



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107207445 B

(45) 授权公告日 2021.03.16

(21) 申请号 201680006653.8

C07D 417/14 (2006.01)

(22) 申请日 2016.01.22

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

(续)

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107207445 A

(56) 对比文件

WO 2008124000 A2, 2008.10.16

Alice Borghini et al..QSAR study on thiazole and thiadiazole analogues as antagonists for the adenosine A1 and A3 receptors.《BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY》.2005,第13卷(第18期),5330-5337.

Jacqueline E. van Muijlwijk-Koezen et al..Thiazole and Thiadiazole Analogues as a Novel Class of Adenosine Receptor Antagonists.《Journal of Medicinal Chemistry》.2001,第44卷(第5期),749-762.

Prosenjit Bhattacharya et al..Exploring QSAR of thiazole and thiadiazole derivatives as potent and selective human adenosine A3 receptor antagonists using FA and GFA techniques.《BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY》.2005,第13卷(第4期),1159-1165.

审查员 卢伟

(43) 申请公布日 2017.09.26

(30) 优先权数据

P201530085 2015.01.22 ES

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2017.07.21

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/ES2016/070032 2016.01.22

(87) PCT国际申请的公布数据
W02016/116652 ES 2016.07.28

(73) 专利权人 帕罗生物制药有限公司
地址 西班牙,巴塞罗那

(72) 发明人 J·卡斯彻帕洛米诺拉瑞
J·卡马乔戈麦斯

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245

代理人 王永伟 赵蓉民

(51) Int.Cl.

C07D 233/56 (2006.01)

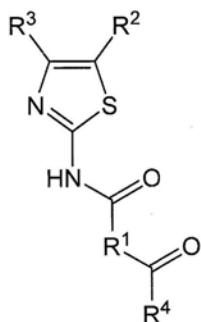
权利要求书3页 说明书29页

(54) 发明名称

腺苷A₃受体的调节剂

(57) 摘要

式(I)的腺苷A₃受体调节剂:



和制备这些化合物的程序。本

发明的其它目标是提供包括有效量的这些化合

物的药物组合物和这些化合物用于制备治疗通过调节腺苷A₃受体可改善的病理状况或疾病的药物的应用。

CN 107207445 B

[接上页]

(51) Int.Cl.

A61K 31/443 (2006.01)

A61K 31/4436 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

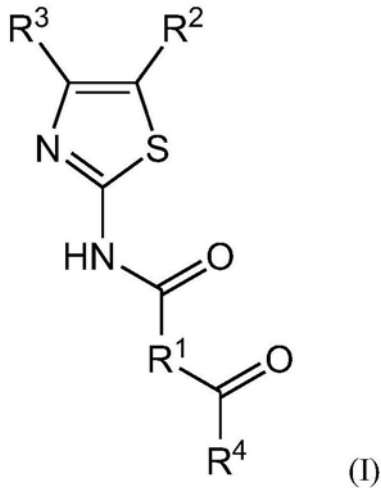
A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

1. 式 (I) 的化合物,



其中:

-R¹表示未取代基团,所述未取代基团选自苯基、噻吩基和吡唑基,

-R²选自卤素原子和氰基,

-R³表示任选地被选自下列的基团取代的苯基:卤素原子、甲氧基和三氟甲氧基,和

-R⁴独立地表示:

a) 羟基,或

b) -N(R⁵)(R⁶)基团,其中:

R⁵和R⁶与其所结合的氮原子一起形成五元或六元饱和环,所述饱和环任选地包括选自N和O的杂原子,所述饱和环被羧基(-COOH)取代,

和其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中R¹选自苯基和噻吩基。

3. 根据权利要求2所述的化合物,其中R²表示氰基。

4. 根据权利要求3所述的化合物,其中R⁴表示羟基。

5. 根据权利要求3所述的化合物,其中R⁴表示根据权利要求1限定的-N(R⁵)(R⁶)基团。

6. 根据权利要求5所述的化合物,其中R⁵和R⁶与其所附接的氮原子一起形成被羧基(-COOH)取代的五元或六元饱和环。

7. 根据权利要求1所述的化合物,其中R¹表示苯基,R²表示氰基,R³表示任选地被1个卤素原子或甲氧基取代的苯基,和R⁴表示羟基。

8. 根据权利要求1所述的化合物,其中R¹表示噻吩基,R²表示氰基,R³表示任选地被1个卤素原子或甲氧基取代的苯基,和R⁴表示羟基。

9. 根据权利要求1所述的化合物,其是下列中的一种:

4-[5-氰基-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨甲酰基]苯甲酸、

4-(5-氰基-4-苯基噻唑-2-基氨甲酰基)苯甲酸、

3-(5-氰基-4-苯基噻唑-2-基氨甲酰基)苯甲酸、

3-(5-氰基-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨甲酰基)苯甲酸、

2-[5-氰基-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨甲酰基]苯甲酸、

5-(5-氰基-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨甲酰基)噻吩-2-羧酸、

- 3-[5-氰基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-2-基氨基甲酰基]苯甲酸、
5-[5-氰基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-2-基氨基甲酰基]噻吩-2-羧酸、
3-[5-氰基-4-(4-氟苯基)噻唑-2-基氨基甲酰基]苯甲酸、
5-(5-氰基-4-(4-氟苯基)噻唑-2-基氨基甲酰基)噻吩-2-羧酸、
5-[5-氰基-4-(3-氟苯基)噻唑-2-基氨基甲酰基]噻吩-2-羧酸、
5-(5-氰基-4-(2-氟苯基)噻唑-2-基氨基甲酰基)噻吩-2-羧酸、
5-(5-氰基-4-苯基噻唑-2-基氨基甲酰基)噻吩-2-羧酸、
5-((5-氰基-4-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)噻吩-2-羧酸、
5-(5-氯-4-苯基噻唑-2-基氨基甲酰基)噻吩-2-羧酸、
3-(5-氯-4-苯基噻唑-2-基氨基甲酰基)苯甲酸、
5-(5-溴-4-苯基噻唑-2-基氨基甲酰基)噻吩-2-羧酸、
5-(5-氟-4-苯基噻唑-2-基氨基甲酰基)噻吩-2-羧酸、
3-(5-溴-4-苯基噻唑-2-基氨基甲酰基)苯甲酸、
3-(5-氟-4-苯基噻唑-2-基氨基甲酰基)苯甲酸、
5-(5-氯-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨基甲酰基)噻吩-2-羧酸、
5-[5-氰基-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨基甲酰基]-1H-吡唑-3-羧酸、
1-(3-[[5-氰基-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基]氨基甲酰基]苯甲酰基)哌啶-4-羧酸、
1-(4-[5-氰基-4-苯基噻唑-2-基]氨基甲酰基)苯甲酰基)哌啶-4-羧酸、
1-(3-[5-氰基-4-苯基噻唑-2-基]氨基甲酰基)苯甲酰基)哌啶-4-羧酸、
1-(5-((5-氰基-4-苯基噻唑-2-基)氨基甲酰基)噻吩-2-羧基)哌啶-4-羧酸。

10. 一种化合物,其选自:

- 3-[5-氰基-4-(吡啶-4-基)噻唑-2-基氨基甲酰基]苯甲酸、
3-[5-氰基-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基氨基甲酰基]苯甲酸、
5-(5-氰基-4-(吡啶-3-基)噻唑-2-基氨基甲酰基)噻吩-2-羧酸、
5-(5-氰基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)噻唑-2-基氨基甲酰基)噻吩-2-羧酸、
5-((5-氰基-4-(咪唑-2-基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)噻吩-2-羧酸、
5-((5-氰基-4-(噻吩-2-基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)噻吩-2-羧酸、
5-((4-(4-氯噻吩-2-基)-5-氰基噻唑-2-基)氨基甲酰基)噻吩-2-羧酸、
4-((5-氰基-4-(噻吩-2-基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯甲酸、
3-((5-氰基-4-(噻吩-2-基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯甲酸、
3-((5-氰基-4-(咪唑-2-基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯甲酸、
4-((5-氰基-4-(咪唑-2-基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯甲酸、
3-((4-(4-氯噻吩-2-基)-5-氰基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯甲酸、
4-((4-(4-氯噻吩-2-基)-5-氰基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯甲酸、
3-(5-氰基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)噻唑-2-基氨基甲酰基)苯甲酸、
1-(4-((5-氰基-4-(噻吩-2-基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯甲酰基)哌啶-4-羧酸、
1-(5-((5-氰基-4-(噻吩-2-基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)噻吩-2-羧基)哌啶-4-羧酸、和
1-(3-((5-氰基-4-(噻吩-2-基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯甲酰基)哌啶-4-羧酸。
11. 药物组合物,其包括根据权利要求1至10中任一项所述的化合物或其药学上可接受

的盐和药学上可接受的稀释剂或载体。

12. 根据权利要求1至10中任一项所述的化合物用于制备治疗易通过调节腺苷A₃受体而减轻的疾病或病理状况的药物的应用,所述疾病或病理状况选自阿尔茨海默病、亨廷顿病、帕金森病、动脉粥样硬化、哮喘、癌症、急性肾衰竭、类风湿性关节炎、克罗恩病、结肠炎、过敏性肠综合征、青光眼、干眼综合征或葡萄膜炎。

13. 根据权利要求12所述的化合物的应用,其中所述疾病或病理状况选自哮喘、前列腺癌、类风湿性关节炎、过敏性肠综合征、青光眼、和急性肾衰竭。

14. 一种包括权利要求1至10中任一项所述的化合物和治疗剂的组合产品,所述治疗剂选自孟鲁司特、比卡鲁胺、氟他胺、托法替尼、氢氯噻嗪和鲁比前列酮。

腺苷A₃受体的调节剂

技术领域

[0001] 本发明涉及容易取代成为A₃腺苷受体调节剂的2-酰氨基-1,3-噻唑衍生物。本发明的其它目标是提供制备这些化合物的程序;包括有效量的这些化合物的药物组合物;这些化合物用于制备治疗可通过拮抗腺苷A₃受体而改善的病理状况或疾病的药物的应用。

[0002] 发明背景

[0003] 腺苷的作用通过分类为A₁、A_{2A}、A_{2B}和A₃受体并且属于G蛋白偶联的受体家族的至少四种具体膜受体来介导。A₁和A₃受体通过偶联至抑制性G蛋白(Gi)以抑制酶——腺苷酸环化酶——来降低环一磷酸腺苷(cAMP)的胞内水平。相比之下,A_{2A}和A_{2B}受体偶联刺激性G蛋白(Gs)以活化腺苷酸环化酶和增加胞内cAMP水平。通过这些受体,腺苷调控宽泛的生理功能。

[0004] 胃肠障碍中的腺苷A₃受体

[0005] 溃疡性结肠炎和克罗恩病,统称为炎症肠疾病,是严重并且衰弱性的障碍,在发达和发展中国家的发病率都越来越高。(Hanauer,S.B.;Present,D.H.The state of the art in the management of inflammatory bowel disease.Rev.Gastroenterol.Disord.2003,3,81-92)。

[0006] 两种疾病的特征都在于:胃肠道的与胃肠运动、分泌和感知功能显著改变相关的不同水平的肠粘膜严重炎症。(De Schepper,H.U.;De Man,J.G.;Moreels,T.G;Pelckmans,P.A.;De Winter,B.Y.Review article:gastrointestinal sensory and motor disturbances in inflammatory bowel disease:clinical relevance and pathophysiological mechanisms.Aliment. Pharmacol.Ther.2008,27,621-637)。

[0007] 腺苷A₃受体的调节剂正在作为肠炎症的新兴治疗被研究。

[0008] 近来已经确认,如与健康对象相比,腺苷A₃(A₃ARs)受体在各种自身免疫性疾病如克罗恩病、类风湿性关节炎和银屑病中被上调,因此所述受体已被认为是治疗这种自身免疫性炎症性疾病的重要靶标。(Ochaion,A et al.The anti-inflammatory target A(3) adenosine receptor is over-expressed in rheumatoid arthritis,psoriasis and Crohn's disease.Cell Immunol. 2009;258(2):115-22.doi:10.1016/j.cellimm.2009.03.020.Epub 2009年5月7日)。

[0009] 已知的A₃AR激动剂IB-MECA在鼠中被用于减轻肠炎症和自发性结肠炎。另外,A₃AR刺激能够显著降低结肠的促炎性细胞因子如IL-1、IL-6和IL-12的水平。(Mabley,J.;Soriano,F.;Pacher,P.;Hasko,G.;Marton,A.;Wallace,R.;Salzman,A.;Szabo,C.The adenosine A3 receptor agonist,N6-(3-iodobenzyl)-adenosine-5'-N-methyluronamide,is protective in two murine models of colitis.Eur.J.Pharmacol.2003,466,323-329)。

[0010] 此外,最近的研究已经证明了在鼠模型诱发疾病中——利用右旋糖酐硫酸酯钠(DSS)——A₃AR在结肠运动和结肠炎进展中的作用,显示A₃AR敲除的鼠模型(A₃-/-AR)比具有该受体(野生型)的鼠模型产生更少症状或恢复更快。获得的数据表明,通过内源腺苷活化A₃AR使肠运送、结肠排空和集团运动(mass movement)(排泄反射)减慢,并促进粪便

保留;A₃AR的破坏具有两个重要结果,改变肠运动和防止DSS- 结肠炎。因此,A₃AR涉及这些作用。(Tianhua Ren,MD,PhD et al.Impact of Disrupting Adenosine A₃ Receptors (A₃-/-AR) on Colonic Motility or Progression of Colitis in the Mouse. *Inflamm Bowel Dis.* 2011, August; 17 (8) :1698-1713. doi:10.1002/ibd.21553)。

[0011] 其它研究已经显示,在右旋糖酐硫酸酯钠诱发的结肠炎模型中,A₃R缺陷型小鼠呈现结肠病理减少和组织髓过氧化物酶水平降低,与中性粒细胞征募减少一致。然而,A₃R缺陷型小鼠不能消退右旋糖酐硫酸酯钠诱发的炎症,并且具有更多数量的组织相关细菌。数据表明,A₃ARs在中性粒细胞迁移中发挥作用,并且破坏该功能具有不利影响先天免疫应答的可能性。(Butler,M et al.Impairment of adenosine A₃ receptor activity disrupts neutrophil migratory capacity and impacts innate immune function in vivo. *European Journal of Immunology.* September 26, 2012, doi:10.1002/eji.201242655)。

[0012] 中枢神经系统中的腺苷A₃受体

[0013] A₃ARs广泛分布于中枢神经系统,但分布水平低并且具有减少的亲合力。A₃ARs在几种病理生理状况中的作用常有争议,即使其可有助于神经传递。(Boison,D. Adenosine as a modulator of brain activity. *Drug News Perspect.* 2007, 20, 607-611; Burnstock, G.; Fredholm, B. B.; Verkhratsky, A. Adenosine and ATP receptors in the brain. *Curr. Top. Med. Chem.* 2011, 11, 973-1011)。

[0014] 已报道,A₃AR激动剂对自主活动(locomotor activity)具有抑制作用,表明可能抑制皮质神经元中的兴奋性神经传递。(Boison,D. Adenosine as a modulator of brain activity. *Drug News Perspect.* 2007, 20, 607-611)。

[0015] 此外,在外周组织中同时涉及中枢神经系统和促炎性效果的A₃ARs的伤害作用已被强调。(Yoon, M. H.; Bae, H. B.; Choi, J. I.; Kim, S. J.; Chung, S. T.; Kim, C. M. Roles of adenosine receptor subtypes in the antinociceptive effect of intrathecal adenosine in a rat formalin test. *Pharmacology* 2006, 78, 21-26)。

[0016] 在神经变性现象中A₃ARs的主要证据来自于在体内和体外缺氧/缺血模型中进行的研究。已假设A₃ARs在缺血的第一阶段中发挥保护作用——通过减少突触传递。(Pugliese, A. M.; Latini, S.; Corradetti, R.; Pedata, F. Brief, repeated, oxygen-glucose deprivation episodes protect neurotransmission from a longer ischemic episode in the in vitro hippocampus: role of adenosine receptors. *Br. J. Pharmacol.* 2003, 140, 305-314)。

[0017] 最后,已报道阿尔茨海默氏病转基因小鼠模型的海马中的A₃ARs上调,其中在淀粉样沉积前检测到氧化磷酸化改变。(von Amim, C. A.; Spoelgen, R.; Peltan, I. D.; Deng, M.; Courchesne, S.; Koker, M.; Matsui, T.; Kowa, H.; Lichtenthaler, S. F.; Irizarry, M. C.; Hyman, B. T. GGA1 acts as a spatial switch altering amyloid precursor protein trafficking and processing. *J. Neurosci.* 2006, 26, 9913-9922)。

[0018] 肾障碍中的腺苷A₃受体

[0019] 公开的研究显示了在肾缺血中可具有A₃AR活化的有害作用。具体地,分析了在以IB-MECA或A₃AR拮抗剂预治疗后,A₃ARs在大鼠缺血诱发性肾衰竭(通过以微动脉瘤夹诱发缺

血)中的作用。数据显示,拮抗剂预处理提高了血液参数如尿素和肌酐,并且减少了肾的形态损伤,并且IB-MECA是有害的。(Koscsó,B et al. Investigational A₃ adenosine receptor targeting agents. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011 June; 20 (6) :757-768. doi:10.1517/13543784.2011.573785和其中的参考文献)。

[0020] 在肾缺血小鼠模型中进行的另一研究中得到了类似的结果,检出A₃AR受体缺陷型小鼠以及在前以所述腺苷A₃受体的拮抗剂治疗过的小鼠(野生型)中的肾衰竭均减弱。(Thomas Lee,H et al. A₃ adenosine receptor knockout mice are protected against ischemia- and myoglobinuria-induced renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003. 284:F267-F273)。

[0021] 心血管系统中的腺苷A₃受体

[0022] 还报道,通过涉及PKC、KATP通道活化、p38MAPKs磷酸化、和糖原合酶激酶(GSk-3 β)的机制,A₃ARs介导血管保护和有助于限制梗塞尺寸和缺血后心肌。(Maddock,H.L.; Mocanu,M.M.; Yellon,D.M. Adenosine A₃ receptor activation protects the myocardium from reperfusion/reoxygenation injury. *Am. J. Physiol. : Heart Circ. Physiol*. 2002, 283, H1307-H1313)。

[0023] 动脉粥样硬化——大动脉的多因素疾病——是全世界心脏疾病和中风的主因。流行病学研究已发现几种与此病理关联的相关环境和遗传风险因素。最近已显示,腺苷通过活化 A₃ARs而刺激VEGF分泌。腺苷刺激泡沫细胞形成,并且A₃AR拮抗剂大幅减少此效果。

[0024] 因此,作为结果,A₃AR拮抗剂的潜在应用可能是阻碍动脉粥样硬化斑块发展中的重要步骤的目标。(Gessi,S.; Fogli,E.; Sacchetto,V.; Merighi,S.; Varani,K.; Preti,D.; Leung,E.; MacLennan,S.; Borea,P.A. Adenosine modulates HIF-1 {alpha}, VEGF, IL-8, and foam cell formation in a model of hypoxic foam cells. *Arterioscler., Thromb., Vasc. Biol*. 2010, 30, 90-97)。

[0025] 免疫系统中的腺苷A₃受体

[0026] A₃ARs存在于免疫细胞中,并且涉及炎性和免疫过程的病理生理调控。体外和体内研究的几个结果表明,A₃ARs的活化可以是促-或抗-炎性的,这取决于考察的细胞类型或考虑的动物物种。

[0027] 功能研究显示,人中性粒细胞表达A₃ARs,介导氧化爆发(oxidative burst)的抑制。(van der Hoeven,D.; Wan,T.C.; Auchampach,J.A. Activation of the A₃ adenosine receptor suppresses superoxide production and chemotaxis of mouse bone marrow neutrophils. *Mol. Pharmacol*. 2008, 74, 685-696)。

[0028] 呼吸道中的腺苷A₃受体

[0029] 腺苷在调控呼吸系统中的作用是公知的,并且腺苷水平升高已被发现于支气管肺泡灌洗(BAL)、哮喘患者的血液和呼出呼气凝结物和慢性阻塞性肺疾病(COPD)中。

[0030] A₃ARs已被牵涉在炎性过程中,在促-或抗-炎性响应中均发挥重要作用——严格取决于涉及的不同细胞类型。(Salvatore,C.A.; Tilley,S.L.; Latour,A.M.; Fletcher,D.S.; Koller, B.H.; Jacobson,M.A. Disruption of the A₃ adenosine receptor gene in mice and its effect on stimulated inflammatory cells. *J. Biol. Chem*. 2000, 275, 4429-4434)。

[0031] 具体地, A₃AR在肥大细胞活化中的功能作用的最有力证据来自于基因敲除小鼠的利用,其中在不存在或存在过敏原的情况下,肥大细胞脱粒呈现为依赖于腺苷受体活化。(Zhong,H.;Shlykov,S.G.;Molina,J.G.;Sanbom,B.M.;Jacobson,M.A.;Tilley,S.L.;Blackburn,M.R.Activation of murine lung mast cells by the adenosine A₃ receptor.J.Immunol. 2003,171,338-345)。

[0032] A₃AR缺陷型小鼠的气道高应答性削减,因此以选择性A₃AR拮抗剂治疗的小鼠显示肺炎显著减弱、气道中的嗜酸细胞浸润减少和气道粘液产生减少。(Young,H.W.;Molina,J.G.;Dimina,D.;Zhong,H.;Jacobson,M.;Chan,L.N.;Chan,T.S.;Lee,J.J.;Blackburn,M.R. A₃ adenosine receptor signaling contributes to airway inflammation and mucus production in adenosine deaminase-deficient mice.J.Immunol.2004,173,1380-1389)。

[0033] 这些数据表明腺苷A₃受体拮抗剂在炎症作为重要特征的肺疾病相关状况中的潜在应用。

[0034] 类风湿性关节炎中的腺苷A₃受体

[0035] 类风湿性关节炎(RA)患者的临床证据显示,以腺苷A₃受体激动剂治疗导致疾病征兆和症状改善。(Silverman,M.H.;Strand,V.;Markovits,D.;Nahir,M.;Reitblat,T.;Molad,Y.;Rosner,I.;et al,Clinical evidence for utilization of the A₃ adenosine receptor as a target to treat rheumatoid arthritis:data from a phase II clinical trial.J.Rheumatol.2008,35,41-48)。

[0036] RA中的A₃ARs过表达已被直接关联于高水平的促炎性细胞因子,该促炎性细胞因子通过上调NF- κ B而发挥作用,是关节炎疾病发病的关键作用者。(Bar-Yehuda,S.;Silverman,M.H.;Kerns,W.D.;Ochaion,A.;Cohen,S.;Fishman,P.The anti-inflammatory effect of A₃ adenosine receptor agonists:a novel targeted therapy for rheumatoid arthritis.Expert Opin. Invest. Drugs 2007,16,1601-1613)。

[0037] 在RA患者的II期临床研究中,每日两次IB-MECA口服给药12周显示是安全的,良好耐受的,并且能够介导疾病征兆和症状的改善,表明研发A₃腺苷受体调节剂作为抗风湿剂。(Silverman,M.H.;Strand,V.;Markovits,D.;Nahir,M.;Reitblat,T.;Molad,Y.;Rosner,I.;Rozenbaum,M.;Mader,R.;Adawi,M.;et al.Clinical evidence for utilization of the A₃ adenosine receptor as a target to treat rheumatoid arthritis:data from a phase II clinical trial.J. Rheumatol.2008,35,41-48)。

[0038] 眼疾病中的腺苷A₃受体

[0039] 调节腺苷A₃受体作为治疗各种眼疾病如干眼综合征、青光眼或葡萄膜炎的潜在治疗靶标已被报道(Y.Zhong,et al.,Adenosine,adenosine receptors and glaucoma:An updated overview,Biochim.Biophys.Acta,2013)。

[0040] 早期研究证明,在小鼠中删除腺苷A₃受体显示眼内压降低,表明A₃AR拮抗剂可代表青光眼的一种新疗法。(Yang,H.;Avila,M.Y.;Peterson-Yantorno,K.;Coca-Prados,M.;Stone,R.A.;Jacobson,K.A.;Civan,M.M.The cross-species adenosine-receptor antagonist MRS 1292 inhibits adenosine-triggered human nonpigmented ciliary

epithelial cell fluid release and reduces mouse intraocular pressure. *Curr. Eye Res.* 2005, 30, 747-754)。

[0041] 此外,已发现青光眼与假鳞片样脱皮综合征的眼睛的无色素睫状体上皮中的A₃AR mRNA和蛋白,与正常眼睛相比,始终增加。(Schlotzer-Schrehardt, U.; Zenkel, M.; Decking, U.; Haubs, D.; Kruse, F. E.; Junemann, A.; Coca-Prados, M.; Naumann, G. O. Selective upregulation of the A₃ adenosine receptor in eyes with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* 2005, 46, 2023-2034)。

[0042] 视网膜神经节细胞中的A₃AR过表达已被报道。(Zhang, M.; Hu, H. L.; Zhang, X. L.; Lu, W. N.; Lim, J.; Eysteinsson, T.; Jacobson, K. A.; Laties, A. M.; Mitchell, C. H. The A₃ adenosine receptor attenuates the calcium rise triggered by NMDA receptors in retinal ganglion cells. *Neurochem. Int.* 2010, 56, 35-41)。

[0043] 通过A₃AR介导的抗炎性和保护效果启示了考察IB-MECA在实验型自身免疫性葡萄膜炎(代表具有自身免疫性病因的人类葡萄膜炎)模型中的效果。在此模型中,IB-MECA抑制了葡萄膜炎的临床和病理表现。(Bar-Yehuda, S.; Luger, D.; Ochaion, A.; Cohen, S.; Patokaa, R.; Zozulya, G.; Silver, P. B.; De Morales, J. M. G. R.; Caspi, R. R.; Fishman, P. Inhibition of experimental auto-immune uveitis by the A₃ adenosine receptor agonist CF101. *Int. J. Mol. Med.* 2011, 28, 727-731)。

[0044] 肿瘤疾病中的腺苷A₃受体

[0045] A₃ARs存在于不同类型的肿瘤细胞,如HL60和K562人白血病、淋巴瘤、人成胶质细胞瘤和人前列腺细胞中。

[0046] A₃AR涉及肿瘤生长和细胞周期调控。(Gessi, S.; Merighi, S.; Varani, K.; Cattabriga, E.; Benini, A.; Mirandola, P.; Leung, E.; Mac Lennan, S.; Feo, C.; Baraldi, S.; Borea, P. A. Adenosine receptors in colon carcinoma tissues and colon tumoral cell lines: focus on the A₃ adenosine subtype. *J. Cell. Physiol.* 2007, 211, 826-836)。

[0047] 具体地,报道了前列腺癌细胞中A₃ARs的活化降低ERK1/2的PKA介导的刺激,并导致癌症减少。(Jajoo, S.; Mukherjea, D.; Watabe, K.; Ramkumar, V. Adenosine A₃ receptor suppresses prostate cancer metastasis by inhibiting NADPH oxidase activity. *Neoplasia* 2009, 11, 1132-1145)。

[0048] 这些数据表明,A₃ARs可代表生物标记物,并且A₃AR调节可用于癌症治疗。

[0049] 在专利文献中也描述了与腺苷A₃受体调节剂有关的不同应用。例如,US 200320387 公开了对促炎性细胞因子的产生和所述腺苷A₃受体的抑制具有抑制性的2,4二取代噻唑的衍生物。

[0050] 专利申请W0 9921555公开了化合物1,3-唑衍生物作为腺苷A₃受体的拮抗剂及其作为治疗哮喘、过敏和炎症等的预防或治疗剂的应用。

[0051] 文件W0 9964418公开了吡啶基芳基-噻唑作为腺苷A₃受体的抑制剂及其作为抗炎性剂的应用。

[0052] 专利申请US 2012134945公开了腺苷A₃受体拮抗剂在调节黑色素的产生、分泌和/

或积累中的应用,以及治疗诸如皮肤色素沉着过度的状况的方法。

[0053] 专利申请US 2011190324公开了腺苷A₃受体拮抗剂用于治疗动脉粥样硬化的应用以及这种拮抗剂与其它抗-动脉粥样硬化剂的组合。

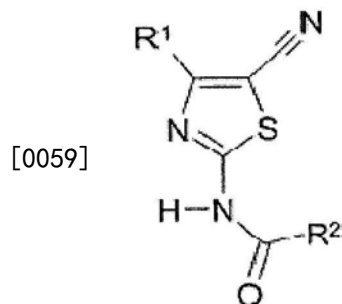
[0054] 专利申请US 2011171130公开了腺苷A₃受体拮抗剂和/或部分激动剂用于治疗包括癌症、炎性疾病、哮喘、和青光眼等在内的多种疾病的应用。

[0055] 此外,总体上关于青光眼治疗和眼内压的降低,若干专利文件公开了不同类型的腺苷 A₃受体拮抗剂,例如WO 0003741、WO 2008045330和US 2012053176。

[0056] 现有技术包含的其它专利文件,如W02009052310、W02008006369、EP1180518、ES2360632和ES2204262,公开了不同类型的腺苷A₃受体拮抗剂用于治疗诸如神经系统和心脏缺血、白细胞减少症、中性白细胞减少症、类风湿性关节炎、多发性硬化、胃肠障碍、呼吸障碍如哮喘以及神经系统疾病如阿尔茨海默氏病、亨廷顿病和帕金森病等状况的应用。

[0057] 具体地在专利申请W0 2005009969中提到,文献中公开的多种腺苷A₃受体拮抗剂属于类黄酮、1,4-二氢吡啶衍生物、三唑并噻唑啉、噻唑并嘧啶(thyazolopyrimidines)、噻唑并萘啶(thyazolonaphthyridines)组类并且具有强亲脂性,使得其水溶性差。该特征阻碍了这种化合物的体内利用性。因此,水溶性腺苷A₃受体化合物调节剂是期望的。

[0058] 最后,属于本申请人的专利文件ES2366075公开了2-氨基噻唑作为腺苷A₁受体的有效的并且选择性的拮抗剂。所述专利文件公开的化合物具有如下通式:



[0060] 其中R²选自烷基、环烷基、环烷基烷基和烷基环烷基。所述化合物是有效的并且选择性的腺苷A₁受体拮抗剂,对于包括A₃受体在内的其它腺苷受体具有极低的亲和力,如下表所示。

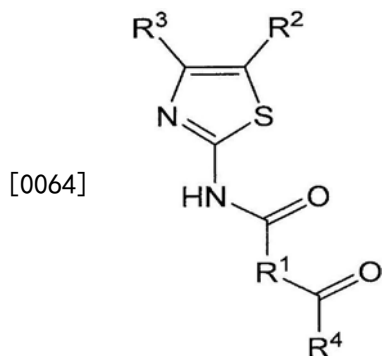
[0061]

| 实例ES2366075 | A ₁ Ki (nM) | A ₃ Ki (nM) |
|-------------|------------------------|------------------------|
| 2 | 43 | 2164 |
| 8 | 17 | 1451 |
| 10 | 7 | 7989 |
| 50 | 16 | 1091 |
| 77 | 6 | 1244 |

[0062] 本发明人发现,芳基或杂芳基在上述通式R₂位的引入使得化合物成为腺苷A₃受体的有效调节剂。本申请公开了2-酰氨基1,3-噻唑的新型羧酸衍生物作为腺苷A₃受体的有效调节剂。

发明内容

[0063] 在其中一方面,本发明涉及式(I)的2-酰氨基1,3-噻唑衍生物:



[0065] 其中：

[0066] -R¹表示五元或六元芳基或杂芳基，该五元或六元芳基或杂芳基任选地被一个或多个取代基取代，该取代基选自卤素原子、直链或支链的C₁-C₆烷基、C₃-C₁₂环烷基、羟基、直链或支链的C₁-C₆烷氧基和氰基，

[0067] -R²选自卤素原子和氰基，

[0068] -R³表示五元或六元芳基或杂芳基，该五元或六元芳基或杂芳基任选地被一个或多个取代基取代，该取代基选自卤素原子、氰基、C₃-C₁₂环烷基、羟基、任选地被一个、两个或三个卤素原子取代的直链或支链的C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷硫基、氨基、单或二烷基氧基、C₁-C₆烃氧基烷基、羟基羰基和C₂-C₆烃氧基羰基，和

[0069] -R⁴独立地表示：

[0070] a) 羟基，

[0071] b) -N(R⁵)(R⁶)基团，其中：

[0072] i) R⁵和R⁶独立地表示C₃-C₁₂环烷基或直链或支链的C₁-C₄烷基——被羧基(-COOH)取代；或

[0073] ii) R⁵和R⁶与其所结合的氮原子一起形成五元或六元饱和环，该饱和环任选地包括选自N和O的杂原子，该饱和环被羧基(-COOH)取代。

[0074] 本发明的其它方面是：a) 其药学上可接受的盐，b) 包括有效量的所述化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物，c) 所述化合物在制备治疗通过调节腺苷A₃受体可减轻的疾病——如神经系统疾病如阿尔茨海默病、亨廷顿病和帕金森病、心血管疾病如动脉粥样硬化、呼吸系统疾病如哮喘、肿瘤疾病如前列腺癌、肾疾病如急性肾衰竭、自身免疫性疾病如类风湿性关节炎、或胃肠系统疾病如克罗恩病、结肠炎或过敏性肠综合征或疾病、或病理眼状况如青光眼、干眼综合征或葡萄膜炎——的药物中的应用，d) 治疗通过调节腺苷A₃受体可减轻的疾病——如神经系统疾病如阿尔茨海默病、亨廷顿病和帕金森病、心血管疾病如动脉粥样硬化、呼吸系统疾病如哮喘、肿瘤疾病如前列腺癌、肾疾病如急性肾衰竭、自身免疫性疾病如类风湿性关节炎、或胃肠系统疾病如克罗恩病、结肠炎或过敏性肠综合征或疾病或、病理眼状况如青光眼、干眼综合征或葡萄膜炎——的程序，包括向需要治疗的对象给予本发明的化合物的所述程序，和e) 包括根据本发明的式(I)化合物和其它治疗剂的组合，其中所述治疗剂选自神经系统障碍如阿尔茨海默病、亨廷顿病和帕金森病、心血管疾病如动脉粥样硬化、呼吸系统疾病如哮喘、肿瘤疾病如前列腺癌、肾疾病如急性肾衰竭、自身免疫性疾病如类风湿性关节炎、胃肠系统疾病如克罗恩病、结肠炎或过敏性肠综合征或疾病、或病理眼状况如青光眼、干眼综合征或葡萄膜炎的治疗剂。

[0075] 如本文所用,术语C₁-C₆烷基用于指代直链或支链的、任选取代的、具有1至6个碳原子的(C_nH_{2n+1})烃自由基。在本发明的实施方式中,烷基优选包含1至4个碳原子。

[0076] 实例包括下列自由基:甲基、乙基、正丙基、正丁基、仲丁基和叔丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、异戊基、1-乙基丙基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、正己基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-甲基戊基和异己基。

[0077] 如本文所用,术语C₁-C₆烷氧基用于指代包含连接至氧原子的C₁-C₆烷基(C₂H_{2n+1}-O-)的、直链或支链的、任选取代的、具有1至6个碳原子的自由基。在本发明的实施方式中,烷氧基优选包含1至4个碳原子。

[0078] 优选的烷氧基自由基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、羟基甲氧基、2-羟基乙氧基或2-羟基丙氧基。

[0079] 如本文所用,术语烷硫基包括包含S和C₁-C₆烷基的、任选取代的、直链或支链的、具有1至6个碳原子的自由基。在本发明的实施方式中,烷基优选包含1至4个碳原子。

[0080] 优选的烷硫基自由基包括甲硫基、乙硫基、异丙硫基、正丁硫基、仲丁硫基和叔丁硫基、三氟甲硫基、二氟甲硫基、羟基甲硫基、2-羟基乙硫基或2-羟基丙硫基。

[0081] 如本文所用,术语C₂-C₆烷氧基烷基包括包含被至少一个氧原子中断的烷基链的自由基。碳原子数量表示自由基中存在的碳原子总数。所有结构异构体被包括在内。

[0082] 如本文所用,术语羰基意为C=O。

[0083] 如本文所用,术语烃氧基羰基用于指代包含如前定义的C₂-C₆烃氧基和羰基的自由基。

[0084] 如本文所用,术语C₃-C₁₂环烷基用于指代任选取代的、并且包含3至12个碳原子的烃饱和环(C_nH_{2n-1})或单不饱和的(C_nH_{2n-3})。在本发明的实施方式中,烷基优选包含3至8个碳原子。

[0085] 优选的任选取代的环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。当环烷基具有两个或更多个取代基时,它们可以是相同或不同的。

[0086] 如本文所用,术语芳基用于指代任选取代的C₅-C₆芳基自由基,例如,苯基。当芳基自由基具有两个或更多个取代基时,它们可以是相同或不同的。

[0087] 如本文所用,术语杂芳基用于指代具有选自O、S和N的杂原子的五元或六元环。本发明中的杂芳基可以是任选取代的。在本发明的实施方式中,优选的杂芳基是噻吩基和吡啶基。当杂芳基具有两个或更多个取代基时,它们可以是相同或不同的。

[0088] 其它优选的任选取代的杂芳基包括吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、呋喃基、**噁**二唑基、**噁**唑基、咪唑基、1,3-噻唑基、噻二唑基和吡唑基。

[0089] 如本文所用,术语卤素原子包括氯、氟、溴或碘原子,一般为氟、氯或溴原子,更优选氯或氟原子。术语卤在作为词首使用时具有相同含义。

[0090] 如本文所用,本发明的通用结构中的一些原子、自由基、链或环是“任选取代的”。这意味着这些原子、自由基、链或环可以是未取代的或在任意位置被一个或多个(例如,1、2、3或4个)取代基取代的,因此结合至未取代的原子、自由基、链或环的氢原子被化学上可接受的原子、自由基、链或环置换。当两个或更多个取代基存在时,各取代基可以是

相同或不同的。

[0091] 如本文所用,术语药学上可接受的盐包括带有药学上可接受的酸或碱的盐。药学上可接受的酸包括无机酸,例如盐酸、硫酸、磷酸、二磷酸、氢溴酸、氢碘酸和硝酸;和有机酸,如柠檬酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、抗坏血酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、乙酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸或对甲苯磺酸。药学上可接受的碱包括碱金属(例如,钠或钾)和碱土金属(例如,钙或镁)氢氧化物;和有机碱,例如烷基胺、芳基烷基胺和杂环胺。

[0092] 根据本发明的其它优选盐是季铵化合物,其中阴离子(X⁻)与N原子的正电荷相当。X⁻可以是各种矿物酸的阴离子,如氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硝酸根、磷酸根;或有机酸的阴离子,如乙酸根、马来酸根、富马酸根、柠檬酸根、草酸根、琥珀酸根、酒石酸根、苹果酸根、扁桃酸根、三氟乙酸根、甲磺酸根和对甲苯磺酸根。X⁻优选是选自氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硝酸根、乙酸根、马来酸根、草酸根、琥珀酸根或三氟乙酸根的阴离子。更优选地,X⁻是氯离子、溴离子、三氟乙酸根或甲磺酸根。

[0093] 根据本发明的一个实施方式,在式(I)化合物中,R³表示苯基,该苯基任选地被下列取代:1、2或3个卤素原子、或任选地被1、2或3个卤素原子取代的C₁-C₆烃氧基。在更优选的实施方式中,R³表示任选地被1、2或3个卤素原子或C₁-C₆烃氧基取代的苯基。在还更优选的实施方式中,R¹选自任选地被卤素原子取代的苯基和噻吩基。在更优选的实施方式中,R¹选自任选地被1、2或3个卤素原子取代的苯基和噻吩基。

[0094] 根据本发明的一个实施方式,在式(I)化合物中,R⁴表示羟基。在还更优选的实施方式中,R¹选自任选地被卤素原子(具体地,被1、2或3个卤素原子)取代的苯基和噻吩基,并且R³表示任选地被下列取代的苯基:1、2或3个卤素原子、或任选地被卤素原子(具体地,被1、2或3个卤素原子)取代的C₁-C₆烃氧基。在更优选的实施方式中,R³表示任选地被1、2或3个卤素原子或一个C₁-C₆烃氧基取代的苯基。

[0095] 根据本发明的其它实施方式,在式(I)化合物中,R¹选自任选地被卤素原子(具体地,被1、2或3个卤素原子)取代的苯基和噻吩基。在更优选的实施方式中,R¹选自任选地被1、2或3个卤素原子取代的苯基和噻吩基,R⁴表示羟基,并且R²表示卤素原子。

[0096] 根据本发明的其它实施方式,在式(I)化合物中,R¹选自任选地被卤素原子(具体地,被1、2或3个卤素原子)取代的苯基和噻吩基,R⁴表示羟基,并且R²表示氰基。

[0097] 根据本发明的其它实施方式,在式(I)化合物中,R¹选自任选地被卤素原子(具体地,被1、2或3个卤素原子)取代的苯基和噻吩基,并且R⁴选自根据前述定义的[-N(R⁵)(R⁶)]。在更优选的实施方式中,在式(I)化合物中,R¹选自任选地被1、2或3个卤素原子取代的苯基和噻吩基,并且R⁴选自[-N(R⁵)(R⁶)],其中R⁵和R⁶与其所附接的氮原子一起形成五元或六元饱和环,该饱和环任选地包括选自N或O的杂原子,并且被羧基(-COOH)取代。

[0098] 根据本发明的一个实施方式,在式(I)化合物中,R⁴表示羟基,R³表示任选地被下列取代的苯基:卤素原子(具体地,被1、2或3个卤素原子)或任选地被1、2或3个卤素原子取代的C₁-C₆烃氧基,并且R¹表示任选地被1、2或3个卤素原子取代的苯基或噻吩基。

[0099] 根据本发明的一个实施方式,在式(I)化合物中,R³表示任选地被下列取代的苯基:卤素原子、或任选地被1、2或3个卤素原子取代的C₁-C₆烃氧基。在更优选的实施方式中,R³表示任选地被1、2或3个卤素原子或一个C₁-C₆烃氧基取代的苯基。

[0100] 根据本发明的一个实施方式,在式(I)化合物中,R¹选自任选地被卤素原子取代的

苯基和噻吩基。在更优选的实施方式中， R^1 选自任选地被1、2或3个卤素原子取代的苯基和噻吩基。

[0101] 根据本发明的实施方式，在式(I)化合物中， R^4 选自如前定义的 $[-N(R^5)(R^6)]$ 。

[0102] 根据本发明的实施方式，在式(I)化合物中， R^4 选自 $[-N(R^5)(R^6)]$ ，其中 R^5 和 R^6 与其所附接的氮原子一起形成五元或六元饱和环，该饱和环任选地包括选自氧和氮的杂原子，并且其被羧基(-COOH)取代。

[0103] 根据本发明的优选实施方式，在式(I)化合物中， R^1 表示任选地被1、2或3个卤素原子取代的苯基， R^2 选自氰基和卤素原子， R^3 表示任选地被下列取代的苯基：1、2或3个卤素原子、或任选地被1、2或3个卤素原子取代的 C_1-C_6 烃氧基，并且 R^4 表示羟基，更优选 R^3 表示任选地被甲氧基取代的苯基。

[0104] 根据本发明的优选实施方式，在(I)的化合物中， R^1 表示任选地被1、2或3个卤素原子取代的噻吩基， R^2 选自氰基和卤素原子， R^3 表示任选地被下列取代的苯基：1、2或3个卤素原子、或任选地被1、2或3个卤素原子取代的 C_1-C_6 烃氧基，并且 R^4 表示羟基；更优选 R^3 表示被甲氧基取代的苯基。

[0105] 本发明的具体化合物包括：

[0106] 3-[5-氰基-4-(3,4-二甲氧基苯基)噻唑-2-基氨甲酰基]苯甲酸

[0107] 4-[5-氰基-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨甲酰基]苯甲酸

[0108] 4-(5-氰基-4-苯基噻唑-2-基氨甲酰基)苯甲酸

[0109] 3-(5-氰基-4-苯基噻唑-2-基氨甲酰基)苯甲酸

[0110] 6-(5-氰基-4-苯基噻唑-2-基氨甲酰基)吡啶-2-羧酸

[0111] 3-(5-氰基-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨甲酰基)苯甲酸

[0112] 2-[5-氰基-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨甲酰基]苯甲酸

[0113] 5-(5-氰基-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨甲酰基)噻吩-2-羧酸

[0114] 6-[5-氰基-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨甲酰基]吡啶-2-羧酸

[0115] 3-{5-氰基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-2-基氨甲酰基}苯甲酸

[0116] 5-{5-氰基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-2-基氨甲酰基}噻吩-2-羧酸

[0117] 3-[5-氰基-4-(4-氟苯基)噻唑-2-基氨甲酰基]苯甲酸

[0118] 5-(5-氰基-4-(4-氟苯基)噻唑-2-基氨甲酰基)噻吩-2-羧酸

[0119] 5-[5-氰基-4-(3-氟苯基)噻唑-2-基氨甲酰基]噻吩-2-羧酸

[0120] 5-(5-氰基-4-(2-氟苯基)噻唑-2-基氨甲酰基)噻吩-2-羧酸

[0121] 3-[5-氰基-4-(吡啶-4-基)噻唑-2-基氨甲酰基]苯甲酸

[0122] 3-[5-氰基-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基氨甲酰基]苯甲酸

[0123] 3-[5-氰基-4-(6-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-基氨甲酰基]苯甲酸

[0124] 5-(5-氰基-4-(吡啶-3-基)噻唑-2-基氨甲酰基)噻吩-2-羧酸

[0125] 5-(5-氰基-4-(3-氰基苯基)噻唑-2-基氨甲酰基)噻吩-2-羧酸

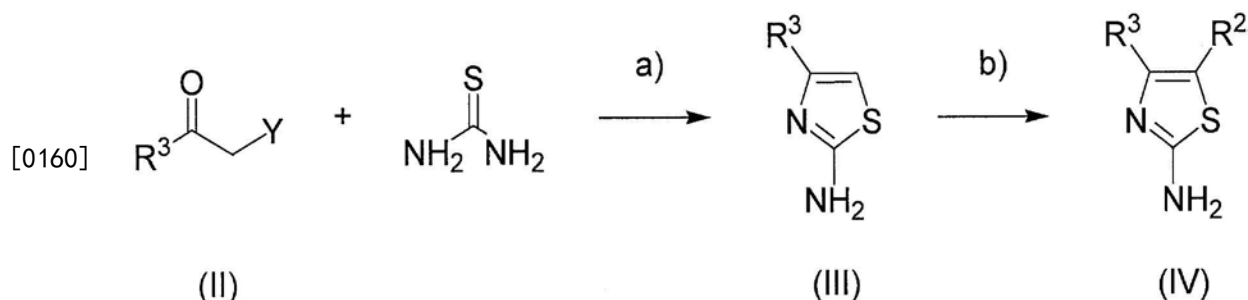
[0126] 5-(5-氰基-4-(4-氰基苯基)噻唑-2-基氨甲酰基)噻吩-2-羧酸

[0127] 5-(5-氰基-4-苯基噻唑-2-基氨甲酰基)噻吩-2-羧酸

[0128] 5-(5-氰基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)噻唑-2-基氨甲酰基)噻吩-2-羧酸

[0129] 5-((5-氰基-4-(呋喃-2-基)噻唑-2-基)氨甲酰基)噻吩-2-羧酸

- [0130] 5-((5-氰基-4-(噻吩-2-基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)噻吩-2-羧酸
 [0131] 5-((4-(4-氯噻吩-2-基)-5-氰基噻唑-2-基)氨基甲酰基)噻吩-2-羧酸
 [0132] 5-((5'-氰基-[2,4'-联噻唑]-2'-基)氨基甲酰基)噻吩-2-羧酸
 [0133] 3-((5'-氰基-[2,4'-联噻唑]-2'-基)氨基甲酰基)苯甲酸
 [0134] 4-((5'-氰基-[2,4'-联噻唑]-2'-基)氨基甲酰基)苯甲酸
 [0135] 4-((5-氰基-4-(噻吩-2-基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯甲酸
 [0136] 3-((5-氰基-4-(噻吩-2-基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯甲酸
 [0137] 3-((5-氰基-4-(呋喃-2-基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯甲酸
 [0138] 4-((5-氰基-4-(呋喃-2-基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯甲酸
 [0139] 3-((4-(4-氯噻吩-2-基)-5-氰基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯甲酸
 [0140] 4-((4-(4-氯噻吩-2-基)-5-氰基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯甲酸
 [0141] 5-((5-氰基-4-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)噻吩-2-羧酸
 [0142] 3-(5-氰基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)噻唑-2-基氨基甲酰基)苯甲酸
 [0143] 5-(5-氯-4-苯基噻唑-2-基氨基甲酰基)噻吩-2-羧酸
 [0144] 3-(5-氯-4-苯基噻唑-2-基氨基甲酰基)苯甲酸
 [0145] 5-(5-溴-4-苯基噻唑-2-基氨基甲酰基)噻吩-2-羧酸
 [0146] 5-(5-氟-4-苯基噻唑-2-基氨基甲酰基)噻吩-2-羧酸
 [0147] 3-(5-溴-4-苯基噻唑-2-基氨基甲酰基)苯甲酸
 [0148] 3-(5-氟-4-苯基噻唑-2-基氨基甲酰基)苯甲酸
 [0149] 5-(5-氯-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨基甲酰基)噻吩-2-羧酸
 [0150] 5-[5-氰基-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨基甲酰基]-1H-吡唑-3-羧酸
 [0151] 1-(3-[[5-氰基-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基]氨基甲酰基]苯甲酰基)哌啶-4-羧酸
 [0152] 1-{4-[5-氰基-4-苯基噻唑-2-基]氨基甲酰基}苯甲酰基}哌啶-4-羧酸
 [0153] 1-{3-[5-氰基-4-苯基噻唑-2-基]氨基甲酰基}苯甲酰基}哌啶-4-羧酸
 [0154] 1-(5-((5-氰基-4-苯基噻唑-2-基)氨基甲酰基)噻吩-2-羧基)哌啶-4-羧酸
 [0155] 1-(4-((5-氰基-4-(噻吩-2-基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯甲酰基)哌啶-4-羧酸
 [0156] 1-(5-((5-氰基-4-(噻吩-2-基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)噻吩-2-羧基)哌啶-4-羧酸
 [0157] 1-(3-((5-氰基-4-(噻吩-2-基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯甲酰基)哌啶-4-羧酸。
 [0158] 本发明的式(I)限定的化合物可利用下述程序来合成。
 [0159] 方案1



[0161] 试剂和条件：在 $R^2 = F, Cl, Br$ 或 I 时。a) $Y =$ 卤素、乙醇， $40-100^\circ C$ 。b) $R^2 = F$ ；Selectfluor[®]、乙腈 (ACN)， $0^\circ C$ 。 $R^2 = Cl$ 或 Br ；N-氯琥珀酰亚胺或N-溴琥珀酰亚胺、二甲基甲酰

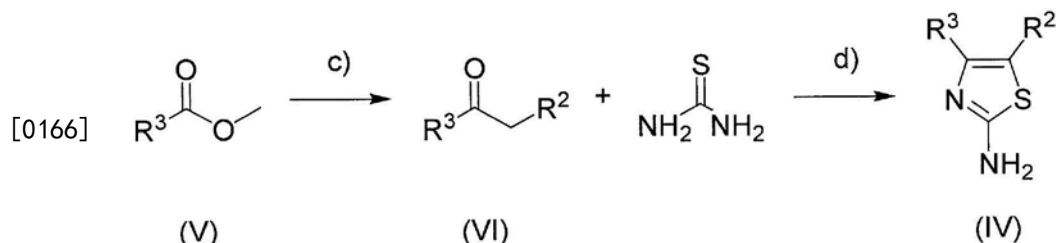
胺 (DMF), 室温/ CuX_2 ($X=\text{Cl}, \text{Br}$ 或 I), 乙腈; $\text{R}^2=1$; 氯化碘 (ICl)、乙酸 (AcOH) / 二氯甲烷 (DCM), 0°C 。

[0162] 在 R^2 表示卤素原子时, 相应的式 (IV) 的 2-氨基-5-卤-1,3-噻唑衍生物可通过卤化在式 (III) 的 4 位取代的 2-氨基-1,3-噻唑衍生物 (可商购或如方案 1 所述合成) 而获得。

[0163] 利用双(氯甲基)1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷 (Selectfluor[®]) 进行的式 (III) 化合物的噻唑环的氟化以高产率提供式 (IV) 化合物。氟化在乙腈中在 0 和 25°C 之间的温度下进行, 获得单氟化产物 (Banks, Eric R., et al J.Chem Soc Perkin 1:2069-2076)。其余卤素的引入, 在室温下在 DMF 中利用相应的 N-卤琥珀酰亚胺或在乙腈中利用相应的铜 (II) 盐进行 (J.Org Chem 2009;74 (6):2579-2580)。碘化通过 P.Hebeisen (WO2009/068467A1) 描述的方法利用一氯化碘在乙酸和二氯甲烷的混合物中在 0 和 25°C 之间的温度下进行。

[0164] 在式 (III) 的 2-氨基-1,3-噻唑衍生物非商购的情况下, 其可如方案 1 所示利用乙醇或乙腈作为溶剂在 40°C 至 100°C 之间的温度下通过式 (II) 的芳基或杂芳基酮 (其中 Y 是卤素原子) 与硫脲之间的反应而获得。

[0165] 方案 2



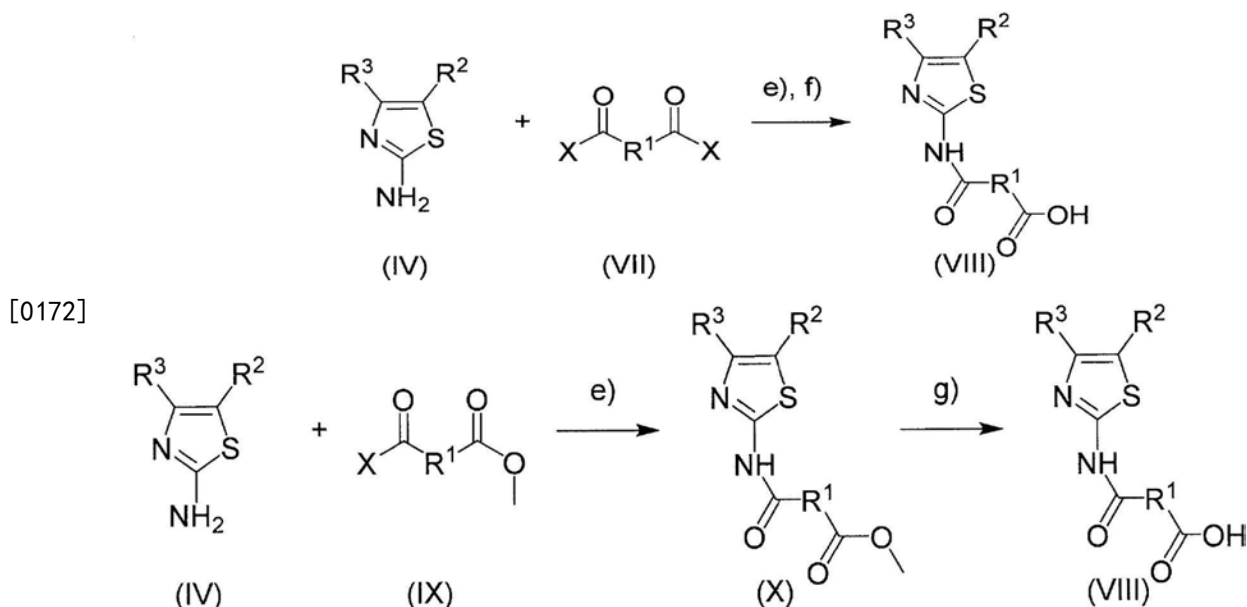
[0167] 试剂和条件: 当 $\text{R}^2=$ 氰基时, c) 乙腈 (ACN)、 NaH , 二甲基亚砜 (DMSO), 室温, d) 碘、吡啶, $40-100^\circ\text{C}$ 。

[0168] 当 R^2 表示氰基时, 相应的式 (IV) 的 2-氨基-1,3-噻唑衍生物可类似地如方案 2 所示利用吡啶作为溶剂在 40°C 至 100°C 之间的温度下通过商购的式 (VI) 芳基或杂芳基氰基酮与碘和硫脲之间的反应获得。

[0169] 在式 (VI) 化合物非商购的情况下, 那些化合物可如方案 2 所示在作为溶剂的四氢呋喃 (THF) 或二甲基亚砜 (DMSO) 中在碱如氢氧化钠存在的情况下使相应的式 (V) 的酯和乙腈反应而合成。

[0170] 利用此方法, 合成下列中间体: 3-氧-3-(吡啶-2-基) 丙腈、3-(6-甲基吡啶-2-基)-3-氧丙腈、3-氧-3-(吡啶-3-基) 丙腈、3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-氧丙腈 (3-(6-metoxipiridin-3-yl)-3-oxopropanonitrile)、4-(2-氰基乙酰基) 苯甲腈和 3-(2-氰基乙酰基) 苯甲腈, 其不经进一步纯化用于根据方案 2 在“一锅”反应模式下 (在一个反应器中) 形成相应的噻唑。

[0171] 方案 3



[0173] 试剂和条件:e)当X=C1时,三乙基胺(TEA)、二甲基氨基吡啶(DMAP)、乙腈(ACN),室温;当X=OH时,1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-、3-氧化物、六氟磷酸酯(HATU)、乙基二异丙基胺(DIPEA)、二甲基甲酰胺(DMF),125℃;f)首先,以NaOH溶解,然后以HCl沉淀;g)1M NaOH、THF/H₂O,室温,然后以HCl沉淀。

[0174] 通式(IV)的2-氨基噻唑衍生物可通过如下酰化:在存在碱如吡啶或三乙基胺和二甲基氨基吡啶(DMAP)作为催化剂的情况下,在溶剂如二氯甲烷(DCM)、四氢呋喃(THF)、DMF、DMSO或ACN中,在室温下活化的式(VII)的二羧酸衍生物XOCR¹OX如二羧基二氯(X=C1)的反应,以直接产生式(VIII)的羧酸,该式(VIII)的羧酸是本发明的目标和式(I)化合物的具体案例。

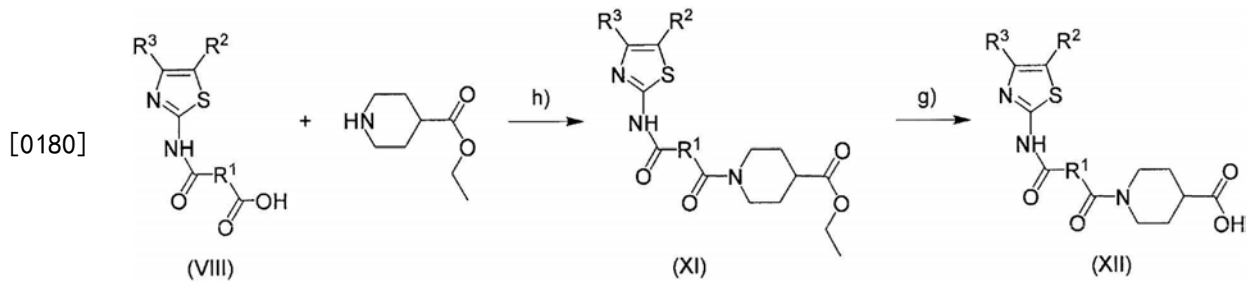
[0175] 可选程序在于使用(羧基)-R¹-羧酸乙酯或甲酯衍生物(XOCR¹COMe)(IX)作为酰化剂,然后水解获得的相应乙酯或甲酯(X),以再次提供式(VIII)的羧酸,即本发明的目标。

[0176] 此外,式(IV)的衍生物也可在存在酰胺偶联试剂如1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-、3-氧化物、六氟磷酸酯(HATU)的情况下利用商购的二羧酸(X=OH)来酰化,同样产生式(VIII)的化合物,即根据本发明的式(I)化合物的具体案例。

[0177] 合成式(VIII)化合物所需的式(VII)酰基氯可容易利用文献(Burdett,KA, Synthesis,1991,441-42)中充分描述的合成方法由相应的二羧酸合成。

[0178] 式(VIII)的酸衍生物可在存在HATU的情况下与相应的胺或商购氨基酯如六氢异烟酸乙酯或甲酯反应,获得式(XI)的酰胺或酰氨基酯。这些化合物可如方案4所示经氢氧化钠水解,产生式(XII)的羧酸,即根据本发明的式(I)化合物的具体案例。

[0179] 方案4



[0181] 试剂和条件:h) HATU、DIPEA、DMF;g) 1M NaOH、THF/H₂O, 室温, 然后以HCl 沉淀。

[0182] 药理活性

[0183] 腺苷受体亚型竞争放射性配体结合试验

[0184] 带有腺苷受体的人重组膜购自Receptor Biology, Inc. (USA)。

[0185] 竞争试验通过如下进行:在25℃下温育总体积0.2ml的来自转染至CHO细胞的人A₃受体的膜、^{[3]H}-NECA、缓冲剂(20mM HEPES (pH 7.4)、100mM NaCl、10mM MgCl₂、2单位/ml腺苷脱氨酶)和未标记的配体60min。利用R-PIA确定非特异性结合。将其在 Brandel细胞收集器中在Schleicher&Schue11 GF/52 (以0.5%聚亚乙基亚胺预浸)上过滤。利用3x250μl的20 mM HEPES (pH 7.4)、100 mM NaCl、10 mM MgCl₂去除未结合的放射性配体。

[0186] 在表1中显示一些实施例获得的与腺苷A₃受体的结合常数。

[0187] 表1

| 实例 | 化合物 | 与腺苷 A ₁ 受体结合 (Ki nM) | 与腺苷 A ₃ 受体结合 (Ki nM) |
|---------------|---|------------------------------------|------------------------------------|
| 实施例 6 | 3-(5-氰基-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨甲酰基)苯甲酸 | > 1000 | 10 |
| 实施例 8 | 5-(5-氰基-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨甲酰基)噻吩-2-羧酸 | > 1000 | 23 |
| 实施例 13 | 5-(5-氰基-4-(4-氟苯基)噻唑-2-基氨甲酰基)噻吩-2-羧酸 | 131 | 66 |
| 实施例 15 | 5-(5-氰基-4-(2-氟苯基)噻唑-2-基氨甲酰基)噻吩-2-羧酸 | > 500 | 99 |
| 实施例 22 | 5-(5-氰基-4-苯基噻唑-2-基氨甲酰基)噻吩-2-羧酸 | 87 | 66 |
| [0188] 实施例 25 | 5-((5-氰基-4-(噻吩-2-基)噻唑-2-基)氨甲酰基)噻吩-2-羧酸 | ND | 36 |
| 实施例 26 | 5-((4-(4-氯噻吩-2-基)-5-氰基噻唑-2-基)氨甲酰基)噻吩-2-羧酸 | ND | 12 |
| 实施例 37 | 3-(5-氰基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)噻唑-2-基氨甲酰基)苯甲酸 | > 1000 | 99 |
| 实施例 38 | 5-(5-氯-4-苯基噻唑-2-基氨甲酰基)噻吩-2-羧酸 | 34 | 21 |
| 实施例 41 | 5-(5-氟-4-苯基噻唑-2-基氨甲酰基)噻吩-2-羧酸 | 64 | 10 |
| 实施例 44 | 5-(5-氯-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨甲酰基)噻吩-2-羧酸 | > 1000 | 24 |
| 实施例 46 | 1-{3-[(5-氰基-4-苯基噻唑-2-基)氨甲酰基]苯甲酰基}哌啶-4-羧酸 | 73 | 27 |

[0189] ND: 未确定

[0190] 根据以上结果可以得出结论: 本发明主张的式 (I) 化合物是腺苷 A₃ 受体的有效调节剂。

[0191] 本发明的另一方面涉及根据本发明的式 (I) 化合物用于制备治疗易通过调节 A₃ 受体腺苷而减轻的病理状况或疾病的药物的应用。

[0192] 本发明的化合物可用于治疗或预防已知通过腺苷 A₃ 受体调节剂治疗而减轻的疾病。这种疾病例如是: 眼科疾病状况如青光眼、干眼综合征或葡萄膜炎、神经系统障碍如阿尔茨海默氏病、心血管疾病如动脉粥样硬化、呼吸系统疾病如哮喘、肾疾病如急性肾衰竭、肿瘤疾病如前列腺癌、自身免疫性疾病如类风湿性关节炎、或胃肠系统疾病如过敏性肠综合征。

[0193] 因此,本发明的化合物、其药学上可接受的盐、和包括所述化合物和/或其盐的药物组合物可用于治疗人体障碍的方法,该方法包括向需要这种治疗的对象给予有效量的本发明主张的式(I)的2-氨基-1,3-噻唑衍生物或其药学上可接受的盐。

[0194] 本发明还提供药物组合物,该药物组合物至少包括根据本发明的式(I)的2-氨基-1,3-噻唑衍生物或其药学上可接受的盐作为活性成分以及药学上可接受的载体或稀释剂。活性成分可占据组合物的按重量计0.001%至99%,优选按重量计0.01%至90%——取决于制剂属性和在进行施用前是否进一步稀释。优选地,组合物以适于口服、局部、鼻部、直肠、经皮或注射给予的形式制备。

[0195] 与活性化合物或这种化合物的盐混合形成本发明组合物的药学上可接受的赋形剂本身是公知的,并且实际使用的赋形剂取决于给予组合物的预期方法等。

[0196] 本发明的组合物优选适于注射和经口(per os)给药。在这种情况下,用于口服给予的组合物可采用片剂、长效片剂、舌下片剂、胶囊、吸入气溶胶、吸入溶液、干粉吸入、或液体制剂如混合物、酞剂、糖浆或悬浮液的形式,其全部包含本发明的化合物;这种制剂可通过本领域已知的方法制备。

[0197] 可用于制备组合物的稀释剂包括可与活性成分相容的那些液体和固体稀释剂,以及着色剂或调味剂——如需。片剂或胶囊可便利地包含2和500mg之间的活性成分或相当量的其盐。

[0198] 适于口服使用的液体组合物可以是溶液或悬浮液形式。溶液可以是活性化合物的可溶性盐或其它衍生物以及例如形成糖浆的蔗糖的水溶液。悬浮液可包括本发明的不溶性活性化合物或其药学上可接受的盐以及水和悬浮剂或调味剂。

[0199] 用于胃肠外注射的组合物可由可溶性盐制备,该可溶性盐可以是或可以不是冻干的并且可溶解于无热原水性介质或其它适当的胃肠外注射流体。

[0200] 有效剂量通常在每日2-2000mg活性成分的范围內。日剂量可在每日一次或多次治疗(优选1至4次治疗)中给予。

[0201] 本发明的另一方面涉及组合产物,其包括根据前文限定的式(I)化合物和治疗中枢神经系统疾病如例如阿尔茨海默氏病、心血管疾病如例如动脉粥样硬化、呼吸系统疾病如哮喘、肾疾病如急性肾衰竭、肿瘤疾病如前列腺癌、自身免疫性疾病如类风湿性关节炎、或胃肠系统疾病如过敏性肠综合征所接受的其它药物。

[0202] 本发明的另一方面涉及组合产物,其包括根据前文限定的式(I)化合物和其它药物,其中其它药物选自用于治疗选自哮喘、前列腺癌、类风湿性关节炎、急性肾衰竭和过敏性肠综合征和青光眼的疾病的孟鲁司特(Montelukast)、比卡鲁胺(Bicalutamide)、氟他胺(Flutamide)、托法替尼(Tofacitinib)和选自氢氯噻嗪和鲁比前列酮(Lubiprostone)的利尿剂。

[0203] 通过下列实施例进一步示例本发明。下列是以示例方式给出,而不以任何方式限制本发明的范围。

具体实施方式

[0204] 实施例

[0205] 通过下列实施例(1至52)示例用于本文的本发明的化合物和中间体的合成,包括

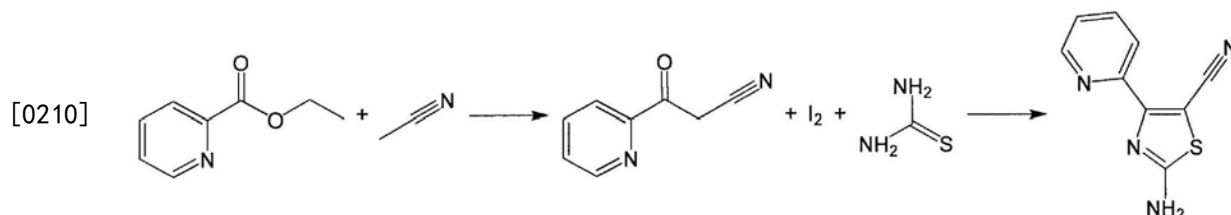
中间体的制备,其不以任何方式限制本发明的范围。

[0206] 总述。试剂、溶剂和起始材料购自供应商。浓缩指代利用Büchi旋转蒸发器在真空下蒸发。反应产物在需要时在硅胶(40-63 μ m)上利用指定溶剂系统通过快速层析而纯化。光谱数据记录在Varian Gemini 300光谱仪上。熔点记录在Büchi 535设备上。HPLC-MS 在配备有Gilson活塞泵321、Gilson 864真空脱气机、Gilson 189注射模块、1/1000分流器、Gilson 307补料泵(make-up pump)、Gilson 170二极管阵列检测器和Thermoquest Fennigan aQa检测器的Gilson仪器上进行。

[0207] 酰基氯合成的一般方法

[0208] 式(VII)的酰基氯由相应的商品羧酸利用文献(Burdett, K.A., Sinteresis, 1991, 441-42)描述的合成方法合成。

[0209] 中间体1: 2-氨基-4-(吡啶-2-基)噻唑-5-腈



[0211] 将氢氧化钠的矿物油(60%)悬浮液(0.81g, 16.52mmol)添加至0.95ml(18.02mmol)乙腈的10ml THF溶液,并搅拌15min。向此悬浮液缓慢滴加2.27g(15.02mmol)吡啶羧酸乙酯的5ml THF溶液。在约10min搅拌后,形成白色沉淀。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后添加30ml吡啶、2.28g(30mmol)硫脲和3.81g(15mmol)碘,并将混合物在90 $^{\circ}$ C下搅拌6h。然后允许反应达到室温并倒入冷水中。将形成的沉淀过滤,用冷水洗涤数次并干燥。获得1.85g(61%)黑色固体。

[0212] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 7.46 (m, 1H), 7.93 (m, 2H), 8.21 (s, 2H), 8.66 (d, 1H)。

[0213] 合成中间体2至8——分别采用针对中间体1描述的程序,利用相应的酯:6-甲基-2-吡啶羧酸酯、烟酸甲酯、2-甲氧基吡啶-5-羧酸甲酯、4-氰基苯甲酸甲酯、3-氰基苯甲酸甲酯、4-氯噻吩-2-羧酸甲酯、和噻唑-2-羧酸甲酯,通过中间体:3-(6-甲基吡啶-2-基)-3-氧丙腈、3-氧-3-(吡啶-3-基)丙腈、3-(6-甲氧基-3-基)-3-氧丙腈、4-(2-氰基乙酰基)苯甲腈、3-(2-氰基乙酰基)苯甲腈、3-(4-氯噻吩-2-基)-3-氧丙腈和3-氧-3-(噻唑-2-基)丙腈,最终获得相应的噻唑。

[0214] 中间体2: 2-氨基-4-(6-甲基吡啶-2-基)噻唑-5-腈

[0215] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 2.51 (s, 3H), 7.31 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 8.17 (d, 2H)。

[0216] 中间体3: 2-氨基-4-(吡啶-3-基)噻唑-5-腈

[0217] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 7.56 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.67 (dd, 1H), 9.07 (d, 1H)。

[0218] HPLC-MS: Rt 2.249m/z 203.0 (MH $^+$)。

[0219] 中间体4: 2-氨基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)噻唑-5-腈

[0220] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 3.91 (s, 3H), 6.97 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.27 (s,

2H), 8.71 (d, 1H)。

[0221] HPLC-MS: Rt 2.949m/z 233.0 (MH⁺)。

[0222] 中间体5: 2-氨基-4-(4-氰基苯基)噻唑-5-腈

[0223] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=7.99 (d, 2H), 8.07 (d, 2H), 8.33 (s, 2H)。

[0224] HPLC-MS: Rt 3.077m/z 227.0 (MH⁺)。

[0225] 中间体6: 2-氨基-4-(3-氰基苯基)噻唑-5-腈

[0226] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=7.76 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.23 (m, 2H), 8.34 (s, 2H)。

[0227] HPLC-MS: Rt 3.169m/z 227.0 (MH⁺)。

[0228] 中间体7: 2-氨基-4-(4-氯噻吩-2-基)噻唑-5-腈

[0229] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=8.36 (s, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.63 (d, 1H)。

[0230] HPLC-MS: Rt 3.639, m/z 241.9 (M⁺)。

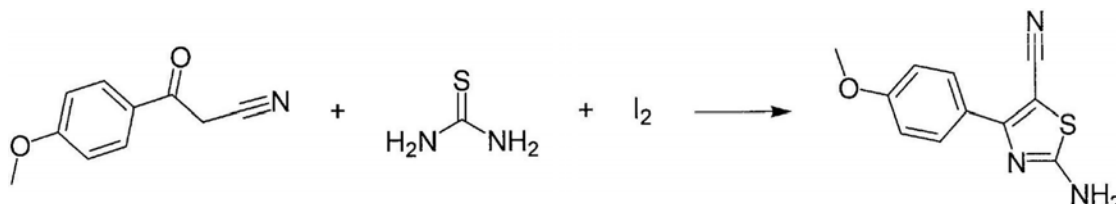
[0231] 中间体8: 2'-氨基-[2,4'-联噻唑]-5'-腈

[0232] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=8.39 (s, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.94 (d, 1H)

[0233] HPLC-MS: Rt 3.639, m/z 241.9 (M⁺)

[0234] 中间体9: 2-氨基-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-5-腈

[0235]



[0236] 将5.07g (28.94mmol)的3-(4-甲氧基苯基)-3-氧丙腈溶解于吡啶(30ml),并添加3.08g (40.5mmol)的硫脲和7.35g (28.94mmol)的碘。将溶液在90℃下加热6小时。然后将溶液冷却至室温并倒入冰水(500ml)中。将所得固体过滤,用水洗涤数次,以获得5.11g (76.35%)浅褐色固体。

[0237] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=3.84 (s, 3H), 7.09 (d, 2H), 8.08 (d, 2H), 8.38 (d, 2H)。

[0238] 利用相应的氧腈(oxonitriles),采用针对中间体9描述的程序,合成下列中间体。

[0239] 中间体10: 2-氨基-4-(3,4-二甲氧基苯基)噻唑-5-腈

[0240] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=3.77 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 7.06 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 8.18 (s, 2H)。

[0241] 中间体11: 2-氨基-4-苯基噻唑-5-腈

[0242] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=7.47 (t, 1H), 7.55 (t, 2H), 8.09 (d, 2H), 8.39 (d, 2H)。

[0243] 中间体12: 2-氨基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-5-腈

[0244] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=7.54 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 8.29 (s, 2H)。

[0245] 中间体13: 2-氨基-4-(4-氟苯基)噻唑-5-腈

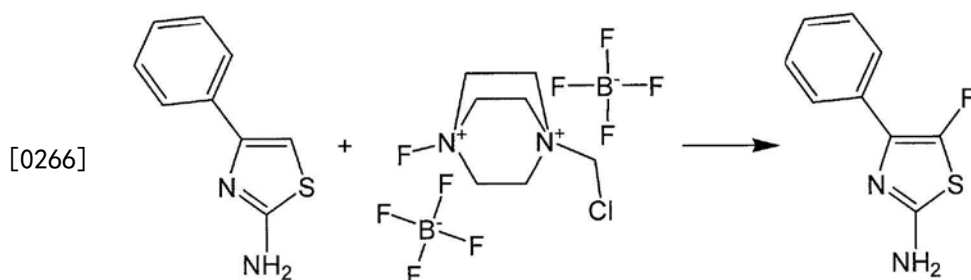
[0246] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=7.36 (t, 2H), 7.97 (dd, 2H), 8.25 (s, 2H)。

[0247] HPLC-MS: Rt 3.316m/z 220.0 (MH⁺)。

[0248] 中间体14: 2-氨基-4-(3-氟苯基)噻唑-5-腈

[0249] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=7.34 (td, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 8.28 (s, 2H)。

- [0250] HPLC-MS:Rt 3.373m/z 220.0 (MH⁺)。
- [0251] 中间体15:2-氨基-4-(2-氟苯基)噻唑-5-腈
- [0252] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ=7.32 (m, 2H) , 7.54 (d, 1H) , 7.64 (m, 1H) , 8.26 (s, 2H)。
- [0253] HPLC-MS:Rt 2.950m/z 219.4 (MH⁺)。
- [0254] 中间体16:2-氨基-4-(吡啶-4-基)噻唑-5-腈
- [0255] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ=7.83 (d, 2H) , 8.35 (s, 2H) , 8.74 (d, 2H)。
- [0256] 中间体17:2-氨基-4-(3-甲氧基苯基)噻唑-5-腈
- [0257] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ=3.80 (s, 3H) , 7.06 (dd, 1H) , 7.42 (d, 1H) , 7.45 (dd, 1H) , 7.51 (dd, 1H) , 8.26 (s, 2H)。
- [0258] HPLC-MS:Rt 3.530, m/z 232.0 (MH⁺)。
- [0259] 中间体18:2-氨基-4-(呋喃-2-基)噻唑-5-腈
- [0260] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ=8.22 (s, 2H) , 7.89 (d, 1H) , 6.93 (d, 1H) , 6.68 (dd, 1H)。
- [0261] HPLC-MS:Rt 2.615, m/z 192.0 (MH⁺)
- [0262] 中间体19:2-氨基-4-(噻吩-2-基)噻唑-5-腈
- [0263] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ=7.21 (dd, 1H) , 7.74 (s, 1H) , 7.77-7.80 (m, 1H) , 8.31 (s, 2H)。
- [0264] HPLC-MS:Rt 3.141, m/z 208.0 (MH⁺)
- [0265] 中间体20:5-氟-4-苯基噻唑-2-胺



- [0267] 将1.1g (3.12mmol) 的Selectfluor[®]溶解于在冰浴中冷却的10ml乙腈中的4-苯基噻唑-2-胺(0.5g, 2.83mmol)中,在此温度下搅拌15min,然后冷却至室温并搅拌12小时。通过旋转蒸发去除溶剂,并利用混合物乙酸乙酯/环己烷通过硅胶过滤溶液。
- [0268] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ=6.97 (s, 2H) , 7.28 (t, 1H) , 7.41 (t, 2H) , 7.70 (t, 2H)。
- [0269] HPLC-MS:Rt 3.568m/z 195.0 (MH⁺)。
- [0270] 中间体21:5-氯-4-苯基噻唑-2-胺
- [0271] 将0.378g (2.83mmol) N-氯琥珀酰亚胺添加至1.5ml DMF中的0.5g (2.83mmol) 4-苯基噻唑-2-胺。将反应混合物搅拌12h,然后倒入盐水。沉淀形成,过滤,用冷水洗涤数次并干燥,获得期望的化合物。
- [0272] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ=7.32 (dd, 3H) , 7.42 (t, 2H) , 7.81 (m, 2H)。
- [0273] HPLC-MS:Rt 3.768m/z 211.0 (MH⁺)。
- [0274] 利用N-氯-或N-溴琥珀酰亚胺和相应的噻唑,采用针对中间体21描述的程序,合成

下列中间体。

[0275] 中间体22:5-氯-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-胺

[0276] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 3.78 (s, 3H) , 6.98 (d, 2H) , 7.22 (s, 2H) , 7.77 (d, 2H) 。

[0277] HPLC-MS: Rt 3.776m/z 241.0 (MH $^+$) 。

[0278] 中间体23:5-溴-4-苯基噻唑-2-胺

[0279] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 7.30 (s, 2H) , 7.36 (m, 1H) , 7.42 (m, 2H) , 7.80 (m, 2H) 。

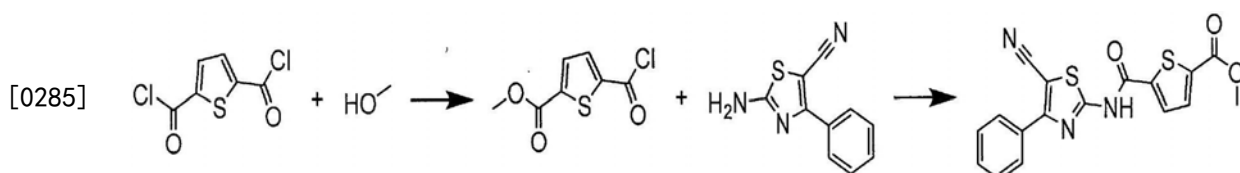
[0280] HPLC-MS: Rt 3.781m/z 254.9 (M $^+$) 。

[0281] 中间体24:5-溴-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-胺

[0282] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 3.78 (s, 3H) , 6.98 (d, 2H) , 7.29 (s, 2H) , 7.76 (d, 2H) 。

[0283] HPLC-MS: Rt 3.78m/z 286.1 (MH $^+$) 。

[0284] 中间体25:5-(5-氰基-4-苯基噻唑-2-基)氨甲酰基噻吩-2-羧酸甲酯



[0286] 将13.5g (64.6mmol) 噻吩-2,5-二羰基二氯溶解于干燥乙腈 (ACN) (250mL) , 并将溶液在冰水浴中冷却。然后添加2.62ml (64.6mmol) 干燥甲醇和20.8ml (149.07mmol) 三乙胺。使所得悬浮液达到室温, 并在此温度下搅拌1h。获得的酰基氯不经进一步纯化而用于下个步骤。

[0287] 将10g (49.69mmol) 2-氨基-4-苯基噻唑-5-腈、10mg DMAP和另外20ml ACN添加至上述酰基氯悬浮液。将反应混合物在40 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌2h。在起始材料完全消耗后进行TLC。通过过滤去除盐酸三乙胺, 并将所得溶液倒入冷却的NaHCO $_3$ 溶液 (1.5L) 中。将所得固体过滤, 用水洗涤并在60 $^{\circ}\text{C}$ 下再用水洗涤2次。将褐色固体重悬浮于500ml ACN中, 并再次倒入NaHCO $_3$ 溶液 (1.5L) 中。将沉淀过滤, 在室温下用水洗涤, 在60 $^{\circ}\text{C}$ 下再用水洗涤两次, 并干燥。将所得褐色固体立即用冷二乙醚洗涤, 获得期望的化合物。

[0288] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 3.86 (s, 3H) , 7.57 (m, 3H) , 7.88 (d, 1H) , 8.03 (d, 2H) , 8.20 (s, 1H) , 13.89 (s, 1H) 。

[0289] 利用相应的(氯羰基)-R 1 -羧酸乙酯或甲酯衍生物和2-氨基噻唑, 采用针对中间体25描述的程序, 合成下列中间体。

[0290] 中间体26:5-(5-氰基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)噻唑-2-基)氨甲酰基噻吩-2-羧酸甲酯

[0291] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 3.86 (d, 3H) , 3.94 (s, 3H) , 7.01 (d, 1H) , 7.82 (m, 1H) , 7.95 (d, 1H) , 8.28 (dd, 1H) , 8.82 (dd, 1H) , 13.84 (s, 1H) 。

[0292] 中间体27:5-(5-氰基-4-(呋喃-2-基)噻唑-2-基)氨甲酰基噻吩-2-羧酸甲酯

[0293] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 3.87 (s, 3H) , 6.75 (dd, 1H) , 7.09 (dd, 1H) , 7.88 (d, 1H) , 7.99 (dd, 1H) , 8.29 (d, 1H) , 13.96 (s, 1H) 。

[0294] 中间体28:5-(5-氰基-4-(噻吩-2-基)噻唑-2-基)氨甲酰基噻吩-2-羧酸甲酯

[0295] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 3.87 (s, 3H) , 7.28 (dd, 1H) , 7.84 (dd, 1H) , 7.89-7.93

(m, 2H), 8.32 (d, 1H), 13.94 (s, 1H)。

[0296] 中间体29: 5-((4-(4-氯噻吩-2-基)-5-氰基噻唑-2-基)氨基酰基)噻吩-2-羧酸甲酯

[0297] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 3.87 (s, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 13.97 (s, 1H)。

[0298] 中间体30: 5-((5'-氰基-[2,4'-联噻唑]-2'-基)氨基酰基)噻吩-2-羧酸甲酯

[0299] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 3.87 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 14.02 (s, 1H)。

[0300] 中间体31: 3-((5'-氰基-[2,4'-联噻唑]-2'-基)氨基酰基)苯甲酸甲酯

[0301] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 3.92 (s, 3H), 7.74 (t, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 13.94 (s, 1H)。

[0302] 中间体32: 4-((5'-氰基-[2,4'-联噻唑]-2'-基)氨基酰基)苯甲酸甲酯

[0303] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 3.90 (s, 3H), 8.04 (d, 1H), 8.12 (dd, 3H), 8.26 (d, 2H), 13.89 (s, 1H)。

[0304] HPLC-MS: Rt 3.263, m/z 371.0 (MH⁺)。

[0305] 中间体33: 4-((5-氰基-4-(噻吩-2-基)噻唑-2-基)氨基酰基)苯甲酸甲酯

[0306] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 3.90 (s, 3H), 7.29 (dd, J = 5.0, 3.8Hz, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H), 8.14-8.08 (m, 2H), 8.25 (d, J = 8.5Hz, 2H), 13.80 (s, 1H)。

[0307] HPLC-MS: Rt 3.767, m/z 371.0 (MH⁺)

[0308] 中间体34: 3-((5-氰基-4-(噻吩-2-基)噻唑-2-基)氨基酰基)苯甲酸甲酯

[0309] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 3.92 (s, 3H), 7.28 (dd, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.20-8.25 (m, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.73 (t, 1H), 13.83 (s, 1H)。

[0310] HPLC-MS: Rt 3.867, m/z 370.0 (MH⁺)

[0311] 中间体35: 3-((5-氰基-4-(呋喃-2-基)噻唑-2-基)氨基酰基)苯甲酸甲酯

[0312] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 3.92 (s, 3H), 6.76 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.74 (t, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.21-8.25 (m, 1H), 8.37-8.42 (m, 1H), 8.73 (t, 1H), 13.87 (s, 1H)。

[0313] HPLC-MS: Rt 3.515, m/z 354.0 (MH⁺)

[0314] 中间体36: 4-((5-氰基-4-(呋喃-2-基)噻唑-2-基)氨基酰基)苯甲酸甲酯

[0315] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 4.00 (s, 3H), 7.24 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.17 (d, 1H), 8.26 (d, 2H)。

[0316] HPLC-MS: Rt 3.435, m/z 354.0 (MH⁺)

[0317] 中间体37: 3-((4-(4-氯噻吩-2-基)-5-氰基噻唑-2-基)氨基酰基)苯甲酸甲酯

[0318] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 3.91 (s, 3H), 7.72 (t, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 13.84 (s, 1H)。

[0319] 中间体38: 4-((4-(4-氯噻吩-2-基)-5-氰基噻唑-2-基)氨基酰基)苯甲酸甲酯

[0320] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 3.89 (s, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.08 (d, 2H), 8.23 (d, 2H), 13.80 (s, 1H)。

[0321] 中间体39: 5-((5-氰基-4-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基)氨基酰基)噻吩-2-羧酸甲酯

[0322] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=3.92$ (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.21 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.17 (d, 1H)。

[0323] 中间体40: 3-(5-氰基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)噻唑-2-基氨基甲酰基)苯甲酸甲酯

[0324] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=3.92$ (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.03 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.84 (d, 1H), 13.78 (s, 1H)。

[0325] 中间体41: 5-(5-氯-4-苯基噻唑-2-基氨基甲酰基)噻吩-2-羧酸甲酯

[0326] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=3.87$ (s, 3H), 7.42 (t, 1H), 7.50 (t, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 8.17 (d, 1H), 13.35 (s, 1H)。

[0327] 中间体42: 3-(5-氯-4-苯基噻唑-2-基氨基甲酰基)苯甲酸甲酯

[0328] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=3.91$ (d, 3H), 7.42 (t, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.72 (dt, 1H), 7.93 (d, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.72 (s, 1H), 13.06 (s, 1H)。

[0329] 中间体43: 5-(5-溴-4-苯基噻唑-2-基氨基甲酰基)噻吩-2-羧酸甲酯

[0330] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=3.87$ (s, 3H), 7.43 (t, 1H), 7.50 (t, 2H), 7.88 (dd, 3H), 8.23 (d, 1H), 13.41 (s, 1H)。

[0331] 中间体44: 5-(5-氟-4-苯基噻唑-2-基氨基甲酰基)噻吩-2-羧酸甲酯

[0332] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=3.86$ (s, 3H), 7.37 (d, 1H), 7.49 (t, 3H), 7.85 (d, 2H), 8.24 (d, 1H), 13.15 (s, 1H)。

[0333] 中间体45: 5-(5-氰基-4-(吡啶-3-基)噻唑-2-基氨基甲酰基)噻吩-2-羧酸甲酯

[0334] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=3.84$ (s, 3H), 7.56 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 9.19 (s, 1H)。

[0335] 中间体46: 3-(5-溴-4-苯基噻唑-2-基氨基甲酰基)苯甲酸甲酯

[0336] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=3.92$ (s, 3H), 7.44 (d, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.91 (d, 2H), 8.18 (dd, 1H), 8.36 (m, 1H), 12.91 (s, 1H)。

[0337] 中间体47: 3-(5-氟-4-苯基噻唑-2-基氨基甲酰基)苯甲酸甲酯

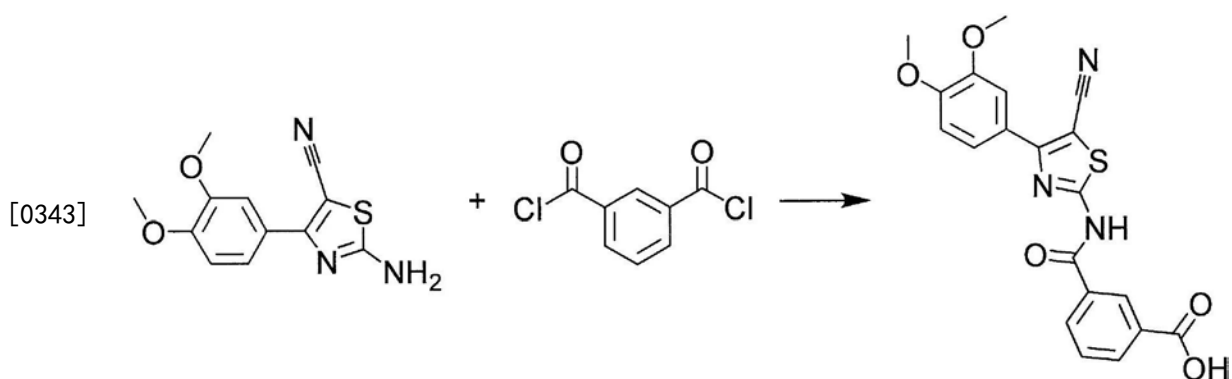
[0338] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=7.38$ (d, 1H), 7.50 (t, 2H), 7.70 (t, 2H), 7.86 (d, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 12.99 (s, 1H)。

[0339] 中间体48: 5-(5-氯-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨基甲酰基)噻吩-2-羧酸甲酯

[0340] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=3.81$ (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.05 (d, 2H), 7.85 (dd, 3H), 8.13 (d, 1H), 13.39 (s, 1H)。

[0341] 实施例

[0342] 实施例1: 3-[5-氰基-4-(3,4-二甲氧基苯基)噻唑-2-基氨基甲酰基]苯甲酸



[0344] 向0.20g (0.77mmol) 的2-氨基-4-(3,4-二甲氧基苯基)噻唑-5-腈(中间体10)的THF (4mL) 溶液, 添加0.2ml吡啶, 然后缓慢添加0.19g (0.92mmol) 间苯二酰二氯。将反应混合物在室温下搅拌12小时。然后, 添加2ml水, 并将反应在室温下再搅拌1小时。然后添加5ml NaOH溶液(1M)。然后将所得溶液在室温下搅拌2小时, 并在分液漏斗中用DCM洗涤3次。通过滴加4M HCl溶液直到pH<3, 期望的酸沉淀。将形成的沉淀过滤, 用冷水洗涤并干燥。获得0.22g (71.4%) 期望的产物, 为浅褐色固体。

[0345] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ =3.84 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.19 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 13.73 (s, 1H)。

[0346] 从各案例中相应的中间体和酰基氯开始, 采用针对实施例1描述的程序, 合成下列实施例。

[0347] 实施例2: 4-[5-氰基-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨甲酰基]苯甲酸

[0348] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ =3.82 (s, 3H), 7.12 (d, 2H), 8.00 (m, 3H), 8.07 (d, 2H), 8.21 (d, 2H), 13.71 (s, 1H)。

[0349] 实施例3: 4-(5-氰基-4-苯基噻唑-2-基氨甲酰基)苯甲酸

[0350] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ =7.58 (m, 3H), 8.05 (m, 3H), 8.11 (d, 2H), 8.24 (d, 2H), 13.76 (s, 1H)。

[0351] 实施例4: 3-(5-氰基-4-苯基噻唑-2-基氨甲酰基)苯甲酸

[0352] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ =7.59 (m, 4H), 7.73 (t, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 13.80 (s, 1H)。

[0353] 实施例5: 6-(5-氰基-4-苯基噻唑-2-基氨甲酰基)吡啶-2-羧酸

[0354] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ =7.59 (m, 3H), 8.06 (d, 2H), 8.36 (d, 1H), 8.39 (t, 1H), 8.47 (d, 1H), 13.28 (s, 1H), 13.79 (s, 1H)。

[0355] 实施例6: 3-(5-氰基-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨甲酰基)苯甲酸

[0356] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ =3.85 (s, 3H), 7.16 (d, 2H), 7.72 (t, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 13.74 (s, 1H)。

[0357] 实施例7: 2-[5-氰基-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨甲酰基]苯甲酸

[0358] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ =3.82 (s, 3H), 7.11 (d, 2H), 7.66 (m, 3H), 7.96 (m, 3H), 8.46 (s, 1H), 13.45 (s, 1H)。

[0359] 实施例8: 5-(5-氰基-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨甲酰基)噻吩-2-羧酸

[0360] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ =3.83 (s, 3H), 7.12 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.79 (d, 1H),

7.99 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 13.61 (s, 1H)。

[0361] 实施例9:6-[5-氰基-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨甲酰基]吡啶-2-羧酸

[0362] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 3.85 (s, 3H), 7.14 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.38 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 13.28 (s, 1H), 13.73 (s, 1H)。

[0363] 实施例10:3-{5-氰基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-2-基氨甲酰基}苯甲酸

[0364] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 7.59 (d, 2H), 7.70 (t, 1H), 8.14 (d, 2H), 8.19 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 13.49 (s, 1H)。

[0365] 实施例11:5-{5-氰基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-2-基氨甲酰基}噻吩-2-羧酸

[0366] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 7.58 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 8.12 (d, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 13.60 (s, 1H)。

[0367] 实施例12:3-[5-氰基-4-(4-氟苯基)噻唑-2-基氨甲酰基]苯甲酸

[0368] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 7.44 (t, 2H), 7.72 (t, 1H), 8.09 (dd, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 13.27 (s, 1H), 13.79 (s, 1H)。

[0369] 实施例13:5-(5-氰基-4-(4-氟苯基)噻唑-2-基氨甲酰基)噻吩-2-羧酸

[0370] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 7.44 (t, 2H), 7.81 (d, 1H), 8.08 (dd, 2H), 8.30 (d, 1H), 13.81 (s, 2H)。

[0371] HPLC-MS: Rt 3.073m/z 374.1 (MH⁺)。

[0372] 实施例14:5-[5-氰基-4-(3-氟苯基)噻唑-2-基氨甲酰基]噻吩-2-羧酸

[0373] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 7.42 (s, 1H), 7.77 (m, 4H), 8.29 (s, 1H), 13.88 (s, 2H)。

[0374] HPLC-MS: Rt 2.577m/z 374.0 (MH⁺)。

[0375] 实施例15:5-(5-氰基-4-(2-氟苯基)噻唑-2-基氨甲酰基)噻吩-2-羧酸

[0376] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 7.43 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 8.28 (s, 1H), 13.85 (s, 2H)。

[0377] HPLC-MS: Rt 2.265m/z 374.0 (MH⁺)。

[0378] 实施例16:3-[5-氰基-4-(吡啶-4-基)噻唑-2-基氨甲酰基]苯甲酸

[0379] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 7.73 (t, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.23 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.83 (d, 2H), 13.26 (s, 1H), 13.90 (s, 1H)。

[0380] 实施例17:3-[5-氰基-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基氨甲酰基]苯甲酸

[0381] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 7.52 (t, 1H), 7.70 (t, 1H), 8.01 (t, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 13.24 (s, 1H), 13.77 (s, 1H)。

[0382] 实施例18:3-[5-氰基-4-(6-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-基氨甲酰基]苯甲酸

[0383] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 2.56 (s, 3H), 7.37 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.88 (m, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 13.24 (s, 1H), 13.73 (s, 1H)。

[0384] 实施例19:5-(5-氰基-4-(吡啶-3-基)噻唑-2-基氨甲酰基)噻吩-2-羧酸

[0385] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 7.65 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.74 (dd, 1H), 9.19 (d, 1H), 13.94 (s, 2H)。

[0386] HPLC-MS: Rt 1.836m/z 357.0 (MH⁺)。

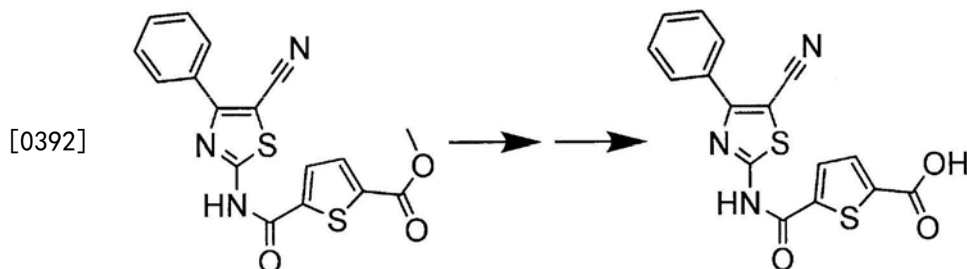
[0387] 实施例20:5-(5-氰基-4-(3-氰基苯基)噻唑-2-基氨甲酰基)噻吩-2-羧酸

[0388] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 7.82 (d, 1H), 7.86 (t, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 13.80 (s, 2H)。

[0389] 实施例21:5-(5-氰基-4-(4-氰基苯基)噻唑-2-基氨甲酰基)噻吩-2-羧酸

[0390] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 7.80 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 8.21 (m, 3H), 13.82 (s, 2H)。

[0391] 实施例22:5-(5-氰基-4-苯基噻唑-2-基氨甲酰基)噻吩-2-羧酸



[0393] 在配备有底部旋塞阀和机械搅拌器的50mL容器中,将0.2g相应的甲酯(在本例中,中间体25)悬浮于3mL THF中。然后向此悬浮液缓慢添加5mL氢氧化钠(1M)。在室温下搅拌获得的暗色溶液,直到TLC指示起始材料消失。然后添加水(15mL)和氯仿(30 mL),并将双相系统搅拌20min。然后将相分离,并将水相相继用氯仿(30mL)和二氯甲烷(30mL)洗涤。将水相过滤,去除不溶性杂质。

[0394] 在强力机械搅拌下,所得水相(初始pH为约12)用盐酸4M酸化至达到pH \leq 3。已在pH=6时,呈褐色的固体开始沉淀。将悬浮液在室温下搅拌30min并过滤。将固体用50mL水洗涤,然后在60 $^{\circ}\text{C}$ 下用20ml水再洗涤2次并干燥,获得标题化合物

[0395] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 7.59 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.29 (d, 1H), 13.88 (s, 1H)。

[0396] 从各案例中相应的中间体和羰基氯开始,采用针对实施例22描述的程序,合成下列实施例。

[0397] 实施例23:5-(5-氰基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)噻唑-2-基氨甲酰基)噻吩-2-羧酸

[0398] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 3.93 (s, 3H), 7.02 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.26 (dd, 2H), 8.80 (d, 1H), 13.85 (s, 2H)。

[0399] HPLC-MS: Rt 2.189m/z 387.0 (MH $^+$)。

[0400] 实施例24:5-(5-氰基-4-(呋喃-2-基)噻唑-2-基)氨甲酰基)噻吩-2-羧酸

[0401] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 6.76 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.99-8.02 (m, 1H), 8.29 (d, 1H), 13.94 (s, 2H)。

[0402] HPLC-MS: Rt 2.083, m/z 346.0 (MH $^+$)。

[0403] 实施例25:5-(5-氰基-4-(噻吩-2-基)噻唑-2-基)氨甲酰基)噻吩-2-羧酸

[0404] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 7.28 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.29 (d, 1H), 13.87 (s, 2H)。

[0405] HPLC-MS: Rt 2.362, m/z 362.0 (MH $^+$)。

[0406] 实施例26:5-(4-(4-氯噻吩-2-基)-5-氰基噻唑-2-基)氨甲酰基)噻吩-2-羧酸

[0407] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 7.71 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.24 (d, 1H),

13.80 (s, 2H)。

[0408] 实施例27:5-(5'-氰基-[2,4'-联噻唑]-2'-基)氨甲酰基噻吩-2-羧酸

[0409] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ =7.81 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 13.95 (s, 2H)。

[0410] HPLC-MS: Rt 1.916, m/z 363.0 (MH^+)。

[0411] 实施例28:3-(5'-氰基-[2,4'-联噻唑]-2'-基)氨甲酰基苯甲酸

[0412] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ =7.72 (t, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 13.36 (s, 1H), 13.91 (s, 1H)。

[0413] HPLC-MS: Rt 2.129, m/z 357.0 (MH^+)。

[0414] 实施例29:4-(5'-氰基-[2,4'-联噻唑]-2'-基)氨甲酰基苯甲酸

[0415] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ =8.04 (d, 1H), 8.09 (d, 2H), 8.13 (d, 1H), 8.24 (d, 2H), 13.41 (s, 1H), 13.88 (s, 1H)。

[0416] HPLC-MS: Rt 2.049, m/z 357.0 (MH^+)。

[0417] 实施例30:4-(5-氰基-4-(噻吩-2-基)噻唑-2-基)氨甲酰基苯甲酸

[0418] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ =7.29 (dd, J =5.0, 3.8Hz, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.92 (dd, J =3.7, 1.0Hz, 1H), 8.09 (d, J =8.5Hz, 2H), 8.24 (d, J =8.5Hz, 2H), 13.44 (s, 1H), 13.80 (s, 1H)。

[0419] HPLC-MS: Rt 2.589, m/z 356.0 (MH^+)。

[0420] 实施例31:3-(5-氰基-4-(噻吩-2-基)噻唑-2-基)氨甲酰基苯甲酸

[0421] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ =7.29 (dd, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.20-8.24 (m, 1H), 8.35-8.40 (m, 1H), 8.72 (t, 1H), 13.32 (s, 2H), 13.81 (s, 1H)。

[0422] 实施例32:3-(5-氰基-4-(呋喃-2-基)噻唑-2-基)氨甲酰基苯甲酸

[0423] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ =6.76 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.71 (t, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.21 (dt, 1H), 8.34-8.39 (m, 1H), 8.71 (t, 1H), 13.35 (s, 1H), 13.84 (s, 1H)。

[0424] 实施例33:4-(5-氰基-4-(呋喃-2-基)噻唑-2-基)氨甲酰基苯甲酸

[0425] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ =6.76 (ddd, 1H), 7.10 (dt, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.12-8.05 (2, 1H), 8.25-8.20 (m, 2H), 13.64 (m, 2H)。

[0426] 实施例34:3-(4-(4-氯噻吩-2-基)-5-氰基噻唑-2-基)氨甲酰基苯甲酸

[0427] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ =7.71 (dd, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 13.36 (s, 1H), 13.83 (s, 1H)。

[0428] 实施例35:4-(4-(4-氯噻吩-2-基)-5-氰基噻唑-2-基)氨甲酰基苯甲酸

[0429] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ =7.74 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.08 (d, 2H), 8.22 (d, 2H), 13.40 (s, 1H), 13.80 (s, 1H)。

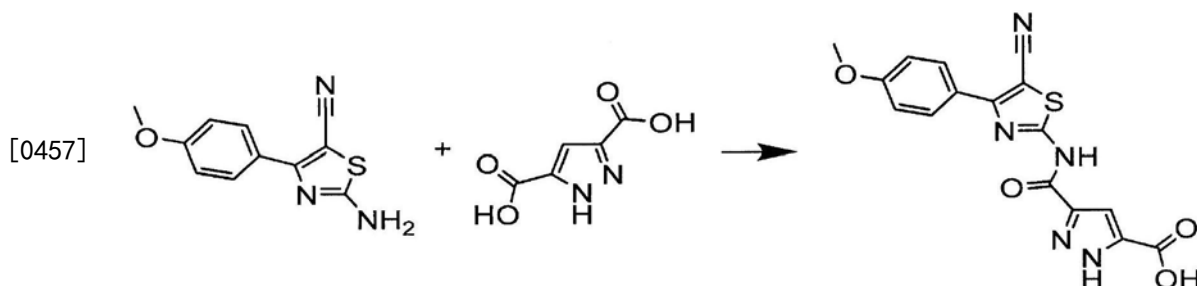
[0430] 实施例36:5-(5-氰基-4-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基)氨甲酰基噻吩-2-羧酸

[0431] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ =3.83 (s, 3H), 7.13 (m, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 13.90 (s, 2H)。

[0432] 实施例37:3-(5-氰基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)噻唑-2-基)氨甲酰基苯甲酸

[0433] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ =3.94 (s, 3H), 7.04 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.84 (d, 1H), 13.34 (s, 1H), 13.80 (s, 1H)。

- [0434] HPLC-MS:Rt 2.419m/z 381.0 (MH⁺)。
- [0435] 实施例38:5-(5-氯-4-苯基噻唑-2-基氨甲酰基)噻吩-2-羧酸
- [0436] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=7.43 (m, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 8.25 (d, 1H), 13.38 (s, 1H), 13.64 (s, 1H)。
- [0437] HPLC-MS:Rt 3.088m/z 364.9 (M⁺)。
- [0438] 实施例39:3-(5-氯-4-苯基噻唑-2-基氨甲酰基)苯甲酸
- [0439] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=7.43 (t, 1H), 7.52 (t, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.93 (d, 2H), 8.19 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 13.27 (s, 2H)。
- [0440] HPLC-MS:Rt 3.178m/z 359.0 (MH⁺)。
- [0441] 实施例40:5-(5-溴-4-苯基噻唑-2-基氨甲酰基)噻吩-2-羧酸
- [0442] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=7.44 (d, 1H), 7.50 (t, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.25 (d, 1H), 13.40 (s, 1H), 13.64 (s, 1H)。
- [0443] HPLC-MS:Rt 3.118m/z 410.9 (MH⁺)。
- [0444] 实施例41:5-(5-氟-4-苯基噻唑-2-基氨甲酰基)噻吩-2-羧酸
- [0445] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=7.39 (d, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.84 (d, 2H), 8.24 (d, 1H), 13.18 (s, 1H), 13.63 (s, 1H)。
- [0446] HPLC-MS:Rt 3.012m/z 349.0 (MH⁺)。
- [0447] 实施例42:3-(5-溴-4-苯基噻唑-2-基氨甲酰基)苯甲酸
- [0448] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=7.44 (d, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.91 (d, 2H), 8.18 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 13.29 (s, 2H)。
- [0449] HPLC-MS:Rt 3.221m/z 405.0 (MH⁺)。
- [0450] 实施例43:3-(5-氟-4-苯基噻唑-2-基氨甲酰基)苯甲酸
- [0451] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=7.39 (d, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.86 (d, 2H), 8.18 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 13.06 (s, 1H), 13.25 (s, 1H)。
- [0452] HPLC-MS:Rt 3.093m/z 343.0 (MH⁺)。
- [0453] 实施例44:5-(5-氯-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨甲酰基)噻吩-2-羧酸
- [0454] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=3.81 (s, 3H), 7.07 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.87 (d, 2H), 8.24 (d, 1H), 13.33 (s, 1H), 13.65 (s, 1H)。
- [0455] HPLC-MS:Rt 3.110m/z 395.0 (MH⁺)。
- [0456] 实施例45:5-[5-氰基-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨甲酰基]-1H-吡唑-3-羧酸

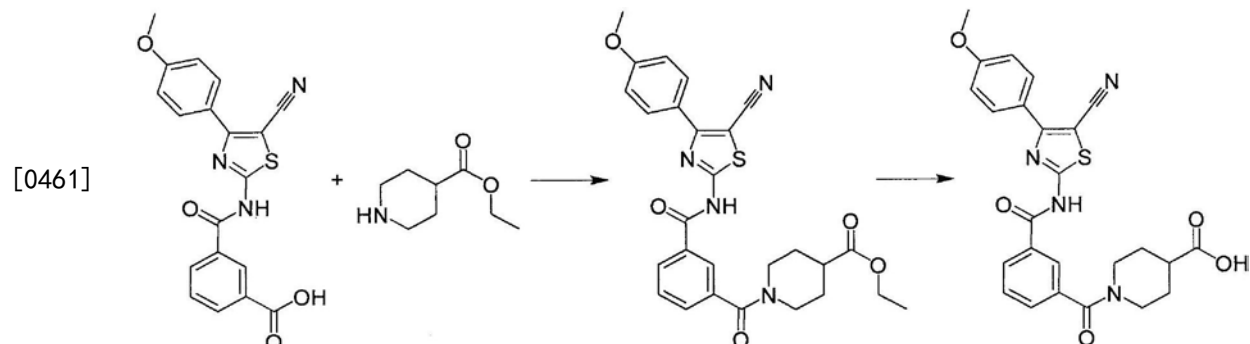


- [0458] 将0.2g (0.86mmol) 2-氨基-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-5-腈(中间体9)、0.2g (1.12mmol) 1H-吡唑3,5-二羧酸、0.5g (1.3mmol) HATU和300μl (1.7mmol) 乙基二异丙基胺在20 ml乙腈中混合,并在90℃下搅拌6h。在该时间后,在减压下去除溶剂,并添加5ml的 1M

氢氧化钠溶液,并过滤有机杂质。在分液漏斗中用DCM萃取水相3次,并滴加4M HCl 直到pH <3。将形成的沉淀过滤,用冷水洗涤并干燥。获得0.19g (61.2%) 期望的产物。

[0459] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 3.84 (s, 3H) , 7.15 (d, 2H) , 7.61 (s, 1H) , 8.02 (d, 2H) , 13.45 (s, 1H) , 14.73 (s, 1H) 。

[0460] 实施例46: 1- {3- [(5-氰基-4-苯基-噻唑-2-基) 氨甲酰基] 苯甲酰基} 哌啶-4-羧酸



[0462] 使4ml乙腈中的0.11g (0.29mmol) 3- [5-氰基-4- (4-甲氧基苯基) 噻唑-2-基氨甲酰基] 苯甲酸 (实施例6) 、49 μ l (0.32mmol) 哌啶-4-羧酸乙酯、0.13g (0.34mmol) HATU和 60 μ l (0.43mmol) TEA的混合物在室温下反应24h。然后倒入冷水中,将形成的沉淀过滤,用冷水洗涤数次并干燥。然后将获得的固体悬浮于NaOH溶液 (5mL, 1M) 中,并在室温下搅拌。在反应后进行薄层色谱法 (TLC),直到酯完全水解。然后在分液漏斗中将水相用DCM洗涤3次。将相分离,并向水层添加4M HCl直到达到pH <3。将形成的沉淀过滤,用冷水洗涤并干燥。获得0.083g (58.4%) 期望的产物,为浅褐色固体。

[0463] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.55 (m, 2H) , 1.87 (m, 2H) , 2.54 (m, 1H) , 3.08 (m, 2H) , 3.45 (m, 1H) , 3.82 (s, 3H) , 4.36 (m, 1H) , 7.12 (d, 2H) , 7.65 (m, 2H) , 8.00 (d, 2H) , 8.16 (m, 2H) , 13.70 (s, 1H) 。

[0464] 采用针对实施例46描述的程序,由其相应的起始材料合成下列实施例:

[0465] 实施例47: 1- {4- [(5-氰基-4-苯基噻唑-2-基) 氨甲酰基] 苯甲酰基} 哌啶-4-羧酸

[0466] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.56 (m, 2H) , 1.87 (m, 2H) , 2.55 (m, 1H) , 3.08 (m, 2H) , 3.45 (m, 1H) , 4.37 (m, 1H) , 7.54 (m, 3H) , 7.98 (m, 2H) , 8.18 (d, 2H) , 8.37 (d, 2H) , 8.45 (s, . 1H) , 13.51 (s, 1H) 。

[0467] 实施例48: 1- {3- [(5-氰基-4-苯基噻唑-2-基) 氨甲酰基] 苯甲酰基} 哌啶-4-羧酸

[0468] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.55 (m, 2H) , 1.88 (m, 2H) , 2.54 (m, 1H) , 3.08 (m, 2H) , 3.45 (m, 1H) , 4.36 (m, 1H) , 7.54 (m, 3H) , 7.69 (t, 1H) , 7.99 (m, 2H) , 8.31 (d, 1H) , 8.40 (d, 1H) , 8.45 (s, 1H) , 8.86 (s, 1H) , 13.51 (s, 1H) 。

[0469] 实施例49: 1- (5- ((5-氰基-4-苯基噻唑-2-基) 氨甲酰基) 噻吩-2-羰基) 哌啶-4-羧酸

[0470] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.55 (q, 2H) , 1.89 (m, 2H) , 2.55 (m, 1H) , 3.16 (m, 2H) , 3.17 (m, 2H) , 4.10 (m, 1H) , 7.51 (d, 1H) , 7.55 (m, 3H) , 7.99 (m, 2H) , 8.29 (d, 1H) , 12.33 (s, 1H) , 13.79 (s, 1H) 。

[0471] HPLC-MS: Rt 2.394, m/z 467.1 (MH $^+$)

[0472] 实施例50: 1- (4- ((5-氰基-4- (噻吩-2-基) 噻唑-2-基) 氨甲酰基) 苯甲酰基) 哌啶-

4-羧酸

[0473] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 1.77$ (s, 1H) , 1.92 (s, 1H) , 1.53 (s, 2H) , 2.50 (s, 1H) , 2.97 (s, 1H) , 3.12 (s, 1H) , 3.45 (s, 1H) , 4.34 (d, 1H) , 7.29 (dd, 1H) , 7.57 (d, 2H) , 7.84 (dd, 1H) , 7.92 (dd, 1H) , 8.20 (m, 2H) , 12.35 (2, 1H) , 13.76 (s, 1H) 。

[0474] HPLC-MS: Rt 2.579, m/z 467.0 (MH^+) 。

[0475] 实施例51: 1-(5-((5-氰基-4-(噻吩-2-基)噻唑-2-基)氨甲酰基)噻吩-2-羰基)哌啶-4-羧酸

[0476] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 1.56$ (q, 2H) , 1.90 (d, 2H) , 2.58 (m, 1H) , 3.17 (m, 2H) , 4.09 (m, 2H) , 7.33-7.26 (m, 1H) , 7.50 (d, 1H) , 7.84 (dd, 1H) , 7.92 (dd, 1H) , 8.28 (d, 1H) , 12.35 (s, 1H) , 13.81 (s, 1H) 。

[0477] 实施例52: 1-(3-((5-氰基-4-(噻吩-2-基)噻唑-2-基)氨甲酰基)苯甲酰基)哌啶-4-羧酸

[0478] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 1.55$ (d, 2H) , 1.78 (s, 1H) , 1.93 (s, 1H) , 2.53-2.62 (m, 1H) , 2.99 (s, 1H) , 4.35 (s, 1H) , 3.15 (s, 1H) , 3.54 (s, 1H) , 7.29 (dd, 1H) , 7.62-7.72 (m, 2H) , 7.84 (dd, 1H) , 7.92 (dd, 1H) , 8.19 (d, 2H) , 12.35 (s, 1H) , 13.69 (s, 1H) 。