

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01819288.2

[51] Int. Cl.

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 3 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1244580C

[22] 申请日 2001.11.19 [21] 申请号 01819288.2

[30] 优先权

[32] 2000.11.21 [33] GB [31] 0028383.8

[86] 国际申请 PCT/EP2001/013378 2001.11.19

[87] 国际公布 WO2002/042298 英 2002.5.30

[85] 进入国家阶段日期 2003.5.21

[71] 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 N·J·普雷斯 R·J·泰勒

审查员 李 捷

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隗永良

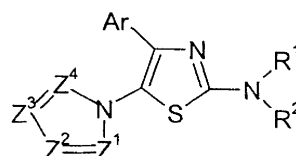
权利要求书 7 页 说明书 26 页

[54] 发明名称

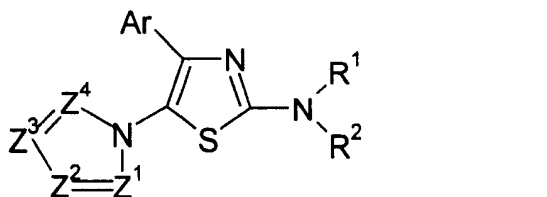
氨基噻唑化合物及其作为腺苷受体拮抗剂的用途

[57] 摘要

游离形式或盐形式的式(I)化合物, 其中 Ar 为 C₆-C₁₅一价芳族基团, R¹为氢; 未取代的或被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、C₁-C₈-烷基、C₁-C₈-卤代烷基、C₁-C₈-烷氧基、C₁-C₈-烷氧基-C₁-C₈-烷基或酰氧基的取代基取代的苯基; 或为 5-或 6-元一价杂环基, R²为氢、C₁-C₈-烷基、酰基或 -CON(R³)R⁴, 条件是, 当 R¹为氢时, R²为 C₁-C₈-烷基、酰基或 -CON(R³)R⁴, R³和 R⁴彼此独立地为氢或 C₁-C₈-烷基, 或与和其相连的氮原子一起表示 5-或 6-元杂环基, Z¹、Z²、Z³和 Z⁴彼此独立地为 N 或 CR⁵, 它们中至少有一个为 CR⁵, 且 R⁵为氢、C₁-C₈-烷基或 C₁-C₈-烷氧基。该化合物可用作腺苷受体拮抗剂, 特别是用于治疗炎性或阻塞性呼吸道疾病。



1. 游离形式或盐形式的下式化合物



其中

Ar 为未取代的或被一个或两个选自卤素、氰基或 C₁-C₄烷基的取代基取代的苯基,

R¹ 为氢; 未取代的或被一个或多个选自下列的取代基取代的苯基: 卤素、氰基、羟基、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基或 C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基; 或未取代的或被 C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基或 C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷氧基所取代的一价 6 元含氮杂环基团,

R² 为氢、C₁-C₄-烷基或选自下列的酰基: C₁-C₄-烷基羰基; C₃-C₆-环烷基羰基; 苯基羰基, 其中的苯基是未取代的或被 C₁-C₈-烷氧基取代; 或 5 或 6 元杂环基羰基, 其中的杂环部分含有一个选自氮、氧和硫的环杂原子并且是未取代的或被 C₁-C₈-烷基取代, 条件是, 当 R¹ 为氢时, R² 为 C₁-C₄-烷基或酰基,

Z¹、Z²、Z³ 和 Z⁴ 彼此独立地为 N 或 CR⁵, 它们中至少有一个为 CR⁵, 且 R⁵ 为氢、C₁-C₄-烷基或 C₁-C₄-烷氧基。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中, Ar 为未取代的或被卤素、氰基或 C₁-C₄-烷基在所示噻唑环的间位或对位取代的苯基。

3. 根据权利要求 1 的化合物, 其中, R¹ 为氢; 未取代的或被氰基或 C₁-C₄-烷氧基取代苯基; 或未取代的或被 C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基或 C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷氧基所取代的一价 6 元含氮杂环基团。

4. 根据权利要求 1 的化合物, 其中
Ar 为未取代的或被卤素或氰基取代的苯基,

R^1 为氢；未取代的或被氰基或 C_1 - C_4 -烷基氧基取代的苯基；或未取代的或被 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷基氧基或 C_1 - C_4 -烷基氧基- C_1 - C_4 -烷基氧基所取代的一价 6 元含氮杂环基团，

R^2 为氢； C_1 - C_4 -烷基羰基； C_3 - C_6 -环烷基羰基；苯基羰基，其中的苯基是未取代的或被 C_1 - C_4 -烷基氧基取代；或 5 或 6 元杂环基羰基，其中的杂环部分含有一个选自氮、氧和硫的环杂原子并且是未取代的或被 C_1 - C_4 -烷基取代，且

Z^1 和 Z^3 分别是 N 并且 Z^2 和 Z^4 分别是 CH，或者

Z^1 是 CR^5 ， Z^2 是 N， Z^3 和 Z^4 分别是 CH，其中， R^5 为氢或 C_1 - C_4 -烷基。

5. 根据权利要求 1 的化合物，其中

Ar 为被卤素或氰基在所示噻唑环的间位或对位取代的苯基，

R^1 为未取代的或被 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷基氧基或 C_1 - C_4 -烷基氧基- C_1 - C_4 -烷基氧基所取代的一价 6 元含氮杂环基团，

R^2 为氢，且

Z^1 和 Z^3 分别是 N 并且 Z^2 和 Z^4 分别是 CH，或者

Z^1 是 CR^5 ， Z^2 是 N， Z^3 和 Z^4 分别是 CH，其中， R^5 为氢或 C_1 - C_4 -烷基。

6. 根据权利要求 1 的化合物，其中

Ar 为被卤素或氰基在所示噻唑环的间位或对位取代的苯基，

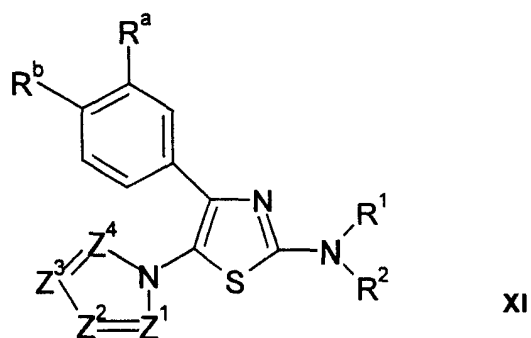
R^1 为氢，

R^2 为苯基羰基，其中的苯基是未取代的或被 C_1 - C_4 -烷基氧基取代；或杂环基羰基，其中的杂环基为 5-或 6-元杂环基并具有一个选自氧和硫的环杂原子，且

Z^1 和 Z^3 分别是 N 并且 Z^2 和 Z^4 分别是 CH，或者

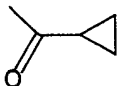
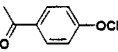
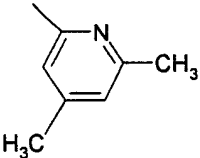
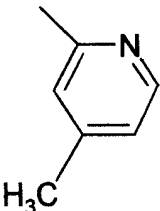
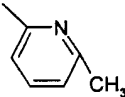
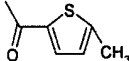
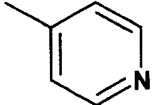
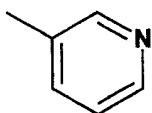
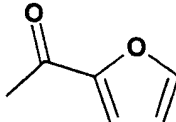
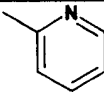
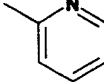
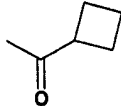
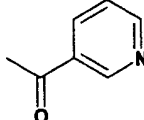
Z^1 是 CR^5 ， Z^2 是 N， Z^3 和 Z^4 分别是 CH，其中， R^5 为氢或 C_1 - C_4 -烷基。

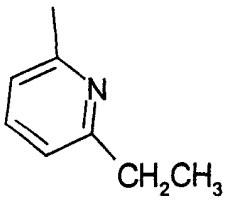
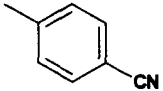
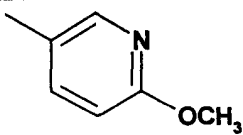
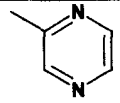
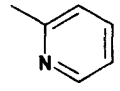
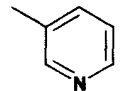
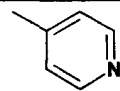
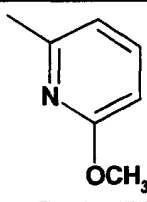
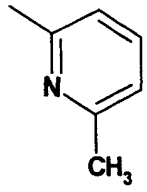
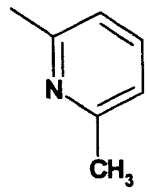
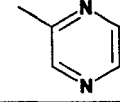
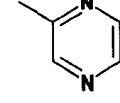
7. 游离形式或盐形式的式 XI 化合物

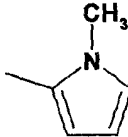
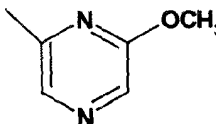
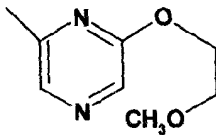


其中， R^a 、 R^b 、 R^1 、 R^2 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 如下表所示

R^a	R^b	R^1	R^2	Z^1	Z^2	Z^3	Z^4
CN	H		H	CH	N	CH	CH
CN	H		H	N	CH	N	CH
CN	H		H	N	CH	N	CH
CN	H	H		N	CH	N	CH
CN	H	H	COCH ₃	N	CH	N	CH
CN	H		H	N	CH	N	CH
CN	H		H	N	CH	N	CH
H	Cl		H	N	CH	N	CH
CN	H	H		N	CH	N	CH
CN	H		H	N	CH	N	CH

CN	H	H		N	CH	N	CH
CN	H	H		N	CH	N	CH
CN	H		H	N	CH	N	CH
CN	H		H	N	CH	N	CH
CN	H		H	N	CH	N	CH
CN	H	H		N	CH	N	CH
CN	H		H	CH	N	CH	CH
CN	H		H	N	CH	N	CH
CN	H	H		N	CH	N	CH
H	H		H	N	CH	N	CH
H	Me		H	N	CH	N	CH
CN	H	H		N	CH	N	CH
CN	H	H		N	CH	N	CH

CN	H		H	N	CH	N	CH
CN	H		H	N	CH	N	CH
CN	H		H	N	CH	N	CH
CN	H		H	N	CH	N	CH
F	H		H	N	CH	N	CH
F	H		H	N	CH	N	CH
F	H		H	N	CH	N	CH
CN	H		H	N	CH	N	CH
CN	H		H	CH	N	CH	CH
H	H		H	CC H ₃	N	CH	CH
CN	H		H	CH	N	CH	CH
CN	H		H	CC H ₃	N	CH	CH

CN	H	H		N	CH	N	CH
CN	H		H	N	CH	N	CH
CN	H		H	N	CH	N	CH

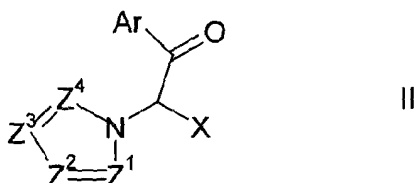
8. 一种药物组合物，其包含权利要求 1-7 中任一项所述的化合物作为活性成分，并选择性地包含可药用稀释剂或载体。

9. 权利要求 1-7 中任一项所述的化合物在生产用于治疗由腺苷 A2b 受体活化所介导的疾病的药物中的用途。

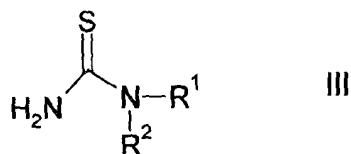
10. 权利要求 1-7 中任一项所述的化合物在生产用于治疗由腺苷 A3 受体活化所介导的疾病的药物中的用途。

11. 权利要求 1-7 中任一项所述的化合物在生产用于治疗炎性或阻塞性呼吸道疾病的药物中的用途。

12. 制备游离形式或盐形式的式 I 化合物的方法，该方法包括
(i) (A) 为了制备其中 R^1 为取代或未取代的苯基或取代或未取代的一价 6 元含氮杂环基团的式 I 化合物，将盐形式的式 II 化合物

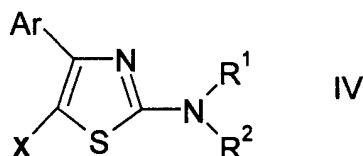


其中，Ar、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 如权利要求 1 所定义且 X 为卤素，与下式 III 的化合物反应

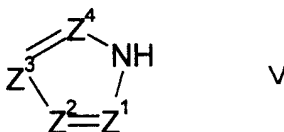


其中, R^1 为未取代的或被一个或多个选自下列的取代基取代的苯基: 卤素、氰基、羟基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -卤代烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基或 C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基或 R^1 为未取代的或被 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基或 C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基所取代的一价 6 元含氮杂环基团, 且 R^2 为 H 或 C_1 - C_4 -烷基, 或者

(B) 为了制备其中 R^1 为取代或未取代的苯基或取代或未取代的一价 6 元含氮杂环基团的式 I 化合物, 将下式 IV 的化合物

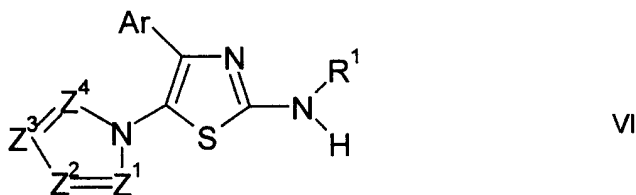


其中 Ar、 R^1 、 R^2 如权利要求 1 所定义且 X 为卤素, 与下式 V 的化合物反应



其中 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 如权利要求 1 所定义, 或者

(C) 为了制备其中 R^2 为酰基的式 I 化合物, 将下式 VI 的化合物



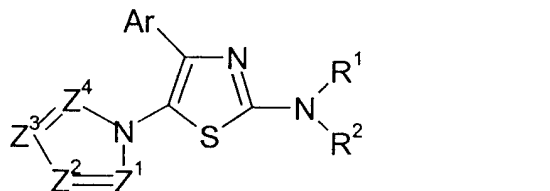
其中 Ar、 R^1 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 如权利要求 1 所定义, 分别与羧酸的酰化衍生物反应, 和

(ii) 回收形成的游离形式或盐形式的式 I 化合物。

氨基噻唑化合物及其作为腺苷受体拮抗剂的用途

本发明涉及有机化合物、它们的制备方法和它们作为药物的用途。

一方面，本发明提供了游离形式或盐形式的下式化合物



其中

Ar 为 C₆-C₁₅ 一价芳族基团，

R¹ 为氢；未取代的或被一个或多个选自下列的取代基取代的苯基：卤素、氰基、羟基、C₁-C₈-烷基、C₁-C₈-卤代烷基、C₁-C₈-烷氧基、C₁-C₈-烷氧基-C₁-C₈-烷基或酰氧基；或 5-或 6-元一价杂环基，

R² 为氢、C₁-C₈-烷基、酰基或-CON(R³)R⁴，条件是，当 R¹ 为氢时，R² 为 C₁-C₈-烷基、酰基或-CON(R³)R⁴，

R³ 和 R⁴ 彼此独立地为氢或 C₁-C₈-烷基，或与和其相连的氮原子一起表示 5-或 6-元杂环基，

Z¹、Z²、Z³ 和 Z⁴ 彼此独立地为 N 或 CR⁵，它们中至少有一个为 CR⁵，且 R⁵ 为氢、C₁-C₈-烷基或 C₁-C₈-烷氧基。

用于本说明书中的术语具有下述含义：

本文中的“C₁-C₈-烷基”是指直链或支链的 C₁-C₈-烷基，其可以是，例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、直链或支链的戊基、直链或支链的己基、直链或支链的庚基或直链或支链的辛基。优选的 C₁-C₈-烷基为 C₁-C₄-烷基。

本文中的“C₁-C₈-烷氧基”是指直链或支链的 C₁-C₈-烷氧基，其可以是，例如，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、直链或支链的戊氧基、直链或支链的己氧基、直链或

支链的庚氧基或直链或支链的辛氧基。优选的 C_1 - C_8 -烷基氧基为 C_1 - C_4 -烷基氧基。

本文中的“ C_1 - C_8 -卤代烷基”是指被一个或多个卤原子取代的如前所定义的 C_1 - C_8 -烷基，优选被一、二或三个卤原子，优选氟或氯原子取代。优选地， C_1 - C_8 -卤代烷基为被一、二或三个氟或氯原子取代的 C_1 - C_4 -烷基。

本文中的“ C_1 - C_8 -烷基氧基- C_1 - C_8 -烷基”是指被如上定义的 C_1 - C_8 -烷基氧基取代的如上定义的 C_1 - C_8 -烷基。

本文中的“ C_1 - C_8 -烷基氧基- C_1 - C_8 -烷基氧基”是指被如上定义的 C_1 - C_8 -烷基氧基取代的如上定义的 C_1 - C_8 -烷基氧基。

本文中的“ C_1 - C_8 -烷基羰基”、“ C_1 - C_8 -卤代烷基羰基”和“ C_1 - C_8 -烷基氧基羰基”分别是指通过一个碳原子连接至羰基的如上定义的 C_1 - C_8 -烷基、 C_1 - C_8 -卤代烷基或 C_1 - C_8 -烷基氧基。

本文中的“酰基”是指烷基羰基，例如， C_1 - C_8 -烷基羰基，其中， C_1 - C_8 -烷基可为如前提及的 C_1 - C_8 -烷基之一，其选择性地被一个或多个卤原子取代；环烷基羰基，例如， C_3 - C_8 -环烷基羰基，其中， C_3 - C_8 -环烷基可为，例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基；5-或 6-元杂环基羰基，所述杂环具有一个或多个，优选一个或两个，在环上的选自氮、氧和硫的杂原子，如呋喃基羰基、甲基噻吩基羰基或吡啶基羰基；芳基羰基，例如， C_6 - C_{10} -芳基羰基，如苯甲酰基；或芳烷基羰基，例如， C_6 - C_{10} -芳基- C_1 - C_4 -烷基羰基，如苄基羰基或苯基乙基羰基。

本文中的“酰氧基”是烷基羰基氧基，例如， C_1 - C_8 -烷基羰基氧基，其中， C_1 - C_8 -烷基可为如前提及的 C_1 - C_8 -烷基之一，其选择性地被一个或多个卤原子取代；环烷基羰基氧基，例如， C_3 - C_8 -环烷基羰基氧基，其中， C_3 - C_8 -环烷基可为，例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基；5-或 6-元杂环基羰基氧基，所述杂环具有一个或两个在环上的选自氮、氧和硫的杂原子，如呋喃基羰基氧基或吡啶基羰基氧基；芳基羰基氧基，例如， C_6 - C_{10} -芳基羰基氧基，如苯甲酰基氧基；或芳烷基羰基氧基，例如， C_6 - C_{10} -芳基- C_1 - C_4 -烷基羰基氧基，如苄基羰基氧基或苯基乙基羰基氧基。

优选的酰氧基为 C_1 - C_4 -烷基羰基氧基。

本文中的“卤素”可为氟、氯、溴或碘；优选其为氟或氯。

Ar 可为，例如，未取代的或被一个或多个，例如，一、二或三个选自下列的取代基取代的苯基：卤素、氰基、 C_1 - C_8 -烷基或 C_1 - C_8 -卤代烷基，或 Ar 可为萘基。Ar 优选为未取代的或被下述基团取代的苯基：卤素、氰基或 C_1 - C_8 -烷基，所述取代基优选位于所示噻唑环的间位或对位。

R^1 可为，例如，氢；未取代的或被下述基团取代苯基：卤素、氰基、羟基、 C_1 - C_8 -烷基、 C_1 - C_8 -卤代烷基、 C_1 - C_8 -烷氧基、 C_1 - C_8 -烷氧基- C_1 - C_8 -烷基、羧基、 C_1 - C_8 -烷氧基羰基或 C_1 - C_8 -烷基羰基氧基；或为含有一、二或三个选自氮、氧和硫的环杂原子的一价 5-或 6-元杂环基，例如吡咯基、三唑基、吡啶基、氧代吡啶基、哌啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡唑啉基、哌嗪基、吗啉基、呋喃基、吡喃基、噻吩基或噻唑基，所述杂环基是未取代的或被一个或多个选自下列的取代基取代： C_1 - C_8 -烷基、羟基、 C_1 - C_8 -烷氧基或 C_1 - C_8 -烷氧基- C_1 - C_8 -烷氧基。优选 R^1 为氢；被氰基或 C_1 - C_4 -烷氧基取代或未取代的苯基；或一价 6-元 N-杂环基、优选杂芳族基团，特别是吡啶基、 C_1 - C_4 -烷基吡啶基、二(C_1 - C_4 -烷基)吡啶基、 C_1 - C_4 -烷氧基吡啶基、吡嗪基、 C_1 - C_4 -烷基吡嗪基、 C_1 - C_4 -烷氧基吡嗪基或 C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷氧基吡嗪基。

R^2 可为，例如，氢； C_1 - C_8 -烷基；甲酰基； C_1 - C_8 -烷基羰基； C_1 - C_8 -卤代烷基羰基； C_3 - C_8 -环烷基羰基；苯基羰基，其中，苯基部分是未取代的或被下述基团取代：卤素、氰基、羟基、 C_1 - C_8 -烷基或 C_1 - C_8 -烷氧基；杂环基羰基，其中，杂环基为 5-或 6-元杂环基，其具有一个或多个，优选一个或两个选自氮、氧和硫的环杂原子；或基团-CON(R^3) R^4 。优选 R^2 为氢； C_1 - C_4 -烷基羰基； C_3 - C_6 -环烷基羰基；苯基羰基，其中，苯基是未取代的或被 C_1 - C_8 -烷氧基取代；或杂环基羰基，其中，杂环基为 5-或 6-元杂环基并具有选自氮、氧和硫的环杂原子，如呋喃基羰基、四氢呋喃基羰基、 C_1 - C_4 -烷基呋喃基羰基、噻吩基羰基、 C_1 - C_4 -烷基-噻吩基羰基、N-(C_1 - C_4 -烷基)吡咯基羰基和吡啶基羰基。

当存在时, R^3 和 R^4 可彼此独立地为, 例如, 氢或 C_1 - C_4 -烷基, 或与和其相连的氮原子一起表示 5-元杂环基, 如吡咯基或吡咯烷基或 6-元杂环基, 如吡啶基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基。优选当 R^3 和 R^4 存在时, 它们分别为 C_1 - C_8 -烷基、特别是甲基, 或与和其相连的氮原子一起表示 6-元杂环基、特别是吡啶基。

当有两个或多个 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 代表 CR^5 时, CR^5 基团可相同或不同。优选 R^5 为氢或 C_1 - C_4 -烷基。优选 Z^1 和 Z^3 分别是 N 并且 Z^2 和 Z^4 彼此独立地为 CR^5 , 或 Z^2 是 N 并且 Z^1 、 Z^3 和 Z^4 彼此独立地为 CR^5 , 其中, R^5 为氢或 C_1 - C_4 -烷基。在特别优选的实施方案中, Z^1 和 Z^3 分别是 N 并且 Z^2 和 Z^4 分别是 CH, 或 Z^1 是 CR^5 , Z^2 是 N 并且 Z^3 和 Z^4 分别是 CH, 其中, R^5 为氢或 C_1 - C_4 -烷基。

优选的游离形式或盐形式的式 I 化合物为以下的那些, 其中 Ar 为未取代的或被卤素或氰基取代的苯基,
 R^1 为氢; 未取代的或被氰基或 C_1 - C_4 -烷氧基取代的苯基; 或一价 6-元 N-杂环基,
 R^2 为氢; C_1 - C_4 -烷基羰基; C_3 - C_6 -环烷基羰基; 苯基羰基, 其中的苯基是未取代的或被 C_1 - C_4 -烷氧基取代; 或杂环基羰基, 其中的杂环基为 5-或 6-元杂环基并且具有一个或两个选自氮、氧和硫的环杂原子, 且
 Z^1 和 Z^3 分别是 N 并且 Z^2 和 Z^4 分别是 CH, 或者
 Z^1 是 CR^5 , Z^2 是 N, Z^3 和 Z^4 分别是 CH, 其中, R^5 为氢或 C_1 - C_4 -烷基。

进一步优选的游离形式或盐形式的式 I 化合物为以下的那些, 其中 Ar 为被卤素或氰基在所示噻唑环的间位或对位取代的苯基,
 R^1 为一价 6-元 N-杂环基,

R^2 为氢, 且
 Z^1 和 Z^3 分别是 N 并且 Z^2 和 Z^4 分别是 CH, 或者
 Z^1 是 CR^5 , Z^2 是 N, Z^3 和 Z^4 分别是 CH, 其中, R^5 为氢或 C_1 - C_4 -烷基。

其它进一步优选的游离形式或盐形式的式 I 化合物为以下的那些, 其中

Ar 为被卤素或氰基在所示噻唑环的间位或对位取代的苯基,

R^1 为氢,

R^2 为苯基羰基, 其中的苯基是未取代的或被 C_1 - C_4 -烷氧基取代; 或杂环基羰基, 其中的杂环基为 5-或 6-元杂环基并具有选自氧和硫的环杂原子, 且

Z^1 和 Z^3 分别是 N 并且 Z^2 和 Z^4 分别是 CH, 或者

Z^1 是 CR^5 , Z^2 是 N, Z^3 和 Z^4 分别是 CH, 其中, R^5 为氢或 C_1 - C_4 -烷基。

特别优选的式 I 的具体化合物为以下在实施例中所述的那些。

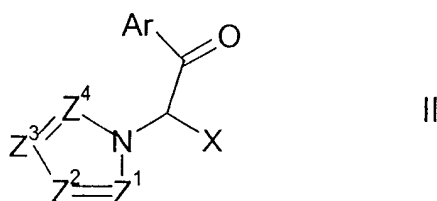
由式 I 表示的化合物能够形成酸加成盐, 特别是可药用的酸加成盐。

式 I 化合物的可药用酸加成盐包括以下所述酸的盐: 无机酸, 例如氢卤酸, 如氢氟酸、盐酸、氢溴酸或氢碘酸, 硝酸、硫酸、磷酸; 和有机酸, 例如, 脂族一元羧酸, 如甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸和丁酸, 脂族羟基酸, 如乳酸、柠檬酸、酒石酸或苹果酸, 二元羧酸, 如马来酸或琥珀酸, 芳族羧酸, 如苯甲酸、对氯苯甲酸、二苯基乙酸或三苯基乙酸, 芳族羟基酸, 如邻羟基苯甲酸、对羟基苯甲酸、1-羟基萘-2-甲酸或 3-羟基萘-2-甲酸和磺酸, 如甲磺酸或苯磺酸。这些盐可通过公知的成盐方法由式 I 的化合物制备。

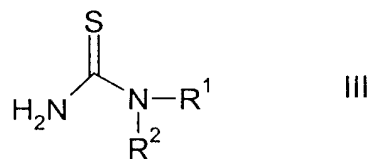
包含酸性基团如羧基的式 I 化合物也可与碱、特别是可药用碱, 如本领域技术人员公知的那些碱形成盐; 适宜的此类盐包括金属盐, 特别是碱金属或碱土金属盐, 如钠盐、钾盐、镁盐或钙盐, 或与氨或可药用有机胺或杂环碱如乙醇胺、苄基胺或吡啶形成的盐。这些盐可通过公知的成盐方法由式 I 的化合物制备。

另一方面, 本发明提供了一种游离形式或盐形式的式 I 化合物的制备方法, 该方法包括

(i) (A) 为了制备其中 R^1 为取代或未取代的苯基或 5-或 6-元杂环基的式 I 化合物, 将盐形式的式 II 化合物

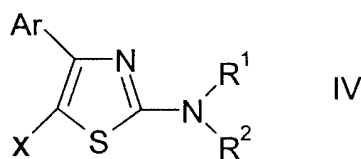


如其卤化氢盐, 其中, Ar、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 如前所定义且 X 为卤素、优选溴或碘, 与下式 III 的化合物反应

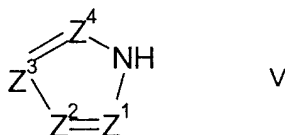


其中, R^1 为未取代的或被一个或多个选自下列的取代基取代的苯基: 卤素、氰基、羟基、 C_1 - C_8 -烷基、 C_1 - C_8 -卤代烷基、 C_1 - C_8 -烷氧基、 C_1 - C_8 -烷氧基- C_1 - C_8 -烷基和酰氧基或 R^1 为 5-或 6-元一价杂环基, 且 R^2 为 H 或 C_1 - C_8 -烷基, 或者

(B) 为了制备其中 R^1 为取代或未取代的苯基或 5-或 6-元杂环基的式 I 化合物, 将下式 IV 的化合物

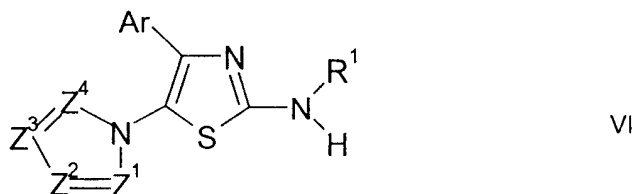


其中 Ar、 R^1 、 R^2 和 X 如前所定义, 与下式 V 的化合物反应



其中 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 如前所定义, 或者

(C) 为了制备其中 R^2 为酰基或 $-\text{CON}(\text{R}^3)\text{R}^4$ 的式 I 化合物, 将下式 VI 的化合物



其中 Ar、 R^1 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 如前所定义, 分别与羧酸的酰化衍生物如其酸酐或酰氯反应, 或与式 $\text{Cl}-\text{CON}(\text{R}^3)\text{R}^4$ 的化合物反应, 其中, R^3 和 R^4 如前所定义, 和

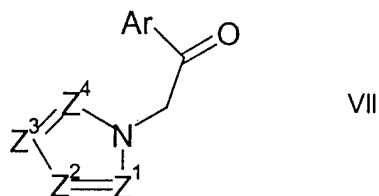
(ii) 回收形成的游离形式或盐形式的式 I 化合物。

方法(A)可在有机溶剂例如醇(如乙醇)或叔碱(如吡啶)中进行。适宜的反应温度为升高的温度,例如, 50°C 至溶剂的回流温度。

方法(B)可采用公知的过程进行,例如,加热反应物,反应选择性地在惰性溶剂中进行。适宜的反应温度为,例如, 80-160°C。

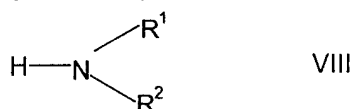
方法(C)可采用使胺与酰化试剂反应的公知过程进行。

式 II 化合物可通过将下式 VII 的化合物



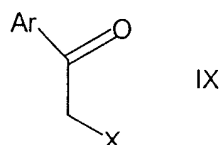
其中 Ar、Z¹、Z²、Z³ 和 Z⁴ 如前所定义,与卤素 X₂, 优选溴反应制得。该卤代反应可采用公知的用于酮的α卤代反应的方法进行,或者按照例如与以下实施例所述类似的方法进行。该反应可在式 III 化合物的存在下就地进行,从而使其与式 II 化合物反应形成式 I 化合物。

式 III 化合物为硫脲,其或者是公知的,或者可通过已知的过程获得。例如,它们可这样制备:使式 VIII 的化合物



其中 R¹ 和 R² 如前所定义,与苯甲酰基异硫氰酸酯反应,将形成的产物水解,例如,用 NaOH 水溶液水解,以用卤素代替苯甲酰基。与苯甲酰基异硫氰酸酯的反应可在有机溶剂例如醇如乙醇中进行。适宜的反应温度为室温至溶剂的回流温度,通常为 35-45°C。水解可在升高的温度下进行,例如, 70°C 至回流温度,方便地是在回流温度下进行。

式 IV 的化合物可这样制备:使下式 IX 的化合物



其中, Ar 和 X 如前所定义, 与式 III 的化合物反应, 例如, 采用公知的过程, 如用于式 II 和式 III 化合物反应的前述的常规过程进行反应, 将形成的氨基噻唑进行溴化, 例如采用公知的过程或其改进方法, 如以下在实施例中所述的方法来进行。

式 V 的化合物为公知的可商购化合物, 或者可由公知过程制备。式 VI 的化合物可由上述方法(A)或(B)制备。式 VII 的化合物可这样制备: 使式 IX 化合物与式 V 化合物的钠衍生物反应, 如采用公知过程, 如以下实施例中所述的方法进行反应。式 VIII 和 IX 的化合物为公知的, 或者可通过公知过程例如以下实施例中所述的方法获得。

式 I 化合物和其可药用盐可用作药物。具体而言, 它们显示出对腺苷 A2b 受体活化的抑制作用, 即, 它们可用作 A2b 受体拮抗剂。此外, 相对于腺苷 A1 和 A2a 受体而言, 它们通常可选择性地抑制 A2b 受体的活化。它们的抑制特性可由下述实验过程证实。

腺苷 A2b 受体报道基因试验

a) 中国仓鼠卵巢(CHO) A2b 细胞系的培养

在 Dulbecco 改进的 Eagle 培养基(DMEM)中以常规方式培养用表达萤光素酶的报道质粒(pCRE-LUCI)和用带有人腺苷 A2b 受体结构基因的质粒(pA2bRCV)转染的 CHO 细胞, 所述培养基中补充有 10% v/v 胎牛血清(FCS), 2mM L-谷酰胺, 0.4 mg/ml L-脯氨酸, 1 nM 亚硒酸钠, 0.5 mg/ml 潮霉素 B 和 1 mg/ml 遗传霉素, 培养在 37°C, 5% CO₂ 和 100%湿度下进行。使细胞生长至汇合 4-5 天。将获得的细胞用胰蛋白酶/EDTA 以 1 比 5 的比例传代培养。

b) 试验用细胞的制备

在试验前, 将 CHO-A2b 细胞铺在白色的 96-孔 View Plate 组织培养平板(Packard)上, 密度为每孔 50,000 个在 50μl DMEM 中的细胞, 然后将平板在 37°C, 5% CO₂ 和 100%湿度下进行培养。

c) 参考化合物和实验化合物的制备

制备参考化合物黄嘌呤胺 Cogener(XAC)和实验化合物在二甲亚砜(DMSO)中的 10mM 溶液。再用 DMSO 将溶液稀释至 100 μ M, 然后再稀释至 10 μ M, 最后用试验缓冲液(不含酚红的 DMEM 组织培养基, 补充有 10 μ M 咯利普兰和 10 U/ml 腺苷脱氨基酶(ADA))稀释至 250nM 或 2.5 μ M。将形成的溶液(40 μ l)加至在适宜孔中的细胞中, 每孔中的最终浓度为 100nM 或 1 μ M, 然后将平板在 37°C, 5% CO₂ 和 100%湿度下进行培养。

d) 萤光素酶报道基因试验

将 5'-N-乙基甲酰氨基腺苷(NECA, 一种腺苷 A2b 激动剂)制成 10nM 的 DMSO 溶液, 然后用试验缓冲液稀释成 100 μ M。再将该溶液在试验缓冲液中系列稀释, 得到一系列的 NECA 浓度, 从 100-0.01 μ M。将 10 μ l 形成的 NECA 溶液加至 CHO-A2b 细胞和如前所述制备的参考或实验化合物溶液的混合物(预培养 30 分钟)中, 最终浓度范围为每孔 10-0.0005 μ M。将细胞在 37°C, 5% CO₂ 和 100%湿度下培养 3 小时, 以诱导释放 cAMP, 所释放的 cAMP 与 cAMP 结合蛋白(CBP)结合, 形成的配合物与报道基因质粒相互作用而表达萤光素酶。将 100 μ l 的 Steady-Glo(一种来自 Promega 的萤光素酶试验底物)加至所有的孔中以溶解细胞, 并与产生的萤光素酶数量成正比地发光。将平板放置最少 5 分钟, 然后用 Topcount NXT 微量平板闪烁计数器(购自 Packard)的发光程序读取。采用 Activitybase 软件, 由发光数据绘制浓度-响应曲线, 所测试的拮抗剂的 K_B 值由特定浓度下曲线的变化来计算($K_B = [\text{拮抗剂}]/(\text{浓度比} - 1)$)。

在报道基因试验中, 以下实施例中药物的 K_B 值低于 300nM。例如, 实施例 12、15、16、17、27、35、36 和 38 的化合物的 K_B 值分别为 31nM、20nM、24nM、26.5nM、10nM、4nM、17nM 和 12nM。

通常, 游离形式或可药用盐形式的式 I 化合物也显示出对腺苷 A3 受体活化的抑制作用, 这可由在 WO 99/64418 中所述的腺苷 A3 受体试验进行证实。例如, 在该试验中, 实施例 7、27、30、31、34、35 和 38 化合物的

K_i 值为 24nM、16nM、22nM、11.5nM、11nM、10nM 和 4nM。

考虑到游离形式或可药用盐形式的式 I 化合物(在本发明中也将其称之为本发明的活性剂)所具有的对腺苷 A2b 受体活化的抑制作用和对腺苷 A3 受体活化的抑制作用,可将其用于治疗由腺苷 A2b 受体或腺苷 A3 受体活化所介导的疾病,特别是炎症性疾病或过敏性疾病。本发明所述的治疗可为对症治疗或预防性治疗。

因此,本发明的活性剂可以用于治疗炎性或阻塞性呼吸道疾病,从而例如减轻组织损害、呼吸道炎症、支气管高反应性、重构或疾病发展。本发明适于治疗的炎性或阻塞性呼吸道疾病包括各种类型或起因的哮喘,包括内源性(非过敏性)哮喘和外源性(过敏性)哮喘、轻度哮喘、中度哮喘、重度哮喘、支气管哮喘、运动诱发的哮喘、职业性哮喘和细菌感染后诱发的哮喘。对哮喘的治疗还应理解为包括对例如小于 4 岁或 5 岁的个体的治疗,这些个体表现出喘鸣症状且被诊断或可诊断为“喘鸣婴儿(wheezy infants)”,这是一种已确立的医学上十分关注的患者类别,目前通常鉴定为初期或早期哮喘。(为方便起见,将这种特定的哮喘疾病称作“喘鸣婴儿综合征”。)

哮喘治疗中的预防功效可以通过例如急性哮喘或支气管收缩等症状发作的频率或严重程度的降低、肺功能的改善或呼吸道高反应性的改善而得到证实。这种功效可以进一步通过对其它对症疗法的需求的减少而得到证实,所述的其它对症疗法即用于或旨在用于在症状发生时限制症状发作或使其停止的疗法,例如消炎药(例如皮质类固醇)或支气管扩张药。预防哮喘的有益作用在倾向于“日间发作(morning dipping)”的个体中特别明显。“日间发作”是一种公认的哮喘综合征,在相当大比例的哮喘中非常常见且特征在于在例如约早上 4 至 6 点的几小时之间哮喘发作,即哮喘在通常离任何预先给予的对症哮喘疗法都相当远的时间点发作。

本发明适于治疗的其它炎性或阻塞性呼吸道疾病和病症包括:急性肺损伤(ALI)、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、慢性阻塞性肺病、气管或肺疾病(COPD、COAD 或 COLD),其包括慢性支气管炎或与之相关的呼吸困难、肺气肿和其它药物治疗、特别是其它吸入药物治疗导致的呼吸道高反

应性加剧。本发明还适用于治疗任何类型或起因的支气管炎,包括例如急性支气管炎、花生仁吸入性支气管炎、卡他性支气管炎、格鲁布性支气管炎、慢性支气管炎或结核性支气管炎。此外,本发明适用于治疗的其它炎性或阻塞性呼吸道疾病包括任何类型或起因的肺尘埃沉着病(无论是慢性的还是急性的,该疾病常伴随有呼吸道阻塞且因反复吸入尘埃引起,是一种炎性且通常为职业性的肺病),包括例如矽土肺、炭肺、石棉肺、石末肺、鸵鸟毛尘肺、肺铁末沉着病、硅肺、烟尘肺和棉尘肺。

考虑到本发明的活性剂的抗炎活性、特别是与抑制嗜酸性粒细胞活化有关的抗炎活性,本发明的活性剂还适用于治疗与嗜酸性粒细胞有关的疾病,例如嗜酸性粒细胞增多,特别是与嗜酸性粒细胞有关的呼吸道疾病(例如包括嗜酸性粒细胞对肺组织的病态浸润),包括影响呼吸道和/或肺的嗜酸细胞过多症以及例如作为勒夫勒综合征、嗜酸细胞性肺炎、寄生虫(特别是后生动物)感染(包括热带嗜酸性粒细胞增多症)、支气管肺曲霉病、结节性多动脉炎(包括丘-施综合征)、嗜酸细胞肉芽肿的结果或与之同时发生的与嗜酸性粒细胞有关的呼吸道疾病和因药物反应引起的侵害呼吸道的与嗜酸性粒细胞有关的疾病。

本发明的活性剂还可用于治疗炎症或过敏性皮肤病,例如银屑病、接触性皮炎、特应性皮炎、斑形脱发、多形红斑、疱疹样皮炎、硬皮病、白癜风、变应性血管炎、荨麻疹、大疱性类天疱疮、红斑狼疮、天疱疮、后天性大疱性表皮松解和其它炎症或过敏性皮肤病。

本发明的活性剂还可用于治疗其它疾病或病症,特别是涉及炎性成分的疾病或病症,例如用于治疗眼睛的疾病和病症,诸如结膜炎、干燥性角膜结膜炎和春季结膜炎;侵害鼻部的疾病,包括过敏性鼻炎,以及涉及自体免疫反应或具有自体免疫性成分或病因的炎性疾病,包括自体免疫性血液疾病(如溶血性贫血、再生障碍性贫血、纯红细胞贫血和原发性血小板减少症)、全身性红斑狼疮、多软骨炎、硬化病、韦格内氏肉芽肿病、皮肤肌炎、慢性活动性肝炎、重症肌无力、斯-约二氏综合征、特发性口炎性腹泻、自体免疫性炎性肠疾病(如溃疡性结肠炎和节段性回肠炎)、内分泌性眼病、

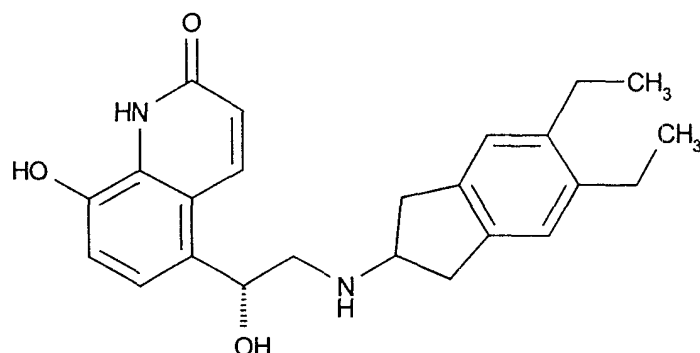
格雷夫斯病、肉样瘤病、肺泡炎、慢性过敏性肺炎、多发性硬化症、原发性胆汁性肝硬化、眼色素层炎(前眼色素层炎和后眼色素层炎)、干燥性角结膜炎和春季角结膜炎、间质性肺纤维变性、银屑病关节炎和肾小球性肾炎(有和没有肾病综合征,如包括特发性肾病综合症或微小病变肾病)。

本发明的活性剂还可用于治疗其它疾病,包括糖尿病,如 I 型糖尿病(青少年糖尿病)和 II 型糖尿病、腹泻、局部缺血/再灌注损伤、视网膜病,如糖尿病性视网膜病或高血压引起的视网膜病,和以眼内压或眼水状液分泌升高为特征性疾病,如青光眼。

本发明的活性剂在抑制例如炎症性呼吸道疾病这样的炎症性疾病中的功效可以例如如下列文献中所述,在呼吸道炎症或其它炎症的动物模型例如小鼠或大鼠模型中得到证明: Szarka 等人, *J. Immunol. Methods* (1997) 202:49-57; Renzi 等人, *Am. Rev. Respir. Dis.* (1993) 148:932-939; Tsuyuki 等, *J. Clin. Invest.* (1995) 96:2924-2931 和 Cernadas 等人(1999) *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 20:1-8。

本发明的活性剂还可用作共同治疗剂与诸如消炎药、支气管扩张药或抗组胺药等其它药物联用,特别是在治疗诸如上文所述的那些阻塞性或炎症性呼吸道疾病时,例如作为这类药物的治疗活性的增效剂或作为减少这类药物的所需给药量或潜在副作用的手段。可以将本发明的活性剂与其它药物混合成固定的药物组合物或可以在给予其它药物的同时、之前或之后单独给予。因此,本发明包括上文所述的本发明活性剂与消炎药、支气管扩张药或抗组胺药的联合形式,所述的本发明活性剂和所述的药物可以在相同或不同的药物组合物中。所述消炎药包括:类固醇,特别是糖皮质激素,诸如布地奈德、倍氯米松、氟替卡松、环索奈德或莫米松; LTB₄ 拮抗剂,诸如 US5451700 中所述的那些; LTD₄ 拮抗剂,诸如 montelukast 和 zafirlukast; 多巴胺受体激动剂,诸如卡麦角林、溴隐亭、罗匹尼罗和 4-羟基-7-[2-[[2-[[3-(2-苯基乙氧基)丙基]磺酰基]乙基]-氨基]乙基]-2(3H)-苯并噻唑酮及其可药用盐(盐酸盐为 Viozan[®]-AstraZeneca); 和 PDE4 抑制剂,诸如 Ariflo[®] (GlaxoSmith Kline)、Roflumilast (Byk Gulden)、V-11294A

(Napp)、BAY19-8004 (Bayer)、SCH-351591 (Schering-Plough)和 PD189659 (Parke-Davis)。所述支气管扩张药包括：抗胆碱能药或抗毒蕈碱药，特别是异丙托溴铵、氧托溴铵和噻托溴铵；和 β -2 肾上腺素受体激动剂，诸如沙丁胺醇、特布他林、沙美特罗，尤其是福莫特罗及其可药用盐以及 PCT 国际公开号 WO00/75114 (该文献引入本文作为参考)中的式 I 化合物(游离的或盐或溶剂化物形式)，优选其实实施例中的化合物，尤其是下式化合物及其可药用盐：



共同治疗用的抗组胺药物包括盐酸西替利嗪、对乙酰氨基酚、富马酸氯马斯汀、异丙嗪、氯雷他定、去羧氯雷他定、苯海拉明和盐酸非索非那定。可以将本发明的活性剂与类固醇、 β -2 激动剂、PDE4 抑制剂或 LTD4 拮抗剂的组合用于治疗例如 COPD 或特别是用于治疗哮喘。例如，可以将本发明的活性剂与抗胆碱能药或抗毒蕈碱药、PDE4 抑制剂、多巴胺受体激动剂或 LTB4 拮抗剂的组合用于治疗例如哮喘或特别是用于治疗 COPD。

本发明的活性剂与消炎药的其它有用的联合形式是那些与其它趋化因子受体(如 CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9 和 CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5)拮抗剂的联合形式，所述拮抗剂特别是 CCR-5 拮抗剂，诸如 Schering-Plough 拮抗剂 SC-351125、SCH-55700 和 SCH-D；Takeda 拮抗剂，诸如氯化 N-[[4-[[[6,7-二氢-2-(4-甲基苯基)-5H-苯并环庚烯-8-基]羰基]氨基]苯基]-甲基]四氢-N,N-二甲基-2H-吡喃-4-铵(TAK-770)以及 US6166037 (特别是权利要求 18 和 19)、WO 00/66558 (特别是权利要求 8)和 WO00/66559 (特别是权利要求 9)中所述的 CCR-5 拮抗剂。

如上所述,本发明还提供了治疗由腺苷 A2b 受体和/或腺苷 A3 受体活化介导的疾病例如炎症或过敏性疾病、特别是炎性或阻塞性呼吸道疾病的方法,该方法包括给需要治疗的个体、特别是人类个体施用有效量的游离或可药用盐形式的式 I 化合物。本发明的另一个方面提供了游离或可药用盐形式的式 I 化合物在制备用于治疗由腺苷 A2b 受体和/或腺苷 A3 受体活化介导的疾病,特别是炎性或阻塞性呼吸道疾病的药物中的用途。

本发明的活性剂可以通过任何适宜的途径给药,例如:以如片剂或胶囊的形式口服给药;胃肠外给药,例如静脉内给药;通过吸入给药,以例如治疗炎性或阻塞性呼吸道疾病;鼻内给药,以例如治疗过敏性鼻炎;对皮肤局部施用,以例如治疗特应性皮炎;或经直肠给药,以例如治疗炎性肠疾病。

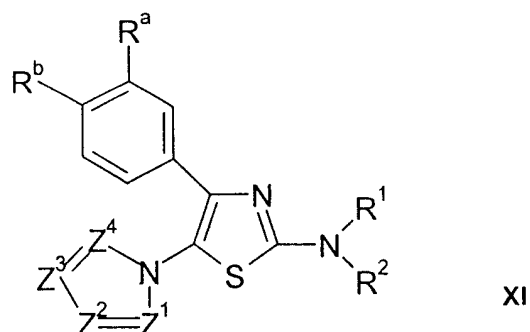
另一方面,本发明提供了包含游离或可药用盐形式的式 I 化合物且任选地还包含可药用稀释剂或载体的药物组合物。该组合物可以含有共同治疗剂,例如如上文所述的消炎药、支气管扩张药或抗组胺药。该组合物可以使用盖仑制剂领域中公知的常用稀释剂或赋形剂和技术来制备。因此,口服剂型可以包括片剂和胶囊。局部给药用制剂可以采用霜剂、软膏、凝胶或例如贴剂这样的经皮递送系统的形式。吸入用组合物可以包括气溶胶或其它可雾化制剂或干粉制剂。

用于实施本发明的本发明活性剂的剂量当然取决于例如所治疗的特定疾病、所期望的效果和给药方式。一般来说,口服给药的适宜日剂量约为 0.1 至 10mg/kg。

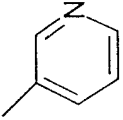
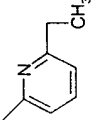
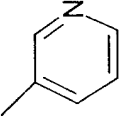
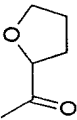
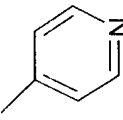
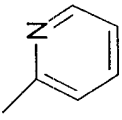
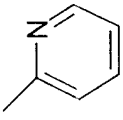
通过下述实施例说明本发明。

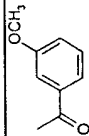
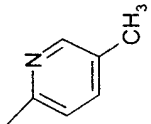
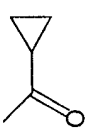
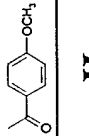
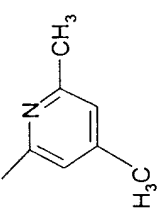
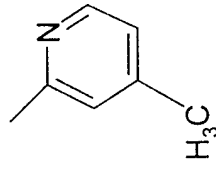
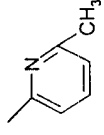
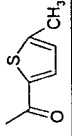
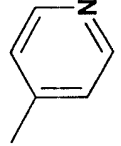
实施例 1-38

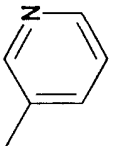
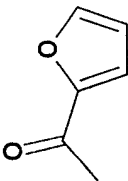
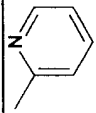
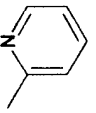
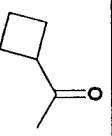
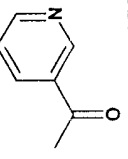
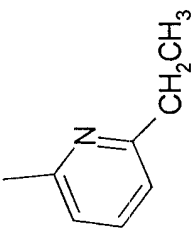
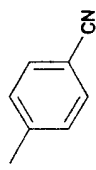
式 I 化合物(也为下式 XI 的化合物)

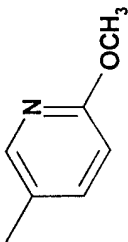
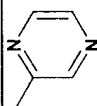
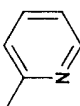
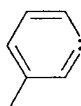
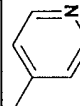
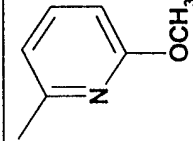
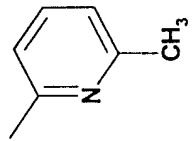


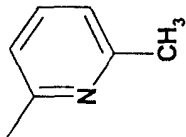
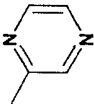
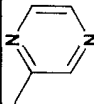
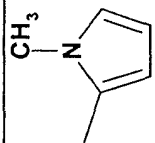
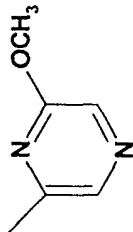
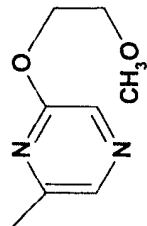
示于下表中, 其制备方法在下面描述。该表也显示了质谱(MH⁺)数据。实施例为游离的形式, 但实施例 10 和 25 为氢溴酸盐的形式, 而实施例 33 为三氟乙酸盐的形式。

实施例	R ^a	R ^b	R ¹	R ²	Z ¹	Z ²	Z ³	Z ⁴	m/s
1	CN	H		H	CH	N	CH	CH	344
2	CN	H		H	N	CH	N	CH	243
3	CN	H		H	N	CH	N	CH	345
4	CN	H	H		N	CH	N	CH	362
5	CN	H	H	COCH ₃	N	CH	N	CH	310
6	CN	H		H	N	CH	N	CH	345
7	CN	H		H	N	CH	N	CH	345
8	H	Cl		H	N	CH	N	CH	355

9	CN	H	H		N	CH	N	CH	402
10	CN	H		H	N	CH	N	CH	359
11	CN	H	H		N	CH	N	CH	336
12	CN	H	H		N	CH	N	CH	402
13	CN	H		H	N	CH	N	CH	373
14	CN	H		H	N	CH	N	CH	359
15	CN	H		H	N	CH	N	CH	359
16	CN	H	H		N	CH	N	CH	392
17	CN	H		H	CH	N	CH	CH	344

18	CN	H		H	H	N	CH	N	CH	345
19	CN	H	H	H		N	CH	N	CH	362
20	H	H		H	H	N	CH	N	CH	320
21	H	Me		H	H	N	CH	N	CH	334
22	CN	H	H	H		N	CH	N	CH	350
23	CN	H	H	H		N	CH	N	CH	373
24	CN	H		H	H	N	CH	N	CH	373
25	CN	H		H	H	N	CH	N	CH	369

26	CN	H		H	N	CH	N	CH	375
27	CN	H		H	N	CH	N	CH	346
28	F	H		H	N	CH	N	CH	338
29	F	H		H	N	CH	N	CH	338
30	F	H		H	N	CH	N	CH	338
31	CN	H		H	N	CH	N	CH	375
32	CN	H		H	CH	N	CH	CH	358

33	H	H		H	CCH ₃	N	CH	CH	372
34	CN	H		H	CH	N	CH	CH	345
35	CN	H		H	CCH ₃	N	CH	CH	360
36	CN	H		H	N	CH	N	CH	376
37	CN	H		H	N	CH	N	CH	377
38	CN	H		H	N	CH	N	CH	420.9

具体实施例的制备:

实施例 12: N-[4-(3-氰基-苯基)-5-[1,2,4]三唑-1-基-噻唑-2-基]-4-甲氧基-苯甲酰胺

将 4-甲氧基苯甲酰氯(0.16ml, 1.36mmol)加至 3-(2-氨基-5-[1,2,4]三唑-1-基-噻唑-4-基)-苄腈(0.15g, 0.56mmol)的无水吡啶(1.5ml)溶液中。搅拌 2 小时后, 将反应混合物用热乙醇研制 30 分钟。随后过滤收集固体。用乙醇洗涤固体, 干燥, 得到标题化合物, m.s. (MH⁺) 402, m.p. 292-294 °C。

按照类似方法制备实施例 5、9、11 和 22。

原料按照下述过程制备:

3-(2-氨基-5-[1,2,4]三唑-1-基-噻唑-4-基)-苄腈

将 3-(2-溴-2-[1,2,4]三唑-1-基-乙酰基)-苄腈氢溴酸盐(1.848g, 5.00mmol)、硫脲(0.46g, 1.2mol)在乙醇中的混合物在 95 °C 下加热 8 小时。真空除去溶剂得到泡沫物, 将其溶解于 3M 的盐酸中。通过加入浓氨水至 pH 11 沉淀出产物, 为白色粉末。M.S. (MH⁺) 269.54。

实施例 15: 3-[2-(6-甲基-吡啶-2-基氨基)-5-[1,2,4]三唑-1-基-噻唑-4-基]-苄腈

将 3-(2-溴-2-[1,2,4]三唑-1-基-乙酰基)-苄腈氢溴酸盐(500mg, 1.34mmol)溶解于乙醇(5ml)中。加入(6-甲基-吡啶-2-基)-硫脲(208mg, 1.34mmol), 将反应物在 90 °C 下加热 2 小时。收集沉淀, 用乙醇洗涤两次。将固体悬浮于水中, 用浓氢氧化铵碱化, 收集形成的沉淀, 用水洗涤, 干燥后得到标题化合物。质谱(APCI⁺) 360.0, m.p. 236-237 °C。

硫脲原料按照下述过程制备:

(6-甲基-吡啶-2-基)-硫脲

将 6-甲基-吡啶-2-基胺(1.0g, 9.2mmol)溶解于乙醇(10ml)中, 向其中滴加苯甲酰基异硫氰酸酯(1.24ml, 9.2mmol)。将混合物在搅拌下于 40 °C 加热 10 分钟, 然后冷却至室温。真空除去溶剂, 将形成的固体溶解于 1M 氢氧

化钠(15ml)中，加热回流 2 小时。将形成的悬浮液过滤，固体用水充分洗涤，然后用冷乙醇洗涤。将固体真空干燥得到标题化合物。质谱(APCI+) 168。

实施例 27: (3-[2-(吡嗪-2-基氨基)-5-[1,2,4]三唑-1-基-噻唑-4-基]-苄腈):

将 3-([1,2,4]三唑-1-基-乙酰基)-苄腈(150mg, 0.7mmol)溶解于二噁烷(640 μ l)中，向其中滴加溴(19 μ l)。然后，将混合物在 80℃下加热 6 小时。将形成的悬浮液冷却至室温，过滤分离出沉淀物。将该沉淀物，3-(2-溴-2-[1,2,4]三唑-1-基-乙酰基)-苄腈氢溴酸盐(200mg, 0.5mmol)溶解于乙醇(2ml)中。加入吡嗪-2-基-硫脲(0.5mmol)，将反应混合物在 80℃下加热 10 小时。真空除去乙醇，将残余物用 3M HCl 充分研制。将形成的悬浮液用浓氢氧化铵碱化，将形成的沉淀物过滤，用水洗涤，再用冷乙醇洗涤。将获得的固体真空干燥得到标题化合物，m.p. >250℃, m.s. (AP+) 347。

实施例 3、6-8、10、13-14、17-18、20-21、24-26 和 28-31 由适宜的式 II 和 III 的化合物按照类似的方法制备。

原料的制备过程如下:

3-([1,2,4]三唑-1-基-乙酰基)-苄腈:

将 3-氟基苯乙酮(10.013g, 69mmol)溶解于二噁烷(150ml)中，加入溴(3.53ml)。将混合物在室温下搅拌 30 分钟，然后真空除去溶剂并将残余物加入乙腈(100ml)中。加入三唑钠(7g)，将混合物在室温下搅拌过夜。然后，将混合物过滤，弃去获得的固体。将滤液蒸发至干，将固体残余物在加热下溶于 3M HCl (500ml)中。将水层由树胶状的残余物中萃取出来，用乙酸乙酯洗涤。然后，将水层用浓氨水碱化，将形成的沉淀物过滤并用水洗涤。将沉淀物真空干燥得到 3-([1,2,4]三唑-1-基-乙酰基)-苄腈，m.p.172-173℃, m.s. (AP+) 213。

其它式 II 的化合物可由适当的苯乙酮以类似的方法制备。

吡嗪-2-基-硫脲:

将氨基吡嗪(2g, 21.03mmol)溶解于乙醇(20ml)中, 滴加入苯甲酰基异硫氰酸酯(2.82ml)。将混合物在搅拌下于 80℃加热 10 分钟, 然后将其冷却至室温。真空除去溶剂, 将形成的固体溶解于 1M 氢氧化钠(30ml)并加热回流 1 小时。将形成的悬浮液过滤, 将固体用水洗涤, 然后再用少量冷甲醇洗涤。将固体真空干燥得到标题化合物, m.p. 239-239.5℃, m.s. (AP+) 138 (M^+-NH_3)。

其它式 III 的硫脲由适当的原料胺以类似的方法制备。

实施例 35: (3-[5-(2-甲基-咪唑-1-基)-2-(吡嗪-2-基氨基)-噻唑-4-基]-苄腈):

将 3-[5-溴-2-(吡嗪-2-基氨基)-噻唑-4-基]-苄腈(250mg, 0.698mmol)和 2-甲基咪唑(573mg, 6.98mmol)混合并在 150℃下加热熔融 16 小时。将形成的固体通过快速色谱法纯化得到粉末状标题化合物, m.p.276-276.5℃, m.s. 360 (TOF, ES+)。

实施例 1、2 和 32-34 通过将适当的式 IV 和 V 的化合物进行反应以类似的方式制备。

原料按照下述过程制备:

3-[2-(吡嗪-2-基氨基)-噻唑-4-基]-苄腈:

将 3-乙酰基苄腈(1.0g, 6.88mmol)加入二噁烷(15ml)中, 在恒定搅拌下向其中滴加溴(353μl, 6.88mmol)。将反应物搅拌 30 分钟, 然后减压蒸除二噁烷。将形成的浆液加入乙醇(15ml)中并加入吡嗪基-2-硫脲(1.0g, 6.88mmol)。然后, 将反应物在 80℃下加热 30 分钟, 冷却至室温, 减压蒸除乙醇。将固体悬浮于 3M HCl 中, 然后用氨水碱化。将形成的沉淀物过滤, 用水和冷乙醇充分洗涤。用热的甲醇研制, 随后干燥得到标题化合物, m.p. 203-204℃, m.s. 280(ES+)。

3-[5-溴-2-(吡嗪-2-基氨基)-噻唑-4-基]-苄腈:

将 3-[2-(吡嗪-2-基氨基)-噻唑-4-基]-苄腈(1.5g, 5.36mmol)悬浮于热的冰醋酸(10ml)中, 在搅拌及室温下滴加入溴(0.275ml)。将形成的悬浮液在室温下搅拌 10 分钟。向混合物中加入水(约 100ml), 将其用固体碳酸钾碱化至 pH9。将形成的沉淀物过滤, 用水洗涤得到 3-[5-溴-2-(吡嗪-2-基氨基)-噻唑-4-基]-苄腈, m.p. 215℃(分解), m.s. 279 (ES⁺, M⁺-Br)。

其它式 IV 的化合物可由适当的式 IX 和式 III 化合物以类似方法制备。

实施例 36: 1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸[4-(3-氰基-苯基)-5-[1,2,4]三唑-1-基-噻唑-2-基]-酰胺

将 1-甲基-1H-吡咯-2-羧基氯(110mg)加至 3-(2-氨基-5-[1,2,4]三唑-1-基-噻唑-4-基)-苄腈(50mg, 0.19mmol)的无水吡啶(0.5ml)溶液中。搅拌 16 小时后, 加入水(10ml)。3 天后, 收集沉淀物, 用水洗涤。将得到的滤饼在回流的乙醇中研制 20 分钟, 过滤, 用乙醇洗涤。将固体用饱和碳酸氢钠水溶液研制, 过滤, 用水洗涤并干燥得到标题化合物。质谱(MH⁺) 376, m.p. 245-247℃。

按照类似方法制备实施例 4-5、16、19 和 23。

实施例 37: 3-[2-(6-甲氧基-吡嗪-2-基氨基)-5-[1,2,4]三唑-1-基-噻唑-4-基]苄腈

将 3-(2-溴-2-[1,2,4]三唑-1-基-乙酰基)-苄腈氢溴酸盐(250mg, 0.67mmol)溶解于乙醇(2ml)中。加入(6-甲氧基-吡嗪-2-基)-硫脲(0.67mmol), 将反应物在 80℃下加热 10 小时。真空除去乙醇, 将残余物在 3M HCl 中研制。将形成的悬浮液用浓氢氧化铵碱化, 将形成的沉淀物过滤, 用水洗涤, 然后再用冷乙醇洗涤。将获得的固体用热乙醇研制然后真空干燥得到标题化合物。质谱(APCI⁺) 377.1。

按照类似方法制备实施例 38。

硫脲原料按照下述过程制备:

(6-甲氧基-吡嗪-2-基)-硫脲

将 6-甲氧基-吡嗪-2-基胺(0.85g, 6.8mmol)溶解于乙醇(7ml)中, 滴加入苯甲酰基异硫氰酸酯(0.91ml)。将混合物在搅拌下于 80℃加热 10 分钟, 然后冷却至室温。真空除去溶剂, 将形成的固体溶解于 1M 氢氧化钠(15ml), 加热回流 1 小时。将形成的悬浮液过滤, 将固体用水和少量的冷乙醇洗涤。将固体真空干燥得到标题化合物。

实施例 38: (3-[5-(2-甲基-咪唑-1-基)-2-(吡嗪-2-基氨基)-噻唑-4-基]-苄腈)甲磺酸盐

将(3-[5-(2-甲基-咪唑-1-基)-2-(吡嗪-2-基氨基)-噻唑-4-基]-苄腈(1g, 2.78mmol)悬浮于沸腾的戊醇(25ml)中, 进行热过滤得到澄清的溶液。加入甲磺酸(0.2ml, 3.06mmol), 当沉淀出固体时, 将混合物冷却至室温。搅拌下加入乙醚(25ml), 滤出固体, 用乙醚洗涤然后用乙醚(25ml)研制。滤出获得的固体, 真空干燥然后再悬浮于沸腾的丙酮(20ml)中。加入水(2ml), 然后再加入丙酮(5ml)并将形成的溶液冷却至 4℃。将形成的固体过滤, 用丙酮洗涤并 80℃及 P₂O₅下进行真空干燥得到标题化合物, m.p. 282℃。

原料按照下述过程制备:

3-(2-甲基咪唑-1-基-乙酰基)-苄腈

在搅拌及室温下, 将 3-乙酰基苄腈(50g, 0.345mol)溶解于二噁烷(600ml)中, 加入溴(17.7ml, 0.345mol), 将混合物搅拌 30 分钟。真空除去二噁烷得到固体, 将其溶解于乙腈(300ml)中。向溶液中加入 2-甲基咪唑(28.3g, 0.345mol), 将混合物搅拌 1 小时然后将混合物的温度升至 45℃。滤出沉淀的固体, 用乙腈洗涤, 用甲醇成浆 1 小时。在滤除不溶性固体后, 将滤液真空蒸发得到固体, 将其在 40℃下真空干燥得到标题化合物, m.s. 369 (MH⁺)。

(3-[5-(2-甲基-咪唑-1-基)-2-(吡嗪-2-基氨基)-噻唑-4-基]-苄腈):

将 3-(2-甲基咪唑-1-基-乙酰基)-苄腈(13.8g, 0.06mol)与吡嗪基-2-硫脲(9.4g, 0.06mol)、碘(15.6g, 0.06mol)和吡啶(60ml)混合。将混合物搅拌, 开始时在室温下搅拌, 然后在 60℃下搅拌过夜(17.5 小时)。将获得的混合物冷却至室温, 加入水(50ml)。将获得的固体过滤, 在水(50ml)中搅拌 30 分钟, 再次过滤。将形成的固体在 40℃及 P_2O_5 下进行真空干燥得到标题化合物。