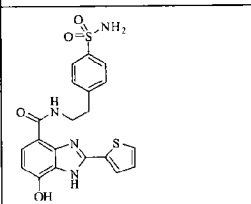
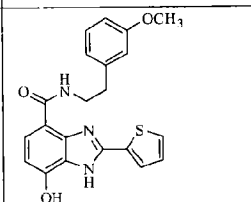
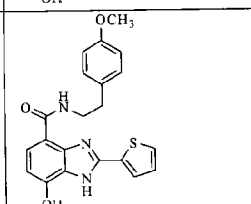
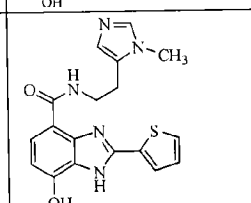
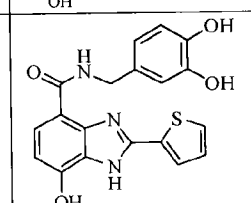
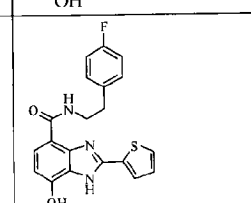
[0092] 优选的化合物包括选自下述的那些:在下表 1 中所列的实施例 8、9、10、20、21、22、23、35、37、44、45、57、62、76、77、78、79、80、84、85、86、90、91、92、93、94、95、96、101 和 102;以及前述化合物的药用盐、前药、水合物和溶剂化物。

[0093] 表 1

[0094]

实施例 编号	结构	化合物
8		7-羟基-N-(4-氨磺酰基苄基)-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
9		N-(2,4-二氟苄基)-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

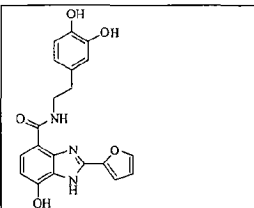
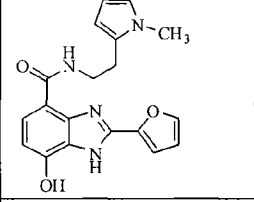
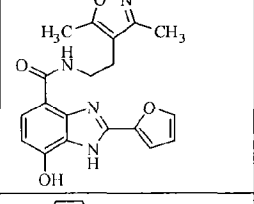
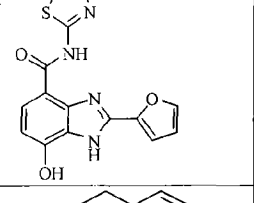
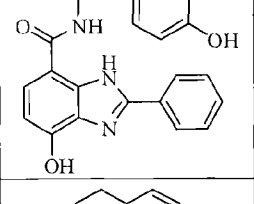
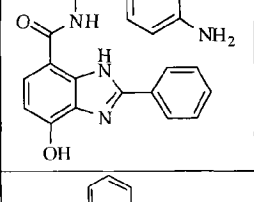
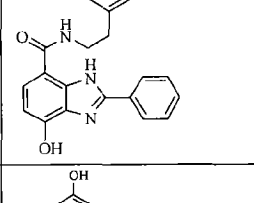
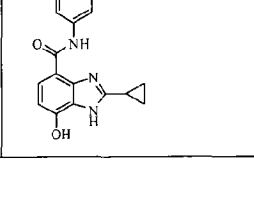
[0095]

10		7-羟基-N-(噻唑-2-基)-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
20		7-羟基-2-(噻吩-2-基)-N-[2-(噻吩-2-基)乙基]-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
21		7-羟基-N-(4-氨磺酰基苯乙基)-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
22		7-羟基-N-(3-甲氧基苯乙基)-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
23		7-羟基-N-(3-甲氧基苯乙基)-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
35		7-羟基-N-[2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
37		N-(3,4-二羟基苄基)-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
44		N-(4-氟苯乙基)-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0096]

45		7-羟基-N-(4-羟基苯乙基)-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
57		N-3-(1H-咪唑-2-基)丙基-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
62		N-[2-(1H-咪唑-2-基)乙基]-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
76		N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
90		N-[2-(1H-咪唑-5-基)乙基]-7-氟-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
77		2-(呋喃-2-基)-7-羟基-N-苯乙基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
78		2-(呋喃-2-基)-7-羟基-N-苯基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
79		7-羟基-N-[3-(5-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)丙基]-2-(呋喃-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0097]

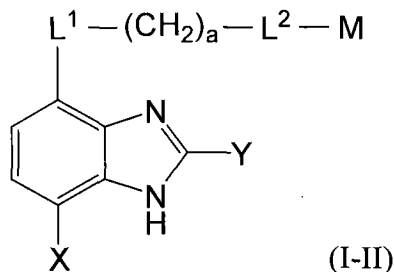
80		N-(3,4-二羟基苯乙基)-2-(呋喃-2-基)-7-羟基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
84		2-(呋喃-2-基)-7-羟基-N-[2-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙基]-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
85		N-(2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)乙基)-2-(呋喃-2-基)-7-羟基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
86		2-(呋喃-2-基)-7-羟基-N-(噻唑-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
92		4-羟基-N-(4-羟基苯乙基)-2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺
93		N-(4-氨基苯乙基)-4-羟基-2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺
94		4-羟基-N-苯乙基-2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺
91		2-环丙基-N-(4-羟基苯基)-4-羟基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺

[0098]

101		2-环丙基-4-羟基-N-(4-氨基苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺
102		2-环丙基-N-(4-氟苯乙基)-4-羟基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺
95		2-环戊基-4-羟基-N-(4-羟基苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺
96		N-(4-氨基苯乙基)-2-环戊基-4-羟基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺

[0099] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供经下述式 (I-II) 表示的化合物或其盐、水合物、溶剂化物或异构体:

[0100]



[0101] 其中

[0102] L^1 为 $-\text{CONH}-$;

[0103] L^2 为 $-\text{NH}-$;

[0104] M 为 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷基羰基、 C_6-C_{10} 芳基羰基、 C_6-C_{10} 芳基磺酰基、具有 1-2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基或被具有 1-2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基取代的磺酰基,其任选被 1 或 2 个各自独立选自基团 A 的取代基取代;且

[0105] X、Y 和 a 如在上述经式 (I) 表示的实施方案中定义。

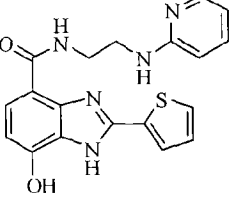
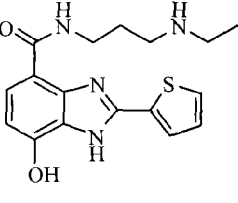
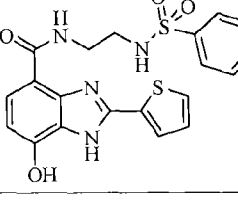
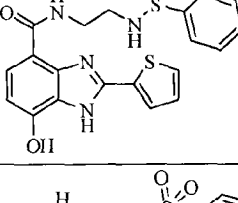
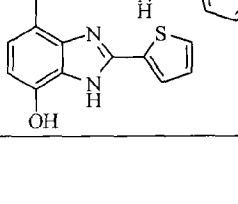
[0106] 在该实施方案中,M 选自乙基、异丙基、甲基羰基、吡啶-2-基、苯基羰基、苯基磺酰基和吡啶-4-基磺酰基,其任选被 1-2 个取代基取代,所述取代基各自独立选自下述基团 C,且 Y 选自噻吩-2-基和呋喃-2-基。

[0107] 基团 C 包括氯、羟基、甲基、甲基羰基氨基、甲基磺酰基氨基和对甲苯磺酰基氨基。

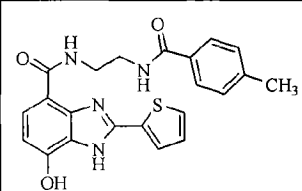
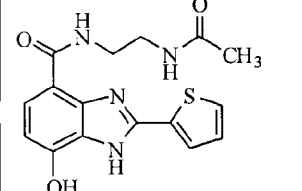
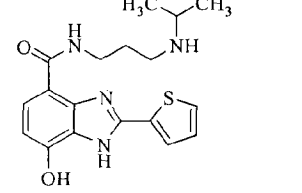
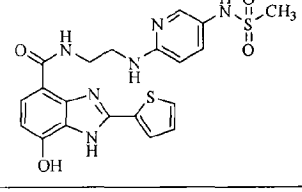
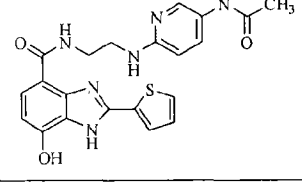
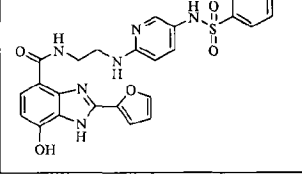
[0108] 在优选的实施方案中,本发明提供选自下述的化合物:在下表 2 中所列的实施例 11、12、38、39、40、41、42、43、69、70 和 89,以及前述化合物的药用盐、前药、水合物和溶剂化物。

[0109] 表 2

[0110]

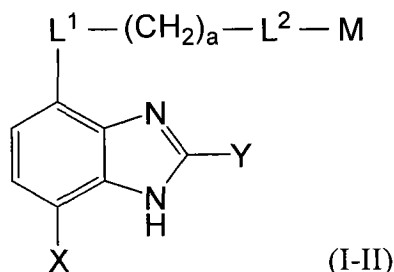
实 施 例 编 号	结 构	化 合 物
11		7-羟基-N-[2-(吡啶-2-基氨基)乙基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
12		7-羟基-N-[3-(2-羟基乙基氨基)丙基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
38		7-羟基-N-[2-(苯基磺酰氨基)乙基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
39		N-[2-(4-氯苯基磺酰氨基)乙基]-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
40		7-羟基-N-[2-(吡啶-4-磺酰氨基)乙基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0111]

41		7-羟基-N-[2-(4-甲基苯甲酰氨基)乙基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
42		N-(2-乙酰氨基乙基)-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
43		N-[3-(异丙基氨基)丙基]-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
69		7-羟基-N-{2-[5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基氨基]乙基}-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
70		N-[2-(5-乙酰氨基吡啶-2-基氨基)乙基]-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
89		2-(呋喃-2-基)-7-羟基-N-{2-[5-(4-甲基苯基磺酰氨基)吡啶-2-基氨基]乙基}-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0112] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供经下述式(I-II)表示的化合物或其盐:

[0113]



[0114] 其中

[0115] L^1 为 $-CONH-$;

[0116] L^2 为 $-CH(COOR^1)-$, 其中 R^1 为氢或 C_1-C_4 烷基;

[0117] M 为 C_1-C_4 烷基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基或被具有 1-2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基取代的 C_1-C_4 烷基,其任选被 1 或 2 个各自独立选自基

团 A 的取代基取代；且

[0118] X、Y 和 a 如在上述经式 (I) 表示的实施方案中定义。

[0119] 在该实施方案中，M 选自甲基、苯基甲基、咪唑-3-基甲基和咪唑-4-基甲基，其任选被 1-2 个羟基取代，且 Y 为噻吩-2-基。

[0120] 在优选的实施方案中，本发明提供选自下述的化合物：在下表 3 中所列的实施例 13、14、15、16、71 和 72，以及前述化合物的药用盐、前药、水合物和溶剂化物。

[0121] 表 3

[0122]

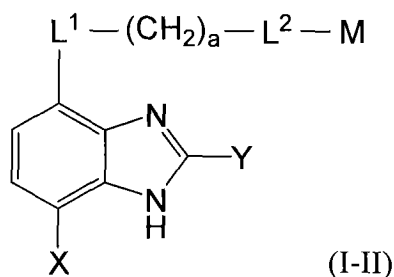
实施例 编号	结构	化合物
13		(S)-2-[7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺基]-3-(1H-咪唑-5-基)丙酸甲酯
14		(S)-2-[7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺基]-3-(1H-咪唑-3-基)丙酸甲酯
15		3-羟基-2-[7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺基]丙酸甲酯
16		2-[7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺基]-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯
71		(S)-2-[7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺基]-3-(1H-咪唑-5-基)丙酸
72		(S)-2-[7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺基]-3-(1H-咪唑-3-基)丙酸

[0123]

[0124] 在另一个优选的实施方案中，本发明提供经下述式 (I-II) 表示的化合物或其盐、

水合物、溶剂化物或异构体：

[0125]



[0126] 其中

[0127] L^1 为 $-\text{CONH}-$ ；

[0128] L^2 为 $-\text{O}-$ ；

[0129] M 为 C_6-C_{10} 芳基或具有 1-2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基，所述 C_6-C_{10} 芳基或具有 1-2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基任选被 1 或 2 个各自独立选自基团 A 的取代基取代；

[0130] X、Y 和 a 如在上述经式 (I) 表示的实施方案中定义。

[0131] 在该实施方案中，M 为苯基或吡啶-2-基，其任选被 1 或 2 个取代基取代，所述取代基各自独立选自下述基团 D，且 Y 优选包括噻吩-2-基。

[0132] 基团 D 包括酰胺基团、硝基、三氟甲基和对甲苯磺酰基氨基。

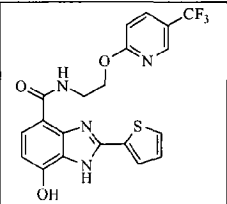
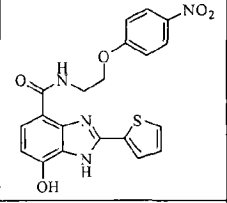
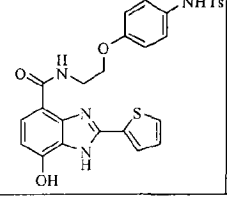
[0133] 在优选的实施方案中，本发明提供选自下述的化合物：在下表 4 中所列的实施例 49、50、73 和 74，以及前述化合物的药用盐、前药、水合物和溶剂化物。

[0134] 表 4

[0135]

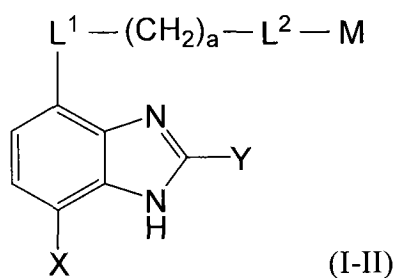
实施例 编号	结构	化合物
49		N-[2-(5-氨基甲酰基吡啶-2-基氧基)乙基]-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0136]

50		7-羟基-2-(噻吩-2-基)-N-[2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)乙基]-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
73		7-羟基-N-[2-(4-硝基苯氧基)乙基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
74		7-羟基-N-{2-[4-(4-甲基苯基磺酰氨基)苯氧基]乙基}-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0137] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供经下述式 (I-II) 表示的化合物或其盐、水合物、溶剂化物或异构体:

[0138]



[0139] 其中

[0140] L^1 为 $-\text{CONH}-$;

[0141] L^2 为 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$;

[0142] M 选自羟基、 C_1-C_4 烷基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基和被具有 1-2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基取代的 C_1-C_4 烷基,所述 C_1-C_4 烷基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基和具有 1-2 个杂原子的 5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基任选被 1 或 2 个各自独立选自基团 A 的取代基取代;且

[0143] X、Y 和 a 如在上述经式 (I) 表示的实施方案中定义。

[0144] 在该实施方案中,M 优选为羟基、苯基甲基、叔丁基或咪唑-5-基甲基,且 Y 选自噻吩-2-基和环丙基。

[0145] 在优选的实施方案中,本发明提供选自下述的化合物:在下表 5 中所列的实施例 17、18、19 和 97,以及前述化合物的药用盐、前药、水合物和溶剂化物。

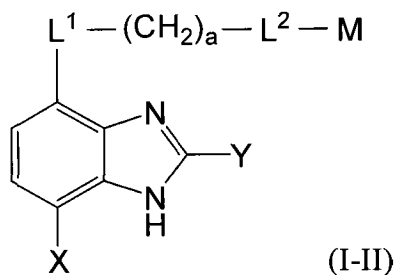
[0146] 表 5

[0147]

实施例 编号	结构	化合物
17		(R)-7-羟基-N-[1-羟基-3-(1H-咪唑-4-基)丙-2-基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
18		(S)-7-羟基-N-(1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
19		(S)-7-羟基-N-(1-羟基-3-苯基丙-2-基)-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
97		2-环丙基-N-(2,3-二羟基丙基)-4-羟基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺

[0148] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供经下述式(I-II)表示的化合物或其盐、水合物、溶剂化物或异构体:

[0149]



[0150] 其中

[0151] L^1 为 $-\text{CONH}-$;

[0152] L^2 为单键;

[0153] M 为 $-\text{NR}^2\text{R}^3$;

[0154] 其中 R^2 和 R^3 独立为任选被 1 或 2 个取代基取代的 C_1-C_4 烷基,所述取代基各自独立选自基团 A;且

[0155] X、Y 和 a 如在上述经式(I)表示的实施方案中定义。

[0156] 在该实施方案中,Y 选自噻吩-2-基和环丙基。

[0157] 在优选的实施方案中,本发明提供选自下述的化合物:在下表 6 中所列的实施例 36 和 98,以及前述化合物的药用盐、前药、水合物和溶剂化物。

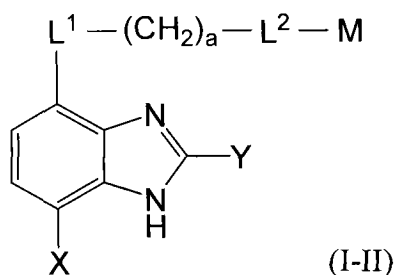
[0158] 表 6

[0159]

实施例 编号	结构	化合物
36		N-[2-(二甲基氨基)乙基]-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
98		2-环丙基-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-羟基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺

[0160] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供经下述式 (I-II) 表示的化合物或其盐、水合物、溶剂化物或异构体:

[0161]



[0162] 其中

[0163] L^1 为 $-\text{NHCO}-$;[0164] L^2 为 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或单键;

[0165] M 为 C_6-C_{10} 芳基或具有 1-2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基,所述 C_6-C_{10} 芳基或具有 1-2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基任选被 1 或 2 个各自独立选自基团 A 的取代基取代;且

[0166] X、Y 和 a 如在上述经式 (I) 表示的实施方案中定义。

[0167] 在该实施方案中,M 优选为任选具有 1 或 2 个羟基的苯基或咪唑-5-基,且 Y 为环丙基或噻吩-2-基。

[0168] 在优选的实施方案中,本发明提供选自下述的化合物:在下表 7 中所列的实施例 107、108、120 和 121,以及前述化合物的药用盐、前药、水合物和溶剂化物。

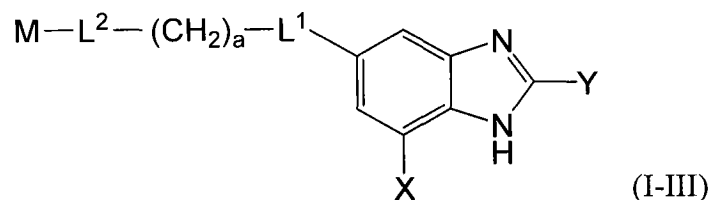
[0169] 表 7

[0170]

实施例 编号	结构	化合物
107		N-(2-环丙基-7-羟基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-(4-羟基苯基)乙酰胺
108		1-(2-环丙基-7-羟基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-3-(4-羟基苯基)脲
120		(E)-3-(1H-咪唑-5-基)-N-(7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)丙烯酰胺
121		N-(7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-3-(1H-咪唑-5-基)丙酰胺

[0171] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供经下述式 (I-III) 表示的化合物或其盐、水合物、溶剂化物或异构体:

[0172]



[0173] 其中

[0174] L^1 为 $-\text{CONH}-$ 或单键;

[0175] L^2 为单键;

[0176] M 为酰胺基团或具有 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基,所述具有 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基任选被 1 或 2 个各自独立选自基团 A 的取代基取代;且

[0177] X、Y 和 a 如在上述经式 (I) 表示的实施方案中定义。

[0178] 在该实施方案中, Y 为噻吩-2-基。

[0179] 在优选的实施方案中,本发明提供选自下述的化合物:在下表 8 中所列的实施例 65 和 66,以及前述化合物的药用盐、前药、水合物和溶剂化物。

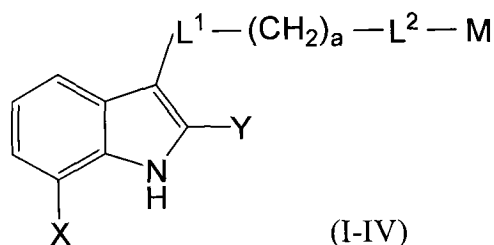
[0180] 表 8

[0181]

实施例 编号	结构	化合物
65		7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺
66		N-[2-(1H-咪唑-5-基)乙基]-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[0182] 在优选的实施方案中,本发明提供经下述式 (I-IV) 表示的化合物或其盐、水合物、溶剂化物或异构体:

[0183]



[0184] 其中

[0185] L^1 为 $-\text{CONH}-$;

[0186] L^2 为单键;

[0187] M 为具有 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基,所述具有 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元不饱和杂环基或芳族杂环基任选被 1 或 2 个各自独立选自基团 A 的取代基取代;且

[0188] X、Y 和 a 如在上述经式 (I) 表示的实施方案中定义。

[0189] 在该实施方案中, Y 为氢。

[0190] 在优选的实施方案中,本发明提供在下表 9 中所列的实施例 110 的化合物,以及前述化合物的药用盐、前药、水合物和溶剂化物。

[0191] 表 9

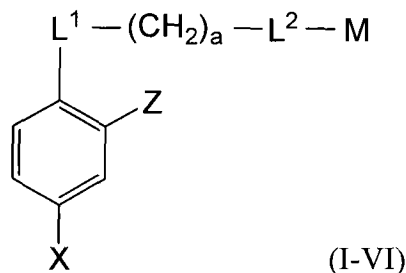
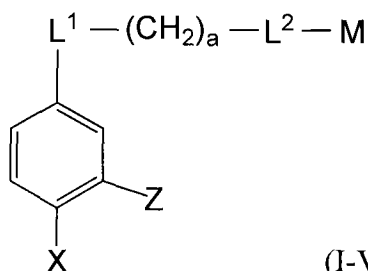
[0192]

实施例 编号	结构	化合物
110		N-[2-(1H-咪唑-5-基)乙基]-7-羟基-1H-咪唑-3-甲酰胺

[0193]

[0194] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供经下述式 (I-V)、(I-VI) 表示的化合物或其盐、水合物、溶剂化物或异构体:

[0195]



[0196] 其中

[0197] L^1 为 $-\text{CONH}-$;

[0198] L^2 为单键;

[0199] M 为具有 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元饱和杂环基、5-10 元不饱和杂环基或 5-10 元芳族杂环基,其任选被 1 或 2 个各自独立选自基团 A 的取代基取代;且

[0200] X、Z 和 a 如在上述经式 (I) 表示的实施方案中定义。

[0201] 在该实施方案中,Z 优选为噻吩-2-基羰基氨基。

[0202] 在优选的实施方案中,本发明提供在下表 10 中所列的实施例 112 和 122 的化合物,以及前述化合物的药用盐、前药、水合物和溶剂化物。

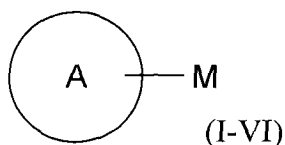
[0203] 表 10

[0204]

实施例编号	结构	化合物
112		N-{5-[2-(1H-咪唑-5-基)乙基氨基甲酰基]-2-羟基苯基}噻吩-2-甲酰胺
122		N-(5-羟基-2-(噻唑-3-基氨基甲酰基)苯基)哌啶-3-甲酰胺

[0205] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供经下述式 (I-VI) 表示的化合物或其盐、水合物、溶剂化物或异构体:

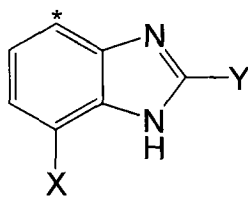
[0206]



[0207] 其中

[0208] 环 A 通过下式表示:

[0209]



(II)

[0210] M 为羧基；

[0211] X、Y、Z 和 a 如在上述经式 (I) 表示的实施方案中定义。

[0212] 在该实施方案中，环 A 优选为式 (II)。

[0213] 在优选的实施方案中，本发明提供下述化合物：在下表 11 中所列的实施例 1，以及前述化合物的药用盐、前药、水合物和溶剂化物。

[0214] 表 11

[0215]

实施例 编号	结构	化合物
1		7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸

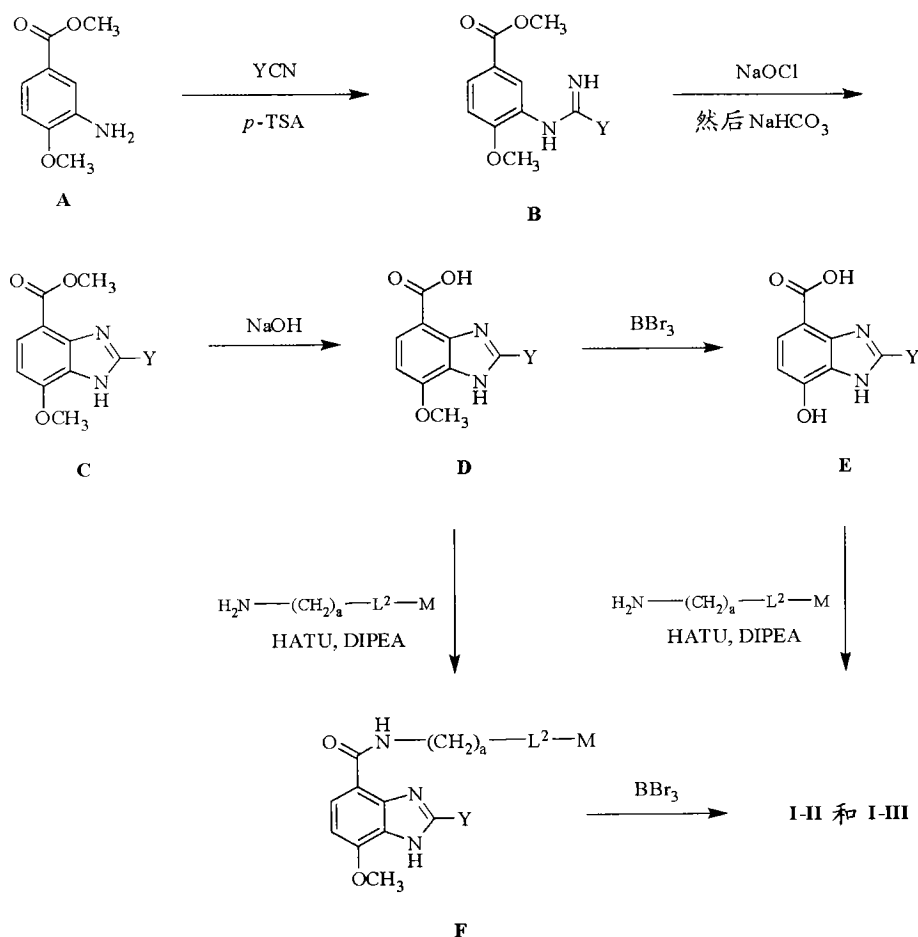
[0216] 本发明的式 (I) 的化合物可为衍生自无机酸或有机酸的药用盐形式，且衍生自无机酸或有机酸的药用盐的代表性实例包括通过加入无机酸或有机酸得到的盐，所述无机酸诸如盐酸、氢溴酸、磷酸或磺酸，所述有机酸诸如乙酸、三氟乙酸、枸橼酸、甲酸、马来酸、草酸、琥珀酸、苯甲酸、酒石酸、富马酸、扁桃酸、抗坏血酸或苹果酸、甲磺酸或对甲苯磺酸，所述盐不限制式 (I) 的化合物的范围。所述酸可通过常规方法制备，且本身不是可药用的其它酸包括草酸可在制备碱中使用。

[0217] 可替换地，本发明的式 (I) 的化合物也可衍生自无机碱或有机碱的药用盐的形式，其包括通过加入无机碱或有机碱得到的盐。例如，碱金属氢氧化物包括氢氧化钠或氢氧化钾，或碱土金属氢氧化物包括氢氧化钙、氢氧化镁、氢氧化铝或氢氧化铵，所述氢氧化物可用于制备化合物的无机盐。此外，也可使用有机碱（包括三乙胺或二异丙基乙胺）制备化合物的有机盐。

[0218] 优选的本发明的式 (I-II) 和 (I-III) 的化合物可如在方案 (I) 中制备。

[0219] 方案 (I)

[0220]



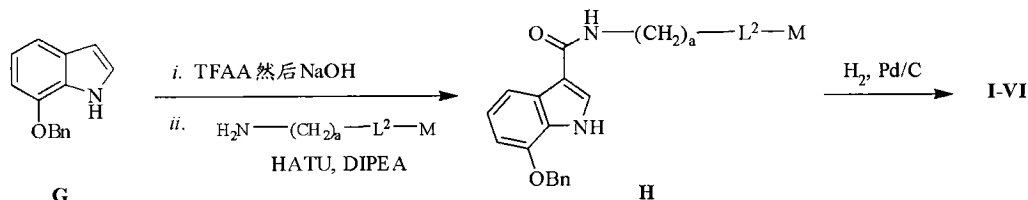
[0221] 其中, *p*-TSA 为对甲苯磺酸, HATU 为 2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐, DIPEA 为 *N,N*-二异丙基乙胺且 Y (除了当 Y 为氢时)、a、L² 和 M 具有如前定义的相同含义。

[0222] 将苯胺 A 与腈在对甲苯磺酸的存在下反应得到脒 B。将脒 B 用次氯酸钠氯化并使用碳酸氢钠环化形成苯并咪唑 C。将中间体 C 用氢氧化钠皂化得到甲氧基酸 D。将化合物 D 用三溴化硼处理得到羟基酸 E。将羟基酸 E 与各种胺使用 HATU 反应得到式 I-II 的化合物。也将化合物 D 与各种胺在 HATU 的存在下反应得到酰胺 F。将酰胺 F 用三溴化硼处理得到式 (I-III) 的化合物。

[0223] 优选的本发明的式 (I-IV) 的化合物可如在方案 (II) 中显示制备。

[0224] 方案 (II)

[0225]

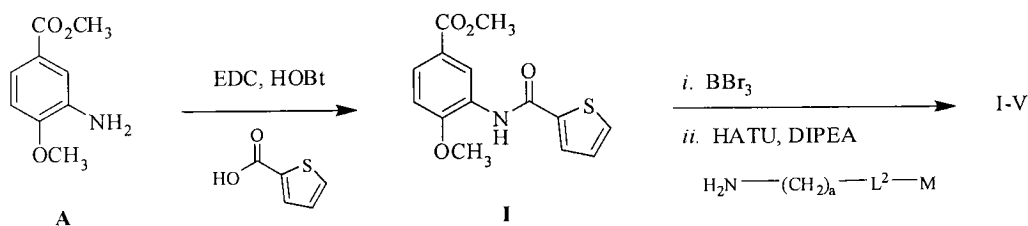


[0226] 将化合物 G 与 TFAA (三氟乙酸酐) 反应, 接着用碱水解得到中间体羧酸, 将其使用 HATU 偶联得到化合物 H。将化合物 H 氢化得到式 (I-VI) 的化合物。

[0227] 优选的本发明的式 (I-V) 的混合物可如在方案 (III) 中显示制备。

[0228] 方案 (III)

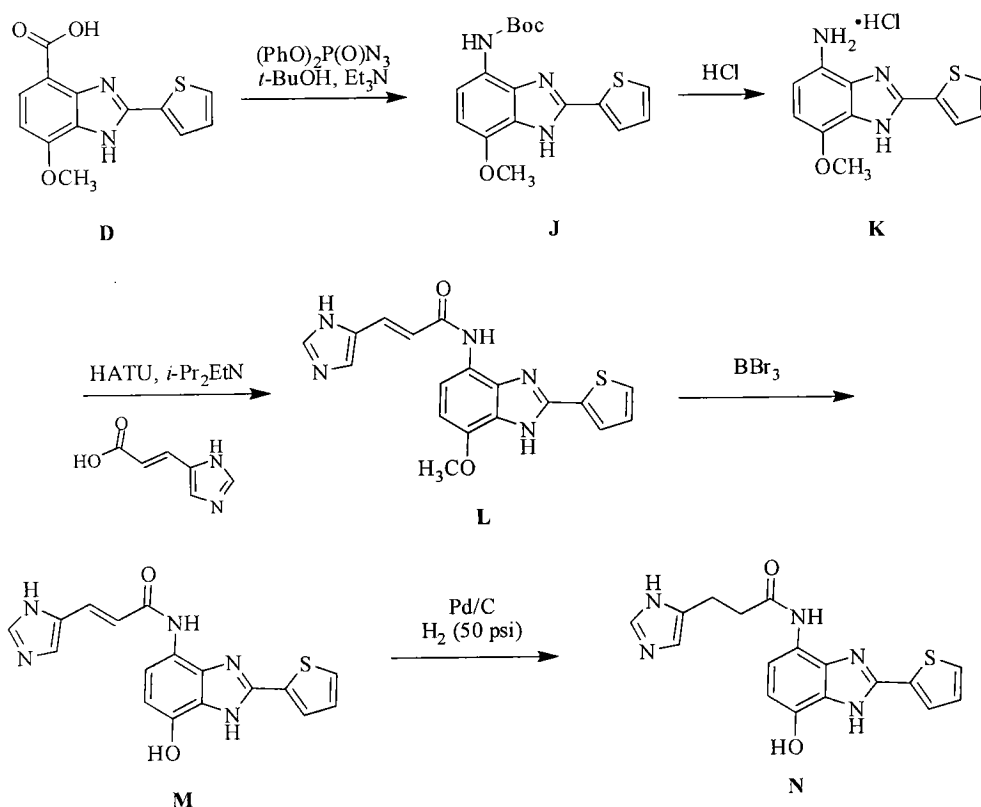
[0229]



[0230] 将苯胺 A 与羧酸衍生物偶联得到相应的酰胺 I。将酯和醚用三溴化硼断裂并将所得的酸与胺衍生物偶联得到式 (I-V) 的化合物。

[0231] 方案 (IV)

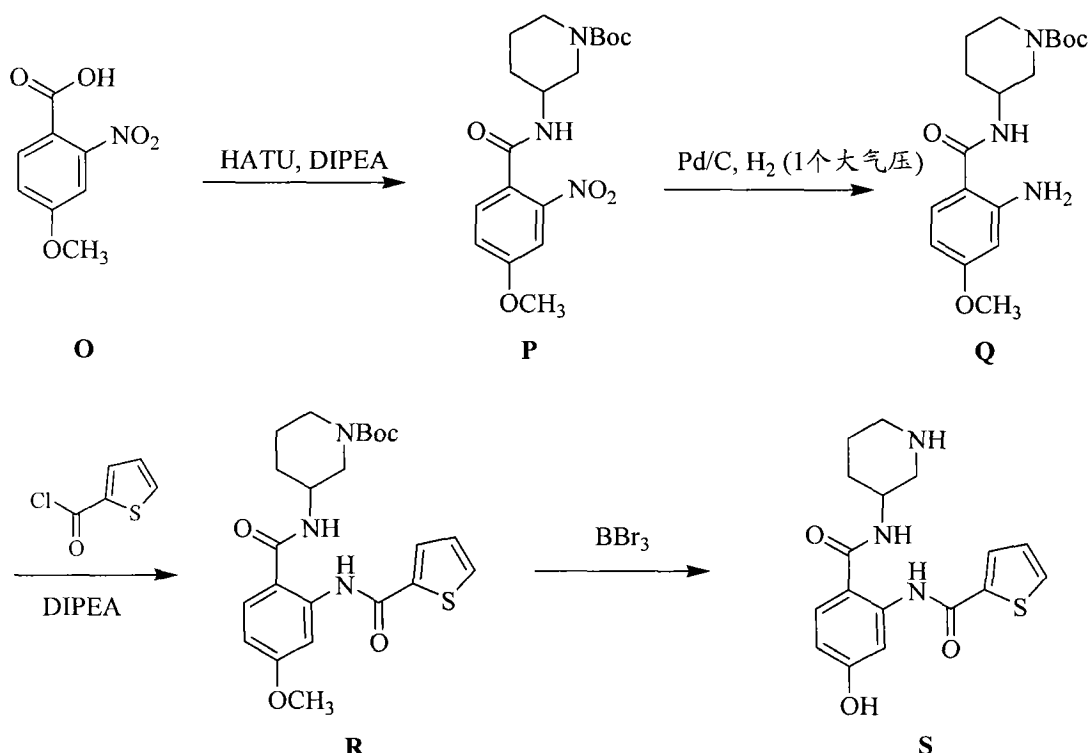
[0232]



[0233] 将酸 D 用二苯基磷酰基叠氮化物、三乙胺和叔丁醇处理得到中间体 J。将 boc-基团通过用氯化氢处理除去得到胺 K。将胺 K 用所需酸在 HATU 的存在下处理得到酰胺 L。将化合物 L 与三溴化硼反应得到苯酚 M。将化合物 M 用氢在钯的存在下处理得到化合物 N(方案 IV)。

[0234] 方案 V

[0235]



[0236] 将酸 O 与所需胺偶联得到酰胺 P。将化合物 P 在标准氢化条件下还原得到苯胺 Q。将苯胺与所需酰氯反应得到中间体 R。使用三溴化硼进行最后的脱保护得到化合物 S。

[0237] 本发明式 (I) 的化合物的盐、水合物、溶剂化物和异构体可使用任意的已知方法制备。因此本发明的式 (I) 的化合物、盐、水合物、溶剂化物或异构体可用于治疗 GSK3 β 相关的疾病诸如阿尔茨海默病、躁狂症、抑郁、偏头痛和 2 型糖尿病，其通过抑制 GSK3 β 活性进行，本发明化合物具有通常为在 0.0001 至 100 的范围的 IC₅₀ 值 (μ M)，例如 0.001 至 50，优选为 0.001 至 10，更优选为 0.001 至 5。

[0238] 因此，本发明包括药物组合物，其包含作为活性成分的治疗有效量的式 (I) 的化合物、其盐、水合物、溶剂化物或异构体以及药用载体；因此，本发明的药物组合物表现有对 GSK β 相关的疾病的较强的预防和/或治疗作用。

[0239] 药物制剂可根据任意常规方法制备。在制备制剂中，优选地将活性成分与载体混合或用载体稀释，或包封在载体、囊剂或其它容器中。当载体用作稀释剂时，其可为固体、半固体或液体物质，其作为活性成分的媒介物、赋形剂或介质。因此，制剂可为片剂、丸剂、粉剂、囊剂、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液剂、糖浆剂、气雾剂、软明胶胶囊和硬明胶胶囊、无菌注射用溶液剂、无菌包装粉剂等的形式。

[0240] 适当的载体、赋形剂和稀释剂的实例为乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、硅酸钙、纤维素、甲基纤维素、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、水和矿物油。制剂可额外地包括填充剂、抗乳化剂、防腐剂等。可配制本发明的组合物以在通过使用本领域已知的任意方法将它们给予哺乳动物之后提供活性成分的快速、持久或延缓释放。

[0241] 本发明的药物组合物可经各种途径包括口服、经皮、皮下、静脉内和肌内给药。

[0242] 给药的剂量和方法根据患者的体重和年龄和给药方法进行改变；然而，本领域的技术人员可常规地选择适当的给药方法。如果化合物可被 DNA 编码，则 DNA 可插入至载体以用于基因治疗且将该载体给予患者以进行治疗。给药的剂量和方法根据患者的体重、年

龄和症状进行改变;然而,本领域的技术人员可适当地对其进行选择。

[0243] 例如,尽管调节其活性的本发明化合物的剂量取决于症状,当口服给药至正常成人(体重 60kg)时,剂量通常为每日约 0.1mg 至约 100mg,优选地每日约 1.0mg 至约 50mg,且更优选地每日约 1.0mg 至约 20mg。

[0244] 当以注射形式对正常成人(体重 60kg)肠胃外给予化合物时,虽然根据患者、靶器官、症状和给药方法存在一些差异,但是可方便地静脉内注射每日约 0.01mg 至约 30mg 的剂量,优选地每日约 0.1 至约 20mg,且更优选地每日约 0.1 至约 10mg。在其它动物的情况下,适当的剂量可通过按 60kg 体重转换来进行常规计算。

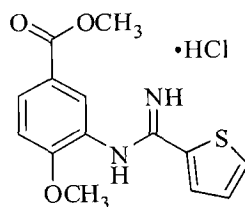
[0245] 实施例

[0246] 下述实施例意在进一步示例说明本发明而不限制其范围。

[0247] 实施例 1

[0248] 步骤 1 :4- 甲氧基 -3-(噻吩 -2- 甲脒基) 苯甲酸甲酯盐酸盐的合成

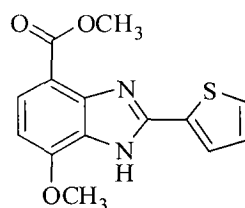
[0249]



[0250] 将对甲苯磺酸一水合物 (42g, 110mmol) 在 120 度加热并且一旦固体完全熔化,将其置于高真空且保持 1 小时以除去水。将真空释放,加入苯胺 (20g, 55mmol) 和噻吩 -2- 腈 (24g, 110mmol), 并将反应混合物在 160 度加热 4 小时。将反应混合物冷却至室温,接着加入饱和 NaHCO_3 水溶液 (250mL) 和乙酸乙酯 (250mL)。分离各层,将水层用乙酸乙酯 (100mL) 萃取,并将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,滤过并浓缩。将粗残留物经柱色谱法纯化得到 16g 粗的脒中间体。将粗的中间体在乙酸乙酯 (350mL) 中溶解并加入 HCl (2.0M 在乙醚中, 55mL, 110mmol)。将所得的沉淀物滤过得到预期产物 (16g, 42% 的收率), 其为灰白色固体: ESI MS m/z 291 $[\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$ 。

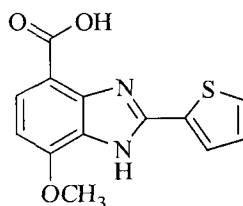
[0251] 步骤 2 :7- 甲氧基 -2-(噻吩 -2- 基)-1H- 苯并 [d] 咪唑 -4- 羧酸甲酯的合成

[0252]



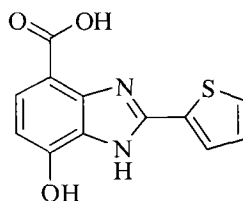
[0253] 向由步骤 1 得到的产物 (16g, 49mmol) 在甲醇 (100mL) 中的溶液中加入 5% NaOCl 水溶液 (75mL, 55mmol) 并将反应混合物在室温搅拌 2 小时。接着,加入饱和 NaHCO_3 水溶液 (150mL) 和甲醇 (150mL) 并将所得的反应混合物在 60 度加热 2 天。将反应混合物冷却至室温并浓缩以除去甲醇。将反应混合物使用 6N HCl 酸化至 pH 4 并将所得的沉淀物滤过且干燥得到预期产物 (8g, 57% 的收率), 其为棕色固体: ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.5Hz, 1H), 4.16 (m, 3H), 3.98 (m, 3H); ESI MS m/z 289 $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}+\text{H}]^+$ 。

[0254] 步骤3:7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸的合成
[0255]



[0256] 向由步骤2得到的产物(4.2g,14mmol)在乙醇(30mL)和水(15mL)中的溶液中加入6N NaOH(55mL)并将反应混合物在90度加热2小时。将反应混合物冷却并浓缩至干燥。将粗残留物在水(30mL)中溶解并使用6N HCl酸化至pH 4。将所得的沉淀物滤过并干燥得到预期产物(2.2g,58%的收率),其为棕色固体:¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.25(d, J = 3.0Hz, 1H), 7.77(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.73-7.68(m, 1H), 7.22-7.18(m, 1H), 6.82(d, J = 8.5Hz, 1H), 3.97(m, 3H); ESI MS m/z 275[C₁₃H₁₀N₂O₃S+H]⁺。

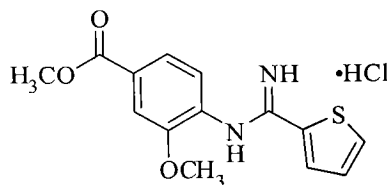
[0257] 步骤4:7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸的合成
[0258]



[0259] 向由步骤3得到的产物(2.5g,9.1mmol)在二氯乙烷(100mL)中的溶液中加入BBr₃(23g,91mmol)并将反应混合物在90度加热2天。将反应混合物冷却并倒入至冰上。将所得的固体滤过得到预期产物(0.45g,19%的收率),其为棕色固体。将滤液使用6N HCl酸化至pH 4并将所得的沉淀物滤过得到第二批预期产物(实施例1,1.6g,88%的收率),其为棕色固体:¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 7.93-7.90(m, 1H), 7.75(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.62-7.58(m, 1H), 7.19-7.14(m, 1H), 6.65(d, J = 8.1Hz, 1H); ESI MS m/z 261[C₁₂H₈N₂O₃S+H]⁺。

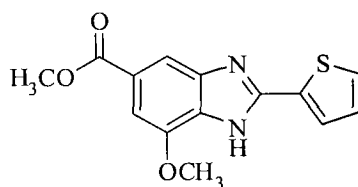
[0260] 实施例2

[0261] 步骤1:3-甲氧基-4-(噻吩-2-甲脒基)苯甲酸甲酯盐酸盐的合成
[0262]



[0263] 按照在实施例1步骤1中阐述的方法,使4-氨基-3-甲氧基苯甲酸甲酯(5.0g,27mmol)与噻吩-2-腈(4.4g,41mmol)反应得到预期产物(4.5g,50%的收率),其为棕色固体:ESI MS m/z 291[C₁₄H₁₄N₂O₃S+H]⁺。

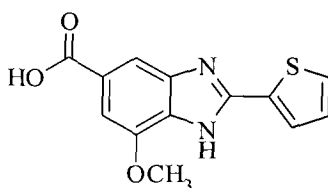
[0264] 步骤2:7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲酯的合成
[0265]



[0266] 按照在实施例 1 步骤 2 中阐述的方法,使 3-甲氧基-4-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲酯盐酸盐(4.5g,13mmol)与 NaOCl 反应,接着与饱和 NaHCO₃ 水溶液反应得到预期产物(3.1g,78%的收率),其为棕色固体:¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 13.50(s,1H),13.27(s,互变异构体),8.05-7.72(m,3H),7.36-7.22(m,2H),4.02(s,3H),3.94(s,3H);ESI MS m/z 289[C₁₄H₁₂N₂O₃S+H]⁺。

[0267] 步骤 3:7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸的合成

[0268]

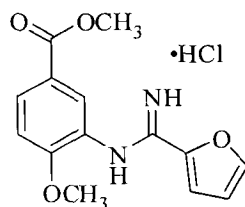


[0269] 按照在实施例 1 步骤 3 中阐述的方法,使 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲酯(1.5g,5.4mmol)与氢氧化钠反应得到预期产物(定量),其为棕色固体:¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.05(s, J = 3.0Hz, 1H),7.83(d, J = 4.8Hz, 1H),7.80(s, 1H),7.35(s, 1H),7.29-7.26(m, 1H),4.01(s, 3H);ESI MS m/z 275[C₁₃H₁₀N₂O₃S+H]⁺。

[0270] 实施例 3

[0271] 步骤 1:3-(呋喃-2-基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯盐酸盐的合成

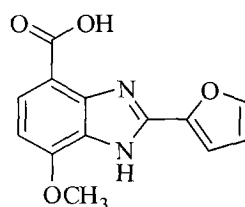
[0272]



[0273] 按照在实施例 1 步骤 1 中阐述的方法,使 3-氨基-4-甲氧基苯甲酸甲酯(10g,55.2mmol)与呋喃-2-基腈(8.0g,86mmol)反应得到预期产物(8.5g,49%的收率),其为灰白色固体:ESI MS m/z 275[C₁₄H₁₄N₃O₄+H]⁺。

[0274] 步骤 2:2-(呋喃-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸的合成

[0275]

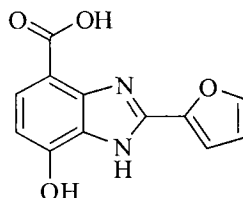


[0276] 向 3-(呋喃-2-基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯盐酸盐(8.5g,27mmol)在甲醇(60mL)中的溶液中加入 5% NaOCl 水溶液(60mL,41mmol)并将反应混合物在室温搅拌 2 小时。接着,加入饱和 NaHCO₃ 水溶液(70mL)和甲醇(60mL)并将所得的反应混合物在 90 度

加热 16 小时。然后,加入 6N NaOH(50mL, 300mmol) 并将反应混合物在 90 度加热额外的 3 小时。将反应混合物冷却至室温并浓缩以除去甲醇。将反应混合物使用 6N HCl 酸化至 pH 5 并将所得的沉淀物滤过并干燥得到预期产物 (4.0g, 57% 的收率), 其为棕色固体 :ESI MS m/z 261 $[C_{13}H_{10}N_2O_4+H]^+$ 。

[0277] 步骤 3 :2-(呋喃-2-基)-7-羟基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸的合成

[0278]

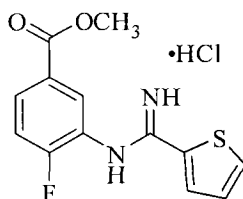


[0279] 按照在实施例 1 步骤 4 中阐述的方法,使 2-(呋喃-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (2.0g, 7.7mmol) 与三溴化硼 (15g, 60mmol) 反应得到预期产物 (1.2g, 63% 的收率), 其为棕色固体 :ESI MS m/z 245 $[C_{12}H_8N_2O_4+H]^+$ 。

[0280] 实施例 4

[0281] 步骤 1 :4-氟-3-(噻吩-2-甲脒基)苯甲酸甲酯盐酸盐的合成

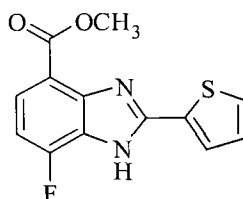
[0282]



[0283] 按照在实施例 1 步骤 1 中阐述的方法,使 3-氨基-4-氟苯甲酸甲酯 (5g, 29.6mmol) 与噻吩-2-腈 (6.5g, 59.2mmol) 反应得到预期产物 (1.8g), 其为浅棕色固体 :ESI MS m/z 279 $[C_{13}H_{11}FN_2O_2S+H]^+$ 。

[0284] 步骤 2 :7-氟-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯的合成

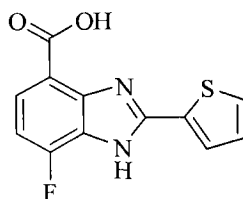
[0285]



[0286] 按照在实施例 1 步骤 2 中阐述的方法,使 4-氟-3-(噻吩-2-甲脒基)苯甲酸甲酯盐酸盐 (1.7g, 6.0mmol) 与 5% NaOCl 水溶液和饱和 $NaHCO_3$ 水溶液反应得到预期产物 (0.21g, 3% 的收率), 其为黄色固体 :ESI MS m/z 277 $[C_{13}H_9FN_2O_2S+H]^+$ 。

[0287] 步骤 3 :7-氟-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸的合成

[0288]

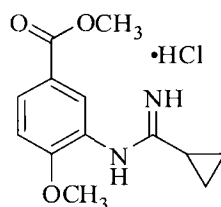


[0289] 按照在实施例 1 步骤 4 中阐述的方法,使 7-氟-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(0.2g,0.7mmol)与 3N NaOH(10mL)反应得到预期产物(0.1g粗品),其为灰白色固体;ESI MS m/z 263 $[C_{12}H_7FN_2O_2S+H]^+$ 。

[0290] 实施例 5

[0291] 步骤 1:3-(环丙烷甲脒基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯盐酸盐的合成

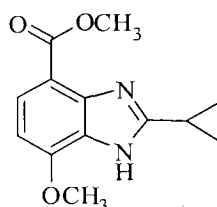
[0292]



[0293] 按照在实施例 1 步骤 1 中阐述的方法,使 3-氨基-4-甲氧基苯甲酸甲酯(10g,55mmol)与环丙烷甲脒(7.4g,110mmol)反应得到预期产物(16g粗品),其为黑色固体;ESI MS m/z 249 $[C_{13}H_{16}N_2O_3+H]^+$ 。

[0294] 步骤 2:2-环丙基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯的合成

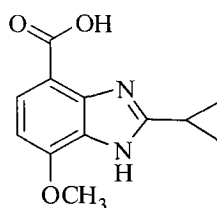
[0295]



[0296] 按照在实施例 1 步骤 2 中阐述的方法,使 3-(环丙烷甲脒基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯盐酸盐(15g,50mmol)与 NaOCl 水溶液反应,接着与饱和 $NaHCO_3$ 水溶液反应得到预期产物(12g粗品),其为棕色固体;ESI MS m/z 247 $[C_{13}H_{14}N_2O_3+H]^+$ 。

[0297] 步骤 3:2-环丙基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸的合成

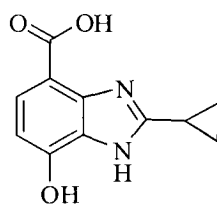
[0298]



[0299] 按照在实施例 1 步骤 3 中阐述的方法,使 2-环丙基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(2.0g,8.0mmol)与氢氧化钠反应得到预期产物(1.7g粗品),其为黑色固体;ESI MS m/z 233 $[C_{12}H_{12}N_2O_3+H]^+$ 。

[0300] 步骤 4:2-环丙基-7-羟基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸的合成

[0301]



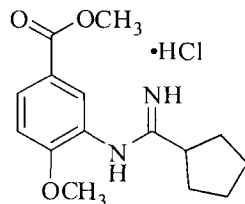
[0302] 按照在实施例 1 步骤 4 中阐述的方法,使 2-环丙基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪

唑-4-羧酸 (1.5g, 6.1mmol) 与三溴化硼反应得到预期产物 (1.2g 粗品), 其为黑色固体: ESI MS m/z 219 $[C_{11}H_{10}N_2O_3+H]^+$ 。

[0303] 实施例 6

[0304] 步骤 1: 3-(环戊烷甲脒基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯盐酸盐的合成

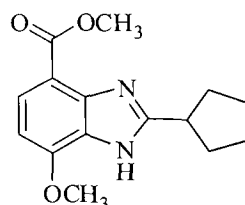
[0305]



[0306] 按照在实施例 1 步骤 1 中阐述的方法, 使 3-氨基-4-甲氧基苯甲酸甲酯 (5.0g, 27mmol) 与环戊烷甲脒 (5.2g, 55mmol) 反应得到预期产物 (7.7g 粗品), 其为棕色固体: ESI MS m/z 277 $[C_{15}H_{20}N_2O_3+H]^+$ 。

[0307] 步骤 2: 2-环戊基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯的合成

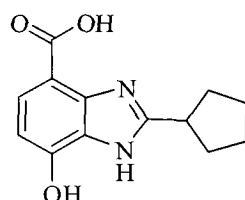
[0308]



[0309] 按照在实施例 1 步骤 2 中阐述的方法, 使 3-(环戊烷甲脒基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯盐酸盐 (5.6g, 18mmol) 与 NaOCl 水溶液反应, 接着与饱和 $NaHCO_3$ 水溶液反应得到预期产物 (4.9g 粗品), 其为黑色固体: ESI MS m/z 275 $[C_{15}H_{16}N_2O_3+H]^+$ 。

[0310] 步骤 3: 2-环戊基-7-羟基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸的合成

[0311]

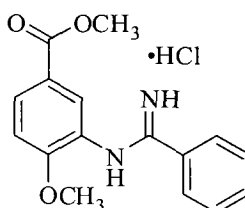


[0312] 按照在实施例 1 步骤 4 中阐述的方法, 使 2-环戊基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯 (1.1g, 4.0mmol) 与三溴化硼反应得到预期产物 (0.92g 粗品), 其为黑色固体: ESI MS m/z 247 $[C_{13}H_{14}N_2O_3+H]^+$ 。

[0313] 实施例 7

[0314] 步骤 1: 3-苯甲脒基-4-甲氧基苯甲酸甲酯盐酸盐的合成

[0315]

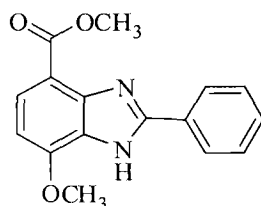


[0316] 按照在实施例 1 步骤 1 中阐述的方法, 使 3-氨基-4-甲氧基苯甲酸甲酯 (5.0g,

27mmol) 与苄腈 (5.7g, 55mmol) 反应得到预期产物 (7.8g 粗品), 其为黑色固体: ESI MS m/z 285 $[C_{16}H_{16}N_2O_3+H]^+$ 。

[0317] 步骤 2: 7-甲氧基-2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯的合成

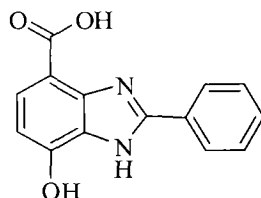
[0318]



[0319] 按照在实施例 1 步骤 2 中阐述的方法, 使 3-苯甲脒基-4-甲氧基苯甲酸甲酯盐酸盐 (2.0g, 8.0mmol) 与 NaOCl 水溶液反应, 接着与饱和 $NaHCO_3$ 水溶液反应得到预期产物 (1.7g 粗品), 其为灰白色固体: ESI MS m/z 283 $[C_{16}H_{14}N_2O_3+H]^+$ 。

[0320] 步骤 3: 7-羟基-2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸的合成

[0321]



[0322] 按照在实施例 1 步骤 4 中阐述的方法, 使 7-甲氧基-2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯 (4.0g, 12mmol) 与三溴化硼反应得到预期产物 (2.1g 粗品), 其为黑色固体: ESI MS m/z 255 $[C_{14}H_{10}N_2O_3+H]^+$ 。

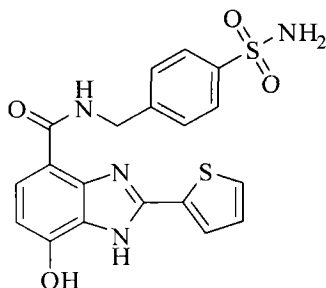
[0323] 一般操作 A- 如在方案 (1) 中所述的式 I-II 的化合物的合成:

[0324] 向酸 (1.0 当量) 在 DMF (5-10mL) 中的溶液中加入 HATU (1.2-1.5 当量)、DIPEA (3.0-5.0 当量) 和胺 (1.5-2.0 当量) 并将反应混合物在室温搅拌 16 小时或在 50-70 度加热 16 小时。将反应混合物用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (20mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3x20mL) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 并经制备性 HPLC 纯化 (C18 硅胶, 10-90% 乙腈 / 含 0.05% TFA 的水)。得到预期产物, 其为三氟乙酸盐, 将其经离子交换柱洗脱 (使用甲醇和 7N 甲醇在氨中的溶液) 得到预期产物。在一些实例中, 将预期产物用 TFA (1-2mL) 处理 1 小时, 浓缩并经制备性 HPLC 纯化 (C18 硅胶, 10-90% 乙腈 / 含 0.05% TFA 的水)。得到预期产物, 其为三氟乙酸盐, 将其经离子交换柱洗脱 (使用甲醇和 7N 甲醇在氨中的溶液) 得到预期产物。

[0325] 实施例 8

[0326] 7-羟基-N-(4-氨磺酰基苄基)-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

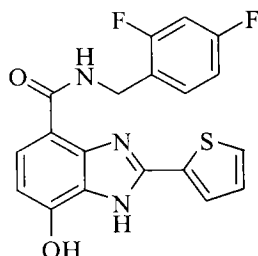
[0327]



[0328] 按照一般操作 A, 使 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (125mg, 0.36mmol) 与 4-(氨基甲基)苯磺酰胺 (0.13g, 0.72mmol) 反应得到预期产物 (30mg, 19% 的收率), 其为浅黄色固体: ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7.94-7.79 (m, 4H), 7.67-7.59 (m, 3H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.71 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 4.82 (s, 2H); ESI MS m/z 429 $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2+\text{H}]^+$; HPLC 98.4% (AUC), $t_R = 11.94$ 分钟。

[0329] 实施例 9

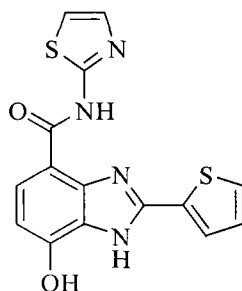
[0330] N-(2,4-二氟苄基)-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
[0331]



[0332] 按照一般操作 A, 使 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (125mg, 0.36mmol) 与 (2,4-二氟苄基)甲胺 (0.10g, 0.72mmol) 反应得到预期产物 (33mg, 24% 的收率), 其为灰白色固体: ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7.85-7.78 (m, 2H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.75 (s, 2H); ESI MS m/z 368 $[\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$; HPLC 96.2% (AUC), $t_R = 14.47$ 分钟。

[0333] 实施例 10

[0334] 7-羟基-N-(噻唑-2-基)-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
[0335]

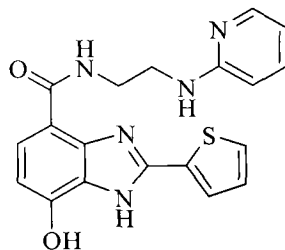


[0336] 按照一般操作 A, 使 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (146mg, 0.43mmol) 与噻唑-2-胺 (0.072g, 0.72mmol) 反应得到预期产物 (15mg, 10% 的收率), 其为浅棕色固体: ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.02-8.00 (m, 1H), 7.93 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.53 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 6.79 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H); ESI MS m/z 343 $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2+\text{H}]^+$; HPLC > 99% (AUC), $t_R = 14.10$ 分钟。

[0337] 实施例 11

[0338] 7-羟基-N-[2-(吡啶-2-基氨基)乙基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0339]

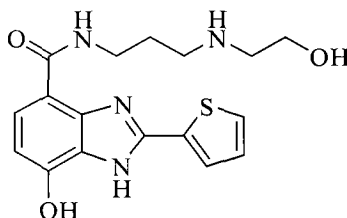


[0340] 按照一般操作 A, 使 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (0.24g, 0.91mmol) 与 N¹-(吡啶-2-基)乙-1,2-二胺 (0.098g, 0.72mmol) 反应得到预期产物 (114mg, 33% 的收率), 其为白色固体: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.00-7.96 (m, 2H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 3.0, 1.5Hz, 1H), 7.21 (t, J = 4.0Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.48 (t, J = 1.0Hz, 1H), 3.62 (t, J = 6.5Hz, 2H), 3.48 (t, J = 6.5Hz, 2H); ESI MS m/z 380 [C₁₉H₁₇N₅O₂S+H]⁺; HPLC > 99% (AUC), t_R = 11.12 分钟。

[0341] 实施例 12

[0342] 7-羟基-N-[3-(2-羟基乙基氨基)丙基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0343]

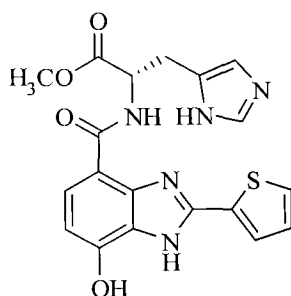


[0344] 按照一般操作 A, 使 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (0.15g, 0.58mmol) 与 2-(3-氨基丙基氨基)乙醇 (0.084g, 0.72mmol) 反应得到预期产物 (31mg, 15% 的收率), 其为黄棕色固体: ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) 7.86 (dd, J = 3.5, 1.0Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 5.0, 1.0Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.5Hz, 1H), 3.73 (t, J = 5.0Hz, 2H), 3.64 (t, J = 6.5Hz, 2H), 2.99 (t, J = 7.0Hz, 2H), 2.94 (t, J = 5.5Hz, 2H), 2.02-1.99 (m, 2H); ESI MS m/z 361 [C₁₇H₂₀N₄O₃S+H]⁺。

[0345] 实施例 13

[0346] (S)-2-[7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺基]-3-(1H-咪唑-5-基)丙酸甲酯

[0347]

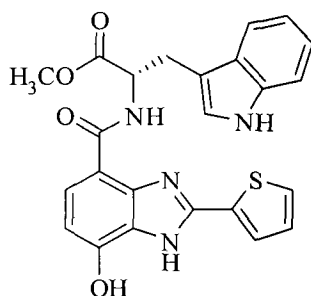


[0348] 按照一般操作 A, 使 7- 甲氧基 -2-(噻吩 -2- 基)-1H- 苯并 [d] 咪唑 -4- 羧酸 (150mg, 0.57mmol) 与 (S)-2- 氨基 -3-(1H- 咪唑 -5- 基) 丙酸甲酯 (0.12g, 0.72mmol) 反应得到预期产物 (66mg, 23% 的收率), 其为浅黄色固体: ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.85(d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.74(d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.62(d, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H) 7.58(s, 1H) 7.19(t, $J = 4.9\text{Hz}$, 1H), 7.03(s, 1H), 6.69(d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H) 5.01-4.99(m, 1H), 3.77(s, 3H); ESI MS m/z 412 $[\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}+\text{H}]^+$; HPLC 96.3% (AUC), $t_R = 7.94$ 分钟。

[0349] 实施例 14

[0350] (S)-2-[7- 羟基 -2-(噻吩 -2- 基)-1H- 苯并 [d] 咪唑 -4- 甲酰胺基]-3-(1H- 吡啶 -3- 基) 丙酸甲酯

[0351]

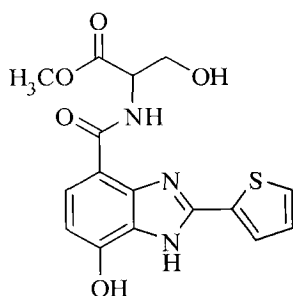


[0352] 按照一般操作 A, 使 7- 甲氧基 -2-(噻吩 -2- 基)-1H- 苯并 [d] 咪唑 -4- 羧酸 (150mg, 0.57mmol) 与 (S)-2- 氨基 -3-(1H- 吡啶 -3- 基) 丙酸甲酯 (0.16g, 0.72mmol) 反应得到预期产物 (65mg, 13% 的收率), 其为浅黄色固体: ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.77-7.58(m, 2H), 7.58-7.56(m, 2H), 7.28(d, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 7.16(t, $J = 4.9\text{Hz}$, 1H), 7.04(t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 6.94(t, $J = 15.1\text{Hz}$, 1H), 6.68(d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 5.04(t, $J = 6.3\text{Hz}$, 1H), 3.69(s, 3H) 3.45(d, $J = 6.25\text{Hz}$, 2H); ESIMS m/z 461 $[\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}+\text{H}]^+$; HPLC 98.7% (AUC), $t_R = 13.03$ 分钟。

[0353] 实施例 15

[0354] 3- 羟基 -2-[7- 羟基 -2-(噻吩 -2- 基)-1H- 苯并 [d] 咪唑 -4- 甲酰胺基] 丙酸甲酯

[0355]

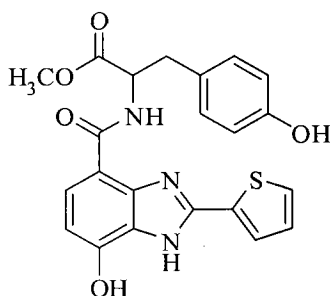


[0356] 按照一般操作 A, 使 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (150mg, 0.57mmol) 与 2-氨基-3-羟基丙酸甲酯 (0.084g, 0.72mmol) 反应得到预期产物 (20mg, 10% 的收率), 其为浅黄色固体: ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.94 (d, $J = 3.2\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 4.11-4.05 (m, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.82 (s, 3H); ESI MS m/z 362 $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}+\text{H}]^+$; HPLC 95.0% (AUC), $t_R = 11.36$ 分钟。

[0357] 实施例 16

[0358] 2-[7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺基]-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯

[0359]

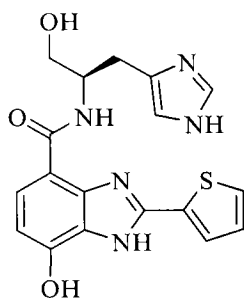


[0360] 按照一般操作 A, 使 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (150mg, 0.57mmol) 与 2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯 (0.14g, 0.72mmol) 反应得到预期产物 (15mg, 6% 的收率), 其为浅黄色固体: ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.45 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 9.85 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.27 (t, $J = 4.9\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 6.72 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 6.67 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 4.71-4.68 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.16-3.10 (m, 1H), 3.01-2.96 (m, 1H); ESI MS m/z 362 $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}+\text{H}]^+$; HPLC 95.0% (AUC), $t_R = 11.36$ 分钟。

[0361] 实施例 17

[0362] (R)-7-羟基-N-[1-羟基-3-(1H-咪唑-4-基)丙-2-基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0363]

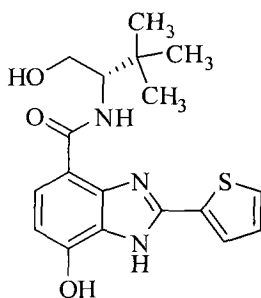


[0364] 按照一般操作 A, 使 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (150mg, 0.57mmol) 与 (R)-2-氨基-3-(1H-咪唑-4-基)丙-1-醇 (0.10g, 0.72mmol) 反应得到预期产物 (41mg, 18% 的收率), 其为浅黄色固体: ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.86 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.44-4.41 (m, 1H), 3.75 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 2H), 3.16-3.09 (m, 1H), 3.04-3.00 (m, 1H); ESI MS m/z 383 [$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}+\text{H}$] $^+$.

[0365] 实施例 18

[0366] (S)-7-羟基-N-(1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0367]

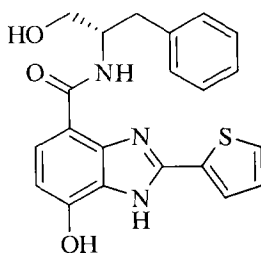


[0368] 按照一般操作 A, 使 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (150mg, 0.57mmol) 与 (S)-2-氨基-3,3-二甲基丁-1-醇 (0.084g, 0.72mmol) 反应得到预期产物 (24mg, 12% 的收率), 其为浅黄色固体: ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.86 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.19 (t, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 6.71 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 4.08-4.06 (m, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.73-3.69 (m, 1H), 1.14 (s, 9H); ESI MS m/z 362 [$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}+\text{H}$] $^+$; HPLC $> 99\%$ (AUC), $t_R = 13.85$ 分钟。

[0369] 实施例 19

[0370] (S)-7-羟基-N-(1-羟基-3-苯基丙-2-基)-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0371]



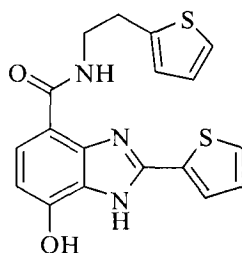
[0372] 按照一般操作 A, 使 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸

(200mg, 0.73mmol) 与 (S)-2-氨基-3-苯基丙-1-醇 (0.11g, 0.72mmol) 反应得到预期产物 (55mg, 19% 的收率), 其为浅黄色固体: ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.87 (d, $J = 3.7\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 7.21-7.19 (m, 3H), 7.11 (t, $J = 13.6\text{Hz}$, 1H), 6.67 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 4.40-4.37 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.16-3.12 (m, 1H), 3.01-2.97 (m, 1H); ESI MS m/z 394 [$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC > 99% (AUC), $t_R = 13.67$ 分钟。

[0373] 实施例 20

[0374] 7-羟基-2-(噻吩-2-基)-N-[2-(噻吩-2-基)乙基]-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0375]

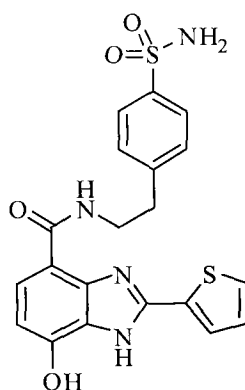


[0376] 按照一般操作 A, 使 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (150mg, 0.577mmol) 与 2-(噻吩-2-基)乙胺 (0.087g, 0.72mmol) 反应得到预期产物 (42mg, 20% 的收率), 其为浅黄色固体: ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.82 (d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.62-7.61 (m, 1H), 7.18 (t, $J = 9.9\text{Hz}$, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (t, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 6.69 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 3.81 (t, $J = 6.7\text{Hz}$, 2H), 3.23 (t, $J = 6.7\text{Hz}$, 2H); ESI MS m/z 370 [$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2 + \text{H}$] $^+$; HPLC > 99% (AUC), $t_R = 12.80$ 分钟。

[0377] 实施例 21

[0378] 7-羟基-N-(4-氨基磺酰基苯乙基)-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0379]

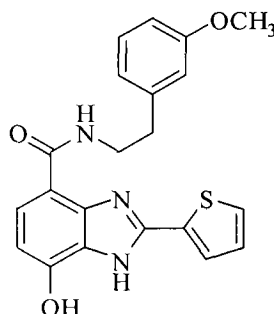


[0380] 按照一般操作 A, 使 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (150mg, 0.577mmol) 与 4-(2-氨基乙基)苯磺酰胺 (0.14g, 0.72mmol) 反应得到预期产物 (18.3mg, 7%), 其为灰白色固体: ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.83-7.81 (m, 3H), 7.76 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 7.18 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 3.85 (t, $J = 11.5\text{Hz}$, 2H), 3.11 (t, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H); ESI MS m/z 443 [$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2 + \text{H}$] $^+$; HPLC > 99% (AUC), $t_R = 12.14$ 分钟。

[0381] 实施例 22

[0382] 7-羟基-N-(3-甲氧基苯乙基)-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0383]

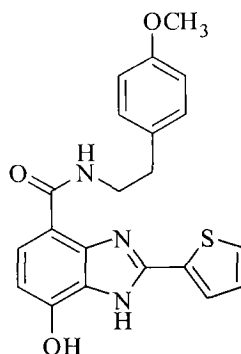


[0384] 按照一般操作 A, 使 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (150mg, 0.58mmol) 与 2-(3-甲氧基苯基)乙胺 (0.11g, 0.72mmol) 反应得到预期产物 (24mg, 11% 的收率), 其为浅黄色固体: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (d, $J = 0.5\text{Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J = 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.77-7.17 (m, 2H), 6.93-6.82 (m, 2H), 6.75-6.70 (m, 1H), 3.73-3.65 (m, 5H), 2.92-2.82 (m, 2H); ESI MS m/z 394 [$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}+\text{H}$] $^+$; HPLC 95.7% (AUC), $t_R = 14.24$ 分钟。

[0385] 实施例 23

[0386] 7-羟基-N-(3-甲氧基苯乙基)-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0387]



[0388] 按照一般操作 A, 使 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (150mg, 0.58mmol) 与 2-(4-甲氧基苯基)乙胺 (0.11g, 0.72mmol) 反应得到预期产物 (30mg, 9% 的收率), 其为浅黄色固体: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) 8.01 (d, $J = 3.5\text{Hz}$, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 5.0$, 1H), 7.26-7.23 (m, 3H), 6.86-6.82 (m, 2H), 6.73-6.70 (m, 2H), 3.71-3.63 (m, 5H), 2.87-2.63 (m, 2H); ESI MS m/z 394 [$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}+\text{H}$] $^+$; HPLC 94.5% (AUC), $t_R = 14.29$ 分钟。

[0389] 一般操作 B- 如在方案 (1) 中所述的酰胺 F 的合成:

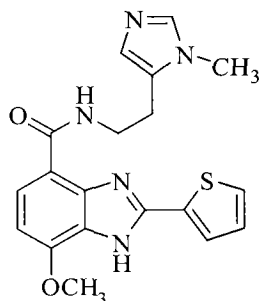
[0390] 向 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (1.0 当量) 在甲苯 (5-15mL) 中的混悬液中加入亚硫酰氯 (4.0 当量)。在室温搅拌 16 小时后, 将反应混合物在 70 度加热 2 小时。将反应混合物冷却, 并浓缩, 并将残留物在 THF (10-20mL) 中混悬, 接着加入吡啶 (2.0 当量) 和相应的胺 (2.0 当量) 并将反应混合物在 70 度加热 16 小时。将反应混合物浓缩并将残留物用水 (20mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3x20mL) 萃取。将合并的有机层用饱和 NaHCO_3 水溶液 (20mL) 洗涤, 浓缩, 并经快速色谱法纯化 (硅胶, 0-15% 甲醇 / 二

氯甲烷)得到酰胺F。在大多数实例中,这些中间体被分离作为粗产物并无需进一步表征或纯化即可继续使用。

[0391] 实施例 24

[0392] 7-甲氧基-N-[2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0393]

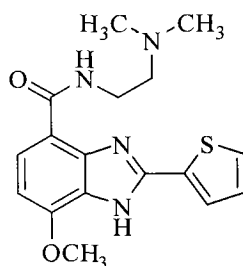


[0394] 按照一般操作 B, 使 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (170mg, 0.62mmol) 与 2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙胺 (0.15g, 1.2mmol) 反应得到预期产物 (170mg), 其为黄色固体:ESI MS m/z 382[C₁₉H₁₉N₅O₂S+H]⁺。

[0395] 实施例 25

[0396] N-[2-(二甲基氨基)乙基]-7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0397]

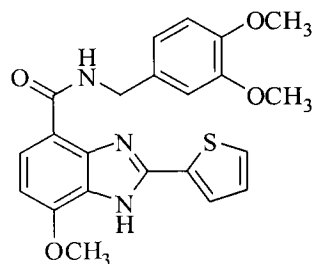


[0398] 按照一般操作 B, 使 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (160mg, 0.58mmol) 与 N¹, N¹-二甲基乙-1,2-二胺 (0.10g, 1.2mmol) 反应得到预期产物 (136mg), 其为棕色玻璃状物:ESI MS m/z 345[C₁₇H₂₀N₄O₂S+H]⁺。

[0399] 实施例 26

[0400] N-(3,4-二甲氧基苄基)-7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0401]



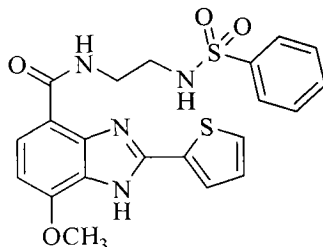
[0402] 按照一般操作 B, 使 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (158mg, 0.58mmol) 与 (3,4-二甲氧基苄基)甲胺 (0.20g, 1.2mmol) 反应得到预期产物

(248mg), 其为棕色固体;ESI MS m/z 424 $[C_{22}H_{21}N_3O_4S+H]^+$ 。

[0403] 实施例 27

[0404] 7-甲氧基-N-[2-(苯基磺酰氨基)乙基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0405]

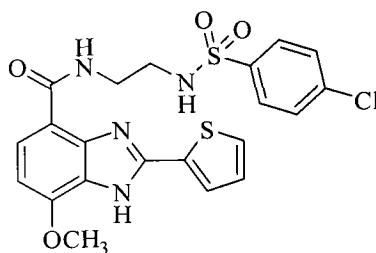


[0406] 按照一般操作 B, 使 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (0.18g, 0.65mmol) 与 N-(2-氨基乙基)苯磺酰胺 (0.26g, 1.3mmol) 反应得到预期产物 (0.15g, 51% 的收率), 其为灰白色固体;ESI MS m/z 457 $[C_{21}H_{20}N_4O_4S_2+H]^+$ 。

[0407] 实施例 28

[0408] N-[2-(4-氯苯基磺酰氨基)乙基]-7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0409]

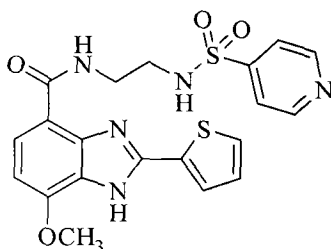


[0410] 按照一般操作 B, 使 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (0.20g, 0.73mmol) 与 N-(2-氨基乙基)-4-氯苯磺酰胺 (0.34g, 1.5mmol) 反应得到预期产物 (0.16g, 45% 的收率), 其为灰白色固体;ESI MS m/z 491 $[C_{21}H_{19}ClN_4O_4S_2+H]^+$ 。

[0411] 实施例 29

[0412] 7-甲氧基-N-[2-(吡啶-4-磺酰氨基)乙基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0413]

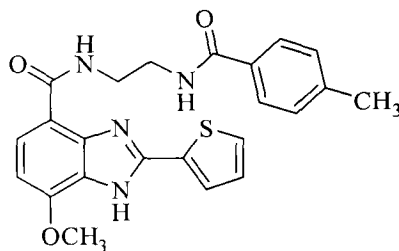


[0414] 按照一般操作 B, 使 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (0.20g, 0.73mmol) 与 N-(2-氨基乙基)吡啶-4-磺酰胺 (0.29g, 1.5mmol) 反应得到预期产物 (0.069g, 21% 的收率), 其为灰白色固体;ESI MS m/z 458 $[C_{20}H_{19}N_5O_4S_2+H]^+$ 。

[0415] 实施例 30

[0416] 7-甲氧基-N-[2-(4-甲基苯甲酰氨基)乙基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0417]

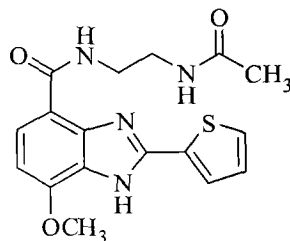


[0418] 按照一般操作 B, 使 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (0.20g, 0.73mmol) 与 N-(2-氨基乙基)-4-甲基苯甲酰胺 (0.27g, 1.5mmol) 反应得到预期产物 (0.24g, 76% 的收率), 其为灰白色固体; ESI MS m/z 435 $[C_{23}H_{22}N_4O_3S+H]^+$ 。

[0419] 实施例 31

[0420] N-(2-乙酰氨基乙基)-7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0421]

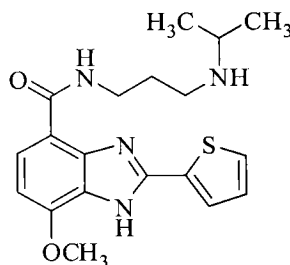


[0422] 按照一般操作 B, 使 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (0.10g, 0.36mmol) 与 N-(2-氨基乙基)乙酰胺 (0.073g, 0.72mmol) 反应得到粗的预期产物, 其为灰白色固体; ESI MS m/z 356 $[C_{17}H_{18}N_4O_3S+H]^+$ 。

[0423] 实施例 32

[0424] N-[3-(异丙基氨基)丙基]-7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0425]

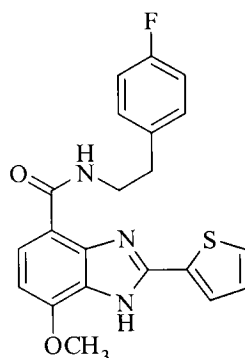


[0426] 按照一般操作 B, 使 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (0.20g, 0.73mmol) 与 N¹-异丙基丙-1,3-二胺 (0.17g, 1.5mmol) 反应得到预期产物, 其为灰白色固体; ESI MS m/z 373 $[C_{19}H_{24}N_4O_2S+H]^+$ 。

[0427] 实施例 33

[0428] N-(4-氟苯乙基)-7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0429]

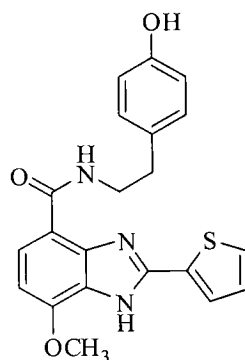


[0430] 按照一般操作 B, 使 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (0.20g, 0.73mmol) 与 2-(4-氟苯基)乙胺 (0.21g, 1.5mmol) 反应得到预期产物 (0.14g), 其为灰白色固体; ESI MS m/z 396 $[C_{21}H_{18}FN_3O_2S+H]^+$ 。

[0431] 实施例 34

[0432] N-(4-羟基苯乙基)-7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0433]



[0434] 按照一般操作 B, 使 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (0.20g, 0.73mmol) 与 4-(2-氨基乙基)苯酚 (0.20g, 1.5mmol) 反应得到预期产物 (0.31g), 其为灰白色固体; ESI MS m/z 393 $[C_{21}H_{19}N_3O_3S+H]^+$ 。

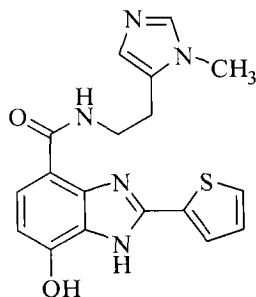
[0435] 一般操作 C- 如在方案 (1) 中所述的式 (I-III) 的化合物的合成:

[0436] 向酰胺 F (1.0 当量) 在二氯乙烷 (10-25mL) 中的混悬液中加入三溴化硼 (6.0-10 当量) 并将反应混合物在 80 度加热 16 小时。将反应混合物倒入至冰上并将所得的混合物浓缩。将粗残留物经离子交换柱洗脱 (使用甲醇和 7N 甲醇在氨中的溶液), 其作为粗纯化。将粗产物进一步经制备性 HPLC 纯化 (C18 硅胶, 10-90% 乙腈 / 含 0.05% TFA 的水)。得到预期产物, 其为三氟乙酸盐, 将其经离子交换柱洗脱 (使用甲醇和 7N 甲醇在氨中的溶液) 得到预期产物。

[0437] 实施例 35

[0438] 7-羟基-N-[2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0439]

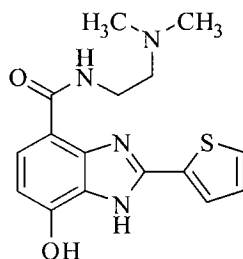


[0440] 按照一般操作 C, 使 7-甲氧基-N-[2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺(170mg)与三溴化硼反应得到预期产物(36mg, 16%的收率), 其为白色固体:¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 13.40(s, 1H), 10.78(s, 1H), 9.55(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.79-7.69(m, 2H), 7.51(s, 1H), 7.26-7.23(m, 1H), 6.96(s, 1H), 6.72(d, J = 8.1Hz, 1H), 3.68-3.66(m, 2H), 3.56(s, 3H), 2.76(t, J = 6.9Hz, 1H); ESI MS m/z 368[C₁₈H₁₇N₅O₂S+H]⁺; HPLC > 99% (AUC), t_R = 10.67 分钟。

[0441] 实施例 36

[0442] N-[2-(二甲基氨基)乙基]-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0443]

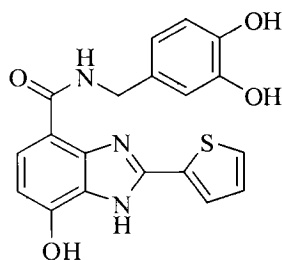


[0444] 按照一般操作 C, 使 N-[2-(二甲基氨基)乙基]-7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺(136mg)与三溴化硼反应得到预期产物(69mg, 35%的收率), 其为浅黄色固体:¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 7.88-7.87(m, 1H), 7.76(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.64-7.62(m, 1H), 7.22-7.19(m, 1H), 6.68(d, J = 8.4Hz, 1H), 3.69(t, J = 6.6Hz, 2H), 2.75(t, J = 6.6Hz, 1H), 2.43(s, 6H); ESIMS m/z 331[C₁₆H₁₈N₄O₂S+H]⁺; HPLC > 99% (AUC), t_R = 8.68 分钟。

[0445] 实施例 37

[0446] N-(3,4-二羟基苄基)-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0447]



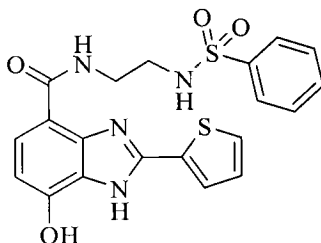
[0448] 按照一般操作 C, 使 N-(3,4-二甲氧基苄基)-7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺(248mg)与三溴化硼反应得到预期产物(18mg, 8%的收率), 其为棕色固体:¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 7.98-7.97(m, 1H), 7.82(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.77(d, J

= 4.5Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.83-6.77 (m, 3H), 4.55 (s, 2H); ESI MS m/z 382 [C₁₉H₁₆N₃O₄S+H]⁺; HPLC 97.0% (AUC), t_R = 11.73 分钟。

[0449] 实施例 38

[0450] 7-羟基-N-[2-(苯基磺酰氨基)乙基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0451]

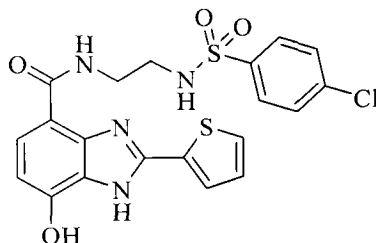


[0452] 按照一般操作 C, 使 7-甲氧基-N-[2-(苯基磺酰氨基)乙基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺 (150mg) 与三溴化硼反应得到预期产物 (36mg, 37% 的收率), 其为灰白色固体: ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.91 (t, J = 3.6Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.5Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.64 (d, J = 4.9Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.1Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 5.0, 3.7Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.3Hz, 1H), 3.60 (t, J = 6.1Hz, 2H), 3.19 (t, J = 5.9Hz, 2H); ESI MS m/z 443 [C₂₀H₁₈N₄O₄S₂+H]⁺; HPLC > 99% (AUC), t_R = 12.63 分钟。

[0453] 实施例 39

[0454] N-[2-(4-氯苯基磺酰氨基)乙基]-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0455]

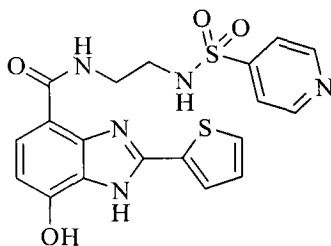


[0456] 按照一般操作 C, 使 N-[2-(4-氯苯基磺酰氨基)乙基]-7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺 (160mg) 与三溴化硼反应得到预期产物 (17mg, 18% 的收率), 其为灰白色固体: ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.90 (d, J = 0.9Hz, 1H), 7.74-7.69 (m, 3H), 7.64 (d, J = 4.8Hz, 1H), 7.22 (t, J = 3.9Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.4Hz, 1H), 3.59-3.57 (m, 2H), 3.26-3.24 (m, 2H); ESI MS m/z 477 [C₂₀H₁₇ClN₄O₄S₂+H]⁺; HPLC > 99% (AUC), t_R = 13.39 分钟。

[0457] 实施例 40

[0458] 7-羟基-N-[2-(吡啶-4-磺酰氨基)乙基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0459]

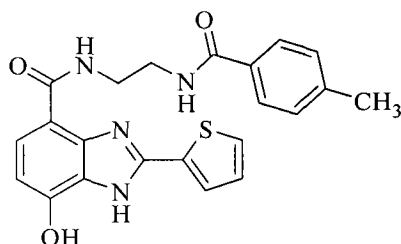


[0460] 按照一般操作 C, 使 7-甲氧基-N-[2-(吡啶-4-磺酰氨基)乙基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺 (69mg) 与三溴化硼反应得到预期产物 (14mg, 21% 的收率), 其为灰白色固体: ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.93 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.52 (d, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J = 3.4\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.29 (dd, $J = 4.9, 3.9\text{Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 3.58 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 3.27-3.25 (m, 2H); ESI MS m/z 444 $[\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2 + \text{H}]^+$; HPLC 98.5% (AUC), $t_R = 11.28$ 分钟。

[0461] 实施例 41

[0462] 7-羟基-N-[2-(4-甲基苯甲酰氨基)乙基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0463]

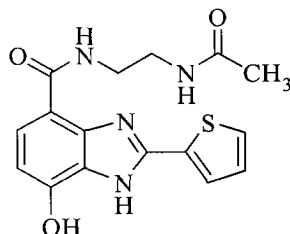


[0464] 按照一般操作 C, 使 7-甲氧基-N-[2-(4-甲基苯甲酰氨基)乙基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺 (0.24g) 与三溴化硼反应得到预期产物 (165mg, 71% 的收率), 其为灰白色固体: ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.26 (dd, $J = 3.8, 1.0\text{Hz}$, 1H), 8.10 (dd, $J = 5.0, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 7.42 (dd, $J = 4.9, 3.9\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 6.96 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 3.68 (s, 4H), 2.35 (s, 3H); ESI MS m/z 421 $[\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2 + \text{H}]^+$; HPLC 95.8% (AUC), $t_R = 12.69$ 分钟。

[0465] 实施例 42

[0466] N-(2-乙酰氨基乙基)-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0467]



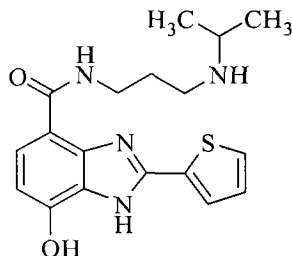
[0468] 按照一般操作 C, 使 N-(2-乙酰氨基乙基)-7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺 (73mg) 与三溴化硼反应得到预期产物 (28mg, 25% 的收率), 其为浅棕色固体: ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) 7.88 (d, $J = 3.5\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.20 (t, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H), 6.70 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 3.67 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H),

3.47 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 1.96 (s, 3H); ESI MS m/z 345 $[\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}+\text{H}]^+$.

[0469] 实施例 43

[0470] N-[3-(异丙基氨基)丙基]-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0471]

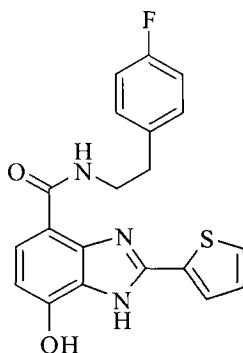


[0472] 按照一般操作 C, 使 N-[3-(异丙基氨基)丙基]-7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺 (170mg) 与三溴化硼反应得到预期产物 (32mg, 12% 的收率), 其为浅棕色固体: ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.50 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.23 (dd, $J = 5.0, 4.0\text{Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 3.46 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 2.81-2.78 (m, 1H), 2.72 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 1.75-1.72 (m, 6H); ESI MS m/z 359 $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}+\text{H}]^+$; HPLC 98.2% (AUC), $t_R = 8.30$ 分钟。

[0473] 实施例 44

[0474] N-(4-氟苯乙基)-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0475]

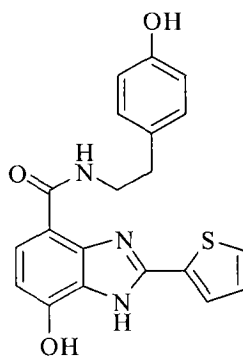


[0476] 按照一般操作 C, 使 N-(4-氟苯乙基)-7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺 (140mg) 与三溴化硼反应得到预期产物 (17mg, 13% 的收率), 其为浅棕色固体: ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7.67 (bs, 1H), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.10-7.07 (m, 3H), 6.17 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 3.63-3.60 (m, 2H), 2.90 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H); ESI MS m/z 382 $[\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$; HPLC 92.4% (AUC), $t_R = 14.48$ 分钟。

[0477] 实施例 45

[0478] 7-羟基-N-(4-羟基苯乙基)-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

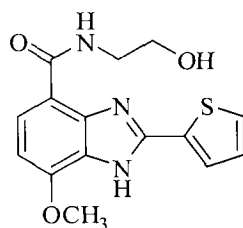
[0479]



[0480] 按照一般操作 C, 使 N-(4-羟基苯乙基)-7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺 (310mg) 与三溴化硼反应得到预期产物 (19mg, 7% 的收率), 其为棕色固体: ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) 7.79-7.74 (m, 2H), 7.61-7.60 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 3H), 6.71-6.65 (m, 3H), 3.74-3.71 (m, 2H), 2.92-2.89 (m, 2H); ESI MS m/z 380 $[\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}+\text{H}]^+$; HPLC > 99% (AUC), $t_R = 12.54$ 分钟。

[0481] 实施例 46

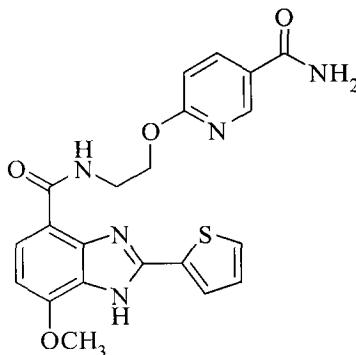
[0482] N-(2-羟基乙基)-7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
[0483]



[0484] 将 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯 (970mg, 3.36mmol) 在乙醇胺 (5mL) 中的混悬液在 100 度加热 18 小时。将反应混合物冷却并用水 (50mL) 稀释。将所得的沉淀物滤过并用水洗涤得到预期产物 (850mg, 80% 的收率), 其为棕色固体: ESI MS m/z 318 $[\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}+\text{H}]^+$ 。

[0485] 实施例 47

[0486] N-[2-(5-氨基甲酰基吡啶-2-基氧基)乙基]-7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
[0487]



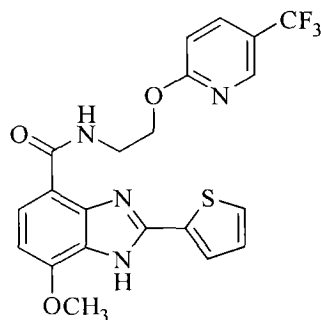
[0488] 向 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯 (100mg, 0.31mmol) 在 DMF (5mL) 中的混悬液中加入 NaH (60mg, 1.5mmol, 60% 分散系) 并将混悬液在室温搅拌 1 小时。在加入 6-氯-烟酰胺 (74mg, 0.47mmol) 后, 将反应混合物在 85 度加热 18 小时。将

反应混合物冷却并用水 (20mL) 淬灭并将 pH 调节为 7。将所得的沉淀物滤过并用水洗涤得到预期产物 (105mg, 粗品), 其为棕色固体; ESI MS m/z 438 $[C_{21}H_{19}N_5O_4S+H]^+$ 。

[0489] 实施例 48

[0490] 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-N-(2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0491]

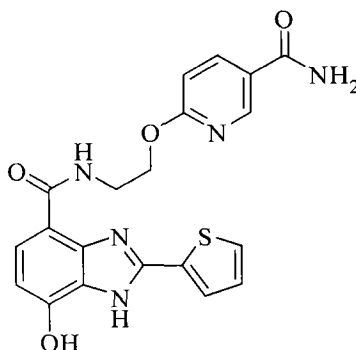


[0492] 向 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯 (125mg, 0.39mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液中加入 NaH (75mg, 1.95mmol, 60% 分散系) 并将混悬液在室温搅拌 1 小时。在加入 2-氯-5-三氟甲基-吡啶 (143mg, 0.78mmol) 后, 将反应混合物在 85 度加热 18 小时。将反应混合物冷却并用水 (20mL) 淬灭并将 pH 调节为 7。将所得的沉淀物滤过并用水洗涤得到预期产物 (180mg, 粗品), 其为棕色固体; ESI MS m/z 463 $[C_{21}H_{17}F_3N_4O_3S+H]^+$ 。

[0493] 实施例 49

[0494] N-[2-(5-氨基甲酰基吡啶-2-基氧基)乙基]-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0495]

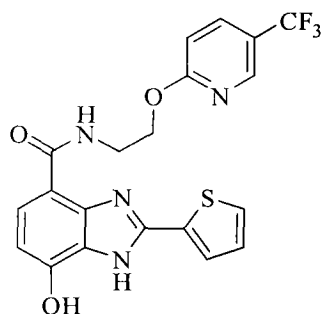


[0496] 按照一般操作 C, 使 N-(2-(5-氨基甲酰基吡啶-2-基氧基)乙基)-7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺 (0.24mmol) 与三溴化硼反应得到预期产物 (28mg, 28% 的收率), 其为浅黄色固体; 1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.69-8.68 (m, 1H), 8.12-8.09 (m, 1H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.15-7.13 (m, 1H), 6.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.64 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.93 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H); ESI MS m/z 424 $[C_{20}H_{17}N_5O_4S+H]^+$; HPLC 98.9% (AUC), $t_R = 11.01$ 分钟。

[0497] 实施例 50

[0498] 7-羟基-2-(噻吩-2-基)-N-[2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)乙基]-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0499]

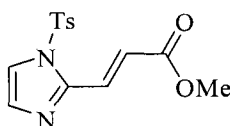


[0500] 按照一般操作 C, 使 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-N-(2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺 (0.39mmol) 与三溴化硼反应得到预期产物 (33mg, 2 步的收率为 19%), 其为白色固体: ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.96-7.87 (m, 2H), 7.80-7.72 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.67 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.92 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H); ESI MS m/z 449 $[\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}+\text{H}]^+$; HPLC $> 99\%$ (AUC), $t_R = 14.71$ 分钟。

[0501] 实施例 51

[0502] 3-(1-甲苯磺酰基-1H-咪唑-2-基)丙烯酸甲酯

[0503]

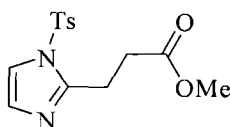


[0504] 向 1-甲苯磺酰基-1H-咪唑-2-甲醛 (1.54g, 6.2mmol) 在 THF (75mL) 中的混悬液中加入甲氧甲酰基亚甲基三苯基膦 (methyl(triphenylphosphoranylidene)acetate) (2.46g, 7.4mmol) 并将反应混合物在 75 度加热 18 小时。将反应混合物冷却, 用饱和 NaHCO_3 水溶液稀释, 用乙酸乙酯 (100mL) 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥, 并经柱色谱法纯化 (硅胶, 0-50% 乙酸乙酯/庚烷) 得到预期产物 (1.43g, 76% 的收率), 其为澄清油状物: ESI MS m/z 307 $[\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H}]^+$ 。

[0505] 实施例 52

[0506] 3-(1-甲苯磺酰基-1H-咪唑-2-基)丙酸甲酯

[0507]

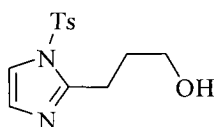


[0508] 向 3-(1-甲苯磺酰基-1H-咪唑-2-基)丙烯酸甲酯 (1.43g, 4.67mmol) 在 MeOH (50mL) 中的溶液中加入催化量的 10wt% 的 Pd/C (200mg) 并将反应混合物在氢气气氛 (1atm) 在室温搅拌 18 小时。将反应混合物经硅藻土滤过, 用 MeOH 洗涤, 并浓缩得到预期产物 (1.35g, 94% 的收率) 其为蜡状固体: ESI MS m/z 309 $[\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H}]^+$ 。

[0509] 实施例 53

[0510] 3-(1-甲苯磺酰基-1H-咪唑-2-基)丙-1-醇的合成

[0511]

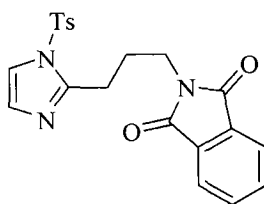


[0512] 在 0 度向 3-(1- 甲苯磺酰基 -1H- 咪唑 -2- 基) 丙酸甲酯 (1.35g, 4.39mmol) 在 THF (50mL) 中的溶液中加入 DIBAL (11.8mL, 11.8mmol, 1.0M) 并将反应混合物搅拌 1.5 小时。历时 2 小时将反应混合物温热至室温, 浓缩, 并经柱色谱法纯化 (硅胶, 0-75% 乙酸乙酯 / 庚烷) 得到预期产物 (492mg, 40% 的收率), 其为白色固体: ESI MS m/z 281 [C₁₃H₁₆N₂O₃S+H]⁺。

[0513] 实施例 54

[0514] 2-[3-(1- 甲苯磺酰基 -1H- 咪唑 -2- 基) 丙基] 异二氢吲哚 -1,3- 二酮

[0515]

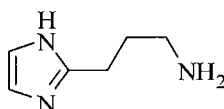


[0516] 将 3-(1- 甲苯磺酰基 -1H- 咪唑 -2- 基) 丙 -1- 醇 (492mg, 1.75mmol)、三苯基膦 (636mg, 2.63mmol) 和邻苯二甲酰亚胺 (386mg, 2.63mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液冷却至 0 度并加入偶氮二羧酸二异丙酯 (532mg, 2.63mmol) 并将反应混合物在室温搅拌 18 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (75mL) 稀释, 用水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 并经柱色谱法纯化 (硅胶, 0-75% 乙酸乙酯 / 庚烷) 得到预期产物 (698mg, 97% 的收率), 其为白色泡沫状物: ESI MS m/z 410 [C₂₁H₁₉N₃O₄S+H]⁺。

[0517] 实施例 55

[0518] 3-(1H- 咪唑 -2- 基) 丙 -1- 胺

[0519]

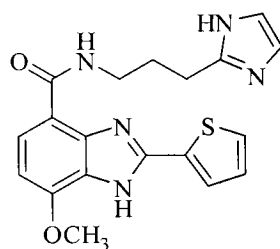


[0520] 向 2-[3-(1- 甲苯磺酰基 -1H- 咪唑 -2- 基) 丙基] 异二氢吲哚 -1,3- 二酮 (698mg, 1.70mmol) 在 EtOH (25mL) 中的混悬液中加入水合肼 (1.9mL, 34mmol) 并将反应混合物回流加热 3 小时。将反应混合物冷却并将所得的固体滤过并用 EtOH 洗涤。将滤液浓缩并将粗产物经离子交换柱洗脱 (使用甲醇和 7N 甲醇在氨中的溶液) 得到预期产物 (330mg, 粗品), 其为澄清油状物: ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 6.90 (s, 2H), 2.82-2.65 (m, 4H), 1.86 (p, J = 7.2Hz, 2H)。

[0521] 实施例 56

[0522] N-[3-(1H- 咪唑 -2- 基) 丙基]-7- 甲氧基 -2-(噻吩 -2- 基)-1H- 苯并 [d] 咪唑 -4- 甲酰胺

[0523]

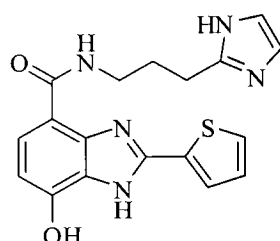


[0524] 按照一般操作 B, 使 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (0.15g, 0.56mmol) 与 3-(1H-咪唑-2-基)丙-1-胺 (0.14g, 1.2mmol) 反应得到预期产物 (56mg 粗品), 其为黄褐色固体: ESI MS m/z 382 $[C_{19}H_{19}N_5O_2S+H]^+$ 。

[0525] 实施例 57

[0526] N-3-(1H-咪唑-2-基)丙基]-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0527]

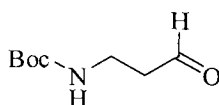


[0528] 按照一般操作 C, 使 N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]-7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺 (0.15mmol) 与三溴化硼反应得到预期产物 (20mg, 37% 的收率), 其为浅棕色固体: 1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$) δ 13.45 (s, 1H), 11.86 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.77-7.68 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.47-3.45 (m, 2H), 2.82-2.73 (m, 2H), 1.97 (p, $J = 7.2$ Hz, 2H); ESI MS m/z 368 $[C_{18}H_{17}N_5O_2S+H]^+$; HPLC $> 99\%$ (AUC), $t_R = 9.21$ 分钟。

[0529] 实施例 58

[0530] 3-氧代丙基氨基甲酸叔丁酯

[0531]

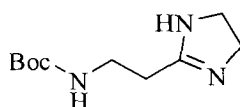


[0532] 向 3-羟基丙基氨基甲酸叔丁酯 (0.50g, 2.8mmol) 在 CH_2Cl_2 (30mL) 中的溶液中加入戴斯-马丁高碘剂 (Dess-Martin periodinane) (1.3g, 3.1mmol) 和吡啶 (450mg, 5.7mmol) 并将反应混合物在室温搅拌 18 小时。通过加入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (20mL) 和固体 $Na_2S_2O_3$ (1.0g) 将反应混合物淬灭。分离各层并将水层用乙醚 (25mL) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 并经柱色谱法纯化 (硅胶, 0-75% 乙酸乙酯 / 庚烷) 得到预期产物 (360mg, 73% 的收率), 其为油状物: 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 9.83 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.44 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.45 (s, 9H)。

[0533] 实施例 59

[0534] 2-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)乙基氨基甲酸叔丁酯

[0535]

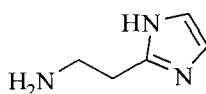


[0536] 向 3-氧代丙基氨基甲酸叔丁酯 (360mg, 2.09mmol) 在 t-BuOH (20mL) 中的溶液中加入乙二胺 (138mg, 2.3mmol) 并将反应混合物在室温搅拌 18 小时。加入碳酸钾 (867mg, 6.27mmol) 和碘 (690mg, 2.72mmol) 并将反应混合物在 70 度加热 2 小时。通过加入饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (20mL) 将反应混合物淬灭并用 1M NaOH 将 pH 调节为 12。将反应混合物用 3 : 1 的 CHCl_3 /IPA (50mL) 萃取并浓缩得到预期产物 (370mg, 83% 的收率), 其为橙色油状物: ESI MS m/z 214 [$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$ 。

[0537] 实施例 60

[0538] 2-(1H-咪唑-2-基)乙胺

[0539]

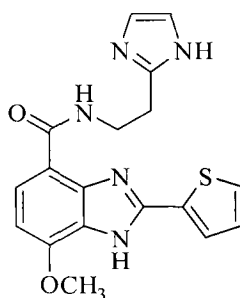


[0540] 向 2-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)乙基氨基甲酸叔丁酯 (370mg, 1.73mmol) 在 DMSO (5mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (528mg, 3.82mmol) 和二乙酸碘苯 (iodobenzene diacetate) (1.23g, 3.82mmol) 并将反应混合物在室温搅拌 18 小时。将反应混合物在 50 度加热 3 小时, 冷却, 用水 (25mL) 稀释并用 3 : 1 的 CHCl_3 /异丙醇 (50mL) 萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 并将粗产物在 CH_2Cl_2 (10mL) 中溶解接着加入三氟乙酸 (2mL) 并将反应混合物在室温搅拌 18 小时。将反应混合物浓缩并将粗残留物经离子交换柱洗脱 (使用甲醇和 7N 甲醇在氨中的溶液) 得到预期产物 (140mg), 其为棕色固体: ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 6.95 (s, 2H), 3.04-2.91 (m, 2H), 2.87-2.76 (m, 2H)。

[0541] 实施例 61

[0542] N-[2-(1H-咪唑-2-基)乙基]-7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0543]

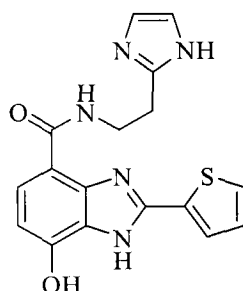


[0544] 向 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (0.34g, 1.3mmol) 在甲苯 (15mL) 中的混悬液中加入亚硫酰氯 (0.61g, 5.2mmol)。在室温搅拌 16 小时后, 将反应混合物在 70 度加热 2 小时。将反应混合物冷却至室温并浓缩。将残留物在 THF (20mL) 中混悬接着加入吡啶 (98mg, 2.6mmol) 和 2-(1H-咪唑-2-基)乙胺 (140mg) 并将反应混合物在 70 度加热 16 小时。将反应混合物浓缩并将残留物用水 (20mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3x20mL) 萃取。将合并的有机层用饱和 NaHCO_3 水溶液 (20mL) 洗涤, 浓缩, 并经快速色谱法纯化 (硅胶, 0-15% 甲醇 / 二氯甲烷) 得到预期产物: ESI MS m/z 368 [$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} + \text{H}$] $^+$ 。

[0545] 实施例 62

[0546] N-[2-(1H-咪唑-2-基)乙基]-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0547]

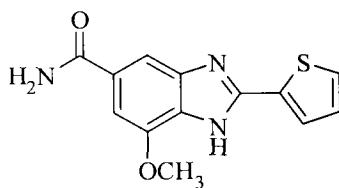


[0548] 按照一般操作 C, 使由实施例 59 得到的 N-(2-(1H-咪唑-2-基)乙基)-7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺与三溴化硼反应得到预期产物 (5mg, 3% 的收率), 其为浅棕色固体: ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7.85-7.84(m, 1H), 7.74(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.63(d, J = 5.1Hz, 1H), 7.21-7.18(m, 1H), 7.06(s, 2H), 6.69(d, J = 8.4Hz, 1H), 3.90(t, J = 6.6Hz, 2H), 3.15(d, J = 6.6Hz, 1H); ESI MS m/z 354 [$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}+\text{H}$] $^+$; HPLC 97.7% (AUC), t_R = 9.56 分钟。

[0549] 实施例 63

[0550] 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[0551]

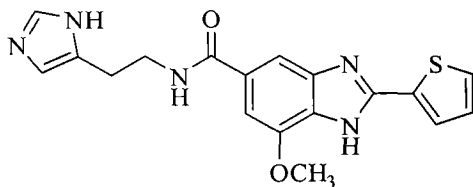


[0552] 按照一般操作 B, 使 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸 (150mg, 0.55mmol) 与过量的 NH_4OH 反应得到预期产物 (42mg), 其为棕色固体: ESI MS m/z 274 [$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}+\text{H}$] $^+$ 。

[0553] 实施例 64

[0554] N-[2-(1H-咪唑-5-基)乙基]-7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[0555]

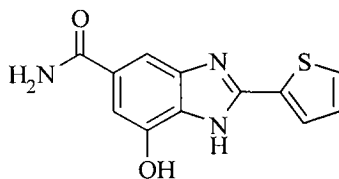


[0556] 按照一般操作 B, 使 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸 (150mg, 0.55mmol) 与组胺 (0.14g, 1.1mmol) 反应得到预期产物 (92mg), 其为棕色固体: ESI MS m/z 368 [$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}+\text{H}$] $^+$ 。

[0557] 实施例 65

[0558] 7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[0559]

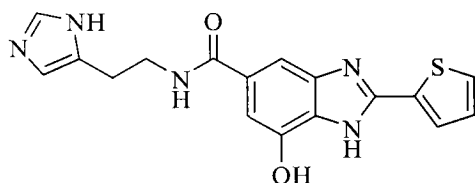


[0560] 按照一般操作 C, 使 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (40mg) 与三溴化硼反应得到预期产物 (13mg, 32% 的收率), 其为灰白色固体: ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.83-7.82 (m, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.18 (s, 1H); ESI MS m/z 260 [$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{S}+\text{H}$] $^+$; HPLC > 99% (AUC), t_R = 9.32 分钟。

[0561] 实施例 66

[0562] N-[2-(1H-咪唑-5-基)乙基]-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[0563]

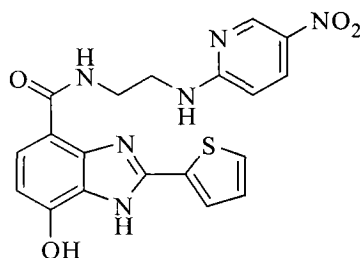


[0564] 按照一般操作 C, 使 N-[2-(1H-咪唑-5-基)乙基]-7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺与三溴化硼反应得到预期产物 (12mg, 14% 的收率), 其为浅黄色固体: ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.82 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64-7.63 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.21-7.20 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.64 (t, J = 7.0Hz, 2H), 2.93 (t, J = 7.0Hz, 2H); ESI MS m/z 354 [$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}+\text{H}$] $^+$; HPLC 98.9% (AUC), t_R = 7.57 分钟。

[0565] 实施例 67

[0566] 7-羟基-N-[2-(5-硝基吡啶-2-基氨基)乙基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0567]

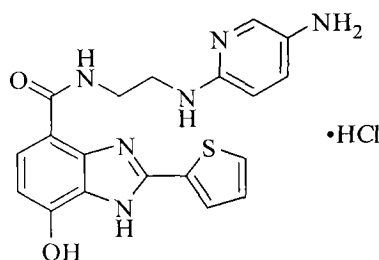


[0568] 向 7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (0.65g, 2.5mmol) 在二氯甲烷 (25mL) 中的混悬液中加入 N^1 -(5-硝基吡啶-2-基)乙-1,2-二胺 (0.50g, 2.75mmol)、EDC (0.58g, 3.0mmol)、HOBT (0.40g, 3.0mmol) 和 DIPEA (0.97g, 7.5mmol) 并将反应混合物在室温搅拌 16 小时。经 LC-MS 分析显示反应未完成, 因此, 将二氯甲烷减压除去, 将残留物在 DMF (5mL) 中溶解, 并将反应混合物在 50 度加热 16 小时。将反应混合物冷却, 减压浓缩, 并用水 (20mL) 研磨得到预期产物 (0.45g, 42% 的收率), 其为黄棕色固体: ESI MS m/z 425 [$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}+\text{H}$] $^+$ 。该中间体无需进一步纯化或表征即可使用。

[0569] 实施例 68

[0570] N-[2-(5-氨基吡啶-2-基氨基)乙基]-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺盐酸盐

[0571]

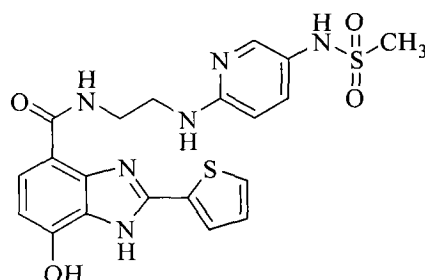


[0572] 向 7-羟基-N-(2-(5-硝基吡啶-2-基氨基)乙基)-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺 (0.22g, 0.52mmol) 在乙醇 (5mL) 和 6N HCl (5mL) 中的溶液中加入铁粉 (0.12g, 2.1mmol) 并将反应混合物回流加热 4 小时。将反应混合物冷却至室温并浓缩得到预期产物,其无需进一步纯化或表征即可立即继续使用;ESI MS m/z 395 $[C_{19}H_{18}N_6O_2S+H]^+$ 。

[0573] 实施例 69

[0574] 7-羟基-N-{2-[5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基氨基]乙基}-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0575]

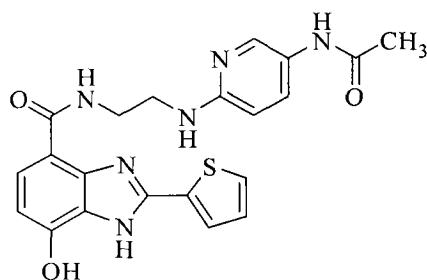


[0576] 向粗的 N-(2-(5-氨基吡啶-2-基氨基)乙基)-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺盐酸盐 (0.29g, 0.68mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液中加入 DIPEA (0.44g, 3.4mmol) 和甲磺酰氯 (0.085g, 0.75mmol) 并将反应混合物在室温搅拌 16 小时。将反应混合物减压浓缩并经快速色谱法纯化 (硅胶, 0-20% 甲醇 / 二氯甲烷) 得到预期产物 (59mg, 18% 的收率), 其为白色固体; 1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.87 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.78 (bs, 2H), 3.64 (bs, 2H), 2.83 (s, 3H); ESI MS m/z 473 $[C_{20}H_{20}N_6O_4S_2+H]^+$; HPLC > 99% (AUC), $t_R = 10.42$ 分钟。

[0577] 实施例 70

[0578] N-[2-(5-乙酰氨基吡啶-2-基氨基)乙基]-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0579]

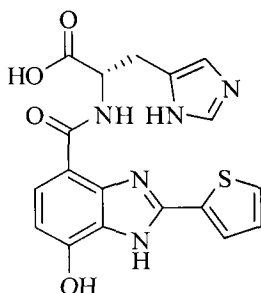


[0580] 向 N-(2-(5-氨基吡啶-2-基氨基)乙基)-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺盐酸盐 (0.22g, 0.52mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液中加入 DIPEA (0.34g, 2.6mmol) 和乙酰氯 (0.045g, 0.57mmol) 并将反应混合物在室温搅拌 16 小时。将反应混合物减压浓缩并经快速色谱法纯化 (硅胶, 0-20% 甲醇 / 二氯甲烷) 得到预期产物 (55mg, 24% 的收率), 其为灰白色固体: ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 3.5\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H), 7.69 (dd, $J = 9.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 6.71 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 3.82-3.81 (m, 2H), 3.71-3.68 (m, 2H), 2.12 (s, 3H); ESI MS m/z 437 [$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}+\text{H}$] $^+$; HPLC 96.0% (AUC), $t_R = 9.97$ 分钟。

[0581] 实施例 71

[0582] (S)-2-[7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺基]-3-(1H-咪唑-5-基)丙酸

[0583]

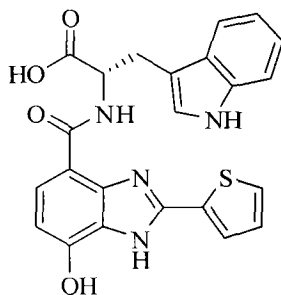


[0584] 将 (S)-2-(7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺基)-3-(1H-咪唑-5-基)丙酸甲酯 (30mg, 0.062mmol) 在 3M NaOH (10ml) 中的溶液在 80 度加热 4 小时。将反应混合物冷却至室温并用 3M HCl 酸化至 pH。将所得的沉淀物滤过并将粗固体经制备性 HPLC 纯化 (C18 硅胶, 10-90% 乙腈 / 含 0.05% TFA 的水)。得到预期产物, 其为三氟乙酸盐, 将其经离子交换柱洗脱 (使用甲醇和 7N 甲醇在氨中的溶液) 得到预期产物 (9.1mg, 31% 的收率), 其为黄色固体: ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 2.9\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J = 4.7\text{Hz}$, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.15 (t, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 6.66 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 3.38-3.33 (m, 2H); ESI MS m/z 398 [$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}+\text{H}$] $^+$; HPLC 97.8% (AUC), $t_R = 7.07$ 分钟。

[0585] 实施例 72

[0586] (S)-2-[7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺基]-3-(1H-咪唑-3-基)丙酸

[0587]

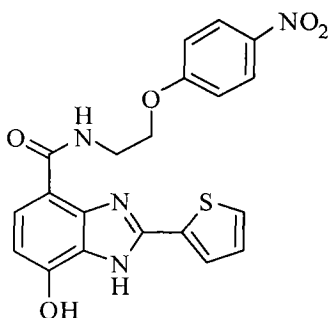


[0588] 将(S)-2-(7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺基)-3-(1H-吲哚-3-基)丙酸甲酯(40mg, 0.060mmol)在3M NaOH(10ml)中的溶液在80度加热4小时。将反应混合物冷却至室温并用3M HCl酸化至pH 5。将所得的沉淀物滤过并将粗固体经制备性HPLC纯化(C18硅胶, 10-90%乙腈/含0.05% TFA的水), 得到预期产物, 其为三氟乙酸盐, 将其经离子交换柱洗脱(使用甲醇和7N甲醇在氨中的溶液)得到预期产物(25mg, 64%的收率), 其为黄色固体: ^1H NMR(500MHz, CD_3OD) δ 7.76(bs, 1H), 7.63(bs, 2H), 7.49(bs, 1H), 7.29(bs, 1H), 7.21(d, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 7.10(bs, 1H), 6.99(t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 6.89(d, $J = 3.2\text{Hz}$, 1H), 6.56(bs, 1H), 3.51(bs, 1H), 3.51-3.38(m, 1H); ESI MS m/z 447 $[\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}+\text{H}]^+$; HPLC 97.8% (AUC), $t_R = 7.07$ 分钟。

[0589] 实施例 73

[0590] 7-羟基-N-[2-(4-硝基苯氧基)乙基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0591]

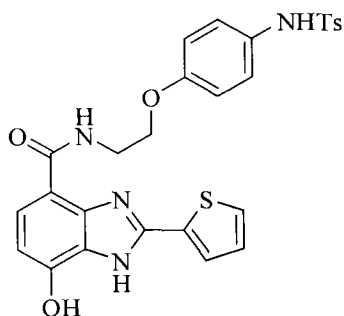


[0592] 按照一般操作A, 使7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸(0.25g, 0.95mmol)与2-(4-硝基苯氧基)乙胺(0.34g, 1.9mmol)反应得到预期产物(230mg, 57%), 其为黄色固体: ^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.44(s, 1H), 10.83(s, 1H), 9.85(s, 1H), 8.23-8.20(m, 2H), 8.03-8.02(m, 1H), 7.75-7.71(m, 2H), 7.28-7.21(m, 3H), 6.73(d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 4.35(t, $J = 10.0\text{Hz}$, 2H), 3.88(t, $J = 11.0\text{Hz}$, 2H); ESI MS m/z 425 $[\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}+\text{H}]^+$; HPLC 98.2% (AUC), $t_R = 13.25$ 分钟。

[0593] 实施例 74

[0594] 7-羟基-N-{2-[4-(4-甲基苯基磺酰氨基)苯氧基]乙基}-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0595]



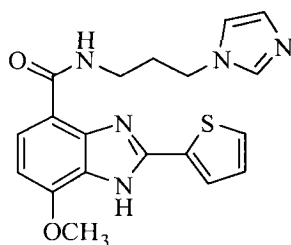
[0596] 向 7-羟基-N-(2-(4-硝基苯氧基)乙基)-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺 (0.20g, 0.48mmol) 在 EtOH (20mL) 中的溶液中加入铁屑 (160mg, 2.8mmol) 和 6N HCl (15mL, 90mmol) 并将反应混合物回流加热 16 小时。将反应混合物冷却至室温并浓缩。将所得的粗苯胺在 DMF (5mL) 中溶解接着加入对甲苯磺酰氯 (0.13g, 0.72mmol) 和 DIPEA (0.16g, 1.3mmol)。将反应混合物在室温搅拌 16 小时, 用饱和 NaCl 水溶液 (50mL) 淬灭, 并用乙酸乙酯 (2x50mL) 萃取。将合并的有机层用饱和 NaCl 水溶液 (50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 并经制备性 HPLC 纯化 (C18 硅胶, 10-90% 乙腈 / 含 0.05% TFA 的水) 得到预期产物 (15mg, 6% 的收率), 其为浅黄色固体: ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7.81-7.76 (m, 2H), 7.54-7.51 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.13 (t, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 6.92 (q, $J = 8.8\text{Hz}$, 4H), 6.69 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 4.18 (t, $J = 5.0\text{Hz}$, 2H), 3.86 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 2.32 (s, 3H); ESI MS m/z 549 $[\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2+\text{H}]^+$; HPLC $> 99\%$ (AUC), $t_R = 14.76$ 分钟。

[0597] 其中, NHTs 表示对甲苯磺酰氨基。

[0598] 实施例 75

[0599] N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0600]

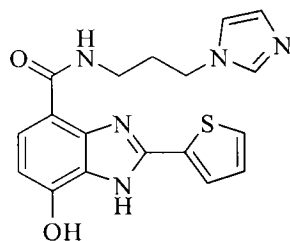


[0601] 按照一般操作 B, 使 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (150mg, 0.55mmol) 与 3-(1H-咪唑-1-基)丙-1-胺 (0.14g, 1.1mmol) 反应得到预期产物 (117mg), 其为浅黄色油状物: ESI MS m/z 382 $[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$ 。

[0602] 实施例 76

[0603] N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0604]

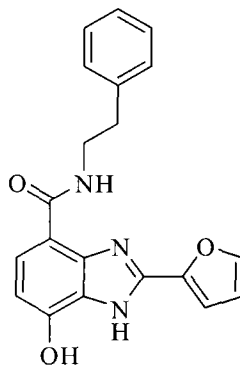


[0605] 按照一般操作 C, 使 N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺 (115mg) 与三溴化硼反应得到预期产物 (41mg, 20% 的收率), 其为浅黄棕色固体: ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7.89-7.88 (m, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.64-7.63 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.71 (d, 1H, $J = 8.3\text{Hz}$), 4.29-4.25 (m, 2H), 3.53-3.49 (m, 2H), 2.24-2.19 (m, 2H); ESI MS m/z 368 $[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$; HPLC 97.3% (AUC), $t_R = 9.69$ 分钟。

[0606] 实施例 77

[0607] 2-(呋喃-2-基)-7-羟基-N-苯乙基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0608]

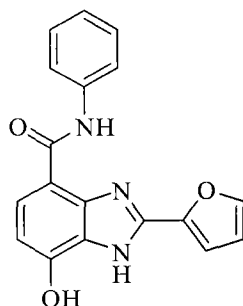


[0609] 向 2-(呋喃-2-基)-7-羟基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (150mg, 0.58mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液中加入 HATU (0.26g, 0.69mmol)、2-苯基乙胺 (0.14g, 1.2mmol) 和 DIPEA (0.22g, 1.7mmol) 并将反应混合物在 80 度搅拌 16 小时。将反应混合物冷却至室温, 用饱和 NaHCO_3 水溶液 (50mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (3x30mL) 萃取。将合并的有机层用饱和 NaCl 水溶液 (50mL) 洗涤, 浓缩, 并经快速色谱法纯化 (硅胶, 0-15% 甲醇 / 二氯甲烷) 得到预期产物 (15mg, 6.7% 的收率), 其为浅黄色固体: ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.80 (d, $J = 4.3\text{Hz}$, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 3.7\text{Hz}$, 1H), 7.27 (m, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 7.19 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J = 3.0\text{Hz}$, 1H), 6.70-6.66 (m, 2H), 3.79 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 3.00 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H); ESI MS m/z 348 $[\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}]^+$; HPLC 98.6% (AUC), $t_R = 13.12$ 分钟。

[0610] 实施例 78

[0611] 2-(呋喃-2-基)-7-羟基-N-苯基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺的合成

[0612]

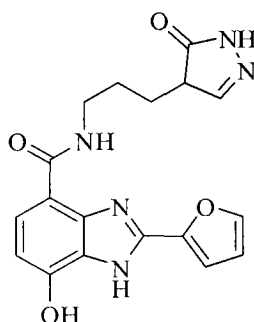


[0613] 向 2-(呋喃-2-基)-7-羟基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (150mg, 0.58mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液中加入 HATU (0.26g, 0.69mmol)、苯胺 (0.11g, 1.2mmol) 和 DIPEA (0.22g, 1.7mmol) 并将反应混合物在 80 度搅拌 16 小时。将反应混合物冷却至室温, 用饱和 NaHCO_3 水溶液 (50mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (3x30mL) 萃取。将合并的有机层用饱和 NaCl 水溶液 (50mL) 洗涤, 浓缩, 并经快速色谱法纯化 (硅胶, 0-15% 甲醇 / 二氯甲烷) 得到预期产物 (21mg, 10% 的收率), 其为浅黄色固体: ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.90 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.81 (d, J = 5.8Hz, 2H), 7.40 (t, J = 14.9Hz, 2H), 7.33 (d, J = 3.3Hz, 1H), 7.13 (t, J = 14.6Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.71 (s, 1H); ESI MS m/z 320 $[\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}]^+$; HPLC 92.7% (AUC), t_R = 13.27 分钟。

[0614] 实施例 79

[0615] 7-羟基-N-[3-(5-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)丙基]-2-(呋喃-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0616]

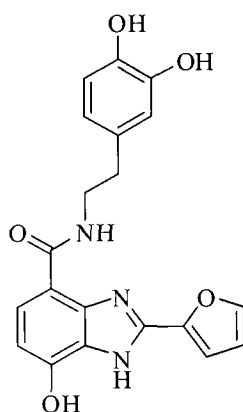


[0617] 向 2-(呋喃-2-基)-7-羟基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (150mg, 0.58mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液中加入 HATU (0.26g, 0.69mmol)、4-(3-氨基丙基)-1H-吡唑-5(4H)-酮 (0.17g, 1.2mmol) 和 DIPEA (0.22g, 1.7mmol) 并将反应混合物在 80 度搅拌 16 小时。将反应混合物冷却至室温, 用饱和 NaHCO_3 水溶液 (50mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (3x30mL) 萃取。将合并的有机层用饱和 NaCl 水溶液 (50mL) 洗涤, 浓缩, 并经快速色谱法纯化 (硅胶, 0-15% 甲醇 / 二氯甲烷) 得到预期产物 (15mg, 5% 的收率), 其为浅黄色固体: ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7.76-7.59 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (d, J = 3.4Hz, 1H), 6.71-6.66 (m, 2H), 3.54 (t, J = 15.7Hz, 2H), 2.57 (t, J = 14.5Hz, 2H), 1.96-1.92 (m, 2H); ESI MS m/z 368 $[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4+\text{H}]^+$; HPLC > 95.9% (AUC), t_R = 9.59 分钟。

[0618] 实施例 80

[0619] N-(3,4-二羟基苯乙基)-2-(呋喃-2-基)-7-羟基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0620]

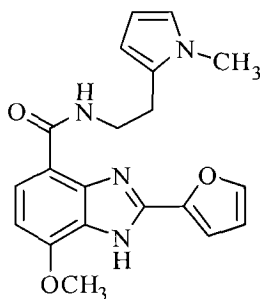


[0621] 向 2-(呋喃-2-基)-7-羟基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (150mg, 0.58mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液中加入 HATU (0.26g, 0.69mmol)、4-(2-氨基乙基)苯-1,2-二醇 (0.18g, 1.2mmol) 和 DIPEA (0.22g, 1.7mmol) 并将反应混合物在 80 度搅拌 16 小时。将反应混合物冷却至室温,用饱和 NaHCO_3 水溶液 (50mL) 稀释,并用乙酸乙酯 (3x30mL) 萃取。将合并的有机层用饱和 NaCl 水溶液 (50mL) 洗涤,浓缩,并经快速色谱法纯化 (硅胶, 0-15% 甲醇/二氯甲烷) 得到预期产物 (20mg, 6% 的收率), 其为灰白色固体: ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.80 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68-6.66 (m, 4H), 3.74 (t, $J = 6.5\text{Hz}$, 2H), 2.84 (t, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H); ESI MS m/z 380 $[\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5+\text{H}]^+$ 。

[0622] 实施例 81

[0623] 2-(呋喃-2-基)-7-甲氧基-N-(2-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0624]

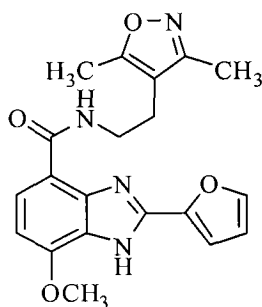


[0625] 按照一般操作 B, 使 2-(呋喃-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (0.15g, 0.57mmol) 与 2-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙胺 (0.14g, 1.2mmol) 反应得到预期产物 (135mg), 其为浅黄色油状物: ESI MS m/z 365 $[\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3+\text{H}]^+$ 。

[0626] 实施例 82

[0627] N-[2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)乙基]-2-(呋喃-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0628]

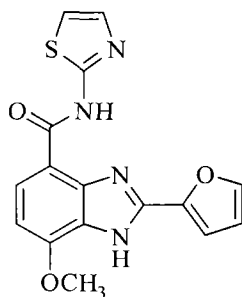


[0629] 按照一般操作 B, 使 2-(呋喃-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (0.15g, 0.57mmol) 与 2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)乙胺 (0.17g, 1.2mmol) 反应得到预期产物 (230mg), 其为浅黄色油状物: ESI MS m/z 381 $[C_{20}H_{20}N_4O_4+H]^+$ 。

[0630] 实施例 83

[0631] 2-(呋喃-2-基)-7-甲氧基-N-(噻唑-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0632]

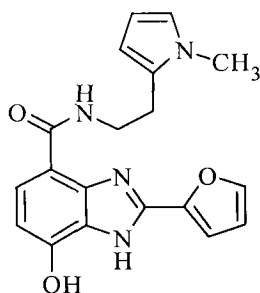


[0633] 按照一般操作 B, 使 2-(呋喃-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (17mg, 0.64mmol) 与噻唑-2-胺 (0.12g, 1.2mmol) 反应得到预期产物 (194mg), 其为棕色固体: ESI MS m/z 341 $[C_{16}H_{12}N_4O_3S+H]^+$ 。

[0634] 实施例 84

[0635] 2-(呋喃-2-基)-7-羟基-N-[2-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙基]-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0636]

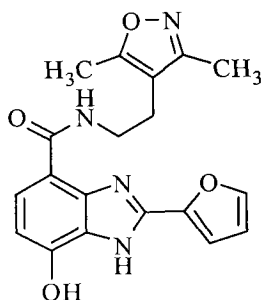


[0637] 按照一般操作 C, 使 2-(呋喃-2-基)-7-甲氧基-N-(2-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺 (135mg) 与三溴化硼反应得到预期产物 (18mg, 7% 的收率), 其为浅黄棕色固体: 1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7.81 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.19 (d, J = 3.3Hz, 1H), 6.71-6.66 (m, 2H), 6.56 (t, J = 4.3Hz, 1H), 6.02-5.97 (m, 2H), 3.77 (t, J = 6.9Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.96 (t, J = 6.8Hz, 2H) (ESI MS m/z 351 $[C_{19}H_{18}N_4O_3+H]^+$; HPLC 96.7% (AUC), t_R = 12.53 分钟。

[0638] 实施例 85

[0639] N-(2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)乙基)-2-(呋喃-2-基)-7-羟基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0640]

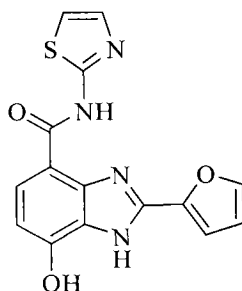


[0641] 按照一般操作 C, 使 N-[2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)乙基]-2-(呋喃-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺 (230mg) 与三溴化硼反应得到预期产物 (18mg, 7% 的收率), 其为灰白色固体: ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.77-7.75 (m, 2H), 7.31 (bs, 1H), 6.75-6.69 (m, 2H) 3.62 (t, $J = 12.6\text{Hz}$, 2H), 2.74 (t, $J = 11.8\text{Hz}$, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (s, 3H) ESI MS m/z 367 $[\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4 + \text{H}]^+$; HPLC 96.8% (AUC), $t_R = 11.65$ 分钟。

[0642] 实施例 86

[0643] 2-(呋喃-2-基)-7-羟基-N-(噻唑-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0644]

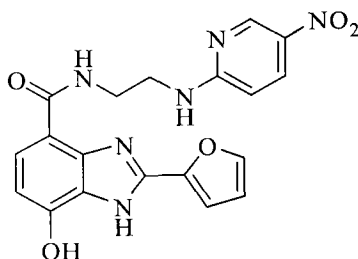


[0645] 按照一般操作 C, 使 2-(呋喃-2-基)-7-甲氧基-N-(噻唑-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺 (194mg) 与三溴化硼反应得到预期产物 (25mg, 12% 的收率), 其为浅黄色固体: ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7.95 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.73-6.71 (m, 1H); ESI MS m/z 327 $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} + \text{H}]^+$; HPLC $> 99\%$ (AUC), $t_R = 12.88$ 分钟。

[0646] 实施例 87

[0647] 2-(呋喃-2-基)-7-羟基-N-[2-(5-硝基吡啶-2-基氨基)乙基]-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0648]



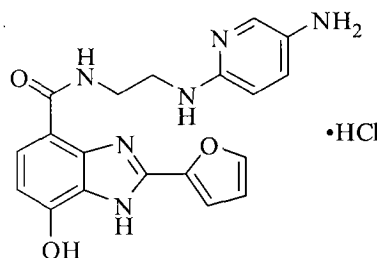
[0649] 向 2-(呋喃-2-基)-7-羟基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (0.50g, 2.0mmol) 在

DMF (4mL) 中的混悬液中加入 N^1 -(5-硝基吡啶-2-基)乙-1,2-二胺 (0.41g, 2.2mmol)、HATU (0.93g, 2.5mmol)、DMAP (0.025g, 0.20mmol) 和二异丙基乙基胺 (0.79g, 6.2mmol) 并将反应混合物在 50 度搅拌 16 小时。通过加入水 (25mL) 将反应混合物淬灭并用二氯甲烷 (3x50mL) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 滤过并减压浓缩。将粗残留物在二氯甲烷 (10mL) 中研磨得到第一批产物。将滤液浓缩并经快速色谱法纯化 (硅胶, 0-20% 甲醇 / 二氯甲烷) 并与第一批合并得到预期产物 (0.30g, 36% 的收率), 其为黄色固体: ESI MS m/z 409 $[C_{19}H_{16}N_6O_5+H]^+$ 。

[0650] 实施例 88

[0651] N -[2-(5-氨基吡啶-2-基氨基)乙基]-2-(呋喃-2-基)-7-羟基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺盐酸盐

[0652]

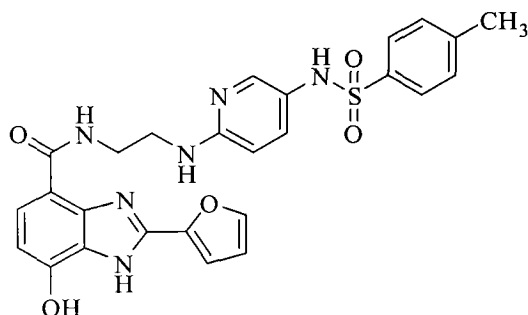


[0653] 向 2-(呋喃-2-基)-7-羟基- N -[2-(5-硝基吡啶-2-基氨基)乙基]-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺 (0.30g, 0.73mmol) 在乙醇 (7mL) 和 6N HCl (7mL) 中的溶液中加入铁粉 (0.20g, 3.7mmol) 并将反应混合物回流加热 4 小时。将反应混合物减压浓缩得到预期产物, 其无需进一步纯化即可立即在下一步中使用: ESI MS m/z 379 $[C_{19}H_{18}N_6O_3+H]^+$ 。

[0654] 实施例 89

[0655] 2-(呋喃-2-基)-7-羟基- N -{2-[5-(4-甲基苯基磺酰氨基)吡啶-2-基氨基]乙基}-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0656]



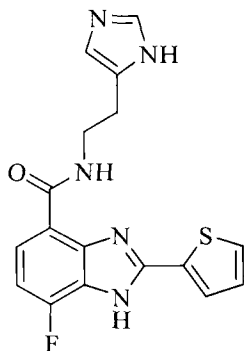
[0657] 向 N -[2-(5-氨基吡啶-2-基氨基)乙基]-2-(呋喃-2-基)-7-羟基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺盐酸盐 (0.73mmol) 在 DMF (7mL) 中的溶液中加入 DIPEA (0.47g, 3.7mmol) 和对甲苯磺酰氯 (0.15g, 0.80mmol) 并将反应混合物在室温搅拌 16 小时。通过加入水 (25mL) 将反应混合物淬灭并将黑色固体经真空滤过除去。将滤液减压浓缩并将粗残留物在甲醇中研磨并滤过。将滤液浓缩并经快速色谱法纯化 (硅胶, 0-20% 甲醇 / 二氯甲烷) 得到粗产物。将粗产物经制备性 HPLC 纯化 (C18 硅胶, 10-90% 乙腈 / 含 0.05% TFA 的水)。得到预期产物, 其为三氟乙酸盐, 将其经离子交换柱洗脱 (使用甲醇和 7N 甲醇在氨中的溶液) 得到预期产物 (42mg, 11% 的收率), 其为白色固体: 1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.74 (bs, 1H),

7.51-7.49(m, 3H), 7.25-7.23(m, 2H), 7.15(dd, $J = 9.0, 2.5\text{Hz}$, 2H), 6.69(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 6.66(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 2H), 6.49(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 3.71(bs, 2H), 3.54(bs, 2H), 2.35(s, 3H); ESI MS m/z 533 $[\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}+\text{H}]^+$; HPLC $> 99\%$ (AUC), $t_R = 11.73$ 分钟。

[0658] 实施例 90

[0659] N-[2-(1H-咪唑-5-基)乙基]-7-氟-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺

[0660]

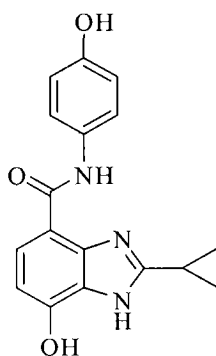


[0661] 向 7-氟-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (100mg, 0.38mmol) 在 DMF (3mL) 中的溶液中加入 HATU (160mg, 0.41mmol)、DIPEA (0.35mL, 1.9mmol) 和 2-(1H-咪唑-4-基)乙胺 (100mg, 0.57mmol) 并将反应混合物在 60 度搅拌 5 小时。将反应混合物冷却至室温, 浓缩, 并将粗残留物经柱色谱法纯化 (硅胶, 5 : 95 甲醇 / 二氯甲烷) 得到预期产物 (110mg, 43%), 其为灰白色固体: ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 9.42(bs, 1H), 8.10(s, 1H), 7.82(d, $J = 4.6\text{Hz}$, 1H), 7.78(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.26(t, $J = 8.40\text{Hz}$, 1H), 7.15(t, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 6.91(s, 1H), 3.67-3.65(m, 2H), 2.84(t, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H); ESI MS m/z 356 $[\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{OS}+\text{H}]^+$; HPLC 98.8% (AUC), $t_R = 9.41$ 分钟。

[0662] 实施例 91

[0663] 2-环丙基-N-(4-羟基苯基)-4-羟基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺

[0664]

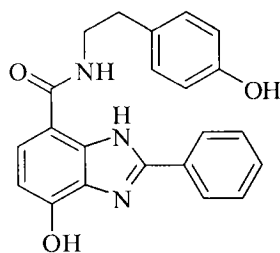


[0665] 按照一般操作 A, 使 2-环丙基-7-羟基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (40mg, 0.18mmol) 与 4-氨基苯酚 (31mg, 0.28mmol) 反应得到预期产物 (18mg, 32% 的收率), 其为棕黄色固体: ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.76(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.51(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 6.80(m, 2H), 6.65(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 2.21(m, 1H), 1.23-1.18(m, 4H); ESI MS m/z 310 $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}]^+$; HPLC $> 99\%$ (AUC), $t_R = 9.06$ 分钟。

[0666] 实施例 92

[0667] 4-羟基-N-(4-羟基苯乙基)-2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺

[0668]

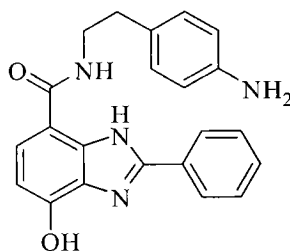


[0669] 按照一般操作A,使7-羟基-2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸(63mg, 0.25mmol)与4-氨基苯酚(52mg,0.38mmol)反应得到预期产物(20mg,21%的收率),其为浅棕色固体:¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 13.30(s, 1H), 10.71(s, 1H), 9.69-9.67(m, 1H), 9.20(s, 1H), 8.13-8.12(m, 2H), 7.73(d, 8.5Hz, 1H), 7.58-7.55(m, 3H), 7.15(d, J = 8.5Hz, 2H), 6.74-6.71(m, 3H), 3.72-3.69(m, 2H), 3.32(bs, 1H), 2.51-2.50(m, 2H); ESI MS m/z 374[C₂₂H₁₉N₃O₃+H]⁺; HPLC > 99% (AUC), t_R = 11.91 分钟。

[0670] 实施例 93

[0671] N-(4-氨基苯乙基)-4-羟基-2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺

[0672]

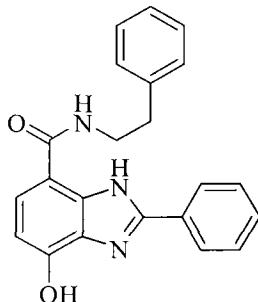


[0673] 按照一般操作A,使7-羟基-2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸(63mg,0.25mmol)与苯-1,4-二胺(52mg,0.38mmol)反应得到预期产物(15mg,16%的收率),其为浅棕色固体:¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 13.281(s, 1H), 10.70(s, 1H), 9.68(s, 1H), 8.16(d, J = 7.5Hz, 2H), 7.72(d, J = 6.0Hz, 1H), 7.607.57(m, 2H), 7.52(d, J = 7.5Hz, 1H), 7.02(d, J = 6.0Hz, 2H), 6.72(d, J = 8.5Hz, 1H), 6.54(d, J = 8.5Hz, 2H), 3.66(d, J = 6.0Hz, 2H), 2.78-2.75(m, 2H); ESI MS m/z 373[C₂₂H₂₀N₄O₂+H]⁺; HPLC 95.7% (AUC), t_R = 9.07 分钟。

[0674] 实施例 94

[0675] 4-羟基-N-苯乙基-2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺

[0676]



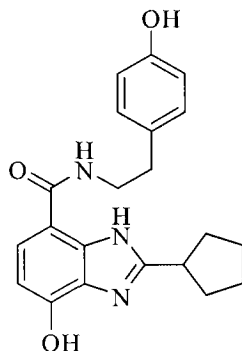
[0677] 按照一般操作A,使7-羟基-2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸(63mg,0.25mmol)与4-(2-氨基乙基)苯胺(46mg,0.38mmol)反应得到预期产物(28mg,27%的收率),其

为白色固体： ^1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ 13.30(s, 1H), 10.71(s, 1H), 9.70(s, 1H), 8.12(d, $J = 5.5\text{Hz}$, 2H), 7.72(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.52(m, 3H), 7.37-7.22(m, 5H), 6.72(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 3.76(d, $J = 5.5\text{Hz}$, 2H), 2.96-2.93(m, 2H); ESI MS m/z 358 $[\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2+\text{H}]^+$; HPLC $> 99\%$ (AUC), $t_R = 14.39$ 分钟。

[0678] 实施例 95

[0679] 2-环戊基-4-羟基-N-(4-羟基苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺

[0680]

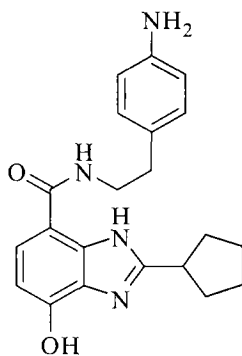


[0681] 按照一般操作 A, 使 2-环戊基-7-羟基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (80mg, 0.28mmol) 与 4-(2-氨基乙基)苯酚 (58mg, 0.42mmol) 反应得到预期产物 (28mg, 27% 的收率), 其为白色固体： ^1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.56c(s, 1H), 10.46(s, 1H), 9.71(s, 1H), 9.13(s, 1H), 7.61(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.08(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 6.67-6.62(m, 3H), 3.59-3.31(m, 2H), 3.25-3.23(m, 1H), 2.51-2.49(m, 2H), 2.05-2.01(m, 2H), 1.85-1.66(m, 6H); ESI MS m/z 366 $[\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}]^+$; HPLC $> 99\%$ (AUC), $t_R = 10.44$ 分钟。

[0682] 实施例 96

[0683] N-(4-氨基苯乙基)-2-环戊基-4-羟基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺

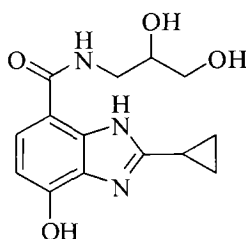
[0684]



[0685] 按照一般操作 A, 使 2-环戊基-7-羟基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (80mg, 0.28mmol) 与 4-(2-氨基乙基)苯胺 (58mg, 0.42mmol) 反应得到预期产物 (25mg, 25% 的收率), 其为灰白色固体： ^1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.56(s, 1H), 10.45(s, 1H), 9.72-9.70(m, 1H), 7.61(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 6.94(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 6.62(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 6.49-6.47(m, 2H), 4.83(bs, 2H), 3.56-3.52(m, 2H), 3.33-3.25(m, 1H), 2.51-2.49(m, 2H), 2.07-2.02(m, 2H), 1.89-1.79(m, 4H), 1.68-1.66(m, 2H); ESI MS m/z 365 $[\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2+\text{H}]^+$; HPLC $> 99\%$ (AUC), $t_R = 7.97$ 分钟。

[0686] 实施例 97

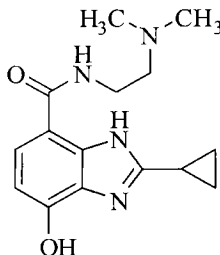
[0687] 2-环丙基-N-(2,3-二羟基丙基)-4-羟基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺
[0688]



[0689] 按照一般操作 A, 使 2-环丙基-7-羟基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (55mg, 0.25mmol) 与 3-氨基丙-1,2-二醇 (33mg, 0.38mmol) 反应得到预期产物 (23mg, 32% 的收率), 其为浅棕黄色固体: ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.69 (bs, 1H), 6.62-6.60 (m, 1H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.68 (bs, 1H), 3.60-3.59 (m, 2H), 3.51-3.47 (m, 1H), 2.15 (bs, 1H), 1.21-1.10 (m, 4H); ESI MS m/z 292 [$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}$] $^+$; HPLC > 99% (AUC), t_R = 7.55 分钟。

[0690] 实施例 98

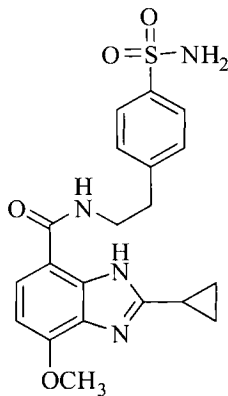
[0691] 2-环丙基-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-羟基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺
[0692]



[0693] 按照一般操作 A, 使 2-环丙基-7-羟基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (55mg, 0.25mmol) 与 N^1, N^1 -二甲基乙-1,2-二胺 (33mg, 0.38mmol) 反应得到预期产物 (35mg, 49% 的收率), 其为浅棕黄色固体: ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.66 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.5Hz, 1H), 3.65 (t, J = 6.5Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6.5Hz, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.17 (bs, 1H), 1.19-1.12 (m, 4H); ESI MS m/z 289 [$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$; HPLC > 99% (AUC), t_R = 6.47 分钟。

[0694] 实施例 99

[0695] 2-环丙基-4-甲氧基-N-(4-氨磺酰基苄基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺
[0696]



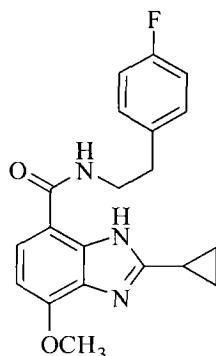
[0697] 按照一般操作 B, 使 2-环丙基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (80mg, 0.34mmol) 与 4-(2-氨基乙基)苯磺酰胺 (103mg, 0.52mmol) 反应得到预期产物 (66mg, 46%

的收率), 其为棕色固体: ESI MS m/z 415 $[C_{20}H_{22}N_4O_4S+H]^+$ 。

[0698] 实施例 100

[0699] 2-环丙基-N-(4-氟苯乙基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺

[0700]

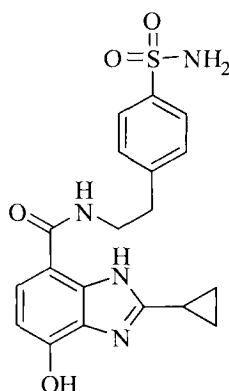


[0701] 按照一般操作 B, 使 2-环丙基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (80mg, 0.34mmol) 与 2-(4-氟苯基)乙胺 (72mg, 0.52mmol) 反应得到预期产物 (80mg, 66% 的收率), 其为白色固体: ESI MS m/z 354 $[C_{20}H_{20}FN_3O_2+H]^+$ 。

[0702] 实施例 101

[0703] 2-环丙基-4-羟基-N-(4-氨磺酰基苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺

[0704]

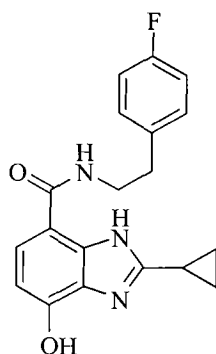


[0705] 按照一般操作 C, 使 2-环丙基-4-甲氧基-N-(4-氨磺酰基苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺 (60mg, 0.15mmol) 与三溴化硼反应得到预期产物 (15mg, 26% 的收率), 其为灰白色固体: 1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.84-7.82 (m, 2H), 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.81-3.79 (m, 2H), 3.06-3.03 (m, 2H), 2.08 (bs, 1H), 1.12-1.00 (m, 4H); ESI MS m/z 401 $[C_{19}H_{20}N_4O_4S+H]^+$; HPLC 96.5% (AUC), $t_R = 9.05$ 分钟。

[0706] 实施例 102

[0707] 2-环丙基-N-(4-氟苯乙基)-4-羟基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺

[0708]

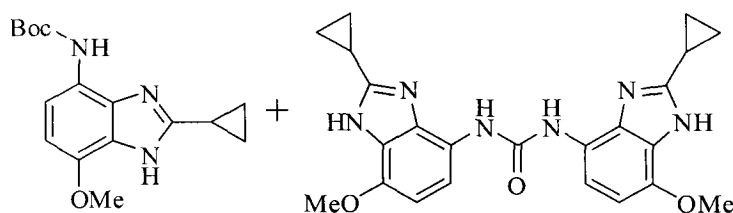


[0709] 按照一般操作 C, 使 2-环丙基-N-(4-氟苯乙基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺 (60mg, 0.17mmol) 与三溴化硼反应得到预期产物 (15mg, 26% 的收率), 其为灰白色固体: ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.69 (bs, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.02-6.99 (m, 2H), 6.60 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 3.72 (bs, 2H), 2.94-2.91 (m, 2H), 2.11 (bs, 1H), 1.00-1.00 (m, 4H); ESI MS m/z 340 $[\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$; HPLC 98.9% (AUC), $t_R = 11.49$ 分钟。

[0710] 实施例 103

[0711] 2-环丙基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-4-基氨基甲酸叔丁酯和 1,3-二(2-环丙基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)脲

[0712]

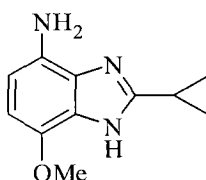


[0713] 向 2-环丙基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (1.4g, 6.0mmol) 在 1,4-二噁烷 (100mL) 中的溶液中加入叔丁醇 (4mL)、三乙胺 (2.0mL, 15mmol) 和 DPPA (2.5g, 9.0mmol) 并将反应混合物在室温搅拌 2 小时。加入额外的叔丁醇 (4mL) 并将反应混合物在 100 度加热 18 小时。将反应混合物冷却至室温, 浓缩, 用冰水 (40mL) 稀释, 并将混合物用 EtOAc (3x60mL) 萃取。将合并的有机层用 5% NaHCO_3 水溶液 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩得到产物的混合物 (1.4g), 其为深蓝色固体, 其无需进一步纯化即可继续使用: ESI MS m/z 304 $[\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}]^+$ 和 ESI MS m/z 433 $[\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3 + \text{H}]^+$ 。

[0714] 实施例 104

[0715] 2-环丙基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-4-胺

[0716]

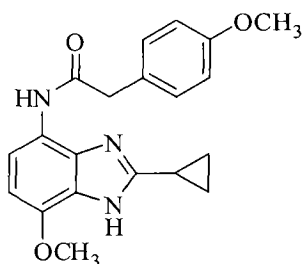


[0717] 向 2-环丙基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-4-基氨基甲酸叔丁酯和 1,3-二(2-环丙基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)脲 (1.4g) 在 1,4-二噁烷 (30mL) 中的溶液中加入 KOH (1.3g, 24mmol) 在水 (5mL) 中的溶液并将反应混合物回流加热 3 小时。将反应混合物冷却至室温, 浓缩, 并用冰水 (30mL) 稀释。使用冰醋酸将混合物的 pH 调节为 7, 接着

用 EtOAc (3x80mL) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将粗残留物在 CH_2Cl_2 (5mL) 中溶解并冷却至 0 度接着加入 TFA (2mL)。将反应混合物在室温搅拌 2 小时, 浓缩, 并用冰水 (20mL) 稀释。使用冰醋酸将混合物的 pH 调节为 7, 接着用 EtOAc (3x60mL) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 并将残留物经快速色谱法纯化 (硅胶, 33-50% EtOAc/ 己烷) 得到预期产物 (0.88g, 72% 的收率), 其为深蓝色固体: ESI MS m/z 204 [$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}+\text{H}$] $^+$ 。

[0718] 实施例 105

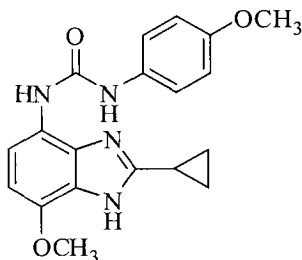
[0719] N-(2-环丙基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-(4-甲氧基苯基)乙酰胺
[0720]



[0721] 向 2-环丙基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-4-胺 (50mg, 0.24mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液中加入三乙胺 (48 μL , 0.36mmol) 和 2-(4-甲氧基苯基)乙酰氯 (44mg, 0.24mmol) 并将反应混合物在室温搅拌 30 分钟。将反应混合物用 EtOAc (20mL) 稀释并用 5% NaHCO_3 水溶液 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。分离各层并将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 并将残留物经制备性 HPLC 纯化 (C18 硅胶, 10-90% 乙腈 / 含 0.05% TFA 的水) 得到预期产物 (60mg, 71% 的收率), 其为深蓝-紫色固体: ESI MS m/z 352 [$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}$] $^+$ 。

[0722] 实施例 106

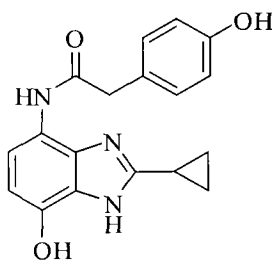
[0723] 1-(2-环丙基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-3-(4-甲氧基苯基)脲
[0724]



[0725] 向 2-环丙基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-4-胺 (50mg, 0.24mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液中加入三乙胺 (48 μL , 0.36mmol) 和 4-甲氧基苯基氨基甲酰氯 (44mg, 0.24mmol) 并将反应混合物在室温搅拌 30 分钟。将反应混合物用 EtOAc (20mL) 稀释并用 5% NaHCO_3 水溶液 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。分离各层并将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 并将残留物经制备性 HPLC 纯化 (C18 硅胶, 10-90% 乙腈 / 含 0.05% TFA 的水) 得到预期产物 (66mg, 78% 的收率), 其为深蓝-紫色固体: ESI MS m/z 353 [$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3+\text{H}$] $^+$ 。

[0726] 实施例 107

[0727] N-(2-环丙基-7-羟基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-(4-羟基苯基)乙酰胺
[0728]

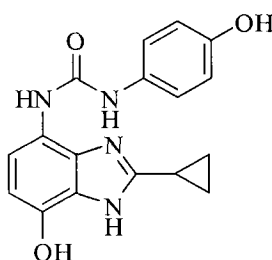


[0729] 向 N-(2-环丙基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-(4-甲氧基苯基)乙酰胺 (45mg, 0.13mmol) 在 CH_2Cl_2 (15mL) 中的溶液中加入 BBr_3 (2.1mL, 1M 在 CH_2Cl_2 中) 并将反应混合物在室温搅拌 18 小时。将反应混合物倒入至冰水 (15mL) 中并使用浓 NH_4OH 将 pH 调节为 6。将反应混合物用 EtOAc (3x20mL) 萃取并将合并的有机层用 5% NaHCO_3 水溶液 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。分离各层并将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 并将残留物经制备性 HPLC 纯化 (C18 硅胶, 10-90% 乙腈 / 含 0.05% TFA 的水) 得到预期产物 (22mg, 53% 的收率), 其为浅蓝紫色固体: ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.28-7.20 (m, 3H), 6.77-6.75 (m, 2H), 6.50 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.15 (bs, 1H), 1.13-1.11 (m, 4H); ESI MS m/z 324 $[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}]^+$; HPLC 95.7% (AUC), $t_R = 8.40$ 分钟。

[0730] 实施例 108

[0731] 1-(2-环丙基-7-羟基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-3-(4-羟基苯基)脲

[0732]

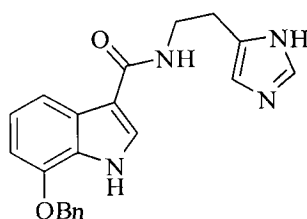


[0733] 向 1-(2-环丙基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-3-(4-甲氧基苯基)脲 (50mg, 0.13mmol) 在 CH_2Cl_2 (15mL) 中的溶液中加入 BBr_3 (2.13mL, 1M 在 CH_2Cl_2 中) 并将反应混合物在室温搅拌 18 小时。将反应混合物倒入至冰水 (15mL) 中并使用浓 NH_4OH 将 pH 调节为 6。将反应混合物用 EtOAc (3x20mL) 萃取并将合并的有机层用 5% NaHCO_3 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 并将残留物经制备性 HPLC 纯化 (C18 硅胶, 10-90% 乙腈 / 含 0.05% TFA 的水) 得到预期产物 (19mg, 42% 的收率), 其为浅蓝色固体: ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.21 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), 7.05 (bs, 1H), 6.73 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), 6.52 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.13-1.09 (m, 4H); ESI MS m/z 325 $[\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H}]^+$; HPLC 95.6% (AUC), $t_R = 8.99$ 分钟。

[0734] 实施例 109

[0735] N-[2-(1H-咪唑-5-基)乙基]-7-(苄基氧基)-1H-吲哚-3-甲酰胺

[0736]

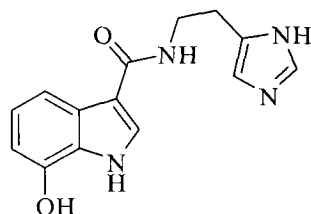


[0737] 向 7-(苄基氧基)-1H-吡啶 (1.0g, 4.5mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液中加入 TFAA (2.0g, 9.0mmol) 并将反应混合物在室温搅拌 1 小时。通过加入水 (50mL) 将反应混合物淬灭并用 EtOAc (3x30mL) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 并将粗残留物在 6N NaOH (15mL) 和乙醇 (15mL) 中稀释并回流加热 18 小时。将反应混合物冷却至室温并使用 6N HCl 酸化至 pH2。将所得的固体滤过并干燥得到粗酸 (1.0g), 其为灰白色固体。将粗中间体 (0.5g) 在 DMF (5mL) 中溶解接着加入 HATU (0.84g, 2.2mmol)、DIPEA (1.2mL, 6.6mmol)、组胺 (0.50g, 4.5mmol) 并将反应混合物在室温搅拌 18 小时。将反应混合物用水 (20mL) 稀释并用 EtOAc (3x30mL) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 并将残留物用 CH_2Cl_2 (20mL) 研磨。将固体滤过得到预期产物 (0.15g, 两步的收率为 19%) : ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7.79 (s, 1H), 7.59-7.51 (m, 4H), 7.47-7.28 (m, 3H), 7.04 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 6.88 (bs, 1H), 6.79 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 5.249s, 2H), 3.62 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.91 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H) ; ESI MS m/z 361 [$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$ 。

[0738] 实施例 110

[0739] N-[2-(1H-咪唑-5-基)乙基]-7-羟基-1H-吡啶-3-甲酰胺

[0740]

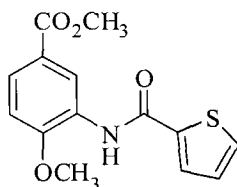


[0741] 向 N-(2-(1H-咪唑-5-基)乙基)-7-(苄基氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺 (0.15g, 0.42mmol) 在甲醇 (20mL) 中的溶液中加入 10wt% 钨 / 炭 (催化量) 并将反应混合物在氢气气氛 (1atm) 在室温搅拌 18 小时。将反应混合物经硅藻土滤过并将滤液浓缩且经制备性 HPLC 纯化 (C18 硅胶, 10-90% 乙腈 / 含 0.05% TFA 的水)。得到预期产物, 其为三氟乙酸盐, 将其经离子交换柱洗脱 (使用甲醇和 7N 甲醇在氨中的溶液) 得到预期产物 (24mg, 22% 的收率) : ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.92-7.84 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 2H), 6.89-6.82 (m, 2H), 6.54 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 3.48-3.42 (m, 2H), 2.74 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H) ; ESI MS m/z 271 [$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$ 。

[0742] 实施例 111

[0743] 4-甲氧基-3-(噻吩-2-甲酰胺基)苯甲酸甲酯

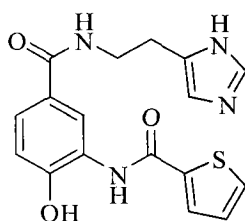
[0744]



[0745] 向 3-氨基-4-甲氧基苯甲酸甲酯 (0.31g, 1.7mmol) 在 CH_2Cl_2 (15mL) 中的溶液中加入 EDC (0.48g, 2.6mmol)、HOBt (0.23g, 1.7mmol) 和噻吩-2-羧酸 (0.27g, 2.1mmol) 并将反应混合物在室温搅拌 2 小时。将反应混合物浓缩并经色谱法纯化 (硅胶, 0-70% EtOAc / 庚烷) 得到预期产物 (0.19g, 39% 的收率), 其为灰白色固体 ; ESI MS m/z 292 [$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S} + \text{H}$] $^+$ 。

[0746] 实施例 112

[0747] N-{5-[2-(1H-咪唑-5-基)乙基氨基甲酰基]-2-羟基苯基}噻吩-2-甲酰胺
[0748]



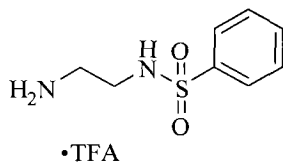
[0749] 向 4-甲氧基-3-(噻吩-2-甲酰胺基)苯甲酸甲酯 (0.19g, 0.65mmol) 在二氯乙烷 (20mL) 中的溶液中加入三溴化硼 (6.5mL, 1.0M 在 CH_2Cl_2 中) 并将反应混合物在 80 度加热 16 小时。经 LCMS 分析显示反应完成, 因此, 加入额外的三溴化硼 (3.3mL, 1.0M 在 CH_2Cl_2 中) 并将反应混合物在 80 度加热 24 小时。将反应混合物冷却至室温, 通过加入水 (15mL) 淬灭并将所得的固体滤过得到粗羟基酸。将粗酸在 DMF (5mL) 中溶解接着加入 HATU (0.15g, 0.46mmol)、DIPEA (0.20mL, 1.1mmol) 和组胺 (0.051g, 0.46mmol) 并将反应混合物在 80 度加热 18 小时。将反应混合物冷却至室温, 用水 (20mL) 稀释, 并用 EtOAc (3x30mL) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 并将残留物经制备性 HPLC 纯化 (C18 硅胶, 10-90% 乙腈 / 含 0.05% TFA 的水)。得到预期产物, 其为三氟乙酸盐, 将其经离子交换柱洗脱 (使用甲醇和 7N 甲醇在氨中的溶液) 得到预期产物 (36mg, 两步反应的收率为 27%) ; ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.48 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J = 3.9\text{Hz}$, 1H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 3.65 (t, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 2.98 (t, $J = 6.9\text{Hz}$) ; ESI MS m/z 357 [$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}+\text{H}$] $^+$; HPLC 96.3% (AUC), $t_R = 9.15$ 分钟。

[0750] 一般操作 D- 胺的合成 : 向 2-氨基乙基氨基甲酸叔丁酯 (1.0 当量) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液中加入三乙胺 (3.0 当量) 和所需磺酰氯或酰氯 (1.2 当量) 并将反应混合物在室温搅拌 4 小时。将反应混合物浓缩得到粗中间体, 将其在乙酸乙酯 (40mL) 中溶解, 接着加入 2N HCl 在乙醚中的溶液 (2.85 当量)。将反应混合物在室温搅拌 16 小时。将所得的固体经滤过收集得到预期产物。这些胺无需进一步纯化即可在随后的反应中使用。

[0751] 实施例 113

[0752] N-(2-氨基乙基)苯磺酰胺三氟乙酸盐

[0753]

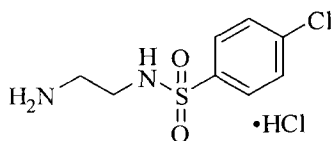


[0754] 按照一般操作 D, 使 2-氨基乙基氨基甲酸叔丁酯 (0.50g, 2.8mmol) 与苯磺酰氯 (0.54g, 3.4mmol) 反应得到中间体 (ESI MS m/z 201 [$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}-\text{Boc}+\text{H}$] $^+$), 将其用 2N HCl 处理。LCMS 分析显示反应未进行完全, 并将其浓缩, 在三氟乙酸 (5mL) 中溶解并在室温搅拌 4 小时。将反应混合物减压浓缩得到预期产物 (1.2g, 99% 的收率), 其为黄褐色固体 : ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.90 (t, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 7.83-7.81 (m, 4H), 7.69-7.63 (m, 3H), 2.94 (d, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H), 2.86 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H)。

[0755] 实施例 114

[0756] N-(2-氨基乙基)-4-氯苯磺酰胺盐酸盐

[0757]

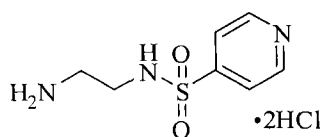


[0758] 按照一般操作 D, 使 2-氨基乙基氨基甲酸叔丁酯 (0.50g, 2.8mmol) 与 4-氯苯磺酰氯 (0.72g, 3.4mmol) 反应得到中间体 (ESI MS m/z 235 [$C_{13}H_{19}ClN_2O_4S-Boc+H$] $^+$), 将其用 2N HCl 处理得到预期产物 (0.60g, 79% 的收率), 其为白色固体: ESI MS m/z 235 [$C_8H_{11}ClN_2O_2S+H$] $^+$ 。

[0759] 实施例 115

[0760] N-(2-氨基乙基)吡啶-4-磺酰胺二盐酸盐

[0761]

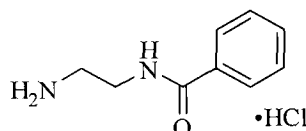


[0762] 按照一般操作 D, 使 2-氨基乙基氨基甲酸叔丁酯 (0.54g, 2.8mmol) 与吡啶-4-磺酰氯 (0.73g, 3.4mmol) 反应得到中间体, 将其与 2N HCl 反应得到预期产物 (0.72g, 94% 的收率), 其为白色固体: 1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 9.19 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.97 (dd, $J = 5.3, 1.4$ Hz, 1H), 8.66-8.64 (m, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.2, 5.3$ Hz, 1H), 3.24-3.19 (m, 2H), 3.11-3.09 (m, 2H)。

[0763] 实施例 116

[0764] N-(2-氨基乙基)苯甲酰胺盐酸盐

[0765]

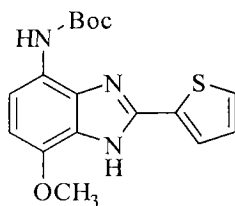


[0766] 按照一般操作 D, 使 2-氨基乙基氨基甲酸叔丁酯 (0.50g, 2.8mmol) 与 4-甲基苯甲酰氯 (0.47g, 3.4mmol) 反应得到中间体 (ESI MS m/z 179 [$C_{15}H_{22}N_2O_3-Boc+H$] $^+$), 将其与 2N HCl 反应得到预期产物 (0.40g, 67% 的收率), 其为白色固体: 1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.86 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.56-7.55 (m, 1H), 7.48 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.67 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.17 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H)。

[0767] 实施例 117

[0768] 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基氨基甲酸叔丁酯

[0769]



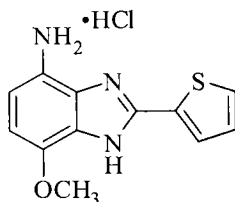
[0770] 将 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (0.60g, 2.2mmol)、

(PhO)₂P(O)N₃ (0.78g, 3.0mmol) 和三乙胺 (0.70mL, 5.0mmol) 在 1,4-二噁烷 (35mL) 中的溶液在室温搅拌 4 小时。在加入叔丁醇 (2mL) 后, 将反应混合物在 100 度搅拌 16 小时。将反应混合物冷却, 浓缩, 并将残留物经柱色谱法纯化 (硅胶, 甲醇 / 二氯甲烷梯度) 得到预期产物 (360mg, 47% 的收率), 其为黄色固体: ESI MS m/z 346 [C₁₇H₁₉N₃O₃S+H]⁺。

[0771] 实施例 118

[0772] 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺盐酸盐

[0773]

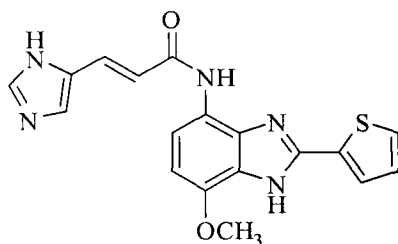


[0774] 向 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基氨基甲酸叔丁酯 (0.44g, 1.2mmol) 在 CH₂Cl₂ (5mL) 中的溶液中加入 2.0M HCl 在乙醚中的溶液 (3.5mL) 并将反应混合物在室温搅拌 5 小时。将所得的沉淀物滤过并用 CH₂Cl₂ (2x10mL) 洗涤得到预期产物 (290mg, 85% 的收率), 其为白色固体: ESI MS m/z 246 [C₁₂H₁₁N₃OS+H]⁺。

[0775] 实施例 119

[0776] (E)-3-(1H-咪唑-5-基)-N-(7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)丙烯酰胺

[0777]

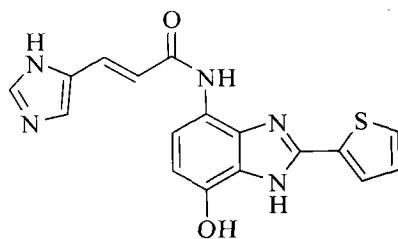


[0778] 将 (E)-3-(1H-咪唑-5-基)丙烯酸 (0.13g, 0.94mmol) 和 HATU (0.36g, 1.1mmol) 在 THF (4mL) 中的溶液在室温搅拌 30 分钟。加入 7-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺盐酸盐 (0.18g, 0.63mmol) 和 DIPEA (0.33mL, 1.9mmol) 在 THF (4mL) 中的溶液并将反应混合物在 60 度加热 64 小时。将反应混合物冷却, 用水 (50mL) 稀释, 并用 EtOAc (2x30mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (2x50mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 并浓缩。将残留物经柱色谱法纯化 (硅胶, 甲醇 / 二氯甲烷梯度) 得到预期产物 (200mg, 87% 的收率), 其为灰白色固体: ESI MS m/z 366 [C₁₈H₁₅N₅O₂S+H]⁺。

[0779] 实施例 120

[0780] (E)-3-(1H-咪唑-5-基)-N-(7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)丙烯酰胺

[0781]

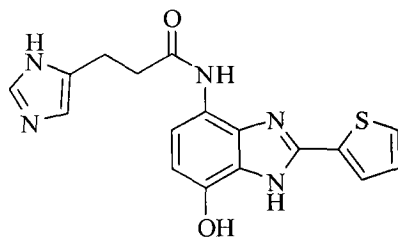


[0782] 将 (E)-3-(1H-咪唑-5-基)-N-(7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)丙酰胺 (0.20g, 0.55mmol) 在 CH_2Cl_2 (12mL) 中的溶液冷却至 0 度并逐滴加入 BBr_3 (1.6g, 6.5mmol) 且将反应混合物温热至室温并搅拌 16 小时。将反应混合物浓缩, 将残留物在甲醇 (5mL) 中搅拌并经制备性 HPLC 纯化 (C18 硅胶, 10-90% 乙腈 / 含 0.05% TFA 的水)。将预期的馏分浓缩并经离子交换柱洗脱 (使用甲醇和 7N 甲醇在氨中的溶液) 得到预期产物 (25mg, 13% 的收率), 其为灰白色固体: ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) 7.81 (d, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H) 7.78 (s, 1H), 7.6 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.18, (t, $J = 4.25\text{Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J = 15.5$, 1H), 6.58 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H); ESI MS m/z 352 $[\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$ 。

[0783] 实施例 121

[0784] N-(7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-3-(1H-咪唑-5-基)丙酰胺

[0785]

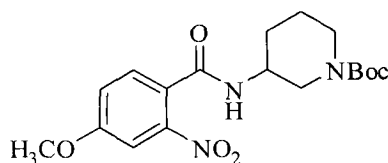


[0786] 将 (E)-3-(1H-咪唑-5-基)-N-(7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)丙酰胺 (19mg, 0.054mmol) 和 10wt% 钨 / 炭 (50mg) 在乙醇 (20mL) 中的溶液置于含有氢气 (50psi) 的帕尔振荡器 (parr shaker) 中 2 小时。将反应混合物转移至圆底烧瓶中, 置于氢气气氛 (1atm), 并搅拌 16 小时。将反应混合物经硅藻土滤过, 将滤液浓缩, 并将残留物在 CH_2Cl_2 (10mL) 中混悬。将所得的沉淀物滤过并干燥得到预期产物 (12mg, 63% 的收率), 其为绿色固体: ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) ; 8.16 (s, 1H), 7.82, (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.19 (t, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.58 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 3.09 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 2.83 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H); ESI MS m/z 354 $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$ 。

[0787] 实施例 122

[0788] 步骤 1: 3-(4-甲氧基-2-硝基苯甲酰氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成

[0789]

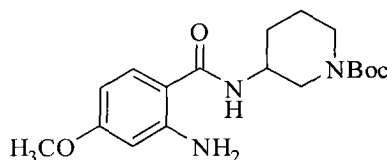


[0790] 向 4-甲氧基-2-硝基苯甲酸 (200mg, 1.0mmol) 和 3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯

(200mg, 1.0mmol) 在 DMF (2mL) 中的溶液中加入 DIPEA (0.20mL, 1.2mmol) 和 HATU (460mg, 1.2mmol)。将反应混合物在室温搅拌 18 小时, 用水 (10mL) 和乙酸乙酯 (30mL) 稀释, 并分离各层。将有机相用水 (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤, 经 Mg_2SO_4 干燥, 并经快速色谱法纯化 (硅胶, 乙酸乙酯 / 己烷梯度) 得到预期产物 (330mg, 88%), 其为白色固体: ESI MS m/z 402 $[\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6+\text{Na}]^+$ 。

[0791] 步骤 2: 3-(2-氨基-4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成

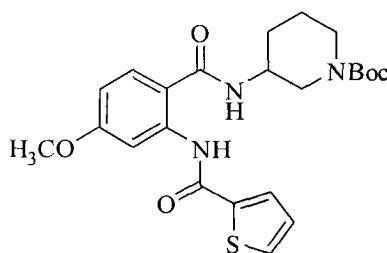
[0792]



[0793] 向 3-(4-甲氧基-2-硝基苯甲酰氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (190mg, 0.50mmol) 在 EtOH/EtOAc (各 5mL) 中的溶液中加入 10wt% 钨 / 炭 (20mg) 并将反应混合物在氢气气氛搅拌 3 小时。将反应混合物经硅藻土滤过并将滤液浓缩得到预期产物 (170mg, 当量), 其为白色固体: ESI MS m/z 351 $[\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4+\text{H}]^+$ 。

[0794] 步骤 3: 3-(4-甲氧基-2-(噻吩-2-甲酰胺基)苯甲酰氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成

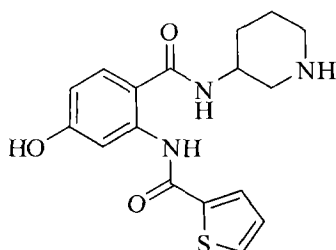
[0795]



[0796] 在 0 度向 3-(2-氨基-4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (170mg, 0.50mmol) 和 DIPEA (120mg, 1.0mmol) 在 CH_2Cl_2 (5mL) 和吡啶 (1mL) 中的溶液中逐滴加入噻吩-2-甲酰氯 (88mg, 0.60mmol)。将反应混合物搅拌 18 小时, 浓缩, 经快速色谱法纯化 (硅胶, 乙酸乙酯 / 己烷梯度) 得到预期产物 (200mg, 89%), 其为白色固体: ESI MS m/z 460 $[\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}+\text{H}]^+$ 。

[0797] 步骤 4: N-(5-羟基-2-(哌啶-3-基氨基甲酰基)苯基)噻吩-2-甲酰胺的合成

[0798]



[0799] 在 -78 度向 3-(4-甲氧基-2-(噻吩-2-甲酰胺基)苯甲酰氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (91mg, 0.20mmol) 在 CH_2Cl_2 (3mL) 中的溶液中加入 BBr_3 (2.0mL, 1.2mmol, 1M 在 CH_2Cl_2 中) 并将反应混合物温热至室温且搅拌 18 小时。通过加入冰和甲醇 (2mL) 将反应混合物淬灭并浓缩。将残留物经制备性 HPLC 纯化 (C18 硅胶, 10-90% 乙腈 / 含 0.05% TFA 的水)。

得到预期产物,其为三氟乙酸盐,将其经离子交换柱洗脱(使用甲醇和 7N 甲醇在氨中的溶液)得到预期产物(12mg,94%),其为白色固体:¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 12.93(s,1H), 10.28(s,1H),8.57(d,J = 12.5Hz,1H),8.09(d,J = 3.5Hz,1H),7.89(d,J = 8.0Hz,1H), 7.82(d,J = 15.0Hz,1H),7.70(d,J = 4.5Hz,1H),7.28-7.25(m,1H),6.58-6.55(m,1H), 4.19(s,1H),3.57-3.55(m,1H),3.46-3.33(m,2H),1.91-1.87(m,2H),1.68-1.30(m,5H); ESI MS m/z 346[C₁₇H₁₉N₃O₃S+H]⁺;HPLC > 99% (AUC), t_R = 9.16 分钟。

[0800] 实施例 123

[0801] 激酶测定

[0802] GSK3β 活性在化合物的存在或缺失的情况下使用含有 SER/THR 9 肽 (Invitrogen) 的 Z'-LYTE 激酶测定 (Rodems SM, et al., Assay Drug Dev Technol. 1: 9-19, 2002.) 试剂盒按照厂家说明书进行测量。Z'-LYTE 激酶测定试剂盒应用在两个荧光基团(香豆素和荧光素,与底物肽的每个末端连接)之间的荧光共振能量转移(FRET)。

[0803] 将测试化合物以 12.5mM 在 DMSO 中溶解,然后按照在测定中的 DMSO 浓度连续稀释为 1%。将连续稀释的化合物,0.04ng/ml GSK β (Invitrogen) 和 2mM SER/THR 9 肽在反应缓冲液(50mM HEPES pH 7.5、0.01% Brij-35、10mM MgCl₂、1mM EGTA、15mM ATP)中反应。对于 0%磷酸化对照组,ATP 由反应混合物中省略。对于 100%磷酸化对照组,SER/THR 9 磷酸肽代替 SER/THR 9 肽使用。在室温培养 1 小时后,通过加入一半测定体积的显现溶液(development solution)来停止反应并进一步在室温培养 1 小时。在加入一半体积的终止试剂后,通过 Wallac EnVision 2103 multilabel 读数器(PerkinElmer)测量香豆素和荧光素的发射信号。根据 0%和 100%磷酸化对照样品使用下述等式确定磷酸化的程度:

[0804]

$$\text{磷酸化百分数} = 1 - \frac{(\text{发射率} \times F_{100\%}) - C_{100\%}}{(C_{0\%} - C_{100\%}) + [\text{发射率} \times (F_{100\%} - F_{0\%})]}$$

[0805] 其中:

[0806]

$$\text{发射率} = \frac{\text{香豆素发射信号 (445nm)}}{\text{荧光素发射信号 (520nm)}}$$

[0807] C_{100%} = 100%磷酸化对照组的香豆素发射信号

[0808] C_{0%} = 0%磷酸化对照组的香豆素发射信号

[0809] F_{100%} = 100%磷酸化对照组的荧光素发射信号

[0810] F_{0%} = 0%磷酸化对照组的荧光素发射信号

[0811] 通过非线性四参数拟合使用 SigmaPlot, 10.0 版 (Systat Software, Inc.) 计算 IC₅₀ 值。

[0812] 本发明化合物的 IC₅₀ 值在下表 12 中显示:

[0813] 表 12

[0814]

实施例 编号	化合物	IC50 (μ M)
76	N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺	0.0017

[0815]

80	N-(3,4-二羟基苯乙基)-2-(呋喃-2-基)-7-羟基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺	0.019
69	7-羟基-N-[2-[5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基氨基]乙基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺	0.022
15	3-羟基-2-[7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺基]丙酸甲酯	0.022
79	7-羟基-N-[3-(5-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)丙基]-2-(呋喃-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺	0.03
37	N-(3,4-二羟基苄基)-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺	0.038
8	7-羟基-N-(4-氨磺酰基苄基)-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺	0.052
49	N-[2-(5-氨基甲酰基吡啶-2-基氨基)乙基]-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺	0.073
42	N-(2-乙酰氨基乙基)-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺	0.074
70	N-[2-(5-乙酰氨基吡啶-2-基氨基)乙基]-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺	0.081
101	2-环丙基-4-羟基-N-(4-氨磺酰基苄基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺	0.12
35	7-羟基-N-[2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺	0.13
11	7-羟基-N-[2-(吡啶-2-基氨基)乙基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺	0.13
97	2-环丙基-N-(2,3-二羟基丙基)-4-羟基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺	0.15
17	(R)-7-羟基-N-[1-羟基-3-(1H-咪唑-4-基)丙-2-基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺	0.17
12	7-羟基-N-[3-(2-羟基乙基氨基)丙基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺	0.18
36	N-[2-(二甲基氨基)乙基]-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺	0.18
43	N-[3-(异丙基氨基)丙基]-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺	0.22

[0816]

62	N-[2-(1H-咪唑-2-基)乙基]-7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺	0.26
21	7-羟基-N-(4-氨磺酰基苯乙基)-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺	0.28
71	(S)-2-[7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺基]-3-(1H-咪唑-5-基)丙酸	0.34
40	7-羟基-N-[2-(吡啶-4-磺酰氨基)乙基]-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺	0.39
93	N-(4-氨基苯乙基)-4-羟基-2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺	0.4
91	2-环丙基-N-(4-羟基苯基)-4-羟基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺	0.4
120	(E)-3-(1H-咪唑-5-基)-N-(7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)丙烯酰胺	3
121	N-(7-羟基-2-(噻吩-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-3-(1H-咪唑-5-基)丙酰胺	1.7
122	N-(5-羟基-2-(吡啶-3-基氨基甲酰基)苯基)噻吩-2-甲酰胺	8.1

[0817] 工业适用性

[0818] 本发明提供了具有 GSK3 β 抑制作用的新的苯并咪唑化合物。本发明的化合物可用于药物组合物以用于抑制 GSK3- β 。所述药物组合物适于治疗或预防涉及 GSK3 β 的疾病。